

度の異なる 2 点の陽性コントロールを使用し、Ct 値 40 以下で検出された最低濃度の陽性コントロール Ct 値を適用し、判定保留域を決定すると良いと考える。

＜日本における風疹ウイルス流行株の分子疫学的解析＞

日本においては 2010～2013 年の間にも複数の由来のウイルスが検出されていることから、日本においては周辺諸国の風疹ウイルスの流行状況に合わせて絶えず侵入してきていることが推測される。その中で一部のウイルスが 2012～2013 年の流行を引き起こしたものと考えられる。このことは日本における風疹対策だけではなく、周辺諸国を含めた国際的な対策が必要であることを示しているものと考えられる。

E. 結論

本 Real-time RT-PCR 法はコンベンショナル RT-nested PCR と比較して感度が低いものの、簡便性、迅速性、実験室コンタミネーションの危険性回避の観点から考えるとその導入は有益であると考ええる。

また、風疹が強く疑われるが、検体が最適な条件（咽頭拭い液や尿、発症早期）で採取されていない等で検体中のウイルス RNA が少ないと予想される場合では、コンベンショナル RT-nested PCR の実施も考慮に入れるべきかもしれない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Tanaka-Taya K, Satoh H, Arai S, Yamagishi T, Yahata Y, Nakashima K, Sugawara T, Ohkusa Y, Matsui T, Saito T, Kanou K, Shimada T, Kinoshita H, Yamashita K, Yasui Y, Tada Y, Mori Y, Takeda M, Sunagawa T, Oishi K. Nationwide Rubella Epidemic – Japan, 2013. *MMWR* 2013; 62(23), 457-462.
2. 坂田真史、森 嘉生、竹田誠 風疹の海外の状況（地域別流行状況、予防接種等の対応）病原体検出情報, 34(4); 91-92, 2013
3. 倉田貴子、上林大起、駒野淳、西村公志、加瀬哲男、高橋和郎、大平文人、松井陽子、伊達啓子、熊井優子、久保英幸、改田厚、後藤薫、長谷篤、廣川秀徹、吉田英樹、内野清子、三好龍也、田中智之、森嘉生、大槻紀之、坂田真史、駒瀬勝啓、竹田誠 大阪府内における 2012 年の風疹患者発生状況、病原体検出情報, 34(4); 97-98, 2013
4. 森 嘉生、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、駒瀬勝啓、竹田誠 風疹ウイルスの遺伝子型別動向と検査診断マニュアル改訂、病原体検出情報, 34(4); 99-100, 2013

学会発表

1. 森 嘉生 敵を知り、闘うために 風疹ウイルス・検査・ワクチン、第 56 回 感染・免疫懇話会講演会 2013 年 3 月 21 日
2. Yoshio Mori, Molecular epidemiology and laboratory diagnosis of rubella in Japan. The 10th Japan-Taiwan symposium on vaccine preventable diseases and vector-borne diseases. 2013.9.12-13
3. 森 嘉生 国内外における風しん／CRS の問題、平成 25 年度感染症危機管理研修会 2013 年 10 月 16 日～17 日

4. 大場邦弘、小田智三、岡本貴世子、森 嘉生 風疹が疑われ、リアルタイム RT-PCR 法による遺伝子検査を実施した 13 例の検討 第 62 回日本感染症学会東日本地方会 学術集会 東京 2013 年 10 月 30 日～11 月 1 日
5. 内野清子、三好龍也、岡山文香、芝田有里、田中智之、森嘉生、駒瀬勝啓、竹田誠、堺市における風疹の流行状況と検査結果の解析・評価、第 61 回日本ウイルス学会学術集会 神戸 2013 年 11 月 10 日～12 日
6. 森 嘉生 最近話題の感染症サルへの脅威は？風疹、第 17 回予防衛生協会セミナー 2013 年 11 月 15 日
7. Yoshio Mori, Epidemiological Analysis on rubella epidemic in Japan. The 7th China-Korea-Japan forum on communicable disease control and prevention. Beijing China, 2013.11.25
8. 森 嘉生 風疹のウイルス診断 Up to Date、第 18 回 SRL 感染症フォーラム 2013 年 12 月 11 日
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得 無し
 2. 実用新案登録 無し

