

にかけて神奈川県では、23名からなるアウトブレイクがおこった。初発症例がカザフスタンからの帰国者であった。2013年、2014年のアウトブレイクは初発症例が発症前に海外にいつている事、ならびに2つのアウトブレイクの間隔が10ヶ月開いていることから遺伝子配列は同一であるが異なるオリジンのウイルスであると考えられた(図4)。また、サブタイプD8-7は2013年から2014年にかけてしばしば検出されているが、それぞれが発症前に海外の渡航歴があり輸入株と考えられた。他のサブタイプは弧発例か少人数のアウトブレイクであった。これらからある特定の遺伝子型D8のウイルスが1年間以上継続して伝播しているとは考えられなかった。

4) 遺伝子型D9ウイルスの流行の解析

遺伝子解析により、2010年から2014年に検出された遺伝子型D9のウイルスは19のサブタイプに分類された。サブタイプD9-1は2010年6月に愛知県で検出されて以来、三重県(2010年8月)、東京、千葉(2011年3月～5月)、岡山(2012年1月～2月)の4回検出されているがすべて海外渡航歴のある初発症例が見つかっている事、各アウトブレイクの間隔が6ヶ月以上であったことからそれぞれが別々に侵入したサブタイプD9-1ウイルスによっておこったと考えられた。2013年、2014年にはサブタイプD9-11, D9-14, D9-15, D9-16, D9-17, D9-18, D9-19が報告されたが弧発例か小さなアウトブレイクで終息しており、特定の遺伝子型D9ウイルスが1年間以上流行していた事を示すデータはない。

5) 遺伝子型D4ウイルスの流行の解析

2010～2013年に検出された遺伝子型D4のウイルスは7つのサブタイプに分類された。サブタイプD4-2は2011年にヨーロッパの流行の主流をなしたウイルスだが日本においても2011年1月から2012年2月にかけて関東地方に51例の患者が報告されている。特に2011年1月～4月に49例が集中した。このうち少なくとも7名が発症前にヨーロッパへの渡航歴がある事から、単一のウイルスが拡散

したのではなく、並行して複数回侵入してきたウイルスによっておこったと考えられた。このウイルスは8ヶ月後の2012年1月に千葉、兵庫で弧発例として検出されるまで報告はない。またその後も、現在までサブタイプD4-2の検出はない。遺伝子型D4ウイルスは2012年8月以降、日本では検出されておらず、新たな流行株とはなっていないと考えられる。

6) 遺伝子型H1ウイルスの流行の解析

2010～2014年に検出された遺伝子型H1ウイルスは10のサブタイプに分類された。台湾から持ち込まれたと考えられたサブタイプH1-3によるアウトブレイク(5例、2012年、福島)やベトナムへの渡航歴のある患者から始まったサブタイプH1-8によるアウトブレイク(6例、2014年、大阪)が発生したが、いずれも短い期間で終息している。他のサブタイプの麻疹は弧発例か家族内の感染で終息している。2014年7月以降、H1のウイルスによる麻疹の発生はない。

D. 考察

麻疹排除の定義を満たすためには、土着株による麻疹の発生がないことを示すとともに、1年以上流行が継続した新たな流行株の発生がない事を示す必要がある。日本においては2006-2008年の流行株であり土着株と考えられている遺伝子型D5の報告は2010年以降なく、その後は遺伝子型D9、D4、D8、H1、B3、G3の株が報告されている。今回、これらの検出されたウイルスの遺伝子を詳細に解析し、各サブタイプによる流行を時系列的に解析したところ、すべての遺伝子のウイルスにおいて1年以上継続して伝播している事を示唆するデータは得られなかった。特に2014年においては70%以上の麻疹症例が遺伝子解析されたが新たな流行株が確立された事を支持するデータは得られていない。よって2014年も日本は麻疹排除状態にあると考えられた。

F 結論

麻疹ウイルスの詳細な遺伝子解析から、2006年～2008年の麻疹の流行株であった

遺伝子型D5のウイルスの伝播が2010年に遮断されて以来、日本において1年間以上伝播が継続したウイルスはないと思われる。よって日本は実質的に麻疹排除状態にあると思われる。

F. 健康危機情報
なし。

G. 研究発表
論文発表

1. Takahashi T, Arima Y, Kinoshita H, Kanou K, Saitoh T, Sunagawa T, Ito H, Kanayama A, Tabuchi A, Nakashima K, Yahata Y, Yamagishi T, Sugawara T, Ohkusa Y, Matsui T, Arai S, Satoh H, Tanaka-Taya K, Komase K, Takeda M, Oishi K, Ongoing increase in measles cases following importations, Japan, March 2014: times of challenge and opportunity. *Western Pac Surveill Response J* 16; 5(2) 31-3 (2014)
2. Abo H, Okamoto K, Anraku M, Otsuki N, Sakata M, Icenogle J, Zheng Q, Kurata T, Kase T, Komase K, Takeda M, Mori Y. Development of an improved RT-LAMP assay for detection of currently circulating rubella viruses. *Journal of Virological Methods*. 207, 73-77. (2014)
3. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Abe M, Nakajima N, Sekizuka T, Shirato K, Suzaki Y, Ainai A, Nakatsu Y, Kanou K, Nakamura K, Suzuki T, Komase K, Nobusawa E, Maenaka K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. The host protease TMPRSS2 plays a major role in in vivo replication of emerging H7N9 and seasonal influenza viruses. *J Virol*. 88: 5608-5616. 2014.
4. 駒瀬勝啓 竹田誠 海外の麻疹の情報 2013 病原微生物検出情報 35 (4) ; 97-98 (2014)
5. 山岸拓也、伊東宏明 八幡裕一郎 中島一敏 松井珠乃 高橋琢理 木下一美 砂川富正 奥野英雄 多屋馨子 大石和徳 駒瀬勝啓 三崎貴子 丸山絢 大嶋孝弘 清水英明

岩瀬耕一 岡部信彦 小泉祐子 平岡麻理子 瀬戸成子 杉本徳子 荷見奈緒美 熊谷行広 大塚吾郎 杉下由行 甲賀健史 鈴木理恵子 阿南弥生子 舟久保麻理子 弘光明子 坂本洋 阿部勇治 氏家無限 潜在的な疫学リンクが疑われた D8 型ウイルスによる麻疹広域散発事例 病原微生物検出情報 35 (4) ; 100 - 102 (2014)

6. 古川英臣 梶山桂子 宮代 守 佐藤正雄 伊藤孝子 酒井由美子 井出瑤子 植山 誠 眞野理恵子 衣笠有紀 戸川 温 高田 徹 猪狩洋介 駒瀬勝啓 フィリピン渡航者へのD9型麻疹ウイルスの検出-福岡市 病原微生物検出情報 35 (5) ; 132 (2014)
7. 竹田誠 駒瀬勝啓 輸入麻疹と国内伝播 感染症 44(6) 206-217 (2014)

