

【 成人の麻疹対策とワクチン 】

*国立病院機構二重病院院長(小児科)

庵原俊昭

はじめに

麻疹はパラミクソウイルス科モルビリウイルス属に属する麻疹ウイルスによる全身性ウイルス感染症である。麻疹は極めて感染力が強く、感染すると重篤な経過を示す感染症であり、江戸時代は「命定めめの病氣」として恐れられていた。麻疹ワクチンが開発される以前、世界で年間600万人が麻疹により死亡していたが、麻疹ワクチンが普及した2005年には麻疹による年間死亡者数は34.5万人に減少した(減少率=99.9%)。この結果を受け世界保健機関(WHO)は、麻疹ウイルス野生株排除が達成されたアメリカ地区に加え、ヨーロッパ地区、地中海地区、西太平洋地区から野生株を排除する活動を行っている¹⁾。

本稿では、麻疹の疫学、成人の麻疹対策を中心に解説する。

1. 麻疹の疫学

麻疹ウイルスは主として飛沫および接触で感染し、ときに空気感染する。1人の麻疹患者が免疫のない人に感染させる数(基本再生産数)は、16~21人と感染症最大であり、流行を抑制するための集団免疫率は90~95%である²⁾。日本では1978年から麻疹ワクチンの定期接種が始まったが、

接種率が集団免疫率に達しないため、数年ごとに異なる遺伝子型の麻疹ウイルスによる流行を認めていた(表1)。麻疹ワクチン2回接種が始まった近年は、フィリピン、中国などからの帰国者が麻疹ウイルスを日本に持ち込んでいるが、大きな流行に至っていない。

麻疹ワクチン定期接種以前の主たる発症者は幼児であった。しかし、集団免疫率を下回る接種率で麻疹ワクチン定期接種が行われている現在の主たる発症者は、思春期から20代の若者と1歳未満の乳児である。発症した思春期から20代の若者の特徴は、麻疹にかからずしかもワクチンを受けていなかった人か、1回麻疹ワクチンを受けた後免疫が低下した人である。

麻疹患者の周囲への感染期間は、カタル症状出現1~2日前(発疹出現3~5日前)から発疹出現4日後頃までである。麻疹患者と接触後、発熱、上気道炎症症状出現までの潜伏期間は8~12日間、発疹出現までの潜伏期間は7~18日(中央値14日)である。

II. 麻疹の臨床像

まず発熱、咳、鼻汁、結膜炎などのカタル症状が出現する³⁾。発熱

表1 日本の麻疹と麻疹ワクチンの歴史

江戸時代	10~40年ごとに麻疹が流行し、「命定めめの病氣」と恐れられていた
1846年	Faroe島での65年ぶりの麻疹流行と疫学調査
明治時代	都市に人が集まるようになり、麻疹が2年ごとに流行するようになる
1954年	Endersにより麻疹ウイルスの分離
1963年	米国で麻疹生ワクチンの開発
1965年	麻疹弱毒生ワクチンの接種開始(任意接種)
1977年	中学生女子を対象に麻疹生ワクチン接種開始(定期接種)
1978年	幼児を対象に麻疹ワクチンの定期接種開始
1989年	幼児を対象に麻疹ムンプス風疹(MMR)ワクチンの接種開始
1990年頃	日本で遺伝子型D3の麻疹ウイルス流行
1993年	MMRワクチンの実証見合わせ
1994年	麻疹ワクチン・風疹ワクチンを1歳から接種(定期接種)
1996年頃	日本で遺伝子型D6/ラオ型の麻疹ウイルスが流行
2001年頃	日本で遺伝子型H1の麻疹ウイルスが流行
2005年頃	麻疹選移混合(MR)ワクチン2期接種の開始
2006年頃	日本で遺伝子型D6/ラオ型の麻疹ウイルスの流行
2008年	MRワクチン3期、4期接種の開始(5年間の時限措置)
2010年	フィリピンからの帰国者が日本で麻疹発症(遺伝子型D9)
2012年	日本から麻疹ウイルス野生株排除の目標年

*ムンプスワクチンによる無菌性髄膜炎の発症が予測よりも高頻度であったため

表2 麻疹ワクチンの種類と抗体価による接種基準

1) 麻疹ワクチンの種類			
起源	ワクチン株	国	遺伝子型
Edmonston株	Moraten	米国	A
	Schwartz	カナダ・フランス等	A
	Edmonston-Zagreb	クロアチア・インド等	A
	AIK-C	日本(北里研究所)	A
	Schwartz FF-B	日本(武田薬品工業)	A
中国株	CAM70	日本(阪大微生物病研究会)	A

2) 抗体価による麻疹ワクチン接種基準

抗体測定方法	抗体価	
	一般人	医療従事者
中和法(NIT)	≧2倍	≧4倍
粒子凝集法(PA)	≧32倍	≧64倍
酵素免疫法(EIA)	<4.0 EIA価	<8.0 EIA価

*麻疹患者と接種するリスクが高い医療従事者。抗体価が多いときは発症予防のために高い抗体価が必要
 注意1：麻疹の免疫の測定に補体結合法(CF)は用いない
 注意2：赤血球凝集抑制(IHI)抗体8倍以上は医療従事者でも発症予防効果がある

は2～3日後に一度解熱するが、翌日には再度39～40℃に上昇し、二峰目の発熱出現と同時に顔面から斑丘疹が出現し、下方へ拡大する。典型的な麻疹の皮疹は色素沈着を伴って消退する。麻疹に特徴的な頬部に出現する粘膜疹(Koplik斑)は発疹出現前の解熱時に出現する。

合併症として、中耳炎、肺炎、クルーズ病候群、角膜炎、下痢、脳炎がある。肺炎には免疫不全者に認める巨細胞性肺炎、ウイルス性肺炎、細菌の二次感染による細菌性肺炎がある。成人ではウイルス性肺炎を合併する頻度が低い。予後が悪い脳炎の頻度は1/1,000である。麻疹の死亡率は先進国では0.3%、途上国では3.0%であり、主たる死亡原因は脳炎、肺炎、下痢による脱水である。成人は小児よりも死亡率が高率である。

III. 麻疹の免疫

1781年に麻疹が流行し、その後麻疹流行がなかったFaroe島で1846年に麻疹が流行した時、1781年の流行を経験した65歳以上の人は麻疹を発症しなかったが、64歳以下の人達は麻疹を発症した。この報告から麻疹は一度かかると生涯免疫が持続すると考えられていた。しかし、1回麻疹ワクチンを受けた一部の人は麻疹流行時に軽症の麻疹(修飾麻疹)を発症することがあり、先進国ではワクチン後の麻疹罹患予防を目的に麻疹ウイルスを含むワクチン(measles virus containing vaccine: MCV)の2回接種を行っている。本邦でも2006年から小学校入学前の児童を対象に麻疹風疹混合(MR)ワクチンの2期定期接種が始まったが、2006年に高校校や大学生を中心に麻疹流行を認めたため、集団生活の場での麻疹流行を

早期に抑制することを目的に、2008年から5年間の時限で、中学校1年生および高校3年生世代にMRワクチン定期接種を行っている(表1)。

IV. 麻疹ワクチン

欧米の麻疹ワクチン株や本邦のAIK-C株とFF-8株はEdmonston株由来であり、CAM70株は出辺株由来である(表2)。いずれのワクチン株も遺伝子型はAである。ワクチン接種により誘導された抗体は、遺伝子型の異なる野生株に対して有効である。麻疹ワクチン接種後の抗体獲得率は95%以上であるが、抗体陽性化した人の約5%は数年後に抗体価は陰転化する。2回接種すると99%の人は抗体が陽性になる。MCVは年齢に関係なく、任意接種として接種可能である。

V. 成人の麻疹対策

1) 通常時の対策

麻疹ワクチン接種者の抗体価は自然麻疹罹患率よりも低値であり、麻疹ワクチン接種者から生まれた子どもの麻疹移行抗体も6カ月頃に消失する^{4,5)}。日本では1978年から1歳児を対象に麻疹ワクチンの定期接種が始まり、1977年以降に生まれた人の多くは麻疹ワクチン接種を受けた人達である。表3に麻疹に対する免疫があると推定される人を示した。1977年以降に生まれた人で明らかな麻疹罹患歴がない人、MCVを1回しか受けていない人には、年齢に関係なくMCV接種が勧められる。日本は麻疹流行排除と同時に風疹流行排除も目指しており、接種する

ワクチンはMRワクチンが勧められる。

麻疹抗体の測定結果からMCV接種する方法もある。表2に抗体価によるMCV接種基準を示した。ウイルス曝露量が多いと発症するリスクが高いため、麻疹患者と接触する頻度が高い医療従事者は、発症予防のために高い抗体価が期待される。成人へのMCV接種後の抗体価測定は不要である。時にMCV2回接種後の抗体価が発症予防レベルよりも低い人はいるが、このような人は、接種されたワクチン株が体内で増殖しなかったために二次免疫応答が起らなかった人であり、発症リスクが低い人である。そのため、原則としてMCV2回接種を受けた人への追加接種は不要である。

2) 曝露時の対策

免疫不全がない成人で、明らかな麻疹既往歴やMCV接種歴がない人が麻疹患者と接触した場合、接触後72時間以内にMCVを接種すれば発症予防が期待され、120時間以内ならば発症したとしても軽症化が期待される⁶⁾。免疫不全者や妊婦は生ワクチン接種が禁忌であり、γグロブリンを投与する。接触後120時間以内ならば効果が期待される。筋注用γグロブリン投与量は0.25 mL/kg(最大15 mL)であり、γグロブリン換算すると40 mg/kgである。免疫不全者には免疫健全者の倍量を投与する。静注用γグロブリン1 g中に含まれる麻疹抗体価は筋注用γグロブリン1 g中に含まれる麻疹抗体価と同程度である。

表3 麻疹の免疫があると考えられる人

- ① 1976年以前に生まれた人*
- ② 麻疹流行時に麻疹に罹患したことが医師により診断された人
- ③ 発症予防レベル以上の麻疹抗体価を有していることが証明された人(中野抗体≧4倍、粒子凝集抗体≧64倍、酵素免疫抗体≧4.0 EIA価)
- ④ 麻疹ウイルスを含むワクチンを2回接種を受けたことが証明される人(母子手帳などで確認)