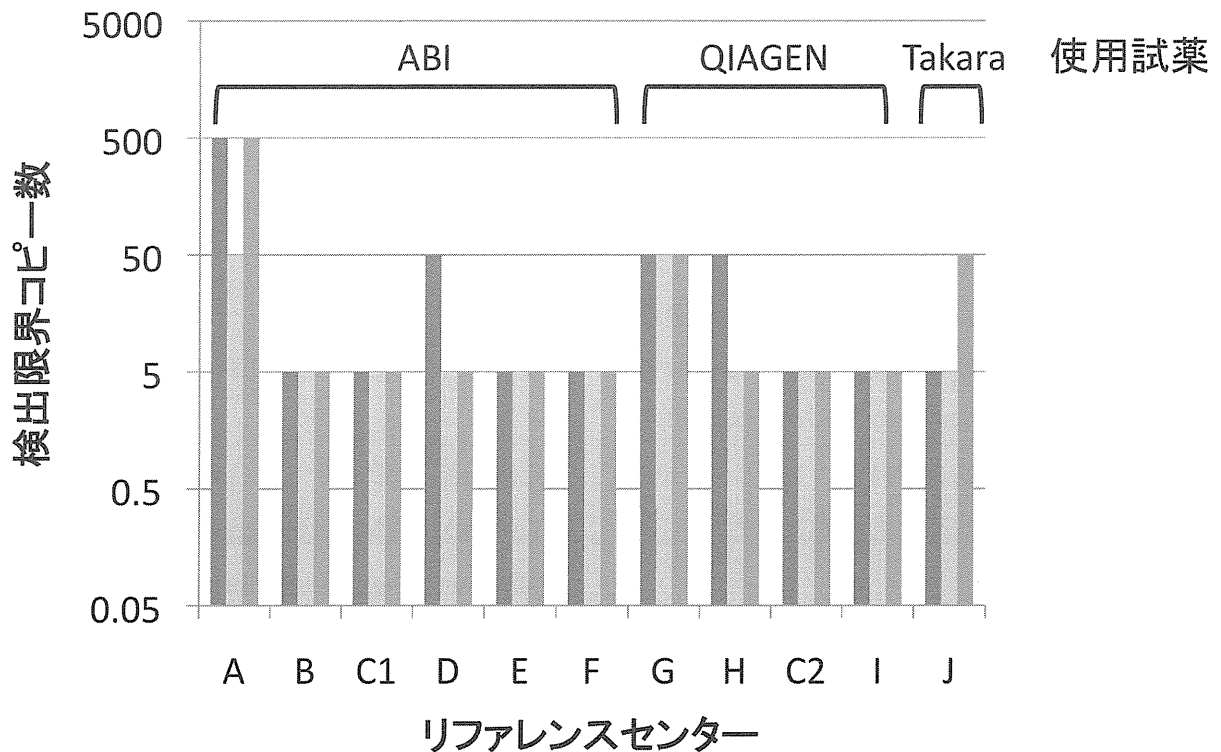


図1 風疹ウイルス遺伝子検出Real-time PCRの検出限界

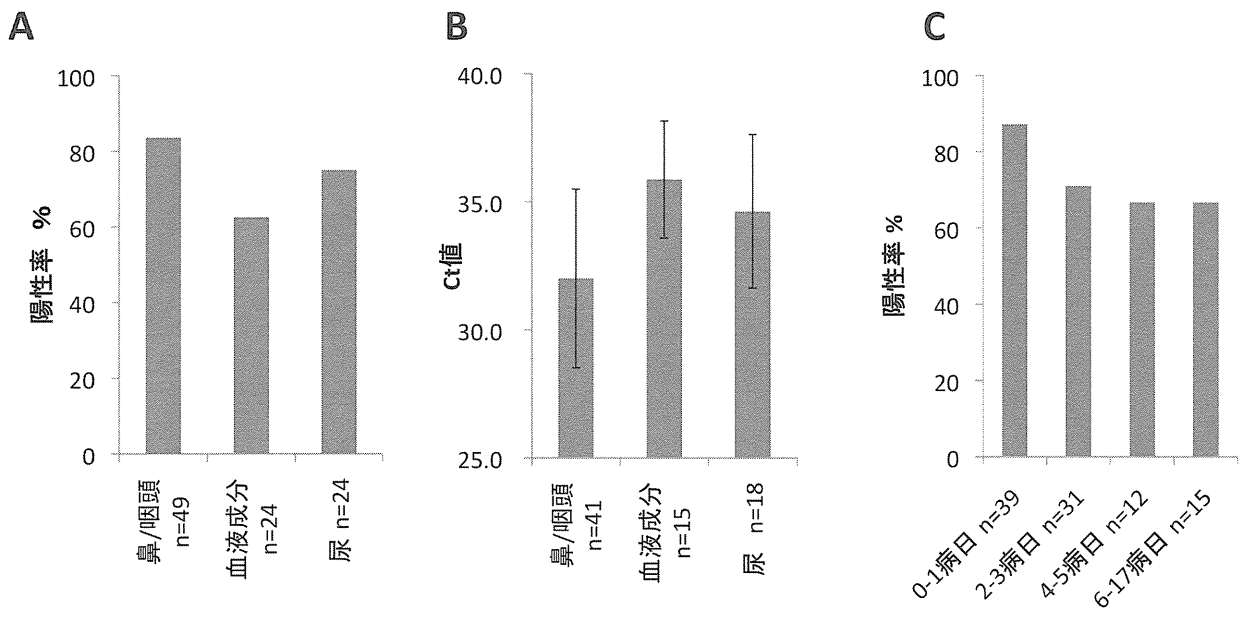


図2 Real-time PCRを用いた臨床検体からの風疹ウイルス遺伝子検出

(A) コンベンショナルnested PCRで風疹ウイルス遺伝子陽性と判定された臨床検体における検体種類別のReal-time PCRでの陽性率。

(B) Real-time PCR陽性検体における検体種類別の平均Ct値

(C) コンベンショナルnested PCRで風疹ウイルス遺伝子陽性と判定された臨床検体における発症後日数群別のReal-time PCRでの陽性率。

鼻/咽頭: 鼻汁および咽頭拭い液、血液成分: 全血、血漿、血清およびPBMC
判定保留は陽性として算出した。

表1 5コピーを陽性コントロールとした3施設の合計 (n=55)

		Real-time PCR			
		陽性	判定保留	陰性 >40で反応	陰性 反応無
Nested PCR	陽性	21	2	0	2
	陰性	0	0	1	29

	判定保留を陽性に	
	含まない	含む
感度	84.0%	92.0%
特異度	100.0%	100.0%
陽性的中率	100.0%	100.0%
陰性的中率	93.8%	93.8%
偽陰性率	13.3%	8.0%
偽陽性率	0.0%	0.0%
全体での判定保留率	3.6%	
Nested PCR陽性検体での判定保留率	8.0%	

表2 50および500コピーを陽性コントロールとした7施設の合計 (n=143)

		Real-time PCR			
		陽性	判定保留	陰性 >40で反応	陰性 反応無
Nested PCR	陽性	26	27	3	20
	陰性	0	0	1	66

	判定保留を陽性に	
	含まない	含む
感度	34.2%	69.7%
特異度	100.0%	100.0%
陽性的中率	100.0%	100.0%

表3 全施設での合計 (n=198)

		Real-time PCR		
		陽性+判定 保留	陰性 >40で反応	陰性 反応無
Nested PCR	陽性	76	3	22
	陰性	0	2	95

	判定保留を陽性に	
	含まない	含む
感度		75.2%
特異度		100.0%
陽性的中率		100.0%
陰性的中率		79.5%
偽陰性率		24.8%
偽陽性率		0.0%

図3 2010~2013年の風疹ウイルス株の推移

遺伝子型	クラスター	近縁株	年/週													
			2010	2011					2012					2013		
				1-10	11-20	21-30	31-40	41-52	1-10	11-20	21-30	31-40	41-52	1-10	11-20	21-30
2B	①	東南アジア						1		5	4	2	6	5	5	
	②	東南アジア							1	1	10	3	4	3		
	③	東南アジア		1	1	3	2	1	1							
1E	④	中国	1		5	2										
	⑤	アジア						1		3	1		1	1		
1j		フィリピン		1	1											

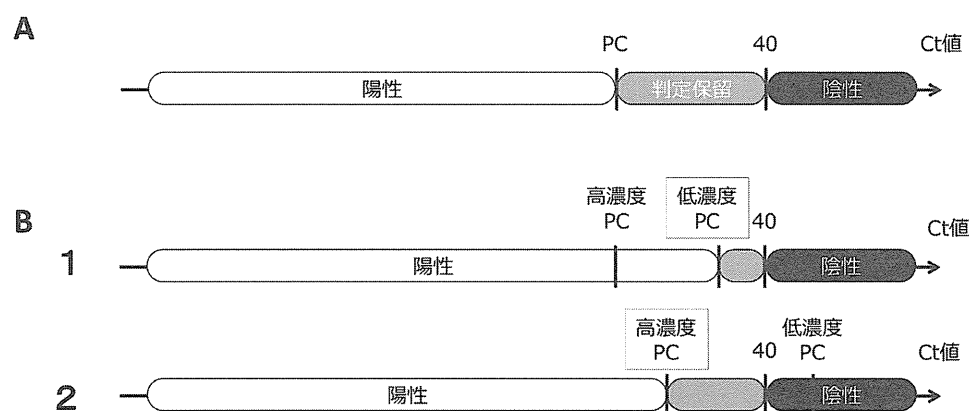


図4 本Real-time PCRの判定基準案

(A) 今回の検討で用いた判定法

(B) 判定保留域を少なくするための方法。2濃度の陽性コントロール(高濃度PCおよび低濃度PC)を用い、Ct値40以下で検出できた最も低濃度の陽性コントロールのCt値より大きく且つCt値40以下の場合を判定保留とする。原則として高濃度PCは5×10コピー/反応、低濃度PCには5コピー/反応を用いる。

B-1の場合、低濃度PCのCt値より大きく40以下の範囲、B-2の場合、高濃度PCのCt値より大きく40以下の範囲が判定保留域になる。

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

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
研究分担者 駒瀬 勝啓

2013 年の北海道における麻疹・風疹について

協力研究者 三好正浩、駒込理佳、長野秀樹、岡野素彦(北海道立衛生研究所)
大西麻美、伊藤はるみ(札幌市衛生研究所)

