

平成元年から2年の手足口病 (第2報)

佐藤 宏 康*, 安部 真理子*, 斎藤 博之*, 森田 盛大*

キーワード: 手足口病, エンテロウイルス 71 型, 無菌性髄膜炎, 北進現象, 難中和性

I はじめに

第1報¹⁾に続き, エンテロウイルス 71 型 (E-71) の流行状況と流行後の抗体保有率の推移, 及び, 昭和 52 年以降県内で分離された E-71 代表株の交差中和試験成績について報告する。

II 材料と方法

1. 患者発生状況

第1報¹⁾と同様感染症サーベイランス情報によって集計された資料を使用した。

2. 使用ウイルス株

E-71 標準株 (名古屋株) と表 2 に示した昭和 52 年から平成 2 年まで分離された E-71 代表株 9 株を用いた。また, コクサッキー A-16 (Cox.A-16) 標準株として G-10 株を使用した。

3. 免疫血清

標準株 2 株及び代表株 9 株に対する免疫血清は既報²⁾に準じウサギを用いて作成した。すなわち, ウイルス培養液を PEG-6000 と食塩で濃縮後ダイフロン S3 で 2 回処理した。免疫方法は初回, 抗原と同量のコンプリートアジュバンドを混合しウサギの皮内及び筋肉内に接種した。追加免疫は静脈内 5ml, その 1 週間後に全採血を行い血清を採取した。

4. ウイルス分離同定

第1報¹⁾と同様に実施した。分離材料は表 1 に示したごとく咽頭拭い液 25, 糞便 14, 髄液 12 及び水疱 8 検体合計 59 検体を用いた。

5. 中和抗体測定法

第1報¹⁾に準じて行った, 抗体保有状況調査に使用した被検人血清は流行前として平成元年 9 月県北部の大館市内で採取した 100 検体, また, 流行後として平成 2 年 9 月~10 月県南部の横手市で採取した 128 検体を使用した。

6. 交差中和試験

代表株及び標準株を免疫して得られたウサギ血清を 4 倍希釈し 56℃30 分間非働化後 4 倍段階希釈し, 各ウイルスの 100TCD₅₀/25μl と等量混合し 37℃の炭酸ガス培養器中で 2 時間反応させた。反応後 96 穴マイクロプレートに培養した HEA1 細胞に接種した。判定は 30~300TCD₅₀/25μl で行い, 抗体価は 50% 中和価で示した。

III 実験成績

1. 週別患者発生状況

累積患者発生状況を地域別に図 1 に示した。患者発生は県南部から始まり県中央部そして県北部へと波及した。40 週までの累積患者総数は 2580 名, 県南部 1287 名 (49.9%) 県中央部 803 名 (31.1%), 県北部 482 名 (18.7%) であった。

