

図2 症例1, 2の麻疹PCR結果

【麻疹ワクチン接種歴】不明

【海外渡航歴】なし

【現病歴(図1,表1)】同年9月8日, 症例2が麻疹と診断された。症例3の発症前の麻疹IgM抗体(発熱3日前)は0.27 EIA 価, IgG抗体は5.4 EIA 価だった。9月11日~13日, 発熱を認めた。9月13日, 当院受診したが, 受診時, 発熱および発疹を認めなかった。発熱3日目の麻疹IgM抗体は0.30 EIA 価, IgG抗体42.2 EIA 価だった。その後も発疹は認めなかった。尿よりRT-nested PCR法にてMVのH遺伝子が検出された(図4)。

考 察

麻疹に対する感染防御には, 抗体だけではなく, 細胞性免疫や粘膜免疫も働いていること, ヒトはヘテロな集団であることなどから, 抗体の顕性感染予防レベル, 不顕性感染予防レベルをクリアに線引きすることは困難である。一般的に, 発症を予防できるレベルは, 麻疹IgG抗体で2.7~4.4 EIA 価(国際単位で120~200 mIU/ml)で, 不顕性感染も予防できるレベルは11.1~22.2 EIA 価(500~1,000 mIU/ml)とされている⁷⁾。

近年はわが国でも, 麻疹に罹患歴のある成人が減少

し, ワクチン接種歴のみの成人が増加している。これはわが国に限ったことではなく, 先進諸国で共通した傾向である。MVが社会から排除されつつあると, プラスター効果を受ける機会が減少するため, ワクチンによって誘導された抗体は徐々に低下する。そのため母親の麻疹抗体価は低く, 結果として, 乳児に移行する抗体も低下する。

Leuridanらの報告によると, 罹患歴のある妊婦(妊娠36週)の麻疹IgG抗体価(幾何平均抗体価)は59.7 EIA 価(2,687 mIU/ml)で, その母親から出生した児は生後6か月の時点で3.2 EIA 価(142 mIU/ml)であった。一方, ワクチン接種歴のみの妊婦の抗体価(幾何平均抗体価)は17.3 EIA 価(779 mIU/ml)で, その母親から出生した児は生後6か月の時点で0.8 EIA 価(37 mIU/ml)であった⁸⁾。

今回, 症例3(症例2の母親)の発熱3日前の麻疹IgG抗体は5.4 EIA 価(240 mIU/ml)と発症を予防できるレベルではあったが, やや低値であった。実際, 母親は, 児に麻疹の発疹が出現して9日後に発熱を認めているが, その後, 発疹は認めなかった。母親のワクチン歴は不明だが, 発熱3日目に麻疹IgG抗体の急激な上昇を認め(5.4~42.2 EIA 価), 修飾麻疹と考えら

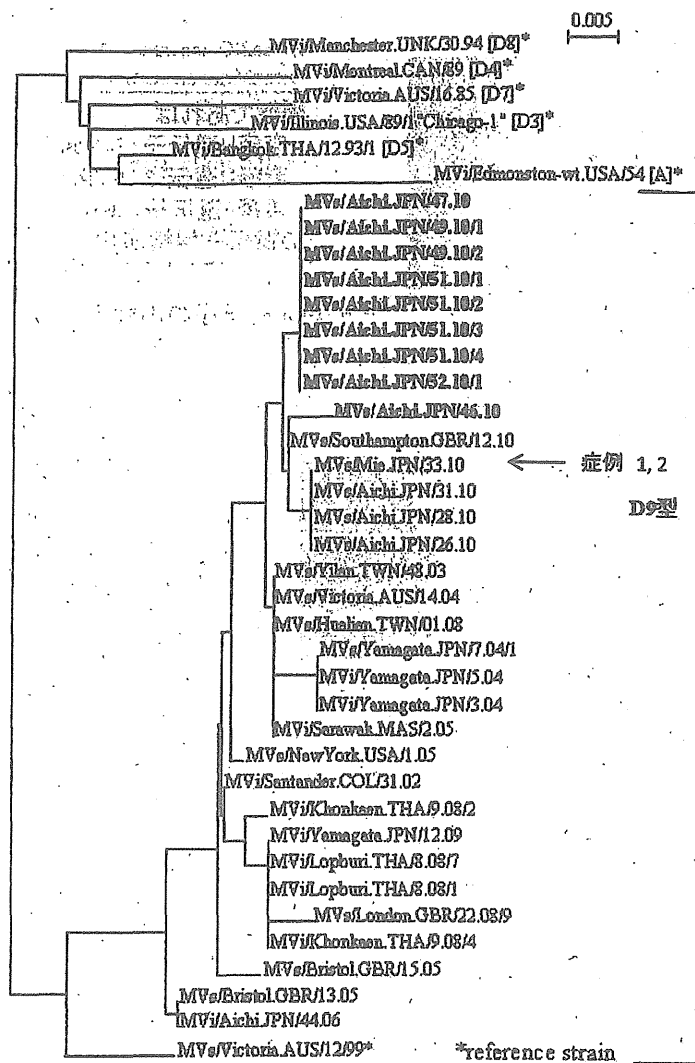


図3 麻疹ウイルス分離株 (N 遺伝子の塩基配列に基づく系統樹)

れ、ワクチンを接種していたものと考えられた。

麻疹のIgG抗体は、能動輸送によっておこなわれる。先進国では、臍帯血の麻疹IgG抗体は、母親の抗体より1.38~1.85倍高いとの報告がある⁹⁾。しかし、麻疹移行抗体の半減期は40~64日であるので、症例2の抗体価は、生後9か月の時点でかなり低い値であったと推測できる。

ワクチン接種歴のみの母親が増加しつつある現在、一般的に、生後9か月の乳児では、麻疹の抗体価が発症予防レベル以下になっていることが多いと思われる。そのため、1歳早期で麻疹を発症する可能性は高く、麻疹患者との接触が疑われた時は積極的に緊急ワクチン接種を受ける必要がある。当科でも、症例2が麻疹と診断された後、同じ病棟の入院患者2名(生後8か月、生後11か月)に緊急ワクチンを接種した。その後、MVの二次感染は認めなかった。

今回、症例1と症例2から、同じ遺伝子型D9のMVが分離され、遺伝子配列は解析できる範囲でN遺伝子が100%一致していた。MVの潜伏期間と遺伝子型より、症例1から症例2にMVが伝播したものと推察された。しかし、症例1と症例2の直接の接触歴は不明であり、お互いの住所は直線距離にして約800m離れていた。B病院の受診も1日違いであり、どこでMVが伝播したか不明であった。MVは、室温で少なくとも34時間生存し続けることができるが、日光や熱、過度なpH値の存在で速やかに不活性化される。しかし、当時は8月の猛暑であり、MVの伝播がB病院でおこった可能性は低いと思われた。また同時期に、三重県で麻疹患者発生の報告はなく、症例2が他県で受診したCクリニック周辺で、麻疹患者発生の報告はなかった。

わが国のように、麻疹の発生が減少している状況では、最初の麻疹患者を診断することはなかなか困難で

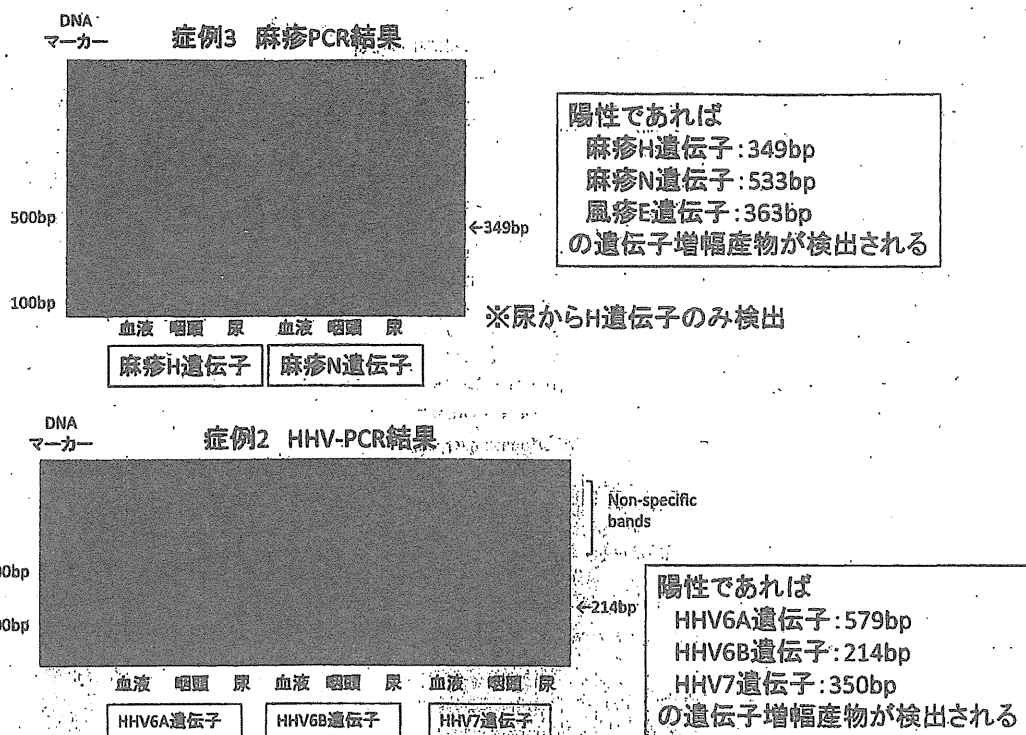


図4 症例3の麻疹PCR結果, 症例2のHHV-PCR結果

ある。症例1では「0歳時、麻疹に自然罹患」との情報があったが、今回、典型的な麻疹を発症しており、実際には過去に罹患していなかったと思われる。また症例2では、当科に入院した時点では麻疹と診断できず、入院4日目に麻疹IgM抗体の上昇を認めて、診断に至っている。麻疹IgM抗体の判定には注意すべき点がある。パルボウイルスB19・HHV-6による感染や Dengue熱によって、麻疹IgM抗体が上昇すること⁹⁾、麻疹であっても発疹出現後5日目までは麻疹IgM抗体が検出できない場合があること、修飾麻疹で麻疹IgM抗体が陽性にならない場合があること、である。ただし、パルボウイルスB19やHHV-6による感染で、麻疹IgM抗体が上昇する場合は、5.0 EIA 値以下であることが多い⁹⁾。今後も、海外からの帰国者や旅行者によって、麻疹が持ち込まれ、感染が拡大する危険がある。WHO 西太平洋地域事務局は、麻疹排除の定義を、1) 年間の麻疹症例が人口100万人当たり1例未満であること(輸入症例を除く)、2) 全数症例を網羅できる質の高いサーベイランスが実施されていること、3) 麻疹に対する集団免疫が95%以上に維持されていること、と定めている⁹⁾。麻疹排除に向けて取り組んでいるわが国において、麻疹の正確な診断や輸入症例の証明には、遺伝子検査(RT-PCR法)を含めた精度の高い検査が今後ますます重要となってくる。また、わが国の麻疹ワクチンの接種率は、2010年度で第1期95.6%、第2

