

麻疹排除に向けた取り組みに関する研究 ～全国市区町村における麻疹対策と予防接種率の関連～

研究分担者：多屋 馨子（国立感染症研究所感染症情報センター第三室室長）

研究協力者：三崎 貴子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース（FETP））

佐藤 弘（国立感染症研究所感染症情報センター第三室研究員）

柳 修平（東京女子医科大学看護学部教授）

岡部 信彦（川崎市衛生研究所所長）

研究要旨 2007年12月28日に告示された「麻しんに関する特定感染症予防指針」に基づき、2012年度を麻疹排除目標年として国を挙げた対策が実施されている。本研究では、市区町村で行っている麻疹対策が2008年～2011年でどのように変化しているかについて全国1,742市区町村に対してハガキによるアンケート調査を行い、2008年度・2011年度の麻疹含有ワクチンの接種率の変化と比較検討した。

2012年麻疹排除（Elimination）の達成・維持に向けて、接種率向上に有効と考えられる対策を各期（第1期～第4期）別、自治体の種類・人口別に検討した。1,476市区町村から回答が得られ（回収率84.6%）、ワクチン接種状況の把握、接種体制、接種勧奨方法に関する質問への回答率は98.0-99.7%と高かった。予防接種台帳を電子化している市区町村は4年間で84.7%から88.0%に上昇し、接種率の速やかな把握は96.6%から97.2%、接種対象者への個別通知は95.1%から95.5%、乳幼児健診時のワクチン接種勧奨は93.7%から93.9%にそれぞれ上昇した。未接種者への個別接種勧奨、就学時健診での接種勧奨は徐々に増えているものの、小・中・高等学校における接種率の速やかな把握は45.3-45.7%、第3期に集団の場を用いた接種を実施している市区町村は23.9-25.3%、第4期に集団の場を用いた接種を実施している市区町村は9.5-10.6%と低かった。当該市区町村内にワクチン接種率が特に低い地域があると回答したのは2%であった。ワクチン接種を県内全域など広域に委託している市区町村もあった。

2008年度と2011年度で麻疹含有ワクチンの接種率を比較すると、第1期は市区町村間の差が大きかったのに対し、第2期は両年度ともに接種率が高く市区町村間の差は小さかった。第3期、第4期は4年間の接種率に大きな変化が見られず、2008年度に低い自治体は4年後も低く、高い自治体は4年後も継続して高かった。第3期、第4期の接種率の高低に影響していたのは、台帳の電子化、個別および未接種者への接種勧奨、学校における接種状況の把握、「集団の場」を用いた接種や別の市区町村における麻疹発生状況の速やかな把握であった。

2008年度の第1期接種率は低かったものの、2011年度に10ポイント以上上昇した市区町村においては、対策の変化として台帳の電子化や個別通知、未接種者への接種勧奨、学校における接種率の速やかな把握などが実施されるようになっていた。

各市区町村とも接種率を速やかに把握しており、未接種者への個別勧奨や就学時での接種勧奨に努めていたが、第1期、第2期に比し、第3期、第4期の接種率は低かった。2012年度で第3期・第4期は終了するが、今後この年齢の対象者（中高生）に予防接種を勧奨する必要が出てきた場合には、対象者の接種状況を正確に把握し個別に接種勧奨を行うとともに、「集団の場」を用いた接種などを検討してみると価値があると考えられた。

A. 研究目的

わが国では2006年6月から第1期（1歳児）と第2期（小学校入学前1年間の者）の年齢層に対して、原則として麻疹風疹混合ワクチン（MRワクチン）による2回接種制度が始まり、麻疹含有ワクチンの2回の接種率がそれぞれ95%以上になることを目標に接種率向上に努めてきた。

ところが、2007年に高校生や大学生等の年齢層で、特にワクチン未接種者や1回接種者を中心に麻疹が広がり全国的な大流行が見られたため、10代への対策を強化する目的で2008年度から5年間の時限措置として第3期（13歳になる年度の者）と第4期（18歳になる年度の者）の年齢層に対する2回目のワクチンが定期接種に導入された。

麻疹排除達成には、すべての年齢コホートで麻疹に対する抗体保有率が95%以上になることが必要であり、厚生労働省では、毎年各都道府県における麻疹対策および予防接種の状況を調査している。同調査では都道府県毎の対策は把握できるものの、さらに細かい自治体の単位であり、定期の予防接種の実施主体である市区町村での取り組みは調査の対象にはなっておらず接種率との比較検討が困難であった。

今回、麻疹含有ワクチンの接種率と市区町村で行っている麻疹対策の実施状況を比較し、麻疹排除（Elimination）の達成・維持に向けて、より有効な対策を見つけることを目的として調査を実施した。また、厚生労働省から国の審議会で本アンケート調査結果が審議の基礎資料として使われる予定であることが全国の都道府県に連絡された。

B. 研究方法

調査は全国市区町村1,742カ所に対して実施し、2008年度から2011年度までの4年間における麻疹対策の実施状況についてハガキによるアンケート調査を行った。質問項目は以下の17項目とした。

1. 予防接種台帳の電子化の有無
2. 接種率（第1期、2期、3期、4期）の速やかな把握
3. 接種対象者への個別通知（ハガキでの通知など）の実施
4. 未接種者への予防接種勧奨ハガキ等の郵送
5. 健診（1歳半）などの麻疹含有ワクチンの接種勧奨

接種勧奨

6. 就学時健診での麻疹含有ワクチンの接種勧奨
7. 小・中学校および高校に対するワクチン接種調査の有無
8. 所在するすべての学校における接種率（2期、3期、4期）の速やかな把握
9. 第1期から第4期までの定期接種対象者の接種費用の全額公費からの支出（被接種者の費用負担はなし）
10. 第3期の接種における「集団の場」を用いた接種
11. 第4期の接種における「集団の場」を用いた接種
12. 市区町村内でワクチン接種率が特に低い地域の有無
13. 別の市区町村における麻疹発生状況の速やかな把握
14. 1例以上の麻疹確定症例が発症した場合の迅速な対応
15. 医療機関で採取した臨床検体を地方衛生研究所に搬送する体制の有無
16. 地方衛生研究所における迅速なRT-PCR法あるいはウイルス分離による診断の実施
 1. 集団発生時のみ
 2. 散発例を含む全例
17. 市区町村において定期接種として麻疹含有ワクチンの接種を委託している医療機関の延べ数

わが国における地方公共団体は、普通地方公共団体（都道府県、市町村）と特別地方公共団体（特別区、組合や財産区など）に分けられる（表1）。市はさらに政令で指定される指定都市（人口50万以上）、中核市（人口30万以上）および特例市（人口20万以上）と、その他の市町村に分けられている。その他の市町村は自治体数が多く人口のばらつきも大きいため、人口規模の区分（人口5万人以上、1万人以上-5万人未満、1万人未満）を設け、自治体および人口区分別に2008年度と2011年度の接種率の比較を行った。接種率の平均と標準偏差より、接種率を低（第1期、第2期；90%未満、第3期；85%未満、第4期；75%未満）、中（第1期、第2期；90-95%、第3期；85-90%、

表1 地方公共団体の区分

都道府県				
普通地方公共団体	市町村	指定都市	20市	人口50万以上の市のうちから政令で指定
	中核市	41市	人口30万以上の市の申出に基づき政令で指定	
	特例市	40市	人口20万以上の市の申出に基づき政令で指定	
	その他の市	686市	人口5万以上ほか	
	町	748町		
	村	184村		
特別地方公共団体	特別区		23区	大都市の一体性及び統一性の確保の観点から導入されている制度
	地方公共団体の組合 財産区			特定の目的のために設置されるもの
	地方開発事業団			

2011年10月1日現在

第4期(75-85%)、高(第1期、第2期;95%以上、第3期;90%以上、第4期;85%以上)の3区分に分け、いずれの年度においても接種率が高かった自治体と、いずれの年度においても接種率が低かった自治体との間で、各質問項目中どのような対策に実施状況の違いがあったかを検証した。4年間で接種率がとくに上昇した自治体については、個別に対策の内容を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報は含まれない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。

