

県下農村婦人の風疹 HI 抗体に関する研究

富山県衛生研究所

松田 宗之 香取 幸治
松浦 久美子 今井 澄代
久保田 憲太郎

昭和39～40年にかけて沖縄地方に300例をこえる先天性風疹症候群の患者の発生が報告¹⁾された。これにひきつづいて昭和41年以後、風疹の全国的流行が起こったが、このような広範囲の流行にもかかわらず、先天性風疹症候群の発生報告は極めて少数であった。風疹の流行は3～9年の周期で流行を繰返えすとされている²⁾。わが国においては前回の風疹の流行より起算して満7年を経過しているが、今日まで臨床的にも、ウィルス学的にも風疹の流行は全く経験³⁾されていない。それ故7才までの乳幼児、児童は免疫をもたない感受性年齢層として存在し、今後風疹の流行が起こった場合、先ず保育園、幼稚園、小学校低学年等に風疹の流行が発生し、患者に接触の多い教師、家族等の中から、妊娠初期の妊婦の感染による先天性風疹症候群患者の発生の可能性が考えられる。

今回農村婦人の健康調査の一端として得られた22地区の多数例の血清について風疹の HI 抗体を測定したので、これらの結果を報告する。

方法及び材料

風疹の免疫の有無及び抗体価の測定には、中和反応、補体結合反応、赤血球凝集抑制 (HI) 反応が用いられているが、その中 HI 反応は手技も容易であり、鋭敏で、中和抗体価に比し、4～16倍高い価を示し、しかも安定で永続性があるとされている。^{4), 5)}

1. 抗原。Stewart, G. L.⁴⁾ら及び森田らの方法⁶⁾によって製造した。略記すれば、Baylor 株を用い、子研中検より分与せられた BHK-21細胞に接種し、35℃で維持した。24時間毎に維持液(5.5%ウシ血清アルブミン分画を2%、添加Eagle's MEM)を交換し、取出した維持液はその都度、-70℃

図1 農村婦人の血清採集地区



に保存し、Tween 80で処理した。このようにして作った抗原液は HA 価を測定して使用した。

2. 風疹 HI 反応の術式。予研中検法⁷⁾によった。対照血清は風疹の疫学研究班より分与せられた風疹免疫家兔血清及び陰性血清をその都度使用した。

3. 地区別農村婦人血清

22地区の農村婦人の血清の採集地域は図1に示したが環境、地形から農山村部、海岸部、及び市街地周辺部に区分せられるが、その間における明確な区別は困難である。採血時期は昭和47年5月23日から6月20日までの間に採集せられ、年齢区分、例数は表1のように血清は総数1094例で、その中妊娠可能年齢は約40%に相当するものと思われる。

表1 調査地区別年齢分布

地区	採血月日	21~30 才	31~40 才	41~50 才	51~60 才	61~ 才	計
堀岡	5-23	2	13	11	8	2	36
立山I	5-29	5	15	21	9		50
婦中	5-30	10	17	13	10		50
魚津	5-30	4	16	29	1		50
立山II	5-31	1	10	33	6		50
氷見I	6-1	2	22	19	5		48
上市	6-2		15	28	7		50
小矢部	6-2	2	8	35	5		50
滑川	6-6	2	20	23	7		52
音川	6-6	5	12	27	9	3	56
氷見II	6-7	1	18	27	4		50
福光	6-7		25	17	8		50
呉羽	6-8	2	8	32	7	1	50
二塚	6-9	2	13	26	9		50
入善	6-9	7	13	21	9		50
大山	6-13	2	25	18	5		50
大門	6-13	4	18	20	7	1	50
福野	6-14	3	10	22	15		50
高岡	6-15	19	31				50
海老江	6-15	1	18	22	8		49
硝波	6-16	2	14	31	3		50
高岡東部	6-20	1	21	22	9		53
計		77	362	497	151	7	1094

試験成績

1. 製造抗原の HA 価

Baylor株を M. O. I. : 1/400量で接種すると、CPE (細胞変性効果) は4日目に細胞内に顆粒状出現を認め、その数は暫時増加し、8日目には50%に進行した。10日目にはほとんどの細胞に出現した。他方採集した維持液の HA 価は図2に示すように、1日、2日には陰性、3日目には16倍、6日目は最高(64倍)に達した。

