感染症対策事業

麻疹・風疹及び疑い例からの発疹性ウイルスの検出について

安部真理子　　斎藤博之　　佐藤寛子　　柴田ちひろ　　村山力則

2012 年は日本を含む WHO 西太平洋地域における麻疹排除目標年であった。そして，風疹では 2015 年までに 100 万対 10 例以下を制御目標としており，先天性風疹症候群（CRS）発生の予防を 100 万出生当たり 10 例以下の達成を提言している。近年，麻疹の発生数は非常に少なくなってきているが，風疹については 2013 年第 1 週から第 26 週までの全国の累積届出数が 11,991 名であり, 2012 年と比較して 5 倍多くなっており CRS の届出数は 7 名となっている。秋田県では 2012 年から麻疹・風疹疑い例について行政対応を行っており，保健所で患者の疫学調査を行い，当センターにおいてウイルス検査を実施している。2012 年 4 月から 2013 年 6 月までの麻疹・風疹疑い例において，風疹ウイルスが 1 名から検出された。検出された風疹ウイルスの遺伝子型は IE 型であった。それ以外の麻疹・風疹疑い例では他の発疹性ウイルスが多く検出され，HHV6，HHV7 が咽頭拭い液と尿から検出された。

1. はじめに

平成 24 年 12 月 14 日付けで厚生労働省から麻疹に関する特定感染症予防指針の一部改正が各都道府県に通知された [1)]。改正された指針では，平成 27 年度までに麻疹の排除を達成し，WHO に要求されている麻疹排除の状態を維持することが目標となっており，現在では，それに近づきつつある。

一方，風疹は 2013 年 6 月現在の累積届出数が昨年の 5 倍となっている [2)]。風疹の流行にともなって, 妊婦が妊娠初期に感染することで胎児に感染を起こす CRS の発生は避けなければならない [3)]。近年の CRS 報告数は 2004 年が 10 名と最多であったが, その後 2012 年 2013 年と風疹が全国的に流行した結果 2013 年の全国の報告数は 6 月現在で 7 名となっている。

また，改正された上記指針の中で，届出・検査・相談体制の充実が記載されており，「医師による麻疹の届出にあたっては，可能な限り診断後 24 時間以内に臨床診断としての届出，血清 IgM 抗体検査等の血清抗体価の測定の実施及びウイルス遺伝子検査用の検体の提出を求め, 麻疹ではないと判断された場合には, 届出の変更や取下げを求めることとする。」としている。

また，麻疹・風疹ウイルスが検出されない場合のその他の発疹性ウイルスの検査の実施について明確な通知はないが，真の麻疹，風疹の鑑別診断及び届出の補助的検査として求められることが多いため, 当センターでは独自に検査を実施している。今回は 2012 年 4 月から 2013 年 6 月までに依頼された麻疹・風疹疑い例に対して実施したウイルス検査結果について報告する。

2. 方法

2.1 対象

2012 年 4 月から 2013 年 6 月までに県内 7 保健所から麻疹疑いとして受付した 11 例，風疹疑いとして受付した 8 例を対象とした。

2.2 材料

1 例につき，咽頭拭い液，血液，尿の 3 検体を原則とした。1 例が咽頭拭い液と血液の 2 検体のみ，1 例が回復期血清を加えた 4 検体である。

2.3 検査方法

上記検体から RNA を抽出し，麻疹及び風疹については病原体検出マニュアル [4,5)] による RT-nested PCR 法で行った。その他の発疹性ウイルスについては下記のウイルスを対象として, リアルタイム PCR 法により検査を行った [6)]。

- Human Herpesvirus 6（HHV6）
- Human Herpesvirus 7（HHV7）
- ヒトパルボウイルス B19
- Epstein Barr virus　（EBV）
- Cytomegalovirus　（CMV）
- エンテロウイルス

ペア血清については富士レビオ社の「セロデイアー麻疹」を使用したゼラチン粒子凝集反応（PA）法による検査を実施した。

3. 検体情報及び検査結果

3.1 麻疹疑い例における検体情報

麻疹疑い例における検体情報を表 1-1 に示した。2012 年の検査受付例数は 7 例で，月別では 5 月，6 月が各 1 例，7 月，8 月が各 2 例，9 月が 1 例であった。2013 年は 4 例で 1 月，3 月が各 1 例，5 月が 2 例であった。患者の年齢は，1 歳 1 ヶ月から 49 歳であった。性別は，男性 7 例，女性 4 例であった。管轄保健所は，北秋田保健所 1 例，秋田中央保健所 2 例，秋田市保健所 1 例，大仙保健所 3 例，由利本荘保健所 2 例，横手保健所 2 例であった。11 例のうち臨床症状において，麻疹特有のコプリック斑が見られた事例はなかった。6 例については，ワクチン歴があり，1 例はなし，不明は 4 例だった。

