1984年～1986年に新潟県西蒲原郡を中心にその周辺で流行した無菌性髄膜炎について

阿部　昭也・高木るみ子・藤村　陽子・根津ヒロ子

1　はじめに

エンテロウイルスによる感染症は夏季に発生が多くみられ，軽い上気道疾患ないしは熱性疾患から，手足口病，ヘルパンギーナおよび無菌性髄膜炎まで種々の症状を示す．起因ウイルスも多型性で，コクサッキーウイルスやエコーウイルスによる無菌性髄膜炎の流行をしばしばみることがある．これまで我が国ではコクサッキーB5（CB5）型，エコー4（E4）型，エコー6（E6）型，エコー9（E9）型，エコー11（E11）型，およびエコー30（E30）型ウイルスによる全国的流行がみられている[1-3]．

我々は感染症サーベイランス事業の一環として，無菌性髄膜炎患者からのウイルス学的検索を実施しているが，昭和59年から61年の3ケ年に県立吉田病院小児科で無菌性髄膜炎と診断された患者の検体からのウイルス分離と，昭和59年に患者発生地域およびその周辺地域の小児を対象に行った疫学的調査成績について報告する．

2　材料および方法

1）ウイルス分離材料

昭和59年の患者72人中髄液70検体，糞便68検体，昭和60年の患者176人中髄液167検体，糞便166検体，および昭和61年の患者55人中髄液41検体，糞便52検体のそれぞれ発病2～3日以内に採取したものを分離材料とした．

2）分離方法[4-5]

ウイルス分離には組織培養細胞（HeLa細胞，MA104細胞）を用い，細胞の継代培養およびウイルス分離法は常法により行ったが，ウイルス分離に際しては，従来のチューブ法に代り，FALCONの組織培養用24穴平底プレートを使用して分離作業の省力化を計った．すなわち，1検体あたり2穴の単層培養細胞に処理検体を，0.2 mlずつ接種して，36℃炭酸ガスインキュベーターで静置培養した．細胞変性効果（CPE）を指標に，ほぼ14日間観察しCPの出現したものはさらに継代を重ね同定型別に用いた．同定にはエンテロウイルス同定用プール血清（国立予防衛生研究所分与），または単一血清（デンカ生研製）を用い，マイクロ法による中和試験により行った．

3　成　　績

1）ウイルス分離同定成績

表-1　年別，月別ウイルス分離成績

月	昭和59年					昭和60年			昭和61年					
	患者数	分離数	ウイルス型別			患者数	分離数	ウイルス型別	患者数	分離数	ウイルス型別			
			CA9型	CB5型	E9型			E9型			CA9型	CB1型	CB2型	E7型
1						1			2					
2									1					
3	1								1					
4	1					4								
5						3			2					
6	1					6	2	2	4					
7	1	1	1			44	35	35	14	8				8
8	8	5	3	1	1	45	24	24	16	6	1	1	2	2
9	29	18	7	11		18	6	6	12	6	4			2
10	18	14	6	3	5	10	5	5	2					
11	10	4	4			34	6	6	3	2	2			
12	3	1			1	11			1	1	1			
計（%）	72	43（59.7）	21（48.8）	15（34.9）	7（16.3）	176	78（44.3）	78（100）	58	23（39.7）	8（34.8）	1（4.4）	2（8.7）	12（52.2）

昭和59年1月～61年12月までの月別ウイルス分離成績を表1に示したが，同一患者で髄液，糞便ともにウイルス分離陽性の場合は，髄液の成績を計上した．

昭和59年は43株（59.3％）のウイルスが分離され，同定型別の結果，ＣＡ９型21株（48.8％），ＣＢ５型15株（34.9％），およびＥ９型７株（16.3％）のウイルスが同定された．月別の分離数は患者の最も多かった９月に18株，ついで10月14株であった．同定された３つの型のうち，ＣＡ９型は７～11月の間毎月検出され，ＣＢ５型は９月に集中し，Ｅ９型は８，10，12月にそれぞれ検出された．

昭和60年は78株（44.3％）のウイルスが分離され，同定型別の結果，全株がＥ９型であった．月別では７，８月に59株と集中し，大半を占めた．

昭和61年は20株（36.4％）のウイルスが分離され，Ｅ７型11株（55.0％），ＣＡ９型６株（30.0％），ＣＢ２型２株（10.0％），およびＣＢ１型１株（5.0％）に型別され，月別のウイルス分離数は７，８，９月に集中した．

検体別ウイルス分離成績を表2に示したが，昭和59年では髄液70検体からＣＡ９型14株，ＣＢ５型10株，Ｅ９型６株で，糞便68検体からはＣＡ９型７株，ＣＢ５型５株，Ｅ９型１株であった．昭和60年は髄液167検体からＥ９型18株，糞便166検体から同じくＥ９型60株分離された．昭和61年は髄液42検体からＣＡ９型２株，Ｅ７型１株，および糞便52検体からＣＡ９型６株，ＣＢ１型１株，ＣＢ２型２株，Ｅ７型11株がそれぞれ分離された．

２）患者の発生状況

無菌性髄膜炎患者の年別，月別，年齢別および性別の発性状況を表３，図１に示した．従来から無菌性髄膜炎は夏季（７～８月）に流行すると云われているが，昭和59年は９月～11月に57人（79.1％）と秋季に多発する傾

表-3　年別，月別患者発生数

年　月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	計
昭和59年			1	1		1	1	8	29	18	10	3	72
昭和60年	1			4	3	6	44	45	18	10	34	11	176
昭和61年	2	1	1		2	4	14	16	12	2	3	1	58
計	3	1	2	5	5	11	59	69	59	30	47	15	306

表-2　年別，検体別ウイルス分離成績

年	検体別	検査数	分離同定ウイルス						計
			ＣＡ９型	ＣＢ１型	ＣＢ２型	ＣＢ５型	Ｅ７型	Ｅ９型	
59	髄液	70	14			10		6	30
	糞便	68	7			5		1	13
60	髄液	167						18	18
	糞便	166						60	60
61	髄液	42	2				1		3
	糞便	52	6	1	2		11		20
計（％）		565	29（5.1）	1（0.2）	2（0.4）	15（2.7）	12（2.1）	85（15.0）	144（25.5）

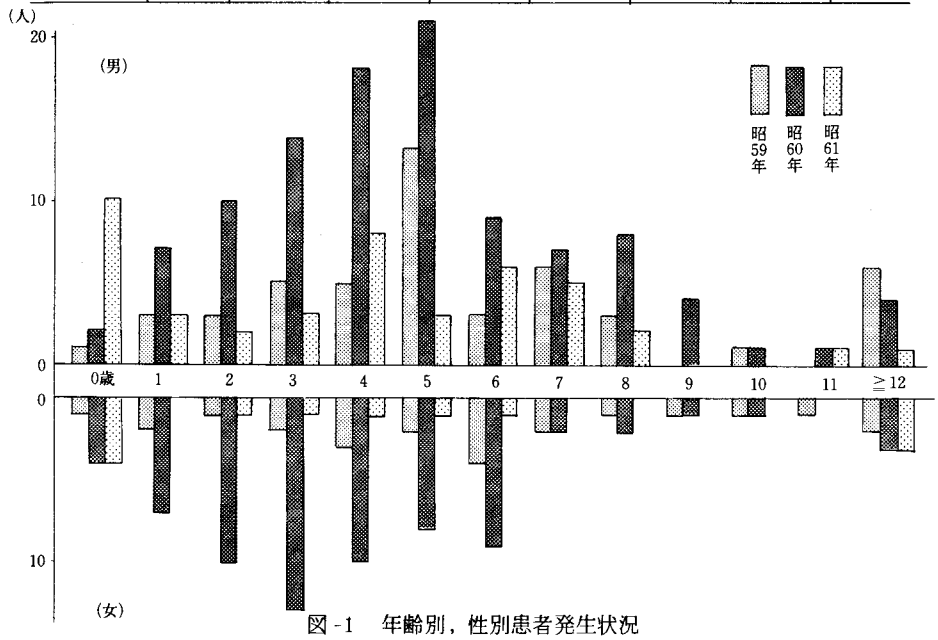

図-1　年齢別，性別患者発生状況

向がみられた．昭和60年は前年の約2.5倍176人の患者発生をみたが，7～9月の3ケ月間に107人（60.8％），と全体の2/3を占め，無菌性髄膜炎特有の夏季に流行する発生様相を示した．昭和61年の患者発生は，前年の約1/3の58人と減少し，発生月は前年同様7月～9月にかけて42人と集中し，全体の70％を占めた．

年齢別では全体に2歳～6歳台に集中し，なかでも，3歳から5歳台が全体の80％を占め，幼児に多発する傾向がみられた．

無菌性髄膜炎の性別の罹患比率は，従来から男女比は2：1と云われているが，今回の流行事例をみると，昭和59年の男女比は49人対23人でほぼ2：1，昭和60年は男子106人対女子70人で1.5：1，および昭和61年は男子44人対女子12人3.6：1で，3ケ年の平均男女比は，2.4：1と一般的に云われている男女比率とほぼ一致した．

表-4　無菌性髄膜炎患者の臨床症状

年 ＼ 症状		発熱	おう吐	頭痛	項部硬直	腹部症状	感冒症状	けいれん	発疹
昭59	47	47	30	34	20	2	18	1	1
	%	100.0	63.8	72.3	42.6	4.3	38.3	2.1	2.1
昭60	128	128	106	95	56	26	17	2	0
	%	100.0	82.8	74.2	43.8	20.3	13.3	1.6	0.0

3）臨床症状

昭和59年，60年の2ケ年にわたり，臨床症状の明記された175人の患者について調査集計した結果を表4に示した．無菌性髄膜炎に特有の症状として，発熱は全例にみられ，頭痛（72.3，74.2％），嘔吐（63.8，82.8％），項部硬直（42.6，43.8％）などがみられた．その他風邪様症状の咽頭発赤，咳（38.3，13.3％），腹部症状として下痢，腹痛（4.3，20.3％）およびけいれん（2.1，1.6％）がそれぞれみられた．

4）保育園児および小学校児童の疫学調査成績

昭和59年に流行地域周辺における無菌性髄膜炎の侵淫度をみるため，患者発生の多くみられた寺泊町，弥彦村および月潟村の保育園児と小学校児童411人を対象に，7月から11月にかけてアンケート調査を実施した．表5に示すように有症者は156人（38.0％）であったが，それらのうち，流行性耳下腺炎と診断された人を除いた有熱者100人の自覚症状について集計した．発熱では最高体温39℃以上の高熱者は36人でかなり多くみられた．有熱期間は2日以内が40人，3～5日間が37人，6日以上が13人と長期間持続する傾向があった．さらに無菌性髄膜炎の症状に多くみられる頭痛，嘔吐・嘔気および項部硬直を有した人がみられたことから髄膜炎症状を呈した

表-5　保育園児，小学校児童のアンケート調査結果(1)

（％）

調査施設	調査数	有症者	発熱者	最高体温				有熱期間						
				37℃	38	39	＞40	1	2	3	4	5	＞6	不明
寺泊町野積保育園	52	13	8	2	3	2	1	1			1		2	4
寺泊町野積小学校	108	28	18	2	9	7		4		5	3		3	3
小　計	160	41 (25.6)	26 (16.3)	4	12	9	1	5		5	4		5	7
弥彦村弥彦保育園	99	42 (42.4)	32 (32.3)	3	16	10	3	7	6	6	6	2	5	
月潟村月潟保育園	152	73 (48.0)	42 (27.6)	6	23	11	2	12	10	11		3	3	3
合　計	411	156 (38.0)	100 (24.3)	13	51	30	6	24	16	22	10	5	13	10

表-6　有熱者のアンケート調査結果(2)

調査施設	調査数(発熱者)	自覚症状										
		頭痛	嘔吐嘔気	項部硬直	筋肉痛関節痛	腹痛	下痢	咽頭痛	咳	鼻汁	発疹	食欲減退
寺泊町野積保育園	8	2	3	0	0	2	2	2	2	1	0	2
〃　野積小学校	18	11	5	2	3	6	4	7	10	7	0	8
小　計	26	13	8	2	3	8	6	9	12	8	0	10
弥彦村弥彦保育園	32	7	7	3	3	4	4	10	11	7	3	22
月潟村月潟保育園	42	12	16	0	1	9	6	15	20	16	1	19
合　計	100	32	31	5	7	21	16	34	43	31	4	51

人の存在が推定された．また，咽頭痛，咳，鼻汁等の風邪様症状を訴えた人は31～43人，筋肉痛，関節痛は7人および腹痛，下痢等も16～21人みられた．さらに，施設別の有熱者は寺泊町野積保育園，野積小学校で26人（16.3%），弥彦村弥彦保育園で32人（32.3人），月潟村月潟保育園で42人（27.6%）と地域により若干の差はみられたが，エンテロウイルス感染によると推定される有症者がかなり高率に存在する事がうかがわれた．

4　考　　察

無菌性髄膜炎の起因ウイルスの調査は，全国各地の衛生研究所や研究機関で行われ，また，厚生省の感染症サーベイランス事業と併せて解明が進められて来た．過去の我が国における流行例をみると，ＣＢ５型（昭和35～36年），Ｅ４型（昭和39～40年），Ｅ６型（昭和40年），Ｅ９型（昭和42，47年），Ｅ11型（昭和46年），およびエンテロ71型（昭和48年）などがあげられる[1～3]．

本県でも昭和39年にＥ４型による流行発生が新井市，小千谷市はじめ村上，新潟，白根市など広範な地域にみられた[6]．その後さらにＥ６型，Ｅ９型ウイルスによる流行があったが，いずれも単一型のウイルスによる流行例であった．

今回，昭和59年の西蒲原郡吉田町を中心に流行した無菌性髄膜炎は，ＣＡ９，ＣＢ５およびＥ９型の３型のウイルスにより，ほぼ同一時期に広い地域に侵淫したものと思われ，本県としても極めて稀れな流行例であった．この事は家族内感染例からもうかがわれ，兄弟でほぼ同時期に発症した例でも，異なった型の混合感染例が２家族にみられた（表－７）．昭和60年は前年の約2.5倍176人の患者発生をみたが，同定型別の結果，全株Ｅ９型であった．この型は前年の分離数では最も少なかったが，残存し，大きな流行発生となったものと思われる．昭和61年は，患者発生が55人と前年のほぼ1/3程度に減少したが，分離ウイルスはＣＡ９，ＣＢ１，ＣＢ２およびＥ７型と４型の流行がみられた．そのうち，Ｅ７型は全分離株20株中11株分離されたが，この型は61年に全国的に流行したものであり，従って本県にもかなり侵淫したものと推測される．

表-7　同一家族感染例からのウイルス分離成績

患者氏名	年齢	発病月日	分離ウイルス型
石○久○子	7	10月１日	Ｅ９型
石○美○子	1	10月７日	Ｅ９型
長○川○	6	９月10日	(－)
長○川○	4	９月29日	ＣＡ９型
池○香○子	5	９月 ９日	ＣＢ５型
池○久○子	4	９月28日	ＣＡ９型
間○真○	7	９月18日	ＣＡ９型
間○福○	5	９月24日	ＣＢ５型

無菌性髄膜炎の臨床症状は，一般に発熱93～100%，頭痛64～87%，嘔吐50～96%および項部硬直20～80%と云われているが[7～11]，症状は流行ウイルス型によりかなり差がみられる様である．今回の昭和59，60年の２ケ年にわたる患者の臨床症状調査でも，発熱がそれぞれ100%にみられ，さらに頭痛72.3，74.2%，嘔吐63.8，82.8%，および項部硬直が42.6，43.8%と無菌性髄膜炎特有の症状を呈していた．

昭和59年，無菌性髄膜炎患者の発生報告は，西蒲原郡吉田町を中心とした地域に限定され，他地域からの発生報告は殆んどみられなかった．そこで同地域およびその周辺地域の保育園児，小学校児童411人について感染の有無について，アンケートによる健康調査を行なった結果，ほぼ同時期に100人（24.3%）が発熱をみたと答え，そのうち頭痛，嘔吐は31～32人，項部硬直は５人と自覚症状を訴えており，無菌性髄膜炎の感染を疑われた人が30人前後に及んでいた．昭和59年に吉田町を中心に分離されたウイルス型のうち，Ｅ９型ウイルスによる無菌性髄膜炎は，昭和60年には，さらに範囲を拡げ，県北部や県中央部などでも多数見出され，かなりの規模で流行があったものと推測された．

無菌性髄膜炎は，ポリオや日本脳炎等に比較して予後が良好なため，一般に軽視されがちであるが，大規模な流行は社会的影響も無視出来ず，流行の未然防止のためにも，発生情報に対する適切な対応と，さらに流行ウイルスの確認が必要と思われる．

5　結　　論

昭和59年から61年にかけて西蒲原郡を中心に流行した無菌性髄膜炎患者からのウイルス学的検索と，同地域およびその周辺地域の保育園々児，小学校児童に対する疫学的調査から次の結論を得た．

1）昭和59年は９，10月に患者が多発し，同定型別の結果，ＣＡ９，ＣＢ５およびＥ９型ウイルスが分離され，３型のウイルスによる混合流行であった．

2）昭和60年は７，８月に患者が多発し，Ｅ９型ウイルスによる単独流行であった．流行範囲は県北部，県中央部に拡大し，かなり大規模な流行となった．

3）昭和61年の患者発生は前年のほぼ1/3程度に減少したが，ＣＡ９，ＣＢ１，ＣＢ２およびＥ７型ウイルスの混合流行で，このうちＥ７型は全国的に流行した型であり，全体の過半数を占めた．

4）昭和59年，60年の患者175人についての臨床症状

は，一部症状については発現率がやや軽症の様に見受けられたが，全体的には一般に云われている無菌性髄膜炎の症状とほぼ一致した．

5）昭和59年に実施した流行地およびその周辺の保育園児，小学校児童411人を対象に行った健康調査から，無菌性髄膜炎の感染を疑われた人が100人（24.3％）程見い出された．

稿を終るにあたり，検査材料の採取および臨床症状の調査に御協力いただいた県立吉田病院小児科，疫学調査に御協力いただいた巻保健所，与板保健所の関係職員各位，ならびに本調査上の御指導をいただいた芝田充男氏（デンカ生研）に謝意を表します．

参　考　文　献

1）渡辺悌吉：日本医事新報，No.2587，25（1973）．
2）木村三生夫：日本臨床，**35**，2743（1977）．
3）石井慶蔵：無菌性髄膜炎，臨床ウイルス学講義編（甲野他編）講談社，東京，（1978）．
4）多ケ谷勇，原　稔：エンテロウイルス，ウイルス実験学各論，国立予防衛生研究所学友会編，東京
5）コクサッキーA群ウイルスの同定検査法：厚生省レファレンスシステム研究班編
6）庭山清八郎他：新潟医学会雑誌，**79**，18（1965）．
7）太田秀穂：臨床医，**18**，96（1970）．
8）高橋洋三他：小児科臨床，**25**，986（1972）．
9）Akashi M，et al：Tropical Medicine，**17**，143（1975）．
10）西村正明他：小児科臨床，**37**，161（1984）．
11）平本真介他：臨床とウイルス，**12**，187（1984）．