

川崎病のウイルス検索

三木 康 小澤 茂 佐藤 謙

渡辺由香里 日野原正幸*

昭和42年に川崎富作(現, 日赤医療センター小児科部長)が乳幼児に原因不明の5病日以上続く発熱, 手足の硬性の浮腫, 掌蹠又は指趾先端の紅斑, 体幹の不定型紅斑様の発疹, 両側眼球結膜の充血, 口唇紅潮, 莓舌, 口腔咽頭粘膜のびまん性の発赤, 頸部リン節の腫脹, 回復期には指趾先からの落屑と爪の横溝, 断裂などを主症状とする, 小児性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群(Muco-Cutaneous Lymphnode Syndrome, MCL S)いわゆる川崎病の発表以来, 全国的に数多くの症例が報告されてきた¹⁾。

当初には1~2%の突然死がみられるが, 一般的には予後の良好な疾患とされていたが, 死因のほとんどが冠動脈障害によることから, 心血管合併症や後遺症を生じていることも知られて来た²⁾。

この疾病の原因については, 過敏症反応やウイルス, リケッチア³⁾, ダニの抗原説⁴⁾, 溶連菌感染症⁵⁾, 汚染物質⁶⁾, 薬剤⁷⁾など不明化学物質⁸⁾などが説えられているが, いづれも立証はされていない。

1973年8月以来1981年8月までに国立甲府病院小児科のMCL Sと診断された患児53名についてウイルス検索を実施して来たので報告する。

検査材料と方法

患児47名の糞便23検体, 咽頭ぬぐい液42検体からウイルス分離をおこない, 48名の血清について血清抗体価の測定を行った。

ウイルス分離は, 糞便20% Eagle維持培地液乳剤の3,000rpm, 30分遠心上清を糞便ウイルス分離材料とし, 咽頭ぬぐい液は患児口腔粘膜を綿棒で拭い, Eagle維持培地2mlに浸して採取したものの3,000rpm, 30分遠心上清を分離材料とした。

上記の分離材料を主としてCMK, VERO, その他HEL, FL, RK-13細胞を用いた組織培養法, 乳呑みマウス法, 発育鶏卵法によって行った。

すなわち組織培養法は上記の培養細胞のローラチューブ2本を用い, 7日間37°C培養観察を2~3代継代培養で行った。分離の判定はCPE陽性細胞の観察及び最終判定日にニワトリヒナ血球, モルモット血球, ヒトO

型血球を用いた赤血球凝集反応(HA)で行った。乳呑みマウス法はICR系乳呑みマウス(自家繁殖)の生後1~3日令のマウスの脳内0.025ml, 腹腔内0.05mlを3~10匹(1腹又は1/2腹)に接種し, 10日間観察を行ない, 発症マウスはトルソーにして20%乳剤にし継代及び同定材料とした。

発育鶏卵法は8日卵を用い, 咽頭ぬぐい液材料のみの0.5mlを漿尿液内, 0.05mlを羊膜腔内に2個の卵を用いて接種し, 4日間34°Cで培養し2代継代を行った。判定はニワトリヒナ血球, モルモット血球を用いたHA反応で行った。

組織培養法により分離されたウイルスのうち, エンテロ, ムンプスウイルスの同定はエンテロウイルス中和用シュミットプール血清(予研腸内ウイルス部製), コクサッキーB群中和用抗血清(東芝化学製), 及びムンプス中和用抗血清(東芝化学製)を用いたマイクロ法による中和反応で行った。またアデノ, ヘルペスウイルスの同定は補体結合用アデノ, 及びヘルペスウイルスの抗血清(東芝化学製)を用いてマイクロ法による補体結合反応で行った。

マウスにより分離されたものの同定は自家製の抗コクサッキーA群マウス腹水抗体(コクサッキーA1~10型)を用いてマイクロ法による補体結合反応で行った。

患者の血清検査のうちムンプス, 風疹, 麻疹ウイルスに対する抗体測定は東芝化学製のHA抗原を使用したマイクロ赤血球凝集抑制(HI)反応で行った。この反応に用いた血球はムンプスではモルモット血球, 風疹ではニワトリヒナ血球, 麻疹ではアフリカミドリザル血球(大日本製薬製)であった。アデノウイルスの血清検査はアデノ3型ウイルス抗原(東芝化学製)を用いたマイクロ法補体結合(CF)反応で行った。溶血性連鎖球菌の抗ストレプトリジンO価の測定は富士臓器製のブルーASOを用いた。ヘルペスウイルス, 及びマイコプラズマに対する抗体測定は東芝化学製の抗原で補体結合反応をリケッチアについては恙虫リケッチアの蛍光抗体法, レプトスピラについては凝集反応を行った。

結果と考察

1973年8月から1981年8月までに国立甲府病院小児科

* 国立甲府病院小児科

でMCLS患者は53名が認められた。その9年間の患者の性年令別発生状況を表1に示した。男子39名、女子14名と2.8:1の性比を示した(全国では1.5:1)。1才児が13名と多く、0から2才までが全体の66%を占めた。

ウイルスの分離状況を表2に示すと、糞便23検体からはコクサッキーA群ウイルス3株(コクサッキーA型1株、コクサッキーA1~10型以外2株)が分離され、咽

表1 患児の年令

性別	年令										計
	-5	6- カ月	1	2	3	4	5	6才	不明		
男	2	8	10	9	2	6	1			1	39
女	0	1	3	2	3	0	3	1		1	14
計	2	9	13	11	5	6	4	1		2	53

表2 ウイルス分離

検体	No.	T.C	S.M	C.E	
便	23	0/23	3/20	N.D	{Cox-A5 (1) Cox-A (2)}
咽頭ぬぐい液	42	3/42	1/42	0/19	{Cox-A(1) HSV(1) Cox-B3 (1) ECHO-3 (1)}
計	65	3/65	4/62	0/18	

