

群)では、24人中19人(79.2%)が2倍以上に、3人(12.5%)が1.5~2倍に抗体価が上昇したが、2人(8.3%)は抗体価の上昇が認められなかった(表8)。一方接種前の抗体価が8~32EIA 価の5人中2人(40%)では1.5~2倍の抗体価の上昇が認められた。

D. 考察

(1) 改良された麻疹 IgM 抗体測定試薬の評価

今回の麻疹 IgM 抗体測定試薬の改良は、臨床上問題となっていた伝染性紅斑や風疹などの麻疹以外の発疹性疾患における麻疹 IgM 抗体の非特異陽性をなくすためであった。改良品では一次抗体および二次抗体の濃度を調整することで、麻疹以外の発疹性疾患における麻疹 IgM 抗体の非特異陽性は解消された(表3)。また、感度、特異度、PPV、NPVもA社試薬およびB社試薬と同等であることが示された(表1)。この改良品は、平成25年11月から市販され、同年12月から検査会社で使用されている。なお、今回検討した検体数は少数であり、市販後も多数の検体で非特異反応について更なる検討が大切である。

麻疹 IgM 抗体測定は、臨床の現場では麻疹の早期診断に用いられている。改良品の発症早期(1~3病日)の陽性率は68.8%であり、WHOが求める陽性率(60~70%)を満たしていたが、現場が期待するほど高くなかった(表2)。今回の結果から、麻疹 IgM 抗体で麻疹を診断するには、WHOも推奨しているように発疹出現後72時間以降に検査することが望ましいと思われた。なお、改良品の4~14日のIgM抗体陽性率は96.7%であり、WHOが求める陽性率90~

100%を満たしていた。

本邦では、麻疹の早期診断に、咽頭、血液および尿からのウイルス分離およびウイルス遺伝子の検出が推奨されている。今回の検討結果からも、麻疹発症早期の診断にはIgM抗体測定よりも、これらの検査の方が優れていると推察された。

(2) MCV、RCV 接種歴調査と麻疹・風疹抗体価の検討

既往歴、ワクチン歴の調査については、学生に母子手帳の確認と保護者への確認を要請し、アンケート用紙にもワクチン接種年月日、ワクチンロットナンバー、罹患年月を記載する欄を設けた。今回の検討では、不明と答えたものが、麻疹では2.4%、風疹では2.0%と極めて低率であった。ワクチンの接種歴調査を行うにあたっては、母子手帳を用いることが有用であることを再確認した。

今回の調査では、麻疹、風疹ともに抗体保有率は極めて高く、いずれも流行を抑制するための集団免疫率(麻疹 \geq 90~95%、風疹 \geq 80~85%)を越えており、この集団では麻疹、風疹の流行がおこらないことが確認できた。また、麻疹では、2回接種群の方が抗体陽性率は少し高く、平均抗体価も1回接種群よりも有意に高値であった。以上の結果から、4期接種を含めたMCV2回接種の有用性が確認された。

風疹では、麻疹と同様に2回接種群の方が、1回接種群よりも抗体陽性率は少し高値であったが、2回接種群の平均抗体価と1回接種群の平均抗体価は同等であった。また、1回接種群を接種後の期間にわけて平均抗体価を比較したが、接種後14~16年群と接種後1年未満群との間に有意な差を認

めなかった。以上の結果から、風疹ワクチンは1回の接種で効果的な抗体が誘導され、長期間維持されると推察された。

欧米のMMRワクチンで使用されている風疹ワクチンRA27/3株は1回接種で十分な免疫が誘導されるとしており、2回接種は積極的に推奨されていない。今回の結果は、本邦の風疹ワクチン株もRA27/3株と同様の免疫原性を持っていると評価された。

MRワクチン4期接種の評価は十分にされていない。今回のRCV接種歴調査では、13.1%の人がRCV接種の初回接種を4期で受けていた。もし、4期接種が行われていなければ、この集団での風疹抗体陽性率は80% ($93.1\% - 13.1\% = 80.0\%$)と、集団発症を抑制する集団免疫率の下限值となり、風疹ウイルスが持ち込まれると、感染爆発の危険性があった。麻疹ワクチン2回接種群の抗体価の結果も含めて考えると、MRワクチン4期接種は、麻疹風疹対策上有用な施策であったと評価された。

(3) MRワクチン追加接種の効果

抗体価の有意上昇とは、測定誤差以上の抗体上昇であり、中和(NT)法や赤血球凝集抑制(HI)法などの血清を2倍階段希釈する方法では、2管(4倍)以上の上昇を有意上昇としているが、EIA抗体価の測定誤差以上の上昇は2倍である。

今回の検討では、麻疹では抗体価が16EIA価未満の群では77.8%が2倍以上の、18.5%が1.5~2倍の抗体価上昇を認めた。この結果は、思春期群では麻疹EIA-IgG抗体価が16EIA価未満ならば、多くの人で接種された麻疹ウイルスが体内で増殖することを示している一方、16EIA価以上ならば麻疹ウイルスが感染しにくいことを示唆し

ている。

風疹では、抗体陰性とされるIgG抗体価4.0EIA価未満であっても、風疹ワクチン接種によって24人中2人(8.3%)が、抗体価を2倍高めた8.0EIA価未満にしても26人中3人(11.5%)が、抗体価が上昇しなかった。抗体価が上昇しないということは、接種した風疹ウイルスが体内で増殖しなかったことを示している。抗体価が上昇しなかった人では、細胞性免疫を含めた他の免疫能が風疹ウイルス増殖抑制に関与したと推察しているが、詳細は不明である。

風疹ワクチン接種結果で興味深いことは、8~32EIA価群の5人中2人(40%)で風疹ワクチン接種によりIgG抗体価が1.5~2.0倍上昇していた点である。この結果は接種した風疹ウイルスが少なからず増殖したことを示唆している。

以上の結果から、思春期における風疹の発症予防抗体価は、多くの人では8.0EIA価以上と推察されたが、一部の人では8~32EIA価でも風疹ウイルスが感染することが推察された。この結果は、風疹は血清抗体価を用いて流行コントロールを図るのは難しい感染症であることを示しており、今後の風疹流行抑制のためには、少なくとも1回、可能ならば2回のRCV接種が必要と思われた。

E. 結論

改良された麻疹IgM抗体測定試薬は、A社試薬およびB社試薬と比べても感度、特異度は良好で、A社試薬で認められた麻疹と異なる発疹性疾患との非特異反応も認められなくなっており、臨床上有用と判断された。

看護学生の MCV および RCV 接種歴調査および血清疫学調査から、この集団では MR ワクチン 4 期接種の効果により、麻疹および風疹の感染爆発がおこりにくい集団であることを確認した。また、本邦風疹ワクチン株は RA27/3 株と同様に 1 回接種で効果的な免疫が誘導できるワクチン株と評価された。

思春期における MR ワクチン接種成績から、この世代における多くの人の感染予防抗体価は、麻疹では 16.0EIA 価以上、風疹では 8.0EIA 価以上と推察されたが、RCV 接種後の血清抗体価の推移から、風疹では血清抗体価を用いて発症予防対策を図ることは麻疹と比べると複雑であり、流行抑制のためには積極的な RCV 接種の方が現実的であると思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 庵原俊昭：ウイルス感染症に既罹患か否か検査を行うのは CF 法、HI 法、EIA 法のどれがよいですか？田原卓浩総編集、総合小児医療「プライマリ・ケアの感染症」、pp38-41, 2013 中山書店、東京
- 2) 岡本貴世子、森 嘉生、落合雅樹、庵原俊昭、大槻紀之、海野幸子、竹田 誠、駒瀬勝啓：抗風疹 IgG 国内標準血清の作製、および ELISA 法による IgG 抗体価（国際単位）と HI 抗体価の相関性の解析。臨床化学 42:146-150, 2013
- 3) 庵原俊昭、要藤裕孝、堤 裕幸、吉川哲史：改良された抗麻疹 IgM 抗体検出 EIA 試薬の評価。医学と薬学 69(6):969-975, 2013
- 4) 大橋正博、河村吉紀、浅野喜造、松本

祐嗣、加藤伴親、西村直子、尾崎隆男、菅秀、庵原俊昭、落合 仁、竹内宏一、馬場宏一、吉川哲史：MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種の効果ならびに安全性。日本小児科学会雑誌 117:1416-1423, 2013

