

## 原著

# 福岡県における麻疹ウイルス流行状況と住民の麻疹抗体保有状況調査について (平成20年度-平成22年度)

吉富 秀亮・石橋 哲也・前田 詠里子・田上 四郎・世良 暢之

世界保健機構 (WHO) は日本などのアジア諸国を含む西太平洋地域において、平成24年までに麻疹を排除するという目標を定めており、日本ではワクチン接種率の向上と、地方衛生研究所における麻疹疑い例の遺伝子検査を推進している。当所では、平成20年から平成22年に麻疹疑い例13例、合計31検体について遺伝子検査を実施した。その結果、2例2検体が麻疹ウイルス陽性であった。シーケンス解析の結果、どちらもワクチン株由来のA型麻疹ウイルスであることが判明した。また、福岡県域の住民を対象に、平成20年度は389検体、平成21年度は419検体、平成22年度は378検体について麻疹ウイルスに対する抗体保有状況調査を行った。その結果、麻疹の抗体陰性率が20歳未満の年齢層で高い傾向であり、特に第3期 (中学1年生)、第4期 (高校3年生) のワクチン追加接種が重要であることが示唆された。

[キーワード: 麻疹、実験室診断、抗体保有状況調査]

## 1 はじめに

世界保健機構 (WHO) はこれまでにワクチンの普及によって天然痘やポリオの根絶もしくは排除を達成してきた。現在、WHO は日本などのアジア諸国を含む西太平洋地域において、平成 24 年までにワクチンにより麻疹を排除するという目標を定めている。これを受けて、日本では平成 19 年、厚生労働省において「麻疹排除計画」が策定され、平成 20 年から麻疹の全数把握を行っている。平成 24 年までに麻疹を排除するという目標のもと、地方自治体は麻疹ワクチン接種率の向上に努め、地方衛生研究所では麻疹疑い例について精度の高い検査を推進している。

当所においては、平成 22 年度から福岡県域で麻疹と診断されたすべての患者検体 (血清、尿及び咽頭拭い液) について遺伝子検査による実験室診断を積極的に実施している。また、厚生労働省の感染症流行予測調査事業 (予防接種法に定められた疾病の血清疫学調査) に参加し、福岡県域の住民の麻疹ウイルスに対する抗体保有状況について調査を行い、年齢層、性別及びワクチン接種歴別の解析を実施している。

今回、平成 20 年度から平成 22 年度の当所における麻疹ウイルス流行状況及び福岡県域の住民の麻疹ウイルスに対する抗体保有状況についてまとめたので報告する。

## 2 方法

### 2・1 検体

麻疹ウイルスの遺伝子検査は、平成 20 年度から平成 22 年度に県内医療機関から麻疹患者として報告され、行政依頼検査として搬入された 11 例 (血液 14 検体、咽頭拭い液 5 検体及び尿 10 検体)、感染症発生動向調査事業で「その他の疾患 (ウイルス性発疹症疑い)」として搬入された 2 例 (咽頭拭い液 2 検体) について実施した。

麻疹ウイルスに対する抗体保有状況は、平成 20 年 7 月から 8 月に採血された 389 検体、平成 21 年 7 月から 9 月に採血された 419 検体、平成 22 年 6 月から 9 月に採血された 378 検体の血清を対象とした。

なお、本調査における倫理的配慮は疫学研究に関する倫理指針を厳守し、個人情報の保護等に配慮して実施した。

### 2・2 遺伝子検査

麻疹ウイルスの遺伝子検査は、麻疹診断マニュアル<sup>1)</sup>に準拠し、麻疹ウイルスの N 遺伝子及び HA 遺伝子の PCR を実施した。逆転写反応は PrimeScript RT reagent Kit (タカラバイオ) を用いて、37°C 15 分、85°C 5 秒により行い、cDNA を合成した。N 遺伝子の 1stPCR 及び 2ndPCR は PerfectShot Ex Taq (タカラバイオ) を用いて、98°C 10 秒、53°C 30 秒、72°C 1 分を 30 サイクルで行った。プライマーは、1stPCR では pMvGTf1m、pMvGTr1 を用い、2ndPCR とダイレクトシーケンスには pMvGTf2m、pMvGTr2 を用い

た。HA 遺伝子の 1stPCR は N 遺伝子と同様に行い、2ndPCR は 98°C 10 秒、55°C 30 秒、72°C 1 分を 30 サイクルで行った。プライマーは、1stPCR には MHL1 と MHR1、2ndPCR には MHL2 と MHR2 を用いた。目的バンドが確認された陽性検体についてはダイレクトシーケンスにより N 遺伝子の塩基配列を決定し、近隣結合法(neighbor-joining, NJ 法)を用いて分子系統樹を作成した。Bootstrap 値は 1000 とした。また、得られた塩基配列は DDBJ (DNA Data Bank of Japan) に登録し、アクセッション番号を取得した。(症例番号 1 : Acc.No. AB564297、症例番号 2 : Acc.No. AB568326)。

