

小児のエンテロウイルス感染症

細矢 光亮

Enterovirus Infection in Children

Mitsuaki Hosoya

Fukushima Medical University School of Medicine

(2017年7月12日受付・2017年8月3日受理)

要 旨

エンテロウイルスは、ピコルナウイルス科に分類される小型 RNA ウイルスである。エンテロウイルスには、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス A と B、エンテロウイルスがある。エンテロウイルス感染症の病型としては非特異的熱性疾患が多い。その他、咽頭炎、ヘルパンギーナ、手足口病、非特異的発疹症、無菌性髄膜炎、急性出血性結膜炎、脳炎・脳症、急性弛緩性麻痺、心筋炎・心膜炎、流行性筋痛症などがある。本総説に於いては、小児のエンテロウイルス感染症の病因、疫学、臨床症状、診断法、感染制御、治療などについて解説する。

Key words : ポリオウイルス, エコーウイルス, コクサッキーウイルス, エンテロウイルス D68

1. エンテロウイルスの生物学的特性

エンテロウイルス属 (Genus enterovirus) は、ピコルナウイルス科 (Family picornaviridae) に分類される。エンテロ (entero) は腸管を、ピコ (pico) ルナ (rna) は小さい RNA を意味する。すなわち、エンテロウイルスはおもに腸管で増殖する小型 RNA ウイルスである。ピコルナウイルス科には、エンテロウイルスの他に、パレコウイルス、ライノウイルス、ヘパドナウイルス (A 型肝炎ウイルス) などが含まれる (表 1)¹⁾。

エンテロウイルスには、急性灰白髄炎 (poliomyelitis) の病原体であるポリオ (polio) ウイルス (1-3)、組織培養法により分離され、当初疾患との関連が見出せなかったことから名づけられたエコー (enteric cytopathogenic human orphan, Echo) ウイルス (1-34)、哺乳マウスを用いて分離され、最初に分離された地名をもとに名づけられたコクサッキー (Coxsackie) ウイルスがある。コクサッキーウイルスはさらに、乳飲みマウスに対する病原性の違いにより、弛緩性麻痺を起こす A 群 (1-24) と強直性麻痺を起こす B 群 (1-6) に分類される。1969 年以降に発見されたウイルスに対しては、これらのウイルスを生物学的性状からは明瞭に区別できないことから、

エンテロウイルスとして通し番号が付され、新たに同定されたウイルスはエンテロウイルス 68-71 型と命名された (表 1)。その後の解析で、コクサッキーウイルス A23 はエコーウイルス 9 と同じであり、エコーウイルス 10 はレオウイルスに、エコーウイルス 28 はライノウイルスに再分類され、エコーウイルス 22 と 23 はパレコウイルスに新たに分類され、欠番となっている。したがって、エンテロウイルスは、ポリオウイルス群 (1~3 型)、コクサッキーウイルス A 群 (1~22, 24 型)、コクサッキーウイルス B 群 (1~6 型)、エコーウイルス群 (1~9, 11~21, 24~27, 29~33 型)、エンテロウイルス群 (68~71 型) の血清型に分類される。

エンテロウイルスは直径 30nm、正 20 面体構造の小球形ウイルスで、プラス一本鎖 RNA を遺伝子にもつ。エンベロープはなく、カプシド蛋白と核酸だけからなり、エーテル抵抗性で、pH 3.0 の酸性環境においても不活化されない。遺伝子はおおよそ 7500 塩基で、5'末端より非翻訳領域、構造蛋白領域 (VP4, VP2, VP3, VP1)、非構造蛋白領域 (2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C, 3D) と続き、3'末端にポリ A が付加されている。5'末端の非翻訳領域は、ウイルス特異的タンパク合成開始に必要な領域で、エンテロウイルス属で良く保存されている。VP1-VP3 はウイルス粒子の外側に、VP4 は内側に存在する

表1 ピコルナウイルス科エンテロウイルス属の分類

ピコルナウイルス科 (Family Picornaviridae)

- ・プラス一本鎖の小さい (pico, ピコ) RNA (ルナ) をゲノムとして持つ RNA ウイルス.
- ・エンベロープを持たず, 正 20 面体のカプシドを持つ. エーテル耐性, 酸 (pH3.0 以下) でも安定.

1) エンテロウイルス属 (Genus *Enterovirus*) : 腸管 (entero) で増殖する

① ヒトエンテロウイルス (enterovirus)

ポリオウイルス (poliovirus) : 急性灰白髄炎 (ポリオ麻痺)	
エコー (ECHO) : enteric cytopathogenic human orphan	細胞培養での分離容易
コクサッキー : 分離された地名 Coxsackie に由来	
A 群 : マウスに弛緩性麻痺をおこす	細胞培養での分離困難
B 群 : マウスに強直性麻痺をおこす	細胞培養での分離容易
エンテロ : 1969 年以降に発見された	細胞培養での分離容易

② ブタエンテロウイルス A ~ B (porcine enterovirus A ~ B)

2) ライノウイルス属 (Genus *Rhinovirus*) : ヒトライノウイルス

3) ヘパトウイルス属 (Genus *Hepatovirus*) : A 型肝炎ウイルス

4) パレコウイルス属 (Genus *Parechovirus*) : ヒトパレコウイルス

5) その他, Genus *Cardiovirus*, Genus *Aphthovirus*, Genus *Erbovirus*, Genus *Kobuvirus*, Genus *Teschovirus*