5) 庵原俊昭：ワクチンによる医療従事者の麻疹・風疹・ムンプス・水痘・インフルエンザ感染予防対策。医療 67(5):206-209, 2013

2. 学会発表

- 1) 竹田 誠、小川知子、七種美和子、皆川洋子、安井善宏、加瀬哲夫、田中智之、庵原俊昭、駒瀬勝啓：2012 年度を終えて：実験室からみた、わが国の麻疹排除の現状。第 54 回日本臨床ウイルス学会 2013.6.8-9
- 2) 庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊：MR ワクチン 4 期接種が思春期集団の麻疹風疹疫学に及ぼした効果。第 54 回日本臨床ウイルス学会 2013.6.8-9
- 3) 駒瀬勝啓、竹田 誠、庵原俊昭、皆川洋子、安井善宏、山下照夫、改田 厚、秋吉京子：麻疹ウイルス流行株の推移とウイルス鑑別方法の検討。第 54 回日本臨床ウイルス学会 2013.6.8-9
- 4) 根来麻奈美、長尾みづほ、谷口清州、菅秀、藤澤隆夫、庵原俊昭：看護学校学生を対象とした麻疹・風疹の血清疫学調査。第 67 回国立病院総合医学会 2013.11.8-9 金沢
- 5) 菅谷亜弓、二井 栄、伊佐地真知子、二井立恵、庵原俊昭：妊婦の麻疹抗体スクリーニング法に関する検討。第 17 回日本ワクチン学会学術集会 2013.11.30-12.1 津

H. 知的財産の出願・登録状況

特記する事項なし。

(表1) 試作品と A 社試薬・B 社試薬の判定一致率

	A 社試薬				B 社試薬			
	陽性	保留	陰性	合計	陽性	保留	陰性	合計
試 陽性	93	0	0	93	92	1	0	93
作 保留	0	0	0	0	0	0	0	0
品 陰性	0	2	93	95	0	2	93	95
合計	93	2	93	188	92	3	93	198

保留：判定保留(equivocal)

	A 社試薬	B 社試薬
感度	100%	98.9%
特異度	97.9%	97.9%
陽性一致率	100%	100%
陰性一致率	100%	100%
全体一致率	98.9%	98.4%

(表2) 麻疹患者における病日と麻疹 IgM 抗体検出率

	早期	中間	後期
	(～3日)	(4～14日)	(15～28日)
試作品	33/48(68.8%)	58/60(96.7%)	2/2(100%)
A 社試薬	33/48(68.8%)	58/60(96.7%)	2/2(100%)
B 社試薬	33/48(68.8%)	57/60(95.5%)	2/2(100%)

病日：発疹出現日を1日とする

WHO は早期の陽性率 60～70%、中間 90～100%、後期 100%を期待している。

(表3) 他の発疹性疾患との反応性

	風疹	デング熱	突発疹	伝染性紅斑
試作品	0 / 30 0%	0 / 20 0%	0 / 15 0%	0 / 57 0%
A 社試薬	1 / 30 3.3%	0 / 20 0%	0 / 15 0%	18 / 57 31.6%

突発疹：突発性発疹

(表4) 看護学生の麻疹ワクチンと風疹ワクチン接種率

	MCV	RCV
0回	6.1	8.2
1回	15.9	31.0
2回	74.3	57.1
3回	1.6	1.6
不明	2.4	2.0

MCV：麻疹ワクチン、RCV：風疹ワクチン

対象は245人

(表5) ワクチン接種回数による麻疹・風疹抗体陽性率

	抗体陽性率			
	麻疹		風疹	
全体	237/245	96.9%	228/245	93.1%
1回接種	30/33	90.9%	64/70	91.4%
2回接種	172/174	98.9%	128/135	94.8%

1回接種と2回接種の抗体陽性率には、麻疹、風疹ともに有意差はない。

(表6) 罹患歴がない者におけるワクチン接種回数と抗体陽性率

(接種回数不明者を除く)

疾患	接種回数	対象	陽性者	陽性率 (%)	平均抗体価 (log ₂ EIA 価)	P 値
麻疹	0回	7	5	71.4	2.30±2.47	
	1回	33	30	90.9	3.61±1.24	<0.05
	2回	174	172	98.9	4.74±0.94	<0.001
	3回	4	4	100	3.98±1.10	<0.05
	合計	218	211	96.8	3.53±1.44	
風疹	0回	16	13	81.3	3.32±2.76	
	1回	70	64	91.4	3.67±1.38	
	2回	135	128	94.8	3.67±0.98	
	3回	4	4	100	3.08±0.83	
	合計	225	209	92.9	3.43±1.49	

麻疹では2回接種群は1回接種群よりも平均抗体価は有意に高値であった (P<0.05)。

風疹では1回接種群と2回接種群の間に有意な差を認めなかった。

(表7) 風疹の既往歴がなく、風疹ワクチン接種回数が1回の者における接種後からの期間による抗体価の検討

接種後からの期間 (年)	人数	平均抗体価
0～1	32	3.69±1.72
2～13	8	3.85±0.79
14～16	20	3.66±1.02
≥17	9	3.35±1.32

各群の平均抗体価には有意差を認めない。

(表8) 接種前の抗体価からみたMRワクチン接種による麻疹・風疹抗体価の上昇

プレ抗体価 (EIA 価)	麻疹抗体上昇率				風疹抗体上昇率			
	>2倍	2>1.5倍	<1.5倍	合計	>2倍	2>1.5倍	<1.5倍	合計
<2	5			5	11	1		12
2<4	4	1		5	8	2	2	12
4<8	8	2	1	11	1		1	2
8<16	4	2		6		1	2	3
16<32			3	3		1	1	2
32<64								
64<128			2	2			1	1
合計	21	5	6	32	20	5	7	32

III. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号頁	出版年
Aoki Y., Mizuta K. ,et.al.	Isolation of Vaccine-Derived Measles Viruses from Children with Acute Respiratory Infection	Tohoku J. Exp Med.	230,111-115	2013
Ikeno S, Suzuki M, Muhsen M, Ishige M, Kobayashi M, Ohno S, Takeda M, Nakayama T, Morikawa Y, Terahara K, Okada S, Takeyama H, Yokota YT.	Sensitive detection of measles virus infection in the blood and tissues of humanized mouse by one-step quantitative RT-PCR.	Front Microbiol.	4:298	2013
Ito M, Iwasaki M, Takeda M, Nakamura T, Yanagi Y, Ohno S.	Measles virus non-structural C protein modulates viral RNA polymerase activity by interacting with a host protein SHCBP1.	J Virol.	87:9633-42.	2013
Kurata T, Kanbayashi D, Kinoshita H, Arai S, Matsui Y, Fukumura K, Matsumoto H, Odaira F, Murata A, Konishi M, Yamamoto K, Nakano R, Ohara T, Otsuru E, Komano J, Kase T, Takahashi K.	Late onset of vaccine-associated Measles in Adult with severe clinical symptoms: a case report.	Am. J. Med.		In press
Krumm SA, Takeda M, Plemper RK.	The measles virus nucleocapsid protein tail domain is dispensable for viral polymerase recruitment and activity.	J Biol Chem.	288:29943-53	2013
Miyoshi M, Komagome R, Ishida S, Kikuchi M, Sato H, Ito H, Nagano H, Okano M.	Recent progress toward measles elimination in Hokkaido, Japan, during 2011 to 2012.	Japanese Journal of Infectious Diseases		In press
Nakatsu Y, Ma X, Seki F, Suzuki T, Iwasaki M, Yanagi Y, Komase K, Takeda M.	Intracellular transport of the measles virus ribonucleoprotein complex is mediated by Rab11A-positive recycling endosomes and drives virus release from the apical membrane of polarized epithelial cells.	J Virol.	87:4683-93.	2013
Nakayama T, Sawada A, Kubo H, Kaida A, Tanaka T, Shigemoto N, Komase K, Takeda M.	Simple method to differentiate measles vaccine from wild-type strains using loop-mediated isothermal amplification	Microbiol immunol.	57:246-51	2013

