

大館地域における麻疹の流行状況と検出されたウイルスの解析

齋藤博之 佐藤寛子 柴田ちひろ 山脇徳美*¹

近年になって全国各地で麻疹が流行し、学校等の施設の閉鎖が相次ぐなど2012年を期限とした麻疹排除計画の達成が危惧されている。こうした中で本県の大館市で発生した麻疹の流行は、徹底したワクチン接種で拡大を封じ込めることに成功した事例として注目されている。本稿ではその流行時に検出された麻疹ウイルスの遺伝子解析と、ワクチン接種直後に発症し副反応との鑑別が必要だったケースについて報告する。

1. はじめに

2007年春から麻疹は関東から全国に流行が拡大し、学校閉鎖が相次いだことで注目された。本県では2007年第22週(5/28～6/3)～2008年第11週(3/10～3/16)にかけて麻疹の届出が182件あったが、その内132件(73%)が大館市内の医療機関からのものであった。2007年第25週(6/18～6/24)に最初の患者の届け出があつてからしばらくは単発の発生に留まっていたが、2007年第51週(12/17～12/23)から流行が急拡大し、大館市は非常事態宣言を出すに至った。当センターでは感染症法に基づく感染症発生動向調査事業の一環として、病原体定点観測病院として定められた医療機関から回収された検体についてウイルス検出等を継続して実施している。本稿では、その事業で得られた成績の内、大館地域における麻疹の流行状況と検出されたウイルスの遺伝子型について考察を加えた。また、麻疹の流行への対応としてはワクチン接種が基本となるが、一方でワクチン接種直後に発症して副反応との鑑別が必要となったケースもあったため、今後の参考までに併せて報告する。

2. 方法

上記の流行期間中に大館市の病原体定点観測病院より回収した咽頭拭い液 42 検体について、国立感染症研究所発行の病原体検出マニュアルに準拠した RT-PCR 法を行った。検出された麻疹ウイルス遺伝子については、型別のための判定領域である NP 遺伝子 3'末端側の 385bp を含むようにデザインした PCR プライマー (MVSS-F: 5' AATGCATACTACTGAGGACA3', 及び MVSS-R: 5' CACCTAGTCTAGAAGATCAC3') を用いて一本鎖高次構造多型(SSCP)解析を行い、一部を代表株として塩基配列を決定した。SSCP 解

析の手法については既報^{1,2)}に準じた。また、ワクチン接種後の副反応との鑑別のために当センターで開発した制限酵素切断長多型 (RFLP) 解析³⁾を行った。

3. 結果

回収した咽頭拭い液 42 検体について、RT-PCR 法を行ったところ、図 1 に示すとおり 29 検体から麻疹ウイルスを検出した。検出したウイルスについて SSCP 解析を行ったところ、図 2 に示すとおりパターンは全て一致し、同一の塩基配列であることが示された。代表株の塩基配列を決定し系統解析をしたところ、図 3 に示すとおり 2007 年 5 月 7 日に群馬県で検出されたウイルスの遺伝子 (Gunma19-07) と 100%の相同性が確認され、D5 型と判定された。また、家族内で感染者が出たことを受けてワクチンの緊急接種を行ったものの発症してしまったケースについて、RFLP 解析によるワクチン株鑑別を行ったところ、図 4 に示すとおり流行株と同一のパターンが認められ、家族内感染であると判定された。

4. 考察

今回の大館市における麻疹の流行は、検出されたウイルスの遺伝子配列が全て一致したことから、代表株の系統解析の結果から D5 型によるものと考えられた。大館市で流行が拡大する前にすでに弘前市で大きな流行が続いており、人の交流頻度が高いことから直近の感染ルートと考えるのが妥当であろう。麻疹ウイルスは、現在のところ 23 種類の遺伝子型に分類されている⁴⁾が、我が国では 1985～1990 年にかけて D3 型、1990～2001 年にかけて D5 型が流行の主流を占めている⁵⁾。その後は中国や韓国由来の H1 型が検出されるよ

