

20～39歳日本人女性の風疹免疫状況 臨床検査会社のデータから

¹⁾(株)ピー・エム・エル, ²⁾大妻女子大学家政学部

板橋 愛宜¹⁾ 山本 晋一¹⁾ 増井 幸雄¹⁾ 井上 栄²⁾

(平成17年1月11日受付)

(平成17年4月4日受理)

Key words : rubella, pregnancy, antibody prevalence, Japan

要 旨

一臨床検査会社に1999年から2003年の5年間に全国の産婦人科から風疹抗体の検査依頼があった20～39歳女性の血清約26万検体の赤血球凝集抑制抗体価データを集計・解析した。2003年検査の結果を地域別にみると、抗体保有率・幾何平均抗体価ともに大きな地域差は無かった。1999年から2003年までの年別の全国抗体保有率は95%程度で変化無かったが、抗体陽性血清の平均抗体価は2000年から毎年低下していた。妊娠年齢女性の風疹免疫が徐々に弱まっていることを示唆するデータである。この集計を毎年行うことで、全国の妊娠年齢女性の風疹免疫状況の推移をモニターできる。

[感染症誌 79: 375～380, 2005]

序 文

風疹は麻疹に比較して症状は軽い感染症であるが、妊娠初期の女性が感染したときに、胎児に心臓奇形、白内障、難聴などの障害が高率に起こることが特徴である。それを予防するために風疹生ワクチン接種が実施されてきた。1977年から1995年の間、女子中学生が予防接種法に基づく定期接種を受けていた。しかし、小学校・幼稚園・保育園などでの風疹流行は防ぐことができず、風疹免疫を持たない母親が妊娠初期に自分の子供から感染を受けての先天性風疹症候群の発生があり、またその発生を恐れる妊婦が不必要な人工中絶を行うこともあった。

1994年の予防接種法改正でワクチン接種が子供(1歳以上)になされるようになって、風疹の大規模な流行が無くなり¹⁾、したがって母親が感染を受ける機会も減少し、先天性風疹症候群の発生およびそれに関係する妊娠中絶の数が少なくな

た²⁾。

風疹の大規模流行が起こらなくなったことは、野外株ウイルスの活動が抑えられたことであり、野外株再感染による免疫のブースター効果も無くなったことになる。すると幼少時の1回のワクチン接種による免疫力(抗体価)は年齢とともに低下して行くので、成人での風疹免疫力が低下することになる。そのような状況下に外国から風疹ウイルスが入って来ると、成人女性が感染して先天性風疹症候群が発生する可能性が生ずる¹⁾。それに対処するために、妊娠年齢女性の風疹免疫状況を常時モニターしておくことが重要である。

国民の免疫状況を調査するために、厚生労働省は「感染症流行予測調査事業」を実施している。国立感染症研究所と地方衛生研究所とが共同で国民の風疹などの血清抗体価を測定し、その結果を公表している。本論文では、全国の産婦人科医から一臨床検査会社に風疹抗体測定の依頼があった血清検体についての結果を集計し、それを「流行予測調査」の結果と比較した。

