

2007年千葉県における麻疹の流行

小川 知子、岡田 峰幸、吉住 秀隆、丸 ひろみ、
齊加志津子、小倉 誠、篠崎 邦子

Measles epidemic in Chiba prefecture, 2007

Tomoko OGAWA, Mineyuki OKADA, Hidetaka YOSHIKUNI, Hiromi MARU,

Makoto OGURA, Shizuko SAIKA and Kuniko SHINOZAKI

要 旨

2007年の千葉県における麻疹流行の特徴は、小中高校生に患者が多く、罹患者にワクチン既接種者が約半数みられたことであり、この傾向は2006年から2007年の2年間で顕著になった。

麻疹（疑いを含む）患者の咽頭ぬぐい液137検体中、ウイルス分離では42検体、RT-PCRでは65検体が陽性であり、検出されたウイルスの遺伝子型は、61検体がD5型で4検体がワクチン由来のA型であった。

また、IgM抗体とRT-PCRの関係では、IgM抗体陰性の27.3%で麻疹ウイルス遺伝子が検出され、さらにRT-PCR陽性例について、IgM抗体検査の結果との関連を検体採取までの日数で調査したところ、発病3日目までは半数以上でIgM陰性であったが、4日以降では判定保留が1例あったものの陰性は無くRT-PCRの結果と一致した。このことは、IgM抗体の検出は、血清の採取時期により病原体が検出されていても陰性となることがあることを示した。

「麻疹排除」に向けた対応において、麻しん患者を早期に診断することは非常に重要である。RT-PCRは検出感度や迅速性を考慮すると有用であることが示された。「麻疹排除」の実現の方法として、適切な検査体制を構築していく必要があると考えられた。

キーワード：麻疹、RT-PCR、IgM

Key Word : Measles, RT-PCR, IgM

はじめに

2012年の「麻疹排除」に向け、厚生労働省が示した2008年1月1日からの「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」の感染症発生動向調査に基づく医療機関からの患者の全数報告に先駆け、千葉県は2007年4月より「千葉県麻疹対応マニュアル」を作成し、麻疹発生把握のため医療機関と学校からの患者の全数報告を開始し、麻疹排除の早期実現に向けて対応している。この様な中で2007年は全国と同様に、千葉県においても麻疹の大きな流行が起これ、医療機関および学校からの報告数はそれぞれ1,500人を越えた。

麻疹は感染力が極めて強く重篤度の高い疾患で、主に小児が感染する発疹性疾患として考えられていたが、近年、小中学生、高校生、大学生等の年令で患者が多く見られ¹⁾問題となっている。今回の千葉県における流行についても、小中高校生での患者発生が多くみられた。

今回、2007年の流行について、2000年以降の流行時のデータと比較し報告するとともに、診断についても若干の知見を得たので併せて報告する。

材料と方法

1. 麻疹発生状況

2007年4月から12月（14週から52週）に、千葉県で実施した麻疹全数報告に基づく医療機関および学校からの麻疹患者報告、感染症発生動向調査定点報告を用いた。

2. 検体

2007年4月から7月に、感染症発生動向調査で採取さ

れた検体および医療機関から検査依頼のあった検体で麻疹と診断された患者および麻疹疑いの患者（6ヶ月～27才）の咽頭ぬぐい液137検体と、咽頭ぬぐい液採取と同時に採血された急性期血清68検体を用いた。

また、流行予測事業により2007年7月から9月に採取された県内住民の血清370検体を用いた。

3. 検査方法

咽頭ぬぐい液は、麻疹診断マニュアル²⁾に準じ、N遺伝子に設定したプライマーを用いたRT-PCRとダイレクトシーケンスによる遺伝子型の決定と、COBL細胞およびB95a細胞を主に、一部の検体については、Vero細胞およびニワトリ胎児線維芽(CEF)細胞を用いたウイルス分離を実施した。

急性期採取血清については、エンザイグノスト(DADE BEHRING社)を用いた酵素抗体(EIA)法によりIgM抗体を測定した。また一部の血清については病院での検査結果を用いた。

流行予測事業により採取された血清は、ゼラチン粒子凝集(PA)抗体を、セロディア麻疹(富士レビオ)を用いて測定した。

結 果

1. 麻疹発生状況

2007年4月から12月（14週から52週）に医療機関から1589例、学校から1636例の麻疹患者の報告があり、医療機関報告では21週に、学校報告では17週にピークを示し、以後どちらも25週以降急速に減少した(図1)。

