

麻疹ならびに風疹排除およびその維持を
科学的にサポートするための実験室
検査に関する研究
(H25-新興-一般-010)

平成25年度 第2回班会議

平成26年2月10日

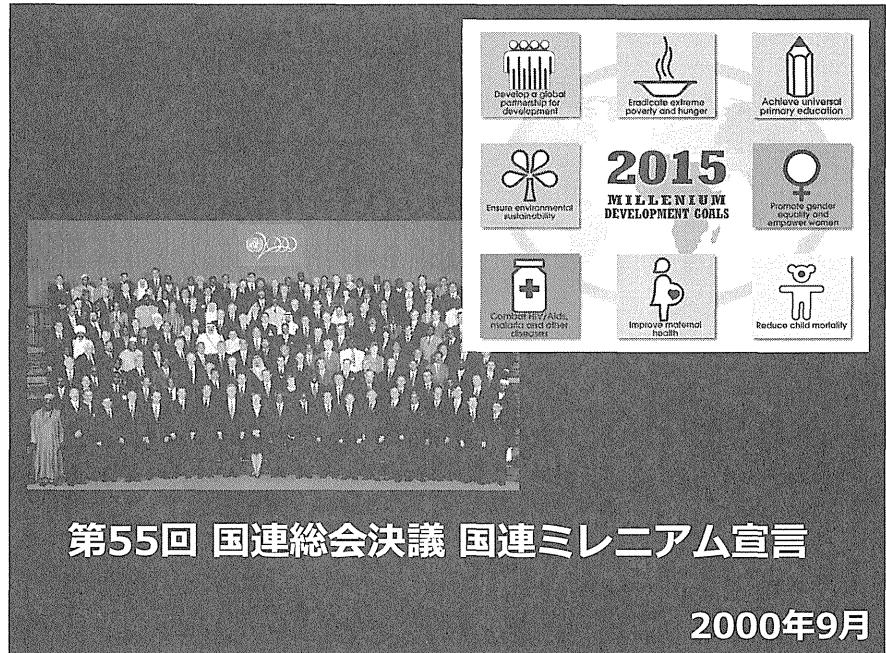
竹田 誠

Measles is a sensitive indicator of inequities in immunization and health.

麻疹は致死率の高い重篤な疾患である一方、非常に安価で、かつ極めて予防効果の高いワクチンが開発されている。麻疹ワクチンというのは、世界中の全ての人が恩恵を受けるべき、最低限の医療のひとつであり、麻疹罹患者の多い地域（集団）というのは、予防接種ならびに医療の水準の低い地域（集団）である。（症状のはっきりした）麻疹を指標にして、そのような予防接種・医療の不平等を見つけ出し、麻疹対策（麻疹ワクチン施策）を核にして、広くあらゆる感染症対策（特にワクチン予防可能疾患対策）ならびに医療水準のグローバルな向上を図ることが目的である。

2000年9月	国連ミレニアム開発目標	MDG4：乳幼児死亡削減（麻疹ワクチンを指標）	
2001年		日本、推計20-30万人の大流行	
2001年12月	WHO/UNICEF 麻疹対策5カ年計画書 2001-2005	2005年までに麻疹死亡を半減。2回のワクチン接種を定期接種率90%以上の達成を。	
2003年5月	世界保健総会：WHA56.20	WHO/UNICEF麻疹対策5カ年計画採択	
2003年9月	西太平洋地域委員会会議決議：R54.R3	国家的計画の策定、2回の麻疹ワクチン接種、サーベイランスや実験室診断の確立・強化	
2004年	西太平洋地域事務局麻疹排除のガイドライン	'排除'へ向けた運用上の定義と指標（暫定基準）	
2005年9月	西太平洋地域事務局：2012年排除目標を公式に発表：WPR/RC56.R8		2015年までに麻疹死亡を95%減。
2006年1月	WHO/UNICEF 麻疹対策5カ年計画書 2006-2010	2010年までに麻疹死亡を90%減。	2015年までに各地域目標を達成。2020年までに5つの地域で麻疹と風疹を排除。
2006年6月	日本、2回接種の導入		麻疹、風疹に関して上に同じ。
2007年	日本、成人例を多数含んだ全国的大流行	263の学校で休校（大学83、高校73）	GVAPを採択
2007年12月	麻しんに関する特定感染症予防指針（厚生労働省告示第445号）	中高生への補足的ワクチン接種（3期、4期）定点把握から全数報告へ	RVC、ERCの立ち上げを推奨。麻疹、風疹対策の共同推進を。
2008年		麻疹報告数11,015例、風疹報告数283例	Framework for verifying elimination of measles and rubella：麻疹風疹排除に関する語句の定義やサーベイランスに関する指標や目標についての記事
2009年		麻疹報告数739例、風疹報告数147例	麻疹報告数293例、風疹報告数2,353例、CRS 5例
2009年1月	厚生労働省 事務連絡（平成21年1月15日）	麻しんの検査診断体制の整備について	証明には不十分だが、実質的に排除に至ったと考えて妥当。
2010年10月	西太平洋地域委員会決議：WPR/RC61.R7	各国毎の麻疹排除検証の仕組みの整備を。風疹、CRS対策の促進を。	アウトブレイク対応、サーベイランス等
2010年10月	WHOによる感染研麻疹風疹ラボ検査（第2回）		2015年までにWHOの排除認定を受ける。検査診断の徹底。ウイルス遺伝子検査の実施。NVCの設置。
2010年11月	厚生労働省 通知（平成22年11月11日）		
2010年12月	WHO WER 85:489-496. Monitoring Progress Towards Measles Elimination		
2010年			
2011年8月	第20回WPRのEPI/VPDに関する技術顧問会議（TAG）		
2011年			
2012年4月	世界麻疹風疹対策計画書 2012-2020		
2012年5月	世界ワクチン対策計画書（GVAP）		
2012年5月	世界保健総会：WHA65.17		
2012年8月	第21回WPRのEPI/VPDに関する技術顧問会議（TAG）		
2012年11月	予防接種に関する戦略諮問委員会(SAGE)		
2012年			
2013年3月	厚労研究班（H22-新興-一般-012）最終報告		
2013年3月	WPR Measles elimination field guide (draft)		
2013年4月	麻しんに関する特定感染症予防指針（厚生労働省告示第445号）改正（適用）		

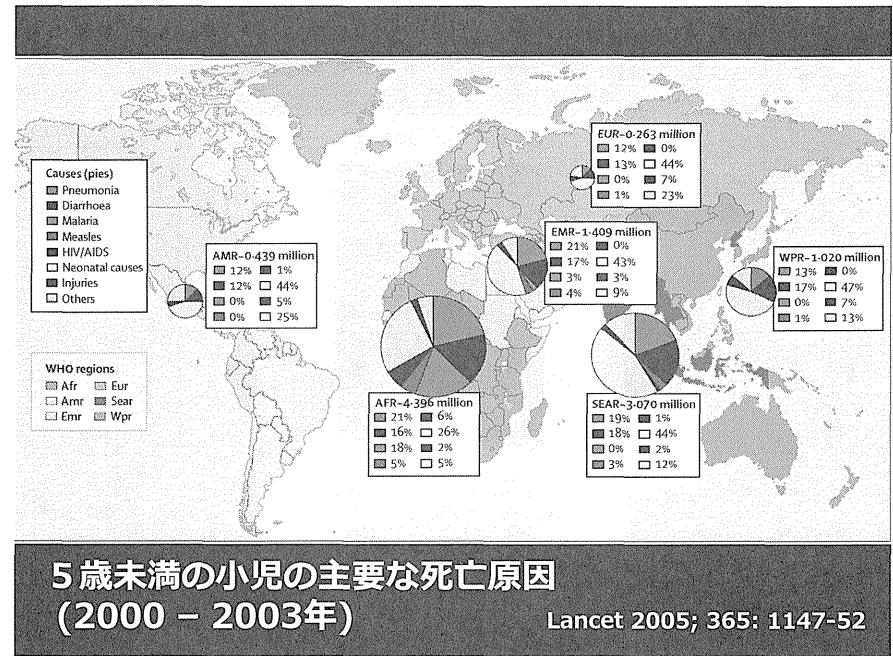
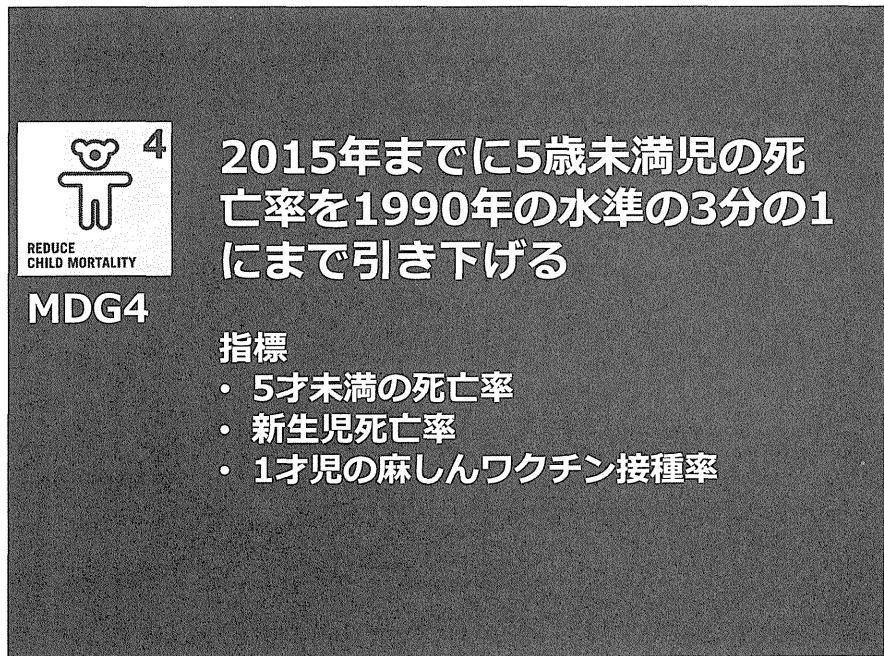
2013年6月	第22回WPRのEPI/VPDに関する技術顧問会議 (TAG)	麻疹、風疹対策の協調ならびに強化を。RVC、NVCの役割について。風疹の報告。年長者への対策。
2013年		麻疹報告数232例、風疹報告数14,357例、CRS 32例
2013年6月	麻しん排除認定会議（NVC）設置	
2013年10月	WHOによる感染研麻疹風疹ラボ査察（第3回）	
2013年10月	NVC：WPRO RVCへ麻疹排除状況に関する年次報告書提出	
2013年11月	デンカ生研改良麻しんIgM ELISAきっと販売開始	麻疹報告数457例、風疹報告数87例
2014年4月	風しんに関する特定感染症予防指針（適用予定）	早期にCRSをなくし、2020年までに風疹を排除 成人へのMRワクチンの勧奨、積極的な検査診断の実施、 ウイルス遺伝子の解析、CRS児からのウイルス排出の確認検査等



第55回 国連総会決議 国連ミレニアム宣言

2000年9月

—37—



2001年

日本
推計20-30万人
の大流行



WHO-UNICEF
JOINT STATEMENT
ON STRATEGIES TO REDUCE
MEASLES MORTALITY
WORLDWIDE

2001-2005

- 38 -

2005年



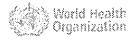
西太平洋地域事務局
2012年排除目標を公式に発表
WPR/RC56.R8

WHO/UNICEF
Joint Statement
GLOBAL PLAN FOR REDUCING
MEASLES MORTALITY 2006-2010

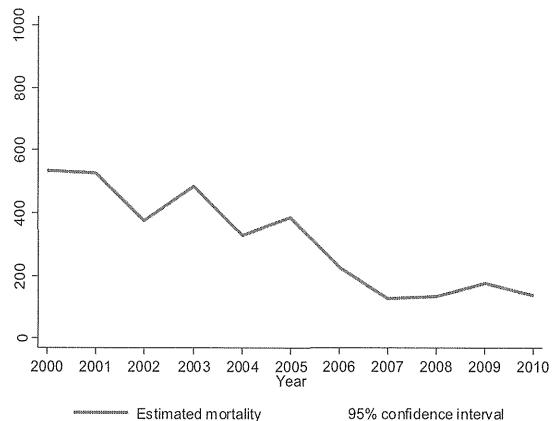
2006-2010



MEASLES INITIATIVE



**74% reduction in measles deaths,
2000 - 2010**



** Simons E et al. Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data. Lancet 2012; 379(9832):2173-8



2回目のワクチン接種機会の有無（2005年時点）

2005: 171 member states (89%)



Lancet (2007) 369:191-200.

