

図2 診療科別麻疹関連入院報告患者割合
(2007年1-12月、東京都内医療機関)(ワクチン副反応2名)

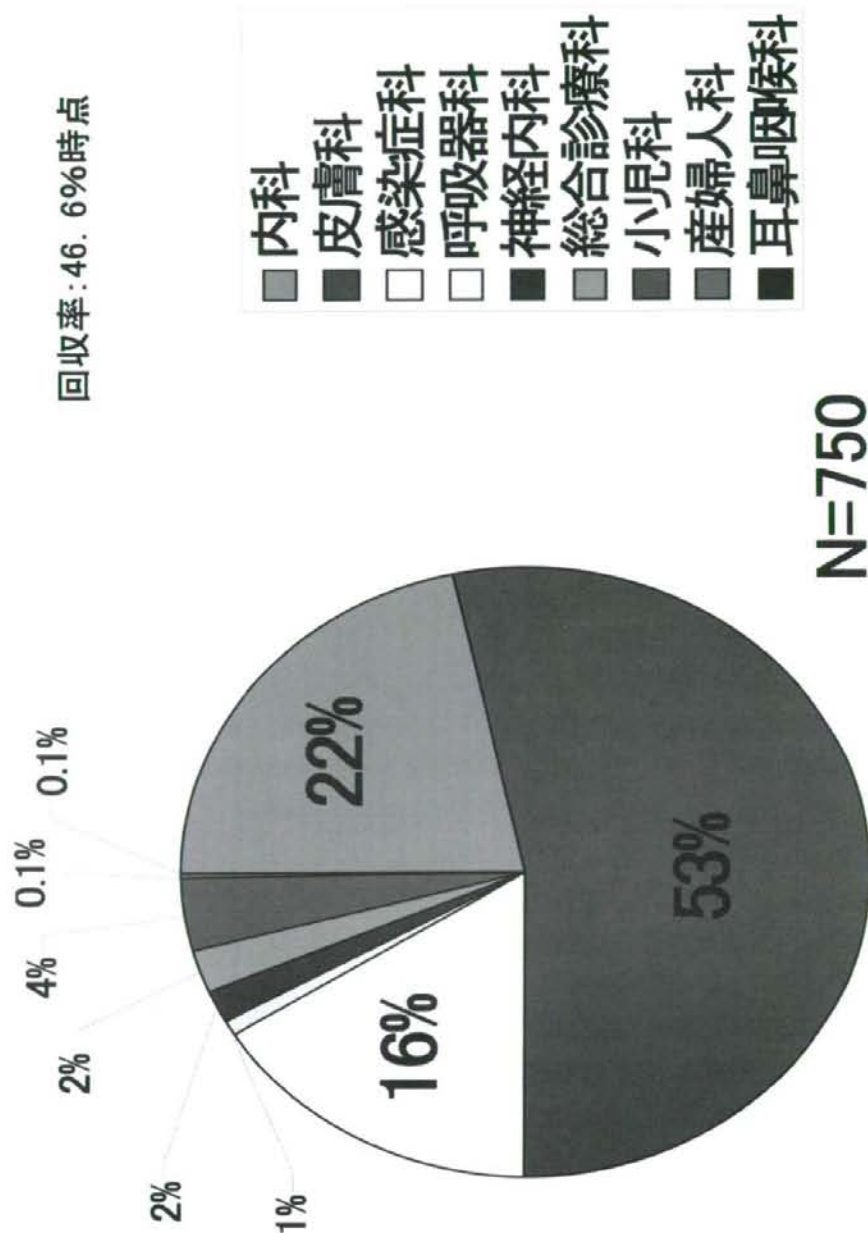


図3 合併症の種類 (平成19年1-12月、東京都内医療機関)

回収率: 46. 6%時点

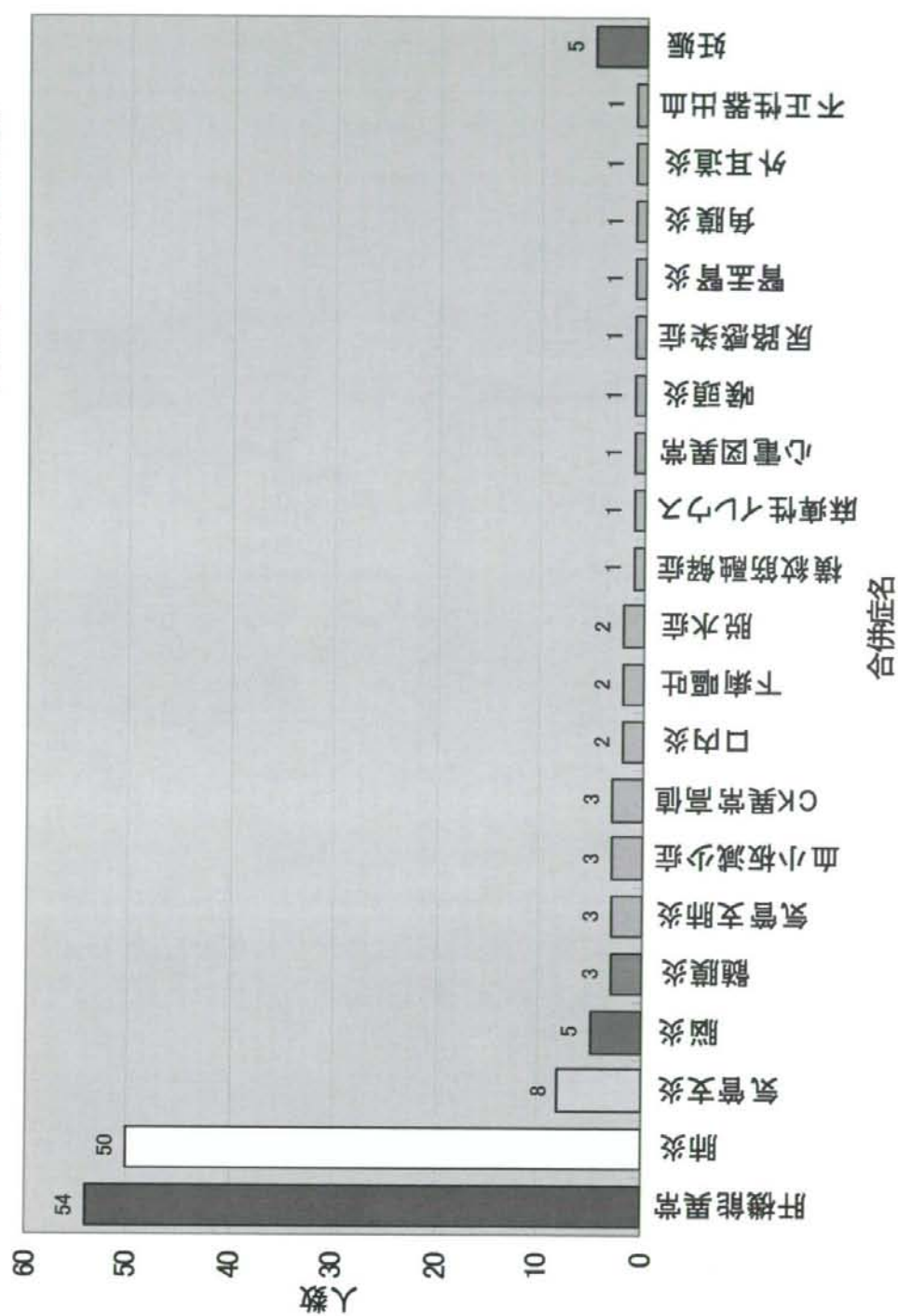


図4 麻疹教育啓発用DVDの作成



表1 麻疹教育啓発用DVD送付先(都道府県別)

送付自治体	送付施設数	送付自治体	送付施設数	送付自治体	送付施設数	送付自治体	送付施設数	送付自治体	送付施設数
北海道	82	東京都	210	滋賀県	15	香川県	14		
青森県	22	神奈川県	73	京都府	63	愛媛県	42		
岩手県	28	新潟県	32	大阪府	97	高知県	8		
宮城県	18	富山県	14	兵庫県	59	福岡県	48		
秋田県	15	石川県	41	奈良県	15	佐賀県	22		
山形県	8	福井県	32	和歌山県	7	長崎県	16		
福島県	44	山梨県	16	鳥取県	8	熊本県	13		
茨城県	27	長野県	44	島根県	7	大分県	13		
栃木県	20	岐阜県	8	岡山県	41	宮崎県	16		
群馬県	33	静岡県	111	広島県	28	鹿児島県	13		
埼玉県	57	愛知県	97	山口県	13	沖縄県	21		
千葉県	75	三重県	23	徳島県	10	計	1719		

表2 麻疹教育啓発用DVD送付先(施設の種類の別)

施設名	送付施設数	施設名	送付施設数
診療所	339	企業・財団法人	35
病院	212	教育委員会	27
小学校	210	特別支援学校等	18
保健所・保健センター	192	私立学校(中・高一貫校等)	13
市町村特別区	174	研究所	11
大学	134	上記いずれにも属さない	7
高等学校	116	高等専門学校	3
中学校	69	官公庁	2
都道府県	42	老人福祉施設	2
専門学校	39	未記入	1
幼稚園・保育所	37	計	1719
医師会	36		

厚生労働科学研究費補助金
平成 20 年度 新興・再興感染症研究事業

ウイルス感染症の効果的制御のための病原体サーベイランスシステムの検討

研究分担者： 駒瀬勝啓 国立感染症研究所ウイルス第3部(麻しん小班総括)

研究協力者（麻しん小班）

田中智之、内野清子、高橋幸三、松尾光子、

三好龍也、吉田永祥、狩山雅代

片桐真二

藤井史

長野秀樹、地主勝、岡野素彦

青木洋子

小川知子

倉本早苗

皆川洋子、秦真美、續木 雅子、

田中 正大、山下 照夫

加瀬哲男、倉田貴子、宮川広実

小倉肇、濱野雅子

世良暢之、中山志幸、石橋哲也、千々和勝巳

平良勝也、岡野祥、仁平稔、中村正治

庵原俊昭、中野貴司、田中孝明

中山哲夫

木村博一

堺市衛生研究所

堺市医師会

堺市保健所

北海道立衛生研究所感染症センター

山形衛生研究所

千葉県衛生研究所ウイルス研究室

石川県環境保健センター

愛知県衛生研究

大阪府公衆衛生研究所ウイルス課

岡山県環境保健センター

福岡県保健環境研究所

沖縄県衛生環境研究所

国立病院機構三重病院小児科

北里生命科学研究所ウイルス制御 I

国立感染症研究所感染症情報センター

研究要旨

2012年までに麻疹排除を達成するために、2008年1月から麻疹、風疹の全数届出制が導入され、可能な限り麻疹の検査診断を実施するとした。また、世界保健機構(WHO)による麻疹排除の達成の定義には、National control Laboratory (日本においては国立感染症研究所)により精度管理された方法で、麻疹疑い例の80%以上が検査診断されている事が要件としてあげられている。本麻しん小班は迅速に対応できる麻疹検査診断を、WHOの評価基準にあった形で実施できるよう、医療機関、保健所、地方衛生研究所、感染研間の連携による検査実施体制を確立、充実を目指し、以下の研究を行った。

- 1) 地衛研の中に麻疹・風疹レファレンスセンターを設置し、感染研と各県、政令都市の地衛研を結ぶ麻疹検査診断ネットワークの中核とした。

- 2) 麻疹検査診断の標準法を RT-PCR 法と設定し、運用法を検討し、H 遺伝子検出法を第一選択とすることを決定した。
- 3) RT-PCR 法の精度管理用のレファレンス RNA を作製し、各地衛研に配布した。
- 4) 2007, 2008 年の麻疹届出情報を整理して、各ブロック又は各地区の麻疹流行状況等を把握した。
- 5) 2007, 2008 年の麻疹検査診断状況を確認した。
- 6) 検査依頼検体のウイルス遺伝子検出、ウイルス分離、IgM ELISA 法等検査を実施した。
- 7) ブロック内の検査体制等をアンケート等で把握した。
- 8) 麻疹検体の 4℃、-20℃での安定的な保存法を検討し、グリセロールを培地、PBS に加えることで、3週間(4℃)、4ヶ月(-20℃)安定であることをしめした。
- 9) 麻疹初感染、PVF, SVF, 発疹を伴わない麻疹感染の急性期の血清の IgM, IgG 抗体価の動態を示し、IgG 抗体の動きが麻疹診断と病態を知る上で有用であることをしめした。
- 10) Lamp 法でワクチン株と野生株の鑑別が可能であることを示し、ワクチン接種後の副反応を疑われた 5 検体の病態を検討した。
- 11) 流行株の H 遺伝子、F 遺伝子を発現プラスミドに組み込み、B95a 細胞での細胞融合能を比較し、株間で差がないことを示した。
- 12) Real-time PCR 法を確立し、その麻疹ウイルス遺伝子を定量的に測定出来ることを示した。また、この方法を用いて実際の臨床検体に存在するウイルス遺伝子数を計測した。