全年齢を対象とした年齢別報告数とワクチン接種歴(図2)では、報告患者数は、小学生に該当する7-12才が24.2%、中学生に該当する12-15才が17.8%、高校生に該当する16-18才が11.1%であり、これらを合わせると

52.8%で全体の半分以上を占めた。また、麻疹ワクチンの接種歴は、50.1%が接種歴有りで、接種歴無し37.6%と不明12.3%を合わせたものとはほぼ同等であった。

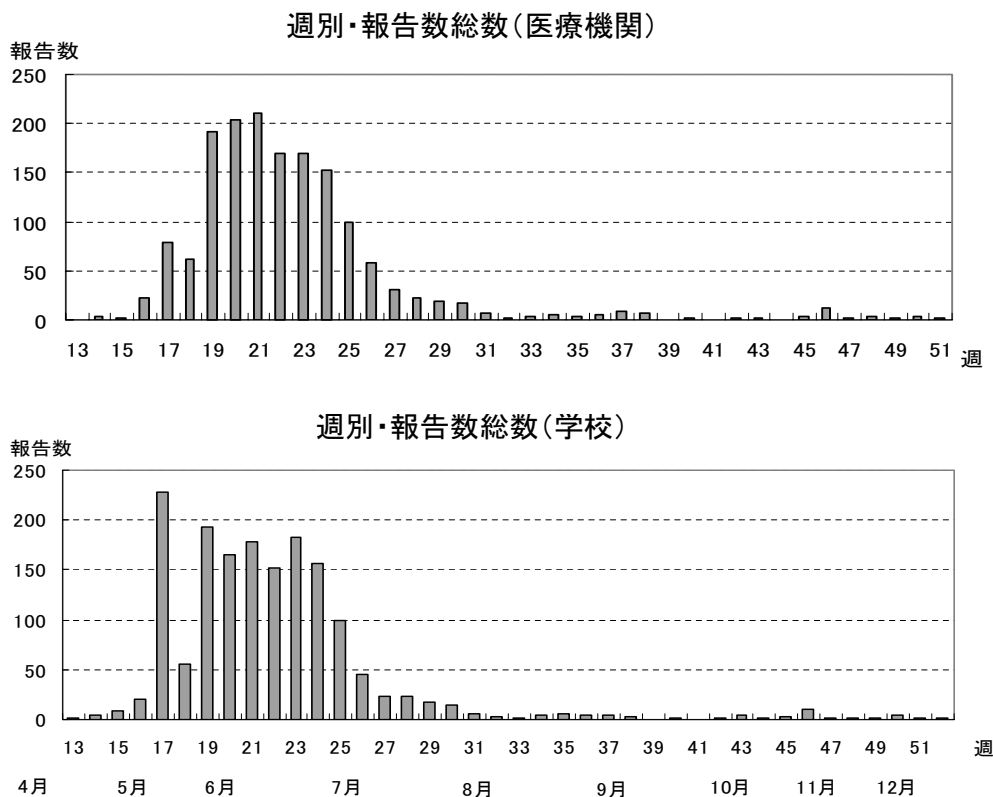


図1 全数報告数の推移

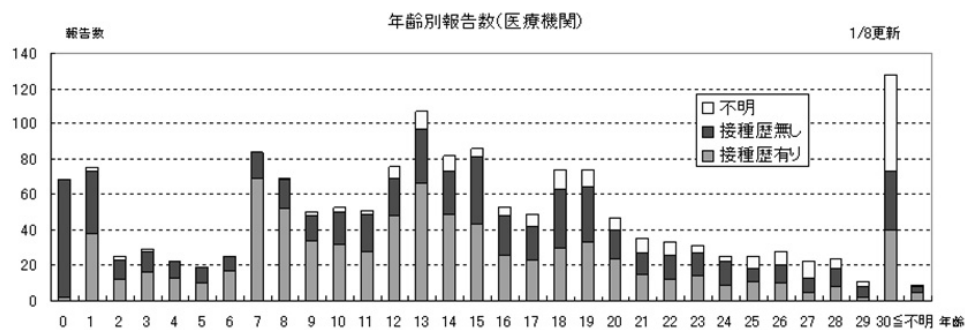


図2 全数報告による年齢別報告数とワクチン接種歴

2. 麻疹および麻疹疑い患者の検査

咽頭ぬぐい液137検体中、ウイルス分離では42検体(30.7%)、RT-PCRでは65検体(47.4%)が陽性であった。ウイルス分離陽性の検体はすべてRT-PCRで陽性であり、RT-PCR陰性で分離陽性のものは無かった。RT-PCRで検出されたウイルスの遺伝子型は、61検体がD5型で4検体がA型であった。それぞれの遺伝子型におけるウイルス分離陽性数は、D5型で42検体、A型は分離できなかった(図3)。A型遺伝子が検出された検体はすべて、MR(麻疹風疹)ワクチン接種後7~10日の発症で、検体採取までは14日以内であった。いずれも臨床的には軽症で経過した。

