

第 41 回日本小児感染症学会シンポジウム 2

麻疹の病態と診断法*

中 村 英 夫**

要旨 臨床現場における麻疹の検査診断法について、石川県の全数サーベイランスに報告された事例を中心に検討した。WHO の推奨する急性期 IgM 抗体検査は、感度、特異性ともに標準検査とするには不十分であった。わが国の現状においては、感度、特異性、迅速性に優れた RT-PCR 検査を標準検査とし、判断に迷う場合には、血清学的検査を加え総合的に診断を確定すべきと考えられた。

はじめに

わが国は、WHO の勧告に従い 2012 年を麻疹排除 (elimination) の目標年と定めた。その基本戦略として、予防接種率の向上による高い集団免疫の確保とともに、検査診断に基づいた質の高いサーベイランスの構築が求められている。

本稿では、麻疹の病態について基本的な事柄の確認をした後、臨床現場における麻疹検査診断法について石川県の全数サーベイランスに報告された事例を中心に述べてみたい。

I. 麻疹の病態と発症様式

麻疹は、パラミキソウイルス科に属する 1 本鎖 RNA ウイルスによって起こる急性の全身性発疹性疾患である。麻疹ウイルスゲノム上には 6 つの遺伝子が配列され、それぞれに対応した蛋白がコードされる。特に、ヒトの細胞内レセプター (signaling lymphocyte activation molecule: SLAM) と結合する H 蛋白と細胞との融合に働く F 蛋白は麻疹ウイルスの感染に重要な役割を果たす。ウイルスは、感染後まず気道粘膜上皮で増殖

し、さらに所属リンパ節で増殖した後、感染から 2~3 日で第一次ウイルス血症となる。その後、全身の網内系リンパ節で増殖し第二次ウイルス血症となる。麻疹ウイルスの主な標的細胞は SLAM を有する免疫系細胞であり、リンパ球の減少や免疫抑制を引き起こす。その後、典型的な場合は、カタル症状を伴った高熱、Koplik 斑、色素沈着を伴う特徴的な全身性発疹といった症状を引き起こす。それまで増殖を続けてきたウイルスは、主に宿主の細胞性免疫応答によって速やかに排除される。一方、次回からの感染を防御するために重要な役割を果たすのが中和抗体による液性免疫応答である。麻疹の中和抗体は、自然感染あるいはワクチン接種によって H 蛋白と F 蛋白に対して産生された特異抗体である。この中和抗体の多寡により、麻疹の発症様式はさまざまなかたちをとる。すなわち、宿主に中和抗体が十分にある場合には感染は起こらず、中和抗体がなければ通常の典型的な麻疹症状が発現する。また、中和抗体が不十分にある場合は感染はするが発症はせず (不顕性感染)、中和抗体がわずかにある場合には非典型的な症状を呈する軽症の麻疹 (修飾麻疹) となる。

* Pathological feature and diagnostic methods of measles

Key words : 麻疹, 全数サーベイランス, 検査診断, RT-PCR 検査, IgM 抗体

** 石川はしかゼロ作戦委員会/中村小児科医院 Hideo Nakamura
〒921-8802 石川県石川郡野々市町押野 6-179 (連絡先)

表 1 全数サーベイランスの届出に必要な検査診断基準

抗原の検出	分離・同定による病原体の検出 PCR 法による病原体の遺伝子の検出
抗体の検出	IgM 抗体の検出 ベア血清での IgG 抗体の陽転 または抗体価の有意の上昇

