

私の歩んだ研究の道とそこからの教訓⑤—風疹—

日本の風疹・先天性風疹症候群の疫学研究
—偶然との出会い—

植田 浩 司

はじめに

“私の歩んだ研究の道とそこからの教訓” 平山宗宏先生の第1号に、わが国の小児感染症、特に、その予防接種採用の経緯を裏話的なことも含めての記録が、編集委員会のご要望と書かれています。私が“風疹”について書かせていただくことになりました。小児の感染症、特に流行的に発生する感染症の研究は、あらかじめデザインし、構えて行う研究というより、偶発的に始まることが多く、そして、しばしば、社会問題になり、ときに政治問題になります。

1960年代の風疹パンデミックで、風疹ウイルスが米国で分離され(1962年)^{1,2)}、米国の先天性風疹症候群(CRS)の多発(1964年)が社会問題になり³⁾、風疹ワクチンが開発され、1969年予防接種戦略が開始されました⁴⁾。日本にも1965~1969年に風疹流行が発生し、風疹ウイルスが分離され^{5~7)}、沖縄にCRSが多発し社会問題になりましたが⁸⁾、それまで、Gregg⁹⁾の発見したCRSの日本本土における報告は極めてまれで(1949~1965年に3例)^{10~12)}、1965~1969年流行でも発生報告数が少ないことが注目されるなかで¹³⁾、わが国の風疹研究と予防接種対策が進められました^{13~16)}。

九州大学医学部小児科は永山徳郎先生(第4代教授)の発疹症研究の強い思い入れと、その指導により、ウイルス学に裏付けられた日本の風疹研究の幕開けから、すなわち、風疹ウイルスの組織培養による分離、沖縄と日本本土のCRSの疫学、風

疹血清疫学調査、そして風疹ワクチンの開発に参加させていただきました。その間にさまざまな偶然と多くの国内外の先生方との出会いとご指導をいただきました。風疹予防接種は進み、2012年風疹排除を目指していますが、上記の経緯を裏話・私事も含め書かせていただくことにしました。

I. 永山徳郎先生の発疹症研究

1933年5月、九州大学(九大)小児科の病棟回診、「発熱・けいれん・紅い発疹(Koplik斑なし)の乳児を箕田貢教授(第2代)は“Grippen-exanthem”と診断された。主治医であった新入局永山徳郎先生(第4代九大小児科学教授)は、文献を検索し、この発疹症は1910年にZahorsky¹⁷⁾が記載した“Roseola infantum (Exanthem subitum)”であると具申されたが、受け入れられなかった」。この思い、先生は平壤医学専門学校教授時代に突発性発疹の臨床研究を行い、“永山斑”を報告された¹⁸⁾。第2次世界大戦後、鹿児島大学医学部教授時代に突発性発疹患児の血液の動物および人体への感染実験に成功され、また、鹿児島島の風疹流行(1961年)時に風疹と突発性発疹の異同に関する考察をされた¹⁹⁾。1962年九大教授に就任された永山先生は突発性発疹の病原ウイルスの究明を大課題の一つとされた。久留米大学で数カ月間ポリオの実験室研究を経験した私にウイルス研究室を作ることを命ぜられた²⁰⁾。当時、小児科の教室で組織培養を行うことは設備と技術と経費の面から大変難しい時代であった。新入局大学院生布上董

(九大医療技術短期大学部名誉教授), 高林一明(病理学教室で組織培養を経験), 西尾重行(加地正郎先生指導のインフルエンザ研究)の4人で研究室を作ることになった。ゼロからの出発であった。

突発性発疹の未知の原因ウイルスをみつけること, これは私には無理難題と思った。当時すでに始まっていた麻疹ワクチン研究班²¹⁾に加えていただき, 実験室手技が確立された麻疹(ウイルス性発疹症)の研究を行うことで, その責を果たすことを考えた。大阪大学微生物病研究所奥野良臣教授のご厚意により, 麻疹ワクチン研究会の班員に加えていただいた。この研究班では, 若い小児科医たちがウイルス実験手技の厳しい指導を受けた。布上博士もその一人であった。永山先生は1963年のある日, 国立家畜衛生試験所で, 来日中のリンダベスト研究者 Dr. David T. Imagawa (UCLA) に会われ, 米国における組織培養による風疹ウイルス分離(1962年)の情報を教室にもち帰られた。教授はこの技術を突発性発疹の研究に応用しようと思われ, 文献の検索と検討を示唆された。こうして, 風疹は九大小児科における一つの関心事となった。

永山先生のこのようなウイルス性発疹症の臨床と病因研究の指導と動機付けを受けた布上博士は風疹ウイルスの組織培養による分離に日本で最初に成功し⁵⁾, 私が沖縄の CRS 多発の発見と疫学研究を行うことができて⁸⁾, 後に布上博士はヒトパルボウイルス B19 と伝染性紅斑の関係を確立した研究者の一人となった²²⁾。風疹の病原体がウイルス(濾過性病原体)であることを札幌市立病院小児科弘好文・田坂重元先生²³⁾が, 世界で初めて, 人体接種実験により証明された。しかし, 組織培養による風疹ウイルスの分離が多くの研究者により試みられてきたが成功しなかった。今にして思うと, 通常の組織培養で風疹ウイルスは増殖しても細胞変性効果(CPE)を示さないために発見が遅れたということであり, Weller と Neva¹⁾(Harvard School of Public Health)は患者材料をヒト羊膜細胞培養に接種し, 40~50日間培養し, CPEを観察することにより, 風疹ウイルスの分離を証明した。一方, Parkman ら²⁾(Walter Reed Army

Institute of Research : WRAIR)は患者材料をアフリカミドリザル初代腎細胞培養(GMK)に接種し, 増殖しても風疹ウイルスはCPEを示さないので, CPEを起こすエコーウイルス11型を重複接種し, CPEが出現しないことにより風疹ウイルスの分離を証明した(干渉法)。この干渉法は当時 WRAIR では呼吸器ウイルス研究に用いられていた技術であった。

II. 3つの偶然

風疹と関係のない私の米国留学が, たまたま1964年米国風疹大流行の年にあたった。

布上博士の麻疹ワクチン研究会の実験室の仕事も終了しようという, その1965年春に, 予期していなかった風疹流行が福岡県(柳川)に発生した⁵⁾。そして, 当時, 自由に出入りのできなかった米軍統治下の基地の島“沖繩”に, それも, 研究者が誰も気づいていなかった沖繩風疹・CRS大流行(1965年)の直後に, 風疹とは無関係の沖繩学童健診団の一人として私が沖繩に2カ月間滞在した⁸⁾。この3つの偶然により, 九大小児科における風疹研究が始まった。

