

腸内ウイルス感染症対策としての3カ年継続定点観測調査研究

Three Consecutive Years Survey of Enterovirus to Elucidate the Epidemiological Implications in the Same City

奥原 広治 桜田 教夫 佐藤七七朗 野呂 新一
飯田 広夫 国政谷よし子 由布久美子

Hiroji Okuhara, Norio Sakurada, Nanao Sato, Shinichi Noro,
Hiroo Iida, Yoshiko Konoya and Kumiko Yufu

まえがき

1960年夏季北海道において、ポリオの大流行¹⁾があり、患者数1,602名、死亡者127名、後遺症826名を数え、悲慘をきわめた。

このポリオの流行が動機となって、1960年の12月に弱毒生ポリオウイルスワクチン研究協議会²⁾が結成され、翌年熊本県、福岡県および北海道の3地区にポリオ生ワクチンの緊急投与³⁾が行われ、その後行政投与が毎年継続して実施され、ポリオの発生はほとんど防圧することができた。

このポリオ生ワクチンの投与を界にして、ポリオ以外の腸内ウイルスによる疾病⁴⁾の発生が注目され、大きな流行⁵⁾が広範な地域にみられるようになった。

これらの発生は主として乳幼児の疾患であって、後遺症は残らないが、劇しい流行を来すもので、看過できないものがある。

厚生省は主としてポリオを対象に、流行予測調査を実施して、その発生を未然に防止する体制をとっている。われわれは前述の流行状況を背景に、ポリオ以外の腸内ウイルス

感染症の発生推移に対処し、その実態と動向を把握し、発生を未然に予知し、衛生行政に資料の提供、臨床医にもウイルス性疾患の発生を正しく把握してもらうことを目的として、地域に即した調査研究として、一定地区の保育所を設定して、3カ年間継続して健康幼児の糞便中に排泄されるウイルスとその年に発生した患者のウイルスを調査し、その関連を明らかにしたので報告する。

調査方法

1) 調査対象

岩見沢保健所管轄の保育所を選び、1968年は朝日保育所、1969年は三笠保育所および1970年には双葉保育所の3施設であって、2才から7才までの幼児を対象とした。

ウイルス分離材料の蒐集、人員、期間は表1に示した通りで、毎月1回、一定の日に健康な幼児から糞便を採取した。

2) ウイルス分離

伝染病流行予測事業⁷⁾に準拠したほか、哺乳マウス接種法による検索を併せて行った。

表1 3カ年継続定点観測調査施設および幼児

施 設	朝 日 保 育 所						三 笠 保 育 所						双 葉 保 育 所						計	
	1968年						1969年						1970年							
	5	6	7	8	9	10	5	6	7	8	9	10	5	6	7	8	9	10		
年 令	2才						1		1	1	1	4	6	5	2	4	3	5	33	
	3		2	1	1	3	3	8	3	7	10	7	11	5	12	6	10	10	6	105
	4	6	6	7	4	9	7	13	16	10	12	16	19	12	15	8	15	9	10	94
	5	11	11	13	13	12	11	24	20	17	17	22	29	13	13	7	13	14	11	271
	6	14	14	15	14	14	15	5	4	5	4	5	11		1				1	122
	7	6	6	6	6	6	6													36
	不詳		1													1				2
計	37	40	42	38	44	42	51	43	40	44	51	74	36	46	24	42	36	33	663	

表2 各年のウイルス分離成績

ウイルス別	年別 月別 検体数	1968						1969						1970						計	
		5	6	7	8	9	10	5	6	7	8	9	10	5	6	7	8	9	10		
		37	40	42	38	44	42	51	43	40	44	51	74	36	46	24	42	36	33		
Cox-A 群	2		1	2			1								6	16	3			29	
	4				3	2	1	1			9	2								18	
	5		1																1	1	
	6																1	12	13	26	
	10		6		1	1							1							9	
	16														4	2				6	
Cox-B 群	1							1		16	20									37	
	3															1	7	24	19	51	
	5			8	7															15	
未同定								1			7									8	
細胞 (PMK)				15	13	6	3				18	8		1	(2)	(2)		4	6	1	75
計			8	25	24	9	5	3			34	44	2	2	6	10	17	15	42	33	279

