8　1964 年北海道において Coxsackie A2 型および A4 型ウイルスが分離された患者の臨床症状について

北海道立衛生研究所　桜田教夫　奥原広治
佐藤七七朗　野呂新一
飯田広夫

緒　　言

1964年，臨床上ポリオあるいは不明のまひ疾患の135件の患者材料が当研究所に送付され，ウイルス分離が行われた。これらの患者材料は初代さる腎細胞，継代細胞，哺乳マウスの接種により腸内ウイルスの分離が試みられた。

その結果，培養細胞接種により1株のⅡ型ポリオウイルスと哺乳マウス接種により8株の Coxsackie A 群ウイルスが分離された[1]。

Coxsackie A 群ウイルスによる感染例はわが国においては Herpangina の流行例以外には報告例が少い。今回われわれが分離したA群ウイルスは1例を除いて多彩な症状を示した患者が多かつたので，罹患患者について調査を行つた。

調査には予研腸内ウイルス部で作成した全国ポリオ容疑患者個人表を患者発生の各機関に送り，臨床診断医に記載を依頼した。

8株のウイルスの内2株は同一人から分離され，1株については当時の担当の医師が不明なので6機関に個人表を送つた。この内4機関からは記載された個人表が返送された。

したがつて個人表のない分については患者材料の依頼書を引用する。

症例 1

榎○政○，昭和35年3月27日生，江別市，ポリオ生ワクチンとは全く関係がない。患者の周囲にこの患者と関係があると考えられる疾患はみられない。

発病は昭和39年6月11日で，初診名は横断性脊髄炎である。

初期症状は発熱が3日間持続し，最高体温は37.4°C であつた。まひは第3病日に出現し，まひ後も軽度の発熱がみられた。その他の症状としては腹痛があつたが，頭痛，咽頭痛，四肢痛，けいれん，異常発汗，呕気，呕吐，下痢はない。

初診所見は咽頭発赤，結膜炎，発疹はなく，左右の下肢に弛緩性のまひがみられたが進行性ではなかつた。まひ肢の腱反射は減弱と消失があり，ケルニツヒ，項部強直，バビンスキーはない。知覚異常はあり，便泌，便失禁がみられた。意識障害はない。

臨床検査所見では髄液は外観が日光微塵，細胞数は51～100，蛋白は Pandy ＋，N. A. が＋である。血沈は1時間値が20以下，白血球は6,000 以内で分類はリンパ球40以下，桿核が5以下（%）であつた。

本患者は第56病日に死亡した。死因はくも膜下出血で病理解剖は行われなかつた。

6月18日に糞便からのウイルス分離の依頼があり哺乳マウス接種により Coxsackie A 4型ウイルスを分離した。同時に血清について中和抗体を測定したが分離ウイルスには4倍以下であり，ポリオⅠ型に32倍，Ⅱ型に64倍以上，Ⅲ型に32倍であつた。

症例 2

斎○富○助，明治32年5月11日生，倶知安町。

発病と経過は昭和38年12月にせきを伴い高熱で発病し，感冒で約3週間入院した。退院後3～4日目に腹痛を伴つた下痢（1日8～11回）があり，潰瘍性大腸炎の疑いで治療を受けた。この間発熱はみられない。昭和39年2月5日頃から下肢のしびれ感があり上行性に進み5月頃には歩行不能になつた。

