

1991 年秋田県内に流行した無菌性髄膜炎について

佐藤 宏 康* 安倍 真理子* 斎藤 博之* 森田 盛大*

キーワード：無菌性髄膜炎, エコーウイルス 30 型, エコーウイルス 9 型, 侵襲期間

I はじめに

1991 年 7 月上旬, 秋田県角館町で初発が確認された無菌性髄膜炎 (AM) の発生は県下全域に拡大した。主病原ウイルスはエコーウイルス 30 型 (E-30) であった。本ウイルスは 1983 年に県内で流行が確認されている¹⁾。1983 年の流行に比較し 1991 年の流行は大規模であった。また、一部にエコーウイルス 9 型 (E-9) が検出され, E-9 も AM の病原と推定された。本報では病原ウイルスの侵襲像と流行状況を把握するため, ウイルス学的検索, 血清学的診断および血清疫学的調査を行ったので, その成績について報告する。

II 材料及び方法

A. 材 料

1. ウイルス分離材料

1991 年 7 月 2 日から 10 月 1 日までに採取された咽頭ぬぐい液 61 検体, 糞便 46 検体, 髄液 73 検体合計 180 検体をウイルス分離材料とした。(表 1)

2. 血清学的診断用患者ベア血清

1991 年 8 月 5 日から 12 月 20 日までに採取されたベア血清 47 組を使用した (表 4)。市町村別採取数は秋田地区, 秋田市 19, 五城目町 2, 大潟村 2, 八郎潟町 1, 井川町 1, 天王町 1, 若美町 1, また森吉地区, 阿仁町 11, 上小阿仁村 3, 合川町 2, 鷹巣町 1 および大館地区, 大館市 3 (含埼玉県川口市在住者 1) であった。

3. 血清疫学的調査用血清

1984 年 7 月 135 検体, 1988 年 11 月 133 検体, 1991 年 2 月 174 検体合計 442 検体を用いた。いずれも秋田市在住者より採取した血清である。年齢群は 0~1, 2~3, 4~6, 7~9, 10~15, 16 歳以上の 6 区分とした (表 5)。

4. 使用細胞と使用ウイルス株

RD-18s 細胞を使用した。血清学的診断には E-30 標準株 (Bastianni) と髄液から分離された代表株 (11738) および E-9 標準株 (Hill) を使用した。血清疫学的調査

にはいずれも標準株を用いた。

B 方 法

1. ウイルス分離法

既報²⁾に準じて行った。すなわち 37℃ の回転培養法により実施した。一部に哺乳マウスによる分離も併用した。

2. 中和抗体測定法³⁾

血清学的診断は患者のベア血清を 4 倍に希釈後 56℃30 分間非動化さらに 2 倍段階希釈した血清とウイルスの一定量, また, 血清疫学的調査では 4 倍に希釈後 56℃30 分間非動化した血清とウイルスの一定量を反応させた。いずれもマイクロプレート法で行った。交差中和試験は血清学的診断に準じて行った。

3. 免疫血清作製法³⁾

分離代表株 11738 についてはポリエチレン glycol 600 と食塩で濃縮後ダイフロン S3 で処理した免疫抗原をウサギに免疫した。

III 成 績

1. AM 患者発生状況と検体採取地点別ウイルス分離状況

患者発生状況と検体採取地点におけるウイルス分離状況を図 1 に示した。すなわち, 病原ウイルスが最初に確認されたのは 1991 年 7 月 2 日角館町であった。5 名全員から E-30 が分離された。次いで横手市, 大曲市で病原ウイルスが検出されたが, 大曲市では E-9 が 1 株分離された。8 月に入り日本海側の秋田市, 本荘市, 男鹿市でも E-30 が分離された。また, 秋田市の E-9 の 2 名はいずれも秋田市周辺の大潟村で発生した患者であった。大館市で 8 月 9 日に確認された患者 (11 歳) は東京都保谷市在住者であった。大館市在住者から E-30 患者が確認されたのは 8 月 27 日であった。一方, 本荘市で 8 月 8 日に確認された患者 (6 歳) は埼玉県西宮市在住者であった。本荘市在住者から E-30 患者が確認されたのは 8 月 29 日であった。検体を採取した総合病院は周辺町