2. 患者からの病原ウイルス分離

患者からのウイルス分離成績を表 1 に示した。Na1 から Na25 までは再掲載, Na25 から Na42 までは新規追加分

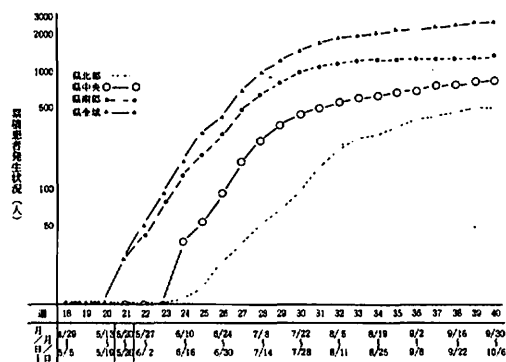


図 1. 県内各地における週別手足口病患者発生状況

*秋田県衛生科学研究所

表1 平成2年手足口病からのウイルス分離成績

No.	氏 名	性	年齢	発生地区	採取年月日	病日	診 断 名	ウイルス分離 T S C V	培 養 S M A J	型 別
1	T. K	M	2	県南部	2. 6. 1	4	HFMD	- -	- -	
2	M. H	M	7	"	2. 6. 3	3	HFMD	+ -	- +	E-71
3	S. U	M	7	"	2. 6. 7	2	HFMD, AM	-	ND -	
4	I. U	M	4	"	2. 6. 18	1	HFMD	+	ND +	E-71
5	S. S	M	2	県中央	2. 6. 18	3	HFMD	+	ND +	E-71
6	K. M	F	2M	県南部	2. 6. 25	2	AM	+ -	- +	E-71
7	K. T	F	31	"	2. 6. 26	3	HFMD	+	- +	E-71
8	S. S	M	9M	"	2. 6. 27	2	HFMD, AM	+ + -	- +	E-71
9	O. K	F	3	"	2. 7. 1	3	HFMD, AM	- + -	ND +	E-71
10	K. U	M	1	県中央	2. 7. 2	2	HFMD	-	ND -	
11	T. R	M	3	"	2. 7. 2	2	HFMD	-	ND -	
12	S. U	M	1	"	2. 7. 7	2	HFMD	+	ND +	E-71
13	S. H	M	11	"	2. 7. 7	2	HFMD	-	ND -	
14	I. U	M	4	"	2. 7. 9	6	HFMD, AM	+ -	ND +	E-71
15	M. A	M	3	"	2. 7. 13	2	HFMD	+	ND -	Cox. B4
16	T. K	M	1	県南部	2. 7. 13	4	HFMD, AM	+ -	ND +	E-71
17	K. A	M	3	県中央	2. 7. 16	2	HFMD	+ +	ND +	E-71
18	O. M	F	6	"	2. 7. 16	2	HFMD	+ +	ND +	E-71
19	S. H	M	3	"	2. 7. 16	3	HFMD	+	ND +	E-71
20	Y. E	F	2	"	2. 7. 17	1	HFMD	+	ND +	E-71
21	I. U	M	6	"	2. 7. 17	1	HFMD	+	ND +	E-71
22	K. J	M	5	県中央	2. 7. 25	3	HFMD, AM	+ - -	ND +	E-71
23	I. M	F	1	"	2. 7. 26	2	HFMD	+	ND +	E-71
24	K. A	M	1	"	2. 7. 27	3	HFMD	+ +	ND +	E-71
25	M. Y	M	8	"	2. 7. 30	4	HFMD	+ -	ND +	E-71
26	S. T	M	2	県北部	2. 7. 30	11	HFMD, AM	-	ND -	
27	T. R	M	7	"	2. 8. 1	2	HFMD, AM	-	ND -	
28	T. S	F	4	県中央	2. 8. 6	3	HFMD	+	ND +	E-71
29	T. K	M	1	"	2. 8. 6	3	HFMD	-	ND -	
30	S. T	M	1	県北部	2. 8. 6	3	HFMD	+	ND +	E-71
31	T. Y	M	1	県中央	2. 8. 20	3	HFMD	+ +	ND +	E-71
32	M. T	F	3	"	2. 9. 3	5	HFMD	+	ND +	CA-16
33	M. H	M	1	"	2. 9. 3	5	HFMD	-	ND -	
34	S. Y	F	5M	"	2. 9. 3	2	HFMD	+	ND +	CA-16
35	K. U	F	8M	"	2. 9. 3	6	HFMD	-	ND -	
36	S. A	F	3	県北部	2. 9. 3	2	HFMD	- -	ND -	
37	Y. K	F	3	"	2. 9. 3	2	HFMD	-	ND -	
38	N. T	M	5	"	2. 9. 3	2	HFMD	+	ND +	E-71
39	M. Y	M	1	"	2. 9. 3	4	HFMD	+	ND +	E-71
40	Y. A	F	5M	"	2. 10. 1	3	HFMD	+	ND +	E-71
41	A. T	M	3	県中央	2. 10. 18	1	HFMD	+	ND +	CA-16
42	F. U	M	7	"	2. 10. 31	2	HFMD	+	ND +	CA-16