昭和 39 年6月初め頃から視力障害があり，急速に増悪し，北大眼科で bds. Atrophia n. optici と診断された。

本患者は現在も倶知安町で加療中である。7月14日に受付けられた糞便と髄液からそれぞれ Coxsackie A 4型ウイルスが分離された。

しかし同時期に採取された血清とその後地区保健所に依頼して採取した血清（8月31日採取）には分離ウイルスに対する中和抗体は証明されない。

症例 3

上○裕○，昭和30年1月29日生，天塩郡幌延町。

ポリオ生ワクチンは昭和36年8月に服用しているが発病前に生ワクチンウイルスとの接触はない。患者の周囲にこの患者と関係のあると考えられる疾患の発生はない。

初期症状は9月22日に発熱を伴わずにまひが発現した。頭痛，腹痛，異常発汗，呕気，呕吐はあつたが咽頭痛，四肢痛，けいれん，下痢はない。

初診所見は咽頭発赤，結膜炎，発疹はなく，まひの部位は左右の上下肢で，呼吸まひもみられた。まひの性質は弛緩性，進行性であつた。まひ肢の腱反射は消失しており，

ケルニツヒ，項部強直およびバビンスキーがあつた。

知覚異常はあつたが排便，排尿障害および意識障害はない。

臨床検査所見では9月22日に採取された髄液は外観が水様透明，細胞数5以下，蛋白は Pandy ＋ である。9月30日に採取された血液は血沈の1時間値が20以下，白血球数は6,001～10,000であり，分類はリンパ球40以下，桿核が11以上（%）である。

経過は第39病日に判定して全治であつた。

9月25日に採取された糞便から Coxsackie A 4型ウイルスが分離され，同日採取された血清中に本ウイルスに対して1,024倍の抗体価を認めた。なお Polio virus に対する中和抗体価はⅠ，Ⅱ，Ⅲ型共64倍であつた。

症例4

中○健○，昭和30年11月19日生，石狩郡広島村。

ポリオ生ワクチンに関する既応歴は不明である。

初診名は無菌性髄膜炎で発病は39年8月30日である。

初期症状は発熱が4日間持続し，最高体温は38.4°C であつた。頭痛，腹痛，呕気，呕吐があつたがけいれんはなく，咽頭痛，四肢痛，下痢は不明である。まひはない。

第3病日における初診所見は咽頭発赤はあるが発疹はなく，結膜炎は不明である。腱反射は正常でケルニツヒ，項部強直，バビンスキーはない。知覚異常，排便，排尿障害はなく，意識障害もない。

臨床検査所見は第3病日に採取した髄液は外観が水様透明，細胞数はは51～100，蛋白は Pandy (−)，N. A. (−) で40mg/dl 以下である。同じく第3病日に採取した血液では血沈の1時間値が21～50，白血球の数は6,001～10,000であり分類（%）はリンパ球40以下，桿核5以下である。

第28病日に判定して全治になつている。

9月2日に採取した糞便から Coxsackie A 4型ウイルスが分離され，同日採取された血清と9月21日に採取された血清中には両方共本ウイルスに対して256倍の中和抗体が認められた。

ポリオウイルスに対する中和抗体価は第回1，第2回採取血清共にⅠ型256倍以上，Ⅱ型256倍以上，Ⅲ型16倍であつた。なお同時に10株の ECHO ウイルスについて中和抗体を測定したところ ECHO 4 型ウイルスに対して4倍以下から64倍に上昇を認めた。

症例5

川○邦○，昭和25年8月30日生，長沼町。

ポリオ生ワクチンは昭和36年8月に服用しており，昭和35年には同一地区で2名のポリオ患者が発生している。

初診名はポリオで発病は昭和39年9月18日である。初期症状は発熱はなくまひが出現した。けいれん，呕気，呕吐はあつたが頭痛，腹痛，咽頭痛，四肢痛，異常発汗，下痢の有無は不明である。

初期所見としては発疹はなく，咽頭発赤，結腹炎の有無は不明である。強直性，進行性の左右上下肢，左右顔面，呼吸まひがあり，腱反射は消失した。ケルニツヒ，項部強直，バビンスキーについては記載がない。知覚異常はあつたが，排便，排尿異常は不明である。