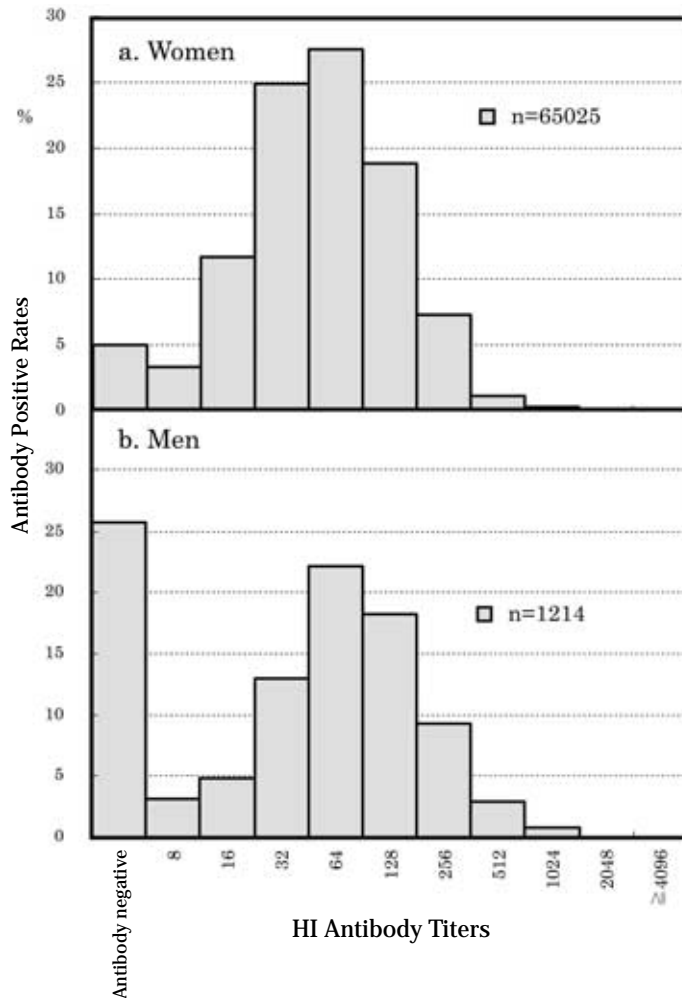
別刷請求先:(350 1101)川越市市場1361 1

(株)ピーエムエル免疫血清課

板橋 愛宜

平成17年6月20日

Fig. 1 Frequency distribution of rubella HI antibodies in sera sent to this laboratory in 2003 from women and men aged 20–39 years. a. Women's sera from gynecology clinics. b. Men's sera mainly from internal medicine and dermatology clinics.