Cox-A 群, Cox-B 群ウイルス哺乳マウスによって分離

調査成績

1) 糞便よりウイルス分離

ウイルスの分離には、カンタイ猿腎初代培養細胞と哺乳マウス接種の2つの方法によった。

それによるウイルスの検出は、1968年は Cocksackie A 群 (以下 Cox-A) 2型が4株、4型7株、5型1株、10株8株、Cocksackie B 群 (以下 Cox-B) 5型15株および細胞によって分離された。未同定ウイルスが37株合計71株分離された。

1969年は、Cox-A 4型が12株で同型のみに限られた。一方、Cox-B 01型のみで37株および未同定ウイルス8株、このほか細胞によって分離された27株計34株、合計81株が分離された。

1970年には、Cox-A 16型による Hand, Foot and Mouth Disease (以下 HFMD) の全国的流行⁸⁾のあつた年で、5月には早くも糞便中に排泄を認めた。

分離されたウイルスは、Cox-A 2型が25株、6型26株、10型1株、16型10株、Cox-B 3型が51株および細胞によって分離された未同定ウイルスが11株 合計 124株がそれぞれ分離された。まとめたものを表2に示した。

2) 年令別によるウイルス分離

対象年令が2才から7才に限られているうえ、行動を同一にする集団であったので、表3に示したように明らかな差異は認められない。

3) 月別とウイルス分離

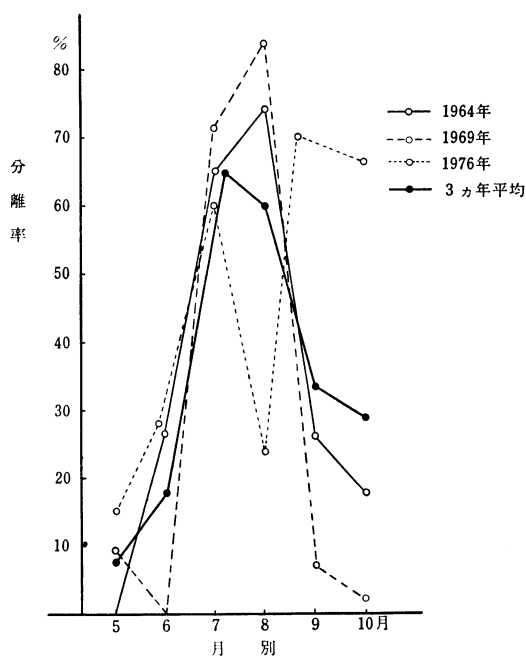
表3 年令別ウイルス分離成績

年別	年令	検体	細胞		哺乳マウス	
			ウイルス	%	ウイルス	%
1968	2					
	3	10				
	4	39	11	28.2	2	5.1
	5	71	14	20.0	11	15.5
	6	86	10	11.6	15	17.4
	7	30	7	23.3	5	16.7
1969	2	8			1	12.5
	3	46	7	15.2	14	30.4
	4	86	8	9.3	14	16.3
	5	129	11	8.5	24	18.6
	6	34	2	5.8	5	14.7
	1970	2	25	2	8.0	12
3		49	7	14.3	31	63.2
4		69	8	11.6	33	47.8
5		71	4	5.6	31	43.7
6		2			1	50.0

図1に示したように、気温の高い7月と8月に高い分離率を示した。この成績から7月、8月は幼児相互の伝播が盛んであったことが推定される。

1968年と1969年は夏季に分離率が高くなるという定説通りの成績を示したが、1970年は全国的に HFMD の流行があり、このほかに道内では急性下痢症の流行もあった年で、5月には早くもウイルスの出現が認められ、秋冷季の迫った9月、10月に至るも糞便中への排泄は夏季に劣らな

