

風疹生ワクチン接種後の免疫抗体に関する横断的および追跡的研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード: rubella, rubella specific antibody, vaccination 作成者: 庄司, 俊雄 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8236

風疹生ワクチン接種後の免疫抗体に関する 横断的および追跡的研究

金沢大学医学部公衆衛生学講座 (主任: 岡田 晃教授)

庄 司 俊 雄

(平成2年11月21日受付)

風疹生ワクチン接種による効果について接種後の免疫抗体を血清疫学的に調査することにより検討した。風疹ワクチン定期接種は女子中学生が対象であり、任意接種は妊娠可能年齢婦人が対象であるが、その両接種の対象女性について富山県内で調査した。初めに、定期接種世代女性2,935名の風疹抗体保有状況を1988年に横断的に調査した結果、近年90%を越えている富山県の年度別ワクチン接種率と年齢別抗体陽性率との間に有意な相関 ($r=0.76$, $p<0.05$) を認めた。風疹に対する血球凝集抑制 (hemagglutination inhibition, HI) 抗体価が16倍以上あり、かつ、酵素抗体法 (enzyme immunoassay, EIA) による風疹特異的 IgG 抗体 (Rubella-IgG) レベルが陽性である「真陽性」を指標にして、ワクチン接種率の高かった (91.0%) 世代と低かった (77.6%) 世代の「真陽性」率を求めた。結果、ワクチン接種率の高い世代に96.3%、低い世代に93.6%の「真陽性」率が得られ、1%未満の危険率で有意な違いが認められた。次に、1984年から1988年までの期間2,979名の妊娠可能年齢婦人の任意風疹ワクチン接種率を調査した。風疹 HI 抗体価8倍未満の婦人1,193名において8.5%の接種率であった。定期接種世代を除く妊娠可能年齢婦人の風疹抗体保有率は、1984年57.9%、1988年60.8%であり統計的な差異はみられなかった。8.5%のワクチン接種率が妊娠可能年齢婦人の風疹抗体保有率を改善しているとは考えられなかった。1976年から1988年まで毎年、合計10,441名の妊娠可能年齢層の風疹抗体保有状況と風疹感染状況を調査した。その結果、風疹流行期には妊娠可能年齢層の風疹感受性者における風疹感染率の増加がみられた。また風疹ワクチン接種後に風疹抗体が認められない「非陽転者」へワクチン再投与を試みたところ、ワクチン再接種による「真陽性」抗体獲得率は68% (17/25) と初回接種者の獲得率より低率であった ($p<0.01$)。以上の成績から、風疹ワクチン接種率が90%台を示す定期風疹ワクチン接種世代女性では風疹感染予防上の効果がみられたが、定期の風疹ワクチン接種世代女性を除いた、任意による風疹ワクチン接種率が10%未満を示した妊娠可能年齢層の婦人には風疹流行期に患者発生が確認された。結論として、全ての妊娠可能年齢層で風疹ワクチン接種率を向上させることが風疹予防に重要であると考えられる。

Key words rubella, rubella specific antibody, vaccination

風疹は風疹ウイルスが原因で起こり、主に小児に好発する伝染病である。症状は比較的軽く、予後は良好であり重要視されていなかった。しかし、1941年 Gregg が報告¹⁾して以来、成人女性が妊娠中に風疹感染すると無視できない深刻な影響を時として呈するこ

とが知られるようになった²⁾。風疹が特に公衆衛生上の問題になるのは、妊婦が妊娠中に風疹に感染した際に、時に先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome, CRS) と呼ぶ異常出産あるいは子供の機能障害が起こることである。CRS の危険率は、妊婦が妊

Abbreviations: CRS, congenital rubella syndrome; EIA, enzyme immunoassay; FITC, fluorescein isothiocyanate; HA, hemagglutination; HB, hepatitis B; HBs, hepatitis B surface; HI, hemagglutination inhibition; MMR, measles, mumps and rubella; PBS,

娠3カ月以内に本症に罹患した場合非常に高く、平均20~25%の割合で新生児にCRSが起こると言われている⁹。医療技術が非常に進歩した現在でも多くのウイルスに対して特効薬はなく、風疹も例外ではない。一旦妊婦が風疹に感染してしまうと、CRS発生を防止する目的で、多くの中絶が行われているのが現状である⁹⁻⁷⁾。したがって風疹予防の目標は、取りもなおさずCRSの発生防止である。

風疹の原因となる風疹ウイルスがようやく分離され⁸⁾、風疹感染予防を目的とした風疹ワクチンが認可されたのは米国で1969年のことである⁹⁾。その後、風疹ワクチンは妊婦の風疹感染を予防し、CRSの発生を阻止する目的で日本を含め世界各国で認可されている¹⁰⁾。しかし、風疹ワクチンをいち早く採用している国であっても、今日なお、CRSの発生報告は続いている¹¹⁾。これまで日本のCRS発生率は外国に比べて低いとする見方¹²⁾があったが、最近、CRS発生が常在していることが報告されている¹³⁾。

一方、風疹ウイルスに対する血液中の免疫抗体を簡便かつ特異的に測定可能にした、血球凝集抑制(hemagglutination inhibition, HI)試験が開発されて以来、風疹の血清疫学は急速に進歩し、現在と過去の風疹感染状況が明らかになってくる¹⁴⁻¹⁶⁾とともに風疹ワクチンの効果を評価し、ワクチン戦略の検討を行う上で血清疫学はなくてはならないものとなっている^{17,18)}。風疹ワクチン戦略の成否はワクチンによって獲得した抗体の持続性と、風疹ワクチン接種率の高さに依存している¹⁹⁾ことから、過去の風疹ワクチン制度が検討され、その検討に基づいたよりきめ細かなワクチン戦略が世界の国々で新たに実行に移されている²⁰⁻²²⁾。

日本における風疹ワクチンの接種開始は1977年であり、女子中学生に対する定期接種と、妊娠可能年齢婦人に対する任意接種と、いずれも女性を対象に実施されている。定期のワクチン接種状況はよく把握されており、ワクチン接種率は、全国平均が1977年27.3%、1978~1988年63.7~74.0%であった²³⁾。富山県の定期風疹ワクチン接種率は接種開始以来一貫して全国平均接種率を大幅に上回っている。特に最近の数年間にはほぼ90%台のワクチン実施率である²⁴⁻²⁶⁾(表1)。他方、風疹ワクチン接種制度のもう一方の成人女性を対象とした任意接種の状況は全国的にも、また富山県内でも

ほとんど把握されていない。このように風疹ワクチン接種に関する関心の中心は、これまでのところ定期接種に偏っており、定期接種対象であった女性達が妊娠可能年齢層のかなりの割合を占めるようになった今日、風疹ワクチン予防接種制度全般にかかる評価が必要とされている。その中でもワクチン接種率を課題とした検討は十分とは言えず²⁶⁾、風疹ワクチン接種率と風疹抗体保有状況、または妊娠可能年齢婦人の風疹に対する予防状況との関係を検討した報告は、国内ばかりか国際的にも少ない²⁶⁾。

そこで、著者は富山県における90%を越える高い定期ワクチン接種率による効果を評価し、次に妊娠可能年齢層婦人における任意ワクチン接種率と、風疹抗体保有状況、風疹感染状況との関係を検討した。最後に、風疹ワクチン接種による抗体獲得状況を追跡調査し、ワクチンによる抗体獲得の個人差を検討し報告する。

対象および方法

I. 風疹ワクチン定期接種世代に関する調査

日本では中学校で女子を対象に風疹ワクチン投与を行っている。この制度は風疹ワクチン定期接種と定められている²⁷⁾。この定期接種は1977年から始まったので、1962年4月以降に生まれた女性達がこの定期接種の対象者である。本調査では、その年齢層の女性を風

Table 1. Rates of immunization against rubella in junior high school girls, 1977-1987.

Year	Toyama Prefecture	All Japan ^a
1977	76.8	27.3
1978	79.3	72.4
1979	76.4	63.7
1980	77.7	65.1
1981	90.2	64.8
1982	90.2	72.2
1983	92.6	74.0
1984	88.6	72.4
1985	92.1	70.1
1986	92.6	72.1
1987	88.5	70.6

All data represent percentage. a, Data are from [23].

phosphate buffered saline; Rate-R-vaccine, rate of rubella vaccination; Rubella-IgG, rubella-specific IgG antibody by enzyme immunoassay; R-vaccine-eligibles, rubella vaccination eligible girls

疹ワクチン定期「接種世代」(rubella vaccination eligible girls, R-vaccine-eligibles) と称することとする。

1988年に、1962年4月以降に生まれた高校生以上の、年齢16~26歳の女性2,935名を対象に、富山県内一円の高校、大学、職場、病院外来、合計17の施設において、本調査の主旨に同意した女性について、風疹抗体価測定のための採血とアンケート調査により風疹ワクチン接種歴および風疹既往歴を調査した。「接種世代」の出身中学校別集計では県内中学校の84%を網羅した。問診票には生年月日、卒業中学校名、卒業年、風疹感染既往歴、風疹ワクチンの接種の有無とその時期を用紙に記入させた。採血後の風疹抗体価測定の結果、風疹抗体が認められない場合や、低い抗体価成績の女性たちについては、当人の風疹ワクチンの接種記録を出身中学または高校などに照会し確認した。風疹抗体の保有状況については HI 抗体価、風疹抗体陽性率、ワクチン接種率、風疹抗原特異的抗体などの面からも検討を行った。

対照群は、風疹ワクチン定期接種の開始以前に中学校を卒業した年齢層の女性群「非接種世代」483名と、「接種世代」と同年代の男性(19~26歳)群755名である。さらに風疹ワクチン定期接種による抗体獲得状況を検討するために、1978年から1988年までの富山県と同ワクチン未接種の中学生男女計928名について HI 抗体価を測定した。

II. 風疹ワクチン任意接種者に関する調査

風疹ワクチン定期接種に対して定期時以外に風疹ワクチンを受ける場合を「任意接種」という。風疹ワクチン任意接種者は、ほとんどが風疹に対する抗体が認められない、妊娠可能な年齢の女性である。

1. 妊娠可能年齢層婦人の風疹抗体保有状況および風疹感染状況の調査

風疹ワクチンが認可される前年の1976年から1988年まで、富山県内の10保健所のうちから、1976、77年は全保健所を、それ以降は無作為に5保健所を選び、同所の外来を受診した21~30歳の女性を対象に採血を行い風疹抗体価を測定した。同時に過去の風疹様症状の有無とその時期、および過去の風疹抗体価測定の有無とその結果を問診票により調査した。風疹罹患者とは以下の2つの条件を満たす女性とした。第1は過去1年間に典型的風疹様症状を呈したこと、第2は検査時の HI 抗体価が、厚生省の風疹研究班が作成した風疹 HI 抗体価と判断の目安による、256倍以上を示していることである。この調査により同年齢女性の風疹抗体保有状況と風疹感染状況を検討した。

2. 任意風疹ワクチン接種率と獲得抗体の調査

1984年から1988年までの5年間、II. 1. の調査を実施した保健所外来を受診した18歳以上の女性を対象に、上記II. 1. の調査項目に加えて、風疹ワクチンに関して、接種の有無、接種時期、接種場所についても問診票に記入させ、富山県内における風疹ワクチン任意接種者、定期接種者および未接種者にわけ、また風疹抗体価測定の結果より風疹 HI 抗体価8倍未満の者を風疹感受性者とした。本調査では、事前に風疹抗体価検査を受け医師の下で風疹ワクチンを接種した記録のある女性を、任意による風疹ワクチン接種者とみなし、風疹感受性者を母集団とした富山県における任意風疹ワクチン接種率を調査した。次に上述の任意による風疹ワクチン接種者101名を含めて著者が確認した任意による風疹ワクチン接種者133名について、ワクチン接種後2カ月以上経過した時点で採血を行い獲得抗体価を調べた。任意によるワクチン接種時の平均年齢は27.4歳であり、最年長36歳、最年少22歳であった。

III. 風疹ワクチン接種者と同ワクチン「再」接種者についての追跡調査

以上の調査において、風疹ワクチン定期接種を受けているにもかかわらず、その後風疹に感染した例を2例病院外来患者の中に経験した。

さらに風疹ワクチン定期接種、任意接種を受けながら風疹抗体が認められない例について、再びワクチン接種を行い、再接種後の血中抗体の推移をワクチン初回接種者群と比較して検討した。1度の風疹ワクチンを接種した後に風疹抗体「真陰性」であった対象者、同じく1度の接種後に低抗体価陽性であった対象者に、それぞれ2度目のワクチン接種を行い、接種後6カ月間風疹抗体価を測定した。風疹ワクチン接種後の抗体「真陰性」者は、風疹ワクチン任意接種後の7名、定期接種世代から15名、著者へ紹介のあった3名(任意接種後)、合計25名の女性であり、また、風疹ワクチンの初回接種後に、HI 抗体価8倍、あるいは16倍ながら風疹特異的イムノグロブリン G (rubella immunoglobulin G, Rubella-IgG) 抗体レベルが陰性であった。低抗体価陽性者は12名であった。

