

rubella syndrome. Clin Infect Dis. 2015.
 15;60(4):605-7.
 守本倫子. 風疹症候群 日本耳鼻咽喉科学
 会専門医講習会アドバンスセミナー
 2016.11.22

守本倫子：先天性風疹症候群. JOHNS
 2014;30(11):1585-1588
 G. 知的所有権の取得状況
 なし

6症例の症状

| 症例 | 難聴 | 白内障 | 心疾患 | 脳内石灰化 | 出血斑 | 血小板 低下 | 肝脾腫 | 呼吸 | 運動発達 | 妊娠中 罹患 |
|----|-------|-----|-----|-------|-----|-----------|-----|-----|-------|-----------|
| 1 | (+) | (-) | (-) | (+) | (+) | (+) | (-) | (-) | (+) | 15週 |
| 2 | (+) | (+) | (+) | (-) | (-) | (+) | (+) | (-) | (+) | 10週 |
| 3 | (+/-) | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (+) | (+/-) | (-) |
| 4 | (+) | (-) | (+) | (+) | (-) | (-) | (-) | (+) | (+) | (-) |
| 5 | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (-) |
| 6 | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (-) | (+) | (+) | 6週 |

III. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目

「先天性難聴に対する保存臍帯を用いた胎内先天性風疹ウイルス感染検索方法の新規開発」

機関名 国立成育医療研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

| 発表した成果 目、口頭・ポスター発表の 別) | 発表者氏名 | 発表した場所 (学会等名) | 発表した時期 | 国内・外の別 |
|----------------------------------|---------------------------------|---------------------|----------|--------|
| 先天性風疹症候群の現状と対 応 (シンポジウム講演) | 宮入 烈 | 小児感染症学会 | 2014. 1 | 国内 |
| 風疹感染 | 守本倫子 | 日本耳鼻咽喉科学会専 門医講習会 | 2014. 11 | 国内 |
| 2012-2013年の風疹流行に伴 う先天性風疹症候群症例 | 守本倫子、 鈴木法臣、 土橋奈々、 原真理子 | 日本聴覚医学会総会 | 2014. 11 | 国内 |

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

| 掲載した論文 (発表題目) | 発表者氏名 | 発表した場所 (学会誌・雑誌等名) | 発表した時期 | 国内・外の別 |
|--|--|---------------------------------|--------|--------|
| Successful detection and genotyping of rubella virus from preserved umbilical cord of patients with congenital rubella syndrome | Miyata I, Kubo T, Miyairi I, Saitoh A, Morimoto N. | Clinical Infectious Diseases | 2015 | 国外 |
| 先天性風疹症候群 | 守本倫子 | JOHNS | 2014 | 国内 |
| 2012-2013年の風疹流行に伴 う先天性風疹症候群症例 | 守本倫子、 鈴木法臣、 土橋奈々、 原真理子 | Audiology Japan | 2014 | 国内 |

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Successful Detection and Genotyping of Rubella Virus From Preserved Umbilical Cord of Patients With Congenital Rubella Syndrome

Ippei Miyata,¹ Takahiko Kubo,² Isao Miyairi,¹ Akihiko Saitoh,^{1,3} and Noriko Morimoto⁴

¹Division of Infectious Diseases, Department of Medical Subspecialties, ²Division of Obstetrics, Center of Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, ³Department of Pediatrics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, and ⁴Department of Otolaryngology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Keywords. congenital rubella syndrome; preserved umbilical cord; retrospective investigation.

Congenital rubella syndrome (CRS), first documented in 1941 by Gregg [1], presents with multifarious manifestations involving multiple organ systems, including the ophthalmic, auditory, cardiovascular, and encephalic systems. These manifestations are identified in “transient,” “permanent,” and “delayed” (late-onset) manners.

Although investigation of CRS can be aided by disease surveillance information, it is challenging to confirm suspected cases in countries where rubella is completely or nearly eradicated. Cases of newborns with CRS born by women reinfected with either symptomatic or asymptomatic form of rubella have been reported in the literature. CRS cases with strictly delayed manifestations are likely to be missed at birth. For such cases, specimens for investigation may be limited by the time the symptoms become salient.

Between 2012 and 2013, Japan suffered from an epidemic of rubella [2], accumulating CRS cases in excess of 40 [3]. Clinical manifestations of CRS differ in each case. Some cases that were completely asymptomatic at birth subsequently developed into hearing difficulty and/or other CRS-associated symptoms.

In a quest for feasibly available potent specimens for retrospective investigation of CRS, we investigated preserved umbilical cords, which are usually treasured lifelong as an embodiment of maternofilial bond in the Japanese culture.

MATERIALS AND METHODS

Specimens

Specimens in this study were collected with informed consent of the patient’s guardian and ethical approval from our institute’s internal review board. Preserved umbilical cords were voluntarily provided from individuals diagnosed with CRS (recruited from a CRS patient organization; diagnosed elsewhere), as well as from individuals with no signs nor circumstances indicative of CRS, serving as negative controls. Typically, the withered umbilical cord stump and/or a small portion of the severed umbilical cord are wrapped in paper, cotton, or gauze and preserved in a small wooden box (Supplementary Figure 1). A small fragment of approximately 20 mg was chipped off from each preserved umbilical cord for investigation.

