

# Coxsackie B5型感染症の疫学解析

三木 一男・亀山 妙子・山西 重機

## Epidemiological Analysis of Coxsackievirus B5 Infectious Disease

Kazuo MIKI, Taeko KAMEYAMA and Shigeki YAMANISHI

### I はじめに

Coxsackievirus B群(CoxB)は、Echovirus(Echo)と共に夏期を中心として流行する夏型感染症で毎年の様に起因ウイルス及び、血清型を変え流行がみられる。

CoxB群は6血清型に分類され、その感染は中枢神経を侵攻する他に極めて多彩な疾患を引き起こす。その中でもCoxB5型は、香川県域では夏期を中心として患者発生がほぼ毎年みられる地域常在化傾向の強い血清型である。このCoxB5型は、1995年に夏期を中心とした分離者数139名の大規模な流行<sup>1)</sup>を起こした。しかし、1999/2000年の流行は、1999年12月初発分離後冬期2月34名及び夏期8月35名を流行のピークとする2峰性の流行様式を示し12月の最終分離までの分離者数は145名に達した。この期間の動向は、無菌性髄膜炎(AM)由来は10名6.9%と少なく呼吸系疾患117名80.7%を主流とした特異的な流行形態となった。また、冬期流行はInfluenzavirus [INF] にほぼ一致した動向を示しINF A(H1) 12例及びINF A(H3) 5例の同時分離が確認された。

本報では、Cox B5型の香川県域での流行状況をウイルス分離及び年次別血清抗体価の推移により疫学解析したので報告する。

### II 材料と方法

#### 1. ウイルス分離材料

香川県内の1999年から2000年に各感染症発生病向調査検査医療定点を受診した各々の患者から採

取した髄液、咽頭ぬぐい液を用いた。

#### 2. ウイルスの分離同定

ウイルス分離には、RD-18S.FL細胞を用い、同定は市販中和用グループ抗血清、単独中和用単味抗血清を使用し常法<sup>2)</sup>に従い同定した。

#### 3. 中和抗体価の測定

血清は、1996-2000年9-10月に採取した香川県在住年齢群別血清517検体を用い、中和抗体の測定はRD-18S細胞を用いたCox B-5標準株Faulkner株によるマイクロタイター法<sup>3)</sup>により実施した。

### III 結 果

#### 1. CoxB5型週別分離状況

CoxB5の週別分離状況は、表1が示すように1999年48週に初発分離後2000年6週26名をピークとして7週2名に激減したが、再び13週より散発的な分離を繰り返して26週より増加傾向を示し31週12名、32週10名、33週12名をピークとして48週の最終分離をもって終息した。この間の冬期の分離状況は、INFA(H1)5週49名、INFA(H3)4.5週各23名をピークとするINFの流行期にほぼ一致しCoxB5との同時分離がINFA(H1)6週12名、INFA(H3)2週1名・6週4名計17名が確認された。また、CoxB5型の流行期にCoxB 1. Echo6, Echo11型 各3名、CoxB3 型が2名から分離されたが何れも散発分離に留まった。

表1 週別CoxB群.Echo. INF分離状況 (1999-2000)

