

厚生科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

重症エンテロウイルス脳炎の疫学的及び
ウイルス学的研究並びに臨床的対策
に関する研究(H12-新興-24)

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

岩崎 琢也

国立感染症研究所感染病理部

平成13(2001)年3月

重症エンテロウイルス脳炎の疫学的及びウイルス学的研究 並びに臨床的対策に関する研究（H12-新興-24）

平成 12 年度研究組織

主任研究者

岩崎琢也 国立感染症研究所 感染病理部 室長

分担研究者

米山徹夫	国立感染症研究所ウイルス 2 部	主任研究官
清水博之	国立感染症研究所ウイルス 2 部	主任研究官
岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター	センター長
網 康至	国立感染症研究所動物管理室	主任研究官
奥野良信	大阪府公衆衛生研究所ウイルス課	課長
塩見正司	大阪市立総合医療センター小児救急科	部長
大瀬戸光昭	愛媛県衛生環境研究所微生物試験室	室長
小池 智	東京都神経科学総合研究所微生物学部門	副参事官
栄 賢司	愛知県衛生研究所腸管ウイルス科	科長
細矢光亮	福島県立医科大学小児科学講座	講師
石古博明	三菱化学ビーシーエル研究第 1 部	部長
吾郷昌信	丸石製薬中央研究所	主席

協力研究者

山下和予、進藤奈邦子、斎藤剛仁、赤塚昌江
国立感染症研究所感染症情報センター

山崎謙治、左近直美
大阪府公衆衛生研究所

横田陽子
滋賀県立衛生環境センター

吉田紀美、近藤玲子、山下育孝
愛媛県立衛生環境研究所

杉山 雅、都築秀明、山下照夫
愛知県衛生研究所

田野良夫
国立感染症研究所ウイルス 2 部

永田典代
国立感染症研究所安全性研究部・感染病理部

吾郷由美、山村睦朗、岩田玲英子、水野隆廣
丸石製薬中央研究所

目次

1. 総括研究報告	主任研究者	岩崎琢也	・・・	1
2. 分担研究報告				
① 本邦におけるエンテロウイルス感染症の疫学		岡部信彦	・・・	7
② 大阪府における手足口病の疫学		奥野良信	・・・	11
滋賀県における手足口病の疫学およびウイルス学的研究				
③ 愛媛県におけるエンテロウイルス 71 型による手足口病の疫学		大瀬戸光明	・・・	25
④ コクサッキー B 群ウイルスの分離状況と血清疫学に関する研究		栄 賢司	・・・	29
⑤ 神経系エンテロウイルス感染症の診断への PCR 法の応用に関する研究		細矢光亮	・・・	33
⑥ エンテロウイルス感染症迅速診断法の研究		石古博昭	・・・	37
⑦ 重症エンテロウイルス脳炎患者からの EV71 分離の試み		米山徹夫	・・・	39
⑧ エンテロウイルス 71 (EV71) 感染または手足口病に合併した脳幹部脳炎・肺水腫の 4 例の臨床解析		塩見正司	・・・	41
⑨ サルを用いた実験感染モデルの開発：EV71 のカニクイザル脊髄内接種による錘体路と錘体外路への病原性		岩崎琢也 網 康至 清水博之	・・・	47
⑩ エンテロウイルスの分子ウイルス学的研究		小池 智	・・・	55
⑪ 新規抗エンテロウイルス剤（ベンズイミダゾール誘導体）の抗エンテロウイルス作用		吾郷昌信	・・・	57
3. 関連研究の学会報告および論文掲載			・・・	63

重症エンテロウイルス脳炎の疫学的及びウイルス学的研究 並びに臨床的対策に関する研究 (H12-新興-24)

主任研究者 岩崎琢也 国立感染症研究所 感染病理部

研究要旨

エンテロウイルスのうち、ポリオウイルスに関してはワクチン投与により撲滅されようとしているが、これ以外の重篤な臨床症状を引き起こすエンテロウイルスに関しては十分な予防法・治療法が開発されていない。本研究では、重篤な神経症状を引き起こすエンテロウイルスについて、本邦における疫学、また現時点で流行しているウイルス株のウイルス学的特徴、さらに感染例の臨床・診断、ワクチン候補株の可能性、さらには抗エンテロウイルス剤の開発を行う。初年度の本年は、手足口病、コクサッキー A ウイルス(CA)・エンテロウイルス 71 (EV71)・コクサッキー B ウイルス(CB)感染の疫学的解析、EV71 感染の動物モデルの開発、PCR を用いた迅速診断法の開発、EV71 の感染性クローンの作製、抗エンテロウイルス剤の開発を行った。疫学的解析では、重症脳炎を引き起こす EV71 等は毎年のように分離されており、その発生頻度は掴むことは出来なかったが、重症例は複数発症している。重症例から分離される EV71 と手足口病患者から分離される EV71 のウイルス学的、分子生物学的違いは未だに確認されておらず、カニクイザルを用いた脊髄内接種の実験によってもその差違は認められていない。今後、エンテロウイルス感染の重症化率、また重症化を決定している要因がウイルス側あるいは宿主側にあるのか、宿主側にあるとしたらその決定因子を解明する必要がある。この点において、今年度 EV71 の感染性 cDNA クローンとサル感染モデルが確立したことは今後の研究において重要な役割を果たす。

分担研究者

岩崎 琢也 国立感染症研究所感染病理部
米山 徹夫 国立感染症研究所ウイルス 2 部
清水 博之 国立感染症研究所ウイルス 2 部
岡部 信彦 国立感染症研究所情報センター
網 康至 国立感染症研究所動物管理室
奥野 良信 大阪府公衆衛生研究所
ウイルス課、

塩見 正司 大阪市立総合医療センター
感染症センター
大瀬戸光昭 愛媛衛生環境微生物試験室
小池 智 東京都神経研微生物
栄 賢司 愛知県衛生研究所腸管ウイルス科
細谷光亮 福島県立医大小児科
石古 博明 三菱化学ビーシーエル
吾郷 昌信 丸石製薬中央研究所

A. 研究目的

EV71 は 1969 年から 1972 年の間にカリフォルニアで脳炎、無菌性髄膜炎や心筋炎を発症した 20 名の患者の便、咽頭拭い液、脳から分離された最も新しいエンテロウイルスである。その後、北米、南米、ヨーロッパ、オーストラリア、東アジアにおいて様々な EV71 感染アウトブレイクが報告されてきた。EV71 感染は小児早期に流行し、主に手足口病 (HFMD) の原因となり、稀に脳炎や急性弛緩性麻痺のような重篤な感染が合併症もしくは単独で見られる。神経症状関連の発症率はそれぞれの年代のアウトブレイクで様々であった。1998 年に台湾で起きた大きなアウトブレイクにおいて HFMD やヘルパンギーナを示した 129,106 名の患者のうち 405 名が脳炎、無菌性髄膜炎、肺水腫・出血、急性弛緩性麻痺、心筋炎などの重篤な疾患を示した。一方、1973 年から 1978 年に日本で起きた HFMD の大きなアウトブレイクでは約 30,000 名の患者が発生したが、一名の脳炎患者と一名の滑車神経麻痺患者が報告されただけであった。

これまでにウイルス感染の重症度とウイルスの遺伝子的系統間には何の関連性も見つかっていない。このウイルスによる重篤な神経疾患の解明には、疫学的解析、臨床分離株のウイルス学的解析、臨床例の詳細な観察と記録、さらには治療に対する応答、迅速かつ信頼性の高いウイルス検出法の解析、ワクチン候補株の選定と、野生株とワクチン候補株のウイルス感染実験モデルでの解析、さらには抗ウイルス剤の開発とその感染実験モデルでの解析が重要である。これらの多岐におよぶ解析を行い、来るべき大流行の予防並びに対策の基盤をなす事を目的として研究を行う。

B. 研究方法と結果

1. 疫学的解析

岡部信彦、山下和予、進藤奈邦子、斎藤剛仁、赤塚昌江 (国立感染症研究所感染症情報センター) は平成 12 年度 (2000.1.-12) の我が国における手足口病の流行状況、および病原体サー

