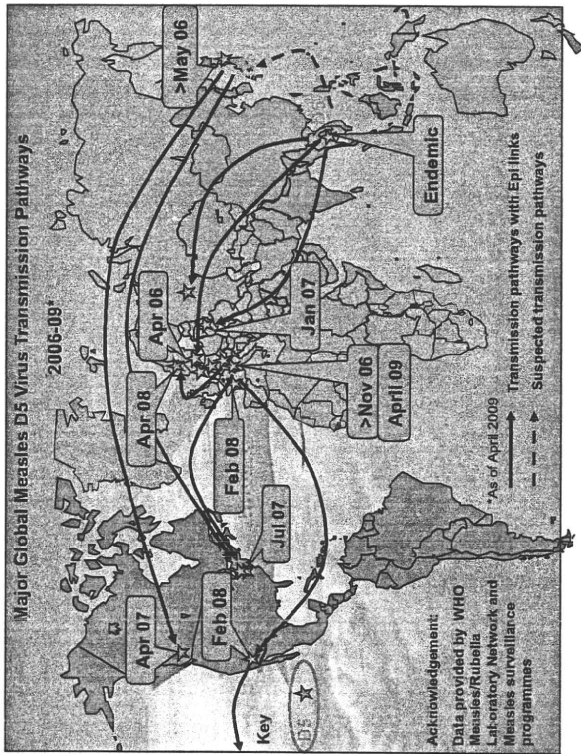


麻疹のわが国からの、西太平洋地域からの、
そして世界からの排除



地域同士が、世界全体が協調しなければ、決して達成されない目標である。



日本への期待

Measles Control Goals by WHO Region, 2008



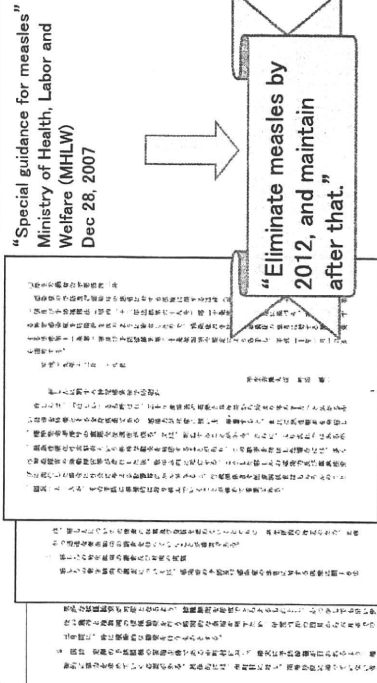
西太平洋地域

The WHO Regions of the Americas, Europe, Eastern Mediterranean, and Western Pacific have measles elimination goals.
The WHO Regions of Africa and South-East Asia have mortality reduction goals.

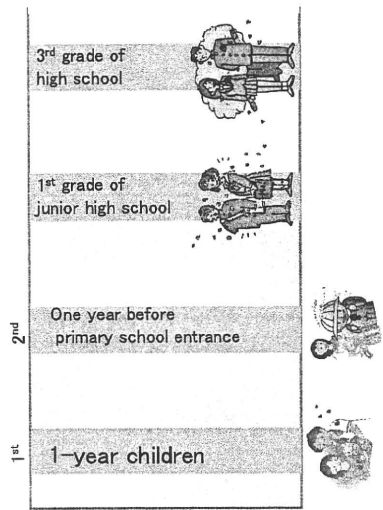
日本(国立感染症研究所ウイルス第三部を拠点として)

世界特別麻疹実験室
西太平洋地区レファレンス実験室

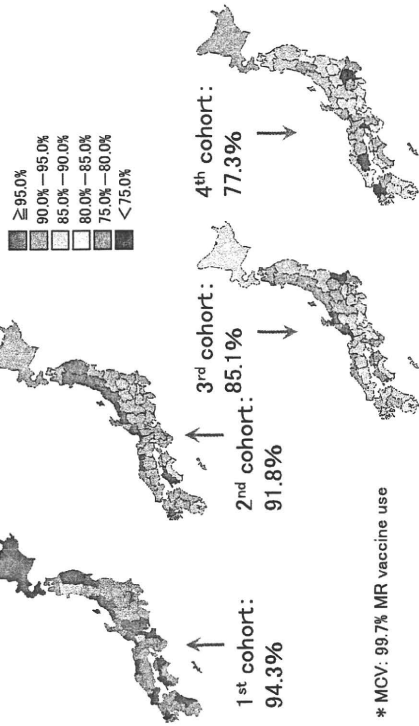
Challenge has started!!



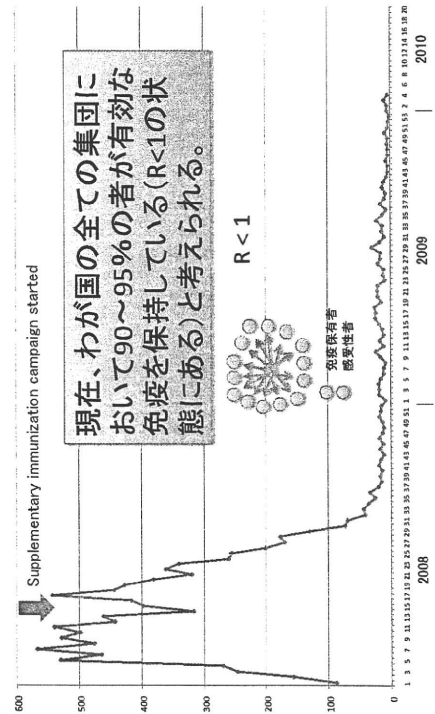
Supplementary immunization for 5 years targeting at teens from 2008