期92.2%と決して十分ではなく、更なるワクチン接種率の向上が必要である¹⁰⁾。

謝辞 PCR法によるMVの検出と、遺伝子配列解析をして頂いた三重県保健環境研究所の赤地重宏先生、田沼正路先生、大熊和行先生に深謝いたします。

本研究は日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Maldonado Y. NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
- 2) 中山哲夫. 麻疹: 現状と新たな展開. モダンメディア 2008; 54.
- 3) World Health Organization (WHO). Measles bulletin, 2010; 4: 1-6.
- 4) Leuridan E, Hens N, Hutse V, et al. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: a longitudinal study. BMJ 2010; 340: c1626.
- 5) Ihara T. The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. Vaccine 2009; 27: 3234-3236.
- 6) 田代眞人編. 麻疹診断マニュアル(第2版). 2008.
- 7) 庵原俊昭. 麻疹. 小児内科 2008; 40(増刊号): 1110-1112.
- 8) 国立感染症研究所感染症情報センター. Infectious Agents Surveillance Report (IASR). 2010;

- 31 : 44—45.
- 9) World Health Organization Regional Office for the Western Pacific. Field Guidelines for Measles Elimination. 2004 : 12.
- 10) 厚生労働省健康局結核感染症課. 国立感染症研究所感染症情報センター. 2011. <http://idsc.nih.gov/disease/measles/pdf02/20110819.pdf>

Transmission of the Measles Virus Genotype D9 from Philippines

Kazutoyo Asada¹⁾, Ryouji Ichimi¹⁾, Kazunobu Ooya¹⁾, Hisashi Tanida¹⁾,
Takaaki Tanaka²⁾, Shigeru Suga²⁾ and Toshiaki Ihara¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Mie National Hospital

²⁾Department of Pediatrics, Kawasaki Hospital

An index girl who had traveled to the Philippines was given a diagnosis of measles at a hospital in Mie, Japan in August 2010. There were no reported measles case at that time in the area. A 9 month-old girl (case 2) who visited the same hospital the day after the index girl's visit developed measles 8 days later. Her mother (case 3, mother of case 2) acquired measles, but only developed a fever. The measles strains isolated from the index girl and the girl (case 2) were both genotype D9, which is indigenous in the Philippines and the gene arrangements were homologous. Considering this homology, an unusual disease and the latent period of the virus, it is suspected that the girl (case 2) became infected from the index girl. The mother's measles IgG antibody titer just before onset was 5.4 enzyme immune assay (EIA) level which was protective against measles development. In fact, she (case 3) did not develop measles rash but fever. The transferred maternal antibody in the girl (case 2) could be too little to have protected her against the virus.

1. モルビリウイルス： 麻疹ウイルス，イヌジステンパーウイルスなど

關文緒，竹田 誠

国立感染症研究所 ウイルス第三部

パラミクソウイルス科モルビリウイルス属は、医学、獣医学的に重要なウイルスを多く含む。モルビリウイルスは限られた宿主に感染し、しかも血清型が単一であるため、ワクチン接種やサーベイランスで、流行を効果的に制御できる。2011年には牛痘ウイルスが根絶され、また麻疹ウイルスの排除が世界的に進められている。近年、新たなウイルスレセプター Nectin4 が同定された。免疫系細胞に発現する SLAM と上皮系細胞に発現する Nectin4、二つのレセプターがウイルスの感染性と病原性に重要であることが報告されている。

パラミクソウイルス

パラミクソウイルス科(Paramyxoviridae)のウイルスは、非分節でマイナス一本鎖 RNA をゲノムに持つ。ウイルス粒子はエンベロープを有し、形状は球形もしくは多形性である。このウイルス科は、レスピロウイルス属、モルビリウイルス属、ヘニパウイルス属、ルブラウイルス属、アブラウイルス属を含むパラミクソウイルス亜科とニューモウイルス属、メタニューモウイルス属を含むニューモウイルス亜科に分類される。両亜科のウイルスの遺伝子構成はよく似ているが、ニューモウイルス亜科ではパラミクソウイルス亜科ではみられない特有のタンパク質 (NS1, NS2, M2-1, M2-2) をコードしている (図 1)。一方で、パラミクソウイルス亜科に特徴的な RNA 編集によるタンパク質の発現がみられない。また、パラミクソウイルス亜科のゲノム塩基数は 6 の倍数である (rule of six) が、ニューモウイルス亜科のゲノム塩基数はそのルールに従わないなどの違いがある。

連絡先

〒 208-0011
東京都武蔵村山市学園 4-7-1
国立感染症研究所 ウイルス第 3 部第 1 室
TEL: 042-561-0771 (内 3706)
FAX: 042-565-3315
E-mail: fseki@nih.go.jp

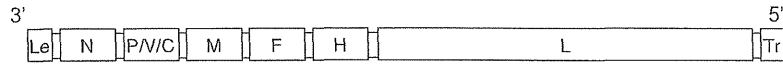
本総説では、パラミクソウイルス亜科モルビリウイルス属についてのべる。

ウイルス構造と複製

ウイルス粒子は、エンベロープ上に 2 種類の糖タンパク質、Hemagglutinin (H) タンパク質、および Fusion (F) タンパク質をもつ (図 2)。H タンパク質は、宿主細胞上のレセプターと結合能をもち、F タンパク質はウイルスと宿主細胞の膜融合を引き起こす。麻疹ウイルス H タンパク質は二量体を形成し、さらにその二量体同士が結合した四量体を形成する (a dimer of dimers)¹⁶⁾ (図 3)。ウイルス粒子内側には、RNA ゲノムが Nucleocapsid (N) タンパク質、Phosphoprotein (P) タンパク質、Large (L) タンパク質と結合した ribonucleoprotein complex (RNP) として存在する。N タンパク質は、RNA ゲノムに結合し遺伝子を保護する。M タンパク質 C 末端側は N タンパク質と作用し¹⁸⁾、Matrix (M) タンパク質は N タンパク質を取り囲むように分布してウイルス粒子を内部から補強する²⁵⁾。

H タンパク質で細胞表面の受容体に吸着したウイルスは、F タンパク質の働きにより細胞膜と融合をおこし、RNP を細胞質内へ送り込む。ヌクレオカプシドに結合して RNP を形成している L および P タンパク質の RNA ポリメラーゼ活性により RNP 内部の RNA ゲノム (vRNA) を鋳型として、各タンパク質をコードする単シストロン性の mRNA が転写される。のちに vRNA の完全な転写産物 (アンチゲノム; cRNA) も合成されるが、これは新たに vRNA を複製する為の鋳型として働く。新しく合成された

パラミクソウイルス亜科(モルビリウイルス属)



ニューモウイルス亜科(ニューモウイルス属)



図1 パラミクソウイルス科のゲノム構造

モルビリウイルス属のP遺伝子はVタンパク質およびCタンパク質をコードする。ニューモウイルス属のM2遺伝子とL遺伝子は68塩基の重複がみられる。

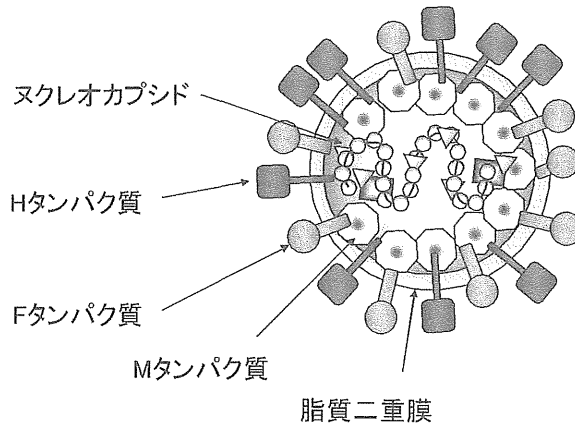


図2 パラミクソウイルス科の粒子構造

vRNAには、N、P、Lタンパク質が結合して、RNPが形成される。

Lタンパク質はRNA依存性RNAポリメラーゼの中心的な役割をもち、Pタンパク質はこのサブユニットとして共に遺伝子の転写とRNAゲノムの合成を行う。ゲノムはマイナス鎖RNAであり、モルビリウイルスでは、3'末端から5'末端に向けてN、P、M、F、H、L遺伝子の順に並んでいる。両端にタンパク質をコードしないleader配列とtrailer配列をもつ。これらの領域は、ポリメラーゼのプロモーター配列を含んでおり、ポリメラーゼはここに最初に結合し、転写や複製を開始する。粗面小胞体で合成されたHタンパクとFタンパクは小胞体内腔から、ゴルジ装置を経由して細胞膜上に輸送される。一方、Mタンパクは、細胞膜まで移動してHタンパクやFタンパクと結合する。P遺伝子からはPタンパク質に加え、非構造タンパク質であるVおよびCタンパク質が翻訳される。P遺伝子上の特定の塩基配列部位で鋳型にはコードされていないグアニ