ベイランスの中に含まれるエンテロウイルス感染について調査を行った。最近で最も大きい HFMD の流行は 1995 年に見られているが、2000 年の流行は 98 年の流行を上回り、95 年に次いで第 2 位の流行となった。例年流行のピークは夏期であるが、秋から冬にかけても HFMD が発生しているのが最近の傾向であり、ことに 2000 年は顕著であった。その年によって発生状況には若干の地域差が見られるが、全国どこの地域でも本症は見られる。患者の年齢は 2 歳以下が半数を占める。成人の HFMD 例をみることはあるが、全体の中でどのくらいの割合を占めるものであるかは、小児科が定点の中心である本サーベイランスからは推測が出来ていない。2000 年のエンテロウイルス分離報告数は、本報告書作成時点 (平成 12 年度末) で EV71 が最も多い。HFMD 患者からは EV71 と CA16 がともに分離されているが、EV71 の報告が多く、最近の我が国では 1997 年および 2000 年の HFMD は、EV71 によるものが多かったと言える。98 年 7 月 27 日-12 月 28 日を調査期間として、日本医師会・小児科学会・小児科医会をはじめ全国の医療機関ならびに関係者の協力を得て、HFMD に伴う重症例の全国サーベイランスが厚生省によって行われた。この間全国から 10 例の報告が寄せられたが、該当症例は 1 歳男児の急性小脳失調症、20 歳男性の急性脊髄炎、10 か月男児の急性脳炎で、死亡例は急性脳炎の 1 例、計 4 例であった。原因ウイルスは、エコーウイルス 18 とコクサッキー A9 (いずれも急性小脳失調症例) で、他の 2 例のウイルスは分離されなかった。調査期間前に発生した 3 例の報告については参考症例としたが、14 歳女児が急性脳炎で死亡 (血清診断で CA16)、1 才女児が乳幼児突然死症候群で死亡 (ウイルス不明)、26 歳女性が急性心筋炎で心停止をしているが回復している (岡部: 小児科 40:1342-1350, 1999)。2000 年に全国地研から届けられたエンテロウイルス分離例のうち、EV71 による重症例は、小脳失調症 1 例 (福岡)、心筋炎 1 例 (大阪府)、急性脳炎 5 例 (熊本 2、大阪府、東京都、滋賀

各1)であり、このうち東京都と滋賀県から報告された2例の急性脳炎は、死亡が確認されている。なお、2000年に海外においては、マレーシア、シンガポール、フィリピン等で、HFMDの流行中に少数例の死亡者が認められたことが報告され、マレーシア、シンガポールではEV71が分離されている。しかし、死亡者に関していえば散発事例であり、アウトブレイクの状態とはいえない。

奥野良信、山崎謙治、左近直美（大阪府立公衆衛生研究所）は1982年から2000年までの、大阪府における手足口病患者発生動向調査を行っている。その結果、手足口病は毎年発生していた。その流行のピークはほぼ25週を中心とした夏の時期であるが、EV71による流行年はピークが遅れる傾向が見られた。しかし、冬季にも分離されるEV71、CA16が分離されている。最近10年間では手足口病は5年間隔で大流行がくり返されている。1990・95・2000年の流行ではCA16が、90・00年の流行ではEV71が分離されている。患者の後発年齢は5才以下である。

さらに、奥野良信（大阪府立公衆衛生研究所）は横田陽子（滋賀県立衛生環境センター）の協力のもとに過去4年間の滋賀県の手足口病の感染症発生動向調査とウイルス分離を行っている。流行は年次により大小があり、さらに滋賀県の各地域によって規模・時期において異なる発生状況を示した。年齢別では、20-29歳の成人女性でも発病していることが確認された。病因ウイルスとしてEV71、CA16型、CA6型が分離されている。具体的には1997年はEV71、1998年はCA16、1999年はCA6およびCA16、2000年はEV71およびCA16が分離され、年次により異なる病原体によるHFMDの流行が観察されている。CA16は3年連続であるが、EV71は1997年に比較的大きな流行があったのち、なか2年をおいて2000年にも流行した。滋賀県全体で定点当たり患者数が50人/定点を超える流行

は、1997年、1998年および2000年の3回みられている。しかし、各年次とも必ずしも県全体に多いことはなく、一部の地域が全体をおしあげたかたちで多くなっていた。

大瀬戸光明、吉田紀美、近藤玲子、山下育孝（愛媛県立衛生環境研究所）は愛媛県の2000年夏の3年ぶりにEV71による手足口病の流行について、地域的流行状況、ウイルスの抗原性、遺伝子型の分布、地域住民の血清疫学等を調査解析した。2000年のEV71分離株には、Genotype AとGenotype Bがみられ、両遺伝子型が混合して流行していたことが判明した。また、両遺伝子型株の免疫血清を用いた交差中和試験では、両株間に抗原性の差異を認めていない。

2. エンテロウイルスの神経系の重症感染の臨床的解析

塩見正司（大阪市立総合医療センター 小児救急科）らは同センターのICU、救命救急センター、小児心臓血管外科スタッフと協力し、99年に経験したEV71感染による脳幹脳炎に肺水腫の1例について臨床的考察を行った。この例においては、頸動脈と頸静脈からの人工肺(ECMO)を使用することにより、救命することができている。この例においてはMRIで延髄吻側背側部に小病変が描出され、延髄由来の神経性肺水腫の責任病巣の可能性を示している。また、ECMOの使用により、短期間で肺水腫が改善したこと、血清中のフェリチン、ネオプテリンが高値であったことより、肺水腫が可逆的であり、サイトカンなどの液性因子と関連があることを示唆している。今後、本疾患の治療法、病態解明への重要な知見であると考えられた。また、手足口病やヘルパンギーナの症状が乏しく、発熱と急性肺水腫で発症した場合はEV71感染との関連性が不明のままに、急死している可能性があり、今後、原因不明の乳幼児急性肺水腫という視点での疫学調査が必要である。

3. PCR を用いた迅速検出法の開発

細矢光亮（福島県立医科大学）はエンテロウイルスの神経系組織の感染の臨床的診断に必要とされている高感度でかつ迅速な診断法の確立を目的として PCR を用いた方法の研究を行った。確立した PCR 法は、ウイルス分離法の約 1000 倍の検出感度を有した。この方法により、ウイルス分離が陰性であった無菌性髄膜炎、および急性脳炎／脳症の患者髄液中に、エンテロウイルス遺伝子を検出し、エンテロウイルスを病因と確定し、神経系エンテロウイルス感染症の診断に極めて有効な方法であることを証明した。

石子博昭（三菱化学ピーシーエル）は遺伝子系統解析による手足口病の原因となっているエンテロウイルスの PCR を用いた迅速同定について検討した。CA16 の 20 株と EV71 の 20 株について、ウイルスゲノム上の VP4 塩基配列ウイルス遺伝子を増幅し、増幅 DNA 断片の VP4 塩基配列を解読し、標準株のデータベースとともに遺伝子系統解析を行い、それぞれの株の型同定を試みた。その結果、CA16 と EV71 の分離株は CA2-8, 10, 16 ならびに EV71 から構成される HuEV A に群別され、それぞれ単独のクラスターを形成した。

4. 脳炎患者から EV71 分離の試み

米山徹夫、田野良夫、清水博之（国立感染症研究所）は手足口病感染が疑われた 13 人の患者の検体から、EV71 ウイルスの分離を試みた。2 人の患者の咽頭拭い液あるいは便から EV71 が分離している。血清や髄液からの検体からはウイルス分離はできなかった。分離した EV71 の VP4 領域の塩基配列を解析した結果、2 株とも A-2 ゲノタイプに属することが判明した。この A-2 ゲノタイプはマレーシアで 1997 年に流行した手足口病から分離された EV71 と同じグループである。

5. EV71 感染性 cDNA クローンの確立

小池智（東京都神経科学総合研究所）は EV71

の感染性 cDNA クローンの作製を試みた。ポリオウイルスをはじめとするエンテロウイルス属のウイルスは感染性 cDNA クローンをを用いた分子遺伝学的な手法によって大きく進展し、病原性の強弱などがどのように支配されているか明らかにされてきたが、EV71 に関してはいくつかの分離株について塩基配列が報告されているに留まり、感染性クローンを使用した解析がなされておらず、その病原性の決定領域も不明のままである。EV71 に感染し脳炎を発症した死亡例からの分離株をもとに感染性 cDNA クローンの構築を行ない、樹立することに成功した。

