

図3 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)

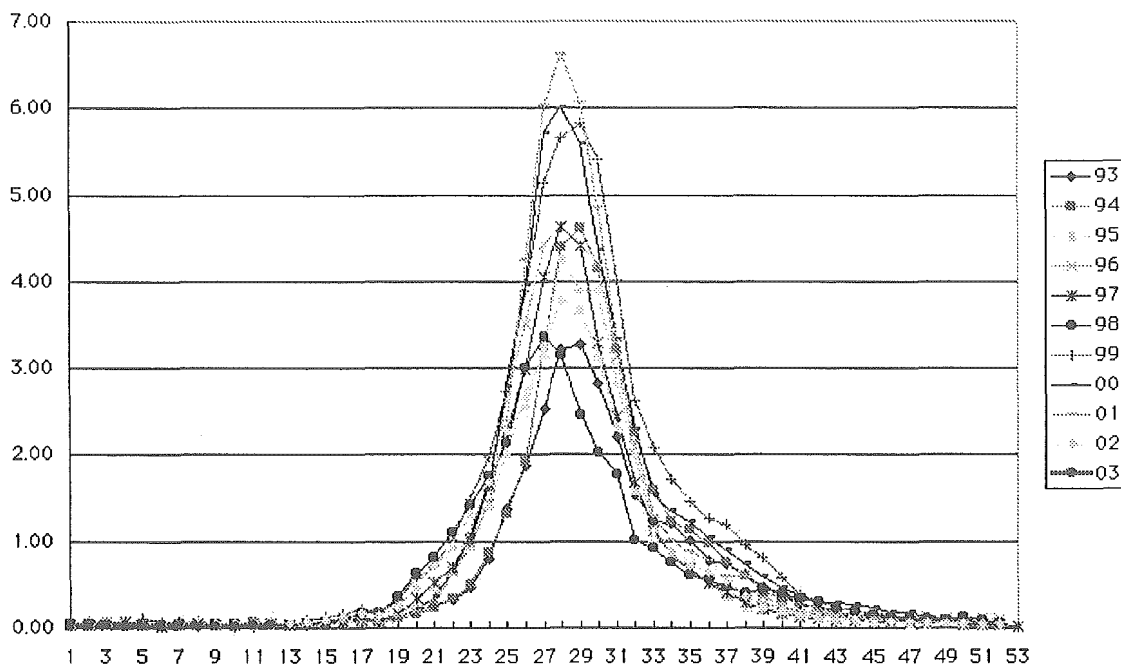
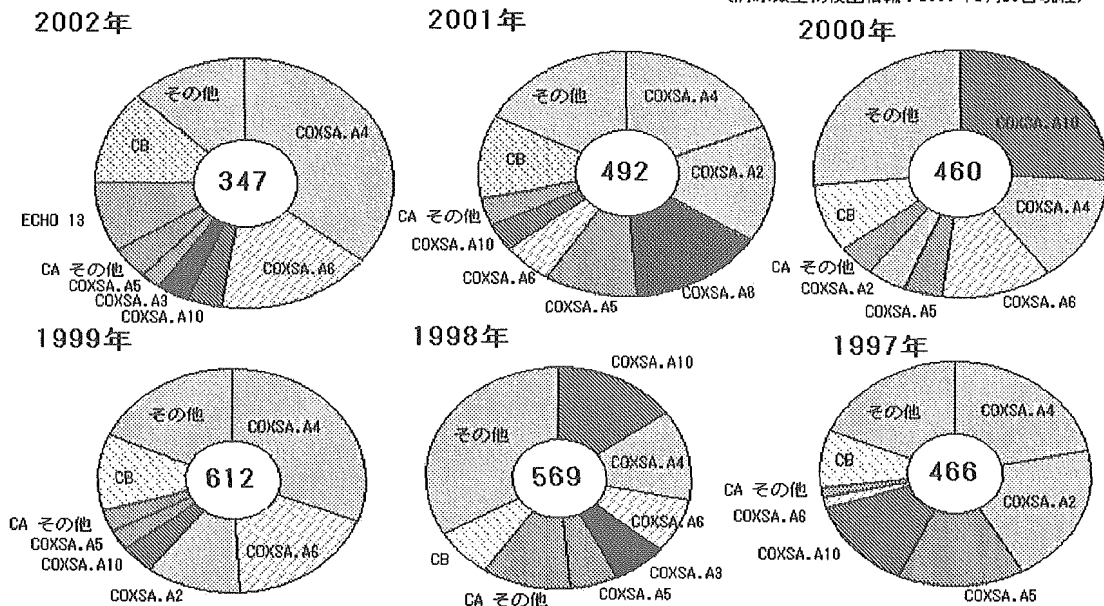


図4

ヘルパンギーナ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

図5

アンケート調査回収率（平成15年3月14日現在）

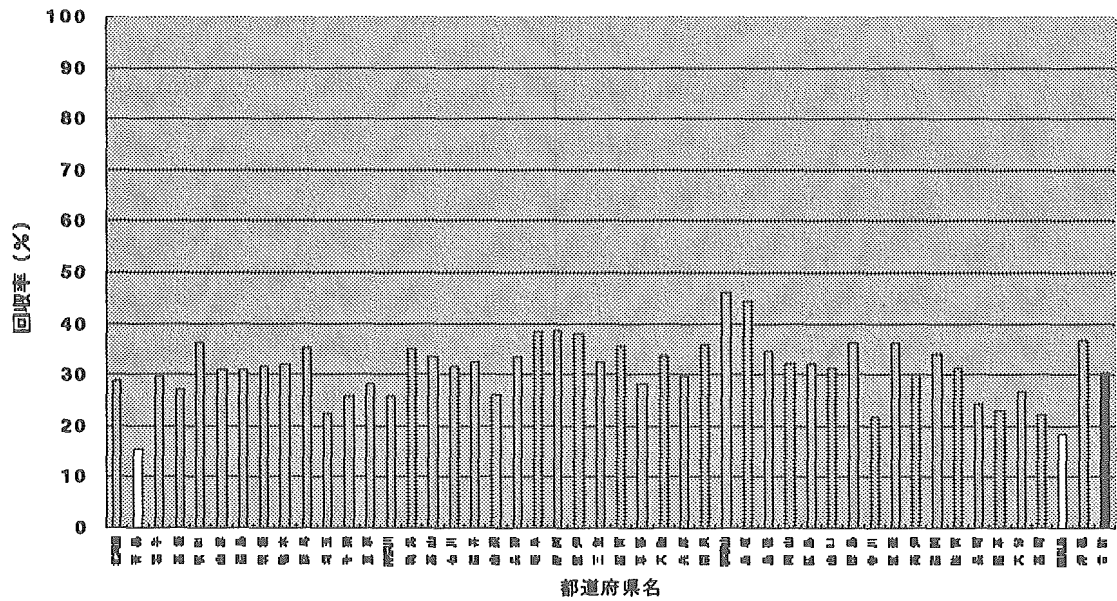


図6

平成12-13年 手足口病、ヘルパンギーナの重症化例および
手足口病ヘルパンギーナの見られない脳炎、脳症、急性呼吸循環不全患者数
（平成15年3月14日現在）

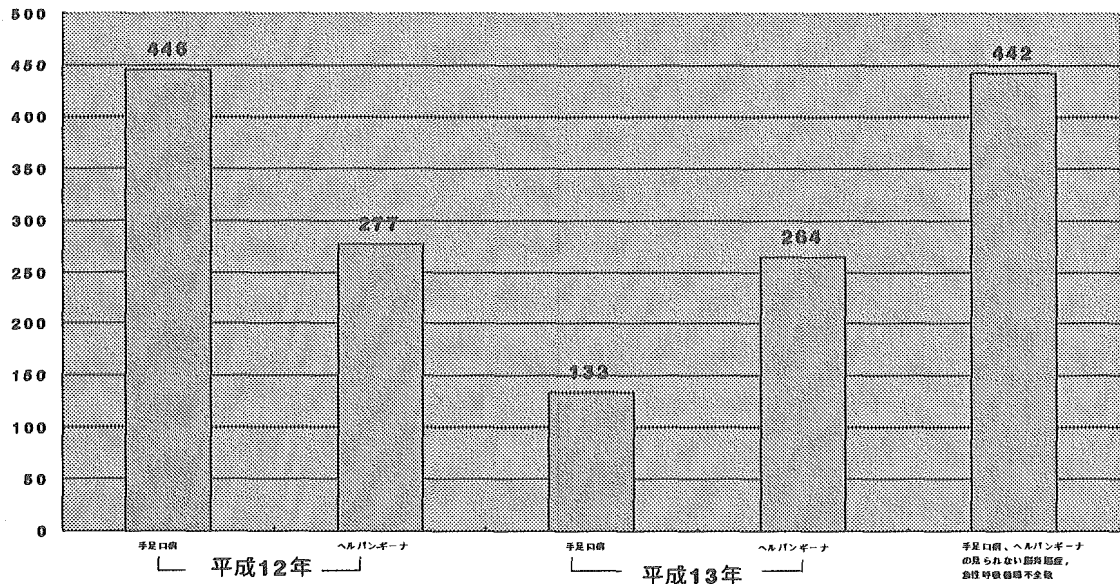


図 7

平成12-13年 手足口病入院症例 原因疾患名 (計579名:重複例あり)
(平成15年3月13日現在)

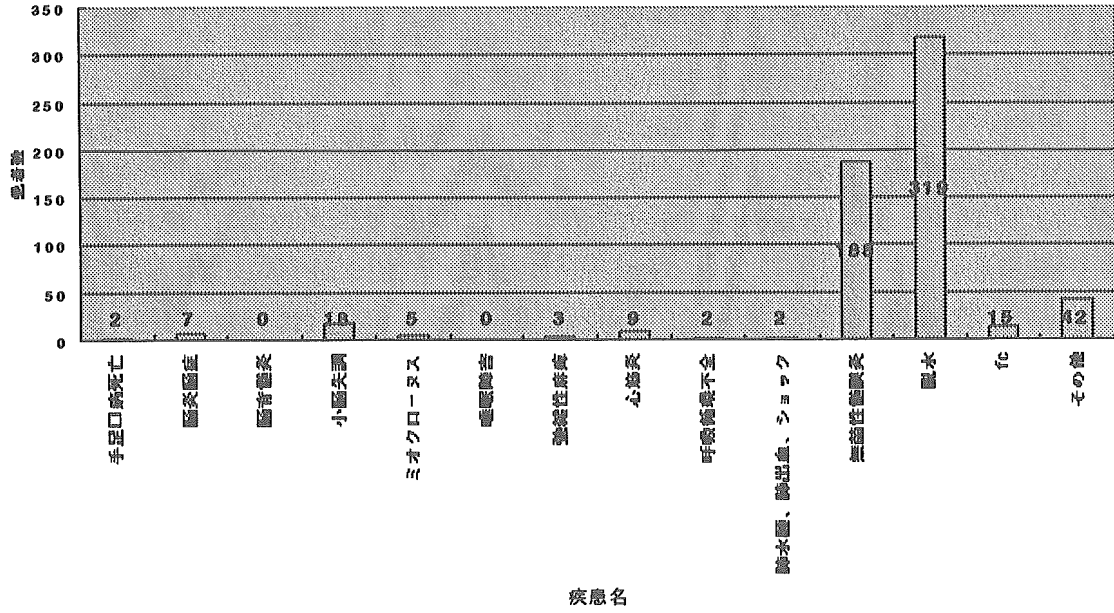


図 8

平成12-13年 ヘルパンギーナ入院症例 原因疾患名 (計541名)
(平成15年3月13日現在)

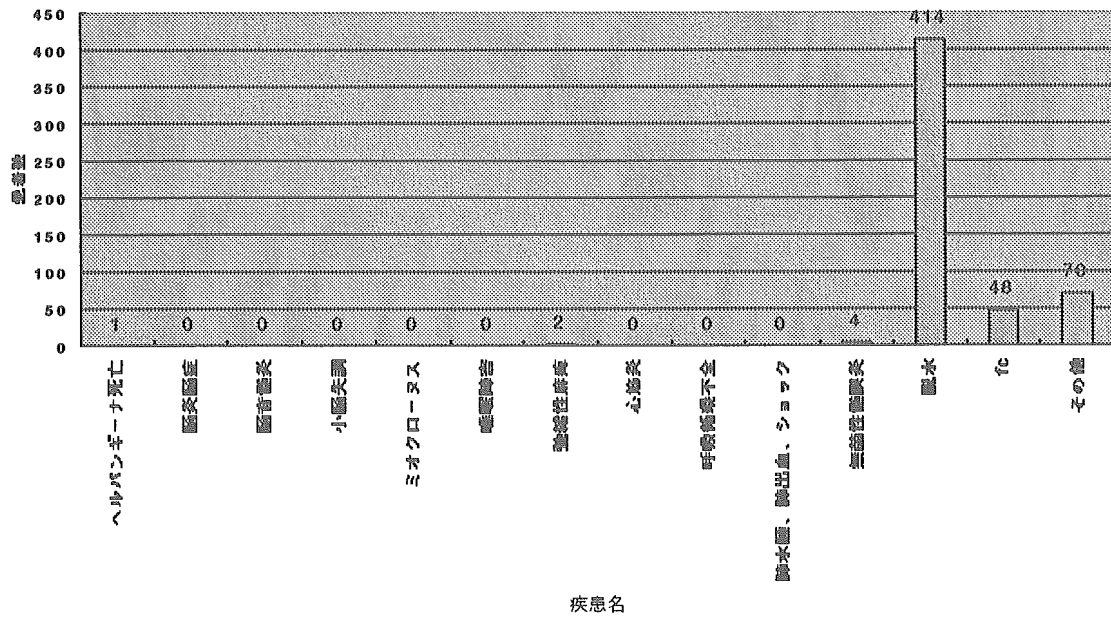
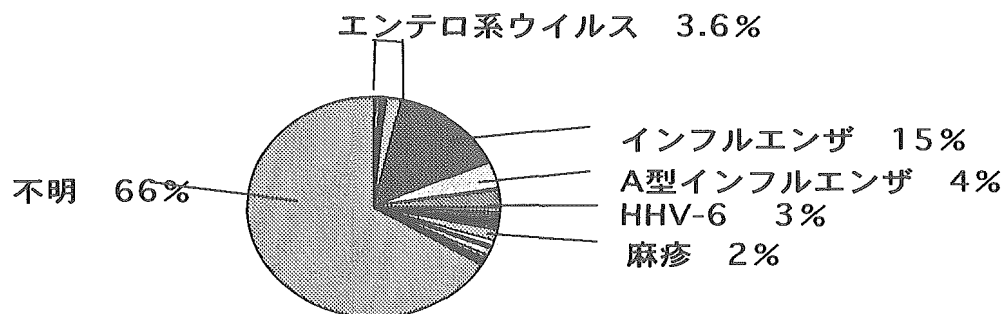


図9

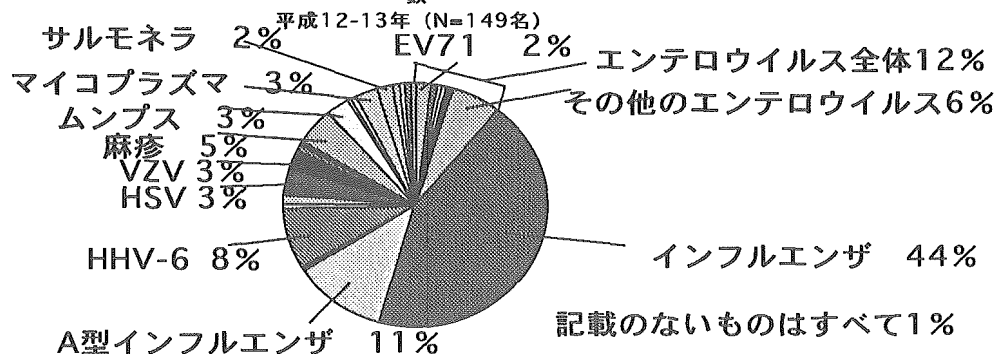
手足口病、ヘルパンギーナを合併していない脳炎脳症
あるいは急性呼吸循環不全のため急死した患者数 平成12-13年 (N=442名)



EV71	コクサッキーウイルス	Cox B3
エコー3	ポリオウイルス2型 (ワクチン株)	その他のエンテロウイルス
インフルエンザ	A型インフルエンザ	B型インフルエンザ
HHV-6	HHV-7	突発性発疹
HSV	VZV	CMV
EBV	麻疹	ムンプス
RSV	日本脳炎	マイコプラズマ
サルモネラ	百日咳	肺炎球菌
猫ひっかき病	HUSに伴う脳症	不明

図10

手足口病、ヘルパンギーナを合併していない脳炎脳症あるいは急性呼吸循環不全で死亡した患者数
平成12-13年 (N=149名)



EV71	コクサッキーウイルス	Cox B3
エコー3	ポリオウイルス2型 (ワクチン株)	その他のエンテロウイルス
インフルエンザ	A型インフルエンザ	B型インフルエンザ
HHV-6	HHV-7	突発性発疹
HSV	VZV	CMV
EBV	麻疹	ムンプス
RSV	日本脳炎	マイコプラズマ
サルモネラ	百日咳	肺炎球菌
猫ひっかき病	HUSに伴う脳症	

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

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

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 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名あり、無菌性髄膜炎患者（AM）患者はその23倍の2,772名報告された。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才が最も多かった。AMの発生は7月下旬にピークが認められたのに対して、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、インフルエンザ脳炎以外は原因不明のものが多かった。

A. 研究目的

小児の感染性疾患の中で脳炎・脳症に類似する疾患の発生数は高いものではないが、まれには死亡例がみられることから、臨床的に重要な疾患である。ここでは大阪府感染症サーベイランス事業で報告された患者について疫学的およびウイルス学的に調査検討することを目的とした。

B. 研究方法

1990～2000年に医療機関から搬入された207名の脳炎・脳症患者材料(髄液157・咽頭77・便33・血液4)からウイルス分離を行った。一部の検体についてRT-PCR法によるウイルス遺伝子の検出も併用して実施した。得られた成績について、同じ期間

に無菌性髄膜炎（AM）から得られた成績と比較して解析を行った。

C. 研究結果

1988年～2001年に報告された脳炎、脳症、ライ症候群、脊髄炎の患者は119名であった（表1）。年度当りでは0～8名であり、患者発生の変動はほとんどみられなかった。同じ定点でのAM患者は2,772名であり、脳炎・脳症の23倍の患者数であった。検査を行った脳炎・脳症患者207名中、0才児のみ男子が2倍多く、他の年齢では男女差は認めなかった。これに対して、AM患者は全年令で男女比が2:1であった。

脳炎・脳症患者の発生に目立った季節的

消長はみられず、さまざまな起因ウイルスが存在することが示唆された。その中でインフルエンザ脳炎がすべて 11～3 月に発生したことと、ギランバレー症候群 5 名中 4 名が 4 月に集中していたことが特徴的であった。一方 AM は 7～8 月に患者が集中しており、エンテロウイルスの流行期と関連していた (図 1)。

脳炎・脳症患者は 0 歳および 1 歳児で全体の 37% を占めていた。一方 AM は 0 歳および 5～6 歳にピークがみられた (図 2)。

脳炎・脳症患者の 268 検体からウイルス分離が試みられ、28 株のウイルスが分離または検出されたが、その内 13 事例からはインフルエンザウイルスが分離された。分離されたのはインフルエンザ流行期間の 12 月から 3 月の間で、すべて咽頭拭い液からであり、7 例は髄液からも分離を試みたが分離陰性であった。インフルエンザ脳炎患者の 70% はインフルエンザ発病当日または翌日に脳炎を発病したことが明らかになっている。B 型インフルエンザが分離された 1 例は死亡が確認された (表 2)。

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、内 1 例は 0 才児の死亡例であった。A 群ロタウイルスも糞便から 3 株分離された (表 3)。その他 5 例の髄液から PCR 法により HSV1 が検出された。RS ウイルス、麻疹ウイルスが各 1 株分離されたが、遺伝子解析から麻疹ウイルスは最近日本で流行している genotype D5 の野外株と一致していた。ムンプスウイルスも髄液から 2 株分離された (表 4)。

D. 考察

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 才が最も多かった。AM 患者はすべての

年齢で男女比が 2:1 であったのに対して、脳炎・脳症患者は 0 才のみ 2:1 であった。AM の発生は 7 月下旬にピークが認められたのに対して、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% と低く、インフルエンザ脳炎以外は原因不明のものが多かった。ロタウイルス感染者に痙攣を伴う事例が少なからずあることと、2001 年大阪での死亡例の髄液からロタウイルスが検出されたことから、ロタウイルスによる脳炎はかなり発生していると推測される。

この 11 年間に脳炎・脳症患者から分離されたエンテロウイルスが 3 種 4 株であったのに対して、AM 患者からは 23 種 662 株のエンテロウイルスが分離された。分離ウイルスの 98% がエンテロウイルスであったが、その内約半数は Echo30 の流行によるものであり、AM には脳炎・脳症と異なり、特定のウイルスの流行が認められた。AM 患者からのウイルス分離率は年度により、17～38% であったのに対して、脳炎・脳症患者からの分離率は 13% と低い傾向が認められた。

エンテロウイルスが分離されたこれら以外の脳炎・脳症事例として、2002 年には脳炎患者から Echo9 が分離された。近畿他府県では、兵庫県で 1999 年に脳症患者の咽頭拭い液から CA6 が分離され、また 2000 年には脳炎死亡例から EV71 遺伝子が検出された。この EV71 は 1997 年に急性脳症による死亡例から分離された EV71 と同じく、マレーシアで流行した genotype A2 に属するウイルスであった。また滋賀県では 2000 年に脳炎死亡例の咽頭拭い液および便から EV71 が分離されたが、これは台湾で流行した genotype B2 に属していた (症例参考)。さらに 2002 年京都市では脳症患者髄液から CA16 も分離された。

以上のことから、重篤な脳炎・脳症の発生頻度は AM に比較して著しく低い、その原因となるウイルスはエンテロウイルスのみならず多様であると考えられた。

E. 結論

1) 脳炎・脳症患者は好発年齢が 0～1 歳で、その原因は多様であり、年間を通じて患者発生がみられた。

2) 脳炎・脳症患者からのウイルス分離率は低く、原因不明のものが多かった。

3) 原因解明のため、髄液以外に糞便等からのウイルス分離を積極的に行う必要がある。

症例：EV71 が分離された死亡例（滋賀）

既往歴は特になく、発育、発達は順調であった 8 ヶ月女児で、2000 年 7 月 29 日に 39℃ 台の発熱と口腔内の発疹を生じたため受診し、手足口病と診断された。抗生剤・解熱剤の投与にもかかわらず症状が改善しないため、8 月 1 日に再受診したところ、意識清明、胸部レントゲン、心エコーともに異常なく髄膜刺激症状は認められなかったが、髄液中の細胞数が 544 / 3 と増加していたことから、髄膜炎と診断され入院した。入院後は、脳圧降下療法および全身管理が行われたが、呼吸、循環状態の悪化のため転院となった。転院直後に痙攣発作を起こし心肺停止となり、蘇生により一旦心拍は再開したが、8 月 2 日早朝死亡した。転院時の検査で脳浮腫と両肺の著明な肺水腫を認め、これらの病態は、最初の入院から数時間のうちに、急激に進行したものと考えられた。臨床診断は、EV71 による脳幹脳炎および神経性肺水腫で、剖検は行われていない。この患者から 8 月 1 日に採取された咽頭拭い液、糞便および髄液についてウイルス検索をおこなったところ、咽頭

拭い液および糞便から EV71 が分離されたが、髄液からは分離されていない。なお、患児の 3 歳の姉が、7 月 27 日に手足口病を発病していたが、経過は良好で、AM を併発することなく治癒している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 山崎謙治：アルコール系殺菌消毒剤のウイルス不活化対策，検査と技術，印刷中

3) 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

2. 学会発表

1) 山崎謙治、左近直美、奥野良信：1990～2000 年に大阪府で発生した脳炎・脳症患者の疫学的調査，第 43 回日本臨床ウイルス学会，秋田，2002

2) 山崎謙治、横田陽子、吉田智子、吉田弘：エコーウイルス 4 型の中和および遺伝子解析による比較，衛生微生物協議会第 23 回研究会，奈良，2002

3) 山崎謙治、横田陽子、左近直美、吉田智子、吉田弘：滋賀・大阪の無菌性髄膜炎患者から分離されたエコーウイルス 4 型の抗原性についての検討，第 50 回日本ウイルス学会，札幌，2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 脳炎・脳症患者および患者材料

臨床診断名	患者数	材 料	検体数
脳炎	77	髄液	111
脳脊髄炎	41	咽頭	37
インフル脳炎	33	髄液・咽頭	26
脳症	25	髄液・咽頭・便	13
脊髄炎	10	便	10
小脳性失調	7	髄液・便	6
ギランバレー	5	咽頭・便	4
ヘルペス脳炎	4	血清	3
麻疹脳炎	4	髄液・血液	1
		不明	1

表2 脳炎・脳症患者からの分離ウイルス (1)

採取日	年齢	性	診断名	材料	検査結果	備考
Mar.92	1	F	イ脳炎	咽頭	Flu-B	死亡
Feb.97	1	F	イ脳炎	咽頭	Flu-A(H3)	
Feb.97	1	M	イ脳炎	咽頭	Flu-A(H3)	
Feb.97	2	M	脳症	咽頭	Flu-A(H3)	
Jan.99	10	M	イ脳炎	咽頭	Flu-A(H1)	
Jan.99	0	F	脳症	咽頭	Flu-A(H1)	
Jan.99	1	M	イ脳炎	咽頭	Flu-A(H1)	
Jan.99	1	F	イ脳炎	咽頭	Flu-A(H1)	
Jan.99	3	F	イ脳炎	咽頭	Flu-A(H1)	
Feb.99	1		脳炎	咽頭	Flu-A(H1)	
Feb.99	4	M	脳症	咽頭	Flu-A(H3)	
Dec.99	4	M	イ脳炎	咽頭	Flu-A(H1)	
Mar.00	1	F	イ脳炎	咽頭	Flu-A(H3)	

表3 脳炎・脳症患者からの分離ウイルス (2)

採取日	年齢	性	診断名	材料	検査結果	備考
Sep.97	12	M	脳脊髄炎	髄液	Echo30	
Jul.00	3	M	脳症	髄液	CoxB3	
Jul.00	4	M	小脳性失調	咽頭	EV71	
Sep.97	0	M	脳症	便	EV71	死亡
Jan.00	2	F	脳炎	便	Rota A	死亡
Mar.99	4	F	脳炎	便	Rota A	
May.00	2	F	脳炎	便	Rota A	

表4 脳炎・脳症患者からの分離ウイルス (3)

採取日	年齢	性	診断名	材料	検査結果	備考
Feb.92	2	M	脳炎	髄液	HSV	PCR
Sep.92	1	M	脳炎	髄液	HSV	PCR
Jan.93	8	M	脳炎	髄液	HSV	PCR
Feb.93	0	F	脳脊髄炎	髄液	HSV	PCR
Sep.93	3	F	脳炎	髄液	HSV	PCR
Dec.99	3	F	イ脳炎	咽頭	RSV	
Mar.00	2	F	麻疹脳炎	血液	麻疹	
Oct.90	2	M	脊髄炎	髄液	ムンプス	
Apr.98	5	M	脳脊髄炎	髄液	ムンプス	

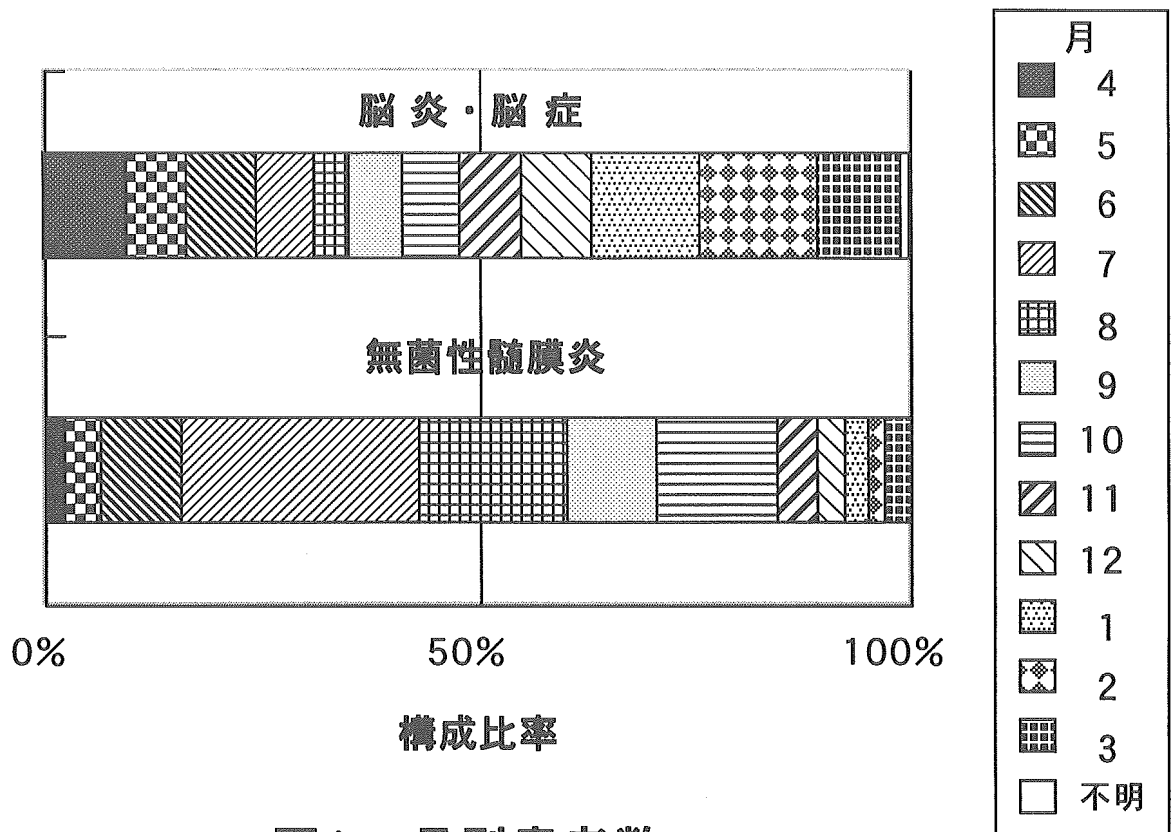


図1 月別患者数

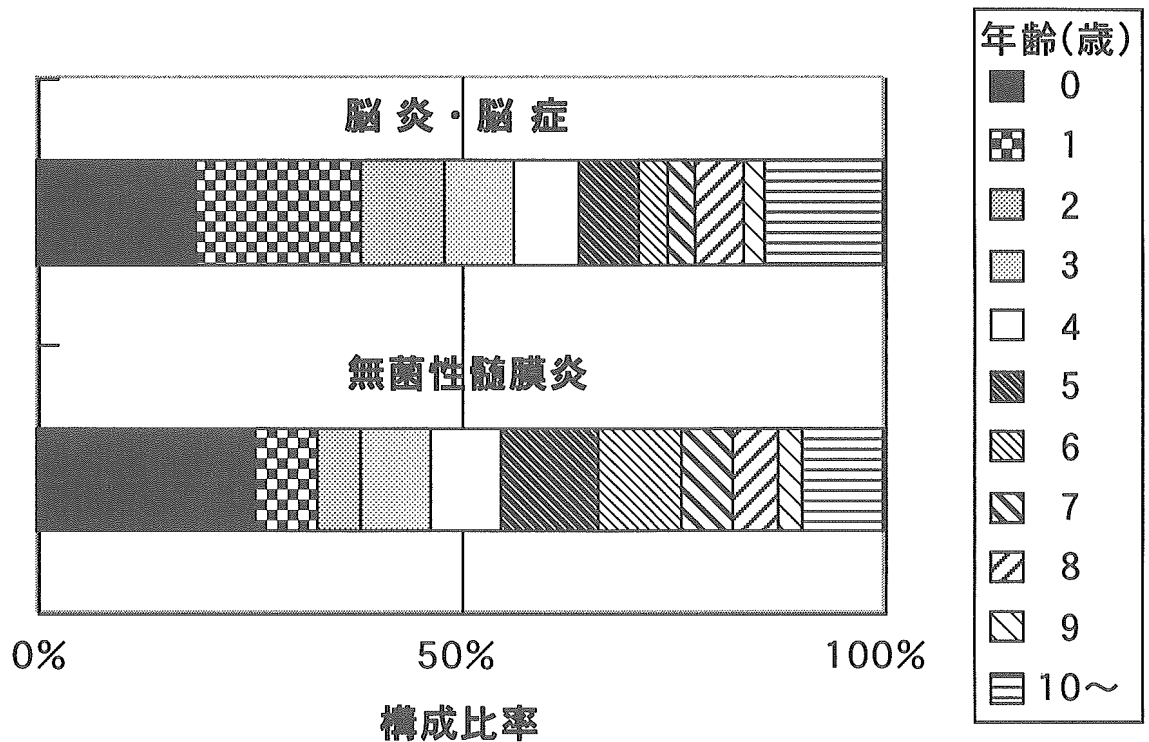


図2 年齢別患者数

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

中国四国5県におけるエンテロウイルス感染症の疫学

分担研究者：大瀬戸光明（愛媛県立衛生環境研究所）

協力研究者：吉田紀美、近藤玲子、山下育孝（同上）

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）

三木一男、亀山妙子、山西重機（香川県環境保健研究センター）

永安聖二、千屋誠造（高知県衛生研究所）

研究要旨：エンテロウイルス、特にエンテロウイルス 71 による重篤症例を効率的に把握するため、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。手足口病の発生は兩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。

A. 研究目的

エンテロウイルスは国内でも非常にありふれたウイルスで、常に流行を繰り返している。その中には、ポリオウイルスに代表される重篤な中枢神経症状を惹起するウイルスが含まれている。最近、マレーシアや台湾において、エンテロウイルス71(EV71)による手足口病(HFMD)の経過中に、重篤な神経症状を発症し多数の死亡例が出たことが報告され、重篤症状をおこすエンテロウイルス感染症に関心が集まっている。

われわれは継続的にエンテロウイルスの流行動態、特にEV71に注目してその動向把握を試みているが、今年度はEV71の流

行閉期にあたるため、調査地域をほぼ中国四国地域全域に拡大して、エンテロウイルスの流行疫学を実施した。

B. 研究方法

患者発生状況：感染症発生動向調査による患者発生報告数を用い、エンテロウイルスが主要原因であるHFMD、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎の患者数を集計した。調査対象地域は愛媛県の隣接県として香川県、高知県を、中国地方から広島県と互いに交流が希薄な島根県を選定した。HFMDとヘルパンギーナは小児科定点医院から毎週患者数を報告される定点把握疾患で、無菌性髄膜炎は基幹病院定点からのみ報告される

疾患と規定されている。

ウイルス分離状況：調査対象地域とした四国3県、中国2県の6地方衛生研究所では平常時からウイルス分離検査を継続的に行っている。ウイルス分離材料は感染症発生動向調査病原体検査定点医療機関及びその他の小児科医院等を受診したHFMDや無菌性髄膜炎等ウイルス性疾患患者から採取された咽頭ぬぐい液、糞便、髄液等を用いた。ウイルスの分離は、FL細胞、RD-18s細胞、Vero細胞、AG-1細胞、HEL細胞等を3～4種類組み合わせ用い、常法による細胞培養法で行った。ヘルパンギーナ等コクサッキーA(CA)群が疑われた検体については一部哺乳マウス法を併用した。

住民のECHO13中和抗体保有状況：2001年度感染症流行予測調査のため採取した松山市及びその周辺部の住民血清239件の中和抗体価を測定した。中和試験はECHO13標準株を攻撃ウイルスとし、RD-18s細胞を用いたマイクロプレート法により実施した。

C. 研究結果

1. 中国四国5県のHFMD、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎の患者発生状況

2001年1月から2002年10月の患者数の時期的消長を図1に示した。HFMDは1998年又は1999年にCA16の、2000年にEV71の全国的流行があったためか、2001年、2002年の両年は極めて小規模な流行であった。5県の中では高知県が最も報告数が多く、ピーク時の2002年5月中旬には定点当り患者数が6.8名/週を超える流行が報告された。次いで患者数が多かったのは島根県でピークは定点当り4.3名/週であった。HFMDは他のエンテロウイルス感染症に比べ、遅い時期まで患者報告が続く傾向があり、両年ともに秋から冬にかけ

ても小規模ながら流行が続いた。

ヘルパンギーナは2001年に最近10年来で最も大規模な流行がみられた。2002年は逆に極めて小規模な流行となった。2001年の患者の消長曲線は、各県とも図1のとおり急峻なカーブを描き、26週から29週の間には報告患者数のピークがみられた。2002年は低いなだらかな患者消長曲線を示し、患者報告数のピーク時が中国の2県が24週で、四国の3県は27、28週で1か月近い遅れがみられた。

無菌性髄膜炎の患者数は各県の基幹病院定点からの報告であるため、流行実態が把握され難い傾向がある。図1では広島県と高知県で無菌性髄膜炎の流行時期を辛うじて推測できる患者消長曲線が得られた。しかし、その他の3県ではほとんど2002年夏の無菌性髄膜炎の流行を把握することができなかった。

2. 中国四国5県におけるエンテロウイルス分離状況

2001年、2002年の県市別エンテロウイルス分離数を表1に示した。5県の6地方衛生研究所で分離したエンテロウイルスは、弱毒生ワクチン由来のポリオウイルスを除き、CAが9種類、CBが5種類、ECHOが13種類及びEV71の28血清型、2,382株であった。そのうち2001年には660株、2002年には1,722株分離された。2001年はヘルパンギーナの大流行を反映して、CA16以外のCAが全体の47%を占めていた。HFMDの主要原因ウイルスとされているCA16は2001年48株、2002年155株分離されたが、EV71は2001年9株、2002年2株しか分離されなかった。このことは両年のHFMDが主にCA16によるものであったことを示している。

CBは両年ともほぼ同程度の分離数であ

った。CA、CB とともに年次により又は地域により主流型が交代する現象が認められた。

ECHO は 2001 年が 176 株であったのに比べ 2002 年には 1,274 株と著しく増加した。2002 年の ECHO の分離数はその年のエンテロウイルス分離数の 74%を占めていた。ECHO は年次により地域により流行する血清型が異なっており、2001 年は ECHO11 が最も多く全体の 20%を占め、主に中国地方で流行がみられたが、2002 年には ECHO13 が最も多く、全体の 40%以上を占めていた。2002 年の四国地方では県により主流血清型が異なり、香川県では ECHO11、高知県では ECHO9、愛媛県では ECHO13 が主な流行血清型であった。愛媛県では隣接県で ECHO11 や ECHO9 が大流行したにも関わらず、それらの血清型株の分離数は極めて少数に留まった。

3. CA16 及び ECHO 群の地域別分離数の推移

2001 年 2002 年の HFMD の主要原因である CA16 は、両年とも全ての県市で分離され、HFMD の患者発生状況を反映して、9 月から 12 月の比較的遅い時期までウイルスが分離された (図 2)。

中国四国地方で流行がみられた ECHO9、11、13 の県市別分離数の月別推移を図 3 に示した。ECHO9 は 5 月から 7 月に高知県で大きな流行をしたが、近隣県では少数の分離はあるもののほとんど流行がなかった。ECHO11 は 2001 年の中国地方での流行を引き継ぐ形で、2002 年 5 月から 7 月に香川県で大流行したが、愛媛県を含め近隣県ではほとんど分離されなかった。ECHO13 は 2002 年に全県市で流行が認められ、ウイルス分離数のピークは各県とも 7 月であった。ECHO13 は中国地方から分離されは

じめ四国に拡大したようにみえ、特に ECHO9 や 11 が先行して流行していた高知県や香川県では、分離数も少数で、分離されはじめた時期も遅れていた。

4. ウイルス型と臨床診断名の関係

2001 年 1 月から 2002 年 10 月までのエンテロウイルス陽性例の臨床診断名を集計し、診断名別のウイルス型別分離頻度を図 4 に示した。HFMD からは CA16 が 82%、EV71 は 4%で、その他には CA4、6、10 等が少数例あった。ヘルパンギーナからは CA4、8、6、CB4、CA5、CA2、CA10 が多く分離され、CA 群が全体の 80%以上を占めていた。無菌性髄膜炎では ECHO13 が約 5 割を占めており、次いで ECHO11、9 が続き、ECHO 群だけで全体の 95%であった。上気道炎からは色々なウイルス型が分離されており、ECHO 群が 50%、CA 群が 30%、CB 群が 20%であった。

脳炎・脳症患者からのエンテロウイルスの分離は、例数が非常に少なく 9 例で、ECHO11 が 6 例、CB1、CB3、ECHO13 が各 1 例であった。

5. エンテロウイルスが分離された重症症例

2002 年のエンテロウイルスが分離された比較的重症な症例を表 2 にまとめた。痙攣や意識障害があった脳炎症例 4 例から ECHO11 が分離された。これらの症例では髄液からウイルスが分離されていた。また、肝機能障害から ECHO13 が分離された症例が 7 例あった。肝機能障害と ECHO13 の関係は必ずしも明らかでないが、今後症例を積み重ねる必要があると考える。

6. 流行前の ECHO13 中和抗体保有状況

2002 年には ECHO13 による無菌性髄膜炎が全国的に流行したので、このウイルス

に対する住民の免疫状況を把握するため、2001年に中予地区で採取した血清 239件を用いて中和抗体価を測定し、その結果を表3、図5に示した。30歳代以下の年齢層ではほとんど抗体保有者がなく、40歳以上では年齢が高くなるにつれて、陽性率が15.4%から52.0%に上昇した。このようにECHO13の流行前には30歳代以下で免疫をほとんど持っていなかったことが明らかになった。

D. 考 察

エンテロウイルスが希に重篤な中枢神経障害を起こすことはよく知られているが、特にマレーシアや台湾においてEV71によるHFMD経過中に急死例が多発したことが報告されてから、EV71の動向を重点に、重症エンテロウイルス感染症に注目してきた。2000年のEV71の流行以後数年は流行閑期にあたることから、エンテロウイルスの動向を把握する地域を拡大し、昨年度は愛媛県の他に、香川県、島根県を調査対象地域に加えた。今年度はさらに拡大し、高知県と広島県を加えて調査した。

2002年のHFMDの流行は2001年に引き続き小規模で、主要原因はCA16であった。CA16が分離されたHFMDには無菌性髄膜炎等の中枢神経系疾患の併発例はみられず、同じHFMDを起こすEV71とは、中枢神経親和性に著しい違いがあることが伺われた。

2002年には中国四国地方にECHOによる無菌性髄膜炎が大発生したようである。現行の感染症発生動向調査では、その流行地域や規模を把握することができなかった。患者数報告定点の設置基準の見直しが早急に必要である。

ECHO13は国内では1980年に岐阜県で1例分離されたのみで、その後2001年まで

国内での分離報告はなかった。2001年には和歌山県を初め数県で分離が報告され、2002年にはほぼ全国的に流行がみられている。血清疫学調査において明らかになったように、30歳未満の人がECHO13に免疫を持っていなかったため、大規模流行になったと考えられた。住民の抗体保有状況については同様の成績が、福井県や広島県でも得られており、全国的にこのウイルスに対する免疫がほとんど保有されていなかったことが明らかとなった。免疫レベルの低さから、今後も2次、3次の流行があると予想される。

2002年の四国では県別に異なる型のECHOが流行した。香川県ではECHO11、高知県ではECHO9が流行し、愛媛県ではECHO13であった。ECHO11と9は隣接県へ流行が拡大することはなく、当該地域へのECHO13の浸淫と共に終息を見た。ECHOの比較的大規模な流行が局地的に発生した希な流行形態であった。

エンテロウイルスの流行は、年により地域により主流ウイルス型が変遷する。重篤な症状を呈するエンテロウイルス感染症の早期把握のためには、各県での平常時ウイルス検査体制を強化、維持しておくことが必要である。

E. まとめ

1. 2001年－2002年の中国四国地方のHFMDは小規模流行で、病原体検査の結果、主要原因はCA16であったことが示され、HFMDに伴う重篤症例は把握されなかった。
2. ECHOは地域により異なる流行がみられ、2001年はECHO11が中国地方で流行し、2002年はECHO13が全域で流行したが、香川県ではECHO11、高知県ではECHO9の地域的に限局した大規

模流行があったことが示された。

3. 4 例の脳炎症例の髄液から ECHO11 が分離され、7 例の肝機能障害例から ECHO13 が分離された。
4. 中国四国地区では平常時のエンテロウイルス病原体検査が比較的多くなされている。感染症による健康危機管理のためには、より効率的、迅速なウイルス検査体制の構築、維持が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

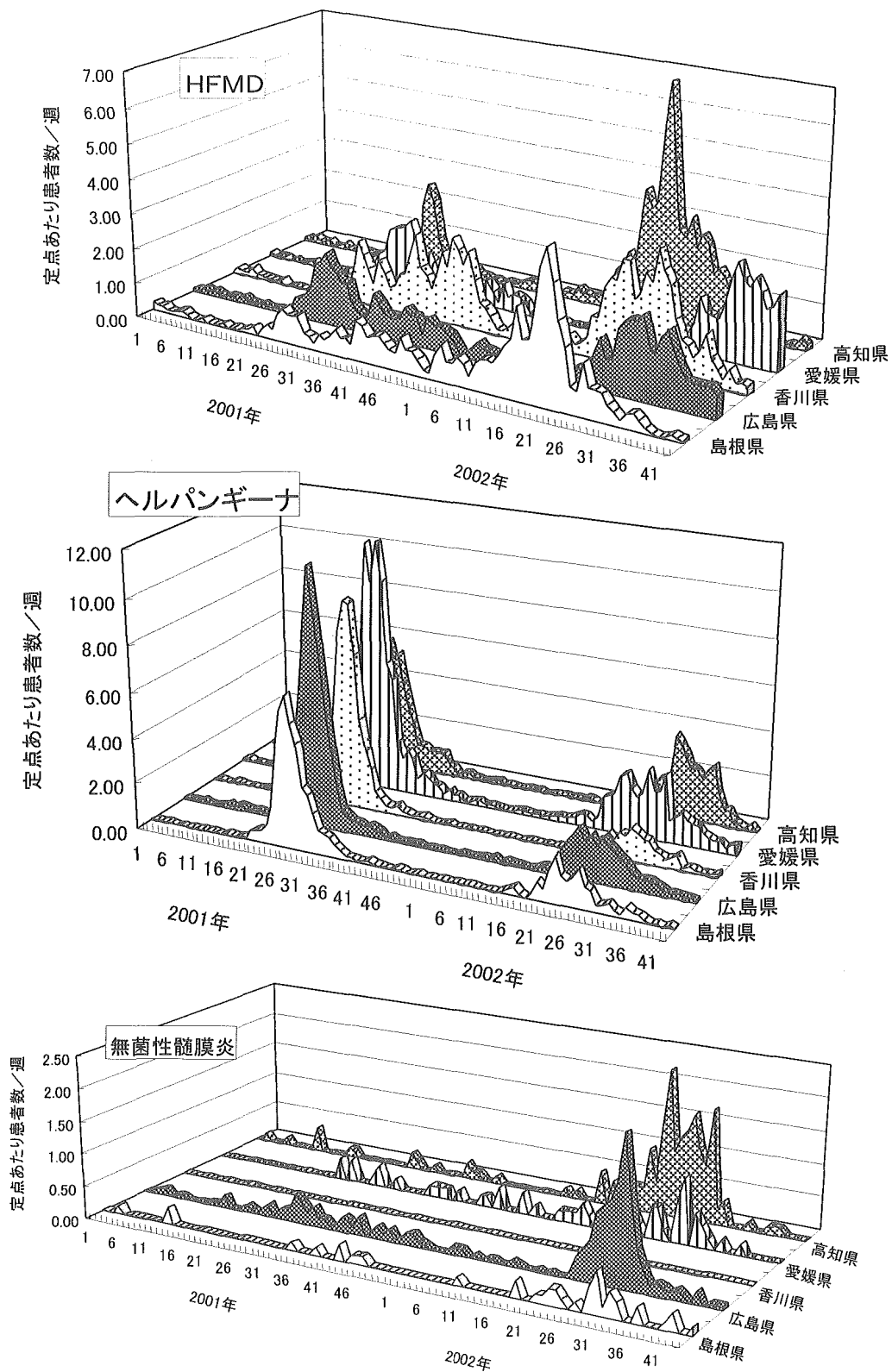


図1 感染症発生動向調査報告患者数の月別推移
(2001年1月～2002年10月)

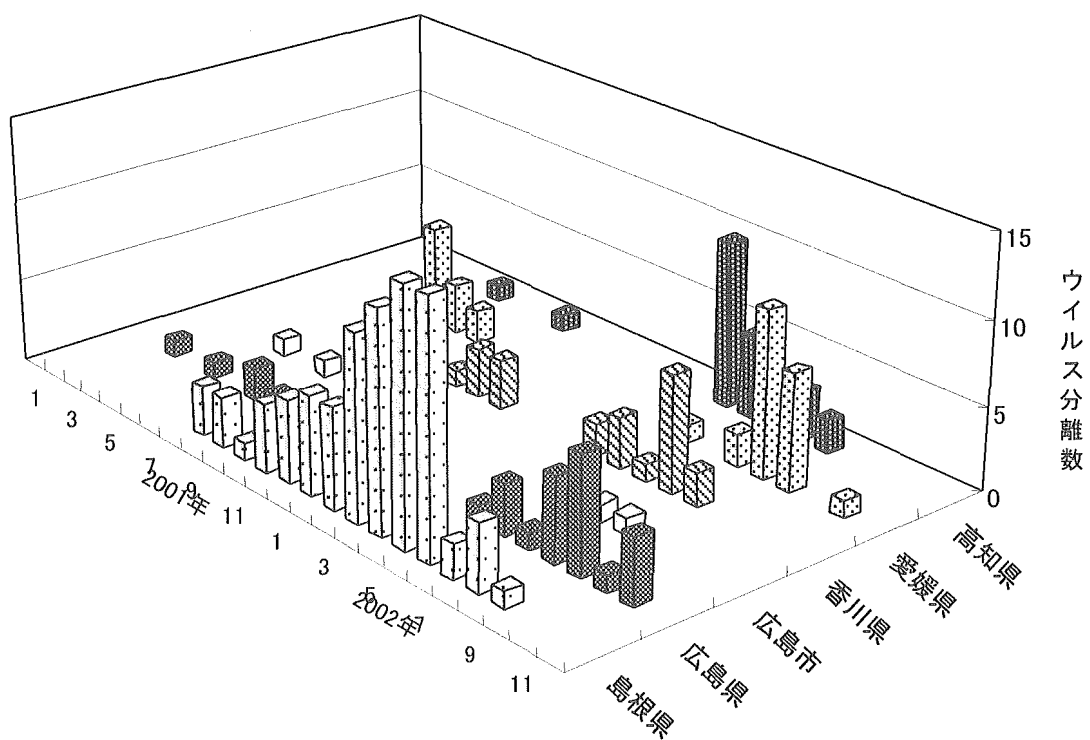


図2 CA16の県市別分離数の推移

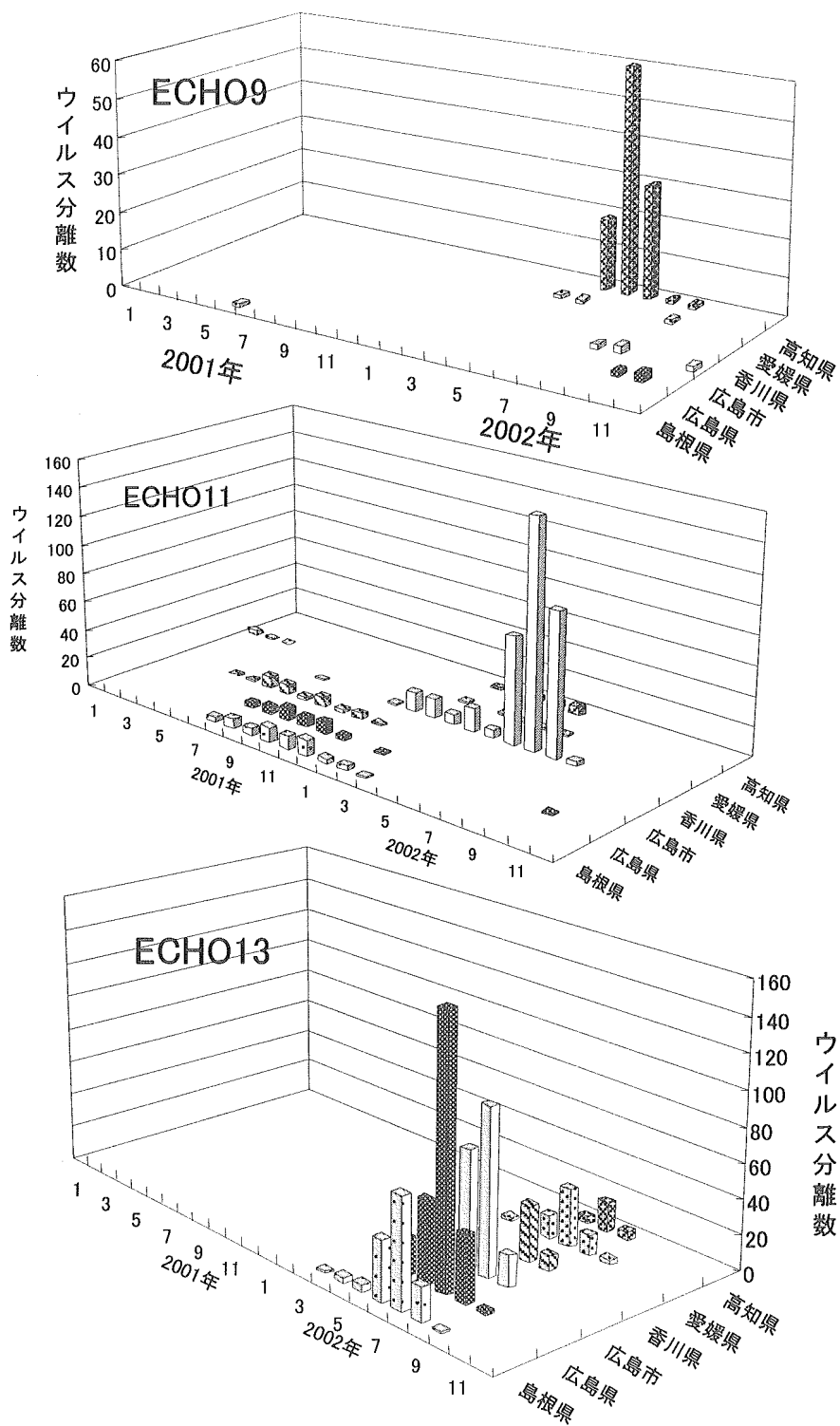


図3 ECHOウイルスの月別分離数の推移

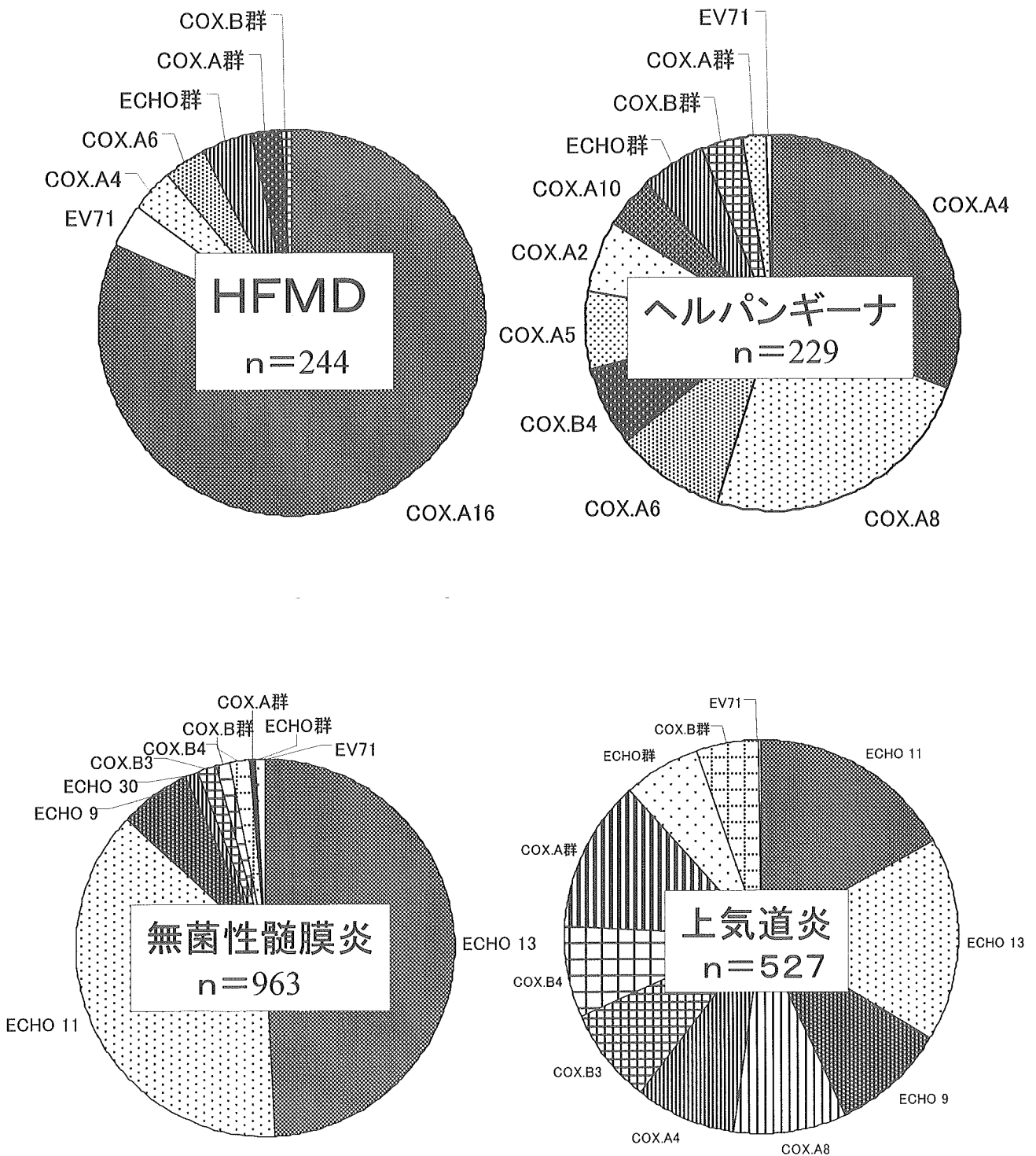


図4 HFMD、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎からのエンテロウイルス分離状況

表1 中四国5県のエンテロウイルス分離数(2001.1-2002.12)

ウイルス型	2001年							2002年								
	島根県	広島県	広島市	香川県	愛媛県	高知県	計	%	島根県	広島県	広島市	香川県	愛媛県	高知県	計	%
COX.A2	25	8	4		1	1	39	5.9							0	0.0
COX.A4	39	1		14	7	4	65	9.8	45	14	2		14		75	4.4
COX.A5	1	1			20		22	3.3	13						13	0.8
COX.A6	41	2	2		3	1	49	7.4	3	3	2		1	3	12	0.7
COX.A8	66	18	5	4	8		101	15.3							0	0.0
COX.A9		12	8				20	3.0							0	0.0
COX.A10	14				1		15	2.3						5	5	0.3
COX.A12							0	0.0	2						2	0.1
COX.A16	16	8	3	7	12	2	48	7.3	73	22	2	15	21	22	155	9.0
ENTERO 71	3	1	1		4		9	1.4		1				1	2	0.1
COX.B1					1	9	10	1.5			2				2	0.1
COX.B2				4	6	7	17	2.6	34	7	5	1	3	1	51	3.0
COX.B3	14		1	6	15	4	40	6.1			10	40	1		51	3.0
COX.B4	21	10	5	1	2		39	5.9	38	6		1	17	1	63	3.7
COX.B5		1	3	4	2		10	1.5		1	4	12			17	1.0
ECHO 3	1			1			2	0.3							0	0.0
ECHO 6				1			1	0.2	3						3	0.2
ECHO 9	1						1	0.2		3	4		3	111	121	7.0
ECHO 11	45	35	33	15	5		133	20.2	7	2		370	5	17	401	23.3
ECHO 12			1				1	0.2							0	0.0
ECHO 13							0	0.0	125	263	183	41	63	26	701	40.7
ECHO 14			1				1	0.2							0	0.0
ECHO 16	8				2		10	1.5	2						2	0.1
ECHO 18	14						14	2.1	22						22	1.3
ECHO 22		5	2			1	8	1.2		2					2	0.1
ECHO 24							0	0.0						1	1	0.1
ECHO 25	5						5	0.8		1	1				2	0.1
ECHO 30							0	0.0	5	13	1				19	1.1
計	314	102	69	57	89	29	660	100.0	372	338	216	480	128	188	1722	100.0

表2 エンテロウイルスが分離された重篤症例

No.	性別	年齢	臨床診断名	症状	分離ウイルス	分離陽性材料
1	女	11	脳炎	右片側痙攣重積、発熱(39.0)	ECHO-11	CSF
2	男	7	脳炎	髄膜炎、発熱(39.0)	ECHO-11	TS、CSF、Feces
3	男	3	脳脊髄炎	脳炎、結膜炎、発疹、熱性痙攣、発熱(39.0)	ECHO-11	TS、CSF、Feces
4	男	0.7	脳炎	脳炎、意識障害、発熱(39.0)	ECHO-11	CSF
5	女	6	不詳	発熱、肝障害	ECHO-13	TS、Feces
6	女	4	不詳	発熱、肝障害	ECHO-13	TS、Feces
7	女	0	不詳	発熱(39.0)、肝障害	ECHO-13	TS、Feces
8	女	1	不詳	発熱、肝障害、上気道炎	ECHO-13	Feces
9	男	0.1	肝機能障害	発熱(38.4)、発疹、肝障害、黄疸	ECHO-13	TS
10	男	0.2	急性ウイルス性肝炎	発熱(38.0)、肝障害、黄疸	ECHO-13	TS、Feces
11	女	0.2	急性ウイルス性肝炎	発熱(38.0)、発疹、肝障害	ECHO-13	U、Feces

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

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

分担研究者 榮 賢司
愛知県衛生研究所

協力研究者 山下照夫、伊藤 雅、藤浦 明
愛知県衛生研究所

研究要旨

1993、97、および 98 年に手足口病患者など 42 名から分離されたエンテロウイルス 71 型の VP0 および VP1 領域の遺伝子解析を行った。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。

A.研究目的

エンテロウイルスは口から感染し、腸管で増殖したウイルスは数週間便中に排せつされ、感染源となる。エンテロウイルス感染症の大部分は無症状に終わるため、あまり重要視されて来なかったが、中枢神経疾患、心筋炎、膵臓炎などの重篤な疾患を引き起こす。

エンテロウイルス 71 型(EV-71)は手足口病や無菌性髄膜炎の原因ウイルスとして知られるが、近年脳炎や死亡例が報告されその病原性について詳細で幅広い調査が必要

とである。愛知県においても、2000 年の流行時に中枢神経症状を伴った手足口病患者が多数報告された。ウイルス分離を行ったところ全て EV-71 であり、遺伝子型を調べた結果、中枢神経症状を伴った手足口病 A-2/B 型に分類されるウイルスが関与していたと考えられた。

EV-71 は過去の流行時にも、無菌性髄膜炎患者などから分離されていたが、肺炎による死亡例は知られていなかった。そこで、過去に流行した EV-71 についてもその遺伝子型を調べ、2000 年の流行株との違いの