

解 説

長期疫学解析からわかること：風しんの排除にむけて

上林 大起、倉田 貴子

[要旨]

風しんは、発熱、発しん、リンパ節腫脹を特徴とする、風しんウイルス(RuV)によって引き起こされる発しん性疾患である。風しんの最大の問題点は、妊娠初期の妊婦が罹患した場合、出生児が先天性心疾患、難聴、白内障を主徴とする先天性風しん症候群(CRS)を発症する可能性がある点である。世界保健機関などは、CRSの発生を防ぐため、風しん排除を目指し活動している。日本は2020年までに風しん排除を達成することを目標としてきたが、2012～2013年、2018～2019年に流行が発生した。これらの流行は、国外で流行するRuVが持ち込まれ、感受性のある成人男性を中心に感染が拡大したことが原因であると、ウイルス学および血清学的に推定された。風しん排除を達成するためには、高いワクチン接種率、高品質な実験室診断、流行ウイルスの解析、正確な発生動向調査を継続するとともに、成人男性の抗体保有率を改善する必要があると考えられた。

キーワード： 風しん、先天性風しん症候群、ワクチン、定期接種、風しん排除

1. はじめに

風しん(rubella)は、風しんウイルス(rubella virus; RuV)によって引き起こされる急性のウイルス性疾患であり、通常は軽度の発熱や発しんを伴う¹⁾。しかし、妊娠初期の妊婦がRuVに感染した場合、胎児に心奇形、難聴、白内障を主徴とする先天性風しん症候群(congenital rubella syndrome; CRS)を引き起こし、出生後まもなく死亡することもある¹⁾。1962年に初めてRuVが分離され、1960年代後半から世界各国で風しん含有ワクチン(rubella containing vaccine; RCV)の開発研究が精力的に行われた。有効なRCVが開発されたことにより、風しんやCRSは予防可能な疾患となった。2020年時点で、世界保健機関(WHO)に加盟する194か国中173か国(89%)でRCVが導入され、93か国(48%)で風しん排除が達成されている²⁾⁻³⁾。

日本では、1960年代の流行時に分離されたRuVを用いてRCVが開発され、最終的に松浦株、TO-336株、TCRB19株、高橋株、松葉株を用いた5種類のワクチンが認可された⁴⁾⁻⁵⁾。1975年に日本でRCVが初めて認可

された当時、ワクチン接種の対象について、(1)女子と出産可能年齢の女性に対する選択的接種制度、(2)小児を対象とした普遍的接種制度のいずれが適切であるかについて、国際的なコンセンサスはなかった。1977年、日本において単回接種のRCVが定期接種に導入された⁶⁾。しかし、1994年までは、ワクチン接種は主に12～15歳の女子に限定されていた。この決定は、(1)CRSを予防するため、次の流行の前にできるだけ多くの女性に予防接種を受けさせたかった点、(2)RCVが開発されたばかりで、ワクチン誘導免疫の持続期間に関する懸念があった点、(3)中学生のいる家庭では妊婦が同居している可能性が低いため、ワクチン接種者から妊婦への感染リスクが低いと認識されていた点など、いくつかの要因に基づいていた⁷⁾。1989年4月から、12～72か月未満の小児は、麻しんワクチン接種時に麻しん・おたふく風邪・風しん混合ワクチンを選択できるようになり、1995年には定期接種の対象が12～90か月未満の小児に、2006年には1歳児と5～6歳児を対象とした2回接種に変更された^{6),8)}。

日本において、RCVが定期接種に導入されてから40

年以上が経過したが、現在も風しん排除は達成されていない。本稿では、風しん排除の目標を達成するための課題と必要な対策を、長期的な疫学解析から得られた知見をもとに考察する。

2. 風しんの疫学と風しんウイルスの分子疫学⁹⁾

2-1. 風しんの疫学

CRS を防ぐため、1977 年から女子中学生を対象に定期接種が開始されたが、その後も小児における風しん患者の報告は続いた。さらに、CRS 症例や妊婦中の風しん罹患に関連した自然死産や人工死産も継続的に報告され、選択的接種制度が風しんおよび CRS を制御するには不十分であることが示された。1995 年 4 月、日本は普遍的接種制度に移行し、その後、定期接種の対象年齢層だけでなく、対象外の年齢層においても風しん症例が大幅に減少した。普遍的接種制度は、小児の感染者を減らすことによって社会全体の感染リスクを低減させ、ワクチン未接種集団にも間接的な防御を提供したと考えられる。しかし、2012～2013 年および 2018～2019 年には成人男性を中心とした大規模な風しん流行が確認され、CRS の発生も報告された。出生当たりの CRS 報告数について、過去には、妊婦の風しん罹患に関連した自然死産または人工死産によって抑制されていた可能性があるが、近年の流行における出生当たりの CRS 報告数は、1960 年代から 1980 年代の数値に匹敵した。

