

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、エンベロップをコードする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.

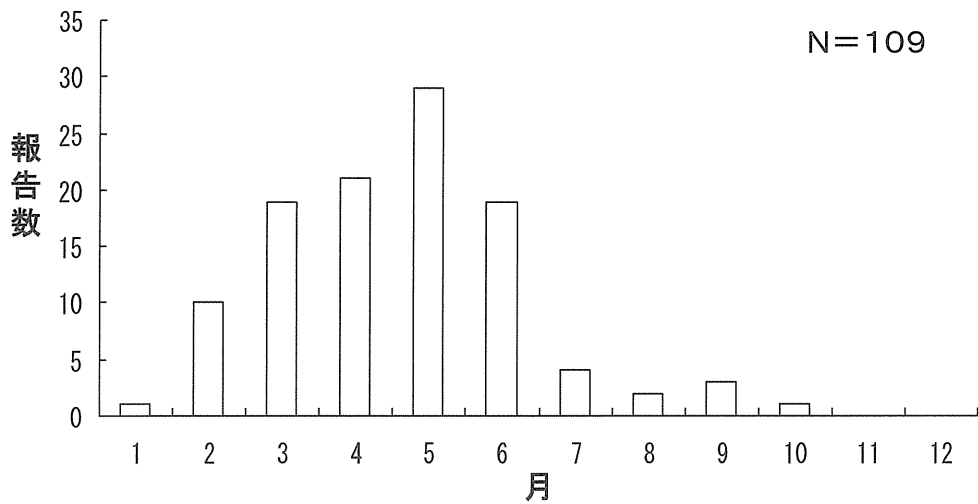


図1 風疹の月別報告数(2013年, 北海道)

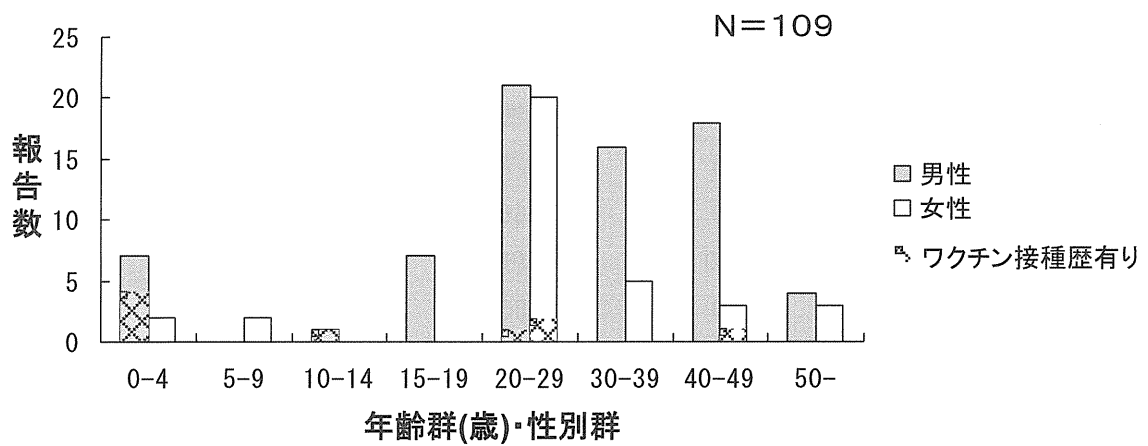
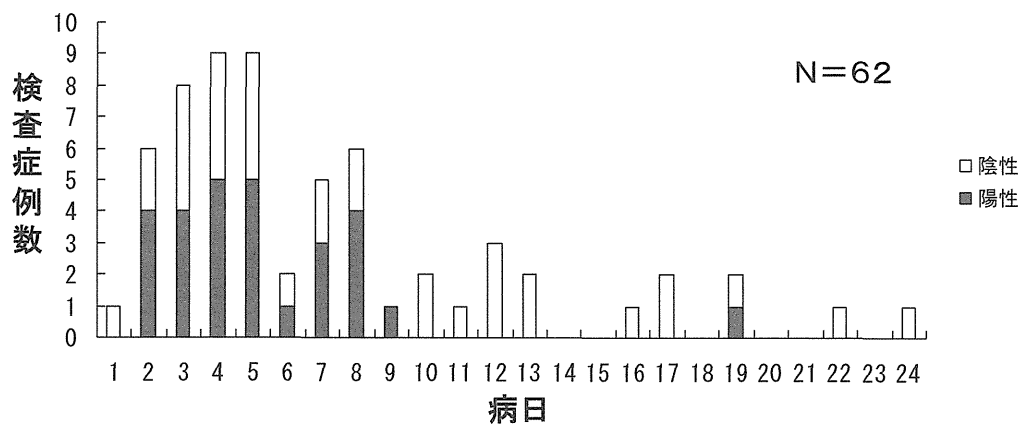
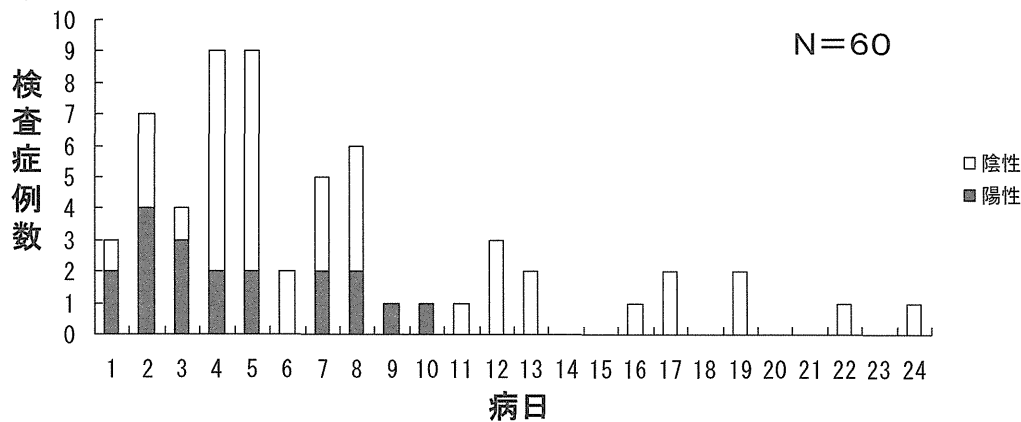


図2 年齢群・性別報告数とワクチン接種歴(2013年, 北海道)

(A) 咽頭拭い液



(B) 尿



(C) 血液

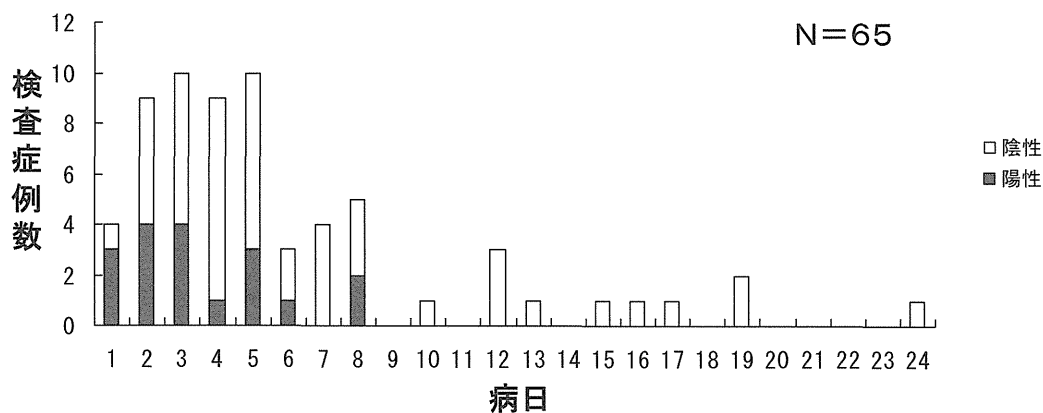


図3 臨床検体における風疹ウイルス遺伝子の検出(2013年, 北海道)

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 風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	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	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	

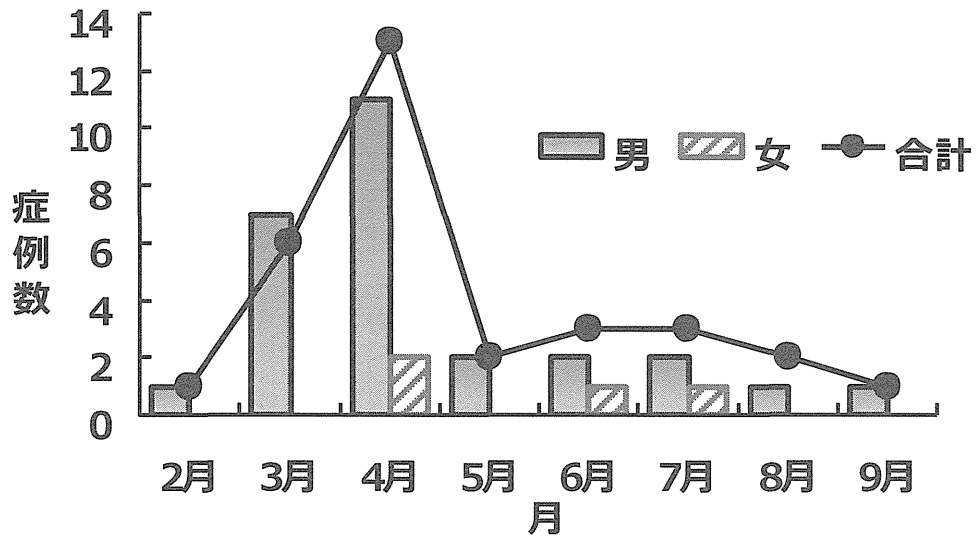


図1 風疹の月別検出状況

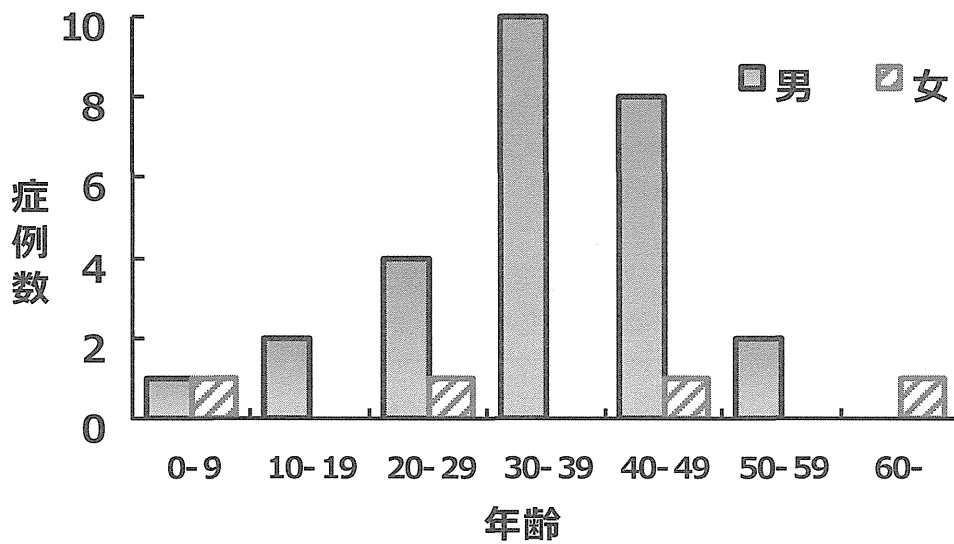


図2 風疹の年齢別検出状況

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発で終わっており、「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。

「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

表1. 先天性風疹感染症候群(CRS)例

検体採取日	検体	ov v	リアルタイム v	od値	ov	ov	備考
7/2	咽頭ぬぐい液	+	+	28.5			母:3~4週で発熱・発疹
	血液	+	+	36.9	6.72		児:死亡
	尿	+	+	29.3			
	胃液	+	+	24.4			遺伝子型 2B
7/4	心臓	+	+	33.8			剖検材料
	直腸ぬぐい液	+	+				

2013年6月27日出生

剖検材料:心筋組織  
風疹ウイルスは確認できず、心筋炎を疑う所見も認められなかった。

図1.先天性風疹感染(CRI)児の経過

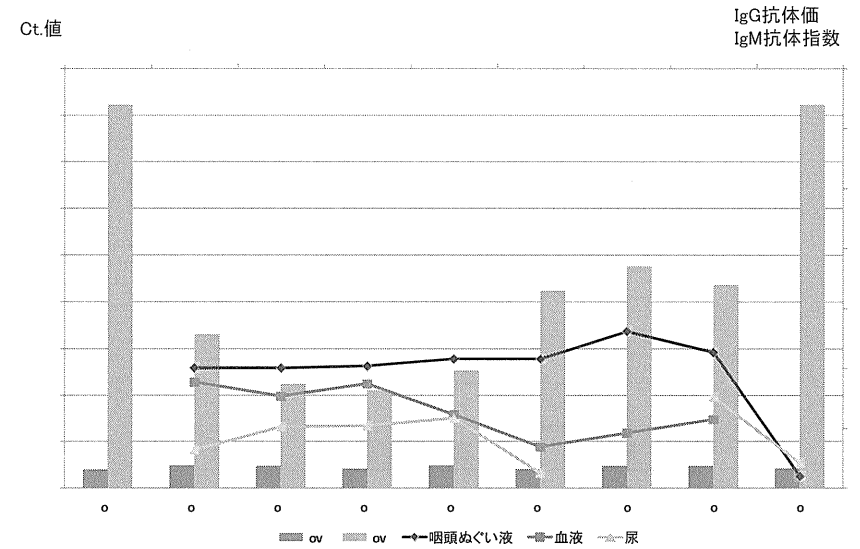


図2. ウイルス抗体EIA「生研」ルベラIgM-EIAにおける発疹症疾患の抗体指数

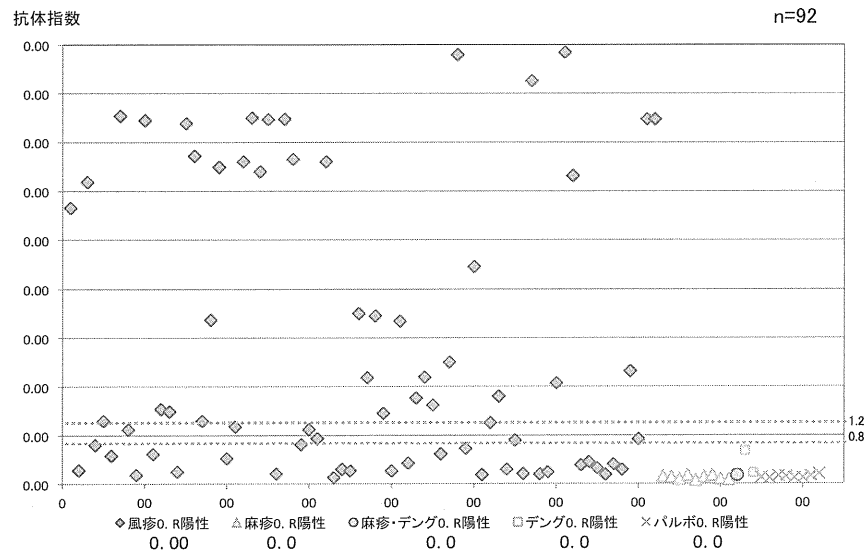


図3.風疹IgM抗体の判定と血清採取時期の関係(遺伝子検査陽性検体について)

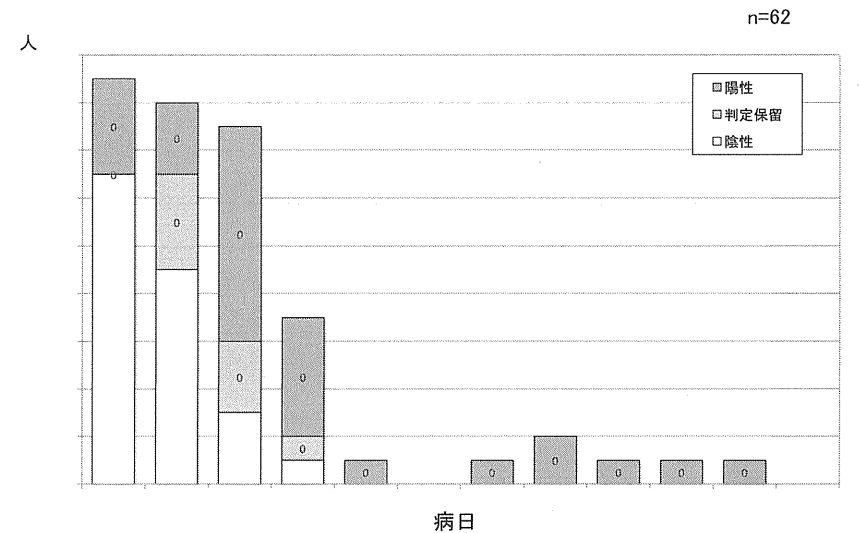




図4. 風疹IgM抗体指数と血清採取時期の関係(遺伝子検査陽性検体について)

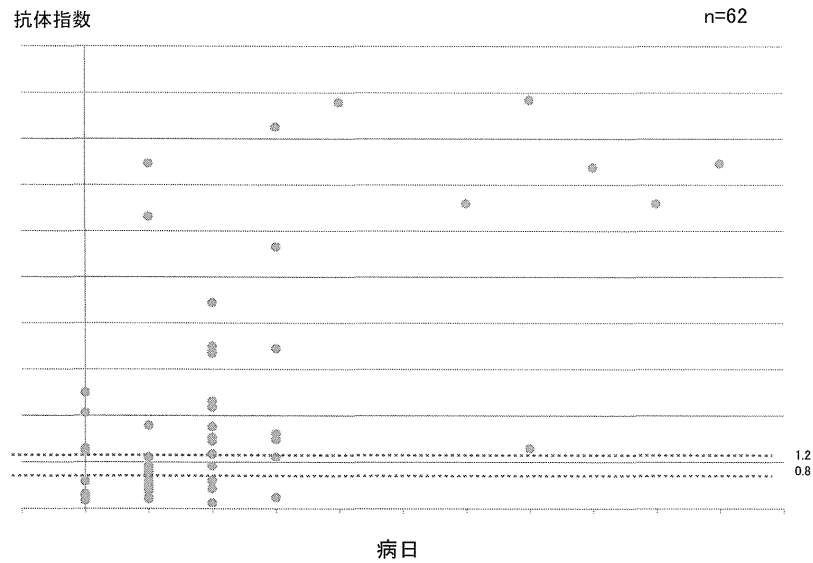


表2. 2013年 北関東ブロックにおける麻疹検査状況(検体別)

麻疹	検査症例数	陽性数
	1122	13
検査検体数	1830	14
咽頭ぬぐい液	1039	12
血液	438	2
尿	353	0

表3. 2013年 北関東ブロックにおける風疹検査状況(検体別)

風疹 (CRSを除く)	検査症例数	陽性数
	1108	411
検査検体数	1854	619
咽頭ぬぐい液	1070	375
血液	454	131
尿	330	113

CRS	検査症例数	陽性数
	36	19
検査検体数	56	25
咽頭ぬぐい液	29	15
血液	13	3
尿	14	7

表4. 北関東ブロックにおける麻疹・風疹検査状況(年別)

麻疹		
年	検査症例数	陽性数
2010	259	5
2011	815	85
2012	788	26
2013	1122	13

風疹		
年	検査症例数	陽性数
2010	63	0
2011	203(1)	14(1)
2012	695(1)	180(1)
2013	1144(36)	430(19)

(うち CRS数)

早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究  
研究報告書

研究分担者 駒瀬 勝啓 国立感染症研究所

南関東・甲信静ブロックにおける麻疹検査診断（平成 25 年）

研究協力者 七種美和子、小澤広規、熊崎真琴、川上千春、宇宿秀三、  
高井麻美、畔上栄治、上原早苗、船山和志、森田昌弘（横浜市衛生研究所）  
小野範子、一村美恵子、高木大輔、鈴木祐子、羽布津昌子、岩田眞美  
（横浜市健康福祉局健康安全部）

南関東・甲信性ブロック担当者

鈴木理恵子（神奈川県衛生研究所）  
清水英明（川崎市健康安全研究所）  
山口純子（横須賀市健康安全科学センター）  
望月響子（相模原市衛生試験所）  
大沼正行（山梨県衛生公害研究所）  
内山友里恵（長野県環境保全研究所）  
池ヶ谷朝香（静岡県環境衛生科学研究所）  
柴原乃奈（静岡市環境保健研究所）  
神保達也（浜松市保健環境研究所）

### 研究要旨

平成 25 年の南関東・甲信静ブロックにおける麻疹および風疹遺伝子検査状況を調査した。麻疹の遺伝子検査は 226 例 521 検体について実施され、7 例 14 検体からウイルス遺伝子が検出された。遺伝子型の解析結果から、7 例中 5 例は海外流行株、2 例はワクチン株に起因する症例と判明した。風疹の遺伝子検査は 226 例 517 検体について実施され、98 例 197 検体からウイルス遺伝子が検出された。また、CRS 症例の検査は 3 例について実施され、1 例 3 検体からウイルス遺伝子が検出された。横浜市においては、麻疹疑い例 59 例について検査を実施し、麻疹ウイルスは不検出であった。33 例から風疹ウイルス、2 例から enterovirus、1 例から human herpesvirus 6 が検出され、風疹、エンテロウイルス感染症、突発性発疹症例の紛れ込みが確認された。また、咽頭ぬぐい液、血液、尿の 3 点セットで検体が採取された 46 例の風疹 IgM 抗体価を 2 種類のキットを用いて測定し、遺伝子検査の成績と比較した。IgM 抗体検査のみ陽性は 5 例あったが、2 種類のキットの成績が一致していたことから、遺伝子検査の偽陰性例であると考えられた。検体採取日別では、発疹出現後 2 日目までに検体が採取された症例の多くは遺伝子検査のみ陽性であったが、3 日目以降に検体が採取された症例は、遺伝子検査と IgM 抗体検査の両方、あるいは IgM 抗体検査のみ陽性であった。これらの結果から、風疹症例の正確な把握のためには、遺伝子検査と IgM 抗体検査を併用することが有用と考えられる。

### A. 研究目的

平成 21 年 1 月に、全国の自治体に対して麻疹患者の検査診断体制の整備が依頼された（平成 21 年 1 月 15 日付け厚生労働省健康局結核感染症課事務連絡）。このことを受け、国立

感染症研究所を中心とした地方衛生研究所のネットワークでは、遺伝子検査による麻疹の検査診断体制を整備し、麻疹疑い例の検査を進めてきた。麻疹排除の科学的な証明のためには、検査によって診断を確定し、さらに、その症例

が輸入例か否かを判断するために、検出された株の遺伝子解析を実施することが極めて重要である。また、鑑別診断の実施も麻疹症例の正確な診断の一助となる。

本研究では、平成 25 年の南関東・甲信静ブロックにおける麻疹および風疹遺伝子検査の実施状況の把握を目的とした。併せて、横浜市で実施した、麻疹、風疹以外のウイルス検査と、風疹 IgM 抗体検査の結果について報告する。

## B. 研究方法

### 1. 南関東・甲信静ブロックにおける麻疹および風疹遺伝子検査実績の調査

ブロック内の 7 施設の衛生研究所(神奈川県、横須賀市、山梨県、長野県、静岡県、静岡市、横浜市)より提供を受けたデータに基づいて、平成 25 年に実施された麻疹および風疹遺伝子検査症例数および検体数を集計し、前年度の実績と比較検討した。

### 2. 横浜市における麻疹疑い例の原因ウイルス調査

麻疹が疑われた 59 例から採取された咽頭ぬぐい液 53 検体、血液 55 検体、尿 50 検体を試料として、病原体検出マニュアル(国立感染症研究所)に従い、麻疹および風疹ウイルス遺伝子の検出および検出された株の遺伝子型別を実施した。麻疹、風疹のいずれのウイルスも不検出であった症例については、血漿検体を試料として、Real-time PCR pathogen detection kit (Filgen) を使用して、リアルタイム PCR 法で human parvovirus B19 (B19)、human herpesvirus 6、7 (HHV-6、HHV-7)、cytomegalovirus (CMV)、Epstein-Barr virus (EBV) を検出した。また、咽頭ぬぐい液を試料として、Seeplex® RV 15 OneStep ACE Detection (Seegene) を使用して、マルチプレックス PCR 法で adenovirus、human coronavirus、parainfluenzavirus type 1~4、rhinovirus、respiratory syncytial virus (RSV)、influenzavirus type A、B、human bocavirus、human metapneumovirus (hMPV)、enterovirus を検出した。