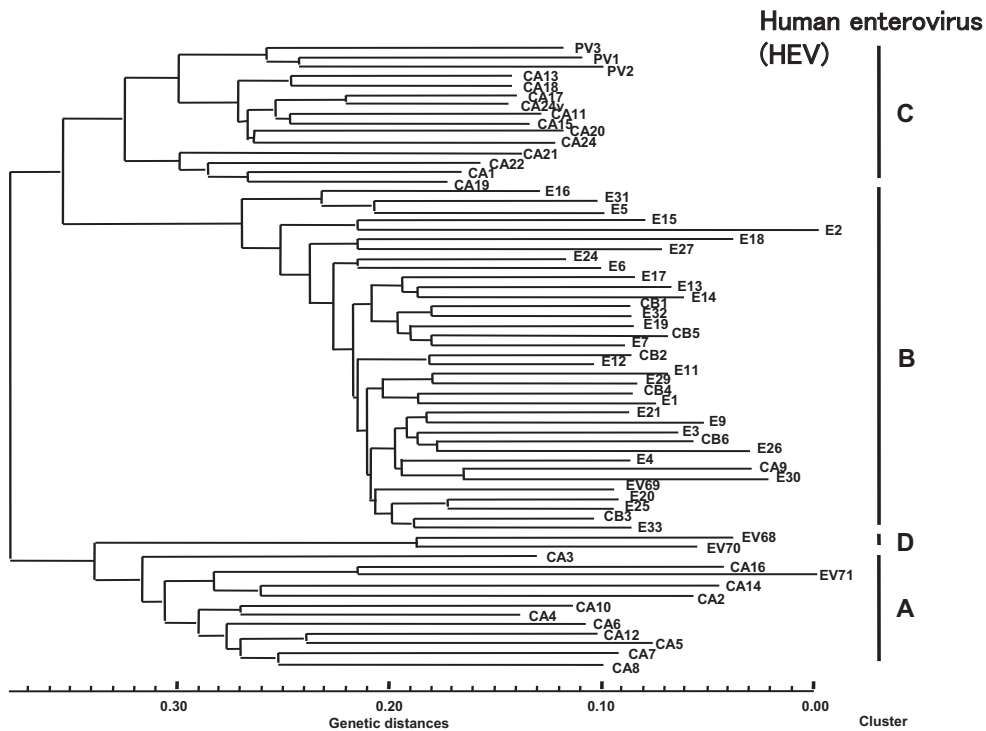


図1 VP4 領域遺伝子の分子系統解析によるヒトエンテロウイルスの分類
ヒトエンテロウイルスは、ヒトエンテロウイルス (HEV) A, B, C, D の4つのウイルス種 (species) に分類される。

構造蛋白で、ウイルスカプシドを形成する。2A および 3C は、蛋白プロセッシングを担う分解酵素で、3D は RNA ポリメラーゼである¹⁾。

近年、ヒトエンテロウイルスは、ウイルスの VP1 や VP4 遺伝子の塩基配列を基にした分子系統解析により、ヒトエンテロウイルス (human enterovirus, HEV) A, B, C, D の4つのウイルス種 (species) に再分類されている。図1にVP4 領域に基づく遺伝子型分類を示す¹⁾。

また、検出されながら同定されていなかったウイルスの遺伝子解析が進み、これまで知られていなかったエンテロウイルスが系統解析により多数同定され、現在ヒトエンテロウイルスは110以上にのぼる (表2)²⁾。

2. 疫 学

エンテロウイルスの一般的な感染経路は糞口 (fecal-oral) 感染あるいは飛沫感染によるヒト-ヒト感染であ

表2 ヒトエンテロウイルスの遺伝子型別分類

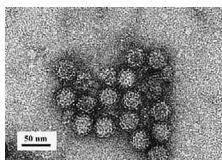
遺伝子型	血清型
ヒトエンテロウイルス A	コクサッキーウイルス A2-8, 10, 12, 14, 16 エンテロウイルス A71, A76, A89, A90, A91, A114, A119
ヒトエンテロウイルス B	コクサッキーウイルス A9 コクサッキーウイルス B1-6 エコーウイルス 1-9, 11-21, 24-27, 29-33 エンテロウイルス B69, B73-75, B77-88, B93, B97, B98, B100, B101, B106, B107
ヒトエンテロウイルス C	ポリオウイルス 1-3 コクサッキーウイルス A1, 11, 13, 17, 19-22, 24 エンテロウイルス C95, C96, C99, C102, C104, C105, C109, C113, C116-118
ヒトエンテロウイルス D	エンテロウイルス D68, D70, D94, D111

- コクサッキーウイルス A15 (CVA15) は CVA11 に、CVA18 は CVA13 に再分類された
- エコーウイルス 34 はコクサッキーウイルス A24 の変異株である

表3 ウイルスに用いる消毒薬

**脂質を含まないウイルス
(エンベロープがない)**

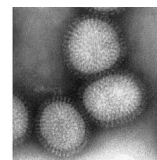
- ロタウイルス
- ノロウイルス
- アデノウイルス
- エンテロウイルス
- ライノウイルス



- 次亜塩素酸ナトリウム(塩素系)
- ポンピドンヨード(ヨウ素系)
- グルタルアルデヒド(アルデヒド類)
- △消毒用エタノール(アルコール類)
- ×ベンザルコニウム(アンモニウム塩)
- ×クロルヘキシジン(ビグアナイド類)
- ×アルキルジアミノエチルグリシン
- ×クレゾール石鹼
- ×アクリノール(色素類)