学会発表
国際学会

1. Kouji Sakai, Yasushi Ami, Maino Tahara, Toru Kubota, Masaki Anraku, Noriko Nakajima, Tsuyoshi Sekizuka, Katsuhiko Komase, Makoto Kuroda, Hideki Hasegawa, Yoshihiro Kawaoka, Masato Tashiro, Makoto Takeda, The host protease TMPRSS2 is essential for influenza A virus pathogenicity 13th Awaji International forum on infection and immunity. 2014年 9.23-26

国内学会

1. 酒井宏治、網康至、田原舞乃、久保田耐、安楽正輝、中島典子、関塚剛史、駒瀬勝啓、長谷川秀樹、黒田誠、河岡義裕、田代真人、竹田誠、宿主プロテアーゼ TMPRSS2 は、インフルエンザウイルスの生体内活性化酵素である、第 157 回日本獣医学会学術集会、平成 26 年 9 月 9 日～12 日、札幌
2. 酒井宏治、關文緒、田原舞乃、網康至、山口良二、駒瀬勝啓、竹田誠、犬ジステンパーウイルスのヒト SLAM 利用に必要な受容体側の因子 第 157 回日本獣医学会学術集会、平成 26 年 9 月 9 日～12 日、札幌
3. 北沢実乃莉、酒井宏治、田原舞乃、安部昌子、中島勝紘、網康至、中島典子、安楽正輝、駒瀬勝啓、長谷川秀樹、竹原一明、田代真人、加藤

篤、竹田誠、宿主プロテアーゼ TMRSS2 はセンドライウイルスの病原性決定因子のひとつである、第 157 回日本獣医学会学術集会、平成 26 年 9 月 9 日～12 日、札幌

4. 酒井宏治、關文緒、加納和彦、網康至、田原舞乃、駒瀬勝啓、前仲勝実、山口良二、竹田誠、野生型イヌジステンパーウイルスのヒト SLAM 利用能獲得に必要な変異、第 62 回日本ウイルス学会学術集会 平成 26 年 11 月 10 日～12 日 横浜
5. 岡部信彦、駒瀬勝啓、砂川富正、竹田 誠、多屋馨子、中野貴司、蜂谷正彦、三崎貴子、吉倉 廣、渡瀬博敏、国内の麻疹排除 (measles elimination) 状況に関する考察、第 18 回日本ワクチン学会学術集会 平成 26 年 12 月 6 日～

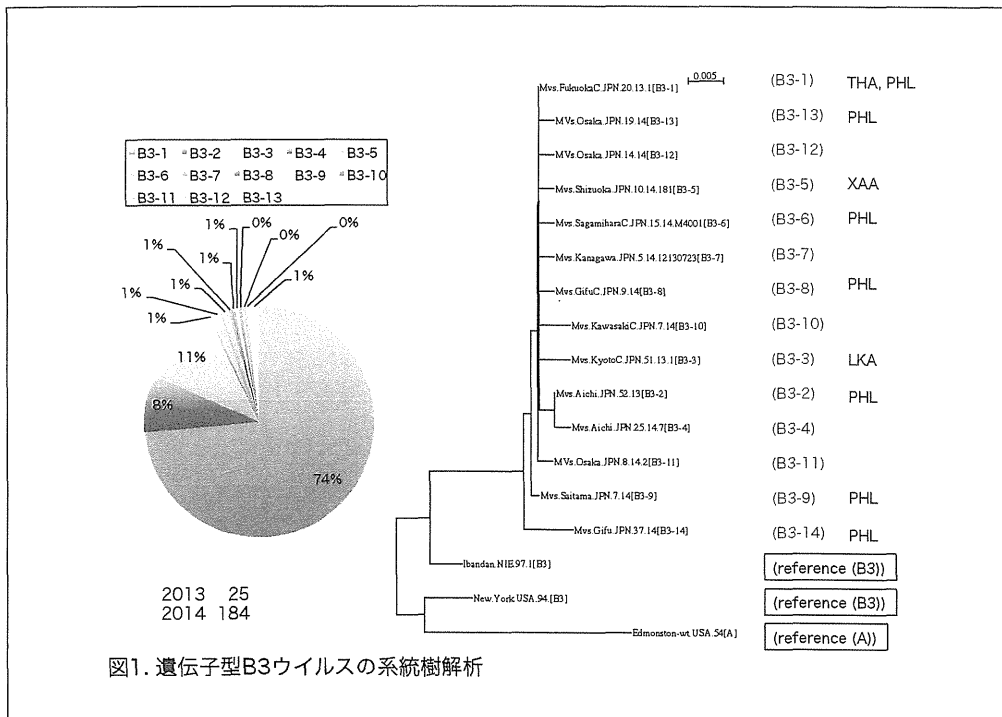
7 日 福岡

6. 多屋馨子、佐藤弘、奥野英雄、新井智、神谷元、八幡裕一郎、伊東宏明、福住宗久、砂川富正、駒瀬勝啓、竹田誠、大石和徳、麻疹・風疹に関する最近の国内疫学情報について、第 18 回日本ワクチン学会学術集会 平成 26 年 12 月 6 日～7 日 福岡

