

G. 論文発表

論文発表

特になし

学会等での報告

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特になし

参考文献

- 1) Miller, E., Craddock-Watson, J., Pollock, T. (1982) : Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *The Lancet*, 320(8302), 781-784.
- 2) South, M. A., Sever, J. L. (1985) : The congenital rubella syndrome. *Teratology*, 31(2), 297-307.

妊婦の風疹罹患および先天性風疹症候群の発生抑制等、 胎児期の罹患予防に関する研究

研究分担者：平原 史樹（横浜市立大学大学院医学研究科生殖生育病態医学講座（産婦人科学）教授）

研究協力者：岡部 信彦（川崎市健康安全研究所長）

種村 光代（名古屋市立大学大学院遺伝医学非常勤講師（産婦人科学））

寺田 喜平（川崎医科大学小児科第1講座教授）

川名 尚（帝京平成短期大学副学長）

多屋 馨子（国立感染症研究所感染症学センター室長第3室（予防接種室））

竹田 誠（国立感染症研究所部長ウイルス第3部）

森 嘉生（国立感染症研究所室長ウイルス第3部）

小島 俊行（三井記念病院産婦人科部長）

山田 秀人（神戸大学大学院医学研究科教授外科系講座産科婦人科学分野）

奥田 美加（国立病院機構横浜医療センター部長（産婦人科））

研究要旨 2013年初頭から本邦では近年にはみられない風疹症例が激増し顕著な流行が生じた。その結果、年度末までに多くの先天性風疹症候群事例が発生している。2004年の先天性風疹症候群ゼロを目指した厚生労働研究班の緊急提言で実現に至った事案は認められるものの、接種の推進だけは該当した世代の認識、自覚、さらにはその支援システムもあわせワクチン接種を推進しない限り効果は期待できない。2013年での流行の中、産婦人科に設けられた風疹罹患妊婦の2次相談窓口では多くの妊婦に対応、カウンセリングののち、羊水検査を行った事例、分娩へと周産期管理を進めた事例等さまざまな症例が見られた。妊娠中の風疹罹患は妊婦にその事態に至ったことへの自責と異常を起こす可能性のある児を自らの責任で守り抜き、育てるという強い母性が認識される症例が多く見られた。母児への社会からの孤立を防ぐためにも行政、社会のサポートは必須であり。何よりも風疹の排除が目指されるべき目標といえよう。

見出し語；風疹、先天性風疹症候群（CRS）、妊娠、MRワクチン接種

A. 緒言・研究目的

2013年初頭から本邦では近年にはみられない風疹症例が多発、流行し、その結果、年度末までに多くの先天性風疹症候群事例が発生している。過去にさかのぼること、2004年にも先天性風疹症候群患者が多発し、これを受けて発足した本研究班の前身班である「風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究班」は、これ以上のCRS発生を抑制する事を喫緊の課題とし、「風疹

流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」を発し、風疹予防接種の勧奨、風疹罹患（疑いを含む）妊娠女性への対応、流行地域における疫学調査の強化を提言し、その普及に努めてきた。しかしながら本邦における感受性者への予防接種普及が浸透しないまま、結果、本年度の大流行を来すに至った。

本年に至るまでの経緯をたどると2006年のMRワクチンの認可、および1歳と就学前の2回接種

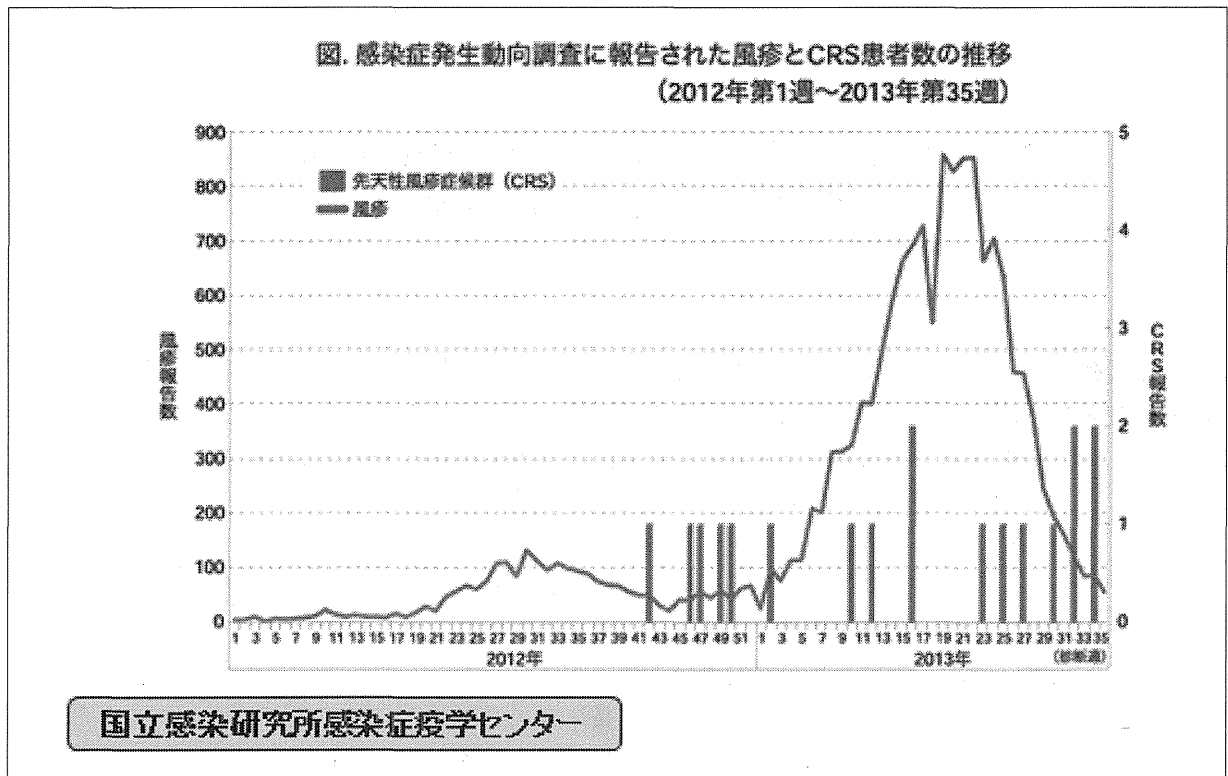


図 1

の導入、2008年からの全数報告開始が功を奏し、2008年293例、2009年147例、2010年87例と風疹患者報告数が減少し、排除が期待された。しかし、2011年は増加に転じ371例の風疹患者報告があった。2011年のCRS例や妊婦の風疹罹患例（人工妊娠中絶）は海外において本人または家族が感染した例であり、輸入感染症としてのリスクが増大していることが指摘され、とりわけ風疹感受性者の多い20～40代の男性に対するワクチン接種を勧奨するなど啓発につとめてきたが、2012年には前年を上回る風疹流行が発生、さらに2013年初頭から極めて多数症例の急速な増加がみられるに至った（図1）。

この結果2013年第52週までの先天性風疹症候群症例は32例を数えるに至った。

本研究では、先天性風疹症候群発症の抑制を目標に風疹に関するウイルス学、感染症疫学、ワクチン学、産婦人科学、小児科学の専門家を擁して現在の風疹の流行状況、抗体の保有状況、風疹ウイルス株の遺伝子型等のモニタリング状況の分析を行うとともに風疹罹患および罹患疑いの妊娠女性の相談窓口の現状について検討をおこない、風疹流行の抑制と疾患の排除、CRS発生抑止に必要