### 2. 3 抗体検査

麻疹ウイルスに対する抗体検査は感染症流行予測調査事業検査実施要領<sup>2)</sup>に従い、市販キット(富士レビオ社、セロディア麻疹)によるゼラチン粒子凝集法(particle agglutination:PA)で行った。16 倍未満を抗体陰性とした。

## 3 結果及び考察

### 3. 1 麻疹ウイルス遺伝子検査

麻疹疑い例の遺伝子検査結果一覧を表1に、N遺伝子の系統樹解析結果を図1に示す。

平成20年度から平成22年度に当所に搬入された合計13例、31検体について遺伝子検査を行った結果、2例2検体から麻疹ウイルス遺伝子が検出された。この2検体についてN遺伝子のダイレクトシーケンスを行い、得られた比較可能な442塩基についてレファレンス株と相同性を比較した結果、2検体はともにEdmonston株(Acc.No. U01987)と100%一致していたことから、ワクチン由来のA型麻疹ウイルス

表 1. 平成 20 年度～22 年度 麻疹疑い症例検査結果一覧

症例番号	検体採取日	検体種別	年齢	性別	発生病状	IgM抗体価	ワクチン接種歴	H gene	N gene	遺伝子型
1	H21.6.26	拭い液	1	男	散発		1回	陽性	陽性	A型
2	H22.6.7	拭い液	1	男	散発		1回	陽性	陽性	A型
3	H22.9.9	血液	1	女	散発	1.2	1回	陰性	陰性	
3	H22.9.11	血液	1	女	散発		1回	陰性	陰性	
3	H22.9.21	拭い液	1	女	散発		1回	陰性	陰性	
3	H22.9.21	血液	1	女	散発		1回	陰性	陰性	
3	H22.9.21	尿	1	女	散発		1回	陰性	陰性	
4	H22.9.27	血液	1	女	散発	3.25	1回	陰性	陰性	
4	H22.9.30	血液	1	女	散発		1回	陰性	陰性	
4	H22.9.30	尿	1	女	散発		1回	陰性	陰性	
5	H22.10.8	血液	7	女	散発	1.23	2回	陰性	陰性	
5	H22.10.18	拭い液	7	女	散発		2回	陰性	陰性	
5	H22.10.18	血液	7	女	散発		2回	陰性	陰性	
5	H22.10.18	尿	7	女	散発		2回	陰性	陰性	
6	H22.10.8	血液	64	女	散発	5.16	不明	陰性	陰性	
6	H22.10.19	拭い液	64	女	散発		不明	陰性	陰性	
6	H22.10.19	血液	64	女	散発		不明	陰性	陰性	
6	H22.10.19	尿	64	女	散発		不明	陰性	陰性	
7	H22.12.17	尿	3	男	家族内発症		1回	陰性	陰性	
7	H22.12.21	血液	3	男	家族内発症	1.5	1回	陰性	陰性	
8	H22.12.21	尿	2	女	家族内発症		1回	陰性	陰性	
8	H22.12.21	拭い液	2	女	家族内発症		1回	陰性	陰性	
8	H22.12.21	尿	2	女	家族内発症		1回	陰性	陰性	
9	H23.1.20	尿	9	男	散発	7.17	2回	陰性	陰性	
9	H23.1.20	拭い液	9	男	散発		2回	陰性	陰性	
10	H23.2.4	血液	26	男	散発		不明	陰性	陰性	
10	H23.2.4	尿	26	男	散発		不明	陰性	陰性	
11	H23.2.4	血液	26	男	散発	3.12	不明	陰性	陰性	
12	H23.1.31	血液	38	女	散発		不明	陰性	陰性	
12	H23.1.31	尿	38	女	散発		不明	陰性	陰性	
13	H23.2.18	血液	1	男	散発		1回	陰性	陰性	

であると決定した(図1)。平成19年に日本国内の流行株であるD5型が当所において2例(Acc.No. AB564296、Acc.No. AB564295)、平成20年4月に福岡市において1例(Acc.No. AB568487)検出された後、福岡県内ではD5型は検出されていない。また、県内の麻疹報告数は、平成20年が677名、平成21年が25名、平成22年が25名と減少していることから、平成21年以降の福岡県における麻疹ウイルスの流行の可能性は低いと考えられる。全国的には海外からの輸入例とみられるD4型やD9型の麻疹ウイルスが検出されているため<sup>3)</sup>、輸入株の流行にも今後は注意していく必要がある。

