

成人における風疹の臨床像についての検討

¹⁾ 東京都立駒込病院感染症科, ²⁾ 同 臨床検査科加藤 博史¹⁾ 今村 顕史¹⁾ 関谷 紀貴²⁾
柳澤 如樹¹⁾ 菅沼 明彦¹⁾ 味澤 篤¹⁾

(平成 25 年 5 月 21 日受付)

(平成 25 年 7 月 1 日受理)

Key words: rubella, adult, vaccine

要 旨

背景：日本において 2012 年から成人男性を中心に風疹が流行している。風疹は小児で多い疾患であったため、成人における臨床像を示した報告は少ない。今回、我々は成人における風疹の臨床像を明らかにするために調査をした。

方法：2012 年 1 月から 2013 年 4 月まで東京都立駒込病院で風疹と診断された例を後方視的に検討した。診療録を用いて、症状、身体所見、血液検査について調査した。風疹の診断は発熱、発疹、頭頸部のリンパ節腫脹のいずれかを呈し、かつ、血清学的に風疹が陽性となった例とした。

結果：対象となったのは 27 例（男性：19 例，女性：8 例）であった。年齢の中央値は 34.5 歳〔範囲：20～56 歳〕であった。主な臨床症状は発熱が 96.3%，リンパ節腫脹が 92.6%，発疹が 85.2% であった。皮疹の癒合が 10 例（37.0%），色素沈着が 5 例（18.5%）でみられた。白血球の中央値は 3,800/ μ L〔範囲：2,000～8,300/ μ L〕であり、血小板は 12.9×10^4 / μ L〔範囲：6.5～23.0 $\times 10^4$ / μ L〕，AST は 27IU/L〔範囲：16～49IU/L〕，ALT は 21IU/L〔範囲：9～93IU/L〕，LDH は 277IU/L〔範囲：168～440IU/L〕であった。初診時風疹 IgM 陽性は 17 例（65.4%）であり、麻疹 IgM の偽陽性例は 7 例（26.9%）でみられた。発熱・発疹の持続期間はそれぞれ 5 日〔範囲：3～9 日〕，4 日〔範囲：3～8 日〕であった。

結論：成人における風疹の臨床像は重症度や発疹の点において麻疹に似ていた。臨床医はこれらの特徴を理解し、診療にあたることが重要である。

〔感染症誌 87：603～607，2013〕

序 文

風疹は潜伏期間が 12 日から 23 日程度であり、発熱、発疹、リンパ節腫脹を 3 徴とするウイルス性疾患である¹⁾。本邦において、2012 年頃より 20 歳代から 40 歳代までの男性を中心に風疹が流行し始め、特に首都圏、関西圏において報告例が相次いでいる。2010 年の患者数は 87 例であったが、2011 年は 378 例、2012 年は 2,392 例と著しく増加してきており、2013 年は 5 月 15 日時点ですでに 6,725 例となっている²⁾。

風疹は数日で自然に軽快することが多いが、稀な合併症として急性脳炎が 1/5,000 例³⁾⁴⁾、血小板減少性紫斑病が 1/3,000 例の割合で発症する³⁾⁵⁾。今回の流行期間中にも風疹による急性髄膜脳炎の 1 例が報告されており、注意すべき疾患である⁶⁾。さらに風疹は罹患者

に重篤な合併症を来すだけでなく、免疫のない妊娠初期の女性に感染した場合、難聴・白内障・心疾患などの先天性風疹症候群 (Congenital Rubella Syndrome: CRS) を引き起こすことがある⁷⁾。妊婦が顕性感染した場合には、妊娠 1 カ月で 50% 以上、2 カ月で 35%、3 カ月で 18%、4 カ月で 8% 程度に CRS が発生するとされており²⁾、決して少ない数字ではない。すでに 2012 年以降 10 例の CRS が発症しており、CRS の発生数が増加する傾向にある²⁾。妊娠初期への女性に感染することを防ぐために、臨床医は早期かつ的確に風疹を診断し、感染を予防することが必要となる。しかし、風疹は一般に小児に多い疾患であり、成人の風疹における臨床像についての実態は明らかではない。今回、我々は当院における成人患者に発症した風疹の臨床的特徴を検討したので報告する。

