

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

石田 茂・佐々木 陽子・井上 睦子
田中 球英・寺谷 巖・深沢 義明

鳥取県立厚生病院小児科

平本 真介・岡田 好隆・飯塚 幹夫

鳥取県立中央病院小児科

大谷 恭一・赤松 由美子・安藤 吾郎

国立米子病院小児科

木村 浩

鳥取赤十字病院小児科

松島 綾郎

鳥取大学医学部小児科

谷本 要・白木 和夫

はじめに

無菌性髄膜炎の原因ウイルスは多種多様でムンプスウイルス、エンテロウイルス等が知られている。エンテロウイルスによるものはしばしば大流行を起こし、また年によりウイルスの型が異なることが知られている。

1983年鳥取県で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概要を報告する。なお本報告には臨床的にムンプス性髄膜炎とされたものは含めていない。

材料と方法

1. 患者発生状況

1983年1月から12月までの山陰地区感染症懇話会調査の発生数をもとにした¹⁾。

2. ウイルスの分離、同定

県内の鳥取県立中央病院、鳥取赤十字病院（東部地区）、鳥取県立厚生病院（中部地区）、国立米子病院、鳥取大学医学部附属病院（西部地区）の各小児科より得られた無菌性髄膜炎および本疾患を疑われた患児の髄液、咽頭ぬぐい液、糞便（直腸ぬぐい液）を分離材料とした。

ウイルス分離には髄液17件についてAGMK（Flow社）、Vero、FL、Hep-2の4細胞系を用いたところ、FL細胞の分離率がすぐれており、且つCPEの出現も早かった為、以後の検索にはFL細胞、Vero細胞を主とし、こ

