

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)

2011年愛知県における麻疹の把握及び2011/2012(冬)の検査診断状況

分担研究者 駒瀬 勝啓 国立感染症研究所  
研究協力者 皆川 洋子、安井 善宏、安達 啓一、伊藤 雅、小林 慎一、續木 雅子、  
広瀬かおる、廣瀬絵美、藤原範子、平松礼司、山下 照夫 愛知県衛生研究所

研究要旨 わが国からの麻疹排除実現に不可欠な患者早期発見を可能とするサーベイランス体制強化の一環として、①以下の活動を通じて地方衛生研究所における麻疹実験室診断実施率および診断精度の向上をはかった。①-1麻疹疑い患者の実験室診断実施。①-2伝染性紅斑病原ウイルスに加えて風疹ウイルス検査の導入。①-3東海地区レファレンスセンターとしてブロック内地研への情報及び試薬提供。岐阜県と愛知県で相次いで同じ遺伝子型(D8)を検出した。②検査診断の精度向上に関する研究発表を行った。③愛知県麻しん調査事業等愛知県における患者発生、及び予防接種啓発に関する情報提供を行った。

A. 研究目的 ワクチン予防可能疾患(VPD)のうちポリオの次のターゲットとされ日本の属するWHO西太平洋地域(WPRO)では排除達成目標年が2012年に迫った麻疹について、①わが国からの排除実現に不可欠な患者早期発見を可能とするサーベイランス体制強化の一環として、以下の3点の活動を通じて地方衛生研究所における麻疹実験室診断実施率の向上をはかった。①-1麻疹疑い患者の病原体検査を実施し、保健所等自治体衛生行政担当者の実施する疫学調査に科学的根拠を提供した。①-2伝染性紅斑病原ウイルスに加えて風疹ウイルス検査の導入。①-3東海地区レファレンスセンターとして、ブロック内5地研におけるリアルタイムPCR及び遺伝子型別体制維持に必要な試薬及び情報を提供した。②検査診断の精度向上に関する研究発表を行った。③愛知県及び県内4市が平成19年2月より実施している麻しん患者調査事業(旧麻しん全数把握事業)や感染症発生動向調査に基づいて報告された愛知県における麻疹患者サーベイランス状況を解析した。

B. 研究方法

①麻疹ウイルスの検出及び遺伝子型別を、病原体検出マニュアルや平成19-21年度厚生労働科研清水班駒瀬小班において検討した方法を活用して実施した。さらにB19V、風疹ウイルス(RUBV)についても病原体検出マニュアル等に準じた方法で遺伝子検出を実施した。②感染研により行われた麻疹IgM(ELISA)抗体検査proficiency testに参加するとともに、東海地区4地衛研に麻疹ウイルス遺伝子型別に必要な試薬を配布した。③愛知県衛生研究所内にある愛知県感染症情報センターに寄せられた麻しん全数把握事業(現麻しん患者調査事業)及び感染症発生動向調査への報告結果を、予防接種歴や検査室診断の実施状況等に関して解析した。

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

C. 研究結果

①2011年の麻疹疑い事例62例に対する検査対応の概要

を表1に、輸入麻疹及び2010年から持ち越した集団発生1事例に関連する試験結果概要を表2にまとめた。

②2010年以降愛知県で検出された麻疹ウイルス遺伝子は、全て輸入関連と考えられること、PCR法による麻疹ウイルス遺伝子検出は、20日以上冷凍若しくは冷蔵保存されていた検体からも可能であり分子疫学解析に有用なこと、等を国際学会及び国内学会で発表した。③2009(平成21)年以降の愛知県における麻疹患者報告数を、2007年全数報告数及び2006年の定点報告数とともに表3に、保健所別患者報告数マップを図1に、各々示す。なお、麻しん患者調査事業では1指定都市・3中核市を含む県内より報告を受けた翌開庁日中には当所ウェブページへの掲載・更新するという対応を5年以上続けている。2010年及び2012年の集団発生においては、独自の保健所を設置する自治体間の迅速な情報交換に役立ったと自負している。

2011年の集団発生は、2010年11月に発生した輸入麻疹を発端とする1事例及び名古屋市1事例計2事例のみであったが、2009年、2010年と同程度の32例報告があった。内訳をみると依然として接種歴無し若しくは不明の感受性者の発症が目立った。また2008年1月以降麻しん発生届に病原体検出、血清IgM抗体検出若しくはペア血清での抗体検出等が明記されたことをうけ、検査室診断結果を付した報告が2008年以降過半数を占めている。このうち2009年まではほとんど依頼がなかったが2010年に過半数を超える症例の検体搬入があった地衛研での遺伝子診断は、2011年はさらに増加し、当所だけで62例に達した。伝染性紅斑及び風疹の鑑別診断も経験した(表1)。風疹は麻疹と同時に全数報告対象となっており、今後発疹症サーベイランスレベルを維持強化するためには、同時に実施可能なリアルタイムRT-PCRプロトコルの開発が期待される。

※2012年1月以降渡航歴のない患者から最近国内に持ち込まれたと思われる遺伝子型検出(D8)が続いており(図2)、流行拡大が懸念される。現時点でPCR産物の塩基配列を終えた10例は全て同一かつ2011年12月以降千葉県より報告された事例とも一致しており、常在型ではなく最近国内に持ち込まれた麻疹の感染が拡大したものと考えられる(2012年2月24日現在)。

#### D. 考察

①麻疹疑い事例に、風疹及び伝染性紅斑（遺伝子陽性は必ずしも臨床診断に結びつかないが）等の紛れ込みのあることがウイルス遺伝子検出によっても証明できた。但し2013年以降も他ウイルスを含む迅速な遺伝子検出体制を維持できるか否かは予算及び人員の面で厳しい状況にある。

②麻疹ウイルス遺伝子検出の現行法nested double RT-PCR法は鋭敏であるが、手技が煩雑で全工程に8時間程度を要する。麻疹発生時に迅速な検査対応をはかるには、現行法と同程度の感度を維持しつつ、より簡便・短時間に結果を返すことを可能とする検査法の導入が必要である。現時点ではnested double 法との置き換えはできないが、大規模集団発生等、同時に多数検体の確認検査が急がれる場合には、活用が期待される。③愛知県における麻疹発生報告状況の変化をみると、2010年に増加した当所あるいは名古屋市衛研への病原体確認検査依頼が2011年以降も順調に増加している。輸入麻疹発生にも対応できる分子疫学の有用性が医療機関及び保健所にも浸透したと思われる。

#### E. 結論

①愛知県における麻疹全数報告は2007年2月に開始され2008年以降は、15歳以上の麻疹患者把握精度の向上をもたらし、2009年には検査室診断の付された報告が7割を占めた。2010年輸入麻疹と関連症例への分子疫学結果還元が転機となり、以降県内医療機関から当所及び名古屋市衛生研究所への依頼が増加している。②愛知県内では、麻疹疑い検体に対するウイルス遺伝子型別診断の必要性が定着し他と思われる。③東海地区地衛研への試薬配布を行った。岐阜県からもD8麻疹家族例の報告がなされている。

