

風疹の血清疫学

秋田県に於ける5年間の断面調査と

H A I抗体の長期観察

秋田県衛生科学研究所 細菌病理科

秋田県立中央病院 微生物検査科

須藤恒久

秋田県立中央病院 微生物検査科

森田盛大

秋田県衛生科学研究所 細菌病理科

坂本昭男

俗に三日はしかと言われる風疹はその名の通り幼稚園から小学校高学年程度の小児が多く罹患する軽い発疹性の疾患である。

1941年オーストラリアの眼科医 Greggが初めて指摘した妊娠初期の母親の風疹罹患と、生れた子供の先天性奇形との重要な関係が、1964年の米国の大流行で確認され²⁾、又、1965~6年の沖縄の流行でも多くの先天性奇形児が生れたことなどから、我国でも近頃この意味で重要視されるようになったのである。

然し乍ら、我国では従来約5年に1回の流行がくりかえされて居るが、母親の風疹が原因と判定される先天性奇形児は極めて少ない。これについて我々は先に1957, 1965, 1967, 1968と各年度に秋田県在住者から採取した血清について赤血球凝集抑制反応(H A I)によつて風疹に対する免疫の保有率を調査した結果、我国では(少なく

とも秋田県では)大部分の母親が妊娠年令に達する以前に風疹に罹患して免疫を獲得していることを推定し得た^{4, 5)}。このことから妊婦の風疹罹患は極めて頻度が少ないと思われ従つてこのことが、我国で先天性風疹障害児が殆んどみられない第一の理由であろうと疫学的に説明して来た⁴⁾。一方、甲野⁶⁾は、我国に於て流行を起す風疹ウイルス株は催奇性に乏しいものであると言ふことを先天性風疹障害児の少ない理由にとり上げている。本報では1969年に採取した血清による成績を加味し、本県ではやはり、先天性風疹障害児の生れる可能性は少ないが、或は近い将来、小児の間では風疹の流行する可能性があると思われることについて述べてみたい。

検査対象と方法

今回の抗体保有率調査の対象とした血清は表1)

表1 年令別風疹H A I抗体保有率(秋田県1969)

年令区分	米内沢地区住民		湯沢地区住民		秋田衛生看護学院生徒		秋田聖霊短期大学生徒		秋田県警察官志願者		県計	
	⊕数 被検数	⊕ %	⊕数 被検数	⊕ %	⊕数 被検数	⊕ %	⊕数 被検数	⊕ %	⊕数 被検数	⊕ %	⊕数 被検数	⊕ %
0~1	0 12	0	0 7	0	/		/		/		0 19	0
2~3	0 7	0	1 8	12.5	/		/		/		1 15	6.7
4~6	5 11	45.5	3 16	18.8	/		/		/		8 27	29.6
7~9	7 12	58.3	10 15	66.7	/		/		/		17 27	63.0
10~12	11 13	84.6	10 12	83.3	/		/		/		21 25	84.0
13~15	9 11	81.8	11 12	91.7	/		/		/		20 23	87.0
16~19	13 14	92.9	10 11	91.0	44 53	83.0	22 26	84.6	98 105	93.3	187 209	89.5
20~	9 11	81.8	12 12	100	14 15	93.3	38 45	84.4	38 38	100	111 121	91.7
20~♂	4 5	80.0	/		1 1	100	/		38 38	100	43 44	97.7
20~♀	5 6	83.3	12 12	100	13 14	92.9	38 45	84.4	/		68 77	88.3
計	91		93		68		71		143		466	

に示した如く、1)1969年度の本県内ポリオ流行予測事業のために北秋田郡森吉町米内沢地区及び、湯沢市に於て各年令群から採取した血清184件、2)秋田県立衛生看護学院生及び秋田市聖霊短大生血清139件及び、3)秋田県各地出身の警察官志願者について行なわれた梅毒血清反応検査のための採取血清143件の計466件の血清である。又、長期観察を行なつたのは昭和42年3月風疹に罹患後7ヶ月にも採血し得た8例の小児の血清、昭和42年12月のAdeno-3型調査時と、昭和44年4月の香港型免疫調査と、2回の