れにAGMK細胞を加えて行った。

分離ウイルスの同定にはシュミットプール血清および各単味の抗血清による中和試験を用いた。

3. 中和抗体価測定および抗体保有状況調査に用いたウイルス

患者の髄液から分離されたエコー30型、9型、24型およびエンテロウイルス71型の各ウイルスをFL細胞で増殖させて用いた。

4. 対象血清

患児66名のペア血清を用いた。初診時のものを急性期、発症より9～17日後のものを回復期血清とした。

エコー30型の抗体保有状況調査の血清は、15才以下については県立中央病院および県立厚生病院の小児科外来および検査室から得られたもの、16

才以上は当所の窓口受託による風疹、梅毒血清反応の残余血清を用いた。

5. 中和試験

FL細胞を用いてマイクロタイター法により型のごとく行い、中和は5%CO₂インキュベーターで36℃2時間の条件で行った。

なおエコー30型の抗体保有調査は4倍スクリーニングで行った。

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。

1981年にはエコー18型による無菌性髄膜炎の大流行があった。1983年は1981年に比較する

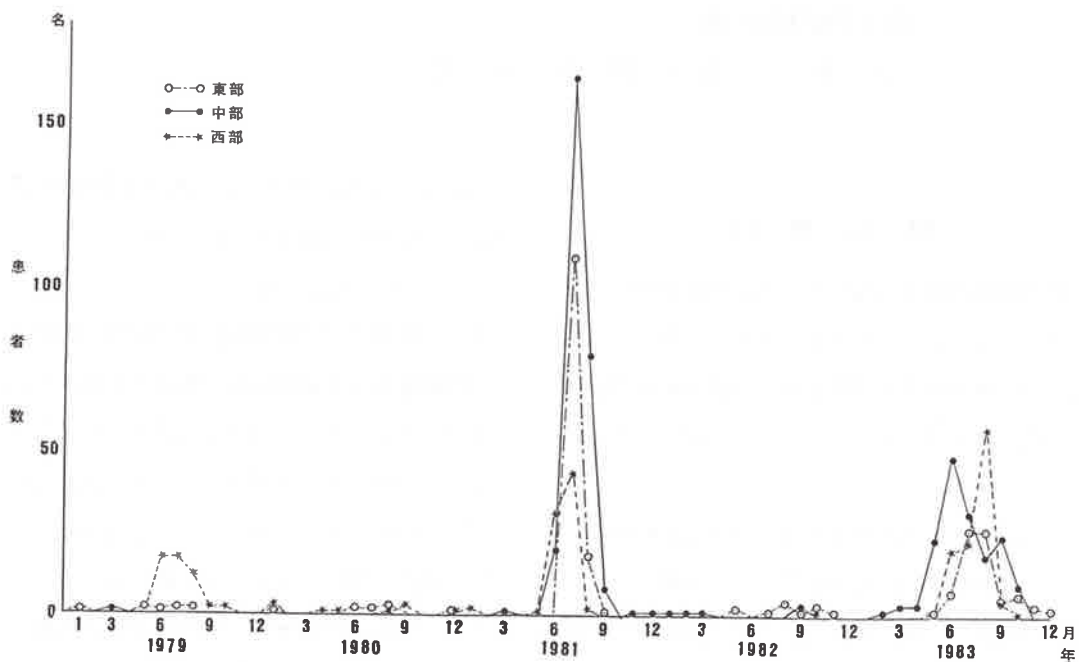


図1 無菌性髄膜炎発生状況(山陰地区感染症懇話会 1979～1983)

と爆発的な流行はなかったが、長期間にわたり患者発生がみられた。

地区別にみると中、東部ではそれぞれ6、7月に大きなピーク、9、10月に小さなピークをもつ

2 峰性を示し、西部では8月にピークをもつ1峰を示した。

2. ウイルス検索結果 (表1)

1983年の無菌性髄膜炎の報告患者数は340名であり、うち158名から髄液、咽頭ぬぐい液、便、

表1 1983年無菌性髄膜炎

患者数 340名		検査数 158名	
臨床的検査	確認	疑	
	115名	43名	
ウイルス学的検査	確定	推定	確定 推定
ECHO-30	62	7	2 7
ECHO-9	10	5	1 1
ECHO-24	6	2	1
Entero-71	1	3	6
Cox-A9		1	
Cox-B4		1	
Adeno-3			4
計 (%)	79 (68.7)	19 (16.7)	4 (9.3) 18 (41.9)
不明		17	21

確定：髄液からのウイルス分離
咽頭、便からの分離 + 抗体上昇
推定：咽頭、便からの分離
抗体上昇

ペア血清が様々な組合せで得られた。これら158名のうち、髄液の細胞数検査等の臨床検査で本症と確診されたもの115名、疑いとされたものおよび情報の得られなかったものは43名である。

ウイルスの分離およびペア血清の抗体価測定結果から確定、推定に分けて表1に示した。確定とは髄液からウイルスが分離された例、および咽頭ぬぐい液、便の両者またはそのいずれからウイルスが分離され、かつ抗体上昇のみられたものであり、推定とは咽頭ぬぐい液、便からのウイルス分離のみ又は抗体上昇のみを示した例である。

臨床的に確診された115名については確定、推定合計合わせてエコー30型69名、9型15名、24型8名、エンテロウイルス71型4名、コクサッキーA9型1名、コクサッキーB4型1名で6種類のウイルスの関与がみられた。

臨床的に疑いとされたものおよび情報が得られなかった43名についても前述のウイルスが関与しており、ほかにアデノウイルス3型が4名から検出された。

3. 患者材料別ウイルス分離状況 (表2)

患者材料別ウイルス分離状況を表2に示した。

表2 患者材料別ウイルス分離状況

	髄液		咽頭ぬぐい液		便 (直腸ぬぐい液)	
	人数	検体数	人数	検体数	人数	検体数
	133(%)	146	132(%)	166	96(%)	107
ECHO-30	55(41.3)	57	53(40.2)	63	49(51.0)	53
ECHO-9	6(4.5)	6	10(7.6)	12	11(11.5)	12
ECHO-24	5(3.8)	6	7(5.3)	8	7(7.3)	8
Entero-71	1(0.8)	1	3(2.3)	3		
Cox A-9			1(0.8)	1		
Cox B-4					1(1.0)	1
Adeno-3			3(2.3)	3	3(3.0)	3
計	67(50.0)	69	77(58.3)	90	71(74.0)	77

髄液は133名146検体、咽頭ぬぐい液132名166検体、糞便(直腸ぬぐい液)96名107検体が得られ、髄液、咽頭ぬぐい液、糞便からのウイルス分離はそれぞれ67名69検体、77名90検体、71名77検体であった。

