

200/0714

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13年度 総括・分担研究報告書

国立感染症研究所感染病理部

平成14(2002)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 13 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 併任職員
長崎大学熱帯医学研究所病変発現機序分野 教授

分担研究者

清水博之	国立感染症研究所 ウイルス 2 部	室長
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
大瀬戸光明	愛媛県立衛生環境研究所 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
榮 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
石古博昭	三菱化学 ビーシーエル研究第 1 部	部長
塩見正司	大阪市立総合医療センター 小児救急科	部長
吾郷昌信	丸石製薬 中央研究所	主席

研究協力者

赤塚昌江、斉藤剛仁、新藤奈邦子、多屋馨子、山下和予、永田典代

国立感染症研究所

山崎謙治、左近直美

大阪府公衆衛生研究所

吉田紀美、近藤玲子、山下育孝

愛媛県立衛生環境研究所

山西重機、亀山妙子、三木一男

香川県衛生研究所

板垣朝夫、飯塚節子

島根県保健環境科学研究所

杉山 雅、都築秀明、山下照夫

愛知県衛生研究所

吉田 茂、藍 祥子、今井恵介、三舛信一郎

神鋼加古川病院

籾 ひとみ

兵庫県立淡路病院

藤本 嗣人

兵庫県立衛生研究所

村上洋介、富和清隆、岡崎 伸、安宅一晃、今中宣依、嶋岡英輝、佐谷 誠

川脇 壽、外川正生、望月邦三、赤土みゆき 大阪市立総合医療センター

山村睦朗、吾剛由美

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	頁
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および東南アジアにおける重症エンテロウイルス感染症の概要報告		岡部信彦	7	頁
② 大阪府における手足口病の疫学・血清疫学・分子疫学		奥野良信	19	頁
③ 手足口病及び重篤エンテロウイルス感染症のウイルス疫学的研究		大瀬戸光明	29	頁
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		榮 賢司	39	頁
⑤ 2000 年夏に兵庫県加古川市にて多発した中枢神経症状を伴う手足口病の臨床的検討		吉田 茂、他	43	頁
⑥ 神経性肺水腫を合併するエンテロウイルス 71 による脳幹脳炎の臨床的検討		塩見正司	51	頁
⑦ 体外式循環補助装置で救命し得たエンテロウイルス 71 (EV71) 感染に伴う脳幹脳炎の 1 例		安宅一晃、他	55	頁
⑧ 小児の急性散在性脳脊髄炎と多発性硬化症における脳幹病変と呼吸障害について		岡崎 伸、他	61	頁
⑨ 西太平洋地域のエンテロウイルス 71 流行株の分布と変遷		清水博之	69	頁
⑩ 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：熱性痙攣の原因診断への応用		細矢光亮	75	頁
⑪ エンテロウイルス感染症迅速診断法の研究		石古博昭	81	頁
⑫ エンテロウイルスの分子ウイルス学的研究		小池 智	83	頁
⑬ サルを用いた実験感染モデルの開発：エンテロウイルス 71 感染実験サルにおける接種経路による病態の相違		岩崎琢也、 網 康至、 清水博之	85	頁
研究成果の刊行に関する一覧表			91	頁

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

ポリオウイルス以外のエンテロウイルスによっても重症の神経症状が発症することが1997年のマレーシア、1998年、2000年の台湾の流行により再認識されている。本研究においては小児において重症の神経障害を引き起こすエンテロウイルスの同定とウイルス学的特徴、その疫学（流行動態）、早期診断法の開発、病態と臨床的特徴、抗エンテロウイルス剤の開発、ワクチン候補株の作製とその確認方法の確立を目的とした研究を行っている。とくにエンテロウイルス71 (EV71)について検討を行っている。EV71は地域によって流行様式が異なることが判明し、また、同じ手足口病の病原ウイルスであるコクサッキーウイルスA16との血清学的関連性が存在することが示唆されつつある。

分担研究者

岩崎 琢也 国立感染症研究所感染病理部
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
榮 賢司 愛知県衛生研究所腸管ウイルス科
細矢 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

ている。具体的には重篤な神経障害を呈した症例より分離されたエンテロウイルスの同定とそのウイルス学的特徴、また同定されたエンテロウイルスの本邦ならびに西太平洋地域における感染動態、また、本邦の地域レベルでの流行状況の違いの把握、ウイルスゲノムのRT-PCRを用いた検出に基づく早期診断系の開発、ウイルスが分離された症例の臨床的解析、抗エンテロウイルス剤の開発、ワクチン候補株の選定とその確認方法の確立を目的としている。

エンテロウイルスのうち、とくにエンテロウイルス71 (EV71)を主たる対象とした。この理由はウイルスが発見された1970年代当初より北米、南米、ヨーロッパ、オーストラリア、東アジアにおいて重篤な神経症状を来したEV71感染例が報告され、さらに1998年に台湾で起きた大きなアウトブレイクでは大

A. 研究目的

主として小児に重篤な神経障害を引き起こすエンテロウイルスを対象とした研究を行っ

部分は EV71 感染による 405 名の脳炎、無菌性髄膜炎、肺水腫・出血、急性弛緩性麻痺、心筋炎などの死亡例が報告されているためである。

B. 研究方法と結果

1. 疫学的解析

岡部信彦、赤塚昌江、斎藤剛仁、進藤奈邦子、多屋馨子、山下和予（国立感染症研究所 感染症情報センター）はわが国における疫学的調査をまとめている。1992 年以降の本邦における手足口病の流行は 95 年、2000 年に発生し、2001 年は 4 番目の報告数であった。年間における発生ピークは 27-30 週を頂点とする。ヘルパンギーナは 2001 年、2000 年、99 年に多く、近年増加傾向にあり、そのピークは手足口病と重なっている。

手足口病患者から分離されるウイルスは 2000 年は EV71 が優勢をしめたが C (コクサッキー) A16 も分離されている。2001 年は CA16 が優勢で EV71 は殆ど分離されていない。ヘルパンギーナ患者からは CA10, 4, 6, 2, 8 が、無菌精髄膜炎患者からは EV71, Echo 25, Echo 9, CB5 が分離されている。なお、重症神経障害を呈した手足口病患者からは EV71 のみが分離されている。

奥野良信、山崎謙治、左近直美（大阪府立公衆衛生研究所）は大阪府における手足口病の疫学・血清疫学・分子疫学を解析している。EV71 流行前後に採取された成人血清 251 例の EV71 に対する中和抗体測定の結果、1966, 67, 69 および 72 年の抗体保有率は 22~48%であったことから、EV71 は初めて流行が 70 年代初頭の 7 年以上前から、既に国内に存在していたことが示唆された。

2000 年に大阪府で流行した手足口病の患者 122 名についてウイルス分離および RT-PCR 法による迅速なウイルスゲノム解析を行なったところ、ウイルス陽性者 90 名中 72 名からウイルスが分離された。塩基配列の解析から、22 株の CA16 はすべて同一の遺伝子型に、ま

た 33 株の EV71 は異なる 2 つの遺伝子型に分類され、今回の手足口病の流行がこれら 3 つの異なる遺伝子型ウイルスの同時流行によるものであることが明らかとなった。

感染症サーベイランスデータを基に、エンテロウイルスを原因ウイルスとした疾患の患者発生動向および気象条件（月別平均気温、湿度、降水量）との相関関係を調査した結果、患者発生動向は「気温」・「湿度」と高い相関係数が得られ、さらにその分布も右上がりの直線を示しており、その有意性が示された。

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）、山西重機、龜山妙子、三木一男（香川県衛生研究所）、板垣朝夫、飯塚節子（島根県保健環境科学研究所）は愛媛県、香川県、島根県の手足口病及び重症エンテロウイルス感染症の発生状況を解析した。その結果 2000 年には EV71、2001 年は CA16 による手足口病の流行が認められている。それぞれの県において流行するウイルスは次々に変わっていることが判明し、重篤な症状を呈するエンテロウイルス感染症の発生を早期に見いだすためには、各県毎に平常時のエンテロウイルスの流行状況を把握することが必要であることが明らかにされた。

榮 賢司、杉山 雅、都築秀明、山下照夫（愛知県衛生研究所）は過去 13 年間の急性脳炎患者 170 名中 7 名（4.1%）から分離された CB ウイルスについて検討した。分離された CB は 2 型が 4 名、3、4、6 型が各 1 名であった。これ以外にエコーウイルスが 10 名、CA 群ウイルスが 3 名、エンテロ 71 型ウイルスが 2 名、エンテロウイルス以外のウイルスが 7 名から分離され、急性脳炎からのウイルス分離率は 17%であり、その 24%が CB で占められ、CB と急性脳炎との関連性の高さが窺われた。なお、13 年間で CB は小児患者 17,251 名中 368 名（2.1%）から分離されている。