以上のいずれか一つ以上を満たすこと。

II. 修飾麻疹の増加と検査診断の重要性

近年、わが国では、予防接種率の向上に伴い麻疹の流行は激減している。その結果、自然ブースターを受ける機会も激減し、特にワクチン接種によって得られた中和抗体が 10 数年の経過でかなり減衰し、わずかしか残っていない状態という年長児や成人が増えてきている。これは secondary vaccine failure (SVF) といわれる状態であるが、このときに麻疹ウイルスに感染すると修飾麻疹を引き起こす。2008 年に全国から報告された 11,007 例の麻疹患者のうち 27.8% はワクチン接種歴のあるものであった¹⁾。また、2003 年にわれわれが経験した K 工大の学内流行の際には、実に患者の 64.8% がワクチン接種歴のあるものであった²⁾。このように SVF による修飾麻疹が増えてくると、これまでのような臨床症状による診断は困難となり、必然的に検査診断の重要性が高くなる。また、年長児や成人の麻疹が増加することにより、これまでは乳幼児の病気として麻疹を診断する経験の少なかった内科や皮膚科への受診が増え、ますます検査診断への依存度が高まる。さらに、2008 年 1 月からスタートした全国の麻疹全数報告サーベイランスの届出基準には、それまで臨床診断のみであった基準に検査診断が加わり、今や麻疹の検査診断は必須のものとなってきている。しかし、現状は 2008 年に全国から報告された症例のうち臨床診断のみによる報告例が 61.8% を占めた¹⁾。こうした臨床診断例については、「本当に麻疹だったのか？」という疑問が残る。

III. 麻疹の検査診断

国が求めている麻疹の届出に必要な検査診断基

表 2 臨床現場で求められる麻疹検査診断法の条件

1. できるだけ正確な診断
2. できるだけ迅速な診断→早期の感染拡大防止策
3. 結果の解釈に専門的な知識を必要としない
4. 費用があまりかからない→できれば保険または公費負担で
5. 検体の採取、保存、搬送が難しいくない

準は表 1 の通りである³⁾。では、実際の臨床現場において麻疹が疑われる症例に遭遇した場合、どの検査法を選択したらよいのだろうか？ 臨床現場で求められる麻疹の検査診断法の条件として考えられるものを表 2 に掲げた。WHO のサーベイランスでは、急性期の IgM 抗体の証明により検査診断確定としている⁴⁾。現在、わが国の多くの臨床現場でも同じように検査診断を IgM 抗体の結果に依存しているものと思われる。IgM 抗体検査は 1 回の採血血液を商業ラボに出すだけで数日で結果が得られ、保険適用もされており患者にあまり負担がかからない。しかし、後述するように血清抗体検査による診断には問題点も多い。一方、2009 年 2 月に国立感染症研究所は、「日本では Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) 法を麻疹検査診断の標準検査法として採用する」との見解を示し⁵⁾、すでに RT-PCR 検査のためのキットやマニュアルを全国の各地方衛生研究所に配布しており、検査体制は整っている。RT-PCR 検査は感度、特異性がともに極めて高く、しかもほぼ 1 日以内に結果を得られるといった迅速性にも優れている。しかし、RT-PCR 検査は保険適用がなく高額なため、自治体による公的な検査体制が不可欠と思われる。

IV. 石川県麻疹迅速把握事業

石川県では、全国に先駆け 2002 年から麻疹全数サーベイランスである石川県麻疹迅速把握事業をスタートしている。2006 年からは県の負担で RT-PCR 検査を標準検査としている。以下に、2007 年の石川県麻疹迅速把握事業に報告された 134 例のなかから興味ある事例を紹介し、麻疹検査診断における問題点と有用性について述べる。

表 3 検体採取部位による RT-PCR 検査結果の乖離

		咽頭拭い液	
		陽性	陰性
血液	陽性	16	2
	陰性	5	17

(2007 年石川県麻疹迅速把握事業より)

なお、134 例の報告例のうち RT-PCR 検査を施行されたものは 71 例 (53.0%) であった。

V. RT-PCR 検査の問題点と有用性

1. 検体採取部位による RT-PCR 検査結果の乖離 (表 3)

今回、RT-PCR 検査を施行した 71 例のうち 40 例では咽頭拭い液と血液の両方から同時に検体が採取された。その結果、咽頭拭い液が陽性で血液が陰性であったものが 5 例、逆に血液が陽性で咽頭拭い液が陰性であったものが 2 例と検体の採取部位による乖離がみられた。元来、咽頭拭い液と血液ではウイルスが検出される時期に若干のずれがあるとされており⁶⁾、RT-PCR 検査を行ううえで注意が必要である。