6. EV71 感染の実験動物モデルの確立

岩崎琢也、網 康司、清水博之、永田典代（国立感染症研究所）は EV71 の分離 5 株をカニクイザルの脊髄内に接種し、臨床、病理学的変化を解析した。その結果、接種後の動物は錐体路症状だけでなく錐体外路症状も示し、これは患者症例で確認されたものと同様である。また、感染動物の中枢神経系の病理学的変化を経口生ワクチン神経毒力試験法に準じてスコアリングによる定量分析を行った。更に EV71 殻蛋白に対するウサギ血清を用いた免疫組織化学法により錐体路および錐体外路におけるウイルス感染細胞の局在の検討においては、接種株の差違はあまり認められず、脊髄内接種による接種傷害のある腰髄を除き、小脳核（歯状核）にもっとも強い病変を認めている。さらに、中枢神経の各部位でウイルス量を測定したところ、接種後 4-5 日目ではウイルス量は高く、8-10 日目には低くなる傾向が認められ、また部位別には小脳に最も多く検出された。

7. 抗エンテロウイルス剤の開発

吾郷昌信、吾郷由美、山村睦郎、岩田玲英子、水野隆廣（丸石製薬）、清水博之（国立感染症研究所）はベンズイミダーゾール誘導体の MRL-1237 およびその誘導体 MRL-1217, MRL-1243 は *in vitro* について、EV71 をはじめとする 26 血清型のエンテロウイルスに対する阻害作用を検討

した。その結果、これらの誘導体はエンテロウイルスの増殖を選択的かつ強力に阻害した。特に、MRL-1237 の供試ウイルスに対する平均 IC_{50} 値は $0.35 \mu\text{g/ml}$ ($0.032-2.4 \mu\text{g/ml}$) で、宿主細胞には $100 \mu\text{g/ml}$ の濃度でも毒性は認められなかった。これらの化合物は *in vitro* 同様、CA9 感染幼若マウス、CB4 感染成熟マウスを用いた異なる病態系においても強力な抗ウイルス作用を示し、予防効果に加えて治療効果も発揮した。したがって、MRL-1237 およびその誘導体はエンテロウイルス感染症に対する抗ウイルス剤として使用できる可能性が示唆された。

D. 考察

ポリオウイルスに関してはワクチン投与により撲滅されようとしているが、残念なことに、現時点ではこれ以外の重篤な臨床症状を引き起こすエンテロウイルスに関しては十分な予防法・治療法が開発されていない。しかし、この研究班の疫学的解析が示しているように、これらのウイルスは普遍的に本邦に存在し、多数例の感染を引き起こし、一部では重篤な感染を引き起こしている。

本邦においてエンテロウイルスの臨床患者よりの分離においては、地衛研が主体的役割を果たしていると考えられるが、地衛研サイドには十分な臨床的情報が伝達されていないことが多いと予想され、今後、アンケート調査等により、個々の感染例の具体的臨床経過について解析し、重症化率ならびに宿主側因子、さらには手足口病・無菌性髄膜炎・脳炎・脳症の相互関係を明らかにする必要がある。今後、奥野、榮、大瀬戸らと協力してこの点を検討していきたい。

細矢・石子らにより臨床検体中のエンテロウイルスの迅速判定法が開発され、ウイルス分離よりも PCR による検出が感度がよく、かつその型別も可能となりつつある。しかし、現時点では重症化ウイルスのマーカーとなる塩基配列は明らかにされておらず、この点の開発が期待される。

小池らにより EV71 の感染性 cDNA クローンが確立し、さらに、岩崎・清水・網らのサル感染症モデルを用いた実験を行うことにより、EV71 の病原性決定領域、人体感染例の発症病理、さらには治療方法の解析が可能となった。

E. 結論

重篤な神経症状を引き起こしうるエンテロウイルスは本邦に普遍的に存在し、毎年流行している。しかし、重症例の発生頻度は現時点では非常に低く、この要因がウイルスあるいは宿主要因によって決定されているかどうかは不明である。今後の解析により、この重症化率の決定因子が明らかにされる必要がある。作製された EV71 の感染性クローンの解析と抗エンテロウイルス剤の開発は来るべき大流行の基盤として重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【岩崎】

○Nagata N, Iwasaki T, Ami Y, Harashima A, Hatano I, Suzuki Y, Yoshii K, Yoshii T, Nomoto A, Kurata T: Comparison of neuropathogenicity of poliovirus type 3 in transgenic mice bearing the poliovirus receptor gene and cynomolgus monkeys. Vaccine in press
Hagiwara Y, Iwasaki T, Asanuma H, Sato Y, Sata T, Aizawa C, Kurata T, Tamura S: Effects of intranasal administration of cholera toxin (or Escherichia coli heat-labile enterotoxin) B subunits supplemented with a trace amount of the holotoxin on the brain. Vaccine in press 2000.

Hagiwara Y, Tsuji T, Iwasaki T, Kadowaki S, Asanuma H, Chen Z, Komase K, Suzuki Y, Aizawa C, Kurata T, Tamura S: Effectiveness and safety of mutant *Eshcherichia coli* heat-labile enterotoxin (LT H44A) as an adjuvant for nasal influenza vaccine. Vaccine in press

○Iwasaki T, Nagata N, Hatano I, Harashima A, Horiuchi A, Konishi K, Koike S, Nomoto A, Kurata T: Transgenic mice bearing human poliovirus receptor for quality control. Pharmeuropa, Special Issue: 59-68, 2000

Iwasaki T, Muraki R, Kasahara T, Sato Y, Sata T, Kurata T: Pathway of viral spread in herpes zoster: distribution of the protein encoded by the open

【米山】

- Chiba Y, Murakami H., Kobayashi M., Shimizu H., Yoshida H., Yoneyama T., Miyamura T., Jingjin Y. and Zhang L.: A case of poliomyelitis associated with infection of wild poliovirus in Qinghai province, China, in October 1999. *Jpn J Infect Dis* 53:135-136, 2000.
- Yoneyama T., Karoji Y., Watanabe K., Tsuchiya M., Nakano M., and Miyamura T.: Surveillance of poliovirus-isolates in Japan, 1999. *Jpn J Infect Dis* 53:90-91, 2000.

【清水】

- Shimizu H., Agoh M., Agoh Y., Yoshida H., Yoshii K., Yoneyama T., Hagiwara A., and Miyamura T.: Mutations in the 2C region of poliovirus responsible for altered sensitivity to benzimidazole derivatives. *J. Virol.* 74: 4146-4154, 2000.
- Chiba Y. Murakami H., Kobayashi M., Shimizu H., Yoshida H., Yoneyama T., Miyamura T., Jingjin Y. and Zhang L.: A case of poliomyelitis associated with infection of wild poliovirus in Qinghai province, China, in October 1999. *Jpn J Infect Dis* 53:135-136, 2000.
- Shimizu H: Molecular epidemiology of enterovirus 71 in East Asia. APEC Enteroviral Watch Program for Children Symposium -EV71 Epidemic in Asia Pacific Area. 64-65, 2000
- 清水博之: エンテロウイルス 71 による脳炎、化学療法領域 16, 46 - 50, 2000

【網】

Yoshino N, Ami Y, Terao K, Tashiro F, Honda M.: Upgrading of flow cytometric analysis for absolute counts, cytokines and other antigenic molecules of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) by using anti-human cross-reactive antibodies. *Exp Anim.* 49:97-110, 2000.

【岡部】

- Inouye S, Yamashita K, Yamadera S, Yoshikawa M, Kato N and Okabe N: Surveillance of viral gastroenteritis in Japan: Pediatric cases and outbreak incidents. *J Infect Dis* 2000;181(suppl 2), S270-274
- 岡部信彦: 脳炎・脳症をめぐる最近の話題. 疫学-サーベイランス情報-脳と発達 32:137-141, 2000.