研究要旨

2013 年の北海道における麻疹患者報告数は 2 例のみであった。これらの症例における麻疹ウイルスの遺伝子検査は未実施もしくは陰性であったが、IgM 抗体指数が 12.3 及び 3.91 と高値であったため届出となった。一方、風疹患者報告数は 109 例であった。麻疹及び風疹の検査件数は北海道立衛生研究所 66 例、札幌市衛生研究所 7 例であった(同一検体について両方の検査を実施)。これらの検査において麻疹ウイルス遺伝子は検出されなかったが、36 例の風疹ウイルス遺伝子が検出された。このうち 32 例から遺伝子型 2B が検出された。4 例は NS 遺伝子の増幅をみたが、E1 領域の増幅が確認されず、遺伝子型は不明であった。

A. 目的

北海道では、2001 年の麻疹の流行を受け、小児科医会や行政を中心として「北海道はしかゼロ作戦」が展開された。その後、麻疹患者報告数は減少傾向を示したが、2006 年末からの関東地方における麻疹の発生に続き、2007-08 年には北海道においても複数の地域で報告数の増加をみた。一方、2008 年、麻疹は風疹とともに全数報告の対象疾患となり、そのための病原体サーベイランスをさらに充実させることが重要となった。なかでも、麻疹患者が確認された際にはウイルスが輸入株か否かの情報が重要であり、塩基配列の決定など詳細な遺伝子検査は病原体サーベイランスには不可欠な検査となっている。また、発熱・発疹などを呈する風疹は、鑑別疾患として重要である。今回、2013 年の北海道

における麻疹報告例と全国的な流行をみた風疹の発生状況及びその検査結果について報告する。

B. 方法

麻疹及び風疹の診断は臨床症状のみからでは困難であり、また、血清 IgM の検査結果についても非特異反応や交差反応による可能性もある。従って麻疹・風疹検査については、依頼項目にかかわらず、同じ検体について麻疹・風疹ウイルスの両方の検査を実施した。医療機関から提供された患者の咽頭拭い液、尿、血液(末梢血単核球:PBMC)については、キアゲン社のキットを用いて RNA を抽出した。

麻疹については、精製 RNA を鋳型とした RT-PCR 法にて麻疹ウイルス H タンパク質の 349 塩基と N タンパク質の C 末端側をコードす

る遺伝子領域の536塩基を増幅した。RT-PCR法の手技は国立感染症研究所が作成した病原体検査マニュアルに従った。麻疹抗体は、血漿あるいは血清中のIgMをウイルス抗体EIA「生研」麻疹IgM(デンカ生研)を用いて測定した。

風疹についてはRT-PCRによって非構造タンパク質をコードするNS領域157塩基を増幅した。NS遺伝子を増幅することができた検体については、エンベロープをコードするE1遺伝子の739塩基について近隣接合法による系統樹解析を実施し、風疹ウイルスの遺伝子型を決定した。また、風疹抗体は血漿あるいは血清中のIgMをウイルス抗体EIA「生研」ルベラIgM(デンカ生研)を用いて測定した。

C. 結果と考察

1. 麻疹患者報告状況と検査について

2010～2013年における各年の報告数はそれぞれ5、8、1及び2例であった。2013年の2例における概要を表1に示した。22歳女性の症状は発熱、発疹、鼻汁で、ワクチン接種歴は不明であった。血清中のIgM抗体指数が12.3と高値であったため届出となったが、遺伝子検査は検体採取の協力が得られず実施できなかった。一方、21才男性の症状は発熱、発疹で、ワクチン接種歴(6歳時1回)があった。血清中のIgM抗体指数は3.91と報告された。本例の咽頭拭い液、尿、血液検体について、北海道立衛生研究所にて遺伝子検査を実施したがいずれの検体からも麻疹ウイルス遺伝子は検出されなかった。これらは第22病日の検体であったため、遺伝子の検出が困難であったと考えられた。

2013年の北海道における麻疹及び風疹の検査状況を表2に示した。麻疹・風疹検査件数は北海道立衛生研究所で66例、札幌市衛生研究所で7例であった。提供された検体は、咽頭拭い液63検体、尿63検体、血液67検体で

あった。2013年は、いずれの検体からも麻疹ウイルス遺伝子は検出されなかった。血清学的検査は、血液64検体について実施した。このうち、麻疹のIgM抗体指数が陽性(>1.2)であった症例は12例あり、数値は1.21～5.98であった。判定保留(0.8-1.2)は5例、陰性(<0.8)は47例であった。これらの症例は、症状や検査成績にもとづく総合的な判断の結果、麻疹は除外された。

2013年に北海道で報告された2例の麻疹症例について、ウイルスの遺伝子型を明らかにすることは出来なかった。この原因として、遺伝子検査に対する協力が得られなかったこと、検体採取日が検査に適していなかったこと、が考えられた。北海道における近年の麻疹報告数は年間数例にとどまっている。将来、「麻疹発生報告ゼロ」を達成するためには、個々の症例について正確な病原体情報を把握することが必須である。そのためには、引き続き医療関係者、患者、行政関係職員の協力のもと、積極的に確定検査を実施していく必要がある。

2. 風疹患者報告状況と検査について

2013年の北海道における月別患者報告数を図1に示した。年間の報告数は109例で、男性74例(67.9%)、女性35例(32.1%)であった。先天性風疹症候群の報告はなかった。各年齢群と性別の構成とワクチン接種歴を図2に示した。男性は20～40歳代、女性は20歳代に多くの報告をみた。推定感染地が道内であった症例は89例で、20例は国内(仙台市、東京都、大阪府、その他不特定)であった。なお、海外輸入症例は確認されなかった。感染経路について、風疹患者との接触歴が疑われた症例は23例であった。内訳は、病院10例、職場5例、家庭6例、知人1例、幼稚園1例であった。特に、このうち病院では、同時期に9例の報告があり、集団感染が疑われた。風疹の特徴とされる三徴候(発熱、発疹及びリンパ節腫脹)を全て認めた症例は64

例で、全症例数の 58.7%であった。

衛生研究所(北海道立、札幌市あわせて)の RT-PCR で風疹ウイルス遺伝子が検出された症例は 36 例あり、このうち、遺伝子型が判明したのは 32 例でいずれも 2B であった。この遺伝子型は、2011 年から 2013 年にかけて全国で報告された風疹ウイルスの主要な型である。従って、道内で特異的ウイルスが検出された可能性は低いと考えられた。4 例は NS 領域の RT-PCR において風疹ウイルス遺伝子の増幅が認められたものの、遺伝子型別のための E1 領域が増幅されず、型の同定はできなかった。

血清学的検査は血液 64 検体について実施した。このうち、IgM 抗体指数が陽性(>1.2)であった症例は 29 例あり、指数は 1.25~14.32 の範囲であった。判定保留(0.8-1.2)は 4 例、陰性(<0.8)は 31 例であった。

検体採取病日の判明した咽頭拭い液 62 検体、尿 60 検体、血液 65 検体における風疹ウイルス遺伝子の検出結果を図3(A)-(C)に示した。咽頭拭い液が第 2~19 病日の 28 例、尿が第 1~10 病日の 19 例、血液が第 1~8 病日の 18 例に検出された。なお、それぞれ 34 例、41 例及び 47 例では不検出であった。従って、検出率は、咽頭拭い液、尿、血液の順で高く、それぞれ 45.1%、31.6%、27.6%であった。73 症例のうち、いずれも不検出であった症例は 36、一つ以上の検体で検出された症例は 37 であった。

