

1984年鳥取県で流行した無菌性髄膜炎

鳥取県衛生研究所

石田 茂・佐々木 陽子・井上 睦子

寺谷 巖・深沢 義明

鳥取県立中央病院

大谷 恭一・赤松 由美子・安東 吾郎

鳥取県立厚生病院

平本 真介・飯塚 幹夫

博愛病院

渡辺 淳子

はじめに

無菌性髄膜炎の原因ウイルスは多種多様で、年により、また地域により原因ウイルスや流行規模が異なる。

鳥取県では1983年に続いて1984年にも無菌性髄膜炎の流行があり、ウイルス検索を行ったのでその結果を報告する。

なお本報告には臨床的にムンプス性髄膜炎、マイコプラズマ性髄膜炎と診断されたものは含まれていない。しかし、ムンプス性髄膜炎とされた中でコクサッキーB5型が2例の髄液から分離されており、この2例は本報告に含めた。

材料と方法

1 患者発生状況

1984年1月から12月までの山陰地区感染症懇話会による調査結果をもとにした。

2 ウイルスの分離、同定

鳥取県立中央病院(東部地区)、鳥取県立厚生

病院(中部地区)、博愛病院(西部地区)の各小児科より得られた患児の髄液、咽頭ぬぐい液、糞便(直腸ぬぐい液)を分離材料とした。

なお、髄液はそのまま、咽頭ぬぐい液と糞便は0.5% Bovin serum albumin 加 Veal Infusion Broth 3 ml に採取し、 -20°C に保存された。

流行初期の咽頭ぬぐい液10件について、AGMK(Flow社)、Vero、FL、Hep-2、HEL-R-66の各細胞を用いてウイルス分離を試みたところ、FL細胞での分離率がすぐれ、かつCPEの出現も早かった。そこで以後の検索にはFL細胞を主とし、ムンプスウイルスの分離を目的としてVero細胞、さらに補助的にAGMK細胞を用いて分離操作を行った。

分離ウイルスの同定は、シュミットプール血清および各単味の抗血清を用い、中和試験により型のごとく行った。なお中和は5% CO_2 Incubator で 36°C 2時間の条件で行った。

成 績

1 患者発生状況(図1)

山陰地区感染症懇話会の調査結果を図1に示した。

1984年の報告患者数は235名であり、1983年の340名に比較すると小規模であったが、患者発生

は1983年同様に長期間にわたってみられた。

地区別にみると、西部・東部地区での発生が多く、中部地区では少ない。また、西部地区では7月と9月にピークをもつ2峰性、中部地区も患者数は少ないながら4月と9月にピークをもつ2峰性を示したが、これに対して東部地区では8月にピークをもつ1峰性を示している。

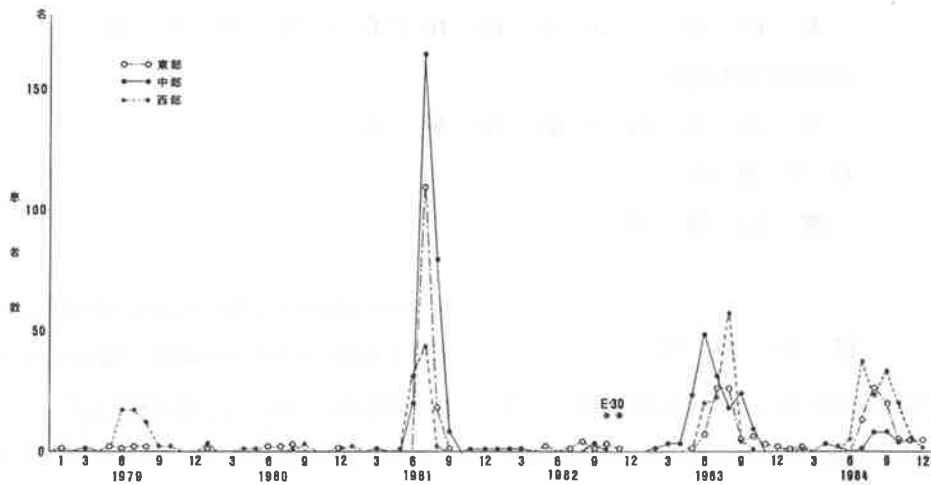


図1 無菌性髄膜炎発生状況(山陰地区感染症懇話会1979~1984)

