

17. Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama T. Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008. *J Med Virol* 2009; 81: 1094-1101
18. 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.* 58 (5):638-643, 2009.
19. Sakano C, Morita Y, Shiono M, Yokota Y, Mokudai T, Sato-Motoi Y, Noda A, Nobusawa T, Sakaniwa H, Nagai A, Kabeya H, Maruyama S, Sato H, Kimura H: Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in wild boars (*Sus scrofa leucomystax*) and pigs in Gunma Prefecture, Japan. *J Vet Med Sci.* 71(1): 21-25, 2009.
20. Nakagawa-Okamoto R, Arita-Nishida T, Toda S, Kato H, Iwata H, Akiyama M, Nishio O, Kimura H, Noda M, Oka T, Takeda N: Detection of Multiple Sapovirus Genotypes and Genogroups in Oyster-Associated Outbreaks. *Jpn J Infect Dis.* 62(1):63-66, 2009.
21. Mizuta K, Matsuzaki Y, Hongo S, Ohmi A, Okamoto M, Nishimura H, Itagaki T, Katsushima N, Oshitani H, Suzuki A, Furuse Y, Noda M, Kimura H, Ahiko T: Stability of seven hexon hypervariable region sequences of adenovirus types 1-6 isolated in Yamagata, Japan between 1988 and 2007. *Virus Res.* 140(1-2): 32-39, 2009
- 2) 学会発表
  1. 駒瀬勝啓、大槻紀之、フックス虹彩萎縮性虹彩毛様体炎患者から検出された風疹ウイルスゲノムの解析、第50回日本臨床ウイルス学会 高知、平成21年6月
  2. 大倉喬、菊池雄士、駒瀬勝啓、百瀬文隆、森川裕子、H5N1 亜型トリインフルエンザウイルスHAに対する中和抗体エピトープ解析とその一本鎖抗体の作製、第57回日本ウイルス学会学術集会 東京 2009年10月
  3. 坂田真史、駒瀬勝啓、中山哲夫、風疹ウイルス、野生株が温度感受性を獲得する必要条件、第57回日本ウイルス学会学術集会 東京 2009年10月
  4. 岡本貴世子、大槻紀之、駒瀬勝啓、風疹ウイルス遺伝子検出 Real time PCR 法の作製、第57回日本ウイルス学会学術集会 東京 2009年10月
  5. 關文緒、染谷健二、山田健太郎、竹田誠、駒瀬勝啓、亜急性硬化性全脳炎患者に由来する組換え麻疹ウイルス SI 株のH蛋白質機能および感染性の変化、第57回日本ウイルス学会学術集会 東京 2009年10月
  6. 木所稔、駒瀬勝啓、Renchin Tuul、モンゴル国内で分離された新規 genotype ムンプスウイルスの性状について、第57回日本ウイルス学会学術集会 東京 2009年10月
  7. Jian-bao Dong, 齊藤暁、駒瀬勝啓、中山哲夫、宮田博規、芳賀猛、Adaptation of Wild-type Measles Virus to cotton rat lung cells: E89K mutation of Matrix protein contribute to the fitness、第57回日本ウイルス学会学術集会 東京 2009年10月
  8. 長野秀樹、地主勝、工藤伸一、岡野素彦,

- 藤田正人，滝沢慶彦：麻疹発生状況と流行予測調査（2008）．第 61 回北海道公衆衛生学会．札幌市，2009 年 11 月
9. 皆川洋子：平成 21 年度東海地区麻疹・風疹レファレンスセンター報告、平成 21 年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部微生物部会、岐阜県岐阜市、2010 年 3 月 5 日
10. 倉本早苗，児玉洋江，杉盛耕益，尾西一：石川県における麻疹ウイルスの抗体調査（2007～2009 年）．第 37 回北陸公衆衛生学会．石川県，2009 年 11 月
11. 中山哲夫，澤田成史：麻疹ウイルスワクチン株と野生株の鑑別 第 13 回日本ワクチン学会、2009. 9. 26-27. 札幌
- 3) シンポジウム、講演等
1. 駒瀬勝啓 麻疹排除にむけた WHO の取り組みと日本の麻疹サーベイランス体制について、シンポジウム麻疹 衛生微生物技術協議会第 30 回研究会 境市 平成 21 年 7 月 9 日～10 日
2. 駒瀬勝啓、麻疹排除の現状と麻疹サーベイランス体制について、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 奈良 平成 21 年 10 月
- 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 21 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

研究課題：堺市における麻疹発生状況—2009 年—

研究協力者	田中智之	(堺市衛生研究所)
	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：

2004 年 1 月に導入された麻疹全数報告制度を 2008 年 7 月に堺市医師会、堺市感染症情報センター、堺市保健所が連携し、「麻疹全数報告システム」を再構築し強化を図った。患者検体を積極的に衛生研究所へ搬入し、麻疹ウイルス遺伝子検出による麻疹確定診断を図る体制である。2007 年麻疹届出は 203 例であったが、この体制のもと、2008 年 41 例、2009 年 8 例と年次的に減少した。この 8 例はすべて検査診断例であったが、届出のない 16 例の検査依頼では、咽頭ぬぐい液 13、鼻腔ぬぐい液 3、末梢血液 12、尿 1 で合計 29 を検査に用いた。麻疹ウイルス分離や遺伝子は検出されなかった。血液 12 検体の麻疹抗体測定では、麻疹 I gM 抗体検査陽性と判定されたが、ペア血清での測定値から実際には非特異反応と推定された。

麻疹届出制度に不足な検体提出の必要性、検体の採取時期の考慮など、麻疹排除には欠かせない様々な要素を再認識し、保健所との共働によって麻疹排除が一步前進するものと考えている。

A. 研究目的

2012 年の麻疹排除宣言を控えて麻疹流行状況の把握は益々密度の高いサーベイランスが求められている。堺市では 2004 年 1 月に、堺市医師会との協議のもとに麻疹全数報告制度を導入し、検査体制の充実と共に麻疹排除対策を充実していった。その後患者数は減少し 2006 年に