また、麻疹ウイルス陰性の検体について、IgM抗体の交差反応性が報告されているパルボウイルスB19のほか、風疹ウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルス及びヘルペスウイルスなどの遺伝子検査を実施したが、いずれのウイルスも検出されなかった。IgM抗体の検査結果は疑陽性の可能性があるため、今後も麻疹ウイルス以外の遺伝子検査を継続して行う必要がある。

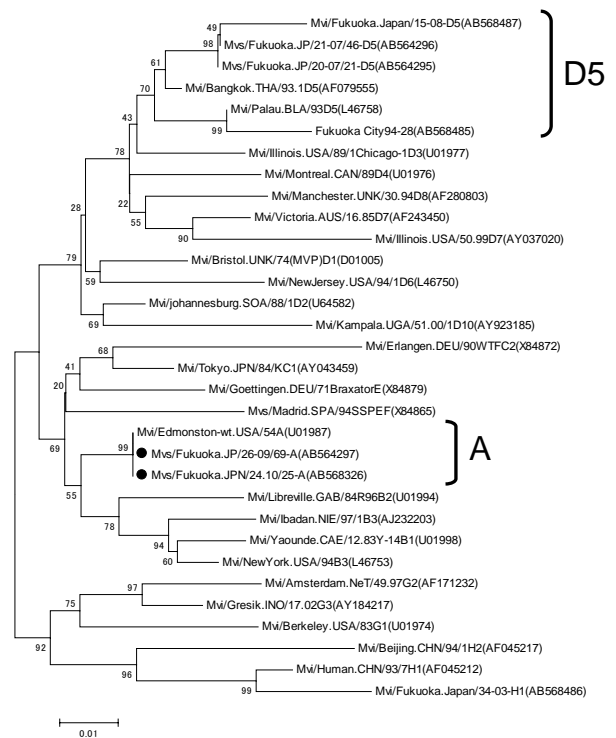


図1. 麻疹陽性検体のN遺伝子系統樹解析

### 3. 2 麻疹抗体保有状況調査

平成20年度から平成22年度までの麻疹抗体保有状況調査における年齢区分別麻疹抗体陰性率を図2に、ワクチン接種歴別抗体保有状況を表2に示す。

年齢別抗体陰性率(図2)では、平成20年度は、0-1歳の年齢区分で抗体陰性率が53.8%と最も高く、次いで

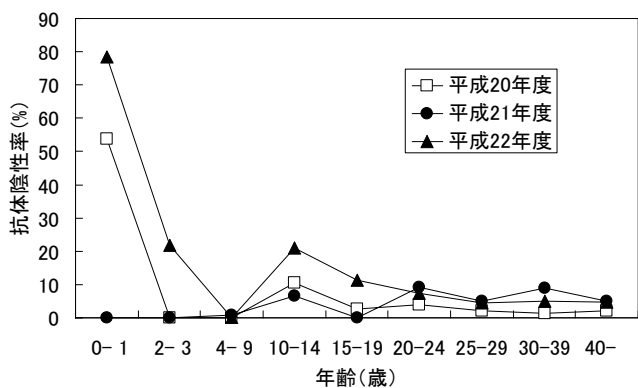


図2. 抗体保有状況調査における年齢別抗体陰性率

10-14歳の10.5%の順であった。平成21年度は、20-24歳の年齢区分で抗体陰性率が9.1%と最も高く、次いで30-39歳の8.9%、10-14歳の6.5%の順であった。0-1歳の抗体陰性率が他の年度と比較して低いが、3検体しか調査できなかったため十分な評価ができていないと思われる。平成22年度は、0-1歳の年齢区分で抗体陰性率が78.6%と最も高く、次いで2-3歳の21.7%、10-14歳の21.1%の順であり、20歳未満の年齢層で抗体陰性率が高い傾向であった。3年間の調査では4-9歳の年齢区分の抗体陰性率が非常に低かった。この理由として、1歳時の予防接種率の上昇と平成18年度から始まった小学校入学前1年間の幼児に対する2回目接種の効果が考えられる。また、10-14歳の年齢区分の抗体陰性率が他の年齢区分と比較して高い傾向であり、特にこの年齢層のワクチン追加接種が必要であることが示唆された。