2-2. 風しんウイルスの分子疫学

RuV の分子疫学解析は、風しん流行の実態解明に有効であり、風しん排除の証明のために実施が求められている。RuV の遺伝子型分類は、E1 遺伝子内の sequence window 領域(739 塩基、8731-9469 位)の遺伝子配列を元に決定される。現在、RuV は 2 つの Clade に大別され、Clade 1 には 10 の遺伝子型(1a、1B～1J)、Clade 2 には 3 つの遺伝子型(2A～2C)が存在する^{9),10)}。1994 年以降、大阪府内で検出された RuV の遺伝子型を解析した結果、

検出された RuV は遺伝子型 1E(n=139)、2B(n=61)、1J(n=1)、および 1D(n=1)に分類された^{9),11)-12)}。遺伝子型 1D の RuV は 1994 年に CRS 症例から検出され、同年に国内の他の地域で検出されていた。遺伝子型 1J の RuV は 2011 年に風しん症例から検出された。これらの遺伝子型の RuV は、過去 10 年間、大阪府を含む日本のどこからも検出されていないことから、これらの RuV の伝播が阻止されたことが強く示唆される。近年の流行で検出された RuV は、遺伝子型 1E と 2B であり、これらは同一時期に中国本土、香港、ベトナム、その他の国で検出された RuV と同一または非常に近縁であった。以上の結果から、国外からの RuV の流入が近年の風しん流行の要因の一つであることが示唆された。

2-3. 風しん患者の血清学的解析

RuV 特異的 IgG 抗体価と Avidity(脚注)の測定により、初感染(primary vaccine failure を含む)とブレイクスルー感染を区別することができる^{1),13)-14)}。近年の風しん流行に寄与した宿主因子を特定するため、ウイルス核酸検査で風しんと確定された症例から急性期に採取した血液サンプルを用いて RuV 特異的 IgG 抗体価と Avidity を解析した。その結果、日本人の大半は RuV に対する免疫を獲得しているにもかかわらず、風しん症例の 98.6% (138/140)は初感染であることが明らかになった。以上の結果から、RuV に対する免疫を持たない者の間で感染が拡大したと推察された。

前述の通り、定期接種開始当初は女子中学生のみが接種対象とされ、男性は対象外であった。感染症流行予測調査事業の結果からも、成人男性の RuV に対する抗体保有率の低さが報告されている。これらの成人男性は、ワクチン接種の進展により風しん流行が抑制された結果、自然感染やワクチンによる免疫が獲得できず、感受性者として取り残されたと考えられる。現時点で 2025 年 3 月末までを期限に 5 期接種として、1962 年 4 月 2 日から 1979 年 4 月 1 日までに生まれた、RuV に対する抗体を

脚注:Avidity(抗原と抗体の結合力の総和、高親和性抗体の割合)

持たない成人男性へのワクチン接種が実施されている。小児を対象とした定期接種の高い接種率を維持し、成人男性の抗体保有率を高めることができれば、風しんの流行を防ぐことができると考えられる。

3. 風しん排除の証明と実験室診断の必要性¹⁵⁾

風しん排除の定義は、RuVの土着性の感染伝播が、ある地域や国で12か月以上認められないこと、および、質の高い動向調査の仕組みの下でRuVの土着性の感染伝播によるCRSの事例が認められないこととされている。日本国内では、「RuVの土着性の感染伝播」が無い状態を証明するため、風しんと診断された場合は直ちに届出することが義務付けられている。加えて、原則として全ての疑い症例に遺伝子配列解析を含むウイルス核酸検査が実施され、1例でも発生すれば積極的な疫学調査が行われる体制が整備されている。

風しん疑い症例に対するウイルス核酸検査と遺伝子配列解析は、地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所(旧大阪府立公衆衛生研究所、旧大阪市立環境科学研究所)を含む全国の地方衛生研究所と国立感染症研究所が担当している。当研究所では、2011年から2021年にかけて、大阪府内の医療機関で風しんまたは麻しんが疑われた1,356症例に対してウイルス核酸検査を実施した¹⁵⁾。その結果、RuVおよび麻しんウイルスがそれぞれ166症例(12.2%)、167症例(12.3%)で検出され、残りの1,023症例(75.4%)の病原因子は不明であった。