*秋田県衛生科学研究所

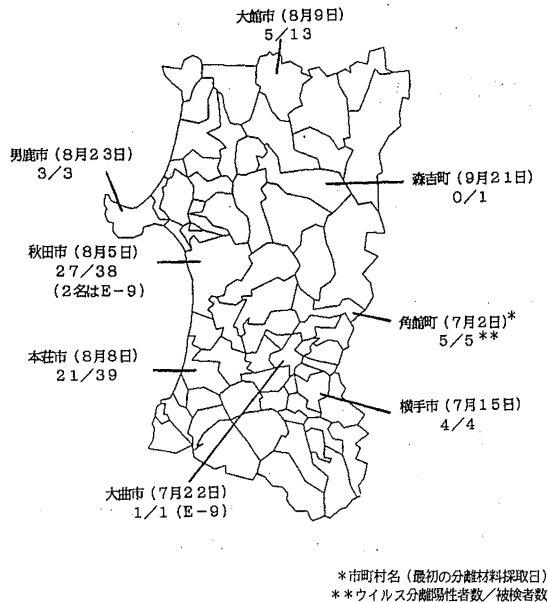


図1 1991年の無菌性髄膜炎患者発生状況と検体採取地点別ウイルス分離状況

村からの来院患者が多いので、市町村別に患者が初めて確認された月日を図2に示した。県南西部は7月にウイルスの侵襲が始まり、日本海沿岸及び県北部は8月から9月にかけて集中的に侵襲した。

2. 検体別ウイルス分離率

表1に検体別ウイルス分離状況を示した。すなわち、糞便から検出率が54.3% (25/46) と最も高く、次いで咽頭ぬぐい液 42.6%、髄液 39.7%の順であった。とくに、由利本荘地区で採取された髄液40検体中21検体 (52.5%) からE-30が分離され診断に有効であった。E-9分離陽性者を含めた全体の陽性率は44.4% (80/180) であった。哺乳マウスでは分離陰性であった。

3. 年齢群別E-30分離率

E-9が分離されたAM患者3名を除いて、年齢群別にE-30の分離率を表2に示した。0~1歳群ではE-30は分離されなかった。2~3歳群の被検者数は5名と少ないが80%の分離陽性率であった。被検者数の90%以上が4~6歳、7~9歳、10~15歳群で占められ、分離陽性率はいずれの年齢群でも60%以上であった。このような年長児ではウイルス分離率が高い傾向にあった。