*米国では1957年以前に生まれた人

VI. 集団における麻疹流行時の対策

麻疹は典型的な発疹が出現する前から周囲への感染力があるため、一度流行が始まると流行抑制は困難である。学校などの施設閉鎖を行う期間は、最大潜伏期間を越える期間である。現在日本ではMCVの2回接種率が高率であるので、施設閉鎖を行うよりも、2回接種を受けている人、麻疹罹患歴が明らかな人の登校を許可し、この人達以外の人の登校を停止すると同時にMCV接種を勧め、MCV接種を受けると登校を許可する方が現実的である。なお、麻疹発症者の就労・通学停止期間は、米国では発疹出現後7日間であり⁷⁾、本邦では解熱後3日間である。

まとめ

麻疹の疫学、成人の麻疹対策について解説した。麻疹罹患歴およびワクチン歴が不明な人を含め、麻疹罹患歴がなく麻疹ワクチン歴がない人は、MCVを早期に受けるべきであり、1回MCVを受けている人は2回目のMCV接種が勧められる。

参考文献

- 1) 竹田 誠, 駒瀬 勝啓: 世界麻疹排除計画と世界麻疹風疹実験室ネットワーク. 感染症生物検出情報 2010; 31: 35-36.
- 2) Nokes DJ, Anderson RM. The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidem Inf* 1988; 101: 1-20.
- 3) 庵原俊昭: 麻疹ウイルス. 小児感染症マニュアル 2007. 日本小児感染症学会編. 東京医学社, 東京. 247-254, 2006.
- 4) Leuridan T, Hens N, Hutse V, et al. Early waning of maternal measles antibodies in eras of measles elimination: longitudinal study. *Brit Med J* 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: 3234-6.
- 6) AAP: Measles. In *American Academy of Pediatrics* (ed): Red Book, 28th ed, Elk Grove Village, IL, pp444-55, 2009.
- 7) American Academy of Pediatrics: Infection prevention and control in pediatric ambulatory settings. *Pediatrics* 2007; 120: 650-65.

ウイルス感染症と
疫学・臨床

麻疹

庵原俊昭

原因

- RNA ウイルスであるパラミクソウイルス科モルビリウイルス属麻疹ウイルスによる全身性ウイルス感染症である。
- 麻疹患者と接触後、発熱、上気道炎症状（カタル症状）出現までの潜伏期間は8～12日間、家族内接触後の発疹出現までの潜伏期間は7～18日（中央値14日）である¹⁾。
- 麻疹の発疹は、麻疹ウイルスに対する免疫反応により出現する。

疫学

- 日本では、この20数年間に数回麻疹流行を経験したが、流行株の遺伝子型はすべて異なっていた⁽¹⁾²⁾。
- 日本で使用されている麻疹ワクチンの遺伝子型はすべてA型であるが、ワクチン接種により誘導された抗体は、遺伝子型の異なる野生株に対して有効である。
- 自然宿主はヒトだけであり、多くのヒトが適切にワクチン接種を受けると、地域から野生株が排除される。麻疹排除の基準、排除に向けての診断方法

① 日本で流行した麻疹ウイルスの遺伝子型と麻疹の診断

遺伝子型
● 米国で分離された Edmonston 株由来の麻疹ワクチン株である Aik-O 株、Schwarz-FF8 株はともに遺伝子型 A である。
● 日本で分離された田辺株由来の麻疹ワクチン株 CAM-70 株も遺伝子型 A である。
● 1985～1990 年に日本で流行した野生株の遺伝子型は D3 であった。
● 1990～1997 年に流行した野生株の遺伝子型は D5 パラオ型であった。
● 2001 年ごろに流行した野生株の遺伝子型は中国由来の H1 であった。
● 2006 年からの3年間に流行した野生株の遺伝子型は D5 バンコク型であり、1996 年ごろに流行した野生株（D5）と異なる lineage であった。

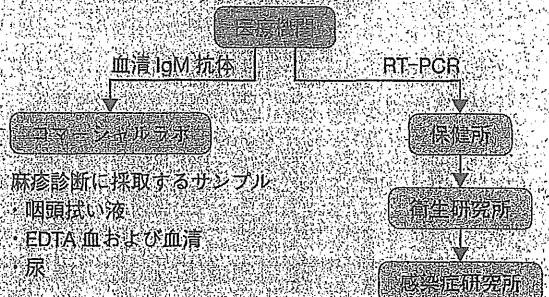
麻疹の診断
● 麻疹ワクチン接種で誘導された免疫は、遺伝子型の異なる野生株に対しても有効である。
● 麻疹初感染または PVF の急性期血清抗体パターンは、IgM 抗体陽性、IgG 抗体陰性または弱陽性である（一次免疫応答）。
● 麻疹 SVF の急性期血清抗体パターンは、IgM 抗体陽性、IgG 抗体高値であり、IgG 抗体は急速に上昇する（二次免疫応答）。
● 初感染、PVF、SVF の急性期には、末梢血単核球、咽頭拭い液、尿から麻疹ウイルスが分離され、ウイルス RNA は検出される。

PVF：一次性ワクチン不全，SVF：二次性ワクチン不全

② 麻疹排除に向けての対策と評価（日本）

対策と評価

- 95%以上の接種率で MR ワクチンの2回接種
- 実験室診断による麻疹の全数把握（WHO 認定の麻疹センター（国立感染症研究所）が承認した施設（衛生研究所）での診断）
- 麻疹の発症率 1/100 万人
- 外国から輸入された野生株による発症で、流行は第2波まで
- 麻疹患者サンプルは保健所を介して衛生研究所に送付



③ 麻疹ワクチン接種率と麻疹発症年齢

接種率	麻疹流行間隔	野生株ウイルス量	小児の感受性者数	成人の感受性者数
0%～低率	1～2年ごと	++++	++++	+
部分接種 <90%	数年～10年ごと	++	++	++++
全般接種 ≥90%	なし 輸入例と関連*2	+	+	+

*1 中途半端な接種率のとき流行間隔は延長するが、発症者に占める成人、ワクチン接種歴のある児(者)、1歳未満児の割合が高くなる。
*2 輸入症例の発症があっても、それに続く集団発生は小さい規模で終わる(例数<100例, 流行期間<3か月)

を②に示す³⁾。

- 麻疹ウイルス野生株が排除されている国は、フィンランド、韓国、全アメリカ地域に属する国である。
- 麻疹ウイルスは主として飛沫・接触で感染し、時に空気感染する。
- 麻疹患者の周囲への感染可能期間は、カタル症状出現1～2日前(発疹出現3～5日前)から発疹出現後4日ころまでである。
- 麻疹ワクチンが行われていなかった時代の発症者は1歳過ぎの幼児であったが、集団免疫率*1を下回る接種率で麻疹ワクチン接種が行われている現在の主たる発症者は、思春期から若者と1歳未満の乳児である(③)。
- 麻疹は、感受性者が集まる都会から地方へと流行が拡大する。
- 麻疹の基本再生産数*2は16～21であり、集団免疫率は90～95%である。
- ワクチン不全の原因の多くは、免疫減衰による二次性ワクチン不全(SVF)である。
- 麻疹ワクチン接種世代の麻疹抗体価は、多くの人が自然感染していた世代よりも低値である⁴⁾。
- 近年、麻疹の移行抗体は低下し、生後6か月を過ぎると約半数が、10か月を過ぎると多くの子どもが移行抗体を消失している。

*1 集団免疫率
(herd immunity : H_0)
流行を止めるために必要な集団の特異免疫陽性者の割合であり、野生株の排除をめざすには、集団免疫率よりも高い接種率でワクチンを接種する必要がある。
 $H_0 = (1 - 1/R_0) \times 100$
の関係があり、基本再生産数が高い感染症ほど集団免疫率が高くなる。麻疹と百日咳の集団免疫率がいちばん高く、90～95%である。

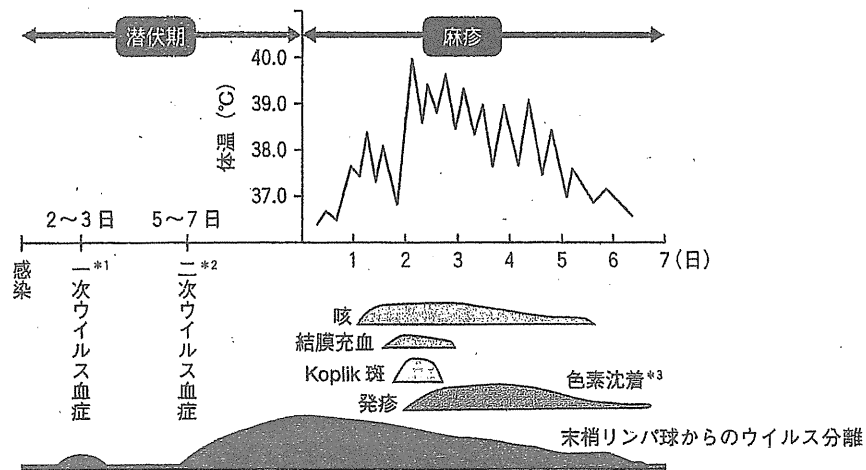
*2 基本再生産数
(basic reproduction number : R_0)
1人の患者が周囲の免疫のない人に感染させる数で、数が大きいほど感染力が強く、短時間の接触で感染する。
基本再生産数がいちばん高い感染症は麻疹と百日咳であり、麻疹は20分間同じ部屋に一緒にいると周囲に感染させる。

SVF : secondary vaccine failure

臨床症状(④)

- 麻疹患者と接触8～12日後に発熱、咳、鼻汁、結膜炎などのカタル症状が出現する(カタル期)。
- 2～3日後に一度解熱するが、翌日には再度39～40℃に上昇し(二峰性発熱)、二峰目の発熱出現と同時に顔面から斑丘疹が出現し、下方へ拡大する(発疹期)。
- 典型的な麻疹の皮疹は色素沈着を残して消退する(回復期)。
- 麻疹に特徴的な頬部に出現する白色の粘膜疹(Koplik斑)は、発疹出現前の解熱時に出現し、3日間程度持続する。
- 麻疹の合併症として、中耳炎、肺炎、クループ症候群、角膜潰瘍、下痢、脳炎がある。
- 肺炎には免疫不全者に認める巨細胞性肺炎、ウイルス性肺炎、細菌の二次感染による細菌性肺炎がある⁵⁾。

④ 麻疹の臨床経過



- *1 ウイルスが上気道粘膜上皮で増殖して血中に入る。
- *2 リンパ球に感染してウイルスが全身に広がる。
- *3 10～12日の潜伏期間後に眼球結膜の充血、上気道のカタル症状が出現し、二峰性発熱とともにKoplik 斑、色素沈着を残す発疹が現れる。

