

秋田県におけるCoxsackie A群ウイルスの侵襲像について

佐藤 宏 康* 原田 誠三郎* 安部 真理子*
後藤 良一* 森田 盛大*

I 緒 言

エンテロウイルス感染症から分離される非ポリオウイルスのうち、Coxsackie(Cox.)A群ウイルスが最も多く分離されている。¹⁾しかし、それにもかかわらず、Cox.A群ウイルスの分離同定には哺乳マウスを用いるため、多大の費用と人手が必要である。このため臨床ウイルス学分野の中ではとり残された部分の一つといわれている。本報では、病原微生物定点観測調査で得られた1976年から1983年までの成績のうち、ヘルパンギーナを中心とするCox.A群ウイルスの侵襲状況について興味ある知見を得たので、報告する。

II 材料と方法

A. 分離材料

Cox.A群ウイルスの感染が疑われる疾患を中心として、1976年7月から1983年3月までに採取した咽頭拭い液と一部糞便の総計2348検体を用いた。

B. 方 法

1. Cox.A群ウイルスの分離同定

分離には当所で繁殖、維持管理したdd系マウスから生まれた生後72時間以内の哺乳マウスを用いて既報²⁾に準じて行なった。また、同定は後述のごとく作製した各抗血清の50~100単位を用いて既報²⁾に準じて行なった。

2. 同定用抗血清の作製方法

予研より分与されたCox.A-1(Tompkins), Cox.A-2(Fleewood), Cox.A-3(Olson), Cox.A-4(High point), Cox.A-5(Swartz) Cox.A-6(Gdula), Cox.A-7(Parker), Cox.A-8(Donovan), Cox.A-9(Griggs), Cox.A-10(Kowalik), Cox.A-12(Texas-12), Cox.A-16(G-10), Cox.A-19(Dohi)の各株を哺乳マウスに接種、発症後Torsoを10%乳剤とし、ダイフロン2回処理した遠心上清を免疫抗原とし、Freundのcomplete adjuvantあるいはincomplete adjuvantを加えて家兎に免疫した。30日後耳静脈に生ウイルスを追加免疫し、7日後に全採血して得た。

3. Cox.A群以外のウイルス検査方法及び細菌学的検査方法

すべて既報²⁾に準じて行なった。

C. Cox.A群ウイルスの全国分離情報

1976~1978年までは「医学のあゆみ」に掲載されたエンテロウイルスを中心とした国内ウイルス分離状況から、また、1979~1983年までは微生物検査情報システム化に関する研究班発行の病原微生物検出情報月報より集計した。

III 成 績

Cox.A群ウイルスがいかなる疾患から、いかなる割合で分離されたかを図1に示した。総検体数2348件中、Cox.A群ウイルスが分離されたのは238検体10.1%であった。Cox.A群ウイルスが各々の疾患に占める割合はへ

疾 患 名	検体数	Cox. A群ウイルス分離率(%)			
		20	40	60	80
ヘルパンギーナ	176	■	■	■	■
手足口病	148	■	■	■	■
夏 か ぜ	50	■	■	■	■
口 内 炎	125	■	■	■	■
扁桃炎	212	■	■	■	■
上 気 道 炎	342	■	■	■	■
咽 頭 炎	648	■	■	■	■
免 疹 症	97	■	■	■	■
気 管 支 炎	155	■	■	■	■
腺窩性アングーナ	49	■	■	■	■
大 腸 炎	51	■	■	■	■
百日咳	295	■	■	■	■
計	2348	■	■	■	■

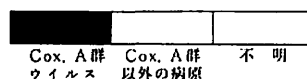


図1. 疾患別Cox.A群ウイルス検出頻度
(1976~1983)

* 衛生科学研究所

ヘルパンギーナ50.0%,手足口病33.1%,夏かぜ10.0%,次いで口内炎8.8%であった。一方, Cox.A群ウイルス以外の病原が推定されたのは2348検体中820検体34.9%であった。例えば, ヘルパンギーナではCox.B群ウイルス, 手足口病ではEnterovirus71型, 夏かぜではCox.B群ウイルスやECHOウイルスが多かった。口内炎では単純ヘルペスウイルスが分離され, 特に冬期の口内炎患児では分離ウイルスのすべてが単純ヘルペスウイルスであった。また, 扁桃炎, 上気道炎, 咽頭炎, 腺窩性アンギーナからはA群溶連菌が多く分離された。

