

〔短 報〕

石川県における輸入感染例を発端とした 麻疹患者発生事例について

石川県保健環境センター 健康・食品安全科学部

倉本 早苗・中澤 柁哉・成相 絵里
児玉 洋江・金戸 恵子

〔和文要旨〕

本県で約8年ぶりの輸入事例を発端とした麻疹患者発生があり感染者は4人であった。初発患者との接触者等46人(131検体)の麻疹ウイルス(MeV)遺伝子検索を行った結果、3人(8検体)からMeV遺伝子が検出された。遺伝子型はD8であり、国内外の同型と比較した結果、インド報告例と近似しており、初発患者は同国で感染したと考えられた。今回の事例が3人の二次感染で終息したのは、本県の9割以上のMRワクチン接種率と迅速なPCR検査体制等が要因であると思われる。本県では、久しく麻疹患者発生がなく、担当者の経験不足等から、関係機関等の連携や情報共有について若干課題が残った。また、当センターにおける検査人員の確保等についても再整備が必要と思われる。

キーワード：麻疹、麻疹ウイルス、インド、遺伝子型D8、輸入感染例

本稿は平成29年度日本公衆衛生学会総会(2017年10月31日 鹿児島市)および平成29年度石川県医学検査学会(2018年3月21日石川県内灘町)において発表した。

1 はじめに

麻疹は麻疹ウイルス(measles virus以下、MeV)によって起こる感染症で、発熱、発疹、カタル症状が3主徴である¹⁾²⁾。空気感染(飛沫核感染)、飛沫感染、接触感染で伝播し、その感染力は極めて強く、感染拡大防止対策が非常に重要な疾患である。

麻疹は、MeVの自然宿主がヒトのみであること、正確な検査診断法があること、効果的なワクチンがあること等から、根絶が可能な疾患と考えられており、世界保健機関(以下、WHO)は天然痘、ポリオに続き麻疹の根絶を目指している¹⁾。わが国では、2007年に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(以下、感染症法)に基づく「麻疹に関する特定感染症予防指針」³⁾を策定し、翌年から全数把握対象疾患に

するなど、様々な対策を講じており、2015年3月にWHO西太平洋地域麻疹排除認証委員会よりわが国が麻疹排除状態にあると認定を受けている¹⁾²⁾。

一方、石川県(以下、本県)では、国に先駆け2002年から、県医師会と連携し「麻疹迅速対応事業」⁴⁾を実施し、麻疹の全数把握とPCR法による検査診断などの対策を講じてきた。これら国および県の対策の成果もあり、本県では2009年の1人を最後に麻疹患者の発生はなかったが、2017年4月、約8年ぶりに4人の麻疹患者が発生し、当センターにて麻疹検査を実施したので、その概要を報告する。

2 材料と方法

2・1 初発患者の診断までの経緯

初発患者(以下、症例1)の診断までの経緯を図1に

A Measles Outbreak Triggered by an Imported Case of Infection in Ishikawa Prefecture. by KURAMOTO Sanae, NAKAZAWA Masaya, NARIAI Eri, KODAMA Hiroe and KANETO Keiko (Health and Food Safety Department, Ishikawa Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science)

Key words : measles, measles virus, Republic of India, genotype D8, Imported Case of Infection

	3月 23日~	4月 1日	2日	3日	4日	5日	6日 (木)	7日 (金)	8日 (土)	9日 (日)	10日 (月)
行動	← インド滞在 →						↑ 帰国	↑ B C 施設			
症状			悪寒				発熱	高熱	発疹		
診断							↑ ①病院	↑ ②病院	↑ ③病院入院		↑ PCR実施診断

図1 初発患者(症例1)の診断までの経緯

示す。症例1は、A市在住の30歳代男性で、2017年3月23日から4月6日までインドに滞在していた。滞在中の4月2日に悪寒を認め、帰国後、発熱および発疹が出現し、4月8日に受診した医療機関(③病院)から10日に管轄保健所に麻しん疑いで報告があり、当センターにおけるMeV遺伝子検出により診断に至った。また、症例1は帰国から診断に至るまでに、複数の医療機関を受診しており(①病院, ②病院), 7日にBおよびC施設に立ち寄っていた。

