

何故、今麻疹撲滅なのか

Toward Measles Elimination

なか やま てつ お
中山 哲 夫
Tetsuo NAKAYAMA

I. 麻疹の現状

麻疹は、麻疹ウイルスの感染により発熱、上気道のカタル症状、全身の発疹を主症状とする小児期の急性ウイルス感染症で、通常7～10日程度で発疹は色素沈着を残し軽快する。肺炎、脳炎を合併したり、リンパ球・マクロファージといった免疫担当細胞に感染し麻疹罹患後に一過性に免疫能の低下を来し細菌の混合感染を起こしやすくなる。低開発国においては、慢性の低栄養に加えて、感染性下痢症の合併、細菌性肺炎の合併により致命率の高い疾患である。中でも、麻疹ウイルスは神経細胞系に高い親和性を示し持続感染することが知られており麻疹の急性期には脳波異常が高い頻度で認められることから麻疹ウイルスの直接浸潤が考えられていた。麻疹ウイルスの中枢神経合併症として麻疹脳炎は1,000～2,000例に1例の割合で合併し、麻疹ウイルスの持続感染として知られる亜急性硬化性全脳炎(Subacute Sclerosing Pan-Encephalitis: SSPE)の頻度は10万人に1例の頻度である¹⁾。毎年、全世界で3,000万人以上の子供たちが麻疹に罹患し、80万人が麻疹で死亡しており、子供たちにとっては死亡率の高いウイルス感染症である²⁾。わが国では、麻疹ワクチンの普及により患者数は減少してきたが、接種率は80%で、いまだに年間2～3万人が感染症サーベイランスに報告され、数十人が死亡している³⁾。麻疹はワクチン接種を拡大することで撲滅可能な疾患であり、アメリカにおいては自国での麻疹伝搬はなく散発的に認められる麻疹は、麻疹の流行している外国からの輸入感染であることから、

今、わが国も世界の麻疹撲滅に対する動きと歩調を合わせていく必要がある²⁾。

II. 麻疹ワクチン接種後の免疫能の持続

麻疹に罹患すると2度と罹患することはなく終生免疫を獲得すると考えられ生ワクチン接種後の免疫能も長期にわたって維持されるものと考えられていたが、麻疹が流行していた時期にはワクチン接種後自然感染して不顕性感染を繰り返すことでbooster効果により抗体が維持されていることが明らかになった^{4, 5)}。ワクチン接種後の中和抗体の持続をみるためには麻疹の流行の認められなかった閉鎖集団の中で麻疹中和抗体をみる必要がある。菅野ら⁶⁾は肢体不自由児施設において麻疹ワクチン接種後の抗体調査を行い、その結果を図1にまとめた。15症

