

## ワクチン接種および全国自然流行で生じた風疹免疫の血清疫学的 研究—臨床検査会社のデータを使った解析

<sup>1)</sup>株式会社ビー・エム・エル, <sup>2)</sup>国立感染症研究所名誉所員  
伴 文彦<sup>1)</sup> 増井 幸雄<sup>1)</sup> 板橋 愛宜<sup>1)</sup> 井上 栄<sup>2)</sup>

(令和元年7月23日受付)

(令和元年11月18日受理)

Key words: rubella, vaccination, birth cohort, seroepidemiology

### 要 旨

【背景】国民の風疹免疫状況は、ワクチン接種行政と自然流行との両方の影響を受ける。風疹ワクチンは、①1977年度から女子中学生へ集団接種、②1995年度から男女12～15歳へ個別接種（経過措置）、③男女幼児へは1989年4月から1993年4月の間MMRワクチン、1995年度から単味（のちMR）ワクチン接種が行われた。一方、風疹の自然罹患は主に小学校で起こり、その全国的な大流行は1965～68、1976～77、1982、1987～88、1992～93年の5回あった。本研究では、全国から当検査会社が集まる多数の血清検体の風疹赤血球凝集抑制（HI）抗体データを男女別、および行政年度出生コホート（出生群）ごとの年齢別に集計した結果が、ワクチン行政および全国自然流行の変遷を説明するかどうかを検討した。

【方法】健康人血清が多く含まれると思われる「診療科名記載なし」の血清で、2010年10月～2018年9月採血・検査の8年分の検体のうち19～60歳の総計672,531件（男87,338、女585,193）のデータを集計した。使える検体情報は性別・満年齢・採血年月のみだが、1年ごとの集計を前年10月～当該年9月の年度で行うと、行政年度出生コホートの75%を反映する値になる（伴ら：感染症誌2019；93：1～11）。この値を特定行政年度出生コホートの年齢別「近似」抗体保有率および平均抗体価として使った（以下、「近似」は省略）。

【結果】まず集計年度別に、19～60歳の1歳ごとの抗体保有率（HI価 $\geq 8$ ）および陽性血清の幾何平均抗体価を計算し、これを出生コホート別・年齢別に並べ替えてグラフを描いた。各コホートで8歳分の点を結ぶ線を、滑らかにするために5歳移動平均の線にした。次のことが分かった。1)女子中学生へのワクチン集団接種：1961年度出生群（ワクチン非接種）の保有率は90%程度であり、接種を受けた1962年度出生群（1977年度中学3年生）で保有率が上昇し、1963～80年度出生群の保有率は95%程度になった。2)個別接種（1995年度からの経過措置）を受けた男子：男性の抗体保有率は、1980年度出生群から1982年度出生群にかけて90%まで上昇した。1979年度出生群の保有率は低いままであった。3)風疹全国流行の平均抗体価への影響：1985年度出生群（最後の全国流行〔1992～93年〕を小学生時に経験）の平均抗体価は $2^{5.4}$ （42）程度であったが、1988年度出生群（流行の経験なくMMR接種を受けた）では $2^{4.8}$ （28）程度と低かった。

【結論】臨床検査会社の大量の抗体データを男女別、行政年度出生コホート別・年齢別に集計解析した結果は、過去60年間の日本における風疹の疫学を説明でき、また将来の風疹対策に役立つものであろう。

〔感染症誌 94：174～180, 2020〕

### 序 文

風疹ワクチンの定期接種は、先天性風疹症候群の発生防止のため、1977年度から女子中学生を対象とした集団接種で始まった。男女幼児を対象とする接種は、

別刷請求先：(〒350-1101) 川越市的場 1361-1

BML総合研究所試薬部

伴 文彦

1989年度から麻疹・ムンプス・風疹（MMR）3種混合ワクチンまたは麻疹単味ワクチンの二者択一で行われたが、髄膜炎の多発でMMRは1993年4月に中止された。予防接種法の改正により1995年度からは男女幼児を対象に風疹単味〔のち麻疹・風疹（MR）〕ワクチンが接種された。同時にワクチン接種空白世代

