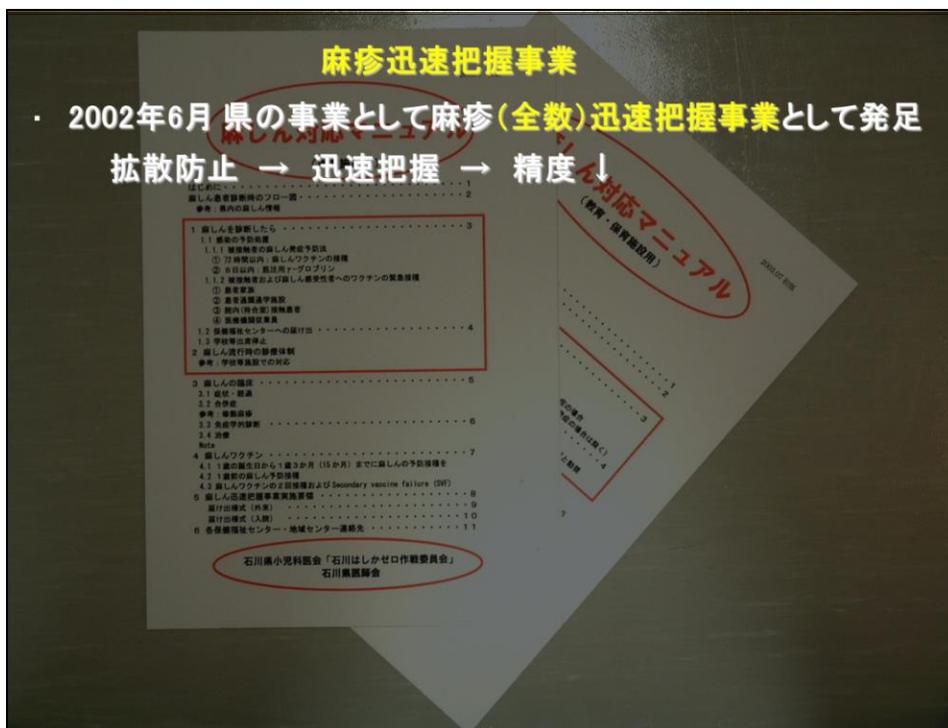


今日の話は「診断の問題点」についてのお話です。医師以外の方はちょっと専門的で退屈かもしれません。麻疹の診断って難しいんだと聞いていて下さい。

スライドのバックは広島球場のレフトスタンドです。全国の小児科医有志でワクチン接種推進の看板を出しております。私もスポンサーの一人です。野球のテレビ中継の時にちょっと気をつけて見て下さい。



さて、麻疹の全数把握は石川県が全国に先駆け
 2002年の6月に 県の事業として実施しました。
 拡散の防止を目的として 迅速さに重点を置いた為
 結果としてやや精度に欠ける気来があったようです。
 すなわち



迅速把握事業実施の丁度1年後 新潟での高校剣道大会から波及して金沢工大で 麻疹のアウトブレイクがありました。スライドはその時のワクチンの集団接種の様態です。その騒ぎの時麻疹届出者65名の本人からの聞き取り調査と 診断医療機関への問い合わせが出来ました。その内47名で信頼に足るデータが得られ、その内31例がどうも麻疹らしい。16名は違うかもしれない。・・・という歯切れの悪い結果となり、症状や抗体検査だけでは限界があるという事が判りました。

麻疹迅速把握事業

- ・ 2002年6月 県の事業として麻疹(全数)迅速把握事業として発足
拡散防止 → 迅速把握 → 精度 ↓

ex 金沢工大(2003.6) 43例迅速把握事業登録
(70例:大学へ申告)
麻しん対応マニュアル 47例(+18例)調査マ 31例 麻疹
16(+18)例 非麻疹?

- ・ 2006年8月 実施要領一部改正 → 精度 ↑
 - ・ 原則ウイルス学的検査(PCR)実施
 - ・ 追加報告(修正・削除)を簡単・確実に

2007年4月～8月 全国～石川県内流行

そこで2006年に全数把握事業の内容を改正し、麻疹ウイルスそのものの抗原検査である「PCR」を原則実施する事にしました。

麻疹迅速把握事業

- ・ 2002年6月 県の事業として麻疹(全数)迅速把握事業として発足
 拡散防止 → 迅速把握 → 精度 ↓

届出時期
 ex 金沢工大(2003.6) 43例迅速把握事業登録
 (70例:大学へ申告)
 47例(+18例)調査 → 31例 麻疹
 16(+18)例 非麻疹?

