

スから見いだされた 2C 内の 133,227 及び 229 番目の変異は MRL-1237 に対する感受性変化に直接関与していることが明らかとなった。特に 227 及び 229 番目のアミノ酸は MRL-1237 感受性を決定する major determinant であると考えられる。

さらに、これらの変異がより直接的に反映する 2C の ATPase 活性に及ぼす影響について比較検討するために、感染性クローンと同様、I227V および A229V に関する 3 種類の変異体 (Fig. 4) を作製し、MRL-1237 および Gua に対する感受性について検討した (Table 2.)。野生型 r2C は感染細胞から精製した 2C と同等の薬剤感受性を示した。一方、変異体では MRL-1237 に対して I227V が野生型の 5.4 倍、2ヶ所に変異を導入した I227V/A229V では 111 倍以上の強い耐性を示し、さらに、Gua に対しても交叉耐性を示した。したがって、酵素レベルにおいても I227V 及び I227V/A229V の変異導入はウイルスレベルと全く同様の薬剤感受性を示すことが明らかとなった。ところが、ウイルスが回収できなかった A229V 単独の変異を導入した r2C は、野生型と同程度の ATPase 活性を有し、MRL-1237 に対して耐性、Gua には予想に反して依存性ではなく交叉耐性を示した。すなわち、A229V の変異は 2C の ATPase 活性以外のウイルス複製に関与する機能に影響を与えており、このために通常の条件下ではウイルスが回収されなかったものと考えられる。以上の結果より、CB4 における MRL-1237 の標的は 2C の有する ATPase 活性であり、その主要な相互作用部位は Ile227 および Ala229 であることが判明した。さらに、これまでに報告した PV の解析結果を併せると MRL-1237 はエンテロウイルスの 2C 内に存在する 3 つの helicase 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ているものと考えられる。

エンテロウイルス、ライノウイルスのうち、塩基配列が明らかにされているウイルスの 227 および 229 番目のアミノ酸を含む motif C 近傍のアミノ酸配列と薬剤感受性を比較した結果を Table 3. に示す。CB4 をはじめとして MRL-1237 に強い感受性を示すウイルスのアミノ酸は、すべて 227 番目が Ile、229 番目は Ala であった。これらのウイルスより MRL-1237 に感受性の低いポリオウイルスでは、227 番目のアミノ酸は同じ Ile であるのに対して、229 番目は Pro であった。さらに、F-PAB に対してほとんど感受性を示さないライノウイルスは、いずれも 227 番目が Leu であることに加えて 229 番目のアミノ酸も Pro である。したがって、MRL-1237 の抗ピコルナウイルススペクトラムは、主に 2C の 227 番目および 229 番目に相当する部位のアミノ酸によって規定されている可能性が強く示唆された。

【結論】

新規抗エンテロウイルス剤 MRL-1237 は 2C の ATPase 活性を特異的に阻害し、2C 内の helicase consensus motif C 近傍、特に 227 番目および 229 番目のアミノ酸が本薬剤との結合に最も強く関与しており、この領域のアミノ酸によって本薬剤に対するウイルスの感受性が決定されているものと考えられる。