はゼロとなったが、2007 年の全国的な流行には抗し切れず 203 例の麻疹患者をみたした。

この状況のもとに、当市の行ってきた麻疹サーベイランスの現状と今後の課題について報告する。

B. 研究材料と方法

## 1. 麻疹全数報告システム

堺市においては、2004年から堺市医師会と堺市衛生研究所・感染症情報センターとの連携により「麻疹全数報告」を行っている。2008年1月、全国で麻疹全数報告が開始され、麻疹届出が保健所へ報告されることになった。当市は7月からは上記3機関が連携をより強化する「麻疹全数報告システム」へと再構築された。このシステムは、患者検体を積極的に衛生研究所へ搬入し、麻疹ウイルス遺伝子検出による麻しん確定診断を精度高く検出することにある。また、得られた情報は、麻疹感染拡大防止やワクチン接種推進などの保健事業強化などにも活用されている。

## 2. 麻疹ウイルス検出

### 1) 検査材料

2009年は、当所には16例の麻疹ウイルス検査依頼があったが、すべてが届出のない症例由来であった。検体種別は、咽頭ぬぐい液13、鼻腔ぬぐい液3、末梢血液12、尿1で、合計29である。

### 2) 検査方法

ウイルス分離はVero/SLAM細胞を用い、ウイルス遺伝子検出はHAおよびNP領域をそれぞれ増幅するプライマーを用いた（麻しん検査診断マニュアル第2版、国立感染症研究所編）。

末梢血液12検体については、ウイルス抗体EIA「生研」麻疹IgM・IgG（デンカ生研）を用い、麻疹ウイルスIgM・IgG抗体測定を行い能書に従い判定した。

## C. 研究成果

### 1. 堺市内麻疹流行状況

堺市の全数報告開始後は麻疹流行をみなかったが、2007年は全国的流行となり203

例の届出があった。2008年は41例と減少し2009年は8例と更に減少した（図1）。

2009年は届出患者8例では、検査診断が4例、修飾麻疹4例で臨床診断例はなかった。検査診断8例はすべて麻疹IgM抗体検出例であった。届出患者の年齢は1歳1名、6歳1名、30歳以上6名であった。

## 2. 麻疹ウイルス検査結果

29検体からの麻疹ウイルス分離および遺伝子検出はなかった。

血液12検体の麻疹抗体測定結果を示す（表1）。麻疹IgM抗体陽性が2例あった。そのうち症例8では麻疹IgM抗体が9日間で2回測定されたが、上昇は認められなかった（表2）。また、判定保留となった検体が2例あった。

## D. 考察

当市における2004年の麻疹全数把握システムに加えて、2008年に「堺市麻しん全数報告システム」を再構築して臨んだ2009年サーベイランス体制であった。しかし、2009年の届出8例はすべて臨床診断例ではなく検査診断による確認を求めるものであった。診断に欠かせない臨床症状の記載がないのは構築された「システム」の活用には至っていないことが判明した。当所には届出例の麻疹ウイルス検査依頼はなく、届出のない例の依頼のみであった。この状況では麻疹患者の正確な把握は困難であり、質の高いサーベイランスとなるには「システム」の意義を再確認する必要がある。とくに保健所の役割は届け出の徹底と同時に検体採取を100%遂行するに極めて重要な立場にあると考える。

2009年の依頼検体からは麻疹ウイルスの分離やウイルス遺伝子は検出されなかった。ウイルス遺伝子検出、ウイルス分離やIgM抗体の検出には検体採取時期が大きく左右する。実際我々の検体においても、能書に従って判定しても麻疹IgM抗体の非特異反応と推定された例があった

検体採取においても、保健所と共に最良の時期に採取出来るよう、医療機関と共に協働する必要がある。

#### E. 結論

2009年は麻疹患者の減少がみられたが、真の減少なのか或いは他の要素が作用したのか明らかでない。しかし、麻しん全数報告システムを強化し丁寧なサーベイランスを行い且つ麻疹ワクチン接種率向上を計ることにより麻疹発生は抑えられると思われる。当市では医師会、感染症情報センター、保健所がそれぞれの役割分担を明らかにし、患者の把握・届け出、検体採取を心掛けることにより麻疹排除の達成にさらに一步前進できるものと思われる。

#### 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. 麻疹流行状況調査（麻疹全数報告） - 2009年

麻疹患者発生届出状況

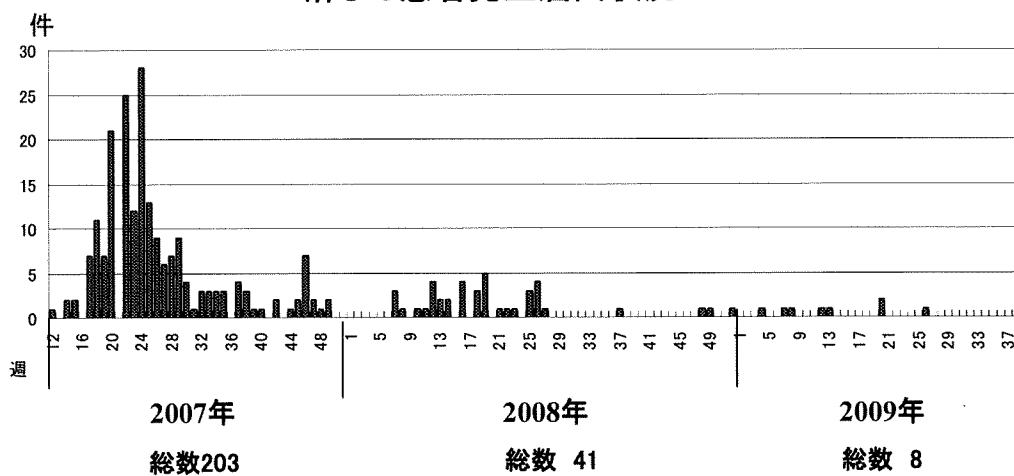


表1. ELISA 測定結果 (12例)