### 3. 風疹 IgM 抗体価の測定

咽頭ぬぐい液、血液および尿の 3 点セットで検体が採取され、かつ、発疹出現日が判明している 46 症例(2012 年; 31 例、2013 年; 15 例)について、2 種類の風疹 IgM 抗体測定キット(ウイルス抗体「生研」風疹 IgM、以下、デンカ生研社キット; デンカ生研、および、エンザイグノスト風疹/IgM、以下、シーメンス社キット;

シーメンス)を用いて、血漿中の風疹 IgM 抗体価を測定した。

## C. 研究結果

### 1. 南関東・甲信静ブロックにおける麻疹および風疹遺伝子検査実施状況

平成 25 年の 1 年間に、麻疹ウイルス遺伝子検査が実施されたのは 226 例であった(表 1)。このうち 7 例から遺伝子が検出され、遺伝子型は D8 型(3 例)、B3 型(2 例)、A 型(2 例)であった。遺伝子検査による麻疹否定例は 219 例であった。検査を実施した検体数は 521 検体で、検体種別では咽頭ぬぐい液が 202 検体と最も多く、次いで血液 166 検体、尿 153 検体の順であった。このうち遺伝子が検出されたのは 14 検体で、検体種別では、咽頭ぬぐい液 5 検体、血液 5 検体、尿 4 検体であった。

一方、風疹ウイルスの遺伝子検査は 226 例について実施され、98 例から遺伝子が検出された(表 1)。検査を実施した検体数は 517 検体で、検体種別では咽頭ぬぐい液が 201 検体と最も多く、次いで血液 165 検体、尿 151 検体の順であった。このうち遺伝子が検出されたのは 197 検体で、検体種別では、咽頭ぬぐい液 82 検体、血液 54 検体、尿 61 検体であった。CRS 症例の検査は 3 例について実施され、1 例 3 検体からウイルスが検出された。

### 3. 横浜市における麻疹疑い例からのウイルス遺伝子検出成績

検査を実施した 59 例は、いずれも麻疹ウイルスは不検出であった。一方、33 例から風疹ウイルス、2 例から enterovirus、1 例から HHV-6 が検出された(表 2)。風疹ウイルスの遺伝子型は、2B が 26 例、1E が 1 例であり、6 例は E1 領域の増幅がみられず解析不能であった。

### 4. 風疹 IgM 抗体検査成績

表 3-1、3-2 に、風疹 IgM 抗体検査と遺伝子検査の成績を比較して示した。解析した 46 例は、デンカ生研社キットでは陽性 18 例、判定保留 3 例、陰性 25 例と判定された。一方、シーメンス社キットでは、陽性 14 例、判定保留 1 例、陰性 31 例と判定された。5 例はいずれのキットでも IgM 抗体検査陽性/遺伝子検査陰性であった。

図 1 に、遺伝子検査と、デンカ生研社キットによる IgM 抗体検査の両方、あるいはいずれか一方の方法で風疹陽性となった 33 例の検体採取日別の検査成績を示した。発疹出現日を 0 日とすると、2 日目までに検体が採取された 21 例

中 15 例 (71%) は遺伝子検査のみ陽性であった。一方、3 日目以降に採取された 12 例中 8 例は遺伝子検査と IgM 抗体検査の両方で陽性であり、4 例は IgM 抗体検査のみ陽性であった。

## D. 考察

平成 24 年 12 月に麻疹に関する特定感染症予防指針の一部改正が公示され、平成 25 年 4 月 1 日より適用になった。新たな指針では、「平成 27 年度までに麻疹の排除を達成し、WHO による麻疹の排除の認定を受け、かつ、その後も麻疹の排除の状態を維持すること」を新たな目標と定め、原則として麻疹が疑われた全例に血清抗体価の測定およびウイルス遺伝子検査を実施することとされている。

平成 25 年の 1 年間に、南関東・甲信静ブロックの 7 施設の衛生研究所では、麻疹疑いの 226 例 521 検体について遺伝子検査が実施され、7 例が麻疹と確定診断された。検出されたウイルスの遺伝子型は、D8 型 (3 例)、B3 型 (2 例)、A 型 (2 例) であった。D8 型が検出された 3 例中 2 例は家族内感染例、1 例は散发例で、いずれも渡航歴はなかった。なお、これらの症例は、国立感染症研究所感染症疫学センターの解析により、潜在的な疫学リンクが疑われた麻疹広域散发事例であることが示されている。一方、B3 型が検出された 2 例は、フィリピンあるいはグアムへの渡航歴があった。

遺伝子検査による麻疹否定例は 219 例であった。WHO は、質の高いサーベイランスが実施されていることを証明するための指標の一つとして症例報告率を挙げており、人口 10 万人あたり 2 例以上の検査による麻疹否定例という基準が示されている。現在、遺伝子検査による麻疹否定例を全例把握できるシステムはないが、麻疹に関する特定感染症予防指針の一部改正によって、麻疹症例の届出と検査がより充実したこと、さらに、臨床経過や検査結果から麻疹が否定された場合に届出の取り下げを求めるとされたことで、今後は NESID での把握が可能になると考えられる。

麻疹の遺伝子検査の大部分は、麻疹疑い例を対象として実施されたものであり、麻疹が疑われた症例を対象としたものはごくわずかであった。平成 25 年は検査が実施された 226 例中 98 例が麻疹と確定診断され、昨年と同様に、麻疹疑い例の中に多数の麻疹症例の紛れ込みが

あったことが判明した。

横浜市では麻疹疑いの 59 例についてウイルス遺伝子検査を実施したが、麻疹ウイルスが検出された症例はなかった。33 例から風疹ウイルス、2 例から enterovirus、1 例から HHV-6 が検出され、風疹、エンテロウイルス感染症および突発性発疹症例の紛れ込みが確認された。平成 23 年以前の検査成績と比較すると、平成 24 年以降は風疹ウイルスの検出症例が増加し、一方で風疹以外のウイルスはほとんど検出されていないが、これは、検査を実施した症例の多くが、風疹流行の中心となっている成人男性の症例であったためと考えられる。

風疹 IgM 抗体検査については、2 種類のキットでの測定結果から、麻疹 IgM 抗体検査でみられたような偽陽性例は認められなかった。また、検体採取日別の検査成績は、発疹出現日を 0 日として、2 日目までに検体が採取された症例の多くは遺伝子検査のみ陽性であったが、3 日目以降に採取された症例は、遺伝子検査と IgM 抗体検査の両方、あるいは IgM 抗体検査のみ陽性であった。これらの結果から、風疹症例の正確な把握のためには、遺伝子検査と IgM 抗体検査を併用することが有用と考えられる。今後、さらに症例数を増やして検討したい。

風疹については、「早期に先天性風しん症候群の発生をなくすとともに、平成 32 年度までに風しんの排除を達成すること」を目標とする特定感染症予防指針案がとりまとめられ、平成 26 年 4 月 1 日より適用される予定である。患者数が一定数以下となった段階で全数検査の実施が想定されていることから、麻疹のみならず、風疹についても質の高いサーベイランス体制を構築することが今後の課題である。

## E. 健康危機情報

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

表 1. 麻疹および風疹遺伝子検査実績

	麻疹	風疹※	CRS
検査実施症例数	226	226	3
検査実施検体数	521	517	8
(内訳)			
咽頭ぬぐい液	202	201	3
血液	166	165	2
尿	153	151	3
遺伝子検出症例数	7	98	1
遺伝子検出検体数	14	197	3
(内訳)			
咽頭ぬぐい液	5	82	1
血液	5	54	1
尿	4	61	1
遺伝子不検出検体数	1	40	0
(内訳)			
咽頭ぬぐい液	0	6	0
血液	0	25	0
尿	1	9	0
遺伝子不検出症例数	219	128	2
遺伝子不検出検体数	506	280	5
(内訳)			
咽頭ぬぐい液	197	113	2
血液	161	86	1
尿	148	81	2

※ CRS を除く

表 2. 麻疹疑い例のウイルス検査成績 (横浜市)

ウイルス	陽性症例数	内 訳			
		2010 年	2011 年	2012 年	2013 年
Measles virus	3	1	2		
Rubella virus	80	5	11	31	33
B19	10	4	5	1	
HHV6	8	5	2		1
HHV7	4	2	2		
EBV	3	1	1	1	
CMV	2	1	1		
RSV	4		2	2	
Parainfluenzavirus type 3	4	2	2		
Enterovirus	3			1	2
Influenzavirus type A	2		1	1	
Parainfluenzavirus type 1	1	1			
Parainfluenzavirus type 2	1	1			
Parainfluenzavirus type 4	1	1			
hMPV	1	1			
Rhinovirus	1		1		

表 3-1. IgM 抗体検査と遺伝子検査の成績の比較（ウイルス抗体「生研」風疹 IgM キット）

		遺伝子検査		合 計
		陽 性	陰 性	
IgM 抗体検査	陽 性	13	5	18
	判定保留	3	0	3
	陰 性	12	13	25
合 計		28	18	46

表 3-2. IgM 抗体検査と遺伝子検査の成績の比較（エンザイグノスト風疹/IgM キット）

		遺伝子検査		合 計
		陽 性	陰 性	
IgM 抗体検査	陽 性	9	5	14
	判定保留	1	0	1
	陰 性	18	13	31
合 計		28	18	46

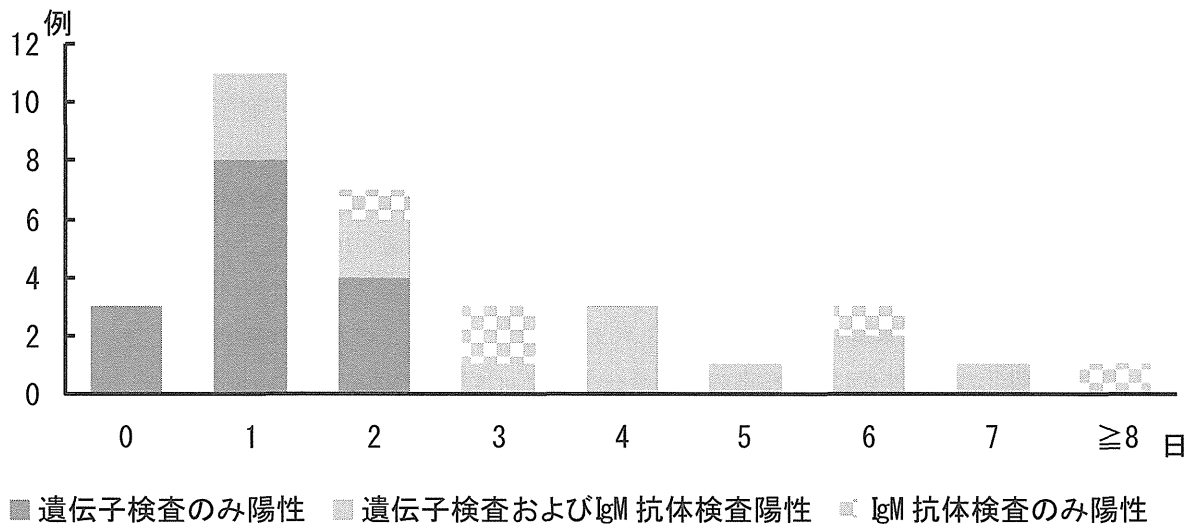


図 1. 検体採取日別検査成績

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

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

北陸ブロックにおける麻疹ならびに風疹の現状（2013年）

研究協力者： 児玉 洋江、成相 絵里、崎川 曜子（石川県保健環境センター）  
堀元 栄詞（富山県衛生研究所）  
小和田 和誠（福井県衛生環境研究センター）

### 研究要旨

北陸ブロックにおける麻疹および風疹の現状ならびに課題を把握することを目的に、2008年から2013年の患者報告数および、2013年に地方衛生研究所（以下、地衛研）で実施した麻疹および風疹を疑う症例の検査状況を調査した。麻疹患者報告は2008年以降年々減少し、2013年には患者報告はなかった。地衛研では麻疹を疑う16症例から採取された46検体（咽頭ぬぐい液：16検体、血液：15検体、尿：15検体）について検査が実施された。いずれの検体からも、麻疹ウイルスは検出されなかったことから、北陸ブロックは実質的な麻疹排除状態であると考えられた。今後もこの状態を維持するためには、引き続き、関係機関との連携を密にし、精度の高いサーベイランス体制を維持することが重要である。一方、上記16症例のうち、12症例（75.0%）について、発熱、発疹性疾患を起こすウイルスの検索が実施され、3症例から風疹ウイルスが検出された。2013年の風疹患者報告数は、2008年以降最も多い64例であったが、風疹を疑う症例について地衛研で検査が実施されたのは3症例のみであり、これらの症例からは風疹ウイルスは検出されていない。抗体検出による検査診断および臨床診断では、風疹の診断は困難な場合があり、風疹排除に向けた対策を講じるためには、地衛研における検査実施状況を把握するとともに、迅速かつ正確な診断体制の整備を実施する必要がある。

### A. 研究目的

麻疹排除を目的に、地衛研では麻疹を疑う全ての症例を対象に麻疹遺伝子検査を実施するための検査診断体制を整備してきた。世界保健機関西太平洋地域事務局による麻疹排除の定義は、「適切なサーベイランス制度の下、土着株による感染が1年以上確認されないこと」であり、サーベイランス制度を検証するためには、地衛研での検査実績を正確に把握し、患者報告数とあわせて解析する必要がある。

一方、風疹は2012年に世界保健機関から排除目標が提示されており、排除に向けた対策を講じるためには、診断体制も含めた現状を把握することが重要である。

本研究では、北陸ブロックにおける麻疹および風疹の現状ならびに課題を明らかにすることを目的に、麻疹および風疹の患者報告数ならびに地衛研での検査実施状況を調査した。

## B. 研究方法

2008年から2013年の麻疹および風疹患者報告数は、感染症発生動向調査により把握した。

北陸ブロックにおける麻疹および風疹を疑う症例の検査実施状況は、北陸ブロックの地衛研3機関からの報告に基づき集計した。なお、調査対象期間は2013年1月から12月とした。

## C. 研究結果

### 1. 麻疹を疑う症例

北陸ブロックにおける2008年から2013年の麻疹患者数を表1に示す。北陸ブロックにおける麻疹患者数は、全数把握対象疾病となった2008年以降減少傾向にあり、2013年には麻疹患者の報告はなかった。

北陸ブロックの地衛研において、麻疹を疑う16症例から採取した46検体（咽頭ぬぐい液：16検体、血液：15検体、尿：15検体）について麻疹ウイルス検査が実施された（表2）。このうち、血液、咽頭ぬぐい液および尿の3種類が提出されたのは14症例（87.5%）であった。検査を実施した全ての検体からは麻疹ウイルスは検出されなかった。このうち、12症例（75.0%）について、発熱、発疹性疾患の原因となるウイルスの検査が実施され、7症例（58.3%）からウイルスが分離・検出された。分離・検出されたウイルスの内訳とその症例数は、麻疹ウイルスが3症例、パルボウイルスB19が2症例、HHV6が1症例、エコーウイルス9型とライノウイルスの同時検出が1症例であった。麻疹ウイルスが検出された3症例の詳細を表3に示す。各症例の年齢および性別は、20歳代の男性が1症例、40歳代の男性および女性が各1症例であった。麻疹ワクチンの接種歴は、無い、または不明であった。検査を実施した8検体（咽頭ぬぐい液3検体、血液2検体、尿3検体）全てから麻疹ウイルスが検出された。このうち、2症例に関して、病原体検査マニュアル 風疹 第2版（国立感染症研究所）に基づき、遺伝子型の同定を実施した結果、いずれも2Bであった。2症例でIgM抗体測定結果の報告があり、それぞれ2.69お

よび0.36であった。

### 2. 風疹を疑う症例

北陸ブロックにおける2008年から2013年の風疹患者数を表4に示す。2013年の患者報告数は64例であり、全数把握が開始された2008年以降、最も多かった。

2013年に北陸ブロックの地衛研にて風疹を疑う患者についての検査は、1地衛研において実施された3症例（咽頭ぬぐい液：3検体、血液：3検体、尿：3検体）のみであり、いずれの検体からも風疹ウイルスは検出されなかった（表5）。発熱、発疹性疾患を起こすウイルスの検索により、1症例から麻疹ウイルス 遺伝子型A型が検出された。本患者は発症する17日前にMRワクチンを接種しており、このため麻疹ウイルスが検出されたと考えられた。

## D. 考察

麻疹排除を目標に実施された様々な対策により、麻疹患者報告数は減少した。2013年には北陸ブロックにおける麻疹患者報告はなく、実質的な排除状態にあると考えられた。この状態を維持するためには、海外からの輸入麻疹に対する対策を含め、関係機関と連携を密にし、引き続き精度の高い麻疹サーベイランス体制の維持に努める必要がある。

風疹の感染症法に基づく届出の基準は、病原体または抗体の検出による検査診断および臨床診断である。北陸ブロックでは2013年の風疹患者報告数は2008年以降最も多かった。このうち、病原体の検出による患者報告は、麻疹を疑い地衛研で遺伝子検査等を実施した3症例のみであり、大部分が、抗体検出による検査診断または臨床診断であったと考えられる。風疹は、発症早期にはIgM抗体は低いことが知られている。地衛研で風疹ウイルスが検出された症例のうち、1症例はIgM抗体が陰性を示した。また、一般的に三主徴（発熱、発疹、リンパ節腫脹）の全てが揃わない症例も多く、このような場合は迅速かつ正確な診断が困難である。今後、風疹の排除に向けた対策を講



じるためには、引き続き地衛研における検査実施状況を把握するとともに、迅速かつ正確な診断体制の整備が必要であると考え。

### E. 結論

北陸ブロックでは、2013年には麻疹患者報告がないことから、実質的な排除状態にあると考えられた。一方、風疹患者報告が増加しており、排除に向けた対策を講じるためには、今後、診断体制の整備が必要である。

### F. 健康危機情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会等発表

- 1) 児玉洋江, 成相絵里: 麻しんを疑う症例からの風しんウイルス遺伝子検出事例について, 第41回北陸公衆衛生学会(富山県), 2013年11月
- 2) 児玉洋江, 成相絵里, 崎川曜子: 北陸地区麻疹・風疹レファレンスセンター報告, 地方衛生研究所全国協議会東海北陸支部微生物部会(富山県), 2014年3月

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 北陸ブロックにおける麻疹患者報告数

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
富山県	8	2	0	0	1	0
石川県	6	1	0	0	0	0
福井県	17	4	8	1	0	0
合計	31	7	8	1	1	0

表2 北陸ブロックの地方衛生研究所における麻疹を疑う症例の検査実施状況(2013年)

	症例数	年齢 (歳)	性別		検体数	検体種別			麻疹 ウイルス 陽性数	発熱発疹性疾患原因ウイルス (症例数)
			男	女		咽頭 ぬぐい液	血液	尿		
富山県	6	0~40	3	3	17	6	6	5	0	・パルボウイルス B19(2) ・風疹ウイルス (1) ・エコーウイルス 9型+ライノウイルス (1)
石川県	6	1~77	2	4	17	6	5	6	0	・風疹ウイルス (2) ・HHV6(1)
福井県	4	9~29	4	0	12	4	4	4	0	

表3 麻疹を疑い搬入された検体から風疹ウイルスが検出された症例（2013年）

症例 No.	年齢 (歳)	性別	臨床症状	検体採取 に要した 日数	風疹 ワクチン 接種歴	風疹遺伝子検査結果			風疹 ウイルス 遺伝子型	風疹 IgM
						咽頭 ぬぐい液	血液	尿		
1	43	女	発熱(37.1℃)、結膜炎 上気道炎、発疹	2	不明	+	+	+	2B	2.69
2	22	男	発熱(37.6℃)、紅斑 コプリック斑	1	無	+	+	+	N.T.	0.36
3	45	男	発熱(37.8℃)、発疹 コプリック斑	6	不明	+	N.T.	+	2B	不明

N.T. : 実施せず

表4 北陸ブロックにおける風疹患者報告数

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
富山県	3	1	1	2	2	18
石川県	0	1	0	1	0	26
福井県	0	0	0	2	8	20
合計	3	2	1	5	10	64

表5 北陸ブロックの地方衛生研究所における風疹を疑う症例の検査実施状況(2013年)

症例数	年齢 (歳)	性別		検体数	検体種別			風疹 ウイルス 陽性数	発熱発疹性疾患原因ウイルス (症例数)
		男	女		咽頭 ぬぐい液	血液	尿		
石川県	0~77	1	2	9	3	3	3	0	麻疹ウイルスA型(1)

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)

分担研究者 駒瀬 勝啓 国立感染症研究所

愛知県における2013年麻疹・風しんの発生状況、麻疹集団発生経験、  
及び麻疹・風疹疑同時検査による麻疹及び風疹遺伝子検出の実地評価  
研究協力者 皆川 洋子、安井 善宏、小林 慎一、小栗 信、広瀬かおる、山下 照夫  
愛知県衛生研究所

研究要旨

愛知県(人口740万)における2013年麻疹発生報告は25例、風しん375例、先天性風しん症候群2例であった。麻疹は輸入麻疹の散発に加えて2013年8月から9月にかけて2010/11年、2011/2012年に続いて県内で医療機関を接点とする集団発生・地域流行がみられた。全国で風しんが流行し、当所が担当した麻疹疑い症例検体においても風疹ウイルス陽性例が2割を占めた。麻疹・風疹ウイルス同時検査法を当所に搬入される麻疹及び風疹疑い症例に適用し、検査結果還元に必要な時間を短縮できた。風しんの全国的な流行に麻疹の集団発生が重なって連日検査依頼が集中した時期に、同時検査は特に有用であった。

さらに県内で検出された麻疹ウイルス及び風疹ウイルスの分子疫学解析を行った。上記麻疹集団発生14例中13例から遺伝子型B3の麻疹ウイルスを検出した。輸入麻疹症例は2013年2-3月に中国(遺伝子型H1)、12月以降フィリピン等から遺伝子型B3の流入が続いている。風疹ウイルスの遺伝子型は、1例(1E)を除いて2B型であった。

A. 研究目的

麻疹及び風しんは世界保健機関(WHO)により排除が進められているウイルス感染症である。WHOは2012年の世界麻疹風疹対策計画において2020年までにWHOの6地域のうち5地域で麻疹・風しん排除の達成を目標に掲げている。日本も2013年4月に改正した麻疹に関する特定感染症予防指針において2015年麻疹排除を目標とした。麻疹及び風しんの排除達成に必要な症例数の正確な把握には、麻疹と風しんのみならず、伝染性紅斑、突発性発疹、手足口病をはじめとする発疹症の正確な病原診断が必要となる。

報告者らは先行研究において、麻疹ウイルス(MeV)と風疹ウイルス(RUBV)遺伝子検出を1台の増幅機器で同時に実施可能となるよう風疹ウイルス遺伝子検査の改良法を開発した。2013年は風しんの全国的流行に中国・フィリピンからの輸入麻疹疑い事例や麻疹集団発生が重なり、

MeV・RUBV同時検査の必要性の高い検体が多数を占めたため、同時検査の実地評価を行った。更に検出されたウイルス遺伝子の解析を行い、本県における麻疹及び風しん流行状況を考察した。

B. 研究方法

2013年1月～12月に当所に搬入された検体のうち、麻疹及び風しん疑い症例より採取された検体を対象とした。MeV遺伝子の検出は病原体検出マニュアル第2版、RUBV遺伝子の検出は病原体検出マニュアル第2版の方法で行った。同時検出には、ブロックごとに異なる温度設定が可能なサーマルサイクラー(ABI: Veriti)を用いた。MeVはN遺伝子のPCR産物、RUBV NS遺伝子陽性検体にはさらにE1遺伝子のE1(2)及び(3)領域を増幅し、PCR産物のダイレクトシーケンスで得られた塩基配列データに基づいて系統樹解析を行った。また、MeV及びRUBV遺伝子陽性検体

