

【調査研究】

臨床的に麻しんが疑われた患者におけるウイルスの検索
Analysis of Viruses Detected from Clinically Diagnosed Measles Patients

松岡保博, 木田浩司, 谷川徳行, 野宮加代子, 梶原香代子, 濱野雅子

Yasuhiro Matsuoka, Kouji Kida, Noriyuki Tanikawa, Kayoko Nomiya, Kayoko Kajihara and Masako Hamano
(Virology Section)

要 旨

平成26年4月～平成29年12月の期間に、麻しんが疑われながらも麻しんウイルスが検出されなかった35症例の検体を用いて、発しん性疾患の原因となる風しんウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、7型、ヒトパルボウイルスB19、エンテロウイルス及びアデノウイルスについて遺伝子検索を実施した。その結果、4症例からヒトヘルペスウイルス6型、6症例からヒトヘルペスウイルス7型、3症例からヒトライノウイルス、1症例からアデノウイルス2型及びヒトライノウイルス、1症例からアデノウイルス5型、1症例からコクサッキーウイルスA9型を検出した。このうち、検出されたウイルスに起因して麻しん様症状を示したと推察された症例は、ヘルペスウイルス6型が検出された2症例、アデノウイルス2型が検出された1症例、アデノウイルス5型が検出された1症例、コクサッキーウイルスA9型が検出された1症例の、あわせて5症例のみであった。

[キーワード：麻しん, 発しん性疾患, ウイルス検索]

[Key words : Measles, Exanthematous diseases, Virological study]

1 はじめに

麻しんは、麻しんウイルス感染によって起こる急性発しん性疾患であり、発しん、発熱及びカタル症状を主徴とし、感染力が極めて強い。平成19年に発生した麻しんの大流行を契機に、平成20年に厚生労働省は「麻しんに関する特定感染症予防指針」を告示し、症例の把握に努めるとともに、予防接種率の向上を図る施策を推進してきた。さらに平成22年からは、確定診断の精度を上げるために、地方衛生研究所での遺伝子検査を、麻しんを疑う全症例で可能な限り実施するよう指針を改正した。そのため、岡山県においても、麻しんが疑われた全症例の遺伝子検査を実施しているが、平成26年4月以降、麻しんウイルスは検出されていない。一方、発しん、発熱等の症状を示すウイルス性疾患は、風しん、突発性発しん、伝染性紅斑等があり、麻しんとの鑑別診断が重要である。そこで今回、平成26年4月～平成29年12月の期間に麻しんが疑われながらも麻しんウイルスが検出されなかった症例の検体を用いて、麻しんに類似した発しん性疾患の原因となるウイルスの検索を実施したので報告する。

2 材料と方法

2.1 麻しん疑い症例の疫学情報

県内の保健所が調査した疫学情報のうち、症状、性別及び年齢を解析に用いた。

2.2 ウイルス検索材料

平成26年4月～平成29年12月の期間に、岡山県内で麻しんが疑われながらも、当センターで実施した遺伝子検査で麻しんウイルスが検出されなかった36症例のうち、ワクチン由来ウイルスが検出された1症例を除く35症例（平成26年度：19症例、平成27年度：6症例、平成28年度：7症例、平成29年度12月末まで：3症例）から採取した咽頭拭い液を検索材料とした（図1）。

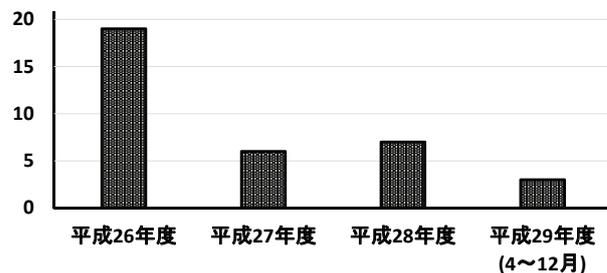


図1 年度別の検査対象症例数

2.3 ウイルス遺伝子の検索

風しんウイルス、エンテロウイルス及びアデノウイルスについては国立感染症研究所病原体検出マニュアル記載の風しんウイルス逆転写PCR法¹⁾、エンテロウイルス逆転写PCR法²⁾及びアデノウイルスPCR法³⁾、ヒトヘルペスウイルス6型（以下「HHV6」という。）及びヒトヘル

ヘルペスウイルス7型（以下「HHV7」という。）については田中らが報告したPCR法⁴⁾、ヒトパルボウイルスB19（以下「PVB19」という。）についてはCandottiらが報告したPCR法⁵⁾による遺伝子検索をそれぞれ実施し、予想されるサイズの遺伝子増幅が確認されたものを陽性とした。なお、エンテロウイルスの逆転写PCR法については、同じピコルナウイルス科に属するヒトライノウイルス（以下「HRV」という。）の一部も検出できることが確認されている²⁾。