2. RT-PCR 陽性でありながらペア血清による IgG 抗体が全く上昇しなかった事例

1) 事例 1

3 歳男児。1 歳時に予防接種済み。県内で麻疹流行のみられた 2007 年 5 月、カタル症状を伴う発熱あり、肺炎の診断の下 Clarithromycin (CAM) が投与された。1 週間後に発疹が出現したが、Koplik 斑は認めなかった。発疹出現後翌日の EIA 法による IgM (EIA-IgM) 抗体は 0.13 と陰性 (EIA-IgM 抗体指数の陽性カットオフ値は 1.21)、EIA 法による IgG (EIA-IgG) 抗体は 4.8 と弱陽性 (EIA-IgG 抗体価の陽性カットオフ値は 4.0) であった。このとき同時に施行した咽頭拭い液での RT-PCR 検査は陽性であり、ウイルスは後に行ったダイレクト・シーケンス法にて流行株の D5 型と判明した。しかし、発疹出現 25 日後の EIA-IgG 抗体は 4.9 と上昇を認めず、CAM に対するリンパ球刺激試験が陽性であったことなどから、主

治医は麻疹を否定し薬疹の可能性が高いと判断した。

2) 事例 2

2 歳男児。1 歳時に予防接種済み。2007 年 5 月、発熱なくカタル症状のみあったが、約 10 日後に発疹が出現した。Koplik 斑は認めず、発疹は後に色素沈着を残さなかった。

発疹出現後翌日の EIA-IgM 抗体は 0.17 と陰性、EIA-IgG 抗体は 28.9 と陽性だった。咽頭拭い液での RT-PCR 検査は陽性であり、ウイルスはダイレクト・シーケンス法にて D5 型と判明した。しかし、発疹出現 16 日後の EIA-IgM 抗体は 0.24、EIA-IgG 抗体は 18.2 と全く上昇しなかった。

事例 1 および 2 は、麻疹流行地域で一定の割合でみられるという健康キャリア⁷⁾であった可能性もあるが、実験室内でのコンタミネーションであった可能性も否定できない。コンタミネーションは、現行の RT-PCR 検査法において避けて通れない問題の一つである。

3. PCR 検査にてワクチン株と流行株の鑑別ができた事例

1) 事例 3

1 歳女児。2007 年 4 月に定期的 MR ワクチンを接種。周囲で麻疹の流行がみられた。接種 7 日後にカタル症状を伴う発熱あり、さらにその 5 日後に発疹が出現した。Koplik 斑は認めなかった。発疹出現 2 日後の EIA-IgM 抗体は 1.39 と陽性、EIA-IgG 抗体は 5.4 と弱陽性であり、咽頭拭い液での RT-PCR 検査は陽性であった。後に PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) 法にてウイルスはワクチン株と判明した。

2) 事例 4

15 歳男児。母親が麻疹ワクチンに不安をもっており、これまで未接種だった。弟が 3 日前に麻疹に罹患したため緊急的に麻疹ワクチンを接種した。接種 8 日後にカタル症状を伴う発熱あり、その翌日には発疹が出現した。Koplik 斑も認めた。発疹出現前日の EIA-IgM 抗体は 0.31 と陰性だったが咽頭拭い液での RT-PCR 検査は陽性であった。後に PCR-RFLP 法にてウイルスは野生株

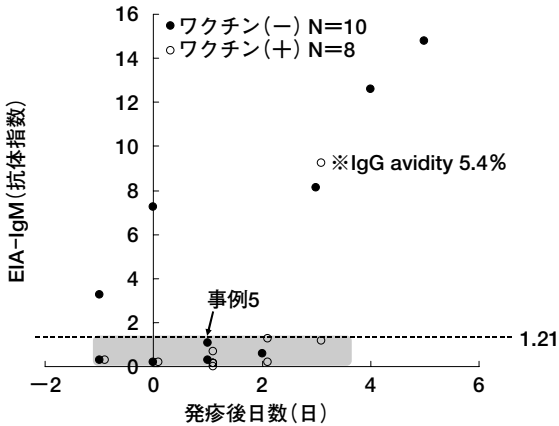


図 1 RT-PCR 陽性群における急性期 EIA-IgM 抗体 (2007 年石川県麻疹迅速把握事業より)