な方策につき検討し、提言する。

B. 研究方法

本研究では昨年に引き続き、風疹撲滅に関するメーリングリストによる専門家間の情報交換を継続し検討を行った。また2004年「風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究班」により設けられた各地区ブロックの風疹関連の妊婦相談2次窓口（表1、図2）を設け、相談事例の対応を行ってきた実態を調査し報告する。このため2次相談窓口担当者連絡会議を複数回開催し、各施設における現状と問題点につき検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

相談事例については匿名化され個人が特定できないよう配慮されたうえで情報収集されるようそのデータ解析センターである横浜市立大学医学部産婦人科においては横浜市立大学医学部倫理委員会における疫学研究倫理指針による審査が行われ研究許可を得て行われた。また、胎児の感染の状況を判断する羊水検査等の胎児診断の実施においては、必ずこれらの二次相談窓口を介しておこなうこととした。

表 1

各地区相談窓口(2次相談施設)

北海道	北海道大学附属病院産科 水上尚典	【風疹緊急提言】 ⇒Webで検索可
東北	東北公済病院産婦人科 上原茂樹 宮城県立こども病院 室月淳	
関東	三井記念病院産婦人科 小島俊行 帝京平成短期大学 附属溝口病院産婦人科 川名尚 横浜市立大学附属病院産婦人科 平原史樹(奥田美加) 国立成育医療センター周産期診療部 久保隆彦 国立横浜医療センター産婦人科 奥田美加	
東海	名古屋市立大学附属病院産婦人科 種村光代⇒鈴木伸宏	
北陸	石川県立中央病院産婦人科 干場勉	
近畿	国立循環器センター周産期科 千葉喜英⇒池田智明⇒吉松淳 大阪府立母子センター産科 末原則幸⇒ 光田信明	
中国	川崎医科大学附属病院産婦人科 中田高公⇒下屋浩一郎	
四国	国立四国こどもとおとなの病院産婦人科 夫律子⇒森根幹生	
九州	宮崎大学附属病院産婦人科 金子政時 九州大学附属病院産婦人科 藤田恭之	

→ 共通の問診表、共通の対応基準の設定

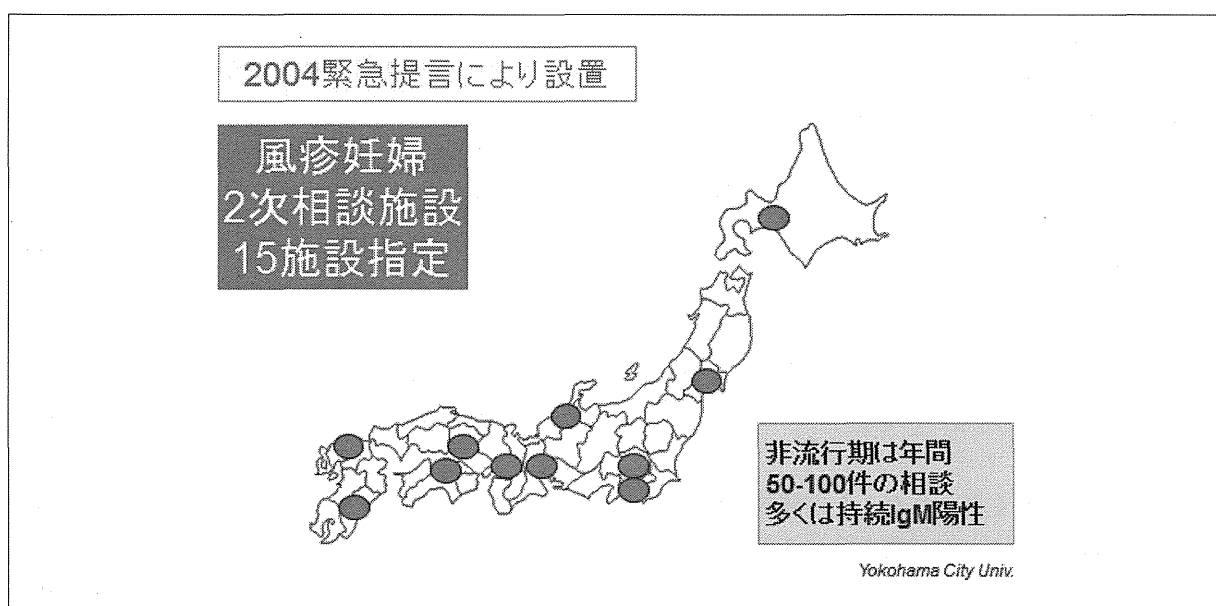


図 2

C. 研究結果

2013年度はすでに1月早々からの大流行をうけ、更なる流行の増勢傾向が続いた。情報交換システムでも様々な方向での風疹罹患予防、風疹罹患症例のコンサルと、ワクチン接種の推進などがマスメディアにも協力を求めて啓発推進がなされた。

ワクチン推進活動のさなか、ワクチン接種後妊娠が判明した症例が相次ぎその対応が情報交換され図3に示した情報が厚生労働省より発せられた。

また、2013年6月2日に開催された本研究班研究協力者および風疹り患妊婦2次相談施設連絡者合同会議においては各地の情報が報告され、い

ずれの施設も①2005年以降は2011年まで主に風疹IgM抗体持続陽性例への対応が主であったが2012年もしくは本年から例年見られなかった、風疹罹患妊婦の顕性感染症例を相次ぎ相談されたこと。②これらの中には妊娠女性が勤務する職場での流行に接して発症した感染例が多くみられるほか、家族(主に夫)が職場で感染して妊娠中の妻に感染させた例、等職場での30-40代男性感染例からの罹患妊娠例が数多く見られた。③2次相談施設でのカウンセリングの結果、羊水検査に至った例が見られたほか胎児感染リスクがあるとしても母親がこれらの事実を受け止めて検査せずに出産を

妊娠中に風疹含有ワクチン(麻しん風しん混合ワクチン、風しんワクチン)を
誤って接種した場合の対応について
2013年5月20日
厚生労働省研究班
「妊婦の風疹罹患および先天性風疹症候群の発生抑制等
胎児期の罹患予防に関する研究」(分担研究者 平原史樹)

【妊娠に気付かずにワクチンを接種した場合】

万が一、ワクチン接種した後に妊娠が分かった
場合でも、世界的にみてもこれまでに
ワクチンによる先天性風疹症候群の発生報告はなく、
その可能性は否定されているわけではありませんが、
人工中絶等を考慮する必要はないと考えられます。

図 3

表 2

**風疹妊婦相談(顕性感染例)
2012年1月～2013年6月
全国 2次相談施設(16施設)**

2012, 1-10月 風疹罹患妊婦	2012,11月-2013,6月 風疹罹患妊婦
18 (3)例	53 (15)例

()内は羊水検査施行例(計画例含む)

「妊婦の風疹罹患および先天性風疹症候群の発生抑制等
胎児期の罹患予防に関する研究」(分担研究者 平原史樹)

決意した症例も多く見られたことが報告された。

一方、相談施設に症例が紹介される前に濃厚感染であることを情報提供として受け取った後、おそらく中絶したであろうと推定された症例も少なからず認められた点も報告された。