MCV* coverage in 2008



Reported case transition by week since 2008



麻しんに関する特定感染症予防指針(厚生労働省告示第四百四十二号)(平成十九年十二月二十八日)

我が国における麻しん患者の発生数が一定数以下になった場合には(中略)原則として検査室での診断で麻しんと診断した症例のみの報告を求めるとする。

研究班の目的

- わが国の麻疹流行実態の完全解明、継続的な把握
 - 上記達成のための技術的問題点の洗い出しと解決法の開発
 - 上記達成のための政策的問題点の洗い出しと解決案の提言
- 流行実態の把握をもとにした排除達成・維持に向けた提言
- 排除状態の維持の根幹に関わる抗原性変化の可能性や犬ジステンパー問題等への科学的回答
- わが国から世界への発信

竹田 誠
国立感染症研究所
ウイルス第3部・部長

柳 雄介
九州大学大学院
医学研究院・教授
日本ウイルス学会理事

前仲勝実
北海道大学大学院
薬学研究科・教授

小澤邦壽
群馬県衛生環境研究所
地方衛生研究所
全国協議会・会長

調 恒明
山口県環境保健センター
地方衛生研究所
全国協議会感染症部会長

木村博一
国立感染症研究所
感染症情報センター・室長

駒瀬勝啓
国立感染症研究所
麻疹担当室・室長

森嘉生
国立感染症研究所
麻疹担当室・室長

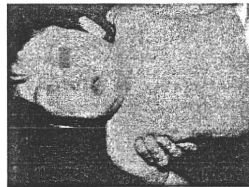
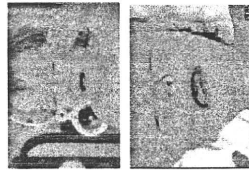
麻疹風疹レファレンスセンター 全国地方衛生研究所

研究者	所属・役職	分担する主な研究項目
竹田 誠	国立感染症研究所 ウイルス第3部・部長	統括 診断技術の向上
駒瀬勝啓	国立感染症研究所 麻疹担当室・室長	検査法の標準化 検体輸送体制の構築
森嘉生	国立感染症研究所 風疹担当室・室長	検査法の標準化 鑑別診断法の強化
木村博一	国立感染症研究所 感染症情報センター・室長	流行解析法
小澤邦壽	地方衛生研究所 全国協議会・会長	全国自治体の連携強化
調 恒明	地方衛生研究所 全国協議会・感染症部会長	流行の全国実態調査
柳 雄介	九州大学大学院 医学研究院・教授	分離法の改良 病態解明
前仲勝実	九州大学生体防御医学研究所 准教授	抗原の構造解析 ワクチン効果(液性免疫)

平成22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

早期麻疹排除及び排除状態の維持 に関する研究

第2回班会議スライド 平成23年1月24日、25日
 竹田 誠



何故、麻疹排除なのか

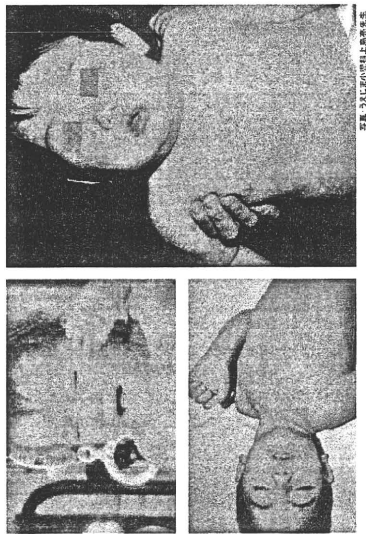


写真 3歳児の児科は麻生先生

麻疹の致死率(最近の流行のもの)

年	国	致死率	参考文献
1987-1988	日本(秋田)	0.27%	日本小児科学会雑誌(1990)94巻7号 1616-1621
1988	日本(沖縄)	0.39%	中村正治ら(2000年)沖縄県衛生環境研究所報 第34号
2003	ニジェール	9.7%	Nandy et al. (2006) Clin Infect Dis 42:322-8.
2004	ニジェール	4.6%	Grais et al. (2007) PLoS Med 4:e16.
2004	スーダン	0.9%	Coronado et al. (2006) J Trop Ped 52: 328-334.
2004-2005	ネパール	1.1%	Joshi et al. (2009) Bull World Health Organ 87:456-465
2005	チャド	4.0%	Grais et al. (2007) PLoS Med 4:e16.
2005	ナイジェリア	10.8%	Grais et al. (2007) PLoS Med 4:e16.
		5歳未満小児	
		5歳未満小児	

参考文献
 Cairns et al. (2010) Emerging Themes in Epidemiology 7:4
 Challenges in measuring measles case fatality ratios in settings without vital registration.

スペイン風邪による致死率(日本)

流行期間	致死率
第一回 1918年8月～1919年7月	1.22%
第二回 1919年8月～1920年7月	5.29%
第三回 1920年8月～1921年7月	1.65%

参考文献
 内務省衛生局:流行性感冒 (1922)

新型H1N1インフルエンザによる致死率

症例数	死亡	致死率
アメリカ 47(百万人)	9820人	0.02%
日本 12.6(百万人)	65人	0.00067%

参考文献
 Kamigaki and Oshitani (2009) PLoS Curr 20:1:RRN1139.

