

都内における麻疹の発生状況について(2018年4~6月)

鈴木 愛^a, 長谷川 道弥^a, 森 功次^a, 吉田 勲^a, 内田 悠太^a,
新開 敬行^a, 貞升 健志^b

東京都では2010年から積極的疫学調査として麻疹の全数検査を実施している。2018年3月、沖縄県において台湾人観光客を初発とする麻疹集団感染事例が発生し、東京都内でも麻疹を疑う患者が急増した。健康安全研究センターには4月~6月に138件の検体が搬入され、うち15件(患者13例)から麻疹ウイルス遺伝子が検出された。遺伝子型別の結果、D8型が9例、H1型が1例、A型が3例であった。D8型は3つのグループに分類された。

キーワード: 麻疹, 遺伝子型, D8, H1, A, ワクチン接種歴

はじめに

麻疹は発熱, 発疹, カタル症状を3主徴とする急性のウイルス性感染症である。原因ウイルスである麻疹ウイルスは空気感染, 飛沫感染, 接触感染で伝播し, その感染力は極めて強い¹⁾。ヒトの体内に入った麻疹ウイルスは, 免疫を担う全身のリンパ組織を中心に増殖し, 一過性に強い免疫機能抑制状態を生じるため, 麻疹ウイルスによるものだけでなく, 重複感染した別の細菌やウイルス等による合併症となって重症化する可能性がある。さらに罹患後平均7年の期間を経て発症する亜急性硬化性全脳炎などの重篤な合併症も報告されている²⁾。

2015年3月27日に世界保健機関西太平洋地域事務局から日本は麻疹排除状態にあることが認定され, 現在もその状態を維持している。しかし依然として海外輸入例を始めとした麻疹の発生は毎年報告されている³⁾。2018年3月, 沖縄県で台湾人観光客が麻疹と診断された⁴⁾。春休み期間中であったため国内旅行者も多く, マスコミ報道等で情報が日本各地に広がった。東京都健康安全研究センター(以下当センター)には積極的疫学調査として麻疹を疑う138件の検体が搬入され, 15件(患者13例)が陽性となった。今回, この15件について遺伝子解析を行ったので報告する。

実験方法

1. 材料

2018年4月~6月の3か月間で, 都の積極的疫学調査として搬入された咽頭ぬぐい液126件, 尿12件の計138件を対象とした。搬入検体のうち, 麻疹ウイルス陽性となった検体について, 発症時期やワクチン接種歴, 海外渡航歴, 推定感染経路等の患者情報を用いて解析を行った。

2. 遺伝子検査方法

1) リアルタイムPCRによる麻疹ウイルスの検出

QIAampViral RNA mini Kit (QIAGEN) を用いて検体140µlからRNAの抽出を行った。抽出したRNAはQuantiTect Probe RT-PCR Kit (QIAGEN) を用い, 国立感染症研究所の「病原体検出マニュアル 麻疹(第3.4版)」⁴⁾を参照し, リアルタイムPCRを実施した。すなわち, ABI Prism7900HT (ABI) を用い, 50°C40分間, 95°C15分間の逆転写反応及び不活化を行った後, 94°C15秒間及び60°C75秒間の増幅反応を40回繰り返した。

2) ダイレクトシーケンス法による塩基配列の決定

麻疹ウイルスが検出された検体については, N遺伝子領域(遺伝子型別決定領域450塩基を含む)を対象としたRT-PCRを実施した。PCR反応条件については既述の病原体検出マニュアル⁴⁾に従った。すなわち逆転写酵素にAMV Reverse Transcriptase (Life Science) を用い, 56°C1分, 41°C60分, 94°C5分の条件で逆転写反応及び不活化を行った。続いてTaKaRaEx Taq® Hot Start Version (TaKaRa) を用い, 94°C30秒, 53°C30秒, 72°C30秒を30サイクル繰り返した。得られたPCR産物について電気泳動を行い, 標的とする533bpのバンドを含むゲルを切り出しQIAquick PCR purification Kit (QIAGEN) を用いて精製した。次いでBigDye Terminator Cycle Sequencing Kit (ABI) にてシーケンス反応を行い, ABI PRISM3130 Genetic Analyzer (ABI) を用いて塩基配列を取得し遺伝子解析ソフトであるChromas Proによりチャートの確認と配列を決定した。