を生じさせないための経過措置として6.5年間、12～15歳男女に個別接種が行われたが、その接種率は低かったと報告されている<sup>1)2)</sup>。2006年度からはMRワクチンが1歳および小学校入学前1年間の男女幼児に対し2回接種（それぞれ「第1期、第2期接種」と呼ぶ）されている。

2008年に全国的に十代・二十代に麻疹が流行したことを契機として十代へのワクチン追加接種による免疫の強化が計画され、2008年度から5年間の経過措置として全国の中学1年生および高校3年生の年齢層の男女全員を対象としてMRワクチンが接種された（それぞれ「第3期、第4期接種」と呼ぶ）。2019年度からは、定期接種の機会がまったく無かった成人男性世代（1962～78年度生まれ）に対し「第5期」ワクチン接種が3年計画で実施されている。

我々は、当社に全国から依頼された広範囲年齢成人の血清抗体検査の結果を男女別に集計して、日本における過去から現在までの風疹の疫学に関する情報を得ようとした。風疹感染は血清IgG抗体に記憶されるので、健康集団の特異抗体保有率を調べればその集団の風疹免疫状況がわかる。また抗体陽性群の幾何平均抗体価を調べることで、強い免疫が残った自然感染群と弱い免疫のワクチン接種群とを区別できる可能性もある。

理想的な血清疫学調査のためには、①血清は健康人からのものであること。国民を対象として行われるワクチン接種は行政年度単位（4月1日から翌年3月31日まで）で行われるので、②同一行政年度出生群（出生コホート）ごとの年齢別の抗体保有率（および平均抗体価）を調べるのが望ましい。同一年度出生群の異なる年齢での保有率を調べることは、異なる年度での検査結果を比較することである。そのためには③過去・現在で抗体価測定感度が同一であることが必要である。

解析にあたっては、検査会社での検体数が多いことは利点であるが、各検体に関する情報は男女別・満年齢・採血年月のみである。そこで、上記①の代用として「診療科名非記載」血清の抗体データを使った。②に関して出生年月の情報はないのであるが、次の手法を使った。すなわち、ある年齢(y)群についての1年間の抗体保有率（または平均抗体価）を計算するとき、「集計(N)年度」を前年10月から当年9月までとすると、その保有率は[N-y-1]行政年度出生コホートの75%を反映する値であるので<sup>3)</sup>、この値をその出生コホートのその年齢での「近似」抗体保有率として使った。（ただし以下では「近似」を省略。）③に関しては、当社風疹検査の抗体価測定感度がほぼ一定と考えられた2011～2018集計年度<sup>3)</sup>のデータを使った。

本研究では上記手法を採用して、1) 風疹ワクチン接種行政の変遷が国民の男女別風疹抗体保有率に与えた影響、2) 過去の風疹全国流行が抗体価に与えた影響を推定し、さらに、この調査結果が今後のワクチン行政に役立てるかどうかを考察した。

## 材料と方法

臨床検査会社ビー・エム・エルに2010年10月から2018年9月までの8年間に全国の医療機関から依頼のあった風疹赤血球凝集抑制（hemagglutination-inhibition；HI）試験の結果を集計した。集計対象は「診療科名記載なし」血清検体の19歳から60歳の検査データである。8年間の総検査数は672,531件であり、うち男性が13%、女性が87%を占めた。男女別の集計年度ごとの年齢別検査件数をFig. 1に示す。

風疹抗体は、デンカ生研社製の風疹赤血球凝集抗原を使用し、予研標準法（ガチョウ赤血球、マイクロプレート使用）に従って測定した。被検血清の倍々希釈を行ってHI抗体価を求め、年齢別・集計年度別の抗体保有率（抗体価 $\geq 8$ を陽性とした）と抗体陽性血清の幾何平均抗体価を計算した。