2.4 ダイレクトシーケンス法

エンテロウイルス逆転写PCR法及びアデノウイルスPCR法で得られた増幅産物をBigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific社) を用いてシーケンス反応した後、BigDye XTerminator Purification Kit (Thermo Fisher Scientific社) により精製し、ABI3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific社) を用いて塩基配列を決定した。

2.5 遺伝子型の決定

塩基配列を決定したエンテロウイルスについては、Enterovirus Genotyping Tool Version 0.1 (<http://www.rivm.nl/mpf/typingtool/enterovirus/>)、アデノウイルスについては、NCBI BLAST検索 (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) を用いて、遺伝子型を決定した。

3 結果

3.1 疫学情報の解析

35症例の性別及び年齢分布を図2に示す。男性が15症例(43%, 0歳7ヶ月～51歳2ヶ月)、女性が20症例(57%, 1歳0ヶ月～53歳)であり、女性の割合が男性よりもやや多かったが、男女での年齢構成に大きな違いは見られなかった。年齢別では、1歳の症例が11症例(31%)と最も

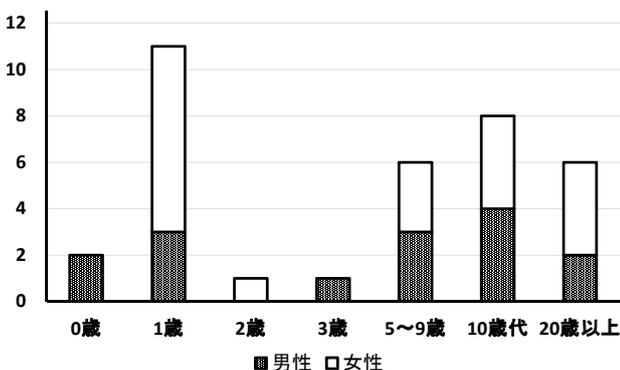


図2 性別及び年齢分布

多かった。麻しんの3主徴を示した割合は、それぞれ発しんが35症例(100%)、発熱が34症例(97%)、カタル症状が29症例(83%)であり、3主徴全てを示したのは29症例(83%)であった(図3)。

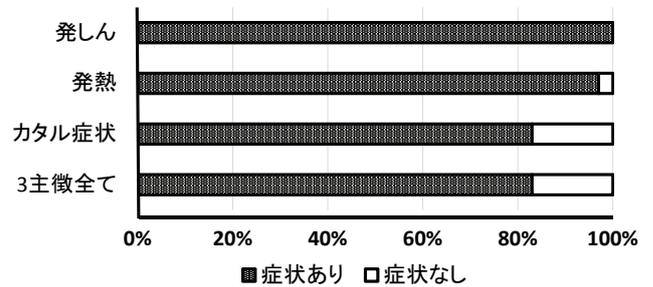


図3 麻しん3主徴の出現割合 (全症例n=35)

3.2 ウイルス遺伝子の検索結果

咽頭ぬぐい液35件のうち16件からウイルスが検出された。各ウイルスが検出された患者の情報を表1に示す。4症例からHHV6、6症例からHHV7、1症例からエンテロウイルスであるコクサッキーウイルスA9型(以下「CA9」という。)、4症例からHRV、1症例からヒトアデノウイルス2型(以下「HAdV2」という。)、1症例からヒトアデノウイルス5型(以下「HAdV5」という。)がそれぞれ検出され、このうち1症例はHAdV2及びHRVの複合感染であった。また、風しんウイルス及びPVB19は検出されなかった。

4 考察

HHV6及びHHV7が原因として知られている突発性発しんは、急な発熱で発症し、解熱とともに発しんが出現する臨床経過が麻しんと類似していることから、鑑別診断が重要となる。しかし、ヘルペスウイルスは初感染後に体内にウイルスが潜伏感染するため、遺伝子が検出された場合であっても、症状の原因となったかどうかを慎重に判断する必要がある。今回HHV6が検出された4症例のうち2症例は、発症時の年齢が、突発性発しんの好発年齢(6ヶ月～18ヶ月齢)の範囲内であるため、HHV6による突発性発しんの症状から麻しんを疑われたと考えられた。一方、残り2症例及びHHV7が検出された6症例については、突発性発しんの発症年齢としてはまれな5歳以上であり、典型的な症状を示すとは考えにくいことから、免疫状態の変化により再活性化したウイルスを検出したと考えられた。