3) 遺伝子型別と系統樹解析

得られた塩基配列の遺伝子型別決定領域450塩基についてNCBIが提供する公共の遺伝子データベース (Genbank) を利用したBLAST解析により型別を決定した。また, 遺伝子解析ソフトであるMEGA6を用いて近隣結合法 (Neighbor-joining法) により, 分子系統樹解析を行った。樹形の信頼性に関してはブートストラップ法を用いて確認を行った。

^a 東京都健康安全研究センター微生物部ウイルス研究科
169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

^b 東京都健康安全研究センター微生物部

結 果

1. 麻疹ウイルスの検出と遺伝子型

138検体中15件（10.9%）からリアルタイムPCR法により麻疹ウイルスの遺伝子が検出された。型別についてはD8型が11件（73.3%）、H1型が1件（6.7%）、A型（ワクチンタイプ）が3件（20.0%）に分類された。

2. 検体搬入数と陽性検出数の推移

各月の検体搬入数と陽性数の推移を示した（図1）。2018年3月23日に沖縄県で麻疹患者発生の注意喚起があったことを受け、当センターに4月は41件、5月は77件、6月は20件の検体が搬入された。またそのうち陽性となった件数は4月は9件（D8型のみ）、5月は3件（D8型1件、A型2件）、6月は3件（D8型1件、H1型、A型1件）であった。

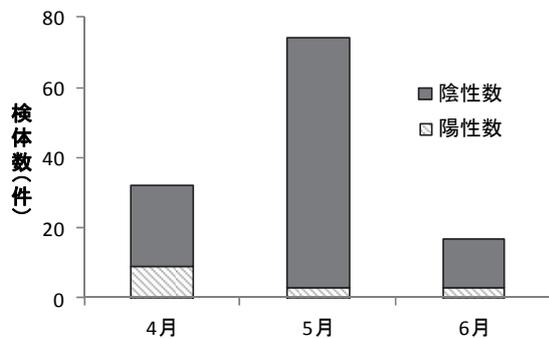


図1. 検体搬入数と陽性数 (2018年4～6月)

3. 疫学情報

麻疹陽性となった検体は15件であったが、同一患者の検体が複数含まれており、患者総数としては13例であった（表1）。また、A型（ワクチンタイプ）の検出された3例については、麻疹の届出基準を満たさず患者数には含まれないため、ここでの言及は行わない。D8型とH1型の検出された患者10例の概要について以下に示した。

1) 推定される感染経路

海外での感染が推定され、渡航歴が確認できたのは2例、渡航歴はないが家族内感染が推定されるもの3例、麻疹患者との直接接触が明らかなもの1例、海外旅行者（麻疹を発症していたかは不明）との接触が明らかなもの1例、いずれにもあてはまらず推定不能なもの3例であった。

2) 年齢及び予防接種歴

患者の年齢層は1歳以下が1例、10代が1例、20代が2例、30代が5例、40代が1例であった。

予防接種歴については、接種歴のないもの（うち1例は接種対象年齢に満たない幼児）が4例、1回接種済が2例、接種歴不明が4例であった。2回接種済の患者はいなかった。

4. 分子系統樹解析

患者10例から得られた麻疹ウイルスN遺伝子領域での分子系統樹解析を行った（図2）。参照株としてD8型については標準株と2018年に国内で報告された2件と国外で報告された1件、H1型については標準株と2012年に国外で検出された1件を加えて解析を行った。