検査データには個人を特定できる情報は含まれず、その利用についてはビー・エム・エル社倫理委員会の承認を得た。

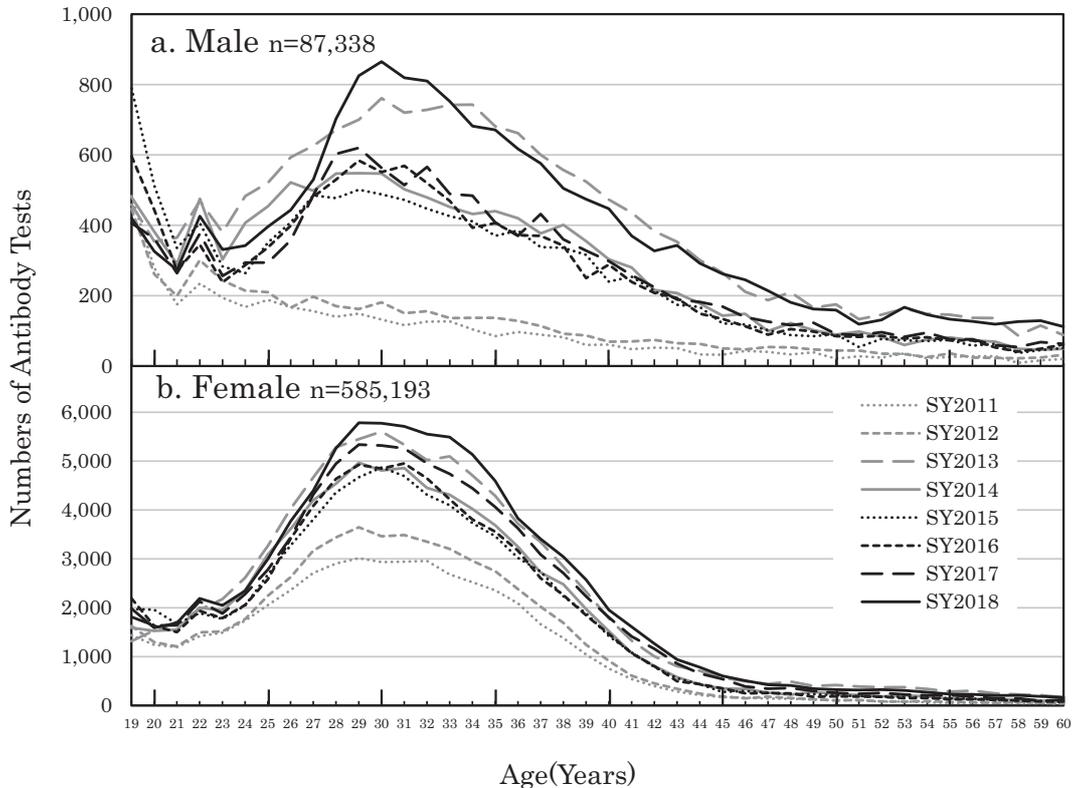
## 結果

### 1. 出生コホート別・年齢別の抗体保有率および平均抗体価グラフの作成

まず縦に集計年度（2011～2018年度）、横に年齢（19～60歳）を配置した抗体保有率（または幾何平均抗体価）の表を表計算ソフトで作成した。行を並べ替えて集計年度別・行政年度出生コホート別の保有率の表にした<sup>3)</sup>（たとえば1991年度出生コホートの列には、2011集計年度19歳、2012年度20歳、2013年度21歳、…2018年度26歳の8歳分の保有率を並べる）。次に列を年齢順に並べ替えて出生コホート別・年齢別の抗体保有率の表にした。この表から、横軸が年齢（19～60歳）、縦軸が保有率を示すグラフを作図した。各出生コホートの線は、連続する8年齢の保有率を結んだものである。各集団がワクチン接種または自然感染を受けたのは幼少時なので、集計期間内に対象者の多数が感染を受けなければ各線はほぼ水平となる。しかし実際の線は凸凹しており、とくに検体数が少なかった男性群で変動が大きかった（図示せず）。そこで5歳移動平均の線にしてグラフを描いた（Fig. 2a, b）。男性群は実線で、女性群は点線で示した。このグラフでは各線は4点を結んだものになり、横軸の年齢範囲は21～58歳となる。

Fig. 2a, bでは、隣接する出生年度のコホート間で保有率（平均抗体価）に大きな変化が認められた箇所

Fig. 1 Numbers of rubella antibody tests by age, sex, and summation year. Numbers of test specimens at each age were summed up for a summation year (SY; from October 1st of the previous year to September 30th). The total data from 672,531 subjects over eight years (SY2011 to SY2018) were used for the following analysis.