A. 研究目的

「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく届出基準の改正により、2008年1月1日より麻疹及び風疹は全数届出疾病となった。また、平成19年12月28日に告示された「麻疹に関する特定感染症予防指針」では、麻疹が一定数以下になった場合、原則、全数検査診断を行う事とし、麻疹検査診断体制の強化を盛り込んでいる。一方、日本が所属するWHO西太平洋事務局(WPRO)の定めた麻疹排除の評価基準には、麻疹検査診断による精度の高い麻疹サーベイランス体制の確立が含まれている。このような背景から、麻疹検査診断体制の確立は麻疹排除のために重要である。本研究は麻疹の検査診断体制を強化、充実するために、地方衛生研究所、感染研を結んだネットワークを構築し、検査技術を標準化し、それを精度管理する方法を確立する事で2012

年までの麻疹排除を目指した効率的で精度の高い麻疹検査診断サーベイランス体制を確立する事を目的としている

倫理面への配慮

臨床材料は疫学研究における倫理指針に基づき個人情報の保護等に配慮して行われた。

B. 方法:

- 1) 2008年6月に行われた衛生微生物技術協議会研究会・レファレンス委員会において、地衛研、感染研による麻疹、風疹検査診断体制の強化のための麻疹・風疹レファレンスセンターの設置を諮った。
- 2) 感染研、レファレンスセンターで標準法、ならびに運用法を検討する。
- 3) 標準法として選択したRT-PCR法の精度管理法を検討する。

- 4) 2007、2008年度の届出情報を整理して、各ブロック又は各地区の流行状況を把握する。
- 5) 検査依頼検体のウイルス遺伝子検出、ウイルス分離、IgM 抗体測定等の麻しん検査診断を実施する。
- 6) 得られた検査結果から各検査法の感度の違い、問題点等を検討する。
- 7) ブロック内の地衛研の検査体制、ならびに麻しん検査状況をアンケート等の方法で把握する。
- 8) 麻しん集団発生例にはアンケートによる調査等を実施する。
- 9) 麻しんウイルスの4℃、-20℃で保存方法による安定性を、遺伝子検出とウイルス分離を指標に検討する。
- 10) 麻しん初感染、Primary vaccine failure (PVF)、Secondary vaccine failure (SVF)、発熱だけで発疹を伴わない麻しん患者の急性期の血清中のIgM 抗体価、IgG 抗体価を計測し、その動態を検討する。
- 11) Lamp 法で遺伝子検出、塩基配列を決定する事で、ワクチン株と野生株の鑑別ができるかを検討する。
- 12) 最近の野外流行株のC1、D3、D5、D9株からH遺伝子とF遺伝子をクローニングし、細胞に transfection する事で細胞融合能を検討する。
- 13) Real time RT-PCR 法を確立し、定量性を検討する。
- 14) 麻しん患者由来のサンプルに含まれる麻しんウイルスのコピー数を real-time PCR で測定する。

C. 結果

- 1) 衛生微生物技術協議会研究会・レファレンス委員会においてレファレンスセンターの設置がきまり、北海道、東北、関東、甲・信・静岡、東海、北陸、近畿、中国・四国、九州、沖縄の9地区の地衛研の中にレファレンスセンターをおいた。
- 2) 感染研、レファレンスセンター、地衛研の各役割を決定し、標準検査法としてRT-PCR 法を選択した。
- 3) RT-PCR 法の精度管理を目的として、陽性対照をかねた reference RNA を作製した。レファレンスセンターを通じて各地方衛生研究所に配布した。
- 4) 大阪府堺市では、41例の麻しん届出があり、そのうち27例が確定診断された。確定診断された例では、成人麻しんが63%を占めた。
- 5) 麻しん検査依頼された44例、76検体から遺伝子検出、ウイルス分離を行い、22検体からウイルス遺伝子が検出され、17検体からウイルスが分離された。検出された麻しんウイルス遺伝子はすべて genotype D5 に属した。
- 6) 末梢血検体31例のうち、遺伝子が検出された10例ではすべてウイルスが分離されたが2例ではIgM 抗体が検出されなかった。遺伝子が検出されなかった21例では19例がIgM 陰性だが、2例はIgM 判定保留であった。
- 7) 北海道では2008年度に1462例の麻しん患者報告があった。20才未満が80%を占めた。
- 8) 咽頭拭い液28検体のうち、20検体からRT-PCR 法でウイルス遺伝子が検出され、すべてD5 に属した。
- 9) 東北・新潟ブロックではブロック内の地衛研の検査状況を把握した結果、検体としては咽頭拭い液が多く、検査方法は遺伝子検出、PA 法によるIgG 抗体測定であった。
- 10) 山形では配布されたレファレンス RNA を

