

# 小児科診療 UP-to-DATE

2016年6月22日放送

## 先天性風しん症候群の診断の新たな試み

川崎医科大学 小児科学

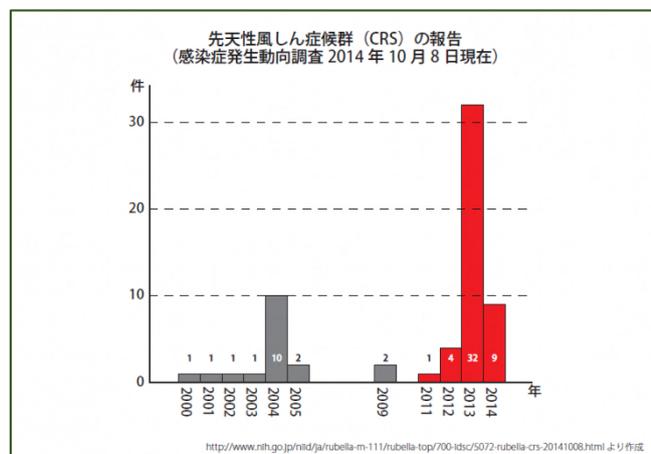
講師 宮田 一平

風疹は風疹ウイルスの感染によって起こる疾患で、典型的には発熱・発疹・リンパ節の腫れを来します。しかしながら、殆ど症状を来さない不顕性感染から合併症を併発するものまで症状の幅は広いことも知られています。そして、妊娠 20 週頃までの妊婦が風疹ウイルスに感染すると児が先天性風疹症候群を発症する虞れがあります。

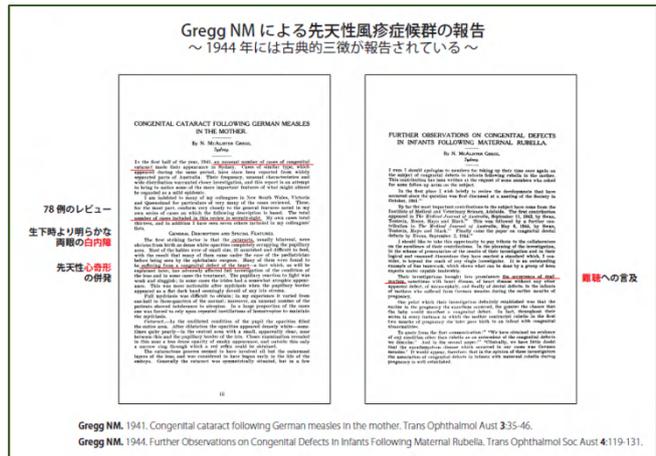
我が国では 2011 年から 2013 年にかけて風疹が全国的に流行しました。その結果、2012 年から 2014 年にかけて 45 例ものの先天性風疹症候群の発症者が報告されるに至りました。

丁度この時期に私は、前任地であります国立成育医療研究センターで先天性風疹症候群の診断の新しい試みに取り組んでおりました。その取り組みの成果をお話しさせていただきます。

先天性風疹症候群は、以降 CRS と略しますが、今から 75 年前の 1941 年にオーストラリアの眼科医 Gregg Norman



McAlister によって初めて報告されました。出生時からの白内障・小眼球症・小頭症に加え、しばしば先天性心血管障害を併発している児が続けて認められた事、そしてそれらの児の母親の多くが妊娠中に風疹に罹患していた事から、風疹による胎児への影響なのではないかと考えられたのです。その3年後には、さらに症例数を重ね、大部分の症例において難聴を併発している事も明らかにしました。