症例	検体採取日	年齢	性別	IgM抗体指数	IgG抗体EIA価	RT-PCR法
1	2月2日	5	女	0.405	68.93	陰性
2	3月10日	38	男	0.267	8.81	陰性
3	4月9日	6M	女	0.622	0.47	陰性
4	4月27日	20	男	0.479	24.42	陰性
5	5月22日	40	女	0.911	27.68	陰性
6	5月25日	9M	女	0.741	0.60	陰性
7	6月9日	5	女	0.677	71.51	陰性
8	7月2日	33	女	2.657	36.71	陰性
9	7月22日	5	女	0.825	0.93	陰性
10	8月31日	7M	男	0.765	0.41	陰性
11	10月26日	6	男	0.286	34.14	陰性
12	12月7日	1	男	1.407	14.01	陰性

判定保留
  陽性

症例 9 マイコプラズマ陽性

症例 12 8月31日 MRワクチン接種

表 2. 修飾麻疹 (検査診断例)

---

症例 8 : 33歳 女 麻疹ワクチン歴不明

6月23日近医受診。

3週間前から咳続く。発熱38.5°C、両下肢に発疹。

麻疹IgM抗体 2.37

7月2日基幹定点受診。特異症状は見られず。

麻疹ウイルス遺伝子検査 陰性

(咽頭ぬぐい液、血液、尿)

麻疹IgM抗体 2.66 IgG抗体 36.7

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

麻疹ウイルス研究小班 研究分担者 駒瀬 勝啓

北海道における麻疹の現況

協力研究者 長野秀樹、駒込理佳、井上真紀、岡野素彦(北海道立衛生研究所感染症センター)

研究要旨

2009年の北海道における麻疹患者報告数は17例で、前年の約1/90に減少した。地域別にみると、都市部での報告が多い傾向がみられた。また、病型別では検査診断例が11例で全体の2/3を占めた。同年の北海道立衛生研究所での遺伝子検査例は2例であったが、いずれも麻疹ウイルスRNAは陰性であった。一方、前年の麻疹患者報告の年齢分布から、1歳未満の乳児の報告が多かったため、その抗体保有状況を検討した。感染防御に必要とされる抗体レベルの保有率は生後1か月ですでに33%に低下し、その後も3か月を除き20%前後で推移し、7か月には0%になった。抗体レベルの低い状態が続くと自然感染の機会が当然高まる。従って、麻疹の流行期に麻疹患者との接触等の機会が危惧される場合には、1歳未満の乳児においてもワクチン接種が必要となる場合がありうる。また、移行抗体の確実な付与のためには、妊娠可能年齢者の麻疹に対する免疫保持が重要であると思われた。

A. 研究目的

北海道では、2001年の流行を受け、小児科医会や行政を中心として「北海道はしかゼロ作戦」が展開された。その後、2005、2006年の麻疹患者報告数は減少傾向にあった。しかし、2006年末から関東地方において麻疹の発生があり、2007年には北海道においてもいくつかの地域で報告数の増加をみた。また同年は、北海道だけではなく、麻疹の全国的な流行が報告された。このような近年にない患者発生状況をうけ、2012年までに本邦から麻疹を排除するため、いろいろな施策がたてられた。その一つとして2008年、麻疹は風疹とともに全数報告の対象疾患となり、そのための病原体サーベイランスをさらに充実させることが重要とな

った。今回、北海道における麻疹感染状況の解明を目的として麻疹患者について検討を行った。加えて、2008年における麻疹報告で、ワクチン定期接種年齢に達していない1歳未満の乳児の報告数が比較的多かったことから、同年齢における麻疹抗体の保有状況を検討した。

B. 研究方法

それぞれの管轄保健所からの報告を集計解析した。患者情報については主に年齢構成及びワクチン接種歴に関して検討した。遺伝子検査はRT-PCR法を用い、国立感染症研究所が作成した病原体検査マニュアルに従って実施した。



1歳未満の乳児血清は、2005～2009年の流行予測調査事業において得られた88例を用いた。血清中の麻疹ゼラチン粒子凝集 (particle agglutination: PA) 抗体の測定には市販のキット (富士レビオ、東京) を用いた。すなわち、96穴のU字型マイクロプレート上において血清試料を2倍階段希釈し、等量の感作ゼラチン粒子を加えた。プレートを攪拌後、室温 (15～30℃) にて2時間静置し、凝集の有無を観察した。PA抗体価は、凝集が確認された最終希釈倍数とした。

### C. 研究結果

北海道における2009年の麻疹患者報告数について毎週累積したものを図1に示した。同年の麻疹患者報告数は、2008年の1,462例と比べ、約1/90の17例に減少した。保健所別では札幌市が最も多く5例であった。続いて千歳が3例、旭川市、小樽市がそれぞれ2例で、その他、渡島、倶知安、滝川、帯広、紋別がそれぞれ1例ずつの報告であった (図2)。このように、都市部での報告が多い傾向がみられた。また、それぞれの報告について検討すると、病型については、検査診断例が17例中11例 (65%) となり約2/3を占めた。そのうち修飾麻疹は8例であった。ワクチン既接種者は41%の7例と半数以下であったが、未接種であることが確認された症例は4例と少なく、残りの5例の接種歴は不明であった。また、麻疹罹患歴のある症例が1例認められた。

2009年の北海道立衛生研究所における遺伝子検査例は2例で、ともに陰性であった。前述した検査診断例11例の検査項目は、全てIgM抗体であった。検査方法について2例がEIAと報告され、他の9例は不明であった。

2008年の麻疹報告数の年齢分布で、最

多発生年齢は16歳であった。小学校入学前である幼児の報告数は少なかったが2歳未満、特に1歳未満の乳児が他の幼児年齢に比べて多かった。1歳未満の月齢別報告数をみると、大部分は6か月齢以上であったが、6か月未満も77例中9例 (12%) 認めた (図3)。1歳未満の抗体保有率をみると、1か月未満の9例については16歳未満の抗体陰性者を認めなかった (図4)。16倍以上の保有率は4か月齢までは50%以上を保持していたが、5か月で40%以下となり、7か月で22%、8か月で13%、9か月以降は0%となった。感染防御に必要とされる256倍以上の推移をみると、1か月で33% (9例中3例) であり、2か月以降は3か月を除き20%前後で推移し、7か月以降は0%であった。