なおこの間羊水検査を実施した報告数は年度末までの症例報告の集計は未完であるが表 2 のとおりである。

一方先天性風疹症候群の児に対しては国立感染症研究所感染症疫学センター

同 ウイルス第三部による先天性風疹症候群に関するQ&A (2013年9月)が発表され、児に対するガイドラインが出され分娩時からの対応の指針が示されるに至った。

D. 考察

2003～2004年の風疹流行以来、妊婦への対応は本研究の提言が産婦人科診療ガイドライン2008年、2011年版にも反映され、二次相談施設の存在が周知され全国的に統一された妊娠中の風疹罹患、もしくは風疹罹患疑いに対する管理がなされている。とくに本年、2013年の流行に対しては日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会等の学術職能団体を通して産婦人科診療現場、一般への情報提供に努め、報道にも協力を求めて啓発を進めた。しかし出産・子育て世代の男性の風疹感受性者が多く今回の流行およびCRSが発生してしまったのは2004年以降本研究班の総意としていずれ起こるであろうとの危惧が現実になった点きわめて残念である。提言では妊婦の夫および家族へのワクチン接種を勧奨しているが、流行そのものをなくさない限り全ての妊婦を守りきることはできない。MRワクチン定期接種の第3期・第4期は2012年度で終了する。第3期対象者の中学1年生が子育て世代を終了するまでの30年余、CRSが発生し続けるということがあってはならない。そのためには、妊婦周辺以外にも予防接種を勧奨し接種率を向上する方策をとるべきである。

抗体測定者(産褥早期を含む)の風疹ワクチン接種基準は欧米に比し広く設定されているが、抗体価だけでは感染防御力を断定できず、また多くの低抗体価者において接種後抗体価に変化がないことはすでに分かっている。流行が収束した後は接種対象を抗体陰性者に限定していくか、确实

な2回接種歴を有する者は除外するなど現実に即した対象者の設定が必要である。

また昨年、3月に発生したHI抗体価測定不可能のおそれの事態発生（ガチョウ血球不足）に伴い、抗体測定法をHI法からEIA法に移行していくことも考慮されているが、基準値の策定以外にコスト面が約3倍近くに増加する問題があり、安価であったHI法からEIA法にせざるを得ないのであれば、妊産婦や産婦人科施設が負うことのないよう、妊婦健診の公費負担額の増額などを求めるべきである。

先天性風疹症候群の恐れがあっても、妊娠中の風疹罹患は妊婦にその事態に至ったことへの自責と異常を起こした可能性のある児を自らの責任で守り抜き、育てるという強い母性が認識される症例が多く見られたことも本調査の中で得られた事実であろう。国立感染症研究所から発せられた先天性風疹症候群Q&A（2013年9月<http://www.nih.go.jp/niid/ja/crsqa.html>）でも児の対応が示されているが、

くれぐれも先天性風疹症候群を授かった母児が社会の中で孤立しないための方策を医療者も行政も努力して務める必要がある。

E. 結論

2012年以降の流行はとどまることを知らずに2013年、より悪化した非常事態を迎えた。患者数が激増する中、今すぐにも妊娠可能世代の女性のワクチン未接種者、また20-40代男性全員にMRワクチン接種を受けるべき事態ともいえよう。我が国において風疹排除が達成されない限り先天性風疹症候群のゼロは達成できないことを明記したうえで、最短かつ最も良い効率での達成が望まれ

る。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 奥田美加, 高橋恒男, 平原史樹: 風疹抗体価と産褥早期風疹ワクチン接種. 産婦人科の実際62, 1123-1126, 2013.
- 2) Fujiwara K, Aoki S, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Associations of maternal pre-pregnancy underweight with small-for-gestational-age and spontaneous preterm birth, and optimal gestational weight gain in Japanese women.. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jan 15. doi : 10.1111/jog.12283.
- 3) Kurasawa K, Yamamoto M, Usami Y, Mochimaru A, Mochizuki A, Aoki S, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Significance of cervical ripening in pre-induction treatment for premature rupture of membranes at term. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jan ; 40 (1) : 32-9. doi : 10.1111/jog.12116.
- 4) 浜之上はるか, 平原史樹: 我が国における出生前診断の概観. いがくのあゆみ, 246 ; 2 : 145-149. 2013
- 5) 平原史樹: 先天異常モニタリングの有用性と今後の展望. 公衆衛生, 2011 ; 75 : 533-537.
- 6) 平原史樹: ヒト生殖におけるベースラインリスク-ヒト先天異常の発生状況と発生リスク要因. 月刊薬事, 2011 ; 53 : 25-30. 2010
- 7) 奥田美加, 高橋恒男, 平原史樹: 母体感染症 up to date・風疹. 周産期医学41(2), 177-180, 2011.

麻疹風疹混合ワクチン(MRワクチン)接種後の発熱発疹症例は 風疹自然感染例であった一例

研究分担者：岡部 信彦（川崎市健康安全研究所・所長）

研究協力者：三崎 貴子（川崎市健康安全研究所）

中島 関子（川崎市健康安全研究所）

大嶋 孝弘（川崎市健康安全研究所）

丸山 絢（川崎市健康安全研究所）

清水 英明（川崎市健康安全研究所）

岩瀬 耕一（川崎市健康安全研究所）

研究要旨 川崎市において、成人に対する風疹ワクチン接種の助成事業を行っている中、MRワクチン接種後に発熱発疹をきたし、ワクチンの副反応も疑われたが、同時に他の発疹性疾患の可能性も考えられた症例の相談があった。ウイルス学的検索を行ったところ、風疹ウイルス1E株が同定され、風疹の自然感染であることが確定した。ワクチン接種後の副反応が疑われる例、発熱発疹をきたした例への積極的なウイルス検索が、正確な診断につながることを示された。ワクチン接種後の副反応の誤解を解き、発疹性疾患の確定診断の重要性を示唆するものであると考えた。

A. 研究目的

川崎市健康安全研究所では、発熱発疹例への積極的なウイルス学的診断を心がけているが、これらを行政検査として行うには、発生動向調査の範疇を超えるため困難を感じる数が少なくない。しかし正確な診断をできるだけ行うことによって、ワクチン接種後の副反応の誤解を解くことができ、また発疹性疾患の確定診断ができることの重要性を示すため、当該例の検索を行った。

B. 研究方法

39歳男性、川崎市における「風しんの流行に伴う緊急対策事業」の接種対象であったため、2013年6月に麻疹風疹混合ワクチン（MRワクチン）を接種した。過去1カ月以内に家族や友人に麻疹、風疹に罹患した者はいなかった。勤務先の会社には、約1カ月前および3週間前に中国に海外出張した職員がいたが発症はなく、他に風疹に罹患し

た職員もいなかった。本人の海外渡航歴はなかった。MRワクチン接種12日後に顔面および頭部に散在性紅丘疹が出現し、接種14日後には全身に広がったが、発熱はなかった。同日、医療機関を受診した際には、全身性発疹、頸部リンパ節軽度腫脹、耳介前部リンパ節腫脹、眼球結膜充血、膝関節痛が認められた。体温は36.8℃であったが、発疹が全身におよんでおり、麻疹、風疹などのウイルス感染症に罹患したか、あるいはワクチンによる副反応であるかの判別が困難であったため、ウイルス診断目的で血液、咽頭ぬぐい液、尿を採取し、患者は症状消失まで自宅療養となった。