	(LAMP).			
Otsuki N, Nakatsu Y, Kubota T, Sekizuka T, Seki F, Sakai K, Kuroda M, Yamaguchi R, Takeda M.	The V protein of canine distemper virus is required for virus replication in human epithelial cells.	PLoS One		In press
Otsuki N, Sekizuka T, Seki F, Sakai K, Kubota T, Nakatsu Y, Chen S, Fukuhara H, Maenaka K, Yamaguchi R, Kuroda M, Takeda M.	Canine distemper virus with the intact C protein has the potential to replicate in human epithelial cells by using human nectin4 as a receptor.	Virology	435:485-92.	2013
Sakai K, Nagata N, Ami Y, Seki F, Suzuki Y, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Fukushi S, Mizutani T, Yoshikawa T, Otsuki N, Kurane I, Komase K, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Takeda M, Morikawa S.	Lethal canine distemper virus outbreak in cynomolgus monkeys in Japan in 2008.	J Virol.	87:1105-1114.	2013
Sakai K, Yoshikawa T, Seki F, Fukushi S, Tahara M, Nagata N, Ami Y, Mizutani T, Kurane I, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M.	Canine distemper virus associated with a lethal outbreak in monkeys can readily adapt to use human receptors.	J Virol.	87:7170-5.	2013
Tahara M, Ito Y, Brindley MA, Ma XM, He JL, Xu ST, Fukuhara H, Sakai K, Komase K, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K and Takeda M.	Functional and structural characterization of neutralizing epitopes of measles virus hemagglutinin protein.	J Virol.	87:666-675.	2013
Tahara M, Ohno S, Sakai K, Ito Y, Fukuhara H, Komase K., Brindley MA, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K, and Takeda M.	The receptor-binding site of the measles virus hemagglutinin protein itself constitutes a conserved neutralizing epitope.	J Virol.	87:3583-6.	2013
Takaki H, Takeda M, Tahara M, Shingai M, Oshium H, Matsumoto N, Seya T.	MyD88 pathway in plasmacytoid and CD4+ dendritic cells primarily triggers type I interferon production against measles virus in a mouse infection model.	J Immunol.	191:4740-7.	2013

Tanaka-Taya K, Satoh H, Arai S, Yamagishi T, Yahata Y, Nakashima K, Sugawara T, Ohkusa Y, Matsui T, Saito T, Kanou K, Shimada T, Kinoshita H, Yamashita K, Yasui Y, Tada Y, Mori Y, Takeda M, Sunagawa T, Oishi K.	Nationwide Rubella Epidemic - Japan, 2013.	MMWR	62(23), 457-462	2013
庵原俊昭	ウイルス感染症に既罹患か否か検査を行うのは CF 法、HI 法、EIA 法のどれがよいですか？	田原卓浩総編集、総合小児医療「プライマリ・ケアの感染症」	pp38-41	2013
庵原俊昭、要藤裕孝、堤裕幸、吉川哲史	改良された抗麻疹 IgM 抗体検出 EIA 試薬の評価	医学と薬学	69(6):96 9-975	2013
庵原俊昭	ワクチンによる医療従事者の麻疹・風疹・ムンプス・水痘・インフルエンザ感染予防対策	医療	67(5):206 -209	2013
大橋正博、河村吉紀、浅野喜造、松本祐嗣、加藤伴親、西村直子、尾崎隆男、菅 秀、庵原俊昭、落合 仁、竹内宏一、馬場宏一、吉川哲史	MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種の効果ならびに安全性	日本小児科学会雑誌	117:1416 -1423	2013
岡本貴世子、森嘉生、落合雅樹、庵原俊昭、大槻紀之、海野幸子、竹田誠、駒瀬勝啓	抗風疹 IgG 国内標準品の作製、および ELISA 法による IgG 抗体価(国際単位)と HI 抗体価の相関性の解析	臨床化学	42; 146-150	2013
梶山桂子 古川英臣 宮代 守 佐藤正雄 伊藤孝子 酒井由美子 植山 誠 眞野理恵子 衣笠有紀 戸川 温 高田 徹 田村和夫 駒瀬勝啓	タイからの B3 型麻疹ウイルス輸入例—福岡市	病原微生物検出情報	34 (7); 201-202	2013
倉田貴子 上林大起 駒野 淳 西村公志 加瀬哲男 高橋和郎 大平文人 松井陽子 伊達啓子 熊井優子 久保英幸 改田厚 後藤 薫 長谷 篤 大阪市保健所 廣川秀徹 吉田英樹 内野清子 三好龍也 田中智之 森 嘉生 大槻紀之 坂田真史	大阪府内における 2012 年の風疹患者発生状況	病原微生物検出情報	34(4); 97-98	2013

駒瀬勝啓 竹田 誠				
駒瀬勝啓 染谷健二 竹田 誠	日本における麻疹ウイルス流行株の変遷 2009~2012	病原微生物検出情報	34(2); 36-37	2013
坂田真史、森 嘉生、竹田 誠	風疹の海外の状況(地域別流行状況、予防接種等の対応)	病原体検出情報	34(4); 91-92	2013
染谷健二 駒瀬勝啓 竹田 誠	2012年の海外の麻疹情報	病原微生物検出情報	34(2); 24-25	2013
竹田誠(監修)	知ってほしい麻しん、風しん Q&A (改訂)	財団法人日本予防医学協会.		2013
中津祐一郎、竹田誠	麻疹ウイルスと宿主の攻防-自然免疫応答の観点から-	臨床とウイルス	41:196-204	2013
森嘉生 大槻紀之 岡本貴世子 坂田真史 駒瀬勝啓 竹田 誠	風疹ウイルスの遺伝子型別動向と検査診断マニュアル改訂	病原微生物検出情報	34(4); 99-100	2013
安井善宏、伊藤雅、安達啓一、尾内彩乃、中村範子、小林慎一、山下照夫、皆川洋子、氏木里衣子、山下敬介、伴友輪、鈴木英子、福永玲奈、飯田篤、吉兼美智枝、成瀬善巳、服部悟、土屋啓三、深瀬文昭、望月真吾、片岡泉、大寫雄二、片岡博喜	渡航歴の無い麻疹集団発生からのB3型麻疹ウイルス検出-愛知県	病原微生物検出情報	34(11):345-346	2013
山岸拓也、伊東宏明、八幡裕一郎、中島一敏、松井珠乃、高橋琢理、木下一美、砂川富正、奥野英雄、多屋馨子、大石和徳、駒瀬勝啓、三崎貴子、丸山絢、大島孝弘、清水英明、岩瀬耕一、岡部信彦、小泉祐子、平岡真理子、瀬戸成子、杉本徳子、荷見奈緒美、熊谷行広、大塚吾郎、杉下由行、甲賀健司、鈴木理恵子、亜南弥生子、舟久保麻理子、弘光明子、松本要、阿部勇治、氏家無限	潜在的な疫学リンクが疑われたD8型ウイルスによる麻疹広域散发事例	病原微生物検出情報		2013

IV. 研究成果の刊行物

病原微生物検出情報

月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

Vol.34 No. 4 (No.398)

2013年 4 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター
〒162-8640 新宿区戸山1-23-1
Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

CRS 発生予防等を含む風しん対策の一層の徹底について (通知) 4, 風疹の海外状況 5, ベトナムの CRS 6, 成人男性への風疹流行時の産婦人科の対応 7, 風疹流行状況総報と CRS 2 症例からの風疹ウイルス検出: 神戸市 9, 風疹流行状況と麻疹疑い患者からの風疹ウイルス検出: 神奈川県 10, 2012 年風疹患者発生状況: 大阪府 11, 風疹ウイルス遺伝子型別動向と検査診断マニュアル 13, 外国系労働者の多い事業所での風疹集団感染: 前橋市 14, 風疹発生状況 (2012 年~2013 年第 8 週): 東京都 15, 風疹髄膜炎成人男性の 1 例 16, 風疹含有ワクチン接種率調査 17, 2012 年度風疹感染症流行予測調査 (中間報告) 19, 風疹抗体価読み替えの検討 21, 国内で確認された SFTS 2 例 22, 国内で確認された SFTS 8 名の概要 24, 感染症法施行令の一部改正 (施行通知) 24 & 25, 日本紅斑熱が疑われたレプトスピラ症 1 例: 宮崎 25, 原因不明ボツリヌス症: 熊本県 26, 本邦での先天梅毒発生予防に向けて 27

本誌に掲載された統計資料は、1) 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省食品安全部, 検疫所。

<特集> 風疹・先天性風疹症候群 2013年 3月現在

風疹は発熱, 発疹, リンパ節腫脹を 3 主徴とするが, 症状がそろわない場合が多く, よく似た発熱発疹性疾患も多いため, 診断には検査診断が必要である。一方, 風疹に感受性のある妊娠 20 週頃までの妊婦が風疹ウイルスに感染すると, 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等の特徴とする先天性風疹症候群 (CRS) の児が生まれる可能性がある。感染・発症前のワクチン接種による予防が重要である (本号 6, 7, 9 & 11 ページ)。

感染症発生動向調査: 風疹は従来, 小児科定点による定点把握疾患であったが, 2008 年から 5 類感染症全数把握疾患になった (IASR 32: 250-251, 2011) (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-14-02.html>)。