2. 臨床的解析

兵庫県 2000 年の流行の解析

吉田 茂、藍 祥子、今井 恵介、三舛信一郎（神鋼加古川病院）、籠 ひとみ（兵庫県立淡路病院）、藤本 嗣人（兵庫県立衛生研究所）は 2000 年夏の兵庫県加古川市で中枢神経合併症を伴う手足口病 28 例について検討した。性比はなく、年齢分布は 1 ヶ月～8 才で中央値は 3.5 才であった。合併症の内訳は、無菌性髄膜炎のみが 15 例（軽症型）、小脳失調、Myoclonic jerks、弛緩性麻痺、けいれん、脳幹脳炎のいずれかを伴ったのが 13 例（重症例型）であった。重症例は 3 才未満に多く、有熱期間が長く、中枢神経症状の発症が早く、髄液細胞比率がより多核球優位であった。26 例は後遺症なく治癒したが、1 例に右上肢弛緩性麻痺が残存し、脳幹脳炎を来した 1 例が死亡した。血清抗体価、RT-PCR、ウイルス分離により、71%の症例で EV71 感染が証明された。CA16 抗体の有無で見ると、CA16 抗体陽性群は陰性群に比べ平均 1.5 日有熱期間が短かく、CA16 抗体が交差免疫として有熱期間の短縮に寄与している可能性が示唆された。

重症感染の臨床的解析

塩見正司、村上洋介、富和清隆・岡崎 伸、安宅一見、今中宣依、嶋岡英輝、佐谷 誠（大阪市立総合医療）らは 1997 年と 99 年に経験した EV71 感染による肺水腫の発生機序を臨床的に検討するために、心機能について検討を加え、治療法についても考察した。さらに、脳幹部の病変を来した ADEM/MS との比較も行った。

3. エンテロウイルス 71 流行株の変遷

清水博之、永田典代（国立感染症研究所安全性研究部）、岩崎琢也（長崎大学熱帯医学研究所）、大瀬戸光明（愛媛県立衛生環境研究所）は西太平洋地域で近年流行している小児の急性死を伴う EV71 について、日本における分離株も含めて分子疫学的解析を行なった。マレーシア、台湾、日本では 2 種類の遺伝子型の

EV71 が伝播している。最近報告されているオーストラリア、台湾等で分離された EV71 と比較したところ、日本の EV71 も、西太平洋地域の他の国々と同様、少なくとも 2 種類の VP1 genogroup が認められた。なお、EV71 の遺伝子型と手足口病の重篤化に直接的関連性は認められなかった。

4. RT-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）、石古博明（三菱化学ピーシーエル）は熱性痙攣に関与するエンテロウイルスを検出・同定した。その結果、夏期の熱性痙攣の多くにエンテロウイルスが関与すること、その多くが、組織培養によるウイルス分離法では検出困難な CA 群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さらに検討を加えた。

4. EV71 感染性 cDNA クロンの確立

小池 智（東京都神経科学総合研究所）は昨年度樹立した SK/EV006/Malaysia 株の感染性 cDNA クロンの 745 塩基からなる 5'-noncoding region を Poliovirus 1 型 Mahoney 株、Sabin 1 株野 5'-noncoding region 742 塩基と置換し（Mah/EV, Sab/EV）、得られた感染性クロンの 1 段増殖速度を調べた。親株 EV71 と Mah/EV, Sab/EV はどれも 1 2 時間程度で 1 ラウンドの増殖がみられ、増殖速度には大きな差がみられなかった。

5. 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）はカニクイザルに対し、EV71 を静脈内および脊髄内に接種し、二つの感染経路による病態を比較した。両群では初発神経症状が異なり、脊髄内接種後のサルは弛緩性麻痺を、静脈内接種後のサルは小脳

失調症状を最初に呈した。ウイルス学的ならびに組織学的解析では、両接種群ともに中枢神経における病変の局在の差異は、脊髄内接種を行った腰髄を除き、認められなかった。EV71 の静脈内接種後のカニクイザルの病態はヒトの自然感染と非常に類似しており、ヒトの病態ならびにワクチン開発、治療の実験モデルとして、本感染実験モデルは非常に有用である。

6. 新規抗エンテロウイルス剤の開発

吾郷昌信、山村睦朗、吾郷由美（丸石製薬）はベンズイミダゾール誘導体の MRL-1237 のエンテロウイルスに対する増殖抑制についてさらに検討し、また、EV71 の感受性についても検討している。

D. 考察

同じ手足口病の病原ウイルスである EV71 と CA16 は地域によって流行様式が異なることが明らかにされつつある。つまり、人口が比較的少ない地域ではどちらか一方の流行により手足口病が流行しているのに対し、大阪府のような人口密集地域では両者の存在が指摘される年も認められている。興味深いことに EV71 は遺伝型上 2 種類に大別できるが、同一流行時にその両者が流行していることも判明した。

EV71 あるいは CA16 は一度かかりのウイルスと推定され、一度 CA16 に罹患した宿主での EV71 感染の重症度が興味をもたれる点であるが、吉田らによると、神経学的重症度には影響が観察されないものの、発熱には明らかに影響していた。今後、この点をさらに検討する必要がある。

小池らによる感染性 cDNA クローンの確立は今後のウイルス病原性の検討上非常に重要であり、また、岩崎、網、清水、永田によるサルの経静脈的感染モデルはこの解析上重要な役割を果たすことが期待される。

2000 年度愛知、兵庫、熊本で EV71 による重症 EV71 感染例が多発したことが 2001 年の小児感染症学会で報告されている。今回、こ

の内の兵庫の症例について詳細に報告されているが、今後熊本の例についても検討する予定である。

E. 結論

2000 年において本邦でも EV71 による重症 EV71 感染例が存在したことが確認されている。このような例の詳細な解析をふまえ、今後の対策上、基盤となる情報を得ていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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* 19: 3201-3208, 2001

Nagata N, Shimizu H, Ami Y, Tano Y, Harashima A, Suzuki Y, Sato Y, Miyamura T, Sata T and Iwasaki T. Pyramidal and extrapyramidal involvement in experimental infection of enterovirus 71 in cynomolgus monkeys. *J. Med. Virol.* (in press)

Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, André J, Blackman E, C Freeman J, Jorba J, Sutter R, Tambini G, Venczel L, Pedreira C, Laender F, Shimizu H, Yoneyama T, Miyamura T, van der Avoort H, Oberste S, Kilpatrick D, Cochi S, Pallansch M, and de Quadro C.: Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science.* (in press)

Yoneyama T, Yoshida H, Yoshii K, Shimizu H, Miyamura T: Necessity of two-stool sample test for sensitive detection of poliovirus. *Jpn J Infect Dis* 54: 250-1, 2001.

Yoneyama T, Yoshida H, Shimizu H, Yoshii K, Nagata N, Kew O, Miyamura T: Neurovirulence of Sabin 1-derived polioviruses isolated from an immunodeficient patient with prolonged viral excretion. *Dev Biol (Basel)* 105: 93-8. 2001

岡部信彦：感染症発生動向調査について 感

感染症法と感染症サーベイランス。厚生省の指標
48 (6): 1-7, 2001.

岡部信彦：感染性胃腸炎 発症病理をめぐって、感染性胃腸炎の治療 小児科診療 64 (7): 983-988, 2001.

岡部信彦：感染症トピックス 1)インフルエンザ脳炎・脳症 2)ポリオワクチン中止の経過と今後のポリオの動向 東京小児科医会報 20 (1): 74-78, 2001.

岡部信彦：これからの感染症と生活指導 学校伝染病の現在の問題点 小児保健研究 60 (2): 216-219, 2001.

岡部信彦：新しいミレニアムにおける慢性感染症 慢性感染症のトータルケアをめざしてウイルス感染症の制圧の歴史と展望 小児内科 33 (3): 321-325, 2001.

岡部信彦：ウイルス感染症の征圧の歴史と展望. 小児内科 33 : 321-325, 2001

岡部信彦：小児疾患の診断基準—ポリオ— 小児内科 (増刊号) 33 : 322-323, 2001

大石 功、山崎謙治:ウイルス感染よりみた免疫応答—ポリオウイルス、臨床と微生物、27: 67-72,2000

山崎謙治、奥野良信：2000 年大阪府で流行した手足口病の遺伝子診断および分子疫学的解析、感染症学雑誌、75: 909-915, 2001

吉田紀美、近藤玲子、山下育孝、大瀬戸光明：手足口病患者からのエンテロウイルス 71 型の分離、愛媛県。病原微生物検出情報、21 : 11、2000

飯塚節子、武田積代、板垣朝夫：島根県にお

ける 2000 年の手足口病の流行状況。病原微生物検出情報、22 : 170-171、2001

Yamashita, T., M. Sugiyama, H. Tsuzuki, K. Sakae, Y. Suzuki, and Y. Miyazaki: Application of a RT-PCR for identification and differentiation of Aichi virus, a new member of the picornavirus family associated with gastroenteritis in humans. J. Clin. Microbiol 38: 2955-2961, 2000.

山下照夫: ピコルナウイルス科コブウイルス属に分類されたアイチウイルス。臨床とウイルス 28: 209-218, 2000

細矢光亮. 日常臨床に役立つ感染症の診断治療. 小児感染免疫 12:134-137, 2000.

Hosoya M, Ishiko H, et al. Association of nonpolio enterovirus infection in the central nervous system of children with febrile seizures. Pediatrics 107:e12, 2001.

細矢光亮, 石古博昭, 他. 熱性痙攣の原因に関するウイルス学的検討. 小児感染免疫 13:149-153, 2001.

川崎幸彦, 細矢光亮, 他. 福島県下における小児期発症急性脳炎/脳症 105 例の疫学的臨床的検討. 日児誌 105:695-702, 2001.

細矢光亮. ポリオ以外のエンテロウイルス感染症. 小児内科 33:324-325, 2001.

Ida-Hosonuma M, Iwasaki T, Taya C, Sato Y, Li J, Nagata N, Yonekawa H, Koike S: Comparison of neuropathogenicity of poliovirus in two transgenic mouse strains expressing human poliovirus receptor with different distribution patterns. J. Gen. Virol. in press

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

本邦におけるエンテロウイルス感染症の疫学および
東南アジアにおける重症エンテロウイルス感染症の概要報告

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)
研究協力者 赤塚昌江、斎藤剛仁、進藤奈邦子、多屋馨子、山下和予
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(hand, foot and mouth disease:HFMD)はわが国では毎年夏をピークに小児の間で流行する発疹症で、コクサッキー A16 (CA16)、エンテロウイルス 71 (EV71)が主な病因である。マレーシア、大阪、台湾などからの報告により、HFMD の経過中には急死例があること、肺水腫及び脳幹脳炎などの中枢神経系合併症が見られること、EV71 感染がその原因の一部となっている可能性があること、などが明らかとなった。HFMD は、基本的にはポピュラーな軽症疾患であり、すべての HFMD 患者に合併症に関する嚴重な警戒を呼びかける必要はないが、その症状の変化には十分な注意をするべきである。

分担研究者は、このうちわが国における疫学的調査をまとめる部分を担当することになり、特に手足口病及びヘルパンギーナの流行状況、EV71 及び CA16 の国内分離状況、手足口病、ヘルパンギーナ及び無菌性髄膜炎患者からのウイルス分離状況について調査成績を報告する。これに加えて、マレーシア、台湾を含む近隣アジア諸国における重症エンテロウイルス感染症に関してその動向についても調査を行う。

また、現在わが国においては重症エンテロウイルス感染症に関するサーベイランスは実施されていないため、この研究班で全国の医療機関を対象に 2000 年の EV71 感染症流行時における重症患者発生状況を調査することになり、分担研究者がアンケート調査を実施することとなった。

A. 研究目的

HFMD は 1957 年 Seddon らによって気づかれ 1958 年 Robinson らによって初めて流行が記載されたものであるが、その後 CA16 が病原体として分離され、次いで EV71, CA10 なども病因として確立された。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を呼ぶほどのものでは

なかった。これまでに HFMD もしくは EV71 の流行時に急性脳炎が発生したとの報告が各地よりなされているが、多数の死亡者がみられたのはブルガリア（44 例）⁶⁾ 及びハンガリー（不確定例を含む 47 例）からの報告にすぎない。分担研究者らは、わが国のエンテロウイルス分離状況ならびに手足口病、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎、急性脳炎（日本脳炎を除く）の患者発生動向を調査することを目的として本研究を行った。更には近隣アジア諸国における重症エンテロウイルス感染症の動向を把握し、わが国における重症エンテロウイルス感染症に関しても発生状況を調査することを目的とした。

B. 研究方法

わが国では平成 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）に基づき、HFMD、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎及び急性脳炎（日本脳炎を除く）は定点把握対象の 4 類感染症と規定されている。HFMD 及びヘルパンギーナは全国約 3,000 の小児科定点から週毎に、一方無菌性髄膜炎及び急性脳炎（日本脳炎を除く）は全国約 500 の基幹病院定点から同じく週毎に感染症発生動向調査の一環として届け出がなされ、国立感染症研究所（感染研）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。また、全国の地方衛生研究所（地研）等では、小児の無菌性髄膜炎、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分離同定を行っている。この病原体サーベイランスも同じく感染症発生動向調査として結果は感染症情報センターに蓄積され、データの集計と解析及び還元が行われている。

分担研究者らは、以上の情報より患者発生状況、ウイルス分離状況をまとめ、本研究班の目的である、日本を含めた近隣アジア諸国の重症エンテロウイルス感染症の現状を把握し、適切な対策を立てるための資料を提供するものである。

本研究では、倫理面への配慮として個人が特定できるようなデータを取り扱うことはなく、仮に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ない。研究成果の公表にあたって個人情報が含まれることはなく、個人情報が含まれる場合でも、機密保護に万全を期するものである。

C. 研究結果

1. 定点あたり患者報告数（感染症情報センターホームページ <http://idsc.nih.go.jp/index-j.html> 週報(IDWR: Infectious Diseases Weekly Report)で情報の還元提供を行っている。)

1) 手足口病（図 1）：1992 年以降患者報告数が最も多かった年は 1995 年であり、2000 年は 2 番目に多い患者報告数であった。2001 年は若干少ない報告数（4 番目）であった。例年 27～30 週に患者発生のピークが認められる。

2) ヘルパンギーナ（図 2）：1992 年以降患者報告数が最も多かった年は 2001 年であった。2000 年は過去 2 番目、1999 年は 3 番目と最近 3 年間の患者数は増加の一途をたどっており、その報告数は過去 10 年間で最多である。患者発生のピークは手足口病と同じく 27～30 週であるが、手足口病ほど冬季の患者報告数は多くない。

3) 無菌性髄膜炎（図 3）：無菌性髄膜炎は手足口病やヘルパンギーナと異なり 1999 年 4 月の感染症法改正から報告されるようになった疾患である。過去 3 年間では 2000 年が最も患者報告数が多く、患者発生のピークはエンテロウイルスによる場合が多いことを反映して 30 週前後に多い。

4) 急性脳炎（日本脳炎を除く）（図 4）：急性脳炎も無菌性髄膜炎と同様 1999 年 4 月からの報告である。患者発生数は 3 年間ともほぼ同じであり、特に季節差は認められていない。

2. 各都道府県市の地方衛生研究所からのウイルス分離状況（感染症情報センターホームページ

ー ジ <http://idsc.nih.go.jp/index-j.html> 月報 (IASR:Infectious Agents Surveillance Report)で情報の還元提供を行っている。))

1) 週別 EV71 及び CA16 分離報告数、2001 年 (2002 年 2 月 15 日現在報告数) (図 5) : 2001 年は CA16 の方が EV71 に比し分離報告数が多く、分離のピークは 27-28 週であった。

2) 週別 EV71 及び CA16 分離報告数、過去 3 年間との比較、2001 年 (2002 年 2 月 15 日現在報告数) (図 6) : EV71 は 2000 年が最も多く、その他の年はほとんど分離されなかった。一方 CA16 は毎年 25-28 週をピークに分離されており 1998 年が最多であった。

3) 週別手足口病患者からのウイルス分離報告数、2000・2001 年 (2002 年 2 月 27 日現在報告数) (図 7) : 2000 年は図 6 にも示したように EV71 による手足口病が最多であり、CA16 がそれに続いた。その他 Echo,コクサッキー A 及び B(CA 及び CB)が分離された。一方、2001 年は CA16 による手足口病が最多であり、その他の CA がそれに続いたが、EV71 は殆ど分離されなかった。

4) 手足口病患者から分離されたウイルス、1997~2001 年 (2002 年 1 月 28 日現在報告数) (図 8) : 2001 年、2000 年、1999 年、1998 年、1997 年の分離報告数はそれぞれ 296、749、214、697、327 株であり、患者報告数と同様 2000 年が最多であった。2001 年、1999 年、1998 年は CA16、2000 年、1997 年は EV71 が主な原因ウイルスであった。

5) 週別ヘルパンギーナ患者からの主なコクサッキーウイルス分離報告数、2000・2001 年 (2002 年 2 月 27 日現在報告数) (図 9) : 2000 年は CA10 によるヘルパンギーナが最多であり、CA4 及び CA6 がほぼ同数でそれに続き CA2 も分離された。一方、2001 年は CA2、CA4、CA8 がほぼ同数で CA4、CA5、CA6、CA16 も分離され原因ウイルスは 2000 年に比し多彩であった。

6) ヘルパンギーナ患者から分離されたウイルス、1997~2001 年 (2002 年 1 月 28 日現在報

告数) (図 10) : 2001 年、2000 年、1999 年、1998 年、1997 年の分離報告数はそれぞれ 444,460,612,569,466 株であり、1999 年が最多であった。原因ウイルスはほとんどが CA であるがその型は多彩であった。

7) 週別無菌性髄膜炎患者からの主なウイルス分離報告数、2000~2002 年 (2002 年 2 月 27 日現在報告数) (図 11) : 患者報告数と同様夏期に分離数が多く、主にエンテロウイルスである。年によって原因ウイルスの種類は異なり、2000 年は EV71,Echo25,Echo9 が多く、CB5 がそれに続いた。エンテロウイルスではないが mumps ウイルスは年間を通じて分離されていた。2001 年は 2000 年に比し、分離ウイルスの種類が多く CB5,Echo11 が多かった。Mumps は過去 10 年間で最も患者数が多かったことを反映して 3 番目に多く分離されていた。その他、Echo21,CB3,Echo13,Echo6 も分離された。

8) 無菌性髄膜炎患者から分離されたウイルス、1997~2001 年 (2002 年 1 月 28 日現在報告数) (図 12) : 2001 年、2000 年、1999 年、1998 年、1997 年の分離報告数はそれぞれ 507、638、520、3523、1780 株であり、1998 年が最多であった。1997 年、1998 年は Echo30 による無菌性髄膜炎の流行により分離数が多く、そのほとんどが Echo30 であった。2000 年は EV71 による手足口病の患者数が多かったことを反映して無菌性髄膜炎の原因ウイルスも EV71 が最多であった。

3. 近隣アジア諸国における重症エンテロウイルス感染症の動向調査

1) サラワク (マレーシア) における HFMD と小児急死例の多発

マレーシア・サラワク州 (ボルネオ島) では、1997 年 2 月頃より小児の間で HFMD が発生し、その後大流行となった。マレーシアでは HFMD の流行の記録はなく、一般の人々にとっては聞き慣れない病名であった。1997 年 4 月から、発熱および発疹に引き続き急速に全身状態が悪化し入院 1-2 日で死亡すると

いう幼児の急死例がサラワクで散発的に発生、5月に入るとその数は急増し5月末には11例に達した。当初川崎病なども疑われたが、臨床的には急性心筋炎がもっとも疑われるところとなり、小児がおかされる原因不明の致死疾患の流行としてマレーシア全土で社会不安を引き起こすに至ったが、7月中旬より減少し次第に沈静化した。この間の登録死亡例は30例となった。死亡例の年齢は1-2歳、男児がやや多く、入院から死亡までは1-2日間と急性の経過をたどるものが多かった。急性死亡患者27例にはHFMDの発疹があり、6/8例に髄液細胞数の増多が見られ、マレーシアの小児循環器医は、エコー所見などを見る限りは死亡例について心筋障害を否定することはできない、と述べた。登録された死亡例30例のうち、7例について心筋の biopsy、4例の全剖検についてサラワク総合病院およびCDC (Center for Disease Control and Prevention, USA)で、またその一部は感染研病理部でも調査されたが、全例とも心筋に炎症所見は見られなかった。4例の全身剖検例については、3例は中枢神経系に軽度の浮腫と炎症が見られ、1例は脳幹脳炎に一致する所見であった。

マレーシア国立医学研究所および感染研で行ったウイルス学的検索では、HFMD患者からはEV71およびCA16が分離されたが、Echoウイルスなどその他のエンテロウイルスも得られている。血清学的にはCBが存在していたことも肯定的であり、複数のウイルスがこの発生の中にみられた。死亡者の一部から得られた咽頭、便材料などからは、EV71が分離された。CDCも、死亡患者の一部にEV71感染があったことを示している。

同じマレーシアであるがマレー半島にある首都クアラルンプールでも同時期にHFMDの流行が見られた。その間にEV71が証明された脳幹脳炎死亡例4例が経験され、いずれも肺水腫を伴い、2例にはHFMDの発疹が認められていたことがLumらにより報告されている。

2) 台湾におけるHFMDと小児急死例の多発
台湾では1998年2月頃よりHFMDが発生

し、5月をピークとして大流行となった。この間にHFMDに関連したと思われる髄膜炎、脳炎、急性弛緩性麻痺(AFP)などが相次ぎ、同年7月末までに台湾全土で314名が入院、55名が死亡した。その後台湾南部でも流行があり、同年10月末まで死亡例は合計72例と伝えられている。死亡55例についての台湾衛生署の発表では、いずれも発熱と口腔内潰瘍を伴い、発症2-7日(中間値3日)に急性心肺不全で入院、その多く(41/55名)は入院24時間以内に死亡した。年齢は3ヶ月から13歳まで及んでいるが、78%は3歳以下であった。台湾衛生署は、「長庚小児病院では7例の小児が、発症2~4日後に突然活動が低下し、呼吸不全となった。患児はいずれも、気管内に多量の赤色の泡沫を認め、胸部X線ではわずか数時間のうちに正常または軽度の肺炎から、肺水腫の状態に陥った。いずれも心拡大はなかった。患児は発病後12時間以内に死亡した。死亡患者のうち1人は生後4ヶ月、他の6人は1~2歳の幼児で、兄弟姉妹が手足口病にかかっている例もあった。7人のうち6人にウイルス培養を行い、現在3例からエンテロウイルスを検出、うち1例についてはEV71と同定されている。台湾では1981年にEV71が流行したが、その後流行はなく、今年になって再び増加している。」と報告した。Changらは、この流行の中で経験された8歳女児の急性脳炎死亡例について次ぎのように報告している。患児はHFMDの発疹があり、2日間にわたる発熱・頭痛・嘔吐のため入院、その後急速に全身状態が悪化し、胸部X線では数時間のうちに肺水腫が出現し、出血傾向が現れた。救急蘇生にもかかわらず入院後4時間で死亡。剖検では、脊髄・大脳・中脳・橋部・間脳・小脳の灰白質に急性炎症像がみられ、中枢神経系及び直腸・咽頭スワブよりEV71が分離された。

D. 考察

2001年の患者発生数はヘルパンギーナでは過去10年間で最多であったが、手足口病は

2000年より少なく、原因ウイルスも CA16 が主であり EV71 の分離数は少なかった。無菌性髄膜炎は過去 3 年間の報告のみであるが 2000 年が最多であり、2001 年は比較的患者数は少なかった。これらのことから EV71 が流行した年は無菌性髄膜炎の患者報告数も多く、手足口病に合併した重症例の報告も他の年に比して多い事が予想される。現行のわが国におけるサーベイランスシステムでは重症例の把握は困難なため、2000 年の重症例をできるだけ正確にまた記憶が確かなうちに調査することは重要である。昨年度報告では、2000 年の手足口病流行時に重症合併症の報告は多発していないことを報告したが、その後の学会発表などによると多発は認めないまでも全国的に重症例の報告が散見されることから、早急なアンケート調査が必要であると考えます。今年度中にアンケート調査用紙を作成し、主な医療機関に送付し調査を開始する必要があると考えます。

E. 結論

患者報告数、ウイルス分離数の全国調査はわが国におけるエンテロウイルス感染症の動向を把握する上で重要であった。EV71 流行年は中枢神経合併症（無菌性髄膜炎）の患者発生も多くなる。散見される重症合併症を全国レベルで調査し、わが国の現状を早急に把握する必要がある。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

岡部信彦：感染症発生動向調査について 感染症法と感染症サーベイランス 厚生指針 48(6): 1-7, 2001.