次に, 型別, 疾患別にCox.A群ウイルスの検出頻度を図2に示した。ヘルパンギーナではCox.A-10型が最

Cox.A-5型が分離同定された。

Cox.A群ウイルスの分離状況を図3に示した。すなわち, 分離されたCox.A群ウイルスは多い年で6種類, 少ない年で3種類であった。また, Cox.A-2型は7年間隔, Cox.A-4型と10型は3年に1回の割合で大きく流行する傾向が認められた。

一方, Cox.A群ウイルスの分離状況を全国と比較して図4, 5に示した。分離傾向が全国とはほぼ一致しているのはCox.A-4型, また, 全国とはほぼ同一時期かその前後に秋田県内でも比較的分離される型はCox.A-10型と16型であった。一方, 全国的に毎年のように分離されるが, 秋田県内では数年間隔で分離される型, すなわち不一致型はCox.A-2型, 5型, 6型, 9型などであった。分離傾向が一致または比較的一致するCox.A-4型, 10型, 16型についてみると, 本県での分離は全国の分離より1~2カ月遅れる傾向にあった。

組織培養では分離され難いCox.A群ウイルス, すなわち, Cox.A-9型, 16型を除く186株について, その検出頻度を年令別に図6に示した。型別検出頻度はCox.A-10型, 2型, 4型, 5型, 6型の順であった。いずれの型でも1才にピークが認められ, 41.1%を占めた。また, 3才以下は全体の75.8%であった。

各年ごとの各型の侵淫傾向をみるため, その年の各型の分布率を求め, 50%以上を主流行株, 50~25%を副流行株, 25%未満を低侵淫株として分け図7に示した。Cox.A-2型, 4型, 6型および, 10型の各株はいずれも主流行株となりうることを, 主流行株となった翌年にはそのウイルスは検出されないことが観察された。また, Cox.A-4型, 10型はほぼ3年に1回の周期で主流行株, または副流行株となって侵襲することが示された。

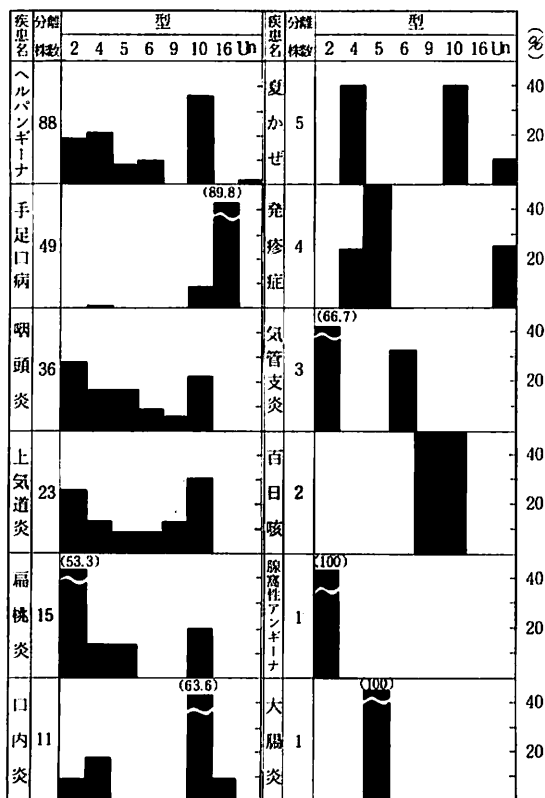


図2. Cox.A群ウイルス型別, 疾患別頻度(1976~1983)

も多く分離され, 当該疾患から分離されたCox.A群ウイルスの41%を占めた。組織培養で増殖可能なCox.A-9型や16型は分離されなかった。また, 手足口病ではCox.A-16型が89.8%を占め, 次いでCox.A-10型の8.2%であった。咽頭炎や上気道炎からは多種類のCox.A群ウイルスが分離された。また, 扁桃炎からはCox.A-2型, 口内炎からはCox.A-10型が多く分離された。例数は少ないが, 夏かぜからはCox.A-4型, 発疹症からは

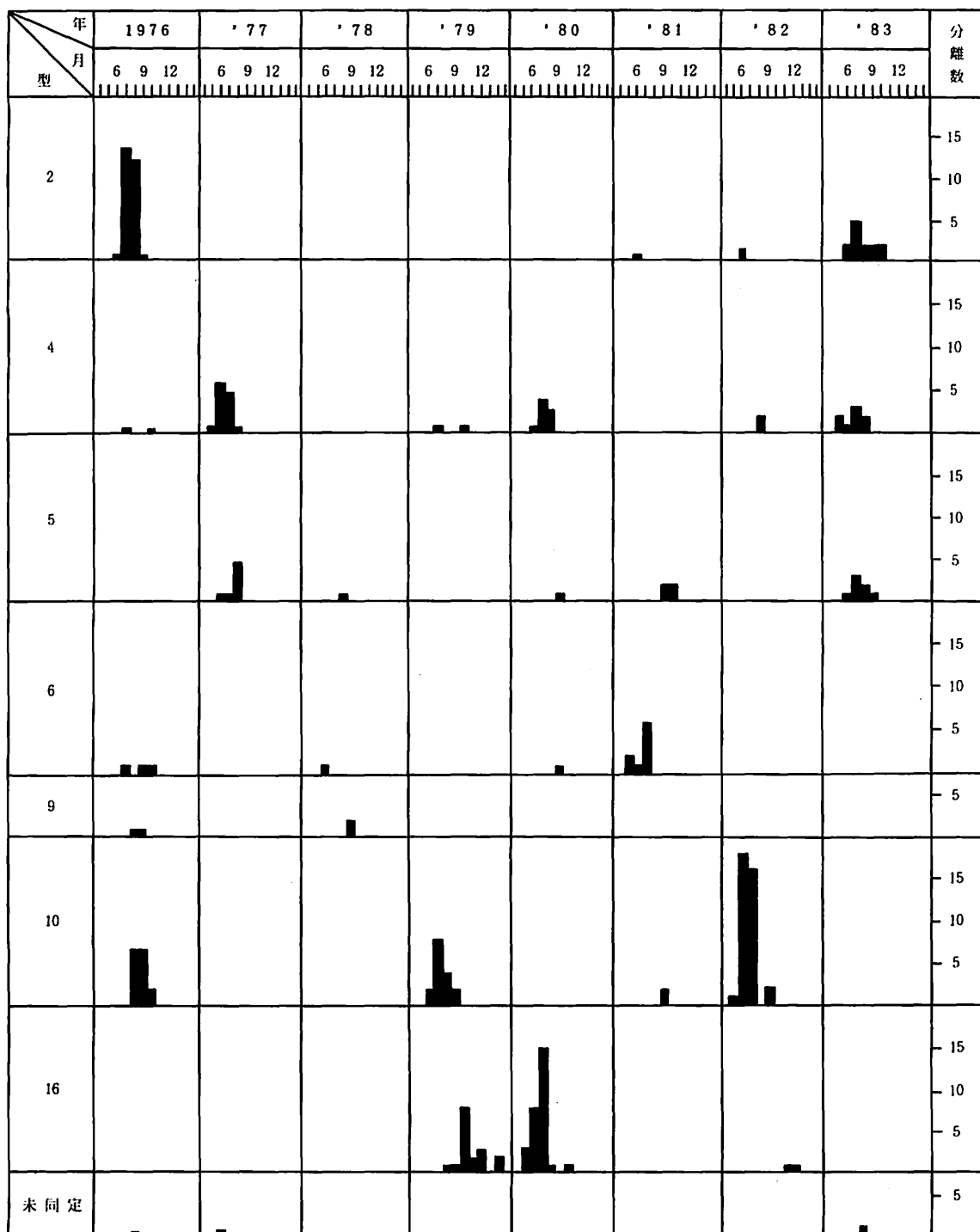


図 3. Cox.A 群ウイルス分離状況

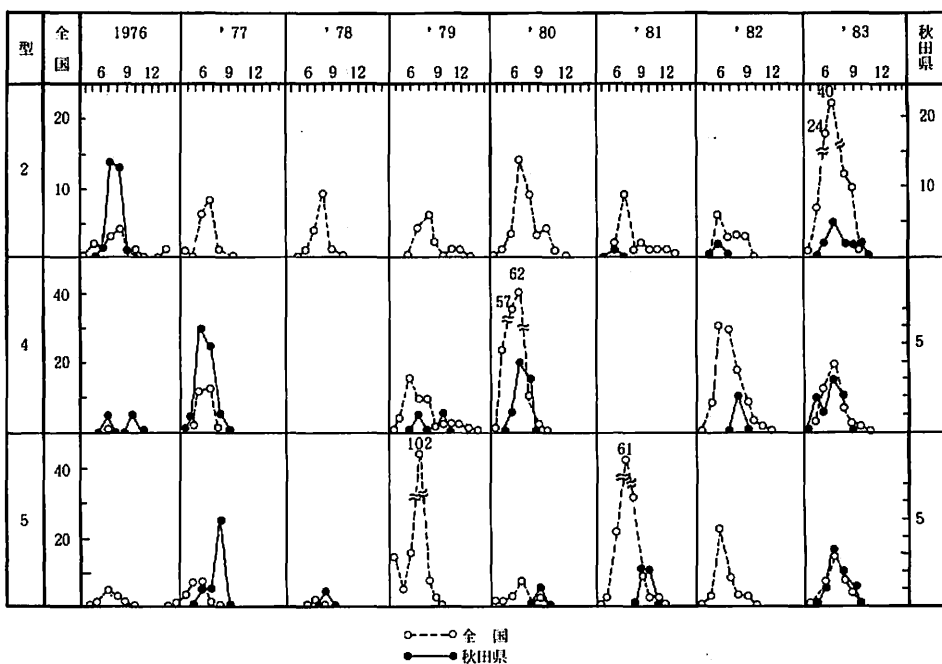