岡部信彦: 経皮接種による不活化ポリオワクチン導入の意義. *医学のあゆみ* 193: 650-651, 2000

【奥野】

- 山崎謙治、左近直美、奥野良信；エンテロウイルス71の血清疫学. *臨床とウイルス*. 28. 151-154, 2000

【塩見】

Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, Ando Y, Murakami T, Shiomi M, Morishima T: Exacerbation of herpes

simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. *Clinical Infectious Disease* 30: 185-187, 2000

- Shiomi M et al: Effective treatment of fulminant pulmonary edema associated with enterovirus 71 brainstem encephalitis. In APEC Enteroviral Watch Program for Children Symposium -EV71 Epidemic in Asia Pacific Area. Taipei March 26-27, 2000
- 塩見正司: ウイルス感染に関連する急性脳炎と急性脳症. *小児神経学の進歩*, 第 28 集 365-375, 2000

【細谷】

- Hosoya M, Sato M, Honzumi K, Katayose M, Kawasaki Y, Sakuma H, Kato K, Shimada Y, Ishiko H, Suzuki H: Association of nonpolio enteroviral infection in the central nervous system of children with febrile seizures. *Pediatrics* (in press)
- 細矢光亮、鈴木 仁、他: PCR 法により診断した非定型的経過をとったエンテロウイルス脳炎の 2 症例. *日児誌* 104: 856-861, 2000

【石古】

Kobayashi S, Sakae K, Suzuki Y, Ishiko H, Kamata K, Suzuki K, Natori K, Miyamura T, Takeda N. Expression of recombinant capsid proteins of Chittavir, a genogroup Ii Norwalk virus, and development of an ELISA to detect the viral antigen. *Microbial Immunol* 44: 687-693, 2000.

【吾郷】

- Shimizu H, Agoh M, Agoh Y, Yoshida H, Yoshii K, Yoneyama T, Hagiwara A, Miyamura T.: Mutations in the 2C region of poliovirus responsible for altered sensitivity to benzimidazole derivatives. *J. Virol.* 74: 4146-4154, 2000

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

本邦におけるエンテロウイルス感染症の疫学

分担研究者 岡部信彦（国立感染症研究所 感染症情報センター）
協力研究者 山下和予、進藤奈邦子、斎藤剛仁、赤塚昌江
（国立感染症研究所 感染症情報センター）

研究要旨

手足口病の病原ウイルスは複数のエンテロウイルスによるものであることが知られているが、その一つであるエンテロウイルス 71 による感染の場合には急性脳炎を合併することがあり、その経過がきわめて重篤であることが、マレーシア、台湾などの事例から明らかになってきた。分担研究者は、このうち我が国における疫学的調査、ことに背景としての我が国における手足口病の流行状況、および病原体サーベイランスの中に含まれるエンテロウイルス感染についてまとめる部分を担当することになった。ここでは研究初年度として、これまでの概要に加えて平成 12 年度の調査成績（2000.1.-12）について報告するものである。

A. 研究目的

手足口病（hand, foot and mouth disease:以下 HFMD）は、1957 年 Seddon らによって初めて記載され、我が国では 1973 年渡辺らの報告によってその存在が明らかになった、比較的新しいウイルス性発疹症である。我が国では毎年夏頃に幼児を中心に大なり小なりの流行が見られる小児科医にとっては「ありふれた疾患」である。サーベイランスあるいは届け出感染症の対象疾患としている国は知る限りではわが国のみであり、また途上国などでは受診の対象にもなっていないことが多いため、海外での発生動向についての実状は不明な部分が多い。

HFMD の主な症状は口腔粘膜および四肢末端に現われる水疱性の発疹で、多彩な臨床症状を呈するエンテロウイルス感染の一病態である。病因ウイルスはエンテロウイルスの中でもコクサッキー A16 (CA 16)、あるいはエンテロウイルス 71 (EV 71) がその大半を占めるが、コクサ

ッキー A10 (CA10)などその他のエンテロウイルスによっても同様の症状を呈することがある。発症者の約 1/3 に軽度の発熱があるが、口腔内発疹に疼痛を伴う程度あるいは発疹以外は無症状で、数日間のうちに自然に治癒する基本的には予後良好な疾患である。エンテロウイルスウイルス感染症の症状の一つとして、無菌性髄膜炎をはじめとする合併症の存在も知られてはいるが、それらの予後もおおむね良好であると認識されていた。

HFMD に大きな関心が寄せられたのは、1997 年 4-6 月にマレーシア・サラワク州で HFMD の流行中に幼児の急性死例が相次いだこと（死亡例 30 以上）、1997 年 7-9 月に大阪より HFMD 関連と思われる 3 例の急性脳炎死亡幼児例が報告されたこと、そして 1998 年 5 月を中心に台湾でマレーシアと同様に HFMD の流行中に小児の急性死例が相次いだこと（死亡例 55 以上）などによるものである。

本研究班は、日本を含めた東アジア地域の HFMD の流行、ことに EV71 による急性脳炎などの重症例の現状を把握し、適切な対策をたてることを目的として組織された。分担研究者は、このうち背景としての我が国における HFMD ならびにエンテロウイルスの流行状況、およびこれらの重症例についてまとめる部分を担当することになった。また近隣アジア諸国における HFMD 及びその重症例の動向についても調査を行うものである。

B. 研究方法

我が国では厚生省による事業として感染症サーベイランスがこれまでに行われており、HFMD については全国約 2,500 の小児科を主体とした診療所定点から週毎に報告を受け、国立感染症研究所(感染研)感染症情報センターでその結果をまとめている。平成 11 年 4 月から施行された感染症の予防及び感染症の患者の医療に関する法律(感染症法)に於いても、HFMD は第 4 類定点把握疾患として規定されており、全国約 3000 の小児科定点より届出がなされ、感染症情報センターでデータの集計と解析そして還元が行われている。

エンテロウイルスの臨床症状は多彩である。全国の地方衛生研究所(地研)等では、小児の代表的なエンテロウイルス感染症である無菌性髄膜炎(AM)、HFMD、ヘルパンギーナ等を主な対象疾病として、患者材料からのエンテロウイルスの分離同定を行っている。この病原体サーベイランスは感染症法施行後も感染症発生動向調査の一環として継続され、その結果は同じく感染症情報センターに蓄積され、データの集計と解析そして還元が感染症情報センターにおいて行われている。

分担研究者らは、以上の情報より例年の HFMD の状況、病原体サーベイランスなどの中に含まれる EV71 をはじめとするエンテロウイルスの分離状況およびそれらの中に含まれる重症例をまとめ、本研究班の目的である、日本を含めた東アジア地域の HFMD の流行、ことに EV71

による急性脳炎などの重症例の現状を把握し、適切な対策をたてるための資料を提供するものである。

倫理面への配慮：本研究では、現段階では個人が特定できるようなデータを取り扱うことは原則としてない。仮に個人が特定されるような情報が含まれたとしても、それを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。万一個人的情報が本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期するものである。

C. 研究結果

この感染症サーベイランスシステムによる、最近 10 年間の HFMD 患者報告数の推移は、感染症情報センターホームページ(<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-j.html>)及び同ホームページ内の感染症週報(IDWR)(<http://idsc.nih.go.jp/kanja/index-j.html>)で情報の還元提供を行っている。最近で最も大きい HFMD の流行は 1995 年に見られている。2000 年の流行は、1998 年の流行を上回り、1995 年に次いで第 2 位の流行となった。例年流行のピークは夏期であるが、秋から冬にかけても HFMD が発生しているのが最近の傾向であり、ことに 2000 年は顕著であった。その年によって発生状況には若干の地域差が見られるが、全国どこの地域でも本症は見られる。患者の年齢は 2 歳以下が半数を占める。成人の HFMD 例をみることはあるが、全体の中でどのくらいの割合を占めるものであるかは、小児科が定点の中心である本サーベイランスからは推測が出来ない。

1982~1999 年に分離されたエンテロウイルス報告総数は 59,567 で、53 の血清型が報告されている[エンテロウイルスには、ポリオ、コクサッキー A 群(CA)、コクッキー B 群(CB)、エコー：E、エンテロ(EV)68~71 が含まれる]。型別に見ると、この間 3 度の全国的な無菌性髄膜炎の

大流行を起こしたE30が最も多く、次いでCA16、E9、CB3、CB5、CA4の順であった。疾患別のエンテロウイルス血清型では、髄膜炎患者18,581例、HFMD患者6,857例、ヘルパンギーナ患者8,289例からエンテロウイルスが分離された。髄膜炎患者からはE30が最も多く、HFMD患者からはCA16が過半数を占め、ヘルパンギーナ患者からはCA4、CA10などのCAが大部分を占めた。