The diagnosis of all our subjects, except for those born before April 1999, is based on the criteria under which all CRS cases are mandatorily reported to the national epidemiological surveillance system [2].

RNA Extraction

RNA was extracted as described elsewhere [4]. In brief, RNA was extracted by ISOGEN reagent (Nippon Gene Co, Ltd) in combination with a PureLink mini kit (Thermo Fisher Scientific), and eluted with nuclease-free water in volumes corresponding to 4 times the mass of the starting material. In the instance that glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) messenger RNA (mRNA) was negative (employed as a control for RNA extraction), high-salt precipitation was further performed and the RNA reanalyzed.

Real-time Polymerase Chain Reaction

Two primer/probe sets (“A” [5] and “B” [6]) for detecting rubella virus (RV), confirmed to be of comparable detection limits under our settings (approximately 1×10^1 copies/20 μ L; data not shown), were adopted from the literature. Another primer/probe set was employed for detecting mRNA for GAPDH [7], as a control of RNA extraction. RNA transcribed in vitro served as positive controls. Four microliters of the eluted RNA was amplified in a 20- μ L reaction on a CFX96 detection system (Bio-Rad). The thermal conditions were as follows: 42°C

Received 7 July 2014; accepted 28 October 2014; electronically published 6 November 2014.

Correspondence: Ippei Miyata, MD, PhD, Division of Infectious Diseases, Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan (miyata-i@ncchd.go.jp).

Clinical Infectious Diseases® 2015;60(4):605–7

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

DOI: 10.1093/cid/ciu882

for 5 minutes and 95°C for 3 minutes, followed by amplification cycles of 95°C for 5 seconds and 60°C for 20 seconds.

Genotyping

Each specimen positive for RV by at least 1 detection method was subjected to genotyping. Expecting efficient transcription, complementary DNA was reverse-transcribed using random 15-mers [8]. To amplify the 739-bp sequencing window used for genotyping [9], amplification of a 1039-bp amplicon using the 2 primers, RV-gt-F and RV-gt-R, was attempted. If this failed, another protocol that amplifies the sequencing window in 2 overlapping short amplicons was adopted from the domestic manual of infectious agent detection for RV [10]. The sequences and orientations of the utilized primers are listed in Supplementary Figure 2. Successfully amplified products by either strategy were sequenced at Eurofins Genomics K.K. (Tokyo, Japan).

The determined sequences were aligned with the sequences of the 32 World Health Organization reference strains [9]. Thirty-nine RV sequences determined in Japan between 2011 and 2013 were also chosen from GenBank to be included in this alignment. Using the 739-bp sequencing window, a dendrogram was constructed using the MEGA6 software [11].

RESULTS

Specimens Subjected to Analysis

A total of 8 umbilical cord specimens were collected and subjected to investigation; 6 were from individuals diagnosed with CRS (specimens 1–6), whereas 2 were from individuals with no signs nor circumstances indicative of CRS, serving as negative controls (specimens 7 and 8). The profiles of the 8 individuals from whom the umbilical cords were derived, and the analysis results mentioned hereafter, are summarized in Table 1.

Real-time Polymerase Chain Reaction

All 6 CRS specimens proved positive for RV by primer/probe set B; among these, 2 were not proven positive by set A. The 2 negative control specimens remained negative for both RV detection methods. All 8 specimens proved positive for GAPDH mRNA, suggesting successful RNA extraction, although 1 negative control (specimen 8) required additional high-salt precipitation.

Genotyping

Genotyping could be achieved from 2 of the 6 RV-positive specimens. According to the dendrogram, these sequences clustered most closely with clade 2B, close to sequences from Japan (Supplementary Figure 3).

DISCUSSION

In this report, RV was successfully detected from preserved umbilical cords of all 6 CRS cases by real-time polymerase chain reaction (PCR). Despite the potential degradation of RNA during preservation and further specimen processing procedures, we managed to genotype the viral sequence in 2 of 6 RV-positive specimens. Accuracy and reliability of these sequences were suggested, as they clustered closely to other sequences determined in Japan between 2011 and 2013. To the best of our knowledge, there are no reports of utilizing preserved umbilical cord for detection or genotyping of RV in the literature.

In most retrospective studies on infections, the availability of specimens of interest is scarce, especially in the case of apparently healthy individuals. Nonetheless, there have been several reports of successful retrospective investigation of prenatal viral infections in developed countries, such as the utilization of Guthrie cards (dried blood spots) and umbilical cord blood. However, these specimens are not always readily accessible; Guthrie cards are conserved at public health agencies, and

Table 1. Background of Study Subjects and Results

| Specimen No. | Status | Year/Week of Birth | CRS Triads | | | Detection/ Δ Ct | | Accession No. ^a |
|--------------|--------|--------------------|------------|----|-----|------------------------|-----------|----------------------------|
| | | | CA | HL | CCD | Set A [5] | Set B [6] | |
| 1 | CRS | 2013/28 | – | + | – | –2.6 | –4.0 | AB920562 |
| 2 | CRS | 1982/46 | + | + | + | ND | 2.5 | |
| 3 | CRS | 2012/47 | – | + | + | ND | 6.0 | |
| 4 | CRS | 2013/30 | – | + | + | 2.4 | 0.9 | |
| 5 | CRS | 2013/31 | – | + | + | 1.8 | –0.5 | AB920563 |
| 6 | CRS | 2002/48 | – | + | – | 1.2 | 0.5 | |
| 7 | NC | 2009/46 | – | – | – | ND | ND | |
| 8 | NC | 2011/42 | – | – | – | ND | ND | |

