

## 麻疹ウイルス H1 型の成人麻疹集団発生事例

中村友香<sup>1</sup>・徳竹由美<sup>2</sup>・粕尾しず子<sup>1</sup>・小林正人<sup>1</sup>・和田啓子<sup>1</sup>  
岡村雄一郎<sup>3</sup>・赤沼益子<sup>3</sup>

キーワード：麻疹，成人麻疹，麻疹ウイルス H1 型，IgG avidity

### 1. はじめに

麻疹は主に小児が感染する発疹性疾患で，その感染力は極めて強く重篤度の高い疾患であるが，近年，成人の麻疹患者の発生が問題となっている．この要因として，①ワクチン未接種者が成人になってから初めて感染したこと，②一回のワクチン接種では免疫が獲得できずに感染したこと (primary vaccine failure: 以下 PVF)，③ワクチン接種で一度免疫が獲得できたが，その後自然感染による追加免疫の機会が得られず免疫力が低下したこと (second vaccine failure: 以下 SVF) が考えられている<sup>1)</sup>．成人が麻疹に罹患した場合，麻疹脳炎，麻疹肺炎及び中耳炎等を併発後に後遺症が残る可能性が高く小児よりも重篤化する傾向がみられ<sup>2)</sup>，死亡例も報告されている<sup>3)</sup>．

麻疹の病因である麻疹ウイルスは，A～H の 8 群 22 遺伝子に分類されており，国内の麻疹患者からは主に D3 型及び D5 型の麻疹ウイルスが検出されていた．しかし，これまで中国や韓国で確認されていた H1 型が 2000 年に国内でも初めて検出され，その後は国内各地で H1 型を原因とする麻疹の流行が報告されている<sup>4)</sup>，<sup>5)</sup>．

長野県下においても，2003 年に麻疹ウイルス H1 型を原因とする成人麻疹の集団発生が確認されたので，発生状況および調査結果を報告する．

### 2. 発生の探知

長野市内の行政機関 (職員約 1,300 名) において 2003 (平成 15) 年 4 月 23 日から 5 月 9 日にかけて 4 名の麻疹患者が発生したとの報告が 5 月 21 日

に長野市保健所に入った．翌日の調査の結果，4 名は既に臨床的に麻疹と診断されていたことから，集団発生として調査を開始した．

### 3. 調査対象および方法

#### 3.1 聞き取り調査

行政機関全職員 (診断済の 4 名を含む) を対象として，長野市保健所において，性別及び年齢等の個人属性，症状の有無，ワクチン接種歴，麻疹既往歴及び感染機会等について聞き取り調査を実施した．調査の結果から，2003 年 4 月 1 日以降に発熱が確認された職員及び職員の家族 20 名について麻疹と疑われたため，さらに発症 (発熱) 日及び発疹等発熱以外の症状について詳細な調査を実施した．

#### 3.2 検体の採取

麻疹ウイルス抗体価測定のため，聞き取り調査の結果から麻疹が疑われた 20 名を対象として長野市保健所において採血を実施した．このうち，急性期の血清のみを採取できたものは 1 名，回復期の血清のみを採取できたものは 11 名，急性期と回復期のペア血清を採取できたものは 8 名であった．

また，麻疹ウイルス分離のため，聞き取り調査及び麻疹ウイルス IgM 抗体価を基に，発症から採血までの日数が短くウイルスが分離される可能性の高い 2 名を選定し，同保健所において各々の末梢血及び咽頭拭い液を採取した．

#### 3.3 麻疹ウイルス IgM 抗体価測定及び IgG 抗体価測定

麻疹ウイルス IgM 抗体価測定及び IgG 抗体価測

1 長野県環境保全研究所 保健衛生部 〒380-0944 長野市安茂里米村 1978  
2 長野県立こども病院 〒399-8288 安曇野市豊科 3100  
3 長野市保健所 〒380-0928 長野市若里 6-6-1

