

Next, we examined IL-1 $\beta$  production in THP-1/PMA cells infected with MV(IC323-EGFP) and its mutant recombinant virus lacking the V protein (MV $\Delta$ V) (22). As expected, the amount of IL-1 $\beta$  in the supernatant at 24 h after MV $\Delta$ V infection was about 5-fold higher than that after MV infection (Fig. 3E). The modest increase in the amount of intracellular pro-IL-1 $\beta$  in MV $\Delta$ V-infected cells alone probably does not explain the increase in IL-1 $\beta$  secretion. Taken together, all these results indicate that the MV V protein blocks NLRP3 inflammasome activation.

**MV V protein interacts with NLRP3.** To gain insight into the mechanism by which the V protein inhibits NLRP3 inflammasome activation, coimmunoprecipitation experiments were performed using Flag- and HA-tagged proteins in HEK293T cells, which can be transfected at a high efficiency (Fig. 4A). The MV V protein has been shown to interact with MDA5 (2), and this interaction was used as a positive control. The V protein was found to coimmunoprecipitate with NLRP3 when HEK293T cells were transfected with plasmids encoding these two proteins (Fig. 4A). However, the V protein did not coimmunoprecipitate with ASC, a component of the NLRP3 inflammasome. To further dissect the interaction between the V protein and NLRP3, Vn and Vc were examined for their activity. Consistent with previous reports (2, 39), the full-length V protein and Vc, but not Vn, interacted with MDA5 (Fig. 4B, top and bottom). Similarly, the V protein and Vc, but not Vn, coimmunoprecipitated with NLRP3 (Fig. 4B, middle and bottom). Vc with the C272R substitution, which is unable to bind to MDA5 (57), was expressed at a reduced level compared with the intact Vc but nevertheless coimmunoprecipitated with NLRP3 (Fig. 4C), indicating that the site on the V protein used to interact with NLRP3 is different from that used to interact with MDA5.

Next, we examined intracellular localizations of the V protein and NLRP3 in THP-1/MV-V/PMA cells. Under non-stimulatory conditions, most of the NLRP3 protein was found to be localized in granular cytoplasmic structures (Fig. 4D). Consistent with a previous report (38), the MV V protein was found in both the nucleus and cytoplasm. This pattern of localization greatly changed after NLRP3 inflammasome activation by LPS plus ATP. NLRP3 was relocated to the perinuclear region and colocalized with the V protein.

**FIG. 4.** Interaction of the MV V protein with NLRP3. (A) HEK293T cells were transfected with expression plasmids encoding HA-tagged V protein and either Flag-tagged NLRP3, ASC, MDA5, or empty vector. Proteins were immunoprecipitated 48 h later with anti-Flag antibody, followed by immunoblot analysis of total lysates (INPUT) and immunoprecipitates (IP) with indicated antibodies (anti-Flag or anti-HA). (B) V, Vn (top and middle), and Vc (bottom) were examined for their interaction with NLRP3 as described for panel A. (C) Vc and Vc with the C272R substitution (VcC272R) were examined for their interaction with NLRP3 as described for panel A. Vc and VcC272R were expressed as fusion proteins with kusabira orange, so that the control HA-empty plasmid directed the production of the kusabira orange peptide, which was detected with anti-HA-tag antibody. (D) PMA-stimulated THP-1/MV-V cells were treated with LPS (5 ng/ml) and ATP (5 mM) or left untreated for 6 h and examined for the localization of NLRP3 and MV V proteins. The data shown are representative of at least three experiments.

## DISCUSSION

In the present study, we show that MV-infected human macrophage-like THP-1 cells secrete IL-1 $\beta$  through the activation of the NLRP3 inflammasome and that the MV V protein has the ability to interact with NLRP3 through its C-terminal domain, thereby inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 $\beta$  secretion.

A number of viruses induce the production of IL-1 $\beta$  in infected cells. Infection with RNA viruses such as influenza virus (1, 19, 20, 61) and EMCV (44, 45) has been shown to cause IL-1 $\beta$  secretion via NLRP3 inflammasome activation. Poeck et al. reported that VSV or 5'-triphosphate RNA triggers RIG-I inflammasome activation and IL-1 $\beta$  secretion (44); however, a recent report demonstrated that VSV activates the NLRP3 inflammasome independently of RIG-I and MDA5 (45). Our results also show that IL-1 $\beta$  secretion in MV-infected cells is mediated by the NLRP3 inflammasome but not the RIG-I inflammasome. Thus, the NLRP3 inflammasome appears to play a central role in caspase-1-dependent IL-1 $\beta$  secretion after infection with RNA viruses.

Although RIG-1 and AIM2 are known to recognize viral nucleic acids, how NLRP3 detects viruses has not been clearly shown. In our experiments, UV-inactivated MV did not induce IL-1 $\beta$  in infected cells, suggesting that newly produced MV transcripts, genomic RNA, and/or proteins are responsible for NLRP3 inflammasome activation. Because expression of the influenza virus M2 protein alone can cause NLRP3 inflammasome activation (20), the disturbance in the intracellular ionic milieu accompanying viral infection rather than viral nucleic acids may be important in this process.

Viruses usually possess strategies to counteract the IFN response (14, 25, 48). Several viruses are also known to encode proteins that interfere with IL-1 $\beta$  production. For example, myxoma and Shope fibroma viruses encode the pyrin domain-containing protein that interacts with ASC and inhibits inflammasome activation (23). Vaccinia, cowpox, and myxoma viruses encode the serpin-like protease inhibitor, which specifically binds to caspase-1 and inhibits pro-IL-1 $\beta$  cleavage (26, 28, 41). Furthermore, the influenza virus NS-1 protein prevents caspase-1 activation and IL-1 $\beta$  production by unknown mechanisms (56). Our data indicated that the MV V protein interacts with NLRP3 through its C-terminal domain and inhibits NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 $\beta$  secretion. Because the MV V protein did not inhibit dsDNA-dependent AIM2 inflammasome activation, it must act specifically on NLRP3. A BLASTP (Basic Local Alignment Search Tool for Protein) search revealed that the MV V protein and NLRP3 do not have any homologous regions, indicating that the interaction is not dependent on the homologous conserved sequences.

Recently, IFN- $\alpha/\beta$  signaling was shown to inhibit NLRP1 and NLRP3 inflammasome activation via the STAT1 transcription factor (16). As NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 $\beta$  maturation occurs in MV-infected THP-1 cells, MV(IC323-EGFP) may induce only marginal amounts of IFN- $\alpha/\beta$  insufficient to inhibit NLRP3 inflammasome activation. Alternatively, IFN signaling may be sufficiently suppressed by MV P, V, and/or C proteins. In that case, it might be expected that MV $\Delta$ V fails to activate the NLRP3 inflammasome, because

the V protein blocks STAT1 phosphorylation (9, 11, 59, 64), and its absence in MV $\Delta$ V would lead to enhanced IFN signaling. However, infection with MV $\Delta$ V led to increased IL-1 $\beta$  secretion (Fig. 3E). This is explained by our finding that the V protein inhibits NLRP3 inflammasome activation by interacting with NLRP3. The MV V protein comprises Vn and Vc and has many interacting partners in host cells. Vn interacts with STAT1 and Jak1 (9), whereas Vc does so with NLRP3, MDA5 (2), STAT2 (38, 47), IKK $\alpha$  (42), and NF- $\kappa$ B p65 (53). All these partner proteins are involved in antiviral responses, and the V protein interacts with these proteins differently, as demonstrated by the V protein with the C272R substitution. Based on the crystal structure of the parainfluenza virus 5 (PIV5) V protein (31), it was predicted that MV Vc also forms two loops that coordinate two zinc ions via one histidine and seven cysteine residues (8, 46). The first loop is likely formed by H232, C251, C276, and C279, and the second loop by the central cysteines (C255, C267, C269, and C272). The substitution of C251, C255, and C272 in the MV V protein has been reported to disrupt its interaction with MDA5 (46, 57), suggesting that both loops are important for the interaction of the MV V protein with MDA5. On the other hand, our results showed that a mutation in C272 does not affect the interaction of Vc with NLRP3. This may suggest that the intact first loop of Vc is sufficient for its interaction with NLRP3. Furthermore, two conserved tryptophan residues (W240 and W250), F246, and D248 have been shown to be critical for the interaction of the MV V protein with STAT2 (8, 47). Taken together, these data indicate that Vc is likely to interact with a variety of host proteins through its multiple interfaces.

The V protein inhibits NF- $\kappa$ B as well as MDA5, which is involved in the production of NF- $\kappa$ B and IFN- $\alpha/\beta$ . Importantly, NF- $\kappa$ B signaling leads to the upregulated transcription of pro-IL-1 $\beta$  (3). Thus, the MV V protein may inhibit NLRP3 inflammasome activation not only by interacting with NLRP3 but also by suppressing NF- $\kappa$ B p65 and MDA5. During the course of MV's coevolution with the host, the V protein may have acquired the ability to interact with and modulate various host proteins such that the virus has gained better fitness.

IL-1 $\beta$ -treated dendritic cells show an enhanced capability to stimulate T cells (30). Furthermore, proper inflammasome activation is found to be important in combating viral and bacterial infections (4, 19, 21, 24). These observations suggest that inhibition of inflammasome activation by the MV V protein may partly account for transient severe immunosuppression during measles (15). *In vivo* studies using SLAM transgenic or knock-in mice and recombinant viruses such as MV $\Delta$ V would provide important insights into mechanisms underlying immunological alterations caused by MV.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank the staff of the Research Support Center, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University for their technical support.

This work was supported by grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, and the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, and the Kanoe Foundation for the Promotion of Medical Science.