2・2 接触者等の検査対象者

症例1が帰国後立ち寄った施設や医療機関にて、或いは症例1からの感染者が発症前日以降立ち寄った施設等にて、それぞれ感染者と接触或いは接触の可能性のある者のうち、症状等から受診医療機関医師と管轄保健所の判断で麻しんが疑われた46人(131検体)を検査対象者とした。検体は、原則「咽頭ぬぐい液」「血液」「尿」の3検体とした。

また、検査対象者の年齢、性別、患者接触歴、既往歴、ワクチン接種歴等の属性は、管轄保健所からのMeV遺伝子検査の依頼時の情報により把握した。

2・3 ウイルス学的検査

(1) MeV 遺伝子検査

症例1を含め47人(134検体)についてMeV遺伝子検査を行った。検出法は、病原体検出マニュアル「麻疹」(第3.4版)⁵⁾(以下、マニュアル)に基づき当センターで作成した病原体検査実施標準作業書に従い実施した。すなわち、検体からQIAamp Viral RNA Mini Kit(QIAGEN社製)を用いてRNAの抽出を行った後、TaqMan Probeを用いたリアルタイムRT-PCR法によりMeVのN遺伝子の検出を行った。また、リアルタイムRT-PCRは7500Fast(Life Technologies社以下、LT社製)を使用した。

なお、これらの検査は、感染症法第15条に基づく積極的疫学調査として実施した。

(2) MeV 遺伝子の塩基配列の決定および系統樹解析

(1)にてMeV遺伝子が検出された4症例(11検体)について、マニュアルに従い、MeV遺伝子型決定部位の塩基配列の決定および系統樹解析を行った。

すなわち、検体から抽出されたRNAを用いて、N遺伝子を標的としたConventional RT-PCR(以下、cRT-PCR)法にて遺伝子型決定部位(533bp)を増幅し、Applied Biosystems3500ジェネティックアナライザ(LT社製)を用いてダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し、遺伝子型を決定した。また、国内外の同一遺伝子型のMeV株と比較するため、得られた塩基配列のうち450塩基(以下、bp)について、Molecular Evolutionary Genetics Analysis(MEGA)6を用い、近隣結合法(Neighbor-joining method)により系統樹解析を実施した。なお、解析に用いた株の塩基配列情報は、DNA Data Bank of Japan(DDBJ)等から入手した。

(3) 血清学的検査

(1)にてMeV遺伝子が検出された4症例について、血液(血漿)を材料に、麻疹ウイルス抗体価測定用試薬「セロディア-麻疹」(富士レビオ社製)を用いて粒子凝集反応(Particle Agglutination Test以下、PA法)による麻しんウイルス抗体価を測定した。

3 成績

3・1 検体搬入状況

症例1および接触者等のMeV遺伝子検査対象者47人の134検体(咽頭ぬぐい液47検体、血液47検体、尿40検体)が当センターに搬入された。

対象者の性別・年齢内訳は、男22人(1歳~77歳)、女25人(1歳~48歳)で、ワクチン接種歴は、「無し」が2人、「1回」が16人、「2回」が12人、「不明」が17人であった。

47人のMeV遺伝子検査状況を図2に示す。症例1の接触者から3人(症例2~4)の感染者が確認された4月24日以降、一時的に検査依頼が増加したが、最後の検体が搬入された5月15日まで断続的に1~3件程度

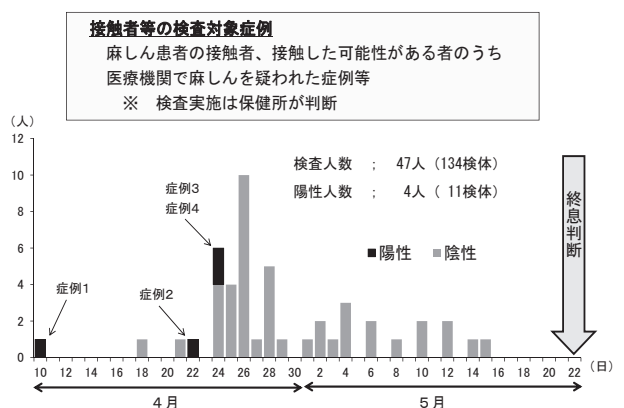


図2 症例1および接触者等のウイルス検査状況(結果判明日)