定は、採取されたすべての血清を対象として、長野市保健所で、麻疹 IgM(Ⅱ)-EIA「生研」(デンカ生研)及び麻疹 IgG(Ⅱ)-EIA「生研」(デンカ生研)を用いて行った。測定方法及び結果の判定はキット添付の手順書に従った。

### 3.4 麻しんウイルス IgG avidity 測定

血清中の麻しんウイルス IgG avidity 測定は、聞き取り調査、麻しんウイルス IgM 抗体価、血清量、ワクチン接種歴及び麻しん既往歴を基に選定した7名の回復期の血清を対象として、当所で岡田らの方法<sup>6)</sup>により行った。即ち、通常の麻しんウイルス IgG(Ⅱ)-EIA「生研」(デンカ生研)を用いた IgG 抗体価検査において、洗浄バッファーに尿素(6M)を加えて洗浄を行った。洗浄後に残存する強 avidity 抗体価を測定し、同時に測定した通常の IgG 抗体価に対する、百分率を求めた。

### 3.5 ウイルスの分離と遺伝子解析

ウイルス分離は、先に述べた2名の末梢血から分離した単核球及び咽頭拭い液を対象として、B95a細胞を用いて行った。同時に国立感染症研究所に同検体からのウイルス分離を依頼すると共に、N 蛋白 C 末端領域の RT-PCR 及びダイレクトシーケンスによる遺伝子型分類を依頼した。

### 3.6 麻しんウイルス中和抗体価測定

麻しんウイルス中和抗体価測定は、麻しんが疑われた20名から採取されたすべての血清を対象として、巻き込み法<sup>7)</sup>により行った。なお、測定には攻撃用ウイルスとして国立感染症研究所から分与された H1 型麻しんウイルス株(MVi/Kawasaki.JPN[H1])を、培養細胞として B95a 細胞を用いた。

## 4. 調査結果および考察

聞き取り調査及び抗体価等の測定結果を表1に示す。

### 4.1 聞き取り調査及び麻しんウイルス IgM 抗体価測定

発熱が認められた職員19名及び職員の家族1名に麻しんが疑われた。この20名を対象とした調査及び検査の結果、発疹が認められたこと及び麻しん IgM 抗体価が陽性(抗体指数1.2以上)であったことから9名(No.1～9)が麻しんと診断された(以

表2 ワクチン接種歴

(人)	あり	なし	不明	計
麻しん群	2	7	0	9
非麻しん群	3	6	2	11
計	5	13	2	20

下麻しん群とする)。このうち、発疹発現前に口腔内に現れる麻しん特有の Koplik 斑は4名(No.1, 2, 5及び6)に認められた。初発患者(No.1)は4月23日、最終患者(No.9)は5月20日の発症であった。年齢は23～43歳(中央値35歳)、性別は男性6名、女性3名であった。

麻しんと診断されなかった11名(No.10～20)(以下非麻しん群とする)の臨床症状は発熱のみで発疹は認められず、IgM 抗体価も陰性(抗体指数0.8未満)であった。

麻しんワクチンの接種歴がある者は麻しん群9名中2名(No.4及び7)、非麻しん群11名中3名(No.10, 13及び16)であり(表2)、両群に相違は認められなかった。ワクチン接種歴のある者からも発症していることから、1回のワクチン接種だけでは必ずしも感染防御のための十分な免疫が保持できないことが確認された。また、麻しん既往歴がある者は麻しん群の9名中1名(No.7)、非麻しん群の11名中1名(No.19)のみであり、残りは不明であった。この事例では、初発患者(No.1)のいたフロア(第2庁舎1階)の麻しん患者は同患者の部署およびその隣の部署に留まっており、全フロアには波及しなかった(図1)。一方、同庁舎2階の麻しん患者は人通りの多い渡り廊下に近い部署で発生があった(図2)。

今回、空調、人の動線及び人と人との接触等の調査が十分に実施できず、感染伝搬の要因を明確にできなかったが、麻しんウイルスの様に感染性の高い疾患の蔓延をおさえるにはこれらの情報を早期に収集・解析することが重要と思われた。

