

厚生労働科学研究費補助金

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14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

岩崎 琢也

平成15(2003)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 14 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

多屋馨子、木村幹男、山下和予、永田典代、アンディ ウタマ  
国立感染症研究所

細沼美樹 東京都神経科学総合研究所  
宗村徹也 横浜市衛生研究所

山下照夫、伊藤 雅、藤浦 明 愛知県衛生研究所

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

三木一男、亀山妙子、山西重機 香川県衛生研究所

飯塚節子、板垣朝夫 島根県保健環境科学研究所

島津幸枝 広島県保健環境センター

野田 衛 広島市衛生研究所

永安聖二、千屋誠造 高知県衛生研究所

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 大阪市立総合医療センター

山村睦朗、吾剛由美、岩田玲英子、筒井正樹、岡本孝史  
丸石製薬 中央研究所

## 目次

1. 総括研究報告		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主任研究者 岩崎琢也 研究並びに臨床的対策に関する研究	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	11 頁
②	1990-2000年に大阪府で発生した脳炎・脳症患者の疫学的およびウイルス学的調査研究	23 頁
③	中国四国5県におけるエンテロウイルス感染症の疫学	29 頁
④	愛知県内のエンテロウイルス71型の分子疫学に関する研究	39 頁
⑤	日本のエンテロウイルス71流行株のVP4遺伝子領域の分子系統解析	45 頁
⑥	エンテロウイルス感染症診断へのPCR法の応用に関する研究：夏季熱性疾患における病因診断への応用	51 頁
⑦	エンテロウイルス感染症迅速診断法の研究	59 頁
⑧	エンテロウイルスの分子ウイルス学的研究	61 頁
⑨	エンテロウイルス71実験感染モデルの開発：マウス感受性解析	65 頁
	岩崎琢也、 網 康至、 清水博之	
⑩	新規抗エンテロウイルス剤 MRL-1237 のエンテロウイルス71型に対する抗ウイルス作用	73 頁
⑪	抗エンテロウイルス剤 MRL-1237 の作用部位に関する分子解析	81 頁
⑫	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：肺水腫とショックをともなう重症エンテロウイルス71感染症 (Enterovirus brainstem cardio-pulmonary syndrome: EBCPS) の診断と治療－致死的・可逆的心筋機能不全の治療の面から－	91 頁
	塩見正司	
	研究成果の刊行に関する一覧表	99 頁

## 厚生労働省

厚生科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 総括研究報告書

### 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  
長崎大学 熱帯医学研究所

**研究要旨** 重篤な神経症状を引き起こすエンテロウイルス (EV)として、ポリオウイルス以外にも EV71 等が存在する。本研究では主として小児において重症の神経障害を引き起こす EV 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 EV 剤の開発、EV71 のワクチン候補株の作製、動物モデルの確立を目的としてきた。

最終年度にあたる今年度は全国の 3043 小児科医療機関を対象に平成 12 年度と 13 年度の手足口病とヘルパンギーナのアンケート調査を行った。2000 年の手足口病は EV71 が 2001 年のはコクサッキーウイルス CA16 が主たる原因であった。手足口病に伴う重症例は、死亡例は少ないものの、平成 12 年度は 446 例と非常に高く、13 年度は 133 例と減少した。エンテロウイルスが原因であるヘルパンギーナの重症化例数も多く、12 年度は 277 人で 13 年度は 264 人とほぼ横ばいの状態であったが、手足口病・ヘルパンギーナの重症化が予想以上に存在していることが初めて明らかにされた（岡部）。

EV71 は日本国内では 2 種類の亜型が存在し、重症例と亜型の関連性は認められてないが（清水）、一地域に限ると 1 亜型と重症例が関連していた（榮）。一方、EV71 以外に ECHO 11, 30, CB3 による脳炎例も確認された（大瀬戸、奥野）。EV を標的として開発された RT-PCR 法の有効性が臨床検体において有効性が確認された（細矢、石古）。抗エンテロウイルス剤 MRL-1237 はウイルスの RNA helicase を阻害することにより効果を発揮し、また、ウイルスの感受性は helicase の 227 ならびに 229 番目のアミノ酸であることが明らかにされた。また、MR-1237 は EV71 による重症感染症の治療薬として十分に期待される（吾郷）。EV71 の infectious clones を用いた reverse genetics が薬剤有効性の判定に有用であることが示し出された（小池、吾郷）。EV71 の神経病原性の解析にはマウス感染実験は有用ではないことがウイルス病理学的に明らかにされ、カニクイザルの感染実験モデルが現時点での選択である（岩崎、網、清水）。

## 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

## A. 研究目的

健常な小児がウイルス感染により重篤な臨床症状を引き起こし、致死性あるいは重篤な後遺症を残す不幸な転帰をきたすことがある。種々のウイルスがこの原因として挙げられ、夏から初冬にかけてはエンテロウイルスがこの原因として重要な一因となっている。本研究ではこの3年間にわたり、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てきた。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を同定し、そのウイルス学的特徴を解析すること、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と本邦の地域レベルでの流行状況の違いの把握すること、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を開発すること、ウイルスが分離された症例を臨床的に解析すること、全国レベルのアンケート調査を行い、エンテロウイルス感染の実態を調査すること、抗エンテロウイルス剤を開発すること、ワクチン候補株の確認方法を確立する、さらには動物実験モデルを開発することを目的とした。

## B & C. 研究方法と結果

### 1. 疫学的解析

岡部信彦、多屋馨子、木村幹男、山下和

予（国立感染症研究所）全国の入院施設を有する小児医療機関約 3,000 を対象に平成 12 年及び 13 年に手足口病、ヘルパンギーナの臨床経過中重症化した例（症例定義：24 時間以上入院した例）についてアンケート調査を実施した。平成 14 年の調査は現在継続中である。また、エンテロウイルス感染症では、原因が同定される前に急性脳炎あるいは急性呼吸循環不全で急死例があることから、エンテロウイルス感染症と診断された例以外の急性脳炎/脳症、急死例についても同時にアンケート調査を実施した。平成 15 年 3 月 14 日現在のアンケートの回収率は 30.3%で、都道府県毎にほぼ一定の回収率が得られた。手足口病の臨床経過中重症化例は平成 12 年 446 例、平成 13 年 133 例で、平成 12 年は EV71 の流行年であり、EV71 が流行した年は重症化例が多くなる傾向が認められた。一方、ヘルパンギーナの臨床経過中重症化例は平成 12 年 277 例、平成 13 年 264 例で、ほぼ同じであった。入院となった理由は手足口病、ヘルパンギーナ共に脱水が多くそれぞれ 319 人、412 人であった。手足口病では次いで無菌性髄膜炎が多く 188 人、重篤例としては死亡 2 人、脳炎脳症 7 人、小脳失調 18 人、ミオクローヌス 5 人、弛緩性麻痺 3 人、心筋炎 9 人、呼吸循環不全 2 人、肺水腫/肺出血/ショック 2 人、熱性けいれん 15

人、その他 42 人であり、重篤な症例が多数発生していることが明らかとなった。ヘルパンギーナでは入院の理由は手足口病と傾向を異にし、脱水に次いで多いのが熱性けいれん 48 人、重篤例としては死亡 1 人、弛緩性麻痺 2 人、無菌性髄膜炎 4 人、その他 70 人であった。手足口病、ヘルパンギーナのみられない急性脳炎/脳症、急性呼吸循環不全による死亡例は 2 年間で 442 例であった。原因不明が 66%と極めて多く、エンテロウイルス 3.6%、インフルエンザ 19%(内 A 型と診断されたものは 4%)、HHV-6 3%、麻疹 2%、その他 6.4%であった。これらのアンケート調査により本邦における手足口病・ヘルパンギーナによる重症化例が予想以上に多く存在し、かつ EV71 による手足口病の流行時に重症例が多発していることが疫学的に明らかにされた。

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。1988～2001 年に大阪府感染症サーベイランス事業で定点医療機関から報告された脳炎・脳症患者は 119 名であり、同期間の無菌性髄膜炎患者（AM）患者はその 23 倍の 2,772 例であった。AM 患者が 0 才および 4～5 才にピークがあるのに対して、脳炎・脳症患者は 0～1 才で最も多かった。AM の発生は 7 月下旬にピークが存在し、脳炎・脳症は年間を通じて発生した。脳炎・脳症患者からのウイルス分離率は 13%（27/207 名）と低く、インフルエンザ脳症以外は原因不明のものが多かった。なお、インフルエンザ脳症患者からのウイルス分離は咽頭からのものである。脳炎・脳症患者から分離されたエンテロウイルスは 5 株分離され、ECHO30 および CB3 は髄液から分離された。2 例から EV71 が分離さ

れ、うち 1 例は 0 才児の死亡例であった。

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、亀山妙子、三木一男（香川県衛生研究所）、永安聖二、千屋誠造（高知県衛生研究所）、板垣朝夫、飯塚節子（島根県保健環境科学研究所）、島津幸枝（広島県保健環境センター）、野田 衛（広島市衛生研究所）は中国四国地方の 5 県、6 地方衛生研究所が協力して、2001 年から 2002 年の 2 年間エンテロウイルス流行状況を調査した。その結果、2,382 株のエンテロウイルス（コクサッキー A 群 621 株、B 群 300 株、エコー群 1,450 株、EV71 11 株）が分離され、ウイルス型別の流行動態を解析した。手足口病の発生は両年とも小規模流行で、主要原因として CA16 が 203 株、EV71 が 11 株分離され、重篤な中枢神経合併症例はみられなかった。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。

榮 賢司、山下照夫、伊藤 雅、藤浦 明（愛知県衛生研究所）は 1993、97 および 98 年の愛知県下の手足口病患者など 42 名から分離されたエンテロウイルス 71 型について、VP0 および VP1 領域の遺伝子の塩基配列を解析した。どちらの領域の解析でも分離株は同じ 2 グループに分けられた。3 株は遺伝子型 A-2/ B (VP0/ VP1)、39 株は遺伝子型 B/ C であった。A-2 /B 型 3 株はさらにシンガポールで流行した B4 型に近いウイルス 2 株と B3 型に近い 1 株に分かれた。B/ C 型ウイルスは最近報告された東南アジアや西オーストラリアにおける分離株の遺伝子型 C2 型に属するもの（11 株）と、C1 および C2 とは独立したウイルス 28 株に分かれた。B/ C 型ウイルスは 1993 年

に愛知県下で流行し、手足口病患者のみならず脳・脊髄炎、無菌性髄膜炎、不明熱性疾患患者からも分離されており、その遺伝子型からも病原性の強い株であったと想像された。

## 2. 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)は日本で 1970 年代から 2000 年にかけて分離された EV71 分離株の分子的多様性の変遷を解析した。方法として、EV71 の VP4 領域の塩基配列による分子系統解析を行った。日本の過去の分離株の多くは愛媛、横浜市において主として手足口病患者から分離された EV71 を用いた。台湾、マレーシア等の東アジア地域で近年、中枢神経合併症重症例を含む手足口病患者から分離された EV71 の塩基配列についてもあわせて解析を行い、日本の分離株と比較した。

遺伝子型 VP4-A-1 の EV71 は、日本では、1970 年代から 80 年代にかけて分離されており、ブルガリアおよびハンガリーで 70 年代に分離された EV71 と高い相同性を示した。VP4-A-1 は、90 年代以降は分離されていない。80 年代から日本で分離されている VP4-A-2 は、近年、台湾、マレーシアでも分離されている。80 年代に分離された VP4-B-1 は、90 年代を通して日本で分離されており、90 年代後半に台湾で多く分離された VP4-B-1 と高い相同性を示した。以上の結果から、日本では、80 年代以降、大きく 2 種類 (A および B) の遺伝子型の EV71 が伝播しており、手足口病流行に関与していたことが示唆された。少なくとも日本の分離株を見る限り、EV71 の遺伝子型と手足口病の重篤化に直接的な

関連性は認められなかった。

## 3. RT-PCR を用いた迅速検出法の開発

石古博明(三菱化学ビーシーエル)は手足口病ウイルスウイルスをはじめとするヒトエンテロウイルスの迅速診断に遺伝子系統解析を応用するため、臨床材料からウイルス遺伝子を RT-PCR で増幅し、増幅 DNA の塩基配列を解読し、標準株のデータベースとともに遺伝子系統解析を行い、起因ウイルスの迅速な型同定を試みた。

細矢光亮(福島県立医科大学)、石古博明(三菱化学ビーシーエル)と共同でこれまでに開発したエンテロウイルスのウイルスゲノムを検出する RT-PCR 法を用いて、夏季に 38.5℃以上の発熱を呈した患者 255 例より咽頭拭い液を採取し、ウイルス分離法と PCR 法によりエンテロウイルスの検出を試みた。ヘルパンギーナ 24 例中 18 例よりエンテロウイルスを検出し、同定されたウイルスはすべてコクサッキーウイルス A 群であった。ヘルパンギーナを除く熱性疾患 231 例からは 97 例でウイルスゲノムが検出され、その約 60%がエンテロウイルスであり、またその 1/3 がコクサッキーウイルス A 群であった。

## 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)はエンテロウイルスの神経病原性の分子基盤を明らかにする目的で、EV71 の infectious clone の作製とその reverse genetics を行っている。初年度に樹立した SK/EV006/Malaysia 株の感染性 cDNA クローンについて、弱毒候補株を作製した。作製したクロンの性状を解析し、さらに吾郷らが開発した抗ウイルス剤 MRL-1237 に対する感受性に影響を及ぼすウイルス helicase のアミノ酸について検索した。

## 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、これまで、カニクイザルが EV71 の神経病原性の解析に適している動物であることを明らかにしてきた。しかし、霊長類の感染実験が非常に煩雑な操作を必要とし、かつ動物倫理ならびに研究費的にも多くの問題点を抱えている。一方、齧歯類の感染実験は非常に簡便ではあるが感受性、感染病理像については十分に解明されていない。本年度は齧歯類の EV71 の感受性を解析するため、乳のみマウスに EV71 を脳内ルートで接種し、接種後の病態観察と病理学的解析を行った。生後 24 時間以内のマウスにおいて、EV71 を脳内に接種したところ、生後 4-6 日目に哺乳が悪くなり、脱水症状を伴い、死亡した。死亡したマウスを病理組織学的に解析したところ、舌筋をはじめとする横紋筋の破壊が確認され、舌筋の機能不全から哺乳障害が引き起こされ、死亡したと推定された。脳病変ははっきりとは確認できず、マウスにおいては EV71 は横紋筋を標的とした急性炎症を引き起こし、これが死因となっていることが明らかにされた。また、生後 24 時間以降に接種したマウスでは致死性的転帰は認められなかった。以上より、マウスにおける EV71 感染はヒトの病態とは非常に異なっており、実験モデルとして神経病原性を対象とした解析には不適である。ただし、横紋筋感染モデルとしては有用である。

## 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検討した。

MRL-1237 およびその誘導体 MRL-1217,

MRL-1243 は *in vitro* において供試した EV71 をはじめとする 26 血清型の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。

脳炎を発症した患者等からの分離株を含む 10 株のエンテロウイルス 71 型 (EV71) に対する新規抗エンテロウイルス剤 MRL-1237 の *in vitro* における抗ウイルス効果について CPE inhibition assay により検討した。RD-A 細胞を宿主細胞として使用した場合には供試した 10 株の EV71 すべての増殖を阻害し、MRL-1237 の供試ウイルスに対する平均  $IC_{50}$  値は  $2.2 \mu\text{g/ml}$  ( $0.86 - 7.0 \mu\text{g/ml}$ ) であった。さらに、RD-18S 細胞を用いて本細胞で唯一増殖可能な BrCr(M)株に対する効果を確認したところ、 $IC_{50}$  値は  $0.24 \mu\text{g/ml}$  で、RD-A 細胞を用いて測定した値 ( $1.1 \mu\text{g/ml}$ ) より 4 倍以上強力な抗ウイルス作用が認められた。また、RD-18S 細胞に対する  $CC_{50}$  値は  $305 \mu\text{g/ml}$  と極めて高い選択性 ( $CI=1,271$ ) を示した。したがって、*in vivo* において有効性が認められたコクサッキーウイルス A9 と RD-18S 細胞における効果 ( $IC_{50} = 0.16 \mu\text{g/ml}$ ) がほぼ同程度であることから、MRL-1237 は EV71 による重症感染症に対する治療薬として十分期待できるものと推察される。

MRL-1237 の作用部位を同定するために、



RNA helicase consensus motif 内あるいはその近傍に変異を導入した CB4 cDNA クローン及び組換え 2C タンパク質 (r2C) を作製し、ウイルスレベル、酵素レベルで reverse genetics を行った。薬剤耐性ウイルスで見いだされた 2C の motif A 内に存在する A133T、motif C 直後に存在する I227V あるいは I227V/A229V の変異を導入したウイルスは、同じ部位に変異を有する薬剤耐性ウイルスと同等の薬剤感受性を示した。また、I227V あるいは I227V/A229V の変異を導入した r2C は薬剤感受性に関して変異導入ウイルスと同様の挙動を示した。ところが、A229V 単独の変異を導入した cDNA クローンからはウイルスとして回収されなかったものの、r2C では正常な ATPase 活性を示し、MRL-1237 および塩酸グアニジンに耐性を示したことから 2C は ATPase 以外にもウイルス複製に必須な機能を有することが示唆された。以上の結果及びこれまでのポリオウイルスの結果 (Shimizu, H. et al., J. Virol.74: 4146-4154, 2000) から、MRL-1237 はエンテロウイルスの 2C 内に存在する 3 つの consensus motif によって形成される ATP 結合ポケットの少なくとも 133, 168, 179, 227 及び 229 番目のアミノ酸を介して結合し、MRL-1237 に対する感受性の主要決定基は 227 及び 229 番目のアミノ酸であることが判明した。また、MRL-1237 の抗ピコルナウイルススペクトラムは、主として 227 および 229 番目に相当する部位あるいはその周辺のアミノ酸によって決定されている可能性が示唆された。

## 7. 臨床的解析

### 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、安宅一晃、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

に経験した例を臨床的に解析した。EV71 による脳幹部脳炎・肺水腫・ショックからなる症候を enterovirus brainstem cardio-pulmonary syndrome (EBCPS) という病態で捉えることを提唱し、その症状、検査、診断、治療、後遺症について総括している。

## D. 考察

多種類のエンテロウイルスのうち、神経病原性を有しているのはポリオウイルス以外にも存在していることは明らかである。手足口病の主たる病原ウイルスは EV71 と CA16 であるが、岡部らの報告にあるように EV71 の流行年には高頻度に重症化例が確認され、CA16 の流行年には低下している。一方、CA2, 4, 6, 8, 10 が原因とされるヘルパンギーナの症例においても重症化例が存在している。それぞれのウイルスについて、神経病原性とその重症化率の推定は出来ていないが、EV71 感染では重症化する率が高いことは明らかである。手足口病はこの 10 年間で 1995 年と 2000 年に大流行しており、2000 年の主たる原因ウイルスは EV71 であった。CA16 と EV71 の流行は大瀬戸らの昨年度の報告にあるように 3-4 年に一度繰り返すとすると、EV71 による手足口病の流行時には重症例の早期治療対策を講じる必要性が高まる。

EV71 は 70 年代初頭より存在が知られているが、遺伝子解析により大きく 2 種類の亜型 (BrCR を含めると 3 種類) に分類されている。この解析は愛知県の分離株については榮らにより、横浜市、愛媛県の分離株については清水らにより詳細に解析され、東アジアにおける分離株と比較された。現在、BrCr を除く 2 種類の亜型の両者が存在しているが、愛知県下での流行では遺伝子型と神経病原性の関連性が疑われている。し

かし、清水らの解析では明らかな相関は見られず、今後の検討が必要である。ただ、初年度の岩崎・網の報告にあるようにカニクイザルの接種実験ではいずれの株も神経病原性を有しており、この解析にはより詳細な検討が必要であることが予想される。

本年度の大瀬戸らの報告にあるように、EV71 以外にも ECHO11 が 4 例の脳炎症例より分離されている。この 3 年間は EV71 を主として標的として研究を行ってきたが、今後、より多くのエンテロウイルスの解析が必要と考える。細矢らにより開発された広範囲のエンテロウイルスのウイルスゲノムを増幅できる RT-PCR の検出系は非常に有用であり、この方法を用いて、簡便にウイルスの検索が行われていくことが望ましい。

吾郷らにより開発された抗エンテロウイルス剤はこの薬剤の標的とが RNA helicase consensus motif 内に存在することがほぼ確実であり、この部位のアミノ酸変異が感受性を大きく変化することが明らかにされている。この薬剤の CA9 に対する効果は *in vitro* ならびに齧歯類での *in vivo* でほぼ同程度であり、今後の臨床応用が期待される。

EV71 の動物実験モデルとしてサルとマウスの感染実験が行われ、非経口的に感染が成立することが確認され、前者では神経病変が、後者では横紋筋病変が主体であることが明らかにされた。EV71 の人体感染で問題となるのは神経病変であることより、サルでの感染実験が現時点では第一選択である。

#### E. 結論

本邦においてエンテロウイルス感染にともない、24 時間以上入院が必要な重症例

が多数発生していることが確認された。この原因ウイルスの一つとして EV71 は重要であり、このウイルスの流行時には重症例に対する早期治療の確立が望まれる。

#### F. 健康危険情報

現時点ではない。

ただし、将来発生する可能性のある EV71 感染の流行時には、早期の EV71 感染の流行の確認と神経病変ならびに急激に発症する肺浮腫例に対する緊急医療システムの確立を考慮するべきである。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hosoya M, Ishiko H, Shimada Y, Honzumi K, Suzuki S, Kato K, Suzuki H : Diagnosis of group A coxsackieviral infection using polymerase chain reaction. Arch Dis Child 84 : 316-319, 2002.

Yamashita, T., K. Sakae: Molecular biology and epidemiology of Aichi virus and other diarrhoeogenic enteroviruses. In Perspective in Medical Virology (A.Z. Zuckerman and L.K. Mushahwar eds) Elsevier Science (in press).

Munemura, T., M. Saikusa, C. Kawakami, H. Shimizu, M. Oseto, A. Hagiwara, H. Kimura, and T. Miyamura. Genetic diversity of enterovirus 71 isolated from cases of hand, foot and mouth disease in Yokohama City between 1982 and 2000. Arch Virol 148:253-63. 2003.

Tano Y, Shimizu H, Shiomi M, Nakano T, Miyamura T. Rapid Serological Diagnosis of Enterovirus 71 Infection by IgM ELISA. Jpn J Infect Dis 55:133-5. 2002.

Hatsu M, Tanaka M, Utama A, Shimizu H, Takamizawa K. A Japanese Encephalitis Virus NS3 Inhibitor Produced by Streptomyces sp. Actinomycetologica 16: 6-8. 2002.

Kew O., Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, Andre J, Blackman E, Freeman CJ, Jorba J, Sutter R, Tambini G,

- Venczel L, Pedreira C, Laender F, Shimizu H, Yoneyama T, Miyamura T, van Der Avoort H, Oberste MS, Kilpatrick D, Cochi S, Pallansch M, de Quadros C. Outbreak of Poliomyelitis in Hispaniola Associated with Circulating Type 1 Vaccine-Derived Poliovirus. *Science* 14: 14, 2002.
- 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.* 83 : 1095-1105, 2002,.
- Ida-Hosonuma M, Sasaki Y, Toyoda H, Nomoto A, Gotoh O, Yonekawa H, Koike S: Host range of poliovirus is restricted to simians because of a rapid sequence change of the poliovirus receptor gene during evolution. *Arch. Virol.* 148: 29-44, 2003.
- Hasegawa H, Kadowaki S, Watanabe I, Aizawa H, Takahashi H, Iwasaki T, Tamura S, Kurata T, Sata T. Persistent infection of influenza virus in irradiated mice and its prevention by intranasal vaccination. *Vaccine.* 20: 1050-7, 2002.
- Asahi Y, Yoshikawa T, Watanabe I, Iwasaki T, Hasegawa H, Sato Y, Shimada S, Nanno M, Matsuoka Y, Ohwaki M, Iwakura Y, Suzuki Y, Aizawa C, Sata T, Kurata T, Tamura S. Protection against influenza virus infection in polymeric Ig receptor knockout mice immunized intranasally with adjuvant-combined vaccines. *J Immunol.* 168:2930-8, 2002
- Yoshikawa T, Asano Y, Akimoto S, Ozaki T, Iwasaki T, Kurata T, Goshima F, Nishiyama Y. Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. *J Med Virol.* 66:497-505, 2002
- Ando Y, Terao K, Narita M, Oguchi Y, Sata T, Iwasaki T: Quantitative analyses of cytomegalovirus genome in aqueous humor of patients with cytomegalovirus retinitis. *Jpn J Ophthalmol* 46: 254-260, 2002,
- Ishikawa K, Ando Y, Narita M, Shinjoh M, Iwasaki T: Cytomegalovirus retinitis during immunotherapy for common variable immunodeficiency. *J Infect* 44: 55-56, 2002,
- Nagata N, Shimizu H, Ami Y, Tano Y, Harashima A, Suzaki Y, Sato Y, Miyamura T, Sata T, Iwasaki T: Pyramidal and extrapyramidal involvement in experimental infection of cynomolgus monkeys with enterovirus 71. *J Med Virol* 67: 207-216, 2002,
- Nakamura H, Tamura S, Watanabe I, Iwasaki T, Yodoi J: Enhanced resistancy of thioredoxin-transgenic mice against influenza virus-induced pneumonia. *Immunol Lett* 82: 165-170, 2002,
- Lokugamage K, Kariwa H, Hayasaka D, Cui BZ, Iwasaki T, Lokugamage N, Ivanov LI, Volkov VI, Demenev VA, Slonova R, Kompanets G, Kushnaryova T, Kurata T, Maeda K, Araki K, Mizutani T, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I. Genetic characterization of hantaviruses transmitted by the Korean field mouse (*Apodemus peninsulae*), Far East Russia. *Emerg Infect Dis* 8 :768-76, 2002,
- Hasegawa H, Tatsumi M, Ogawa-Goto K, Takahashi H, Kojima A, Iwasaki T, Kurata T, Sata T, Takeuchi T, Sheehy N, Sawa H, Nagashima K, Hall WW. Processing of the HTLV-II envelope precursor glycoprotein gp63 by furin is essential for cell fusion activity. *AIDS Res Hum Retroviruses* 18: 1253-60, 2002,
- Mitsushima H, Oishi K, Nagao T, Ichinose A, Senba M, Iwasaki T, Nagatake T. Acid aspiration induces bacterial pneumonia by enhanced bacterial adherence in mice. *Microb Pathog* 33: 203-10, , 2002,
- 山崎謙治、木村朝昭、左近直美、奥野良信：各種アルコール系殺菌消毒薬のウイルス不活化試験，*医学と薬学*，48：441-446，2002
- 山崎謙治、左近直美、奥野良信、秋吉京子、今井健二：2002年に近畿地域で流行したエコーウイルス13型の疫学および遺伝子解析，*臨床とウイルス*，投稿中
- 清水博之：手足口病、総合臨床（印刷中）

清水博之: ワクチン由来ウイルスによるポリオ流行、臨床とウイルス 30, 329 - 335, 2002

細矢光亮, 佐藤晶論, 本泉 健, 加藤一夫, 島田康司, 石古博昭, 鈴木 仁. 夏季の熱性疾患におけるエンテロウイルス, 特にコクサッキーウイルス A 群感染症の関与. 小児感染免疫, 14(4): 331-336, 2002.

岩崎琢也, 永田典代, 清水博之: エンテロウイルス 71 脳炎. 小児感染免疫 14: 133-138, 2002

岩崎琢也, 清水博之, 永田典代: エンテロウイルス 71. 病理と臨床 (印刷中)

## 2. 学会発表

Agoh, M., Agoh, Y., Yamamura, Y., Iwata, R., Tamura, T., Kurimura, T. and Ichimura, H.: Characterization of purified non-structural protein 2C with ssRNA-stimulated and MRL-1237 sensitive ATPase activity from virus-infected cell. The XIIth Meeting of the European Study Group for the Molecular Biology of Picornaviruses. 2002. Boston

Yamamura, Y., Agoh, Y., Iwata, R., Utama, A., Tsutsui, M., Tamura, T., Kurimura, T., Ichimura, H. and Agoh, M.: Native form coxsackievirus B4 recombinant 2C protein shows ATPase activity which stimulated by ssRNA. The XIIth Meeting of the European Study Group for the Molecular Biology of Picornaviruses. 2002. Boston

吾郷昌信, 吾郷由美, 山村睦朗, 田村隆, 板垣朝夫, 栗村敬, 市村宏: 新規抗エンテロウイルス剤 MRL-1237. 第 43 回日本臨床ウイルス学会 2002 年 秋田

Shimizu, H. Enterovirus Surveillance and Laboratory Diagnosis - Before and After the Eradication of Poliomyelitis - Vietnamese-Japanese Seminar on Tropical Infectious Diseases, Hanoi, November, 2002

Thorley B. Shimizu H., Tano Y., Yoneyama Y.,

Miyamura T., Paladin F. J., Brussen K.A., Stambos V., Yuen L. Poliomyelitis due to vaccine-derived polioviruses in the Philippines. International Conference on Virology, Paris, July 2002

Iwasaki T, Nagata N, Shimizu H, Ami Y, Miyamura T, Sata T, Kurata T: Pathology of experimental infection of enterovirus 71 in cynomolgus monkeys in comparison with that of poliovirus. 39th Joint Working Conference on Viral Diseases, Matsumoto, July 2002

Hasebe F., Limkittikul K, Hong TCT., Utama A, Shimizu H., Miyamura T, Morita K. Significance of mutant helicase motif II for Japanese encephalitis virus infectivity. 39th Joint Working Conference on Viral Diseases, Matsumoto, July 2002

Shimizu H., Tano Y., Yoneyama Y., Yoshida H., Miyamura T., Paladin F. J., Thorley B.: Circulation of vaccine-derived polioviruses in the Philippines. EOROPIC 2002, Boston, April 2002

清水博之: ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行、第 43 回日本臨床ウイルス学会、2002 年、秋田

有田峰太郎, 清水博之, 宮村達男: ポリオウイルスの神経毒性発現におけるウイルス蛋白質合成の役割、第 50 回日本ウイルス学会、2002 年、札幌

永田典代, 清水博之, 網 康至, 波多野いく持, 原嶋綾子, 佐藤由子, 須崎百合子, 佐多徹太郎, 倉田 毅, 野本明男, 岩崎琢也: ポリオウイルスレセプター導入トランスジェニックマウス TgPVR21 の粘膜感染モデル、第 50 回日本ウイルス学会、2002 年、札幌

山下照夫, 花島由佳, 伊藤 雅, 栄 賢司: コクサッキー A 群ウイルスの遺伝子解析による同定。第 49 回臨床ウイルス学会 秋田 2002.6.18-20.

細沼美樹、岩崎琢也、多屋長治、米川博通、  
小池 智：ポリオウイルスの組織特異的感  
染に対する 1 型インターフェロンレセプタ  
ー欠損の影響。第 50 会日本ウイルス学会、  
2002,10,16、札幌

永田典代、清水博之、網 康至、波多野い  
く持、原島綾子、佐藤由子、須崎百合子、  
佐多徹太郎、倉田 毅、野本明男、岩崎琢  
也：ポリオウイルスレセプター導入トラン  
スジェニックマウス TgPVR21 の粘膜感染  
モデル。第 50 会日本ウイルス学会、  
2002,10,16、札幌

岩崎琢也、井上 智、早坂大輔、佐藤由子、

松尾恵子、小野哲朗、佐多徹太郎、神山恒  
夫、山田章雄、倉田 毅：Oita rhabdovirus  
296/1972 の病原性とウイルス学的特徴。第  
50 会日本ウイルス学会、2002,10,16、札幌

長谷川秀樹、門脇信悦、田村慎一、岩崎琢  
也、高橋秀宗、倉田 毅、佐多徹太郎：放  
射線照射とインフルエンザ感染により起こ  
るマウスの alveolar tumor の解析。第 50 会  
日本ウイルス学会、2002,10,17、札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

平成 14 年度  
厚生労働省科学研究費補助金（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：多屋馨子、木村幹男、山下和予  
国立感染症感染症情報センター

研究要旨 全国の入院施設を有する小児医療機関約 3,000 を対象に平成 12 年及び 13 年に手足口病、ヘルパンギーナの臨床経過中重症化した例（症例定義：24 時間以上入院した例）についてアンケート調査を実施した。平成 14 年の調査は現在継続中である。また、エンテロウイルス感染症では、原因が同定される前に急性脳炎あるいは急性呼吸循環不全で急死例があることから、エンテロウイルス感染症と診断された例以外の急性脳炎/脳症、急死例についても同時にアンケート調査を実施した。平成 15 年 3 月 14 日現在のアンケートの回収率は 30.3%で、都道府県毎にほぼ一定の回収率が得られた。手足口病の臨床経過中重症化例は平成 12 年 446 例、平成 13 年 133 例で、平成 12 年は EV71 の流行年であり、EV71 が流行した年は重症化例が多くなる傾向が認められた。一方、ヘルパンギーナの臨床経過中重症化例は平成 12 年 277 例、平成 13 年 264 例で、ほぼ同じであった。入院となった理由は手足口病、ヘルパンギーナ共に脱水が多くそれぞれ 319 人、412 人であった。手足口病では次いで無菌性髄膜炎が多く 188 人、重篤例としては死亡 2 人、脳炎脳症 7 人、小脳失調 18 人、ミオクローヌス 5 人、弛緩性麻痺 3 人、心筋炎 9 人、呼吸循環不全 2 人、肺水腫/肺出血/ショック 2 人、熱性けいれん 15 人、その他 42 人であり、重篤な症例が多数発生していることが明らかとなった。ヘルパンギーナでは入院の理由は手足口病と傾向を異にし、脱水に次いで多いのが熱性けいれん 48 人、重篤例としては死亡 1 人、弛緩性麻痺 2 人、無菌性髄膜炎 4 人、その他 70 人であった。手足口病、ヘルパンギーナのみられない急性脳炎/脳症、急性呼吸循環不全による死亡例は 2 年間で 442 例であった。原因不明が 66%と極めて多く、エンテロ系ウイルス 3.6%、インフルエンザ 19%（内 A 型と診断されたものは 4%）、HHV-6 3%、麻疹 2%、その他 6.4%であった。

## A. 研究目的

わが国では、手足口病やヘルパンギーナは毎年夏頃を中心に小児の間で流行する疾患であり、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。これらの疾患は、本来はポピュラーな軽症疾患であるといわれており、わが国における重症化例の実態はまだ明らかとはなっていない。しかし、最近の大阪および海外の報告から、経過中に急死例や肺水腫及び中枢神経系合併症が見られることがあり、EV71感染がその原因の一部となっている可能性があるということが明らかとなってきた。すべての患者に合併症に関する厳重な警戒を呼びかける必要性はないが、その症状の変化には十分な注意をするべきである。また、平成12年には重症化例の報告が学会等で散見されているとともに、病原体サーベイランスでEV71の分離数が非常に多かったことから、全国アンケート調査を実施し、日本におけるエンテロウイルス感染症の実態を明らかに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、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。

全国の小児医療機関へのアンケート調査は別紙1とし、脱水症以外で24時間以上入院した症例が認められた場合は、個人票（別紙2）を共に記載して頂くこととした。

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

感染症発生動向調査によると、定点からの手足口病患者報告数は平成12年が過去10年間で2番目に多く205,365人、平成13年は4番目に多く127,754人であった(図1)。実際にはこの約10倍の患者が全国で発生していると推定されている。平成12年の原因ウイルスはEV71が最も多く、平成13年はCA16が最も多かった(図2)。一方、ヘルパンギーナは平成12年、過去10年間でピーク時の患者が2番目に多く患者報告数全体では147,275人であった。平成13年はピーク時の患者が最多であり、全体の患者報告数は140,215人で平成12年よりやや少なかった(図3)。平成12年の原因ウイルスはCA10、4、6が多く、平成13年はCA4、2、8が多かった(図4)。

平成15年3月14日現在のアンケートの回収率は30.3%で、都道府県毎にほぼ一定の回収率が得られた(図5)。最も回収率が低かったのは青森県で15.4%、最も高かったのは和歌山県で46.2%であった。

手足口病の臨床経過中重症化例は平成12

年 446 例、平成 13 年 133 例で、平成 12 年の重症化例が多く(図 6)、EV71 が流行した年は重症化例が多くなる傾向が認められた。一方、ヘルパンギーナの臨床経過中重症化例は平成 12 年 277 例、平成 13 年 264 例で、ほぼ同じであった(図 6)。入院となった理由は手足口病、ヘルパンギーナ共に脱水が多くそれぞれ 319 人、412 人であった。手足口病では次いで無菌性髄膜炎が多く 188 人、重篤例としては死亡 2 人、脳炎脳症 7 人、小脳失調 18 人、ミオクローヌス 5 人、弛緩性麻痺 3 人、心筋炎 9 人、呼吸循環不全 2 人、肺水腫/肺出血/ショック 2 人、熱性けいれん 15 人、その他 42 人であり、重篤な症例が多数発生していることが明らかとなった(図 7)。ヘルパンギーナでは入院の理由は手足口病と傾向を異にし、脱水に次いで多いのが熱性けいれん 48 人、重篤例としては死亡 1 人、弛緩性麻痺 2 人、無菌性髄膜炎 4 人、その他 70 人であった(図 8)。手足口病、ヘルパンギーナ重症化例中その他に含まれる者は表 1, 2 に示す通りである。手足口病、ヘルパンギーナのみられない急性脳炎/脳症、急性呼吸循環不全による死亡例は 2 年間で 442 例であった(図 6)。原因不明が 66%と極めて多く、エンテロ系ウイルス 3.6%、インフルエンザ 19%(うち A 型と診断されたものは 4%)、HHV-6 3%、麻疹 2%、その他 6.4%であった(図 9)。原因が同定されていた 149 人中最も多かったのはインフルエンザで 56%(うち A 型と同定されているのが 11%、B 型は 1%、未同定は 44%)であった。EV71 と同定されていたのは 2%でエンテロウイルス全体では 12%を占めておりインフルエンザについて多かった。その他 HHV-6 8%、麻疹 5%、HSV、VZV、ムンプス、マイコプラズマが各 3%、サルモネラが 2%その他は各 1%であった(図 10)。

#### D. 考察

EV71 が流行した年は無菌性髄膜炎の患者報告数も多いが、重症化例も多く発生していることが今回の調査より明らかとなった。原因が明らかになっていない脳炎/脳症例、原因不明の急死例も予想以上に多く、これらの原因を明らかにしていくことは小児の脳炎/脳症、急死例を考える上で極めて重要であると考えられる。現在平成 14 年の調査を実施しており、平成 12-14 年の 3 年間でまとめて日本におけるエンテロウイルス感染症の重症化例の実態を明らかにしたいと考えている。脳炎/脳症、急死例は原因不明が多く、この解明が今後の大きな課題である。EV71 が流行した年は重症化例が多かったことから、EV71 による手足口病流行時には重症化例の発生には十分に注意が必要である。2000 年は全国的に重症例の報告が学会発表などにより散見されており、このような年は、全国的に多くの重症者が発生している可能性があり要注意である。今回この研究班で全国アンケート調査を実施し得たことはエンテロウイルス感染症の実態を把握する上で極めて意義のあることであったと考える。アンケートの回収率から考えると更に多くの患者が発生していることが推測されるが、現在収集できた結果を元に更に詳細な解析を加え全国の小児医療機関に情報を還元する予定である。

#### E. 結論

わが国におけるエンテロウイルス感染症の重症化例についてその実態の概要が把握できた。全国アンケート調査は重症化例の把握に極めて有効であった。EV71 流行年は中枢神経合併症(無菌性髄膜炎)のみならず死亡例を含めた重篤例が予想以上に発生していた。手足口病、ヘルパンギーナ共に脱水での入院が多かったが、手足口病で



は無菌性髄膜炎、ヘルパンギーナでは熱性痙攣の合併による入院例が多かった。原因不明の脳炎/脳症、急性呼吸循環不全による急死例が年間 200 例近く発生しており、そのうち 66%の原因が不明のまま終わっていることは極めて問題である。今後は検査体制の確立を含めて検討をしていく必要があると考える。また、全国的な発生動向を正確に把握するためのシステムの確立が必要であると考ええる。

#### F.健康危機情報

EV71 流行年においては、小児の重症エンテロウイルス感染症が多く発生していることが予想される。

#### G.研究発表

##### 1.論文発表

Okabe N.: Infectious disease surveillance designated by the Infectious Disease Control Law, and the situation of emerging/re-emerging infectious diseases in Japan. Intern Med. 2002 Jan; 41(1):61-2.

岡部信彦: 感染対策の理論と実際 新興・再興感染症とその対策. 現代医療 34(11): 2624-2629, 2002

谷口清州, 岡部信彦: ウイルス感染に伴う脳炎・脳症 国際的に問題となるウイルス性脳炎. 臨床とウイルス 30(4): 249-254, 2002

岡部信彦: 小児の感染症の現況 感染症サーベイランスによる感染症動向の把握. 小児内科 34(10): 1449-1452, 2002

岡部信彦: 母子保健と感染症 新生児・小児の感染症 手足口病と脳炎. 母

子保健情報 45: 40-45, 2002

真鍋健一, 宮崎久義, 河野文夫, 荒川宜親, 岡部信彦, 進藤奈邦子, 宇野日出男: サーベイランスをどう生かすか: 厚生労働省院内感染対策事業全入院部門報告. INFECTION CONTROL. 11(5): 546-550, 2002

岡部信彦: 海外旅行の医学 海外における感染症の情報. 臨床と研究 79(4): 611-614, 2002

岡部信彦: 院内感染対策をめぐって: 市中感染症の院内流行 小児に多い発疹性疾患と院内感染. 日本医師会雑誌. 127(3): 357-362, 2002

岡部信彦. ポリオ. 小児科臨床 55(増): 1251-1260, 2002.

監修・訳 岡部信彦 R-Book 2000 -小児感染症の手引き-日本小児医事出版社 2002.11.

##### 2.学会発表

岡部信彦: 東南アジア地域における感染症の最近の動向. 第 76 回日本感染症学会総会学術講演会. 2002.4. 東京

岡部信彦: ウイルス感染に伴う脳炎・脳症 国際的に問題となるウイルス性脳炎. 日本臨床ウイルス学会. 2002.6. 名古屋

#### H.知的財産権の出願・登録状況 なし



別紙2

エンテロウイルス重症感染症調査質問票【個人票】（平成12年1月-13年12月）

対象：手足口病又はヘルパンギーナの経過中重症化した患者、これらがみられなくてもエンテロウイルスが原因であると判定された重症化患者

重症化例の定義：手足口病/ヘルパンギーナの症状が認められた患者あるいはエンテロウイルスの感染が証明された患者さんの内、死亡、脳炎/脳症、脳脊髄炎、小脳性失調症、ミオクローヌス、睡眠障害、急性弛緩性麻痺、心筋炎、急性呼吸循環不全、肺水腫/肺出血、シヨック、無菌性髄膜炎、その他（脱水症のみを除く）のいずれかを認め24時間以上入院した例  
発症日：手足・膝・臀部の発疹/水疱、口内疹、その他症状が初めて認められた日

記載日：平成

年 月 日

施設名：

科名：

電話番号：

FAX番号：

アンケート記入者：

e-mailアドレス：

質問項目：

性別、年齢、住所（都道府県名のみ）、集団生活の有無（保育園・幼稚園・学校・その他）、家族での類似症状発生の有無、一次診断名、発症日、重症化の診断名、入院日、退院日、転院日、転院病院名、転帰内容、特異な画像所見、特異な検査所見、ウイルス学的確定診断の有無（あり・実施した原因同定不可・なし）、急性期抗体価（ウイルス名・測定方法、検査日）、回復期抗体価（ウイルス名・測定方法、検査日）、ウイルス分離ウイルス名（検体名、検査日）、ウイルス核酸診断ウイルス名（検体名、検査日）、死亡の場合実施していれば剖検の内容、特異な画像所見、特異な検査所見

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)

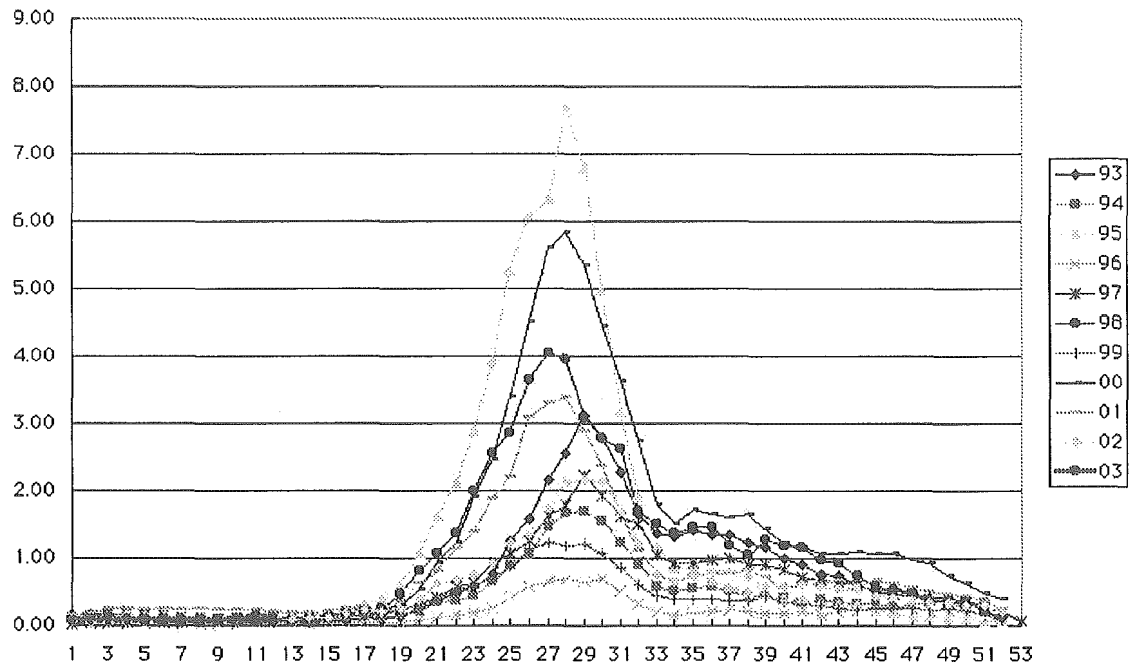
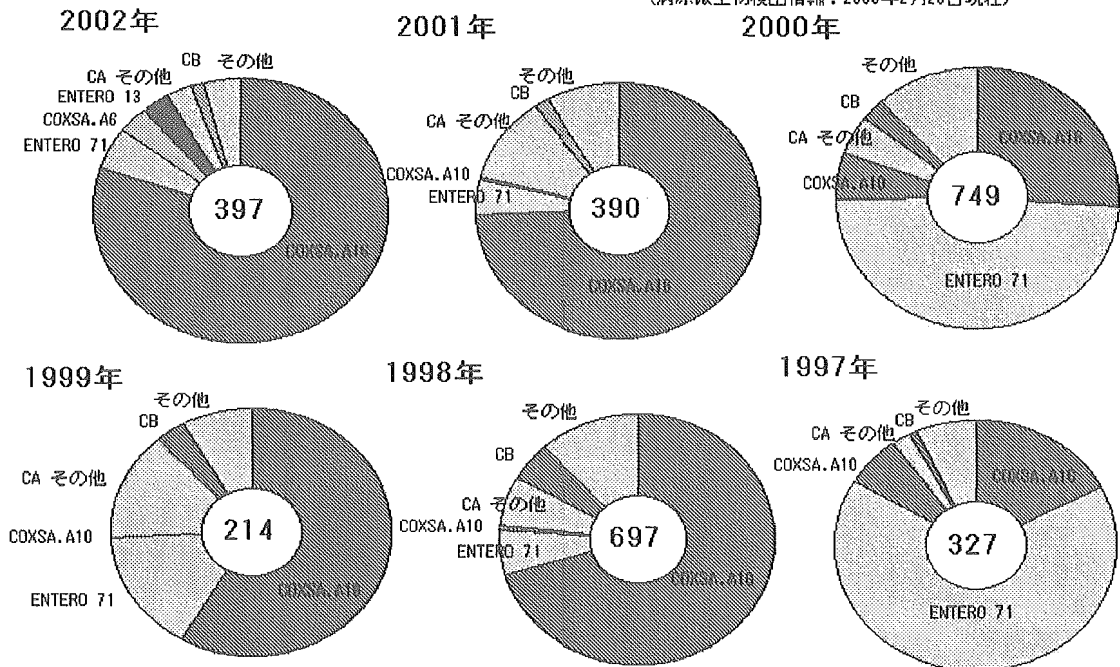


図2

手足口病患者から分離されたウイルス、1997～2002年

(病原微生物検出情報：2003年2月25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 Report