

## トピックス

## 1. 風疹排除に向けての課題

森 嘉 生

国立感染症研究所

## 1. はじめに

風疹は風疹ウイルスによる急性感染症で、発熱、発疹、リンパ節腫脹を3主徴とする。風疹で最も問題となるのは、風疹に対する免疫が不十分な妊婦が風疹ウイルスに感染すると胎盤を介して児に伝播することであり、特に妊娠20頃までの母体の感染においては、心疾患、白内障、難聴、血小板減少性紫斑病、精神運動発達遅滞などの様々な症状を示す先天性風疹症候群（CRS）の児が出生する可能性がある。風疹対策の一義的な目的はCRS患者発生を無くすことに他ならない。幸いなことに風疹に対しては有効性の高いワクチンが存在することから、世界保健機関（WHO）を中心にワクチン接種を基盤にして風疹の流行を制御し、CRSの発生を減少させることを目指した活動が推進されている。それでもなお2010年の推計では全世界で約10万人のCRS患者が生まれたとされている<sup>1)</sup>。我が国においても、2012-2013年の風疹流行に関連して45例のCRS患者発生が報告された。そのため、厚生労働省は「風しんに関する特定感染症予防指針」において、早期にCRSの発生を無くすとともに2020年度までの風疹の排除を達成することを目標に掲げた<sup>2)</sup>が、2018年には再び大規模な風疹流行が発生しており、CRSの発生が危惧されている。風疹排除の目標を達成するためには、どのようなことが問題であり、どのような対策が求められているかを論じたい。

## 2. 国際的な風疹対策

WHOアメリカ地域を統括するPan American Health Organization (PAHO)は、世界に先駆けて、風疹およびそ

れに伴う新規CRS発生の排除を目標とし、ワクチン接種を基盤とした活動を推進してきた。それが功を結び、2015年にはWHOアメリカ地域全体からの風疹ならびにCRSの排除が認定された<sup>3)</sup>。PAHOの採用した戦略を参考に、The Measles and Rubella Initiative (WHO, ユニセフ, 国連財団, 米国赤十字, 米国CDCによる国際パートナーシップ)は、世界的な風疹排除を推進するために「Global Measles and Rubella Strategic Plan: 2012-2020」を示している<sup>4)</sup>。この中で、2020年末までに6つあるWHO地域のうち少なくとも5つの地域で麻疹および風疹の排除を達成することが目標とされている。

風疹の排除とは、「適切なサーベイランス体制の下、ある特定地域（国）において、土着性の流行が1年以上みられず、それに関連したCRS症例が確認されないこと」と定義される<sup>5)</sup>。風疹の排除状態を証明するためには、1) 風疹ワクチンが導入されて以降の詳細な患者発生動向、2) 出生コホート別の集団免疫率、3) 疫学および実験室サーベイランスシステムの品質、4) 持続的な予防接種プログラムの存在、5) ウイルスの伝播が遮断されていることを示すウイルス遺伝子型情報といった様々な視点から検討していく必要がある。前述の通り、WHOアメリカ地域は全ての国と地域が風疹排除を達成している。その他の地域を見ると、WHOヨーロッパ地域では2017年までに53カ国中37カ国（70%）が、WHO西太平洋地域では2018年までに37の国と地域のうち、韓国、ニュージーランド、オーストラリア、ブルネイおよびマカオの5つの国と地域（14%）で風疹の排除を達成している<sup>6,7)</sup>。一方で風疹含有ワクチンの定期接種が未導入な国（2016年12月時点でWHO加盟194カ国中152カ国が導入済）や、サーベイランスが不十分な国が存在するなど、風疹対策の進展は、国、地域差が大きいのが現状である<sup>8)</sup>。

## 3. 国内の現状

風疹の定期接種は、CRS予防を目的に1977年8月に女子中学生を対象に集団接種として始まった(図1)。しかし、小児を中心とする流行を制御できず、妊婦への暴露を防ぐことができないことから、1995年度からは生後12~90ヶ

