

Echo virus 11による地域特異性流行像に関する疫学的解析

Epidemiological Analysis of Endemic Echo Virus 11

三木 一男 亀山 妙子 山西 重機

Kazuo MIKI Taeko KAMEYAMA Shigeki YAMANISHI

要 旨

Echo virus (E)11は香川県に於いて4度の侵淫が確認されたが2001/2002流行年が県域に限局した最大規模の流行を引き起こし、流行期間により病態に顕著な相違が認められた。E11による大規模流行の報告は現在までみられなかったが、その動向を注視しない血清型でも大規模流行を起こすことが確認された。今季流行を本県独自で調査した疫学解析結果では、前3回は感染力の強い血清型に制圧されたが、2001/2002流行年は感染力の強い血清型の侵淫はなく、冬季からの長期流行により県下全域に広く波及し、それに加え感受性側の感染防御機構が機能しなかったことが主要因と推察される。また、病態の相違はウイルス代謝機構が深く関与している推察されるが、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)に基づく無菌性髄膜炎(AM)を指標とするE群の監視体制ではその動向を正確に把握するのは極めて困難であることが示唆された。

キーワード：Echo virus 11, 地域特異性流行, 病態の相違, 疫学的解析, 香川県

はじめに

E群は、31血清型に分類されCoxsackievirus B (Cox B)群と共に夏季を中心として流行する夏型感染症で流行毎に血清型は異なり流行状況も血清型間で大きな相違が認められる。また、その感染は中枢神経を侵襲するほかに極めて多彩な疾患を引き起こす。このE群の中でも11型は無菌性髄膜炎(AM)をきたしやすい血清型の1つであるが大規模流行例はない。このE11は、香川県域において4度の侵淫が確認されたが2001/2002流行年が最大規模の流行となった。

今季流行は、2001年11月下旬に無菌性髄膜炎(AM)患者より分離以降は継続流行を示し2002年5月中旬より分離例は急激な増加を示し、6月129例をピークとした総数306例に達する大規模な流行を引き起こした。この流行期間中に流行時期により病態に明かな相違が認められた。この冬季を中心とした流行は、感染症法に基づくAMを指標とするE群の監視体制ではその動向を正確に把握するのは極めて困難な状況であることが確認された。また、全国情報から比較しても香川県に限局した流行であった。

本報では、本県独自で調査した病態別ウイルス検索成績、及び年次別香川県在住年齢群別E11中和抗体の推移、並びに感染症法に基づいたAM起因ウイルス検索成績よりE11の地域特異性流行像を疫学的に解析したので報告する。

方 法

1 E11の分離同定

感染症法に基づき本県で策定した感染症発生動向調査検査定点及びE群感染症対策として本県独自で調査した2001年、2002年の咽頭拭い液・髄液・糞便・尿4445件を検査材料として、分離培養はRD-18細胞を用いた。同定は、エンテロウイルス研究会自家製プール血清(EP95)及びデンカ生研製中和用グループ血清、単味血清を使用し分離・同定法はさきに報告¹⁾したとおりである。

2 E11中和抗体価の測定

中和抗体の測定は、1998年から2002年までの香川県下在住の年齢群別血清413件を用いた。使用細胞

はRD-18細胞を使用し、攻撃ウイルスはE11標準株 Gregory株によるマイクロタイター法²⁾により実施した。

結 果

1 Echo, CoxB年次別分離状況

E11感染症は、県域において4度の侵淫が確認さ

れたが、1994年E9, 1998年E30, 2000年CoxB5は他の血清型を主流とした流行期間中でE11の大規模な動向は確認されなかった。しかし、2001/2002流行年は、他の血清型の侵淫はなくE11を主流とする流行となった。また、2001/2002流行年前で最も分離例の多い2000年は、39例中30例76.9%が小豆地区を中心とした分離例が大部分を占めた。

表1 Echovirus, Coxsackievirus B 年次別分離状況

血清型	年											
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Cox B 1					1	6	2	2		3		
Cox B 2			53	3	72		20	1			4	1
Cox B 3		1	57	5	17		194	2		2	6	40
Cox B 4					2	12	4		26		1	1
Cox B 5	4		12	6	139	1	1		4	164	4	12
Cox B 6						2						
Echo 3								1	25		1	
Echo 6			17						1	4	1	
Echo 7						9	4					
Echo 9				87								
Echo11				13				39		3	14	293
Echo13												41
Echo24		322										
Echo25							1	1				
Echo30	204						17	466				

表2 2001/02流行年 Echo11の動向

年 月	2001											2002										
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Cox B 2	4													1								
Cox B 3	5					1										8	22	5	2	3		
Cox B 4							1															
Cox B 5	3								1													
Echo 3							1															
Echo 6						1									1	3	5		1	2		
Echo11					1				1	12	11	7	12	4	63	129	64	3				
Echo13																32	9					