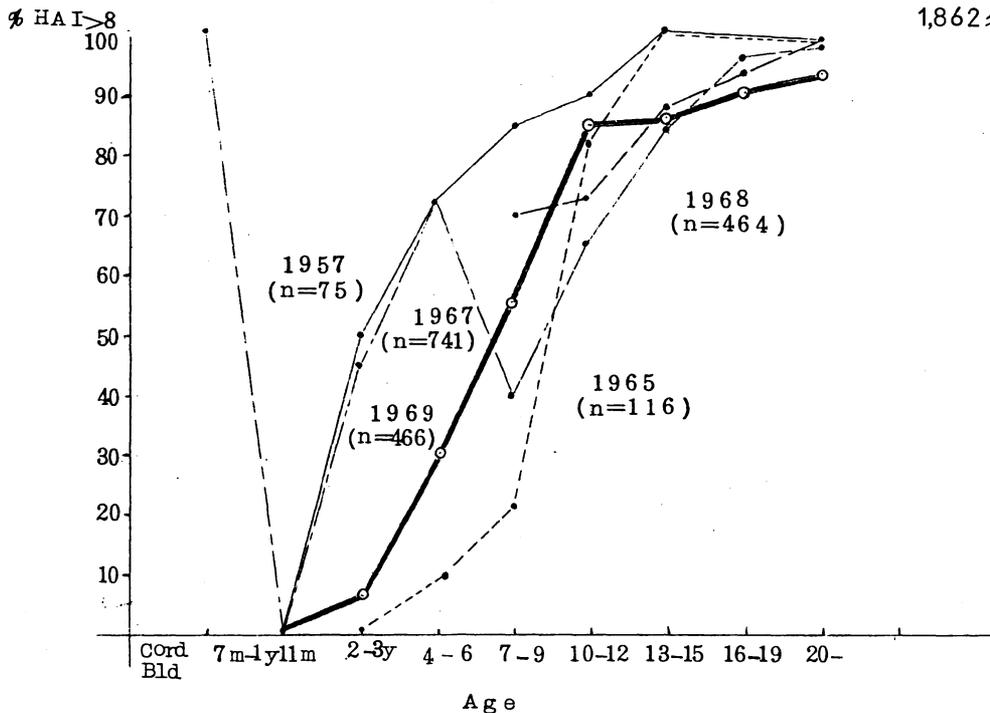
採血を行ない得た2名の小児及び1名の成人(著者自身)の血清である。血清は何れも無菌的に採取され、採取後検査迄-20℃に保存されたものである。

検査方法中H A I反応は、我々が改良⁴⁷⁾した牛血漿アルブミン加P B Sとガチヨウ血球と言う組み合わせ、或は風疹研究班指定⁸⁾のアルブミン、ゲラチン加V B Sと、ヒヨコ血球の何れかによつたがインヒーター除去は、アセトン処理法によつた。抗原は凍結乾燥風疹H A I抗原(東芝生研製)を用い、マイクロタクターによつて行ない、血清稀

積8倍以上のHAI価を示したものを、HAI抗体陽性と判定した。各対象群の各年齢群毎に抗体陽性率を算出して表1に示し、又、1957,1965,1967,1968の各年度と比較したが、これらの

年度の血清については既に発表した我々のData⁵⁾を今回の年齢群毎に改めて抗体保有率を算出して図1に示した。

図1 年齢別,年度別風疹HAI抗体保有率(秋田県 1957,1965,1967,1968,1969年, 1,862名)



結果

A) 県内在住者の年齢別風疹HAI抗体保有率及び抗体価分布

1969年中に採取した血清についての集団別年齢別風疹HAI抗体保有率を表1に示した。また、これらの各集団群の同年令群毎にまとめて県全体の年齢群別保有率を出し、その保有率曲線を図1に示した。

ポリオ流行予測のため採取した血清による0才~15才群でみると7~9才では米内沢及び湯沢地区では58%及び60%と、半数以上のものが抗体を保有して居り、それ以上の年齢群では両地区共80~90%であつた。しかし、20才以上のものでみると、湯沢では100%の保有率であつたが、米内沢では、男性80%、女性83.3%