- 用いて RT-PCR 法の感度を確認した上で、ブロック内の地衛研が過去に診断した 23 検体を再診断し、結果を比較した。すべての結果が一致したことから、東北・新潟ブロックの地衛研においては遺伝子検出体制は整備されていると考えられた。
- 11) 200 年の山形県での麻疹患者報告は 12 件、うち確定診断は 10 件(臨床診断 6, 民間の検査センター 4 件)であった。積極的疫学調査で疑い例 2 例を検討した。
 - 12) 千葉県では 2008 年度に 1071 件の報告があり、うち 45%がワクチン接種を経験していた。集団発生例では柔道大会から流行が広がったことを調査した。
 - 13) 82 検体からウイルス分離、RT-PCR による遺伝子検出を行い、遺伝子検出されたものは 46 検体、ウイルス分離されたものは 17 検体であった。ウイルス genotype は D5:41 例、H1: 2 例、A: 1 例だった。
 - 14) 石川県では 2007 年に 134 件の届出があり、そのうち 74 件が確定された。うち、成人麻疹が 54 人(約 73%)であった。検査依頼のあった 73 検体(咽頭拭い液+血液: 46 検体、咽頭拭い液: 22 検体、血液: 6 検体)のうち、遺伝子検出陽性は 34 検体(46.6%)であった。遺伝子解析を行った 7 検体では D5: 6 検体、A: 1 検体であった。
 - 15) 患者確定率は RT-PCR 診断を実施しなかった成人麻疹疑い例では、RT-PCR を実施しない麻疹例、RT-PCR を実施した麻疹、成人麻疹例と比較して高かった(76.6% vs 40.0%, 47.4%, 42.9%)。
 - 16) veal broth、あるいは PBS にグリセロールを添加することにより 4℃で 3 週間後、-20℃で 4 ヶ月後でもウイルスが安定的に保存出来ることをしめした。
 - 17) 愛知県では 2008 年に 198 件の麻疹報告があり、麻疹 103 例、成人麻疹 95 例であった。
 - 18) 大阪府では血液が得られた 30 検体で RT-PCR 法と IgM ELISA 測定の結果を比較し、PCR 陽性 15 検体のうち IgM 陽性は 11 検体、陰性は 3 検体、判定保留は 1 検体であった。PCR 陰性 15 検体のうち IgM 陽性が 2 検体、陰性が 12 検体、判定保留は 1 検体であった。PCR 陽性であった 15 検体は D5 が 14、H1 が 2 検体であった。
 - 19) 中国・四国ブロックでは所轄内の地衛研に検査体制に対するアンケートを実施し、RT-PCR 法はすべての地衛研で対応可能であった。また、各地衛研ではウイルス分離用の Vero/SLAM 細胞を感染研より入手した。
 - 20) 2008 年の中国・四国ブロックの検査実施状況は患者数 39 名、49 検体で患者以外の IgG 抗体調査等を 258 件行った。
 - 21) 検体の運送に関する行政の関わり方、検査を実施する上での倫理面での扱いなどの問題点を指摘した。
 - 22) 福岡県では麻疹検査マニュアルの新たな RT-PCR の評価を行うと共に、得られた 8 名、10 検体から麻疹遺伝子検出を試み、6 人 8 検体より遺伝子を検出した。D5: 5 検体、A: 2 検体であった。
 - 23) 沖縄県では 220 の麻疹疑い例が報告され、217 検体について検査がなされた。結果確定診断例は 41 例で、うち 34 例が成人麻疹であった。血液検体 136 例で IgM 抗体価と PCR の結果の相関性を検討した。一致率は 陽性例で 65%、陰性例 88%、全体で 84%であった。PCR 陽性、IgM 陰性の検体はすべて発疹後 2 日以内であった。
 - 24) 麻疹初感染および PVF 例では、急性期(発疹出現後 2 日以内) IgM 抗体は 3 抗体指数以上の値を示しているが、IgG 抗体は

4. OElA 価未満（陰性または同等）であった。また、SVF 患者においては、-1~0 病日の IgM 抗体は 1 例を除き陰性から弱陽性であるが、1 病日を過ぎると多くは 3.0 抗体指数以上を示していた。なお、麻疹発症時 IgG 抗体はすべて陽性であり、IgM 抗体が 3 抗体指数以上の例では、IgG 抗体はすべて 128EIA 価以上であった。麻疹ウイルス感染症例では発熱時 IgM 抗体は陰性、IgG 抗体陽性であり、IgG 抗体は極めて短期間に 128EIA 価以上に上昇した。

- 25) MR ワクチン接種後の副反応が疑われた 5 例を対象に LAMP 法を実施し、接種 7-9 日後に発熱を示した 3 例はワクチン由来と判定された。ワクチン接種後数日の症例では麻疹遺伝子は検出されなかった。
 - 26) 最近の C1, D3, D5, D9 流行株から H 遺伝子、F 遺伝子をクローニングし、発現プラスミドを構築して細胞融合能を検討したところ、B95a 細胞では融合能を示したが、差は見られなかった。
 - 27) 麻疹ウイルス N 遺伝子を標的とする real-time RT-PCR 法が確立され、A, D3, D5, D9, H1 の genotype のウイルスで検体中に含まれるウイルス遺伝子を定量できることが確認された。
 - 28) この real-time PCR を用いて患者サンプルより麻疹ウイルス遺伝子のコピー数と測定したところ、 3.9×10^3 ~ 5.2×10^6 copy/ml の遺伝子が含まれていた。
- 2) 検査診断の標準法として採用した麻疹の RT-PCR 法はすでに広く行き渡っており、地方衛生研究所によっては独自の方法を持っているところもある。よって、今回は、麻疹検査マニュアルによる方法だけではなく、それ以外の方法においても精度管理ができるよう、reference RNA を調整した。この RNA を確実に検出できる RT-PCR 法を各地衛研で持つ事ではほぼ同一の検出感度を担保できると考えられた。
 - 3) 麻疹遺伝子検出は感染早期の検体においては IgM 抗体検査よりすぐれていた。一方、逆に遺伝子検出陰性の検体から IgM 陽性であった例もあった。麻疹 IgM 抗体の判定保留の中には、例えばカタル期には鑑別診断の困難な HHV-6 など他のウイルス感染による交差反応の可能性が考えられた。一方、ウイルス核酸量も患者の免疫状態に大きく左右されることから PCR 法も万能とはいえず、麻疹の診断は、IgG 抗体の検出、患者の臨床症状やワクチン接種歴、ほかの感染者との接触歴など総合的に判断する必要があると考えられた。また、診断に関する指針も必要と思われた。
 - 4) 2007 年、2008 年の流行は 20 歳前後の若者を中心としたものであった。彼らの行動範囲の広さ、集団での接触の機械の多さを考慮すると、現在進められている麻疹・風疹ワクチンの 3 期、4 期の 2 回接種法による接種率を上昇させると共に、発症者の早期検査診断による隔離が封じ込め対策として重要であろう。特に成人麻疹における診断の難しさもあり検査診断がより重要になる。
 - 5) 4℃、或いは -20℃ 等の比較的高い温度でも検体を長期に保存できる方法は有用であり、検査の融通性を高めると考えられ

D 考察

- 1) 麻疹検査診断のよる麻疹サーベイランス体制は、麻疹の感染拡大阻止だけではなく、麻疹排除までの過程に必須な麻疹動向を正確に把握するためにも重要であり、2012 年までの麻疹排除のため精度の高いサーベイランス体制は必須である。