別刷請求先：(〒113-8677) 東京都文京区本駒込 3-18-22
東京都立駒込病院感染症科 今村 顕史

対象と方法

対象は東京都立駒込病院で2012年1月1日から2013年4月30日までの期間に抗体検査で風疹と確定診断された27例である。診療録を用いて後方視的に症状、身体所見、血液検査所見、ワクチン接種歴について検討した。リンパ節腫脹に関しては部位を後頭部・後頸部・耳介後部・顎下部に分け、複数部位の腫脹がみられた例は延べ数を記載した。診断には発疹、発熱、頭頸部のリンパ節腫脹のいずれかを呈し、かつ、血清学的に風疹IgMがEIA価：0.8以上、またはペア血清で風疹IgGのEIA価が4倍以上に上昇した例とした。さらに重要な鑑別疾患である麻疹との比較を行うために麻疹IgMについても調査をし、EIA価：0.8以上を陽性とした。風疹・麻疹におけるIgM・IgG抗体の測定はウイルス抗体EIA「生研」ルベラIgM・IgG、ウイルス抗体EIA「生研」麻疹IgM・IgG（デシカ生研、東京）を使用した。

Table 1 Patient characteristics (n = 27)

| | cases | % |
|---------------------|-------|------|
| All | 27 | |
| male | 19 | 70.0 |
| female | 8 | 30.0 |
| Inpatient | 9 | 33.3 |
| Outpatient | 18 | 66.7 |
| Vaccination history | | |
| Yes | 2 | 7.4 |
| No | 9 | 33.3 |
| Unknown | 16 | 59.3 |

成績

今回調査した27例中男性が19例（70.0%）、女性が8例（30.0%）であった。患者背景をTable 1, Fig. 1に示す。27例中、初診時の年齢は中央値34.5歳（20～56歳）であり、性別による中央値は、男性が37.0歳（21～56歳）、女性が27.5歳（20～52歳）であった。入院例は9例（33.3%）であった。ワクチン接種歴は、既往「有り」が2例（7.4%）、既往「無し」が9例（33.3%）、「不明」が16例（59.3%）であった。ワクチン接種の既往がある患者は2例とも追加接種を受けていなかった。また、期間別の患者数は2013年1月から3月が最も多く15例（55.6%）であった。

症状についてTable 2に示す。発熱は26例（96.3%）でみられた。その他の症状としては、眼球結膜充血が21例（77.8%）、頭痛が17例（63.0%）、咽頭痛が14例（51.9%）、関節痛が7例（25.9%）、咳嗽が4例（14.8%）であった。発疹は23例（85.2%）に観察され、主に顔面から体幹・四肢にかけて広がっていた。癒合傾向を示した例が10例（37.0%）、色素沈着を示した例が5例（18.5%）みられた。リンパ節腫大に関しては、後頸部が21例（77.8%）、顎下部が4例（14.8%）、耳介後部が3例（11.1%）、後頭部が2例（7.4%）であった。発熱・リンパ節腫脹・発疹の3徴全てを呈していた例は20例（74.0%）であった。

血液検査結果をTable 3に示す。血液検査については採取された26例の結果、風疹・麻疹の抗体については27例の結果である。白血球数は中央値3,800/ μ L（2,000～8,300/ μ L）であり、17例（65.4%）と半数以上が白血球の減少（4,000/ μ L以下）を示した。血小

Fig. 1 The cumulative number of patients

The number of patients with rubella rapidly increased from January 2013, in accordance with a nationwide epidemic.

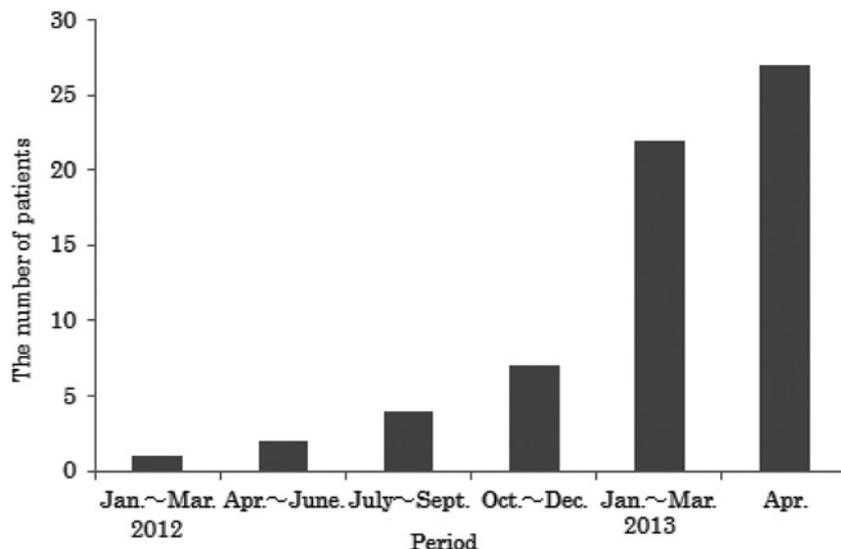


Table 2 Initial signs and symptoms (n = 27)