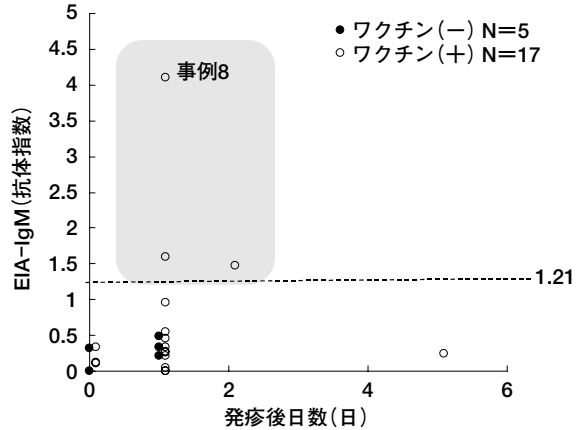


図 2 RT-PCR 陰性群における急性期 EIA-IgM 抗体 (2007 年石川県麻疹迅速把握事業より)

(D5 型) と判明した。

地域での麻疹流行の際や麻疹患者との濃厚接触があった際に、緊急的に麻疹ワクチンを接種することがある²⁾。その後に麻疹様の症状が現れた場合、それがワクチン株によるものか野生株によるものか迷う例がある。事例 3 および 4 のように PCR-RFLP 法などにより、その鑑別が可能となる。

VI. IgM 抗体検査の問題点

1. 事例 5：典型的麻疹でありながら急性期 IgM 抗体の上昇しなかった事例

10 歳男児。事例 4 の弟であり、やはりワクチン未接種であった。2007 年 5 月、カタル症状を伴う高熱あり、2 日後に発疹が出現した。Koplik 斑も認めた。発疹出現後翌日の EIA-IgM 抗体は 1.09 と陽性カットオフ値の 1.21 を下回っていたが、同時に行った咽頭拭い液と血液の RT-PCR 検査では陽性であり、麻疹と確定診断された。

2. 事例 6：急性期 IgM 抗体陰性だったが後日再検査で陽転した事例

25 歳男性。予防接種歴は不明。2007 年 5 月、カタル症状を伴う高熱あり、2 日後に発疹が出現した。Koplik 斑も認めた。発疹出現 2 日後の EIA-IgM 抗体指数は 0.68 と陰性だったが発疹出現 14 日後には 12.11 と陽転し、麻疹と確定診断された。

RT-PCR 検査は行われなかった。

3. 事例 7：IgM 抗体が軽度陽性を呈したパルボウイルス B19 感染症例

28 歳女性。麻疹ワクチンは接種済み。2007 年 6 月、カタル症状はなく関節痛や筋肉痛を伴う発熱あり、2 日後に発疹が出現した。Koplik 斑は認めなかった。発疹出現 3 日後の麻疹 EIA-IgM 抗体は 1.27 と軽度陽性を呈したが、同時に施行したパルボウイルス B19 特異的 EIA-IgM 抗体が 11.85 と強陽性を示し、パルボウイルス B19 感染症と診断された。RT-PCR 検査は行われなかった。

4. 事例 8：EIA-IgM 抗体が 4.11 と陽性だったが RT-PCR 検査が陰性であった事例

30 歳女性。3 歳時に予防接種済み。2007 年 5 月、カタル症状を伴う発熱あり、4 日後に発疹が出現した。Koplik 斑は認めなかった。発疹出現後翌日の EIA-IgM 抗体は 4.11 と陽性だったが、EIA-IgM 抗体は 3.1 と低値であった。同時に行った咽頭拭い液の RT-PCR 検査では陰性であり、診断確定には至らなかった。ペア血清による抗体測定はなされなかった。