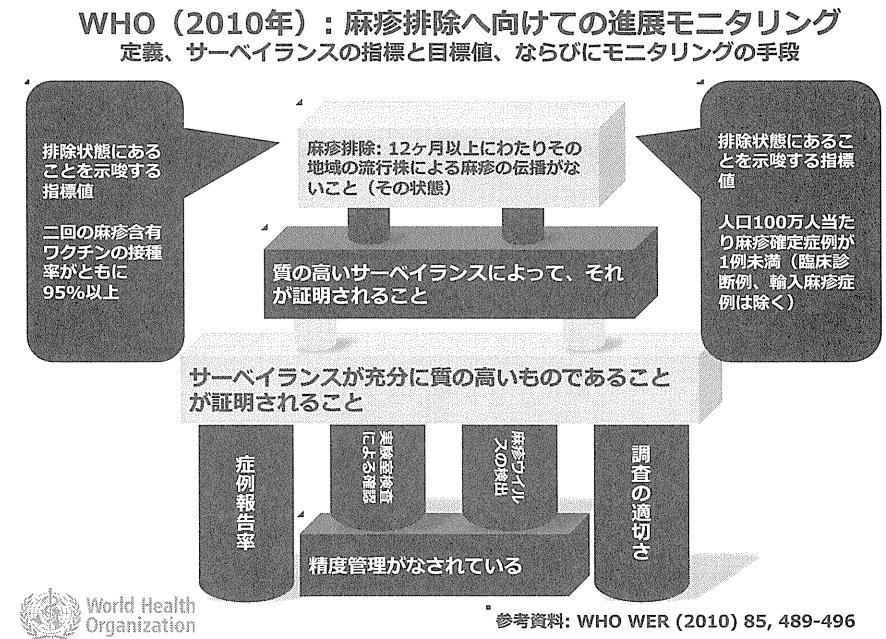
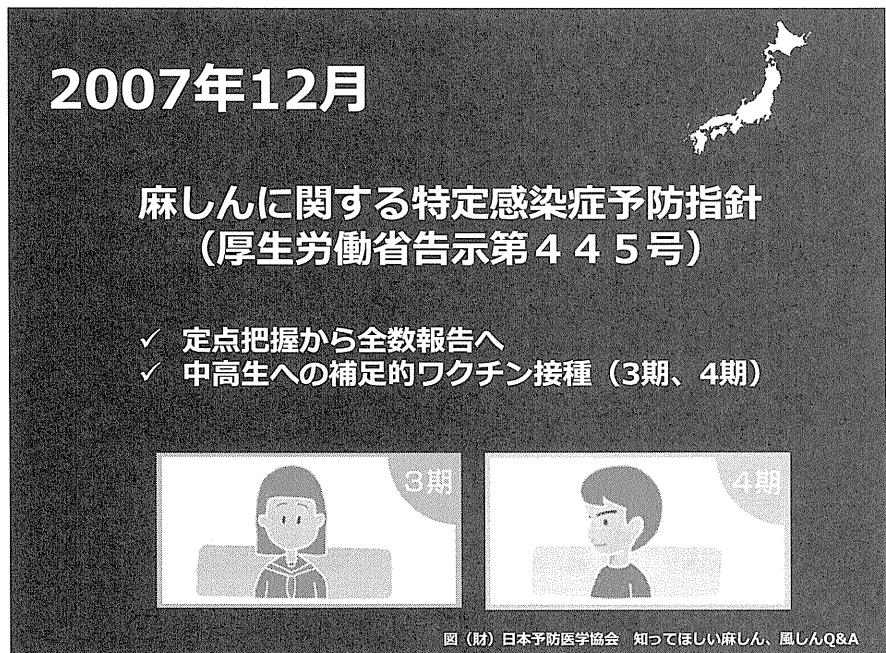
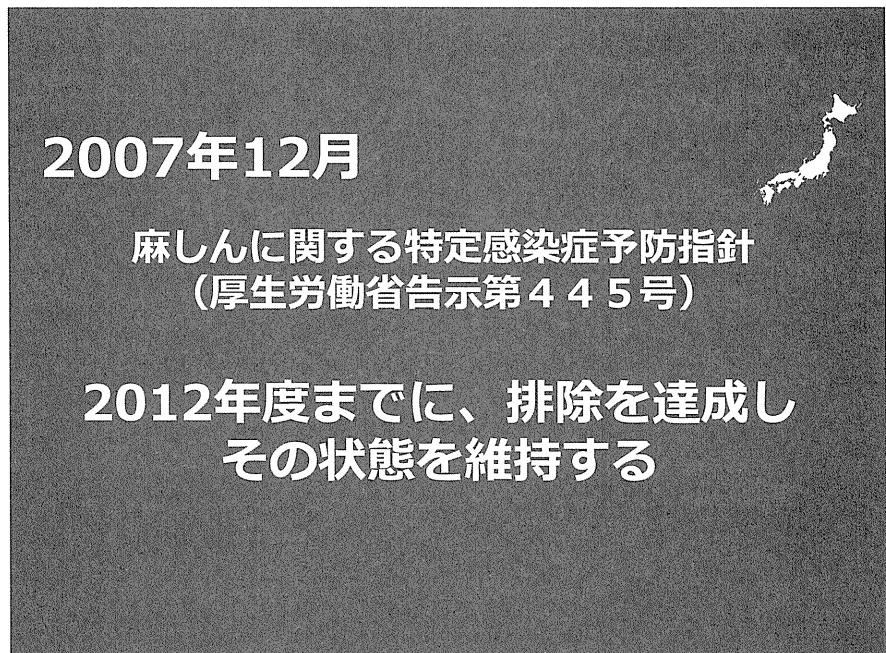
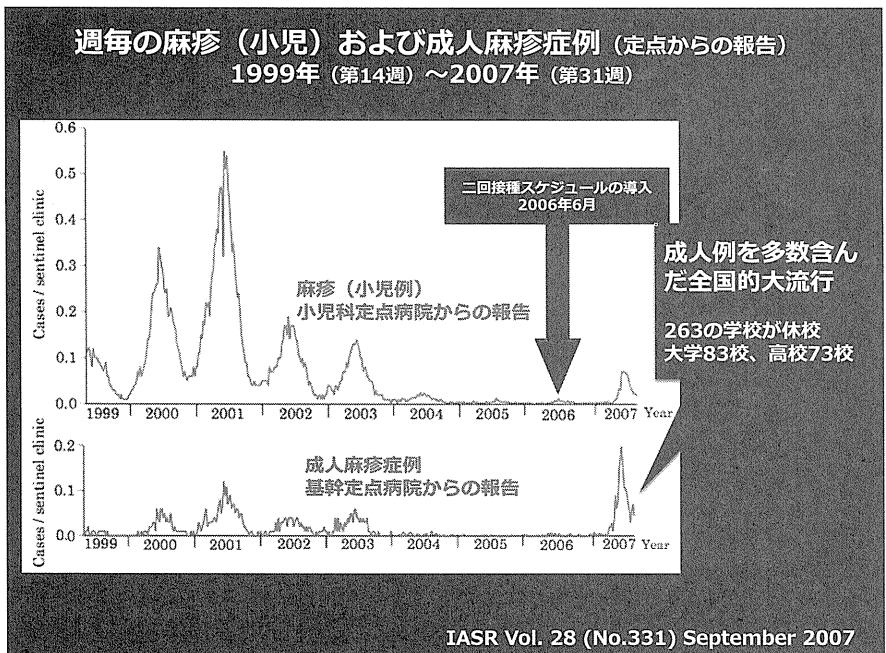
2006年

2回接種の導入（麻しん風しん混合ワクチン）

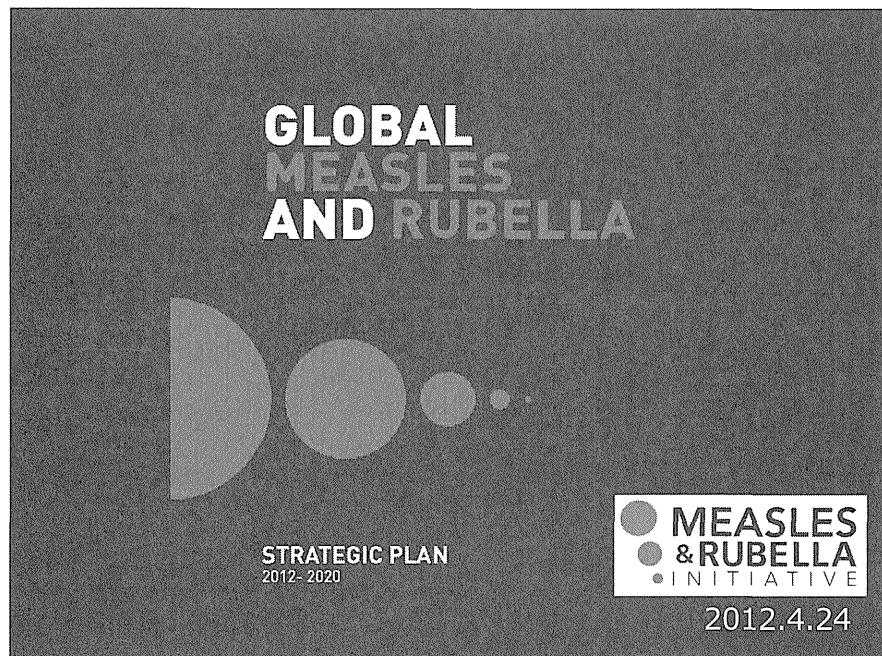
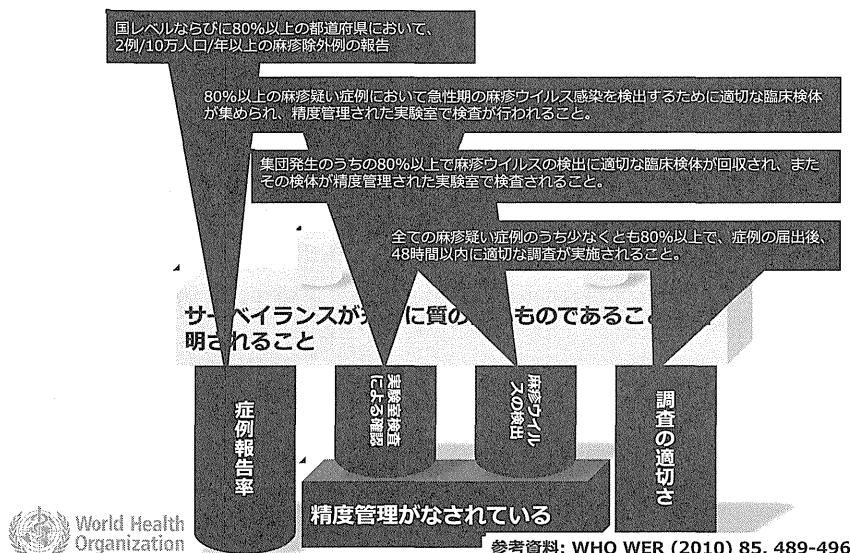
- ✓ 1期 1歳児
- ✓ 2期 小学校就学前