2 患者材料の組合せとウイルス分離結果

(表1)

患者数235名のうち160名から髄液、咽頭ぬぐ

い液、糞便が様々な組合せで得られた。160名の

うち80名については、髄液、咽頭ぬぐい液、糞便

全てが採取され、いずれかの材料からウイルスを

表1 患者材料の組合せとウイルス分離結果

		患者材料の組合せ						計
		L+T+F	L+T	L+F	L	T+F	T	
ウイルス分離陽性の組合せ	L+T+F	21						21
	L+T	2	4					6
	L+F	6		2	15			8
	L	1	1			1		17
	T+F	12				1	1	13
	T	2	3			3		7
	F	8						11
	計	52	7	2	15	5	1	83
分離陰性		28	10	2	34	1	2	77
総計		80	17	4	49	6	3	160

L: 髄液 T: 咽頭ぬぐい液 F: 便、直腸ぬぐい液

分離できたものは52名 (65.0%) であった。一方、髄液だけ採取されたものが49名あり、ウイルスを分離できたものは15名 (30.2%) であった。

3 分離ウイルス (表2)

ウイルス分離結果を確定 (髄液からウイルス分離)、推定 (咽頭ぬぐい液、糞便からウイルス分離) に分けて表2に示した。

表2 1984年 (1月~10月) 無菌性髄膜炎

報告患者数 235名		検査数 160名	
分離ウイルス	確定	推定	計
Cox-B 5	36	13*	49*
Cox-B 2	5	5	10
ECHO-24	7	6	13
ECHO-30	3	2	5
ECHO-6	1		1
Adeno-3		5	5
Herpes		2*	2*
計	52	36	83
不明			75

確定：髄液からの分離

推定：咽頭、便からの分離

* : 咽頭から Herpes 便から Cox B 5 分離

160名のうち83名 (51.9%) から7種類のウイルスが分離された。すなわちコクサッキーB 5型49名 (うち確定36名)、コクサッキーB 2型10名 (5名)、エコー24型13名 (7名)、エコー30型5名 (3名)、エコー6型1名 (1名)、アデノ3型ウイルス5名 (確定なし) であった。またコクサッキーB 5型によると推定された2例では、咽頭からヘルペス、便からコクサッキーB 5型の2種類が分離された。

4 月別・地区別患者発生状況と原因ウイルス (図2)

地区別にみると、患者数の最も多い西部地区では、コクサッキーB 5型を主としてコクサッキーB 2型、エコー24型、エコー30型、アデノ3型およびヘルペスの6種類のウイルスが分離された。

東部地区ではエコー24型を主としてコクサッキーB 5型、コクサッキーB 2型、アデノ3型の4種類、中部地区ではコクサッキーB 5型を主としてエコー30型、エコー6型、アデノ3型の4種類のウイルスが分離された。

1984年は中部・西部地区ではコクサッキーB 5型、東部地区ではエコー24型が主な原因ウイルスとなっており、地区による違いがみられた。

月別にみると、コクサッキーB 5型は流行期間を通じて分離され、コクサッキーB 2型は9月以降の髄膜炎に関与していた。エコー24型、エコー30型、アデノ3型は8月に集中して分離された。

また患者発生状況からみると、患者数の最も多くみられた西部地区では、7月と9月にピークをもつ2峰性を示した。9月のピーク時にはコクサッキーB 5型が、7月のピーク時にもコクサッキーB 5型が分離されているがこの時期の分離数は少ない。東部地区では8月にピークをもつ1峰性を示したが、エコー24型を主とするものであった。患者数の最も少ない中部地区では8、9月にピークがあり、さらに4、5月に小さな発生がみられる2峰性を示しているが、8、9月のピーク時にはコクサッキーB 5型、4、5月の発生時にはエコー30型が分離されている。