C. 研究結果

1) アンケート回収率・回答率

アンケートの回答は1,476カ所(回収率84.7%)の市区町村から回収された。厚生労働省から都道府県への調査協力依頼と調査に関するQ&Aが送付された後に回収率が急増した。

都道府県別では、42.1%から100.0%と回収率に最大57.9ポイントの差がみられた。

各質問に対する回答率は概ね95%以上と良好であったが、都道府県あるいは保健所が実施していると考えられる対策項目(Q14の患者発生時の迅速な対応、Q15&16の検査診断の実施体制)については回答率が低かった。

2) 各対策の実施状況

2008年度からの4年間で、実施割合が徐々に増加していたのは、Q1の予防接種台帳の電子化、Q4の未接種者への個別の予防接種勧奨実施、Q6の就学時健診での麻疹含有ワクチン接種勧奨実施の3項目であった(図1)。

80%以上の市区町村で予防接種台帳を電子化しており、接種率の速やかな把握や接種対象者への個別通知、乳幼児健診時のワクチン接種勧奨は90%以上で実施されていた。学校における接種率を速やかに把握している市区町村は45%程度と低かった。また、集団の場を用いた接種も、第3期が約25%、第4期が約10%であり実施率は低かった。接種費用は99%以上の市区町村で全額公費負担であったが、未だ一部負担となっている地域があることがわかった。当該自治体内にワクチン接種率が特に低い地域があると回答した市区町村は約2%であった。約15%の市区町村ではワクチン接種を県内全域など広域の医療機関に委託していた。

3) 2008年度と2011年度の予防接種率の推移

2008年度と2011年度の第1期から第4期までの接種率の分布を見ると、第1期はばらつきが大きく、第2期はいずれの年度も接種率が高い位置に集中していた。第3期、第4期は2008年度と2011年度の接種率に大きな変化が見られない自治体が多いことがわかった(図2)。