表 1-1　麻疹疑い例における検体情報

No.	依頼年月	年齢（歳）	性別	保健所名	症　状	ワクチン歴
1	2012 年 5 月	1.1	男	大仙	発熱，咳，湿疹，嘔吐，下痢	なし
2	2012 年 6 月	22	男	大仙	発熱，結膜充血，発疹，倦怠感	不明
3	2012 年 7 月	35	男	由利本荘	発熱，結膜充血，発疹	あり（回数不明）
4	2012 年 7 月	1.4	女	大仙	発熱，咳，発疹	あり（1 回）
5	2012 年 8 月	38	男	由利本荘	発熱，発疹，眼脂	あり（回数不明）
6	2012 年 8 月	28	女	秋田市	発熱，鼻汁，発疹	不明
7	2012 年 9 月	49	男	秋田中央	発熱，咳，発疹	不明
8	2013 年 1 月	9	女	横手	発熱，発疹，下痢，目の充血	あり（2 回）
9	2013 年 3 月	43	女	秋田中央	発疹，口腔粘膜疹	不明
10	2013 年 5 月	17	男	北秋田	発熱，発疹	あり（2 回）
11	2013 年 5 月	21	男	横手	発熱，発疹	あり（2 回）

表 1-2　麻疹疑い例における検査結果

No.	麻疹ウイルス			その他のウイルス（風疹含む）			麻疹抗体価	コマーシャルラボ（ELISA 法）
	血液	尿	咽頭	血液	尿	咽頭	急性期/回復期	IgM / IgG ※※
1	－	－	－	HHV6	HHV6/CMV	CMV		
2	－	－	－	－	－	－		
3	－	－	－	EBV	－	－		IgM（＋）
4	－	－	－	－	HHV6	－		IgM（＋）
5	－	－	－	－	－	－	1:512 / 1:512	
6	－	－	－	－	－	－		
7	－	－	－	HHV7	HHV6/HHV7	HHV7		
8	－	NT※	－	HHV6	NT	－		
9	－	－	－	－	－	－		IgM（＋）IgG (＋)
10	－	－	－	－	－	－		
11	－	－	－	－	－	HHV7		

※ NT：検体なし　　※※（＋）：基準値以上

3.2 麻疹疑い例における検査結果

麻疹疑い例における検査結果を表 1-2 に示した。依頼された 11 例すべてにおいて麻疹ウイルスは検出されなかった。その他の発疹性ウイルスでは，HHV6 が検出された例数が 4 例，HHV7 が 2 例，CMV，EBV が各 1 例であった。検体種類別では，血液において HHV6 は 2 検体，HHV7 は 1 検体，EBV は 1 検体，合計 4 検体から検出された。咽頭拭い液においては，CMV は 1 検体，HHV7 は 2 検体，合計 3 検体から検出された。尿においては，HHV6 が 3 検体,CMV が 1 検体，HHV7 は 1 検体，合計 5 検体から検出された。事例 5 については，麻疹及びその他の発疹ウイルスも検出されず，追試験としてペア血清による麻疹抗体価の測定を実施したが，急性期，回復期共に 512 倍で抗体価の有意上昇は確認されなかった。なお，依頼された 11 例のうち 3 例はコマーシャルラボによる検査結果において麻疹 IgM と麻疹 IgG が陽性となっていた。

3.3 風疹疑い例における検体情報

風疹疑い例における検体情報を表 2-1 に示した。検査受付例数は 2012 年 3 月が 1 例，2013 年 4 月が 2 例，5 月が 5 例だった。患者年齢は 5 歳から 54 歳であった。性別は，男性 6 例，女性 2 例であった。管轄保健所は，大館保健所 2 例，由利本荘保健所 1 例，大仙保健所 1 例，横手保健所 4 例であった。臨床症状をみると，発熱，発疹，リ

表 2-1　風疹疑い例における検体情報

No.	依頼年月	年齢（歳）	性別	保健所名	症状	ワクチン歴
1	2013 年 3 月	15	男	大仙	不明	不明
2	2013 年 4 月	5	男	横手	発疹	あり（回数不明）
3	2013 年 4 月	15	男	横手	発疹，咳，のどの腫れ，微熱	あり（2 回）
4	2013 年 5 月	27	女	大館	発熱，発疹	なし
5	2013 年 5 月	54	男	大館	発熱，発疹，咳，鼻汁	なし
6	2013 年 5 月	52	女	横手	発疹，発熱，リンパ節腫腫	不明
7	2013 年 5 月	22	男	由利本荘	上肢発疹，充血，頸部リンパ節腫	あり（1 回）
8	2013 年 5 月	21	男	横手	発熱，発疹	あり（2 回）

