資　料

# 臨床的に麻疹又は風疹が疑われた患者検体のウイルス検索

# Analysis of Viruses Detected in Patients with Clinically Diagnosed Measles or Rubella

園田奈央　濵田結花[1]　眞鍋佳月[2]
穂積和佳　山本真実[3]　石谷完二
新川奈緒美

## 1　はじめに

医師は，感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律並びに同施行令及び施行規則に基づき，所定の感染症を有すると診断した場合，都道府県知事に届け出なければならない。すなわち，県内医療機関は検体を採取し，感染症発生届を添えて保健所を通じて，当センター微生物部に行政検査を依頼する。

2018年度～2022年度に，麻疹又は風疹の臨床診断により届出のあった84症例において，麻疹ウイルスが検出された症例はなく，風疹ウイルスが検出された症例は4例（4.7%）にとどまる。

感染症に係る行政検査では，目的病原体以外の検索は行っていないため，目的病原体が陰性の場合，原因不明として取り扱われる。

そこで，麻疹又は風疹の臨床診断により届出があり，かつ行政検査で麻疹ウイルス又は風疹ウイルスが陰性であった検体について，病原体検索を実施したので報告する。

## 2　材料

2018年4月から2021年3月までに麻疹の臨床診断により届出があり，麻疹ウイルスが陰性であった46例135検体（咽頭拭い液，血液及び尿）のうち，42例42検体の咽頭拭い液と2018年4月から2023年3月までに風疹の臨床診断により届出があり，風疹ウイルスが陰性であった38例109検体（咽頭拭い液，血液及び尿）のうち，33例33検体の咽頭拭い液，計75例75検体の咽頭拭い液を対象とした。

## 3　方法

麻疹の臨床診断により届出があり，かつ麻疹ウイルスが陰性だった（以下「麻疹疑い」という。）42例42検体の咽頭拭い液は，アデノウイルス，エンテロウイルス，風疹ウイルス，ヒトヘルペスウイルス6及び7，ヒトパルボウイルスB19について検索した。また，風疹の臨床診断により届出があり，かつ風疹ウイルスが陰性だった（以下「風疹疑い」という。）33例33検体の咽頭拭い液は，アデノウイルス，エンテロウイルス，麻疹ウイルス，ヒトヘルペスウイルス6及び7，ヒトパルボウイルスB19について検索した。

### 3．1　検体の前処理と核酸抽出

咽頭拭い液は，3000rpmで10分遠心後，上清を使用し，核酸抽出を実施した。RNA抽出には，QIAamp Viral RNA Mini Kit（QIAGEN）を用い，DNA抽出には，QIAamp DNA Mini Kit（QIAGEN）を用いた。

### 3．2　PCR及びダイレクトシークエンス

麻疹ウイルス，風疹ウイルス，エンテロウイルス，アデノウイルス，ヒトヘルペスウイルス6及び7は，国立感染症研究所病原体検査マニュアル[1)～5)]に従い，特異的なプライマーを用いてRT-PCR検査を実施した。

ヒトパルボウイルスB19は，表1のプライマーを用いてRT-PCRを実施し，ウイルスの遺伝子検出を行った。

得られたPCR増幅産物は，電気泳動を行い，目的のサイズのバンドが検出されたものは，PCR産物を精製し，

1　鹿児島地域振興局保健福祉環境部（伊集院保健所）　〒899-2501　日置市伊集院町下谷1960-1
2　くらし保健福祉部健康増進課　〒890-8577　鹿児島市鴨池新町10-1
3　大島支庁徳之島事務所保健衛生環境課（徳之島保健所）　〒891-7101　大島郡徳之島亀津4943-2

シークエンス反応後，BigDye XTerminator Purification Kit（Thermo Fisher Scientific社）を使用して精製し，ABI 3500 Genetic Analyzer（Thermo Fisher Scientific社）を用いて塩基配列を決定した。