A negative Δ Ct value indicates that the threshold cycle of the specimen was smaller than the control RNA (ie, the specimen proved positive faster than the control). Abbreviations: Δ Ct, difference of threshold cycles of the specimen and control RNA of 4×10^2 copies/reaction; CA, cataract; CCD, congenital cardiovascular disease; CRS, congenital rubella syndrome; HL, hearing loss/impairment; NC, negative control; ND, not detected.

^a From DNA Data Bank of Japan (DDBJ).

umbilical cord blood is usually cryopreserved at appointed facilities. In contrast, preserved umbilical cords kept in the patient's home are easily accessible. In addition to our present investigation, there are reports on the successful utilization of preserved umbilical cords for retrospective investigation of prenatal infections by both DNA and RNA viruses.

The availability of preserved umbilical cord might be misunderstood as a limitation to our study, as some may believe that this is limited to the Japanese cultural background. To the contrary, similar customs of preserving the umbilical cord are documented among many countries and cultures (Supplementary Data 4). Thus, by paying attention to the cultural background of the patients, similar investigations might be possible worldwide.

There are several limitations to our study. First, the number of evaluated specimens was not substantial enough to discuss sensitivity/specificity. Nonetheless, we have demonstrated the suitability of preserved umbilical cord as a specimen for retrospective molecular detection of RV in suspected CRS cases. Second, the accuracy of the diagnosis of the oldest patient, born in 1982, was uncertain. However, this patient presented with the classic triad of CRS (ophthalmic, auditory, and cardiovascular involvements; Table 1); combined with the fact that Japan experienced a rubella epidemic in 1982 [12], evidence supporting the diagnosis of this case seems sufficient. Third, genotyping was not possible for 4 of the 6 CRS specimens. In addition to the potential degradation of RNA during preservation, the continuous force applied during the extraction procedure may have increased the chance of RNA shearing into fragments too short to serve as templates for sequence determination (739 nucleotides), but still permissible for real-time PCR detection (129 nucleotides). Meanwhile, RV had smaller threshold cycles in successfully genotyped specimens (Table 1), suggesting that higher RNA concentration favors genotyping. Hence, further optimization of the extraction procedure to overcome these factors may improve the suitability of the extracted RNA as a template for genotyping, as well as for real-time PCR-based detection, boosting the value of preserved umbilical cord as a specimen for retrospective molecular investigation.

Despite being a congenital condition, late-onset manifestations of CRS can take years before it is noticed. A definitive diagnosis can allow adequate patient care to be initiated earlier, and substantial proof of prenatal infection can also provide answers to patients who wish to know the cause of their conditions. Furthermore, diagnosing otherwise missed CRS cases may help to unveil unknown aspects and/or manifestations of the syndrome. However, current laboratory confirmation of CRS becomes very difficult after 1 year; in such situations, preserved umbilical cord can serve as an alternative specimen that extends this 1-year limit.

In conclusion, this is the first report of the successful detection and genotyping of RV from preserved umbilical cord

specimens of CRS patients. Notably, a specimen that has been preserved for 31 years was still of value. Our findings add to the evidence that preserved umbilical cord is a useful archive of prenatal information and can be utilized for retrospective investigations of other prenatal infections.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online (<http://cid.oxfordjournals.org>). Supplementary materials consist of data provided by the author that are published to benefit the reader. The posted materials are not copyedited. The contents of all supplementary data are the sole responsibility of the authors. Questions or messages regarding errors should be addressed to the author.

Notes

Acknowledgments. This study was approved by the Internal Review Board at the National Center for Child Health and Development, Japan (NCCHD). The authors thank Dr Julian Tang from the Department of Education for Clinical Research, NCCHD, for reviewing this manuscript. The authors also thank all the volunteers for providing their preserved umbilical cords.

Financial support. This work was supported by NCCHD, Japan (grant number 24-11).

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* **1941**; 3:35–46.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Nationwide rubella epidemic—Japan, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2013**; 62:457–62.
3. Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases. Reports of congenital rubella syndrome (CRS) (as of 26 March 2014) [in Japanese]. Available at: <http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/rubella-top/700-idsc/4505-rubella-crs-20140326.html>. Accessed 11 November 2014.
4. Miyata I, Saitoh A. Detection of enteroviral RNA from preserved umbilical cord. *J Clin Virol* **2013**; 56:274–5.
5. Hübschen JM, Kremer JR, De Landtsheer S, Muller CP. A multiplex TaqMan PCR assay for the detection of measles and rubella virus. *J Virol Methods* **2008**; 149:246–50.
6. Okamoto K, Fujii K, Komase K. Development of a novel TaqMan real-time PCR assay for detecting rubella virus RNA. *J Virol Methods* **2010**; 168:267–71.
7. ABI PRISM 7700 Sequence Detection System. User bulletin No. 2. Foster City, CA: Perkin-Elmer, **1997**.
8. Stangegaard M, Dufva IH, Dufva M. Reverse transcription using random pentadecamer primers increases yield and quality of resulting cDNA. *BioTechniques* **2006**; 40:649–57.
9. Rubella virus nomenclature update: 2013. *Wkly Epidemiol Rec* **2013**; 88:337–43.
10. Mori Y, Otsuki N, Okamoto K, et al. Manual of infectious agent detection: rubella. [in Japanese]. 2nd ed. Tokyo, Japan: National Institute of Infectious Diseases, **2012**.
11. Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipski A, Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol* **2013**; 30:2725–9.
12. Terada K. Rubella and congenital rubella syndrome in Japan: epidemiological problems. *Jpn J Infect Dis* **2003**; 56:81–7.

