

ノート

## 三重県における風しんの血清疫学に関する考察 (2009~2013年)

矢野拓弥, 松野由香里, 楠原 一, 赤地重宏, 小林隆司, 西中隆道

### Seroprevalence of Rubella Virus in Mie Prefecture, 2009-2013

Takuya YANO, Yukari MATSUNO, Hajime KUSUHARA, Shigehiro AKACHI,  
Takashi KOBAYASHI and Takamichi NISHINAKA

風しんの流行は2011年に職場内における成人男性を中心とした散発的な感染事例が相次いで報告された。その後、2012~2013年に成人男性の患者数が急増したことで妊娠女性（胎児）への感染により先天性風しん症候群の発生が危惧され社会問題となった。2011年以降に成人男性の罹患者が多く認められた風しんの流行について、県内の風しん赤血球凝集抑制抗体保有状況の経年推移を基に風しんの血清疫学に関する考察を行った。女性の20~39歳群における風しんHI抗体保有率は90%以上であったが、男性は多くの年齢群で90%を下回っており、同世代の男女間には明瞭な差が生じていた。特に男性35~39歳の年齢群が低率であったことが30代男性の流行に影響を及ぼしたと推察された。

キーワード：風しん HI 抗体保有率, 風しん幾何平均抗体価, 先天性風しん症候群

#### はじめに

風しんウイルスは1962年に米国で初めて分離に成功したヒトのみを自然宿主とし飛沫感染によって伝播するウイルスである<sup>1, 2)</sup>。潜伏期間は2~3週間とされており、症状は発熱、発疹、リンパ節腫脹を主症状とする<sup>3)</sup>。症状は比較的軽微な感染症であるが、過去には5~6年ごとの全国的な流行（1976年, 1982年, 1987年, 1992年）があった<sup>4-6)</sup>。注意すべきは妊娠初期に胎児が風しんウイルスに感染すると先天性心疾患, 白内障, 難聴等の特徴とする先天性風疹症候群（congenital rubella syndrome : CRS）を引き起こす場合がある<sup>6-8)</sup>。1977年から妊婦の罹患を防ぐ目的で、予防接種法に基づき、女子中学生を対象に風しん定期集団予防接種が開始され、その後も風しん予防接種率向上への政策が実施された<sup>4-6)</sup>。1995年からは個別接種ではあるが、生後12~90ヵ月未満の小児（男女）を対象としたワクチン接種へ改正され、国内の小児における流行は減少に転じたが、その後、国内では2003~2004年を中心に地域流行があったものの、小児の大規模な流行は認められなくなった<sup>4-6)</sup>。しかし、近年では2011年に職場

内において成人男性を中心に散発的な感染事例が相次ぎ、その後2012~2013年を中心に流行が拡大したことによりCRSの発生が危惧され社会問題となった<sup>5, 9, 10)</sup>。そこで我々は2011年以降の風しんの流行について、本県で従来から実施してきた風しん赤血球凝集抑制（Hemagglutination inhibition : HI）抗体保有状況の経年推移を基に過去の予防接種政策の変遷と関連させ、風しんの血清疫学について考察を行ったので報告する。

#### 対象と方法

##### 1. 調査対象者

感染症流行予測調査事業における過去5年間（2009~2013年）の県内医療機関受診者および職場健診受診者等を対象とした。採血時に本人または保護者から本調査（検体および対象者情報の使用）に書面にて同意の得られた1494人（男性660人, 女性834人）である。調査対象者の年齢, 性別, 採血年, ワクチン接種歴等は本人または保護者記載の承諾書兼調査票の情報を基に、解析および集計を行った。