【健康危惧情報】

なし

【研究発表】

1. 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

【知的財産権の出願・登録状況】

なし

Fig. 1. RNA helicase consensus motifs in 2C protein

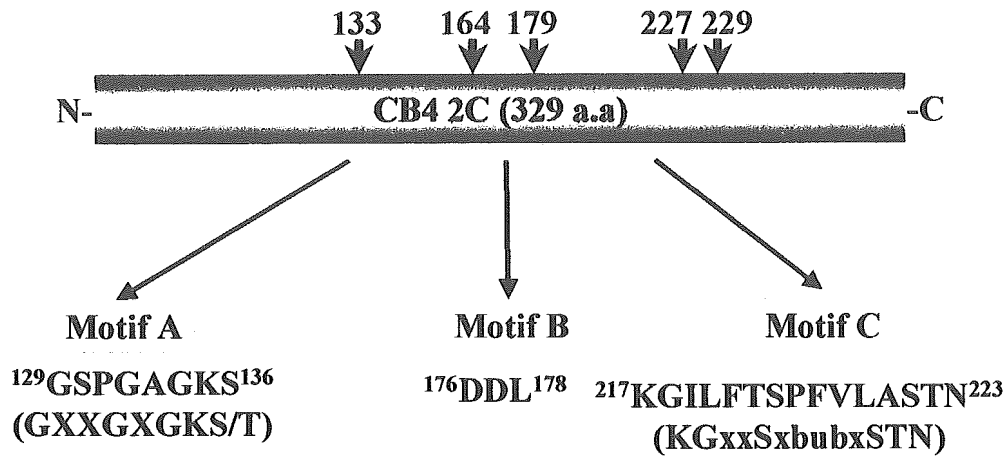


Fig. 2. Construction of coxsackievirus B4 (CB4) cDNA clone

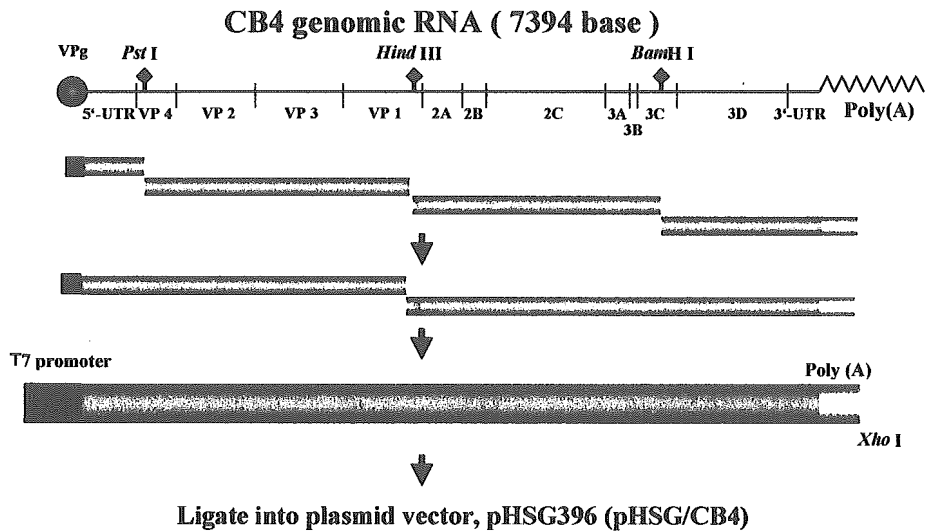


Fig. 3. Site-directed mutagenesis of pHCB4

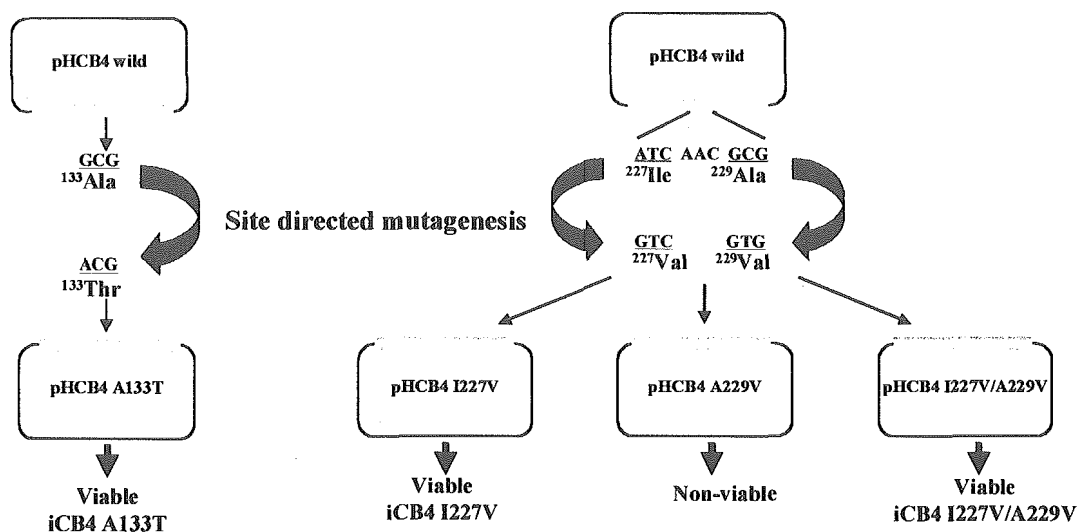


Table1. Drug sensitivity of CB4 mutants (iCB4) against anti-picornavirus agents

Virus	Resistant Index (IC ₅₀ of iCB4/ IC ₅₀ of vCB4)		
	F-PAB	GH	HBB
vCB4 (JVB)	1.0*	1.0*	1.0*
iCB4 wild	0.9	0.9	0.9
vCB4 (g50102)	0.4	>5.9	2.3
iCB4 A133T	0.4	>5.9	N.T
vCB4 (F025305)	3.5	0.6	3.0
iCB4 I227V	3.1	0.7	2.7
vCB4 (F1301)	27.0	3.0	11.3
iCB4 I227V/A229V	20.0	2.8	8.3

* IC₅₀ : F-PAB 0.20 µg/ml ; GH, 50.4 µg/ml ; HBB, 7.5 µg/ml

Fig. 4. Site-directed mutagenesis of recombinant 2C proteins of CB4

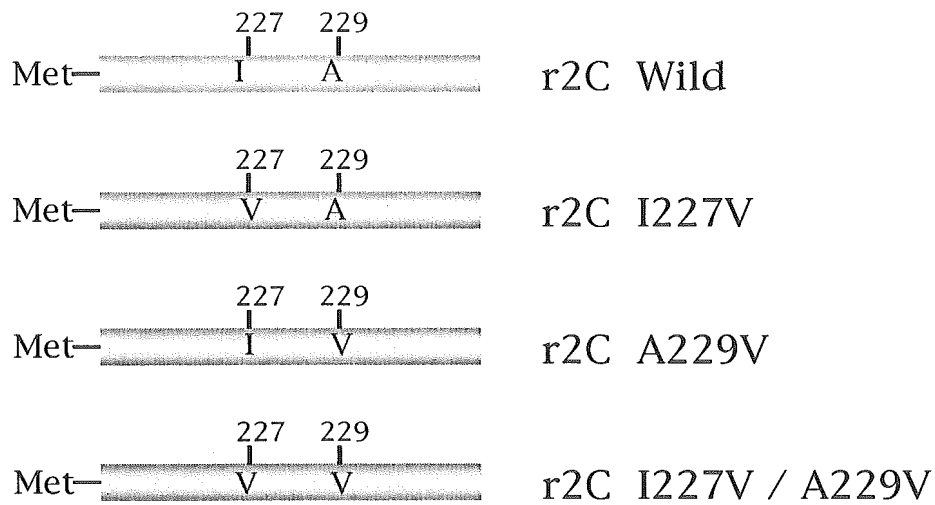


Table 2. Effect of MRL-1237 and guanidine on the ATPase activity of 2C proteins of CB4