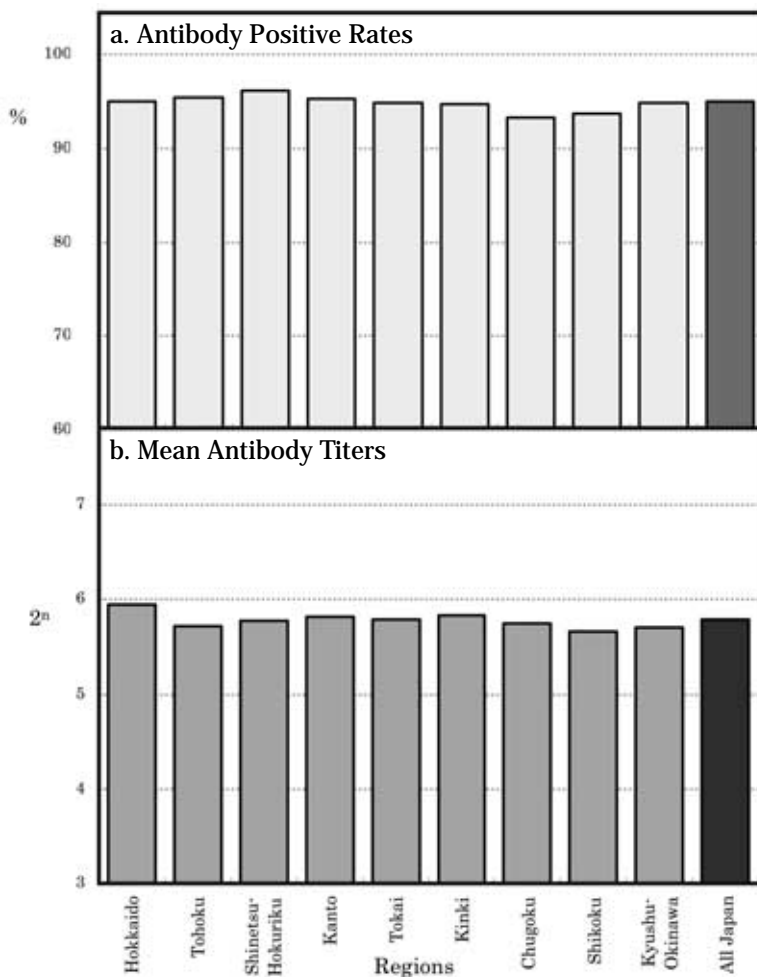
対象と方法

抗体価集計に使った血清検体は、ピー・エム・エルが1999年1月から2003年12月の間に受託した、全国の産婦人科から風疹抗体価測定依頼のあった血清で、年齢20～39歳の女性からの264,371検体である。この大部分は健常人からのもので、風疹患者からのものは少ないと考えられるが、その内訳は不明である。参考として用いた同年齢男性からの血清4,022検体の診療科内訳は、内科46%、皮膚科19%、産婦人科9%、健診科8%、その他18%であった。男性血清は風疹患者からの

ものを多く含むと考えられるが、その内訳も不明である。なお、同一患者から複数回採取された血清について検査依頼があった場合でも、1血清につき1検査データとして集計した。

抗体測定は、風疹に対する赤血球凝集抑制(HI)抗体価を測定した。測定術式は予研標準法(ガチョウ赤血球、マイクロプレート使用)で赤血球凝集素はデンカ生研の風疹HA抗原を用いた。血清中のインヒビターは、マイクロプレート内でのカオリン処理³⁾で除去した。HI抗体価8以上を抗体陽性とし、陽性血清抗体価の幾何平均値を平均抗体

Fig. 2 Antibody data by region on sera from women aged 20-39 years in 2003. a. Antibody positive rates. b. Geometric mean antibody titers on antibody-positive sera.



価とした。平均抗体価の有意差に関しては、抗体価の対数変換値について t 検定を行った。なお、個人情報の扱いに関しては、ピー・エム・エル倫理委員会の承認を得て、年齢・性別以外の情報を除いたデータベースを使った。

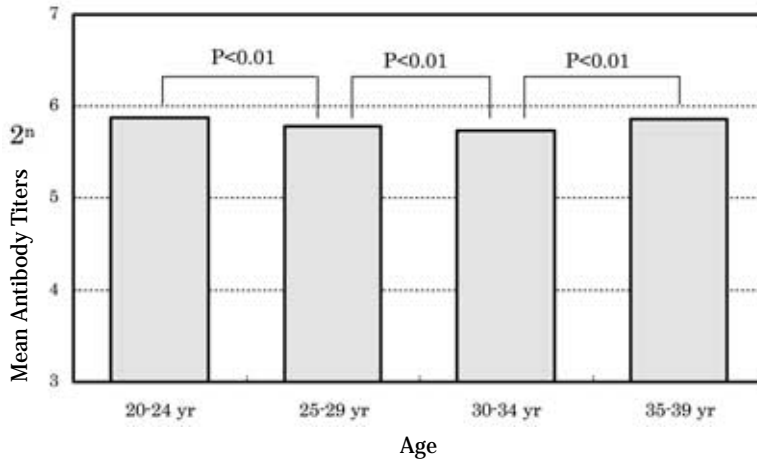
成 績

2003年の1年間に全国から依頼を受けた検体の抗体価ヒストグラムを Fig. 1a, 1b に示す。女性血清 65,025 検体、男性血清 1,214 検体を調べたものである。女性の抗体保有率は 95%、男性は 74%であった。抗体陽性者の抗体価分布は正規分布様になっていた。

2003年に依頼を受けた女性血清の抗体測定結果を地域別に分けたものが Fig. 2 である。抗体保有率 (Fig. 2a) および平均抗体価 (Fig. 2b) に特に大きな地域差は無かった。

2003年女性血清をさらに5歳刻みの年齢別に分けて、それぞれの平均抗体価を比較した (Fig. 3)。20～24歳 (1979～83年生まれ) 血清 10,053 検体、25～29歳 (1974～78年生まれ) 血清 24,291 検体、30～34歳 (1969～73年生まれ) 血清 20,861 検体、35～39歳 (1964～68年生まれ) 血清 6,547 検体であった。20代前半から30代前半まで年齢が増すほど抗体価は低下したが、30代後半血清

Fig. 3 Geometric mean antibody titers by age group on antibody-positive sera in 2003.