#### G. 研究発表など

##### 1. 論文等発表

1) 皆川洋子：2012年麻疹排除に向かつて一現状と未来一。愛知県小児科医会会報94：3-11, 2011

2) 安井善宏、伊藤雅、安達啓一、廣瀬絵美、藤原範子、小林慎一、山下照夫、平松礼司、皆川洋子、高木崇光、池田晃一、多和田光紀、加藤勝子、竹内

清美：＜速報＞渡航歴の無い小児および家族内感染者からのD8型麻疹ウイルス検出—愛知県。病原微生物検出情報（印刷中 2012年2月20日掲載）

##### 2. 学会発表等

1) Minagawa H, Yamashita T, Yasui Y, Hata M, Kobayashi S, Adachi H, Mizutani E, Ito M, Fujiwara N, Fujiura A, Komase K: VI-SY50-6 Collection/preservation conditions of samples for measles virus detection to improve laboratory diagnosis for case-based measles surveillance. 15th International Congress of Virology、札幌市、2011年9月13日

2) 皆川洋子、安井善宏、小林慎一、山下照夫：S1-1 麻疹ウイルスのサーベイランスについて—地方衛生研究所の立場から。第52回日本臨床ウイルス学会、津市、2011年6月11日

3) 皆川洋子、安井善宏、山下照夫、小林慎一、伊藤雅、安達啓一、水谷絵美、藤原範子、藤浦明：麻疹疑い検体からのウイルス検出感度に対する保存条件の影響。第52回日本臨床ウイルス学会、津市、2011年6月12日

4) 皆川洋子：平成23年度東海地区麻疹・風疹レファレンスセンター報告、平成23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、岐阜市、2012年3月2日

##### 3. ウェブページからの情報提供

麻疹患者調査事業における麻疹患者報告状況  
[http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/2f/msl/msl\\_6.html](http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/2f/msl/msl_6.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）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表1 麻疹及び関連疑い検査を実施した62症例のまとめ (2011年 愛知県衛生研究所)

臨床診断 (最終)	麻疹	麻疹以外			計
		風疹 (RUBV)	伝染性紅斑等 (病原体検出)	他 (陰性)	
MeV PCR陽性	5	ND	ND	0	5 (8.1%)
MeV PCR陰性	2	1 (1E)	15(B19V 14、 FluAH1pdm09 1)	38	57 (91.9%)
<b>合計</b>	<b>7 (11.3%)</b>	<b>1</b>	<b>15 (24.2%)</b>	<b>39 (62.9%)</b>	<b>62</b>

ND：検査実施せず

表2 2011年輸入麻疹及び輸入関連麻疹疑い検査事例のまとめ (検査を実施62例中21例が該当)

①輸入麻疹疑い 計5例

確定： 2例 (うちPCR陽性 1例 遺伝子型D9、PCR陰性 1例)

検査による否定： 3例 (家族内発生、病原体検査は陰性)

※2011年は①から感染したと考えられる症例の報告はない。

②輸入関連疑い 計16例

2010年の輸入麻疹関連症例から感染した麻疹 4例 (うちPCR陽性 4例 全てD9)

検査による否定： 12例 (うちB19V陽性 2例、FluAH1pdm09陽性 1例)

表3 愛知県における麻疹患者数の把握状況

年	2006 (定点 報告)	2007 (愛知県 全数把握 事業 2月 1日～12月 31日)	2008 (全数調査 対象・感染 症発生動向 調査・県麻 しん患者調 査事業)	2009 (感染症発 生動向調査 ・県麻しん 患者調査事 業)	2010 (感染症発 生動向調査 ・県麻しん 患者調査事 業)	2011 (感染症発生動 向調査・県麻 しん患者調査事 業)
患者年齢	0～14歳	4か月～82 歳	2か月～59 歳	6か月～41歳	9か月～42歳	10か月～53歳
報告数(人)	43	212	198	28	32 (他に取 り下げ1)	32 (他に取り下 げ17)
0～14歳[人](%)	43(100)	89(42)	103(52)	19(68)	23(72)	16(50)
15歳～[人](%)	0	123(58)	95(48)	9(32)	9(28)	16(50)
予防接種[人](%)						
済		57(27)	48(24)	14(50)	13(41)	12(37.5)
未		87(41)	86(43)	8(29)	11(34)	8(25)
不明		68(32)	64(32)	6(21)	8(25)	12(37.5)
病原体診断実施 [人](%)		24(11)	104(53)	20(71)	27(84) +取下げ1	32 +取下げ17**
うち県衛研に 検体搬入[人](%)		3(1)	3(2)	0(0)	19(59)* +取下げ1	21(うち市15) +取下げ17**

\*32例中6例は名古屋市内より届出、うち3例について名古屋市衛生研究所に検体搬入有。

\*\*うち名古屋市衛生研究所検査に基づく取り下げ9例

図1 2011年に愛知県内より届出のあった麻疹患者の受診医療機関（所管保健所別マップ）  
 ※名古屋市（19人：16保健所の合計）、岡崎市（4人）以外は0～2人。

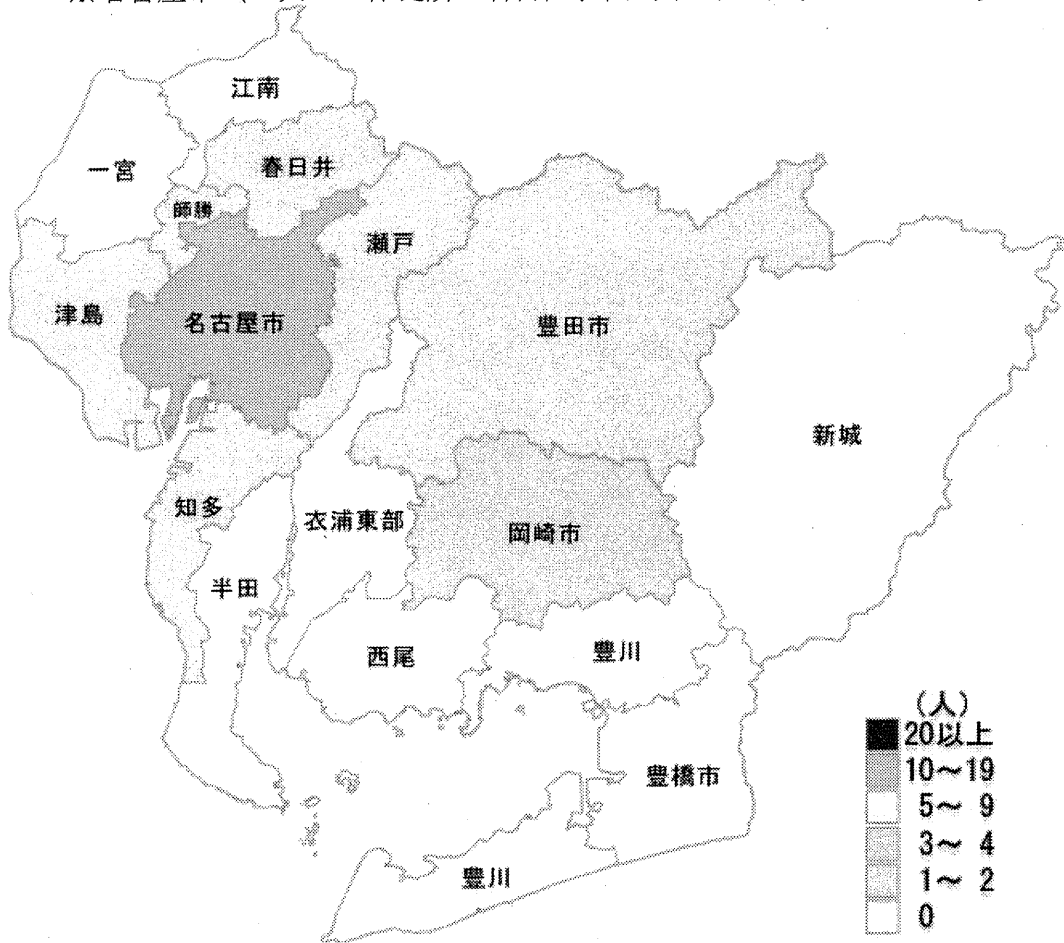
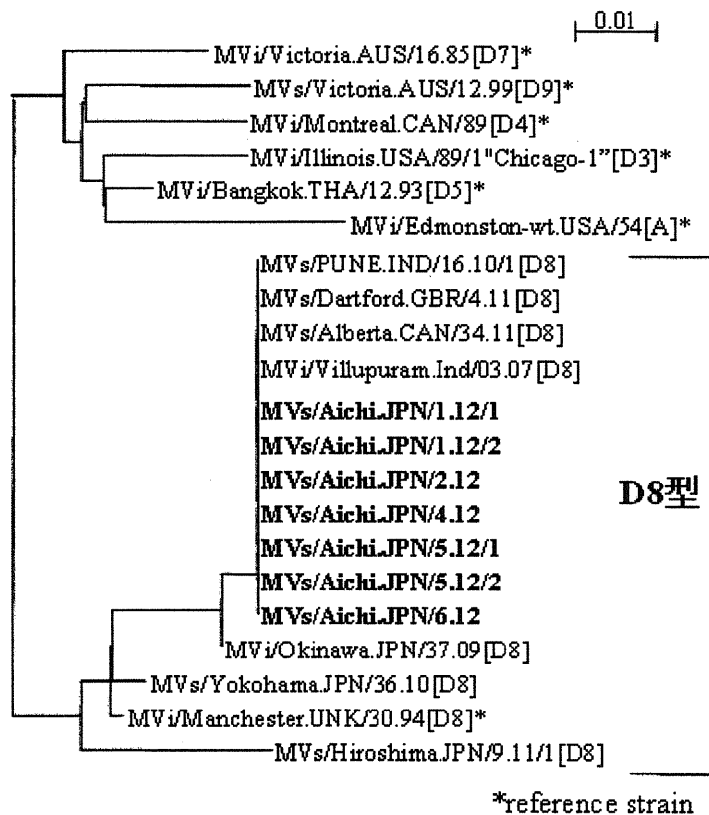