○守本倫子, 鈴木法臣, 土橋奈々, 原 真理子
国立成育医療研究センター 耳鼻咽喉科

【はじめに】

先天性風疹症候群は、妊娠中の風疹ウイルス感染により難聴、心疾患、白内障、発達遅滞など様々な先天異常を生じる疾患である。予防にはワクチン接種が有効であるが、1994年の予防接種法改正により集団接種から個別接種になり、ワクチン接種率の低下と風疹罹患率の増加がみられるようになった。ちょうど妊娠・出産の適齢期にある20歳-40歳の女性は風疹の血清抗体価が低く罹患しやすかったことから、2012-13年に風疹が大流行した際に先天性風疹症候群（CRS）児の出生が増加し、例年1-2年程度の発生率が2013年だけで30人以上に上った。CRS児は、出生後約1年近く尿や唾液、涙などからウイルス排泄を続けるため病院受診には2次感染対策を確実に行わなければならない。また、多様な症状があるため複数科受診が必要になることもあって今回当院に通院されることになった、CRS児は6例であった。CRSは海外でも発生率は低くなってきているため、今回同時期の罹患症例についてまとめて報告する。

【症例】

対象の月齢：6症例のうち1例は月齢3カ月で呼吸不全のため死亡していたが、その他の5例は10カ月-22カ月であった。性別は男児4例、女児2例であった。

出生体重：1例のみ、正常体重で出生しているが、他5例は全例2500g以下の低出生体重児であり、うち1例は1125gと極低出生体重児であった。

風疹罹患時期：6例中3例は在胎9週-12週の妊娠初期に風疹罹患の既往があった。他3例は罹患時期は不明であり、そのうち1例は発育遅延のため母の抗体価を測定して診断、2例は出生後の臨床症状からCRSを疑われて咽頭ぬぐい液にてPCR検査で診断された。また出生時の母の年齢は26歳-42歳であった。

難聴以外の臨床症状：6例中、肝脾腫2例、出血斑3例、血小板低下3例、心疾患3例、白内障・網膜症4例が認められた。6例中4例はApgar score（5分）で7点以下であり、数日酸素または呼吸器装用を必要とした。頭部MRIまたはCT検査にて石灰化や髄鞘化不全などが指摘されたのは4例であったが、全例運動発達の遅れは認められた。6例中1例は生後8カ月頃から角膜の混濁が認められ、進行性の白内障にて診断された症例であった。

難聴について：6例中4例はABRにて両側105dBで全く波形が得られなかった。さらに1例は出生直後のABRで両側70dBの閾値にて波形が認められていたが、生後4カ月時に再度検査を行ったところ右90dB、左105dBまで閾値上昇が認められた。残りの1例は聴力は正常であったが、1歳6カ月頃から左軽度聴力低下が指摘されている。補聴器装用は3カ月

で死亡した1例および聴力がほぼ正常である1例を除く4例に対して開始した。装用開始時期は6カ月-12カ月であり、全身状態が悪いとなかなか耳鼻科受診ができなかったことから遅くなる傾向があった。補聴器装用により音への反応はわずかに認められているがまだ明らかではない。

療育：補聴器装用開始した4例については、全例当院の言語聴覚士により聴能訓練の介入が行われている。しかし、4例のうち、咽頭ぬぐい液によるウイルス排泄陰性化が認められたのは3例で6カ月、7カ月、10カ月の時期であり、さらに1例はまだ陰性化していない。このため、補聴器装用開始してもしばらく感染の可能性があることから聾学校などの個別指導も受けることができず、遠くから当院に通う以外の指導が不可能であった。また、運動発達の遅れもあるため療育施設への通園指導が予定されている。

【考察】

先天性風疹症候群（CRS）は妊娠20週までに罹患した場合は心疾患や中枢神経疾患など重篤な全身病変を合併するが、20週を越えて罹患した場合は難聴だけ認められることが多いとされている。CRSの難聴の特徴として、左右非対称であり、一側性のこともあるとされている。また、難聴の程度も軽度から重度までであるが、感染が妊娠初期に近いほど高度であるとされ、さらに長期的に観察することにより1-2歳頃までに遅発性に難聴が進行した例も報告されている。今回、出生から4カ月までの間にABRの閾値上昇が認められた症例があり、CRS児に対しては定期的な聴力の評価が必要であると考えられた。

