

厚生労働科学研究費補助金(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
(主任研究者:清水博之)

分担研究報告書

国内の麻疹の現状と教育啓発ならびに検査診断の必要性に関する研究

分担研究者 多屋 馨子 国立感染症研究所感染症情報センター 第三室室長
研究協力者 山本 久美 国立感染症研究所感染症情報センター 第三室研究員
島田 智恵 国立感染症研究所感染症情報センター 第二室研究員
岡部 信彦 国立感染症研究所感染症情報センター センター長
麻疹対策技術支援チーム 一同

研究要旨

WHO 西太平洋地域(WPRO)の麻疹排除の目標年は2012年である。2007年12月28日に厚生労働省から告示された「麻疹に関する特定感染症予防指針」に基づき、麻疹は2008年1月1日から全数把握疾患となり、予防接種歴を含め、検査診断の有無についても報告がなされるようになったことから、国内発生の全貌が迅速に把握できるようになった。その結果、2008年には11,015人であった麻疹患者報告数が2009年には740人に減少し、中学1年生(第3期)と高校3年生相当年齢(第4期)の者への追加接種が定期接種に導入された効果もあって、10代に認められていた患者の集積は認められなくなった。しかし、国内から麻疹排除を達成するためには、国民全体が麻疹に対する正しい知識を持ち、予防の重要性を認識することが重要である。初年度の第3期、第4期の接種率は目標の95%以上達成はなされておらず、2年目の2009年度も12月末時点の中間報告で接種率は十分とは言えない。今後3月31日までに一層の啓発が必要である。

一方で、このように患者数が激減すると、報告された麻疹の検査診断が極めて重要となってくる。IgM抗体のみの検査では、偽陰性や偽陽性例が含まれることから、一昨年からは全国の地方衛生研究所と国立感染症研究所がラボネットワークを構築し、麻疹のウイルス分離やRT-PCR法を用いた麻疹ウイルス遺伝子の検出など、検査診断体制の強化が行われてきた。

そこで、検査診断の重要性を全国の医療機関に知ってもらうために、また、医療機関と保健所、地方衛生研究所との連携が一層強化され、国内の検査診断体制が強化されることを目的に、検査診断啓発用のリーフレットを作成し、全国の自治体に配布した。本研究班の成果が、麻疹排除に貢献できることを期待したい。

A. 研究目的

2007～2008年にかけて、わが国では、10～20代を中心とする麻疹の全国流行が発生し、2007年末に厚生労働省から告示された「麻疹に関する特定感染症予防指針」により、麻疹は感染症法に基づく定点把握疾患から全数把握疾患となった。また、2008年度から5年間の時限措置で、中学1年生(第3期)と高校3年生相当年齢(第4期)の者への追加接種が定期接種に導入され、接種率もこれまでにない頻度で調査がなされ、国立感染症研究所感染症情報センターで集計を実施している。

本研究班では、麻疹の排除に向けた取り組みと、それらを達成するための教育啓発に資する検討を行ってきたが、患者数の減少に伴い、本年度は、麻疹排除に不可欠な検査診断の重要性に関する検討を中心に、駒瀬分担研究班と密接な連携をとりながら、研究を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. **検査診断例の割合:** 感染症法に基づいた患者報告を臨床診断例、検査診断例、修飾麻疹(検査診断例)にわけて、その割合を集計した(研究協力者:島田)。
2. **予防接種率の迅速把握:** 厚生労働省健康局結核感染症課が調査した接種率を、国立感染症研究所感染症情報センターで集計・解析した(研究協力者:山本)。
3. **麻疹の検査診断の重要性の啓発:** 麻疹排除の達成には、全例の検査診断が求められる。医療機関、保健所、地方衛生研究所、国立感染症研究所の連携を強化して、検査診断の実施を啓発するためのリーフレットを作成した(研究分担者:多屋)。

C. 研究結果

1. 検査診断例の割合:

2009年1年間の麻疹患者報告数は2010年1月7日現在741人で、2008年の11,015人と比較すると、93.3%の減少となった。

この内、臨床診断例:臨床診断のみで検査診断がなされていない例は303人(40.9%)、検査診断例:発熱、発疹、カタル症状のすべてを満たしかつ検査診断された例が245人(33.1%)、修飾麻疹例:発熱、発疹、カタル症状のいずれかの症状がありかつ検査診断された例が193人(26.0%)であり、2008年1年間の臨床診断例61.8%、検査診断例28.9%、修飾麻疹例9.3%と比較すると、検査診断例の割合は多くなっていた(図1)。

しかし、一方で、病初期にはIgM抗体が陽性にならないこと、パルボウイルスB19感染症やHHV-6による突発性発疹などでも、麻疹特異的IgM抗体が陽性を示すことが判明してきたことから、IgM抗体のみではなく、麻疹ウイルスを検出する方法も同時に実施する等、複数の検査を総合的に評価する必要性が増していることが判明した。

2. **予防接種率の迅速把握:** 厚生労働省健康局結核感染症課が実施主体となり、2008年以降、概ね3ヵ月毎に麻疹・風疹ワクチンの接種率が調査されている。この結果を、国立感染症研究所感染症情報センターで集計した。

2008年度の第1, 2, 3, 4期の最終結果は図2および図3に示すとおりであり、第1, 2期はあと僅かで目標の95%達成であるが、第3, 4期はかなり未接種者が残存した。

2009年12月末時点の第2, 3, 4期の接種率調査については図4に示したが、2010年2月17日に結果が公表された。現時点では第2期67.3%、第3期65.8%、第4期56.6%であり、目標の

95%以上にはあと30~40ポイントの上昇が必要である。2010年3月31日までが定期接種の対象期間であるため、一層の教育啓発と接種勧奨が必要である。

3. 麻疹の検査診断の重要性の啓発リーフレットの作成: これらの結果を受けて、医療機関に、全国の地方衛生研究所と国立感染症研究所(駒瀬分担研究班)がラボネットワークを構築していることを知ってもらい、麻疹の検査診断をお願いすることを目的に、別添の啓発リーフレットを作成した。

D. 考察

麻疹の排除達成には、2回の予防接種率が95%以上になることが求められている。しかし、現在のところ、接種率は不十分と言わざるを得ない。2009年はパンデミック(H1N1)2009の発生もあり、接種率が伸び悩んでいることが予想されたが、12月末の現状を2月中旬に公開したことにより、あと1ヵ月半の積極的な勧奨成果に期待するしかない。予防接種の啓発に関しては、各方面に本研究班で初年度に作成したDVDを送付し、麻疹を知ってもらい、予防接種の重要性を知ってもらうために、引き続き啓発を継続している。

一方で、患者報告数は、2008年の11,015人から2009年の741人に93%減少したことは特筆すべきである。特に第3期、第4期対象年齢層である10代の患者が激減した。検査診断例も、2009年は2008年に比較して割合は多くなっているが、多くはIgM抗体による確認であり、医療機関から保健所を通じて全国の地方衛生研究所に臨床検体が搬送されていない現状もわかってきた。

そこで、本分担研究班では、医療機関、保健所に、地方衛生研究所(あるいは各地区のレファレンスセンター、国立感染症研究所)への臨床検体の搬送をお願いし、検査診断の充実に寄与することを目的として、啓発のためのリーフレットを作成し、全国の自治体に配布した。この啓発が功を奏して、

次年度の検査診断例の割合が増加することを期待したい。

E. 結論

2012年に、国内から麻疹排除を達成するためには、国民全体が麻疹に対する正しい知識を持ち、その予防の重要性を認識すること、予防方法はワクチンを受ける以外にないことを知ってもらうことが重要である。更に、麻疹の予防と排除には、2回の予防接種を徹底することが不可欠であるが、2008年4月から大きく変更となった予防接種制度は一定の効果を現したものの、まだ十分な接種率を達成しているとは言えない。

また、国内の患者発生状況を正確に把握し、麻疹が決して小児の軽症疾患ではないことを国民に正しく伝える必要があるが、2009年は幸いなことに、2008年と比較すると患者報告数は激減した。報告数が一定数以下になった場合は、全例検査診断する方向が厚生労働省からの通知にも記載されているところであるが、そろそろ全数検査診断の時期にさしかかったと考えている。

