

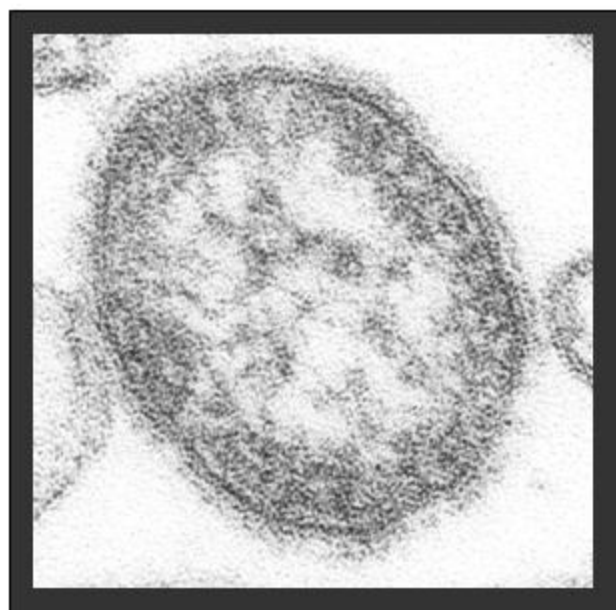
麻疹排除計画における 検査診断の重要性について

国立感染症研究所ウイルス第三部
駒瀬勝啓

話題

- 麻疹
- 麻疹の流行状況
- 麻疹排除に向けての世界の取り組み
- 2012年の麻疹排除に向けて
 - 検査診断の重要性について -

麻疹(はしか)

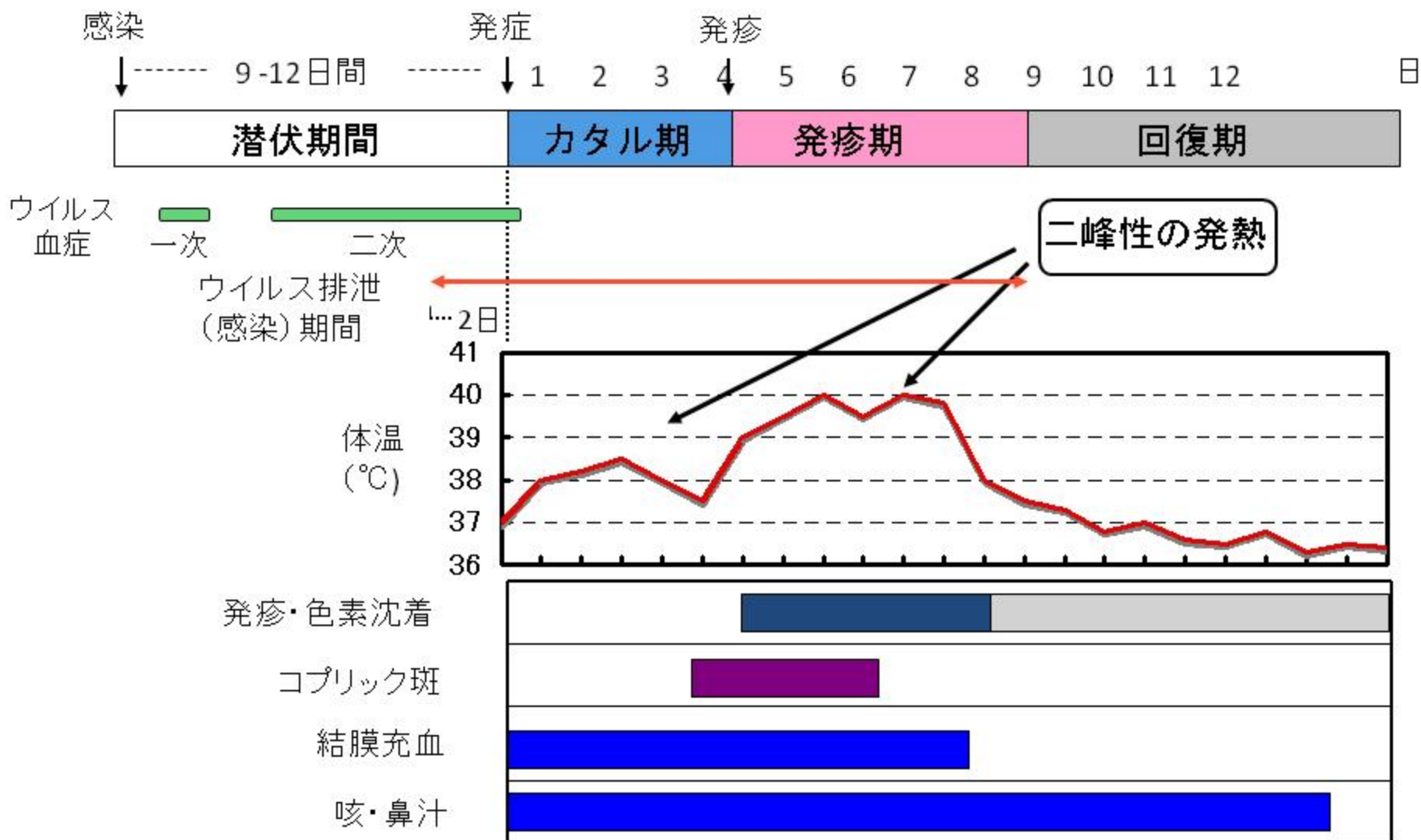


麻疹ウイルス

order : *Mononegaviral*
family : *Paramyxoviridae*
genus : *Morbillivirus*

- 麻疹ウイルスによる感染症
- 高い発熱、発疹、コプリック斑
- 強い感染力(空気感染、飛沫感染)
- 約30%に合併症(脳炎、肺炎、腸炎、中耳炎)
麻疹後脳炎(約1000例に1例)
- 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)
(約10万例に1例)
- 死亡数:年間約20万人(2007)
年間500-800万人(ワクチン導入以前)
2-15%の死亡率(開発途上国、小児)
- 治療薬:なし
- 予防法:ワクチン接種

麻疹の臨床経過



感染力

基本再生産数 (R_0 : Basic Reproduction Number)

感染力のある1人の感染者が、免疫の獲得もしくは死亡によりその感染力を失うまでに何人の未感染者に伝染させたかの人数

病気	感染経路	基本再生産数
麻疹(Measles)	空気感染	12-18
風疹(Rubella)	飛沫感染	5-7
おたふく風邪(Mumps)	飛沫感染	4-7
ポリオ(Polio)	経口感染	5-7
天然痘(Small pox)	飛沫、接触感染	6-7
インフルエンザ(スペイン風邪)	飛沫感染	2-3
ジフテリア(Diphtheria)	飛沫感染	6-7
百日咳(Pertussis)	空気感染	12-17

麻疹の合併症 (1999～2000年大阪麻疹流行時)

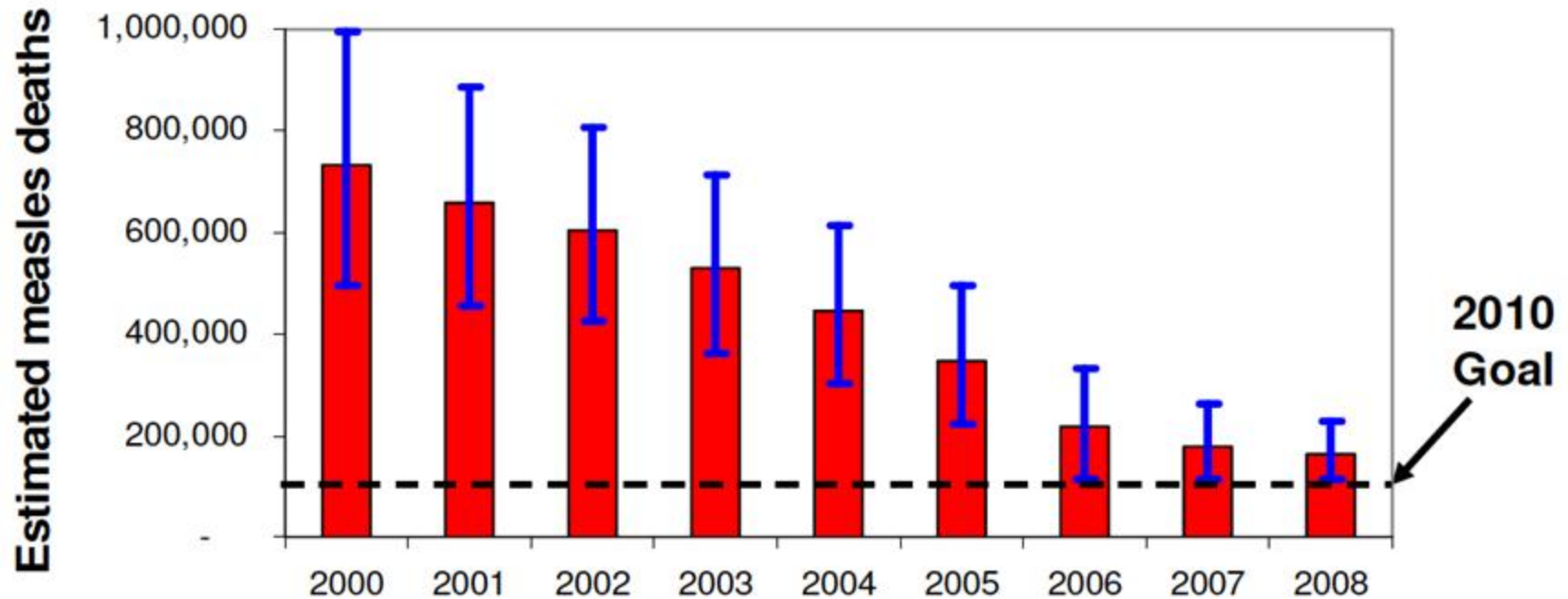
麻疹の合併症	人数	割合(%)
なし	3076	67.4
脳炎	9	0.2
肺炎	692	15.2
腸炎	143	3.1
中耳炎	98	2.1
クループ	35	0.8
その他	511	11.2
総計	4564	100