連絡先

〒208-0011

東京都武蔵村山市学園4-7-1

国立感染症研究所ウイルス第三部

TEL: 042-561-0771

FAX: 042-561-1960

E-mail: yoshiom@nih.go.jp

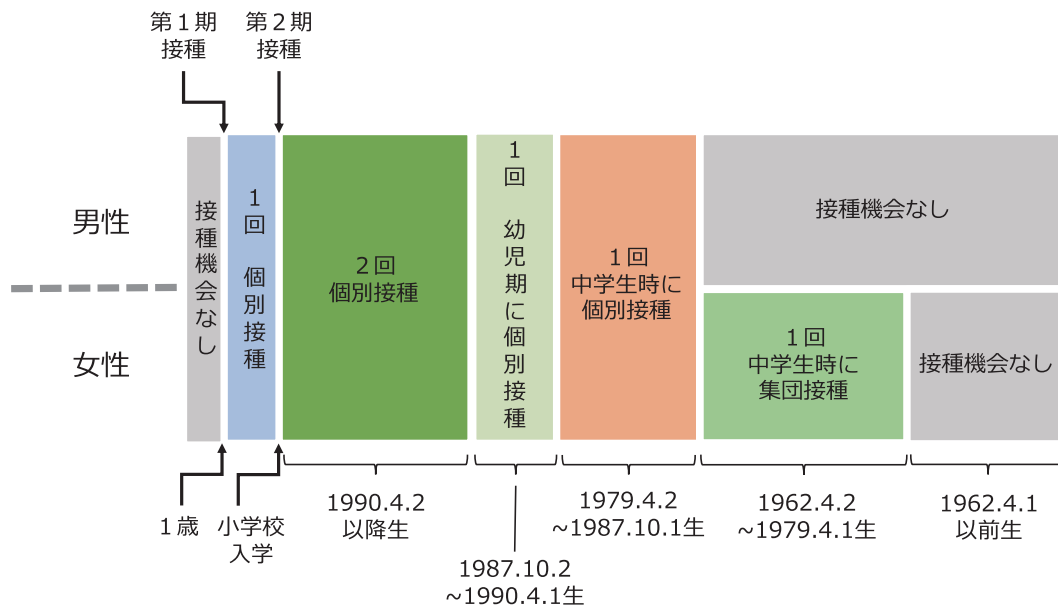


図1 風疹含有ワクチンの定期予防接種制度の変遷と男女生年月日別のワクチン接種回数

月の男女小児が対象となった。同時に経過措置として2003年まで、男女中学生にも定期接種の機会が与えられた。2006年からは、麻疹風疹混合ワクチンを原則とする2回の定期接種が、1歳(第1期)と小学校就学1年前の者(第2期)を対象に導入された。さらに2007~2008年には、10~20代を中心とする麻疹の流行が発生したため、2008年度から2012年度の5年間、中学1年生と高校3年生に相当する者に対し、第2回目の補足的ワクチン接種が行われた。我が国では感染症流行予測調査事業の一環として、1971年よりほぼ毎年、風疹に対する国民の集団免疫率の調査が行われている。上記のワクチン接種政策に伴って小児における風疹抗体保有状況が大きく改善したことが本調査で明確に示されている。一方、2016年度の調査では女子中学生のみが定期接種の対象になっていた世代の男性(2016年4月時点で37~56歳)では抗体保有率が80%程度しかなく、感受性者が多く残されたままであることがわかってきている<sup>9)</sup>。

感染症法に基づく感染症発生動向調査において、風疹は1999年からは小児科定点把握疾患として報告が始まり、さらに2008年からは全数把握疾患となった。過去には風疹は約5年間隔で大流行を繰り返していたが、免疫保有率の向上とともに流行間隔が延長し、流行規模が縮小してきている。2012~2013年には風疹の全国規模の流行が発生し、合計17,000件の風疹患者があった。また、2013年にはCRSが1999年より全数報告疾患に指定されて以降、最多の32名のCRS患者報告があった(本流行に伴って2012~2014年に合計45名の報告があった)。本流行では風疹患者の約9割が成人であり、特に定期接種の機会の無かった30~50代の男性が主体であった<sup>10)</sup>。もはや小児の

疾患というより、成人の疾患に変化したと言える。その後2014~2017年においては患者報告数の少ない期間が続いたが、2018年には再び関東を中心に風疹の流行が発生し、第47週までに2300人を超える患者発生が報告されている<sup>11)</sup>。本流行においてもやはり患者の主体は30~50代の男性である。近年の流行においては、感染経路は不明のことが多いものの、感染経路が報告された例では職場での感染が最も多く、ここでも流行形態の変化が現れてきている。

