

奈良県におけるエンテロウイルスによる 無菌性髄膜炎の疫学的研究

奈良県立医科大学公衆衛生学教室

谷 直 人

EPIDEMIOLOGIC FEATURES OF ASEPTIC MENINGITIS CAUSED BY ENTEROVIRUSES IN NARA PREFECTURE

NAOTO TANI

Department of Public Health, Nara Medical University

Received August 22, 1997

Abstract: In order to characterize epidemiologic features of aseptic meningitis in Nara Prefecture, Japan, the temporal and geographic patterns of the most common type of enterovirus were analyzed on the basis of the surveillance data on viral infections for a 12-year period from 1984 to 1995. The results of the investigation are as follows.

1) Viruses were isolated from 296 among 749 patients with aseptic meningitis over the entire 12-year period. Enteroviruses were found in 262 patients, and accounted for 88.5 % of the virus isolated cases. The incidence of enteroviral meningitis was high in summer with a peak in July in these years. The numbers and the major serotypes of isolated enteroviruses varied from year to year.

2) Enteroviral meningitis was provoked more frequently with two peaks of age-specific incidence (one at less than one year, and the second at 5 years of age) and was 1.8 times more frequent in males than in females.

3) More prevalent types of the enteroviruses which caused aseptic meningitis had two spreading patterns: one had an epidemic provably every 3-4 years (echovirus type 6, 7 and 30), the other appeared sporadically every year (coxsackievirus A 4, A 16, B 3 and B 5 and echovirus type 25).

4) Echovirus type 30 was isolated less frequently in the northern area of Nara Prefecture, which seemed to be due to interference with other enteroviruses.

The present analyses may suggest the possibility of prediction of the enterovirus epidemic type in the coming years with data on virus isolates in the preceding years.

Index Terms

surveillance, enterovirus, aseptic meningitis, epidemiologic analysis

緒 言

エンテロウイルス(EV)はピコルナウイルスの亜群に属し、主として腸管において増殖するウイルスの総称で、コクサッキー A 群ウイルス(CA)、コクサッキー B 群ウ

イルス(CB)、エコーウイルス(E)、ポリオウイルス(P)および EV 68~72 型に分類される。これらの EV により感染が成立してもその大部分は不顕性感染で終わるが、顕性発症した場合、臨床像は多彩である¹⁾。即ち軽い発熱、またはこれに上気道炎を併発したいわゆる夏かぜから、

下気道疾患，皮膚や粘膜の発疹性疾患，筋炎，心筋炎のほか，無菌性髄膜炎，脳炎などの中枢神経疾患を起こすことが知られている．そのなかでも無菌性髄膜炎は代表的なEV感染症である．

本邦におけるEVによる無菌性髄膜炎は夏季を中心に流行し，主として小児や乳幼児に好発する．予後は一般に良好とされているが，新生児の場合，脳性麻痺，てんかんなどの重篤な後遺症を呈する例や²⁾，全身症状型，中枢神経症状型では死亡例も報告されている³⁾．また，髄膜炎治癒患者のうち脳波異常の後遺症例も少なくない^{4,5)}．EV感染症に対する特効的な抗ウイルス薬が開発されていない現在，その流行予測は乳幼児とくに新生児および未熟児への感染予防にとって重要な課題である．

サーベイランスは疾病の発生状況の把握と流行予測を可能にするものであるが，EV髄膜炎流行時の原因ウイルスが時期や地域によって異なるために⁶⁻⁸⁾，都道府県レベルでの流行状況の詳細な解析が必要となる．しかし，これまで無菌性髄膜炎の主要原因となるウイルスの種類，流行時期，発症年齢を，同一地域で，長期間にわたり詳細に検討した疫学的研究は殆どない．

そこで本研究は，1984年1月から1995年12月までの12年間に，奈良県下の無菌性髄膜炎のサーベイランス事業で蓄積された成績から奈良県の年次別主流行ウイルス，EVによる髄膜炎発症の頻度，EV髄膜炎の罹患年齢および男女比，地域別ウイルス分離状況等の疫学的特徴について解析した．

対象および方法

1. サーベイランスの定点と調査対象

奈良県内の無菌性髄膜炎のサーベイランス定点は，県下医療機関の分布と保健所の人口規模別による患者定点の算出方法⁹⁾を基に決定された県北部(I~III)および南部(IV~VI)の各3カ所，計6病院である(Fig. 1)．

調査対象は1984年1月から1995年12月までの12年間に定点病院で，発熱，頭痛，嘔吐などの臨床症状や項部硬直などの髄膜刺激症状がみられ，髄液検査で15/3(μ l)以上の細胞増多があり，かつ細菌培養陰性で無菌性髄膜炎と診断された患者749名のうち，髄液からEVが分離された患者262名である．

一方，各EVによる髄膜炎発症の頻度およびEVの出現頻度を調べるために，同期間に届出のあった手足口病，ヘルパンギーナ，感染性胃腸炎および上気道炎患者計8,849名の咽頭ぬぐい液あるいは糞便からもEVの分離を試みた．EVは1,026株分離され，これと前述の無菌性髄膜炎患者749名から分離されたEV262株を加えた計

1,288株を検試試料とした．

2. 検体の処理

無菌性髄膜炎患者749名および髄膜炎以外の患者8,849名から採取された髄液，咽頭ぬぐい液および糞便は以下の前処理を行った．髄液はそのままウイルス分離に供した．咽頭ぬぐい液は患部から拭った綿棒を，ラクトアルブミンおよびウシアルブミンをそれぞれ0.5%としたイーグルMEM(日本製薬社製，東京)5mlの中に絞り出した．糞便はイーグルMEMにて10%サスペンションとした．以上のように処理した試料を3000rpm，20分間遠心後，その上清にペニシリン1000U/mlとストレプトマイシン5mg/mlを加えてウイルス分離に供した．