平均81.8%と、やや低率を示していた。

18才~22才の殆んど女性のみが対象となつた秋田県衛生看護学院生徒では20才未満で83%、20才以上では93.3%であつたが、やはり、女性のみが対象となつた聖霊短大生の場合は、20才未満も20才以上も大差なく、略85%の陽性率であつた。

これに反して殆んど同年令ながら男性のみが対象となつた警官志願者の場合は20才未満で93%、20才以上では100%と高度の保有率を示していた。

県全体としてみた年齢別風疹HAI抗体保有率と1968年以前の検査血清によるDataを、改めて1969年血清と同じ年齢群別に整理しなおし

て抗体保有率曲線として図に示してみたのが図1である。

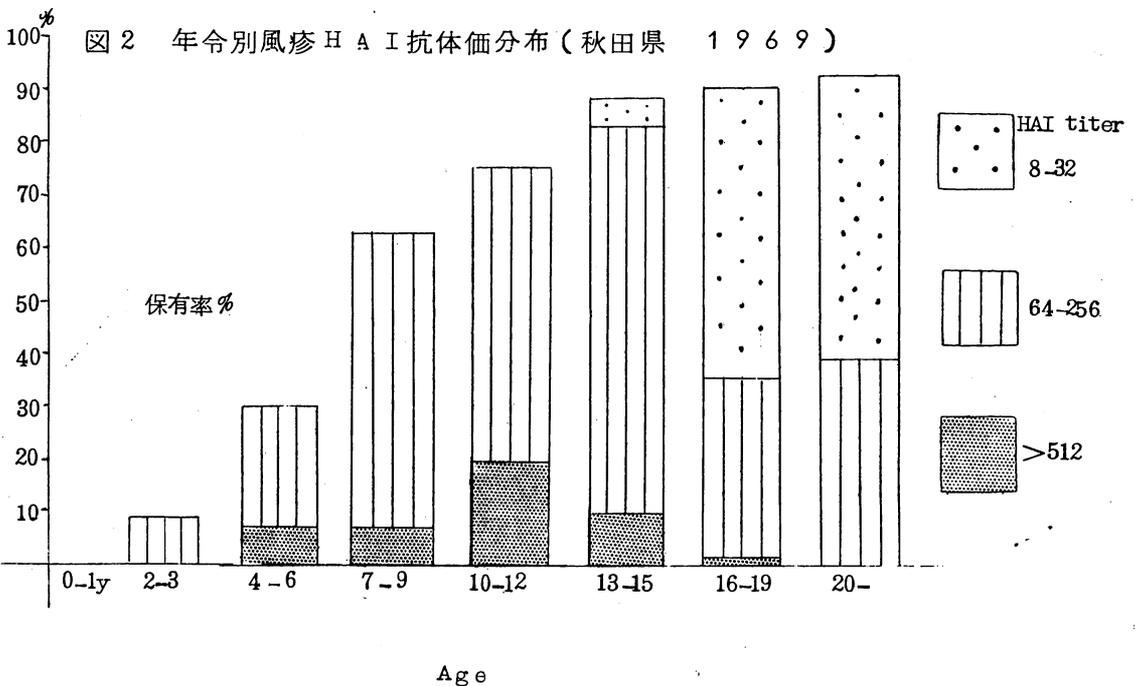
1969年血清と他の血清のカーブを比較すると1969年のカーブは丁度前回の流行前年にあたる1965年のカーブに近づいて居り、流行後の1967年、1968年のカーブより後退していた。

又、1969年の成人の抗体保有率はやや以前の成人の保有率より低下して居た。

次に1969年採取者群を、年齢別に抗体価の8-32倍、64-256倍、512倍以上の三群に分け、表2及び図2に示した。512倍以上の抗体を有したものは4-19才の年齢群にみられ

表2 年齢別風疹HAI抗体価分布(秋田県1969)

HAI 抗体 価	512			1 37	1 37	5 200	2 87	1 05			
	64~256	1 67	7 26.0	16 89.3	16 64.0	17 74.0	69 33.0	47 38.8	15 34.1	32 41.6	
	8~32					1 4.4	117 56.0	64 52.9	28 63.6	36 46.8	
	>8 ⊕	0 0	1 67	8 29.6	17 63.0	21 84.0	20 87.0	187 89.5	111 91.7	43 97.7	68 88.3
	<8 ⊖	19 100	14 93.3	19 70.4	10 37.0	4 16.0	3 13.0	22 10.5	10 8.3	1 2.3	9 11.7
被検数	19	15	27	27	25	23	209	121	44	77	
年齢区分	0~1	2~3	4~6	7~9	10~12	13~15	16~19	20~	20~ ♂	20~ ♀	



