

平成 25 年 5 月 8 日

会員各位

産婦人科診療ガイドライン産科編委員会
委員長 水上 尚典
公益社団法人日本産婦人科医会常務理事
先天異常担当 平原 史樹

「胎児風疹感染が疑われる場合の羊水検査について」

常日頃、「産婦人科診療ガイドラインー産科編 2011」に関心とご理解をお寄せ頂き、感謝申し上げます。

この度、上記ガイドライン CQ605（風疹）解説中記事に不都合が生じたので、そのお詫びを申し上げるとともに、代替法をお示し致します。

1. 現在、実際と異なっている上記ガイドライン中の記事

上記ガイドライン 247～248 頁にかけて、羊水や臍帯血からの風疹ウイルス検出が「二次施設を通してのみ国立感染症研究所村山庁舎で可能である」となっていますが、現状と異なっています。現在、上記国立感染症研究所村山庁舎でその検査を実施することが困難となっています。将来に向けて、それが再開可能となるよう、関係部署と協議中とのことです。なお、再開された場合にはまたその旨、ご連絡申し上げます。

2. 胎児感染が強く疑われ、羊水検査が必要と判断された場合の対応(当座の間)以下の16施設^(*)のいずれかに連絡を取り、または相談し、羊水検査実施可能性について検討することができます。

北海道 北海道大学病院産科
東北 東北公済病院産科・周産期センター
宮城県立こども病院産科
関東 三井記念病院産婦人科
帝京大学附属溝口病院産婦人科

国立成育医療研究センター周産期センター産科
横浜市立大学附属病院産婦人科
国立病院機構横浜医療センター産婦人科
東海 名古屋市立大学病院産科婦人科
北陸 石川県立中央病院産婦人科
近畿 国立循環器病研究センター病院周産期・婦人科
大阪府立母子保健総合医療センター産科
中国 川崎医科大学附属病院産婦人科
四国 国立病院機構香川小児病院産婦人科
九州 宮崎大学医学部附属病院産科婦人科
九州大学病院産科婦人科

(*) 風疹罹患の恐れのある妊娠女性に対する2次相談施設

【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；

厚生労働科学研究班（研究代表：岡部信彦）】

CQ605 妊婦における風疹罹患の診断と対応は？

Answer

1. 妊娠初期に、風疹抗体価 (HI) 測定を行う。(A)
2. 妊娠初期問診項目に以下の 5 点を加える。(B)
過去 3 カ月以内に以下がなかったか？
風疹患者との接触、発疹、発熱、頸部リンパ節腫脹、小児との接触が多い就労
3. 以下の場合は問診とともに風疹感染診断検査を行う。(B)
 - 1) 風疹様症状 (発疹、発熱、リンパ節腫脹) があった場合.
 - 2) 風疹患者と明らかな接触があった場合.
 - 3) 妊娠初期の検査で HI 抗体価 256 倍以上.
4. 感染診断検査はペア血清 HI 抗体価および風疹特異的 IgM 抗体価測定を行う。(B)
5. 風疹 HI 抗体価が 16 倍以下の妊婦には、産褥早期の風疹ワクチン接種を勧める。(C)

▶ 解説

妊娠初期の女性が風疹に罹患すると、胎児感染により白内障や緑内障などの眼症状、先天性心疾患、感音性難聴などの症状を呈する先天性風疹症候群 (CRS : congenital rubella syndrome) を引き起こすことがある¹⁾。4 つの研究をまとめた報告では CRS 発症のリスクは妊娠週数が進むにつれ減少し：妊娠 4~6 週では 100%、7~12 週では 80%、13~16 週では 45~50%、17~20 週では 6%、20 週以降では 0% である²⁾。最終月経前の発症では CRS は認められない³⁾。不顕性感染が 15% 程度あると考えられ、不顕性感染でも CRS は発生する。また抗体測定歴やワクチン接種歴があっても、再感染による CRS はまれに生じうる⁴⁾。

個人的防御策として妊娠する前に女性はワクチン接種により風疹に対する免疫を獲得しておくこと、社会的防御策としてワクチン接種を徹底し、風疹の流行を制御し妊婦がウイルスに曝されないようにすることが重要である。

1. 妊娠のなるべく早い時期 (できれば妊娠の初診時) に、風疹 HI 抗体価を測定する⁵⁾。その目的は以下ようになる：①抗体陰性または低抗体価 (HI 抗体価 16 倍以下) 妊婦に対し、人ごみや子供の多い場所を避け同居家族への風疹ワクチン接種を勧奨するなどの生活指導を行い風疹罹患予防に努めることができる。また、産褥あるいは流産後の風疹ワクチン接種を勧奨できる⁵⁾、②ウイルスに最も影響を受けやすい妊娠初期での感染診断・否定のための有用な情報となり、追加検査 (ペア血清採取) が必要な妊婦の抽出に役立つ。抗体価は年次を経て徐々に低下するため、抗体測定歴やワクチン投与歴がある妊婦に対しても抗体を測定することが望ましい。