何故、麻疹排除なのか

麻疹は、わが国において誰もが一般的に罹患しうる感染症の中で、最も致死率の高い感染症である。

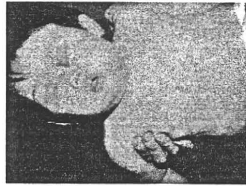
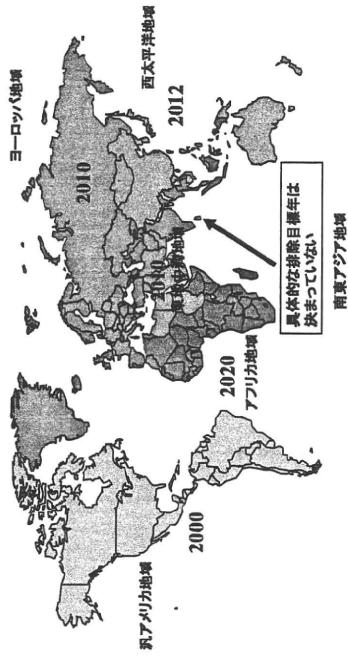


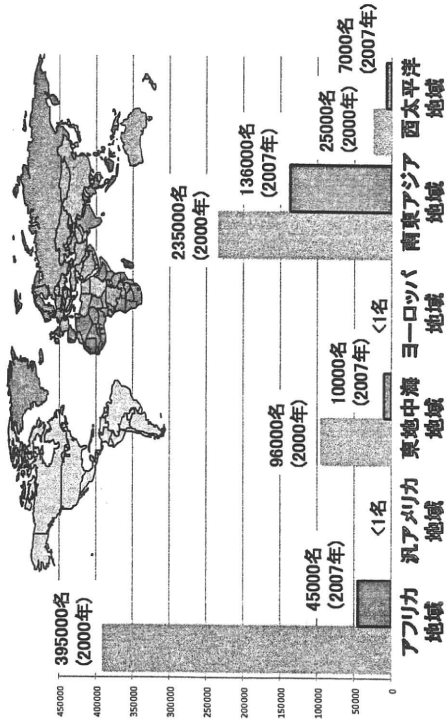
写真: 赤松 隆夫

WHO地域毎の麻疹排除目標



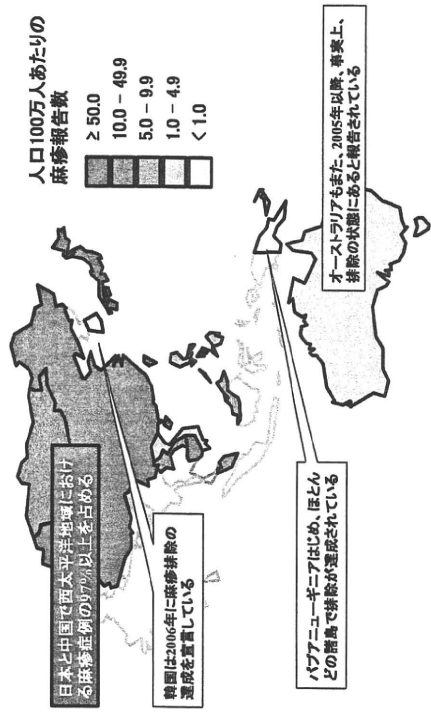
参考資料 P. Strebel 8th Global Measles and Rubella LabNet Meeting 2010 September 20-22

世界における麻疹による推定死亡者数



参考資料 MMR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 Dec 5;117(48):1303-6.

西太平洋地域の麻疹発生状況(2008年)



参考資料 P. Sridaek Global measles management meeting 2009 October

中国

2010年9月11-20日
 約1億人(9646万人)の小児を対象とした
 麻疹ワクチンの接種キャンペーンを実施

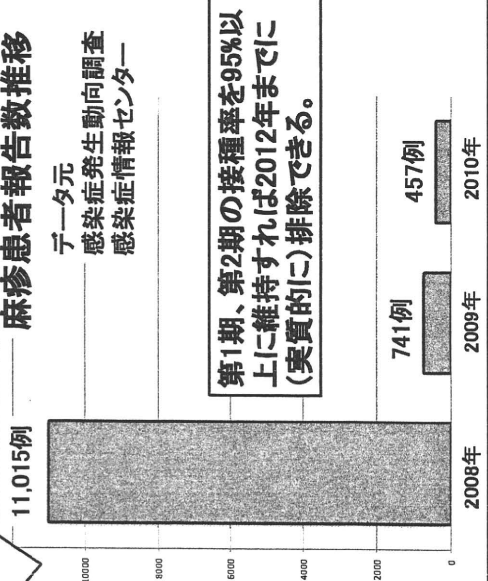


- 2006年 麻疹含有ワクチン2回定期接種の導入
- 2007年 麻疹に関する特定感染症予防指針告示
- 2008年 全数把握の開始
 中学1年生、高校3年生相当年齢者への
 補足接種(5年間)開始

麻疹に関する特定感染症予防指針
 (2007年12月)

麻疹患者報告数推移

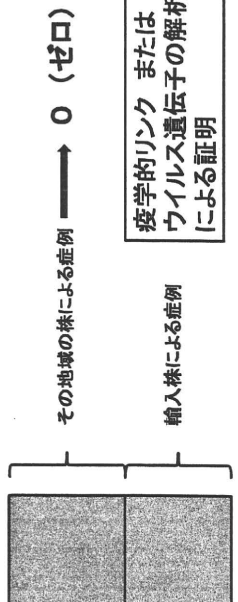
データ元
 感染症発生動向調査
 感染症情報センター



第1期、第2期の接種率を95%以上
 に維持すれば2012年までに
 (実質的に)排除できる。

麻疹排除

ある定められた地域において質の高いサー
 ベイランスの元で、12ヶ月以上にわたり地域
 性の麻疹の伝播がないこと(その状態)



