

人類と感染症との闘い

—「得体の知れないものへの怯え」から「知れて安心」へ—

第7回「麻疹（はしか）」—天然痘と並ぶ2大感染症だった

かとう しげ たか
加藤 茂 孝
Shigetaka KATOW

I. 麻疹の3エピソード

1. コナ・コーヒー

2005年の正月を、私はアメリカと日本に分かれていた家族が合流したハワイで迎えた。オアフ島からハワイ島に渡りコナ Kona に泊まった。コナはコーヒーで有名であるが、そのコナ・コーヒーの誕生には、実は麻疹が大きな原因であったことをその時に知った。

ハワイ王国のカメハメハ Kamehameha 2世（カメハメハ大王の子）とカママル Kamamalu 王妃が英国に旅行し、麻疹にかかり2人ともそこで亡くなった（1824年）。そもそも太平洋諸島の人々は麻疹の免疫がなかった上に、大人の麻疹は一般に小児よりも重症化する傾向がある。オアフ島の知事のボキ Boki は、2人の遺体を船に載せてハワイまで運んだ。途中船はブラジルのリオデジャネイロに寄港したが、そこでボキはコーヒーの木を入手して持ち帰った。さらにオアフ島からハワイ島のコナに持ち込まれた。現在、ホワイトハウスの公式晩餐会のコーヒーは必ずコナ・コーヒーを使う。

2. 2007年、大学の困惑—成人麻疹

2007年、日本の高校・大学は「成人麻疹」で大きく揺れた。学生に麻疹患者が発生したからである。麻疹は感染力が強いので、1人でも患者が出れば、ほとんどの場合感染が学校内に広がり、学校当局は対策に翻弄された。あげくの果てには学級閉鎖、学校閉鎖にまで事態は拡大した。高校73校、大学83校が休校した。このような事態は、インフルエンザ

を除いて、感染症ではかつてなかったことである。学校関係者の最大の驚きは、「子供の麻疹が、なぜ大人に？」であった。

麻疹ワクチンが1978年に定期接種として小児に導入されて以来、日本における麻疹の患者総数は、導入前の1/100～1/1000にまで減少し、現在では周囲に麻疹患者を見ることが少なくなっていたので、なおさら驚きが大きかった。

小児期に麻疹のワクチンを打たなかった子供が成人（といっても10代後半から20代前半）になって初めて麻疹に罹った場合と、ワクチンを打っていたにもかかわらず、麻疹の感染を防げなかった場合との2つがあった。

この経験から、教育委員会や各大学などは、感染症対策の重要性に改めて気付き、入学時の麻疹などに対するワクチン接種記録の確認、免疫の有無の検査や、ワクチンの無料接種などの方策を導入した。また、厚生労働省も成人麻疹対策を主な目的として、急拠2008年4月から中学1年生と高校3年生にもワクチン接種を開始した（5年間限定）。これらが効果を発揮して、2008年には全年齢でまだ11,007人の患者がいたが、2009年には741人となり、麻疹はもはや話題にならなくなるほど減少した。

麻疹の感染力の強さと、普段は軽視していたワクチンの絶大なる効果との2つを強く印象づけた騒ぎであった。感染症もまた「天災は忘れた頃にやってくる」（寺田寅彦）のである。

3. 麻疹で片目を失明

2010年3月21日の朝日新聞朝刊に、1歳の時に罹った麻疹で片目の視力を無くしたという、現在80歳の墓守の女性を取り上げられていた。麻疹が脳

炎や SSPE (Subacute Sclerosing PanEncephalitis、亜急性硬化性全脳炎) を起こすことについては良く知っていたけれども、失明の原因になることは知らなかった。少し前までは、麻疹で苦しめられたヒトは予想以上に多かったことに驚かされた。調べてみると戦後まで、麻疹が多くの人の失明の原因になっていた*¹。天然痘による失明に次いで多かったと思われる。

II. 麻疹の歴史

1. 麻疹ウイルスは牛から

麻疹ウイルスは、その遺伝子が1本鎖のマイナスセンスのRNAであり、パラミクソウイルス科 *Paramyxoviridae* パラミクソウイルス亜科 *Paramyxovirinae* のモービリウイルス属 *Morbillivirus* に属する。モービリはラテン語の morbus (disease 病気) に由来する。つまり、かつてヨーロッパ社会では病気といえすなわち麻疹だったのである。麻疹はそれぐらい重篤で、かつ誰もが罹る病気であった。

モービリウイルス属の中で、類縁ウイルスの遺伝子について系統関係を比較してみると、麻疹ウイルスは独立した分岐を作らず、ウシのウイルスである牛疫 Rinderpest ウイルスと同じ分岐に属する。こ

れは、麻疹ウイルスが牛疫ウイルスを起源としているからであると考えられている*² (図1)。ヒトが昔、牛を家畜化する過程で、現在の牛疫ウイルスの祖先ウイルスの中にヒトのレセプター (受容体) を利用できるものが現れ、現在のヒト麻疹ウイルスへ進化したと考えられる*³。ウシの家畜化が始まったのは、1万年ぐらい前といわれている。

しかし、麻疹のある程度の流行が起きるためには人口が25万人程度は必要とされるので、それが可能になったBC3000年の中近東地域が流行の最初の地ではないかと考えられている*⁴。

2. 麻疹、はしかの語源

「はしか」の語源は「はしかい」(かゆい) に由来する。麻疹になると、喉や皮膚がチクチク、ヒリヒリとした感じになるが、それが麦の穂先でこすった感じと同じであることから来ている。私は三重県育ちであるが、子供の頃に「はしかい」という言葉をよく使った記憶がある。麻疹の場合、皮膚よりは喉の「チクチク」した症状を主に表現した言葉であろう。「麻疹」は中国由来の語で、発疹の形や色が麻の実のように見えるところから来ている。

はしかや麻疹といわれるようになったのは近世の江戸時代以降であり、それ以前は「赤もがさ」と呼ばれている。「もがさ」が天然痘であり、「赤もがさ」

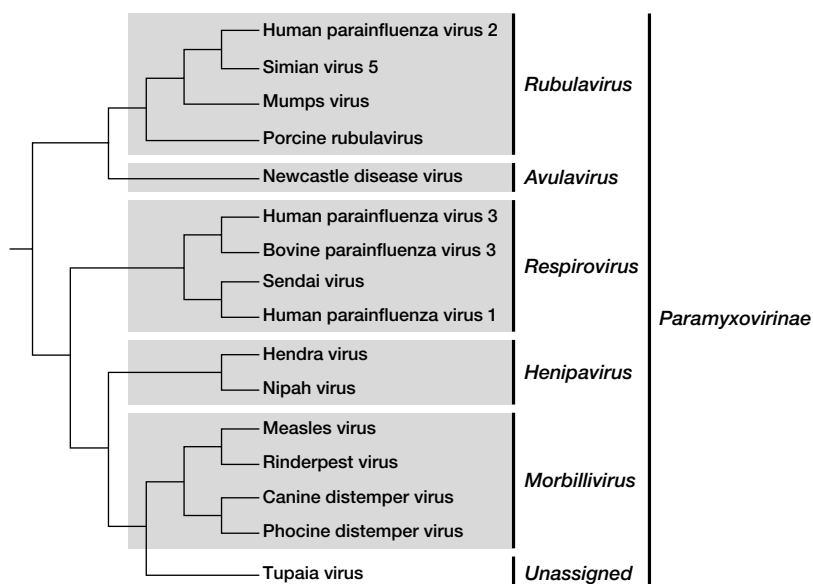


図1 モービリウイルスの系統樹

*1 酒井シヅ: 「病が語る文化史」講談社学術文庫 (2008)

*2 RA Lamb et al. :Paramyxoviridae inCM Fauquet et al. ed. Virus Taxonomy (8th report) Elsevier (2005)

*3 大石和恵 日本動物学会 80 回大会シンポジウム、2009 年 9 月 18 日

*4 A. Cliff, P. Haggett, and M. Smallman-Raynor : Measles : An Historical Geography of a Major Human Viral Disease from Global Expansion to Local Retreat, 1840-1990 Blackwell Publishers, Oxford, (1993)

(おんみょうじ)たちにより、泰山府君(たいざんふくん)祭(安倍晴明が始めた死者を蘇らせる秘術)を行うなど、種々の対策がとられたが効き目はなかった。11月22日、小康を取り戻し執権職を長時に譲り、翌日、最明寺に入って出家した。彼が最明寺入道といわれるのは、それゆえである。彼は病死を覚悟して出家したのだがその直後に治癒した。そこでそれ以降の7年間、時頼は後見というかたちで幕府の実権を握った*7。これが、謡曲「鉢木(はちのき)」に出てくる時頼の諸国廻りの伝説の背景となる引退劇である。しかし、鉢木は時頼の引退後80年以上後世の伝説であり、時頼は諸国廻りを実際にはしていなかったと考えられている。

当時は、医学的にはなす術も無い天然痘や麻疹の流行を終わらせるために天に祈り、元号さえ改めた(災異改元)。天然痘では12回、麻疹では7回もある*8。勿論、この康元の改元はその1つである。このことから近世以前にいかにかこの2大感染症が猛威を奮っていたかが想像される。そして災異改元の70%が平安・鎌倉期に集中している。この時代、権力者から民衆に至るまで、疾病に対していかにおのき、いかに神仏に頼ったことか！ 疾病へのこの不安感は平安・鎌倉時代に土着の日本仏教の各派(浄土教、浄土宗、浄土真宗、臨済宗、曹洞宗、日蓮宗、時宗)が隆盛したと深い関係がある。

5. 「はしか」罹って初めて一人前

麻疹は、誰でも一生に一度は罹る病気という事は、古くから人々に認識されていて、多くの格言が残されている。

「はしかみたいなもの」という表現は、「一生に一度は必ず感染するもの、しかし一生に一度しか感染しないもの」の象徴として使われて来た。特に成長期のやむをえない(どちらかというとなマイナスのイメージである)人生の通過儀礼のようなものをたとえる時に使われる。

「はしかに罹って一人前」「7歳までは神の子」とは、幼児の生死は神様が握っていて、ヒトの努力が関与できる部分ではないとされていたことによる(それほど、幼児の死亡が多かった)。順調に行けば7歳頃までには麻疹をはじめとして、ほとんどのいわゆる小児感染症を卒業できることになる。これは、

出生児がほとんど育ち、かつそのほとんどが成人する現代では全く想像もできないことである。

6. 徳川綱吉の死、そして幕府の崩壊

天然痘の項で触れたように「痘瘡は見目(みめ)定め、麻疹は命(いのち)定め」と江戸時代にいわれてきたのは、天然痘によるあばたの印象の強烈さとともに、麻疹はあばたを残さないがあっけなく死亡することが印象的であったからと思われる。日本の歴史資料に残る天然痘の流行は15～20年に1度、麻疹は25～30年に1度である*8。いずれも輸入感染症である。そして、現代のようにほぼ小児に限られた病気ではなかった。麻疹は「命定め」といわれたように天然痘よりも怖かった？ しかし、実際には、諺とは異なり、死亡率は天然痘の方が高い。

成人麻疹で亡くなった日本史上で最も有名な人物は、5代将軍の徳川綱吉である(図3)。綱吉は当時の最高権力者の将軍の世子であったので、一般民衆とは隔離状態に近く、年少期の数度の麻疹の流行を免れたのだと思われる。1709年死亡。64歳。この彼の死により悪名高い「生類憐れみの令」が廃止されることになった。

川柳に「麻疹で知られる傾城(けいせい)の年」(1804年)というのがある。傾城とは、漢の時代の李延年の詩、「北方に佳人有り、絶世にして独り立ち、一たび顧(かえり)みれば人の城を傾け、再び顧みれば人の国を傾く」から来ている。美人が大勢



徳川綱吉(5代将軍)(1646～1709)

図3 成人麻疹

宝永6年1月3日麻疹感染。同月10日午前6時ころ死亡。64才。

*7 奥富敬之「北條時頼の回国説と密偵組織」(『鎌倉武士 合戦と陰謀』. 新人物往来社. 昭和61年. 141p以下)
<http://www.015.upp.so-net.ne.jp/gofukakusa/okutomi-takayuki-tokiyori-kaikoku.htm>

*8 川村純一:「病の克服、日本痘瘡史」思文閣出版(1999)

いる当時の遊郭の俗称である。遊女が、その年に流行した麻疹に罹らなかったので、その前の流行時には生まれていて既に免疫を得ており、そこから自分の本当の年齢がばれてしまったという川柳である。川柳の作られた1804年の1年前1803年に大流行があった。そして、その前の流行は1782年であるので、その遊女は21歳以上であったということであろうか。流行はまれにしか起きなかつたので、流行の年は皆の記憶に鮮明に残った。