図（財）日本予防医学協会 知ってほしい麻しん、風しんQ&A



WHO (2010年) : 麻疹排除へ向けての進展モニタリング
定義、サーベイランスの指標と目標値、ならびにモニタリングの手段



**GVAP (世界ワクチン活動計画)
Global Vaccine Action Plan**

全ての人々や社会が、いかなるワクチン予防可能疾患にも罹るこ
とない世界を！



DECade of
VACCINES
A Global Action

目標

排出目標

2015年までに

WHOの4つ以上の
地域で麻疹を、2
つ以上の地域で風
疹とCRSを排除す
る

2020年までに

WHOの5つ以上の
地域で麻疹ならび
に風疹とCRSを排
除する

MDG4

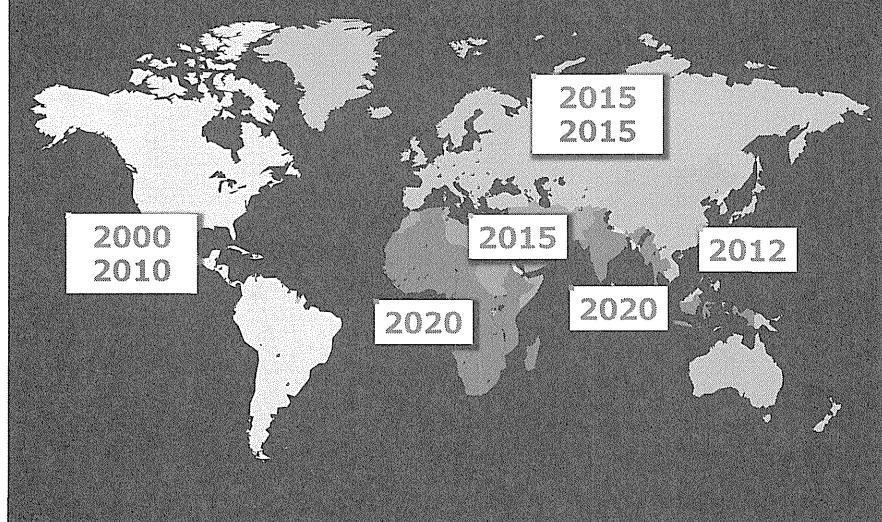


REDUCE
CHILD MORTALITY

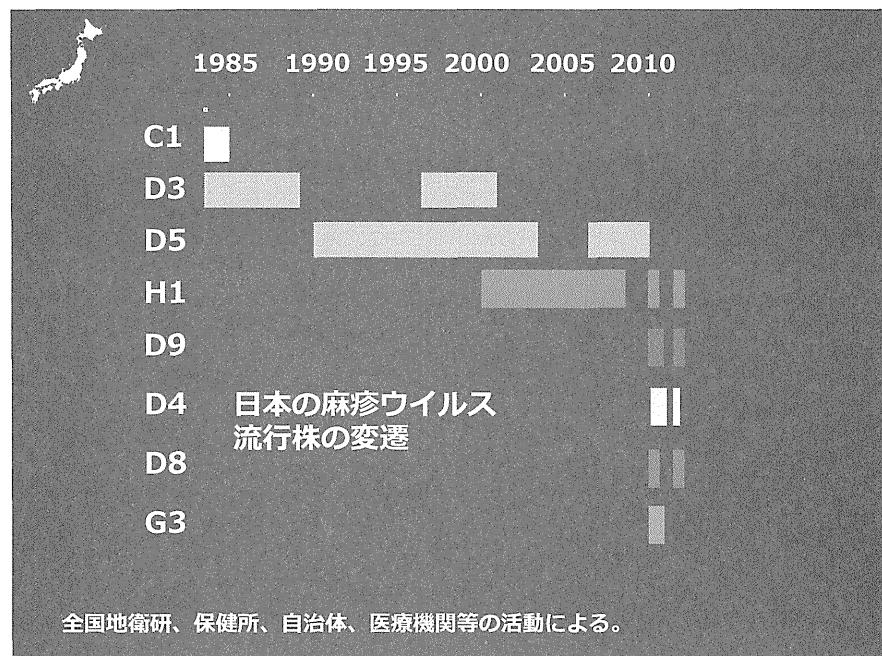
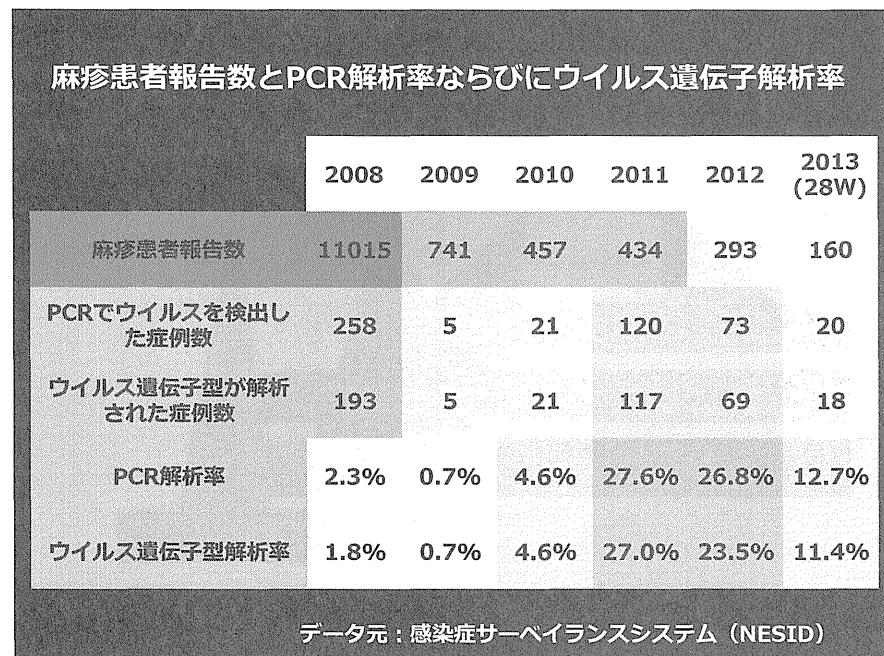
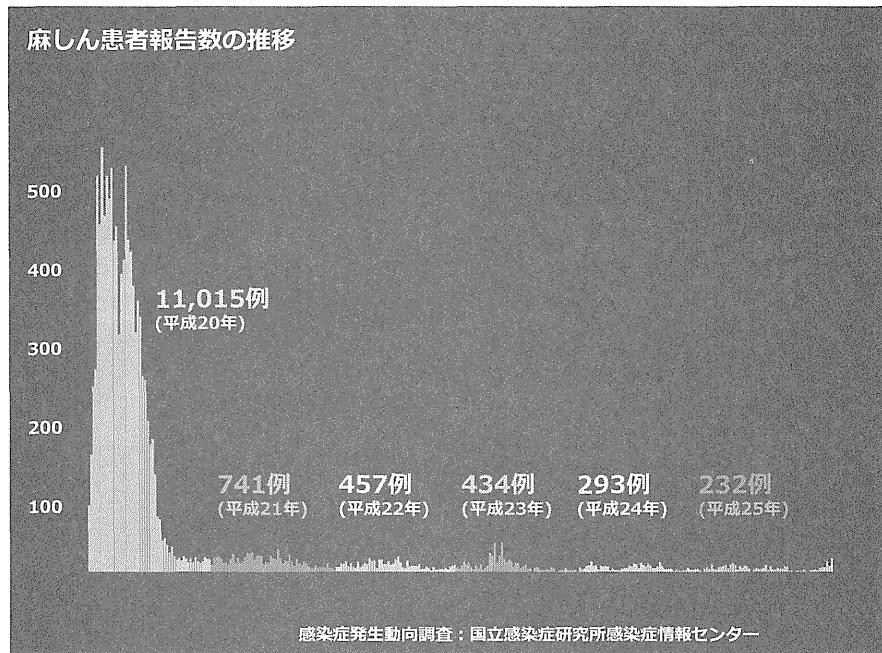
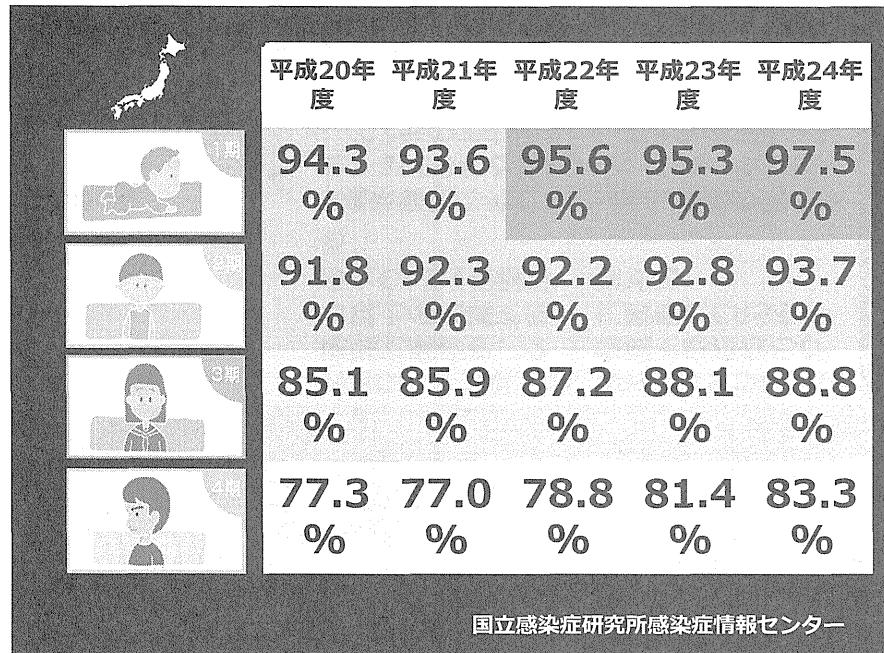
4