II. 分担研究報告

平成 22 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）

「早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究」

分担研究報告書

「麻疹検査技術の標準化、並びに検体輸送体制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

協力研究者

長野秀樹、駒込理佳、三好正浩、工藤伸一、岡野素彦	北海道立衛生研究所
菊地正幸、村椿絵美、伊藤はるみ	札幌市衛生研究所
青木洋子	山形県衛生研究所
小川知子、涌井拓、照屋富夫	千葉県衛生研究所
七種美和子	横浜市衛生研究所
岩井雅子	富山県衛生研究所
皆川洋子、安井善宏、伊藤雅、小林慎一、安達啓一	愛知県衛生研究所
續木雅子、広瀬かおる、山下照夫	
加瀬哲男、倉田貴子、宮川広実	大阪府立公衆衛生研究所
渡邊宜朗	山口県環境保健センター
石橋哲也、吉富秀亮、田上四郎、世良暢之	福岡県保健環境研究所
平良勝也、岡野祥、仁平稔、糸数清正	沖縄県衛生環境研究所
田中 智之、内野 清子、狩山 雅代、吉田 永祥	堺市衛生研究所
庵原俊昭、浅田和豊、菅 秀浅田和豊、菅 秀	国立病院機構三重病院小児科
伊藤正寛	京都市公衆衛生研究所
赤地重宏、田沼正路、大熊和行	三重県保健環境研究所

研究要旨

世界保健機関 (WHO) が目指す麻疹排除を達成するには、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かった事を証明する必要がある。WHO では質の高いサーベイランスの要件の一つとして、WHO により認定された 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組織で検査診断が実施されることを求めている。本麻疹小班では、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、WHO の求めるようなサーベイランス体制を確立し、かつそれを有効に運営できる環境をつくることを目的としている。

2010 年度の本研究班では以下のことが検討された。

- 1) 2010 年に感染症発生動向調査に届出のあった麻疹例は 457 例、検査診断例は修飾麻疹例を含めて 329 例であったがその大部分は民間の検査センターで実施され、地方衛生

研究所による検査診断体制がまだ十分に利用されていない状況は続いていた。

- 2) 2010年1月から12月の間に、少なくとも297症例の検体が地方衛生研究所に搬送され、主に麻疹診断マニュアルに基づいた RT-PCR による検査が行われた。これらのうち RT-PCR 検査陽性例は24症例であった。
- 3) RT-PCR 陽性の24症例のうち、3症例からは遺伝子型 A のウイルスゲノムが検出されワクチン株由来であると考えられた。また、残り21症例中、20例が海外（中国、インド、フィリピン等）に由来する麻疹である可能性が疫学的調査により示され、ウイルスゲノム解析によって裏付けられた。また、1症例は2007年、2008年の流行株である D5 型であった。これらからウイルスゲノム解析の重要性が示された。
- 4) 麻疹発生報告があつてから、検体を採取するまでの時間は地域によって異なっており、それぞれの状況にあつた検体採取、搬送法の検討し、発生早期に検体が採取できる体制をつくる必要があると考えられた。
- 5) 検体採取日と測定法による検出率を検討した。ワクチン接種歴のある症例では発疹出現後2日でも PCR での検出ができなかった症例もあつた。一方、11病日でも PCR で検出された症例も2例あつた。
- 6) PCR 陰性症例のうち、少なくとも82症例の IgM 抗体価が測定され、陽性値 (>1.2) を示した検体は22検体 (26.8%)、判定保留域 ($1.2 \geq X \geq 0.8$) は9検体 (11.0%)、陰性値 ($0.8 >$) は51検体 (62.2%)、平均値は0.92であつた。また IgM 抗体価4以上の値を示す検体も4検体あつた。IgM 抗体価6.2の検体からはパルボウイルス B19 の遺伝子が検出された。一方、PCR 陽性の検体 (6検体) の IgM 抗体価の平均値は10.9であつた。
- 7) RT-PCR の結果と IgM 抗体価の結果が乖離する検体がかかなりある事が示され、麻疹排除の近づいた状態での麻疹診断の困難さが明らかになった。複数の検査結果や他の病原体検索、疫学的なリンク、流行の状況、臨床症状などで総合的に麻疹診断を行う必要性が考えられた。将来は専門家による疑い症例を検討する体制も必要になると考えられた。

A. 研究目的

「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った。また、平成19年12月28日に告示された「麻疹に関する特定感染症予防指針」では、麻疹が一定数以下になった場合、原則、全数検査診断を行う事とし、麻疹検査診断体制の強化を盛り込んでいる。一方、日本が所属する WHO 西太平洋事務局 (WPRO) の定めた麻疹排除の評価基準には、麻疹検査診断による精度の高い麻疹サーベ

イランス体制の確立が含まれている。このような背景から、麻疹検査診断体制の確立は麻疹排除のために必須である。本研究は、麻疹の検査診断体制を強化、充実し、麻疹排除の、地方衛生研究所、感染研を結んだネットワークを構築し、さらに検査技術を標準化し、それを精度管理する方法を確立する事で2012年までの麻疹排除を目指した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

B. 研究方法

1) 麻疹診断マニュアル(第2版)等に沿って依頼検体から RT-PCR 法、ウイルス分離法、IgM 抗体測定等の検査を実施し、麻しんの診断を行う。また、麻しんウイルスの N 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。一方、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。

2) 検体の種類や採取日による検出率を検討する。

3) ブロック又は各地区の検査状況、流行状況、予防接種状況等をアンケート等で把握し解析する。

4) 陰性症例によっては、麻しんと混同しやすい発熱、発疹性疾患を起こす風疹ウイルス、エンテロウイルス、パルボウイルス B19、ヒトヘルペスウイルス 6 型、7 型の検査を実施する。

