

#### D. 考察

風疹ウイルス検出には咽頭ぬぐい液が最も適した検体であったが、確実な検査診断のためには咽頭ぬぐい液、尿、血液の3点セットで5～7日以内に検査依頼することが望ましいことが判明した。また、風疹ウイルス検出症例で発熱、発疹、リンパ節腫脹の3症状を有したのは46%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。

検出されたRuV遺伝子型は2Bが流行の主流株とみられたが、2012年後半からは遺伝子型2Bと1Eが混在した。今後の流行の推移把握や海外流行株の侵入の判定にも遺伝子型別の実施は重要である。

風疹ウイルス検出は20～30歳代の男性が多くみられた。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策の影響などが推測される。しかし、妊娠適齢期の若い世代の女性からも風疹ウイルスが検出されている。風疹抗体の消滅あるいはワクチン不接種(接種漏れ)等の可能性が推測されるが、幸い当市では先天性風疹ウイルス症候群(CRS)の報告はない。現実に大阪府ではCRIを含めて痛ましい2症例の先天性風疹感染事例の報告がある。今後、麻疹排除に向けた活動と共にCRSの発症を根絶するためにも風疹排除を目指して積極的な風疹ワクチン予防接種の呼びかけが必要である。

#### E. 結論

風疹診断には臨床診断だけでなく咽頭ぬぐい液、尿、血液の3点セットを基本に検査診断の実施が重要である。

これらの成績から、風疹流行の実態が明らかになり、本邦でも多くの感染事例があることが判明した。先天性風疹ウイルス症候群(CRS)の発生を予防するためにも、風疹ワクチン予防接種は、法的にも接種率を高めるために更なる施策が求められる。

#### F. 研究発表

##### 1. 誌上発表

- 1) 内野清子、岡山文香、三好龍也、西口智子、吉田永祥、田中智之、沼田富三  
麻疹疑い症例検体から分離された風疹ウイルス - 堺市 -  
IASR 32, 257-258, 2011

##### 2. 学会発表

- 1) 内野清子、三好龍也、田中智之  
麻疹疑い症例から検出された風疹ウイルス検出状況  
第53回日本臨床ウイルス学会  
大阪(堺市)、2012
- 2) 内野清子、三好龍也、森 嘉生、駒瀬勝啓、田中智之  
いわゆる臨床三点セットを用いた風疹ウイルス検出状況  
第60回日本ウイルス学会学術集会  
大阪、2012

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 対象症例 性別 年齢別内訳

年齢	性別 (症例数)			症例数
	男性	女性	不明	
0歳	2	1		3
1～4歳	5	8	3	16
5～14歳	5	4		9
15～19歳	1	5		6
20～29歳	15	6		21
30～39歳	18	4		22
40歳～	7	4		11
不明	1	0		1
計	54	32	3	89

図1. 年齢別風疹ウイルス検出状況

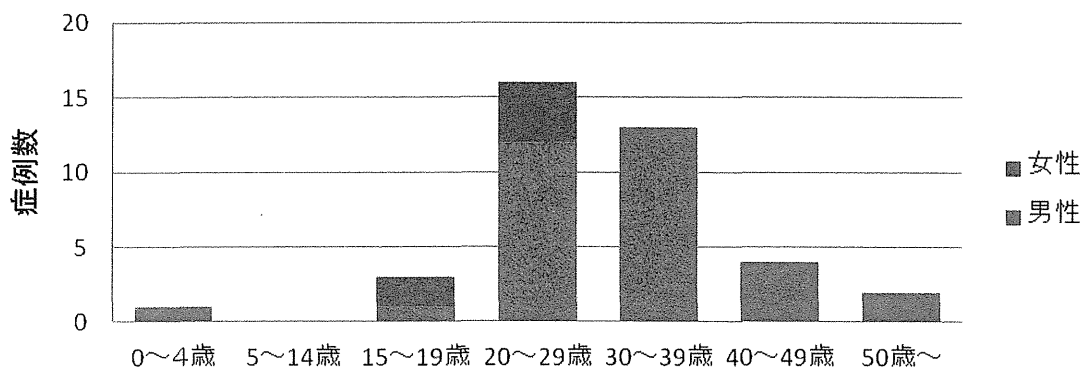


表2. 風疹ウイルス検体別検査結果

検体種別	遺伝子検出 (%)	ウイルス分離 (%)	検体数
咽頭ぬぐい液	38 (43)	29 (33)	88
血液	26 (33)	7 (9)	79
尿	19 (26)	7 (10)	73