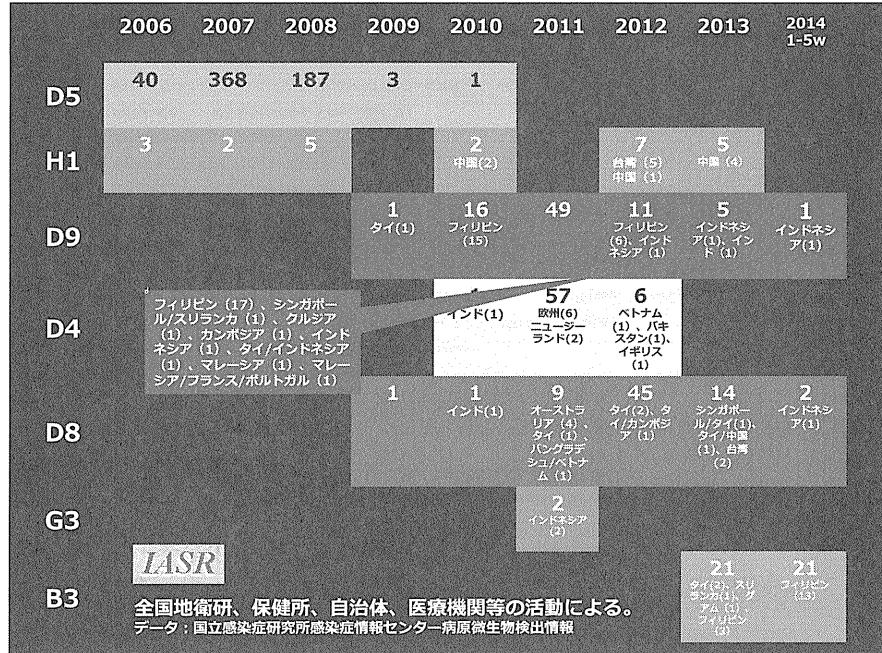
5歳未満児の死亡率
を、1990年と比較
して3分の2減少さ
せる

WHO地域別の麻疹ならびに風疹の排除目標

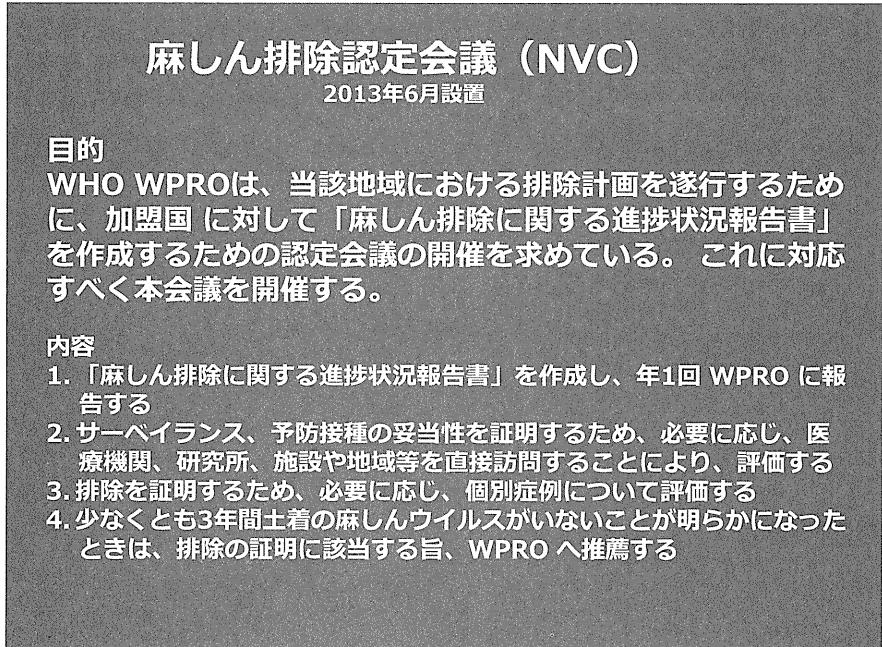
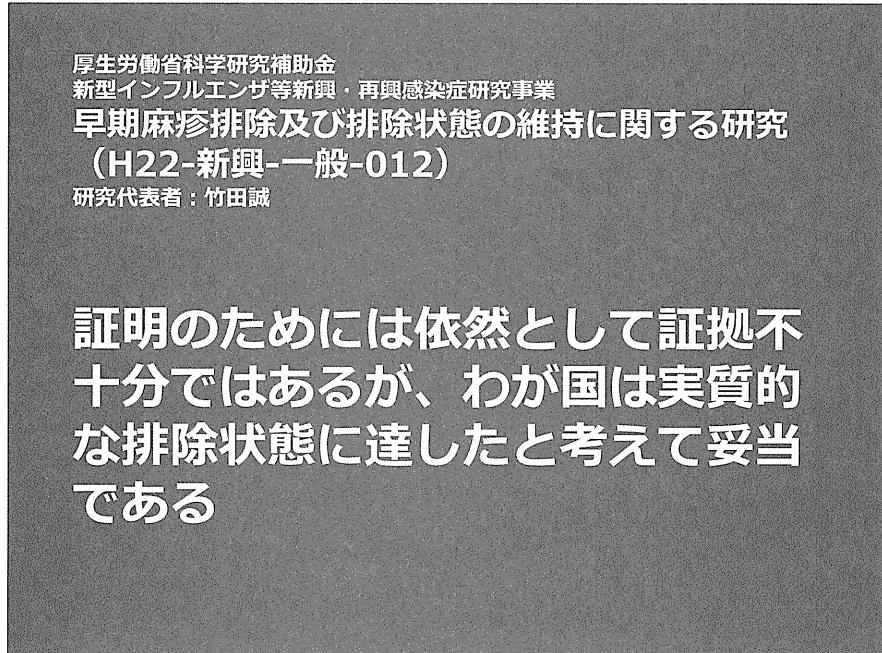
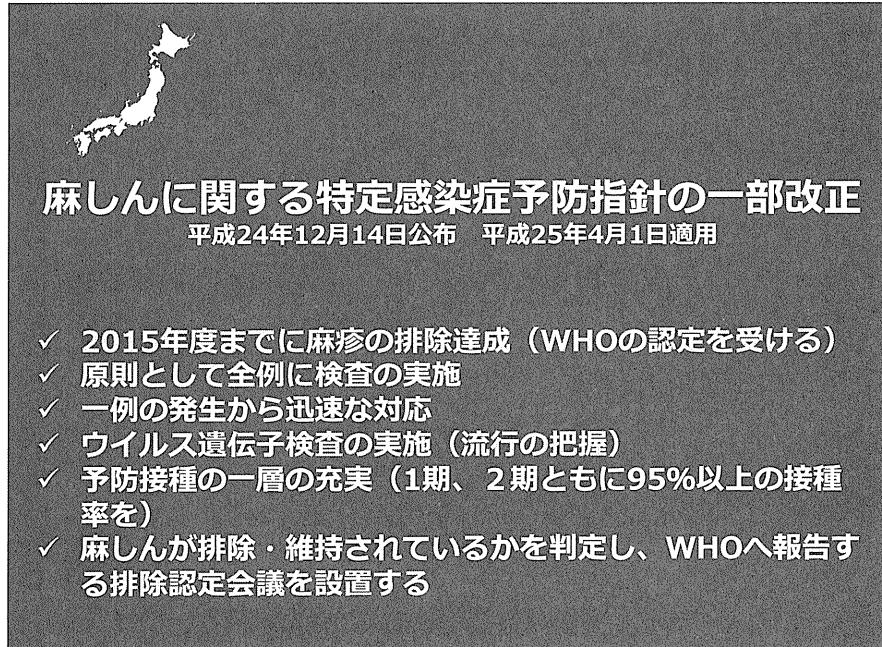


第65回WHO総会（2012年5月）GVAPを採択

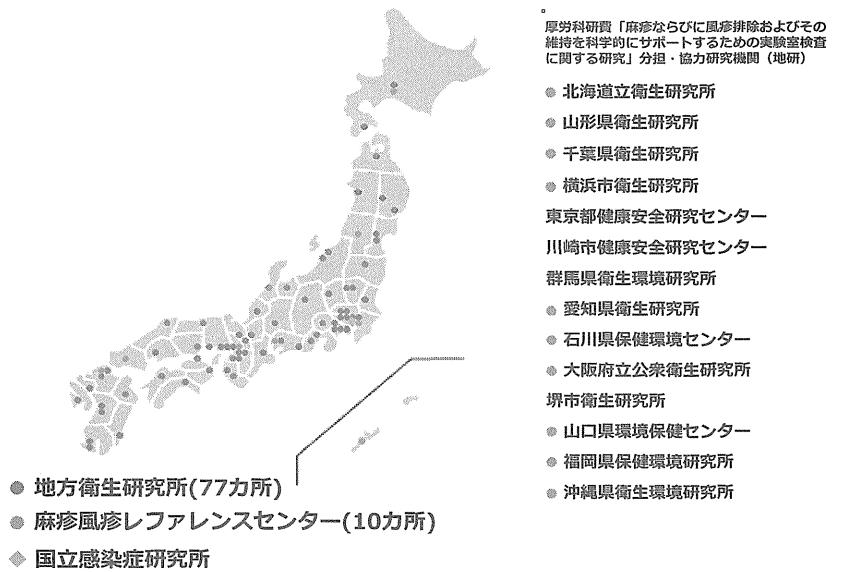
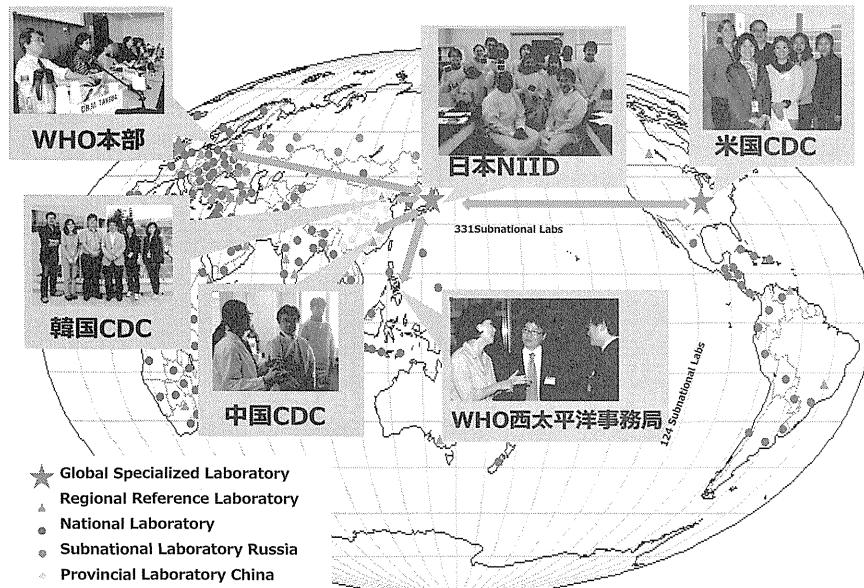




-43-



WHO世界麻疹風疹実験室ネットワーク



2013年10月7-8日 WHOによるウイルス第三部麻疹風疹実験室査察

Measles and Rubella Regional Reference Laboratory Check-list	
World Health Organization Measles and Rubella Regional Reference Laboratory Check-list for Annual WHO Accreditation	
Date of Review: 7-8 Oct, 2013	Accreditation for Calendar Year: 2014-2015
Laboratory: Laboratory of Measles and Rubella Laboratory, Department of Virology III	
Institute: National Institute of Infectious Diseases	
Address: 4-7-1, Gakuen, Musashimurayama-shi, Tokyo 208-0011, Japan	
Phone: +81-42-561-0771 Fax: +81-42-561-1969 E-mail: kkomase@nih.go.jp yoshion@nih.go.jp	
Head of Institute: Haruo Watanabe	Head of Department: Makoto Takeda
Head of Laboratory: Katsuhiro Komase/ Yoshio Mori	Technical Supervisor: Katsuhiro Komase/ Yoshio Mori
Laboratory used for Virus Detection: 502 / 510C	
Laboratory used for Sequencing: 503 / 511	
Reviewer(s): Mick Mulders, Youngmee Jee	
Name of National Accrediting Authority (if appropriate) and current accreditation status:	

Recommendations (1):

National laboratory-based surveillance is being strengthened with the nomination of regional measles rubella centers

The laboratory is encouraged to further expand these activities with developing and implementing an external quality assurance system targeting the ten regional measles rubella centers.

The number of tasks are very diverse (public health surveillance, basic research and vaccine lot testing) and the workload is very high, obviating the need for additional staff, in order for the laboratories to be able to perform its tasks satisfactorily. An urgent solution is needed.

The laboratories are urgently requested to develop and implement Good Laboratory Practice (GLP) with an internal quality assurance system and standard operating procedures, much in line with system that has been implemented for the laboratories that are responsible for vaccine lot testing.

Recommendations (2):

With the development of national rubella control and surveillance guidelines, the laboratory should be involved closely in the development of these guidelines and in the introduction of suitable laboratory diagnostic assays, following WHO protocols.