3. その他
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. その他 なし



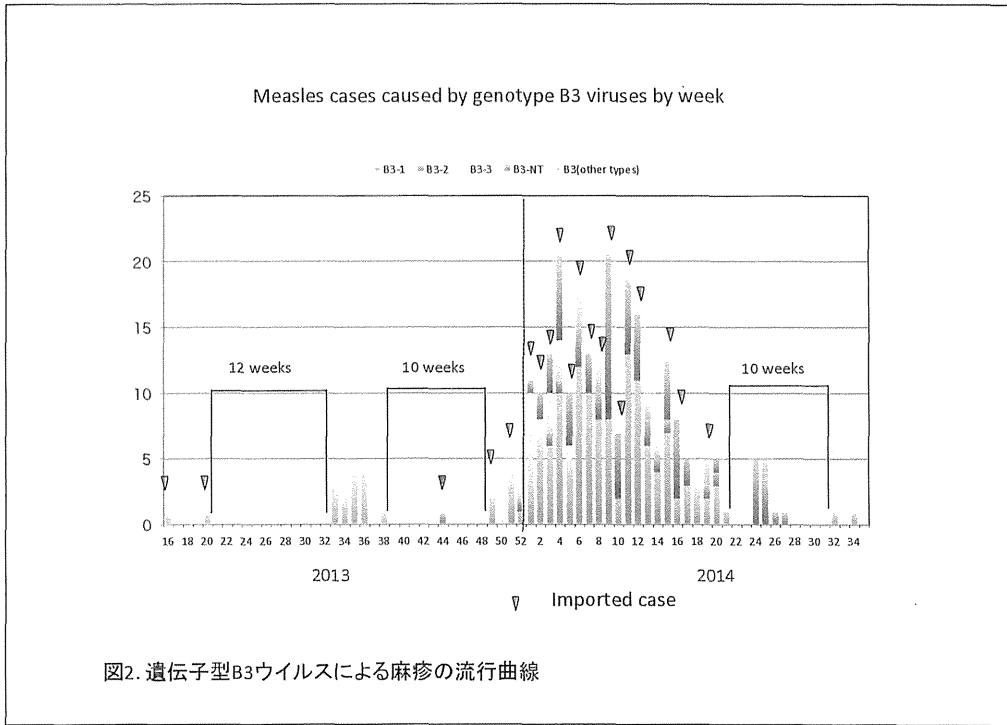


図2. 遺伝子型B3ウイルスによる麻疹の流行曲線

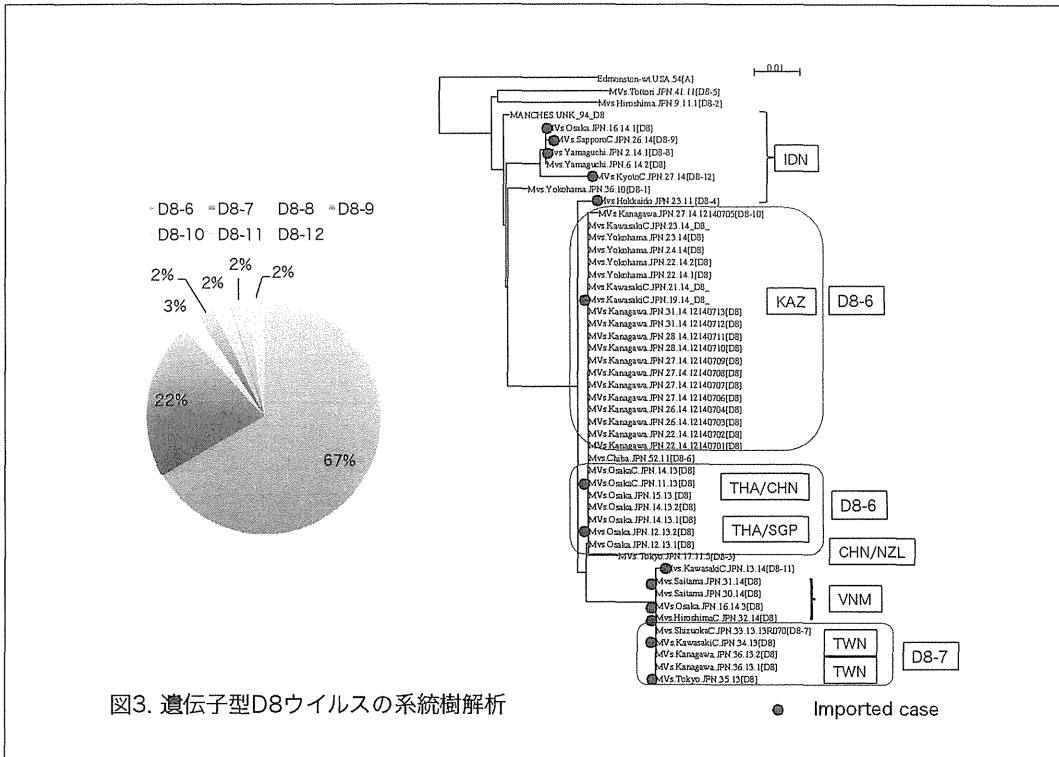


図3. 遺伝子型D8ウイルスの系統樹解析

Measles cases caused by genotype D8 virus by month

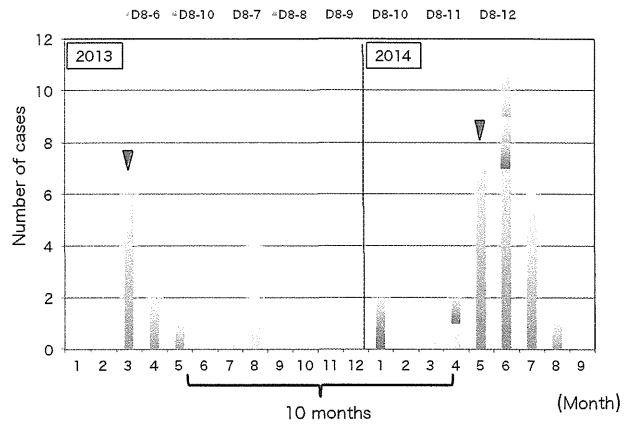


図2. 遺伝子型D8ウイルスによる麻疹の流行曲線

平成 26 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

2014 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)
大西麻実、古舘大樹、水嶋好清(札幌市衛生研究所)

研究要旨

2014 年の北海道における麻疹患者報告数は 13 例であった。このうち遺伝子検査が実施された症例は 12 例あり、11 例から麻疹ウイルスの遺伝子型 B3 が、1 例から同 D8 が検出された。遺伝子検査が行われなかった 1 例は、IgM 抗体指数が 8.64 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 4 例であった。このうち遺伝子検査が実施され、かつ風疹ウイルス遺伝子が検出された症例は 3 例あり、2 例から遺伝子型 2B が検出されたが、1 例は型の同定に至らなかった。他の 1 例は臨床診断例であった。なお、同年における麻疹及び風疹の検査件数は、北海道立衛生研究所 20 例、札幌市衛生研究所 17 例であった(同一検体について両方の検査を実施)。

A. 目的

北海道では、2001 年の麻疹の流行を受け、小児科医会や自治体を中心として「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、2007～2008 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、風疹は 2012～2013 年に全国的に流行し、北海道においても多数の患者発生をみた。

2008 年 1 月 1 日より麻疹及び風疹は全数把握対象疾患となり、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。さらに 2013 年 4 月 1 日には、「麻しんに関する特定感染症予防指針」の一部改訂がなされ、2015 年度

の麻疹排除の達成を目標に掲げ、迅速な行政対応を行う必要性から、診断後可能な限り 24 時間以内の届出を行うと共に、検体の確保、検査診断の実施等、対応の強化がはかられた。麻疹患者が確認された際には、原因ウイルスの感染経路を把握することが防疫対策に重要である。そのためには、患者から検出された麻疹ウイルスの遺伝子型を同定することも大切である。また、発熱・発疹等を呈する風疹は、鑑別疾患として重要である。今回、2014 年の北海道における麻疹及び風疹の発生状況と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・風疹の検査には、遺伝子検査等の病原体を直接検出する方法の実施が重要である。そのため、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、キアゲン社のキットを用いて RNA を抽出し、遺伝子検査を行った。