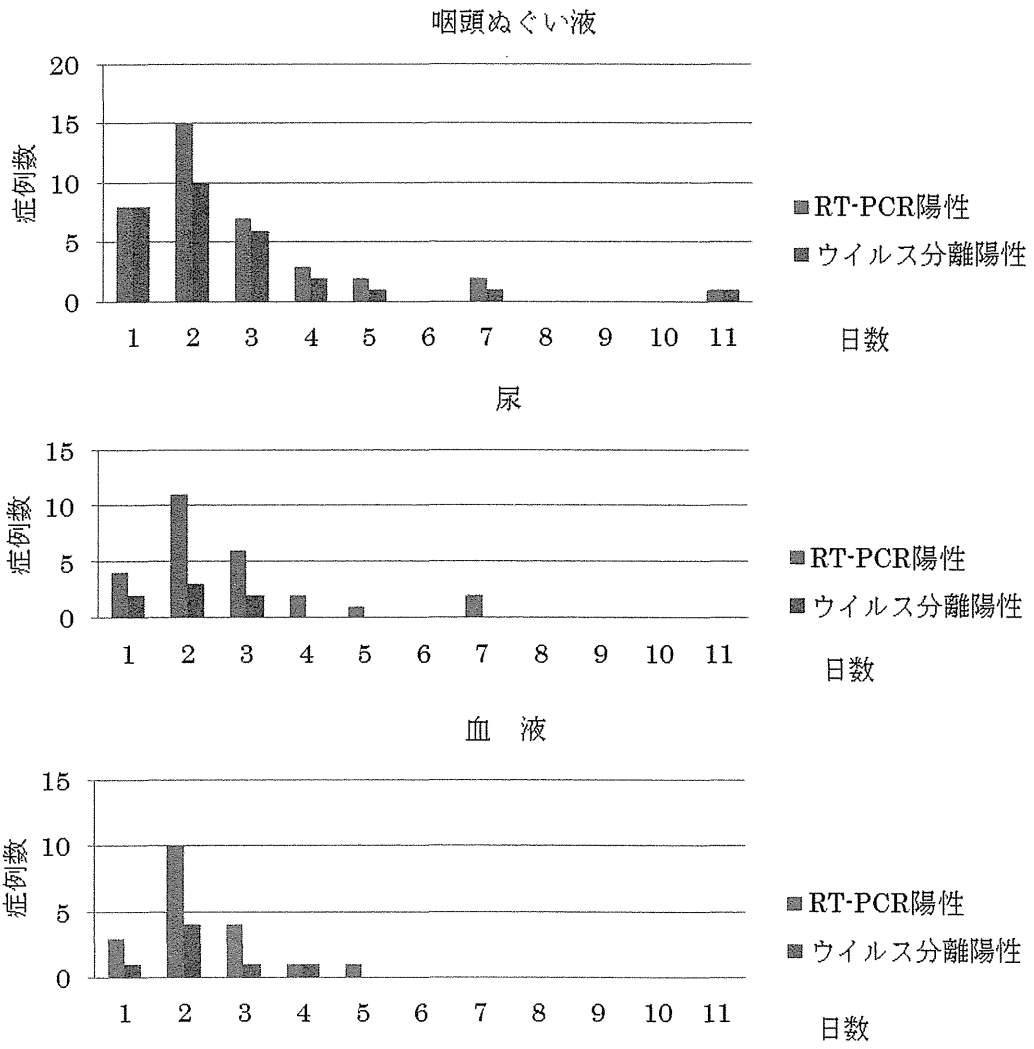


図2. 風疹ウイルス検出期間（発症から検体採取に要した日数）

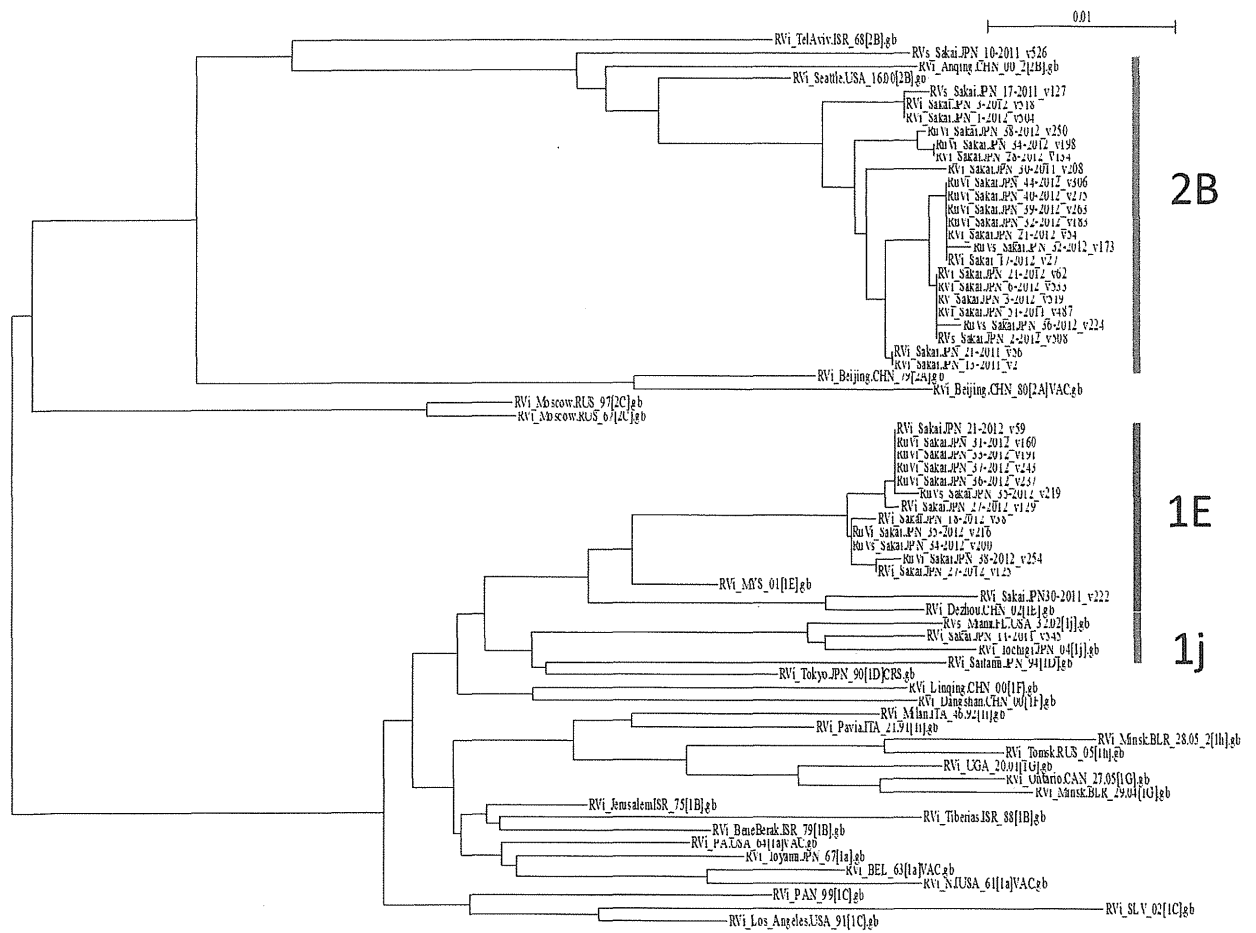
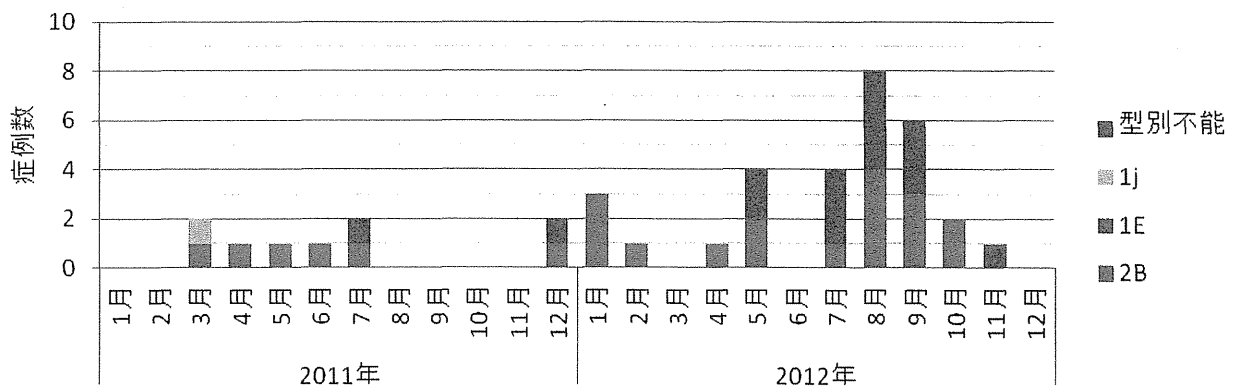


図3. 風疹ウイルス遺伝子系統樹 (E1 領域 739bp)

図4. 風疹ウイルス遺伝子型別検出状況



## 麻疹の実験室診断法：血清診断、ウイルス分離、遺伝子診断

研究協力者 庵原俊昭（国立病院機構三重病院小児科）

研究協力者 浅田和豊、菅 秀（国立病院機構三重病院小児科）

二井立恵、伊佐地真知子（白子クリニック小児科）

伊藤正寛（京都市公衆衛生研究所）

赤地重宏、大熊和行（三重県保健環境研究所）

研究要旨 MR ワクチン 2 回接種により麻疹流行は抑制されている。麻疹ワクチン・MR ワクチンの効果を検証するために 2 種の調査を行った。一つ目は、妊婦 100 人を対象とする移行抗体の検討である。麻疹・風疹ともに 1.5 倍濃縮して抗体は児に移行していたが、移行抗体価から生後 6 ヶ月になると、麻疹では 87%が、風疹では 88%が抗体陰性になると推定され、麻疹・風疹流行時には 6 ヶ月からの MR ワクチン接種が必要と推察された。次に専門学校生 245 人を対象に麻疹・風疹の血清疫学を検討した。麻疹抗体陽性率 96.7%、風疹抗体陽性率 93.5%と、集団免疫率を上回る高い抗体陽性率を有していた。MR ワクチン 4 期接種対象者 225 人のうち麻疹既往がない者は 215 人であった。麻疹ワクチン 4 期接種を受けたのは 171 人(76.0%)であり、期待される 2 回以上接種者は 169 人(75.1%)であった。一方、風疹の既往は 225 人全員がなかったが、4 期接種を受けたのは 161 人(71.6%)であり、期待される 2 回以上接種者は 128 人(59.5%)と麻疹と比べて少なく、1 回目の接種者が 33 人(14.6%)と高い比率を示した。なお、4 期を受けた 176 人中 MR ワクチン接種者は 156 人(88.6%)、麻疹ワクチン接種者は 15 人(8.5%)、風疹ワクチンは 5 人(2.8%)であった。以上の結果から、MR ワクチン 4 期接種は、麻疹風疹ともに流行抑制に効果的な対策であることが示された。