図2 2012年に愛知県で検出した麻疹ウイルスN遺伝子断片の分子系統樹解析（全てD8型）  
 図中MVs/Aichi.JPN/XX.12とある配列が当所より報告したもの。



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

ウイルス感染症の効果的制御のための病原体サーベイランスシステムの検討

2011年、近畿ブロックレファレンス活動と麻疹検査

研究協力者	加瀬哲男	大阪府立公衆衛生研究所	ウイルス課
	井澤恭子	大阪府立公衆衛生研究所	ウイルス課
	倉田貴子	大阪府立公衆衛生研究所	ウイルス課
	近畿ブロック内地方衛生研究所		麻疹担当者
研究分担者	駒瀬勝啓	国立感染症研究所	ウイルス3部

**研究要旨**

近畿ブロックでは、平成23年度もレファレンスセンターから各地方衛生研究所に麻疹遺伝子検査用試薬が配布され、各地方衛生研究所における麻疹検査の一層強化に努めた。また、各地方衛生研究所で行われた226症例の麻疹検査結果を集約した結果、近畿ブロック内では疫学リンクしない4株の麻疹ウイルス野生株が検出されたが、ウイルスの遺伝子型からいずれもが海外由来株と推察された。また、それらからの2次発生は認められなかった。

2011年近畿ブロックにおいて麻疹検査された中で、保存血清が得られた184症例についてIgM検査を実施した。デンカ生研のキットを用いた場合、陽性と判定される1.2以上のIgMインデックスを示す症例が68症例（麻疹PCR陽性4症例、陰性64症例）であった。このうち、66症例についてシーメンス社のキットを用いてIgMを測定したところ、陽性と判定されるインデックス0.2以上を示したのは7症例（麻疹PCR陽性4症例、陰性3症例）であった。麻疹PCR検査の結果とデンカ生研のキットで測定したIgMインデックス、およびデンカ生研とシーメンス社のIgM測定の結果が大きく乖離していることは、麻疹IgM測定の意義が問い直される可能性を示唆している。

**A. 研究目的**

近畿ブロックレファレンスセンターとしては、ブロック内地方衛生研究所で、全ての麻疹症例について、実験室診断が行われ、麻疹のサーベイランスが正確に行われ、その実態が明らかになるような態勢をつくることを目的としている。そのため、できるだけPCR検査と抗体測定を同時に行い、検査精度の向上を目指している。

**B. 研究方法**

1. 近畿ブロックにおける麻疹検査状況

平成23年の近畿ブロック麻疹風しんレファレンスセ

ンターとしての活動として、2011年に行われた麻疹検査についてアンケート調査をおこなった。なお平成23年度も麻疹ウイルス検査のための試薬等についてはブロック内各地方衛生研究所に必要なに応じて配布した。

2. 近畿ブロックにおける麻疹症例のIgM測定

2011年に近畿ブロック内で麻疹検査を行い、保存されている残余血清（血漿）について任意に提出された184症例について大阪府立公衆衛生研究所でIgM測定を行った。なお全検体はデンカ生研のウイルス抗体EIA「生研」麻疹IgMキットを用いて測定して、IgMインデックスが高値を示したものについてはシーメンス社エンザイグノスト麻疹IgMキットを用いて2重測定した。

3. 大阪府立公衆衛生研究所における麻疹の鑑別試験

大阪府立公衆衛生研究所においては、麻疹ウイルスの

遺伝子検査が陰性になったものについては、風しんウイルスとパルボウイルスの遺伝子検査を概ね全て行っている。また、精査を必要とした場合は、風しんウイルスとパルボウイルスに対する IgM 抗体を測定した。さらに、必要に応じて、HHV-6 の検索も行なった。

## C. 研究結果

### 1. 近畿ブロックにおける麻しん検査

アンケート調査の集約結果を表 1 に示した。2011 年に近畿ブロック地方衛生研究所で検査された麻しん疑い症例は 226 例であった。そのうち麻しん野生株が検出されたのは 4 例であり、そのいずれにも疫学リンクはなかった。その 4 例の遺伝子型は D4 が 2 例、D9 が 2 例で、いずれも日本国内には定着していない遺伝子型であり、海外由来株と推察された。この内 3 例は推定感染地が海外であることがわかっている。いずれの症例からも 2 次感染は報告されていない。

なお、地方衛生研究所で行われた麻しん PCR 検査結果が陰性であったが、法的に届出されたものが 10 例あった。

### 2. 近畿ブロックにおける麻しん症例の IgM 測定

麻しん検査診断の精度を担保する目的で、残余血清（血漿）について麻しん IgM を測定した。任意に提出いただいた 184 検体についてデンカ生研のウイルス抗体 EIA「生研」麻しん IgM を用いて IgM を測定した結果を表 2 に示した。陽性と判断される IgM インデックスが 1.2 以上を示す症例は、68 症例（PCR 陽性麻しん確定例 4 例、PCR 陰性例 64 例）であった。これらのうち 66 検体についてシーメンス社のエンザイグノスト 麻疹 IgM キットと用いて測定したところ、陽性と診断されるインデックス 0.2 を越えたものは 7 症例（PCR 陽性麻しん確定例 4 例、PCR 陰性例 3 例）であった（図 1）。