**表1　ヒトパルボウイルスB19の検出用プライマー**

| 名称 | 塩基配列（5′→ 3′） |
|---|---|
| PARVO-F | GGAACAGACTTAGAGCTTATTC |
| PARVO-R | CTAAAGTATCCTGACCTTG |

## 4　結果

### 4．1　75検体全体の男女比，年齢層

麻疹疑い42例については，男性が21例（50%），女性が21例（50%）であり，年齢層は，男性が0歳～89歳，女性が0歳～66歳であった。男女の割合及び年齢層に大きな違いは認められなかった。年齢別では0歳～4歳の症例が10例と最も多かった。

風疹疑い33例については，男性が20例（60.6%），女性が13例（39.4%）であり，年齢層は男性が0歳～73歳，女性が1歳～62歳であった。男性の割合がやや多かったが，年齢層に大きな違いは認められなかった。年齢別では0歳～4歳，5～9歳，50～54歳の症例が各4例と最も多かった。

### 4．2　検出ウイルス

麻疹疑い42例では，ヒトヘルペスウイルス6が2例，ヒトヘルペスウイルス7が6例（うち1例は，ヒトパルボウイルスB19が同時に検出），アデノウイルスBが1例，アデノウイルスCが2例，エコーウイルス11が1例，ヒトライノウイルスAが2例，風疹ウイルスが1例，計15例16件の検索対象ウイルスが検出された（表2）。

風疹疑い33例では，ヒトヘルペスウイルス7が9例（うち2例はヒトパルボウイルスB19が同時に検出），コクサッキーウイルスA9が1例，計10例12件の検索対象ウイルスが検出された（表3）。

年齢別でみると，0歳～14歳ではヒトヘルペスウイルス6やアデノウイルスをはじめ，風邪や発疹ウイルスの原因となるウイルスが検出された。一方，20歳以上では，ヒトヘルペスウイルス7が13例と最も多く検出された（表2，表3）。

### 4．3　臨床症状

麻疹の臨床診断例の届出基準は，発疹，発熱，カタル症状の麻疹3主徴すべてを満たすことである。

今回，麻疹疑い42例中，検索対象ウイルスが検出された症例は15例で，そのうち麻疹3主徴を認めた症例は，11例（73.3%）であった（表2）。一方，検索対象ウイルスが検出されなかった27例でも，23例（85.2%）が3主徴を認めていた。

また，風疹の臨床診断例の届出基準は，全身性の小紅斑や紅色丘疹（発疹），発熱，リンパ節腫脹の風疹3主徴をすべて満たすことである。今回，風疹疑い33例中，検索対象ウイルスが検出された症例は10例で，そのうち風疹3主徴を認めた症例は，5例（50.0%）であった（表3）。

一方，検索対象ウイルスが検出されなかった23例でも，14例（60.9%）が3主徴を認めていた。

### 4．4　ワクチン接種歴

麻疹疑い42例中，麻疹単独ワクチン又は麻疹風疹混合ワクチンのいずれかのワクチンの接種歴が一回でもあった症例は17例（40.5%）で，接種歴が全くなかった症例が2例（4.8%），不明だった症例は23例（54.8%）であった。

風疹疑い33例中，風疹単独ワクチン又は麻疹風疹混合ワクチンワクチン接種歴が一回でもあった症例は16例（48.5%）で，接種歴が全くなかった症例が１例（3.0%），不明だった症例は16例（48.5%）であった（表4）。

## 5　考察及びまとめ

麻疹疑い及び風疹疑い計75例中，25例（33.3%）で検索対象ウイルスが検出された。ヒトヘルペスウイルス6，7は，0歳～1歳を好発年齢とする突発性発疹の原因ウイルスであり[5]，感染後は潜伏感染し，免疫抑制によって再活性化することが知られている[6]。今回，乳幼児以外でヒトヘルペスウイルス7が多く検出されたのは，何らかの理由によって患者の免疫力が低下し，唾液腺から唾液中にウイルスが放出されたところを検出したためであると考えられる。しかし，ヒトヘルペスウイルス7は，再活性化時はほとんどが無症候である[6]ため，麻疹や風疹様症状を呈した原因がヒトヘルペスウイルス7の感染によるものであったか否かは不明であった。