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『麻疹 IgM「生研」』(デンカ生研)を用いて測定した。N タンパク質遺伝子を増幅することができた検体については、世界保健機関が推奨する 450 塩基の解析領域について塩基配列を解読し、相同性検索を行って麻疹ウイルスの遺伝子型を同定した。

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、エンベロップをコードする E1 遺伝子の 739 塩基について塩基配列を解読し、相同性検索を行って風疹ウイルスの遺伝子型を同定した。

C. 結果と考察

1. 検査件数とウイルス検出状況

2014 年の北海道における麻疹及び風疹の検査状況を表1に示した。麻疹・風疹検査件数は北海道立衛生研究所において 20 例、札幌市衛生研究所において 17 例であった。提供された検体は、咽頭拭い液 35 検体、尿 30 検体、血液 32 検体であった。これらの検体における遺伝子検査において、麻疹ウイルス遺伝子が検出された症例は 12 例、風疹ウイルス遺伝子

が検出された症例は3例であり、これらの他にアデノウイルス6型が1例に検出された。

2. 麻疹の報告状況と検査結果について

2014 年、北海道では 13 例の麻疹報告があった。それらの概要を表2に示した。このうち 11 例は、聞き取りの結果道内にて感染したことが推測された。一方、3月1日に発症した 28 歳の女性(症例 1)及び6月 21 日に発症した 0 歳(10か月齢)女児(症例13)は、潜伏期間(発症前 10~12 日)とみられる時期にそれぞれフィリピン及びインドネシアへの渡航歴があり、輸入例であることが疑われた。13 例のうち 12 例について RT-PCR を行い、検出された遺伝子について相同性検索を行った結果、フィリピン渡航歴を認めた症例 1 を含め、11 例から遺伝子型 B3 が、インドネシア渡航歴を認めた症例 13 からは遺伝子型 D8 が検出された。なお、症例3は血清中の IgM 抗体指数が 8.64 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。

11 症例から検出された遺伝子型 B3 の塩基配列の相同性を検索したところ前述の 450 塩基について 100%一致をみた。一方、IgM 抗体検査は症例 9 及び 11 を除く 11 例において実施され、10 例は陽性であったが、1 例(症例 12)が陰性であった。発生地域は C 市、S 市及び I 市の 3 市であった。これらの市はいずれも道央圏に位置し S 市を挟んでそれぞれ 30~40km の通勤・通学圏内にあり、ヒトの往来が頻繁に認められる地域である。I 市で発生した症例 2、6~10 及び 12 について、所轄保健所は疫学調査を行い、得られた情報をまとめ報告している¹⁾。すなわち、I 市において初発例であった症例 2 が受診した医療機関において、清掃従事者、事務員、同時刻に受診した患者(症例 6、7、8 及び 9)へ二次感染したことが疑われ、遺伝子解析の結果からもそのことが示唆された。しかしながら、2014 年の初発例である C 市にお

いて報告された症例1、I市の症例10及び12、S市の症例3～5及び11における相互の直接的な疫学リンクは認められず、これらの症例以外にも自治体が把握していない患者が存在していた可能性が推測された。

麻疹報告例における予防接種歴は、症例8に2回、症例10及び12にそれぞれ1回認められたが、そのほかの10症例は無しもしくは不明であった。症例8は、2回予防接種を受けたにも関わらず感染防御に必要な免疫の獲得がなされていない可能性が考えられた。症例10は予防接種の7日後に発症しており、第5病日の検体においてIgM抗体指数が極めて高い値を示した。症状においては、発熱、発疹と共にコプリック斑を認める等、典型的な麻疹症状を呈しており、加えて発熱(38.1～40.2℃)は8日間(4月3～10日)であったこと、入院による治療が行われたことが報告された。一方、症例12は、予防接種の4日後に発症しており、第4病日の検体においてIgM抗体指数が陰性であった。発熱(38.6～38.8℃)は2日間(4月14～15日)のみに認め、入院治療を必要とせず、比較的軽度な経過であったことが報告された。これらの様に、IgM抗体指数や血中ウイルス量等が症状の軽重に与える影響について、今後解析を進める必要があると思われた。なお、遺伝子解析の詳細な結果は現在別途報告の準備を進めている。

麻疹の流行を抑制するためには、個々の症例における感染源や病原体情報を把握することが必須である。今回、感染経路不明の症例が複数認められた。このような症例を減らす取り組みが、麻疹根絶に向けての課題のひとつと考えられる。将来、「麻疹発生報告ゼロ」を達成するためには、引き続き医療関係者、患者、行政関係職員の協力のもと、積極的に確定検査の実施と感染経路の解明を進めていくことが重要である。

3. 麻疹の報告状況と検査結果について

2014年、北海道では4例の麻疹報告があり、それらの概要を表3に示した。先天性麻疹症候群の報告は無く、男性は28、35及び40歳の3例、女性は38歳の1例で、これら4名のワクチン接種歴は無しもしくは不明であった。推定感染地は4例とも道内であり、海外輸入症例は確認されなかった。感染経路について、麻疹患者との接触が疑われた症例が2例あり、職場における接触が1例、知人との接触が1例であった。麻疹の特徴とされる三徴候(発熱、発疹及びリンパ節腫脹)を認めた症例は、2例のみであった。RT-PCRで麻疹ウイルス遺伝子が検出された症例は3例あり、このうち、遺伝子型が判明したのは2例で、いずれも2Bであった。症例1はNS領域のRT-PCRにおいて麻疹ウイルス遺伝子の増幅を認めたものの、遺伝子型別のためのE1領域が増幅されず、型の同定に至らなかった。この症例は、発症日から23日目に検体が採取されており、ウイルス遺伝子の検出は困難であったと考えられた。しかしながら、聞き取り調査において、症例1は職場にて症例2に接触していたことが明らかになった。従って、症例1は症例2と同様の遺伝子型2Bによる麻疹症例であると推察された。

血清学的検査において、IgM抗体指数が陽性(>1.2)であった症例は3例あり、1例は血液採取がなされず抗体測定は未実施であった。

2012年から2013年にかけて全国的に麻疹の流行がみられたと同時に北海道においても患者数の増加をみたが、2013年夏期以降は患者報告が減少に転じ、同年10月を最後に2014年4月まで患者報告を認めなかった。従って、麻疹発生を認めなかった期間が約半年に及ぶことから、少なくとも道内では、ウイルス伝播が絶たれた可能性が高いとみられた。

2014年、国内では麻疹の大きな流行は無く、北海道では4例の散発発生を認めたのみであった。しかしながら、これまでの発生動向から

風疹は数年を経て大流行を引き起こすことが明らかにされており、引き続き発生動向に注意する必要がある。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規模に左右される。風疹は、予防接種によって排除が可能な疾患である。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。

- 1) 村松 司, 相田一郎. 当保健所管内 X 市における麻疹アウトブレイク事例の経験. 公衆衛生情報. 2014 年 2 月. Vol.43, No.11, P22-24.