### D. 考察とまとめ

2009年の北海道における麻疹報告数は2008年と比べると約1/90の17例にまで減少した。このような麻疹非流行期には検査室診断が欠かせないが、当年の検査診断例は全体の約2/3である11例であった。なお、この全てがIgM抗体の検出を診断根拠としていた。しかし、麻疹排除段階においては、患者発生時において、海外からの流入ウイルスの有無の判定などに、遺伝子型の特定が重要になる。そのためには、地方衛生研究所への検体搬入体制を充実することなども大切である。

1歳未満の乳児における状況は、母親の移行抗体の消失時期との関連性が強く考えられ、それについて検討した。この移行抗体が十分に存在する場合は、一般的に生後4～6か月までの乳児は麻疹感染から防御される。今回の調査では、感染防御能を有する中和活性のあるPA抗体価が

256 倍以上の抗体保有率は、生後 1 か月ですでに 33%まで低下していた。その後、2 か月で 20%程度となり、それ以降は同様の保有率で推移し、7 か月で 0%となった。抗体レベルの低い状態が続くと自然感染の機会が当然高まる。従って、麻疹の流行期に麻疹患者との接触等の機会が危惧される場合には、1 歳未満の乳児においてもワクチン接種が必要となる場合がありうることが示唆された。本邦では 2006 年 6 月から麻疹ワクチンの 2 回接種が導入されるとともに、期限付きながら中学 1 年生と高校 3 年生に相当する年齢で定期接種が可能となっている。この現行のワクチン接種の充実により、妊娠可能年齢者が麻疹に対する免疫を保持することも重要である。

#### E. 健康危機情報

なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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

2) 地主勝, 長野秀樹, 岡野素彦: 麻疹の現況と問題点—北海道における麻疹発生状況とその分析から—。小児科 50: 495-500, 2009

3) 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

##### 2. 学会発表

長野秀樹, 地主勝, 工藤伸一, 岡野素彦, 藤田正人, 滝沢慶彦: 麻疹発生状況と流行予測調査(2008)。第 61 回北海道公衆衛生学会。札幌市、2009 年 11 月

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図2 保健所別報告数

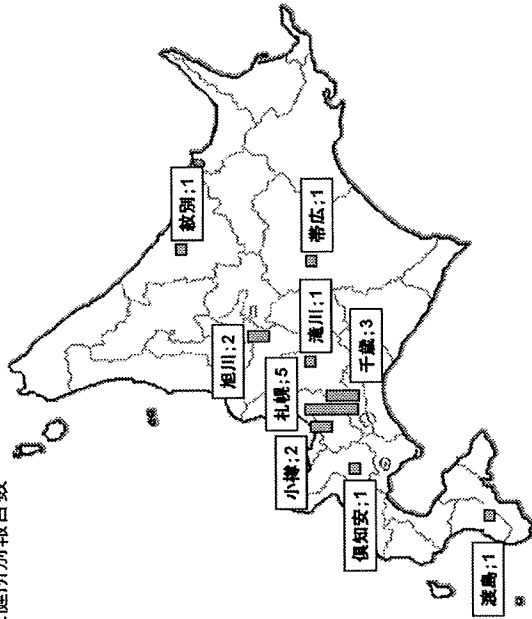


図1 2009年の麻疹報告数(累積)

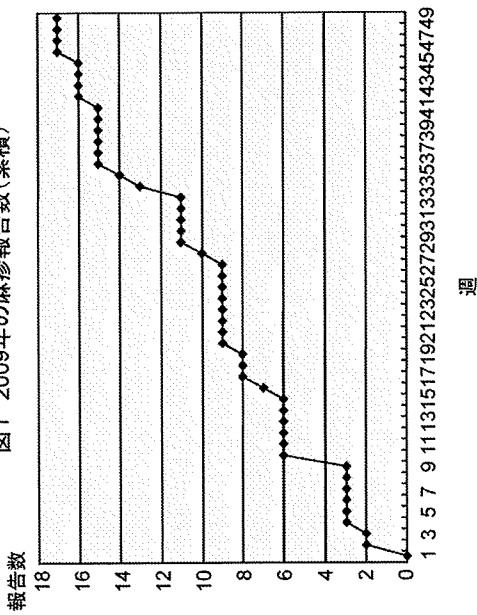


図3 1歳未満の乳児における月齢別麻疹患者報告数(2008年)

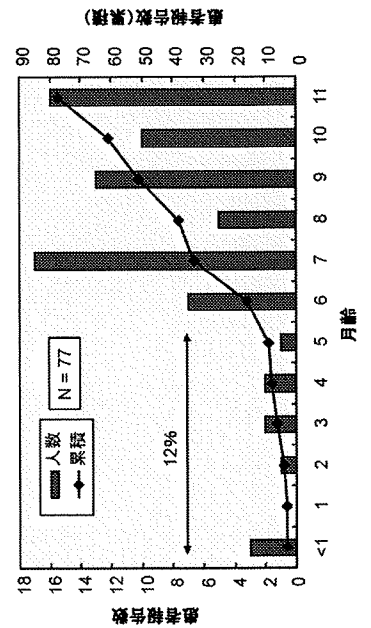
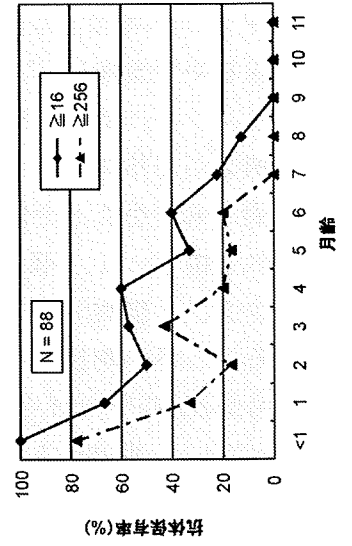