昏蒙程度の意識障害があつた。臨床検査所見については記載がない。

本患者は9月30日に呼吸まひで死亡した。10月1日に送付された糞便およびリコールの内リコールから Coxsackie A 4 ウイルスが分離された。同日送付された血清中の分離ウイルスに対する中和抗体価は1,024倍であり，ポリオウイルスに対する中和抗体価はⅠ型256倍，Ⅱ型16倍，Ⅲ型4倍以下であつた。

症例6

千○晴○，昭和38年9月11日生，美唄市。

ワクチン歴はソーワクチンも生ワクチンも接種されていない。

昭和39年9月27日頃より感冒様症状があり，9月29日午後11時頃より高熱，けいれんが起り，翌日まで続き，30日昼にはけいれんは終つたが左の上下肢にまひがみられた。

初診所見は昏睡状の意識障害があつた。左の二頭筋，三頭筋反射，撓骨の骨膜反射は亢進していたが右は正常であつた。左右の膝反射は正常であつたが左のアキレス腱反射は減弱していた。ケルニツヒ，項部強直，バビンスキーはなかつた。

10月1日には昏睡から回復した。

髄液の所見は水様透明の外観で細胞数は5以下，蛋白は Pandy (−)，N. A. (−) であり 40mg/dl 以下であつた。

10月2日に送付された糞便から Coxsackie A 2型ウイルスが分離された。10月2日と10月12日の2回に採取された血清中のポリオウイルスに対する中和抗体は各型とも4倍であつたが分離ウイルスに対しては4倍以下から256倍以上になつており，抗体上昇が認められた。

症例7

白○啓○，年齢，住所不明。

昭和39年12月7日に送付された患者の髄液から Coxsackie A 2型ウイルスが分離された。当日送付された血清のポリオウイルスに対する中和抗体価はⅠ型，Ⅱ型16倍，Ⅲ型4倍であつた。分離ウイルスに対する中和抗体価は血清が不足して測定出来なかつた。

考　　察

1964年にポリオ，脳炎，無菌性髄膜炎，不明の発疹等の疑いで当研究所に送付された患者の糞便，咽頭ぬぐい液，髄液は135件あり，これらの材料をさる腎初代細胞，継代細胞，哺乳マウスに接種して1株のポリオⅡ型ウイルス，2株の Coxsackie A 2型ウイルス，6株の Coxsackie A 4型ウイルスを分離した。北海道には近年日本脳炎患者の発生はなく，前述の症候群の患者には腸内ウイルスの感染

が疑われる。これらの材料のほとんどは4月から10月までに採取されており，初代さる腎細胞と哺乳マウスの組合せが腸内ウイルスの分離に理想的である[2]にもかかわらず，9株のウイルスだけが分離されたことは1964年の北海道における腸内ウイルスの浸淫が意外に少なかつたことを示している。

一方，腸内ウイルスは現在60以上の型ウイルスの存在が知られており[3]，例外的に Herpangina が Coxsackie A viruses, Pleurodynia が Coxsackie B viruses のごとく一部のウイルスが特定の疾患と関連のあることは知られているが，大半のウイルスが単なるかぜから重症な Encephalomyelitis までの広い疾患のスペクトラムを起すことが認められている[3]。

最近 Horstman[4] は，腸内ウイルスや呼吸器症状を呈する患者からの分離 agent を扱う時にはその解釈は複雑であつて，ウイルスの分離がたとえ特異的な抗体上昇があつてもそのまま患者の疾患の起因 agent を意味するものではないと述べ，その理由にしばしば多数の腸内ウイルスあるいは呼吸器系ウイルスが広く散布されており不顕性感染あるいは軽い症状の疾患を起すとしている。髄液，肋膜，心のうの滲出液あるいは他の体液からのウイルス分離は疾患との関連の可能性が強いが，特に散発性の流行のある時に咽頭あるいは糞便からのウイルス分離にはその意義について慎重であらねばならないと述べている。