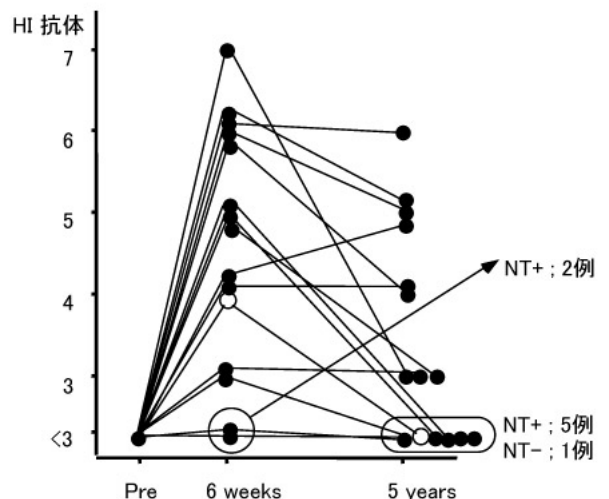


図1 麻疹流行を認めなかった閉鎖集団における麻疹抗体価の推移⁶⁾

例中全例中和抗体を獲得後5年たつと図中の白丸の例のように中和抗体価が陰性化する例が存在し、麻疹の流行がなく不顕性感染を受ける機会がなければワクチンで獲得した抗体は減衰することが明らかとなった。1999～2002年までに感染症サーベイランスに報告された麻疹患者の年齢を調査した結果を図2に示した。中途半端なワクチンの普及により麻疹の流行は小さくなり不顕性感染を受ける機会が減少することでワクチン接種後の免疫能が減衰しワクチン接種後数年たつて麻疹に罹患する secondary vaccine failure (SVF) が増加し、中・高校生や大学生に麻疹の流行が地域的に報告されている。厚生労働省の考え方は、最近報告される麻疹患者の60%はワクチン未接種の幼児であることから、1歳のワクチン接種を高めることで麻疹をコントロールしようとしている。小学1年生、4年生、中学1年生、高校1年生、看護学生の各世代の麻疹中和抗体を調べた結果を図3に示した。1～2歳で100%がワクチン接種を受けているグループにおいて小学1年生で5%、その後でも10%、20歳前後で25%近くが中和抗体陰性となる。麻疹がある程度コントロールされてくると不顕性感染を受ける機会が少なくなりワクチンで獲得した免疫能は減衰してくる。今、麻疹の感受性者は各年齢層にわたって存在し、乳幼児だけをtargetとしては不十分であり、どうしても複数回接種が必要となる。先進工業国ではわが国だけが1回接種である。最近になって厚生労働省はやっと二回接種の方針をうちだした。

Ⅲ. 麻疹ウイルスの性状

麻疹ウイルスは、1本鎖RNAウイルスで15,894塩基よりなり、ゲノムRNAの構造は3'末端から

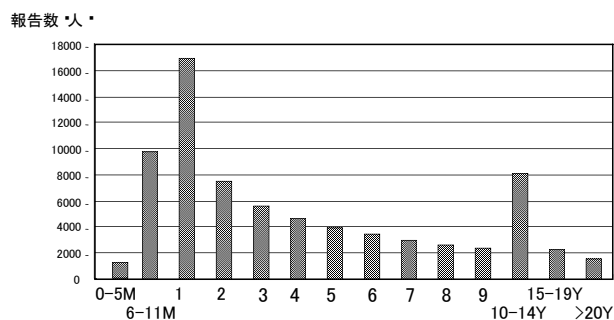


図2 小児科定点からの麻疹年齢階級別患者報告数 1999年14週 - 2002年29週累計, 感染症発生動向調査より

leader 配列, N, P, M, F, H, L, trailer 配列の順に並んでいる。麻疹ウイルスは直径100～150nmのウイルス粒子で、粒子の外殻には Hemagglutinin (H), Fusion (F) の2つの糖蛋白が存在する。ウイルス粒子内膜を membrane (M) 蛋白が裏打ちし、粒子内にはウイルスの転写・複製に必要な polymerase 複合体として Nucleocapsid (N), Phospho (P), Large (L) 蛋白がウイルス RNA を取り巻き Ribonucleocapsid (RNP) を形成している¹⁾。

麻疹ウイルスが感染するには、H蛋白が宿主細胞表面の麻疹ウイルスレセプターに結合する必要がある。レセプターと結合するとH蛋白の立体構造が変化しF蛋白と共働作用によりF1蛋白のアミノ末端に存在する疎水性蛋白が連なる Fusion domain が細胞の脂質二重膜に結合し、virus-cell fusion を起こしウイルス粒子内の麻疹ウイルス遺伝子が細胞内に流入し感染の最初のステップが始まる^{1, 7)}。感染したウイルスRNAから構成蛋白の転写・翻訳が始まり、次いでウイルス遺伝子の複製が始まる。

麻疹ウイルスが感染し細胞内で増殖するためにはウイルス構成蛋白のみでなく、細胞表面のレセプター、宿主因子の関与が必要である。最近分離される麻疹ウイルスとワクチン株を含めた昔の麻疹ウイルスの性状の違いをまとめて表1に示した。麻疹ウイルスは1985年以前はVero細胞を用いて分離されてきたが、感受性が低く細胞変性効果を認めるには3代盲継代が必要であった。B95a細胞が麻疹ウイルスに高い感受性をもつことが報告されて以来、多くの麻疹ウイルスがB95a細胞を用いて分離されてきた⁸⁾。レセプターはCD46, SLAM (CD150w) の存在が知られており、Vero細胞にはCD46が発

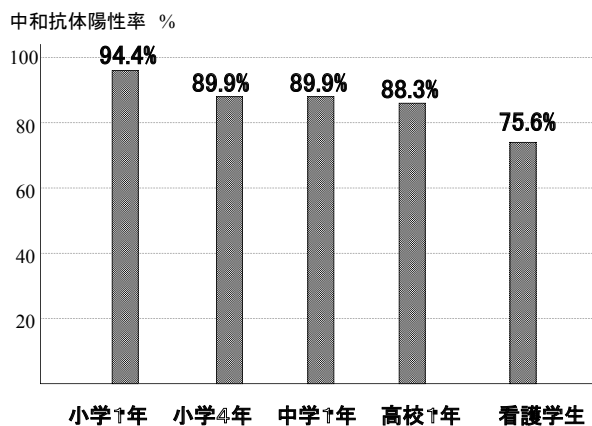


図3 各年代層の麻疹中和抗体陽性率 (2003年)