(Echo11とInfluenza A(H1) 3例, A(H3) 4例, B3例との同時分離例を含む)

2 1994年E11月別年令別分離状況

月別分離状況は、7月から12月まで13例分離され、男女比は男児8例61.5%、女児5例38.5%と男児が多い状況であった。疾患別状況は、男児がAM5例、呼吸器系疾患・熱性痙攣・発熱各々1例、女児はAM2例、脳炎1例、発熱2例であった。

年齢別状況は、男児0才5例、1・2・3才各々1例、女児0才2例、6・9・12才各々1例であった。

3 1998年E11月別年令別分離状況

月別分離状況は、6月から10月まで39例が分離され、男女比は男児25例64.1%、女児14例35.9%と男児が多い状況であった。疾患別状況は、男児AM13例、呼吸器系疾患8例、発疹・発熱各々2例、女児AM5例、呼吸器系疾患9例と男児はAM、女児は呼吸器系疾患が多い傾向がみられた。

年齢別状況は、男児1才7例、0・2才各々5例、

7才3例, 5・6才各々2例, 4才1例, 女児3才3例, 0・1・2・4・10才各々2例, 12才1例と男児は0~3才に集中した。

4 2000年E11月別年令別分離状況

月別分離状況は, 10・11月で3例が分離され, 男女比は男児2例66.7%, 女児1例33.3%であった。疾患別分離状況は, 男児はAM・発熱各々1例, 女児は呼吸器系疾患1例であった。

年齢別状況は, 男児2・6才各々1例, 女児15才1例であった。

5 . 2001/2002流行年月別年齢別分離状況

2001年11月から2002年8月までの患者数は306例で6月129例をピークとする分離状況であった。疾患別状況は, AMが240例78.4%と大部分を占め, 次いで呼吸器系疾患40例13.1%, 不明熱7例2.3%, 熱性痙攣5例1.6%, 発疹4例1.3%, 脳炎・川崎病各々2例0.7%, 髄膜脳炎・脳脊髄炎・ギラン・バレー症候群・無熱性痙攣・嘔吐下痢症・敗血症各々1例0.3%であったが, 2001年11月下旬から冬季を中心として流行した2002年3月までは, AMは僅か

に分離例43例中4例9.3%であり呼吸器系疾患32例74.4%を主な分離例としたのに対し, 4月以降では, 呼吸器系疾患からの分離例は263例中7例2.7%と減少してAMが236例89.7%と高率に占める分離状況となり流行時期及び流行状況により病態に明かな相違が認められた。また男女比並びに年令別罹患状況も同様な傾向を示し, 男女比は, 2002年3月までは男児22例51.2%, 女児21例48.8%とほぼ同数であったが, 4月以降では男児177例67.3%, 女児86例32.7%と男児が多い傾向を示した。年齢別では, 2002年3月までは男児2才5例22.7%, 1・4才各々3例13.6%, 3・8才各々2例9.1%, 女児3才5例23.8%, 2才4例19.0%, 1才3例14.3%, 0・4才各々2例9.5%の順に分離例が多く, 男児は1~4才, 女児は1~3才に罹患者が多発したのに対し, 4月以降では, 男児0才26例14.7%, 5・6才各々20例11.3%, 4才19例10.7%, 7才18例10.2%, 8才17例9.6%, 3才16例9.0%, 女児0才16例18.6%, 6才11例12.8%, 4才10例11.6%, 1・5才8例9.3%, 7才7例8.1%と男女共に0才からの分離例が多く, 次いで男児は3~8才, 女児は1才・4~7才と年齢別罹患患者も異なった。