表1. 採取年別風しんHI抗体保有状況

採取年	男 性				女 性				計(男性・女性)			
	検査数	陽性者数	抗体保有率(%)	GMT	検査数	陽性者数	抗体保有率(%)	GMT	検査数	陽性者数	抗体保有率(%)	GMT
2009年	124	102	82.3	54.7	214	203	94.9	52.1	338	305	90.2	53
2010年	119	102	85.7	50.5	172	158	91.9	57.1	291	260	89.3	54.4
2011年	129	106	82.2	56.2	167	159	95.2	57.1	296	265	89.5	56.7
2012年	111	93	83.8	55.1	168	157	93.5	55.1	279	250	89.6	55.1
2013年	177	145	81.9	32.2	113	101	89.4	39	290	246	84.8	34.8
計	660	548	83	47.1	834	778	93.3	52.7	1494	1326	88.8	50.3

## 2. 風しんHI抗体測定

調査対象者の風しんウイルスに対する血中抗体価測定にはHI試験を実施した<sup>11)</sup>。HI抗体価はHIを起こした最高希釈倍数とした。抗体価8倍以上(≥8倍)を陽性と判定し、調査対象者のHI抗体保有率および幾何平均抗体価(geometric mean antibody titer: GMT)を算出した。

## 結 果

### 1. 採取年別の風しんHI抗体保有状況

採取年別の風しんHI抗体保有率(≥8倍)およびGMTを表1に示した。対象者(男性・女性)は1494人中1326人(88.8%)が陽性者であった。HI抗体保有率は84.8%~90.2%、GMTは34.8~56.7の範囲で推移していた。男性のHI抗体陽性者は660人中548人(83%)で、HI抗体保有率は81.9%~85.7%、GMTは32.2~56.2の範囲であった。女性の陽性者は834名中778名(93.3%)で、HI抗体保有率は89.4%~95.2%、GMTは39~57.1の範囲であった。採取年別では2013年のHI抗体保有率およびGMTは、2009~2012年と比較して男女ともに低い傾向がみられた。

### 2. 年齢群別風しんHI抗体保有状況

年齢群別HI抗体保有率(≥8倍, ≥16倍, ≥32倍)およびGMTを表2-1~2-3に示した。0歳児(男性・女性)のHI抗体保有率(≥8倍)はワクチン接種前あるいは風しん未罹患が考えられ低率(19.3%)で、GMTについても低く推移していた。

1~19歳(男性・女性)の各年齢群では、これまでの予防接種制度によるワクチン接種の効果

が現れており、HI抗体保有率は85.4~100%、GMTは36~59.4の範囲で概ね良好であった。

20歳以上(男性・女性)でのHI抗体保有率は20-29歳群(94.7%)と高率であったが、30歳以上の年齢群では30-39歳群(83.7%)、40-49歳群(87.6%)、50-59歳群(73.3%)では他の年齢群と比較し低率であった。なお、60歳以上は95.2%であった。年齢別GMTの推移は対象者(男性・女性)の20歳以上の年齢群別では46.7-62.5の範囲であった。

男女別でのHI抗体保有率(≥8倍)は20歳未満の男女間の差はほとんど認められていないが、30~40代成人男性では同年代の成人女性と比較して低く、特に男性の30-39歳群は他の年齢群より低率(68.6%)であった。一方、成人女性は概ね90%台後半であったが、50-59歳群では61.1%と他の年齢群と比べ著しく低かった。男女別の年齢群別GMTの推移は、男性は42.7~52.3、女性は53~71.5の範囲であった。

2003年からの風しんの地域流行にともない風しん抑制の目的で厚生労働省の研究班から出された緊急提言<sup>8)</sup>では、HI抗体価が陰性あるいは16倍以下の者に対してCRSの発生を防止する風しんワクチン接種を勧奨している。本調査の成人層(男女別)のHI抗体保有率(≥16倍)は成人男性が66.7~90.5%、成人女性は55.6~98%に対して、同(≥32倍)は成人男性56.9~76.2%、成人女性50~94.1%と低下していた。