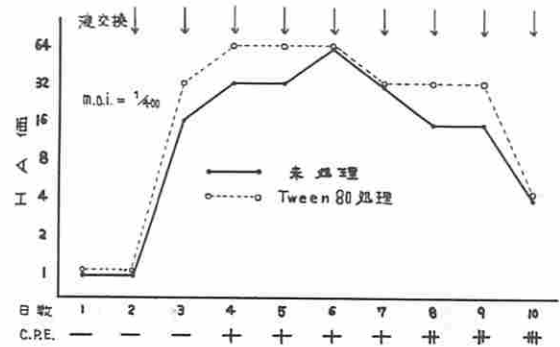


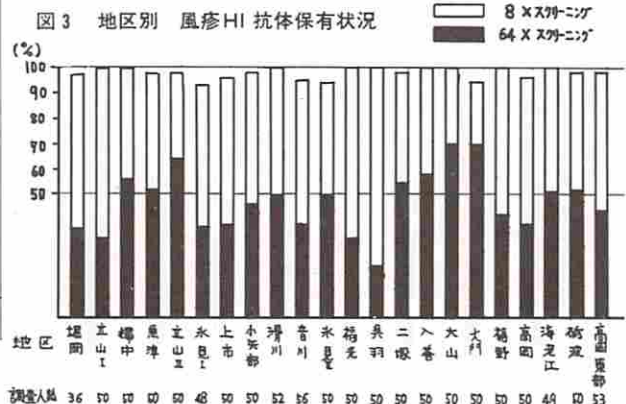
図2 風疹ウイルスBaylor株の

BHK-21細胞におけるHA抗原の産生原

その後下降をせしめ、10日目には4倍となった。3日~9日目までに採集した維持液の抗原価は、Tween 80で処理したものと未処理抗原を比較すると、抗原の HA 価は約2倍に増加することが示された。

2. 農村婦人の地区別風疹 HI 抗体保有状況及び HI 抗体価について

22地区における HI 抗体の保有状況は、図3のように、血清希釈8倍についてみると、立山



I、婦中町等9カ地区で100%の保有率をしめし、最も低い保有率の地区（氷見I）でも94.0%と高い値をしめした。平均 HI 抗体保有率は97.4%であった。次に血清希釈64倍による抗体保有状況では大山、大門及び立山II等は約64%以上の高い値をしめし、又呉羽、福光及び立山I等は32%以下の低い値をしめした。全体の平均 HI 抗体保有率は45.9%であった。

これらの風疹平均 HI 抗体価の分布については図4にしめすように各地区の平均HI価は28.7倍より69.2倍までをしめし、地区間の平均 HI 価の相違は上記の血清希釈64倍による抗体保有率と大概平行する傾向をしめした。

積64倍については40%から59%の抗体保有率をしめし、年齢区分間に著しい相違をしめさなかった。他方年齢別平均 HI 抗体価についても図6のように、40倍より54倍の範囲をしめし、年齢グループ別の平均 HI 抗体価に有意差をしめさなかった。

図6 年齢別風疹平均HI抗体価

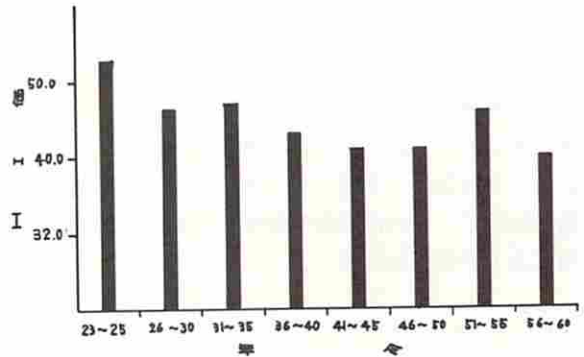
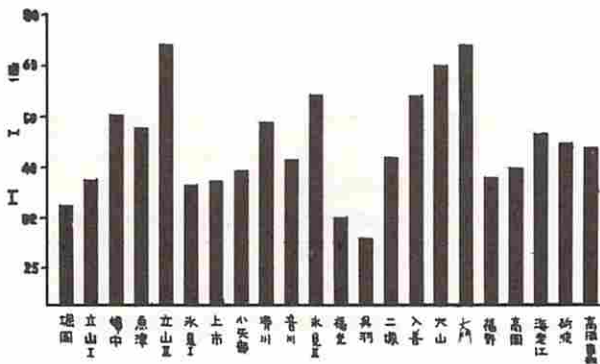