ウイルスの側から本症をみると、HFMDの主な病原ウイルスであるCA16、EV71、CA10が分離された例の臨床診断名は、CA16ではHFMDが約90%でもっとも多く、ついでヘルパンギーナであった。EV71ではHFMDが約80%でもっとも多く、ついで髄膜炎、ヘルパンギーナであった。CA10ではヘルパンギーナが約80%と最も多く、HFMDは16%、髄膜炎は約3%であった（IASR Vol.19 No.7 July 1998）。これを月別ウイルス分離状況としてみると、HFMDの流行年に一致してCA16あるいはEV71のいずれかが多数報告されていることがわかる。1995年の大流行はCA16によるものであり、1997年はEV71が主に分離されていた。

2000年のエンテロウイルス分離報告数は、本報告書作成時点（平成12年度末）でEV71が最も多い。HFMD患者からはEV71とCA16がともに分離されているが、EV71の報告が多く、最近の我が国では1997年および2000年のHFMDは、EV71によるものが多かったと言える。

EV71はもともと重症神経疾患患者より得られた検体から初めて分離され、急性髄膜炎、急性脳炎、ポリオ様麻痺などの中枢神経疾患の原因ウイルスとして注目されたものである。HFMDはその後EV71の臨床像の一つとしてもとらえられるようになったが、欧米ではEV71感染症の中で占めるHFMDの割合は低いものであった。一方我が国では、EV71感染によるHFMDの流行期における中枢神経合併症の高さに注目する論文があるものの、一般にEV71感染を含めてHFMDと中枢神経合併症ことに急性脳炎との関連は広く関心と呼ぶほどのものでは

はなかった。塩見らは、我が国におけるEV71の重症例について3例の自験例（死亡）を含めて15事例、406例のEV71による菌性髄膜炎及び限局性脳炎をまとめているが、これらの予後は塩見例を除きおおむね良好である（塩見ら小児科診療41:366-374, 1999）。

また1998年7月27日-12月28日を調査期間として、日本医師会・小児科学会・小児科医会をはじめ全国の医療機関ならびに関係者の協力を得て、HFMDに伴う重症例の全国サーベイランスが厚生省によって行われた。この間全国から10例の報告が寄せられたが、該当症例は1歳男児の急性小脳失調症2、20歳男性の急性脊髄炎1、10か月男児の急性脳炎1で、死亡例は急性脳炎の1例、計4例であった。原因ウイルスは、エコーウイルス18とコクサッキーA9（いずれも急性小脳失調症例）で、他の2例のウイルスは分離されなかった。調査期間前に発生した症例3例の報告については参考症例としたが、14歳女児が急性脳炎で死亡（血清診断でCA16）、1才女児が乳幼児突然死症候群で死亡（ウイルス不明）、26歳女性が急性心筋炎で心停止をしているが回復している（岡部：小児科40:1342-1350, 1999）。

2000年に全国地研から届けられたエンテロウイルス分離例のうち、EV71による重症例は、小脳失調症1（福岡）、心筋炎1（大阪府）、急性脳炎5（熊本2、大阪府、東京都、滋賀各1）であり、このうち東京都と滋賀県から報告された2例の急性脳炎は、死亡が確認されている。なお、2000年に海外においては、マレーシア、シンガポール、フィリピン等で、HFMDの流行中に少数例の死亡者が認められたことが報告され、マレーシア、シンガポールではEV71が分離されている。しかし、死亡者に関していえば散発事例であり、アウトブレイクの状態とはいえない。

D & E. 考察と結論

2000年における我が国のHFMDは、過去10年間では1995年について多数の患者発生が見

られた。また、エンテロウイルスの分離状況からは、1997年についてEV71がその主な病原ウイルスであった。一部医療機関から散発的な重症例の報告、あるいは病原微生物検出情報(IASR)にも1例の死亡例(心筋炎の疑い：(IASR Vol.21 p 273-274, 2000)の報告があるが、我が国においてはこれまでのところEV71による手足口病の流行期にあっても、重症例や死亡例の多発は幸い見られておらず、1997年のマレーシア、台湾とは状況が異なっている。なお2000年にはマレーシア、シンガポール、フィリピンに老いて散発的な死亡例の報告はあるが、これも幸いに多発の状況ではない。

以上の点からは、基本的には手足口病はポピュラーな軽症疾患であることには変わりはない。したがってこれらの重症合併症の発生は稀なことであり、HFMD総ての患者に嚴重な警戒を呼びかける必要は目下ないであろう。しかしあまり軽々しく考えすぎることなく、症状の変化には、保護者も担当医も、そして小児の集団生活を担当する者なども注意すべきである。

幸いにこれまでのところ我が国では重症例の多発ということはなかったが、今後時間を経てEV71感染が主流となった感染症が大流行した場合には重症合併症の出現は否定できない。今後もエンテロウイルスに関する基礎的研究の継続はもとより、国内では臨床医の協力を得た本症のサーベイランスを強化することが必要である。またそれには情報の収集のみでなく的確な情報の還元が重要といえる。さらに、海外における感染症の発生について積極的な協力と調査

をすることが国際的にも国内のためにもますます必要となるであろう。

分担者は、本研究について次年度も継続して、本症およびEV71に関するサーベイランスを行い、重症合併症発生の病因解明とその対策のための基本的資料となる疫学的データの提示を行う予定である。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

岡部信彦：手足口病。今日の小児治療指針。第12版 P.211 編集・矢田純一、柳澤正義、山口規容子、大関武彦 医学書院 2000

岡部信彦：ヘルパンギーナ。今日の小児治療指針 第12版 .218-219 編集・矢田純一、柳澤正義、山口規容子、大関武彦。医学書院 2000

岡部信彦：保育園・幼稚園の感染症対策-登園基準について- 学校で予防すべき伝染病の成立。小児科診療 63(5): 733-738, 2000.

岡部信彦：新しい学校保健法施行規則に基づいた学校伝染病の種類・登校停止期間・予防法。小児科 41(6):1180-1187, 2000.

岡部信彦：感染症サーベイランス。集中治療 12(12): 1316-1325, 2000.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

大阪府における手足口病の疫学

分担研究者 奥野良信 (大阪府立公衆衛生研究所)

協力研究者 山崎謙治、左近直美 (大阪府立公衆衛生研究所)

研究要旨

1982年から2000年の間、大阪府における手足口病患者発生動向調査を行った結果、流行は毎年発生していた。その流行のピークはほぼ同時期であるが、EV71による流行年はピークが遅れる傾向が見られた。また最近10年間では5年間隔で大流行がくり返されている。

A. 研究目的

手足口病患者発生動向調査を継続して行うことにより、手足口病の疫学的特徴を明らかにし、原因ウイルスの動態を解明し、また小児の重症脳症との関連を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

大阪府感染症発生動向調査事業における11ブロック(大阪市内の東西南北の4ブロック、府下の7ブロック)計189小児科定点および5基幹定点からの患者情報ならびに15検査定点から送付されるウイルス検査材料を用いて情報の解析およびウイルス分離を行った。

C. 研究結果

サーベイランス開始以後、手足口病患者発生は流行年の翌年は減少、更にその翌年は流行をむかえ、コクサッキーウイルスA16(CA16)またはエンテロウイルス71(EV71)の流行がほぼ1年おきにあった。しかし、ここ10年でみると、大阪では1990年、1995年および2000年となっており、流行の間隔が5年間隔に変化している。1990、1995および2000年の流行ではCA16が検出されているが、1990年および2000年はEV71の流行もみられた。さらにこれまで原因ウイルスとしてCA16が主流であったが、ここ数年

EV71の検出が増加し、流行を形成する回数が多くなってきているようである。実際の過去10年の分離比率はCA16が58%、EV71が28%である。

サーベイランスの開始は1982年(S57)に遡る。以下、各年ごとに報告をまとめる。

1982年は手足口病の大規模な流行がみられた年である。全国と大阪の流行を比較すると、患者発生のカブは19週目あたりから上昇し、同様に25週をピークとしている。この時の定点当たり報告数は全国の定点当たりの報告数が4.4に対し大阪のそれは9.1と倍以上の高値を示した。その直後大阪での報告は減少した。全国データでは各地の流行が平均されてしまうことに由来するもので、これは手足口病の流行地域が順にスライドしていった流行形態を示している。この年の分離ウイルスはCA16であった。