3. ウイルス分離および同定

ウイルス分離はRD-18S(愛知県衛生研究所より分

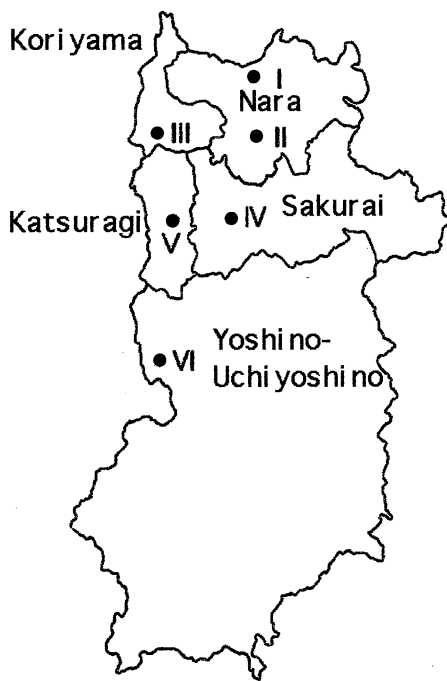


Fig. 1. Location of hospitals participating in surveillance programs for viral infections from 1984 to 1995 in Nara Prefecture.

- Nara region: Nara Prefectural Nara Hospital (I), Tenri Hospital (II);
- Koriyama region: Nara Prefectural Mimuro Hospital (III);
- Sakurai region: Nara Medical University (IV);
- Katsuragi region: Yamatotakada Municipal Hospital (V);
- Yoshino-Uchiyoshino region: Nara Prefectural Gojo Hospital (VI).

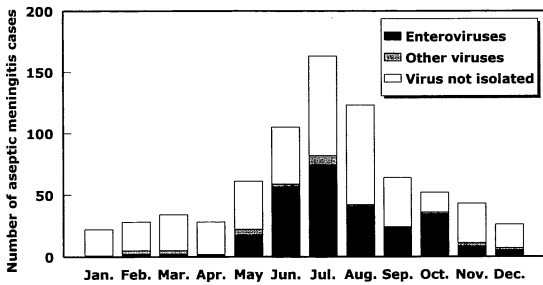


Fig. 2. Monthly distribution of 749 cases with aseptic meningitis from 1984 to 1995, in Nara Prefecture.

Solid, shaded and blank bars showed the cases isolated enteroviruses, other viruses and virus not isolated, respectively.

与), HEp-2, MA 104(大阪府立公衆衛生研究所より分与), Vero 463(石川県保健環境センターより分与)および Vero, MDCK 細胞(大日本製薬社製, 大阪)を用いた細胞培養法と乳のみマウスを使用する in vivo 法とを併用して行われた。

細胞培養法によるウイルス分離は, 上記の各々の細胞が単層培養された試験管を, 1 検体当たり 2 本ずつ用い, 処理された検体を 0.2 ml ずつ接種し, 37°C で 1 時間吸着後, 2% ウン胎児血清(GIBCO BRL, Tokyo)加イーグル MEM(日水製薬社製, 東京)1 ml を加えて, 37°C, 5% CO₂ 下で 8 日間培養することにより行った。細胞変性効果(CPE, 形態学的変化)を指標に 2 代まで継代し, 2 代継代培養後も CPE 陰性の場合をウイルス分離陰性とした。CPE 陽性の場合には, 培養液を凍結融解し, 3000 rpm, 20 分間遠心後, その上清を同定用ウイルス液とした。分離ウイルスの同定は, 抗エコーウイルスプール血清(国立感染症研究所, 東京より分与), 抗エンテロウイ

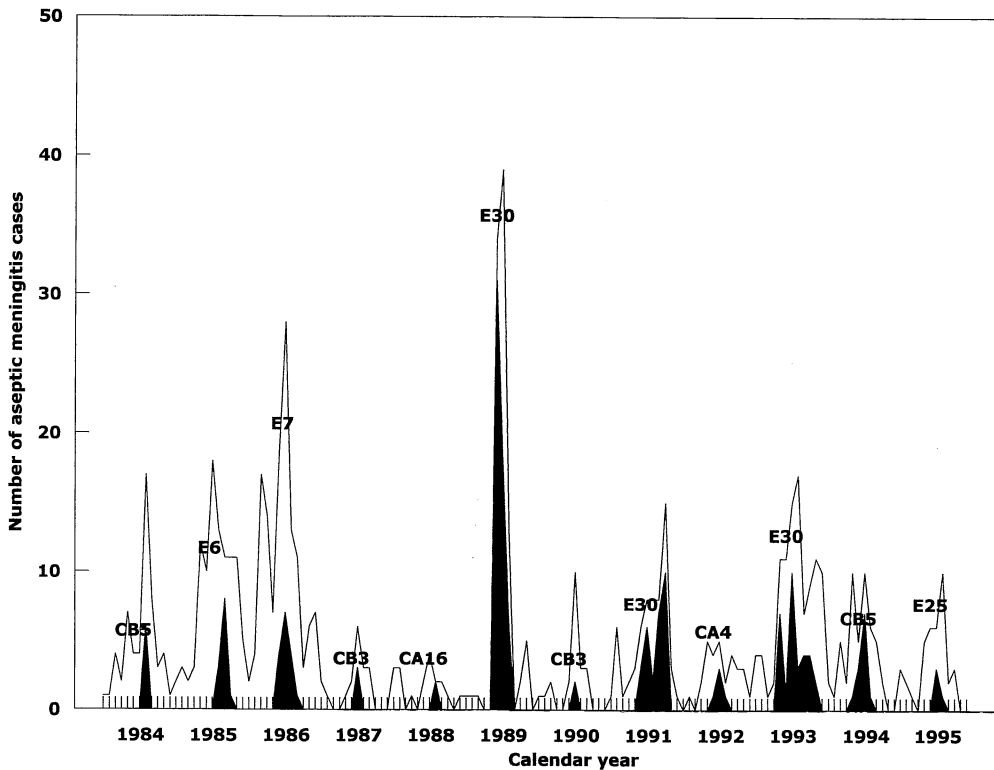


Fig. 3. Monthly incidence of aseptic meningitis and major epidemic virus isolated from 1984 to 1995 in Nara Prefecture.