*¹: 前健康環境センター

うになったが、2007年の全国的な流行では再びD5型が検出されている。現行の麻疹ワクチンはA型に分類されるEdmonston株をもとに製造されているが、中和試験の結果から遺伝子型の違いによるワクチンの有効性には差が無いことがわかっている⁶⁾。したがって、現行のワクチンをもって接種率を向上させる取り組みは大いに有効であり、今回の流行局面における対策もワクチン接種の徹底を主軸として行われた。ワクチン接種への動機付けと感染拡大防止を兼ねた方策として、大館市と県教育委員会の判断により、2008年1月23日(第4週)からワクチン未接種者の全小中学校(大館市内)と全高校(秋田県北部)への出席停止措置が導入された。その結果、図1に示したとおり流行は急速に収まり、隣接地域への波及も最小限に食い止められた。その一方で、ワクチン接種直後に発症したケースもあり、ワクチンの副反応か否かが問題となったが、当センターで開発したRFLP解析による簡便な鑑別法によって流行株と判定され、接種による免疫獲得が間に合わなかったものと考えられた。図4に示したように、ワクチン株ではH遺伝子の判定領域内に制限酵素Mbo Iの切断点が2箇所存在するが、現在の流行株では1箇所になっていることが

判明している³⁾。その違いを利用して簡便にワクチン株かどうかを鑑別できるようにしたのがここに示した手法である。また、現在のところ麻疹ウイルスの遺伝子型を知るには塩基配列を決定した上での系統解析しか方法がないが、本事例のように多検体を処理する場合は、SSCP解析を併用することでその作業を大幅に省力化することができた。

我が国では2012年までに麻疹排除を実現する計画であり、その過程において届出の際の検査義務化が検討されている。早期検出のためにPCRによる検査が推奨されているが、PCRによるウイルス検出が最も有効なのは感染初期のカタル期であり、発疹出現後3日を経過すると検出できる確率は急減するため、それ以降は血中のIgM抗体の測定が現実的な選択となる。また、ワクチン接種歴のある発症者(修飾麻疹)においてはこれらの手法ではわからないこともあるため、この場合は1~2週間の期間において再度採血して抗体価の有意上昇(4倍以上)をもって判定する必要がある。いずれにせよ状況(病期)に応じて検体と検査方法を適切に選択することが重要と考えられる。