続く1983年は前年の大流行の後であったが、EV71による流行が捉えられた。大阪では23週と27週の2点でピークが認められたが、全国ではそれは認められなかった。大阪ではこの年、全国の定点数当たりの平均よりも高く、全国的にみて大阪での流行は大きかったことが判った。患者の好発年齢は0～5歳までであるが、この年はその割合が比較的lowく78%であったこと

も特徴である。

1984 年は 2 年の流行期を経ているためと考えられるが、患者発生は少なかった。立ち上がりは例年通りになるかと思われたが、その後上昇せずに流行期を終えた。

1985 年は例年通りに患者数が上昇し始めたが、流行のピークは 28 週と遅かった。この年は再び CA16 が分離された。また 15 歳以上の患者数が目立った。

1986 年、1987 年と続けて夏の流行期に定点当たり患者数が 1 をこえる週がなく、低流行の年が 2 年続いた。しかしながら、興味深いことに、87 年は冬期に定点当たり患者数が 1 を超える週もあるなど、冬期の手足口病の流行があった。まず、28 週目に第 1 のピークがあり、この時 EV71 が検出され、次に冬期に入って 49 週目にピークがみられ、CA16 が分離されている。この 2 峰性の流行は全国も同様であった。大阪における初めのピークは 818 件、第 2 のピークは 2237 件を占めた。前半のピークは 5 才以上の占める割合が 20.6%後半が 13.1%で前半の流行の方が年齢分布が高いのが特徴である。

1988 年は前年の冬期の流行を受けて、年初めに患者の報告が続いたが、一旦終息し、再び 28 週にピークをむかえた。このピーク時も CA16 が検出されている。1989 年はこれまでになく患者報告がない年であった。昨年に引き続き CA16 が検出されているが、流行には至らなかったようである。

86 年からの低流行の後、1990 年は全国的に大規模な流行がみられたが、大阪はこれを上回る発生であった。全国では例年通り 20 週目あたりから患者報告が増加し、27 週でピークをむかえた。大阪では立ち上がり、終息の経過は全国と変わらなかったが、27 週目の 9.56 は全国定点を上回り、大阪での手足口病の流行が早く、広いものであったことがわかる。流行株は全国では CA16 と EV71 のいずれも報告されているが、大阪では EV71 が検出された。またこの時、0 歳児の報告が少ない。

1991 年の流行は大阪では CA16 によると考え

られたが、全国では CA16 と E71 の両者による流行の報告があり、昨年に引き続き、地域ごとに流行株の違いが認められた。

1992 年は 7 月末の 30 週目が最高値を示したが、目立ったピークを示したのではなく、不明瞭な山の低い流行を示した。

1993 年は全国データが 0.73 の平均値であり、流行が確認されたが、大阪では 0.34 人と流行は低レベルであった。しかし、昨年ほとんど患者発生が認められなかった北河内では 0.63 と全国に近い発生であった。検出ウイルスは EV71 であり、この年は無菌性髄膜炎の合併報告があった。また、0-4 歳時の患者割合が若干低い。

1994 年の平均報告は前年比 74.7%増であったが、これは大阪の昨年の流行が小規模であったためである。全国的には 0.43 人と昨年の 0.73 に比べて減少している。患者の内 0-5 才までが 98%を占め、通常的好発年令に戻っている。前年は EV71 であったが、この年は CA16 が分離されている。また、この年は流行のピークがすぎても大阪の南部(泉州、南河内)を中心に報告が続き、大阪の定点当たり患者数は 0.4-0.3 台で推移した。そして翌年の CA16 による大規模な流行を迎えた。

1995 年は 25 から 28 週まで 700 件台の報告が続いた。全国では 28 週目に 7.8 のピークをむかえ、大阪では 26 週目に 6.15 を示し、一旦低下しかけたが、28 週目に 6.00 となり、以後、終息した。結果的に大阪では平均 1.12 人(全国 1.25 人)となり、1990 年から 5 年ぶりに大流行が認められた。患者の内 0-5 才までが 76.3%を占めた。前年は 98%であり、5 才以上の患者が増加し、10 才以上の年齢層をも含む大流行であった。大阪府下のブロックごとの報告数は、前年患者数が多かったブロックと少なかったブロックとが変化するのがふつうで、感受性者が増加したブロックでは 2-3 年ごとに著明な患者の報告増加が見られるのが特徴であるが、本年はそのパターンが崩れていた。流行ウイルス株は大阪では CA16 が分離されているが、ほとんど分離できず、不明であった。全国データでは EV71 が

流行した。

1996 年は流行年のあとのため大幅な減少となった。5-9 才の報告が 142 件あり、4 才までの患者が 80%を占めるのに対し、その報告数は多かったが、10 才未満では 97.8%。前年が 76.3%に比べると小児への集中が際立った。

1997 年は流行のピークをハッキリと示さずに終わった。過去 10 年の報告平均が 3854 件であり本年は 2025 件であるから例年よりは少ない報告である。7 月がピークで 479 件、順次 6 月 285、9 月 275、8 月 270 となっているが、11 月、12 月にも 246、134 件とあり、遷延したのが特徴であった。大阪では分離ができなかったが、全国的には EV71 が分離されている。

1998 年の定点あたり患者数は 0.66 人、全国では 1.00 人なので大阪では全国的にみるとそれ程流行しなかったが、比較的中規模な流行が起こった。1987 年のように年末まで 100 件程度の報告が有り、2 峰性を示した。1 つ目が 7 月 26 週、2 つ目は 44 週以降。月別では 7 月 1209 件、6 月の 608 件に次いで 10 月が 440 件と多かった。CA16 が分離された。1999 年は夏場の顕著な流行がなく、1 年を通して患者の報告はあるものの、低値であった。この年は EV71 が検出された。全国では CA16 は前年流行しており、1999 年には減少傾向を示したが、EV71 よりも報告は多かった。

2000 年は 1990、1995 年に続き流行した。大阪府では 2000 年第 21 週からおおよそ 3 ヶ月間大規模な流行が認められ、そのピークは第 27 週 (6/30~7/7)であり、定点あたりの患者数は 8.96 人であった。ウイルス分離を行った 125 名の年齢層は 0 歳から成人まであり、0 歳児および 3~5 歳児が多数を占めた。男女比は 1:1 であり性差は認めなかった。HFMD に無菌性髄膜炎を併発したのが 10 名あり、そのうち 6 名は 0 歳児であった。また小脳失調を呈する例も認めた。ウイルス分離または PCR によって 75 名 (60%) からウイルスが検出されたが、分離率は MRC-5 細胞が最も優れており、型別の結果 EV71 (32 株)、CA16 (22 株)、Echo25 (5 株)などが同定さ

れた (図 2)。今回の HFMD の発生は大阪府では 5 年ぶりの大流行であり、EV71 と CA16 が同時に流行したという特徴があった。府内各地域において流行はほぼ一峰性であり、地域差、時差なく両ウイルスが同時に流行したと考えられた。

D. 考察

過去 19 年間の大阪における手足口病の流行を分析すると、1990 年以前は流行が 1、2 年おきに起こっていた。大流行の間にみられる中規模流行は、流行期の定点あたり報告数が 6 以上の値を示す。1990 年の大流行以来、次の 2000 年の大流行までの間では 1995 年に定点あたりの報告数が 6 以上を示しただけである。94 年、98 年にも患者数は増加したが、そのピーク値は 3.26、2.58 であり、流行の縮小化が伺える。これには感受性の高い小児の人口の減少 (定点数が変わらず、子供の数が減っていれば基準がすぐにかわっているのでは?) が関与していないだろうか?。1990 年の流行で CA16 と EV71 がともに流行して以来、分離ウイルスの検出には EV71 と CA16 が交互に原因をなすようになっている。しかしながら、EV71 が原因となった年の発生は、はっきりとしたピークを示さないのが特徴である。さらに患者報告数の立ち上がりが遅く、それにしたがって、曲線の山が中心よりも右にずれている (図 1)。大流行、および中規模流行は CA16 が原因となった年に起こっているようである。最近 EV71 が検出されるようになっており、手足口に水疱を形成する典型的な病状を示すものと思われるが、患者発生報告ではその年にきれいな流行期の曲線を描かず、EV71 感染の拡がり方に興味もたれる。