を破線の楕円でくくった。抗体保有率 (Fig. 2a) は、女性が 1962~85 年度近辺の出生コホートで男性を上回っていた。これに対し平均抗体価 (Fig. 2b) は、男性が 1962~83 年度近辺の出生コホートで女性をやや上回った。

## 2. 特定出生コホート間での抗体価分布パターンの比較

Fig. 2b で女性の平均抗体価が男性をやや下回った場所で、女性群と男性群の抗体価分布パターンを比較した。1973 年度男性出生コホートの平均抗体価の 4 点の平均は  $2^{57}$  (52) で、女性では  $2^{53}$  (39) であった。Fig. 3a はその両コホートの抗体価分布パターンを示す (各コホート 8 歳分のデータを使用)。男性での抗体頻度ピークは抗体価 64 にあり、女性のピークは 32 にあった。

平均抗体価に大きな差があったのは、男女とも 1985 年度出生コホートと 1988 年度出生コホートの間であった (Fig. 2b の楕円内)。男性の 1985 年度出生コホートの平均抗体価の 4 点の平均は  $2^{54}$  (43) で、1988 年度では  $2^{47}$  (27) であった。両者の抗体価分布パターンを比較したものを Fig. 3b に示す。1988 年度生まれで抗体価分布が左方移動していることが確かめられ

た。

## 考 察

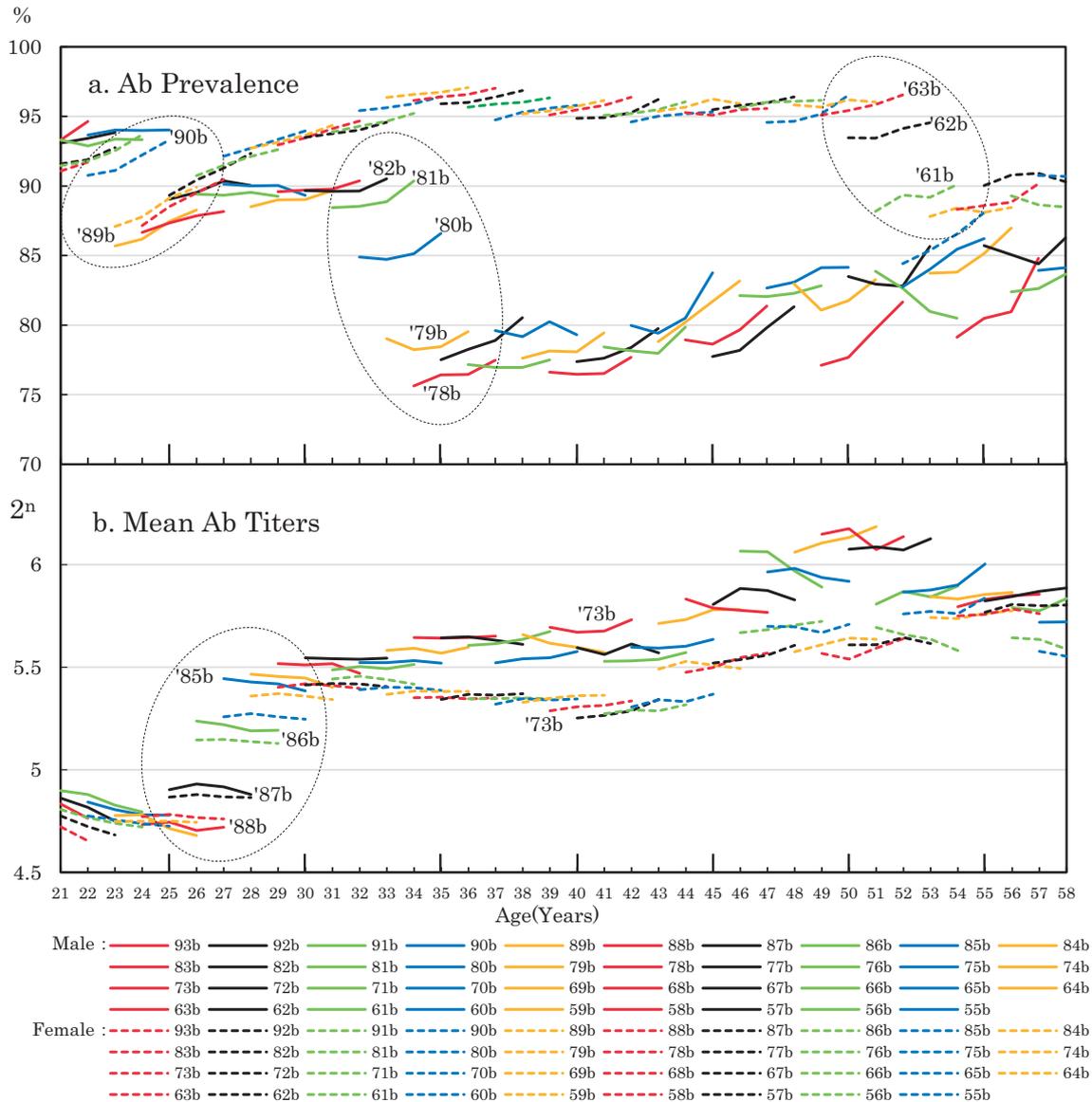
本研究の主たる目的は、臨床検査会社で実施された膨大な抗体検査データを解析することで、国民の風疹免疫状況に関し過去のワクチン行政が男女両群それぞれへ与えた影響、および過去の自然流行が特定出生コホートへ与えた影響を知ることである。

