

201420033A

**厚生労働省科学研究費補助金  
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業**

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

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

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹田 誠

平成 27(2015)年 3 月

厚生労働省科学研究費補助金

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

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

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹田 誠

平成 27(2015)年 3 月

## 目次

### I. 総括研究報告

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	1
竹田 誠(国立感染症研究所 ウイルス第三部)-----	

### II. 分担研究報告

麻疹検査診断ネットワーク機能の強化に関する研究-----	25
駒瀬勝啓(国立感染症研究所 ウイルス第三部)ら	
麻疹の排除評価に関する研究-----	33
駒瀬勝啓(国立感染症研究所 ウイルス第三部)ら	
2014年の北海道における麻疹・風疹について-----	40
三好正浩(北海道立衛生研究所)ら	
2014年東北・新潟ブロックにおける麻疹・風疹検査状況-----	46
青木洋子(山形県衛生研究所)ら	
千葉県の麻疹・風疹の現状と北関東ブロックにおける麻疹・風疹検査状況-----	51
小川知子(千葉県衛生研究所)ら	
南関東・甲信静ブロックにおける麻疹および風疹の検査状況(2014年)-----	58
七種美和子(横浜市衛生研究所)ら	
北陸ブロックにおける麻疹および風疹患者報告ならびに地方衛生研究所における検査実施状況(2014年)---	66
児玉洋江(石川県保健環境センター)ら	
愛知県における2014年麻疹集団発生及び麻疹風疹疑似事例における実験室検査の活用-----	69
皆川洋子(愛知県衛生研究所)ら	
2013 - 2014年における中国四国地域の麻疹、風疹の流行および検査状況-----	73
佐倉千尋(鳥取県衛生環境研究所)ら	
九州における麻疹および風疹検査の現状-----	79
濱崎光宏(福岡県保健環境研究所)ら	
沖縄県の麻疹および風疹検査状況(2014年)-----	85
加藤峰史(沖縄県衛生環境研究所)ら	

堺市における 2014 年麻疹・風疹の発生状況-----	89
内野清子(堺市衛生研究所)ら	
東京都における麻疹および風疹の発生状況と遺伝子検査(2013~2014 年)-----	92
長谷川道弥(東京都健康安全研究センター)ら	
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-----	94
小澤邦壽(群馬県衛生環境研究所)ら	
麻疹風疹実験室診断の地方衛生研究所における精度管理に関する研究-----	96
調恒明(山口県環境保健センター)ら	
臨床検体を用いた麻疹・風疹リアルタイム PCR 法の検討-----	100
加瀬哲男(大阪府立公衆衛生研究所)ら	
麻疹ウイルス風疹ウイルス同時検出リアルタイム PCR 系の確立、WHO 推奨系との比較解析、なら びに風疹流行の時系列解析、系統解析-----	104
森 嘉生(国立感染症研究所 ウイルス第三部)ら	
麻疹ならびに風疹排除に関する疫学データの収集と分析-----	110
砂川富正(国立感染症研究所感染症疫学センター)ら	
MR ワクチン効果の基盤的研究-----	117
庵原俊昭(国立病院機構三重病院小児科)ら	
麻疹・風疹以外の発熱発疹性疾患の病原体遺伝子網羅解析-----	140
木村博一(国立感染症研究所感染症疫学センター)ら	
III. 研究成果の刊行に関する一覧-----	145

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金

平成 26 年度新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

総括報告書

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

小澤邦壽(群馬県衛生環境研究所)

調恒明(山口県環境保健センター)

加瀬哲男(大阪府立公衆衛生研究所)

庵原俊昭(国立病院機構三重病院)

駒瀬勝啓(国立感染症研究所ウイルス第三部)

森嘉生(国立感染症研究所ウイルス第三部)

砂川富正(国立感染症研究所感染症疫学センター)

木村博一(国立感染症研究所感染症疫学センター)

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、古舘大樹、水嶋好清(札幌市衛生研究所)

青木洋子(山形県衛生研究所)

筒井理華、古川紗耶(青森県環境保健センター)

高橋雅輝(岩手県環境保健研究センター)

柴田ちひろ(秋田県健康環境センター)

阿部美和(宮城県保健環境センター)

中田歩(仙台市健康福祉局衛生研究所)

鈴木理恵(福島県衛生研究所)

青木順子(新潟県保健環境科学研究所)

山本一成(新潟市衛生環境研究所)

小林美保、横田陽子、松田錦弥、塚越博之(群馬県衛生環境研究所)

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)

田中俊光(千葉市環境保健研究所)  
土井育子(茨城県衛生研究所)  
水越文徳(栃木県保健環境センター)  
長島史子(宇都宮市衛生環境試験所)  
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)  
長谷川道弥、林志直、甲斐明美(東京都健康安全研究センター)  
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)  
一村美恵子、羽布津昌子、岩田眞美(横浜市健康福祉局健康安全部)  
鈴木理恵子(神奈川県衛生研究所)  
清水英明、松島勇紀、岡部信彦(川崎市衛生研究所)  
山口純子(横須賀市健康安全科学センター)  
望月響子(相模原市衛生研究所)  
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)  
岡村雄一郎(長野市環境衛生試験所)  
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)  
稲畑良(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)  
児玉洋江、成相絵里、崎川曜子(石川県保健環境センター)  
皆川洋子、安井善宏、安達啓一、尾内彩乃、伊藤雅、小林慎一、  
広瀬かおる、山下照夫(愛知県衛生研究所)  
加瀬哲男、倉田貴子、上林大起(大阪府立公衆衛生研究所)  
駒野淳(国立病院機構名古屋医療センター)  
内野清子、三好龍也、岡山文香、芝田有理、吉田永祥、沼田富三、田中智之、  
小林和夫(堺市衛生研究所)  
佐倉千尋、加藤喜幸、竹内功二(鳥取県衛生環境研究所)  
村田祥子、本永恭子、岡本玲子、戸田昌一(山口県環境保健センター)  
濱崎光宏、吉富秀亮、芦塚由紀、中村麻子、堀川和美  
(福岡県保健環境研究所)

松藤貴久、古川英臣、宮代守(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)  
安藤克幸(佐賀県衛生薬業センター)  
松本文昭(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)  
吉岡健太(熊本県保健環境科学研究所)  
岩永貴代(熊本市環境総合センター)  
本田顕子(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)  
御供田睦代(鹿児島県環境保健センター)  
加藤峰史、久場由真仁、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)  
仁平稔(沖縄県北部食肉衛生検査所)  
石井晴之、倉井大輔、皿谷健(杏林大学医学部第1内科)  
根来麻奈美、長尾みづほ、中村晴奈、浅田和豊、菅秀、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(白子クリニック小児科)  
岡崎薫(四国こどもとおとなの医療センター)  
染谷健二、關文緒、酒井宏治、田原舞乃、中津祐一郎、藤井薫、  
大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、永井美智、伊東真木  
(国立感染症研究所ウイルス第三部)  
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)  
八幡裕一郎、神谷元、奥野英雄、高橋琢理、木下一美、楠英樹、石岡大成、  
野田雅博(国立感染症研究所感染症疫学センター)  
中島一敏(東北大学大学院内科病態学講座感染制御・検査診断学分野)  
蜂矢正彦(国立国際医療研究センター 国際医療協力部)  
高島義裕(世界保健機関西太平洋地域事務局)



## 研究要旨

平成19年12月「麻疹に関する特定感染症予防指針」(以下、麻疹特定指針)が告示され、麻疹排除を目指した活動が進められ、平成24年度末には、わが国は麻疹排除に近い(あるいは達成した)状態になった。平成25年4月からは麻疹特定指針が改正され、平成27年度までの麻疹排除の達成とWHOによる認定という具体的な目標が掲げられた。ただし、その目標達成のためには、サーベイランスの質の高さを証明しうる優れた実験室診断技術とその体制が必要であり、麻疹特定指針でもIgMによる血清診断、ウイルス遺伝子検出による病原体診断、ウイルス遺伝子配列解析によるウイルス伝播経路の解明を麻疹診断例の可能な限り全例に対して実施するとされた。一方、平成25-26年には、風疹の大きな流行がみられ、40例を超える先天性風疹症候群(CRS)に罹患した児が出生した。平成26年4月1日、新たに「風疹に関する特定感染症予防指針」(以下、風疹特定指針)が告示された。風疹特定指針では、風疹においても可能な限り全例に実施する実験室診断検査を実施し、サーベイランスの強化、早期のCRS発生の確実な予防、平成32年(2020年)度までの風疹排除などが具体的な目標として掲げられた。海外においては、2012年にWHO総会がGlobal Vaccine Action Planを採択し2020年までに全世界から麻疹を排除することを決議し、世界各国の更なる国際協力、国際協調を促した。本研究班の目的は、地方衛生研究所(以下、地研)や国立感染症研究所(以下、感染研)に送られた臨床検体の実験室検査に関して、実用性を重視しつつも、麻疹風疹実験室診断の技術を最高水準にまで高め、国内ならびに国際的な麻疹風疹対策活動に貢献することである。本年度は、麻疹と風疹のリアルタイムPCR法の導入に関する具体的な検討、麻疹ウイルスと風疹ウイルスの分子疫学的解析による流行実態の解明、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解析、地研で実施されるウイルス遺伝子検査の精度管理などについての研究を実施した。麻疹ウイルスの詳細な遺伝子解析から、わが国の麻疹のかつての流行(土着)株の伝播は、2010年以降遮断されており、また、日本において新たに1年間以上伝播が継続したウイルス(新たな土着株)はないことが示された。すなわち、日本が麻疹排除に成功したことを支持する結果である。一方、依然として、麻疹疑い事例には他の発熱発疹性疾患が紛れ込んでいることも示唆されており、これらの鑑別診断を視野にいれた検査を今後、実施することの重要性が示された。また、22施設の地研の協力を得た麻疹ウイルス遺伝子検出検査の外部精度管理に関する研究では、地研間でのウイルス検出感度の差異が明らかとなり、今後、各施設で使用する試薬、機器等の影響について検討する必要性が示された。しかしながら、開発した麻疹および風疹のリアルタイムPCR系については、臨床検体を用いて検討した結果、現行のRT-nested PCR法に替えて導入可能であることが示された。

## A. 研究目的

平成 19 年 12 月「麻疹に関する特定感染症予防指針」(以下、麻疹特定指針)が告示され、麻疹排除を目指した活動が進められ、平成 24 年度末には、わが国は麻疹排除に近い(あるいは達成した)状態になった。平成 25 年 4 月からは麻疹特定指針が改正され、平成 27 年度までの麻疹排除の達成と WHO による認定という具体的な目標が掲げられた。ただし、その目標達成のためには、サーベイランスの質の高さを証明しうる優れた実験室診断技術とその体制が必要であり、麻疹特定指針でも IgM による血清診断、ウイルス遺伝子検出による病原体診断、ウイルス遺伝子配列解析によるウイルス伝播経路の解明を麻疹診断例の可能な限り全例に対して実施するとされた。一方、平成 25-26 年には、風疹の大きな流行がみられ、40 例を超える先天性風疹症候群(CRS)に罹患した児が出生した。平成 26 年 4 月 1 日、新たに「風疹に関する特定感染症予防指針」(以下、風疹特定指針)が告示された。風疹特定指針では、風疹においても可能な限り全例に実施する実験室診断検査を実施し、サーベイランスの強化、早期の CRS 発生の確実な予防、平成 32 年(2020 年)度までの風疹排除などが具体的な目標として掲げられてた。海外においては、2012 年に WHO 総会が Global Vaccine Action Plan を採択し 2020 年までに全世界から麻疹を排除することを決議し、世界各国の更なる国際協力、国際協調を促した。本研究班の目的は、地方衛生研究所(以下、地研)や国立感染症研究所(以下、感染研)に送られた臨床検体の

実験室検査に関して、実用性を重視しつつも、麻疹風疹実験室診断の技術を最高水準にまで高め、国内ならびに国際的な麻疹風疹対策活動に貢献することである。

## B. 研究方法

### (1) 麻疹検査診断ネットワーク機能の強化に関する研究

各地区または検査状況をアンケート等で麻疹、風疹の検査状況を把握し解析する。病原体検出マニュアル等に従って麻疹、風疹の RT-PCR 法、ウイルス分離法等の検査を実施する。ウイルス遺伝子が検出された場合、塩基配列を決定して系統樹解析を行い、遺伝子型を決定する。検査陽性例の場合、疫学的調査を行いウイルスの伝搬の経路を解析する。

(詳細は、駒瀬勝啓分担研究報告書を参照)

### (2) 麻疹の排除評価に関する研究

地研で解析されたウイルス遺伝子情報を集約し、遺伝子配列により各遺伝子型内のウイルスを細分類し、分類されたウイルス群ごとに流行曲線を作成、同じ配列を持つウイルスの伝播の状況を解析する。それらのデータに患者の発症前の海外渡航歴等の情報を加味して、新たな流行株となったかを解析する。

(詳細は、駒瀬勝啓分担研究報告書を参照)

### (3) 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

地研全国協議会に加入している79施設に対

して麻疹疑い事例に関するアンケート調査を実施する。平成21年1月から平成26年9月末までに、麻疹遺伝子検査を実施し陰性だった事例を対象に、(i) 患者の性別、年齢、発病年月日、(ii) 臨床症状、(iii) 麻疹遺伝子検査に使用した検体の種類、採取日および結果、(iv) 麻疹 IgM/IgG 抗体検査の結果、(v) 麻疹以外に検出された病原体について報告を求める。

(詳細は、小澤邦壽分担研究報告書を参照)

(4) 麻疹風疹実験室診断の地方衛生研究所における精度管理に関する研究

全国の地研のうち、22 施設に感染研で準備された「麻疹ウイルス遺伝子検出検査の EQA」プロトコール、スタンダード RNA、Blind sample 3 検体を送付する。プロトコールに従って各施設で通常の麻疹ウイルス検査に使用している機器、試薬、スタンダード RNA を用いた検出感度の測定、ならびに 1stPCR、Nested PCR 実施後のゲル泳動写真とともに結果の報告を求める。続いて 3 検体用いた検出結果の報告を求める。加えて Blind sample について、Nested RT-PCR を実施し、陽性となったサンプルについてダイレクトシーケンス法による遺伝子配列の決定を求める。また、得られたウイルス遺伝子配列について相同解析を行い、リファレンス株を用いて分子系統樹を作成し、ダイレクトシーケンスの波形図、遺伝子配列と共に報告を求める。

(詳細は、調恒明分担研究報告書を参照)

(5) 臨床検体を用いた麻疹・風疹リアルタイム PCR 法の検討

発疹性疾患を疑い実施された検査検体から抽出された RNA を用いて麻疹風疹のリアルタイム PCR を行い、従前の RT-nested PCR 検査の結果と相関を解析する。