**脂質を含むウイルス
(エンベロープがある)**

- インフルエンザウイルス
- ヘルペスウイルス
- 麻疹ウイルス
- 風疹ウイルス
- RSウイルス



- 次亜塩素酸ナトリウム(塩素系)
- ポンピドンヨード(ヨウ素系)
- グルタルアルデヒド(アルデヒド類)
- 消毒用エタノール(アルコール類)
- △ベンザルコニウム(アンモニウム塩)
- △クロルヘキシジン(ビグアナイド類)
- △アルキルジアミノエチルグリシン
- △クレゾール石鹼
- ×アクリノール(色素類)

る。周産期には母子感染もある。ウイルスは通常環境では容易に失活されず、間接的にも経口感染する³⁾。

エンテロウイルスはエンベロープをもたない(脂質を含まない)ウイルスに属するため、次亜塩素酸ナトリウム、ポンピドンヨード、グルタルアルデヒドなどは有効であるが、消毒用エタノールの効果は弱く、ベンザルコニウムやクロルヘキシジンに効果はない(表3)。

熱帯地域では季節性に乏しいが、我が国を含む温帯地域では主に夏季に流行し、夏の急性熱性疾患に関わる病原体の代表である。世界中に普遍的に存在するウイルスであり、毎年、様々な血清型のエンテロウイルスが流行する。

ウイルスは呼吸器あるいは経口的に体内に侵入し、咽頭や下部消化管に感染し扁桃、深部頸部リンパ節、パイエル板、腸間膜リンパ節等で増殖する。増殖したウイルスの一部が血液中に入り(ウイルス血症)、血液を介し

て種々の臓器に運ばれ、各臓器で再び増殖し、組織傷害を引き起こし、急性灰白髄炎、手足口病、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎、脳炎など様々な臨床症状をきたす(図2)²⁾。

潜伏期は通常3-6日で、例外的に急性出血性結膜炎では1-3日と短い。呼吸器系へのウイルスの排泄は通常1週間であるが、糞便への排泄は発症から2-3週間持続する。不顕性感染においてもウイルスは糞便に排泄され、感染源となる³⁾。

3. 臨床症状

症状のほとんどない不顕性感染や明らかな理学所見を伴わない非特異的熱性疾患が多い。特異的な病態としては、ヘルパンギーナ、手足口病、発疹症、無菌性髄膜炎、急性出血性結膜炎があり、まれに、脳炎・脳症、ポリオ様麻痺性疾患、心筋炎・心膜炎、流行性筋痛症、肝炎な

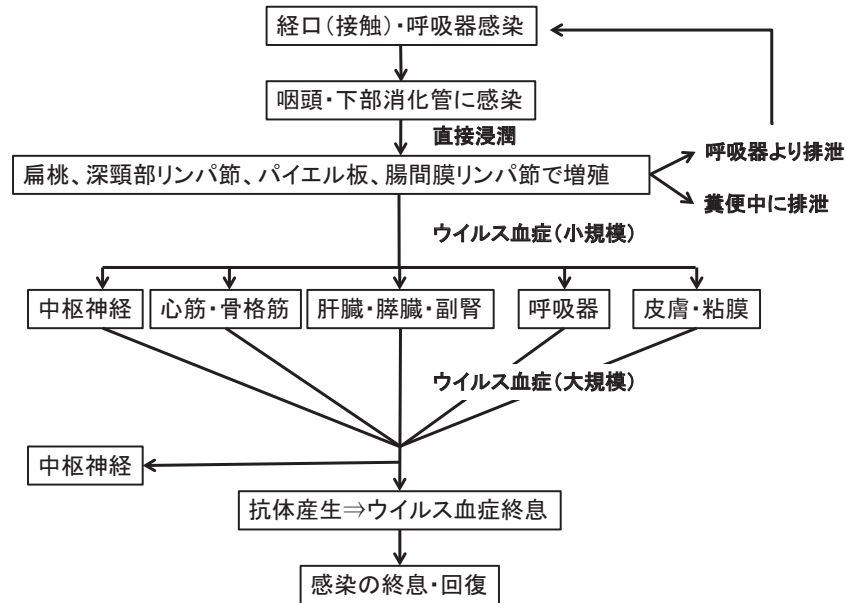


図2 エンテロウイルスの感染病態

表4 エンテロウイルスの関与する病態と血清型

血清型	ポリオ	エコー	コクサッキー-B	コクサッキー-A	エンテロ
急性熱性疾患					
発疹		E4, E9, E11, E16, E18, E25, E30	CB2, CB5	CA9, CA4, CA5, CA16	
ヘルパンギーナ				CA2, CA3, CA4, CA5, CA6, CA8, CA10	
手足口病				CA6, CA10, CA16	EV71
神経系疾患					
無菌性髄膜炎	全型	E6, E7, E9, E11, E13, E17, E18, E25, E30	CB1, CB2, CB3, CB4, CB5	CA9, CA4, CA7	EV71
脳炎・脊髄炎	全型				EV71, EV68
熱性痙攣		E8, E18, E30	CB5	CA2, CA3, CA4, CA5, CA6, CA8, CA10	
その他の疾患					
急性出血性結膜炎				CA24	EV70
心筋炎・心膜炎		E11, E19	CB1, CB2, CB3, CB4, CB5	CA9	
流行性筋痛症		E1, E6	CB1, CB2, CB3, CB5		
閉塞性下気道炎					EV68
遺伝子型	HEV-C	HEV-B		HEV-A	HEV-D

どがある²⁾。エンテロウイルス感染症の主な病態とエンテロウイルス血清型を表4に示した。エンテロウイルスの複数の型が同一の病態を取り得るので、病態から血清型を決めることは出来ないが、臨床像と血清型（遺伝子型）にある程度の関連性があるので、推測は可能である。例えば、手足口病はコクサッキー A16, 10, 6やエ

ンテロウイルス 71 型 (HEV-A 群)、ヘルパンギーナはコクサッキーウイルス A2-8, 10 (HEV-A 群)、脳炎・脊髄炎はエンテロウイルス 71 や 68 が多い¹⁾。

1) 非特異的発熱

小児の急性熱性疾患をみると冬と夏に大きな流行があり、冬季の流行にはインフルエンザウイルスとRSウイ

ルスが、夏季の流行にはエンテロウイルスが関与している場合が多い。1997年と1998年の夏季に38.5℃以上の発熱を呈し、非特異的急性熱性疾患と診断した例より咽頭ぬぐい液を採取し、ウイルス分離法とPCR法により病原体検索を行ったところ、97例で病原診断がなされ、その内の58例(約60%)がエンテロウイルスであった⁴⁾。ヘルパンギーナや手足口病などの特異的症状がなくても、夏季の発熱ではその原因としてまずエンテロウイルス感染症が疑われる。

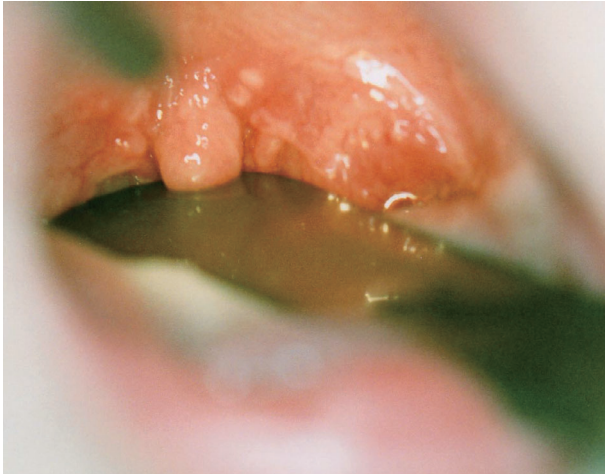


図3 ヘルパンギーナの粘膜疹(自験例)
口蓋弓部に潰瘍が数個、孤立性に散在する。

2) ヘルパンギーナ

咽頭の口蓋弓部に水疱や潰瘍を形成する(図3)。アフタ性の潰瘍は数個～十数個、孤立性に散在する。典型的には、突然の発熱で始まり、口腔内の潰瘍形成に伴い食欲減退、咽頭痛、流涎などを呈するようになる。原因ウイルスとしては、コクサッキーウイルスA2-8, 10(HEV-A群)が多い。一般には軽症で、数日の経過で解熱し、口腔内潰瘍も治癒するが、熱性けいれんを合併することがある。

3) 手足口病

手足口に水疱性発疹がみられる疾患である(図4)。手掌、手背、手指、足底、足背、口腔内にみられ、下腿、膝関節、臀部などにも出現する。原因ウイルスは、エンテロウイルス71、コクサッキーウイルスA16, 10, 6(HEV-A群)が多い。通常、手足口病は軽症であるが、エンテロウイルス71では中枢神経合併症として脳幹脳炎、急性弛緩性脊髄炎、ギラン・バレー症候群などを起こすことがある。

<エンテロウイルス71による脳幹脳炎>

1997年から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。我が国におけるエンテロ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71(流



図4 手足口病の皮疹、粘膜疹(自験例)
手掌、手背、手指、足底、足背、口腔内に水疱性発疹を認める。

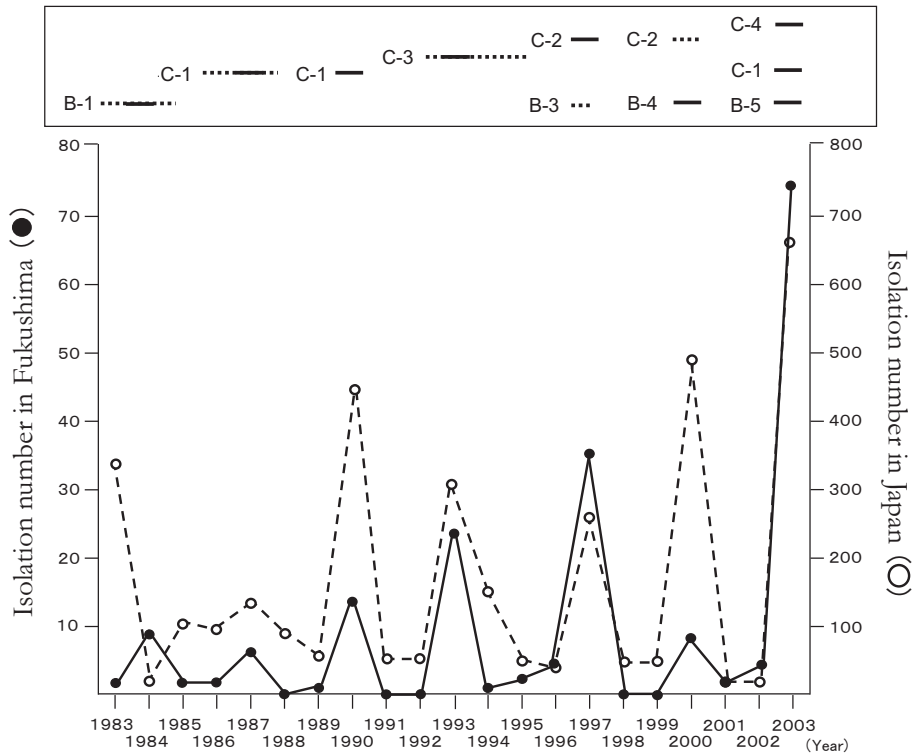


図5 エンテロウイルス71型亜群の流行様式
 福島県と全国で分離されたエンテロ71(流行株)の遺伝子亜群(クレード)は、1997年の流行ではC-2が主でB-3が従、2000年の流行ではB-4が主でC-2が従、2003年の流行ではC-4とB-5が主でC-1が従と変化が見られた(文献5)。