当検査センターへは、血清診断による風疹感染の確定を目的とした血清以外にも、風疹の免疫状態を確認するための医療系学生・医療従事者の血清も提出される。そこで今回の解析対象としては、後者を多く含むと思われる「診療科名非記載」検体のデータを利用しようと考えた。2009 年に日本環境感染学会編「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」<sup>4)</sup>が公表され、さらに 2014 年にその改訂版「医療関係者のためのワクチンガイドライン」<sup>5)</sup>が出て、2010 年以降に診療科名記載なしの依頼が増加した。

なお全依頼数に対する「診療科名非記載」検体の割合は、男性で 61%、女性で 27% であった。女性では産婦人科からの依頼が多いため、相対的に診療科名非記載検体の割合が少なくなっていると考えられる。

### 1. 女子中学生への集団接種の効果

Fig. 2 Rubella immunity by sex, birth cohort, and age. The birth cohort here is the population who were born during a Japanese fiscal year (FY) of April 1st to March 30th of the following year. 5-age moving averages of antibody prevalence rates (a; %) and mean antibody titers (b;  $2^n$ ) of the eight consecutive ages for each birth cohort were calculated, and shown in this Figure. Solid and dotted lines denote male and female cohorts, respectively. Ab, antibody. '63b denotes the FY1963 birth cohort.