(詳細は、加瀬哲男分担研究報告書を参照)

(6) 麻疹ウイルス風疹ウイルス同時検出リアルタイム PCR 系の確立、WHO 推奨系との比較解析、ならびに風疹流行の時系列解析、系統解析

風疹ウイルス遺伝子検出 Real-time RT-PCR 法と RT-nested RT-PCR 法の検出限界濃度の比較、遺伝子型ウイルス間での増幅効率の比較および咽頭拭い液を用いてのスパイクテストを行う。Real-time RT-PCR 法を用いた場合の判定の目安となるフローチャートを作成する。日本の風疹ウイルス株について系統樹解析を行い、流行株の時系列地理別傾向を解析する。

(詳細は、森嘉生分担研究報告書を参照)

(7) 麻疹ならびに風疹排除に関する疫学データの収集と分析

わが国において報告された麻疹患者情報を WPRO ガイドラインに沿って整理するために、WHO ガイドラインに沿いつつ、NESID 患者情報を考慮した定義付けを行う。2012～2014 年にかけて出生、報告された CRS 児について、情報を収集する。秋田県職員の協力を得て、職場における麻疹風疹に関する血清学的調査、罹患やワクチン接種に関連した KAP スタディを実施する。自治体担当者を対象とした麻疹風疹対策シンポジウムを実施する。

(詳細は、砂川富正分担研究報告書を参照)

#### (8) MRワクチン効果の基盤的研究

臍帯血 117 人、生後 1-11 ヶ月の乳児 123 人を対象に移行抗体の推移について解析する。妊婦 527 人を対象に、出生年を 4 群にわけ、麻疹、風疹の抗体保有状況について解析する。就学前に MR ワクチン 2 期接種を受けた 40 人、小学校 1 年生から中学校 2 年生までの 147 人、高校 1 年生から 3 年生の 37 人、および麻疹ウイルスを含むワクチン(MCV)の 2 回接種歴(2 回目は 3 期接種)がある専門学校 1 年生 40 人を対象にして、MR ワクチン 2 期接種後および 3 期接種後の平均抗体価の推移を解析する。

(詳細は、庵原俊昭分担研究報告書を参照)

#### (9) 麻疹・風疹以外の発熱発疹性疾患の病原体遺伝子網羅解析

ヘルペスウイルス 1 型ならびに 3-7 型、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、エンテロウイルスおよびパルボウイルス B19 陽性の臨床検体を用いる。3 つのセットに分けた計 10 対のプライマーを添加し、Multiplex PCR Assay Kit (Takara)または Qiagen Multiplex PCR Kit (Qiagen)を用いて Multiplex PCR を行い、本検出法の性能について評価する。

(詳細は、木村博一分担研究報告書を参照)

### C. 研究結果

#### (1) 麻疹検査診断ネットワーク機能の強化に関する研究

(i) 2014 年に地研で実施された麻疹検査症例

数(把握数)は 2210 症例であった。RT-PCR 検査陽性症例は 415 症例で、412 症例で遺伝子解析がなされた。

(ii) 2014 年に地研で実施された風疹の検査症例数(把握数)は 984 症例であった。RT-PCR 検査陽性症例は 29 症例で、25 症例で遺伝子解析がされた。

(iii) 昨年の風疹の流行に伴い、CRS, CRI の検査を東北・新潟ブロックで 3 例、北関東ブロックで 3 例実施した。

(iv) 横浜市衛研でリアルタイム PCR 法を評価した。麻疹では RT-PCR 法、リアルタイム PCR 法による診断は全て一致した。一方、風疹では RT-PCR 法で風疹陽性となった 16 症例中 11 症例がリアルタイム PCR 法で陰性、1 症例が判定保留と判定された。

(v) 2013 年末にデンカ生研の麻疹 IgM EIA キットで改良前と改良後で比較したところ、偽陽性が減少したことが示された。

(vi) 沖縄県では 2012 年に、WHO が示すサーベイランスの指標に照らして、沖縄県が麻疹排除状態にある事を示した。

(詳細は、駒瀬勝啓分担研究報告書を参照)

#### (2) 麻疹の排除評価に関する研究

(i) 2014 年の報告麻疹症例数は 463 例で、約 79%にあたる 365 症例で麻疹ウイルス遺伝子が検出され、355 症例で遺伝子型決定部位である N 遺伝子 450 塩基の配列が決定された。検出されたウイルスは遺伝子型 B3 が 261 株、D8 が 57 株、D9 が 22 株、H1 が 15 株であった。

(ii) 遺伝子型 B3 のウイルスは 14 種のサブタイプに分類された。もっとも高い頻度で検出され

たサブタイプは全体のおよそ 74%をしめた。14 群のサブタイプ解析、各地域の詳細な流行疫学調査の結果、遺伝子型 B3 のある特定のウイルスが 1 年間以上継続して伝播していないことが示唆された。

(iii) 遺伝子型 D8 ウイルスは、12 のサブタイプに分類された。もっとも高い頻度で検出されたサブタイプは全体のおよそ 64%をしめた。12 種のサブタイプ解析、各地域の詳細な流行疫学調査の結果、遺伝子型 D8 のある特定のウイルスが 1 年間以上継続して伝播していないことが示唆された。

(iv) 遺伝子型 D9 ウイルスは、19 のサブタイプに分類された。19 種のサブタイプ解析、各地域の詳細な流行疫学調査の結果、遺伝子型 D9 のある特定のウイルスが 1 年間以上継続して伝播していないことが示唆された。

(v) 遺伝子型 H1 ウイルスは、10 種のサブタイプに分類された。10 種のサブタイプ解析、各地域の詳細な流行疫学調査の結果、遺伝子型 H1 のある特定のウイルスが 1 年間以上継続して伝播していないことが示唆された。

(詳細は、駒瀬勝啓分担研究報告書を参照)

(3) 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

全79施設中、麻しん遺伝子検査を実施している74施設より回答があり、合計で約5600事例の報告があった。麻しんが強く疑われ、適切に検体を採取したが遺伝子検査で陰性となっていると判断される2629事例について精査したところ、914事例(35%)から麻疹ウイルス以外

の病原体が検出されていた。

(詳細は、小澤邦壽分担研究報告書を参照)

(4) 麻疹風疹実験室診断の地方衛生研究所における精度管理に関する研究

スタンダード RNA の検出感度について、1stPCR、Nested PCR とともに施設間で感度に、最大 100 倍程度の差が見られた。Blind sample からの麻疹ウイルス検出では、概ね良好な結果が得られていたが、一部の施設で、偽陽性の結果が見られた。ダイレクトシーケンス法による遺伝子解析では、正確に遺伝子型の判定が行われていた。

(詳細は、調恒明分担研究報告書を参照)

(5) 臨床検体を用いた麻疹・風疹リアルタイム PCR 法の検討

麻疹リアルタイムPCRの特異度は97.60%であった。一方、風疹リアルタイムPCR陽性の特異度は86.0%であった。麻疹リアルタイムPCRでは、偽陰性検体が7.7%、風疹リアルタイムPCRでは、26.8%と割合が高く、風疹で偽陰性となった検体のうち52.9%は判定保留であった。一方、風疹リアルタイムPCRの方が、conventional PCRより高感度となる検体もあることが示された。

(詳細は、加瀬哲男分担研究報告書を参照)

(6) 麻疹ウイルス風疹ウイルス同時検出リアルタイムPCR系の確立、WHO 推奨系との比較解析、ならびに風疹流行の時系列解析、系統解析

風疹ウイルス遺伝子検出 Real-time RT-PCR 法と RT-nested RT-PCR 法の感度を比較解析

した。ウイルス株間による感度の違いは、見られなかった。また、咽頭拭い液の添加によるウイルス RNA の回収効率にも大きな影響はみられなかった。臨床検体を用いたこれまでの検討では、風疹ウイルス遺伝子検出 Real-time RT-PCR 法が RT-nested PCR 法よりもやや感度が低いという結果が出ているが、その原因について明らかにならなかった。それらの状況を鑑みて風疹検査で正確な結果を得るための判定アルゴリズムを作成した。2010～2014 年に日本で検出された風疹ウイルスの遺伝子型は 2B, 1E, 1J, 1a であり、2B および 1E が主に検出された。特に遺伝子型 2B ウイルスは年々検出率が増加し、2013 年の流行株の大多数を占めていた。また、2010～2011 年と 2012～2013 年では同じ遺伝子型 2B や 1E であっても異なる由来の流行株と考えられた。

(詳細は、森嘉生分担研究報告書を参照)

#### (7) 麻疹ならびに風疹排除に関する疫学データの収集と分析

方法の項で述べた麻疹症例分類の定義付けに従って確定例を整理し、その結果を経年的(あるいは週ごと)に示した(感染源及び確定方法に関する分類と経年的推移[2011 年～2014 年第 26 週]、感染源及び確定方法に関する分類と週ごとの推移[2011 年～2014 年第 26 週]、感染源及び確定方法に関する分類と血清麻疹 IgM 抗体<8 占める割合の経年的推移[2011 年～2014 年第 26 週])。職場における麻疹風疹に関する血清学的調査、罹患やワクチン接種に関連した KAP スタディでは、麻疹、風疹に関して正確な知識が、まだ十分に普及していないこ

とが伺えた。自治体担当者を対象とした麻疹風疹対策シンポジウムは、東日本・西日本の各会場において無事に終了した。

(詳細は、砂川富正分担研究報告書を参照)

#### (8) MRワクチン効果の基盤的研究

麻疹では生後 6 ヶ月を過ぎると移行抗体の陽性率は 7.5%となり、風疹では 2.5%となった。移行抗体の半減期は、麻疹 46 日、風疹 48 日と算出された。妊婦の抗体保有状況を検討した結果、麻疹では、1979 年以降に出生した群では抗体陽性率が低く、1984 年以降に生まれた群では平均抗体価も有意に低値であった、風疹については、1984 年以降に生まれた群では、抗体陽性率および平均抗体価ともに有意に低値であった。MR ワクチン 2 期接種後の平均抗体価の推移では、麻疹では接種 5 年後までは平均抗体価は漸減し、その後プラトーに達した。風疹においても、平均抗体価は、接種 6 年後までは漸減し、その後プラトーに達していた。MR ワクチン 3 期後の抗体価の推移では、麻疹、風疹ともに接種 3 年後からプラトーに達していた。

(詳細は、庵原俊昭分担研究報告書を参照)

#### (9) 麻疹・風疹以外の発熱発疹性疾患の病原体遺伝子網羅解析

ヘルペスウイルス 1-7 型を標的とするプライマーセット(Set A)ならびにエンテロウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス B19 を標的とするプライマーセット(Set B)による Multiplex PCR を評価したところ、改良に必要性が明らかになり、ヘルペスウイルスについて 1 型から 4 型を標的とするプライマーセット(SetA-1)

と 5 型から 7 型を標的とするプライマーセット (SetA-2) に分けて再度評価を行った。その結果、良好な結果が得られた。複数の臨床検体を用いて本法の有用性の評価を行ったところ、Set B において検体の種類により非特異産物が多く認められることがわかった。そこで遺伝子抽出後に DNase I を用いた前処理を実施し、同様の検討を行った結果、DNase I 非処理実験系に比し、非特異産物の減少が認められた。(詳細は、木村博一分担研究報告書を参照)

#### D. E. 考察と結論

平成 19 年 12 月に「麻疹特定指針」が告示され、平成 24 年度までの麻疹排除を目指した活動が進められた。平成 22～24 年度に実施された厚生労働省研究費補助金、新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業、早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究(研究代表者、竹田誠)では、「WHO が求める排除証明のための判断基準には、さらなる検査診断の強化が必要ではあるが、(当初目標通り 2012 年度内に)わが国が実質的な排除状態に至ったと判断して妥当であろう」と結論づけた(平成 25 年 3 月総合研究報告書)。平成 25 年 4 月に適用された改正「麻疹特定指針」では、平成 27 年度までに麻疹排除について WHO の認定を受けるといった具体的な目標が掲げられている。「麻疹排除」の定義は、「ある一定の地域(国)において、土着のウイルス株による感染の伝播が 12 ヶ月以上ないこと」であるが、排除の「認定」要件は、その状態が 36 ヶ月以上続くこととされている。認定のためのプロセスとして、まずは、

わが国においてわが国の現状を評価する委員会(National Verification Committee: NVC[委員長:岡部信彦先生])が、毎年、麻疹ならびに風疹に関するわが国の状況をまとめた年次報告書を、西太平洋地域事務局が設置する Regional Verification Commission: RVC)へ提出し、わが国の麻疹排除状況の評価を受けることになる。そのため改訂された「麻疹特定指針」には、麻疹排除認定会議(NVC)の設置が明記されており、平成 25 年 10 月にわが国の最初の年次報告書が NVC から RVC に提出された。その結果、わが国は「(麻疹が)排除されていると思われるが、(認定のためには)さらなる情報が必要」との判定を受け、排除認定は見送られた。一方、オーストラリア、マカオ、モンゴル、韓国は、排除認定を受けている。いずれにせよ、平成 19 年 12 月の「麻疹特定指針」の告示以降のわが国の麻疹対策の進展は目覚ましく、2011 年から 2013 年においては、報告患者数のうちの約 25%において、2014 年に至っては、実に 75%以上において流行ウイルス株の遺伝子情報が明らかにされている。これらの解析データは、年次報告書の中でも非常に重要な位置を占めており、RVC からも非常に高い評価を得ている。1990 年以降わが国の土着株と考えられていた D5 遺伝子型の麻疹ウイルスは、2010 年 5 月を最後に検出されておらず、それ以降も、感染が遮断されていることを十分に納得させることができるデータが示されている。平成 26 年 12 月には、これらの解析データを含んだ今年の年次報告書が NVC から RVC に提出された。今回の年次報告書をもって、わが国が麻疹排除の認定を受けることを期待しているし、本研

究班の念願でもある。一方、詳細な疫学、ウイルス遺伝子解析が明らかにしたように、依然として海外からの輸入例が多数報告されている。特に、フィリピンからの輸入症例が目立ち、今後、日本の麻疹対策を、より一層、国際的視点から考えていく必要がある。

麻疹の実験室診断のための主な検査法は、IgM ELISA 法を用いた血清学的検査、ならびに核酸増幅法 (RT-PCR やリアルタイム PCR 法など) を用いたウイルス遺伝子検出である。IgM ELISA に関しては、わが国で最も汎用されているデンカ生研社製の IgM ELISA 検査キットにおいて、風疹や伝染性紅斑といった他の発熱発疹性疾患の患者で、偽陽性が出ることもあり、麻疹の正確な検査診断、ならびに排除の証明の障害となっていたが、本研究班の活動ならびに検査試薬メーカーの努力もあり IgM ELISA キットが改良され、偽陽性症例は激減した。わが国の麻疹対策の上では、非常に大きな助けになっている。本研究班の駒瀬らが、主に民間検査会社で実施される麻疹 IgM ELISA 検査の (個人情報を含まない) 総合的なデータを収集する方法を検討しており、そのデータの一部が NVC の年次報告書にも含まれている。しかしながら、WHO では、麻疹の実験室診断において、IgM ELISA 検査による診断を第一に求めており、その試験結果が正しい結果を提供していることの根拠を示すために、麻疹 IgM ELISA 検査を実施する検査施設に対して、WHO が提供するパネル血清を用いた習熟度試験 (proficiency test) を求めている。現在、わが国では、麻疹 IgM ELISA 検査を実施している機関が民間検査会社であることもあり、この試験の実施はできてい