表 1 MeV 遺伝子検出症例の概要および検査結果

症例	年齢	性別	接触状況	ワクチン接種歴 (接種時年齢)	主症状	発症日	検体採取日	遺伝子検査結果*			抗体価 (PA 法)
								咽頭	血液	尿	
1	30代	男	初発患者	不明	発熱 咳 発疹	4月2日	4月8日	+	+	+	<16
2	40代	女	B施設 職員	1回 (1歳)	発熱 発疹	4月18日	4月22日	+	+	+	512
3	30代	男	B施設 職員	不明	発熱 咽頭痛 発疹	4月20日	4月23日	+	+	-	2048
4	10代	女	C施設 職員	2回 (1歳, 13歳)	発熱 鼻水	4月23日	4月24日	+	+	+	1024

* + ; MeV 遺伝子検出, - ; MeV 遺伝子非検出

の依頼が続いた。

なお、国が示す「麻疹発生時対応ガイドライン（第二版：暫定改訂版）」⁶⁾に基づき、麻しん患者との最終接触者発生（4月24日）から4週間経過後の5月22日に、A市および県において本事例の流行が終息したと判断された。

3・2 ウイルス学的検査結果

MeV 遺伝子が検出された症例 1～4 の概要および検査結果を表 1 に示す。

(1) MeV 遺伝子検出結果

症例 1 の 3 検体について MeV 遺伝子検査を実施した結果、すべてから MeV 遺伝子が検出された（表 1）。

また、接触者等の疑い患者 46 人の 131 検体について MeV 遺伝子検査を実施した結果、3 人（8 検体；症例 3 の尿のみ非検出）から MeV 遺伝子が検出された。このうち、遺伝子が検出されなかった尿について、確認のため、cRT-PCR 法で MeV 遺伝子の検出を実施したが、MeV 遺伝子は検出されなかった。遺伝子が検出された 3 人のうち 2 人（症例 2, 3）は B 施設での接触者であり、残り 1 人（症例 4）は C 施設での接触者であった。なお、遺伝子が検出された 4 人のワクチン接種歴は、症例順に不明、1 回、不明、2 回であった（表 1）。

(2) MeV 遺伝子の塩基配列の決定および系統樹解析結果

(1)にて MeV 遺伝子が検出された 4 症例（11 検体）について、順次、MeV 遺伝子型決定部位の塩基配列の決定および系統樹解析を行った。

症例 1 から検出された MeV の遺伝子型は D8 であった（図 3）。D8 型は、近年の国内の輸入事例として数多く報告されており、また、インドでも主流を占める型であることから、当該患者と近年のインドを含めた国内外の報告例の塩基配列を系統樹解析により比較したところ、インドで分離・検出された D8 型（MVs/Bikaner. IND/50. 12/50, MVs/GrMumbai. IND/43. 15/2,

MVi/BangaloreUrban. IND/46. 16/45）と 99% 一致した（449bp/450bp）（図 4）。

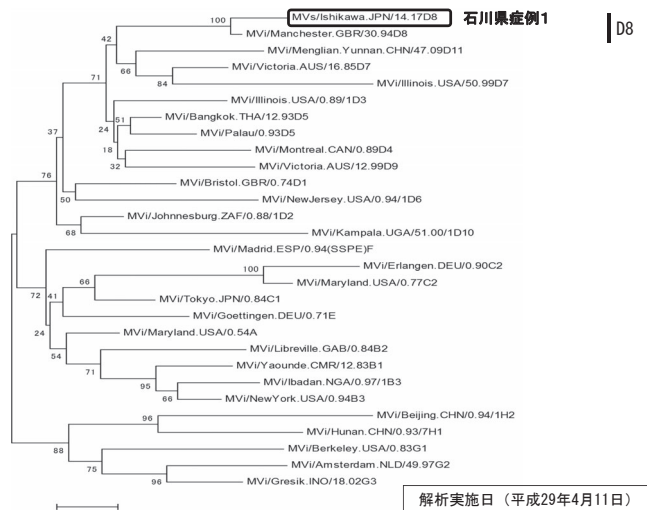


図 3 症例 1 MeV N 遺伝子領域の系統樹解析（遺伝子型特定）

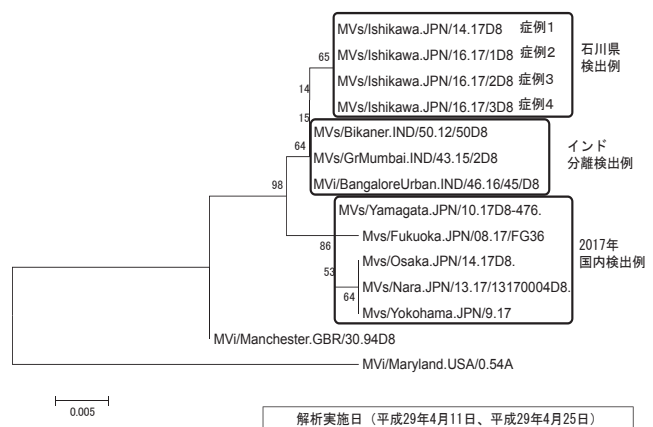


図 4 症例 1～4 MeV N 遺伝子領域の系統樹解析

また、症例 2～4 の 3 人から検出された MeV 遺伝子型は、解析の結果すべて D8 であり、その塩基配列を系統樹解析により症例 1 と同様に比較した結果、4 症例か

ら検出されたMeV遺伝子の解析部分(450bp)の塩基配列は100%一致した(図4)。

(3) 血清学的検査結果

(1)にてMeV遺伝子が検出された4症例の血液について、PA法によるMeV抗体価を測定した結果、症例順に16倍未満(陰性)、512倍、2048倍、1024倍で、症例1以外はいずれも高力価であった(表1)。

4 考 察

(1) 4症例のMeV検査結果等について

今回の症例1から検出されたMeV遺伝子型はD8であった。同型は、近年のインドならびに国内で多く報告されていること、また、症例1がインドに入国した時期が麻しんの潜伏期間(約10~12日)⁶⁾⁷⁾と重なることから、感染地の判断が難しかった。そこで、症例1から検出されたMeV遺伝子の塩基配列を、近年のインドを含めた国内外の報告例と比較したところ、インドで分離・検出された株と99%(449bp/450bp)一致したことから、症例1はインドにて感染したと考えられた。また、症例1~4の4人から検出されたMeV遺伝子の塩基配列が100%(450bp/450bp)一致し、症例2~4は症例1との接触者であることから、彼らは症例1の二次感染者であることが確定した。

4症例のMeV抗体価(PA法)について、症例1は16倍未満で陰性であり、それ以外は512倍以上の高力価であった。PA法は、急性期と回復期のペア血清の抗体価の有意上昇をもって、麻しんの診断に使用されることがあり、通常、麻しんを発症する患者は急性期は力価が低い。しかしながら、不十分な免疫がある状態で感染する修飾麻しんでは急性期において抗体価が著しく高い値を示す症例がある⁵⁾ことから今回の症例2~4の二次感染者は修飾麻しんであったと思われる。なお、修飾麻しんの場合は一般的に検体中のウイルス量が少なく¹⁾²⁾、このことが症例3の尿からMeV遺伝子が検出されなかったことの一因と思われる。

(2) 麻しん患者発生状況

わが国は、様々な対策の成果もあり、表2に示すように、2008年には1万人以上の患者発生があったが、2015年には100人を下回り、同年WHOにより麻しん排除国と認定された。しかし、それ以降、全国各地で輸入事例を発端とする麻しんの集団発生が複数発生した²⁾こともあり、2017年にはまた200人弱の患者が発生してい