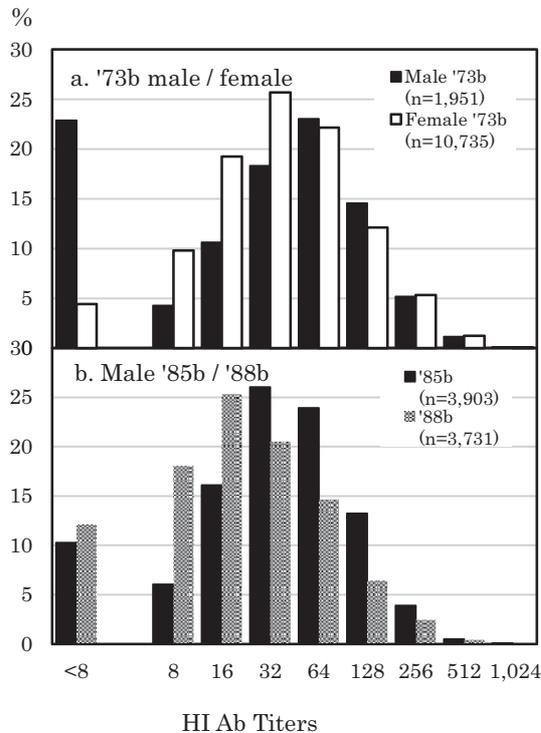
中学生女子のみへの風疹ワクチン定期接種は、1977年度に始まり1994年度まで続いた。集団接種だったので、中学のどの学年に接種するかは学校ごとで異なっていたと推察される。1977年度の中学3年生は1962年度生まれであり、中学2年生は1963年度生まれである。Fig. 2aをみると、1961年度出生群から1962年度出生群にかけて保有率が上昇している。これは接種を受けた3年生の抗体獲得を反映しているだろう。1963年度出生群の保有率はさらに上昇しているが、1977年度の2年生および1978年度の3年生の抗体獲得の反映であろう。

なお、1990年度出生群（男女）の保有率は1989年度出生群（男女）より高かったが（Fig. 2aの左の楕円内）、これは第4期ワクチン接種の効果と考えられ、すでに論文<sup>3)</sup>で詳しく報告した。

2. 1979年度出生男性群の低い抗体保有率

1995年度から行われた12~15歳男女への個別接種（6.5年間の経過措置）で、1980年度出生男子群の抗体保有率は上昇した（Fig. 2a）。しかしこの個別接種の接種率は低く、男女全体で1995年は53.1%、1996年度で47.2%と、全期間を通して50%前後の接種率であったと報告されている<sup>6)</sup>。（経過措置期間中の男女

Fig. 3 Comparison of antibody titer distribution between two birth cohorts. The vertical axis shows the frequency (%). n = total numbers of tests for eight consecutive ages in each birth cohort. Ab, antibody. '73b denotes the FY1973 birth cohort.



別の接種率の統計は見つからなかった.)

注目すべきは、1979年度出生男子群の抗体保有率が低いままであったことである。彼らは1995年度には高校1年生であり、1995年4月時点でその半数は15歳であったが、個別接種を受けた者は少なかったと考えられる。高校生にはそれまで風疹ワクチン接種は実施されていなかったからである。国は2001年秋、1979年4月2日～1987年10月1日生まれの男女（1979年度生まれ全員を含む）に対し2001年11月7日～2003年9月30日の間、追加ワクチン接種の機会を与えたが<sup>6)</sup>、その接種率は低かった<sup>7)</sup>。

2018～19年に成人男性に風疹が散発した。感染症法による男性風疹患者届出数（2019年前半）を見ると、39歳（1979年度生まれが大半）が38歳より多かった<sup>8)</sup>。これは、1979年度出生群の保有率の低さを反映していると考えられる。彼らは第5期接種の対象に入っていないが、この男性群のなかの風疹免疫陰性者への何らかの方策が必要であろう。

### 3. 風疹自然感染による抗体価

1979年度以前に生まれた男性のほとんどは風疹ワクチン接種を受けていないと考えられる。つまり彼らの風疹抗体は顕性または不顕性の自然感染で獲得され

たものである。1973年度出生コホートの平均抗体価を男女で比較すると、男性コホートで若干高かった（Fig. 2b, 3a）。風疹無免疫女子がワクチン接種で獲得した抗体の力価は自然感染での獲得抗体より低いために、女性コホート全体での平均抗体は低下したと考えられる。

### 4. 風疹全国流行の平均抗体価への影響

2000年以前に風疹の全国流行は、1965～68、1976～77、1982、1987～88、1992～93年と5回あったことが報告されている<sup>6)9)10)</sup>。風疹患者の年齢分布は0～4歳より5～9歳で多く、年齢別抗体保有率（1988年）は7歳から高くなっている<sup>11)</sup>、流行は主として小学校で起こっていたと推察される。

