

症例報告

ワクチン未接種児を発端とした乳幼児における麻疹集団発生

清水 博之^{1,2)} 江田 明日香³⁾ 片山 公美⁴⁾
阿南 弥生子⁴⁾ 鈴木 理恵子⁵⁾ 高崎 智彦⁵⁾

要旨 2019年3月、神奈川県藤沢市内で乳幼児を中心とした8名の麻疹患者の集団発生を経験した。発端者は生来健康で、海外渡航歴のない2歳女児。保護者の信条的な理由によりすべてのワクチンを接種していない児であった。確定診断されるまでに通院していた小児科クリニックや、通園していた保育園などでの接触者が、終息するまでに合計620名に達した。最終的に保育園で接触した3名および小児科クリニックで接触した2名の合計5名が二次感染した。さらに保育園で1名、二次感染児の同居家族1名が三次感染した。発症した8名のうち、ワクチン未接種者は4名、ワクチン1回接種者が4名であり、ワクチン2回接種者での発症者はいなかった。また、ワクチン未接種者のうち1名は曝露後、緊急でワクチンを接種したが発症した。総合病院である当院と、管轄の保健所、小児科クリニックが密に連携し、迅速な初動対応を行うことで早期の終息宣言ができた。

はじめに

本邦は麻疹排除状態にあることが、WHO 西太平洋地域事務局によって2015年に認定された¹⁾。しかしそれ以降、海外から持ち込まれた麻疹ウイルスによる散発的な地域流行が全国各地で相次いで報告されている^{2,3)}。麻疹は肺炎、中耳炎、脳炎などの合併症が30%で見られる。また、麻疹の致死率は先進国で0.05~0.5%程度、途上国で1~5%程度であり、決して無視できる頻度ではない⁴⁾。今回、地域の小児科クリニックの通院患者が典型麻疹を発症したため、麻疹・風疹混合(MR)ワクチン接種前の乳児を含む多数の小児が接触したが、最終的に発症者8名までの拡大で終息させることができた。東京オリンピック・パラリンピックを迎

えるに当たり、このような麻疹の地域流行の増加が危惧され、医療機関や行政機関の対応整備や予防接種の啓発は喫緊の課題である。今回の集団発生の経験が、今後の麻疹対策につながると考え報告する。

I. 事例

発端者は2歳4か月女児。生来健康で、海外渡航歴はなく、同胞はなし。2019年3月X日から発熱(40.0℃)、咳嗽、鼻汁が出現した。X+1日に、小児科クリニック(小児科単科)を受診し、普通感冒と診断された。その後一旦36.8℃まで解熱したが再び発熱(39.5℃)し、同時に顔面、体幹部を中心に発疹が出現したためX+4日に再診した。突発性発疹と診断されたが、発疹が四肢にも

Key words : 麻疹, ワクチン, 修飾麻疹, PCR, ワクチン忌避

1) 藤沢市民病院臨床検査科 2) 同 ICT 3) かるがも藤沢クリニック 4) 藤沢市保健所

5) 神奈川県衛生研究所

連絡先: 清水博之 〒251-8550 藤沢市藤沢2-6-1 藤沢市民病院臨床検査科

拡大したため X+6 日に再々診した。両側の眼球結膜充血、多量の眼脂を認め麻疹と臨床診断された。経過中に Koplik 斑は認めなかった。同日採取した血液、尿、咽頭ぬぐい液から後日、麻疹ウイルス遺伝子が検出された。全身状態、呼吸状態は良好であり、経口摂取もできていたため自宅安静を指示し、その後 X+7 日には速やかに自然解熱を得られ、治癒した。本患者は保護者の信条的理由により、すべてのワクチン接種をしていなかった。

臨床診断された X+6 日に、小児科クリニック医師から保健所に麻疹発生が報告され、ただちに積極的疫学調査が開始された。保健所と協議し、接触者の健康観察期間中に麻疹に特徴的な症状である、発熱、発疹およびカタル症状のうち1つでも認めた場合は、事前に電話連絡の上で当院に受診し、PCR 検体を採取できる体制を整えた。当院受診の際には、他患者と接触しないような動線で、患者を陰圧空調の個室に収容できるようにした。