### 4.2 麻しんウイルス IgG 抗体価測定

麻しんが疑われた20名のうち急性期と回復期のペア血清を採取することができた8名中2名(No.8及び10)で IgG 抗体価の上昇が認められた。このうち No.8 は麻しん群で、No.10 は非麻しん群であった。No.10 はワクチン接種歴があることから、ワクチン接種によって獲得した免疫を継続して保有していたと考えられ、今回麻しんウイルスに感染はしたが、産生された抗体によって発疹等の典型的な症状の発

表1 聞き取り調査及び検査結果 (群別・発症(発熱)日順)

No.	群 <sup>*1</sup>	年齢 (歳)	性別	ワクチン 接種歴	麻疹 既往歴	発症 (発熱) 日	臨床症状		発症(発熱) ～採血(日)		IgM (抗体指数)		IgG (抗体指数)		中和抗体 (倍)	ウイルス 遺伝子の 検出		
							発疹	Koplik 斑	発熱	急性期	回復期	急性期	回復期	急性期			回復期	
1		38	M	×	不明	4月23日	○	○	—	27	—	over <sup>*4</sup>	—	10.63	100	—	—	
2		23	M	×	不明	5月2日	○	○	—	25	—	7.73	—	6.61	36.2	—	64	
3		43	M	×	不明	5月5日	○	×	—	21	—	7.51	—	7.03	24.6	—	128	
4	麻 し ん 群	35	F	○	不明	5月8日	○	×	—	18	—	5.76	—	10.49	100	—	8192	
5		34	F	×	不明	5月9日	○	○	—	17	—	7.84	—	6.94	—	—	128	
6		38	M	×	×	不明	5月10日	○	○	—	13	—	7.08	—	10.83	—	256	
7		38	M	○	○	5月11日	○	×	○	—	15	—	3.63	—	10.54	—	512	
8		32	M	×	×	不明	5月17日	○	×	6	20	over <sup>*4</sup>	0.75	5.95	13.7	8	32	○
9 <sup>*2</sup>		32	F	×	不明	5月20日	○	○	6	—	1.29	—	10.65	—	—	2048	—	×
10 <sup>*3</sup>		34	M	○	不明	5月24日	×	×	4	17	0.3	0.74	6.5	13.53	100	16	64	—
11		33	M	×	不明	5月4日	×	×	—	22	—	0.16	—	0.22	—	—	<4 <sup>*5</sup>	—
12		56	F	×	不明	5月15日	×	×	—	22	—	0.11	—	4.58	—	—	32	—
13		29	F	○	不明	5月15日	×	×	—	11	—	0.14	—	5.01	—	—	32	—
14	非 麻 し ん 群	36	M	不明	不明	5月15日	×	×	—	25	—	0.17	—	5.05	—	—	64	—
15		50	M	不明	不明	5月17日	×	×	9	20	0.28	0.43	3.2	4.34	—	8	16	—
16		22	M	○	不明	5月19日	×	×	7	22	0.1	0.1	1.71	2.19	—	8	4	—
17		33	F	×	×	不明	5月21日	×	×	5	20	0.17	0.23	3.22	4.03	—	16	16
18		41	M	×	不明	5月21日	×	×	5	20	0.36	0.5	3.06	3.77	—	8	4	—
19		39	M	×	○	5月22日	×	×	4	19	0.34	0.47	4.25	6.25	100	16	16	—
20		32	F	×	不明	5月23日	×	×	3	18	0.22	0.37	1.78	2.39	—	8	4	—

\*1: 2003(平成11)年当時の診断基準に基づき、発疹の有無及び麻しんIgM抗体価により、麻しん群及び非麻しん群に分類した。  
 \*2: No.4の家族。 \*3: 不顕性感染が推察された者。 \*4: 検出上限以上はoverと表した。 \*5: 検出下限未満は0として扱った。