た。

- 6) 現在は医療機関においては、麻疹検査診断の必要性があまり認識されていない場合があり、検体採取のタイミングを逸することがある。医療関係者には、例え典型例であっても検査診断を実施するという認識を共有してもらう必要がある。その際に採取すべき検体の種類、時期等を明示する事が重要であろう。また検査検体が集まらなかった理由の一つに、定点報告から全数報告となったため、定点医療機関からの検査検体が搬入されなくなった（行政検査の依頼がない）ことが原因となっていると考えられる。これらを含めて、検体、情報の伝達、運搬等を担う保健所を含む行政側との積極的な連携、ならびに検査費用、輸送費用等の予算化が麻疹検査診断体制の強化に重要となろう。
- 7) 麻疹ウイルス感染による血清 IgM 抗体・IgG 抗体パターンは、麻疹ウイルス曝露時の免疫状態に応じて特徴的なパターンをとることが示された。SVF 例では IgG 抗体が 128EIA 単位以上に上昇すると同時に IgM 抗体も 3.0 抗体指数以上を示すが、麻疹ウイルス感染症例では、IgG 抗体が 128EIA 価以上を示しても、IgM 抗体は陰性または弱陽性であった。このことから麻疹ウイルス感染早期に IgG 抗体が上昇すると症状が出現せず、IgG 抗体の上昇が遅れると軽症の麻疹を発症すると推察された。これにより IgM だけでなく IgG の抗体価も有用である。
- 8) 血清 IgM 抗体または（SVF 例では同時に）IgG 抗体が検出されても、PBMC から麻疹ウイルスが高頻度に分離された。今回分離された麻疹ウイルスは PBMC に感染しているウイルスであり、血中抗体は細胞内

で増殖しているウイルスには働かないという説を裏付けた。

- 9) ワクチン接種後の副反応の原因の調査に LAMP 法は有用であろう。
- 10) real-time PCR 法の確立によって、迅速かつ実験室内コンタミを軽減した麻しん診断が可能となった。また、反応液内の麻しん遺伝子の定量が可能になったことから、病態とウイルス数との相関等の解析にも展開できる可能性がある。

E 結論:

地方衛生研究所、感染研間の連携による麻疹検査実施体制ができてつつある。麻しん検査診断法として RT-PCR 法を選択し、いくつかの優位な点は確認されたが、必ずしも万能でないことも明らかになっている。判定が困難な場合には他の測定結果を含めて総合的に判断する必要がある。今後、検査診断による麻疹サーベイランス体制の強化には、予算措置、保健所との連携等の行政面からのサポートとともに医療機関との認識の共有が重要となってくる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1). 論文発表

1. Sakata, M., Komase, K., and Nakayama, T. Histidine at position 1042 of the p150 region of a KRT live attenuated rubella vaccine strain is responsible for the temperature sensitivity. *Vaccine* 7:27(2): 234-42, 2009
2. Hata M, Tanaka S, Kumagai N, Noma M, Ichinohe K, Hashimoto M, Yamashita T, Minagawa H: Genetic analysis of HA gene of Influenza A (H3N2) viruses isolated from return-ing travelers at Chubu International Airport in Aichi

- Prefecture. Jpn J Infect Dis 62 (1):78-80, 2009
3. Kurata T, Miyagawa H, Furutani E, Kase T, Takahashi K. An outbreak of measles classified as genotype H1 in 2008 in Osaka Prefecture. Jpn J Infect Dis 62:76-77, 2009
 4. Yoshida N, Fujino M, Miyata A, Nagai T, Kamada M, Sakiyama H, Ihara T, Kumagai T, Okafuji T, Okafuji T, Nakayama T: Mumps virus reinfection is not a rare event confirmed by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. J Med Virol 80: 517-523, 2008
 5. Shinjoh M, Miyairi I, Hoshino K, Takahashi T, Nakayama T: Effective and safe immunizations with live-attenuated vaccines for children after living donor liver transplantation. Vaccine 26:9859-9863, 2008
 6. Nagai M, Ji YX, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama T: Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-08. J Med Virol (in press)
 7. Taira K, Nakamura M, Okano S, Nidaira M, Kudaka J, Itokazu K, Taira T, Itokazu T, Chinen M, Sunagawa T, Kimura H: Phylogenetic Analysis of Nucleoprotein (N) Gene of Measles Viruses Prevalent in Okinawa, Japan, during 2003-2007. Jpn J Infect Dis 61(3): 247-248, 2008
 8. Akiyama M, Kimura H, Tsukagoshi H, Taira K, Mizuta K, Saitoh M, Nagano M, Sutoh A, Noda M, Morita Y, Sakatsume O, Okabe N, Tashiro M: Development of assay for the detection and quantitation of measles virus nucleoprotein (N) gene using real-time reverse transcription polymerase chain reaction (real-time RT-PCR). J Med Microbiol (in press).
 9. 駒瀬勝啓: 風疹ワクチンの効果と再感染. 臨床とウイルス 35: 32-38, 2008
 10. 駒瀬裕子, 駒瀬勝啓: インフルエンザ. Medical Practice 25(5): 787-793, 2008
 11. 駒瀬勝啓, 木村博一, 長野秀樹, 岡野素彦, 青木洋子, 小川知子, 皆川洋子, 倉本早苗, 加瀬哲男, 小倉肇, 千々和勝己, 平良勝也, 田中智之: 麻疹診断体制ならびに検査診断法について, 病原微生物検出情報 30(2): 45-47, 2009
 12. 地主勝, 伊木繁雄, 長野秀樹, 奥井登代, 岡野素彦: 2007 年度の北海道における麻疹 PA 抗体保有調査. 北海道立衛生研究所報. 57: 83-85, 2008
 13. 吉岡康, 齊加志津子, 小倉誠, 岡田峰幸, 篠崎邦子, 小川知子, 一戸真人: 2008 年千葉県における高校柔道大会に起因した麻しん集団発生, 病原微生物検出情報 30 (2): 32-34, 2009
 14. 倉本早苗, 尾西一, 大矢英紀, 芹川俊彦, 菊地修一, 近藤邦夫: 石川県における「麻しん迅速把握事業」とウイルス学的検査, 病原微生物検出情報 28(8):221-223, 2007
 15. 倉田貴子, 宮川広実, 加瀬哲男, 高橋和郎, 古谷悦美: 大阪府内で発生した H1 型麻疹ウイルスの国内感染事例 病原微生物検出情報 29 (6), 160-161, 2008
 16. 倉田貴子, 宮川広実, 加瀬哲男, 高橋和郎, 金野浩, 三好洋子, 山本威久: 大阪府内で検出された D4 型麻疹ウイルスの輸入症例 病原微生物検出情報 30 (2): 11-12, 2009
 17. 濱野雅子, 小倉肇: 麻しん及び風疹の迅