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 2011-2012. Jpn J Infect Dis. 2014;67(4):311-314.

- 2) Miyoshi M, Komagome R, Ishida S, Nagano H, Okano M. Epidemiology and laboratory diagnoses of rubella in Hokkaido district during the Nationwide Outbreak in Japan, 2011-2013. Jpn J Infect Dis. 2014;67(6):479-484.
- 3) 長野秀樹, 三好正浩, 駒込理佳, 岡野素彦. 風疹の現況とその対策 -北海道における情勢を中心に-. 道衛研所報. 2014;64:1-7.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 2014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	20	6	7	7	19	14	16	8(B3)	2(2B: 1, 型 不明: 1)	Ad-6: 1
札幌市	17	6	3	8	16	16	16	4(B3: 3, D8: 1)	1(2B)	

表2 2014年の北海道における麻疹報告例

症例	発症月日		発生地 (市)	発症日を第1病日とした検体 採取日と検体の種類	年齢 (歳)	性別	発熱及び発疹以外の主症状	IgM抗体 指数 ¹⁾	遺伝子検 査(型)	予防接種(接種日)
	発熱	発疹								
1	3/1	3/1	C	5(咽頭拭い液, 尿, 血液)	28	女	咳	19.89	B3	不明
2	3/15	3/19	I	24(咽頭拭い液, 尿), 3(血清)	24	男	咳, コプリック斑, 鼻漏, 結膜充血	9.89	B3	不明
3	3/19	3/24	S	7(血清)	17	女	-	8.64	n.i. ²⁾	不明
4	3/21	3/23	S	11(咽頭拭い液, 尿, 血液)	15	男	コプリック斑, 結膜充血, 眼脂	19.89	B3	無し
5	3/25	3/26	S	9(咽頭拭い液, 尿, 血液)	30	男	コプリック斑, 結膜充血, 鼻漏	18.0	B3	不明
6	3/26	3/30	I	7(咽頭拭い液), 9(血清)	1	女	咳, 鼻漏	16.92	B3	無し
7	3/27	3/31	I	6(咽頭拭い液, 尿, 血液)	24	女	咳, コプリック斑, 結膜充血, 鼻漏	12.40	B3	不明
8	3/30	4/1	I	5(咽頭拭い液, 血清)	8	男	咳	1.95	B3	2回(1: 2006/5/25, 2: 2011/5/20)
9	4/1	4/1	I	3(尿)	52	女	咳, コプリック斑, 鼻漏	未実施	B3	未接種
10	4/3	4/6	I	5(咽頭拭い液, 尿, 血液)	1	女	咳, コプリック斑, 鼻漏, 結膜充血, 眼脂	19.89	B3	1回(2014/3/27)
11	4/9	4/18	S	10(咽頭拭い液, 尿, 血漿)	28	男	咳, コプリック斑, 結膜充血	未実施	B3	不明
12	4/14	4/16	I	4(咽頭拭い液, 尿, 血清)	1	男	咳, 鼻漏	0.27	B3	1回(2014/4/10)
13	6/21	6/24	S	7(咽頭拭い液, 血清)	0	女	咳, 腸炎	14.76	D8	無し

¹⁾: 民間検査センターの結果も含む, ²⁾: 遺伝子検査の情報無し

表3 2014年の北海道における風疹報告例

症例	発症月日	発生地	発症日を第1病日とした検体採取 日と検体の種類	年齢(歳)	性別	発熱及び発疹以外の主症状	IgM抗体 指数 ¹⁾	遺伝子検査(型)		予防接種
								NS	E1	
1	4/2	T町	23(咽頭拭い液, 尿)	35	男	-	未実施	+	-	無
2	4/12	T町	13(咽頭拭い液, 尿, 血液)	40	男	リンパ節腫脹	10.72	+	+(2B)	不明
3	4/15	S市	2(咽頭拭い液, 尿, 血液)	28	男	咳, 結膜充血, 関節痛	2.4	+	+(2B)	不明
4	6/5	S市	不明(血清)	38	女	リンパ節腫脹	+	n.i. ²⁾	n.i.	不明

¹⁾: 民間検査センターの結果も含む, ²⁾: 遺伝子検査の情報無し

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
分担研究報告書

研究分担者 駒瀬勝啓 国立感染症研究所

2014年東北・新潟ブロックにおける麻疹・風疹検査状況

研究協力者 青木洋子 (山形県衛生研究所)
東北・新潟ブロック担当者
筒井 理華 (青森県環境保健センター)
高橋 雅輝 (岩手県環境保健研究センター)
柴田ちひろ (秋田県健康環境センター)
阿部 美和 (宮城県保健環境センター)
中田 歩 (仙台市健康福祉局衛生研究所)
鈴木 理恵 (福島県衛生研究所)
青木 順子 (新潟県保健環境科学研究所)
山本 一成 (新潟市衛生環境研究所)

研究要旨

2014年における東北・新潟ブロックの麻疹・風疹患者報告数と、疑い事例を含めた検査実績についておよび、先天性風疹症候群（CRS）報告症例の検査経過等を集約した。

麻疹患者報告数はブロック内で5名（検査診断4名、臨床診断1名）であり、大きな流行は見られなかった。風疹患者報告数は、2013年のブロック内209名の報告と比べ、13名（検査診断7名、臨床診6名）と16分の1であった。

遺伝子検査は、麻疹が50症例のべ128検体についての検査が実施され、陽性は福島県の3症例のみであった。遺伝子型はB3で、フィリピンからの輸入症例から家族内感染したものと推定された。風疹は、19症例のべ55検体の検査が実施され、陽性は秋田県の2症例のみであった。遺伝子型はいずれも2Bであった。

CRSの報告が、福島県と新潟県から1事例ずつあり陰性確認の検査が行われた。CRSに関する検査は、陰性確認されるまで継続することから、検体確保をする保健所と検査を担当する地方衛生研究所とが十分な調整を行うことが重要となると考えられた。

A.研究目的

2015年までの麻疹排除目標達成と風疹の排除に向けた取組みにおいて、われわれ

地方衛生研究所が担う役割は、正確な検査と遺伝子解析等必要なデータの分析を行うことである。そのために検査体制を整備し、

各地方衛生研究所間で協力しながらこれを維持していく必要がある。本研究は、2014年に実施された検査の実績を把握し、情報を共有することで、検査体制の維持に役立てることを目的とした。