### 3. 大阪府立公衆衛生研究所における麻しんの鑑別試験

大阪府立公衆衛生研究所では、2011 年に麻しん疑い 81 症例について麻しん、風しん、パルボウイルス、HHV-6 の検査を行った（表 3）その結果、麻しん PCR 陰性 80 症例は、風しん 21 例（26%）、パルボウイルス感染症 14 例（18%）、HHV-6 感染症 5 例（6%）、陰性または診断不可 40 例（50%）と診断された。

## D. 考察

2011 年近畿ブロック内では麻しん疑い 226 症例について PCR 検索を中心とした実験室内診断がなされた。その結果、疫学リンクのない 4 株の野生株が検出された。その遺伝子型が D4 と D9 であること、およびそのうち 3 症例は感染推定地が海外であることから、それらの株は海外由来と考えられた。これらの症例から麻しんの 2 次発生は、報告されていない。このことは、各地において患者発生早期に適切な公衆衛生学措置が採られたと推察できる。一方、実験室診断で麻しんウイルスが検出されなかったにもかかわらず法的に届け出られた症例も少数例あった。当然麻しんウイルス検索陰性が麻しんを 100% 否定するものではないが、蓋然性は非常に低いと考えられるので、この問題を解決するには、診察した臨床医との強い相互理解が必要となるであろう。麻しんの検査精度をあげるために血液、咽頭拭い液、尿の 3 点セットでの検体採取を勧めているところではあるが、先の 226 症例のうち、138 例（61.1%）から 3 点セットが集められている。このことは、臨床現場においても、麻しん検査を正確に行うための理解が進んでいると思われる。

近畿ブロック内で麻しん検査を行ったあとの残余血清（血漿）を用いて麻しん IgM 抗体測定を行った。任意に提供された 184 検体についてデンカ生研のキットを用いて測定したところ、68 症例が麻しん陽性と判定される IgM インデックスが 1.2 を越えていた。当然この中には麻しん PCR 陽性 4 例が含まれていたが 64 例は PCR 陰性例であった。そこでこの 68 例中検査可能な 66 例（PCR 陽性 4 例を含む）についてシーメンス社のキットを用いて IgM 測定を行ったところ、7 例（麻しん PCR 陽性 4 例と陰性 3 例）のみが陽性と判断されるインデックス 0.2 を越えた。このように、デンカ生研のキットを用いた場合の IgM 測定結果は、麻しん PCR 検索およびシーメンス社のキットを用いた時の IgM 測定結果と大きく乖離していた。これは、麻しん診断に IgM 測定を用いた場合、かなり非特異反応の結果が含まれる可能性を示唆している。

麻しん疑い症例について麻しん検索が陰性の場合、風しん、パルボウイルス感染症および HHV-6 感染症との鑑別が重要である。大阪府立公衆衛生研究所で行われた麻しん PCR 陰性 80 症例では、風しん 21 例（26%）、パルボウイルス感染症 14 例（18%）、HHV-6 感染症 5 例（6%）が診断されている。このことは、麻しん陰性例の半数は他の発疹性ウイルス感染症であることを示しており、発疹性感染

症は、臨床診断では正確な診断は困難であり、必ず実験室内診断が必要であることを示している。

## E. 結論

226 症例の麻疹検査結果を集約した結果、近畿ブロック内では疫学リンクしない 4 株の麻疹ウイルス野生株が検出されたが、ウイルスの遺伝子型からいずれもが海外由来株と推察された。

保存血清が得られた 184 症例について IgM 検査を実施した。デンカ生研のキットとシーメンス社のキットを用いて IgM を測定したところ、麻疹 PCR 陰性症例において、結果が大きく乖離していた。

大阪府立公衆衛生研究所で行われた麻疹 PCR 陰性 80 症例中では、半数の 40 症例は、風しん、パルボウイルス感染症、HHV-6 感染症であった。

## F. 健康危機情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 加瀬哲男 VPD(vaccine preventable diseases)のサーベイランス 総合臨床 60 (11) 2198-2203, 2011 なし
- 2) 倉田貴子 他 大阪府内における 2011 年の風疹患者発生状況 IASR (病原微生物検出情報)

### 2. 学会発表

- 1) 倉田貴子 他 2011 年大阪府内における風疹発生状況 第 15 回日本ワクチン学会 (東京) 2011
- 2) 加瀬哲男 他 平成 22 年度に地研近畿ブロック内で行われたウイルス学および血清学的麻疹検査の結果について 第 15 回日本ワクチン学会 (東京) 2011

## H. 知的財産権の出願・登録状況

な

表 1. 2011 年近畿ブロック麻疹検査状況

	検査症例	3 点セットで検体		法的届出
		採取された症例	PCR 陽性	
滋賀県	2	1	0	1
京都府	8	2	0	0
京都市	5	3	0	不明
兵庫県	17	7	0	2
神戸市	9	0	1	D4 1
尼崎市	2	1	0	0
姫路市	4	3	1	D9 1
大阪府	81	56	1	D9 4
大阪市	51	25	1	D4 4
堺市	30	28	0	0
奈良県	9	8	0	1
和歌山県	5	4	0	0
和歌山市	3	0	0	0
合計	226	138	4	14

表 2 ウイルス抗体 EIA 「生研」麻しん IgM を  
用いた IgM 測定

IgM インデックス	PCR(+)	PCR(-)	Total
<0.8	0	96	96
0.8-1.2	0	20	20
1.2-2.0	0	31	31
2.0-3.0	0	15	15
3.0-4.0	0	9	9
>4.0	4	9	13
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>180</b>	<b>184</b>

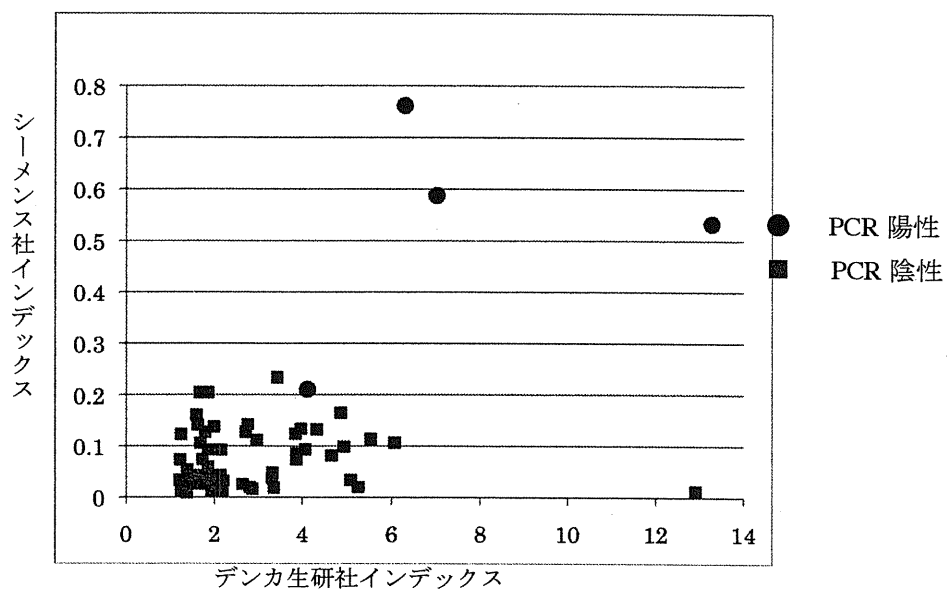


図 1 デンカ生研社とシーメンス社のキットの比較



表3 2011年麻しん疑い症例検査結果（大阪府）

		検査数	陽性数
麻しん	IgM	77	26
	PCR	81	1
風しん	IgM	60	16
	PCR	79	13
パルボ	IgM	27	12
	PCR	71	14
HHV-6	IgM	11	3