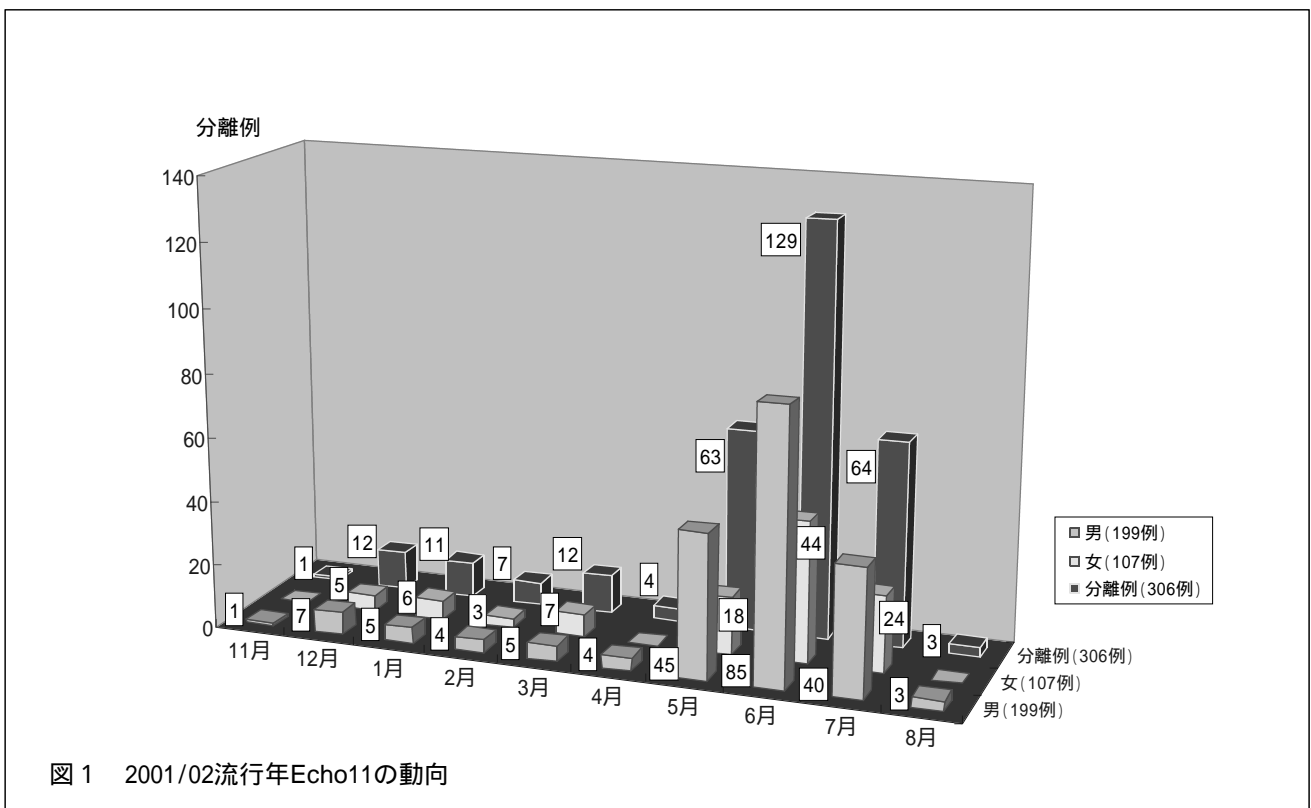
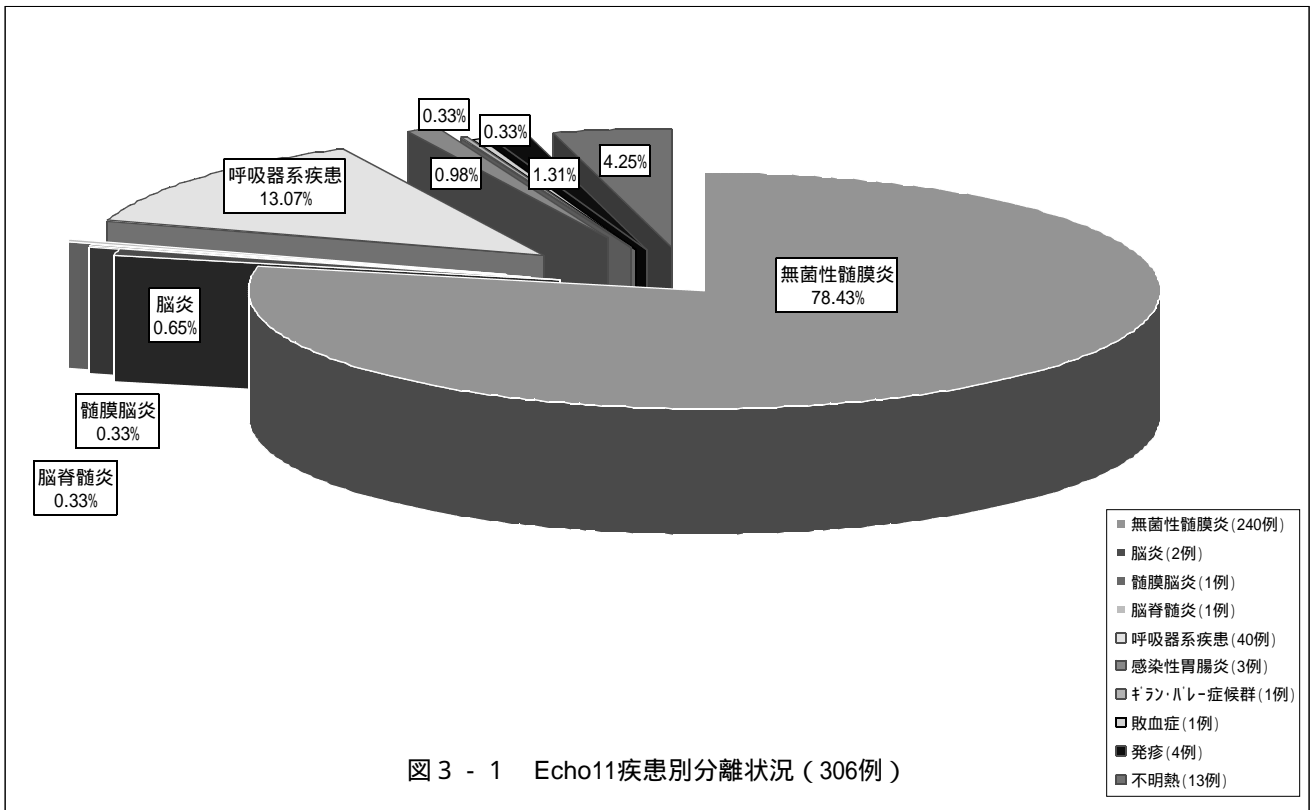