について、さらに hSLAM-Vero 細胞 (MeV) 及び RK-13 細胞 (RUBV) を用いてウイルス分離を行った。MeV の同定は細胞変性効果 (CPE) を確認後中和法により行ったが、特有な CPE の確認が困難であった RUBV については 2 若しくは 3 継代後に培養上清から RNA を抽出し、RT-PCR により NS 遺伝子を検出した。

(倫理面への配慮)

本研究で使用する臨床検体及び患者情報は、「疫学研究における倫理指針」に基づき、材料提供者および家族の個人の尊厳及び人権の尊重、個人情報保護の保護に配慮して実施する。症例の分析においては、個々の症例が特定できないよう配慮して行う。

## C. 研究結果

(1) 2013 年愛知県における麻疹、風しん、先天性風しん症候群発生報告状況

2013 年愛知県の麻疹患者報告数は 25 例、うち独自の衛生研究所を設置する名古屋市管内発生は 1 例 (オーストラリアからの輸入麻疹 遺伝子型 B3) のみで、当所には 24 例中遺伝子検査陽性患者と疫学的リンクの明らかな 1 例を除く 23 例 (うち 1 例は 2 回にわたり検体搬入があり 1 度目は陰性) の検体が搬入された。このうち 14 例は 8 月から 9 月にかけての集団発生・地域流行事例である。23 例中 19 例が MeV 陽性であった。陰性 4 例についても遺伝子型が判明した症例との疫学リンク (同居家族、患者と同日に医療機関受診等の接触歴) や地域流行情報から遺伝子型が明らかな症例との関連事例と考えられた。

2013 年愛知県の風しん患者報告は 375 例と 2012 年 (98 例) の約 4 倍に達するとともに、2 例の先天性風しん症候群 (CRS) 発生報告があった。

※因みに 2014 年は、2 月 20 日現在 9 名の届け出があり、このうち MeV 陽性例は既に 7 例 (県衛研 6 例 名古屋市衛研 1 例) に達している。このうちフィリピンから輸入麻疹 (B3 型) は 3 例。

(2) 2013 年愛知県衛生研究所における麻疹・風疹ウイルス検出状況

2013 年 1 月から 12 月の間に当所に搬入された麻疹及び風疹疑い症例は 103 例にのぼるとともに、CRS 疑い症例も 2 例依頼があり、うち 1 例から RUBV を検出した (表 1)。麻疹若しくは風しん疑い症例中 19 例から MeV 遺伝子を、22 例から RUBV 遺伝子を検出した。その他のウイルス検出状況を表 2 に示す。

上記 MeV 陽性 19 例中 18 例より N 遺伝子が増幅され、H1 型 2 例、D9 型 2 例、B3 型 14 例に型別できた。発症前後の渡航歴より H1 型 2 例は中国、B3 型 1 例はフィリピンからの輸入麻疹と判断された。

8-9 月の集団発生・地域流行及び 12 月フィリピンからの輸入麻疹患者検体より検出された B3 型 (Mvs/Aichi. JPN/52.13) の系統樹解析結果を図 1 に示す。

図 2 には風疹ウイルス E1 遺伝子解析結果を示す。RUBV 陽性 22 症例中 19 例の E1 遺伝子解析が可能であったが、1 例が 1E 型、18 例が 2B 型に型別された (図 2)。

MeV 及び RUBV 遺伝子陽性検体から、それぞれ hSLAM-Vero 細胞及び RK-13 細胞を用いてウイルス分離を試みたところ、MeV 遺伝子陽性 19 例中 10 例の検体から MeV を分離し、RUBV 遺伝子陽性 22 症例中 15 症例の検体から RUBV を分離した。ウイルス分離陽性となった検体の種類は MeV が咽頭ぬぐい液 8 件、尿 9 件と血液 3 件、RUBV が咽頭ぬぐい液 13 件、尿 12 件と血液 1 件で (表 3)、MeV 及び RUBV とも、咽頭ぬぐい液検体と尿検体の分離効率が高かった。

## D. 考察

愛知県において 2013 年 1~12 月に 103 件の麻疹及び風疹遺伝子検査を実施し、19 件から MeV 遺伝子を、22 件から RUBV 遺伝子を検出した。2013 年に愛知県では麻疹の集団発生・地域流行と風しんの全国的な流行が重なったこともあって麻疹疑い症例の 22% から RUBV 遺伝子を検出しており、同時検査の導入により検査時間の短縮及び省力化を図ることができた。

麻疹風疹以外の発疹性疾患流行の影響として、2011年の伝染性紅斑流行時には、麻疹疑い症例62症例中14件(23%)からヒトパルボウイルスB19(B19V)遺伝子を検出している。2013年夏には全国と同様愛知県でも2011年を上回る手足口病の流行がみられ、当所に麻疹・風疹疑いとして搬入された検体からもA群コクサッキー(Cox. A)ウイルスが合計3件検出された(表2)。

2013年愛知県の風疹患者報告数は375例にのぼったが、遺伝子検査実施例は名古屋市衛生研究所分を合わせても40例程度である。375例全て(及び周辺の疑い症例)の遺伝子診断を名古屋市衛研と当所の2機関のみで対応することは非現実的であった。現在風疹の実験室診断は、血清学(IgM検出若しくはペア血清による有意な抗体価上昇)が主体となっているが、今後風疹排除達成には、輸入例や疫学リンクを判断するうえで有用な情報を含む遺伝子検出が必要と考えられる。2014年4月に特定感染症予防指針施行も予定されており、今回の流行終息後には風疹疑い症例についても麻疹と同様1例目から遺伝子診断の実施が望ましい。

2010年以降、愛知県では麻疹の集団発生から地域流行への拡大を繰り返し経験しているが、遺伝子型はそれぞれD9型(2010-2011年)、D8型(2012年)、B3型(2013年)と異なっていた。本県においてMeVが土着化しているのではなく、何れも直前に海外から侵入した新しい遺伝子型の感染拡大と推測される。麻疹疫学調査における地方衛生研究所が担当するウイルス遺伝子検査と分子疫学解析の重要性が再認識された。

検出された22件のRUBV遺伝子のうち、型別可能な19件の系統樹解析の結果、1E型1件、2B型18件であった。検出された2B型は東南アジアで流行が報告されている株と塩基配列が類似していた。因みに2013年に発生した先天性風疹症候群(CRS)2例のうち検体搬入のあった1例も2B型であった。また、2013年に検出された2B型からは、2012年に検出された2B型の2つのク

ラスターの塩基配列と異なる塩基配列も認められ、2013年の流行時には2012年とは異なる新たなウイルス株が侵入していたことが考えられた。

## E. 結論

麻疹は予防接種やサーベイランスの強化によりわが国も排除状態に近づいており、報告数の減少に伴い発疹性疾患の鑑別診断の重要性が増している。風疹についても平成26年4月に特定感染症予防指針施行が予定されており、今後麻疹と同様に排除に向けてサーベイランス強化がなされる。本研究では行政検査検体を用いてMeV・RUBV同時検査法の実地評価を行った。

2013年に本県で発生した医療機関を接点とする麻疹の集団発生・地域流行においては、遺伝子検査陽性例からB3型が検出されたが、B3は2013年に初めて国内で検出された遺伝子型である。輸入麻疹及び散发事例を含め、2013年に検出された遺伝子型はD9, H1, B3のみで、全て輸入関連が疑われた。

全国的に流行した風疹は本県においても流行し、遺伝子検査陽性例の遺伝子型は主に2Bであった。これは他都府県の状況と同様に東南アジアからの輸入が示唆される。

## F. 研究発表

### 1. 論文等発表

安井善宏、伊藤雅、安達啓一、尾内彩乃、中村範子、小林慎一、山下照夫、皆川洋子、氏木里衣子、山下敬介、伴友輪、鈴木英子、福永玲奈、飯田篤、吉兼美智枝、成瀬善巳、服部悟、土屋啓三、深瀬文昭、望月真吾、片岡泉、大寫雄二、片岡博喜：渡航歴の無い麻疹集団発生からのB3型麻疹ウイルス検出－愛知県、病原微生物検出情報34(11):345-346, 2013.

### 2. 学会等発表

安井善宏、小林慎一、山下照夫、皆川洋子：発疹症検体における麻疹・風疹ウイルス遺伝子同時検査の試み、第54回日本臨床ウイルス学会学術集会、2013年6月8-9日、倉敷市

皆川洋子:平成 25 年度東海地区麻疹・風疹レファレンスセンター報告、平成 25 年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部微生物部会、高岡市、2014 年 3 月 7 日

### 3. ウェブページからの情報提供

麻疹患者調査事業における麻疹患者報告状況(2013 年)(2014 年)

[http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/2f/mssl/msl\\_8.html](http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/2f/mssl/msl_8.html)

[http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/2f/mssl/msl\\_2014.html](http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/2f/mssl/msl_2014.html) (政令市を含む愛知県内医療機関から届出の翌開庁日中に掲載・更新)

### 4. マスメディアへの情報提供

・愛知県における風疹の流行状況、予防接種、ウイルスと PM2.5 の比較について

名古屋テレビ「ドデスカ！」クエスチョン枠内  
2013 年 4 月 1 日放送

・「東海にも風疹じわり」中日新聞  
2013 年 4 月 5 日付朝刊

・風疹の流行状況、予防法等について  
東海テレビ放送 スーパーニュース枠内  
2013 年 4 月 8 日放送

・風疹の流行状況、予防接種対象等について  
CBC 中部日本放送 「イッポウ！」枠内  
2013 年 4 月 10 日放送

・風疹の流行状況、予防接種助成について。  
NHK 名古屋報道部  
2013 年 5 月 30 日放送

### G. 知的所有権の取得状況

#### 1. 特許取得

なし。

#### 2. 実用新案登録

なし。

表1 麻疹ウイルス(MeV)・風疹ウイルス(RUBV)遺伝子検査実績 (2013年 愛知県)

検査依頼概要	検査数	MeV 陽性件数	RUBV 陽性件数
麻疹 (風疹疑い含む)	103	19	22
先天性風疹症候群疑い	2	0	1
合計	105	19	23

表2 MeV・RUBV 遺伝子検査対応 103 事例のウイルス検出結果 (2013年 愛知県)

臨床診断 (最終)	麻疹※	麻疹以外			計
		風疹 (RUBV)	伝染性紅斑(B19V)等 病原体検出 (検査実施せず)	他 (陰性)	
MeV PCR 陽性	19	0	(検査実施せず)	0	19 (18.4%)
MeV PCR 陰性	5 うち FluB+ 1例	22	12 内訳： B19V (1), RSV (2), FluB (1), HSV-2 (1), Ad-2 (3), Ad-3 (1), Cox. A6 (1), Cox. A9 (1), Cox. A16 (1)	45	84 (81.6%)
<b>合計</b>	<b>24 (23.3%)</b>	<b>22 (21.4%)</b>	<b>12 (11.7%)</b>	<b>45 (43.7%)</b>	<b>103 (100%)</b>

表3 MeV 及び RUBV 分離成績 (2013年 愛知県衛生研究所)

	咽頭ぬぐい液	尿	血液
MeV 分離検体数	8	9	3
RUBV 分離検体数	13	12	1

図1. 愛知県で検出された B3 型麻疹 N 遺伝子 (456 塩基) の系統樹解析 (愛知県分は太字)

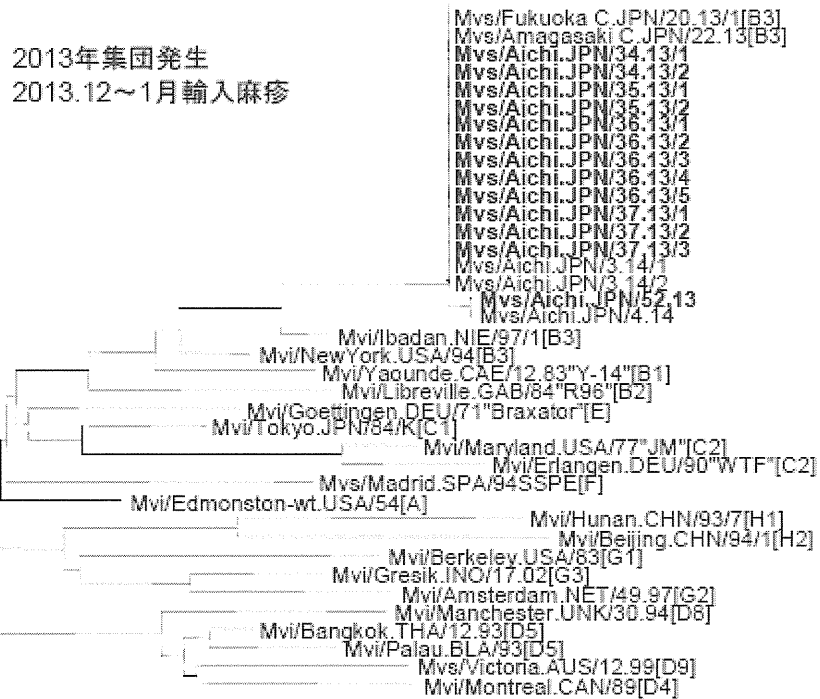
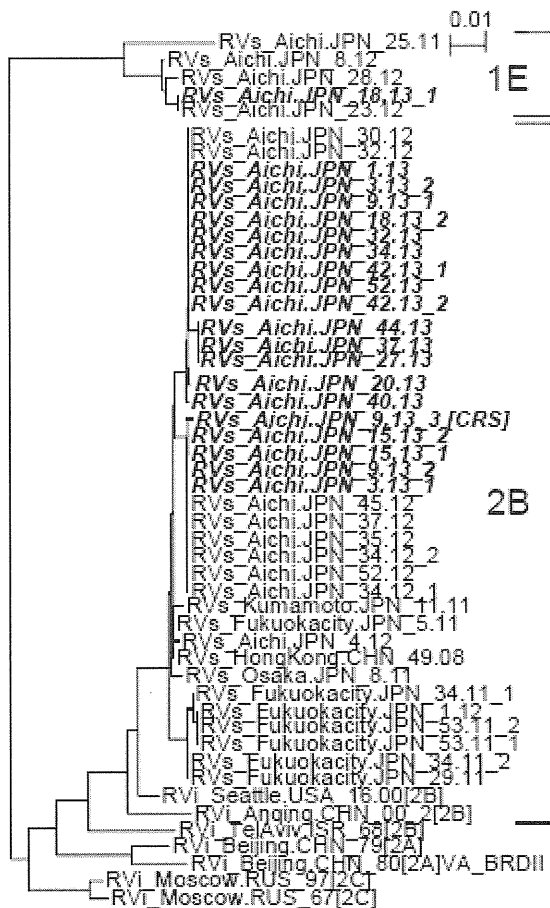


図2 愛知県で検出された風疹 E1 遺伝子 (739 塩基) の系統樹解析 (愛知県分は斜字体)





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 国立感染症研究所

研究報告書

中国四国地区における麻しん及び風しんの検査状況について

研究協力者	村田祥子	山口県環境保健センター
	國吉香織	山口県環境保健センター
	岡本（中川）玲子	山口県環境保健センター
	戸田昌一	山口県環境保健センター
	富田正章	山口県環境保健センター
	調 恒明	山口県環境保健センター

**研究要旨**

2013年4月から2014年1月に中四国ブロック内の各地方衛生研究所(以下、地衛研)で実施された麻しんウイルス及び風しんウイルス検査状況について調査した。

麻しんについて、中四国ブロックでの発生届出数は9例あり、そのうち7例については地衛研での麻しんウイルス遺伝子検査が実施された。それらから検出されたウイルスの遺伝子型はB3型が6例、D8型が1例であった(その他A型3例)。中四国ブロックでの麻しん発生の場合はウイルス検出や遺伝子型決定が積極的に実施され、質の高い麻しん検査診断が実施されている。

風しんについては全国的な流行があったこともあり、中四国ブロックでも342例の発生届出があった。しかしながら、そのうち地衛研で風しんウイルス遺伝子検査が行われた件数は148例と届出の半数以下で、全く実施されていない県もみられた。また、検査を実施している地衛研においてもRT-PCR検査によるバンドの確認のみで、遺伝子型の確認までは実施していない県が大部分であった。

麻しんは特定指針のもと、排除に近い状態にあり各地衛研においても検査体制が整備されている。一方、風しんについては、特定指針等の検査のための法的根拠に乏しい事が各県における検査に対する取り組み方の格差の一因となっていると考えられる。

**A. 研究目的**

平成19年12月「麻しんに関する特

定感染症予防指針」(以下、特定指針)

が告示され、平成24年度までの麻し

ん排除を目的とした活動により日本は排除状態に大きく近づいた。この特定指針の改正も進められ、「平成 27 年度までの麻しんの排除達成」、「世界保健機関による麻しんの排除の認定」且つ「その後も麻しんの排除状態を維持すること」というあらたな目標が掲げられている。また、風しんについても世界的に排除への対策が取られつつあり、日本でも「風しんに関する特定感染症予防指針」が平成 26 年 4 月に施行される予定である。麻しん、風しんの排除推進のためには地衛所におけるウイルス遺伝子検出、ならびに遺伝子型決定が重要である。

これらのことから本研究では、中四国ブロック各地衛研における麻しん、風しんの検査状況を調査し、現状を把握する事を目的とし検査体制のあり方について検討した。

## B. 研究方法

中国四国ブロック内の 10 地衛研に麻しん、風しんの検査状況に関するアンケートを送付し、情報を集計した。また一部の患者情報、病原体情報については感染症サーベイランスシステム (NESID) の情報を活用した。

(倫理面への配慮)

本研究では特定の研究対象者は存在せず、倫理面での配慮は不要である。

## C. 研究結果

### 1. 麻しん検査体制について

中四国ブロック各県の 2013 年 4 月-2014 年 1 月までの麻しん発生届出数は 9 例であった。

一方、各地衛研では 79 例の麻しん

又は麻しん疑いに関する依頼検査を実施していた (表 1)。また検体の内訳については咽頭拭い液、血液、尿の 3 点セットで採られているところが大部分であった。検査方法は、検査実績の無い 1 地衛研を除くと従来の RT-PCR 法のみで実施している地衛研が 6 カ所、Realtime-PCR 法の実施が 1 カ所、RT-PCR 法と Realtime-PCR 法の併用が 2 カ所であった。さらに麻しんウイルスが検出されたものについては全て遺伝子型の決定が実施されていた (表 1)。

### 2. 風しん検査体制について

全国的に風しんの流行が起こったことに伴い、中四国ブロックでも 2013 年 4 月-2014 年 1 月に 342 例の発生届があった。各地衛研における風しんの検査状況を示した (表 2)。

風しんの場合は、届出数に対して地衛研で遺伝子検査が実施された件数は非常に少なく 148 例であった。検体の内訳については咽頭拭い液、血液、尿の 3 点セットで検査依頼されている場合が多かった。検査方法については検査実績の無い 2 地衛研を除くと、従来の RT-PCR 法のみで実施している地衛研が 5 カ所、Realtime-PCR 法の実施が 1 カ所、RT-PCR 法と Realtime-PCR 法の併用が 2 カ所であった。風しんウイルス陽性例は 52 例あったがそのうち遺伝子型解析を行い、遺伝子型が決定したものは 19 例にとどまった。

## D. 考察

中四国ブロック内の各地衛研での麻しんウイルス遺伝子検査は、届出数

を大きく上回る数の依頼検査を実施していた。また、検体は咽頭拭い液、血液、尿の3点セットで採取され、検査依頼されていた。また、ウイルス遺伝子が陽性の場合には全数が遺伝子型決定まで実施されていた。陰性の事例については発生届出が取り下げられていた。このことから麻しんの遺伝子検査については適切な検査体制が整備され、維持されていると考えられた。

一方、風しんについては2012年-2013年の全国的な流行に伴い、中四国ブロック内でも患者が多く発生した。しかしながら麻しんと異なり、地衛研での風しんウイルス遺伝子検査依頼数は届出数を大きく下回った。このことは麻しんの遺伝子検査には特定指針のような検査に係る明確な法的根拠があるが、風しんの遺伝子検査については同様のものがないためであり、各自治体における風しん遺伝子検査に対する取り組み方に温度差が生じている一因であると考えられた。しかし、風しんウイルス遺伝子検査を実施している地衛研では麻しん検査と同様に検体の採取は咽頭拭い液、血液、尿の3点が採取されているところが多く、RT-PCR法又はRealtime-PCR法及びその両者によりウイルス検出

が行われている。これらのことは、風しん検査において、今後、麻しんと同様の積極的なウイルス遺伝子検査の実施が求められるようになった場合においても、適切な検査対応が可能であることを示している。

平成26年4月1日から、「風しんに関する特定感染症予防指針」が施行される。このことにより、風しん検査に対する法的根拠が強化されることから、今後、各自治体において医療機関への検体採取の協力要請や風しん検査に対する予算措置等がなされ、風しんについても麻しんと同様の検査体制が整備されることが期待される。

## **F. 研究発表**

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## **G. 知的所有権の取得状況**

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

表1 中四国ブロック各地方衛生研究所における麻しんウイルス検査状況 (2013年4月～2014年1月)

地研名	届出数 (臨床診 断例含)	検査依 頼数*	検査実績										ウイルス 分離実 施の有 無	検査陽 性数**)	遺伝子型別 検出数)
			検査実施検体数 RT-PCR法					検査実施検体数 Realtime-PCR法							
			拭い液	尿	血漿	単核球	その他	拭い液	尿	血漿	単核球	その他			
A 衛生研究所	2	16	16	9	1	11	0	16	9	11	11	0	有	2	B3 (2) A (1)
B 衛生研究所	2	12	0	0	0	0	0	10	4	0	5	2	有	1	B3 (1)
C 衛生研究所	4	14	14	11	1	8	0	0	0	0	0	0	無	3	B3 (3) A (1)
D 衛生研究所	0	10	10	10	0	10	0	0	0	0	0	0	無	0	
E 衛生研究所	0	12	12	9	0	12	0	0	0	0	0	0	無	0	
F 衛生研究所	0	4	4	4	0	3	0	0	0	0	0	0	無	0	
G 衛生研究所	0	3	2	3	0	2	0	0	0	0	0	0	無	0	
H 衛生研究所	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	無	0	
I 衛生研究所	0	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	有	0	
J 衛生研究所	1	5	4	4	4	3	0	1	1	1	1	0	無	1	D8 (1) A (1)
合 計	9	79	65	53	7	49	0	27	14	12	17	2		7	

\*)検査依頼数：麻しん疑いを含め検査依頼された事例数

\*\*)検査陽性数：ワクチン株(A型)は除く

表2 中四国各ブロック地方衛生研究所における風しんウイルス検査状況 (2013年4月～2014年1月)

地研名	届出数	検査依 頼数*	検査実績										ウイルス 分離実 施の有 無	検査陽 性数**)	遺伝子型別 検出数***)
			検査実施検体数 RT-PCR法					検査実施検体数 Realtime-PCR法							
			拭い液	尿	血漿	単核球	その他	拭い液	尿	血漿	単核球	その他			
A 衛生研究所	46	16	16	9	1	11	0	16	9	11	11	0	無	0	
B 衛生研究所	31	18	0	0	0	0	0	16	6	0	6	2	有	2	2B (1) NT (1)
C 衛生研究所	64	15	15	12	11	0	0	0	0	0	0	0	無	4	NT (4)
D 衛生研究所	32	3	3	3	0	2	0	0	0	0	0	0	無	0	
E 衛生研究所	46	36	36	24	1	34	2	0	0	0	0	0	無	25	NT (25)
F 衛生研究所	28	2	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	無	1	NT (1)
G 衛生研究所	29	23	7	6	23	0	0	0	0	0	0	0	無	0	
H 衛生研究所	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	無	0	
I 衛生研究所	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	無	0	
J 衛生研究所	32	35	31	39	31	0	10	8	9	3	0	4	有	20	2B (17) 1E (1) NT (2)
合 計	342	148	110	94	67	48	12	40	24	14	17	6		52	