今回経験した6例では、3例は明らかに妊娠初期に母が風疹に罹患したことが明らかであったが、他3例は不顕性感染と考えられ、臨床症状から診断された例であったため、罹患時期は明らかではない。しかし、全例難聴以外の合併症を伴っており、少なくとも妊娠前期に罹患したのではないかと考えられた。母胎が不顕性感染の場合は流行時期を考えて診断をされることになる。子宮内発育不良や出血斑、肝脾腫などの外からみてわかる典型的な症状があった場合は出生直後に検査が行われ、診断可能である。しかし、今回はなかったが、難聴のみの症状しかなかった場合、CRSの診断は疑われなかった場合困難であり、出生後約1年間ウイルスを排泄するため、さらに新しい感染を引き起こす可能性が考えられる。

欧米ではワクチン政策が効を奏しており近年ではCRSの発症は報告されていないとされている。しかし、本邦では大流行は落ち着いているものの、2014年の春以降も常に風疹患者は報告が続いており、特に大都市に散見される。現在自治体でも風疹ワクチンの予防接種を呼びかける努力がされているが、今後もまだ流行は続く可能性が懸念されており、ワクチン接種の重要性を主張すると共に、先天性難聴または進行性難聴の原因の一つということ念頭におく必要があると考えられた。

先天性風疹症候群

守本 倫子*

Noriko Morimoto

● Key Words ● 先天性風疹症候群 (CRS), 重度難聴, 胎児感染 ●

はじめに

風疹ウイルスは成人にも小児にも感染し、軽度の発熱と全身に淡い発疹が生じる。発熱は3日程度で解熱・消失するため“三日はしか”とも呼ばれる。不顕性感染も20%程度存在し、発熱・発疹・リンパ節腫脹の3主徴がそろわない症例もある。しかし妊娠中、特に妊娠初期に罹患すると流産につながったり、白内障、先天性心疾患、難聴を三大主徴とする先天性風疹症候群 (CRS) の児が産まれることが多い。かつて1964～1965年に沖縄で風疹が大流行した際は1年に408例のCRS児が出生したとされる。その後風疹ワクチンが普及したことにより近年では年間0～2例の報告例しか認められなかった。しかし2012年からの大流行によりCRS出生は32例 (2013年), 8例 (2014年) (2014年4月時点) と軒並み増加している。

本稿では、なぜ今このような状況であるのかを踏まえながら、CRS児への対応について述べたい。

日本での発症・流行

風疹ワクチンの開発・普及が進み、2011年にWHOは9カ月から15歳までの子供に風疹ウイルスワクチンを接種することを推奨し、2012年の時点でWHO加盟国194国中134の国が風疹含有ワクチンを定期接種している¹⁾。このためヨーロッパやアメリカでは風疹の流行もCRSの発生率も低下しているが、アフリカおよびアジア地域では未導入の国が多くいまだに時々流行がみられている。

わが国では、1977年より風疹ワクチンの定期接

種が中学生の女子のみを対象にして学校での集団接種という形で始まった(図1)²⁾。このため、2014年4月現在35～52歳の女性における接種率は高いが、男性は未接種である。1994年の予防接種法改正により、1995年4月より生後12カ月から90カ月未満の男女に1回接種として医療機関での個別接種となった。経過措置として中学生男女も対象になったが、幼児と比較して中学生の接種率は低くなった。この結果、2014年4月の時点で26～34歳までの男女は共に未接種が多い。

2006年からはMRワクチンが1歳と就学前1年の2回定期接種となり、さらに2007年の麻疹流行を受け、2008～2012年に限り中学1年生と高校3年生もMRワクチンの定期接種対象となった。このように風疹ワクチンの定期接種制度が医療政策により数年で変遷しているため、定期接種する機会が得られなかった2014年4月に35歳以上の男性、および接種率の低い2014年4月に19～34歳の男女の抗体保有率が低くなり、結果的に2012～2013年の風疹大流行につながったと考えられている^{1,2)}。

予 防

予防には風疹ワクチンの接種率を高くすることであり、CRSの発症予防には妊婦が妊娠前から十分に高い風疹抗体価が得られていることである。また、生ワクチンのため、妊婦は接種できず、接種後は2カ月避妊が必要である。このため妊娠可能な年齢の女性は積極的に風疹ワクチンの接種をしておく。さらに抗体価が低い妊婦に対しては、家族など周囲がワクチンを接種することで間接的に妊婦を感染から守ることが推奨される。ただし、2013年、2014年発症のCRS 40例中9例は母

* 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科
(〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1)