次に、遺伝子検査と IgM 抗体検査の両方が実施された 64 症例について、風疹ウイルス遺伝子がいずれかの検体において検出された症例を遺伝子陽性とし、風疹 IgM 抗体指数の測定結果と比較した(表3)。風疹 IgM 抗体指数における第 1~3 病日に採取された検体の陽性率は 50%未満、

第 4~7 病日における検体の陽性率は 50%以上であった。遺伝子検査は、第 1~7 病日の検体において陽性率が 50%以上であったが、第 8 病日以降は 30%以下に低下した。特に IgM 抗体は、発症後数日以内は検出が難しいことに留意する必要性が示唆された。

2012 年から 2013 年にかけて、風疹が全国的に流行し、北海道においても患者数の増加をみた。2013 年の夏期以降は患者数の報告が減少傾向に転じ、全国的な流行は終息したように見受けられる。しかしながら、再流行の可能性が否定されたわけではなく、引き続き発生動向に注意する必要がある。加えて風疹は、妊娠初期の妊婦が感染した場合、胎児が先天性風疹症候群を呈することがあり、その発生頻度は流行の規模に左右される。風疹の流行や先天性風疹症候群の発生を防止するためには、予防接種の勧奨に加え、ウイルス学的検査に基づいた発生動向の正確な把握と積極的疫学調査を含む行政による注意喚起や啓蒙が肝要である。

D. 健康危機情報

なし。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyoshi M, Komagome R, Ishida S, Kikuchi M, Sato H, Ito H, Nagano H, Okano M. Recent progress toward measles elimination in Hokkaido, Japan, during 2011 to 2012. Japanese Journal of Infectious Diseases (in press)

表1 2013年の北海道における麻疹報告例(2例)

	症例1	症例2
患者 :	22歳 女性	21歳 男性
症状 :	発熱、発疹、鼻汁	発熱、発疹
ワクチン接種歴 :	不明	1回(MR, 6歳)
診断方法 : <血清学的検査>	IgM 抗体陽性* (第3病日採取; 12.3)	IgM 抗体陽性* (第15病日採取; 3.91)
<遺伝子検査>	実施できず	咽頭拭い液、尿、血液 (第22病日採取); 全て陰性

*ウイルス抗体 EIA「生研」麻疹 IgM(デンカ生研); 陽性: 抗体指数>1.2, 保留: 1.2≥抗体指数≥0.8, 陰性: 0.8>抗体指数

表2 2013年の北海道における麻疹・風疹検査

	検査件数 (患者数)	ワクチン接種歴			検体種別			ウイルス遺伝子の検出		
		あり	なし	不明	拭い液	尿	血液	麻疹	風疹	その他
北海道	66	14	12	40	58	57	64	0	34(2B; 31,型不明; 3)	CoxA9; 1
札幌市	7	2	2	3	5	6	3	0	2(2B; 1,型不明; 1)	

表3 2013年の北海道における風疹ウイルスの遺伝子検査及び IgM 抗体指数の測定結果

検体採取病日	検体数	遺伝子		IgM 抗体*		
		陽性(%)	陽性(%)	保留	陰性	
1	4	3(75)	1(25)	-	3	
2	9	6(66.6)	2(22.2)	1	6	
3	10	6(60)	4(40)	1	5	
4	9	5(55.5)	5(55.5)	1	3	
5	10	5(50)	6(60)	-	4	
6-7	6	4(66.6)	4(66.6)	1	1	
8-14	10	3(30)	4(40)	-	6	
15-24	6	1(16.6)	3(50)	-	3	
計	64	33	29	4	31	

*ウイルス抗体 EIA「生研」ルベラ IgM(デンカ生研); 陽性: 抗体指数>1.2, 保留: 1.2≥抗体指数≥0.8, 陰性: 0.8>抗体指数.

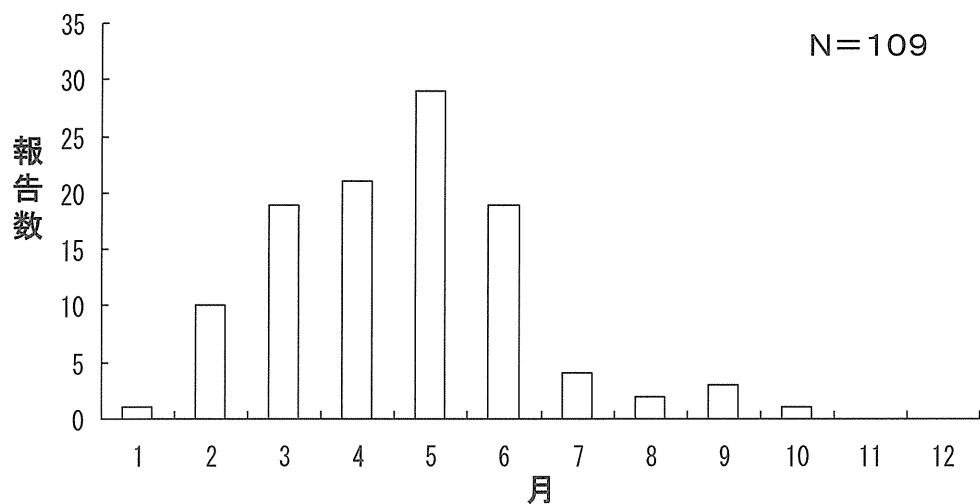


図1 風疹の月別報告数(2013年, 北海道)