江戸時代の麻疹の死亡者は多かつた。江戸時代だけで13回の大流行が記録されている。中でも1862年には大被害をもたらし、江戸だけでも239,862名の麻疹による死者が寺から報告されている*1。開国の年(1858年)のコレラ(勿論、輸入感染症である)の大流行のわずか4年後の大流行である。このコレラと麻疹という2つの輸入感染症の大流行が、黒船来訪騒ぎ(1853年)以降の人心の不安を更に高まらせたのは間違いない。徳川幕府の崩壊は、黒船の来訪という引き金にはじまるが、そこには幕府の官僚機構の硬直化、商業経済の発展、諸藩の疲弊など種々の原因が基盤にあり、さらに感染症による社会不安も大きな要因であった。この麻疹大流行の5年後に幕府は崩壊する。



芳幾画 文久2年(1863) 40×25cm

麻疹の神をみこしのようなものに乗せて追い出そうとしています。みこしの担ぎ手は、麻疹にかかったとき食べていけないと言われたそら豆たちです。薬袋や医者も応援しています。

図4 麻疹(はしか)送出しの図

天下の将軍でも全くなす術はなかつたが、さらに無力な庶民は相も変わらず神仏に頼った(図4)*9。それは、この絵が描かれた現在からわずか150年前の1862年でさえ、古代社会とまったく変わっていない。多少の対症療法を別にすれば、感染症は当ても全くの神頼みであった。多くの神頼み図やそのやり方の図が残っている。流行時に、この絵を麻疹よけに門口に貼ったという。

Ⅲ. 麻疹の伝播

1. 伝播と流行の周期性

麻疹の流行周期に対しては人口が大きく影響する。即ち人口の多い所ほど、流行間隔が短い(図5)*10。人口が少ないところでは、外部からの輸入がなければ流行は起こらない。北西欧の孤島として存在する

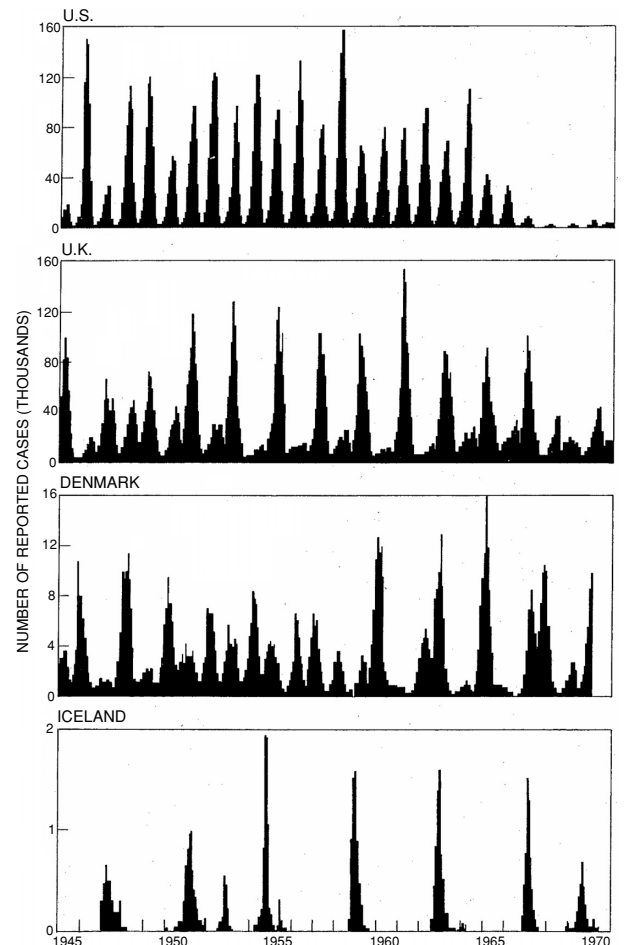


図5 ワクチンが無い時代の麻疹の流行周期

*9 内藤記念くすり博物館：くすり博物館収蔵資料集(4)はやりの病の綿絵P62

*10 (流行周期+アイスランドへの侵入経路)

A.Cliff et al.: Island epidemics. Scientific American 250(4), 110-117, (1984)

A.クリフ、P.ハゲット：“はしか”はどのように広がるか。サイエンス 日経BP 14(7), 98-107, (1984)

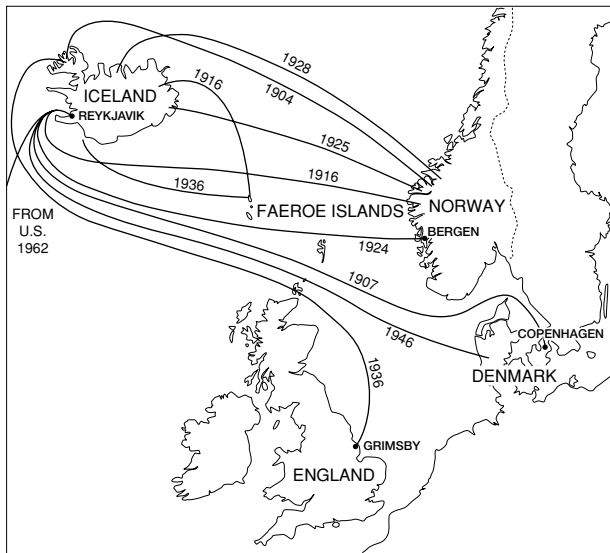


図6 麻疹のアイスランドへの侵入経路（1896～1975）

アイスランドでは、その顕著な例が見られている（図6）^{*10}。すなわち流行はすべて国外からの輸入によるものであり、その輸入年も記録から明らかである。

東アジアの孤島であった日本もアイスランドほど精緻ではないが、まったく同じ傾向が描けている。

いずれにしても、麻疹に全く免疫を持たない集団へこの麻疹ウイルスが侵入すれば、その集団は壊滅的な打撃を受ける。その死亡率は30%程度ではないかと推測されている。アイスランドでも、日本でもまれにしか麻疹は入らないが、それでも史上初めての侵入ということではない。

コロンブスの新大陸発見、すなわち1492年以降の南北アメリカ大陸の原住民の状態は、まさにその史上初めてであったと思われる。天然痘の項で書いたように、短期間でアステカやインカなどの帝国や文化が崩壊したのは、侵入したスペイン軍の軍事的勝利によるというよりも、同時期の天然痘や麻疹などの感染症の持込による人口の崩壊によるものであった。感染症にさらされることが少なかった南北アメリカの原住民集団の免疫力は、旧大陸の人々よりも低かったのではないかとさえ考えられている。

IV. 麻疹の研究

1. 研究の曙

9世紀のアラブの医師アブ・ベクル Abu Becr が

麻疹と天然痘とは異なるという医療記録を残している。日本でいう「赤もがさ」と「もがさ」が別の病気であることを早くも区別していた。また、麻疹が感染性の病気であることは、経験的に早くから知られていたが、スコットランドの医師 Francis Home が1757年に、麻疹患者の血液中に感染性の因子があることを早くも示している^{*11}。

2. 麻疹ウイルスの発見とワクチン製造 — エンダース

人々をこの麻疹の災禍から解放したのは、天然痘の場合と全く同じようにワクチンである。ワクチンの開発にあたっては、ウイルスの分離が必須である。

ポリオウイルスの分離に成功（1949年）したエンダースが、麻疹ウイルスについても組織培養（ヒト腎臓の初代培養細胞）を用いて1954年分離に成功した^{*12}。図7に電子顕微鏡による麻疹ウイルスの形態を示す。エンダースの分離したウイルス Edmonston 株を用いて直ちにワクチンの開発と製造が始まった。そして1963年ワクチンが使用開始された。現在世界で用いられている麻疹ワクチンの多くが、この Edmonston 株の子孫である。

当初は、ウイルスの感染性を無くした不活化ワクチンが使われていたが、免疫の持続が長くない（従って何度も接種しなければならない）のと、不活化ワクチン接種後に自然麻疹に罹った場合、異型麻疹（典型的でない発疹がでる）が出現したことなどにより、不活化ワクチンは間もなく使用が中止された。弱毒生ワクチンは、ウイルスの感染性を保った

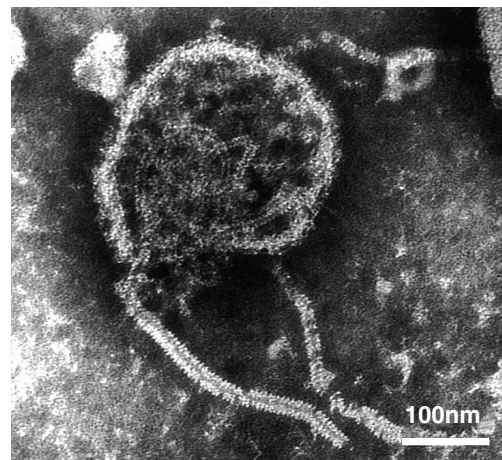


図7 ウイルスの電子顕微鏡写真

*11 <http://www.cdc.gov/measles/about/overview.html>

*12 Enders, J.F., Peebles, T.C.: Propagation in tissue cultures of cytopathic agents from patients with measles. Proc. Soc. Exp. Med. 86 : 277-86, (1954)

まま、ウイルスの病原性（臨床症状を出さない）を無くしたものである。実際には組織培養でウイルスの増殖を何代にも亘って繰り返し、病原性を無くして行く。簡単に弱毒されるかどうかはウイルスなどの病原体の種類や株によって異なり、弱毒生ワクチンの開発者が、さんざん苦勞を重ねた極めて経験的な過程である。南アフリカ出身で米国籍の Max Theiler が鶏卵で 176 代継代して黄熱病の弱毒生ワクチン 17D を開発したときに始まる（Theiler は 1951 年ノーベル賞）。日本の麻疹ワクチンでいえば、米国で分離された Edmonston 株系の AIK-C ワクチンで合計 93 代、Schwarz FF8 ワクチンで合計 192 代、日本で分離された Tanabe 株系の CAM-70 ワクチンで合計 164 代継代されて開発製造されている*13。1 代の継代に 5 日掛かるとすれば、休まずにやったとしても 1 年以上もかかる大変長い作業である。これは遺伝学的には継代培養の過程でウイルス遺伝子にさまざまな突然変異が起こることを利用しており、弱毒性を物差しにして選択を重ねて作製する。弱毒化は通常は 1 点の突然変異で決まっているものではなく、複数の突然変異の組み合わせの結果であり、弱毒化に対応する遺伝子変異やその組み合わせを明確に同定するのは現在でも容易ではない。

日本におけるワクチン開発は、アメリカよりも遅れていたが、麻疹ワクチン研究協議会が中心となって開発し、1966 年から接種を開始、1978 年定期接種になった。日本では開発研究に多くの製造機関が参加したこともあり、4 種類の弱毒生麻疹ワクチン

が認可された（その後、1 社が製造を中止したので、現在は 3 社）。米国 1 国でも 1 種類のワクチンなのに、人口が半分の日本で 4 種類（4 製造機関）もあるのは、今から見れば多すぎると思われる。これには開発時の平等主義（横並び主義）と国家としての明確なワクチン戦略がなかったことが背景にあるのではないかと思われる。日本のワクチンメーカーは、中企業が多く、欧米のような大企業独占型ではなく、産業基盤が弱い。

ソ連は弱毒生ワクチンとして Leningrad-16 というワクチン株を開発して、それが当時の社会主義国で広く使われた。はるか後になって、遺伝子配列が解読できるようになって分かったことであったが、Leningrad-16 株の塩基配列は Edmonston 株のそれとほとんど同一といって良いほど似ていた。現在では Leningrad-16 株は、ウイルス学的には Edmonston 株由来であると考えられている。

3. 臨床症状

麻疹を特徴付ける臨床症状は発疹（図 8）*14 とコプリック斑である（図 9）*15。通常はこの 2 つで麻疹と診断できる。この 2 つに先行あるいは同伴する発熱、カタル症状、結膜炎、せきがある。麻疹後脳炎は、麻疹患者の約 1/1000 に出現し、更に稀に 1/数万～10 万人に SSPE が出る。SSPE は麻疹ウイルスが血液脳関門を越えて脳に入り脳内の神経細胞で増殖して発症する。その予後は悪く、死に至る。脳内



鈴の木こどもクリニック 鈴木博

図 8 発疹



国立感染症研究所 感染症情報センター

図 9 コプリック斑
ほほの内側の白い斑点

*13 小濱友昭：麻しんワクチン、国立予防衛生研究所学友会編「ワクチンハンドブック」丸善（1994）

*14 鈴木博：麻疹「感染症」鈴の木こどもホームページ <http://www7a.biglobe.ne.jp/~SuzunokiCC/>

*15 多屋馨子：麻疹「感染症の話」厚生労働省・国立感染症研究所、感染症発生動向調査週報 2003 年第 3 週（1 月 13-19 日号）
http://idsc.nih.gov.jp/idwr/kansen/k03/k03_03/k03_03.html

の神経細胞を冒す狂犬病の場合と同じである。麻疹ワクチンは当然麻疹そのものを予防するが、麻疹後脳炎、SSPEの予防にも大きく貢献している。

私は、1970年代、国立予防衛生研究所（現在の国立感染症研究所）にいた時に、SSPE患者の脳生検材料から何とかウイルスを分離しようと苦勞していたので、SSPE患者の悲惨さを良く知っている。このSSPEは、ワクチンで予防できるものなので早く完全にゼロになってほしい疾患である。

4. 小船ウイルスとサル症状

エンダース以来、麻疹ウイルスは、ヒトやサルの初代腎細胞などで分離されており、またそれらを継代培養して実験に用いられてきた。Edmonston株や豊島株（後に、がん遺伝子の研究に進んだ豊島久真男が分離した株である）が有名であった。しかし、これらの実験室株は実験動物であるサルにおいて病原性を示さない。1990年、小船富美夫らが霊長類の1種であるマーモセットのBリンパ球細胞を用いてヒト患者から麻疹ウイルスを分離し、この細胞で分離したウイルスのみがサルに病原性をしめす（皮膚に発疹が出現する）ことを明らかにした^{*16}。当時Bリンパ球細胞で分離したウイルスを俗に「小船ウイルス」と呼んだ。この研究が発端となって麻疹ウイルスのレセプターの研究が進むことになった。1993年には、実験室株のレセプターがCD46であることが判明した^{*17}が、なぜB細胞を用いた分離株のみ病原性をもつかの説明はできなかった。2000年、柳雄介らは、B細胞にあるSLAMが自然界に流行している麻疹ウイルスの本来のレセプターであることを明らかにしてこの問題に決着をつけた^{*18}。このSLAMはモービリウイルス属の他のウイルスのレセプターにもなるので、むしろSLAMを利用できることがモービリウイルス属の特徴であると考えられるに至った。SLAMは実験室株のレセプターとしても働く。自然界に存在する麻疹ウイルスの内、CD46は特殊な1部の麻疹ウイルスを分離していたことが判明した。つまり、流行しているウイルスは、遺伝的には不均一なウイルスの混合物であった。幸いにもCD46レセプターによって分離されてワクチンに使われた株は、サルにおける病原性はないが、抗原

性はSLAMレセプターによって分離されたウイルスと共通であったので、予防接種用のワクチンとして使用されても感染防御には有効であり、ワクチン製造用の株を切り替えるという問題は起きなかった。

5. 3種混合ワクチン

ワクチンについては、不活化ワクチンや弱毒生ワクチンという性状の共通性、小児感染症としての共通性などから、2混、3混という様に混ぜて使う混合ワクチンが開発されてきた。これは接種回数を減らすことになるので、被接種者からも歓迎された。麻疹の場合も、おたふくかぜ（ムンプス、流行性耳下腺炎）、風疹との3種混合ワクチン（MMR：Measles, Mumps, Rubella）がまず米国で開発されて使用された（1971年）。日本での開発も米国に後れて開始された。日本では1989年4月定期接種に導入。麻疹、風疹（rubella）については、米国のワクチン株と同等かそれよりも若干臨床反応（接種後に発熱したり＜麻疹＞、関節炎が出る＜風疹＞）が低いという良好なワクチン株であったが、おたふくかぜについてはワクチン株による無菌性髄膜炎の出現率が米国の株よりも高かった。つまり、弱毒化が不十分であった。勿論弱毒ワクチンであるので、実際におたふくかぜに自然感染した場合に起きる髄膜炎の発生率よりはるかに低いし、また、おたふくかぜによる髄膜炎の予後は良好である。しかし、髄膜炎という語感の深刻さ、その髄膜炎がワクチンによるものであれば、なおさらで、接種忌避の風潮がおきてMMRワクチンの接種が実質的に中止されることになった（1993年4月）。

米国メルク社の製造するおたふくかぜワクチンJeryl Lynn株のみが髄膜炎の発生率が低かった（Maurice Hillemanが自分の娘Jeryl Lynnが1963年おたふくかぜになったとき、彼女ののどからこのウイルスを分離してメルク社でのワクチン開発に使用した。1967年市販）。日本製を含めて、Jeryl Lynn株の低い髄膜炎発生率にかなうワクチン株は世界には存在していない。結果的にMMRとおたふくかぜのワクチンについてはメルク社の1人勝ちになった。麻疹と風疹のワクチンについては日本のワクチン株は優れているので、このJeryl Lynn株との3混が日

*16 Kobune F, Sakata H, Sugiura A.: Marmoset lymphoblastoid cells as a sensitive host for isolation of measles virus. *J Virol.* **64** : 700-5, (1990)

*17 Dorig RE, Marcil A, Chopra A, Richardson CD : The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell* **75** : 295-305, (1993) Nanche, D. et al.: Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol.* **67**, 6025-32, (1993)

*18 Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y.: SLAM (CDw 150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* **406**, 893-897, (2000)

本で作ればベストである。私が米国ペンシルバニア州のメルク社のワクチン工場を見学した時に首脳陣にこの提案をしたところ、「我々はMMRとしてセットで販売しており、Jeryl Lynn 株だけを切り離す気はない」と強く拒否された。その後、ヨーロッパでこの Jeryl Lynn 株ワクチンを購入して、そこ（多くのおたふくかぜウイルスの混合物）から1個のウイルスだけをクローニングで純化して得たウイルスをワクチン株（RIT4385株、SmithKline 社製造）としてMMRの3混ワクチンで使っているのを知り、ウイルスのクローニングという予想外の凄い手があったものと感心した。当時はともかく、現在の日本で同じこの手が使えるのかどうかは分からない。

この日本における日本製MMRワクチンによる無菌性髄膜炎は、その後の日本のワクチン政策に暗い影を投げかけることになった。

このような事情から日本は、おたふくかぜワクチンに消極的になり、おたふくかぜワクチンのみを抜いたMRの2混ワクチンとして2006年4月から1歳、6歳の全幼児に合計2回接種している。それに加えて2008年4月～2013年3月の間は、免疫保有率の低い年代をカバーするために中学1年生と高校3年生へのMRワクチン接種（1回）を実施している。

日本の停滞した現状に対して米国などにおいて

は、ワクチン混合の度合いはさらに進んで、この3混にさらに水痘ワクチン（水ほうそう、英語 chicken pox、学名 varicella）を加えてMMRVの4混にしている。水痘ワクチンは水痘感染者が、加齢など免疫能の低下時に発症する帯状疱疹をも予防できるので有効性が高い。水痘ワクチンは日本の高橋理明（みちあき）が1974年に開発した世界に1種類しかない弱毒生ワクチンである*¹⁹。このワクチンが開発国の日本で使われることは少なく、米国ではすでにMMRVとして90%以上の幼児に接種されてその恩恵にあずかっている。日本製MMRワクチンの暗い影は、未だに尾を引いている。

6. WHO 世界麻疹排除計画

1980年に天然痘の根絶を達成したWHOは、しばらくして次の目標の一つとして麻疹の排除計画を立てた。排除というのは根絶までは行かないが、患者が散発的にいても流行レベルではない状態をいう。具体的には人口100万人当たり1年間に患者1人未満の状態をいう（輸入症例は除く）。WHOの6つある地域の内、南北アメリカ地域ではすでにこの目標を達成した（図10. 麻疹2002年）。日本が含まれる西太平洋地域では2012年がその達成の目標年として設定された（図11）。中国や日本という人口

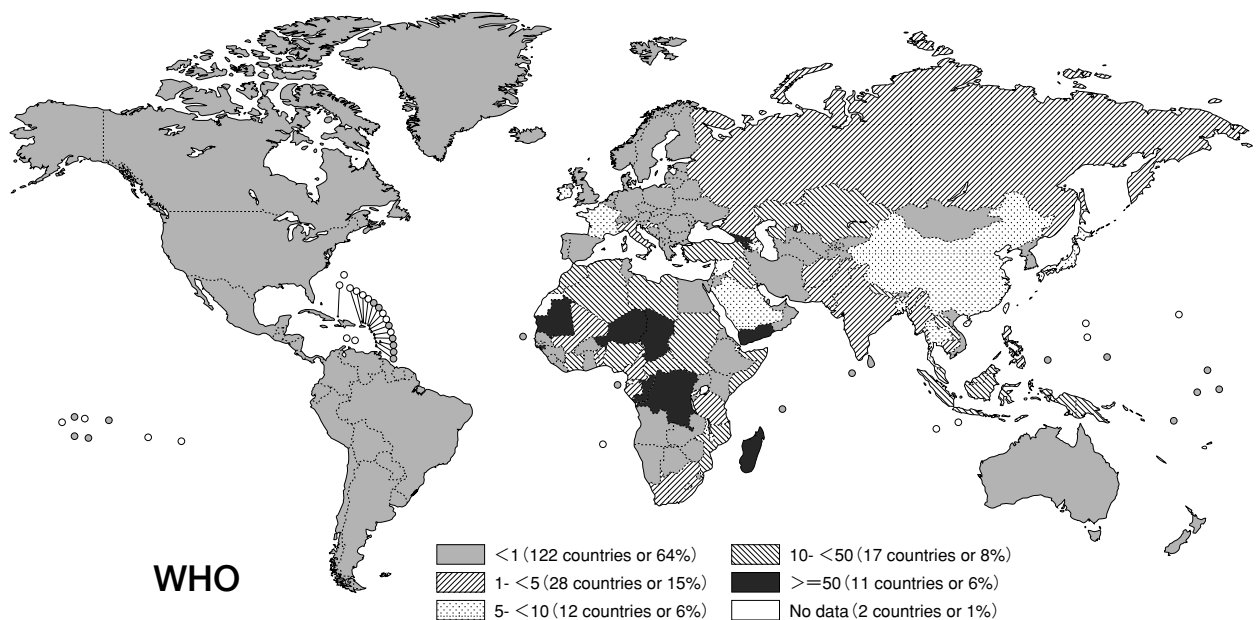


図10 人口10万人当たりの麻疹報告数、2004年

*19 Takahashi,M., Otsuka,T., Okuno,Y., et al.: Live vaccine to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet, 2: 1288-90, (1974)

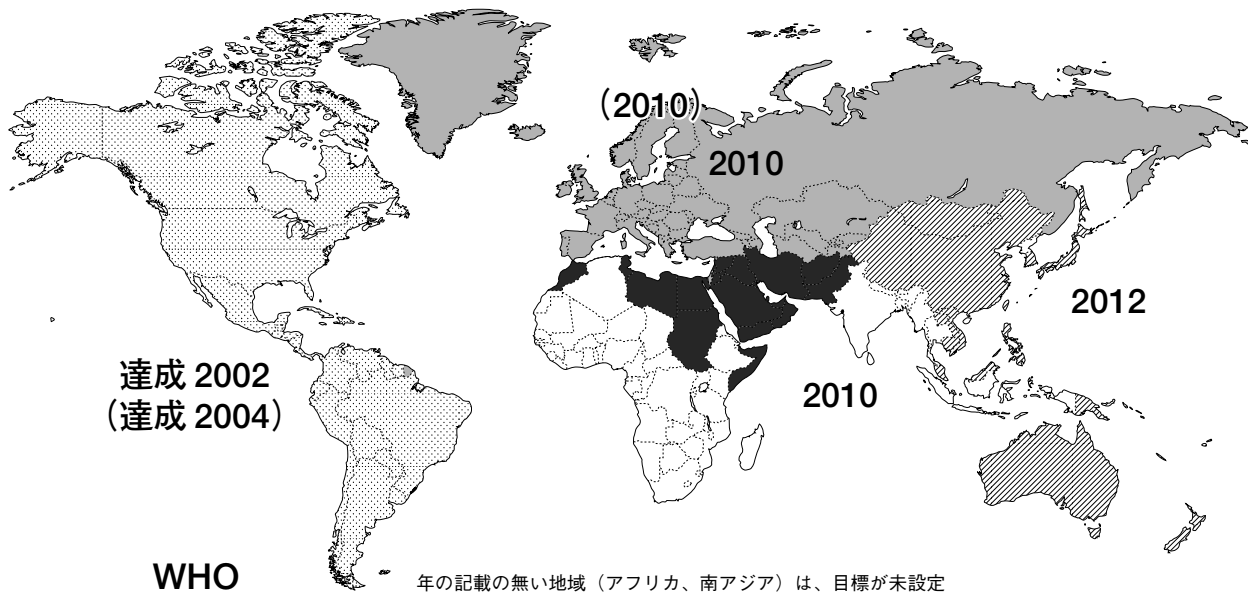


図 11 WHO 地域毎の麻疹（および風疹）排除の目標年

の多い国を含むこの地域は、2012年での達成は困難であろうという見方が強いが、次第に排除の段階に近づいて来ている。天然痘やポリオの根絶計画を見るまでもなくここから先が胸突き八丁の厳しい段階である。油断は禁物！