1. 米国1964年風疹・先天性風疹症候群大流行時の留学

麻疹ワクチン研究班の接種試験が進行する間, 1964~1965年に私は米国ニューヨーク州バッファロー小児病院に留学を命ぜられた。米国では, NIH(National Institutes of Health), NINDB(National Institute of Neurological Diseases and Blindness)の“Collaborative Perinatal Project(CPP)”が進行中であった。CPPとは, 1959年よりスタートした脳性麻痺・知能障害・先天異常の原因究明を目的とする, 史上初めての国家的規模の共同研究で, 全米15の研究施設の協力によるProjectであった。このCPPは5年間に5万人の妊婦を登録し, 妊娠中-出産-生後12年間, 産科・小児科・神経・心理・精神・病理・微生物・生化学・遺伝・疫学統計・社会・経済などあらゆる領域の専門家の参加による, 先天異常の要因究明の巨大なコホート研究で, その研究施設の一つのバッファロー小児病院に1961~1967年九大小児科から6人の小児科医が留学した。

私たちに課せられたこの CPP の仕事は単純、容易で、登録された妊婦から出生した児の新生児期、生後 4 カ月、12 カ月に詳細な身体的・神経学的診察を行い、その所見をチェックリストに記入することであった。ボスの Dr. Milton Westphal はデューティを果たしたうえで、興味のあることを自由に積極的に勉強し、経験するように促され、その機会が与えられた。同小児病院のウイルス感染症の教授は Dr. David T. Karzon で、彼のワクチンプログラムの体験と、同教授の下に留学中の沼崎義夫博士^{24,25)}〔国立仙台病院臨床研究部長、サイトメガロウイルスの垂直感染、出血性膀胱炎の病原 (アデノウイルス 11 型) の発見〕に臨床ウイルス学研究の基本を教えていただいた。この厳しいレッスンは私の臨床研究の考え方を一変させた。CPP の感染症に関する仕事はすべて NINDB の Perinatal Research Branch (PRB) の Dr. John L. Sever²⁶⁾の下で行われていた。全米のそして NIH が発信する風疹・CRS の情報は刻々と入ってきた。米國小児科学会 (フィラデルフィア, 1965 年) における Prof. Soul Krugman 司会の“風疹シンポジウム”³⁾を聴いた。会場は超満員であった。その帰途に上記のシンポジストの一人 Dr. Sever を訪問した。日本ではまだ行われていなかった風疹血清疫学の共同研究の提案があり、九大小児科から送付された福岡の妊婦血清の風疹中和抗体が PRB の実験室で測定された。

2. 柳川の風疹流行 1965 年

私が米国留学中、福岡地方では 8 年ぶり、1965 年春、柳川に風疹流行が発生し、布上博士⁵⁾は組織培養により風疹ウイルス分離にわが国で最初に成功した。その年には日本の各地で風疹流行が発生し、横浜および岩手の流行で国立予防衛生研究所 (現 感染症研究所) 甲野禮作先生⁶⁾および岩手医科大学 川名林治教授⁷⁾が風疹ウイルスを分離された。すべて、Parkman らの干渉法が用いられた。こうして、日本の実験室研究に裏付けられた風疹および CRS の臨床と疫学研究が始まった。

私は 1965 年 8 月に米国から帰国した。柳川に続き、1966 年には福岡市にも風疹の流行が発生し、風疹の疫学および血清疫学調査を開始したところに、布上博士はバッファロー小児病院に留学、私

は日本政府派遣沖縄学童健診団の一員として沖縄出張を命ぜられ、米軍統治下の沖縄に向かった。

3. 沖縄出張と沖縄 CRS 第 1 例

祖国復帰を目指す米軍基地の島沖縄を佐藤栄作総理が訪問し (1965 年 8 月)、教育・社会福祉の強化が課題となり、日本政府 (総理府) による学童健診 (5 カ年) が計画された。九州の国立大学医学部 (鹿児島、熊本、長崎、九州) の医師・看護婦による沖縄学童健診団 (40 人) が毎年 3 カ月間派遣された。私は初年度後半に沖縄出張を命ぜられた。

私は 1966 年 5 月 23 日沖縄那覇空港に到着した。その夜、小児科医 吉田春子先生²⁷⁾に「1965 年沖縄の“ルベオラ”大流行」を聞き、5 月 29 日外来で 1 人の乳児をみる機会を得た。同行の学童健診団員西田之昭博士 (九大耳鼻科) と加納正昭博士 (九大眼科) と診察した。患児は生後 5 カ月の白内障・心疾患・難聴の典型的 CRS であった。“沖縄風疹・CRS 大流行 1965 年”の回顧的疫学調査という、本務 (学童健診) 以外の調査を、米軍統治下の沖縄で展開することになった。

III. 沖縄先天性風疹症候群の疫学調査

1. 1965 年沖縄 CRS 調査：学童健診のなかで

沖縄に 1965 年に風疹流行が発生したこと、CRS の 1 例を確認したことから、風疹の流行規模と CRS の出生状況を調べたいと思った。まず、那覇市内の新聞社を訪問し、風疹関連記事を探した。1964 年末～1965 年春の風疹流行、妊婦に対する注意を喚起する保健所長会議の記事があった。学童健診団員として、われわれは琉球政府差し回しのバスに乗って沖縄本島中部の小・中学校を訪問し、学童健診を行った。この訪問した学校で教職員の風疹罹患の聞き取りと児童生徒の出席簿による風疹欠席状況を調べ、教職員の罹患を含む風疹流行が確認された。米国統治下の沖縄には、“琉球列島米国民政府 (United States Civilian Administration of Ryukyu Islands : USCAR ; ユースカー)”と“琉球政府”、そして日本政府の出先機関“南方連絡事務所 (南連)”があり、私たちは南連と琉球政府文教局の監督下にあった。公衆衛生と医療は琉球政府厚生局と沖縄医師会が担っていた。

われわれは、風疹調査の必要性を琉球政府厚生局に訴えたが、受け入れられなかった。沖縄小児科専門医会（渡口真清会長）の理解と積極的協力が得られ、沖縄の特殊事情（USCAR・琉球政府・南連などの存在）から、「沖縄小児科専門医会が実施する CRS 検診」にわれわれが参加することになり、那覇保健所（上原信孝所長）と公衆衛生看護婦の理解と協力により CRS 検診が計画された。われわれ（沖縄 CRS の第 1 例を診察した西田・加納両博士と看護婦）の CRS 検診の参加について、「南連」から“黙認する”という許可を得て、学童健診終了後に予定された観光に参加せずに、CRS 健診に参加した。

沖縄小児科専門医会と那覇保健所による「三日はしかにかかった妊産婦から出産した赤ちゃんの検診」（衛生研究所ホール：1966 年 6 月 28～29 日）は新聞・ラジオ、そして公衆衛生看護婦のネットワークに PR され、138 人の乳児が受診し、60 人の乳児が臨床的に CRS と診断された。この数は予想をはるかに上回るものであった。CRS の実験室的診断のため母子の血清をいただいた。現地新聞は「胎児の発育に影響、三日はしかにかかった妊婦」の見出しで結果を報じた。帰国直後に開かれた東京大学伝染病研究所 松本稔教授による第 1 回風疹研究会（1966 年 7 月 11 日²⁸）で、沖縄の CRS 多発を報告した。那覇保健所の公衆衛生看護婦は担当地域の住民 1 万人の風疹罹患調査も実施した。沖縄の CRS の出生はこれよりはるかに多いと思った。