\*)検査依頼数：風疹疑いを含め検査依頼された事例数

\*\*)NESDの集計による/NT(遺伝子型未同定)を含む

\*\*\*)NESDの集計による

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 国立感染症研究所

「九州における麻疹および風疹検査の現状」

研究協力者 濱崎光宏、石橋哲也 福岡県保健環境研究所

協力いただいた九州ブロックの衛生研究所

古川英臣	福岡市保健環境研究所
坂田和歌子	北九州市環境科学研究所
安藤克幸	佐賀県衛生薬業センター
吾郷昌信	長崎県環境保健研究センター
島崎裕子	長崎市保健環境試験所
清田直子	熊本県保健環境科学研究所
門口真由美	熊本市環境総合センター
加藤聖紀	大分県衛生環境研究センター
三浦美穂	宮崎県衛生環境研究所
濱田結花	鹿児島県環境保健センター

### 研究要旨

平成 25 年度に九州内の地方衛生研究所では 87 症例の麻疹（疑い）患者から採取された 87 症例 219 検体について PCR 検査を実施した。その結果、麻疹ウイルス遺伝子は 7 症例から検出された。検出された麻疹症例は海外への渡航帰国後に発症した患者からの家族内感染及びワクチン接種に伴う副反応の事例であった。風疹（疑い）患者から採取された 29 症例 65 検体について PCR 検査を実施した。その結果、風疹ウイルス遺伝子は 9 症例から検出された。集団発生が 1 事例、職場内感染が疑われたものが 1 事例であった。

今後は、麻疹排除状態の維持にむけて、麻疹（疑い）病原体サーベイランス体制の維持、検出された麻疹ウイルスの遺伝子型の解析及び積極的疫学調査による輸入麻疹の侵入伝搬経路の特定などが重要である。また、風疹についても麻疹と同様に、検出された風疹ウイルスの遺伝子型の改正及び積極的疫学調査による感染源の特定が重要と考えられる。

### A 研究目的

日本を含む世界保健機構・西太平洋地域において 2012 年にこの地域での麻疹排除達成の

認定基準として「適切なサーベイランス体制の下、麻疹ウイルス土着株による感染が 3 年間確認されず、また遺伝子解析によりそのことが示

唆されること」が提案された。また、世界保健機関（WHO）は、西太平洋地域の37の国及び地域のうち、日本を含め32の国及び地域で土着株の流行が無くなっている可能性があることを表明している。このような状況を受け、日本では平成24年12月に一部改正された「麻疹に関する特定感染症予防指針」において「2015年までに麻疹排除を達成し、WHOによる麻疹排除認定を受け、その後も排除状態を維持する」ことを目標としている。一方、風疹に関してもWHOは、2020年末までに少なくとも5つのWHO地域において風疹の排除を達成することを目標に挙げている。その際、風疹排除の定義として「適切なサーベイランス体制の下、ある特定の地域において、土着株による感染が1年以上存在せず、それに関連したCRS症例が確認されないこと」が提案された。これらの目標を達成するために、各地方衛生研究所（地衛研）は国立感染症研究所（感染研）より提供された麻疹診断マニュアル（第2版）及び風疹第2版に基づいた精度の高い麻疹ウイルス及び風疹ウイルス検査診断（PCR検査）を実施してきた。

本研究では、九州内の各自治体での麻疹及び風疹の病原体サーベイランス体制の整備、麻疹・風疹レファレンスセンターとしての実験室診断技術の精度向上と普及、麻疹（疑い）及び風疹（疑い）患者に関する情報収集及び解析を実施することを目的とした。

なお、本研究は九州内の各地衛研の協力により実施し、常に麻疹及び風疹に関する種々の情報を共有できる体制を整備した。

## B 研究方法

### B-1 麻疹及び風疹ウイルス検査実施状況

麻疹（疑い）患者及び風疹（疑い）患者の検査診断（PCR検査）の実施状況は、九州内の各

地衛研より送付されてきた情報を集計した。

### B-2 麻疹ウイルス検査

麻疹ウイルスの検査診断（PCR検査）は、平成25年度に九州内の医療機関から麻疹（疑い）患者として報告された87症例219検体について実施した。麻疹ウイルスの検査は、麻疹診断マニュアル（第2版）に準拠して、麻疹ウイルスのN遺伝子及びH遺伝子を標的としたPCRを実施した。

### B-3 風疹ウイルス検査

風疹ウイルスの検査診断（PCR検査）は、平成25年度に九州内の医療機関から風疹（疑い）患者として報告された29症例65検体について実施した。風疹ウイルスの検査は、風疹第2版に準拠して、風疹ウイルスのNS遺伝子を標的としたPCRを実施した。

### B-4 検査情報共有

九州内の各地衛研における検査情報共有は、平成25年10月10日～11日に宮崎市で開催された第39回九州衛生環境技術協議会におけるウイルス分科会において、麻疹及び風疹レファレンスセンターの活動報告、麻疹及び風疹の各県の検査状況、その他の意見交換等を通して行った。

（倫理面への配慮）

本研究においては、積極的疫学調査及び感染症発生動向調査事業に基づいて搬入された検体を用いており、倫理面への対応は個人情報保護等に十分配慮して実施した。

## C 研究結果

### C-1 麻疹

平成25年4月から平成26年1月までの各地衛研における麻疹検査診断（PCR検査）は表1に示すように、87症例（男42人、女44人、性別不明1人、年齢は0歳～75歳、IgMは1.18～

7.71)、咽頭拭い液 76 検体、血液 71 検体、尿 71 検体の計 219 検体であった。麻疹ウイルス遺伝子が検出されたのは 7 症例、遺伝子型は B3 が 5 症例、A が 1 症例及び D9 が 1 症例であった。麻疹ウイルスが検出された症例は表 2 に示すように、検出地区は、福岡市で 2 症例、北九州市で 2 症例及び宮崎県で 3 症例であった。推定される感染源は、ワクチン接種後の副反応が 1 症例、海外からの輸入例（海外で感染後に国内で発症）が 6 症例で、いずれも地域及び期間の限定された発生であった。

## C-2 風疹

国立感染症研究所・感染症情報センターによる感染症発生動向調査・速報データによると、平成 24 年の風疹報告数は、九州地区で 57 件（福岡県 39 件、佐賀県 1 件、長崎県 2 件、熊本県 5 件、大分県 6 件、鹿児島県 4 件）であったが、平成 25 年は、九州地区で 876 件（福岡県 305 件、佐賀県 43 件、長崎県 21 件、熊本県 64 件、宮崎県 25 件、鹿児島県 386 件）と 15 倍以上の患者報告数であった。

九州地区での風疹検査状況は表 3 に示すように、風疹目的で積極的に検査を行っているのは 3 自治体（佐賀県、長崎県、宮崎県）、検査数を限定して行っているのは 4 自治体（福岡県、大分県、鹿児島県、福岡市）、感染症発生動向調査として検査をおこなっているのは 2 自治体（熊本県、北九州市）、検査を行っていないのは 2 自治体（熊本市、長崎市）であった。

平成 25 年 4 月から平成 26 年 1 月までの各地衛研における風疹検査診断(PCR 検査)は表 4 に示すように、29 症例（男 20 人、女 9 人、年齢は 0 歳～53 歳）、咽頭拭い液 27 検体、血液 20 検体、尿 17 検体及び鼻汁 1 検体の計 65 検体であった。風疹ウイルス遺伝子が検出されたのは 7 症例、職場内感染が疑われたのが 1 症例、集

団発生が 1 事例であった。住民サービスとして風疹 IgG 抗体検査を行っているのは 4 自治体（福岡県、佐賀県、福岡市、北九州市）、抗体陰性者への公費によるワクチン接種補助を行っているのは 2 自治体（佐賀県、福岡市）であった。

## D 考察

九州地区における麻疹患者は輸入事例又はワクチン接種後副反応によるもので日本の常在ウイルスと言われている D5 型は検出されておらず排除状態を維持していると考えられる。また、タイやフィリピンへの渡航者から検出された B3 型ウイルスも一部家族内感染が確認されたが流行は限定的であった。今後も麻疹排除状態を維持するため、各地衛研の遺伝子診断による輸入麻疹のサーベイランスを充実していくことが重要と考えられる。一方、日本において風疹は平成 25 年の患者報告数が 14357 人と大流行した年であった。しかし、九州地区で風疹ウイルスの検査を積極的に行っているのは 3 自治体であり、検査検体数も 65 件とかなり少ない傾向であった。これは、検査を行うための法的根拠が乏しく積極的な検査が行われていないためと考えられる。今後は、麻疹と同様に検査体制を充実させ流行しているウイルスの遺伝子型の把握、海外からの輸入株との鑑別を積極的に行っていくことが必要と考えられる。

## E 結論

九州内においては麻疹排除にきわめて近い状態が維持されており、今後も各地衛研の遺伝子診断による輸入麻疹のサーベイランスを充実していくことが重要と考えられる。一方、風疹に関しては、検査を行うための法的根拠が乏しく積極的な検査が行われていないのが現状

である。今後は、麻疹と同様に検査体制を充実させ流行しているウイルスの遺伝子型の把握、海外からの輸入株との鑑別を積極的に行っていくことが必要と考えられる。

### G 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

### H 知的所有権の取得情報

なし

### F 健康危険情報

なし

表1 九州各地研における麻疹ウイルスの検査状況 平成25年4月から平成26年1月)

地研名	患者数	検体数	年齢	性別		検体種別				IgM	麻疹ウイルス検出事例	その他のウイルス
				男	女	拭い液	血液	尿	その他			
福岡県保健環境研究所	8	20	1~51	2	6	5	8	7	1.18~2.67	0	麻疹ウイルス(1人、2B型)	
福岡市保健環境研究所	24	60	0~54	8	15	19	22	19	7.71	2 B3型)	麻疹ウイルス(4人)	
北九州市環境科学研究所	2	4	29、34	2	0	2	0	2	11.9	2 A型、D9型)		
佐賀県衛生薬業センター	5	14	1~37	2	3	5	5	4	不明	0	HHV5 (1人)、HHV7 (1人)	
長崎県環境保健研究センター	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—		
長崎市保健環境試験所	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—		
大分県衛生環境研究センター	5	8	0~41	4	1	5	0	3	不明	0	麻疹ウイルス(2人)、HHV6 (1人)	
熊本県保健環境科学研究所	2	6	15、20	1	1	2	2	2	不明	0	麻疹ウイルス(1人)	
熊本市環境総合研究所	3	6	0~50	2	1	3	1	2	不明	0		
宮崎県衛生環境研究所	33	88	0~75	18	15	31	28	29	不明	3 B3型)	麻疹ウイルス(4人) インフルエンザA H3	
鹿児島県衛生研究所	5	13	1~37	3	2	4	5	3	髄液 (1)	2.08	0	麻疹ウイルス(1人)

表2 九州地区で麻疹ウイルスが検出された事例 平成25年4月から平成26年1月)

検出地区	年齢	性別	発病日	臨床症状	発生状況	IgM抗体	発症1月前の渡航歴	ワクチン接種歴	遺伝子型	備考
福岡市	32	男	4月24日	発熱・発疹・カタル	散発	7.71	有(タイ、バンコク)	不明	B3	
	3	女	1月4日	発熱・発疹・カタル	散発		有(フィリピン)	なし	B3	
北九州市	29	男	4月2日	発熱・発疹・カタル	散発		不明	有(3月22日)	A	4/3 発熱(39℃)、鼻汁、結膜充血、HA遺伝子PCR-RFLPの結果ワクチン株であった。
	34	男	12月3日	発熱・発疹・カタル	散発	11.9	有(インド)1/24~12/7)	なし	D9	発熱日(12/2)、鼻汁、結膜充血、コプリック斑、下痢
	24	男	1月17日	発熱・発疹	散発		有(フィリピン、韓国)	なし	B3	
宮崎県	18	男	1月25日	発熱・発疹・カタル	家族内		有(フィリピン)	不明	B3	
	12	男	1月15日	発熱・発疹・カタル	家族内		有(フィリピン)	不明	B3	



表3. 九州各県 沖縄県を除く)の風疹対策の取り組み状況 (平成25年4月から平成26年1月)

ウイルス検査		抗体検査 (IgG)	ワクチン接種補助
福岡県	検査数を限定して検査を行っている	期間を限定して行っている (H25年8月～H26年3月) 検査料:無料 検査件数:1,823件 方法:EIA	行っていない
佐賀県	風疹検査目的で積極的に検査を行っている	行っている 検査料:無料 検査件数:3件 方法:EIA	行っている 特定の年齢が無料
長崎県	風疹検査目的で積極的に検査を行っている	行っていない	行っていない
大分県	検査数を限定して検査を行っている	行っていない	行っていない
熊本県	感染症発生動向調査検体のうち風疹(疑)について実施	行っていない	行っていない
宮崎県	風疹検査目的で積極的に検査を行っている	行っていない	行っていない
鹿児島県	検査数を限定して検査を行っている	行っていない	行っていない
福岡市	検査数を限定して検査を行っている	行っている (I, EIA) 検査料:有料 (760円) 検査件数:3,543件	行っている 一部負担 (H25.7.22～H26.3.31 個人負担金 ¥5,000)
北九州市	感染症発生動向調査検体のうち風疹(疑)について実施	期間を限定して行っている (H25年8月～H26年3月) 検査料:無料 検査件数:1,433件	行っていない
熊本市	検査は行っていない	行っていない	行っていない
長崎市	検査は行っていない	行っていない	行っていない

表4 九州各地研における風疹ウイルスの検査状況 (平成25年4月から平成26年1月)

地研名	患者数	検体数	年齢	性別		検体種別				風疹 ウイルス 検出事例	備考
				男	女	拭い液	血液	尿	その他		
福岡県保健環境研究所	1	3	1	0	1	1	0	2		0	先天性風疹症候群疑い
福岡市保健環境研究所	1	3	35	1	0	1	1	1		3 (人)	
北九州市環境科学研究所	1	1	5	0	1	1	0	0		0	
佐賀県衛生薬業センター	2	4	36、43	2	0	1	2	1		1	
長崎県環境保健研究センター	5	7	0～34	4	1	4	2	0	鼻汁 (人)	1	先天性風疹症候群疑い (人)、 職場内感染 (人)
熊本県保健環境科学研究所	3	5	0～2	3	0	3	2	0		0	
宮崎県衛生環境研究所	13	33	0～51	7	6	13	10	10		9 (人)	
鹿児島県衛生研究所	3	9	30～53	3	0	3	3	3		7 (人)	集団発生事例 遺伝子型2B

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

沖縄県の麻疹および風疹検査状況 (2012-2013 年)

研究協力者 加藤 峰史、仁平 稔、新垣 絵理、高良 武俊  
岡野 祥、喜屋武 向子、久高 潤 (沖縄県衛生環境研究所)  
平良 勝也 (沖縄県健康増進課)

## 研究要旨:

沖縄県では2012年1月～2013年12月にかけて医療機関から98例の麻疹疑い例の報告があった。一方、風疹は2012～2013年に全国で流行し、沖縄県でも報告数が増加した。本研究では、2012～2013年にかけて報告された98例の麻疹疑い例について麻疹および風疹のRT-PCRおよび血清学的検査により実験室診断を実施した。また、風疹については、2013年に保健所から依頼があった4例の風疹疑い例について併せて検査を実施した。その結果、麻疹は全て否定され、2012～2013年は“麻疹ゼロ”を達成し排除状態が維持されていると考えられた。風疹は2012～2013年の麻疹疑い例および風疹疑い例102例中検査診断を実施した100症例のうち28例から風疹ウイルスが検出され、1例からはペア血清のIgM検査により陽性と判断された。風疹陽性が確認された29例のうち28例は2B型風疹ウイルスであり、県内では主に2B型風疹ウイルスが流行していたことが示唆された。

## A. 研究目的

沖縄県では、2003年に麻疹全数把握を開始してから11年が経過した。麻疹確定例は、2003～2009年は0～41例で推移したが、2010～2011年は2年連続で“麻疹ゼロ”を達成している。風疹は沖縄県では2009～2011年まで報告はなかったが、2012年は46例、2013年は52例の報告があった。今回、2012～2013年の麻疹疑い例について麻疹および風疹のRT-PCRおよびIgM検査を実施した。また風疹については、保健所から依頼があった風疹疑い例について併せて検査を実施し、沖縄県の麻疹および風疹発生状況について検証を行っ

た。

## B. 研究方法

麻疹疑い例は2012～2013年にかけて98例であった。風疹疑い例として検査依頼があった症例は2013年は4例であった。

検査には、感染症発生動向調査事業に則り回収された咽頭ぬぐい液、末梢血液および尿を用いた。麻疹疑い例では咽頭ぬぐい液88、末梢血液84、尿25であった。風疹疑い例では咽頭ぬぐい液4、末梢血液4、尿1であった。

これらの臨床検体は、常法にてRNA抽出後、病原体検査マニュアル(国立感染症研究所)に基づいて麻疹では麻疹ウイルス

NおよびHA遺伝子のRT-PCRを実施した。末梢血液が採取された84例については、血中IgM検査を2013年11月に改良品として販売された麻疹IgM「生研」（デンカ生研）を用いた実施した。風疹では風疹ウイルスNS遺伝子のRT-PCRを実施した。また、NS遺伝子が陽性であった症例について、E1遺伝子の検出および遺伝子解析を実施し、咽頭ぬぐい液を常法にてVeroE6細胞に接種し、風疹ウイルスの分離を行った。末梢血液が採取された88例については、血中IgM検査をウイルス抗体EIA「生研」ルベラIgM（デンカ生研）を用いて実施した。

## C. 研究結果

### 1. 麻疹の検査

麻疹疑い例98例中95例でRT-PCRを実施し、1例の咽頭ぬぐい液で麻疹ウイルスを検出した。この症例の患者は4日前にワクチン接種歴があり、遺伝子解析によりワクチン株（遺伝子型A）であることが確認された。検体の搬入状況によりRT-PCRを実施しなかった3例については麻疹PA抗体価、麻疹IgG検査により麻疹が否定された。麻疹IgM検査では実施した84例のうち5例で陽性を示した。このうち4例でワクチン接種歴（17～325日前）があり、1例でワクチン歴不明で基礎疾患として全身性エリテマトーデスがあった。これらの症例はPCR検体採取時期の適否、臨床経過により総合的に判断され、麻疹は全て否定された。2012～2013年の麻疹疑い例は全て否定され“麻疹ゼロ”を達成した（図1）。

### 2. 風疹の検査

麻疹および風疹疑い例102例中99例でRT-PCRを実施し、28例で風疹ウイルスを検出した。検出された臨床検体は咽頭ぬぐ

い液が26、抹消血液が11、尿が4であった。風疹IgM検査では実施した88例のうち15例で陽性を示した。風疹ウイルスが検出された28例のうちIgM検査を実施したのは25例で、検査を実施した25例のうち11例でIgM陽性を示した。IgM検査結果を発疹から採取までの日数でみると、2日以内では陽性が3例、判定保留が2例、陰性が12例であり、3日以降では8例全て陽性であった（図2）。また、風疹ウイルスが検出されなかった4例でIgM検査陽性を示した。そのうち1例は臨床検体がペア血清のみであったが、優位な上昇がみられたため風疹陽性と判断した。他の3例のうち2例でワクチン接種歴（18日前、接種日不明）があった。1例は検体が血液のみであり、RT-PCRは陰性であったが、風疹を否定することができなかった。ワクチン接種歴がある2例についてはPCR検体採取時期の適否、臨床経過により総合的に判断され、風疹は否定された。

遺伝子型別は、臨床検体からE1遺伝子の増幅が確認されなかった症例は、分離ウイルスを用い実施した。その結果、風疹ウイルスが検出された28例全て2B型であった。分離は風疹ウイルスが検出された28例中27例で分離された。ペア血清のIgM検査で風疹陽性と判断された1例については検体が血清のみであり、RT-PCR陰性、また風疹ウイルスが分離されなかったため型別不明であった（図3）。

風疹陽性の29例のうち男性は21名で20代～40代であった。女性は8名で半数の4名が20代であった（図4）。これは全国の傾向と同様であった。

## D. 考察

麻疹は2012～2013年に98例の麻疹疑い例の報告があったが、全て否定され“麻

疹ゼロ”を達成した。麻疹全数サーベイランスにおける実験室診断の実施率は 2012 年が 97%、2013 年が 100%で高い水準でサーベイランスが維持されていると考えられた。IgM 検査の実施率は 2012 年が 83%、2013 年が 90%であった。2013 年 11 月に改良品として販売された麻疹 IgM 検査キットを用いたところ 5 例の陽性例があり、そのうち 4 例はワクチン接種歴があった。症例数を蓄積しワクチン接種歴と IgM の検出期間について検討する必要があると思われた。

風疹は 2012～2013 年の麻疹疑い例および風疹疑い例 102 例中検査診断を実施した 100 症例のうち 29 例で風疹陽性が確認された。風疹陽性が確認された 29 例のうち 28 例は 2B 型風疹ウイルスであり、2012～2013 年にかけて県内では主に 2B 型風疹ウイルスが流行していたことが示唆された。IgM 検査では 3 例の陽性例があり、そのうち 2 例はワクチン接種歴があった。麻疹 IgM 検査同様症例数を蓄積しワクチン接種歴と IgM の検出期間について検討する必要があると思われた。

## Ⅴ. 結 論

麻疹は 2012～2013 年において麻疹全数サーベイランスを実施した結果、全て否定され“麻疹ゼロ”を達成し排除状態が維持されていると考えられた。風疹は 2012～2013 年において県内での流行が確認され、その排除に向けては、ワクチン対策を積極的に進め、麻疹同様質の高いサーベイランスシステムを構築する必要がある。