川崎市健康安全研究所ではこれらの江良らえた検体について、麻疹・風疹ウイルス検索のためPCR検査およびDNAシーケンス解析を行った。（倫理面への配慮）

検査を行うことの同意を患者から得ているが、検索結果の公表に当たっては個人情報が含まれな

いように配慮している。

C. 研究結果

採取したすべての検体から遺伝子型1E風疹ウイルスが検出された。ワクチン株である遺伝子型1a風疹ウイルスではなかったため、自然感染により風疹に罹患していたと考えた。

D. 考察およびE. 結論

わが国では2012年の夏以降風疹患者が急増した。川崎市においても、2008年以降の届出数は年間1～3件であったものの、2011年、2012年は11件、71件と増加し、2013年は診断週第27週までの集計で440例と著増した。市内での大きな流行に伴い、川崎市では2013年4月22日より「風しんの流行に伴う緊急対策事業」としてMRワクチン接種費用の一部助成を開始した。今回の症例は、この事業を利用したMRワクチンの接種後2週間以内の発症例であったが、検出された遺伝子型よりワクチン接種による副反応ではないことが確定している。風疹の潜伏期間は2～3週間であるため、接種の2～9日前に流行株に曝露し感染したと考えられる。なお患者の配偶者は患者と一緒にMRワクチン接種を受けていたことは、感染拡大予防に有利に働いたと考えられる。

川崎市内で流行している風疹ウイルスの遺伝子型は2B型が多く、過去に1E型が検出されたのは2011年と2012年に各1件ずつ、計2件のみであった。今回検出された1E型は、2012年に検出されたものと遺伝子配列が100%一致しており、2011年に検出された1E型とは配列が異なることが確認されている。本症例は、2013年には市内で検出されていない遺伝子型のウイルスに感染しているが、感染経路は特定できておらず、海外から輸入

されたウイルスに偶然曝露したか、あるいは輸入されたウイルスが国内に定着し今回の感染に至ったかは不明である。

いずれにしても、ワクチン接種後の発症であったため、ワクチンの副反応との鑑別は難しく、感染対策および疫学的な検討を行う上でもPCR法による病原体遺伝子の検索は非常に有用であった。

本症例は、MRワクチン接種後にもかかわらず、抗体獲得前に野生株ウイルスに感染した事例であった。風疹特異的IgM抗体の上昇のみではワクチンの副反応との鑑別が困難な場合もあり、症状の程度や発症時期を考慮して速やかに遺伝子検査を実施し、感染対策につなげる必要があると考える。

また、ワクチン接種後の副反応が疑われる例、発熱発疹をきたした例への積極的なウイルス検索が、正確な診断につながることを示された。ワクチン接種後の副反応の誤解を解き、発疹性疾患の確定診断の重要性を示唆するものである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

本例は、川崎市内宮島医院：宮島真之、川崎市川崎保健所：小河内麻衣・占部真美子・澤浩子・雨宮文明、川崎市健康福祉局健康安全部：小泉祐子・平岡真理子・瀬戸成子らと共同発表として、IASR Vol. 34 p. 310-311：2013年10月号に発表した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

平成25年度厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

「ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立 及び
対策の向上に関する研究」班 平成25年度第2回班会議 平成26年1月24日

風疹ワクチン接種後副反応が当初疑われた風疹罹患例



川崎市健康安全研究所
岡部信彦



川崎市の風疹ワクチン助成

川崎市民であって原則として風疹に罹ったことがなく、
ワクチン接種もない

- 妊娠している女性の夫
 - 昭和49年4月2日(39歳)～平成2年4月1日生まれ
(23歳)の男性
 - 平成2年4月1日以前に出生した(23歳以上)、妊娠を予定または希望している女性
 - MR(麻しん・風しん)ワクチンで本人の負担は2000円
- * 川崎市の麻疹ワクチン接種率は全国でも最低グループ
- 予算規模(川崎市人口150万人): 3.7億円