2. 1967～1968 年沖縄 CRS 調査：九大熱帯医学研究会離島健診に便乗して

沖縄の CRS の全貌を解明したいと思ったが、米軍統治下の基地の島“沖縄”に入ることは容易でなかった。九大医学部学生の熱帯医学研究会沖縄離島健診（石垣島・伊原間）に参加し、離島健診終了後、その帰途に別行動で CRS 検診を行った。旅費などはそれぞれが工面した。1967 年は八重山保健所、1968 年は沖縄小児科専門医会と那覇保健所の配慮により、「CRS 検診（市民集会所：7 月 31 日～8 月 2 日）」が公衆衛生看護婦の協力により実施された。同志（小児科、小児循環器、耳鼻科、眼科）による検診を進めるうちに、自然発生的に

九大先天性風疹研究グループ（九大 CRS グループ）が編成された。CRS は 282 人に達し、沖縄本島と八重山（石垣島・西表島）の CRS のおおよその実態を把握し、宮古の調査を残すのみとなった。われわれは琉球政府厚生局および保健所に、その結果を報告し、文教局には「難聴児教育の緊急性」の請願書を提出した。

3. 日本政府の沖縄 CRS 調査

CRS の多数の出生は「風疹による聴覚障害児を持つ親の会」の発足となり、社会問題となった。琉球政府は日本政府に援助を要請、1969 年より日本・琉球両政府による対策（調査・医療・教育）が開始された。「沖縄における風疹によると思われる心身障害児の実態を明らかにし、これら障害児の医療と福祉の対策を推進すること」を目的とした検診班（平山宗宏班長²⁹）が派遣された。われわれが調査を行っていなかった宮古を含む沖縄全域の実態が明らかになり、その結果沖縄出生の CRS はわれわれの最終の集計で 408 人（その年の出生数の 2%）となった⁸。この調査には NHK が同行し、報道特集として放映され、沖縄のみならず、日本本土でも認識されることになった。以来、沖縄の CRS の医療、福祉、教育は行政により対策が講じられることになった。沖縄・日本本土で次々に白内障・心疾患の手術が行われ、聴覚障害教育対策が開始された。沖縄全域各地で幼稚部教育 3 年、小学校に特設の風疹学級の教育 6 年、そして中学・高校教育のため 6 年間しか存在しない北城聾学校が設置され、開校した。この沖縄聴覚障害児教育には賛否両論のなかで、徹底した口話法が導入された。高校野球出場など、いくつかのドラマがあった（「戸部良也：遙かなる甲子園」「小野卓司：廃校の夏」）。

4. 奄美群島の CRS 調査

沖縄の CRS 多発の実態が解明されるなかで、依然として、日本本土の CRS の報告数は極めて少なく、「2 万人の CRS が出生した米国と CRS が多発したベトナム戦時下の基地の島沖縄に流行した風疹ウイルス株は催奇性が強く、日本の流行ウイルス株はその催奇性がより弱い」という仮説が提唱された³⁰。厚生省が全国 1,000 病院を対象に「風疹および CRS の実態調査」を行っても、1965～

1969年のCRS出生は49例であった。その分布は北に少なく南に多く(西高東低)、血清疫学による女性の風疹感受性率が南のほうがより高かった^{14~16)}。

沖縄と日本本土の間に位置し、日本に復帰していた“奄美群島”に風疹疫学の謎をとく鍵が秘められていると私は感じた。日本政府の沖縄CRS検診が終了した1969年3月のある日、奄美から1人のCRS患児が九大小児科を受診した。西田博士に連絡し、奄美が郷里である浜の町病院 操坦道院長(九大名誉教授)を通じて、鹿児島県立大島病院院長に連絡し、(奄美)大島医学会におけるCRSの講演、学校訪問(風疹流行調査)、保健所の協力による検診を行った。この奄美大島の予備調査により、1965~1966年風疹流行の発生とCRS例3例の出生が確認された。永山先生が鹿児島県の理解と協力を取り付け、鹿児島県衛生部による奄美群島全域のCRS検診がほぼ沖縄と同様の方法で1969年6~7月に実施された〔奄美大島・徳之島・沖永良部の4カ所(名瀬保健所・徳之島保健所・公民館)〕。237人の子どもが受診したが、CRSと診断された児はわずかに10例であり(奄美地方人口:183,471, 出生数3,388, 1965年)⁸⁾、沖縄と著しい差が認められた。この差の証明をしなければならないと思った(図1)。

IV. 風疹血清疫学

1. 風疹抗体測定法

私は久留米大学小児科の船津維一郎教授・柳瀬哲也博士にポリオ生ワクチンCox株の野外試験で組織培養を用いるポリオウイルス中和抗体価測定法を教えてください²⁰⁾。しかし、風疹ウイルスはポリオウイルスと異なり、干渉法を用いる必要があった。われわれは最初の福岡の血清疫学(妊婦・小児)の抗体測定を米国NIH, NINDB, PRBのDr. Severの研究室で行った。臨床の教室で、診療と教育と医局の仕事しながら、多数の血清の中和抗体を干渉法で測定することは私には不可能と思った。

私が沖縄からもち帰った沖縄CRS母子の実験室診断のため血清の中和抗体の測定は高林博士が干渉法で測定した。一方、私はポリオおよび麻疹と

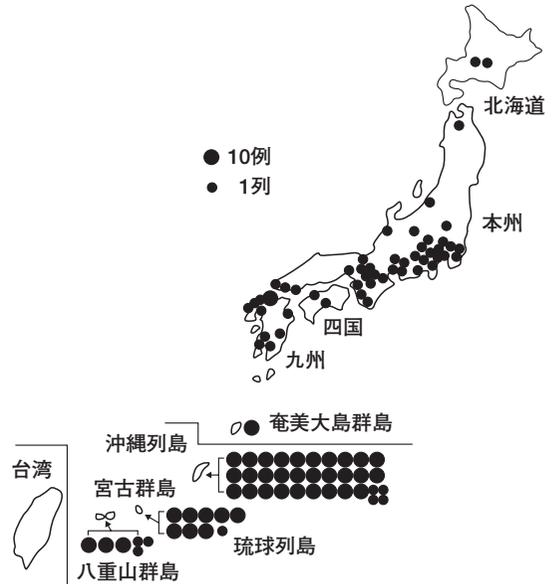


図1 先天性風疹症候群の分布(1965~1969年)
(九州大学先天性風疹研究班, 総理府派遣風疹検診班(班長 平山宗宏教授), 厚生省風疹疫学研究班(班長 市橋保雄教授)の資料による)