## 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

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

図 1. 麻疹疑い報告例における確定例および否定例（2003－2013 年）

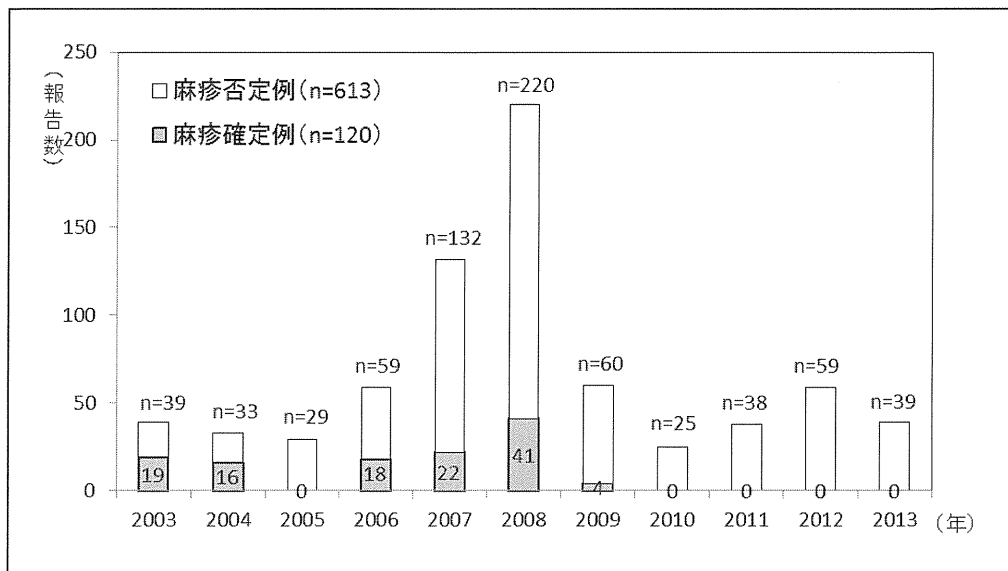


図 2. 麻疹ウイルス検出症例における発疹から採取日数でみた麻疹 IgM 検査結果

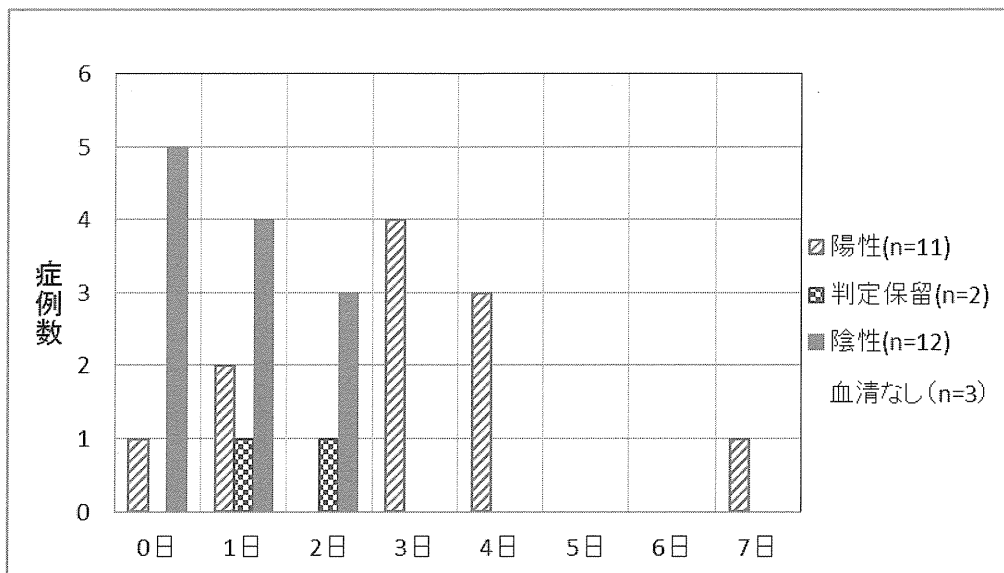


図3. 風疹ウイルス遺伝子型別検出状況

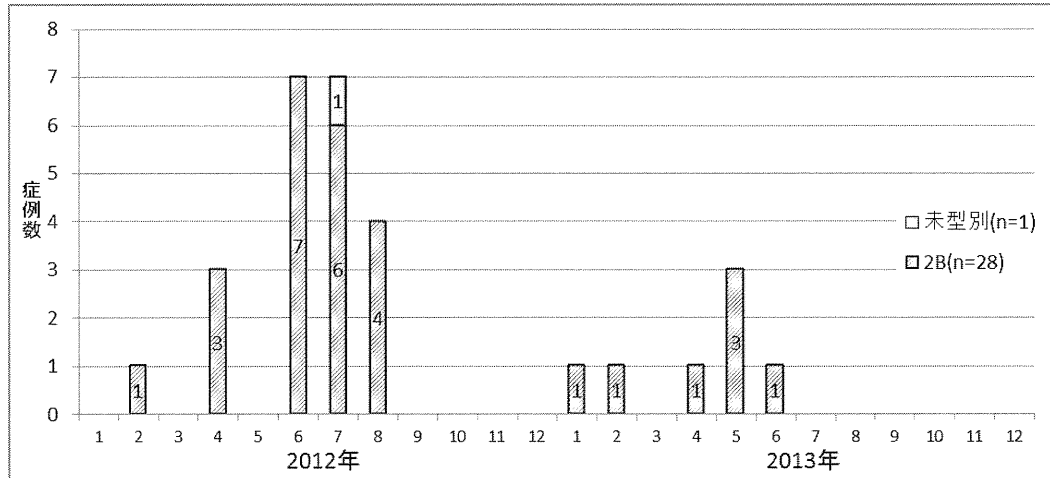
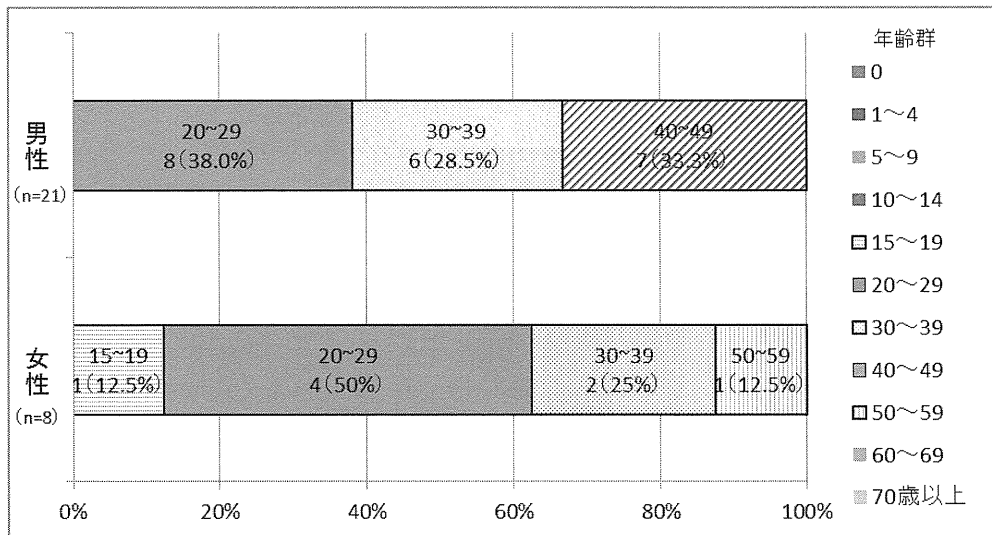


図4. 風疹陽性例の性別および年齢分布



## 風疹ウイルス流行状況と検査診断

研究協力者	田中 智之	堺市衛生研究所
研究協力者	内野 清子、三好 龍也、岡山 文香、 芝田 有理、吉田 永祥、沼田 富三	堺市衛生研究所 堺市衛生研究所 堺市衛生研究所 堺市衛生研究所

### 研究要旨:

堺市における風疹患者全数把握の試みから得られた 372 症例、1,021 検体の風疹検査結果からいくつかの知見が得られた。

風疹ウイルス遺伝子検査およびウイルス分離はいずれも咽頭ぬぐい液が最も効率良い検体で、それぞれ 69%、58%の検出率あった。分離、検出された風疹ウイルス遺伝子型は 2B が有意であった。性別・年齢別検査では、男性有意の感染形式(男女比 2.7:1)で、年齢では男性 20-49 歳、女性 15-29 歳に多かった。

178 症例における血清中の IgM 測定の結果から、発疹出現日(0 日)から 3 日以内の検体では I g M陰性率が高く診断的価値の検討が求められる結果であった。約 10%において、IgG 抗体が高値であるにも関わらず、風疹ウイルスが分離された。今後の臨床ウイルス学的研究課題として残った。

### A. 研究目的

堺市では積極的疫学の一環として麻疹および風疹疑い症例の咽頭ぬぐい液、尿、血液の 3 点セットを基本に、麻疹ウイルス(MeV)および風疹ウイルス(RuV)遺伝子検出を行ってきた。2012 年 8 月からは風疹患者全数把握をさらに強化することになり、麻疹疑い症例のみならず風疹疑い全症例が検査対象となった。

過去 3 年間の風疹流行状況と検査診断について報告する。

### B. 研究方法

#### 1) 材 料

2011 年 1 月から 2013 年 9 月にかけて搬入された麻疹疑い 74、麻疹・風疹疑い 19、および風疹疑い 279、計 372 症例から採取された咽頭ぬぐい液 345、尿 317、血液 345、計 1,021 検体を対象とした。

#### 2) 方 法

ウイルス分離は Vero-E6 細胞を用いた。RuV 遺伝子は国立感染症研究所麻疹・風疹

診断マニュアルに従い NSL 領域検出を実施し、陽性例は E1 領域 739bp 解析から遺伝子型を分類した。風疹抗体測定には IgM および IgG 抗体 EIA 測定キット（デンカ生研）を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究では、特定の研究対象者は存在せず、倫理面への配慮は不要である。

### C. 結果

対象 372 症例の年齢・性別内訳を示す（表 1.）。対象症例の主症状は発熱 349 症例（80%）、発疹・紅斑が 298 症例（94%）、リンパ節腫脹が 186 症例（50%）、結膜炎が 31 症例（8%）、関節痛が 27 症例（7%）であった。ワクチン接種歴は不明が 81% を占めていた（図 1.）。また、372 症例の内、咽頭ぬぐい液、尿、血液の 3 点セットで依頼があったのは 289 症例であった。

2011 年は 30 症例の依頼がありそのうち遺伝子が検出されたのは 9 症例、分離は 5 症例であったが、2012 年は 59 症例の依頼で検出 30 と分離 25、2013 年は 283 症例の依頼検出 223 と分離 206 であった。対象 372 症例のうち、262 症例（70%）から RuV 遺伝子が検出され、236 症例（63%）から RuV が分離された。麻疹ウイルス遺伝子検出例はなかった。RuV 検出 262 症例のうち発熱、発疹、リンパ節腫脹の 3 症状が揃ったのは 126 症例（48%）であった。

検体別の RuV 検出結果を示す（表 2）。咽頭ぬぐい液が最も検出率がよく 359 検体中 246 例で検出され検出率 69%、次いで尿が 317 検体中 209 例の検出で 66%、血液が 345 検体中 219 例の検出で 63%であった。

ウイルス分離においても咽頭ぬぐい液が最も分離率がよく 207 例で分離され分離率 58%、次いで尿が 141 例で分離率 44%、血液が 107 例で分離率 31%であった。

RuV 遺伝子検出症例の性別・年齢別検出状況を示す（図 2）。262 症例のうち男性は 191 症例と 73% を占めており、女性は 71 症例（27%）、男女比 2.7 : 1 であった。男性は 20～49 歳に多くみられ 163 症例と男性の 85% を占め、女性では 15～29 歳に多くみられ 48 症例と女性の 68% を占めた。

RuV 遺伝子型別検出状況を示す（図 3.）。検出された RuV 遺伝子は 4 遺伝子型に分類され、2B が 219（83.6%）、1E が 24（9.2%）、1j が 1（0.4%）、1a が 1（0.4%）、型別不能が 17（6.5%）であった。年次別遺伝子型別検出状況では、2011 年は 2B が殆どを占めていたが、2012 年 5 月以降は 2B と 1E が混在して推移し、2013 年は 3 月から症例数増加がみられ 4 月には更に増大し 5 月にピークとなる大流行状況となり 8 月に終息したが、大部分を 2B が占めた。

風疹抗体測定症例において、発疹出現日が明記され、且つ RuV 遺伝子が検出された 178 症例を解析した。IgM-EIA 抗体測定では陽性が 54（30%）、判定保留が 19（11%）、陰性が 105（59%）症例であった。発疹出現から 3 日以内の採血では 104 例（58%）で IgM-EIA 抗体が陰性と判定された（図 4）。IgG-EIA 抗体測定では陽性が 19（11%）、判定保留が 10（6%）、陰性が 149（84%）症例であった（図 5）。また、発疹出現日が明記され、且つ RuV 分離がなされた 159 症例の IgG-EIA 抗体測定結果では陽性が 15（9%）、判定保留が 6（4%）、陰性が 138（87%）症例であった（図 6）。



## D. 考 察

2011年1月から2013年9月にかけて、堺市の麻疹および風疹疑い372症例のRuV検査を実施した。262症例(70%)でRuV遺伝子が検出され、202症例(54%)でウイルスが分離された。

検体種別ではRuV遺伝子検出および分離ともに咽頭ぬぐい液が最も適した検体であった。また、RuV検出症例で発熱、発疹、リンパ節腫脹の3症状を有したのは45%であり、臨床診断のみの風疹診断は困難であることが窺われた。

性別年齢別RuV検出状況では男性が有意を占めた(男女比2.7:1)。男性では20から40歳台で85%を占めた。この年齢層の男性は1977~1995年に中学女生徒のみを対象にした風疹ワクチン接種対象外の影響と推測された。女性では15から29歳で68%を占め、先天性風疹症候群(CRS)発症にもっとも予防すべき年齢層と考えられた。

分離・検出されたRuVは2B、1E、1j、1aの4遺伝子型に分類された。全期間を通して、2Bが流行の主流であり、2013年の大流行は2Bによる感染拡大であった。今後の流行の推移把握やとくに海外流行株の国内侵入の判定にも遺伝子型別の実施は重要であった。

RuV遺伝子が検出された風疹抗体検査対象178症例のうち発疹出現から3日以内の採血では104例(58%)でIgM-EIA抗体が陰性と判定された。IgM-EIA抗体検査で風疹診断を確定する場合は発疹出現後3日以内の採血は避けるか、ペア血清による診断が望まれる。また、これら178症例のうち152症例(85%)がIgG陰性であったが、19症

例(11%)がIgG-EIA抗体陽性であった。風疹抗体検査対象でRuV分離159症例においては15症例(9%)がIgG-EIA抗体陽性であった。これらの結果から抗体保持者においても風疹に罹患することが示唆された。

これらの風疹罹患患者の背景についてはより詳細な疫学的調査研究が必要と考えている。

また、風疹はワクチン接種推進によって排除可能な疾患である。しかし、今回の成績から、風疹抗体保持者においても風疹に罹患することが判明し、ワクチン追加接種の施策も風疹排除のための一つの選択肢として明記しておくべきと考える。ワクチン対策を一層推進し、社会全体の予防効果を得ることが肝要である。

## E. 結 語

1. 当市における風疹患者全数把握の試みから得られた372症例、1,021検体検査結果から、風疹検査におけるいくつかの知見を得た。
2. 風疹ウイルス遺伝子検査およびウイルス分離はいずれも咽頭ぬぐい液が最も効率良い検体であった。
3. 性別・年齢別検査結果から、男性有意の感染形式(男女比2.7:1)、年齢では男性20-49歳、女性15-29歳に多かった。
4. 178症例におけるIgM測定の結果から、発疹出現日(0日)から3日以内ではIgM陰性率が高かった。
5. 約10%において、IgG抗体が高値であるにも関わらず、風疹ウイルスが分離された。今後の臨床ウイルス学的研究が課題として残った。
6. 分離、検出された風疹ウイルス遺伝子型

は2Bが優位であった。

堺市における風疹流行状況と検査結  
核の解析・評価

第61回日本ウイルス学会学術総会  
2013年11月10日～12日、神戸市

## **F. 研究発表**

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 内野 清子、三好 龍也、芝田 有理、  
岡山 文香、田中 智之、森 嘉生、駒瀬  
勝啓、竹田 誠。

### 1. 実用新案登録：

なし

### 2. その他：

なし

## **G. 知的財産権の出願・登録状況**

### 1. 特許取得

なし

表1. 対象症例の年齢別性別内訳

年齢	男性	女性	計
0～4歳	20	20	40
5～14歳	13	11	24
15～19歳	8	19	27
20～29歳	67	43	110
30～39歳	77	17	94
40～49歳	36	7	43
50～59歳	14	8	22
60歳～	6	6	12
計	241	131	372

表2. 検体別RuV遺伝子検出状況

検査数	咽頭ぬぐい液	血液	尿	計
RuV遺伝子検出 検出率)	246 (69%)	219 (63%)	209 (66%)	1021
分離数(分離率)	207 (58%)	107 (31%)	141 (44%)	

図1. 対象症例のワクチン接種歴

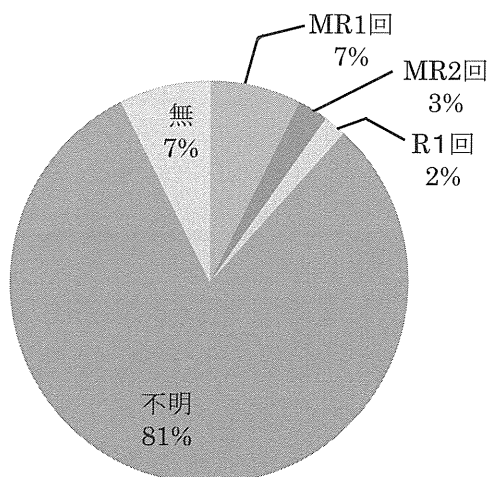


图2. 年齢別性別風疹ウイルス検出状況

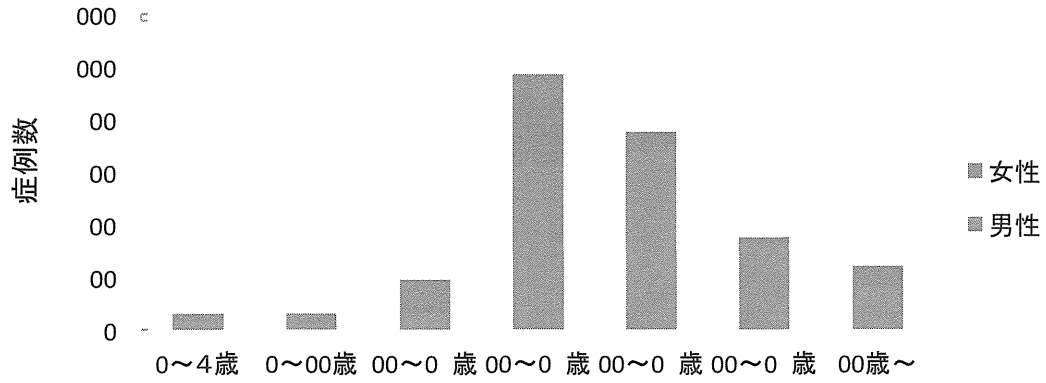


图3. RuV遺伝子型別検出状況

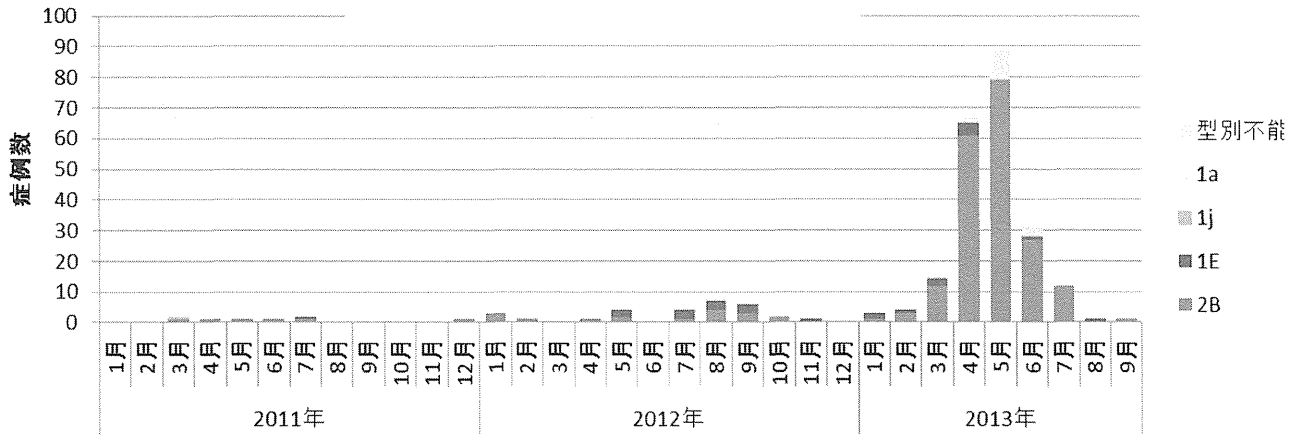


図4. RuV遺伝子検出178症例におけるIgM抗体測定結果

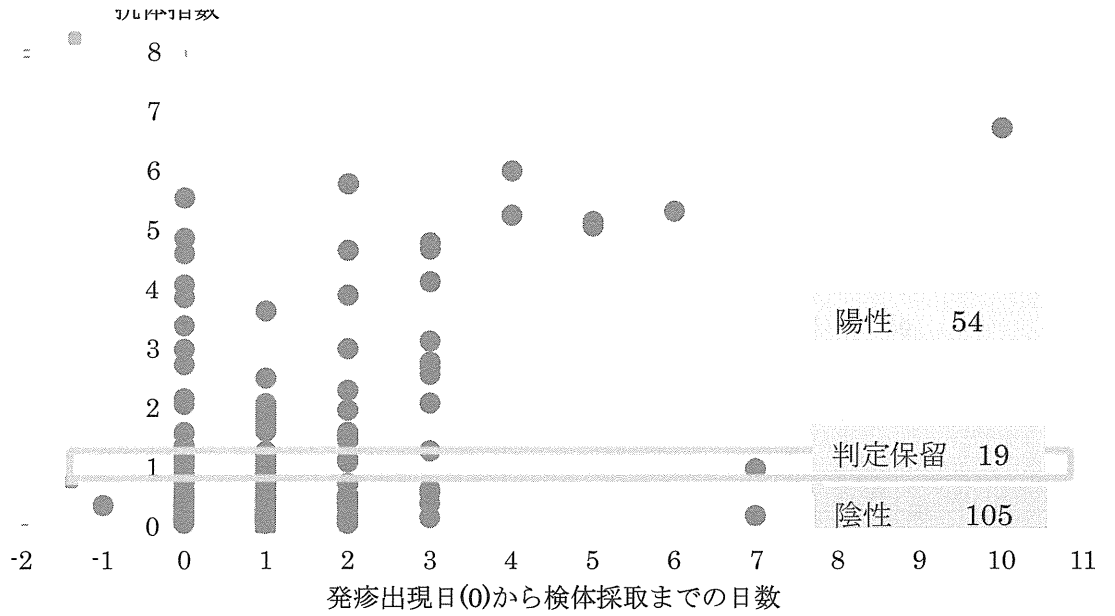


図5. RuV遺伝子検出178症例におけるIgG抗体測定結果

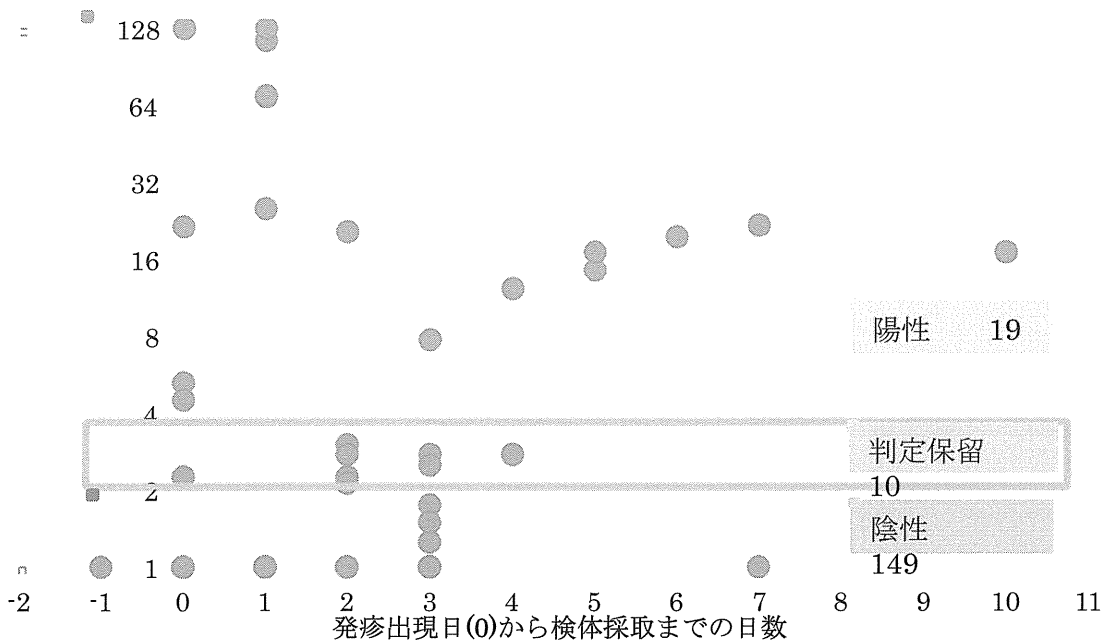
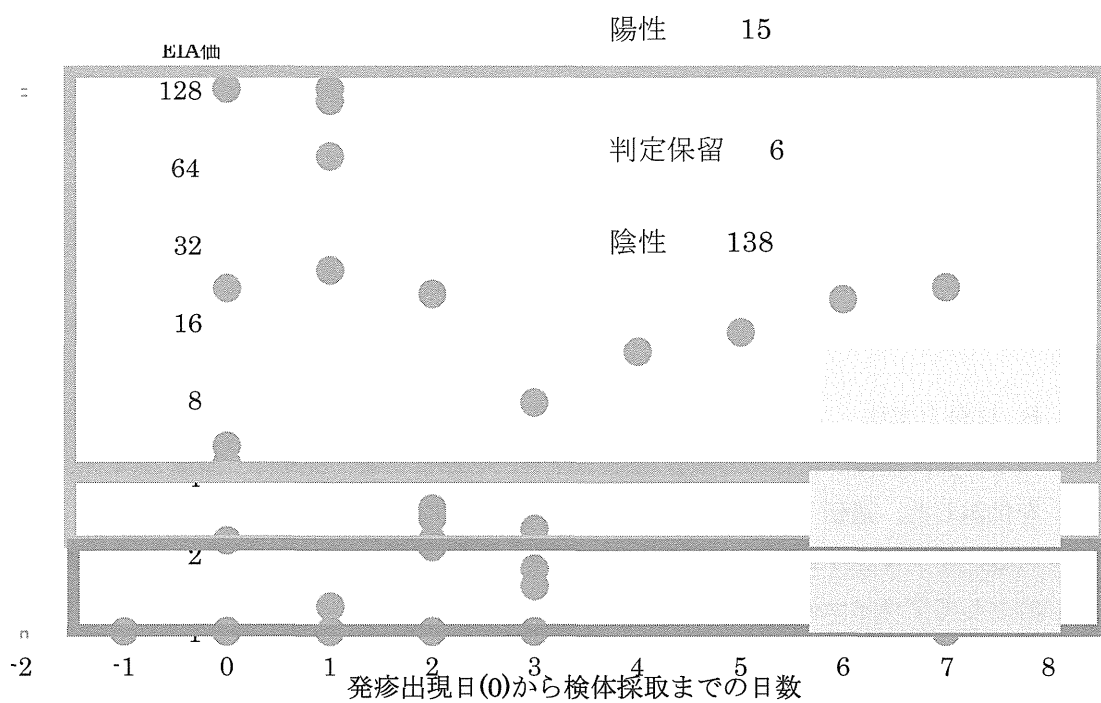


図6. RuV分離検出159症例におけるIgG抗体測定結果



東京都健康安全研究センター

長谷川道弥、林 志直、甲斐明美、住友眞佐美

#### A. 目的

麻疹及び風疹の積極的疫学調査等で搬入された臨床検体について、nested RT-PCR法及びリアルタイム RT-PCR法で麻疹ウイルスの検査を行い、両方法を比較検討する。

#### B. 材料と方法

(1) 供試検体：麻疹の検査検体 707 件（咽頭拭い液：659 件、血液：14 件、尿：34 件）を供試した。遺伝子抽出は、セパジーン RVR を用いて行った。

(2) リアルタイム PCR 法：麻疹ウイルス遺伝子の Hemagglutinin (HA) 領域を標的としてプライマーとプローブを作成した。

MeF1708 : 5'-TGCTTCACATGGGACMAAAARC-3'

MeR1765 : 5'-CYGAGTCMGCAAGCACACA-3'

MeP1731 : FAM(VIC)-CTGGTGCCGYCACTT-MGB

麻疹ウイルス検出の判定は、特異的な増殖曲線を呈し、かつ Ct 値が 40 未満のものを陽性とした。

(3) nested RT-PCR 法：国立感染症研究所の病原体検出マニュアルに記載された NP 領域を対象とした方法によって行った。

#### C. 結果

707 件について、リアルタイム PCR 法ならびに nested-PCR 法で行った麻疹検査結果を表 1 に示した。両方法で共に陽性になった検体は 85 件、共に陰性が 620 件であった。両方法で不一致、すなわちリアルタイム PCR のみで陽性となった検体が 2 件認められた。

表 1. リアルタイム PCR 法ならびに Nested-PCR 法による検査結果

		リアルタイム PCR: 707 件	
		(+): 87	(-): 620
Nested-PCR : 707 件	(+): 85	85	0
	(-): 622	2	620

#### D. 考察

リアルタイム PCR のみで陽性となった 2 件は、リアルタイム PCR における Ct 値が 38 前後であったことから、検体に含まれる遺伝子量が少なかったため、nested-PCR 法よりも感度の高いリアルタイム PCR 法でのみ検出されたものと推察された。

また、検出された麻しんウイルスの遺伝子型は、A 型、D4 型、D9 型、D8 型、H1 型と多種であったことから、今回用いたリアルタイム PCR 法は、種々の遺伝子型の麻しんウイルス遺伝子に対して高感度に検出可能であることが示された。



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

分担研究項目：自治体における麻疹と風疹の排除に関する  
公衆衛生学的データの収集・解析に関する研究

研究分担者 小澤邦壽 群馬県衛生環境研究所  
研究協力者 齋藤美香 群馬県衛生環境研究所  
後藤考市 群馬県衛生環境研究所

## 要旨

本邦の麻疹・風疹排除に向けて、感染症サーベイランスにより各自治体の迅速な対応が必要である。今年度は麻疹・風疹流行の現状として、群馬県内における麻疹・風疹患者報告状況と検査状況について調査した。その結果、風疹流行期には麻疹疑い症例の報告が増加し、さらにこの症例のうち風疹と確定した症例と麻疹・風疹以外の症例が約半数ずつであった。また、臨床診断例により風疹以外の類似疾患が風疹と届出されている可能性も考えられた。今後、麻疹・風疹の排除における確実な鑑別診断に向けて、地衛研での確実な検査体制を構築することが重要である。

### A. 目的

本邦における麻疹の検査診断は、「麻しんに関する特定感染症予防指針」の改正（平成25年4月1日施行）公布により、可能な限り全例遺伝子検査を実施することとなり、ほとんどの自治体では麻疹排除に向けて検査体制が構築あるいは強化されることとなった。麻疹と同様に、風疹については平成32年度までに排除達成を目標としている。しかし、風疹については平成24年から患者が増加し、特に妊婦の風疹感染で問題となっている CRS が懸念されている。これより、風疹排除に向けて各自治体の迅速な対応が必要である。自治体における感染症サーベイランス（患者情報サーベイランスと病原体サーベイランス）は、有効に機能することで麻疹と風疹の流行状況や見通し

を正確に把握するための基礎データとなる。これらのデータから、自治体および医療機関が患者情報の共有や検査診断の必要性を十分認識し、確実な検査体制を構築する必要がある。すなわち、感染症患者情報の収集、また、医療機関からの検体収集とその検査が鍵となる。

そこで、今年度の研究は、麻疹及び風疹の現状として平成25年の群馬県における麻疹・風疹報告状況および麻疹・風疹検査状況について調査した。

### B. 方法

群馬県では、麻疹排除に向けた麻疹の積極的疫学調査の一環で、麻疹疑い患者の検体について麻疹ウイルス遺伝子検査の結果が陰性であった場合に、風疹ウイルス遺伝子検査を平

成25年4月から実施している。これより、風疹届出報告および風疹検査状況の詳細は、平成25年4月から現在までの集計とした。群馬県における風疹の報告状況については、NESIDにより医師から届出された診断等の情報を収集し、また、風疹患者の症状等の情報を解析した。さらに、群馬県衛生環境研究所における風疹遺伝子検査の実施状況についても調査した。

### C. D. 結果と考察

群馬県で届出された麻疹について、全数報告疾患となった平成20年から23年まで報告数は激減し、平成24年以降は報告されていない。風疹については、同じく平成20年以降は年間数例の報告で推移していた。しかし、平成24年以降は患者報告が増加傾向を示し、平成25年は年間54件であり過去6年間で最大となった。平成25年の風疹患者報告について、平成25年4月以降の届出数は40件であり、その内訳は検査診断例が29件(72.5%)、臨床診断例が11件(27.5%)であった。

検査診断例29件の内訳は、医療機関で風疹IgM抗体検査またはペア血清風疹抗体検査が実施された24件(82.8%)と、群馬県衛生環境研究所で麻疹疑い症例からの風疹ウイルス遺伝子検査が陽性となった5件(17.2%)であった。この5件については、麻疹疑い症例11件について麻疹ウイルス遺伝子検査を実施したところ、全て陰性であったが、その11件全てに風疹ウイルス遺伝子検査を実施したところ、5件(45.5%)の陽性が確認された。これより、麻疹疑い症例は、風疹の症例および麻疹・風疹ともに陰性の症例でそれぞれ約半数を占めていたことが確認された。これは、今後の麻疹・風疹排除の段階で、特に麻疹・風疹の確実な鑑別診断ととも

に、これらの類似疾患の病原体検索についても考慮する必要性が示唆された。さらに、現在の風疹の診断は、ウイルス遺伝子検査を必須条件としておらず、臨床診断や抗体検査等の検査診断で風疹と認定されている。届出の情報から、医療機関の中にはIgM(±)であったが、臨床医の判断で検査診断例にされたと考えられる報告があった。

臨床診断では麻疹・風疹およびそれ以外の疾患等の判断が難しい場合があることから、風疹以外の類似疾患が風疹とカウントされている可能性も考えられた。

以上から、麻疹・風疹の排除における確実な鑑別診断に向けて、地衛研での確実な検査体制を構築することが今後の課題である。

### E. 結論

麻疹・風疹の排除に向けて、各自治体による地衛研での麻疹・風疹検査診断およびそれ以外の類似疾患について、今後、確実な検査体制を構築することが重要である。

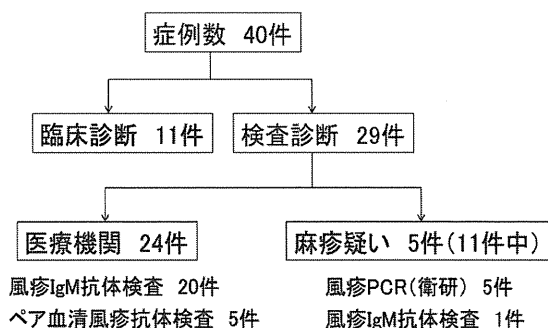
### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H25年4月～最終報告分



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

麻疹ウイルスの分子疫学および分子進化に関する研究

研究代表者

竹田 誠 国立感染症研究所ウイルス第三部

研究分担者

木村博一 国立感染症研究所感染症疫学センター

調 恒明 山口県環境保健センター

研究協力者

齋藤美香 小澤邦壽 群馬県衛生環境研究所

石井晴之 倉井大輔 皿谷 健 杏林大学医学部第1内科

竹内史比古 関塚剛史 黒田 誠 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター

加納和彦 国立感染症研究所感染症情報センター

村田祥子 戸田昌一 岡本玲子 山口県環境保健センター

## 要旨

麻疹ウイルス (MeV) の詳細な分子疫学および分子進化解析を行うため、Bayesian Markov Chain Monte Carlo method (Bayesian MCMC 法) による遺伝子型の *H* 遺伝子領域に関する時系列系統解析および尤度による selection pressure 解析を行った。その結果、*H* 遺伝子領域における遺伝子型の出現は約 125 年前に遡ると推測された。また、*H* 遺伝子の進化速度は他の呼吸器ウイルスの主要抗原に比し、比較的遅いことがわかった ( $4.94 \times 10^{-4}$  substitutions/site/year)。Positive selection sites は 2 か所のみ確認され、中和抗体のエピトープと異なる部位であった。これらのことから、種々の遺伝子型の MeV の *H* 抗原領域の遺伝学的保存性は極めて高いことが示唆された。

### A. 目的

本邦の麻疹および風疹の排除を証明するためには、それぞれの疾患の国内患者発生数を確定する正確なウイルス学的検索が必要である。特に、麻疹・風疹の排除状態においては、症例の鑑別診断として分子生物学的な手法による麻疹・風疹の解析およびそれらの疾患以外の発熱発疹性疾患の原因となる病原体遺伝子の遺伝子解析による病原体検索が重要となる。さらに、それらの病原体の抗原蛋白質における遺伝子やアミノ酸解析等の分子進化の解明は、ワクチンの効果およびウイルスの免疫機能への影響を推定するのに必要である。

今回の研究は、世界で流行した MeV の全ての遺伝子型について、Bayesian MCMC 法を用いた抗原蛋白質である *H* 遺伝子領域の詳細

な時系列系統解析を行った (文献 1)。また、尤度を用いた selection pressure 解析を行った (文献 2)。

### B. 方法

麻疹遺伝子バンク (MeaNS) に登録されている MeV の A~H2 型を代表する WHO 参照株を含む 463 株における *H* 遺伝子塩基配列 (1854nt) を材料とした。

シーケンスのアライメントには ClustalW を使用した。また、系統樹をわかりやすく簡便にするために、同年に分離された株及び塩基配列の相同性が高い株について、代表株以外を取り除き、最終的に WHO 参照株を含めた 297 株を使用した。KAKSAN4 v4.0 により、塩基置換モデルを GTR+ $\Gamma$  に決定し、その後の解析に使

用した。分岐年代の推定には、BEAST v1.7.5 を使用した(文献3)。Selection pressure は Data Monkey を使用し、解析法には SLAC、FEL および IFEL を用いて、dN(非同義置換)/dS(同義置換)を  $p$ -value により解析した。

### C. 結果

ベイズ法(Bayesian MCMC 法)により、 $H$  遺伝子の全塩基配列(1854nt)から時系列分子系統樹を作成した(図)。その結果、全ての株がそれぞれの 24(A~H2)の遺伝子型のクラスターに分岐した。最初の共通始祖ウイルスからの分岐は 1918 年(95%信頼区間(CI) : 1889~1941)に見られ、進化速度は、 $4.94 \times 10^{-4}$  (95%CI :  $4.36 \times 10^{-4} \sim 5.50 \times 10^{-4}$ ) substitutions/site/year であった。

Selection pressure 解析では、 $p < 0.05$  で考慮した。SLAC 法により配列全体の dN/dS が 0.25 (95%CI: 0.23–0.27) であった。また、Positive selection sites について、FEL および IFEL 法では、2 アミノ酸が共通して該当した。1 つは 240 番目のアミノ酸であり、240S→NあるいはG、240S→YあるいはSの置換が、もう1つの575番目のアミノ酸では、575Q→LあるいはKの置換が該当した。一方、negative selection sites については、FEL および IFEL 法で多くのアミノ酸が該当した。その中で共通したアミノ酸は 147 箇所であった(表)。

### D. 考察

今回の Bayesian MCMC 法による時系列系統解析の結果から、世界で検出された MeV の  $H$  遺伝子について、出現時期あるいはある期間における進化速度の推定が可能となり、遺伝子型の出現は約 125 年前に遡ると推測された。呼吸器ウイルスの主要抗原における進化速度について、以前の報告ではヒトパラインフルエンザウイルス 1 型 (HPIV1) の HN 遺伝子領域は  $7.68 \times 10^{-4}$  substitutions/site/year、RS ウイルスの G 遺伝子領域では  $1.8 \times 10^{-3}$  substitutions/site/year、インフルエンザウイルス A(H1N1) の HA 蛋白遺伝子領域では 2~

$3 \times 10^{-3}$  substitutions/site/year と推測されている(文献4~6)。今回の MeV の  $H$  遺伝子領域の解析結果は他の呼吸器ウイルスよりも数倍遅く、これは MeV  $H$  遺伝子の進化速度がより緩やかに生じていることが推測された。

Negative selection site は、蛋白構造の長期の安定性を維持することから、本研究で推定された 147 箇所の negative selection は蛋白構造の最適化に寄与していることが推定された(文献7,8)。また、Positive selection site は、免疫系に変化をもたらすアミノ酸置換を生じる可能性があり、本研究によって 2 箇所のアミノ酸の存在が示唆された。今回観察されたアミノ酸置換は、 $H$  蛋白構造あるいは感染防御抗体のエピトープに大きな影響を与えないことが推測された(文献9)。これは、 $H$  抗原領域のアミノ酸は保存性が高く、現行の MeV ワクチンが高い効果を示すことが示唆された。また、これらのアミノ酸を含む  $H$  蛋白領域については MeV の機能との関連性について詳細な解析が必要であろう。

### E. 結論

Bayesian MCMC 法を用いた時系列系統解析および尤度を用いた Selection pressure 解析は、MeV の  $H$  遺伝子領域における全遺伝子型の分子進化および、Positive selection site を推定可能にした。本研究で用いた分子レベルでの遺伝学的研究は、ウイルスの主要抗原領域における蛋白構造の変化あるいはワクチンの効果を研究するうえで有用かつ画期的な解析法である。

### F. 参考文献

1. Thorne JL, Kishino H, Painter IS (1998) Estimating the rate of evolution of the rate of molecular evolution. Mol Biol Evol 15: 1647–1657.
2. Pond SL, Frost SD (2005) Datamonkey: Rapid detection of selective pressure on individual sites of codon alignments. Bioinformatics 21:

- 2531–2533.
3. Drummond AJ, Rambaut A (2007) BEAST: Bayesian evolutionary analysis by sampling trees. *BMC Evol Biol* 7: 214.
  4. Mizuta K, Saitoh M, Kobayashi M, Tsukagoshi H, Aoki Y, et al. (2011) Detailed genetic analysis of hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein gene in human parainfluenza virus type 1 isolates from patients with acute respiratory infection between 2002 and 2009 in Yamagata prefecture, Japan. *Virology* 438: 533.
  5. Yoshida A, Kiyota N, Kobayashi M, Nishimura K, Tsutsui R, et al. (2012) Molecular epidemiology of attachment glycoprotein (G) gene in respiratory syncytial virus in children with acute respiratory infection in Japan in 2009/2010. *J Med Microbiol*. Jun; 61 (Pt 6): 820-829.
  6. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y (1992) Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56: 152–179.
  7. Domingo E (2007) Virus evolution. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp 389–421.
  8. Loewe L (2008) Negative selection. *Nature Education*: 1.
  9. Hashiguchi T, Kajikawa M, Maita N, Takeda M, Kuroki K, et al. (2007) Crystal structure of measles virus hemagglutinin provides insight into effective vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:19535–19540.

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

表 MeV 全遺伝子型の H 遺伝子領域における selection pressure

### Positive selection sites

aa position	Change	†FEL	††IFEL
240	S→N or G	*	*
	S→Y or S	*	*
282	N→G or K or H or D or S or Y		*
303	E→G or D		*
	D→E or H		*
315	K→E or R or Q		*
476	F→L or I or V	*	
	L→F	*	
477	K→R or N	*	
481	N→Y or S or D	*	
546	S→G	*	
	G→S	*	
575	Q→L or K	*	*

### Negative selection sites

aa common sites	FEL	IFEL
147sites	242 sites	157 sites

$p < 0.05$

†FEL: Fixed effects likelihood

††IFEL: International fixed effects likelihood

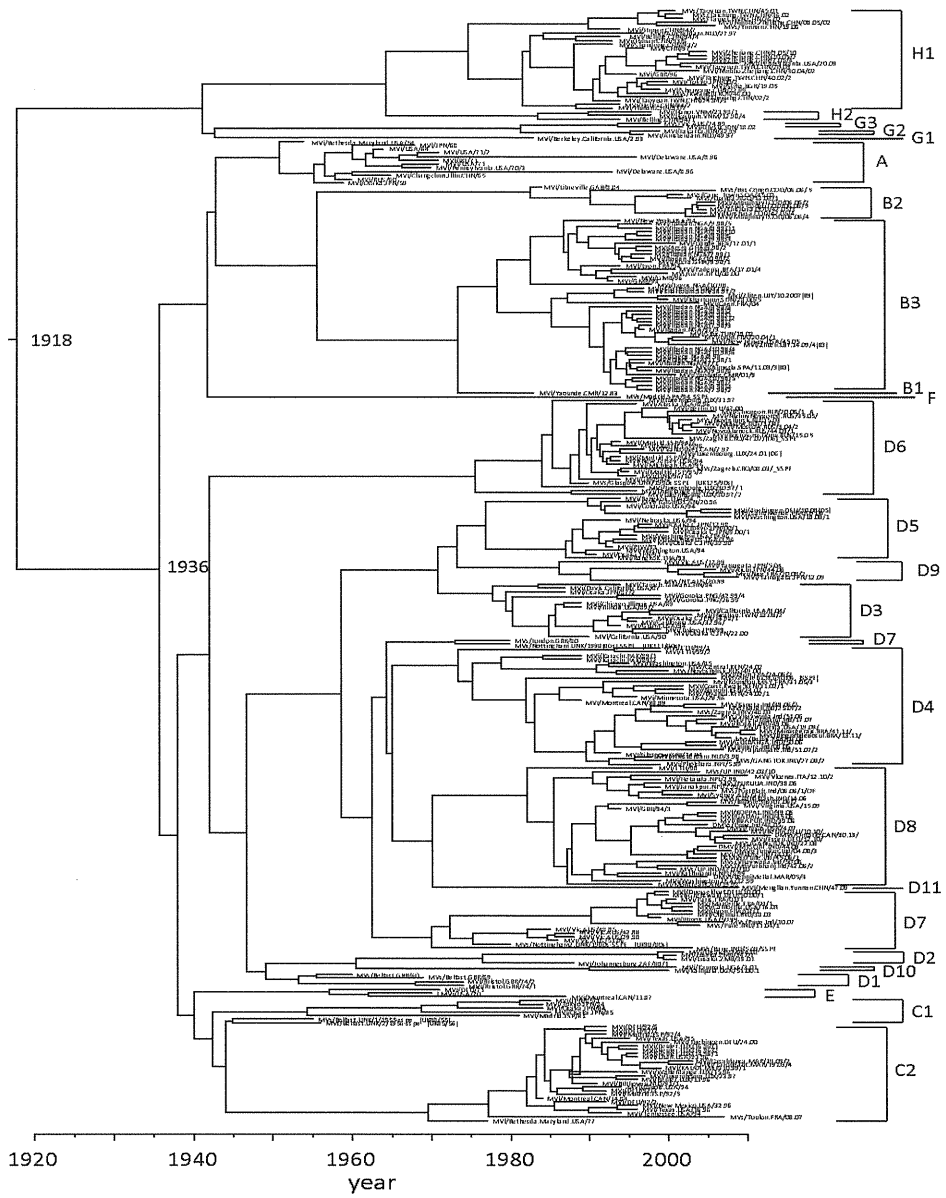


図 Bayesian MCMC 法による MeV 全遺伝子型の H 遺伝子分子系統樹

## 風疹診断するための IgM 測定および麻疹・風疹ウイルスのリアルタイム PCR 検出法の検討

研究分担者 加瀬哲男  
研究協力者 倉田貴子  
上林大起  
駒野 淳

大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課  
大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課  
大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課  
大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課

### 研究要旨

風疹特異的 IgM 抗体測定による風疹診断は、非常に有用な方法であるが、その採材時期についての検討はほとんど行われてこなかった。我々は、風疹ウイルスが PCR で確認された風疹患者の風疹特異的 IgM が、どの病日から検出可能であるかどうかについて検討した。その結果、発疹後 3 日以内では、PCR 陽性かつ IgM 陰性例を 50% の症例で観察したが、4 日以後では 100% の症例が PCR 陽性かつ IgM 陽性を示した。風疹を血清 IgM 測定でのみ診断する場合は、発疹出現後 4 日が必要である。病日早期の風疹診断には PCR 検査を併用しなければならない。

麻疹、風疹をウイルス学的に診断するために、遺伝子診断特に nested PCR 法が最も多用されている。ただし、nested PCR 法はコンタミネーションの危険性が高く、また作業手順が複雑であるので、それに代わるリアルタイム PCR 法の実用化が求められてきている。リアルタイム PCR 法を普遍化するには、プライマー、プローブ設計以外にも条件設定が必要である。当所の StepOnePlus (ABI 社) を使用した場合は、国立感染症研究所が推奨した温度条件よりアニーリング温度を 2 度上げることで非特異反応が 20% に軽減することがわかった。一方、nested PCR 法とリアルタイム PCR 法の結果は、100% 一致しなかった。このため、リアルタイム PCR 法を用いた麻疹、風疹診断には、患者の疫学情報やワクチン接種歴などを加味し、nested PCR 試験を追加するなど慎重な判断が求められることがわかった。