(岡部信彦博士より)

SSPE : subacute sclerosing pan-encephalitis

- *3
- SSPE と麻疹ワクチン**
- ・SSPEの潜伏期間は7～10年間であり、学習障害、注意力の低下、痙攣で発症する。
- ・乳児が軽症の麻疹に罹患すると、SSPEを発症するリスクが高くなる。
- ・治療にイノシンプラノベクスなどを使用するが、予後不良である。
- ・麻疹ワクチンによるSSPE発症はきわめてまれであり、麻疹ワクチンを定期接種にしてからSSPEの発症は減少している。

HIV : human immunodeficiency virus

- *4
- 免疫不全者では発疹が出現しないことがある(麻疹の内攻)。

- 脳炎の頻度は1/1,000であり、①自己免疫的機序による麻疹後脳脊髄炎(急性散在性脳脊髄炎)、②免疫不全者に認める麻疹封入体脳炎、③Mタンパクが変異した麻疹ウイルスの持続感染による亜急性硬化性全脳炎(SSPE)*3の3種類がある¹⁾。
- ビタミンA欠乏児では角膜潰瘍を発症し、失明することがある。
- 結核が蔓延している国では、麻疹からの回復後に細胞性免疫が低下し、結核が顕性化することがある。
- 麻疹の死亡率は先進国では0.2%、途上国では2.0%であり、主たる死亡原因は脳炎、肺炎と脱水である。
- 麻疹からの回復に細胞性免疫が主として関与しており、白血病患者やヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者、低栄養児などの細胞性免疫が低下している者では予後不良である*4。

診断の進め方

- 地域での流行、麻疹患者との接触歴が診断に重要である。
- 麻疹流行地に旅行して感染する例があるので、症状から麻疹を疑ったときは流行地への旅行について確認する。
- 日本は2012年までに麻疹排除をめざしており、実験室診断に基づく全数把握が必須であり、地方衛生研究所にサンプルを送付することが勧められている(②)。
- 年齢にかかわらず、発熱、結膜炎、咳、鼻汁、発疹を認めた場合は、麻疹を疑い実験室診断が必要である。
- 麻疹の実験室診断方法には、末梢血単核球、咽頭拭い液、尿からのウイルス分離・ウイルスRNA検出、急性期血清麻疹IgM抗体検出、血清IgG抗

体陽転化・有意上昇があり、末梢血単核球や尿からは比較的長期間ウイルス RNA が検出される。

- 地方衛生研究所では、RT-PCR 法による麻疹ウイルス RNA 検出が行われている。
- 発疹出現早期には血清 IgM 抗体が検出されないことがあり、臨床経過から麻疹が疑われるときは、発疹出現3日後以降に再検すると同時に、風疹 IgM 抗体も測定する。
- 麻疹ワクチン接種後の二次性ワクチン不全では IgM 抗体陽性、IgG 抗体早期上昇（二次免疫応答）、一次性ワクチン不全では IgM 抗体は検出されるが、IgG 抗体は陰性または低値（一次免疫応答）である (④)。

治療

- 麻疹ウイルスに対する特異的な治療方法はなく、合併症に対して対症療法を行う。
- 脱水：輸液を行い、二次性の細菌性肺炎に対しては抗生物質を投与する。
- ウイルス性肺炎：酸素の投与とステロイドパルス療法が試みられている。
- 痙攣：ジアゼパム 0.3～0.4mg/kg の静注にて、まず痙攣をコントロールする。
- 麻疹による急性散在性脳脊髄炎に対するステロイドパルス療法は、理論上効果が期待されるが、実際の効果は不明である。
- 中等度以上の脱水、痙攣、意識障害、多呼吸などの全身状態が悪いときは、入院とする*5。
- 途上国ではビタミン A の使用により、死亡率の減少が報告されており、WHO が推奨する治療量を ⑤ に示す¹⁾。

麻疹患者と接触後の対策

- 麻疹患者と接触をした人に麻疹ワクチンまたは MR ワクチンを接種することは禁忌ではなく、接触後 72 時間以内に接種すれば発症予防に効果があり、120 時間以内ならば発症したとしても軽症化が期待される。
- 麻疹ワクチン・MR ワクチン接種によって誘導された特異免疫により、感染した麻疹ウイルス野生株の増殖が抑制される (⑥)。
- 接触後の緊急ワクチン接種では、発症しなくても麻疹抗体は誘導されている。
- 学校や保育所などで麻疹患者が発症したとき、抗体がないと予測される人（6 か月以上の乳児を含む）には、早期に麻疹ワクチンまたは MR ワクチン接種を受けるよう勧奨する。
- 1 歳未満で麻疹ワクチンまたは MR ワクチンを受けた小児は、特異免疫を獲得していない可能性があるため、1 歳になったら MR ワクチンを接種する。
- 生ワクチンが接種できない免疫不全児や妊婦では、接触後 6 日以内のガンマグロブリン投与が勧められている*6。

*5

入院時の感染管理

- ・入院時は原則個室を使用する。
- ・麻疹抗体陽性が確認されている医療スタッフが麻疹患者をケアする。

⑤ 麻疹発症児へのビタミン A 投与 (WHO)

年齢	1回投与量 (IU)
1 歳以上	200,000
6～11 か月	100,000
6 か月未満	50,000

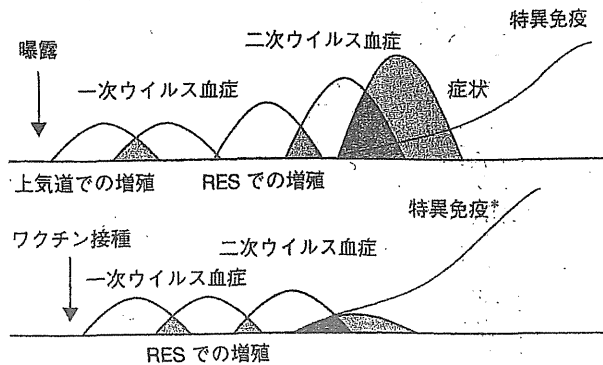
- 1) ビタミン A を上記投与量で 2 日間連続投与すると、2 歳以下小児の死亡リスクは低下する。
- 2) いずれの国においても麻疹を発症したすべての小児にビタミン A を投与する。
- 3) 投与方法は、1 日 1 回、2 日間投与である。

*6

筋注用ガンマグロブリンの投与量は 0.25mL/kg であり（最大 15mL）、静注用ガンマグロブリン 200mg/kg は、筋注用ガンマグロブリン投与量とほぼ同じである。免疫不全児に投与する場合は、健常児の倍量を投与する。

㊦ 麻疹ワクチン緊急接種時の病態

(自然感染)



* 緊急接種で誘導された特異免疫により野生株の増殖を抑制し発症を予防する。

RES : reticuloendothelial system

*7 ワクチンを受ければ登園・登校は認められる。

*8 日本では麻疹ワクチン、麻疹風疹混合 (MR) ワクチン、欧米では麻疹ムンプス風疹 (MMR) ワクチン。

*9 2008年から5年間にわたり、中学校1年生世代・高校3年生世代に、MRワクチンの定期接種が行われている。

*10 定期接種の期間以外にも任意接種として接種は可能である。

ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura

*11 静注用ガンマグロブリンの半減期は約30日。なお米国の基準は、IVIg投与1,000mg/kgでは10か月後以降に、2,000mg/kgでは11か月後以降に麻疹ワクチン接種が勧められている。

IVIg : intravenous immunoglobulin

麻疹流行時の対応

㊦ 麻疹ワクチンを受けていない通園児や児童生徒には、麻疹ワクチンまたはMRワクチンを受けるよう勧め、ワクチンを受けるまでは、園や学校を休むよう指導する*7。

予防

㊦ 麻疹ウイルスを含むワクチン*8を2回皮下接種する。

㊦ 日本では風疹の流行排除もめざしているため、MRワクチン接種が勧められる。

㊦ 1歳の誕生過ぎ早期と小学校入学前1年間の2回接種する (定期接種*9・*10)。

㊦ 各時期で期待される接種率は、麻疹の集団免疫率90~95%を超える接種率である。

㊦ 麻疹ワクチン接種後の抗体獲得率は95%以上であるが、抗体陽転化した人の約5%は数年後に抗体価は陰転化する。

㊦ 2回接種すると99%の人は抗体が陽性になる。

㊦ ワクチン接種7~10日目に、接種者の20%に37.5℃以上の、5%に38.5℃以上の発熱が出現するが、持続期間は1日である。

㊦ 麻疹ワクチン接種後に熱性痙攣を認めた場合は、他の原因による熱性痙攣と同様にまずジアゼパムを使用する。

㊦ ワクチン接種7~10日目に10%に発疹が出現するが、一過性である。

㊦ ワクチン接種後2か月以内に (とくに接種2~3週後)、100万人に1人の割合で血小板減少性紫斑病 (ITP) を認めるが、通常のITPの治療に反応する。

基礎疾患のある児への接種

㊦ オボアルブミンを含むワクチンでアナフィラキシーを誘発するのは600ng/dose以上であり、麻疹ワクチン・MRワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は1ng/mL以下なので、卵アレルギー児にも皮内テストを行わずに接種は可能である^{1,6)}。

㊦ 細胞性免疫不全児にはMRワクチンは接種不相当であるが、B細胞系だけの免疫不全児には接種が可能である。

㊦ 静注用ガンマグロブリン200mg/kg×5日間投与後に麻疹ワクチンなどの生ワクチンを接種するときは、治療終了後6か月以上あけてから接種し、倍量の2,000mg/kgを投与したときは、投与後7か月以上あけてから接種する*11。

㊦ ITP既往児に接種する場合は、ITP再発のリスクと麻疹対策の必要性を考

慮して接種を決定する。

- 吸入ステロイドによる喘息治療中であっても、麻疹ワクチンまたはMRワクチンの接種は可能である。
- RSウイルス感染予防に使われるパリーブズマブ投与中にMRワクチンを接種しても、効果的な免疫は誘導できる。

NT : neutralization test

PA : particle agglutination

EIA : enzyme immunoassay

HI : hemagglutination inhibition

CF : complement fixation



アドバイス

麻疹IgM抗体の非特異陽性

- 突発性発疹、伝染性紅斑、デング熱などに罹患した子どもで、時に麻疹IgM抗体が弱陽性(0.8~2.0抗体指数)になる⁷⁾。
- 非特異陽性のときは、数日後に麻疹IgM抗体を再検しても抗体価の上昇が認められない。