ヒトヘルペスウイルス6が検出された症例では，乳幼児であることから，突発性発疹であった可能性が高い。また，ヒトパルボウイルスB19は伝染性紅斑の原因となるウイルスであり，成人では典型的な発疹が出現しにくく，特に風疹との鑑別が難しいとされている[7]。その他，風邪や手足口病の原因となるウイルスが検出されたため，これらのウイルスが起因し，麻疹あるいは風疹の症状を呈したものと推察された。

表2　検索対象ウイルスが検出された麻疹疑い15例の患者情報

| 検出ウイルス | 症例 | 年齢 | 性別 | 症状 | | | 発疹出現日 | 検体採取日 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 発疹 | 発熱 | カタル症状 | | |
| ヒトヘルペスウイルス6 | 1 | 1歳 | 女性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2018/ 4/23 | 2018/ 4/24 |
| | 2 | 3歳 | 女性 | ＋ | － | ＋ | 2019/ 4/24 | 2019/ 4/26 |
| ヒトヘルペスウイルス7 | 3 | 54歳 | 男性 | ＋ | ＋ | － | 2018/ 5/14 | 2018/ 5/14 |
| | 4 | 48歳 | 男性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2018/ 5/13 | 2018/ 5/14 |
| | 5 | 29歳 | 男性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2018/10/25 | 2018/10/26 |
| | 6 | 39歳 | 女性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2019/ 1/ 2 | 2019/ 1/ 7 |
| | 7 | 50歳 | 女性 | ＋ | ＋ | － | 2019/ 1/26 | 2019/ 1/29 |
| | 8* | 45歳 | 女性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2019/ 4/30 | 2019/ 4/30 |
| アデノウイルスB | 9 | 30歳 | 男性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2019/ 6/ 9 | 2019/ 6/10 |
| アデノウイルスC | 10 | 1歳 | 女性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2018/10/27 | 2018/10/28 |
| | 11 | 11か月 | 女性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2019/ 1/23 | 2019/ 1/26 |
| エンテロウイルス | | | | | | | | |
| エコーウイルス11 | 12 | 2歳 | 女性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2018/ 9/30 | 2018/10/ 3 |
| ヒトライノウイルスA | 13 | 11歳 | 男性 | ＋ | ＋ | ＋ | 不明 | 2018/ 5/18 |
| | 14 | 13歳 | 女性 | － | ＋ | ＋ | 発疹なし | 2018/ 5/19 |
| 風疹ウイルス | 15 | 24歳 | 男性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2019/ 3/16 | 2019/ 3/18 |
| ヒトパルボウイルスB19 | 8* | 45歳 | 女性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2019/ 4/30 | 2019/ 4/30 |

＊　症例8は同一検体から検出

表3　検索対象ウイルスが検出された風疹疑い10例の患者情報

| 検出ウイルス | 症例 | 年齢 | 性別 | 症状 | | | 発症日 | 検体採取日 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 発疹 | 発熱 | リンパ節腫脹 | | |
| ヒトヘルペスウイルス7 | 1 | 11歳 | 男性 | ＋ | ＋ | － | 2018/ 8/31 | 2018/ 9/ 1 |
| | 2 | 47歳 | 男性 | ＋ | ＋ | － | 2018/10/ 7 | 2018/10/19 |
| | 3*[1] | 17歳 | 男性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2018/11/26 | 2018/11/27 |
| | 4*[2] | 52歳 | 男性 | － | ＋ | － | 2019/ 4/19 | 2019/ 4/22 |
| | 5 | 30歳 | 女性 | ＋ | － | － | 2019/ 8/ 1 | 2019/ 8/ 1 |
| | 6 | 36歳 | 男性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2019/ 8/20 | 2019/ 8/23 |
| | 7 | 62歳 | 女性 | ＋ | ＋ | － | 2020/ 3/ 4 | 2020/ 3/13 |
| | 8 | 50歳 | 男性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2021/10/17 | 2021/11/ 6 |
| | 9 | 24歳 | 女性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2023/ 3/17 | 2023/ 3/19 |
| ヒトパルボウイルスB19 | 3*[1] | 17歳 | 男性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2018/11/26 | 2018/11/27 |
| | 4*[2] | 52歳 | 男性 | － | ＋ | － | 2019/ 4/19 | 2019/ 4/22 |
| エンテロウイルス | | | | | | | | |
| コクサッキーウイルスA9 | 10 | 2歳 | 男性 | ＋ | ＋ | ＋ | 2018/10/22 | 2018/10/23 |