届出場所
 2006年8月 実施要領一部改正 → 精度 ↑

- ・ 原則ウイルス学的検査(PCR)実施
- ・ 追加報告(修正・削除)を簡単・確実に

2007年4月~8月 全国~石川県内流行

- ・ 2008年1月 国の事業として麻疹全数把握が施行

すると、又その1年後・昨年であります、全国に麻疹が流行し、石川県にも飛び火がありました。今日はその飛び火した分のまとめであります。

国の麻疹全数報告システム（2008/1/1～）

届出のために必要な要件

ア：麻疹（検査診断例）

臨床症状の3つすべて、かつ、病原体診断のいずれかを満たすもの

イ：麻疹（臨床診断例）

臨床症状の3つすべてを満たすもの

ウ：修飾麻疹（検査診断例）

臨床症状の1つ以上、かつ、病原体診断のいずれかを満たすもの

届出に必要な臨床症状

ア 麻疹に特徴的な発疹
イ 発熱
ウ 咳嗽、鼻汁、結膜充血などのカタル症状

届出に必要な病原体診断

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	咽頭拭い液、血液、髄液
検体から直接のPCR法による病原体の遺伝子の検出	
抗体の検出（IgM抗体の検出、ペア血清での抗体陽転又は抗体価の有意の上昇）	血清

その全国の麻疹流行のお陰というか、今年から全数把握が国の施策として6年遅れて開始されました

その今年から開始された全国の全数把握事業の麻疹の届出の分類です。

ア：検査で確認された麻疹と思われる症例

イ：臨床症状だけで麻疹と思われる症例

ウ：検査で麻疹と思われるが、麻疹とは今一のもの・・・高校生・大学生は実際ほとんどこれで診断が難しい。実際はどれも難しいのですが・・・

対象：2007年に石川県麻疹迅速把握事業に報告された134例

134例中 登録：74例 削除：60例

134例中 PCR実施：71例(53%) PCR未実施：63例(47%)

PCR実施71例中 咽頭拭い液：24例 血液：6例
咽頭拭い液+血液：41例

PCR実施71例中 陽性：35例 陰性：36例

134例中 EIA-IgM測定：105例 (うちペア採血11例)

EIA-IgG測定：78例 (うちペア採血8例)

抗体価未測定：28例 (うちPCR実施：18例 PCR未実施：10例)

そこで昨年県に一旦登録された症例134例、つまり登録されて麻疹ではないと削除された60例と麻疹のまま残った74例について、届け出た医療機関に後からアンケートをとり、その麻疹の真偽を検証しました。

134例中71例約半分がPCRを実施されていました。実は途中で予定以上に検査数が

多くなり、予算上の問題で制約がかかった事は御存知と思います。

PCRで71例中35例が陽性でありました。それとEIAのIgM,IgGが検査してあるものをとからめて今回検討しました。

PCR検査: 1~2日で結果、(高価)

咽頭拭い液と血液を共に検査した41例 (→内22例陽性)

		咽頭拭い液	
		陽性	陰性
血液	陽性	16	2
	陰性	6	17

- ・できれば両方の検体を用いて検査することが望ましい。
- ・どちらかということになれば咽頭拭い液のほうがベター。

将来 → LAMP法(数時間で結果、安価)

まず、抗原検査であるPCRから。結果は抗体検査よりも早く判るのですが、高価なのが難であります。そのPCRを咽頭と血液両方とも検査してあるもの41例を検討してみました。

咽頭は22 ; 19、血液は18 : 23で咽頭の方が検出が高いようでした。先程少し触れたようにPCRコストが高いのが問題点で、どちらか選ぶなら咽頭の方がベターと思われました。

しかし、コストがその1/10で、しかも感度がもっとよく、時間もかからないLAMP法が開発され、一応は準備はされているので 出来たら将来そちらの方が望ましいと思われれます。

PCR検査の有用性

- ① 検査の信頼性
- ② 検査結果が早く判明

ワクチン株と野性株の鑑別に有用であったPCR陽性の2例

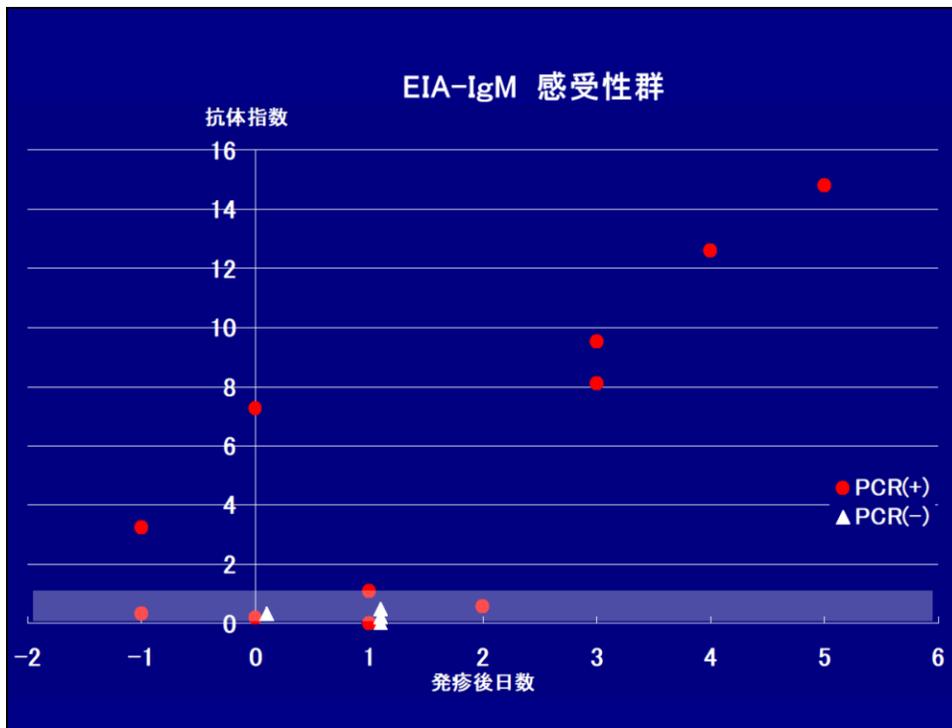
No.	年齢	ワクチン接種	発熱	発疹	Koplik	カタル症状	EIA-IgM	EIA-IgG	PCR-RFLP
1	1y	MR定期 (4/20)	+	+	-	+	1.39 (5/4)	5.4 (5/4)	ワクチン株
2	15y	緊急 (5/22)	+	+	+	+	0.31 (5/30)	ND	野性株

PCR検査はワクチン株と野性株の鑑別にも有用である。

PCRの有用性は

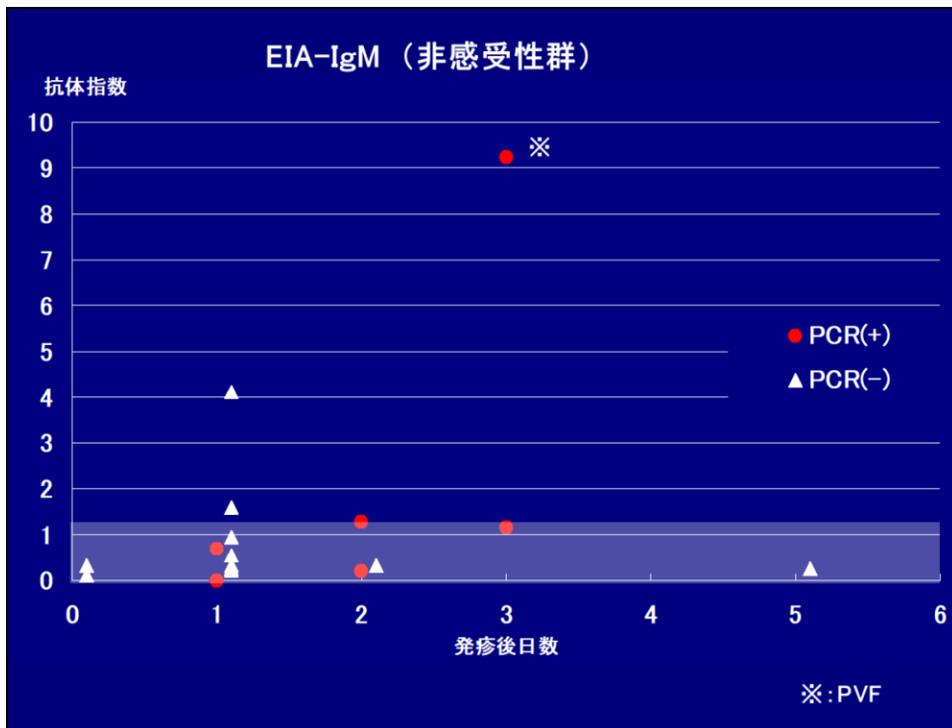
1：直接抗原を検査しているという検査結果の信頼性があり、今まではGolden method的に考えられていました。

2：そしてPCRは結果が大体1日位で早く判明する事です。、
また、ここにある2つの症例は、緊急にワクチンを接種したのですが、共に7-8日目に発熱そして発疹がでました。PCRも(+)だったのですが、シークエンスする事で上段の例はワクチンによるもの、下段の例は野生株で接種が遅かったというのがPCRによって判り、●そういう意味においてもPCRは非常に有用である事が判ります。

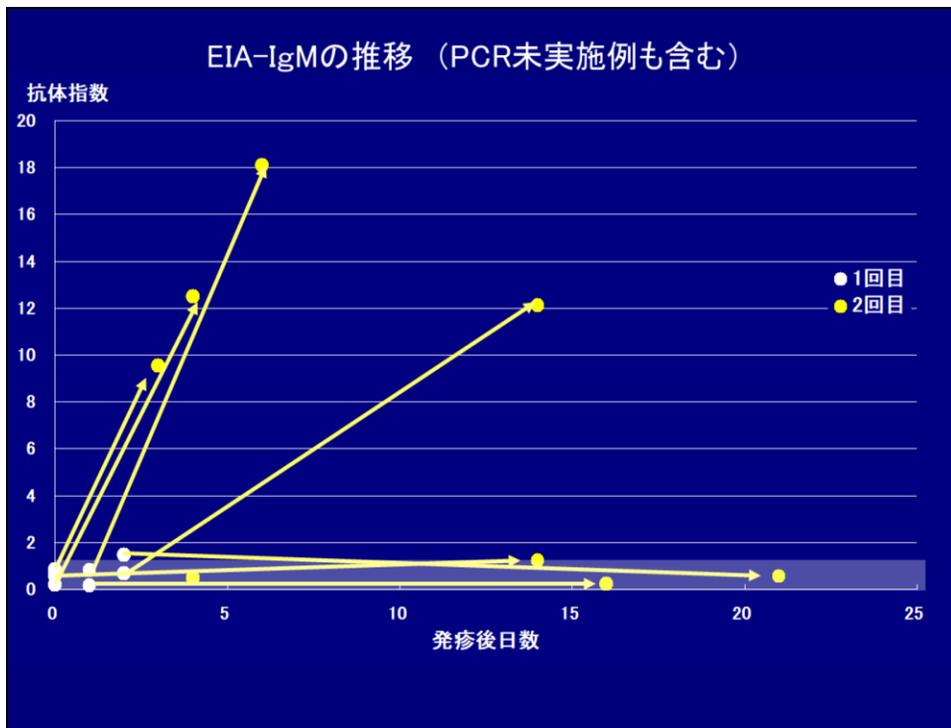


感染による生体の反応である抗体測定での問題点についてです。

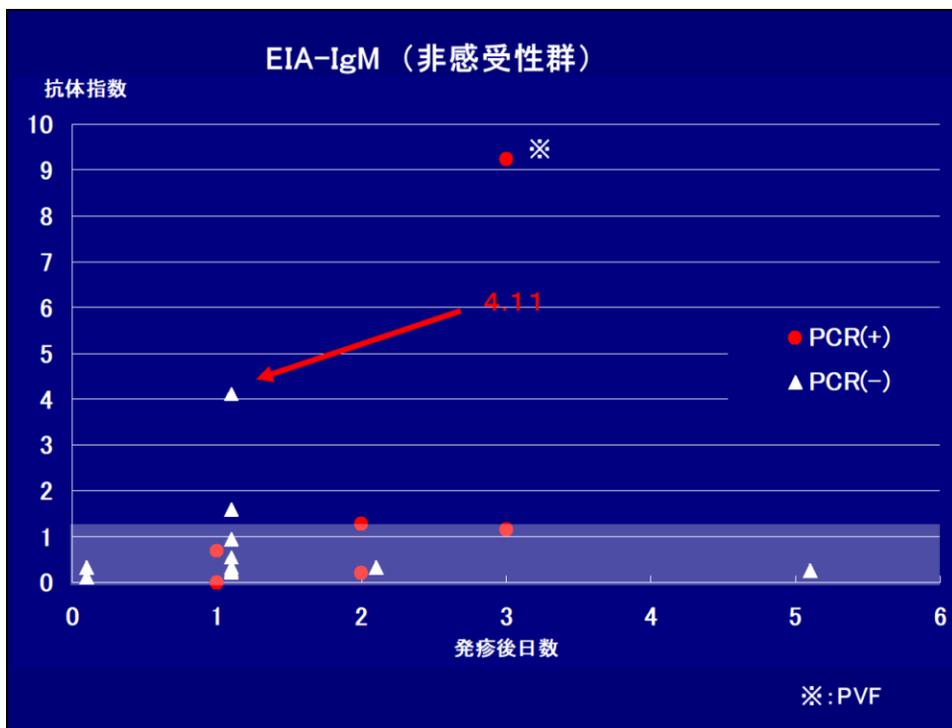
これは予防接種も既往もない、所謂感受性者のEIA-IgMの測定結果です。IgMは感染早期に出てくる抗体であります。赤色がPCR(+)の白色の三角が(-)の症例です。発疹3日目までは抗体が上がってこない例があります。



予防接種を済ませている非感受性者です。実はたまたまPCRを実施したものの中には高い症例はありませんでした。※の症例は抗体と抗原の結合の指標であるavidityが低くPVFと思われた症例であります。



後からもう一度IgMを測定した症例です。感染が成立すると4日目以後には上がってくるので、高くない場合は再度抗体チェックが必要です。逆に言えば3日迄はIgMが低いから麻疹ではないとはいえません。



先程スライドですがIgMが4.11と陽性なのにPCRが（-）の症例がありました。

偽陽性IgM症例(PCR陰性例)

(沖縄県はしかゼロプロジェクト)

月齢	エピソードから最初の検査まで	検査日	IgM	IgG
8m	1週間以内	2月14日	1.58	2.0
		3月18日	0.58	2.8
10m	4週間	7月9日	3.87	2.1
		7月24日		2.0未満
11m	1週間以内	8月12日	0.94	2.0未満
		9月13日	0.6	2.0未満

3例ともワクチン歴なし

IgM抗体 : 判定保留 0.8~1.2

IgG抗体 : 判定保留 2.0~3.9

これは沖縄の浜端先生からお借りしたスライドですが、やはりIgMが3.87でPCR（-）の症例があると報告しています。

EIA-IgM偽陽性の症例

年齢	ワクチン 接種歴	Koplik	咽頭 PCR	麻疹 IgM	麻疹 IgG	パルボ B19-IgM	備考
		カタル					
28y	+	—	ND	1.27 6/7	ND	11.87 6/7	関節痛(+) 筋肉痛(+)
		—					

Parvovirus B19, Herpesvirus 6, Enterovirus 等で
EIA-IgM偽陽性になる事あり(WHO)。

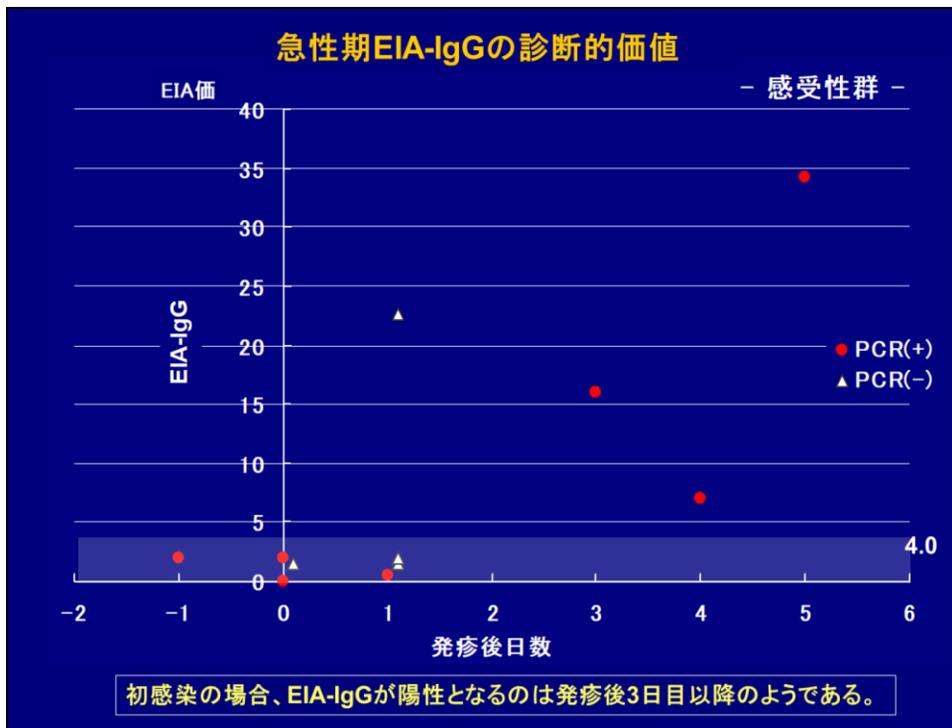
・IgM>5であれば麻疹確定と考えられる。

(ワクチン接種後3ヶ月以内の症例を除く)

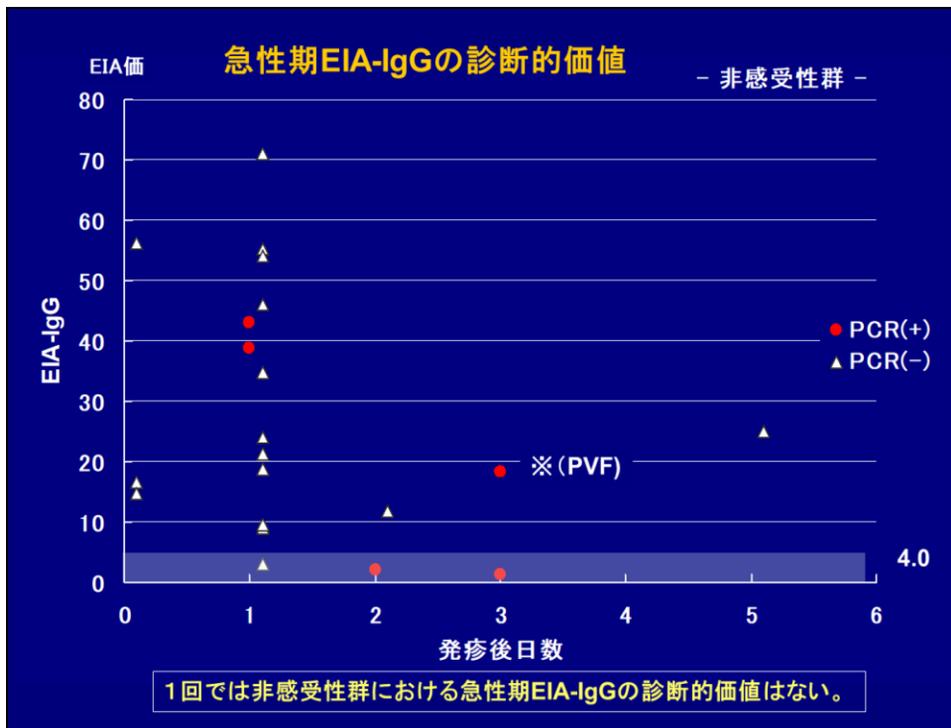
また、これは我々の症例ですがIgMが1.27と陽性だったのですが結局、伝染性紅斑のパルボウイルスB19の抗体が上昇した例がありました。

伝染性紅斑、突発疹、エンテロウイルス感染症でIgMが疑陽性になる事はWHOからも指摘されています。

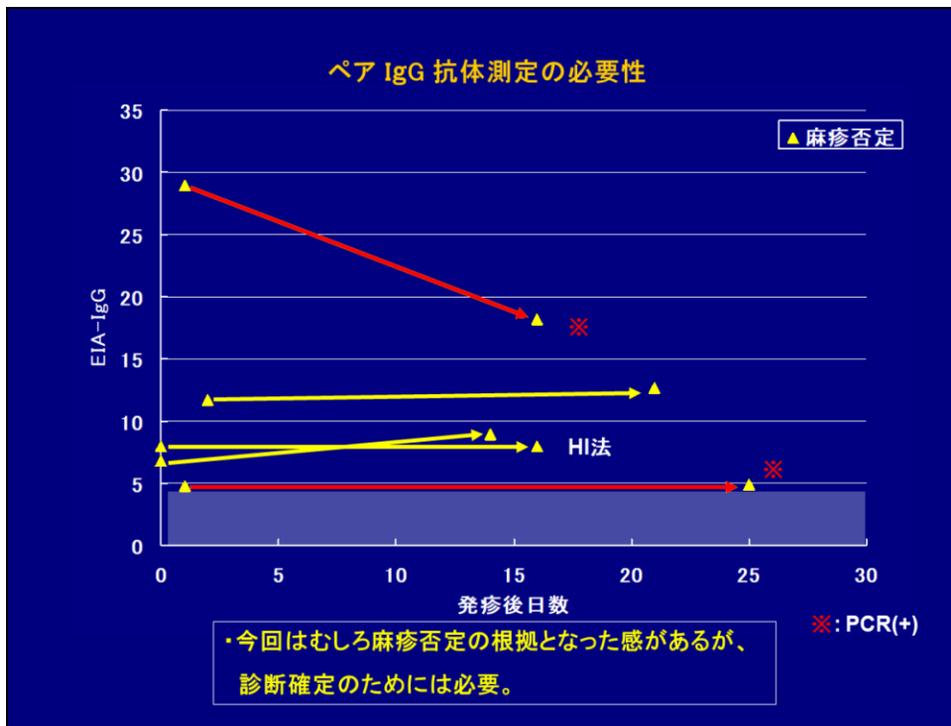
沖縄も我々もIgM>5であれば麻疹確定と考えられる。逆に言えば5未満では麻疹と確定出来ないではないかという事を提案しています。コマーシャルラボのEIA-IgMのカットオフ値設定の問題があるのかもしれませんが。この事は今年4月のワクチン学会で話題になったと聞いております。



IgGです。●今まで感作されていない群ですが抗体があがってくるにはIgMと同様3日以上かかるようです。



予防接種を受けている群にとっては、元々IgGがある訳で、●一回だけのIgG検査ではあまり診断に関して情報が得られないようです。

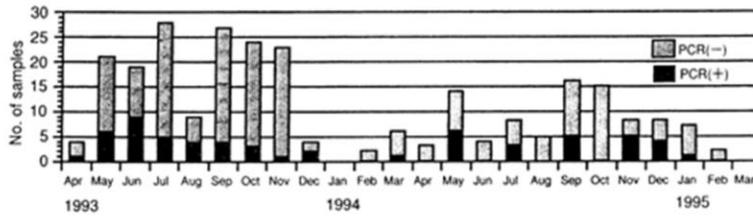


しかし、ペア血清で抗体の上昇で麻疹であると確認するのですが、昨年の我々の症例ではPCR (+) の場合、それで2回目のIgGの検査がなされず検査を終了した例がほとんどで、●結果として麻疹でない事を確認する事になったようです。

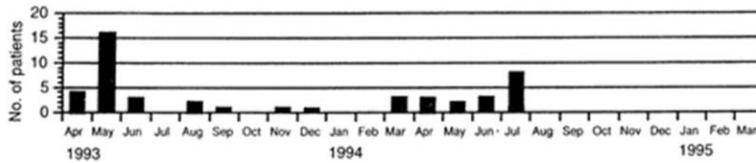
しかし、この赤色の2例はPCR陽性の症例です。IgMは共に陰性でした。しかも後日シーケンスにて野生株と確認されました。どのように解釈すべきか悩みました。すると