ない。

ウイルス遺伝子検出については、これまで主に RT-nested PCR 法が用いられてきた。感度的には最も信頼がおける一方、操作の煩雑性 (とくには一度増幅した遺伝子産物を含むチューブを解放する必要があること) からクロスコンタミネーションによる偽陽性の危険性が心配されてきた。RT-nested PCR 法によるクロスコンタミネーションは、単に試験実施者の力量が上がれば発生しないというものではなく、試験環境が相当に整っている必要がある。研究班では、今後、各施設の試験環境を知った上で、対応を検討する方法を考えていきたい。今のところ、それだけ恵まれた試験環境や予算が保証された地研は少なく、感染研においても、他の業務の都合上、それだけの環境を整えることは容易ではない。クロスコンタミネーションの回避、試験時間の短縮、ワークロードの軽減などを目的にリアルタイム PCR 法の導入が求められてきた。本研究班で開発された麻疹リアルタイム PCR 法は、感度においても RT-nested PCR 法と同等であり、今後の実用に十分対応できることが証明された。一方、風疹のリアルタイム PCR 法は、風疹ウイルスゲノムの特性上もあり、感度において RT-nested PCR 法に劣ることが示された。試験結果をどのように実験室診断の判定に利用していくのかについて検討が必要であり、本研究班では、風疹の実験室診断のためのアルゴリズムを作成した。リアルタイム PCR による陽性例は、病原体そのものの検出であり、ワクチン接種後のワクチン株の検出を除外できれば、IgM ELISA の結果によらず「麻疹」や「風疹」という診断が下せると考えられる。一方、判定保



留や陰性例においては、病日、臨床症状、血液生化学検査データ、利用可能であれば IgM ELISA の結果などを総合的に判断する必要がある。特に血液生化学検査データの活用は重要であり、トランスアミナーゼの上昇を伴わない LDH の上昇は、麻疹症例に比較的特徴的である。保健所や医師などに、麻疹風疹リアルタイム PCR 法についての、正しい知識を普及させていく努力が必要である。症例によって、IgM ELISA の結果が早急に必要の場合(民間検査センターの結果が待てない場合)には、公的機関(地研や感染研)において IgM ELISA 検査を実施することも検討の余地があり、緊急の場合は感染研で対応できると考えている。

麻疹対策の成功の一方、2012 年から 2013 年に、風疹の大きな流行がみられ、2013 年以降現在までに 40 例を超える CRS の出生が報告された。MR ワクチンによる予防効果は、麻疹に対しても風疹に対してもほぼ同等であり、麻疹対策の成功から考えれば、2006 年以降の MR ワクチンを用いたワクチン施策は有効であったと考えられる。実際に、風疹の大流行にもかかわらず 20 歳以下の若年世代、すなわち 2006 年以降の対策によって 2 回の麻疹、風疹ワクチン接種機会の与えられた世代では、ほとんど風疹の発生は見られなかった。流行の中心は、風疹の定期接種機会のなかった成人男性である。同時に、予防接種制度の変遷により、結果として比較的接種率の低かった一部成人女性での患者発生が見られた。平成 26 年 4 月 1 日、新たに「風しん特定指針」が告示された。風しん特定指針では、風疹においても可能な限り全例に実施する実験室診断検査を実施し、サーベイラ

ンスの強化、早期の CRS 発生阻止と、平成 32 年(2020 年)度までの風疹排除などが具体的な目標として掲げられている。麻疹と同様に、「わが国における風しん患者の発生数が一定数以下になった場合には、類似の症状の疾病から風しんを見分けるためには、病原体を確認することが不可欠であることから、原則として全例にウイルス遺伝子検査の実施を求める」とされ、その検査機能を地研ならびに感染研に求めている。感染症法にもとずき、従来から CRS の診断目的の風疹ウイルス検出検査は実施されていたが、「風しん特定指針」においては、すでに CRS と診断された児のフォローアップのための風疹ウイルス検出検査もまた、地研や感染研で実施することができるよう明記されている。本研究班が目的で掲げるように、風疹についても、より一層実用的(安価かつ簡便)で、且つ、最高水準の実験室検査法の開発を今後も進めていきたい。

麻疹と同様、風疹の実験室診断のための主な検査法は、IgM ELISA 法を用いた血清学的検査、ならびに RT-PCR 法を用いたウイルス検出である。本研究班の解析の結果、風疹 IgM ELISA キットによる偽陽性の問題はみつからないので、現在の市販キットが有効に活用できると考えられる。検出感度においては、本研究班の加瀬らも、昨年度の報告で発症後 4 日目以降であれば全例が陽性と判定できると報告している。

ウイルス遺伝子検出については、麻疹と同様に、主に RT-nested PCR 法が用いられてきた。やはり、感度的には最も信頼がおける一方、クロスコンタミネーションのリスクは高い。本研究

班の森らが風疹のリアルタイム PCR 法を報告しており、今後、活用する予定であるが、感度において RT-nested PCR 法に劣ることが示されている。ただし、病日が早ければウイルス排出量が多いため、特に鼻咽頭ではウイルス量が多く、リアルタイム PCR 法において大多数の症例ではウイルスが検出できることを本研究班では明らかにしている。尿、血液、咽頭(鼻腔)拭い液などの複数の検体を用いれば、その検出率はさらに上昇する。一方、病日が 4 日を過ぎれば、リアルタイム PCR 法の信頼度は低下するが、IgM ELISA 値がほぼ確実に陽性になる。最前線ですばやく診断を求められる保健所や自治体、医師にとっては、民間検査センターの IgM ELISA の結果を待てない場合が多いであろうが、現状では、ケースバイケースの総合的な判断を求めるしかない。麻疹や風疹が疑われた、あるいは確定した患者が周囲に発生した場合で、ワクチン接種歴が不確かな場合、積極的に MR ワクチンの接種を実施すべきである(ワクチン接種を急がない場合は、抗体価検査をまず実施することがよいと思うが、2 回の接種歴が記録として確認できれば、抗体価検査を実施しなくても、すでに免疫があると通常判断してもよい)。

海外においては、2012 年に WHO 総会が Global Vaccine Action Plan を採択し 2020 年までに全世界から麻疹を排除することを決議し、世界各国の更なる国際協力、国際協調を促し

た。Global Vaccine Action Plan では、2020 年までに WHO が区分する世界の 6 つの地域のうちの 5 つの地域で、麻疹ならびに風疹(CRS 含む)を排除するとしている。2020 年は、わが国が東京オリンピックを開催する年である。米国など、麻疹風疹対策に先導的な成果を上げてきた国と比較しても、わが国の地研の活動を中心とした病原体検査機能は確実に優っている。それは、現場で働く自治体や地研の方々の努力に負うところが大きく、その一方で、予算、人員の削減により、機能の維持がますます困難になりつつある。感染研においても予算と人員の削減のため、年々、機能を維持することが難しくなりつつあるが、感染研と地研との連携(助け合い)をさらに進めてわが国の麻疹風疹対策、特に実験室サーベイランス機能を一層高め、わが国の感染症対策に資するのみならず、世界の麻疹風疹対策のリーダーシップと取っていくことを本研究班では目指していく。

## F. 健康危機情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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)
2. 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 an adult with severe clinical symptoms: a case report. *Am J Med*. 2014. 127(4):e3–4.
  3. Kurata T, Kanbayashi D, Komano J, Kase T, Takahashi K. The reply. Pitfalls of National Surveillance Systems for Vaccine-associated Measles. *Am J Med*. 2014. 127(8):e19.
  4. Kurata T, Kanbayashi D, Nishimura H, Komono J, Kase T, Takahashi K. Increased reports of measles in a low endemic region during a rubella outbreak in adult populations. *Am J Infect Control*. In press.
  5. Miyoshi M, Komagome R, Ishida S, Kikuchi M, Sato H, Ito H, Nagano H, Okano M. Recent progress toward measles elimination in Hokkaido, Japan, during 2011–2012. *Jpn J Infect Dis*. 2014;67(4):311–314.
  6. Miyoshi M, Komagome R, Ishida S, Nagano H, Okano M. Epidemiology and laboratory diagnoses of rubella in Hokkaido district during the Nationwide Outbreak in Japan, 2011–2013. *Jpn J Infect Dis*. 2014; 67(6): 479–484.
  7. Otani S, Ayata M, Takeuchi K, Takeda M, Shintaku H, and Ogura H. (2014) Biased hypermutation occurred frequently in a gene inserted into the IC323 recombinant measles virus during its persistence in the brains of nude. *Virology*. 462–463:91–7.
  8. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Abe M, Nakajima N, Sekizuka T, Shirato K, Suzaki Y, Aina 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.
  9. 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)
  10. Yasui Y, Mori Y, Adachi H, Kobayashi S, Yamashita T, Minagawa H: Detection and genotyping of rubella virus from exanthematous patients suspected of having measles using reverse transcription-PCR. *Jpn J Infect Dis*

- 67(5):379-391, 2014.
11. 庵原俊昭:ウイルス感染症の検査法. JOHNS 30:1545-1548, 2014
  12. 庵原俊昭:わが国におけるワクチンの安全性評価についてー現状と課題ー. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45:630-637, 2014
  13. 岡本貴世子、森嘉生、先天性風疹症候群の予防と風疹抗体価の推移、検査と技術 42(5)、464-469、2014
  14. 加藤峰史、仁平 稔、喜屋武向子 新垣 絵理、高良武俊、岡野祥、久高潤、照屋忍、高嶺明菜、金城恵子、小林孝暢、山川宗貞、伊禮壬紀夫、平良勝也、大野 惇、糸数公、新里 敬、渡辺蔵人、伊波千恵子、知念正雄、フィリピンからの B3 型麻疹ウイルスによる輸入症例、病原微生物検出情報 35(4):103-105, 2014
  15. 小林和夫、田中智之、東野博彦、八木由奈、塩見正司、吉田英樹、廣川秀徹、奥町彰礼、松本治子、田邊雅章、高橋和郎、中川直子、高野正子、入谷展弘、信田真里、松岡太郎、笹井康典 感染症発生動向調査解析評価小委員会（大阪府・大阪市・堺市・東大阪市・高槻市・豊中市・枚方市）、大阪府における麻疹流行状況ー2014年前半ー、IASR Vol. 35 p. 296- 298: 2014年12月号
  16. 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)
  17. 坂田真史、森嘉生、風疹ウイルスの生活環、ウイルス 64(2)、137-146、2014
  18. 調恒明<sup>1)</sup>、村田祥子<sup>1)</sup>、戸田昌一<sup>1)</sup>、岡本(中川)玲子<sup>1)</sup>、小川知子<sup>2)</sup>、堀田千恵美<sup>2)</sup>、小倉惇<sup>2)</sup>、平良雅克<sup>2)</sup>、仁和岳史<sup>2)</sup>:風疹/先天性風疹症候群の検査、臨床と微生物 Vol.41, No3, 2014.5. 229-234
  19. 砂川富正. わが国の麻疹に関する疫学情報 (2014 年 3 月末時点). ワクチンジャーナル 2(1): 38 -39 2014
  20. 砂川富正. 再びワクチンを用いた対応が重要になってきた麻疹・風疹の状況. チャイルドヘルス 17(9): 638-642, 2014.
  21. 高橋琢理, 有馬雄三, 木下一美, 加納和彦, 齊藤剛仁, 伊東宏明, 中島一敏, 八幡裕一郎, 新井智, 佐藤弘, 多屋馨子, 大石和徳, 砂川富正. 2013~2014年の麻疹海外輸入例のまとめ. IASR Vol. 35 p. 98-100: 2014 年 4 月号
  22. 竹田誠 駒瀬勝啓 輸入麻疹と国内伝播感染症 44(6) 206-217 (2014)
  23. 長野秀樹, 三好正浩, 駒込理佳, 岡野素彦. 風疹の現況とその対策-北海道における情勢を中心に-. 道衛研所報. 2014;64:1-7.
  24. 根来麻奈美、長尾みづほ、菅 秀、庵原俊昭:血清抗体価からみた MR ワクチン第 4 期接種の評価. 小児科臨床 67:1673-1678, 2014
  25. 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)
26. 森嘉生、大槻紀之、風疹ウイルスの特徴、臨床とウイルス 42(1)、19-25、2014
27. 安井善宏、尾内彩乃、伊藤雅、安達啓一、中村範子、廣瀬絵美、小林愼一、山下照夫、皆川洋子、荒ヶ田智子、浅井康浩、加藤勝子、竹内清美:ベトナム渡航者からの麻疹ウイルス遺伝子 H1 型の検出-愛知県、病原微生物検出情報 35(7):177-178, 2014.
28. 山岸拓也、伊東宏明 八幡裕一郎 中島一敏 松井珠乃 高橋琢理 木下一美 砂川富正 奥野英雄 多屋馨子 大石和徳 駒瀬勝啓 三崎貴子 丸山絢 大嶋孝弘 清水英明 岩瀬耕一 岡部信彦 小泉祐子 平岡麻理子 瀬戸成子 杉本徳子 荷見奈緒美 熊谷行広 大塚吾郎 杉下由行 甲賀健史 鈴木理恵子 阿南弥生子 舟久保麻理子 弘光明子 坂本洋 阿部勇治 氏家無限 潜在的な疫学リンクが疑われた D8 型ウイルスによる麻疹広域散発事例 病原微生物検出情報 35 (4); 100 - 102 (2014)
2. 学会発表
1. Ito H, Kanayama A, Nakashima K, Tanaka-Taya K, Iizuka S, Tsunematsu M, Fukuzawa Y, Miwa S, Takeda M, Mori Y, Oishi K. (2014 November 5-7, Stockholm, Sweden) A rubella outbreak in a child-care center in Shimane prefecture, Japan, 2013. European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE)
2. Kanbayashi D, Kurata T, Kase T, Takahashi K, Komano J : Cross-Neutralization of Rubella Virus Strains with Human Sera Measured by A Novel High-Throughput Neutralization Assay, The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity、奈良 (2014).
3. Okabe N, Takeda M, Nakano T, Taya-Tanaka K, Watase H, Sunagawa T, Hachiya M, Misaki T, Yoshikura H. (2014 October 12-15. Beijing, China) Present measles situation in Japan. 7th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases.
4. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Nakajima N, Sekizuka T, Komase K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M、The host protease TMPRSS2 is essential for influenza A virus pathogenicity 13<sup>th</sup> Awaji International forum on infection and immunity. 2014 年 9.23-26
5. Takeda S, Kanbayashi D, Kurata T, Yoshiyama H, Komano J, Measles virus as a potential oncolytic virotherapy against B cell lymphomas, 第 73 回日本癌学会学術総会、横浜 (2014)
6. Takeda M (2014 November 26, Jeju, Korea) Multiple importations and suggested interruption of endemic transmission of measles in 2010-2014,