エコー30型のほか多種類のウイルスが関与していたが、流行時期に差がみられた。すなわち6~8月のピーク時にはエコー30型が主であり、8月下旬から10月にかけてはエコー9型、24型およびエンテロウイルス71型など数種類のウイルスが関与していた。

4. 月、旬別患者発生状況とウイルス分離状況(図2)

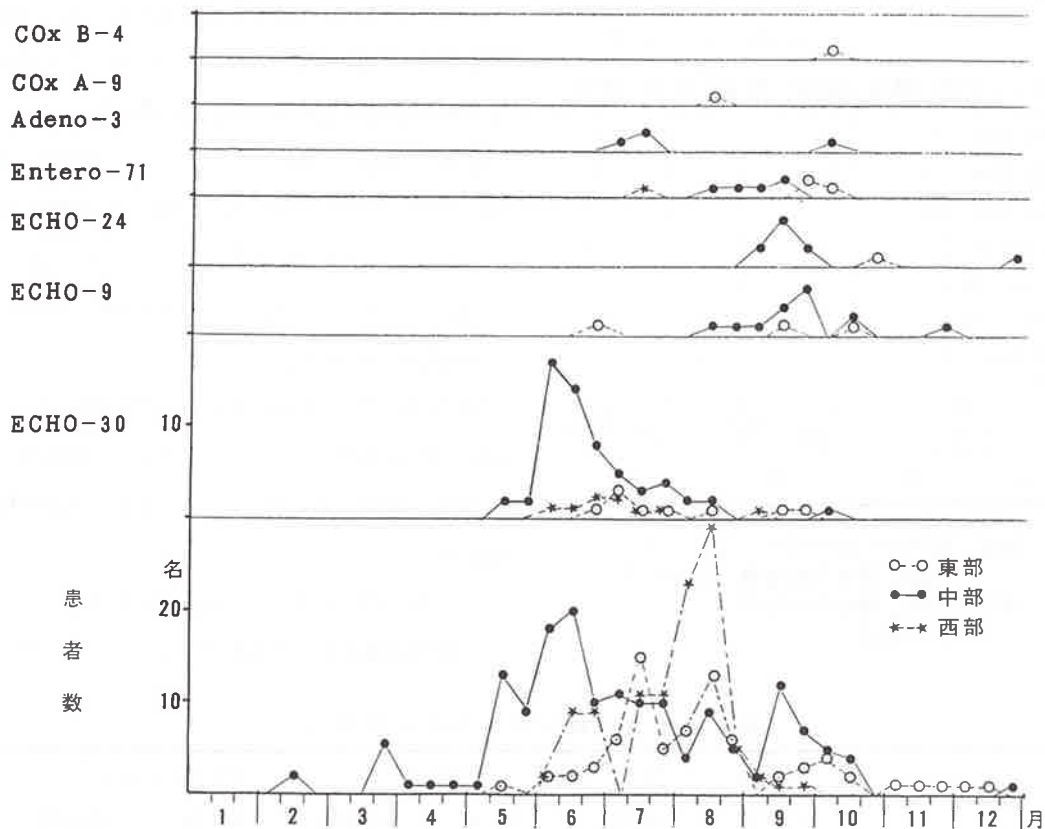


図2 月、旬別患者発生状況と原因ウイルス

5. 髄液中の細胞数とウイルス検索結果(図3)

髄液中の細胞数 $16/3$ 以上を髄膜炎としたが、細胞数がそれ以下であってもウイルスが分離されたものがエコー30型8例、エコー9型で1例あった。細胞数 $16/3$ 以上を示すものでは、大部分は $500/3$

