

長崎市及び大村市における Coxsackie A2 Virus 感染症の流行例

林 薫・松尾 幸子・明石 光伸

長崎大学熱帯医学研究所ウイルス学部門 (主任: 林 薫 教授)

出口 雅 経

大村市出口小児科医院

里見 正 義

長崎市里見小児科医院

(Received for Publication May 29, 1973)

Epidemic of Febrile Illness Caused by Coxsackie A2 Virus in Nagasaki and Omura City, Nagasaki, Japan in 1972.

Kaoru HAYASHI, Sachiko MATSUO, Mitsunobu AKASHI

*Department of Virology, Institute for Tropical Medicine,
Nagasaki University*

(Director: Prof. Dr. K. Hayashi)

Masatsune Deguchi

Clinic for Pediatrics in Omura City, Nagasaki

Masayoshi SATOMI

Clinic for Pediatrics in Nagasaki City, Nagasaki,

Abstract

An epidemic of febrile illness, which main clinical picture was observed only fever and slight laryngitis without other sever sign, among infancy and children was occurred in Nagasaki and Omura city, Nagasaki prefecture, Japan, during July in 1972. The virus isolation was performed by intracerebrally and intramuscularly

* 長崎大学熱帯医学研究所業績 第673号

injection of 0.02 ml of supernatant of samples centrifuged at 10,000 rpm for 20 minutes at 4°C into suckling mice. Thirty strains from 43 samples of throat swab collected from 24 cases in Nagasaki city and 19 cases in Omura city, and 19 strains from 24 samples of faces collected from 24 cases in Nagasaki city were isolated. Representative 17 of 49 strains isolated were neutralized by the method of intramuscularly injection into suckling mice with the antiserum against standard strain of Coxsackie A2 virus. The antigen of 4 strains isolated for complement fixation test was prepared from supernatant centrifuged the emulsion made from infected suckling mice muscle. The complement fixing antibody rising was demonstrated in paired sera of 24 cases. It was concluded that an epidemic of febrile illness occurred in Nagasaki and Omura city was caused by Coxsackie A2 virus.

は じ め に

小児の急性熱性疾患に関連の深い virus として、Polio virus, ECHO virus, Coxsackie virus, Adenovirus 及び Respiratory syncytial (RS) virus などが挙げられる。Polio virus は弱毒生 virus vaccine の普及後、急速に陰をひそめ、今日では野生株はほとんど検出されない。RS virus は乳幼児の下気道疾患特に毛細管炎症状を示すことが知られ、かつ本ウイルスは幼児期にほとんど感染し抗体をもつことも明かにされている。抗原的に多くの型をもつ ECHO virus, Coxsackie virus, Adeno-

virus は臨床的には無菌性髄膜炎、発疹症、ヘルプアングーナ、上気道疾患など共通の臨床症状を示し、RS virus の場合より多様である。しかも、時には軽症とはいえ麻痺を伴うことも起るので決して軽視することは出来ない。吾々は、当部門ウイルス病診断センターを通して長崎地方における上記 virus の動きを監視し、しばしば報告してきたが、今回は 1972年7月に時を同じくして長崎市及び大村市に発生した幼児の熱性疾患が Coxsackie virus A2 であることを確認したので、その概要を報告する。

実験材料と実験方法

検体の採取： 長崎市内里見小児科及び大村市内出口小児科を訪れた患者の急性期のものから咽頭ぬぐい液及び糞便を採取し、2 ml の分離用 Hanks 液に浸し、それぞれドライアイスで凍結して運搬し、実験に供するまで -70°C に保存した。また、発病3日以内の急性期血清と発病 14日後の回復期血清を採取し -20°C に保存した。

ウイルスの分離： 咽頭ぬぐい液及び糞便を分離用 Hanks 液とよく混合し、トミー精工社製冷凍遠心機で 4°C, 10,000 rpm 20分間遠心した上清を生後 48 時間以内の哺乳マウスの脳内及び筋肉内に 0.02 ml を接種した。麻痺を来たした哺乳マウスの脳乳剤及び

筋肉乳剤を 4°C, 10,000 rpm 20分間遠心した上清をウイルス液として継代材料とした。

分離ウイルスの同定： 国立予防衛生研究所腸内ウイルス部から分与をうけた Coxsackie A 群家兔免疫血清を用い、常法に従って哺乳マウス筋肉内接種法で中和試験を行ない分離ウイルスの同定を行なった。

補体結合反応： 分離ウイルスの 0.02 ml を哺乳マウスの筋肉内に接種し麻痺を来たしたものの筋肉乳剤を作成し、これに 1/2 量の割合に Trichlorotrifluoroethan を加え十分に振盪し、4°C, 30分間放置した後、3,000 rpm 20分間遠心した上清を抗原として、microtiter 法で補体結合反応を行った。

成 績 と 考 察

患者発生状況： 1972年7月上旬から長崎市内及び大村市内ともほとんど同時に発熱を主徴とした感冒様症状を示す疾患が流行しはじめ、7月中旬には長崎市内里見小児科及び大村市内出口小児科を訪れた患児の数は最高に達した。流行は7月下旬には一応終息した。

患児の年齢は Table 1 及び Table 2 に示されるように1才前後に集中し、5才及び7才の患児がそれぞれ1名ずつみられたように高年齢層の罹患はまれであった。発熱は 39°C 前後が2日ないし3日継続し以後緩解したものが多く、まれに 38°C 前後が7日間続いたものがあつた。長崎市内及び大村市内の流行とも、患児はヘルパンギーナの咽頭所見はみられず、軽度の発赤を示したものがほとんどであった。

virus の分離と抗体調査： 長崎市内で発生し里見

小児科を訪れた患児24名の咽頭ぬぐい液及び糞便について、大村市内では出口小児科を訪れた患児のうち19名の咽頭ぬぐい液について、哺乳マウス脳内接種法と筋肉内接種法とで virus の分離を試みた。virus の分離材料はすべて発病後2日以内に採取したものである。Table 3 及び Table 4 に示されるように、長崎市内の患児 24名の咽頭ぬぐい液から 20株 (20名から)、糞便からは19株 (19名から)、また大村市内の患児 19名の咽頭ぬぐい液から 10株 (10名から) の virus が分離された。哺乳マウスはすべて弛緩性麻痺をもって発症し遂には斃死した。国立予防衛生研究所腸内ウイルス部から分与をうけた抗 coxsackie virus A1, A2, A3, A4, A5, A6, A8 及び A10 家兔免疫血清を用い哺乳マウス筋肉内接種法で分離株の中和試験を行った。その結果、長崎市内の患児からの分離

Table 1. Outbreak of febrile illness in Nagasaki City and their clinical pictures

| Patient No. | Age Y/M | Sex | Onset of illness | Temperature C° | Duration of fever (day) | Pharyngeal flush |
|-------------|---------|-----|------------------|----------------|-------------------------|------------------|
| S 1 | 2/0 | F | 9, July | 38.2 | 2 | + |
| S 2 | 2/1 | F | 10, July | 39.0 | 1 | ++ |
| S 3 | 1/4 | M | 10, July | 39.0 | 2 | ++ |
| S 4 | 0/10 | F | 10, July | 39.0 | 4 | +++ |
| S 5 | 1/10 | F | 7, July | 38.6 | 1 | + |
| S 6 | 1/1 | M | 11, July | 38.0 | 2 | + |
| S 7 | 7/4 | M | 9, July | 38.8 | 3 | ++ |
| S 8 | 1/0 | M | 12, July | 39.5 | 2 | + |
| S 9 | 1/7 | F | 10, July | 37.8 | 2 | ++ |
| S 10 | 1/1 | F | 11, July | 38.4 | 2 | + |
| S 11 | 0/4 | M | 12, July | 38.4 | 2 | + |
| S 12 | 1/7 | F | 10, July | 37.6 | 1 | + |
| S 13 | 1/0 | M | 10, July | 40.0 | 3 | ++ |
| S 14 | 1/7 | M | 15, July | 39.0 | 3 | + |
| S 15 | 0/6 | M | 14, July | 39.0 | 1 | + |
| S 16 | 0/9 | M | 18, July | 38.0 | 1 | + |
| S 17 | 1/2 | M | 18, July | - | - | + |
| S 18 | 1/3 | M | 18, July | - | - | + |
| S 19 | 0/7 | M | 24, July | 39.3 | 3 | ++ |
| S 20 | 1/9 | F | 22, July | 38.0 | 2 | ++ |
| S 21 | 0/8 | M | 25, July | 38.8 | 2 | + |
| S 22 | 5/5 | F | 22, July | 39.2 | 1 | + |
| S 23 | 1/2 | M | 28, July | 38.6 | 1 | + |
| S 24 | 0/6 | F | 22, July | 38.0 | 4 | + |