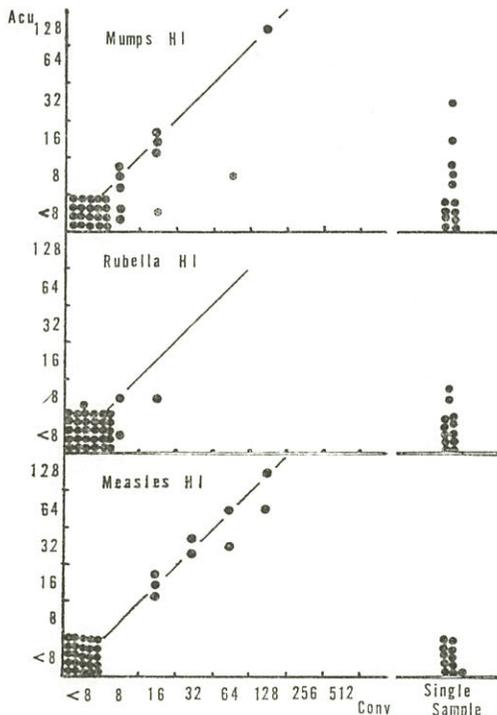


図1 MCLS患児の抗体価

頭ぬぐい液42検体からは4株(コクサッキーB3型1株、エコー3型、1株、コクサッキーA1~10型以外1株、ヘルペス1株)が分離され、合計7株のウイルスが分離された。

また、48名の患児の血清学的検査では、35名のペア血清の検査について、ムンプス、風しん、麻疹の抗体価の変動を図1に示したが、ムンプスに2名の抗体価の上昇が認められた。アデノウイルスと溶血性連鎖球菌の抗体を22名について測定したが、図2に示す如く3名にアデノウイルスの感染抗体が認められた。風疹、麻疹その他の病原体からは感染抗体は確認出来なかった。

以上の結果、9年間にわたるMCLS患児の年度別、月別の発生状況とウイルス検出状況を図3にまとめてみると、患児発生の多い年は1974年、1979年、1980年で、1979年1~6月にかけて九州、四国から東北、北海道へと6,000人以上の患者が発生し、流行した事¹⁾と山梨県での発生とは一致している。

重松¹⁾によると患者年令分析ではコクサッキー、アデノウイルスなどのウイルス性疾患の発生年令とかなり一致し、アレルギー性疾患などの類似性がみられると言われているが、我々の検索でもMCLS患児に特有なウイ

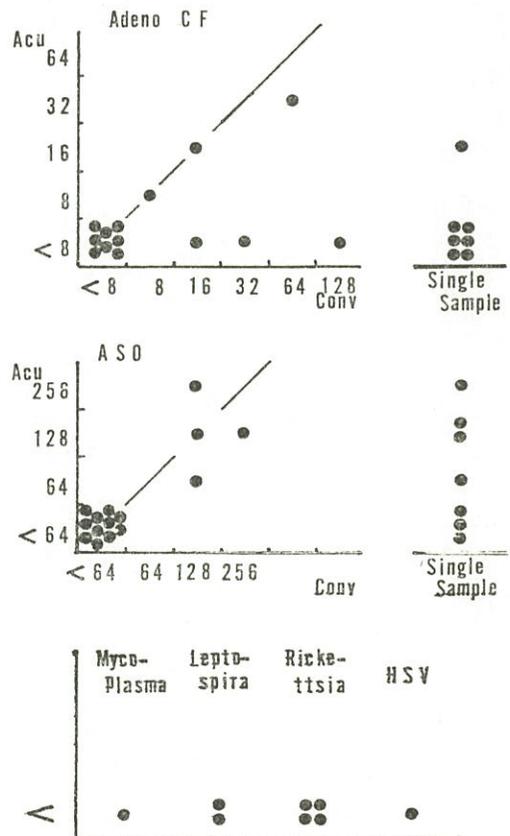


図2 MCLS患児の抗体価

ルスは認められず、北山¹⁾、根津¹⁾等の分離したアデノ、ヘルペス、コクサッキーウイルスと同様な検出状況であった。

図3 MCLS患児の年次別、月別発生状況とウイルス検出状況

年	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合計
1973								▲ CAS					1
1974	●			●	●	●		●	●	▲ CA			10
1975					●				▲ CA				3
1976					●	▲ CA					●	●	6
1977			* Ad										1
1978	● NSV ● Mump			●	●	●							7
1979	●	●	●	* Mump	* Ad	●	●	●	●				11
1980	●	●	●	●	●	●	▲ CB3 ▲ E ▲ D	●	●				11
1981			●	●			●						3
合計	5	2	6	2	8	7	11	5	3	2	1	1	53

●不明 ▲ウイルス分離陽性 *血清学的確認

ま と め

1973年から1981年の9年間に山梨県の1医療機関のMCLS患児53名についてウイルス検索を実施して12名(22.6%)にウイルスが検出された。

検出されたウイルスはアデノウイルス3件、ムンプス2件、コクサッキーA群4件、コクサッキーB3型1件、エコー3型1件、ヘルペス1件であった。

また風疹、麻疹、溶連菌などの感染による抗体の上昇例は認められなかった。

文 献

- 1) 川崎富作, 草川三治, 重松逸造 編 : 川崎病研究のあゆみ, 近代出版社 (1976)
- 2) 高尾篤良ら : 日本医事新報 2970, 23~30 (1981)
- 3) 古庄巻史 : 第1回川崎病談話講演 (1981)
- 4) 草川三治 : 日本医事新報 2973, 176 (1981)