大阪における手足口病の流行疫学は 8~10 年間隔で大流行が発生し、その間に中規模から小規模の流行が認められるが、それは年々小規模化していく傾向にある。またブロックごとの発生をみると、ブロックの報告と府の波形は一致し、流行年の後は減少する形をとっていたが、1993 年以降、ブロックによる差がみられるよう

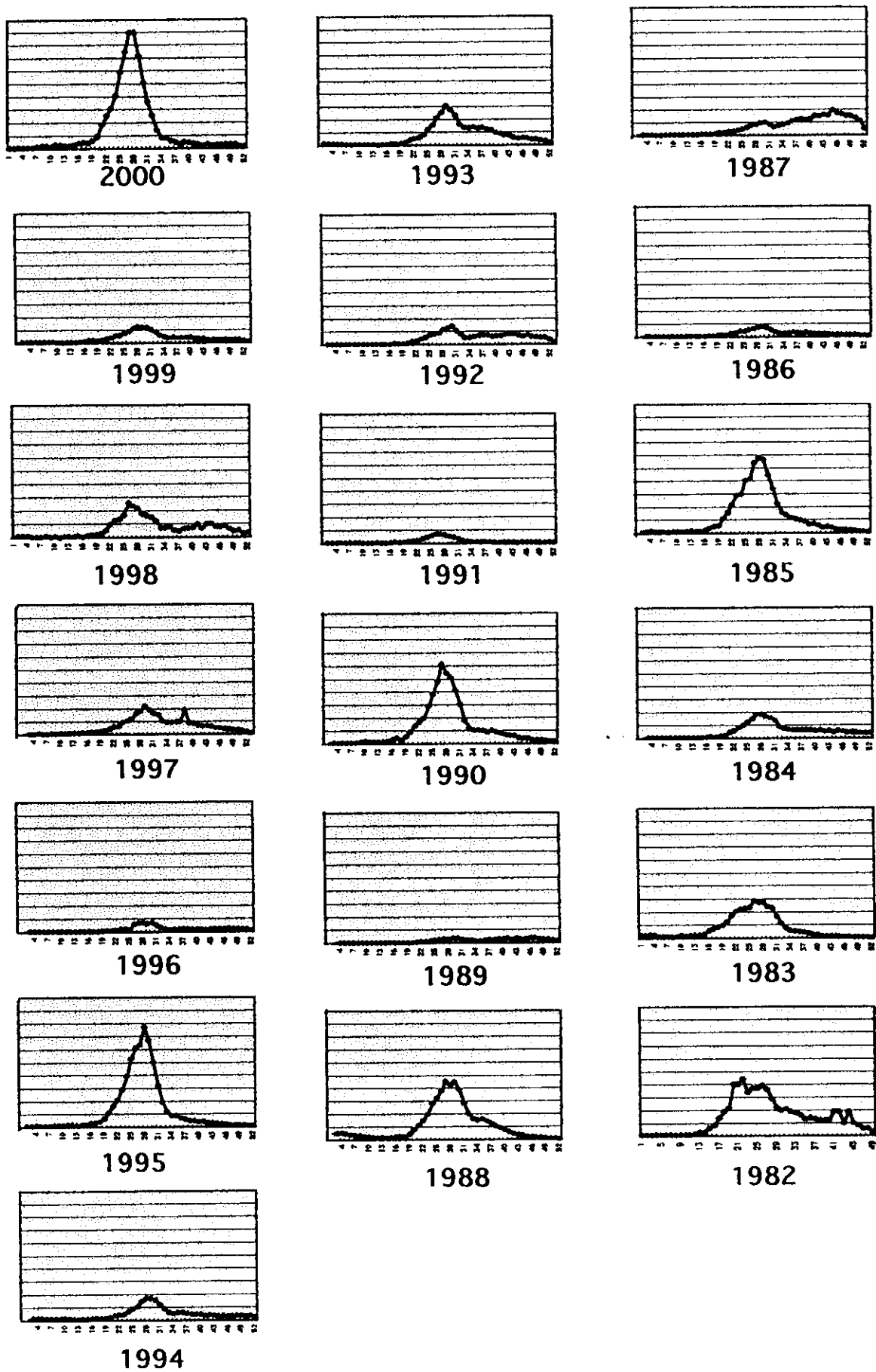


図1. 手足口病定点当たり患者数／週／年度

になってきたことも、最近の特徴であると言える。ブロックによってはその年の流行株への感受性が少なかったのか、流行株の拡がりの前に、違う株が入ってきたのか、推測の域を出ない。しかしながら、これまでは同様の動向を示していたにも関わらず、93年以降、ブロックごとに特徴的な発生を示すようになったのは興味深い。

E. 結論

- 1) 手足口病は毎年流行するが、発生規模は年度により異なり、数年間隔で大流行が発生した。
- 2) 流行のピークは毎年ほぼ同時期であるが、小規模流行年度のピークは後にずれる傾向を認めた。
- 3) 原因ウイルスとして CA16 または EV71 がほぼ交互に検出されるが、両ウイルスが同時に流行する年度もみられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

山崎謙治、左近直美、奥野良信；エンテロウイルス 71 の血清疫学. 臨床とウイルス. 28(3). 151-154 (2000)

2. 学会発表

清水博之、Andi Utama、吉井久美子、吉田 弘、米山徹夫、岡部信彦、宮村達男、萩原昭夫、宗村徹也、猪狩浩周、亀山妙子、西村浩一、横田陽子、飯塚節子、下原悦子、山崎謙治、奥野良信；日本のエンテロウイルス 71 感染症の分子疫学. 第 39 回日本臨床ウイルス学会、札幌、1998

山崎謙治 手足口病 (EV71, CA16) の血清疫学；衛生微生物技術協議会第 20 回研究会. 名古屋、1999

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

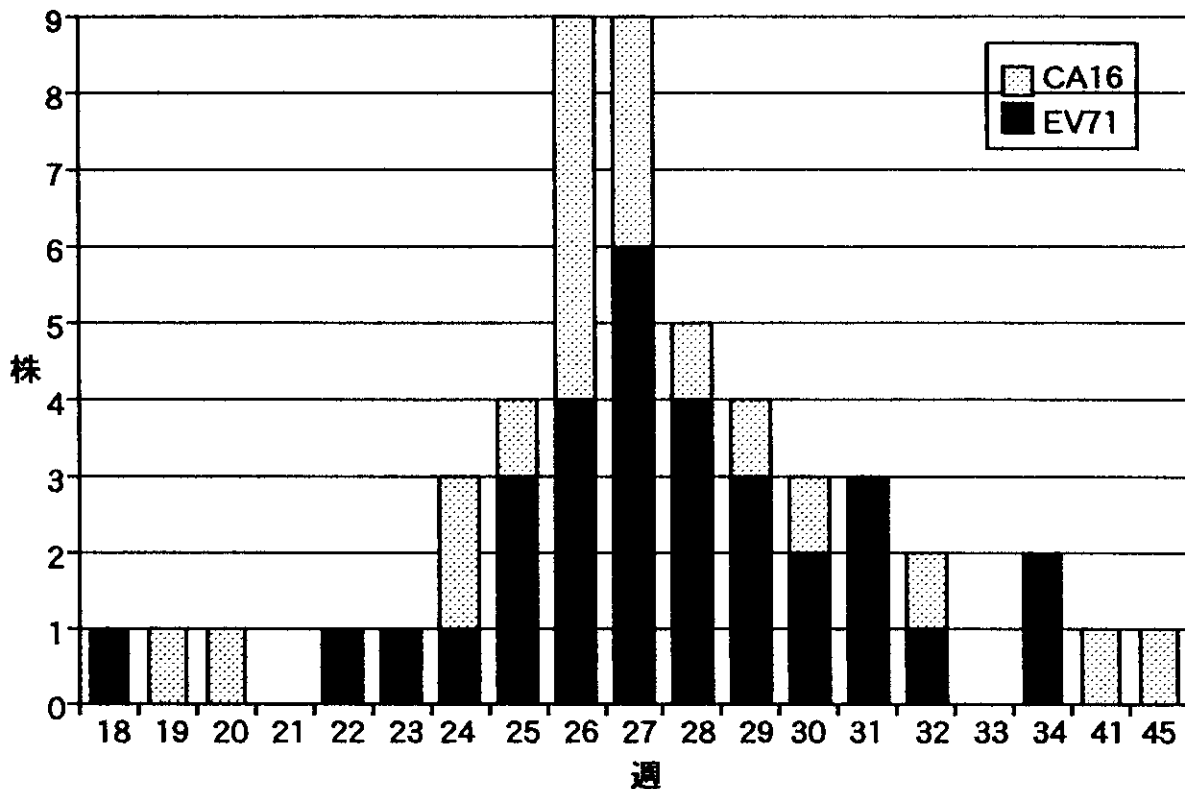


図2. 週別分離ウイルス (H12)