年・週	月 日	CoxB1	CoxB3	CoxB5	Echo6	Echo11	INFA(H1)	INFA(H3)
1999 49	12.05-12.11			1				
50	12.12-12.18						1	
51	12.19-12.25						3	
52	12.26- 1.01							
2000 1	1.02-1.08		2	1			5	5
2	1.09-1.15			2			9	17
3	1.16-1.22						34	22
4	1.23-1.29			2			36	23
5	1.30-2.05			6			49	23
6	2.06-2.12			26			38	16
7	2.13-2.19			2			31	6
8	2.20-2.26						13	9
9	2.27-3.04					1	13	1
10	3.05-3.11						7	1
11	3.12-3.18					1	3	5
12	3.19-3.25						1	
13	3.26-4.01			1	1		1	
14	4.02-4.08			2				
15	4.09-4.15			1				
16	4.16-4.22			2				
17	4.23-4.29							
18	4.30-5.06			2				
19	5.07-5.13			1				
20	5.14-5.20							
21	5.21-5.27	1						
22	5.28-6.03			3				
23	6.04-6.10			1				
24	6.11-6.17	1						
25	6.18-6.24							
26	6.25-7.01			3				
27	7.02-7.08	1		4				
28	7.09-7.15			6				
29	7.16-7.22			8				
30	7.23-7.29			4				
31	7.30-8.05			12				
32	8.06-8.12			10				
33	8.13-8.19			12				
34	8.20-8.26			1				
35	8.27-9.02							
36	9.03-9.09			3				
37	9.10-9.16			8				
38	9.17-9.23			5				
39	9.24-9.30			3				
40	10.01-10.07			5				
41	10.08-10.14			1				
42	10.15-10.21			2		1		
43	10.22-10.28			3		1		
44	10.29-11.04			1		1		
45	11.05-11.11							
46	11.12-11.18							
47	11.19-11.25							
48	11.26-12.02			1				
49	12.03-12.09							
50	12.10-12.16							
51	12.17-12.23							
52	12.24-12.30							
計		3	2	145	3	3	244	128

2. 疾患別分離状況

今季流行は、表2が示すように呼吸器系疾患からの分離が男児64名76.2%・女児53名86.9%と男女共に呼吸器系からの分離が大部分を占めた。AMからの分離は男児8名9.5%・女児2名3.3%で男児の発症率が高い傾向がみられたがCoxB5型の流行としては低率となった。また、それ以外に、不明熱6名4.1%、脳炎・感染性胃腸炎・川崎病・熱性痙攣各2名1.4%、敗血症・尿路感染症・発疹各1名0.7%と多彩な疾患から分離された。

各疾患の週別の分離状況を表3に示した。1999年49週-2000年19週までは呼吸器系疾患からの分離が全株を占めたが、22週にAMからの分離以降は多彩な疾患からの分離が確認されるようになった。

表2 CoxB5疾患別分離状況

疾患名	男児	女児	計
無菌性髄膜炎	8	2	10
脳炎	2		2
敗血症		1	1
多発性硬化症	1		1
感染性胃腸炎	1	1	2
尿路感染症	1		1
川崎病	1	1	2
熱性痙攣	1	1	2
不明熱	5	1	6
発疹		1	1
インフルエンザ様疾患	9	16	25
咽頭炎	8	4	12
扁桃炎	5	1	6
咽頭扁桃炎	2	5	7
咽頭喉頭炎	2	1	3
上気道炎	6	8	14
咽頭気管支炎	9	4	13
咽頭扁桃気管支炎	4		4
咽頭喉頭気管支炎	1		1
気管支炎	7	5	12
細気管支炎	1	2	3
肺炎	8	6	14
気管支肺炎	1	1	2
下気道炎	1		1
計	84	61	145

表3 CoxB5型週別疾患別分離状況(1999-2000)

疾患名	週																																																計		
	49	1	2	4	5	6	7	13	14	15	16	18	19	22	23	26	27	28	29	30	31	32	33	34	36	37	38	39	40	41	42	43	44	48																	
呼吸器系疾患	1	1	2	2	6	26	2	1	2		2	2	1		3	2	4	3	3	9	9	11		3	7	5	3	2	1		2	1	1																		
無菌性髄膜炎							1							3	1		1						1							2		1																			
脳炎																		1		1																															
敗血症																				1																															
多発性硬化症																																																			
感染性胃腸炎																							1				1																								
尿路感染症																																																			
川崎病																			1																																
熱性痙攣																		1																																	
不明熱																			2	2	1			1																											
発疹																							1																												
計	1	1	2	2	6	26	2	1	2		2	2	1		3	1	3	4	6	8	3	13	10	12		1	3	8	5	3	5	1	2	3	1	1															

