

病原体検出マニュアル

先天性風疹症候群

第三版

平成 27 年 3 月

目次

1. 先天性風疹症候群の概説
2. 検査に関する一般的注意
 - 2-1. 実験室、実験者
 - 2-2. 検査の進め方
 - 2-3. 検査材料の採取
 - 2-4. 検査材料の輸送
 - 2-5. 検査の判定
 - 2-6. 感染症法届け出基準における病原体診断の取り扱い
 - 2-7. ウイルス排泄確認のためのフォローアップ検査
3. 血清学的検査
 - 3-1. IgM-酵素免疫抗体測定法
 - 3-2. 赤血球凝集抑制 (Hemagglutination Inhibition: HI) 抗体測定法
4. 遺伝子学的検査
5. ウイルス分離
6. 検出ウイルスの命名法
7. 引用文献
8. 検査依頼先
9. 執筆者

1. 先天性風疹症候群の概説

風疹は、風疹ウイルスの飛沫感染によって引き起こされる急性感染症であり、感染後2～3週間の潜伏期間を経て発症する。風疹の検査・診断マニュアルは、「風疹」の項に定める。

風疹に対する免疫のない女性が妊娠初期（特に3ヶ月以内）に風疹ウイルスに感染すると、経胎盤感染によりその児に先天性風疹ウイルス感染（CRI）を引き起こす。特に出生児が特徴的な症状を示した場合には、先天性風疹症候群（CRS）と呼称される。母親が顕性感染の場合に CRS/CRI の可能性が高いが、母親が不顕性感染でも、また、再感染（ワクチン接種者を含む）でも稀に CRS/CRI を起こすことがある¹⁾。発生頻度は、出生前のウイルス遺伝子診断の結果から、母親が顕性感染の場合、胎児感染率は約1/3で、そのうち感染胎児が症状を有する率が約1/3であるとの報告がある²⁾。眼（白内障、緑内障、網膜症、小眼球）、耳（高度難聴）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、大動脈弁狭窄症）の障害が CRS の3大症状であるが、血小板減少、肝脾腫、身体および精神の発達遅延などを伴うこともある。CRS ならびに CRI 患者は、1年以上にわたって風疹ウイルスを持続感染し、排泄することがあることから³⁾、周囲への感染防護の対策が必要とされる。

感染症法に基づく CRS の届出には、臨床症状の他に検査診断も必要とされることから、検査体制を整えておくことが必要である。症状を伴わない CRI は届出の対象とはならないが、出生時に症状が発見しにくい場合や、遅発的に症状が出現する場合も有り⁴⁾、この場合にも検査診断の実施（または検体を保管し、必要時に検査）が望ましい。

2. 検査に関する一般的注意

2-1. 実験室、実験者

風疹の項を参照。

2-2. 検査の進め方

CRS/CRI の検査診断法としては、CRS/CRI 患児の血清診断および病原体検出がある。また、妊娠中に母親が風疹ウイルスの感染を受けたことの診断が参考

となる。母体の検査診断については「風疹」の項を参照のこと。

血清診断としては、IgM 酵素免疫抗体測定法および赤血球凝集抑制 (HI) 抗体測定法などが利用可能である。病原体検出法としては、咽頭拭い液、臍帯血、尿などを検体にしてウイルス分離およびウイルス遺伝子検出が可能である。ウイルス分離は分離同定までに時間がかかること、および分離可能な検体採取時期がウイルス遺伝子検出よりも短期間であること等から、まずは RT-PCR によるウイルス遺伝子検出法を行うことが一般的である。

2-3. 検査材料の採取

抗体測定用検体としては血清が用いられる。ウイルス分離およびウイルス遺伝子検出には、咽頭拭い液、出生時臍帯血、尿等を用いる^{3), 5)}。

1) 咽頭拭い液（ウイルス分離培養および遺伝子検査）：

風疹の項に準じて採取する。

2) 臍帯血（ウイルス分離培養および遺伝子検査）：抗凝固剤として EDTA またはクエン酸を用いて採取する。RT-PCR 反応の妨げになるためヘパリンを用いてはならない。全血、血清、血漿または末梢血リンパ球を試験に供する。処理法は風疹の項に準じる。

3) 尿（ウイルス分離培養および遺伝子検査）：

処理法は風疹の項に準じる。

2-4. 検査材料の輸送と保管

検体を採取したら 4℃に保管し、速やかに検査実施施設へ冷蔵状態で輸送する。採取後 48 時間以内にウイルス遺伝子検出法あるいはウイルス分離法が開始できる場合にはそのまま 4℃で保管する。検査開始が採取後 48 時間を越える場合や長期に保存する場合には-80℃に保存する。血清学的検査に用いる血清は-20℃で保存する。

2-5. 検査の判定

1) 風疹 IgM 抗体の検出（生後約半年は存在する）、2) 高い HI 抗体価（また

は IgG 抗体価) の長期持続 (健常児の早期減衰に比べて、ほぼ 1 年以上持続する)、3) 病原体の分離・同定あるいはウイルス遺伝子の検出 (持続感染し、1 年以上検出されることがある³⁾) のいずれかが陽性であり、出生後の風疹ウイルス感染を除外できる場合、先天的風疹ウイルス感染陽性と判定できる。