行株)の遺伝子亜群(クレード)を見ると少しずつ変化しているのがわかる。たとえば、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5)。世界で分離されたエンテロ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6)⁵⁾。2003年以降、我が国においては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かは未だ不明であるが、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。

4) 無菌性髄膜炎

無菌性髄膜炎は、髄膜刺激徴候があり、髄液中に細胞増加を認めるが、細菌感染が証明されない病態である。多くがウイルス感染であり、わが国においてはエンテロウイルスが多く、次がムンプスウイルスである。エンテロウイルスの中では、エコーウイルス4, 6, 9, 13, 18, 30, 33, コクサッキーウイルスB2, 4, 5など(HEV-B群)が多い。無菌性髄膜炎からのウイルス検出状況を見ると、エコーウイルス30型の流行を4.5年おきに繰り返

返してきたが、2000年にヨーロッパで大流行したエコーウイルス13型が、2001年にわが国にも侵入し2002年に大流行をきたした⁶⁾。

<エコーウイルス13型による無菌性髄膜炎の流行>

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例が髄膜症(髄液細胞増加なし)と診断されている⁶⁾。この年、髄膜炎からのエコー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13による髄膜炎は全国に波及し、2002年は1527例から分離されている。検出されたエコー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13は、2000年にヨーロッパで流行したエコー13や2001年に米国で流行したエコー13、2002年に韓国において流行したエコー13などと高いホモロジーを有した(図7)⁶⁾。世界的に見てもそれまでエコー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。

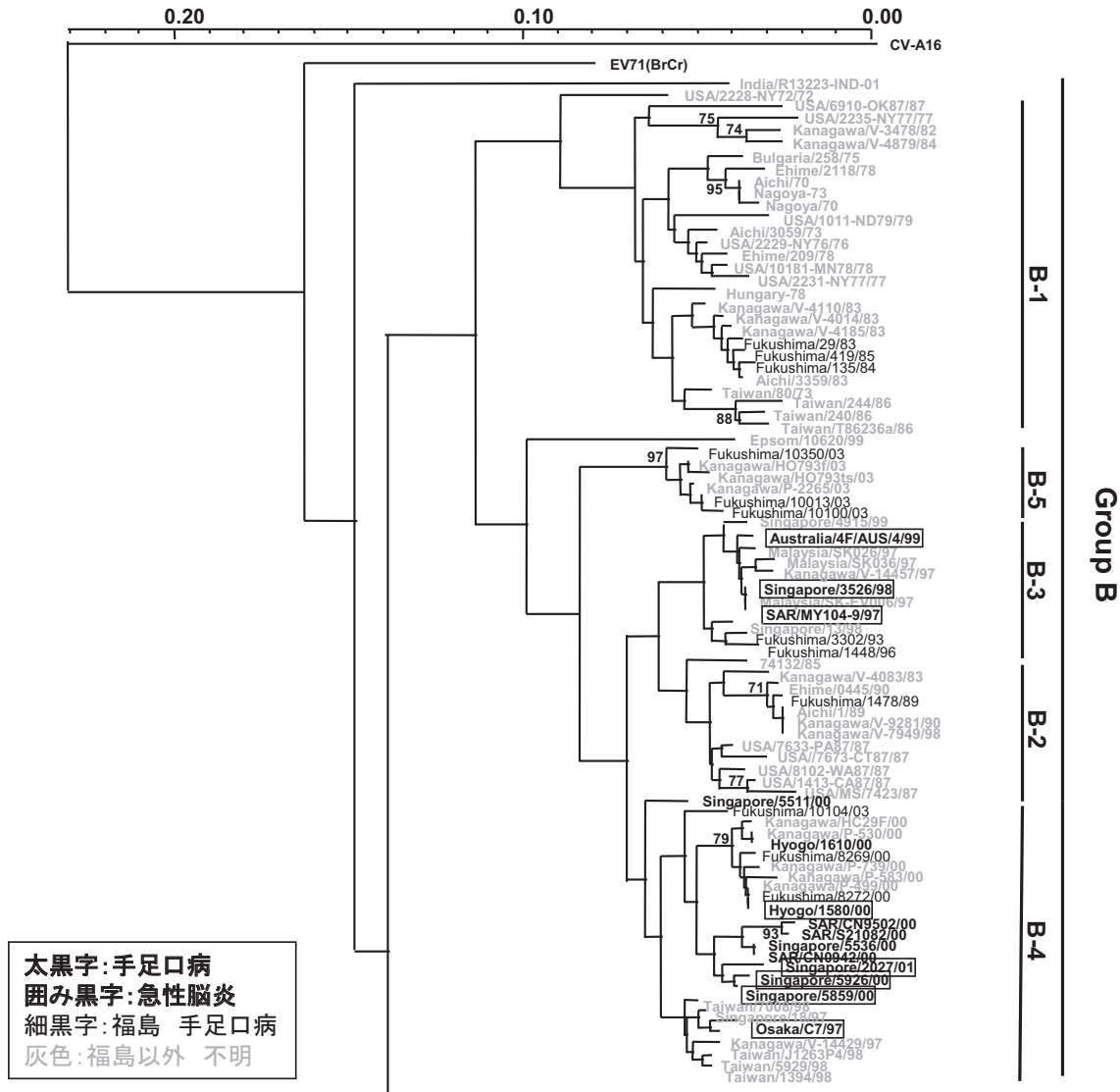


図6 エンテロウイルス71型B群の系統解析

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（文献5）。

5) 熱性けいれん

熱性けいれんの発生は、冬季と夏季に二峰性のピークを形成する。冬季のピークの原因はインフルエンザウイルスとRSウイルスが多く、夏季のピークの原因はエンテロウイルスが多い。エンテロウイルスの中でも通常の組織培養では分離されにくいコクサッキーウイルスA群（HEV-A群）の関連が強い⁷⁾。