風疹抗体価の検査方法は、抗体価絶対値の意味づけについて既によく検討されている HI (Hemagglutination Inhibition Test : 赤血球凝集抑制試験) 法が推奨されている⁵⁾。抗体検査には他に IgG 抗体などがあるが、検査値の解釈に一定した基準がないため、可能な限り HI 法で検査する。

2. 前記の抗体測定に際し問診の確認 (周囲での風疹流行、明らかな風疹患者との接触、発疹など風疹を疑わせる症状の有無) が重要である。風疹の患者数が低く抑えられている現在では、それらのいずれ

(表 1) HI 抗体価分布と HI 抗体価別 IgM 陽性頻度 (文献 7)を改変)

HI 抗体価	人数 (頻度)	IgM の状況	
		擬陽性 (0.8 ~ 0.1)	陽性 (> 1.20)
< ×8	185 (6.8%)	1/122	0/122
×8	107 (3.9%)	0/66	0/66
×16	266 (9.7%)	0/155	0/155
×32	515 (18.8%)	4/295 (1.4%)	0/295
×64	637 (23.3%)	5/418 (1.2%)	2/418 (0.5%)
×128	554 (20.3%)	3/382 (0.8%)	3/382 (0.8%)
×256	319 (11.7%)	6/277 (2.2%)	4/277 (1.4%)
×512	120 (4.4%)	0/106	2/106 (1.9%)
×1,024	30 (1.1%)	0/28	0/28
計	2,733 名	19/1849 (1.0%)	11/1849 (0.6%)

注：これら 2,733 名から先天性風疹症候群児の出生は認められなかった

もない場合、胎児感染の可能性は極めて低い⁶⁾。また問診にあたっては、その年、その地域の風疹流行状況に配慮し、妊婦の職業（小児との接触が多い職業か？職場で流行がないか？）について問診を心がけることも重要である。妊娠初期問診表の中にあらかじめ過去 3 カ月以内の風疹患者との接触、発疹、リンパ節腫脹、発熱、児童との接触の機会が多い職場環境の有無をいれておくことが備忘のために勧められる。

3. および 4. ①発疹や発熱、頸部リンパ節腫脹などの症状を有し風疹罹患が疑われる場合、②風疹患者との明らかな接触があった場合は、初回から HI 抗体価および IgM 抗体を同時に測定し⁵⁾⁶⁾、1~2 週間後に再検査(可能ならペア血清)し、HI 抗体価が 4 倍以上上昇し IgM 抗体が陽性化した場合は風疹罹患の可能性が高い。ただしこの時点で胎児感染の有無は不明である。羊水や臍帯血の風疹ウイルス検出⁶⁾は、後述する 2 次施設を通してのみ国立感染症研究所村山庁舎で可能である。不顕性感染では感染から日数が経過すると HI 抗体価はむしろ下降してくる場合もあり、不顕性感染の抗体価評価は非常に難しい。

HI 抗体価が 256 倍以上の場合に高値と判断されるが、HI 抗体価は個人差があり、感染後、早期でなくても 1,024 倍以上を示すこともまれではない。HI 抗体価が高値であってもただちに最近の風疹罹患であるとはいえない⁶⁾。HI 抗体価 256 倍以上の場合も 1~2 週間後に HI 抗体価を再検査し、IgM 抗体価を同時に測定し判定する。ただし HI 抗体価 256 倍以上の妊婦は約 17%との報告⁷⁾もあり、256 倍以上であった妊婦全例に感染診断が必要かについては今後、再検討の余地があると考えられる。

IgM 抗体は、初感染後 4 日間で全例陽性となり、1~2 週間でピークとなり、数カ月で陰性化するようカットオフ値が設定されている⁸⁾⁹⁾が、長期間にわたって IgM 抗体が低いレベルで陽性を示す persistent IgM 抗体の存在が知られている^{7)~9)}。したがって、IgM 抗体が陽性であっても最近の風疹罹患を示すとは限らず、低レベルの陽性であれば、問診を詳細に聴取し何もなければ胎児感染はまず否定的である。発疹を伴う明らかな風疹罹患でない場合、血清学的診断のみでは CRS のリスク評価は困難であり問診結果が非常に重要となる⁵⁾。Persistent IgM について厳密な定義はないが 1) 低レベル、2) 1~2 カ月後の再検でも大体同じ値で検出される、3) 高い IgG 抗体が検出される、の 3 点を満たした場合とする識者の意見がある。

日本の現状では、2003 年 1 月~2006 年 6 月間に分娩した 2,733 名についての風疹抗体価分布の状況についての報告がある⁷⁾(表 1)。HI < ×8 は 185 名 (6.7%)、 \geq ×256 は 17.2% (469/2,733) であった。HI 抗体価 \geq ×256 であった 469 名中 411 名 (88%) に IgM が検査されたが擬陽性例が 1.5% (6/411)、陽性例が 1.5% (6/411) であった。これら 2,733 名から出生した児に CRS は認められなかったと報告されている⁷⁾。

(表2) 妊娠中風疹感染が疑われる症例 (患者 ID 番号)

