

令和元年6月7日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05846

研究課題名(和文)先天性風疹症候群は今後も脅威であり続けるのか? : ベトナムにおけるレッスン

研究課題名(英文)Will congenital rubella syndrome continue to be a threat?: A lesson from Vietnam

研究代表者

森内 浩幸 (MORIUCHI, Hiroyuki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：90315234

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：ベトナム中南部における出生コホート2013例(Part 1)及び先天性感染症疑い児集団150例(Part 2)に対して、妊婦の抗体保有率及び児の胎内感染の有無を調べた。先天性風疹感染児(風疹IgMまたは唾液中の風疹ウイルスRNA陽性)は一例も認めなかったが、母体の風疹IgG保有率は79.8%しかなかった。先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染児(唾液中のCMV DNA陽性)は1.5%に認められた。ジカウイルスIgM陽性例に対しては、ジカウイルスおよびその他近縁のフラビウイルスの中和抗体検査まで実施し、0.5%の児に先天性ジカウイルス感染を認めたが、出生時点では無症候性であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベトナムでは風疹ワクチンの導入によって流行の発生は阻止できており、今回の調査でも先天性風疹感染児は認めなかった。しかし、妊娠可能年齢女性の2割以上に風疹への感受性が残っていることが判明し、今後もし風疹が流行したらこの世代がターゲットとなり先天性風疹症候群の発生が危惧される。ベトナムでは先天性CMV感染が比較的多く発生することがわかったが、その臨床的インパクトはまだ不明である。ベトナムにおける先天性ジカウイルス感染が稀ならず生じていることを、初めて明らかにした。ベトナム国内における対策の必要性に加え、日本と行き来の多い国なので、日本国内でも輸入感染症としての予防対策を考える必要がある。

研究成果の概要(英文)：In south-central Vietnam, 2013 mother-neonate pairs in a birth cohort (Part 1) and 150 neonates suspected of congenital infections (Part 2) were recruited and investigated for maternal seroprevalence and congenital infection rates. While there was no case of congenital rubella infection, rubella IgG was positive in only 79.8% of mothers. Congenital cytomegalovirus infection was found in approximately 1.5% of neonates. Detailed serological studies demonstrated that 0.5% of neonates was congenitally infected with Zika virus, although none of them was symptomatic at birth.

研究分野：小児科学、感染症学

キーワード：先天性風疹症候群 先天性ジカウイルス症候群 先天性サイトメガロウイルス感染症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

学術的背景

風疹ワクチンの開発・導入により、風疹および先天性風疹症候群(CRS)の発生数は激減している。しかし、2013年末の時点で世界保健機関の194加盟国中、アジア・アフリカ地域を中心に57か国が未だ風疹含有ワクチンを導入していない¹⁾。

導入済みの国でも、接種率が低い場合には感受性集団が小児から若年成人に移行して、かえってCRSの発生が増えてしまう。例えばギリシャでは、1975年に風疹ワクチンが導入された際の接種率が50%を下回ったために、好発年齢が5-9歳から15-19歳に移行してしまい、1993年には過去最大級のCRSの発生(10万出生あたり25人)を見た²⁾。

ワクチン施策の歪みで未接種集団が残されてしまうと、いったん流行が制御された状況であっても、外から風疹が持ち込まれるとその集団を中心に流行が起こる。2012-13年の本邦において風疹がワクチン未接種の中年男性を中心に流行し、若年女性へと波及したために45名のCRS児が生まれてしまったことは、記憶に新しい³⁾。