表 2-2　風疹疑い例における検査結果

No.	風疹ウイルス			その他のウイルス(麻疹含む)			コマーシャルラボ(ELISA 法)
	血液	尿	咽頭	血液	尿	咽頭	IgM / IgG ※
1	－	－	－	－	－	HHV6/HHV7	
2	－	－	－	－	－	EBV	
3	－	－	－	－	－	HHV7	IgM(＋)
4	－	－	－	－	－	HHV7	
5	－	－	－	－	－	－	
6	－	－	－	－	HHV6	－	
7	＋	＋	＋	－	－	HHV7	
8	－	－	－	－	－	HHV7	

※（＋）：基準値以上

ンパ節腫脹の典型的な症状を示していた事例は 2 例であった。また，ワクチン歴ありは 4 例，なしが 2 例，不明が 2 例であった。

3.4 風疹疑い例における検査結果

風疹疑い例における検査結果を表 2-2 に示した。風疹ウイルスが検出された事例は No.7 のみであった。その他のウイルスが検出された事例では，2 例が HHV6，5 例が HHV7，1 例が EBV であった。検体種類別では，咽頭拭い液において HHV6 が 1 検体，HHV7 が 5 検体，合計 6 検体から検出された。事例 8 例のうち 1 例はコマーシャルラボによる検査で風疹 IgM が陽性であった。

3.5 風疹ウイルス検出例における遺伝子型

検出された事例 7 の風疹ウイルスの遺伝子配列を Blast 検索した結果, RVi/kagawa.JPN/25.12 [1E]（AB789704）とホモロジーが 99%一致した。

4. 考察

全国的に麻疹は排除目標を達成しつつあるが，風疹は 2013 年 6 月末現在の累積届出数が 2012 年度と比較して 5 倍になっており, それにともなう CRS の報告数も増加傾向にある。現行の風疹患者の届出基準では, 臨床診断のみで届出が可能であり, 検査診断も加えるかは医師の判断に委ねられている。風疹では総報告数の 20%～30%が臨床診断のみでの届出となっている [7)]。

本県においては，風疹の届出は 2012 年 4 月から 2013 年 6 月末まで 4 例あったが，当センターに検査依頼された事例は 2 例のみで，1 例から風疹ウイルスが検出された（事例 7）。他の 2 例については臨床診断及びコマーシャルラボの検査結果による届出であった。幸いにも，この間に本県において CRS の報告はない。当センターへの麻疹・風疹疑い例の依頼時期は，麻疹は春季から夏季であり, 風疹では全例が春季であった。また，患者の年齢は, 麻疹, 風疹ともに乳幼児から学生，成人までの幅広い年齢層であった。男女比で麻疹は男性 7 例，女性 4 例であった。風疹は，男性 6 例，女性 2 例であった。管轄保健所別では，特定の保健所による偏りはみられなかった。また，臨床症状では, 麻疹疑い例で麻疹特有の症状を示した事例はなく，風疹疑い例のうち，風疹の典型的症状を示した事例が 2 例あったが, このうち風疹ウイルスが検出されたのは 1 例であった。ワクチン歴をみると, 麻疹・風疹ワクチン歴がある例が，ワクチン歴なし及び不明を上回っていた。

ウイルス検査については，2012 年 4 月～2013 年 6 月の間に発生した麻疹疑い例 11 例 32 検体から麻疹ウイルスは検出されず，風疹疑い 8 例 24 検体から風疹ウイルスが検出されたのは 1 例 3 検体であった。風疹ウイルスの遺伝子型は, 中国，東南アジアで多く検出されている型である 1E 型であった。日本を含む環太平洋地域 29 の国のうち，5 ヶ国（カンボジア，パプアニューギニア，ソロモン諸島，バヌアツ，ベトナム）では風疹含有ワクチンが導入されておらず，このうち，ベトナムでは 2011 年に非常に大きな風疹の流行があった [8)]。日本での風疹の流行の始まりはこのベトナム等の流行地域で感染した人が国内にウイルスを持ち込んだことによるとみられている。現在日本国内で流行している遺伝子型と同じく遺伝子型 2B，1E 型が主流である。

今回当センターで風疹ウイルスが検出された事例は保健所の調査によると, 患者の行動範囲が広かったことから二次感染が危惧されたが新たな感染者の報告はなかった。また，この患者の咽頭拭い液から HHV7 も検出されたが，免疫力が低下している患者では HHV6 や HHV7 等のヘルペスウイルスが咽頭や血中から検出されることは稀ではない [9)]。この事例においても同様に HHV7 は風疹感染を起因とする免疫力低下による一過性の出現であると考えられた。この他の事例でも HHV6 や HHV7 の検出数が麻疹では 5/11 例（45.5%），風疹では 6/8 例（75.0%）と多数であった。検体種類別では，咽頭拭い液及び尿からの検出が多かった。麻疹，風疹疑い例の多くはヘルペスウイルスの再活性による発疹と思われた。

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金事業の「麻疹流行の全国実態調査に関する研究」の報告では，WHO が示す麻疹の診断基準においても検査により麻疹以外の発疹性疾患が確認できれば麻疹を否定することが可能であるとされているが，各地方衛生研究所のアンケート結果では，その他の発疹性ウイルスの検査結果の評価については異論があった。それは，HHV6，7 又はパルボウイルス B19 が検出されたとしても，これらのウイルスは感染後の回復期にも体内に残存している期間が長いため, 病原体診断としてのその

他の発疹性ウイルス検査の有用性には疑問が残るとの意見であった[10]。しかし，当センターは，麻疹，風疹ウイルスが不検出である場合，発疹の要因を究明するため，他の発疹性ウイルスの検査も実施している。こうした検査対応から様々な発疹性ウイルスが検出されたが，今後は得られた検査データの解釈，意義を明確にし，行政検査へ反映する必要があると思われた。

5. まとめ

1. 麻疹及び麻疹疑い例において麻疹ウイルスは検出されなかった。
2. 風疹及び風疹疑い例 1 例から風疹ウイルスが検出された。
3. 検出された風疹ウイルスの遺伝子型は 1E 型であった。
4. 麻疹及び風疹疑い例からのその他の発疹性ウイルスの HHV6，7 が咽頭拭い液と尿から多く検出された。
5. 発疹性ウイルスの検出に際しては，解釈や意義についての明確な指針が望ましい。

参考文献

1）麻疹に関する特定感染症予防指針の一部改正について: 厚生労働省健康局結核感染症課長，健感発 1214 第 2 号，平成 24 年 12 月 14 日.

2）IDWR:感染症発生動向調査(2013）
http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/700-idsc/2131-rubella-dokohtml

3）中島節子: 子に及ぼす母の感染知っておきたい各疾患の現状風疹 1，臨床と微生物，30，**2**，2003，141-143.

4）麻疹診断マニュアル（第 2 版）平成 20 年 7 月.

5）病原体検出マニュアル風疹　第二版 2013.3.1.

6）参考出典

（HHV-6，EB ウイルス，サイトメガロウイルスのリアルタイム PCR）

Wada K，et. al. : Simultaneous quantification of Epstein-Barr virus，Cytomegalovirus，and Human Herpesvirus 6 DNA in samples from transplant recipients by multiplex real-time PCR assay. J. Clin. Microbiol.，**45**，2007，1426-1432

（HHV-7 のリアルタイム PCR）

Lisco A，et. al. : Viral interactions in human lymphoid tissue: Human Herpesvirus 7 suppresses the replication of CCR5-tropic Human Immunodeficiency virus type 1 via CD4 modulation. J. Virol.，**81**，2007，708-717.

（パルボウイルス B19 型のリアルタイム PCR）

Salimas M M M，et. al. : Rapid detection of human parvovirus B19 DNA by dot-hybridization and the polymerase chain reaction. J. Virol. Methods，**23**，1989，19-28.

（エンテロウイルスのリアルタイム PCR）

Nijhuis M，et. al. : Rapid and sensitive routine detection of all members of the genus enterovirus in different clinical specimens by real-time PCR. J. Clin. Microbiol.，**40**，2002，3666-3670.

7）IDWR:感染症発生動向調査(2013）
http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/700-idsc/3725--rubella-crs-20130710html

8）樋泉道子他: ベトナム・カンボジア省で多発した先天性風疹症候群の臨床疫学的特徴，病原微生物検出情報月報，**34**，4，2013，6-7.

9）渡邉美樹他: 茨城県における麻疹の検査診断，病原微生物検出情報月報，**34**，2，2013，14-16

10）小澤邦壽，調恒明 : 第 2 回麻疹診断体制に関するアンケート集計結果，平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金，2012，3