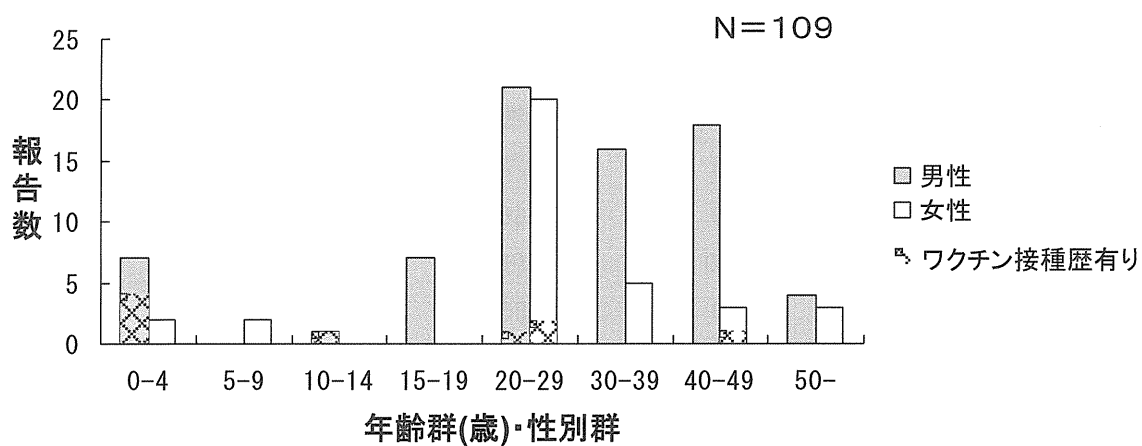
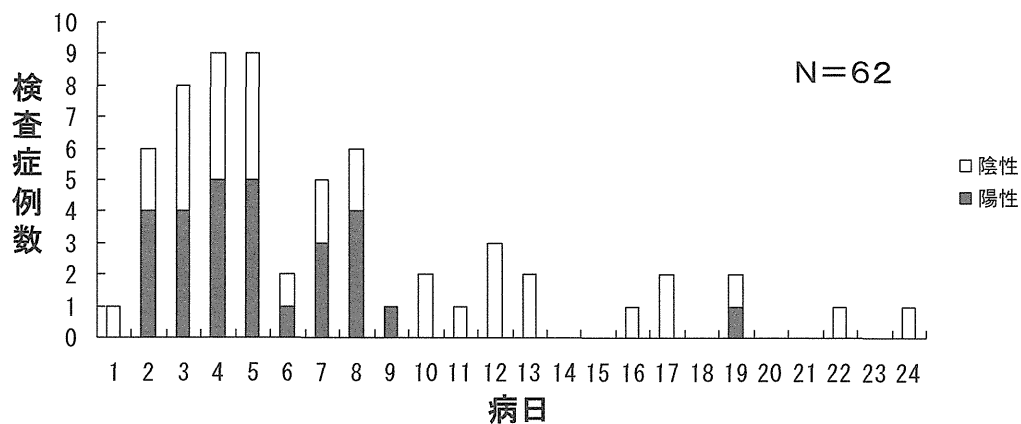
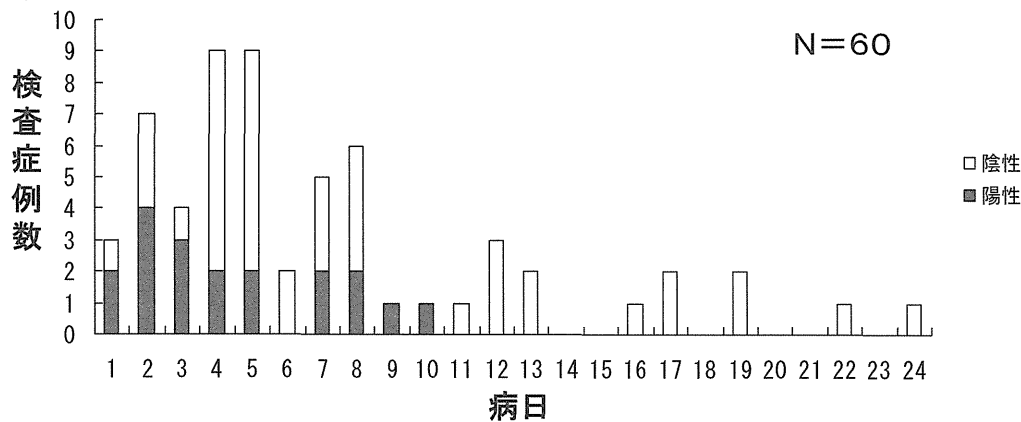


図2 年齢群・性別報告数とワクチン接種歴(2013年, 北海道)

(A) 咽頭拭い液



(B) 尿



(C) 血液

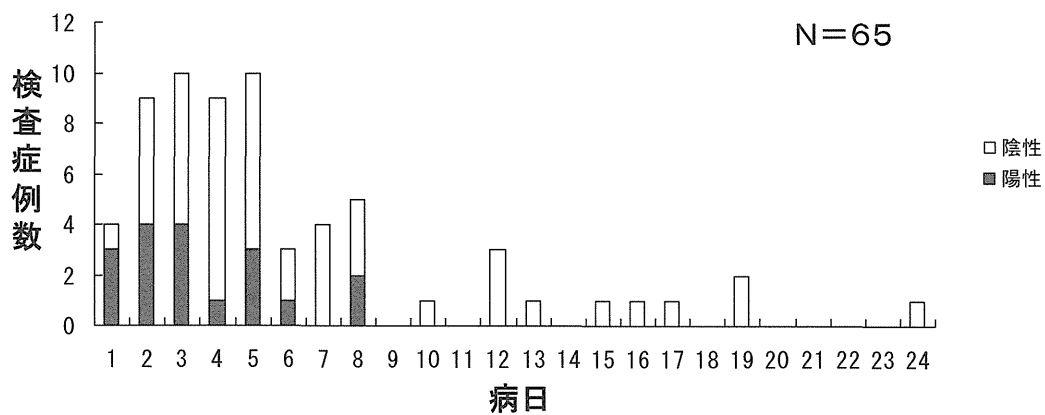


図3 臨床検体における風疹ウイルス遺伝子の検出(2013年, 北海道)

H25 年度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
「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」 研究報告書

2013 年 1 月～12 月の東北・新潟ブロックにおける
麻疹および風疹患者発生報告と検査状況

研究協力者 青木洋子

山形県衛生研究所 主任専門研究員

研究要旨 東北・新潟ブロックの麻疹および風疹患者報告数と検査状況を各
地方衛生研究所からの報告に基づき集約した。

ブロック内での麻疹患者報告は、福島県から 1 症例(検査診断)あったが、
地方衛生研究所の遺伝子検査によるものではなかった。また、遺伝子検査は合
計 76 症例のべ 200 検体が行なわれていた。このうち麻疹陽性例は、青森県で 1
症例あったが、遺伝子解析した結果ワクチン由来と断定され報告は取下げられ
た。

一方、風疹患者報告は 209 例で昨年にならぶ多く、遺伝子検査は 71 症例のべ 186
検体行なわれていた。このうち風疹陽性例は 20 症例で、麻疹検査の陰性例から
風疹が検出された 11 症例と合わせ 31 症例が風疹と確認された。検出された遺
伝子の解析を行なった結果、遺伝子型は 2B が 64.5% (20/31)、1E が 16.1% (5/31)
を占めた。また、陽性症例について月別・男女別に検出状況を見ると、3 月か
ら 4 月に検出のピークがあり、男性が 87.1% (27/31)、女性が 12.9% (4/31) で
あった。さらに年齢別に見ると 30 歳代男性が最も多く次に 40 歳代男性であっ
た。

2013 年の風疹流行は、東北・新潟ブロックにも及んだものと考えられた。

A. 研究目的

世界保健機関 (WHO) の日本が属
する西太平洋地域 (WPR) では、麻疹
排除活動と連動させ、風疹および先天
性風疹症候群 (CRS) についても 2015
年までに排除することを目標に掲げ
ている。

我が国では、平成 19 年 12 月に告示
された「麻しんに関する特定感染症予
防指針」に基づき、麻疹排除の取組み

は先行して行われており、平成 22 年
11 月には厚生労働省通知により検体
の確保および遺伝子による検査診断
が示された。医師が麻疹を疑った際は、
地方衛生研究所 (以下、地衛研) で遺
伝子検査診断を行うこととし、麻疹の
発生動向を確実に把握することが可
能となった。

一方、風疹は、感染症法に基づく患
者全数把握対象疾病であるため、流行

状況は監視できるものの、遺伝子検査によるサーベイランス体制は整っていない。行政や医療機関等の協力なしには、検体の確保や検査体制の整備が難しいことは、麻疹で経験済みである。風疹についても麻疹同様の取組みが待たれる状況である。

2013年の麻疹検査状況を把握し、麻疹排除とその維持を確認するとともに、全国的な風疹流行による東北・新潟ブロックへの影響を流行状況と検査状況から把握する。

B.研究方法

東北・新潟ブロックの地衛研9施設から、①麻疹患者報告数、②麻疹を疑う検査（以下、麻疹検査）症例数と検査状況、③風疹患者報告数、④風疹を疑う検査（以下、風疹検査）症例数と検査状況の報告をもとめ集計した。

C.研究結果および考察

(1) 東北・新潟ブロックにおける麻疹患者報告数（表1）：

2013年感染症発生動向調査におけるブロック内の麻疹患者報告数は、福島県からの1例であった。これは検査診断によるが、地衛研での遺伝子検査診断によるものではなかった。