### A. 研究目的

麻疹はパラミクソウイルス科モルビリウイルス属に属する麻疹ウイルスによる全身性ウイルス感染症である。臨床症状の特徴は、3 日間以上持続する全身の発疹、38.3℃以上の発熱、結膜炎、および咳、鼻水などの上気道炎症状である。WHO の西太平洋地域(WPR)に属する日本は、2012 年までに麻疹の排除を目指しており、MR ワクチンの 2 回接種を行うとともに、咽頭拭い液、末梢血単核球、尿からの麻疹ウイルスの分離またはウイルス遺伝子の検出により麻疹を診断し、全数報告を行っている。

風疹はトガウイルス科ルビウイルス属に属する風疹ウイルスによる全身性ウイルス感染症である。耳介後部および頸部のリンパ節腫脹を伴う全身の発疹、発熱が特徴である。成人では関節痛を発症する。妊婦が妊娠早期に風疹ウイルスの感染を受けると、児にウイルスが感染し、先天性風疹症候群(congenital rubella syndrome, CRS)を発症させる。本邦は 2015 年までに風疹流行の抑制と CRS の排除を目指している。風疹および CRS も実験室診断に基づく全数報告である。

今年度で MR ワクチン 3 期および 4 期は終了する。本邦の麻疹風疹対策の有効性を評価し、今後の麻疹風疹対策を提言するために、今年度は妊婦の血清疫学を調査し、同時に専門学校生の麻疹ウイルスを含むワクチン(measles virus containing vaccine, MCV)および風疹ウイルスを含むワクチン(rubella virus containing vaccine, RCV)接種歴と血清疫学について調査を行った。

### B. 研究方法

#### (1) 妊婦の麻疹風疹血清疫学と移行抗体

対象は本研究の同意を得た妊婦 100 人 (31.1±5.4 歳、中央値 31 歳、範囲 21~46 歳) とその臍帯血である。麻疹、風疹血清抗体はデンカの IgG 抗体測定試薬を用い、添付文書に従い測定した。2.0 EIA 価未満を抗体陰性、2.0~4.0 EIA 価を判定保留、4.0 EIA 価以上を抗体陽性とした。

#### (2) 思春期の人の麻疹・風疹血清疫学調査

対象は、研究の目的を説明し、同意が得られた専門学校生 245 人 (男 25 人、女 220 人、年齢の中央値 18 歳) である。麻疹、風疹血清抗体はデ

ンカの IgG 抗体測定試薬を用いて測定した。

### C. 研究結果

#### (1) 妊婦の麻疹風疹血清疫学と移行抗体

母体の抗体陽性率は、麻疹 90%、風疹 85% であり、臍帯血の抗体陽性率は、麻疹 94%、風疹 90% と高率であった。年代群別に比較すると、麻疹、風疹ともに 21~30 歳群は 31 歳以上群よりも有意に平均抗体価が低値であった (表 1)。なお、麻疹および風疹抗体価は、母体と臍帯血の間に有意の相関があり (麻疹  $R=0.9782$ 、 $P<0.0001$ 、風疹  $R=0.9832$ 、 $R<0.0001$ )、いずれも 1.5 倍濃縮して児に抗体が移行していた。

移行抗体の半減期は 1.5 ヶ月である。移行抗体から推定される生後 6 か月時の抗体陽性率は、麻疹 13%、風疹 12% であった (図 1)。

#### (2) 思春期の人の麻疹・風疹血清疫学調査

麻疹では、既往歴があったのは 245 人中 19 人 (7.8%)、既往歴なし 223 人 (91.0%)、不明 3 (1.2%) であった。抗体陽性率は、全体で 96.7% であり、既往歴あり群 19 人中 18 人 (94.7%)、既往歴なし群 223 人中 216 人 (96.9%)、不明 3 人中 3 人 (100%) であった。

風疹では、既往歴があったのは 245 人中 11 人 (4.5%)、既往歴なし 228 人 (93.0%)、不明 6 人 (2.4%) であった。抗体陽性率は、全体で 93.5% であり、既往歴あり群 11 人中 11 人 (100%)、既往歴なし群 228 人中 212 人 (93.0%)、不明 6 人中 6 人 (100%) であった。

麻疹、風疹各既往歴なし群 (麻疹 223 人、風疹 228 人) のワクチン接種回数は、麻疹では 0 回 7 人 (3.1%)、1 回 33 人 (14.8%)、2 回 176 人 (78.9%)、3 回 4 人 (1.8%)、不明 3 人 (1.4%) であり、風疹では 0 回 16 人 (7.0%)、1 回 70 人 (30.7%)、2 回 135 人 (59.2%)、3 回 4 人 (1.8%)、不明 3 人 (1.3%) であった (表 2)。ワクチン歴が明らかな人に占める 2 回以上接種率は、麻疹と比べると風疹は有意に低率であった (2 回以上接種率: 麻疹 84.5%、風疹 66.5%、 $P<0.0001$ )。なお、麻疹既往歴ありと答えた 19 人中 8 人は 1 回、7 人は 2 回 MCV の接種を受けており、風疹既往ありと答えた 11 人中 5 人は 1 回、1 人は 2 回 RCV を受け、1 人は不明であった。

既往歴なし群におけるワクチン接種回数ごとの抗体陽性率は、麻疹では 0 回 71.4% (5/7)、1 回 90.9% (30/33)、2 回 98.9% (174/176) と、接種回数が多くなるにつれ陽性率は高まり、風疹でも 0 回 81.3% (13/16)、1 回 91.4% (64/70)、2 回 94.8% (128/135) と、接種回数が多くなるにつれ抗体陽性率が上昇した。

高校での 4 期接種対象者 225 人 (全体の 91.8%) のうち、MCV を受けたのは 171 人 (76%)、RCV を受けたのは 161 人 (71.6%) であり、受けたワクチンは、MR ワクチン 156 人、麻疹単独 15 人、風疹単独 5 人であった (表 3)。なお、この集団で MCV1 回接種者 33 人のうち 4 期で 1 回目であったのは 2 人 (6.1%) だけであったが、RCV1 回接種者 70 人のうち 4 期で 1 回目であったのは 33 人 (47.1%) と麻疹に比べ有意に高率であった ( $P<0.0001$ )。

### D. 考察

本邦では MCV および RCV の定期接種により、麻疹、風疹の流行がよくコントロールされている。流行が抑制されると血清疫学がかわり、血清疫学に応じた麻疹および風疹対策が必要である。

今回の妊婦及び臍帯血の検討では、母体の抗体陽性率は麻疹 90%、風疹 85% であった。流行抑制のための集団免疫率は、麻疹 90~95%、風疹 80~85% である。今回の検討結果では、麻疹は下限ぎりぎりであったが、風疹は上限に達しており、いずれも流行を抑制できる結果であった。しかし、抗体価をみると、低いレベルの抗体陽性者が多く、特に 21~30 歳の平均抗体価は麻疹、風疹ともに 31 歳以上群よりも有意に低値であった。