ンが一個挿入されたmRNAが合成される。このmRNAでは挿入された塩基により、それ以降の読み枠をずらすことにより、挿入箇所以降に特有のアミノ酸配列をもつVタンパク質をコードしている。また、P遺伝子上の異なる読み枠から開始することでCタンパク質が翻訳される。V、Cタンパク質はウイルスRNAの転写複製の調節や、抗インターフェロン能に関係している。

モルビリウイルスの細胞指向性と病原性

モルビリウイルス感染による症状は、主にリンパ球減少による免疫抑制とこれによる二次感染、また時に中枢神経感染が生じる。

麻疹ウイルスは、リンパ球系に発現している Signaling lymphocyte activation molecule (SLAM/CD150) および極性を持つ上皮細胞に発現している Nectin4 (PVRL4; poliovirus receptor like molecule 4) をレセプターとして利用する^{27,28,42)}。イヌジステンパーウイルスや牛痘ウイルスに

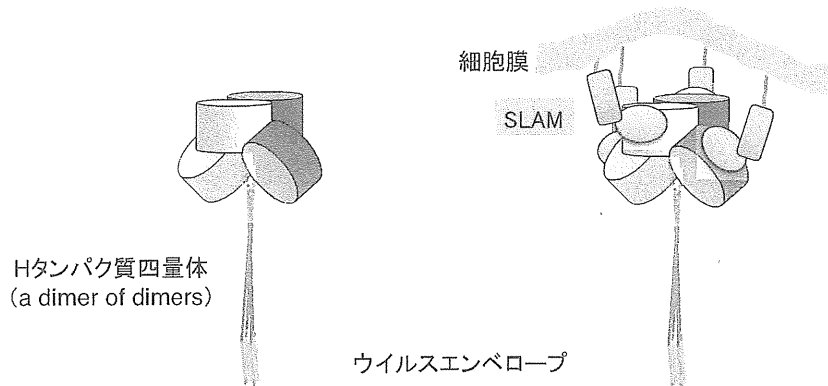


図3 麻疹ウイルスHタンパク質とSLAMの結合¹⁶⁾

麻疹ウイルスHタンパク質は2量体同士が結合した四量体を形成する(Hタンパク単量体のそれぞれを、紫、薄紫、灰色、白で、SLAMを水色で示している。紫と薄紫、灰色と白のHタンパクがそれぞれ2量体を形成している)。ウイルスレセプターSLAMのVドメインとHタンパク質の頭頂部が結合する。

においてもSLAMやNectin4をレセプターとして利用することが明らかになっており^{30,37,43)}、モルビリウイルスはSLAM分子とNectin4分子を利用すると考えられる(図4)。

SLAMはB細胞、T細胞、胸腺細胞、マクロファージ、樹状細胞などの免疫系細胞に発現している⁴⁵⁾。ウイルス感染では、最初、経気道的に局所のSLAM陽性細胞(マクロファージや樹状細胞)に感染する^{14,23)}。その後、全身のリンパ球系組織に広がる^{46,11)}。モルビリウイルス感染でみられる重度の免疫抑制には、ウイルス感染によるSLAM陽性memory T細胞の減少が関係することが報告されている³⁶⁾。

上皮細胞への感染は、全身のリンパ球系臓器での感染に続いて生じる。麻疹ウイルスでは、気管、肺、口腔、咽頭、食道、腸、肝臓、膀胱などの上皮組織に感染がみられる³⁵⁾。Nectin4は極性を持つ細胞に形成される接着結合(Adherens junction)に存在する分子であり、ヒトでは気管上皮、皮膚、肺、前立腺、胃に発現しており麻疹ウイルスの上皮細胞への感染分布とよく一致している。Nectin4陽性細胞のapical側から管腔へウイルスの放出がおこる。Nectin4陽性細胞への感染は、気道へのウイルス排出に重要である²⁴⁾。

中枢神経への感染は、麻疹ウイルス感染の一部で、またイヌジステンパーウイルス感染では高頻度に認められる。イヌジステンパーウイルスでは神経細胞とグリア細胞にウイルス抗原が認められる。麻疹ウイルスでは実験的に神経細胞への感染が確認されている^{12,22)}。

中枢神経におけるウイルスレセプターは明らかではないが、Nectin4はマウスで脳内での発現が報告されており、イヌでも発現が確認された(図5)。イヌジステンパーウ

イルス感染では神経細胞への感染へNectin4の関与が考えられる^{30,32)}。一方で、ヒトではNectin4分子の中枢神経での発現は報告されておらず、中枢神経への感染機構は不明である。麻疹ウイルスやイヌジステンパーウイルスはSLAMやNectin4に依存しない感染が報告されており^{17,21)}、他のウイルスレセプターによる感染も示唆されている^{15,44)}。

モルビリウイルス感染における中枢神経への感染経路はイヌジステンパーウイルスでよく研究されている。イヌジステンパーウイルス感染における中枢神経系への拡大は、感染リンパ球が血液脳関門をこえる血管系を介した経路と、嗅覚神経から感染する経路が報告されている^{3,34,40,44)}。また、髄膜や脳室上皮細胞への感染が感染初期に生じることからウイルスが血液-脳脊髄液関門をこえて感染する経路が考えられる¹⁾。イヌジステンパーウイルスにおける神経病変は分離株により異なり、ウイルスタンパク質をみとめても神経病変を伴わないものから、灰白質脳脊髄炎や、脱髄を伴う脳炎等がみられる³⁹⁾。このような中枢神経における株間の違いにはHタンパク質の関与が示唆されている¹⁰⁾。

モルビリウイルスの疫学

1. 麻疹

麻疹ウイルスは、ヒトに感染するウイルスである。

感染時には10～14日間の潜伏期の後、発熱、特徴的な発疹といった臨床症状を示す。免疫抑制を伴い、中耳炎や肺炎等の二次感染を伴う。

Nタンパク質のカルボキシ末端をコードする450塩基の配列を用いて、麻疹ウイルス株の遺伝子型の分類は行われ

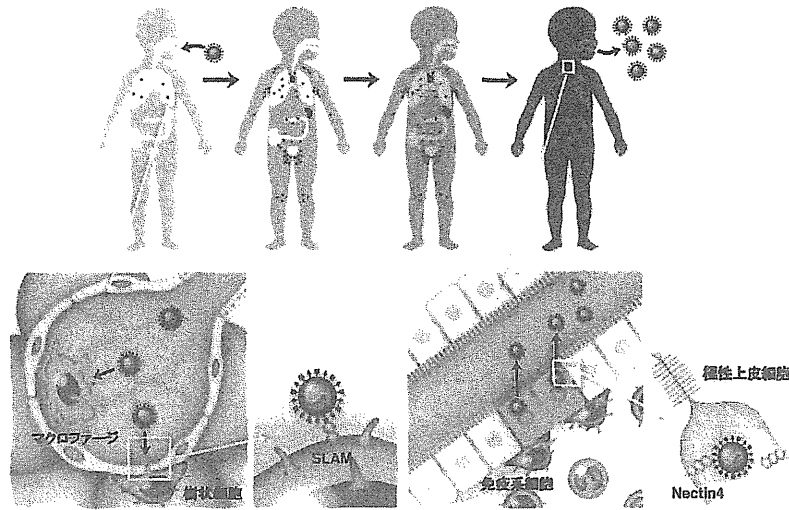


図4 体内でのウイルス増殖における各段階で重要なウイルスレセプター

麻疹ウイルスの感染は粘膜面のSLAMを介して生じ、体内でSLAM依存性に感染拡大する。体外への排出はNectin4依存性に生じる(図は、文献41より引用)。

ている。現在、麻疹ウイルスの遺伝子型は、8つのClade(A～H)に大別される24の遺伝子型が報告されている⁴⁸⁾。世界的にみると中国ではH1型、東南アジアではD9型、アフリカではB3型、ヨーロッパではD4型の報告が多い⁴⁹⁾。また、A型はワクチンタイプであり、ワクチン接種歴のある発熱や発疹症患者などから検出される。

効果的な生ワクチンが存在することから世界保健機関(WHO)において世界的な排除計画が推進されている。WHOと国連児童基金(UNICEF)によると麻疹による死亡者数は2000年には53.5万人であったが、麻疹ワクチンの接種拡大プログラム実施により2010年には13.9万人に減少した³⁸⁾。世界における麻疹による死亡の多くはアフリカ、東地中海、東南アジアで発生しており、WHOではこれら地域の47の国を重点対策国に指定し、定期ワクチンの接種や補足的なワクチン接種活動を行い小児のワクチン接種率の上昇に力をいれるとともに、麻疹患者への適切な臨床管理の提供や麻疹流行のサーベイランスを行なっている。

一方で、以前から麻疹対策を精力的に行ってきた汎アメリカ地域(PAH)では2000年にすでに麻疹排除宣言がなされている。ヨーロッパ地域(EUR)、東地中海地域(EMR)では2015年、アフリカ地域(AFR)では2020年が麻疹排除の目標年である。日本を含む西太平洋地域(WPR)は2012年を麻疹排除の目標としている。