本研究班では、医療機関に麻疹の検査診断をお願いする目的で、麻疹検査診断の啓発のためのリーフレットを作成し、2012年の麻疹排除に向けた取り組みを強化していくこととした。本研究班の成果が、麻疹排除に貢献できることを期待したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 多屋馨子:麻疹排除と麻疹風疹混合(MR)ワクチン追加接種の取り組み. 公衆衛生. 73(10):726-731, 2009

2. 学会発表

1) 多屋馨子:地衛研フォーラム 麻疹排除(2012年)計画に向けた保健所、地衛研、感染研の果たす役割. 第68回日本公衆衛生学会総会. 平成21年10月21日、奈良県

2) 多屋馨子:シンポジウム グローバル化する感

染症とその対策 ポリオ根絶計画と麻疹排除計画 わが国の麻疹排除計画とその実践～2012年の排除を目指して～. 第57回日本ウイルス学会学術集会. 平成21年10月25日、東京

3. その他

リーフレット「麻しんを疑ったら、検査診断にご協力を！麻しんは全例、検査診断を！～2012年の麻しん排除をめざして～」

G. 知的所有権の取得状況

なし

麻疹対策技術支援チーム

国立感染症研究所 感染症情報センター

岡部信彦、神谷 元、木村博一、島田智恵、菅原民枝、砂川富正、多田有希、多屋馨子、安井良則、八幡裕一郎、山下和予、山本久美

国立感染症研究所 FETP

国立感染症研究所ウイルス第三部

竹田誠、駒瀬勝啓

厚生労働省

文部科学省

**図1 2008年及び2009年の麻疹患者病型別報告割合
（感染症発生動向調査より）**

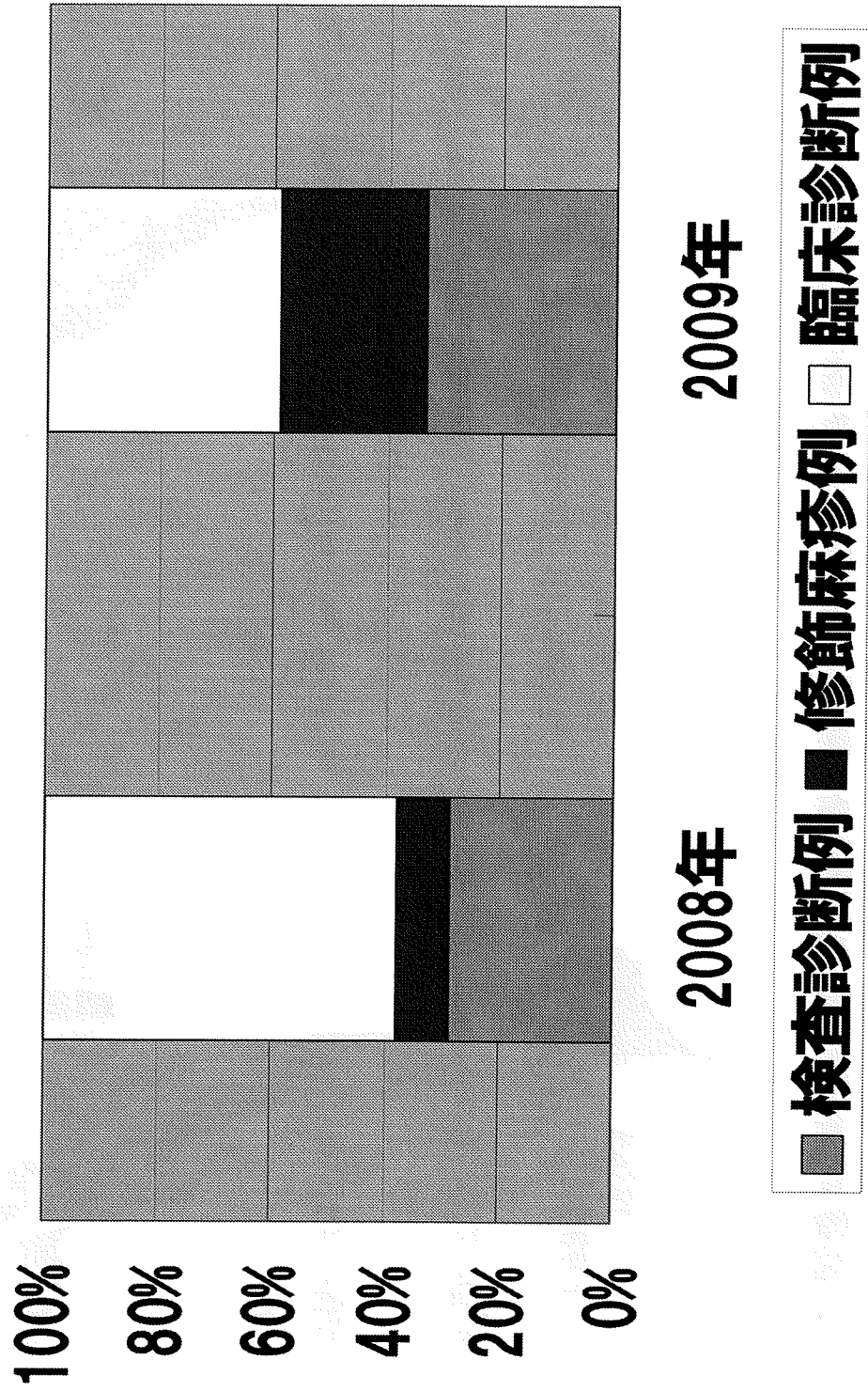


図2 第1, 2期麻疹風疹ワクチン接種率(2008年度)
 (厚生労働省健康局結核感染症課調査、国立感染症研究所感染症情報センター集計)