同様に直接CPEを観察する中和抗体測定法の文献を探し、その細胞とウイルス分与のお願いの手紙を書いた。英国のDr. Dudgeon³¹⁾(The Hospital for Sick Children, London)が用いたウサギ腎継代細胞RK-13をGlaxo Laboratoriesより、Dr. Hull³²⁾のウサギ腎継代細胞RK1をEli Lilly Co.から1965年末に受け取った。しかし、私の技術ではうまくはいかなかった。WRAIRからNIH, Division of Biological Standards (DBS)に移ったDr. Parkmanが風疹ワクチンHPV-77を開発し、1966年9月にNew England Journal of Medicineに掲載された^{33,34)}。この論文中に感度の良い風疹中和抗体測定法が記載されており、その風疹ウイルスとRK13の分与をお願いした。その航空貨物のなかにはRK13と風疹ウイルスと、それに“赤血球凝集(HA)抗原”と標準血清が入っていた(1967年2月)。ひよこ(one-day-chick)をもらいに行き、採血法を習って、その血球でHI試験を行った。これなら私にも風疹の実験室診断と血清疫学調査が可能になると思った。Stewartら³⁵⁾の風疹HI試験の論文がNew Engl J Medに掲載される1カ月前

(1967年)のことであった。風疹ウイルス発見後5年にしてみつかったHA抗原は、組織培養液に用いる仔ウシ血清中の非特異的なインヒビターに邪魔をされて検出できなかった、これを除去した血清で組織培養を行い風疹ウイルスを培養し、HAが証明されたということであった。沖縄のCRSの調査が進み、特に、1968年の調査で九大CRSグループに登録されたCRSは280人を超えた。CRSとその疑いの母子の血清の3年間の蓄積は700検体に達した。ちょうどそのとき、アボット社のMedical Director 伊藤嘉奈太先生が診断試薬のCourtland Laboratoriesのドクターを伴って来訪された。会話のなかで、風疹診断用HIキットの存在を知った。この種の診断キットなど全くない時代であった。お願いし、無料で米国から送付されることになった。このキットを用いて、沖縄および本土の風疹・CRSの実験室診断を行うことができた。

2. 沖縄 CRS 多発の血清疫学による説明

1969年春、九大小児科永山徳郎教授は日本小児科学会総会を盛会裏に終了した。その直後から過激な学園紛争に突入し、研究の継続は絶望的となった。しかし、何とか沖縄と日本本土のCRS発生の著しい差を血清疫学で説明できないものかと考えた。鹿児島県の奄美群島CRS調査に参加する前に、熊本地方の風疹血清疫学調査を中和試験で報告した化学及血清療法研究所(化血研、熊本)の野中実男部長²⁸⁾を訪ね、まだ国内では普及していなかった風疹HI試験の開発とこれを用いた血清疫学の共同研究を申し入れた。快諾が得られ、私はフィールドと臨床を担当し、実験室の仕事は野中博士と吉川ひろみ博士により行われることになった。奄美・沖縄(沖縄本島・宮古島・石垣島)の妊婦検診の残余血清、沖縄・福岡の小学校・中学校・高校の児童生徒の血清、風疹ワクチン野外接種試験の血清の風疹HI抗体が測定された。その血清検体数は1万3,000を超えた^{8,36)}。回顧的風疹血清疫学調査により以下のことが明らかになった。

1965年風疹流行後の妊婦の風疹抗体陽性率は、沖縄は著しく高く(89~93%)、奄美は低かった(63%)。沖縄の小児の風疹抗体保有率は極めて高く、流行当時、生後6カ月未満の乳児(通常感染しない)までが高率(26~56%)であった。沖縄

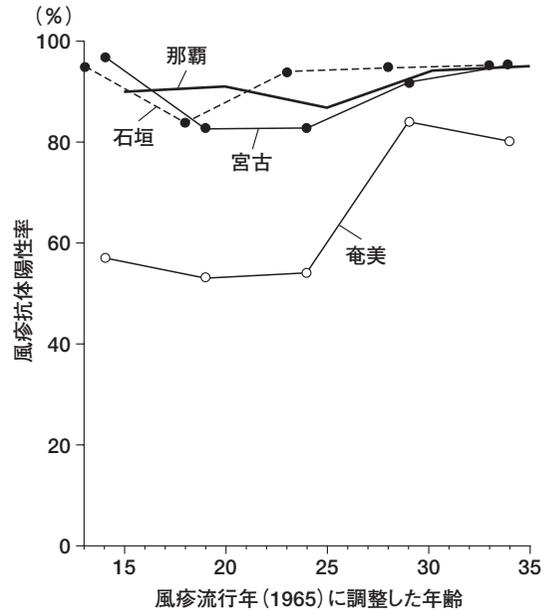


図2 風疹流行(1965)後の沖縄・奄美の成人女性の風疹HI抗体陽性率(文献8)より引用改変)

と奄美の妊婦の抗体陽性率の差、乳児の抗体陽性率から、1965年風疹流行で沖縄の妊婦の25~30%が風疹ウイルスに感染したと推定した。出生数20,171(1965年)から風疹感染妊婦数は5,000~6,000、そのうちCRSのリスクがある妊娠初期の4カ月間の感染は2,000~2,400となり、CRSの出生数408は17~20%に相当する。これは通常の風疹ウイルスによる奇形発生率^{37,38)}に相当し、「沖縄のCRS多発は催奇性の強い風疹ウイルスに起因するというよりも、妊婦が高頻度に風疹ウイルスに感染したことによる」とわれわれは考えた⁸⁾。

南の島の風疹抗体陽性率が非常に低いことは世界に共通した現象である³⁹⁾。1965年風疹流行時、沖縄の住民(妊婦を含む)の風疹抗体陽性率は極めて低く、流行発生が冬季であったこと(風疹流行は冬~春の大規模、春~初夏は小規模)⁴⁰⁾、島集団特有の大流行になり⁴¹⁾、多数の妊婦が風疹ウイルスに感染したと推定した(図2)。

V. 1965年風疹大流行以前の沖縄風疹流行 1956～1957年

アジアにおける最初の CRS の流行的発生の報告は台湾における 1957～1958 年の風疹流行であった⁴²⁾。沖縄の医師たちの記憶に、これとほぼ一致する時期に風疹流行があった。沖縄聾学校児童生徒に心疾患（動脈管開存）を合併する聴覚障害児が多いことが報告された⁴³⁾。沖縄聾学校の児童生徒 232 人の検診を行った（1970 年 6～7 月）。CRS の風疹網膜症の観察に熟達した眼科医の眼底検査および補助的に血清診断を行い、26 人が CRS と診断された。出生年は 1955～1961 年に分布し、1956～1957 年にピークがあった⁸⁾。南方離島の風疹抗体陽性率が著しく低い³⁹⁾。このような地域の風疹は小流行でも散発でも CRS 発生のリスクが高いことを知った⁸⁾。

VI. インサイドストーリー

1. NHK と沖縄風疹障害児

『昭和 43 年（1968）12 月のある日、NHK 本館の内玄関に 65 歳くらいの老紳士が訪ねてきて、「最近、沖縄に行ったら、難聴の子どもが大勢いた。NHK 歳末たすけあい運動の一つとして、使わなくなって家庭に放置されている補聴器を集めて沖縄に送ってはどうか」と、話されました。たまたま、当時歳末たすけあいのお知らせを担当していた杉本（社会番組部ディレクター）が対応して、「そういう事実があるかどうか、那覇支局に調べさせて、検討する」旨、伝えたところ、「そうしてください」といって、名も告げずに立ち去った。今思うと、その方の連絡先ぐらい聞いておくべきだったが、その年の歳末たすけあいのプログラムは決まっていたので、補聴器のことは実現性のないものと考えられた。その夜那覇支局（特派員）に問い合わせたが、「手一杯で調べられない」ということであった』