- Japan. The 8<sup>th</sup> Korea-Japan-China Forum for Communicable Diseases Control and Prevention.
7. Takeda M, Sakai K, Seki F, Otsuki N, Yamaguchi R, Maenaka K. Host range and cell tropism determinants of measles virus and canine distemper virus. 第62回日本ウイルス学会、横浜、2014年11月10-12日
  8. 安楽正輝、坂田真史、大槻紀之、岡本貴世子、永井美智、竹田誠、梁明秀、森嘉生、風疹ウイルス E1 タンパク質ドメイン III の機能解析、第62回日本ウイルス学会、横浜、2014年11月10-12日
  9. 池野翔太、寺原和孝、駒瀬勝啓、竹田誠、森川裕子、竹山春子、横田(恒次)恭子、ヒト化マウスの麻疹ウイルスベクター評価系への応用(3)、第62回日本ウイルス学会、横浜、2014年11月10-12日
  10. 庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊、中村晴奈、長尾みづほ:思春期におけるMRワクチン接種による抗体反応の検討. 第18回日本ワクチン学会学術集会 2014.12.6-7 福岡
  11. 岩田眞美、七種美和子:横浜市における麻疹患者発生時の対応 第63回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2014年10月29~31日
  12. 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
  13. 小川知子、小倉惇、堀田千恵美、平良雅克、仁和岳史:風疹 IgM 抗体についての考察、平成26年度(第29回)関東甲信静支部ウイルス研究部会 2014.9.25~26 長野市
  14. 角田徳子、長谷川道弥、林志直、甲斐明美、他、東京都における麻疹および風疹の発生状況と遺伝子検査(2013~2014年)、平成26年度地方衛生研究所全国協議会 第29回関東甲信静支部ウイルス研究部会(甲府, 2014)
  15. 上林大起、倉田貴子、福村和美、畑中己穂、田邊雅章、松本治子、駒野淳、加瀬哲男、高橋和郎:麻疹と修飾麻疹について~MRワクチン2回接種の重要性~, 第18回日本ワクチン学会学術集会、福岡(2014)
  16. 上林大起、倉田貴子、駒野淳、加瀬哲男、高橋和郎:HI 抗体価で評価されてきた風疹に対する感染防御力は流行ウイルスに対して正しい判断をあたえるのか? 第62回日本ウイルス学会学術集会、横浜(2014)
  17. 上林大起、倉田貴子、駒野淳、加瀬哲男、高橋和郎:生物発光を利用した風疹ウイルス検出系の実験室診断への応用~流行要因解明に向けて~, 第73回日本公衆衛生学会総会、宇都宮(2014)
  18. 大槻紀之、坂田真史、花田賢太郎、岡本貴世子、安楽正輝、竹田誠、森嘉生、スフィンゴミエリンは風疹ウイルスによる赤血球凝集において重要な役割を果たす、第62回日本ウイルス学会、横浜、2014年11月

- 10-12 日
19. 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
  20. 倉田貴子、上林大起、加瀬哲男、高橋和郎、福村和美、畑中己穂、田邊雅章、松本治子、五十嵐愛子、北島博之、駒野淳：大阪府における風疹の流行と先天性風疹症候群の検査診断、第 18 回日本ワクチン学会学術集会、福岡（2014）
  21. 倉田貴子、上林大起、駒野淳、加瀬哲男、高橋和郎：ヒト胎盤由来細胞における麻疹ウイルスの増殖 kinetics、第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜（2014）
  22. 倉田貴子、上林大起、西村公志、加瀬哲男、駒野淳：水面下における麻疹の流行レベル推定、第 73 回日本公衆衛生学会総会、宇都宮（2014）
  23. 倉田貴子、上林大起、加瀬哲男、高橋和郎：先天性風しん症候群の検査診断、衛生微生物技術協議会第 35 回研究会、東京（2014）
  24. 駒野淳、上林大起、倉田貴子、加瀬哲男：風疹ウイルス感染評価システムの確立と中和活性測定系への応用、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」(H25-新興-一般-010) 研究班第 1 回班会議 東京(2014)
  25. 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
  26. 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
  27. 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
  28. 坂田真史、岡本貴世子、大槻紀之、安楽正輝、永井美智、竹田誠、森嘉生、風疹ウイルス増殖における構造蛋白質 C の非構造蛋白質 p150 との結合の意義、第 62 回日本ウイルス学会、横浜、2014 年 11 月 10-12 日
  29. 長澤耕男<sup>1)</sup>、石和田稔彦<sup>2)</sup>、小倉惇<sup>3)</sup>、小川知子<sup>3)</sup>、竹内典子<sup>2)</sup>、菱木はるか<sup>1)</sup>、内藤幸子<sup>1)</sup>、下条直樹<sup>1)</sup>：Real-time PCR 法にて啓示的にウイルス量を測定した先天

- 性風疹感染(CRI)の1例、第46回日本小児感染症学会総会・学術集会 2014.10.18~19 東京都
30. 東端将哲、福原秀雄、逢坂文那、橋口隆生、柳雄介、竹田誠、児玉耕太、齊藤貴士、前仲勝実、麻疹ウイルスHタンパク質を標的とした侵入阻害剤の開発、第62回日本ウイルス学会、横浜、2014年11月10-12日
31. 竹田誠、麻疹・風疹・ムンプスの流行とワクチン シンポジウム 過去の歴史から学ぶ これからのワクチン開発と戦略 第46回日本小児感染症学会、東京、2014年10月18-19日
32. 竹田誠、麻疹に関する最新の話:試験管の中の小さなことから世界排除計画まで、第175回大阪小児科医学会学術集会、大阪、2014年12月22日
33. 竹田誠、麻疹ウイルスならびにその関連ウイルスの最新事情、千里ライフサイエンスセミナー 免疫・感染症シリーズ第5回 話題のウイルス感染症の正体とその対策、大阪、2014年10月24日
34. 竹田誠、森嘉生、国内、海外における風疹ウイルスの分子疫学の現状、第28回公衆衛生情報研究協議会、栃木県総合文化センター、2015年1月29日
35. 竹田誠、国内海外の麻疹風疹の状況、予防接種の優れた効果と対策の難しさ、学校における感染症予防に関する研修会、青森県総合社会教育センター、2015年2月13日
36. 皆川洋子:愛知県内で検出される麻疹ウイルス遺伝子型の変遷、第261回日本小児科学会東海地方会、2014年5月18日 愛知県長久手市
37. 皆川洋子、児玉洋江:平成26年度麻疹・風疹レファレンスセンター報告、平成26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、名古屋市、2015年3月6日
38. 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
39. 中村晴奈、長尾みづほ、谷口清州、菅秀、藤澤隆夫、庵原俊昭、落合 仁、二井立恵:乳児の麻疹・風疹移行抗体についての検討. 第46回日本小児感染症学会 2014.10.18-19 東京
40. 根来麻奈美、長尾みづほ、谷口清州、菅秀、藤澤隆夫、庵原俊昭:妊婦における麻疹/風疹の血清疫学調査. 第68回国立病院総合医学会 2014.11.14-15 横浜
41. 吉田康貴、酒井宏治、喜多俊介、福原秀雄、柳雄介、竹田誠、前仲勝実、イヌジステンパーウイルスHタンパク質におけるP541S変異が受容体SLAMとの相互作用に及ぼす影響、第62回日本ウイルス学会、横浜、2014年11月10-12日
42. 依田芽生、福原秀雄、武田森、三尾和弘、Plattet Philippe、竹田誠、前仲勝実、犬ジステンパーウイルスエンベロープタンパク



質HおよびFの相互作用解析と電子顕微鏡による構造解析、第62回日本ウイルス学会、横浜、2014年11月10-12日

### 3.その他

1. 麻しん患者調査事業における麻しん患者報告状況（2014年）  
[http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/2f/mssl/mssl\\_2014.html](http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/2f/mssl/mssl_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）
2. 竹田誠、麻疹・風疹・おたふくかぜ、身近な感染症の予防と治療 日本ウイルス学会市民公開講座、横浜、2014年11月9日

### 4. マスメディアへの情報提供

1. 麻しんの流行状況と対策、NHK 名古屋東海地方ニュース、2014年4月1日放送
2. 麻しんの流行状況と対策 東海テレビスーパーニュース、2014年4月17日放送
3. 麻しんの流行状況と対策、CBCテレビ イッポウ、2014年4月18日放送
4. 麻しんの流行状況と対策、名古屋テレビ、ドデスカ！2014年4月22日放送

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

平成26年度 第2回班会議  
平成27年2月9日  
竹田 誠

目的

本研究班の目的は、地方衛生研究所や国立感染症研究所における麻疹風疹の診断検査やウイルス遺伝子解析検査、ならびにそれらを用いた流行把握研究に関して、実用性を重視しつつも、実験室診断技術を最高水準に高めることを目指し、解析手法の選別、解析手法の精度ならびに感度の向上、精度管理法の開発などの科学的な研究を推進することである。

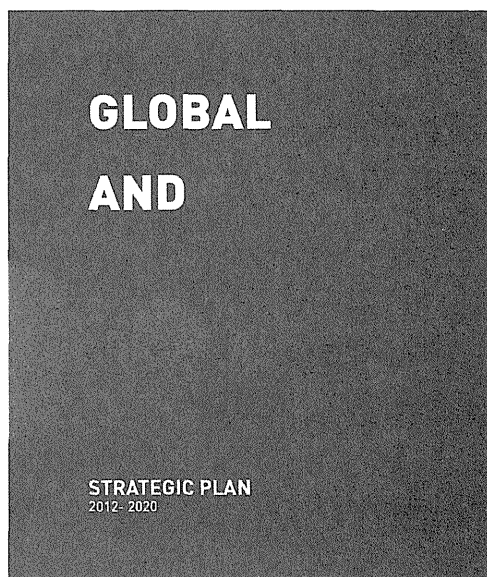
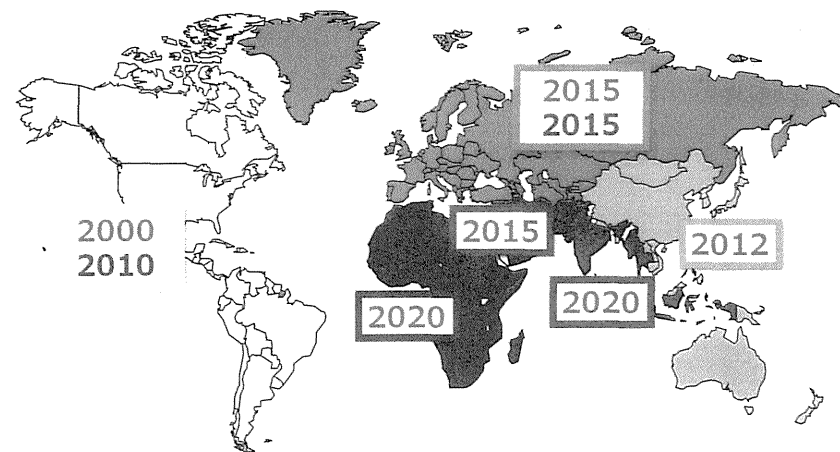
加えて、麻疹ワクチン、風疹ワクチンによる予防効果の本質（液性免疫と細胞性免疫の関連、抗原性基盤の解明）について科学的に究明することを目標としている。

2000年9月	国連ミレニアム開発目標	MDG4：乳幼児死亡削減（麻疹ワクチンを指標）
2001年		日本、推計20-30万人の大流行
2001年12月	WHO/UNICEF 麻疹対策5カ年計画書 2001-2005	2005年までに麻疹死亡を半減。2回のワクチン接種を。定期接種率90%以上の達成を。
2003年5月	世界保健総会：WHA56.20	WHO/UNICEF麻疹対策5カ年計画採択
2003年9月	西太平洋地域委員会会議決議：R54.R3	国家的計画の策定、2回の麻疹ワクチン接種、サーベイランスや実験室診断の確立・強化
2004年	西太平洋地域事務局麻疹排除のガイドライン	「排除」へ向けた運用上の定義と指標（暫定基準）
2005年9月	西太平洋地域事務局：2012年排除目標を公式に発表：WPR/RC56.R8	
2006年1月	WHO/UNICEF 麻疹対策5カ年計画書 2006-2010	2010年までに麻疹死亡を90%減。
2006年6月	日本、2回接種の導入	
2007年	日本、成人例を多数含んだ全国的大流行	263の学校で休校（大学83、高校73）
2007年12月	麻疹に関する特定感染症予防指針（厚生労働省告示第445号）	中高生への補足的ワクチン接種（3期、4期）定点把握から全数報告へ
2008年		麻疹報告数11,015例、風疹報告数283例
2009年		麻疹報告数739例、風疹報告数147例
2009年1月	厚生労働省 事務連絡（平成21年1月15日）	麻疹の検査診断体制の整備について
2010年10月	西太平洋地域委員会決議：WPR/RC61.R7	各国毎の麻疹排除検証の仕組みの整備を。風疹、CRS対策の促進を。
2010年10月	WHOによる感染研麻疹風疹ラボ査察（第2回）。地研協議会感染症部会長（調所長）参加。	GSL認定。民間ラボのQC。PCRのQC。WHOとデータの共有を。デンカ生検キットの偽陽性。