症例

39歳 男性

川崎市川崎区内在住 同居家族 妻

市外の電気関係の会社にエンジニアとして勤務

海外渡航歴：なし

風疹罹患歴：不明

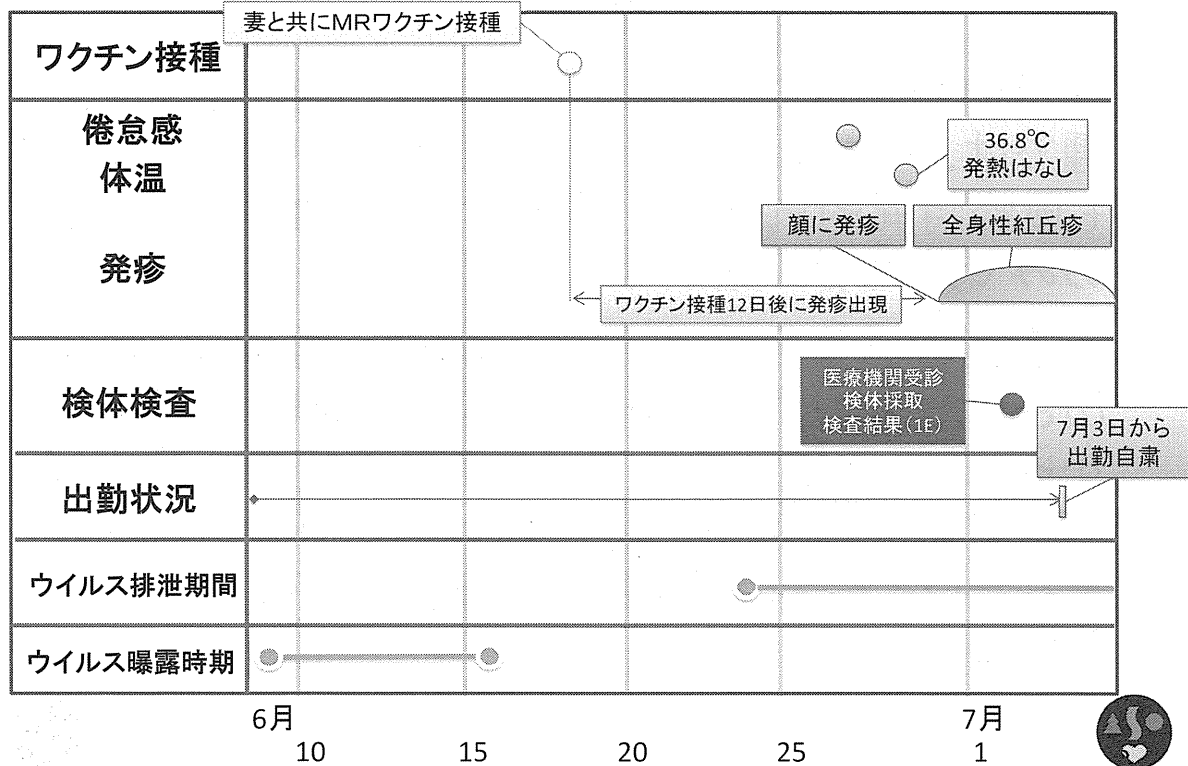
ワクチン接種歴：

平成25年6月18日、川崎市の「風疹流行に伴う緊急対策事業」を利用し、MRワクチンを接種



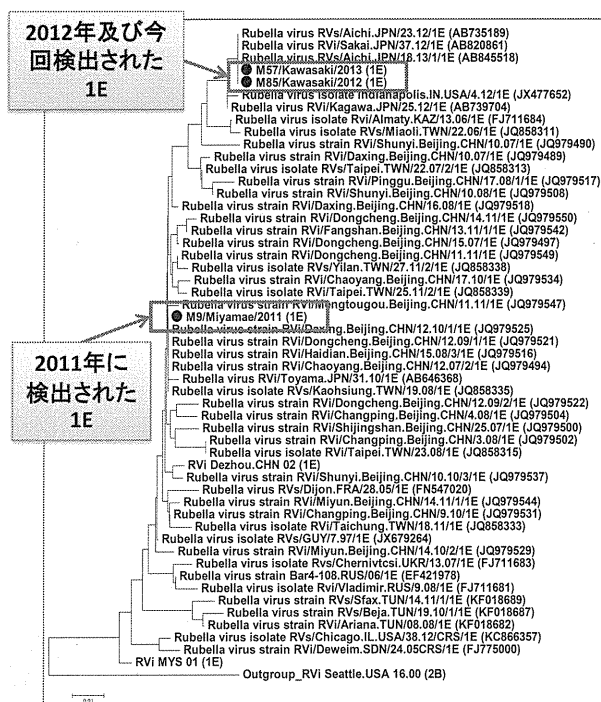
KAWASAKI CITY
川崎市

発症経過



KAWASAKI CITY
川崎市

風疹ウイルスの遺伝子型



風疹ウイルスの遺伝子型分類 1a、1B、1C、1D、1E、1F、1G、1h、1i、1j、2A、2B、2Cの計13種類が報告されている。世界的な流行が認められているのは1E、1Gおよび2Bであり、我が国では、2Bが主流で、次いで1Eが多い。

川崎市内で、過去に1Eが検出されたのは2011年と2012年に各1件のみで、今回検出された1Eは、2012年に検出されたものと遺伝子配列が一致していた。



考察

- 風疹の野生株ウイルスへの自然感染とワクチン接種では、産生時期は異なるものの、いずれの場合でも風疹特異的抗体が上昇するため、血清学的診断のみでは両者の鑑別は困難である。
- 本症例の感染経路は不明であるが、昨年市内で検出されたものと同じのウイルスに感染していることから、遺伝子型1E風疹ウイルスが市内の一定地域内で定着しているか、海外もしくは市外から持ち込まれたウイルスに偶然曝露し感染した可能性が考えられる。



川崎市における風しん緊急対策事業 実施期間の再延長について

1 事業の実施経過について

本市においては、平成25年4月22日からワクチン接種の支援を行う緊急対策事業を開始いたしました。

5月から6月にかけて、全国的に麻しん風しん混合ワクチン(MRワクチン)の不足等が懸念される状況となったため、7月及び8月に事業対象者を一時的に限定し、ワクチン供給状況が改善された9月から対象者限定を解除し、実施期間を11月30日まで継続して現在も実施しているところです。

2 実施期間の再延長(平成26年3月31日まで)について

風しんの患者届出数は5月をピークに減少し、患者届出数が流行開始前に戻ってきておりますが、接種を受けていない方も相当数いると考えられます。

(約2万人が接種)

これらのことから、

実施期間を平成26年3月31日まで延長いたします。

1月20日開催 第7回副反応検討部会における 子宮頸がん予防(HPV)ワクチンの審議結果(概要)

子宮頸がん予防ワクチン接種後に副反応として報告された症例、主に広範な疼痛又は運動障害を来した症例について、論点整理を行い、以下のような合意が得られた。

1. 海外においても同様の症例の報告はあるものの、発症時期・症状・経過等に統一性がなく、単一の疾患が起きているものとはできないとして、ワクチンの安全性への懸念とは捉えられていない。
2. 2剤間の比較では、局所の疼痛の報告頻度は、サーバリックスの方が有意に高く見られるものの、広範な疼痛又は運動障害には、有意な差はない。
3. 広範な疼痛又は運動障害を来した症例のうち、関節リウマチやSLE等の既知の自己免疫疾患等と診断されている症例については、ワクチンとの因果関係を示すエビデンスは得られていない。
4. 今回の症状のメカニズムとして、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④心身の反応が考えられるが、①から③では説明できず、④心身の反応によるものと考えられる。
5. 子宮頸がん予防ワクチンは局所の疼痛が起きやすいワクチンであり、接種後の局所の疼痛や不安等が心身の反応を惹起したきっかけとなったことは否定できないが、接種後1か月以上経過してから発症している症例は、接種との因果関係を疑う根拠に乏しい。
6. 心身の反応が慢性に経過する場合は、接種以外の要因が関与している。
7. リハビリなど身体的アプローチと心理的アプローチ双方を用いて、集学的な治療により重症化・長期化を防ぎ、軽快させていくことが重要である。

報告書案をとりまとめ、次回以降(次回は2月を予定)、積極的な接種勧奨の再開の是非について改めて審議。

風しんに関する特定感染症予防指針(案)(概要)

資料1

○目標

平成32(2020)年までに風しんの排除を達成するとともに、早期に先天性風しん症候群の発生をなくす。

○定期予防接種の接種率目標(95%以上)の達成・維持

風しんの定期接種(1歳児、小学校入学1年前の2回)の接種率をそれぞれ95%以上とする。

○成人に対する抗体検査・予防接種の推奨

企業等と連携し、雇用時等の様々な機会を利用して、従業員等が罹患歴又は接種歴を確認できるようにするとともに、いずれも確認できないものに対して、抗体検査や予防接種を推奨する。

(注)平成25年度補正予算案において、検査費用の助成を計上(約12億円)

○先天性風しん症候群の児への医療等の提供

日本医師会や関係学会等と連携し、先天性風しん症候群と診断された児が症状に応じ適切な医療や支援制度を受けられるよう、情報提供等を行う。

○今後の予定

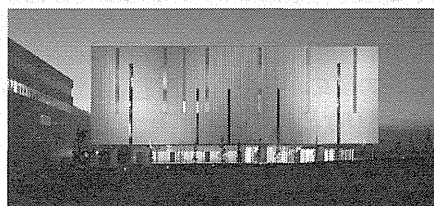
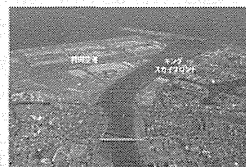
1月30日、31日に開催される厚生科学審議会での審議を経て、年度内に告示を行い、平成26年度から施行予定。

ご清聴ありがとうございました

okabe-n@city.kawasaki.jp



川崎市衛生研究所



→ 川崎市健康安全研究所

CRSのサーベイランス強化および適切なフォローアップに関する研究

研究分担者：砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）
研究協力者：中島 一敏（国立感染症研究所感染症疫学センター）
多屋 馨子（国立感染症研究所感染症疫学センター）
奥野 秀雄（国立感染症研究所感染症疫学センター）
伊東 宏明（国立感染症研究所感染症疫学センター）
森 嘉生（国立感染症研究所ウイルス第三部）
杉下 由之（東京都立健康安全研究センター）
安井 良則（大阪府済生会中津病院 臨床教育部）