別に、風疹ワクチン接種後、風疹抗体価成績が HI 抗体価16倍以上に達しない女性には風疹ワクチン再接種を勧めた。用いた風疹ワクチンは、TO-336株(武田薬品工業、大阪)またはTCRB19株(千葉県血清研究所)である。しかし、その後の調査から風疹ワクチンを2度以上接種したにもかかわらず、風疹抗体を獲得できないか獲得した抗体が消失したことが確認された。

4例について、さらに追跡調査を実施した。

IV. 風疹抗体価測定方法

採血後はいずれの血清も-40~-20°Cに保管し、風疹ウイルス抗原特異的抗体価測定に供した。

1. 赤血球凝集抑制試験

赤血球凝集抑制 (HI) 試験法は森田ら³⁹⁾の方法に準じてマイクロタイター法で行った。被検血清の前処理は、磷酸緩衝塩類溶液 (phosphate buffered saline, PBS) で4倍に希釈した血清に、25%カオリン液を等量加え室温20分間振とう後、50%ヒヨコ赤血球添加、氷水中に90分間時々振とう後、遠沈し、非特異抑制物質と使用赤血球に対する自然凝集素を取り除いた。風疹抗原は風疹 HA (hemagglutination, HA) 抗原 (武田薬品工業) を用い、使用前に血球凝集試験を行い、希釈液 (ペロナール (+) 緩衝液+0.1%ウシ血清アルブミン+0.005%ゼラチン) で使用濃度に希釈して用いた。反応用血球は、1日齢ヒヨコ生赤血球を用いた。検査にあたっては、国立予防衛生研究所より分与された陽性および陰性の風疹抗体価標準血清が指示された抗体価を示すように検査条件を調整し実施した。

HI 抗体価は血球凝集を完全に抑制した被検血清の最終希釈倍数の逆数で示し、8倍以上を風疹抗体陽性とした。

2. 酵素抗体法

アボット社のキット、ルバザイムを用いて風疹抗原特異的 IgG 抗体を酵素抗体法 (enzyme immunoassay, EIA) で測定した。未処理20倍希釈被検血清と風疹抗原固相化ビーズを反応させ、抗原特異結合抗体

を抗ヒト IgG ベルオキシダーゼ標識抗体で検出した。酵素の働きによる発色を波長 492nm で吸光度として測り、風疹 IgG 抗体量を測定した。

この方法による成績の判定は、添付の低力価標準血清の平均吸光度で、各被検血清の吸光度を割り、その比が1以上を抗体陽性、比が1未満を抗体陰性としている。低力価標準血清は常に HI 抗体価8倍を示した。

風疹抗原に特異的な IgM 抗体の測定については、同じくアボット社のルバザイム-Mキットを用いた。

3. 間接蛍光抗体法

間接蛍光抗体法による風疹抗体測定は一般には普及していないが、抗原特異性が目で確認できるので、清水³⁹⁾および Zartarian ら⁴⁰⁾の方法に準じて行った。風疹ウイルス Baylor 株に感染した BHK-21 細胞をアセトン処理し、風疹スライド抗原とし、標準血清で抗原の力価を確認した。希釈された被検血清をスライド抗原上に置き、37°C 1時間、湿潤箱内で反応させた。次に抗ヒト IgG-(fluorescein isothiocyanate, FITC) 標識抗体を同様に反応させた。蛍光顕微鏡により倍率200~400倍で鏡検した。風疹抗体陰性標準血清と被検血清を同率希釈し、陰性血清像に比べて風疹抗原に特異的な蛍光像を認めた検体を風疹抗体陽性と判定した。

4. イムノプロットティング法

方法⁴¹⁾は、ウイルス粒子の分解、電気泳動での分子量による展開、ニトロセルロース膜へ抗原の転写、被検血清の抗原への吸着、抗体の検出である。抗原とし

Table 2. Distribution of rubella antibody status among rubella vaccination eligible girls, non-vaccinated women and men, in 1988

Group	Sex	Age group (years)	No. (%) with indicated rubella antibody status				
			Examinees	Positive			Negative ^c
				Total	Immune ^a	Low level ^b	
Rubella vaccination eligible girls	female	16-26	2935 (100)	2831 (96.5) **	2803 (95.5) **	28	104 (3.5) **
Rubella non-vaccinees	female	27-30	483 (100)	295 (61.1) **	292 (60.5) **	3	188 (38.9) **
		male	755 (100)	542 (71.8)	538 (71.3)	4	213 (28.2)

a, Immune positive status indicates the presence of both hemagglutination-inhibition(HI)antibody titer just and over 1:16 and positive level of rubella-specific IgG antibody by enzyme immunoassay(Rubella-IgG).
 b, Low level positive status indicates presence of HI antibody titer of 1:8 and/or Rubella-IgG positive level.
 c, Negative status indicates absence of rubella antibodies in two tests(hemagglutination-inhibition test and enzyme immunoassay). No., Number of cases examined. **, P<0.01, by χ^2 -test.

て用いたウイルスは間接蛍光抗体法で用いた風疹ウイルス粒子である。ヒト IgG 抗体の検出にはアビジン-ビオチン反応系を用いた。被検血清の判定は、間接蛍光抗体法と同じくコントロール風疹陰性血清を同時処理し、その反応像の違いにより判定した。

5. 風疹抗体価測定成績の判定

風疹抗体価成績の表し方を、HI 法による結果と EIA 法による結果との両方法による組合せで定義することとした⁴⁹⁾。

HI 抗体価 8 倍未満でかつ、EIA 法による風疹特異的 IgG 抗体 (Rubella-IgG) 陰性成績を風疹抗体「真陰性」(Negative) と定義した。HI 抗体価 16 倍以上を有し、かつ Rubella-IgG 陽性成績を風疹抗体「真陽性」(Immune positive) と定義した。以上の 2 分類群に属さない成績、すなわち、HI 抗体価 16 倍以上で Rubella-IgG 陰性の成績と、HI 抗体価 8 倍の成績、HI 抗体価 8 倍未満で Rubella-IgG が陽性の成績、以上を「低抗体価陽性」(Low level positive) と定義した。加えて、HI 抗体価 8 倍以上又は Rubella-IgG 陽性のいずれかの成績を示す検体を「抗体陽性」(Positive total) とした。

V. 統計学的検定法

風疹 HI 抗体価は、すべて 2 を底とする幾何平均値および幾何標準偏差で示した。2 群間の率または平均

値の差は、 χ^2 検定法または Student の t 検定法により $p < 0.05$ を有意とした。回帰分析における相関係数および回帰係数は、F 検定法により $p < 0.05$ を有意とした。EIA 法による吸光度成績の 2 群間の比較は、マンホイットニーの U 検定法により $p < 0.05$ を有意とし

Table 3. Seropositivity for rubella antibody in junior high school pupils excluded rubella vaccinees, in Toyama Prefecture, 1978-1988

Year	No. of pupils examined ^a	Percentage with rubella positive antibody ^b
1978	69	38
1979	70	41
1980	107	37
1981	121	46
1982	91	52
1983	87	59
1984	103	41
1985	96	44
1986	55	33
1987	60	60
1988	69	57
Total	928	46

a, 13-15 years old, including girls and boys.

b, Rubella HI titer is equivalent to and over 1:8.

Table 4. Average of rubella HI titers by age, between rubella vaccination eligible girls and non-vaccinated men

Age (years)	Rubella vaccination eligible girls			Non-vaccinated men			Significant level (t-test)
	HI titer ^a (log ₂)			HI titer ^a (log ₂)			
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	
16	363	6.5	0.80				
17	258	6.7	1.29				
18	237	6.4	0.75				
19	219	6.5	1.16	71	5.3	1.14	N.S.
20	778	6.4	1.15	99	5.0	0.81	N.S.
21	191	6.2	0.73	86	5.5	1.20	N.S.
22	157	6.2	0.96	71	5.4	0.95	N.S.
23	234	6.3	0.96	72	5.0	0.91	N.S.
24	188	6.0	1.07	75	5.2	1.17	N.S.
25	184	6.1	0.75	70	5.0	1.08	N.S.
26	126	6.4	1.00	64	4.9	0.90	N.S.
Total	2935	6.3	0.99	608	5.2	1.12	N.S.

a, Rubella HI titer is equivalent to and over 1:8. n, Number of cases examined; Mean and SD, Geometric mean and standard deviation. N.S., Not significant, compared rubella vaccination eligible girls and non-vaccinated men.

た。

成 績

I. 風疹ワクチン定期接種世代の風疹抗体保有状況

1. 風疹ワクチン定期接種世代と対照群との比較

「接種世代」2,935名の風疹抗体保有状況を、風疹ワクチン接種対象外であった対照群のそれと比較した(表2)。風疹抗体保有状況は、「接種世代」に95.5%の「真陽性」の成績を得、各対照群に比べて有意に高い抗体保有状況を示した($p < 0.01$)。「低抗体価陽性」者の占める割合は、「接種世代」と対照群との間に統計学的に有意差はみられなかった。また、「非接種世代」の女性群と男性群との間に、男性群の「真陽性」率71.3%と有意に高い($p < 0.01$, χ^2 検定)成績が得られた。

過去11年間の富山県内の風疹ワクチン未接種中学生男女について測定した風疹 HI 抗体価8倍以上の陽性率は表3に示したとおりである。陽性率は33%から60%であった。表2と3から、風疹ワクチン定期接種により、風疹に対する抗体をもたない女子中学生の多くが風疹抗体を獲得し、その後抗体を保有し続けていることが示唆された。

2. 風疹ワクチン定期接種世代の風疹抗体陽性者

1) 年齢別平均 HI 抗体価

風疹ワクチン定期接種世代と同年代男性の対照群の風疹 HI 抗体価成績について、HI 抗体価8倍以上陽性をとる抗体価の幾何平均値(log)を各年齢ごとに計算した(表4)。全年齢を通じて平均 HI 抗体価「接種世代」が、対照群より高い値を示したが有意ではなかった。調査対象全体の平均抗体価(log)および標準偏差値(log)は、「接種世代」が 6.3 ± 0.99 、対照群が 5.2 ± 1.12 であった。しかし、「接種世代」と対照群との間には統計学的な有意差は認められなかった(t検定による)。

2) 年齢別風疹抗体陽性率

ワクチン定期接種世代の年齢ごとの風疹抗体陽性率の状況を知るために、「接種世代」の各年齢ごとに風疹抗体「真陽性」率と低抗体価陽性も含めた抗体陽性率を求め、同年代男性の年齢ごとの風疹抗体「真陽性」率と比較した(図1)。年齢別抗体陽性率と年齢との関係を、直線回帰分析により回帰直線の傾き係数を求めた。回帰直線の傾きは「真陽性」率に対し-0.59、抗体陽性率に対し-0.41となり、F検定でそれぞれ危険率1%未満、2.5%未満で統計学的に有意であった。他方、同年代男性群では、回帰直線の傾きは「接種世代」と同程度の傾き係数が得られたが、係

数に統計学的有意性は認められなかった。すなわち風疹ワクチン定期接種世代と同年代男性群の風疹抗体陽性率には年齢に対する同様な傾向が示唆されたが、統計学的有意は認められなかった。

3) 定期風疹ワクチン接種率と抗体陽性率との相関

表5で示すように、富山県における年度ごとの定期風疹ワクチン接種率^{24)~24)}と各年齢ごとの風疹抗体陽性率(図1)の相関を検討した。中学での風疹ワクチン投与は2年生時に実施されることがほとんどなので、ワクチン接種率の年度と年齢別陽性率をワクチン実施年に一致するようにして統計学的検討を行った。相関係数は、ワクチン接種率と低抗体価も含めた抗体陽性率との間で $r = 0.76$ 、同じく「真陽性」率との間で $r = 0.74$ であった。いずれも5%未満の危険率でF検定に

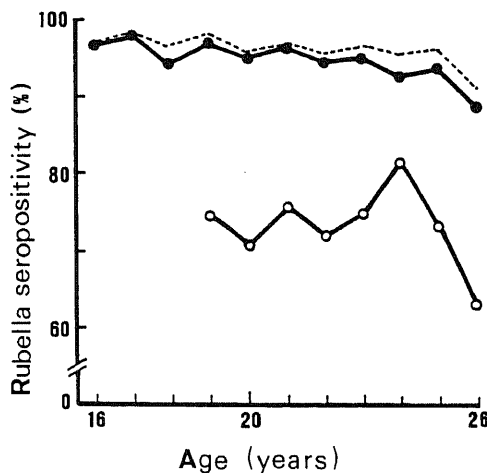


Fig. 1. Rubella seropositivity by age, between rubella vaccination eligible girls and non-vaccinated men. ●, rate of rubella immune positive status (in table 2) in rubella vaccination eligible girls; interrputed line, rate of rubella positive total in above-girls; ○, rate of rubella immune positive status in non-vaccinated men. On the rubella vaccination eligible girls, the regression equations and the coefficient of correlation in these two rubella antibody status are (●), $Y = -0.59X + 107.4$, $r = -0.76$ ($p < 0.01$) and (interrupted line), $Y = -0.41X + 104.9$, $r = -0.73$ ($p < 0.025$), respectively, where X and Y are age (years) and rate of rubella seropositivity, respectively. On the non-vaccinated men, the regression equation and the coefficient of correlation in rubella immune positive status are (○), $Y = -0.39X + 80.1$, $r = -0.24$ (not significant), respectively, where X and Y are identical to those.