Solid line and shaded area represent the number of patients and the frequency of the isolation of a main epidemic virus, respectively. The types of enteroviruses isolated most frequently are shown at the top of the peaks.

CA : coxsakievirus group A ; CB : coxsakievirus group B ; E : echovirus.

ルスプール血清(デンカ生研社製, 東京)および単一血清(デンカ生研社製)を用いたマイクロタイター法による中和反応試験で行った¹⁰⁾. 一方, 乳のみマウスからのウイルス分離は, 1検体につき生後24時間以内のdd系マウス3-5匹の背側皮下に, 処理された検体を, 各々0.05mlずつ接種し, 8日間, 四肢, 軀幹の弛緩麻痺の発症を観察することによって確認した. 2代継代培養後もこうした麻痺が出現しなかった場合にウイルス分離陰性とした. ウイルスの同定は感染発症したマウスの皮膚, 頭, 四肢,

尾および内蔵を取り除いて胴体のみとしてから, ハサミでペースト状にし, PBS(-)(磷酸緩衝食塩水, 日水製薬社製, 東京)にて20%サスペンションとした後, 3000rpm, 20分遠心し, その上清をマウス免疫腹水(国立感染症研究所より分与)を用いたマイクロタイター法による補体結合反応試験によって行った¹¹⁾.

結 果

1. 月別にみた無菌性髄膜炎の流行

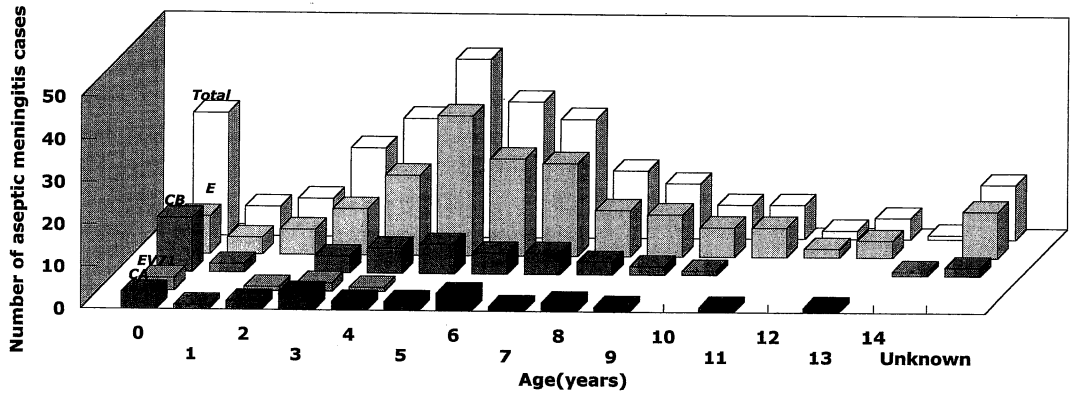


Fig. 4. Age-specific incidence of enteroviral aseptic meningitis among 262 cases from 1984 to 1995 in Nara Prefecture.

CA : coxsackievirus group A; CB : coxsackievirus group B; E : echovirus; EV : enterovirus; Total : sum of CA, CB, E and EV.

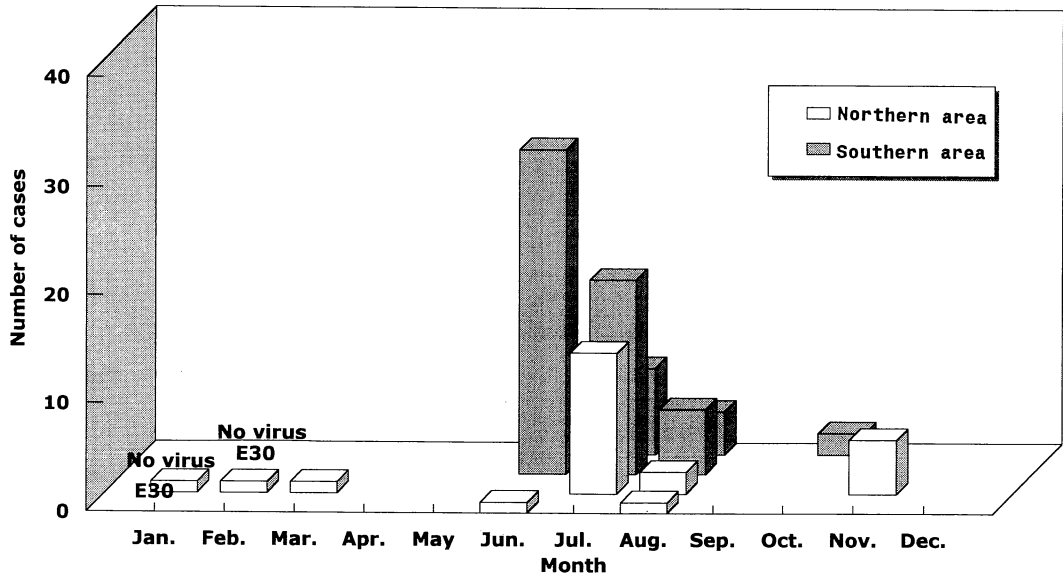


Fig. 5. Monthly incidence of echovirus type 30 isolated from the patients with aseptic meningitis in northern and southern area of Nara Prefecture in 1989.

Northern area : Nara and Koriyama regions; Southern area : Sakurai, Katsuragi and Yoshino-Uchiyoshino regions.

No virus : virus not isolated; E30 : echovirus type 30.