(1964～68年生まれ)では抗体価がやや高かった。

次に、1999～2003年間の年度別20～39歳女性血清の抗体測定結果をFig. 4に示す。抗体保有率(Fig. 4a)は年次変動がなかったが平均抗体価(Fig. 4b)は少しずつ低傾向にあり2000年から毎年有意に減少していた。

参考として用いた1999～2003年の20～39歳男性血清の抗体保有率は75.2%であり、これは同期間の女性血清の95.3%より約20ポイント低かった。一方、抗体陽性血清の平均抗体価 $2^{6.44}$ は同期間の女性血清の抗体価 $2^{5.08}$ よりも $2^{0.36}$ (約1.3)倍高かった。

考 察

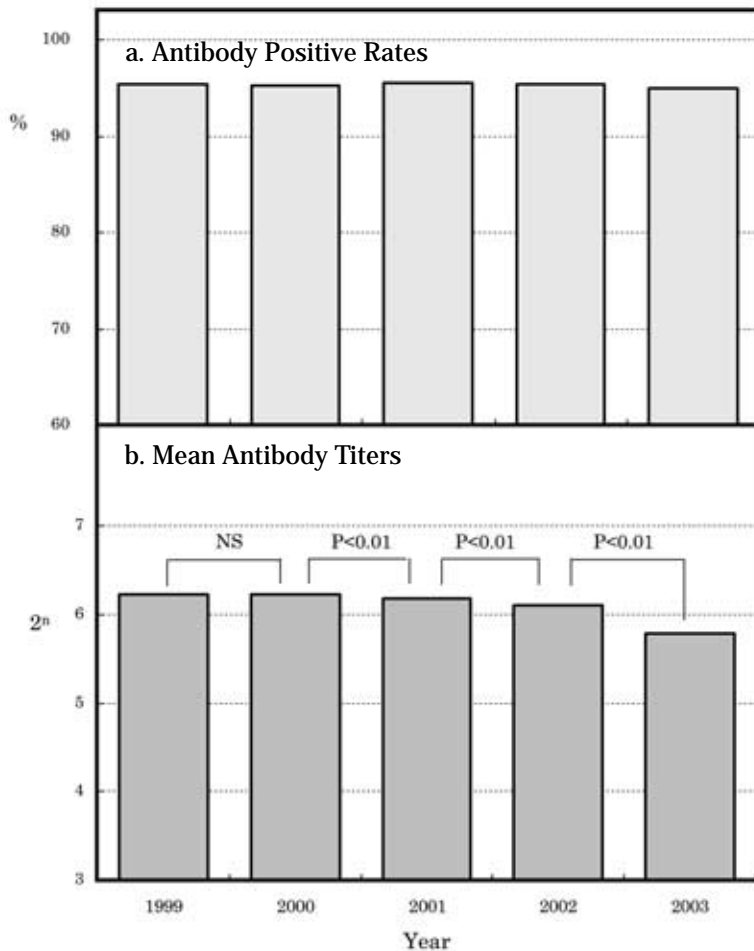
2001年に実施された厚生労働省の「流行予測調査」によれば、18歳以上の抗体保有率は女性で94%、男性で79%であった⁴⁾。2003年20～39歳血清についての我々の調査結果もほぼ同様の値であった(Fig. 4a)。「流行予測調査」では全国9県の男女健常者血清3,240検体を調べており、うち20～39歳女性血清は720検体である。我々の調査では、2003年の20～39歳血清65,025検体の結果を集計している。この血清は産婦人科からのものであるが、その大多数は妊娠に関連して風疹の免疫状態を調べる目的のものであって、風疹罹患直後の血清はわずかなものであると考えられる。一方、男性血清は内科・皮膚科からの検体が多いの