| Symptom | cases | % |
|---------------------|-------|------|
| Fever | 26 | 96.3 |
| Conjunctivitis | 21 | 77.8 |
| Headache | 17 | 63.0 |
| Sore throat | 14 | 51.9 |
| Arthralgia | 7 | 25.9 |
| Cough | 4 | 14.8 |
| Lymphadenopathy | 25 | 92.6 |
| suboccipital | 2 | 7.4 |
| posterior auricular | 3 | 11.1 |
| posterior cervical | 21 | 77.8 |
| submandibular | 4 | 14.8 |
| Rash | 23 | 85.2 |
| Fusion of rash | 10 | 37.0 |
| Pigmentation | 5 | 18.5 |

Table 3 Initial laboratory findings (n = 26)

| | median | range | |
|-----|--------------------|------------------------|-----------|
| WBC | 3,800 | 2,000-8,300 | / μ L |
| Hb | 15.1 | 9.9-16.9 | g/dL |
| Plt | 12.9×10^4 | $6.5-23.0 \times 10^4$ | / μ L |
| AST | 27 | 16-49 | IU/L |
| ALT | 21 | 9-93 | IU/L |
| LDH | 277 | 168-440 | IU/L |
| CRP | 0.89 | 0.28-7.86 | mg/dL |

板値は中央値 $12.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ ($6.5 \sim 23.0 \times 10^4/\mu\text{L}$) であり、 $10.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下となる例は1例のみであった。AST、ALT 値については、それぞれ中央値が 27IU/L ($16 \sim 49$ IU/L), 21IU/L ($9 \sim 93$ IU/L) であり、LDH は中央値 277IU/L ($168 \sim 440$ IU/L) であった。初回来院時の風疹 IgM 抗体については 17 例 (65.4%) が陽性であった。麻疹 IgM 抗体については 7 例 (26.9%) が陽性であり、全て偽陽性であった。

詳細な経過観察が可能であった 16 例において、発熱持続期間は中央値 5 日 (3~9 日) であり、皮疹持続期間は中央値 4 日 (3~8 日) であった。

考 察

今回の調査では、男性が約 7 割を占め、年齢分布は男性では 20 歳代から 50 歳代、女性では 20 歳代に多かった。これは国立感染症研究所からの報告とはほぼ同様の結果であった²⁾。風疹ウイルスは感染力が強く、感染力の指標である基本再生産数が 6~7 程度と季節性インフルエンザウイルスの 1.3 程度に比べて数倍高いとされている⁸⁾⁹⁾。風疹ウイルスの伝播を防ぐために風疹ワクチンの接種が推奨されてきた。しかし、本邦では 1977 年から風疹ワクチンの定期接種が行われてきたが、1994 年の予防接種法改正までは女性のみ接種であり、男性には接種されなかった。この結果、20 代から 40 代の成人男性は風疹に対する抗体保有率が低下しており、風疹ウイルスの感染力と相まって今回の大流行につながっている。

風疹は、小児では麻疹と比べて経過が短く、軽症例も多かったことから以前は「三日麻疹」と呼ばれていた¹⁾。また、発疹も風疹では癒合や色素沈着はしないとされ、麻疹との鑑別点とされてきた。しかし、今回の検討では必ずしもそれらの特徴がみられるわけではないことが判明した。本検討では、風疹の発熱持続期間は 5 日程度であり、麻疹の平均 7.4 日に比べて短い

傾向があった¹⁰⁾。しかし、1 週間程度持続する遷延例や、食事摂取困難、軽度の脱水症状を呈したために入院を要する症例も多くみられた。発疹については、風疹の 37% で癒合傾向となり、さらに色素沈着を呈した例が 19% であった。成人では、発疹の癒合傾向、色素沈着など麻疹の特徴を有する例が多く存在し、重症度とともに麻疹との鑑別が非常に困難な例が散見された。