II. ウイルス検出方法

麻疹ウイルスの RT-PCR 検査は国立感染症研究所の病原体検出マニュアル 麻疹 (第 3.4 版)⁵⁾ に即して、神奈川県衛生研究所で実施した。麻疹ウイルスの H 遺伝子および N 遺伝子の RT-Nested PCR を実施し、検体の N 遺伝子の Nested PCR 産物を用いて、ダイレクトシーケンス法により N 遺伝子領域 450bp の塩基配列を決定して解析した。また、N 遺伝子領域で塩基配列を決定できなかった場合には H 遺伝子について解析した。

III. 結 果

2019 年 3 月に藤沢市で発生した麻疹集団発生は 3 月 X 日発症の発端者から、X+27 日発症の最後の症例までに合計 8 名の患者が発症し、三次感染まで拡大した。最後の症例が発症した際の接触者が、最長の潜伏期間である 28 日間を経過して発症しないことを確認し、X+55 日に終息と判断した。

発端者が確定診断されるまで通院していた小児科クリニックや、通園していた保育園などでの接触者が三次感染による発症者の接触者まで含め、

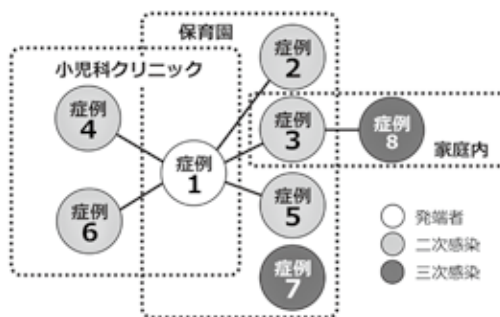


図 麻疹を発症した 8 症例の接触状況

麻疹を発症した 8 症例の接触状況を示す。症例 1,4,6 は小児科クリニックの待合室やエレベータ内で接触した。症例 1,2,3,5,7 は通園していた保育園内で接触した。症例 3,8 は家庭内で接触した。症例 7 は症例 5 との発症から 10 日後に発症しているため三次感染による発症と判断した。

最終的に合計 620 名に達した。接触者の選定は、国立感染症研究所による「医療機関での麻疹対応ガイドライン第七版」⁶⁾ を参考に、発症者との接触の程度や、空間共有の有無などを加味して行った。接触者の内訳は、小児 266 名、成人 354 名で、成人はほとんどが接触した小児と同伴していた保護者であった。保健所などの推奨により、記録に基づいた 1 歳以上で 2 回以上のワクチン接種歴が確認できなかった 72 名に対して、任意接種として個人負担で緊急麻疹・風疹混合 (MR) ワクチン接種が実施された。内訳は、小児 17 名 (うち 1 歳未満 13 名)、成人 55 名であった。最終的に保育園で接触した 3 名および小児科クリニックで接触した 2 名の合計 5 名が二次感染により発症した。さらに保育園で 1 名、二次感染児の同居家族 1 名が三次感染により発症した (図)。

発端者を含む発症例 8 名の概要を表に示す。年齢は 8 か月から 38 歳で、症例 8 のみ成人であった。経過中に出現した臨床症状は発熱、発疹、カタル症状の 3 徴候すべてを認めたものは 5 例、発熱、カタル症状の 2 徴候のみで発疹を認めなかったものは 3 例であった。また、ワクチン未接種者は 4 名、ワクチン 1 回接種者が 4 名であり、ワクチン 2 回接種者での発症者はいなかった。ワクチン未接種者のうち症例 3 は、曝露から 4 日目に MR1 期 (定期接種) を偶然接種していた。症例 4