測定方法による麻疹抗体の読み方

- 麻疹抗体陽性の基準は、中和抗体 (NT) ≥ 2

倍、粒子凝集抗体 (PA) ≥ 16 倍、酵素免疫抗体 (EIA) ≥ 2.0 EIA 価であり、95%以上の人の発症予防基準は、NT ≥ 4 倍、PA ≥ 64 倍、EIA ≥ 4.0 EIA 価である。

- 赤血球凝集抑制抗体 (HI) は、NT、PA、EIA よりも感度は低いが、HI ≥ 8 倍は、発症予防レベルである。
- 麻疹免疫の診断に補体結合法 (CF) は用いてはならない。

修飾麻疹と異型麻疹

- 修飾麻疹は、麻疹ワクチン接種後の免疫減衰時、移行抗体残存時、ガンマグロブリン投与後の麻疹発症時に認める軽症の麻疹であり、Koplik 斑を認めないことが多い。
- SVF 例では早期に免疫二次応答が認められるため、麻疹ウイルスの増殖が抑制されて軽症化し、

移行抗体残存時およびガンマグロブリン投与後では、残存している抗体により麻疹ウイルスの増殖が抑制されて軽症化する。

- 異型麻疹は麻疹不活化ワクチン接種後の麻疹罹患例に認められた重症の麻疹であり、麻疹生ワクチン使用後は認められなくなっている。

文献

- 1) AAP. Measles. In : Red Book 28th. Elk Grove Village : American Academy of Pediatrics ; 2009. p.444-55.
- 2) 中山哲夫. 麻疹ワクチン. ウイルス 2009 ; 59 : 257-66.
- 3) 竹田 誠, 駒瀬勝啓. 世界麻疹排除計画と世界麻疹風疹実験室ネットワーク. 病原微生物検出情報 2010 ; 31 : 35-6.
- 4) Ihara T. The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. Vaccine 2009 ; 27 : 3234-6.
- 5) 庵原俊昭. 麻疹ウイルス. 日本小児感染症学会編. 小児感染症マニュアル 2007. 東京 : 東京医学社 ; 2006. p.247-54.
- 6) 庵原俊昭. ムンプス (流行性耳下腺炎) ワクチン. 日本ワクチン学会編. ワクチンの事典. 東京 : 朝倉書店 ; 2004. p.119-31.
- 7) 多屋馨子ほか. 2009 年度麻疹血清疫学調査ならびに予防接種率調査—2009 年度感染症流行予測調査中間報告 (2010 年 1 月現在速報). 病原微生物検出情報 2010 ; 31 : 36-9.

野生型麻疹ウイルスの二つのレセプター

田原 舞乃, 竹田 誠

国立感染症研究所 ウイルス第三部

麻疹は、伝染力の強い急性発疹性ウイルス感染症である。一過性の強い免疫抑制を引き起こし、細菌などによる二次感染症が合併することが多く、致死率も高い。2000年に麻疹ウイルスのレセプターが免疫細胞上の分子 SLAM であることが明らかにされ、これにより麻疹ウイルスがリンパ節、脾臓、胸腺などのリンパ系臓器を主な標的として感染し、免疫抑制を引き起こす現象の説明がついた。しかしながら、麻疹ウイルスの高い伝染力を説明する分子機構については未解明であった。われわれは麻疹ウイルスが SLAM とは異なるレセプターを用いて極性上皮細胞にも感染する能力をもつことを示したが、最近、Nectin4 というアドヘレンスジャンクション分子が上皮レセプターであることが解明された。麻疹ウイルスが免疫系細胞と上皮細胞のそれぞれに感染する能力をもったウイルスであることは、麻疹ウイルスの病原性を理解する上で非常に重要な知見である。

麻疹の病態

麻疹には効果的なワクチンがあるにもかかわらず、いまだに多くの人々が麻疹によって死亡している。2008年の世界の麻疹死亡者数は164,000人にもなっており、そのうちの95%以上が途上国の5歳以下の小児であることがWHOにより報告されている (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>)。麻疹ウイルスに感染すると、10～12日前後を経て胸腺、脾臓、リンパ節等の免疫機能に関連する臓器、腎臓、肝臓、肺、消化管、眼球の結膜、皮膚、口腔等全身の多様な臓器、組織に感染が広がる。この頃には発熱、結膜炎、咳が現れ、続いて麻疹特有の口腔内のコプリック斑や斑状丘疹が出現する。多くは熱が下がるとともに回復に向かうが、中には脳炎、肺炎、中耳炎等の重篤な合併症をおこす場合がある。麻疹ウイルスは非常に感染力が強い。また、麻疹に対する免疫のない人が感染した場合には、ほぼ100%発症する。人から人への感染様式に

は主として飛沫感染、空気感染、接触感染がある^{1,14)}。

ワクチン株レセプター CD46 と野生株レセプター SLAM

麻疹ウイルスはパラミクソウイルス科モルビリウイルス属に分類され、非分節で1本鎖のマイナス極性RNAをゲノムとして持っている。脂質二重膜であるエンベロープで被われ、エンベロープ上にはヘマグルチニン(Hタンパク質)と融合タンパク質(Fタンパク質)の2種類の糖タンパク質が存在する。Hタンパク質は細胞表面のレセプターに結合する働きを、Fタンパク質は膜融合活性を持っている。麻疹ウイルスは、Hタンパク質が細胞表面の特異的なレセプターに結合し、細胞内に侵入することによって感染を開始する(図1)。したがってレセプターの有無がウイルスのトロピズムを決定する重要な要因になっている。古くは、ワクチン株を用いてレセプターの探索が行われ、CD46という補体の制御因子が同定された^{2,3)}。しかし、野生株の分離法が確立されるとCD46はワクチン株および一部の実験室馴化株のみが用いるレセプターであり、野生株はCD46を使えないことが明らかとなった^{4,5)}(表1)。筆者らは、野生株の馴化の過程でHタンパク質に変異が蓄積しCD46を効率良く使えるようになることを示した⁶⁾。さらに馴化にはHタンパク質の他にMやLタンパク質の変異も重要な意味を持っていることを明らかにした^{7,8,31)}。2000年に、野生株が用いるレセプター signaling lymphocyte activation molecule (SLAM/CD150) が同定された⁹⁾。SLAMはB細胞、T細胞、胸腺細胞、マクロファージ、樹状細胞

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 ウイルス第三部

TEL: 042-561-0771

FAX: 042-562-8941

E-mail: maino@nih.go.jp

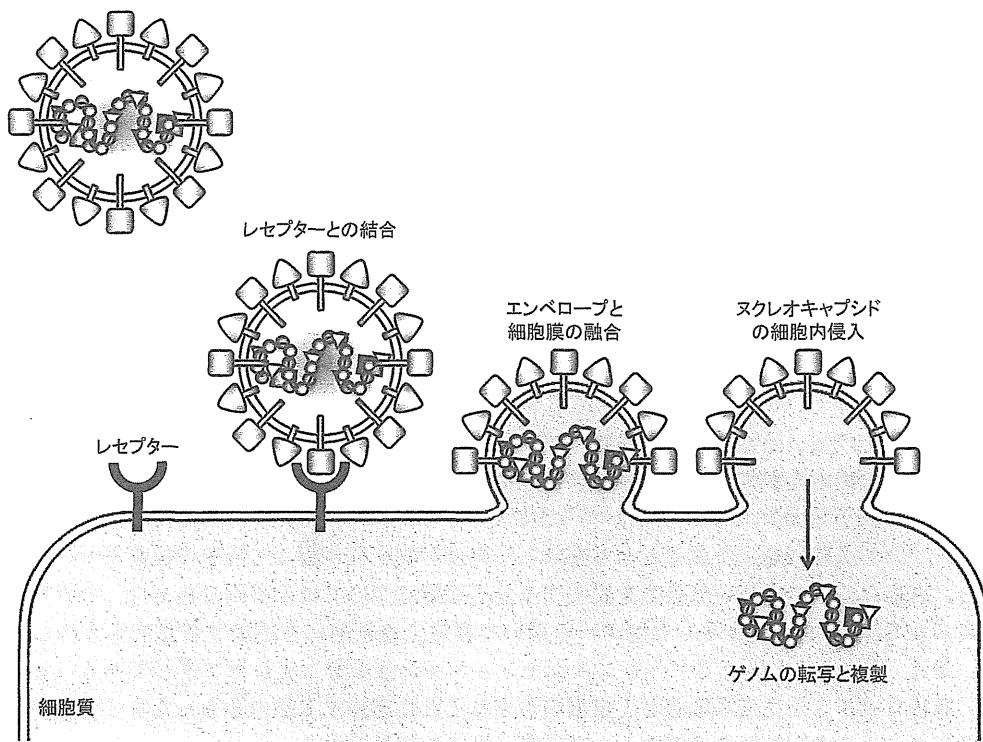


図1 麻疹ウイルスの細胞侵入機構

Hタンパク質が細胞表面のレセプターに結合し、Fタンパク質による膜融合によって細胞表面からウイルスのヌクレオキャプシドが細胞内に侵入する。

表1 麻疹ウイルス株による利用可能レセプターの違い

	野生株	ワクチン株
CD46	×	○
SLAM	○	○
Nectin4 (上皮レセプター)	○	○

胞などの免疫系の細胞に発現している¹⁰⁾。SLAMの分布は体内における麻疹ウイルスのトロピズムによく一致し、また麻疹ウイルスによる免疫抑制などの現象もうまく説明できる^{11,12,30)}。また、GFPを発現する野生株麻疹ウイルスを用いたサルへの感染実験で、麻疹ウイルスが体内で最初に感染するのはSLAM陽性のマクロファージや樹状細胞であることが分かった^{13,15)}。

麻疹ウイルスの上皮への感染

麻疹患者の臨床病理検体や、サルの感染モデルを用いた病理学的解析から、麻疹ウイルスの全身リンパ系臓器での増殖がピークに達する頃には、気管、肺、口腔、咽頭、食道、腸、肝臓、膀胱などの上皮組織にも、麻疹ウイルスの感染像が見られることが示されていた^{16,17)}。しかし、上皮組織はSLAM陰性細胞で構成されており、麻疹ウイルスがどのように上皮で感染を拡大するのか不明であった。