重症度や発疹以外の特徴としては、リンパ節腫脹が 93% と多くの症例でみられた。部位は後頸部リンパ節の腫脹が 78% と最も多く、風疹に特徴的な耳介後部の腫脹は 11% と少数であった。また、関節症状を呈する例が 26% の症例であり、Johnson & Hall, Banatvala & Brown らによる関節炎や関節痛などの関節症状の合併例が 20~30% 程度とする報告と一致していた¹¹⁾¹²⁾。その他の症状として、眼球結膜充血が 78%、咽頭痛が 52%、咳嗽が 15% にみられた。一方、成人における麻疹においても眼球結膜充血が 87%、咳嗽が 88%、咽頭痛が 88% で認められたと報告されている¹⁰⁾。風疹と麻疹では同様の症状を呈することが多く、発疹以外の症状からも麻疹を鑑別するのは非常に困難であった。このような中で、麻疹と風疹を鑑別するうえで重要と考えられるのはコプリック斑の有無である。先述の報告では、成人における麻疹例においてコプリック斑が 88% の症例でみられたとされている¹⁰⁾。しかし、今回の調査ではコプリック斑を認めた症例はなく、麻疹に特異的なコプリック斑の有無を確認するために口腔内を観察することが特に重要であると考えられた。

血液検査では白血球数の減少、血小板数の低下、肝酵素や LDH の上昇がみられる例が多かった。これらの変化は多くのウイルス性疾患でみられる。成人における麻疹においても白血球数減少は約半数、肝酵素の上昇は約 8 割でみられるとされており¹³⁾、鑑別点とはならない。風疹そのものにおける重要な合併症として血小板減少性紫斑病が知られている。当院では血小板数は低下する例が多かったが、数日以内に自然に軽快し、出血傾向など来す例はみられなかった。これは小

児例における軽度の血小板減少を来すとの報告と一致していた⁵⁾。その他の合併症として風疹による肝炎があり、成人例においても報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。今回の検討では肝酵素は軽度上昇する例が多かったが、AST・ALTともに100IU/L以上となる例はみられず、重症化する例は認めなかった。

抗体検査については、初診時の風疹IgM抗体は37%で陰性であり、初回の風疹IgMが陰性であっても風疹を否定することはできない。これは風疹IgM抗体が発疹出現後数日経ってから上昇することが影響していると考えられたが¹²⁾、病勢期であっても陰性であった例も多く注意が必要である。さらに麻疹の偽陽性例も26%でみられ、症状とともに麻疹と診断される可能性がある。その為、診断に苦慮した場合はペア血清で風疹抗体の上昇を確認することが重要である。

今回、我々は当院における成人患者に発症した風疹の臨床的特徴を明らかにした。成人における風疹は必ずしも軽症例ばかりではなく、症状や血液検査は非特異的で麻疹との鑑別が難しいことが判明した。風疹は無症候例が30%から50%であるとされており¹⁾、現在の報告数よりもさらに多くの症例が風疹に感染していると考えられる。風疹やCRSを防ぐためのワクチン接種の重要性は広く知られており¹⁶⁾、妊娠を希望している女性、妊娠を考慮している女性の家族、そして、成人男性に積極的に接種を推奨することが重要な方策となる。臨床医は風疹についての臨床像をよく理解し診療にあたるとともに、さらなる感染の拡大を防ぐためにワクチン接種を推奨することが重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Dwyer DE, Robertson PW, Field PR : Broad-sheet : Clinical and laboratory features of rubella. *Pathology* 2001 ; 33 : 322—8.
- 2) 感染症動向調査 (IDWR). 2013 ; <http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/700-idsc/2131-rubella-doko.html>. Accessed 5/15, 2013.
- 3) Heggie AD, Robbins FC : Natural rubella acquired after birth. Clinical features and complications. *Am J Dis Child* 1969 ; 118 : 12—7.
- 4) Sherman FE, Michaels RH, Kenny FM : Acute

encephalopathy (encephalitis) complicating rubella report of cases with virologic studies, cortisol-production determinations, and observations at autopsy. *JAMA* 1965 ; 192 : 675—81.