1) D8型

D8型は3つのグループに分類された。グループIには患者5例（患者番号3～7）が該当し、家族内感染1例が含まれるが、他は感染経路が不明であった。次にグループIIには2018年3月に愛知県で報告されたD8型（LC378547）と、患者2例（患者番号1～2）が分類された。患者2例についてはタイへの渡航歴があるものとその家族であった。グループIIIには2018年4月に茨城県で報告されたD8型（LC382244）と、患者2例（患者番号8, 11）が分類された。患者の1例はシンガポールに渡航歴があった。他の1例は、沖縄県で麻疹に感染、川崎市で発症した患者と接触した医療従事者であった（表1）。これらは疫学的リンクが確認できたのみであり、塩基配列等による伝播経路等の確認はできていない。

表1. 麻疹ウイルス遺伝子が検出された患者の疫学情報

患者番号	検体番号	発症日	搬入日	性別	年齢	備考	予防接種歴	型別
(1)	18-13MT	3月27日	4月7日	女	23	タイ渡航歴あり	1回	D8
(2)	18-18MT	4月7日	4月12日	男	30	(1)の家族	不明	D8
(3)	18-20MT	4月8日	4月13日	女	24	詳細不明	不明	D8
(4)	18-24MT	4月4日	4月10日	女	35	詳細不明	不明	D8
(5)	18-32MT	4月16日	4月19日	女	36	麻疹患者の家族	なし	D8
(6)	18-42MT	4月19日	4月23日	女	17	(5)の家族	なし	D8
(7)	18-78MT	4月23日	4月27日	男	46	詳細不明	なし	D8
(8)	18-107MT	5月6日	5月7日	女	32	麻疹患者に接触	1回	D8
(9)	18-192MT	5月11日	5月24日	女	1	5月14日緊急接種	1回	A
(10)	18-210MT	5月29日	5月31日	男	1	5月19日接種	1回	A
(11)	18-216MT	5月27日	6月3日	男	8ヵ月	シンガポール在住	なし	D8
(12)	18-246MT	6月9日	6月12日	男	30	中国旅行者と接触	不明	H1
(13)	18-261MT	6月12日	6月14日	女	11ヵ月	6月3日緊急接種	1回	A

2) H1型

H1型の患者（患者番号12）については感染経路不明であったが、上海からの旅行者と行動を共にしていた。中国で流行及び報告された株を参照としたが、塩基配列は近縁ではなかった。

考 察

日本は2015年3月に麻疹排除国認定を受けているが、麻疹患者の発生は現在も継続して報告されている。近年の大規模感染事例としては、2016年に患者が大型ライブコンサートに参加して感染を広げた事例⁶⁾や、関西空港職員を中心とした集団感染事例⁷⁾、2017年の山形県自動車教習所での集団感染事例⁸⁾が記憶に新しい。よって、引き続き麻疹を疑う事例が発生した際には積極的疫学調査として検査し、陽性の場合には遺伝子型別を実施しなければならない。

2018年3月、沖縄県で台湾からの旅行者を発端としたD8型麻疹の集団感染が発生し、感染拡大が見られた。これらの影響を受け2018年4～6月に、当センターには138件（陽性15件）の検体が搬入された。沖縄県の流行については6月11日に終息宣言が出されており、それ以降、都への検体搬入数も減少した。今回都内で検出された麻疹陽性検体の解析で、D8型は3つのグループに分類された（図2）。疫学的リンクのあった患者の属するグループIIIを沖縄県関連疑いと考えるならば、都内にはその他にも麻疹の伝播ルートが複数存在していたこととなる。

麻疹は発症すると効果的な治療法がない重篤なウイルス感染症で、感染力は極めて強いが、ワクチン接種で予防可能である。現在は第1期定期接種対象者として1歳児が、第2期定期接種対象者として小学校入学前1年間の幼児が該当とされており、この定期予防接種を徹底するとともに、小学生以上で検査診断された麻疹の罹患歴がない場合は2回の予防接種記録があることが重要とされている⁹⁾。しかし沖縄県が公開している情報¹⁰⁾によると、