B. 研究方法

東北・新潟ブロックの地方衛生研究所9施設から以下の項目について報告を求め集計をした。

- ①麻疹患者報告数と疑い症例を含めた麻疹検査実績
- ②風疹患者報告数と疑い症例を含めた風疹検査実績
- ③CRS患者の発生と検査経過

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および検査実績

2014年感染症発生動向調査におけるブロック内の麻疹患者は、福島県から検査診断による4名、新潟県から臨床診断による1名が報告されたのみであった(表1)。

疑い検査を含めた麻疹遺伝子検査実績は、全体で50症例(のべ128検体)行われ、このうち、麻疹が検出されたのは、福島県の3症例のみであった(表2)。福島県における患者報告数の検査診断4例のうち1例は民間検査機関によるものであった。

ウイルス分離を実施した症例は、山形県の2症例と福島県の3症例であった。山形県の2症例は、麻疹遺伝子が検出されない検体であったため分離されず、また福島県の3症例は、遺伝子検査で麻疹が検出された検体であるが、分離に至らなかった。

福島県の遺伝子陽性症例(表3)は、遺伝子解析の結果、すべて遺伝子型B3で、いずれも遺伝子バンクへ登録を行った。この3症例の患者は家族であり、フィリピンに渡航した母が感染して帰国後に発症、子と祖父へ家族内感染したものと推察された。

(2) 東北・新潟ブロックにおける風疹患者報告数および検査実績

2014年感染症発生動向調査におけるブロック内の風疹患者は、5施設(4県1市)で報告があり、検査診断による7名と、臨床診断による6名が報告された(表4)。

疑い検査を含めた風疹遺伝子検査実績は、全体で19症例(のべ55検体)行われ、このうち、風疹が検出されたのは、秋田県の2症例のみであった(表5)。岩手県における患者報告数の検査診断3例は民間検査機関によるものであった。

ウイルス分離を実施した症例は、山形県の4症例で分離はされなかった。この4症例は、風疹遺伝子が検出されない検体であった。

秋田県の遺伝子陽性症例(表6)は、遺伝子解析の結果、すべて遺伝子型2Bであり、すべて遺伝子バンクへ登録を行った。

(3) CRSの発生と検査経過

全国における2014年の風疹患者報告数は2013年に比べ大きく減少したことから、CRSの報告事例も32事例から9事例へと減少した。東北・新潟ブロックにおいて2014年は、福島県と新潟県から報告があり出産児の検査が定期的実施された。また、山形県においては、疑い事例の検査を行った。

福島県の事例(図1)は、母親のワクチン歴が不明、渡航歴もなかったが妊娠中に罹患が確認された事例であった。

初回検査は2014年1月4日採取の咽頭拭い液、尿、肛門拭い液について行われ、風疹NS領域のコンベンショナルPCR法による遺伝子検査の結果、すべての検体から風疹遺伝子が検出された。遺伝子解析により遺伝子型は2Bであった。

その後、約3カ月おきに検査を実施しているが、搬入される検体材料がたびたび変

更されるなど、同じ検査材料について継続した検査データが得られない状況が見られた。陰性化の確認を判断するための重要な根拠となることから、検体確保にあたる保健所と連絡調整が必要になると思われた。

新潟県の事例（図2）は、母親には1991年13歳でワクチン接種歴があった。渡航歴はなく、帰省先の千葉県での感染が疑われた。妊娠中の風疹HI抗体価が512倍と高い値を示した。

初回検査は2014年3月12日採取の咽頭拭い液、血液、唾液、尿について行われ、コンベンショナルPCR法による遺伝子検査の結果、すべての検体から風疹遺伝子が検出された。遺伝子解析により遺伝子型は2Bであった。また、新潟県で行った抗体価の測定結果は、IgM：115.5、IgG：24.1と大きな値を示した。

その後、1か月から3か月おきに検査が実施され、6回目の検査となる12月9日採取の検体（咽頭拭い液、尿）から遺伝子の検出は見られなかった。さらに2015年1月7日に行った7回目の検査でも遺伝子は検出せず陰性化が確認された。今後は、保健所の判断にゆだね調整をしながら追加検査が必要であれば実施する。

山形県の疑い事例（図3）は、母親のワクチン歴は幼少期のみであった。妊娠中に実施したHI抗体価の測定結果は、妊娠18週で16倍、27週で64倍と4倍の抗体上昇がみられた。また、胎児の奇形が疑われたことから保健所ではCRSの検査を実施することとした。同検査の実施が決定した妊娠33週時には、確保する検査材料や、検査の経過等についての打合せを保健所と十分に行うことができた。出産は37週で、2014年12月24日に検体（咽頭拭い液、血清微量、尿）が確保された。遺伝子検査は、咽頭拭い液、尿について行ったが風疹遺伝子は検出されなかった。また、血清抗体価の測定を行ったところIgM：0.06陰性、IgG：

2.94陽性であった。IgG抗体が陽性であったもののその値は、妊娠33週に行った母親のIgG抗体価とほぼ同じ値であったため、移行抗体と考えられた。遺伝子検査結果とIgM抗体測定結果から、この事例はCRSではないと判断された。

D.結論

麻疹・風疹排除の目標を達成するには、各方面での取り組みが確実に遂行されることにもその継続が行われなければならない。われわれ地方衛生研究所は、遺伝子検査診断をより迅速で正確に実施できることが使命である。今後、患者が減少することが想定されるなかの検査体制を維持するためには、毎年の検査実績を把握し共有することは重要であると考ええる。また、地方衛生研究所として避けることができない職員の異動に対応できるよう、検査方法のマニュアル化とともに精度管理を行うことも必要と思われる。

また、CRS事例で経験したように、検体確保にあたる保健所と、検査を行う地方衛生研究所間の連絡調整が良好に行われることで、さらに有効な科学的データが得られると考えられた。

E.健康危険情報

なし

F.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

G.知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 東北・新潟ブロック風疹患者報告数

	患者	検査	臨床
	報告数	診断数	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	1	0	1
新潟市	0	0	0
福島県	4	4	0
合計	5	4	1

表2 東北・新潟ブロック麻疹検査実績

	疑い検査	のべ	陽性	遺伝子	遺伝子	ウイルス	ウイルス
	症例数	検査数	症例数	解析	バンク	分離	分離
				実施数	登録数	実施症例数	陽性症例数
青森県	8	23	0	0	0	0	0
岩手県	3	9	0	0	0	0	0
秋田県	4	12	0	0	0	0	0
宮城県	7	21	0	0	0	0	0
仙台市	1	3	0	0	0	0	0
山形県	2	2	0	0	0	2	0
新潟県	10	27	0	0	0	0	0
新潟市	4	6	0	0	0	0	0
福島県	11	25	3	3	3	3	0
合計	50	128	3	3	3	5	0