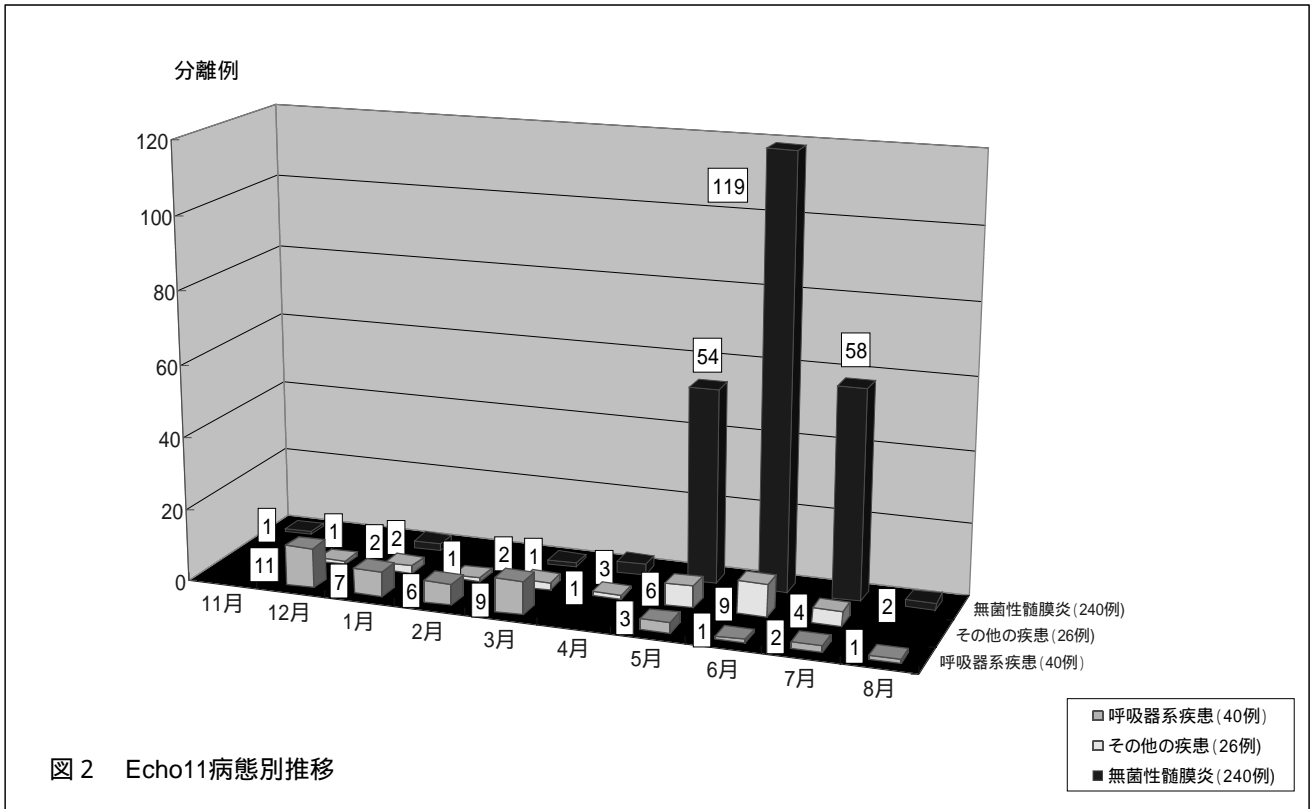