## REFERENCES

1. Allen, I. C., et al. 2009. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA. *Immunity* 30:556–565.
2. Andrejeva, J., et al. 2004. The V proteins of paramyxoviruses bind the IFN-inducible RNA helicase, mda-5, and inhibit its activation of the IFN-beta promoter. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101:17264–17269.
3. Baernsfeind, F., et al. 2011. Inflammasomes: current understanding and open questions. *Cell. Mol. Life Sci.* 68:765–783.
4. Brodsky, I. E., and D. Monack. 2009. NLR-mediated control of inflammasome assembly in the host response against bacterial pathogens. *Semin. Immunol.* 21:199–207.
5. Bryan, N. B., A. Dorfsentner, Y. Rojanasakul, and C. Stehlik. 2009. Activation of inflammasomes requires intracellular redistribution of the apoptotic speck-like protein containing a caspase recruitment domain. *J. Immunol.* 182:3173–3182.
6. Bryce, J., C. Boschi-Pinto, K. Shibuya, and R. E. Black. 2005. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 365:1147–1152.
7. Burckstummer, T., et al. 2009. An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome. *Nat. Immunol.* 10:266–272.
8. Caignard, G., M. Boural, Y. Jacob, F. Tangy, and P. O. Vidalain. 2009. Inhibition of IFN-alpha/beta signaling by two discrete peptides within measles virus V protein that specifically bind STAT1 and STAT2. *Virology* 383:112–120.
9. Caignard, G., et al. 2007. Measles virus V protein blocks Jak1-mediated phosphorylation of STAT1 to escape IFN-alpha/beta signaling. *Virology* 368:351–362.
10. Chuang, Y. T., et al. 2011. Tumor suppressor death-associated protein kinase is required for full IL-1 $\beta$  production. *Blood* 117:960–970.
11. Devaux, P., V. von Messling, W. Songsingthong, C. Springfield, and R. Cattaneo. 2007. Tyrosine 110 in the measles virus phosphoprotein is required to block STAT1 phosphorylation. *Virology* 360:72–83.
12. Fernandes-Alnemri, T., J. W. Yu, P. Datta, J. Wu, and E. S. Alnemri. 2009. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature* 458:509–513.
13. Fontana, J. M., B. Bankamp, W. J. Bellini, and P. A. Rota. 2008. Regulation of interferon signaling by the C and V proteins from attenuated and wild-type strains of measles virus. *Virology* 374:71–81.
14. Gotoh, B., T. Komatsu, K. Takeuchi, and J. Yokoo. 2002. Paramyxovirus strategies for evading the interferon response. *Rev. Med. Virol.* 12:337–357.
15. Griffin, D. E. 2007. Measles virus, p. 1551–1585. *In* D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.), *Fields virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.
16. Guarda, G., et al. 2011. Type I interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome activation. *Immunity* 34:213–223.
17. Hashimoto, K., et al. 2002. SLAM (CD150)-independent measles virus entry as revealed by recombinant virus expressing green fluorescent protein. *J. Virol.* 76:6743–6749.
18. Hornung, V., et al. 2009. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature* 458:514–518.
19. Ichinohe, T., H. K. Lee, Y. Ogura, R. Flavell, and A. Iwasaki. 2009. Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses. *J. Exp. Med.* 206:79–87.
20. Ichinohe, T., I. K. Pang, and A. Iwasaki. 2010. Influenza virus activates inflammasomes via its intracellular M2 ion channel. *Nat. Immunol.* 11:404–410.
21. Ichinohe, T., et al. 2011. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108:5354–5359.
22. Ikegame, S., et al. 2010. Both RIG-I and MDA5 RNA helicases contribute to the induction of alpha/beta interferon in measles virus-infected human cells. *J. Virol.* 84:372–379.
23. Johnston, J. B., et al. 2005. A poxvirus-encoded pyrin domain protein interacts with ASC-1 to inhibit host inflammatory and apoptotic responses to infection. *Immunity* 23:587–598.
24. Kanneganti, T. D. 2010. Central roles of NLRs and inflammasomes in viral infection. *Nat. Rev. Immunol.* 10:688–698.
25. Katze, M. G., Y. He, and M. Gale, Jr. 2002. Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nat. Rev. Immunol.* 2:675–687.
26. Kettle, S., et al. 1997. Vaccinia virus serpin B13R (SPI-2) inhibits interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme and protects virus-infected cells from TNF- and Fas-mediated apoptosis, but does not prevent IL-1 $\beta$ -induced fever. *J. Gen. Virol.* 78(Pt. 3):677–685.
27. Kitamura, T., and Y. Morikawa. 2000. Isolation of T-cell antigens by retrovirus-mediated expression cloning. *Methods Mol. Biol.* 134:143–152.
28. Komiyama, T., et al. 1994. Inhibition of interleukin-1 beta converting enzyme by the cowpox virus serpin CrmA. An example of cross-class inhibition. *J. Biol. Chem.* 269:19331–19337.
29. Kraus, T. A., L. Garza, and C. M. Horvath. 2008. Enabled interferon signaling evasion in an immune-competent transgenic mouse model of parainfluenza virus 5 infection. *Virology* 371:196–205.
30. Kruse, M., et al. 2001. Signaling lymphocytic activation molecule is expressed on mature CD83+ dendritic cells and is up-regulated by IL-1 $\beta$ . *J. Immunol.* 167:1989–1995.
31. Li, T., X. Chen, K. C. Garbutt, P. Zhou, and N. Zheng. 2006. Structure of DDB1 in complex with a paramyxovirus V protein: viral hijack of a propeller cluster in ubiquitin ligase. *Cell* 124:105–117.
32. Martinon, F., A. Mayor, and J. Tschopp. 2009. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu. Rev. Immunol.* 27:229–265.
33. Morita, S., T. Kojima, and T. Kitamura. 2000. Plat-E: an efficient and stable system for transient packaging of retroviruses. *Gene Ther.* 7:1063–1066.
34. Nakatsu, Y., et al. 2008. Measles virus circumvents the host interferon response by different actions of the C and V proteins. *J. Virol.* 82:8296–8306.
35. Niwa, H., K. Yamamura, and J. Miyazaki. 1991. Efficient selection for high-expression transfectants with a novel eukaryotic vector. *Gene* 108:193–199.
36. Ohno, S., N. Ono, M. Takeda, K. Takenchi, and Y. Yanagi. 2004. Dissection of measles virus V protein in relation to its ability to block alpha/beta interferon signal transduction. *J. Gen. Virol.* 85:2991–2999.
37. Ono, N., et al. 2001. Measles viruses on throat swabs from measles patients use signaling lymphocytic activation molecule (CDw150) but not CD46 as a cellular receptor. *J. Virol.* 75:4399–4401.
38. Palosaari, H., J. P. Parisien, J. J. Rodriguez, C. M. Ulane, and C. M. Horvath. 2003. STAT protein interference and suppression of cytokine signal transduction by measles virus V protein. *J. Virol.* 77:7635–7644.
39. Parisien, J. P., et al. 2009. A shared interface mediates paramyxovirus interference with antiviral RNA helicases MDA5 and LGP2. *J. Virol.* 83:7252–7260.
40. Park, E. K., et al. 2007. Optimized THP-1 differentiation is required for the detection of responses to weak stimuli. *Inflamm. Res.* 56:45–50.
41. Petit, F., et al. 1996. Characterization of a myxoma virus-encoded serpin-like protein with activity against interleukin-1 beta-converting enzyme. *J. Virol.* 70:5860–5866.
42. Pfaller, C. K., and K. K. Conzelmann. 2008. Measles virus V protein is a decoy substrate for I $\kappa$ B kinase alpha and prevents Toll-like receptor 7/9-mediated interferon induction. *J. Virol.* 82:12365–12373.
43. Plumet, S., et al. 2007. Cytosolic 5'-triphosphate ended viral leader transcript of measles virus as activator of the RIG I-mediated interferon response. *PLoS One* 2:e279.
44. Poeck, H., et al. 2010. Recognition of RNA virus by RIG-I results in activation of CARD9 and inflammasome signaling for interleukin 1 $\beta$  production. *Nat. Immunol.* 11:63–69.
45. Rajan, J. V., D. Rodriguez, E. A. Miao, and A. Aderem. 2011. The NLRP3 inflammasome detects encephalomyocarditis virus and vesicular stomatitis virus infection. *J. Virol.* 85:4167–4172.
46. Ramachandran, A., and C. M. Horvath. 2010. Dissociation of paramyxovirus interferon evasion activities: universal and virus-specific requirements for conserved V protein amino acids in MDA5 interference. *J. Virol.* 84:11152–11163.
47. Ramachandran, A., J. P. Parisien, and C. M. Horvath. 2008. STAT2 is a primary target for measles virus V protein-mediated alpha/beta interferon signaling inhibition. *J. Virol.* 82:8330–8338.
48. Randall, R. E., and S. Goodbourn. 2008. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.* 89:1–47.
49. Rathnam, V. A., et al. 2010. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nat. Immunol.* 11:395–402.
50. Roberts, T. L., et al. 2009. HIN-200 proteins regulate caspase activation in response to foreign cytoplasmic DNA. *Science* 323:1057–1060.
51. Schlender, J., et al. 2005. Inhibition of Toll-like receptor 7- and 9-mediated alpha/beta interferon production in human plasmacytoid dendritic cells by respiratory syncytial virus and measles virus. *J. Virol.* 79:5507–5515.
52. Schroder, K., R. Zhou, and J. Tschopp. 2010. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science* 327:296–300.
53. Schuhmann, K. M., C. K. Pfaller, and K. K. Conzelmann. 2011. The measles virus V protein binds to p65 (RelA) to suppress NF- $\kappa$ B activity. *J. Virol.* 85:3162–3171.
54. Shaffer, J. A., W. J. Bellini, and P. A. Rota. 2003. The C protein of measles virus inhibits the type I interferon response. *Virology* 315:389–397.
55. Shirogane, Y., et al. 2010. Epithelial-mesenchymal transition abolishes the susceptibility of polarized epithelial cell lines to measles virus. *J. Biol. Chem.* 285:20882–20890.
56. Stasakova, J., et al. 2005. Influenza A mutant viruses with altered NS1 protein function provoke caspase-1 activation in primary human macrophages, resulting in fast apoptosis and release of high levels of interleukins 1 $\beta$  and 18. *J. Gen. Virol.* 86:185–195.
57. Takaki, H., et al. 2011. Strain-to-strain difference of V protein of measles virus affects MDA5-mediated IFN-beta-inducing potential. *Mol. Immunol.* 48:497–504.
58. Takeda, M., et al. 2005. Long untranslated regions of the measles virus M and F genes control virus replication and cytopathogenicity. *J. Virol.* 79:14346–14354.