以下であったがエコー30型、24型では $2000/3$ 以上を示すものもみられた。

アデノ3型が分離された3例はいずれも細胞数は正常範囲にあり、エンテロウイルス71型でも8名中5名は正常範囲にあった。

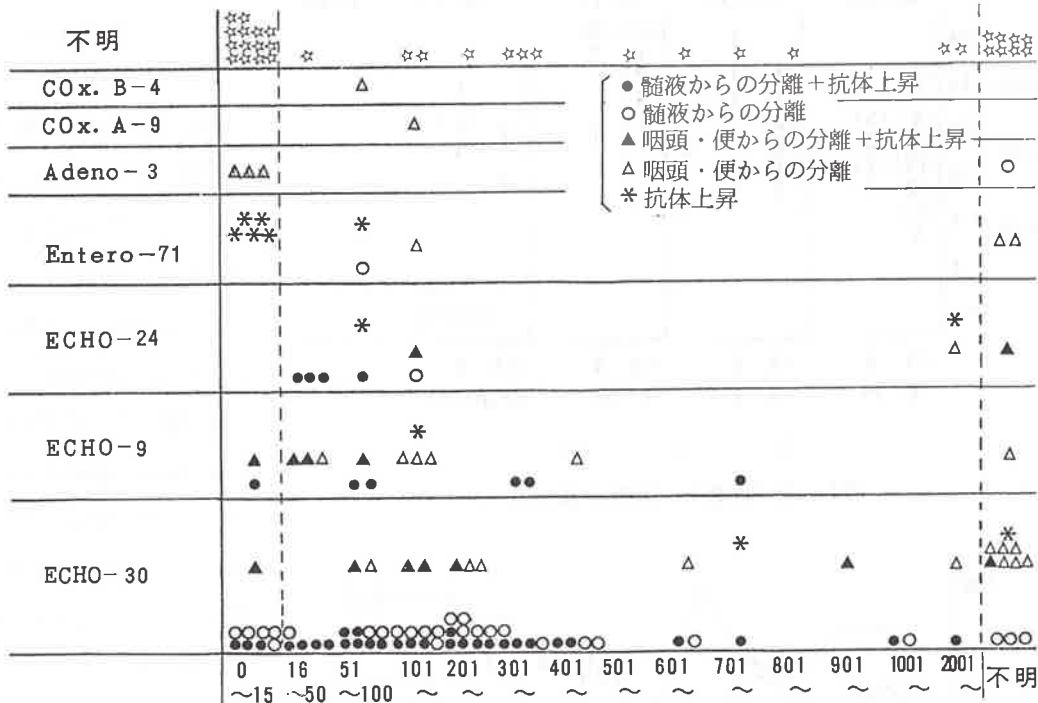


図3 髄液中の細胞数とウイルス検索結果

6. 患児の年齢分布とウイルス検索結果

得られなかったものを含めて図4に示した。

(図4)

エコー30型によるものは広い年齢層でみられ、

無菌性髄膜炎の疑いとされたものおよび情報の

5才をピークとする正規分布を示すが、その他の

ウイルスによるものでは年齢がやや高い傾向にある。

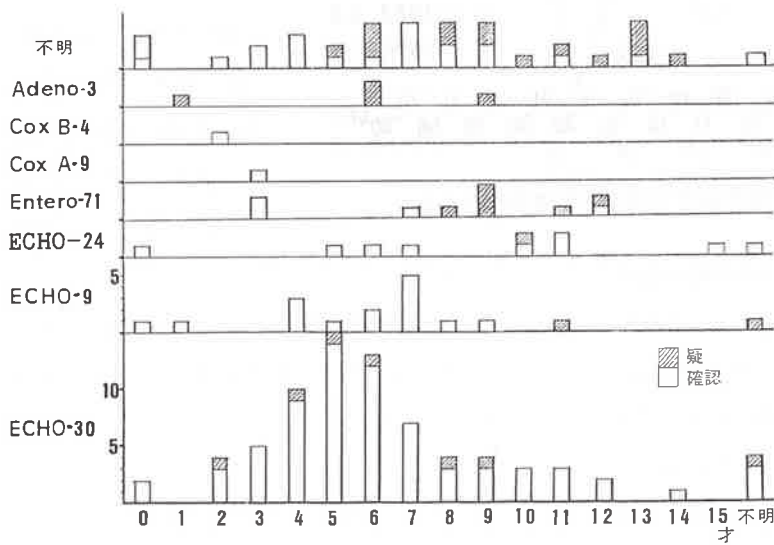


図4 無菌性髄膜炎患児の年齢とウイルス検索結果

7. 患児の血清学的検査 (図5)

患児のペア血清66組についてエコー30、9、24型、エンテロウイルス71型の4抗原を用いて中和抗体価を測定した結果を図5に示した。

66組のうちエコー30型36名、9型13名、24型8

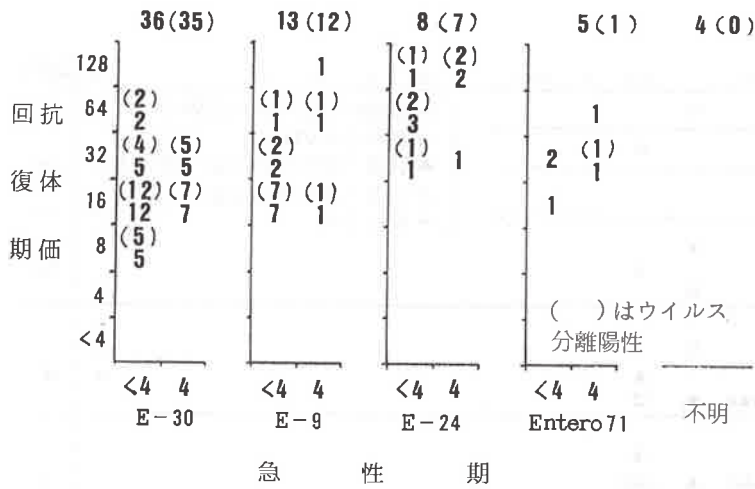


図5 血清検査 (ペア血清 66組)

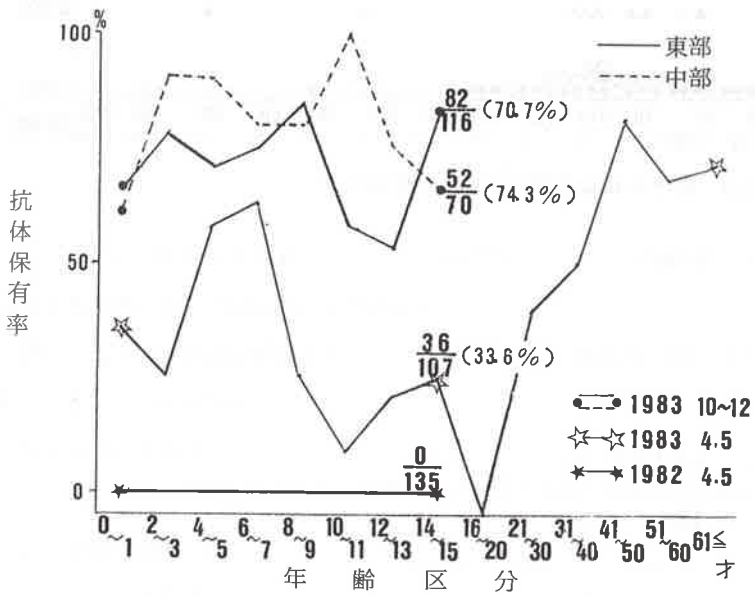


図6 ECHO 30型の抗体保有率の推移 (×4)

8. 流行前後のエコ

-30型中和抗体保有状況 (図6)

鳥取県東部地区 (県立中央病院) では1982年4~5月に得られた15才以下135名の血清では抗体保有者はなかったが、

10、11月に散発的にエコ-30型髄膜炎が確認された後で流行直前の1983年4~5月に得られた15才以下の血清では107名中36名 (33.6%) に抗体が証明された。また、流行後の1983年10~12月に得られた15才以下の血清では116名中82名 (70.7%) が抗体を保有した。

東部地区ではこのように流行前年0%であった抗体保有率が流行直前に33.6%、流行後には70.7%と上昇しており、その間の患者発生はそれぞれ4名、68名で大きな差が

名、エントロウイルス71型5名が有意の抗体上昇を示し、4名は4抗原いずれにも反応しなかった。有意の抗体上昇を示したもののうち髄液、咽頭ぬぐい液、糞便 (直腸ぬぐい液) のすべて又は1~2材からウイルスが分離できたものはエコ-30型35名、9型12名、24型7名、エンテロウイルス71型1名であった。

みられた。

また、中部地区でも流行後の1983年10~12月に得られた15才以下の血清では74.3%が抗体を保有していた。

考 察

1. 1983年における無菌性髄膜炎の報告数は

340名で、うち158名より分離材料(髄液、咽頭ぬぐい液、糞便)と血清が種々の組合せで得られた。

158名のうち120名について原因ウイルスを確定又は推定することができたが、このことは髄液からのウイルス分離が50%(133名中67名)と高率であったことによるものである。さらにそれは髄液の採取方法の改善、EL細胞の感受性がすぐれていたことが寄与していると思われる。