このエピソードは上記の日本政府による沖縄 CRS 検診取材した NHK 杉本政治氏に、沖縄 CRS と NHK のかわりについて聞いた私の手紙に対する返事の一節である。

ちょうどその時期、沖縄では、白内障・心疾患

は乳児期から気づかれ医療を受けていたとしても、多数の“健康に生まれてきたと思っていた子どもたちの聴覚障害とそれによる言葉の発達の遅れ”に親が、そして社会が気づき、社会問題になり、1963 年 12 月には「風疹による聴覚障害児を持つ親の会」が結成された。

このことが心にかかっていた杉本氏は「ベトナム戦争北爆 B52 の爆音による難聴、むかしからあった風土病の顕在化と想像し、年明けて、「報道特集」の課題募集に応募し、この聴覚障害の取材に取りかかったところ、琉球政府厚生局との頻回の電話連絡の結果、“先島を含む沖縄全域に多数の聴覚障害をもった幼児がいること、数年前風疹が流行したことなどの事実”が確認され、田端彦左衛門氏と現地取材が行われることになった。

その間、われわれ九大 CRS 研究グループ、その他政府、大学などによる検診とその報告が学会で行われたが、行政的に対応する資料に欠けるため、琉球政府は日本政府に援助協力を要請し、総理府は厚生省の協力を得て「風疹によると思われる心身障害の実態を明らかにし、さらにこれら障害児の医療と福祉の対策を推進することを目的として、検診班（班長 平山宗宏先生）を派遣した」²⁹⁾。これを第一次とし、第二次は同年 4～5 月に、聴覚障害児の医療と福祉の推進を図り、第三次は小学校就学前の 1971 年 11～12 月派遣された。

1969 年の第一次検診は 2 月 16 日 NHK 「報道特集」“風疹障害児～沖縄からの報告”（厚生省児童家庭局 渥美節夫局長、平山宗宏先生、田端氏が出演）、第二次検診は 5 月 22 日「時の動き」“急がれる風疹対策”（渥美局長、甲野禮作先生、平山先生、田端氏出演）が放映された。この放映を、風疹は医学上も社会的にも重要な問題であったが、沖縄でのことというか、ポリオのときのような反応はなかったと杉本氏は回顧している。

2. 難船救助者 Dr. Plotkin と Dr. Preblud

沖縄の CRS 調査を英文雑誌に残しておきたいと思い、英語の論文を書いた。公衆衛生学教室を除き、疫学的に考えるということが今日のように普及していない時代、疫学の基礎知識の全くない私が書いた論文を、無謀にも American Journal of Epidemiology に投稿した。予想どおり reject された。

1人の査読者は末尾に「もし編集委員会がこの論文掲載を accept するのであれば、どうしたらこの“巨大な難船救助”が可能かを Dr. Graystone に問いなさい」と結んであった (Dr. Graystone: 台湾の CRS 疫学研究, ワシントン大学公衆衛生学部長)⁴²⁾。書き直して Japanese Journal of Microbiology に投稿した。その投稿中にこの巨大な難船の救助者に出会った。藤井良知先生 (東京大学分院小児科) が Dr. Plotkin⁴⁴⁾ を招いて “Cytomegarovirus Infection Conference” を 1975 年 11 月に東京で開催し、私に出席と Dr. Plotkin の九州旅行の案内役の依頼があった。旅行中に私は沖縄 CRS 調査の話をした。Am J Epidemiol に投稿した原稿と査読者のコメントに目を通して、「手助けをするから、書き直して、Am J Epidemiol に再投稿しよう! ただし、他のジャーナルに投稿していないこと」といわれた。私が論文を書き直している間に、Jpn J Microbiol から、修正不可能な厳しい査読結果が帰ってきた。私は Dr. Plotkin に修正した原稿を送った。Wistar 研究所で彼の下で助教授をしておられた古川宣博士から Dr. Plotkin により修正され、改めてタイプされた原稿と、彼のコメントを日本語で伝える懇切なお手紙をいただいた。こうしてわれわれの、おそらく最大症例数を検討した世界最高の出生頻度の沖縄の CRS の疫学調査が英文誌に掲載され、沈没を免れた。その後もわれわれの論文は Dr. Plotkin と古川博士の指導をいただきながら、英文雑誌に掲載された。Dr. Plotkin から教えていただいたこと、それは “clear and simple explanation”。

われわれの一連の風疹の論文^{8,36)}を読んで、そして PAHO (Pan American Health Organization) の International Symposium on Prevention of Congenital Rubella Infection (Washington DC, 1984 年) で甲野禮作先生の “日本の風疹と CRS 疫学”⁴⁵⁾ の報告を聴いた Dr. Preblud から「日本本土のより正確な CRS の調査が重要である」という手紙を受け取った [Dr. Preblud は若くして亡くなった米国 Centers for Disease Control (CDC) の風疹の疫学者]。私の CRS 沖縄多発の説明には日本本土のより正確な CRS 疫学調査が必要であるという指摘である。私が沖縄調査で知ったことは、CRS の多く

は病院ではなく、聴覚障害児の教育の場、すなわち聾学校でお世話になっている。それで、われわれは日本の CRS の調査を日本全国の聾学校を対象に調査をしたところ、これまでの病院対象の CRS 調査より多数の CRS の出生が確認された。そして、この頻度は欧米のそれと差がないことが明らかになった⁴⁶⁾。風疹ワクチン導入以前の日本列島の CRS の発生はこの調査においても、北 (東日本) より南 (西日本) が高く、妊婦の風疹抗体陽性率が南ほど低いことと一致する。流行母体である小児の風疹流行規模が、寒い地域ではより大きく、温暖な地域ほどより小さいことを反映していた^{13,36,47)}。こうして沖縄・日本本土の CRS 実態の解明とその地域差の説明ができた (図 3)。

VII. 風疹ワクチンの開発

1960 年代に風疹のパンデミックは 1962~1963 年英国・欧州, 1964~1965 年米国, 1965~1969 年日本を含むアジアを襲った。米国の 1964 年 CRS の多発は社会問題となり、1970 年代に発生することが予想される風疹の対策に国の威信をかけてワクチンを開発した⁴⁾。英国・欧州諸国は米国のように深刻な問題とはならなかった。日本は過去にもそしてこの 1965~1969 年流行も CRS の出生は少ないとされ、独自の歩みを進めることになった^{13,14)}。

1. 米国・欧州の風疹ワクチン開発と戦略

1) 欧米の風疹ワクチン開発

米国 NIH, DBS の Meyer と Parkman^{33,34)} は Parkman が分離した M-33 株をミドリザル腎細胞培養 (GMK) を 77 代継代した “HPV-77” を開発した。Hilleman (Merck) は “Merck Benoit 株” をアヒル胎児細胞培養 (DE) で継代、Musser (Philips Roxane) は “Gilchrist 株” をイヌ腎細胞培養 (DK) を用いて風疹ワクチンを開発しつつあった⁴⁾。HPV-77 には弱毒レベルと使用細胞 (サル腎細胞) の問題があった。『緊急課題 “次期風疹流行防御” の目的達成のために 2 つより一つのワクチン “HPV-77” の集中開発を行う』というポリテイクアルプレッシャーのなかで⁴⁸⁾ HPV-77 は Merck により DE で 5 代継代され “HPV-77DE5”, Philips Roxane により DK で 12 代継代され HPV-