59. Takenchi, K., S. I. Kadota, M. Takeda, N. Miyajima, and K. Nagata. 2003. Measles virus V protein blocks interferon (IFN)-alpha/beta but not IFN-gamma signaling by inhibiting STAT1 and STAT2 phosphorylation. *FEBS Lett.* **545**:177–182.
60. Tatsuo, H., N. Ono, K. Tanaka, and Y. Yanagi. 2000. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* **406**:893–897.
61. Thomas, P. G., et al. 2009. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. *Immunity* **30**:566–575.
62. Tsuchiya, S., et al. 1982. Induction of maturation in cultured human monocytic leukemia cells by a phorbol diester. *Cancer Res.* **42**:1530–1536.
63. Willingham, S. B., et al. 2007. Microbial pathogen-induced necrotic cell death mediated by the inflammasome components CLAS1/cryopyrin/NLRP3 and ASC. *Cell Host Microbe* **2**:147–159.
64. Yokota, S., et al. 2003. Measles virus suppresses interferon-alpha signaling pathway: suppression of Jak1 phosphorylation and association of viral accessory proteins, C and V, with interferon-alpha receptor complex. *Virology* **306**:135–146.

# 麻疹検査診断法とその問題点

こま せ かつひろ  
駒瀬 勝啓\*

Key words

麻疹  
麻疹排除  
麻疹 IgM 抗体検査  
麻疹 IgG 抗体検査  
PCR 法

## 要旨

麻疹の検査診断には、治療、感染拡大阻止のために病因を同定する以外に、WHO が進める麻疹排除計画の一環として麻疹疑い例を鑑別する目的がある。日本では WHO が標準法としている麻疹 IgM 抗体検査ではなく、PCR 法による病原体検査を推薦している。これは、IgM 抗体検査における発症初期の感度の問題、また、麻疹の流行が減少した現在、類似の発疹、発熱性疾患を麻疹と判定する偽陽性の問題を考慮したからである。一方、PCR 法にもウイルスによっては検出できない可能性やコンタミによる偽陽性の可能性が考えられている。今後は検査法の限界を認識した上で、臨床経過、疫学情報などとともに検査結果を検討し診断を行う必要がある。

## はじめに

麻疹は麻疹ウイルスによる急性の感染症である。麻疹ウイルスは空気感染、飛沫感染などで伝播し、その感染力はすべての感染症の中でももっとも強い部類に入る。また死亡率も高い。一方、優れたワクチンが存在することから、WHO は天然痘、ポリオについて世界から麻疹を排除することを目指している。日本が所属する WHO 西太平洋地域では 2012 年を麻疹排除達成目標年としている。

日本では 2006 年に麻疹ワクチン（または MR ワクチン）の 2 回接種法が導入された。さらに 2007 年に、2012 年までに麻疹排除を達成し、その後もその状態を維持することを目標とする「麻しんに関する特定感染症予防指針」が策定され、そのための施策として、中学 1 年生と高校 3 年生相当年齢への定期 MR ワクチン接種を導入し（2008～2012 年の 5 年間のみ）、小児定点届出疾患だった麻疹を全数届出疾患に改め麻疹サーベイランス体制の強化を図った。

また麻疹発生数が減少した時には検査診断を必須としている<sup>1)</sup>。近年、第 1 期、2 期のワクチン接種率は 90% を超え、また新しく導入された 3、4 期も 80% 前後の接種率であることもあってか、2008 年に 11,015 件報告された麻疹の発生数は、2009 年には 741 件、2010 年では 457 件にまで減少している。

一般に流行が減少すると感染症の診断は困難になるといわれている。麻疹では非典型的な臨床像を示す修飾麻疹や他の類似の発疹、発熱を伴う感染症の存在が診断を困難にしている。一方、麻疹排除ではその診断に科学的な根拠が求められている。このような背景から今後は麻疹の検査診断がますます重要になる。と同時に検査の問題点や限界を認識した上で、検査結果を解釈することが必要になる。本稿では麻疹検査診断法の概要とその問題点などを概説する。

## I 麻疹検査診断の必要性

麻疹の検査診断が必要な理由には以下の点が挙げられる。

- ① 麻疹の流行の拡大の阻止には、早期に本

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

表1 麻疹検査診断法と適切な検体採取時期

検査方法		長所	短所	検体	診断に適切な採取時期 (注)
血清学的 診断	IgM ELISA	保険が適応される* 民間検査機関でも対応 WHO 推奨標準検査法	発症初期に検出率が低い 偽陽性 (他の感染症)	血清	発疹出現後 4~28 日
	IgG ELISA ペア血清	保険が適応される* 検査センターで対応 感染履歴が確認できる	複数回の採血 時間がかかる	血清	1 回目: 発疹出現~7 日間 2 回目: 1 回目の採血から 2~4 週間おいて採血
病原体検出 による診断	RT-PCR	高感度 (発症初期) 地方衛生研究所で対応 遺伝子型解析可能	保険が適応されない コンタミの可能性 やや煩雑	咽頭拭い液 PBMC 尿	カタル期, ならびに発疹出現後 7 日間
	ウイルス 分離	中程度の感度 Gold standard 地方衛生研究所で対応	保険が適応されない 煩雑, 施設, 輸送法 時間がかかる 陰性の評価には不適	咽頭拭い液 PBMC 尿	カタル期, ならびに発疹出現後 3 日間

\*: IgM 検査か IgG 検査のいずれかが適応

注) 「診断に適切な採取時期」: 検査結果が正確である確率が高い期間, 「陰性」結果を陰性と判断しても妥当と考えられる期間, これ以外の期間でも「陽性」結果は陽性とすることはできる. なおウイルス分離による「陰性」は検体の質に影響をうけるので評価すべきではない. ここに記載した適切な採取時期は初感染時には適応できるが, 修飾麻疹には当てはまらない場合もある.

人やその周囲に対して適切な処置をとる必要があり, そのためには信頼性の高い診断 (検査診断) が必要である.

② 麻疹は学校保健安全法で出席停止が義務づけられている疾患であり, 麻疹であるか否かは患者, 学校などへの影響が大きい.

③ 麻疹の流行の減少に伴い, 2 次性ワクチン不全 (secondary vaccine failure: SVF) による臨床診断が困難な修飾麻疹が増加している.

④ 麻疹の流行の減少に伴い, 類似の発熱, 発疹性疾患である風疹, 突発性発疹, 伝染性紅斑などが麻疹と診断される例が増えている. これらの偽陽性例が麻疹と報告されると日本では麻疹排除の指標をクリアできない可能性がある.

⑤ 麻疹排除の達成が国際的に認定されるためには, 検査診断に基づいた質の高いサーベイランス体制が確立されていることが要件となっている.

## II 検査診断法とその問題点

麻疹の検査診断法には, 麻疹ウイルスの感染に対する宿主側の免疫反応である抗体を検出する血清学的検査と, 麻疹ウイルス, あるいはウイルス遺伝子を検出する病原体検査の 2 つに大別される (表 1). WHO は麻疹サーベイランスの標準法として麻疹 IgM 抗体検査を推奨しているが<sup>2)</sup>, 日本では PCR (polymerase chain reaction) 法による遺伝子検査を勧めている<sup>3)</sup>. これは現時点では後述するように PCR 法のほうが感度, 特異度の面で優れているからである. しかし, 血清学的診断は, 健康保険が適用され民間の検査施設による検査体制が整っていることからいまだに主流となっている. PCR 法は, 検体は管轄の保健所を通じて地方衛生研究所へ運ばれそこで検査され, 経費は国と自治体が分担している.

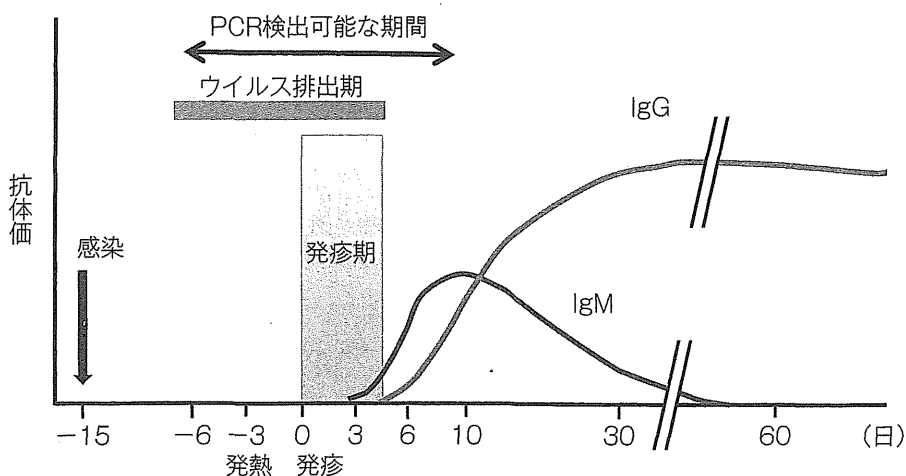


図1 麻疹 IgM 抗体と麻疹 IgG 抗体の推移とウイルスが検出される時期

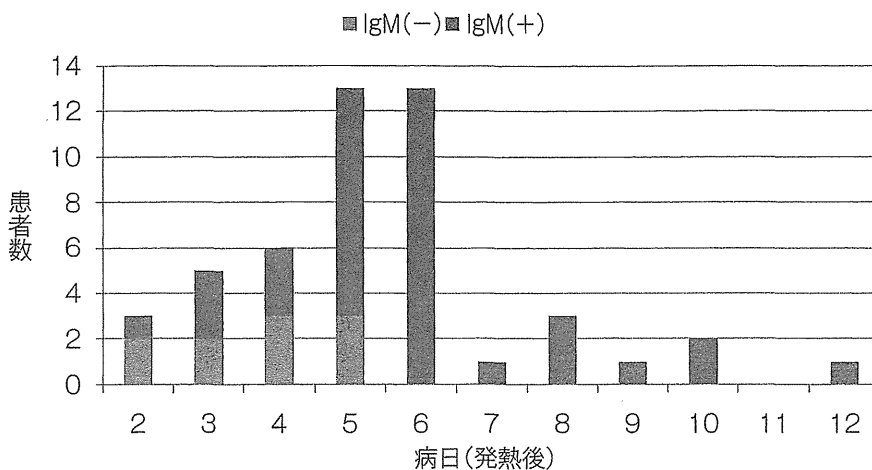


図2 PCR またはウイルス分離により麻疹と確定診断された患者血清における採取日と麻疹 IgM 検査による診断結果の関係 (n=48) (Akiyoshi K et al, 2010<sup>4)</sup>)