風しんと麻しんが否定された症例について、類似した症状を示す伝染性紅斑の原因となるパルボウイルスB19を対象としたウイルス核酸検査を実施した。その結果、検査が実施できた970症例中、136症例(14.0%)でパルボウイルスB19が検出された。これらの結果は、臨床症状のみで風しん、麻しん(修飾麻しん含む)、パルボウイルスB19感染症などの類似する発しん性疾患を鑑別することの難しさを示しており、正確な診断には検査を基にした鑑別が必要であることを強調している。

4. 風しん検査法とその特徴¹⁶⁾⁻¹⁷⁾

一般的に、ウイルス検査法は、ウイルスに特異的な免疫グロブリン(Ig)M抗体(以下、IgM抗体)の検出などの血清学的診断法と、ウイルス核酸の検出や感染性ウイルスの分離などの病原体検出法に分けられる。それぞれの検査法には、実施に適した発症後の時期があり、その時期を逃すと、適切な検査結果が得られない。

まず、RuV特異的IgM抗体検査に適した時期を明らかにするため、ウイルス核酸検査で風しんと確定された症例を対象に、発しん出現後の日数ごとにIgM抗体の陽性率を解析した¹⁶⁾。その結果、IgM抗体の陽性率は、発しん出現後0~2日目で40%未満と低く、3日目で61.5%、4日目で73.3%、5日目以降で80.0%となった。以上の結果から、風しん患者であっても、発しんが出現した直後にはIgM抗体が検出されにくい可能性が高いことが明らかになった。

次に、ウイルス核酸検査およびウイルス分離に適した時期を明らかにするため、IgM抗体検査またはウイルス核酸検査で風しんと確定された症例を対象に、発しん出現後の日数ごとにウイルス核酸濃度とウイルス分離の可否を評価した¹⁷⁾。ウイルス核酸濃度とウイルス分離率は、発しん出現後0~2日でピークに達し、その後時間とともに減少した。発しん出現後、検体別のウイルス核酸濃度の中央値は、血清/血しょうで3日目、末梢血単核球(PBMCs)で2日目、咽頭ぬぐい液で10~13日目、尿で6~7日目に検出下限値以下となった。この結果から、ウイルス核酸検査を行う場合、発しん出現後早期に検体を採取する必要があることがわかった。

また、ウイルス分離は、発しん出現後、血清/血しょうで2日目まで、PBMCsで1日目まで、咽頭ぬぐい液で8~9日目まで、尿で4~5日目まで可能であった。発しん出現からの日数が短いほど、感染性ウイルスが排出されている可能性が高いことが示唆された。したがって、発しん出現後は迅速に風しん患者を発見し、感染伝播を防ぐ必要がある。ただし、ウイルス分離には時間がかかるため、迅速な検出には適さない。発症早期に他者へ感染させるリスクが高いため、風しん患者を早期に発見するために



図 風しん排除に必要な要素

は、地方衛生研究所などで実施されているウイルス核酸検査が必要であり、発症後すぐに検体を採取できなかった場合は、IgM 抗体検査との併用が望ましいと考えられる。

5. 最後に

長期にわたる疫学解析の結果、風しん、麻疹（修飾麻疹含む）、パルボウイルスB19 感染症などの類似する発しん性疾患の臨床診断の難しさが明らかとなり、検査の重要性が強調された。また、検査の実施は、各検査法の特徴を理解した上で行う必要があることも明確になった。近年の風しん流行は、国外から持ち込まれた RuV による感染が、これまで定期接種の対象とされてこなかった成人男性の間に拡大したことが原因であると考えられる。そのため、成人男性の抗体保有率を改善するために、5 期接種制度の活用が必要である。このように、風しん排除を達成するためには、臨床医による診断・届出、地方衛生研究所などでの検査、保健所などでの疫学調査といった正確な発生動向調査システムの確立に加え、高品質な実験室検査が不可欠である。それに加えて、適切なワクチン接種プログラムの実施と高い接種率の達成が求められる。これらすべてがうまく機能して初めて、風しん排除が実現できる。私たちは、高品質な実験室診断の提供や、検査・研究から得られた知見を社会に還元することによ