2C protein	IC ₅₀ (μ g/ml)	
	F-PAB	GH
2C (wild)	0.036	23.5
r2C wild	0.034	17.1
r2C I227V	0.195	41.2
r2C A229V	0.14	67.1
2C (F1301)	1.5	197.5
r2C I227V/A229V	>4	84.4

Table 3. Amino acid alignment of the 2C protein of picornaviruses

Virus	Amino Acid No.									MRL-1237
	225	226	227	228	229	230	231	232	233	IC ₅₀ (µg/ml)
CA9	G	S	I	N	A	P	T	V	S	0.16
CB1	G	S	I	N	A	P	T	V	S	0.084
CB3	G	S	I	N	A	P	T	V	S	0.14
CB4	G	S	I	N	A	P	T	V	S	0.14
Echo9	G	S	I	N	A	P	T	V	S	0.086
Echo22	G	S	I	N	A	P	T	V	S	0.032
EV70	G	S	I	H	A	P	T	V	S	0.036
PV1	S	R	I	S	P	P	T	V	A	2.4
PV2	S	R	I	T	P	P	T	V	A	0.84
PV3	S	R	I	T	P	P	T	V	A	0.84
RV1B	S	L	L	A	P	P	T	I	S	>50
RV2	S	L	L	T	P	P	T	I	T	>50
RV14	N	T	L	S	P	P	T	I	L	30
RV89	T	L	L	T	P	P	T	V	S	>50

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

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 —

分担研究者：塩見正司 (大阪市立総合医療センター 小児救急科)

研究協力者：村上洋介¹、富和清隆²・岡崎 伸²、安宅一晃・今中宣依・
嶋岡英輝・佐谷 誠 (同 小児循環器内科¹、小児神経内科²、集中治療部³)

疾患概念：エンテロウイルス 71 (EV71)は主として手足口病の原因として、一部はヘルパンギーナや発熱疾患の原因として数年おきに流行している。EV71は神経向性が強く、合併症には無菌性髄膜炎、rhombencephalitis (菱形脳炎: 間脳、中脳、橋、延髄、小脳の脳炎)、脊髄炎、まれにギラン・バレー症候群も引き起こす。合併症の中で菱形脳炎が最も重症である。菱形脳炎という名称は一般的ではないので、ここでは脳幹脳炎と称する。EV71 脳幹脳炎例には肺水腫、ショックを呈して急変し、24 時間以内に死亡する例がある。新世界ハンタウイルス(Sin Nombre Virus など)による肺水腫とショックを特徴とする Hantavirus cardio-pulmonary syndrome (HCPS)はよく知られているが、EV71 による脳幹脳炎と肺水腫、ショックからなる本症を Enterovirus brainstem cardio-pulmonary syndrome (EBCPS)と称するのが適当と考える。EBCPS の典型的な病像は乳幼児が手足口病やヘルパンギーナを発症し、3 日程度発熱が続いた後、ミオクローヌス、運動失調などの症状が出現し、さらに、多呼吸、頻脈などのショック症状を呈し、胸部 X 線上肺水腫、心臓超音波検査(UCG)上心機能低下がみられ、人工呼吸、変力性カテコラミン投与のみでは救命が困難である^{1,2)}。また、神経症状を伴わず、ショック症状で急変する場合も多いが、このような脳幹脳炎症状が明かでない例も剖検では EV71 による脳幹病変は必発であり³⁾、また、病理学的には EV71 感染は脳幹・脊髄など神経組織に局限している。したがって、臨床家は乳幼児で手足口病やヘルパンギーナによる発熱の経過中に急変し、ショック状態となった場合には EBCPS を思い浮かべるべきで、胸部レントゲン所見から重症肺炎、UCG 所見から心筋炎と誤らないように注意が必要である。

A. 病態生理

EV71 の感染経路は糞口あるいは飛沫である。潜伏期間は2~7日とされる。手足口病、ヘルパンギーナなどの皮膚・粘膜症状を伴う例と発熱のみの例、不顕性感染例がある。EV71 は神経細胞親和性が強く、図1に示すように、神経組織の感染部位により、多彩な症状が理解できる。

EBCPS 症例は通常の手足口病とは異なり、高熱を伴う。発症2~3日後にウイルス血症から脳幹神経細胞へEV71が感染し、ミオクローヌス、小脳失調症や嘔吐などの神経症状が出現し、あるいは、神経症状を伴わずに、多呼吸、頻脈、泡沫痰、ショックをきたす。延髄の脳幹網様体、孤束核などへの感染が交感神経系の過剰興奮をもたらし、これによる心筋毒性による心機能低下、肺血管透過性亢進のため、ショックと肺水腫が成立すると説明されているが正確な機序は不明である。肺水腫は呼吸管理、利尿剤の投与、輸液の制限で治療が可能であるが、ショック状態がつづけば死亡する。UCGではEF(Ejection Fraction)などの左室機能の指標が著しく低下する⁴⁾。EBCPSのショック状態をカテコラミンなどの薬物で乗り切れるとする報告⁵⁾がある。筆者はVA-ECMO(veno-arterial extracorporeal membranous oxygenation)による1救命例(1999年発症)を報告したが⁶⁾、Fu YCらは2000年10月から開胸を要するLVAD(left ventricular assist device)による治療を導入し、2救命例を報告している⁷⁾。また、循環補助装置を使用せずに生存した症例では循環不全による虚血性脳障害が新たに生じたと考えられる例もあり、筆者はEBCPSではVA-ECMOまたはLVADによる治療を提唱したい。