4. 1983年発生患者との年齢群比較

1983年と1991年にウイルス分離を実施した患者数を

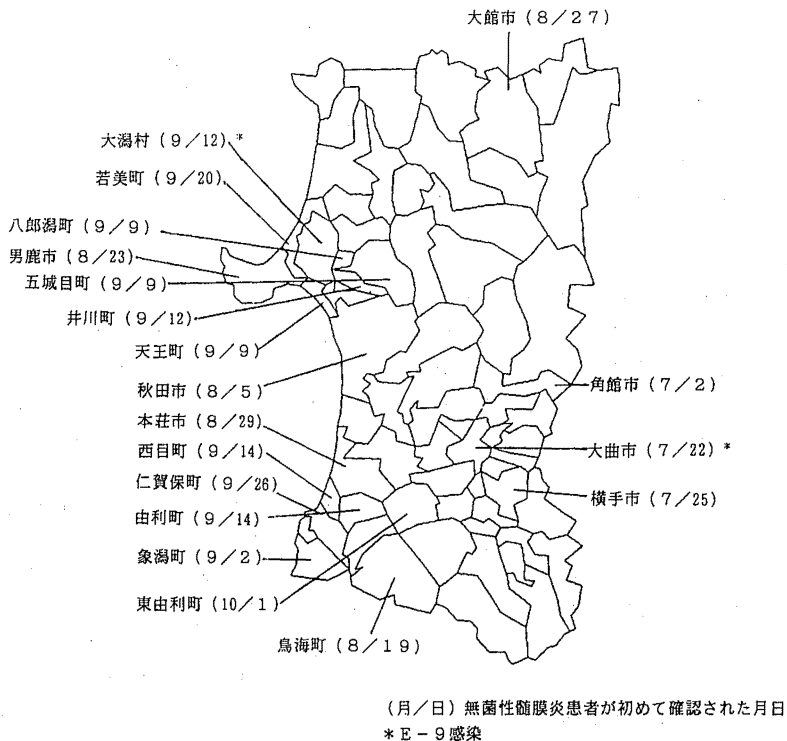


図2 ウイルス分離による無菌性髄膜炎患者の市町村別確認状況

表1 検体別ウイルス分離率

地 区	喉頭ぬぐい液	糞	便	髄 液	計
秋 田	10／38(26.3)*	18／34(52.9)	2／9(22.2)	30／81(37.0)	
由 利	0／1(0.0)	0／1(0.0)	21／40(52.5)	21／42(50.0)	
大 館	4／10(40.0)	0／3(0.0)	3／13(23.1)	7／26(26.9)	
そ の 他	12／12(42.6)	25／46(54.3)	29／73(39.7)	22／31(70.9)	
計	26／61(42.6)	25／46(54.3)	29／73(39.7)	80／180(44.4)	

* 分離陽性数/検体数 (%)

表2 年齢群別ECHO-30型分離率

年齢群(歳)	陽性者数/患者数	分離率 (%)
0~1	0/4	0.0
2~3	4/5	80.0
4~6	23/38	60.5
7~9	24/35	68.6
10~15	12/19	63.2
計	63/101	62.4

表3 ウイルス分離を実施した患者の年齢群比較

年 齢 群(歳)	1983年	1991年
0~1	10 (20.4%)	4 (4.0%)
2~3	4 (8.2%)	5 (5.0%)
4~6	16 (32.6%)	38 (37.6%)
7~9	15 (30.6%)	35 (34.6%)
10~15	4 (8.2%)	19 (18.8%)
合 計	49 (100.0%)	101 (100.0%)

年齢群別に比較し表3に示した。1983年では0~1, 2~3歳群が28.6%を占めたが, 1991年はわずか9%であった。一方, 10~15歳群は1983年8.2%に対し, 1991年は18.8%と年長児に患者が多発した傾向が認められた。

5. AM患者に対する血清学的診断

秋田市およびその周辺町村, 森吉町およびその周辺町村, 大館市で採取されたペア血清それぞれ27, 17, 3合計47組についてE-9標準株, E-30標準株および分離代表株を用いて血清診断法を行い, その成績を表4に示し

表4 無菌性髄膜炎患者に対する血清学的検査成績

	ペア血清 採取地区			合 計
	秋田地区	森吉地区	大館地区	
検査人数	27	17	3	47
E-30感染 (%)	24 (88.9)	5 (29.4)	3 (100.0)	31 (36.9)
E-9感染 (%)	2 (7.4)	11 (64.7)	0 (0.0)	14 (29.8)
不 明 (%)	1 (3.7)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)

た。E-30 では標準株、分離株のいずれか一方に抗体価 4 倍以上の差を示した患者を E-30 感染者とした。表 4 には示さなかったが、分離株のみ診断できた患者が 2 名認められた。秋田市周辺では 8 月 5 日から 9 月 30 日にかけて確認患者が観察された。27 名中 24 名 (88.9%) が E-30 感染であった。また、2 名 (7.4%) が E-9 感染でいずれも大潟村でのみ観察された。森吉町周辺は 9 月 17

日から 12 月 9 日にかけて患者が確認された。17 名中 5 名 (29.4%) が E-30 感染、11 名 (64.7%) が E-9 感染であった。E-9 感染者は全員、阿仁町のみで確認された。大館市は E-30 感染者のみが観察された。このように地域別、市町村別に流行したウイルスは相違することが推定されたので、市町村別に AM 患者が血清学的に初めて確認された月日を図 3 に示した。