3. 年齢別分離状況

男女別の分離状況は、男児84名57.9%、女児61名42.1%で男児が高い傾向がみられた。年齢別状況は、表4が示すように年齢域は男児0-16歳、女児0-13歳で0歳男児22名26.2%、女児17名27.9%と男女共に0

歳児に多い傾向がみられ、次いで1歳男児19名22.6%、女児13名16.4%の順に多く男児は年齢の上昇と共に減少したが、女児は2歳10名16.4%、5歳6名9.8%の順で3歳2名3.3%、4歳3名4.9%が少なく男女間で異なった。

表4 CoxB5年齢別分離状況

性別	0才	1才	2才	3才	4才	5才	6才	7才	8才	9才	10才	11才	12才	13才	14才	15才	16才	計	
男児	22	19	8	11	6	4	5	1	1	1	1	2	1				1	1	84
女児	17	13	10	2	3	6	2	3	1	1	2			1				61	
計	39	32	18	13	9	10	7	4	2	2	3	2	1	1			1	1	145

#### 4. INFA(H1), INFA(H3)とCoxB5の同時分離状況

CoxB5型の1999年50週から2000年13週までの冬季流行時の分離者数は40名でINFA(H1), INFA(H3)との同時分離は表5が示すように17名42.5%で冬期分離株の半数近くを占め、臨床診断名は、INFA(H3)との分離例は全てインフルエンザ様疾患であったがINFA(H1)はインフルエンザ様疾患6例、咽頭炎3例、上気道炎・咽頭気管支炎・気管支肺炎各1例と異なった。男女差はINFA(H1)は男児12名中7名58.3%、女児5名41.7%とほぼ同数であったが、INFA(H3)は男児5名中1名20.0%、女児4名80.0%と女児が高い傾向がみられた。また、年齢別の分離状況は、INFA(H1)は1-11歳、INFA(H3)は1-3歳とINFA(H1)は高齢年齢からの同時分離が多くみられた。

表5 CoxB5型・INFA(H1)・INFA(H3)同時分離状況

ウイルス名	性別	1才	2才	3才	4才	5才	6才	7才	10才	11才	計
INFA(H1)	男児			1	1	1	3				7
	女児		1			1		2	1		5
INFA(H3)	男児		1								1
	女児	2		2							4
計		2	2	3	1	2	3	2	1	1	17

#### 5. CoxB5年齢別群別中和抗体価の推移

CoxB5型の1996-2000年までの中和抗体の推移を1表6に示した。1995年CoxB5型流行1年後の1996年の保有率は、10-14歳が最も高く30%で次いで0-4・15-19・30-39歳が各20%、5-9・30-39歳が各10%で他の年齢層の抗体保有はみられなかった。散発発生となった1997年から1999年までの最も高い20%の保有率は1997年15-19歳、1998年5-9・10-14歳・1999年10-14歳で次いで1998年の0-4歳15%で1996年に比べ低い傾向となった。2000年の流行末期の抗体保有率は、0-4歳55%、5-9歳45%、10-14歳30%、20-29歳20%、30-39・40-49歳各10%と低年齢層に高い保有が認められた。

表6 CoxB5型中和抗体保有率の推移

抗体 年齢群	1996			1997			1998			1999			2000		
	検体数	抗体保有数	保有率	検体数	抗体保有数	保有率	検体数	抗体保有数	保有率	検体数	抗体保有数	保有率	検体数	抗体保有数	保有率
0-4	20	4	20.0%	20	2	10.0%	20	3	15.0%	12	1	8.3%	20	11	55.0%
5-9	20	2	10.0%	20	2	10.0%	20	4	20.0%	11	1	9.1%	20	9	45.0%
10-14	10	3	30.0%	10	0		10	2	20.0%	10	2	20.0%	10	3	30.0%
15-19	10	2	20.0%	10	2	20.0%	10	0		10	1	10.0%	4	0	
20-29	10	1	10.0%	10	0		10	1	10.0%	10	0		10	2	20.0%
30-39	10	2	20.0%				10	0		10	0		10	1	10.0%
40-49	10	0		10	1	10.0%	10	0		10	0		10	1	10.0%
50-59	10	0		10	0		10	0		10	0		10	0	
60-	10	0		10	0		10	0		10	0		10	0	
計	110	14		100	7		110	10		93	5		104	27	

## IV 考 察

CoxB5型による感染症は、夏期を中心とした流行形態を示す。しかし、今季流行は1999年49週に初発分離後6週分離者数26名をピークとしてINFA(H1)・INFA(H3)の流行にはほぼ一致し推移した。この冬期の動向は、全国のCoxB5型の動向とは異なり1999年12月-2000年2月の全国集計<sup>4)</sup>では分離者数54名中香川40名74.1%と全国の分離者数の大部分を占めた。また、8

週以降終息を窺わせたが13週より散発的な発生を繰り返して26週以降増加傾向を示し31-33週34名をピークとして48週の最終分離をもって終息した。この夏期の動向は、Enterovirus特有の夏期を中心とする流行様式となり冬期流行を含めると最終分離者数は145名に達した。今季流行は夏期の動向を含めても1999年12月-2000年12月の全国の分離者数308名<sup>4)</sup>中香川145名47.1%と半数近くを占める限局流行となった。この香川県域での限局流行は、同一血清型であるCoxB5型が1995年に確認されたが、Enterovirusでは1992年Ec

ho24型<sup>6)</sup>，1997年CoxB3型<sup>6)</sup>と4度目となり，これは社会的要因に加え特に地理的条件が他県への波及を防ぎ県域での限局流行を招来するものと推察される。

CoxB5型は，AMを主要疾患として多彩な臨床像を示す。1995年の流行においてもAMの占める割合は分離者数139名中92名と66.2%を占めた。しかし，今季流行はAMからの分離者数は僅かに10名6.9%で呼吸器系疾患117名80.7%と呼吸器系を主要疾患とした流行であった。一般にCoxB5型は呼吸器系疾患からの分離は少ない<sup>7)</sup>とされている。しかし，今季流行は呼吸器系疾患を主要疾患としており特に冬期分離株は全て呼吸器系由来であった。呼吸器系疾患の中にAMの前駆症状が含まれるとしても異例な状況となった。この呼吸器系疾患の由来は，冬期分離40株中INF A(H1). INF A(H3)との同時分離17株は，上気道炎9株52.9%，下気道炎4株23.5%，上下気道炎4株23.5%で，単独分離株23株は，上気道炎17株73.9%，下気道炎3株13.0%，上下気道炎3株13.0%であった。夏期分離77株は，上気道炎33株42.9%，下気道炎29株37.7%，上下気道炎2株19.5%で同時分離を除いても冬期は上気道炎が多く夏期は下気道炎が多い傾向がみられた。また，冬期INF A(H1). INF A(H3)との同時分離株及び単独分離株では，単独分離からの上気道炎由来が多い傾向がみられたが他の臨床像の相違は認められずINFとの同時感染により症状が増幅された可能性は少なく，同時感染によりウイルス間での干渉が起こりCoxB5型又はINFのどちらか一方の転帰をとったものと推察される。しかし，夏期間の下気道由来株の増加は，CoxB5型の本来の流行期に近づくに従いウイルスの活性化と共に下気道炎からの分離が増加したものと推察される。また，夏期流行時はAMを含めて多彩な疾患から分離され同一血清型でも冬期及び夏期間では臨床像に大きな相違がみられた。今季流行は，呼吸器系疾患を主要症状としておりAMの発生は14週1名，22週3名，23.28.33週各1名，40週1名，42週1名と散发発生で現在のAMを指標とするCoxB群の監視体制では今後その動向の把握は困難な状況になると推察される。

今季流行は，1995年の流行以降5年後となる周期流行となり，また，1995年同様0歳児に罹患者が多い傾向がみられ香川県域で過去に大規模流行したEcho18型<sup>8)</sup>，Echo30型<sup>9)</sup>，Echo24型<sup>5)</sup>，CoxB3型<sup>6)</sup>の3-6歳

児に罹患者が多発する傾向とは異なった。これを香川県在住年齢群別1996-2000年の中和抗体の推移により検討すると2000年流行末期の中和抗体の保有率は0-4歳55%，5-9歳45%，10-14歳30%と0-14歳までの各年齢群に高い抗体保有が認められ，この獲得抗体は長期間持続<sup>10)</sup>する。しかし，流行1年後の1996年の保有率は，0-39歳までの各年齢群で10-30%の抗体保有が認められたが低率で1997-1999年も同様な傾向であった。また，CoxB5型に感受性が高い0-4歳，5-9歳の保有率は，1996年20.0%，10.0%，1997年10.0%，10.0%，1998年15.0%，20.0%，1999年8.3%，9.1%と毎年抗体保有がみられたが同様な低い傾向を示した。今季流行は，1995年の流行後の環境汚染等により常在化が進み1996年以降の抗体保有率が低率であったのに加えCoxB5型の強い病原性<sup>7)</sup>が県域での初めての周期流行を招来した一因であったと推察される。また，罹患者が0歳児に好発する要因もCoxB5型の香川県域での常在化により毎年感作を受け1歳児以上では一定の抗体保有により未感染の0歳児に好発しCoxB群の他の血清型及びEchoと罹患者の年齢層が異なるものと推察される。

最後にCoxB5型感染症の動向は種々の社会的要因及び地域的要因等に左右されその動向の把握は極めて難しい。今季流行も香川県域で初の周期流行を示し呼吸器系疾患を主要疾患とした異例な状況となった。この要因の一因は，持続抗体が低力価で感染防御として作用したのが原因ではないかと推察されるが今後の検討を要する。また，0歳児に好発することより劇症感染を起こし時として致死的になる<sup>11)</sup>危険性があり今後更に監視体制の強化が必要と推察される。

## 文 献

- 1) 山中康代他：香川県におけるコクサッキーB5型ウイルスの流行，香川県衛生研究所報，23:30-32,1995
- 2) 三木一男他：香川県におけるウイルス分離からみたウイルス感染症の動向について，四国公衆衛生学会雑誌，34,240-244,1989
- 3) 多ヶ谷勇，原稔：エンテロウイルス，ウイルス実験学各論(国立予防衛生研究所学会編)，丸善，東京：127-151,1992
- 4) 国立感染症研究所，厚生労働省健康局結核感染症課：ウイルス検出状況，病原微生物検出情報，256,21,2001

- 5) 三木一男他：香川県域に限局流行したエコーウイルス24型と新生児集団感染例，香川県衛生研究所報，20:37-40, 1992
- 6) 三木一男他：小豆地区に限局流行したコクサッキーウイルスB3型，地域環境福祉研究，2:52-54, 1998
- 7) David O. White, Frank J. Fenner (北村敬訳)：ピコルナウイルス科，医学ウイルス学 (第4版)，近代出版，東京：349-355, 1996
- 8) 三木一男他：香川県におけるエコーウイルス18型における無菌性髄膜炎の流行，香川県衛生研究所報，17:43-45, 1989
- 9) 三木一男他：エコーウイルス30型による無菌性髄膜炎の流行と新生児感染例について，臨床とウイルス，21-1:22-27, 1993
- 10) 青山友三，南谷幹夫，倉田毅：コクサッキーBウイルス，ウイルス感染症の臨床と病理，医学書院，東京：143-150, 1991