表 麻疹を発症した8症例の臨床像, 遺伝子型, 予防接種歴

	年齢	性別	接触場所	発症日	発熱	発疹	カタル症状	Koplik斑	遺伝子型	予防接種歴	緊急ワクチン	発症時期
症例1 (発端者)	2歳	女	-	3月X日	+	+	+	-	D8	なし	-	-
症例2	2歳	女	保育園	X+12日	+	+	+	-	D8	MR1期	なし	二次感染
症例3	1歳	女	保育園	X+14日	+	+	+	-	D8	なし	なし	二次感染
症例4	8か月	女	クリニック	X+18日	+	+ ^{注)}	+	-	D8	なし	なし	二次感染
症例5	5歳	女	保育園	X+19日	+	-	+	-	D8	MR1期	なし	二次感染
症例6	4歳	女	クリニック	X+12日	+	-	+	-	D8	MR1期	なし	二次感染
症例7	5歳	女	保育園	X+24日	+	-	+	-	D8	MR1期	なし	三次感染
症例8	38歳	男	家族内	X+27日	+	+	+	-	D8	なし	曝露から 3日目に接種	三次感染

注: PCR 検体採取時は認めず

は緊急ワクチン接種を勧奨したが, 保護者の同意を得られなかった。症例8は症例3の父親であり, 症例3の発症後3日目に緊急ワクチンを接種したが発症した。

IV. 考 察

かつて本邦の土着株であった麻疹はD5型であった。今回の集団発生ではウイルス遺伝子解析の結果, N遺伝子領域において増幅されなかった2例(症例6,7)を除く6株の塩基配列が一致し, ウイルス遺伝子型はD8型に分類された。また, H遺伝子領域の塩基配列のホモロジーは症例6,7を含む全例で一致していた。D8型は欧州や東南アジアなど広い地域で見られる株⁷⁾であるが, 発端者は海外渡航歴がなく, 麻疹を疑う患者との接触歴もなく, 感染経路は特定できなかった。2019年1月から2月末時点での神奈川県内の麻疹報告例は12例であり, 2018年1年間の麻疹報告数は合計6例であったため, 2019年になって増加し始めたときであった。

麻疹は現在, 感染症法に基づく五類感染症の全数報告対象疾患である。届出基準は, 麻疹の臨床的特徴を有し, 症状や所見から麻疹が疑われることに加えて, ①発熱, 発疹, カタル症状の3つをすべて満たし, かつPCRを含む検査診断例, ②発熱, 発疹, カタル症状の3つをすべて満たす臨床診断例, そして③発熱, 発疹, カタル症状の1つ以上を満たし, かつPCR検査を含む検査診断例(修飾麻疹)のいずれかである。免疫を持たない人

が曝露した場合はほぼ100%が発症するとされるが, 免疫が不十分ながら残っている場合は高熱が出ない, 有熱期間が短い, Koplik斑が出現しないなど, 症状が非典型的でわかりにくい修飾麻疹として発症する可能性が高い⁸⁾。従って, 今回我々は, 前述③の届出基準を参考に, 発症者との接触者に限定して, 麻疹の臨床的特徴のうち1つでも出現したら, PCR検査を実施する方針とした。一方, 麻疹IgM抗体の検出や, 麻疹IgG抗体をペア血清で4倍以上の上昇を確認する血清学的診断法も考慮されたが, 麻疹IgM抗体検査は偽陽性や偽陰性があり, 特に修飾麻疹では上昇しない場合があるとされていることから, 診断における有用性はPCR検査に劣ると考え, 原則としてPCR検査を優先した⁹⁾。

今回の集団発生において, 発疹を除く2徴候しか認めなかった3例はすべてMR1期接種のみ完了していた。近年はワクチン接種率の向上に伴い麻疹の流行は以前より激減したため, 自然ブーストを受ける機会が減ったことで, 特にワクチンで獲得した抗体が時間経過とともに減弱するsecondary vaccine failureが増加している。すなわち接触者が発症しても修飾麻疹であることを懸念して前述の通り, PCR検査を実施する域値を下げる方針としたが, 結果的に二次感染を早期に診断できることにつながった。平常時であれば発熱とカタル症状だけで麻疹を疑い, 診断に至ることは極めて困難だが, 麻疹発症者との接触が明らかな症例に対しては3徴候が揃わなくても積極的にPCR