### 3. 成人層の風しん抗体保有状況

20~39歳群(5歳区分)の成人層における風しん抗体保有状況(≥8倍)を図1に示した。



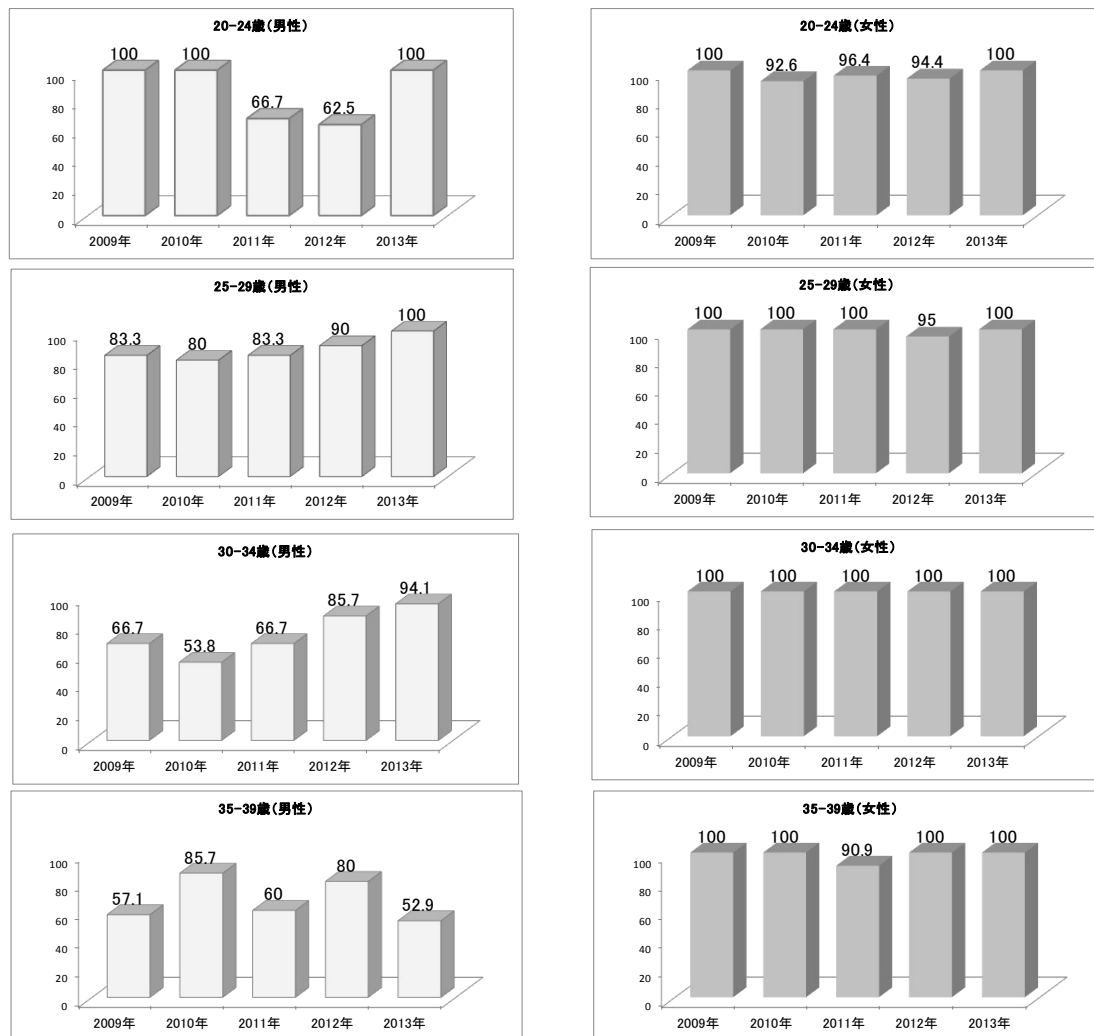


図1. 成人層における風しんHI抗体保有状況(男性・女性)

成人女性のHI抗体保有率は90%以上であったが、男性の多くは各年齢群で90%を下回っていた。特に30代男性のHI抗体保有率が低く、同世代の成人女性と比較すると明瞭な差が生じ乖離していた。さらに男性30～34歳群（53.8～94.1%）および男性35～39歳（52.9～85.7%）を比較すると後者の年齢群が低率であった。