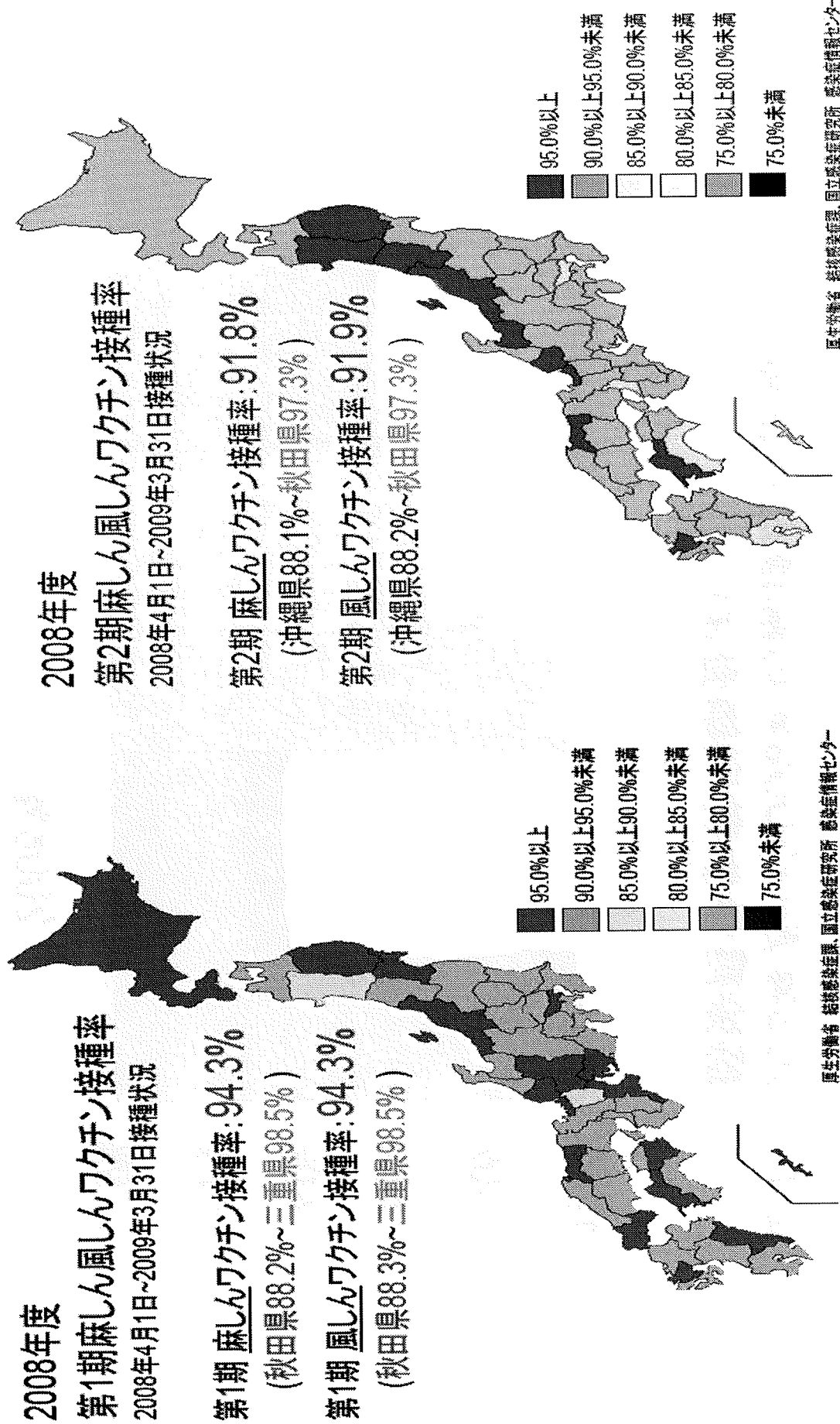


図3 第3, 4期麻疹風疹ワクチン接種率(2008年度)
 (厚生労働省健康局結核感染症課調査、国立感染症研究所感染情報センター集計)

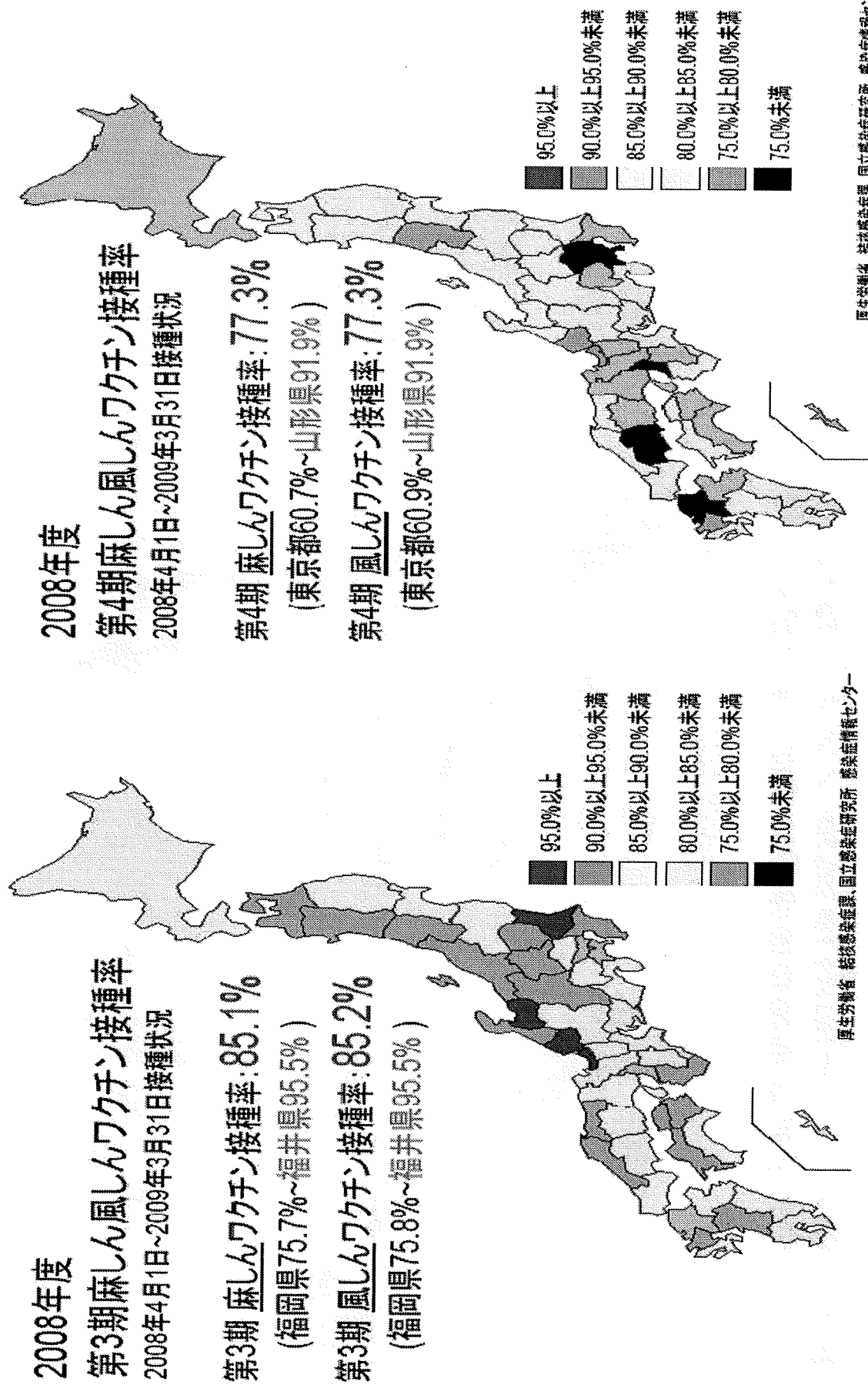


図4 第2, 3, 4期麻疹風疹ワクチン接種率(2009年度12月末時点中間報告) (厚生労働省健康局結核感染症課調査、国立感染症研究所情報センター集計)

2009年度12月末

第2期麻疹風疹ワクチン接種率

4月1日~12月31日接種状況評価結果

第2期麻疹風疹ワクチン接種率 67.3%

(高知県・福岡県57.1%~福井県79.7%)

第2期風疹ワクチン接種率 67.3%

(高知県・福岡県57.1%~福井県79.7%)

2009年度12月末

第3期麻疹風疹ワクチン接種率

4月1日~12月31日接種状況評価結果

第3期麻疹風疹ワクチン接種率 65.8%

(高知県・福岡県53.6%~茨城県91.8%)

第3期風疹ワクチン接種率 65.8%

(高知県・福岡県53.6%~茨城県91.8%)