一連の集団感染事例で報告された患者は県内で99例であったが（2018年5月28日現在）、そのうち2回の予防接種済患者は全体の9.1%に過ぎなかった。また都内における本調査においては患者10例中、2回予防接種済の患者は存在しなかった（表1）。

全国的な麻疹ワクチンの定期予防接種率（2016年）を見ると、大半の都道府県で第2期予防接種率が第1期予防接種率を下回っている¹¹⁾。東京都においても第1期予防接種率は98.0%であるのに対し第2期は90.8%と大幅に低下しており、麻疹発生と蔓延防止の上で重要である接種率95%以上¹²⁾を満たせていなかった。以上のことから、2回の予防接種の重要性が再確認され、都民に広報していく必要性が示唆された。

諸外国において麻疹が流行している地域がある以上、輸入感染はいつでも起こりうる事態である。わが国同様に清浄国認定を受けたアメリカでも、2015年に大型テーマパークで麻疹の大流行が報告され¹³⁾、初発患者は特定されなかったが、旅行者から持ち込まれた可能性が高いことが推定された。

2020年にオリンピック・パラリンピックを控え、東京都には、今後さらに多くの海外旅行者が訪れることが予想される。沖縄県での集団感染事例が大きく報道された結果、麻疹に対する一般市民の関心は非常に高まり、予防接種希望者の増加により一時的に麻疹ワクチンが不足する事態を招いた。この騒動を風化させず、国民の関心を高く維持し続けるためには、行政及び検査機関が都道府県の垣根を越えて協力し、疫学情報や遺伝子情報等を共有して、より迅速に対応していくことが必要と考えられる。