### A. 研究目的

#### 1) 風疹 IgM 測定による診断感度についての検討

一昨年から続く風疹の大規模な流行において、その検査診断には EIA による風疹 IgM 測定が主に使用されている。しかし、その診断感度については具体的な検討がなく、実験室診断である PCR 陽性となった患者においても風疹 IgM が陰性になる症例が多数見られていた。そのため EIA による風疹 IgM 測定の診断感度を明らかにすることを目的とした。

#### 2) real-time PCR の条件検討について

現在行われている nested PCR 法による麻疹および風疹ウイルスの検査は、煩雑で時間もかかるため、リアルタイム PCR 法への移行が検討されている。本研究では国立感染症研究所にて開発されたリアルタイム PCR 法において測定器材として ABI 社の StepOnePlus を用いた時の条件

検討および臨床検体を用いた検討を試みた。

### B. 研究方法

2013 年に麻疹風疹疑いで当所に搬入された検体について麻疹 Nested PCR および風疹 Nested PCR を国立感染症研究所のマニュアルに従ってを行った。

風疹 IgM 測定はウイルス抗体 EIA 「生研」ルベラ IgM (デンカ生研) を用いて行った。また、山形県衛生研究所および石川県環境保健センターからは PCR 陽性検体についての IgM インデックスに関する情報提供を受けた (山形県衛生研究所 青木洋子先生、石川県環境保健センター 児玉洋江先生に感謝します)。

リアルタイム PCR は国立感染症研究所が示した、プローブおよびプライマーを用いた。

## C. 研究結果

### 1) EIAによる風疹IgM測定の診断感度

2013年に大阪府内で発生した nested PCR 陽性であった風疹症例 35 例について、風疹特異的 IgM 抗体を EIA を用いて測定した。IgM 測定値は試薬の添付文書に従い、インデックス表示に換算したものをを用いた。また、山形県と石川県からは 3 症例について風疹 PCR 陽性患者の IgM インデックス値の提供を受けた。IgM インデックス値と発疹出現後日数(発疹出現日を病日 0 とする)の相関をしらべた。合計 38 症例において、発疹出現後 3 日までに採取された血清(血漿を含む)では 14/28 (50.0%)が基準値 1.2 未満となり陰性を示したが、4 日目以降では 10/10 (100%)が陽性となった(図 1)。

### 2) リアルタイム PCR の条件検討

国立感染症研究所から配布された陽性コントロールを用い、推奨されたプロトコールで ABI 社の StepOnePlus を使用してスタンダード RNA の測定を行った。slope は  $-3.1 \sim -3.6$ 、 $R^2$  値は  $0.978 \sim 0.999$  であった。臨床検体を用いた検討では、nested PCR で麻疹陽性検体 10 検体、風疹陽性検体 10 検体、麻疹・風疹ともに陰性であった検体 10 検体を用いてリアルタイム PCR を行った。その結果、風疹検出系では、陽性 10 検体のうち 9 検体(90%)で増幅がみられ、陰性の検体では非特異的な増幅は見られなかった。一方、麻疹検出系では陽性 10 検体のうち 9 検体(90%)で増幅がみられたが、陰性 10 検体のうち 7 検体(70%)でも増幅がみられた(図 2)。麻疹陰性 10 検体について試薬と反応条件を再検討した結果、annealing 温度を  $2^\circ\text{C}$  上げることで非特異反応は 2/10(20%)に減少した(図 3)。

## D. 考察

EIA による風疹 IgM インデックス値は、発疹出現後 4 日以降で確実に陽性( $>1.2$ )になった。従って、風疹の IgM による診断に非常に有効であるが、風疹発症直後~3 日までの症例における検査では PCR 法を併用する必要があることが明らかになった。

麻疹・風疹のリアルタイム PCR は、いずれも nested PCR よりも感度は落ちるものの、90%の陽性検体を検出することができた。また、非特異反応は、推奨プロトコールの反応条件を検討することで、風疹は 0/10 (0%)、麻疹は 2/10

(20%)にまで低下できた。リアルタイム PCR 法による麻疹・風疹診断は、複数種類の検体(咽頭ぬぐい、血液、尿)で検査を実施すること、疫学情報の収集をこれまで通り十分行う事で、行政検査に導入可能であると考えられた。

## E. 結論

EIA による風疹特異的 IgM 測定は、発疹出現後 4 日以降では風疹を正確に診断できると考えられる。また、麻疹および風疹のリアルタイム PCR 法による診断は、臨床検体への応用が可能であり、次年度以降は臨床検体の検査を積極的にを行い、データを蓄積する必要がある。

## F. 健康危機情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kurata T, Kanbayashi D, Kinoshita H, Arai S, Matsui Y, Fukumura K, Matsumoto H, Odaira F, Murata A, Konishi M, Yamamoto K, Nakano R, Ohara T, Otsuru E, Komano J, Kase T, Takahashi K. Late onset of vaccine-associated Measles in Adult with severe clinical symptoms: a case report. *Am. J. Med.* 2013 Nov 7. pii: S0002-9343(13)00929-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.10.015. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

1) 大阪府における風疹流行の現状と疫学解析  
駒野淳、倉田貴子、上林大起、西村公志、大平文人、松井陽子、福村和美、松本治子、高橋和郎、入谷展弘、久保英幸、長谷篤、廣川秀徹、吉田秀樹、塩見正史、信田真理、八木由奈、宮浦徹、内野清子、田中智之 第 72 回日本公衆衛生学会総会 2013 年 10 月

2) 大阪府における風疹の流行状況と先天性風疹症候群患児への支援体制について  
加瀬 哲男、倉田 貴子、上林 大起、永井 沙織、西村 公志、松本 一美、大平 文人、松井 陽子、福村 和美、松本 治子、高橋 和郎、駒野 淳、玉井 圭、北島 博之 第 45 回 日本小児感染症学会総会・学術集会 2013 年 10 月 26 日



3) 風疹ウイルス感染ハイスループット評価システムの  
確立と中和抗体価測定への応用《優秀ポスター賞》

上林大起、倉田貴子、片山雄大、駒野淳、加瀬哲男、高橋  
和郎 第61回日本ウイルス学会学術集会 2013年11月  
10日

4) ヒト胎盤由来細胞に麻疹ウイルス感染が及ぼす細胞  
生理学的影響

倉田貴子、上林大起、駒野淳、加瀬哲男、高橋和郎 第  
61回日本ウイルス学会学術集会 2013年11月10日

5) 先天性風疹症候群(CRS)および関連症例について  
上林大起、倉田貴子、高橋和郎、駒野淳、加瀬哲男 第  
17回日本ワクチン学会学術集会 2013年11月30日

6) 麻疹における家族内2次発生について  
加瀬哲男、倉田貴子、上林大起、高橋和郎、駒野淳 第  
17回日本ワクチン学会学術集会 2013年11月30日

#### 知的財産権の出願・登録状況

なし

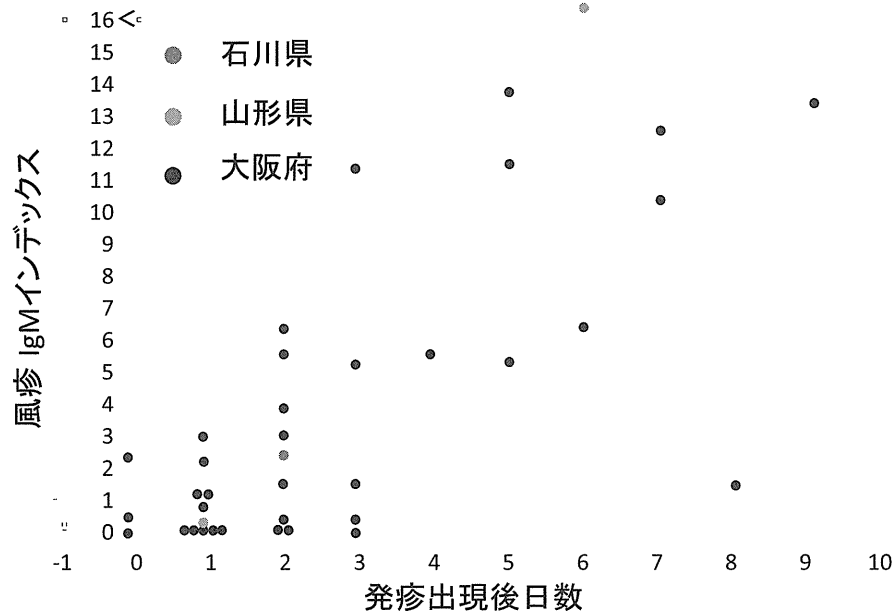


図1. 風疹IgM測定と発疹出現後日数の相関  
PCR陽性検体38症例 発疹出現日を病日0とする

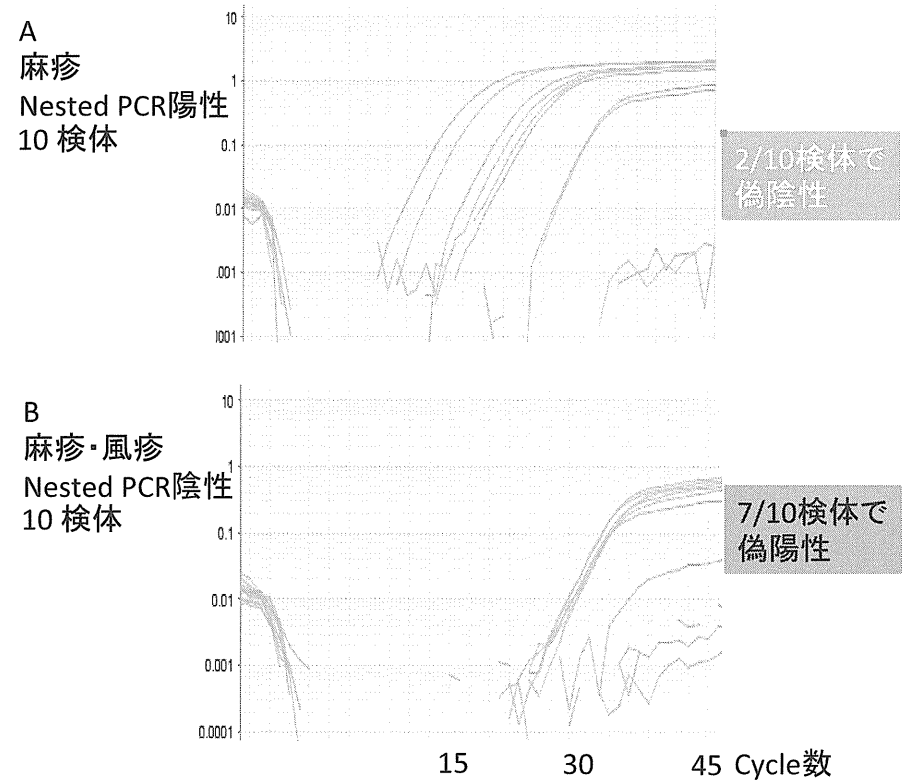
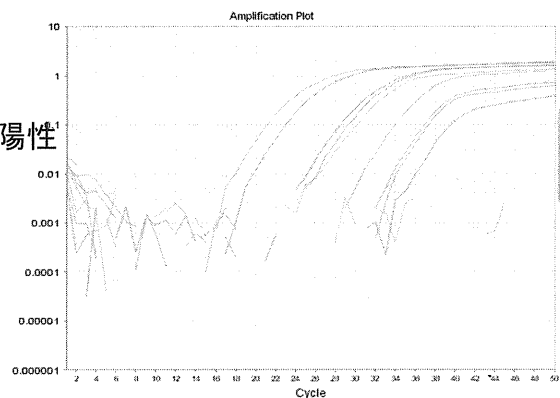


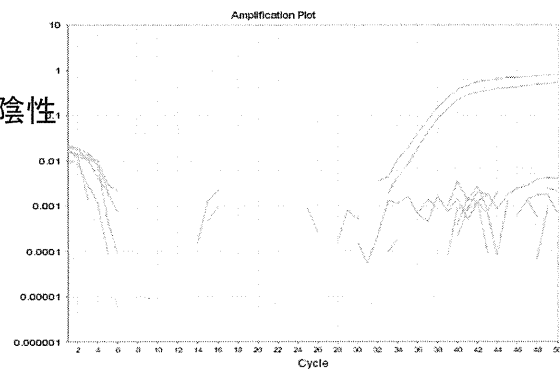
図2. ABI 社StepOnePlus でのリアルタイムPCR法の検討  
反応条件: RT(50°C 5min, 95°C 20sec)→50cycle( 95°C15sec, 60°C1min)  
使用試薬: ABI TaqMan Fast Virus 1-step Master Mix

3  
麻疹  
3.1s.InP.1 陽性  
3. 検体



3.3.  
偽陰性

麻疹・風疹  
3.1s.InP.1 陰性  
3. 検体



3.3.  
偽陽性  
3. 値  
3. 38.1

図3. 3.1社3.1 Onl Plus でのリアルタイムP.1法の条件検討  
3nml nInu温度2°C上昇

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」

(H25-新興-一般-010)

分担研究報告書

### 発熱呼吸器症状患者からの風疹ワクチンウイルスの検出

研究代表者：氏名 竹田 誠 所属 国立感染症研究所ウイルス第三部第二室  
研究分担者：氏名 木所 稔 所属 国立感染症研究所ウイルス第三部第二室  
研究協力者：氏名 大槻紀之 所属 国立感染症研究所ウイルス第三部第二室

#### 要旨

鼻水などの呼吸器症状、39℃発熱を呈した患者の臨床材料より(山形県衛生研究所にて)分離された不明病原体の同定を目的とした。VeroE6 細胞にブラック形成能があり、赤血球吸着試験は陰性であった。次世代シーケンス解析では、リード数は少ないながら、パラインフルエンザ、風疹ウイルス、マイコプラズマなどが検出された。病原体の濃縮精製後の解析から風疹ワクチン TO-336 株であることが明らかになった。抗風疹血清でブラック形成を中和できることを確認した。国内で使用されている風疹ワクチン株はいずれも高温(39℃)で増殖しない(温度感受性)。今回の試料から得られた風疹ウイルスも温度感受性を有することを確認した。患者は、検体採取の約3週間前に麻しん風しん混合ワクチンを接種しており、本ワクチン株が検出されたものと考えられた。患者の主訴の因果関係は不明であるが、比較的長期に風疹ワクチン株が検出される可能性があることが明らかになった。

#### A. 研究目的

山形県衛生研究所において臨床材料より分離された、VeroE6 細胞に細胞変性を引く起こす検体の同定を目的とした。

#### B. C. 研究方法と研究結果

##### 【材料】

臨床所見：鼻水、39℃発熱、散発例

検体：

咽頭拭い液、山形県衛生研究所においてトリプシン存在下 VeroE6 細胞で培養、CPE 陽性(山形県にて、

hMPV, Para1-4, RS, Entero, Parecho, Flu いずれも PCR 陰性) また、増殖にトリプシン非要求性であることも確認済

検体は、ウイルス3部にて VeroE6 細胞を用い数回継代したものを各試験に用いた。

## 【方法と結果】

### 1. プラック形状の確認

VeroE6 細胞を用いて、常法に従いプラックアッセイを実施した。この結果【図 1】に示す形状のプラック形成を接種量依存的に確認できた。なお、プラック形成箇所には巨細胞などの特徴的な細胞変性効果は認められなかった。ニュートラルレッド染色による生細胞での染め分けが困難であったため、プラッククローニングは実施しなかった。

### 2. 赤血球吸着試験

VeroE6 細胞に検体を接種し 37°C で 1 週間培養した後、常法に従い赤血球吸着試験を行った。試験に用いたモルモット・緬羊・ニワトリの赤血球いずれにおいても特異的な血球吸着は確認できなかった。なお、吸着反応は pH6.8-7.0 程度で反応温度は室温および 4°C で実施した。

### 3. 次世代シーケンスによる同定

検体培養液より遺伝子を抽出し次世代シーケンスを用い検体中に含まれる遺伝子配列を既存データベースと比較したところ、いくつかの病原体の配列が検出された(図2-1)。検出された病原体の遺伝子配列は、パラインフルエンザ、風疹、マイコプラズマなどであるがその検出量は取り立てて多い物ではなく、培養上清からの得られた遺伝子による同定は出来なかった。そこで、培養上清を PEG 沈殿、並びに密度勾配を用いた超遠心を行い、濃縮精製した試料を用いて同様に次世代シーケンスを用いた網羅的解析を行ったところ図 2-2 に示すように、検出されたウイルス遺伝子は風疹ウイルスのみとなった。

なお、図 2-1、2-2 で示されている Waddila の配列は細胞ミトコンドリア配列を病原体として、遺伝子バンクに登録されている物で有り病原体の配列ではない。

また、得られた風疹ウイルスのコンセンサス配列を、既存の風疹ウイルス遺伝子配列と比較したところ、TO-336 ワクチン株とわずか 3 塩基のみの違いで有り、風疹ウイルス TO-336 株が検体中に存在していることが確認できた。

### 4. 濃縮・精製サンプルの電子顕微鏡による観察

3で得られた、濃縮精製試料を電子顕微鏡を用いて観察したところ図 3 に示すようなウイルス様粒子を認めることができた。エンベロップを持つウイルスであることが同定された。

### 5. 中和法によるウイルス同定

次世代シーケンスによる、網羅的解析の結果より風疹ウイルスであることが強く疑われたため、RK13 細胞および抗風疹血清を用いプラック減少法で検体中のウイルスが中和されるかを確認した。この結果、試料中に含まれるウイルスは抗風疹血清により、プラック形成が完全に抑制されることが確認できた(図 4)。ここまでの結果より、検体中に風疹ウイルスが存在していることが確認できた。

### 6. 得られた風疹ウイルスの温度感受性の確認

TO-336 ワクチン株を含む国内で使用されている風疹ワクチンウイルスはいずれも高温(39°C)で増殖しないという温度感受性を有する。今回得られたウイルスは TO-336 ワクチン株であることが強く疑われるため、その温度感受性を確認し

た。その結果、試料および対照群として使用した、TO-336 ワクチン株いずれも、35 及び 37℃では十分に増殖出来た一方で、39℃では増殖が出来ず、試料から得られた風疹ウイルスもワクチン株同様温度感受性を有することが確認できた(図 5)。

#### D. E. 考察と結論

実施した試験の結果より、検体中に含まれているウイルスは風疹ウイルス TO-336 株であると判断した。本結果の判明後、さらなる患者情報を収集したところ、検体採取の約 3 週間前に、麻しん風しん混合ワクチン(TO-336 株を有効成分として含む)を接種しており、本ワクチン株が検出されたものと考えられた。なお、本ウイルスと患者の主訴の因果関係は不明である。さらに、得られた遺伝子置換が、VeroE6 での継代により生じたのか、患者の体内で生じた物かは不明であ

る。

本検体の同定を行うにあたり、患者のワクチン接種歴などを事前に詳細に調べることにより、同定への時間短縮がのぞめた物と考えられ未知の病原体の同定に関しては可能な限り多くの患者情報を収集することが有効であることが考えられた。

#### F. 健康危険情報

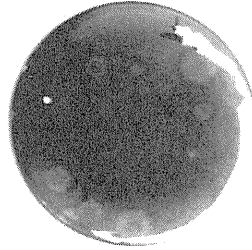
特になし

#### G. 研究発表

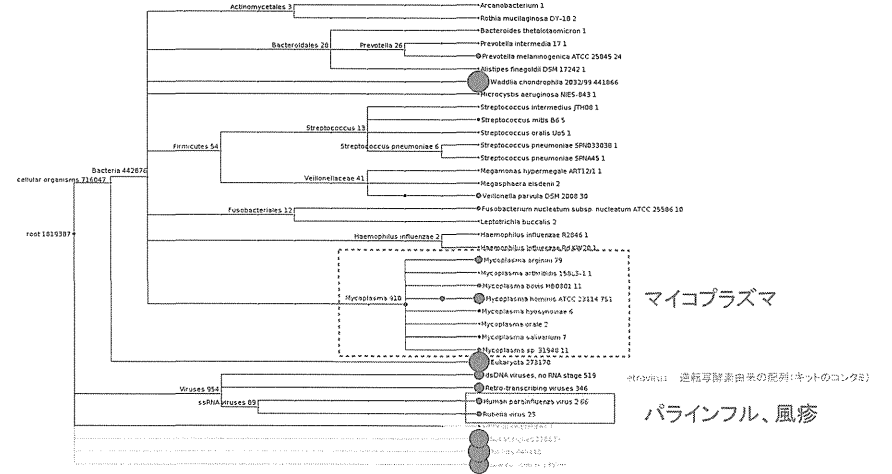
特になし

#### G. 知的所有権の取得状況

特になし

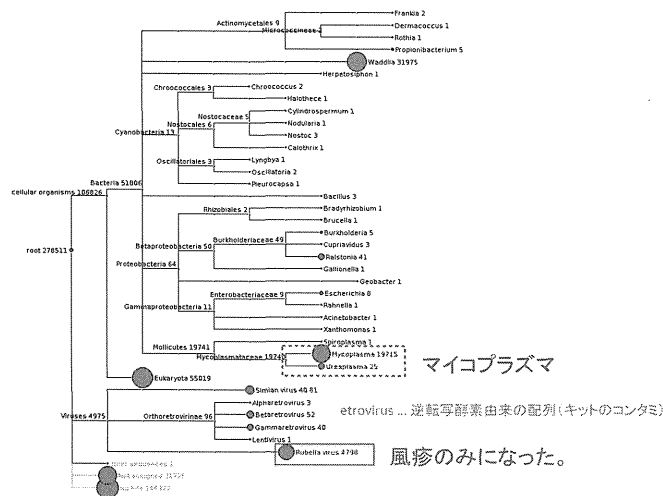


【図1】  
感染後 日目:クリスタルバイオレド/ホルマリンにて染色・固定



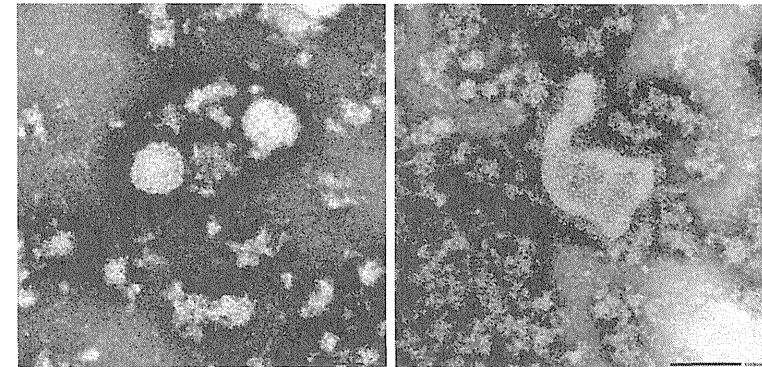
マイコプラズマ  
パラインフル、風疹

【図 et】  
eroov培養上清の次世代シーケンによる網羅的解析



マイコプラズマ  
風疹のみになった。

【図 e】  
濃縮・精製サンプルの次世代シーケンによる網羅的解析



所見 不鮮明なエンベロップを有する直径 etr 前後の円形粒子  
鑑別診断 プニヤウイルス、オルソミキソウイルス、パラミクソウイルス、レオウイルス、コロナウイルス  
プニヤウイルスにもっとも類似する印象だが、et は tetr 前後で少し大きい。

所見 大きく比較的明瞭なエンベロップを有する不定形の粒子  
鑑別診断 パラミクソウイルス、オルソミクソウイルス  
ヌクレオカプシドプロテインは認められないのでニューモウイルス属か。

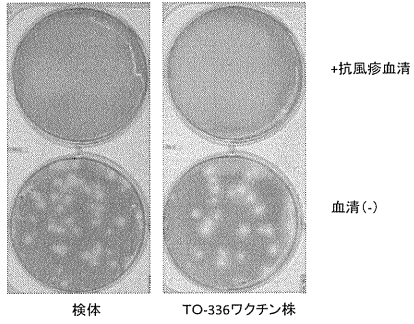


図4: 抗風疹ウイルス血清によるブラック形成抑制(RK13細胞)