図1 2001/02流行年Echo11の動向



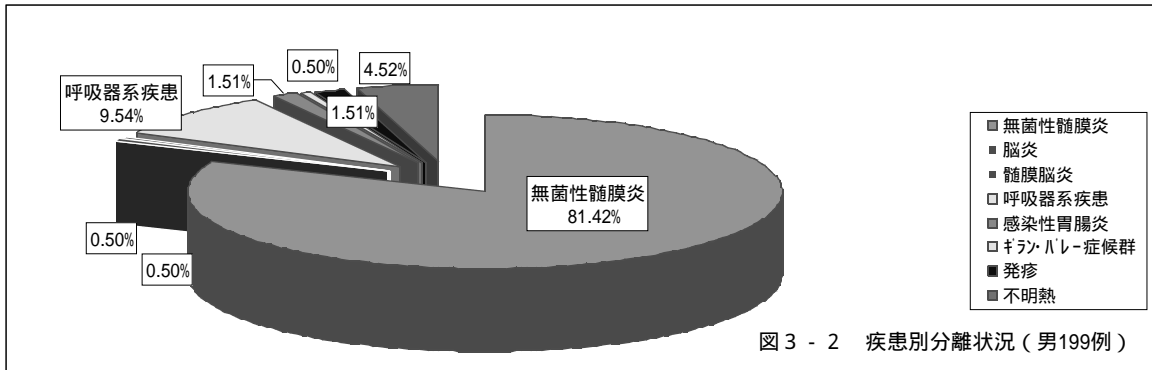


図3-2 疾患別分離状況 (男199例)

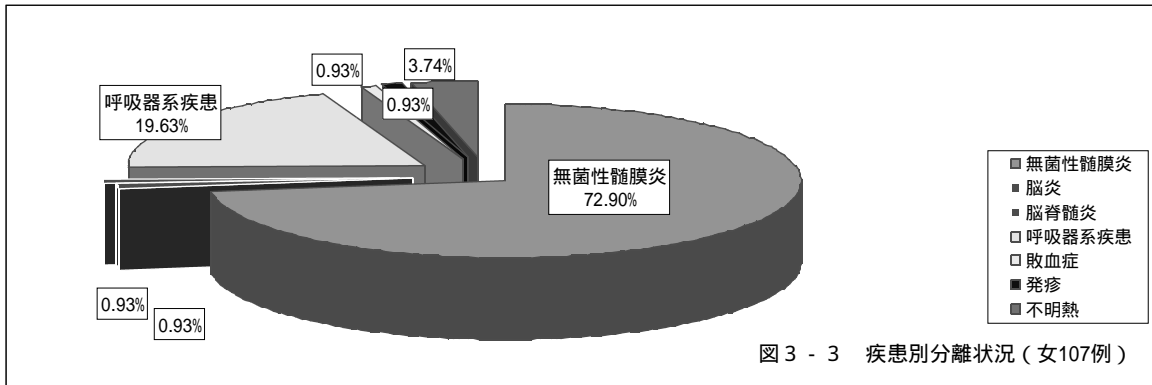


図3-3 疾患別分離状況 (女107例)

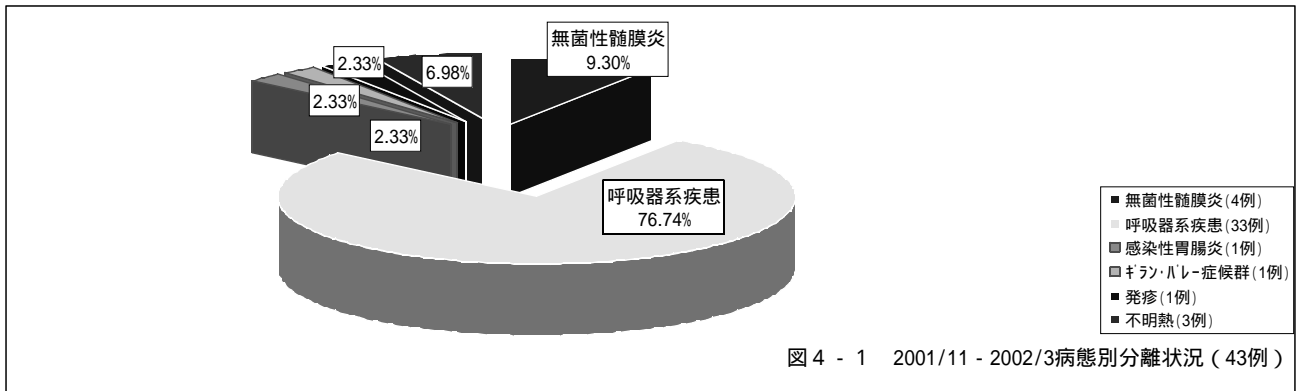


図4-1 2001/11 - 2002/3病態別分離状況 (43例)