2009年度12月末

第4期麻疹風疹ワクチン接種率

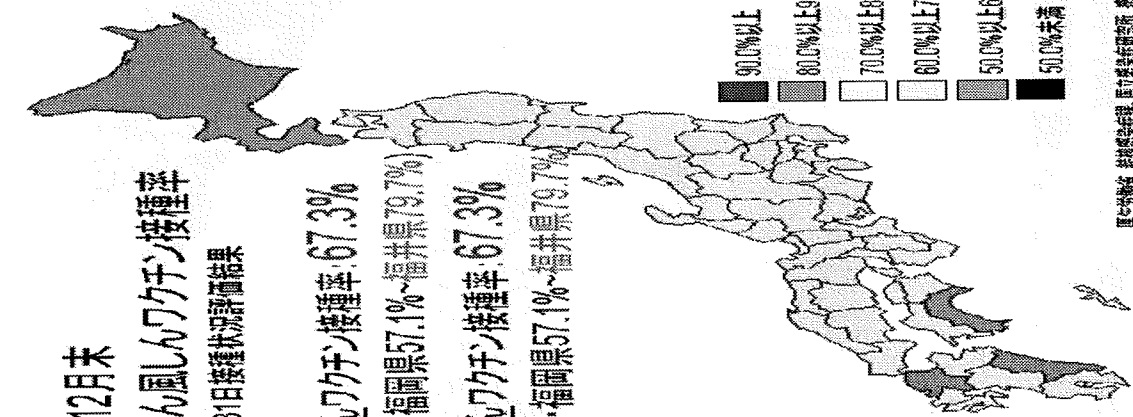
4月1日~12月31日接種状況評価結果

第4期麻疹風疹ワクチン接種率 56.6%

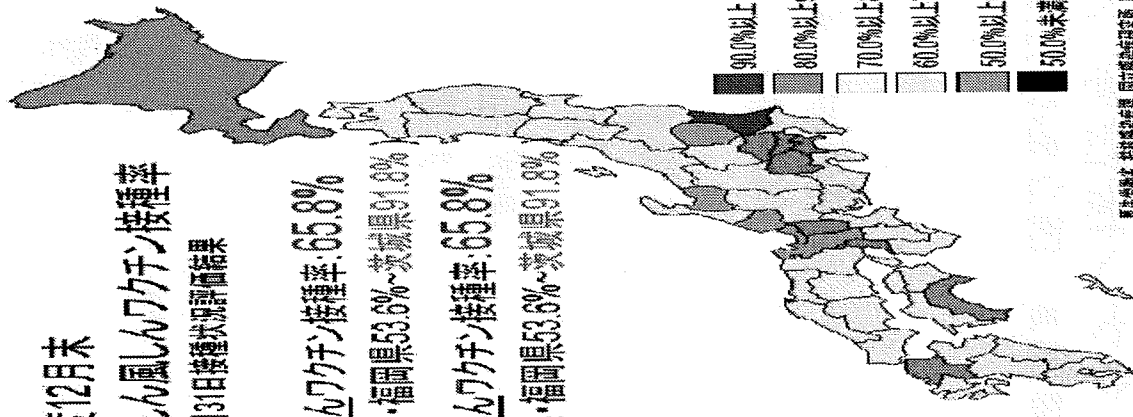
(神奈川県36.3%~福井県81.4%)

第4期風疹ワクチン接種率 56.6%

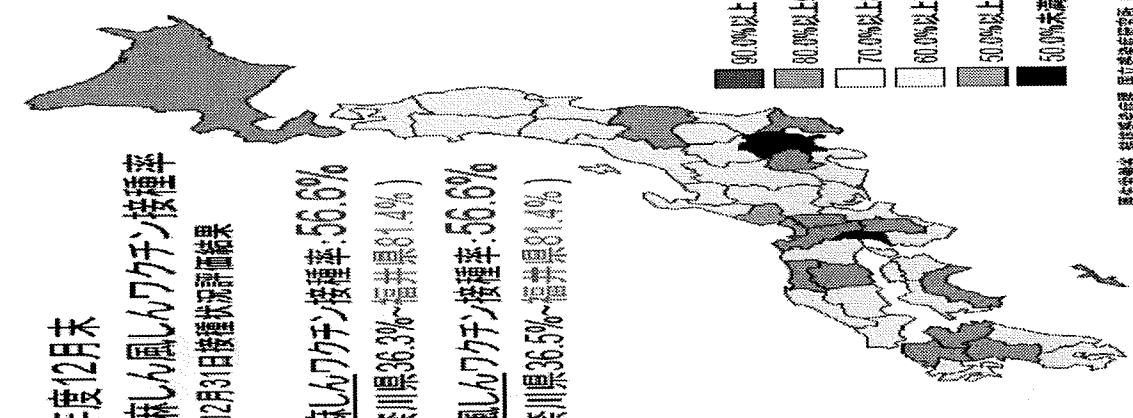
(神奈川県36.5%~福井県81.4%)



厚生労働省 結核感染症課 国立感染症研究所 感染症情報センター



厚生労働省 結核感染症課 国立感染症研究所 感染症情報センター



厚生労働省 結核感染症課 国立感染症研究所 感染症情報センター



麻しんを疑ったら、
検査診断にご協力を！

麻しんは全例、
検査診断を！

麻疹患者は減少傾向にあります。 目標達成まであとわずかです！

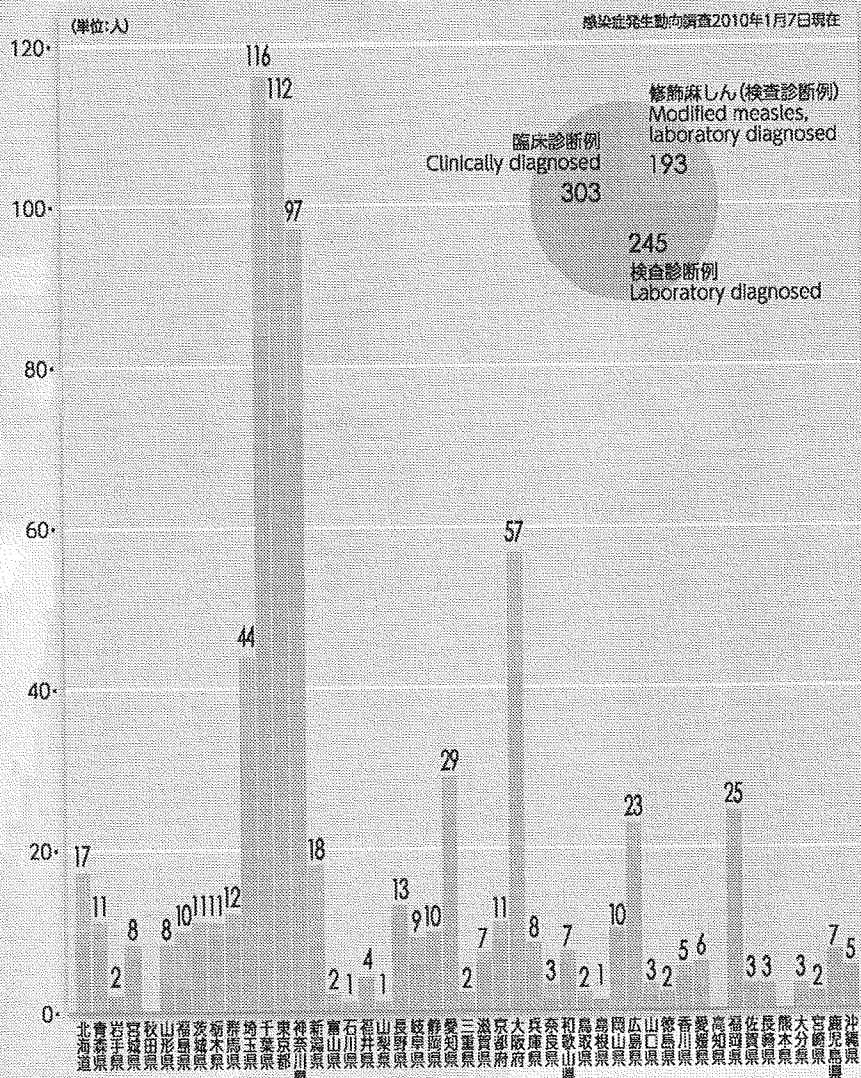
2009年第1～53週に届出された麻疹患者は741人(2010年1月7日現在報告数)であり、2008年の11,015人から大きく減少(93%減少)しました。麻疹排除の目標は、輸入例を除いて1年間に人口100万人あたり1人未満になることですが、2009年は人口100万人あたり5.8人であり、目標まであと少しのところきています。

「麻疹に関する特定感染症予防指針(2007年12月28日厚生労働省告示)」では、患者数が一定数以下になった場合、原則としてすべての患者について、検査診断することとしています。

■に示したように、2009年の報告例741人のうち、検査診断例は438人(うち、修飾麻疹193人)で、全体の約60%となっています。

都道府県別病型別麻疹累積報告数 2009年第1週～53週(n=741)

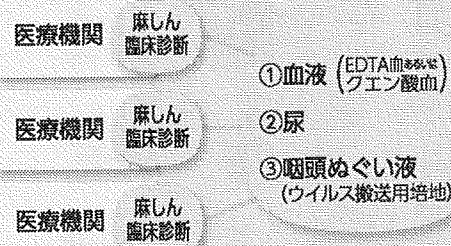
Cumulative measles cases by prefecture and methods of diagnosis from week 1 to week 53, 2009 (as of January 7)



地方感染症研究所と国立検査診断体制を整備して

予防接種が普及し患者数が大きく減少すると、相対的に予防接種歴ありの修飾麻疹の割合が増加します。修飾麻疹は臨床症状のみでの診断は困難であり、検査診断の重要性が増しています。また、IgM抗体検査のみでは偽陰性、偽陽性があり、結果の解釈に注意が必要です。そこで、日本は世界の麻疹風疹実験室