《ベトナムの風疹および風疹ワクチンに関する状況と我々の研究の経緯と成果》

- ベトナムは数年前まではワクチンが導入されておらず、我々の先行研究によって妊婦の3割が風疹に感受性があり、モデリングによって年間4千人弱(10万出生あたり234人)のCRS児が生まれていると推計された⁴⁾。
- 2011年前半、ベトナム中南部カンホア省において風疹が大流行した。我々は2011年10月~2012年9月に同地域の中核病院のカンホア総合病院で出生またはそこに搬送された38例のCRS児に対して、その疫学・臨床像を調査してきた。3~4か月ごとに心臓超音波検査をおこない、対象児の死亡率の高さと肺高血圧合併と死亡との高い相関、そして治療的介入(カテーテル治療による動脈管閉鎖術)による予後の著しい改善について発表した⁵⁾。これらのCRS生存児が3-4歳となった現在、聴力障害、視力障害、発達障害(含、自閉症)などの様々な障害の存在が明らかになったが⁶⁾、治療介入が上手く行った例では障害なく健康に暮らしていた。以上のように、CRSにはまだ知られていない病態が起こっていること、確実な診断と適切な治療介入が極めて重要であることが判明した。
- ベトナムでは5~6年毎に風疹の流行が繰り返されており、最後の大流行は2011年に起こった。つまり次の流行の予測は2016~17年である。

我々はベトナム政府機関National Institute of Health and Epidemiology (NIHE)と共同で研究したこともあり、上記研究成果を踏まえてベトナム政府は風疹ワクチンのNational Immunization Program (NIP)への導入とCatch-upキャンペーン(14歳児までの接種)を決定した。ところが、予算上の問題からNIPへの導入が急遽中止になり、Catch-upキャンペーンのみ実施されたため、15歳以上の集団(その約3割が感受性者)が取り残されてしまった。つまり、次の流行は若年成人を中心に起こり、その半年~1年後に数多くのCRSが発生する恐れがある。

2. 研究の目的

Catch-upキャンペーン接種のみ行い15歳以上に感受性集団を抱えているベトナムにおいて、

- 妊婦の風疹抗体保有率(感受性者の割合)を明らかにする
- 先天性風疹症候群(CRS)の実態(発症率)を捉える
- CRSの病態の理解を深める

これによって、

- CRSを防ぐためのワクチン施策
- CRS患者の予後・QOL改善のための対応策

を明らかにする。

3. 研究の方法

カンホア省総合病院にて出生の2000人を登録する。

- 臍帯血採取 風疹IgG 思春期以降の女性の中でリスク集団を同定する。
風疹IgM 先天性風疹感染(CRI)児を同定し登録する。

- 口腔内スワブ採取 風疹ウイルスRNA 同上

カンホア省総合病院で出生または搬送されたCRS疑い児全例を登録する。

CRS児、CRI児、対照児の多面的評価と経時的変化を追う CRSの病態の理解を深める。

4. 研究成果

2017年7月より2018年10月にかけて、カンホア総合病院産科病棟において分娩された母子からentry criteriaに適合するペアを出生コホートヘリクルートし(Part 1)、合わせて、その臨床像からさまざまな先天性感染症が疑われ、同病院新生児集中治療室に紹介入院となった全ての児もリクルートした(Part 2)。

Part 1に登録されたうち二千例超が以下の検査に供された。臍帯血検体に対して風疹IgM/IgG、サイトメガロウイルス(CMV) IgM/IgGおよびジカウイルスIgM検査を実施した。ジカウイル

ス IgM 陽性例に対しては、ジカウイルスおよびその他近縁のフラビウイルスの中和抗体検査を実施した。また唾液検体に対しては、風疹ウイルス、CMV、ジカウイルスの PCR 検査を実施した。

Part 2 で検討されたのは 150 例で、Part 1 で行った検査に加えて、全血と尿検体に対しても風疹ウイルス、CMV、ジカウイルスの PCR 検査を実施した。