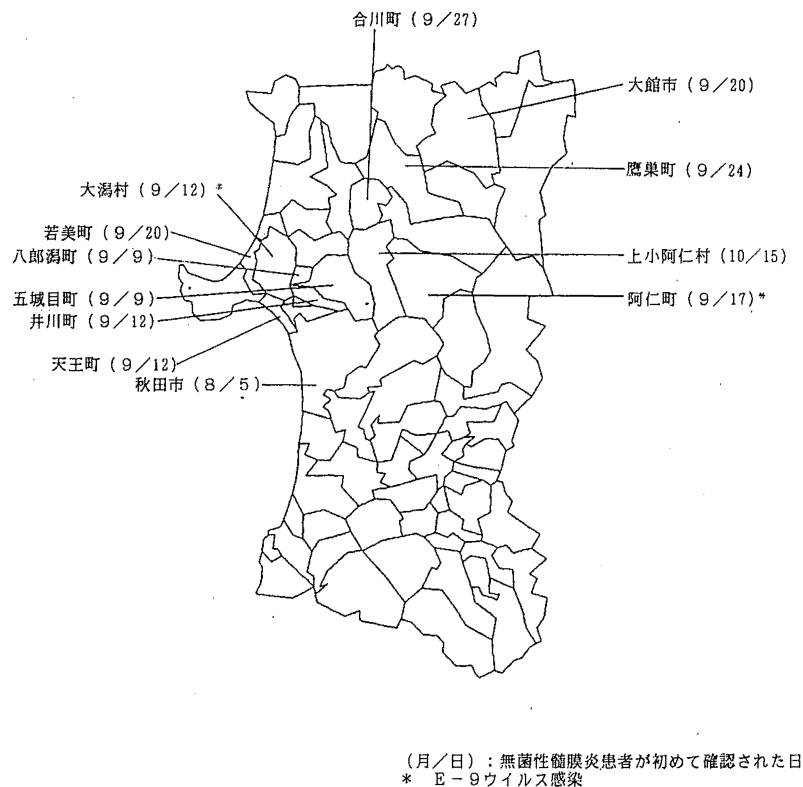


図 3 血清学的診断による無菌性髄膜炎患者の市町村別確認状況

6. 病原別ウイルス侵襲状況

ウイルス分離成績と血清学的診断成績から病原別ウイルス侵襲状況を図 4 に示した。E-9 の侵襲が確認された市町村は大曲市 (7 月 22 日)、大潟村 (9 月 12 日)、阿仁町 (9 月 17~11 月 3 日) の 3 ケ所のみであった。すなわち見かけ上約 4 カ月間侵襲したことになる。一方、E-30 は角館 (7 月 2 日~7 月 4 日) から始まり上小阿仁村 (10 月 15~12 月 9 日) まではほぼ 5 カ月間侵襲した。県内 69 市町村中 23 市町村 (33.3%) で AM 患者が確認された。