髄液の採取については、1981年当時は²⁾、1本の試験管に採取、各種臨床検査を行った後に凍結保存した場合が多く、また時期的に夏季でありウイルスの不活化が起りやすい条件にあることが考えられた。その反省に立って1983年は2本の試験管に採取し、うち1本をウイルス検査用として直ちに凍結保存した。

1983年の流行は、1981年のエコー18型による流行と比較すると中規模であった。また、長期間にわたって流行が続いたが、流行前期はエコー30型を主とし、後期はエコー9、24型など複数のウイルスを主とするもので、時期を異にして多種類のウイルスの関与がみられたことが特徴的である。

1981年のエコー18型による流行²⁾と合せ考えると、鳥取県のような少ない人口・人口分布の地域では単一のエンテロウイルスに起因する髄膜炎の主流行期間は約3ヶ月であることが示唆された。

2. エコー30型は1959年スコットライドでの分離以来³⁾、ヨーロッパ、米国を中心に髄膜炎の起因ウイルスとして知られているが、本邦では1977年までの分離報告はない。1978年愛知県において患者8名と健康者1名の計9名からエコー30型が分離されたのが最初である。⁴⁾ 同年には石川県でも分離されている⁵⁾。

一方1972年に森次ら⁶⁾、1974年に柳原ら⁷⁾がエコー30型に対する各年齢層の抗体保有調査を行い、19才未満に抗体保有者がほとんどないことから、過去20年間エコー30型の発生がみられないとし、我国にエコー30型が侵入した場合は大流行の恐れありと警告している。

その後国内では1979年に愛媛県で3例、1980年に広島県で1例、1982年に京都府で1例のエコー30型が分離されているが、いずれも散発例であり髄膜炎以外の感染症からの分離である。鳥取県では1982年10、11月に無菌性髄膜炎患者から分離され、同時期に神奈川県等でも無菌性髄膜炎患者から分離されていること、また鳥取県では15才以下に抗体保有者がみられないことなどから、1983年における流行を予測し注意を促してきたところである⁸⁾、⁹⁾、¹⁰⁾ が予測通り中規模な流行をみるに至った。

今回我々は鳥取県東部地区におけるエコー30型の流行を血清疫学的な面でもとらえることができた。即ち1982年10、11月に東部地区で初めて2名の髄膜炎患者から分離したが、それ以前の同年4～5月、流行直前の1983年4～5月および流行直後の同年10～12月に得られた血清についての抗体保有率の推移をみたのがそれである。それによると5才以下の抗体保有率は0%から34%へ、さらに71%へと上昇した。0%から34%へ上昇する期間のエコー30型の分離は2名の髄膜炎、発熱、下痢を主徴とする患者の3名からで、髄膜炎の報告は分離例2例を含めて4名であった。また34%から71%に上昇する期間の患者発生は68名(報告数からエコー30型以外のウイルスが確定、推定された数を除外した人数)で、エコー30型が確定・推定されたものは19名であった。0%から34%、さ

らに71%とほぼ同率の上昇をみたにもかかわらず患者発生数に大きな差がみられている。またエコー30型による髄膜炎の流行が中規模に終わったのは流行期までに34%の人が不顕性感染又は髄膜炎以外の疾患により抗体を保有していたためと考えられた。このことはまた季節的要因、ウイルスの変異などにもとづくことが考えられるが今後の検討課題としたい。

地区別にみると東部地区、中部地区では流行後はそれぞれ71%、74%の抗体保有率を示しており、エコー30型の場合には季節的要因も考慮に入れねばならないが、70~75%程度の抗体保有率を示せば流行は終息するものと考えられた。

3 エンテロ71型による髄膜炎の確定例は1名、推定されたものは9名であった。髄液の細胞数は8名のうち5名が正常範囲にあり、細胞増多がみられた例も軽度増加の $200/3$ 以下であった。