30%以上に
合併症

Progress in Global Measles Control

Global Measles Mortality Estimates*

All Ages, 2000-2008

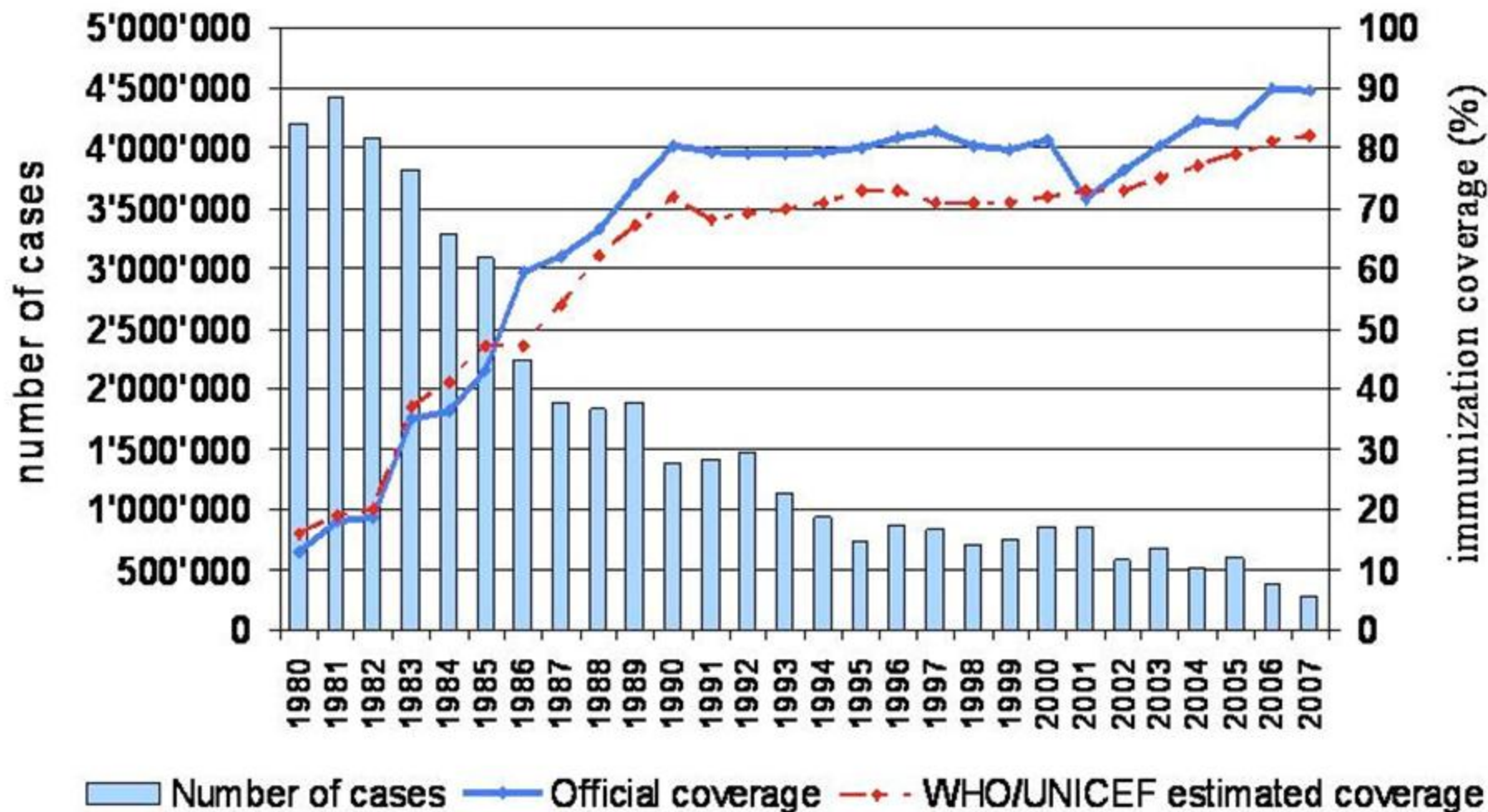


*Provisional data. Lancet 2007;369:191-200
High-low lines indicate uncertainty bounds

麻疹による死亡数、死亡率の記載

- 2004 ニジェール 5才以下の感染者の4.6%が死亡
- 2005 チャド 5才以下の感染者の4.0%が死亡
- 2005 ナイジェリア 5才以下の感染者の10.8%が死亡

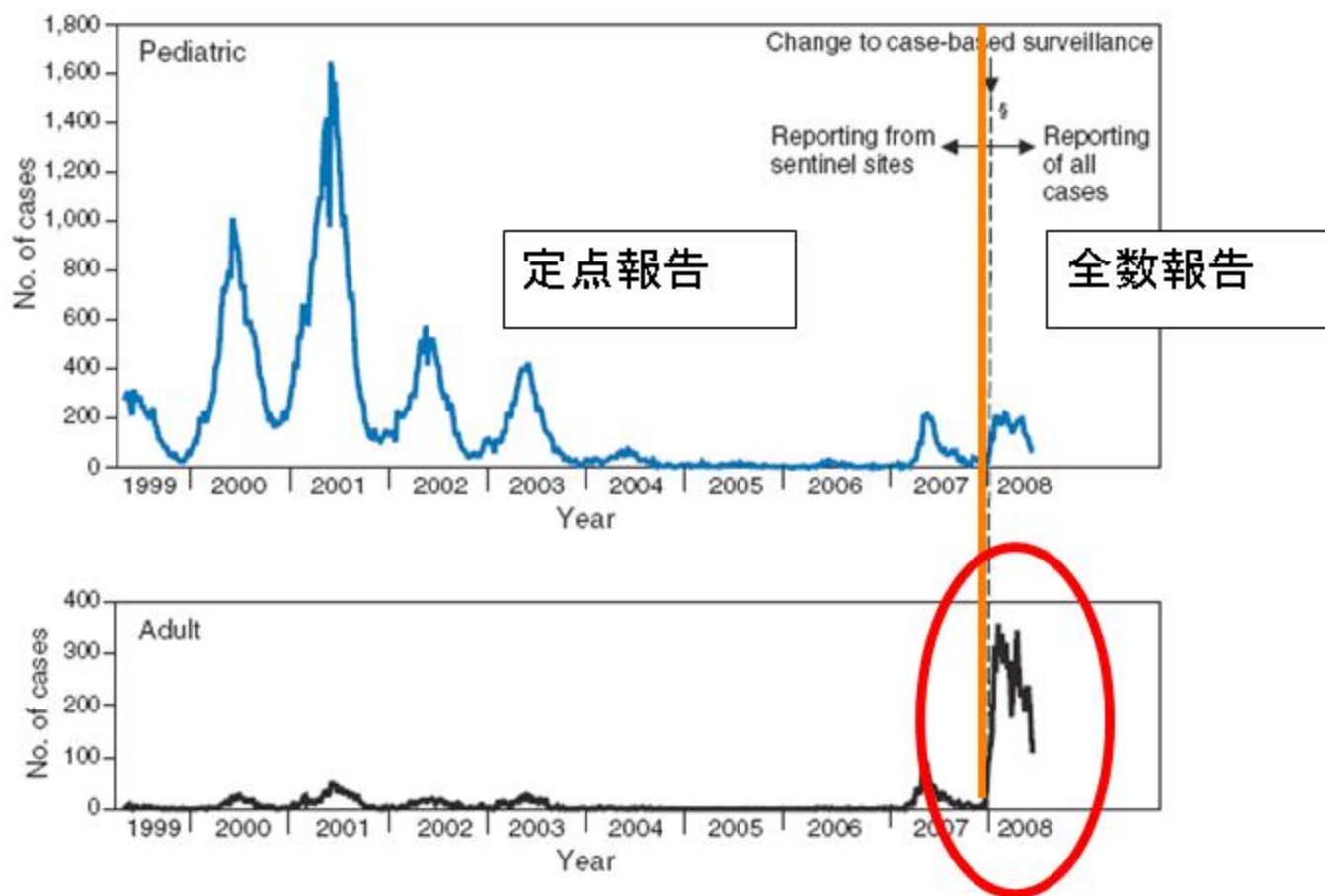
Measles global annual reported incidence and MCV coverage, 1980-2007



麻疹の流行状況

FIGURE 1. Number of pediatric and adult* measles cases reported, by week — National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases, Japan, 1999 (week 14) to 2008 (week 25)†

小児



成人

* During 1999–2007, measles surveillance in Japan was conducted via aggregate case reporting from two sentinel surveillance systems: pediatric and adult. In the pediatric sentinel system, cases were reported from a representative sample of approximately 3,000 pediatric inpatient and outpatient facilities. In the adult sentinel system, cases were reported from a sample of approximately 450 inpatient hospitals. In April 2006, the adult definition was changed from age ≥ 18 years to age ≥ 15 years. However, some pediatric facilities continued to report persons aged ≥ 15 years.

† As of June 22, 2008.

麻しんに関する特定
感染症予防指針
(平成19年12月28日)

○厚生労働省告示第四四二号

感染症の予防及び感染症の患者に対する
一 項及び予防接種法○昭和二十三年法律第
特定感染症予防指針を次のように策定し
する法律第十一条第一項及び予防接種法第
ら適用する○

平成十九年十二月二十八日

麻しんに関する特定感染症予防指針

麻しんは□□はしか□□とも呼ばれ□三十
い発疹を特徴とする全身疾患である□感染
□精神発達遅滞等の重篤な後遺症が残る□
□至急性硬化性全脳炎という特殊な脳炎を
は知能障害や運動障害等が進行した後□数年
以内に死亡する□こうした麻しんの感染
及び流行した場合に社会に与える影響等に
かんがみると□行政関係者や医療関係者
はもろろんのこと
□国民一人一人が□その予防に積極的に
取り組んでいくことが極めて重要である□

平成24年までの麻疹を排除を達成し
その後も麻疹の排除の状態を維持する。

律□平成十年法律第百十四号□第十一条第
十條第一項の規定に基づき□麻しんに関す
る予防及び感染症の患者に対する医療に関
する法律により告示し□平成二十年一月一日か

厚生労働大臣 舛添 要一

と耳後部から始まり体の下方へと広がる赤
上□罹患すると□まれに急性脳炎を発症し
ることがある□さらに□よりまれではあるが

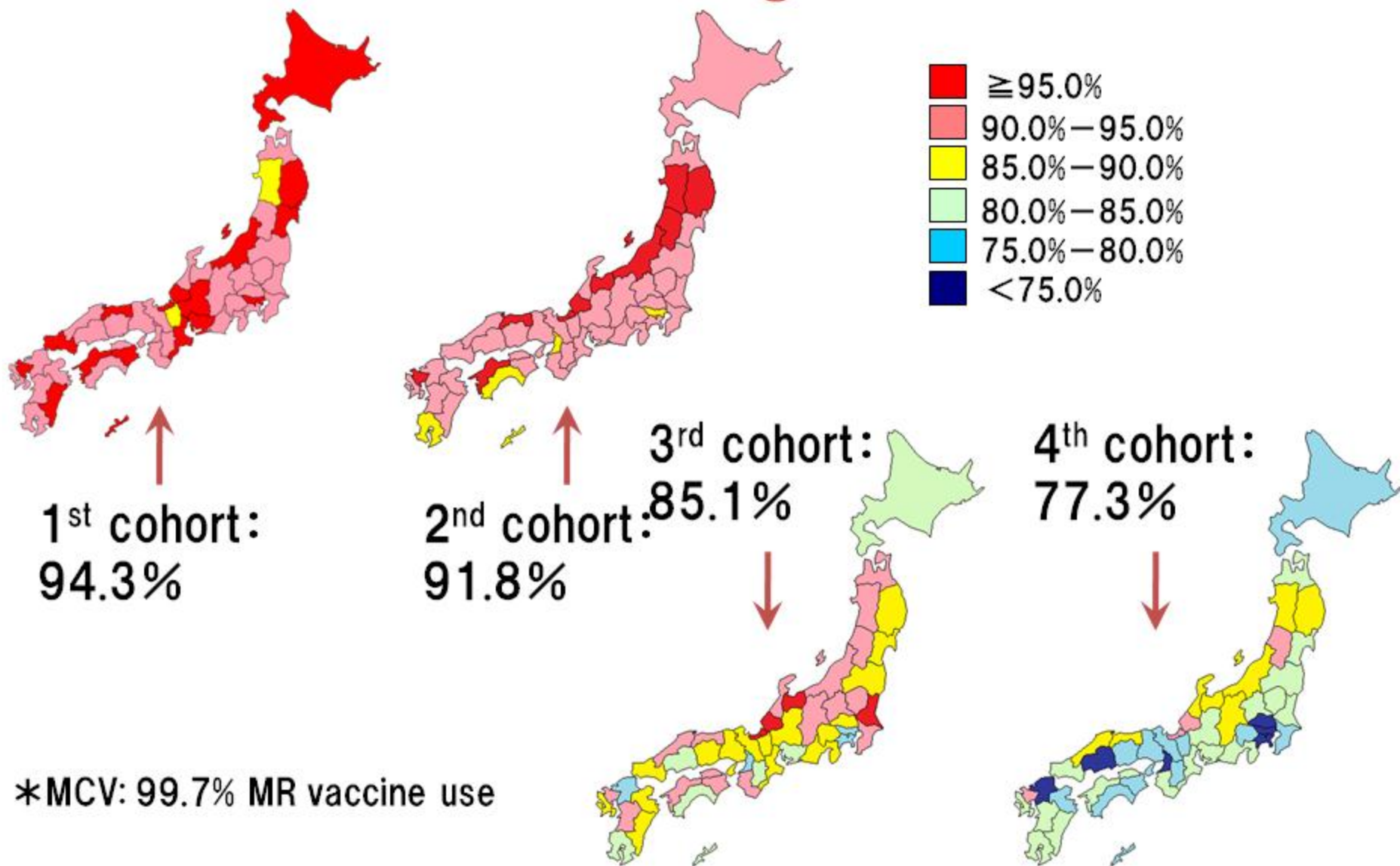
麻疹に関する特定感染症予防指針

- 予防接種
補足的麻疹ワクチン接種の導入、定期接種の積極的な勧奨、病院関係者、教育関係者への勧奨
- サーベイランス
麻疹を全数届出疾患とし、さらに麻疹患者数がある一定数以下になったときにはすべて検査診断とする
- 患者発生時の即時の対応
麻疹の2次感染を防ぐために、麻疹疑い例が発生したら可能な限り早く診断し、適切に処置する