図1 3カ年間月別ウイルス分離成績



い成績が認められた。

流行年と健康幼児におけるウイルス Carrier の間になんらかの関連が示唆されて注目された。

4) 健康幼児と Carrier ウイルスの動態

個人別および月別に糞便中に排泄されるウイルスを詳細に調べた。

それらの成績によると、流行年には幼児の糞便中に流行以前にすでに排泄されている傾向が認められた。

すなわち、1968年には全道的にみて大きな流行はなく、散発発生⁹⁾があった。この年には5月の調査ではウイルスの検出はみられなかった。

1969年と1970年には全道的に流行⁹⁾¹⁰⁾のあった年で、5月には早くも流行起因ウイルスが糞便中に認められた。特に1970年は夏季、秋季にかけて高い分離率が認められ、流行年におけるウイルスの動向に重要な示唆をうけた。

幼児全例のウイルス排泄状況を表4, 5, 6に示した。これらの成績によると、全例が1回あるいは2回にわたって感染をうけるか、または重複感染をうけたかが糞便中への排泄から認められた。それらのまとめた成績を表7に示した。

特に、1970年には、逐次的感染に加えて、2種ウイルスの重複感染のあったとされるもの9例認められた。

一方、これらのウイルス排泄期間については、30日以上にわたって認められたものは、1968年に1例、1969年に4例、1970年には13例認められた。

また、60日以上長期にわたって認められたものは、

表4 個人別、月別排泄ウイルスの動態(1968)

幼児	年性令別	5月	6月	7月	8月	9月	10月
1	4 ♂	-	-	+ -	+ B5	+ -	+ -
2	4 ♀	-	-	-	-	+ A4	-
3	4 ♀	-	-	-	-	+	-
4	4 ♀	-	-	-	+ -	+ -	+ -
5	4 ♀	-	-	-	-	+	-
6	4 ♂	-	-	-	-	-	+ -
7	5 ♂	-	-	+ -	- B5	-	-
8	5 ♂	-	-	+ -	+ A4	- A4	-
9	5 ♂	-	-	+ -	+ B5	-	-
10	5 ♂	-	-	+ -	-	-	-
11	5 ♂	Ad6	-	+ -	+ -	-	-
12	5 ♀	-	-	+ -	-	-	-
13	5 ♂	-	-	+ -	- A4	-	-
14	5 ♂	-	-	-	+ A2	-	-
15	5 ♂	-	-	-	-	-	-
16	5 ♂	-	-	-	-	-	-
17	6 ♂	-	-	+ -	-	-	-
18	6 ♂	-	-	+ -	+ -	-	-
19	6 ♂	-	-	+ A5	-	-	-
20	6 ♀	-	-	- A5	-	-	-
21	6 ♀	-	-	- A2	-	+ -	-
22	6 ♀	-	-	- A10-	-	- B5	-
23	6 ♀	-	-	- A10-	-	- B5	+ -
24	6 ♀	-	-	-	- B5	+ -	-
25	6 ♂	-	-	-	- B5	-	-
26	7 ♀	-	-	-	-	+ A4	-
27	7 ♂	-	-	-	-	+ -	- A10-
28	7 ♂	-	-	-	-	+ B5	-
29	7 ♂	-	-	-	+ B5	+ A2	-
30	6 ♂	-	-	-	-	- B5	-
31	6 ♂	-	-	-	-	-	-
32	6 ♂	-	-	-	-	-	-
33	6 ♀	-	-	-	-	-	-
34	6 ♀	-	-	-	-	-	-
35	5 ♂	-	-	-	+ B5	-	-
36	5 ♂	-	-	-	+ -	- B5	-

A 2 Cox-A 2 型, B 5 Cox-B 5 型

A 4 B 1 Cox-A-B 群同時分離

Ad 6 Adeno 6 型 + 未同定

- 陰性 (細胞, マウス)

+ B 5 左細胞, 右マウス

1970年に4例あった。

このように、長期排泄によるウイルスの散布は、保育所幼児の全員が1度ないし2度あるいは逐次的ウイルス感染の機会に曝露されていることが明らかであった。

しかし、これら幼児の間には発病した例はなく、材料採取の時点では健康な状態が観察された。

これらのウイルスは、同年流行の起病ウイルスであるが、

表5 個人別、月別排泄ウイルスの動態(1969)

幼児	年令別	5月	6月	7月	8月	9月	10月
37	2♀	-	-	-A4	-	-	-
38	3♂	-	-	-B1+	-	-	-
39	3♂	-	-	-A4	-	-	-
40	3♂	-	-	-B1	+ -	-	-
41	3♂	-	-	+B1	-	-	-
42	3♂	-	-	-	+B1	-	-
43	3♂	-	-	-	-A4B1-	-	-
44	3♂	-	-	-	-A4	-	-
45	3♀	-	-	+ -	-A4	-	-
46	3♂	-	-	+ -	-	-	-
47	3♂	-	-	+B1	-	-	-
48	3♀	-	-	-	-A4	-	-
49	3♂	-	-	-	+ -	-A4	-
50	3♂	-	-	-	-	-	-A10
51	4♂	-	-	+B1	-	-	-
52	4♂	-	-	+B1	+ -	-	-
53	4♂	-B1	-	-	-	-	-
54	4♀	-	-	+B1	-B1	-	-
55	4♀	-	-	-	-B1+	-	-
56	4♀	-	-	+B1	-B1+	-	-
57	4♂	-	-	+B1	-A4	-	-
58	4♂	-	-	+B1	-	-	-
59	4♂	-	-	-	-B1	-	-
60	5♂	-	-	-	-A4B1-	-	-
61	5♂	-	-	-	-B1+	-	-
62	5♂	-	-	+ -	-B1+	-	-
63	5♂	-	-	-B1	-B1	-	-
64	5♂	-	-	+ -	-B1	-	-
65	5♂	-	-	-	- +	-	-
66	5♂	-A4	-	-	-	-	-
67	5♂	-	-	-	+B1	-	-
68	5♂	-	-	-	+B1	-	-
69	5♂	-	-	+B1	-B1	-A4	-
70	5♂	-	-	+B1	-	-	-
71	5♂	-	-	+B1	-	-	-
72	5♂	-	-	-	+B1	-	-
73	5♀	-	-	-	+B1	-	-
74	5♀	-	-	+B1	-	-	-
75	6♀	-	-	-	-A4B1-	-	-
76	6♂	-	-	-	-B1+	-	-
77	6♂	-	-	+ -	+B1	-	-
78	6♀	- +	-	-B1	-	-	-

表6 個人別、月別排泄ウイルスの動態(1970)

幼児	年令別	5月	6月	7月	8月	9月	10月
79	2♂	-	-	-	-	+A6B3	-
80	2♀	-	-	-	-	-	-A6B3
81	2♂	-	A16A2	-	-	-	-
82	2♂	-	-	-	-	-	-B3
83	2♂	-	-	-A2B3-	-	-	-B3
84	2♀	-	-	-	-	-B3	-B3
85	3♂	-	-	-A2	-	+A6B3+	-
86	3♂	-	-	-A2	-	-	-
87	3♂	-	-A16	-	-	-A6B3	-
88	3♂	-	-	-A2	-	+A6B3	-
89	3♂	-	-	-	-	-A2B3+A6B3-	-A6B3
90	3♂	-	-	-	-	-B3	-A6B3
91	3♂	-	-	-A2	+A6B3-	-A6B3	-
92	3♂	-	-A2	-A2	-	-	-
93	3♀	-	-A2	-	-	-	-
94	3♀	-	-	-	-	+A6B3	-
95	3♂	-	-	-A2	-	-B3	-
96	4♂	-	-A16	-	-	-	-
97	4♂	-	-	-A2	-	-	-
98	4♂	A16A16-	-	-A2	-	+B3	-
99	4♂	-	-	-	-	+A6B3-	-A6B3
100	4♂	-	-	-A2	-	-B3	-
101	4♂	-	-	-A2	-	-	-A6B3
102	4♂	-	-	-	-	-	-A6B3
103	4♂	A16A16-	-	-	-	-	-
104	4♀	-	-	-	-	-	-B3
105	4♀	-A16	-A2	-	-	-	-
106	4♂	-	-	-	-	-A6B3-	-A6B3
107	4♂	-	-A2	-	-A2B3-	-	-
108	4♀	-	-A2	-	-	-	-A6B3
109	4♀	-	-	-	-B3	-	-
110	4♂	-	-	-	-B3	-B3	-
111	5♂	-	-	-	-A2	-B3	-A6B3
112	5♂	-	-	-	-B3	-	-A6B3
113	5♂	-	-	-A2	-	-	-
114	5♂	-	-	-	-	-B3	-A6B3
115	5♂	-	-A16	-	-	-B3	-
116	5♀	-	-	-	-	-	-A6B3
117	5♀	-	-A6	-	-	-	-
118	5♀	-A16	-	-	-	-	-A6B3
119	5♀	-	-	-	-	+B3	-
120	5♀	-	-	-A2	-	-	-
121	5♀	-	-	-	-	+A6B3-	-
122	5♀	-	-	-	-B3	+A6B3-	-
123	5♂	-	-	-A2	-	-B3	-
124	5♀	-	-	-	-	-A6	-

不顕性に経過したことは、病原、宿主、環境のバランスが主要な要素と推測されるが、当時の周辺にみられた流行から考慮して、腸内ウイルスの病原性に関して未だなお不明の点が多い。今後の大きな課題ではなからうか。

について、

- 5) 同一年に北海道の患者から分離された腸内ウイルス 1968年に幼児の糞便から Cox-A 2型, 4型, 5型, 10

表7 幼児におけるウイルス排泄状況

排泄状況	年次別		
	1968	1969	1970
1種類のウイルス排泄	7 (19.4)	25 (60.0)	15 (32.0)
2種あるいは型2つ以上重複排泄	5 (13.9)	7 (16.5)	24 (52.1)
月別逐次排泄 (異種, 異型)	15 (41.7)	8 (19.4)	7 (15.1)
未同定ウイルス排泄	9 (25.0)	2 (5.0)	

() 百分率

型および Cox-B 5 型が検出された。同年発生の患者材料から Cox-A 2 型と10型および Cox-B 4 型が検出され、一方、血清学的検索によってエコー 6 型, 7 型, 9 型および Cox-A 6 型に対する潜在感染⁹⁾ のあったことが認められた。

1969年は、幼児から検出されたウイルスは、Cox-A 4 型と10型および Cox-B 1 型が検出されており、患者から検出されたウイルスは、ポリオ I 型, II 型, III 型, エコー 11 型, Cox-A 2 型, 3 型, 4 型, 5 型, 6 型, 10 型, および Cox-B 1 型, 2 型, 4 型, 5 型の多数が検出された。

ポリオ, エコー, Cox-A 4 型, Cox-B 4 型と5型は急性下痢症¹²⁾, Cox-A 2 型, 3 型, 4 型, 5 型, 6 型, 10 型, Cox-B 1 型は岩見沢市に流行¹¹⁾ した患者からそれぞれ検出されたものである。

一方、1970年には、幼児から Cox-A 2 型, 6 型, 16 型および Cox-B 3 型が検出された。この年には、患者から Cox-A 2 型, 4 型, 5 型, 6 型, 10 型, 16 型 および Cox-B 3 型が検出された。

患者から検出されたウイルスには、HFMD, 急性下痢症の流行のほかは無菌性髄膜炎, 麻痺性疾患, 脳炎¹⁰⁾ などから分離されたものである。これらのまとめたものを表8に示した。

Cox-A ウイルスは毎年多型の出現がみられるが, Cox-B ウイルスは略単一型出現の傾向がみられた。

このように、幼児から排泄されるウイルスとその年に発生した患者から検出されたウイルスとの間には出現傾向が略一致することが認められた。

1969年と1970年の幼児から検出されたウイルスの稍偏在

している事実は、一地域の施設に限られたためと考えられ、患者からの検出されたウイルスの多様性は、道内の各地域から蒐集されたもので、点と面の差異であろう。

以上の調査研究から、腸内ウイルスの生態, 健康者の糞便に排泄されるウイルスの伝播と病原性, 流行と疫学など今後の大きな課題として痛感した。

要 約

腸内ウイルス分布の実態把握および動態と防疫対策の資料および流行起因ウイルスの推移を知る目的で、3年間継続して、保育所幼児の糞便と同一年に発生した患者の材料のウイルス学的調査を行ない、次の結果を得た。

保育所幼児の全例にウイルスの排泄が認められ、重複排泄のみられたもの第1年度から13.9%, 16.5%, 52.1%の高率に認められ、2種類のウイルスによる逐次的排泄のみられたもの41.7%, 19.4%, 15.1%に認められた。

検出されたウイルスは、Coxsackie A 2 型29株, 4 型18株, 5 型1株, 6 型26株, 10 型9株, 16 型10株, Coxsackie B 1 型が37株, 3 型51株, 5 型15株および未同定ウイルスが83株合計279検であった。

ウイルスの排泄は、7月, 8月の夏季高温期に最も高率であり、秋冷季には減少する。しかし、流行年には、5月早季に起病ウイルスと同一種類のウイルスの排泄が認められ、夏季と同様に、秋冷の9月, 10月に至るも高率に排泄が認められた。

ウイルスの排泄期間は長く、30日以上にわたったもの18例, 60日以上のもの4例認められ、幼児全例の感染と密接な関係のあることが示唆された。

幼児の排泄ウイルスとその年に患者から検出されたウイルスは同一であって、両者の間に密接な関連が認められた。

定点観測を定期的実施することによって、流行ウイルスをいち早く予測し、衛生行政上の対策および臨床医の啓蒙に資する意義はきわめて大きい。

摺筆するに当たり、本調査の材料蒐集に協力して下さった北海道衛生部予防課ならびに岩見沢保健所の各位に感謝致します。

表8 定点観測幼児から検出したウイルスと同年流行した患者から分離したウイルスの推移

ウイルス別 調査別	1968					1969										1970																	
	Cox-A群				Cox-B群未	ポリオ※			エコー	Cox-A群					Cox-B群未			Cox-A群				Cox-B群未											
	2型	4型	5型	10型	4型	5型	I 型	II 型	III 型	11 型	2型	3型	4型	5型	6型	10型	1型	2型	4型	5型	2型	4型	5型	6型	10型	16型	3 型						
定点観測 幼児	4	6	1	8	15	37											12				1	37						35	25	26	10	51	11
流行患者	8				3	3	1	4	2	3	6	1	23	5	15	35	31	4	29	5	24	3	21	129	88	16	96	6	29				

※ ポリオ急性下痢症患者から分離、発生3日前にポリオ生ワクチン投与

文 献

- 1) 北海道ポリ流行史, 昭和38年3月, 北海道
- 2) ポリオ生ワクチン研究報告, 生ワクチン投与のウイルス学的・免疫学的検討, 1962年3月, 弱毒生ポリオウイルスワクチン研究協議会
- 3) ポリオ生ワクチン研究報告, 生ワクチンの流行阻止効果の研究, 1962年3月, 弱毒生ポリオウイルスワクチン研究協議会
- 4) 佐伯義人他: 日本臨床, 21, 199 (1963)
- 5) 奥原広治他: 道衛研所報, 17, 36 (1967)
- 6) 奥原広治: 衛生検査, 22, 939 (1973)
- 7) 伝染病流行予測事業実施要領, 昭和43年, 北海道衛生部
- 8) 多ヶ谷勇他: 医学のあゆみ, 78, 819 (1971)
- 9) 奥原広治他: 道衛研所報, 21, 16 (1971)
- 10) 奥原広治他: 未発表
- 11) 奥原広治他: 臨床小児医学, 20, 79 (1972)
- 12) 奥原広治他: 臨床小児医学, 20, 176 (1972)