(2) 東北・新潟ブロックにおける麻疹検査状況（表2）：

麻疹検査症例数は合計76症例で、のべ200検体が検査されていた。このうち青森県における1症例に陽性が出たが、遺伝子解析の結果からワクチン由来であることが確認され、届出は取下げとなった。

麻疹を疑った場合には地衛研での遺伝子検査診断を行なうことが認知され、76症例の陰性結果は、表2に示

すように全てが取下げにつながった。

また、麻疹検査が陰性で他のウイルスを検索した結果、風疹が11例、ヘルペス6型（HHV-6）が4例、ヘルペス7型（HHV-7）が2例、パルボB19が2例検出された。風疹が検出されたのは、全国的な流行の影響と考えられた。特記すべきは、この風疹検出で麻疹は届出の取下げになったが、風疹の届出につながらなかった症例が数例確認されたことである。これは、風疹の排除に向け、患者数を全数把握し監視する体制が確立していないことをうかがわせ、今後の課題と考えられた。

(3) 東北・新潟ブロックにおける風疹患者報告数（表3）：

2013年感染症発生動向調査におけるブロック内からの風疹患者報告数は、合計209症例で、検査診断によるものが149症例、臨床診断によるものが60症例であった。

(4) 東北・新潟ブロックにおける風疹検査状況（表4）：

風疹検査症例数は合計71症例で、のべ186検体が検査されていた。集計は、風疹を疑って検査依頼があった症例に限ったため、麻疹検査で陰性をうけての風疹検査数は含まれていない。実際のものべ検査数は集計数よりも多くなると考えられた。

風疹検査で陽性となったのは20症例で、これに麻疹検査の陰性症例から風疹が検出された11症例を合わせ31症例の風疹が確認された。これらの検出状況については後述する。

また、風疹検査が陰性で他のウイルスを検索した結果、ヘルペス7型（HHV-7）が6例、ヘルペス6型

(HHV-6)が3例、パルボ B19 が2例、EB が2例、コクサッキーA9 が1例検出された。風疹検査が陰性であっても届出がそのままになった症例も見られた。

(5) 風疹遺伝子の検出状況 (表5) :

地衛研が実施した風疹検査および麻疹検査が陰性で風疹が検出された症例は合計 31 症例であり、その検出状況を表5に示した。

E1領域の遺伝子解析結果から、遺伝子型は2Bが64.5%、1Eが16.1%であり全国で流行した遺伝子型と同様であった。型ごとに、検出された月や地域に偏りはみられなかった。また、感染経路の推定に關与する海外渡航歴のある症例は1例のみで多くは散发症例と推察された。

月別、男女別に見ると (図1)、3月と4月の検体から多く検出され、検出は9月まで続いたがこれ以降は検出されなかった。31症例中27症例が男性(87.1%)で、女性は31症例中4症例(12.9%)のみであった。また、年齢階層別に見ると(図2)、30~39歳の男性が最も多く、次いで40~49歳の男性が多かった。このように、検出された症例は、定期接種として、風疹の予防接種を受ける機会が1回もなかった世代の男性に集中していた。

D.結論

2015年までの麻疹・風疹の排除目標が示される中、我々研究班は、地衛研での遺伝子検査診断がより迅速でかつ正確に行われるよう支援していくことになる。

麻疹は、排除の取組みが先行しているため、検体の確保や検査体制もブロック内すべての地衛研で確立され、

2013年は東北・新潟ブロックにおいて排除状態が維持されていることが明らかであった。

しかし、風疹については、同様の取組みがない中での検体確保は困難である。また、検体受入れ体制が整わない地衛研もあるなど、麻疹で確立した排除の取組みには追いつかない状況であることが再認識された。

E.健康危険情報

なし

F.研究発表

1.論文発表

Aoki Y., Mizuta K., et. al. :

Isolation of Vaccine-Derived Measles Viruses from Children with Acute Respiratory Infection:Tohoku J. Exp Med., 2013, 230, 111-115

2.学会発表

なし

G.知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 2013年東北 新潟ブロック麻疹患者報告数

	患者報告数	検査診断数	臨床診断数
青森県	0	0	0
岩手県	0	0	0
秋田県	0	0	0
宮城県	0	0	0
仙台市	0	0	0
山形県	0	0	0
新潟県	0	0	0
新潟市	0	0	0
福島県	1	1*	0
合計	1	1	0

* 民間検査機関による検査

表2 2013年東北 新潟ブロック麻疹検査状況

	検査症例数	のべ検査数	陽性症例数	取下げ数
青森県	9	26	1*	9
岩手県	9	25	0	9
秋田県	4	11	0	4
宮城県	6	18	0	6
仙台市	11	19	0	11
山形県	6	15	0	6
新潟県	14	36	0	14
新潟市	6	18	0	6
福島県	11	32	0	11
合計	76	200	0	76

* ワクチン株

その他検出されたウイルス 風疹 (11)、HHV6 (4)、HHV7 (2)、パルボ (2)、hMPV (1)、()内は検出数

表3 2013年東北 新潟ブロック風疹患者報告数

	患者報告数	検査診断数	臨床診断数
青森県	8	7	1
岩手県	9	4	5
秋田県	2	2	0
宮城県	40	31	9
仙台市	67	43	24
山形県	13	10	3
新潟県	3	3	0
新潟市	30	15	15
福島県	37	34	3
合計	209	149	60

表4 2013年東北 新潟ブロック風疹検査状況

	検査症例数	のべ検査数	陽性症例数	麻疹検査から 麻疹検出例数
青森県	2	5	0	0
岩手県	0	0	0	0
秋田県	9	27	1	0
宮城県	0	0	0	2
仙台市	0	0	0	3
山形県	7	15	2	1
新潟県	20	43	3	0
新潟市	31	92	13	2
福島県	2	4	1	3
合計	71	186	20	11

その他検出されたウイルス H1N1 (6)、H1N2 (3)、パルボ (2)、
EBV (1)、CA9 (1) ()内は検出数

表5 麻疹遺伝子の検出状況

症例	発症日	検体採取日	年齢	性別	病日	麻疹遺伝子検査			遺伝子型	ワクチン歴	海外渡航歴	
						咽頭拭い液	血液	尿				
1	2月27日	2月28日	43	男	1	+	+	+	1E	不明	不明	
2	3月2日	3月2日	34	男	0	+	+	+	2B	なし	不明	
3	3月2日	3月7日	51	男	5	+	-	-	不明	不明	不明	
4	3月8日	3月12日	32	男	4	+	-	-	2B	なし	なし	麻疹疑い検体から検出
5	3月16日	3月16日	36	男	0	+	+	+	2B	不明	不明	
6	3月18日	3月22日	43	男	4	+	-	+	2B	なし	あり	
7	3月24日	3月29日	30	男	5	+	-	+	2B	不明	不明	麻疹疑い検体から検出
8	3月26日	4月1日	27	男	6	+	-	-	不明	不明	なし	
9	4月1日	4月2日	39	男	1	+	+	+	2B	不明	なし	
10	4月5日	4月9日	13	男	4	+	+	-	不明	あり	不明	
11	4月6日	4月7日	55	男	1	+	+	+	2B	不明	不明	
12	4月7日	4月12日	47	男	5	+	+	+	2B	不明	不明	
13	4月10日	4月14日	1	男	4	+	-	-	不明	あり	不明	麻疹疑い検体から検出
14	4月11日	4月12日	42	男	1	+	+	+	1E	不明	なし	
15	4月12日	4月13日	4	女	1	-	+	-	不明	あり	不明	
16	4月17日	4月18日	47	男	1	+	+	+	2B	不明	不明	
17	4月18日	4月22日	64	女	4	+	+	+	2B	なし	なし	麻疹疑い検体から検出
18	4月21日	4月21日	26	男	0	+	+	+	2B	不明	不明	
19	4月26日	4月27日	39	男	1	/	+	/	2B	不明	不明	麻疹疑い検体から検出
20	4月26日	4月27日	42	男	1	+	+	+	2B	不明	なし	麻疹疑い検体から検出
21	5月3日	5月3日	45	男	0	+	+	+	2B	不明	不明	
22	5月14日	5月14日	22	男	0	+	+	+	1E	あり	なし	
23	5月29日	6月3日	29	男	5	+	-	+	2B	不明	不明	麻疹疑い検体から検出
24	?	?	24	女	?	/	+	/	2B	不明	不明	麻疹疑い検体から検出
25	6月9日	6月10日	37	男	1	/	+	/	1E	不明	不明	麻疹疑い検体から検出
26	7月2日	7月10日	37	男	8	-	-	+	不明	不明	不明	麻疹疑い検体から検出
27	7月16日	7月19日	39	男	3	+	+	+	2B	あり	不明	
28	7月17日	7月18日	42	女	1	+	-	+	2B	不明	不明	麻疹疑い検体から検出
29	8月4日	8月5日	43	男	1	+	/	/	2B	不明	なし	
30	8月16日	8月16日	14	男	0	+	/	/	2B	不明	不明	感染症発生動向調査
31	9月2日	9月5日	36	男	3	+	/	/	2B	なし	なし	

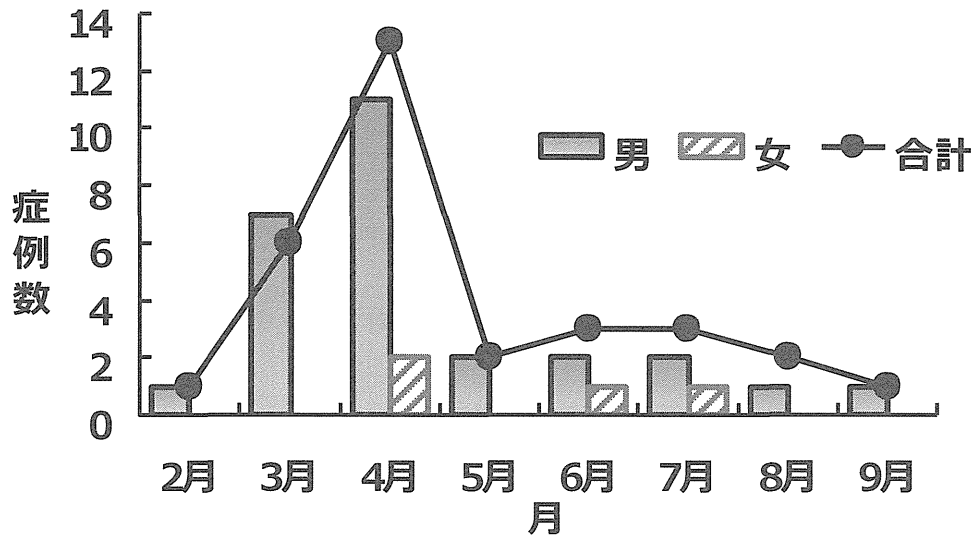


図1 風疹の月別検出状況

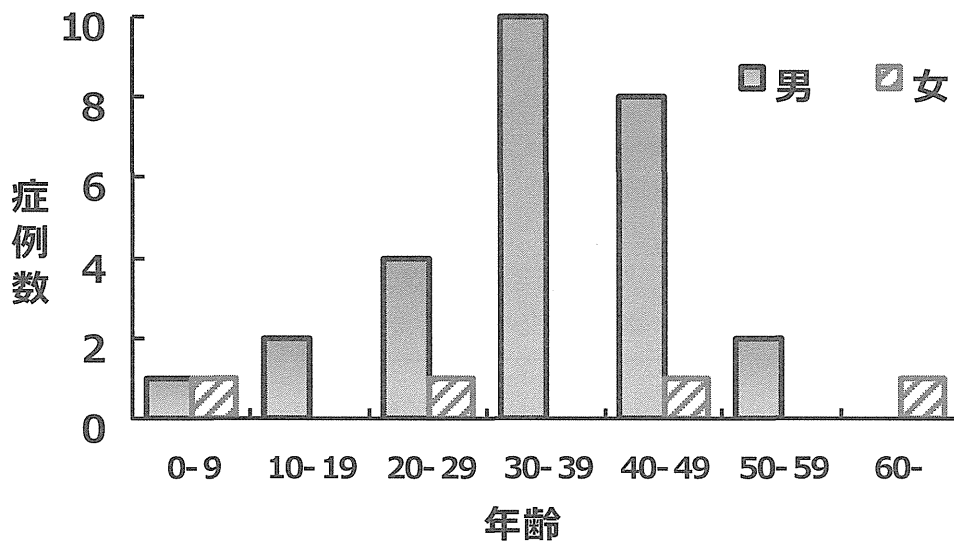


図2 風疹の年齢別検出状況

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

分担研究者：駒瀬 勝啓

千葉県麻疹・風疹の現状と北関東ブロックにおける麻疹・風疹検査状況

研究協力者：小川 知子、堀田千恵美、平良雅克、仁和 岳史、小倉 惇（千葉県衛生研究所）

北関東ブロック担当者

渡邊 美樹	(茨城県衛生研究所)
水越 文徳	(栃木県保健環境センター)
長島 史子	(宇都宮市衛生環境試験所)
塚越 博之	(群馬県衛生環境研究所)
小川 泰卓	(埼玉県衛生研究所)
大泉佐奈江	(さいたま市健康科学研究センター)
横井 一	(千葉市環境保健研究所)
長谷川道弥	(東京都健康安全研究センター)

研究要旨

2013年、千葉県及び北関東ブロックにおいては、麻疹の発生はワクチン由来株以外はすべて海外由来の株であり、「麻疹の排除状態の維持」がなされているものと考えられた。しかしながら、海外から持ち込まれた株が引き続いて国内感染を起さないためにも、ワクチン接種率のさらなる向上が重要であると考えられる。

また、風疹については、患者発生が多くみられた20～40代の男性、20代の女性については、抗体検査やMRワクチンの積極的な接種等の具体的な方針を考える必要があると考えられる。さらに流行中である風疹については、必要な検査を適切に実施する「検査体制の整備」と「感度良く迅速性がある検査法」を早期に確立させる必要とあると考えられた。

「麻疹排除状態の維持」「風疹排除」については、引き続き、ウイルスに対する知識やワクチン接種の必要性の啓蒙等、情報提供は必須であり、行政、臨床、検査の連携がより重要になってきている時期と考える。

A. 研究目的

2013年、千葉県を含む北関東ブロックでは、麻疹及び麻疹疑い例、風疹及び風疹疑い例の検査が、それぞれ2010年以降で最も多く、両疾患の検査数はほぼ同数であった。

しかしながら、麻疹の届出数は少ない状態であり、風疹の届出数は大きく増加し流行があったことを示している。この相反する状態の中で、ほぼ同数の検査を実施していることは、風疹の

検査体制の整備が遅れているため、風疹での検査依頼が直接受けられず、麻疹全数検査による検査依頼により麻疹検査を実施し、陰性例について風疹の検査を実施するという手順によるためと考えられる。