検体受け入れのフローチャート



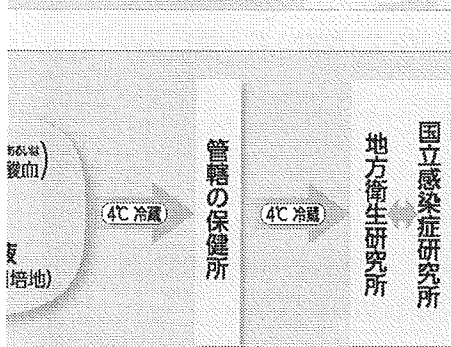
麻疹の検査診断の4つの方法と注意

- ① 急性期の麻疹特異的IgM抗体陽性(発疹6～10日)
(富澤:病原微生物検出情報, 31(2):11-12, 2010 参照 <http://ic>)
 - ② 急性期と回復期のペア血清で麻疹特異的IgG
 - ③ 咽頭ぬぐい液、尿、血液のいずれかから、麻疹リアルタイムPCR法など
 - ④ 咽頭ぬぐい液、尿、血液のいずれかから、麻疹PCR
- しかし、注意しなければならないのは、以下の3点(中村:病原微生物検出情報, 31(2):12-13, 2010 参照 <http://ic>)
- ⑤ 発症初期(発疹出現後4日以内)では、麻疹である場合があります
※麻疹であれば日を改めて再度検査すると陽性になります
 - ⑥ ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)による突発性発疹熱等のウイルス感染症の急性期には、麻疹陽性になってしまう場合があります
※麻疹ではないので再度検査しても値は上昇せず、ウイルスの検出もなされません
 - ⑦ 修飾麻疹では麻疹特異的IgM抗体が陰性の場合
※RT-PCR法などで麻疹ウイルス遺伝子が検出できるから著明高値の場合があります

これらのことから、医療機関で麻疹を疑った場合、検査診断を実施することが求められています。すると、輸入例かどうかの判断がつく場合もあります。

国立感染症研究所では、
しています。

ネットワークに参画し、2008年6月に全国の地方衛生研究所と国立感染症研究所は、麻しん・風しんレファレンスセンターを設置して、PCRと抗体検査による検査診断体制を整備しており、検査ならびに分析のための検体は、保健所を通じて地方衛生研究所(または国立感染症研究所)へ送付される経路での受け入れ体制を整備しています。



注意点

※6~10日にピークとなり28病日まで検出可能
 参照 <http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-cj.html>
 的IgG抗体の陽転あるいは有意上昇
 麻しんウイルスゲノム検出(RT-PCR法、リアル

麻しんウイルス分離培養

が3点です。
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-cj.html>
 んであっても麻しん特異的IgM抗体が陰性の

性になります
 ※突発性発疹やパルボウイルスB19感染症、デ
 麻しん特異的IgG抗体は交差反応によって弱

弱せず、麻しん特異的IgG抗体の有意上昇や麻疹ウイルス
 陰性の場合があります
 出できる場合があり、麻しん特異的IgG抗体は急性期

いた場合、麻しんと臨床診断した場合は、総合的
 します。地方衛生研究所で遺伝子型の分析がさ
 あります。

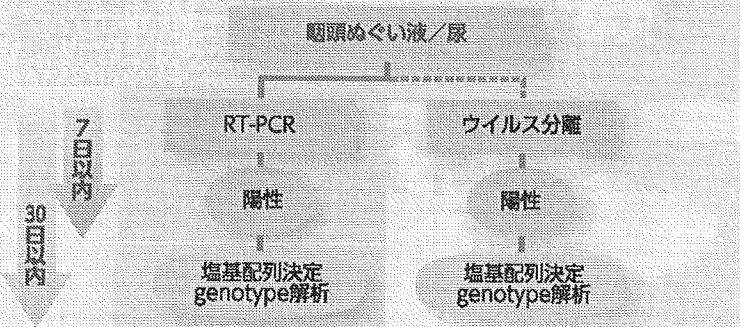
**「麻しん」と臨床診断した場合は、
検査診断にご協力をお願いいたします。**

各医療機関におかれましては、麻しんを疑った場合、麻しんと臨床診断した場合は、民間の検査機関等での麻しん特異的IgM抗体、麻しん特異的IgG抗体の測定(健康保険適用有り)とともに、本検査診断体制をご活用いただきたく、管轄の保健所を通じて、お近くの地方衛生研究

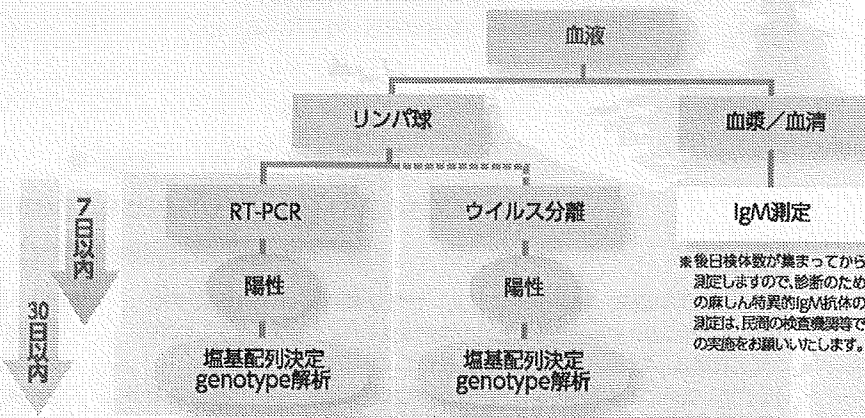
所に、①血液(EDTA血あるいはクエン酸血)、②尿、③咽頭ぬぐい液(ウイルス搬送用培地)のうち2点以上(できれば3点セット)を、Q&Aに記載した方法でお届けくださいますよう、ご協力お願い申し上げます。

- ※ ①血液は、全血で1~2mlあれば検討可能ですが、血算検査後のEDTA血の残りがあれば、それでも可能です。
- ※ ②尿は、培養用の滅菌スピッツに10~20ml程度入れてください。
- ※ ③咽頭ぬぐい液は、滅菌綿棒で咽頭を十分にぬぐった後、乾燥させずにウイルス搬送用培地に十分攪拌して送っていただくと検出効率が高まります。ウイルス搬送用培地については最寄りの保健所にお問い合わせください。
- ※ いずれの検体も、採取後すぐの検討が最も検出効率が高いですが、4℃で保存されていれば採取後2~3日以内なら検討可能です。

⑤ 麻しん検査診断フローチャート(咽頭ぬぐい液/尿)



④ 麻しん検査診断フローチャート(血液)



④⑤(参照:病原微生物検出情報, 30(2):45-47, 2009参照 <http://idsc.nih.go.jp/iasr/30/348/dj3488.html>)

Q&A

Q1 どこに問い合わせたらいいのでしょうか？

- ◆ 2008年1月1日から麻疹と診断した場合は、感染症法に基づいてすべての医療機関に、7日以内に（迅速な対応に資するため可能な限り24時間以内に）最寄りの保健所への届出が義務づけられました。
- ◆ 検査ならびに分析については、保健所が実施する積極的疫学調査の一環として行われることとなりますので、保健所を通じてお近くの地方衛生研究所に依頼することとなります。
- ◆ お近くの地方衛生研究所で実施が困難な場合は、各地区に設置されたレファレンスセンターで対応します。レファレンスセンターは下記のとおりです。レファレンスセンターで実施が困難な場合は、国立感染症研究所で対応します。
- ◆ 必ず上記3か所のいずれかで対応ができるよう、受け入れ体制を整備していますので、詳しくは最寄りの保健所にお問い合わせください。

Q2 依頼方法はどのようにすればよいのでしょうか？

- ◆ 最寄りの保健所を通じて、お近くの地方衛生研究所、麻疹・風しんレファレンスセンター、国立感染症研究所のいずれかに依頼することになります。方法は保健所にお問い合わせください。

Q3 検査ならびに分析結果の報告はどうなりますか？

- ◆ 地方衛生研究所等から保健所に結果が報告され、保健所から医療機関に報告されます。地方衛生研究所等から保健所と医療機関に同時に報告される場合もあります。

Q4 検査費用はどうなりますか？

- ◆ 積極的疫学調査の一環として実施されますので、医療機関に費用がかかることはありません。

地区	レファレンスセンター
北海道	北海道立衛生研究所 微生物部
東北	山形県衛生研究所 微生物部
関東(神奈川を除く)	千葉県衛生研究所 ウイルス研究室
神奈川・甲・信・静	横浜市衛生研究所
東海	愛知県衛生研究所
北陸	石川県保健環境センター 健康・食品安全科学部ウイルスG
近畿	大阪府立公衆衛生研究所 感染症部ウイルス課
中国・四国	岡山県保健環境センター
九州	福岡県保健環境研究所 保健科学部
沖縄	沖縄県衛生環境研究所 衛生科学班

ご不明な点は、
国立感染症研究所
感染症情報センター第三室(予防接種室)
 03-5285-1111(代)(内線2536,2562)
 までお問い合わせください。

● 詳しい情報は ●

<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/index.html>

国立感染症研究所感染症情報センター

■厚生労働科学研究 新型インフルエンザ等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」
 (研究代表者:清水博之、研究分担者:多屋馨子、駒瀬勝啓)

「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究」
 (研究代表者:岡部信彦、研究分担者:多屋馨子)

(研究代表者:岡部信彦、研究分担者:多屋馨子)

■麻疹対策技術支援チーム

国立感染症研究所 感染症情報センター

岡部信彦、神谷 元、木村博一、島田智恵、菅原民枝、砂川富正、多田有希、多屋馨子、安井良則、八幡裕一郎、山下和予、山本久美

国立感染症研究所FETP

国立感染症研究所ウイルス第三部 駒瀬勝啓、竹田 誠

厚生労働省、文部科学省

厚生労働科学研究費補助金
平成21年度 新型インフルエンザ等新興・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	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
長野秀樹、駒込里佳、井上真紀、岡野素彦	北海道立衛生研究所感染症センター
青木洋子	山形衛生研究所
小川知子、篠崎邦子	千葉県衛生研究所
齊加志津子	元千葉県衛生研究所
一戸貞人	千葉県市原健康福祉センター
七種美和子	横浜市衛生研究所
倉本早苗	石川県環境保健センター
皆川洋子、小林慎一、續木 雅子、 広瀬かおる、山下 照夫	愛知県衛生研究
加瀬哲男、倉田貴子、宮川広実	大阪府公衆衛生研究所ウイルス課
戸田昌一	山口県環境保健センター
世良暢之、吉富秀亮、石橋哲也、千々和勝巳、 小野塚大輔	福岡県保健環境研究所
中山志幸	福岡県保健環境研究所、福岡県筑紫保健 福祉環境事務所
川本大輔、樋脇 弘	福岡市保健環境研究所
平良勝也、岡野祥、仁平稔、中村正治	沖縄県衛生環境研究
庵原俊昭、中野貴司、田中孝明	国立病院機構三重病院小児科
伊藤正寛	京都市公衆衛生
秋吉京子	神戸市環境保健研究所
中山哲夫	北里生命科学研究所ウイルス制御 I
岡藤輝夫、岡藤隆夫	岡藤小児科
木村博一	国立感染症研究所感染症情報センター
齋藤美香、小澤邦壽	群馬県衛生環境研究所
竹田 誠	国立感染症研究所ウイルス第3部

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、世界保健機関(WHO)による麻疹排除の達成の定義には、National 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、組織で、麻疹疑い例の80%以上の検査診断がなされている事が要件としてあげられている。本麻しん小班では麻疹発症初期に迅速、かつ正確に検査診断できる方法を策定し、WHOの評価基準にかなう診断方法で麻疹排除を証明できるよう、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し、かつ有効に運営できる環境を構築する事を目指している。2009年度は以下の研究を行った。

- 1) 2008年度には全国77の地衛研の中に、10カ所の麻疹・風疹レファレンスセンターを設置し、感染研、レファレンスセンター中心とした麻疹検査診断ネットワークを構築した。2009年は実際に本ネットワークを運用し、麻疹検査診断にあたった。その中で今後ネットワークを問題点、改善点等が浮き彫りになった。特に2009年に感染症発生動向調査に届出のあった麻疹例は741例、検査診断例は438例であったがその多くは検査センターで実施されており、地衛研には届けられない実態が明らかになった。
- 2) 2009年における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。また地衛研における麻疹検査診断状況を確認した。
- 3) 一部のブロックでは、所轄の衛生研究所を対象にRT-PCR法の精度管理や研修を実施した。
- 4) 麻疹抗体保有調査を実施し、保有抗体価がやや減衰している傾向にある事がわかった。これは自然感染ではなくワクチンにより獲得された免疫のためだと考えられた。10代の抗体価がやや上昇しており、2008年より開始された補足的ワクチン接種の効果と考えられた。又、2期MRワクチンのブースター効果が明らかになった。中和法、EIA法、PA法における感染防御抗体価を推量した
- 5) veal Broth を用いて、-20℃に保存することで、8ヶ月後でもウイルスは分離が可能である事を示した。
- 6) ゲノム検出、ウイルス分離による麻疹診断のための検体としてはPBMCが最も優れており次いで尿、咽頭拭い液であった。
- 7) 麻疹輸入例を2例経験した。疫学的調査、並びにウイルス遺伝子型の解析よりタイ、インドからでの感染例と考えられた。これらから今後のウイルスゲノム解析の重要性が示された。
- 8) 風邪様症状と診断された検体の中にも麻疹例がある事をしめした。
- 9) PCR陰性で低い陽性域のIgM抗体価を示す検体がかなりある事が示唆され、いくつかの検査結果による総合的な麻疹診断の必要性が考えられた。
- 10) 反応チューブを開放せずにワクチン株と野生株の鑑別できるLAMP法等を開発した。またより簡便はone step real-time法の開発を試みた。

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必須である。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、さらに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) 2009 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。
- 2) 検査依頼検体のウイルス遺伝子検出、ウイルス分離、IgM 抗体測定等の麻疹検査診断を実施する。
- 3) N 遺伝子が検出された場合、塩基配列を決定し、系統樹解析を行い、遺伝子型を決定する。
- 4) 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。ブロック内の地衛研の検査体制、ならびに麻疹検査状況をアンケート等で把握する。
- 5) ブロック内の地衛研の精度管理、研修等を実施する
- 6) 様々な年齢相の血清から麻疹抗体価を測

定し、抗体保有状況を検討する。

- 7) 中和法、EIA 法、PA 法等で血清中の麻疹抗体価を測定し、感染防御抗体価を検討するとともに、それぞれの測定系での相関性を検討する。
- 8) 麻疹ウイルスの-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。
- 9) 過去 10 年間の発疹性カゼ様疾患患者の検体から麻疹ウイルスゲノムの検出を行い、カゼ様疾患と分類された患者における麻疹感染の可能性を検討する。
- 10) 地方衛生研究所の検査実績をとりまとめ確定診断数、および否定診断数を病原体発生動向調査の麻疹患者報告数を比較する。
- 11) Syber Green real-time PCR 法を確立し、感染研が推奨する Nested PCR 法の感度を比較し、尿、咽頭拭い液、PBMC の検出感度を検討する。
- 12) Lamp 法、real-time PCR Tm assay 法、Taqman PCR 法で塩基配列を決定することなく、ワクチン株と野生株の鑑別ができる方法、条件を検討する。
- 13) 2006 年から開始された MR ワクチン 2 期接種のブースター効果を、接種群と非接種群の麻疹抗体価、風しん抗体価を測定する事で検討する。
- 14) より迅速で簡便な One Step Real time RT-PCR 法を検討する。

C. 結果

- 1) 1 年間麻疹診断ネットワークを運用してみて、検体の大部分が検査センターに送付され、地衛研には送付される例は少なかった。今後の大きな課題となった。
- 2) 一部のブロックでは、所轄の衛生研究所を対象に RT-PCR 法の精度管理を実施し