## 1. 血清学的検査法と問題点

### a. 麻疹 IgM 抗体検査法と問題点

麻疹ウイルスの感染による麻疹 IgM 抗体は、発疹が出現する前後から出現し、およそ1週間でピークに達する。その後徐々に減衰し、1~3カ月以内に消失する(図1)。このため麻疹 IgM 抗体の存在は、比較的近い過去に麻疹に罹患したことを示し、麻疹感染の診断に用いられる。麻疹 IgM 抗体は酵素免疫測定法(enzyme immunoassay: EIA 法)で測定する。

麻疹 IgM 抗体の出現時期には個人差があり、

発疹出現後2~3日たってから検出レベルに達する人も少なくない。よって患者が診察に訪れる1回目の発熱~発疹出現期の検体では、麻疹罹患患者でも麻疹 IgM 抗体が検出されず陰性と診断される可能性がある(偽陰性)。秋吉らは PCR 法、ウイルス分離法(後述)で麻疹であることが確定された48症例から集めた血液を、発熱日を基準とした病日ごとに分け、血清中の抗麻疹 IgM 抗体を測定した。病日が浅い検体では麻疹 IgM 抗体が陰性と判定されていることがわかる(図2)<sup>4)</sup>。発疹出現後3日以内に採

表2 診断の陽性的中率 (PPV) と罹患率の関係

感度 99%, 特異度 99%の診断法を仮定し, 人口 10,000 人を対象とし罹患率 10%と 1%の流行の時の検査の陽性的中率を比較する. 罹患率が小さくなると診断における陽性的中率が減少し, 「偽陽性」が増加する.

検査	罹患患者	非罹患患者
陽性	a	b
陰性	c	d

感度: 実際の罹患患者が陽性とする割合 (a/a+c)  
 特異度: 実際の非罹患患者が陰性とする割合 (d/b+d)  
 PPV: 検査で陽性になったもののうち本当の感染者の割合 (a/a+b)

罹患率	罹患率 10%	罹患率 1%
対象者数	10,000 人	10,000 人
検査法の感度	99%	99%
検査法の特異度	99%	99%
罹患患者	10,000×0.1=1,000 人	10,000×0.01=100 人
罹患患者のうち検査陽性数 (感度 99%より)	1,000×0.99=990 人	100×0.99=99 人
非罹患患者数	10,000×(1-0.1)=9,000 人	10,000×(1-0.01)=9,900 人
非罹患患者のうち検査陽性数 (特異度 99%より)	9,000 人×(1-0.99)=90 人	9,900×(1-0.99)=99 人
陽性的中率 (PPV)	990/(90+990)=91.7%	99/(99+99)=50%

取した検体が陰性値, あるいは判定保留値だった場合は, 偽陰性を疑い 4 日目以降の血液で再度麻疹 IgM 抗体検査を実施するか, ペア血清による麻疹 IgG 抗体検査, PCR 法などで確認する必要がある. また, 麻疹再感染時には麻疹 IgM 抗体が検出されないことがあることにも留意すべきである.

一方, 流行の減少により, 検査の正確さを示す陽性的中率 (positive predict value: PPV) が減少することが知られている (表 2). 最近, 麻疹 IgM 抗体検査で陽性とされた検体が, 類似の発熱, 発疹感染症である突発性発疹 (ヒトヘルペスウイルス 6 型, 7 型) や伝染性紅斑 (ヒトパルボウイルス B19) によるものであったことが報告されている (偽陽性)<sup>5)~7)</sup>. すでに麻疹排除を達成した南北アメリカ大陸でも, 麻疹の流行が減少した時にはこれら以外にもサイトメガロウイルス, EB ウイルス, マイコプラズマの感染者の血清からも同様に偽陽性が出現することを報告している<sup>8)</sup>.

この交叉反応の原因として, IgM 抗体そのものが比較的特異性が低いこと, これらの微生物

が麻疹と類似の抗原性をもっている可能性, あるいはこれら微生物が感染することにより麻疹に対する記憶細胞を活性化する可能性などが考えられているが, まだ解明されていない. 日本の民間検査機関の多くで使用されている麻疹 IgM EIA キットは, これらの患者検体から麻疹 IgM 抗体を検出し陽性とする傾向が高い. これらの偽陽性例の抗体指数は比較的低値であるが, 時として 8 近くになることもある (陽性値は抗体指数 >1.2 とされている). 麻疹 IgM 抗体検査を行った場合は, 「陽性」, 「陰性」の検査結果のみに注目するのではなく, IgM 抗体指数にも注意を払う必要がある. 抗体指数が低い陽性値の場合は突発性発疹や伝染性紅斑などの他の感染症を疑う必要がある.

#### b. ペア血清による麻疹特異的 IgG 抗体検査と問題点

初感染時や 1 回目のワクチン接種時には, 麻疹 IgG 抗体は麻疹 IgM 抗体より数日遅れて出現し, およそ 4 週間でピークに達し, その後長期間血中に存在する (図 1). よって, ある時点における麻疹 IgG 抗体の存在は麻疹の感染履



歴やワクチン接種歴を示すが、近い過去に麻疹に感染したことをとくに意味しない。急性期と回復期の血清（ペア血清）の麻疹 IgG 抗体価を比較し、回復期血清において抗体価の有意な上昇、あるいは抗体陽転の場合、麻疹の確定診断に用いることができる。回復後に回顧的に診断するのであれば、ペア血清による麻疹 IgG 抗体検査は有用である。

麻疹 IgG 抗体検査法には、EIA 法、赤血球凝集阻止法（hemagglutination inhibition test：HI 法）、受身粒子凝集反応法（particle agglutination test：PA 法）、中和法などがある。EIA 法は抗原抗体結合反応を利用して、検体中の麻疹 IgG 抗体量を直接測定する方法であるが、HI 法、PA 法、中和法は血清を階段希釈して、抗体による反応（例えば赤血球凝集阻止反応、中和反応など）が消失する希釈倍数を抗体価として表示する方法である。後者の抗体価は 4 倍、16 倍、256 倍などと表示される。一般に抗体価が 4 倍以上上昇した時、有意な抗体上昇とされるが、この基準は HI 法、PA 法、中和法で麻疹 IgG 抗体価を測定する時に用いられるが EIA 法には適用できない。また、4 倍としているのは、階段希釈法による試験法が、2 倍（一管）程度の判定誤差が生じる可能性が常にあり、急性期血清、回復期血清で 2 倍ずつの誤差を考慮しているためである。EIA 法ではとくに有意上昇の値は設定されていないが、通常の麻疹初感染時には、回復期血清において明らかな抗体価の上昇が観察されるので判定は困難ではない。

麻疹抗体価の測定法間の相関性は比較的高いが、測定原理が異なり測定している抗体が同じでないこと、抗体価の表示スケールが異なることなどの理由から、ペア血清を測定する時には必ず同じ方法で、また可能ならば同時に測定することが望ましい。一方、再感染時における麻疹 IgG 抗体の推移は必ずしも一様ではない。個人がもつ免疫の程度や、曝露したウイルス量によって異なる動きを示し、解釈が困難である。

免疫記憶細胞が刺激を受け、ごく短期間に大量の抗体を産生し、急性期においても高い麻疹 IgG 抗体価を示すことがある。

## 2. 病原体検出法の概要と限界

病原体検出法はウイルス分離法とウイルスゲノムを検出する遺伝子検出法に分かれる。

### a. 遺伝子検出法（PCR 法など）と問題点

PCR 法は、プライマーの設計や反応条件が適切であれば、感度、特異性ともに優れた検査法である。PCR 法の検体には血液から分離した末梢血リンパ球（PBMC）、咽頭拭い液、尿が適切である。感染力の強い時期である最初の発熱の 2~3 日前から発疹出現後 1 週間に採取した検体からは高い確率で麻疹遺伝子が検出されるので、感染早期の診断に有用である（図 1）。修飾麻疹の患者からも期間はやや短くなるが、麻疹遺伝子が検出される。より確実に診断するために、上記 3 種の検体のうち少なくとも 2 種類の検体を検査することが望ましい。

麻疹ウイルスは RNA ウイルスなので、RNA から DNA への逆転写（reverse transcription）を実施してから PCR 法を実施する（RT-PCR 法）。現在、国立感染症研究所で推奨している麻疹検出用 RT-PCR 法には、H 遺伝子検出系と N 遺伝子検出系がある<sup>9)</sup>。両者ともに感度を高めるため、一回増幅した遺伝子の内側にもう一組のプライマーをセットし 2 度目の PCR を実施する nested PCR 法を設定している（図 3）。ワクチン株を対象として感度を検討したところ、H 遺伝子検出系では反応液中に数~5 コピー、N 遺伝子検出系ではおよそ 10~20 コピーあれば検出できる（図 3）。また、N 遺伝子検出系は WHO が定めるウイルス遺伝子型決定領域を網羅しており、この部分の塩基配列からウイルス遺伝子型が解析でき、ウイルスの由来が海外か国内かを推定できる。一方、遺伝子検査法では、血清学的診断に用いる血清と比べてより厳密な検体の管理が要求されること、ウイルスによっては設定されたプライマーがまっ