1988年度出生群（男女とも）の平均抗体価は、1985年度出生群より低かった（Fig. 2b）。その理由を考えると、1985年度出生群は最後の全国流行の1992～93年に小学1、2年生であり、その感染を受けた可能性が高い。しかし1988年度出生群は3、4歳であったので感染をあまり受けず、1989年に開始されたMMRワクチンで抗体を獲得したと考えられる。つまり1988年度以降に生まれた人の免疫はワクチンで獲得されたもので、その抗体価は自然感染によるものより低かった（Fig. 3b）と考えられる。

### 5. 本研究の利点と弱点

風疹の血清疫学調査として、国が実施している感染症流行予測調査事業<sup>12)</sup>がある。血清は健康人からのもので広域の人口集団を代表する形で集められている。しかしそのサンプル数は少ない。とくに成人年齢では5歳分ごとの集計となるので、ワクチン接種対象が年度単位で変わった影響を調べることは難しい。これに対し本研究では、当検査センターで取り扱われる検査数が多いため、行政年度出生コホート別・年齢別の「近似」抗体保有率および平均抗体価を得て、年度単位で変わるワクチン行政や全国流行の影響についての知見を得ることができた。

弱点としては、今回集計に使った「診療科名非記載」検体の中に風疹患者血清が含まれている可能性を否定できない点である。本研究でのデータ集計期間中の2013年と2018年に、成人男性中心に風疹が散発した。それら検体が今回の集計に入っていないとは確言できない。また、検体にはワクチンに対する意識が高い医療従事者集団からのものが含まれており、任意でワクチン接種を受けた人もいたかもしれず、一般集団より抗体保有率が高い可能性もある。

### 結 語

本研究では、8年間の19～60歳の風疹抗体検査結果を男女別、行政年度出生コホート別・年齢別に集計することで、過去60年間の日本の風疹の疫学につい

て情報を得ることができ、ワクチン行政の変遷および風疹全国流行の影響を説明できた。またワクチンと自然感染によって獲得される免疫の性質の違いも推測された。今後このような調査を継続することで風疹免疫のサーベイランスに何らかの役を果たせるであろう。

2018年からの成人男子中心の風疹流行を契機として、2019年度より風疹ワクチン定期接種の機会がなかった男性世代への「第5期接種」が開始された。この戦略を成功に導くためには、血清疫学による風疹感受性者年齢の特定が重要である。本研究がその一助となることを期待したい。

謝辞：論文作成時に議論に加わっていただいた山崎雅人氏に感謝いたします。

利益相反自己申告：共著者・井上栄はビー・エム・エル社の非常勤顧問である。

#### 文 献

- 1) 磯村思无：全国市町村における風疹ワクチン接種方式と接種実施率、病原微生物検出情報 [Internet]. 2000 [1p]. Available from: <http://idsc.nih.gov/iasr/21/239/dj2391.html>.
- 2) 多屋馨子, 新井 智, 岡部信彦：風疹ワクチン接種率の推移. IASR 2003; 24: 55-7 Available from: <http://idsc.nih.gov/iasr/24/277/dj2771.html>.
- 3) 伴 文彦, 増井幸雄, 板橋愛宜, 井上 栄：臨床検査センターのデータを活用した麻疹・風疹の血清疫学的研究—「第4期」MRワクチン接種の効果. 感染症誌 2019; 93: 1-11.
- 4) 日本環境感染学会：院内感染対策としてのワクチンガイドライン第1版 [Internet]. 2009 Available from: [http://www.kankyokansen.org/modules/publication/index.php?content\\_id=10](http://www.kankyokansen.org/modules/publication/index.php?content_id=10).
- 5) 日本環境感染学会：医療関係者のためのワクチンガイドライン 第2版 [Internet]. 2014 Available from: [http://www.kankyokansen.org/modules/publication/index.php?content\\_id=10](http://www.kankyokansen.org/modules/publication/index.php?content_id=10).
- 6) 国立感染症研究所感染症情報センター：風疹の現状と今後の風疹対策について [Internet]. 2003 Available from: <http://idsc.nih.gov/disease/rubella/rubella.html>.
- 7) 寺田喜平, 新妻隆広, 荻田聡子：風疹ワクチンの暫定接種化による効果—接種者の少ない現実—. 感染症誌 2003; 77: 465-6.
- 8) 国立感染症研究所：感染症動向調査 (2019年7月10日現在) [Internet]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/rubella/2019pdf/rube19-26.pdf>.
- 9) 植田浩司：日本の風疹・先天性風疹症候群の疫学研究—偶然との出会い—. 小児感染症免疫 2008; 20: 247-59.
- 10) Shishido A, Hirayama M, Kimura M: A nationwide epidemic of rubella in Japan during the three year 1975-1977. Japan J Med Sci Biol. 1979; 32: 253-68.
- 11) 病原微生物検出情報 特集<風疹 1992~1994>. IASR 1995; 6: 9 Available from: <https://idsc.niid.go.jp/iasr/CD-ROM/records/16/18701.htm>.
- 12) 国立感染症研究所：感染症流行予測調査 抗体保有状況 [Internet]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/8793-rubella-yosoku-serum2018.html>.