米国といえども簡単に麻疹を排除できたわけではない。元米國小児科学会長であった Louis Cooper によれば、「私は、麻疹ワクチンを打ってもらうようにほとんど全部の州を回った。学校保健法もある。その成果として MMR を 2 度打ってからでないと小学校に入れないんだよ。それが、今では更に大学入学時にまで広がっているんだ」（宗教的な理由などでワクチンを打たない親はいるので、打ってなくとも入学禁止には出来ないが、感染した場合の責任があることを確認させられる）。ローマは 1 日にして成らず。日本でも、厚生労働省だけではなく、文部科学省をも含めた更なる理解と努力が求められている。日本にも、学校保健法はある。

7. 麻疹ウイルスの遺伝子型

遺伝子の暗号（塩基配列）が読めるようになり、その方法がウイルス遺伝子にも応用された結果、血清型としては 1 つと思われていた麻疹ウイルスも、遺伝子の塩基配列を詳細に比べると、いくつかのグループに分かれることが分かった。これがウイルスの遺伝子型である。麻疹ウイルスの遺伝子型は図 12 のように現在のところ大きく A-H の 8 グル

ープに分かれ、その中が更に細かく分けられている。近年の日本で流行している麻疹ウイルスは D5, D9 や H1 グループに属するウイルスである。図 13 が 1995～2005 年の世界の麻疹ウイルス遺伝子の分布図であるが、それによれば日本の H1 は中国大陸から持ち込まれたものと推測される。このようにもし、麻疹排除国などで麻疹の患者が見つかり、分離ウイルスの遺伝子型が決まれば、どこから輸入されたのかがおおよそ推定できるようになった。

少し前までは、日本は北アメリカへの麻疹輸出国としてリストに上げられていた。しかし、まだその不名誉から完全には逃れられていない。現に 2007 年にカナダへの修学旅行生に麻疹患者が出て、帰りの飛行機への搭乗拒否にあっている。ポリオ根絶の優等生であった日本は、麻疹の排除に関しては、残念ながらどちらかといえば劣等生である。

8. 感染性 RNA

麻疹ウイルスの病原性を調べるためには、遺伝子変異を自由に作り出せないといくつかのウイルスの性状の比較が出来ない。同じ 1 本鎖の RNA でも、ポリオウイルスのようにプラスセンスであれば、そのまま、遺伝子 RNA を細胞に入れば感染性が発現されてウイルス粒子が作られる。また、その RNA を DNA に逆転写すれば、突然変異を自由に組み入れることが出来る。マイナスセンス RNA では、1 度マイナス鎖をプラス鎖にする過程が入るので、研究

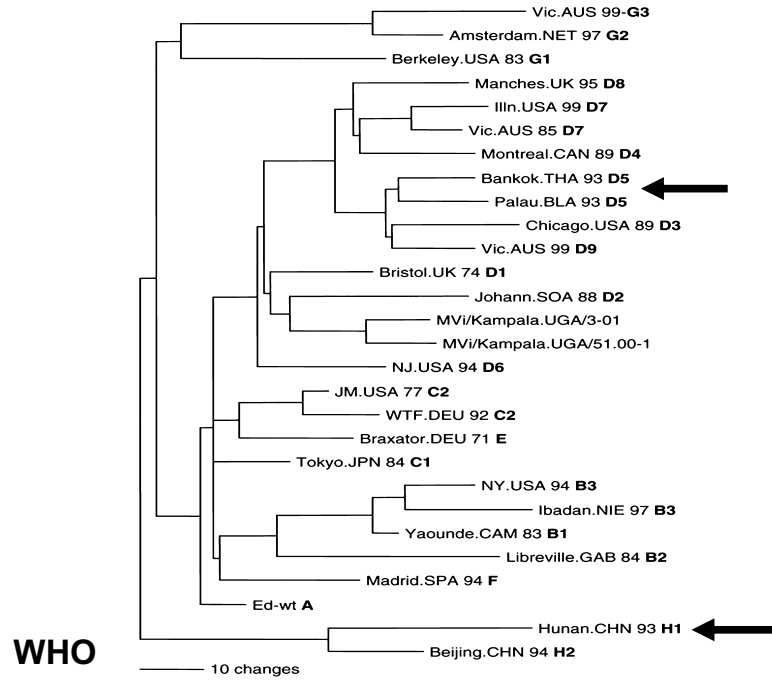


図12 ウイルス遺伝子型の系統樹

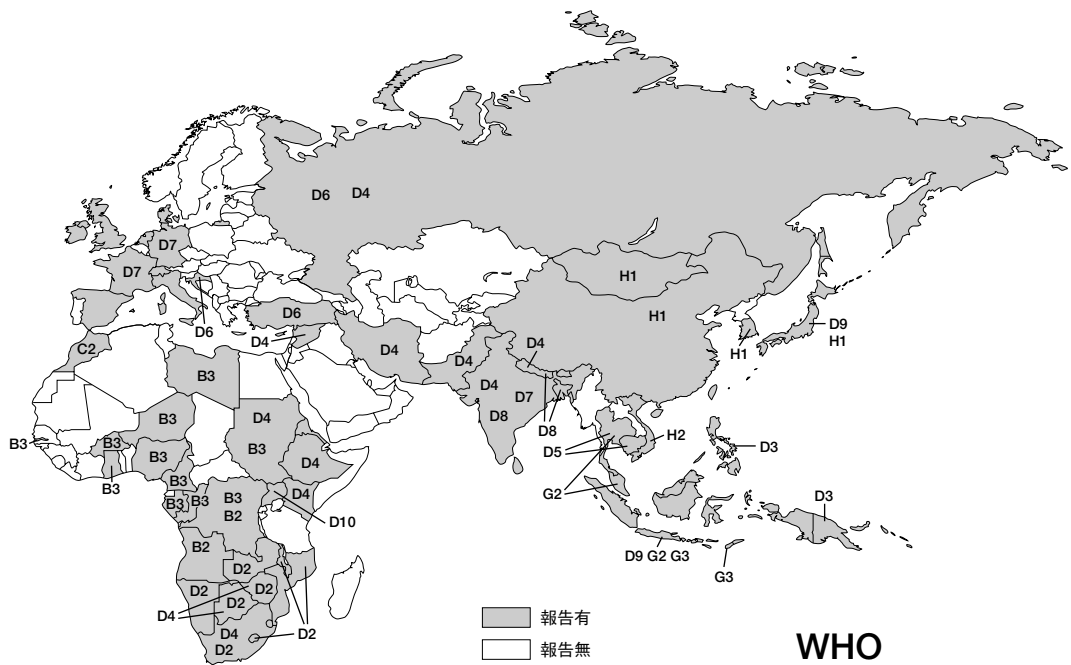


図13 麻疹未排除地域の麻疹ウイルスの遺伝子型分布、1995～2005

者は皆苦労していた。麻疹ウイルスについて遺伝子RNAをDNAに逆転写してから、改めて転写したプラスRNAで細胞内で感染性をはじめて発現させたのは、Billetterのグループである(1995年)*²⁰。これ以降麻疹ウイルスの病原性の解析が進んだ。