研究要旨 本研究は当初予定されていなかったものであるが、2012年から2013年にかけての風疹流行に伴い多数出生しつつある先天性風疹症候群（Congenital Rubella Syndrome, 以下CRSと略す）〔CRSの明らかな症状発症が乳児期後期になる事例も認められていることから、先天性の風疹感染の検査が陽性である児（Congenital Rubella Infection, 以下CRIと略す）についても広義のCRS疑い例として自治体の同意が得られるならば対象に含む〕児について、標準的で、かつ後ろ向き・前向きな情報収集を疫学的・ウイルス学的な視点から実施することが計画された。すなわち、当該患児の早期検出による療育支援そのものにつながることを期待されるほか、患児の周辺や自治体等関係機関への感染防護策を含む情報提供が可能となる。また、国レベルでの風疹流行およびCRS/CRIの疫学、疾病負荷を含む全体像を正確に把握し、CRSサーベイランスおよびフォローアップの強化に直結することで、国としての標準的なシステム作り、引いては国内の風疹排除に資するものである。

2014年2月上旬現在、感染症発生動向調査において、2012年から41例のCRS児の報告があり、今後増加することが考えられる。今後、関係自治体との協議のもとで、ウイルス学的検査を含む詳細なデータを収集することを予定し、サーベイランス情報のまとめおよび情報収集作業が進行中である。

A. 研究目的

2011年より報告数が増加し始めたわが国の風疹は、2012年に関西を中心とした流行となり、2013年に入ると、大都市を含む都府県を中心に爆発的な流行となった。2013年は14,357人（速報値）の累積患者を数えるに至り、2012年一年間の累積患者数2,392人（速報値）の約6倍を上回る状況である。風疹は、発熱、発疹、リンパ節腫脹を主徴とする軽微な症状であることが多く、約半数までの感染者は無症状であるとされる。2013年の風疹患者の特徴は、2012年も同様であるが、20-40代

の成人男性に多く発生していることであり（女性は20代に多い）、2013年は男性（10,985人）が女性（3,372人）の3.25倍多く報告がなされている。この2012年から2013年にかけての風疹流行の疫学的な解釈については、風疹の予防接種制度の変遷が影響を与えたことにより説明可能である。男女に関わらず、2回の風疹含有ワクチンを高い接種率で受けたのは13歳までであり、特に男性においては34歳以上の者には1回も接種の機会がなく、また13歳以上の接種率は十分では無かった。これにより、引き続き感受性者の蓄積が男性を中心と

する成人層に残ることから、風疹において最も警戒すべき先天性風疹症候群（Congenital Rubella Syndrome：CRS）の児の出生が、風疹の流行より遅れて発生することが懸念されるところであった。

CRSは妊娠20週頃までの妊婦が風疹ウイルスに感染することで発生するリスクが高まる、白内障、先天性心疾患（動脈管開存症が多い）、難聴、低出生体重、血小板減少性紫斑病、小頭症、精神遅滞などを特徴とする先天性の疾患である。2012年は当初5例（うち1例は後に取り下げ）の報告であったが（2005～2011年は毎年0～2例程度）、2013年に入り、第2週に1例、第10週に1例以後、コンスタントに患者数は増加している（詳細は後述<http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/2014-01-12-07-59-09/700-idsc/4352-rubella-crs-20140129.html>）。2013年に入ってからの風疹の大規模な流行を受けて、CRS児の出生は2013年秋頃から大幅に増加する可能性が考えられた。同時に、CRSの診断基準を満たさないが、先天性風疹感染（Congenital Rubella Infection：CRI）の発生についても増加が考えられる。

風疹に占める無症候性感染の割合は小さくないことから、今後、妊婦が風疹罹患に気付かずに経過する可能性がある。また、CRS児であっても、最も多い難聴などの症状は出生直後には見逃がされやすいことにより、真のCRS児の出生数についての監視は、積極的に行われなければ多くを見逃がされる恐れがある。さらに、CRS児においては、鼻咽頭、尿から、数カ月に渡って風疹ウイルスが排泄されていることがあり、風疹に対する感受性者が周辺にある場合、風疹ウイルスとの接触感染が成立するリスクがある。すなわち、出生後の医療機関、および退院後の家庭において、CRS児のウイルス排出のモニタリングと、それに応じた適切な感染防護策が採られる必要がある。

以上により、本研究グループにおいては、以下の研究を行い、CRS児を取り巻く医療や公衆衛生上の対応に関する全体の流れを整理することによって、今後、多数の出生の可能性のあるCRS児（CRIを含む可能性がある）への対応をより良好なものとするを第一義的な目的としている。

1）CRS児を検出するためのサーベイランス強化

のあり方に関する研究（妊娠初期の風疹感染母児を対象とする高リスク児調査、乳児～1歳半健診児を対象とする健診児調査の二本柱）。

2）CRS疑いあるいは確定として出生した児に対するフォローアップの疫学調査・検査体制に関する研究。

3）CRS児検出、に関する、行政機関、医療機関、患者への技術的な助言を行うコミュニケーションのあり方に関する研究。

B. 研究方法

全体の概念図（図1）を巻末に示し、上記の研究項目のそれぞれを、概念図右側に1）サーベイランス強化、2）フォローアップ調査、3）コミュニケーション強化、として記入している。

本概念図の中で、サーベイランス強化のあり方（高リスク児調査、健診児調査）、コミュニケーションのあり方については、特にCRS児の医療・公衆衛生において鍵となる部分であるウイルス学的検査・専門的診断のあり方と関連して、今後行政機関・医療機関との連携を行っていく部分である。これらの強化により、法に基づく感染症発生動向調査におけるCRSの把握を強化し、サーベイランスとしての感受性増加につながる可能性があり、研究グループとしての大きな活動目標と考える。

【研究の対象】

2012年以降、全国の①感染症発生動向調査へCRSとして届出られた児、②CRIとして把握され、広義のCRS疑い例として自治体により対象とすることの同意を得られた児、の2群が対象となる。CRS児が今後、どの程度出生するかについての推定は難しい。感染症法上のCRSは5類感染症であり、届出に必要な要件は、以下のア及びイの両方を満たすもの、である（下記、〈参考〉を参照）。