で、この中には風疹に罹患した患者の血清もある程度含まれると考えられる。

成人女性の抗体保有率が男性に比べて高いのは、風疹生ワクチン接種が主として女子中学生に1977年以来行われていたためである⁴⁾(1960年代半ば以降に生まれた女性は中学時代に接種を受けている)。したがって、女性の抗体は野外株による自然感染または/およびワクチン接種によるものであるが、男性は自然感染のみによる抗体である。「流行予測調査」によれば、抗体陽性者では、野外株感染による抗体価がワクチン接種によるものよりも高かった⁴⁾。今回の調査では男性の平均抗体価は女性に比べて約1.3倍高かったが、風疹自然感染を受けた人の血清であるだけでなく、一部には罹患直後の高抗体価の血清も含まれているためであろう。

厚生労働省の「感染症発生動向調査」によれば、近年、特に1999年以降、小児科定点からの風疹患者発生数がきわめて少なくなっている¹⁾。これは、予防接種法の改正で1995年から幼少時に風疹生ワクチン接種が行われるようになり、それが普及したことにより野外株ウイルスの活動が抑えられたためと考えられる。このことは野外株ウイルスによる再感染も無くなり、その免疫のブースター効果も無くなることである。先天性風疹症候群の発生を予防するためには妊娠年齢女性の免疫を維

Fig. 4 Antibody data by acceptance year on sera from women aged 20-39 years. a. Antibody positive rates. b. Geometric mean antibody titers on antibody-positive sera.



持しなくてはならないが、今後は風疹ワクチンの2回接種が必要になって来ている¹⁾。

2003年から風疹患者発生の局地的流行が見られ、その患者報告数のうち10歳以上の者が占める割合が増加している¹⁾。そこで2004年8月、厚生労働省研究班は先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言をした⁵⁾。今回の我々の調査によれば、20～39歳女性の年次別平均風疹抗体価は2000年から徐々に低下している(Fig. 4b)。また、2003年血清の抗体価を5歳刻みで見ると、20代前半から30代前半にかけて抗体価が低下していた(Fig. 3)。30代後半で抗体価がやや高かった理由とし

て、その年齢群の生後直後に風疹の全国流行があり多数が罹患したという可能性も考えられるが、実際の理由は不明である。我々は今後、毎年の検査結果を集計し公表して行く予定であるが、これは全国妊娠年齢女性の風疹免疫状況のモニタリングとして役立つと考える。

文 献

- 1) 国立感染症研究所・厚生労働省健康局結核感染症課：＜特集＞風疹1999～2002年．病原微生物検出情報 2003；24：53-4.
- 2) Katow S：Surveillance of congenital rubella syndrome in Japan, 1978-2002：effect of revision of the immunization law. Vaccine 2004；28：4084

- 91.
- 3) Inouye S : Micro-modification of kaolin treatment of serum for the rubella haemagglutination-inhibition test. *J Med Microbiol* 1976 ; 9 : 501-2.
- 4) 国立感染症研究所 ウイルス3部・感染症情報センター : 風疹感受性調査 - 2001年度感染症流行予測調査より . 病原微生物検出情報 2003 ; 24 : 57-8.
- 5) 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抑制に関する緊急提言 . 平成 16年 8月 (http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/04/tp0428_1.html)

Rubella Immunity in 20 ~ 39 year-old Women in Japan : Monitoring by the Antibody Data from a Commercial Diagnostic Laboratory

Yoshinori ITABASHI¹⁾, Shin-ichi YAMAMOTO¹⁾, Yukio MASUI¹⁾ & Sakae INOUE²⁾

¹⁾BML, Inc. and ²⁾Public Health Research Unit, Otsuma Women's University

In order to know the rubella immune status of Japanese women aged 20 to 39 years old, we analyzed the hemagglutination-inhibiting antibody titration data on 264, 371 sera which were sent to a commercial diagnostic laboratory from gynecology clinics all over Japan during 1999 through 2003. We found that antibody-positive rates remained at about 95% during the period, but, from 2000, geometric mean antibody titers of the positive sera gradually decreased each year. Annual analysis of the data will be useful for monitoring the trend of rubella immunity among Japanese women of child-bearing age.