事例 5 および 6 は、麻疹急性期 (発疹出現後 3 日以内) における単一血清による IgM 抗体検査の感度の低さを表わしている。図 1 は、RT-PCR 検査陽性群の急性期 EIA-IgM 抗体をプロットしたものであるが、発疹出現後 3 日目までは IgM 抗体

陰性のものを多く認めた。すなわち、この時期に IgM 抗体が証明されないからといって麻疹が否定されるわけではない。

一方、事例 7 および 8 は、IgM 抗体検査の特異性の低さを表わしている。図 2 は、RT-PCR 検査陰性群の急性期 EIA-IgM 抗体をプロットしたものであるが、IgM 抗体軽度陽性例が数例みられた。すなわち、IgM 抗体が軽度陽性であるからといって麻疹が確定診断されるわけではない。

以上のように、急性期単一血清による IgM 抗体検査を麻疹の検査診断のための標準検査法とする

には、感度および特異性において問題があると思われる。また、IgM 抗体検査は結果が得られるまでに数日を要し、早期の感染拡大防止に必要な迅速性という点でも問題がある。

Ⅶ. ペア血清による抗体検査の問題点と有用性

1. ペア血清による IgM 抗体

図 3 のように、発疹出現 3 日後以内では EIA-IgM 抗体が低値であったが、4 日後以降に再検査すると上昇しており診断確定に至った例がみられた。ペア血清による IgM 抗体検査の有用性を示す

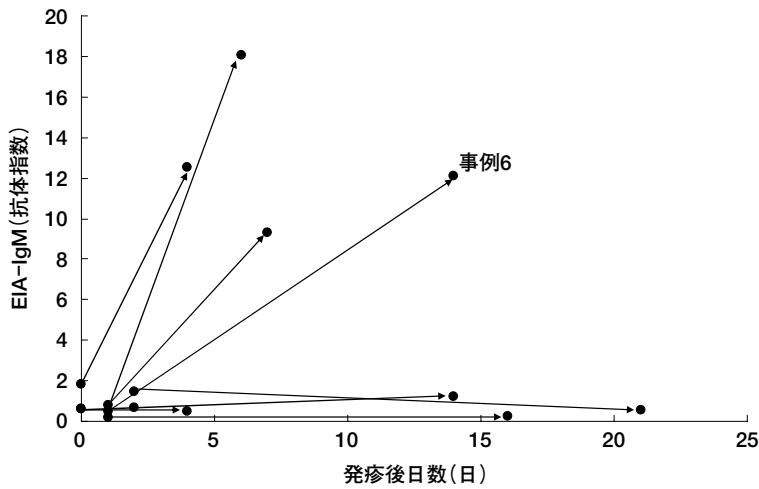


図 3 ペア血清による EIA-IgM 抗体 (2007 年石川県麻疹迅速把握事業より)

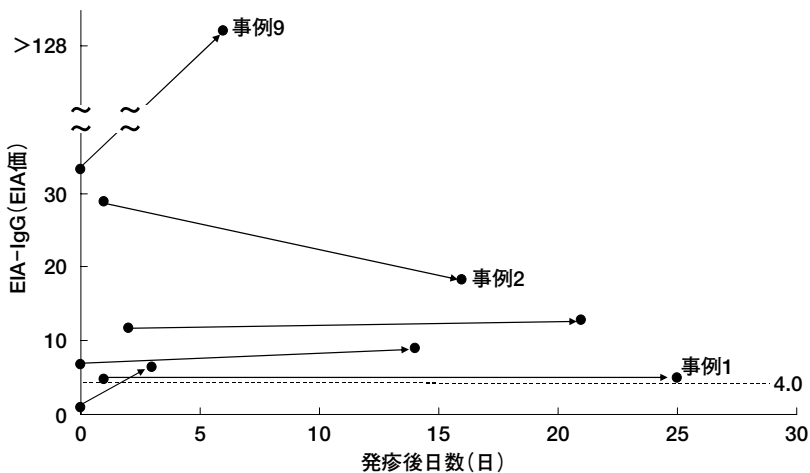


図 4 ペア血清による EIA-IgG 抗体 (2007 年石川県麻疹迅速把握事業より)