ヒトアデノウイルスには、80を超える遺伝子型が存在し、呼吸器疾患、眼疾患、消化器疾患等、様々な疾患の

表1 ウイルスが検出された患者情報

検出ウイルス	年齢	性別	発しん	発熱	カタル症状	発症日	検体採取日
HHV6	1歳0ヶ月	女	+	+	+	H26.9.27	H26.10.3
	1歳2ヶ月	男	+	+	+	H27.3.9	H27.3.17
	5歳11ヶ月	男	+	+	+	H26.4.8	H26.4.14
	10歳0ヶ月	女	+	+	—	H26.3.30	H26.4.3
HHV7	5歳10ヶ月	女	+	+	+	H28.9.4	H28.9.8
	8歳6ヶ月	女	+	+	+	H26.6.24	H26.6.25
	16歳11ヶ月	男	+	+	+	H28.11.16	H28.11.21
	17歳11ヶ月	女	+	+	+	H28.11.7	H28.11.10
	20歳7ヶ月	女	+	+	+	H27.7.19	H27.7.21
	51歳2ヶ月	男	+	+	+	H26.6.15	H26.6.26
HRV	1歳2ヶ月	女	+	+	+	H26.10.1	H26.10.6
	1歳3ヶ月	女	+	+	—	H26.5.2	H26.5.7
	1歳3ヶ月	女	+	+	+	H26.9.16	H26.9.30
HAdV2 & HRV	1歳0ヶ月	女	+	+	+	H26.11.29	H26.12.5
HAdV5	0歳11ヶ月	男	+	+	+	H26.5.13	H26.5.16
CA9	1歳3ヶ月	女	+	—	—	H26.11.9	H26.11.11

原因となることが知られている。今回2症例からそれぞれ検出されたHAdV2及びHAdV5は、発熱、上気道炎、発しん等の臨床症状を示すことが厚生労働省の感染症サーベイランスシステム（以下「NESID」という。）により確認された。このことから、この2症例については、アデノウイルス感染が発しん様症状を示した原因と考えられた。また、このうち1症例からは、風邪の代表的な原因ウイルスであるHRVも検出されており、両ウイルスが相乗的に発熱及び上気道炎を悪化させた可能性が考えられた。一方、これまでにHRVに起因する発しん性疾患の報告はないことから、今回HRVのみが検出された3症例については、2次感染等の別の原因によって発しん様症状を示したものと考えられた。

CA9が検出された1症例は、全症例の中で唯一発熱がなく、症状は体幹部の発しんのみであった。また、通っている保育園内で患者と同様の発しん症状を示す園児が複数いるとの情報があった。エンテロウイルス感染症は、多様な症状を示すことが知られているが、NESIDにより全国のCA9の検出状況を確認した結果、「発しん症・不明発しん症」から検出された割合が他のエンテロウイルスと比較して非常に高かった。また、櫻井らは、1994年に三重県内の保育園において発しんを主症状とするCA9の流行があったことを報告している⁶⁾。これらのことから、本症例は保育園内で流行していたCA9の感染によって発

しん症状を示していたと考えられた。

今回実施したウイルス検索の結果、検出されたウイルスに起因して発しん様症状を示したと推察された症例は、35症例のうち5症例のみであった。ウイルスが検出されなかった症例については、細菌性感染症や薬しんであった可能性がある一方、今回検索していないウイルスに起因する可能性も否定できない。また現在、我が国では、発しんに続いて風しんについても平成32年度までの排除達成を目指しており、今後は風しん疑い症例の行政検査件数が増えていくことが予想される。これらのことから、今後も発しん起因ウイルスの検索を必要に応じて対象を拡大しつつ継続的に実施し、得られた検出情報を感染症対策の基礎資料としていきたい。

文 献

- 1) 国立感染症研究所編 風しんウイルス検出マニュアルVer3.2
- 2) 国立感染症研究所編 手足口病病原体検査マニュアル
- 3) 国立感染症研究所編 咽頭結膜熱・流行性角結膜炎検査診断マニュアル（第3版）
- 4) Tanaka, T., Kogawa, K., Sasa, H., Nonoyama, S., Furuya, K., et al. : Rapid and simultaneous detection of 6 type of human herpes virus (herpes simplex

virus, varicella-zoster virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpes virus 6A/B, and human herpes virus 7) by multiplex PCR assay, Biomedical Research 30 (5) , 279-285, 2009

- 5) Candotti, D., Etiz, N., Parsyan, A., J.-P. Allain : Identification and Characterization of Persistent Human Erythrovirus Infection in Blood Donor Samples, Journal of virology 78 (22) , 12169-12178, 2004
- 6) 櫻井悠郎, 山端真美, 上妻久近 : コクサッキーウイルスA9型の小流行と発しん症, 病原微生物検査情報 15, 176, 1994