2007年に筆者らは麻疹ウイルスが効率よく増殖できる肺がん細胞(H358細胞)を見つけ出し、上皮細胞への感染がSLAM非依存的におこることを証明し、新たな上皮レセプターの存在を示した¹⁸⁾。次にH358細胞のマイクロアレイ解析を行った。その結果、この細胞にはタイトジャンクションの形成や細胞接着に関わる分子が多く発現していることが分かった。そのことから多くの極性上皮細胞への麻疹ウイルスの感染を調べたところすべての極性上皮細胞株が麻疹ウイルスに対する感受性を示した。よって麻疹ウイルスは上皮細胞の中でもタイトジャンクション形成能のある極性上皮細胞に特異的に感染することが明らかになった¹⁹⁾。ただし、カルシウム欠損培地での培養などで、タイトジャンクション形成を阻害した場合に感染効率がむしろ上昇することから、極性そのものは重要ではなく、タイトジャンクション周辺に発現している分子が重要であることが明らかになった²⁰⁾。極性上皮細胞に感染した麻疹ウ

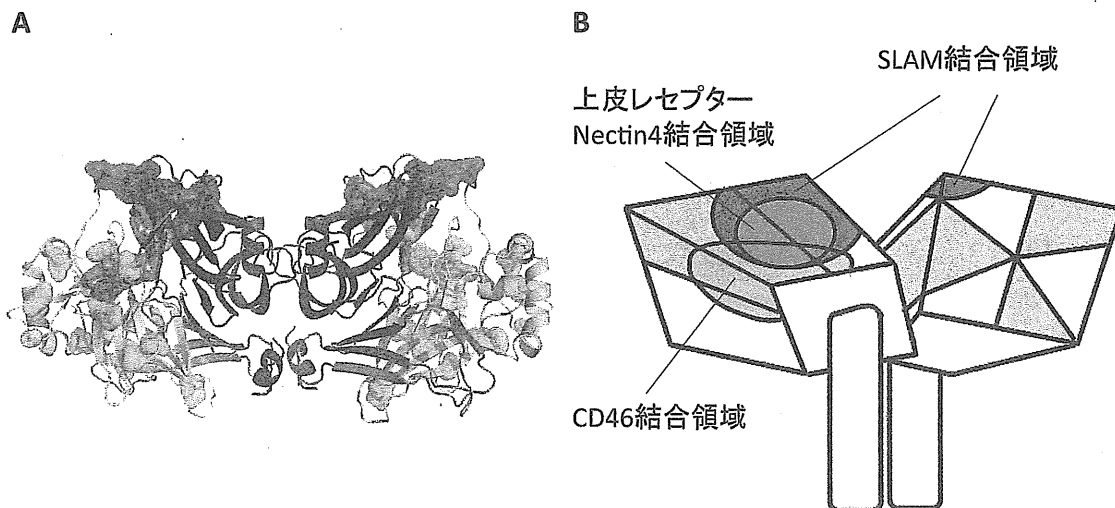


図2 Hタンパク質立体構造上のレセプター結合部位^{25,19)}

- A) Hタンパク質二量体の頭部. 上皮レセプター Nectin4 結合に重要なアミノ酸は SLAM と CD46 結合アミノ酸の間に位置している. マゼンタ: SLAM 結合部位, オレンジ: Nectin4 結合部位, シアン: CD46 結合部位.
- B) Hタンパク質二量体の模式図. Hタンパク質単量体の頭部が大きく屈曲することにより, レセプター結合領域が, 二量体の頭頂部に位置している.

ウイルスは, 子孫粒子を選択的にアピカル (頂端) 膜側に放出した¹⁹⁾. アピカル側とは体内での管腔側であることから, この性質はウイルスの体外への効率的な放出に関わることが示唆された. また, Hタンパク質表面にある様々なアミノ酸の機能を解析した結果, 麻疹ウイルスの上皮細胞への感染に重要なアミノ酸は, SLAM への結合に重要なアミノ酸とは異なることが明らかになった¹⁹⁾ (図2). これらの結果により, 麻疹ウイルスが免疫系細胞と上皮細胞のそれぞれに感染する能力を備えた二重指向性ウイルスであることがはっきりと示された³²⁾.

麻疹ウイルス上皮感染の重要性

上皮レセプター結合に重要なアミノ酸に変異を導入して上皮レセプターを利用できなくなったウイルスを用いたサル感染実験で, 鼻腔内に接種されたウイルスが, 依然としてリンパ系組織に感染し増殖することが示された²¹⁾. このことから経気道的に感染したウイルスの最初の標的は上皮細胞ではなく, SLAM 陽性細胞であることが分かった. このサルは発疹などの臨床所見及びウイルス血症は野生株ウイルス感染サルと同様に起こしたことから個体内での増殖には上皮レセプターは必要ないことが明らかとなった. ところが, ウイルス血症がピークとなった後もこのサルの気道の分泌液中にはウイルスが検出されなかった. このことから上皮への感染が体外へのウイルス排出, すなわち個体間の伝播に重要な意味を持つことが強く示唆された.

上皮レセプター Nectin4

上皮レセプターの存在がはっきりと示されたことにより, 世界中でレセプターの探索が進められた. その結果, カナダならびに米国の研究チームが, Nectin4 が麻疹ウイルスの上皮レセプターであることを明らかにした^{22,23)}. 予想どおり, 上皮レセプター (Nectin4) は極性細胞に形成されるアドヘレンスジャンクションに存在する細胞接着分子であった (図3). 気管上皮, 皮膚, 肺, 前立腺, 胃に発現が報告されている. また, 上記の研究で用いられた麻疹ウイルス感受性, 非感受性の上皮細胞での発現も完全に一致した. Nectin4 に対する抗体, または siRNA での発現抑制で, 麻疹ウイルス感染は明らかに減少した. また Vero 細胞などの非感受性細胞へ Nectin4 を発現させると, 麻疹ウイルスは巨細胞を形成しながら増殖するようになる (図4). Nectin4 は SLAM と同様, 免疫グロブリンスーパーファミリーに属する一回膜貫通型タンパク質であり, 細胞外に1個のVドメインと2個のC2ドメインを持っている²⁴⁾. Hタンパク質との結合には細胞から遠い方のVドメインが重要で, これも SLAM を使う場合と同様である. Biacore を用いた解析では Hタンパク質と Nectin4 との結合力は SLAM と同等かそれ以上と示された.

おわりに

ウイルスは, 自己の増殖, 伝播を有利にするための様々な機構を備えている. 麻疹ウイルスは, SLAM をレセプター

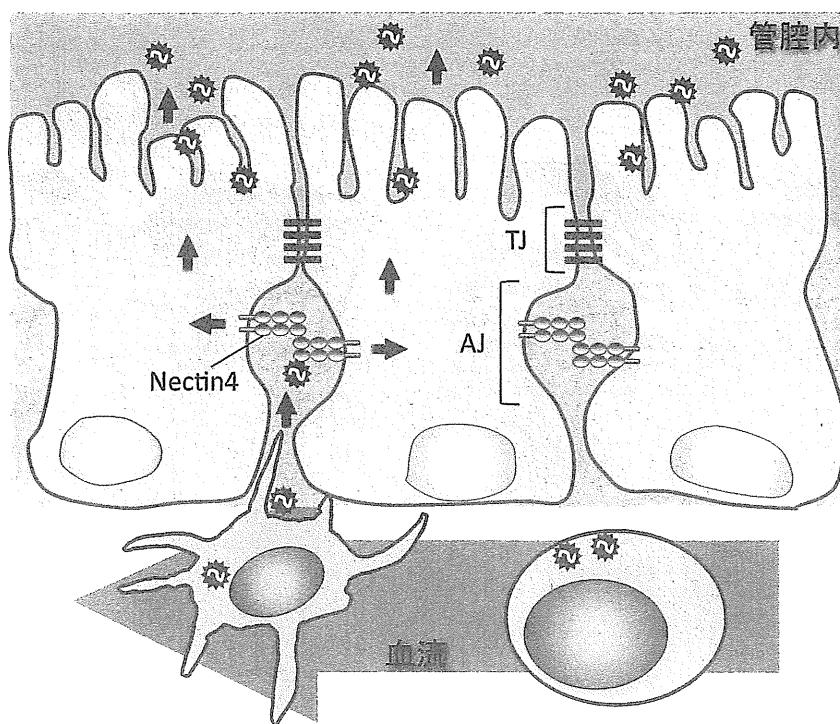


図3 麻疹ウイルスの上皮細胞への感染モデル

麻疹ウイルスに感染した免疫細胞からアドヘレンスジャンクション(AJ)に存在する Nectin4 をレセプターとして上皮細胞に感染する^{22,23,33)}。上皮で増殖した麻疹ウイルスはアピカル側へ放出される¹⁹⁾。

	SLAM発現 Vero細胞	Nectin4発現 Vero細胞	Vero細胞
野生型			
SLAMを利用できないウイルス			
Nectin4を利用できないウイルス			

図4 SLAMまたはNectin4発現Vero細胞での麻疹ウイルスの増殖

EGFP発現組換え麻疹ウイルスを用いて巨細胞形成能を観察した。非感受性細胞であるVero細胞にSLAMまたはNectin4を発現させると、野生型麻疹ウイルスは巨細胞を形成しながら増殖するようになる。Hタンパク質のレセプター結合アミノ酸に変異を導入し、SLAMまたはNectin4を特異的に利用できない麻疹ウイルスを作ることができる。

