

総 説

エンテロウイルスと子どもの麻痺

清水博之

要 旨

エンテロウイルスは、不顕性感染から死亡例を含む中枢神経疾患にいたるまで多様な疾患に関与するが、ほとんどは一般的な乳幼児および小児の腸管ウイルス感染症で予後は良好である。その一方、急性弛緩性麻痺の原因となるポリオウイルスや、死亡例を含む急性脳炎の流行を引き起こすエンテロウイルス A71 等、重篤な中枢神経疾患に関与するエンテロウイルスの存在も知られている。わが国でも、2015年9月をピークに小児の麻痺症例が急増し、同時期に発生していたエンテロウイルス D68 感染症流行との関連に注目が集まった。ポリオウイルスやエンテロウイルス A71 等、一部のエンテロウイルスに関しては、中枢神経疾患との関連が明らかにされているが、エンテロウイルス D68 感染症と麻痺発症の関連性については未解明な点が多く、今後、臨床疫学的解析およびウイルス学的研究を進める必要がある。

I. はじめに

エンテロウイルス感染症は、夏から秋にかけて毎年流行する、ありふれた乳幼児および小児の腸管ウイルス感染症で、一般的に予後は良好であるが、一部のエンテロウイルスは、中枢神経症状を含む重篤な疾患の発症に関与する。弛緩性麻痺を特徴とする急性灰白髄炎 (Poliomyelitis; ポリオ) の原因となるポリオウイルスは、世界的根絶計画の進展により、近い将来の根絶が期待されている。その一方、エンテロウイルス A71 (enterovirus A71; EV-A71)、エンテロウイル

ス D68 (enterovirus D68; EV-D68) 等、新興・再興エンテロウイルス感染症の大規模流行が、近年、世界的な問題となっている。わが国でも、2015年秋に、急性弛緩性麻痺・急性弛緩性脊髄炎症例が全国的に急増し同時期に発生した EV-D68 感染症流行と麻痺発症との関連に注目が集まった。本稿では、エンテロウイルス感染症について概説するとともに、麻痺をともなう中枢神経疾患の原因となるエンテロウイルスに焦点をあて、ウイルス学的性状と病原性に関する現時点における知見を整理する。

II. エンテロウイルス感染症の概要

エンテロウイルス感染症は、ピコルナウイルス科 (Family Picornaviridae) エンテロウイルス属 (Genus *Enterovirus*) に属する RNA ウイルス感染による疾患の総称で、大きな特徴の一つは、多数のエンテロウイルス型を反映した多様な病態にある。エンテロウイルスは、手足口病、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎のような一般的な急性熱性疾患や呼吸器感染症、急性出血性結膜炎のような眼性疾患、心筋症や糖尿病のような慢性疾患、さらには死亡例を含む重篤な中枢神経疾患の発症に、直接あるいは間接的に関与しており、エンテロウイルス感染症の病態およびエンテロウイルスの病原性は、きわめて多様である (表1)。

日本のような温帯地域では、エンテロウイルス感染症は、明らかな季節性を有し、夏から秋を中心に症例数が増加する。熱帯地域では、温帯地域と比べると季節性が不明瞭で、二峰性のピークを示す場合も多い。エンテロウイルスは、上気道からの飛沫を介して、あ