- 速診断のための検査法の検討. 岡山県環境保健センター年報 32: 129-132, 2008
18. 平良勝也、岡野祥、仁平稔、糸数清正、久高潤、中村正治、多和田弘、国吉秀樹、大嶺悦子、山川宗貞、松野朝之、上野健司、宮川桂子、中村孝一、島袋全哲、下地崇、平良セツ子、川上典子、小林孝暢、松野朝之、知念正雄: 2008年の麻疹発生状況-沖縄県、病原微生物検出情報 30(2):34-36, 2009
 19. 平良勝也、岡野祥、仁平稔、糸数清正、久高潤、中村正治、大城志乃、松野朝之、松野朝之: 2007年10月に発生した他県からの移入例を発端とした麻疹集団感染事例-沖縄県、病原微生物検出情報 30(2):36, 2009
 20. 庵原俊昭: 麻疹・風疹・ムンプス(流行性耳下腺炎)・水痘感染対策: 抗体測定とその評価. CAMPUS HEALTH 45:9-14, 2008
 21. 庵原俊昭: 成人麻疹の診断と対策. こどもの感染症の診かた 11, 3-4, 2008
 22. 庵原俊昭: 麻疹、風疹、ムンプスワクチンの現状. メディカル・サイエンス・ダイジェスト 34(10), 18-21, 2008
 23. 庵原俊昭: 麻疹. 小児内科 40 増刊号;1110-1114, 2008
 24. 庵原俊昭: ウイルス感染症診断に必要な検査とその読み方. 日本皮膚科学会雑誌 2008; 118:2727-1730
- 2) 学会発表
1. 大槻紀之、田代真人、駒瀬勝啓、cladeの異なる風疹ウイルスに対する人血清中の中和活性の比較、第49回日本臨床ウイルス学会. 犬山市 2008年6月
 2. 鈴木潤、駒瀬勝啓、後藤浩、第62回日本臨床眼科学会. 東京、2008年10月
 3. Phengxay M, Komase K, Tanaka-Takya K, Ueno-Yamamoto K, Phengta V, Ushijima H. ラオス人民民主共和国ビエンチャン市の小学校における風疹および麻疹抗体保有率 第23回日本国際保健医療学会学術集会. 東京、2008年10月
 4. 加藤誠一、扇本真治、Luna Batta Sharma、綾田稔、竹田誠、竹内薫、駒瀬勝啓、庵原俊昭、小倉壽、麻疹ウイルスワクチン株CAM-70H蛋白のCD46とSLAMの利用能は低い、第56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山市、2008年10月
 5. 關文緒、山田健太郎、染谷健二、駒瀬勝啓、田代真人、SSPEウイルスSI株のリバースジェネティクス系の構築、第56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山市、2008年10月
 6. 竹内薫、藤枝奈緒、中山哲夫、駒瀬勝啓、永田恭介、神経芽腫細胞(SH-SY5Y)におけるムンプスウイルス増殖に重要な領域の同定、第56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山市、2008年10月
 7. Yi Xin Ji, 駒瀬勝啓、庵原俊昭、中山哲夫、Amino acid substitutions in matrix (M), fusion (F) and hemagglutinin (H) proteins of wild measles virus for adaptation to Vero cells、第56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山市、2008年10月
 8. 佐藤弘、多屋馨子、駒瀬勝啓、田代真人、岡部信彦、わが国における麻疹および風疹に対する抗体保有状況(2007年度感染症流行予測調査事業より)、第12回日本ワクチン学会学術集会. 熊本市、2008年11月
 9. 樋口彰、駒瀬勝啓、中山哲夫、風疹、ムンプスウイルスのenvelope蛋白を発現する組換え麻疹ワクチン株の作製、第12回日本ワクチン学会学術集会. 熊本市、2008年11月
 10. 澤田成史、駒瀬勝啓、中山哲夫、RSウイルス

- ス、インフルエンザウイルスの外殻タンパク質を発現するキメラ麻疹ウイルスの作製、第12回日本ワクチン学会学術集会、熊本市、2008年11月
11. 地主勝、伊木繁雄、長野秀樹、工藤伸一、岡野素彦：2007年の北海道における麻疹発生状況について、第60回北海道公衆衛生学会、札幌市、2008年11月
 12. 倉本早苗、児玉洋江、尾西 一、川島ひろ子：石川県の麻疹流行時におけるウイルス学的検査結果についての一考察（2007年）、第36回北陸公衆衛生学会、福井県、2008年11月
 13. 續木雅子、櫻井博貴、広瀬かおる、竹内一仁、皆川洋子：愛知県における2007年・2008年麻疹患者発生状況 平成20年度愛知県公衆衛生研究会、愛知県大府市、2009年1月
 14. 倉田貴子、宮川広実、古谷悦美、三好洋子、金野浩、山本威久、加瀬哲男、高橋和郎：大阪府内における麻疹ウイルスの分離・検出状況、第56回日本ウイルス学会学術集会、岡山市、2008年10月
 15. 田中孝明、中野貴司、松野紋子、伊東宏明、長尾みづほ、一見良司、下野吉樹、高橋純哉、藤澤隆夫、井口光正、庵原俊昭：小児病棟内における麻疹伝播に関する考察、第244回日本小児科学会東海地方会、名古屋、2008年10月
 16. 庵原俊昭、中野貴司、神谷 齊：成人における年代群別の麻疹・風疹・水痘・ムンプス抗体価の比較検討、第12回日本ワクチン学会、熊本市、2008年11月
 17. 庵原俊昭、一見良司、中野貴司、神谷 齊：年による献血スルフォ化 IVIG に含まれる麻疹抗体価と IVIG 投与後の麻疹抗体価の検討、第40回日本小児感染症学会、名古屋、2008年11月
 18. RSウイルス再感染と quasispecies - 20 シーズン(1985-2005)の調査 -：由井郁子、藤野元子、中山哲夫、第49回日本臨床ウイルス学会、大山市、2008年6月
 19. 森地振一郎、河島尚志、長尾竜兵、五百井寛明、牛尾方信、熊田篤、柏木保代、竹隈孝治、星加明徳、中山哲夫：臓器よりエンテロウイルスが陽性であった心内膜繊維弾性症の一例、第49回日本臨床ウイルス学会、大山市、2008年6月
 20. 松原啓太、中山哲夫、岩田敏、落合仁、長井崇雄、宮田章子：ムンプスウイルスにおける EIA 値と F, HN, N 蛋白抗体の関連についての検討、第49回日本臨床ウイルス学会、大山市、2008年6月
 21. 岡田純、中山哲夫：集団感染防止のための入学前麻疹抗体検査とワクチン接種の検討、第12回日本ワクチン学会、熊本市、2008年11月
 22. 小河原修、五反田亨、中山哲夫、神谷齊：新型インフルエンザワクチンの臨床試験(2)、第12回日本ワクチン学会、熊本市、2008年11月
 23. 中山哲夫：麻疹ウイルスワクチン株と野生株の鑑別、第40回日本小児感染症学会、名古屋、2008年11月
- シンポジウム、教育講演
1. 中山哲夫：教育セミナー、麻疹・新たな展開、第49回日本臨床ウイルス学会、大山市、2008年6月
 2. 中山哲夫：ワクチン推進ワーキンググループ設立の経緯と活動計画、第12回日本ワクチン学会、熊本市、2008年11月
- 報道取材等
1. NHK名古屋 2008年5月16日 金曜トーク「今年も懸念される麻疹流行」(皆川 洋子)
 2. 東海ラジオ 2008年10月3日 アイランドEYE「はしか予防追加接種について」(

