

第 47 回日本小児感染症学会会長講演

感染症を科学する

—エンテロウイルス感染症研究からみえてくるもの—

細 矢 光 亮*

はじめに

かつて感染症の診断は、病原体を病巣より分離同定するか、血清学的に特異抗体価の上昇を確認することによってなされていた。したがって、感染症の多くは臨床経過や臨床症状から病原体を推理し、後日、分離培養や血清診断により確認することになるので、臨床診断能力が重要であった。近年、ラテックス凝集法や免疫クロマト法などを用いた迅速抗原診断法や、PCR 法や LAMP 法を用いた遺伝子増幅診断法が臨床応用されるようになり、病原体診断は容易になった。一方で、感染症診断を迅速診断キットにたよる傾向があり、迅速診断される病原体以外の感染症診断が疎かになっていないだろうか。

日常診療で遭遇する感染症の病原体が判明せず、ウイルス感染が推定されながらも発熱があると抗菌薬を投与してしまい、これが耐性菌増加につながったように思う。しかし、わが国では溶連菌感染後のリウマチ熱・弁膜症がほとんどみられなくなったことや侵襲性細菌感染症の発生率が諸外国に比較して低かったことを考えると、盲目的な抗菌薬投与にもメリットがあったようにも感じる。どのような感染症診療が正しいのであろうか。

感染症の病因とその病態を明らかにし、それに基づく科学的な治療法を確立したいとの気持ちから、小児感染症を研究課題としてきた。これまでかかわってきた感染症診療のなかで、特にエンテ

ロウイルス感染症研究を振り返りながら、どこまでが科学的観察から明らかになったのか、今後どのような研究が必要なのかを考察したい。

I. 無菌性髄膜炎

無菌性髄膜炎は髄液細胞数の増加があり、髄腔内での炎症が証明されながらも髄液中より細菌が証明されない病態である。したがって、すでに抗菌薬が投与された細菌性髄膜炎、白血病細胞の浸潤、さまざまな自己免疫疾患などでも生じ得るが、ほとんどはウイルス性髄膜炎であろうと考えられていた。しかし、髄液検体を用いたウイルス分離法による検出率は、たとえ適切に検体が採取され保存されていたとしても十分に高いとはいえず、分離率は 50% 前後である。われわれは、エンテロウイルス属を広くかつ高感度に検出できるユニバーサルプライマーを用いた nested-PCR 法を開発し (図 1)¹⁾、さらに神経親和性があり髄膜炎の原因となり得ると推測されるウイルス (ムンプスウイルス、単純ヘルペスウイルス 1, 2 型, サイトメガロウイルス, 水痘・帯状疱疹ウイルス, EB ウイルス, ヒトヘルペスウイルス 6 型) を検出する PCR 法を確立し、無菌性髄膜炎患者髄液検体からの病原体検出を試みた¹⁾。

1991 年 11 月～1995 年 1 月末まで、福島県で 45 名の無菌性髄膜炎患者より髄液が採取され、保存されていた。ウイルス分離法では 45 検体中 3 検体からエンテロウイルスが分離された。PCR 法を用

* 福島県立医科大学小児科学講座
〔〒 960-1295 福島市光が丘 1〕

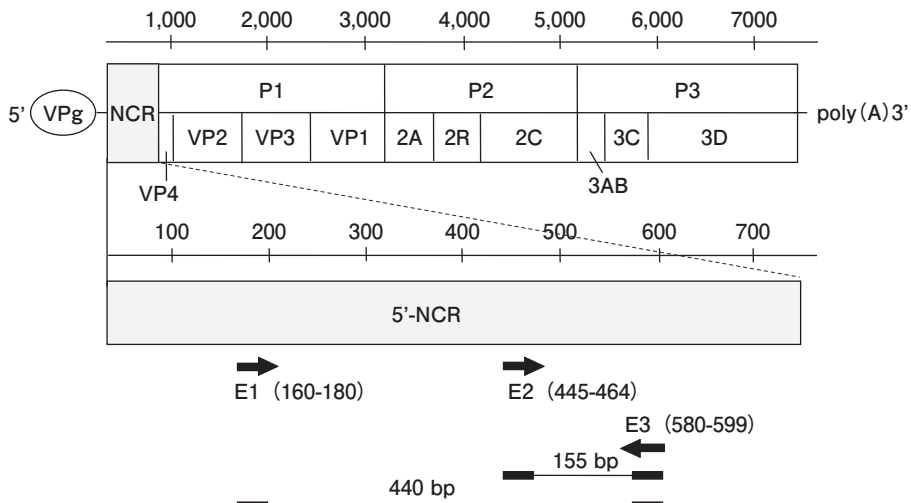


図 1 エンテロウイルスを検出する PCR 法

ユニバーサルプライマーを用いた nested-PCR 法は、エンテロウイルス属を広くかつ高感度に検出できる。

表 1 ウイルス分離法と PCR 法による無菌性髄膜炎の病原診断

	1991 年 11 月～1995 年 1 月 (45 cases)	1997 年 6 月～1997 年 12 月 (126 cases)
ウイルス分離法	9/45 (20.0%)	102/126 (81.0%)
CSF	3/45 (6.7%)	66/126 (52.4%)
Throat swab	7/22	77/124
Rectal swab	4/17	92/122
PCR 法 (CSF)	41/45 (91.1%)	120/126 (95.2%)
Enterovirus	25/45 (55.6%)	118/126 (93.7%)
Mumps virus	14/45	2/126
Others	2/45	0/126

いることにより、この3検体を含む25検体よりエンテロウイルスが、14検体よりムンプスウイルスが、各1検体よりサイトメガロウイルスと水痘・帯状疱疹ウイルスが検出され、合計では45検体中41検体(91.1%)より原因と推定されるウイルス遺伝子が検出された(表1, 図2-1)¹⁾。

1997年6～12月にかけて、福島県中地域で無菌性髄膜炎の流行がみられた。126名の無菌性髄膜炎患者より検体が採取され、同日に搬送して-80℃に凍結保存された。ウイルス分離法では髄液検体より66/126(52.4%)からエンテロウイルスが分離された。PCR法では、エンテロウイルスは118/126(93.7%)より、ムンプスウイルスが

2/126(1.6%)より検出され、合計では120/126(95.2%)より原因と推定されるウイルス遺伝子が検出された(表1, 図2-2)²⁾。

すなわち、無菌性髄膜炎のほとんど(90%以上)はウイルス性髄膜炎であること、夏季の無菌性髄膜炎の多くはエンテロウイルスによること、しかしムンプスウイルスによる髄膜炎がほぼ年間を通してみられることが明らかになった(図2-3)。

ウイルス性髄膜炎では全身状態が改善しても、髄液中の単核球優位の細胞増加が続くので、髄腔内での炎症が続いている可能性がある。福島県内に髄液細胞数を指標に退院を決定している医療機関があったので、経時的に採取した髄液検体をい