5) 麻しん抗体保有状況を把握する

6) 検体採取に要する時間から自治体、医療機関等と構築した検査体制を評価する。

7) 3 種類の輸送培地 (生理食塩水、ブイヨン、BD ユニバーサルバイラルトランスポート (日本ベクトン・ディッキンソン) (BVT)) で検体を採集した時の凍結融解や輸送時の温度(4℃、28℃)、時間 (2 日、7 日、14 日) が麻疹検査へ与える影響を調べる。リアルタイム PCR 法、及び Vero/hSLAM を用いたマイクロプレート法によりウイルス量を測定する。

8) 地域における麻しん排除の進捗を確認するために WHO の麻しん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) 2010 年では麻しん報告数が 457 件となり、2009 年よりさらに減少した。そのうち、修飾麻疹を含めて検査診断された症例数は 329 例であった。

2) 2010 年 1 月から 12 月の間に少なくとも 297 症例の検体が地方衛生研究所に搬送され、主に麻疹診断マニュアルに基づいた RT-PCR による検査が行われた。RT-PCR 検査陽性例は 24 症例であり、うち 3 株は遺伝子型 A のゲノムが検出されワクチン株であると考えられた。残りの 21 株のうち、20 株は、発症直前に海外へ渡航した者、あるいは海外から来日した者、さらにはそれらからの関連症例であることが疫学的に示された症例であった。解析された遺伝子型は H1 型 2 株、D4 型 1 株、D8 型 1 株、D9 型 16 株と、2007 年、2008 年の流行株、D5 株とは異なり輸入例であることを支持する結果だった。なお 1 株のみが D5 型であったが N 遺伝子は検出されず、H 遺伝子の解析結果である。PCR 陰性 IgM 抗体陽性例は多くみられたが (26.8%)、その多くは比較的低値のものであったが IgM 値 6 をこす検体もあった。また、IgM 抗体陽性例の中にはパルボウイルス B19 やヒトヘルペスウイルス 6 型が検出された例もあった。他の麻しん RT-PCR 陰性例の中からはエンテロウイルス、ライノウイルス、風疹ウイルスも検出された。

3) 発症日と検体採取日がわかる症例から、検体採取にかかる期間を検討した。横浜市、千葉県は比較的早い時期に検体が採取され発症後 7 日以降に採取された検体 10%代であった。一方、大阪府、北海道、あるいは中国、四国地区では検体採取までに 7 日以上かかった症例が 40%以上あった。

4) TaqMan プローブ法によるリアルタ

イム PCR 法と現在の Nested double RT-PCR 法の感度を、採取された臨床検体を用いて比較したところ、リアルタイム RT-PCR 法の感度は single round PCR 法と nested - double PCR 法との中間にあった。

5) 愛知県のアウトブレイク時に採取された検体を用いて、検体採取日と RT-PCR、IgM 抗体測定による診断について検討した。ワクチン接種歴のあった一症例では、発疹出現 3 日前の検体から RT-PCR 法で検出できたが (IgM 陰性)、発疹出現 2 日の検体からは検出 (IgM 陽性) できなかった。また、ワクチン接種歴のない一症例では、発疹出現後 4 日では RT-PCR 陽性、IgM 陽性だったが、発疹出現後 8 日目では RT-PCR 陰性であった。一方、北海道と三重では 11 病日の検体から RT-PCR 法でウイルスゲノムが検出された。

6) 輸入麻疹が発生した際、麻疹患者が来院した翌日に来院した他の患者さんが麻疹に感染した。麻疹ウイルスが 24 時間以上、感染力を保ったままある空間に留まれる可能性がある事が示された。

7) 麻疹抗体を保有した者に麻疹が感染した場合、発疹を伴わないで発熱のみを示す事 (麻疹感染症) があることがわかった。またこの症例では発熱 2 日目では IgM は検出されず、尿からウイルス遺伝子が検出された

8) 検体輸送培地 {生理食塩水、ブイヨン、BD ユニバーサルバイラルトランスポート (日本ベクトン・ディッキンソン) (BVT)} の凍結融解または輸送時の温度の、麻疹ウイルス検査への影響を検討したところ、麻疹ウイルスは -80°C で 1 週間凍結後、1 回の融解でウイルス分離検査での生存率が 30~50% に低下したが、リアルタイム PCR では凍結融解を 3 回繰り返しても 30~70%であった。ウ

イルス分離検査では、1 回凍結融解を行った場合の麻疹ウイルス生存率は、1 週間 4°C 保存した場合とほぼ同等であった。

9) リアルタイム PCR の場合、検体輸送用培地による麻疹ウイルスの生存率に差はみられなかったが、ウイルス分離の場合、凍結融解を 2 回以上行くと生理食塩水での生存率 (約 3%) が、ブイヨン及び BVT (約 30%) より低下した。

10) 沖縄県において排除達成の進捗を考察した。排除達成のクライテリアのうち、予防接種率、抗体検出用血清検体がまだ未達成であった。

D. 考察

1) 2010 年の麻疹報告数は 457 件で、2009 年よりさらに減少した。そのうち修飾麻疹を含めて検査診断された症例数は 329 例であった。一方、本研究班で目指している地方衛生研究所での RT-PCR 法での検査診断で、陽性となり麻疹症例として報告されたのは 2010 年では 24 検体であった。残りの検査診断をともなった麻疹症例約 300 の検査は民間の検査機関による IgM 抗体測定によるものと推測された。

2) 2010 年 3 月に地方衛生研究所での検査診断を促すために情報センターの作成したリーフレットや検体搬送用の資材を保健所や医療機関に配布した。この事業は研究費ベースで行われ、行政的な裏付けがなかった事もあり、様々な意見があった。この方法は地方衛生研究所での検査促進には直接、大きく作用しなかったが、地方衛生研究所による麻疹の検査診断実施の周知には一定の効果があり、これを契機として麻疹診断の体制の充実をはかる自治体もあった。2010 年 11 月 11 日には、厚労省より課長通知「麻