2-6. 感染症法届け出基準における検査診断の取り扱い

感染症法においては、臨床診断基準および病原体診断基準の両者を満たした場合、CRS としての届出基準に合致する。病原体診断による基準は、以下の項目のうち、1 つを満たし、かつ出生後の風疹感染を除外できるものである。

1. 分離・同定による病原体の検出またはウイルス遺伝子の検出
2. 血清中の抗風疹ウイルス特異的 IgM 抗体の存在
3. 血清中の風しん HI 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 (出生児の風しん HI 価が、月あたり 1/2 の低下率で低下していない。)

2-7. ウイルス排泄確認のためのフォローアップ検査

CRS/CRI 患者ではウイルスを長期に排泄することがあるため、周囲の感染対策が求められる^{6,7,8)}。原則として、生後 3 ヶ月以降に 1 ヶ月以上の間隔をおいて、咽頭拭い液等を用いて RT-PCR によるウイルス遺伝子検出 (またはウイルス分離) を行い、2 回以上連続で陰性と判定されるまで、感染性が有るとして対応する^{7,8)}。

3. 血清学的検査

3-1. IgM-酵素免疫抗体測定法

方法は風疹の項を参照のこと。

<評価の目安>

IgM 抗体は母体から移行抗体として受け継がれないことから、風疹 IgM 抗体陽性は、児自身の先天性感染に基づくものと言える。(ただし出生後の風疹感染が除外できるものに限る)。少数の CRS/CRI 患者において、出生時点では IgM 抗体産生が十分でなく、検出されないことがある⁹⁾。この場合、CRS/CRI が強く疑われるときには、1 ヶ月後以降に再検査を行うと良い。多くの場合、出生後約 3 ヶ月までに IgM 抗体がピークとなる。出生後 6 ヶ月を越えると抗体陽性

率は 50%を下回るとされる。

3-2. 赤血球凝集抑制 (Hemagglutination Inhibition: HI) 抗体測定法

方法は風疹の項を参照のこと。

<評価の目安>

抗風疹ウイルス HI 抗体価の持続を指標とするため、採取時期の異なる複数の血清検体が必要である。この場合、同時に測定するのが原則である。HI 抗体が存在することが必須であり、血清中の HI 価が月あたり 1/2 の低下率で低下していないことで判定する（ただし出生後の風疹感染が除外できるものに限る）。抗風疹 IgG 抗体においても同様の方法によって診断可能である。

4. 遺伝子学的検査

方法は風疹の項を参照のこと。ただし、リアルタイム RT-PCR 法に比較して、コンベンショナル RT-nested PCR 法 (NS 遺伝子増幅法) の方がやや感度が高いため、確定診断のための検査およびウイルス排泄確認のためのフォローアップ検査には、後者を用いることが望ましい。

<評価の目安>

出生後早期である程、検出率が高いが、生後一年を越えて検出されることがある。一般的に咽頭拭い液からの検出効率が高いとされる。

5. ウイルス分離

風疹の項を参照のこと。

6. 検出ウイルスの命名法

風疹の項を参照のこと。

7. 引用文献

- 1) 牛田美幸ら：母体の再感染による先天性風疹症候群—自験例と日本における 23 症例の検討—、病原微生物検出情報 21(1), 2000.
- 2) Katow S: Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella. Intervirology, 41, 163-169, 1998.
- 3) 加藤茂孝：先天性風疹症候群 28 例のウイルス遺伝子診断とその可能期間、

病原微生物検出情報 21(1), 2000.

4) Reef S and Plotkin SA: Rubella vaccine. Vaccines, 6th edition, 2013, Elsevier saunders.

5) World Health Organization: Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. Second edition. WHO/IVB/07.01. 2007.

6) 厚生労働省告示第百二十二号：風しんに関する特定感染症予防指針、平成 26 年 3 月 28 日

7) 日本周産期・新生児医学会編：先天性風疹症候群（CRS）診療マニュアル、2014 年 1 月

8) McLean H et al., Chapter 15: Congenital Rubella Syndrome. VPD Surveillance Manual, 5th edition, 2012. CDC.

9) Best JM and Enders G. Laboratory Diagnosis of Rubella and Congenital Rubella, Rubella Viruses, Perspectives in medical virology, 15, Elsevier, 2007.

8. 検査依頼先

- ・ 全国都道府県/政令市衛生研究所
- ・ 国立感染症研究所ウイルス第三部
〒208-0011 東京都武蔵村山市学園 4-7-1
Tel:042-561-0771
Fax:042-565-3315

9. 改訂履歴

- 第一版：平成 14 年 3 月
- 第二版：平成 24 年 12 月
- 第三版：平成 27 年 3 月

10. 執筆者

第三版：

森 嘉生、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、竹田 誠：国立感染症研究所ウイルス第三部

安井善宏、皆川洋子：愛知県衛生研究所

倉田貴子、上林大起、加瀬哲男：大阪府公衆衛生研究所