臍帯血の抗体陽性率は、麻疹 94%、風疹 90% と母体よりも高値であった。しかし、移行抗体価および移行抗体の半減期 (1.5 ヶ月) から推定される生後 6 か月時の抗体陽性率は、麻疹 13%、風疹 12% であり、麻疹や風疹が流行したとき、6 ヶ月以上 1 歳未満の小児は発症リスクが高いと推定された。以上の結果から、麻疹がコントロールされている欧米と同様に、麻疹や風疹が地域で流行したとき、6 ヶ月以上の小児は発症予防のために MR ワクチンを含めた MCV または RCV の接種が必要であると思われた。

MR ワクチン 4 期の効果を検討するために、4

期の対象者であった専門学校生を対象に血清疫学調査を行った。専門学校生の抗体陽性率は、麻疹 96.7%、風疹 93.5%と、いずれも集団免疫率を上回っており、この集団では麻疹も風疹も流行しないと推察された。

ワクチン接種歴に応じた抗体陽性率を比較すると、麻疹、風疹ともに1回接種群よりも2回接種群の方が、麻疹では8%、風疹では3.4%高率であった。統計学的有意差はないが、機会があれば2回接種を推奨すべきと思われた。

4期接種対象者のMCVおよびRCVの接種回数を比較した。MCV接種者のほとんど(169/171、98.8%)は、期待される2回目以上の接種者であったが、RCV接種者では161人中33人(20.5%)は1回目の接種者であり、MRワクチン4期の機会がなければ、抗体陰性のままで成人になるリスクが高い集団であった。風疹ワクチンは麻疹ワクチンやムンプスワクチンと異なり、1回接種すれば効果的な免疫が持続する。今回の調査結果から、MRワクチン4期接種は麻疹コントロールだけでなく、風疹コントロールに対しても効果的な対策であったことが示された。

#### E. 結論

麻疹、風疹ともに妊婦の抗体陽性率は集団免疫率と同等であるが、ワクチン世代の増加とともに抗体価が低い陽性者が増加している。この結果は移行抗体が以前よりも早期に喪失することを示しており、地域で麻疹や風疹が流行したときは生後6ヶ月からの接種が必要と思われた。また、専門学校生の血清疫学調査から、抗体陽性率は麻疹、風疹ともに集団免疫率を上回り、MRワクチン4

期接種はMCV2回接種者を、RCV1回接種者を増加させ、麻疹および風疹流行コントロールに効果的な対策であった。

#### G 研究発表

##### (1) 論文発表

- 1)庵原俊昭：麻疹ウイルス，日本小児感染症学会編、小児感染症マニュアル2012，東京医学社、東京、283-295、2012
- 2)浅田和豊、一見良司、大矢和伸、谷田寿志、田中孝明、菅 秀、庵原俊昭：フィリピンからの輸入麻疹患者の発生と臨床ウイルス学的考察，日本小児科学会雑誌 116:78-83, 2012
- 3)庵原俊昭：ウイルス感染症の診断，臨床と微生物 39:649-655, 2012

##### (2) 学会発表

- 1) 庵原俊昭：感染症の診断と血清抗体価の測定，第22回東海外来小児科学研究会，2012年4月、名古屋
- 2)庵原俊昭：免疫学からみたワクチンの最前線，第22回日本産婦人科・新生児血液学会，2012年6月、津
- 3)渡辺正博、駒瀬勝啓、庵原俊昭：点状出血で発症したパルボウイルス感染症の臨床とウイルス学的検討～麻疹IgM抗体との交叉反応について～，第53回日本臨床ウイルス学会、2012年6月、豊中

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 特記することなし。

(表1) 妊婦の年齢群による麻疹風疹抗体価の比較

		抗体価 (EIA 価、2 <sup>n</sup> )		P value
		21～30歳	31歳≤	
麻疹	母体	3.42±1.51	4.12±1.29	0.01453
	臍帯	3.99±1.52	4.61±1.35	0.03253
風疹	母体	3.11±2.15	3.95±1.38	0.02096
	臍帯	3.72±2.28	4.54±1.32	0.02739

(表2) 専門学校生の既往歴による MCV・RCV 接種回数

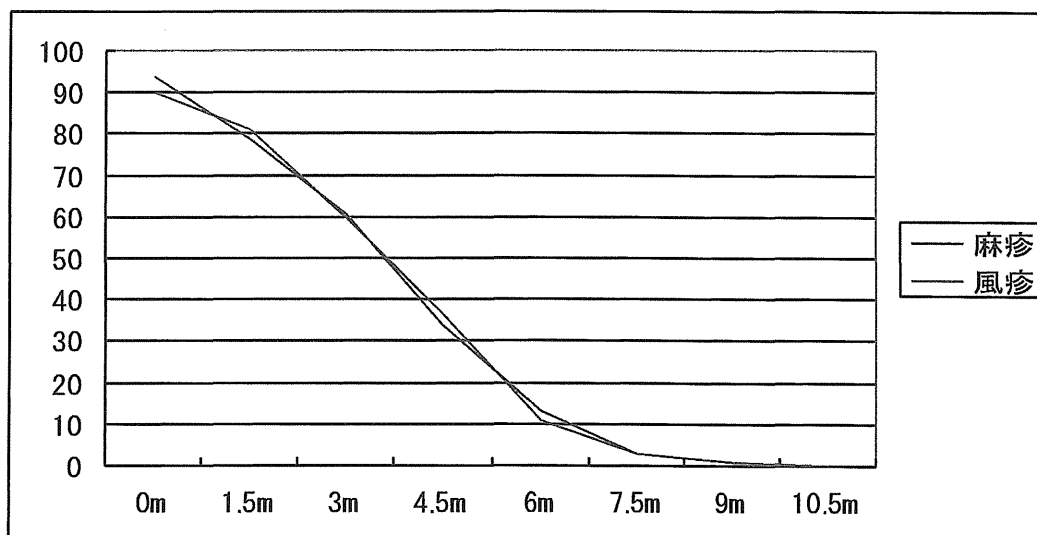
接種回数	MCV				RCV			
	既往なし	既往あり	不明	合計(%)	既往なし	既往あり	不明	合計(%)
0回	7	7	1	15(6.1)	16	4	0	20(8.2)
1回	33	5	0	38(15.5)	70	5	1	76(31.0)
2回	176	7	1	184(75.1)	135	1	4	140(57.1)
3回	4	0	0	4(1.6)	4	0	0	4(1.6)
不明	3	0	1	4(1.6)	3	1	1	5(2.0)
合計	223	19	3	245	228	11	6	245

MCV：麻疹ウイルス含有ワクチン、RCV：風疹ウイルス含有ワクチン

(表3) 4期接種対象者の MCV および RCV ワクチン接種時期

既往歴・接種時期	接種回数	麻疹	小計(%)	風疹	小計(%)
既往あり	0回	10	10(4.4)	0	0
既往なし					
接種なし	0回	7	7(3.1)	16	16(7.1)
高校生	1回目	2		33	
	2回目	165		124	
	3回目	4	171(76)	4	161(71.6)
高校生未満	1回目	31		37	
	2回目	6	37(16.4)	11	48(21.3)
合計		225		225	

(図1) 移行抗体から推定される児の麻疹・風疹抗体陽性率



移行抗体は半減期=1.5ヶ月で減衰する



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

全国自治体の麻疹診断における連携強化に関する研究

研究分担者	小澤邦壽	群馬県衛生環境研究所
研究協力者	横田陽子	群馬県衛生環境研究所
	齋藤美香	群馬県衛生環境研究所
研究代表者	竹田 誠	国立感染症研究所ウイルス第三部