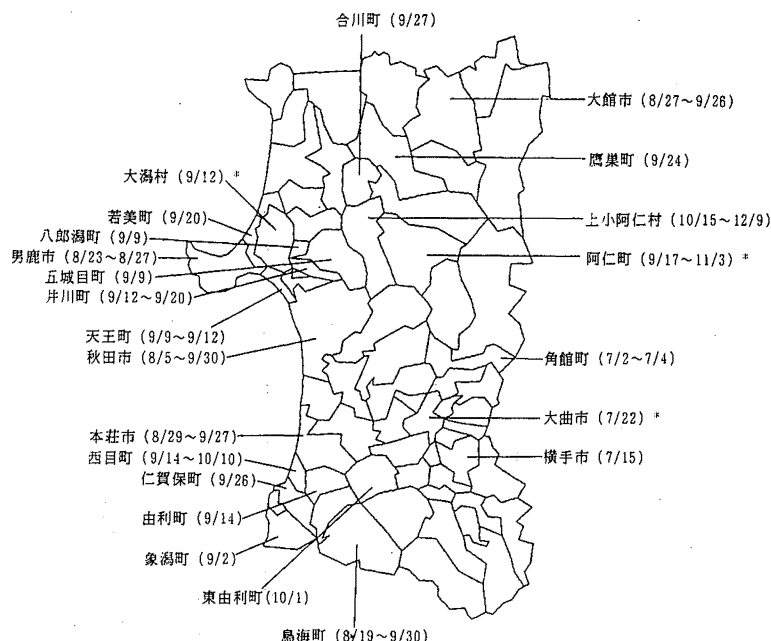
7. E-30 に対する血清疫学的調査

1984 年、1988 年、1992 年の抗体保有状況を表 5 に示した。1984 年、1988 年、1988 年と 1992 年における抗体保有率の推移を図 5 上下に示した。下図では 1984 年、

上図では 1988 年を 4 年間スライドさせて表示した。1984 年と 1988 年と比較すると 1988 年の 0~1、2~3 歳群は 33.3%~30.0% の保有率が認められ、この間に E-30 の侵襲が小規模ながら存在したことが確認された。また 1984 年の 2~3 歳は 60.0%、4~6 歳群は 72.7% の高い保有率であった。一方、1988 年と 1992 年と比較すると、1992 年の 0~1 歳、2~3 歳群はそれぞれ 32.3%、41.7% と年少児での感染が確認された。また、7~9 歳、10~15 歳群ではそれぞれ 46.9%、64.5% と高く年長児における保有率の上昇が顕著であった (斜線部分)。

8. E-9 に対する血清疫学的調査

1984 年、1988 年、1992 年の抗体保有状況を表 6 に示した。1984 年と 1988 年、1988 年と 1992 年における抗



(月日~月日) 無菌性髄膜炎確認患者発生期間

* E-9 感染

図4 病原別無菌性髄膜炎患者発生状況

表5 ECHO-30型に対する抗体保有状況

年齢群(歳)	1984	1988	1992
0~1	6/25 (24.0)	6/18 (33.3)	10/31 (32.3)
2~3	12/20 (60.0)	6/20 (30.0)	10/24 (41.7)
4~6	16/22 (72.7)	6/25 (24.0)	11/33 (33.3)
7~9	6/23 (26.1)	12/25 (48.0)	15/32 (46.9)
10~15	5/25 (20.0)	10/25 (40.0)	20/31 (64.5)
16~	9/20 (45.0)	13/20 (65.0)	14/23 (60.9)
合 計	54/135 (40.0)	53/133 (39.8)	80/174 (46.0)

抗体保有率の推移を図6上下に示した。図5と同じく4年間スライドさせて表示した。1984年の2~3歳群以下は抗体保有率が検出されず過去3年間E-9の侵襲がなかったことが明らかになった。一方、1988年には2~3歳、4~6歳、7~9歳群に抗体の顕著な上昇が確認され、1984年から1988年にかけてE-9の大きな侵襲が確認された(斜線部分)。1988年と1992年では顕著な抗体上昇を示した年齢群は認められず、血清疫学的にE-9の侵

襲は否定的であった。

9. E-30標準株と分離株の交差試験

E-30標準株(Bastianni)と分離代表株(11738)の交差中和試験成績を表7に示した。分離株の同定は抗標準株血清の高単位が必要であった。分離代表株を用いて作製した抗分離代表株ウサギ血清は分離株をよく中和した。