表1 麻疹ウイルス性状の変化

	最近分離株	ワクチン株, 以前の分離株
分離細胞	B95a 細胞	Vero 細胞
細胞 receptor	SLAM	CD46, SLAM
genotype	genotypes D3, D5, H1	genotypes A, C1
CPE in B95a cells	+	+
CPE in Vero cells	-	+
HA 活性	-	+
HA 分子量	80-82K (genotypes D3, D5)	78K
39℃の増殖能	+ ~ + + +	- ~ + +

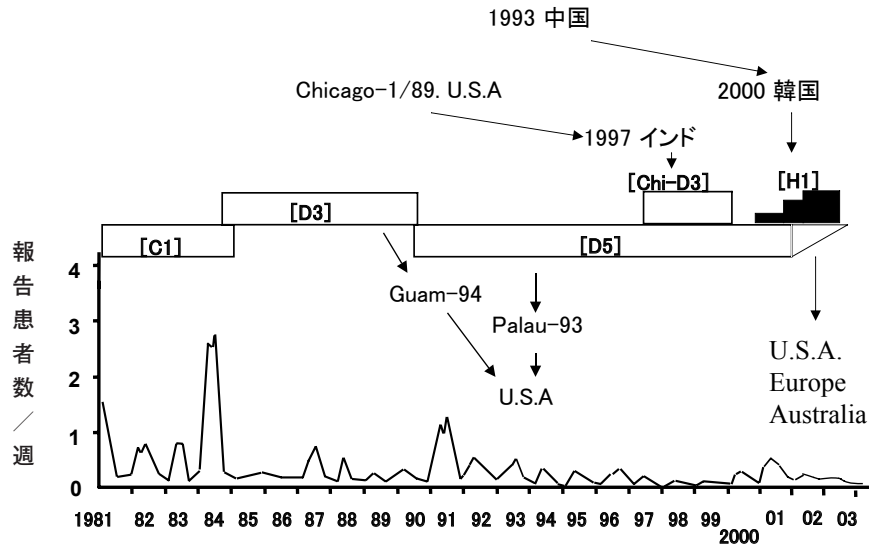


図4 わが国の麻疹流行株の遺伝子型の推移と外国での流行株との関係

現されており、B95a細胞にはCD46の発現は認められずSLAMが発現されている^{9, 10)}。最近分離株(genotype D3, D5, H1)はSLAMを使って感染し細胞融合を起こしてウイルスは増殖し、Vero細胞にも感染はするが、細胞融合を起こさずウイルスの増殖は極めて低い。一方、1985年以前に分離された株はVero細胞にもB95a細胞にも感染し、細胞融合を示す。CD46のみが発現しているVero細胞を抗CD46 monoclonal抗体で処理しCD46をブロックしても感染することからCD46, SLAM以外のreceptorが存在する可能性がある。

IV. 麻疹ウイルスの遺伝子タイプとウイルスの性状

現在、世界の麻疹ウイルスのgenotype分類は、変異率の最も高いNucleocapsid (N) 蛋白のCOOH末端約500塩基、Hemagglutinine (H) 蛋白の塩基配列に基づき8群22のGenotypeに分類されてい

る¹¹⁾。図4に1984年からわれわれが調査してきた麻疹ウイルスのGenotype分類を世界の株と併せて検討しその系統樹解析を行い、わが国で流行した株と世界の株との関連を模式的に示した。わが国では麻疹の大きな流行は1984年、1987～1988年、1990～1993年、2001～2002年に観察され、その流行ごとに遺伝子タイプが変わっていた。1984年に分離された株はC1、1987～1988年に分離された株はD3、1990～1995年にはD5が流行してきた^{12～16)}。1997年からは再びD3に戻ったが、1985～1990年に分離されたD3とは異なり、1989年アメリカのChicagoで分離された株に近いウイルスであることがわかった^{14, 16)}。われわれは1995年からインドの麻疹ウイルスの調査を続けており、インド固有の株はD4に属するものであったが、1997年のインドの大流行ではChicago typeのD3が検出された¹⁶⁾。Chicago D3は1989年のアメリカの最後の土着ウイルスとして分離され、その後アメリカでは伝搬のchainが途絶えたと報告されている^{17, 18)}。しかし、