より有意であった。定期接種世代において、ワクチン接種率と風疹抗体陽性率がよく相関していることが示された。

表1に示したように富山県の風疹ワクチン定期接種率の平均は1977~80年が77.6%, 1981~87年が91.0%と明らかな差があるので、この年代区分に対応した年齢群ごとの抗体陽性率を求めた(表6)。 χ^2 検定による結果は1977~80年に比べて、1981~87年の接種率の高い群の抗体陽性率が、「真陽性」率は96.3% ($p <$

0.01), 抗体陽性率は97.0% ($p < 0.05$) と、ともに統計学的に有意に高い割合を示した。逆に、低抗体価陽性率が0.64% ($p < 0.01$) と有意に低い割合を示した。以上の結果から、定期風疹ワクチン接種率と抗体陽性率、その中でも風疹 HI 抗体価16倍以上の「真陽性」率とが関係していることが示唆された。

3. 風疹ワクチン定期接種世代の風疹抗体陰性者

1) 風疹抗体陰性者の中学での風疹ワクチン接種状況

Table 5. Correlation coefficients between rate of rubella vaccination and rubella seropositivity, among rubella vaccination eligible girls, in 1988

	Seropositivity of examinees, by age, as indicated by antibody status ^a		
	Positive total ^b	Immune ^b	Low level ^b
Rate of rubella vaccination in Toyama Prefecture, 1977-1987 ^c	0.76*	0.74*	-0.46

a, Data are from Figure 1. b, See the footnotes of Table 2. c, Data are from [24~34]. *, $P < 0.05$, by F-test.

Table 6. Relationship between rate of rubella vaccination and rubella seropositivity, among rubella vaccination eligible girls

Rate of rubella vaccination totaled within indicated years		Examinees corresponding to indicated years		Percentage of examinees positive for rubella antibody as indicated by antibody status		
Years	Rate (%)	Age group	No.	Positive total ^a	Immune ^a	Low level ^a
1977-1980	77.6	22-26	889	95.3 \curvearrowright *	93.6 \curvearrowright **	1.69 \curvearrowright *
1981-1987	91.0	16-21	2046	97.0 \curvearrowright *	96.3 \curvearrowright *	0.64 \curvearrowright **

a, See the footnotes of Table 2. **, $P < 0.01$; *, $P < 0.05$; by χ^2 -test.

Table 7. Percentages of rubella vaccination, by means of school-document, among 16-26 years old women confirmed for their negative rubella antibody status, in 1988

Groups	No. (%) with indicated school-document as to rubella vaccination			
	Total	Vaccinated girls	Non-vaccinated	Unknown
Female examinees (16-26 years old in 1988) with a negative rubella antibody status ^a	104 (100)	37 (35.6)	51 (49.0)	16 (15.4)
Total vaccinees and non-vaccinees of Junior high school girls in Toyama Prefecture within 1977-1987	84,205 (100)	72,587 (86.2)	11,618 (13.8)	0

a, See the footnotes of Table 2. **, $P < 0.01$, by χ^2 -test.

Table 8. Rates of rubella seronegative women of 16-26 years old age, with school-document as to rubella vaccination, in 1988

Age (years)	No. (%) with indicated school-document as to rubella vaccination		
	Total	Vaccinated	Non-vaccinated
16	10(100)	1(10)	9(90)
17	4(100)	1(25)	3(75)
18	8(100)	2(25)	4(50)
19	4(100)	2(50)	2(50)
20	30(100)	11(37)	13(43)
21	6(100)	3(50)	2(33)
22	7(100)	4(57)	2(29)
23	9(100)	4(44)	3(33)
24	8(100)	3(38)	4(50)
25	7(100)	2(29)	3(43)
26	11(100)	4(36)	6(55)

Among the vaccinated women, it is not statistically signified that the regression equation and the coefficient of correlation are $Y=1.76X-0.39$, $r=0.43$, where X and Y are age (years) and percentage of seronegative examinees with rubella vaccination history at school, respectively.

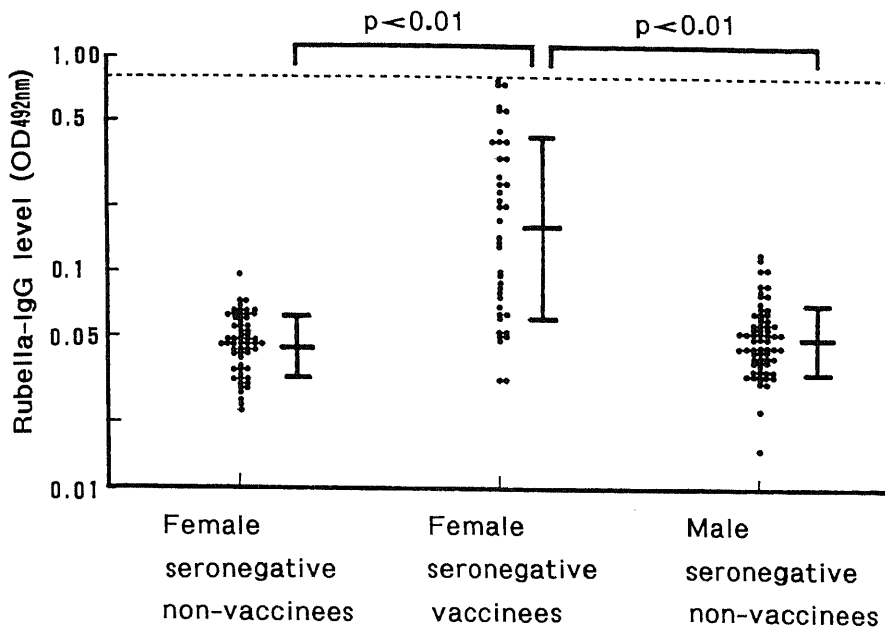


Fig. 2. Levels of rubella-IgG (rubella-specific IgG antibody by EIA) between rubella seronegative examinees with rubella vaccination and without rubella vaccination, confirmed by school-documents. (Left), Sero-negative female non-vaccinees (n=60) with no history of rubella vaccination. (Center), Seronegative female vaccinees (n=40) with vaccination against rubella at school. (Right), Seronegative male non-vaccinees (n=67) with neither a history of rubella vaccination nor any memory of a rubella illness. Mean value \pm standard deviation are represented by the center bar, upper bar and lower bar, respectively. The lower zone with a dotted horizontal line is indicated as negative for rubella antibody by EIA. $p < 0.01$, by Mann-Whitney's test, significance of the difference between vaccinees' value and both non-vaccinees' values.

定期接種世代の風疹抗体「真陰性」女性のワクチン接種記録により風疹ワクチン接種率を算出し、対照として富山県の10年間の定期接種者数の合計を比較して示した(表7)。定期接種世代には「ワクチン接種記録を有する抗体陰性者」は35.6% (37/104) みられた。この35.6%というワクチン接種率は富山県の10年間の平均定期接種率86.2%と比べると有意に低い成績であった ($p < 0.01$, χ^2 検定)。

次に表7で示した風疹ワクチン接種記録者数の年齢ごとの傾向を検討したところ、「風疹ワクチン接種記録を有する抗体陰性者」がどの年齢においても見いだされた(表8)。これらの年齢ごとの割合の回帰直線は $Y = 1.76X - 0.39$ (X : 年齢, Y : ワクチン接種歴のある抗体陰性者の比率) であったが、回帰直線の相関係数は $r = 0.43$ であり、統計的に有意ではなかった。すなわち加齢に伴う、風疹ワクチン接種歴を有する抗体陰性者の比率に有意の増減は認められなかった。

2) 風疹ワクチン接種記録を有する風疹抗体陰性者の血清中の風疹抗原特異的抗体について

風疹抗体「真陰性」者について、中学でのワクチン接種記録に基づき接種グループと非接種グループに分けて、EIA法により Rubella-IgG 抗体を測定した。また風疹ワクチンを受けていない風疹抗体「真陰性」の男子大学生の成績も示した(図2)。図2においては全員が HI 抗体価8倍未満かつ EIA法により抗体陰性である。ワクチン非接種である図中左の「接種世代真陰性」、図中右の「男子真陰性」の Rubella-IgG 抗体成績に比べて、中学でのワクチン接種記録のある群(図

中央)には高い Rubella-IgG 抗体成績を持つ風疹抗体陰性者が、マンホイットニーのU検定により1%未満の危険率で有意に多いことが示された。加えて、風疹ワクチン接種記録を有する群(図中央)の血清中には、間接蛍光抗体法により23% (9/40)、イムノプロット法により38% (15/40) に風疹抗原特異的抗体を認めた。

II. 妊娠可能年齢層婦人の風疹に関する状況

Table 9. Seropositivity for rubella antibody among 21-30 years old women, in Toyama Prefecture, 1976-1988

Year	No. of examinees	Percentage with rubella positive antibody ^a
1976	2,983	74.7
77	2,011	69.2
78	782	68.9
79	649	56.9
80	805	56.5
81	925	51.9
82	395	54.2
83	252	46.0
84	520	53.3
85	326	66.6
86	191	72.8
87	269	74.7
88	333	81.4
Total	10,441	66.1

a, Rubella HI titer is equivalent to and over 1:8.

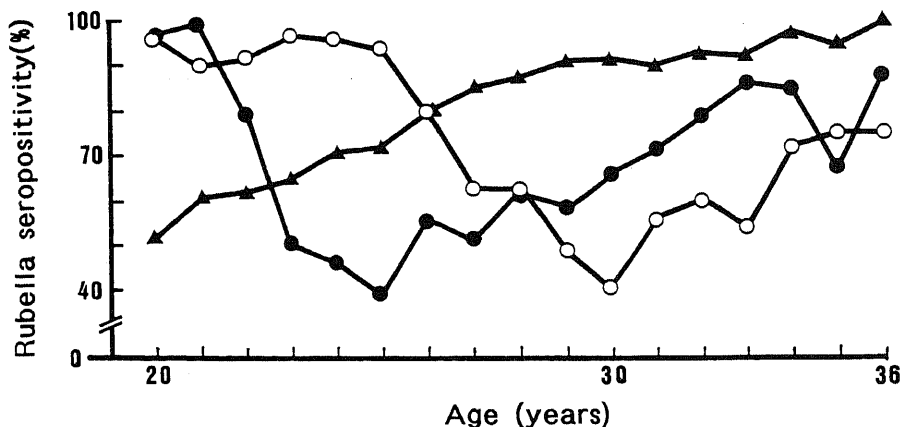


Fig. 3. Seropositivity for rubella antibody among 20-36 years old women in 1976 (▲), 1984 (●) and 1988 (○). Seropositive rubella antibody indicates that rubella HI titer is equivalent to and over 1:8. Numbers of examinees are respectively 4594 in 1976, 1139 in 1984 and 707 in 1988.

1. 妊娠可能年齢層婦人の風疹抗体保有状況

1976~1988年まで毎年、風疹抗体保有状況を調査したところ、13年間の傾向は風疹抗体陽性率がU字型を呈していた(表9)。次に風疹ワクチン認可前の1976年、今回の風疹流行前の1984年、風疹流行中の1988年の、20~36歳の女性の年齢別の風疹抗体陽性率について検討し(図3)、定期接種世代を除く妊娠可能年齢層の風疹抗体陽性率の分布に、風疹流行又は任意風疹ワ

クチン接種による影響がみられるか、調査年ごとの年齢のずれを考慮して解析した。1976年と、1984年および1988年の年齢別風疹抗体陽性率分布は大きく異なることが示された。1976年の年齢別風疹抗体陽性率は年齢の上昇と伴に増加傾向がみられるのに対し、1984年と1988年の年齢別陽性率はU字型を呈していた。1976年と1984年の年齢別抗体陽性率を比較すると、1976年の20歳以上の年齢別抗体陽性率と、対応する8年後の

Table 10. Rubella infected woman of 21-30 years old, 1976-1988

Year	No. of examinees	No. (%) of rubella patients ^a	No. (%) of examinees with HI titer of 1:256 or more	No. of rubella vaccinees with HI titer of 1:256 or more
1976	2983	54(1.8)	161(5.4)	0
77	2011	18(0.9)	62(3.1)	0
78	782	1(0.1)	2(0.3)	0
79	649	0	2(0.3)	0
80	805	0	7(0.9)	0
81	925	2(0.2)	4(0.4)	0
82	395	2(0.5)	17(4.3)	0
83	252	2(0.8)	15(6.0)	0
84	641	4(0.6)	36(5.6)	2
85	508	1(0.2)	3(0.6)	0
86	208	1(0.5)	2(1.0)	1
87	377	2(0.5)	6(1.6)	1
88	594	4(0.7)	9(1.5)	1
Total	11130	91(0.8)	326(2.9)	5

a. Patients were diagnosed as rubella, on the basis of clinically rubelliform symptoms during the last year, and a rubella HI titer of 1:256 or more.

Numbers in parentheses are the percentage for the number of examinees in each year.

Table 11. Rubella epidemic year and rate of rubella infection among 21-30 years old women, 1976-1988

year	Rubella epidemic year	No. of examinees	No. (%) of susceptible women ^a to rubella	No. of rubella infected women	Rate of rubella infected women (No. of infected/No. of susceptible)
1976	E	2983	754(25.3)	54	7.2
77	E	2011	620(30.8)	18	2.9
78		782	243(31.1)	1	0.4
79		649	280(43.1)	0	0
80		805	350(43.5)	0	0
81	E	925	445(48.1)	2	0.4
82	E	395	181(45.8)	2	1.1
83	E	252	136(54.0)	2	1.5
84		641	285(44.5)	4	1.4
85		508	156(30.7)	1	0.6
86	E	208	62(29.8)	1	1.6
87	E	377	98(26.0)	2	2.0
88	E	594	103(17.3)	4	3.9

a. Women in HI titer of less than 1:8. Numbers in parentheses are the percentage for the number of examinees in each year.

1984年28歳以上の年齢別抗体陽性率とは平均抗体陽性率において、1976年20~28歳70.6±10.8% (平均±標準偏差), 1984年28~36歳73.6±10.6%と統計上差異が認められない結果が示された。次に1984年と1988年の年齢別抗体陽性率を比較すると、平均抗体陽性率においては、1984年23~32歳57.9±11.4%, 1988年27~36歳60.8±10.7%とやはり統計上差異が認められない同様な平均抗体陽性率が示された。以上の結果から、1976年から1988年にかけて風疹抗体保有率の分布状況からは、定期接種世代を除く妊娠可能年齢層には統計学的に差異のみられるような、風疹の流行および任意風疹ワクチン接種による影響は認められなかった。

2. 妊娠可能年齢層婦人の風疹感染状況

対象集団では風疹感染婦人はほとんど毎年認められた (表10)。

風疹 HI 抗体価256倍以上を示す婦人の割合は、各年毎に波状の様相を示した。また、風疹ワクチン接種後に HI 抗体価256倍を示す婦人が小人数ながら認められた。しかし、定期接種者には風疹感染はみられなかった。他方、HI 抗体価512倍以上の高抗体価を呈し風疹様症状を示した婦人は1976, 77, 87, 88年の風疹流行期にのみ認められた。

次に調査によって、風疹に対して予防能力がないと

されている HI 抗体価 8 倍未満の風疹感受性であった人がその後、風疹に感染した割合を示した (表11)。風疹が流行した年に、感受性者に対する感染者の割合が増加し、非流行期に同割合は低下していることが示された。

3. 任意による風疹ワクチン接種と獲得抗体

1984年から1988年まで18歳以上の女性の風疹ワクチン接種歴を調べ、任意によるワクチン接種の状況を調査した結果 (表12)、風疹ワクチン接種前に HI 抗体価 8 倍未満であることを確認 (1193名) してからワクチン接種した婦人は101名であった。従って任意による風疹ワクチン接種率は8.5% (101/1193) を得た。

ワクチン接種後の獲得抗体価成績 (表13) は、HI 法によれば97.7% (130/133) が8倍以上の抗体を得た。その幾何平均値 (\log_2)、標準偏差値 (\log_2) は5.63±1.14であり HI 抗体価64倍を得た婦人が最も多かった。一方、2.3% (3/133) の婦人はワクチン接種後6カ月以上経過しても HI 抗体価 8 倍未満であった。EIA 法による Rubella-IgG 抗体成績との複合判定では、95.5% (127/133) の婦人が「真陽性」抗体を獲得したが、2.3% (3/133) の婦人が低抗体価陽性レベルにとどまったままであった。さらに2.3%、3名の婦人が「真陰性」のままで、任意によるワクチン接種は無

Table 12. Number of rubella vaccinated women of childbearing age from 1984 to 1988, with the exception of rubella vaccination eligible girls

No. of examinees	No.(%) of seronegative ^a examinees for rubella (A)		No.(%) of rubella vaccinees, in seronegative before vaccination ^b (B)		Percentage of the rubella vaccinated from (B) by (A)
	No.	(%)	No.	(%)	
2979	1193	40.0	101	3.4	8.5

a, Rubella HI titer is less than 1:8. b, Rubella vaccinated women were previously tested for rubella antibody and confirmed for their seronegativity against rubella.

Table 13. Rubella antibody levels after rubella vaccination in women of childbearing age

HI titer (\log_2)			No.(%) of examinees as indicated by rubella antibody status			
No.	Mean ^a	SD ^a	Positive			Negative ^b
			Total	Immune ^b	Low level ^b	
133	5.63	1.14	130(97.7)	127(95.5)	3(2.3)	3(2.3)

No., Number of cases examined; Mean, geometric mean; SD, standard deviation. a, Rubella HI titer is equivalent to and over 1:8. b, See the footnotes of Table 2.

効であった。この3名のワクチン接種時の年齢は、それぞれ28, 29, 30歳であった。

III. 風疹ワクチン接種後の追跡調査

1. 風疹ワクチン定期接種者と風疹感染

風疹ワクチンを受けた女性が、接種後、典型的な風疹様症状を示して風疹に自然感染した例が2例確認された(表14)。症例Aは1979年に中学で風疹ワクチンを受けた記録があり、その後1度の風疹抗体検査ではHI抗体価8倍未満であった。ワクチン接種3.5年後に典型的な風疹様症状を示し、総合病院内科にて風疹と診断された。発症後に風疹抗体検査を、症状発見後1日、2週、7カ月目に各々実施した。風疹抗体成績に

ついては、HI抗体価成績が8倍未満より256倍へ上昇し、Rubella-IgG抗体レベルは発症1日後にカットオフ値よりわずかに低い陰性レベルから、2週後には高い陽性レベルに急激な上昇を示した。しかし、EIA法による風疹IgM抗体の陽性成績は1度も認められなかった。その後1984年(20歳)の風疹HI抗体価は128倍を示した。

症例Bは、Aと同様に1977年に中学で風疹ワクチンを接種していた。1985年の妊娠時に風疹HI抗体価128倍を確認している。1988年典型的な風疹様症状を呈し、本人の勤務する総合病院皮膚科にて風疹と診断された。風疹抗体検査を風疹発症当日、2週後、1、

Table 14. Naturally rubella infected women "with" a history of rubella vaccination

Patient	Year	Age of patient (years)	Record of rubella vaccination	Symptomatical rubella infection	Rubella-specific antibody		
					HI titer	IgG label	IgM label
A	1979	15	Vaccination	...	ND	ND	ND
	1982	18	<1:8	ND	ND
	Onset at 1982	18	...	"Symptoms"	<1:8	Negative	Negative
	After 2 weeks	18	...	"Symptoms"	1:256	Positive	Negative
	After 7 months	19	1:256	Positive	Negative
B	1984	20	1:128	Positive	Negative
	1977	14	Vaccination	...	ND	ND	ND
	1985	22	1:128	ND	ND
	Onset at 1988	25	...	"Symptoms"	<1:8	Negative	Negative
	After 2 weeks	25	...	"Symptoms"	1:256	Positive	Positive
	1989	26	1:64	Positive	Negative

Patient A, an 18-year-old girl (in 1982) was confirmed as having the absence of rubella antibody, when tested for rubella antibody. Patient B, a 22-year old woman (in 1985) was confirmed as having the rubella positive antibody in her pregnancy. IgG, IgM, Rubella specific IgG or IgM antibodies are determined by EIA. ND, not done.

Table 15. Rubella antibody status after 6 months of rubella "re-vaccination", among rubella seronegative vaccinees and rubella low level positive vaccinees

Group	No.(%) of examinees	No.(%) of rubella antibody status							
		3 months of post-vaccination				6 months of post-vaccination			
		Positive		Negative*	Positive		Negative*		
Total	Immune*	low level*	Total		Immune*	low level*			
(Re-)vaccinees in seronegative*	25 (100)	23 (92)	20 (80)	3 (12)	2 (8)	21 (84)	17 (68)**	4 (16)*	4 (16)*
Primary vaccinees*	57 (100)	56 (98)	55 (96)	1 (2)	1 (2)	56 (98)	55 (96)	1 (2)	1 (2)
(Re-)vaccinees in low level positive*	12 (100)	12 (100)	11 (92)	1 (8)	0	12 (100)	10 (83)	2 (17)	0

a. See the footnotes of Table 2. b. "Negative" rubella antibody status before second time rubella vaccination. c. "Negative" rubella antibody status before first time rubella vaccination. d. "Low level positive" rubella antibody status before second time rubella vaccination. **, p<0.01; *, p<0.05; by χ^2 -test.

2, 6, 12カ月後に各々実施した。症例Bの風疹抗体成績については、症例Aと同様な傾向が認められたが、Bにおいてはより急峻な抗体価の上昇がHI抗体価と Rubella-IgG成績に認められた。BのAとの相違

点は、風疹 IgM 抗体が発症2週後に陽性レベルに達した点であり、この陽性 IgM 抗体値は、風疹に自然感染した者が初回感染時に示す IgM 陽性成績と同程度であった。症例Bは風疹発症1年後に HI 抗体価64

Table 16. Cases of women with an undetectable rubella antibody status after several rubella vaccination attempts

Case number	Date	Rubella vaccination	Rubella-specific antibody		
			HI titer	IgG level	IgM level
1 ^a	Sep. 11, '83	1st(in school-age)	ND	ND	ND
	Nov. 7, '88		< 1 : 8	(-)	(-)
	Dec. 21, '88	2nd	< 1 : 8	(-)	(-)
	Mar. 9, '89		< 1 : 8	(-)	(-)
	17, '89	3rd	< 1 : 8	(-)	(-)
	31, '89		< 1 : 8	(-)	(-)
	May. 30, '89		< 1 : 8	(-)	(-)
	Nov. 24, '89		< 1 : 8	(-)	(-)
2 ^b	Nov. 1, '82	1st(in school-age)	ND	ND	ND
	Apr. 15, '87		< 1 : 8	(-)	(-)
	Nov. 11, '87	2nd	ND	ND	ND
	Jan. 19, '88		1 : 8	Positive	(-)
	Apr. 12, '88		< 1 : 8	(-)	(-)
	Nov. 18, '88	3rd	ND	ND	ND
	Dec. 6, '88		1 : 16	Positive	(-)
	Jan. 25, '89		1 : 16	(-)	(-)
	Apr. 4, '89		< 1 : 8	(-)	(-)
3 ^c	Sep. 9, '87	Pre-vaccination	< 1 : 8	(-)	(-)
	Dec. 4, '87	1st	ND	ND	ND
	Mar. 25, '88		< 1 : 8	(-)	(-)
	Apr. 6, '88	2nd	ND	ND	ND
	Jun. 9, '88		< 1 : 8	(-)	(-)
	18, '88	3rd	ND	ND	ND
	Jul. 20, '88		< 1 : 8	(-)	(-)
	29, '88	4th	ND	ND	ND
	Sep. 20, '88		< 1 : 8	(-)	(-)
	27, '88	5th	ND	ND	ND
	Oct. 18, '88		1 : 8	Positive	(-)
	Nov. 11, '88		1 : 8	(-)	(-)
	Jul. 24, '89		< 1 : 8	(-)	(-)
4 ^d	May. 11, '82	Pre-vaccination	< 1 : 8	(-)	(-)
	17, '82	1st	ND	ND	ND
	Aug. 26, '82		< 1 : 8	(-)	(-)
	Sep. 1, '87	2nd	< 1 : 8	(-)	(-)
	Nov. 2, '87		1 : 16	Positive	(-)
	Jul. 20, '88		1 : 8	Positive	(-)
	Sep. 8, '89		< 1 : 8	(-)	(-)

a, The date of birth is July, 10, '68.

b, The date of birth is September, 10, '68.

c, The date of birth is August, 6, '58.

d, The date of birth is May, 28, '57.

(-), Negative level by EIA. ND, not done.