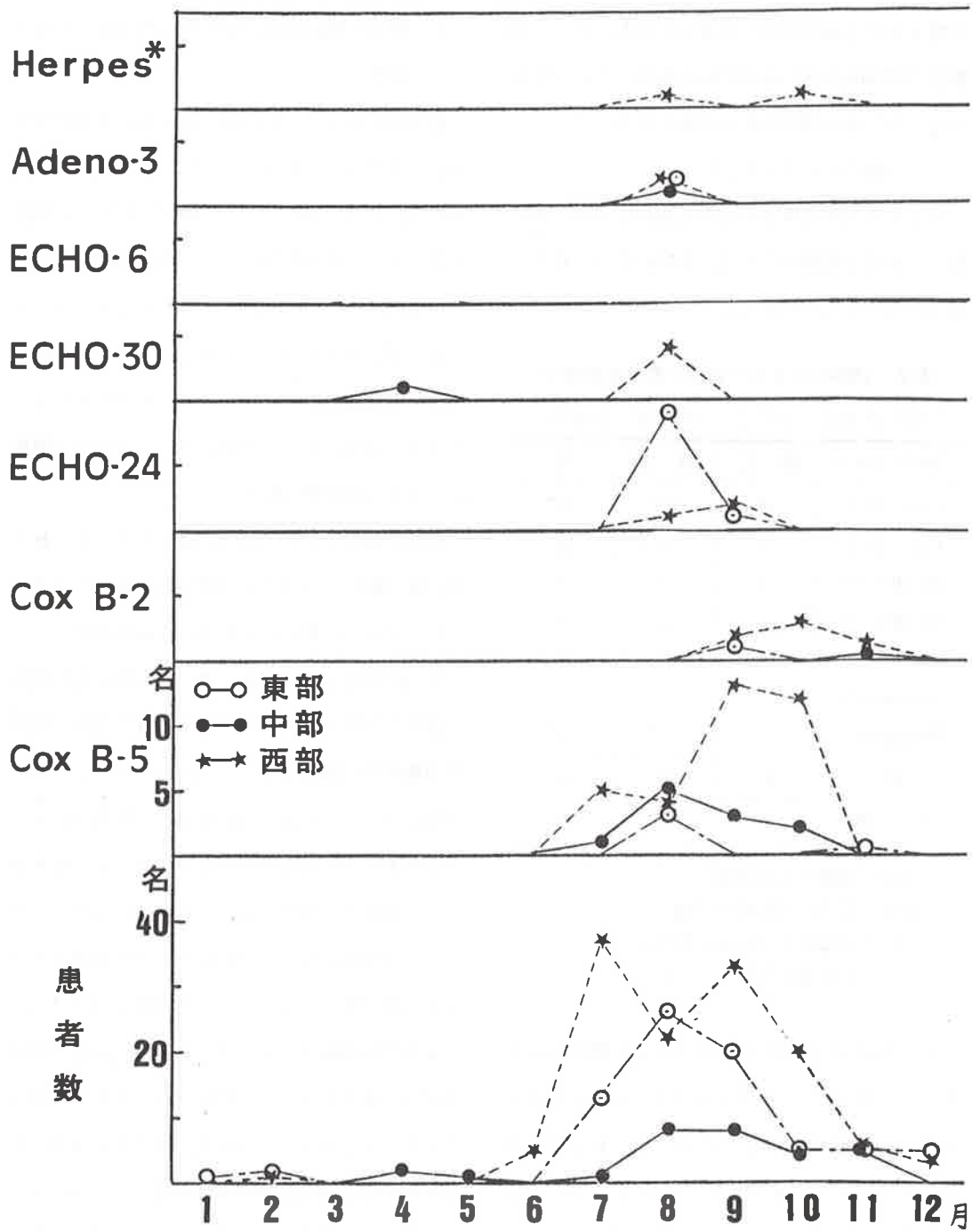


図2 月別患者発生状況と原因ウイルス

5 患児の年齢分布とウイルス検索結果

(図3)