*1 *2　同一症例から検出

**表4　麻疹・風疹ワクチン接種歴**

| | 接種歴あり | 接種歴なし | 不明 |
|---|---|---|---|
| 麻疹疑い | 17例 | 2例 | 23例 |
| (n=42例) | (40.5%) | (4.8%) | (54.8%) |
| 風疹疑い | 16例 | 1例 | 16例 |
| (n=33例) | (48.5%) | (3.0%) | (48.5%) |

検索対象ウイルスが検出されなかった50例(66.7%)は，薬疹，アレルギーによる影響や今回検索対象外の病原体に感染していた可能性があると推察されることから,咽頭拭い液以外の検体でも検索を行う必要性がある。

麻疹や風疹の届出基準として，各々，臨床診断例が設定されているが，麻疹疑い42例中34例（81.0%），風疹疑い33例中19例（57.6%）でそれぞれの臨床診断例の基準を満たしていた。また，麻疹疑いのうち検索対象ウイルスが検出された15例中11例（73.3%）で3主徴を呈し，風疹疑いのうち検索対象ウイルスが検出された10例中5例（50.0%）で3主徴を呈していた。今回，麻疹疑い42例中17例（40.5%）はワクチンの接種歴のある症例であり，近年では，ワクチンを接種していても，免疫が不十分なため，発症しても一部の症状のみしか呈さない修飾麻疹も知られている[8)]。従って，臨床症状から診断を行うことは困難を極め，類似症状であってもその他の病原体が原因である可能性を認識し，遺伝子検査を行うことが重要である。

国内における麻疹や風疹の報告数は新型コロナウイルス感染症の流行以降，大きく減少しているが2023年5月8日に五類感染症に移行したことで，海外への渡航制限が緩和され，日本での再流行が懸念される。今後は，対象検体と検索対象病原体の拡充をしつつ，継続して実施するとともに，検出されたデータを保健所等へ提供し，注意喚起や臨床診断の一助となるよう，情報を発信していきたい。

## 参考文献


1）国立感染症研究所；病原体検査マニュアル　麻疹
2）国立感染症研究所；病原体検査マニュアル　風疹
3）国立感染症研究所；病原体検査マニュアル
手足口病
4）国立感染症研究所；病原体検査マニュアル
腸管アデノウイルス（感染性胃腸炎）
5）国立感染症研究所；病原体検査マニュアル
突発性発しん Humanherpesvirus6(HHV6)および
Humanherpesvirus7(HHV7)
6）近藤一博；2．ヘルペスウイルス感染と疲労，ウイルス，第55巻，1，9～18（2005）
7）国立感染症研究所　伝染性紅斑とは
https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/443-5th-disease.html（2023/7/25アクセス）
8）国立感染症研究所感染症情報センター；麻疹（ましん，はしか）について
http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/QA.html
（2023/8/7アクセス）
9）松岡保博，木田浩司，他；臨床的に麻疹が疑われた患者におけるウイルス検索，岡山県環境保健センター年報，42，47～50（2018）
10）坂本美砂子，西川和佳子；麻しん疑い症例からの発疹性ウイルスの検出状況，千葉市環境保健研究所年報，25，58～61（2018）