ま と め

2018年3月、沖縄県において海外旅行者を初発とする麻疹集団感染が発生した。東京都健康安全研究センタ

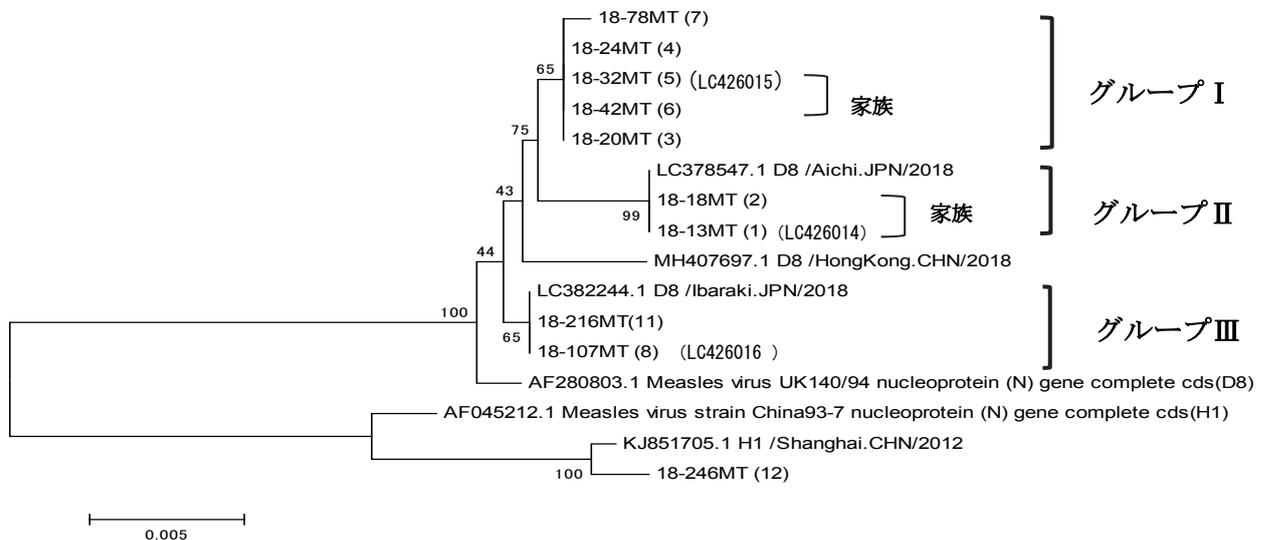


図2. 東京都において検出された麻疹ウイルスN遺伝子の分子系統樹解析（2018年4～6月）

(1) ～ (12) は表1の患者番号に一致する

一には4~6月の間に、積極的疫学調査として麻疹を疑う検体が138件搬入され、うち13例から麻疹ウイルスが検出された。型別についてはD8型が9例、H1型が1例、A型（ワクチンタイプ）が3例であった。保健所から提供された患者情報に基づき疫学的背景と遺伝子情報から検討を行った結果、D8型は3つのグループに分類された。しかし、海外渡航歴のあるものを除き、詳細な感染経路推定には至らなかった。

kansenshou21/dl/170922-02.pdf（2018年7月31日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性がある）

- 12) 厚生労働省健康局結核感染症課:病原微生物検出情報, **35**, 96-97, 2014.
- 13) Clemmons, S.N., Gastanaduy, A.P., Fiebelkorn, P.A., et al.: *MMMR*, **64**(14), 373-376, 2015.

文 献

- 1) 染谷健二, 竹田誠: 病原微生物検出情報, **39**, 49-51, 2018.
- 2) 国立感染症研究所: 感染症発生動向調査週報 感染症の話 麻疹とは
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ha/rubella/392-encyclopedia/518-measles.html> (2018年7月31日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター: 病原微生物検出情報, 麻疹ウイルス検出・分離状況
https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/rapid/meas/150811/masin1_180719.gif (2018年7月31日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 4) 麻しん患者発生について (注意喚起)
http://www.pref.okinawa.jp/site/hoken/chiikioken/kekaku/press/documents/h300323mashinkanzya_hassei.pdf
- 5) 国立感染症研究所: 病原体検出マニュアル 麻疹 (第3.4版)
- 6) 千葉県ホームページ: 麻しんの発生に関する情報
<https://www.pref.chiba.lg.jp/kf-katori/kansenshou/masinn.html>
- 7) 島田智恵, 奥野英雄, 松井玉乃, 他: 病原微生物検出情報, **38**, 48-49, 2017.
- 8) 大貫典子, 高橋博人, 阿彦忠之, 他: 病原微生物検出情報, **39**, 54-55, 2018.
- 9) 国立感染症研究所感染症疫学センター: 麻しん風しん混合 (MR) ワクチン接種の考え方
https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/measles/MRvaccine_20180417.pdf (2018年7月31日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 10) 沖縄県内の麻しん患者発生報告一覧 (平成30年5月28日現在)
<http://www.pref.okinawa.jp/site/hoken/chiikioken/kekaku/documents/300528.pdf> (2018年7月31日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 11) 厚生労働省: 麻しん風しん予防接種の実施状況, 都道府県別麻しん/風しんワクチン接種率接種対象群別結果一覧 (都道府県別)
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku/>

**Current status of measles virus detection in Tokyo
(April-June 2018)**

Ai SUZUKI^a, Michiya HASEGAWA^a, Kohji MORI^a, Isao YOSHIDA^a, Yuta UCHIDA^a,
Takayuki SHINKAI^a, and Kenji SADAMASU^a

The Tokyo Metropolitan Government has kept records of all measles virus (MeV) cases since 2010 as part of its epidemiological study initiatives, and genetic analyses have been conducted whenever possible for positive patient samples. Between April and June 2018, 138 specimens were studied at the Tokyo Metropolitan Institute of Public Health and MeV sequences were detected from 13 patient samples. The detected MeV sequences were as follows: 9 cases of D8 type, 1 case of H1 type, and 3 cases of A type. The type A was found to be of vaccine origin, and the D8 types were further classified to 3 groups.

Keywords: measles, D8, H1, A, vaccination history, 2018

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan

