

感染症サーベイランスによる小児ウイルス性疾患の継続的調査研究

近藤玲子 吉田紀美 山下育孝 大瀬戸光明
浅井忠男 井上博雄 中野省三*¹ 石丸啓郎*¹

Continuous epidemiological surveillance of viral infections among children

Reiko KONDO Kimi YOSHIDA Yasutaka YAMASHITA Mistuaki OSETO
Tadao ASAI Hiroo INOUYE Shozo NAKANO Yoshiro ISHIMARU

We have conducted longitudinal surveillance of infectious agents of viral diseases among children. During 1998 to 2000, 1605 virus strains (451 enteroviruses, 191 adenoviruses, 705 influenza viruses, 147 RS viruses, 70 herpes simplex virus type 1, 38 mumpsviruses and 3 others) were isolated by cell culture method from 5538 specimens tested. And by electron microscopy (EM), 211 out of 1157 fecal specimens tested were positive for diarrhea viruses; 101 (47.9%) were rotavirus, 69 (32.7%) were SRSV, 25 (11.8%) were astrovirus and 16 (7.6%) were adenovirus.

A large epidemic of aseptic meningitis occurred in summer, 1998, and echovirus 30 were isolated as a cause of the epidemic. Two epidemics of Hand, Foot and Mouth disease occurred in 1999 and 2000, respectively and both coxsackievirus A16 (CA16) and enterovirus 71 were isolated as a causative agent of each epidemic. Herpangina prevailed among children in every summer seasons and was caused by various kinds of viruses as CA10, CA4, CA2, and CA9. Influenza virus type A (H3) were isolated predominantly in 1997/98 season and type A (H3) and B strains were isolated in same 1998/99 season. In 1999/2000 season, the epidemic viruses were mainly type A(H1) and partly type A (H3).

These information of the surveillance may contribute for the purpose of diagnosing diseases and promoting public health.

Keyword : surveillance of infections, Influenza, aseptic meningitis, HFMD, accute gastroenteritis

はじめに

厚生省感染症サーベイランス事業は 1981 年 10 月から開始されたが、本県においてはこれに先立って、1972 年には定点観測方式による小児急性気道疾患のウイルス分離調査に取り組み始めた¹⁾。さらに、1975 年 10 月からは県特定流行性疾患対策事業として、県内 8 定点の小児科医院での感染症発生状況(患者情報)調査も合わせて実施してきた²⁾。また、1980 年 1 月からは小児科外来患者を対象に、急性胃腸炎の病原検索も併行して行うこと³⁾とし、小児ウイルス性疾患の動向の把握に努めてきた。

1999 年 4 月からは感染症新法に基づく感染症発生動向調査体制が整い、県内の患者報告定点医療機関数もそれまでより大幅に増して、より流行実態に沿った患者情報が得られるようになった。また、当所に基幹感染症情報

センターが併設されたことにより、緻密な患者情報が得られる利便性があり、これらをもとに迅速な疫学調査への取り組みも可能になったと考えられる。

開始以来継続的に実施してきた、小児ウイルス性疾患のサーベイランス調査については、随時本報に掲載してきたが、今回は 1998 年から 2000 年までの 3 年間の調査結果をもとに、県内に流行する主要なウイルスの生態やウイルス感染症の疫学を明らかにすることを試みた。

材料と方法

1. 感染症発生状況調査

感染症サーベイランス事業および感染症発生動向調査事業の実施要綱に基づき、対象疾患について各定点医療機関から報告された患者情報を使用した。

1999 年 3 月までは、46 定点(小児科・内科 29, 病院 5, STD8, 眼科 4), 4 月以降は 88 定点(インフルエンザ 25, 小児科 39, 基幹 6, 眼科 7, STD11)の医療機関

愛媛県立衛生環境研究所 松山市三番町 8 丁目 234 番地
*1 石丸小児科医院

から73疾患について報告されたものである。なお、1999年3月まで乳児嘔吐下痢症として報告されたものは、感染性胃腸炎に合計して集計した。また、1999年4月以降のインフルエンザ患者数は小児科、インフルエンザ両定点からの報告数を使用した。

2. ウイルス検査

材料：定点医療機関で採取された咽頭ぬぐい液、糞便、髄液等を必要に応じて0.2%牛血清アルブミン加 Veal Infusion Broth を用い、接種まで -80°C に保存した。胃腸炎患者便は使用時まで -20°C に保存した。

方法：使用細胞は平常時にはFL細胞、RD18s細胞、Vero細胞を常用し、寒冷期にはインフルエンザウイルス分離のため、MDCK細胞を併用した。また、一部の検体には哺乳マウスによる分離も行った。ウイルス分離同定およびEM法は既報¹⁾²⁾に準じた方法で行った。

結 果

1. 患者情報による感染症発生状況

図1に1991年から2000年までの10年間の、疾患別週別定点あたり患者数の推移を示した。季節的に特徴のある流行をし、病原ウイルスの検索できる主要な4疾患を抜粋して表した。

インフルエンザ：97/98シーズンの流行は、第6週にピーク(定点あたり報告数67.7)に達した後、急速に減少に転じ、第12週にほぼ終息した。1998年の定点報告

患者数は8872人の、中規模流行であった。98/99シーズンは、第3週のピーク時定点あたり報告数は40.7と低かったものの、第9～11週に第2のピーク(定点あたり報告数17～18)がみられ、第16週まで持続し定点報告患者数8146人であった。99/2000シーズンは第50週から増加し、第5週にピーク(定点あたり報告数63.6)に達した後、第11週までに急速に減少し終息した。2000年は定点報告患者数16753人で中規模流行であった。

手足口病：1998年は患者数670人と少数であったが、その発生は5月から12月まで持続した。1999年は第26週をピーク(定点あたり報告数16.1)として、4月から9月まで大流行の様相を呈し、患者数2776人にのぼった。2000年は前年よりピーク高は低かったものの、第27週をピーク(定点あたり報告数7.8)とする流行となった。患者発生は9月にいったん終息するかに見えたが、再び増加して12月まで持続し、患者数は2870人となった。

ヘルパンギーナ：毎年、夏期を中心に患者発生ピークを示し、通常秋口には終息するが、この3年間は患者の減少が遅延する傾向にあり、特に2000年で顕著であった。1998、1999、2000年の各ピーク時の定点あたり報告数はそれぞれ6.8、5.9、5.5人で、定点報告患者数はそれぞれ1740人、2465人、2682人であった。2000年流行の第28週のピークは松山地区、第45週のピークは今治地区での流行を反映していた。

感染性胃腸炎：ウイルスを原因とする胃腸炎は、例年

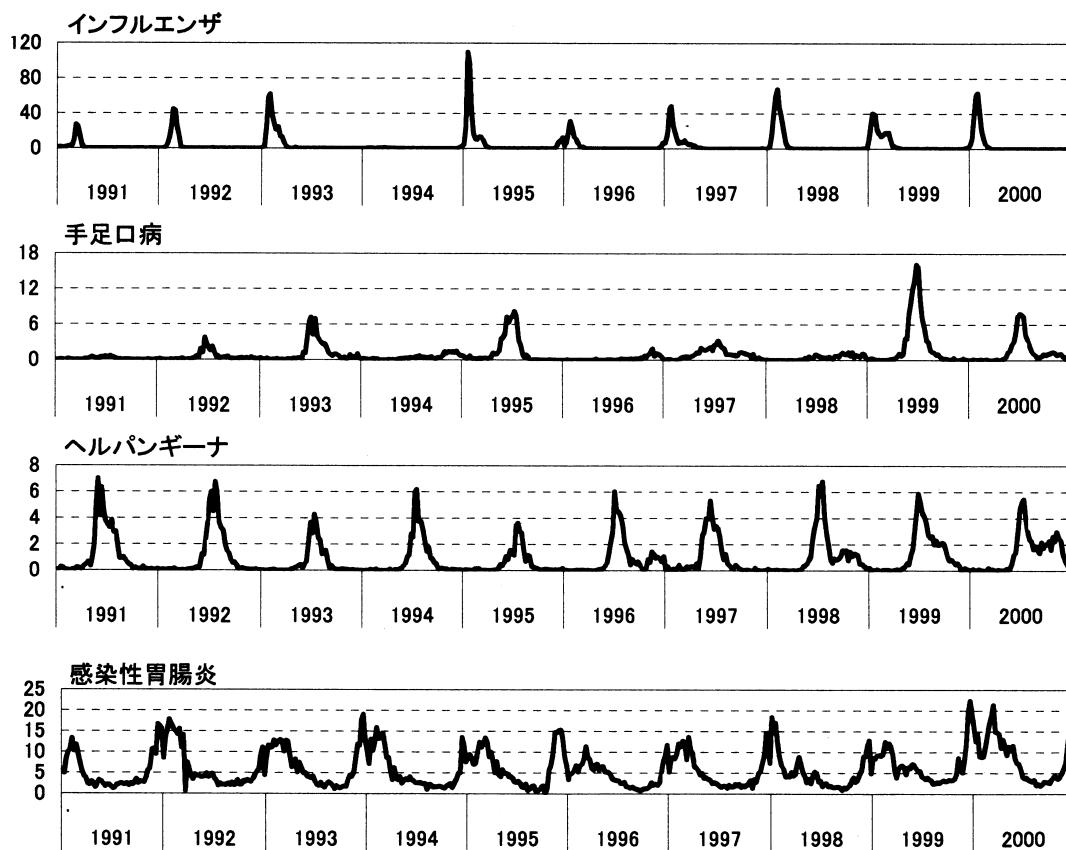


図1 疾患別定点あたり患者数の推移(1991-2000)

表1 分離培養によるウイルス検出状況（1998 - 2000）

ウイルス 種類	1998												1999												2000												小計	小計合 計		
	小計												小計												小計															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
コクサッキーA																																						10	0	
コクサッキーB																																						0	0	
エコー																																						0	0	
ポリオ																																						0	0	
エンテロ71																																						0	0	
ムンプス																																						0	0	
RS																																						0	0	
麻疹																																						0	0	
単眼ヘルペス																																						0	0	
AH1																																						0	0	
インフルエンザ																																						0	0	
B																																						0	0	
パライソフ ルエンザ																																						0	0	
合計	132	94	33	13	22	87	68	26	11	24	13	38	561	142	77	102	39	44	33	24	11	18	21	30	60	601	136	54	13	8	19	55	48	25	8	10	39	28	443	1605
検査数	290	206	161	80	134	271	213	158	77	126	133	179	2028	305	226	296	217	172	149	102	56	88	78	121	191	2001	294	145	91	71	96	173	181	98	62	72	128	98	1509	5538

11月から患者が増加し12月に第1のピークを、1月から2月に第2のピークを形成後、徐々に減少しながら春先まで流行がみられる。3年間の定点報告患者数は1998年8361人、1999年12750人、2000年17759人であった。99/2000年シーズンは、第1ピーク(定点あたり患者数22.4)、第2ピーク(定点あたり患者数21.4)ともに過去10年間で最高を示し、その後の患者数の減少も緩慢で、大きな流行であった。

無菌性髄膜炎(AM)：1998年にエコーウイルス30型(E30)の大規模な流行が発生したため、AMの患者数は例年になく増加し、病院定点報告患者数は前年の10人を大きく上回り、79人であった。1999年は減少したが、2000年には基幹定点報告数57人と、5～9月に発

生が増加した。

流行性耳下腺炎については、定点報告数は1998年3240人と前年比で増加し、1999年1598人、2000年866人であった。麻疹、風疹はいずれも減少し、1998年にはサーベイランス開始以来最低の報告数となった。1999、2000年も大きな患者数の動きはみられなかった。

2. ウイルス検出状況

1998年から2000年までの分離培養による月別ウイルス検出状況を表1に示した。1998、1999、2000年にそれぞれ試料2028件中561件(27.7%)、2001件中601件(30%)、1509件中443件(29.4%)のウイルスを検出した。また、3年間のウイルス検出結果を臨床診断名別にまとめ表2に示した。

表2 臨床診断名別ウイルス検出結果(1998-2000)