年齢分布は図3で見られるように9才以下に多

い。

分離ウイルス別にみると、コクサッキーB5型

によるものは4才を中心に8才以下の各年齢層に

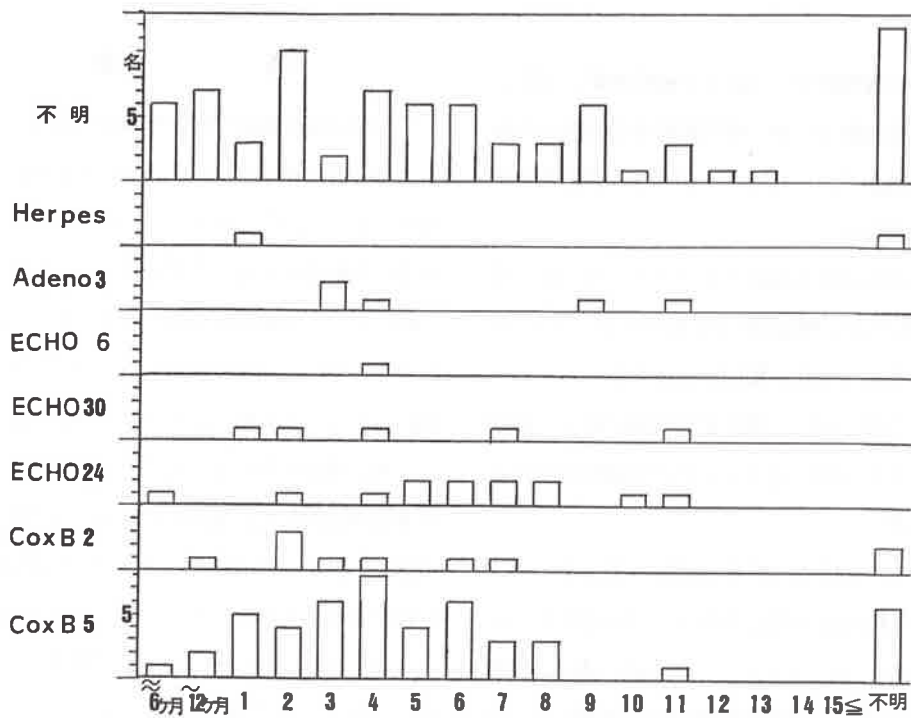


図3 無菌性髄膜炎患児の年齢とウイルス検索結果

みられた。エコー-24型は5才から8才の年齢層に多く、4才以下では比較的少ない。他のウイルスでは例数は少ないが、11才以下の各年齢層から分離されており、年齢による特徴はみられない。

6 髄液中の細胞数とウイルス検索結果 (図4)

図4の髄液中の細胞数は、髄液が同一患児から2回以上採取された場合には、初回の細胞数を示

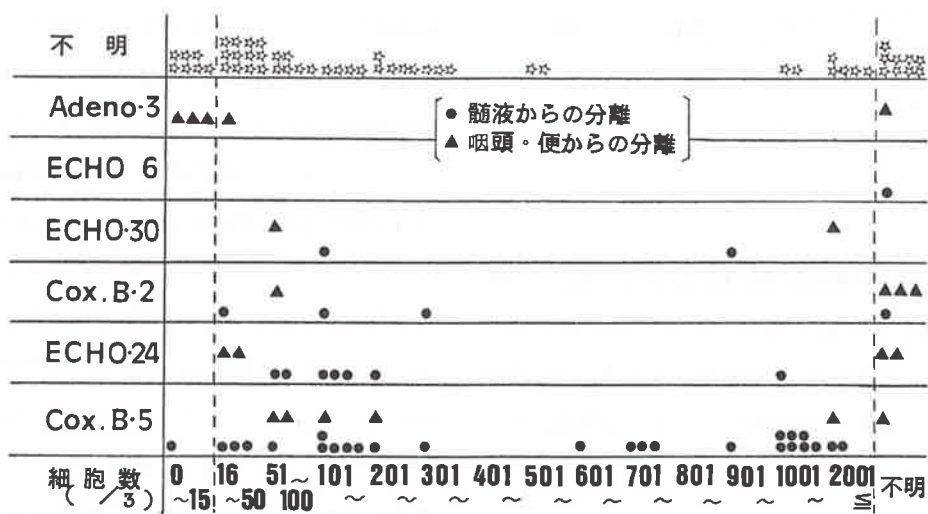


図4 髄液中の細胞数とウイルス検索結果

した。

髄液中の細胞数 16/3 以上を細胞増多、15/3 以下を正常範囲とした。細胞数が正常範囲にある患児の髄液からコクサッキー B 5 型が分離されたものが 1 例ある。

細胞増多を示すもののうちコクサッキー B 5 型の分離例では、細胞数の分布が 300/3 以下と 1001/3 以上の 2 極化の傾向が認められた。

アデノ 3 型では、3 例が正常範囲にあり、細胞増多を示した 1 例でも 18/3 と正常範囲に近いものであった。

7 エコー 24 型の交差中和試験 (表 3)