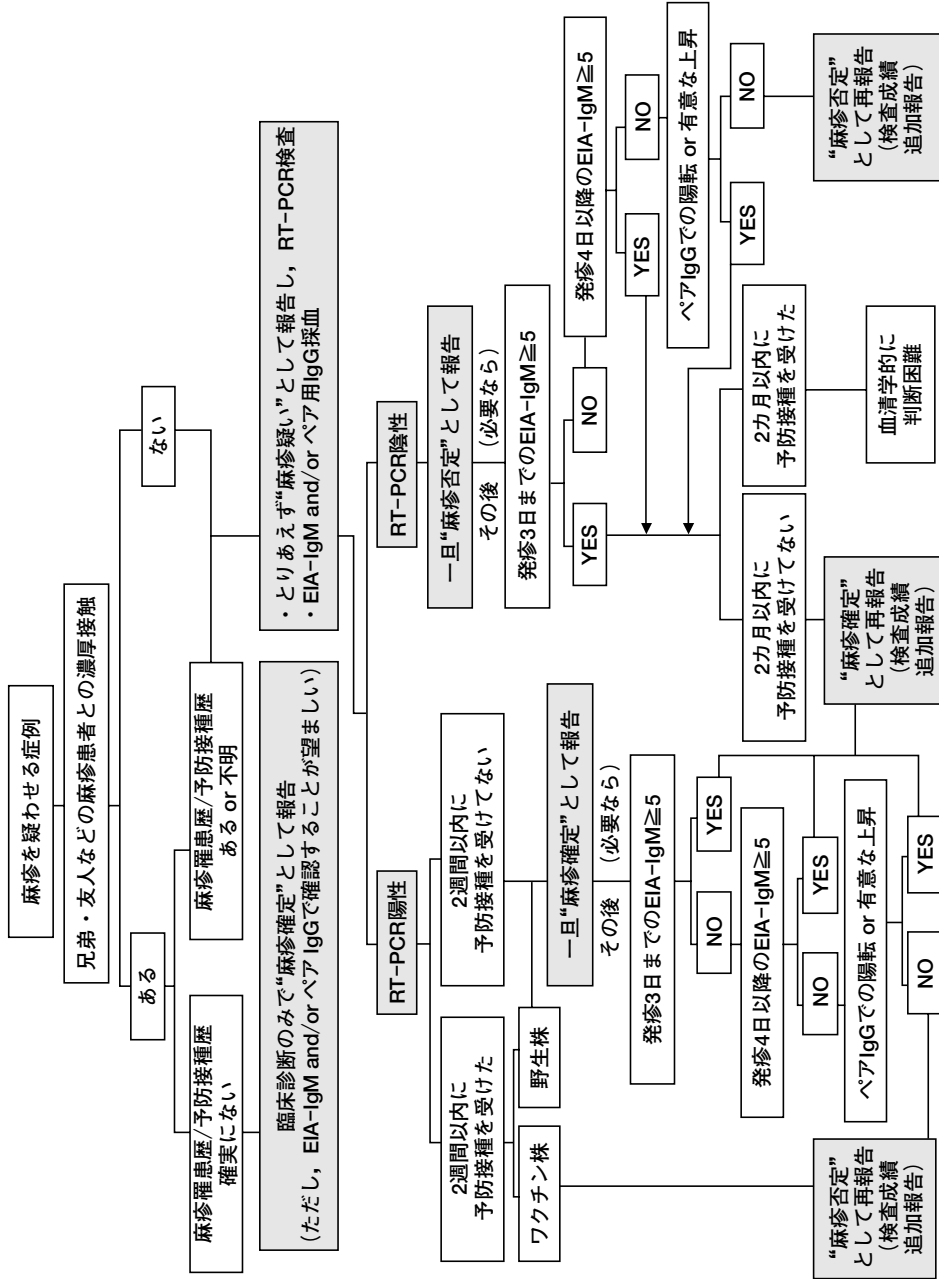


図 5 麻疹疑い例の診断・報告のためのアルゴリズム (案)