A Seroepidemiological Study on the Rubella Immunity Generated by Vaccination and Nationwide Epidemics in Japan : Analysis Using Big Data of a Commercial Diagnostic Laboratory

Fumihiko BAN<sup>1)</sup>, Yukio MASUI<sup>1)</sup>, Yoshinori ITABASHI<sup>1)</sup> & Sakae INOUE<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>BML, Inc., <sup>2)</sup>Honorary Member, National Institute of Infectious Diseases

**【Background】** The immune status of the people to rubella is affected both by vaccination policies and nationwide epidemics. In Japan, mass rubella vaccination was started in 1977 to junior-high school girls. Measles-Mumps-Rubella (MMR) vaccination to young children was carried out from April 1989 to April 1993. In 1995, regular rubella vaccination to children was started together with interim individual vaccination to 12- to 15-year-olds of both sexes for 6.5 years. Meanwhile, nationwide rubella epidemics broke out mainly at primary schools in five times : 1965-1968, 1976-1977, 1982, 1987-1988, and 1992-1993. In this study, we used rubella antibody data generated at a big diagnostic laboratory to which specimens gather from all over Japan, and investigated whether the results explain the history of changes in the vaccination policies and the natural epidemics in Japan.

**【Methods】** A total of 672,531 data (male 87,429 and female 585,102) on rubella hemagglutination inhibiting (HI) antibody titers were used for analysis. The data were from the sera with no specific clinical department names (which may contain specimens from healthy individuals for determining rubella immune status). The serum specimens were collected from 19- to 60-year-olds during an eight-year period of October 2010 to September 2018. The “approximate” antibody prevalence rates and mean antibody titers of eight consecutive age groups of each birth cohort of Japanese fiscal year (FY : April to next year’s March), were calculated according to F. Ban et al (J Japan Assoc Infect Dis. 2019 ; 93 : 1-11).

**【Results】** We depicted graphs both for the antibody prevalence rates and mean antibody titers by birth cohort and age, using 5-age moving averages. From these graphs the following findings were obtained. 1) Mass vaccination to junior-high school girls : The antibody prevalence rose from the FY1961 birth cohorts (about 90%) to the vaccinated FY1993 birth cohorts (about 95%). 2) Individual vaccination to male teens : The antibody prevalence increased to about 85% in the FY1980 birth cohorts and reached about 90% in the FY1982 birth cohort. 3) Effects of nationwide epidemics : The mean antibody titers of the FY1985 birth cohorts who experienced the last nationwide epidemics at primary schools in 1992-1993 were about  $2^{5.4}$ , but those of the FY1988 birth cohorts who had received MMR vaccination but not experienced the epidemic were about  $2^{4.7}$ .

**【Conclusions】** We think that the analysis of the data from the commercial diagnostic laboratory explains well the rubella epidemiology during the past 60 years in Japan, and is useful for the future rubella control policies for the country.