日本国内では、数年前まで日本国内のワクチン接種率は十分ではなく、国内に麻疹が常在していた。この時期に検出の大部分をしめていたD5型は近年迄の日本常在株であ

り、同型は2006年～2008年の麻疹流行時にも多く報告されている。しかし、現在では国内の麻疹流行は極めて良く抑制されている。D5型も2010年5月を最後に検出されていない⁵²⁾。一方で、近年の麻疹は孤発例または地域的な非常に小さい流行であるが、検出される遺伝子型と疫学的な調査から海外からの輸入例やその関連例が増加している⁵¹⁾。他の既に麻疹排除が進んでいる各国でも似た状況である。

2. 牛疫、小反芻獣疫

牛疫ウイルス(rinderpest virus)は2011年、国際連合食糧農業機関(FAO)と国際獣疫事務局(OIE)により、根絶宣言がなされた²⁹⁾。ヒトが撲滅したウイルスは天然痘について2つ目である。

牛疫ウイルスは、牛、水牛などの偶蹄類が感染する致死率の高い伝染病で畜産分野では最も重要な感染症であった。臨床的には2～5日の潜伏期の後に発熱、激しい下痢症状、口腔、咽喉頭部などの可視粘膜では、充血、びらん、潰瘍がみられる。二次感染を多く伴い、6～12日で衰弱して死亡する。

有効な生ワクチン開発後、各地域で急速に排除されたが、南アジア、アフリカ、西アジアでの発生は残っていた。これを撲滅するため1980年代より大規模なワクチン接種計画が行われ、その後のFAOとOIEの協力による撲滅計画により2001年の発生を最後に発生がなくなった¹³⁾。1990年代には遺伝子解析から流行をおこしているウイルス株はアフリカに2系列、アジアに1系列が存在していたことが明らかにされている⁴⁷⁾。牛疫ウイルスは野生の偶蹄類に

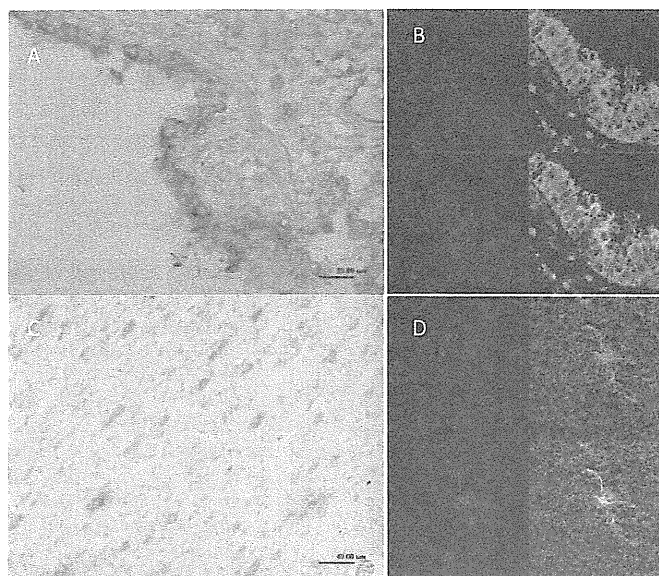


図5 イヌにおける Nectin4 発現細胞とイヌジステンパーウイルス感染細胞

イヌジステンパーウイルス感染犬の A, B) 肺, C, D) 脳組織。イヌジステンパーウイルス抗原が Nectin4 抗原に共局在して認められる (図は、文献 30 より引用)。

A, C) 茶: Nectin4 陽性細胞, 赤: イヌジステンパーウイルス陽性細胞。

B, D) 左上: DAPI, 右上: Nectin4 陽性細胞, 左下: イヌジステンパーウイルス陽性細胞, 右下: merge 図。

も感染が認められる。しかし、野生動物が長期間の牛疫の感染源になるという報告はなく、家畜における牛疫がなくなれば消滅すると考えられている⁸⁾。

小反芻獣疫ウイルス (Peste des petits ruminants virus) は、牛疫ウイルスと近縁のウイルスである。牛疫に類似した症状をシカ、ヒツジ、ヤギにおこす。OIEでは、牛疫排除計画の成功をもとに小反芻獣疫ウイルスの排除を次の目標としている。一方で、小反芻獣疫の発生は1980年にはアフリカの一部に限られていたが、近年ヒトの移動や家畜の輸出に伴い、アフリカでの感染が拡大、また西アジア、インド、中国での発生が報告されている⁶⁾。F 遺伝子を用いた遺伝子解析では4系統の存在が報告されており、Lineage IV は近年ラクダへの感染やライオンへの感染が報告されている^{19, 5)}。

3. イヌジステンパーウイルス

イヌジステンパーウイルス (canine distemper virus) は、イヌ科、イタチ科、アライグマ科およびジャコウネコ科などの動物が感受性をもつ²⁾。

症状は、二峰性の発熱と時に呼吸器症状 (肺炎)、消化器症状 (下痢)、神経症状、皮膚症状 (hard pad) を伴う⁹⁾。感染後3~5日で発熱がみられ、この時期に白血球減少症

がみられる。数日間の発熱消失後、1週間以上続く2回目の発熱が生じ、漿液性鼻汁、粘液膿性眼脂、結膜炎がみとめられ、続いて呼吸器と消化管症状がおこる。けいれん発作、震え、後肢麻痺などの神経症状は、全身感染にともない、または不顕性感染後に生じることがある。また、皮膚症状として Hard pad や鼻鏡上皮の角化症が観察されることもある²⁰⁾。ヒトの麻疹ウイルスによる亜急性硬化性全脳炎に似た old dog encephalitis がまれに生じることがある⁴⁾。

イヌの病気と考えられていたが、1994年セレンゲティ国立公園のライオンで感染が報告された後、世界的に、多くの野生動物で感染が報告されている^{7, 33)}。

近年では中国において rhesus monkey のコロニーにおけるイヌジステンパーウイルス感染が報告されている³¹⁾。H 遺伝子配列をもとにした遺伝子型の分類では、ワクチン株を含む America-1, America-2, Asia-1, Asia-2, Arctic, Europe, Africa の7系統が報告されている^{26, 50)}。Rhesus monkey から分離された株においてもこの系統に入り、大きな変異は認められていない³¹⁾。イヌジステンパーウイルスでは系統の異なる株間で培養細胞における感染性の変化が報告されており²¹⁾、病原性との関連について解明が期待される。

参考文献

- 1) Appel MJ: Pathogenesis of canine distemper. *Am J Vet Res* 30: 1167-1182, 1969
- 2) Appel MJG: Canine distemper virus. In: *Virus Infections of Vertebrates, vol. 1, Virus Infections of Carnivores*. Elsevier, Amsterdam: 133-159, 1987
- 3) Axthelm MK, Krakowka S: Canine distemper virus: the early blood-brain barrier lesion. *Acta Neuropathol* 75: 27-33, 1987
- 4) Axthelm MK, Krakowka S: Experimental old dog encephalitis (ODE) in a gnotobiotic dog. *Vet Pathol* 35: 527-534, 1998
- 5) Balamurugan V, Sen A, Venkatesan G, Bhanot V, Yadav V, Bhanuprakash V, Singh RK: Peste des petits ruminants virus detected in tissues from an Asiatic lion (*Panthera leo persica*) belongs to Asian lineage IV. *J Vet Sci* 13: 203-206,
- 6) Balamurugan V, Sen A, Venkatesan G, Yadav V, Bhanot V, Riyesh T, Bhanuprakash V, Singh RK: Sequence and phylogenetic analyses of the structural genes of virulent isolates and vaccine strains of peste des petits ruminants virus from India. *Transbound Emerg Dis* 57: 352-364.
- 7) Barrett T: Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. *Vet Microbiol* 69: 3-13, 1999
- 8) Barrett T: Rinderpest and PPR. Elsevier Academic Press Chapter 7: 143-161, 2006
- 9) Beineke A, Puff C, Seehusen F, Baumgartner W: Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet Immunol Immunopathol* 127: 1-18, 2009
- 10) Bonami F, Rudd PA, von Messling V: Disease duration determines canine distemper virus neurovirulence. *J Virol* 81: 12066-12070, 2007
- 11) de Swart RL, Ludlow M, de Witte L, Yanagi Y, van Amerongen G, McQuaid S, Yuksel S, Geijtenbeek TB, Duprex WP, Osterhaus AD: Predominant infection of CD150+ lymphocytes and dendritic cells during measles virus infection of macaques. *PLoS Pathog* 3: e178, 2007
- 12) Duprex WP, McQuaid S, Roscic-Mrkic B, Cattaneo R, McCallister C, Rima BK: In vitro and in vivo infection of neural cells by a recombinant measles virus expressing enhanced green fluorescent protein. *J Virol* 74: 7972-7979, 2000
- 13) FAO: *Transboundary Animal Diseases Bulletin*. 2011
- 14) Ferreira CS, Frenzke M, Leonard VH, Welstead GG, Richardson CD, Cattaneo R: Measles virus infection of alveolar macrophages and dendritic cells precedes spread to lymphatic organs in transgenic mice expressing human signaling lymphocytic activation molecule (SLAM, CD150). *J Virol* 84: 3033-3042,
- 15) Fujita K, Miura R, Yoneda M, Shimizu F, Sato H, Muto Y, Endo Y, Tsukiyama-Kohara K, Kai C: Host range and receptor utilization of canine distemper virus analyzed by recombinant viruses: Involvement of heparin-like molecule in CDV infection. *Virology* 359: 324-335, 2007
- 16) Hashiguchi T, Ose T, Kubota M, Maita N, Kamishikiryo J, Maenaka K, Yanagi Y: Structure of the measles virus hemagglutinin bound to its cellular receptor SLAM. *Nat Struct Mol Biol* 18: 135-141.
- 17) Hashimoto K, Ono N, Tatsuo H, Minagawa H, Takeda M, Takeuchi K, Yanagi Y: SLAM (CD150)-independent measles virus entry as revealed by recombinant virus expressing green fluorescent protein. *J Virol* 76: 6743-6749, 2002
- 18) Iwasaki M, Takeda M, Shirogane Y, Nakatsu Y, Nakamura T, Yanagi Y: The matrix protein of measles virus regulates viral RNA synthesis and assembly by interacting with the nucleocapsid protein. *J Virol* 83: 10374-10383, 2009
- 19) Khalafalla AI, Saeed IK, Ali YH, Abdurrahman MB, Kwiatek O, Libeau G, Obeida AA, Abbas Z: An outbreak of peste des petits ruminants (PPR) in camels in the Sudan. *Acta Trop* 116: 161-165,
- 20) Koutinas AF, Baumgartner W, Tontis D, Polizopoulou Z, Saridomichelakis MN, Lekkas S: Histopathology and immunohistochemistry of canine distemper virus-induced footpad hyperkeratosis (hard Pad disease) in dogs with natural canine distemper. *Vet Pathol* 41: 2-9, 2004
- 21) Lan NT, Yamaguchi R, Hirai T, Kai K, Morishita K: Relationship between growth behavior in vero cells and the molecular characteristics of recent isolated classified in the Asia 1 and 2 groups of canine distemper virus. *J Vet Med Sci* 71: 457-461, 2009
- 22) Lawrence DM, Patterson CE, Gales TL, D'Orazio JL, Vaughn MM, Rall GF: Measles virus spread between neurons requires cell contact but not CD46 expression, syncytium formation, or extracellular virus production. *J Virol* 74: 1908-1918, 2000
- 23) Lemon K, de Vries RD, Mesman AW, McQuaid S, van Amerongen G, Yuksel S, Ludlow M, Rennick LJ, Kuiken T, Rima BK, Geijtenbeek TB, Osterhaus AD, Duprex WP, de Swart RL: Early target cells of measles virus after aerosol infection of non-human primates. *PLoS Pathog* 7: e1001263.
- 24) Leonard VH, Sinn PL, Hodge G, Miest T, Devaux P, Oezguen N, Braun W, McCray PB, Jr., McChesney MB, Cattaneo R: Measles virus blind to its epithelial cell receptor remains virulent in rhesus monkeys but cannot cross the airway epithelium and is not shed. *J Clin Invest* 118: 2448-2458, 2008
- 25) Liljeroos L, Huiskenon JT, Ora A, Susi P, Butcher SJ: Electron cryotomography of measles virus reveals how matrix protein coats the ribonucleocapsid within intact virions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 18085-18090,
- 26) Martella V, Elia G, Lucente MS, Decaro N, Lorusso E, Banyai K, Blixenkrone-Moller M, Lan NT, Yamaguchi R, Cirone F, Carmichael LE, Buonavoglia C: Genotyping canine distemper virus (CDV) by a hemi-nested multiplex PCR provides a rapid approach for investigation of CDV outbreaks. *Vet Microbiol* 122: 32-42, 2007