しんの検査診断について」(健感発 1111 第2号)が発出され、麻しん検査診断に対する行政的な裏付けが不十分なりに整えられた事から、今後は地方衛生研究所での検査診断体制の構築をはかる自治体が増える事が期待される。

3) 検査診断においてもっとも注意すべき事は検体を適切に扱う事であり、特に採取する時期は重要である。日本ではRT-PCR法を主とする方法を採用している事から、発疹出現後、7日以内の検体を使用する事が望ましい。地域で発症の報告があってから検体採取期間を比較したところ、比較的早期の検体が採集される地域と7日以降の検体が約半分を占める地域があった。自治体毎に大きさ、人口、道路事情、スタッフ数等がそれぞれ異なり、麻しん発生届けを受け取ってから一様に検体採集、搬送ができない事は容易に想像できるが、それぞれの地域にあった検体の採集方法、搬送方法を検討していく事が望まれる。

4) 2010年に検出された麻しんウイルス野外株が一例をのぞきすべて海外由来だった事は日本の麻しん排除状況が進捗している一つの指標になると考えられる。また、3例のワクチン株が検出されている事も検査診断体制の感度を示唆する情報であろう。2010年に愛知県ではフィリピンから3度の輸入例があった。これらの塩基配列はわずかであるが異なり、それぞれの起源ウイルスの判別が可能であった。麻しん排除の定義には輸入ウイルスの存在は猶予されているが、ある輸入ウイルスにおいて、12ヶ月以上感染が継続すると流行ウイルスと見なされる。今後もウイルスの遺伝子型だけではなく詳細な遺伝子情報を可能な限り確保し、ウイルスの origin を判別できる体制を維

持していくべきであろう。

5) 麻しんの流行が減少した時点での検査診断は、流行時の検査診断より多くの偽陽性が増える事が知られ、判定が困難になる事が予想される。今回、地衛研で実施した検査症例の中にも、RT-PCR陰性症例の中に麻しん IgM 抗体陽性のものが散見された。その中にはパルボウイルス B19、ヒトヘルペスウイルス 6 型、ライノウイルス等のゲノムが検出され、麻しん以外の感染症によるものである可能性が高いものもあった。一方、不適切な検体採取(時期)、不適切な輸送条件等により陽性例が陰性と検査診断される事もおこり得る。よって検査結果を評価するには慎重である必要がある。複数の検査結果や周囲の流行状況等疫学的情報、臨床経過等を丁寧に検討した上で、総合的に診断していく必要がある。さらに排除の状況に近づいたときには、専門家を含む、麻しん診断に対する判定委員会等が今後は必要になろう。

F 結論

地方衛生研究所を中心とした麻しん検査診断体制は2010年もまだ十分に活用もされていなかった。2010年11月に検査診断に関する厚労省の課長通知が発出され、地方衛生研究所で実施する検査に対する行政からの裏付けがえられた事から、今後は改善されていくと期待される。また、今後はより適切な診断をするために、検査結果、疫学的状況、検体の採取時期、流行の有無等を総合的に判断し、診断を下すようなシステムも必要になろう。

F. 健康危機情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 長野秀樹, 駒込理佳, 井上真紀, 工藤伸一, 岡野素彦: 2009年度の北海道における麻疹PA抗体保有状況. 道衛研所報60: 79-80, 2010
- 2) 菊地正幸, 村椿絵美, 扇谷陽子, 伊藤はるみ, 高橋広夫, 三觜雄, 長野秀樹, 駒込理佳, 三好正浩, 岡野素彦: 中国からのH1型麻疹ウイルス輸入症例—札幌市. 病原微生物検出情報31 (7): 203, 2010
- 3) 安井善宏, 伊藤雅, 小林慎一, 山下照夫, 藤浦明, 皆川洋子, 柴田陽子, 水野周久, 土屋啓三, 櫛原和貴子, 長野友, 片岡泉, 犬塚君雄; 愛知県内で検出されたD9型麻疹ウイルス—輸入例を発端とした感染事例、病原微生物検出情報31(9): 271-272, 2010.
- 4) 安井善宏, 藤原範子, 水谷絵美, 安達啓一, 伊藤雅, 小林慎一, 山下照夫, 藤浦明, 皆川洋子, 土屋啓三, 柴田陽子, 水野周久, 土屋啓三, 櫛原和貴子, 長野友, 片岡泉, 犬塚君雄; フィリピンからのD9型輸入麻疹および関連症例の発生—愛知県、病原微生物検出情報31(9): pr3723, 2011年1月24日掲載.
- 5) 庵原俊昭: 麻疹. 小児科 51:544-545, 2010
- 6) Ito M, Suga T, Akiyoshi K, Nukuzuma S, Kon-no M, Umegaki Y, Kohdera U, Ihara T: Detection of measles virus RNA by SYBR green real time RT-PCR assay. *Pediatr Intern* 52:611-615, 2010
- 7) Akiyoshi K, Suga S, Nukuzuma S, Kon-no M, Shibata M, Itoh M, Ito Masahiro, Ihara T: Reevaluation of laboratory methods for diagnosis of measles. *Jpn J Infect Dis* 63:225-228, 2010
- 8) 庵原俊昭: 麻疹. 小児内科 42:s301-s304, 2010
- 9) 赤地重宏 田沼正路 大熊和行 堀内功一 田中孝明 一見良司 菅 秀 庵原俊昭 駒瀬勝啓: 三重県内における麻疹患者の発生—帰国者を発端としたD9病原微生物検出情報31(9):327-328, 2010
- 10) 岩田眞美 紺野美貴 椎葉桂子 市川英毅 修理 淳 七種美和子 宇宿秀三 池淵 守 高野つる代 蔵田英志 多屋馨子 駒瀬勝啓、麻しんか伝染性紅斑か診断に迷った症例、病原微生物検出情報 31(9):265-266: 2010.
- 11) Xin JY, Ihara T, Komase K, Nakayama T. *Intervirology. Amino Acid Substitutions in Matrix, Fusion and Hemagglutinin Proteins of Wild Measles Virus for Adaptation to Vero Cells* (2011) Jan 13. [Epub ahead of print]
- 12) Sawada A, Komase K, Nakayama T. Vaccine. AIK-C measles vaccine expressing fusion protein of respiratory syncytial virus induces protective antibodies in cotton rats (2011) Feb 4;29(7):1481-90. Epub 2010 Dec 24
- 13) 駒瀬勝啓 日本の麻疹・風疹の現状と問題点 総合臨床 永井書店 59:435-440 (2010)
- 14) 染谷健二、駒瀬勝啓、竹田誠 麻疹の検査診断法と全数検査診断に向けた取り組み 小児科 51: 1311-1318 (2010)
- 15) 染谷健二、駒瀬勝啓、竹田誠 麻疹風疹実験室ネットワーク 臨床検査 医学書院 54(11): 1322-1327 (2010)