図 4. Cox.A 群ウイルス分離状況の比較(1)

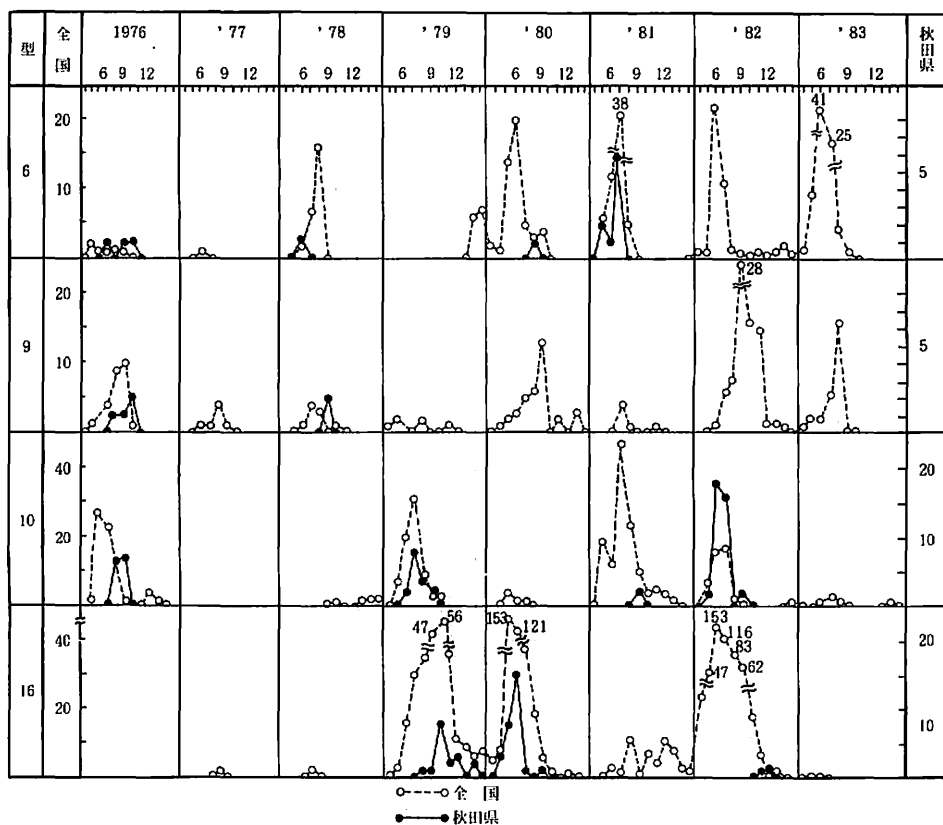


図 5. Cox.A 群ウイルス分離状況の比較(2)

