

愛媛県における2003年のウイルス分離状況

豊嶋千俊 山下育孝 近藤玲子 吉田紀美 大瀬戸光明 井上博雄

Isolation of viruses from human sources in infectious agents surveillance in Ehime Prefecture, 2003

Chitoshi TOYOSHIMA, Yasutaka YAMASHITA, Reiko KONDO
Kimi YOSHIDA, Mitsuaki OSETO, Hiroo INOUYE

Infectious agents surveillance have been conducted in compliance with the Infectious Diseases Control Law. In 2003, 437 viruses (148 influenzaviruses, 142 enteroviruses, 63 adenoviruses, 32 measlesviruses, 27 RS viruses, 16 type1 herpes simplex viruses, 5 mumpsviruses and 4 rhinoviruses) were isolated by the cell culture method from 1252 specimens tested in patients with such as respiratory tract disease.

Influenza in 2002/03 season showed mixed epidemics of type AH3 and type B. The main etiological agent was type AH3. More than half of AH3 isolates showed some antigen variation as compared with the vaccine strain.

A large epidemic of Hand Foot and Mouth disease (HFMD) was occurred mainly by enterovirus71 (EV71) in summer, and a few strains of Coxsackie virus A16 (CA16) and CA10 were isolated in the same season.

Herpangina was occurred mainly by CA10 in almost same period of HFMD epidemic.

According to this surveillance, the causative viruses of infectious diseases has been grasped exactly. The epidemiological study in infectious agents surveillance was useful to analysis of the notified diseases and the promotion of public health.

Keyword : infectious agents surveillance, viral disease, Influenza, HFMD, Herpangina

はじめに

愛媛県では1999年4月の感染症法施行後、感染症サーベイランス事業から移行した感染症発生動向調査事業として、定点医療機関からの患者情報と臨床検体からのウイルス検索結果を一元化して解析し、「県感染症情報」として医療や行政の関係者のみならず、広く一般への情報提供を行ってきた。

今回はこの内、2003年の気道疾患等検体からのウイルス分離状況について、特徴的に発生の見られた疾患を中心に疫学的、ウイルス学的解析を行った。

材料と方法

1. ウイルス検査

材料：感染症発生動向調査病原体定点の医療機関等で採取された咽頭ぬぐい液1067検体、髄液52検体、直腸ぬぐい液42件等、計1252検体を用いた。

検体の前処理および保存は既報^{1)~4)}に準じて行った。

方法：ウイルス分離は主に細胞培養法を用いた。インフルエンザウイルスの分離には、MDCK細胞、麻疹ウイルスの分離にはB95a細胞を用い35℃プレート培養を、その他のウイルスの分離にはFL, RD18S, Veroの3細胞を用い、チューブ法により33℃回転培養を行った。また、必要に応じて哺乳マウスによるウイルス分離も併用して行った。

ウイルスの同定はインフルエンザはHI試験、その他のウイルスはそれぞれの抗血清・マウス免疫腹水による中和試験で行った。ライノウイルスの同定は、細胞変性の確認できた培養上清からRNAを抽出し、エンテロウイルス共通プライマー (EVP-4, OL68-1) を用いたRT-PCRを行い、電気泳動でエンテロウイルスより約120bp短い430bp付近にバンドが確認できた検体について⁵⁾、三菱化学BCLの石古博明博士にダイレクトシーケンスによる同定を依頼した。

2. 感染症発生状況

2003年1月から12月の間に、感染症発生動向調査事業の実施要綱に基づき、各定点医療機関から基幹感染症情報センターへ報告された患者情報を使用した。患者報告の定点医療機関は、インフルエンザ25、小児科39、基幹6、眼科7、STD11の計88定点である。

結 果

月別のウイルス分離状況を表1に、臨床診断名別の結果を表2に示した。1252検体の分離培養によって、437株のウイルスが分離された（検出率34.9%）。特徴的な流行を示した疾患を中心に患者報告数及びウイルス分離状