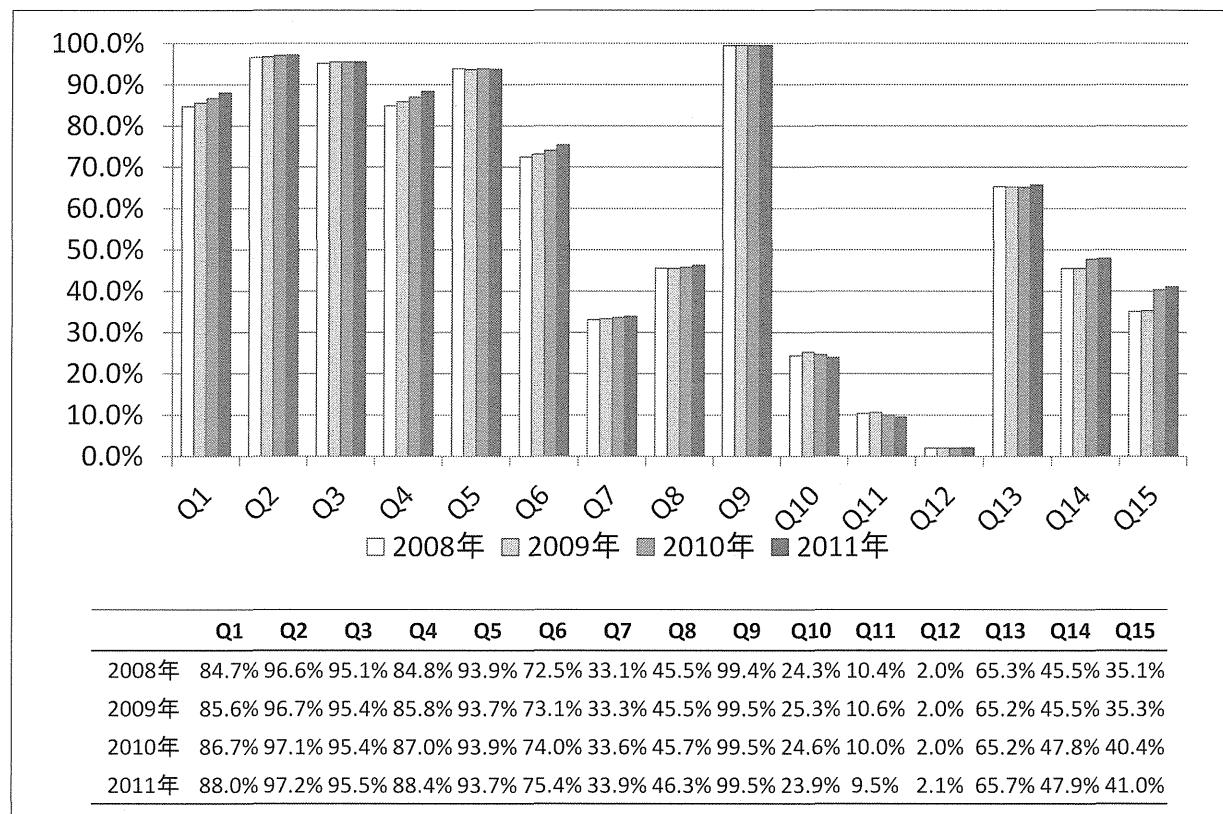


図1 Q1～Q15に対して「有」と回答した割合

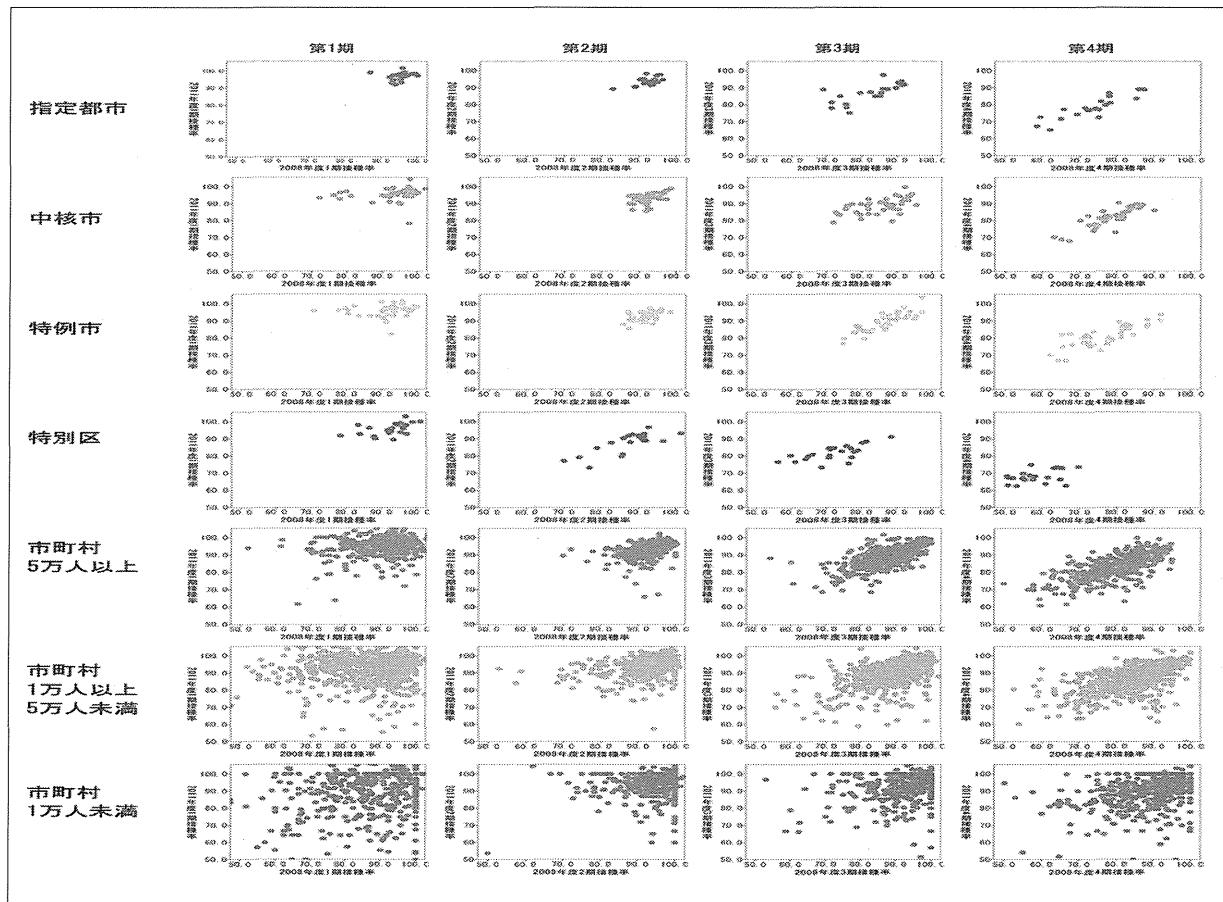


図2 2008年度－2011年度 第1期－第4期 接種率比較

表2 第3期、第4期において有効と考えられた対策

接種時期	質問No.	対策内容	Mantel-Haenszel	漸近 95%	
			共通オッズ比	信頼区間	
				下限	上限
3期	1	予防接種台帳の電子化	2.481	1.167	5.275
	3	接種対象者への個別通知(ハガキでの通知など)の実施	2.601	1.003	6.743
	4	未接種者への予防接種勧奨ハガキ等の郵送	4.164	2.251	7.702
	7	小・中学校および高校に対するワクチン接種調査	2.481	1.301	4.73
4期	8	所在するすべての学校における接種率(2期、3期、4期)の速やかな把握	2.306	1.28	4.155
	4	未接種者への予防接種勧奨ハガキ等の郵送	5.925	3.007	11.672
	5	健診(1歳半)などでの麻疹含有ワクチンの接種勧奨	2.621	1.029	6.679
	10	第3期の接種における「集団の場」を用いた接種	2.79	1.253	6.212
	13	別の市区町村における麻疹発生状況の速やかな把握	1.929	1.162	3.201

第1期の接種率が2008年度は低区分であったが、2011年度に10ポイント以上上昇した自治体は、指定都市1市、中核市6市（それぞれ別の県）、特例市6市（それぞれ別の県）、特別区2区であった。上記以外の市町村では、人口5万人以上85市町村（38県）、人口1万人以上5万人未満215市町村（44県）、人口1万未満139（34県）であった。いずれも4年間に大きく変更された対策はなかったが、台帳の電子化や個別通知、未接種者への接種勧奨、学校における接種率の速やかな把握などの対策が実施されるようになった自治体が見られた。1歳半や就学時の健診などでの接種勧奨はすでに実施されているところが多かった。

4) 接種率向上のために有効と考えられる対策

第3期において接種率向上のために有効と考えられる対策は、Q1の予防接種台帳の電子化、Q3の接種対象者への個別通知、Q4の未接種者への予防接種勧奨ハガキ等の郵送、Q7の小・中学校および高校に対するワクチン接種調査およびQ8の所在するすべての学校における接種率の速やかな把握であった（表2）。

Q2の各接種時期における接種率の速やかな把握は、Mantel-Haenszelの共通オッズ比は95%信頼区間 [95%CI] が0.912-12.113であったものの、

人口1万未満の市町村においてはオッズ比（OR）50.833, [95%CI] : 2.833-912.076と非常に有効であった（表3）。

第4期においては、Q4の未接種者への予防接種勧奨ハガキ等の郵送、Q5の健診などでの麻疹含有ワクチンの接種勧奨、Q10の第3期の接種における「集団の場」を用いた接種およびQ13の別の市区町村における麻疹発生状況の速やかな把握であった（表2）。

人口5万人以上の市町村においては、Q1の予防接種台帳の電子化（OR=8.667, [95%CI] : 1.600-46.940）やQ4の未接種者への予防接種勧奨ハガキ等の郵送（OR=17.000, [95%CI] : 5.088-56.803）が有効な対策であることがわかった。未接種者への勧奨ハガキ等の郵送は人口1万人以上5万人未満の市町村（OR=4.591, [95%CI] : 1.626-12.967）でも有効であった。また4期ではあるが、Q10の第3期の接種における「集団の場」を用いた接種（OR=8.505, [95%CI] : 1.135-63.720）を実施している自治体では有効との結果が得られた（表4）。

表3 第3期において区別に有効と考えられる対策

質問 No.	対策	自治体 / 人口区分	Pearson カイ 2 乗	区別オッズ比	95% 信頼区間		Mantel-Haenszel 共通オッズ比	95% 信頼区間	
					下限	上限		下限	上限
1	予防接種台帳の電子化	市町村	5万以上	0.013	6.194	1.718	22.332	2.481	1.167 5.275
2	接種率(第1期、2期、3期、4期)の速やかな把握	市町村	1万未満	<0.001	50.833	2.833	912.076	3.324	0.912 12.113
3	接種対象者への個別通知(ハガキでの通知など)の実施	特例市		0.03	20	0.652	613.182	2.601	1.003 6.743
4	未接種者への予防接種勧奨ハガキ等の郵送	市町村	5万以上	<0.001	19.032	6.771	53.495	4.164	2.251 7.702
7	小・中学校および高校に対するワクチン接種調査の有無	市町村	1-5万	0.009	3.859	1.315	11.324	2.481	1.301 4.73
8	所在するすべての学校における接種率(2期、3期、4期)の速やかな把握	市町村	5万以上	0.018	4.09	1.166	14.35	2.306	1.28 4.155
		市町村	1-5万	0.011	2.972	1.237	7.139	2.306	1.28 4.155

表4 第4期において区別に有効と考えられる対策

質問 No.	対策	自治体 / 人口区分	Pearson カイ 2 乗	区別オッズ比	漸近 95% 信頼区間		Mantel-Haenszel 共通オッズ比	漸近 95% 信頼区間	
					下限	上限		下限	上限
1	予防接種台帳の電子化	市町村	5万以上	0.003	8.667	1.6	46.94	1.463	0.623 3.437
3	接種対象者への個別通知(ハガキでの通知など)の実施	市町村	1万未満	0.023	9.458	0.914	97.841	2.565	0.958 6.866
4	未接種者への予防接種勧奨ハガキ等の郵送	市町村	5万以上	<0.001	17	5.088	56.803	5.925	3.007 11.672
		市町村	1-5万	0.002	4.591	1.626	12.967	5.925	3.007 11.672
7	小・中学校および高校に対するワクチン接種調査	市町村	1-5万	0.027	2.93	1.085	7.915	1.21	0.71 2.062
8	所在するすべての学校における接種率(2期、3期、4期)の速やかな把握	市町村	1-5万	0.003	3.63	1.502	8.774	1.583	0.948 2.644
10	第3期の接種における「集団の場」を用いた接種	市町村	1-5万	0.013	8.505	1.135	63.72	2.79	1.253 6.212
13	別の市区町村における麻疹発生状況の速やかな把握	市町村	1-5万	0.002	3.282	1.484	7.256	1.929	1.162 3.201
14	1例以上の麻疹確定症例が発症した場合の迅速な対応	特例市		0.114	2.667	1.09	6.524	1.101	0.638 1.901
15	採取した臨床検体を地方衛生研究所に搬送する体制	特例市		0.038	3.5	1.085	11.292	0.68	0.386 1.197

D. 考察

今回のアンケート調査の回収率は84.7%と非常に高かった。都道府県あるいは保健所が実施していると考えられる対策項目を除いては、回答率も良好であった。

乳幼児期の麻疹含有ワクチンの接種率および接種状況の把握は良好で、台帳の電子化や接種勧奨などの取り組みが実施されていると考えられた。予防接種台帳の電子化は予防接種の実施状況を迅速に把握するのみならず、接種率向上に向けた対策には必須であり、全国の市区町村で予防接種台帳が電子化され、それが全国で共有できるシス

テムの構築が必要と考えられた。

これに対し、学校における接種率を速やかに把握している市区町村は50%に満たず、今後は学校と市区町村との連携をさらに強化する必要があると考えられる。集団の場を用いた接種の実施率は第3期、第4期とも低く、実施にあたっての条件が整わない場合には難しいと推察された。ただし、ワクチン接種を県内全域など広域の医療機関に委託している市区町村もあり、接種可能地域を拡大して接種率向上に努めているものと考えられる。

当該自治体内にワクチン接種率が特に低い地域があると回答した市区町村が2%程度あるため、

今後は接種率が低い理由を調査し地域の事情にあわせた支援内容を検討する必要があると考えられた。

また、第3期（中学1年生相当年齢）と第4期（高校3年生相当年令）については、接種率が高いところは4年間継続して高く、接種率が低いところは4年間継続して低い傾向が見られたことから、今後これらの年齢層に予防接種を勧奨する必要が出てきた場合は、接種率が高かった自治体で実施されていた対策を最初から開始し、感受性者を一定の地域に蓄積させることがないよう取り組みが必要と考えられた。

接種状況の把握や接種勧奨は接種率向上に有効であり、特に学童期以降の接種率を向上させるためには学校との連携が非常に重要である。学童期以降の啓発や接種率向上のためには、「集団の場」を用いた接種などこれまであまり実施されていなかった対策を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

各市区町村とも接種率を速やかに把握しており、未接種者への個別勧奨や就学時での接種勧奨に努めているものの、学校における状況の把握や集団の場を用いた接種率は低かった。高い年齢層の異なるワクチン接種率向上のためには、学校との連携を強化した接種勧奨が必要であると考えられた。

人口別/自治体の種類別・年齢別に、接種率と麻疹対策の実施状況を比較検討した結果はこれまでになく、予防接種率の向上を目指す必要がある感染症対策においては、自治体の特性、対象者の年齢にあわせたきめ細かな対策の立案が重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 多屋馨子：麻疹・風疹感染とワクチン. 保健の科学. 54(12) : 802-807, 2012

- 2) 多屋馨子：内科医が知っておくべきワクチンに関する最新の知見. 日本内科学会雑誌. 101(11) : 3168-3177, 2012
- 3) 多屋馨子：わが国の風疹の現状と課題. 小児科. 53(9) : 1151-1163, 2012
- 4) 多屋馨子：新しいワクチンについて 従来からのワクチンも大切に!. 東京小児科医会報. 31(1) : 51-55, 2012
- 5) 多屋 馨子：麻疹（はしか）・風疹の流行と予防接種に関する話題 公衆衛生. 77(2) : 163-168, 2013

2. 学会発表

- 1) 三崎貴子、多屋馨子 全国市区町村における麻疹対策の現状 第116回日本小児科学会総会. 2013年4月. 広島市（予定）
- 2) 三崎貴子、佐藤弘、多屋馨子、大石和徳 全国市区町村における麻疹対策 第44回日本小児感染症学会総会. 2012年11月. 福岡県北九州市
- 3) 佐藤 弘、多屋 馨子、岡部 信彦：麻疹含有ワクチン2回接種導入以降の麻疹抗体保有状況の推移（感染症流行予測調査事業麻疹感受性調査より）第53回日本臨床ウイルス学会. 2012年6月. 大阪府豊中市.
- 4) 多屋 馨子：予防接種の現状と今後の展開 ワクチンにできること. 第53回日本臨床ウイルス学会. 2012年6月. 大阪府豊中市.
- 5) 多屋 馨子：最近の急性発疹症の動向 サーベイランスと予防接種. 第111回日本皮膚科学会総会・学術大会. 2012年6月. 京都市
- 6) 多屋 馨子：日本人におけるワクチンマネジメント 研究者の立場から. 第86回日本感染症学会学術講演会. 2012年4月. 長崎市

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

妊婦の風疹罹患および先天性風疹症候群の発生抑制等、 胎児期の罹患予防に関する研究

研究分担者：平原 史樹（横浜市立大学大学院医学研究科生殖生育病態医学講座（産婦人科学）教授）

研究協力者：岡部 信彦（川崎市衛生研究所長）

種村 光代（名古屋市立大学大学院遺伝医学非常勤講師（産婦人科学））

寺田 喜平（川崎医科大学小児科第1講座教授）

川名 尚（帝京平成短期大学副学長帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科教授）

多屋 馨子（国立感染症研究所感染情報センター室長第3室（予防接種室））

駒瀬 勝啓（国立感染症研究所室長ウイルス第3部・第2室）

小島 俊行（三井記念病院産婦人科部長）

山田 秀人（神戸大学大学院医学研究科教授外科系講座産科婦人科学分野）

奥田 美加（横浜市立大学附属市民総合医療センター准教授（産婦人科））

研究要旨 2004年にCRSが年間10例にまで急増し対策が講じられた結果、麻疹・風疹混合ワクチン（MRワクチン）の認可、2回接種の導入がなされ、妊婦の相談窓口設置や産褥風疹ワクチン接種勧奨がおこなわれている。風疹および麻疹が2008年より全数報告となり、2010年までは患者数が年々減少していたが、2011年には風疹患者数が増加し2012年の流行に伴いCRS患者数が増加した。子育て世代の20～40代男性および20代女性の患者数が多く、緊急に発生抑制を推進する必要がある。また国際基準に合わせて抗体測定法をHI法からEIA法に移行していくことも今後の重要な検討事項である。風疹罹患疑い妊婦の正しいリスク評価と症例把握、および風疹以外の胎児感染症の発生抑制のために、二次相談窓口の機能向上がなお一層求められている。

見出し語；風疹、先天性風疹症候群（CRS）、妊娠、MRワクチン、定期予防接種

A. 緒言・研究目的

我が国では風疹および麻疹の予防接種が定期接種としておこなわれているにも関わらず、米国のごとく疾患を排除するには至っていない。2004年には先天性風疹症候群患者が多発し、これを受けた発足した本研究の前身班である「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班」は、これ以上のCRS発生を抑制する事を喫緊の課題とし、「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」を発し、風疹予防接種の勧奨、風疹罹患（疑いを含む）妊娠女性への対応、流行地域における疫学調査の強化を提言した。

これにより各地区ブロックに風疹関連の妊婦相談2次窓口（表1）を設け、相談事例の対応を行つ

てきた。

その後、2006年のMRワクチンの認可、および1歳と就学前の2回接種の導入、2008年からの全数報告開始が功を奏し、2008年293例、2009年147例、2010年87例と風疹患者報告数が減少し、排除が期待された。しかし、2011年は増加に転じ371例の風疹患者報告があった。2011年のCRS例や妊婦の風疹罹患例（人工妊娠中絶）はベトナムなどの海外において本人または家族が感染した例であり、輸入感染症としてのリスクが増大していることが指摘されており、海外渡航者には特に風疹罹患に注意するよう、また風疹感受性者の多い20～40代の男性に対するワクチン接種を勧奨するなど啓発につとめてきたが、2012年には数年来最大の

表1 「風疹罹患の恐れのある妊娠女性」に対する2次相談施設

北海道	北海道大学病院産科
東北	東北公済病院産科・周産期センター 宮城県立こども病院産科
関東	三井記念病院産婦人科 帝京平成看護短期大学・帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科 横浜市立大学附属病院産婦人科 国立成育医療研究センター周産期センター産科
東海	名古屋市立大学病院産婦人科
北陸	石川県立中央病院産婦人科
近畿	国立循環器病研究センター病院周産期・婦人科 大阪府立母子保健総合医療センター産科
中国	川崎医科大学附属病院産婦人科
四国	国立病院機構香川小児病院産婦人科
九州	宮崎大学医学部附属病院産科婦人科 九州大学病院産科婦人科

風疹流行が発生、暫定2,353例の風疹患者数および2013年初頭までに6例のCRS発生をみるに至った。さらに2013年は第4週まですでに254例の風疹患者報告があり、一刻の猶予もならない状況である。

本研究では、現在の風疹の流行状況、抗体の保有状況、風疹ウイルス株の遺伝子型からの検索、風疹ワクチン接種効果、相談窓口の現状について検討をおこない、今後の風疹・麻疹流行の抑制と疾患の排除、CRS発生抑止に必要な方策につき提言する。

一方、本研究班で対応する母児感染の窓口相談事業については、さらに胎児へ健康被害を及ぼす他の感染症にも対象を拡大し、サイトメガロウイルス、トキソプラズマ他についても現状把握と対応、症例蓄積をおこなっていく。

B. 研究方法

本研究では昨年に引き続き、風疹撲滅に関するメーリングリストによる専門家間の情報交換を継続した。2次相談窓口担当者連絡会議を開催し、各施設における現状と問題点につき検討をおこなった。また、成人女性の抗体保有状況調査やワクチン接種に関する分析をおこなった。疫学調査については、風疹患者の年齢性別を分析し現在の流行の問題点を把握、また国内風疹患者のウイルス株の遺伝子型を調査、および男女の抗体保有状況から現在の風疹感染経路につき検討した。

(倫理面への配慮)

相談事例については匿名化され個人が特定できないよう配慮されている。また、胎児診断の実施においては、必ず二次相談窓口を介しておこなうこととなっている。

C. 研究結果

2012年度は実際に風疹が流行したことより、二次相談施設からの報告では、過去数年の主な相談事例であった血清学的風疹罹患疑い症例だけではなく、発疹、発熱、風疹患者との明らかな接触など実際に風疹罹患を強く疑う症例が存在した。それに伴い羊水中風疹ウイルス遺伝子検査をおこなう例が増加し、陽性例が現時点で3例把握されている。関東の一施設では例年より5割ほど相談数が多かったとする一方、東北や大阪地区では例年と特に変わりがないとする施設もあった。

CRSは2012年に5例、2013年に現時点で1例の報告があり、西日本に多く、妊娠中の明らかな風疹罹患が4例であった、また母体のワクチン接種歴は3例が無し、3例が不明であった。風疹発症週数が妊娠17週と遅かった症例では羊水検査の時期が発症から2週間と早かったためPCRは陰性であったが、出生児には難聴が認められた。妊娠8週に発熱と発疹を呈した25歳初産の例では、妊娠継続希望だが羊水検査も施行しPCR陽性。38週6日出生、皮下出血痕、血小板減少あり、咽頭・尿PCR陽性、血液・髄液陰性、血小板上昇を確認

の上日齢7退院した。

CRSとしての報告は上記6例だが、人工妊娠中絶に至ったことが把握されている例があり、また、本年は実際に風疹流行があつたことより明らかな罹患例については相談窓口に把握されないまま発生元で人工妊娠中絶がなされた可能性があり、実際の患者数はさらに多いと考えられる。

流行株のウイルスの遺伝子型を検査したところ、世界的に流行している2Bまたは1Eであった。流行の兆しがみられた当初は海外で感染して帰国後発症した例が多く輸入感染症として警戒されたが、現在ではすでにこれらの株は日本に定着し国内での感染が主となっている。

風疹患者数は2008年293例、2009年147例、2010年87例、2011年371例、2012年暫定2,353例であった。さらに2013年は第4週までですでに254例の風疹患者報告がある。報告された患者の男女比は3:1と男性に多く、年齢は男性が20~40代、女性は20代に多い。30~40代男性の風疹抗体陰性者の割合は20%以上で、他の世代および女性に比べ明らかに抗体保有率が低い。

本研究班では、2004年に発した「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」から一貫して風疹ワクチン接種を勧奨している。定期接種の強化もその一つであり、MRワクチンの2回接種が導入され、第1期、第2期の接種率はそれぞれ95.3%、92.8%（2011年）と高いが、2012年度で終了する経過措置の第3期、第4期についてはそれぞれ88.1%、81.4%（2011年）にとどまり、特に首都圏での接種率が低い。第四期（高校3年生）は出産・育児世代目前であり、残された年度内での啓発活動を強力におこなっていく必要がある。

医療系大学学生を対象として継続して入学時風疹抗体価を測定しワクチン接種をおこなっている施設では、2011年度、2012年度の入学者についてはこれまでのHI法からEIA法に測定方法を変更した経緯もあるが、8未満（EIA価：2倍した値がIU/mL値に相当）のワクチン接種対象者が増加している。2011年は17.1%、2012年は26.6%が接種対象となった。2011年の対象者22名について検討したところ、12名は2回の、6名は1回のワクチン接種歴があった。22例中15例（68%）では、接

種後の抗体測定結果がなお8未満（EIA価）であった。本研究ではこれまで産褥早期風疹ワクチン接種についても、HI抗体価8倍や16倍のseronegativeでない低抗体価者については、接種後次回妊娠時の抗体価が同程度の値を呈することを報告してきたが、それと同様の傾向が示された。

風疹抗体測定法について、日本では、罹患後の抗体価の推移や感染防御についてよく検討されたHI法を用いている。しかしHI法は生体材料を用いた検査法であること、および諸外国ではEIA法が主流となっていることより、国際基準に沿ったEIA法への移行が望ましいと指摘されていた。HI法とEIA法との相関を調べた複数の検討（図1）から、現在HI法で示している感染後の抗体価の変動やワクチン接種対象について、EIA法による基準値の策定は可能であると考えられ、更なる科学的根拠を検討し2004年発信の提言改訂をすすめしていく。ただし2013年頭にガチョウ血球の供給困難という事態が発生したため、緊急に暫定的基準を提示する必要が生じ、検査会社（大手数社）および使用する検査キット各々におけるEIA法の判断基準を産婦人科学会・医会を通して発信する予定である（2月5日現在）。

サイトメガロウイルス、トキソプラズマの妊娠中罹患について、これまで個別に対応され管理方針は統一されていない。しかし罹患胎児数はCRSよりも多く、2012年にはメディアでも報道され関心が高まっている。妊婦の検査、予防、管理について風疹と同様に二次施設が窓口となり統一した手順での診断、対応をすすめる手順を整備中である。

D. 考察

2003~2004年の風疹流行以来、妊婦への対応は本研究の提言が産婦人科診療ガイドラインにも反映され、二次施設の存在が周知され全国的に統一された管理がなされている。とくに2011年から2012年の流行に対しては別表2のごとく産婦人科診療、一般への情報提供に報道とも併せて努め、啓発に努めた。しかし出産・子育て世代の男性の風疹感受性者が多く今回の流行およびCRSが発生してしまったのはきわめて残念である。提言では妊婦の夫および家族へのワクチン接種を勧奨して