<熱性けいれんとエンテロウイルス>

1997年4月から1999年3月まで、熱性痙攣が疑われ、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、咽頭ぬぐい液、直腸ぬぐい液を検体としてエンテロウイルス検出を試みた⁷⁾。夏季の症例を中心に14例の髄液より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8が一例より

分離されたのみであった（図8）。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（表5）ところ、コクサッキーA4が4例、コクサッキーA5、6、8、10、エコー8、18、30、コクサッキーB8が各1例より検出・同定された。コクサッキー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痙攣との関連が明らかにされていなかったものと思われた。これら14例における髄液細胞数、蛋白濃度、糖濃度に異常は見られず、明らかな髄腔内の炎症所見はなかった。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、熱性痙攣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

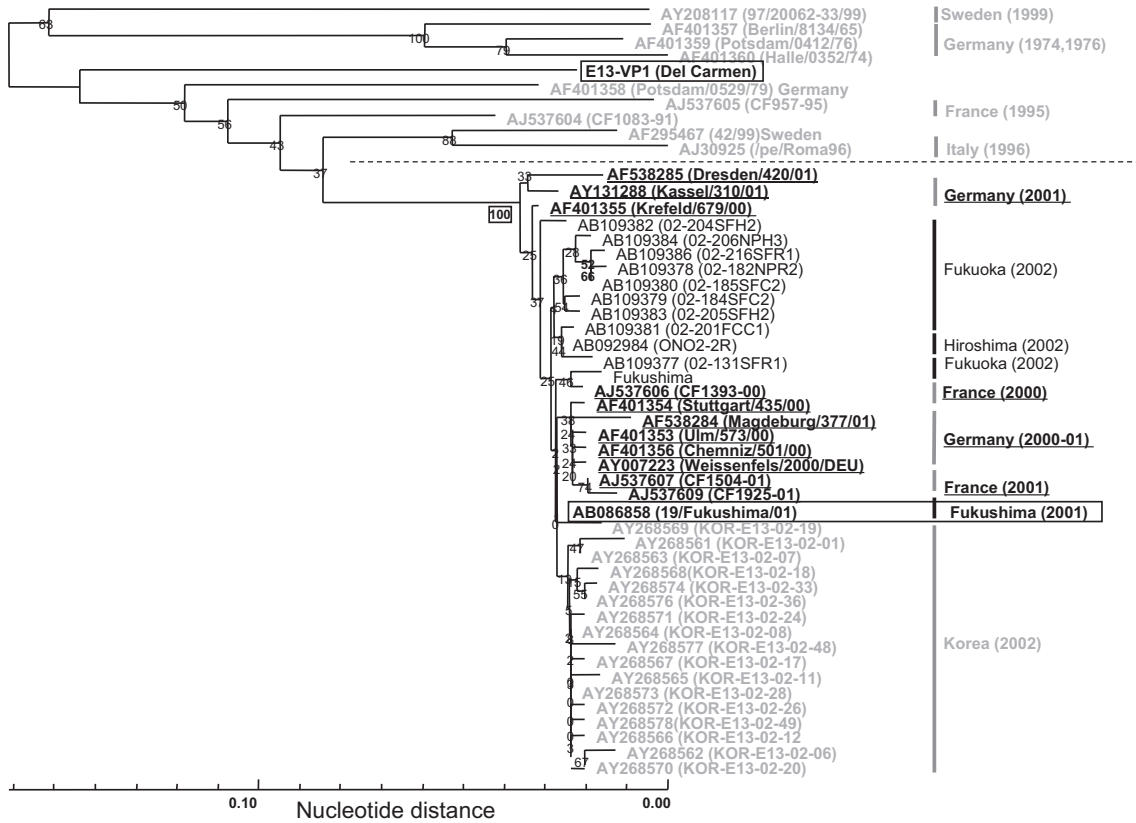


図7 E13の遺伝子系統解析

2001年に福島県相馬市で流行したエコー13は、2000年にヨーロッパで流行したエコー13や2001年に米国で流行したエコー13、2002年に韓国において流行したエコー13などと高いホモロジーを有した(文献6)。

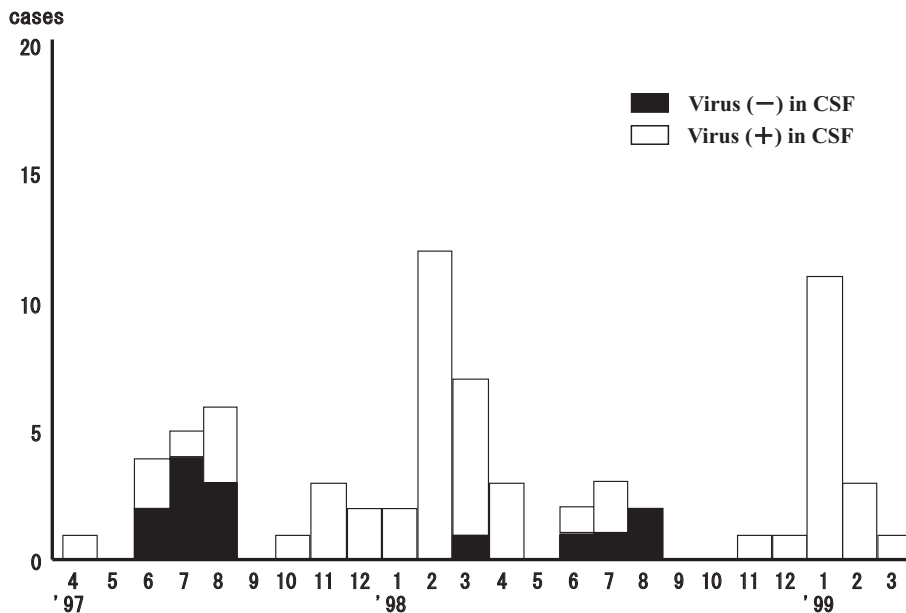


図8 熱性痙攣患者髄液からのエンテロウイルス検出

熱性痙攣が疑われた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(文献7)。

表5 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
文献7より

れた。熱性痙攣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とから、熱性痙攣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のではないかと推測された。

＜エンテロウイルス D68 感染症と重症呼吸器疾患、急性弛緩性麻痺＞

2014年8月、米国において重症呼吸器疾患の入院症例の増加が報告され、その鼻咽頭検体よりエンテロウイルス D68 が検出された。また、同時期に急性弛緩性麻痺・脊髄炎症例が多発し、その一部よりエンテロウイルス D68 株が分離された。2015年9月にはわが国において、閉塞性呼吸障害を来した小児の鼻咽頭よりエンテロウイルス D68 が検出され、また、急性弛緩性麻痺例の発生が全国より報告され、その一部よりエンテロウイルス D68 が検出されている⁸⁾。

エンテロウイルス D68 は HEV-D 群に属する。ウイルス学的性状はライノウイルスに類似しており、37℃ よりも 33℃ での増殖が良好である。他のエンテロウイルスに比較して気道での増殖が良いのに対し、腸管での増殖は不良で糞便への排泄は少ない。エンテロウイルス D68 に感染した場合、発熱や鼻汁、咳嗽といった軽い症状の上気道炎から喘息様発作を伴う下気道炎、さらには呼吸不全を伴う肺炎まで、様々な呼吸器疾患を呈する。また、エンテロウイルス D68 の流行期に一致して弛緩性麻痺の発症増加が報告され、一部の患者の上気道からこのウイルスが検出されることから、エンテロウイルス D68 は急性弛緩性脊髄炎との関連が推定されている。エ

ンテロウイルス D68 の流行時には、重症呼吸不全と急性弛緩性脊髄炎の発生動向に注意を払う必要がある。

4. 診断法

1) 血清診断

エンテロウイルスには 70 種以上の血清型が存在し、測定方法によっては交差反応があるため、血清型がある程度絞られていないと血清診断でウイルスを同定するのは困難である。手足口病のように臨床像からいくつかの血清型に特定される場合、ある血清型のウイルスが地域内で流行している場合、糞便検体などからエンテロウイルスが分離同定されている場合などにおいては有効である。用いられる抗体測定法には、補体結合 (CF)、赤血球凝集抑制 (HI)、中和 (NT) 試験などがあるが、比較的特異性の高い NT 法が用いられることが多い。他の感染症と同様に、感染早期の急性期と発症後 2~4 週間の回復期に血清を採取し、同時に抗体価を測定して 4 倍以上に上昇した場合を有意とする¹⁾。

2) ウイルス分離

エンテロウイルスの分離には、RD-18S, Vero, Hep-2 細胞などの株化細胞を用いた組織培養法が有効である。ただし、コクサッキーウイルス A 群の多くは細胞を用いた分離が困難で、ウイルス分離には乳のみマウスを用いる必要がある。

ウイルス増殖部位からもわかるように、咽頭ぬぐい液と糞便からの分離率が高い。ただし、エンテロウイルス D68 は主に気道で増殖し、糞便からはほとんど検出されない。臨床症状に応じて髄液、眼瞼ぬぐい液、水疱穿刺

液、血液等も採取し、ウイルス分離検体に用いる。糞便には不顕性感染でも数週間にわたり排泄があるため、ウイルスが分離されてもそれが現在の病態の原因とは断言できない。その他の部位から分離された場合は、通常病因とみなして良い。

エンテロウイルスは比較的安定したウイルスであり、他のウイルスに比較すると4℃における保存でも失活が少ない。ウイルス分離に用いる検体は、4℃に保ち速やかに輸送する。分離提出までに時間を要する場合は-70℃以下に凍結保存し、ドライアイスで凍結したまま輸送する。凍結融解の繰り返しや乾燥は分離不成功の原因になる。

無菌性髄膜炎の場合、髄液からのウイルス分離は診断確定に有用である。麻痺性疾患や脳幹脳炎などでは、髄液からウイルスが分離される頻度は高くない。神経系感染症で診断率を上げるには髄液と同時に、咽頭ぬぐい液や糞便検体を採取しておくことが大切である。糞便検体から分離されたエンテロウイルスがすなわち神経疾患の病原体とは言えないが、感度の高いPCR法などにより髄液中にエンテロウイルスの存在を証明することができるし、また急性期と回復期の血清を保存しておけば血清学的に分離されたエンテロウイルスの感染を裏付けることができる¹⁾。

3) ウイルス遺伝子検出

PCR法は微生物の遺伝子検出に有効であり、病因診断に多用されている。エンテロウイルスには多数の血清型が存在するが、5'末端の非翻訳領域やVP2領域にはエンテロウイルス属内で良く保存された部位があり、そこにプライマーを設定することにより、ほとんどのエンテロウイルスを検出できる。PCR法の利点は、検出感度が極めて高いことと、ウイルスを分離することなくウイルスの検出が可能であることである。エコーウイルスやコクサッキーウイルスB群は組織培養法により比較的容易に分離できるが、PCR法の感度はウイルス分離法の100~1000倍高い。また、通常の組織培養では分離の困難なコクサッキーウイルスA群の検出に特に有効である。さらに、PCR法により増幅されたVP4領域の塩基配列を決定し、エンテロウイルス標準株のVP4領域塩基配列とともに遺伝子系統解析することにより(図1)、ウイルスの遺伝子型別が可能である。PCR法を用い、これと血清診断やウイルス分離法とを組み合わせることにより、より高い感度でエンテロウイルス感染症を診断することができる⁴⁾。

5. 感染制御

ポリオウイルスに対するワクチンはあるが、他のエンテロウイルスに対するワクチンは開発されていない。エンテロウイルスは飛沫感染のほか手指を介した接触感染

もするので、罹患者に接する場合は、標準的予防策に加え、接触感染予防策を取る。特に、おむつ交換時には十分な注意が必要で、交換の前には手洗いを励行する³⁾。

エンテロウイルス感染症のうち、ポリオは感染症法上二類感染症に分類されているが、わが国において流行はない。手足口病、ヘルパンギーナ、出血性結膜炎、無菌性髄膜炎は四類感染症で、定点把握疾患である。エンテロウイルス感染症は学校保健法における「学校において予防すべき感染症」に直接は規定されていないが、手足口病やヘルパンギーナは第三種のなかの「その他の伝染病」に入り、伝染の恐れがなくなるまで集団生活を見合わせるのが望ましい。また、罹患率が急激に高くなり、欠席率が通常よりも高くなったときは、流行状況によっては臨時休業とし得る。

6. 治療

エンテロウイルス感染症の多くは自然治癒する予後の良い疾患であり、治療は主に対症療法となる。しかし、免疫不全者では感染が遷延し、また新生児期の髄膜炎、脳炎・脳症、麻痺性疾患、心筋炎などは重篤である。

エンテロウイルスに対する中和活性を有する免疫グロブリンは、ウイルス血症を抑制する。無γグロブリン血症などの免疫不全や新生児期の重症エンテロウイルス感染症には免疫グロブリン製剤が有効な可能性がある。

欧州で開発されたプレコナリルは、ピコルナウイルスのカプシド蛋白(VP1)に結合し、ウイルスの吸着を抑制する抗ウイルス薬である。エンテロウイルス髄膜炎に対する有効性が証明されており、低ガンマグロブリン血症患者の慢性髄膜炎、新生児敗血症病態、心筋炎、ポリオ麻痺、脳炎、骨髄移植患者に対して効果が期待されるが、認可されていない¹⁾。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 細矢光亮：エンテロウイルス：日本小児感染症学会編，小児感染症マニュアル2012，東京医学社，2012，p. 471-81.
- 2) Cherry JD, Krogstad P: Enteroviruses, Parechoviruses, and Saffold Viruses. In: Cherry JD, Harrison GJ, *et al.*, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases: 7th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2014. p. 2051-109.
- 3) American Academy of pediatrics: Enterovirus (nonpoliovirus) (Group A and B coxsackieviruses, Echoviruses, Numbered Enteroviruses). In: Kimberlin DW, ed. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases: 30th ed, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2015. p. 333-6.
- 4) Hosoya M, Ishiko H, Shimada Y, Honzumi K, Suzuki S, Kato K, *et al.*: Diagnosis of group A coxsackieviral infection using polymerase chain reaction. Arch Dis Child 2002; 87: 316-9.
- 5) Hosoya M, Kawasaki Y, Sato M, Honzumi K, Kato A, Hiro-

- shima T, *et al.*: Genetic diversity of enterovirus 71 associated with hand, foot and mouth disease epidemics in Japan from 1983 to 2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 691-4.
- 6) Onishi N, Hosoya M, Sato K, Katayose M, Kato K, Suzuki H: First report of an outbreak of aseptic meningitis caused by echovirus type 13 in Japan. *Pediatr Int* 2003; 45: 494-6.
- 7) Hosoya M, Sato M, Honzumi K, Katayose M, Kawasaki Y, Sakuma H, *et al.*: Association of nonpolio enteroviral infec-

tion in central nervous system of children with febrile seizures. *Pediatrics* 2001; 107: e12.

8) *IASR* 2015; 36: 226-7.

[連絡先 : 〒960-1295 福島市光が丘1
福島県立医科大学小児科 細矢光亮
E-mail: mhosoya@fmu.ac.jp]

Enterovirus Infection in Children

Mitsuaki Hosoya

Fukushima Medical University School of Medicine

Abstract

Enterovirus is a small RNA virus classified in the family *picornaviridae*. Genus enterovirus includes polioviruses, echoviruses, coxsackieviruses A and B, and enteroviruses. The most common manifestation is a nonspecific febrile illness. Other manifestations include pharyngitis, herpangina, hand-foot-mouth disease, nonspecific exanthema, aseptic meningitis, acute hemorrhagic conjunctivitis, encephalitis/encephalopathy, acute flaccid paralysis, myopericarditis, and pleurodynia. In this article, etiology, epidemiology, clinical manifestation, diagnosis test, control measures, and treatment of enterovirus infection in children are discussed.

Key words: poliovirus, echo virus, coxsackivirus, enterovirus D68