世界のどこかに伝搬しインドに大流行を起こし、同年の日本の流行株の中に Chicago type D3 が検出され、1985～1990年に流行していた D3 が変異したというよりもインドで流行して日本に持ち込まれたものと考えられる¹⁶⁾。また2000年からは再び D5 に戻っている。2000年の成人麻疹患者から分離した株は1993年に中国で分離された株 H1 に属するものであった。韓国でも2000年に麻疹の流行があり genotype H1 が流行しており、日本固有の株が外国に輸出されるだけでなく、外国由来株がいつでも流入してくる危険性がある^{15, 16)}。

アメリカにおいては、麻疹ワクチン (MMR) の普及により順調に麻疹患者発症数は減少してきた。しかし、1989年各年齢層に麻疹の流行が観察され MMR 2回接種を強化することで土着のウイルスは撲滅され、発症する麻疹症例は外国からの輸入感染であると報告している^{17, 18)}。ワクチン接種率の向上が叫ばれているものの、日本やヨーロッパでは麻疹ワクチン接種率が低く麻疹が流行している地域から麻疹は伝播されており、世界の各地で流行している麻疹ウイルス野生株の塩基配列の特徴を知り、分子疫学情報を得ることは麻疹伝播経路を知る上で重要である。そして、麻疹の流行している各国の実情に合わせたワクチンプログラムを推進することで、麻疹の撲滅に近づく。

現行の麻疹ワクチンは1954年に分離された Edmonston 株から弱毒したものであり、野生株の抗原

が変異してワクチンにより獲得した抗体からエスケープするのではと懸念されるが、現在までのところ中和抗体でみると2管以内の変異で現行のワクチンで十分に効果があることが報告されている^{15, 16)}。麻疹ウイルスは高温条件下で失活しやすく、39～40℃では増殖し難いが、最近分離された株の中に39～40℃でも33～37℃と同様に増殖する株が見つかってきた。39～40℃でも増殖するウイルスと病原性の関連は明らかではないが、高温でよく増殖することは強毒のマーカーと考えられる。特に最近分離された Chicago-type D3, D5 は39～40℃でよく増殖することがわかった¹⁶⁾。Genotype の差による麻疹ウイルスの性状の違いがどの遺伝子によるものか検討中である。

V. 麻疹撲滅に向かって

麻疹ワクチン (MMR) 接種を拡大することで麻疹は撲滅できる疾患であると認識されている¹⁹⁾。しかし、1989年各年齢層に麻疹の流行が観察され MMR 2回接種を強化することでアメリカ土着のウイルスは撲滅され、発症する麻疹症例は外国からの持ち込みの株であると報告している^{17, 18)}。麻疹をめぐる世界の問題点を図5に示した。麻疹を撲滅したと宣言するアメリカにおいては日本、ドイツ、東南アジアからの麻疹の輸入感染症が報告されており、ワクチン接種率の向上が叫ばれているものの、

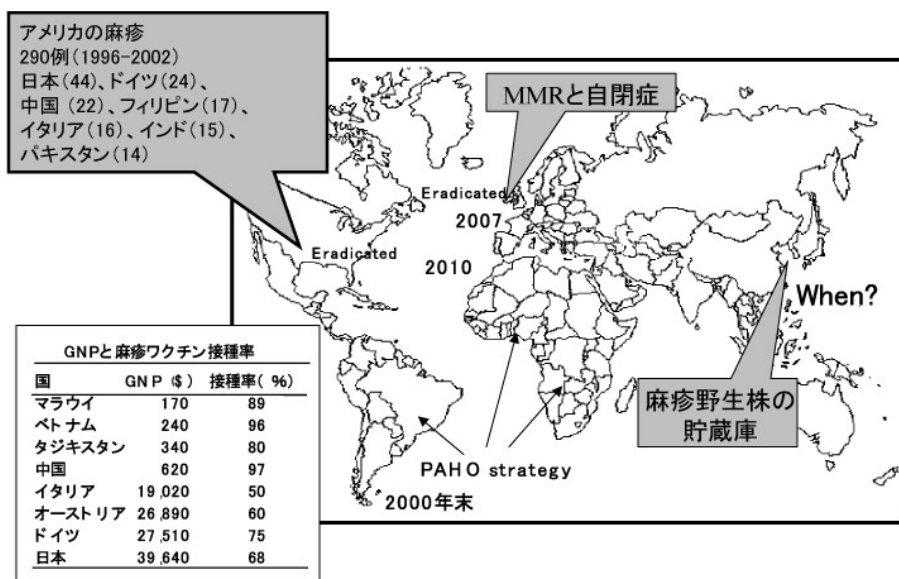


図5 麻疹撲滅にかかわる世界の問題点

日本やヨーロッパの先進工業国において国民総生産 (GNP) の高い国での麻疹ワクチン接種率が低く、EU 諸国は 2007 年、東ヨーロッパでは 2010 年を麻疹撲滅の目標と定めている。「麻疹の輸出国」と揶揄されたわが国は沖縄、北海道において「麻疹ゼロプロジェクト」「麻疹 free island」と麻疹撲滅の機運が高まっている。しかしながら、日本は東南アジアを含めて「麻疹野生株の貯蔵庫」と言われ、いまだに自国の麻疹がコントロールできず世界にばらまいている現状にある。イギリスにおいては MMR と自閉症、腸管の慢性炎症性疾患との関連が取りざたされ、ワクチンに対する誤解から接種率の低下が懸念されている²⁰⁾。

しかし世界は麻疹撲滅に向かって 2005 年までに死亡者を 1/2 以下にすることを短期目標としている²⁾。麻疹撲滅のためには麻疹の感受性者を減らすことが重要であり、そのためには高い免疫能をすべての年齢層で維持することが必要である²⁾。麻疹ウイルスはヒトとともに移動し社会経済の国際化に伴い麻疹ウイルスにも「国境」がなくなってきた。麻疹撲滅のためには、世界の情勢に歩調を合わせたワクチン政策をとる必要がある。同時に勧奨接種のワクチンとして勧奨した以上はワクチン接種率を高めていく責任がある。

文 献

- 1) Griffin D.E., et al.: Measles virus. Fields Virology, 4th edn. Edited by Knipe DM. et al. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1401, 2001.
- 2) WHO: WHO-UNICEF joint statement on strategies to reduce measles mortality worldwide. Wkly Epidemiol Rec. 77: 224, 2002.
- 3) Nakayama T., et al.: Current status of measles in Japan. J. Infect. Chemother. 9:1, 2003.
- 4) Sonoda S., et al.: Detection of measles virus genome in lymphocytes from asymptomatic healthy children. J. Med. Virol. 65: 381, 2001.
- 5) Sonoda S., et al.: Detection of measles virus genome in bone-marrow aspirates from adults. J. Gen. Virol. 83: 2485, 2002.
- 6) 菅野恒治 他: 乾燥弱毒生麻疹おたふくかぜ風疹混合ワクチンを接種した肢体不自由児の閉鎖集団における 5 年後の追跡調査. 日小児会誌 99: 527-533, 1995.
- 7) Wild T.F., et al.: Measles virus: both haemagglutinin and the fusion glycoproteins are required for fusion. J. Gen. Virol. 72: 439, 1991.
- 8) Kobune F., et al.: Marmoset lymphoblastoid cells as a sensitive host for isolation of measles virus. J. Virol. 64: 700, 1990.
- 9) Nanche D., et al.: Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. J. Virol. 67: 6025, 1993.
- 10) Tatsuo H., et al.: SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. Nature. 406: 893, 2000.
- 11) WHO: Standardization of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses. Wkly. Epidemiol. Rec. 76: 241, 2001.
- 12) Nakayama T., et al.: Detection of measles virus genome directly from clinical samples by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and genetic variability. Virus Res. 35:1, 1995.
- 13) Yamaguchi S.: Identification of three lineages of wild measles virus by nucleotide sequence analysis of N, P, M, F and L genes in Japan. J. Med. Virol. 152: 113, 1997.
- 14) Takahashi M., et al.: A single genotype of measles virus is dominant whereas several genotypes of mumps virus are co-circulating. J. Med. Virol. 62: 278, 2000.
- 15) Zhou J., et al.: H1 genotype of measles virus was detected in outbreaks in Japan after 2000. J. Med. Virol. 70: 642, 2003.
- 16) Nakayama T., et al.: Molecular epidemiology of measles virus in Japan. Pediatrics International. 9: 1, 2003.
- 17) Rota P.A., et al.: Molecular epidemiology of measles viruses in the United States, 1997-2001. Emerging Infect. Dis. 8: 902, 2002.
- 18) Papania M.J., et al.: Epidemiology of measles in the United States, 1997 - 2001, J. Infect. Dis. 189: S61, 2004.
- 19) Orenstein W.A., et al.: Measles eradication : Is it in our future? Amer. J. Pub. Health. 90: 1521, 2000.
- 20) Wakefield A.J., et al.: In situ immune responses in Crohn's disease; a comparison with acute and persistent measles virus infection. J. Med. Virol. 51: 90, 1997.