B. EBPCS の臨床

1. 症状

1) 手足口病またはヘルパンギーナの臨床症状。または周囲の流行。

2) 2~3日続く発熱と急激な多呼吸、頻脈、末梢冷感を伴う全身状態の悪化。

3) ミオクローヌス、運動失調、四肢の単麻痺が先行することがある。

2. 検査

1) 胸部レントゲン: 心拡大なし、肺水腫が多い。

2) 心臓超音波(UCG): EF(Ejection fraction)の低下(50%>)、僧帽弁逆流、左室拡張期径は正常。

3) 血液検査: 白血球数増加、高血糖、乳酸高値、LDH高値、CK高値。

4) 高サイトカイン血症: フェリチン、ネオプテリン、IL-6などが高値(表1)。

5) 髄液: 単核球優位の細胞増多、糖・蛋白正常。

6) 頭部MRI(全身状態が安定した場合): 脳幹部とくに延髄や小脳、脊髄に病変、大脳基底核や大脳皮質病変は虚血性変化による可能性が大きい。

7) ウイルス分離・血清抗体検査:

a. ウイルス分離は咽頭拭い液、便、髄液からおこなう、髄液から分離は稀。

b. 上記検体でPCR法も行う。

c. 急性期と回復期血清でEV71に対する中和抗体を測定する。

d. EV71に対するIgM抗体価(ELISA)測定は有望である⁷⁾。

8) 血圧、パルスオキシメーター、意識レベルの判定、尿量、血糖を詳細にモニターする。

a. 多呼吸、無呼吸、四肢冷感、低血圧、高血糖があれば、ICUへ収容する。

b. ICUでは動脈ライン、中心静脈、気管内挿管による人工呼吸を早期に開始する。

9) 可能であれば肺動脈カテーテル(Swan-Ganz カテーテル®)で分時心拍出量 (CO、CI)、肺動脈楔状圧 (PAOP)、体血管抵抗 (SVR)、混合静脈血酸素飽和度 (SvO₂)などのモニターを行う。

3. EBPCS の診断

臨床症状、UCG で EF 低下があれば、EBCPS と診断し、患者が安定すれば MRI で脳幹病変を確認する。

4. 治療

1) 肺水腫にたいして: 輸液の制限、利尿剤 (フロセマイド)、気管内挿管下に PEEP を高くして人工換気を行う。

2) 心原性ショックに対して: 中心静脈を確保し、ドーパミン(DOA)、ドブタミン (DOB)、ミルリノン。

3) 機械的循環補助の適応—ECMO、PCPS、LVAD: カテコラミンを使用しても低血圧、乏尿、乳酸アシドーシスがあり、

a. EF が低値でショックが持続する。

b. 低血圧: 乳児は収縮期圧が乳児では < 65 mmHg、小児では < 75mmHg 以下)

c. Cardiac index (CI) < 2L/min/m²

頸動静脈を利用する ECMO、開胸下で設置する LVAD、大腿動静脈を利用する。PCPS (percutaneous pulmonary support)があるが、乳幼児では大腿動静脈からの機械的循環補助は困難である。

4)効果不明なもの: 大量ガンマグロブリン、ステロイドパルス療法。

5. 後遺症

神経学的後遺症: 球麻痺、中枢性低換気・無呼吸、四肢の麻痺、虚血性脳障害など。

心機能は数日で大きく回復し、その後、

正常化する。

C. 考察

病原体

エンテロウイルスは 64 の血清型に分類される。エンテロウイルス 71 は Schmit が 1969-1972 年にカリフォルニアで髄膜炎や脳炎の患者から分離したウイルスである。EV71 はコクサッキーウイルス A16 (CA16)とともに手足口病の主要な原因ウイルスである。CA16 の神経合併症は稀である。EV71 による手足口病が流行時に手足口病に小脳炎や髄膜炎を合併することが知られたが、流行した年代、地域により、神経合併症の頻度は大きく異なる。多数の死亡例があった EV71 流行はブルガリア(1975 年、手足口病合併なし)、ハンガリー(1978 年)、マレーシア(1997 年)、台湾(1998 年、2001~2002 年)などでみられ、日本など少数の死亡例を含む流行の報告も多い。神経合併症がウイルスの変異によるという仮説はウイルス遺伝子の解析が可能となった現在でも明かではない。

台湾では EV71 による死亡例は 1998 年の 78 例以来、2000 年 25 例、2001 年 26 例と毎年のように報告されている¹⁾。台湾では手足口病またはヘルパンギーナの重症例を 24 時間以内に届出を要する疾患に指定し、全医師に治療の緊急度を周知させるという方針をとっている。日本でも 1997 年大阪の 3 死亡例以来、EV71 が流行した 2000 年には全国各地で散発死亡例の報告があるが、実態は不明であり、原因不明の急死例として扱われている場合も想像される。

EV71 の中枢神経病変

EV71 は中脳、小脳、橋、延髄、脊髄の神経細胞に親和性がある。EBCPS では延髄吻側病変が重要である (図 2)。延髄型ポリオの剖検例におけるポリオウイルス感

染部位と EV71 の感染部位は一致していると思われる (図 3)

EBCPS の肺病変

肺水腫および肺出血がみられる。生存例では急速に肺水腫は消失し、肺機能は正常化している。ARDS (acute respiratory distress syndrome) の多くでみられる肺胞上皮の炎症性変化とは異なる病態である。当院での剖検例では肺出血がみられたが、肺全体の含気は保たれており、呼吸不全による死亡は否定的であった。