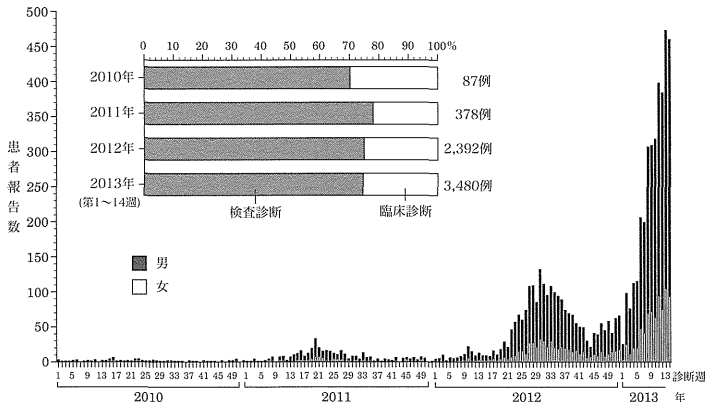
風疹の全国流行は 5 年ごと (1982, 1987~88, 1992~93 年) に認められてきたが, 幼児に定期接種が始まった 1995 年度以降, 全国流行はみられていない (IASR 21: 1-2, 2000 & 24: 53-54, 2003, <http://idsc.nih.go.jp/iasr/24/277/graph/f2771j.gif>)。2004 年に推計患者数 3.9 万人の地域流行が発生した後, 7 年ぶりに, 2011 年から報告数が増加し始めた (図 1)。2013 年は第 12 週時点で, 2012 年 1 年間の報告数を上回った。未受診, 未診断の存在を考慮すると (本号 14 ページ), より多くの患者が発生していることが推察される。

都道府県別には大都市を含む都府県からの報告が多いが (3 ページ図 2 および本号 15 & 16 ページ), 週別に見ていくと, 2013 年は首都圏から全国へと流行が拡大していることがわかる (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/2132-rubella-top.html>)。

2013 年の患者の年齢は, 15 歳未満が 4.8% と少なく, 15~19 歳 5.5%, 20 代 28%, 30 代 33%, 40 代 21%, 50 歳以上 8.0% で, 成人が 9 割を占めた。男性は 20~40 代に多く, 女性は 20 代に多い (図 3)。2012 年は男性が女性の 3.0 倍, 2013 年は第 14 週時点で 3.7 倍であり男女差は拡大した。予防接種歴は 65% が不明で, 29% が無かった。

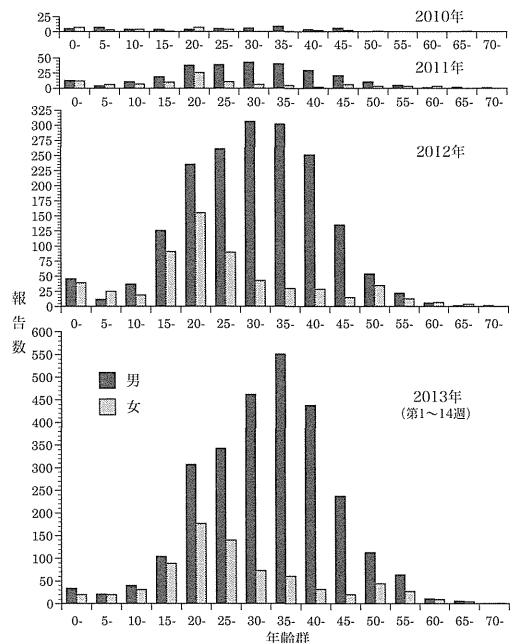
CRS は 5 類感染症として全数届出が必要であり (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-10.html>), 1999 年 4 月の感染症法施行後, 2013 年第 14 週までに 27 例報告された。このうち, 2003~2004 年の流行で 10 例, 2012 年の流行で 8 例報告された (3 ページ表 1 および本号 9 & 11 ページ)。母親の予防接種歴が記録で確認できたのは 27 例中 1 例

図 1. 週別性別風疹患者報告数の推移, 2010 年第 1 週~2013 年第 14 週



(感染症発生動向調査: 2013年4月10日現在報告数)

図 3. 風疹患者の性別年齢分布, 2010~2013年



(感染症発生動向調査: 2013年4月10日現在報告数)

(特集つづき)

のみで、19例は母親が妊娠中に風疹と診断されていた。2012年第42週～2013年第12週までに診断された8例はいずれも母親の感染地域は国内であり、2012年に人口100万対10人を超えた都府県からの報告が多かった。

風疹の定期予防接種制度の変遷: 2012～2013年の流行は、1977年8月に女子中学生を対象に始まった風疹の定期接種制度の変遷で説明できる(3ページ表2)。

1994年に予防接種法が改正され、1995年度から、集団接種は医療機関での個別接種となり、義務接種は努力義務接種になった。さらに、生後12～90か月未満の男女幼児が対象になり、時限的に男女中学生も対象となった。保護者同伴の個別接種であったため、中学生の接種率が激減した(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>)。

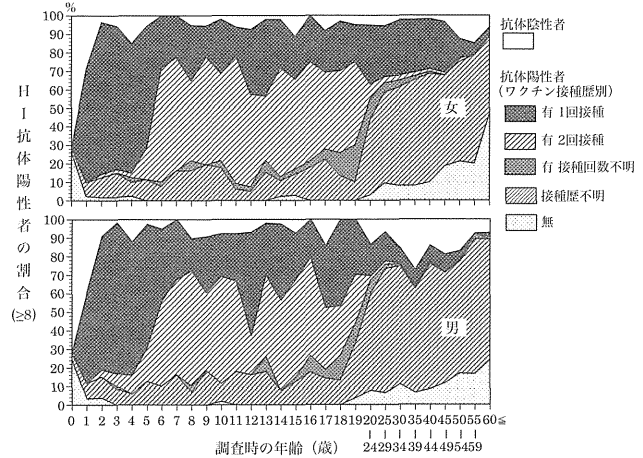
2006年度から、1歳と小学校入学前1年間の幼児に対する2回接種が始まった。また、2008～2012年度の5年間に限り、中学1年生と高校3年生相当年齢の者に2回目の定期接種が始まった。2006年度以降、使用するワクチンは原則、麻疹風疹混合ワクチン(以下、MRワクチン)となったが、高校3年生相当年齢の接種率は、流行中の自治体で特に低い(本号17ページ)。

国民の風疹に対する抗体保有率(感染症流行予測調査): 全国14の地方衛生研究所の協力を得て、5,094人の健常人の風疹の赤血球凝集抑制(HI)抗体価が測定された(図4)。抗体保有率(HI価8以上)は、小児では0歳で30%、1歳で上昇し、2歳以上では概ね90%以上であった。一方、成人では男性の30代(30代前半84%、30代後半73%)、40代(40代前半86%、40代後半81%)では、女性(97～98%)と比較して11～25ポイント抗体保有率が低かったが、20代(男性90%、女性95%)と50歳以上(男性88%、女性89%)では大きな男女差はなかった(本号19ページ)。妊婦健診でHI価16以下の低抗体価の者には、産後早期のワクチン接種が推奨されている(本号7ページ)。

風疹ウイルスと検査診断: 風疹ウイルスはE1蛋白質の遺伝子解析によって13の遺伝子型に分類される。2004年の国内流行では1jが主流であったが、2012年以降検出されていない(本号5 & 13ページ)。2011年以降、南・東・東南アジアで流行中の2Bと1Eが国内に侵入し、これらが定着し拡大している(本号6, 9, 10, 11 & 13ページ)(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-rubella.html>)。

風疹の検査診断は、急性期の咽頭ぬぐい液、血液、尿等から①ウイルスの分離・同定、または②PCR法によるウイルス遺伝子の検出、③急性期血清から風疹IgM抗体の検出、④急性期と回復期のペア血清で抗体陽転または抗体価の有意上昇のいずれかであるが、検査診断例は約70～80%に留まっている(前ページ図1)。発疹出現後3日以内のIgM抗体価は陰性の可

図4. 年齢別風疹抗体保有状況, 2012年(感染症流行予測調査)



能性があり、発疹出現後4日以降の検査が望ましいが、早期診断には②の方法が有用である(本号10 & 11ページ)。発疹出現翌日の咽頭ぬぐい液からの検出率が最も高く、血液からは早期にウイルスが検出できなくなる可能性がある(本号9ページ)。2013年はHI抗体価の測定に用いるガチョウ血球が一時不足する事態となり、EIA価を用いた読み替えについて、厚生労働科学研究班から緊急提言がなされた(本号7 & 21ページ)。