エコー 24 型は 1983 年、1984 年と 2 年連続して分離されたが、シュミットプール血清では同定不能であったため国立予防衛生研究所に依頼し、その結果を表 3 に示した。

表 3 エコーウイルス 24 型の交差中和試験 (予研)

Antisera	Virus		
	5882	5885	E-24 Prototype
Anti 5885 (Rabbit)	2288	<u>2048</u>	1885
Anti E 24 prototype (Horse)	47	32	<u>8192</u>

1983 年の分離株 5,885 株の抗血清では、分離株、標準株ともに良く中和されているが、標準株の WHO 抗血清では、分離株をおさえず、今回分離されたウイルスは標準株とプライムの関係にあった。

考 察

1 1984 年の無菌性髄膜炎の報告数は 235 名で、うち 160 名よりウイルス分離のための材料が得られた。160 名のうち 83 名 (51.9%) について原因ウイルスを確定あるいは推定することができた。しかし、1983 年の 158 名中 120 名 (75.9%) に比較すると低い判明率である³⁾。この原因としては次のことが考えられる。その 1 つは髄液、咽頭ぬぐい液、糞便が採取された場合の分離率が 65.5% であるのに対して、髄液だけ採取されたものでは 30.2% と低いことである。第 2 は 1984 年は髄液だけ採取されたものが 160 名のうち 49 名 (30.6%) であったこと、第 3 にペア血清の採取された例が少なく、ペア血清で原因ウイルスの推定ができなかったこと等である。

1984 年の流行は 1983 年に比較すると小さいものであったが、長期間にわたる流行であったこと、他種類のウイルスが関与していたことなどは 1983 年と同様であった³⁾。

1984 年の流行に特徴的な点は、地区により主な原因となったウイルスが異なっていたことである。すなわち中部・西部地区ではコクサッキー B 5 型、東部地区ではエコー 24 型を主としていた。

2 コクサッキー B 5 型による髄膜炎は、中部・西部地区では流行期間を通じて分離されており、この中にはムンプス性髄膜炎と臨床的に診断された 2 例が含まれている。2 例はいずれも耳下腺腫脹があり、その 1 例には血清アミラーゼ値の上昇がみられている (アミラーゼ値については他の 1 例は不明)。また 2 例とも髄液からコクサッキー B 型が分離されているが髄液、咽頭ぬぐい液からムンプスウイルスは分離されず髄液のムンプスウ

ウイルスH I 抗体も検出されなかった。従ってムンプス性髄膜炎と診断されたものの中にもムンプスウイルス以外のウイルスに関与する例があることを示した。なお中尾⁶⁾はコクサッキーB 5型の流行時に血清、尿のアミラーゼ値が上昇することをみており、コクサッキーB 5型は腭への侵襲が推定されるとしている。我々も同様の例を経験した。

我が国においては、コクサッキーB 5型は毎年のように分離されており、常在化したウイルスであるが、年によっては流行形態を示し、1968年、1973年、1977年そして1984年の分離数が多い⁴⁾⁵⁾。1984年の流行は1977年の流行以来7年を経ており、その期間に対応するかのようには年齢的には8才以下に患者発生が多く見られた。このことはこの期間における抗体陰性者の累積によるものであろうと推察される。

同一患者の便からコクサッキーB 5型、咽頭からヘルペスウイルスが分離されたものが2例みられたが、他のコクサッキーB 5型単独による髄膜炎患児と比べて髄液の細胞数、症状等に違いはみられなかった。ヘルペスウイルスは潜在していたウイルスが分離されたものと考えられるが詳細は明らかではない。

3 エコー30型による髄膜炎は3年連続してみられた。1982年は10、11月に散発例³⁾⁷⁾、1983年は大流行³⁾、そして1984年は流行の名残りとして4月に中部地区で、8月に西部地区で5名から分離された。

4 エコー24型によるものは、1983年の9月から12月にかけて中部地区8例、東部地区1例の計9名の確定、推定例があった³⁾。1984年は中部地区を除いた東部・西部地区で発生しており、特に東部地区では主な原因ウイルスとなった。

1983年から1984年にかけて分離されたウイルスは、シュミットプール血清で同定できなかったため国立予防衛生研究所に同定を依頼した。その結果エコー24型であり、かつ交差中和試験により分離株は標準株とは抗原性の異なったウイルスであることが判明した。