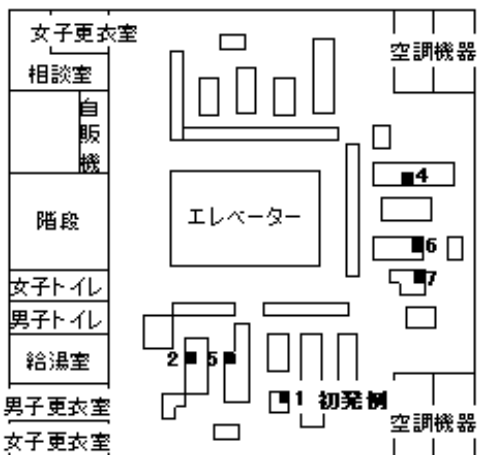


図1 第2庁舎1階の感染状況

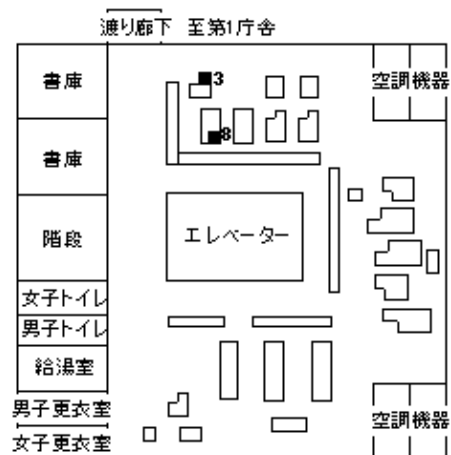


図2 第2庁舎2階の感染状況

現が抑制されたことが推察された。

#### 4.3 麻しんウイルス IgG avidity 測定

avidity は抗原と IgG 抗体の間の結合力を示す指標であり、初感染の急性期には弱く経日的に増強されるが、再感染の場合には初期の段階から avidity の強い抗体が産生される。即ち avidity を測定することで、初感染、PVF(一次免疫応答)もしくは SVF(二次免疫応答)を鑑別することが可能であり、臨床的、疫学的な意義が大きい<sup>6)</sup>。

今回の調査では、IgG avidity を測定した麻しん群の5名中2名(No.1及び4)で強 avidity 抗体が産生されていた。このうち No.1 はワクチン接種歴が無いことから、本事例前に麻しんウイルスに軽度の感染もしくは不顕性感染があった可能性が示唆された。当患者が本事例の初発患者であることや先の聞き取り調査で、麻しんの院内感染が起こっていた病院に4月初旬に頻繁に出入りしていたことが分かっており、発病までの潜伏期間を考慮すると、比較的長期間にわたる断続的なウイルス感作を受けていたことが推察された。一方 No.4 はワクチン接種歴があるため、ワクチン接種によって一旦獲得された免疫が低下したために起こる SVF であったことが推察された。これに対して avidity が低かった3名(No.2, 3及び8)は、既往歴は不明であるが、ワクチン接種歴が無いことから、今回の感染が初感染と考えられた。

非麻しん群で avidity を測定した2名(No.10及び19)は、共に強 avidity 抗体を保有していた。No.10はワクチン接種歴、No.19は既往歴があることから、感染もしくはワクチン接種によって獲得した免疫を

継続して保有していたため、発疹等の典型的な症状発現が抑制されたことが推察された。

#### 4.4 ウイルスの分離と遺伝子解析

ウイルス分離検査を実施した2名(No.8及び9)の末梢血単核球及び咽頭拭い液からウイルスは分離されなかった。しかし、国立感染症研究所で実施した RT-PCR 検査では、No.8 の末梢血単核球及び咽頭拭い液から、nested PCR で麻しん N 遺伝子が検出され、ダイレクトシーケンスにより麻しんウイルス H1 型に分類された。末梢血単核球と咽頭拭い液から得られた産物は同一の遺伝子型であった。