- た。
- 3) 北海道ブロックでは、管轄の保健所から情報を集計、解析した。17例の麻疹報告があり、うち11例は検査診断例であった。17例のうち修飾麻疹は8例、麻疹は9例であった。この検査診断はすべて検査センターで実施されたIgM試験法であった。
 - 4) 麻疹患者は北海道に広く分布しており、また発症時期からも必ずしもリンクするものではなかった。
 - 5) 北海道衛研では上記の検体以外の2検体の検査を実施したがこれらの結果は陰性であった。また、これらの検体は保健所からのルートではなく、医師からの直接の依頼であった。
 - 6) 1歳未満の子供の16倍以上の麻疹抗体価保有率は、4ヶ月で50%以下になり、7ヶ月で22%、9ヶ月で0%となった。
 - 7) 東北・新潟ブロック会議で麻疹の検査の現状を確認した。東北地方9県の地衛研においては麻疹診断検査を依頼されたのは6件あり、すべて陰性であった。
 - 8) 東北・新潟ブロックではブロック内の地衛研の遺伝子診断技術を調査した結果、一部の県ではH、Nどちらかのプライマーを保有していなかったり、他のプライマーを使用しているところもあった。これらの県でもN、またはH遺伝子のいずれかは希釈したreference RNAの検出が可能であった。
 - 9) 山形衛研で遺伝子型D9のウイルスを検出した。旅行歴からタイで感染したものと考えられた。ウイルスの遺伝子配列はタイでの流行株と類似していた。
 - 10) 石川県では2007-2009年に得た695血清(2007: 236名、2008、212名、2009; 247名)を用いて抗体保有調査を実施した。2009年は若年層(4-24歳)での抗体価の上昇がみられた。これは補足的予防接種によるものと考えられた。一方、高い抗体価の保有者が減少していた。
 - 11) 千葉県で2007、2008年に回収された検体のうち、ウイルス分離ができたものはすべてRT-PCR陽性であった。また、IgM陽性検体はすべてPCRも陽性だがIgM陰性検体の中にもPCR陽性があり、PCRの優位性が示された。特に発病後、3日以内の検体ではIgM陰性例が多い事が顕著であった。
 - 12) 教職員の269検体の血清を用いた抗体保有調査では、中和抗体価8未満(中和8が感染防御が可能)は30-50代で10%以下だが、20歳代では33%となりワクチン世代での保有抗体価の減少が危惧された。
 - 13) 同血清を用いて各測定法による感染阻止抗体価を求めた。500IU/mLを感染阻止抗体価とすると中和抗体価 \log_2 2.2、EIA価は3.0、PA抗体価では256倍であった。また測定法間の値には相関性があった。
 - 14) 横浜では、1999年~2008年までに発疹を伴う風邪様疾患を示した小児から採取した99検体から麻疹遺伝子の検出を試み、2000年の2検体(A型)、2007年の1検体、2008年の3検体(D5型)から麻疹遺伝子が検出され、風邪様症状を示す患者からも麻疹ウイルスが検出される事が示された。
 - 15) H遺伝子検出法では検出されたがN遺伝子検出法では検出されていない検体が2例あり、H遺伝子検出法の優位性が確認された。
 - 16) 東海ブロックでは管内の5つの地衛研すべてがRT-PCR法で良好に麻疹ウイルスゲノムを検出できる事を確認した。
 - 17) 従来 of 基幹定点だけでなく、内科、皮膚科からの成人麻疹の報告があり、全数報

告性の有効性が示された。

- 18) 愛知県における検査診断はほとんどが検査センターによる IgM あるいはペア血清による抗体上昇であり、2009 年度は地衛研での RT-PCR による解析はなかった。
- 19) veal Broth を用いて、-20 °C で保存することで、8 ヶ月後でもウイルスは分離が可能である事を示した。
- 20) 近畿ブロックの大阪公衛研では、希望する 4 地衛研に対して遺伝子検出法に関する研修を実施した。
- 21) 近畿ブロックでは 74 の検体の検査を実施したが、陽性例は大阪の 1 例(A 型)のみであった。
- 22) 大阪公衛研での検査結果は 18 人、31 検体(咽頭拭い液、血液)を検査し、遺伝子検出されたのは上記の A 型のみであった。また、6 人の IgM 抗体価は比較的低いながらも陽性域であった。
- 23) 堺市では、2009 年に 8 例の麻疹届け出があり、すべてが検査診断例であった。
- 24) 堺市衛生研究所は 16 例の検査を実施したが、すべてが陰性であり、また、届け出されていないものだった。
- 25) 中国・四国ブロック内の 10 地方衛生研究所の検査実績をとりまとめ確定診断数、および否定診断数を病原体発生動向調査の麻疹患者報告数を比較した。発生動向調査では 51 例が報告されたおり、うち 36 例が検査診断(修飾麻疹を含む)とされていた。一方、地衛研には 20 検体中 1 検体のみが陽性であったことから、他の 35 例は検査施設によって検査されていた。
- 26) 地衛研での陽性例は病日 5 日目に採取した検体で、PCR 陰性、IgM 陽性(1.53)であった。
- 27) 福岡県では九州ブロックの 11 の検査診断状況をとりとまとめた。九州地区で 22 検体より地衛研で検査がなされ、1 検体が PCR 陽性であり D5 の遺伝子型に属した。
- 28) 福岡県では 24 の麻疹例があり、うち 5 例は臨床診断、残り 19 例は IgM あるいは IgG ペア血清で診断されていた。
- 29) 平成 15 年～21 年度に検出された麻疹ウイルスの遺伝子型は D5 型 5 例、H1 型 1 例、A 型 3 例であった。
- 30) 沖縄県では 60 人の麻疹疑い例が報告され、すべてについて検査がなされた。結果確定診断例は 5 例で、時間的に散発的に発生した。うち 4 例が成人麻疹であった。
- 31) 4 例からウイルス遺伝子が検出され、遺伝子型は D5 が 3 株、D8 が 1 株であった。D8 株は日本では過去に報告されておらず、空手大会に参加し、発疹、発熱で病院を訪れたインド人に由来すると考えられた。
- 32) 60 例中 41 例で血液が入手でき、IgM 抗体価を測定し PCR の結果の相関性を検討した。発疹出現後 1 日以内の 3 検体ではすべて PCR 陽性、IgM 陰性であったが、一方、PCR 陰性、IgM 陽性の検体が 2 例あった。これらの IgM 値は比較的抵値であった(1.98, 1.9)。
- 33) Syber Green Real-Time PCR 法を確立し、標準法としている nested RT-PCR 法との感度の比較を行ったところほぼ同等の感度を示した。
- 34) 検体の種類による感度を比較したところ、ウイルス分離率では PBMC、尿、咽頭拭い液の順であった。ウイルス遺伝子の検出では PBMC はウイルス分離と同程度であり、咽頭拭い液ではウイルス分離より特異度が高かった。以上より、検体としては PBMC が最も優れており次いで尿、咽頭

拭い液であった。

- 35) 2008年に採取した320例の血清からワクチン接種後の年数、2期MRワクチン接種の有無により分類し、麻疹中和抗体価、風しんHI抗体価を測定し、比較した。初回MRワクチン接種後、4.5-8年経た小児では、2期MRワクチン接種群の方が非接種群より有意に高い抗体価を維持していることがわかり、2期接種によるブースター効果が明らかとなった。
- 36) ワクチン株、最近のD5流行株からプライマーを調整して、塩基配列をしなくてもワクチン株と野生株を鑑別できるLamp法、real-time PCR Tm assay, Taqman PCR法を確立した。
- 37) 麻疹ウイルスN遺伝子を標的とするOne step real-time RT-PCR法を検討したところ、その検出感度は $10^2 \sim 10^7$ copy/assayであり、two step法と比較してやや低かったが30分程度の短縮が可能であった。

D 考察

- 1) 検査診断に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る。また、2012年までに麻疹を排除するための要件として精度の高いサーベイランス体制が求められている。また日本では、感染初期に病因を特定し、隔離等により麻疹の拡大を防ぐ事を目的として、診断法として発症初期に感度が高い、RT-PCRによる麻疹ウイルスゲノム検出法を標準法として採用し、感染研、地衛研による麻疹検査診断ネットワークを昨年度、構築した。本年度は本ネットワークを実際に運用し、問題点を検討した。2009年には741例の麻疹症例が感染