#### 4. 風しんワクチン接種者のHI抗体保有状況

風しんワクチン接種者（男女別）のHI抗体保有状況（ $\geq 8$ 倍）およびGMTを表3-1～3-2に示した。調査対象者の申告に基づいた風しんワクチン接種者（ワクチン接種不明者を除く）は男性288人、女性469人で十分な調査数とは言えないが、HI抗体保有率は男性が96.2%、女性が97.9%と大差がなかった。同様にGMTにおいても男性46.9、女性49.7とほぼ同等であった。

#### 考 察

本県では1972年から国立感染症研究所および地方衛生研究所と共同で国の感染症流行予測調査事業の一環として継続的な風しん抗体保有調査を実施してきた。これまでの調査結果は予防接種政策の策定および将来の妊娠年齢女性のCRS発症リスク予測等の科学的根拠として有効活用されてきた<sup>4)</sup>。近年では予防接種法改正に基づき、2006年から原則として1歳児（第1期）と小学校入学前（1年間）の幼児（第2期）に男女ともに麻しん風しん混合（MR）ワクチンの2回接種制度が導入された<sup>4-6)</sup>。本県でのMRワクチン2回接種制度の効果は1～9歳児の経年推移（2005～2009年）での風しんHI抗体陽性率の上昇傾向が認められたが、MRワクチン2回接種（第1期、第2期）の対象外であった10歳以上の男性のHI抗体保有率はやや低率であった<sup>12)</sup>。

表3-1. 風しんワクチン接種者のHI抗体保有状況(男性)

年齢群 (男性)	2009年			2010年			2011年			2012年			2013年			計		
	検査数	抗体 保有率	GMT	検査数	抗体 保有率	GMT	検査数	抗体 保有率	GMT	検査数	抗体 保有率	GMT	検査数	抗体 保有率	GMT	検査数	抗体 保有率	GMT
0	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
1	8	100	49.4	12	100	71.8	13	100	57.5	11	90.9	59.7	16	87.5	47.6	60	95	56.7
2-3	12	100	135.6	15	100	80.6	13	92.3	50.8	18	100	45.3	12	100	33.9	70	98.6	60.3
4-6	10	100	45.3	10	90	43.5	14	92.9	64	11	100	46.7	8	100	41.5	53	96.2	48.8
7-9	11	100	38.7	4	100	45.3	4	100	45.3	3	100	64	4	100	38.1	26	100	42.9
10-14	12	100	33.9	10	90	23.5	10	100	32	10	90	47	2	50	64	44	93.2	33.7
15-19	2	100	16	2	100	22.6	4	100	45.3	0	-	-	0	-	-	8	100	29.3
20-29	0	-	-	0	-	-	1	100	32	6	100	35.9	4	100	26.9	11	100	32
30-39	0	-	-	1	100	32	0	-	-	0	-	-	6	100	25.4	7	100	26.3
40-49	1	100	128	0	-	-	1	100	128	0	-	-	3	100	12.7	5	100	32
50-59	0	-	-	0	-	-	1	0	0	0	-	-	1	0	0	2	0	0
60-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	2	100	45.3	0	-	-	2	100	45.3
合計	56	100	51.9	54	96.3	51	61	95.1	50.4	61	96.7	47.7	56	92.9	35.1	288	96.2	46.9

表3-2. 風しんワクチン接種者のHI抗体保有状況(女性)

