

昭和44～45年、秋田県内に於ける Hand-Foot and Mouth Disease (HFMD) の流行状況とCoxsackie A-16に関する 疫学的観察

秋田県衛生科学研究所

秋田県立中央病院中央検査部

須 藤 恒 久

秋田県立中央病院中央検査部

森 田 盛 大

秋田県衛生科学研究所細菌病理科

坂 本 昭 男

原 田 誠三郎

昭和44年初夏に突如として現われ、翌45年秋迄の間に殆んど全県下に広がり、母親たちは勿論、小児科、皮膚科の医師迄も奇病の流行に驚きの目を見張る中に、彗星のように去って行った子供に特有な病気が即ちHand-Foot and Mouth Disease (HFMD)である。この病気の日本名はまだなく、HFMDの順に手足口病などと直訳されている。数多いウイルス性疾患の中で、此の度流行したこのHFMD程特徴的な病気で急速に全国を席卷し去った疾患は恐らくこれ迄に類がなく、我国の臨床ウイルス学史上特記すべき事柄として記録されるであろう。国立予防衛生研究所腸内ウイルス部が主催して行なった全国的なアンケート調査結果によると、今回臨床的に診断されたHFMDの症例数は実に8,495名に達して居り、実際の患児数はこの数の数倍以上に及ぶことは間違いないものと思われる。

我々も、県内の小児科、及び皮膚科の各位の御協力を得て、本病の本県内での流行状況を把握すると共に、本病の原因であるCoxsackie A-16 (Cox A-16)に関して若干の疫学的観察を行なったので、その結果の概要を報告する。

調査方法

県立中央病院及び秋田市中通病院で診療された症例について行なったウイルス分離、及び血清学的検査法や、県内在住者血清の、Cox A-16標準株、或は分離株に対する中和抗体、補体結合抗体(CF)などの方法は、すべて前報²⁾にのべた通りである。

一方臨床的に確認されたHFMD症例について年令、発病時期、などについて、県内各地域の小児科或は皮膚科医の許に、アンケート方式で調査を依頼した処、36名の方々から回答が寄せられたので、これに基づいて集計分析を行なった。

結果

A) アンケート調査の結果

1) 罹患者数と年令分布

临床上HFMDと診断されたものは、表1の如く、総計848名に上ったが、年令分布は表2の如くで0～2才に集中していた。

表1 秋田県内で観察されたHFMD症例の地区別分布
(昭和43年9月～昭和45年11月)

地 区 名	報 告 医 療 機 関 数	H F M D 例 数
鹿 角 郡	1	0 ?
大 館 市 郡 北 秋 田	4	2 4
能 代 市 郡 山 本	1	3 0
男 鹿 市 郡 南 秋 田	2	7
秋 田 市 郡 河 辺	1 6	3 7 8
本 荘 市 郡 由 利	3	6 5
大 曲 市 郡 仙 北	3	1 8 4
横 手 市 郡 平 鹿	4	5 5
湯 沢 市 郡 雄 勝	3	1 0 5
計	3 7 (内 1 は中央病院)	8 4 8

表2 HFMD症例の年齢別分布※

年 令	例 数
0	1 4
1	2 3
2	1 2
3	6
4	6
5	2
6	2
:	
9	2
:	
1 6	1
計	6 8

※アンケート中年令に関して記載あった68例
についての集計

2)地域的分布

県内8市9郡中、鹿角郡と北秋田郡での状態は把握されなかったが、恐らく全県下で患者が発生したものと推定される。

3)罹患時期

最初の症例は昭和43年9月秋田市でみられ、昭和44年6月～11月に散発し、次で昭和45年は5月～11月特に7月～8月に大流行的に発生している。

B)ウイルス学的調査結果

1)ウイルス分離と血清抗体検査結果

昭和44年中には前報の如く6例について、又昭和45年中には9例についてウイルス分離を試み、全例の水疱からのウイルス分離に成功した。水疱以外の分離材料からも表3の如く分離し総計36検体から28株をVero細胞で分離した。