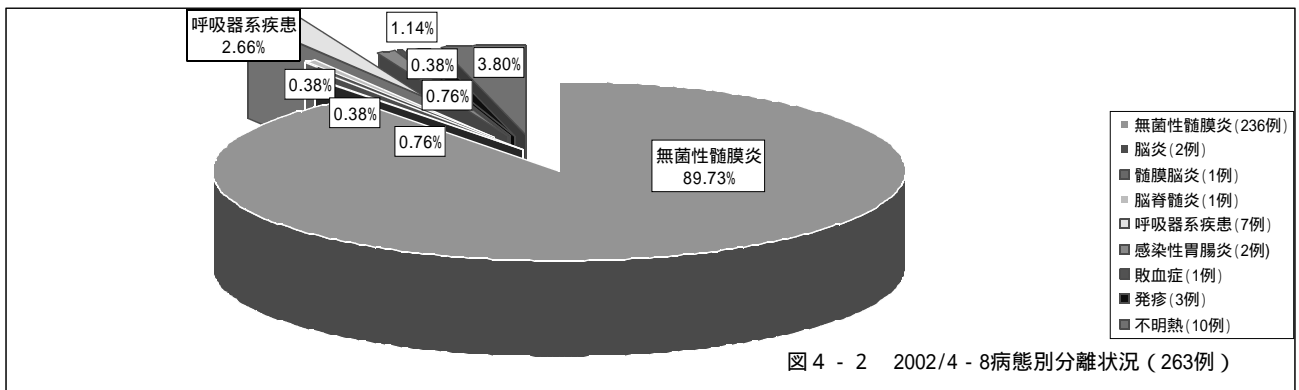


図4-2 2002/4 - 8病態別分離状況 (263例)

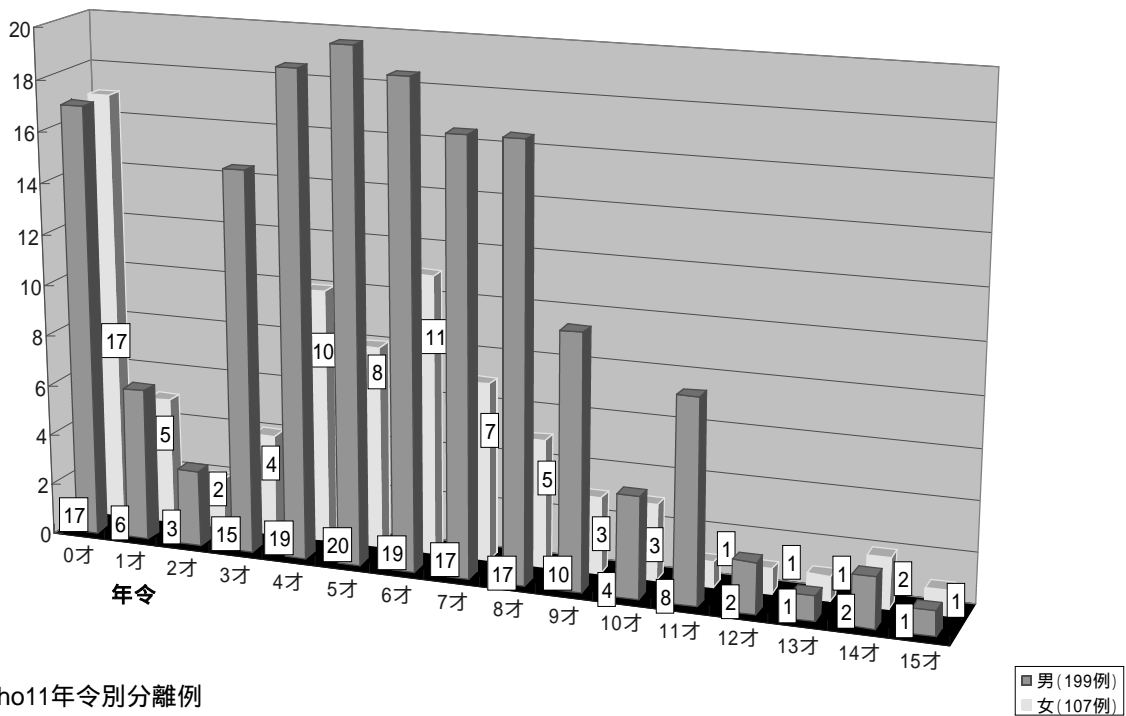


図5 Echo11年令別分離例

6 年齢群別E11中和抗体価の推移

香川県在住年齢群別のE11標準株Gregory株に対する中和抗体の保有状況は、1998年では20 - 29才20.0%、30 - 39才10.0%、1999年10 - 14才10.0%、30 - 39才10.0%、2001年30 - 39才10.0%、2002年0 - 4才45.0%、5 - 9才68.4%、10 - 14才11.1%、20 -

29才11.1%、30 - 39才30.0%、40以上20.0%であった。2002年の流行終息後血清では15 - 19才以外では抗体の上昇が確認されたが、流行前の1998年～2001年はE11に感受性の高いとされる0 - 14才では1999年に10 - 14才に10%の抗体保有が認められたがそれ以外では抗体保有は確認されなかった。

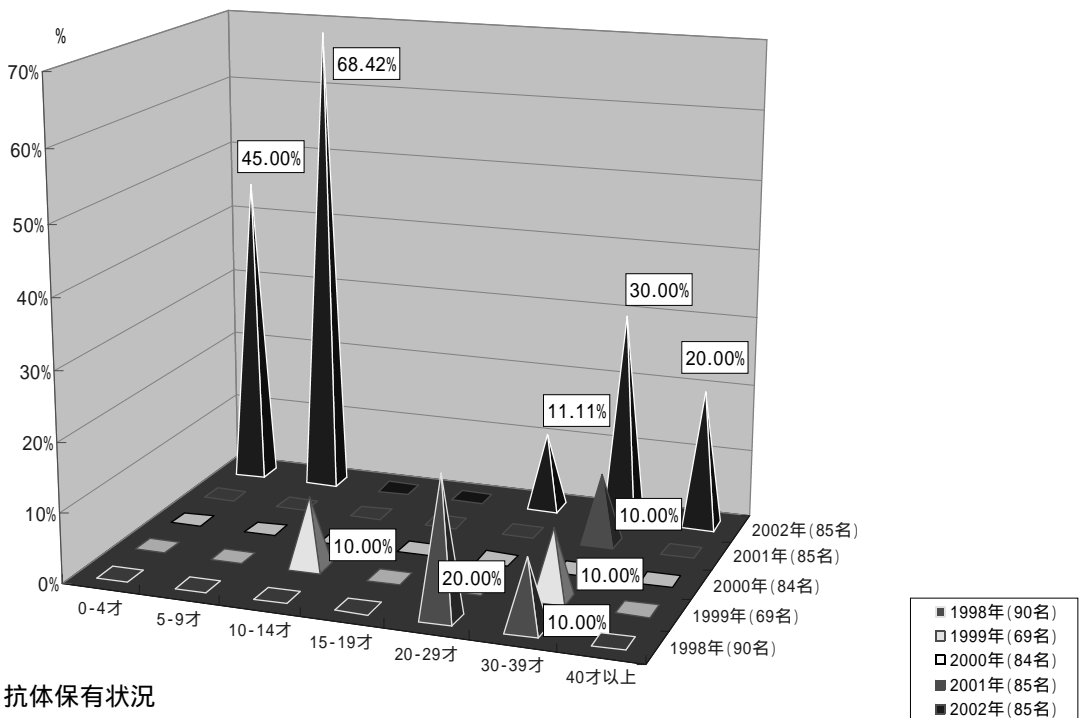


図6 Echo11抗体保有状況

7 E11とInfluenzavirusの同時分離

E11の冬季流行は、Influenzavirusの流行期の一致によりA(H3)型4例、A(H1)型・B型各々3例の同時分離例が確認された。

8 重篤疾患からのE11分離状況

脳への侵襲は、4例確認され脳炎2例、髄膜脳炎・脳脊髄炎各々1例が確認され、患者数が急増した5月下旬から6月中旬に集中した。男女別では男児3例、女児1例と男児が多い傾向がみられた。脳炎の発症は、中枢神経感染の2%以下³⁾との報告があるが今季流行は244例中4例1.6%であった。

考 察

E11感染症は、香川県域に於いて1994年13例、1998年39例、2000年3例と3度の侵淫が確認されたが、2001/2002流行年は分離例306例に達する大規模流行を引き起こし、県域の流行としてはE30分離例466例⁴⁾、E24分離例322例⁵⁾に次ぐ大規模流行となった。このE11の動向は、エンテロウイルスレファレンスセンター中国四国地区情報では、2001年に夏期間を中心とした流行が中国地区で報告されたが、四国地区では8月に愛媛県・本県で各々1例の散発発生的な分離例に留まった。その後、11月に本県で確認され、相次いで2002年1月に高知県・愛媛県で報告されたが両県は散発流行で終息した。しかし、本県は全国集計⁶⁾433例中306例70.7%を占める香川県域に限局した流行を示し、中国四国地区でも地域特異的傾向が顕著に確認される多様性流行像を示した。また、この県域の限局流行は、1992年E24感染症⁴⁾、1998年Cox B3⁷⁾による流行以来のこととなった。

今季流行像の病態別ウイルス検索では、2001年11月分離例以降より2002年3月までの冬季流行は吸器系疾患からの分離例が43例中32例74.4%と主流を占めAMは僅かに4例9.3%であったが、2002年4月以降では呼吸器系疾患は263例中7例と減少しAM236例89.7%と病態に明らかな相違がみられた。この病態の相違は、E群は温帯地方では夏季を中心とした流行を示す。今季流行の夏季流行像は、E群の定型的な流行像を示しておりウイルス代謝機構が深く関与していると推察される。しかし、冬季を中心とした流行はAMからの分離例は僅かに4例で

あり、現在のAMを指標とする感染症法に基づくE群の監視体制では、全血清型のE群の動向を正確に把握するのは極めて困難であることが示唆された。また、冬季流行は、E11がInfluenza virusの動向と同様に推移したことにより1月から3月には、インフルエンザ疾患を含めた呼吸器系疾患からE11とInfluenza virusとの混合感染例が分離例30例中10例33.3%確認され、Influenza virusの単一分離ではE11の動向を確認出来ない危険性が示唆された。罹患者の男女別では、男児199例65.0%、女児107例35.0%と男児に罹患者が多い傾向がみられたが、これは男女間の抵抗力の違いによるものと推察され、年齢分布は、男女共に0才、4才から6才に罹患者が集中するE群の定型的な流行様式であった。また、今季流行前の病態別状況は、1994年、1998年はE群本来の夏季を中心とした流行を示したが1994年はAM13例中7例53.8%であり、1998年はAM39例中18例46.1%とAMからの分離例は低率であった。また、罹患者の男女比及び年齢分布も2001/2002流行年のE群の定型的な罹患状況とは異なり、散発流行像の疫学解析より2001/2002年流行年の大規模流行を予測するのは困難であることが示唆された。

E11による大規模流行の報告例は現在まで確認されていないがE群の中でもその動向を注視しない血清型に於いても大規模流行を引き起こすことが確認された。今季流行の誘因として2001/2002流行年前の3度の侵淫は、1994年E9、1998年E30はE群の中でも全国規模で動向を示す感染力の強い血清型に制圧され、2000年はE群より感染力の強いCox B5に制圧⁷⁾されたものと推察される。しかし、2001年は、感染力の強いE群、Cox B群の侵淫はなく、E群は不顕性感染が多く⁸⁾、冬季からの長期流行により県下全域に広く波及し、これに加え流行前の2001年9月採取県内在住年齢群血清ではE群に感受性が高いとされる0才から14才までの抗体保有は確認されておらず血清感受性側の感染防御機構が機能しなかったことが主な要因と推察される。

最後にE群感染症対策は、各県の状況に応じた監視体制の強化が必要であり、本県もE群調査を継続し調査成績を疫学的に解析することにより、流行初期の血清型の決定は流行規模を知る手掛かりとなる。これにより重篤疾患に至る脳への侵襲は、今季流行においても4例確認され、脳炎の発症は流行規模に比例することから流行規

模を最小限に制圧することにより脳炎の発症を未然に防ぐことが重要であると推察される。

まとめ

1. E11の香川県域への侵淫は、4度確認されたが2001/2002年流行年が全国の分離433例中306例70.7%を占める最大規模の流行となり、香川県域に限局した地域特異的流行を示した。
2. 冬季を中心とした流行は、呼吸器系疾患43例中32例74.4%を主流としたのに対し、夏季を中心とした流行はAM263例中236例89.7%を主流とし、病態に顕著な相違が認められた。この冬季流行像は感染症法に基づくE群の監視体制ではその動向を正確に把握するのは困難であることが示唆された。
3. Influenza virusの流行期には、E11との混合感染例がA/ソ連型3例、A/香港型4例、B型3例が確認され、Influenza virusの単一分離ではその動向を把握出来ない危険性が示唆された。
4. E群に感受性が高いとされる香川県在住の0才から14才のE11中和抗体保有は流行前2001年9月採取血清では確認されなかった。
5. E11による大規模流行の報告例は確認されていないが、今季流行によりその動向を注視しない血清型でも大規模流行を引き起こすことが確認された。

染症課：ウイルス集計，病原微生物検出情報，280，16 - 20，(2003)

- 7) 三木一男，亀山妙子，山西重機：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)
- 8) David O. White，Frank J. Fenner：Medical Virology，近代出版，4，340 - 362，(1996)

文献

- 1) 三木一男，山西重機，山本忠雄：香川県におけるウイルス分離からみた感染症の動向について，四国公衆衛生学会誌，34，240 - 244，(1998)
- 2) 多ヶ谷勇，原稔：エンテロウイルス，ウイルス実験学各論，丸善，東京：127 - 151，(1992)
- 3) Richard T. Johnson：急性神経学的疾患，神経系のウイルス感染症，西村書店，東京：77 - 108，(1986)
- 4) 三木一男，山西重機：Echovirus30型の疫学解析，日本獣医公衆衛生学会(四国)，56，(2000)
- 5) 三木一男，山西重機：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) 国立感染症研究所，厚生労働省保健医療局，結核感