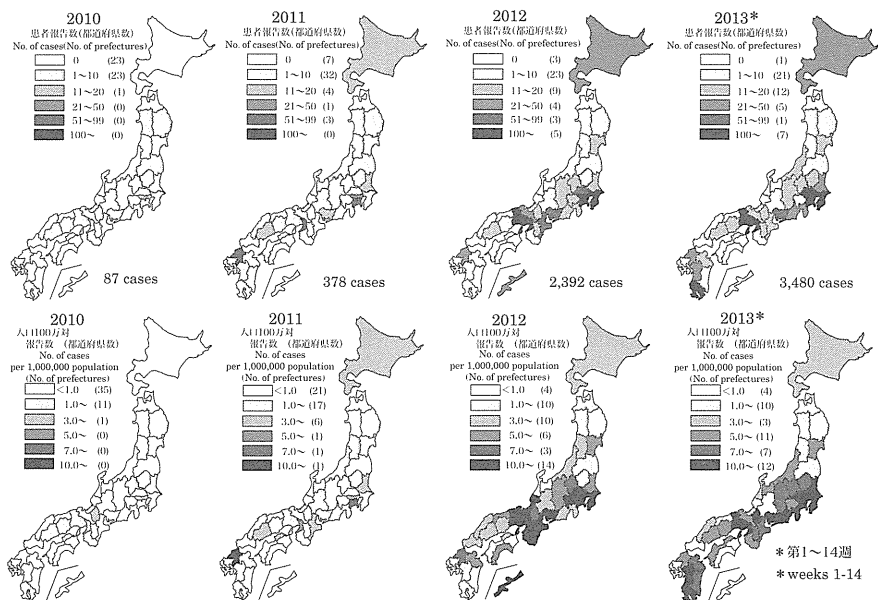
今後の風疹対策: 厚生労働省は「先天性風しん症候群の発生予防等を含む風しん対策の一層の徹底について」(健感発0129第1号、健感発0226第1号厚生労働省健康局結核感染症課長通知)を2013年1月29日に発出し(同2月26日一部改正)(本号4ページ)、国立感染症研究所と厚生労働省は、多数の学会の賛同を得て風疹予防啓発ポスターを作成し、全国の自治体、医療機関等に送付した(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-poster2013.html>)。

また、厚生労働省研究班により、CRSリスクの正しい評価のため、産婦人科医を対象とした2次相談窓口が地域ごとに設置されている(本号7ページ)。

WHO西太平洋地域の予防接種およびワクチンで予防可能疾患に関する技術顧問(TAG)会議では、風疹ワクチンをまだ導入していない6カ国を含め風疹ワクチンを定期予防接種に加えることを提唱し、接種率80%以上を維持すべきであるとしている(本号5ページ)。2013年第14週現在、国内の風疹患者報告数は人口100万人当たり28例、CRSは2012年10月からの半年間で8例である。風疹の流行は初夏がピークになることが多いことから、さらに患者数が増加することが懸念される。妊婦は生ワクチンである風疹含有ワクチンを接種できない。このため、妊娠を希望する女性や、成人男性、中でも妊婦の夫・家族に対する積極的な注意喚起・MRワクチン接種を検討するよう情報提供が望まれるが、成人が予防接種を受けやすい環境作りも大切であり、産業医を含めた多職域との連携も今後の検討課題である。

(特集つづき) (THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

図2. 都道府県別風疹患者発生状況, 2010~2013年
Figure 2. Incidence of rubella by prefecture, 2010-2013, Japan



(感染症発生動向調査: 2013年4月10日現在報告数)

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: Data based on the reports received before April 10, 2013)

表1. 先天性風疹症候群報告症例, 2011年9月~2013年3月 (感染症発生動向調査: 2013年4月10日現在)

Table 1. Reported cases of congenital rubella syndrome in Japan, September 2011-March 2013

診断年/週 Year/Week of diagnosis	都道府県 Prefecture	母親の感染地域 Place of mother's infection	母親のワクチン接種歴 Mother's rubella vaccination history	母親の妊娠中の風疹罹患歴 Mother's rubella infection history during pregnancy
2012/42	兵庫 Hyogo	兵庫 Hyogo	不明 Unknown	あり Yes
2012/46	香川 Kagawa	香川 Kagawa	なし No	あり Yes
2012/47	兵庫 Hyogo	兵庫 Hyogo	不明 Unknown	不明 Unknown
2012/49	大阪 Osaka	大阪 Osaka	不明 Unknown	なし No
2012/50	埼玉 Saitama	埼玉 Saitama	なし No	あり Yes
2013/02	大阪 Osaka	大阪 Osaka	なし No	あり Yes
2013/10	愛知 Aichi	愛知 Aichi	なし No	あり Yes
2013/12	東京 Tokyo	東京 Tokyo	なし No	あり Yes

1999年4月~2011年8月までは前回特集 (IASR 32: 252, 2011) 参照。 See IASR 32: 252, 2011 for the cases during April 1999-August 2011 (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: Data based on the reports received before April 10, 2013)

表2. 風疹の定期予防接種制度の変遷 Table 2. Schedules of rubella routine immunization in the history of Japan

接種時期・接種方法・接種ワクチン Group: Schedule of immunization and type of vaccine	2013年4月時点の年齢 Age as of April 2013	生年月日 Birthday of the target population
無し	51歳以上	1962(S37)年4月1日以前
Group 1: Vaccination unavailable 女子中学生に風疹ワクチンを、学校で集団接種。接種率高い。	≥51 yrs	1962 April 1 and before
Group 2: School rubella vaccination to female junior high school students with high coverage. No vaccination to male students	34~51歳 34-51 yrs	1962(S37)年4月2日~1979(S54)年4月1日 1962 April 2-1979 April 1
中学生の時に風疹ワクチンを、医療機関で個別接種。接種率激減。但し、未接種者は2001(H13)年11月7日~2003(H15)年9月30日までならいつでも接種可能	25~34歳 25-34 yrs	1979(S54)年4月2日~1987(S62)年10月1日 1979 April 2-1987 October 1
Group 3: Rubella vaccination to junior high school students on individual basis at clinics and hospitals with the consequent low coverage (Note: any unimmunized persons of this age group were given an additional chance of immunization during the period of November 7, 2001-September 30, 2003)	21~30歳の一部の者 21-30 yrs	1983(S58)年4月2日~1992(H4)年4月27日の一部の者 1983 April 2-1992 April 27
Group 4: MMR vaccination in place of measles vaccination at 1-6 years after birth (from April 1989 to April 26 1993)	8~25歳 8-25 yrs	1987(S62)年10月2日~2005(H17)年4月1日 1987 October 2-2005 April 1
Group 5: 1st dose of rubella vaccine to all children 12-90 months after birth 2回目の接種機会無し	うち、23~25歳 23-25 yrs	うち、1987(S62)年10月2日~1990(H2)年4月1日 1987 October 2-1990 April 1
Group 5-1: No chance of the second dose 高校3年生相当年齢の時に2回目の接種 (原則、MRワクチン)。接種率低い。	うち、18~23歳 18-23 yrs	うち、1990(H2)年4月2日~1995(H7)年4月1日 1990 April 2-1995 April 1
Group 5-2: 2nd dose (usually as MR vaccine) at the 3rd year class of high school; coverage low	うち、13~18歳 13-18 yrs	うち、1995(H7)年4月2日~2000(H12)年4月1日 1995 April 2-2000 April 1
Group 5-3: 2nd dose (usually as MR vaccine) at the 1st year class of junior high school; coverage low	うち、8~13歳 8-13 yrs	うち、2000(H12)年4月2日~2005(H17)年4月1日 2000 April 2-2005 April 1
Group 5-4: 2nd dose (usually as MR vaccine) during one year preceding primary school entrance; coverage high	8歳以下 ≤8 yrs	2005(H17)年4月2日以降 2005 April 2 and later
Group 6: 1st dose (usually as MR vaccine) 12-24 months after birth; coverage high 小学校入学前1年間に2回目の接種 (原則、MRワクチン)。接種率高い。	うち、5~8歳 5-8 yrs	うち、2005(H17)年4月2日~2008(H20)年4月1日 2005 April 2-2008 April 1
Group 6-1: 2nd dose (usually as MR vaccine) during one year preceding primary school entrance; coverage high	うち、5歳以下 ≤5 yrs	うち、2008(H20)年4月2日以降 2008 April 2 and later
Group 6-2: 2nd dose (usually as MR vaccine) during one year preceding primary school entrance from FY2014		