2010年11月	厚生労働省 通知（平成22年11月11日）	麻疹の検査診断について：PCR検査の実施を。
2010年12月	WHO WER 85:489-496. Monitoring Progress Towards Measles Elimination	麻疹排除に関する語句の定義やサーベイランスに関する指標や目標についての記事
2010年		麻疹報告数457例、風疹報告数87例
2011年8月	第20回WPRのEPI/VPDに関する技術顧問会議（TAG）	RVCの立ち上げを。各国においてNCVや専門家審議委員会(ERC)の立ち上げを推奨。
2011年		麻疹報告数434例、風疹報告数378例
2012年1月	RVC（WPR）設置	
2012年4月	世界麻疹風疹対策計画書 2012-2020	2015年までに麻疹死亡を95%減。2015年までに各地域目標を達成。2020年までに5つの地域で麻疹と風疹を排除。
2012年5月	世界ワクチン対策計画書（GVAP）	麻疹、風疹に関して上に同じ。
2012年5月	世界保健総会：WHA65.17	GVAPを採択
2012年8月	第21回WPRのEPI/VPDに関する技術顧問会議（TAG）	RVC、ERCの立ち上げを推奨。麻疹、風疹対策の共同推進を。
2012年9月	西太平洋地域委員会決議：WPR/RC63.R5	各国にNVCの設置と、RVCへの年次報告書の提出を決議
2012年11月	予防接種に関する戦略諮問委員会(SAGE)	Framework for verifying elimination of measles and rubella：麻疹風疹排除に関する語句の定義やサーベイランスに関する指標や目標についての記事
2012年		麻疹報告数293例、風疹報告数2,353例、CRS 5例
2013年3月	厚労研究班（H22-新興-一般-012）最終報告	証明には不十分だが、実質的に排除に至ったと考えて妥当。
2013年3月	WPR Measles elimination filed guide (draft)	麻疹排除のためのガイドライン。Definition, indicatorsなど

2013年4月	麻疹に関する特定感染症予防指針（厚生労働省告示第445号）改正（適用）	2015年までにWHOの排除認定を受ける。検査診断の徹底。ウイルス遺伝子検査の実施。NVCの設置。
2013年6月	第22回WPRのEPI/VPDに関する技術顧問会議（TAG）	麻疹、風疹対策の協調ならびに強化を。RVC、NVCの役割について。風疹の報告。年長者への対策。
2013年		麻疹報告数232例、風疹報告数14,357例、CRS 32例
2013年6月	麻疹排除認定会議（NVC）設置	
2013年10月	WHOによる感染研麻疹風疹ラボ査察（第3回）	GSL認定。ただし、多岐・過重な業務。人員の不足。業務の効率化と試験環境維持の両立の困難さ。改善が急務。優れたネットワーク。EQAの導入を。遺伝子解析長。解析結果の迅速な共有を（WHOと）。Nested-PCRは推奨できない。
2013年10月	NVC：WPRO RVCへ麻疹排除状況に関する年次報告書提出	
2013年11月	SAGE会議	AMRIは、麻疹・風疹排除状態維持。WPRIは、麻疹排除へ向かっている。ただし、EUR、EMR、AFRが2015年、2020年の排除目標を達成するのは、このままでは困難。95%以上の2回接種は必要。
2014年3月	第3回RVC（WPR）会議	4カ国（韓国、モンゴル、オーストラリア、マカオ）排除認定。日本は、未認定（さらなる情報が必要）。
2014年4月	麻疹に関する特定感染症予防指針適用	早期にCRSをなくし、2020年までに風疹を排除 成人へのMRワクチンの勧奨、積極的な検査診断の実施、ウイルス遺伝子の解析、CRS児からのウイルス排出の確認検査等
2014年11月	感染症法改正	病原体検査実施の法的義務化
2014年12月（?）	NVC：WPRO RVCへ麻疹排除状況に関する年次報告書提出	
2014年		麻疹報告数463例、風疹報告数321例、CRS 9（?）例

## WHO地域別の麻疹ならびに風疹の排除目標




2012.4.24

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



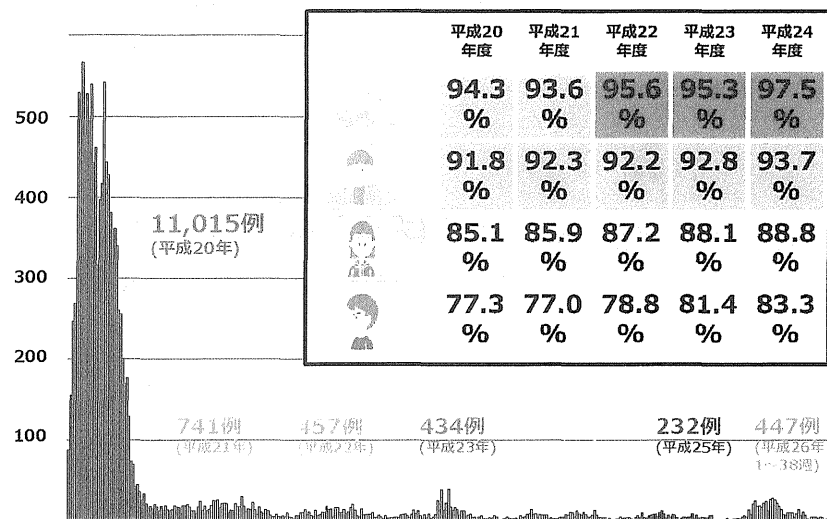
全ての人々や社会が、いかなるワクチン予防可能疾患にも罹ることのない世界を！

目標	2015年までに	2020までに
排除目標	WHOの4つ以上の地域で麻疹を、2つ以上の地域で風疹とCRSを排除する	WHOの5つ以上の地域で麻疹ならびに風疹とCRSを排除する
MDG4  4 REDUCE CHILD MORTALITY	5歳未満児の死亡率を、1990年と比較して3分の2減少させる	5歳未満児の死亡率を、1990年と比較して4分の3減少させる

BILL & MELINDA GATES foundation

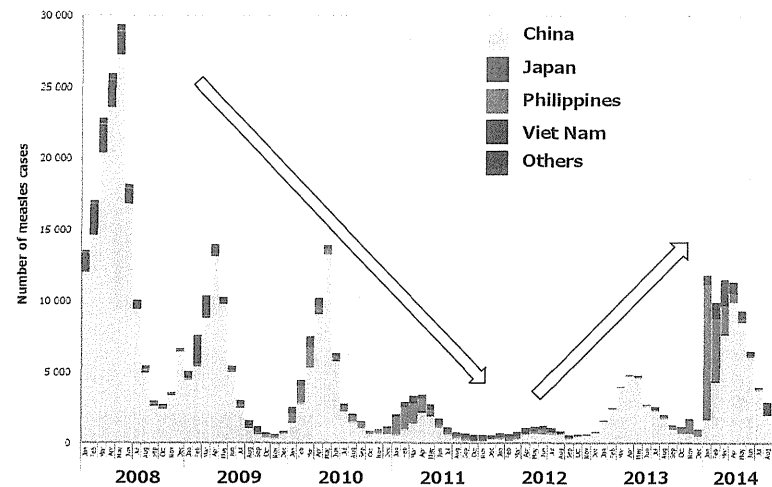
第65回WHO総会（2012年5月）GVAPを採択

## 麻疹患者報告数の推移



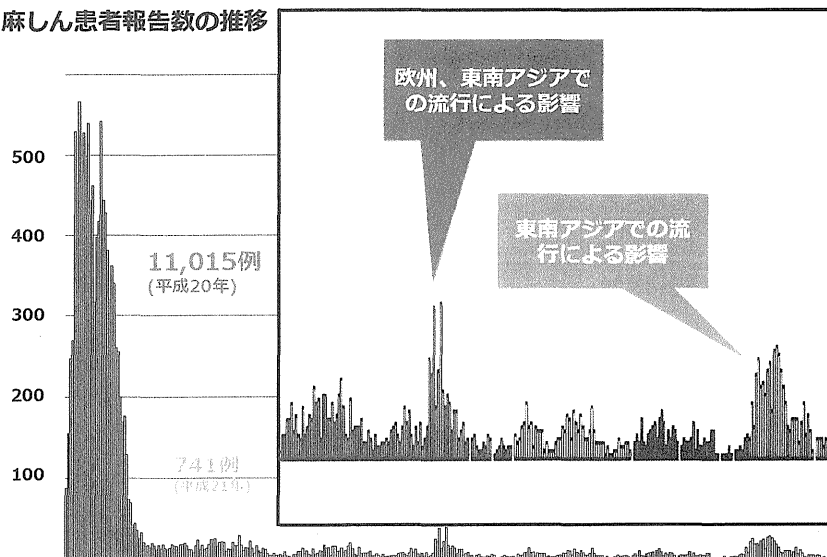
感染症発生動向調査：国立感染症研究所感染症疫学センター

## Measles cases by month of onset, WHO WPR, 2008-2014



Data from Measles-Rubella Bulletin - Vol 8 Issue 9 (September 2014)

## 麻疹患者報告数の推移

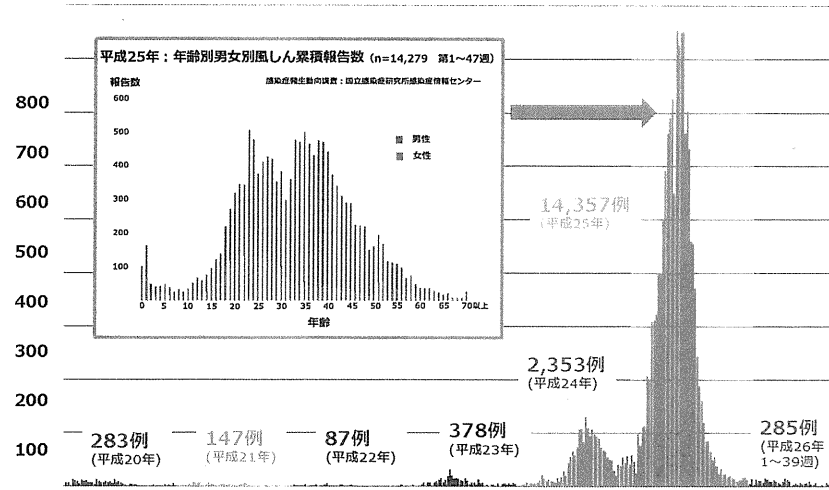


感染症発生動向調査：国立感染症研究所感染症情報センター

## 西太平洋地域麻疹排除認定委員会（RVC）の判断

分類	国（地域）
2014年3月の時点で麻疹排除認定	オーストラリア、マカオ、モンゴル、韓国 (n=4)
排除されていると思われるが、さらなる情報が必要	ブルネイ、香港、日本、シンガポール (n=4)
麻疹の伝播が遮断されてから36ヶ月未満	カンボジア、ニュージーランド (n=2)
流行後、明らかな伝播が起こっていないか、少ない期間にある	ベトナム、ラオス、バプアニューギニア、太平洋諸島 (n=4)
常在的な流行あり	中国、マレーシア、フィリピン (n=3)

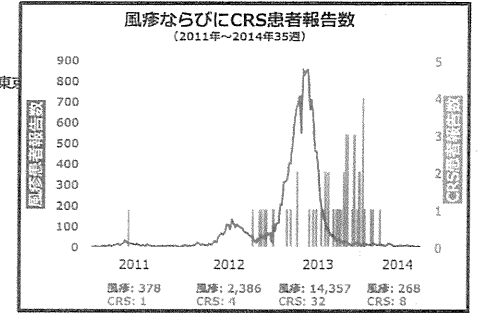
# 風しん患者報告数の推移



感染症発生動向調査：国立感染症研究所感染症情報センター

# 先天性風疹症候群の報告状況 (1999年～)

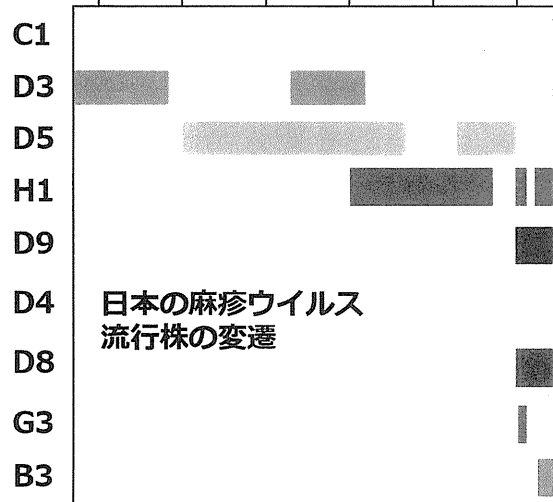
年	CRS報告数
1999年	0
2000年	1 大阪
2001年	1 宮崎
2002年	1 岡山
2003年	1 広島
2004年	10 岡山 (2)、東京 (1)、大分 (1)
2005年	2 愛知、大阪*
2006年	0
2007年	0
2008年	0
2009年	2 長野*、愛知
2010年	0
2011年	1 群馬*
2012年	5 香川 (1)、兵庫 (2)、大阪 (1)、埼玉 (1)
2013年	32 大阪 (6)、愛知 (2)、東京 (9)、神奈川 (5)、千葉 (1)、埼玉 (5)、三重 (1)、和歌山 (2)、不明 (1)
2014年	8 福島 (1)、東京 (3)、島根 (1)、兵庫 (1)、大阪 (1)、新潟 (1)



感染症発生動向調査より (2014年3月26日時点)

\*海外感染症例

# 1985 1990 1995 2000 2005 2010



全国各地衛研、保健所、自治体、医療機関等の活動による

遺伝子型	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 1-34w
D5	40	368	187	3	1				
H1	3	2	5		2 中国(2)		7 台湾 (5) 中国 (1)	5 中国 (4)	15 ベトナム (4)、中国 (3)
D9				1 タイ(1)	16 フィリピン (15)	49	11 フィリピン (6)、インドネシア (1)	5 インドネシア (4)、インド (1)	22 インドネシア (3)、フィリピン (1)
D4					1 インド(1)	57 欧州(6) ニュージーランド(2)	6 ベトナム (3)、バングラデシュ(1)、イギリス (1)		
D8				1	1 インド(1)	9 オーストラリア (4)、タイ (1)、インドネシア (1)、マレーシア (1)	45 タイ(2)、タイ/カンボジア (1)	14 シンガポール/タイ(1)、タイ/中国 (1)、台湾 (2)	46
G3							2 インドネシア (2)		
B3									

データ  
感染症発生動向調査

インドネシア(3)、ベトナム/マレーシア (1)、カザフスタン/中国 (1)、中国/ニュージーランド (1)、ベトナム (3)、カザフスタン (1)

26 タイ(2)、スリランカ(2)、グアム (1)、フィリピン (5)

248 フィリピン (60)、アメリカ (1)、ハワイ (1)

## II. 分担研究報告

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）  
「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」班  
分担研究報告書