風疹ウイルスの分子疫学的解析は、風疹流行の把握を行う上で非常に有効であり、排除を証明するために実施が求められる。WHOでは風疹ウイルスの分子疫学手法を国際的に標準化し、風疹ウイルスE1遺伝子領域の配列解析から13の遺伝子型に分類している<sup>12)</sup>。近年、世界的に分布する野外株の遺伝子型は限定されてきており、2010~2014年に検出された野外株の遺伝子型は4種のみ(1E, 1G, 1Jおよび2B)であった<sup>13)</sup>。この期間で最も多く検出されたのは、全世界に分布する2Bウイルスであり、次いで東南アジア~東アジアで主に検出される1Eウイルスである。1Gウイルスは主にアフリカに存在する。1Jウイルスの検出はこの期間においても非常に少なく、その後検出報告は途絶えている。2012~2013年の日本の風疹流行がどのようなウイルスで生じたのかを検討するために、2010~2014年までに地方衛生研究所で決定された風疹ウイルスの遺伝子型情報が解析された<sup>14)</sup>。この期間で検出されたウイルスは、世界の流行状況を反映して約90%が2Bウイルスであり、残りは1Eウイルスまたは1Jウイルスであった。1Jウイルスは2010年にのみ検出され、その後は検出されていない。系統樹解析から、この期間に検出されたウイルスはいずれもアジア諸国で検出されたウイルスと近縁である

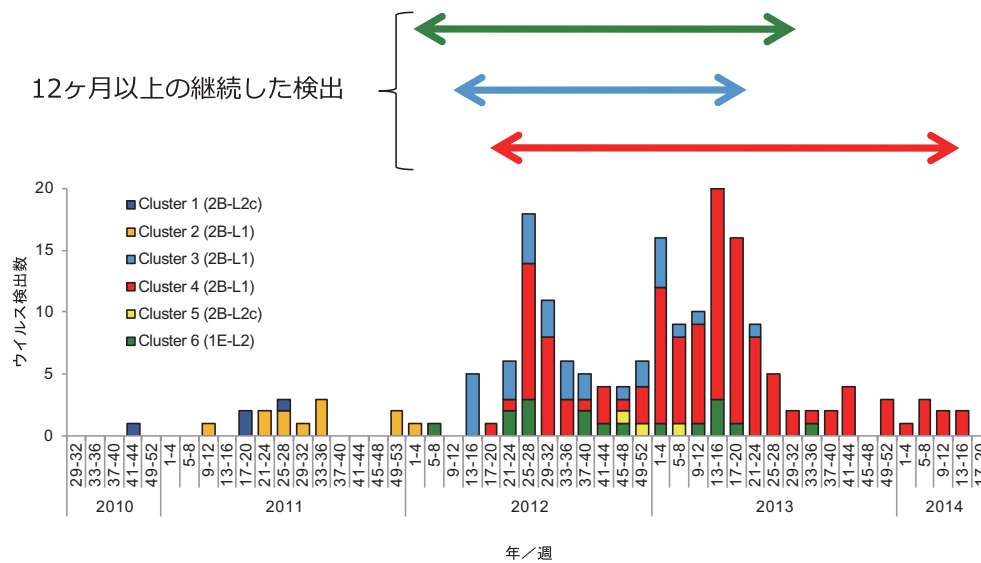


図2 2010～2014年の日本の風疹ウイルスの細分類と検出状況

2010～2014年に検出された風疹ウイルスを細分類し、代表的な6系統(Cluster 1～6)の検出数を検出時期ごとに示した。2012年から報告されるようになったCluster 3, 4, 6のウイルスは、その後12ヶ月以上継続して検出されたことから、土着性の流行(endemic transmission)と定義<sup>5)</sup>される状態となった。

が、由来の異なるウイルスが複数系統見つかることから、頻繁に周辺の流行国から日本に持ち込まれていることが示唆されている。2012～2013年は複数の系統のウイルスが同時に流行しており、そのうち3系統のウイルスは1年以上継続して土着性の流行を引き起こしたものと考えられた(図2)。2015年以降、この流行株は検出されておらず、すでにこの土着性流行は遮断されていることが示唆される。しかし、近隣諸国から持ち込まれたと考えられるウイルスの検出はその後も頻繁に認められている。2018年の流行は新しい系統の1Eウイルスによって引き起こされているが、おそらく海外から持ち込まれたウイルスが感受性者の集団に入り込み、大規模な流行に発展したものと考えられる。