症発生動向調査に報告され、そのうちの438例が検査診断とされているが、その大部分が検査センター等で実施され、地衛研への依頼数は少なかった。また、地衛研に送られた検体の多くが保健所を経由した、感染症発生動向調査のルートでの依頼ではなく、医療施設からの直接の依頼と思われるものであった。これらの原因としては、発生動向調査の要となる保健所との連携が不十分であった事が上げられる。麻疹例が2008年の1/10以下に減少したことによる関心の低下、保健所自体が新型インフルエンザの関連で麻疹に関わる余裕がなかった事、行政からの通知等の不徹底等がこれらの原因と考えられた。今後はより保健所と緊密に連携を取れる体制を構築していく必要がある。また、医療関係者には地衛研で麻疹検査診断を実施しているという情報が十分に浸透していなかった事も考えられる。一方、沖縄県ではすべての麻疹例を地衛研で検査していた。当地では長い間、行政も関わって麻疹対策を推進している。沖縄の麻疹サーベイランスのあり方は他所でも参考になろう。行政には今以上に麻疹対策に取り組んでもらう事を期待すると共に、地衛研での検査体制を十分に医療関係者、保健所等に周知していく事が必要である。

- 2) 2009年度では東北・新潟ブロック、東海ブロック、近畿ブロックでは研修、RT-PCRの精度管理を実施した。また、他のブロックでも所轄の地衛研との連携をとって、情報を共有した。これらの連携は診断体制の精度を高め、麻疹排除に有効であろう。
- 3) 2009年には輸入例と考えられる麻疹例が2例あった。ウイルスの遺伝子型はそれぞれD4とD8であり、疫学調査の結果と併せてタイ、インドで感染、日本で発症したと

考えられた。麻疹排除の最終段階においては麻疹の原因ウイルスが土地に土着したウイルスか、輸入されたウイルスかの鑑別が重要になる。今後、麻疹ウイルスの遺伝子型の解析はより重要になる。そのためには流行ウイルスの情報を集約して共有していくシステムを作る必要がある。また、ウイルスの遺伝子型解析を実施できる地衛研の検査体制を利用すべきである。

- 4) 今回地衛研で検査した検体の中で、PCR 陰性で IgM 陽性の検体がいくつかあった。多くは IgM 価 1.2~3 前後の低い値のものであり、必ずしも麻疹に感染した結果ではないと考えられた。最近の麻疹は弧発例も多く、感染の連鎖がつかめないものも多い。低いレベルの IgM 値を示す患者には他の方法での診断を行い、慎重に診断する必要がある。
- 5) いくつかのブロックで麻疹抗体保有状況を確認した。人口全体で抗体価の低下の傾向があり、特に1歳以下では数ヶ月で感染阻止ができるレベルの抗体保有者は20%前後になることが明らかになった。一方、2008年から開始された、補足的ワクチン接種を受けた年代である10代では抗体価が上昇した事、ならびに第2期のMRワクチンのブースター効果が認められた。今後もワクチン接種を勧奨して高い集団免疫率を維持して、麻疹そのものを抑え込む状態を維持していく必要がある。
- 6) 検体を-20℃等の比較的高い温度で8ヶ月以上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た。また、ウイルス分離、遺伝子検出にはPBMC、尿、咽頭拭い液の順に感度が高い事が報告された。これらの情報は検体の診断感度の高い輸送法を検討するためにも有用である。
- 7) LAMP 法、real-time PCR Tm assay 法等で

塩基配列の決定や RFLP 法等を用いなくてもワクチン株と野生株の鑑別が可能となった。増幅された遺伝子産物を含む反応チューブを開放することは、増幅産物の混入を招く可能性がある。反応チューブを開放せずにワクチン株か否かの鑑別ができることは有用な技術である。

- 8) 現在、nested RT-PCR 法を麻疹診断の標準診断法としているが、上記のように反応チューブを開放する事による実験室汚染の可能性もある。新型インフルエンザに対応するため多くの地衛研に Real-time PCR 機が設置された。今後は real-time PCR 法への展開を考慮すべきであろう。

E 結論:

昨年度構築した、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を実際に運営したところ、多くの検体が地衛研に集約されなかった。実効性のある、WHO のかかげる要も満たす検査診断による麻疹サーベイランス体制を強化するには、保健所との強い連携が必要であり、予算措置を含めて、行政面からのサポートが重要である。また、麻疹排除のためのサーベイランスの意味を医療関係者等へ周知し、すべての麻疹疑い例は、地衛研で検査診断をしなければならぬという認識を植え付けていく必要がある。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1). 論文発表

1. Dong JB, Saito A, Mine Y, Sakuraba Y, Nibe K, Goto Y, Komase K, Nakayama T, Miyata H, Iwata H, Haga T. Adaptation of wild-type measles virus to cotton rat lung cells: E89K mutation in matrix protein contributes to its

- fitness. Adaptation of wild-type measles virus to cotton rat lung cells: E89K mutation in matrix protein contributes to its fitness. *Virus Genes*. 2009 Oct 14. [Epub ahead of print]
2. Ninomiya K, Kanayama T, Fujieda N, Nakayama T, Komase K, Nagata K, Takeuchi K. (2009) Amino acid substitution at position 464 in the haemagglutinin-neuraminidase protein of a mumps virus Urabe strain enhanced the virus growth in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Vaccine*. 27:6160-5.
 3. Kato S, Ohgimoto S, Sharma LB, Kurazono S, Ayata M, Komase K, Takeda M, Takeuchi K, Ihara T, Ogura H. (2009) Reduced ability of hemagglutinin of the CAM-70 measles virus vaccine strain to use receptors CD46 and SLAM. *Vaccine*. 27:3838-48.
 4. Sakata M, Komase K, Nakayama T. (2009) Histidine at position 1042 of the p150 region of a KRT live attenuated rubella vaccine strain is responsible for the temperature sensitivity. *Vaccine*. 27:234-42.
 5. Haga T, Murayama N, Shimizu Y, Saito A, Sakamoto T, Morita T, Komase K, Nakayama T, Uchida K, Katayama T, Shinohara A, Koshimoto C, Sato H, Miyata H, Katahira K, Goto Y. (2009) Analysis of antibody response by temperature-sensitive measles vaccine strain in the cotton rat model. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 32:395-406.
 6. Nagano H, Jinushi M, Tanabe H, Yamaguchi R, Okano M: Epidemiological and molecular studies of measles at different clusters in Hokkaido district, Japan, 2007. *Jpn J Infect Dis* 62: 209-11, 2009
 7. 地主勝, 長野秀樹, 岡野素彦: 麻疹の現況と問題点ー北海道における麻疹発生状況と その分析からー. *小児科* 50 : 495-500, 2009
 8. 長野秀樹, 地主勝, 工藤伸一, 岡野素彦: 北海道における麻疹 (2008 年) -発生状況と感染症流行予測調査-. *道衛研所報* 59 : 75-7, 2009.
 9. Yoko Aoki, Katsumi Mizuta, Asuka Suto, et al : *Jpn. J. Infect. Dis.* 62,481-482,2009.
 10. 小川知子 他、:2007 年千葉県における麻疹の流行. *千葉県衛生研究所年報*. 第 56 号. 2007 年
 11. 山口通代、広瀬かおる、續木雅子、櫻井博貴、竹内一仁、木村隆、増井恒夫、皆川洋子:麻疹患者における麻疹の予防接種歴と症状との関係-愛知県感染症対策協議会事業「麻疹に関するアンケート調査」から-, *愛知県衛生研究所報* 59 : 1-9, 2009.
 12. 續木雅子、広瀬かおる、増井恒夫、皆川洋子:愛知県麻疹全数把握事業における 2007 年患者報告状況と感染症発生動向調査との比較、*日本公衆衛生学会雑誌* 56(9) : 674-681, 2009.
 13. 平良勝也、岡野祥、仁平 稔、糸数清正、久高潤、中村正治、中村優理、和氣亨、中村孝一、小林孝暢、山川宗貞、譜久山民子、石川裕一、糸数公: 遺伝子型 D8 麻疹ウイルスの検出 *病原微生物検出情報* 30(11) : 299-300, 2009
 14. Ihara T: The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella vaccine in Japan. *Vaccine* 27:3234-3236, 2008.
 15. Nagai M, Ihara T, et al: Modified adult measles outbreaks in Japan. *J med Virol* 81:1094-1101, 2009
 16. 庵原俊昭: 麻疹風疹(MR)混合ワクチンー麻疹ウイルス排除を目指してー. *小児科診療* 62:2563-2570, 2009.