倍, Rubella-IgG 陽性, IgM 陰性の各風疹抗体成績をみた。

症例 A, B はともに風疹流行期に発症し, 本人の周囲には風疹患者が大勢みられたことが共通点として認められた。

2. 再度の風疹ワクチン接種後の獲得抗体

初回のワクチン接種後に抗体が認められない抗体陰性者がワクチン再接種後に「真陽性」抗体を獲得した割合は, 再接種後 3 カ月目 80% (20/25) ($p < 0.05$), 6 カ月目 68% (17/25) ($p < 0.01$) であり, 対照とした初回ワクチン接種者群に比較して, それぞれ χ^2 検定で有意に低率であることが認められた (表 15)。以上の成績から初回ワクチン接種後の抗体陰性者にはワクチンの再接種後にも「真陰性」抗体のままであったり, 低抗体価抗体しか獲得できない例が多くみられることが示された。

初回ワクチン接種後の低抗体価陽性者がワクチン再接種後の 6 カ月目に獲得した風疹抗体は 83% (10/12) が「真陽性」抗体であり, 17% (2/12) がワクチン再接種後も低抗体価のままであった。しかし, 初回ワクチン接種者群との比較では統計学的な差異はみられなかった。

3. 2 度以上の風疹ワクチン接種で抗体を獲得できなかった女性

表 16 が示すように, 症例 (1) は全く風疹抗体を獲得できない例である。この例は, 図 2 に示したような抗体陰性範囲内の微量な抗体レベルの変化も認められなかった。症例 (2) は, ワクチン接種ごとに低抗体価陽性レベルには達するが, やがて陰性化する例である。HI 抗体価成績と Rubella-IgG 成績との間に互いに類似した経過がみられた。症例 (3) は, 5 度のワクチン接種で風疹抗体を持つに至ったが, やがて抗体が消失した例である。この症例では 5 度目のワクチン接種後に風疹特異的 IgM 抗体レベルが上昇成績を示したが, 判定区分の陽性値には至らなかった。症例 (4) は, 2 度目のワクチン接種後に風疹抗体「真陽性」に至ったが, 長期観察中に抗体が陰性化した例である。全ての症例について風疹特異的 IgM 抗体を検討したが, 成績の変化がみられたのは症例 (3) のみであった。

このように 1 度の風疹ワクチン接種で感染阻止に十分と考えられる抗体価を獲得できない場合には, 再度ワクチンを接種する試みは必ずしも有効でない例が示された。

考 察

今日, 風疹生ワクチン接種は世界各国で実施されて

いる¹⁰⁾。世界中の風疹ワクチン戦略が 1969, 70 年にいち早く風疹ワクチンを認可した米国と英国の 2 つの戦略にしたがって, 風疹ワクチン接種対象者を誰にするかによって大別できる²⁰⁾²¹⁾。英国や多くのヨーロッパ諸国は, 妊娠可能な年齢のあるいはやや若年の女性に風疹ワクチンを投与する戦略を開始し²¹⁾⁴⁴⁾。日本もこの方式を採用した⁴⁵⁾。このワクチン戦略は, 風疹ワクチン接種によって感染阻止可能なレベルの風疹抗体を獲得した女性と, 自然感染によって既に風疹抗体を有している女性は, 風疹感染を免れることが期待できる。しかし, 風疹抗体を持たない女性や, 感染阻止可能なレベルに達しない風疹抗体を有する女性は, 妊娠可能年齢時に風疹感染の危険性のある感受性者として残されている。風疹患者の多くは子供であり, 患者から感受性者へとウイルスが伝わっていくウイルス循環は依然としてなくなっていないからである⁴⁶⁾。このように英国方式の風疹ワクチン戦略は, 妊娠可能年齢女性の風疹感染阻止に限界が存在している。

日本における風疹ワクチン戦略は, 英国の制度をモデルとして, 日本国内で開発されたワクチンにより 1977 年に開始された⁴⁷⁾。有効なワクチン⁴⁸⁾を使用した日本における女子中学生を対象とした風疹ワクチン定期接種の成果は, 対象年齢群の風疹抗体保有率が他の年齢群に比べ極めて高い陽性率となって現れており, 国内ではこの傾向はほぼ一致している⁴⁹⁾⁵⁰⁾。女子中学生を対象とした定期接種は, その実施状況が中学校ごとに記録され, その実施数は全国的に集約され報告されている²⁹⁾。それによると全国の風疹ワクチン定期接種率は開始以来 70% を上下する数字が報告されている。この数字は日本と同じワクチン戦略を採用している英国の 1984~86 年 80~91%³⁵⁾⁵¹⁾と比較すると低い接種率であり, 日本の風疹ワクチン接種率は他の諸国の数字と比べると高いとはいえない^{52)~54)}。英国ではワクチン接種率 (日本の定期に相当する年齢層) の目標を 95% にすることが 1988 年に勧告されている⁵⁵⁾。富山県の風疹ワクチンの定期接種率は近年ほぼ 90% と全国平均に比べて高く, この傾向は風疹ワクチン開始年から一貫して続いている。

風疹ワクチン投与後に, 血清疫学的に追跡調査を行った報告によれば, ワクチン接種群の良好な抗体保有状況とともに, ワクチン接種後に抗体が陰性である「非陽転者」が確認されている^{56)~60)}。また「非陽転者」の割合がワクチン後 5 年, 10 年後に次第に増加していることも報告されている⁶⁰⁾⁶¹⁾。こうした原因として, ワクチンによる獲得抗体レベルの経時的な低下が考えられていた^{60)~63)}。しかしワクチン接種後の年月の経過

と加齢とを分離して観察することは困難であり、経時的な抗体価の低下はワクチン接種者だけに限られたことではない。Nokesら⁶⁴⁾によれば男女を問わず人の風疹抗体価は一生の内に加齢と共に低下すると報告している。同様な低下は風疹に限らず、はしか⁶⁵⁾、おたふくかぜ⁶⁶⁾の抗体についても報告されている。Wan-nian⁶⁷⁾は風疹ワクチン接種が始まっていない中国では、風疹抗体陽性率は10歳からピーク値をほぼ維持するが平均抗体価は10歳から低下するとしている。Plotkinら⁶⁸⁾は自然感染による抗体とワクチンによる抗体のそれぞれの抗体価平均値はほぼ平行して低下していると報告している。

本研究によれば、中学校で風疹ワクチン定期接種の対象となった女性の風疹抗体陽性率は96.5% (Positive total)であった。風疹ワクチン対象外の同年齢層の男性の陽性率は71.8%、風疹ワクチン開始以前に中学校を卒業した婦人群の陽性率は61.1%であり、定期接種世代には良好な抗体保有状況が示された。一方、著者は中学校での風疹ワクチンに関する記録を調査する方法で、定期接種世代の女性のなかに、ワクチンを接種したが抗体が認められない者を発見した。このように記録に基づく接種確認は国内ではほとんど報告がなく⁶⁹⁾、ワクチン接種後も「非陽転者」は定期接種世代の全ての年齢にみられ、定期接種世代においてはワクチン接種後の年月の経過に比例した「非陽転者」の割合の増加はみられなかった。

風疹ワクチン接種率に関する検討は少ないが本研究では、富山県のこれまでの年度別定期ワクチン接種率と、定期接種対象の女性の年齢別風疹抗体陽性率とが有意に相関していることを明らかにした。Noahら³⁵⁾は英国での大規模な疫学調査から、風疹ワクチン接種率と抗体保有状況に関して、地域ごとの接種率と風疹感受性率が負の有意な相関を示したことを報告している。一方、Valensinら³⁶⁾によると、イタリアのある地方では風疹ワクチン接種対象女性の抗体保有率が、ワクチン実施前後で差異が認められなかったことを報告し、ワクチン接種の効果がみられなかった原因としてワクチン接種率の低さを指摘している。

富山県内の定期接種対象世代における風疹抗体調査から、90%を越える高いワクチン接種率により、中学校での風疹ワクチン接種後にこれまで以上のレベルの抗体を獲得したことが考えられる。富山県内においてワクチン定期接種率の高い時代(平均91.0%)に風疹ワクチンを受けた女性の風疹抗体陽性率は97.0%であり、接種率の低い時代(平均77.6%)にワクチンを受けた女性の陽性率は95.3%であった。接種率の高い時代

の女性群の平均 HI 抗体価と、他の男性および低い時代の女性群の平均 HI 抗体価との間には差異は認められなかった。しかし、HI 抗体価16倍以上で Rubella-IgG 陽性の「真陽性」率を比較すると、ワクチン接種率の高低差と「真陽性」率の差96.3%対93.6%との間に χ^2 検定で危険率1%未満の有意な関係が認められた。このことは、ワクチン接種率が90%以上となると低抗体価の女性をはじめ既に風疹抗体をもっている女性にもワクチン投与をした可能性が高いと考えられる。干場ら⁷⁰⁾は低抗体価とは言えない風疹 HI 抗体価64倍の抗体陽性者に風疹ワクチン接種を行い、ワクチン接種による速やかな抗体価の上昇などの免疫応答とその後の抗体価の高まりをほぼ半数に確認している。Harcourtら⁷¹⁾は広い範囲の抗体陽性例へのワクチン投与から免疫応答が陽性者全般にみられると報告している。一方、木村ら⁷²⁾および加賀美ら⁷³⁾は抗体陽性者へのワクチン接種の場合、低抗体価の状態ほどワクチン後の獲得抗体レベルが高いことを報告している。

風疹抗体測定法として広く用いられているのは HI 法と EIA 法(または ELISA 法とも呼ぶ)である⁷⁴⁾。著者は風疹抗体測定についての基礎的検討から HI 法と EIA 法による成績を組み合わせて判定を行った。この方法により風疹抗体陰性者を選びだし、最近の報告^{74)~76)}にみられる HI 抗体価16倍以上を陽性とする根拠である「免疫が持続する」⁷⁷⁾状態の調査を実施した。風疹ワクチン接種後の血清疫学調査から、風疹抗体測定方法の違いによる陽性率の違いが指摘されている⁵⁹⁾⁶¹⁾⁶⁹⁾⁸⁰⁾。以前は、ワクチンによる抗体獲得者に低い抗体価の割合が多い⁸⁰⁾⁸⁰⁾⁸¹⁾ことから、抗体測定方法の感度の違いが主な原因と考えられてきた⁸⁰⁾⁸²⁾⁸³⁾が、最近はこのような原因があげられている。まず抗原となる風疹ウイルス粒子には3つのあるいはそれ以上の主構成蛋白質があり、それぞれに対応した生物学的活性を持った特異的抗体が産生される⁸⁴⁾⁸⁵⁾こと、次に抗体測定方法は異なる測定感度をそれぞれの異なる特異抗体に対して持っている⁸⁶⁾こと、ワクチンによる獲得抗体の中には、ウイルス構成蛋白質に対する特異抗体の不均衡な減少あるいは消失が認められる⁷⁷⁾こと、すなわちこれは自然感染による抗体とワクチンによる抗体の質的な違いを指摘するものである。さらに、英国の Communicable Disease Surveillance Centre が報告した約1,000人の風疹有症感染妊婦の過去の抗体成績が再検討され、過去に抗体陽性とされた婦人の中かなりの数に false-positive があり、抗体測定方法の選択に誤りがあったとされている⁴⁶⁾。現在、風疹感染を阻止可能な抗体の種類とレベルと、その測定方法と判

定基準値についての検討や指摘がされている^{76,77}が、いまだ結論は得られていない⁶¹。Forsgren⁶³はワクチン後の抗体判定に際して、複数の測定方法の成績を組み合わせた試みを行っている。また、自然感染による抗体とワクチンによる抗体の違いについて、別の検討もある。不顕性な再感染がワクチン接種者に証明されている^{78,79}点についてであるが、Horstmannら⁸⁰はワクチン接種後の再感染率が自然感染後の再感染率よりも、80%対3.4%とはるかに高率であるとしている。この原因も、ワクチン後の獲得抗体のレベルが低いことと、ワクチンによる抗体の質的な不完全さに帰するとされている⁷⁸。

本研究においては、中学校での風疹ワクチン記録を調べることにより定期接種世代女性から、ワクチン接種前後の抗体測定追跡調査により妊娠可能年齢の任意接種者から、風疹ワクチン接種後に風疹抗体「真陰性」者が認められた。任意によるワクチン接種後に抗体が認められなかった例は133名中3名(2.3%)であり、統計学的に95%の信頼度で信頼区間を考慮すれば、2.3%という値はこれまでの報告^{76,77}とほぼ一致した数値と考えられる。一方、定期接種はワクチン実施前に抗体確認検査を行わないので、ワクチンによる抗体獲得および非獲得を確認できない。定期接種世代の「真陰性」女性について、EIA法による定量的抗体測定と間接蛍光抗体法およびイムノプロット法による風疹抗原特異的抗体確認により、ワクチンに関する記録と極微量な風疹抗体レベルの成績が一致する傾向を明らかにした。定期接種世代には3.5%(104名)の風疹抗体陰性者が認められ、その35.6%(37名)にワクチンをした記録が確かめられた。結果として、風疹ワクチン定期接種世代女性の1.3%が中学校でワクチンを受けていながら、その後の抗体確認では風疹に対する感受性者であったことになる。Millerら^{81,82}によれば、妊婦に2~3%の風疹感受性者がいればCRSは継続的にみられるという。妊娠可能年齢層に風疹に対する感受性者がいるかぎり、風疹に感染する妊婦は無くならない。当然なこの事実が風疹ワクチン戦略の改善を促している⁸³。以上の「ワクチン後の抗体陰性者」に関する数値は今後の風疹対策にとって重要な意味を持つと考えられる。

著者が経験した例で、風疹ワクチンを2度以上接種しても「真陰性」であった婦人が妊娠をつよく希望した際、この婦人は風疹感染への不安のみならず、抗体が産生されないことに強い戸惑いを訴えた。著者は「非陽転」者の存在を説明し、家族、とくに本人の子供に風疹ワクチンを勧め、風疹が流行しない季節の受

胎を勧め、無事出産をみた。「非陽転」者に再度、風疹ワクチンを投与すれば初回のワクチンで陽転した者と同程度の免疫状態を期待できるかという点については難しく、本研究によれば、風疹ワクチンの場合、1度の接種で抗体を獲得できない「非陽転者」には別な視野からの感染予防対策が必要であるといえる。Serdulaら⁸⁴は21名のワクチン接種HI抗体陰性者に現在欧米で広く使われているRA27/3株風疹ワクチンを再度投与した。結果、全例に既往性抗体反応を認めしたが、再接種後24~27カ月後に15例中7例にHI抗体価1/4倍以上の有意な低下又は消失を確認している。同様な条件下での報告はワクチン再接種後の速やかな抗体産生に関しては一致した傾向を示しているが、その後の抗体の維持や、風疹特異的IgM抗体の産生に関しては必ずしも一致した結果とはなっていない^{84~86}。この理由はワクチン再接種前の抗体状況に違いがあったからだと考えられる。またSerdulaら⁸⁴は再接種前にHI抗体価は全員が陰性であったが、21名中何人かは風疹中和抗体とEIA法によるRubella-IgG抗体のどちらかが又は両方が陽性レベルであったとしている。著者は、初回風疹ワクチン後にHI抗体陰性かつRubella-IgG抗体陰性である「真陰性・非陽転」者に、ワクチン再接種後も「真陰性」であり続ける例や、半年後という短期間内にHI抗体陰性に戻る例、ほぼ1年後に「真陰性」レベルの状態を示す例を報告した。また、25名の「非陽転者」に風疹ワクチンを再接種し、6カ月後の抗体獲得状況を観察した。成績を「真陽性」率により初回ワクチン接種者群と比較すると、抗体獲得率は「非陽転者」群が明らかに劣っていた。加えて、抗体獲得者のHI抗体価が低い例が「非陽転者」群に多くみられた。これらの例から風疹抗原に対する抗体産生機構の個人差の存在が強く示唆される。

B型肝炎不活化ワクチンに対して抗体を産生できないHB(hepatitis B, HB)ワクチン非陽転者の存在が知られている。Chiouら⁸⁷は、HBワクチン非陽転者の免疫非応答性の機序に関して、本人のリンパ球のうちHBs(hepatitis B surface, HBs)抗体を産生するB細胞の機能的欠損とHBs抗原に特異性を持つサブレッサーT細胞の存在を確認し、非陽転の原因がワクチンを受ける側にあるとしている。また、風疹ウイルス又は生ワクチンに感染した側に、試験管内での抗原投与に際しサブレッサーT細胞数の増加などの、風疹ウイルス抗原に対する変則的免疫応答性が示された例^{88~90}も報告されている。

一方、定期接種開始以前に中学校を卒業した非定期

接種年齢層婦人の抗体陽性率は、調査年ごとの年齢のずれを考慮しても、風疹ワクチン接種開始以前と開始後8～12年で年齢層の平均陽性率にほとんど差がないことが示された。すなわち、風疹ワクチン接種のもう一方の対象である妊娠可能年齢の抗体陰性婦人に対する風疹ワクチン任意接種が、ワクチン認可後10年以上を経過した今日でも抗体保有状況を改善するには至っていないことが示された。本調査によれば風疹感受性婦人についての任意風疹ワクチン接種率は8.5%であった。風疹ワクチン任意接種に関する報告は国内においては少なく、廣澤ら¹⁰⁰⁾は任意のワクチン接種率を8.2%としている。諸外国においては、風疹感受性である妊娠可能年齢婦人へのワクチン投与キャンペーンとその成果や²⁰⁾³⁵⁾、定期接種世代を除く妊娠可能年齢婦人の風疹抗体陽性率がワクチン投与により90%を越えている報告もみられる³⁵⁾³⁸⁾⁵⁴⁾。日本における風疹ワクチン任意接種に関する調査と接種率向上への検討が望まれる。一方、妊婦が風疹に感染する危険性を考える場合、風疹に感受性のある婦人の風疹に対する意識の喚起が必要である。本研究において、妊娠可能年齢の風疹患者は依然としてみられ、感受性者に対する患者発生率は流行と共に増減しており、風疹は子供だけの病気ではないことが示された。しかし、著者が聞き取り調査を行った風疹に対して感受性がある抗体陰性婦人のほとんどは、「自分は風疹には感染しない」と考えていた。理由は多い順番に(1)過去に風疹にかかったことがある、(2)感染しないよう心がけるからワクチンが必要ない、(3)過去に抗体検査を受けたことがあるので安心して、などである。理由のなかで(1)は、定期接種対象女性におけるこれまでの調査で中学生が風疹ワクチンを受けない理由の第一位になっており¹⁰²⁾、今後問題とすべき点であると考えられる。

本研究中にもみられた、ワクチン接種者が風疹に有症感染する顕性再感染例は、これまで欧米では報告¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾されていたが、近年、日本においても確認されてきている¹⁰⁵⁾。再感染は胎児にとって安全とは言いきれず¹⁰⁶⁾¹⁰⁷⁾、最近、国内において風疹流行期に、ワクチン接種歴のある妊婦の自然感染とそれに伴う胎児感染が報告されている¹⁰⁸⁾。著者らは富山県内でも1988年の風疹流行期にワクチン接種歴を有する婦人が出産した際、出生した乳児の材料から風疹ウイルスを分離し、加えてその子供がCRSであることを確認している(未発表)。特殊例にも共通点が見られる。患者の感染時期が例外なく風疹流行期である点、子供から妊婦が感染したとされ、その子供は妊婦が以前に出産していた子である例が多い点などである。

各国では風疹によるCRS出生を減少させるためにさまざまな努力がなされている。英国では1988年10月から1～2歳男女に「はしか・おたふくかぜ・風疹」(measles, mumps and rubella, MMR)混合生ワクチン投与が開始された⁴⁹⁾。これは子供に多いこれらウイルス感染症を幼児期から予防することにより、患者発生数を減少させ、風疹に限れば、妊婦が風疹に感染する機会を減らそうとするワクチン戦略である。この風疹ワクチン戦略は1969年に米国が開始した風疹に対するワクチン戦略そのものである²⁰⁾。その米国では1977年から、男女幼稚園児より第12学年までの学童へのMMRワクチン接種にワクチン政策の重点が移され²⁰⁾、加えて、思春期後の女性への風疹ワクチン投与が積極的に展開されている¹⁰⁹⁾。このように風疹ワクチン戦略上では、米国と英国がそれぞれの制度をお互いに取り入れ始めている。子供たちへの風疹ワクチン投与で風疹患者発生数を抑え、妊娠可能年齢婦人の風疹抗体保有率をワクチンで向上させ、両方の効果でCRS発生数が減少することを意図している。このように風疹ワクチン接種対象を多面的に設ける動きは、風疹ワクチン制度を早くから実施しているカナダ¹¹⁰⁾などでもみられる。北欧諸国スウェーデン、フィンランドなどのMMRワクチンによる2回投与制度は、ワクチンの接種率向上とワクチンによる追加免疫効果の両方を意図したワクチン戦略である⁵²⁾¹¹¹⁾¹¹²⁾。日本であまり紹介されていないこの制度では、当初からMMRワクチンを二度同一人に接種することが計画され、この二度接種を積極的に推し進めるワクチン接種である。日本国内においては1989年4月からMMRワクチン投与が開始されるなど、各国の風疹予防へのこのような努力は始まったばかりであり現在も検討期である。加えて米国ではCRS発生率の減少傾向に限界がみられて来た¹⁰⁹⁾とされるなど、今日でも各国でCRS発生が依然報告され¹¹³⁾⁹⁴⁾、風疹に関する継続的な研究、検討が今後も必要であるといえる。

結 論

富山県内において風疹生ワクチン接種後の抗体保有状況について血清疫学調査を行い、風疹ワクチン接種の効果を検討した。調査対象は中学校で風疹ワクチン接種対象となった定期接種世代女性、妊娠可能年齢の婦人、および中学校から大学までの男女学生である。調査は定期接種世代女性については1988年に横断調査を、ワクチン任意接種者を含む妊娠可能年齢婦人の風疹抗体保有状況については1976年から1988年まで疫学調査を、また風疹抗体陰性者に対する風疹ワクチン接

種後の抗体獲得状況については追跡調査を実施した。

風疹ワクチン接種後の風疹抗体成績の判定にあつては、HI 法および EIA 法によるそれぞれの結果を組み合わせ、HI 抗体価 8 倍未満かつ Rubella-IgG 陰性を「真陰性」、HI 抗体価 16 倍以上かつ Rubella-IgG 陽性を「真陽性」とした。

1. 風疹ワクチン定期接種世代女性の風疹抗体「真陽性」率は 95.5%、同年齢層男性の「真陽性」率は 71.3%、風疹ワクチン開始以前に中学校を卒業した非定期接種世代女性の「真陽性」率は 60.5%と、中学での風疹ワクチン接種が女性群に良好な抗体保有状況をもたらしていることが示された。

2. 年度別ワクチン接種率と定期接種世代の年齢別抗体陽性率との間に有意な相関 ($r=0.76$, $p<0.05$) が明らかとなった。ワクチン接種率の高かった (91.0%) 時代と低かった (77.6%) 時代に対応し、定期接種世代の「真陽性」率は 96.3% 対 93.6% を示し、ワクチン接種率と「真陽性」率が 1% 未満の危険率で有意に関係していることが明らかにされた。

3. 中学校の風疹ワクチン接種記録を調査し、定期接種世代の抗体「真陰性」者の中に 36% のワクチン接種者を確認した。このワクチン接種の既往歴のある「真陰性」者は定期接種世代全体の 1.3% になるが、これまでの報告にみられるようなワクチン接種後の年月の経過に伴う割合の増加は認められなかった。さらに風疹抗体「真陰性」者において、過去のワクチン接種記録と EIA 法などの高感度測定法による微量な風疹特異的抗体成績とが一致する傾向が認められた。

4. 妊娠可能年齢婦人の任意による風疹ワクチン接種率は、1984年から1988年までの間で、風疹 HI 抗体価 8 倍未満の婦人について 8.5% の接種率であった。定期接種世代を除く妊娠可能年齢婦人の風疹抗体保有率は、1984年 57.9%、1988年 60.8% であり統計的な差異はみられなかった。1976年から1988年まで毎年、合計 10,441 名の妊娠可能年齢層の風疹抗体保有状況と風疹感染状況を調査した。その結果、風疹流行期には妊娠可能年齢層の風疹感受性者における風疹感染率の増加がみられた。

5. 通常 (1 回) の風疹ワクチン接種後に風疹抗体が認められない「非陽転者」へワクチン再投与を試みたところ、ワクチン再接種後の抗体獲得状況は 68% の「真陽性」抗体獲得率であり、初回ワクチン接種者の「真陽性」抗体獲得率 96% に及ばないことが示された。再接種後の HI 抗体価も低いレベルである例が多くみられた。さらに 2 度以上の風疹ワクチン接種によっても低いレベルの抗体しか獲得できない例に、長

期追跡調査から獲得抗体の維持が困難な例が認められた。

以上のことから、風疹ワクチン接種後の抗体獲得状況には個人差がみられるものの、風疹に対する集団免疫の立場からは、妊娠可能年齢層の任意による風疹ワクチン接種率を高めることと、風疹ワクチン定期接種において接種率を 90% 以上に引き上げることは、風疹感染予防上、有効であることが血清疫学的に示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました、岡田見教授に深甚なる謝意を表します。また、患者の御診察および検査材料の提供に御協力を賜りました、富山市民病院副院長松本謙一博士に深く感謝いたします。ならびに記録調査に御協力いただいた学校関係者、検査材料の提供に協力していただいた方々に感謝いたします。最後に御協力をいただいた富山県衛生研究所ウイルス部の方々にお礼申し上げます。

文 献

- 1) Gregg, N. M.: Congenital cataract following German measles in mother. *Trans. Ophthalmol. Soc. Aust.*, 3, 35-46 (1941).
- 2) Sever, J. L., Nelson, K. B. & Gilkeson, M. R.: Rubella epidemic, 1964: Effect on 6000 pregnancies. *Am. J. Dis. Child.*, 110, 395-407 (1965).
- 3) Desmond, M. M., Fisher, E. S., Vorderman, A. L., Schaffer, H. G., Andrew, L. P., Zion, T. E. & Catlin, F. I.: The longitudinal course of congenital rubella encephalitis in nonretarded children. *J. Pediatr.*, 93, 584-591 (1978).
- 4) 赤間清人, 芦沢正見, 石井慶蔵, 今泉 清, 今川八束, 海老沢功, 大友弘士, 大谷 明, 北村 敬, 甲野礼作, 小酒井望, 小張一峰, 重松逸造, 清水喜八郎, 杉浦 昭, 須藤恒久, 善養寺浩, 林 滋生, 平山宗宏, 深沢義村, 深谷一太, 藤本 進, 松下 寛, 村井孝子, 村田良介, 安富和男: 風疹. 伝染病予防必携 (重松逸造, 小張一峰, 今川八束編), 第 3 版, 191-194 頁, 日本公衆衛生協会, 東京, 1986.
- 5) 橋本和子, 平山宗宏: 風疹流行時の妊婦の被害状況の実態調査. *母性衛生*, 18, 75-77 (1977).
- 6) 澤田清子: 妊婦の風疹感染に関する疫学的研究. *新潟医学会誌*, 97, 343-357 (1983).
- 7) Morgan-Capner, P., Hodgson, J., Hambling, M. H., Dulake, C., Coleman, J. J., Boswell, P., Watkins, R. P., Booth, J., Stern, H., Best, J.