Part 1-2 を通して先天性風疹感染は認められず、風疹 IgG 陽性率は 79.8% であり、今なお多くの出産可能年齢女性に風疹への感受性があることがわかった。先天性ジカウイルス感染は Part 1 で 11 例 (0.55%)、Part 2 で 0 例認められ、ベトナムにおいて先天性ジカウイルス感染が稀ならず起こっていることがわかった。先天性 CMV 感染例は約 1.5% に認められ、その殆どが出生時点では無症候性であった。先天性感染が証明された児の疫学・臨床的データの解析と、今後のフォローアッププランについて検討中である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Toizumi M, Vo HM, Dang DA, Moriuchi H, Yoshida LM. Clinical manifestations of congenital rubella syndrome: A review of our experience in Vietnam. *Vaccine* 37(1): 202-209, 2019. 査読あり、DOI:10.1016/j.vaccine.2018.11.046

2. Toizumi M, Suzuki M, Nguyen Hien Anh Thi, Le Minh Nhat, Ariyoshi K, Moriuchi H, Hashizume M, Dang Duc Anh, Yoshida Lay-Myint. Viral Acute Respiratory Illnesses in Young Infants Increase the Risk of Respiratory Readmission. *Pediatr Infect Dis J* 37: 1217-1222, 2018. 査読あり、DOI:10.1097/INF.0000000000001998

3. Toizumi M, Nguyen GTH, Motomura H, Thanh Huu Nguyen, Enga Pham, Kaneko K, Uematsu M, Hien Anh Thi Nguyen, Duc Anh Dang, Hashizume M, Yoshida LM, Hiroyuki M. Sensory defects and developmental delay among children with congenital rubella syndrome. *Scientific Reports* 7: 46483, 2017. 査読あり、DOI:10.1038/srep46483

〔学会発表〕(計 6 件)

1. Moriuchi M, Moriuchi H, Kitamura N, Toizumi M, Dang DA, Yoshida LM. Seroprevalence of rubella in pregnant women and congenital rubella incidence in Vietnam before and after measles-rubella immunization campaign. *Pediatric Academic Societies (国際学会)*, 2019

2. Toizumi M. Congenital rubella syndrome in Vietnam. 9th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases (シンポジウム)(国際学会), 2018

3. 森内浩幸: Tormenting Toxoplasma, Running Rubella, and Cynical Cytomegalovirus: Congenital Infections in Asia-Pacific. APCP2018 (16th Asian Pacific Congress of Pediatrics)(招待講演)(国際学会), 2018

4. 樋泉道子: ベトナムで発生した先天性風疹症候群の特徴. 第 21 回日本ワクチン学会学術集会(招待講演), 2017

5. 樋泉道子, Do This Cam Giang, 本村秀樹, 森内浩幸, レイミント吉田: 先天性風疹症候群に伴う動脈管開存症の特徴. 第 49 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 2017

6. Toizumi M, Do This Cam Giang, Motomura H, Do Nguyen Tin, Moriuchi H, Yoshida LM. Characteristics of Patent Ductus Arteriosus in Congenital Rubella Syndrome. The 13th Congress of Asian Society for Pediatric Research (国際学会), 2017

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：吉田 レイミント
ローマ字氏名：YOSHIDA, Lay-Myint
所属研究機関名：長崎大学
部局名：熱帯医学研究所
職名：教授
研究者番号（8桁）：90432963

(2)研究協力者

研究協力者氏名：森内 昌子
ローマ字氏名：MORIUCHI, Masako

研究協力者氏名：本村 秀樹
ローマ字氏名：MOTOMURA, Hideki

研究協力者氏名：金子 賢二
ローマ字氏名：KANEKO, Kenji

研究協力者氏名：上松 聖典
ローマ字氏名：UEMATSU, Masanori

研究協力者氏名：NGUYEN, Giang Thi Huong
ローマ字氏名：NGUYEN, Giang Thi Huong

研究協力者氏名：山城 哲
ローマ字氏名：YAMASHIRO, Tetsu

研究協力者氏名：DANG, Duc Anh
ローマ字氏名：DANG, Duc Anh

研究協力者氏名：樋泉 道子
ローマ字氏名：TOIZUMI, Michiko

研究協力者氏名：TRUNG, Luu
ローマ字氏名：TRUNG, Luu

研究協力者氏名：PHAM, Enga
ローマ字氏名：PHAM, Enga

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。