年齢群 (女性)	2009年			2010年			2011年			2012年			2013年			計		
	検査数	抗体 保有率	GMT	検査数	抗体 保有率	GMT	検査数	抗体 保有率	GMT	検査数	抗体 保有率	GMT	検査数	抗体 保有率	GMT	検査数	抗体 保有率	GMT
0	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
1	11	90.9	68.6	10	100	64	12	91.7	49.7	9	88.9	64	12	91.7	24.9	54	92.6	49.9
2-3	10	100	64	14	100	64	12	100	76.1	16	100	39.7	8	100	83	60	100	60.4
4-6	9	100	80.6	8	87.5	43.1	7	100	39	10	90	64	9	100	25.4	43	95.3	47.2
7-9	8	100	29.3	7	100	39	6	100	64	7	100	35.3	2	100	32	30	100	38.5
10-14	9	100	34.6	15	100	35.1	9	100	37.3	9	100	54.9	0	-	-	42	100	39
15-19	13	100	39.6	13	92.3	26.9	14	100	45.3	24	95.8	39.5	2	100	45.3	66	97	38.1
20-29	27	100	44.7	20	100	66.3	26	100	49	17	100	54.4	3	100	40.3	93	100	51.6
30-39	17	100	50.1	6	100	143.7	10	100	84.4	7	100	70.7	1	100	128	41	100	72
40-49	12	91.7	41.2	6	100	64	9	100	74.7	9	100	80.6	3	66.7	32	39	94.9	59.4
50-59	0	-	-	0	-	-	1	100	32	0	-	-	0	-	-	1	100	32
60-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
合計	116	98.3	47.5	99	98	52	106	99.1	54.3	108	97.2	50.8	40	95	37	469	97.9	49.7

2007年以降に10~20代を中心とする年齢層で全国規模の麻しんの流行が起こった経緯から、2008年からの5年間は風しんに対しても麻しんと同様にワクチン接種による流行防止対策がとられ、これまでの第1期、第2期に加えて中学1年生(第3期)および高校3年生相当年齢の者(第4期)にMRワクチンの接種が実施された<sup>4-6)</sup>。ワクチン接種対象年齢にあたる10代(男性・女性)における本調査でのHI抗体保有率(≧8倍)は各調査年で90%以上の高い水準であり、MRワクチン接種効果が現れている傾向であった。一方、2011年以降、関西圏および関東圏で成人男性を主体に風しん流行の兆しが認められ<sup>13-15)</sup>、2008年に風しんが全数把握疾患に変更以来、初めて患者報告数が増加に転じ、30代男性が中心の特徴的な流行

の様相であった<sup>4-6)</sup>。本調査のHI抗体保有状況から推察すると、成人男性層の免疫状態が低率であったことが、風しん流行の一因として考えられた。一方、女性のHI抗体保有率が良好な理由は風しん野外株による自然感染も考えられるが、1977年に女子中学生を対象に開始された定期集団接種でのワクチン接種率が高く<sup>4-6)</sup>、集団免疫による効果が大きかったことが挙げられる。本流行で女性の罹患者が少数であった理由としてワクチン接種効果により女性への感染拡大が抑制されたものと考えられた。また本調査の男女のワクチン接種者におけるHI抗体保有率およびGMTには差がないことから、男性のワクチン接種率向上により、女性と同様に男性の風しん患者の抑制が可能と思われ、ワクチン接種の有効性は高いと考

えられた。しかしながら、MRワクチン接種率は第4期が最も低く、年齢が高くなるにつれて低下<sup>16)</sup>、本調査での妊娠出産年齢女性においてもHI抗体保有状況(≥32倍)は、15-19歳群(81.5%)、20-29歳群(87%)、30-39歳群(94.1%)で、依然として32倍に満たない者が存在することが判明している。CRS対策のためにもワクチン接種が急務であるが、2012年度で第3期と第4期のMRワクチン接種制度は終了しており、ワクチン接種政策の狭間の世代の未接種者の蓄積が今後の風しんの流行の引き金となることが危惧される<sup>16)</sup>、

2012年以降の全国のCRS症例は2012年4例、2013年32例、2014年には8例が報告(2014年3月現在)されている<sup>17)</sup>。このうち2013年のCRS患者(2例)は本県における症例であった。当所で確認された本県のCRS患者は1997年<sup>18)</sup>以来であり、CRSの対策にはワクチン接種率の向上および継続的な集団免疫による風しんの流行を抑制することが必須であり、安全性と有効性が明らかにされているMRワクチンの2回接種<sup>19)</sup>により高いHI抗体価を維持する必要がある。