我が国の麻疹・風疹ワクチン

- 1966 麻疹KL併用接種法 → 異型麻疹
- 1969 麻疹FL (further attenuated L)生ワクチン
- 1977 風疹定期接種開始(中学生女子)
- 1978 麻疹定期接種(個別接種)開始
- 1989 MMR開始 → Mumps髄膜炎
- 1993 MMR実施見合わせ
- 1994 風疹12-90ヶ月男女 中学生男女(経過措置)
* 集団 → 個別 * 義務 → 勧奨・努力義務
- 2003 風疹経過措置終了
- 2006 MR導入、1歳、小学校入学前2回接種法
- 2008 13歳、18歳MR補足的接種(5年間)

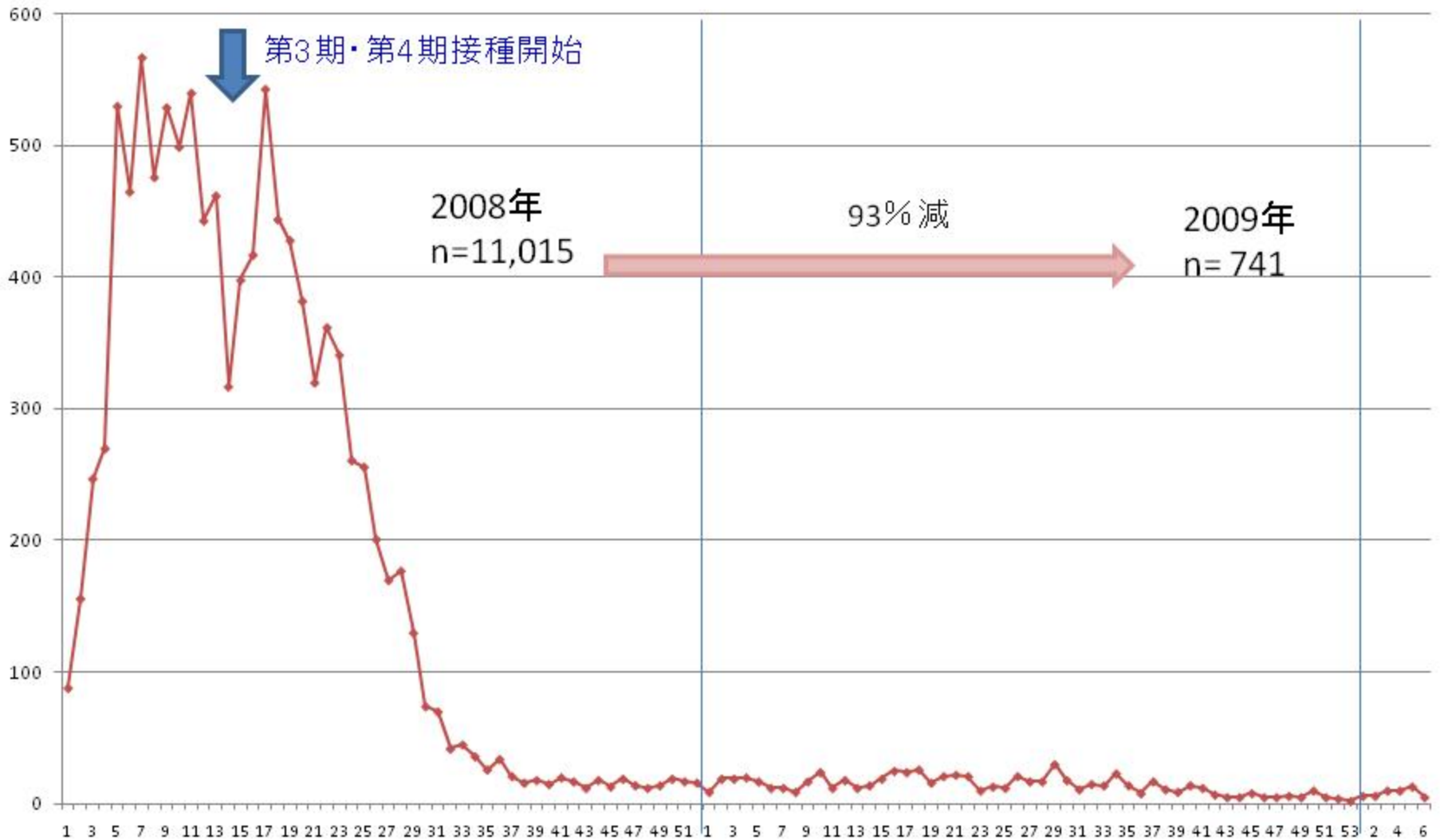
MCV* coverage in 2008



* MCV: 99.7% MR vaccine use

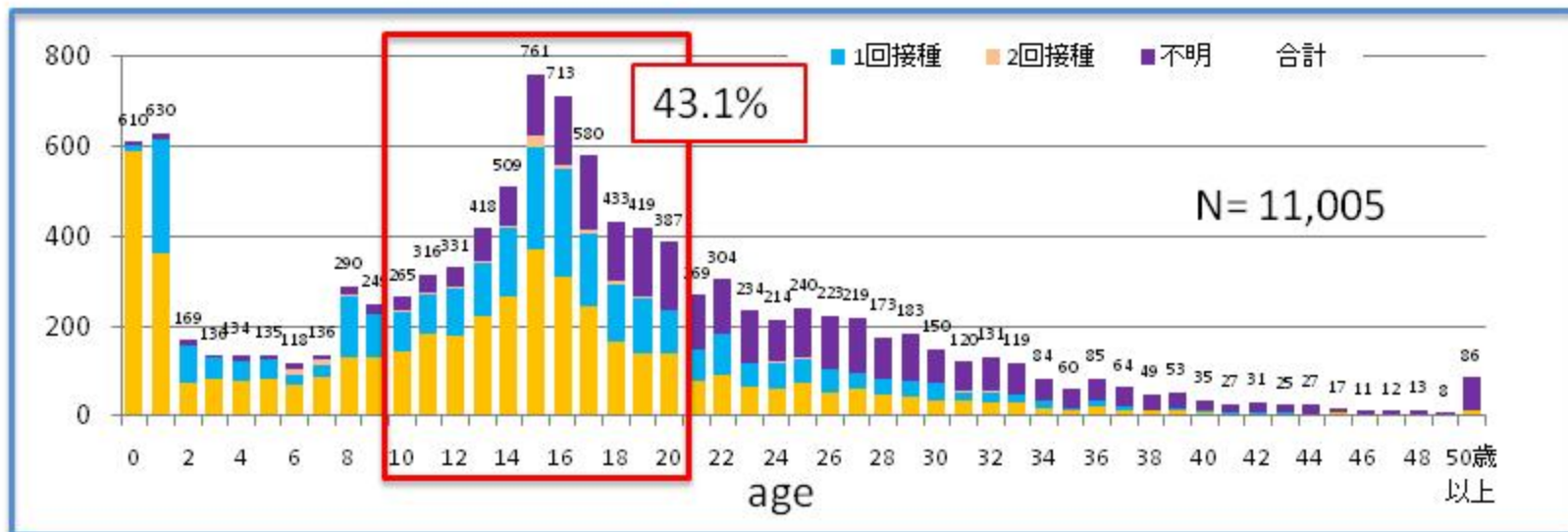


週別麻疹報告数 2008～2010

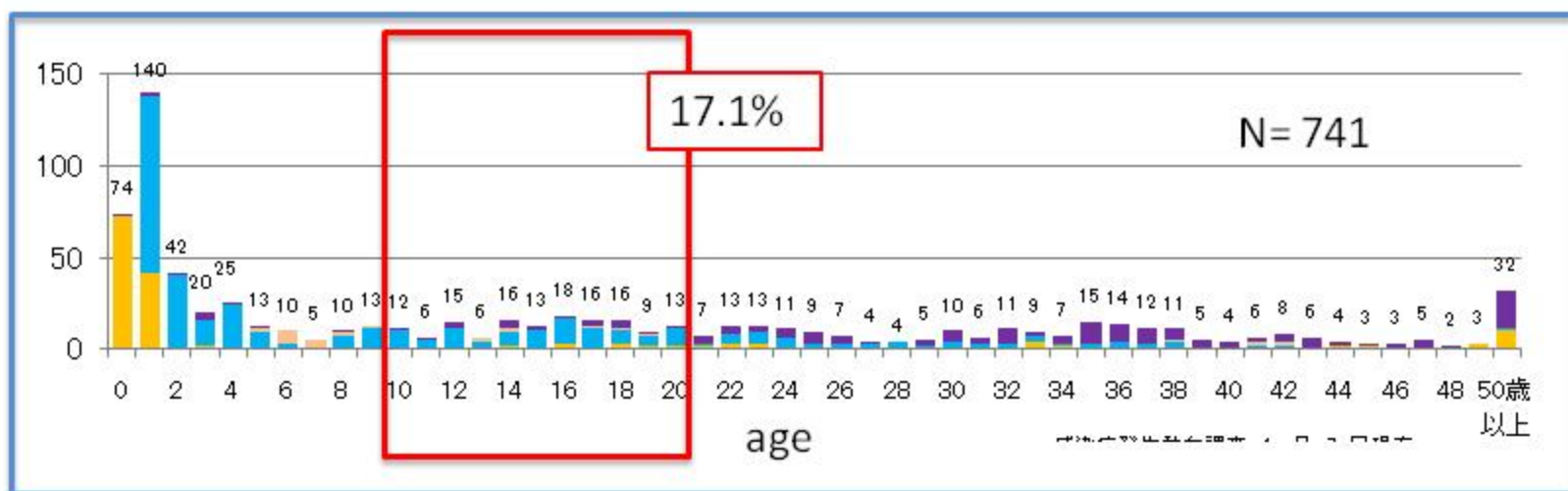


Age distribution of measles cases in 2008 & 2009

2008



2009



Weekly measles case from week 1 to week 26 in 2009 and 2010

439 (2009)