ワクチン接種歴別抗体陰性率(表2)では、平成20年度は、抗体陰性は接種歴ありの189検体のうち6検体(3.2%)、接種歴なしの28検体のうち13検体(46.4%)、接種歴不明の172検体のうち5検体(2.9%)であった。平成21年度は、抗体陰性は接種歴ありの298検体のうち11検体(3.7%)、接種歴なしの23検体のうち2検体(8.7%)、接種歴不明の98検体のうち6検体(6.1%)であった。群間の差が小さかった原因として0-1歳の年齢区分で検体数が少なかったことが考えられる。平成22年度は、抗体陰性は接種歴ありの236検体のうち28検体(11.9%)、接種歴なしの39検体のうち17検体(43.6%)、接種歴不明の103検体のうち6検体(5.8%)であった。平成20年度と平成22年度は、ワクチン接種者群と未接種者群の抗体陰性率に顕著な差がみられ、接種者群で抗体陰性率が低かった。麻疹ウイルスの感染を防御できると考えられている抗体価は128倍以上とされている。各年度における全体の抗体価128倍未満の割合は、平成20年度は15.7%、平成21年度は12.1%、平成22年度は24.6%であり、10歳から19歳の年齢層で割合が高く、4-9歳の年齢層で低かった。また、20歳以上の年齢層でも約10%は128倍未満であった。ワクチン接種歴

のある10-14歳と15-19歳の年齢区分の抗体価128倍未満の割合をみると、平成20年度はそれぞれ22.2%と40.0%、平成21年度は16.9%と0%、平成22年度は32.4%と35.0%であった。このことから、10歳から19歳の年齢層においてワクチン接種歴のある人でも抗体価は流行を防ぐためには十分ではなかったことが示唆された。集団生活を送るこの年齢層に対しワクチン追加接種を勧奨することが重要であり、平成20年4月に期限付きで導入された第3期(中学1年生相当)、第4期(高校3年生相当)の追加接種の効果が期待される。

2012年までの麻疹排除を達成するためには麻疹ワクチン接種率95%以上を維持することが望ましいとされている。本調査の2歳~19歳の年齢層において、接種歴なしもしくは接種歴不明を合わせた割合は、平成20年度が20.8%、平成21年度は6.0%、平成22年度は6.3%であり、平成21年度以降は調査を行った地域のワクチン接種率は目標値に近かった。しかし、依然としてこの年齢層の抗体陰性率が高く、抗体価も流行を防ぐためには十分ではなかったことから、ワクチンの追加接種を勧奨し、接種率を向上させることが必要である。麻疹風疹混合生ワクチン(MRワクチン)の接種は平成18年4月より2回接種(第1期1歳児、第2期小学校入学前1年間の者)が始まり、平成20年4月より5年間の時限措置で、第3期、第4期が導入された。第3期、第4期の追加接種によって2回目の接種の機会が設けられたことに加えて、免疫のブースター効果も期待でき、20歳未満の抗体陰性率が減少することが期待される。しかし、平成22年度の福岡県における第3期・第4期の接種率はそれぞれ80.5%、77.9%であったことから、より積極的に予防接種を勧奨していくことが必要である。また、第3期、第4期の導入によって1990年(平成2年)4月2日以降に生まれた全員に2回のワクチン接種の機会ができたが、それ以前に生まれた追加接種の対象とならない20歳以上の年齢層でも5%程度は抗体陰性であり、2回目のワクチンを接種していない人、抗体価が減少している人には任意接種を勧めることも必要であると思われる。

#### 4 まとめ

平成20年4月以降、福岡県では麻疹の発生報告は散发例にとどまり、地域流行は確認できなかった。2012年までの麻疹排除を実現していくために、今後もすべての麻疹報告事例についてPCR等の遺伝子検査による実験室診断を継続して実施していく必要がある。また、同時に、抗体陰性率が高い小学校~大学生等へのワクチン接種率向上、追加接種の奨励を行い、成人を含めたすべての年代においてワクチン接種率を高く維持していくことが重要であると思われる。

5 文献

- 1) 第2版麻疹マニュアル (感染研)
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課: 感染症流行予測調査実施要領
- 3) 竹田誠ら: 平成22年度 早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する報告書