With the development of much additional sequencing capacity within the national laboratory network, the laboratories are kindly requested to improve on reporting genotype data to the WHO databases MeaNS and RubeNS in terms of timeliness and completeness.

It is encouraged for the NIID to share and use the standard molecular techniques used among the WHO network laboratories as much as possible in order to prevent any confusion among network laboratories in this region. For instance, the use of nested PCR for the detection of measles and rubella is not recommended for the national laboratories.

Summary (抜粋)

Although the total reported number of measles patients was 11,015 in 2008, it had declined dramatically, which was 741 in 2009 and 450 in 2010. In 2012, the coverage rate of the measles vaccination was 97.5% for MCV1 and 93.7% for MCV2. Then the seroepidemiological survey (National Epidemiological Surveillance of Vaccine Preventable Diseases: NESVPD) indicates more than 95% of those who are 2 years old and over have protective immune level.

The Japanese indigenous virus strain, D5, has not been reported since May 2010. Moreover genotype analyses have shown that there has been no identical virus circulating in Japan since 2010. The NVC considers Japan meets the criteria of measles elimination which is the absence of endemic measles transmission in a defined geographic area (e.g. region or country) for ≥36 months in the presence of a well-performing surveillance system

現在 RVCにて審査中 (under review)

Country Progress Report Toward Measles Elimination

For The Regional Verification Commission (RVC) For Measles Elimination in the Western Pacific Region

October 1st, 2013

National Verification Committee (NVC) for Measles Elimination
Of Japan

現在 RVCにて審査中 (under review)

Chart 1. The numbers of PCR positive cases, reported measles cases, and cases with genotype analysis

	2008	2009	2010	2011	2012	2013 (28W)
D4	1	-	1	57	6	-
D5	187	3	1	-	-	-
D8	-	1	1	9	45	8
D9	-	1	16	49	11	4
H1	5	-	2	-	7	5
G3	-	-	-	2	-	-
B3	-	-	-	-	-	1
Not typed	65	-	-	3	4	2
Number of PCR positive cases (PPC)	258	5	21	120	73	20
Number of PPC with genotype analysis (GA)	193	5	21	117	69	18
Number of reported measles cases (MC)	11015	741	457	434	293	160
PPC/MC	2.3%	0.7%	4.6%	27.6%	26.8%	12.7%
GA/MC	1.8%	0.7%	4.6%	27.0%	23.5%	11.4%

Chart 2. Further grouping of measles virus strains in each genotype isolated in Japan in 2010-2013.

Genotype	Number of measles virus strains in the genotype detected in Japan	Number of variations (groups) with different base sequence in the genotype
D4	63	6
D8	51	6
D9	76	14
H1	11	6
G3	2	2
B3	2	1

Chart 3 . Measles, Japan, 2010-2013, Source of Importations

Year	Genotype	Place of sojourn or residence during the incubation period (number of cases)
2010	D4	India(1)
	D8	India(1)
	D9	Philippine(4)
	H1	China(2)
2011	D4	UK(1), Spain(1), France(4), Germany/Switzerland/France (1)*, New Zealand (1)
	D8	Australia(1), Thailand(1), Bangladesh/Viet Nam(1)*
	D9	Singapore/Sri Lanka(1)*, Philippine (7), Cambodia(1), Philippine/Georgia(1)*, Indonesia(1), Thailand/Indonesia (1)*, Malaysia(1), Malaysia/France/Portugal(1)*
	G3	Indonesia(2)
2012	D4	Viet Nam(1) , UK/France(1)*, Pakistan(1)
	D8	Thailand(2), Thailand/Cambodia (1)*
	D9	Philippine(2), Indonesia (1)
	H1	Taiwan(1)
2013	D8	Singapore/Thailand (1)*
	H1	China (2)
	B3	Thailand(2)

* Patient visited more than one country during the incubation period.

Figure 1. Number of reported measles cases each year (2008-2012 and 2013 as of 28W)

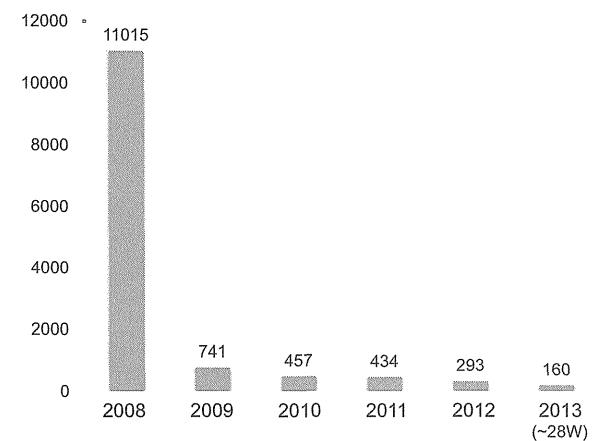


Figure 2. Phylogenetic tree of genotype D9 measles virus strains detected in Japan in 2010-2013 drawn with the 450-nucleotide sequence in the N gene.

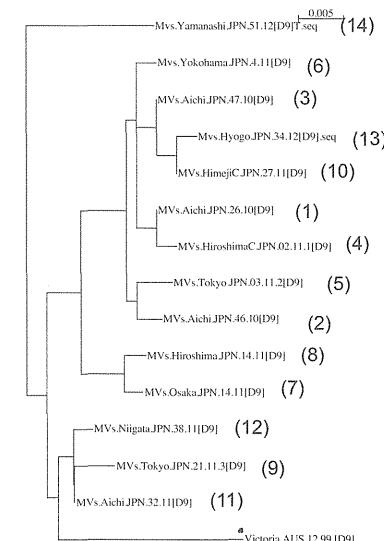


Figure 3. Phylogenetic tree of genotype D4 measles virus strains detected in Japan in 2010-2012 drawn with the 450-nucleotide sequence in the N gene.

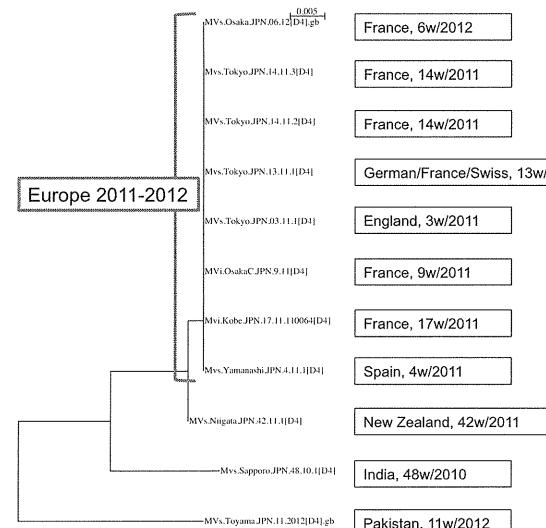
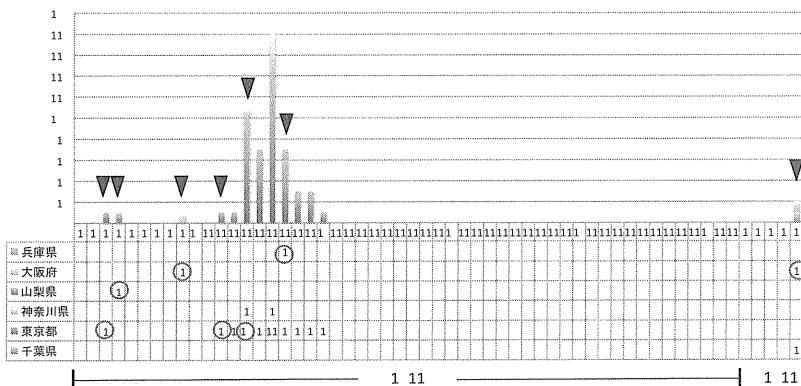


Figure 5. Measles cases with genotype D4 (group2) (D4-2) virus by prefecture by week

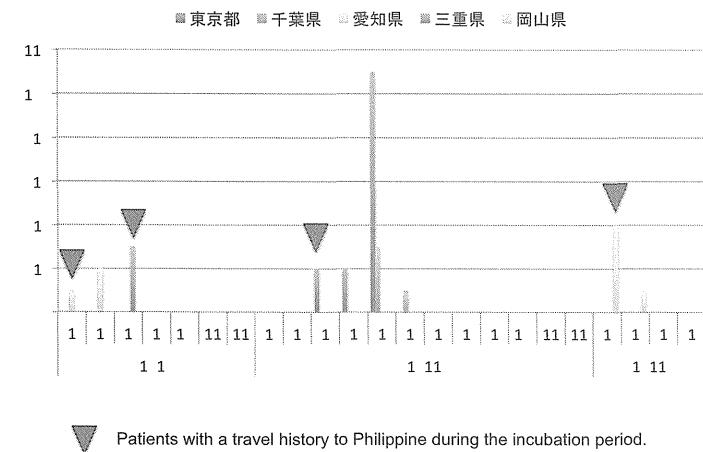


▼ ○ Patients with a travel history to Europe during the incubation period.

Figure 4. Measles cases with genotype D4 virus by prefecture by month (Jan 2010 – Aug 2013)

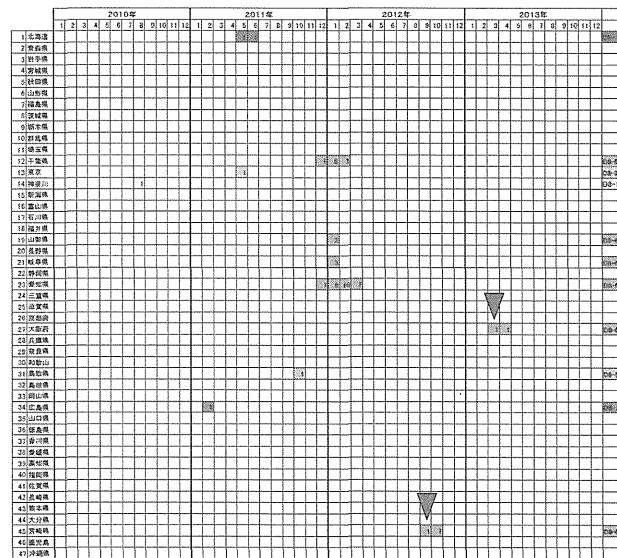
Figure 6. Measles cases with genotype D9 virus by prefecture by month (Jan 2010 – Aug 2013)

Figure 7. Measles cases with genotype D9 (group1) (D9-1) virus by prefecture by months