皆川 洋子)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定をふくむ)

- 1) 特許；特になし
- 2) 実用新案登録；なし
- 3) その他；なし

平成 20 年度厚生労働科学研究費補助(新興・再興研究事業)
「ウイルス感染症の効果的制御のための病原体サーベイランスシステムの検討」
麻疹研究小班 研究協力者報告

堺市における麻疹発生状況—2008 年—

研究協力者 田中智之 (堺市衛生研究所)
研究協力者 内野清子、高橋幸三、松尾光子、三好龍也、吉田永祥、
狩山雅代 (堺市衛生研究所)
片桐真二 (堺市医師会)
藤井史敏 (堺市保健所)

研究要旨:

2008 年の当市における麻疹届出数は 41 例であった。確定診断は 27 例で、RT-PCR 法による遺伝子確定が 10 例、麻疹 IgM 抗体検出が 4 例、臨床診断のみが 13 例であった。15 歳以上の成人麻疹が多い傾向にあり、確定例の 41%がワクチン未接種であった。

麻疹検査依頼(麻疹全数報告システムからの依頼 20 例含む)は 44 例あり、検体種別では咽頭ぬぐい液が 40、末梢血液 31、尿 5、合計 76 検体であった。これらの検体から、麻疹ウイルス遺伝子検出と並行して、Vero/SLAM 細胞を用いて麻疹ウイルス分離を行った。遺伝子が検出されたのは 76 検体中 22 検体(29%)、ウイルスが分離されたのは 10 例、17 検体(22%)であった。検出された麻疹ウイルスの遺伝子型はすべて D5 に分類された。

末梢血液 31 検体の麻疹ウイルス IgM・IgG 抗体測定では、ウイルス分離がされかつウイルス遺伝子が検出された 2 例で IgM 抗体が陰性であった。また、遺伝子が検出されなかった 19 例は IgM 抗体陰性、2 例で IgM 抗体判定保留となった。

A. 研究目的

当市では 2003 年から堺市医師会と堺市感染症情報センター(堺市衛生研究所)が連携して「麻疹全数報告の試み」を行っている。この後、年間 1~2 名の発生となり、2006 年には患者発生の報告は見られなかった。2007 年の全国的な麻疹流行時には 203 例の

患者報告が見られたが、効果的に沈静化がなされ、この試みに成果認められた。

2008 年に麻疹が全数把握疾患となったのを契機に、同年 7 月から、新たに堺市保健所、堺市医師会、堺市衛生研究所の連携をさらに強化した「麻疹全数報告システム」の再構築がなされ

た。2008年は41例と患者報告は前年に比較して減少したが、このシステムにより患者検体が保健所を通して、積極的に衛生研究所に搬入されるようになり、麻疹ウイルス遺伝子検出等による実験室内診断が更にスムーズに行えるようになった。また、麻疹患者の発生状況調査や検査結果の還元は保健所を中心とした一元管理がなされるようになった。

これらを麻疹排除対策の起点との認識の下に、2008年に流行した麻疹について、麻疹流行状況、検査状況について報告する。

B. 研究材料と方法

1. 検査材料

1) 麻疹ウイルス検査の依頼は44例であった(市外の検体を含む)。そのうち、麻疹全数報告システムからの検査依頼は20例であった。検体種別内訳では、咽頭ぬぐい液40、末梢血液31、尿5で合計76検体であった。

2. 検査方法

1) ウイルス分離はVero/SLAM細胞を用いて麻疹検査マニュアル(国立感染症研究所編)に準拠して実施した。

2) ウイルス遺伝子検出はQIAamp Viral RNA mini kit(QIAGEN)にて、RNA抽出を行い、1st PCRではNP領域を増幅するプライマーを用い、試薬はOne Step RT-PCR kit(QIAGEN)で行い、検出されない場合は2ndPCRまで実施した(麻疹検査マニュアル準拠)。

9月以降は、レファレンスセンターの評価解析に基づいて統一したプライマーを用いた。すなわち、NP領域増幅プライマーはpMvGTfml/pMvGTr1、pMvGTfm2/pMvGTr2に変更し、HA領域増幅RT-PCR検査を併用した。

検出されたNP遺伝子の塩基450bpを解析、系統樹作成にて麻疹ウイルス遺伝子型を決定した。

3) 末梢血液31検体を用いて「EIA「生研」麻疹IgM・IgG(デンカ生研)」にてIgM・IgG抗体測定を測定した。

C. 研究成果

1. 堺市内麻疹流行状況

2007年は3月より麻疹患者発生の報告が急増し12月までに203例の届出があったが、2008年は41例であった(図1)。41例は、検査診断が5例、臨床診断が35例で1例に修飾麻疹の届出があった。これらのうち確定診断されたのは27例で、遺伝子検出による確定が10例、麻疹IgM抗体検出が4例、臨床診断のみが13例であった。麻疹確定診断例における年齢分布をみると17例が全体の63%を占める成人麻疹で、依然として高率であった(図2)。2007年でも15歳以上が67例と全体の58%を占め、成人麻疹が優位であった。確定例についてワクチン歴をみると11例(41%)がワクチン未接種であった(図3)。