9. 麻疹の仲間のウイルス発見

1988年、北海でアザラシが大量に死んでいるのが見つかった。17,000頭以上という。そこから犬ジステンパーウイルスに似たウイルスが見つかり、ア

*20 Radecke, F., P. Spielhofer, H. Schneider, K. Kaelin, M. Huber, C. Dötsch, G. Christiansen, and M. A. Billeter. Rescue of measles virus from cloned DNA. EMBO J. 14 : 5773-5784, (1995)

ザラシジステンパーウイルスと名付けられた。こうしてモービリウイルス属は近年仲間が随分増えた。50年前までは、ヒトの麻疹、犬のジステンパー、ウシの牛疫の3つであった。現在では、イルカモービリウイルス、小型反芻類 (PDPR) ウイルス、アザラシジステンパーウイルスなどが続々追加されている*²。また、1994年オーストラリアの馬とヒトからヘンドラ Hendra ウイルス、1999年マレーシアの豚やヒトの脳炎患者からニパ Nipah ウイルスが見つかった*²¹。この2つは当初はモービリウイルス属の仲間に入れられていたが、現在ではこの2つはヘニパ Henipa ウイルスとしてまとめられて、モービリウイルス属とは分けられた。これからも、まだ新しいモービリウイルス属が発見される可能性は高い。麻疹のウイルスの起源とも関係して、ウイルスの進化への興味が尽きない。

2010年になって、古瀬らが、麻疹ウイルスが牛疫ウイルスと分岐したのは、11～12世紀ころの比較的最近であるという驚くべき計算結果を出した*²²。この計算はウイルス遺伝子の変異率をもとにしている。麻疹ウイルスの強い感染力からすると、その頃に大流行を引き起こし、ペストや天然痘のような社会的な大災禍を起こしているはずであるが、そのような話を聞かない。また、9世紀に天然痘と麻疹を区別していたアラブの記録や、998年の日本の「赤もがさ」が麻疹であることが確かであれば、にわかには信じがたい結果である。しかし、その11～12世紀という計算結果はともかく、麻疹の最初の流行がBC3000年頃という今までの推論よりは新しいのかもしれない。

10. 2度なし病の意味と成人麻疹

つい最近まで「麻疹は2度なし病」といわれてきた。諺でいわれてきたように生涯に1度しか罹らない。しかし、ワクチンが普及し予防できるようになり、流行の規模が小さくなってきたら、驚いたことに2度かかる例が出てきた。そのことから「2度なし病」の本体が明らかになってきた。麻疹に限らず2度なし病は、感染して患者にその病原体に対する免疫が出来る（免疫は複雑な系であるが、免疫の程度を分かりやすく血清中の抗体の価で示すことが一

般的である）。その免疫は時間とともに減少して行く。感染予防可能な価以下になったときに再び感染し、明らかな症状を出す場合が多い。では、なぜ今まで麻疹でそれが無かったのか？免疫がある程度減少してくると、症状は出さないが感染していることがある。症状を出しても、出さなくても2度目の感染で、抗体価が再び上昇する（これをブースターという）。2度なし病は常に一定間隔で流行があったので、このブースターの過程を繰り返して高い抗体価を生産維持していたことが分かった。ワクチン接種により流行を小さくしたり無くしたりするとブースターはかからなくなる。

2007年の成人麻疹の流行は、1つには、流行が小さくなり感染する機会がなく、ワクチンも接種していなくて成人になって初めて罹った例であり、2つ目には、ワクチン接種などで得た抗体価が自然流行がほとんど無くなったことからブースターがかからなくなり、減少して行って今回の流行で感染防御できなかつた例であった。自然感染で得た抗体価よりもワクチン接種で得た抗体価の方が低く、したがって減少も早い。

江戸時代など、流行間隔が25～30年も空いていると成人麻疹は珍しくないが、明治以降では、短い間隔で流行しているのだから、感染機会を幼児期に逃れ成人して初めて感染する成人麻疹例は極めて稀になった。64歳で感染した徳川綱吉の如く、大切に隔離されていた場合などに起きた。昭和天皇の弟、秩父宮にその例がある。感染を逃れて成人するのがまれなほど、麻疹ウイルスの感染力は強い。

ワクチン導入の前後で、成人麻疹発生の仕組みは、全く変わった。昔は、流行間隔が長く空いていたからであり、現在はブースターがかからなくなったからである。しかし、麻疹などにおいて、成人の方が重症化しやすいことに対する説得力のある説明はまだされていない。

おわりに

1. 2012年を目指して

麻疹ウイルスの研究に関しては、基礎となるウイ

*21 (ニパウイルス) Chua KB, Goh KJ, Wong KT, Kamarulzaman A, Tan PSK, Ksiazek TG, Zaki SR, Paul G, Lam SK, and Tan CT. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet* 354, 1257-1259, (1999)

*22 Furuse, Y. et al.: Origin of measles virus : divergence from rinderpest Virus between the 11th and 12th centuries. *Virology Journal* 7 : 52, (2010)

ルスの分離こそエンダース（米国）の功績であるが、小船によるサルに病原性を持つウイルスの分離、その結果を受けた柳による SLAM レセプターの発見、ウイルス遺伝子から攻める病原性の研究など日本人研究者の貢献の多い分野である。

優れた研究者の多いその日本が麻疹の排除に関しては、後れをとっていることは、日本の公衆衛生行政の後れとして、残念なことである（図 12, 13）。この後れを取り戻して、2012 年の WHO 西太平洋地域における麻疹の排除達成を、何とか実現したいものである。

ワクチンの無かった時代の麻疹の死亡率の高さなどを知ると、ワクチンの絶大な効果に感銘を覚える。ワクチンの効果を軽視してはならない。（文中、敬称を略させていただきました）。

謝 辞

貴重なコメントを寄せられた以下の各氏に感謝を申し上げます。

伊東孝之、井上榮、牛田美幸、駒瀬勝啓、大保京子、竹内薫、竹田誠、永井美之、柳雄介（50 音順）。