今回、千葉県における麻疹及び風疹検査の現状を詳細に報告するとともに、北関東ブロックにおける麻疹および風疹検査の現状を併せて報告し、風疹の検査体制の整備に活かす事を目

的とした。

B. 研究方法

1. 麻疹の検査（千葉県）

2013年1月1日～2013年12月31日に検査依頼のあった麻疹（疑い例を含む）患者は、99例であり、検体種別では、咽頭ぬぐい液 93 検体、血液 94 検体、尿 65 検体、計 252 検体について検査した。

病原体の検出については、これら検体すべてに田部井らのリアルタイム PCR (*Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. Pub. Health*, 62, 43-48, 2011) にて遺伝子検出を実施し、陽性検体について病原体検査マニュアルに準じ、RT-PCR を実施し N 遺伝子領域における塩基配列を決定し遺伝子型を解析した。

2. 風疹の検査（千葉県）

2013年1月1日～2013年12月31日に107例の咽頭ぬぐい液 102 検体、血液 102 検体、尿 44 検体、計 248 検体について検査した。

病原体の検出は、岡本らのリアルタイム PCR (*Journal of Virological Methods*.168 (2010)267-271) と病原体検査マニュアルに準じた RT-PCR を二段階で実施し、陽性の検体については E1 領域での遺伝子型別を実施した。

3. 風疹 EIA 検査における IgM 抗体の他発疹症との交差反応

それぞれの遺伝子検査が陽性であった、風疹 72 例、麻疹 9 例、麻疹・デング熱 1 例、デング熱 2 例、伝染性紅斑 8 例の計 92 例について、ウイルス抗体 EIA[生研]ルベラ IgM での交差反応について検討した。

4. 風疹 IgM 抗体と血清採取時期の関係

遺伝子検査陽性 62 検体について IgM 抗体を測定し、発疹出現時から IgM 抗体が陽性化する日数を調べた。

5. 北関東ブロック地方衛生研究所における麻疹および風疹検査

茨城県衛生研究所、栃木県保健環境センター、宇都宮市衛生環境試験所、群馬県衛生環境研究

所、埼玉県衛生研究所、さいたま市健康科学研究センター、千葉市環境保健研究所、東京都健康安全研究センター、千葉県衛生研究所、9 施設の検査数および陽性数を調査した。

C. 研究結果

1. 麻疹の検査（千葉県）

麻疹ウイルスの検出

2013年3月19日に脳症で採取された1例の咽頭ぬぐい液から A 型ワクチン株を検出した。患者は3月2日に MR ワクチンを接種していた。また、同時に採取された髄液、便からウイルスは検出されなかったものの、血清からパルボウイルス B19 が検出された。

2. 風疹の検査（千葉県）

風疹ウイルスの検出

検査を実施した 107 例のうち 53 例から風疹ウイルスを検出した。検体種別では、咽頭ぬぐい液 102 検体中 48 検体、血液 102 検体中 33 検体、尿 44 検体中 17 検体が陽性であった。遺伝子型を決定した 28 例では、2B 型が 27 例、ワクチン株である 1a 型が 1 名から検出された。

CRS・CRI（疑いを含む）の検査

7月に CRS 児を 1 例確認した。出生直後の咽頭ぬぐい液、血液、尿、胃液から風疹ウイルスを確認したものの、剖検材料である心筋組織から風疹ウイルスは確認できず、心筋炎を疑う所見はみられなかった（表 1）。

4月に CRI 児 1 例を確認した。児は血小板減少を認めた以外に CRS の症状は認められなかったが、出生直後の咽頭ぬぐい液、血液、尿、胃液から風疹ウイルスを確認した。出生から継続的に検査をしているが、8ヶ月後においてもウイルス量は減少したものの分離・検出されている（図 1）。

3. 風疹 EIA 検査における IgM 抗体の他発疹症との交差反応

麻疹 9 例、麻疹・デング熱 1 例、デング熱 2 例、伝染性紅斑 8 例は全て陰性であり、交差反応はみられなかった（図 2）。

4. 風疹 IgM 抗体と血清採取時期の関係

IgM 抗体陽性は、0 病日で 23.5%、1 病日で 18.8%、2 病日で 60%、3 病日で 71%、4 病日以降で 100%となった。発疹出現から 3 日目までは、遺伝子検査陽性であっても、IgM 抗体は 100%が陽性化しないことが分かった（図 3、4）。

5. 北関東ブロック地方衛生研究所における麻疹および風疹検査

麻疹は、1122 例の検査が実施され、13 例から麻疹ウイルスを検出した。検体の種別では、咽頭ぬぐい液 1039 検体中 12 検体、血液 438 検体中 2 検体が陽性であり、尿 353 検体中陽性はなかった（表 2）。検出された遺伝子型は、D8、D9、B3、MR ワクチン接種後の A 型であった。

風疹は、1108 例の検査が実施され、411 例から風疹ウイルスを検出した。検体の種別では、咽頭ぬぐい液 1070 検体中 375 検体、血液 454 検体中 131 検体、尿 330 検体中 113 検体が陽性であった（表 3）。確認できた遺伝子型は、2B 型が最も多く、次いで 1E 型、少数ながら 1a 型も検出された。また、CRS・CRI（疑い例を含む）36 例について検査が実施され 19 例について風疹ウイルスが検出された。

麻疹、風疹ともに検査症例数は、2010 年以降最も多くなった（表 4）。

D. 考察

2013 年 1 月 1 日～12 月 31 日の、千葉県を含む北関東ブロックの各都県での麻疹ウイルスの検出は、ワクチン株由来の A 型を除くと全て海外由来の株であり散發で終わっており、「麻疹排除状態の維持」は達成されていると考えられた。同様に風疹については、検査症例数、陽性数が、ともに 2010 年以降最も多くなり、CRS 及び CRI の症例も増加した。「風疹排除」については、麻疹同様の体制作りが必要と考えられた。

2013 年は、風疹の大きな流行があったものの、麻疹の流行は確認されなかった。しかしながら、麻疹も風疹と同等の検査数の依頼があった。こ

のことは、風疹の検査体制が確立されておらず、風疹を疑いながらも麻疹として、検査依頼があったためと考えられた。

風疹については、必要な検査を適切に実施する「検査体制の整備」と「感度良く迅速性がある検査法」を早期に確立させる必要とがあると考えられた。

E. 結論

2013 年、麻疹の発生はワクチン由来株以外はすべて海外由来の株であり、「麻疹の排除状態の維持」がなされているものと考えられた。しかしながら、2011 年以降、千葉県で検出された麻疹ウイルスを例にとっても、疫学情報や遺伝子型から海外からの輸入株と考えられたがそれに引き続き、海外渡航歴のない国内感染例が散見された。このことは、国内に入り込んだ麻疹ウイルスが、感染防御可能な抗体を保持していない者を発症させていると考えられる。現在のように患者発生が極めて少なくなった状態においては、ワクチン接種率のさらなる向上が重要であると考ええる。

また、風疹については、患者発生が多くみられた 20～40 代の男性、20 代の女性については、抗体検査や MR ワクチンの積極的な接種等の具体的な方針を考える必要がある。

「麻疹排除」「風疹排除」については、引き続き、ウイルスに対する知識やワクチン接種の必要性の啓蒙等、情報提供は必須であり、行政、臨床、検査の連携がより重要になってきている時期と考える。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし