



Title	How to Prevent Rubella Epidemics and Congenital Rubella Syndrome: Lessons From 42 Years of Longitudinal Epidemiology in Osaka Prefecture, Japan(1982-2023)
Author(s)	上林, 大起
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105755
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	上林 大起
論文題名 Title	How to Prevent Rubella Epidemics and Congenital Rubella Syndrome: Lessons From 42 Years of Longitudinal Epidemiology in Osaka Prefecture, Japan (1982–2023) (風しんの流行と先天性風しん症候群をどう防ぐか：大阪府における42年間の縦断疫学(1982–2023年)からの教訓)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 日本では1977年に風しん含有ワクチンが定期接種に導入されたにもかかわらず、風しん排除は未だ達成されていない。特に、これまで定期接種の対象外であった成人男性が感受性者として残存し、排除の妨げとなっていると疫学的に推定されているが、報告された風しん症例を血清学的に解析し、それを実証した研究は存在しない。そこで本研究では、臨床検体を含むあらゆる研究材料を活用できる利点を活かし、大阪府における疫学データ、検査データ、臨床データをもとに予防接種戦略を検証し、風しん排除プログラムにおける重要な要素を明らかにすることを目的とした。 〔方法(Methods)〕 1982年から2023年までに大阪府内で報告された風しんおよび先天性風しん症候群(CRS)の症例を精査した。検出された風しんウイルス(RuV)については、世界保健機関が推奨するE1遺伝子領域739塩基の配列を解析し、分子系統樹により遺伝子型を決定した。さらに、核酸検査で風しんと確定された症例については、初感染(一次ワクチン不全を含む)とブレイクスルー感染を分類するため、急性期に採取した血液検体から抗RuV特異的IgG抗体価およびAvidityを測定した。Avidityは、relative avidity index(RAI)で示した。加えて、全国の抗体保有率および風しんに関連した自然または人工死産の件数も分析した。 〔成績(Results)〕 女子中学生を対象とした選択的接種制度の導入後も、小児における風しん症例の報告は継続していた。一方で、小児を対象とした普遍的接種制度への移行および2回接種制度の導入により、小児の抗体保有率は向上し、定期接種の対象外を含む幅広い年齢層で風しん症例数が減少した。しかしながら、2012–2013年および2018–2019年には風しんの再流行が発生した。これらの流行で検出されたRuVは、1994年および2011年に見られた遺伝子型1Dや1Jとは異なり、1Eおよび2Bであり、同時期に他国で検出されたRuVと同一または極めて類似した遺伝的背景を有していた。 核酸検査で風しんと確定された140症例のうち、抗RuV特異的IgG抗体は44症例で陽性、22症例で判定保留、74症例で陰性であった。陽性または判定保留であった66症例のAvidityを測定した結果、2症例でRAIが60%以上(高親和性)、55症例で40%未満(低親和性)を示し、9症例は抗体価が低いためRAIの判定が不能であった。RAIが60%以上を示した2症例はいずれも1回のワクチン接種歴があると考えられる世代(それぞれ2013年および2018年時点で33歳と50歳)の女性であった。 CRSについては、1999年に全数調査が開始されて以降9症例が報告され、そのうち7症例は2013年以降に報告された。9症例中、1症例(11.1%)の母親は1回のワクチン接種歴を有していた。特に2013年には、出生10万人あたりのCRS発生率が6.9人となり、1960–1980年代の発生率に匹敵する水準であった。 〔総括(Conclusion)〕 1977年の選択的接種制度導入後も、小児を中心とした風しんの流行は抑制されなかった。一方、1995年4月に普遍的接種制度へ移行したことで、定期接種対象年齢層のみならず、対象外の年齢層においても風しん症例数が減少した。普遍的接種制度は、小児の感染者を減らすことによりRuVの伝播を阻止し、全体的な感染リスクの低減に寄与したと考えられる。 しかしながら、風しんは成人の感染症として再び出現した。1960–1980年代におけるCRSの発生率は、多数の自然または人工死産により抑制されていた可能性があるが、近年の発生率はこれに匹敵する水準に達している。近年の流行で検出されたRuVは、他国で流行していたウイルスと同一または非常に類似しており、国外からのRuV流入が再流行の一因であると示唆された。 さらに、血清学的解析の結果、風しん症例の98.6%(138/140)が初感染であることが示され、感受性者の間で感染が拡大したことが証明された。また、日本人の多くがRuVに対する免疫を有している中で、ブレイクスルー感染が極めて稀であったことは、現在の流行株に対するワクチンの有効性を裏付けている。 以上の結果から、普遍的接種制度を導入しても、感受性者への適切な介入がなければ将来的な流行の防止は困難であることが示された。特に、ブレイクスルー感染およびCRSは1回接種では完全に予防できないため、ハイリスク者に対しては2回接種が必要であると考えられた。さらに、本研究から得られた知見は、RuVと同様の感染性および伝播様式を持つ他の感染症の制御においても重要な教訓となり得る。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		上林 大起	
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授	小林 剛 署名
	副 査	大阪大学特任教授	松浦 善治 署名
	副 査	大阪大学教授	原田 哲也 署名
論文審査の結果の要旨			
本論文は、大阪府における1982年から2023年までの長期間にわたる疫学、分子疫学および血清学的データを統合的に解析し、日本において風しん排除が未達成である要因を多角的に検証した研究である。特に、臨床検体を用いた抗体アビディティ解析により、これまで疫学的推定にとどまっていた成人感受性者の存在を、風しん患者由来検体を用いて実証的に示した点は高く評価される。さらに、再流行時に検出されたウイルスの遺伝子型解析から国外由来株の流入を示唆するとともに、症例の大多数が初感染であり、ブレイクスルー感染が極めて稀であることを明らかにし、現行ワクチンの有効性を科学的に裏付けている。加えて、先天性風しん症候群の発生動向を解析し、近年の発生率が過去の流行期に匹敵する水準に達していることを示した点は、公衆衛生上きわめて重要な知見である。以上より、本論文は独創性、科学的妥当性および社会的意義のいずれにおいても高く評価でき、学位論文として十分に価値あるものと認める。			