## 要旨

本邦では、麻疹患者報告数は顕著に減少していることから、今後は麻疹と診断した患者について検査診断で麻疹を確定することが必要となる。2013年4月1日には、「麻疹に関する特定感染症予防指針」（以下、予防指針）の一部改正が適用され、全例におけるウイルス遺伝子検査等の実施、届出基準、麻疹発生時の迅速な対応について、麻疹排除に向けた迅速な対応の強化について改正が行われる。そこで、この改正が適用されるに辺り、「地方衛生研究所における麻疹検査体制に関する実態調査」として、現状と改正適用後の対応についてアンケートを実施した。その結果、ほとんどの自治体あるいは地方衛生研究所で麻疹検査体制が構築されており、一部の機関では、予防指針の改正をもとに前向きに検討する内容であった。これより、予防指針の一部改正により、各自治体及び各地方衛生研究所の麻疹検査体制の強化あるいは見直しの機会を得られたと示唆される。届出患者1例1例について地衛研での確実な遺伝子検査診断を行うためには、今後も麻疹排除に向けて、地衛研、保健所、そして医療機関の連携を一層強化することが重要である。

### A. 目的

本邦における麻疹排除を達成し、それを確認するためには、各地方自治体と医療機関が患者情報の提供や検査診断の必要性を十分認識し、確実なウイルス検査につなげる体制を構築する必要がある。つまり麻疹患者発生の検知と、それに続く迅速な医療機関からの検体収集と、各地方衛生研究所でのウイルス確認検査が鍵となる。厚生労働省の通知（2010年11月）では、全国の地方衛生研究所が麻疹全例にウイルス検査診断を行うことが求められた。さらに2013年4月1日には、「麻疹に関する特定感染症予防指針」（以下、予防指針）の一部改正が適用され、麻疹排除の達

成を2015年として、原則として全例におけるウイルス遺伝子検査等の実施、届出基準、麻疹発生時の迅速な対応について、麻疹排除に向けた迅速な対応の強化について改正が行われる。本邦の取り組みにより、麻疹患者報告数は顕著に減少していることから、今後は麻疹と診断した患者について検査診断で麻疹を確定することが必要となる。そこで、今年度の研究は、この改正が適用されるに辺り、麻疹ウイルス検査診断の検査体制についての各自治体の現状と改正適用後の対応について調査した。

### B. 方法

地方衛生研究所における麻しん検査体制に関する実態調査としてアンケートを実施した。2012年11月26日付で地方衛生研究所ネットワーク共用システムに登録のある地方衛生研究所全国協議会に所属する全国の地方衛生研究所79機関に、平成23年1月から回答日現在までの状況について回答を依頼した。

### C. D. 結果と考察

全国の地方衛生研究所79機関のうち72機関から回答が得られた。各自治体あるいは各地衛研の体制とアンケート内容が不合しない場合は、回答された意見により割り当てた。

はじめに、各自治体の麻疹に関する医療機関・保健所及び地衛研の現状について調査した。まず、疑い例を含む全ての麻しん症例について、各地衛研で遺伝子検査を実施している、あるいは他へ依頼（中核市等設置については、所在の都道府県の地衛研へ依頼）しているが68機関（96%）であった（①）。また、3機関については届出症例のみ（4%）という回答だった。未回答の機関を除き、地衛研での麻しん遺伝子検査診断の体制が全国的に整っていることがわかった。また、各地衛研が実施する麻しん遺伝子検査について、各保健所・各医療機関及び患者の理解・協力は41機関（61%）で十分得られていたが、25機関（37%）の機関では理解・協力が様々な状況であった（②）。さらに、各地衛研で実施する麻しん遺伝子検査について、各医療機関（各保健所経由を含む）からの検査依頼だけではなく、検査依頼のない場合にも積極的に検体提出を求めているのは59機関（88%）であった（③）。しかし、3機関では積極的に提出を求めていなかった。予防指針の改定では、臨

床診断例として届出を行うとともに、IgM血清抗体価の測定実施及び地衛研での遺伝子検査等の実施のための検体の提出を求めるよう記述されている。この3機関について、予防指針の改正適用後は、1機関で提出を求める、1機関で検討中などの回答があり、ほとんどの自治体で積極的に検体提供に努めることとなる。また、医療機関や保健所からの協力や理解が得られることで、さらに検査診断が強化されるものと示唆される。

次に、各自治体における麻しん発生届出及び疑い例に関する麻しん検査について調査した。まず、届出及び疑い例は、回答された67機関全体で2860例であり、そのうち、医療機関におけるIgM抗体検査は1159例（41%）で実施されていた（④ a）。しかし、約6割では検査無し及び不明であった。また、各地衛研での届出および疑い例の数は各自治体により様々であるが、麻しん遺伝子検査の実施率100%未満の機関が約5割であった（④ b）。予防指針の改定では、地衛研において原則として全例にウイルス遺伝子検査等を実施するよう記述されている。予防指針の改正適用前からほとんどの機関で既に全例に実施されており、指針適用後に実施、あるいは検討中の機関を含めると、回答された全機関で実施されることとなる（⑤）。しかし、地衛研では全例で遺伝子検査を実施する体制が整っているにもかかわらず、現状として実施されていなかった理由として、医療機関の協力や医師の理解が得られない・患者協力が得られないなどといった検査診断における協力や理解の問題、患者の再受診がなく検体採取が困難である・届出時点で発症から相当の期間が経過してしまったなどの検体採取の問題、地衛研で

の遺伝子検査まで至らずに臨床診断例やIgM検査診断例で届出を受理した等の自治体の問題が含まれていた。麻しん遺伝子検査が陰性であった時の各地衛研側の対応として、他のウイルスの検索を実施している機関は約8割であった(⑥)。最も多く検査されていたのは風疹ウイルス(50機関)であり、次にパルボウイルスB19型(39機関)、HHV6/7型(26機関)、エンテロウイルス(24機関)の順であった。また、実施している検査法ではPCR(44機関)が最も多く、細胞培養は9機関と少数であり、LAMP法を取り入れている機関もあった。さらに、麻しん検査陰性であった時の各自治体側の対応として、届出の取り下げを含めた届出内容の再判断は、ほとんどの機関(98%)で既に依頼していた(⑦)。しかし、届出基準に該当し、取り下げの根拠がないことから依頼していない機関があった。予防指針の改定では、臨床症状と検査結果を総合的に勘案し、麻しん遺伝子検査診断の結果により、届出の変更あるいは取り下げを求めよう記述されている。このことから、未依頼の機関は前向きに検討すると回答された。

今回のアンケートから、ほとんどの自治体で麻しん検査体制が構築されていることが分かった。また、一部の機関では、予防指針の改正をもとに前向きに検討する内容の回答であった。これより、予防指針の一部改正は、各自治体及び地衛研が麻しん検査体制についての強化あるいは見直しの機会を得られたと示唆される。しかし、アンケートを通して得られた意見として、医療機関の協力が得られない、医師から届出の取下げを拒否される、検体採取や届出時期の不良などが得られた。また、患者の協力が得られない、麻しんと診

断された患者の再受診がない、ある自治体では担当者及び検査経費・体制の確保・拡充の困難等があげられた。さらに、麻しん疑い例については、検討中の機関もあった。このことは、以前から言われていたように、未だ麻疹の確定診断への弊害となっていると考えられる。現在、麻しん患者の発生が減少していることから、届出患者1例1例について地衛研での確実な遺伝子検査診断が必須である。2015年の麻疹排除に向けて、今後も地衛研、保健所、そして医療機関の連携を一層強化することが必要である。