咽頭ぬぐい液採取と同時に採血された急性期血清68検体のEIAによるIgM抗体の測定では、陽性18検体(26.4%)、判定保留6検体(8.8%)、陰性44検体(64.7%)であった。IgM抗体陽性18検体中RT-PCR陽性は、17検体(94.4%)、IgM抗体判定保留6検体中RT-PCR陽性は、4検体(66.6%)、IgM抗体陰性44検体中RT-PCR陽性は12検体(27.2%)であった(表1)。

RT-PCR陽性例について、IgM抗体の結果との関連を、調査票に記載されている発病日から検体採取日までの日数で調査したところ、3日目までは半数以上でIgM陰性が見られたが、4日以降では判定保留が1例見られたものの陰性は見られなかった(図4)。

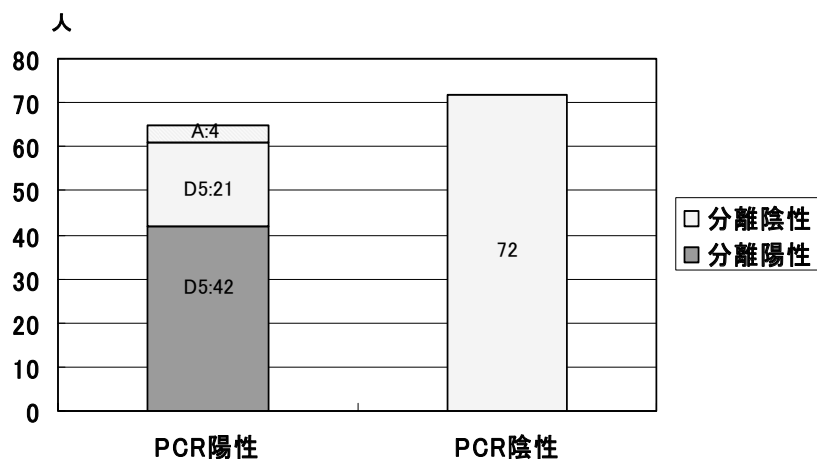


図3 RT-PCRによる遺伝子の検出とウイルス分離の関係

表1 IgM抗体とRT-PCR検査結果の関係

IgM \ RT-PCR		
	+	-
+	17	1
±	4	2
-	12	32

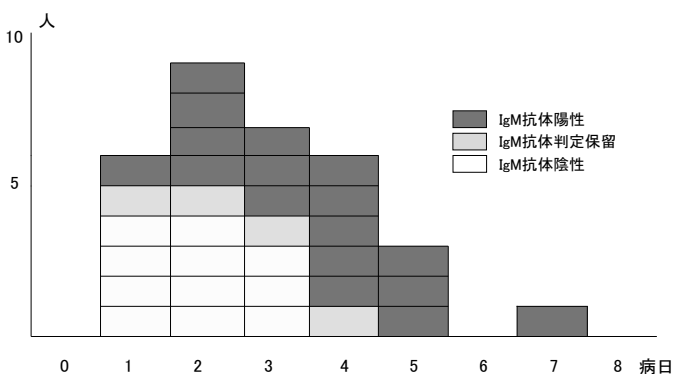


図4 RT-PCR陽性検体におけるIgM抗体と血清採取時期の関係

3. 流行予測事業による抗体調査

県内各年齢群における麻疹ウイルスに対する抗体保有率は、麻疹感染防御が可能と考えられる中和抗体価4倍を基準とし、これに匹敵するPA抗体価256倍^{3,4)}以上を

指標とした場合、7-9、10-14才群は、1期ワクチン未接種も含んでいる0-1才を除き、他の年齢群に比べて抗体保有率が低かった(図5)。

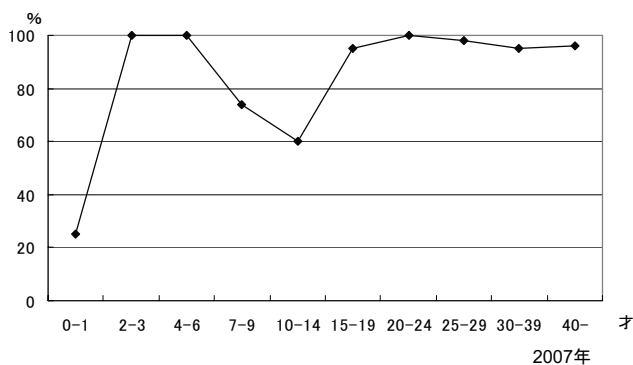


図5 流行予測事業における年齢群別抗体保有状況 (PA抗体価256倍以上)

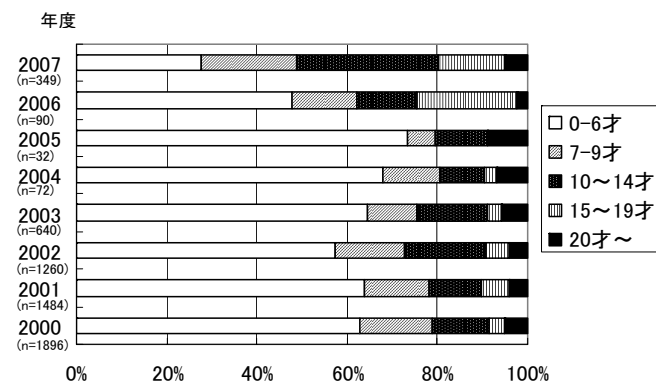


図6 定点報告による患者の年齢割合の推移

考 察

2007年の千葉県における麻疹患者発生は、医療機関および学校からの全数報告によると、ともに1500人を越える大きな流行であり、患者は小中高校生が半数以上を占めていた。

千葉県における2000年から2007年までの感染症発生病向調査定点報告数による患者の年齢割合の推移を見ると、小中高校生の割合が2006、2007年の2年間で顕著になっていた（図6）。

また、流行予測事業による県内住民の麻疹ウイルスに対する抗体保有率をみたところ、7-9、10-14才群は他の年齢群に比べて低く、約30～40%が感染防御できるレベルの抗体を保有していなかった。（図5）。このことは、1期ワクチンにより獲得した抗体2-6才をピークとして、その後減衰していることを示している。10-14才に最も低くなり、その後再度抗体保有率は上昇しているが、これはこの年代以降の人は、過去に麻疹患者に接触したことにより追加免疫効果を受ける機会が多かったためと考えられた。2007年の麻疹患者の年齢層はこの抗体保有状

況を反映していた。

ウイルス学的な検査において、ウイルス分離陽性の検体はすべてRT-PCRで陽性であり、RT-PCR陰性で分離陽性のものは無かった。このことは麻疹発生時の早期検査として、検出感度および結果の迅速性からRT-PCRが有効であることが示唆された。今回の流行で検出されたウイルスの遺伝子型はD5型であり、全国で流行した遺伝子型¹⁾と同じであった。2000年以降千葉県で検出された麻疹ウイルスの遺伝子型をみると、2000、2001年がD5型、2002年がD5型とH1型、2003年がH1型⁵⁾、2006年^{6,7)}、2007年はD5型と変化している。2001年から2002年に検出された遺伝子型のD5型はPalau.BLA/93であり、今回の流行で検出されたD5型はBankok.THA/93/1に属するそれぞれ別のクラスターに属した（図7）。遺伝子型の変化と抗原性の変化についてはワクチン株を用いた中和試験で中和抗体価に有意な差が認められなかった報告^{8,9)}があり、今回の流行が流行遺伝子型の変化によるものではなく、麻疹に対する抗体の減衰によるものと推定される。

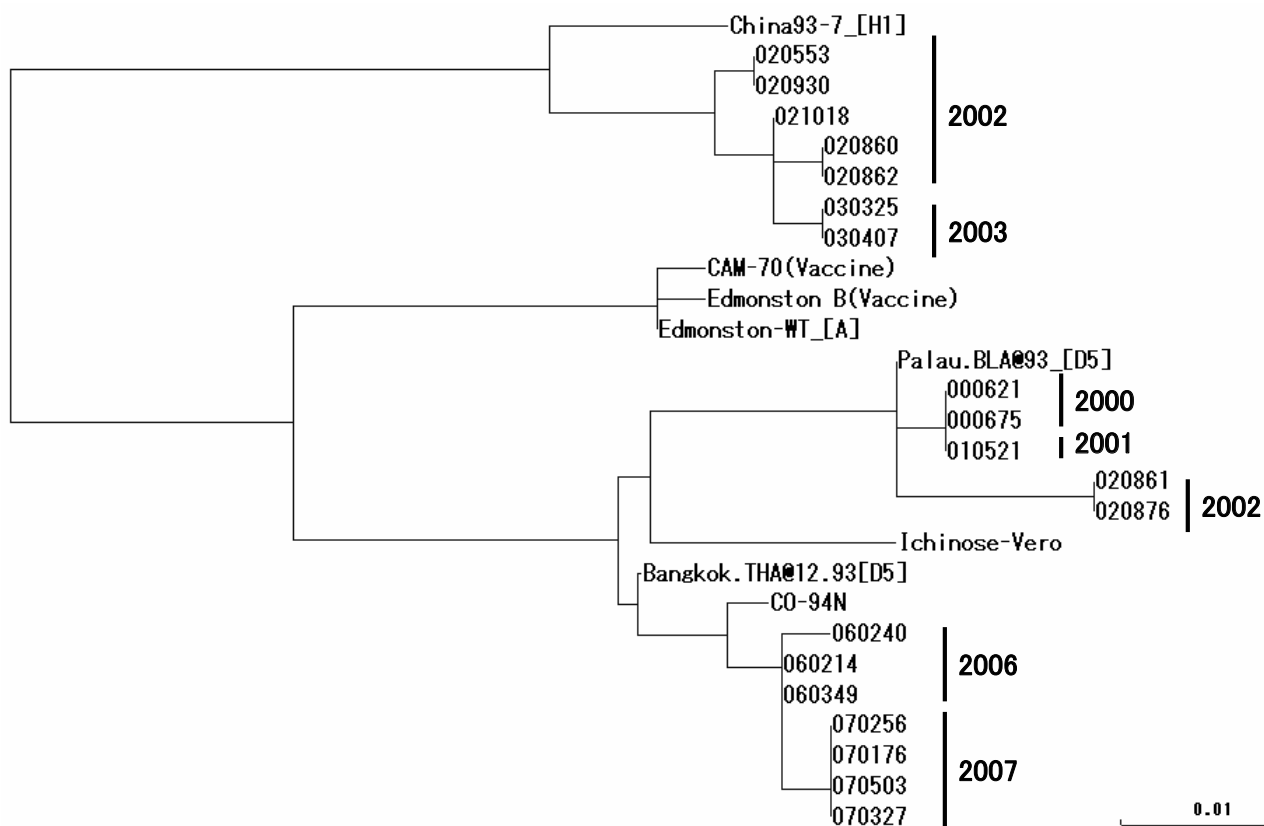


図7 N遺伝子の分子系統解析

EIAによるIgM抗体とRT-PCRの関係では、IgM抗体陽性のほとんどは、RT-PCRで陽性であるが、IgM陰性の27.3%はRT-PCR陽性であった（表1）。ウイルスの排泄期間は、発疹出現前後の約一週間が最も多く、IgM抗体は発疹出現3日目までは検出されないことがあり、通常発疹出現7～10日目までピークで以後減少し、6～8週で検出されなくなると報告^{10,11)}されている。今回、RT-PCR陽性例とIgM抗体の結果との関連について、調査票に記載されている発病日から検体採取日までの日数で調査したところ、発病日から4日以降では判定保留が1例見られたものの陰性は見られなかった（図4）。

麻疹の届出基準¹²⁾は、臨床診断例では届出に必要な臨床症状の3つすべてを満たすもの。修飾麻疹では届出に必要な臨床症状の1つ以上を満たし、かつ、届出に必要な病原体診断のいずれかを満たすものである（表2）。医療機関の多くは、IgM抗体を測定する方法を採用している。しかしながら、今回の結果では、IgM抗体陰性の27.3%から麻疹ウイルス遺伝子が検出された（表1）。IgM抗体の検出は、血清の採取時期により病原体が検出されていても陰性となることがあり、この期間に麻疹の感染源になる可能性があることを再認識しておく必要があると考えられた。