岡部信彦：感染性胃腸炎 発症病理をめぐって、感染性胃腸炎の治療 小児科診療 64(7): 983-988, 2001.

岡部信彦：感染症トピックス 1)インフルエンザ脳炎・脳症 2)ポリオワクチン中止の経過と今後のポリオの動向 東京小児科医学会報 20(1): 74-78, 2001.

岡部信彦：これからの感染症と生活指導 学校伝染病の現在の問題点 小児保健研究 60(2): 216-219, 2001.

岡部信彦：新しいミレニアムにおける慢性感染症 慢性感染症のトータルケアをめざして ウイルス感染症の制圧の歴史と展望 小児内科 33(3): 321-325, 2001.

岡部信彦：ウイルス感染症の征圧の歴史と展望. 小児内科 33: 321-325, 2001

岡部信彦：小児疾患の診断基準—ポリオ— 小児内科（増刊号） 33: 322-323, 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 小児科定点から報告された過去10年間の手足口病患者報告数
 (縦軸：定点あたり報告数、横軸：報告週)

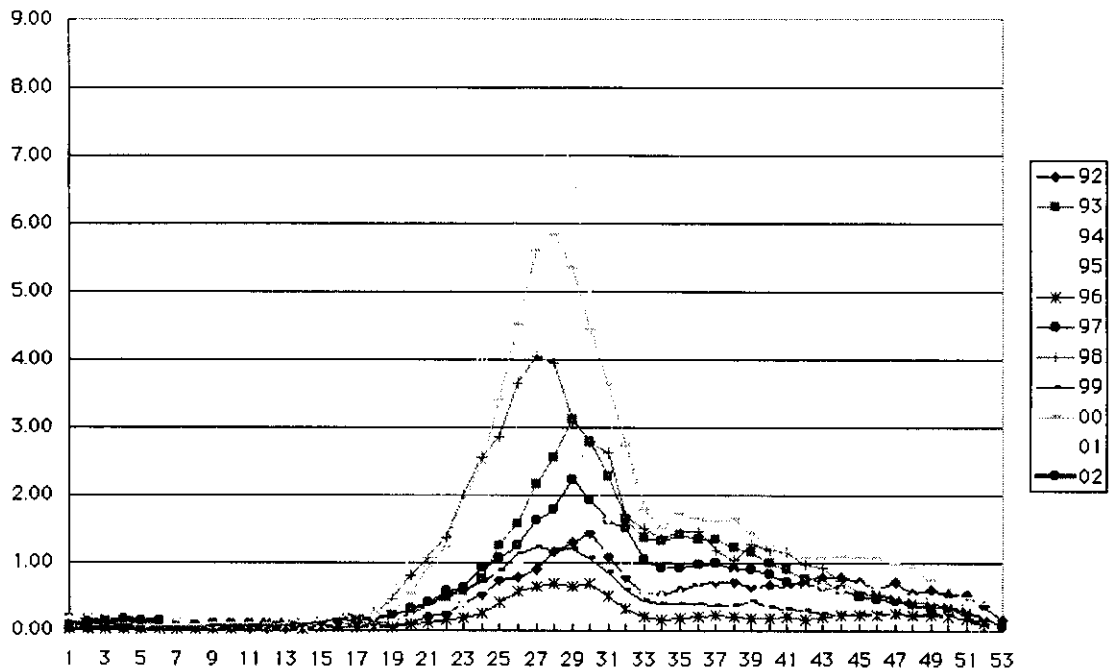


図2 小児科定点から報告された過去10年間のヘルパンギーナ患者報告数
 (縦軸、横軸は同上)

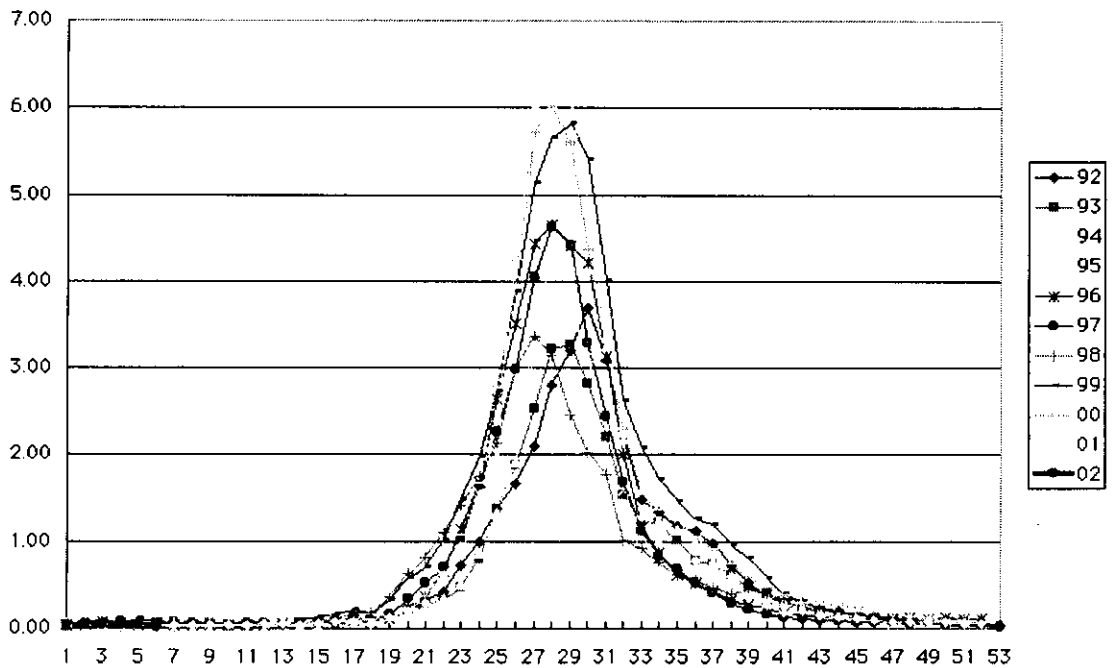


図3 基幹病院定点から報告された過去3年間の無菌性髄膜炎患者報告数
 (縦軸、横軸は同上)

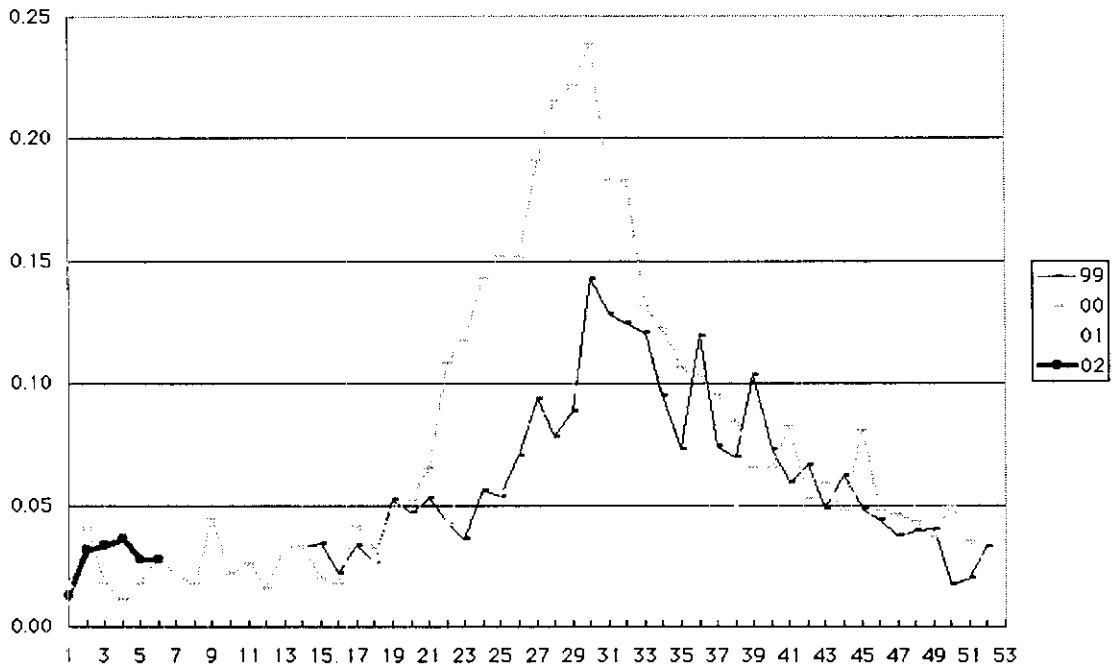


図4 基幹病院定点から報告された過去3年間の急性脳炎（日本脳炎を除く）患者報告数（縦軸、横軸は同上）

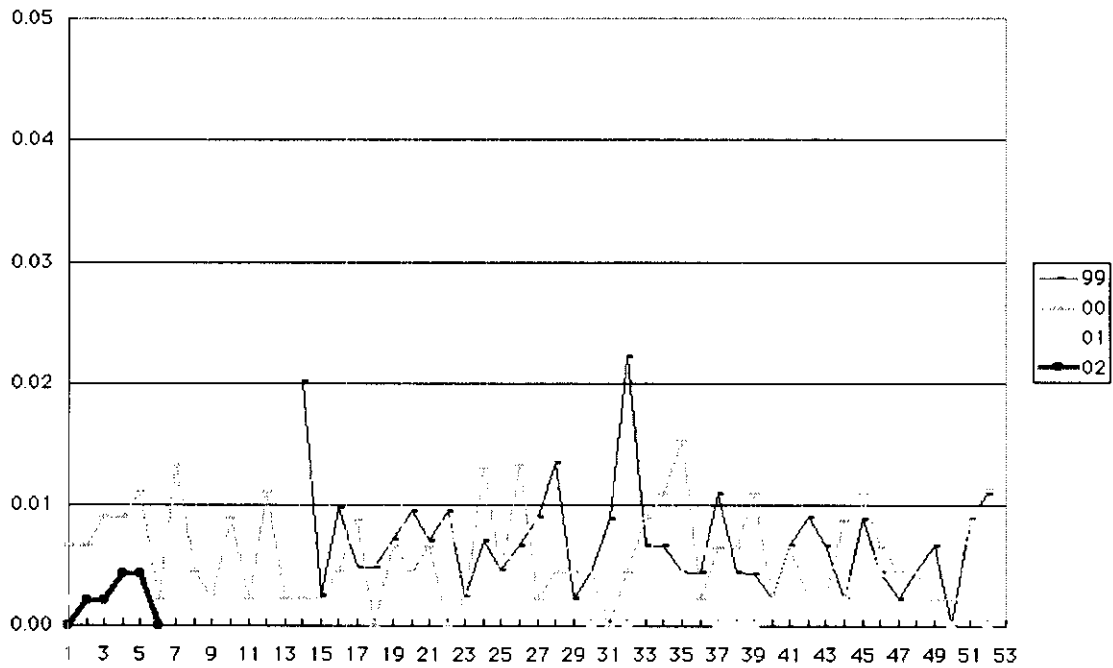
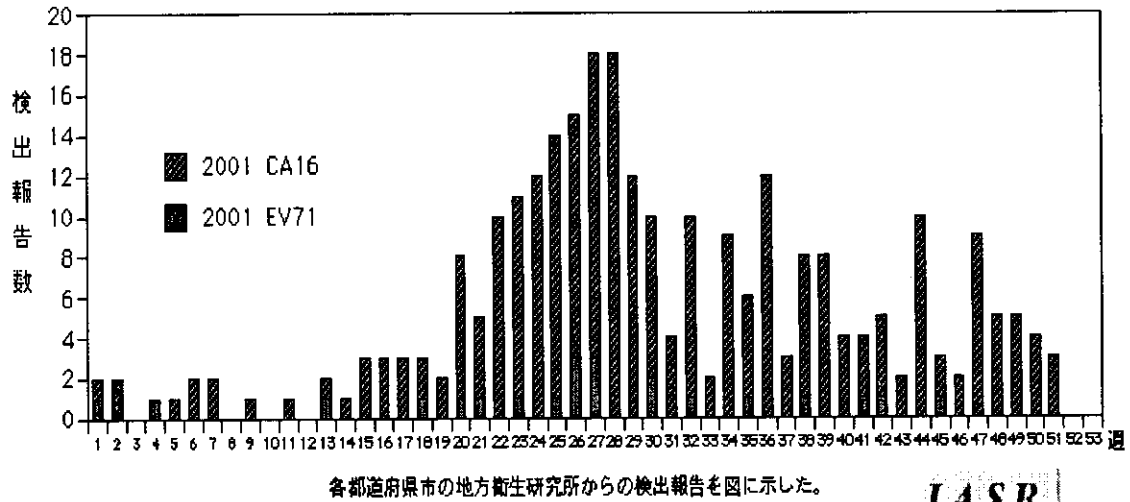


図5

週別エンテロウイルス71型&コクサッキーA16型分離報告数、2001年
 (病原微生物検出情報：2002年2月15日現在報告数)

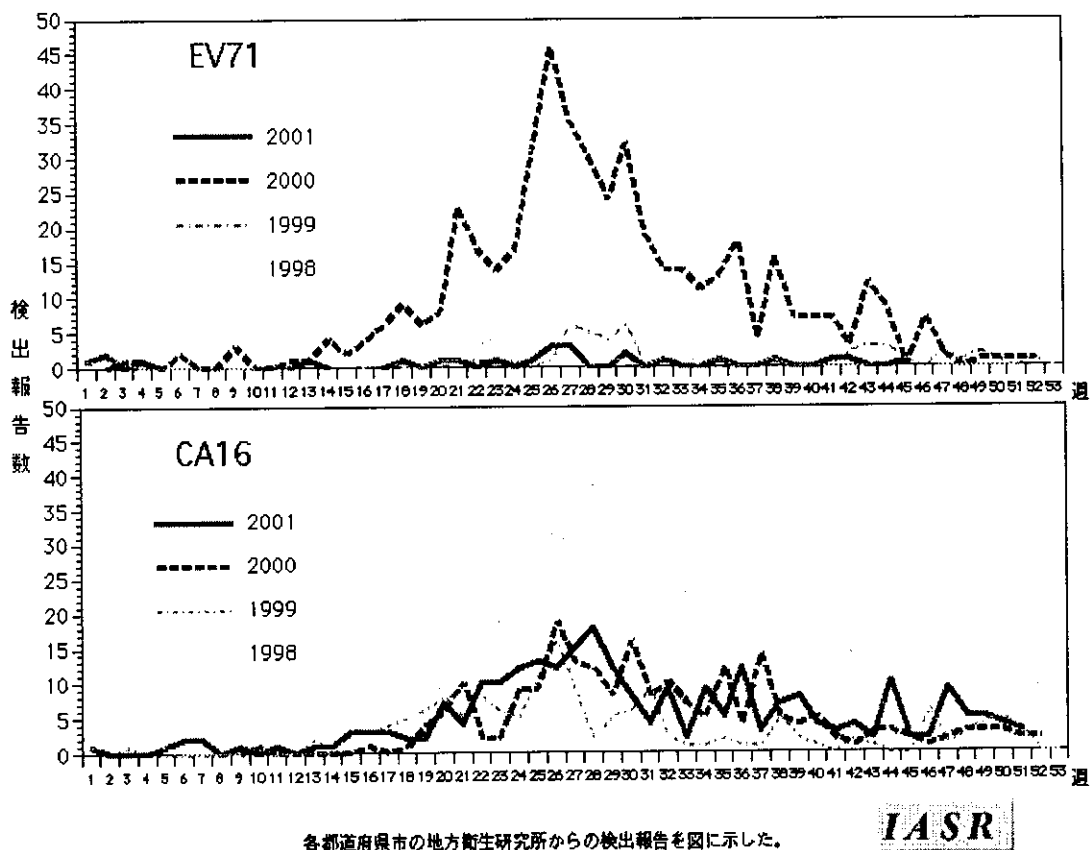


IASR

Infectious Agents Surveillance Report

図 6

週別EV71&CA16分離報告数、過去3年間との比較、2001年 (病原微生物検出情報：2002年2月15日現在報告数)



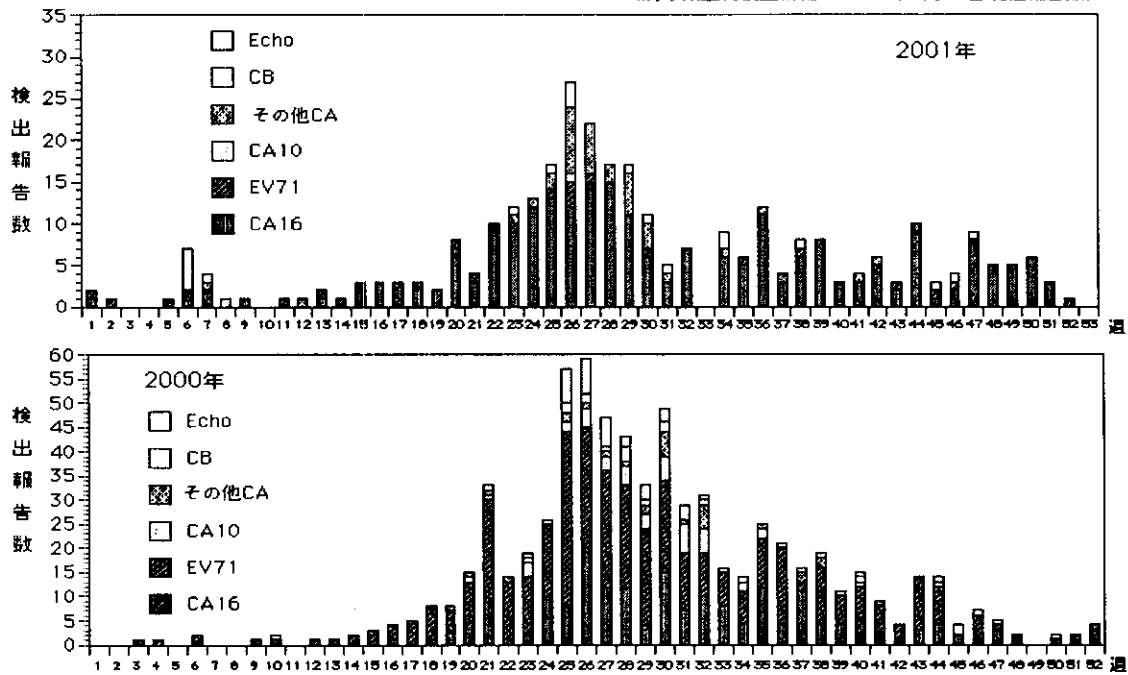
IASR

Infectious Agents Surveillance Report

図 7

週別手足口病患者からのウイルス分離報告数、2000年&2001年

(病原微生物検出情報：2002年2月27日現在報告数)

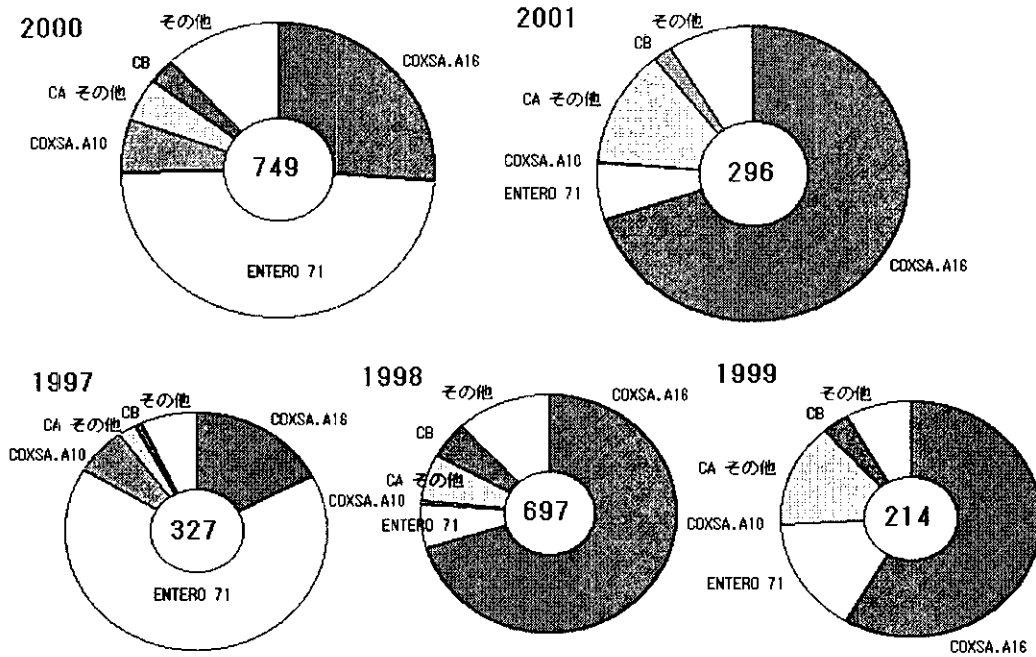


各都道府県市の地方衛生研究所からの検出報告を週に示した。

IASR
Infectious Agents Surveillance Report

図 8

手足口病患者から分離されたウイルス、1997～2001年 (病原微生物検出情報：2002年1月28日現在)



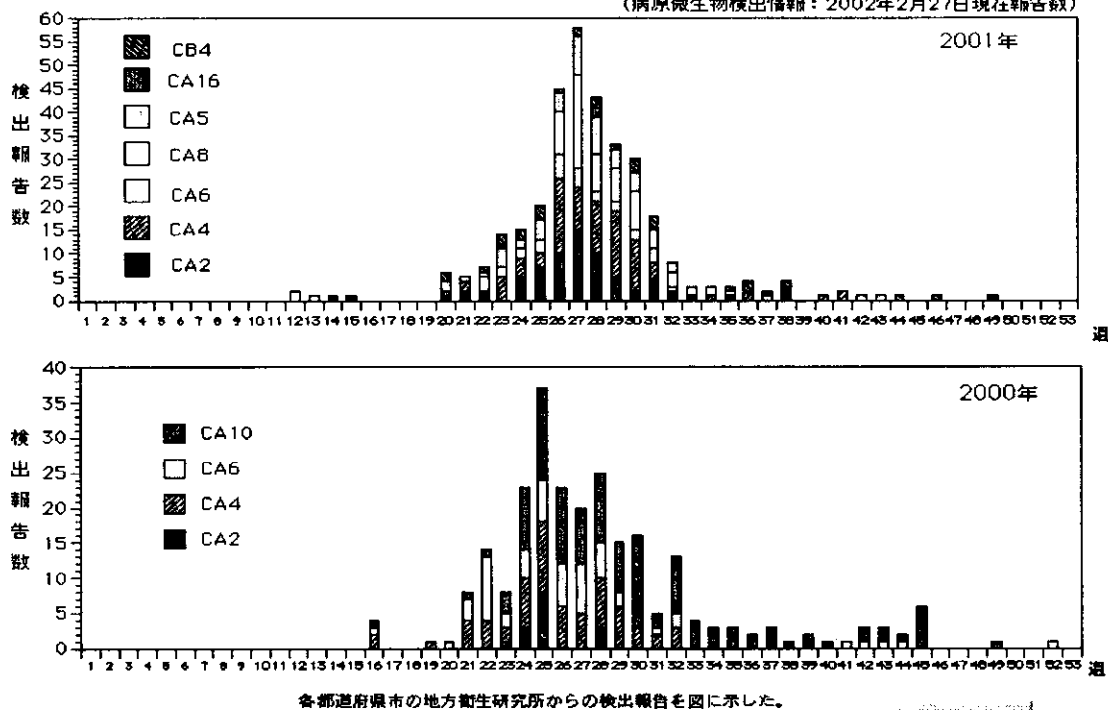
各都道府県市の地方衛生研究所からの検出報告を週に示した

IASR
Infectious Agents Surveillance Report

図 9

週別ヘルパンギーナ患者からの主なコクサッキーウイルス分離報告数、2000年&2001年

(病原微生物検出情報：2002年2月27日現在報告数)

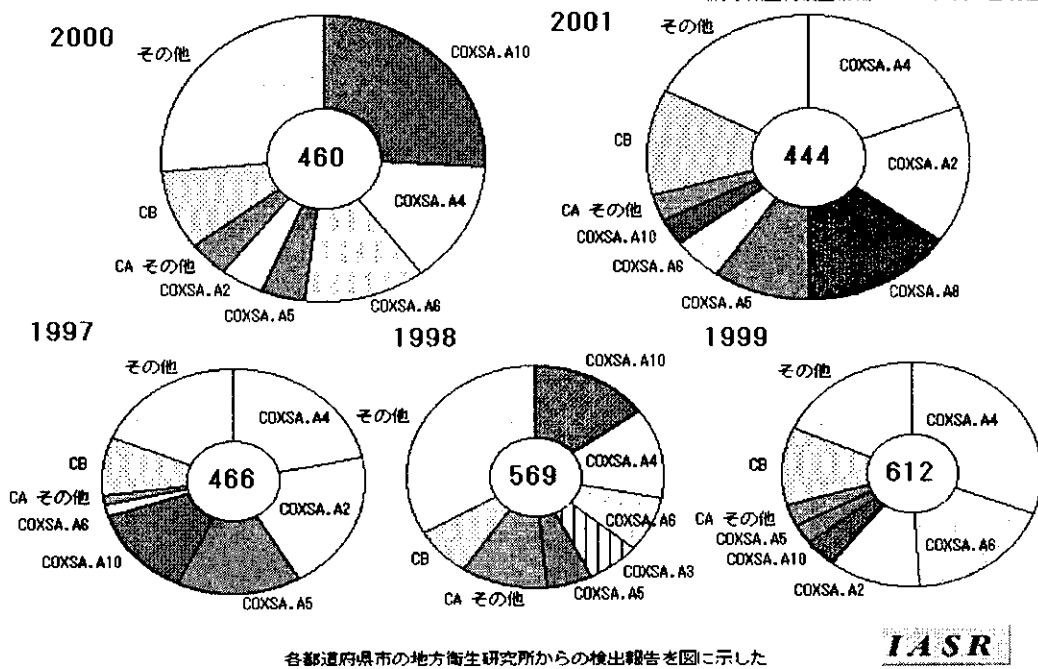


IASR
Infectious Agents Surveillance Report

図 10

ヘルパンギーナ患者から分離されたウイルス、1997～2001年

(病原微生物検出情報：2002年1月28日現在)

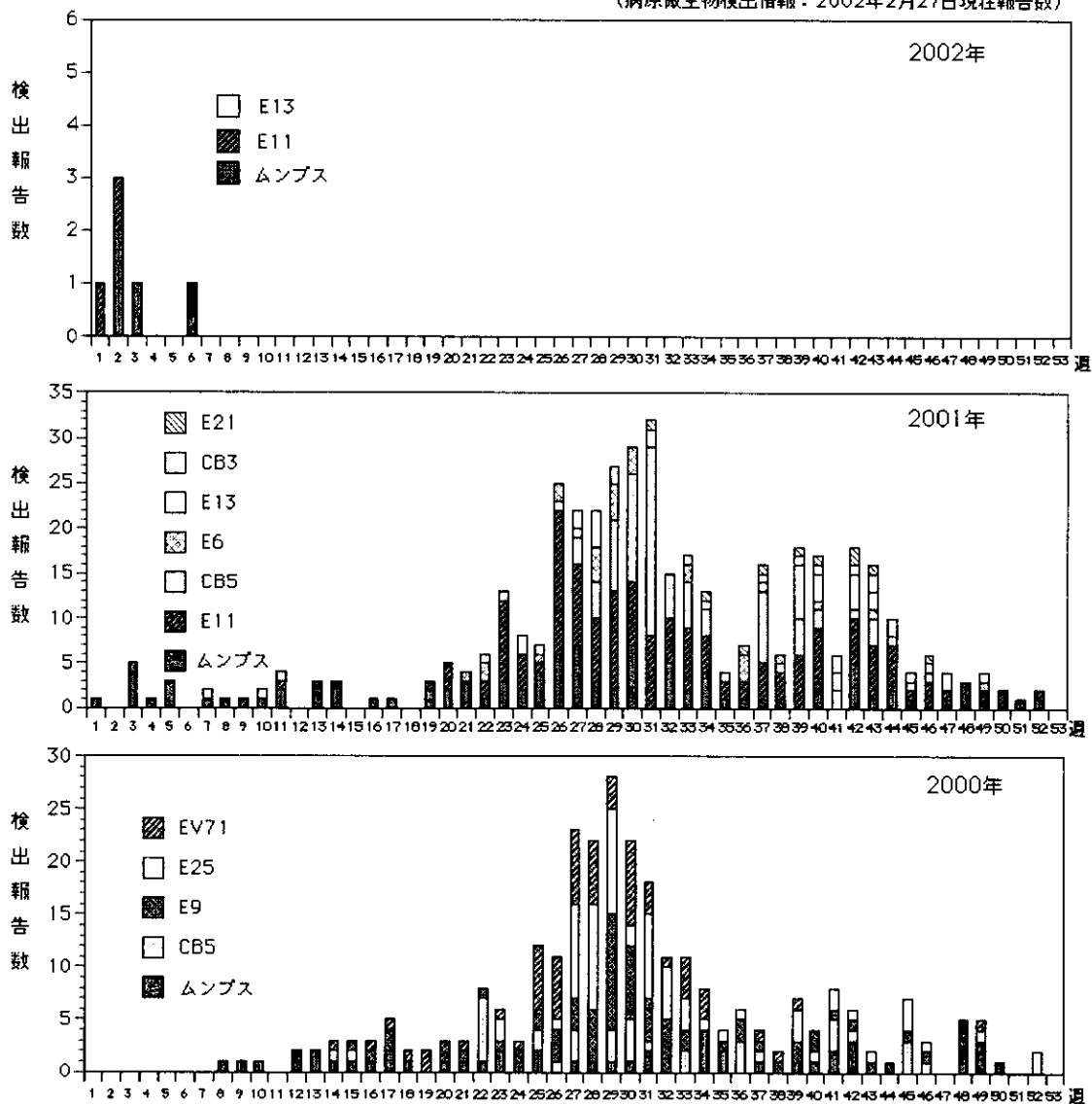


IASR
Infectious Agents Surveillance Report

図 11

週別無菌性髄膜炎患者からの主なウイルス分離報告数、2000～2002年

(病原微生物検出情報：2002年2月27日現在報告数)



各都道府県市の地方衛生研究所からの検出報告を図に示した。

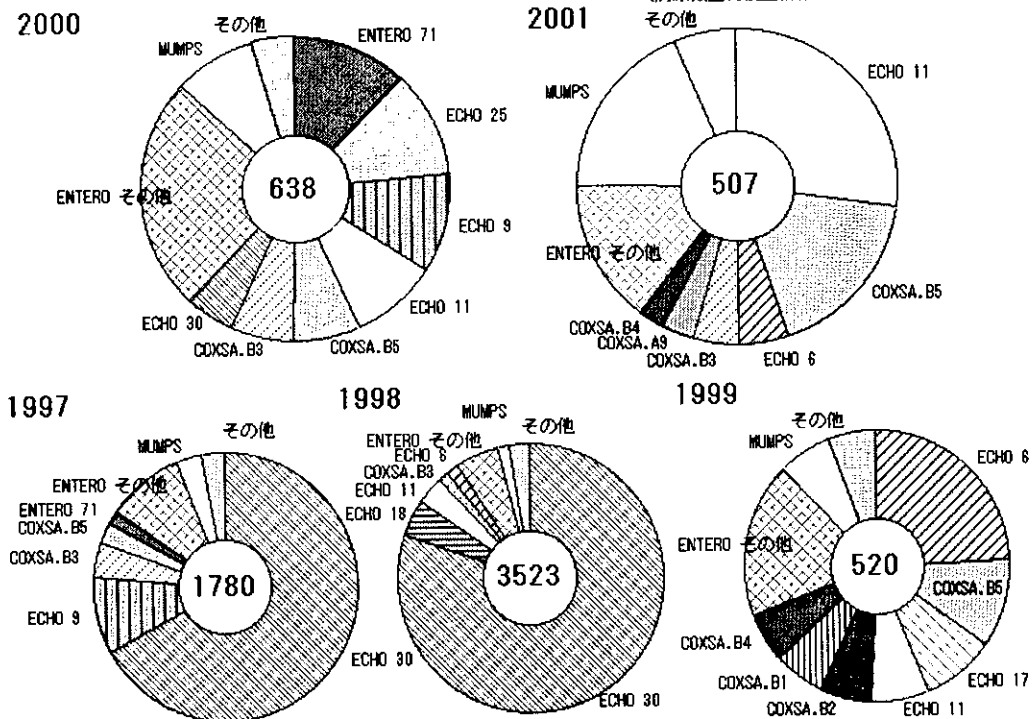
IASR

Infectious Agents Surveillance Report

図 12

無菌性髄膜炎患者から分離されたウイルス、1997～2001年

(病原微生物検出情報：2002年1月28日現在)



各都道府県市の地方衛生研究所からの検出報告を図に示した

IASR

Infectious Agents Surveillance and Report