健康小児からの麻疹ウイルス遺伝子の検出と麻疹流行との関係

A)健康児のリンパ球からの麻疹ウイルス遺伝子の検出



B) 麻疹患者数



中山哲夫:臨床とウイルス 30(1):9-14、2002

中山らは流行期に健康小児の25%で血液のPCRで麻疹遺伝子を検出したと以前に報告しています。

麻疹におけるPCR法の問題点

PCR偽陰性: 麻疹では感染力のある時期に適切に検査が行われれば、偽陰性はないと考えられる。

PCR偽陽性: PCR法は高感度のため偽陽性がある。沖縄県の咽頭ぬぐい液174例では2例の偽陽性が見られた。 $2/177=1.1\%$

検査数の限界: 報告数が多いと対応できないマンパワー、予算の問題

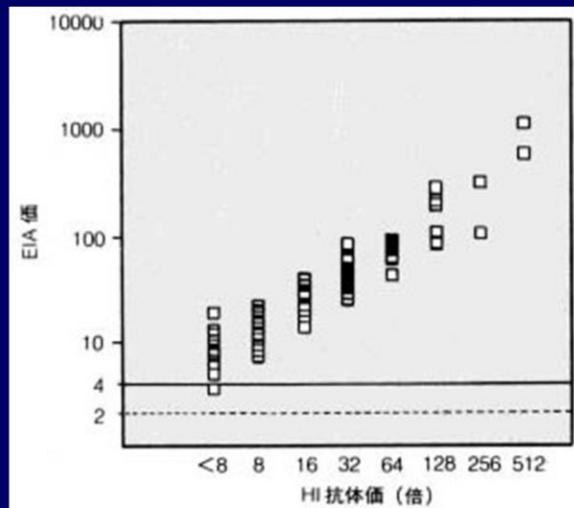
又、沖縄でも174例中2例そのような報告をしています。

先程の症例はどれもPassenger virus の存在のようです。即ち発熱した時にたまたまウイルスがいたというだけで、感染は成立しなかった。・・・という事になります。

この事はPCR (+) だから麻疹といえない事もある。Golden methodと云えないという事になります。経過がおかしい時はIgGで抗体の動きで確認をする必要があります。

麻しんIgG抗体 : EIA値とHI抗体価の相関

(SRLのホームページより)



感染研のガイドラインではEIAは定性検査で定量的意味はないといっていますが、HIの検査が出来なくなっている現在の状況では、EIAはこのSRLスライドではHI、他に中山らはNTとも相関するという報告もあり、今後データを集めてEIA-IgGについてあるいはなにをもって抗体上昇とすべきか検討されるべき課題だと思います。



Koplik斑(+)の診断的価値

対象: Koplik斑所見の記載があり、PCRを実施した59例

		PCR	
		陽性	陰性
Koplik	+	17	2
	-	11	29

Koplik斑(+)とPCR陽性の一致率は高い。

・Koplik斑の有無をしっかり診察することは臨床診断にとって重要。

コプリック斑とその信頼性であります。Koplik斑があれば麻疹の可能性は非常に高くなるデータであります。 ●後からのアンケートの結果を含んでいるので、カルテに(±)と記載していても、PCRなどの結果を見て(+)・(-)と報告される可能性が高くバイアスがかかったデータだろうと私は思っています。

。

- ①Koplik斑の有無
- ②PCR検査の結果
- ③EIA-IgM \geq 5の有無
- ④ペアIgG抗体の上昇の有無
- ⑤麻疹患者との濃厚接触歴の有無

を勘案し、後方視的に
報告例を見直すと・・・

	麻疹 33	麻疹疑 23	非麻疹 78
登録例 74	32	18	24
削除例 60	1	5	54

・登録例のなかに非麻疹例が多く含まれていると思われる。

Koplik斑、PCR、IgM、IgG、接触歴などをスコア化して、レトロスペクティブに検討すると、麻疹として登録が残っている74例中32例だけが麻疹、グレーゾーンが18例、非麻疹が24例となり、削除された例からも麻疹らしいのが1例ありました。登録例の中に非麻疹が多く含まれていると思われました

結語

- 1) PCRは迅速性・信頼性から麻疹の診断にとって非常に有用であった。
 - ・抗原検査である・・・golden method
(passenger virus という例外あり)
 - ・ワクチン株と野生株の鑑別
- 2) EIA-IgM抗体は発疹3日までは上昇しない事がある。
 - ・陰性の場合発疹4日以後で再確認。
- 3) EIA-IgM抗体はカットオフ値の設定に検討が必要。
 - ・抗体指数 ≥ 5.0
- 4) EIA-IgG抗体はペアで検査して価値がある。
 - ・異常経過の場合は診断に必須である。

今までのおしゃべりした事のまとめです。

検査室診断はPCR（将来LAMP法）は非常に有用であるが例外がある。

IgMは発疹3日までは(一)の事がある。またIgMのカットオフ値の設定で検討が必要。

異常な経過の場合はIgGをペアで検査し評価する事が必要

以上です。