図4 1歳未満の乳児におけるPA抗体保有率



厚生労働科学研究費補助金（新興再興感染症 研究事業）  
研究報告書

東北・新潟ブロックの麻疹ウイルス検査状況 2

研究協力者 青木 洋子

山形県衛生研究所 主任専門研究員

研究要旨 平成 21 年、東北・新潟ブロックにおける麻疹の流行は見られず、各衛生研究所の麻疹疑い事例を含めた麻疹ウイルス検査数は少なかった。山形県では 1 名の患者が確認されたが、遺伝子解析の結果輸入事例と判明した。

各衛生研究所での実験室診断を確実にするため、感染症研究所より配布されたレファレンス RNA を用いて HA、N 遺伝子の検出について精度管理を行った。いずれの衛生研究所においても遺伝子の検出は 100 倍希釈した RNA でも確認することができた。

A. 研究目的

麻疹排除にむけた実験室診断を全国の地方衛生研究所で行うため、平成 20 年度にレファレンスセンター機能を発足させた。今年度は、各施設の検査状況を把握するとともに、遺伝子検査の統一された技術の普及と精度を確認するための精度管理を行った。

B. 研究方法

昨年同様、平成 21 年 10 月に開催された地方部会において、東北・新潟ブロックの麻疹ウイルス検査の現状を把握した。

平成 20 年 12 月に感染症研究所から配布されたレファレンス RNA を用いて、N 遺伝子と HA 遺伝子の検出を行った。検査方法は基本的に病原体検査マニュアル（感染研、以下マニュアル）に従った。

C. 研究結果および考察

① 21 年度（～9 月末）における、東北・新潟ブロックの、麻疹の流行は見られず、いずれの県でも検査依頼は 0～2 検体であった（表 1）。

表 1 検査状況

	H21年度検体数 (9月末まで)		H20年度検体数	
	成人	小児	成人	小児
青森県	0	0	0	0
秋田県	0	2 (0)	2 (0)	2 (1)
岩手県	0	0	1 (0)	3 (0)
宮城県	0	0	0	0
仙台市	0	0	0	0
新潟県	0	2 (0)	0	1 (0)
新潟市	0	0	0	0
福島県	0	0	0	1 (0)
山形県	2 (0)	0	2 (0)	3 (1)

( ) 内は陽性数

② 通常、各検査施設で麻疹遺伝子検査に用いるプライマーを調査したところ、表 2 に示したように 1 施設でマニュアルと異なるものを使用していた。

表2 プライマーの整備状況

プライマー名	HA遺伝子		N遺伝子		
	1st	2nd	1st	2nd	
	MHL 1	MHL 2	pMvGTf1m	pMvGTf2m	
	MHR 1	MHR 2	pMvGTf1r	pMvGTf2r	
青森県	○	○	○	○	
秋田県	○	○			
岩手県	○	○	○	○	
宮城県	○	○	○	○	
仙台市	○	○	○	○	
新潟県	○	○	○	○	
新潟市	○	○	○	○	
福島県					※
山形県	○	○	○	○	

※S.Santibanez,et.alRapid replacement of endemic measles virus genotypes. Journal of General Virology,2002,83:2699-2708

MN-5 GCCATGGGAGTAGGAGTGGAAAC  
 MN-6 CTGGGGCTGTGTGGACCTG  
 MN-1 ATTAGGGCAAGAGATGGTAAGG  
 MN-2 TATAACAATGATGGAGGG

③基本的にマニュアルに従い、20年12月に感染研から配布されたレファレンスRNAを100倍に希釈して遺伝子検出の精度管理を行ったところ、各検査施設ともN遺伝子、HA遺伝子いずれについてもNestead-PCRで明瞭なバンドが検出された(表3)。東北・新潟ブロックではRT-PCRによる麻疹検出が確実にできるものと推察された。

表3 レファレンスRNAを用いた精度管理結果

	HA遺伝子			N遺伝子		
	1st			2nd		
	①	②	③	①	②	③
青森県	-	-	-	+	-	+
秋田県	-	-	-	+	-	+
岩手県	-	-	-	+	-	+
宮城県	-	-	-	+	-	+
仙台市	-	-	-	+	-	+
新潟県	-	-	-	+	-	+
新潟市	-	-	-	+	-	+
福島県	-	-	-	+	-	+
山形県	-	-	-	+	-	+

①逆転写 (RT) 反応を実施しない参照RNA (陰性対照)  
 ②RT反応をする参照RNA (陽性対照)  
 ③RT反応をするdH2O

④山形県で確認された麻疹患者(図1)は、0歳7ヶ月児のタイからの帰国者であった。帰国後に県内の育児サークルに参加するなど、同年齢層の乳幼児との接触があり迅速な検査が求

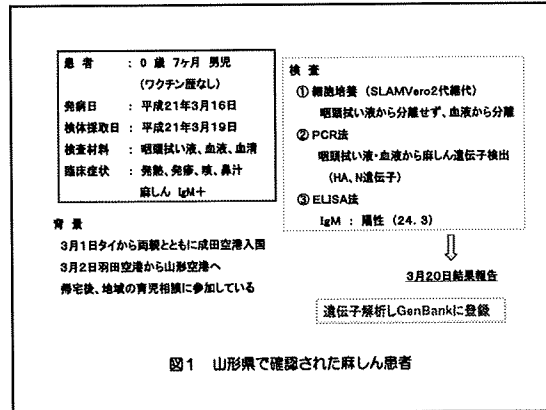


図1 山形県で確認された麻疹患者

められた。

咽頭拭い液、血液からHA、N遺伝子が検出され、IgM抗体指数は24.3を示した。シーケンスの結果(図2)、D9であることが分かった。これは、日本国内で過去に流行したウイルス株ではなく、昨年のタイにおける流行株と類似していることがわかった<sup>1)</sup>。これにより、国内で感染したのではなく輸入事例であると確認され、報告が訂正された。