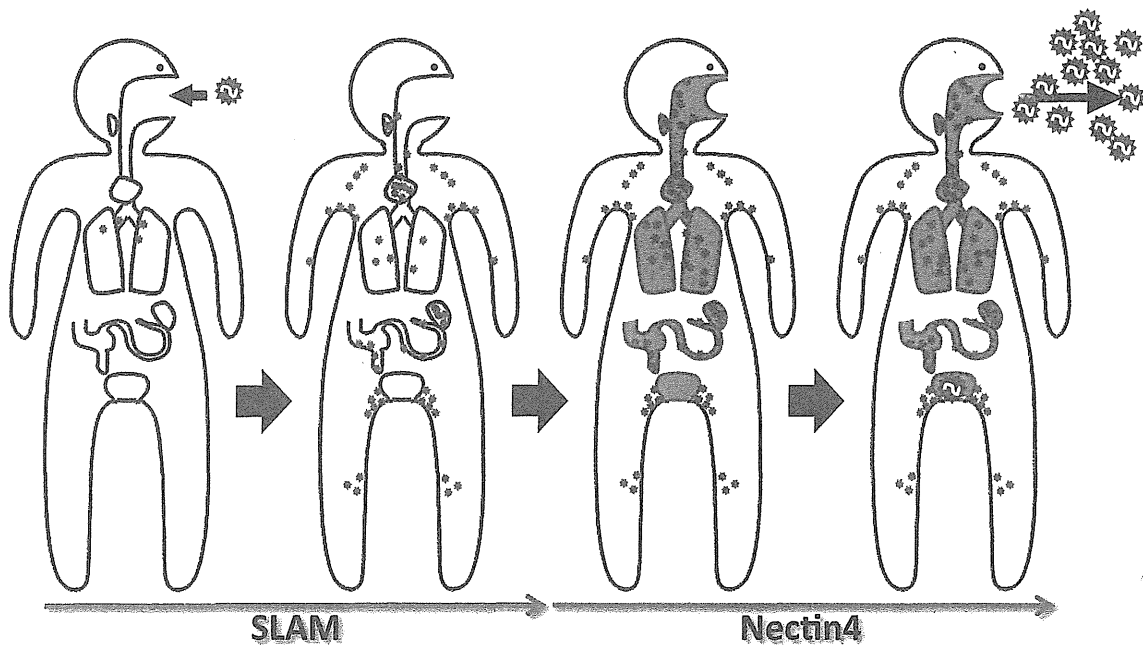


図5 麻疹ウイルスの2つのレセプターを用いた全身での増殖

麻疹ウイルスは経気道的に体内に侵入しSLAMをレセプターとして用いて免疫細胞で増殖する。感染リンパ球は血流に乗って運ばれ、全身の免疫組織で感染が拡大する。その後Nectin4をレセプターとして用いて上皮細胞へウイルスが感染する。上皮細胞のアピカル側にウイルスが出芽することにより、効率よく体外へ放出される。

として用いることにより自身を攻撃する免疫細胞や免疫システムそのものを感染の第一の標的とし、同時にリンパ球に感染することにより血流に乗って急速に全身へと感染を拡大する。全身に感染が拡大した頃には、Nectin4をレセプターとして用いて、外界との障壁である上皮組織へと感染を広げていくという二段構えの感染機構を持つことが明らかになった(図5)。Nectin4という分子が同定されたことで、今後、動物感染実験などによりさらに麻疹ウイルスの感染機構が明らかになっていくだろう。また、既にHタンパク質とSLAM、CD46との複合体の構造が解明されたが、このことで麻疹の膜融合のメカニズムの理解が進んだ^{25,26,27}。Nectin4との複合体の構造が解明すれば、複数のレセプターを用いるという麻疹ウイルスHタンパク質の独特の分子メカニズムも明らかになるだろう。ところで、麻疹ウイルスは中枢神経系にも親和性があると考えられているが感染機構は未解明である^{28,29}。免疫系細胞、上皮細胞のレセプターが同定されたいま、多くの研究者が中枢神経系への感染機構に関心を寄せている。

参考文献

- 1) Monto AS.: Interrupting the transmission of respiratory tract infections: theory and practice. *Clin Infect Dis* 28, 200-204, 1999.
- 2) Dorig RE, Marcil A, Chopra A, Richardson CD.: The human CD46, molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell* 75: 295-305, 1993.
- 3) Nanche D, Varior-Krishnan G, Cervoni F, Wild TF, Rossi B, Roubourdin-Combe C, Gerlier D.: Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 67: 6025-6032, 1993.
- 4) Hsu EC, Sarangi F, Iorio C, Sidhu MS, Udem SA, Dillehay DL, Xu W, Rota PA, Bellini WJ, Richardson CD.: A single amino acid change in the hemagglutinin protein of measles virus determines its ability to bind CD46 and reveals another receptor on marmoset B cells. *J Virol* 72: 2905-2916, 1998.
- 5) Shibahara K, Hotta H, Katayama Y, Homma M.: Increased binding activity of measles virus to monkey red blood cells after long-term passage in Vero cell cultures. *J Gen Virol* 75: 3511-3516, 1994.
- 6) Tahara M, Takeda M, Seki F, Hashiguchi T, Yanagi Y.: Multiple amino acid substitutions in hemagglutinin are necessary for wild-type measles virus to acquire the ability to use receptor CD46 efficiently. *J Virol* 81:2564-2572,2007.
- 7) Tahara M, Takeda M, Yanagi Y.: Contributions of matrix and large protein genes of the measles virus edmonston strain to growth in cultured cells as revealed by recombinant viruses. *J Virol* 79: 15218-15225, 2005.
- 8) Tahara M, Takeda M, Yanagi Y.: Altered interaction of the matrix protein with the cytoplasmic tail of hemagglutinin modulates measles virus growth by affecting virus assembly and cell-cell fusion. *J Virol* 81: 6827-

6836. 2007.
- 9) Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y.: SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature*. 406:893-897. 2000.
 - 10) Veillette A. :Immune regulation by SLAM family receptors and SAP-related adaptors. *Nat. Rev. Immunol.* 6:56-66. 2006.
 - 11) Yanagi Y., Takeda M., Ohno S.: Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *J. Gen. Virol.* 87:2767-2779. 2006.
 - 12) Koga R, Ohno S, Ikegame S, Yanagi Y.: Measles virus-induced immunosuppression in SLAM knock-in mice. *J Virol.* 84:5360-7. 2010.
 - 13) de Swart RL, Ludlow M, de Witte L, Yanagi Y, van Amerongen G, McQuaid S, Yüksel 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.
 - 14) Griffin DE.: Measles virus. In *Fields Virology*, 5th edn, pp1401-1441. , Edited by D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman & S. E. Straus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
 - 15) Lemon K, de Vries RD, Mesman AW, McQuaid S, van Amerongen G, Yüksel 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. 2011.
 - 16) Craighead JE.: Pathology and pathogenesis of human viral disease. In: Craighead JE, ed. *Rubeola (Measles)*. Philadelphia: Elsevier Inc. pp 397-410. 2000.
 - 17) 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.
 - 18) Takeda M, Tahara M, Hashiguchi T, Sato TA, Jinouchi F, Ueki S, Ohno S, Yanagi Y.: A human lung carcinoma cell line supports efficient measles virus growth and syncytium formation via a SLAM- and CD46-independent mechanism. *J Virol.* 81:12091-6. 2007.
 - 19) Tahara M, Takeda M, Shirogane Y, Hashiguchi T, Ohno S, Yanagi Y.: Measles virus infects both polarized epithelial and immune cells by using distinctive receptor-binding sites on its hemagglutinin. *J Virol.* 82:4630-7. 2008 .
 - 20) Shirogane Y, Takeda M, Tahara M, Ikegame S, Nakamura T, Yanagi Y.: Epithelial-mesenchymal transition abolishes the susceptibility of polarized epithelial cell lines to measles virus.: *J Biol Chem.* 2; 285:20882-20890. 2010.
 - 21) 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.
 - 22) 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. 2011.
 - 23) Mühlebach MD, Mateo M, Sinn PL, Prüfer S, Uhlig KM, Leonard VH, Navaratnarajah CK, Frenzke M, Wong XX, Sawatsky B, Ramachandran S, McCray PB, Cichutek K, von Messling V, Lopez M, Cattaneo R.: Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. *Nature*. [Epub ahead of print] 2011.
 - 24) Fabre S, Reymond N, Cocchi F, Menotti L, Dubreuil P, Campadelli-Fiume G, Lopez M.: Prominent role of the Ig-like V domain in trans-interactions of nectins. Nectin3 and nectin 4 bind to the predicted C-C'-C''-D beta-strands of the nectin1 V domain. *J Biol Chem* 277, 27006-27013, 2002.
 - 25) 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. 2011.
 - 26) Santiago C, Celma ML, Stehle T, Casasnovas JM.: Structure of the measles virus hemagglutinin bound to the CD46 receptor. *Nat Struct Mol Biol.* 17:124-129. 2010.
 - 27) Navaratnarajah CK, Oezguen N, Rupp L, Kay L, Leonard VH, Braun W, Cattaneo R.: The heads of the measles virus attachment protein move to transmit the fusion-triggering signal. *Nat Struct Mol Biol.* 18:128-134. 2011.
 - 28) Rima BK, Duprex WP.: Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Research* 111: 132- 147, 2005.
 - 29) Seki F, Yamada K, Nakatsu Y, Okamura K, Yanagi Y, Nakayama T, Komase K, Takeda M.: The SI Strain of Measles Virus Derived From an SSPE Patient Possesses Typical Genome Alterations and Unique Amino Acid Changes that Modulate Receptor Specificity and Reduce Membrane Fusion Activity. *J Virol.* 2011 [Epub ahead of print].
 - 30) Ohno S, Ono N, Seki F, Takeda M, Kura S, Tsuzuki T, Yanagi Y.: Measles virus infection of SLAM (CD150) knockin mice reproduces tropism and immunosuppression in human infection. *J Virol.* 81:1650-1659. 2007.
 - 31) Takeda M, Ohno S, Tahara M, Takeuchi H, Shirogane Y, Ohmura H, Nakamura T, Yanagi Y.: Measles viruses possessing the polymerase protein genes of the Edmonston vaccine strain exhibit attenuated gene expression and growth in cultured cells and SLAM knock-in mice. *J Virol.* 82:11979-11984. 2008 .
 - 32) Takeda M.: Measles virus breaks through epithelial cell barriers to achieve transmission. *J Clin Invest.* 118:2386-2389. 2008.
 - 33) Ludlow M, Rennick LJ, Sarlang S, Skibinski G, McQuaid S, Moore T, de Swart RL, Duprex WP: Wild-type measles virus infection of primary epithelial cells occurs via the basolateral surface without syncytium formation or release of infectious virus. *J Gen Virol.* 91:971-979. 2010

Two Different Receptors for Wild Type Measles Virus

Maino TAHARA, Makoto TAKEDA

Department of Virology III, National Institute of Infectious Diseases

Gakuen 4-7-1, Musashimurayama, Tokyo 208-0011, Japan

Email: maino@nih.go.jp

Measles is a highly contagious acute viral disease characterized by a maculopapular rash. It causes severe and temporary immune suppression and is often accompanied by secondary bacterial infections. In 2000, signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) was identified as a receptor for measles virus (MV). Observations that SLAM is expressed on cells of the immune system provided a good explanation for the lymphotropic and immunosuppressive nature of MV. However, molecular mechanisms of highly contagious nature of MV have remained unclear. Previously we have demonstrated that MV has an intrinsic ability to infect polarized epithelial cells by using a receptor other than SLAM. Recently, nectin4, a cellular adhesion junction molecule, was identified as the epithelial cell receptor for MV. Understanding the molecular mechanisms of MV to infect both epithelial and immune cells provides a deep insight into measles pathogenesis.