2. 学会発表

- 1) 滝澤剛則、岩井雅恵: 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. 福井市、2011年3月
- 2) 水谷絵美、安井善宏、伊藤雅、小林慎一

、山下照夫、藤浦明、皆川洋子：愛知県における麻疹ウイルス検出状況、平成 22 年度愛知県公衆衛生研究会、愛知県大府市、2011 年 1 月 22 日

3) 皆川洋子：平成 22 年度東海地区麻疹・風疹レファレンスセンター報告、平成 22 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、福井市、2011 年 3 月 4 日

4) 伊藤正寛、近野真由美、秋吉京子、伊藤正恵、庵原俊昭：麻しん検査診断例における咽頭拭い液中のウイルス量の検討。第 51 回日本臨床ウイルス学会（高松、6 月）

5) 扇本真治、Bhatta Luna、加藤誠一、綾田稔、駒瀬勝啓、竹内 薫、庵原俊昭、小倉壽：麻疹ウイルス AIK-C、FF-8、CAM-70 の効率的なウイルス RNA 合成と AIK-C P 蛋白による感染性ウイルスの抑制。第 58 回日本ウイルス学会（徳島、11 月）

6) 関 文緒、染谷 健二、田原 舞乃、中津 祐一郎、駒瀬 勝啓、竹田 誠

7) 麻疹ウイルス H タンパク質アミノ酸 546 番目のグリシン変異における上皮細胞への感染性および機能変化、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島県郷土文化会館、2010 年 11 月 7 日～9 日

8) 田原 舞乃、駒瀬 勝啓、染谷 健二、関 文緒、中津 祐一郎、藤井 薫、柳 雄介、竹田 誠麻疹ウイルス主要表面抗原 H タンパク質の抗原性変化、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島県郷土文化会館、2010 年 11 月 7 日～9 日

9) 中津 祐一郎、鈴木 忠樹、馬 学旻、関 文緒、駒瀬 勝啓、柳 雄介、竹田 誠、イメージング技術を用いた麻疹ウイルス L タンパク質の細胞内動態の解析、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島県郷土文化会館、2010 年 11 月 7 日～9 日

10) 澤田 成史、駒瀬 勝啓、中山 哲夫、RS ウイルス外殻タンパクを発現するキメラ麻疹ウイルスの免疫能の検討、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島県郷土文化会館、2010 年 11 月 7 日～9 日

11) 澤田 成史、駒瀬 勝啓、中山 哲夫、RS ウイルスの外殻タンパクを発現するキメラ麻疹ウイルスの免疫原性の検討、第 14 回日本ワクチン学会学術集会、九段会館、2010 年 12 月 11 日～12 日

12) 田原 舞乃、駒瀬 勝啓、染谷 健二、関 文緒、中津 祐一郎、藤井 薫、柳 雄介、竹田 誠、麻疹ウイルスの抗原性変化、第 14 回日本ワクチン学会学術集会、九段会館、2010 年 12 月 11 日～12 日

3. ウェブページからの情報提供

麻しん患者調査事業における麻しん患者報告状況

http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/2f/msl/msl_5.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)

平成 22 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）

「早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究」

分担研究報告書

「麻疹検査技術の標準化、並びに検体輸送体制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

北海道における麻疹の現況(2010 年)

協力研究者 長野秀樹、駒込理佳、三好正浩、工藤伸一、岡野素彦(北海道立衛生研究所)
菊地正幸、村椿絵美、伊藤はるみ(札幌市衛生研究所)

研究要旨

2010 年の北海道における麻疹患者報告数は 5 例で、前年の 17 例よりもさらに減少した。このうち、検査室診断において確定されたものは 2 例で、いずれも輸入感染例であった。北海道立衛生研究所での検査数は 10 例であったが、すべての試料において麻疹ウイルス RNA は検出されなかった。また、札幌市衛生研究所での検査数は 5 例で、そのうち 2 例において麻疹ウイルス RNA が検出された。1 例目は中国人旅行者、2 例目はインド旅行からの帰国者であった。それぞれの遺伝子型は H1、D4 であった。前年に比べ、衛生研究所における確定診断のための検査件数が増加し、病原体サーベイランスとして機能してきているものと思われる。

A. 研究目的

北海道では、2001 年の流行を受け、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みた。しかし、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いくつか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。今回、北海道における 2010 年の麻疹感染状況について報告する。