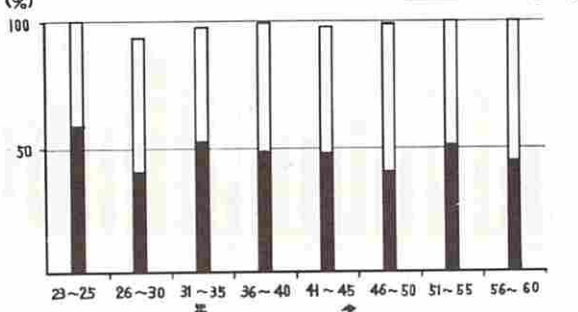
図4 地区別風疹平均HI抗体価



3. 農村婦人の年齢別風疹 HI 抗体保有状況及び HI 抗体価について

年齢別には概ね5才間隔に区分して抗体保有状況を比較すると、図5のように血清希釈8倍によれば、各年齢区分間では93.5%から100%までの高い抗体保有率をしめした。又、血清希

図5 年齢別風疹HI抗体保有状況



考 察

風疹の疫学研究班のわが国における風疹及び先天性風疹症候群の実態調査成績²⁾(1969)によれば、20~29才女子の風疹 HI 抗体陰性率は、鹿児島県離島35.8%、福岡県33.3%、山口県21.0%等高く、宮城県0%、鳥取県8.5%、岩手県9.3%、埼玉県10.3%等低く、その他の府県は12~18%をしめしたことを報告した。しかしこれらは供試例数が少なく、各地方の風疹 HI 抗体陰性率をそのまま表現するものとは言え難いが、一般に九州、中国地方等関西以西では抗体陰性率高く、東北、関東地方等は抗体陰性率低い傾向をしめすものと考えられる。又、都市部と田舎ではインド北部のDelhi州によるSeth, P.⁸⁾によれば HI 抗体陽性率は女子において、都会部は59.4~88%で、田舎は36.8~73.8%をしめしたことを報告した。

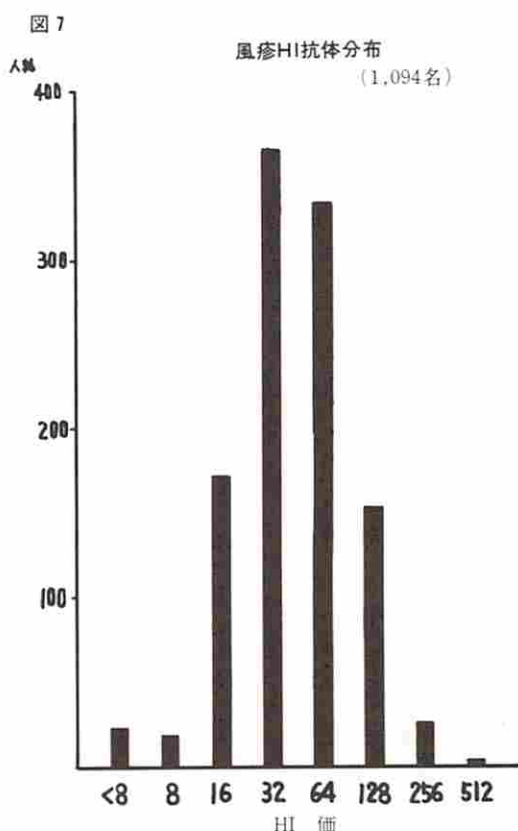
今回県下における農村婦人の風疹 HI 抗体保有率は甚だ高く、平均97.4%の保有率をしめし、且つ地区差がみとめられなかった。しかし地区別平均 HI 抗体価については幾分相違がみとめられ、一般に交通量の多い市街地周辺及び海岸地区は平均 HI 抗体価低く、交通量の少ない農

山村部に相当するところでは高い抗体を保有するものが多いことが推測せられた。即ち、農山村部では抗体保有率が低いために一度風疹の流行に曝露された場合、濃厚な感染を起こし、そのため抗体価の高い感染個体が多発するものと考えられる。

風疹の再感染について女子の妊婦における感染の頻度は、本県のように高い抗体保有率が確認せられる地方では、甚だ少ないと考えられる。しかし風疹の流行は風疹に感受性のある乳幼児及び児童が感染し、それを各家庭に持ち込むものであるから、家族の中で妊娠初期の妊婦があった場合に、感染するおそれがあると考えられる。もし免疫がないときは勿論、抗体価の低い場合も感染の可能性が推測せられる。