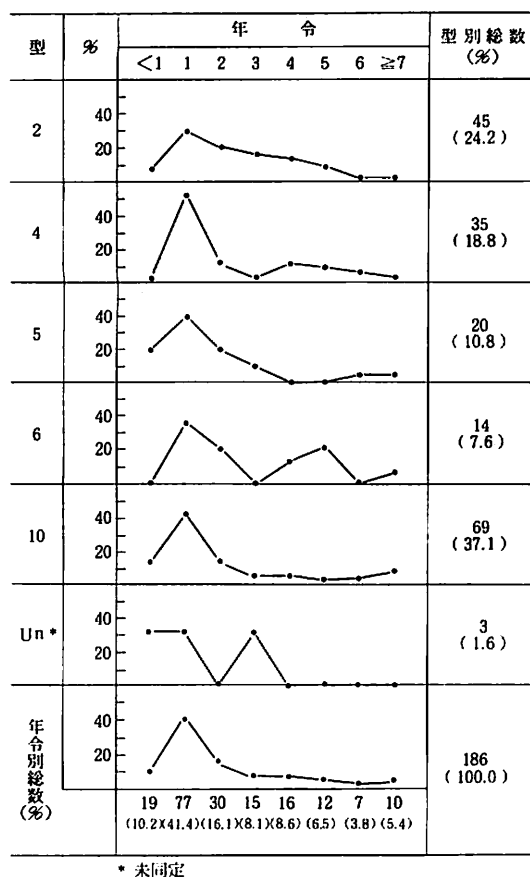


図6. 年令別Cox.A群ウイルス分離状況

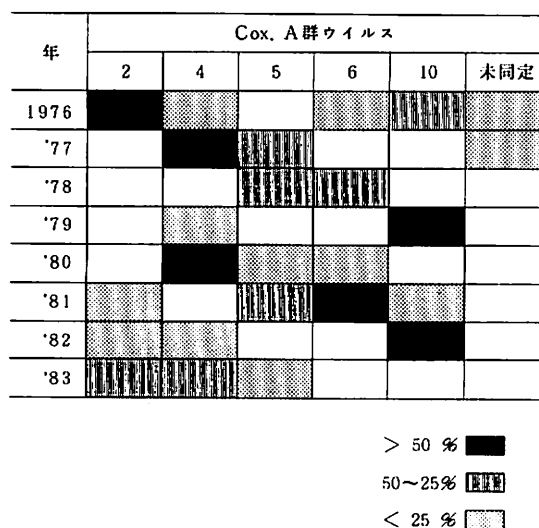


図7. 流行株の年次推移

IV 考 察

1976年から秋田県で開始された病原微生物定点観測調査はウイルス性、細菌性感染症を総合的に観察しようという意図で実施されている。そのため、臨床ウイルス学領域で立ち遅れの目立つCox.A群ウイルスによって惹起される疾病群の病原分析にも積極的に取り組んできた²⁾。Cox.A群ウイルスの代表的疾患はヘルパンギーナであることから、本疾患の病原ウイルスの動向をサーベイすることによって、その地域内に侵襲するCox.A群ウイルスの動向を把握できることはすでに報告した³⁾。

Cox.A群ウイルスが分離された12疾患のうち、10%以上の分離率を示したのはヘルパンギーナ、手足口病、夏かぜの三疾患だけであった。手足口病については、その都度報告してきた^{4), 5)}。Cox.A群ウイルスの型と疾患との関係は、これまでCox.A-2型、4型、5型、6型、10型などによるヘルパンギーナ、Cox.A-16、10型による手足口病、Cox.A-24型によるシンガポール型結膜炎⁶⁾以外、型と疾患との関係が明らかな報告例は少ない。県内における過去8年間の成績でみ限り、ヘルパンギーナの病原として多いのはCox.A-10型であり、次いでCox.A-4型、2型、6型と偶数番号のウイルスであり、次いでCox.A-5型の順であった。咽頭炎、上気道炎では種々の型が分離され、臨床症状から型を想定することは困難である。一方、扁桃炎ではCox.A-2型、口内炎ではCox.A-10型が多く、ある程度の傾向が示されたものと考えられる。その他の疾患については分離例数が少なく、傾向を把握するまでには至らなかった。

さて、毎年、一定の地域内に複数のCox.A群ウイルスが侵襲するが^{1), 8)}、その侵襲像及び侵襲型を予測することは、必ずしも容易ではない。しかし、定点観測調査のように一定地域（定点）を設定し、長年月にわたって継続的に調査することにより、ある程度の侵襲像や侵襲型の周期性、すなわちType cycleを観察することが可能と思われる。侵襲パターンや侵襲時期が全国のそれと一致する型はCox.A-4型である。本ウイルスは2年連続侵襲し、1年なか休みの後、再度侵襲する（Tow and Tow cycle）であり、主または副流行株となるのは3年に1回とその周期性は一定の傾向をもつ。これは小松ら¹⁾が述べているウイルス存在様式でいえば常在性の強いものに入る。また、Cox.A-10、16型は全国的にみても、その流行パターンや流行期が数年間隔であり、小松ら¹⁾の3~5年の間隔をおいて分離される常在性の弱いものに入ると考えられる。そして、県内での流行と一致する場合が多く、主または副流行株となる機会が多い。一方、Cox.A-2型は全国的にみれば常在性の強い型といえるが、県内では非常在性で、5~10年間に一回程度

の割合で主流株となるのではないかと考えられる。また、Cox.A-6型、9型は毎年全国的に分離されるが、その侵襲パターンは本県とは一致しない。地域的流行が強い型と推定される。Cox.A-5型は全国的には常在性であるが、本県ではTow and Tow cycleで一定の周期性が観察される。しかし、その分離状況は7.5%と低率である(図6)。したがって、主流株となりうる機会には少なく、その侵襲規模は小流行で終息することが多いと考えられる。いずれの主流株も翌年に検出されない傾向がある。これは感受性集団の減少に起因することが大であると考えられるが、起病性ともあわせ今後検討したい。また、1978、1983年のように主流株が存在しない年の翌年、それらのウイルスはいかなる侵襲を示すのかも、今後検討したい。いずれにしても、ヘルパンギーナという疾病の病原に限って言えば、主または副流行株となるCox.A群ウイルスは、その型によって侵襲規模や、侵襲時期に相違点の存在が示唆される。この点は今後、地研レベルで研究される問題と考える。また、RD細胞によるCox.A群ウイルスの培養により中和抗体価測定⁴⁾が手軽に実施できるようになれば、血清疫学的立場からもCox.A群ウイルスの侵襲像はより詳細に把握できるものとする。

V 総 括

ヘルパンギーナを指標として、県内におけるCox.A群ウイルスの侵襲状況を解析し、以下の成績を得た。

1. ヘルパンギーナの病原となるのはCox.A-10型、4型、2型、6型の順であり、いずれも主流株となる。次いで5型であるが主流株となる機会は少ない。
2. Cox.A-4型、および10型はほぼ3年に一回の割合で主または副流行株となって侵襲する。
3. 扁桃炎はCox.A-2型、口内炎はCox.A-10型に多い傾向にあった。
4. ヘルパンギーナの病原ウイルスは型によって侵襲規模や侵襲時期に相違が存在することが示唆された。

文 献

- 1) 小松俊彦たち:エンテロウイルス感染症の長期的観察(1962年から1972年までのまとめ)、臨床とウイルス、6、52-53(1978)
- 2) 森田盛大たち:1976-1977年度の微生物感染症定点観測成績について、秋田県衛生科学研究所報、22、65-90(1978)
- 3) 佐藤宏康たち:秋田県に侵襲したCox.A群ウイルスについて—Herpanginaを中心として—、秋田県衛生科学研究所報、26、57-60(1982)
- 4) 佐藤宏康たち:昭和53、54年度流行した手足口病患者からのウイルス分離成績について、秋田県衛生科学研究所報、24、85-89(1980)
- 5) 佐藤宏康たち:昭和55年秋田県に侵襲したエンテロウイルスの血清疫学—手足口病、無菌性髄膜炎の病原を中心として—、秋田県衛生科学研究所報、25、75-78(1981)
- 6) 甲野礼作:Enterovirus70型(AHCウイルスについて)、臨床とウイルス、7、13-19(1979)
- 7) 伊藤義広たち:松江市におけるエンテロウイルス感染症の観察(1965-1977)、臨床とウイルス、6(3)、49-52(1978)
- 8) 鈴木利寿:ヘルパンギーナとコクサッキーA群ウイルス、病原微生物検出情報、月報、7、1-2(1980)
- 9) 栄賢司たち:RD細胞に対するコクサッキーA群ウイルスの感受性、臨床とウイルス、11、84-88(1983)