て、風しん排除に貢献したいと考えている(図)。

6. 参考文献

- 1) Reef SE, Plotkin SA. Rubella vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. Vaccine. 7th ed. Amsterdam: Elsevier Saunders, 2018:970-1000.
- 2) Zimmerman LA, Knapp JK, Antoni S, Grant GB, Reef SE. Progress toward rubella and congenital rubella syndrome control and elimination—worldwide, 2012-2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022; 71:196-201.
- 3) Plotkin SA. Rubella eradication: not yet accomplished, but entirely feasible. J Infect Dis 2021; 224: S360-366.
- 4) Shishido A, Ohtawara M. Development of attenuated rubella virus vaccines in Japan. Jpn J Med Sci Biol 1976; 29:227-253.
- 5) Katow S. Rubella vaccine. In: Researcher's Associates, National Institute of Health, eds. Vaccine handbook. Tokyo: Maruzen Co, Ltd, 1996:127-137. Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/images/gakuyukai/press/Vaccine%20Handbook.pdf>. Accessed 16 December 2024.
- 6) National Institute of Infectious Diseases, Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health, Labour and Welfare. Rubella, Japan 1999-2002.

Infect Agents Surveill Rep. 2003; 24:53-54. Available at: <https://idsc.niid.go.jp/iasr/24/277/tpc277.html>.

Accessed 16 December 2024.

7) 厚生労働省健康局健康課予防接種室、風しんの定期接種制度の変遷について、病原微生物検出情報、2019; 40:130-131. Available at:

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2468-related-articles/related-articles-474/9037-474r02.html>. Accessed 16 December 2024.

8) National Institute of Infectious Diseases, Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health, Labour and Welfare. Rubella and congenital rubella syndrome in Japan, as of March 2013. Infect Agents Surveill Rep. 2013; 34:87-89. Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/en/basic-science/865-iasr/3469-tpc398.html>. Accessed 16 December 2024.

9) Kanbayashi D, Kurata T, Kaida Y, Miyoshi T, Okayama F, Kase T, et al: How to Prevent Rubella Epidemics and Congenital Rubella Syndrome: Lessons From 42 Years of Longitudinal Epidemiology in Osaka Prefecture, Japan (1982-2023). J Infect Dis, 2024; jiae402.

10) Rubella virus nomenclature update: 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013; 88:337-343.

11) Kanbayashi D, Kurata T, Nishino Y, Orii F, Takii Y, Kinoshita M, et al: Rubella virus genotype 1E in travelers returning to Japan from Indonesia, 2017. Emerg Infect Dis. 2018; 24:1763-1765.

12) Kanbayashi D, Kurata T, Kubo H, Kaida A, Yamamoto SP, Egawa K, et al. Ongoing rubella epidemic in Osaka, Japan, in 2018. West Pac Surveill Resp 2020;

11:48-50.

13) Enders G, Knotek F. Rubella IgG total antibody avidity and IgG subclass-specific antibody avidity assay and their role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection. Infection 1989; 17:218-226.

14) Hedman K, Seppälä I. Recent rubella virus infection indicated by a low avidity of specific IgG. J Clin Immunol 1988; 8:214-221.

15) Kaida Y, Kanbayashi D, Kurata T, Mori H. Contribution of parvovirus B19 in suspected cases of measles/rubella in Osaka, Japan, between 2011 and 2021. J Med Virol. 2023; 95: e28593.

16) Kurata T, Uchino K, Hotta C, Ogura A, Miyoshi T, Ogawa T, et al: Clinical value of enzyme immunoassay that detects rubella-specific immunoglobulin M immediately after disease onset. Microbiol Immunol., 2019; 63(1), 32-35.

17) Kanbayashi D, Kurata T, Kaida A, Kubo H, Yamamoto SP, Egawa K, et al. Shedding of rubella virus in postsymptomatic individuals; viral RNA load is a potential indicator to estimate candidate patients excreting infectious rubella virus. J Clin Virol. 2023; 160: 105377.

本稿は、令和6年8月24日「第4回かんさい感染症セミナー」で講演発表した内容を中心にまとめたものである。

(地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所
微生物部ウイルス課)

Lessons from Longitudinal Rubella Epidemiology for Rubella Elimination

Daiki Kanbayashi, Takako Kurata

Virology Section, Division of Microbiology, Osaka Institute of Public Health

Keywords: Rubella, Congenital Rubella Syndrome, Vaccine, Routine vaccination, Rubella elimination