松田らは昭和42年福光町の風疹流行地の小、中学校学童のアンケート調査から、児童に風疹感染のあった家庭の成人血清は、児童が感染を受けなかった家庭の成人血清よりも HI 抗体価のピークが4倍高く、又流行地の成人層血清の HI 抗体価のピークは、非流行年の対照地の成人層のそれよりも4倍高い結果を得たことから成人における風疹ウイルスの再感染によることを推測し報告した Northrop, R.L.,¹⁰⁾らは HI 抗体価の低い (1:20) 妊娠7週目の感染例について、急性期の HI 抗体から IgG 抗体を検出し、又、胎児よりウイルスを分離した。更に Verikari, T.,¹¹⁾らは風疹流行の前後に採取した新兵の血清について initial immune men の 5.9% に風疹感染により4倍又はそれ以上の抗体の上昇がみとめられたことを証明し、風疹の再感染例として報告した。

風疹ウイルスの病原性については Kono, R.,¹²⁾らによれば、アメリカ株 (M-33, Baylor R-1 and Brown) 及び日本株 (Y O-25, T O-336 and Hi-1) を用い家兎による奇型実験をおこないアメリカ株は、人におけると同様な奇型及び病理変化の起こることを発見し、日本株では子孫に abnormalitis がみとめられなかったことから、日本における先天性風疹症候群が非常に希い原因は、風疹の流行株の病原性によるものであろうと考察した。以上のことより図7に



みられるような8倍及び16倍の低い程度の HI 抗体価を保有する女子が、妊娠中に風疹患者に接触した場合、風疹ウイルスに感染し、先天性風疹症候群の患者を生む可能性を否定することが出来ないと考えられる。

この問題点については今後の研究が重視せられる。

総 括

1. 抗原の製造については m. o. i. : 1/400 で接種すると3日目より HA 産生がみとめられ、その後長時間持続した。次いで Tween 80 処理によって HA 価が2倍程度上昇することがしめされた。
2. 県下の農村婦人の風疹 HI 抗体の保有率は高く、平均97.4%をしめた。
3. 年令別血清の風疹 HI 抗体の平均抗体価は年令別血清間に有意差をしめさなかった。
4. 低い風疹 HI 抗体保有者の再感染の可能性について、今後の研究が重視せられる。

謝 辞

稿を終るに臨み、BHK-21細胞及びBaylor株を分与せられた国立予防衛生研究所中央検査部長甲野礼作博士、風疹HI反応の対照血清を供与せられた風疹疫学研究班、市橋保雄博士に感謝致します。

文 献

1. 植田浩司他、1965—1966年沖縄地方に多発した先天性風疹症候群について、小児科、8、834—841、1967.
2. 市橋保雄他、わが国における風疹及び先天性風疹症候群の実態調査成績
風疹研究班、班長、慶大医、小児科、1969.
3. 甲野礼作、風疹の臨床ウイルス学
日医会誌、55、1443—1459、1966.
4. Stewart G.L., et al, Rubella virus hemagglutination inhibition test. *New Engl. J. Med.*, 276, 554—557, 1967.
5. 須藤恒久他、風疹の HAI 抗体の診断と血清疫学への応用、医学のあゆみ、64、225—230、1968.
6. 森田盛大他、風疹ウイルスの赤血球凝集反応 (HA) ならびに同抑制反応 (HAI) の術式に関する研究、ウイルス、18、15—22、1968.
7. 国立予防衛生研究所、マイクロタイター法による風疹 HI 試験の術式指針、1972.
8. Seth P., et al., Sero-epidemiological study of rubella infection in female subjects of Delhi and its surrounding Villages. *Indian. J. Med. Res.*, 59, 190—194, 1971.
9. 松田宗之他、富山県西部地区の風疹流行と HAI による血清疫学的研究、第10回日伝学会中日本地方会、神戸市、相楽園会館 November 12, 1967.
10. Northrop R.L., et al, Rubella reinfection during early pregnancy: a case report. *Obstet. Gynecol.*, 39, 524—526, 1972.
11. Vesikari T., et al, Antibody response in rubella reinfection. *Scand. J. Infect. Dis.*, 4, 11—16, 1972.
12. Kono R., et al, Experimental vertical transmission of rubella virus in rabbit. *Lancet*, February 15, 1969. 343—347

Studies on the Rubella Antibody Level of females in Rural Districts in Toyama Prefecture.

1) The rubella HA antigen was prepared by using a virus dose of m. o. i.:1/400 on BHK-21 cells. The HA antigen became detectable 3 days after the virus injection, the titer of which was maintained for at least 10 days. Treatment of the antigen with tween 80 resulted in an enhancement of antigenicity twice as much.

2) Determination of the rubella HI antibody in sera from 1094 females in rural communities revealed that 97.4 % of the population possessed the HI antibody ($\geq X8$), although no significant difference in the antibody level was observed among the different age groups.

3) It remains to be elucidated that rubella reinfection might occur in females possessing the low antibody level.