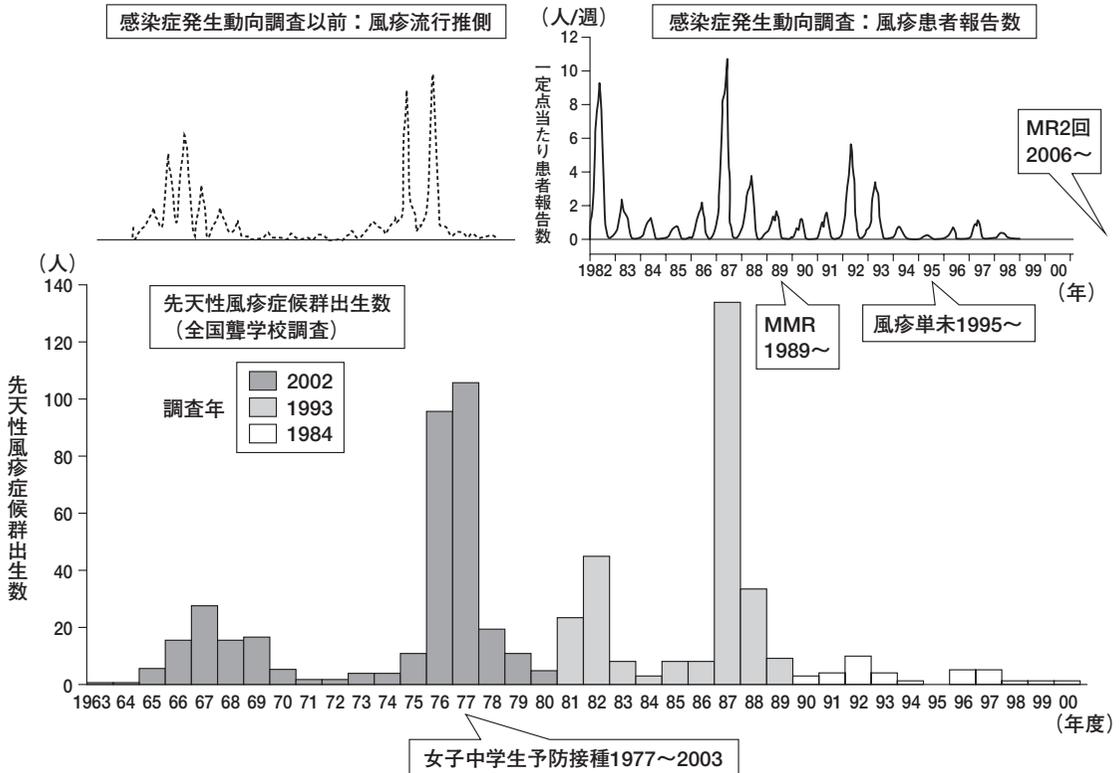


図3 風疹流行と先天性風疹症候群の年度別出生数（文献53）より引用，改変）

77DK12 となった。ほかに、ベルギーの Prinzie ら (RIT/SKF) はウサギ腎細胞 (RK) を 51 代継代した “Cendehill 株” を、Plotkin⁴⁴⁾ (Wistar) は極めてユニークな RA27/3 を開発した。RA27/3 は風疹罹患妊婦の人工流産により得られた風疹感染胎児の腎の tissue explant の培養液をヒト二倍体細胞 WI-38 に植え継ぎ得られた風疹ウイルスを 25~35 代継代したワクチンである。以上の 4 つのワクチンが試験接種され検討されたが、米国の製造承認 (1969~1970 年) は、HPV-77DE5 (Merck), HPV-77DK12 (Philips Roxane), Cendehill 株 (RIT/SKF) の 3 株において、RA27/3 は米国では未承認、1970 年欧州のライセンスを獲得した。しかし HPV-77DK12 は副反応が強く脱落した⁴⁴⁾。

2) 米英の風疹ワクチン戦略と評価

米英の 2 つの風疹ワクチン戦略が International Conference on Rubella Immunization (NIH Bethesda, 1969 年)⁴⁾ で示された。米国は胎児の感染予防のため、妊婦の主感染源である子ども間の伝染を

排除するため「小児を接種対象とする」戦略をとった。風疹ワクチンは子どもには安全で有効であるが、妊婦・胎児にはリスクがあり、そのため、承認されたワクチンは接触感染を起こさない。英国は出産直後の婦人および「10 代の少女」を接種対象とし、生産量が十分保証されるようになって、子どもの接種を検討するという戦略をとった^{4,44)}。

米国の風疹ワクチン戦略は 1977~1978 年に評価が行われ、小児を対象とすることに変更はなく、思春期女性・成人女性にも拡大した。副作用と胎児感染率と抗原性の視点からほかのワクチンより優れていると評価された RA27/3 は 1979 年に米国製造承認を取得し、Merck が麻疹ムンプス風疹混合 (MMR) ワクチンに RA27/3 を採用し、HPV-77DE5 および Cendehill 株は姿を消し Plotkin の RA27/3 が世界 (日本を除く) の唯一の風疹ワクチンとなった⁴⁴⁾。

1969 年スタートした両戦略は International Symposium in Prevention of Congenital Rubella

Infection (Washington, D. C. 1984 年)⁵⁰⁾で15年後に評価が行われ、米国の universal vaccination of children のほうが、英国の selective vaccination of females より、よりゴールに近いと評価された。英国および英国戦略を採用してきた各国は1988年以降 MMR の採用という形で漸次米国方式に変更していった⁴⁴⁾。そして、米国は2005年3月風疹の排除を宣言した。

2. 日本の風疹ワクチン開発と戦略

1) 経緯

わが国の研究は1965年の風疹流行の発生と風疹ウイルスの分離が仙台における臨床ウイルス談話会で報告され、以後、日本の各地で風疹ウイルス分離が報告され、1966年東京大学伝染病研究所(現 医科学研究所)松本稔教授²⁸⁾が風疹に関心をもつ研究者に呼びかけ、風疹研究会(第1回)が1966年7月11日に伝染病研究所会議室で開かれ、情報を交換した。風疹の各地の流行状況、沖縄の CRS 多発、血清疫学、日本の CRS の調査の必要性、風疹ウイルスの実験室手技(分離、中和試験・補体結合反応)が議論された。第2回(1967年)には前記課題に HI 試験の検討が加わった。風疹に関する研究促進のために文部省および厚生省に働きかけて研究班の設立を図った。その結果1969年度には文部省総合研究「風疹のウイルス学的研究」(班長 東京大学教授 松本稔)²⁸⁾、一方厚生省厚生科学研究費補助金「風疹の疫学的研究」(班長 慶應大学小児科教授 市橋保雄)¹³⁾、「先天異常発生防止に関する研究」(班長 慶應大学小児科 木村三生夫)が発足し、第3回風疹研究会(1970年)で上記の研究班の成果が集大成された。日本の風疹・CRS の臨床・疫学研究、ウサギの垂直感染実験、風疹ワクチン RA27/3、Cendehill 株の野外試験および国産の試作風疹ワクチンが報告された。これらの研究活動により日本における風疹ワクチンの開発の機運が高まり、厚生省「風疹ワクチン研究会」(会長 宍戸亮：予研麻疹ウイルス部長)が発足した^{12~14)}。