<通知>

「先天性風しん症候群の発生予防等を含む風しん対策の一層の徹底について(情報提供及び依頼)」の一部改正について

健感発0226第1号

平成25年2月26日

各 { 都道府県
保健所設置市
特別区 } 衛生主管部(局)長殿

厚生労働省健康局結核感染症課長

昨年からの風しん患者の増加に対する対策については、「風しん患者の地域的な増加について」(平成24年5月25日付事務連絡)、「風しん対策の更なる徹底について」(平成24年7月19日付健感発0719第2号厚生労働省健康局結核感染症課長通知)及び「先天性風しん症候群の発生予防等を含む風しん対策の一層の徹底について」(平成25年1月29日付健感発0129第1号厚生労働省健康局結核感染症課長通知)において、その対策をお願いしているところです。

平成25年の風しん報告数は第7週までに745例となり(2月20日時点)、平成24年の同時期と比較し、約20倍となっており、特に、関東地方において報告数が急増しています。

つきましては、先般の「先天性風しん症候群の発生予防等を含む風しん対策の一層の徹底について」(平成25年1月29日付健感発0129第1号厚生労働省健康局結核感染症課長通知)を別添のとおり変更し、妊婦の夫、子どもその他の同居家族への周知の強化を図ることと致しました。

貴職におかれては、引き続き、風しんに対する一層の対策の徹底をお願いします。

【平成25年2月26日一部改正】

<通知>

先天性風しん症候群の発生予防等を含む風しん対策の一層の徹底について(情報提供及び依頼)

健感発0129第1号

平成25年1月29日

各 { 都道府県
保健所設置市
特別区 } 衛生主管部(局)長殿

厚生労働省健康局結核感染症課長

昨年からの風しん患者の増加に対する対策については、「風しん患者の地域的な増加について」(平成24年5月25日付事務連絡)及び「風しん対策の更なる徹底について」(同年7月19日付健感発0719第2号厚生労働省健康局結核感染症課長通知)において、発生動向に注意をお願いするとともに、特に妊婦を守る観点から風しんに対する一層の対策をお願いしているところです。平成24年の風しん報告数は2,353例(暫定値)となり、過去5年間で最も多い報告数となりました。また、先天性風しん症候群の報告数が5例(暫定値)となり、平成16年の10例に次ぐ値となっております(別添参照・略)。風しんの報告数の増加傾向は数年持続することが知られており、本年も風しんや先天性風しん症候群の増加傾向が持続することが懸念されます。

貴職におかれては、下記の点に留意の上、先天性風しん症候群の発生予防のため、これまで風しんにかかっていない方、予防接種を受けていない方及び妊娠可能年齢の方への情報提供・注意喚起、産婦人科・小児科関連医療機関等への情報提供等の風しんに対する一層の対策の実施をお願いします。

記

1. 風しんの定期予防接種対象者に対し、積極的な接種勧奨を行うこと。

2. 妊婦への感染を抑制するため、特に、

①妊婦の夫、子どもその他の同居家族

②10代後半から40代の女性(特に、妊娠希望者又は妊娠する可能性の高い者)

③産褥早期の女性

のうち、抗体価が十分であると確認ができた者以外の者に対して、任意での予防接種を受けることについて検討いただくよう、周知を図ること。

3. 貴管内の産婦人科医療機関等に対し、妊婦の同居家族への情報提供を行うとともに、妊娠中に風しんに罹患(疑いを含む)した女性に対しては、無用な不安をあおらないよう留意の上、妊婦からの相談に応じるなどの適切な対応を行うよう、周知を図ること。

4. 貴管内の小児科医療機関等に対し、次の事項について、周知を図ること。

(1) 先天性風しん症候群が感染症法上の全数届出対象疾患であること。

(2) 風しん報告数増加地域での妊娠初期検査で風しん抗体陰性又は低抗体価の妊婦から出産した新生児に対し、先天性風しん症候群を念頭におき注意深い対応を行う必要があること。

(参考・以下別添資料は略)

別添1「1. 風しん累積報告数の推移, 2. 先天性風しん症候群の年間報告数の推移」

別添2「3. 週別風しん報告数2012年第1~52週, 2013年第1~7週」

別添3「4. 都道府県別病型別風しん累計報告数2012年第1~52週, 2013年第1~7週」

<特集関連情報>

風疹の海外状況 (地域別流行状況, 予防接種などの対応)

風疹ウイルス流行株の遺伝子型と世界的な分布

風疹ウイルスの遺伝子型分類 (genotyping) は, E1 蛋白質の遺伝子解析によって決定されることが世界保健機関 (WHO) によって定められている¹⁾。これまでに風疹ウイルスは13の遺伝子型 (1a, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1h, 1i, 1j, 2A, 2B, 2C) が報告されている。2005~2010年に各国で検出された遺伝子型が集計されており, 遺伝子型 1E, 1G および 2B ウイルスが世界的に検出されていることが示されている²⁾。一方, 遺伝子型 1a, 1B, 1C, 1h, 1j および 2C のウイルスは特定の地域に限定的に, あるいは散発的に検出されている。遺伝子型 1D, 1F, 1i および 2A (2A は中国でワクチンに用いられている BRDII 株を除く) ウイルスは2002年以降に検出されておらず, 消失したものと考えられる。

WHO の 6 地域 (WPR, EUR, AMR, AFR, EMR および SEAR) における風疹および CRS 排除への動向と流行状況

The Measles Initiative (米国赤十字, 米国 CDC, ユニセフ, 国連財団, WHO からなる国際パートナーシップ) は, 2012年4月に The Measles and Rubella Initiative と名称を変更して風疹および先天性風疹症候群 (CRS) の対策を積極的に取り組む姿勢を示し, 2020年までの世界戦略計画を立てている。この中で2015年末までに WHO の地域ごとに掲げた麻疹, 風疹および CRS の排除目標を達成すること, および2020年末までに少なくとも5つの WHO 地域で麻疹および風疹の排除を達成することを目標にあげている。また, 風疹の排除の定義として, 「適切なサーベイランス体制の下で, ある特定の地域において, 土着株による感染が1年間以上存在せず, それに関連した CRS 症例が確認されないこと」が提唱されている³⁾。

WPR; Western Pacific Region: 日本の属する WPR では, 麻疹排除活動との統合を通じて風疹の制御と CRS の予防を促進させることを目標にしている。WPR 予防接種およびワクチンで予防可能疾患に関する技術顧問 (TAG) 会議は, 理想的には2015年までに風疹の制御 (人口100万人当たり10例以下) と CRS の予防 (10万出生当たり10例以下) を達成することを提言している。2011年時点で29の国と地域のうち24地域で風疹含有ワクチンが予防接種スケジュールあるいは補足的な予防接種活動に組み込まれている⁴⁾。残る5カ国のカンボジア, パプアニューギニア, ソロモン諸島, バヌアツ, ベトナムでは風疹含有ワクチンが導入されておらず, ベトナムでは2011年に非常に大きな流行とそれに伴う CRS の多発が報告された⁵⁾ (本号6

ページ参照)。この流行では遺伝子型 2B ウイルスが主要なウイルスであったと考えられている。2011年および2012年に各国と地域で行われた風疹報告数を基にすると^{6,7)}, オーストラリア, 香港, マカオ, ニュージーランド, パプアニューギニア, 韓国では2年連続で人口100万人当たり10例以下を達成しているが, カンボジア, マレーシア, モンゴル, フィリピン, ベトナム, フィジーではこれに到達していない。また, 中国では, 2009年に69,821例 (人口100万人当たり52.6例) と, 風疹検査診断例は多い状況にある⁸⁾。中国では2001年に初めて遺伝子型 1E ウイルスが検出されて以降, それまでに優勢であった遺伝子型 1F および 2B ウイルスに置き換わり, 主要な流行株になっている。

AMR; Americas Region: AMR には35カ国が属しており, すべての国で風疹含有ワクチンが予防接種スケジュールに組み込まれている⁹⁾。定期接種の導入および積極的な補足的予防接種等の活動により, 1999年と2006年を比較すると, 症例数は135,947例から3,005例 (98%の減少率) に減少した¹⁰⁾。しかし, アルゼンチン, ブラジル, チリでは, 成人層を対象とした補足的予防接種において, 当初は女性のみを対象にしたため, 2007年に成人男性を中心とした風疹の大規模流行が発生した。その後, 成人男性を含めた補足的予防接種が行われたことで, 2009年を最後に地域的な流行も認められていない^{9,10)}。風疹および CRS は排除状態であることが報告されており, 現在はその維持を検証している¹⁰⁾。