- 5) Bayer WL, Sherman FE, Michaels RH, Szeto IL, Lewis JH : Purpura in congenital and acquired rubella. *N Engl J Med* 1965 ; 273 : 1362—6.
- 6) 福島一彰, 山元 圭, 上村 悠, 忽那賢志, 氏家無限, 竹下 望, 他 : 風疹髄膜脳炎を発症した成人男性の1例. *病原体微生物検出情報* 2013 ; 34 : 102—3.
- 7) Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, Katz M, Cooper L, Schwartz B, *et al.* : Preparing for elimination of congenital Rubella syndrome (CRS) : summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 85—95.
- 8) Fine PE : Herd immunity : history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993 ; 15 : 265—302.
- 9) Chowell G, Miller MA, Viboud C : Seasonal influenza in the United States, France, and Australia : transmission and prospects for control. *Epidemiol Infect* 2008 ; 136 : 852—64.
- 10) 高山直秀, 菅沼明彦 : 成人麻疹入院患者の臨床的検討 : 小児麻疹入院患者と比較して. *感染症誌* 2003 ; 77 : 815—21.
- 11) Johnson RE, Hall AP : Rubella arthritis ; report of cases studied by latex tests. *N Engl J Med* 1958 ; 258 : 743—5.
- 12) Banatvala JE, Brown DW : Rubella. *Lancet* 2004 ; 363 : 1127—37.
- 13) Tabak F, Murtezaoglu A, Tabak O, Ozaras R, Mete B, Kutlubay Z, *et al.* : Clinical features and etiology of adult patients with Fever and rash. *Ann Dermatol* 2012 ; 24 : 420—5.
- 14) Zeldis JB, Miller JG, Dienstag JL : Hepatitis in an adult with rubella. *Am J Med* 1985 ; 79 : 515—6.
- 15) Tameda Y, Kosaka Y, Shiraki K, Ohashi Y, Hamada M, Miyazaki M, *et al.* : Hepatitis in an adult with rubella. *Intern Med* 1993 ; 32 : 580—3.
- 16) Plotkin SA : Rubella eradication. *Vaccine* 2001 ; 19 : 3311—9.

Medical Study of Cases Diagnosed as Rubella in Adults

Hirofumi KATO¹⁾, Akifumi IMAMURA¹⁾, Noritaka SEKIYA²⁾, Naoki YANAGISAWA¹⁾,
Akihiko SUGANUMA¹⁾ & Atsushi AJISAWA¹⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases and ²⁾Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Background : In 2012, the number of rubella cases sharply increased in Japan. It continued to rise in 2013. Between October 2012 and May 2013, 10 cases of congenital rubella syndrome (CRS) were reported nationwide. This current rubella outbreak comprised mainly males who were between 20 to 39 years of age, and had not received the rubella vaccine. Data have been lacking on the clinical characteristics of adults infected with the rubella virus.

Methods : Using medical charts, we collected data from 27 patients who were diagnosed with clinically or laboratory-confirmed rubella infection at Tokyo Metropolitan Komagome Hospital from January 2012 to April 2013.

Results : Of the 27 patients studied, their median age was 34.5 years and 70.4% were male between 21-56 years of age. For the 11 cases with known vaccination status, 9 (81.8%) occurred in persons who had not received a rubella vaccine.

A total of 33.3% of the patients were hospitalized, due to persistent fever, poor oral intake, or dehydration. Major clinical symptoms were fever (96.3% of cases), lymphadenopathy (92.6%), rash (85.2%), conjunctivitis (77.8%), and headache (63.0%). The mean duration of fever was 5 days (range, 3-9). The exanthema consisted of punctate, pink maculopapules; however, the rash became confluent in 37.0%, and pigmented in 18.5% of the patients. Initial laboratory data were as follows: white cells, 3,800/ μ L (range: 2,000–8,300); platelets, 129,000/ μ L (range, 63,000–230,000); aspartate aminotransferase, 27IU/L (range, 16–49); lactate dehydrogenase, 279IU/L (range, 168-440) [all described in medians]. Rubella-specific immunoglobulin M antibodies from the serum sample obtained at the initial visit were detected in 17 cases (65.4%). Likewise, measles-specific immunoglobulin M antibodies were detected in 7 cases (26.9%), all of which were false-positive.

Conclusions : The clinical characteristics of rubella in adults resembled measles in some part, which may cause difficulty for physicians to differentiate between the two diseases. Vaccinating rubella-susceptible individuals now is critical to interrupt rubella virus transmission, and to prevent further CRS cases.