- M. & Banatvala, J. E.: Detection of rubella specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy. *Lancet*, 2, 244-246 (1985).
- 8) 川名林治: 風疹ウイルスの性状, 位置付け. *臨床ウイルス*, 2, 237-243 (1974).
- 9) Assaad, F. & Ljungars-Esteves, K.: Rubella-World impact. *Rev. Infect. Dis.*, 7, S29-S36 (1985).
- 10) Perkins, F. T.: Licensed vaccines. *Rev. Infect. Dis.*, 7, S73-S76 (1985).
- 11) Centers for Disease Control: Leads from the MMWR, Rubella and congenital rubella syndrome-United States, 1985-1988. *J. A. M. A.*, 261, 2179-2180 (1989).
- 12) Kono, R., Hirayama, M., Sugishita, C. & Miyamura, K.: Epidemiology of rubella and congenital rubella infection in Japan. *Rev. Infect. Dis.*, 7, S56-S63 (1985).
- 13) Ueda, K., Tokugawa, K., Nishida, Y. & Kimura, M.: Incidence of congenital rubella syndrome in Japan. *Am. J. Epidemiol.*, 124, 807-815 (1986).
- 14) 須藤恒久: 風疹ウイルス. 新ウイルス学II (東昇, 石田名香雄編), 第1版, 633-639頁, 朝倉書店, 東京, 1972.
- 15) 植田浩司, 兼光寿臣, 西田之昭, 武末正義, 大島健司, 野中実男, 吉川ひろみ, 大橋高明, 永山徳郎: 奄美群島における妊婦の風疹 HI 抗体. *感染症誌*, 44, 291-295 (1970).
- 16) Rawls, W. E., Melnick, J. L., Bradstreet, M. P., Bailey, M., Ferris, A. A., Lehmann, N. I., Nagler, F. P., Furesz, J., Kono, R., Ohtawara, M., Halonen, P., Stewart, J., Ryan, J. M., Strauss, J., Zdravilek, J., Leerhoy, J., Magnus, H. V., Sohler, R. & Ferreira, W.: WHO Collaborative study on the sero-epidemiology of rubella. *Bull. WHO*, 37, 79-88 (1967).
- 17) 宮村紀久子: サーベイランスにおける検査室情報の役割. *臨床ウイルス*, 9, 249-259 (1981).
- 18) 石井慶蔵: 疫学における免疫の重要性. ウイルス学 (植竹久雄編), 第2版, 245-249頁, 理工学社, 東京, 1982.
- 19) O'Shea, S., Woodward, S., Best, J. M., Banatvala, J. E., Holzel, H. & Dudgeon, J. A.: Rubella vaccination: Persistence of antibodies for 10-21 years. *Lancet*, 2, 909 (1988).
- 20) Bart, K. J., Orenstein, W. A., Preblud, S. R. & Hinman, A. R.: Universal immunization to interrupt rubella. *Rev. Infect. Dis.*, 7, S177-S184 (1985).
- 21) Dudgeon, J. A.: Selective immunization: Protection of the individual. *Rev. Infect. Dis.*, 7, S185-S190 (1985).
- 22) Orenstein, W. A., Bart, K. J., Hinman, A. R., Preblud, S. R., Greaves, W. L., Doster, S. W., Stetler, H. C. & Sirotkin, B.: The opportunity and obligation to eliminate rubella from the United States. *J. A. M. A.*, 251, 1988-1994 (1984).
- 23) 相沢主税, 岩田賢太郎, 岡 徹也, 小出雄彦, 沢田哲治, 千葉喜美夫, 原田 功, 松山繁夫, 吉岡勇雄: 風しんワクチン. 最新予防接種の知識「平成2年」(社団法人, 細菌製剤協会編), 第1版, 102-115頁, 細菌製剤協会, 東京, 1990.
- 24) 富山県厚生部公衆衛生課: 予防接種実施状況(風しん). 防疫関係資料, 87頁, 富山県, 1977.
- 25) 富山県厚生部公衆衛生課: 予防接種実施状況(風しん). 防疫関係資料, 73頁, 富山県, 1978.
- 26) 富山県厚生部公衆衛生課: 予防接種実施状況(風しん). 防疫関係資料, 70頁, 富山県, 1979.
- 27) 富山県厚生部公衆衛生課: 予防接種実施状況(風しん). 防疫関係資料, 63頁, 富山県, 1980.
- 28) 富山県厚生部公衆衛生課: 予防接種実施状況(風しん). 防疫関係資料, 66頁, 富山県, 1981.
- 29) 富山県厚生部公衆衛生課: 予防接種実施状況(風しん). 防疫関係資料, 74頁, 富山県, 1982.
- 30) 富山県厚生部公衆衛生課: 予防接種実施状況(風しん). 防疫関係資料, 76頁, 富山県, 1983.
- 31) 富山県厚生部公衆衛生課: 予防接種実施状況(風しん). 防疫関係資料, 76頁, 富山県, 1984.
- 32) 富山県厚生部公衆衛生課: 予防接種実施状況(風しん). 防疫関係資料, 73頁, 富山県, 1985.
- 33) 富山県厚生部公衆衛生課: 予防接種実施状況(風しん). 防疫関係資料, 68頁, 富山県, 1986.
- 34) 富山県厚生部公衆衛生課: 予防接種実施状況(風しん). 防疫関係資料, 67頁, 富山県, 1987.
- 35) Noah, N. D. & Fowle, S. E.: Immunity to rubella in women of childbearing age in the United Kingdom. *Br. Med. J.*, 297, 1301-1304 (1988).
- 36) Valensin, P. E., Cusi, M. G., Zanchi, A., Rossolini, G. M., Cellesi, C. & Amato, T.: Rubella epidemiology over a 14-year period in

- Siena (Italy): A retrospective serological survey. *Microbiologica*, **11**, 119-127 (1988).
- 37) 潮見重毅: 予防接種法, その他関係する法律. ワクチン学 (大谷 明編), 第1版, 246-248頁, 講談社, 東京, 1987.
- 38) 森田盛大, 須藤恒久, 葛谷登美子, 日沼頼夫, 石田名香雄: 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).
- 39) 清水不二雄: 蛍光抗体法. *臨床免疫*, **13** (Suppl. 3), 48-55 (1981).
- 40) Zartarian, M. V., Friedly, G., Peterson, E. M. & Maza, L. M.: Detection of rubella antibodies by hemagglutination inhibition, indirect fluorescent-antibody test, and enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.*, **14**, 640-645 (1981).
- 41) 栗村 敬: 抗ヒトレトロウイルス抗体測定法. *臨床免疫*, **19** (Suppl. 12), 285-290 (1987).
- 42) 植田昌宏: 蛋白の電気泳動. *ウイルス・クラミジア・リケッチア検査* (金井興美編), 第3版, 2-16頁, 日本公衆衛生協会, 東京, 1987.
- 43) Forsgren, M.: Standardization of techniques and reagents for the study of rubella antibody. *Rev. Infect. Dis.*, **7**, S129-S132 (1985).
- 44) Tobin, J. O'H., Sheppard, S., Smithells, R. W., Milton, A., Noah, N. & Reid, D.: Rubella in the United Kingdom, 1970-1983. *Rev. Infect. Dis.*, **7**, S47-S52 (1985).
- 45) 平山宗宏: 妊婦における風疹の感染とその対策. *臨産*, **40**, 440-441 (1986).
- 46) Miller, E.: Rubella infection in pregnancy: remaining problems. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **96**, 887-892 (1989).
- 47) 植田浩司: 風疹ワクチン. *アレルギー臨床*, **5**, 369-372 (1985).
- 48) 出口雅経, 星野正雄, 松山繁夫, 平山宗宏: 風疹ワクチン TO-336株, その15年間の抗体の推移と安全性について. *臨床ウイルス*, **13**, 507-511 (1985).
- 49) 宮村紀久子: 風しん. 昭和63年度伝染病流行予測調査報告書 (国立予防衛生研究所編), 112-128頁, 厚生省保健医療局, 東京, 1990.
- 50) Ueda, K., Nonaka, S., Yoshikawa, H., Sasaki, F., Segawa, K., Fujii, H., Tasaki, H., Shin, H., Tokugawa, K. & Sato, T.: Seroepidemiologic studies on rubella in Fukuoka in southern Japan during 1965-1981: Rubella epidemic pattern, endemicity and immunity gap. *Int. J. Epidemiol.*, **12**, 450-454 (1983).
- 51) Hodes, D. T.: Rubella immunisation for girls over 14 years. *Arch. Dis. Child.*, **63**, 983-985 (1988).
- 52) Böttiger, M., Christenson, B., Romanus, V., Taranger, J. & Strandell, A.: Swedish experience of two dose vaccination programme aiming at eliminating measles, mumps, and rubella. *Br. Med. J.*, **295**, 1264-1267 (1987).
- 53) Menser, M. A., Hudson, J. R., Murphy, A. M. & Upfold, L. J.: Epidemiology of congenital rubella and results of rubella vaccination in Australia. *Rev. Infect. Dis.*, **7**, S37-S41 (1985).
- 54) Enders, G.: Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Rev. Infect. Dis.*, **7**, S103-S107 (1985).
- 55) Department of Health guidelines: Measles, mumps, and rubella vaccine. *Br. Med. J.*, **297**, 780-781 (1988).
- 56) Menser, M. A., Forrest, J. M. & Bransby, R. D.: Rubella vaccination in Australia: 1. A five-year follow-up of vaccinated schoolgirls. *Med. J. Aust.*, **65-2**, 83-85 (1978).
- 57) Tingle, A. J., Chantler, J. K., Kettlys, G. D., Larke, R. P. B. & Schulzer, M.: Failed rubella immunization in adults: Association with immunologic and virological abnormalities. *J. Infect. Dis.*, **151**, 330-336 (1985).
- 58) 手塚圭子, 杉下知子, 阿部昭治, 漆畑 修: 風疹 HI 抗体保有状況と風疹ワクチンの有効性, 18歳以上の女子における検討. *皮膚臨床*, **30**, 135-140 (1988).
- 59) O'Shea, S., Best, J. M., Banatvala, J. E., Marshall, W. C. & Dudgeon, J. A.: Rubella vaccination: persistence of antibodies for up to 16 years. *Br. Med. J.*, **285**, 253-255 (1982).
- 60) Herrmann, K. L., Halstead, S. B. & Wiebenga, N. H.: Rubella antibody persistence after immunization. *J. A. M. A.*, **247**, 193-196 (1982).
- 61) Chu, S. Y., Bemier, R. H., Stewart, J. A., Herrmann, K. L., Greenspan, J. R., Henderson, A. K. & Liang, A. P.: Rubella antibody persistence after immunization sixteen-year follow-up in the Hawaiian islands. *J. A. M. A.*, **259**, 3133-3136

(1988).