EUR; Europe Region: EUR では, 2015年までに風疹と CRS の排除達成を目標にしており, 全53カ国で風疹含有ワクチンが予防接種スケジュールに組み込まれている⁹⁾。また, 風疹および CRS の発生数について, 2012年には34カ国から WHO へ報告がなされている¹¹⁾。その報告において, 多くの国で風疹発生が少ない状態であることが示されている。一方で, ポーランドでは6,259例 (人口100万人当たり163.4例), ルーマニアでは20,772例 (同970.8例) と非常に大きな流行が認められる国も存在する。

EMR; Eastern Mediterranean Region, SEAR; South-East Asia Region, AFR; African Region: EMR には21カ国が属しており, そのうち15カ国 (71%) で風疹含有ワクチンがワクチン接種スケジュールに組み込まれている⁹⁾。EMR では達成目標年は設定されていないが, 風疹の排除が目標として掲げられている。SEAR には11カ国が属しており, そのうち4カ国 (36%) で風疹含有ワクチンがワクチン接種スケジュールに組み込まれている⁹⁾。AFR には46カ国が属しており, そのうち2カ国 (4%) で風疹含有ワクチンがワクチン接種スケジュールに組み込まれている⁹⁾。ワクチンの導入が進んでいない SEAR, AFR では, 風疹が流行していると考えられるが, その実態は不明瞭である。

参考文献

- 1) WHO, WER 80: 126-132, 2005
- 2) Abernathy ES, *et al.*, J Infect Dis 204 (Suppl 1): S524-532, 2011
- 3) WHO, WER 88: 89-100, 2013
- 4) WPR rubella fact sheet,
http://www.wpro.who.int/mediacentre/factsheets/fs_20120228/en/index.html
- 5) Tran DN, *et al.*, J Med Virol 84: 705-710, 2012
- 6) WHO/WPR, Measles Rubella Weekly Bulletin 7: 1, 2013
- 7) WHO/WPR, Measles Rubella Weekly Bulletin 7: 2, 2013
- 8) Zhu Z, *et al.*, J Clin Microbiol 50: 353-363, 2012
- 9) WHO, WER 85: 413-424, 2010
- 10) WHO/PAHO, Plan of Action for the Documentation and Verification of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome Elimination in the Region of the Americas
- 11) WHO, Epidemiological Brief 29, Measles, rubella, and polio update from WHO/Europe

国立感染症研究所ウイルス第三部
坂田真史 森 嘉生 竹田 誠

<特集関連情報>

ベトナム・カンホア省で多発した先天性風疹症候群の臨床疫学的特徴

風疹ワクチンの定期接種が施行されていない国では数年ごとに風疹のアウトブレイクがあり、先天性風疹症候群（以下 CRS）による被害が生じている。我々は2009年5月～2010年5月にかけてベトナム中部カンホア省で出生コホート研究を行い、アウトブレイクのない期間に、妊婦の30%が風疹に感受性を有することがわかった。その後2011年1～7月にかけ同地域にて大規模な風疹アウトブレイクが発生し、同年10月より同地域の総合病院で CRS 児を認めた（図1）。ここに CRS 児とその母親の臨床的、疫学的な特徴を報告す

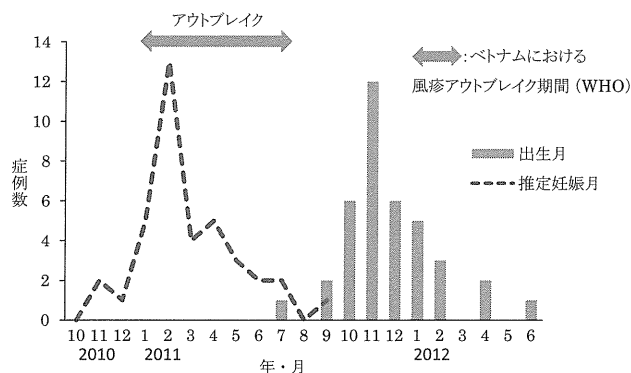


図1. カンホア省の1総合病院で認められた先天性風疹症候群の出生月および母親の推定妊娠月別症例数（全症例数=38）



図2. 先天性風疹症候群の児の皮膚症状(ブルーベリーマフィンベイビー)

る。

2011年10月～2012年9月の1年間にカンホア省の1総合病院で認められた、CDCの基準を用いて CRS を疑わせる症状のある新生児・乳児を対象とした。入院記録と母親への聞き取り調査より児の症状および母親の情報を収集。心臓・頭部超音波検査、自動聴性脳幹反応検査、風疹特異的抗体価測定を施行。3カ月ごとに心臓超音波検査によるフォローアップを行った。

対象児は38人（男18人，女20人）であった。そのうち早産児は12人（31.6%），低出生体重児は27人（71.1%）であった。臨床症状として心疾患26/36（72.2%），聴力障害疑い26/28（92.9%），白内障5/38（13.2%），紫斑32/38（84.2%）（図2），肝脾腫26/38（68.4%）等々を認めた。心疾患は動脈管開存症（PDA）が24人（92.3%）で最多，そのうち54%（13人）で肺高血圧（PH）を合併していた。2回目の超音波検査が施行できたPDAの10/13人（76.9%）で自然閉鎖がなく，うち8人にPHを認めた。風疹特異的IgM陽性例は14/35（40.0%），それらと生後6カ月以降もIgG陽性が持続する例を合わせた確定診断例は25/38（65.8%）であった。2013年1月までに13人（34.2%）死亡した。また，PHを伴うPDAの存在は統計学的に有意に死亡と関連があった（ $p < 0.001$ ）（次ページ表1）。母親への聞き取り調査では31/36（86.1%）が妊娠中に発熱と発疹を経験したと回答した。

我々は人口約100万人の中部ベトナムの1省において風疹アウトブレイク後の1年間で38例の CRS を経験した。対象児の致死率は高く，心疾患，聴力障害など永続的な障害を多く認めた。聴力障害など乳児期以降に気づかれる症状のみの児はさらに多く存在すると思われる。心疾患ではPHを合併するPDAが特徴的であり，死亡との関連が示唆された。

なお，本研究では風疹ウイルスの遺伝子解析は行わなかったが，2009～2010年にベトナム・ホーチミンで解析された遺伝子型はすべて2Bであった。2011年より日本各地で流行している風疹は主に1E，2Bであり，南～東アジアで流行していた株が日本に伝播し広まったと考えられている。風疹の世界的な流行はわが国においても無関係ではなく，サーベイランスにより国内

表1. カンホア省の1総合病院で認められた先天性風疹症候群症例(38例)の臨床的特徴とその死亡例と生存例での比較

特徴	全例 数 (%)	死亡	生存	リスク比	p 値
総数	38	13	25		
性別 (女)	20 (52.6)	7 (53.9)	13 (52.0)	1.05	0.9
早産児 (<37週)	12 (31.6)	5 (38.5)	7 (28.0)	1.35	0.5
低出生体重児 (<2,500g)	27 (71.1)	10 (76.9)	17 (68.0)	1.36	0.6
Light for gestational age (≤-2SD)	24 (63.2)	9 (69.2)	15 (60.0)	1.31	0.6
大症状					
心疾患	26/36 (72.2)	10/11 (90.9)	16/25 (64.0)	3.85	0.1
PDA	24/36 (66.7)	10/11 (90.9)	14/25 (56.0)	5.00	0.041
PH 合併 PDA	13/36 (36.1)	9/11 (81.8)	4/25 (16.0)	7.96	<0.001
PS	3/36 (8.3)	0/11 (0.0)	3/25 (12.0)	0.00	0.2
白内障	5/38 (13.2)	1/13 (7.7)	4/25 (16.0)	0.55	0.5
聴力障害疑い*	26/28 (92.9)	4/4 (100.0)	22/24 (91.7)	-	0.5
他の症状					
紫斑	32/38 (84.2)	11/13 (84.6)	21/25 (84.0)	1.03	1.0
黄疸	12/38 (31.6)	4/13 (30.8)	8/25 (32.0)	0.96	0.9
肝脾腫	26/38 (68.4)	12/13 (92.3)	14/25 (56.0)	5.54	0.022
髄膜炎疑い**	5/38 (13.2)	2/13 (15.4)	3/25 (12.0)	1.20	0.8
小頭症 (<3パーセントイル)	18/35 (51.4)	7/12 (58.3)	11/23 (47.8)	1.32	0.6
脳室拡大	9/28 (32.1)	2/4 (50.0)	7/24 (29.2)	2.10	0.4
発達遅延	16/22 (72.7)	-	16/22 (72.7)	-	-
血液検査	(N=38)	(N=13)	(N=25)		
血小板減少 (<15 万/ μ l)	29 (76.3)	10 (76.9)	19 (76.0)	1.03	0.9
重症血小板減少 (<5 万/ μ l)	14 (36.8)	8 (61.5)	6 (24.0)	2.74	0.023

p 値は χ^2 検定で算出した

*聴力障害疑いは自動聴性脳幹反応により判断した

**髄膜炎は神経症状により判断した

略語: PDA; 動脈管閉鎖不全、PH; 肺高血圧、PS; 肺動脈狭窄

外の風疹流行および CRS の発生状況を把握する必要がある。また、妊娠可能年齢の女性に対する予防接種の推奨とともに、風疹の定期接種が施行されていない国々では乳幼児に対する定期接種導入が必要である。