本ウイルスは手足口病の原因ウイルスとして知られている。しかしエンテロウイルス71型による鳥取県における手足口病および髄膜炎との間には次の点で相違がみられた。すなわち手足口病と髄膜炎の流行時期が一致していなかったこと、手足口病に伴う髄膜炎ではなく、発疹のみられない髄膜炎であったことである。またウイルス分離の点でも手足口病からの分離はVero細胞で、髄膜炎からの分離はFL細胞での分離が良好かつCPE出現日数も短いなどである。この点はさらにウイルス学的検討が必要であり今後の課題としたい。

4. エコー24型による髄膜炎は中部地区を中心に流行の後期にみられた。本ウイルスは、我が国では1978年に初めて石川県において分離されている⁵⁾がその後の報告は見当たらない。鳥取県では1983年秋に入って分離されており、エコー30型

の場合と同様に翌1984年の髄膜炎の原因ウイルスとして残る可能性があり、他県分離状況をみながら注意してゆきたい。

エコー24型ウイルスによるものは9名のうち確定7名、推定2名であった。

5. コクサッキーA₉型、B₄型によるものは各々1名が推定された。コクサッキーA₉型は1983年夏本ウイルスによる発疹症の流行があり、その流行の過程で髄膜炎児より分離されたものである。

6. 髄液中の細胞数とウイルス分離の関係については図3に示した通りである。細胞増多の基準値の設定は諸家によって異なるが、一つの目安として細胞数 $16/3$ 以上を増多とし、 $15/3$ 以下を正常範囲とした。細胞数が正常範囲にあって、髄液からウイルスが分離された例はエコー30型8例、エコー9型1例の計9例である。一般的に最初の髄液検査で細胞数が正常範囲であり、症状の改善もあれば再度の髄液検査はなされないのが普通である。また临床上、細胞増多は髄膜炎診断において重要な参考所見であるが、髄液からのウイルス分離は髄膜炎の確定診断となり得るものである。上記の9例は細胞増多はみられなかったが、ウイルス分離により髄膜炎と確診されたことになる。

今回分離されたエンテロウイルスが原因となった髄膜炎では細胞数の多少と病気の軽重には差がみられず、ウイルスの種類による症状の差もみられなかった。しかし、アデノウイルス3型による3例は細胞数がいずれも正常範囲にあったが、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が強いものであった。

ま と め

1983年鳥取県に流行した無菌性髄膜炎患児に

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 158 名のうちエコー30型によるもの78名(確定64名、推定14名)、9型17名(確定11名、推定6名)、24型9名(確定7名、推定2名)、エンテロウイルス71型10名(確定1名、推定9名)コクサッキーA₉型1名(推定)、コクサッキーB₄型1名(推定)およびアデノ3型4名(推定)であった。
- 2) 流行の前半はエコー30型を主とし、後半はエコー9型、24型など数種類のウイルスの関与があり、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ても髄液からウイルスが分離された例がエコー30型で8例、エコー9型で1例みられた。
- 4) エコー30型の流行前後の血清疫学において、抗体保有率の上昇程度と患者発生数との間に差がみられた。

本論文の要旨は第58回日本感染症学会総会
昭和59年4月東京 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. 54～No.65 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Vol.12, No.2 187-193(1984)
- (3) Dancan, I. B. R : An outbreak of aseptic meningitis associated with a previously unrecognized virus J. Hyg. Camb. 59 181-189 (1961)
- (4) 栄 賢治他：エコー30型ウイルスによる感染症の多発例、臨床とウイルス、7、389-392(1979)
- (5) 木村晋亮他：小児上気道疾患からのウイルス分離、石川県衛生公害研究所年報、16、209-215 (1978)
- (6) 森次保雄他：エコー30型ウイルス感染の血清疫学的検索、日本医事新報、2512、45-47(1972)
- (7) 柳原 敬他：岩手県におけるエコーウイルス30型の血清疫学、最新医学、29、1376-1379 (1974)
- (8) 石田 茂他：病原微生物検出情報、41、2、(1983)
- (9) 大谷恭一他：鳥取県におけるエコー30型ウイルス感染症、鳥取医誌、11(2)、202-204(1983)
- (10) 大谷恭一他：1982年、鳥取県東部に於けるエコー30型ウイルス感染症、山陰感染症雑誌、5、6-11、(1983)