1984年1月から1995年12月の12年間に無菌性髄膜炎患者の届出は749名あり、7月の163名をピークとした夏期流行パターンが明確になった。原因ウイルスは12年間で計296名の髄液から分離され、そのうちEVが262名(88.5%)と最も多く、次いでムンプスウイルスが21名(7.2%)であった。EVの分離状況は患者発生時期と一致し、7月(74名)に最も多かった(Fig. 2)。

2. 年別にみた無菌性髄膜炎の主流行ウイルス

各年に無菌性髄膜炎患者から最も多く分離されたウイルス、すなわち主流行ウイルスは、Fig. 3に示すように、1984年から1995年までの順にCB5、E6、E7、

CB3、CA16、E30、CB3、E30、CA4、E30、CB5およびE25であり、毎年異なっていたが、EおよびCBが多かった。特にE6、E7、およびE30が主流行ウイルスの年次は無菌性髄膜炎患者も多くみられた。

3. 各EVによる無菌性髄膜炎発症の頻度

EVの総分離株数は1,288株で、そのうち無菌性髄膜炎患者から分離されたウイルスの占める割合は20.3%(262株/1,288株)であった。Table 1に示したように、無菌性髄膜炎からの分離ウイルス別に髄膜炎よりの分離株数(A)/総分離株数(B)の割合をみると、E30が83.5%と最も高率で、次いでE6の50.0%、E7の30.5%の

Table 1. Enteroviruses isolated from aseptic meningitis cases, 1984-1995

Virus	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	Total(A)	(B)	A/B(%)
CA2		1											1	96	1.0
CA3														7	
CA4								2	5				7	171	4.1
CA5			1								1		2	58	3.4
CA6		1								1			2	75	2.7
CA7		1	1										2	7	28.6
CA8														13	
CA9			4				1	1		2	1		9	31	29.0
CA10														71	
CA16					2								2	74	2.7
EV71										6	1		7	39	17.9
CB1								1			5		6	22	27.2
CB2				1						1	6		8	41	19.5
CB3				3			2				2	2	9	43	20.9
CB4						2				2	4		8	43	18.6
CB5	6						1				12	1	20	102	19.6
E3														10	
E5								1					1	2	50.0
E6		12							3				15	30	50.0
E7			16									2	18	59	30.5
E9								3		5	4	1	13	30	43.3
E11		1				1				5			7	45	15.5
E16												1	1	12	8.3
E18				2									2	25	8.0
E20														1	
E21														7	
E22								1					1	16	6.3
E25			1									4	5	19	26.3
E30						56		28	1	31			116	139	83.5
Total	6	16	23	6	2	59	4	37	9	53	36	11	262	1288	20.3

A : number of isolates from aseptic meningitis cases.

B : total number of isolates from the cases with herpangina, hand-foot-and-mouth-disease, infectious gastroenteritis, aseptic meningitis and upper respiratory infections.

CA, coxsackievirus group A; EV, enterovirus

CB, coxsackievirus group B; E, echovirus

順であった。E 25 は 26.3, CB 3 は 20.9, CB 5 は 19.6, CA 4 は 4.1 および CA 16 は 2.7 % であった。

4. EV による髄膜炎患者の年齢分布

12 年間の髄膜炎患者のうち EV が分離された 262 名のウイルス別年齢分布を Fig. 4 に示した。年齢を 0, 1 ~ 2, 3 ~ 8 および 9 歳以上に区分し, その観察値と各 1 歳年齢階級別患者数が同一と仮定して求めた期待値との関係を EV 全体でみると, 観察値が期待値を上回った年齢区分は, 0 歳児(期待値 22.6 名に対し観察値 29 名)と 3 ~ 8 歳児(135.8 名に対し 167 名)であった。グループ別にみると CA および CB は 0 歳児, E は 3 ~ 8 歳児において期待値より観察値のほうが高く, それぞれ CA では 2.3 名に対し 4 名, CB では 4.5 名に対し 13 名, E では 91.6 名に対し 119 名であった。E のうち患者数の最

も多くみられた E 30 は 3 ~ 8 歳児で期待値より観察値のほうが高値(56.7 名に対し 78 名)を示した。E 30 の流行年である 1989, 1991 および 1993 年における年齢分布も同様の傾向であった。1 ~ 2 歳児は CA, CB および E とも期待値より観察値のほうが低値を示した。

5. EV 髄膜炎患者の男女比

EV 髄膜炎患者の男女比は, 全体で 1.8 : 1 と男児に多い傾向がみられた。グループ別にみても男児に多く, CA は 4.0 : 1, CB は 2.0 : 1, EV 71 は 2.5 : 1 および E は 1.6 : 1 であった。

6. E 30 による無菌性髄膜炎流行年の地域別分離状況

12 年間で E 30 が最も多く分離された 1989 年の無菌性髄膜炎患者からの E 30 の奈良県下の地域別分離状況を見ると, 6 ~ 8 月の 3 ヶ月間の分離株数および患者数

