

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症に対する革新的 医薬品等開発推進研究事業

委託業務題目「アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの促進と 共同研究
体制の強化に関する研究」

平成26年度 委託業務成果報告書

ベトナムで流行した麻疹ウイルス解析

研究分担者 駒瀬勝啓 国立感染症研究所ウイルス第3部第1室室長
研究協力者 Phuong Loan NIHE Respiratory Virus Laboratory
T.T.T. Van NIHE Respiratory Virus Laboratory

研究要旨 2011年～2013年にベトナムで報告された麻疹症例数は1,000例を下回っていたが、2013年夏より増加の兆候が現れ、2014年には5585件となった。特にハノイの小児病院ではNICU内で麻疹感染が広がり、多くの乳幼児が死亡したことから社会問題となった。流行した麻疹ウイルスは、ハノイ市を含む北部では2系統の遺伝子型 H1 株であったが、ホーチミン市等南部では遺伝子型 D8 型ウイルスが主流であり、複数のウイルス株を起源とした麻疹流行であった。また、B3 型株も中部で検出されている。D8 型、B3 型ウイルスの報告が過去においてベトナムではないこと、世界各地で D8 型、B3 型の流行があった事、さらに同じ配列のウイルスが世界の多くの地域で検出されている事等から、海外からベトナムに侵入した株である可能性が考えられた。2014年7月以降、麻疹の流行は下火になったが、世界で麻疹排除を目指している現在、麻疹ウイルス流行株を解析し情報を把握していく事は麻疹排除達成には重要であると考えられた。

A. 研究目的

WHO は麻疹、風疹の排除を目指している。日本、中国、東南アジア等が所属する WHO 西太平洋地域(Western pacific region :WPR)では2012年までに麻疹の排除を目指していたが、WPR での麻疹排除は達成されておらず、また現在のところ新たな目標年は定められていない。WHO は麻疹排除の定義を「質の高いサーベイランスが存在するある一定の地域内において、常在する麻疹ウイルスによる麻疹の伝播が12ヶ月間以上ないこと」としており、麻疹の排除達成には症例数を減少させるだけではなく、検査診断に基づくサーベイランス体制、さらに麻疹の原因ウイルスがその土地に常在した株なのか、あるいは輸入された株なのかの鑑別を求めている。解析されたウイルス遺伝子の情報は、世界のウイルスの分布状況の把握や伝播コースのトレース

にも有用である。

日本においては2008～2012年に10代に対して実施した補足的ワクチン接種により、2009年以降の麻疹報告数は激減し、2013年では300症例を下回った。2014年はフィリピン、ベトナム、中国等における麻疹の流行の影響を受け436例が報告されたが、2006-8年の麻疹の全国的流行の原因ウイルスであった遺伝子型 D5 (常在株)のウイルスが検出されない状態は継続しており、実質的には日本は麻疹排除状況にあると考えられる。

麻疹ウイルスは非常に強い感染力を持ち、免疫が不十分なヒトは容易に麻疹に感染する。国境を超えた往来が日常化している現在では、日本が麻疹排除を達成し、またその状態を維持していくには周辺国における麻疹の流行も制御されている状態にあることが望ましい。

本研究はベトナムにおける遺伝子診断技術、解析技術の確立に協力する事で、サーベイランス体制の面でベトナムにおける麻疹排除に協力するとともに、常在ウイルスの鑑別に資する情報を蓄積する事を目標としている。また、これらはWPRにおける麻疹排除の推進にも有用である。

B. 研究方法

1. ベトナムの麻疹に関する情報の収集ベトナム

National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE) の Respiratory virus laboratory を訪れ、ベトナムにおける麻疹の流行状況、検査状況を確認した。

2. 2014 年に流行した麻疹ウイルスゲノムの解析

麻疹患者より咽頭拭い液、血液を採取し、PCR による遺伝子検出を試みた。ウイルスの系統樹解析を行った。

C. 研究結果

1. ベトナムの麻疹の流行状況

ベトナムにおける麻疹は、2008 年から 2009 年にかけて全国的なアウトブレイクが発生し、約 5200 例の麻疹が報告された。それ以降は高いワクチン接種率(1期)と、数回のわたる補足的ワクチン接種等を実施したことから麻疹症例数は、2010 年は 1826 例、2011 年 750 例、2012 年は 637 症例と減少傾向にあったが 2013 年では北部の山岳地域を中心に麻疹の報告が相次ぎ 895 例とやや増加した。2014 年には麻疹の流行が全国へ広がり、5568 件が報告されている。特にハノイの国立小児病院では新生児救急管理室(NICU)で麻疹が発生し、100 名を超える子供が合併症により死亡した。うち半数はワクチン接種前の 9 ヶ月未満であった。対応として補足的ワクチン接種を全国的に実施した事から、流行は 7 月以降下火になり現在に至っている。