表2 全国および石川県の麻しん患者発生状況(2008年~2017年)

	2008年 (H20)	2009年 (H21)	2010年 (H22)	2011年 (H23)	2012年 (H24)	2013年 (H25)	2014年 (H26)	2015年 (H27)	2016年 (H28)	2017年 (H29)
全国	11,005	732	447	439	283	229	462	35	165	189
県	7	1	0	0	0	0	0	0	0	4

る。一方、本県では、今回の4人の患者発生は2009年の1人以来の約8年ぶりであった。

麻しんは発症前から感染力があることから1例目を迅速に把握できたとしても感染拡大は完全には防げない。国の施策として、感受性を極力減らすため定期的な麻しん・風しん混合(以下、MR)ワクチン接種率を維持すると同時に、海外渡航者に向けMRワクチン接種の呼びかけ強化などによる輸入事例対策も重要と思われる。

(3) 今回の事例の感染拡大について

今回の事例において3人の二次感染で終息に至ったのは、本県の常に95%前後のMRワクチン接種率⁸⁾が背景にあったことに加え、当センターが実施した迅速なPCR検査体制により、その後の適切な感染拡大防止策に繋がったことも要因の一つと考える。また、二次感染者の3人はPA法の結果から修飾麻しんと推定され、修飾麻しんはウイルス排出量が少なく感染力が弱い¹⁾²⁾ことも三次感染に至らなかった要因の一つと考えられた。

(4) 今後の課題について

今回の事例において、当センターにおけるMeV遺伝子検査等については、概ね的確かつ迅速に対応できたと思われる。しかしながら、近年患者が発生していなかったため、検体搬入時において氏名等の情報の齟齬や、搬入予定時間の連絡の行き違いなど、当センターと保健所担当職員等の連携において一部混乱した点があった。今後に向けて、情報共有や連携において若干の課題が残った。

さらに、今回の事例ではゴールデンウィークと重なり、検査人員のローテーションを組むうえでウイルス担当者のみでは対応が困難であった。そのため、他グループの協力を得て対応したが、日頃から大規模な健康危機管理事例時におけるセンター内の協力体制を今一度整備しておくことも必要と思われた。

5 ま と め

(1) 症例1との接触者等46人(131検体)のMeV遺伝子検索を行った結果、二次感染者として3人(8検体)からMeV遺伝子が検出され、計4人の感染者が確認された。検出された遺伝子型はD8であり、国内外のD8型株と系統樹解析にて比較した結果、インド報告例と近似していたことから症例1は同国で感染したと推定された。また、PA法の結果から、二次感染者の3人は修飾麻しんと推定された。

(2) 今回の事例は本県における約8年ぶりの麻しん患者発生となったが、3人の二次感染で終息させることができた。これは、本県ではMRワクチン接種率が常に約95%と高いことに加え、当センターにおける迅速なPCR検査体制によることと考えられた。今後は、

今回の事例を通してみえた関係機関との連携や情報共有等の課題を解決すべく努力するとともに、検査人員の確保やセンター内の協力体制を確認しておく必要がある。

文 献

- 1) 国立感染症研究所：麻疹 2018年2月現在，病原微生物検出情報，**39**，49-51 (2018)
- 2) 国立感染症研究所：感染症のはなし「麻疹とは」(2018年7月5日) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/518-measles.html>
- 3) 厚生労働省告示第442号：麻疹に関する特定感染症予防指針 (平成19年12月28日策定，平成28年4月1日一部改正適用)
- 4) 石川県小児科医会「石川はしかゼロ作戦委員会」，石川県医師会：麻疹対応マニュアル (医療機関用) (2011)
- 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) (2017)
- 6) 国立感染症研究所感染症疫学センター：麻疹発生時対応ガイドライン (第二版：暫定改訂版) (2016)
- 7) 国立感染症研究所感染症疫学センター：医療機関での麻疹対応ガイドライン (第七版) (2018)
- 8) 厚生労働省：麻疹風しん予防接種の実施状況 (2018年7月13日) <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou21/hashika.html>