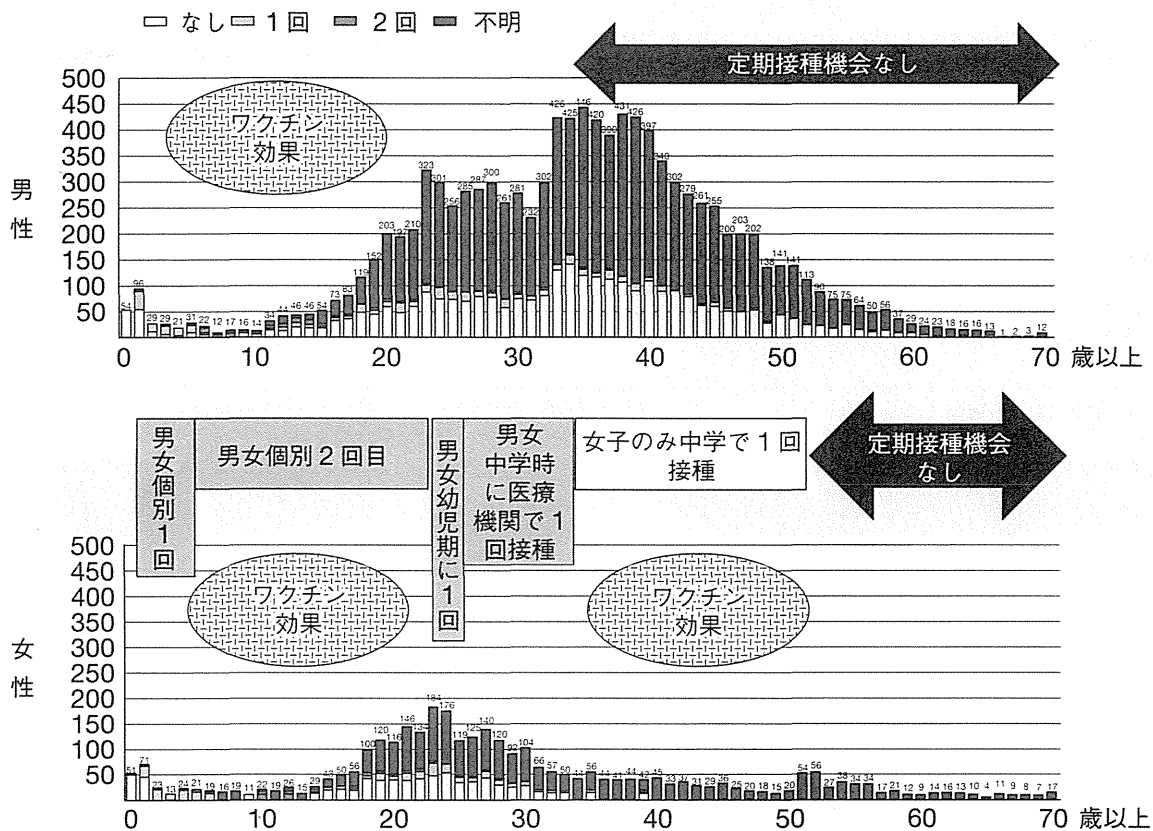


図 1 年齢別接種歴別風疹累積報告数 (2013 年, n=10972, 2013.12.25 現在, 感染研調べ²⁾)

に風疹ワクチンの接種歴があった²⁾。その多くはワクチン接種してから10年以上経過している妊娠・出産であった。接種時に抗体が獲得されなかった可能性、妊娠時に抗体が陰性化していた可能性などが指摘されている³⁾。

CRS の臨床症状

先天性感染症に共通してみられる非特異的な症状としては、胎児発育不全、低出生体重、小頭症、骨髄抑制と髄外造血に伴う貧血、血小板減少、点状出血、ブルーベリーマフィン様皮疹、肝脾腫などが挙げられる。特異的な所見としては、白内障、眼底の salt-pepper appearance、感音難聴、先天性心疾患、骨成長不全などが挙げられ、各所見の出現頻度もさまざまとされている⁴⁾。

ほとんどの臨床症状は妊娠8週までに罹患した場合に出現する症状であり、それ以降での罹患では出現率は低下する。しかし、8週以降の感染でも難聴が発症する頻度は高い。ただし、妊娠初期

の罹患であるほど難聴が重度であるとされている⁵⁾。

CRS 児は風疹ウイルスを涙や汗、鼻汁などに約1年以上排泄し続ける。このため、咽頭ぬぐい液による風疹PCR検査にて2回陰性であることが確認できるまで、標準予防策に加え、接触予防策をとる必要がある。外来受診では、前もってスタッフが準備し導線を明確にし、病院滞在時間を極力少なくする、妊婦や免疫のない乳幼児と接触しないようにする、診療後の椅子やベッドは清拭し、おむつなどの廃棄も各施設の取り決めに準じてあらかじめ指導をする。クリニックなどでは終了前に受診してもらうように指導すると良い。

CRS における難聴

耳鼻咽喉科医にとって最も関係するのは難聴である。CRSでの難聴の発症頻度は90%との報告もあり、軽度-重度難聴で両側性、一側性のこともある⁶⁾。進行性、遅発性の症例もある。出生直後の

表 1 1歳までに必要な対応・フォロー内容（文献11より引用）

| 検診項目 \ 月齢 | 出生時 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|------------------------------|-----|---|---|--------------|--|---|-------------------|---|---|-------------------|----|----|-------------------|
| ウイルス排泄状況の確認： 風疹 IgM | ○ | | | | | | | | | | | | |
| ウイルス排泄状況の確認： 風疹 IgG | ○ | | | | | | ○* | | | | | ○* | |
| ウイルス排泄状況の確認： PCR | ○ | | | IgM (+) ○ | | | 3M [+] の時 ○ | | | 6M [+] の時 ○ | | | 9M [+] の時 ○ |
| 眼科（白内障）IgM (+) の 場合 | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ |
| 循環器（心臓エコー）IgM (+) の場合 | ○ | | | | 初回評価に基づいてその後のフォローを決定 健康診断において血圧のフォローを行う | | | | | | | | |
| 耳鼻科（難聴）IgM (+) の 場合 | ○ | | | ○ | | | ○ | | | | | | ○ |
| 脳画像診断 (MRI を推奨) | | | | ○ | (療育の必要性を判断するため 可能な限り早期に実施) | | | | | | | | |
| 神経症状 | ○ | ○ | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ |
| 予防接種 他院・保健所で接種でき るよう調整 | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ |

聴力が正常であったとしても2~3歳までに遅発性難聴を生じた症例も報告されているため注意が必要である⁷⁾。

われわれが経験した症例では、生後2カ月でABR 閾値が両側70 dBであったのが、生後4カ月で105 dBにて反応が認められなくなった。CRSの側頭骨病理所見ではウイルスによる血管障害により基底膜、血管条と球形囊に変性が見られたとされている⁸⁾。遅発性難聴の症例を見落とさないためにも、たとえ新生児聴覚スクリーニングにて聴力が正常であったとしても、3歳までは3カ月または6カ月ごとに聴力の評価を行っていく必要がある^{9,10)}。

また、最新の報告では、他科の介入も必要である例は少なくないため、他科受診に配慮しながら外来受診のスケジュールをたてていく(表1)。難聴が発見された場合、早期発見・早期介入の原則通り、補聴器装用を開始するまではよいが、問題はウイルスの排泄が続くまで集団の中に入れることができないことである。地域の聾学校や療育施設での指導・介入ができず、医療機関ではないため個別指導も受け入れてもらうことは困難であ

る。このため、陰性化するまでは医療機関でのST, PTによる指導のみで経過観察を行っていくしかない。

CRSの発達

MRIでは脳室拡大や脳萎縮と脳室周囲白質軟化症に類似した画像所見がみられることもある。これは風疹ウイルスによる胎児脳の血管障害に起因する二次的な白質障害であり、精神運動発達障害や脳性麻痺と関連するとされている¹¹⁾。このため、重度の難聴に対する補聴器装用効果を十分に判断するのは難しい可能性はある。しかし、個々の症例の発達をみながら必要および希望に応じて人工内耳の留置を検討することは効果的であり、緩徐な発達なりに言語理解が促される可能性は高い。眼症状により弱視などを伴っていることもあるため、児の家族や療育に携わる医師、教育関係者との十分な話し合いは必要であろう。

おわりに

「先天性風疹症候群というものがあるなら、もっと早くにワクチンを打つように言ってほし

かった」——CRS が診断された児の母の発言である。どのように対応していいかわからない、という病院からの問い合わせもあったと聞いている。CRS の急激な増加に医療機関が十分に対応できないことが危惧され、2014 年 1 月に日本周産期・新生児学会が中心となり関連各学会と作成した CRS 診療マニュアルが日本耳鼻咽喉科学会のホームページにも掲示されているため、参考にさせていただきたい。

文 献

- 1) 樋泉道子, 本村秀樹, 吉田レイミント, 他: 先天性風疹症候群-日本と世界での撲滅に向けて. 小児科 55 (2): 231-239, 2014.
- 2) 国立感染症研究所感染症疫学センター: 風疹 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/ha/rubella.html>)
- 3) 池原由香, 加我君孝, 坂田英明, 他: 1989 年以降に発生した先天性風疹症候群. 日耳鼻 104:17-23, 2001.
- 4) 宮入 烈: CQ1-CRS を疑い児の検査を行うのはどのような場合ですか?. 先天性風疹症候群(CRS)マニュアル, 日本周産期・新生児医学会(編), 4-7 頁, 2014.
- 5) Plotkin AS, Reef SE, Cooper LZ, et al: RUBELLA. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant 2011. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al (eds), pp861-98, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2011.
- 6) 佃 朋子, 工藤典代: 近年発生した先天性風疹症候群の臨床的検討. Audiology Japan 42: 682-688, 1999.
- 7) Valley PJ, Klapper PE: 8. Infectious causes or paediatric hearing impairment. Paediatric audiological medicine, pp162-165, Wiley-Blackwell, 2009.
- 8) Gussen R: Middle and inner ear changes in congenital rubella. Am J Otolaryngol 2 (4): 314-320, 1981.
- 9) Wild NJ, Sheppard S, Smithells RW, et al: Onset and severity of hearing loss due to congenital rubella infection. Arch Dis Child 64: 1280-1283, 1989.
- 10) 守本倫子: CQ8-CRS の児の耳鼻科フォローアップはどのようにしたらいいですか? 先天性風疹症候群(CRS)マニュアル, 日本周産期・新生児医学会(編), 27-28 頁, 2014.
- 11) 宮沢篤生: CQ6-CRS の児の外来管理, フォローアップはどうすれば良いですか?. 先天性風疹症候群(CRS)マニュアル, 日本周産期・新生児医学会(編), 22-5 頁, 2014.