2) 日本の風疹ワクチン

欧米ですでに承認された風疹ワクチンの性状“臨床反応の軽減、免疫原性、被接種者の咽頭からウイルスが排泄されるが、接触感染はない。ワクチン

ンウイルスの催奇性は否定されていないので妊婦には禁忌”に匹敵または凌駕するワクチンを目指した。日本の風疹の疫学的特徴として CRS の報告が極めて少ないこと(沖縄を除く)、およびウサギの垂直感染実験による米国および日本の流行株の催奇性の比較により³⁰⁾、わが国の流行株を用いることになった。なお、ワクチンの最終の製造に用いる細胞培養はウサギ腎細胞培養・ウズラ胚細胞培養とされ、また、ウサギおよびモルモットに皮下接種し、抗体を発現しない(>80%)というマーカー試験をクリアすることが課せられた¹⁴⁾。

ウイルス生ワクチンの製造を行っている阪大微研、武田薬品、化血研、北里研、千葉血清研の5社は1966~1969年に日本の風疹流行で分離された風疹ウイルスを用いて、ワクチンを試作した。臨床試験に提供された風疹ワクチン、小児の自然風疹を経験してきたわれわれにとって、予想しなかったことが起こった。成人女性に対する関節症状が重症で、高頻度に出現し、対処に苦勞した。また、施設内接種では接触感染が認められた。さらに弱毒が進められ、免疫原性を保ち、なおかつ副反応が臨床的に耐え得る現在のワクチンになった^{14,15)}。ウサギ・モルモットに抗体を発現しないというマーカー試験をクリアするために製造承認が遅れたメーカーもあった。ちなみに、世界唯一の風疹ワクチン RA27/3 はウサギ・モルモットに抗原性がある^{51,52)}(表)。

2) 日本の風疹ワクチン戦略

欧米に遅れること7年日本は英国方式で風疹定期予防接種を女子中学生を対象に開始した(1977年)。風疹ワクチン前時代、風疹は5~10年間隔で(数年の流行期と数年の流行閑期)、流行した。流行は小学生の風疹抗体保有率が40~70%に達すると終息し、この流行パターンは1989年の小児の MMR ワクチン導入まで続いた。すなわち、小児の全国的風疹流行は1975~1977年、1981~1982年、1987~1988年に発生し、CRS は流行発生時に従来と同様の頻度で発生し、女子中学生の風疹予防接種の効果は顕著でなかった(図3)⁵³⁾。MMR ワクチンの接種開始により、風疹の疫学は大きく変化すると期待したが、残念なことに無菌性髄膜炎の副反応の問題で中止(1993年)、しかし、予

表 日本の風疹ワクチン

| ウイルス株 | 分離地 (年) | 継代歴 | 製造細胞 |
|------------------|-----------|---|-------------|
| 松浦株 (阪大微研) | 大阪 (1966) | GMK ₁₄ E ₆₅ Q ₁₁ 孵化鶏卵羊膜腔 ウズラ胎児細胞 | ウズラ胎児 細胞 |
| TO-336 株 (武田) | 富山 (1967) | GMK ₇ GPK ₂₀ RK ₃ モルモット腎細胞 | ウサギ腎 細胞 |
| 高橋株 (北研) | 松江 (1968) | GMK ₄ RT ₃₆ RK ₁ ウサギ睾丸細胞 | ウサギ腎 細胞 |
| 松葉株 (化血研) | 熊本 (1969) | GMK ₃ SK ₆₀ RK ₁₁ ブタ腎細胞 | ウサギ腎 細胞 |
| TCRB19 (千葉血清) | 東京 (1967) | GMK ₁ BK ₆₃ RK ₃ ウシ腎細胞 | ウサギ腎 細胞 |

(文献 52) より引用)

防接種法改正により 1994 年より単味風疹ワクチン接種開始で、接種率は十分とはいえないが、小児の流行的発生の防止に有効であった。小児の予防接種が効果を上げてくると流行的発生がなくなり、散発的発生と年長児若年成人に流行的発生が起これ、2004 年には CRS が 10 例報告された。麻疹は 2006 年より MR ワクチンで 2 回、さらに、2008 年には 3 期 (中学 1 年生)、4 期 (高校 3 年) が 5 年計画で実施される。MR ワクチンが使われることにより、接種率がさらに向上し、“2012 の風疹・先天性風疹症候群排除”の目標達成の成就が期待される。

む す び

米国 1964 年風疹・CRS 大流行時にバッファロー小児病院にて“風疹”の総説を書き医事新報に投稿した⁵⁴⁾。まさか、沖縄でその風疹・CRS の多発に出会い、風疹・CRS が私のライフワークになろうなどとは思ってもみなかった。40 数年の間、風疹・CRS の臨床と疫学と予防を研究させていただいた。われわれのわらじ疫学的なフィールドワークは CRS の障害児と保護者の皆様の理解とご協力により行われ、関係各位のご指導をいただいた。文部・厚生行政の関係各位には大変ご迷惑をかけたにもかかわらず、ご理解とご支援をいただきました。感謝の意を表します。

文 献

- 1) Weller TH, Neva FA : Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. Proc Soc Exper Biol Med 111 : 215-225, 1962
- 2) Parkman PD, Buescher EL, Artenstein MS : Recovery of rubella virus from army recruits. Proc Soc Exper Biol Med 111 : 225-230, 1962
- 3) Rubella Symposium. Am J Dis Child 110 : 345-476, 1965
- 4) International Conference on Rubella Immunization. Am J Dis Child 118 : 2-410, 1969
- 5) 永山徳郎, 三重野一明, 布上 董, 他 : 風疹ウイルス分離のこころみ. ウイルス 15 : 134, 1965
- 6) 甲野礼作, 三上英子 : 風疹ウイルス分離について. ウイルス 15 : 330-331, 1965
- 7) 川名林治, 金子 克, 白岩道夫 : 風疹ウイルス分離について. 日本医事新報 2193 : 36-40, 1966
- 8) Ueda K, Nishida Y, Oshima K, et al : An explanation for the high incidence of congenital rubella syndrome in Ryukyu. Am J Epidemiol 107 : 344-351, 1978
- 9) Gregg NM : Congenital cataract following German measles in the mother. Trans Ophthal Soc Aust 3 : 35-46, 1941
- 10) 栗田威彦, 西田五郎 : 妊娠初期の風疹と先天畸形に就いて. 臨内小 4 : 739-745, 1949
- 11) 建田恭一 : 風疹胎児症. 治療 36 : 1084-1089, 1954
- 12) 田中美郷, 佐々木治夫, 高原定之, 他 : 母体妊娠