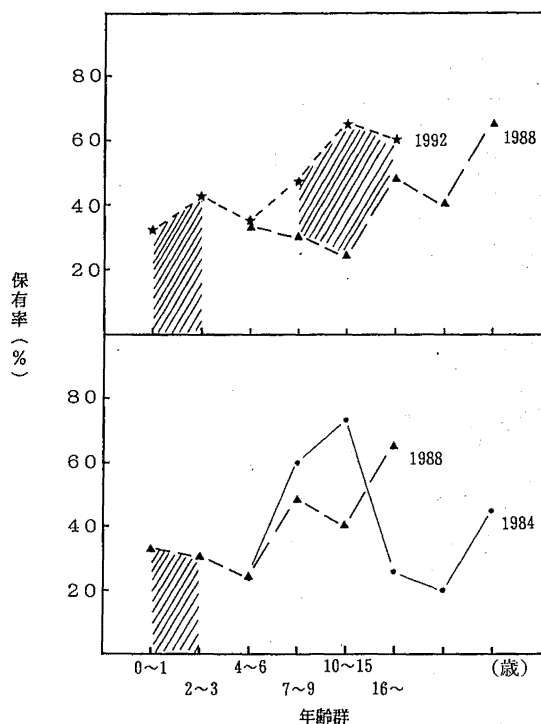


図5 ECHO-30型に対する抗体保有率の推移

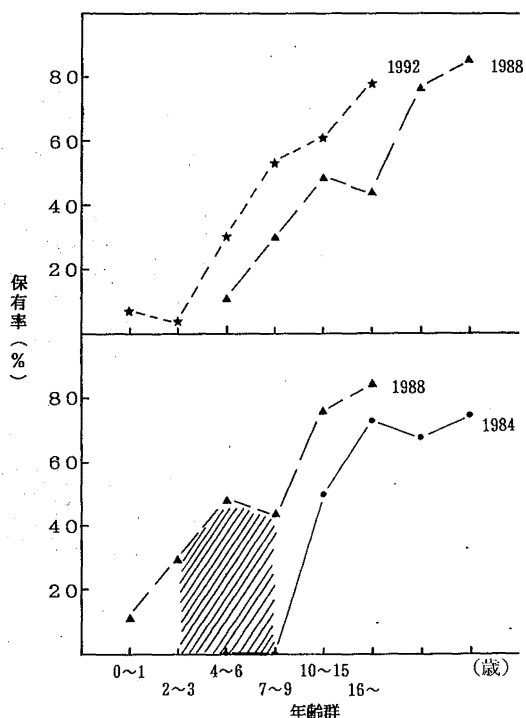


図6 ECHO-9型に対する抗体保有率の推移

表6 ECHO-9型に対する抗体保有状況

年齢群(歳)	1984	1988	1992
0~1	0/25(0.0)	2/18(11.1)	3/31(7.7)
2~3	0/20(0.0)	6/20(30.0)	1/24(4.2)
4~6	11/22(50.0)	12/25(48.0)	10/33(30.0)
7~9	17/23(73.9)	11/25(44.0)	17/32(53.1)
10~15	17/25(68.0)	19/25(76.0)	19/31(61.3)
16~	15/20(75.0)	17/20(85.0)	18/23(78.3)
合 計	60/135(44.4)	67/133(50.4)	68/174(39.1)

表7 標準株と分離株の交差試験

ウイルス	抗血清	
	標準株	分離株
標準株	5120	1280
分離株	80	5120

IV 考 察

1991年7月2日角館町で最初に侵襲が確認されたE-30は、12月9日上小阿仁村で最後の患者が確認されるまで約5カ月間県内に流行していたと推定された。侵襲期間はAMの病原エンテロウイルス71型の4カ月間侵襲⁹⁾に比較し1カ月間長く、1種類のインフルエンザの侵襲期間1カ月半から2カ月に比較すれば3カ月間長かった⁹⁾。エンテロウイルスが県下全域に流行するためには4~5カ月間の侵襲期間が必要とされた。E-30が侵襲し