株, S1T, S1F, S4T, S4F, S8T, S8F, S15T, S15F, S16T, S16F, S21T, S21F, 大村市内の患児からの分離株, D1T, D3T, D4T, D7T, D13T, D17T (T……咽頭ぬぐい液からの分離株, F……糞便からの分離株を意味する) の 18 株はそれぞれ抗 Cocksackie A2 virus 家兎免疫血清でよく中和され, 他の抗血清では中和されず, 分離株は Cocksackie A2 virus と同定された。

患児からの対血清は大村市内の 25 例のみから得られ, 長崎市内の患児からは得られなかったが, S1 T, S4 F, D4 T 及び D7 T の分離株を抗原として補体結合反応を行った。Table 4 にみるように, D22 の 1 例を除き他の 24 例はすべて抗体の上昇を認めることが出来る。大村市内に発生した患児の対血清が長崎市内の患児から分離した S1 T 及び S4 F の両株によく感応していることは両地区に流行した株は抗原的

に極めて近似していることも推定出来る。

Cocksackie A2 virus 感染症の臨床像は Table 5 に示したようであるが, Dullendorf, and Sickles (1948) が polio 様麻痺患者から本 virus を分離したのに始まり, Sabin (1960) や Gear (1962), は急性熱性発疹症, Meyer, Johnson et al. (1960), Lennette, Magoffin et al. (1962) や Gear (1962) は髄膜炎や麻痺症状を呈した患者から本 virus を分離し, 乳幼時期における本 Virus による感染を警告した。我国では, 早くも, 横田 (1956) が 1955 年, 東京地方で流行した herpangina が Cocksackie A2 及び A5 virus によるものであることを記載したが, その後, 1964 年, 1967 年, 1968 年 及び 1969 年と引続いて Cocksackie A2 virus による herpangina の散发や流行が 神奈川県及び神戸市に発生した。森次 (1965) は 1964 年 川崎市の健康児から Cocksackie

Table. 2. Outbreak of febrile illness in Omura city and their clinical pictures

| Patient No. | Age Y/M | Sex F | Onset of illness | Temperature C° | Duration of fever (day) | Pharyngeal Flush |
|-------------|---------|-------|------------------|----------------|-------------------------|------------------|
| D 1 | 1/2 | F | 14, July | 38.9 | 2 | ± |
| D 2 | 2/2 | F | 13, July | 39.4 | 3 | + |
| D 3 | 1/9 | M | 13, July | 38.4 | 2 | - |
| D 4 | 2/1 | M | 13, July | 38.3 | 2 | - |
| D 5 | 1/3 | F | 13, July | 38.6 | 2 | - |
| D 6 | 0/1 | F | 13, July | 38.9 | 6 | + |
| D 7 | 1/0 | M | 14, July | 38.0 | 7 | + |
| D 8 | 1/8 | M | 13, July | 38.6 | 2 | - |
| D 9 | 2/8 | F | 14, July | 38.2 | 2 | + |
| D 10 | 2/0 | M | 14, July | 37.6 | 1 | - |
| D 11 | 0/9 | F | 14, July | 37.8 | 3 | + |
| D 12 | 2/3 | M | 14, July | 38.2 | 1 | - |
| D 13 | 1/0 | F | 16, July | 38.8 | 4 | + |
| D 14 | 1/6 | F | 14, July | 38.5 | 3 | + |
| D 15 | 0/11 | M | 16, July | 38.7 | 9 | + |
| D 16 | 1/6 | M | 15, July | 38.4 | 3 | + |
| D 17 | 0/9 | M | 14, July | 38.2 | 6 | + |
| D 18 | 3/3 | M | 12, July | 38.7 | 3 | + |
| D 19 | 0/11 | M | 13, July | no feber | | - |
| D 20 | 0/5 | F | 17, July | 37.6 | 1 | - |
| D 21 | 2/4 | M | 13, July | no feber | | - |
| D 22 | 0/3 | F | 13, July | no feber | | - |
| D 23 | 1/0 | F | 13, July | 37.2 | 1 | - |
| D 24 | 2/5 | F | 18, July | 39.7 | 2 | + |
| D 25 | 2/4 | F | 17, July | 38.8 | 2 | + |

A2 virus 7 株を分離すると共に北海道から送附された検体から 2 株の Coxsackie A2 virus を分離し、そのうち 1 株は麻痺患児から分離されたものであるという。一般に Coxsackie A2 virus 感染の臨床像は上記のようにやや重症のように記載されているが、森次 (1965) による健康児からの本 virus の分離や今回の吾々の症例のように単に発熱を主徴とし軽度の咽頭所見を伴う場合や発熱をほとんど欠く例もあることが考慮されねばならぬ。浜本 (1961) によると 1953 年、岡山及び高根の両地方の小児の Coxsackie A2 virus に対する血清中和抗体の保有率は 70%ないし 90%にも及び、乳幼児の抗体保有率はその大部分を占めていることから、本 virus の分布は以外に広いことを暗

示している。長崎市内及び大村市内に発生した発熱症状の流行は、それがたまたま調査の対象となって病原診断が可能であったが、Coxsackie A2 virus 感染症が流行の形をとらないで、かつ症状も軽微で医師を訪れなかったり、或いは気付かれずに経過したりする場合も予想され、いずれにしても本 virus の分布は以外に広く、幼児、小児期における感染の頻度が高いことが推定されるわけである。

我国における Coxsackie A 群 virus の分布：参考までに我国に検出される Coxsackie A 群 virus を Table 6 に掲げた。前述のように、Coxsackie A2 virus は九州地方にも分布することが判かったが、Coxsackie A4, A5, A9 及び A16 も検出されてい

Table 3. Onset of illness and virus isolation from patients in Nagasaki city

| Patients | | | Onset of illness | Collect of Sample | Samples | |
|----------|------------|-----|------------------|-------------------|-------------|--------|
| No. | age Y/M | Sex | | | Throat Swab | Faeces |
| S 1 | 2/0 | F | 9, July | 11, July | + (3) | + (4) |
| S 2 | 2/1 | F | 10, July | 11, July | + (3) | - |
| S 3 | 1/4 | M | 10, July | 11, July | + (3) | + (3) |
| S 4 | 0/10 | F | 10, July | 11, July | + (4) | + (4) |
| S 5 | 1/10 | F | 7, July | 11, July | + (5) | + (4) |
| S 6 | 1/1 | M | 11, July | 11, July | + (3) | + (4) |
| ※S 7 | 7/4 | M | 9, July | 12, July | + (9) | + (6) |
| S 8 | 1/0 | M | 12, July | 13, July | + (3) | + (3) |
| S 9 | 1/7 | F | 10, July | 12, July | + (3) | + (4) |
| S 10 | 1/1 | F | 11, July | 11, July | + (2) | + (4) |
| S 11 | 0/4 | M | 12, July | 13, July | + (2) | + (3) |
| S 12 | 1/7 | F | 10, July | 11, July | + (2) | + (3) |
| S 13 | 1/0 | M | 10, July | 12, July | + (5) | + (3) |
| S 14 | 0/7 | M | 15, July | 17, July | - | + (6) |
| S 15 | 0/6 | M | 14, July | 15, July | + (3) | + (3) |
| S 16 | 0/9 | M | 18, July | 19, July | + (3) | + (3) |
| S 17 | 1/1 | M | 18, July | 18, July | + (4) | - |
| S 18 | 1/3 | M | 18, July | 18, July | - | - |
| S 19 | 0/7 | M | 24, July | 26, July | - | - |
| S 20 | 1/9 | F | 22, July | 24, July | + (8) | + (6) |
| S 21 | 0/8 | M | 25, July | 26, July | + (8) | + (7) |
| S 22 | 5/5 | F | 22, July | 24, July | + (3) | + (3) |
| S 23 | 1/2 | M | 28, July | 28, July | + (3) | + (4) |
| S 24 | 0/6 | F | 22, July | 24, July | - | - |
| Total | | | | | 20 | 19 |

In the column of age and sex, Y, M, F, and M show year, month, female, and male respectively. Virus isolation was performed by inoculation of samples into Suckling mice intracerebrally or intramuscularly, and number in parenthesis shows the lethal-day.

The case of S7(※) was having arise of antibody against Coxsackie A2 antigen.

る。Coxsackie A6, A8 及び A10 は本州に検出され九州地区には未だみられないが、詳細な調査を続ける

ことよって、これらの型も見出されるものである。

Table 4. Onset of illness and virus isolation from patients in Omura city and antibody rising in their

| No. | Patient | | Onset of illness | Collect of Sample | Throat Swab | Antibodies against | |
|-------|---------|-----|------------------|-------------------|-------------|--------------------|------------|
| | age Y/M | Sex | | | | Nagasaki S4 | Omura D4 |
| D 1 | 1/2 | F | 14, July | 14, July | + (7) | < 4 → 8 | not tested |
| D 2 | 2/2 | F | 13, July | 14, July | + (4) | < 4 16 | not tested |
| D 3 | 1/9 | M | 13, July | 14, July | + (3) | < 4 32 | not tested |
| D 4 | 2/2 | M | 13, July | 14, July | + (7) | < 4 64 | not tested |
| D 5 | 1/3 | F | 13, July | 14, July | - | < 4 32 | not tested |
| D 6 | -/11 | F | 13, July | 14, July | - | < 4 128 | < 4 → 64 |
| D 7 | 1/- | M | 14, July | 14, July | + (7) | < 4 16 | < 4 4 |
| D 8 | 1/8 | M | 13, July | 14, July | - | < 4 32 | < 4 < 4 |
| D 9 | 2/8 | F | 14, July | 14, July | - | < 4 128 | < 4 32 |
| D 10 | 2/- | M | 14, July | 14, July | + (4) | < 4 64 | < 4 32 |
| D 11 | -/9 | F | 14, July | 14, July | - | < 4 4 | < 4 4 |
| D 12 | 2/3 | M | 14, July | 14, July | - | < 4 64 | < 4 16 |
| D 13 | 1/- | F | 16, July | 16, July | - | < 4 16 | < 4 < 4 |
| D 14 | 1/6 | F | 14, July | 15, July | + (5) | < 4 16 | < 4 4 |
| D 15 | -/11 | M | 16, July | 17, July | + (4) | < 4 32 | < 4 8 |
| D 16 | 1/6 | M | 15, July | 15, July | + (7) | < 4 16 | < 4 4 |
| D 17 | -/9 | M | 14, July | 15, July | - | < 4 16 | < 4 16 |
| D 18 | 3/3 | M | 12, July | 14, July | + (6) | < 4 64 | < 4 64 |
| D 19 | -/11 | F | 13, July | no | - | < 4 16 | < 4 16 |
| D 20 | -/5 | F | 17, July | no | - | < 4 8 | < 4 8 |
| D 21 | 2/4 | M | 13, July | no | - | < 4 16 | < 4 32 |
| D 22 | -/3 | F | 13, July | no | - | < 4 < 4 | < 4 < 4 |
| D 23 | 1/- | F | 14, July | no | - | < 4 32 | < 4 64 |
| D 24 | 2/5 | F | 13, July | no | - | < 4 128 | < 4 64 |
| D 35 | 2/4 | F | 11, July | no | - | < 4 32 | < 4 32 |
| Total | | | | | 10 | 24/25 | 18/20 |

Table 5. Clinical features of Coxsackie A2 infection

| |
|----------------------------|
| Aseptic meningitis |
| Paralysis, Encephalitis |
| Exanthem |
| Herpangina |
| Upper-respiratory diseases |

む す び

1972年7月、長崎市内及び大村市内にほとんど同じ時期に乳幼児の発熱疾患が流行し、Coxsackie A2 virus に起因することを推定した。九州地方にも本

Virus の存在が確認され、本 virus は全国的に広く分布すると考えられた。

Table 6. Distribution of Coxsackie viruses in Japan (WHO Report)

| Cox. virus type | Clinical symptoms | Outbreak of patients | Places |
|-----------------|--------------------------|----------------------|---|
| type A2 | Herpangina | epidemic | Kawasaki, Hokkaido (1964) Kanagawa (1967) (1968) (1969) (1972) <i>Nagasaki (1972)</i> |
| | URI | sporadic | Kobe (1968) Aichi (1972) |
| type A4 | Meningitis | sporadic | Aichi, Hokkaido, Ehime (1966) |
| | URI | epidemic | Kanagawa (1966) |
| | Herpangina | sporadic | Toyama (1968), Miyagi (1966) <i>Nagasaki (1970)</i> |
| type A5 | Herpangina | epidemic | Kanagawa (1967) (1969) |
| | HFMD | epidemic | Fukuoka (1968), Hokkaido, Kanagawa, Saitama (1970) <i>Nagasaki (1970)</i> |
| type A6 | URI | | |
| | Herpangina Herpangina | epidemic sporadic | Tokyo (1965) Hokkaido (1965) |
| type A8 | Herpangina | epidemic | Kanagawa (197) |
| type A9 | Fever | sporadic | Tokyo (1965, 1970), Miyagi (1965) Kanagawa (1965) (1968) |
| | Exanthema | sporadic | Tokyo (1969), <i>Nagasaki (1968)</i> |
| | Meningitis | sporadic | Iwate, Kanagawa, Ehime (1966) Osaka (1967), Shizuoka (1968) Aichi (1969) |
| type A10 | Herpangina | sporadic | Kyoto (1965), (1969), Kanagawa (1969) |
| type A16 | Vesicles | sporadic | Osaka (1967), Kobe, Tokyo (1966) Saitama (1966) |
| | HFMD | epidemic | Shizuoka (1967), <i>Nagasaki (1968)</i> Hokkaido, Miyagi, Fukushima, Tokyo, Kanagawa, et al. (1970) <i>Nagasaki (1970)</i> |

本実験の遂行に当っては当部門ウイルス病診断センターの松永繁子嬢に負うところ大であり感謝の意を表します。

参 考 文 献

1) Duldorf, G. and Sickles, G. M. : An unidentified filtrable agent isolated from faces of children with paralysis. *Science*, 108 : 61-65, 1948

2) 福見秀雄, 横田 強 : Coxsackie virus 病, 病原学的研究. *日本医事新報*, 1455 : 860-871, 1852.

3) Gear, J. : Coxsackie virus infections in

south africa. *Yale J. Biol., Med.*, 34 : 289-292, 1962 2 : 676-678, 1961

4) 浜本英次, 喜多村勇, 谷川慧三, 佐藤彰男 : 松山市, 岡山市における漿液性髄膜炎についてのウイルス学的疫学的研究. *小児科* 2 : 676-678, 1961.

5) Lennehe, E. H., Magoffin, R. C. and Knouf, E. G. : Viral central nervous system

disease. An etiological study conducted at the Los Angeles country general hospital. J. Amer. Med. Ass., 179 : 687-695, 1962

6) Meyer, H. M., Johnson, R. T., Carwford, I. P., Dascomb, M. E. and Rogers, H. G. : General nervous system syndromes of viral etiology. A study of 713 cases. Amer. J. Med. Ass., 29 : 334-347, 1960

7) 森次保雄 : Enterovirus の分離状況, 小児科診療, 28 : 1028-1037, 1965.

8) Parrott, R. H. : The clinical importance of group A coxsackie viruses. Ann. N. Y. Acad. Sci., 67 : 230-240, 1957

9) Sabin, A. B. : Role of ECHO viruses in human disease in viral infections of infancy and childhood. pp. 78-100, Hoeber-Harpes, N. Y. 1960

10) 横田 強 : 日本における coxsackie virus の型分布, ウイルス, 6 : 461-471, 1956.