即ち、1944年、実に70年以上も前にCRSの古典的三徴候である

- ・先天性白内障
- ・先天性心疾患
- ・難聴

の存在が明らかにされたのです。

その後、CRSによる症状は生まれた直後に明らかなものばかりではないことが分かってまいりました。

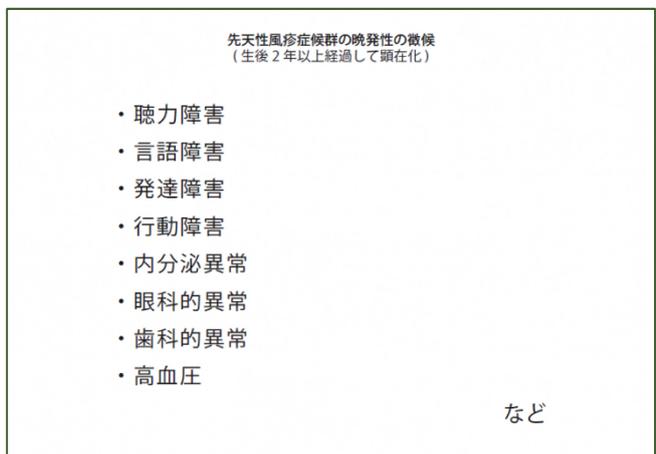
現在では、CRSによる症状は

- ・生下時から明かで永続的なもの
- ・一過性のもの
- ・晩発性のもの

があることが分かっております。

これらのうち、晩発性の徴候、すなわち 生後2年以上を経過して現れて来るものとしては

- ・聴力障害
- ・言語障害
- ・発達障害
- ・行動障害
- ・内分泌異常
- ・眼科的異常
- ・歯科的異常
- ・循環器系
- ・中枢神経系



など多岐にわたるものが明らかになっております。

生下時には明らかな症状を認めなかったにも関わらず、時間を経てからこのような症状が出現した場合に、時間をさかのぼってその原因が母胎内での風疹ウイルス感染によるものなのかを検討することは事実上出来ません。なぜならば、生まれた直後の状態を反映する検体はもはや新たに採取できないからです。

しかしながら、我が国では古くより子どもの臍の緒を保存しておく風習があります。私たちは、この保存された臍の緒を 生まれた直後の情報を収めたタイムカプセルとして活用出来ないかを検討しました。

実は、胎内感染の結果、聴力障害を惹き起こす別の病原体としてサイトメガロウイルスというウイルスも知られております。このウイルスは比較的安定な物質である DNA で遺伝情報を保持しているウイルスです。そして、臍帯からサイトメガロウイルスの DNA を探索する事は既に我が国で成功しておりました。

これに対して、風疹ウイルスは不安定な物質である RNA で遺伝情報を保持するウイルスです。しかも、環境中には RNA を分解する酵素が あまねく存在します。これ故、DNA で遺伝情報を保持するウイルスと同じ方法が使える保証はどこにもありませんでした。

実は、私たちは以前に、世界で初めて RNA ウイルスの遺伝子を臍の緒から検出することに成功しておりました。この時は、風疹ウイルスではなく、夏風邪の原因ウイルスとしても知られるエンテロウイルス の遺伝子を検出しました。ただし、生後数ヶ月の時点での成功ですので、産まれてから年余の時間を保存された臍の緒からの検出が出来る保証は全くありませんでした。

幸いに、先天性風疹症候群の患者さんの家族会の方々のご厚意とご協力のお陰で、数名のお子さんの臍帯の一部(数十ミリグラム)を分けて頂くことができました。加えて、陰性対照となる、先天性風疹症候群を疑う要因のないお子さんの臍帯の一部も親御さんのご厚意で数例ご提供頂くことができました。

極力再現性のある方法で RNA を抽出できる方法を、エンテロウイルスの検出に成功した際の方法を元に考えました。なにぶん、保存されている状態ではスルメイカ、あるいは棒鱈のように堅い臍帯からの抽出ですので未だに最適解を見いだすに至っていません。

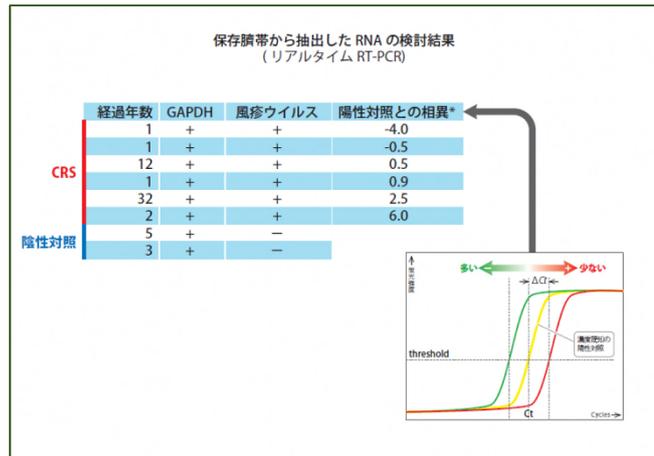
試料を飛び散らせ内容にしなから極力小さくすること、  
あわせて環境中のあまねく存在する RNA 分解酵素から試料を守ること、  
抽出作業において RNA と非常に似た挙動を示す臍の緒の主成分である多糖類の混入への対策  
……など色々な要素を考えあわせる必要があります。