表3 麻疹検査陽性例

症例	発症日	検体採取日	年齢	性別	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	4月15日	4月24日			
2	不明	4月25日	28	女	+	+	+	B3	あり	フィリピン
3	4月17日	4月28日	58	男	+	+	+	B3	なし	なし

表4 東北・新潟ブロック風疹患者報告数

	患者	検査	臨床
	報告数	診断数	診断数
青森県	0	0	0
岩手県	3	3	0
秋田県	7	2	5
宮城県	0	0	0
仙台市	1	0	1
山形県	0	0	0
新潟県	1	1	0
新潟市	0	0	0
福島県	1	1	0
合計	13	7	6

表5 東北・新潟ブロック風疹検査実績

	疑い検査	のべ	陽性	遺伝子	遺伝子	ウイルス	ウイルス
	症例数	検査数	症例数	解析	バンク	分離	分離
				実施数	登録数	実施症例数	陽性症例数
青森県	3	9	0	0	0	0	0
岩手県	0	0	0	0	0	0	0
秋田県	7	21	2	2	2	2	0
宮城県	1	3	0	0	0	0	0
仙台市	0	0	0	0	0	0	0
山形県	4	12	0	0	0	4	0
新潟県	1	2	0	0	0	0	0
新潟市	3	8	0	0	0	0	0
福島県	0	0	0	0	0	0	0
合計	19	55	2	2	2	4	0

表6 風疹検査陽性例

症例	発症日	検体採取日	年齢	性別	風疹遺伝子検査			遺伝子型	ワクチン歴	海外渡航歴
					咽頭拭い液	血液	尿			
					1	3月19日	3月24日			
2	3月22日	3月25日	25	女	+	+	+	2B	不明	不明

CRS事例 1 (福島県 男児)

母親の状況 ワクチン歴 : なし
 海外渡航歴 : なし
 妊娠中の罹患 : あり
 妊娠中の風疹抗体価 : 不明

検査の経過

検体採取日	咽頭拭い液	血液・血清	尿	肛門拭い液	糞便	唾液	遺伝子型
2014年 1月 4日	+	検出せず	+	+	検出せず	検出せず	2B
4月18日	+	+	+	-	検出せず	検出せず	
7月10日	+	-	+	検出せず	-	検出せず	
10月15日	+	-	+	検出せず	-	+	
2015年 1月 0日	検出せず	-	検出せず	-	検出せず	-	
1月23日	検出せず	検出せず	-	検出せず	検出せず	検出せず	

風疹遺伝子検査(NS領域コンベンショナルRT-PCR)

図1 CRS事例 福島県

CRS事例 2 (新潟県 男児)

母親の状況 ワクチン歴 : あり(13歳)
 海外渡航歴 : 不明
 妊娠中の罹患 : 不明
 妊娠中の風疹抗体価 : HI: 512 (12週)

検査の経過

検体採取日	咽頭拭い液	血液・血清	唾液	尿	遺伝子型	lgM	lgG
2014年 3月12日	+	+	+	+	2B	115.5	24.1
6月9日	+	検出せず	+	+			
8月6日	+	検出せず	-	+			
10月8日	+	検出せず	-	-			
11月12日	-	検出せず	-	+			
12月9日	-	検出せず	検出せず	-			
2015年 1月7日	-	検出せず	検出せず	-			

風疹遺伝子検査(NS領域コンベンショナルRT-PCR)

図2 CRS事例 新潟

CRS疑い事例 (山形県 男児)

母親の状況 ワクチン歴 : あり(幼少期)
 海外渡航歴 : なし
 妊娠中の罹患 : 不明
 妊娠中の風疹抗体価 : 18週 HI 16倍
 27週 HI 64倍

検査の経過

検体採取日	咽頭拭い液	血液・血清	尿	lgM	lgG
2014年12月24日	-	検出せず	-	陰性 0.06	陽性 2.94

風疹遺伝子検査(リアルタイムPCR、コンベンショナルRT-PCR併用)

図3 CRS疑い事例 山

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

千葉県の麻疹・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、小倉 惇、堀田千恵美、平良雅克、仁和岳史（千葉県衛生研究所）

北関東ブロック担当者

土井 育子	(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)
田中 俊光	(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

2014年、千葉県の麻疹は、1月にB3型が地域流行を起こした。これは輸入症例に引き続き起こったものであり、検査の迅速性だけでなく情報の早期開示の重要性が明瞭になった。また、流行の中で実施された麻疹感受性者に対するワクチンの緊急接種は、一定の効果が得られた。4月に検出されたD9型は2例にとどまり感染拡大しなかった。北関東ブロックで検出された遺伝子型は、D8型、D9型、B3型、H1型で、全て海外由来の遺伝子型であり、感染の疫学的リンクが途切れていることから、「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。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た。

2014年、風疹の届出数は激減している。しかしながら、届出に反映されない先天性風疹感染(CRI)の症例数のことから実際の感染者数は明瞭でない。その様な状況にあつては、ワクチン接種率の向上により感受性を減らすことが重要であると考えられた。

「麻疹排除状態の維持」「風疹排除」については、ウイルスに対する知識やワクチン接種の必要性を啓蒙していくことが重要であり、患者発生時の情報提供は「適切に。迅速に。」することが求められる。

感染者が少なくなってきた現在は、都道府県の枠を越えた疫学的リンクの調査を実施し、情報提供する必要があると考えられた。その役割において感染症疫学センターが“要”になることを希望する。引き続き、行政、臨床、検査の連携を強化する時期であると考えられた。

A. 研究目的

2014年、千葉県においても北関東ブロックにおいても、麻疹は輸入症例から引き続き、B3型、D9型、D8型による流行が起こったが、積極的疫学調査により、リンクが切れたことによ

り土着株となっていないことが示された。また、風疹は多くの患者数を出した2013年に比較して大きく減少しているが、CRIの人数が届出上把握できない等、実際の感染者数は明瞭でない。今回、千葉県における麻疹及び風疹の流行状

況と検査の現状を報告するとともに、北関東ブロックにおける麻疹及び風疹検査の状況を併せて報告し、問題点を明瞭にし、対応策を考えることを目的とした。

B. 研究方法

1. 麻疹の検査（千葉県）

2014年1月1日～2014年12月31日に検査依頼のあった麻疹（疑い例を含む）患者118例について検査した。

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）

2014年1月1日～2014年12月31日は、96例について検査した。

このうち風疹の単独依頼は10例であり、前年度より継続して実施しているCRI患者の経時的検査3例、CRI疑い例1例、CRS疑い例の経時的検査3例、妊婦2例について検査した。