#### 4. 風疹排除に向けての課題と対策

「風しんに関する特定感染症予防指針」が改定され、2018年より以下の3点について変更された<sup>14)</sup>。1) 医師による届出を診断後直ちに行うこと、2) 積極的疫学調査を風疹の患者が一例でも発生した場合に行うこと、3) ウイルス遺伝子検査等を原則として全例に行うこと。これらの変更により、風疹に対するサーベイランスが大いに強化され、風疹の排除達成認定を受けるための基盤ができつつある。現在の最大の課題は、繰り返し全国規模の流行が発生していることである。近年の流行は、海外由来と考えられるウイルスが国内に持ち込まれ、女子中学生のみが定期接種の対象になっていた世代の男性の集団に侵入し、流行が拡大するというパターンで生じていると考えられる。その

ため、海外からウイルスを持ち込ませない、もし侵入した場合には伝播を拡大させないということが重要になる。この世代の男性は、いわゆる働き盛りの世代であり、海外渡航の機会も多い。また、妊娠可能な年齢の女性と関わる機会も多く、妊婦への風疹ウイルスの暴露に繋がることもある。この集団に存在する感受性者は数百万人と推定されており、近年の流行レベルでは全体の免疫保有率にはほとんど影響がないことがわかっている<sup>15)</sup>。このことから、この集団に対するワクチン接種こそがこの問題を根本的に解決するための手段と考えられる。いかにこの世代の男性にワクチン接種を受けてもらえるようにするかが喫緊の課題である。

#### 利益相反開示について

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

#### 引用文献

- 1) Wynnycky E, Adams EJ, Cutts FT, et al.: Using Seroprevalence and Immunisation Coverage Data to Estimate the Global Burden of Congenital Rubella Syndrome, 1996-2010: A Systematic Review. PLoS One 11(3):e0149160, 2016.
- 2) 厚生労働省: 風しんに関する特定感染症予防指針. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900-000-Kenkoukyoku/0000186690.pdf>, 平成26年3月28日(平成29年12月21日一部改正)
- 3) Pan American Health Organization: Elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the Ameri-

- cas. [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10801:2015-elimination-rubella-congenital-syndrome-americas&Itemid=40721&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10801:2015-elimination-rubella-congenital-syndrome-americas&Itemid=40721&lang=en)
- 4) The Measles and Rubella Initiative: Global Measles and Rubella Strategic Plan:2012-2020.<https://measles-rubellainitiative.org/wp-content/uploads/2017/01/Measles-Rubella-Strategic-Plan.pdf>, 2012.
  - 5) World Health Organization: Framework for verifying elimination of measles and rubella. *Wkly Epidemiol Rec* 88: 89-100, 2013.
  - 6) World Health Organization Regional Office for Europe: European Vaccine Action Plan 2015-2020 Mid-term Report. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2018/european-vaccine-action-plan-2015-2020-midterm-report>, 2018.
  - 7) World Health Organization Western Pacific Region: Singapore wipes out measles; Australia, Brunei Darussalam and Macao SAR (China) eliminate rubella. [http://www.who.int/westernpacific/news/detail/31-10-2018-singapore-wipes-out-measles-australia-brunei-darussalam-and-macao-sar-\(china\)-eliminate-rubella](http://www.who.int/westernpacific/news/detail/31-10-2018-singapore-wipes-out-measles-australia-brunei-darussalam-and-macao-sar-(china)-eliminate-rubella), 2018.
  - 8) Grant GB, Reef SE, Patel M, et al.: Progress in Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination - Worldwide, 2000-2016. *Morb Mortal Wkly Rep* 66(45):1256-1260,2017.
  - 9) 厚生労働省健康局結核感染症課, 国立感染症研究所感染症疫学センター:平成28年度(2016年度)感染症流行予測調査報告書. 2018.
  - 10) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課:風疹・先天性風疹症候群 2015年6月現在. 病原体検出情報 36(7), 117-119, 2015.
  - 11) 国立感染症研究所感染症疫学センター:風疹流行に関する緊急情報:2018年11月28日現在.<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/rubella/181128/rubella181128.pdf>, 2018.
  - 12) World Health Organization: Rubella virus nomenclature update: 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 88,337-343, 2013.
  - 13) Rivaller P, Abernathy E, Icenogle J. Genetic diversity of currently circulating rubella viruses: a need to define more precise viral groups. *J Gen Virol* 98(3):396-404, 2017.
  - 14) Mori Y, Miyoshi M, Kikuchi M, et al: Molecular Epidemiology of Rubella Virus Strains Detected Around the Time of the 2012-2013 Epidemic in Japan. *Front Microbiol* 8, 1513, 2017.
  - 15) 佐藤弘, 多屋馨子, 大石和徳ら:2017年度風疹予防接種状況および抗体保有状況-2017年度感染症流行予測調査(暫定結果). 病原体検出情報 39(3),39-41, 2018.