結果、CRS の患者さんの臍帯 6 件、陰性対照の臍帯 2 件を用い、それぞれの臍帯を処理して、

最終的に得られた RNA 溶液を検討しました。

まず、8 件の臍帯全てからヒト由来の RNA の存在が確認されました。つまり、どの臍帯からもある程度以上の RNA の抽出に成功していることが示されました。

次に、風疹ウイルス由来の RNA の検出を試みました。そうしましたところ、CRS の患者さんの臍帯由来の RNA 溶液は 6 件



全てで風疹ウイルス由来の RNA の存在が確認されました。そして、陰性対照の 2 件では確認されませんでした。CRS の患者さんの内訳ですが、およそ 30 年以上前の方、10 年前の方が 1 名ずつ、あとの 4 名が 2012~2013 の流行期の方でしたので、30 年以上前の風疹ウイルスの名残りを臍帯は留めていたことになります。

先に申し上げました通り、生まれてから年余の時間を経てから現れて来る晩発性の CRS の症状があることが明らかになってきております。このような晩発性の CRS の診断を下すための参考となる重要な情報を得る手段として臍帯からの風疹ウイルス RNA の検出は有意義だと考えます。

ところで、いくら有意義だとしても臍帯を保存する風習が日本にだけ限られていたのでは普遍性を欠きます。そこで、文化人類学的な資料を渉猟してみました。そういたしますと、驚くべきことに臍帯を保存する風習の記述が世界中に認められることが分かりました。

私が調べた範囲だけでも：

アフリカ大陸：ウガンダなど

アメリカ大陸：アルゼンチン、ブラジル、メキシコ、ペルー、  
アメリカ・インディアンの複数の部族など

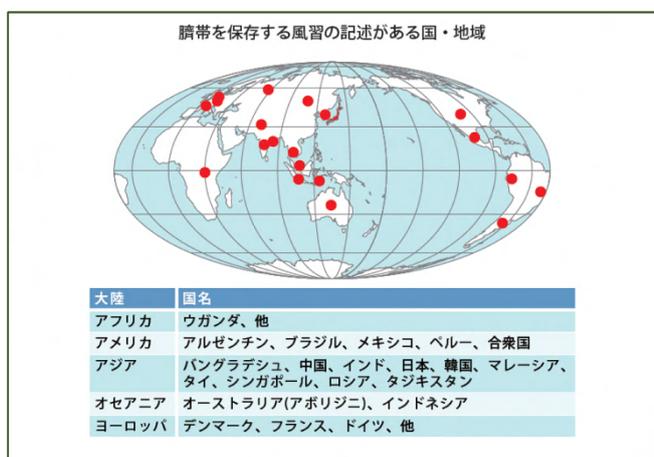
アジア大陸：バングラデシュ、中国、  
インド、マレーシア、ロシア、タジキスタン、など

オセアニア：オーストラリアのアボリジニの一部部族、インドネシアなど

ヨーロッパ：デンマーク、フランス、  
ドイツなど

にそのような記述があります。

臍帯の保存のされ方や扱われ方は日本と



はまた異なっているようですが、私達の行なった検討を応用できる地理的範囲は決して狭くない事が示唆されます。

最後に、国立感染症研究所 感染症疫学センターから公表されている情報によりますと、我が国では特に30歳代後半から50歳代の男性において風疹に対する免疫を持っている方の割合が低い事が知られております。これは、この年齢層の方々が中学生の頃に女性にのみ風疹ワクチンが接種されていたため、昭和54年4月1日以前に生まれた男性はワクチン接種の機会がなかったからです。これらの方々には、万一風疹に罹ってしまって身近な方をCRSの危険にさらさない為にも、ワクチン接種を受けるという選択があることを知っておいて頂きたいと存じます。そして、本放送を聴取されている医療関係者の皆様におかれましては、そのような方々への啓発を是非お願い致したく存じます。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>