2. 麻疹ウイルス検出状況

検体種別麻疹ウイルス検出結果を示す(表1.)。検査依頼44例のうち10例から麻疹ウイルスが検出された。

検体別ではウイルス遺伝子の検出が76検体中22検体(29%)、ウイルス分離は17検体(22%)で遺伝子検出率が高かった。検体種別をみると、遺伝子検出では末梢血液が検出率32%、咽頭ぬぐい液30%とほぼ同率であったが、ウイルス分離では末梢血液が26%、咽頭ぬぐい液22%と末梢血液の検出率が若干高い傾向にあった。検出された麻疹ウイルス遺伝子の遺伝子型はすべてD5に分類された(図4)。

3. 末梢血液 31 検体の麻疹ウイルスIgM・IgG抗体測定結果を示す(表2)。遺伝子が検出された10例では全てウイルスが分離されたが、2例でIgM抗体が検出されなかった。また、遺伝子が検出されなかった21例では19例でIgM抗体陰性であったが、2例でIgM抗体判定保留であった。

D. 考察

当市における2003年から始めた麻疹全数把握事業は、市内における麻疹の発生はゼロにまでなっていた。しかし、全国的な麻疹流行の影響で2007年には203例の麻疹患者がみられた。当時は、患者の把握のみに終始し、最も基本的な麻疹ワクチン接種がおろそかにされており大きな反省材料を残した。

2008年に全数把握が法制定され、当市は保健所、医師会そして衛生研究所三者の連携が麻疹排除に向けてさらに一歩前進するようになった。それにもかかわらず、全国流行の波及が押し寄せ、2008年には当市でも麻疹患者

41例の届出があった。確定診断27例のうち、成人麻疹が68%を占めこれは2007年の58%に匹敵するものであった。27例の中でワクチン未接種が41%を占め、これも2007年と類似の成績であった。以上の成績は、麻疹発生状況の把握体制は充実出来つつあるも、麻疹排除の最も基本的なワクチン接種率の向上に成果が果たせていないことを露呈するものであった。

一方、麻疹の確定診断では、実験室内診断よりも臨床診断のみの麻疹届出が約半数あった。典型的な発熱、発疹、コプリック班等の麻疹症状が出現していれば確定診断は可能といわれているが、カタル期などでは診断が困難といわれている。従って、麻疹の確定診断には何よりも実験室内診断が重要となる。保健所の協力のもとに行われる患者の情報収集や検体採取は、確定診断を行う上できわめて重要なステップとなる。

今回、衛生研究所で行われた検査の中で、麻疹遺伝子検出は感染早期から検出されており、迅速に結果報告ができる有用な検査法であった。しかし、患者IgM抗体検査と麻疹ウイルス遺伝子検出との間に乖離が見られた。麻疹感染後にIgM抗体が検出できない時期が存在することは報告されている。今回経験した2例は、その時期に相当するものであったと思われる。しかし、WHOは麻疹排除規定の中でIgM抗体検査を重要視しているが、採血時期の選択、統一されたIgM抗体測定方法、さらにペア血清によるIgG測定などの選

択肢が再考されるべきと思われる。また、判定保留となる検体については、今後の判定基準の検討が必要と思われる。さらに、麻疹 IgM 抗体の判定保留の中には、例えばカタル期には鑑別診断の困難な HHV-6 など他のウイルス感染による交差反応も見られる。これらの点の指針も今後必要と思われる。

麻疹排除に向けた実験室内診断には、まだまだ検討すべき課題が多いように思われる。全数把握という枠の中でこれらを一つ一つ解決しなければ麻疹排除の日は遠いと思われる。

E. 結論

2008 年の麻疹実験室内診断成績から、麻疹排除には麻疹全数報告システムの強化とともに、より特異性の高い実験室内診断の確立が重要であることが考えられた。加えて、今後、麻疹ワクチン接種率の向上も麻疹排除の基本として取り組まなければならない施策である。

F: 健康危機情報

なし

G: 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

H: 知的財産権の出願、登録状況

なし

図1. 堺市麻疹患者届出状況

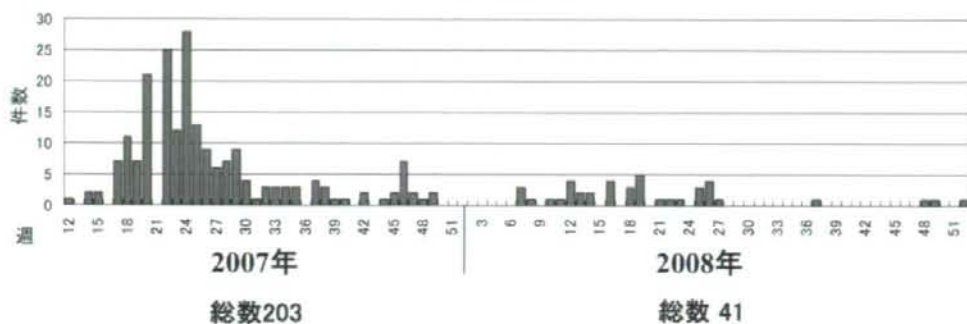


図2. 麻疹患者年齢分布（麻疹全数報告確定例）

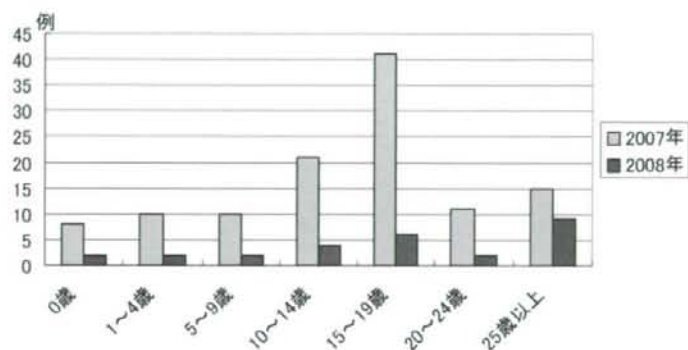


図3. 麻疹確定例ワクチン歴 (N=27)