6 社会情勢の中で 変わりゆく麻疹という 感染症

たけだ まこと こませ かつひろ
■ 竹田 誠・駒瀬 勝啓

国立感染症研究所
ウイルス第3部



竹田 誠
1992年信州大学医学部卒業。'92年信州大学附属病院小児科。'93年市立岡谷病院小児科。'95年東京大学医科学研究所研究生。2000年米国ハーワードヒューズ医学研究所研究員。'03年九州大学大学院医学研究院助手。'04年同講師。'06年同准教授。'09年国立感染症研究所ウイルス第3部長。専門はウイルス学。

Key words : 麻疹, 排除, ワクチン

Abstract

WHOのリーダーシップのもとで世界の多くの国が麻疹排除を目指す中で、近年、わが国も麻疹排除へ向けて目覚ましい進展を見せている。麻しん風しん混合ワクチン2回接種の導入、10代への補足接種などワクチン施策が強化され、サーベイランスや実験室診断が積極的に実施されるようになった。2010年の報告数は、わずかに約450例で、最近では、外国からの輸入症例が目立つようになった。今後、わが国が真に麻疹対策先進国となって、国内のみならず、世界の麻疹対策にも貢献するものと期待したい。

はじめに

筆者は、1992年に医学部を卒業したが、その時の小児科教授が「麻疹について答えられない学生だけには、どうしても小児科の長として卒業の合格印を押すことはできない」と言っていたのが、鮮明に記憶に残っている。それだけ麻疹は重大な病気であるし、患者数も少なくなかった。麻疹は、高熱、全身におよぶ斑状発赤疹、咳などを特徴とする急性ウイルス感染症であり、患者に一過性の強い免疫抑制が起こる。細菌による二次感染が重篤化や死亡原因となることが多い。2000年の時点での推計で年間約20万人がわが国で罹患していたとされている¹⁾。先進国での致死率は0.1%程度と考えられ、途上

国では罹患者の10%以上が死亡することも珍しくない。同じく、2000年当時、世界では、年間約80万人が麻疹によって死亡したと推計されており、5歳未満の小児死亡原因の約4%が麻疹であったと考えられている²⁾。本疾患の重大性を考え、世界保健機関(WHO)のリーダーシップのもとで世界各国がワクチン施策の強化により麻疹排除を目指す中で、対策の遅れたわが国は、2001年頃には、麻疹輸出国と揶揄され、2006年にようやく麻しん風しん混合(MR)ワクチンの2回接種が導入されたものの、2007年には10代や若年成人層に多数の麻疹患者が発生し、大学や高校が次々と休校になるなどの社会問題になった。10名近くの成人が麻疹の合併症として脳炎を発症している。麻疹が決して小児に限った疾患ではないことを社会全体が再確認させられた。2007年12月に「麻しんに関する特定感染症予防指針」が告示され(厚生労働省告示第442号)、2008年から患者全数把握、10代への補足的ワクチン接種など、積極的な施策が開始された。2008年には、年間約1万人の患者が報告されたが、麻疹患者数は、その後、急速に減少し、2009年には約700例、2010年には約450例へと減少した(図1)。最近の東南アジア、欧州などでの大流行にともない、わが国でも2011年4月頃より輸入例を中心とした患者数の増加が見られたが、今のところ大きな流行になるこ

Measles in changing social situations. keywords : Makoto Takeda, Katsuhiko Komase, Department of Virology 3, National Institute of Infectious Diseases

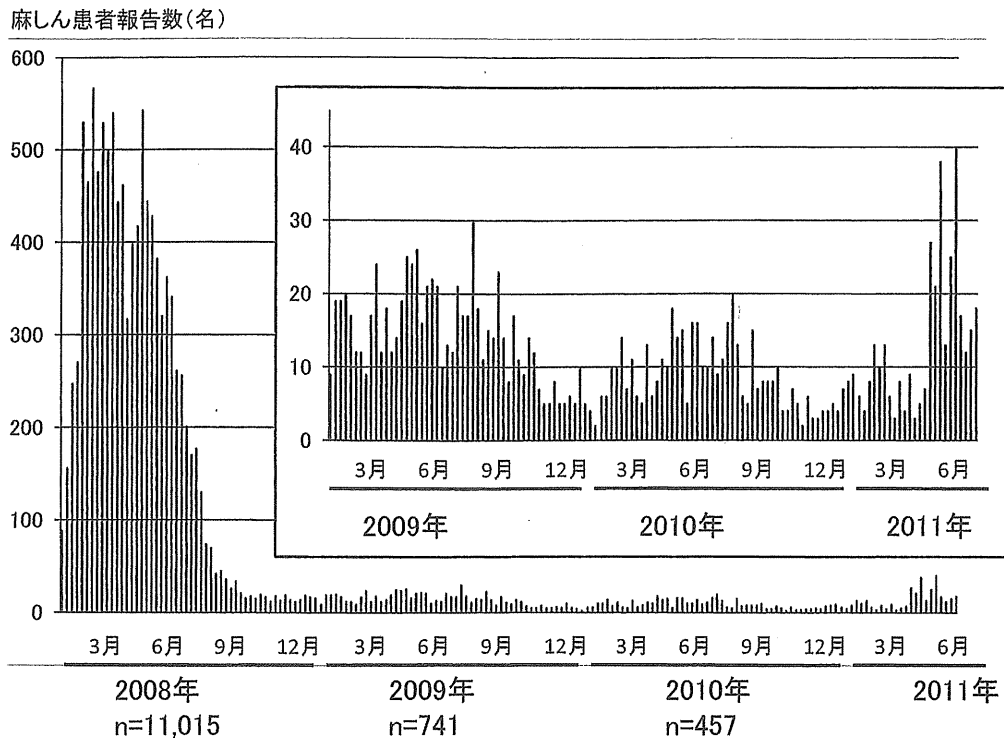


図1 週別麻しん報告数(2008年第1週~2011年第24週)

全数報告がはじまって以降の、週別麻しん患者報告数を示す(国立感染症研究所感染症情報センター・感染症発生動向調査による、2011年6月22日現在)。

とはなく、収束に向かいつつあるように見える(2011年6月末現在)(図1)。ついに、わが国においても麻疹は、小児科医ですら減多にみることの無い感染症になりつつある。さらに最近では、麻疹の流行実態の解明を目的とするウイルス学的調査が、わが国でも積極的に実施されるようになり、今や、麻疹対策先進国へと変革しつつあると期待したい。麻疹という疾病そのものの病態は今も昔も同じであるが、現代社会的において、麻疹という病気は、もはや、過去の麻疹と同じではない。本稿では、今、そして今後、私たちがどのように麻疹と向き合うべきであるのかについて、考えてみたい。

1. 麻疹ワクチンと世界麻疹風疹排除計画

麻疹の特徴のひとつは、伝染力の強さである。容易に空気感染すると考えられている。このような感染症においては、現代では、国境などほぼ無意味であり、世界各地の流行株が、渡

航者を介して次々と世界中へ伝播されている³⁾(図2)。2009年以降わが国でも、疫学的あるいはウイルス学的解析から、フィリピン、中国、インドネシア、オーストラリア、イギリス、フランスなどから輸入されたと考えられる症例が次々と報告されている。このように麻疹は、病原性も伝染力も非常に強い感染症であるが、一方、麻疹に対しては、効果、安全性ともに極めて優れたワクチンがある。ワクチンのシードに使われたウイルス株は、全て1950~1960年代に分離された株であり、遺伝子も非常に似通った(同じ遺伝子型の)ウイルス株が用いられている。ワクチンは、これらシードウイルス株を、様々な種類の培養細胞で繰り返し継代培養することにより、弱毒化した生ワクチン(ワクチンが増殖能力をもったウイルスを含んでいる)である。有効性は95%以上と非常に高く、局所発赤、発熱などの軽微な副反応は時にみられるものの、重篤な副反応はまず発生しないと考えてよい。アメリカ合衆国(米国)では、徹底して

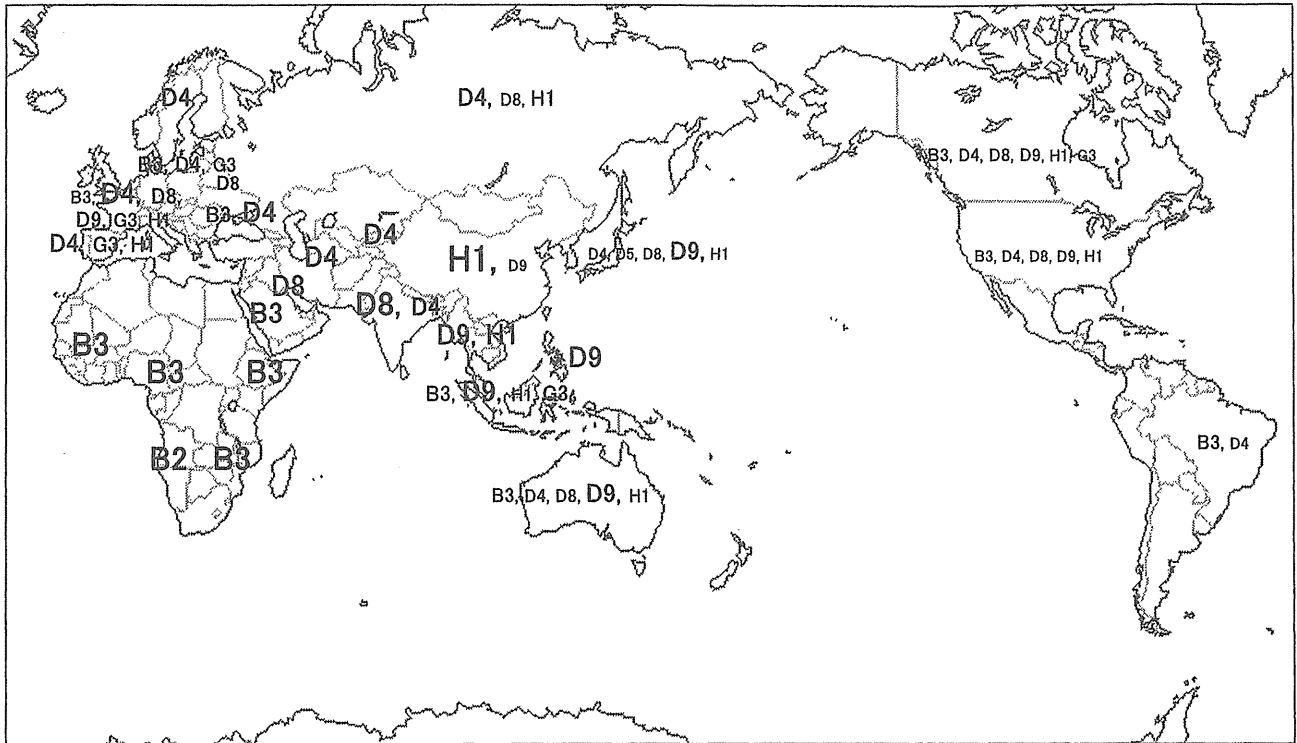


図2 2010年の報告に基づく世界の麻疹ウイルス流行株の遺伝子型

麻疹ウイルスは、血清学的には単一であり、ウイルス株の性質にも大きな違いはない。しかしながら、ウイルスのN遺伝子やH遺伝子の塩基配列の違いをもとにして20数種類の遺伝子型に分類されている。遺伝子型の解析から、麻疹ウイルスの世界的な流行についての解析が行われている。