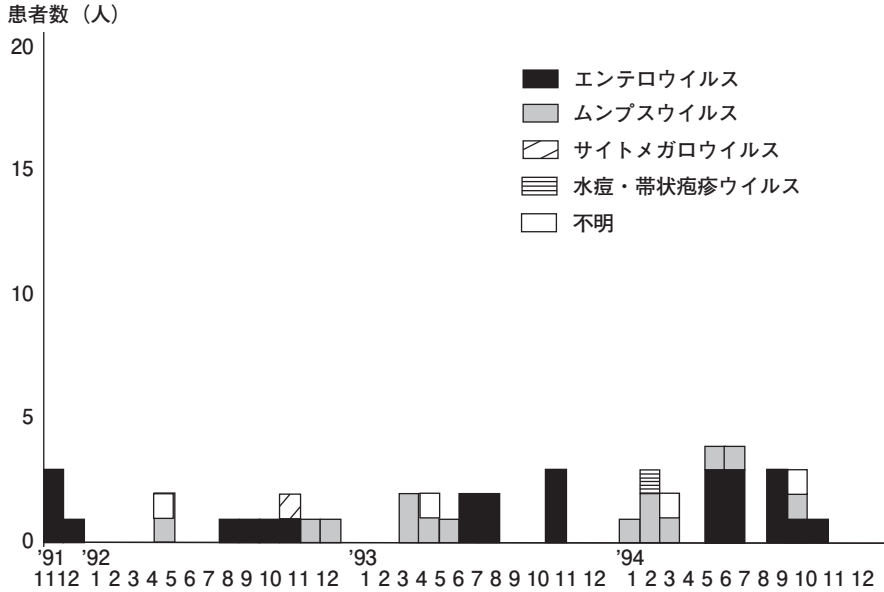


図 2-1 非流行期 (1991 年 11 月～1995 年 1 月) における無菌性髄膜炎の PCR 法を用いた病原診断

無菌性髄膜炎より採取した髄液 45 検体中, エンテロウイルスが 25 検体, ムンプスウイルスが 14 検体, サイトメガロウイルスと水痘・帯状疱疹ウイルスが各 1 検体より検出され, 合計では 41 検体 (91.1%) より原因と推定されるウイルス遺伝子が検出された。

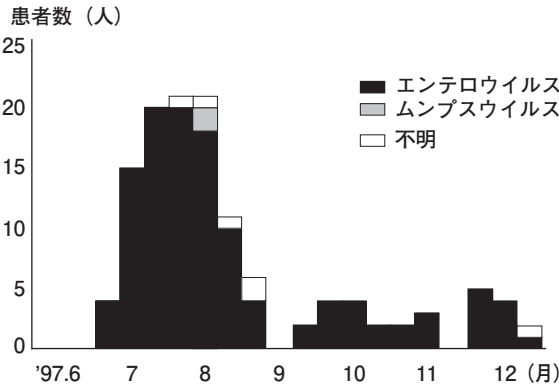


図 2-2 流行期 (1997 年 6～12 月) における無菌性髄膜炎の病原診断

無菌性髄膜炎より採取した髄液 126 検体中, エンテロウイルスは 118 検体, ムンプスウイルスが 2 検体, 合計では 120 検体 (95.2%) より原因と推定されるウイルス遺伝子が検出された。

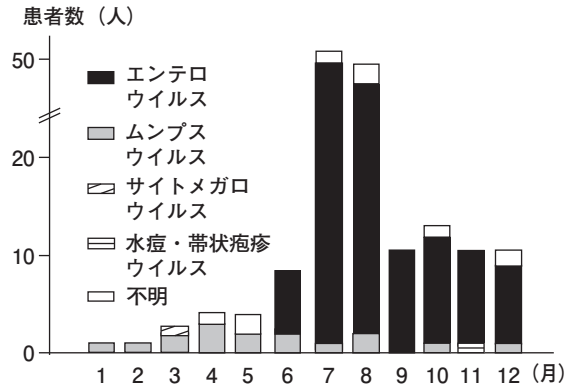


図 2-3 月別にみた無菌性髄膜炎の原因ウイルス
ムンプスウイルスによる髄膜炎はほぼ年間を通してみられるが, 夏季の無菌性髄膜炎のほとんどはエンテロウイルスによる。

ただき, 発症後いつまでウイルス遺伝子が存在し, いつまで髄腔内での炎症が持続するのかを検討した。エンテロウイルス髄膜炎急性期 (発症後 6 日以内) には, すべての髄液検体からウイルス

遺伝子が検出され, 炎症性サイトカインである IL-6 と IL-8 が高値であった。亜急性期 (発症後 7 日以降) にはウイルスは検出されなくなり, IL-6 と IL-8 は低下し (図 3-1), 代わりに抗炎症性サ

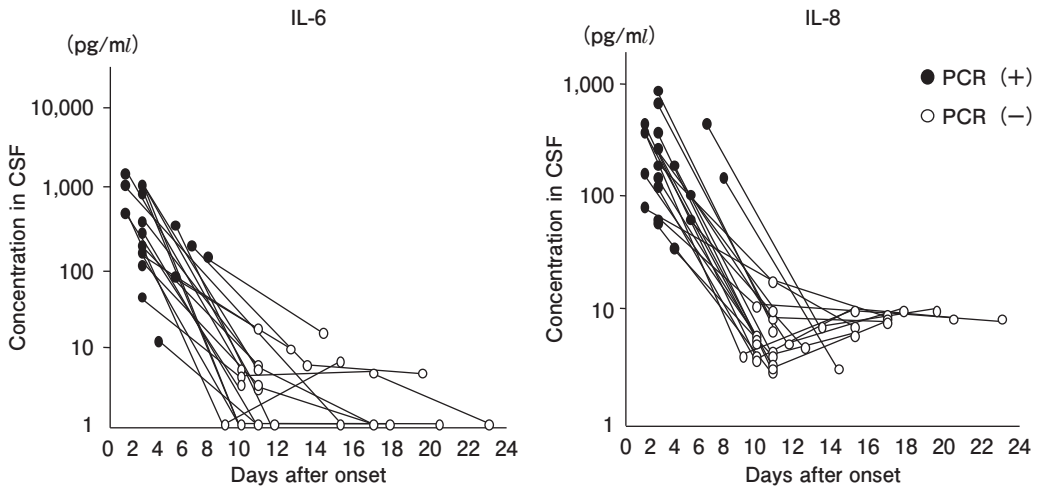


図 3-1 エンテロウイルス髄膜炎における髄液中炎症性サイトカイン濃度

エンテロウイルス髄膜炎急性期（発症後6日以内）には、すべての髄液検体からウイルス遺伝子が検出され、炎症性サイトカインであるIL-6とIL-8が高値であった。亜急性期（発症後7日以降）にはウイルスは検出されなくなり、IL-6とIL-8は低下した。

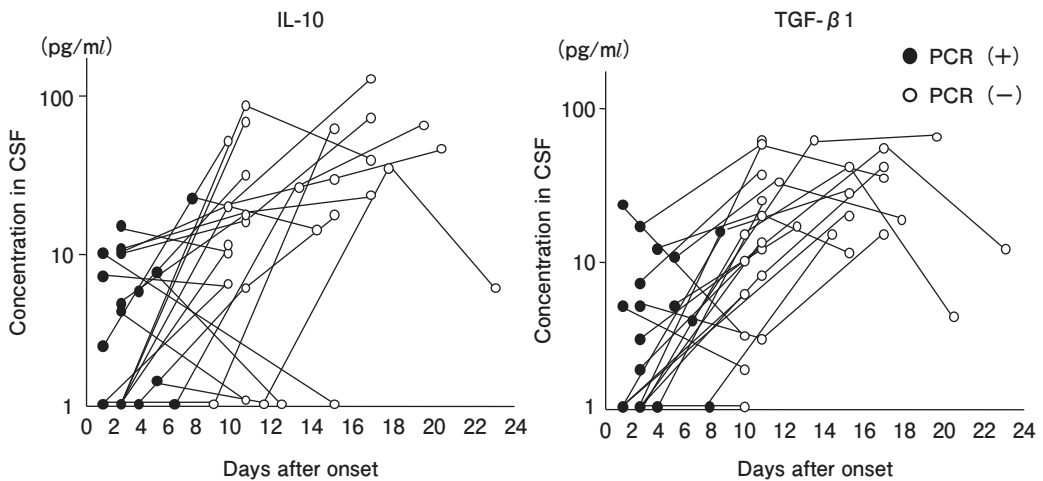


図 3-2 エンテロウイルス髄膜炎における髄液中抗炎症性サイトカイン濃度

エンテロウイルス髄膜炎亜急性期（発症後7日以降）には、髄液よりウイルス遺伝子は検出されなくなり、抗炎症性サイトカインであるIL-10とTGF-β1が上昇した。

表 2 髄液細胞増加がないのにウイルスが検出された症例

	髄液細胞増加 (N=126)	髄液細胞非増加 (N=35)
ウイルス分離	66/126	11/35
PCR法	120/126	20/35
エンテロウイルス	118	20
ムンプスウイルス	2	0