# ウイルス感染症の効果的制御のための病原体サーベイランスシステムの検討 2011年、近畿ブロックレファレンス活動と麻しん検査

訂正箇所

研究要旨 8 行目

7 症例（麻しん PCR 陽性 4 症例，陰性 3 症例） -> 6 症例（麻しん PCR 陽性 4 症例，陰性 2 症例）

研究結果 23 行目

7 症例（麻しん PCR 陽性 4 症例，陰性 3 症例） -> 6 症例（麻しん PCR 陽性 4 症例，陰性 2 症例）

考察 28 行目

7 症例（麻しん PCR 陽性 4 症例，陰性 3 症例） -> 6 症例（麻しん PCR 陽性 4 症例，陰性 2 症例）

研究発表 4 行目

2203, 2011 なし -> 2203, 2011

研究発表 6 行目

者発生状況 IASR（病原微生物検出情報） -> 者発生状況 IASR（病原微生物検出情報） Vol. 32  
p. 255-257: 2011 年

図 1 下図に差替

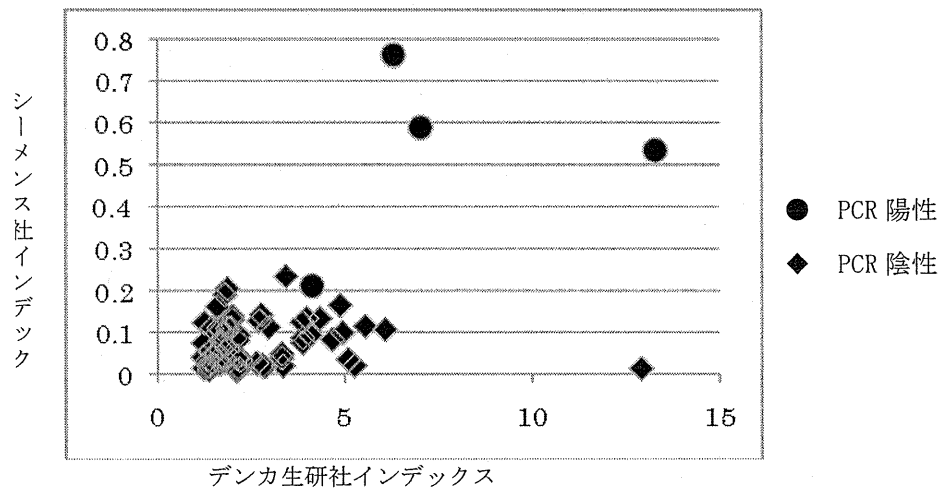


図 1 デンカ生研社とシーメンス社のキットの比較

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

「麻疹検査技術の標準化、並びに検査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

研究報告書

中国四国地区における麻疹流行の把握

研究協力者	渡邊宜朗	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
	岡本（中川）玲子	山口県環境保健センター
	戸田昌一	山口県環境保健センター
	富田正章	山口県環境保健センター
	調 恒明	山口県環境保健センター

**研究要旨**

2012年までの麻疹排除達成のためには、ワクチン接種率95%以上の達成と維持、及び100万人に1人未満の麻疹患者発生の科学的証明とその維持が必要である。患者数の把握のためには80%以上の患者について検査室診断が求められており、中国四国地域における各地方衛生研究所は検査体制の確立に取り組んできた。過去4年間の報告数は確実に減少しているが、2011年は広島県における輸入例からの小規模な感染拡大により報告数の増加がみられた。広島、岡山、鳥取、香川において報告のされたものは、渡航歴や疫学的リンクがあることが確認されている症例が多く、それらを除けば中四国においては排除状態に近い状態と考えられた。

**A. 研究目的**

2007年12月28日に厚生労働省から告示された「麻疹に関する特定感染症予防指針」に基づき、各自治体において予防接種の積極的な勧奨、サーベイランスの強化及び検査体制の確立等がなされてきた。今回、中国四国地域における麻疹の検査体制、流行状況を把握し、麻疹排除に向けてどのような状況にあるのかを検討するために調査を行った。

**B. 研究方法**

中国四国地域における9県1政令市における地方衛生研究所（以下地研と略）についてアンケート調査を行った。

**C. 研究結果**

過去4年間の届出数を表1に示した。報告数は、確実に減少しているが、2011年には、広島県における輸入例からの小規模な感染拡大により報告数の増加がみられた。広島、岡山、鳥取、

香川で報告のあるものは、渡航歴や疫学的リンクがあることが確認されている症例が多く、それらを除けば中四国においては排除状態に近い状態と考えられる。表 2 に、2010 年及び 2011 年の地研における検査実績を示した。2011 年 1 月から 2 県の全数検査体制が整備され、中四国においては全県での検査体制が確立した。疑い症例を含む検査実績も大幅に増加し、陽性となった 18 症例を除く 108 症例のうち 41 症例について、地研の検査診断により発生届が取り下げられた。また、10 機関中 7 機関で麻疹以外の発疹症ウイルス診断を実施しており、このことも麻疹の陰性確認及び発生届の取り下げに有用であったと考えられた。表 3 に 2011 年に麻疹陽性となった症例の内訳を示した。D9 あるいは D4 が検出された症例がそれぞれ 1 例ずつ渡航歴のない散发例となっているが、その他はすべて輸入例及びその患者からの小規模な感染拡大によるものであった。従って上記 2 例を除き、全てが輸入例もしくはそこから疫学的リンクが示されており、輸入例を発端としたごく小規模な流行が主体であったことが示された。

次に図 1 に、発病から検体採取までに要した日数をそれぞれの検体数の割合で示した。まだ民間の検査結果を待つて届け出る医療機関も多いと考えられるが、3 日以内採取の割合が 2010 年と比べ 2011 年では増加していることから、医療機関の麻疹対策に対する意識が高くなっていることが伺える。しかし、咽頭拭い液、血液、尿

の 3 点の採取ができるシステムになっていない自治体もあり、このことが検体採取の遅れる原因となっているところも少なからずあると考えられた。

図 2 に年齢群別の検体数を示した。どの年齢群においても検査実績があるが、4 歳以下の乳幼児以外の成人においても検体数が多いことが確認された。当県でも成人の検査依頼が多いが、成人では麻疹はすべて陰性で、パルボ B19 が高頻度に検出されている。2011 年に各地研で実施された麻疹以外のウイルス遺伝子の検出結果を表 4 に示した。風疹の検出例もあるが、パルボ B19 の検出率が高く、麻疹以外のウイルスの検査としてはパルボ B19 を優先的に実施することが有用と考えられた。