* * *

■ JOHNS バックナンバー① ■

- | | |
|--------|---|
| 第 29 巻 | 第 11 号 (2013 年 11 月号) 特集/めまいベ－シック－日常診療における疑問に答える (本体 2,600 円＋税) |
| | 第 12 号 (2013 年 12 月号) 特集/漢方はどこまで有効か (本体 2,600 円＋税) |
| 第 30 巻 | 第 1 号 (2014 年 1 月号) 特集/治療アルゴリズムにそった小児滲出性中耳炎の取り扱い (本体 2,700 円＋税) |
| | 第 2 号 (2014 年 2 月号) 特集/内視鏡でどこまでわかるか－最新のトピックス (本体 2,700 円＋税) |
| | 第 3 号 (2014 年 3 月号) 特集/外来処置の秘訣 (本体 2,700 円＋税) |
| | 第 4 号 (2014 年 4 月号) 特集/鼻呼吸障害と睡眠呼吸障害 (本体 2,700 円＋税) |
| | 第 5 号 (2014 年 5 月号) 特集/ちょっと便利な診療ツール (本体 2,700 円＋税) |
| | 第 6 号 (2014 年 6 月号) 特集/よくわかる遺伝子 (本体 2,700 円＋税) |
| | 第 7 号 (2014 年 7 月号) 特集/鼻の疑問に答える (本体 2,700 円＋税) |
| | 第 8 号 (2014 年 8 月号) 特集/大きく変わりつつある頭頸部癌化学療法 (本体 2,700 円＋税) |
| | 第 9 号 (2014 年 9 月号) 特集/こんなときどうする [増大号] (本体 4,800 円＋税) |
| | 第 10 号 (2014 年 10 月号) 特集/神経をどう扱うか (本体 2,700 円＋税) |

* 上記バックナンバーのご注文ならびに在庫照会は下記までご連絡下さい

東京医学社 (販売部) 〒 101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル

TEL 03-3265-3551 (代), FAX 03-3265-2750, URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp>

12月23日のニュース

へその緒から風疹ウイルス遺伝子を検出 (12月23日 17時56分)

東京の国立成育医療研究センターが、最長で生後30年以上たったヒトのへその緒から風疹ウイルスの遺伝子を検出することに成功しました。これまででは生後しばらくしてから子どもに難聴などの症状が出て風疹が原因かどうか調べる方法がなかったことから、早期の診断につながると期待されています。

風疹は、妊娠初期の女性が感染すると、生まれてくる赤ちゃんの耳や目、心臓などに障害が出る「先天性風疹症候群」になるおそれがあり、おとしから去年にかけての流行では45人の赤ちゃんがこの症候群と診断されました。

しかし、難聴などの症状は成長とともに出てくることがあり、生まれてから時間がたつと風疹が原因かどうかを調べる方法がないことが課題になっていました。

国立成育医療研究センターの研究グループは、風疹ウイルスが妊婦から胎児にへその緒を通して感染することから、生後も保管されているへその緒からウイルスを検出できないか調べました。

その結果、先天性風疹症候群と診断された生後3か月から3年たった6人のへその緒から遺伝情報を伝えるRNAを抽出し調べたところ、すべてから風疹ウイルスの遺伝子が検出されたということです。

この方法が確立すれば症候群かどうかを早期に診断することができ、将来的には治療方法の開発にもつながると期待されています。

また、先天性風疹症候群は来月から小児慢性特定疾患に指定され、症候群と診断された患者には医療費が補助されることになっていて、補助を受けるうえでも今回の方法が役立つと期待されています。

研究グループの国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科の守本倫子医師は「診断されていない先天性風疹症候群の患者は大勢いると思う。難聴などの原因が分からない患者に、今回の検査法を使って診断することで、社会的、医療的な支援につながれば」と話しています。

へその緒を提供した岐阜市の可児佳代さん(60)は、娘の妙子さんを妊娠中に風疹に感染し、妙子さんは心臓の重い障害が原因で13年前に18歳の若さで亡くなりました。

娘のへその緒から風疹ウイルスが検出されたことについて、可児さんは、「やっぱり風疹だったと改めて思うのと、時間がたってもウイルスが消えないという驚きがあります。なんで難聴になったんだろうと悩んでいる方は多いので、検査などさまざまな手立てを受けられるようになればいいと思います」と話しています。

12月23日のニュース一覧

へその緒から風疹ウイルス遺伝子を検出 (12月23日 17時56分)

▶トップページへ戻る



ストップ風疹
©2013 ストップ風疹プロジェクト
[>>ホームページはこちら](#)

リンク集 ※NHKサイトを離れます

【厚生労働省】

[風しんについて](#)

【国立感染症研究所】

[国立感染症研究所による風疹Q&A](#)

[先天性風疹症候群とは](#)

[感染症発生動向調査\(風疹の発生状況。毎週更新されます\)](#)

【東京都感染症情報センター】

[東京都内の風疹の発生状況](#)

過去のニュース

月を選んでください ▼

| ◀ 11月 | 2014年12月 | | | | | | | 1月 ▶ |
|-------|----------|----|----|----|----|----|---|------|
| 日 | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 | 土 | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | | |
| 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | | |
| 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | | |
| 28 | 29 | 30 | 31 | | | | | |

※日付をクリックしてください