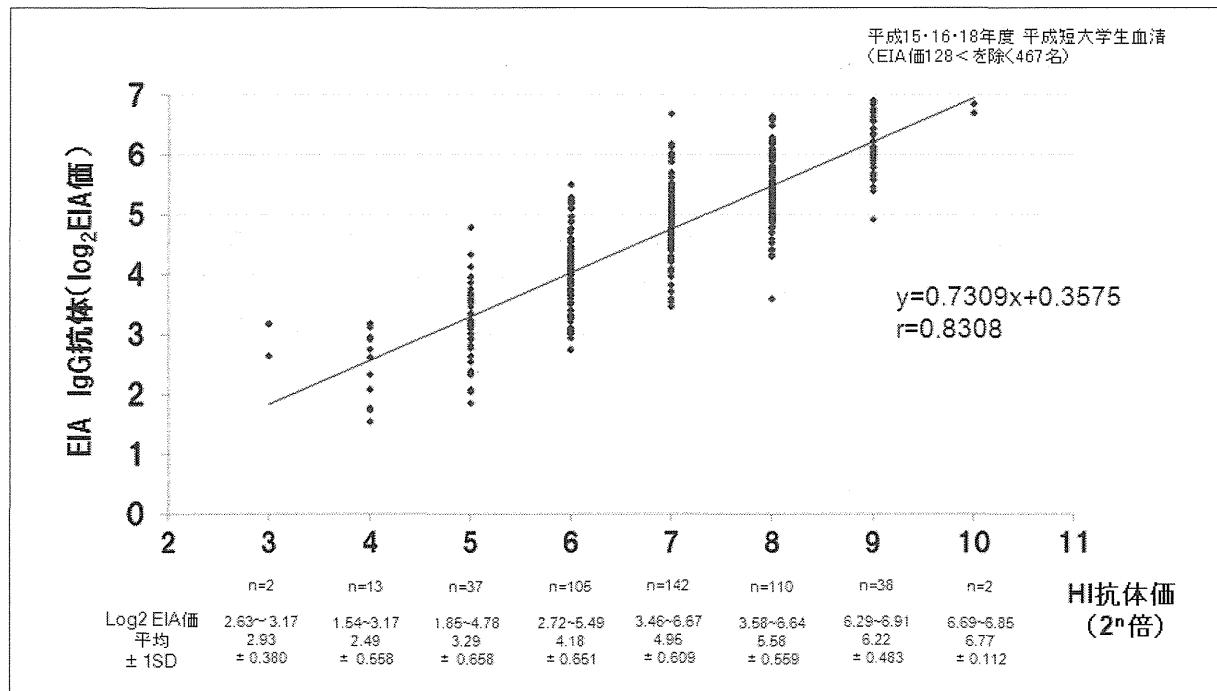


図1 風疹各HI抗体値におけるEIA抗体値
川名 尚帝京平成短期大学副学長資料

表2 2011年～2012年度内の情報発信・情報提供

- ・2011年12月；2011年度班会議の後、輸入感染症の様相との情報を報道に情報提供。
新聞記事掲載、夫へ警告
- ・2012年2月日本産婦人科医会記者会見；流行状況、夫からの感染が発生している旨警告。
マスメディアで記事報道へ
- ・2012年7月；流行状況の隆盛を見て緊急アナウンス公示、日本産婦人科医会
ホームページ、各県支部長通知
<http://www.jaog.or.jp/sep2012/News/Data/fushin.html>
- ・2012年9月：日本産婦人科医会会報に緊急通知文面記事掲載差し込み通知

いるが、流行そのものをなくさない限り全ての妊娠を守りきることはできない。MRワクチン定期接種の第3期・第4期は2012年度で終了する。第3期対象者の中学1年生が子育て世代を終了するまでの30年余、CRSが発生し続けるということがあってはならない。そのためには、妊娠周辺以外にも予防接種を奨励し接種率を向上する方策をとるべきである。

抗体測定者（産褥早期を含む）の風疹ワクチン接種基準は欧米に比し広く設定されているが、抗体価だけでは感染防御力を断定できず、また多くの低抗体価者において接種後抗体価に変化がないことはすでに分かっている。流行が収束した後には接種対象を抗体陰性者に限定していくか、確実な2回接種歴を有する者は除外するなど現実に即した対象者の設定が今後必要である。

抗体測定法をHI法からEIA法に移行していくに

は、基準値の策定以外にコスト面での問題があり、安価であったHI法からEIA法にせざるを得ないのであれば、妊娠婦や産婦人科施設が負うことのないよう、妊娠健診の公費負担額の増額などを求めるべきである。

胎児の健康被害を引き起こす風疹以外の感染症、特に先天性トキソプラズマ症、先天性サイトメガロ感染症については対策をすすめ、予防可能な新生児疾患を減少させるよう取り組んでいく。

E. 結論

2012年度の風疹outbreakおよびCRSの発生が危惧される、と昨年報告したことが現実となってしまった。2013年はすでに患者数が激増し昨年以上の患者発生が見込まれ、今すぐにでも20-40代男性全員にMRワクチン接種を受けてほしい現状である。しかしMRワクチン2回接種が浸透し、そ

れ以外の世代に対する追加の任意接種が広くおこなわれ、我が国において風疹・麻疹の流行を抑制するのに十分な抗体保有率が達成されるには、なお長い年月を要すると考えられる。全世界から風疹・麻疹が根絶されるまでは、危機感をもって、さらなるワクチン接種勧奨と、風疹罹患疑い妊娠女性の正しいリスク評価の徹底が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 奥田美加、高橋恒男、平原史樹：母子感染防止とその限界 風疹・麻疹、臨床とウイルス 40(1) 43-50, 2012
- 2) 奥田美加、高橋恒男、平原史樹：産婦人科診療ガイドライン産科編2011における先天性風疹症候群対策と風疹罹患疑い妊婦の相談窓口. 小児科 53(9) 1173-1181, 2012

妊娠初期の風しん抗体検査を EIA 法で行う場合の取り扱いについて

(緊急提言)

2013 年 3 月 6 日

厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究（研究代表者 大石 和徳）
「妊娠の風疹り患および先天性風疹症候群の発生抑制等胎児期の罹患予防に関する研究」（分担研究者 平原 史樹）

妊娠初期の風しん検査については日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会『産婦人科診療ガイドライン産科編 2011』において HI 抗体検査が推奨され、2004 年 8 月の「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」（厚生労働科学研究費補助金新興・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」）に基づき診療対応等が行われているところです。

この度、風しん検査（HI 検査）におけるガチョウ血球の供給不足のため、別添のとおり、社団法人日本衛生検査所協会宛に 2013 年 2 月 19 日付厚生労働省医政局指導課長、健康局結核感染症課長及び雇用均等・児童家庭局母子保健課長より、『風しん抗体検査（HI 抗体）に関する取り扱いについて（回答）』として、妊婦健診及び臨床症状がある方の検体検査を優先し、健康診断等の緊急を要しない検査については保存検体とする旨の通知がされ、関係団体及び都道府県等にも周知依頼等が行われております。

ガチョウ血球供給不足が継続した場合には、検査機関によっては、妊婦健診の HI 抗体検査の受託も困難になる可能性があります。そのため、厚生労働科学研究班において、妊娠初期の風しん検査で、HI 抗体に代えて EIA 法による風しん抗体測定を行う場合の換算方法を提言します。

なお、妊娠初期の風しん抗体価測定の目的は、産婦人科診療ガイドライン等で示されるように「①抗体陰性または低抗体価（HI 抗体価 16 倍以下）妊婦に対し、人ごみや子どもの多い場所を避け同居家族への風しんワクチン接種を勧奨するなど風しん罹患予防を行うとともに、妊娠終了後の風しんワクチン接種を勧奨すること、②妊娠初期での感染診断・否定及びペア血清採取が必要な妊婦を抽出すること」であります。今般の風しんの流行に際し、抗体価の低い妊婦への感染予防、風しん罹患および風しん罹患疑いのある妊婦への診療対応が重要であることを、改めて提言します。

<研究者一覧>

研究代表者 大石和徳（国立感染症研究所）
分担研究者 平原史樹（横浜市立大学）

研究協力者　岡部信彦（川崎市衛生研究所）、川名 尚（帝京平成短期大学）、多屋馨子（国立感染症研究所）、駒瀬勝啓（国立感染症研究所）、小島俊行（三井記念病院）、種村光代（名古屋市立大学）、寺田喜平（川崎医科大学）、山田秀人（神戸大学）、奥田美加（横浜市立大学）森 嘉生（国立感染症研究所）、竹田 誠（国立感染症研究所）、佐藤 弘（国立感染症研究所）

風しん HI 抗体価と EIA 価の換算方法について

妊娠中の風しん診療対応については、2004年8月の「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」（厚生労働科学研究費補助金新興・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」）に基づいて行うこととされています。この中では、HI 抗体価 16 倍以下、256 倍以上、ペア血清で 4 倍以上の上昇が、診療対応の基準とされています。

HI 検査 (HI 抗体価) に代えて EIA 法 (EIA 価) による風しん抗体測定を行う場合の換算方法は、下記のとおりになります。より詳細な情報（医療者向け）は国立感染症研究所ウェブサイト (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/ha/rubella.html>) を参照ください。

<風しん HI 抗体価と EIA 価換算方法>

HI 抗体価	EIA 法 (EIA 価)
16 倍以下	8.0 (EIA 価) 未満
256 倍以上	45.0 (EIA 価) 以上
ペア血清の HI 抗体価で 4 倍以上の 上昇	EIA 抗体価で 2 倍以上