#### **D. 考察**

中四国地域の地研における全数検査体制が確立されつつある。麻疹患者は、ほとんどが輸入例及びそれを発端とする感染拡大によるものであり、排除状態に近いことが確認できた。疑い症例から検出された麻疹以外のウイルス遺伝子は、パルボ B19 が多く、伝染性紅斑との鑑別が早期診断に有用と考えられた。

#### **E. 結論**

定期的な精度管理及びその他のウイルス遺伝子の検出による確定診断を積極的に実施し、中四国の排除状態を科学的に証明できるよう、各地研と連携して取り組んでいきたい。

**F. 研究発表**

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

**G. 知的所有権の取得状況**

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

表1 2008年から2011年までの中国四国地域における麻疹患者報告数

年	A県	B県	C県	D県	E県	F県	G県	H県	I県	計
2008	7	4	132	149	20	3	10	43	5	373
2009	2	1	10	23	3	2	5	6	0	52
2010	3	0	3	8	1	0	0	3	0	18
2011	1	0	4	25	0	1	1	4	0	36

表2 中国四国地域における麻疹検査実績

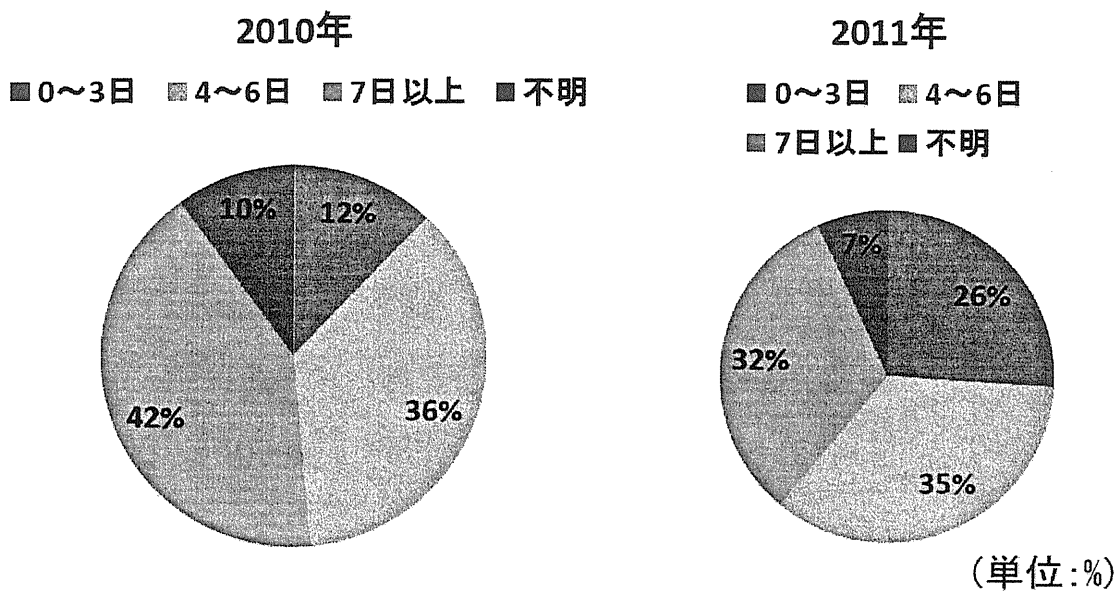
	2010年	2011年
検査症例数	39	126
陽性数	0	18
その他検出数	—	27
IgM抗体陽性数	2	23

※2011年は、41例が検査により麻疹届出が取り下げられた。

表3 陽性検体遺伝子型内訳

遺伝子型	検出数
D9	12
D8	5
D4	1
計	18

※渡航歴のない散发例 D9, D4 各1例



※発病日を0病日とする

図1. 検体採取までに要した日数

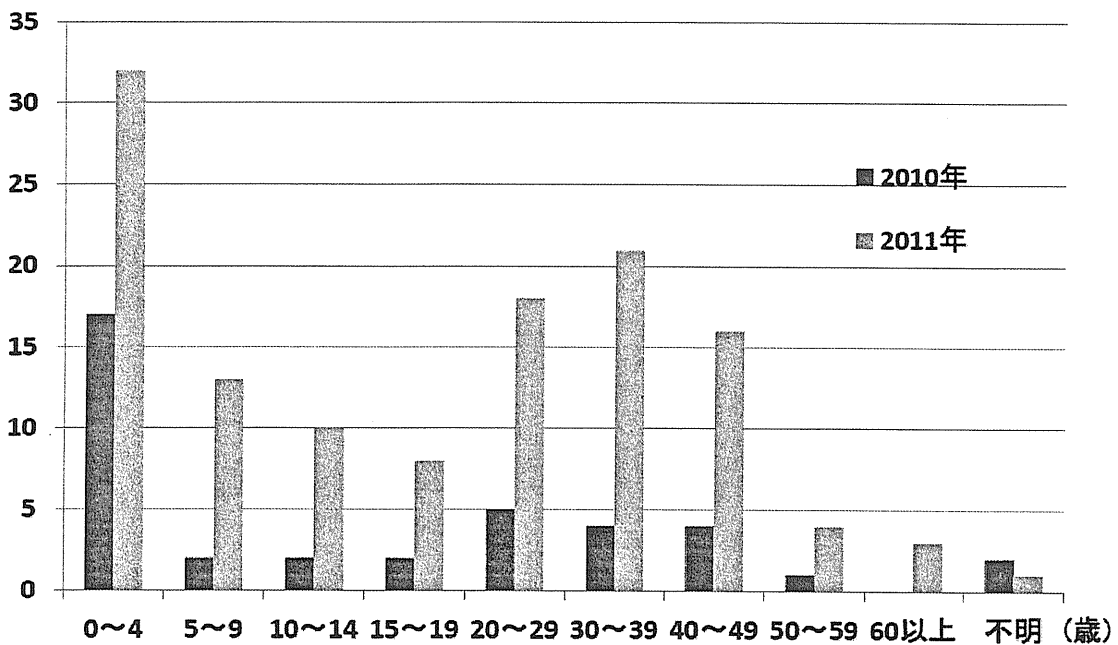


図2. 年齢群別検体数

表 4 麻疹ウイルス以外の発疹性疾患原因ウイルスの検出

検出遺伝子	検出数
風疹	3
パルボB19	19
HHV-6B	2
HHV-7	4
Echo16	1
計	29

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

「早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究」

「九州ブロックにおける麻疹検査実績について」

研究協力者 石橋哲也、吉富秀亮、前田詠里子、世良暢之 福岡県保健環境研究所  
分担研究者 駒瀬勝啓 国立感染症研究所

**研究要旨**

福岡県（福岡市、北九州市を除く）では平成 23 年に 28 例の麻疹患者が報告されたが、PCR 検査による確定診断の結果全て陰性であることが確認された。福岡県を除く九州内の麻疹患者報告数は 15 例であった。九州内の地方衛生研究所への検体搬入数は 94 例であり、遺伝子検査の結果、全ての検体から麻疹ウイルス遺伝子は検出されなかった。今後は、麻疹排除の実現にむけて、患者サーベイランス体制の維持、検出された麻疹ウイルスの遺伝子型の解析および積極的疫学調査による輸入麻疹の侵入伝搬経路の特定などが重要である。