ものではあるが、診断の迅速性という点では役に立たない。

2. ペア血清による IgG 抗体

麻疹全数サーベイランスの届出基準には、ペア血清での IgG 抗体の陽転または抗体価の有意な上昇があげられている。図 4 のように、今回の報告例においては、ペア血清での抗体検査施行例が少なかったこともあり IgG 抗体陽転例が 1 例、有意な上昇と思われた例が 1 例のみであり、事例 1 や 2 のように抗体の上昇がなくむしろ麻疹を否定するための根拠とされた例がみられた。

事例 9：ペア血清での EIA-IgG 抗体価が 4 倍以上の上昇を示した事例

37 歳男性。時期は不詳なるも予防接種歴あり。2007 年 5 月、カタル症状を伴う発熱あり、2 日後に発疹が出現した。Koplik 斑も認めた。発疹出現当日の EIA-IgM 抗体は 1.54、EIA-IgG 抗体は 33.2 であった。RT-PCR 検査は施行されなかった。発疹出現 6 日後の EIA-IgG 抗体は >128 と 4 倍以上の上昇を示し、麻疹と考えられた。

本来 EIA 法による IgG 抗体検査は、前述した H 蛋白や F 蛋白に対する中和抗体のみを定量的に測定しているものではないので、NT 法や HI 法における 4 倍以上の有意上昇という基準は EIA 法には用いることはできないとされている。しかしながら、EIA 法と NT 法の抗体価は非常によく相関することから EIA 法でも 2 倍あるいは 4 倍以上の上昇を有意としてもいいのではないかという考え方もある⁸⁾。本例では RT-PCR 検査が実施されていなかったが、このペア血清の結果から SVF と判断された。

このようにペア血清による IgG 抗体検査は診断の確定にも否定にも有用ではあるが、診断の迅速性という点では役に立たない。

VIII. 麻疹疑い例の診断・報告のためのアルゴリズムの提案 (図 5)

以上のような事例を基に検討を加え、臨床の現場で麻疹が疑われる症例に遭遇した場合に、どのように検査診断を進め、サーベイランスに報告していったらよいかというアルゴリズムを作成して

みた。これは主に石川県での場合を想定して作成したものである。本来ならすべての症例で RT-PCR 検査を実施すべきと考えるが、流行が拡大し全例での RT-PCR 検査が困難な場合には、濃厚接触がありかつ確実に感受性者であるという症例に限って臨床診断もやむを得ないとした。それ以外の症例については、まずとにかく RT-PCR 検査を実施し、さらに必要な場合には血清学的検査を追加するようにした。このアルゴリズムを利用することによって、現在臨床現場でしばしばみられる麻疹診断の混乱を少しでも解決できないかと考え提案した。

ま と め

わが国の現状においては、RT-PCR 検査を麻疹診断の標準的検査法と位置づけ、麻疹が疑われたら、できる限り全例に RT-PCR 検査を行い迅速に診断を確定することが望ましい。さらに、RT-PCR 検査にて判断に迷う場合には、血清学的検査を加え総合的に診断を確定すべきと考える。

文 献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター：麻しん 2008 年 (<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/idwr0904.html>, 2009 年 4 週)
- 2) 越田理恵, 他：大学での成人麻疹集団感染と緊急ワクチン接種による流行阻止。日児誌 109 : 351-358, 2005
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター：医師における麻しん届け出ガイドライン第二版 (http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/guideline/doctor_ver2.pdf, 2008 年 1 月)
- 4) WHO/WPRO : Monitoring measles surveillance and progress towards measles elimination. Measles Bulletin, Issue 13, 2007
- 5) 駒瀬勝啓, 他：麻しん検査診断体制ならびに検査診断法について。IASR 30 : 45-47, 2009
- 6) WHO : Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection 2nd ed, 2007
- 7) Sonoda S, et al : Detection of measles virus genome in lymphocytes from asymptomatic healthy children. J Med Virol 65 : 381-387, 2001
- 8) 庵原俊昭：ウイルス感染症の診断。小児科診療 11 : 1992-1999, 2005