表3 HFM D症例よりのウイルス分離結果

年 令 性	発 症 年 月 日	ウ イ ル ス 分 離 (Vero細胞)			
		採取病日	水 疱	口 腔 拭	糞 便
6 m	69.6.17	4	○		
0-8 f	8.25	4	○○○		
4 m	8.31	2	○○	○	
0-11 m	9.7	5	○	○	
0-10 m	9.28	3	○	×	○
0-10 m	11-8	4	○	○	
4 f	70.4.29	4	○	×	
2 m	5.23	4	○×	×	
0-1 m	5.25	6	○	×	
3 m	5.29	1	○	○	
6 m	6.1	5	○○	×	
4 m	6.24	2	○×	○	
2 f	7.6	2	○	○	
3 m	7.10	4	○	×	
0-10 f	9.8	4	○○		○
15 症 例		陽性数 検体数	$\frac{20}{22}$	$\frac{6}{12}$	$\frac{2}{2}$

○：分離陽性
×：分離陰性

ペア血清の得られた症例についてCox A-16標準株と分離株に対する中和及びCF抗体の検索を行なった。表4に示す如く、中和抗体価は、標準株を用いた場合にのみ測定され、しかも、ウイル

スの分離された急性期にも抗体価を認め得た例が多かったことは注目すべきことである。CF抗体価は標準株でも分離株でも大差なく、回復期の上昇も認め得た。

表4 HFM D症例の血清抗体価の推移

症 例 NO.	年 令 性	採 血 病 日	50 % 中 和 抗 体 価			C F 抗 体 価		
			COX. A-16	1352 [⊗]	1551 [⊕]	COX. A-16	1352 [⊗]	1320 [⊕]
52 [⊕]	6 ♂	4	32	n.d.	n.d.	8	< 8	< 8 [⊕]
		21	32			16	16	16
71	0-8 ♀	4	< 8	< 2	n.d.	< 8	< 8	< 8
		19	16	< 2		8	8	< 8
72 [⊗]	4 ♂	2	< 8	< 2 [⊗]	n.d.	16	< 8 [⊗]	8
		13	32	< 2		32	16	16
74	0-11 ♂	5	16	< 2	n.d.	n.d.	< 8	< 8
		21	32	< 2			16	16
80	0-10 ♂	3	16	n.d.	n.d.	8	< 8	< 8
		17	16			16	8	< 8
408	0-10 ♂	3	32	n.d.	n.d.	8	< 8	< 8
		17	16			16	16	8
31	2 ♂	4	8	n.d.	< 2	8	< 8	< 8
		17	45		< 2	16	16	16
41 [⊕]	4 ♂	1	< 2	n.d.	< 2 [⊕]	8	< 8	< 8
		15	22		< 2	16	16	16
49	3 ♂	4	6	n.d.	< 2	8	< 8	< 8
		18	45		< 2	16	16	16

⊕, ⊗, ⊕...Homo分離株

全例水疱よりウイルス分離陽性

2)集団に於けるCox A-16に対する中和抗体及びCF抗体の年齢別保有率

昭和42年、43年及び44年に秋田県内4地区在住の小児計258名から採取し、-20°Cに保存してあった血清について、Cox A-16標準株に対する中和抗体の4倍スクリーニングを行ない、HFMDの原因ウイルスたるCox A-16に対する免疫状況を調査した。その結果は図1に示した如く、各年次に於ても年齢別抗体保有率曲線は麻疹或は生ワクチン普及以前のポリオウイルスに対するそれと同様な曲線であり、Cox A-16は決して極く最近我国に浸入して来たウイルスではなく、従前から住民の間に浸淫していたウイルスであることが明らかになった。次に昭和44年に県立中央病院で診療をうけた患者から種々の検査のため採取された後保存していた血清133件についてCox A-16標準株と分離株に対するCF抗体保有率を調査した結果は図2に示した如く、4~5才児は80%の陽性率を示していた。これらの事実、Cox A-16はHFMD以外の疾患又は不顕性感染の形で我国に広く行きわたっていたウイルスであることを示すものである。

一方、Cox A-16標準株に対して、中和抗体価を保有していた血清の一部について、今回水疱から分離されたウイルス株の代表1352株を抗原として中和抗体を測定した結果は、図3の如く、分離株に抗体価を示し得た例は1例もなかった。このことは分離株と標準株の抗原性の相異を示すものである。