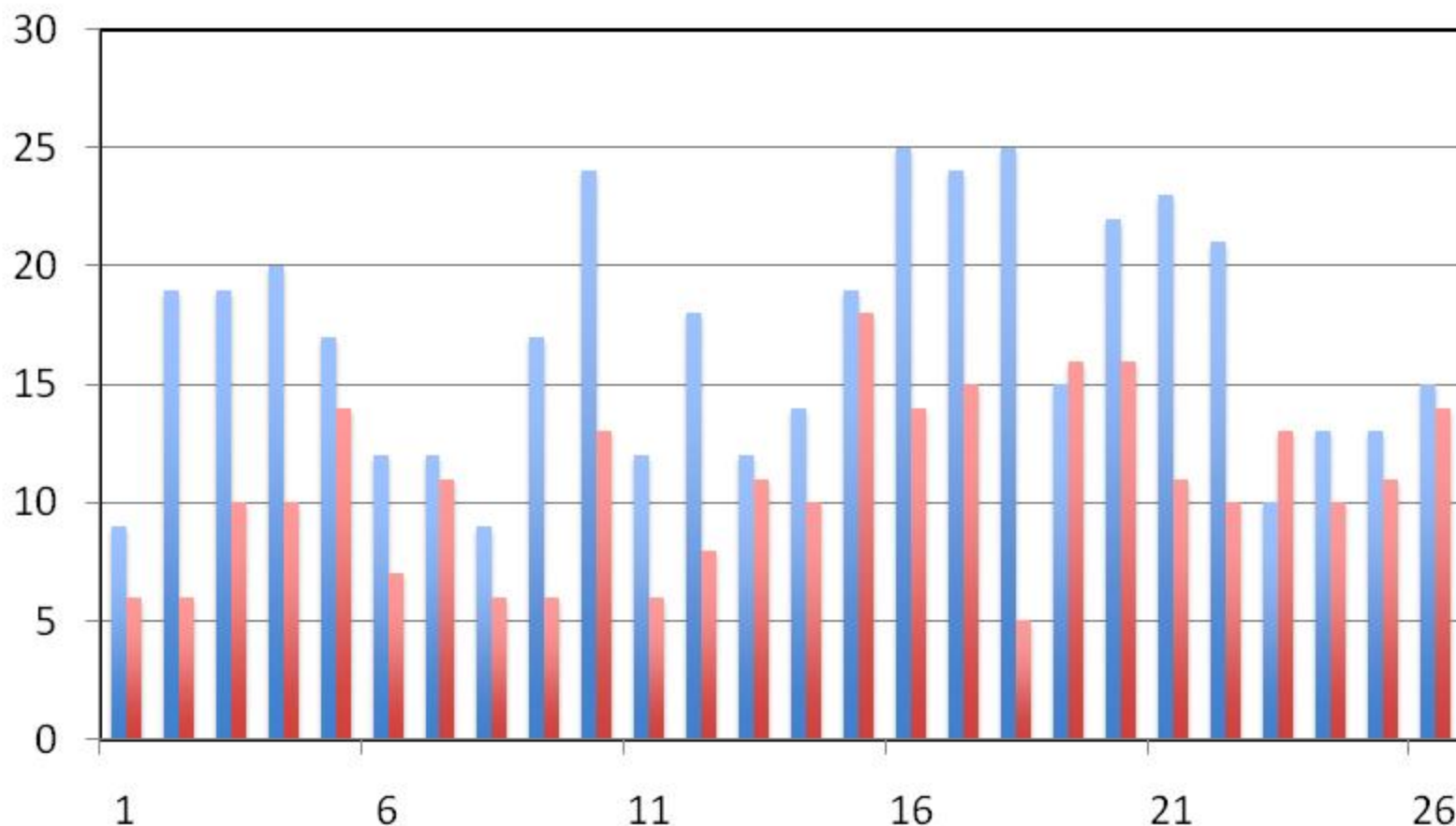


277(2010)

-37%



■ 2009 ■ 2010



原因の究明

2008年1月より

(定点報告から全数報告へ)

- 全ての医療機関は、患者全員の発生状況を報告。



①臨床診断

その後



②検査診断

(※患者数が減少傾向の時は必須)

可能な限り
24時間以内に報告

診断後7日以内に報告

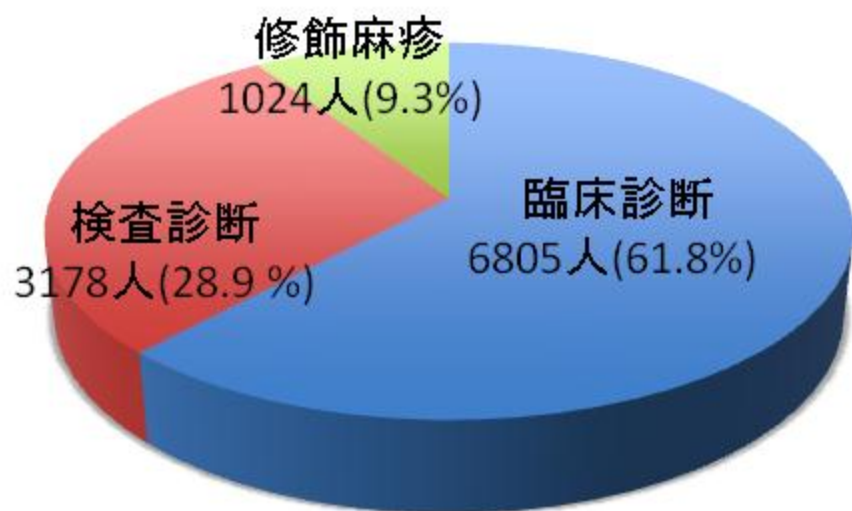


保健所

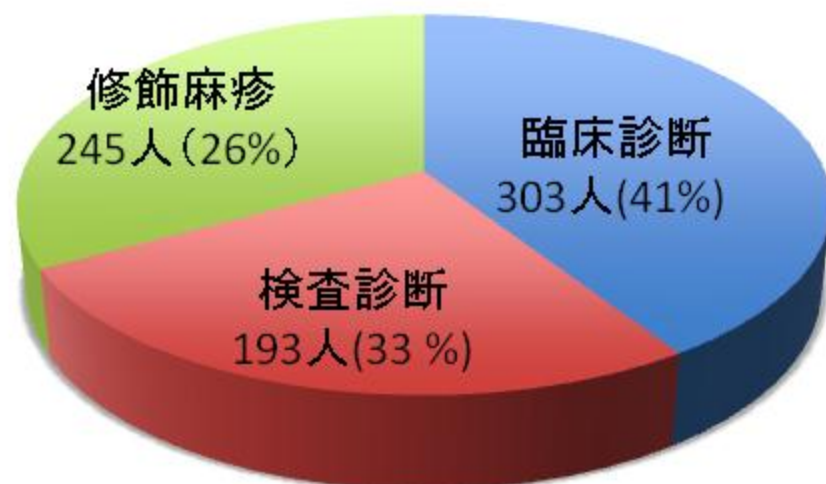
「麻しん排除に向けて」
(厚労省結核感染症課)より抜粋 6

麻疹病型別割合

2008年 (N=11,007)



2009年 (N=741)



修飾麻疹: 麻疹ウイルスに対する免疫を不十分ながらも保有したヒトが麻疹ウイルスに感染する事により起こる麻疹、通常の麻疹より軽微な症状を示す。修飾麻疹の届出には麻疹の届出に必要な病原体診断のいずれかを満たす必要がある。

麻疹排除に向けて

麻疹排除の定義 (WHO)

- 適切なサーベイランスのもとで、常在性のウイルスによる麻疹症例が12ヶ月間以上ないこと

常在性の麻疹ウイルスがない状態とは(排除状態)

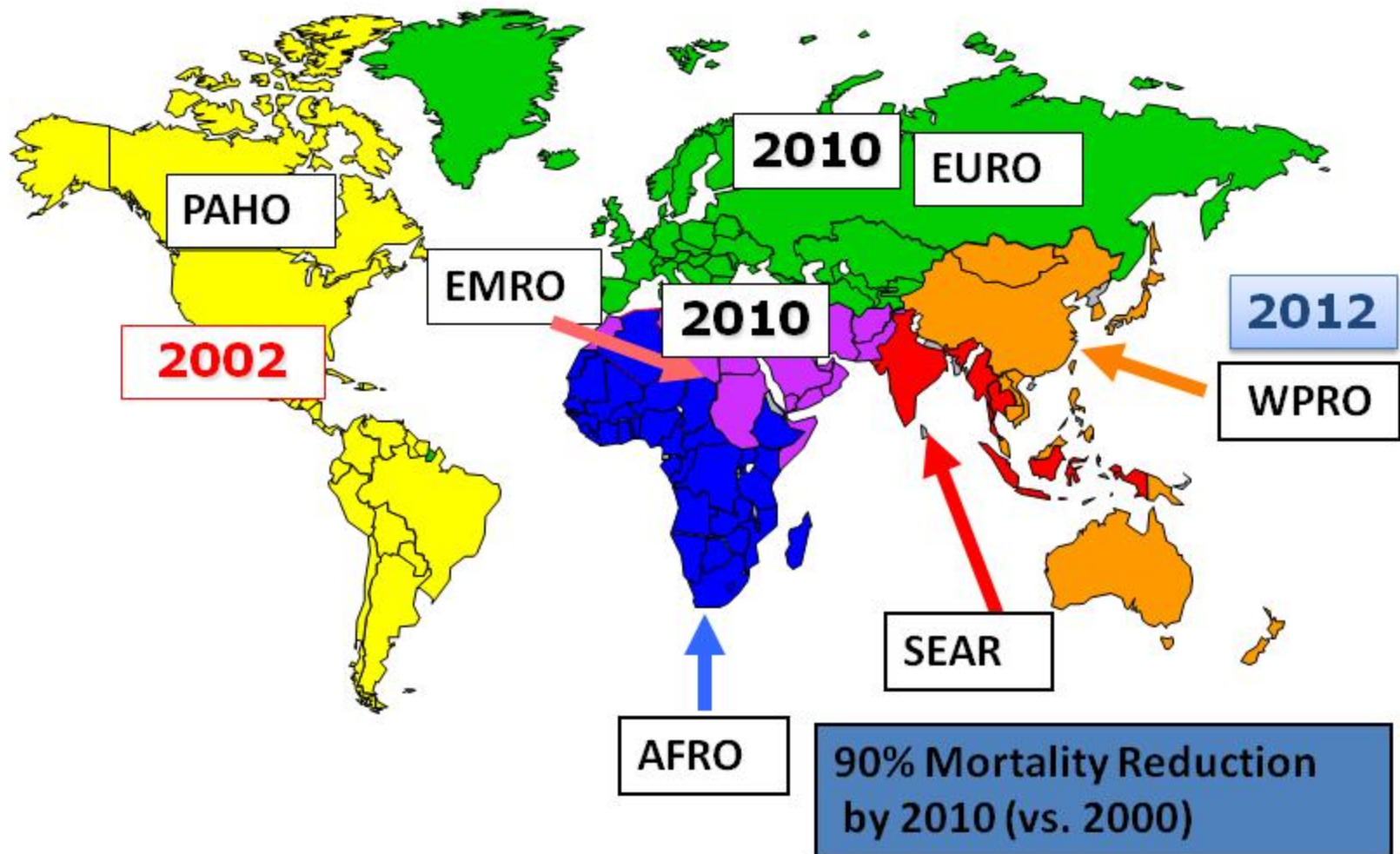
- 麻疹発生率 年間人口百万人あたり1人未満
- 麻疹ウイルス 輸入ウイルスによる症例のみ
- 流行の規模 10人未満の流行が80%以上
- ワクチン接種率 2回接種ともに95%以上
(人口の95%以上が免疫を持っている)

WHOが提唱するサーベイランス体制

- 全数報告制
- WHOに認定された組織による**実験室診断**
(National Laboratory : 感染研を中心とした検査体制)
- WHOの示すindicator(指標)を目標としたサーベイランス精度
- 麻疹IgM抗体測定(ELISA法)による診断
- 麻疹ウイルスの遺伝子型を同定し、流行しているウイルス型を把握し、その結果を適切にWHOに報告する

Measles Control Goals by WHO Region, 2006-2010 (2005)

Americas, Europe, E. Mediterranean, W. Pacific have elimination goals



麻しん排除まで

各国での排除



各地域での排除



世界から排除

≠世界から根絶

麻疹排除の達成を宣言した国、及び年

- Finland 1994
- Cuba 1998
- Brazil 2003
- England & Wales 2003
- Mexico 2004
- Canada 2004
- USA 2004
- Republic of Korea 2006
- Australia 2009