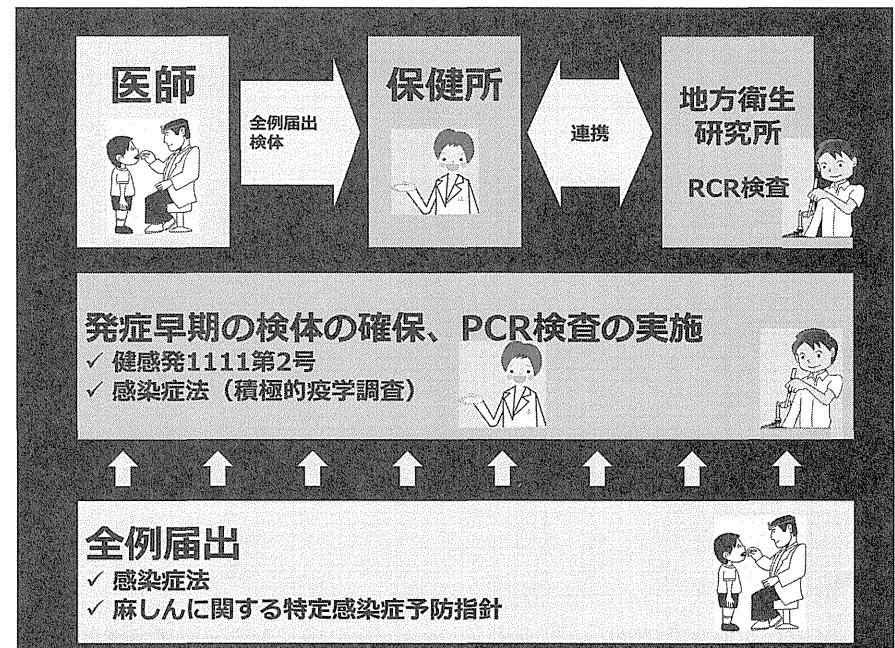
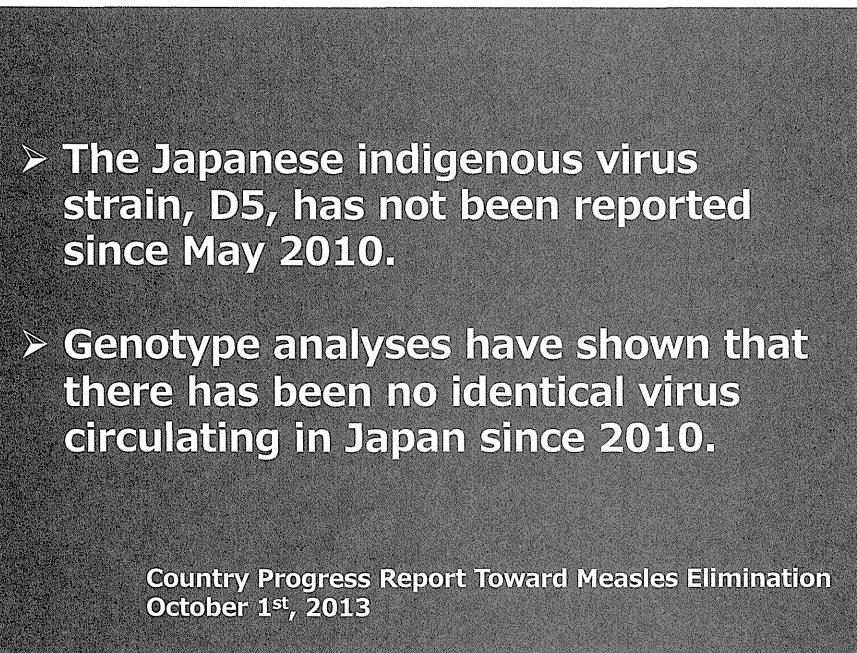


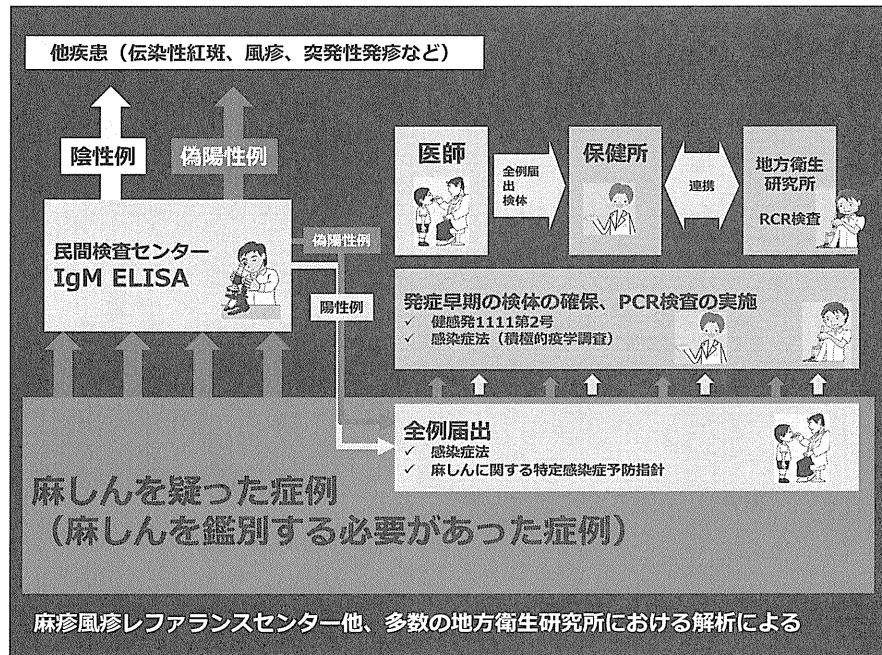
▼ Patients with a travel history to Philippine during the incubation period.

Figure 8. Measles cases with genotype D8 virus by prefecture by month (Jan 2010 – Aug 2013)



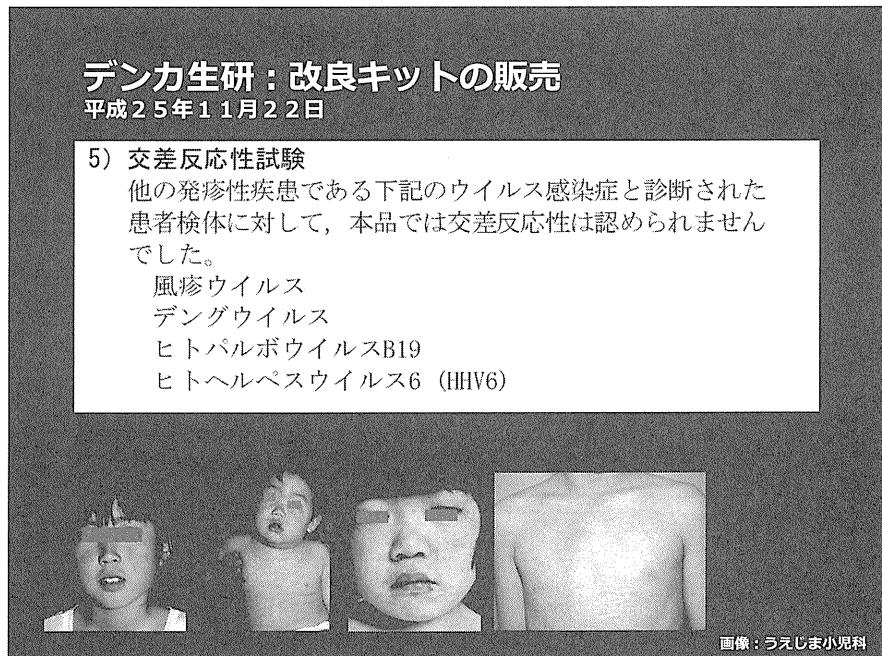
▼ Patients with a travel history overseas during the incubation period





麻疹検査（2011年）—北海道衛研

No.	年齢	性別	病日	検体	ワクチン	IgM	PCR	備考
9	30代	M	7	拭い液、血液、尿	有り	2.1	陰性	パルボウイルス
10	30代	M	3	拭い液、血液、尿	無し	0.02	陰性	パルボウイルス
11	幼児	M	7	拭い液、血液	1回	1.76	陰性	
12	40代	F	13	拭い液、血液、尿	無し	0.7	陰性	パルボウイルス
14	30代	M	1	血清	無し	2.16	陰性	
15	40代	M	0	拭い液、血液、尿	無し	0.02	陰性	風疹ウイルス
16	40代	M	0	拭い液、血液、尿	不明	0.25	陰性	風疹ウイルス
17	50代	M	0	拭い液、血液、尿	無し	0.64	陰性	風疹ウイルス
18	30代	M	0	拭い液、血液、尿	有り	0.14	陰性	風疹ウイルス
19	30代	M	0	拭い液、血液、尿	不明	0.04	陰性	風疹ウイルス
20	30代	M	3	拭い液、血液、尿	不明	2.36	陰性	風疹ウイルス
21	幼児	F	不明	拭い液、血液、尿	無し	0.01	陰性	
22	40代	M	3	拭い液、血液、尿	不明	0.2	陰性	風疹ウイルス
23	10代	F	不明	拭い液、血液、尿	不明	0.01	陰性	
24	30代	M	13	拭い液、血液、尿	不明	22.1	陽性	麻疹ウイルスD8型
27	80代	M	8	拭い液、血液、尿	不明	1.86	陰性	
28	30代	F	9	拭い液、血液、尿	不明	23.33	陽性	麻疹ウイルスD8型
37	30代	M	17	血液、尿	1回	16.46	陰性	E型肝炎ウイルス
40	50代	F	6	拭い液、血液、尿	不明	3.00	陰性	ヘルペスウイルス1型



