

今週の話題：

<流行性耳下腺炎ウイルス（ムンプスウイルス）の分類（2012年最新情報）>

* 流行性耳下腺炎について：

流行性耳下腺炎はムンプスウイルス（MuV）によって引き起こされる感染力の強い疾患であるが、ワクチンにより予防することが可能な疾患である。この感染症例の30%以下は無症候性であり、無症候性例は小児より成人に多い。再感染は自然感染やワクチン接種後に生じる可能性がある。流行性耳下腺炎の主な臨床症状としては、耳下腺炎（症例の90%）、無菌性髄膜炎（約15%）、一過性難聴（約4%）、脳炎（約0.1%）があげられる。他の臨床的特徴としては、精巣炎（思春期後の男性症例の20~38%）、卵巣炎（女性症例の0.5~7%）、呼吸器症状（ムンプス感染の40~50%）が挙げられる。ワクチン接種をしていない場合、流行性耳下腺炎の年間発症率は10万人あたり100~1000症例で、2~5年ごとに冬と春に発症のピークを迎える。一方、ワクチン接種率が高い国では、脳炎やその他重篤な合併症を発症する症例は激減している。

流行性耳下腺炎が流行している場合の臨床診断は難しくない。しかし、流行性耳下腺炎の発症率が低い場合には、他の耳下腺炎の原因を考慮し、臨床検査を行う必要がある。

2010年12月、WHO加盟国193カ国のうち118カ国は流行性耳下腺炎のワクチン接種を行っており、大多数は3種混合ワクチン（麻疹、流行性耳下腺炎、風疹）接種を行っていた。流行性耳下腺炎に対して大規模なワクチン接種を行っている国では、疾患発生率は劇的に減少している。しかし、2005年から2010年の間に、世界では年間平均56万症例以上が報告されており、ワクチン接種率の高い国でも流行性耳下腺炎の大流行が報告されており、その原因は完全に解明されるべきである。

流行性耳下腺炎の感染を確定する方法は麻疹や風疹の感染を確認するのに用いられる方法と似ている。血清中もしくは口腔液検体中の流行性耳下腺炎特異的な免疫グロブリンM（IgM）抗体の検出に基づいて確定診断が行われる。初発の自然感染において、IgMは発症後8日までにピークとなる。一方、ウイルスRNAは発症時より検出でき、発症後8~10日にかけて減少する。しかし、以前にワクチン接種を行ったことのある者が流行性耳下腺炎に罹患すると、急性期の血清サンプルではしばしばIgMが検出されない。このような場合、口腔液、咽頭スワブもしくは尿中のウイルスRNA検出がより大きな感受性（診断意義）を持っている。

* MuV 遺伝子型について：

MuVは血清学的に単型である。しかし、MuV野性型では異なる遺伝子型が世界的に報告されている。MuV遺伝子型はSH遺伝子の全316ヌクレオチドの配列解析に基づいて決定される。MuVの分子疫学研究を進めるために2005年に分類名が提案され、A~L型と名付けられた。これら12の遺伝子型をSH遺伝子配列解析の基準にすることが提案された。

MuV遺伝子型の、世界的な分布状況は、遺伝子型の報告が世界194カ国のうち38カ国に過ぎず、うち34カ国が2005年以降なのでまだ多くがわかっていない（図1）。ムンプス遺伝子型の地理学的分布についてはいくつか特徴がある。例えば、遺伝子型C、D、G、H、JとK型は西半球で観察され、一方遺伝子型B、F、IとL型はアジアでよくみられる。

* MuV 分類法：

最新のMuVデータセットは、分類された菌株を含む最新データセットにおける遺伝子サブタイプや初期提唱された遺伝子型のいくつか（EとM）（SH配列解析に基づく）も示している。野性型MuVの遺伝的特徴を記述した分類法は以下の通りである。

1. MuVの分類法は現在麻疹や風疹ウイルスに用いられている方法と同様の手順をふむべきである。表記の方法は、MuVの種類/地名. IS03コードでの国名/週数. 年/週 [遺伝子型] といった形である。

- MuVs：臨床的な材料から抽出したRNA由来の配列
- MuVi：細胞培養から分離したMuVから抽出したRNA由来の配列
- 週数. 年：疫学週（1~53）と年（必須）による疾患発生の日付

疫学週は各週の月曜日を初めとし、年の初めの月曜日を週1として計算する。例えば、2012年1月1日（日）は2011年の52週目、2012年1月2日（月）は2012年の1週目となる。疾患の発生日時が不明な場合、検体採取日を用いる。また、発生した日付も採取日も利用できない場合、研究室の検体受取日を用いる。発生年のみ明らかな試料の場合は疫学週を“0”とする。年や月はわかっているが、疫学週や日がわからない場合、疫学週はその月の第2週と定義する。

- 特別な名前はワクチン接種歴を持ち、ワクチンウイルス検出が疑われる（VAC）症例由来の配列に用いる。
- 現在の法則に適合しない過去のものの名前は新たな分類法に従って変更するべきであるが、必要であれば相互参照として古い名前は新たな名前と組み合わせることもできる。

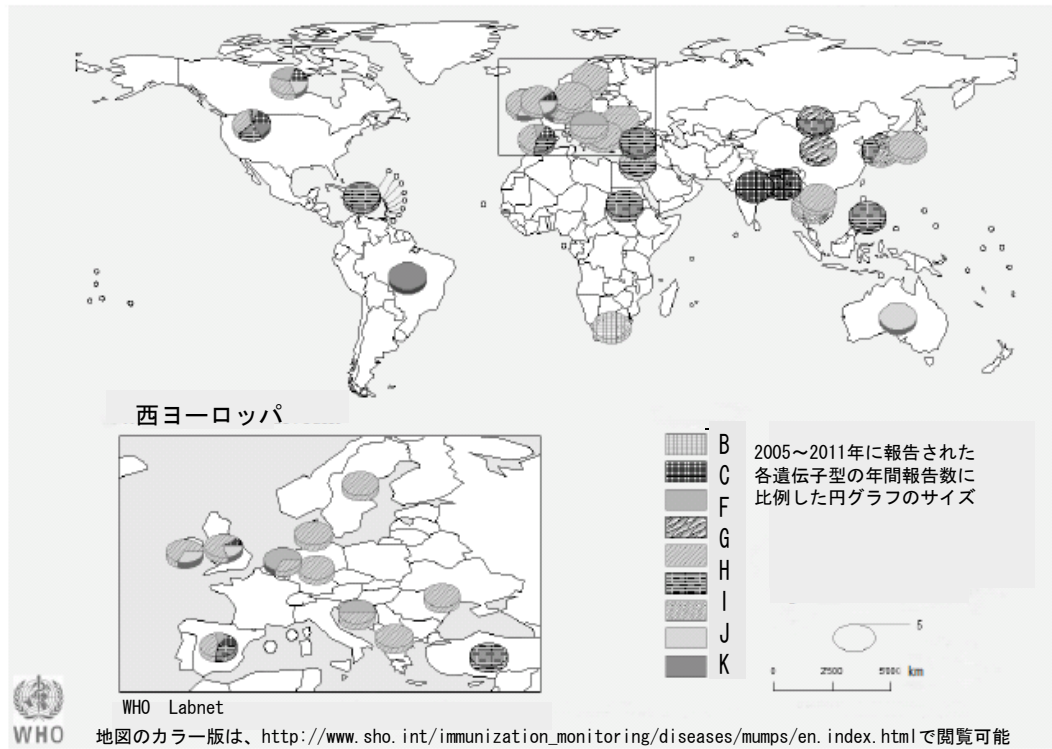
- ・ 最新の命名例
MuVs/NewYork. USA/17. 11[B] (VAC)
MuVi/London. GBR/3. 12/2[G]
2. 通常の遺伝子型の同定は全 SH 遺伝子配列と推奨参照標準株の SH 遺伝子配列の比較に基づく。SH 遺伝子により曖昧な結果が生じる場合や新系統が疑われる場合には、HN 遺伝子 (1749 遺伝子) を使用し、少なくとも 2 つの解析手法を用いるべきである。
 3. 便宜上、各遺伝子型について 2 つの参照標準株が選択されてきた。MuV 遺伝子型解析には、少なくともそれらの SH 配列を用いることが推奨される。
 4. MuV の拡大配列データセットでは、厳密な系統発生解析に基づき、現存する名称に以下の修正が加えられた。
 - ・ 遺伝子型はさらにサブタイプに分類すべきではないし、現存する遺伝子型のサブタイプの名称も用いるべきではない。
 - ・ 2008 年に提唱された遺伝子型 M 型は除外され、M 型の配列は SH 配列の系統発生解析に基づき遺伝子型 K 型として再分類された。
 - ・ 遺伝子型 E 型は遺伝子型 C 型として再分類された。
 - ・ MuVi/Vector. RUS/0. 53 と MuVi/L-Zagreb. HRV/0. 71 はワクチン株であり、現在遺伝子型 N 型と名付けられている。
 - ・ 遺伝子型 D および K 型は別々の遺伝子型として扱う。
 - ・ MuV 配列は A~N 型と名付けられた 12 の遺伝子型 (E 型と M 型は除く) に分類される。
 - ・ 流行性耳下腺炎系の MuVi/Tokyo. JPN/0. 93、MuVi/Taylor. GBR/0. 50s と MuVi/London. GBR/03. 02 は未分類のままである。
 5. 一つの固定された少量の配列多様性に基づいて新遺伝子型を確立してはならない。そのかわり、SH と HN 遺伝子配列において最小限 2 つの同一もしくは類似の配列が同定されており、ウイルス分離を用いることができる場合は、新遺伝子型と提唱できる。新遺伝子型は系統的に異なるべきであり、新系統は少なくともブートストラップ値が 85% であるべきである。加えて、提唱された新遺伝子型は現在進行形で伝染している MuV を代表し、疫学上の関連性を持たなくてはならない。
 6. ムンプス特別作業部会は流行性耳下腺炎の命名に関する決定と診断検査法について WHO/LabNet に助言するために形成されている。MuV の命名における変更や新遺伝子型の選定に関する決定は、流行性耳下腺炎に関心をもつより大きな研究グループと共有する。WHO/HQ は特別作業部会の接点として役割を果たす。
 7. 世界的な配列データベースとムンプス株バンクは麻疹ヌクレオチド調査 (MeaNS) と同様に発展すると考えられる。また、世界的な配列データベースは MeaNS による麻疹ウイルス株の追跡と同様の方法で MuV の配列変異体の追跡を進められる。同じ場所で検出された多数の配列を含む全 MuV 配列がデータベースに反映されることが推奨される。世界的な MuV 配列データベースが開発されるまで WHO/HQ のものが世界的な遺伝子型データベースと考えられる。また、遺伝子バンクへの配列情報の提供が高く推奨される。
 8. 現在の流行性耳下腺炎診断検査では、特に以前にワクチン接種を行ったことのある流行性耳下腺炎症例の同定が課題である。ワクチン接種歴や感染歴のある症例における IgM テストの陽性的中率が低いため、RT-PCR を備えている研究室は IgM テストに加えて RT-PCR を用いることを考慮すべきである。検体は IgM 検知と RT-PCR の両方に用いることができるので、流行性耳下腺炎研究室の確証感度を高めるために、各国は口腔液検体を収集、利用することを考慮すべきである。WHO/LabNet は要求に応じて手順を提供することができる。

*まとめ:

MuV のウイルス学的調査の結果として、2005 年から利用可能な MuV 配列データが増加したことを本報告では強調する。これらの遺伝子的データは我々が MuV の地理的分布を知るのに貢献し、ウイルスの伝染経路の同定にも役立っている。しかし、データの収集は相対的にわずかな国に限定されているので、可能な限り多くの国から遺伝子的データを収集し基準を作成することが有益である。適切な資源と流行性耳下腺炎制御プログラムを持つ国の研究所には、MuV のウイルス学的調査をさらに行うことが奨励されている。配列決定能力を備えた LabNet の地域レファレンスラボラトリーは、各国ラボラトリーから提供された検体の SH 遺伝子解析を確立することが奨励されている。

表 1: ムンプス遺伝子型参照株 (WER 参照)

地図 1 : 34 カ国で入手したデータに基づく MuV 遺伝子型の世界的分布、2005～2011 年



(坂本裕規、藤野英己、高田哲)