況の概要を述べる。

インフルエンザ：2002年12月下旬より患者報告数が増加し始め、1月下旬（第5週）に定点当たり患者報告数が41.8人/週とピークを迎えた。2月下旬からは減少に鈍化が見られ、終息に向かった。ウイルスは1月～4月の間に検出され、A香港型（AH3）が1～3月に103株、B型が1～4月に45株分離された（図1）。2002/2003シーズンの流行は、AH3を主流としたB型と混合の中規模流行（定点当たり188.8人/シーズン）であった。分離株の抗原性は、AH3は65%がワクチン株からHI抗体価で2管差以上の抗原変異を示し、B型では大半がワクチン類似株であった。

表1 細胞培養による月別ウイルス検出状況

ウイルス型	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合計	
コクサッキーA	2型								1			1	2	
	4型					1	1	1					3	
	9型											1	1	
	10型					2	20	20	13	2			57	
	16型						3	6					9	
コクサッキーB	4型						1						1	
	5型								1			1	2	
エコー	5型					1							1	
	11型						1						1	
	25型					2	1						3	
	30型							2					2	
ポリオ	1型				1	1				1			3	
	2型					1							1	
	3型									2		1	3	
エンテロ	71型				1	12	20	12	2	3	3		53	
ライノ			1	1			1					1	4	
インフルエンザ	AH3	65	30	8									103	
	B	4	7	31	3								45	
R S	3	6	3	1					4		5	5	27	
ムンプス							1	2			1	1	5	
麻疹	25	2				3	2						32	
アデノ	1型	1		2	3	3	2	1				1	2	15
	2型		1		1	1	2		1		1	1	1	9
	3型						4	5	6	4	1	4	8	32
	4型							1						1
	5型	1												1
	11型								1					1
	19型					1								1
	37型					1					2			3
単純ヘルペス	1型	4	2	1	2	1	2	1	1	1	1		16	
合計	103	48	46	11	11	33	59	50	26	13	15	22	437	
検査数	180	109	136	74	99	108	154	111	68	70	80	63	1252	

手足口病：定点当たりの患者報告数が99.8人/年で、例年より大きな流行となった。5月から報告数が増加し、7月下旬（第30週）に定点あたり9.3人/週とピークを迎えた。起因ウイルスとしてエンテロウイルス71型(EV71)が、7月をピークに、5～11月の間に53株分離（44株は手足口病から分離）され、流行の主要原因ウイルスであったが、そのほかにもCA16が9株、CA10が4株分離され、本年の手足口病は3種類のウイルスが関与した流行であっ

た（図2）。なお、手足口病の起因ウイルスとしてCA10が確認出来た（皮膚病巣からの分離）のは、県内では本年が初めてであった。また、手足口病に無菌性髄膜炎を併発した症例が7症例あり、このうちの2症例から3株（便1、咽頭ぬぐい液2）のEV71が分離されたが、残り5症例の検体（髄液4、便1、咽頭ぬぐい液1）からは分離されなかった。

表2 臨床診断名別ウイルス検出状況

ウイルス型	インフルエンザ	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	流行性角結膜炎	無菌性髄膜炎	成人麻疹	熱性疾患	下気道炎	上気道炎	不明発疹症	その他	合計	
コクサッキーA	2型									2					2	
	4型			2						1					3	
	9型									1					1	
	10型			4	22					17	1	7	5	1	57	
	16型			9											9	
コクサッキーB	4型			1											1	
	5型										1		1		2	
エコー	5型									1					1	
	11型											1			1	
	25型									3					3	
	30型							1		1					2	
ポリオ	1型									1		1		1	3	
	2型												1		1	
	3型										1			2	3	
エンテロ	71型		44				3		1		2	3		53		
ライノ				1					1		1		1	4		
インフルエンザ	AH3	103													103	
	B	44												1	45	
R S										9	15	3			27	
ムンプス						1	2			2					5	
麻疹					13				19						32	
アデノ	1型									7	2	2		4	15	
	2型	1								3	1	3	1		9	
	3型		4							15	8	4	1		32	
	4型		1												1	
	5型									1					1	
	11型													1	1	
	19型						1								1	
	37型						3								3	
単純ヘルペス	1型						2		11		2	1		16		
合計		148	5	57	26	13	1	6	6	19	77	29	26	13	11	437

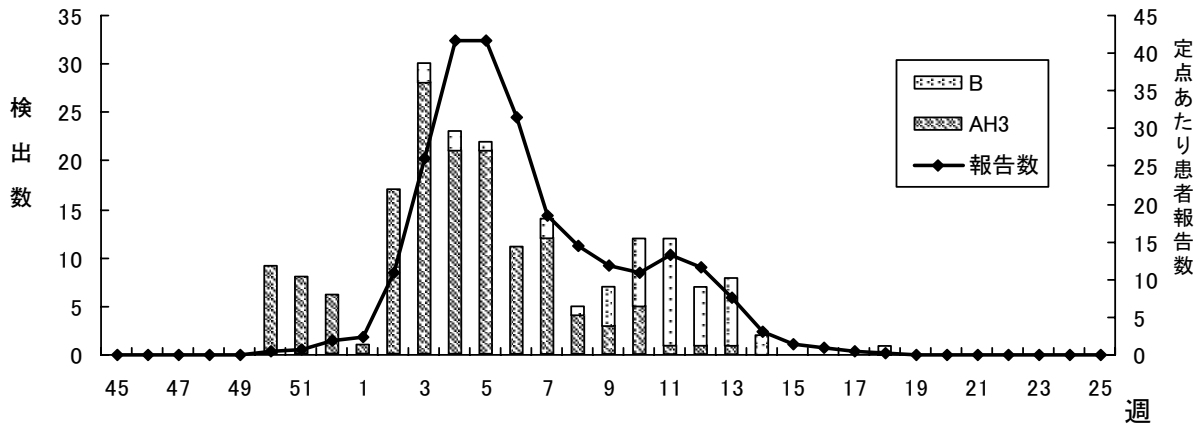


図1 2002/2003シーズン週別インフルエンザ患者報告数及びウイルス検出状況

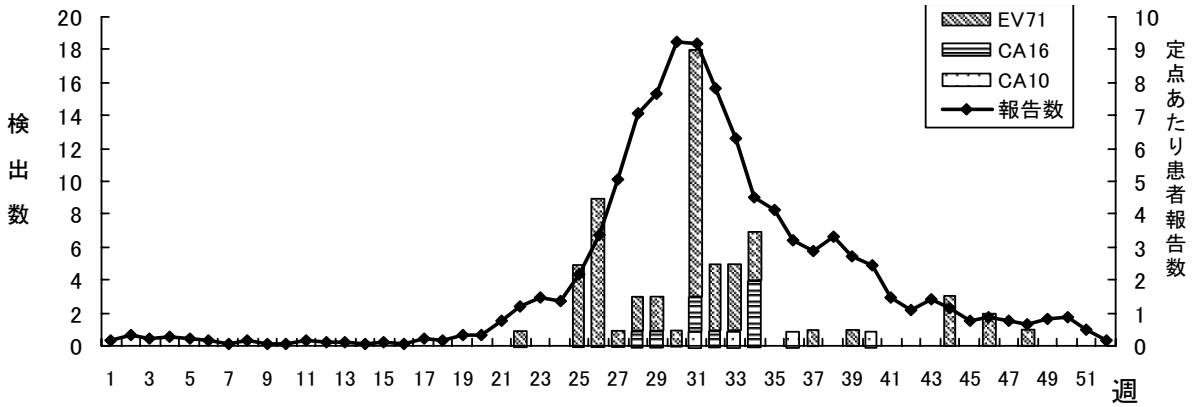


図2 2003年週別手足口病患者報告数及び起因ウイルス検出状況

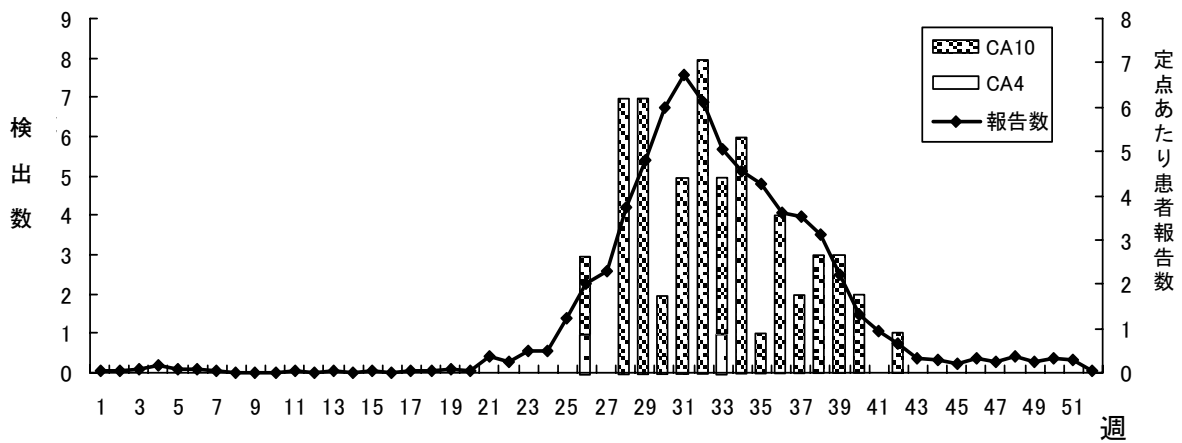


図3 2003年ヘルパンギーナ患者報告数及びウイルス検出状況

ヘルパンギーナ：定点当たりの患者報告数は67.2人/年で、例年よりも大きな流行となった。例年に比べ約1ヶ月遅れて6月から流行し始め、7月末（第31週）に定点あたり6.7人/週とピークを迎えた。起因ウイルスとしては、コクサッキーウイルスA（CA）10型が6～10月の間に22株、CA4が2株分離された。ヘルパンギーナ以外の熱性疾患、上気道炎等からもCA10が31株、CA4が1株分離されており、この時期にCA10を主流としてCA4との混合流行があったと考えられた（図3）。

麻疹：2002年10月から、東予地区を中心に麻疹の地域流行がみられ、引き続き2003年の1・2月に27株、6・7月に5株が分離された。8月以降の検出はなく、成人麻疹に端を発した麻疹の流行は終息したと考えられた。

ポリオ：5、6及び10月に分離された株は生ワクチン被接種児から分離されたが、12月の1株は、ワクチン被接種児からワクチン株が感染し、麻痺症状を呈した父親から分離されたもので、ポリオコンタクトケースと考えられた。

アデノ（Ad）：多く検出されたのは3型32株、1型15株、2型9株で年間を通して分離されたが、咽頭結膜熱の主要原因となったAd3型は、夏季を中心に冬季までの長期間分離された。Adは、概して気道感染症や熱性疾患からの検出が多かったが、特徴的な疾患として、流行性角結膜炎からAd19型1株、Ad37型3株、腸重積からAd1型1株、及び出血性膀胱炎からAd11型1株が分離された。

RS：例年は、インフルエンザに相前後して分離されてきたが、昨年に続き本年も冬季以外の検出が見られた。下気道炎を主として、熱性疾患・上気道炎患者検体から1～4月に13株、11・12月に10株、及び9月に4株が分離された。

考 察

2003年の県内における、ウイルス性感染症の特徴は、EV71による手足口病、CA10によるヘルパンギーナの大きな流行、インフルエンザのAH3、B型の中規模混合流行であった。

エンテロウイルスは、毎年夏季に流行するヘルパンギーナ、手足口病、無菌性髄膜炎、気道感染症など多様な疾患の原因となり、ウイルス性疾患の中でも、重要な位置を占めている。手足口病は、その原因ウイルスであるCA16とEV71が3～5年の周期で交互に流行を繰り返してきた。本年は2000年以来3年ぶりにEV71による流行が見られた⁷⁾。最近の手足口病流行はEV71かCA16のどちらか単一のウイルスによって全国的な流行が一斉に起きているのではないことが報告されている⁸⁾。本県においても東部地域においては、EV71とCA16の混合流行であった。また全国的に、CA10によるヘルパンギーナの大きな流行中に、手足口病患者からCA10が分離されて

いることも報告されている⁸⁾。2003年は本県においても初めて皮膚病巣からCA10が分離されており、この報告を裏付けるものとなった。本年は複数回手足口病に罹患している患者もおり、また、近年は患者発生が夏季から秋まで遷延する傾向がみられていることから、複数のウイルスが流行している年には、手足口病のサーベイランスがより一層重要になると思われる。

ヘルパンギーナは、毎年主要因となるCA群ウイルス型が、交替して流行を繰り返すことが知られている。前年のヘルパンギーナの流行が小規模であったためか、2003年は例年より大きな流行となり、主原因ウイルスとなったCA10も2000年以来3年ぶりに多く分離された。CA10はヘルパンギーナ以外の気道疾患・熱性疾患等からも多数分離されており、CA群の的確な流行状況の把握にはヘルパンギーナ以外の疾患の検索も重要であると思われた。

インフルエンザの2002/2003シーズンの流行形態は、AH3とB型の混合流行で、AH3が全体に主流を占めたが、後半にはB型が主流となった。AH3分離株の抗原性は、ワクチン株（A/Panama/2007/99）に対してHI価が4倍以上抗原変異したウイルスが約6割を占め、この結果は国立感染症研究所による国内流行株の解析⁹⁾の結果とほぼ同様の傾向であった。B型はVictoria系統株が分離株の約8割で、その大半がワクチン（B/山東/7/97）類似であった。

ま と め

1. 2003年に、定点医療機関等からの検体（咽頭ぬぐい液、髄液、糞便等）のウイルス検索を行い、1252検体中437株のウイルスを分離した。その主なものは、Infl148、CA群75、EV71 53、アデノ49、麻疹32、RS 27、単純ヘルペス16、ポリオ7株であった。
2. 夏季に大きな流行がみられた手足口病は、EV71型を主流とし、CA16型およびCA10型の混合流行であった。また、近年患者発生が夏季から秋まで遷延する傾向がみられており、2003年もその傾向が観察された。
3. 同様に夏季に流行がみられたヘルパンギーナは、CA10型を主流とした4型との混合流行であった。
4. 2002/2003シーズンのインフルエンザは、AH3を主流とした、B型との2種類のウイルスの混合流行であった。AH3の抗原性は、ワクチン株とHI価で4倍以上抗原変異をした株が多かった。

文 献

1. 近藤玲子ほか：愛媛衛環研年報，3，10～16（2000）
2. 近藤玲子ほか：愛媛衛環研年報，4，6～13（2001）
3. 近藤玲子ほか：愛媛衛環研年報，5，1～8（2002）
4. 山下育孝ほか：愛媛衛環研年報，3，17～22（2000）

5. 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物
検出情報, 22, 2, 34-35 (2001)
6. 国立感染症研究所感染症情報センター：IASRウイ
ルス検出状況グラフ (2005.1.7.現在)
7. 吉田紀美ほか：愛媛衛環研年報, 3, 23-29 (2000)
8. 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物
検出情報, 25, 9, 224-225 (2004)
9. 国立感染症研究所ウイルス第三部第二室・WHOイ
ンフルエンザ協力センター：病原微生物検出情報,
23, 11, 9-17 (2002)