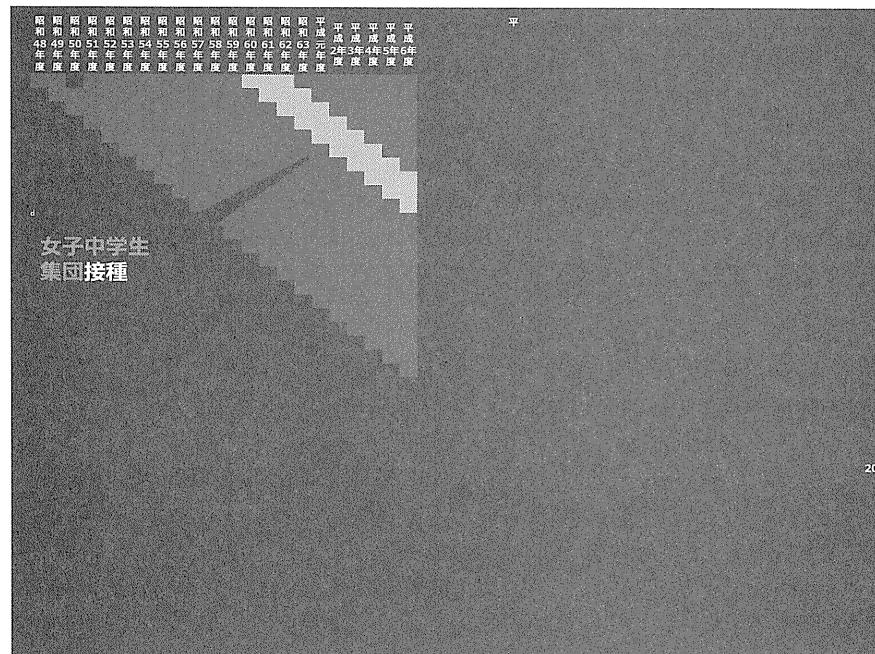
風しん患者報告数の推移



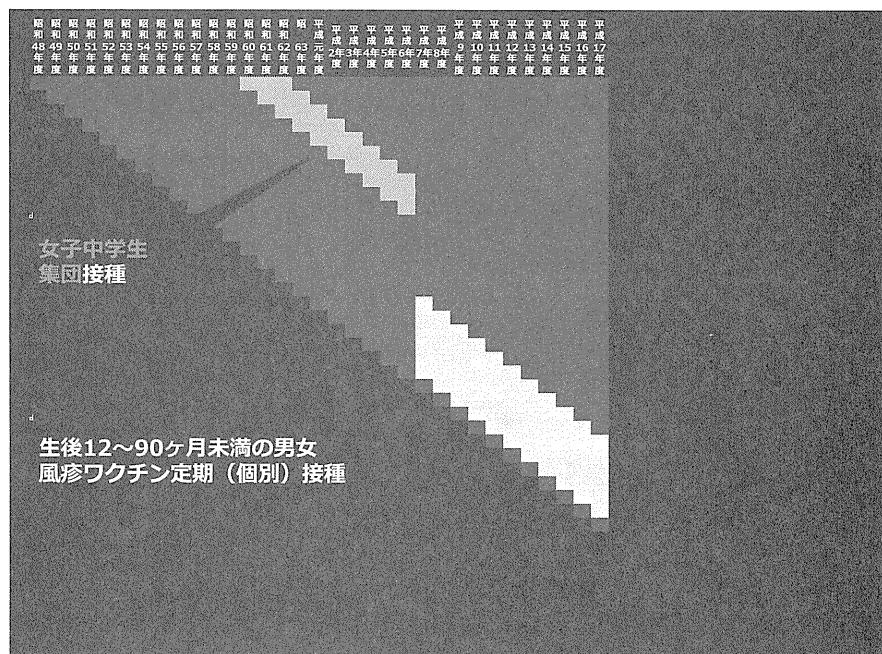
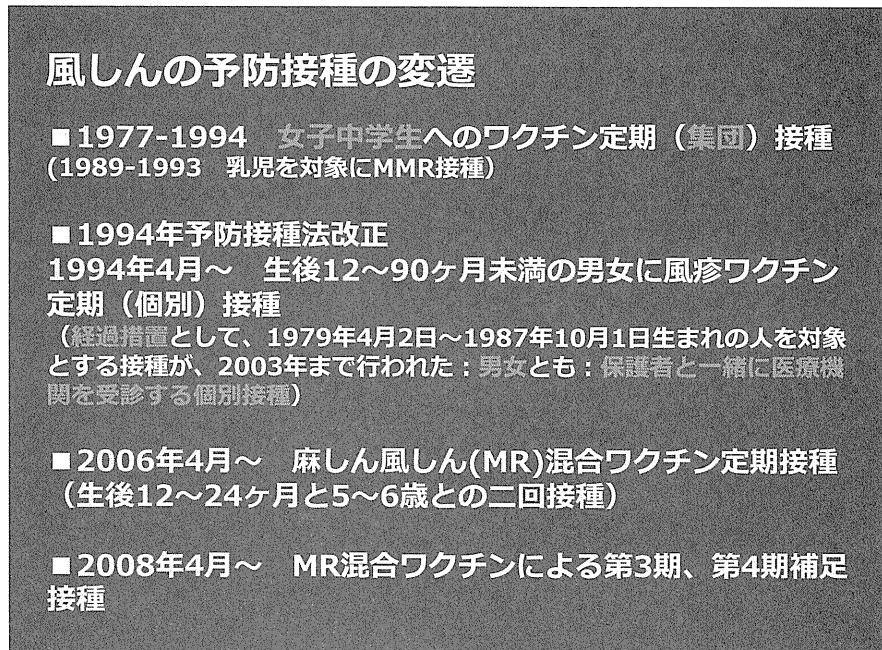
年	CRS報告数	先天性風疹症候群の報告状況（1999年～）
1999年	0	
2000年	1	大阪
2001年	1	宮崎
2002年	1	岡山
2003年	1	広島
2004年	10	岡山（2）、東京（3）、鹿児島（1）、神奈川（1）、熊本（1）、長野（1）、大分（1）
2005年	2	愛知、大阪*
2006年	0	
2007年	0	
2008年	0	
2009年	2	長野*、愛知
2010年	0	
2011年	1	群馬*
2012年	5	香川（1）、兵庫（2）、大阪（1）、埼玉（1）
2013年	32	大阪（6）、愛知（2）、東京（9）、神奈川（5）、千葉（1）、埼玉（5）、和歌山（2）、三重（1）、不明（1）
2014年	5	福島（1）、東京（1）、島根（1）、兵庫（1）、神奈川（1）

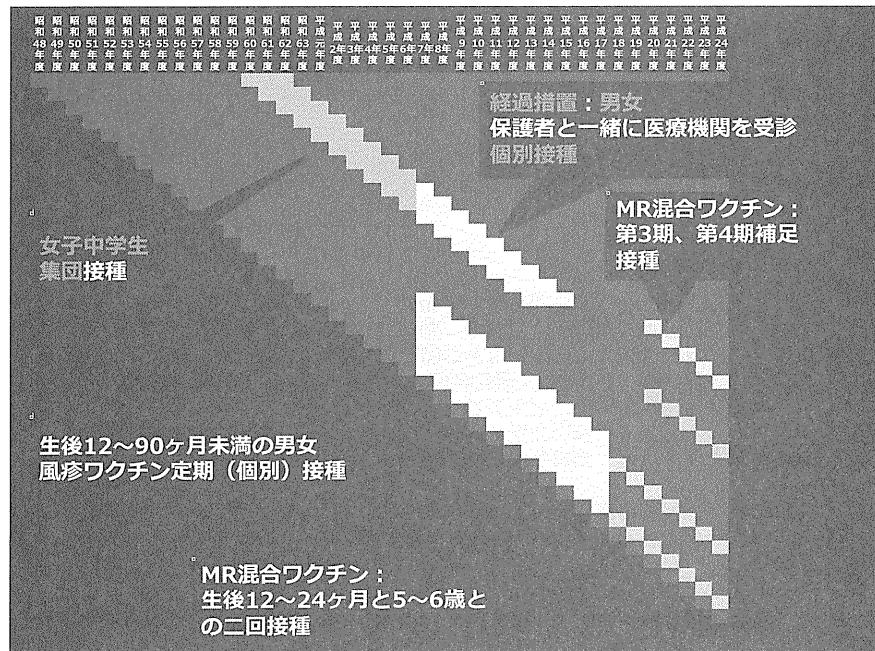
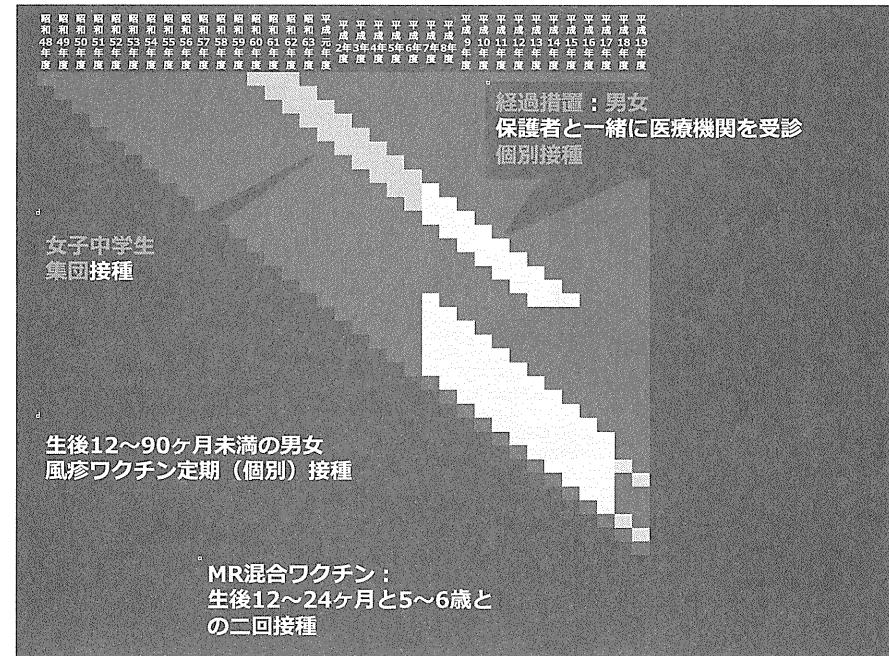
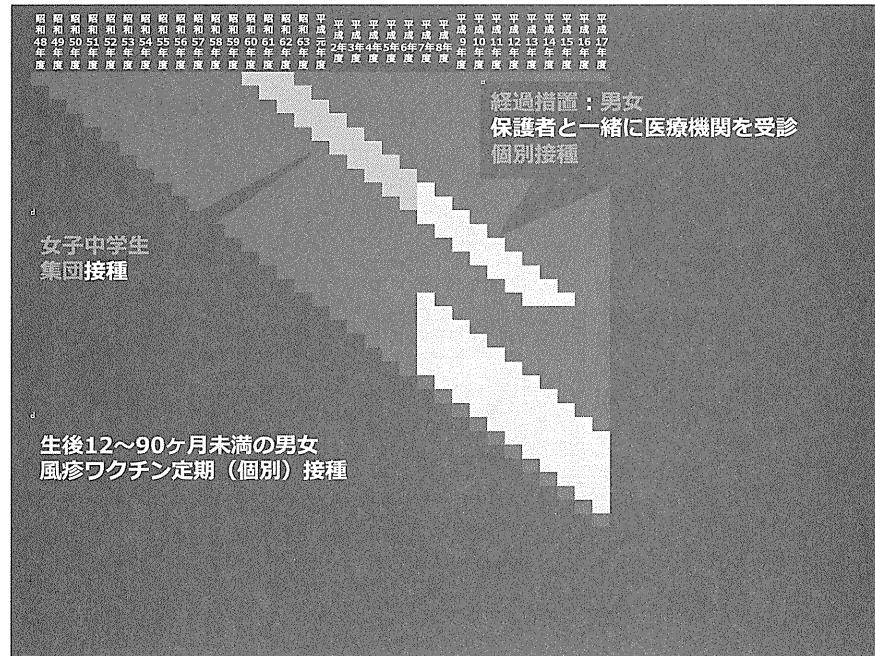
感染症発生動向調査より（2014年2月7日時点） *海外感染症例

—50—



20





風しんに関する特定感染症予防指針（案）平成26年4月1日適用予定

目標

可能な限り早期に風しんの排除を達成するとともに、先天性風しん症候群の発生をなくす

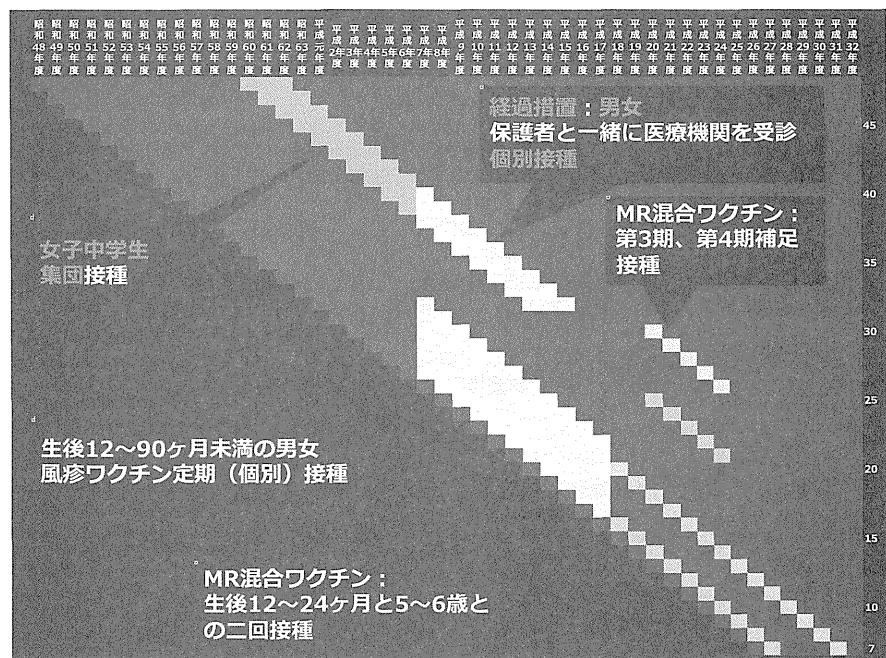
（早期に先天性風しん症候群の発生をなくし、平成32年度までに風しんを排除する：風しんに関する小委員会案）