EBCPS の心病変

剖検例では心筋炎の存在は否定されている。当院の剖検例ではごく軽度の炎症細胞の浸潤がみられた (図 4)。EV71 による死亡例では UCG による左室機能マーカーである EF の著しい低下と正常左室拡張径が特徴である。Wu JM は台湾の 2001 年 6-7 月肺水腫と伴った EV71 感染 5 例について肺動脈カテーテルによる循環動態を観察し、一回心拍出量(SV)の著明な低下があるが、頻脈のため分時拍出量(CO)は正常範囲であり、体血管抵抗(SVR)は正常であることを報告している⁹⁾。彼らは SV の低下を高熱による頻脈によるものであり、脳幹病変に由来する高カテコラミン血症による体血管抵抗上昇や心筋障害という仮説を否定している。しかし、筆者は EBCPS では心筋機能不全(myocardial dysfunction)による SV の低下が最も重要であると考ええる。

HCPS と EBCPS

米国ではハンタウイルス(Sin Nombre Virus)による急死例が Hantavirus cardio-pulmonary syndrome (HCPS)として知られている。HCPS は deer mouse から SNV に感染後高熱で発症し、数日後急に呼吸不全とショックが出現し、死亡する病気である。

剖検では肺水腫が特徴で、Hantavirus pulmonary syndrome (HPS)として、知られていた⁸⁾。HPS は肺血管内皮細胞にハンタウイルスが感染し、肺毛細血管の透過性が亢進し、肺水腫が生じるが、肺血管内皮細胞の構造は保たれており、生存例では肺機能は正常に復する。剖検では心臓にも変化がみられないが、心機能の著しい低下が死因であると考えられるようになり、HCPS と呼ばれるようになった。HCPS を ECMO で治療すると数日で肺水腫、心機能低下が回復することが報告された⁹⁾。HCPS にみられる心筋機能不全の機序としては TNF α などのサイトカインと心筋の NO、過酸化物の増加が検討されている¹⁰⁾。

一方、EV71 においては肺水腫がみられ、心機能の低下が著明であることが HCPS と共通している。EBCPS では、多くが乳幼児であること、EV ウイルスの主な感染部位は脳幹の神経細胞であること、など異なる点が多い。しかし、ECMO で治療した我々の例、LVAD で治療した台湾の例では、数日で肺と心臓に関しては著明な回復がみられることは HCPS と共通している。

劇症型心筋炎、敗血症性ショックにみられる致死性・可逆的心筋機能不全と EBCPS

劇症型心筋炎とは、ウイルス性あるいは特発性心筋炎で、多くは 5 日前後に先行感染症があり、発症後数日で急速に悪化し、致死的不整脈や低心拍出状態(LOS)を呈する例をさす¹¹⁾。心筋炎の中では、数週間の経過で発症し、心拡大をともなう例とは異なる疾患単位であろうとされる¹²⁾。ペーシングや大動脈バルーンポンピング法

(IABP) とドーパミン(DOA)やドブタミン(DOB)を多量に使用しても致死的不整脈や LOS が改善しない場合、近年、PCPS (percutaneous cardio-pulmonary support)や ECMO、LVAD で急性期に機械的循環補助

を用いることで救命例の報告が増加している。しかしながら劇症型心筋炎と同様な循環動態があっても、心筋生検では心筋炎が存在しない場合も少なくなく、また、劇症型心筋炎の回復後の患者では心筋生検で心筋細胞の壊死がみられないことも多い。すなわち、急性期心機能障害の成因は心筋壊死と心筋不全の総和であると考えられるが、劇症型心筋炎の回復期患者の心筋生検で心筋壊死が乏しいことから、心筋機能不全が急性期心機能障害の主因であると理解されている¹¹⁾。

一方、敗血症性ショックでは5-7日間持続する心筋不全がみられる¹³⁾。成人ではSVRの低下があり、COは増加しているが、EFは低下している。乳幼児ではCOの低下が著しいことが多いといわれる¹⁴⁾。とくに髄膜炎菌敗血症では心筋抑制が死因として重要で、ECMOによる治療効果が報告されている¹⁵⁾。このように、いろんな重症疾患で致死性・可逆的急性心筋機能不全(lethal reversible myocardial dysfunction)を生じる。そのメカニズムの解明が有効な治療薬の開発につながるであろうが¹⁶⁾、現状では、急性期を機械的循環補助で乗り切るのが最も重要である。

おわりに

EBCPSは急性心筋機能不全ととらえるべきである。

小児科領域ではECMOは横隔膜ヘルニアやRDSなどの新生児肺疾患での適応が知られているが、ECMOを致死性・可逆的心筋機能不全という領域への応用の研究、体制作りが重要と考えられる。