た秋田市(8/5~9/30), 烏海町(8/19~9/30), 上小阿仁村(12/15~12/9)及びE-9が侵襲した阿仁町(9/17~11/2)から推定して, 市町村単位での侵襲期間はほぼ1.5~2カ月以下と考えられた。大館市(8月9日)及び本荘市(8月8日)で最初にE-30感染が確認された患者はいずれも県外在住者であった。E-30は1989年は中国四国, 近畿を中心に, また, 1990年~1991年は全国各地で流行⁹⁾していたので流行地から持ち込まれたとも考えられ, 流行の核になった可能性が高いと推定された。大館市在住者から初めてE-30感染が確認されたのは8月27日で8月9日から数えて19日目である。一方, 本荘市在住者から初めてE-30感染が確認されたのは8月29日で8月8日から数えて22日目であった。秋田市内では1990年すでに1株のE-30が分離され流行の核が存在していたと考えられた。市町村単位の核流行が連続してE-30の大きな流行に発展していったと考えられた。また, 角館町は岩手県盛岡市に近く, 横手市は岩手県花巻市に近く交通の要所であることから, 7月上旬~中旬の早い時期に侵襲したのと考えられた。山間部での東由利町, 上小阿仁村では10月に入ってからE-30の侵襲が確認されている。このようにエンテロウイルスの侵襲は交通機関の往来にも大きく左右されることが示唆された。1991年流行の特徴の1つに, 4~6歳, 7~9歳, 10~15歳群の年長児に患者が多発したことがあげられる。1983年の流行では4~6歳, 7~9歳次いで0~1歳群に患者が多く認められたが, 1991年では患者の90%以上が4~6歳, 7~9歳, 10~15歳群で占められ, ウイルス分離率も年長児に高い傾向が認められた。しかし, 血清疫学的調査では0~1歳, 2~3歳群及び7~9歳, 10~15歳群に抗体保有率の顕著な上昇が確認され, ウイルス学的検査成績と一致しなかった。0~1歳群にAM患者が少ない原因の一つに, この年齢群は主訴が少なく, 年長児は頭痛などの症状を医師, 看護婦に伝えやすいことがあげられる。しかし, 0~1歳, 2~3歳群の年少児は不顕性感染者が多く, 4~6歳, 7~9歳, 10~15歳群の年長児はAMの症状が発現しやすい傾向にあると考えた方が自然である。E-18流行例⁷⁾では年少児は発疹症, 年長児はAMの臨床診断名が多かった。E-30も宿主の年齢によって同一ウイルスが異なる臨床像を示した例と考えられた。

秋田市はウイルス分離成績及び患者の血清学的診断からE-30単独流行と推定され, 同市で採取された血清を用いた疫学的調査はウイルス侵襲状況の把握に極めて有効であった。一方, E-9は7月22日大曲市で検出されたのち11月3日阿仁町で最後の患者確認まで見かけ上ほぼ4カ月間侵襲したと推定された。E-9は秋田市周辺の大潟村で検出されたが, 秋田市内での侵襲は血清疫学

的調査から否定的であった。したがって, E-9は局在的に限定された地域でのみ侵襲したと考えられた。E-9の侵襲が確認された大曲市, 大潟村, 阿仁町在住者の血清を用いた疫学的調査を実施すればE-9の侵襲が血清疫学的に証明できるのではないかと考えている。1991年, AMが大流行した原因の一つはE-30と同時にE-9が侵襲したことがあげられる。とくに, 1983年の流行に比較し, E-30の感染は4~6歳, 7~9歳, 10~15歳群の年長児に及び, この年齢群にAM患者が多発したこと, さらに流行株が標準株と抗原的に異なっていることも一因と考えられた。

V ま と め

1991年流行したAMは主病原ウイルスはE-30で, 他にE-9も侵襲した。前者の侵襲期間は約5カ月間, 後者の侵襲期間は約4カ月間と推定された。年少児(0~1歳, 2~3歳群)は不顕性感染者が多く, 年長児(4~6歳, 7~9歳, 10~15歳)はAM患者が多く認められた。

文 献

- 1) 原田誠三郎たち: エコーウイルス30型による無菌性髄膜炎の流行について, 秋田県衛生科学研究所報, 28, 83~88 (1984)
- 2) 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)
- 3) 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報, 32, 63~66 (1985)
- 4) 佐藤宏康たち: 平成元年から2年の手足口病(第2報), 秋田県衛生科学研究所報, 35, 59~62 (1991)
- 5) 安倍真理子たち: 1991年秋田県内におけるインフルエンザの流行について, 秋田県衛生科学研究所報, 35, 53~58 (1991)
- 6) 国立予防衛生研究所: エコーウイルス30型による無菌性髄膜炎の流行1991, 病原微生物検出情報, 13(8), 1~22 (1992)
- 7) 佐藤宏康たち: 1988年秋田県内で観察されたエコーウイルス18型の流行について, 臨床とウイルス, 17(1), 84~88 (1989)