ベトナムでは、国際社会 (GAVI など) の支援を得て 2013 年より約 2,000 万人以上の 14 歳以下の小児への風疹含有ワクチン接種が開始されている。さらに 2015 年以降は風疹含有ワクチンの定期接種化が検討されている。

参考文献

- 1) Miyakawa M, *et al.*, submitted for publication
- 2) McLean H, *et al.*, Chapter 15: Congenital Rubella Syndrome, <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt15-crs.html>
- 3) 森 嘉生, 他, IASR 32: 260-262, 2011
- 4) Tran DN, *et al.*, J Med Virol 84 (4): 705-710, 2012
- 5) Global Measles and Rubella Management Meeting, <http://www.measlesrubellainitiative.org/vgn-ext-templating/v/index.jsp/vgnextoid/90bdb27b785a3210VgnVCM10000089f0870aRCRD.html>

長崎大学熱帯医学研究所小児感染症学分野

樋泉道子 吉田レイミント 橋爪真弘

長崎大学病院小児科

本村秀樹 森内浩幸

長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野

高橋健介 有吉紅也

Khanh Hoa General Hospital

Vo Minh Hien Pham Enga

Khanh Hoa Health Service

Le Huu Tho

National Institute of Hygiene and

Epidemiology in Hanoi

Dang Duc Anh

<特集関連情報>

成人男性を中心とする風疹流行時の産婦人科の対応

はじめに

妊婦が風疹に罹患した場合、胎児に先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome: CRS) を起こすことがあるのは、どの産婦人科医にとっても常識であるが、実際に風疹罹患が疑われる妊婦の血清学的検査結果の判断や CRS リスクの評価について、かつては一定した判断基準や管理方針が存在しなかった。従って実際には CRS リスクの高くない症例に対しても十分な検討がなされないまま必要のない人工妊娠中絶がおこなわれた症例が存在していたと考えられている。幸い、1995 年から男女幼児が風疹ワクチン接種対象となった後に風疹患者数が減少、CRS の発生も減少

し、年間0～2例にとどまっていたため、大きな問題は生じていなかった。

2013年現在、風疹が大流行の兆しをみせている。近年の流行は、妊娠子育て世代の成人に患者が多いという特徴があり、CRSの発生増加が懸念される。風疹流行時に産婦人科医として必要な対応についてまとめる。

1. 2004年発の緊急提言

2003～2004年にかけて発生した風疹小流行の際、年間1～2例にとどまっていたCRSが年間10例と急増した。ただちに厚労省研究班が発足し、これ以上のCRSの発生を抑制し、妊婦に対する正確なリスク評価と対応を提供することを目的に、可及的速やかに検討がおこなわれ、「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」が発せられた (<http://idsc.nih.gov/disease/rubella/rec200408rev3.pdf>)。この提言はその後、産婦人科診療ガイドライン産科編(2008, 2011)にも取り上げられ、風疹罹患(疑いを含む)妊婦女性への対応に関しては、全国の産婦人科医の間である程度統一された管理がなされるようになった。

2. 相談窓口(2次施設)

提言のII.では、低抗体価の女性に対する注意を喚起するとともにCRSハイリスク例の見落としを避け、CRSリスクの正しい評価および無用な人工妊娠中絶の防止を目的とし、妊婦女性への診療対応の概略フロー図を示し、風疹罹患(疑いを含む)妊婦については各地区ブロックごとの相談窓口(2次施設)との間で報告用紙等を用いて正確かつ適切な情報の交換をおこない、予測されるCRSリスクの情報等を2次施設から返信、ケースに即したリスク説明を主治医よりおこなう手順を示した(IASR 32: 266-267, 2011)。2004年の流行の後、幸い大きな流行は発生せず、CRS患者数は再び年間0～2例で落ち着いていた。2次施設への相談事例の多くは、フロー図に従って検査を進めた際に風疹HI抗体価が高値であるとか、風疹特異的IgMが弱陽性であるとかいった、血清学的「疑い」妊婦のみであり、これら症例にCRSのリスクはなく、ほとんどの事例がカウンセリングにとどまり、胎児診断を要する例はきわめて少なく、実際に風疹に罹患したようなハイリスク例は来談しなかった。

2011年末に、海外で風疹に罹患した例の報告を皮切りに、国内での風疹患者数が増加、2012年に寄せられた2次施設への相談事例は、本人や夫の明らかな風疹罹患といったCRSハイリスク例が来談するようになり、羊水中風疹ウイルスPCR検査の実施件数が増加、実際に風疹ウイルスが検出された例が報告されるに至った。

3. 産婦人科医に求められる対応

緊急提言が発せられて8年半、長い間実際の風疹罹患妊婦に接することなく半ば「マンネリ化」していた妊婦と風疹について、2013年に予測される爆発的風疹

流行を前に、CRSリスク判断と正しい対応、予防接種の勧奨について全国の産婦人科医に周知徹底する必要がある。改めて2004年版緊急提言を読み直してほしい。患者の発生が長くみられなかった間に、フロー図およびワクチン接種勧奨基準に関して、2次施設担当者から手順の緩和を求める意見が出ていたが、この流行状況下において対応の手を緩めることは適切ではない。妊婦に対して無用な不安を与えることなく、かつ真のCRSハイリスク例への正しい対応が求められる。風疹流行そのものの抑制に対しても産婦人科医として一役買いたい。

提言の内容および今回の風疹流行にあたり、一般産婦人科医に対し特に強調しておきたい点を示す。

(1) 予防接種の勧奨

妊婦や不妊治療中女性の夫世代は現在の風疹流行の中心であり、夫および家族に対し麻疹風疹混合ワクチン(MRワクチン)の接種を強く勧める。産婦人科を受診する女性を通して、20～40代の男性への接種を促す好機と考え、十分な抗体を有している女性も含め全員に夫へのMRワクチン接種を提案してもよい(明らかな接種記録がある場合を除く)。2006年よりMRワクチンの2回接種が開始され、現在、定期接種として、①生後12～24カ月未満(第1期)、②就学前1年間(第2期)が接種対象である。つまり、今おなかにいる赤ちゃんは出生後にMRワクチンの2回接種を受ける予定だが、現在23歳以上の方は2回接種を受ける機会はなかったため、過去の接種歴が不明で仮に接種歴があったとしても、受けられなかった2回目を今受けると考えていただくと理解を得やすい。事前の抗体検査も必要ない。定期接種がMRワクチンになったため、風疹単抗原ワクチンに比べ接種機会を得やすい。麻疹患者も近年では成人が中心であり、風疹単抗原ワクチンを採るよりMRワクチン接種を受けてよい。

不妊治療に訪れる女性は2カ月の避妊を要する風疹ワクチンを受けたがらないが、1～2カ月を急いでやっとな妊娠が成立したところで本人または夫が風疹に罹患して後悔することのないようにしたい。ワクチン接種した男性の避妊は必要ない。

(2) 妊婦への対応

初診時に、風疹罹患に関する問診(発疹、発熱、風疹患者との明らかな接触)をとり、以後も何かあれば申告するよう伝える。できるだけ早く風疹抗体検査をおこない、抗体陰性または低抗体価の者に対しては特に人ごみ避けるなど風疹罹患に注意を喚起し、妊娠終了後にはワクチン接種を受けるよう情報提供をする。

風疹罹患や患者との接触が疑われる場合にはフロー図に沿って検索を進めるが、血清学的所見のみでCRSのリスク評価は困難である。詳細な検討をしないまま人工妊娠中絶に至ることのないよう、無用な不安を与