参考文献

1. Lin TY et al. Enterovirus 71 outbreaks, Taiwan: occurrence and recognition. Emerg Infect Dis. 2003;9: 291-3.
2. Lin TY et al. The 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan: pathogenesis and management. Clin Infect Dis. 2002; 34 Suppl 2:S52-7.
3. Lum LC et al. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis. J Pediatr. 1998; 133: 795-8.
4. Chan LG et al. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak, Malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. For the Outbreak Study Group. Clin Infect Dis. 2000; 31: 678-83.
5. Wu JM et al. Cardiopulmonary manifestations of fulminant enterovirus 71 infection. Pediatrics. 2002; 109: E26
6. Shiomi M et al. Successful treatment of a child with fulminant pulmonary edema and brainstem encephalitis of enterovirus 71 with extracorporeal membran oxygenation and a proposal of the term "Enterovirus brainstem pulmonary syndrome". APEC Enteroviral Watch Program for Children Symposium--EV71 Epidemic in Asia Pacific Area (Taipei, 26-27 March, 2000).
7. Fu YC et al. Pulmonary edema of enterovirus 71 encephalomyelitis is associated with left ventricular failure: Implications for treatment. Pediatr Pulmonol 2003; 35: 263-8
8. Peters CJ, Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: The new American hemorrhagic fever Clin Infect Dis 2002; 34: 1224-1231
9. Crowley MR et al. Successful treatment of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care Med. 1998; 26: 409-14.
10. Davis IC et al. Elevated generation of reactive oxygen/nitrogen species in hantavirus cardiopulmonary syndrome. J Virol 2002; 76: 8347-59
11. 曾根孝仁、劇症型心筋炎。経皮的心肺補助法-PCPSの基礎から臨床まで。松田暉 監修, pp. 59-70, 秀潤社 1998
12. McCarthy RE 3rd et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. N Engl J Med. 2000; 342: 690-5.
13. Court O et al. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock Crit Care 2002; 6: 500-8
14. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. Pediatrics 1998;102:e19
15. Baines PB, Hart CA. Severe meningococcal disease in childhood. Br J Anaesth 2003; 90: 172-83
16. Kan H, Finkel MS. Inflammatory mediators and reversible myocardial dysfunction. J Cell Physiol. 2003; 195: 1-11

表 1. EBCPS 4 例の検査成績(大阪市立総合医療センター)

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
白血球数	9,100	12,270	50,600	32,900
血小板数 (x 10 ³)	457	523	577	420
血糖 (mg/dl)	101	95	496	339
LDH (IU/L)	1,740	2,978	743/ 3,208	430/ 908
CK (IU/L)	1,224	3,820	2,126	430/ 1,064
CKB (IU/L)	32	N.T.	8	47
フェリチン	N.D.	1,593	11,284	8,142
髄液細胞数 (/μL)	N.D.	35/ 440	407	32
肺水腫	+	+	+	+
頭部 CT	異常なし	N.D.	異常なし	異常なし
頭部 MRI	N.D.	N.D.	N.D.	延髄吻側背側
血清材 ^o ティン(nmol/L)	271.2	264.1	693.3	179.5
髄液材 ^o ティン(nmol/L)	N.D.	685.6	1255.8	281.3
血清 IL6 (pg/ml)	160 以上	N.D.	160 以上	N.D.

血清材^o ティン正常値 20>、髄液材^o ティン正常値 20>、血清 IL6 正常値 10>

表 2. 致死的・可逆的心筋機能不全をきたす疾患

	HCPS	EBCPS	fulminant myocarditis
ウイルス	SNV など	Enterovirus71	Coxsackie B virus?など
感染部位	肺血管内皮細胞	脳幹神経細胞	心臓(?)
先行疾患	3-5 日	2-5 日	数日~1 週間
肺水腫	+++	+++~+	+~-
AV block ・期外収縮	-	-	+++~-
Ejection fraction	著しい低下	著しい低下	著しい低下
心筋の炎症所見	+~-	+~-	+++~-
機械的循環補助期間	数日	数日	数日~1 週間
心停止などによる後遺症	+~-	+~-	+~-
感染臓器の後遺症	無	脳幹・脊髄由来後遺症	まれに不整脈、拡張型心筋症
サイトカイン(IL-6 など)	高値	高値	高値

HCPS: hantavirus cardio-pulmonary syndrome,
 EBCPS:Enterovirus Brainstem Cardio- pulmonary syndrome
 SNV : Sin Nombre virus

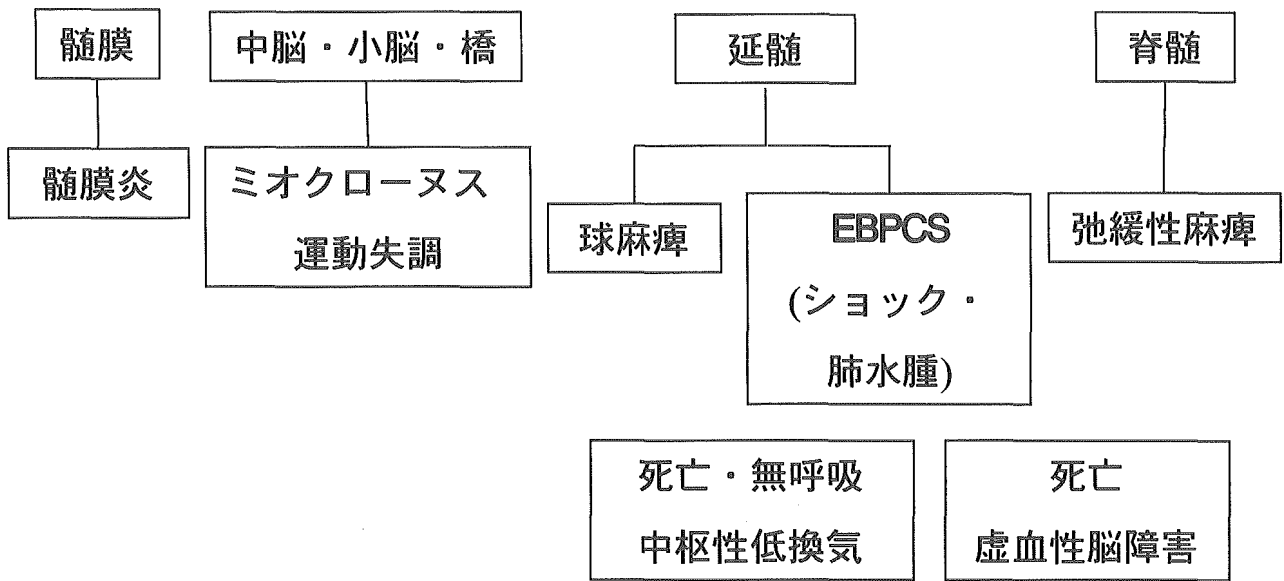


図1 エンテロウイルス71の感染部位と症状.感染部位と広がり方が症状・重症度と関連する.

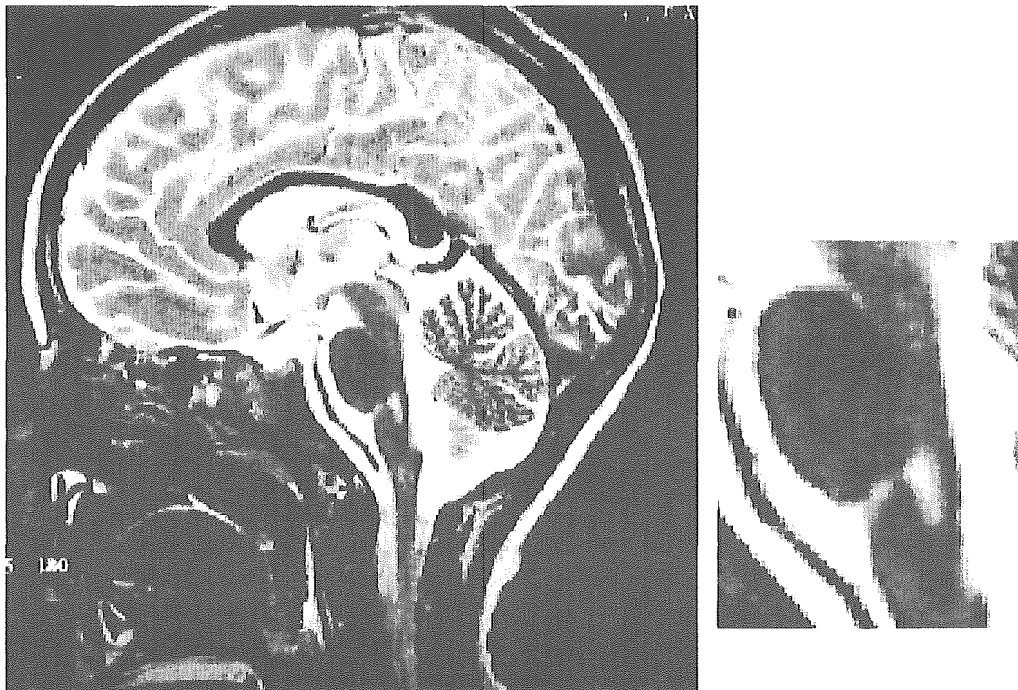


図2 EBCPS症例に見られた延髄吻側病変

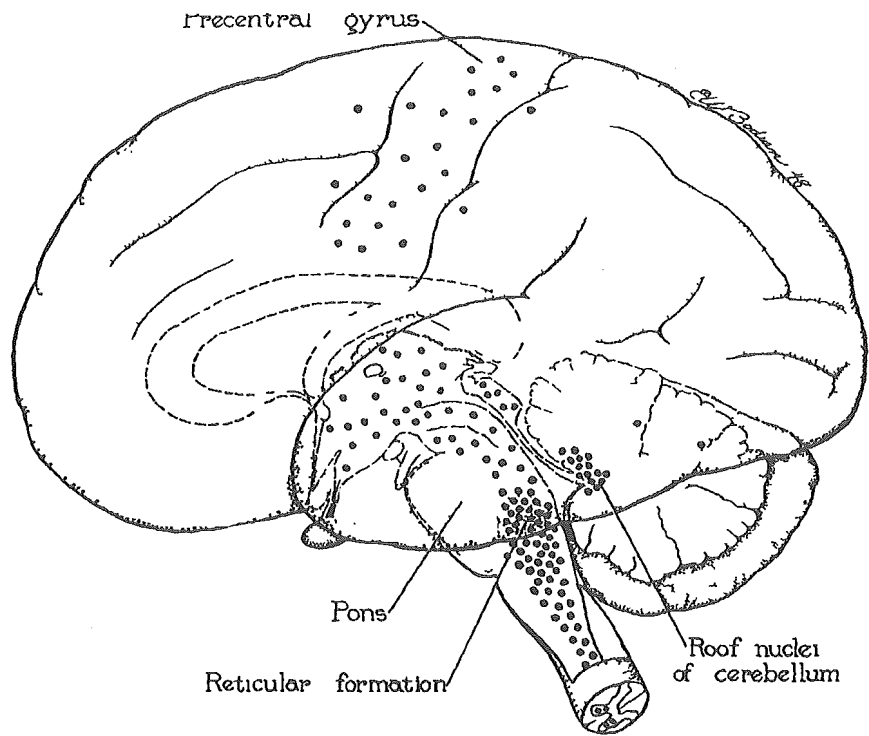


図3 Bulbar Poliomyelitisのポリオウイルス感染部位
(Bodian D. Am J Med 6: 563-578, 1949)