我々は引き続き風しんに対する血清疫学によるモニタリングを行い、免疫状態の経年変動に基づいたワクチンスケジュールの改正等への協力を努めていきたいと考えている。

## 文 献

- 1) Weller TH, Neva FA : Propagation in Tissue Culture of Cytopathic Agents from Patients with Rubella-like Illness, *Proc Soc Exp Biol Med*, **111**, 215-225 (1962).
- 2) Hobman T, Chantler J : Rubella virus, David M Knipe, Peter M Howley(eds). In *Fields' s Virology*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkin, 1069-1070 (2007).
- 3) Dwyer DE, Robertson PW : Field PR Broadsheet : Clinical and laboratory features of rubella, *Pathology*, **33**, 322-328 (2001).
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課, 国立感染症研究所 : 第 5 風疹, 感染症流行予測調査報告書, 148-184 (2011).
- 5) 国立感染症研究所 : 風疹・先天性風疹症候群病原微生物検出情報, **34**, 87-108 (2013).
- 6) 多屋馨子 : 風疹・CRS の流行疫学と血清疫学, *臨床とウイルス*, **42**, 3-11 (2014).
- 7) Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, Katz M, Cooper L, *et al.* : Preparing for elimination of congenital Rubella syndrome (CRS) , summary of a workshop on CRS elimination in the United States, *Clin Infect Dis*, **31**, 85-95 (2000).
- 8) 厚生労働科学研究費新興再興感染症研究事業分担研究班 : 「風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究」, 風疹流行および先天性風疹症候群の発生に関する緊急提言, (平成 16 年 8 月).
- 9) 渡邊香奈子, 田澤 崇, 渡部 香, 昆 美也子, 田村 務 他 : 新潟県内の A 事業所で起きた風疹感染, 病原微生物検出情報, **32**, 252-254 (2011).
- 10) 三好正浩, 駒込理佳, 長野秀樹, 高橋健一, 岡野素彦 他 : 北海道内の事業所で発生した風疹の集団感染事例, 病原微生物検出情報, **32**, 254-255 (2011).
- 11) 厚生労働省健康局結核感染症課 国立感染症研究所 感染症流行予測調査事業委員会 : 風疹, 感染症流行予測調査検査術式, 40-45 (2002).
- 12) 福田美和, 山内昭則, 高橋裕明, 矢野拓弥, 田沼正路 他 : 三重県における 2005~2009 年度の麻しん風しん抗体保有状況の推移, 三重保環研年報, 第 12 号(通巻第 55 号), 102 -109 (2010).
- 13) 倉田貴子, 井澤恭子, 西村公志, 加瀬哲男, 高橋和郎 : 大阪府内における 2011 年の風疹患者発生状況, 病原微生物検出情報, **32**, 255-257 (2011).
- 14) 倉田貴子, 上林大起, 駒野 淳, 西村公志, 加瀬哲男 他 : 大阪府内における 2012 年の風疹患者発生状況, 病原微生物検出情報, **34**, 97-98 (2013).
- 15) 高橋琢理, 杉下由行, 灘岡陽子, 長谷川道弥, 林 志直 : 東京都における風しんの発生状況(2012 年~2013 年第 8 週), 病原微生物検出情報, **34**, 101-102 (2013).
- 16) 多屋馨子, 佐藤弘, 大石和徳 : 風疹含有ワクチン接種率調査 (2011 年度最終結果と 2012 年度 12 月末の中間結果), 病原微生物検出情報, **34**, 103-105 (2013).
- 17) 国立感染症研究所 : 先天性風しん症候群(CRS)の報告 2014 年 3 月 26 日現在, <http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/700-idsc/4505-rubella-crs-20140326.html>

- 18) 矢野拓弥, 福田美和, 川田一伸, 杉山 明, 櫻井悠郎 他: 1997 年度感染症サーベイランス成績の解析, 三重衛研年報, 第 43 号, 43-48 (1997).
- 19) 寺田喜平, 尾内一信, 庵原俊昭, 岡田賢司, 沼崎啓: 麻疹・風疹混合(MR)ワクチンの 2 回接種における安全性と有効性, 感染症学雑誌, **82**, 414-418 (2008).