

原 著

1967年, 長崎県下における Echo 9 ウイルス髄膜炎の流行

松 尾 幸 子 ・ 岡 六 四 ・ 与那城 敏 夫

長崎大学熱帯医学研究所ウイルス学部門 (主任: 福見秀雄教授)

(Received for Publication February 6, 1969)

Epidemic of Aseptic Meningitis Induced by Echo Virus Type 9 in Nagasaki Area in 1967

Sachiko MATSUO, Rokushi OKA and Toshio YONASHIRO

Department of Virology, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

(Director : Prof. Hideo FUKUMI)

Abstract

It is known in the recent that epidemics of aseptic meningitis caused by enterovirus have been seen in Japan ; in 1960 and 1961 by coxsackie B 5 and A 9 and in the period 1963 through 1966 by coxsackie B 3, B 5, echo type 4, 6 and 12. Sporadic cases caused by B group viruses of coxsackie and echovirus type 1, 2, 7, 9, 11, 14, 25 and 33 had been reported since 1962. However, there were no incidences of epidemic of aseptic meningitis caused by echovirus type 9 in Japan up to 1966. In the early summer in 1967, epidemic of echo 9 virus induced aseptic meningitis had occurred in the north side of Kyushu island including Nagasaki area. The results of study on this epidemic will be mentioned in this paper.

は し め に

我国における enterovirus に起因する aseptic meningitis は, 1960年以降 poliovirus の流行に混っ

て, 或は polio 生ワクチン投与による野生 poliovirus の制禦後に次第に広く経験され, 特に1960年から1961

年にかけて coxsackie B5 ウイルス及び一部 coxsackie A9 ウイルス, 1963年から1966年にかけて coxsackie B3, B4 ウイルス及び echo 4, 6, 12 ウイルスによる aseptic meningitis の広汎な流行が著明なものであったが, 散発的には coxsackie B 群ウイルス及び echo 1, 2, 7, 9, 11, 14, 25 及び 33 の各型ウイルスによる aseptic meningitis が報告されている。しかし, 1966年までは echo 9 ウイルスに原因する aseptic

meningitis の広汎な流行は経験されていなかったが, 血清疫学的には echo 9 ウイルスの浸淫は推定されていた。たまたま, 1967年5月から7月にかけて大村, 長崎地区に echo 9 ウイルス髄膜炎が流行し, ほとんど時期を同じくして北九州地区にも同様の患者が多発しているので本ウイルスの広汎な汚染が考えられたので echo ウイルス疫学の一資料として以下に調査成績を記録する。

実験材料と実験方法

検体の採取: 患者は主として長崎大学医学部附属病院, 大村市立病院及び長崎市内福井病院小児科で無菌性髄膜炎と診断されたものを対象とした。ウイルス分離材料には, 髄液, 咽頭拭液及び尿便を用い後二者は分離用 Hanks 液の 2ml に浸し, ドライアイスで凍結して輸送し, 実験に供試するまで -20°C に保存した。また急性期血清は発病 7 日以内に, 快復期血清は発病 14 日前後に採取した。

ウイルスの分離: 髄液はそのまま, 咽頭拭液及び尿便は Hanks 液とよく混ぜた後, 0°C で 10,000rpm 20 分間遠心した上清を, それぞれサル腎細胞 2 代目単層細胞培養管に 0.2ml ずつを接種した。3 日間隔で維

持液を更新し 14 日後もなお CPE を来さない試料は盲継代を行なった。分離ウイルスの同定は WHO エンテロウイルスセンターのプール抗血清を用い, echo 9 と同定されたものはさらに単独の抗血清による中和試験を行なって確定した。

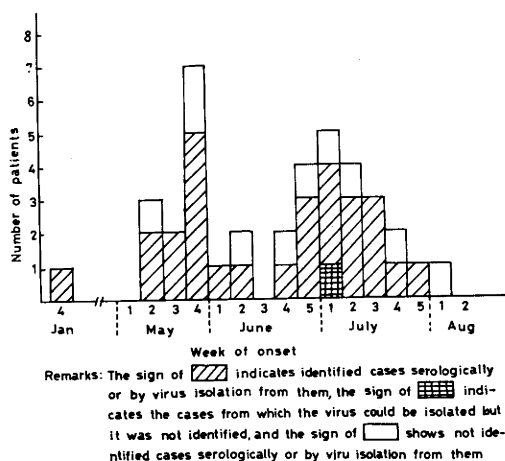
中和抗体の測定: ウイルスは分離株 67/18 を用いた。 56°C 30 分間非働化した患者血清の 4 倍階段希釈を作り, その 0.3ml に 100 TCD₅₀/ml のウイルス液を等量混合し, 37°C 1 時間保った後, 0.2ml ずつを細胞培養管 2 本に接種し 7 日間観察した。CPE を示さない最高希釈倍数値をその血清の中和抗体価とした。

調 査 成 績

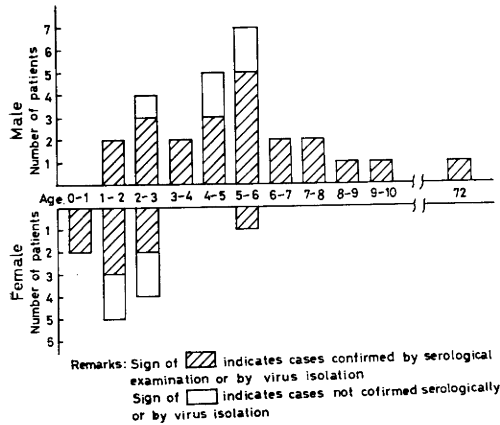
患者発生状況: 後述されるようにウイルス分離及び血清学的同定の成績を参照して患者の発生状況をまとめたのは Fig. 1 及び Fig. 2 である。先ず 1967 年 1 月長崎市郊外の某病院小児科から無菌性髄膜炎の診断の下に当部のウイルス病診断センターに検体を送付されたのが最初の発生であった。その後検体採取の状況から患者の発生を推察すると 5, 6 月特に 5 月第 4 週を頂点とした大村市の保育園児及び低年令の小学児童間の流行, 6, 7 月特に 6 月第 5 週から 7 月第 2 週を頂点とした長崎市内の園児及び学童間の流行が中心であった (Fig. 1)。Fig. 2 に患者の性別及び年令別区分が示されている。患者のほとんどは 10 才以下であったが 1 例だけ 72 才の男子老人の患者があったことは特に注目された。1~3 才の幼児では男女による差はみられなかったが, 3~10 才の園児及び学童ではほとんどが男児で占められていた。

臨床症状: 患者 36 名について臨床症状をまとめたものは Fig. 3 である。 38°C 前後の発熱は必発症状であって, 頭痛, 悪心, 嘔吐は 70~80% の多くの患者に

Fig. 1 Outbreak of Aseptic Meningitis in Nagasaki Area



みられ, 項部強直, ケルニヒ症候も 40% 内外の患者に認められた。この流行で特に注目されたのは,

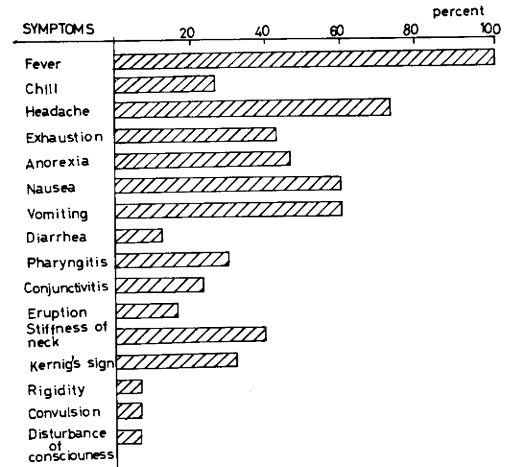
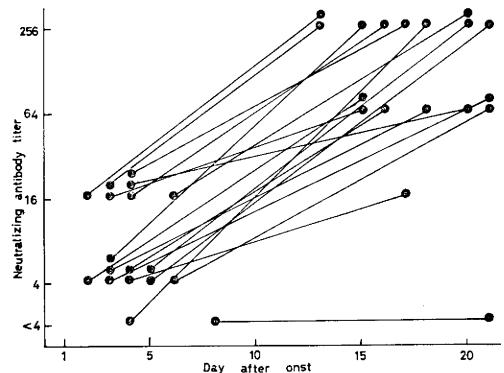
Fig. 2 Distribution of Age and Sex of Patients**Table 1** Number of Isolates from Meningitis Cases

	Faeces	Throat swab	C. S. F.	Total
Virus isolation	24/34	14/24	9/15	47/73
Rate of isolation	70. 6	58. 4	60. 0	64. 4

Remarks: Numerator means isolates from patients and, denominator means specimens tested. Sign of C. S. F. is indicated the cerebrospinal fluid.

低年令層の患者発生にもかかわらず、発疹の発現がほとんどみられなかったことである。

ウイルスの分離及び中和抗体の測定：患者から髄液15件、尿便34件、咽頭拭液24件合計73件を得てウイルス分離を行なった。その結果、髄液から9件(60%)、尿便から24件(70.6%)、咽頭拭液14件(58.4%)にウイルス分離が可能であった(Table 1)。以上のウイルス分離件数を患者別にみると36名中23名が陽性であった。この分離23株について同定試験の結果、22株は echo 9 ウイルスに一致し、1株は echo 9 ウイルス以外の enterovirus と考えられたがその同定は未確認である。患者18名から得られた対血清の中和抗体の測定結果とウイルス分離成績とを比較対比して示したのが Table

Fig. 3 Clinical Picture of Aseptic Meningitis**Fig. 4** Antibody Rising against echo-9 Virus in Sera of Patient

2 である。また急性期及び回復期の患者血清について中和抗体上昇の有無を特に図示したのが Fig. 4 である。患者18名のうち1名は発熱、頭痛、悪心など髄膜炎症状を呈する6才の男児であって、その急性期及び回復期を通して echo 9 ウイルスに対する中和抗体は4倍以下であって当患者からのウイルス分離も出来なかったが、他の要因については明らかでない。急性期血清で4倍を示した10名、16倍を示した7名はいずれも回復期血清で64倍以上を示し、16倍を示したのは僅かに1名にすぎなかった。なお、急性期血清で4倍、回復期血清で16倍を示した6才の男児からはウイルスの分離が可能であったことを附言しておくたい。

Table 2 Neutralizing Antibody Titer in Paired Sera of Aseptic Meningitis Patients

Patient No.	Sex	Age	Virus isolation			Identification	Days after onset	Neutralizing titer ※
			Faeces	Throat swab	C. S. F.			
92	♀	2	NT ※※	NT	+	echo-9	3 21	4 64
97	♀	1	NT	NT	NT		3 13	16 ≥256
141	♂	5	+	—	+	echo-9	5 21	4 ≥256
146	♂	6	—	—	—	echo-9	8 21	4 64
147	♂	5	NT	NT	+	echo-9	6 20	16 ≥256
148	♂	2	+	+	+	echo-9	4 18	4 ≥256
155	♂	5	NT	+	+	echo-9	4 16	4 64
156	♂	6	—	—	—		8 21	4 4
181	♂	3	—	NT	NT		3 15	16 64
185	♂	2	—	NT	NT		2 13	16 256
189	♂	9	—	—	+	echo-9	4 16	16 ≥256
192	♂	6	+	+	+	echo-9	4 17	4 16
198	♀	2	+	+	+	echo-9	2 17	12 ≥256
199	♂	8	+	NT	+	echo-9	3 15	4 ≥256
200	♂	7	NT	+	+	echo-9	4 20	16 64
201	♂	4	NT	NT	—		6 21	4 64
228	♀	2	+	+	+	echo-9	5 20	4 ≥256
229	♂	6	+	+	+	echo-9	2 15	4 64

※ Reciprocal of highest serum dilution

※※ Not tested

考

察

Echo 9 ウイルスに起因する aseptic meningitis の流行は1954年に英国で初めて確認された。1955年英国及びイタリーで発生し、その後1956年には欧州各地からカナダに波及し、1957年にはカナダ及び米国各地に広く患者の発生があったことが述べられている(1, 2, 3)。本疾患の一つの特徴は有熱期間中 或いは解熱後に roseola 様或いは rubella 様の発疹が軀幹特に露出部、顔面に現われることであった(2)。1958年以後欧州及び米国各地ではウイルス分離及び血清学的推定による echo 9 ウイルスに原因する aseptic meningitis の流行はしばしば経験されたが、我国では1966年まではほとんど当疾患の発生はなく多くの場合従来経験さ

れていた coxsackie B 群ウイルス、A 9 ウイルス及び echo 2, 4, 6 及び14などに起因する aseptic meningitis であって、1964年には特に echo 4 及び6による流行例が目撃をひいた(4, 5)。しかし、echo 9 ウイルスに対する抗体分布の陽性頻度は我国内にも同ウイルスの淫浸があるらしいことを暗示していた。1967年1月、たまたま長崎市郊外の某病院小児科で受診を受けた1患者が echo 9 ウイルスに起因する aseptic meningitis であることが判かったが、同じ時期に北九州市門司地区で同様の患児の発生があった。この両地区は遠隔の距離にあつて、患者発生の直接の関連は全く考えられないことから echo 9 ウイルスに

よる aseptic meningitis が警戒されていた。

1967年4月下旬頃から発熱を主徴とする感冒様患者の発生が大村市内に散見され、5月初めには同市内の某保育園に髄膜炎症状を呈する疾患が発生するに及んで一般の注意をひくに至った。その後患者の発生は園児、学童更らに幼児に波及し、5月下旬に流行の山をなして次第に患者は減少した。一方同じような疾患が長崎市内にも散見され6月下旬から次第に患者数を増し、7月初旬に流行の山をなして漸減した。これらの2つの流行例で36名から73検体を得て47件からウイルスが分離され、患者別では36名中22名にウイルスが検出され、検査し得た対血清のほとんどすべてに当該

分離ウイルスに対する中和抗体が上昇していた。本ウイルスは同定の結果 echo 9 ウイルスであったが、Fig. 3 に示されたように随伴症状としての発疹症例が従来の報告と異なつて少数例であることが注目された。一般に発疹は年令の増加と共に出現しなくなることが Kibrick et al. (1958) によって述べられている今回の大村、長崎両地区での流行で患児の年令は10才以下で1～2才及び5～6才が中心であることから特にこれまでの流行例に比して例外ではない。しかし発疹を欠くという今回の流行例は分離ウイルスそのものに要因を帰すべきかどうかは明らかでない。

結

1967年5月から8月にかけて大村市及び長崎市の両地区に起つた echo 9 ウイルスによる aseptic meningitis の流行について述べ、今回の流行例では特に髄伴症状としての発疹を欠いていたことが注目された。

文

- 1) **Frothingham, T. E.** : ECHO virus type 9 associated with three cases simulating meningococcemia. *New. Engl. J. Med.* **259**(10) : 482-483, 1958.
- 2) **川名林治**. 岩手県における Coxsackie, Echo-virus の年令別抗体分布, 日細菌誌, **19**(9) : 341-342, 1964.
- 3) **Kibrick, S. and Enders, J. F.** : Disease due to ECHO virus type 9 in Massachusetts, 1958. *New. Engl. J. Med.* **259**(10) : 482-483, 1958.
- 4) **Nihoul, E., Quersin-Thirty L. and Weynants, A.** : ECHO virus type 9 as agent responsible for important outbreak of aseptic meningitis in Belgium. *Amer. J. Hyg.* **66** : 102-118, 1957.
- 5) **Prince, J. T., St. Geme, J. W. and Scherer,**

語

稿を終るに当たりサル腎細胞を分与下さいました化学及び血清療法研究所の野中実男博士に厚く御礼申し上げます。また御校閲を賜りました林薫助教授に心から感謝いたします。

献

- W. F.**, ECHO-9 virus Exanthema. *J. A. M. A.* **167** : 691-696, 1958.
- 6) **Revers, Horsfall** : Viral and Rickettsial Disease of man. p. 552-554, 1959, Lippincott Co. Philadelphia, Montreal.
- 7) **Shingu, M., Honda, M., Sonoda, I., Nakagawa, Y., Tasaki, K., Deguchi, M. Shingu, K. and Shingu, T.** : ECHO virus type 9, meningitis epidemic in Kyushu during the summer of 1967. *Kurume Med. J.* **15**(1) : 21-32, 1968.
- 8) **新宮政一** : 九州の entero. 日伝染会誌, **38**(9) : 319-326, 1964.
- 9) **Tyrell, D. A. J. and Snell, B.** : Recovery of virus from cases of epidemic exanthem associated with meningitis. *Lancet*, **2** : 1028, 1956.