- 27) Muhlebach MD, Mateo M, Sinn PL, Prufer S, Uhlig KM, Leonard VH, Navaratnarajah CK, Frenzke M, Wong XX, Sawatsky B, Ramachandran S, McCray PB, Jr., Cichutek K, von Messling V, Lopez M, Cattaneo R: Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. *Nature* 480: 530-533.
- 28) Noyce RS, Bondre DG, Ha MN, Lin LT, Sisson G, Tsao MS, Richardson CD: Tumor cell marker PVRL4 (nectin 4) is an epithelial cell receptor for measles virus. *PLoS Pathog* 7: e1002240.
- 29) OIE F: Joint IUE/FAO Committee on Global Rinderpest Eradication - Final report. 2011
- 30) Pratakpiriya W, Seki F, Otsuki N, Sakai K, Fukuhara H, Katamoto H, Hirai T, Maenaka K, Techangamsuwan S, Lan NT, Takeda M, Yamaguchi R: Nectin4 is an epithelial cell receptor for canine distemper virus and involved in neurovirulence. *J Virol* 86: 10207-10210.
- 31) Qiu W, Zheng Y, Zhang S, Fan Q, Liu H, Zhang F, Wang W, Liao G, Hu R: Canine distemper outbreak in rhesus monkeys, China. *Emerg Infect Dis* 17: 1541-1543.
- 32) Reymond N, Fabre S, Lecocq E, Adelaide J, Dubreuil P, Lopez M: Nectin4/PRR4, a new afadin-associated member of the nectin family that trans-interacts with nectin1/PRR1 through V domain interaction. *J Biol Chem* 276: 43205-43215, 2001
- 33) Roelke-Parker ME, Munson L, Packer C, Kock R, Cleveland S, Carpenter M, O'Brien SJ, Pospischil A, Hofmann-Lehmann R, Lutz H, Mwamengele GL, Mgasa MN, Machange GA, Summers BA, Appel MJ: A canine distemper virus epidemic in Serengeti lions (*Panthera leo*). *Nature* 379: 441-445, 1996
- 34) Rudd PA, Cattaneo R, von Messling V: Canine distemper virus uses both the anterograde and the hematogenous pathway for neuroinvasion. *J Virol* 80: 9361-9370, 2006
- 35) Sakaguchi M, Yoshikawa Y, Yamanouchi K, Sata T, Nagashima K, Takeda K: Growth of measles virus in epithelial and lymphoid tissues of cynomolgus monkeys. *Microbiol Immunol* 30: 1067-1073, 1986
- 36) Sawatsky B, Wong XX, Hinkelmann S, Cattaneo R, von Messling V: Canine distemper virus epithelial cell infection is required for clinical disease but not for immunosuppression. *J Virol* 86: 3658-3666.
- 37) Seki F, Ono N, Yamaguchi R, Yanagi Y: Efficient isolation of wild strains of canine distemper virus in Vero cells expressing canine SLAM (CD150) and their adaptability to marmoset B95a cells. *J Virol* 77: 9943-9950, 2003
- 38) Simons E, Ferrari M, Fricks J, Wannemuehler K, Anand A, Burton A, Strebel P: Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data. *Lancet* 379: 2173-2178.
- 39) Summers BA, Greisen HA, Appel MJ: Canine distemper encephalomyelitis: variation with virus strain. *J Comp Pathol* 94: 65-75, 1984
- 40) Summers BA, Greisen HA, Appel MJ: Possible initiation of viral encephalomyelitis in dogs by migrating lymphocytes infected with distemper virus. *Lancet* 2: 187-189, 1978
- 41) Takeda M, Tahara M, Nagata N, Seki F: Wild-Type Measles Virus is Intrinsically Dual-Tropic. *Front Microbiol* 2: 279.
- 42) Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y: SLAM (CD150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* 406: 893-897, 2000
- 43) Tatsuo H, Yanagi Y: The morbillivirus receptor SLAM (CD150). *Microbiol Immunol* 46: 135-142, 2002
- 44) Terao-Muto Y, Yoneda M, Seki T, Watanabe A, Tsukiyama-Kohara K, Fujita K, Kai C: Heparin-like glycosaminoglycans prevent the infection of measles virus in SLAM-negative cell lines. *Antiviral Res* 80: 370-376, 2008
- 45) Veillette A: Immune regulation by SLAM family receptors and SAP-related adaptors. *Nat Rev Immunol* 6: 56-66, 2006
- 46) von Messling V, Milosevic D, Cattaneo R: Tropism illuminated: lymphocyte-based pathways blazed by lethal morbillivirus through the host immune system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 14216-14221, 2004
- 47) Wamwayi HM, Fleming M, Barrett T: Characterisation of African isolates of rinderpest virus. *Vet Microbiol* 44: 151-163, 1995
- 48) WHO: *Wkly Epidemiol Rec* 9: 73-80, 2012
- 49) WHO: *Wkly Epidemiol Rec* 87, 2012
- 50) Woma TY, van Vuuren M, Bosman AM, Quan M, Oosthuizen M: Phylogenetic analysis of the haemagglutinin gene of current wild-type canine distemper viruses from South Africa: lineage Africa. *Vet Microbiol* 143: 126-132.
- 51) 厚生労働省／国立感染症研究所：感染症発生動向調査 14: 4, 2012
- 52) 厚生労働省／国立感染症研究所：病原微生物検出情報 33: 1-4, 2012

Morbilliviruses

Fumio SEKI, Makoto TAKEDA

Department of Virology III, National Institute of Infectious Diseases.

The genus Morbillivirus in the family Paramyxoviridae contains many pathogens, which are important for medicine or veterinary medicine. Because each morbillivirus has restricted host range and serologically monotypic, the virus infection and transmission is effectively controlled by vaccinations and surveillance. Rinderpest virus has been eradicated in 2011, and elimination of measles virus progresses worldwide. Recently, a new cell receptor for measles virus, nectin4 was identified. Both SLAM, a molecule expressing on immune cells, and nectin4, a molecule expressing on epithelial cells, are important to infectivity and pathogenicity of the virus.