西太平洋地域

2012年の麻しん排除に向けて

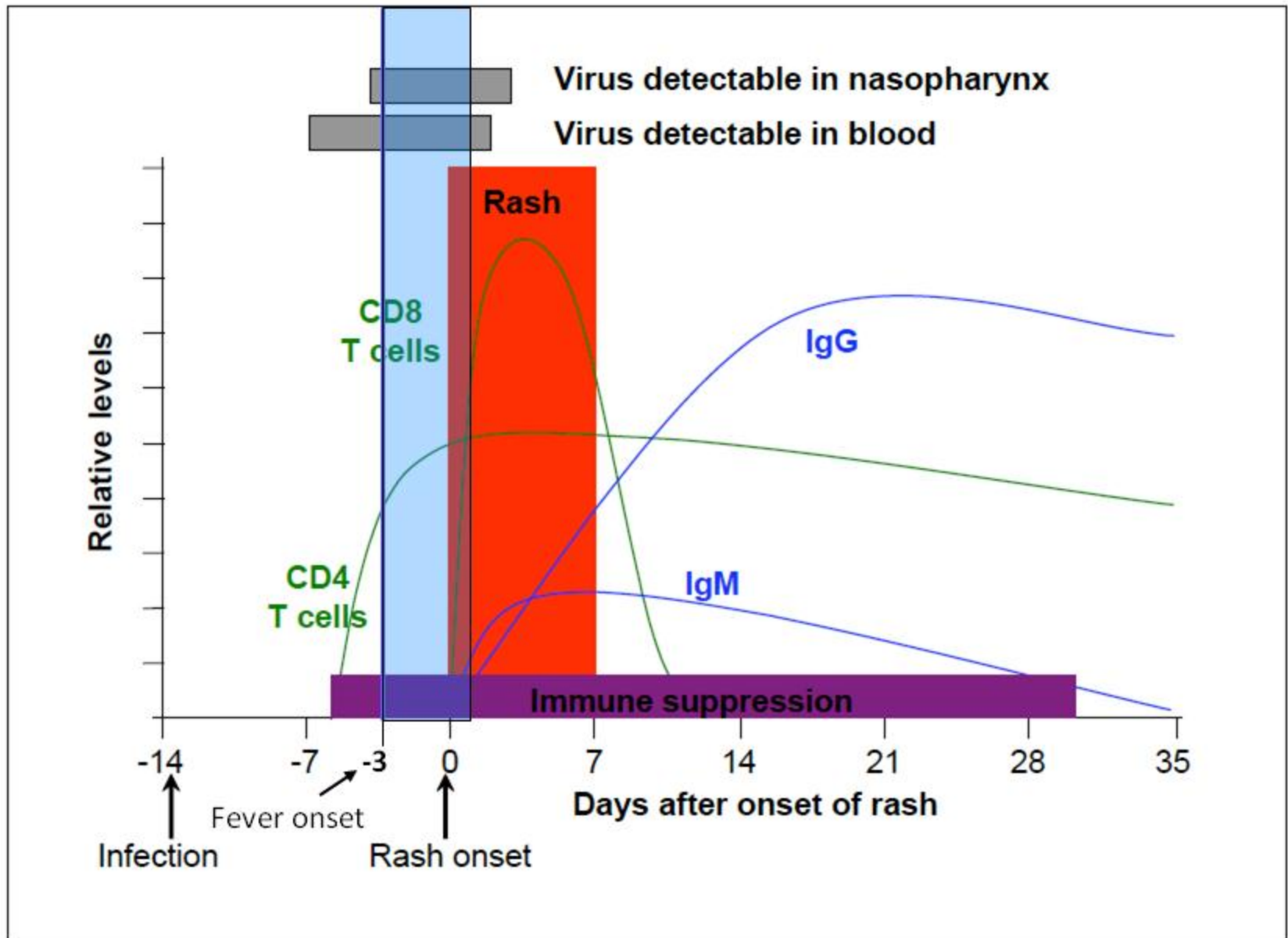
-検査診断の重要性について-

麻疹検査診断の必要性

- 感染力の強い麻疹の感染拡大を阻止するためには、迅速かつ正確に麻疹を診断することが最も重要、そのためには検査診断が必須
- 臨床症状だけでは診断がつかない修飾麻疹の増加
- 偽陽性患者の増加 社会的影響

- 麻疹排除がなされたと国際的に認められるためには検査診断に基づいたサーベイランスシステムが要求されている
- 麻疹ウイルスを移動をトレースするために麻疹ウイルスの遺伝子型 (genotype) を解析する

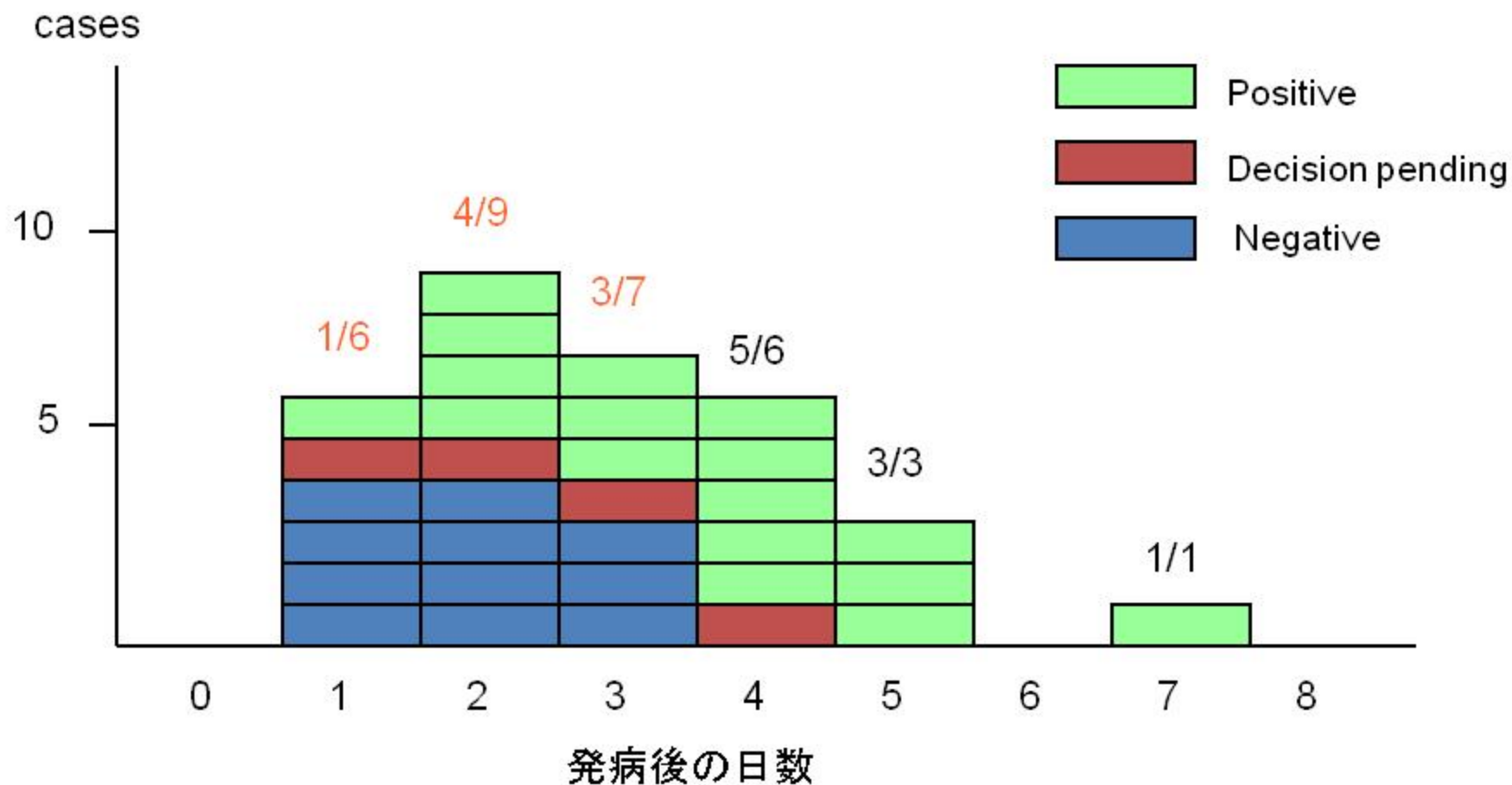
Figure 3. Immune responses in acute measles infection (after [7])



病日によるRT-PCR法とIgM ELISAの感度の比較

RT-PCR陽性検体におけるIgM ELISAの結果

N=32

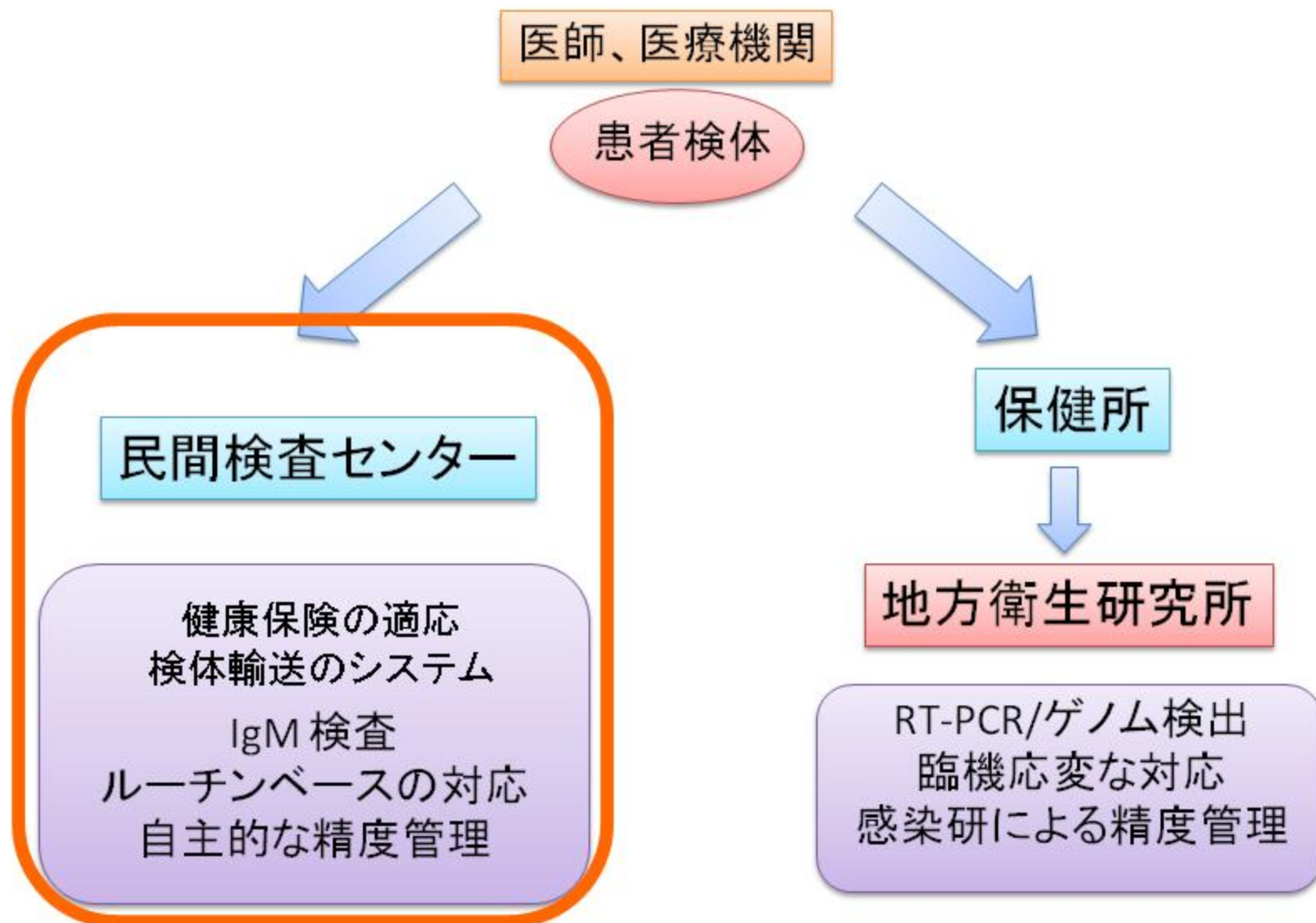


小川知子(千葉県衛生研究所)らの結果より

麻疹の検査診断法

検査方法	長所	短所
IgM ELISA	保険が適応 検査センターで対応 WHO推奨標準検査法	感染初期(発疹出現3日目あたり)に検出されないことがある 他の感染症とのクロス反応
RT-PCR (検出マニュアル)	高感度 (感染初期) 地方衛生研究所で対応 遺伝子型解析可能	保険が適応されない コンタミの可能性
Real-time PCR /LAMP	高感度 コンタミの可能性はRT-PCRより低い	保険が適応されない
ウイルス分離	中程度の感度 Golden standard	煩雑、時間が必要 保険適応なし
IgGペア血清	検査センターで対応 感染履歴が確認ができる	保険適応なし 複数回の採血 時間