→「風疹検査 (H I 法) による妊娠中の診療対応」の各基準値を換算して対応する（付図参照）。

* 上記 EIA 法 (EIA 価) はデンカ生研（株）の EIA 測定キットを用いた場合です。

デンカ生研（株）の EIA 測定キットは国内大手検査機関（会社）

：（株）SRL、（株）ビーエムエル BML、（株）保健科学研究所、
三菱化学メディエンス（株）で採用されています。

* 検査機関（会社）によっては上記デンカ生研（株）以外の EIA 等測定キット（シスマトリックス・ビオメリュー、シーメンスヘルスケアダイアグノスティックス、極東製薬供給）が使われている可能性があります。そのため、使用されている EIA 測定キットが不明な場合は、各検査機関（会社）に確認し、デンカ生研（株）以外の測定キットが使用されている場合は、換算値について、各検査機関（会社）から情報を得るか、国立感染症研究所よりの情報

（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/ha/rubella.html>）を参照して換算して下さい。

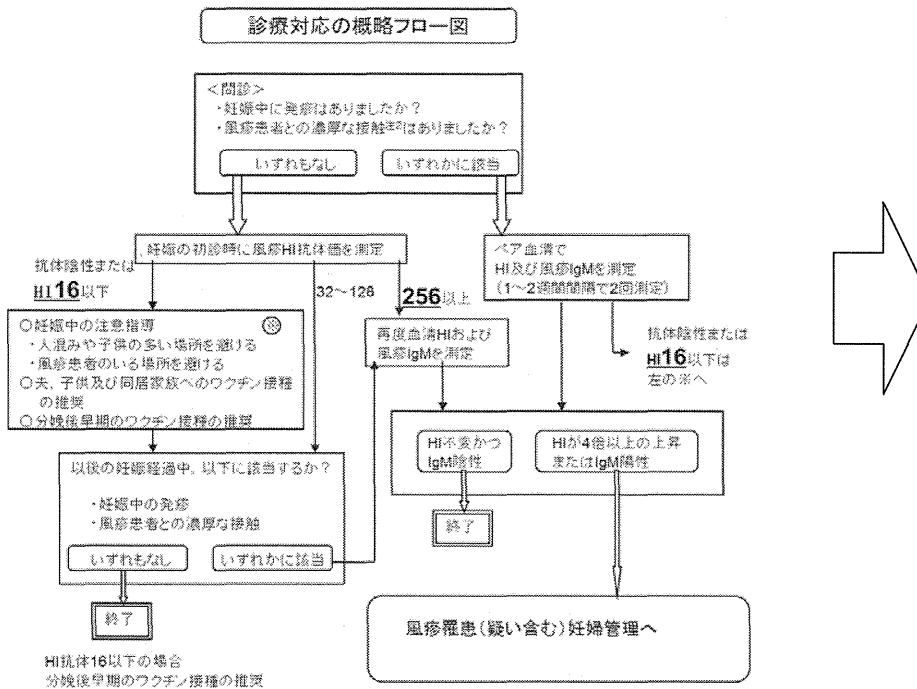
付図

HI法による妊娠中の診療対応

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（2004年8月）
厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業分担研究

「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」

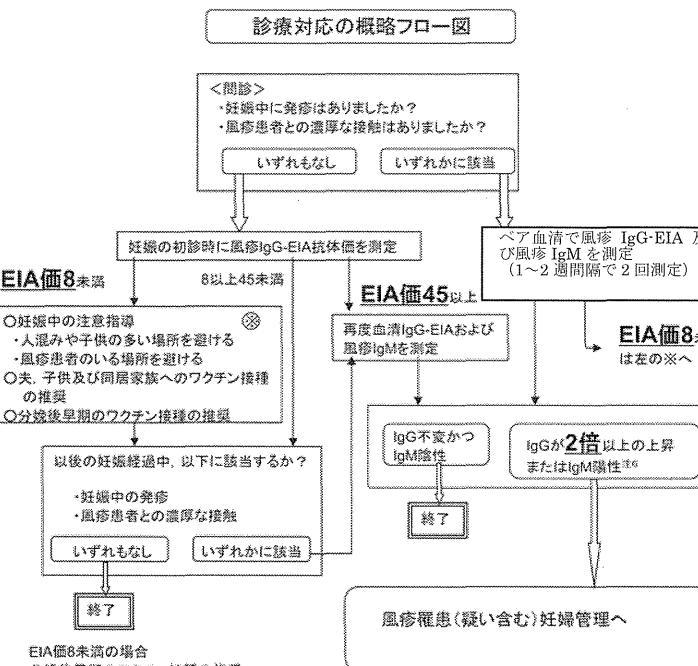
- 36 -



IgG-EIA法(デンカ生検キット)への換算フロー

妊娠初期の風しん抗体検査をEIA法で行う場合の取扱いについて（緊急提言）（2013年3月）
厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究
研究代表者：大石 和徳
「妊娠の風疹り患および先天性風疹症候群の発生抑制等胎児期の罹患予防に関する研究」
分担研究者：平原 史樹

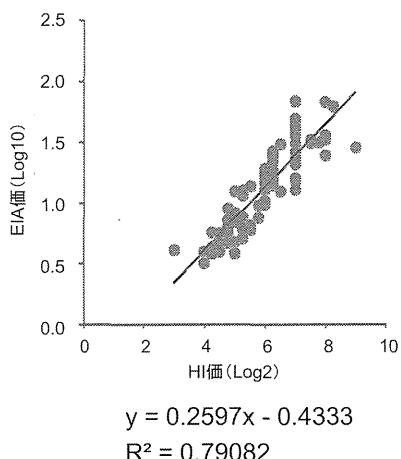


HI値とEIA値(ウイルス抗体EIA「生研」レベラIgG:デンカ生研社製キット)の相関性および抗体価の読み替えに関する検討

国立感染症研究所 ウィルス第三部／感染症情報センター

- 1) 成人ボランティアの76血清におけるHI値とEIA値の測定
- 2) 測定結果から相関図を作成
- 3) 相関図から得られた回帰直線により各HI値をEIA値に換算
- 4) HI値の上昇倍率に基づくEIA値の上昇倍率の換算

【 HI値とEIA値の相関図 】



【 抗体価の換算値 】

HI値	EIA値
1:8	2.217
1:16	4.032
1:32	7.332
1:64	13.332
1:128	24.244
1:256	44.086

※EIA値 7.332未満のとき
HI値 1:32未満(1:16以下)、
EIA値 44.086以上のとき
HI値 1:256以上と推定

【 上昇倍率の換算値 】

HI値	EIA値
1倍上昇	1.0倍上昇
2倍上昇	1.8倍上昇
4倍上昇	3.3倍上昇
8倍上昇	6.0倍上昇
16倍上昇	10.9倍上昇
32倍上昇	19.9倍上昇

※EIA値が1.8倍より大きく上昇したとき、
HI値で2倍より大きい(4倍以上)上昇
と推定

- 5) 測定結果からHI法に対するEIA法の感度、特異度などを算出

	HI値 1:32以上	HI値 1:32未満 (=1:16以下)	合 計
EIA値 △以上	a	b	a+b
EIA値 △未満	c	d	c+d
合 計	a+c	b+d	a+b+c+d

感度
 $= a/(a+c)$

特異度
 $= d/(b+d)$

\Rightarrow 偽陰性率 = 1 - 感度
偽陽性率 = 1 - 特異度

陽性的中率 = $a/(a+b)$

陰性的中率 = $d/(c+d)$

- 6) 各EIA値における感度と偽陽性率からROC曲線を作成

EIA値	感度	偽陽性率	★からの距離	Youden index
5.0	96.5%	36.8%	0.37	0.60
5.5	94.7%	36.8%	0.37	0.58
6.0	94.7%	15.8%	0.17	0.79
6.5	89.5%	10.5%	0.15	0.79
7.0	86.0%	10.5%	0.18	0.75
7.5	86.0%	5.3%	0.15	0.81
8.0	82.5%	5.3%	0.18	0.77