**A 研究目的**

世界保健機構（WHO）・西太平洋事務局による 2012 年までに日本国内からの麻疹排除を達成するため、各地方自治体が麻疹ワクチン対策（ワクチン接種率の向上）などを積極的に推進する一方で、各地方衛生研究所は国立感染症研究所（感染研）より提供された麻疹診断マニュアル（第 2 版）に基づいた精度の高い麻疹検査診断を推進していかなければならない。

本研究では、福岡県及び九州内各自治体での麻疹排除に向けた病原体サーベイランス体制の整備、麻疹レファレンスセンターとしての実験室診断技術の精度向上と普及、麻疹患者に関する情報解析を実施することを目的とした。福岡県内で報告された麻疹患者検体について遺伝子検査を行った。また、九州内の各衛生研究所との情報共有と麻疹検査体制の充実を図るために情報交換を行い、九州全体

の患者発生状況及び検査状況等の情報を収集し、わが国の取り組み状況等について情報伝達を行った。

**B 研究方法**

麻疹患者の週別及び年齢群別報告数は、福岡県感染症情報のデータを用いた。

麻疹ウイルスの遺伝子検査は、平成 23 年に県内医療機関から麻疹患者として報告された中から福岡県保健環境研究所（福岡県保環研）に行政依頼検査で搬入された 28 例について行った。その内訳は、血液 18 検体、咽頭拭い液 16 検体、尿 22 検体の計 56 検体であった。検査は、麻疹診断マニュアル（第 2 版）に準拠して、麻疹ウイルスの N 遺伝子及び H 遺伝子を標的とした PCR を実施した。

逆転写反応（RT）は PrimeScript™ RT reagent Kit（タカラバイオ社製）を用いて、37℃ 15 分、85℃ 5 秒のインキュベーションにより



cDNA 作成を行った。N 遺伝子の PCR は作成した cDNA を鋳型として、PerfectShot® Ex Taq (タカラバイオ社製) を用いて、98°C 10 秒、アニーリング 53°C 30 秒、72°C 1 分を 30 サイクルで行った。Nested PCR は 1st PCR 産物を鋳型として 1st PCR と同様に行った。プライマーは、1st PCR では pMvGTf1m、pMvGTr1 を用い、nested PCR とシーケンスには pMvGTf2m、pMvGTr2 を用いた。HA 遺伝子の PCR は N 遺伝子の PCR 法と同様に行い、1st PCR は cDNA 5 $\mu$ l を鋳型として、98°C 10 秒、アニーリング 53°C 30 秒、72°C 1 分を 30 サイクル、nested PCR は 1st PCR 産物 5 $\mu$ l を鋳型として、アニーリングの温度を 55°C とした以外は 1st PCR と同様に行った。プライマーは、1st PCR には MHL1 と MHR1、nested PCR には MHL2 と MHR2 を用いた。PCR 産物はアガロースゲル電気泳動で目的とするバンドを確認した。

福岡県を除く九州内の各自治体及び各地方衛生研究所に対して、平成 23 年 10 月 6 日に熊本市で開催された第 37 回九州衛生環境技術協議会におけるウイルス担当者会議で麻疹・風疹レファレンスセンターの活動報告、我が国の現状報告を行い、各自治体の取り組み状況について調査を行った。

(倫理面への配慮)

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

## C 研究結果

福岡県の麻疹の患者報告数は、平成 21 年の 25 例、平成 22 年の 24 例と比べて、平成 23 年には 6 例であり、患者発生は沈静化している状

態である。平成 23 年に届けられた 6 例は全て地方衛生研究所における遺伝子検査が行われておらず、臨床診断等のみによる報告であった。図 1 に福岡県における麻疹の週別報告数の経年変化を示した。これによると、いずれの年も流行は見られず、散发例のみの報告であった。図 2 に年齢群別麻疹累積報告数の経年変化を示した。これによると、患者報告が多い年齢層はなく、特に平成 23 年に報告された患者 6 名は全て異なる年齢層であった。

表 1 に福岡県保健環境研究所に搬入され麻疹疑い患者検体について遺伝子検査を行った結果を示した。28 事例 56 検体が搬入されたが、遺伝子検査の結果、全て麻疹ウイルス遺伝子は検出されなかった。疑い患者の年齢層は 0 歳から 93 歳であったが、0~1 歳が 11 例と半数に近かった。28 例中 12 例で民間の検査施設による IgM 値が報告されていたが、0.34~7.17 であり、1 例のみ高い値を示していた。

国立感染症研究所感染症情報センター都道府県別病型別麻疹累積報告数 2011 年第 1~52 週によると、平成 23 年に九州内の自治体で報告された麻疹患者数は、福岡県 6 例(北九州市、福岡市分)、長崎県 4 例、大分県 1 例、宮崎県 1 例、鹿児島県 3 例の計 15 例であった。検査診断によるものが 3 例、修飾麻疹が 6 例、臨床診断が 6 例であった。平成 23 年の九州内の地方衛生研究所の遺伝子検査状況を表 2 に示した。福岡市保健環境研究所では 27 例 65 検体 (2 例 2 検体) (カッコ内は昨年検査数)、北九州環境科学研究所では 11 例 15 検体 (1 例 4 検体)、佐賀県衛生薬業センターでは 9 例 19 検体 (1 例 1 検体)、大分県衛生環境研究センターでは 8 例 13 検体 (4 例 10 検体)、熊本市環境総合研究所では 7 例 14 検体 (4 例 4 検体)、宮崎県衛生環境研究所では 19 例 54 検体、鹿児島県衛

生研究所では13例27検体(3例3検体)、合計94例207検体(26例39検体)の検査が行われていた。検体は、咽頭拭い液が83検体、尿が72検体、血液が52検体であった。94例中5例でIgMが測定されていたが、5.0以上の高値を示した例はなかった。PCR検査の結果は、全て陰性であった。

平成23年は、九州内で麻疹ウイルス遺伝子は検出されなかったが、7例から風疹ウイルス遺伝子が検出されていた。

#### D 考察

福岡県における麻疹患者報告数は、全国的な流行があった平成20年の677例に対し、平成23年は6例と減少していた。福岡県を含む九州全体でも、平成20年の932例から平成23年は15例と減少していた。これらは全て散发事例であり、地域的な流行などは確認されていない。これは全国的な傾向と一致していた。

平成23年に九州内の地方衛生研究所で123例についてPCR等による確認検査が行われていたが、平成22年の53例に比べ倍増していた。これより、九州内における麻疹排除に向けた取り組みとして、報告患者全てについて遺伝子検査を行う体制が整ってきていると思われた。また、検査の結果、麻疹ウイルス遺伝子は検出されておらず、九州内においては、麻疹排除状態に極めて近い状態であると考えられる。今後は、海外から侵入してくる輸入麻疹対策として、各地方衛生研究所の検査体制を維持し、医療機関との連携を更に密にして報告される麻疹患者全てに遺伝子検査を行い、積極的疫学調

査により感染ルートを解明していくことが、麻疹排除につながっていくと考えられる。また、麻疹と混同されやすい発熱を伴う発疹症の原因特定のために、風疹ウイルス等について検査を行っていく必要がある。

#### E 結論

今回の調査によって、福岡県を含む九州内では麻疹の発生報告は散发例にとどまり地域流行は確認できなかった。また、地方衛生研究所での確認検査の結果、麻疹陽性例はなかった。今後、麻疹排除を実現していくためには、報告患者全数に対するPCR等の遺伝子検査による確定診断を行い麻疹ウイルスの動向等を知るとともに、輸入例の侵入ルート解明のための積極的疫学調査を充実していくことが重要であることが明らかとなった。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