「麻疹検査診断ネットワーク機能の強化に関する研究」

研究分担者 駒瀬 勝啓

国立感染症研究所ウイルス第3部

研究協力者

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、古舘大樹、水嶋好清	札幌市衛生研究所
青木洋子	山形県衛生研究所
筒井 理華	青森県環境保健センター
高橋 雅輝	岩手県環境保健研究センター
柴田ちひろ	秋田県健康環境センター
阿部 美和	宮城県保健環境センター
中田 歩	仙台市健康福祉局衛生研究所
鈴木 理恵	福島県衛生研究所
青木 順子	新潟県保健環境科学研究所
山本 一成	新潟市衛生環境研究所
小川知子、小倉惇、堀田千恵美、平良雅克、仁和岳史	千葉県衛生研究所
土井 育子	茨城県衛生研究所
水越文徳	栃木県保健環境センター
長島史子	宇都宮市衛生環境試験所
塚越博之	群馬県衛生環境研究所
小川泰卓	埼玉県衛生研究所
大泉佐奈江	さいたま市健康科学研究センター
田中 俊光	千葉市環境保健研究所
長谷川道弥、林志直、甲斐明美、	東京都健康安全研究センター
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、	横浜市衛生研究所
船山和志、森田昌弘	横浜市健康福祉局健康安全部
一村美恵子、羽布津昌子、岩田眞美	神奈川県衛生研究所
鈴木理恵子	川崎市衛生研究所
清水英明	横須賀市健康安全科学センター
山口純子	相模原市衛生研究所
望月響子	山梨県衛生公害研究所
大沼正行	長野県環境保全研究所
内山友里恵	長野市環境衛生試験所
岡村雄一郎	静岡県環境衛生科学研究所
池ヶ谷朝香	静岡市環境保健研究所
柴原乃奈	浜松市保健環境研究所
神保達也	

児玉洋江、成相 絵里、崎川曜子	石川県保健環境センター
稲畑 良	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
皆川洋子、安井善宏、安達 啓一、尾内 彩乃、伊藤 雅、小林慎一、広瀬かおる、山下照夫	愛知県衛生研究所
佐倉千尋、加藤喜幸、竹内功二	鳥取県衛生環境研究所
濱崎光宏、吉富秀亮、芦塚由紀、中村麻子、堀川和美	福岡県保健環境研究所
松藤貴久、古川英臣、宮代守	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
安藤克幸	佐賀県衛生薬業センター
松本文昭	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
吉岡健太	熊本県保健環境科学研究所
岩永貴代	熊本市環境総合センター
本田顕子	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
御供田睦代	鹿児島県環境保健センター
加藤峰史、久場由真仁、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
仁平 稔	沖縄県北部食肉衛生検査所
内野清子、三好龍也、岡山文香、芝田有理、吉田永祥、沼田富三、田中智之、小林和夫	堺市衛生研究所
加瀬哲男、倉田貴子、上林大起	大阪府立公衆衛生研究所
染谷健二、關文緒、中津祐一郎、田原舞乃、酒井宏治	国立感染症研究所ウイルス第3部

## 研究要旨

2012年に世界保健機関(WHO)が設定した「Measles & Rubella strategic plan 2012-2020」では、2020年までにWHO 6地域のうち、5つの地域から麻疹とともに風疹の排除を達成する事を目標としている。WHOの麻疹排除の定義は「質の高いサーベイランス体制の下で12ヶ月間以上、その地域で流行していた麻疹ウイルスによる感染の伝播がない事」としており「質の高いサーベイランス」の要件の一つとして、WHOにより適格性認定を受けたNational Laboratory (NL:日本においては国立感染症研究所)、あるいはNLにより精度管理された施設による検査診断に基づいたサーベイランス体制を求めている。本小班では、WHOの要件に満たすサーベイランス体制の確立をめざし、医療機関、保健所、地方衛生研究所、感染研間の連携による検査診断体制を構築し、かつそれを効率的に運営できる環境をつくることを目的としている。また、検査によってえられたデータ、経験から、より正確に麻疹を診断するための情報を収集、共有する事も目的としている。本年の成果は以下である。

- 1) 2014年において本研究班で把握された地方衛生研究所で実施されたRT-PCRによる麻疹、並びに風疹の検査症例数はそれぞれ2210症例、984症例であった。2014年の報告麻疹症例数は463と2013年のおよそ2倍であったが、地衛研で実施された検査症例数は2013年とほぼ同等であった。また風疹の検査数は風疹の流行が収まった事を反映してか半減した。



- 2) 麻疹検査症例のうち、RT-PCR 法で麻疹ゲノムが検出された症例は 415 症例であった。うち 412 症例で遺伝子解析が実施され、検出された遺伝子型、ならびに数は B3 型(286 症例), D8 型(64 症例), D9 型 (27 症例) , H1 型 (15 症例)、A 型(14 症例)、型別不能 (8 症例) であった。
- 3) 風疹検査症例のうち 29 症例が風疹 RT-PCR 陽性であった。うち 25 症例で遺伝子解析が行われ遺伝子型 2B のウイルスが 21 症例で検出された。残りは遺伝子型 1a、2 症例、型別不能が 2 症例であった。
- 4) CRS, CRI 疑い症例の検査を実施した。また、風疹ウイルスの排出がなくなるのを確認するための経時的な検査を実施した。
- 5) 麻疹 PCR 陰性例から、風疹ウイルス、パルボウイルス B19、HHPV6、HHPV7、コックサッキーウイルス A9 型、エンテロウイルス、エコーウイルス、ヒトメタニューモウイルス VZV、HSV、インフルエンザウイルス A 型、B 型、アデノウイルス、ライノウイルス等が検出された。これらの鑑別診断は麻疹症例の否定に有用であった。
- 6) 沖縄県においては 2012 年に WHO の求める排除の要件に照らして麻疹排除状態にあるとした。2013 年もすべての麻疹疑い症例が検査診断された上で、麻疹症例の報告がない事から麻疹排除状態が維持されていると考えられた。

#### A. 研究目的

WHO では麻疹の排除を「優れたサーベイランス体制が整った下で、常在性の麻疹ウイルスによる麻疹症例が 12 ヶ月間以上ない事」と定義し、サーベイランスの質を示す指標を示している。日本ではこれに対応するために「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく届出基準の改正により、2008 年 1 月 1 日より麻疹及び風疹は全数届出疾病となり、さらに平成 25 年 4 月 1 日より改訂された「麻疹に関する特定感染症予防指針」では、地方衛生研究所において全例のウイルス遺伝子解析の実施を求めている。本研究は医療機関、保健所、地方衛生研究所、感染研を結んだネットワークを構築し、さらに PCR 法を中心とした検査技術を標準化し、効率的で精度の高い麻疹検査診断サーベイランス体制を確立する事を目的としている。また得られる情報からより麻疹、風疹の検査診断法を検討する事も目的としている。

#### B. 研究方法

- 1) 各地区または検査状況をアンケート等で麻疹、風疹の検査状況を把握し解析する。
- 2) 病原体検出マニュアル等に従って依頼検体から麻疹、風疹の RT-PCR 法、ウイルス分離

法、IgM 抗体測定等の検査を実施し、麻疹あるいは風疹の診断を行う。また、ウイルス遺伝子が検出された場合、塩基配列を決定して系統樹解析を行い、遺伝子型を決定する。検査陽性例の場合、疫学的調査を行いウイルスの伝搬の経路を調査する。

- 3) 陰性症例となった場合、麻疹と混同しやすい発熱、発疹性疾患の鑑別検査を実施する。
- 4) リアルタイム PCR 法等の麻疹ウイルス、風疹ウイルスの新たな精度の高い、効率のいい遺伝子診断法を検討、評価する。
- 5) 地域における麻疹排除の進捗を確認するために WHO の麻疹排除基準に基づき排除の達成の状況を検討する。

#### 倫理面への配慮

臨床材料は疫学研究における倫理指針に基づき個人情報の保護等に配慮して行われた。

#### C. 研究結果

- 1) 2014 年に本研究班で確認された地方衛生研究所で実施された麻疹検査症例数は 2210 症例であった。うち、RT-PCR 検査陽性症例は 415 症例であり、412 症例で遺伝子解析がなされた (表 1)。検出されたウイルスは B3 型 (286 症例), D8 型(64 症例), D9 型(27 症例),

H1 型 (15 症例)、A 型(14 症例)、型別不能 (8 症例) であった。2006~2008 年の流行株の主流であり現在の日本の定着株を考えると D5 型 (バンコクタイプ) は検出されていない。

- 2) 2014 年に本研究班で確認された地方衛生研究所で実施された風疹の検査症例数はおよそ 984 症例であった。うち、RT-PCR 検査陽性症例は 29 症例であり、25 症例で遺伝子解析がされた (表 2)。検出されたウイルスは遺伝子型 2B、並びにワクチン株由来である 1a 型であった。型別不能の症例が 2 例あった
- 3) 昨年の風疹の流行に伴い、CRS, CRI の検査を東北・新潟ブロックで 3 例、北関東ブロックで 3 例実施した。風疹ウイルスの経時的検査では検体の確保にあたる保健所との連絡調整が重要であった。
- 4) 麻疹 PCR 陰性例から、風疹ウイルス、パルボウイルス B19、HHV6、HHV7、コックスサッキーウイルス A9 型、エンテロウイルス、エコーウイルス、ヒトメタニューモウイルス VZV、HSV、インフルエンザウイルス A 型、B 型、アデノウイルス、ライノウイルス等が検出された。これらの鑑別診断は麻疹症例の否定に有用であった。
- 5) 横浜市衛研では来年度から導入を予定しているリアルタイム PCR 法を評価した。RT-PCR 法で麻疹陽性の 6 症例由来の 24 検体と陰性の 24 症例由来の 129 検体を用い麻疹 real-time PCR 法との比較を行った所、すべての症例の診断は一致した。一方、RT-PCR 法で麻疹陽性となった 16 症例に由来する 64 検体、風疹陰性となった 8 症例に由来する 32 検体を用いて風疹 real-time PCR で判定してところ、陽性 16 症例中 11 症例が陰性、1 症例が判定保留と判定され、慎重に運用する必要があると思われた。
- 6) 2013 年末にデンカ生研の麻疹 IgM EIA キットが改良され偽陽性が減少する事が期待されている。検査センターでの結果が明らかになっている症例の検体から遺伝子検出法で検出されたウイルスをキット改良前と改良後で比較した。改良前のキットで IgM 陽

性となった 36 症例のうち 20 症例からウイルスが検出された。麻疹ウイルスが検出されたのは 1 例のみで他は風疹ウイルス (11 例)、B19V (5 例)、HHV (2 例)、EBV (1 例) であった。一方、改良後抗体陽性となった 6 症例からは麻疹ウイルスが検出された。一方、陰性 16 症例のうち、3 症例から麻疹ウイルスが検出された。これらの検体の採取時期は発疹出現 1 日前後であった。キットの改良により IgM 検査による偽陽性が減少したと考えられた。

- 7) 沖縄県では 2012 年に、WHO が示すサーベイランスの指標に照らして、沖縄県が麻疹排除状態にある事を示した。2014 年も麻疹疑い例 31 例すべてを検査診断し 1 例の麻疹症例を報告したが、フィリピンへの渡航履歴がある患者であったこと、遺伝子型 B3 であることから輸入例と判断した。この事から麻疹排除状態を維持していると判断した。

#### D. 考察

2014 年に地方衛生研究所で実施された麻疹検査数は 2210 症例であった。また PCR 陽性数 (遺伝子型 A を除く) は 400 症例であった。これは感染症発生動向調査で報告された 463 例のおよそ 86% であり、2013 年のおよそ 20% から大きく改善された。また 2014 年の検査診断 (IgM 抗体検査、遺伝子検査) は全報告例の約 92% となり、WHO が指標として求める検査診断率 80% を大きく上回った。これは麻疹 IgM 抗体の測定とともに PCR のための検体を地衛研に提出するよう求めていた「麻しんに関する特定感染症予防指針 (平成 25 年 4 月改訂)」が医師、自治体等に浸透したこと、民間検査センターで使われる麻疹 IgM kit が改良され、偽陽性が減少した事、春先に輸入麻疹例が増加し、関心が高まった事、等が理由として挙げられる。

2014 年に把握された風疹の PCR 検査数は 984 であり、昨年度の半分以下となった。風疹の症例が大幅に減少した事が主な原因と考えられるが、2014 年 4 月に公布された「麻しんに関する特定感染症予防指針」では麻疹と同様に、風疹が減少してきた時には全数 IgM 並びに遺伝子診断を求めている事がまだ十分に認

知されていない可能性も考えられた。

2014年に検出された麻疹ウイルス株は遺伝子型 D8、D9、H1、B3 型のウイルスであった。2014 年は日本が所属する WHO 西太平洋地域のフィリピン、ベトナム、中国で大きなアウトブレイクがありその影響をうけて麻疹症例数が倍増した。特に B3 型ウイルスは 286 症例から検出されており、遺伝子型 D5 に代わる新たな流行株となる可能性も危惧された。本年は地衛研で解析された麻疹ウイルスの遺伝子情報を基に、1 年以上伝播が継続したウイルスがない事を示し、新たな流行株が再興していない事を示した。今後も麻疹排除を達成しその状態を維持していくには、地衛研を中心とした本ネットワークの検査診断機能を高め、遺伝子診断による検査体制を維持、強化していく事が重要であろう。また、海外との往来が頻繁な現在では、日本における麻疹排除の進捗は恒久的なものではない。高いワクチン接種率、抗体保有率を維持する事で、日本において麻疹ウイルスの伝播が容易に起こらない状態に維持していく事がさらに大事である。

#### E. 結論

2014年の麻疹報告数は463例と昨年より倍増したが、そのうち、400症例(約86%)は地衛研において遺伝子検査が実施されていた。この高い検査実施率は、日本のサーベイランスの質を示すと共に、麻疹ウイルスの遺伝子解析を可能にし、日本の麻疹排除の進捗を示す重要な情報となった。今後も、高いワクチン接種率の維持とともに、地衛研を中心とした検査診断ネットワークの機能強化をはかり、またキットの改良により検査精度が向上した民間検査センターにおけるIgM抗体検査結果も効果的に融合させ、麻疹のサーベイランス体制を強化していく事が麻疹排除の達成、維持するために重要であろう。