2. 2014 年に流行した麻疹ウイルスゲノムの解析

2013 年以降に検出された遺伝子型 H1 ウイルスは 2 つの系統に大別された。2014 年にハノイ市や Son La 等で検出された麻疹ウイルスは、ベトナムと隣接している中国の雲南省やラオス Phongsaly 県、Luangnamtha 県で検出された遺伝子型 H1 ウイルスと同一、あるいは高い相同性を示した。また、2013 年、2014 年に Hai Gang 県やハノイで検出された遺伝子型 H1 ウイルスは 2006 年に流行していたウイルスと近い系統にあった。一方、ベトナム南部では遺伝子型 D8 のウイルスが検出された。D8 型ウイルスは 2013 年以降、南部のホーチミン市から検出されているが、北部の Phu Tho 県や Hai Duong 県でも検出されている。これらはすべて同じ配列であった。2012 年以前にベトナムでは D8 型ウイルスの報告はない。また中部の Quang Nam では遺伝子型 B3 のウイルスが検出されている(図 1)。

E. 結論、考察

麻疹は麻疹ウイルスによる呼吸器感染症であり感染力が強い事が知られている。また麻疹は罹患者に免疫抑制を誘発することから、患者のおよそ 1/3 が合併症を併発し、特に肺炎、脳炎を合併した場合は死亡率が高く、先進国でも 0.1-0.2%程度が死に至るといわれている。途上国では時として 20% 以上の死亡率を示す事がある。一方、麻疹には有効性、安全性のすぐれたワクチンが存在することから、WHO は麻疹の排除をすすめている。麻疹排除は国連が策定、決議したミレニアム開発目標(MDG)の一つである「乳幼児死亡数を 2015 年には 1990 年の 1/3 にする」の達成にも密接に関連しており、公衆衛生上、医療経済上からも大きな意義を持っている。

ベトナムでは麻疹ワクチンは 1982 年から導入されている。導入した当初の接種率が低かったが 1990 年頃から 90%以上の接種率を維持している。また、2002 年以降、数回にわたる大規模な補足的ワクチン接種を実施したこと

から、2003 年以降、麻疹は暫時減少し 2007 年の麻疹の発生率は人口 100 万人当たり 0.2 人になった。その後、ワクチン不足により接種率が 83%に低下したためか 2009 年には 59 人/人口 100 万人の麻疹のアウトブレイクが報告されている。それ以後は 95%を超える高いワクチン接種率を維持し、徐々に麻疹症例数と減少させたが 2013 年夏頃から麻疹の増加がみられ 2014 年には 5000 例を超える全国的な麻疹の流行となった。2013 年にある特定のワクチン接種による死亡事故が頻発し、ワクチンへの不信から、接種を控えた親があったとされている。こういった動きが 2014 年の麻疹の流行の引き金となった可能性がある。

2014 年の流行は、少なくとも 2 系統の遺伝子型 H1 ウイルスと遺伝子型 D8 ウイルスの 3 系統の麻疹ウイルスを原因としていた。ベトナムは南北に長い事から地域ごとに異なるウイルスが流行しそれが全国的に広がっていったためだと考えられる。H1 型ウイルスの麻疹は、2010 年に 9 ヶ月から 14 歳児およそ 1 億人を対象にした麻疹ワクチン接種のキャンペーンを行い、麻疹症例数を低く制御していた、ベトナムの隣国である中国で、麻疹症例数が再び増加した事にも大きく影響をうけていると思われる。一方、ホーチミン市を含む南部では遺伝子型 D8 型ウイルスによる麻疹の流行があった。遺伝子型 D8 型ウイルスは B3 型ウイルスとともにベトナムでは過去に報告がない事、2014 年では世界中で流行しているウイルスであった事から海外からの侵入した可能性が強い。ベトナムにおける麻疹の流行は 7 月以降、小康を得ている。これは流行地域において補足的ワクチン接種等の適切な対応によってなされた。麻疹の制御にはワクチン接種、サーベイランスとともに即時的な適切な対応も重要である。

海外旅行が容易にできる現在では、麻疹を排除し、その状態を維持していくには、周辺国の麻疹の流行を減少させる事も必要になってくる。日本においては麻疹症例が減少した

2010 年以降、検出された麻疹ウイルスの大部分は、疫学的、ウイルス学的に解析から海外に由来する株かそれらから国内で伝播した海外関連株と考えられている。国内の麻疹の排除の達成、維持は、国外、おもに近隣の状況と無関係ではない。海外の中心的研究室と技術、情報の交換等の緊密な連携とれる体制を確立しておくことは日本だけでなく、WPR 地域の麻疹排除達成にも貢献すると考えられる。

F . 健康危険情報

特になし

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 Rresponse 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发事例 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, Katsuhiro 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 TMPRSS2 はセンダ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

H . 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし