

話題の感染症

麻疹：現状と新たな展開

Measles : current situation and new strategy for measles elimination

なか やま てつ お
中山 哲夫
Tetsuo NAKAYAMA

要 旨

わが国は自然感染に寛容であるがワクチンに対してはその副反応に関して過剰に反応する国柄である。諸外国は「ワクチンで予防できる疾患はワクチンで予防する。」というきわめて明快な考え方でワクチン接種に積極的である。麻疹についても欧米では1990年代から積極的に2回接種を行っているが、わが国ではワクチンの副反応の影におびえ積極的な予防接種政策を執ってこなかった。麻疹排除・撲滅を目標とする世界の流れのなかで2006年から2回接種となり、麻疹はコントロールされるかと思われた矢先、2007年には成人麻疹が流行した。子供たちの基本となる麻疹ワクチンの接種率が低く、1回接種に固執したワクチン政策のひずみからいまだに麻疹の流行を起こしている。わが国の予防接種の現状とこれからの麻疹ワクチンの新たな展開について言及する。

はじめに

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ある。脳炎を合併し、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産生されたサイトカインの作用により、アポトーシスを誘導することで麻疹罹患後に免疫能の一過性低下を来し、細菌や下痢症ウイルス等の混合感染を起こしやすくなる。慢性の低栄養に加えて、肺炎や感染性下痢症の合併により、低開発国においては致死率の高い疾患である。ワクチンで予防できる疾患の撲

滅を目指し、WHOは子供たちへのワクチン接種拡大計画(Expanded Programme on Immunization: EPI)を推進してきた。1999年には世界で毎年約300万人の子供達が麻疹に罹患し、その中で、年間約87万人が毎年麻疹により死亡していると推定され、2005年までに死亡者数を半減することを目標として掲げた¹⁾。1999年と2004年のWHO各地域での麻疹死亡例数の変化を図1に示した。サハラ砂漠以南のアフリカでは1999年のワクチン接種率が49%、死亡者数は約53万人であったが、2004年の接種率は65%に増加し死亡例数は約22万に減少した。日本を含めた太平洋西部、東アジア地区においてワクチン接種率は83%で3万人前後の死亡例数で、南北アメリカを含めた先進国ではワクチン接種率は93%、発症する麻疹は輸入感染例と報告されている²⁾。

I. 日本の麻疹の状況

世界と日本の麻疹の状況を比較して表1に示した。世界の麻疹ワクチン接種率は76%で、168カ国(88%)において2回接種が行われており、2004年の麻疹死亡報告例数は約45万、2006年には約24万人まで減少している。わが国では1978年から麻疹ワクチンが定期接種に導入されワクチンの普及と生活環境の改善、母子の栄養状態の改善等により、患者数、死亡例も減少しているため、母親も麻疹が死に至る疾患であるという認識は極めて薄い。1984年に大きな流行が観察され、その後は小さいながらも毎年流行がみられ、1987～1988年、1991年に流行が観察され、その後は減少してきた。1999年から成人麻疹と小児科定点の麻疹サーベイランスの報告例数の変化を図2に示した。最近では2001年