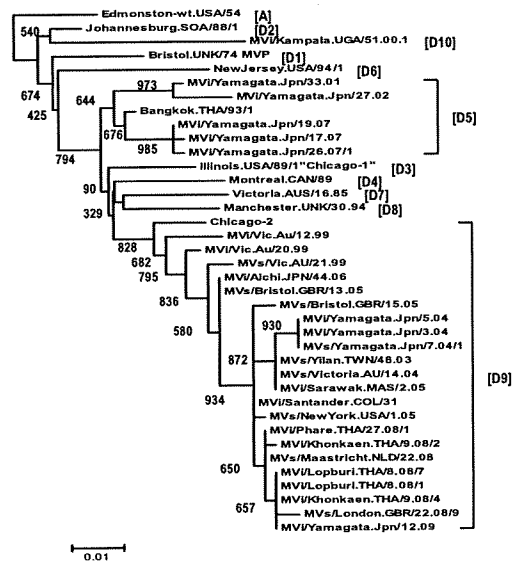


図2 麻疹ウイルスN遺伝子(456bp)の分子系統樹

これは、医療機関と保健所、衛生研究所がそれぞれの機能を果たし、麻疹

の体系的な診断が行われた事例となった。

#### D.結論

平成 21 年は全国的に麻疹の大きな流行が見られなかった。これは、東北・新潟ブロックにおいても同様であり麻疹排除が確実に近づいていると想像された。

また、検査診断法の一つである RT-PCR による遺伝子検査は、今回の精度管理結果からブロック内において充分整備がされていることが証明され、精度の高い検査診断が行えるものと推察された。

今回、山形県で経験したように、検査診断が確実に行われるためには、検査体制整備のほかに、医療機関や行政側との連携が重要であり、麻疹排除に向けてさらに充実させていかなければならないと考えられた。

#### 文献

- 1) Yoko Aoki, Katsumi Mizuta, Asuka Suto, et. al: Jpn. J. Infect. Dis., 62, 481-482, 2009

厚生労働科学研究費補助金  
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

麻疹ウイルス研究小班

分担研究者：駒瀬 勝啓

国立感染症研究所ウイルス第3部第1室 室長

「麻疹の診断および抗体保有に関する検討」

研究協力者：小川 知子  
齊加志津子  
篠崎 邦子  
一戸 貞人

千葉県衛生研究所 主席研究員  
元千葉県衛生研究所 主席研究員  
千葉県衛生研究所 室長  
千葉県市原健康福祉センター センター長

研究要旨

「麻疹排除」に向けての取り組みは、ワクチン接種率の向上とともに、患者の早期発見、早期診断が重要である。このために、RT-PCRは、感度と迅速性において非常に有効であり、我が国の衛生研究所の検査技術や実情からもWHOの推奨するEIAによる抗体調査よりも有効であると考えられた。

また、麻疹に対する意識の向上を図る意味においても、病原体診断を速やかに実施することにおいても、衛生研究所の立場は重要であり、積極的な情報収集および公開、検体の搬入および検査体制を確立していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

2006年以降、千葉県での麻疹流行は学校がその感染拡大の場となっており、今後の国内からの麻疹排除達成のためには学校での対策が重要と考えられる。

今回、2007年度、2008年度に検査した患者検体から得られた結果と、A市小中学校教職員に対して行った麻疹抗体保有状況の結果およびアンケート調査の結果により、麻疹の診断および抗体保有に関して若干の知見を得たので報告する。このことにより、麻疹排除を早期に実現していくための地方衛生研究所の役割と問題点を提唱する。

B. 研究方法

麻疹患者の検体は、2007年は4～7月に得られた咽頭ぬぐい液137検体と急性期血清68検体、2008年は、4～7月に得られた

咽頭ぬぐい液82検体を用いた。また、A市小中学校教職員の血清は2009年1月に採血された269検体を用いた。

ウイルス学的検査は、咽頭ぬぐい液についてはウイルス分離および遺伝子の検出を実施した。分離培養にはB95a細胞、COBL細胞、Vero細胞、CEF細胞を用い、RT-PCRおよびシーケンスはN遺伝子に設定したプライマーを用い、病原体検査マニュアルに準じて実施した。

血清については、2007年は麻疹IgM-ELISAを、実施し、ウイルス検出と抗体陽性時期の関係を考察した。また、2009年の教職員血清については、中和試験(NT)、ゼラチン粒子凝集法(PA)、麻疹EIA-IgGを用いて抗体保有状況を調査するとともに、これらの回帰直線式および標準麻疹血清を用いて、感染防御抗体を算出した。また、2009

年の採血協力者には麻疹の罹患、ワクチン接種歴、学校での麻疹発生の認知に関するアンケート調査を実施した。

### C. 研究結果

#### (1) 患者の診断

咽頭ぬぐい液については、分離培養および RT-PCR における遺伝子の検出を行った。

2007 年の 137 検体中、培養陽性は 42 検体、RT-PCR 陽性は 65 検体であった。PCR 陽性の遺伝子型は、D5 型 61 例、ワクチン由来株の A 型 4 例であった (図 1)。

2008 年は 82 検体中、培養陽性は 17 検体、PCR 陽性は 46 検体であった。RT-PCR 陽性の遺伝子型は D5 型 41 例、H1 型 2 例、ワクチン由来株の A 型 1 例、未決定 1 例であった。

(図 2)。2007、2008 年ともに、培養陽性のものはすべて PCR 陽性であり、RT-PCR 陰性で培養陽性のものはなかった。また、ワクチン由来株は分離できなかった。

2007 年の血清 68 検体については、IgM 抗体は、陽性 18 例、判定保留 6 例、陰性 44 例であった。これらの RT-PCR 陽性はそれぞれ 17 例、4 例、12 例で、陽性の一致率は高かったが、陰性の一致率は低かった (図 3)。

また、PCR 陽性例について調査用紙に記載されている発病後の日数と IgM の結果では、発病後 3 日までは IgM 陰性例が見られたが 4 日以降は判定保留 1 例を含むが IgM 陰性例は見られなかった (図 4)。