〈参考〉

ア 届出のために必要な臨床症状

(ア) CRS典型例:「(1)から2項目以上」又は「(1)から1項目と(2)から1項目以上」

(イ) その他:「(1)若しくは(2)から1項目以上」

(1)白内障又は先天性緑内障、先天性心疾患、難聴、色素性網膜症

(2)紫斑、脾腫、小頭症、精神発達遅滞、髄

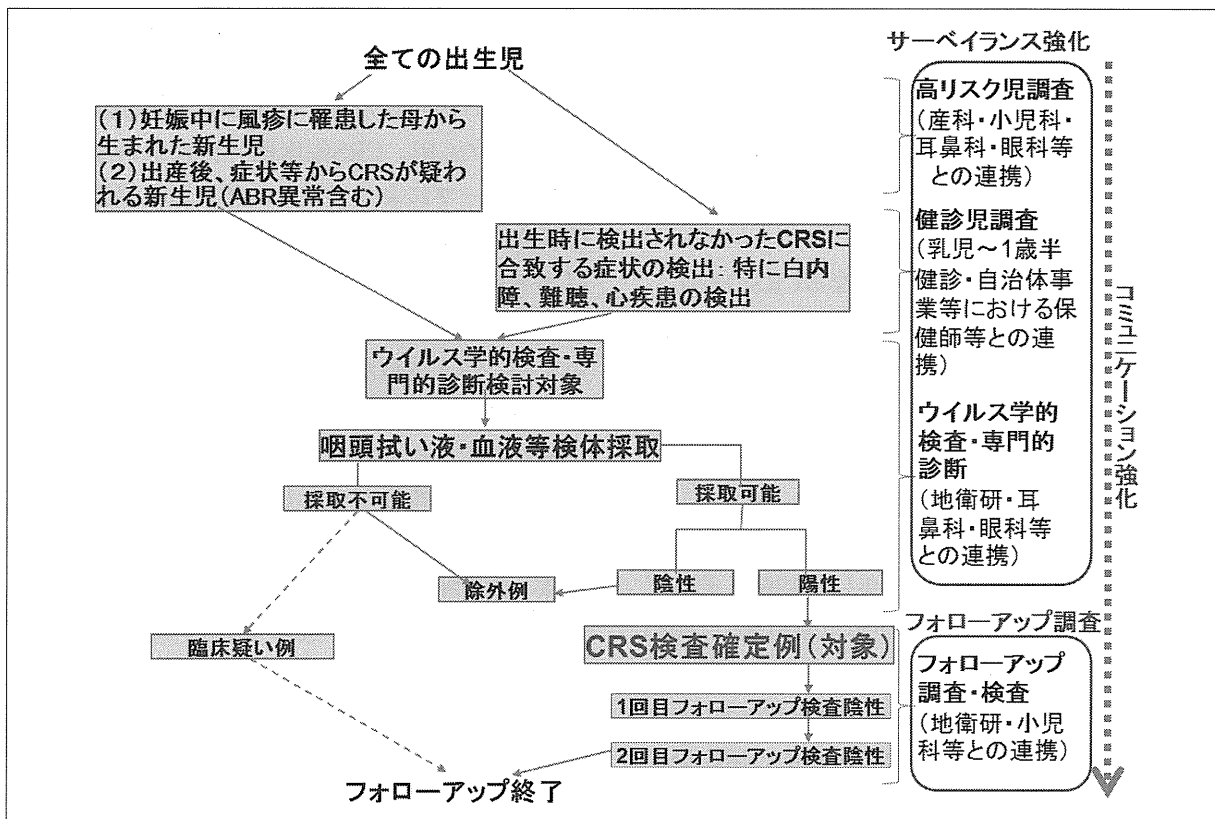


図1 本研究全体の概念図

膜脳炎、X線透過性の骨病変、生後24時間以内に出現した黄疸

イ 病原体診断又は抗体検査の方法

(ア) 以下のいずれか1つを満たし、出生後の風しん感染を除外できるもの

検査方法 (検査材料)

分離・同定による病原体の検出・PCR法による病原体の遺伝子の検出 (咽頭拭い液、唾液、尿)

IgM抗体の検出・赤血球凝集阻止抗体価が移行抗体の推移から予想される値を高く越えて持続 (出生児の赤血球凝集阻止抗体価が、月あたり1/2の低下率で低下していない。) (血清)

5類感染症であることより、個人情報発生動向調査としては収集されない。また、検査の実施は医療機関あるいは地方衛生研究所等の公的機関 (積極的疫学調査の一環) となる。本研究グループにおいては、それぞれの医療機関における医療上の検査、衛生研究所あるいは国立感染症研究所における行政検査、により得られる結果を、標準的調査票とともに、原則的には自治体より収集し、不足分については追加の情報収集を自治体に依頼

する。上記によりラインリストを作成する。

さらに、フォローアップ調査については、ラインリストに基づき、定期的に追加の情報収集を自治体に向けて行う。その中では、上記①～③の児の臨床像の変化、検査所見の変化、感染防護等の児を取り巻く対応の変化、に関する情報収集を行う。ただし、情報提供、検査および対応の主たる裁量は全て自治体に存する。

以上により、わが国における2012年以降に発生したCRSの全体像を把握する。

[研究方法]

①感染症発生動向調査へCRSとして届出られた児、については、感染症法に基づいて届出がなされた時点で、②自治体等によりCRIとして把握された児、および③臨床的にCRSが強く疑われるものの検査診断に至っていない児 (CRS臨床疑い例) については、自治体とのコミュニケーションにより情報が得られた時点で、標準的質問票 (別紙) に基づく聞き取りを自治体をお願いする。疫学的な情報のまとめや分析を行う。

(倫理面について)

本研究は国立感染症研究所ヒトを対象とした医学研究倫理審査委員会で審査され、国立感染症研究所長により承認された(受付番号484)。

C. 評価及び本研究の意義

上記の方法により調査対象となるCRSの疫学、ウイルス学に関する情報を得られる。研究を推進することによって、CRSの疫学把握、児に対する療育支援につながる。

D. 研究結果

感染症発生動向調査によると、2014年1月29日現在、2012年には4例、2013年には32例、そして2014年は5例が報告されている(計41例)。2013年に報告された32例については、母親の予防接種歴は、なし11名(34%)、不明15名(47%)、あり6名(19%)であった。母親の妊娠中の風疹発症は、あり22名(69%)、不明7名(22%)、なし3名(9%)であった。特に第35週までの児の状況としては、白内障2例(11%)、先天性心疾患12例(67%)、難聴7例(39%)で、3徴合併は1例であった。他の症状としては、色素性網膜症1例、紫斑7例、脾腫2例、小頭症3例、精神発達遅滞1例、X線透過性の骨病変1例、生後24時間以内に出現した黄疸3例(重複含む)であった。2013年の第35先天性心疾患の内訳は、動脈管開存症6例、肺動脈狭窄症2例、大血管転位1例、三尖弁狭窄症1例、大動脈縮窄症1例(動脈管開存症併発)、詳細不明2例であった。この情報の問題点は、CRSにおいて最も多いとされる難聴に関する情報が少なく、より重度の障害と言える先天性心疾患の報告に偏っているという点である。

本報告書執筆の段階において、本研究における本格的な後方視的・前方視的な情報収集には至っていない。当研究グループにおいて協議している調査票案について紹介する(巻末図2)。

E. 今後の計画

当研究グループにおいては、2014年2月頃より、関係する自治体との連携の中で、検査試薬の配布、

および患者ラインリストの作成に基づく、後ろ向きおよび前向き調査を実施する予定である。CRSとして届け出られた者、および自治体が任意に調査を行ったCRI、CRS臨床疑い例については、当研究グループにより当該自治体に対して国立感染症研究所感染症疫学センターにより、追加の情報収集を依頼することを想定する。診断後のフォローアップ調査を予定するために、各自治体においては、個人情報維持されることが考えられるが、国立感染症研究所において情報を統合し、疫学的な分析を行う上では、個人情報は削除され、患者氏名には符号がつけられる。年齢、性別、市町村名、職業、感染した地域、主な症状、発病・初診・診断年月日、フォローアップ調査にかかる情報(臨床像や検査所見の変化)、転帰等の情報の情報が収集される。