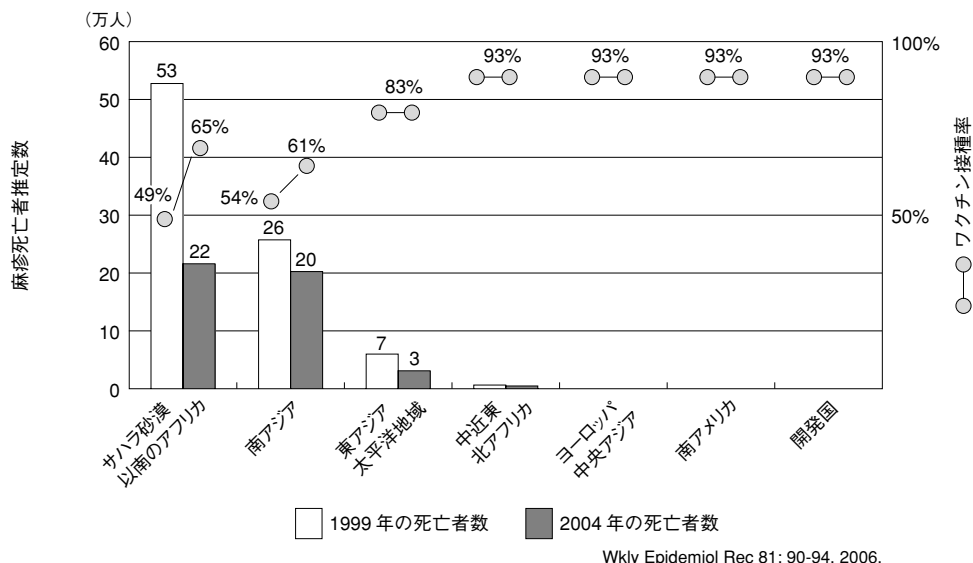


図1 WHO 各地域での麻疹ワクチン接種率と麻疹死亡例数

表1 日本と世界の麻疹の現状

	世界の現状	日本の現状									
麻疹報告例数	3000万人	33,812 (2001) 報告例数 8,285 (2003) 1,547 (2004) 545 (2005)									
麻疹死亡例数	45万人(2004) 24万人(2006)	10~20人									
ワクチン接種率	71% (1999) 76% (2004)	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>2003</td> <td>2004</td> </tr> <tr> <td>1 years</td> <td>59%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>2-3 y</td> <td>84%</td> <td>93%</td> </tr> </table>		2003	2004	1 years	59%	76%	2-3 y	84%	93%
	2003	2004									
1 years	59%	76%									
2-3 y	84%	93%									
2回接種	168カ国 (88%)	2006年4月から MR MR II 接種率70%									

に流行が認められ 33,812 人が報告され、実際の罹患者は小児科定点からの報告例数の 10 倍に値する約 30 万人近くが罹患していたと推定される。ワクチン接種率は 2000 年度に全国平均でやっと 90 カ月までの累積接種率は 80% に達したが、罹患しやすい幼児期の接種率は低く、2001 年の麻疹流行では 5 歳未満のワクチン未接種児が多く発症したところから、「1 歳のお誕生日に麻疹ワクチンを」のキャンペーンが始まり 3 歳までの接種率は 90% 以上に向上した。2005 年の麻疹報告例数は 545 例と過去最低となり、さらに 2006 年から麻疹・風疹二混ワクチン (MR) 2 回接種が始まり麻疹コントロールは間近と思われた³⁾。しかしながら、2006 年には関東近辺で散発的に麻疹症例が報告され北海道、沖縄に学童の修学旅行等を介して流行が飛び火し、その動向が危惧されていた。2007 年 3 月頃から東京都内の高

校生、大学生を中心に麻疹が流行し、新学期になって流行はさらに拡大しワクチン接種を受けていない典型的な麻疹だけでなく、ワクチン接種を受けていた Secondary vaccine failure (SVF) も多く、典型的な症状をとらない修飾麻疹は診断が困難で、さらに新たな感染源となり地方に感染が拡大し、2001 年の成人麻疹の報告例数を遙かに超えた数が報告された。成人麻疹の報告例数の 50 ~ 60 倍が実際の罹患者数と考えられている。従来の 5 歳以下の麻疹はワクチン接種の拡大により乳幼児での発症は最近数年間と同様に流行規模は小さかった (図 2)。

2007 年の成人麻疹が流行・蔓延した原因としてワクチン接種歴のある成人麻疹の症例は典型的な麻疹の症状をとらず、発熱と軽度の発疹を呈するのみの修飾麻疹で診断が困難であったことがひとつの大きな要因としてあげられる。典型的な麻疹も流行規模が小さくなり、麻疹症例を経験したことのない医師が増えてきており、まして内科医にとって麻疹は念頭になく中毒疹、蕁麻疹等と誤診されて見逃され、こうした患者からまた新たに感染が拡大する。潜伏期間にもかかわらず大学生は休学中に旅行し、感染の拡大に一役買っていたと考えられる。国内旅行のみならずカナダに修学旅行に行った高校生が現地で麻疹を発症したり、日本を訪れた旅行者が麻疹に罹患したり、世界的に麻疹排除に成功している国々から批判を浴びていることが日本では大きく報道されていない。わが国では麻疹撲滅に対する国全体の意識が低く、「ワクチンで予防できる感染症は確実に