10～12才群では25名中5名で20%を示してもつとも多く他の年齢群では、13～19才で各1名あつたのみである。20才以上の年齢者ではすべて256倍以下で、8～32倍のものが52.9%、64～256倍が38.8%であり、8倍未満のもの即ち、一応抗体陰性と認められるものが9.3%認められた。

2) 風疹 H A I 抗体価の継続観察結果

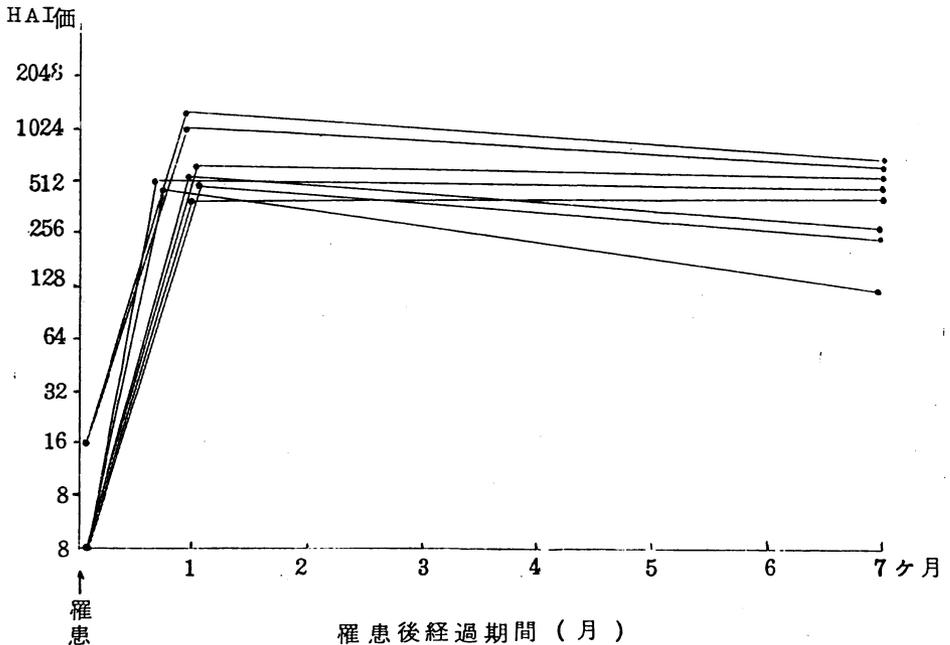
1) 罹患直後から7ヶ月後の H A I 抗体価

昭和42年3月から7月頃迄、秋田市土崎地区に於て風疹の流行がみられたが、当時、ウイルス学的な診断により風疹と確認した症例中、8例から罹患後7ヶ月目に採血し得たので罹患時のペア血清と共に再び H A I 抗体価を測定した結果を表

表3 風疹罹患7ヶ月後の H A I 抗体価

症例番号	年齢, 性	ウイルス分離	H A I 価		
			急性期	回復期	7ヶ月後
666	11～7♂	-	< 8	512	256
667	11～0♀	-	< 8	512	256
668	12～8♀	-	< 8	512	512
669	11～1♂	+	16	1024	512
694	10～4♂	+	< 8	512	512
700	10～10♂	-	< 8	1024	512
704	10～1♀	-	< 8	512	128
706	9～5♀	-	< 8	512	512

図3 風疹罹患後の H A I 価の推移



3及び図3に示した。これで明らかな如く7ヶ月後の抗体価は恢復期血清より僅かに低下する傾向が認められている。即ち、低下しなかつたものが8例中3例(37.5%) $\frac{1}{2}$ に低下したものが4例(50%) $\frac{1}{4}$ に低下したものが1例(12.5%)であった。

2)1年5ヶ月間隔で検査した集団の風疹HAI抗体価

最初の採血はAdenoVirus感染症の流行により、又二度目の採血は香港型抗体調査のための

採血によつて採取し得た小学4年生(殆んどが昭和32年4月~昭和33年3月生れ)35名について調査した。初回採血は表4に示した如く、秋田県内で風疹の流行は既に終つていた昭和42年12月であり、2回目の採血は昭和44年4月である。この間、同集団内に臨床的な風疹の流行は見られていない。このペア血清について風疹HAI抗体を調べた結果を調べた結果をまとめてみると表4に示した如くである。

表4 同一集団の1年5ヶ月間に於ける風疹HAI抗体価の推移

採血年月日	H A I 価					>8 (陽性)	
	<8	8~64	128	256	>512	数	%
S 4 2 1 2 8	18	0	0	6	11	17/35	48.6
S 4 4 . 4 . 1 9	18	0	2	4	11	17/35	48.6

註 1) 採血間隔 1年5ヶ月

2) ペア血清間で陽転者を認めず

即ち、本集団35名中初回採血時の陽性者は17名(48.6%)であつたが、この1年5ヶ月の期間中には1例も新たな抗体陽転者がなかつたことから、この期間中に風疹は流行しなかつたことが判り、18名は依然として抗体陰性であつた。又、抗体価の分布でみると初回には17名の陽性者の全てが256倍~512倍、又はそれ以上の抗体価であり、1年5ヶ月後では128倍に下つているものもあつたが、64倍以下になつたものはな

かつた。即ち、陽性者中、抗体価不変のものが12名(70.6%) $\frac{1}{2}$ に低下したものは3名(17.6%)あり、残る2名は2倍の上昇がみられたが、これは実験誤差と思われる。

3)個人別長期(4年以上)観察結果

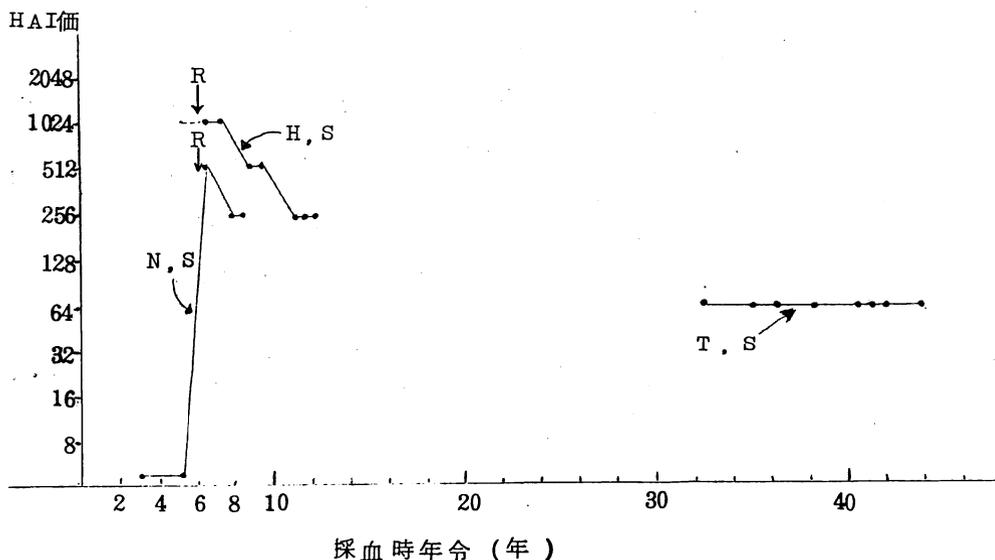
風疹罹患前から、或は既に罹患してから、或る年月を経た時点以後、機会あるごとに採血し、-20℃に保存された3名の血清について風疹HAI抗体価を測定した結果を表5、図4に示した。