#### (2) 教職員の抗体調査

年代別の中和抗体保有状況は、これまでに報告されている感染防御が可能と考えられる NT 抗体価で 4~8 倍 ( $\log_2 2\sim 3$ ) でみると、NT 価 8 倍 ( $\log_2 3$ ) 未満は、自然感染により抗体を獲得したと考えられる 30~50 歳代では 10%以下であったが、ワクチン世代の 20 歳代では 33%であった。また、

抗体価も年代が高くなるにつれて高い値での割合が高かった (図 5, 6)。

#### (3) 測定法による抗体価の相関と発症予防レベル

麻疹の発症防止レベルについては、Lee らは顕性感染を防ぐためには 500mIU/mL 程度の国際単位が必要であると報告している。今回、感染研から購入した標準麻疹血清を用いて中和抗体価を測定し 500mIU/mL に換算したところ、中和抗体価は  $\log_2$  で 2.2 であった。この値をもとに、NT 抗体価と EIA-IgG 抗体価の回帰直線式から発症予防レベルの EIA 抗体指数を算出したところ、3.0 であり、同様に NT 抗体価と PA 抗体価から、PA 抗体価 256 倍 ( $\log_2 8$ ) であった。これらの値をそれぞれ陰性基準値として考え、NT 抗体に対する EIA 抗体と PA 抗体のそれぞれの陰性一致率、陽性一致率、全体の一致率をみたところ、PA 法については概ね妥当であることが示されたが、EIA 法については、スクリーニングに用いた場合等を考慮すると、若干の検討が必要と思われた。(図 7~10)。

#### (4) 教職員の学校における麻疹発生状況の認識 (アンケート調査の一部より)

自分の勤務していた学校で麻疹が発生したかについては、全体で「発生した」15%、「発生しなかった」47%、「発生したかは不明」38%であった。「不明」では 20 歳代では 45%と過半数を占め、他の年代に比較して多かった (図 11)。

また、自分の学校で麻疹罹患者と直接接触したかについては、全体で「接触した」は 2%と極めて少なく、多分実態を反映しているものと思われた。なお「接触したかは不明」は 26%で学校での発生したかに比べると少なかった (図 12)。

### D. 考察

2006 年以降、麻疹の流行においては学校



等の集団生活の場が主たる感染拡大の場となってきた。このことは麻疹排除達成のために学校等での対策が非常に重要であることを意味している。ワクチン接種率の向上により集団免疫を高めておくこととともに、麻疹ウイルスが集団に侵入した時に、麻疹患者を早期に診断することも非常に重要である。

衛生研究所が実施した検体の検討では、培養陽性のものはすべて RT-PCR 陽性であり、RT-PCR 陰性で培養陽性のものはなかった。現在の検査体制では、RT-PCR による遺伝子の検出方が感度および迅速性において優れており、早期封じ込めについては有効であることが示された。

RT-PCR 陽性例について実施した IgM 抗体の結果との関係では、必ずしも一致率が高くはなく、病日初期血清では IgM は陰性が多く、従来報告されているように、IgM 抗体の陽性は、発症直後には検出されず、発疹出現 4 日から 1 ヶ月の IgM 抗体の検出率は高いという報告と一致していた。このことから、早期封じ込めを考えた場合、RT-PCR による遺伝子の検出が有効であると思われた。

さらに、全体に RT-PCR、IgM とともに陰性例も目立ったことは、修飾麻疹という判断の難しい症例が多く、他の疾患の紛れ込みもあったものと思われる。この意味からも病原体診断の有効性が示された。

NT 抗体価を基準とした、EIA-IgG 抗体価および PA 抗体価の相関においては、臨床現場におけるワクチン接種を推奨する基準値を示せたものとする。

今回の小・中学校の教職員に対する抗体調査およびアンケート調査の結果からは、麻疹排除において非常に重要な場である学校という集団生活の場において、学童・生

徒だけでなく、今後増加するワクチン世代の教職員に対する追加ワクチン接種の必要性が示された。また、自分の学校で麻疹が発生したかについて「不明」と回答したものが 3 分の 1 あったことは、学校での情報共有が十分でなかったことや、教職員の麻疹に対する関心が低かったことが考えられ、今後の学校での健康危機の課題と思われた。

## E. 結論

麻疹排除に向けての取り組みは、ワクチン接種率の向上とともに、患者の早期発見、早期診断が重要である。このためにも、RT-PCR の感度と迅速性は非常に有効であり、我が国の衛生研究所の検査技術や実情からも WHO の推奨する EIA による抗体調査よりも有効であると考えられた。

また、麻疹に対する意識の向上を図る意味においても、病原体診断を速やかに実施するにおいても、衛生研究所の立場は重要であり、積極的な情報収集および公開、検体の搬入および検査体制を確立していく必要があると考えられた。

## F. 健康危機情報

特になし

## G. 研究発表

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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