#### F. 健康危機情報

なし。

#### G. 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. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67(4): 311-314.
- 2) Miyoshi M, Komagome R, Ishida S, Nagano H, Okano M. Epidemiology and laboratory diagnoses of rubella in Hokkaido district during the Nationwide Outbreak in Japan, 2011-2013. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67(6): 479-484.
- 3) Yasui Y, Mori Y, Adachi H, Kobayashi S, Yamashita T, Minagawa H: Detection and genotyping of rubella virus from exanthematous patients suspected of having measles using reverse transcription-PCR. *Jpn J Infect Dis* 67(5):379-391, 2014.
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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.
- 7) 長野秀樹, 三好正浩, 駒込理佳, 岡野素彦. 風疹の現況とその対策-北海道における情勢を中心に-. 道衛研所報. 2014;64:1-7.
  - 8) 調恒明<sup>1)</sup>, 村田祥子<sup>1)</sup>, 戸田昌一<sup>1)</sup>, 岡本(中川)玲子<sup>1)</sup>, 小川知子<sup>2)</sup>, 堀田千恵美<sup>2)</sup>, 小倉惇<sup>2)</sup>, 平良雅克<sup>2)</sup>, 仁和岳史<sup>2)</sup>: 風疹/先天性風疹症候群の検査、臨床と微生物 Vol.41, No3, 2014. 5. 229-234
  - 9) 安井善宏、尾内彩乃、伊藤雅、安達啓一、中村範子、廣瀬絵美、小林慎一、山下照夫、皆川洋子、荒ヶ田智子、浅井康浩、加藤勝子、竹内清美: ベトナム渡航者からの麻疹ウイルス遺伝子 HI 型の検出-愛知県、病原微生物検出情報 35(7):177-178, 2014.
  - 10) 加藤峰史、仁平 稔、喜屋武向子 新垣絵理、高良武俊、岡野祥、久高潤、照屋忍、高嶺明菜、金城恵子、小林孝暢、山川宗貞、伊禮壬紀夫、平良勝也、大野惇、糸数公、新里 敬、渡辺蔵人、伊波千恵子、知念正雄、フィリピンからの B3 型麻疹ウイルスによる輸入症例、病原微生物検出情報 35(4):103-105, 2014
  - 11) 小林和夫、田中智之、東野博彦、八木由奈、塩見正司、吉田英樹、廣川秀徹、奥町彰礼、松本治子、田邊雅章、高橋和郎、中川直子、高野正子、入谷展弘、信田真里、松岡太郎、笹井康典 感染症発生動向調査解析評価小委員会 (大阪府・大阪市・堺市・東大阪市・高槻市・豊中市・枚方市)、大阪府における麻疹流行状況-2014年前半-、IASR Vol. 35 p. 296- 298: 2014年12月号
  - 12) 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)
  - 13) 山岸拓也、伊東宏明 八幡裕一郎 中島一敏 松井珠乃 高橋琢理 木下一美 砂川富正 奥野英雄 多屋馨子 大石和徳 駒瀬勝啓 三崎貴子 丸山絢 大嶋孝弘 清水英明 岩瀬耕一 岡部信彦 小泉祐子 平岡麻理子 瀬戸成子 杉本徳子 荷見奈緒美 熊谷行広 大塚吾郎 杉下由行 甲賀健史 鈴木理恵子 阿南弥生子 舟久保麻理子 弘光明子 坂本洋 阿部勇治 氏家無限 潜在的な疫学リンクが疑われた D8 型ウイルスによる麻疹広域散発事例 病原微生物検出情報 35 (4) ; 100 - 102 (2014)
  - 14) 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)
  - 15) 竹田誠 駒瀬勝啓 輸入麻疹と国内伝播感染症 44(6) 206-217 (2014)
- ## 2. 学会発表
- 1) Kouji Sakai, Yasushi Ami, Maino Tahara, Toru Kubota, Masaki Anraku, Noriko Nakajima, Tsuyoshi Sekizuka, Katsuhiko Komase, Makoto Kuroda, Hideki Hasegawa, Yoshihiro Kawaoka, Masato Tashiro, Makoto Takeda, The host protease TMPRSS2 is essential for influenza A virus pathogenicity 13<sup>th</sup> Awaji International forum on infection and immunity. 2014 年 9.23-26
  - 2) 小川知子、小倉惇、堀田千恵美、平良雅克、仁和岳史: 風疹 IgM 抗体についての考察、平成 26 年度 (第 29 回) 関東甲信静支部ウイルス研究部会 2014. 9. 25~26 長野市長澤耕男<sup>1)</sup>、石和田稔彦<sup>2)</sup>、小倉惇<sup>3)</sup>、小川知子<sup>3)</sup>、竹内典子<sup>2)</sup>、菱木はるか<sup>1)</sup>、内藤幸子<sup>1)</sup>、下条直樹<sup>1)</sup>: Real-time PCR 法にて啓示的にウイルス量を測定した先天性風疹感染 (CRI) の 1 例、第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会 2014. 10. 18

- ～19 東京都
- 4) 岩田眞美、七種美和子：横浜市における麻疹患者発生時の対応 第 63 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2014 年 10 月 29～31 日
  - 5) 皆川洋子：愛知県内で検出される麻疹ウイルス遺伝子型の変遷、第 261 回日本小児科学会東海地方会、2014 年 5 月 18 日 愛知県長久手市
  - 6) 皆川洋子、児玉洋江：平成 26 年度麻疹・風疹レファレンスセンター報告、平成 26 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、名古屋市、2015 年 3 月 6 日
  - 7) 角田徳子、長谷川道弥、林志直、甲斐明美、他、東京都における麻疹および風疹の発生状況と遺伝子検査（2013～2014 年）、平成 26 年度地方衛生研究所全国協議会第 29 回関東甲信静支部ウイルス研究部会（甲府、2014）
  - 8) 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
  - 9) 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
  - 10) 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
  - 11) 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

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

### 3. その他

- 1) 麻疹患者調査事業における麻疹患者報告状況(2014 年)  
[http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/2f/msl/msl\\_2014.html](http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/2f/msl/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)

### マスメディアへの情報提供

- 1) 麻疹の流行状況と対策  
NHK 名古屋 東海地方ニュース  
2014 年 4 月 1 日放送
- 2) 麻疹の流行状況と対策  
東海テレビスーパーニュース  
2014 年 4 月 17 日放送
- 3) 麻疹の流行状況と対策  
CBCテレビ イッポウ  
2014 年 4 月 18 日放送
- 4) 麻疹の流行状況と対策  
名古屋テレビ ドデスカ!  
2014 年 4 月 22 日放送

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. その他 なし

表1. 地衛研における麻疹検査実績

麻疹 ブロック	検査症 例数	陽性数	遺伝子 解析数	遺伝子型					
				D8	D9	B3	H1	A	不明
北海道	37	12	12	1	0	11	0	0	0
東北・新潟	50	3	3	0	0	3	0	0	0
北関東	905	126	126	24	16	73	1	5	7
南関東・ 甲信静	321	78	78	24	5	45	2	2	0
北陸	14	0	0	0	0	0	0	0	0
中部	153	43	43	0	1	40	2	0	0
近畿	448	115	112	11	1	85	10	4	1
中国・四国	105	17	17	3	0	13	0	1	0
九州	146	20	20	1	4	15	0	0	0
沖縄	31	3	3	0	0	1	0	2	0
合計	2210	417	414	64	27	286	15	14	8

表2. 地衛研における風疹検査実績

麻疹 ブロック	検査症 例数	陽性数	遺伝子 解析数	遺伝子型				
				2B	1E	1J	1a	不明
北海道	33	3	2	2	0	0	0	1
東北・新潟	19	2	2	3	0	0	0	0
北関東	227	6	6	4	0	0	2	0
南関東・ 甲信静	281	9	7	7	0	0	0	0
北陸	14	0	0	0	0	0	0	0
中部	156	5	5	5	0	0	0	0
近畿	176	3	2	0	0	0	0	2
中国・四国	35	1	1	0	0	0	0	1
九州	13	0	0	0	0	0	0	0
沖縄	30	0	0	0	0	0	0	0
合計	984	29	25	21	0	0	2	4

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）  
「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」班  
分担研究報告書  
「麻疹の排除評価に関する研究」

研究分担者 駒瀬 勝啓

国立感染症研究所ウイルス第3部

研究協力者 染谷健二、關文緒、中津祐一郎、田原舞乃、酒井宏治

国立感染症研究所ウイルス第3部

### 研究要旨

WHO は麻疹の排除された状態を「すぐれたサーベイランス体制が存在するある地域(国)において、そこで流行していた麻疹ウイルス（土着株）による麻疹の伝播が12ヶ月間以上ない状態」と定義し、また、新たに侵入したウイルスの伝播が1年間以上継続した場合を「流行の再興」と定義している。日本の麻疹の土着株は2006～2008年の流行の主体であった遺伝子型D5のウイルスとされているが、この遺伝子型のウイルスは2010年5月以降に検出されておらず、すでに4年が経過している。一方、最近の麻疹は海外から持ち込まれた遺伝子型D4、D8、D9、H1、B3等のウイルスが原因である。日本が排除認定をうけるには、遺伝子型D5型が検出されない事とともにこれらの新しい遺伝子型のウイルスが1年間以上、国内で伝播していない事を示す必要がある。2013年までは新たな流行株の再興はないと考えられた。2014年は463例の麻疹が報告された。そのうちおよそ79%のウイルスの遺伝子が解析されたが遺伝子型D5ウイルスは検出されなかった。一方、遺伝子型D8、D9、H1、B3のウイルスが検出された。より詳細な遺伝子解析により各遺伝子型のウイルスをサブタイプに分類しそれぞれの流行曲線をかいて解析した結果、2010年以降、1年間以上伝播が継続したウイルスはないと判断した。よって2014年においても日本は実質的に麻疹排除状態にあると考えられた。

### A. 研究目的

麻疹はWHOが排除、根絶を目指す感染症である。日本が所属するWHO西太平洋地域(WPR)では2012年（現在は2012年以降できるだけ早く）までに排除を達成する事を目指している。日本においては2006-2008年に10-20代を中心とした麻疹の流行があり、2007年末に「麻しんに関する特定感染症予防指針」が告示された。指針では10代に対する補足的麻疹風疹ワクチン接種の実施やサーベイランス体制の強化のため、麻疹、風疹を全数届出疾病にする等の対策を示した。これら効果もあり、2009年以降の麻疹症例数は激減し、2013年の麻疹報告数は300例を下回った。

WHOは麻疹排除状態を「すぐれたサーベイランス体制が存在する下で、その地

域(国)に土着する麻疹ウイルスによる麻疹の伝播が12ヶ月間以上ない状態」と定義しており、麻疹排除の達成には麻疹の原因ウイルスが従来から流行していた土着株か、新たに侵入してきた輸入ウイルスかの鑑別が必要となる。日本では2010年5月以降、かつての流行株であった遺伝子型D5のウイルスは検出されておらず実質、排除状態にあると考えられている。しかし、2014年にはフィリピン、ベトナム、中国等で麻疹が流行した事もあり2013年のおよそ2倍にあたる463例の麻疹が報告された。これらのウイルスが日本で1年間以上継続して流行していた場合、あらたな土着株とされ、麻疹排除状態の定義には合わなくなる。

本研究は検出されたウイルス遺伝

子を詳細に解析することで、新たな流行株が再興しているのか否かを検討し、麻疹排除の進捗を検証する事を目的としている。

#### B. 研究方法

- 1) 地方衛生研究所で解析されたウイルス遺伝子情報を集約し、遺伝子配列により各遺伝子型内のウイルスを細分類した。
- 2) 分類されたウイルス群ごとに流行曲線を作成し、同じ配列を持つウイルスの伝播の状況を確認した。
- 3) 上記のデータに患者の発症前の海外渡航歴等の情報を加味して、新たな流行株となったかを確認した。

#### 倫理面への配慮

臨床材料は疫学研究における倫理指針に基づき個人情報保護等に配慮して行われた。

#### C. 研究結果

##### 1) 2014年の麻疹の流行状況

2013年の報告麻疹症例数は232例であったが、2014年は増加に転じ463例が報告された。うち、約79%にあたる365症例で麻疹ウイルス遺伝子が検出され、355症例で遺伝子型決定部位であるN遺伝子450塩基の配列が決定された(約77%)。検出されたウイルスは遺伝子型B3が261株、D8が57株、D9が22株、H1が15株であった。

##### 2) 遺伝子型B3ウイルスの流行の解析

遺伝子型B3の麻疹ウイルスは2013年5月に福岡県で初めて検出された。タイからの帰国者であった。その後、B3型ウイルスは287症例から検出された。そのうち、遺伝子配列が利用可能であった209株のウイルスの系統樹解析を実施した。その結果、検出された遺伝子型B3のウイルスは14群のサブタイプに分類された。もっとも高い頻度で検出されたサブタイプはB3-1で全体のおよそ74%(153株)をしめた。またサブタイプB3-3が約11%(23株)、B3-2株が約8%(17株)であった(図1)。サブタイプB3-1のウイルスは2014年のフィリピンの流行の主流をなしたウイルス

で、2014年には世界各地で報告されている。日本では2013年8月から9月にかけて愛知県で起こったアウトブレイクの後、10週間にわたりこのサブタイプのウイルスは検出されなかったが、2013年12月から2014年5月までにサブタイプB3-1ウイルスによる麻疹症例が136例報告された。136症例のうち、36症例は発症前に主にフィリピンへの渡航歴があることから、フィリピンから同じ遺伝子配列を持つウイルスが繰り返し持ち込まれたと考えられた。2014年5月にサブタイプB3-1のアウトブレイクが一度終息し、その後10週にわたってB3-1は検出されなかった(図2)。一方、サブタイプB3-3は2013年の年末から京都を中心に23症例からなるアウトブレイクを起こしたがその後、検出されていない。サブタイプB3-2は2014年に第3週から第27週までに弧発例4例と11症例からなるアウトブレイクがあったがそれ以降、このサブタイプのウイルスも検出されていない。その他のサブタイプは弧発例かそれから派生した3名以内の小さなアウトブレイクを起こしたが通年の流行はみられなかった。これらより遺伝子型B3のある特定のウイルスが1年間以上継続して伝播していないと考えられた。

##### 3) 遺伝子型D8ウイルスの流行の解析

2010年～2014年の間に検出された遺伝子型D8ウイルスのうち、遺伝子配列が入手できた株を系統樹解析した結果、12のサブタイプに分類された。サブタイプD8-6が約67%をしめ、次いでサブタイプD8-7が約22%であった(図3)。サブタイプD8-6は2011年12月に千葉県で7症例、愛知県、岐阜県で27症例からなるアウトブレイクをおこしたが2012年3月に終息した。2012年9月、10月には宮崎県でタイからの帰国者がサブタイプD8-6ウイルスによる麻疹を発症、7例におよぶアウトブレイクとなった。2013年になると3月～5月にかけて9名の患者からなるアウトブレイクがあった。うち2名が発症前に別々にタイへいつていることから、同じ配列だが異なる起源のウイルスによる流行であった可能性が考えられた。2014年3月～8月