細胞培養によるウイルス分離ができなかったのは、検体中に増殖能力のある麻しんウイルスが存在していなかったことが原因の一つと考えられた。また、麻しんウイルスに対する抗体の存在が分離に影響している可能性も考えられた。

#### 4.5 麻しんウイルス中和抗体価の測定

中和抗体価測定試験は感度・特異性が高く感染防御機能状況を反映する信頼性の高い方法として用いられている<sup>8)</sup>。麻しん群と非麻しん群の回復期の中和抗体価を比較すると、麻しん群で32～8192倍(幾何平均234.75倍)、非麻しん群で<4～64倍(幾何平均16倍(<4倍は除く))と、麻しん群が高く、麻しんウイルス H1 型に対する感染防御が機能したことが推察された。特に急性期と回復期の血清を採取することができた8名(No.8, 10及び15～20)については4.2のIgG抗体価の測定結果と同様に2名(No.8及び10)で8倍から32倍へ、16倍から64倍へと2管差以上抗体の上昇が認められた。

ただし、No.10は非麻疹群であり、発疹などの典型的な症状は確認できなかったが、IgG抗体価の上昇及び中和抗体価から考えると、今回の原因ウイルスである麻疹ウイルスH1型による不顕性感染が推察された。

2006年4月、厚生労働省はPVFおよびSVFの発生を予防するため、小学校入学前での追加接種(麻疹・風疹混合ワクチン)を導入した<sup>9)</sup>。しかし、追加接種の効果が得られるまでにはある程度の時間が必要と思われる。

今回、IgG avidityの測定によりSVFを確認することができた。また、本事例以外でもSVFは報告<sup>10), 11)</sup>されており、今後も発生すると予想される。そのため、成人麻疹が発生した際にはIgG avidityを測定しSVFの発生状況の把握に努めることが必要であると考えられる。

## 5. まとめ

2003年に県下において麻疹ウイルスH1型を原因とする成人麻疹の集団発生が確認された。

本事例において成人麻疹と診断された患者は9名及び感染が推定された者は1名であり、麻疹群と非麻疹群との間では、ワクチン接種歴及び麻疹既往歴の明らかな関係は認められなかった。

IgG avidityを測定することによって、成人麻疹の初感染およびSVFを鑑別することができた。

## 謝 辞

本調査の実施にあたり、現場の調査に御協力くださいました国立感染症研究所感染症情報センター実地疫学専門家養成コース(FITP)の皆様、遺伝子解析をしてくださいました国立感染症研究所ウイルス第

3部齊藤義弘先生に深謝いたします。

本調査の一部は第31回長野県環境科学研究発表会及び第32回長野県臨床検査学会にて発表した。

(注)麻疹の診断は2003(平成15)年当時の基準に基づいている。

## 文 献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター、麻疹の現状と今後の麻疹対策について、平成14年10月。
- 2) 高山直秀, 菅沼明彦 (2003) 成人麻疹入院患者の臨床的検討: 小児麻疹入院患者と比較して, 感染症学雑誌, 77, 815-821.
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター (2004) 病原体検出情報(月報), 25, 182-183.
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター (2001) 病原体検出情報(月報), 22, 278-279.
- 5) 国立感染症研究所感染症情報センター (2004) 病原体検出情報(月報), 25, 60-61.
- 6) 岡田晴恵 (2004) IgG avidity 検査, 臨床と微生物, 31, 139-144
- 7) 国立感染症研究所・地方衛生研究所全国協議会 (2003) 病原体検査マニュアル(手足口病)
- 8) 野田雅博, 徳本静代, 吉川ひろみ (1997) 麻疹ウイルスの抗体測定法, 臨床とウイルス, 25(3), 154-158
- 9) 厚生労働省健康局長通知: 定期の予防接種の実施について, 平成17年1月27日付健発第0127005号.
- 10) 国立感染症研究所感染症情報センター (2004) 病原体検出情報(月報), 25, 67-70.
- 11) 国立感染症研究所感染症情報センター (2006) 病原体検出情報(月報), 27, 226-228.