抜粋

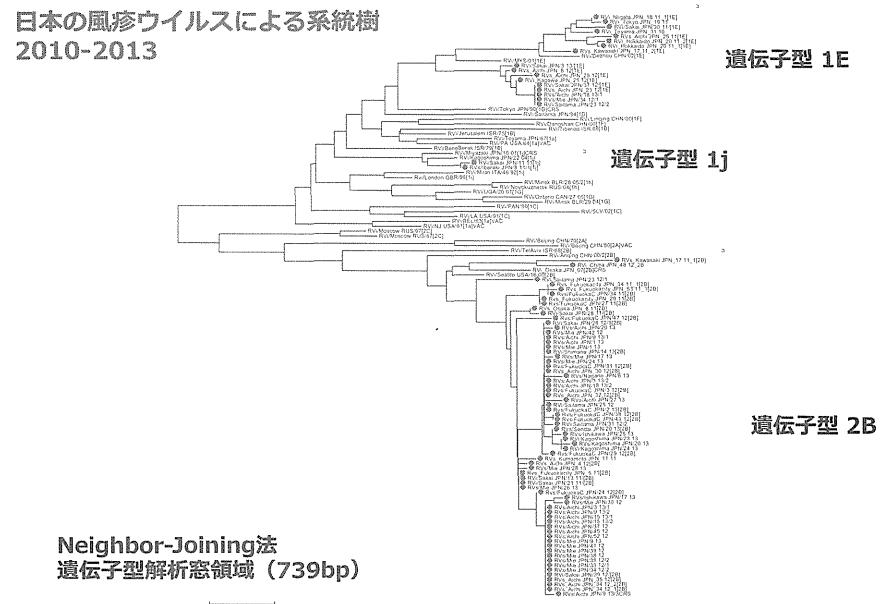
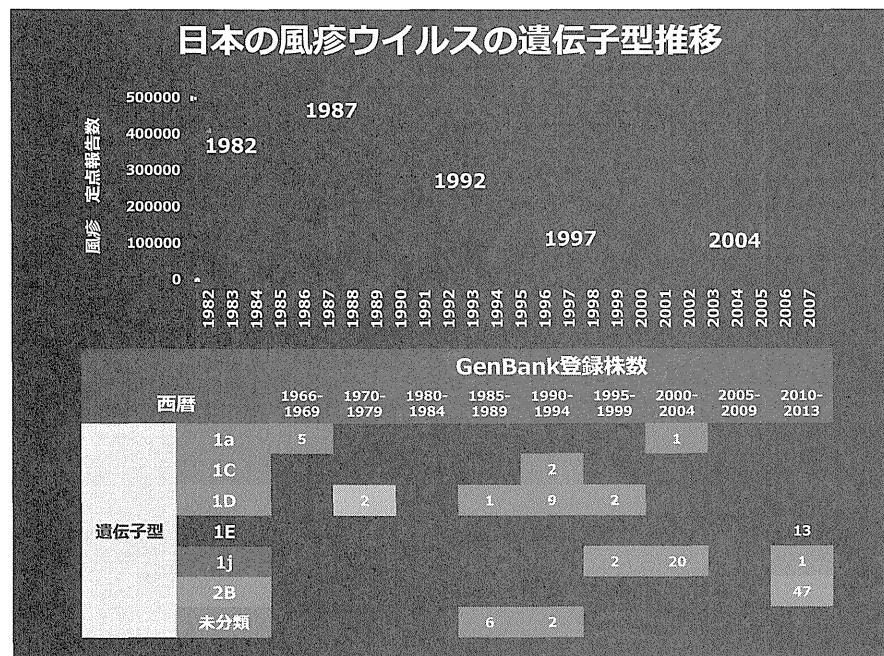
- 可能な限り24時間以内に届出を行うことを求める。
- 臨床での診断にもっての届出を求めるが、可能な限り検査診断を実施した上で、その結果についても報告を求める。
- 地域での風しんの流行がない状態において、風しん患者が集団発生した場合等の感染対策の必要性に応じて、都道府県等が設置する地方衛生研究所でのウイルス遺伝子検査等の実施のための検体の提出を求める。
- 患者の発生数が一定数以下になった場合には、原則として全例にウイルス遺伝子検査の実施を求める。
- その場合においても、臨床診断をした時点でまず臨床診断例として届出を行うとともに、血清IgM抗体検査等の血清抗体価の測定の実施と、地方衛生研究所でのウイルス遺伝子検査等の実施のための検体の提出を求める。
- 臨床症状と検査結果を総合的に勘査した結果、風しんではないと診断された場合は、届出を取り下げるることを求める。

風しんに関する特定感染症予防指針（案）平成26年4月1日適用予定

7. 検査の結果、風しんウイルスが検出された場合は、可能な限り、地方衛生研究所において風しんウイルスの遺伝子配列の解析を実施する、又は国立感染症研究所に検体を送付し、同研究所において風しんウイルスの遺伝子配列の解析を実施する。
8. 地方衛生研究所が遺伝子配列の解析を実施した場合は、可能な限りその結果を速やかに国立感染症研究所に報告する、又は一般に公表する。
9. 国立感染症研究所は、全国で解析されたウイルスの遺伝子情報を、収集するとともに、適切に管理した上で、流行状況の把握や感染伝播の制御等に役立てる。
- 10.先天性風しん症候群の児から一定期間ウイルスの排出が認められることから、地方衛生研究所及び国立感染症研究所は、必要に応じてPCR検査により先天性風しん症候群と診断された児のウイルス排出の有無について評価を行う。

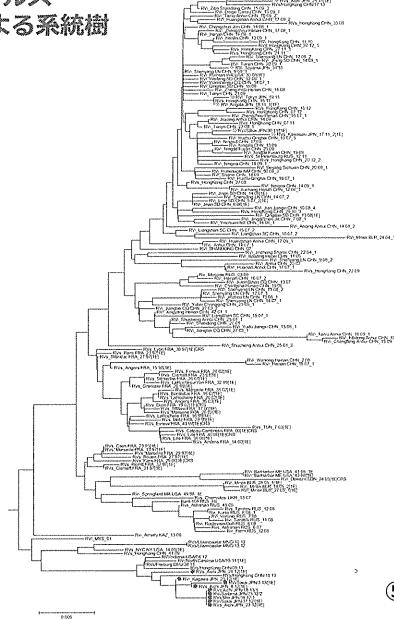


-52-



日本の風疹ウイルス
遺伝子型1Eによる系統樹
2010-2013

- 2010-2011
- 2012
- 2013



中国株
中国、香港
2010-2011

流行地不明株

⑤

日本の風疹ウイルス
遺伝子型2Bによる系統樹
2011-2013

- 2011
- 2012
- 2013



東南アジア株
ベトナム、マレーシア、
香港、
2010-2011

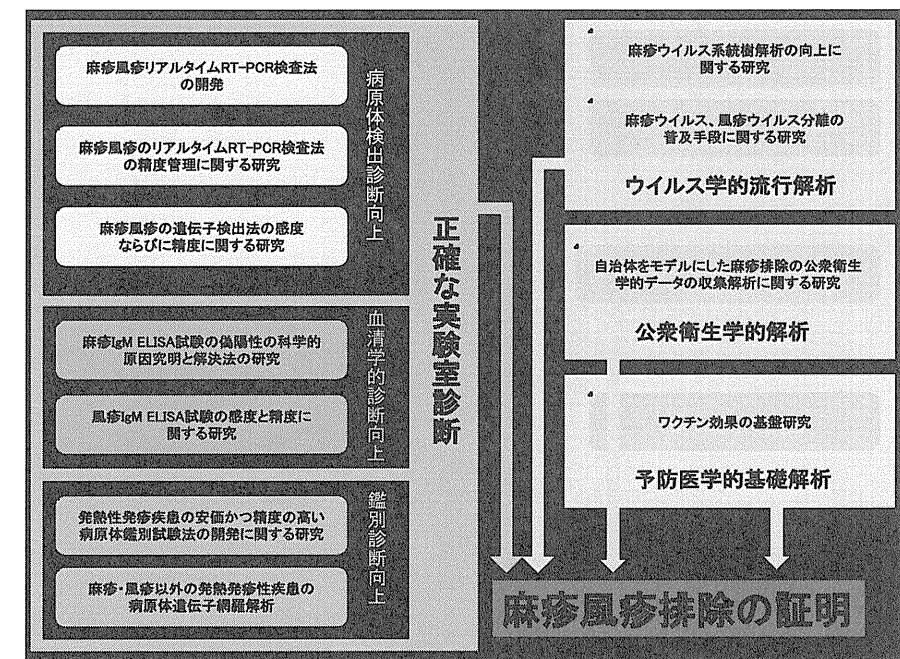
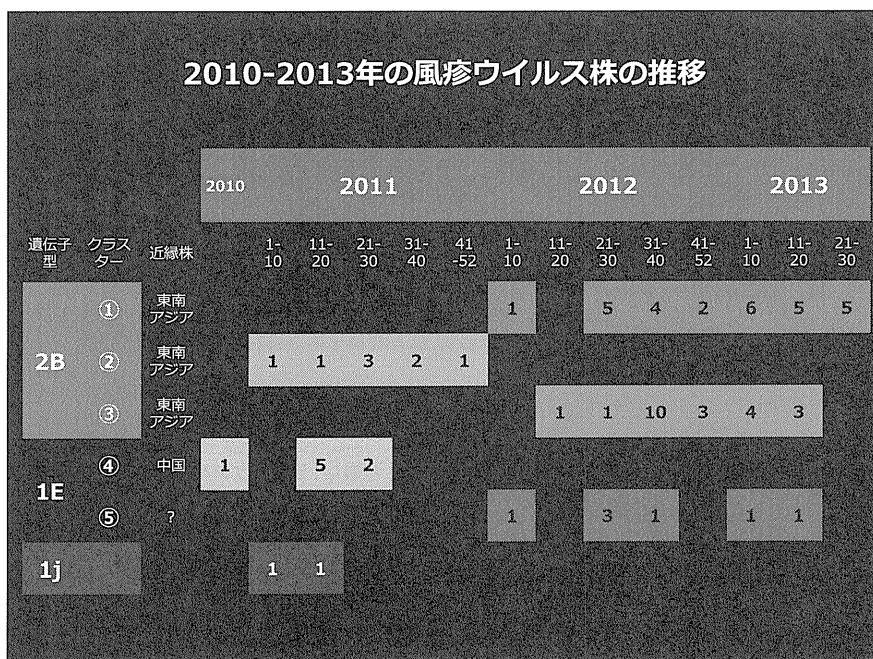
南アジア株

①

②

③

2010-2013年の風疹ウイルス株の推移



1. 実用的(比較的安価で簡易)な麻疹風疹実験室診断系の確立

(1) 麻疹ウイルス風疹ウイルス同時検出リアルタイムPCR系の確立(森)

(2) 実用的(比較的安価で簡易)な発熱発疹性疾患のマルチブレックス解析法の開発
(木村)

2. 精度管理の実践

(1) 上記「リアルタイムPCR系」の精度管理システムの構築

(1-1) 感染研 → 麻疹風疹レファレンスセンター(駒瀬)

(1-2) 全国の地研の精度管理(調)

(2) 米国CDC(ならびにWHO)推奨系との比較(森)

3. ウィルス学的流行解析による排除の証明補助

(1) 時系列解析法の確立ならびに実践(麻疹:駒瀬、風疹:森)

(2) わが国のGenotypeデータの集積と世界の流行株との系統樹解析(麻疹:駒瀬、風疹:森)

(3) 時系列解析、Genotype解析、疫学解析との総合的解析手法の確立と実践(竹田)

4. 血清診断法の精度ならびに活用に関する研究

(1) 麻疹IgM ELISA偽陽性反応の原因究明、新規麻疹IgM ELISAキットの評価(庵原)

(2) 風疹IgM ELISAキットの精度解析(加瀬)

(3) 民間検査センターの麻疹IgM ELISAデータの活用法に関する研究(駒瀬)

II. 分担研究報告