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

#### 4) 遺伝子型D9ウイルスの流行の解析

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

#### 5) 遺伝子型D4ウイルスの流行の解析

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

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

#### 6) 遺伝子型H1ウイルスの流行の解析

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

#### D. 考察

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

#### F 結論

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

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

F. 健康危機情報  
なし。

G. 研究発表  
論文発表

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

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

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

学会発表  
国際学会

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

国内学会

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

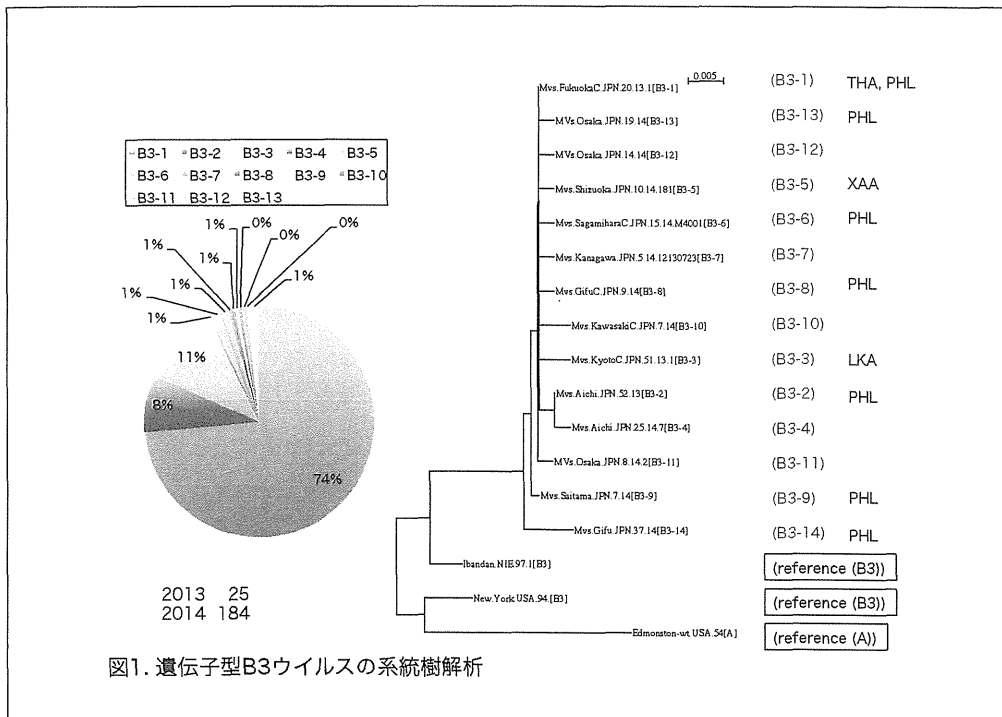
- 篤、竹田誠、宿主プロテアーゼ TMRSS2 はセンドライウイルスの病原性決定因子のひとつである、第 157 回日本獣医学会学術集会、平成 26 年 9 月 9 日～12 日、札幌
4. 酒井宏治、關文緒、加納和彦、網康至、田原舞乃、駒瀬勝啓、前仲勝実、山口良二、竹田誠、野生型イヌジステンパーウイルスのヒト SLAM 利用能獲得に必要な変異、第 62 回日本ウイルス学会学術集会 平成 26 年 11 月 10 日～12 日 横浜
5. 岡部信彦、駒瀬勝啓、砂川富正、竹田 誠、多屋馨子、中野貴司、蜂谷正彦、三崎貴子、吉倉 廣、渡瀬博敏、国内の麻疹排除 (measles elimination) 状況に関する考察、第 18 回日本ワクチン学会学術集会 平成 26 年 12 月 6 日～

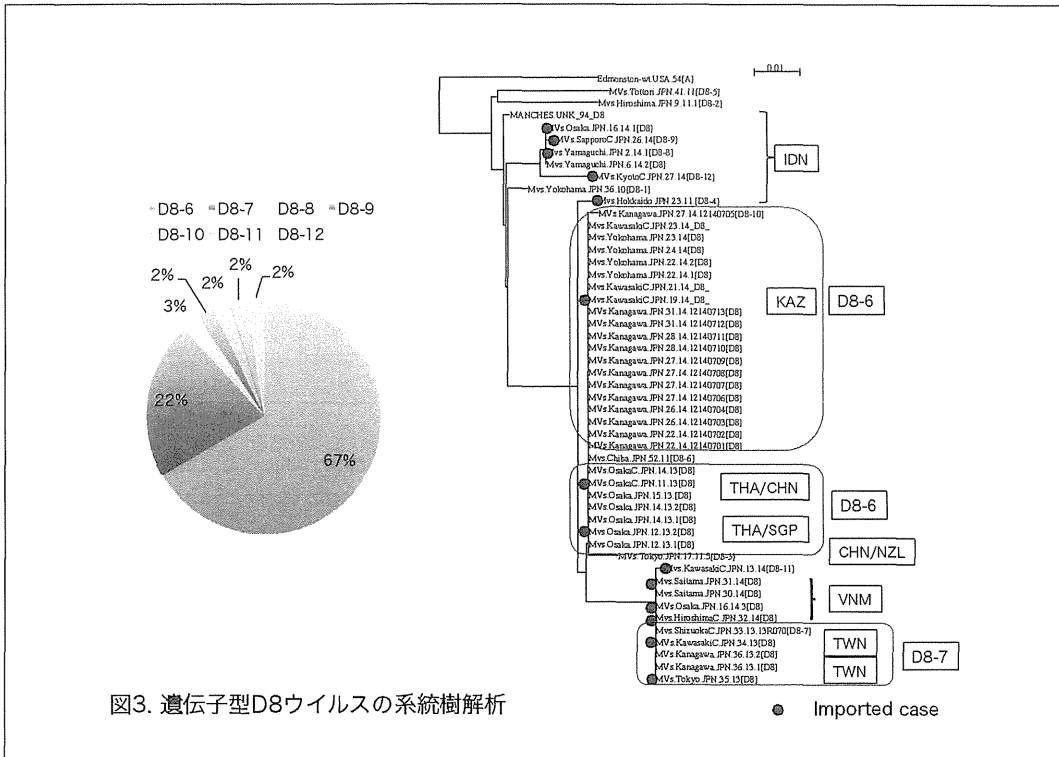
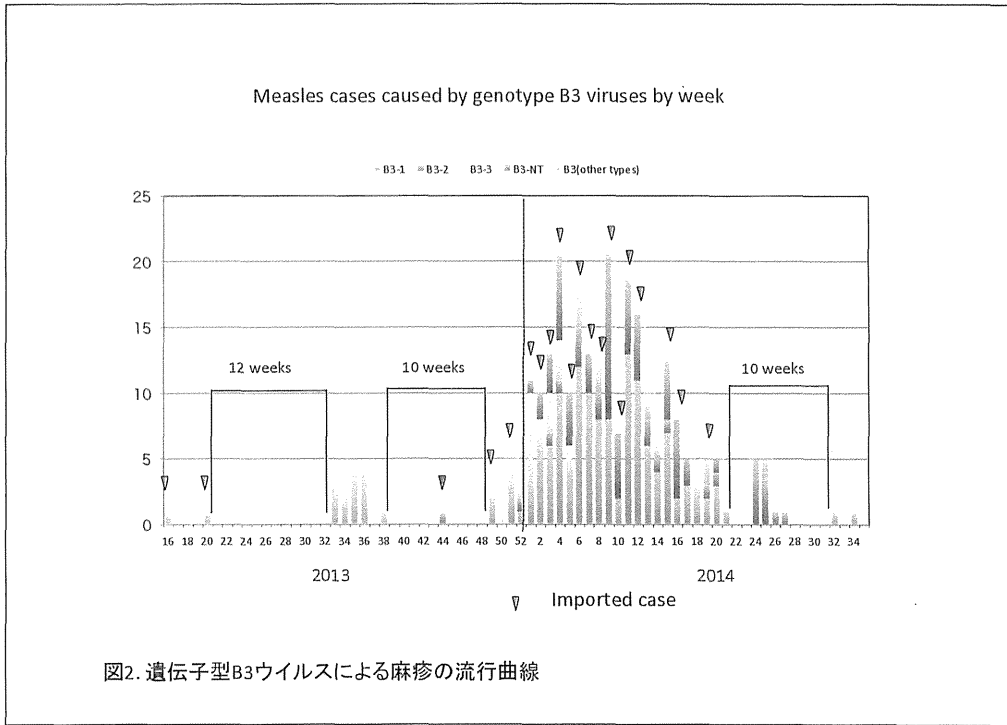
- 7 日 福岡
6. 多屋馨子、佐藤弘、奥野英雄、新井智、神谷元、八幡裕一郎、伊東宏明、福住宗久、砂川富正、駒瀬勝啓、竹田誠、大石和徳、麻疹・風疹に関する最近の国内疫学情報について、第 18 回日本ワクチン学会学術集会 平成 26 年 12 月 6 日～7 日 福岡

3. その他  
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし  
2. その他 なし





## Measles cases caused by genotype D8 virus by month

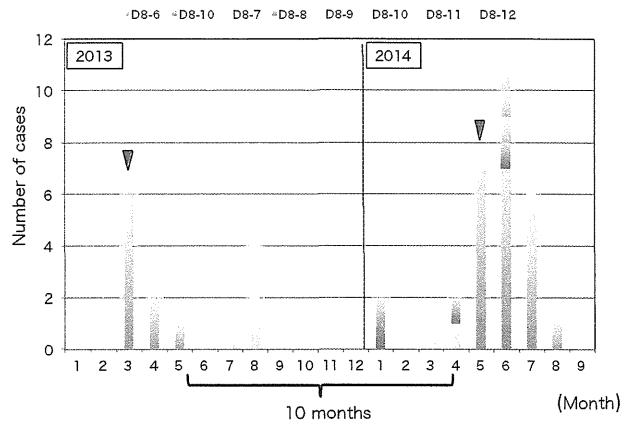


図2. 遺伝子型D8ウイルスによる麻疹の流行曲線

▽ Imported case

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)  
分担研究報告書

麻疹ならびに風疹排除およびその維持を科学的にサポートするための実験室検査に関する研究  
研究分担者 駒瀬 勝啓

2014 年の北海道における麻疹・風疹について

協力研究者 三好正浩、駒込理佳、長野秀樹、岡野素彦(北海道立衛生研究所)  
大西麻実、古舘大樹、水嶋好清(札幌市衛生研究所)

研究要旨

2014 年の北海道における麻疹患者報告数は 13 例であった。このうち遺伝子検査が実施された症例は 12 例あり、11 例から麻疹ウイルスの遺伝子型 B3 が、1 例から同 D8 が検出された。遺伝子検査が行われなかった 1 例は、IgM 抗体指数が 8.64 と高値であったため届出となった。一方、風疹患者報告数は 4 例であった。このうち遺伝子検査が実施され、かつ風疹ウイルス遺伝子が検出された症例は 3 例あり、2 例から遺伝子型 2B が検出されたが、1 例は型の同定に至らなかった。他の 1 例は臨床診断例であった。なお、同年における麻疹及び風疹の検査件数は、北海道立衛生研究所 20 例、札幌市衛生研究所 17 例であった(同一検体について両方の検査を実施)。

**A. 目的**

北海道では、2001 年の麻疹の流行を受け、小児科医会や自治体を中心として「北海道はしかゼロ作戦」が展開された。その後、麻疹患者報告数は減少傾向を示したが、2006 年末からの関東地方における麻疹の発生に続き、2007～2008 年には北海道においても複数の地域で報告数の増加をみた。一方、風疹は 2012～2013 年に全国的に流行し、北海道においても多数の患者発生をみた。

2008 年 1 月 1 日より麻疹及び風疹は全数把握対象疾患となり、そのための病原体サーベイランスをさらに充実させることが重要となった。さらに 2013 年 4 月 1 日には、「麻しんに関する特定感染症予防指針」の一部改訂がなされ、2015 年度

の麻疹排除の達成を目標に掲げ、迅速な行政対応を行う必要性から、診断後可能な限り 24 時間以内の届出を行うと共に、検体の確保、検査診断の実施等、対応の強化がはかられた。麻疹患者が確認された際には、原因ウイルスの感染経路を把握することが防疫対策に重要である。そのためには、患者から検出された麻疹ウイルスの遺伝子型を同定することも大切である。また、発熱・発疹等を呈する風疹は、鑑別疾患として重要である。今回、2014 年の北海道における麻疹及び風疹の発生状況とその検査結果について報告する。

**B. 方法**

麻疹及び風疹の診断は臨床症状のみから

では困難であり、また、血清 IgM の検査結果についても非特異反応や交差反応による可能性もある。従って麻疹・風疹の検査には、遺伝子検査等の病原体を直接検出する方法の実施が重要である。そのため、医療機関から提供された患者の咽頭拭い液、尿、血液(末梢血単核球:PBMC)について、キアゲン社のキットを用いて RNA を抽出し、遺伝子検査を行った。

麻疹については、精製 RNA を鋳型とした RT-PCR 法にて麻疹ウイルス H タンパク質の 349 塩基と N タンパク質の C 末端側をコードする遺伝子領域の 536 塩基を増幅した。RT-PCR 法の手技は国立感染症研究所が作成した病原体検査マニュアルに従った。麻疹抗体は、血漿あるいは血清中の IgM を『麻疹 IgM「生研」』(デンカ生研)を用いて測定した。N タンパク質遺伝子を増幅することができた検体については、世界保健機関が推奨する 450 塩基の解析領域について塩基配列を解読し、相同性検索を行って麻疹ウイルスの遺伝子型を同定した。

風疹については RT-PCR によって非構造タンパク質をコードする NS 領域 157 塩基を増幅した。NS 遺伝子を増幅することができた検体については、エンベロップをコードする E1 遺伝子の 739 塩基について塩基配列を解読し、相同性検索を行って風疹ウイルスの遺伝子型を同定した。

## C. 結果と考察

### 1. 検査件数とウイルス検出状況

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

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

### 2. 麻疹の報告状況と検査結果について

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

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

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

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

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

### 3. 麻疹の報告状況と検査結果について

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

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

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

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



風疹は数年を経て大流行を引き起こすことが明らかにされており、引き続き発生動向に注意する必要がある。風疹は、妊娠初期の妊婦が感染した場合、胎児が先天性風疹症候群を呈することがあり、その発生頻度は流行規模に左右される。風疹は、予防接種によって排除が可能な疾患である。風疹の流行や先天性風疹症候群の発生を防止するためには、予防接種の勧奨に加え、ウイルス学的検査に基づいた発生動向の正確な把握と積極的疫学調査を含む行政による注意喚起や啓蒙が肝要である。

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

#### D. 健康危機情報

なし

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Miyoshi M, Komagome R, Ishida S,

Kikuchi M, Sato H, Ito H, Nagano H, Okano M. Recent progress toward measles elimination in Hokkaido, Japan, during 2011-2012. Jpn J Infect Dis. 2014;67(4):311-314.

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

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 2014年の北海道における麻疹・風疹検査

検査 件数 (患者 数)	ワクチン接種歴			検体種別			ウイルス遺伝子の検出			
	あり	なし	不明	拭い液	尿	血液	麻疹	風疹	その他	
北海道	20	6	7	7	19	14	16	8(B3)	2(2B: 1, 型 不明: 1)	Ad-6: 1
札幌市	17	6	3	8	16	16	16	4(B3: 3, D8: 1)	1(2B)	

表2 2014年の北海道における麻疹報告例

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

<sup>1)</sup>: 民間検査センターの結果も含む, <sup>2)</sup>: 遺伝子検査の情報無し

表3 2014年の北海道における風疹報告例

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

<sup>1)</sup>: 民間検査センターの結果も含む, <sup>2)</sup>: 遺伝子検査の情報無し