麻疹検査診断フローチャート図



ELISA測定結果（12例）

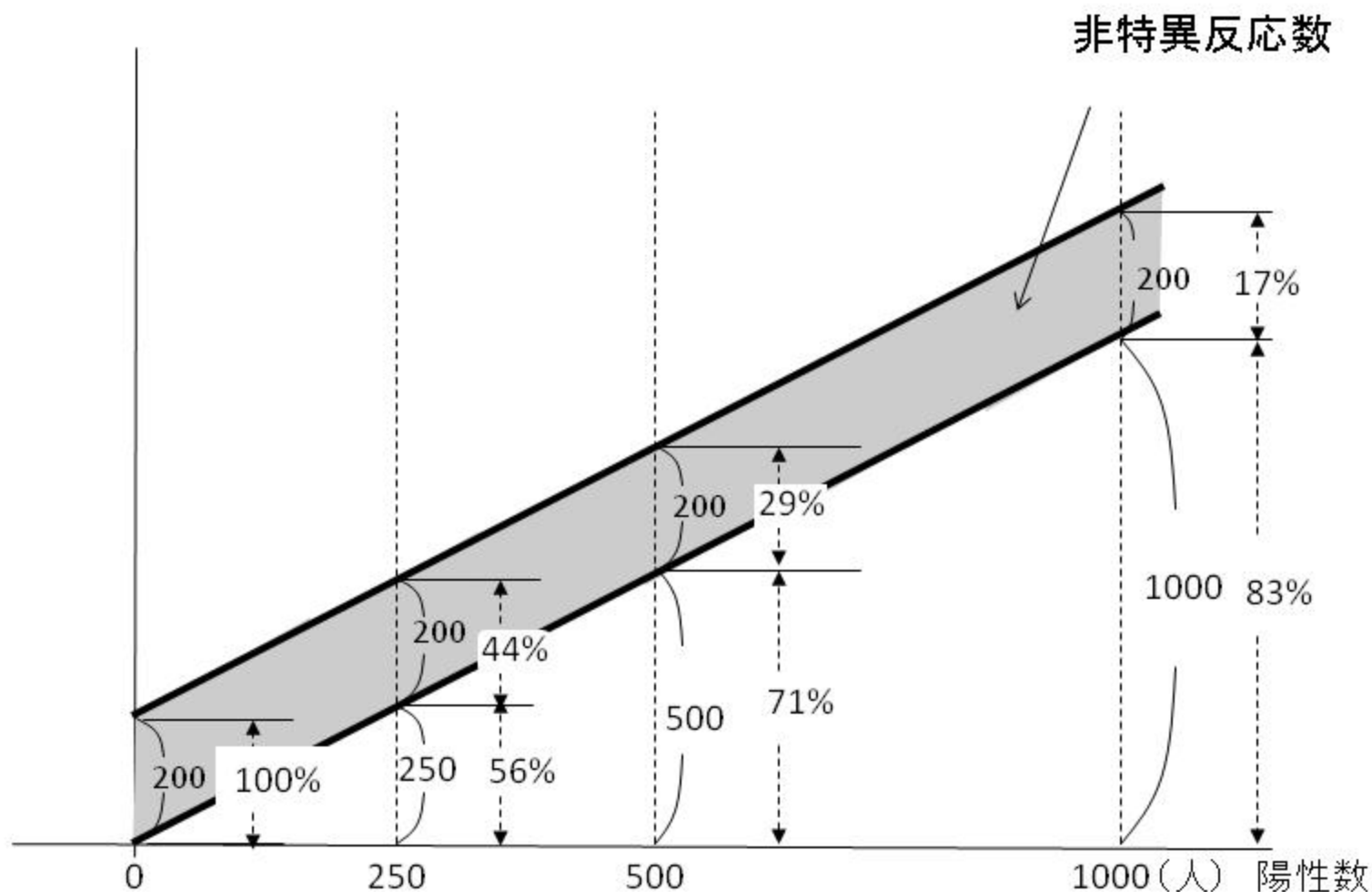
症例	検体採取日	年齢	性別	IgM抗体指数	IgG抗体EIA価	RT-PCR法
1	2月2日	5	女	0.405	68.93	陰性
2	3月10日	38	男	0.267	8.81	陰性
3	4月9日	6M	女	0.622	0.47	陰性
4	4月27日	20	男	0.479	24.42	陰性
5	5月22日	40	女	0.9		陰性
6	5月25日	9M	女	0.7		陰性
7	6月9日	5	女	0.677	71.51	陰性
8	7月2日	33	女	2.657	36.71	陰性
9	7月22日	5	女	0.825	0.93	陰性
10	8月31日	7M	男	0.765	0.41	陰性
11	10月26日	6	男	0.286	34.14	陰性
12	12月7日	1	男	1.407	14.01	陰性

6/23 IgM 2.37

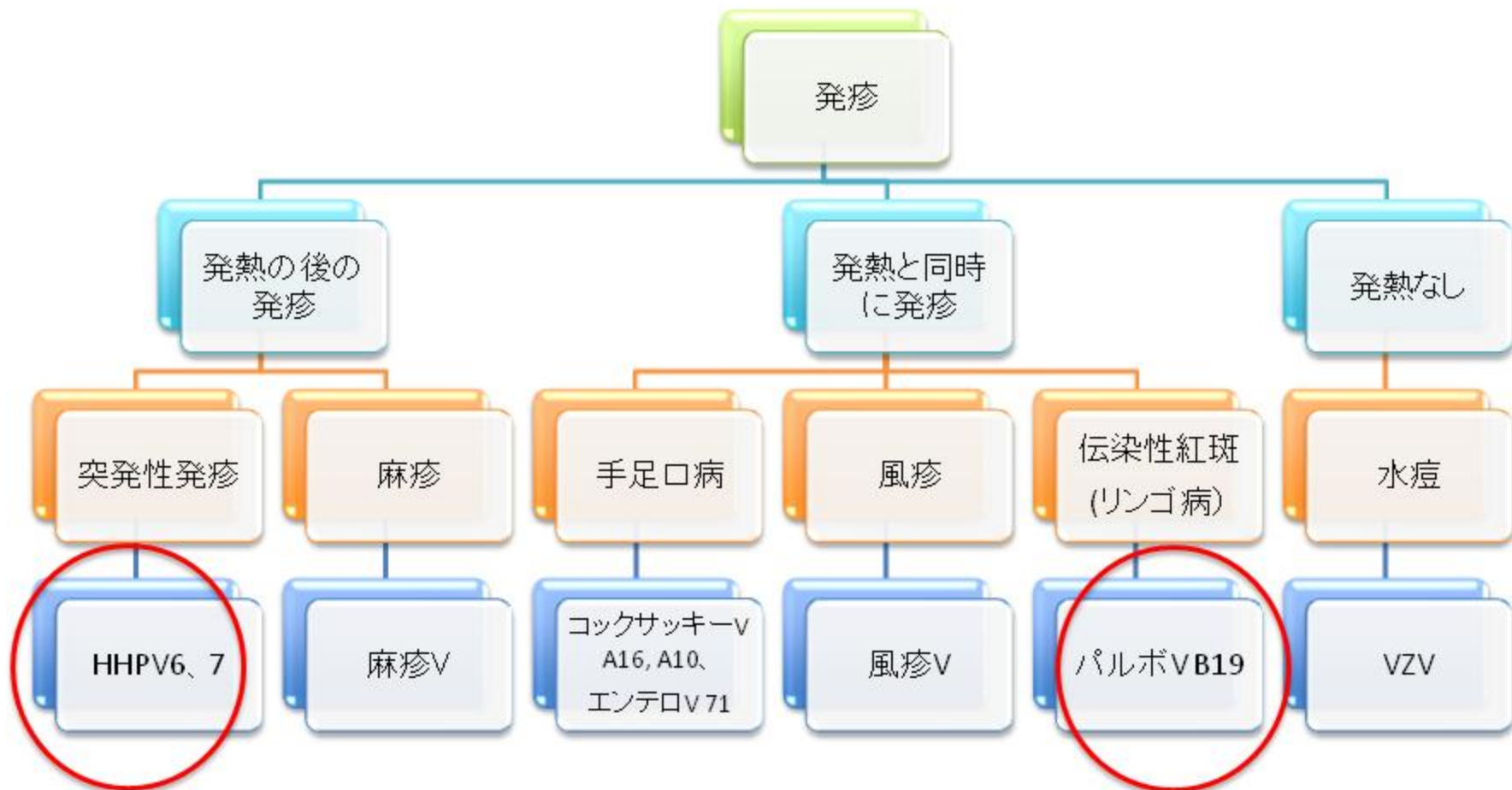
症例 9 マイコプラズマ陽性

症例 12 8月31日 MRワクチン接種

非特異的反応 2% の ELISA kit における 感染者数と非特異反応数の関係



発疹を伴うウイルス性感染症



伝染性紅斑による麻疹IgM抗体価の検出

表2. 当科で伝染性紅斑と診断した成人6例における検査結果

症例	年齢	性別	発疹	発熱 ^{*1}	関節痛	検査 病日	パルボウイルスB19				麻疹ウイルス			
							血清 ^{*2}	血液 ^{*3}	咽頭 ぬぐい液 ^{*4}	IgM 抗体価 ^{*5}	血液A ^{*6}	血液B ^{*7}	咽頭 ぬぐい液 ^{*8}	IgM 抗体価 ^{*9}
1	41	女	+	+	+	11	+	+	施行せず	6.74	-	-	施行せず	2.22
2	27	女	+	+		19	+	+	施行せず	8.47	-	-	施行せず	1.78
3	45	女	+		+	8	+	+	+	7.81	-	-	-	4.00
4	42	女	+		+	7	+	+	+	9.01	-	-	-	1.95
5	31	女	+			4	+	+	-	8.93	-	-	-	1.88
6	29	女	+	+	+	18	+	+	+	8.72	-	-	-	1.27

*1 38℃以上の発熱

*2,6 遺伝子の検索（PCR法）、民間検査機関で検査

*3,4,7,8 遺伝子の検索（PCR法）、静岡市環境保健研究所で検査

*5 パルボウイルスB19 IgM抗体価（EIA法）は1.00以上が陽性、民間検査機関で検査

*9 麻疹ウイルス IgM抗体価（EIA法）は1.21以上が陽性、民間検査機関で検査

IASR

Infectious Agents Surveillance Report

(JA厚生連静岡厚生病院 田中敏博ら)

麻疹排除の定義 (WHO)

- 適切なサーベイランスのもとで、常在性のウイルスによる麻疹症例が12ヶ月間以上ないこと

常在性の麻疹ウイルスがない状態とは(排除状態)

- 麻疹発生率 年間人口百万人あたり1人未満
- 麻疹ウイルス 輸入ウイルスによる症例のみ
- 流行の規模 10人未満の流行が80%以上
- ワクチン接種率 2回接種ともに95%以上
(人口の95%以上が免疫を持っている)

麻疹ウイルスの遺伝子型(genotype)

23 genotype (A-H2)

Table 1 Reference strains to be used for genetic analysis of wild-type measles viruses: 2005

Tableau 1 Souches de référence pour l'analyse génétique des virus rougeoleux sauvages: 2005