表2. 抗体保有状況調査における年齢別・ワクチン接種歴別抗体価

年齢区分 (歳)	年度	接種歴	検体数 (人)	陰性数 (人)	抗体陰性率 (%)	128未満 (%)	年齢区分 (歳)	年度	接種歴	検体数 (人)	陰性数 (人)	抗体陰性率 (%)	128未満 (%)
0-1	20	なし	12	12	100	100	20-24	20	なし	2	0	0	0
		あり	14	2	14.3	50.0			あり	17	0	5.9	
		不明	-	-	-	-			不明	32	2	6.3	9.4
	21	なし	1	0	0	0		21	なし	7	1	14.3	14.3
		あり	2	0	0	0			あり	4	0	25.0	
		不明	-	-	-	-			不明	4	0	0	0
	22	なし	17	16	94.1	94.1		22	なし	4	0	0	0
		あり	10	5	50.0	60.0			あり	29	3	10.3	24.1
		不明	1	1	100	100			不明	8	0	0	25.0
2-3	20	なし	-	-	-	-	25-29	20	なし	1	0	0	0
		あり	24	0	4.2	7.7			あり	13	0	7.7	
		不明	-	-	-	-			不明	35	1	2.9	14.3
	21	なし	1	0	0	0		21	なし	3	0	0	33.3
		あり	9	0	0	0			あり	24	1	4.2	12.5
		不明	-	-	-	-			不明	14	1	7.1	14.3
	22	なし	-	-	-	-		22	なし	1	0	0	0
		あり	22	5	22.7	27.3			あり	27	1	3.7	22.2
		不明	1	0	0	100			不明	16	1	6.3	12.5
4-9	20	なし	-	-	-	-	30-39	20	なし	5	0	0	0
		あり	40	0	2.5	4.3			あり	23	1	4.3	4.3
		不明	-	-	-	-			不明	51	0	0	9.8
	21	なし	4	0	25.0	25.0		21	なし	7	1	14.3	28.6
		あり	117	1	0.9	4.3			あり	34	2	5.9	14.7
		不明	-	-	-	-			不明	49	5	10.2	20.4
	22	なし	1	0	0	0		22	なし	5	0	0	0
		あり	35	0	8.6	8.6			あり	28	2	7.1	21.4
		不明	2	0	0	0			不明	47	2	4.3	6.4
10-14	20	なし	1	1	100	100	40-	20	なし	7	0	0	0
		あり	36	3	8.3	22.2			あり	12	0	0	8.3
		不明	1	0	0	0			不明	26	1	3.8	15.4
	21	なし	-	-	-	-		21	なし	7	1	14.3	28.6
		あり	77	5	6.5	16.9			あり	11	1	9.1	9.1
		不明	-	-	-	-			不明	22	0	0	18.2
	22	なし	1	1	100	100		22	なし	7	0	0	28.6
		あり	37	7	18.9	32.4			あり	8	0	0	25.0
		不明	-	-	-	-			不明	27	2	7.4	11.1
15-19	20	なし	-	-	-	-	合計	20	なし	28	13	46.4	46.4
		あり	10	0	40.0	40.0			あり	189	6	3.2	13.2
		不明	27	1	3.7	22.2			不明	172	5	2.9	13.4
	21	なし	-	-	-	-		21	なし	23	2	8.7	26.1
		あり	17	0	0	0			あり	298	11	3.7	9.4
		不明	9	0	11.1	11.1			不明	98	6	6.1	18.4
	22	なし	3	0	0	0		22	なし	39	17	43.6	48.7
		あり	40	5	12.5	35.0			あり	236	28	11.9	26.3
		不明	1	0	0	0			不明	103	6	5.8	11.7

## **Examination of Measles and Prevalence of antibody titer against Measles virus in 2008-2010**

**Hideaki YOSHITOMI · Tetsuya ISHIBASHI · Eriko MAEDA · Shirou TAGAMI · Nobuyuki SERA**

*Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences,  
Mukaizano 39, Dazaifu, Fukuoka 818-0135, Japan*

In this paper, we report PCR examination results and survey results for antibody titers against measles virus from 2008 to 2010. Fortunately, outbreaks of measles cases have remained sporadic in Fukuoka prefecture from 2008 to 2010. Thirteen suspected cases were reported in Fukuoka prefecture from 2008 to 2010, and in total, 31 specimens collected from 13 cases were examined for genetic analysis in our institute. As a result, two measles virus genes were detected and found to be type A measles viruses, vaccine strains. In addition, the prevalence of antibody titers against measles virus was investigated for 394 inhabitants in 2008, for 419 in 2009, and for 378 in 2010. Low antibody titers were observed among the less than 20-year age group at a high rate.

This result suggests that both the third stage (1st grade in junior high schools) and fourth stage (3rd grade in high school) should be received as additional immunization. In order to achieve measles elimination by 2012, we need to make a definitive diagnosis by genetic examination such as PCR for the reported cases. At the same time, to improve vaccination rates and maintain high vaccination rates, it is important to encourage measles vaccination in junior high schools, high schools and universities.

[Key words; Measles, definitive diagnosis, antibody titers against measles virus]