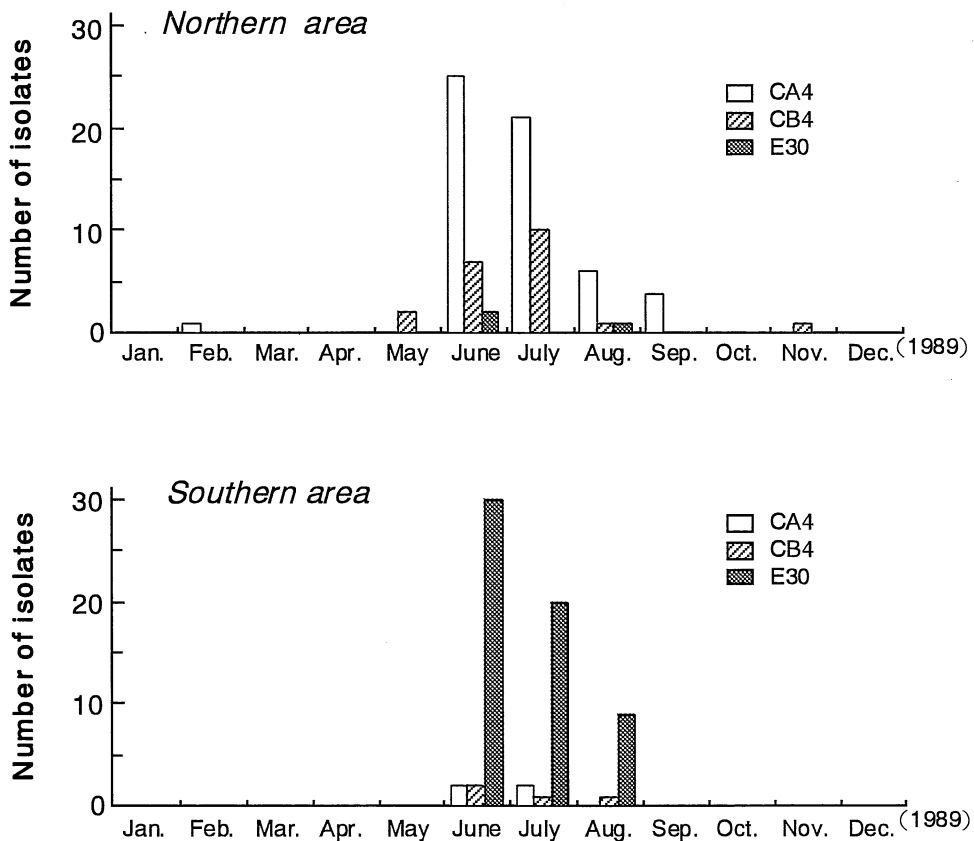


Fig. 6. Geographic features in the isolation of enteroviruses, CA4, CB4 and E30 from the cases with herpangina, hand-foot-and-mouth disease, infectious gastroenteritis, aseptic meningitis and upper respiratory infections in Nara Prefecture in 1989.

CA : coxsakievirus group A ; CB : coxsakievirus group B ; E30 : echovirus type 30. Northern area : Nara and Koriyama regions ; Southern area : Sakurai, Katsuragi and Yoshino-Uchiyoshino regions.

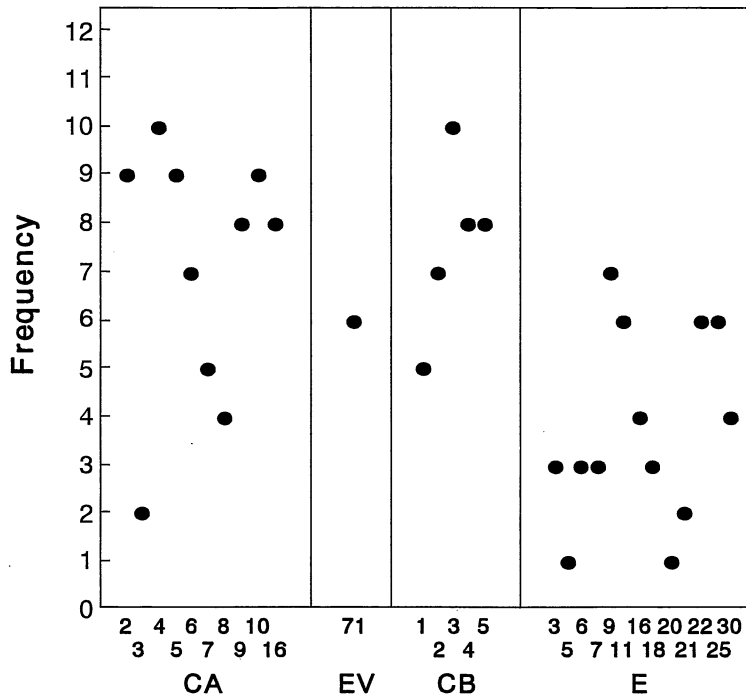


Fig. 7. Frequency of enterovirus isolation in Nara Prefecture from 1984 to 1995.
 CA : coxsakievirus group A ; CB : coxsakievirus group B ; E : echovirus ; EV : enterovirus.

は南部に多くみられた(Fig. 5)。一方、同年の北部および南部における全症例からのEVの分離状況は南部ではE30が圧倒的に多かったが、北部ではCA4およびCB4が多く分離され、E30の分離され始める月と同時期あるいは1ヶ月早い時期から分離され始めた(Fig. 6)。

7. EVの出現頻度

12年間に無菌性髄膜炎、手足口病、ヘルパンギーナ、感染性胃腸炎、上気道炎などのウイルス感染症患者から分離された1,288株のEVについて各ウイルスごとの出現頻度(出現年度数)を検討した。個々のEVが1年1株以上分離された場合を出現頻度1回とした場合の各ウイルスの出現頻度をFig. 7に示した。このうち、無菌性髄膜炎の年次別主流行ウイルスとされたウイルス(Table 1, Fig. 3参照)についてのみ検討すると、12年間のうち6回以上の出現頻度(この期間内で6ヶ年以上にわたりウイルスが分離されたことを意味する)をもつウイルスは、CA4, CA16, CB3, CB5およびE25で、6回未満のものはE6, E7およびE30であった。これらのウイルスは出現頻度より継年または長くて1年おきに出現す

るCA4, CA16, CB3, CB5およびE25と継年でも出現しうがおそらく3~4年ごとに出現してくるE6, E7およびE30の2群に大別できた。

考 察

1. 主流行ウイルス

無菌性髄膜炎は主としてEVの感染によって発症し、本邦での流行の規模と主流行ウイルスは毎年異なることが報告されている¹²⁻¹⁴⁾。奈良県でも同様の結果が得られたが、12年間の調査期間のうち1988, 1990および1995年の3ヶ年が全国レベルでみられた主流行ウイルスと¹⁵⁾異なっていた。すなわち全国レベルでは1988年はE18, 1990年はE30および1995年はCB5が主流行ウイルスであったのに対して、奈良県では分離株数は少なかったものの、それぞれの年でCA16, CB3およびE25であった。全国と都道府県レベルの主流行ウイルスとを比較した福岡県¹⁶⁾と大阪府¹⁷⁾の報告によると、府県レベルの主流行ウイルスが異なる年がそれぞれみられている。従って、EV髄膜炎の主流行ウイルスの動向は全国レベルの

サーベイランスの解析ばかりでなく、都道府県レベルでの詳細な解析により、地域での主流ウイルスの血清型や流行の拡がりをも的確に把握することができると考える。

宮村ら¹⁸⁾は6年間の調査からEVの流行パターンには、毎年分離されるような常在型と、ある程度の流行間隔がみられるサイクル型あるいは突発型に分類できると報告している。今回の無菌性髄膜炎の主流ウイルスについて、12年間での出現頻度を現してみると、CA 4, CA 16, CB 3, CB 5およびE 25のように、1～2年間隔で分離される常在型に当たるウイルスとE 6, E 7およびE 30のように、3～4年の間隔で流行する非常在型に当たるウイルスとに分けることができた(Fig. 7)。また、常在型ウイルスはほぼ毎年分離されていることから、奈良県は常在型ウイルスによって常時汚染され、ヒトでの抗体保有率は非常在型ウイルスよりも高いことが予想され、そのため常在型ウイルスの流行規模は非常在型ウイルスよりも小さいと考えられる。一方、EV髄膜炎患者から分離されたウイルスの占める割合、すなわちEVによる無菌性髄膜炎発症の頻度をみると、E 6, E 7およびE 30は高率で、CA 16, CB 3およびE 25は低率であった(Table 1)。以上のことは、主流ウイルスと患者数の関係に現れており、1988年のCA 16, 1990年のCB 3および1995年のE 25は常在型で、無菌性髄膜炎をあまり引き起こさないウイルスであるため、患者数の少ない地域的流行(散発的)となったものと考えられる。ところが1985年のE 6, 1986年のE 7および1989, 1991および1993年のE 30は非常在型であり、無菌性髄膜炎を引き起こしやすいウイルスのために患者数が多くみられたものと考えられる。しかも全国的にも流行が認められた¹⁵⁾。EVによる無菌性髄膜炎が全国規模の流行になるか、あるいは地域に限定された発生になるかは、すでに述べたように出現頻度および髄膜炎発症の頻度のみならず、ウイルスの伝播力、免疫原性をはじめ、人口密度、気象条件等¹⁷⁻¹⁹⁾も含め、これらの要員が複雑に絡み合っていると考えられている。

2. EV髄膜炎患者の年齢分布

栄²⁰⁾は愛知県への調査に基づき、EV感染症の臨床像と年齢について検討を行っている。それによるとE 9とE 18の場合は、0～1歳児では主として発疹性疾患、3歳児以上では無菌性髄膜炎、E 7とCA 9の場合は、0～1歳児では発疹性疾患、1歳児未満と4～5歳児では無菌性髄膜炎が観察されている。また、渡辺²¹⁾は手足口病とE 11感染症の調査から、EVの血清型の違いによってそれぞれ一定の好発症状・病型があるが、同じ血清型による流行でも、その臨床像には罹患年齢、流行株、流行

年次および流行地域の差異の認められることも少なくないと推測している。Yamashitaら^{22,23)}もE 30の全国調査の中から無菌性髄膜炎は4～7歳児に多い傾向があったと報告している。このようにE 9, E 18, E 7, CA 9およびE 30による無菌性髄膜炎の罹患年齢はいずれも3～8歳児に集中している。著者らの調査でもE 30の成績が、年次別(3ヶ年)に解析しても、こうした従来の知見と一致し、EV全体で0歳児を別にすると3～8歳児に多くみられ、これは乳児から家庭外界へと社会生活の活発になり始める年齢であることに起因していると考えられる。EVは3～8歳児に多くみられたが、EVに感染しても大部分は不顕性感染や通院する程でない軽症で終わってしまうため、無菌性髄膜炎はごく一部の者が発症していることになる。

3. EV髄膜炎患者の男女比

EV髄膜炎患者の男女比はEV全体で男児に高い傾向がみられた。Mcintyreら²⁴⁾はEV全体で1.6:1、Grayら²⁵⁾はEV全体で1.4:1、横田ら²⁶⁾はE 30で1.9:1および本泉ら²⁷⁾はE全体で1.8:1と、国内外を問わずいづれも今回の成績と一致して男児に多い傾向を認めている。しかし、流行後の抗体調査では²⁶⁻²⁹⁾、抗体保有率には性差がないことが報告されている。これらの報告は、男女児の社会的行動の時間的・空間的範囲の違いによってウイルス感染する機会に差があるのではなく、性別、加齢に伴うEVへの感受性の相違、あるいはウイルス血症に対する生体反応の変化等に性差があることを示唆している。

4. E 30の流行時における地域別ウイルス分離状況

ウイルスとウイルスの重感染(混合感染)によってもたらされるウイルス学的効果としては、干渉現象、変異ウイルスの発生およびヘルパーウイルスによる不完全ウイルスの補完がある³⁰⁻³²⁾。このなかで干渉現象を起こす代表的なウイルスペアとしてはエンテロウイルス同士がよく知られている。1989年に無菌性髄膜炎の奈良県内での流行を起こしたE 30の地域別分離状況をみると、6～8月の期間の分離株数および患者数は北部に少ない傾向を示したが(Fig. 5)、全症例からのEV分離状況をみると、北部ではCB 4が5月から、CA 4が6月から多く分離されていた(Fig. 6)。しかも著者らが同年に北部河川のEV季節分布を検討³³⁾したところによれば、CB 4が6月から多く分離され始めた。河川および今回の成績を考慮すれば、北部ではE 30がCB 4およびCA 4によって干渉を受けたものと推測できる。このように地域レベルにおいて干渉作用がみられたことは非常に珍しいことと言えよう。横田ら²⁶⁾も同年のE 30の流行はモザイ

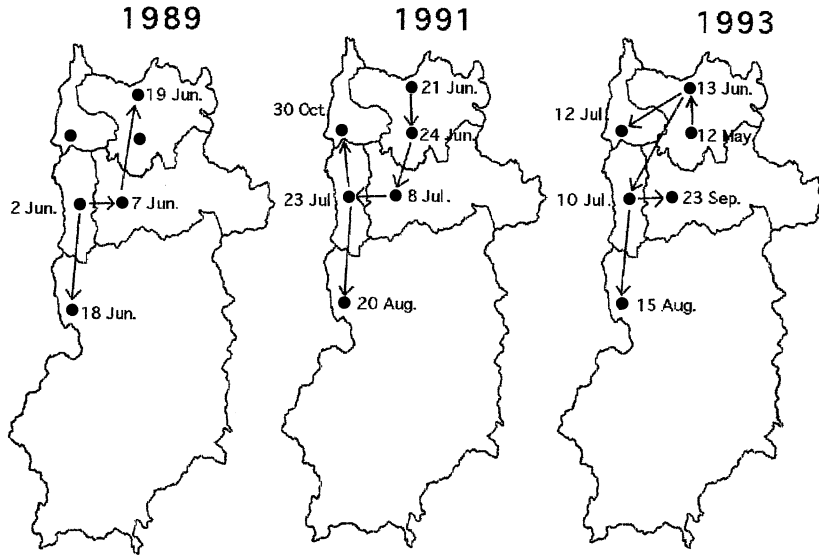


Fig. 8. Spreading patterns of echovirus type 30 in 1989, 1991 and 1993 in Nara Prefecture. The patterns were estimated from the date when the first case was diagnosed as aseptic meningitis in each year. Arrows indicate predicted areas of the spreading.

クの流行を起こしたと述べ、この理由としてはウイルス間の干渉作用を示唆している。Moritsugu ら^{34,35)}や松本ら³⁶⁾も E 30 は他の EV の干渉を受けやすいことを指摘している。

著者ら³⁷⁾は、既報でヘルパンギーナを起こす CA の地域別ウイルス分離状況を検討し、県北部と南部では流行を起こしたウイルスの分離され始める時期が 1～2 ヶ月ずれており、経時的波及が生じていることを指摘した。今回の 1989, 1991 および 1993 年に無菌性髄膜炎の流行を起こした E 30 においても、経時的波及が観察され、1989, 1991 および 1993 年の県北部と南部で分離され始める時期は 17 日～2 ヶ月ずれていた (Fig. 8)。大阪府の E 30 の調査¹⁹⁾では府内全域に流行を波及するのに約 3 ヶ月間要したと報告している。島根県では CA 群は 2～12 週間、CB 3 は 12 週間要している³⁸⁾。この相違の原因は、隣接する地域への連続的な波及の過程を断面的に捕らえた結果によるものと認められ、連続的な波及は地理的な距離に関係し、流行速度はウイルスの種類によって異なると考えられている³⁹⁾。梶原ら⁴⁰⁾は 1994-1995 年冬期シーズンの A 香港型および B 型インフルエンザウイルスの九州全域の波及に要した期間は約 2 週間および 7 週間と報告している。今回の奈良県での E 30 の流行速度はこれより遅い。

以上のことから EV による髄膜炎の伝播速度や流行様式等を検討するには E 30 のような非常在性のウイルスの動向を調べるのがよいと思われる。また、EV は多くの血清型があり、何時どの血清型のウイルスが流行し、どの程度重篤化させるか予測できないウイルスであるためにポリオウイルスを除きワクチン開発が遅れている原因の一つとされていた。しかしながら E 6, E 7 および E 30 のように全国的に無菌性髄膜炎の流行を起こすウイルスに対してはワクチン開発を講じる必要があると思われた。12 年間の全 EV 感染症の調査では E 6, 7 および 30 の流行サイクルはおそらく 4 年前後と予測されたが、今後データの蓄積を計り信頼度確かめたい。

結 論

1984 年 1 月から 1995 年 12 月までの 12 年間に実施された奈良県における無菌性髄膜炎のサーベイランスから分離同定された主流行ウイルスについて疫学的解析をした。

1. 12 年間に無菌性髄膜炎患者は 749 名 (0～15 歳) みられ、7 月の 163 名をピークとして夏期に流行した。ウイルスは 296 名から分離され、そのうち EV は 262 名 (88.5%) と最も多く、分離時期は患者発生と一致していた。主流行ウイルスは毎年異なり、E および CB が多かった。

2. EV 髄膜炎の患者数は、非常在型で無菌性髄膜炎を発症しやすいウイルス、即ち E 6, E 7 および E 30 の場合には多くみられたが、常在型で無菌性髄膜炎を発症しにくいウイルス、即ち CA 16, CB 3 および E 25 の場合には、少なかった。また、EV 髄膜炎の主流ウイルスが全国と奈良県で異なった年は 1988, 1990 および 1995 年であった。このように地域に即したサーベイランスにより全国レベルと同時に都道府県レベルの狭い範囲での主流ウイルスの動向を的確に把握できた。

3. EV 髄膜炎は男児に多くまた年齢は 0 歳児および 3 ~ 8 歳児に多くみられた。

4. 非常在型のウイルス E 30 は他の EV から干渉を受けやすいので、常在型の EV に比べ感染力はより複雑になると考えられる。しかし一旦感染すれば無菌性髄膜炎を発症しやすいと考えられた。

謝 辞

稿を終わるに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました公衆衛生学教室米増國雄教授に心より感謝いたします。また、御指導、御校閲を賜った同教室土肥祥子助教授、車谷典男講師ならびに奈良県衛生研究所今井俊介所長に心より感謝します。さらに、無菌性髄膜炎患者からの検体を採取していただいた奈良県立医科大学付属病院小児科、奈良県立奈良病院小児科、奈良県立三室病院小児科、奈良県立五条病院小児科、大和高田市立病院小児科および天理よろづ相談所病院小児科の諸先生方に深謝します。

本論文の要旨は、第 35 回日本公衆衛生学会近畿地方会(1996 年 5 月, 奈良), 第 55 回日本公衆衛生学会(1996 年 10 月, 大阪), 第 33 回近畿地区ウイルス疾患協議会研究会(1997 年 2 月, 神戸)において発表した。

文 献

- 1) Grist, N. R., Bell, E. J. and Assaad, F. : Prog. Med. Viro. **123** : 114, 1978.
- 2) 中野省三 : 日児誌. **85** : 1686, 1981.
- 3) 鳥居昭三 : 周産期医学 **17** : 343, 1987.
- 4) 中尾 亨 : 日本臨床 **21** : 1952, 1963.
- 5) 渡辺 悌吉 : 総合臨床 **33** : 2457, 1984.
- 6) Yamashita, K., Yamadera, S., Kato, N., Akatsuka, M. and Yamazaki, S. : Jpn. J. Med. Sci. Biol. **43** : 51, 1990.
- 7) Schoub, B. D., Johnson, S., Mcanerney, J. M., Dossantoos, I. L. and Klaassen, K. I. M. : J. Hyg. Camb. **95** : 447, 1985.

- 8) 森田盛大, 佐藤宏康, 安部真理子 : 臨床と微生物 **16** : 59, 1989.
- 9) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課 : 平成 5 年感染症サーベイランス事業年報 p313, 平成 8 年 3 月.
- 10) 北原典寛 : ウイルス実験学総論. 丸善, 東京, p260, 1973.
- 11) 鈴木利壽, 齊藤直喜, 小田和正, 高宮 篤 : 臨床とウイルス **11** : 237, 1983.
- 12) 浦野 隆 : 臨床とウイルス **23** : 141, 1995.
- 13) 原 稔, 山下和予 : 医学のあゆみ **142** : 553, 1987.
- 14) 山下和予, 宮村紀久子 : モダンメディア **38** : 165, 1992.
- 15) National Institute of Health and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health and Welfare : Jpn. J. Med. Sci. Biol. 1984-1995.
- 16) 千々和勝己, 梶原淳睦, 多田俊助, 福吉成典, 高橋克巳 : 臨床とウイルス **16** : 514, 1988.
- 17) 峯川好一, 山崎謙次, 大石 功, 東 逸男, 柴田忠良, 原 嘉宏, 小田美光 : 臨床とウイルス **20** : 400, 1992.
- 18) 宮村紀久子, 山寺静子 : モダンメディア **35** : 60, 1989.
- 19) 峯川好一, 山崎謙次, 大石 功, 東 逸男, 柴田忠良, 原 嘉宏, 小田美光 : 臨床とウイルス **20** : 412, 1992.
- 20) 栄 賢司 : 感染症誌 **66** : 1670, 1992.
- 21) 渡辺悌吉 : 臨床とウイルス **22** : 437, 1994.
- 22) Yamashita, K., Miyamura, K., Yamadera, S., Kato, N., Akatsuka, M., Hashido, M., Inouye, S. and Yamazaki, S. : Jpn. J. Med. Sci. Biol. **47** : 221, 1994.
- 23) Yamashita, K., Miyamura, K., Yamadera, S., Kato, N., Akatsuka, S., Inouye, S. and Yamazaki, S. : Jpn. J. Med. Sci. Biol. **45** : 151, 1992.
- 24) McIntyre, J. P. and Keen, G. A. : Epidemiol. Infect **111** : 357, 1993.
- 25) Gray, J. A., Moffat, M. A. J. and Sngster, G. : Scot. Med. J. **14** : 234, 1969.
- 26) 横田陽子, 武薗好美 : 臨床とウイルス **22** : 177, 1994.
- 27) 本泉 健, 猪狩浩周, 須釜久美子, 馬庭良子, 太神和廣, 菊池辰夫 : 臨床とウイルス **16** : 215, 1988.
- 28) 国富泰二, 山本裕子, 小谷信行, 石田純郎, 上羽修, 濃野 信 : 臨床とウイルス **16** : 354, 1988.
- 29) 佐藤宏康, 齊藤博之, 森田盛大 : 臨床とウイルス **21** :

- 13, 1993.
- 30) 千葉峻三：臨床とウイルス 15：148, 1987.
- 31) 川名林治, 松本一郎：治療 54：125, 1972.
- 32) 川名林治, 松本一郎, 宮杜牧人：小児医学 16：555, 1983.
- 33) Tani, N., Dohi, Y., Kurumatani, N. and Yonemasu, K.：Microbiol. Immunol. 39：577, 1995.
- 34) Moritsugu, Y., Komatsu, T., Karasawa, T., Hara, M., Tsuchiya, K., Tsuchiya, Y., Nakao, C., Soda, K. and Tagaya, I.：Jpn. J. Med. Sci. Biol. 23：147, 1970.
- 35) 森次保雄, 小松俊彦, 甲原照子, 多々谷勇, 三木康, 吉田英一, 中尾智恵子：日医新報 2512：45, 1972.
- 36) 松本一郎, 柳原 敬, 樋口淳子, 樋口太郎, 藤原実, 牟岐和房, 堤 玲子, 佐藤盛大, 川名林治, 斉藤幸一：臨床とウイルス 22：69, 1994.
- 37) 谷 直人, 島本 剛, 井上凡己, 市川啓子, 中野守, 森居京美, 市村國俊, 西井保司, 富田 晋：日本公衛誌 40：507, 1993.
- 38) 飯塚節子, 板垣朝夫, 五明田幸, 河本 歩, 石田茂, 西野泰生：臨床とウイルス 20：s13, 1992.
- 39) 板垣朝夫, 飯塚節子, 五明田幸, 石田 茂, 池田義文, 野田 衛, 松石武昭, 栗村 敬：臨床とウイルス 17：302, 1989.
- 40) 梶原淳睦, 石橋哲也, 濱崎光宏, 船津丸貞幸, 上田竜生, 西村浩一, 小野哲郎, 吉野修司, 山本正悟, 山之内成子, 蔵元 強, 大野 淳, 徳村勝昌, 中村悦子, 仮屋園弘志, 下原悦子, 梶原一人：感染症誌 69：1244, 1995.