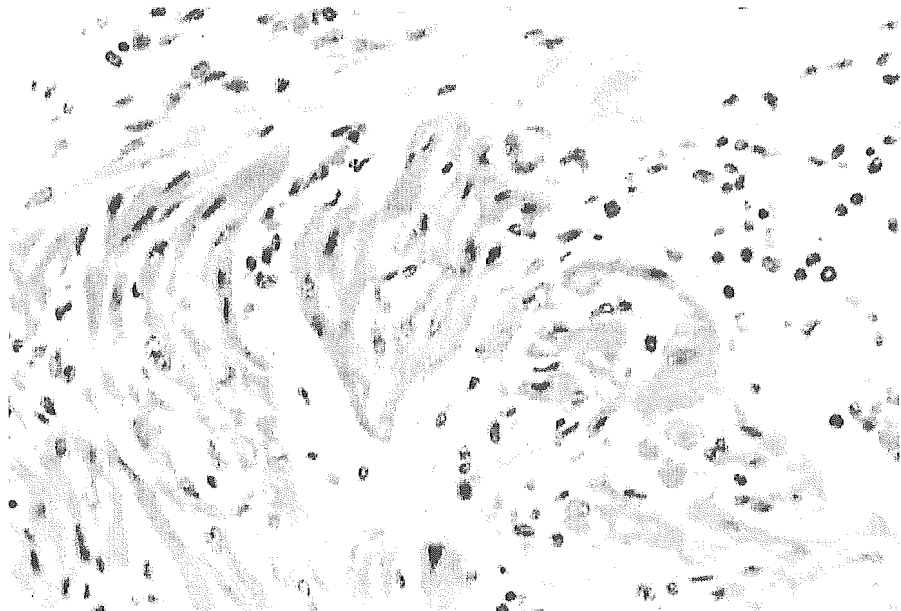


図4 EBCPSの心筋病変。ごく軽度の単核細胞浸潤をみる。
(1才、女兒、大阪市立総合医療センター病理 小林庸次博士提供)

別添 6 研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Yamashita T, Sakae K	Molecular biology and epidemiology of Aichi virus and other diarrhoeogenic enteroviruses.	Perspective in Medical Virology			印刷中
<u>清水博之</u>	手足口病	総合臨床			印刷中
<u>岩崎琢也, 清水博之, 永田典代</u>	エンテロウイルス 71	病理と臨床			印刷中
Ida-Hosonuma M, Sasaki Y, Toyoda H, Nomoto A, Gotoh O, Yonekawa H, <u>Koike S</u>	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
Munemura T, Saikusa M, Kawakami C, <u>Shimizu H, Oseto M,</u> Hagiwara A, Kimura H, Miyamura T	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.
Asahi Y, Yoshikawa T, Watanabe I, <u>Iwasaki T,</u> 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
Nagata N, <u>Shimizu H,</u> <u>Ami Y,</u> Tano Y, Harashima A, Suzuki Y, Sato Y, Miyamura T, Sata T, <u>Iwasaki T</u>	Pyramidal and extrapyramidal involvement in experimeantal infection of cynomolgus monkeys with enterovirus 71.	J Med Virol	67	207-16	2002
Ida-Hosonuma M, <u>Iwasaki T,</u> Taya C, Sato Y, Li J, Nagata N, Yonekawa H, <u>Koike S</u>	Comparison of neuropathogenicity of poliovirus in two transgenic mouse strains expressing human poliovirus receptor with different distribution patterns	J Gen Virol	83	1095-105	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, <u>Shimizu H</u> , <u>Yoneyama T</u> , 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
Hatsu M, Tanaka M, Utama A, <u>Shimizu H</u> , Takamizawa K	A Japanese Encephalitis Virus NS3 Inhibitor Produced by <i>Streptomyces sp</i>	Actinomy-cetologica	16	6-8	2002
<u>Hosoya M</u> , Sato M, Honzumi K, Sakuma H, Katayose M, Ishiko H, Shimada Y, Kato K, Suzuki H	Application of polymerase chain reaction and subsequent phylogenetic analysis to the diagnosis of enteroviral infection in the central nervous system.	J Clin Virol	25	S27-S38	2002
<u>Hosoya M</u> , <u>Ishiko H</u> , Shimada Y, Honzumi K, Suzuki S, Kato K, Suzuki H	Diagnosis of group A coxsackieviral infection using polymerase chain reaction.	Arch Dis Child	84	316-9	2002
Tano Y <u>Shimizu H</u> , Shiomi M, Nakano T, T. Miyamura	Rapid serological diagnosis of enterovirus 71 infection by IgM ELISA.	Jpn J Infect Dis	55	133-5	2002
<u>細矢光亮</u> , <u>佐藤晶</u> 論, <u>本泉 健</u> , <u>加藤一夫</u> , <u>島田康司</u> , <u>石古博昭</u> , <u>鈴木 仁</u>	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	331-6	2002
<u>清水博之</u>	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	329-35	2002
<u>Ishiko H</u> , Shimada Y, Yonaha M, Hashimoto O, Hayashi A, <u>Sakae K</u> , Takeda N.	Molecular diagnosis of human enteroviruses by phylogeny-based classification by use of the VP4 sequence.	J Infect Dis.	185	744-54.	2002
<u>Ishiko H</u> , Miura R, Shimada Y, Hayashi A, Nakajima H, Yamazaki S, Takeda N	Human rhinovirus 87 identified as human enterovirus 68 by VP4-based molecular diagnosis.	Intervirology	45	136-41.	2002

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.	41(1)	61-2	2002
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)	2624-9	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)	249-54	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)	1449-52	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	40-5	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)	546-50	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)	611-4	2002
岡部信彦.	院内感染対策をめぐる: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)	357-62	2002
岡部信彦.	ポリオ.	小児科臨床	55(増)	1251-60	2002
岡部信彦: 監修・訳	R-Book 2000 -小児感染症の手引き-	日本小児医事出版社	初版	1-859	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:	133-8	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