

## 34. 成人におけるエンテロウイルス感染の実態と危険因子の解明

○中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所）

### 【背景・目的】

エンテロウイルス感染症は小児を中心に毎年夏季に流行する。その症状は夏風邪様症状、ヘルパンギーナ、手足口病、無菌性髄膜炎から死亡例まで多岐に渡る。ヒトに感染することが知られているのは 68 種類の血清型であり、エンテロウイルス 71 型 (EV71) やコクサッキーA (CA) 16 型は手足口病の主な原因として、CA2 や CA4 はヘルパンギーナ、エコーウイルス (Echo) やコクサッキーB 型 (CB) は夏風邪や無菌性髄膜炎の原因となることが知られている。成人ではエンテロウイルス感染症は非常に稀であるとされているが、小児において流行が大きい年では成人の発症例の報告がある。そこで、本研究では、成人のエンテロウイルス感染の実態を明らかにし、感染の危険因子について考察することを目的とする。

### 【材料・方法】

対象者は大阪府内のある機関に勤務する成人で、2005 年から 2011 年までの期間に各年 1 回採取し、合計 5 回以上の血清が存在する 37 人とした。ベースライン時調査で自記式質問票にて性別、年齢、子の数、子の年齢等の基礎データを採取した。調査したエンテロウイルス血清型は、2005 年以降大阪府で比較的多く検出された、EV71, Echo18, Echo30, CA4, CA6, CA10, CA16, CB1, CB4, CB5 の合計 10 血清型とした。それぞれのウイルス株は 2009 年から 2011 年の間に大阪府立公衆衛生研究所にて分離されたものを使用した。血清型は中和抗血清を用いた中和法およびエンテロウイルス遺伝子の VP1 領域をターゲットとした RT-PCR 法<sup>1)</sup> およびダイレクトシーケンス法にて同定した。

中和抗体測定は、RD18S 細胞および Vero 細胞を用いて標準法<sup>2)</sup>に従った方法で実施し、対象期間中に抗体価が 8 倍以上上昇した場合を感染と定義した。また、8 倍以上の抗体価を保持している場合に抗体陽性とした。データの解析には Fisher's exact test を用いた。

また、2005 年から 2011 年までの大阪府における血清型別エンテロウイルス検出情報は NESID (感染症サーベイランスシステム) から採取した。

### 【結果】

対象者の特性は表 1 に示す。対象者の年齢の中央値は 49.6 歳 (範囲 : 34.8-60.2 歳) で男性が 20 人 (54.1%) であった。抗体保有状況についてはウイルス血清型ごとに大きく異なっており、概ね 10-20%の抗体保有率である Echo18, Echo30, 30-40%である CA4、50-70%

である CA16、CB4、CB5、CB1、EV71、70-90%である CA6、CA10 に分けられた。また、対象期間中、いずれの血清型においても抗体保有率の変動はほとんどなかった（図 1）。

対象者 37 人中、13 人（35.1%）で調査したウイルス血清型のいずれかに対する感染が確認された。ウイルス血清型別の感染割合は EV71 が 8.1%、Echo18 が 5.4%、CA4 が 13.5%、CA6 が 8.1%、CA10 が 16.2%、CA16 が 13.5%、CB1 が 8.1%、CB4 が 5.4%、CB5 が 5.4% であり、Echo30 の感染者はいなかった。対象期間中にエンテロウイルス感染症の好発年齢の子供（3 歳以下）を持っていた対象者群で EV71、CA6、CA10 および CA16 において好発年齢の子供を持っていなかった対象者群よりも有意（P 値はそれぞれ 0.03、0.03、<0.01、<0.01）に感染者が多かった（表 2）。また、男女間で感染の割合に有意な差はなく、年齢の中央値で 2 群に分けた場合にも感染の割合に有意な差はなかった。

2005-2011 年までの期間の大阪府（大阪市、堺市、東大阪市を含む）における血清型別エンテロウイルス検出数を表 3 に示す。2006-2007 年には Echo18、2007-2008 年には Echo30、2008-2009 年には Echo30、2008-2009 年には CA16、Echo30、CB4、CB5、2009-2010 年には CA10、2010-2011 年には CA4、EV71、CB1 が比較的多く検出されていた。しかし、対象者における年別感染者数（表 4）は必ずしも年別で多く検出されたウイルス血清型と一致していなかった。

#### 【考察】

本研究の対象成人では、調査した 10 種の血清型のエンテロウイルスに対する抗体保有率は、30-40%、50-70%、70-90% の 3 パターンに分類された。この理由はエンテロウイルスの流行にサイクルがあることによるものであると考えられる。つまり、流行のパターンが数年程度である CA6 や CA10 では抗体保有率が高く、概ね 5 年程度である EV71 では中程度、10 年以上である Echo18、Echo30 で低いといったように、暴露の機会が多いウイルス血清型ほど高い抗体保有率を示すということである。また、研究期間を通じて、各血清型における抗体保有率に大きな変動はなかったが、暴露を受ける機会にばらつきがあるにも関わらず、対象の血清型全てで同傾向がみられているため、一度獲得した抗体は長期間保持できる可能性が示唆された。

一方で、Echo30 を除く調査対象エンテロウイルス血清型に対して、対象成人における感染者が確認できた。手足口病およびヘルパンギーナの原因ウイルスである EV71、CA6、CA10 および CA16 においてエンテロウイルス感染症好発年齢の子供を持っていた対象者が有意に感染していた。これらのウイルス血清型は乳幼児間で、毎年のように流行があることから好発年齢の子供の親世代が感染を受けやすいことを示唆している。しかし、対象期間中に年毎に比較的多く検出されている血清型と感染者の年が必ずしも一致していないことから、市中の流行が親世代の感染に反映しない可能性が示唆された。

また、米国疾病管理・予防センター（CDC）によって 1970-2005 年に報告されたエンテロウイルス検出情報<sup>3)</sup>によると、エンテロウイルス感染症の感染者は男性で多いとされて

いるが、20歳以上では性別の差がみられなくなる。その理由の一つとしては、成人女性は家庭で乳幼児との接触機会が多いため、女性の感染者が増えるからであると考えられる。しかし、本研究では男女間での感染割合に有意な差が認められなかった。このことは、近年の子育て世代のライフスタイルの変化を反映している可能性がある。

#### 【今後の課題】

本研究では、成人への感染を血清抗体価のみから評価している。そのため、感染が自身の子供からのものであるかどうか疑問が残る。エンテロウイルス感染症は不顕性感染の場合があるため、今後は、前向き研究にて親子双方の病原体検出を含めた血清疫学を実施し、発症情報とともに解析を行うことが必要である。また、本研究において観察された子供を持たない対象者での感染に対する原因追究を行うために、評価する危険因子を検討し、調査する必要がある。

表 1. 対象者の特性

対象者年齢(中央値):歳	49.6(34.8-60.2)
性別:男性(%)	20(54.1)
子供の保有(%)	30(81.1)
対象期間に3歳以下の子供の保有(%)	12(32.4)
子供の数(平均値)	1.76

表 2. 対象者における感染ウイルス血清型と好発年齢の子供の保有との関連

ウイルス血清型	感染	三歳以下の子供あり	三歳以下の子供なし	P値
EV71	+	3	0	<b>0.030</b>
	-	9	25	
Echo18	+	1	0	0.320
	-	11	25	
Echo30	+	0	0	-
	-	12	25	
CA4	+	3	2	0.303
	-	9	23	
CA6	+	3	0	<b>0.030</b>
	-	9	25	
CA10	+	5	1	< <b>0.01</b>
	-	7	24	
CA16	+	4	0	< <b>0.01</b>
	-	8	25	
CB1	+	1	1	1.000
	-	11	24	
CB4	+	1	1	1.000
	-	11	24	
CB5	+	0	2	1.000
	-	12	23	

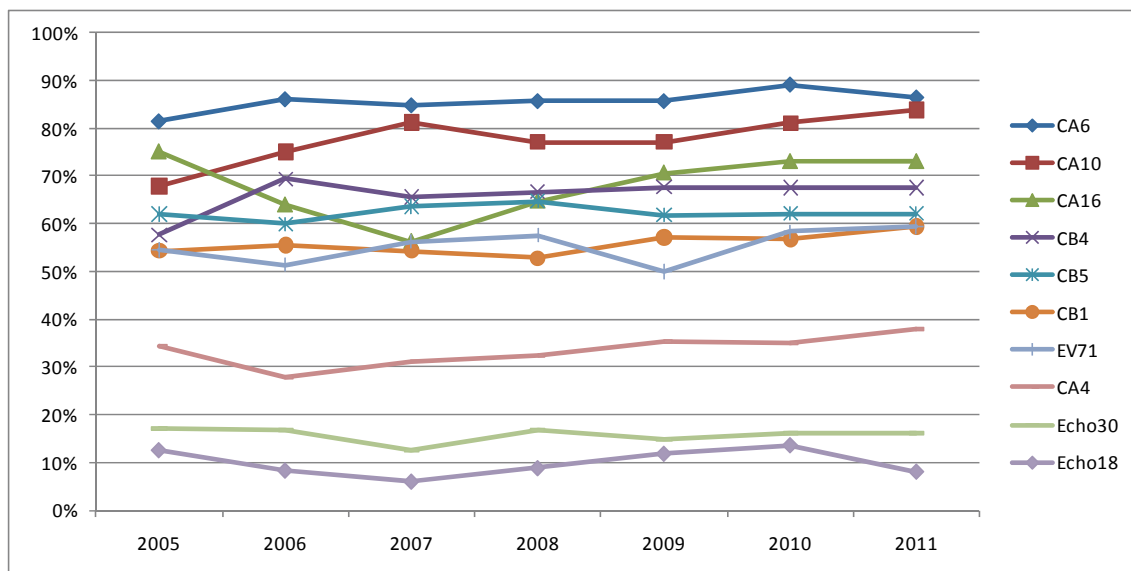
表 3. 2005-2011 年までの期間の大阪府（大阪市、堺市、東大阪市含む）における血清型別エンテロウイルス検出数

	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011
CA4	0	1	0	9	0	40
CA6	6	0	6	1	4	5
CA10	0	0	2	0	11	0
CA16	5	4	3	12	0	0
Echo18	1	35	0	2	2	0
Echo30	0	2	11	22	1	1
EV71	1	2	4	3	0	70
CB1	0	0	1	0	1	10
CB4	1	0	1	10	0	7
CB5	0	7	0	20	0	0

表 4. 2005-2011 年までの期間の対象者における感染者数

	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011
CA4	1	1	1	1	1	0
CA6	1	0	0	1	1	1
CA10	0	2	0	1	1	2
CA16	0	1	1	0	3	0
Echo18	0	0	0	1	1	0
Echo30	0	0	0	0	0	0
EV71	0	0	0	3	0	0
CB1	0	1	0	0	1	1
CB4	1	0	0	1	0	0
CB5	0	2	0	0	0	0

図 1. 対象者におけるエンテロウイルス血清型別抗体保有率



【引用文献】

- 1) Oberste MS, et al. Molecular evolution of the human enteroviruses: correlation of serotype with VP1 sequence and application to picornavirus classification. J. Virol. 73:1941-1948,1999.
- 2) ウイルス実験学 総論 国立予防衛生研究所 学友会編 P260-270.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus Surveillance - United States, 1970-2005 . Surveillance Summaries, September 15, 2006. MMWR 2006;55(No. SS-8), p.1-20.

【経費使途明細】

消耗品 品名	個数	
中和抗体価測定用96ウェルプレート(丸底)	12	136500
中和抗体価測定用96ウェルプレート(平底)	12	131250
電動ピペッター用フィルターチップ	2	32250
合計		300000