B. 研究方法

医療機関から提供された麻疹患者の咽頭拭い液、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。この RNA を鋳型として RT-PCR 法にて麻疹ウイルス N 蛋白の 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。増幅された PCR 産物を精製し、ダイレクトシーケンス法にて塩基配列を決定した。そのうち、N 蛋白の C 末端 150 残基をコードする 450 塩基について近隣接合法による系統樹解析を実施し、麻疹ウイルスの genotype を決定した。また、これらの試料について Vero/hSLAM 細胞を用いた

ウイルス分離を試みた。麻疹抗体価は、血漿を用い IgM を測定した(麻疹 IgM (II)-EIA「生研」;デンカ生研)。

C. 研究結果

2010 年の北海道における麻疹患者報告数は 5 例で 2009 年の 17 例よりもさらに減少した(表 1)。検査室診断において麻疹ウイルス RNA が確認されたのは 5 例中 2 例で、ともに輸入感染例であった。1 例は臨床診断例であり、検査室診断は実施されなかった。残り 2 例は IgM 抗体の検出によるが、1 例は抗体指数が低く PCR 検査ではウイルス RNA を検出できなかった。また、1 例については試料が衛生研究所に提供されなかったため、PCR 検査を実施できなかった。

2010 年の北海道立衛生研究所における検査数は 10 例で、全例において麻疹ウイルス RNA は検出されなかった(表 2)。札幌市衛生研究所における検査数は 5 例で、うち 2 例の PCR 検査において陽性を示した(表 3)。1 例目は中国人旅行者で遺伝子型は H1 (GenBank accession no. AB569977)、2 例目はインド旅行からの帰国者で遺伝子型は D4 (GenBank accession no. AB605257)であった。これら 2 例の麻疹 IgM を測定したところ、それぞれの抗体指数は >14.03 (第 7 病日)、>25.87 (第 11 病日) と高値を示した。なお、ウイルス分離では、H1 型のウイルスは分離されたが、D4 型のウイルスは分離されなかった。

D. 考察とまとめ

2010 年の北海道における麻疹報告数は 2009 年よりもさらに少ない 5 例であったが、検査室診断で麻疹ウイルス感染が確認されたのは 2 例のみであった。なお、これらはとも

に輸入感染事例であることから、WHO の定義による麻疹排除のための患者数から除外できる。残り 3 例中 1 例は臨床診断例でこれも除外することができる。従って、2010 年の北海道における WHO の定義による麻疹患者報告数は 2 例であるが、PCR 検査の成績等から確定症例とするには課題が残る結果となった。

麻疹の非流行期にはその確定に検査室診断が欠かせないが、IgM 抗体のみによる検査では、抗体指数が低値陽性的の場合、パルボウイルス、ヘルペスウイルス 6、7 型、デングウイルス等との交差反応性が報告されており、PCR による遺伝子検査は診断根拠として必要な検査項目である。また、海外からの輸入ウイルスの判定などに、遺伝子型の特特定を含んだ分子疫学はさらに重要となる。今後、これらの検査項目を含めた検査室診断の充実が肝要である。

E. 健康危機情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 長野秀樹, 駒込理佳, 井上真紀, 工藤伸一, 岡野素彦: 2009 年度の北海道における麻疹 PA 抗体保有状況. 道衛研所報 60: 79-80, 2010
- 2) 菊地正幸, 村椿絵美, 扇谷陽子, 伊藤はるみ, 高橋広夫, 三觜雄, 長野秀樹, 駒込理佳, 三好正浩, 岡野素彦: 中国からの H1 型麻疹ウイルス輸入症例ー札幌市. 病原微生物検出情報 31 (7): 203, 2010

表1 麻疹全数報告(2010)

届出週	年・性	病型	診断法	衛研での検査	ワクチン歴	備考
3	48・F	検査	IgM	×	無	
14	2・M	臨床	臨床	×	無	
19	28・F	検査	臨床他	○	不明	H1
35	28・F	検査	IgM	○	有(2歳)	
48	35・F	検査	PCR	○	無	D4

表2 麻疹検査結果(2010)－1

連番	病日	年・性	検査材料	IgM	PCR	ワクチン歴
1	1	1・M	咽頭	ND	陰性	有り
2	7	28・F	咽頭・尿・血液	>14.03	H1	不明
3	4	1・M	咽頭・尿・血液	1.14	陰性	有り
4	6	1・F	咽頭・血液	0.8	陰性	有り
5	2	32・F	咽頭・血液	0.02	陰性	不明
6	15	51・M	咽頭・血液	4.73	陰性	不明
7	5	4・M	咽頭・血清	0.86	陰性	有り
8	4	1・M	咽頭・尿・血液	0.05	陰性	有り
9	14	0・M	咽頭・血液	0.46	陰性	無し
10	6	28・F	咽頭・尿・血液	2.32	陰性	有り
11	12	2・M	血清	1.66	陰性	有り
12	11	1・M	咽頭・血液	0.06	陰性	無し
13	11	35・F	尿・血液	>25.87	D4	無し

北海道立衛生研究所実施分

(太字は麻疹患者報告例、イタリックは札幌市検査分で検体の提供を受けた)

表3 麻疹検査結果(2010)－2

連番	病日	年・性	検査材料	IgM	PCR	ワクチン歴
1	7	28・F	咽頭・尿・血液	>14.03	H1	不明
2	4	1・M	咽頭・尿・血液	1.14	陰性	有り
3	不明	不明・F	尿	ND	陰性	有り
4	11	35・F	尿・血液	>25.87	D4	無し
5	7	30・F	尿	ND	陰性	有り

札幌市衛生研究所実施分

(太字は麻疹患者報告例、イタリックは北海道立衛生研究所でも検査実施)