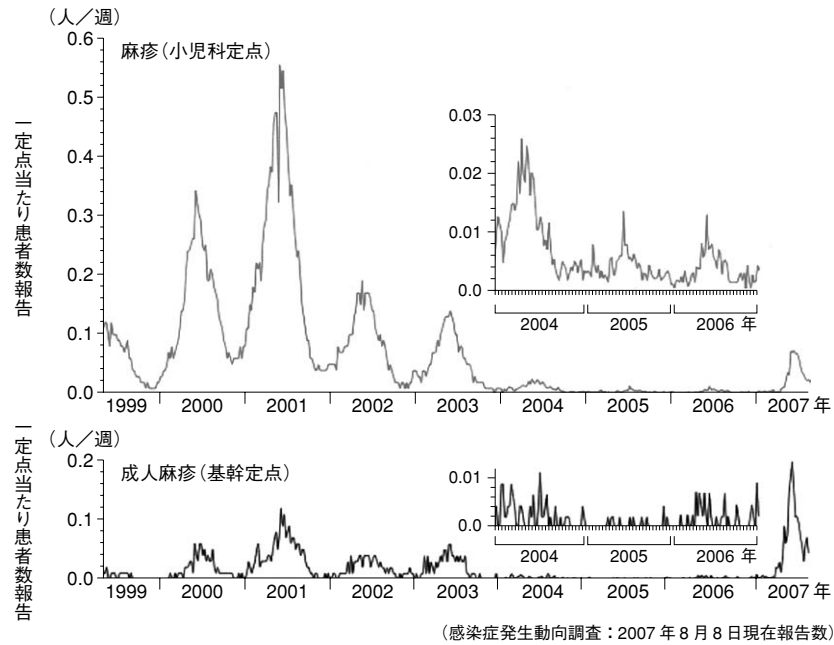


図2 小児科定点の麻疹サーベイランスと成人麻疹のサーベイランス（1999～2007）

予防する。」意識を普及する必要がある。

Ⅱ. 何故、今、大学生に麻疹の流行が？

種痘ワクチンの普及により1980年に天然痘が撲滅され、ポリオ、麻疹等もワクチン接種を推進することでこれらの疾患も撲滅できると考えられた。ポリオ撲滅は2005年为目标であったが未だ撲滅には至らず、麻疹も撲滅に対する障壁が大きいことから、撲滅からトーンダウンして麻疹排除を目標としている。麻疹排除の定義は、ワクチン接種率を上げ集団免疫として95%を維持し自国内での麻疹ウイルスの伝播がなく、外国から持ち込まれても二次伝播がなく感染が拡大しないこととされている。ワクチンで麻疹がいまだにコントロールできない要因として

- 1) 麻疹撲滅に対する行政意識のない国があること
- 2) 成人麻疹、免疫能の減衰と不顕性感染からの伝播
- 3) 人口の都市集中と人口密度の増加

等があげられている⁴⁾。今までの麻疹の流行は乳幼児が主体であったが、2007年の流行は学校・学園の集団生活の場に持ち込まれ、彼らの生活行動範囲が広く感染の拡大を起こしたものと考えられる。

麻疹が流行する背景には感受性者の蓄積と人口の都市への集中が原因となる。乳幼児の麻疹ワクチン接種率が向上している一方、各年代層に数%の割合

で自然感染も受けていない、ワクチン接種も受けていない感受性者が存在する。1989～1993年まで麻疹・風疹・ムンプスのMMR三種混合生ワクチンが使用されたがムンプスの副反応のため中止になり、MMRスキャンダルとして社会問題となった。このことがワクチンに対する不信感を招き、現在の大学生の世代は接種率の低下している世代と考えられる。ワクチン接種歴のない成人麻疹だけでなく、ワクチン接種を受けていても罹患する例も多く報告されている。

麻疹に罹患するとその免疫能は終生維持されるものと考えられ、同様に生ワクチン接種後の免疫能も長期間にわたって維持されるものと考えられていた。現在使用されている高度弱毒生ワクチンの弱毒、低病原性の分子基盤は完全に解明されていないが、生体内での増殖能が野生株と比較して低いものと考えられており、ワクチン接種後の抗体価、免疫能は自然感染より低い⁵⁾。アメリカの予防接種法では1980年代前半までは、小学校入学までに1回の麻疹ワクチン接種を勧奨することで麻疹患者は減少してきた。しかし、流行を抑えることはできずにワクチンをまったく受けていない幼児とワクチン接種を受けている青年層にも発症していた⁶⁾。加えてワクチン接種率が96%を超える小学校でも流行が報告され、5～19歳の麻疹の65%は1歳時にワク

チンを受けており、5歳以下の麻疹はほとんどがワクチンを受けていない幼児で、ワクチン接種歴があるものは8%に過ぎなかった^{7,8)}。1989年に麻疹の流行が報告され、すべての年齢層に発症が認められ、特に15～19歳の罹患率が高かったが、ワクチン接種を受けているにもかかわらず発症する例は当時 Primary vaccine failure と考えられていた^{7,8)}。1989年には学童の免疫レベルを高く維持するために2回接種を受けるように勧奨している。しかし2回目接種の時期については小学入学前と中学入学前と議論が分かれ統一見解を得ることができなかった⁹⁾。