検査を実施すべきと考えられた。

一方で、ワクチン未接種の発症者4名は全例が臨床徴候3つをすべて満たしていた。PCR検査は現時点で保険適用がなく高額であるため、コストベネフィットを考えると、本来はワクチン接種歴の回数によってPCR検査を実施すべき臨床的特徴の満たす項目数で層別化することが経済的かも知れない。今回は、検査対象を層別化することは外来業務が煩雑になると考え、ワクチン接種歴に関係なく臨床徴候が1つでも出現したらPCR検査を実施することにした。最終的には接触者のうち、症状が出現し当院を受診してPCR検査を実施した症例は24名で、そのうち7名がPCR陽性であり(29.2%)、広く網掛けをして漏れないようにすることを優先した今回の方針は妥当であったと考える。なお、ワクチン未接種者4名を含めて全症例、解熱薬などの対症療法のみで速やかに軽快して、入院を要する症例はなかった。

ワクチン未接種者が麻疹ウイルスに曝露した際、72時間以内にワクチンを接種することで発症を予防できる可能性がある¹⁰⁾。今回、合計72名に対して緊急ワクチン接種が実施された。発症例の数が少ないため、有効性を統計学的に検討することはできなかったが、72時間以内の緊急ワクチンを接種して発症した小児例はなかった。今回、予防接種歴がない患者に対して緊急ワクチン接種を強く推奨した。一方で、予防接種歴が1回だけの接触者に対しては、ワクチンの有効性が95%で高い効果があること¹¹⁾、および接種から数年未満しか経過していない小児が多かったこともあり、接種歴がない患者ほどは強く推奨しなかった。しかし、すでに1回接種歴があっても72時間以内に追加接種することで発症を予防できるという報告¹²⁾があり、医療機関での麻疹対応ガイドライン第七版においても、記録に基づいた1歳以上で2回以上のワクチン接種歴がない場合はただちに緊急ワクチンを検討するように記載されている⁶⁾。今回の発症例のうち半数がワクチン接種歴1回であったことを考えると、ワクチン接種歴1回でも強く推奨しておくべきであったことが反省点である。また、麻疹ワクチンの接種不相当者であった場合、曝露から6日以内であれば、人免疫グロブリン

製剤で発症を予防できる可能性がある^{6,13)}。今回の集団発生における接触者のうち、7か月男児が曝露時にBCG接種を受けていたため緊急ワクチンを接種できなかった。本児に対して人免疫グロブリン製剤を筋注し発症しなかった。

今回、初発患者が小児科クリニックで臨床診断された当日に、管轄の保健所および当院ICTに連絡があった。即日、保健所の指示により小児科クリニックおよび保育園での接触者のリストアップを開始した。また、小児科クリニックでは即日、接触児の保護者に電話をしてワクチン接種歴の確認、緊急ワクチン接種の案内を実施した。総合病院である当院と、管轄の保健所、診断した小児科クリニックなど関係機関が密に連携し、迅速な初動対応を行うことで早期の終息宣言ができた。

最後に、初発患者の保護者はワクチン忌避者であり、これまで一切の予防接種を実施していなかった。本邦は世界的にみてもワクチンに対する有効性や安全性を懸念している人の割合が多い国である¹⁴⁾。しかしながら、麻疹は死に至る感染症であり、それを防ぐ麻疹ワクチンの有効性は明らかである。ワクチンは個人防衛としての役割に加えて、公衆衛生学的な集団免疫効果としての目的もある。WHOが今年発表した人類の健康に対する脅威としてワクチン忌避を挙げている¹⁵⁾。ワクチン非接種児が、ワクチン接種児の健康を脅かすことはあってはならず、啓発・教育の重要性を再認識した。