- 中の風疹罹患が原因と思われる聾児の1例. 耳喉 35 : 837-840, 1963
- 13) 風疹の疫学研究班 (班長 市橋保雄) : わが国における風疹および先天性風疹症候群の実態調査成績, 1969
 - 14) 風疹ワクチン研究会 (会長 宍戸 亮) : 風疹ワクチン開発に関する研究報告 (I) (II) (III), 1971, 1972, 1972-73
 - 15) Shishido A, Ohtawara M : Development of attenuated rubella virus vaccines in Japan. *Jpn Med Sci Biol* 29 : 227-253, 1976
 - 16) Shishido A, Hirayama M, Kimura M : A nationwide epidemic of rubella in Japan during three year period 1975-1977. *Jpn J Med Sci Biol* 32 : 251-268, 1979
 - 17) Zahorsky J : Roseola infantilis. *Pediatr* 22 : 60-64, 1910
 - 18) 永山徳郎 : 突発性発疹症の早期診断. 診断と治療 30 : 238, 1942
 - 19) 永山徳郎, 井上 鼎 : 風疹と突発性発疹症との異同に関する考察. *日本医事新報* 1649 : 28-30, 1955
 - 20) 植田浩司 : ポリオの臨床的研究—初期所見より見た予後について. *福岡医学雑誌* 54 : 454-484, 1963
 - 21) 麻疹ワクチン研究会 (会長 釜洞醇太郎) : 麻疹ワクチン研究報告 (I) (II) (III), 1963, 1964, 1965
 - 22) Nunoue T, Okochi K, Mortimer PP, et al : Human parvovirus (B19) and erythema infectiosum. *J Pediatr* 107 : 38-40, 1985
 - 23) Hiro Y, Tasaka S : Die Roeteln sin eine Virus-krankheit. *Monatsschr Kindeheilkd* 76 : 328-332, 1938
 - 24) Numazaki Y, Yano N, Morizuka T, et al : Primary infection with human cytomegalovirus : Virus isolation from healthy infants and pregnant women. *Amer J Epidemiol* 91 : 410-417, 1970
 - 25) Numazaki Y, Kumazawa T, Yano N, et al : Acute hemorrhagic cystitis in children isolation of adenovirus type 11. *N Engl J Med* 278 : 700-704, 1968
 - 26) Sever JL, Nelson KB, Gilkeson MR : Rubella epidemic, 1964 : Effect on 6,000 pregnancies. *Amer J Dis Child* 110 : 395-407, 1965
 - 27) 吉田春子 : 第10回ノバルティス地域医療賞. ノバルティスファーマ, 2003, 30-35
 - 28) 松本 稔 : 風疹のウイルス学的研究. 昭和45年度文部省研究報告書収録 (医学および薬学 I), 275-281
 - 29) 平山宗宏, 北村二郎, 近藤 徹, 他 : 沖縄における先天性風疹症候群. *医学のあゆみ* 69 : 331-336, 1969
 - 30) Kono R, Hayakawa Y, Hibi M, et al : Experimental vertical transmission of rubella virus in rabbits. *Lancet* i : 343-347, 1969
 - 31) Dudgeon JA, Butler NR, Plotkin SA : Further serological studies on the rubella syndrome. *Br Med J* ii : 155-160, 1964
 - 32) Sever JL : 私信
 - 33) Parkman PD, Meyer HM Jr, Kirschstein RL, et al : Attenuated rubella virus. I. Development and laboratory characterization. *N Engl J Med* 275 : 569-574, 1966
 - 34) Meyer HM Jr, Parkman PD, Panos TC : Attenuated rubella virus. II. Production of an experimental live-virus vaccine and clinical trial. *N Engl J Med* 275 : 575-580, 1966
 - 35) Stewart GL, Parkman PD, Hopps HE, et al : Rubella hemagglutination-inhibition test. *New Engl J Med* 276 : 554-557, 1967
 - 36) Ueda K, Nonaka S, Yoshikawa H, et al : 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
 - 37) Pitt D, Keir EH : Results of rubella in pregnancy : I. *Med J Aust* 2 : 647-651, 1965
 - 38) Siegal M, Fuerst HT, Guinee VF : Rubella endemicity and embryopathy. Results of a long term prospective study. *Am J Dis Child* 121 : 469-473, 1971
 - 39) Rawls WE, Melnick JL, Bradstreet CMP, et al : WHO collaborative study on the seroepidemiology of rubella. *Bull WHO* 37 : 79-88, 1967
 - 40) Gale JL, Detels R, Kim KSW, et al : Epidemiology of rubella on Taiwan. *Am J Dis Child* 118 : 143-145, 1969
 - 41) Sever JL, Brody JA, Schiff GM, et al : Rubella epidemic on St. Paul Island in the Pribilofs, 1963. *JAMA* 191 : 624-626, 1965
 - 42) Graystone JT, Peng JY, Lee GCY : Congenital abnormality following gestational rubella in children. Report of a prospective study including 5-year follow-up examinations after the 1957-58

- rubella epidemic on Taiwan. JAMA 220 : 85-100, 1967
- 43) 田村英子, 宮城知子, 平田 澄 : 全流巖学校生徒の行った心臓検診から. 小診療 32 : 1149-1154, 1969
- 44) Plotkin SA, Reef S : Rubella vaccine, Vaccine 4th ed (Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds). Saunders, Philadelphia, 2004, 707-743
- 45) Kono R, Hirayama M, Sugisita C, et al : Epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome in Japan. Rev Infect Dis 7 (suppl) : S56-63, 1985
- 46) Ueda K, Tokugawa K, Nishida Y, et al : Incidence of congenital rubella syndrome in Japan (1965-1985). Am J Epidemiol 124 : 807-815, 1986
- 47) Suto T, Morita M, Hinuma Y, et al : High incidence of adults with rubella antibody in northern Japan. Jpn J Microbiol 15 : 143-147, 1971
- 48) Hilleman MR : Combined measles, mumps, and rubella vaccines. Combined vaccines : development, clinical research, and approval (Ellis RW ed). Humana Press Inc, Totowa, 1999, 197-211
- 49) Rubella vaccine "Race" nears finish. Medical News. JAMA 207 : 1615-1617, 1969
- 50) International symposium on the prevention of congenital rubella infection. Rev Infect Dis 7 (suppl) : S1-316, 1985
- 51) London WT, Fuccillo DT, Ley A, et al : Antibody response of various strains of rubella virus when inoculated into rabbits. Proc Exp Biol 137 : 925-927, 1971
- 52) 加藤茂孝 : 風疹ワクチン. ワクチンハンドブック (国立予防衛生研究所学友会編). 丸善, 東京, 1994, 170-178
- 53) Kadoya R, Ueda K, Miyazaki C, et al : Incidence of congenital rubella syndrome and influence of the rubella vaccination program for schoolgirls in Japan, 1981-1989. Am J Epidemiol 148 : 263-268, 1998
- 54) 永山徳郎, 植田浩司 : 風疹に関する研究の最近の進歩. 日本医事新報 2162 : 11-15, 1965

* * *