個人を特定するための対応表は当該医療機関および各自治体のみが保管する。したがって、申請者において個人を特定することはできない。

今後得られる結果を、わが国で発生した風疹流行の結果としてのCRSの詳細な事実の記録と、今後の再発防止に向けた資料としたいと考えるものである。

F. 研究発表

1) 学会発表

なし

2) 論文

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

H. 謝辞

【風疹をなくそうの会「hand in hand」】

共同代表 可児佳代さん・西村麻依子さん・川井千鶴さん

事務局：mail：stopfuushin2013@gmail.com

2014 年 月 日

初回の先天性風しん症候群(CRS)調査票(案)

<届出時点>
報告年月日 平成 年 月 日

従事する病院・診療所の名称 上記病院・診療所の所在地(※)
電話番号(※) () -

1 診断(検案)した者(死体)の類型
 患者(確定例)
 感染症死亡者の死体(一胎児期の死亡は含まれるか?)
 患者*(疑い例)・検査陽性も把握時点で臨床症状未確認:広義のCRSとして

2 初診年月日 平成 年 月 日
 3 診断(検案(※))年月日 平成 年 月 日
 4 感染したと推定される年月日 平成 年 月 日
 5 発病年月日(*) 平成 年 月 日
 6 死亡年月日(※) 平成 年 月 日

7 性別
 男性
 女性

8 診断時の年齢(0歳は月齢)
 患者の生年月日
 歳(か月)
 平成 年 月 日生まれ

9 感染原因・感染経路
 (1) 母親の妊娠中の風しん罹患歴
 あり(発症した妊娠週数 週)
 なし
 不明
 (2) 母親の感染地域(確定・推定)
 日本国内(都道府県市区町村)
 国外(国 詳細地域)

(3) 母親の風しん含有ワクチン接種歴
 1 回目 有(歳)・無・不明 ワクチンの種類(風しん単抗原・MR・MMR・不明) 接種年月日(S・H 年 月 日 ・不明) 製造会社/Lot番号(不明)
 2 回目 有(歳)・無・不明 ワクチンの種類(風しん単抗原・MR・MMR・不明) 接種年月日(S・H 年 月 日 ・不明) 製造会社/Lot番号(不明)

(4) 妊娠初期の母親の風しん抗体価 検査年月日 平成 年 月 日
 IgM IgG Avidity Index

(5) 母親の周囲の風しん罹患歴 (有・無)
 患児から見た続柄: 父親 患児の兄弟 母親の兄弟 父親の兄弟 祖父母 友人関係
 具体的な症状:

10 症状
 白内障 先天性緑内障
 先天性心疾患()
 難聴
 色素性網膜症 紫斑
 脾腫 小頭症
 精神発達遅滞 髄膜炎
 X線透過性の骨病変
 黄疸(生後 24 時間以内に出現)
 その他()

11 診断方法
 分離・同定による病原体の検出
 検体:咽頭拭い液・唾液・尿・その他()
 検体から直接のPCR法による病原体遺伝子の検出
 検体:咽頭拭い液・唾液・尿・その他()
 血清 IgM 抗体の検出
 血清赤血球凝集抑制(HI)抗体価が、移行抗体の推移から予想される値を高く超えて持続(出生児のHI抗体価が、月あたり1/2の低下率で低下していない)
 その他検査方法()
 検体()
 結果()

<フォローアップ時点>
 第① 回検査年月日 平成 年 月 日
 検査法 PCR法 ウイルス分離 抗体価 IgG IgM HI
 結果 ()
 臨床症状()
 第②回検査年月日 平成 年 月 日
 検査法 PCR法 ウイルス分離 抗体価 IgG IgM HI
 結果 ()
 臨床症状()

12 現在の治療状況
 ・眼の症状がある場合(先天性白内障、先天性緑内障など)
 ① 外来治療中 ②手術後、手術予定(年 月 日) ③通院終了
 ・先天性心疾患がある場合
 (病名)
 ① 外来治療中 ②手術後、手術予定(年 月 日) ③治療を行い通院終了
 ④治療を行わず、通院終了
 ・難聴がある場合
 ① 軽度難聴 ② 中程度難聴 ③ 高度難聴 ④ 補聴器装着中 ⑤ 人工内耳
 ・精神発達遅滞がある場合
 ① 類定 ② 寝返り ③ 独座 ④ 独歩

本調査票はまだ協議中の内容であることに注意されたい

図2 CRSの初回積極的調査票(案)

2. 水痘・ムンプス

水痘・おたふくかぜの流行解析法の確立

研究分担者：庵原 俊昭（国立病院機構三重病院・病院長）

研究協力者：菅 秀（国立病院機構三重病院小児科）

長尾 みづほ（国立病院機構三重病院小児科）

浅田 和豊（国立病院機構三重病院小児科）

根来 麻奈美（国立病院機構三重病院小児科）

落合 仁（落合小児科）

渡辺 正博（すずかこどもクリニック）

二井 立恵（白子クリニック小児科）

伊佐地 真知子（白子クリニック小児科）

研究要旨 平成26年10月から水痘ワクチンの定期接種が開始される。定期接種に指定された感染症では血清疫学調査が求められている。水痘抗体測定方法には、中和（NT）法、免疫付着赤血球凝集（IAHA）法、酵素免疫（EIA）法などがあり、EIA抗体測定試薬は3社から市販されている。今回、各種抗体測定法の互換性について検討を行った。理論上の発症予防抗体価はNT抗体4倍である。今回の検討では、NT抗体4倍は、IAHA抗体4倍、D社EIA抗体4.0EIA価、SI社EIA抗体200mIU/mlに相当した。また、NIBSC水痘抗体標準血清を用いた検討では、D社EIA抗体4.0EIA価は200mIU/mlに相当することを確認した。各種抗体測定方法の特徴および互換性から、水痘の血清疫学調査にはD社EIA法が優れていると判断した。

A. 研究目的

水痘・おたふくかぜともにワクチン予防可能疾患である。昨年度はD社酵素免疫（EIA）法を用いて思春期の水痘・おたふくかぜの血清疫学調査を行い、ワクチン歴に関わらず既往歴がある人は抗体価が高く、既往歴がない人はワクチン歴に関わらず抗体価が低いことを報告した。

平成26年10月から水痘ワクチンの定期接種が開始される。定期接種に指定された感染症では血清疫学調査が求められている。水痘抗体測定方法には、中和（NT）法、免疫付着赤血球凝集（IAHA）法、EIA法などがあり、EIA抗体測定試薬は3社（D社、SI社、SY社）から市販されている。NT法、IAHA法、各社EIA法で測定された抗体価の互換性については十分に検討されていない。今回、各種水痘抗体測定方法の互換性について検討するとともに、抗体価の互換性の結果および各種抗体測

定方法の特徴から血清疫学調査に用いる水痘抗体測定方法について検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

(1) NT法とIAHA法の互換性の検討

日本感染症学会誌に報告された尾崎らの論文（感染症誌86：146, 2012）から、NT法とIAHA法の互換性を、抗体陽性率、単回帰解析を用いて検討した。なお、本検討を含め抗体価の抗体陽性率等の互換性を検討するときは、判定保留は陰性として検討した。また、単回帰解析を検討するときは、抗体価を、2を底とする対数に変換してから行った。

(2) IAHA法とD社EIA法の互換性の検討

131人から採取した血清を用いて、IAHA法およびD社EIA法で水痘抗体価を測定し、互換性を抗体陽性率、単回帰解析から検討した。