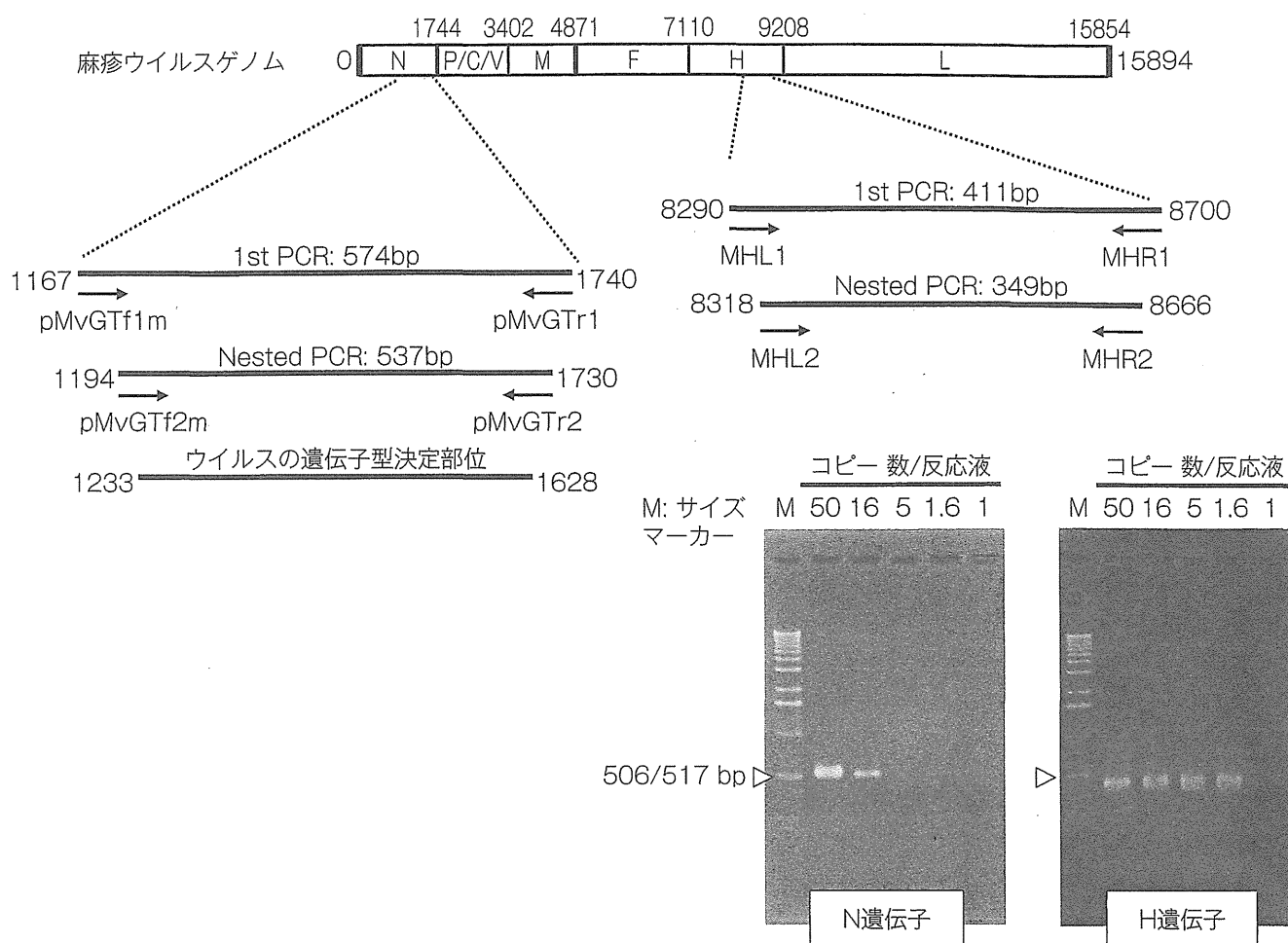


図3 麻疹診断用 RT-PCR の増幅部位と検出感度

たく機能しない可能性があることなどの限界もある。以下に PCR 法の長所、短所をまとめる。

1) 長所

- ① 感度が高い、とくに発症初期における感度が高いため早期の診断に有用である。
- ② 血液だけではなく、患者に負担の少ない咽頭拭い液、尿などからも検出可能である。
- ③ ウイルスゲノムの解析ができウイルスの遺伝子型を同定できる。
- ④ ウイルス遺伝子型の解析により野生株とワクチン株の鑑別ができる。

2) 短所

- ① 現在のプライマーが現存するすべての麻疹ウイルスの遺伝子を増幅できるかは検証されていない。また、麻疹ウイルスは一本鎖 RNA

ウイルスなので変異が起こりやすい。今後、ゲノムの変異によってプライマーが機能しなくなり急に遺伝子が増幅できなくなる可能性がある。

- ② RNA ゲノムは分解されやすいので、検体の採取法や保管法が不適切だと分解される可能性がある。また、検査中も RNA の取り扱いには細心の注意を払う必要がある。
- ③ 感度が高いために、陽性コントロールの混入などによる偽陽性の可能性が常にある。コンタミの可能性を最少にするためには、検査のステップによって場所を変えるなどの工夫も必要である。

- ④ 健康保険の適応がない。

b. ウイルス分離法

病原体の分離は基本的に感染症診断のゴール

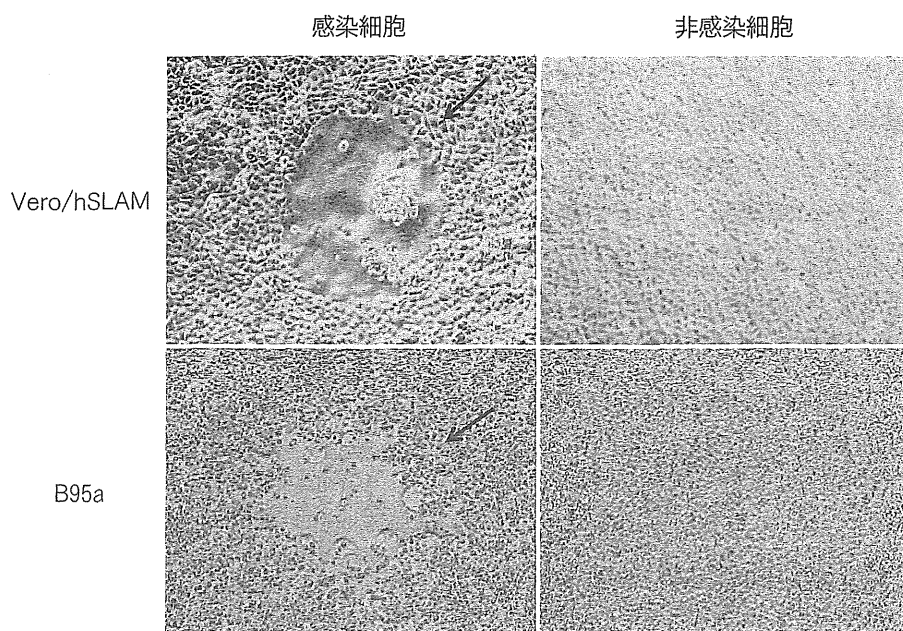


図4 麻疹ウイルス感染によるCPE

ドスタンダードとされているが、時間的、施設的な制約や陰性の場合の信頼性から診断法としてはあまり適切ではない。しかし、ウイルスが得られればより詳細な抗原性解析などへの展開が期待できるので、可能であれば実施が望まれる。1990年に小船らがマーモセットのBリンパ球であるB95a細胞で効率よく麻疹ウイルス野生株が分離されることを見出してから、ウイルス分離は容易になった<sup>10)</sup>。また、2000年に龍尾らがB95a細胞から麻疹ウイルスのレセプター (signaling lymphocyte-activation molecule: SLAM) を同定し、小野らがこの分子を発現するVero細胞 (Vero/hSLAM細胞) を樹立してからは、Vero/hSLAM細胞が広く用いられている<sup>11)12)</sup>。患者由来の末梢血リンパ球、咽頭拭い液、尿をVero/hSLAM細胞に接種すると、初感染者などの条件のいい検体の場合、接種後24時間程度で細胞変性効果 (cytopathic effect: CPE) が観察される (図4)。修飾麻疹患者からもウイルス分離は可能である。

### Ⅲ 検査陰性の場合の評価—検体の適切な採取時期—

通常、感染症の検査診断の目的は病原微生物を同定することであるが、排除を目指している麻疹では、麻疹疑い例が「麻疹であるのかわからないのか」を鑑別することも目的としている。検査結果が「陰性」であった場合、本当に麻疹陰性なのか、検査になんらかの問題があり反応が得られなかったのかを確認する必要がある。検査が正確に実施されたかを確認するとともに、とくに検体の採取時期が検査法に適切であったかを考察することは重要である。表1に検査法ごとに検査結果を「陰性」と判断しても妥当と考えられる検体採取時期を示した<sup>13)</sup>。また、今年3月から「麻しん発生届」の書式が変わり、発疹初発日、発熱初発日、IgM抗体価、海外での滞在期間などを記載する欄が加わった<sup>14)</sup>。これらは検査結果をより正確に解釈するのに有用な情報である。

### おわりに

排除を目指している麻疹では、科学的に「麻

疹の有無」を証明することが求められている。麻疹の流行が減少し、偽陽性例や偽陰性例が増加する中、検査診断の役割はますます重要になってきている。しかし、いかなる検査にも完全なものではなく、検査の問題点、限界を認識し検査結果を慎重に検討する必要がある。1回の検査結果だけではなく、臨床からの情報、疫学的な状況、必要ならば検体を再度採取し他の適切な検査を実施し、それらを総合的に診断していくことも今後は必要となろう。

文献

- 1) 麻疹に関する特定感染症予防指針. 厚生労働省告示第442号, 平成19年12月28日
- 2) WHO; Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection, second ed, 2007
- 3) 麻疹の検査診断について. 健感発1111第2号, 平成22年11月11日
- 4) Akiyoshi K et al: Reevaluation of laboratory methods for diagnosis of measles. JJID 2010; 63: 225-228
- 5) 中村英夫: 麻疹の病態と診断法. 小児感染免疫 2010; 22: 67-73
- 6) 永田紀子ほか: 麻疹症例の病原体診断の必要性. IASR 2011; 32: 80-81
- 7) 田中敏博ほか: 伝染性紅斑の成人患者における血清中の麻疹ウイルスIgM抗体価の変動. IASR 2010; 31: 268-269
- 8) Belline WJ et al: The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. JID 2003; 187 (Suppl 1): S283-S290
- 9) 田代真人ほか: 麻疹診断マニュアル, 第2版, 平成20年
- 10) Kobune F et al: Marmoset lymphoblastoid cells as a sensitive host for isolation of measles virus. J Virol 1990; 64: 700-705
- 11) Tatsuo H et al: SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. Nature 2000; 24; 406 (6798): 893-897
- 12) Ono N et al: Measles viruses on throat swabs from measles patients use signaling lymphocytic activation molecular (CDw150) but not CD46 as a cellular receptor. J. Virol 2001; 75: 4399-4401
- 13) 駒瀬勝啓ほか: 麻疹排除を目指した麻疹検査診断体制の問題点. IASR 2011; 32 (2): 11-12
- 14) 「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」第12条第1項及び第14条第2項に基づく届出の基準等の一部改正について. 健感発0304第1号, 平成23年3月4日

母子感染

# 麻疹，風疹，ムンプス

KOMASE KATSUHIRO

駒瀬勝啓

◎国立感染症研究所ウイルス第3部第1室

**要旨** 妊婦が、ワクチン予防可能感染症である麻疹、風疹、ムンプスに罹患すると、しばしば妊婦本人、胎児に深刻な影響を与える。妊娠期間中にこれらの感染症罹患のリスクを最少にするために、子どもを希望する女性やその家族は、事前に必要に応じた予防接種を受け、自らの免疫を強化することが重要である。

## はじめに

麻疹、風疹、ムンプス（流行性耳下腺炎）は、ワクチンで予防可能な感染症と考えられている。ワクチンを使用した結果、それ以前の感染症の流行の様式が変化することがある。例えば麻疹は、ワクチン接種が不徹底な時期以前では小児の病気があったが、最近では成人における麻疹は珍しくない。2007～08年の麻疹は10～20代で流行し、大学や高校の入試が延期になったり、海外での修学旅行中に発症し、当地で隔離されたりして社会問題にもなったことは記憶に新しい。

麻疹、風疹、ムンプスの原因ウイルスはヒトのみを自然宿主とするため、ワクチン接種によって多くの人が免疫を獲得すれば、ウイルスは感染、増殖の場を失い、流行は減少していく。反面、ワクチンを接種しなかった者は、自然感染の機会が減少し、成人になるまで、あるいは運がよければ一生涯、その感染症に対して感受性のままである。また、以前は生涯持続すると考えられていた生ウイルスワクチンの効果は、現在では時間とともに減衰すると考えられている。「終生免疫」は、免疫を獲得した者が、流行時にウイルスの感染（多

くは不顕性で）をしばしば受け、免疫が刺激され維持された結果と考えられている。流行の減少は、ワクチン接種者の免疫の減衰をもたらし、時とともに感受性者へ戻すこともある（secondary vaccine failure：SVF）。これらから、ワクチンの接種率が上がっている現在でも、麻疹、風疹、ムンプスに対する成人の感受性者がある割合で存在することになる。また、ワクチン接種によって得られる免疫が自然感染より弱いことや、SVFによって母から子への移行抗体も減弱しているとの報告もある<sup>1)</sup>。

一方、グローバル化した現在では、感染症はたやすく国境を越える。いまだ多くの開発途上国では、定期接種のような方法で着実にワクチン接種を実施できる体制が整っておらず、麻疹においても制御されている状態とはいいがたい。風疹ワクチン、ムンプスワクチンを用いていない国も多い。日本から手軽にいける多くの国では、麻疹、風疹、ムンプスは流行を繰り返しており、今まで運よく免疫がなくても罹患することのなかった感受性者が、海外で罹患する可能性や、海外からもち込まれた感染症に日本で罹患する可能性はある。麻疹、

表1 麻疹, 風疹, ムンプスの特徴

	麻疹	風疹	流行性耳下腺炎
原因ウイルス	麻疹ウイルス	風疹ウイルス	ムンプスウイルス
症状	発熱, 発疹, カタル, コプリック斑	発熱, 発疹, リンパ節の腫脹	発熱, 耳下腺腫脹, 頭痛, 圧痛
潜伏期間	10~12日	14~21日	2~3週間(平均18日)
不顕性感染	ほとんどなし	15~30%	20%
感染様式	空気感染, 飛沫感染, 接触感染	飛沫感染, 接触感染	飛沫感染, 接触感染
感染力	強い	中程度	中程度
感染期間	発疹出現前後約7日間	発疹出現前後約7日間	およそ耳下腺腫脹の7日前から9日後まで
合併症	肺炎, 中耳炎, 腸炎, 脳炎, 亜急性効果性全脳炎	血小板減少性紫斑病, 急性脳炎, 関節炎	無菌性髄膜炎, 難聴, 睾丸炎, 卵巣炎, 睪炎
母体の重症化	肺炎等の重症化	特になし	なし
胎児への影響	あり(自然流産, 早産)	あり(自然流産, 早産)	あり?
先天性奇形	なし	あり(先天性風疹症候群: CRS)	なし

風疹の場合, ワクチン接種率の向上による集団免疫の効果により大きな流行には至らないだろう。しかし, 免疫のない個人が直撃を受ける可能性はあり, それがかたまたま妊娠中である可能性は常に残る。2011年に日本で発生した麻疹の大部分は海外に由来したものか, それらからの感受性者への2次感染であった。風疹もまた, 海外で感染したCRS例がみられるようになった。本稿では, このような背景において, 成人, 特に周産期の女性にとって決して侮れない麻疹, 風疹, ムンプスの概要と予防について述べる(表1)。

## ■麻疹

### 1. 麻疹の臨床と現状

麻疹は麻疹ウイルスによる急性の感染症である。麻疹ウイルスは空気感染, 飛沫感染等により伝播し, その感染力はすべての感染症の原因微生物のなかでも最も強い部類に入る。麻疹は, 麻疹ウイルスに暴露後10~12日前後の潜伏期間において発症する。最初は38~39℃の発熱, 咳嗽, 鼻水, 結膜充血等の症状が3~4日間続き(カタル期), その後, 39℃以上の高熱(2峰性発熱)とともに, 麻疹特異的な発疹が耳後部・顔面から出現し, 3~4日間かけて体幹, 四肢へと広がる。この間,

高熱は持続する(発疹期)。また, 発疹出現1~2日前から口腔内粘膜に, 麻疹に特徴的なコプリック斑が出現する。発症後8日目頃から熱が下がり始め, 発疹は出現順に退色していく(回復期)。患者はカタル期に入る2~3日前から発疹出現後4~7日頃まで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った人が麻疹に罹患した場合には, 修飾麻疹と呼ばれる比較的軽症で典型的な臨床経過をたどらない麻疹になることがある。修飾麻疹患者も周囲への感染力をもつことが知られている。

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, 中耳炎等であるが, 約1,000~2,000人に1人の割合で脳炎を起こす。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)と呼ばれる予後不良の脳炎を起こす。SSPEは, 麻疹に感染, 快復後, 平均7年ほど後に発症する遅発性ウイルス感染症で, 1歳未満に麻疹を罹患した場合, SSPEを発症することが多い。

日本では2006年に麻疹, 風疹混合ワクチン(MRワクチン)による2回接種が定期接種とし

て導入され、さらに2008年からは中学1年生、高校3年生相当を対象とした補足的なワクチン接種が行われている。現在、ワクチン接種率は定期接種で90%以上、補足的ワクチン接種では80%前後と必ずしも十分ではないが流行は減少している。2010年の後半から東南アジア、ヨーロッパからの輸入麻疹が発生したが、多くは孤発例か小規模な流行で終息している。

## 2. 麻疹ウイルス

麻疹ウイルスは *Paramyxovirus* 科 *Morbillivirus* 属に属する、マイナス鎖の1本鎖RNAゲノムをもつウイルスである。ウイルスの表面には感染細胞に由来するエンベロップをもつ。ゲノムの塩基配列から23の遺伝子型に分類されている。一方、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、遺伝子型Aのワクチン株は他の遺伝子型のウイルスに対しても有効な抗体を誘導できる。自然宿主はヒトのみである。SSPE患者脳からは、粒子形成能が欠損した麻疹ウイルス(SSPEウイルスと呼ばれる)が分離されることが多いが、SSPEの発症までの機序のほとんどが不明である。

## 3. 妊娠と麻疹

妊婦が感染症に罹患すると、①母体の症状、②胎児への影響、③先天性奇形の可能性等が問題となる。妊婦が麻疹に罹患すると症状が重くなるとの報告がある。1989～91年の米国での流行では麻疹に罹患した58人の妊婦のうち、35人が入院し、15人が肺炎を呈し、2名が合併症で死亡したと報告されている<sup>2)</sup>。また胎児への影響として自然流産、早産、死産等の増加が報告されている。前述の米国の流行では5人が流産、13人が早産し、16例は発疹出現後2週間以内に起こったと報告されている<sup>2)</sup>。日本においても2000～01年の流行時に麻疹に罹患した妊婦8人のうち、妊娠24週以前に罹患した4名はすべて自然流産、死産し、それらは突然起こったと報告されている<sup>3)</sup>。

2007～08年の流行時にも、31名の妊婦が麻疹に罹患し、10名(32.3%)が自然流産や死産している<sup>4)</sup>。一方、出産時期に麻疹に罹患したことにより、新生児が先天性麻疹になった例が報告されている。先天性麻疹は先天性の奇形をもたらさないと考えられているが、SSPEを発症した例もある<sup>5)</sup>。

## ■風 疹

### 1. 風疹の臨床と現状

風疹は風疹ウイルスに感染後、約14～21日の潜伏期間をおいて発症する急性発疹性疾患である。主な症状としては発疹、中程度の発熱(37.5～38℃)、リンパ節の腫脹などを示すが、これら3徴候のいずれかを示さない症例も多い。また感染者の15～30%は不顕性感染といわれている。症状は一般に軽く、予後のよい感染症であるが、数千人に1人の頻度で血小板減少性紫斑病、急性脳炎、溶血性貧血等の合併症を起こす。発疹が3日程度で収まることから「三日はしか」とも呼ばれることもある。成人への感染では発疹、発熱の期間が長く、特に女性では約70%が関節痛を伴うことが知られている。また、妊娠初期の女性に風疹ウイルスが感染すると、胎盤を通して胎児に風疹ウイルスが感染し、先天性風疹症候群(congenital rubella syndrome: CRS)と呼ばれる先天性の障害を胎児にもたらすことがある(後述)。

2006年にMRワクチンが導入され、麻疹ワクチンと同じスケジュール、接種率でワクチンが実施されている。2004年の地域的流行以来、ほとんど流行はなかったが、2011年には20～50代の男性を中心とする流行や集団発生が起こっている。これらの世代は過去のワクチン施策から、ワクチン対象者としてもれている世代であり、実際に風疹抗体保有率は低い(図1)。2011年の流行においても、海外からの輸入例と考えられる風疹例や妊婦が海外で感染した結果と考えられるCRSの報告がある。

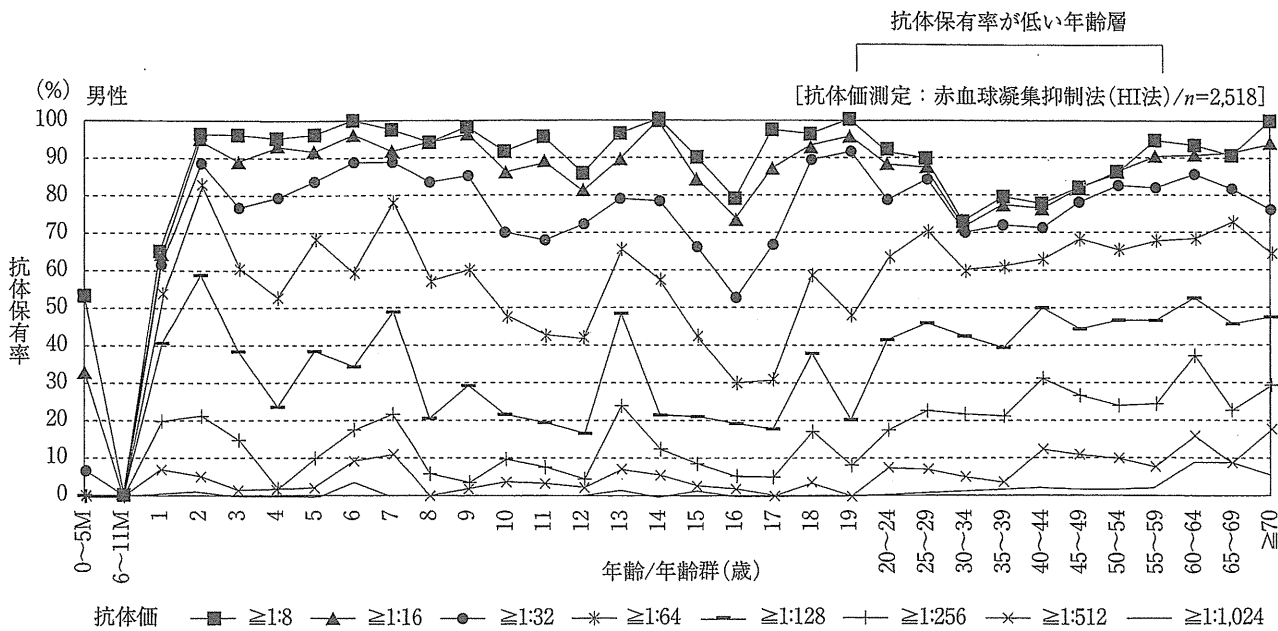


図1 男子の風疹抗体保有状況

(国立感染症研究所 HP, <http://idsc.nih.gov.jp/yosoku/Rubella/Serum-R2010.html> より作成)

## 2. 風疹ウイルス

風疹の病因ウイルスである風疹ウイルスは、*Togaviridae* 科 *Rubivirus* 属に属するウイルスで、プラス鎖の RNA ゲノムをもち、感染細胞に由来するエンベロープに被われている。血清学的には亜型のない単一の血清型のウイルスといわれ、ヒトのみが自然宿主である。ゲノム解析により現在では 13 の遺伝子型に分類されている。風疹ウイルスは主に飛沫感染によって伝播し、その感染力は、麻疹ウイルスや水痘ウイルスより弱く、ムンプスウイルスとほぼ同等である。感染者が風疹ウイルスを排出する期間は、発疹出現の前後約 1 週間である。

## 3. 妊娠中の風疹感染と CRS

風疹は、妊婦が罹患することで胎児に永続的な障害を残すことが知られた最初の感染症である。風疹ウイルスに罹患した妊婦自身の症状は、妊娠していない成人とほぼ同様と考えられているが、母体から胎盤を通して風疹ウイルスに罹患した胎児は、心疾患、難聴、白内障、網膜症などの先天的な障害をもって生まれてくることもある。CRS

をもつ子どもの生まれる頻度、あるいは重症度、障害の種類は風疹に感染した妊娠時期によってかなり異なるが、妊娠 3 カ月までに感染すると 20 % 以上の子が CRS として生まれるとの報告がある。排卵前、妊娠 6 カ月以降の罹患では CRS は発生しないといわれている。妊娠 2 カ月以内の罹患では白内障、心疾患、難聴等の複数を合併するものが多いが、後期になるに従い難聴のみになる傾向がある<sup>6)</sup>。また、妊娠初期の風疹罹患は流産、死産、早産を起こすことも知られている。出生後 6 カ月～1 年間、CRS 児の尿から風疹ウイルスが検出されることがあるので、周囲の新生児への配慮が必要である。

妊娠初期の風疹罹患では必ずしも CRS を発生しないにもかかわらず、胎児の状況を把握する方法がないため、CRS を疑った妊婦が妊娠を中断する可能性が考えられている。厚生労働省は 2004 年の流行時に発出した「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」で、風疹に罹患した疑いのある妊婦の主治医は、2 次施設相談窓口で CRS のリスク評価を求めることを勧めている<sup>7)</sup>。



## ■ムンプス（流行性耳下腺炎）

### 1. ムンプスの臨床と現状

流行性耳下腺炎は、ムンプスウイルスによる急性の感染症で、およそ2～3週間（平均18日前後）の潜伏期を経て発症する。およそ20%は不顕性感染である。典型的な臨床経過は、軽度の発熱、倦怠、食欲不振、頭痛等の前駆症状が1～2日間続いた後、唾液腺腫脹、疼痛、圧痛、嚥下痛等が耳下腺を中心に起こる。唾液腺腫脹は、腫脹は通常48時間以内に最大になり、1～2週間で軽快する。耳下腺の両測、あるいは片測の腫脹が主であるが、顎下腺、舌下腺に起こることもある。

一方、前駆症状がないことも珍しくなく、約40～50%は唾液腺腫脹を伴わず呼吸器症状のみを呈する。合併症としては無菌性髄膜炎が最も多く、50～60%の患者で髄液中に炎症細胞の増加がみられるが、そのうち頭痛、嘔吐等の症状を示すものは15%程度である。ほとんどは後遺症等を残さず3～10日間程度で快復する。思春期以降の男性が感染した場合には約20～30%に睾丸炎がみられ、その約1/3に睾丸萎縮がみられるが、ほとんどは片側性なので不妊に至ることはまれである。女性では約5%が卵巣炎を合併する。約20,000例に1例程度に難聴を起こすといわれているが、その約80%は片耳である。まれではあるが肺炎を起こすこともある。

ムンプスワクチンは任意接種であり正確な数字は不明だが、およそ30～40%の接種率と推測されている。現在でも4～5年ごとに流行のピークがあり、毎年数十～百万人以上の罹患者がいると推定されている。

### 2. ムンプスウイルス

ムンプスウイルスは *Paramyxoviridae* 科 *Rubulavirus* 属に属するマイナス鎖 RNA ゲノムをもつウイルスである。血清型は単一であるが、パラインフルエンザウイルス1型と抗原的にクロスする。SH 遺伝子の塩基配列の解析から13の遺伝子型

に分類されている。自然宿主はヒトのみであり、感染者からの飛沫感染、あるいは接触感染による拡散する。耳下腺腫脹の7日前から9日後まで唾液腺よりウイルスが分離され感染性があるといわれている。また不顕性感染者からも感染する。感染力は麻疹ウイルスや水痘ウイルスより弱い。

### 3. ムンプスと妊婦、胎児への影響

妊娠中にムンプスウイルスに感染しても妊婦の重症化はないといわれている。妊娠初期にムンプスウイルスに感染すると自然流産が増加するとの報告がある<sup>8)</sup>一方、最近では非感染者における早産や自然流産と変わらないという報告もある<sup>9)</sup>。ムンプスウイルスが胎盤や胎児から検出された例があるが、先天性奇形には関連しないと考えられている<sup>10)</sup>。しかし、胎内でのムンプスウイルス感染心内膜線維弹性症、新生児血小板減少症、脾腫とムンプス感染が関係あるとの報告もある。また、分娩時にムンプスウイルスに感染し、新生児に感染した例もある。

## ■麻疹、風疹、ムンプスの予防について

麻疹、風疹、ムンプスへの予防は、ワクチン接種によって妊娠前に免疫を高めておくことが後の憂いを最少にする唯一、かつ最善の方法である。過去のワクチン接種歴、感染歴にかかわらず、その時点での免疫の状態は個人による。子どもを希望する女性は事前に抗体検査を受け、必要ならばワクチン接種をすることが重要である。その際、麻疹、風疹、ムンプスワクチンは弱毒生ウイルスワクチンなので、予防接種前1カ月、後2カ月間は避妊が求められている。妊娠中のワクチン接種は同様に避けるべきである。また、その配偶者等、家族等も必要に応じてワクチンを接種することが、妊婦の感染のリスクをより下げることになる。特に20～50代の男性の風疹ワクチン接種は、配偶者や胎児を守るためにも、また公衆衛生の面からも強く望まれる。

- 1) Leuridan E, Hens N, Hutse V *et al.* : Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination : longitudinal study. *BMJ* 340 : C1626, 2010.
- 2) Eberhart-Phillips JE, Frederick PD, Baron RC *et al.* : Measles in pregnancy : a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol* 82 : 797-801, 1993.
- 3) Egashira-Chiba M, Saito M, Suzuki N *et al.* : Measles infection on pregnancy. *J Infect* 47 : 40-44, 2003.
- 4) Yasunaga H, Shi Y, Takeuchi M *et al.* : Measles-related hospitalizations and complications in Japan, 2007-2008. *Intern Med* 49 : 1965-1970, 2010.
- 5) Cruzado D, Masserey-Spicher V, Roux L *et al.* : Early onset and rapidly progressive sub-acute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection. *Eur J Perdiatr* 161 : 438-441, 2002.
- 6) 風疹流行及び先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言  
<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rec200408rev3.pdf>
- 7) 植田浩司 : 風疹および先天性風疹症候群. *日本臨床* 61 : 173-178, 2003.
- 8) Siegel M, Fuerst HT, Peress NS : Comparative fetal mortality in maternal virus diseases : a prospective study on rubella, measles, mumps, chickenpox, and hepatitis. *N Engl J Med* 274 : 768, 1966.
- 9) Enders M, Rist Bm Enders G : Frequency of spontaneous abortion and premature birth after acute mumps infection in pregnancy. *Gynakol Geburtshifliche Rundsch* 45 : 39-43, 2005.
- 10) Siegel M : Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps, and hepatitis. Results of a cohort study. *JAMA* 226 : 1521-1524, 1973.

\* \* \*

基礎から臨床まで、第一線で活躍する執筆者によるARTのすべて

# 生命の誕生に向けて〈第二版〉

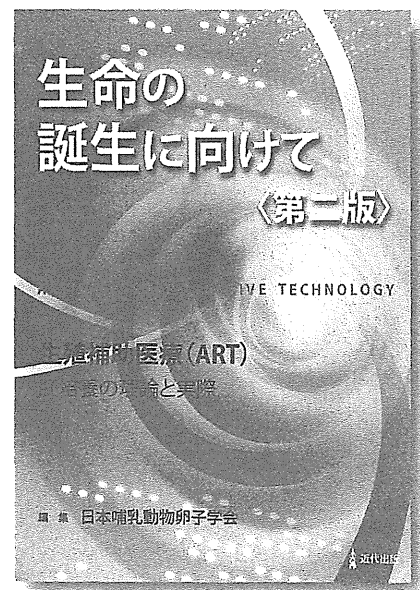
生殖補助医療 (ART) 胚培養の理論と実際

編集 日本哺乳動物卵子学会

A4判 312頁 2色刷

定価 **8,400円** (本体 8,000円+税5%)

主な内容 生命倫理/卵子の形成・成熟・排卵/未成熟卵子の体外成熟法/ヒト胚の形態学的評価/卵巣刺激法/採卵法/精子機能検査法・精液調整法/精子の凍結保存法/精巣内精子抽出法/受精機構/受精と免疫/体外受精/顕微授精法/染色体異常/培養法/胚移植の実際/超急速ガラス化保存法/着床機構/孵化促進法/女性不妊と男性不妊/ヒト細胞質移植・核移植法/核移植法/遺伝子の導入法/ヒト生殖腺の凍結保存/生殖補助医療とエピジェネティクスの異常/資料/用語解説



近代出版

〒150-0002 東京都渋谷区渋谷2-10-9  
TEL 03-3499-5191 FAX 03-3499-5204  
<http://www.kindai-s.co.jp>

に言われ、なるほどと納得した。慣れている医師をリーダーにして順番に実習する。設定された外傷の状況から緊急度を把握する訓練だが、意識レベルの評価のみでなく胸郭動揺や骨盤動揺の有無の確認などやはり小児科の日常診療とはかけ離れているから汗だくになる。すでに救急室に勤務している若手医師も一緒に受講しているわけでレベルが違うなという印象はあるが学ぶものは大きい。

日本中でまたどこで大災害が起きるかわからないが、足下で発生する可能性はきわめて高くなっている。いずれの講習会や訓練も一度参加しただけでは十分とまでは言えないかもしれないが、それでも少なからぬ備えにはなると思う。

## トピックス 1

### 2012年麻疹排除に向かって — 現状と未来 —

愛知県衛生研究所 所長  
皆川 洋子

#### はじめに

麻疹は、1980年代まで日本国内で年間推定100万人が罹患していたありふれた小児の感染症であったが、全数報告移行後3年目にあたる2010年の麻疹患者発生報告数は457人まで減少した。日本における麻疹制御の歴史は、2002年に麻疹排除を達成した南北アメリカに比べ遅く、2007年まではワクチン未接種のまま麻疹潜伏期と知らずに海外渡航した若者が欧米で発症する事例が度々報告され、麻疹の「輸出国」と非難された。2006年に麻疹・風疹混合(MR)ワクチンの2回接種導入、2008年1月には小児科及び基幹定点からの報告疾患であった麻疹を風疹とともに全数報告疾患に格上げしてサーベイランス強化が図られ、平成20年度から5年間に中1と高3相当する年齢にMRワクチン追加接種という形でSIA (supplementary immunization activity) を実施中である。国内で検出された麻疹ウイルス遺伝子型解析の結果2007年流行時には主流を占めた常在型は2010年5月を最後に1年以上検出報告がなく、麻疹は日本においても既に常在感染症ではなくなったのかもしれない。

日本の属する世界保健機関 (WHO) 西太平洋地域 (WPR) における麻疹排除目標年は2012年に設定されているが、この達成には予防接種率のさらなる向上や全数報告に基づく積極的な感染拡大防止が必要である<sup>1)</sup>。

本稿では予防接種の徹底による「排除 elimination (注)」が現実味を帯びてきた麻疹の現状と今後の取り組みについて、感染症発生動向調査 (サーベイランス) に基づくデータを中心に解説する。

#### (注)「麻疹の排除」

WHOによる排除eliminationの定義は、「12ヶ月以上にわたって特定の国や地域において常在型麻疹の発生がみられないこと」である。排除の目安として、

- 患者発生総数 人口100万あたり年間1未満

(発生動向調査などサーベイランスが機能を果たしていることが前提)

- ・麻疹含有ワクチン (measles containing vaccine: MCV) 接種率95%以上
- ・(主に輸入麻疹を発端とする) 集団発生事例の80%以上は10人未満の小規模で終息

等がしばしば指標となっている。麻疹は天然痘、ポリオとならんでWHOによって全世界から撲滅 eradication 目標のたてられた感染症である。このうち自然感染がなくなった感染症は天然痘のみであるが、ポリオ野外株は南アジアとアフリカの一部を除いて排除状態にあり、麻疹も多くの先進国では排除が達成・維持されている。

## I 麻疹の臨床症状と発生動向

### I-1 麻疹の主な症状<sup>2)</sup>

麻疹 (Measles, Rubeola) は麻疹ウイルス (Paramyxovirus 科 Morbillivirus 属) を病原体とする急性全身感染症である。感染経路には空気 (飛沫核) 感染のほか、飛沫や接触感染も知られている。感染力はインフルエンザに比べてもきわめて強く、医療機関外来等で偶々同室となって感染したと考えられる症例は後を絶たない。免疫のない場合90%以上が発症し不顕性感染はほとんどない。感染源となる期間は、発熱・カタル症状出現の1日前 (発疹出現の3~5日前) から発疹出現後4~5日目までと考えられる。麻疹は学校保健安全法に基づく第二種学校感染症に指定されており、解熱後3日まで出席停止となる。

10~12日間の潜伏期ののち発熱や咳で発症する (カタル期)。38℃前後の発熱が2~4日間続き、倦怠感 (小児では不機嫌) があり、上気道炎症状と結膜炎症状 (結膜充血、眼脂、羞明) が次第に強くなる。乳幼児は消化器症状 (下痢、腹痛) を伴うことも多い。発疹出現に先立ち頬粘膜にやや隆起した1mm程度の小さな白色の小さな斑点 (コプリック斑) が出現する (発疹出現後2日目には消失)。いったん体温が1℃程度下がった後再び高熱とともに、発疹が出現する (発疹期)。発疹は耳後部、頸部、前額部から翌日には顔面、体幹部、上腕におよび、2日後には四肢末端に達する。発疹ははじめ鮮紅色扁平、まもなく隆起・融合して斑丘疹となる。次いで暗赤色となり、出現順序に従って退色するが、発疹が全身に広がるまでは高熱が続き、カタル症状が一層強くなる。発疹出現後3~4日後に解熱し、発疹は黒ずんだ

色素沈着となる。合併症のないかぎり7~10日後には主症状は回復する (回復期) が免疫が低下するため、他の感染症が重症化しやすい。

麻疹に伴ってさまざまな合併症がみられ、全体では30%にも達するとされる。約半数が肺炎で、脳炎とともに麻疹による二大死因となる。脳炎は麻疹1,000例あたり0.5~1例にみられ、20~40%に後遺症、致死率は約15%に達する。亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) は麻疹罹患患者10万例に1人が7~10年後に発症するとされる進行性中枢神経疾患で発症から平均6~9カ月で死の転帰をとる。

21世紀に入り日本においても流行間隔が5年以上に拡がり流行規模が小さくなってきたため、麻疹ワクチン既接種者が曝露機会のないまま麻疹抗体が減衰した後に感染し発症したり (secondary vaccine failure: SVF)、麻疹に母体由来の移行抗体が残存している乳児やヒトガンマグロブリン投与後に、修飾麻疹 modified measles とよばれる軽症で非典型的症状 (例: 潜伏期の延長、高熱がみられず発熱期間が短い、コプリック斑なし、発疹が四肢に限局) で発症することがある。感染源となりうる期間は典型例より短い。通常合併症は少なく、経過も短いため風疹など他の発疹性疾患と誤診されることもある。

### I-2 世界における麻疹発生状況

図1に世界の麻疹患者発生報告総数と推計予防接種率 (WHO/UNICEFによる推定値は各国の公式発表から算出される値より低い) を示す<sup>1)</sup>。世界では現在も途上国を中心に毎年1000万人を超える麻疹患者発生があると考えられ、2008年の死亡者数は164,000人 (2005年推計345,000人から半減) と推計

図1 1980年~2009年における世界の年間麻疹患者報告数と推定予防接種率 (WHO)