考案

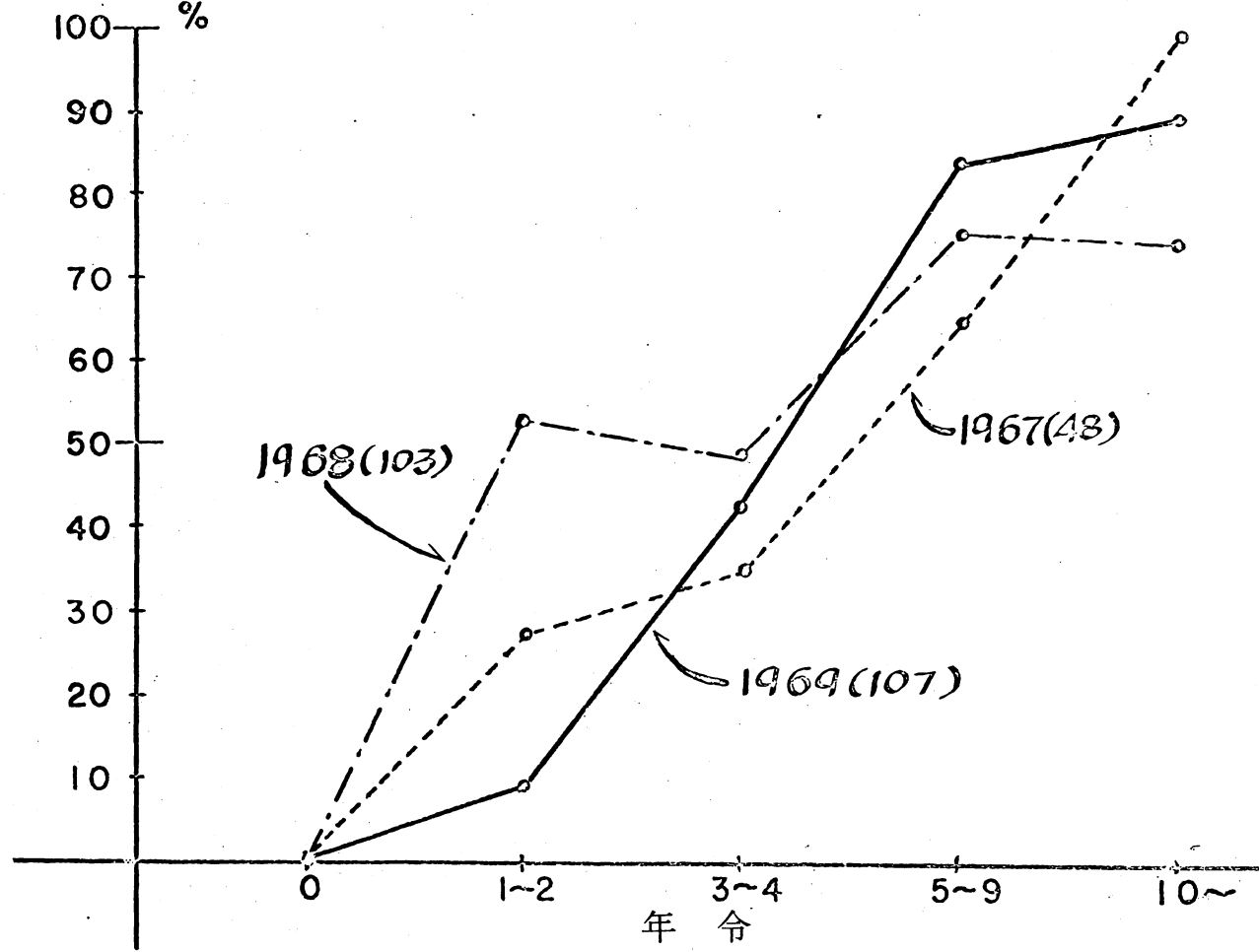
この疾患の歴史は世界的にも新しく、我国でも今迄殆んどなかった病気であって、去る昭和38年に初めて東京の2例が報告された後昭和41年に郡山、42年に埼玉、静岡、大阪などの小流行が報告され、43年には九州、大阪、名古屋、金沢、北海道などで散発的に発生していた。この温和なHFMDが何故か突然にあの特徴ある病像を全国に繰り出し僅か2年で全国を席捲した未消滅した

様は正に『流行病』の典型であった。腸内ウイルスで、殆んど単一の病状を示し、かくも激しい流行を起した例は恐らく類をみたいであろう。まだ推定の域を出ないが、これ迄のDataからその理由について考えると、以前から我国に広く行きわたっていたと推定されてCox A-16とは異なった性状のCox A-16変異株の出現が大流行の原因となったものと考えられる。その変異株の性状は、中和抗体との結合能が小さく、皮膚の組織に親和性があり、しかもVire-miaも起し易いような株の如くに思われるのである。単にCox A-16が最近初めて我国に浸入して来たためではなからうかと云う推察は、本病流行以前に殆んど年長児や成人が抗体を保有していたことから否定し得よう。しかし此度の流行株は中和され難い変異株ではなからうかと云う考えに対しては、我々がいま迄に得たDataがこれを支持するけれども、継代又は実験に用いた細胞による宿主依存変異ではないかと云う考え方もあり得よう。今の流行株は特に皮膚親和性が大であるとする証據はないが、発病から5~6日経過した水疱からでも容易にウイルスが分離されることは、明らかに皮膚組織でよくウイルスが増殖していることを示すものである。しかもこのウイルスが皮膚から分離された時点に於て、血液中には標準株を用いて測定する限り、中和抗体価もCF抗体価も存在していると云う事実は、流行株の被中和能の低いことを示していると云い得るのではなからうか。分離株と標準株とのウイルス学的な他の性状として、プラークの形態増殖などについても若干の実験を行なったが、本症の大流行につながる如き根本的な相異を認める迄には至っていない。

ともあれ、彗星の如く突如として現われて大流行を起したHFMDは感染と発病、免疫と感受性などに問題を投じたまま既に去ってしまい、貴重な水疱も写真で見る以外に全く検体採取と保存の重要性を今更ながら痛感させられるのである。

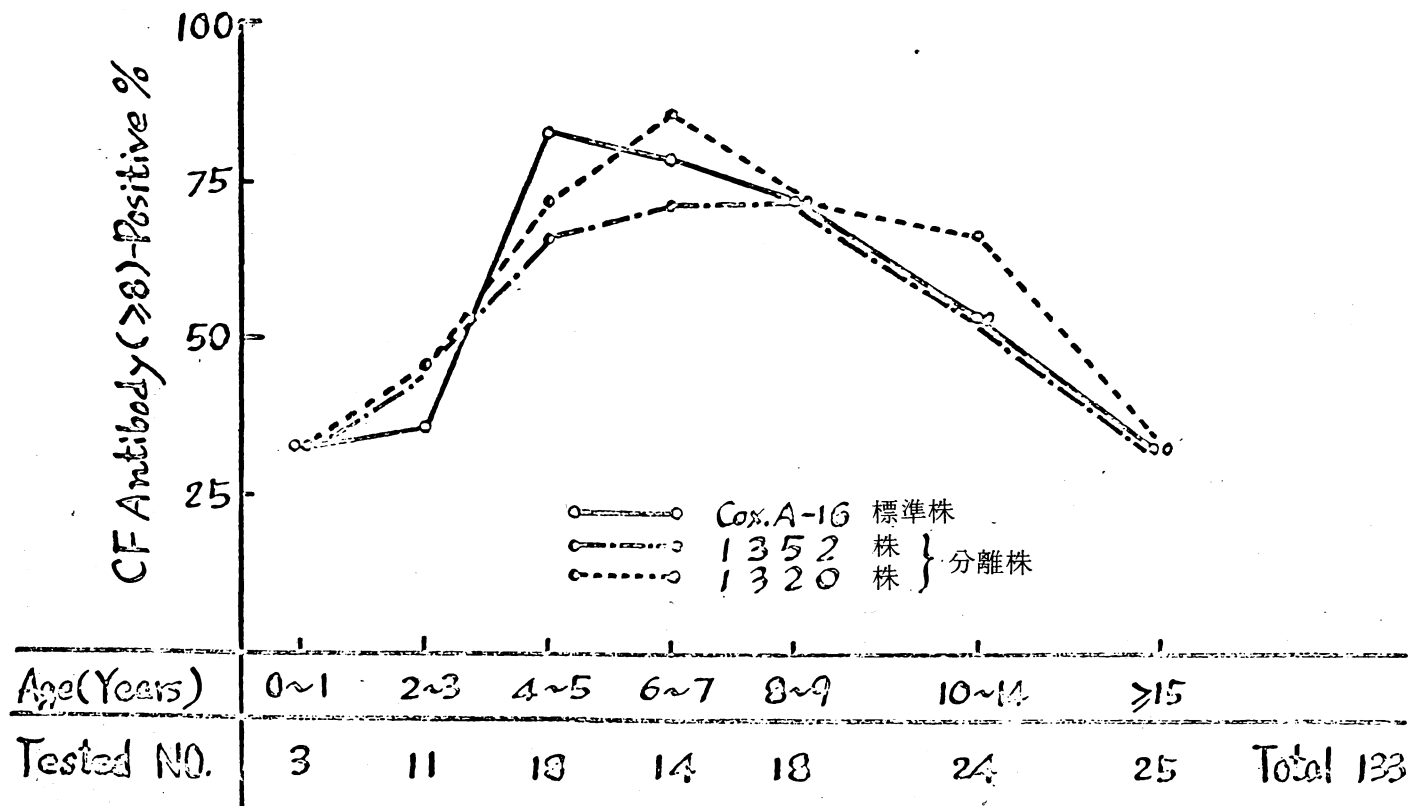
Coxsackie A-16(標準株)に対する中和抗体保有分布
(秋田県健康住民, 1967, 68, 69)

Cox. A-16 NT>8

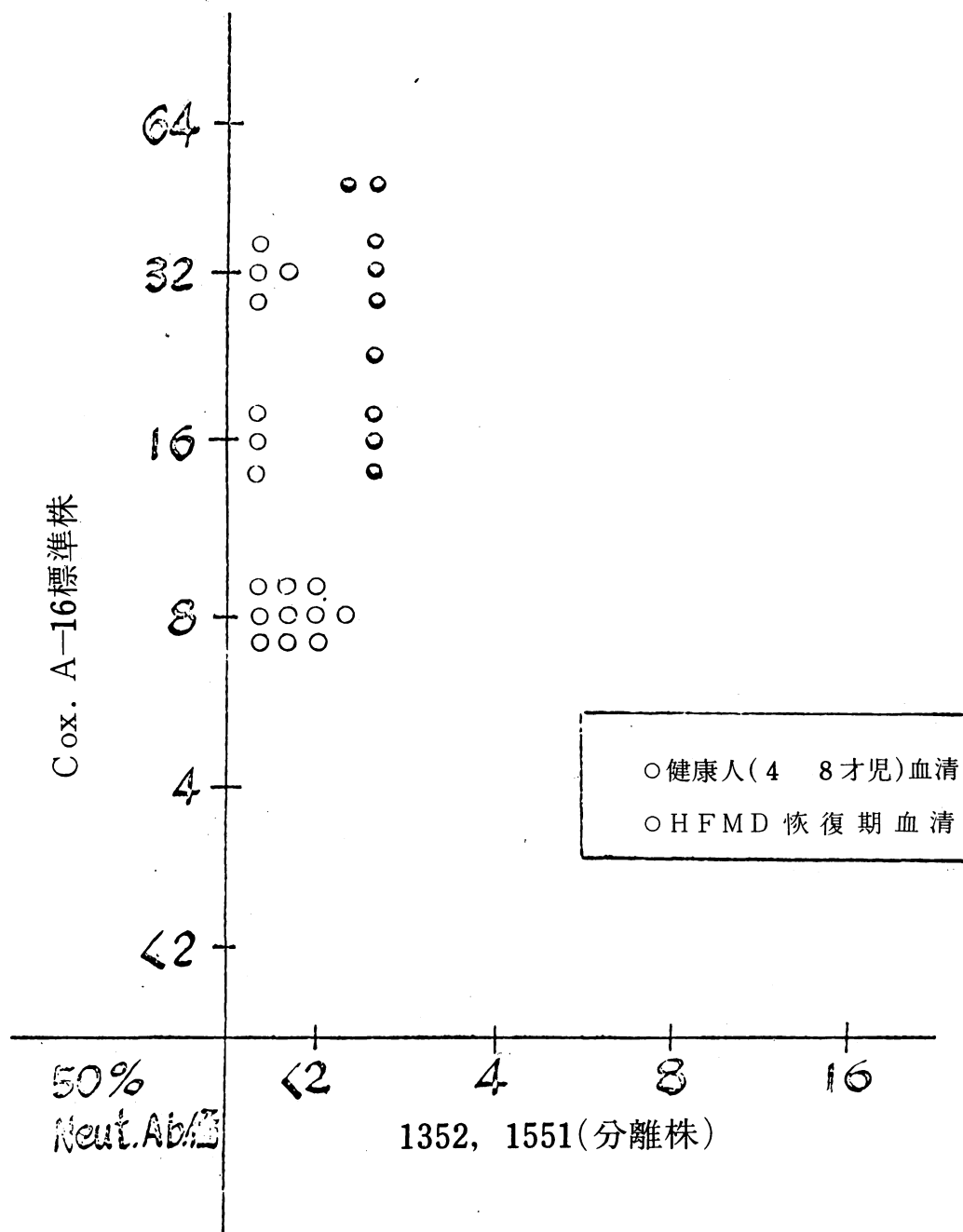


Cox. A-16標準株及びHFMD分離株に対するCF抗体保有分布

(1969年11月, 秋田県病)



Cox. A-16標準株及び分離株に対する健康人及び
HFMD患児恢復血清の中和抗体価比較



総括

1)昭和44～45年全国的に大流行したHand-Foot & Mouth Diseaseは本県内でも同時期に流行し、県内全域で848名の罹患者が観察された。その罹患年齢は0～2才に集中していた。

2)15例の患者についてウイルス分離を行ない、全員からウイルス分離に成功した。

3)流行株は被中和能の低いCox A-16変異株と思われる

4)秋田県住民についてCox A-16標準株に対する年令別中和抗体保有率を調査した結果、Cox A-16と云うウイルスは従来から、広く県内に浸淫していたものであり、新しく浸入して来たものではないことが示された。

5)現在迄に得られたDataにもとづき、今回のHFMDの大流行の原因に関して若干考察を加えた。

表5 HFMD調査に回答をいただいた方々(敬称略順不同)

小 児 科 関 係		皮 膚 科 関 係	
氏 名	地 区	氏 名	地 区
田 村 全	秋 田 市	石 田 昭 雄	秋 田 市
池 田 和 子	〃	窪 田 紀 二	〃
赤 羽 仁 三	〃	関 村 平	〃
小 川 英 子	〃	高 橋 章	〃
長 沼 雄 峰	〃	霜 田 春 男	〃
岩 渕 和 子	〃	岡 田 正	〃
砂 押 浩	〃	谷 中 秀 治	〃
村 山 徳 治	〃	松 田 健 彦	本 荘 市
岡 村 敏 弘	本 荘 市	斎 藤 敏 孝	男 鹿 市
伊 藤 雄 一	由利・大内町	西 村 英 三	船 川
石 岡 好 憲	湯 沢 市	斎 藤 敏 昭	湯 沢 市
佐 藤 徹 郎	〃	針 生 敬 三	横 手 市
渡 辺 稔	平鹿・大雄村	最 上 普	大 曲 市
千 葉 二美夫	横 手 市	楊 善 清	能 代 市
加賀谷 永	〃	伊 藤 勇	大 館 市
五十嵐 常 雄	大 曲 市	荒 川 保 徳	〃
小山田 富 彦	〃		
柿 崎 善 明	森 吉 町		
大 村 達 雄	大 館 市		
高 松 秀 寿	花 輪 町		

今回のHFMDの検索にあたり、秋田県立中央
病院皮膚科長 稲葉肇博士の絶大なる御協力をい
ただきましたことを深く感謝致します。更にアン
ケート調査には表記の諸先生より御回答をいた
だきましたことを厚く御礼申し上げます。(表5)

引用文献

- 1)多ヶ谷勇、森次保雄、私信
- 2)須藤恒久、他、秋田衛研所報、14、75、1,970
- 3)須藤恒久、森田盛大、日本臨床