年齢	歳		
風疹感染既往 (記憶でよい)	あり, なし, 不明		
風疹ワクチン接種歴	あり, なし, 不明		
子どもの有無	いない, いる (歳, 歳, 歳)		
前回妊娠時 (もし妊娠歴があれば) の風疹 HI 抗体価			
今回妊娠前後の状況			
・発疹	なし, あり (月 日, 妊娠 週頃)		
・頸部リンパ節腫脹	なし, あり (月 日, 妊娠 週頃)		
・発熱 (37.5 度以上)	なし, あり (月 日, 妊娠 週頃)		
・風疹患者との接触	なし, あり (月 日, 妊娠 週頃)		
・児童 (自分の子ども以外) との接触機会	少ない, 多い		
・居住地域での風疹流行	あり, なし, 不明		
・職業 ()			
月 日 (妊娠 週 日)	HI 抗体価		IgM
月 日 (妊娠 週 日)	HI 抗体価		IgM
月 日 (妊娠 週 日)	HI 抗体価		IgM

注: 風疹感染について相談する場合にはこの表をあらかじめ完成してから相談する

風疹罹患 (疑い含む) 妊婦の対応診療指針として, 各地区ブロックごとの相談窓口 (2 次施設) との間で症例検討・情報交換を行うこと, また 2 次施設でのカウンセリング要請, 胎児診断等の希望がある場合には, 2 次施設への紹介が研究班より提言されている⁵⁾. HI 抗体価が高い例や 4 倍以上上昇した例, IgM 抗体の陽性例などについては, 必要に応じ国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ (<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/index.html>) の「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 (pdf 版)」から得られる各地区ブロックごとの相談窓口 (2 次施設) への相談・紹介を考慮する. その際には, 表 2 を予め完成させる. 相談を受けた 2 次施設は, 風疹罹患の可能性が高い場合には「羊水による胎児感染診断の必要性」について判断し, 妊婦の希望があり必要と認めた場合には国立感染症研究所村山庁舎ウイルス第三部 (TEL: 042-561-077, Fax: 042-565-3315) での羊水検査実施について仲介する. 羊水採取はそれが可能な施設で行うが, 羊水は冷凍保存で国立感染症研究所村山庁舎に送る必要がある.

5. 抗体陰性または低抗体価妊婦には, 次回の妊娠における風疹罹患のリスク減少, および社会全体の抗体陽性率上昇に貢献する目的で産褥早期の風疹ワクチン接種が勧められる⁵⁾¹⁰⁾. 産褥期風疹ワクチン接種は, すでに米国等で導入されており, 小児に比べ関節痛の頻度が高い以外に特別な問題は指摘されていない. 母乳中にワクチンウイルスが検出される場合があるが, それにより新生児が感染することはなく授乳中でも差し支えない¹⁰⁾. 抗体陰性者へのワクチン接種効果 (抗体陽性率) は, ほぼ 100% であるが, HI 抗体価が 16 倍である妊婦への産褥期風疹ワクチン接種では, 次回妊娠時までに抗体価がほぼ元のレベルまで復する例が指摘されている⁷⁾. HI 抗体価 16 倍である妊婦への産褥期風疹ワクチン接種が有効かについては, 今後の検討課題と考えられる. 米国では MMR (麻疹ムンプス風疹) 混合ワクチンが使用されており¹⁰⁾, 風疹ワクチンが入手困難な場合, 麻疹風疹 (MR) 混合ワクチンを使用してもよい.

産褥期以外の女性に対しても, 抗体検査や予防接種の機会を積極的に提供し, ワクチン接種後 2 カ月間の避妊を指導する. ただし, 風疹ワクチン接種後に妊娠が判明したり, 避妊に失敗したりしても全世界的にこれまで風疹ワクチンによる CRS の報告はない¹⁰⁾¹¹⁾.

文 献

1) 国立感染症研究所感染症情報センター: 風疹の現状と今後の風疹対策について. 2003; (<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rubella.html>) (III)

- 2) Ghidini A, Lynch L: Prenatal diagnosis and significant of fetal infection. West J Med 1993; 159: 366—373 (III)
- 3) Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, et al.: Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. Lancet 1988; 1: 1445—1446 (III)
- 4) Bullens D, Smets K, Vanhaesebrouck P: Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. Clin Pediatr 2000; 39: 113—116 (III)
- 5) 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業分担研究班：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. (<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rec200408.pdf>) (III)
- 6) 種村光代：風疹—妊娠中の風疹罹患への対応. 周産期医学 2002 ; 32 : 849—852 (III)
- 7) Okuda M, Yamanaka M, Takahashi T, et al.: Positive rates for rubella antibody in pregnant women and benefit of post-partum vaccination in a Japanese perinatal center. J Obstet Gynaecol Res 2008; 34, 168—173 (II)
- 8) 日本母性保護産科婦人科医会：研修ニュース No.6, 妊娠とウイルス感染 1999 ; 2—16 (III)
- 9) 加藤茂孝, 干場 勉：風疹 IgM 抗体はいつまで検出されるか. 臨床とウイルス 1995 ; 23 : 36—43 (III)
- 10) Rubella vaccination. ACOG committee opinion, No. 281 December 2002 (III)
- 11) Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, et al.: Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 830—835 (III)