山田ら⁸⁾は、1984年のエコー24型分離株の抗原分析を行い、標準株類似のウイルスと抗原性の異なったウイルスの2種類あったことを報告している。我々はエコー24型と判明した後は分離株由来の抗血清のみを用いて同定を行ったので、2種類のウイルスの混合流行であったかどうかを明らかにし得なかった。

5 エコー6型によるものは、11月に中部地区で1例見られた。鳥取県では1978年の髄膜炎等からの分離以来のことであり、抗体陰性者の累積、髄膜炎を起こしやすいウイルスであることなど1985年の流行が懸念される。

6 アデノ3型は、1983年³⁾に続いて1984年も5名から分離されたが髄液からの分離はなかった。1983年の発生例と同様に発熱期間が長く、咽頭症状が強い等エンテロウイルスによるものに比べて重症感の強いものであった。しかし、髄液の細胞数は正常範囲にあり、細胞増多を示した1例も18/3と正常範囲に近いものであった。

1984年は8月を中心に咽頭結膜熱、扁頭咽頭炎等からアデノ3型が多数分離されており、髄膜炎あるいは疑いとされた例も8月に集中してみられた。

7 髄液中の細胞数とウイルス分離の関係について

細胞増多の基準を16/3としたが、細胞数が正常範囲にあっても髄液からウイルスが分離され、

髄膜炎と確定したものがコクサッキーB5型で1例あった。

コクサッキーB5型では1983年の結果³⁾と照らしてみると、細胞数1001/3以上を示すものが多く見られたこと、および1001/3以上を示すものと300/3以下を示すものの2極化の傾向を示していた点が異なっている。

また、症状の軽重と細胞数の多少および原因ウイルスの種類などとの関係はアデノ3型以外認められなかった。

ま と め

1984年鳥取県に流行した無菌性髄膜炎についてウイルス検索を行い、次の結果を得た。

1 無菌性髄膜炎および疑いとされた患児160名のうち、83名からウイルスが分離された。すなわちコクサッキーB5型49名(確定36名、推定13名)、B2型10名(確定5名、推定5名)、エコー24型13名(確定7名、推定6名)、30型5名(確定3名、推定2名)、6型1名(確定)、アデノ3型5名(推定)であり、ヘルペスとコクサッキーB5型が同時に分離されたものが2名あった。

2 地域により主要原因となったウイルスは異なっており、中部・西部地区ではコクサッキーB5型、東部地区ではエコー24型であった。また数種類のウイルスが関与しており、長期間にわたって患者発生がみられた。

3 髄液中の細胞数が正常範囲にあった1例の髄液からコクサッキーB5型が分離された。また、コクサッキーB5型では1001/3以上の細胞数増多を示すもの多くみられた。

本報告にあたり、エコー24型の同定、および交差中和試験を行っていただいた国立予防衛生研究所・原稔先生、同定用抗血清を分与いただいた鳥根県公害衛生研究所・板垣朝夫先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第54回日本感染症学会西日本地方総会(昭和59年11月、山口)において発表した。

文 献

- 1) 山陰地区感染症懇話会：懇話会ニュースNo. 66～77 山陰地区感染症懇話会(米子)
- 2) 平本真介他：1981年鳥取県中部地区に流行したエコー18型ウイルスによる無菌性髄膜炎の検討、臨床とウイルス、12(2)、187-193(1984)
- 3) 石田 茂他：1983年鳥取県で流行した無菌性髄膜炎のウイルス検索について、鳥取県衛生研究所報、24、17-25(1985)
- 4) ウイルス実験学改訂二版 各論：132、国立予防衛生研究所編(丸善)、(1982)
- 5) 病原微生物検出情報：No.1～No.61 検出ウイルスの月別集計
- 6) 中尾 享：無菌性髄膜炎、80-84(東京医学社)、(1977)
- 7) 大谷恭一他：鳥取県におけるエコー30型ウイルス感染症、鳥取医師、11(2)、202-204(1983)
- 8) 山田和美他：1983年神奈川県において流行した無菌性髄膜炎、— とくにエコー24型および30型の分離と流行の解析について —、神奈川県衛生研究所報告、14、15-20(1984)