麻疹排除の進捗と麻疹輸入例の増加

麻疹排除に向けた今後の課題

こま せ かつひろ
駒瀬 勝啓*

要旨 海外に由来する麻疹報告例が増加している。これは常在ウイルスによる流行がなくなったことから輸入麻疹の存在が顕在化したと考えられ、日本が麻疹の排除状態に近づきつつあることを示していると思われる。今後、麻疹排除のためには、高いワクチン接種率を維持し、麻疹の流行が起こらない集団免疫状態を確保していくことが重要である。また、流行が減少したことで麻疹の診断がより困難になることから検査診断による慎重な診断が求められる。海外旅行におけるトラベラーズワクチンとしての麻疹ワクチンの勧奨や補足的ワクチン接種から外れた世代へのワクチン接種の勧奨などの対策も必要となろう。

はじめに

日本は近年、「麻疹輸出国」という不名誉なレッテルをはられてきた。1998年にアンカレッジで日本から来た4歳の子どもが持ち込んだ麻疹が原因とされるアウトブレイクが起こった¹⁾。この年の米国の麻疹発生数100例のうち、33名がこのアウトブレイクに関連していたことから、日本からの麻疹輸出が注目され始めた。また、この流行の中心がワクチン接種歴のある高校生であったことから、ワクチンの2回接種の実施が強化されアラスカでの麻疹排除を促進した。さらに2007年には修学旅行でカナダを訪れた高校生が当地で発症、この生徒からの感染が考えられた、麻疹に対する免疫をもたない生徒や教員が帰国便への搭乗を拒否され、当地で待機させられたことや、米国ペンシルベニア州で行われたリトルリーグの世界大会に参加した日本人選手が麻疹を発症、6名の2次感染者を出したことなどから「麻疹輸出国日本」

は国際的にも評判となった²⁾。世界保健機関(WHO)が天然痘、ポリオについて麻疹根絶を目標に掲げたことや、疾病の国際的伝播を防ぐための国際保健規則(IHR)がSARSの教訓から改訂され、WHOが監視する事象が「コレラ、黄熱、ペスト」から「すべての国際的な懸念を有する公衆衛生上の緊急事態」に拡大され、麻疹の国際的な移動にも関心が高まったこと、さらには南北アメリカ大陸では2002年に麻疹排除を達成していたことなども「麻疹輸出国日本」が話題となった背景にある。

これらに加え、2005年に日本が属するWHO西太平洋地域事務局(WPRO)が麻疹の排除目標年を2012年に定めたことを受け³⁾、日本も遅ればせながら麻疹ワクチン2回接種法の導入、接種率向上のために地方自治体、医師会、文部科学省等との連携、麻疹サーベイランス体制の整備などの麻疹対策を強化してきた。その成果からか2009年以降は麻疹の発生数は激減し、日本由来のウイルスによる麻疹発生を報告する国もないことから、「麻疹輸出国日本」の汚名は拭われつつある。一方、2010年の秋以降散発す

* 国立感染症研究所ウイルス第3部
〒208-0011 東京都武蔵村山市学園4-7-1

る麻疹例の多くが海外に由来するウイルスが原因であることが疫学的、ウイルス学的に明らかになり、麻疹排除の定義である「12カ月以上、常在するウイルスによる麻疹の伝播がない状態」に近づきつつあると期待されている。本稿では日本の麻疹の現状、麻疹排除期における麻疹対策の課題などを概説する。

I 麻疹と麻疹ウイルス

麻疹は麻疹ウイルスによる、発熱、発疹、カタル症状、コプリック斑などを伴う急性の感染症である。麻疹ウイルスは空気感染、飛沫感染などにより伝播し、その感染力はヒトの感染症としてはもっとも強い部類に入る。麻疹の潜伏期間は10～12日であり、麻疹罹患者は発疹出現の前後約1週間は周囲への感染力をもつ。また麻疹に対する不十分な免疫をもつ人が麻疹に罹患した場合には、修飾麻疹とよばれる比較的軽症で非典型的な臨床経過をたどる麻疹になることがある。修飾麻疹患者も、典型的な麻疹患者よりも弱いながらも周囲への感染力をもつ。

麻疹ウイルスは感染した宿主に強い免疫抑制を誘導することから、感染者のおよそ30%が合併症を起こす。多くは肺炎、腸炎、中耳炎などであるが、約1,000～2,000人に1人の割合で麻疹脳炎を発症し、障害を残したり、死亡したりすることがある。また麻疹感染者のうち数万人に1人の割合で、亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)とよばれる予後不良の脳炎を起こす。SSPEは麻疹に感染、回復後、平均7年ほど後に発症する遅発性ウイルス感染症で、1歳未満に麻疹に罹患した場合SSPEを発症することが多いと報告されている。麻疹に対する有効な治療法はなく、ワクチン接種が唯一の予防法である。

麻疹の原因ウイルスである麻疹ウイルスはParamyxovirus科Morbillivirus属に属するマイナス鎖の一本鎖RNAゲノムをもつウイルス

である。自然宿主はヒトのみであり、ウイルスの表面には感染細胞に由来するエンベロープをもち、比較的容易に不活化される。また、麻疹ウイルスの血清型は亜型のない単一の血清型とされており、1960～1970年代に開発されたワクチン株は現在の流行株に対しても有効な抗体を誘導できる。SSPE患者脳からは、粒子形成能が欠損した麻疹ウイルス(SSPEウイルスとよばれる)が分離されることが多いが、これらのウイルスの性状とSSPEの発症までの機序の関係はほとんどが不明である。

麻疹ウイルスはゲノム上のN遺伝子の450塩基の配列を解析することで、23の遺伝子型に分類されるが(図1)⁴⁾、遺伝子型の違いが麻疹ウイルスの性状と関係するという明確な報告はなく、現在は主にウイルスの伝播ルートを推定するための情報として扱われている。日本で過去に検出された麻疹ウイルスの遺伝子型、ならびに時期を図2に示す⁵⁾⁶⁾。麻疹の流行が常にあった1980～1990年代でもある周期で流行ウイルスの交代があり(C1→D3→D5(Palau type))、1997年のD3のように海外からの輸入例と思われるウイルスも検出されている。また2000～2002年の流行ウイルスは遺伝子型D5(Palau type)、2006～2008年の流行ウイルスは同じD5型だがBangkok typeであったことから、両流行の間にPalau typeは途絶え、輸入されたBangkok typeが新たな流行ウイルスになったと考えられる⁷⁾。

麻疹ウイルスは非常に強い感染力をもつこと、単一の血清型であること、ヒトのみが宿主であること、感染者に強い免疫を残すことから、ある集団内で継続して生存していくには、毎年5,000～10,000人の新たな感受性者(新生児)が必要であるといわれている。そのためには25～40万人規模の集団が必要と推定されている⁸⁾。このウイルスの維持に必要な集団の規模はワクチン接種率、出生率、人口密度、保健環境などによっても変化し、先進国ではより多く

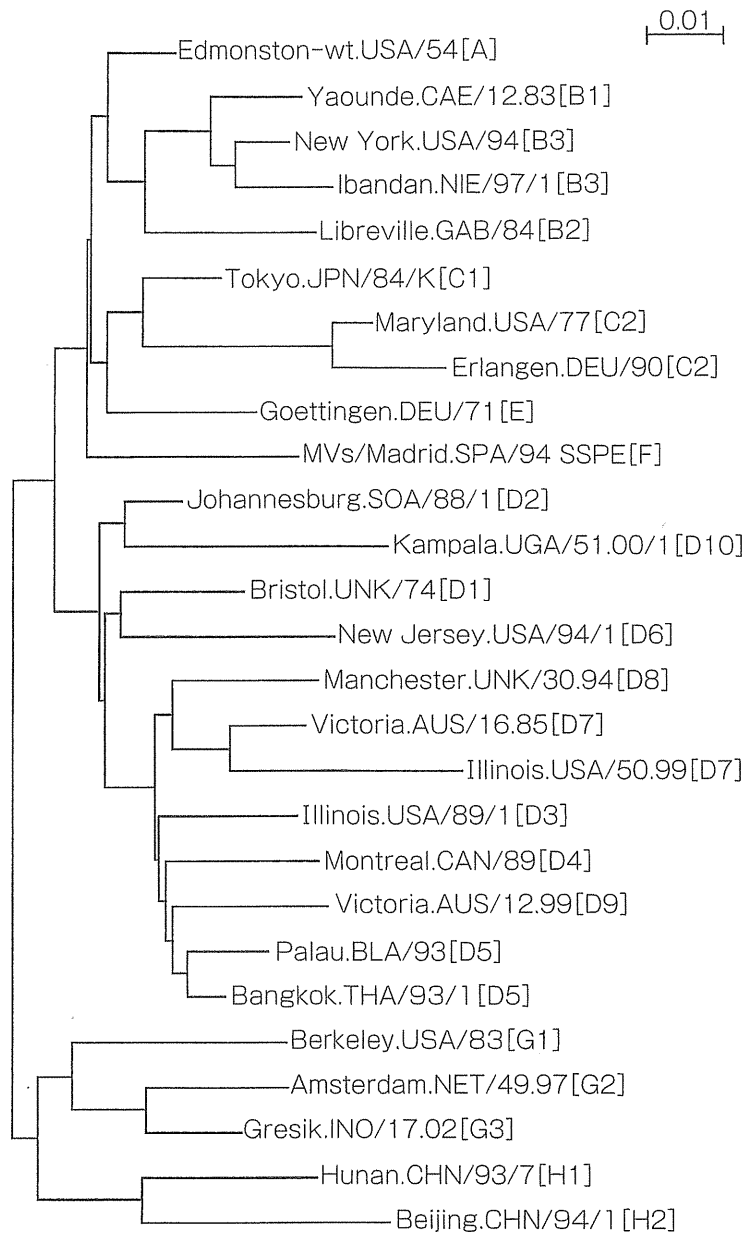


図1 麻疹ウイルスの遺伝子型 参照ウイルスによる系統樹

の人口が必要と考えられる。これらの麻疹ウイルスの性状は比較的頻繁に流行ウイルスが交代する要因の一つと考えられる。

II 日本の麻疹の現状

麻疹は 40℃ 近い高熱を発するため急性感染症としても重症な上、高い頻度で合併症を起こし、致死率も高い感染症であるにもかかわらず、

日本では麻疹対策に必ずしも熱心ではなかったように思われる。日本では 1966 年に麻疹ワクチンが導入され、1978 年から定期接種化されている。それ以来、麻疹の流行の規模は徐々に小さくなっていったが、毎年地域的な流行があり、数年ごとにはやや規模の大きな流行がある状態であった (図 3)⁹⁾。ワクチン接種率は 2001 年に初めて 80% を超えた程度であり、1990 年代の後半にはほとんどの先進国で実施されて