麻疹ワクチン接種後抗体を獲得したにもかかわらず数年経過して麻疹に罹患する SVF の症例が報告されているが、これは決して最近の現象ではなく、アメリカでのその後の流行でも学童の麻疹が発症しているが、ワクチン接種後の年数で罹患率が高くなる SVF 例の占める割合は低いものと考えられていた¹⁰⁾。

Ⅲ. 流行規模が小さくなると ワクチン免疫は減衰する

ワクチン接種後抗体は長期間持続するよう思われていたが、これは社会にある程度麻疹が流行している事で、不顕性再感染を起こし、booster 効果によるものと想定される。麻疹が流行している時期と流行がなくなってからの麻疹中和抗体陽性率をワクチン接種後の年数で調べて図3に示した。姫路市で

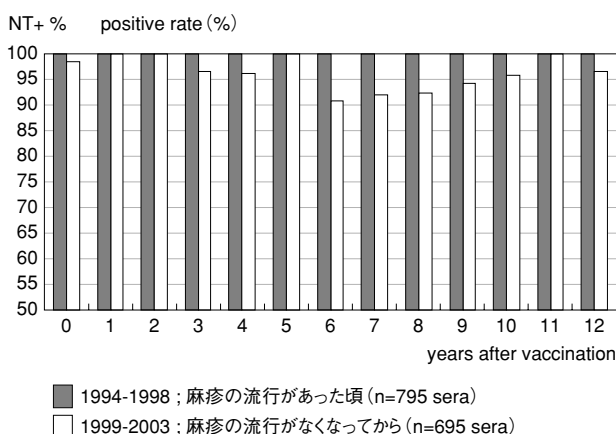


図3 ワクチン接種後の麻疹中和抗体陽性率

姫路市で麻疹は1997年以降流行はなかった。麻疹の流行のあった時期(1994～1998)、流行のなくなった時期(1999～2003)の血清を採取しワクチン接種後の年数で中和抗体陽性率の変化を示した。

はワクチン接種率が93%を超えた1997年以降麻疹の発症はなく、それまでの麻疹の流行があった時期では麻疹ワクチン接種後の中和抗体は10年以上維持されていた。しかしながら、流行がなくなった時期の調査では接種6～7年後には約10%で中和抗体が陰性になり、社会で麻疹がコントロールされてくると不顕性感染を受ける機会が減少し免疫能の減衰がみられることが明らかとなった¹¹⁾。

麻疹の流行がある程度コントロールされてきたことで1回接種後の免疫能は減衰するため、すべての年齢層で感受性者を減らし、高い免疫能を維持することが必要である。1回接種の麻疹有効率は90%で2回接種では95%と報告されており¹²⁾、すべての年齢層で2回接種を受けていることが望まれ、2008年4月から中学1年生、高校3年生を対象に麻疹・風疹混合ワクチンをもちいてキャッチアップキャンペーンが始まる。

Ⅳ. 麻疹ウイルスの変化はあるのか？

麻疹ウイルスはヒトとサル以外に感染することはない。交通手段の発達により世界がより身近なものとなりヒトの動きが早くなると同時に感染症の動きも早く、麻疹ウイルスの伝播も例外ではなく全世界的な視野でその動向に注意を払う必要がある。麻疹コントロールのためには、その伝播経路を明らかとしワクチン接種を強化する必要がある。WHOは現在麻疹の実験室診断に基づいた麻疹サーベイランスを強化するためにウイルス分離、血清診断を世界的に普及させ、さらに、世界各地で流行している麻疹ウイルスの遺伝子学的特徴を明らかにし、新たなウイルス株の出現を観察する麻疹ウイルスの分子疫学調査のためのWHO Lab. Networkを開始した。今までに流行してきた世界の麻疹ウイルスは現在では8群23の遺伝子型に分類されている¹³⁾。

われわれは、1984年以来麻疹流行株の分子疫学の研究を続けており、まとめて図4に示した。1985年以前の流行株はC1、1985～1990年にはD3、1990～1995年までがD5、この時期に日本からの麻疹の伝播から「麻疹の輸出国」と揶揄された^{14～17)}。1997～1999年はChicago type D3に戻り、また2000年頃にはD5に戻っており、2000～2001年の流行に際し中国由来のH1が検出されその後主流株に

なった¹⁶⁾。2004年頃から流行規模が小さくなり地域的な散発流行でD9が山形の中学校で小流行を起こしたことが報告されている。D9はインドネシア東南アジアの流行株でこうした地域への旅行経験はなく東京に遊びに来た際に感染したと推定される¹⁸⁾。

2005年から関東地域において散発流行が観察されD5が検出され、2006年に東京・関東地域で麻疹の小流行があり北海道、沖縄に伝播し、2007年に

は高校生・大学生を中心に大流行し社会問題となった。この流行に際し分離されたウイルスはD5に属するもので、系統樹解析の結果を図5に示した。1990年代から2004年ぐらいまで流行していたD5はPalau.BLA/93(1993年に日本人旅行者がばらまいたウイルス株)で、2007年の流行株はBangkok.THA/93/1に属する異なるsubclusterであることがわかった。Bangkok typeのウイルスは2002年カン

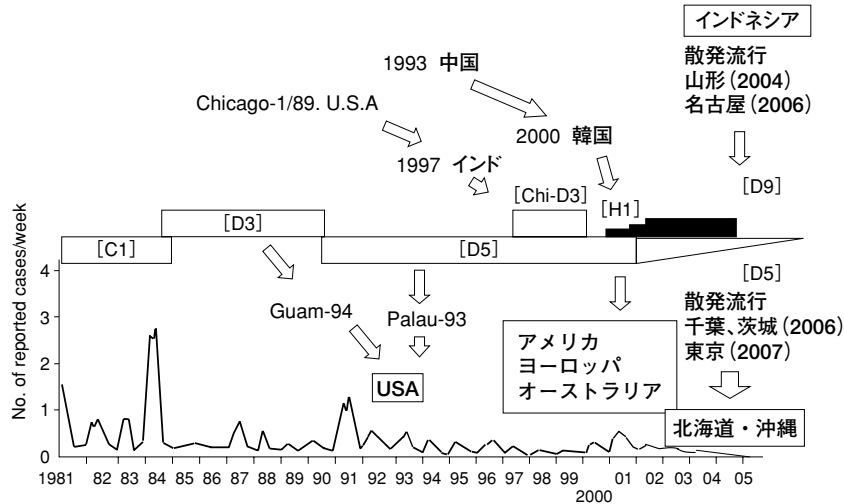


図4 日本の麻疹の流行と流行していた麻疹ウイルスの遺伝子タイプの推移

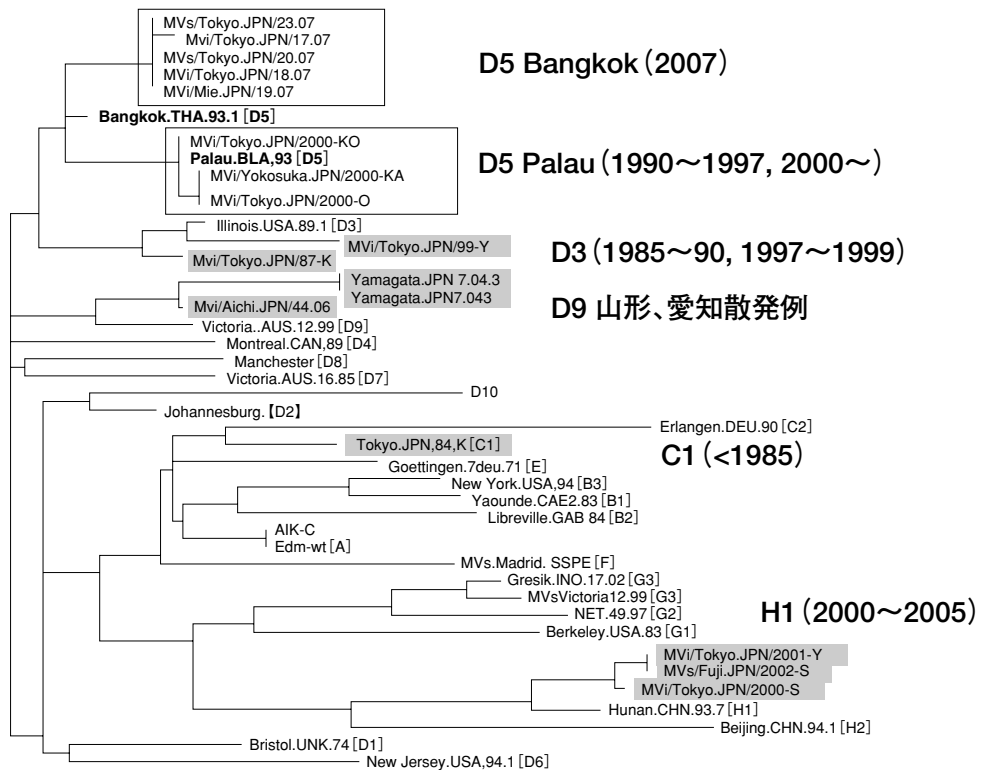


図5 日本で流行してきた麻疹ウイルスと2007年分離株のNタンパク遺伝子C末端150アミノ酸領域の塩基配列の系統樹解析

ボジアのプノンペン、2003年台湾で検出されており昔の土着ウイルスが変異を蓄積したと考えるよりは東南アジアから流入してきたものと考えられる。わが国のワクチン接種率がやっと90%前後になったものの、感受性者は各年齢層で数%~10%弱存在することから一度持ち込まれると全国的な流行となった。2006~2007年にヨーロッパから報告された麻疹ウイルスの遺伝子配列は Bangkok type のもので、日本からの旅行者が輸出したものと考えられている。

ウイルス遺伝子の変異はその抗原性の変化を伴うものであるが、現在世界的に使用されているワクチンは1954年に分離された Edmonston 株から弱毒化されたものであるため、ワクチン株との抗原性の変化が危惧される。血清疫学調査で保存してあった血清を用いて AIK-C ワクチン株、1993年分離株の Palau type D5 に属する MVi/Tokyo.JPN/93-S、2000年に分離された MVi/Tokyo.JPN/31.00、2006年に散発流行例から分離された genotype D9 の MVi/Aichi.JPN/44.06 株、Bangkok type D5 に属する2007年に分離された Mvi/Tokyo.JPN/17.07、MVi/Tokyo.JPN/18.07 に対する中和抗体価を比較し検討した。感染価を100 TCID₅₀にウイルス量を調整して中和抗体価を測定した。結果を図6に示したが、遺伝子タイプの異なる麻疹ウイルスに対する中和抗体価に有意差は認めなかったことから抗原性には差がないと考えられた。麻疹ワクチン接種後の中和抗体の高いレベルでは C1, D3, D5, H1, D9 の各株に対する抗体価に有意差はないが、現行ワクチン接種後の抗体価が低いレベルでは中和できない株もみら

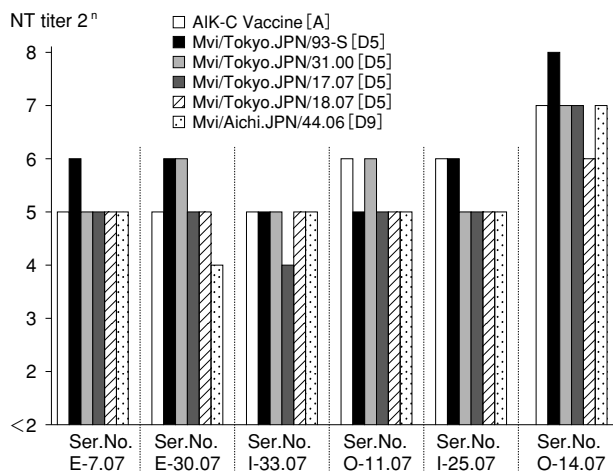


図6 異なる遺伝子タイプに対する麻疹中和抗体価

れ抗原性は少しずつ変化していることがわかったが、中和抗体だけが感染防御に働くわけではなく、流行株麻疹ウイルスは変異しているものの、現行ワクチンは有効である¹⁶⁾。

V. 実験室診断の重要性

麻疹の流行をコントロールするためにはウイルス学的診断に基づいた Laboratory-based surveillance を強化することが必要で、WHO Lab. Network を組織化し、Lab.-based サーベイランスで全例把握を目指している¹⁹⁾。発熱を伴う3日以上続く発疹性有熱疾患の散発例は全例、流行に際しては初期の数例をウイルス学的に診断する方針であるが、日本はいまだに臨床診断に基づくサーベイランスである。2008年から麻疹の全数把握調査が行われることになったが、臨床診断に基づく全数把握でありウイルス学的診断の制度が整備されていないことが問題である。2008年4月から Catch up campaign を行うと麻疹患者は減少し SVF 症例が増えてくる。SVF 症例は一般的には軽症といわれ、軽度の発熱・発疹例は相当数が見逃されているものと考えられ、こうした症例でもウイルスは短期間排出されており、新たな感染源として流行を拡大しているため、こうした症例を確実に診断するためにも全例把握の Lab.-based サーベイランスを組織化する必要がある。

SVF 症例はウイルス排泄期間も短く排泄量も少ないためウイルス分離は困難で、IgM EIA に頼る血清学的診断法も確実ではない。遺伝子診断に頼ることになるが nested PCR となると時間が数時間以上かかることや、contamination の危険性がある。こうした RT-PCR の欠点をカバーできる Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法はわが国(栄研化学)で開発された新しい遺伝子増幅法である。63℃の一定温度で特異的なプライマーを設定することで2本鎖DNAをはがしながらDNA合成が進展する *Bst* polymerase を使用し、60分以内に結果を得ることができる等の特徴がある²⁰⁾。われわれが行っている麻疹の RT-nested PCR 法と RT-LAMP 法を図7に示した。麻疹ウイルス遺伝子型別分類の target 領域である麻疹ウイルスの N 蛋白 C 末端領域に RT-PCR をデザインし、更にその領域の中の200塩基を target とした RT-LAMP プライマーを設定し

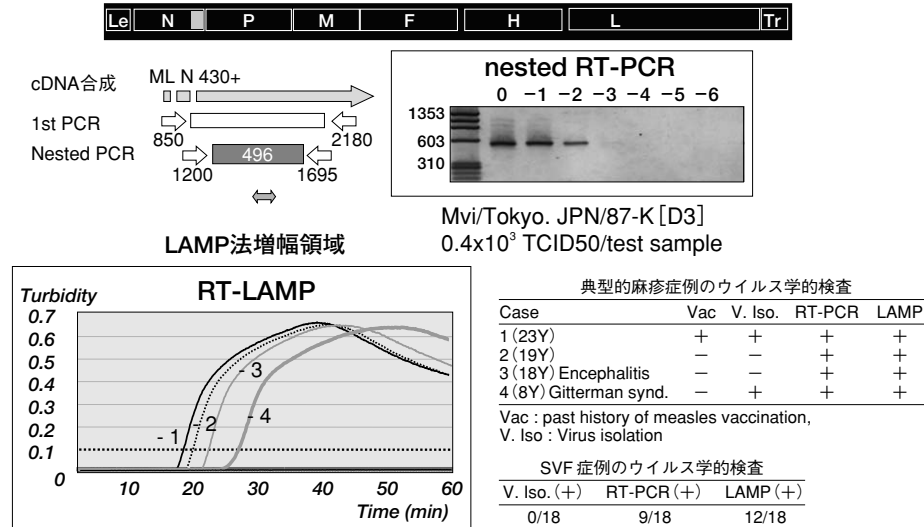


図7 麻疹ウイルスのRT-PCRとRT-LAMP

た。従来のRT-PCR法と比較するとウイルス培養液 200ul (0.4×10^3 TCID₅₀) からRNAを抽出しRT-LAMP法では 10^{-4} 希釈まで検出されるが、RT-PCRでは 10^{-3} 希釈までと10倍感度が高いことがわかった²¹⁾。2007年の流行時のウイルス学的検査の結果を示した。4例の典型的な症例では2例からウイルスが分離され全例遺伝子が検出された。成人麻疹でワクチン接種のない初感染例では脳炎の合併例等通常の麻疹と同様に重症例があることが再認識させられた。一方、15歳以上のワクチン接種歴のある18例ではウイルス分離はできなかったが、9例(50%)からRT-PCR法で遺伝子が検出されたがRT-LAMP法では12例(67%)から遺伝子が検出された。成人麻疹は発熱・発疹のみで典型的な症状を示さない症例が多く臨床像からでは診断が困難である。また、こうした症例でも短期間ではあるがウイルスを排泄しており確実に診断し感染の拡大を予防する観点から高感度に遺伝子を検出でき、信頼性の高いRT-LAMP法は遺伝子迅速診断キットとしての利用価値は高いものと考えられる。麻疹ウイルスだけでなくIndex caseを確実に診断できるとワクチンでその後の感染の拡大を予防できることから風疹、ムンプス、水痘等のLAMP法の利用価値は高いものと考えられる²²⁻²⁴⁾。

インフルエンザの迅速診断キットが普及したことでインフルエンザに対するものとの考え方、考え方が大きく変化した。LAMP法は遺伝子抽出後反応液を調整し60分以内に結果を得ることができること

から、遺伝子迅速診断キットとしてもっと普及すべき検査法である。現段階では、臨床検体から遺伝子抽出の工程があるためベッドサイドでの診断キットまでには普及できないが、病院レベルの検査室や地方衛生研究所で実施することで感染症対策に有用な手段となる。

VI. 今後の対策

2006年からMR2回接種が始まり、MR IIの接種率は70%前後でMR I, IIの接種率95%をめざし、2008年から中学1年生、高校3年生を対象にMR追加接種のキャッチアップキャンペーンを5年間続ける方針である。米国、韓国では小学校入学時に2回接種していることが要求されるが、わが国ではこうした制度がとれない現状である。2007年の大学キャンパスの麻疹流行を反省し、多くの大学では入学時にMRワクチン2回接種の証明書を提出させることを条件とする等の方策が執られている。全国各都道府県に麻しん対策会議を組織し麻疹対策、ワクチン接種推進の具体的な対策案が検討されている。ただし、小学3年生以上はMR2回接種の恩恵を受けていないこと、キャッチアップの対象でない年齢層は公費対象ではないこと、いまだに、神奈川県をはじめ麻疹がくすぶっていることから2008年4~5月の流行が危惧される。また、症例全数把握体制が組織化されているが、WHOの推奨する実験室診断に基づいたサーベイランスを実現する必要がある。