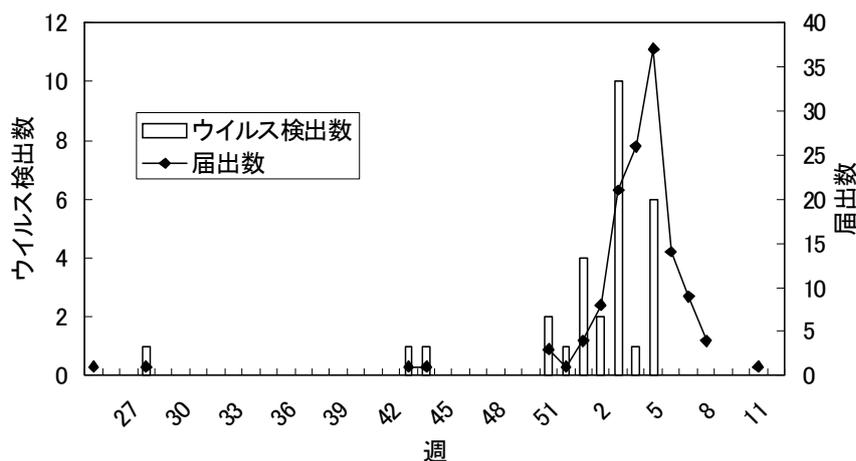


図1 麻疹患者届出数と麻疹ウイルス検出数の比較

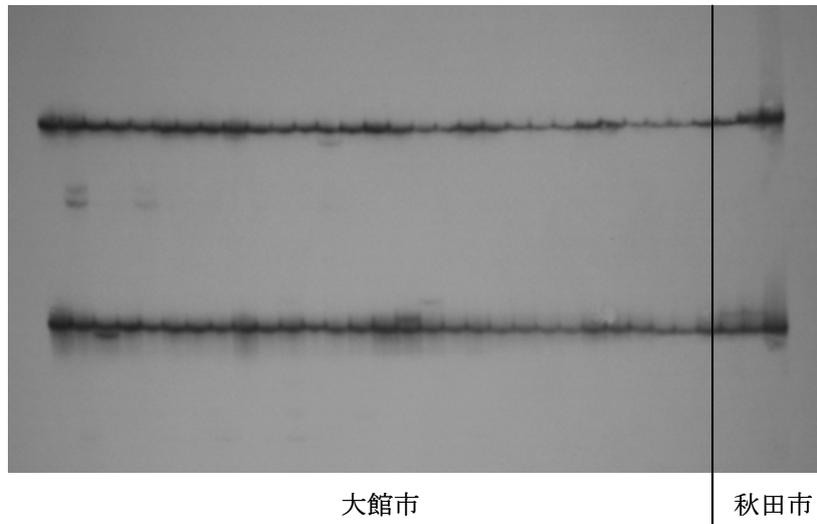


図2 麻疹ウイルスのSSCP解析

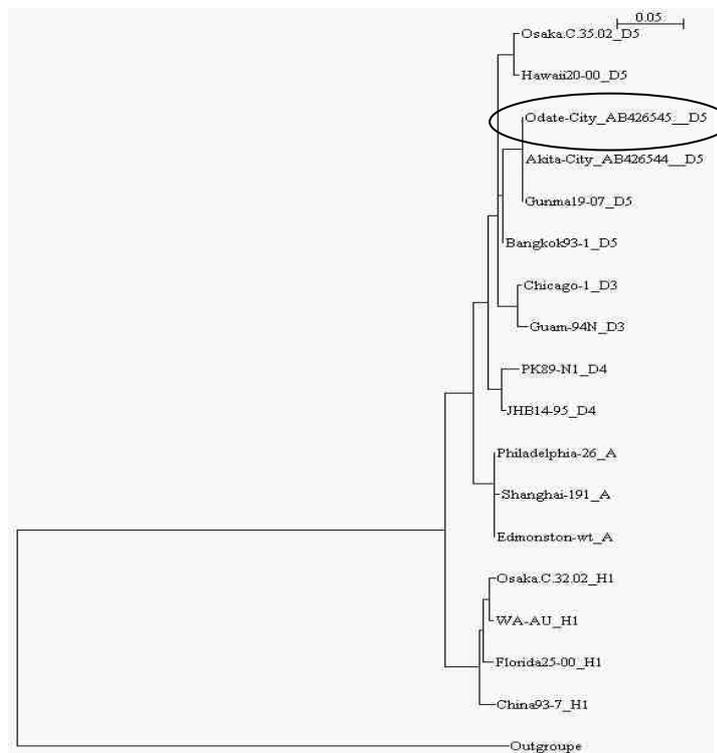


図3 大館地域で検出された麻疹ウイルスの系統解析

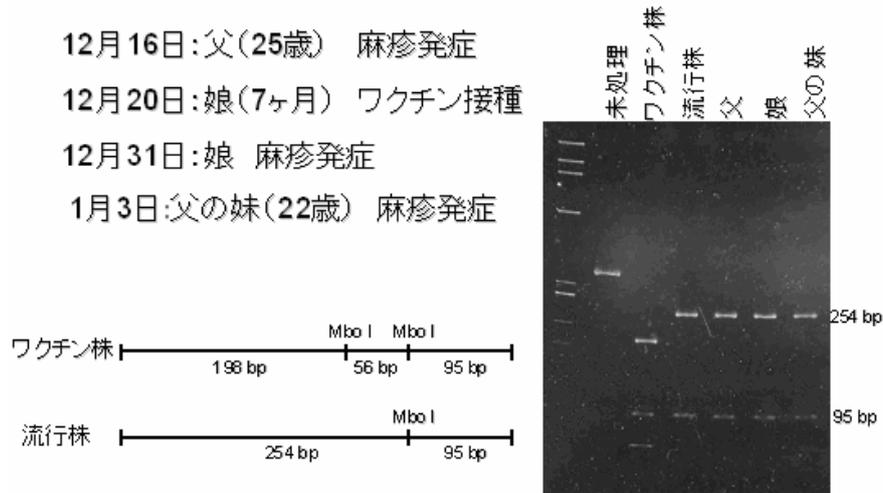


図4 ワクチン副反応鑑別事例の経過と RFLP 解析による判定

参考文献

1) 斎藤博之, 他: 小型球形ウイルス (NLV)の検査における一本鎖高次構造多型 (SSCP) 解析の応用, 臨床とウイルス, **30**, 2002, 163-171
 2) 斎藤博之, 他: エンテロウイルスの血清型別同定における一本鎖高次構造多型 (SSCP) 解析の応用, 臨床とウイルス **33**, 2005, 220-227
 3) Hiroyuki SAITO, et. al. : Molecular identification of two distinct measles virus strains regarding hemagglutination activity by polymerase chain

reaction and restriction fragment length polymorphism. Molecular and Cellular Probes, **9**, 1995, 1-8
 4) WHO: New genotype of measles virus and update on global distribution of measles virus genotypes. Wkly. Epidemiol. Rec., **80**, 2005, 347-351
 5) Testuo NAKAYAMA et. al., Molecular epidemiology of measles virus in Japan. Pediatr. Int., **46**, 2004, 214-221
 6) 中山哲夫, 麻疹関連ワクチンに関する最新の知見, 臨床と微生物, **35**, 2008, 17-2