麻疹生ワクチンの接種を推進することにより、1997年に、国内での麻疹ウイルスの伝播を完全に阻止することに成功し、その後もその状態を維持している（WHOでは、輸入症例とその関連症例を除き、自国内でのウイルス株の伝播が無い状態を、麻疹排除と定義している）³⁾（表）。米国以外でも、カナダ、イングランド、韓国など、いくつかの国で、麻疹の排除に成功している（一旦、排除に成功しているものの、イングランドや韓国などでは、新たに流入した株による再流行が見られている）。WHOでは、各国と協力しながら、世界中から麻疹を排除するための計画を策定するとともに、世界の約690の実験室と連携して、麻疹ウイルス株の世界的な流行状況の把握や、麻疹患者を診断するための実験室検査技術の普及に努めている⁴⁾。WHOでは、各地域毎に、麻疹排除の目標年を設定しているが、わが国を含む西太平洋地域では、来年の2012年が排除達成の目標年である。

2. 麻疹の診断

麻疹は特徴的な臨床経過をとる疾患であり、頬粘膜のコプリック斑、強いカタル症状、高熱、癒合傾向を持ち顔面や頸部から下降性に広がっていく特徴的な発疹をみれば、まず診断を間違えることがないというのが、多くの小児科医の意見であろう。しかし、今後、比較的稀な疾患として、診察する機会が減少すれば、典型例といえども、診断に迷うことがあろうと推察する。ましてや、排除へ向けて個々の症例の重要度は増しており、一例の見落としが、国内、あるいは海外への流行の波及として追跡される可能性がある。さらには、ワクチン接種者が、ワクチンの効果が減弱したために（二次性ワクチン不全のために）修飾麻疹を発症した場合には、軽微な症状を呈するだけのことがあり、臨床診断には苦慮するものと思われる。厚生労働省では、

表 麻疹排除達成を公表した国と排除時期

国	排除についての公表年	排除達成の時期	参考資料
アメリカ合衆国	2000年	1997年	Katz SL, and Hinman AR. (2004) JID. 189;S43-47 Papania MJ, and Orenstein WA. (2004) JID. 189;S23-26
メキシコ	2000年	1997年	Santos JI <i>et al.</i> (2004) JID. 189;S243-250. CDC (2000) MMWR. 49;1048-1050.
イングランドとウェールズ	2003年	1995年	Ramsay ME <i>et al.</i> (2003) JID. 187;S198-207.
カナダ	2004年	1998年	King A <i>et al.</i> (2004) JID. 189;S236-242.
韓国	2007年	2002年	CDC (2007) MMWR. 56;304-307. WHO (2007) WER. 82; 118-124.
オーストラリア	2009年	2005年	Heywood AE <i>et al.</i> (2009) Bull World Health Organ. 87;64-71.

世界ならびに国内の状況を鑑みて、感染症法に基づく医師の麻疹患者の発生届出と併せて、地方衛生研究所及び保健所等が連携して、麻疹患者の発症早期の検体（咽頭ぬぐい液、血液、尿）を可能な限り確保して、ウイルスの遺伝子検出検査を、実施するように通知を出している（平成22年11月11日健感発1111第2号）。血清学的検査、生化学検査なども併せて、確実に麻疹患者が診断されることが求められている。

3. ワクチン接種率向上への課題

WHOの定義する「麻疹排除」とは、国内の土着のウイルス株による感染が途絶えた状態である⁹⁾。麻疹の伝染力、ワクチンの有効率等を検討した解析から、麻疹の伝播を阻止するためには、人口の95%以上が免疫を保有している必要があると考えられている。また、一回のワクチン接種では、免疫の持続が長期には続かず、十数年後には、麻疹に再び罹患する（二次性ワクチン不全）ことが明らかになっている。そこで、WHOでは、麻疹に対するワクチンを2回接種し、その各々の接種率を95%以上にすることが、排除達成のための必要要件であると述べている⁹⁾。そこで、わが国では、従来生後12～90ヶ月に一回接種していた麻疹ワクチンを、2006年度より、第1期を1歳児、第2期を小学

校就学前1年間の2回接種に変更し、また、風疹の流行を同時に抑える目的でMRワクチンの使用を推奨している。さらに一回接種世代の児童に二回目の接種機会を提供する目的で、2008年～2012年度の5年間の時限付きで、第3期（中学1年生相当年齢の者）と第4期（高校3年生相当年齢の者）を予防接種法に基づく定期接種に追加した。これらの施策は、麻疹患者数の減少に、非常に効果的であったと考えられるが、95%以上という高いワクチン接種率を達成し、維持するためには、ワクチン接種者や被接種者の努力に頼るだけではなく、施策面において検討すべき課題がある。

わが国では、他の先進国と比較して、接種しなければならない（努力義務）とされるワクチンの種類は限定的で、わが国の小児は、本来ワクチンによって罹患を免れ得る疾患（Vaccine Preventable Diseases; VPD）への対策が手薄になっていると指摘されている。多くのものは、任意接種によって予防接種を受けることができるが、多価ワクチンの導入が他の先進国と比べて遅れているわが国では、複数のワクチンを同時に接種する同時接種を、他国以上に積極的に推進していかなければ、すべてのVPDに対するワクチンの接種を早期に完了しつつ、高い接種率を達成することは、難しい。日本小児科学会では、2011年1月に「予防接種の同時接種に

対する考え方」について提言している。多価ワクチンは、一回のワクチン接種で、複数の VPD に対する免疫を賦与することができ、その開発や導入は、今後の VPD 対策を推進する上で、非常に重要である。わが国では、現在、麻疹対策において、MR ワクチンを用いているが、世界の多くの国では、麻疹・風疹・ムンプスワクチンを混合した MMR ワクチンが、米国ではさらに水痘ワクチンを加えた四価のワクチンが利用されている。わが国で、現在、MMR ワクチンが利用されていないのは、1989 年に導入された MMR ワクチンによって、無菌性髄膜炎が予想以上に多く発生したためであるが（用いられたムンプスワクチン株による）、MMR ワクチンの再開に関しては、まだ、見通しが立っていない。このような副反応事例が、問題となったワクチン以外の他のワクチンの接種率の低下を招いたり、ワクチン政策が及び腰になるなど、VPD 対策全体に対してマイナスの影響を及ぼしていると言える。もとの疾患の危険性がどれほど大きく、なぜワクチンが開発され、そしてわれわれの安全にどれだけ貢献し、そして今なお貢献し続けているのか、感染症やワクチンに対する教育の重要性を再度認識することが必要である。残念ながら 100% 効果がある上に、100% 安全というワクチンはない。ワクチンによって予防する疾患の重大さ、危険さを理解してこそ、ワクチンに積極的になるはずであるし、また、感染症を蔓延させないことにより社会全体を守るという社会の一員としての責務を私たちは担う必要がある。

4. 麻疹ウイルスは変わるのか？

麻疹ウイルスには、血清型がひとつしかなく、抗原性の変化もほとんど起こらないとされ、実際に約 50 年前の分離株をシードにして作製されたワクチンが、今なお、全ての流行株に対して有効である。麻疹排除計画は、今後も、現在

のワクチンが全ての流行株に対して高い効果を持ち続けるという予測を前提にしている。しかし、近年流行している株の一部には、ワクチン株と多少なりとも抗原性の違いが見られるとの報告もあり、今後も、流行株の変化に注意していく必要がある。筆者らも、麻疹ウイルスの抗原性に関する研究を行っているが、抗原性が大幅に変化する可能性は低いと考えている。ただ、流行株の変化のために、ワクチンの効果が多少でも減弱すれば、2 回のワクチン接種で人口の 95% に免疫を保有でき、麻疹を排除できるという前提が、大きく崩れてしまう可能性がある。麻疹ウイルスに、何故、抗原性の変化が起こらないのか、本当に起こらないのか、それに対する科学的な解答を出す必要があると考えている。

おわりに

麻疹は、先進国、発展途上国にかかわらず、世界中のどこでも普通に生活しているだけで罹患する可能性のある極めて伝染力の強い感染症である。そしてまた、そのような感染症としては、最も致死性の高い感染症であることを再認識する必要がある。ここ数年で、わが国の麻疹対策は、大きな進展をみせた。今後、わが国が真に麻疹対策先進国となって、国内のみならず、世界の麻疹対策にも貢献するものと期待したい。

文献

- 1) 平成 13 年度厚生科学研究（新興・再興感染症研究事業）効果的な感染症発生動向調査のための国及び県の発生動向調査の方法論の開発に関する研究。定点サーベイランスの評価に関するグループ研究報告書。
- 2) CDC. Global measles mortality, 2000-2008. *MMWR*. 2009 ; 58 : 1321-1326.
- 3) Rota PA, Brown K, Mankertz A, *et al.* Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. *J Infect Dis*. 2011 ; 204 : S514-523.
- 4) Featherstone DA, Rota PA, Icenogle J, *et al.* Expansion of the global measles and rubella laboratory network 2005-09. *J Infect Dis*. 2011 ; 204 : S491-498.
- 5) WHO. Monitoring progress towards measles elimination. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010, Dec 3 ; 85(49) : 490-4.