## E. 結論

ほとんどの自治体あるいは地方衛生研究所で麻しん検査体制が構築されているが、本邦では麻しん患者報告数が顕著に減少していることから、今後も届出患者1例1例について地衛研での全例における確実な遺伝子検査診断を実施していくこと、麻疹排除に向けて、地衛研、保健所、そして医療機関の連携を一層強化することが重要である。

## F. 参考文献

## G. 研究発表

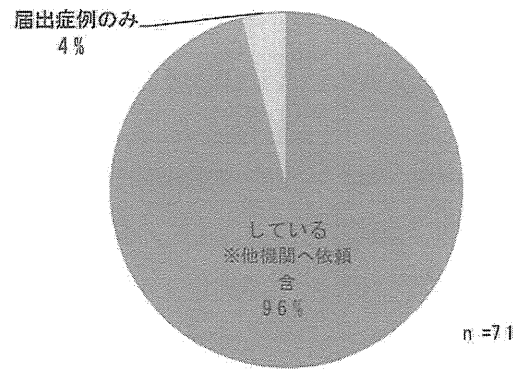
## H. 知的財産の出願・登録状況

なし。

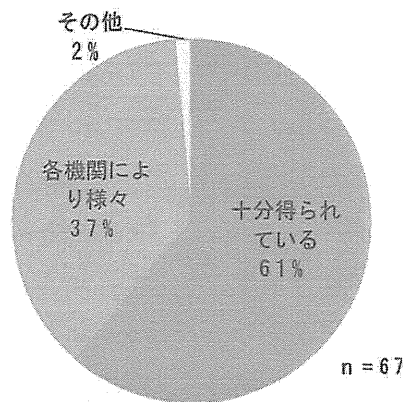
## I. その他

別紙 「自治体の麻しん検査体制の実態調査に関するアンケート」の結果

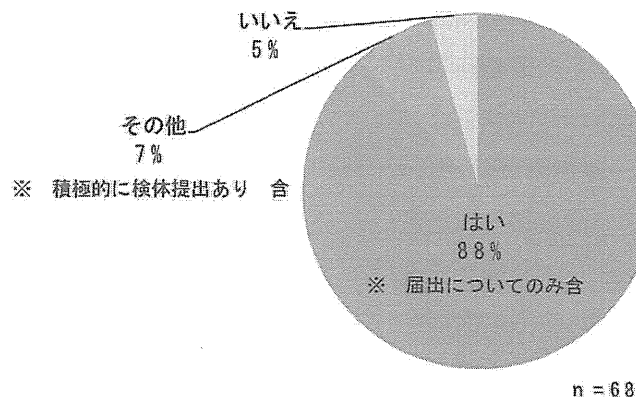
①疑い例を含む全ての麻しん症例で  
遺伝子検査を実施していますか？



②保健所、医療機関及び患者への  
理解・協力は得られていますか？



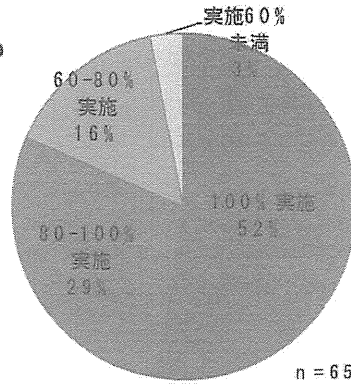
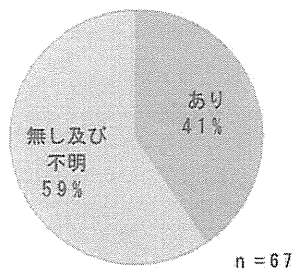
③検査依頼がない時には自治体で  
積極的に検体提出を求めていますか？



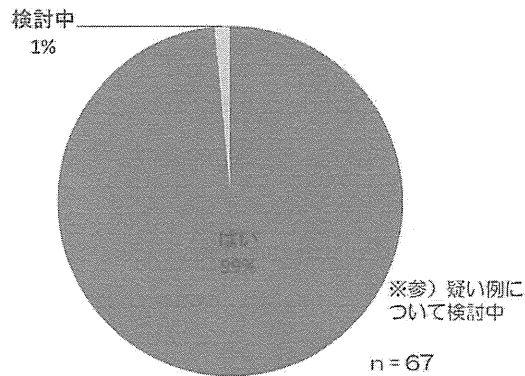
④届出及び疑い例で

b) 貴機関での  
遺伝子検査実施率

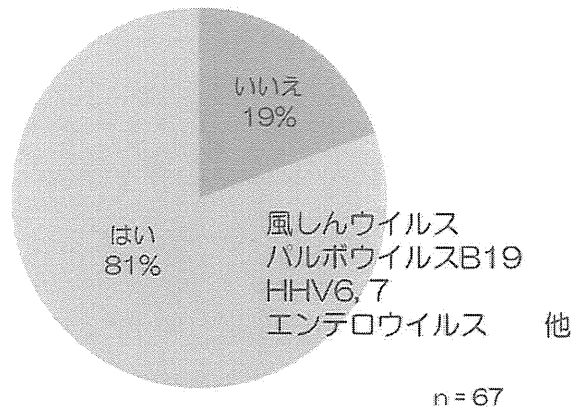
a) 医療機関における  
IgM抗体検査実施率



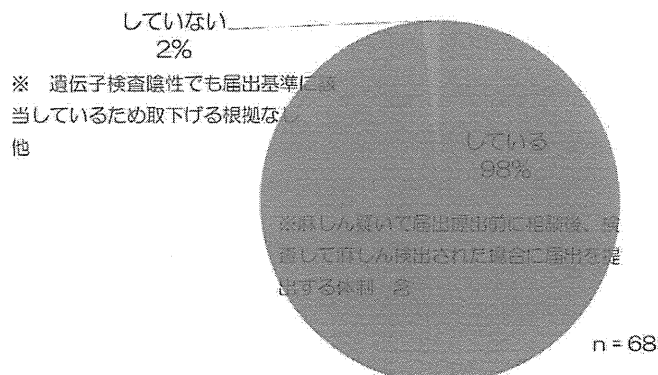
⑤指針公布後、全例に遺伝子検査を実施する予定ですか？



⑥麻疹遺伝子検査陰性時に追加検査を実施していますか？



⑦遺伝子検査陰性のとき、届出内容の再判断を依頼していますか？



平成 24 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

「山口県における麻疹排除状態に関する考察」

研究分担者	調 恒明	山口県環境保健センター
研究協力者	富田正章	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
	岡本（中川）玲子	山口県環境保健センター
	村田祥子	山口県環境保健センター
	濱岡修二	山口県環境保健センター

研究要旨

麻疹排除について、2012 年度の達成を目指し様々な取り組みが進められてきた。我が国における麻疹の排除基準は明確に示されていないが、WHO が示す基準に一致することが基本的には求められると考えられる。主要な基準は、「質の高いサーベイランスの元で地域の流行株による麻疹の伝搬がない」ことである。それは 2 回の 95% 以上の予防接種率によって麻疹の伝搬が制御されており、人口 100 万人当たりの患者数が 2 例以下となっている状態である。

本研究では、山口県における麻疹の排除状況を検証する。また、WHO の排除基準に我が国として如何に答えるかについても考察したい。

A. 研究目的

平成 22 年 11 月 11 日付け厚生労働省健康局結核感染症課長通知を受け、ほぼ全ての自治体において PCR 法を基本とする麻疹の検査体制が整備された。

定点報告から全数報告に切り替わった 2008 年には、11,015 名の麻疹患者の発生報告があったが、同年から 2012 年度まで新たに 5 年間の時限措置として行われた 3 期、4 期など、予防接種の強化などにより 2009 年には 739 例と激減し、2010 年 457 例、2011