T : Throat swab, S : Stool, C : CSF, V : Vesicle, ND : Not done
 SM : Suckling mouse, AJ : HEA J cell

である。42名中30名(71.1%)からウイルスが分離された。25名はE-71, Cox.A-16は4名, Cox.B4は1名であった。被検体別に分離率を比較すると水疱87.5%(7/8), 糞便78.6%(11/14), 咽頭拭い液68.0%(17/25)の順であった。髄液からは分離されなかった。

42名中無菌性髄膜炎1名, 手足口病と無菌性髄膜炎の合併8名他の33名は手足口病の診断であった。

E-71の分離状況についてみると, 県南部が最初の分離で6月3日から7月13日まで分離された。県中央部では6月18日が最初で8月13日まで分離された。県北部では8月6日が最初で10月1日まで分離された。ウイルス分離成績からもE-71は県南部から県北部へと北進したことが確認された。一方, Cox.A-16は9月以降県中央部でのみ検出された。

3. 流行前後の抗体保有率の推移

名古屋株に対するE-71流行前後の中和抗体保有率の推移を図2に示した。流行後は3才以下の年齢群で保有率の上昇が確認された。また7~9才層でも上昇が認められ, 保有率の上昇は広範囲に及んでいた。

4. 交差中和試験

昭和52年から平成2年までに県内で分離された代表株9株と名古屋株及びG-10株に対する交差中和試験の

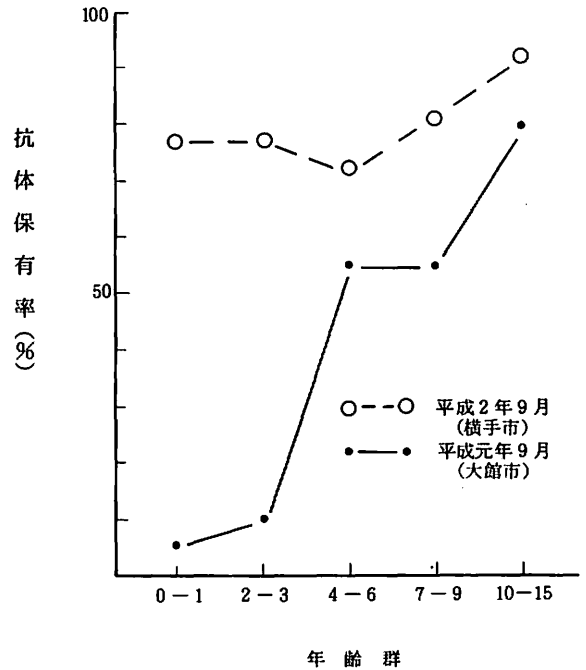


図2. E-71(名古屋株)に対する中和抗体保有状況(4倍スクリーニング)

表2. E-71分離株の交差中和試験

No.	ウイルス株	E-71 免疫ウサギ血清										G-10
		名古屋	6749	5860	19423	21958	23014	24593	25261	26135	26760	
1	E-71(名古屋)	>8192	2048	>8192	>8192	512	512	1024	512	>8192	512	<4
2	6749(S52)	512	2048	>8192	8192	512	8	64	128	8192	256	<4
3	5860(S53)	16	8	128	32	32	32	8	16	32	32	<4
4	19423(S58)	8	8	32	32	32	8	8	8	32	32	<4
5	21958(S60)	<4	<4	32	16	<4	<4	<4	<4	32	16	<4
6	23014(S61)	<4	<4	<4	<4	<4	8	<4	<4	<4	4	<4
7	24593(S62)	32	32	64	64	32	8	8	64	64	128	<4
8	25261(S63)	8	4	32	32	8	<	<4	<4	32	8	<4
9	26135(H1)	8	8	64	32	8	4	<4	4	64	32	<4
10	26760(H2)	<4	<4	16	16	16	<4	<4	<4	32	8	<4
11	CoxA-16(G-10)	<4	<4	<4	<4	<4	<4	<4	<4	<4	<4	2048