図1. RT-PCRおよび分離結果 2007年 n=137

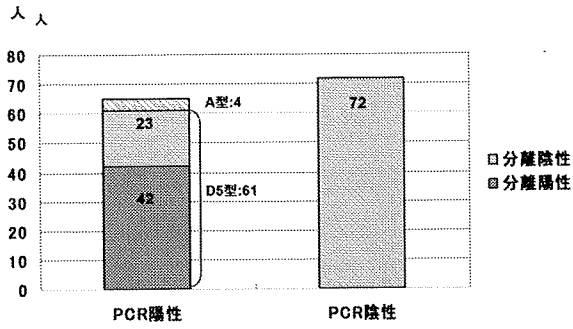


図2. RT-PCRおよび分離結果 2008年 n=82

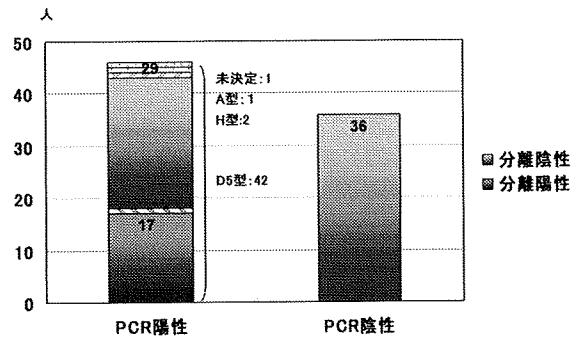


図3. IgM抗体およびRT-PCR結果 n=88

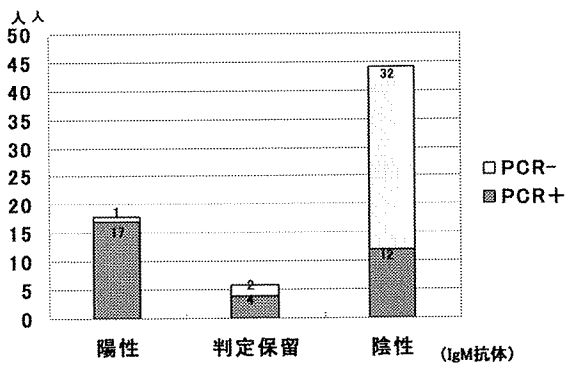
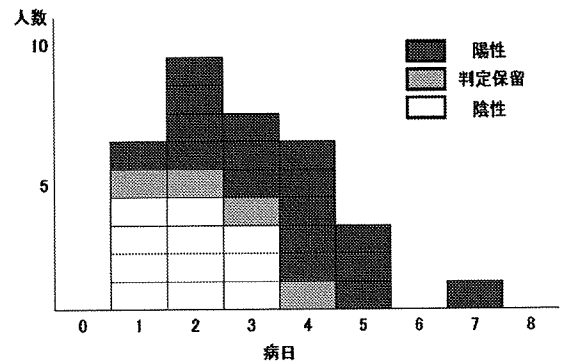


図4 RT-PCR陽性検体におけるIgM抗体と血清採取時期の関連



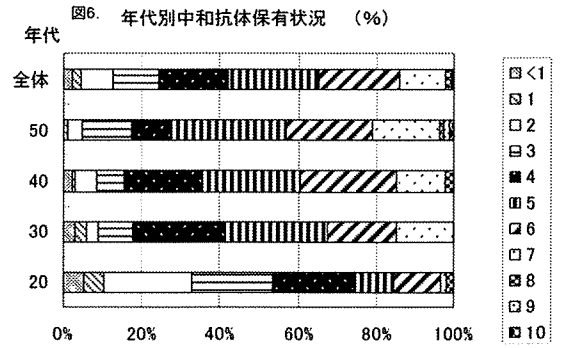
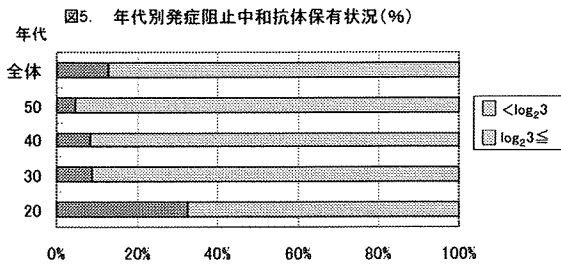
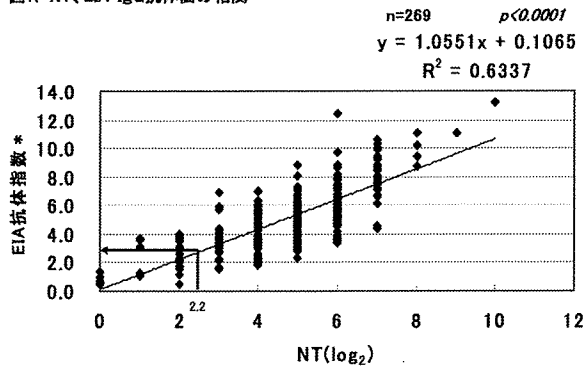


図7. NT、EIA-IgG抗体価の相関



\* 抗体指数: 検体O.D.値-ブランクO.D.値/弱陽性コントロールO.D.平均値

図8. NT抗体とEIA-IgG抗体の関係

陰性基準 NT <3, EIA <3とした場合

NT \ EIA	-	+	合計
-	24	10	34
+	26	209	235
合計	50	219	269

NTに対する  
 陰性一致率 24/34=70.6%  
 陽性一致率 209/235=88.9%  
 全体一致率 233/269=86.1%

図9. NT、PA抗体価の相関

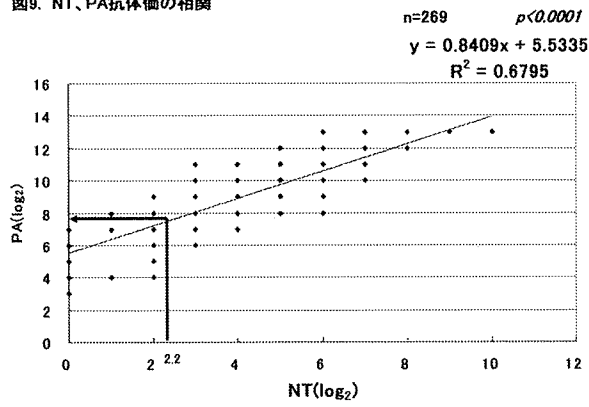


図10. NT抗体とPA抗体の関係

陰性基準NT <3, PA <8とした場合

NT \ PA	-	+	合計
-	23	11	34
+	13	222	235
合計	36	233	269

NTに対する	陰性一致率	23/34=67.6%
	陽性一致率	222/235=94.5%
	全体一致率	245/269=91.1%

図11 学校での麻疹発生の認知と年代

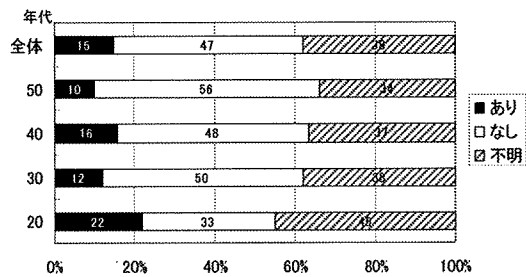


図12 学校での麻疹罹患者との接触