今回の流行の特徴は、小中高校生に患者が多かったこと、罹患者にワクチン接種者が約半数みられたことである。健康人の年齢別PA抗体保有状況で、麻疹防御レベルの抗体保有率が7-14才で低いこと（図4）等からも、麻疹ワクチンにより獲得した抗体が減衰したこと（secondary vaccine failure: SVF）による発症者が多かったことが示唆された。SVFより発症したものは、典型的な麻疹にならないですむが、感染源にはなりえる¹³⁾。さらに、典型的な麻疹の症状を示さないため臨床診断が難しくなり診断までに時間を要し感染源となる期間が長くなり、感染拡大ということにおいて重要な意味をもつ。発症者が多かった小中高校生においては、学校において集団生活をしていることから患者発生があった場合の対策が非常に重要である。個人防御として、1才時と小学校入学前接種の1期、2期接種に加え、2008年の4月1日から5年間の期限付きで進められているMRワクチンの3期、4期のワクチン接種率を上昇させることは、中学および高校での集団免疫率を上げることにともながり、患者発生防止の第一の手段と考える。さらに、学校等の施設においては、麻疹ウイルスが入り込んだ場合の封じ込めや感染拡大防止の対策を徹底しておく必要がある。このことにおいて、麻しん患者を早期に診断することは重要な条件の一つとなると考えられ、今回の結果から、RT-PCRはウイルス分離やIgM抗体測定に比べて検出感度や迅速性を考慮すると、麻疹排除に向けての対応においては、非常に有用であると考えられた。麻疹の臨床診断が難しい場合においては、積極的にRT-PCR検査をしていくことが、「麻疹排除」の実現の方法とし

表2 届出のために必要な要件

ア 麻しんに特徴的な発疹
イ 発熱
ウ 咳嗽、鼻汁、結膜充血などのカタル症状

届出に必要な病原体診断

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	咽頭拭い液、血液、髄液
検体から直接のPCR法による病原体の遺伝子の検出	
抗体の検出 (IgM抗体の検出、ペア血清での抗体陽転又は抗体価の有意の上昇)	血清

て重要であり、今後、患者の発生状況に対応して、適切な検査体制を構築していく必要があると考えられた。

参考文献

- 1) 特集 麻疹2006～2007年（2007）：病原微生物検出情報（IASR）、28(9)、239-240。
- 2) 木村博一、野田雅博、田代真人：麻疹診断マニュアル、国立感染症研究所、2002。
- 3) 高山直秀、庄田亜紀子、岡崎隆行、一戸貞人、斉加志津子、稲葉憲之（2007）：妊婦における麻疹中和抗体価、HI抗体価、PA抗体価の相関と各測定法の発症予防レベル、感染症学雑誌、81、675-680。
- 4) 斉加志津子、松永貞一、小川知子、一戸貞人（2008）：麻疹ゼラチン粒子凝集（PA）抗体の特性一中和（NT）抗体及び血球凝集抑制（HI）抗体との比較並びにIgG avidityとの関連、感染症学雑誌、82、310-316。
- 5) 小川知子、窪谷弘子、篠崎邦子、海保郁男、斉加志津子、小倉誠、一戸貞人（2004）：麻疹の地域流行一千葉県、病原微生物検出情報（IASR）、28(9)、239-240。
- 6) 一戸貞人、三瓶憲一、斉加志津子、小倉誠、篠崎邦子、小川知子、岡田峰幸、吉住秀隆、窪谷弘子、他（2006）：高等学校における麻疹集団感染事例一千葉県、病原微生物検出情報（IASR）、27(9)、227-228。
- 7) 一戸貞人、三瓶憲一、斉加志津子、小倉誠、篠崎邦子、小川知子、岡田峰幸、吉住秀隆、窪谷弘子（2006）：2006年の麻疹流行状況一千葉県、病原微生物検出情報（IASR）、27(9)、288-288。
- 8) 山中隆也、篠崎邦子、小川知子、時枝正吉、小倉誠、市村博、鈴木一義（1995）：麻疹ウイルスの抗体調査、千葉県衛生研究所報告、19、39-40。
- 9) 中山哲夫（2008）：麻疹関連ワクチンに関する最近の知見、臨床と微生物、35(1)、17-22。
- 10) WHO: Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection, 2nd edit.

www.who.int/entity/immunization_monitoring/LabManualFinal.pdf

- 11) Bellini WJ, Helfand RF (2003): The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. J Infect Dis 187 Suppl. 1: S283-290.

- 12) 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、医師及び指定医療機関の管理者が都道府県知事に届け出る基準
- 13) 岡部信彦 (2007) : 1. 麻疹ウイルス —最近の我が国における麻疹疫学状況、今後の対策—、ウイルス、57(2)、171-180。