年 442 例と減少を続けている。

全国的には海外からの輸入例による集団発生が各地で確認されており、麻疹排除達成の指標の一つとなる麻疹確定症例が年間人口 100 万人に対し 1 人未満という基準には未だ達していない。しかし山口県においては、2010 年の 1 例を最後に発生がない。そこで、本稿では山口県における麻疹の排除状態を検証する。

B. 研究方法

WHO の基準に照らし、山口県における麻疹の発生状況、検査状況などを

検証した。

## C. 研究結果

### 1. 患者報告数

**WHO の基準: 患者数は人口 100 万人あたり 1 人以下であること**

患者数は、「人口約 145 万人の山口県においては、患者発生数が年間 1 例まで」と言う基準（但し、輸入例を除く）となる。当県においては、過去 2 年間患者の発生がないことからこの基準については達成していることになる。

### 2. WHO が求める質の高いサーベイランス

麻疹の排除状態を証明するためには、地域において（必ずしも全てではないにしろ）WHO の求める質の高いサーベイランスが行われていることを示す必要がある。以下に、サーベイランスについての基準を検証する。

1) 人口 10 万人あたり年 2 例以上の取り下げ麻疹症例

**WHO の基準: 臨床的に麻疹の診断基準を満たすが、(a)(WHO の認める)熟練した実験室での検査、あるいは(b)麻疹以外の感染症による流行との疫学的関連によって、麻疹ではないことが確認されること**

麻疹の流行が抑制されると、風疹、伝染性紅斑など発疹性発熱疾患との鑑別が困難となるため、より客観的な検査診断が必要となる。この時、一定の検査否定例があることが、サーベイランスが機能していることの証明となる。

WHO の基準によると人口 145 万人の当県では、年 29 例以上の検査否定例が必要となる。当県では、最も検査実績の多かった平成 23 年度でも検査依頼例は 22 例であり、これらは全て検査により麻疹が否定されたがこの基準数に達していない（表 1）。WHO は、麻疹以外のウイルスが検出された場合、麻疹を否定して良いとしており今後も麻疹ウイルスが検出されなかった例について風疹などのウイルス検索は重要であると思われる（表 3）。

「WHO の認める熟練した実験室での検査」については、国立感染症研究所は WHO の精度管理を受けており、地方衛生研究所が感染研の精度管理下にあると考えればこの事はクリアされそうである。

2) WHO の基準: 80%以上の麻疹疑い症例から、急性期の麻疹ウイルス感染を検出するために適切な臨床検体が集められ(WHO の認める)熟練した実験室で検査されること

日本においては、発疹性発熱疾患について民間でなされている検査の実態は正確には把握されていないが、少なくとも医師が麻疹疑い例として保健所に届出た場合は、100%地方衛生研究所で検査が行われていると考えられるため、この基準は満たしていると考えられる。

3) WHO の基準: 実験室検査によって麻疹であることが確認された流行のうちの 80%以上から、麻疹ウイルスの検出に適切な臨床検体が回収され、またその検

体がWHOから認定された実験室で検査されること(分子生物学的手法(RT-PCRなど)を用いる場合には、咽頭拭い液であれば発疹発症日から14日以内、口腔液であれば21日以内に採取)

日本においては、地方衛生研究所における遺伝子検査を基本としているためこの基準は既に満たされている。ただし、一部の症例においては、民間の検査でIgM陽性となった後に保健所に報告されるため時間的遅れがあることが懸念される。山口県においては、2011年以降殆どの症例で咽頭ぬぐい液、血液、尿の3検体が得られており適切な検体が採取されている。

4) WHOの基準: 全ての麻疹疑い症例のうち少なくとも80%以上で症例の届出後48時間以内に適切な調査が開始されること(患者名(または、番号)、居住地、感染した地域、年齢(または生年月日)、性別、発疹発症日、検体採取日、ワクチン接種歴、最後にワクチン接種を受けた日、届出された日と調査を行った日、旅行歴。)

これらの調査は、保健所が行うが、基準は満たされている。

### 3. ワクチン接種率

山口県における麻疹のワクチン接種率は、図1に示すとおり1期では2009年を除いて95%以上を達成しているが2期、3期、4期ではいずれも95%に達していない。3期、4期は2012年までの時限的措置であり、2013年4月からの予防指針によりこれ以降継続されないことが決定されている。今後は、1期の摂取率を維持していくこ

とと、2期の摂取率の向上を目指す必要がある。

## D. 考察

### 1. 検査否定例数について

山口県における検査否定例数は、10万人あたり年間2例以上というWHOの基準よりも少ない数で推移しており、WHOの基準を満たすに至っていない。

しかし、日本においては、民間検査機関における発疹性発熱疾患患者の麻疹IgM検査数が年間2万件とも言われており、医療機関と民間検査機関による膨大な基盤的サーベイランスが機能していると考えられる。平成25年4月からは、地方衛生研究所による全数に近い遺伝子検査が行われることとなり、麻疹疑い患者の検査が行われないケースは極めて考えにくい。WHOのこの基準は、麻疹疑い患者の検査の漏れがないことを示すために作られていると考えられる事から、我が国の麻疹検査体制において地方衛生研究所の麻疹検査数がこの基準数を満たす必要は必ずしもないのではないかと思われる。

### 2. WHOの求める精度管理について

「WHOの認める熟練した実験室での検査」については、国立感染症研究所はWHOの精度管理を受けており、地方衛生研究所が感染研の精度管理下にあると考えればこの事はクリアされそうである。当面、麻疹・風疹レファレンスセンターによるブロック



ごとの PCR の精度管理を行う必要がある。

WHO は、麻疹検査に GLP を求めており 3、将来的には地方衛生研究所における麻疹検査も GLP に対応したプロコール、精度管理体制、機器点検整備の強化が必要になってくると思われる。また、感染研等からの site visit などを考慮する必要が出てくる可能性もある。

### 3. 予防接種率について

麻疹の地域における感染拡大を阻止するための予防接種率 95%以上という目標の数字は、麻疹ウイルスの  $R_0$  が 20 であることから計算されている。 $R_0$  の値は、ウイルス自体の感染力と感染者がウイルス排出時期にどの程度、人と接触するかという社会的因子に依存する。人口密度が高くなく、通勤、移動手段が自家用車であることから山口県における感染伝搬の危険は他地域よりも低い可能性もある。しかし、安全を見込んで 95%以上の接種率を達成、維持することを目標とすべきであろう。麻疹排除計画は、WHO が世界的に推進するものであるが、全ての地域で達成し根絶することは当分の間困難であり<sup>2</sup>、我が国における流行を阻止し、再び麻疹ウイルスの reservoir とならないために今後も高い予防接種率を維持する努力が必要である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. ○Hasegawa S, Hirano R, Okamoto-Nakagawa R, Ichiyama T, Shirabe K, .  
Enterovirus 68 infection in children with asthma attacks: Virus-induced asthma in Japanese children  
Allergy 2011; 66(12) 1618-1620
2. ○Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, Mizuta K, Hasegawa S, Hirano R, Wakiguchi H, Kudo K, Tanaka R, Morita Y, Noda M, Kozawa K, Ichiyama T, Shirabe K, Kimura H.  
Molecular epidemiological study of human rhinovirus species ABCs from patients with acute respiratory illnesses in Japan.  
J Med Microbiol. 2011 in press
3. ○Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Shirabe K, Fukano R, Ichiyama T.  
Serum and cerebrospinal fluid cytokine profile of patients with 2009 pandemic H1N1 influenza virus-associated encephalopathy.  
Cytokine. 2011 ;54(2):167-72.
4. ○Hasegawa S, Hirano R, Hashimoto K, Haneda Y, Shirabe K, Ichiyama T.  
Characteristics of atopic children with pandemic H1N1 influenza viral infection: pandemic H1N1 influenza reveals 'occult' asthma of childhood.  
Pediatr Allergy Immunol. 2011 ;22, 119-23.