文 献

- 1) WHO : WHO-UNICEF joint statement on strategies to reduce measles mortality worldwide. *Wkly Epidemiol Rec* **77** : 224-228, 2002.
- 2) WHO : Progress in reducing global measles deaths : 1999-2004. *Wkly Epidemiol Rec* **81** : 89-96, 2006.
- 3) National Institute of Infectious Diseases and Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health, Labour and Welfare.: Measles and rubella in Japan, as of March 2006. *IASR* **27** : 85-87, 2006.
- 4) Orenstein W. A., Strebel P. M., Papania M. J., et al.: Measles eradication : Is it in our future? *Amr J Public Health* **90** : 1521-1525, 2000.
- 5) Strebel P. M., Papania M. J., Halsey N. A.: Measles vaccine. In *Vaccines*, 4th Edition. Eds. Plotkin SA, Orenstein WA, Saunders Co. Philadelphia 2004, pp389-440
- 6) Markowitz L. E., Preblud S. R., Orenstein W. A. : Patterns of transmission in measles outbreaks in the United States, 1985-1986. *N Engl J Med* **320** : 75-81, 1989.
- 7) Gustafason T. L., Lievens A. W., Brunnell P. A., et al.: Measles outbreak in a fully immunized secondary-school population. *N Engl J Med* **316** : 771-774, 1987.
- 8) Anders J. F., Jacobson R. M., Poland G. A., et al.: Secondary failure rates of measles vaccines : a metaanalysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J* **15** : 62-66, 1995.
- 9) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases : Age for routine administration of the second dose of Measles-Mumps-Rubella vaccine. *Pediatrics* **101** : 129-133, 1998.
- 10) Kolase M. S., Klemperer-Johnson S., Papania M. J.: Progress toward implementation of a second-dose measles immunization requirement for all schoolchildren in the United States. *J Infect Dis* **189**(Suppl 1) : S98-103, 2004.
- 11) Okafuji T., Okafuji T., Fujino M., et al.: Current status of measles and sero-epidemiology in Japan. *J Infect Chemother* **12** : 343-348, 2006.
- 12) Hennessey K. A., Ion-Nedelcu N., Craciun N. D., et al.: Measles epidemic in Romania, 1996-1998 : assessment of vaccine effectiveness by case-control and cohort studies. *Am J Epidemiol* **150** : 1250-1257, 1999.
- 13) WHO : New genotype of measles virus and update on global distribution of measles genotypes. *Wkly Epidemiol Rec* **80** : 347-351, 2005.
- 14) Rota J. S., Heath J. L., Rota P. A., et al.: Molecular epidemiology of measles virus: identification of pathways of transmission and implications for measles elimination. *J Infect Dis* **173** : 32-37, 1996.
- 15) 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* **52** : 113-120, 1997.
- 16) Zhou J., Fujino M., Inou Y., et al.: H1 genotype of measles virus was detected in outbreaks in Japan after 2000. *J Med Virol* **70** : 642-648, 2003.
- 17) Nakayama T., Fujino M., Yoshida N., et al.: Molecular epidemiology of measles virus in Japan. *Pediatr Int* **46** : 214-221, 2004.
- 18) Mizuta K., Abiko C., Murata T., et al.: An outbreak of measles virus infection due to a genotype D9 at a junior high school in Yamagata, Japan in 2004. *Jpn J Infect Dis* **58** : 98-100, 2005.
- 19) WHO : Global measles and rubella laboratory network - update. *Wkly Epidemiol Rec* **80** : 384-388, 2005.
- 20) Notomi T., Okayama H., Masubuchi H., et al.: Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* **28** : e63. 2000
- 21) Fujino M., Yoshida N., Yamaguchi S., et al.: A simple method for the detection of measles virus genome by loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *J Med Virol* **76** : 406-413, 2005.
- 22) Mori N., Motegi Y., Shimamura Y., et al.: Development of a new method for diagnosis of rubella virus infection by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* **44** : 3268-3273, 2006.
- 23) Okafuji T., Yoshida N., Motegi Y., et al.: Rapid diagnostic method for detection of mumps virus genome by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* **43** : 1625-1631, 2005.
- 24) Okamoto S., Yoshikawa T., Ihira M., et al.: Rapid detection of varicella-zoster virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method. *J Med Virol* **74** : 677-682, 2004.