- 62) **Herrmann, K. L., Halstead, S. B., Brandling-Bennett, A. D., Witte, J. J., Wiebenga, N. H. & Eddins, D. L.**: Rubella immunization, persistence of antibody four years a large-scale field trial. *J. A. M. A.*, **235**, 2201-2204 (1976).
- 63) **Horstmann, D. M., Schluederberg, A., Emmons, J. E., Evans, B. K., Randolph, M. F. & Andiman, W. A.**: Persistence of vaccine-induced immune responses to rubella: comparison with natural infection. *Rev. Infect. Dis.*, **7**, S80-S85 (1985).
- 64) **Nokes, D. J., Anderson, R. M. & Anderson, M. J.**: Rubella epidemiology in south east England. *J. Hyg.*, **96**, 291-304 (1986).
- 65) **Black, F. L.**: Measles antibodies in the population of new haven, connecticut. *J. Immunol.*, **83**, 74-83 (1959).
- 66) **Wagenvoort, J. H., Harmsen, M., Boutahar-Trouw, B. J. K., Kraaijeveld, C. A. & Winkler, K. C.**: Epidemiology of mumps in the Netherlands. *J. Hyg.*, **85**, 313-326 (1980).
- 67) **Wannian, S.**: Rubella in the people's republic of China. *Rev. Infect. Dis.*, **7**, S72 (1985).
- 68) **Plotkin, S. A. & Buser, F.**: History of RA27/3 rubella vaccine. *Rev. Infect. Dis.*, **7**, S77-S78 (1985).
- 69) **Orenstein, W. A., Herrmann, K. L., Holmgreen, P., Bernier, R., Bart, K. J., Eddins, D. L. & Fiumara, N. J.**: Prevalence of rubella antibodies in Massachusetts schoolchildren. *Am. J. Epidemiol.*, **124**, 290-298 (1986).
- 70) 干場 勉, 矢吹郎彦, 朝本明弘, 木村晋亮, 田中淳之: 風疹生ワクチン接種後の抗体価の変化とその臨床的意義の考察. *日産婦誌*, **39**, 2029-2035 (1987).
- 71) **Harcourt, G. C., Best, J. M. & Banatvala, J. E.**: Rubella-specific serum and nasopharyngeal antibodies in volunteers with naturally acquired and vaccine-induced immunity after intranasal challenge. *J. Infect. Dis.*, **142**, 145-155 (1980).
- 72) 木村晋亮, 尾西 一, 梶 哲夫, 杉浦幸一, 干場 勉, 矢吹郎彦, 朝本明弘: 弱毒風疹生ワクチン接種後における血清中 IgM 及び IgG 抗体の推移. *石川衛公研年報*, **22**, 196-204 (1985).
- 73) 加賀美潔, 大瀬千年: 成人婦人に風疹ワクチンを接種して. *臨床ウイルス*, **6**, 386-391 (1978).
- 74) 干場 勉: 高風疹抗体価を有する妊婦における風疹ウイルス感染時期の血清診断に関する研究. *十全医会誌*, **98**, 824-840 (1989).
- 75) **Swartz, T. A., Hornstein, L. & Epstein, I.**: Epidemiology of rubella and congenital rubella infection in Israel, A country with a selective immunization program. *Rev. Infect. Dis.*, **7**, S42-S46 (1985).
- 76) **Enders, G.**: Serologic test combinations for safe detection of rubella infections. *Rev. Infect. Dis.*, **7**, S113-S122 (1985).
- 77) **Cusi, M. G., Metelli, R. & Valensin, P. E.**: Immune responses to wild and vaccine rubella viruses after rubella vaccination. *Arch. Virol.*, **106**, 63-72 (1989).
- 78) 平山宗宏: 風疹. *皮膚臨床*, **30**, 109-116 (1988).
- 79) 松本脩三: 免疫学の予防, 治療への応用. *医科免疫学* (菊地浩吉編), 改訂第3版, 517-525 頁, 南江堂, 東京, 1989.
- 80) **Banatvala, J. E., Best, J. M., O'Shea, S. & Dudgen, J. A.**: Persistence of rubella antibodies after vaccination: detection after experimental challenge. *Rev. Infect. Dis.*, **7**, S86-S90 (1985).
- 81) 植田浩司: 風疹生ワクチン. *臨床ウイルス*, **6** 臨時増刊, 38-42(1978).
- 82) **Buimovici-Klein, E., O'Beirne, A. J., Millian, S. J. & Cooper, L. Z.**: Low level rubella immunity detected by ELISA and specific lymphocyte transformation. *Arch. Virol.*, **66**, 321-327 (1980).
- 83) **Best, J. M., Harcourt, G. C., Druce, A., Palmer, S. J., O'Shea, S. & Banatvala, J. E.**: Rubella immunity by four different techniques: results of challenge studies. *J. Med. Virol.*, **5**, 239-247 (1980).
- 84) **Oker-Blom, C., Kalkkinen, N., Kääriäinen, L. & Pettersson, R.**: Rubella virus contains one capsid protein and three envelope glycoproteins, E1, E2a, and E2b. *J. Virol.*, **46**, 964-973 (1983).
- 85) **Green, K. Y. & Dorsett, P. H.**: Rubella virus antigens: Localization of epitopes involved in hemagglutination and neutralization by using monoclonal antibodies. *J. Virol.*, **57**, 893-898 (1986).
- 86) **Loo, T. W., Macdonald, I., Clarke, D. M., Trudel, M., Tingle A. & Gilam, S.**: Detection of antibodies to individual proteins of rubella virus.

- J. Virol. Meth., 13, 149-159 (1986).
- 87) **Enders, G., Knotek, F. & Pacher, U. :** Comparison of various serological methods and diagnostic kits for the detection of acute, recent, and previous rubella infection, vaccination, and congenital infections. *J. Med. Virol.*, 16, 219-232 (1985).
- 88) **Wikins, J., Leedom, J. M. Portnoy, B. & Salvatore, M. A. :** Reinfection with rubella virus despite live vaccine induced immunity. *Am. J. Dis. Child.*, 118, 275-294 (1969).
- 89) **Cradock-Watson, J. E., Ridelhalgh, M. K. S., Anderson, M. J. & Pattinson, J. R. :** Outcome of asymptomatic infection with rubella virus during pregnancy. *J. Hyg.*, 87, 147-154 (1981).
- 90) **Horstmann, D. M., Liebhaber, H., LeBouvier, G. L., Rosenberg, D. A. & Halstead, S. B. :** Rubella reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic. *N. Engl. J. Med.*, 283, 771-778 (1970).
- 91) **Miller, C. L., Miller, E., Sequeira, P. J. L., Cradock-Watson, J. E., Longson, M. & Wiseberg, E. C. :** Effect of selective vaccination on rubella susceptibility and infection in pregnancy. *Br. Med. J.*, 291, 1398-1401 (1985).
- 92) **Miller, C. L., Miller, E. & Waight, P. A. :** Rubella susceptibility and the continuing risk of infection in pregnancy. *Br. Med. J.*, 294, 1277-1278 (1987).
- 93) **Serdula, M. K., Halstead, S. B., Wiebenga, N. H. & Herrmann, K. L. :** Serological response to rubella revaccination. *J. A. M. A.*, 251, 1974-1977 (1984).
- 94) **Butler, A. B., Scott, R. M., Schydlower, M., Lampe, R. M., Schwab, J. A. & Muelenaer, A. A. :** The immunoglobulin response to re-immunization with rubella vaccine. *J. Pediatr.*, 99, 531-534 (1981).
- 95) **Schiff, G. M., Young, B. C., Stefanovic, G. M., Stamler, E. F., Knowlton, D. R., Grundy, B. J. & Dorsett, P. H. :** Challenge with rubella virus after loss of detectable vaccine-induced antibody. *Rev. Infect. Dis.*, 7, S157-S163 (1985).
- 96) **Just, M., Just, V., Berger, R., Burkhardt, F. & Schilt, U. :** Duration of immunity after rubella vaccination: A long-term study in Switzerland. *Rev. Infect. Dis.*, 7, S91-S94 (1985).
- 97) **Chiou, S. -S., Yamauchi, K., Nakanishi, T. & Obata, H. :** Nature of immunological non-responsiveness to hepatitis B vaccine in healthy individuals. *Immunology*, 64, 545-550 (1988).
- 98) **Buimovici-Klein, E. & Cooper, L. Z. :** Immunosuppression and isolation of rubella virus from human lymphocytes after vaccination with two rubella vaccines. *Infect. Immun.*, 25, 352-356 (1979).
- 99) **Ford, D. K. & Tingle, A. J. :** Cell-mediated immune responses in patients with recurrent arthritis following rubella immunization. *J. Rheumatol.*, 7, 225-230 (1980).
- 100) **Tingle, A. J., Yang, T., Allen, M., Kettlys, G. D., Larke, R. P. B. & Schulzer, M. :** Prospective immunological assessment of arthritis induced by rubella vaccine. *Infect. Immun.*, 40, 22-28 (1983).
- 101) 廣澤 浩, 中村幸義, 渡辺言夫, 米山国義, 伊達禮次: 妊婦の風疹抗体保有率ならびに風疹ワクチン歴, 既往歴について, 感染症誌, 62, 652-656 (1988).
- 102) 中國直樹, 新野峰久, 近藤喜代太郎, 石塚百合子, 藤本征一郎, 田中俊誠, 岩川良樹: 風疹ワクチン接種方式についての考察, 札幌市を例に. 日本医事新報, 3367, 43-48 (1988).
- 103) **Morgan-Capner, P., Burgess, C., Ireland, R. M. & Sharp, J. C. :** Clinically apparent rubella reinfection with a detectable rubella specific IgM response. *Br. Med. J.*, 286, 1616 (1983).
- 104) **Morgan-Capner, P., Hodgson, J., Sellwood, J. & Tippett, J. :** Clinically apparent rubella reinfection. *J. Infect.*, 9, 97-100 (1984).
- 105) 岡村理栄子, 川島 真, 肥田野信: 風疹の再感染例. 皮膚臨床, 30, 157-163 (1988).
- 106) **Partridge, J. W., Flewett, T. H. & Whitehead, J. E. M. :** Congenital rubella affecting an infant whose mother had rubella antibodies before conception. *Br. Med. J.*, 282, 187-188 (1981).
- 107) **Best, J. M., Banatvala, J. E., Morgan-Capner, P. & Miller, E. :** Fetal infection after maternal reinfection with rubella: criteria for defining reinfection. *Br. Med. J.*, 299, 773-775 (1989).
- 108) 森内浩幸, 山下 浩, 山崎士郎, 手島直子, 高橋令紫, 森 剛一, 中下誠朗, 坂井正義, 松本和博, 井

口俊二, 辻 芳郎, 山本豊彦: 佐世保市における風疹の流行と諸種合併症の出現. 日本医事新報, 3362, 43-47 (1988).

109) Cochi, S. L., Edmonds, L. E., Dyer, K., Greaves, W. L., Marks, J. S., Rovira, E. Z., Preblud, S. R. & Orenstein, W. A.: Congenital rubella syndrome in the United States, 1970-1985 on the verge of elimination. *Am. J. Epidemiol.*, 129, 349-361 (1989).

110) Furesz, J., Varughese, P., Acres, S. E. &

Davies, J. W.: Rubella immunization strategies in Canada. *Rev. Infect. Dis.*, 7, S191-S193 (1985).

111) Rabo, E. & Taranger, J.: Scandinavian model for eliminating measles, mumps, and rubella. *Br. Med. J.*, 289, 1402-1404 (1984).

112) Ukkonen, P. & von Bonsdorff, C-H.: Rubella immunity and morbidity: effects of vaccination in Finland. *Scand. J. Infect. Dis.*, 20, 255-259 (1988).

Cross-sectional and Retrospective Study of an Epidemiological Investigation on Rubella Specific Antibody among Women Vaccinated against Rubella Toshio Shoji, Department of Public Health, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 - *J. Juzen Med. Soc.*, 99, 1080 - 1102 (1990)

Key words rubella, rubella specific antibody, vaccination

Abstract

The effects of rubella vaccination were investigated seroepidemiologically by examining a rubella specific antibody after vaccination. Two female groups were investigated in Toyama Prefecture, one was rubella vaccine eligible girls (R-vaccine-eligibles), who had been targeted for rubella vaccination in junior high school, another was women of childbearing age. In 1988 by means of a cross-sectional serosurvey, the prevalence of rubella antibody among 2,935 R-vaccine-eligibles was studied. It indicated a significant correlation ($r=0.76$, $p<0.05$) between the rates of rubella seropositivity by age group and the yearly rates of rubella vaccination (Rate-R-vaccine) in Toyama, which was over 90% at that time. The "immune positive" was defined as a rubella hemagglutination inhibition (HI) antibody titer of 1:16 or over and as rubella IgG positive. The immune positive results in R-vaccine-eligibles were 96.3% and 93.6% in years of high Rate-R-vaccine (91.0%) and low Rate-R-vaccine (77.6%), respectively. There was a significant difference ($p<0.01$) in the percentages of immune positive related to the Rate-R-vaccine. Between 1984 and 1988, 2979 women of childbearing age were studied. 8.5% had been vaccinated against rubella and 1,193 had an antibody titer of less than 1:8. The seropositivity for rubella, except those R-vaccine-eligibles, were 57.9% and 60.8% in 1984 and 1988, respectively, and there was no statistically significant difference. It is assumed that the 8.5% Rate-R-vaccine did not improve the rubella seropositivity. The prevalence of rubella antibody and the rates of rubella infection among women of childbearing age (Total of 10,441 women) were investigated every year between 1976 and 1988. The rubella infection rates for the rubella susceptible women proved to be elevated during rubella epidemic periods. Rubella re-vaccination was carried out on those of undetectable rubella antibody status. The immune positive rate after re-vaccination was 68% (17/25), and this rate was significantly different ($p<0.01$) from primary vaccination. From the results in this study, rubella vaccination proved to be effective against rubella in R-vaccine-eligibles, whose Rate-R-vaccine was over 90%. However, some of the women in the group of childbearing age, whose Rate-R-vaccine was less than 10%, became infected with Rubella during epidemic periods. It is concluded that an improvement in the rubella vaccination rate is important for rubella prevention in all childbearing age groups.