### H. 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

表1 山口県における麻疹検査実績

	2010年	2011年	2012年
検査症例数	6	22	6
麻疹遺伝子陽性症例数	0	0	0
麻疹IgM抗体陽性症例数	1	0(2)	0

表2 検査検体

	2010年	2011年	2012年
咽頭ぬぐい液	5	21	6
血液	6	21	6
尿	3	20	6
計	14	62	18

表3 麻疹以外のウイルス検出実績

麻疹以外のウイルス	2010年	2011年	2012年
B19 virus	0	4	2
Rubella virus	0	1	2
CMV	0	1	0
HHV6	1	2	0
HHV7	0	2	0
Echovirus16	0	1	0

表4 発症から検体採取までの日数

	2010年	2011年	2012年
0-3日	1	5	1
4-6日	2	7	2
7日以上	2	10	3
不明	1	0	0

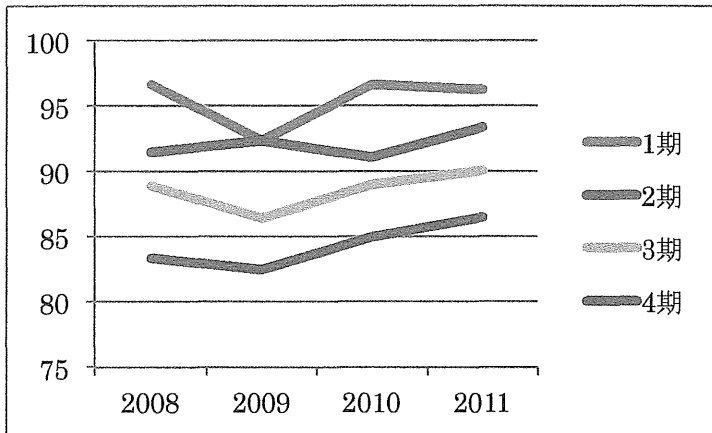


図1 山口県における麻疹予防接種率

参考文献

1. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/156776/e96153-Eng-final-version.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/156776/e96153-Eng-final-version.pdf)
2. Kupferschmidt K. Public health. Europe's embarrassing problem. *Science*. 2012, 336(6080):406-7.
3. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548274\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548274_eng.pdf)

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」（H22-新興一般-012）  
分担研究報告書

発疹性疾患の鑑別実験診断法に関する研究

研究分担者： 氏名 森 嘉生 所属 国立感染症研究所ウイルス第三部第二室

要旨

麻疹と類似した発疹性疾患には風疹、突発性発疹、エンテロウイルス感染症、伝染性紅斑などがあり、麻疹疑い例のうちにはこれら類似疾患の患者が少なからず含まれていると考えられる。そのため、麻疹排除に向けて麻疹発生状況を正確に把握するためには、麻疹だけでなく類症疾患についても検査診断の整備が求められる。風疹は2012年に患者報告数2,353名と大都市を中心として流行が発生し、複数の地方衛生研究所で検査の行われた麻疹疑い症例の検体から多くの風疹症例が存在することが報告された。本研究では風疹遺伝子検査の整備を目的に、風疹ウイルス検出 RT-PCR 法および遺伝子型決定用 RT-PCR 法について、使用する試薬および参照 RNA の至適濃度の検討を行った。その結果、これらの RT-PCR において、麻疹検査マニュアル記載の試薬を使用した方法が高感度検出に適していることが明らかとなった。また、参照 RNA は 1000 コピー/5 $\mu$ L で使用するのが適当であることが示された。加えて既報の風疹ウイルス遺伝子検出 Real-time RT-PCR について、すべての遺伝子型の参照ウイルス株を検出可能であることを明らかにした。本研究により RT-PCR 法を用いた風疹遺伝子検査法について整備を行うことができた。今後は Real-time RT-PCR 法についても検査への応用を進めていく必要がある。

A. 研究目的

WHO 西太平洋地域は、麻疹排除の目標年を 2012 年と定めており、本邦もその目標に向けて麻疹対策に取り組んでいる。

麻疹と類似した発疹性疾患には風疹、突発性発疹、エンテロウイルス感染症、伝染性紅斑などがあり、麻疹疑い例のうちにはこれら類似疾患の患者が少なからず含まれていると考えられる。確実な麻疹発生状況の把握のためには、麻疹だけでなく類症疾患についても即座に検査診断が行える体制の整備が求められる。

風疹は三日はしかとも呼ばれ、麻疹に類似した症状を示すことが知られている。2008 年に全数把握疾患に指定されて以降、患者報告数は年々減少していたが（2008 年 303 例、2009 年 147 例、2010 年 90 例）、2011 年には比較的大きな風疹の地域流行が認められ、368 例の報告があった。さらに 2012 年には大都市を中心に流行が拡大し、2,353 例の風疹患者報告と 5 例の先天性風疹症候群の報告がなされ、大きな問題となっている。

2012 年の風疹流行の特徴は、1) 20～40 代の成人男性が患者の主体であったこと、2) 地方衛生研究所で検査が行われた麻疹疑い症例の中から多くの風疹症例の紛れ込みが認められたこと、3) 2011 年に引き続き遺伝子型 1E および 2B のウイルスが流行の主体であったことが挙げられる。遺伝子型 2B のウイルスは、かつて日本で検出されてきた遺伝子型のウイルスとは塩基配列が 8～10% 異なるとされており、昨年度の本研究において、病原体検出マニュアル 風疹（平成 14 年 3 月編）に記載されている RT-PCR 法のうち一

種類において検出が困難であることが示された。一方、その代替候補となるプライマーセットの決定（図 1）および RT-PCR のコントロールとして使用する参照 RNA の作製については昨年度の本研究で行うことが出来た。

そこで今年度の本研究では、この新規プライマーセットを用いた風疹ウイルス検出 RT-PCR 法および参照 RNA を全国の地方衛生研究所に普及させることを目的に、麻疹風疹リファレンスセンターの協力を仰ぎ、プライマーセット、RT-PCR 試薬および参照 RNA の評価の実施を試みた。加えて風疹ウイルスの遺伝子型を決定するために使用する RT-PCR についてもプライマーセットの確立を行った。

また、風疹ウイルス検出用 Real time RT-PCR については 2010 年度に報告したが、さらに本法が風疹ウイルスのすべての遺伝子型ウイルスに対して検出可能かを検討した。

B. 研究方法

<風疹ウイルス遺伝子検出用 RT-PCR に用いる RT-PCR 試薬および参照 RNA の評価>

全国 10 カ所の麻疹風疹リファレンスセンターに RT-PCR プライマーおよび参照 RNA を送付し、段階希釈した参照 RNA についてどこまで検出できるかの評価を依頼した。その際、安井ら（IASR 33, 2012）が検討した試薬について評価するため、逆転写反応および 1st PCR を Qiagen One step RT-PCR キット、Nested PCR を EX-taq で行う方法（A 法）、あるいは逆転写反応を Primescript RT reagent キット、1st および nested-PCR を Perfect shot