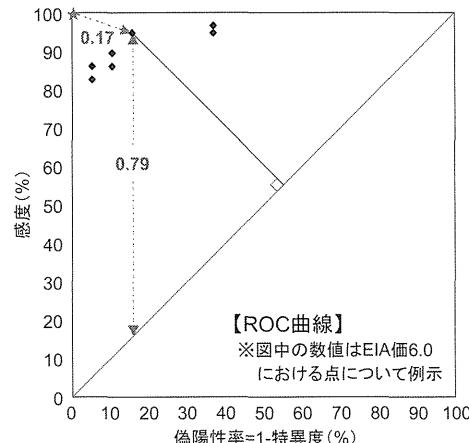
★ : 感度100%/特異度100%(偽陽性率0%)の点
Youden index : 感度+特異度-1

- 7) EIA値のカットオフ値の検討

- ① ★から最も近い点のEIA値が最適なカットオフ値
- ② Youden indexが最も大きいEIA値が最適なカットオフ値

以上の1)～7)を踏まえ、

「HI値1:16以下はEIA値7.5未満」、「HI値1:256以上はEIA値45.0以上」、
「HI値4倍以上の上昇はEIA値2倍以上の上昇」が抗体価読み替えの目安と考えられた



HI値1:16以下に相当するEIA値に関する他の情報

- ・ HI法で1:16以下はEIA法(デンカ生研社製風疹IgG測定キット使用)では9.0未満が妥当
[寺田ら、感染症学雑誌 第83巻第1号:26-30, 2009年]
- ・ HI法で1:8, 1:16 あるいは EIA法(デンカ生研社製風疹IgG測定キット使用)で
士(※判定保留)および8.0未満の陽性は陰性ではないが、基準を満たさない
[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]

国立感染症研究所における検討及び上記2報告を総合的に検討した結果、デンカ生研社製風疹IgG測定キットでは以下を抗体価読み替えの目安とする

【HI値1:16以下】

⇒ EIA-IgG値 **8.0未満**

【HI値1:256以上】

⇒ EIA-IgG値 **45.0以上**

【HI値4倍以上の上昇】

⇒ EIA-IgG値 **2倍以上の上昇**

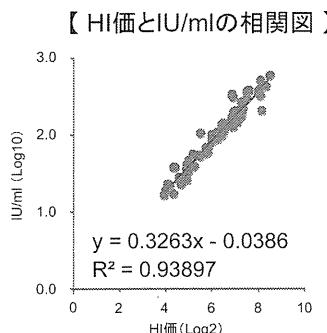
【参考資料】

HI値と国際単位(IU/ml)の抗体価読み替えに関する検討

国立感染症研究所 ウィルス第三部／感染症情報センター

A. バイダスアッセイキットRUB IgG(シスマックス・ビオメリュー社製キット)

※検討内容は前述の1)～7)と同様



【 抗体価の換算値 】

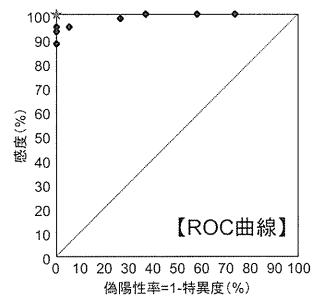
HI値	IU/ml
1:8	8.716
1:16	18.476
1:32	39.165
1:64	83.023
1:128	175.995
1:256	373.078

【 上昇倍率の換算値 】

HI値	IU/ml
1倍上昇	1.0倍上昇
2倍上昇	2.1倍上昇
4倍上昇	4.5倍上昇
8倍上昇	9.5倍上昇
16倍上昇	20.2倍上昇
32倍上昇	42.8倍上昇

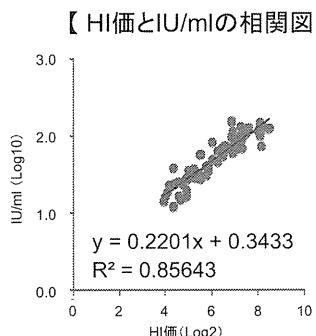
【 各抗体価(IU/ml)における感度、偽陽性率など 】

IU/ml	感度	偽陽性率	★からの距離	Youden index
20	100.0%	73.7%	0.74	0.26
25	100.0%	57.9%	0.58	0.42
30	100.0%	36.8%	0.37	0.63
35	98.2%	26.3%	0.26	0.72
40	94.7%	5.3%	0.07	0.89
45	94.7%	0.0%	0.05	0.95
50	93.0%	0.0%	0.07	0.93



B. エンザイグノスト_B 風疹/IgG(シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社製キット)

※検討内容は前述の1)～7)と同様



【 抗体価の換算値 】

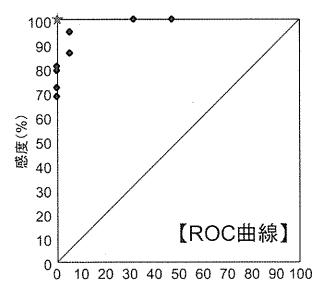
HI値	IU/ml
1:8	10.083
1:16	16.738
1:32	27.784
1:64	46.121
1:128	76.560
1:256	127.087

【 上昇倍率の換算値 】

HI値	IU/ml
1倍上昇	1.0倍上昇
2倍上昇	1.7倍上昇
4倍上昇	2.8倍上昇
8倍上昇	4.6倍上昇
16倍上昇	7.6倍上昇
32倍上昇	12.6倍上昇

【 各抗体価(IU/ml)における感度、偽陽性率など 】

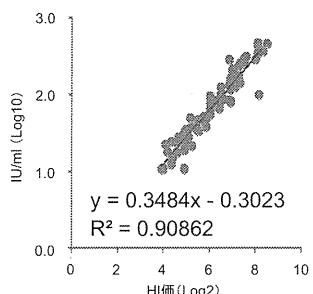
IU/ml	感度	偽陽性率	★からの距離	Youden index
20	100.0%	47.4%	0.47	0.53
25	100.0%	31.6%	0.32	0.68
30	94.7%	5.3%	0.07	0.89
35	86.0%	5.3%	0.15	0.81
40	80.7%	0.0%	0.19	0.81
45	78.9%	0.0%	0.21	0.79
50	71.9%	0.0%	0.28	0.72



C. ランピア ラテックス RUBELLA(極東製薬工業社製キット)

※検討内容は前述の1)~7)と同様

【 HI値とIU/mlの相関図】



【 抗体価の換算値 】

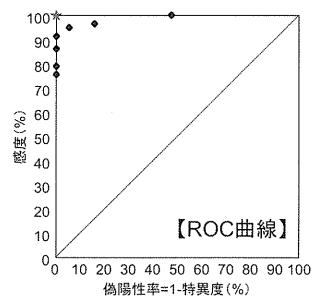
HI値	IU/ml
1:8	5.532
1:16	12.340
1:32	27.523
1:64	61.390
1:128	136.930
1:256	305.422

【 上昇倍率の換算値 】

※本キットを用いた場合
ペア血清による
抗体価有意上昇の
評価は避ける

【 各抗体価(IU/ml)における感度、偽陽性率など】

IU/ml	感度	偽陽性率	★からの距離	Youden index
20	100.0%	47.4%	0.47	0.53
25	96.5%	15.8%	0.16	0.81
30	94.7%	5.3%	0.07	0.89
35	91.2%	0.0%	0.09	0.91
40	86.0%	0.0%	0.14	0.86
45	86.0%	0.0%	0.14	0.86
50	78.9%	0.0%	0.21	0.79



国際単位(IU/ml)で結果が表示される風疹抗体価測定キットにおいては、以下を抗体価読み替えの目安とする

【HI値1:16以下】

- バイダスアッセイキットRUB IgG(シスメックス・ビオメリュー社製キット)
⇒ 45 IU/ml未満
- エンザイグノストB 風疹/IgG(シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社製キット)
- ランピア ラテックス RUBELLA(極東製薬工業社製キット)
⇒ 30 IU/ml未満

【HI値1:256以上】

- 3社のキット
⇒ 120 IU/ml以上

【HI値4倍以上の上昇】

- バイダスアッセイキットRUB IgG(シスメックス・ビオメリュー社製キット)
- エンザイグノストB 風疹/IgG(シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社製キット)
⇒ 2倍以上の上昇
- ランピア ラテックス RUBELLA(極東製薬工業社製キット)
※本キットを用いた場合、ペア血清による抗体価有意上昇の評価は避ける