イトカインであるIL-10とTGF-β1が上昇した(図3-2)³⁾。

エンテロウイルスが髄液中に存在する髄膜炎急性期には炎症性サイトカインが産生され、ウイルス遺伝子が消失する回復期には抗炎症性サイトカインが産生されることが明らかになった。エンテロウイルス髄膜炎の急性期に観察される多核球優位の髄液細胞増加は、好中球走化性因子である

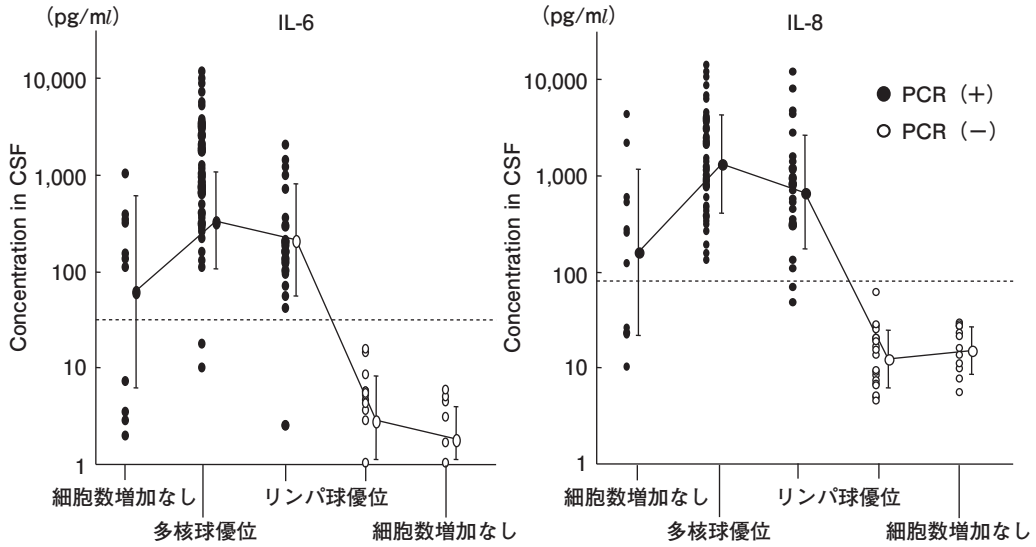


図 4-1 エンテロウイルス髄膜炎における髄液中サイトカインの推移

髄液細胞数増加のみられない20例の髄液検体からエンテロウイルス遺伝子が検出され、その髄液中に炎症性サイトカインであるIL-6とIL-8が検出された。

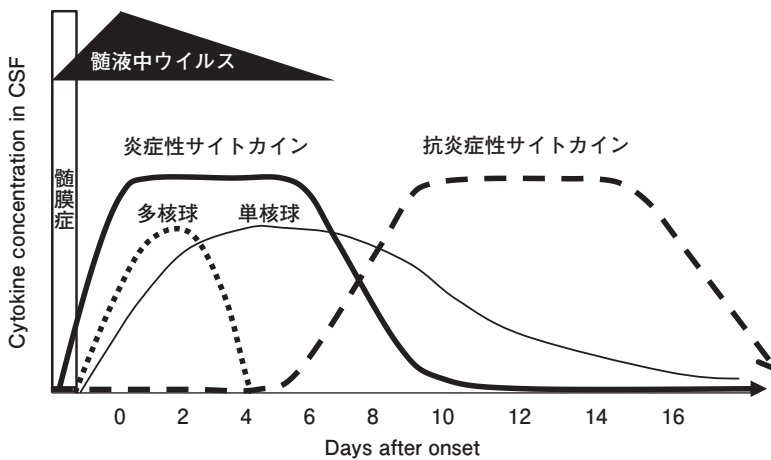


図 4-2 エンテロウイルス髄膜炎における髄液中サイトカインの変化

エンテロウイルス髄膜炎の超急性期には炎症性サイトカインは産生されるが、まだ炎症性細胞が浸潤していない時期が存在する。

表 3 エコーウイルス 13 感染症 38 例の最終診断名

1) 無菌性髄膜炎 (細胞数 10/ μ l 以上)	22 例
2) 髄膜炎 (細胞数 10/ μ l 未満)	3 例
3) 扁桃炎, 咽頭炎 (1 例熱性けいれん合併)	6 例
4) 胃腸炎	6 例
5) ウイルス性発疹症	1 例

IL-8が急性期の髄液中で高値となることによると考えられた。亜急性期（発症後7日以降）には単核球優位の細胞増加が持続しているが、ウイルス遺伝子消失、炎症性サイトカイン低下、抗炎症性サイトカイン上昇を認めることから、この時点で治癒したと判断してよいと考えられた。