*標準株, ** ()内は分離年

成績を表2に示した。昭和52年分離株6749株は名古屋株に近い反応を示した。しかし, 昭和53年以降の分離株は抗名古屋血清に対する中和反応が著しく低いのが特徴であった。21958株(昭和60年), 23014株(昭和61

年), 26760株(平成2年)は抗名古屋株血清で同定されなかった。これらの株は各抗血清を作製したのち, 名古屋株との反応態度により初めてE-71と同定された。

IV 考 察

前報²⁾で述べた北進現象が確認された。すなわち、患者発生動向から推定される E-71 の流行は 5 月下旬県南部から始まり県中央部、県北部へと波及し 10 月上旬(第 40 週)で終息した。ほぼ 4 ケ月間の侵襲であった。患者の約 50% (1287 名) は県南部、約 30% (803 名) は県中央部、残りの約 20% (482 名) は県北部で発生した。

ウイルス分離状況から推定される E-71 の侵襲期間は県南部で 6 月 3 日から 7 月 13 日までの 46 日間、県中央部は 6 月 18 日から 8 月 20 日までの 64 日間(県中央部での 9 月以降発生の手足口病は Cox.A-16 に起因すると推定される)、県北部は 8 月 6 日から 10 月 1 日までの 57 日間と考えられた。この侵襲日数で先の患者発生数を除して 1 日当たりの患者数を求めると県南部 27.9 人(1287/46)、県中央部 12.5 人(803/64)、県北部 8.4 人(482/57)であった。県南部では多数の患者発生と 1 日当たりの発生数が県北部の 3 倍以上あったこと、さらに発生年齢も 0~7 才と広範囲に及んだことから県南部での流行前抗体保有率は大館地区の保有率より低かったと推定された。一方、県南部の横手市内で採取した流行後人血清の抗体保有率は全年齢群が 70% 以上の高い保有率を示し、流行が大規模であったことを証明した。一方、大館市を中心とした県北部は 4~6 才以上に 50% 以上の抗体保有率が流行前に認められたことから、流行の中心は 3 才以下の小児であり、それ故、県南部に比較し小規模流行であったと推定された。

交差中和試験成績から分離ウイルスの性状は昭和 53 年以降大きく変異していると考えられた。昭和 53 年以降の分離株はホモの抗体価が低く表現され、難中和性の傾向が強く認められた。平成元年代表株 26135 株を用い

て流行前後の人血清中の抗体価を推定したが、抗体は検出されなかった。難中和株を用いて抗体価測定は出来ないのではないかと考えている。

一方、抗 5860 血清や抗 26135 血清のように名古屋株に対し高い抗体価を示す血清を使用しても 23014 株(昭和 61 年分離)のように同定できない場合がある。このような場合は分離株を免疫し、得られた抗血清と既知の標準株とを中和反応させて同定する方法を採用している。いずれにしても手足口病の病原ウイルスを同定する側にとっては厄介な現象である。

V ま と め

E-71 の流行に北進現象が認められた。患者発生数に地域差が認められ、50% は県南部、30% は県中央部、20% は県北部で発生した。また、昭和 52 年以降の分離株は難中和性の傾向が強く認められた。

稿を終えるに当たり、検体採取にご協力をいただいた秋田組合病院小児科、由利組合病院小児科、仙北組合病院小児科、市立秋田総合病院小児科、大館市立総合病院小児科、町立大森病院小児科、湖東病院小児科の諸先生に謝意を表します。

文 献

- 1) 佐藤宏康たち：平成元年から 2 年夏期の手足口病(第 1 報)，秋田県衛生科学研究所報，34，85~88 (1990)
- 2) 佐藤宏康たち：手足口病病原ウイルスの多病原化傾向と抗原変異について，秋田県衛生科学研究所，32，63~66 (1985)