今回の Coxsackie A 群ウイルス分離例についてもいわゆる流行の型式でこれらの患者が見出されたのではないので分離ウイルスとの関連については慎重でなければならない。ただし第2例のように糞便と髄液の両方からウイルスが分離された場合にはその意義は大きいと考えられる。

第1例は発病後1週間にウイルスを分離しているが血清抗体との関連がなく，疾患との関係は不明であるが臨床的に横断脊髄炎と診断されており，第2例と同じく脊髄の巣疾患であることが興味深い。第2例については臨床的には Dévic の視神経炎を疑つており，昭和34年頃から類似した症状の患者がわが国に多発しており病因究明が急がれている。

Coxsackie A 群の内4，7，9型がまひ性ポリオの起因株であることは古くから知られており[5]，第3例は4型による感染例であることが考えられる。これに対して第5例はまひが進行性であつて死亡例からウイルスが分離されている。症例報告にみられるようにまひが強直性であり知覚異常が認められていることから脊髄炎も考えられるが髄液からのウイルス分離，中和抗体価によつても本ウイルスが起因ウイルスである可能性が強い。

1964年には，北海道各地に散発的な無菌性髄膜炎の流行があり[6]，第4例も罹患者の1例と考えられる。しかし，ECHO 4 型に対する抗体価の有意の上昇のあることから混合感染かあるいは一方のウイルスのみ感染したと考えられる。

Coxsackie A 2型ウイルスによるまひ性ポリオはまれである[4]とされているが第6例は本ウイルスが分離され，血清学的にも4倍以下から256倍以上と抗体上昇がある点，およびポリオ生ワクチンと全く関係がなくポリオ各型の抗体価が非常に低い点から前述のA群ウイルス症例に比較すると最も病原としての可能性が強い。

要　　約

1964年，道内各地から送付された135件の患者材料を哺乳マウスに接種して6株の Coxsackie A 4型ウイルスと2株の Coxsackie A 2型ウイルスを分離した。

Coxsackie A 4型ウイルスは横断脊髄炎の患者の糞便，Dévic の視神経炎の患者の髄液および糞便，まひ性ポリオ患者の糞便および無菌性髄膜炎患者の糞便から分離された。

Coxsackie A 2型ウイルスはまひ性ポリオ患者の糞便および症状不明の患者の髄液から分離された。前者の例では回復期血清にA 2型ウイルスに対する抗体上昇が認められた。

擱筆するに当つて各患者の症例報告について御協力戴いた市立江別総合病院境野忠次博士，北大第2内科沢野真二博士，天塩保健所，市立札幌病院小児科佐伯義人博士，由仁保健所角田技師，元市立美唄病院小児科城下宏博士に深く感謝致します。

文　　献

1）奥原広治ほか：北海道立衛生研究所報，15，1965.
2）Melnick, J. L. et al. : Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Diseases, 3 rd Edition, 1964.
3）Horstman, D. M. : Viral and Rickettsial Infections of Man, 4 th Edition, 1965.
4）Horstman, D. M. : Am. J. Med., 38, 738-750, 1965.
5）Kibrick, S : Prog. med. Virology, 6, 27-70, 1964.
6）永野亘ほか：第1回日本ウイルス学会北海道支部総会抄録，昭和40年.

8　On the Clinical Description of Patients from whom Coxsackie Viruses were Isolated in Hokkaido, 1964

Norio Sakurada, Hiroji Okuhara, Nanao Sato, Shinichi Noro, Hiroo Iida
(Hokkaido Institute of Public Health)

The 1964 stuby in Hokkaido showed that two Coxsackie A type 2 viruses and six Coxsackie A type 4 viruses were isolated from 135 clinical specimens.

Coxsackie A type 4 viruses were isolated from the patients who had been suffered from myelitis transversa, Devic's neuromyelitis optica, aseptic meningitis and two cases of paralytic poliomyelitis.

In one case of paralytic poliomyelitis from which Coxsackie type 2 virus was isolated, an acompany by a specific increase in antibody was observed.