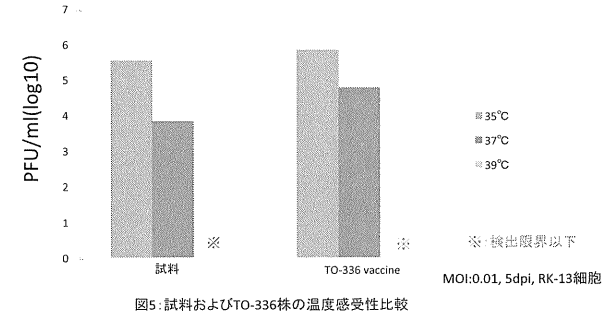


図5: 試料およびTO-336株の温度感受性比較



## MR ワクチン効果の基盤的研究

分担研究者 庵原俊昭（国立病院機構三重病院・院長）

研究協力者 菅 秀、長尾みづほ、浅田和豊、根来麻奈美、谷口清州  
（国立病院機構三重病院小児科）

落合 仁（落合小児科）、渡辺正博（すずかこどもクリニック）

二井立恵、伊佐地真知子（白子クリニック小児科）

**研究要旨** 麻疹、風疹ともにワクチン予防可能疾患である。麻疹ワクチン(MCV)、風疹ワクチン(RCV)、麻疹風疹混合(MR)ワクチンの効果を評価するために、麻疹 IgM 抗体測定方法の改良と看護学生を対象に麻疹、風疹のワクチン接種歴と血清疫学調査、思春期の MR ワクチン接種試験を行った。

改良された麻疹 IgM 抗体測定試薬は、A 社試薬および B 社試薬と比べると感度、特異度は同等で、A 社試薬で認められた麻疹以外の発疹性疾患との非特異反応も認められなくなった。看護学生の MCV および RCV 接種歴調査によると、麻疹では 2 回接種者が多かったが、風疹では 4 期に 1 回目を接種した人が 245 人中 32 人(13.7%)を占めていた。血清疫学調査では、麻疹では 2 回接種群の方が 1 回接種群よりも平均抗体価は高値であったが、風疹では 1 回接種群と 2 回接種群の平均抗体価は同等であった。RCV1 回接種群において、接種後 14～16 年経過した群と接種後 1 年未満の群との間に平均抗体価に差を認めなかった。MR ワクチン接種により、麻疹では 16EIA 価未満の多くは抗体価の上昇を認めたが、風疹では 8～32EIA 価であっても抗体価の上昇を認める人があった。

以上の結果から、改良された麻疹 IgM 抗体測定試薬は麻疹診断上有用と判断された。ワクチン歴調査および血清疫学調査から、麻疹および風疹流行予防対策として MR ワクチン 4 期接種は有用な施策と評価され、本邦風疹ワクチン株も RA27/3 株と同様に 1 回接種で効果的な免疫が誘導できるワクチンと評価された。風疹は麻疹と比べると血清抗体価から発症予防対策を図ることは困難であり、流行抑制のためには積極的な RCV 接種の方が現実的であると思われた。

### A. 研究目的

麻疹、風疹ともにワクチン予防可能疾患である。麻疹ウイルスを含むワクチン (measles containing vaccine, MCV) および風疹ウイルスを含むワクチン (rubella containing vaccine, RVC) の定期接種が開

始されてから、本邦の麻疹、風疹流行規模は縮小しているが、依然として外国からの輸入関連ウイルスによる麻疹の小さな集団発症(outbreak)が認められ、風疹も 1012～2013 年に外国からの輸入株による流行が認められた。

臨床の現場では、麻疹、風疹の診断に IgM 抗体が測定されているが、本邦で頻用されている麻疹 IgM 抗体測定試薬は、パルボウイルス B19 や風疹に対する IgM 抗体と非特異反応を示すことが報告されている。麻疹診断の感度を高めるために、改良された麻疹 IgM 抗体測定試薬の感度、特異度について検討を行った。

平成 20 年度から 5 年間にわたり MR ワクチン 4 期接種が行われたが、4 期接種の効果について、十分に検討されていない。今回は、MR ワクチン 4 期接種の効果について血清疫学の面から評価した。

## B. 研究方法

### (1) 改良された麻疹 IgM 抗体測定試薬の評価

麻疹患者検体は、ベトナム国立公衆衛生疫学研究所(NIHE)に保存されている、2009 年に臨床的に麻疹と診断された患者より採取された血清 110 検体を用いた。風疹患者検体は、2009 年に臨床的かつ血清学的(抗風疹 IgM 抗体陽性)に風疹と診断され、NIHE に保存されている血清 30 検体を用いた。デングウイルス感染症患者検体は、2011~2012 年に臨床的かつ血清学的(抗デング IgM 抗体陽性)にデングウイルス感染症と診断され、NIHE に保存されている血清 20 検体を用いた。

突発性発疹(突発疹)患者検体は、藤田保健衛生大学小児科に保存されていた、臨床経過およびウイルス学的に HHV-6B 初感染が診断された患者血清 15 検体を用いた。伝染性紅斑患者検体は、札幌医大小児科に保存されていた、臨床経過およびウイルス学的にヒトパルボウイルス B19 初感染

が証明された患者血清 57 検体を用いた。

麻疹 IgM 抗体陰性血清として、この数年間に麻疹罹患がない健常成人 78 人の血清を用いた。

抗体測定に用いた測定試薬は、改良した試作品(IgM capture 法、一次抗体、二次抗体の濃度を変更、企業秘密)、従来の A 社試薬(IgM capture 法)および B 社試薬(IgG 吸収法)であり、添付文書にしたがい測定した。

### (2) MCV、RCV 接種歴調査と麻疹・風疹抗体価の検討

対象は 2010~2012 年の 3 年間に M 看護学校に入学した 245 人(女性:男性=220:25、年齢 18~37 歳;中央値 18 歳)である。入学時に麻疹、風疹の既往歴およびワクチン歴を調査した。既往歴およびワクチン歴を記載するに当たっては、母子手帳および保護者に確認するよう学生を指導した。麻疹および風疹の抗体価は、A 社の EIA-IgG 抗体測定試薬を用いて添付文書にしたがい測定した。抗体陽性基準は添付文書にしたがい 4.0EIA 価とし、判定保留は陰性群に含めた。

### (3) MR ワクチン追加接種の効果

入学時の抗体価測定で、麻疹抗体価または風疹抗体価のいずれかが 4.0EIA 価未満の人のうち、MR ワクチン接種を希望した 32 人に MR ワクチンを接種し、接種 4 週間後の抗体価を測定した。

### (4) 統計学的解析

各群の平均 EIA-IgG 抗体価の比較は、抗体価を、2 を底とする対数に変換後、Student's t 検定を用いて行った。群間比較は  $\chi^2$  square 検定を用いた。

(倫理面の配慮) 血清採取に当たっては、

本人または保護者の同意を得てから行った。発表に当たっては氏名が同定されないよう配慮した。

### C. 研究結果

#### (1) 改良された麻疹 IgM 抗体測定試薬の評価

試作品と A 社試薬との比較では、感度 100%、特異度 97.9%(93/95)、陽性一致率 (PPV)100%、陰性一致率 (NPV)97.9% (93/95)、全体一致率 98.9%(186/188)と、極めて高い相関を認めた (表 1)。B 社試薬との比較でも、感度 98.9%(92/93)、特異度 97.9%(93/95)、PPV100%、NPV100%、全体一致率 98.4%(185/188)と極めて高い相関を認めた。

麻疹患者における発疹出現後の日数と各試薬の麻疹 IgM 抗体検出率の比較では、発疹出現日を 1 病日とすると、発疹出現 3 病日までの早期では、試作品の麻疹 IgM 抗体陽性率は 68.8%であり、従来の A 社試薬、B 社試薬と同等であった (表 2)。発疹出現 4~14 病日の中間期では、試作品の麻疹 IgM 抗体の陽性率は 96.7%に上昇し、発疹出現後の 15~28 日の回復期では 100%陽性となった。麻疹 IgM 抗体陽性率の推移も、従来の A 社試薬、B 社試薬と同様であった。

風疹、デング熱、突発疹、伝染性紅斑等の発疹性疾患検体との反応性では、検体数が少ない疾患もあるが、試作品を用いると、いずれも非特異陽性は認められなくなった (表 3)。

#### (2) MCV、RCV 接種歴調査と麻疹・風疹抗体価の検討

ワクチンの接種回数では、麻疹では 1 回接種 15.5%、2 回接種 74.3%であったのに

対し、風疹では 1 回接種 31.0%、2 回接種 57.1%と、麻疹の方が 2 回接種者の割合が有意に高率であった (表 4)。なお、今回の調査では、接種歴および既往歴不明が、麻疹 2.4%、風疹 2.0%と極めて低率であった。

この集団における抗体陽性率は、麻疹では全体 96.9%、1 回接種群 90.9%、2 回接種群 98.9%であり、風疹では全体 93.0%、1 回接種群 91.4%、2 回接種群 94.8%と、いずれも極めて高い陽性率を示した (表 5)。

麻疹または風疹の罹患歴がない人を対象に、MCV および RCV の接種回数ごとの抗体価を比較した (表 6)。麻疹では、一度も接種していない群に比べると、1 回接種群、2 回接種群とも平均抗体価は上昇していた。次に、1 回接種群と 2 回接種群を比較すると、2 回接種群の方が平均抗体価は有意に高値であった ( $P < 0.05$ )。一方、風疹においては、1 回接種群と 2 回接種群の間に平均抗体価の有意な差を認めなかった。

風疹 1 回接種群において、風疹ワクチン接種後の期間による抗体価の相違を比較した。今回対象とした集団では、17 年以上前 (1 歳)に接種した人 9 人、14~16 年前 (2~4 歳)に接種した人 20 人、2~13 年前に接種した人 8 人、0~1 年前に接種 (4 期接種)した人 32 人であったが、いずれの群も平均抗体価は同等であった (表 7)。

#### (3) MR ワクチン追加接種の効果

麻疹では接種前の抗体価が 16.0EIA 価未満の 27 人では、2 倍以上上昇した人 21 人 (77.8%)、1.5~2 倍上昇した人 5 人 (18.5%)と、多くの人で抗体価の上昇が認められたが、16.0EIA 価以上の 5 人では有意な抗体価上昇は認められなかった (表 8)。

風疹では 4.0EIA 価未満の群 (抗体陰性

群)では、24人中19人(79.2%)が2倍以上に、3人(12.5%)が1.5~2倍に抗体価が上昇したが、2人(8.3%)は抗体価の上昇が認められなかった(表8)。一方接種前の抗体価が8~32EIA 価の5人中2人(40%)では1.5~2倍の抗体価の上昇が認められた。

#### D. 考察

##### (1) 改良された麻疹 IgM 抗体測定試薬の評価

今回の麻疹 IgM 抗体測定試薬の改良は、臨床上問題となっていた伝染性紅斑や風疹などの麻疹以外の発疹性疾患における麻疹 IgM 抗体の非特異陽性をなくすためであった。改良品では一次抗体および二次抗体の濃度を調整することで、麻疹以外の発疹性疾患における麻疹 IgM 抗体の非特異陽性は解消された(表3)。また、感度、特異度、PPV、NPVもA社試薬およびB社試薬と同等であることが示された(表1)。この改良品は、平成25年11月から市販され、同年12月から検査会社で使用されている。なお、今回検討した検体数は少数であり、市販後も多数の検体で非特異反応について更なる検討が大切である。

麻疹 IgM 抗体測定は、臨床の現場では麻疹の早期診断に用いられている。改良品の発症早期(1~3病日)の陽性率は68.8%であり、WHOが求める陽性率(60~70%)を満たしていたが、現場が期待するほど高くなかった(表2)。今回の結果から、麻疹 IgM 抗体で麻疹を診断するには、WHOも推奨しているように発疹出現後72時間以降に検査することが望ましいと思われた。なお、改良品の4~14日のIgM抗体陽性率は96.7%であり、WHOが求める陽性率90~

100%を満たしていた。

本邦では、麻疹の早期診断に、咽頭、血液および尿からのウイルス分離およびウイルス遺伝子の検出が推奨されている。今回の検討結果からも、麻疹発症早期の診断にはIgM抗体測定よりも、これらの検査の方が優れていると推察された。

##### (2) MCV、RCV 接種歴調査と麻疹・風疹抗体価の検討

既往歴、ワクチン歴の調査については、学生に母子手帳の確認と保護者への確認を要請し、アンケート用紙にもワクチン接種年月日、ワクチンロットナンバー、罹患年月を記載する欄を設けた。今回の検討では、不明と答えたものが、麻疹では2.4%、風疹では2.0%と極めて低率であった。ワクチンの接種歴調査を行うにあたっては、母子手帳を用いることが有用であることを再確認した。

今回の調査では、麻疹、風疹ともに抗体保有率は極めて高く、いずれも流行を抑制するための集団免疫率(麻疹 $\geq$ 90~95%、風疹 $\geq$ 80~85%)を越えており、この集団では麻疹、風疹の流行がおこらないことが確認できた。また、麻疹では、2回接種群の方が抗体陽性率は少し高く、平均抗体価も1回接種群よりも有意に高値であった。以上の結果から、4期接種を含めたMCV2回接種の有用性が確認された。

風疹では、麻疹と同様に2回接種群の方が、1回接種群よりも抗体陽性率は少し高値であったが、2回接種群の平均抗体価と1回接種群の平均抗体価は同等であった。また、1回接種群を接種後の期間にわけて平均抗体価を比較したが、接種後14~16年群と接種後1年未満群との間に有意な差を認

めなかった。以上の結果から、風疹ワクチンは1回の接種で効果的な抗体が誘導され、長期間維持されると推察された。

欧米のMMRワクチンで使用されている風疹ワクチンRA27/3株は1回接種で十分な免疫が誘導されるとしており、2回接種は積極的に推奨されていない。今回の結果は、本邦の風疹ワクチン株もRA27/3株と同様の免疫原性を持っていると評価された。

MRワクチン4期接種の評価は十分にされていない。今回のRCV接種歴調査では、13.1%の人がRCV接種の初回接種を4期で受けていた。もし、4期接種が行われていなければ、この集団での風疹抗体陽性率は80% ( $93.1\% - 13.1\% = 80.0\%$ ) と、集団発症を抑制する集団免疫率の下限值となり、風疹ウイルスが持ち込まれると、感染爆発の危険性があった。麻疹ワクチン2回接種群の抗体価の結果も含めて考えると、MRワクチン4期接種は、麻疹風疹対策上有用な施策であったと評価された。

### (3) MRワクチン追加接種の効果

抗体価の有意上昇とは、測定誤差以上の抗体上昇であり、中和(NT)法や赤血球凝集抑制(HI)法などの血清を2倍階段希釈する方法では、2管(4倍)以上の上昇を有意上昇としているが、EIA抗体価の測定誤差以上の上昇は2倍である。

今回の検討では、麻疹では抗体価が16EIA価未満の群では77.8%が2倍以上の、18.5%が1.5~2倍の抗体価上昇を認めた。この結果は、思春期群では麻疹EIA-IgG抗体価が16EIA価未満ならば、多くの人で接種された麻疹ウイルスが体内で増殖することを示している一方、16EIA価以上ならば麻疹ウイルスが感染しにくいことを示唆し

ている。

風疹では、抗体陰性とされるIgG抗体価4.0EIA価未満であっても、風疹ワクチン接種によって24人中2人(8.3%)が、抗体価を2倍高めた8.0EIA価未満にしても26人中3人(11.5%)が、抗体価が上昇しなかった。抗体価が上昇しないということは、接種した風疹ウイルスが体内で増殖しなかったことを示している。抗体価が上昇しなかった人では、細胞性免疫を含めた他の免疫能が風疹ウイルス増殖抑制に関与したと推察しているが、詳細は不明である。

風疹ワクチン接種結果で興味深いことは、8~32EIA価群の5人中2人(40%)で風疹ワクチン接種によりIgG抗体価が1.5~2.0倍上昇していた点である。この結果は接種した風疹ウイルスが少なからず増殖したことを示唆している。

以上の結果から、思春期における風疹の発症予防抗体価は、多くの人では8.0EIA価以上と推察されたが、一部の人では8~32EIA価でも風疹ウイルスが感染することが推察された。この結果は、風疹は血清抗体価を用いて流行コントロールを図るのは難しい感染症であることを示しており、今後の風疹流行抑制のためには、少なくとも1回、可能ならば2回のRCV接種が必要と思われた。

## E. 結論

改良された麻疹IgM抗体測定試薬は、A社試薬およびB社試薬と比べても感度、特異度は良好で、A社試薬で認められた麻疹と異なる発疹性疾患との非特異反応も認められなくなっており、臨床上有用と判断された。

看護学生の MCV および RCV 接種歴調査および血清疫学調査から、この集団では MR ワクチン 4 期接種の効果により、麻疹および風疹の感染爆発がおこりにくい集団であることを確認した。また、本邦風疹ワクチン株は RA27/3 株と同様に 1 回接種で効果的な免疫が誘導できるワクチン株と評価された。

思春期における MR ワクチン接種成績から、この世代における多くの人の感染予防抗体価は、麻疹では 16.0EIA 価以上、風疹では 8.0EIA 価以上と推察されたが、RCV 接種後の血清抗体価の推移から、風疹では血清抗体価を用いて発症予防対策を図ることは麻疹と比べると複雑であり、流行抑制のためには積極的な RCV 接種の方が現実的であると思われた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 庵原俊昭：ウイルス感染症に既罹患か否か検査を行うのは CF 法、HI 法、EIA 法のどれがよいですか？田原卓浩総編集、総合小児医療「プライマリ・ケアの感染症」、pp38-41, 2013 中山書店、東京
- 2) 岡本貴世子、森 嘉生、落合雅樹、庵原俊昭、大槻紀之、海野幸子、竹田 誠、駒瀬勝啓：抗風疹 IgG 国内標準血清の作製、および ELISA 法による IgG 抗体価（国際単位）と HI 抗体価の相関性の解析。臨床化学 42:146-150, 2013
- 3) 庵原俊昭、要藤裕孝、堤 裕幸、吉川哲史：改良された抗麻疹 IgM 抗体検出 EIA 試薬の評価。医学と薬学 69(6):969-975, 2013
- 4) 大橋正博、河村吉紀、浅野喜造、松本

祐嗣、加藤伴親、西村直子、尾崎隆男、菅秀、庵原俊昭、落合 仁、竹内宏一、馬場宏一、吉川哲史：MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種の効果ならびに安全性。日本小児科学会雑誌 117:1416-1423, 2013

5) 庵原俊昭：ワクチンによる医療従事者の麻疹・風疹・ムンプス・水痘・インフルエンザ感染予防対策。医療 67(5):206-209, 2013

### 2. 学会発表

- 1) 竹田 誠、小川知子、七種美和子、皆川洋子、安井善宏、加瀬哲夫、田中智之、庵原俊昭、駒瀬勝啓：2012 年度を終えて：実験室からみた、わが国の麻疹排除の現状。第 54 回日本臨床ウイルス学会 2013.6.8-9
- 2) 庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊：MR ワクチン 4 期接種が思春期集団の麻疹風疹疫学に及ぼした効果。第 54 回日本臨床ウイルス学会 2013.6.8-9
- 3) 駒瀬勝啓、竹田 誠、庵原俊昭、皆川洋子、安井善宏、山下照夫、改田 厚、秋吉京子：麻疹ウイルス流行株の推移とウイルス鑑別方法の検討。第 54 回日本臨床ウイルス学会 2013.6.8-9
- 4) 根来麻奈美、長尾みづほ、谷口清州、菅秀、藤澤隆夫、庵原俊昭：看護学校学生を対象とした麻疹・風疹の血清疫学調査。第 67 回国立病院総合医学会 2013.11.8-9 金沢
- 5) 菅谷亜弓、二井 栄、伊佐地真知子、二井立恵、庵原俊昭：妊婦の麻疹抗体スクリーニング法に関する検討。第 17 回日本ワクチン学会学術集会 2013.11.30-12.1 津

## H. 知的財産の出願・登録状況

特記する事項なし。

(表1) 試作品と A 社試薬・B 社試薬の判定一致率

	A 社試薬				B 社試薬			
	陽性	保留	陰性	合計	陽性	保留	陰性	合計
試 陽性	93	0	0	93	92	1	0	93
作 保留	0	0	0	0	0	0	0	0
品 陰性	0	2	93	95	0	2	93	95
合計	93	2	93	188	92	3	93	198

保留：判定保留(equivocal)

	A 社試薬	B 社試薬
感度	100%	98.9%
特異度	97.9%	97.9%
陽性一致率	100%	100%
陰性一致率	100%	100%
全体一致率	98.9%	98.4%

(表2) 麻疹患者における病日と麻疹 IgM 抗体検出率

	早期	中間	後期
	(～3日)	(4～14日)	(15～28日)
試作品	33/48(68.8%)	58/60(96.7%)	2/2(100%)
A 社試薬	33/48(68.8%)	58/60(96.7%)	2/2(100%)
B 社試薬	33/48(68.8%)	57/60(95.5%)	2/2(100%)

病日：発疹出現日を1日とする

WHO は早期の陽性率 60～70%、中間 90～100%、後期 100%を期待している。

(表3) 他の発疹性疾患との反応性

	風疹	デング熱	突発疹	伝染性紅斑
試作品	0 / 30 0%	0 / 20 0%	0 / 15 0%	0 / 57 0%
A 社試薬	1 / 30 3.3%	0 / 20 0%	0 / 15 0%	18 / 57 31.6%

突発疹：突発性発疹

(表4) 看護学生の麻疹ワクチンと風疹ワクチン接種率

	MCV	RCV
0回	6.1	8.2
1回	15.9	31.0
2回	74.3	57.1
3回	1.6	1.6
不明	2.4	2.0

MCV：麻疹ワクチン、RCV：風疹ワクチン  
対象は245人

(表5) ワクチン接種回数による麻疹・風疹抗体陽性率

	抗体陽性率			
	麻疹		風疹	
全体	237/245	96.9%	228/245	93.1%
1回接種	30/33	90.9%	64/70	91.4%
2回接種	172/174	98.9%	128/135	94.8%

1回接種と2回接種の抗体陽性率には、麻疹、風疹ともに有意差はない。

(表6) 罹患歴がない者におけるワクチン接種回数と抗体陽性率

(接種回数不明者を除く)

疾患	接種回数	対象	陽性者	陽性率 (%)	平均抗体価 (log <sub>2</sub> EIA 価)	P 値
麻疹	0回	7	5	71.4	2.30±2.47	
	1回	33	30	90.9	3.61±1.24	<0.05
	2回	174	172	98.9	4.74±0.94	<0.001
	3回	4	4	100	3.98±1.10	<0.05
	合計	218	211	96.8	3.53±1.44	
風疹	0回	16	13	81.3	3.32±2.76	
	1回	70	64	91.4	3.67±1.38	
	2回	135	128	94.8	3.67±0.98	
	3回	4	4	100	3.08±0.83	
	合計	225	209	92.9	3.43±1.49	

麻疹では2回接種群は1回接種群よりも平均抗体価は有意に高値であった (P<0.05)。

風疹では1回接種群と2回接種群の間に有意な差を認めなかった。



(表7) 風疹の既往歴がなく、風疹ワクチン接種回数が1回の者における接種後からの期間による抗体価の検討

接種後からの期間 (年)	人数	平均抗体価
0～1	32	3.69±1.72
2～13	8	3.85±0.79
14～16	20	3.66±1.02
≥17	9	3.35±1.32

各群の平均抗体価には有意差を認めない。

(表8) 接種前の抗体価からみたMRワクチン接種による麻疹・風疹抗体価の上昇

プレ抗体価 (EIA 価)	麻疹抗体上昇率				風疹抗体上昇率			
	>2倍	2>1.5倍	<1.5倍	合計	>2倍	2>1.5倍	<1.5倍	合計
<2	5			5	11	1		12
2<4	4	1		5	8	2	2	12
4<8	8	2	1	11	1		1	2
8<16	4	2		6		1	2	3
16<32			3	3		1	1	2
32<64								
64<128			2	2			1	1
合計	21	5	6	32	20	5	7	32