表 5 風疹 H A I 抗体の長期継続観察結果

氏名, 性	採血年月日	採血時年齢	H A I 価	備 考
N, S♀	38 1 12 2	3年-10月	<8	昭和41年
	40 5 7	5 - 4	<8	臨床上風疹に罹患
	41 1 2 1 2	6 - 10	512	41年12月~42年7月
	42 7 2 7	7 - 7	256	$\frac{1}{2}$ に低下
	42 1 1 1 8	7 - 10	256	以後同価持続
H, S♂	38 1 1 2 2	7 - 11	1024	昭和36年
	39 7 6	8 - 8	1024	臨床的風疹に罹患
	40 5 9	9 - 6	512	昭和38年11月~昭和43
	41 5 2 7	10 - 6	512	年2月の4年余りの間に階
	42 7 2 7	11 - 8	256	段的に抗体価 $\frac{1}{4}$ に低下
	42 1 1 1 8	12 - 11	256	
T, S♂	38 3	31 - 11	64	昭和31年
	38 1 1 2 2	37 - 7	64	昭和41年~42年に風疹
	39 1 0 1 4	38 - 6	64	患者に确实接触しているが
	40 3 4	38 - 11	64	12年間同一抗体価持続
	41 5 3 0	40 - 1	64	
	41 1 1 3 0	40 - 7	64	
	42 7 2 7	41 - 3	64	
	43 3 1 2	42 - 11	64	
	45 1 9	43 - 9	64	

⊗ この血清以外はすべて同時処理して測定した。

図 4 風疹 H A I 抗体の長期観察



尚、本調査では1件の血清を除き、全て同時にカオリン処理し、又、抗体価測定も同時に行なつた。以下各例について抗体の推移を眺めてみよう。

第一例 N, S

本例は秋田県に於て、昭和41年に風疹が流行する迄は風疹のHAI抗体が陰性であつた。但し昭和36年の仙台市における風疹流行時に本例の兄が家族内に於て罹患したので、当時、全く風疹ウイルスに曝露しなかつたとは言い切れない。本例の臨床的風疹罹患の日時は明らかでないが、昭和41年、本県内で流行が起つていた期間中に抗体価が512倍と上昇している。それから約8ヶ月後に $\frac{1}{2}$ の256倍に低下し、以後7ヶ月はその値を保持している。

第二例 H, S

本例は昭和36年の流行時に⁹⁾仙台市で臨床的に風疹に罹患していることが略確実である。但し、本例も生年月日からすれば、昭和31年頃の流行時に全く風疹ウイルスの洗礼を受けなかつたとは言い切れない。

本例は推定罹患後2年目にも尚1024倍の高い抗体価を保持していたが、以後約2年を一期として段階的に $\frac{1}{2}$ づつ低下して来て居り、罹患後7年目の抗体価は256倍である。

第三例 T, S

本例の風疹罹患年齢は全く不明であるが、本例の最も古い血清の得られたのが昭和33年でありその恐らく20年位以前であつたのではなからうかと想像される。

本例は昭和33年採取血清に於て、64倍の抗体価を示して居り、以後12年間、常に同一価を保持しつづけている。

但し、本例は医師(著者自身)であり、昭和41~42年には確実に、又、昭和31~32年頃の風疹流行時にも多くの風疹患者に接して居るが、抗体の変動は認められていない。

考 察

疫学的にも又、動物実験でもウイルスが原因と目されながら、1962年のParkmanの発見迄はその正体がつまらず、又、1967年HA

Iが確立される迄は技術的に困難のあつた風疹ウイルスであつたが、最近ではインフルエンザの診断と同じように手軽にどここの研究室でも調査研究が出来るようになった。

1964年~1967年にかけて世界的に風疹が流行したことも風疹のウイルス学的研究を盛んにさせ、疫学及び臨床ウイルス学的にはむしろ、先輩格の腸内ウイルス群よりもはるかに急速に研究が進展している。小児期の疾患そのものとしてはあまり重要視する必要もないこの風疹が、世界的に重要視される理由は、先天性風疹障害によるわけであり、米国では1964年の流行に次いで1970~1971年の流行を予想し、ワクチンを用いて極力妊婦の罹患を防ごうとしている。我国では過去に約40例の風疹障害児を疑うものが生れているようであるが、この中で¹²⁾確実なものはその半数にも満たないようであり、外国或は沖縄の場合に比較してはるかに少ない。我々はこの理由の一つとして少なくとも我国の女子は、大部分幼児~高校生迄の間に感染し、成人で結婚後¹³⁾に風疹に感染するものは極めて少ない故であらうことを本県在住者のHAIによる抗体の検索から推察した^{4,5)}のであつた。以来、全国的に風疹の抗体検査が進み、殆んど¹²⁾の地域では80~90%の成人が免疫を有している¹³⁾ことが判つた。しかし関東以西ではやや免疫保有率が関東以北より低くまた、風疹障害児と思われるものの出生も殆んど¹²⁾関西、中国、九州方面に片よつていることも調査されている。我々は、本県在住者について1957、1965、1967、1968と4年間に約1,400名の血清について調査した結果を既に報告したが今回は先の流行から3年を経た1969年に得られた血清について調査すると共に同一人について時間的経過を追つて抗体を追求した。

今回の調査結果についてこれ迄の調査と比較してみると本県ではやはり成人は高率の免疫を有していることが再確認されたことは前と同様である。しかし、今回の調査結果では免疫保有率がやや幼児から高い年齢層に移動している。即ち、免疫保有曲線の後退がみられていることと、20才以上(殆んどが20台の前半以下)の年齢層で、若干

以前よりも免疫保有率が低いことが認められる。又、抗体価の高さで言えば、1967～68年の抗体価に比較すると、全般に値が低く512倍以上の抗体価を有しているものの頻度は大分低下していることが判つた。このようなことから或はここ1～2年以内に再び風疹が小児の間に流行する可能性があるように思われる。

次に個人のHAIでみた風疹抗体価の年次推移について考察してみよう。先の集団の断面調査からは1回の罹患後上昇した高い抗体価は漸減的に低下するものの老年に至る迄消失しないで持続するものと考え得る成績が得られたのであつた。このことは今回報告したように集団で代表されるとみられた風疹の免疫の推移が個人でみた場合とよく一致することが判つたのである。即ち、風疹に感染罹患したために上昇した抗体は1～2年以内に先ず $\frac{1}{2}$ ～ $\frac{1}{4}$ に低下し、以後はその低下度を減じ罹患後20～30年目以後は殆んど低下することがない、或は極めてゆるやかに低下することが証明されたのである。¹⁴⁾疫学的な風疹の再感染の存在は認められているが再感染による再罹患、更にはウイルス血症さえも恐らく起らないものと思われるので我国の成人ではワクチンを真に有効に使用するための対象の選定は慎重にすべきであり、そのためにもより手軽な抗体の証明法の開発が望まれる。

総 括

先天性障害児の出生で問題となつている風疹について、昭和44年本県在住者466名についてHAI抗体を調査すると共に、集団及び個人について風疹抗体の長期継続観察を行ない、次の結果を得た。

1) 本県在住者の昭和44年現在における風疹抗体保有率はやや後退して居り、近い将来の風疹の流行が拮定される。

2) 成人における抗体保有率も若干低下している。

3) HAI抗体価は流行後間もない昭和42、43年のレベルより低下している。

4) 風疹抗体は罹患後数年間にやや急速に $\frac{1}{2}$ ～ $\frac{1}{4}$ に低下するが、罹患後長年月を経たものでは殆んど低下が認められない。

- 1) A. J. Rhodes & C. E. Van Rooyen : Textbook of Virology, 5th ed. P. 538, Baltimore, 1968.
- 2) D. S. Kleinman, et al. : California Medicine, 109, 279, 1968.
- 3) 植田浩司, 他, 小児科 8, 834, 1967.
- 4) 須藤恒久, 他, 医学のあゆみ 64, 225, 1968.
- 5) 須藤恒久, 他, 秋田衛研所報 12, 90, 1968.
- 6) 甲野礼作, 小児科診療 31, 1620, 1968.
- 7) 森田盛大, 他, ウイルス 18, 15, 1968.
- 8) 風疹のHI試験の術式, 風疹の疫学研究班 1969.
- 9) 佐藤直度, 他, 医療 23, 1496, 1969.
- 10) P. D. Parkman, et al. , : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 111, 225, 1962.
- 11) G. L. Stewart, et al. : New Engl. J. Med., 276, 554, 1967.
- 12) 風疹の疫学研究班, 研究報告 1970.
- 13) 早川泰, 他, 医学のあゆみ 68, 227, 1969.
- 14) J. A. Brody, : Amer. J. Publ. Hlth., 56, 1082, 1966.