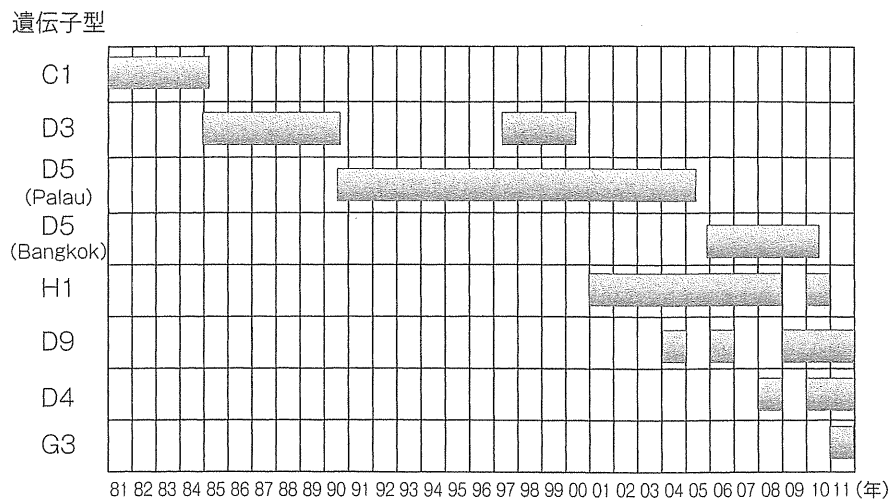


図2 日本で検出された麻疹ウイルスの遺伝子型ならびに検出された年 (文献4, 5より作成)

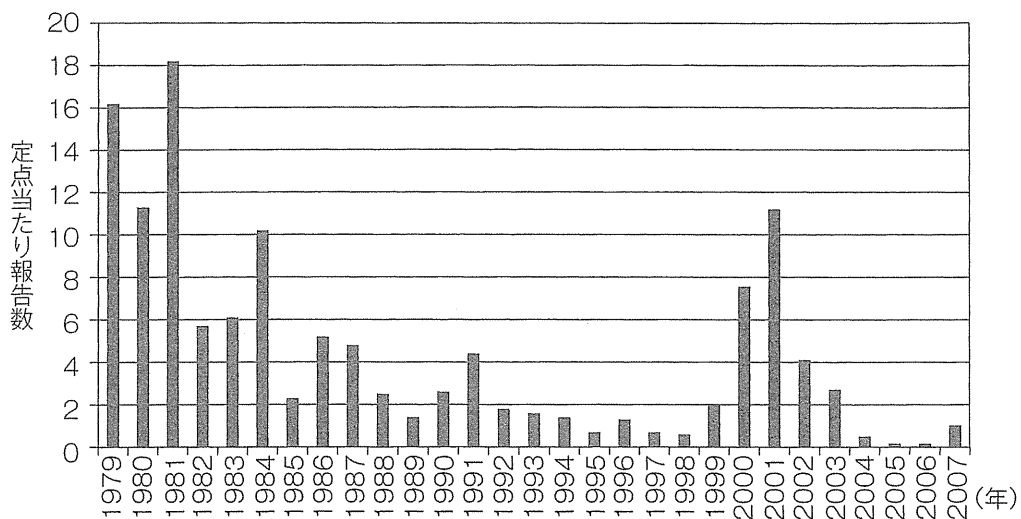


図3 小児科定点当たりの麻疹患者報告数の推移 (1979~2007年) (文献9より作成)

いた麻疹ワクチンの2回接種が導入されたのは2006年になってからである。2000年には患者数約28.6万人と推定される流行が起こり、とくに10代以上の成人麻疹が問題となった。この流行を機に、「麻疹ゼロ作戦」とよばれるワクチン接種率向上を目指すキャンペーンがいくつかの自治体で開始された。2003年以降はまた麻疹発生数は減少に向かい、2005年、2006年は定点当たり0.17人、0.18人まで減少した(図3)。2005年にWHO WPROが西太平洋地域から

の麻疹排除達成の目標年を2012年と定めたこともあり、2006年に麻疹ワクチンの2回接種法が導入された。しかしこの年に茨城、千葉などで地域的な流行が発生し、2007年には全国に拡散した。10~20代に多くの罹患者をだし、高校や大学の休校や入試の延期などで、社会問題にも発展した(図4)¹⁰⁾。前述の北米への麻疹輸出例もこのときに起こっている。これに対して2007年12月に厚生労働省は「麻しんに対する特定感染症予防指針」を発出し、感受性者が多

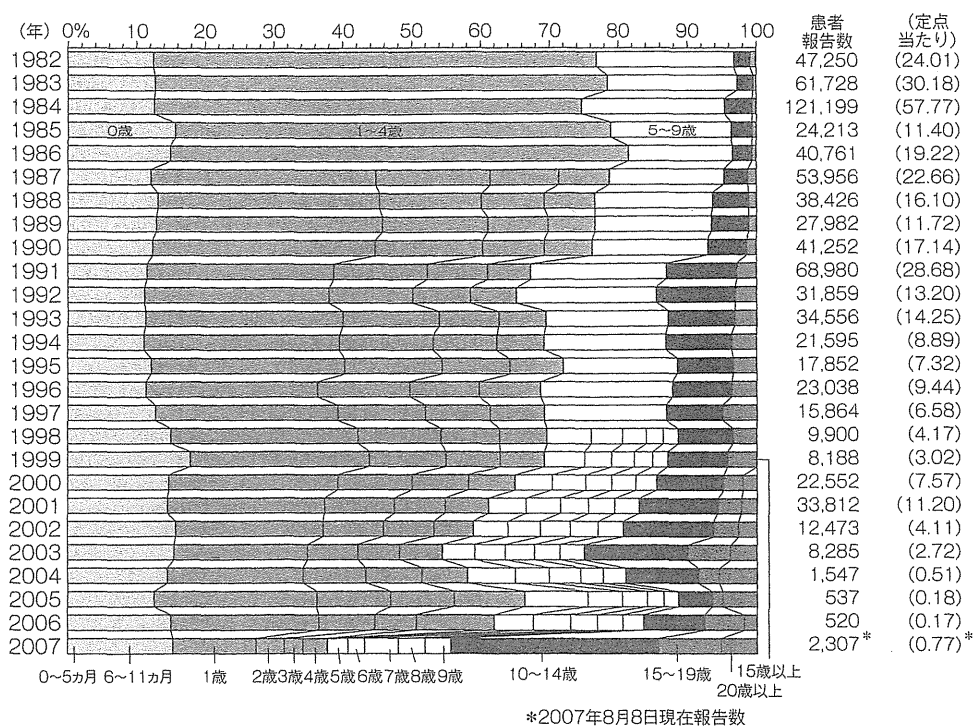


図4 麻疹患者の年齢分布(小児科定点)(1982~2007年)(感染症発生動向調査)
(<http://idsc.nih.gov.jp/iasr/28/331/graph/f3314j.gif> より)

い10~20代の免疫を強化する目的で、中学1年生、高校3年生相当への補足的なワクチン接種を5年間の時限つきで実施することや、麻疹を全数届出疾患とすることでサーベイランス体制の強化をはかるなどの麻疹対策を示した¹¹⁾。補足的ワクチン接種の導入により、2012年までに5~22歳の者はすべて2回のワクチン接種の機会を得たことになる。また啓蒙用のCDやリーフレットなどを活用し、自治体や文部科学省等と協力してワクチン接種率の向上をめざした。その結果、第1期(1歳児)、第2期(就学前)で90%以上、ワクチン接種率の低迷が危惧された第3期(中学校1年相当)、第4期(高校3年相当)も80%前後の接種率が維持されている。これらの対策によってか2008年に10,000例を超えた麻疹発生数は2010年には457例(-96%)と減少、2011年もフィリピン、ヨーロッパからの麻疹輸入例がありながらもほぼ同数で推移している(図5)。

WHOは地球上から麻疹ウイルスの根絶

(eradication)をめざしている。いきなりは困難なため、まず地域ごとで排除(elimination)を達成させ、すべての地域から麻疹が排除されれば、根絶を達成するというシナリオを描いている。排除とは特定の地域で12カ月間以上にわたり麻疹の伝播がなくなることであり、根絶は世界的に麻疹の伝播がなくなることをいう。WHOは世界を6つのブロックに分けており、このうちすでに麻疹排除を達成しているのは南北アメリカ大陸だけである。日本が属するWPRDでは2012年までの麻疹排除を目指している³⁾。

WHOの定める麻疹排除の定義は「質の高いサーベイランスが存在する下で、ある特定の地域において12カ月にわたりその地域に常在するウイルスによる麻疹の伝播がないこと」とされている。日本では麻疹の感染力がもっとも強い感染早期に患者を診断できるよう、発症初期の感度が優れているPCR法による診断を勧めている。PCR法の診断は保健所を通じて地方