結 語

麻疹の流行拡大を抑制するためには2回のワクチン接種と、迅速な初動対応と関係機関との密な連携が重要である。

本論文投稿について初発例の保護者の同意を得た。他の患者については他院が掛かりつけであり、同意を得ることができなかったため、極力個人が特定できない記載をするよう努めた。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 麻疹 2016 年. IASR 38 : 45-47, 2017
- 2) 山形県における麻疹の発生—修飾麻疹患者と典型麻疹患者の伝播の違い—. IASR 39 : 59-60, 2018
- 3) 西嶋陽奈, 他 : 千葉県松戸保健所管内の麻疹集団発生事例にみるワクチンの関与. 臨床とウイルス 46 : 24-32, 2018
- 4) Wolfson LJ, et al : Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. Int J Epidemiol 38 : 192-205, 2009
- 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). <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/measles.v3-4.2017Mar.pdf>, (参照 2019/08/22).
- 6) 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. https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/measles/guideline/medical_201805.pdf, (参照 2019/10/29).
- 7) Riddell MA, et al : Review of the temporal and geographical distribution of measles virus genotypes in the prevaccine and postvaccine eras. Virol J 2 : 87, 2005
- 8) Goodson JL, et al : Measles 50 Years After Use of Measles Vaccine. Infect Dis Clin North Am 29 : 725-743, 2015
- 9) Hickman CJ, et al : Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. J Infect Dis 204 Suppl 1 : S549-558, 2011
- 10) Tunis MC, et al : Updated NACI recommendations for measles post-exposure prophylaxis. Can Commun Dis Rep 44 : 226-230, 2018
- 11) Rota PA, et al : Measles. Nat Rev Dis Primers 2 : 16049, 2016
- 12) Addiss DG, et al : Revaccination of previously vaccinated siblings of children with measles during an outbreak. J Infect Dis 157 : 610-611, 1988
- 13) Young MK, et al : Post-exposure passive immunisation for preventing measles. Cochrane Database Syst Rev CD010056, 2014
- 14) The state of vaccine confidence : 2016. <https://www.vaccineconfidence.org/research/the-state-of-vaccine-confidence-2016/>, (参照 2019/08/22).
- 15) WHO : The threats to global health in 2019. <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>, (参照 2019/08/22).

Measles outbreak among infants and toddlers originated from an unvaccinated child

Hiroyuki SHIMIZU^{1,2)}, Asuka EDA³⁾, Kimi KATAYAMA⁴⁾, Yayoiko ANAN⁴⁾, Rieko SUZUKI⁵⁾,
Tomohiko TAKASAKI⁵⁾

- 1) *Department of Clinical Laboratory Medicine, Fujisawa City Hospital*
- 2) *Infection Control Team, Fujisawa City Hospital*
- 3) *Karugamo Fujisawa Clinic*
- 4) *Fujisawa Public Health Center*
- 5) *Kanagawa Prefectural Institute of Public Health*

We experienced a measles outbreak of 8 patients most of whom are children in Fujisawa City, Kanagawa prefecture in March 2019. The index case was a 2-year-old girl who was healthy and had no overseas travel history. She had not received any vaccination due to her parents' creed. Before the outbreak ended, 620 people had come into contact with persons who developed measles at the pediatric clinic she visited until the diagnosis was confirmed and her nursery school. Eventually, 5 of those contacted had secondary infections: 3 of them at the nursery school and 2 of them at the pediatric clinic. Third infections occurred in one person at the pediatric clinic and in one family member of a secondary-infected child in the same household. Of the 8 who developed the disease, 4 were unvaccinated and the other 4 were vaccinated once. Those who received vaccination twice or more did not develop the disease. One of the unvaccinated received an urgent vaccine after being exposed, but developed the disease. We declared early termination of the outbreak as a result of our quick initial response and close cooperation among the hospital, the public health center, and the pediatric clinic.

Key words : measles, vaccine, modified measles, PCR, vaccine hesitancy

(受付 : 2019 年 9 月 5 日, 受理 : 2019 年 12 月 28 日)

* * *