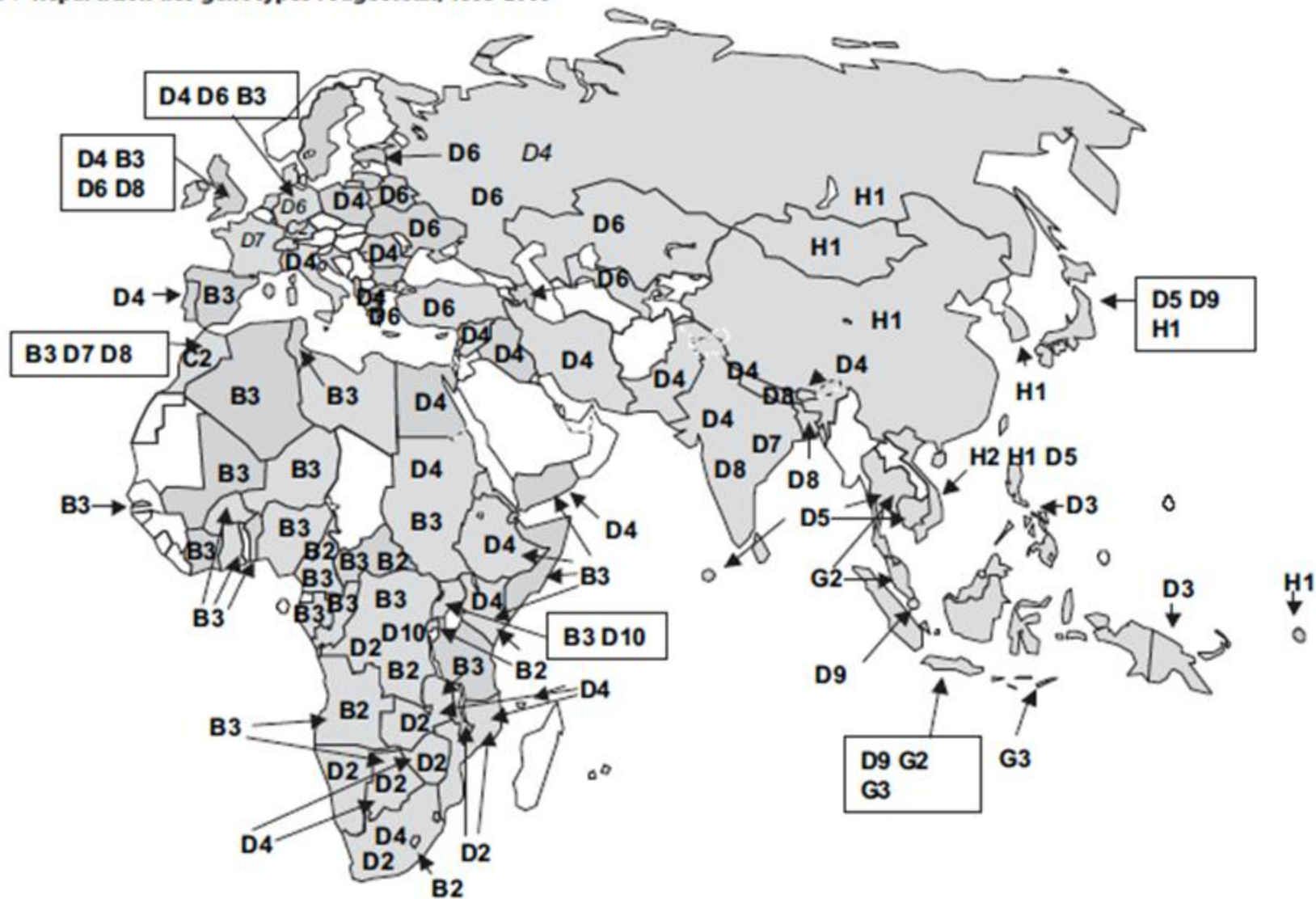
Genotype – Génotype	Status ^a – Activité ^a	Reference strains (MVi) ^b – Souche de référence (MVi) ^b	H gene accession ^c – Accession au gène H ^c	N gene accession – Accession au gène N
A	Active	Edmonston-wt.USA/54	U03669	U01987
B1	Inactive	Yaounde.CAE/12.83 «Y-14»	AF079552	U01998
B2	Active	Libreville.GAB/84 «R-96»	AF079551	U01994
B3	Active	New York.USA/94 Ibadan.NIE/97/1	L46752AJ239133	L46753AJ232203
C1	Active	Tokyo.JPN/84/K	AY047365	AY043459
C2	Active	Maryland.USA/77 «JM»Erlangen.DEU/90 «WTF»	M81898Z80808	M89921X84872
D1	Inactive	Bristol.UNK/74 (MVP)	Z80805	D01005
D2	Active	Johannesburg.SOA/88/1	AF085198	U64582
D3	Active	Illinois.USA/89/1 «Chicago-1»	M81895	U01977
D4	Active	Montreal.CAN/89	AF079554	U01976
D5	Active	Palau.BLA/93Bangkok.THA/93/1	L46757AF009575	L46758AF079555
D6	Active	New Jersey.USA/94/1	L46749	L46750
D7	Active	Victoria.AUS/16.85Illinois.USA/50.99	AF247202AY043461	AF243450AY037020
D8	Active	Manchester.UNK/30.94	U29285	AF280803
D9	Active	Victoria.AUS/12.99	AY127853	AF481485
D10	Active	Kampala.UGA/51.00/1	AY923213	AY923185
E	Inactive	Goettingen.DEU/71 «Braxator»	Z80797	X84879
F	Inactive	MVs/Madrid.SPA/94 SSPE	Z80830	X84865
G1	Inactive	Berkeley.USA/83	AF079553	U01974
G2	Active	Amsterdam.NET/49.97	AF171231	AF171232
G3	Active	Gresik.INO/17.02	AY184218	AY184217
H1	Active	Hunan.CHN/93/7	AF045201	AF045212
H2	Active	Beijing.CHN/94/1	AF045203	AF045217

^a Active genotypes that have been isolated within the past 15 years. – Génotypes actifs isolés au cours des 15 dernières années.

^b WHO name; other names that have been used in the literature appear in quotation marks. – Nom OMS ; les autres noms utilisés dans la littérature apparaissent entre guillemets.

^c Sequences available at GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) or from WHO strain banks. – Séquences disponibles auprès de la GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) ou des banques de souches OMS.

Map 1 **Distribution of measles genotypes, 1995–2006**
 Carte 1 **Répartition des génotypes rougeoleux, 1995-2006**



Gray shading = Countries reporting genotype information. – Pays communiquant des informations sur les génotypes.

White shading = No genotype report or no reported measles cases. – Aucun génotype ou cas de rougeole signalé.

Boxes – Boîtes = Detection of multiple genotypes in the indicated country. – Dépistage de plusieurs génotypes dans le pays indiqué.

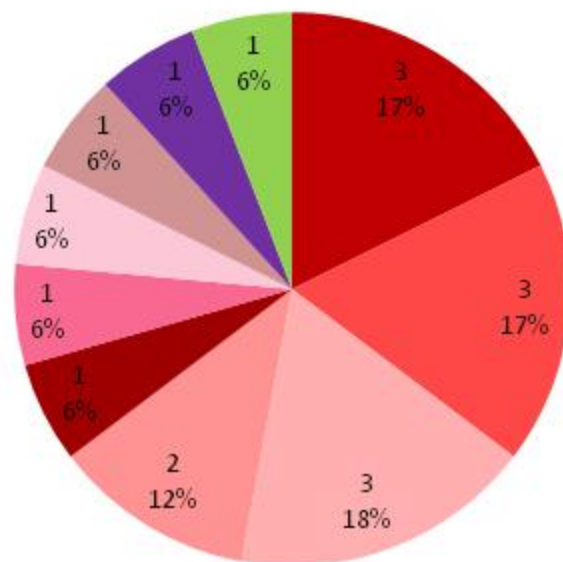
Italic – Italiques = Previously endemic genotypes in Europe. – Génotypes précédemment endémiques en Europe.



麻疹輸入例（感染地域が国外と報告された症例）

2009年第1－53週累積報告数（n=17）

感染症発生動向調査 2010年1月7日現在



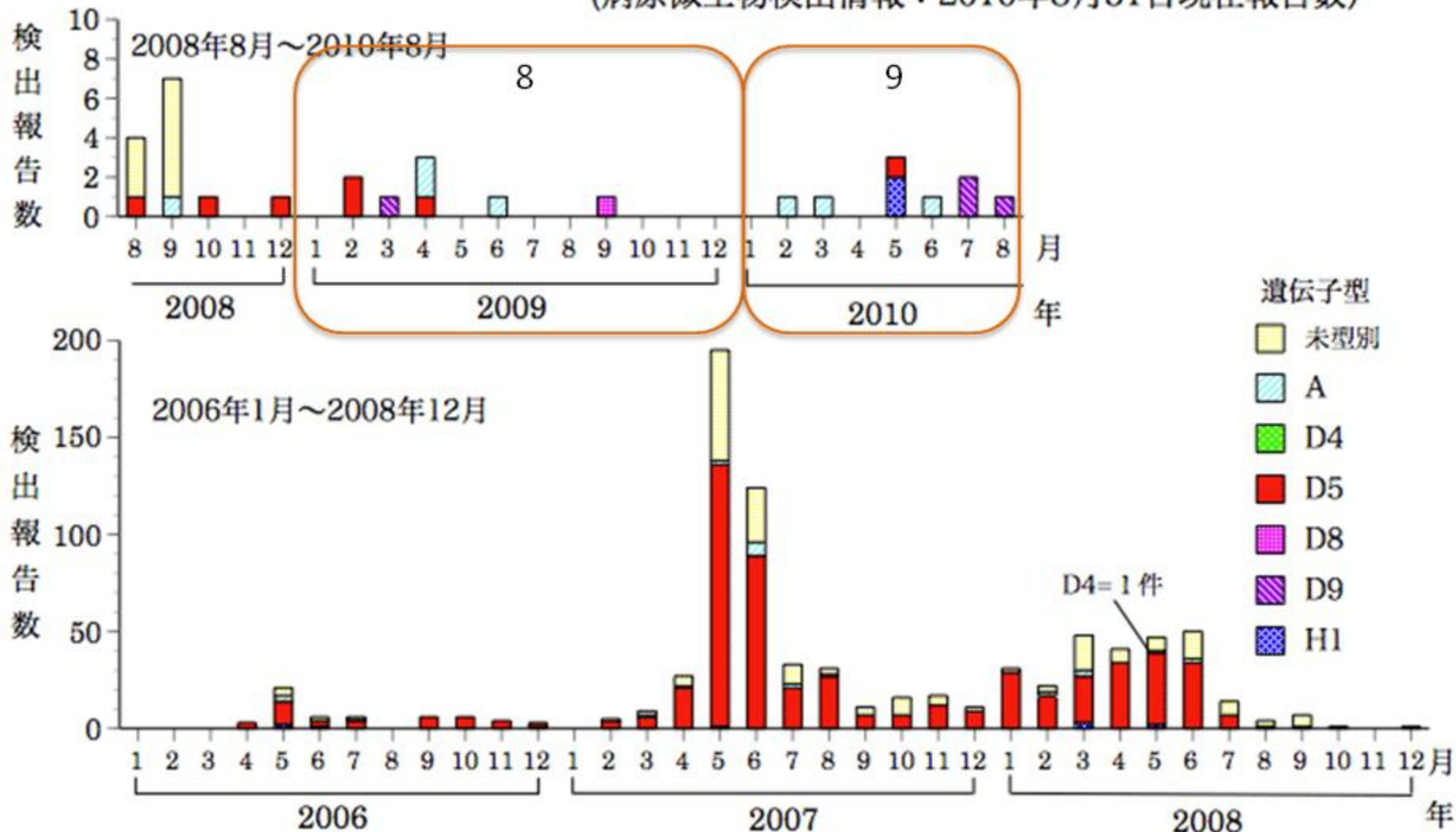
- インドネシア
- タイ
- フィリピン
- ベトナム
- 中国
- カンボジア
- マレーシア
- ネパール
- アラブ首長国連邦
- ロシア

✓輸入例と報告された症例のうち、遺伝子型が判明しているのは、タイで感染したと思われる1例のみで、D9型だった。(IASR Vol.31 No.2 (No.360), 2010. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/360/dj3609.html>)