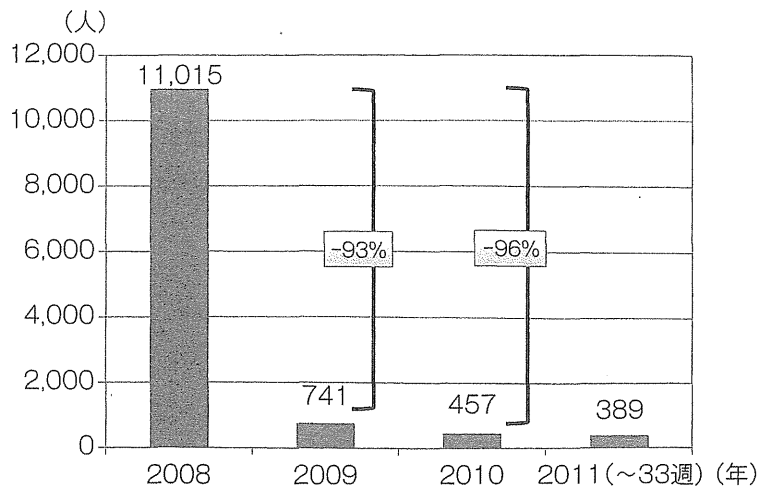


図5 麻疹患者報告数の推移 (全数報告) (2008~2011年 33週) (感染症発生動向調査報告数データより作成)

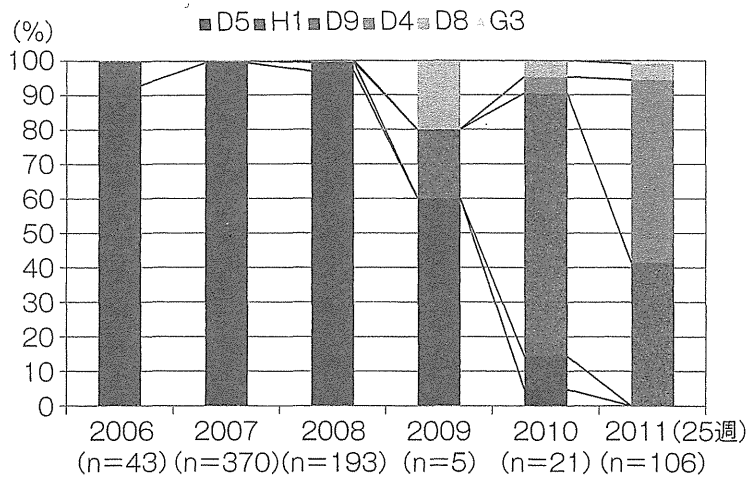


図6 日本で検出された麻疹ウイルスの遺伝子型の推移 (2006~2011年 25週)

衛生研究所でなされ、麻疹サーベイランス体制に寄与している。PCR法による診断は、そのままウイルスの遺伝子型の分類に応用できることから、常在ウイルスか輸入ウイルスかの鑑別が必要な麻疹排除期の診断法としては有利である¹²⁾¹³⁾。2011年において日本では麻疹報告症例の約30%がPCR法によって診断され、遺伝子型、遺伝子配列が確認されている。

2006~2008年の流行ウイルスの遺伝子型がD5 (Bangkok type)であったことから、現時点ではこの遺伝子型のウイルスが日本の常在ウイ

ルスとされている (図2, 6)。遺伝子型D5のウイルスは2010年5月以降検出されておらず、すでに12カ月間以上、常在ウイルスによる流行はないと考えられる。一方、フランス、英国、ドイツからの帰国者や旅行者の麻疹例からは遺伝子型D4のウイルスが、フィリピン、タイ、インドネシアなどからの帰国者、旅行者の麻疹例からは遺伝子D9のウイルスが検出されている。その他、オーストラリアやタイの帰国者から遺伝子型D8、インドネシアからの帰国者からの遺伝子型G3のウイルスが検出されている

が、大部分は D9 と D4 のウイルスである (図 2, 6)。これらの遺伝子型のウイルスはそれぞれの地域でも検出されており、ウイルス学的にも輸入例と考えられる¹⁴⁾。

麻疹輸入症例や輸入関連症例は、すでに麻疹排除を達成している南北アメリカ大陸や排除を宣言しているオーストラリアでも報告されており、海外への行き来が頻繁な現代では常在ウイルスによる流行が減少した時、起こりうる事象である。輸入症例の増加というよりはむしろ顕在化とも考えられ、流行がなくなり排除状態が近いことを示す一つの指標として捉えることもできる。また、2010～2011 年にかけてフィリピンやベトナム、フランスをはじめとする欧州など、日本人になじみの深い地域において麻疹が流行していたことで輸入例が増加した可能性はある。世界中で得られた麻疹ウイルスの遺伝子情報は WHO に集約され、麻疹ウイルスの伝播のトレースに利用されている。

Ⅲ 麻疹排除を目指すための今後の課題

現在日本は常在ウイルスによる麻疹の流行が 12 カ月以上ない状態にある。麻疹排除には今後もこの状態を維持した上で患者数をより減少させる必要がある。WHO は麻疹排除達成の目安として輸入例、輸入関連例を差し引いた上で人口 100 万人当たり 1 人未満の麻疹報告数であることをあげている¹⁵⁾。日本においては年間 120 人程度の麻疹報告数ということになる。2010 年には 457 例の報告があり、うちウイルス遺伝子の解析が行われ、輸入に関連する症例と考えられたのは 20 例であった。残りの海外と関連づけられない症例数、437 例をおよそ 1/4 にする必要がある。

そのためにはワクチン接種率を少なくとも現状のまま、可能ならば 1 期、2 期ともに 95% 以上にすることが望ましい。また、2012 年までの時限措置であるが 3 期、4 期の接種率を向上さ

せることも重要であろう。国民が高い免疫率を保持することで、輸入されたウイルスが流行できない環境を維持することが重要である。

また、麻疹報告例のうち一部は麻疹ではない可能性が考えられている。麻疹報告例のうち約 1/4 は臨床診断例である。一般に流行のない時の感染症の診断は困難であり、典型と思われる症例も検査を実施した上で診断すべきである。一方、現在、検査診断の約 70% は民間の検査施設による IgM 抗体価検査であるが、麻疹 IgM 抗体検出のキットが、麻疹と同様の発熱、発疹性の疾患である伝染性紅斑や突発性発疹の患者の血清ともある頻度で反応することが知られている。とくに周囲に麻疹罹患者のいない孤発例においては麻疹でない可能性が高く、慎重に診断する必要がある。そのためには IgM 検査だけでなく、PCR 検査やペア血清による IgG 抗体価測定の前用が望まれる。とくにウイルス遺伝子解析へつながら PCR 検査は有用である¹²⁾。

2010 年から 2011 年にかけてウイルスゲノムが確認された 100 例以上の輸入症例の感染者のほとんどが、ワクチン接種歴なしか接種歴不明、あるいはワクチン接種後、かなりの時間のたった secondary vaccine failure が予想される者であった。麻疹ウイルスの感染力は、これらの感受性者を集団の中からあぶり出し、まるでピンポイントのように感染したように思えるほどである。南北アメリカ大陸を除けば、海外の多くの国でまだ麻疹は流行している。欧州ではフランス、スペイン、ドイツ、イタリア、西太平洋地域ではベトナム、フィリピン、カンボジアなどで流行が報告されている。麻疹は成人で罹患すれば重症となることが知られ、2007～2008 年の流行時に発生した麻疹脳炎患者 18 名のうち少なくとも 17 名は 10 歳以上であった。また、妊娠中に麻疹に罹患すると高い頻度で流産を起こすことも報告されている¹⁶⁾。近年、海外へ出かける機会がふえている。麻疹に対して無防備な状態で海外に滞在することは、本人にとって

危険であるばかりではなく、周囲に対しても脅威となる。今後は今回の補足的ワクチン接種の対象年齢から外れた1回しかワクチンを受けていない世代へのワクチン接種の勧奨や、海外旅行時にトラベラーズワクチンとして麻疹ワクチンを勧奨するなど、麻疹がまれな疾患になりつつあることを踏まえた、新たな麻疹対策も必要となろう。

文献

- 1) CDC : Epidemiology of measles-United States, 1998. MMWR 1999 ; 48 (34) : 749-753
- 2) CDC : Multistate measles outbreak associated with an international youth sporting event--- Pennsylvania, Michigan and Texas, August-September 2007. MMWR 2008 ; 57 (07) : 169-173
- 3) WHO : Regional committee for the western pacific, vaccine preventable diseases : Measles elimination, hepatitis B control, and poliomyelitis eradication. WPR/RC61. R7
- 4) WHO : Global distribution of measles and rubella genotypes-update. WER 2006 ; 81 : 474-479
- 5) Nagai M et al : Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008. J Med Virol 2009 ; 81 : 1094-1101
- 6) 国立感染症研究所 HP : IASR 麻疹ウイルス分離. 検出速報 2009-2011 年
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/measles.html>
- 7) Taira K et al : Phylogenetic analysis of nucleoprotein (N) gene of measles virus prevalent in Okinawa, Japan, during 2003-2007. Jpn J Infect Dis 2008 ; 61 : 248-250
- 8) Sanders R et al : Risk analysis for measles reintroduction after global certification of eradication. JID 2011 ; 204 (Suppl 1) : S71-S77
- 9) 国立感染症研究所 HP : IDSC 感染症発生動向調査報告数データ
<http://idsc.nih.go.jp/idwr/index.html>
- 10) The topic of this month. IASR 2007 ; 28 : 239-240
- 11) 厚生労働省 : 麻疹に関する特定感染症予防指針, 告示第 442 号, 平成 19 年 12 月 28 日
- 12) 駒瀬勝啓 : 麻疹検査診断法とその問題点. 小児科 2011 ; 52 : 1273-1280
- 13) 駒瀬勝啓ほか : 麻しん検査診断体制ならびに検査診断法について. IASR 2009 ; 30 : 45-47
- 14) Rota P et al : Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. JID 2011 ; 204 (Suppl 1) : S514-S523
- 15) WHO : Monitoring progress towards measles elimination. WER 2010 ; 85 : 489-496
- 16) Yasunaga H et al : Measles-related hospitalizations and complications in Japan, 2007-2008. Int Med 2010 ; 49 : 1965-1970