ウイルス別	型別	インフルエンザ様	咽頭結膜熱	手足口病	ヘルパンギーナ	麻疹	流行性耳下腺炎	急性脳炎・脳症	無菌性髄膜炎	下気道炎	上気道炎	かぜ症候群	不明熱	不明・記載なし	その他の診断名	合計
コクサッキーA	2						2				3	4	1			10
	3											1	1			2
	4				3						12		7		1	23
	6				2								2			4
	9							2				2	1		2	7
	10	1			7						3	2	5	6		24
16			68	1					1			2		1	73	
コクサッキーB	1							5		5			3	6		19
	2								1	3	1				1	6
	3	1													6	7
	4				1			1		5	4	2			1	14
	5			3	1			2		4	9	2	3			24
エコー	3		1					2		3	2				1	9
	6							1		1	2		4			8
	9							1			1					2
	11	1						3			1		6			11
	14				1											1
	16	1														1
	17									1						1
	18	1						5		2	3				1	12
	25	1			1								1	1		4
30			1			1	124		1	10	3	3		2	142	
ポリオ	1								1	3				2		6
	2													1		1
	3									1					1	2
エンテロ	71		32				3						3		38	
アデノ	1	3	1						2	11	8	8	6			39
	2	8							3	18	18	11		1		59
	3	10	2					2	3	20	19	12		1		69
	5	2								4	5	4	6			21
	6	1														1
	7												1			1
11														1	1	
ムンプス			1			15	13	1		3	1	2	2		38	
R S		21		1					30	57	25	12		1		147
麻疹					1											1
単純ヘルペス	1	5	3	6			1	3	22	8	17		5		70	
インフルエンザ	AH1	164					1	2	6	5		1			179	
	AH3	350			2		5	3	11	11	3				385	
	B	62			1		1	8	11	54	4				141	
パラインフルエンザ	3	2													2	
合計		634	2	110	27	1	18	7	165	58	208	197	113	37	28	1605

1999年、2000年は手足口病(HFMD)の大きな流行が2年連続して発生し、それぞれの原因ウイルスとして1999年にはコクサッキーウイルスA群16型(CA16)が67株、2000年にはエンテロウイルス71型(EV71)が38株検出された。2000年にはAM併発症例が多く、3症例からEV71が分離された。CAは、夏期を中心に流行するヘンパングーナからよく検出されるが、1999年にはCA2、CA10が、2000年にはCA4、CA10が主流であった。コクサッキーウイルスB群(CB)は春先から12月までの間、主に夏風邪様患者から検出され、1998年にはCB5、1999年にはCB4、2000年にはCB1が多く検出された。2000年にはAMからCB1が5株、CB

5が2株分離された。エコーでは1998年にE30を原因とする、AMの大規模流行の発生があり、142株を分離した。このうち124株はAM症例からの検出であった。同年には、E3、E18も多く検出され、このうちAMからE3が2株、E18が4株分離された。1999年にはE6、E25が多く、2000年にはE11を10株検出、このうち3株はAMからの分離であった。アデノウイルス(Ad)は、毎年ほぼ年間通して上気道炎、風邪症候群などからAd3、Ad2、Ad1、Ad5の順で多く分離され、咽頭結膜炎からはAd3が2株、出血性膀胱炎からAd11が1株検出された。

インフルエンザ(Influ)は、1998年にはA香港型(AH3)

表3 感染性胃腸炎からのEMによるウイルス検出状況(1998-2000)

年別	ウイルス別	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合計
1998	ロタウイルス			3	10	9	3	1	1					27
	アデノウイルス			2		1		1						4
	SRSV	9	3		2					1		1	5	21
	アストロウイルス						1						1	2
	小計	検出数	9	3	5	12	10	4	2	2	0	1	0	6
	検査数	46	22	21	36	28	42	41	44	35	53	29	38	435
1999	ロタウイルス	9	21	6	4						1			41
	アデノウイルス			1		1	1		1			1	2	8
	SRSV			2	3	6	3	1				2	3	20
	アストロウイルス		1	6	2	1	2							12
	小計	検出数	9	22	15	9	8	6	1	1	1	1	3	5
	検査数	30	56	40	38	31	38	29	56	21	20	28	21	408
2000	ロタウイルス	1	3	12	12	1	4							33
	アデノウイルス		1					2				1		4
	SRSV	4		5	1	3	2					4	9	28
	アストロウイルス			2	3	5	1							11
	小計	検出数	5	4	19	16	9	7	2	0	0	0	5	9
	検査数	30	28	35	41	32	24	26	22	15	15	16	30	314
合計	検出数	23	29	39	37	27	17	5	3	1	2	8	20	211
	検査数	106	106	96	115	91	104	96	122	71	88	73	89	1157

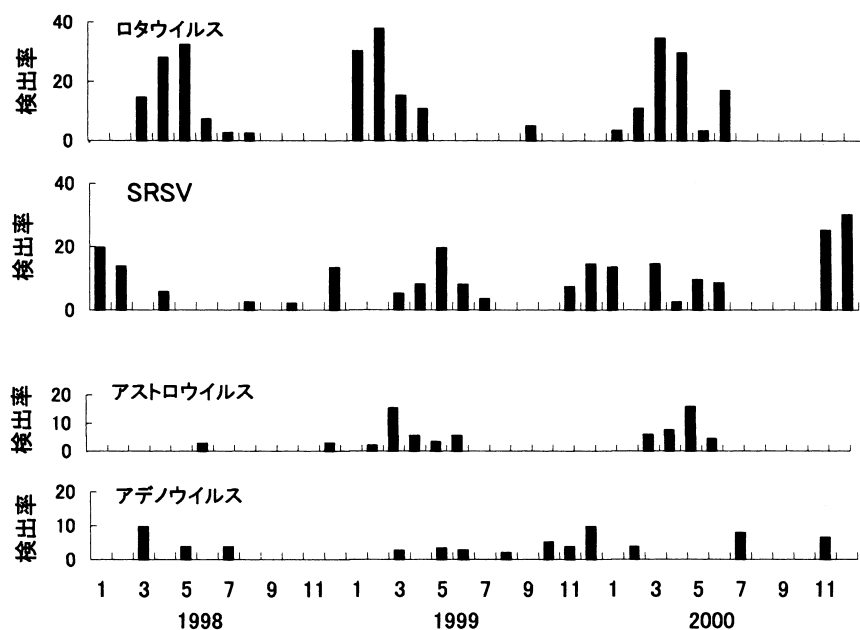


図2 感染性胃腸炎ウイルス検出率の月別推移

を204株、98/99シーズンの1999年には流行の前半にAH3を148株、後半にBを141株分離した。99/2000シーズンの12月にはAソ連型(AH1)を31株およびAH3を3株分離後、2000年にはいってもAH1が主流で148株を、AH3は同時期に3株を分離した。また、1999年の春先にインフルエンザ様患者からパラインフルエンザ2株を分離した。RSウイルス(RSV)は例年寒冷期に集中して検出されたが、夏季においても散発的にみられ、1998年59株、1999年45株、2000年43株を分離した。ムンプス、単純ヘルペス1型(HSV-1)は年間通じてみられ、3年間にそれぞれ38株、70株が検出された。ムンプスはAMからの分離が13株認められた。麻疹は2000年に1株の分離がみられた。ポリオの9株はいずれも生ワクチン接種後検出されたものである。

一方、急性胃腸炎患者便ウイルス検索結果を表3に示した。3年間にロタウイルス(HRV)101、SRSV69、アストロウイルス(AsV)25、Ad16例合計211例のウイルスが検出された。それぞれのウイルス別検出率の月別推移を図2に、その検出割合を図3に示した。検出されるウイルスの大半を占めるHRVは、ほとんどは1月～6月にかけて検出されたが、夏季にも散見された。SRSVは11月・12月に検出されたあとも、寒冷期に引き続いて、AsVの流行と同時期にも検出された。AsVはほとんどが3～6月の春先から初夏にかけて検出された。Adは年間通じて検出され、季節による消長はみられなかつ

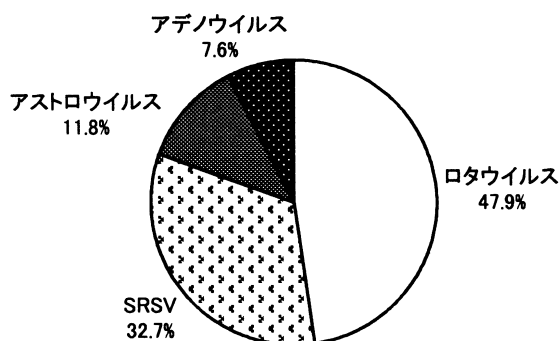


図3 急性胃腸炎からの検出ウイルス割合 (1998 - 2000)

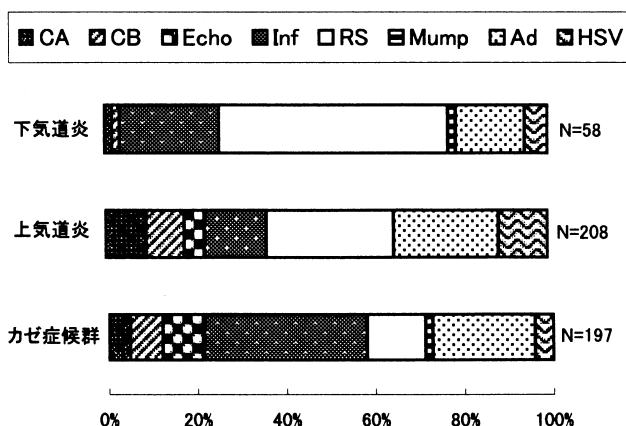


図4 気道感染における症状別ウイルス検出割合

た。急性胃腸炎から検出されるウイルスの割合はHRV 47.9%、SRSV 32.7%、AsV 11.8%、Ad 7.6%であった。

表2における、インフルエンザ様を除いた気道疾患で下気道炎、上気道炎、かぜ症候群と診断された検体からの検出ウイルスについて、症状別の検出割合を図4に示した。下気道炎ではRSVが最多で51.7%を占め、次いでInflu 22.4%、Ad 13.8%が多かった。上気道炎では、RSVとAdがほぼ同程度の約30%、Influ、HSV-1が約10%であった。かぜ症候群ではInflu 35.5%、Ad 25.4%でRSV、エコーがそれに次いで多かった。

考 察

1998年から2000年までの3年間、インフルエンザ、ヘルパンギーナ、感染症胃腸炎はそれぞれ特徴的な季節的消長を毎年繰り返しているが、これら以外の疾患で、特徴的な流行の発生がみられたのは1998年のE30によるAM、1999年のCA16によるHFMD、2000年のEV71によるHFMDであった。

1998年のAMの流行は、全国各地で確認され、AM患者から検出されたのはほとんどがE30であったが、E18、E11などの報告もみられた⁴⁾。1998年のE30の本県の流行⁵⁾は1984年⁶⁾、1990年に続き本県では3度目の大流行であった。調査期間中、本県でAM患者から検出されたエンテロウイルスは、E30以外にもCA9、CB1、CB4、CB5、E3、E6、E9、E11、E18、E71と多種類におよんでいる(表2)。特に2000年のCB1は、県内の新居浜、西条地区のAM患者数の増加した時期に、この地区のAM患者からも検出されており、CB1によるAMの地域流行があったと推定された。同時にまた、これらのエンテロウイルスは発疹症、上気道炎、かぜ症候群、ヘルパンギーナ、HFMDなど多様な症状を呈し、小児ウイルス性疾患におけるエンテロウイルスの重要性を示している。

本県におけるHFMDは、1970年のCA16による流行の報告⁷⁾がされて以来、その原因ウイルスのCA16とEV71が交互に3～5年の周期で流行を繰り返してきた。CA10によるHFMDは、1984年のCA16との混合流行の報告⁸⁾以外には確認されていない。1999年のCA16によるHFMDの流行は、1998年の全国的な流行⁹⁾から1年遅れの、本県に特徴的な発生であった。2000年には、1997年以来3年ぶりにEV71によるHFMDの流行がみられた。最近、EV71を原因とするHFMDの流行に伴う、小児の急性死亡例が多発し、EV71の関与が強く疑われた^{10,11)}。これらの事例から検出されたEV71についての抗原性、遺伝子の解析¹²⁾がなされ、病原性との関係が調査されている。本県でも2000年のHFMDの流行状況とEV71流行株の抗原性、遺伝子解析を含めた分子疫学調査を行った¹³⁾。

麻疹は全国的に1999年の患者報告数は過去最低となったが、2000年から再び増加に転じ、その傾向はますます

強くなっている¹⁴⁾。本県では1996年に4年ぶりに多発した後、1999年には患者報告数は7人にまで減少したものの、2000年には134人となった。近県での流行がみられており¹⁵⁾、その動向には注意を要すると思われる。

インフルエンザの患者報告は小児科中心であったが、1999年4月からはインフルエンザ定点からの報告が始まり、99/2000シーズンの患者数が大幅に増加した。しかし、病原体検査は小児科からがほとんどで、インフルエンザ定点からは少数であった。97/98および98/99シーズンの分離株AH3の抗原性はワクチン株A/シドニーとほぼ一致するものであった。また、99/2000シーズンの分離株AH1もワクチン株A/ニューカレドニアの類似株であった。脳炎・脳症の症例の咽頭ぬぐい液からAH3が5株、Bが1株、また鼻汁からAH1が1株分離されたが、これらの髄液からは検出されなかった。

小児の急性呼吸器疾患の原因ウイルスは多種にのぼり、また重感染も存在する。エンテロウイルスは夏季に多く、Ad、HSV-1は季節を問わず検出された。冬季においては、Influaが最も多かったが、RSVが次いで多かった。RSVは特に下気道炎からの検出では大半を占め、また上気道炎でも約3割を占めていた。毎年検出数の多いRSVについては、既報¹⁶⁾に抗原性の異なる2グループの分布状況を報告したが、今後も引き続きその動向を監視してゆく必要がある。

感染性胃腸炎の病原検索では、例年同様HRVが最も多く、3年間の検出率は8.7%であった。この間にC群HRVは2000年4月と6月に1例ずつ検出されている。県内でのC群の地域流行は1988年以来確認されていない^{17,18)}。次いで多かったSRSVの検出率は6.0%で、このうち典型的なカリシウイルスの形態を呈したものの8例を認めている。これらカリシ様ウイルスについては、本報で別途報告する。AsVは検出率2.2%で、検出ウイルスをELISA法¹⁹⁾により型別したところ、1998年は1型1、5型1例、1999年は1型4、NT8例、2000年は1型3、2型3、4型2、NT3例であった。1型が最も多く毎年検出され、県内に地域流行している主な血清型と考えられ、既報²⁰⁾の調査結果と一致した。HRV、SRSV、AsVはそれぞれ独自の季節的消長が認められた。これら3種のウイルスが春先から初夏にかけて、競合しながら流行していることが、この時期の患者数の増加要因と考えられた。

県内の感染症発生動向調査にあたり、定点報告患者数を6医療圏ごとに早期に把握することで、それぞれの地域流行の初期の患者数増加をとらえることができ、その地域の病原体定点への働きかけによる、迅速なサンプリングが可能であった。具体的には、2000年のヘルパンギーナの流行において、第1のピークの(CA4による松山地区での流行)のあと、第2のピーク立ち上がり(今治地区でのCA10の流行)の時点、および2000年のHFMDの流行初期の時点で、積極的な疫学調査の結果、早期の原因ウイルスの特定に結びつけることができた。

ま と め

1. 1998年から2000年の間の特徴的な流行の発生は、1998年のE30を原因とするAM、1999年のCA16を原因とするHFMD、2000年のEV71を原因とするHFMDであった。
2. 調査期間中、主として急性気道疾患患児からの臨床材料5538件および、急性胃腸炎患児便1157件について病原検索した結果、それぞれ1605株(29.0%)、211例(18.2%)のウイルスが検出された。胃腸炎から検出されたウイルスの検出割合は、HRV(47.9%)、SRSV(32.7%)、AsV(11.8%)、Ad(7.6%)であった。
3. インフルエンザの流行は、1997/1998シーズンはAH3の単独流行、98/99シーズンはAH3とB、99/2000シーズンはAH1を主流としたAH3との混合流行であった。3年間にインフルエンザに関連した脳炎・脳症が7例みられた。
4. 毎年流行するヘルパンギーナからはCA10、4、6型が主に検出された。
5. 感染症発生動向調査の患者情報から、地域流行を迅速にとらえることにより、積極的な疫学調査への取り組みができ、早期の原因究明につながった。

文 献

- 1) 大瀬戸光明ほか：愛媛衛研年報，39，27-32(1978)
- 2) 大瀬戸光明ほか：愛媛衛研年報，43，11-16(1982)
- 3) 山下育孝ほか：愛媛衛研年報，46，9-12(1985)
- 4) 国立感染症研究所：IASRウイルス検出状況集計表(2001.10.25.現在)
- 5) 吉田紀美ほか：愛媛衛環研年報，59，11-14(1998)
- 6) 奥山正明ほか：愛媛衛研年報，46，37(1985)
- 7) 山岡邦夫ほか：愛媛衛研年報32，6-12(1971)
- 8) 高見俊才：日本公衛誌，36，2，66-75(1988)
- 9) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報，20，6，9-10(1999)
- 10) CDC：MMWR，47，629-631(1998)
- 11) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報，19，3，(1999)
- 12) Shimizu, H. et al.: Jpn. J. Infect. Dis., 52, 12-15(1999)
- 13) 吉田紀美ほか：第17回中国四国ウイルス研究会，米子市(2001)
- 14) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報，22，11，1-2(2001)
- 15) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報，22，11，10-12(2001)
- 16) 近藤玲子ほか：愛媛衛環研年報，1，6-10(1998)
- 17) 大瀬戸光明：感染症学雑誌，64，10(1990)
- 18) 大瀬戸光明：防菌防黴，27，1，63-69(1999)
- 19) 大瀬戸光明ほか：愛媛衛研年報，59，14-17(1997)
- 20) 大瀬戸光明ほか：愛媛衛環研年報，2，6-10(1999)