- |         |    |
|---------|----|
| 1. 論文発表 | なし |
| 2. 学会発表 | なし |

#### H 知的所有権の取得情報

なし

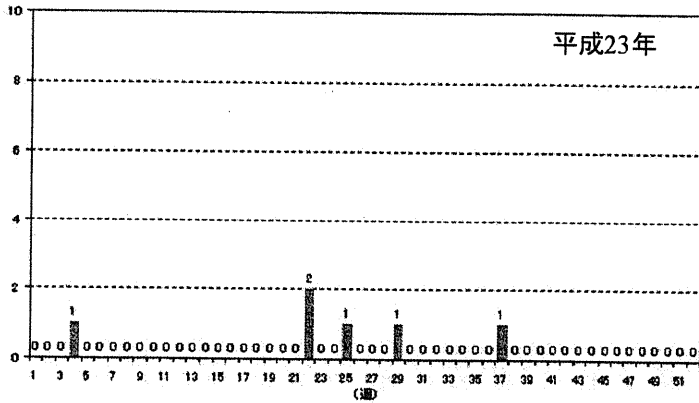


図1 福岡県における週別麻疹患者報告数

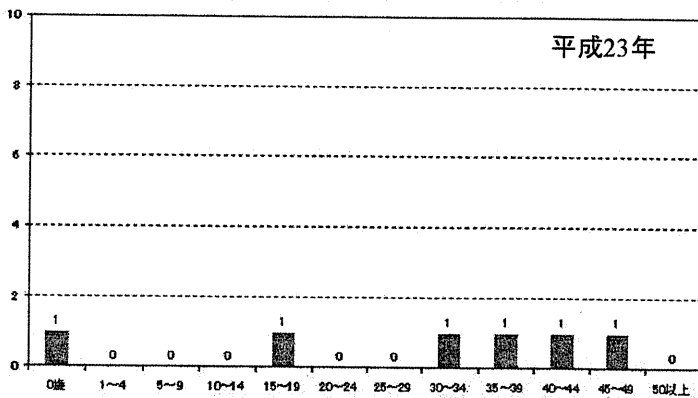


図2 福岡県における年齢別麻疹患者報告数

表1 福岡県における麻疹検査状況

事例	年齢	性別	採取月日	検体種別			IgM	判定	その他
				拭い液	血液	尿			
1	9	男	1.20	○		○	7.17	陰性	
2	26	男	2.04		○	○		陰性	
3	26	男	2.04		○		3.12	陰性	
4	38	女	1.31		○	○		陰性	
5	1	男	2.18		○			陰性	
6	1	男	3.24		○		1.13	陰性	
7	15	女	4.04		○	○		陰性	
8	1	男	4.16	○			2.08	陰性	
9	1	男	4.27	○		○	1.4	陰性	
10	1	男	5.06		○	○	3.65	陰性	
11	17	女	6.01		○	○		陰性	風疹陽性
12	27	男	6.17		○	○		陰性	
13	33	男	6.25		○	○		陰性	
14	16	男	7.20	○		○		陰性	
15	27	男	8.01	○	○	○		陰性	
16	26	男	8.06	○		○		陰性	
17	33	男	8.08			○		陰性	
18	1	女	8.17		○		1.93	陰性	
19	0	男	8.31	○				陰性	
20	30	男	9.01	○		○		陰性	
21	93	女	9.02	○	○	○	2.48	陰性	
22	0	男	9.08	○	○	○	2.61	陰性	
23	31	男	9.06	○	○	○	0.34	陰性	
24	1	女	11.04	○			1.32	陰性	風疹陽性
25	0	女	11.18	○		○		陰性	
26	34	男	11.23	○	○	○	3.8	陰性	風疹陽性
27	24	男	12.06	○	○	○		陰性	
28	1	男	12.27	○	○			陰性	

表2 福岡県における麻疹検査状況

地 研 名	患者数	検体数	年齢	性 別			検体種別			IgM	麻疹ウイルス	その他のウイルス
				男	女	不明	拭い液	血液	尿			
福岡県保健環境研究所	29	58	0~93	22	7		17	19	22	0.34~7.17	0	風疹ウイルス-3
福岡市保健環境研究所	27	65	16~62	17	9	1	21	26	18		0	風疹ウイルス-3
北九州市環境科学研究所	11	15	0~38	8	3		3		12	1.63~3.48	0	
佐賀県衛生業センター	9	19	0~44	4	5		10		9	1.52~2.23	0	ハルホウイルスB19-1
大分県衛生環境研究センター	8	13	1~51	5	4		8		5		0	HHV6-2.51ウイルス-1
熊本市環境総合研究所	7	14	1~45	4	3		7		7	0.82~1.18	0	風疹ウイルス-1
宮崎県衛生環境研究所	19	54	0~52	12	7		21	17	16		0	CB1-1
鹿児島県衛生研究所	13	27	0~44	5	8		13	9	5		0	
合 計	123	265	0~93	77	46	1	100	71	94		0	

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

研究報告書

沖縄県における麻疹排除およびサーベイランスシステムの評価(2011)

研究協力者	平良 勝也	沖縄県衛生環境研究所
	仁平 稔	沖縄県衛生環境研究所
	岡野 祥	沖縄県衛生環境研究所
	喜屋武向子	沖縄県衛生環境研究所

**研究要旨：**

2011年、沖縄県から麻疹を排除するため麻疹全数サーベイランスを実施した。医療機関から報告された38例の麻疹疑い例について、RT-PCR及び血清学的検査により実験室診断を実施した。その結果、全ての症例で麻疹が否定され、2010年に続いて2年連続で麻疹“ゼロ”を達成した。また、WHOが示した4つの指標をもとに本県の麻疹全数サーベイランスシステムの質を検証した。その結果、すべての指標において目標値をクリアしていることから、本県のサーベイランスシステムの質は高く、患者情報を正確に把握していると考えられ、麻疹排除状態が維持されていることが示唆された。

**A. 研究目的**

沖縄県は、麻疹を排除するための対策の一つとして麻疹全数サーベイランスシステムを構築し、全国に先駆けて2003年1月より実施している。このサーベイランスシステムは、麻疹の発生報告が「疑いの段階」で医療機関から報告され、RT-PCR法により24時間以内に検査診断が行われるのが特徴である。

本サーベイランスシステム導入後は、検査結果が迅速に還元され、感染拡大を防ぐための早期対応が可能となり効果を上げている。例えば2006～2008年に発生した5件の麻疹集団発生では、感染源および症例間の疫学的リンクが全ての事例で明らかにされ、早期封じ込めに成功している。このように、本県の麻疹全数サーベイランスシ

ステムは、感染拡大防止において効果的に機能していることが証明されている。

2010年は、5年ぶりに麻疹“ゼロ”を達成し、麻疹排除状態に極めて近いことを報告した。本研究では、2011年の麻疹全数サーベイランス成績を解析し、WHOが示した指標をもとにサーベイランスの質について検証を行った。

**B. 研究方法**

検査に用いた臨床検体は、医療機関において本人または保護者から口頭または書面にてインフォームドコンセントを得た後、咽頭ぬぐい液、末梢血液及び尿が採取された。これらの臨床検体は、常法にてRNA抽出後、病原体検査マニュアル(国立感染症研究所)に基づいて麻疹ウイルス(MV)H及