✓輸入例としての報告ではないが、沖縄で国内例初となるD8型が検出された。この症例には渡航歴がなく、国外から持ち込まれたと思われるD8麻疹ウイルスに感染したことが示唆された。(IASR速報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3572.html>)

図1. 月別麻疹ウイルス分離・検出報告数、2006年1月～2010年8月

(病原微生物検出情報：2010年8月31日現在報告数)



*各都道府県市の地方衛生研究所からの分離/検出報告を図に示した

IASR

Infectious Agents Surveillance Report

検査診断用RT-PCR法の設定と 精度管理用reference RNAの作製

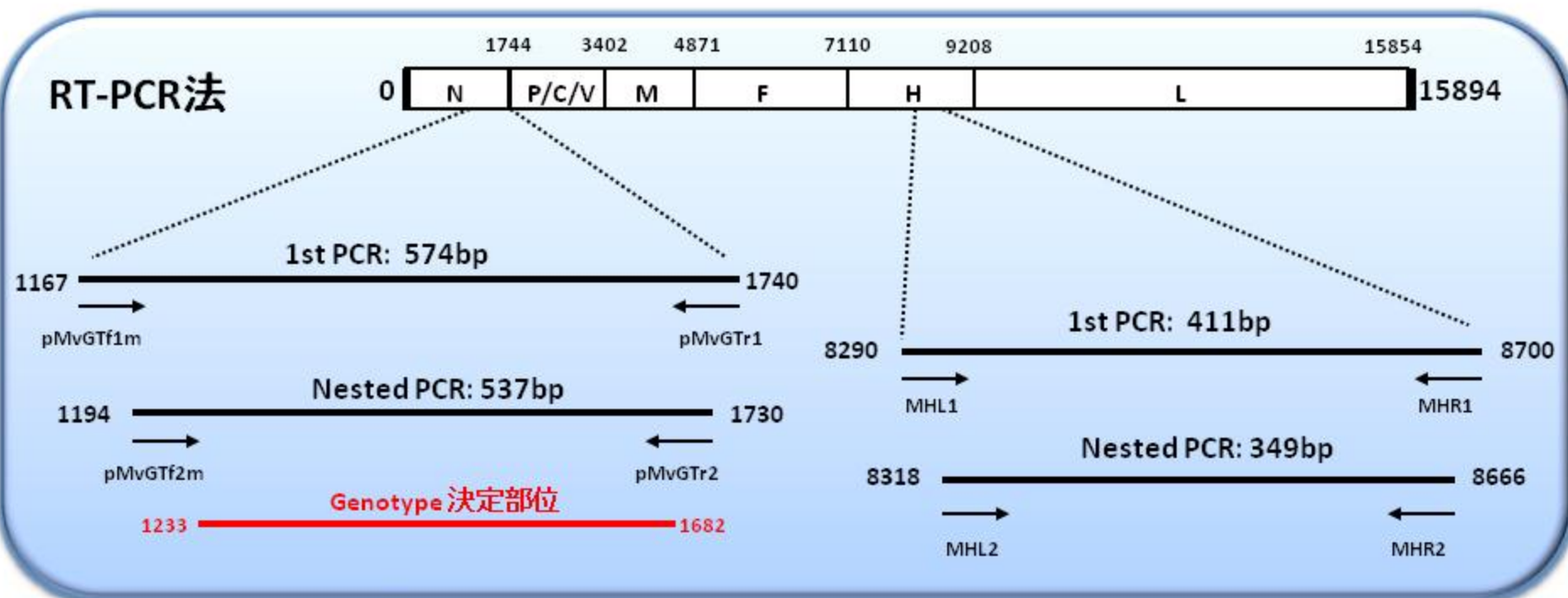
- ワクチン株のゲノムcDNAより合成したRNA
- ゲノムの約90%をカバー
- 5 copy/ μ lに調整

RNA

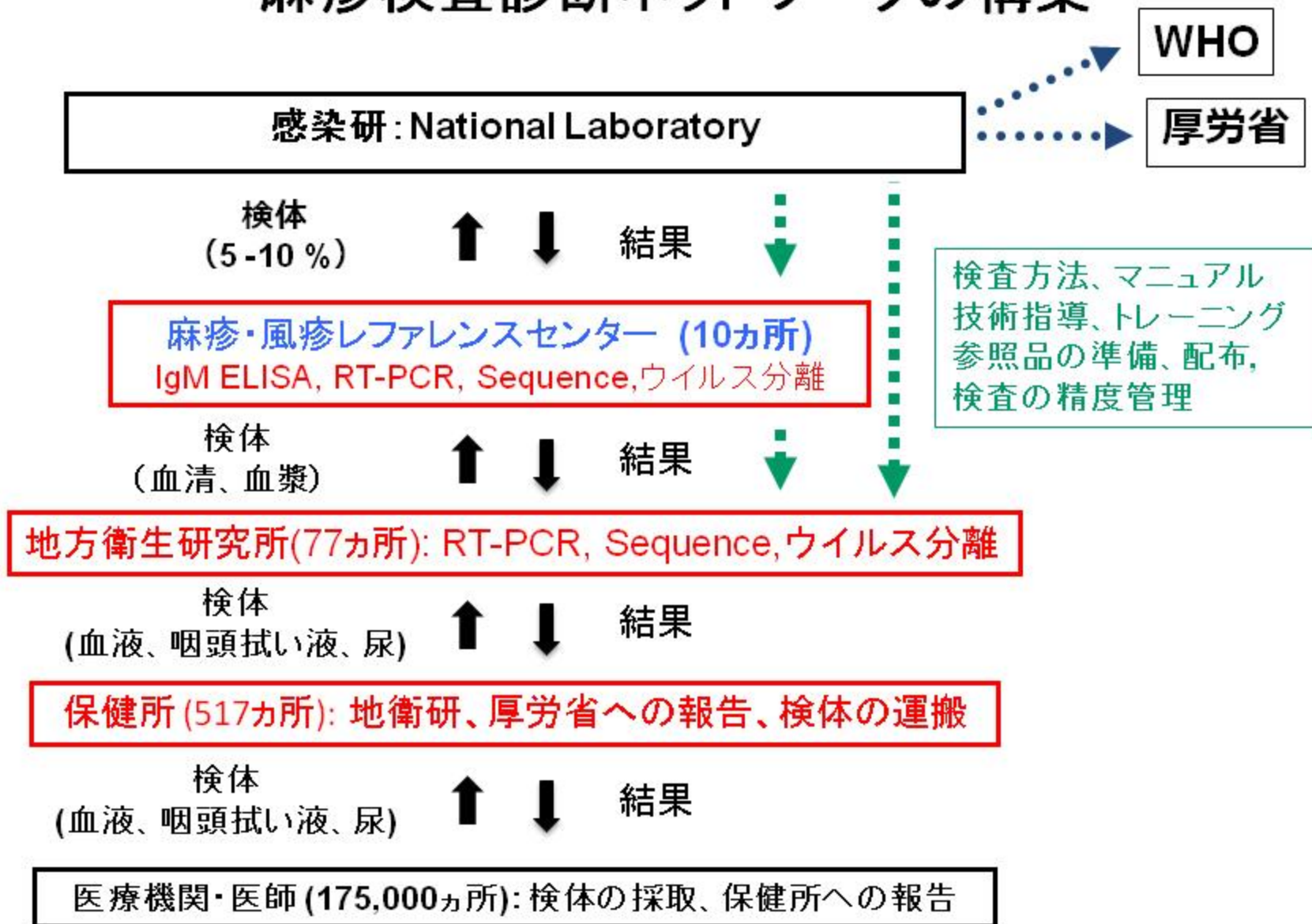


14,800b

Reference RNA



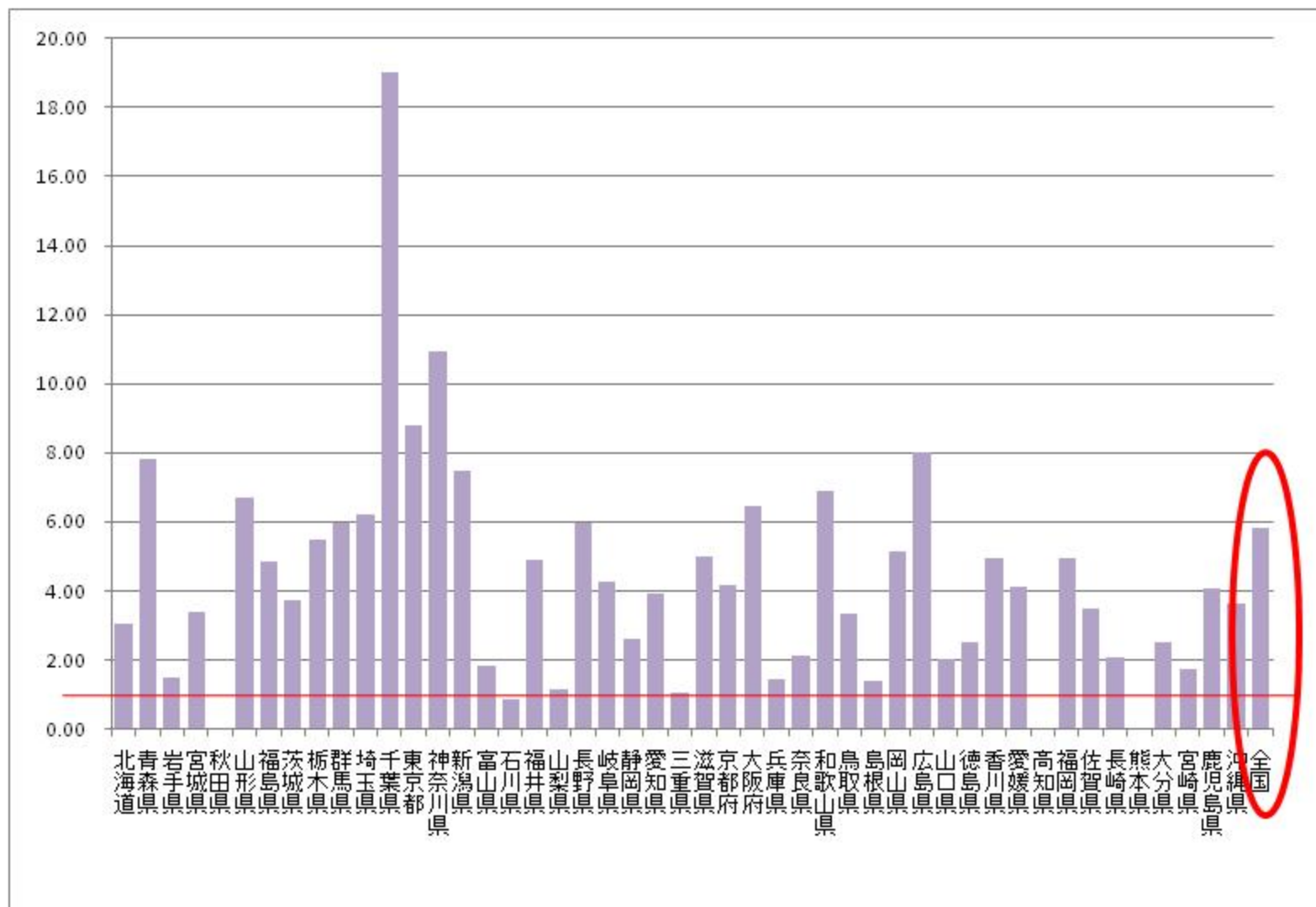
保健所-地衛研-感染研による 麻疹検査診断ネットワークの構築



麻しん検査診断 (より正しい診断のために)

- 全数検査診断とする体制を整える
- 複数の検体からRT-PCR法による診断を行う
- 低値(1.2-5)のIgM抗体価は疑ってみる
- 疫学的にリンクのない症例は疑ってみる
- RT-PCR法、IgGペア血清で検討する

2009年麻疹発生件数(対100万人)



麻疹を排除しその状態を維持する