滋賀県における手足口病の疫学およびウイルス学的研究

分担研究者 奥野良信 大阪府立公衆衛生研究所
協力研究者 横田陽子 滋賀県立衛生環境センター

研究要旨

手足口病の流行像を把握するために、滋賀県感染症発生動向調査の患者情報を解析し、合わせて手足口病患者からのウイルス分離を試みた。流行は年次により大小があり、さらに地域によって規模・時期において異なる発生状況を示した。年齢別では、20-29歳の成人女性でも発病していることが確認された。病因ウイルスはエンテロウイルス 71 型、コクサッキーウイルス A16 型、同 A6 型があった。

A. 研究目的

手足口病（HFMD）の流行像を把握する目的で、滋賀県感染症発生動向調査のデータをもとに患者情報を解析した。さらに、HFMD の病因ウイルスを明らかにするため、HFMD 患者材料からのウイルス分離も試み、患者情報と合わせて検討した。

B. 研究方法

1. HFMD 患者からのウイルス分離は、滋賀県内協力医療機関で採取された患者（1997 年 36 名、1998 年 19 名、1999 年 22 名および 2000 年 27 名）の咽頭拭い液をウイルス分離材料とし、培養細胞（FL、HeLa、RD-18S および Vero-E6）に接種し、CPE の出たものについて中和反応で型別した。中和反応には、国立感染症研究所から分与を受けた免疫血清および自家免疫血清を用いた。さらに哺乳マウスに皮下接種し、弛緩性麻痺を発病したものについて乳剤を作成し、CF 反応で型別した。CF 反応には、国立感染所研究所から分与を受けた免疫腹水を用いた。

2. 滋賀県感染症発生動向調査で 1997 年から 2000 年に収集された HFMD の週ごとの定点当たり患者数を、保健所管内別、年齢別さらに一

部は、性別に解析した。

C. 研究結果

HFMD 患者から分離されたウイルス型を表 1 に示す。1997 年はエンテロウイルス 71 型が、1998 年はコクサッキーウイルス A16 型（CA16）が、1999 年はコクサッキーウイルス A6 型（CA6）および CA16 が、2000 年は EV71 および CA16 が主に分離された。なお、1999 年に分離された CA6 5 株のうち 2 株は、大津で 1 月に採取された材料からであった。2000 年は HFMD の病因ウイルスとされる EV71 と CA16 の 2 種類のウイルスが分離されたが、EV71 が県内全域から分離されたのに対し、CA16 は県北部地域に限られていた。

1997 年から 2000 年における HFMD の年間定点当たり患者数を、滋賀県全体および各保健所管内別に表 2 に示す。県全体の患者数は、年次により増減し、1999 年の 13.75 人/定点から 1997 年の 57.43 人/定点まで約 4 倍のひらきがあった。さらに各保健所管内別にみると、1997 年は水口ではわずかに 8.5 人/定点であったが、今津では 146.0 人/定点および長浜では 100.0 人/定点を示し、同一年次でも地域によって大きく異なった。

1998 年は、1997 年に少数であった水口で 167.5 人/定点と大きな値を示したが、他の地域では水口の半数以下であった。1999 年は全体に少数であった年で、草津の 6.9 人/定点から今津の 23.0 人/定点の範囲に留まった。2000 年は草津で 77.1 人/定点および長浜で 70.8 人/定点を示したが、他の地域では八日市の 10.4 人/定点から水口の 47.5 人/定点の範囲にあった。

保健所管内別の週別定点当たり患者数を年次ごとに図 1 から 4 に示す。1997 年の患者発生は、大津、草津および今津で、第 25 週前後からあり、とくに今津では第 29 週に鋭いピークがみられ 7 週間で収束した。その後 4 週ほど遅れて八日市、彦根および長浜で患者発生が認められ、流行地域と流行時期が 2 グループに分かれた。1998 年の患者発生は、八日市および今津を除いた他の地域では、第 20 週頃からあり、ほぼ年内いっぱい続いた。一方、八日市では他の地域よりも遅れて患者発生がみられた。大津、草津、長浜ではピークの形成は無く、平坦な山型の発生であったが、患者発生の最も多かった水口では第 25 週および第 31 週にピークのある 2 峰性を、彦根でも小規模ながら第 26 週および第 41 週にピークのある 2 峰性を示した。1999 年の患者発生は、一部の地域では冬季の第 1 週から第 10 週まで発生があり、とくに大津ではまとまった発生がみられた。その後今津を除いた他の地域では、第 20 週前後から少数発生がみられた。八日市では第 29 週および第 40、41 週にピークがみられた。また、今津では他の地域に患者発生があった時期にほとんどなく、第 43 週以降にまとまった発生があり第 49 週にピークがあった。2000 年の患者発生は、今津で第 2 週から第 4 週まで 1999 年からの続きと思われる発生があった後は、草津および今津で第 22 週から、その他の地域では第 25 週から患者発生がみられた。なかでも草津では第 28 週を最大値とし第 32 週までの約 10 週間のまとまった発生がみられた。一方草津とほぼ同数の年間定点当たり患者数であった長浜では、第 33 週が最も多かったものの明瞭なピークを形成することなくだ

らだと長期にわたって患者発生が続いた。

患者数の年齢分布を図 5 に示す。1999 年第 14 週以降は、それ以前とは年齢区分が異なることから、1999 年は第 14 週から 52 週まで、その他の年次は各年次の年齢区分に従って、第 1 週から最終週までの各年齢毎に定点当たりの患者数を集計した。1997 年は、他の年次と異なり、1 歳から 5 歳までほぼ同数で 10 人/定点前後であったが、6 歳以上では激減した。1998 年、1999 年および 2000 年は、1 歳で最も多く、年齢が上がるにつれ少しずつ減少するパターンを示した。また、1999 年および 2000 年の 20-29 歳層にわずかな患者がみられた。とくに 2000 年について、20-29 歳層を性別に分けて女を 1 としてみると男は 0.2 であり、女に多かった。一方患者の多い年齢層である 5 歳以下をまとめると、女を 1 とすれば男は 1.4 であった。

D. 考察

HFMD の病因ウイルスとして、1997 年は EV71、1998 年は CA16、1999 年は CA6 および CA16、2000 年は EV71 および CA16 が分離され、年次により異なる病原体による HFMD の流行が観察されている。CA16 は 3 年連続であるが、EV71 は 1997 年に比較的大きな流行があったのち、なか 2 年をおいて 2000 年にも流行した。また、1999 年には CA6 による流行もあり、EV71、CA16、コクサッキーウイルス A10 型など HFMD の病因ウイルスとしてよく知られたウイルス以外にも、HFMD の流行をおこすことが確認された。

本調査期間中に、県全体で定点当たり患者数が 50 人/定点を超える流行は、1997 年、1998 年および 2000 年の 3 回ある。しかし各年次とも必ずしも県全体に多いことはなく、1997 年の今津、1998 年の水口のように、一部の地域が全体をおしあげたかたちで多くなっている。

他の地域では比較的まとまった HFMD の流行があった 1997 年に、わずかな流行しかなかった水口では、翌年の 1998 年には他の地域では見られない大きな流行があった。当該地域における HFMD 患者からのウイルス分離は実施