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. 北関東ブロックにおける麻疹及び風疹検査

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、千葉県衛生研究所の9施設に対し、2014年1月～12月に遺伝子型の決定まで終了した実績数を調査した。

C. 研究結果

1. 麻疹の検査（千葉県）

2014年1月、フィリピンからの3例の輸入症例が千葉県に入った（図1.2.表1.）。1例は自らの発症のみ、もう1例は医療モールドで同席した1例に疫学的リンクが確認された。さらにもう1例からは、A保健所管内の総合病院に関連して15例に感染が拡大した。また、3名は疫学的リンクが明瞭にできなかった（図2）。届出22例は、IgM抗体陽性2例、遺伝子検査陽性20例で、全て検査診断された。遺伝子型はB3型であった。

この地域流行において、C保健所管内の小学校では、患者の座席や行動形態から教員及び児童の罹患歴やワクチン接種状況を調べ、感受性者4名に緊急MRワクチン接種を実施した。1名からB3型麻疹ウイルスが検出されたものの、1名からはワクチン株由来のA型が検出され、2名は発熱等軽度の症状がみられたものの発疹はなく、麻疹遺伝子は陰性（内1名は風疹ワクチン由来の1a型を検出）であった。

4月、遺伝子型D9型が2名から検出されたが、2名とも海外渡航歴はなく、感染経路も明瞭でなかった。

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102例のうち5例から風疹ウイルスを検出した。CRIの経時的検査の3例（2B型）、MRワクチン接種によるワクチン株検出の2例（1a型）であった。2013年4月（誕生時）にCRIの感染が確認された児は、生後13カ月で遺伝子検査陰性となった。なお、児はその後難聴が確認され2014年9月に先天性風疹症候群（以下CRS）の届出がなされた。

3. 北関東ブロックにおける麻疹及び風疹検査

遺伝子検査が実施された麻疹疑い症例数は、9施設の合計で905症例であり、遺伝子検査陽性症例数は126症例であった。その全てで、遺伝子型解析が実施された。検出された遺伝子型は、D8型24、D9型16、B3型73、H1型1、

ワクチン由来である A 型 5、遺伝子解析不可 7 であった。ウイルス分離を実施した症例数は 120 症例であり、ウイルス分離陽性となった症例数は 16 症例であった（表.2）。

また、遺伝子検査が実施された風疹疑い症例数は、8 施設の合計で 227 症例であり、遺伝子検査陽性症例数は、6 症例であった。その全てで、遺伝子型解析が実施された。検出された遺伝子型は、2B 型 4、ワクチン由来である 1a 型 2 であった。ウイルス分離を実施した症例数は 25 症例であり、ウイルス分離陽性となった症例数は 1 症例であった（表.3）。

なお、1 施設については、遺伝子検査が実施された風疹疑い症例数は、600 症例で遺伝子検査陽性症例数は、57 症例であった。遺伝子型別は継続中である。

D. 考察

2014 年 1 月から始まった千葉県の遺伝子型 B3 型の麻疹の流行は、フィリピンからの輸入例が始まりだったものの、A 保健所管内の総合病院に関連して地域流行を起こし、約 2 ヶ月を経て終息した。この間、症例の 1 名は東京都内の病院を受診・入院し、そこでの院内感染を起こした。このことは、情報の早期開示や提供の重要性が示されたと考える。地域流行は 4 つの保健所管内に関与したが（表.1）、C 保健所管内の小学校は、速やかに積極的疫学調査を実施し、MR ワクチンの緊急接種を行い効果を得ている。この結果は今後の緊急接種を考える上で、重要な資料となったと考える。

4 月に検出された遺伝子型 D9 型麻疹ウイルスは、輸入例によるものでは無かった。明瞭な疫学的情報は得られていないが、この時期隣接する東京都や関東地方 D9 型の流行が確認されていたことから、この地域から入りこんだものと考えられた。

これらのことから、ワクチン接種の重要性が明瞭に示された。

風疹は、2012～2013 年の大きな流行の後、

2014 年の実際の陽性数は極めて少ない状況であった。しかしながら、麻疹と同時検査を実施していることや麻疹ウイルス非検出の場合の検査等で、検査数はあまり減少していない。また、CRI の届出が明瞭になっていないことによる実際の胎児の風疹感染の状況が把握できない等の問題が存在している。さらに、検査においてもリアルタイム PCR の感度が低いことから、他の検査法と併せて判断する等運用についても慎重な対応が必要であることが示唆され、今後さらなる検討や議論が必要であると考えられた。

E. 結論

2014 年の麻疹の流行は、輸入例に引き続き地域流行を起こしたものであった。流行を最小限に抑えるためには、早期診断と適切な情報提供が必須であると考えられた。また、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り、「麻疹の排除状態の維持」のためにも最も強化すべき項目と考えられた。

風疹については、2014 年陽性者数は激減したものの、CRI 等の届出数に反映されない風疹感染症例が存在している。これらについても、適切に把握しフォローしていくシステムが必要であると考えられた。

「麻疹排除」「風疹排除」に向けては、都道府県の枠を越えた疫学的リンクの調査を実施し情報提供する必要があり、その“要の役割”を感染症疫学センターが担ってくれることを希望する。引き続き、行政、臨床、検査が連携して取り組むべき時期と考えられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

調恒明¹⁾、村田祥子¹⁾、戸田昌一¹⁾、岡本（中

川) 玲子¹⁾、小川知子²⁾、堀田千恵美²⁾、小倉惇²⁾、平良雅克²⁾、仁和岳史²⁾：風疹/先天性風疹症候群の検査、臨床と微生物 Vol.41, No3, 2014.5. 229-234

1)山口県環境保健センター

2)千葉県衛生研究所

2.学会発表

小川知子、小倉惇、堀田千恵美、平良雅克、仁和岳史：風疹 IgM 抗体についての考察、平成26年度（第29回）関東甲信静支部ウイルス研究部会 2014.9.25～26 長野市

長澤耕男¹⁾、石和田稔彦²⁾、小倉惇³⁾、小川知子³⁾、竹内典子²⁾、菱木はるか¹⁾、内藤幸子¹⁾、

下条直樹¹⁾：Real-time PCR 法にて啓示的にウイルス量を測定した先天性風疹感染（CRI）の1例、第46回日本小児感染症学会総会・学術集会 2014.10.18～19 東京都

1)千葉大学大学院医学研究院 小児病態学

2)千葉大学医学部附属病院 感染症治療部

3)千葉県衛生研究所

H.知的財産権の出願・登録状況

なし