髄膜刺激症状があるが、髄液圧亢進のみで髄液細胞増加を認めない場合、髄膜炎と診断してき

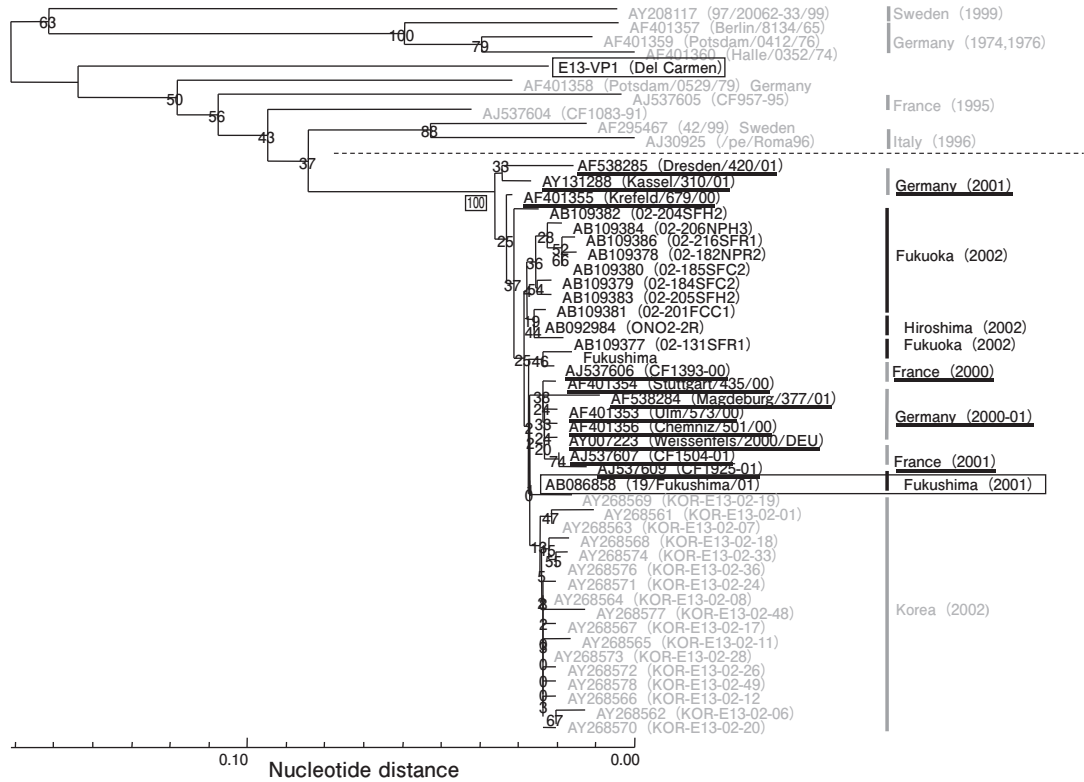


図 5 エコーウイルス 13 の遺伝子系統解析

2001年に福島県相馬市で流行したエコーウイルス 13 は、2000年にヨーロッパで流行したエコーウイルス 13 や 2001年に米国で流行したエコーウイルス 13、2002年に韓国において流行したエコーウイルス 13 などと高いホモロジーを有した。

た。これは、髄液中に炎症細胞浸潤がなく、炎症がないと判断されるためである。1997年6~12月にかけての流行期間に、髄膜炎が疑われ髄液を採取したが、細胞数増加のみられない症例が35例あった。この35検体中20検体からエンテロウイルス遺伝子が検出された(表2)。さらに、その髄液中に炎症性サイトカインが検出された(図4-1)。すなわち、エンテロウイルス髄膜炎の超急性期には炎症性サイトカインは産生されるが、まだ炎症性細胞が浸潤していない時期が存在すると考えられる。これまで髄膜炎と診断されたものには、ウイルス性髄膜炎のごく初期が含まれていたと考えられる(図4-2)。

2001年秋、福島県相馬市でエコーウイルス13型の流行を観察した。エコーウイルス13が検出された38例中22例が髄膜炎(髄液細胞増加あり)、

3例が髄膜炎(髄液細胞増加なし)と診断されている(表3)⁴⁾。この年、髄膜炎からのエコーウイルス13の検出は、全国で相馬市の22例を含む26例のみからであった。翌年、エコーウイルス13による髄膜炎は全国に波及し、2002年は1,527例から分離されている。検出されたエコーウイルス13の遺伝子を系統解析すると、2001年に相馬で流行したエコーウイルス13は、2000年にヨーロッパで流行したエコーウイルス13や2001年に米国で流行したエコーウイルス13、2002年に韓国において流行したエコーウイルス13などと高いホモロジーを有した(図5)⁴⁾。世界的にみても、それまでエコーウイルス13が無菌性髄膜炎流行の原因になったことはなかった。すなわち、2000年頃に神経親和性の増強したエコーウイルス13が恐らくヨーロッパで出現し、2001年に米国や日本に拡

散, 2002年に日本や韓国で大流行したと考えられた。交通手段の発達した現代, 新たな病原性を獲得したエンテロウイルスは数年のうちに世界中に拡散することを示している。

II. 熱性けいれん

1992年1月～1995年12月までの4年間に, 発熱に伴いけいれん, 意識障害などの中枢神経症状を呈した23名において, 中枢神経系感染症を否定するため腰椎穿刺が行われ, 髄液検体が採取された。無菌性髄膜炎の病原診断におけるエンテロウイルスPCRの陰性検体として, この23検体の髄液についてウイルス分離検査とPCR検査を行ったところ, 2検体からはエンテロウイルスが分離され, この2検体を含む9検体よりエンテロウイルス遺伝子を検出した(図6-1)⁵⁾。神経症状はいずれも一過性であり, 熱性けいれん, 熱性けいれん重積, あるいは一過性意識障害と臨床診断されており, 髄液の一般検査でも細胞数の増加, 蛋白増加, 糖減少などの炎症を示唆する所見はみられなかった。

そこで, 1997年4月～1999年3月まで, 熱性けいれんが疑われ, 中枢神経感染症との鑑別のため腰椎穿刺が施行された46例より採取した髄液, 血清, 咽頭拭い液, 直腸拭い液を検体としてエンテロウイルス検出を試みた⁶⁾。夏季の症例を中心に14例の髄液よりPCRにてエンテロウイルスが検出されたが, ウイルス分離ではエコーウイルス8が1例より分離されたのみであった(図6-2)⁶⁾。そこで, VP-4の全領域を増幅し, これを系統解析してウイルス遺伝子型を同定した(図7)ところ, コクサッキーウイルスA4が4例, コクサッキーウイルスA5, 6, 8, 10, エコーウイルス8, 18, 30, コクサッキーウイルスB8が各1例より検出・同定された。コクサッキーウイルスA群は, 一般に通常の細胞培養法では分離の困難なウイルスであるので, これまで夏季の熱性けいれんとの関連が明らかにされていなかったものと思われる。これら14例における髄液細胞数, 蛋白濃度, 糖濃度に異常はみられず, 明らかな髄腔内の炎症所見はなかった(表4)。また, 髄液中のサイトカイン濃度を直接測定した結果においても, 無

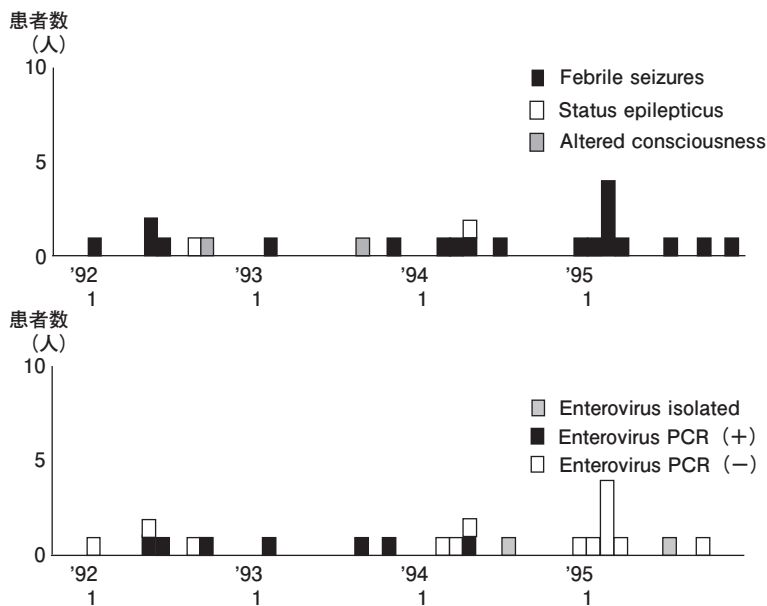


図 6-1 熱性けいれんなどの発生状況と髄液からのエンテロウイルス検出
発熱に伴いけいれん, 意識障害などの中枢神経症状を呈した23名の髄液検体について, ウイルス分離検査とPCR検査を行ったところ, 9検体よりエンテロウイルス遺伝子を検出し, うち2検体からはエンテロウイルスを分離した。

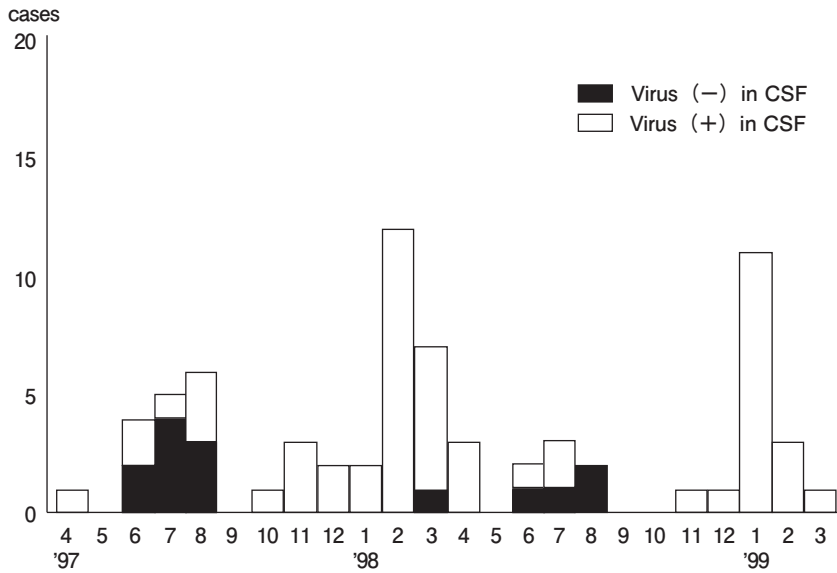


図 6-2 熱性けいれん患者髄液からのエンテロウイルス検出

熱性けいれんが疑われた 46 例より採取した髄液を検体として PCR 法によりエンテロウイルスの検出を試みたところ、夏季の症例を中心に髄液 14 検体よりエンテロウイルス遺伝子を検出した。

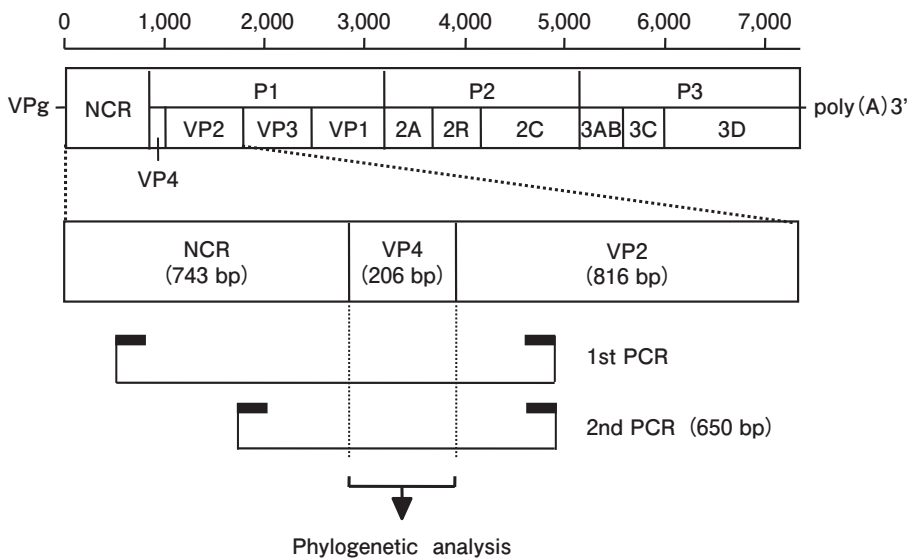


図 7 エンテロウイルスを同定する PCR 法

NCR と VP-2 領域にプライマーを設定し、PCR 法により VP-4 の全領域を増幅する。VP-4 遺伝子の塩基配列を決定し、これを系統解析してウイルス遺伝子型（血清型）を同定する。

菌性髄膜炎でみられる IL-6 や IL-8 などの炎症性サイトカインの増加はみられず、熱性けいれんではコントロールと同様に低値であり、やはり炎症

は存在しないと考えられた (図 8)。熱性けいれん例の髄液中においてウイルス遺伝子は検出されるが、髄液サイトカイン濃度に増加がみられないこ

表 4 髄液中エンテロウイルス遺伝子陽性例

Subject	PCR Results							
	PCR-Fukushima				PCR-Mitsubishi			
	CSF	Serum	TS	RS	CSF	Serum	TS	RS
1	+	-	-	-	-	NT	NT	NT
2	+	+	+	+	CA10	CA10	CA10	CA10
3	+	-	+	+	-	NT	E30	-
4	+	+	+	+	CA4	CA4	CA4	CA4
5	+	+	+	+	CA4	CA4	CA4	CA4
6	+	+	+	+	CA4	CA4	CA4	CA4
7	+	-	-	-	-	NT	NT	NT
8	+	+	+	+	E8	E8	E8	E8
9	+	+	+	+	CA4	CA4	CA4	CA4
10	+	-	-	+	NT	NT	NT	E18
11	+	+	+	-	-	-	CB5	NT
12	+	+	+	+	NT	CA5	CA5	CA5
13	+	+	+	+	-	CA8	CA8	CA8
14	+	+	+	+	-	CA6	CA6	CA6

NT : not tested, E30 : Echovirus 30, CA4 : Coxsackievirus A4, E18 : Echovirus 18, CB5 : Coxsackievirus B5, CA5 : Coxsackievirus A5

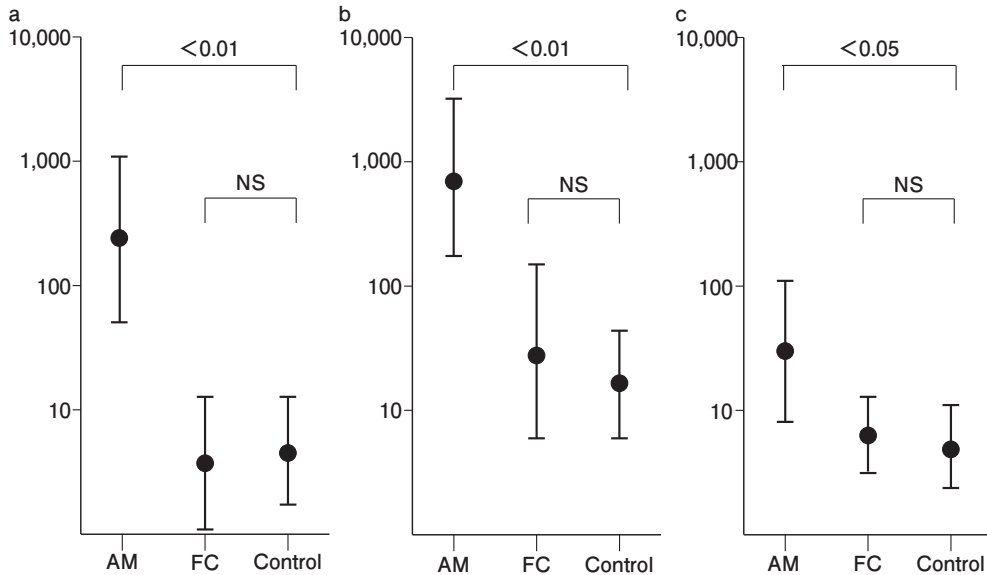


図 8 熱性けいれん患者髄液中のサイトカイン濃度

a : IL-6 b : IL-8 c : IFN- γ

熱性けいれん患者髄液において炎症性サイトカイン濃度に増加はみられない。

とから、熱性けいれんにおいては血管透過性の亢進があり、このために血中のウイルス遺伝子が髄液中に移行したものではないかと推測された。

III. 急性脳症

急性脳症の剖検例では、血管周囲への血漿成分の漏出が認められる。福島県内で1997～2003年に

発症した急性脳症 29 例(死亡 11 例, 後遺症 6 例, 軽快 12 例)について, 一般血液検査所見を比較すると, AST, LDH などの逸脱酵素は死亡例と後遺症例において発症 2 日以降に高値を示した。BUN, Cr, Hb は死亡例において発症日より高値

を示した。血小板は, 死亡例において発症 2 日より低下した (図 9)⁷⁾。これは, 死亡例においては発症時に血管透過性亢進から血管性浮腫, 血管内脱水により糸球体濾過量の減少, 血液濃縮があることを, 後遺症例では発症 2 日には多臓器障害か

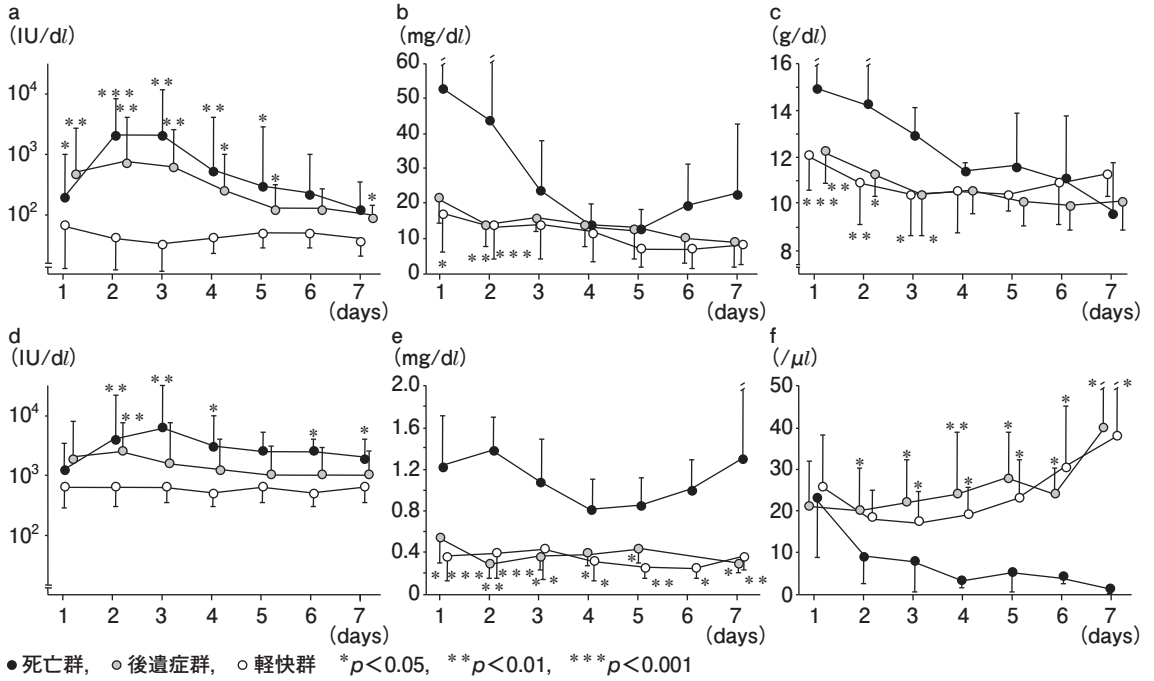


図 9 急性脳症における血液検査所見の推移

a: AST b: UN c: Hb d: LDH e: Cr f: Plt

AST, LDH などの逸脱酵素は死亡例と後遺症例において, 発症 2 日以降に高値を示した。BUN, Cr, Hb は, 死亡例において発症日より高値を示した。血小板は死亡例において, 発症 2 日より低下した。

表 5 急性脳症例の発症時血中サイトカイン濃度

	TNF- α (pg/ml)	sTNF-R1 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	sE-selectin (ng/ml)
急性脳症 (27)	24.7 \pm 54.5 (24)	3,149 \pm 2,410 (27)	193.8 \pm 326.2 (25)	135 \pm 80 (26)
死亡群 (11)	75.7 \pm 65.8 (10)	4,958 \pm 2,813 (11)	394.9 \pm 415.8 (11)	135 \pm 82 (11)
後遺症群 (5)	8.4 \pm 8.3 (4)	2,351 \pm 1,286 (5)	96.7 \pm 79.2 (4)	164 \pm 44 (4)
軽快群 (11)	2.9 \pm 5.1 (10)	1,613 \pm 648 (11)	19.3 \pm 18.1 (11)	125 \pm 91 (11)
コントロール (8)	2.2 \pm 2.1 (7)	896 \pm 247 (8)	1.9 \pm 1.6 (8)	50 \pm 36 (8)

Case number in parenthesis

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001

ら逸脱酵素の上昇、造血障害が引き起こされることを示唆する。急性脳症急性期のサイトカインの濃度を測定すると、血清中 TNF- α 、sTNF-R1、IL-6 のいずれもが、コントロールに比較して急性脳症で高値であり、また急性脳症のなかでも軽快群、後遺症群、死亡群の順に高くなった⁷⁾。血管

内皮細胞活性化のマーカーである E-selectin は、コントロールに比較すると急性脳症で高値であるが、急性脳症の予後との比較では差がなかった(表 5)。これに対し、髄液中のサイトカイン濃度は、TNF- α 、sTNF-R1 とともに急性脳症とコントロールに差を認めなかった。IL-6 はコントロールに比較して急性脳症で高値であり、また急性脳症のなかでも軽快群、後遺症群、死亡群の順に高くなり、脳症の病態との関連が疑われたが、血清 IL-6 濃度に比較すると低値であり、神経障害に対する修復機転で産生されたものと解釈される(表 6)⁷⁾。すなわち、急性脳症の発症には、血清中のサイトカイン(高サイトカイン血症)が関与すると考えられる。さらに、アポトーシスのマーカーであるチトクローム c を測定したところ、特に死亡例において血清中のチトクローム c が高値を示し、髄液中のチトクローム c は急性期には死亡例においても低値であることから、血清中の高値は、他の臓器のアポトーシスの結果ではなく、血管内皮細胞のアポトーシスを示していると考えら

表 6 急性脳症例の発症時髄液中サイトカイン濃度

	TNF- α (pg/ml)	sTNF-R1 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
急性脳症 (16)	2.1 \pm 2.7 (15)	796 \pm 369 (16)	157.6 \pm 262.3 (14)
死亡群 (5)	2.8 \pm 3.9 (5)	998 \pm 261 (5)	356.8 \pm 369.4 (5)
後遺症群 (4)	1.2 \pm 1.8 (4)	991 \pm 489 (4)	61.7 \pm 91.2 (3)
軽快群 (7)	1.9 \pm 2.3 (3)	540 \pm 199 (7)	39.5 \pm 67.0 (6)
コントロール (7)	2.0 \pm 2.9 (7)	501 \pm 176 (6)	7.4 \pm 10.5 (7)

Case number in parenthesis

* p <0.05, ** p <0.01

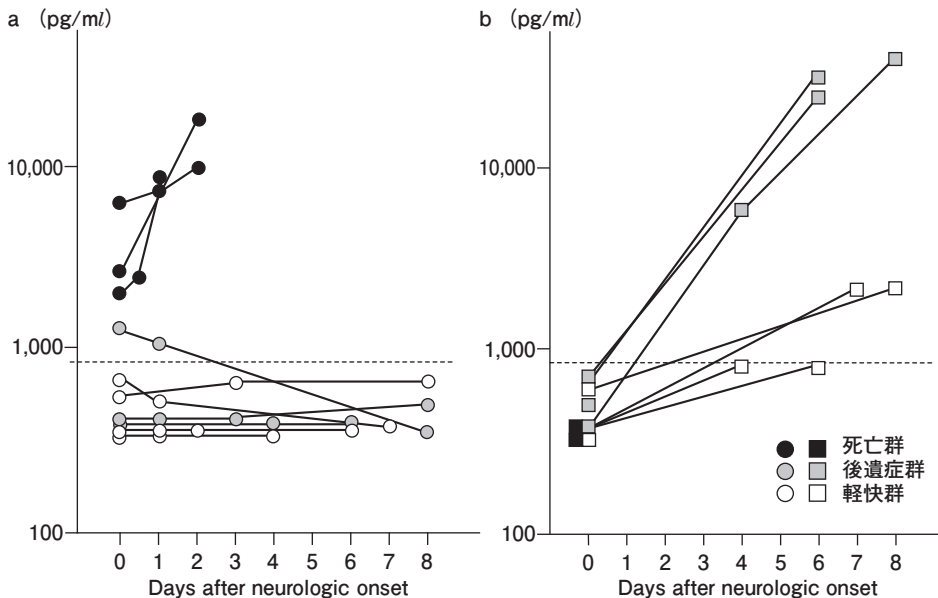


図 10 インフルエンザ脳症における血液中、髄液中チトクローム c 濃度の推移

a: 血液中チトクローム c b: 髄液中チトクローム c

急性期、血清中のチトクローム c は死亡例において高値を示したが、髄液中のチトクローム c は死亡例においても低値であった。亜急性期、血清中のチトクローム c は低下したが、髄液中のチトクローム c は後遺症例において上昇した。

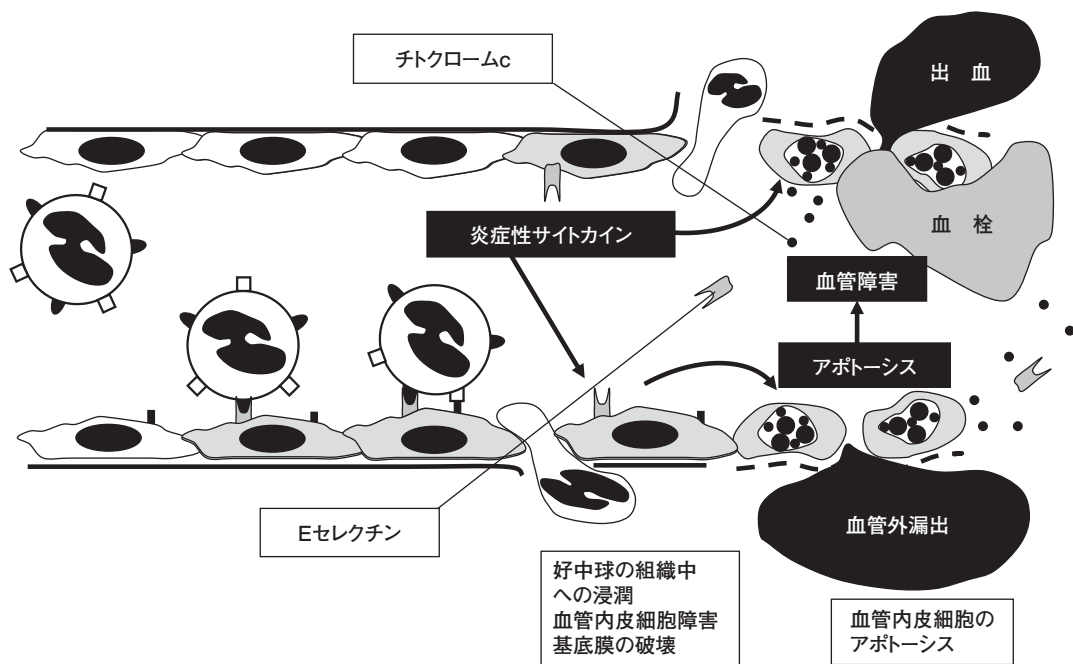


図 11 急性脳症重症例の推定される病態

急性脳症重症例においては、高サイトカイン血症により血管内皮細胞が傷害され、さらにアポトーシスをきたした場合に死に至ると推測される。

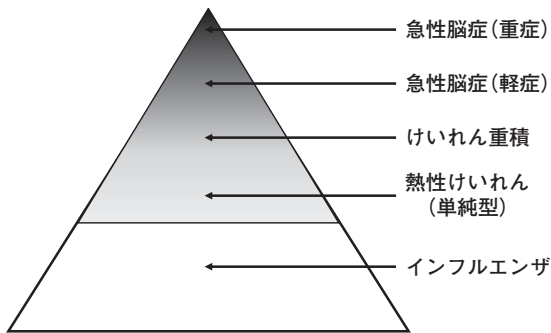


図 12 熱性けいれんと急性脳症

熱性けいれんも急性脳症もその病態が血管内皮細胞障害であるならば、熱性けいれん～重症急性脳症を一連のスペクトルと捉えることができる。

れる (図 10)。急性脳症重症例は、高サイトカイン血症により血管内皮細胞が傷害され、さらにアポトーシスをきたした場合に死に至ると推測された (図 11)。

このように、熱性けいれんや急性脳症の病態は、血管透過性の亢進、血管内皮細胞障害によると考えられ、それぞれの重症度は血管障害の程度

によると説明できるかもしれない。発症時の臨床症状から熱性けいれん、熱性けいれん重積、軽度急性脳症、中等度急性脳症、重度急性脳症といったものを区別することは難しく、臨床経過をみて判断するのが通常である。熱性けいれんから重度急性脳症までを一連のスペクトルと捉えることを提唱したい (図 12)。

IV. 急性脳炎

1997～2001 年にかけて、東南アジアから日本に至る地域において、手足口病に脳幹脳炎を併発する症例が多数報告された。これらは、コクサッキーウイルス A16 型では認めず、エンテロウイルス 71 型に限られる。わが国におけるエンテロウイルス 71 の流行は、2～3 年おきに繰り返されている。福島県と全国で分離されたエンテロウイルス 71 (流行株) の遺伝子亜群 (クレード) をみると、少しずつ変化しているのがわかる。例えば、1997 年の流行は、C-2 が主で B-3 が従、2000 年の流行

はB-4が主でC-2が従、2003年の流行はC-4とB-5が主でC-1が従と変わってきている(図13)。世界で分離されたエンテロウイルス71の遺伝子系統解析を行うと、クレードは全世界的に数年ごとに変化しており、急性脳炎発症例はいずれもB群に属し、しかもクレードB-3とB-4に集中している(図14)。2003年以降、わが国においてはB-3とB-4の流行はなく、脳幹脳炎の発症の報告もないと思われる。

何故に限られたクレードが脳幹脳炎に関連するのはいまだ不明であるが、神経病原性を獲得したエンテロ71が東南アジアにおいて発生し、これが東アジアに拡大し、2000年前後に脳幹脳炎が多発したものと考えられる。

おわりに

エンテロウイルス感染症の研究を通し、無菌性髄膜炎、髄膜炎、熱性けいれん、急性脳症、急性脳炎の病因と病態を理解しようと検討してきて、エンテロウイルス感染症の拡がりや少し明らかにできたのではないと思う。しかし、他方、数年おきの流行は異なる遺伝子亜群の世界的な拡散で起こっており、新たな病原性を獲得した場合には短期間に世界中に拡がるため、新型インフルエンザウイルスの出現のように常に注意を払っておく必要があることも学んだ。

2015年秋、わが国において急性弛緩性麻痺症例と喘鳴を伴う呼吸不全例の多発があり、エンテロウイルスD68型の関与が疑われている。エンテロウイルスD68型のウイルス学的性質はライノウ

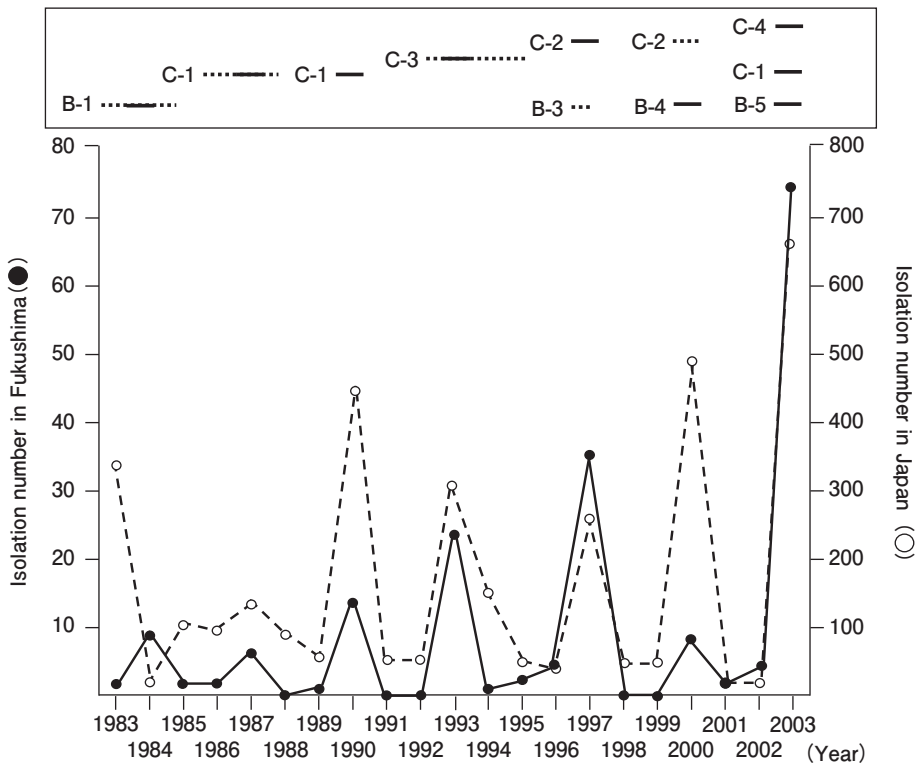


図13 エンテロウイルス71型亜群の流行様式

福島県と全国で分離されたエンテロウイルス71(流行株)の遺伝子系統(クレード)は、1997年の流行ではC-2が主でB-3が従、2000年の流行ではB-4が主でC-2が従、2003年の流行ではC-4とB-5が主でC-1が従と変化がみられた。

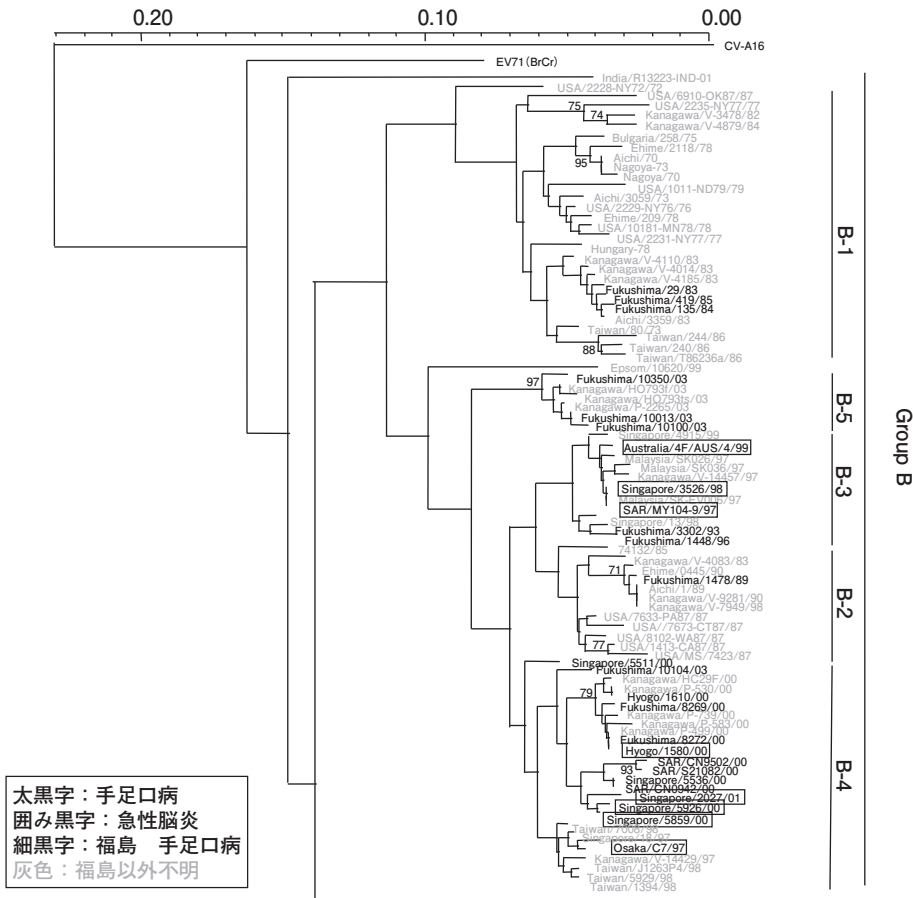


図 14 エンテロウイルス 71 型 B 群の系統解析

世界で分離されたエンテロウイルス 71 の遺伝子系統解析を行うと、遺伝子亜群（クレード）は全世界的に数年ごとに変化していた。急性脳炎例はいずれも B 群に属し、しかもクレード B-3 と B-4 に集中していた。

ウイルスに似ており、呼吸器感染症の原因になることは推測されるが、急性弛緩性麻痺との関連は近年まで知られておらず、エンテロウイルス D68 型が神経病原性を獲得した可能性がある。これまで分離されたウイルスと急性弛緩性麻痺患者から分離されたウイルスの遺伝子解析から、神経病原性獲得のメカニズムが解明されることを期待したい。

文 献

- 1) Hosoya M, et al : Application of PCR for various neurotropic viruses on the diagnosis of viral meningitis. J Clin Virol 11 : 117-124, 1998
- 2) 佐藤晶論, 他 : 1997 年に福島県中地方で流行し

た無菌性髄膜炎の病原診断. 日児会誌 102 : 1277-1283, 1998

- 3) Sato M, et al : Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. Pediatrics 112 : 1103-1107, 2003
- 4) Ohnishi N, et al : First report of an outbreak of aseptic meningitis caused by echovirus type 13 in Japan. Pediatr Int 45 : 494-496, 2003
- 5) Hosoya M, et al : Detection of enterovirus by polymerase chain reaction and culture in cerebrospinal fluid of children with transient neurologic complications associated with acute febrile illness. J Infect Dis 175 : 700-703, 1997
- 6) Hosoya M, et al : Association of nonpolio entero-

- viral infection in the central nervous system of children with febrile seizures. *Pediatrics* 107 : e12, 2001
- 7) Morita H, et al : Laboratory characteristics of acute encephalopathy with multiple organ dysfunctions. *Brain Dev* 27 : 477-482, 2005
- 8) Hosoya M, et al : Cytochrome c and tumor necrosis factor- α values in serum and cerebrospinal fluid of patients with influenza-associated encephalopathy. *Pediatric Infect Dis J* 24 : 468-470, 2006

* * *