表1 代表的なエンテロウイルス感染症

疾患	おもな原因ウイルス (型)	感染症法における分類	流行
急性灰白髄炎 (ポリオ) Poliomyelitis	ポリオウイルス 1~3 型	2 類感染症 (全数報告)	野生株ポリオウイルス流行地域は、アフガニスタン、パキスタン、ナイジェリアに限局されている。ワクチンによる予防が可能であり、世界的根絶計画が進行中
無菌性髄膜炎 Aseptic meningitis	エコーウイルス, コクサッキー B 群ウイルス (<i>Enterovirus B</i>) を中心として多くの型が関与	5 類感染症 (基幹定点報告)	わが国でも、毎年、夏~秋を中心として流行
ヘルパンギーナ Herpangina	コクサッキー A 群ウイルス (<i>Enterovirus A</i>)	5 類感染症 (小児科定点報告)	わが国でも、毎年、夏~秋を中心として流行
手足口病 Hand, foot and mouth disease	コクサッキーウイルス A6, コクサッキーウイルス A16, エンテロウイルス A71	5 類感染症 (小児科定点報告)	わが国でも、毎年、夏~秋を中心として流行
急性出血性結膜炎 Acute hemorrhagic conjunctivitis	コクサッキーウイルス A24 変異株およびエンテロウイルス D70	5 類感染症 (眼科定点報告)	わが国でも、散発的な流行が発生
急性脳炎 (ウエストナイル脳炎と日本脳炎を除く) Acute encephalitis	エンテロウイルス A71	5 類感染症 (全数報告)	原因病原体が特定されない症例も多く、エンテロウイルス感染が、どの程度関与しているか不明
急性弛緩性脊髄炎 Acute flaccid myelitis	エンテロウイルス D68?	対象外	2014年に北米, 2015年に日本で、エンテロウイルス D68流行期に急性弛緩性脊髄炎症例が増加
呼吸器感染症 Respiratory disease	ライノウイルス, エンテロウイルス D68を中心として多くの型が関与	対象外	わが国でも、夏~秋を中心として流行
心筋炎・心筋症 Cardiac disease	コクサッキー B 群ウイルス (<i>Enterovirus B</i>) を中心として多くの型が関与	対象外	急性心筋炎や拡張型心筋症の発症とエンテロウイルス感染の関与が報告されている
糖尿病 Diabetes	コクサッキーウイルスを中心として多くの型が関与	対象外	1 型糖尿病の発症とエンテロウイルス感染の関与が報告されている

るいは、糞便を介した経口感染によりヒトからヒトへ伝播する。多くのエンテロウイルスの場合、感染後、咽頭からウイルスが検出され、その後腸管でのウイルス増殖により1~2か月程度の期間、糞便からウイルスが検出される。ポリオウイルス感染の場合、扁桃、パイエル板、濾胞関連上皮腸管等でのウイルス増殖後、ウイルスは血中に移行し、一過性のウイルス血症 (viremia) を起こす。糞便よりも呼吸器由来検体からの検出頻度が高い EV-D68や、眼の拭い液から高頻度に検出されるエンテロウイルス D70 (enterovirus D70; EV-D70) 等による、感染伝播経路が異なるエンテロウイルス感染症にも留意する必要がある。

エンテロウイルスの宿主域は一般的には狭く、ほとんどのヒトエンテロウイルスは、ヒトのみから検出され、自然感染ではヒト疾患のみに関与する。人獣共通感染症の原因となるエンテロウイルスの報告は、ヒト-ブタ間での伝播の可能性が示唆されているコクサッキーウイルス B 5 型、霊長類からのヒトエンテロウイルス類似ウイルスの検出等、わずかな事例に留まる。

III. エンテロウイルスのウイルス学的特徴と分類

エンテロウイルスは、エンペロープを持たない比較的小型の RNA ウイルスで、約7,500塩基のウイルスゲノムは、5'末端から順に、5'非翻訳領域、構造蛋白質領域、非構造蛋白質領域、3'非翻訳領域、および3'末端の poly (A) により構成されている (図1A)¹⁾。ウイルスゲノム5'末端には、VPg と呼ばれるウイルス遺伝子によりコードされるポリペプチドが共有結合している。ウイルス蛋白質は、単一のフレームから長鎖の polyprotein として翻訳された後、プロテアーゼにより切断され、前駆体あるいは成熟蛋白質として、ウイルス RNA 複製およびウイルス増殖過程で機能する。ウイルス粒子は、一本鎖ゲノム RNA を中心として、4種類のカプシド蛋白質 (VP1~VP4) が規則正しく配置された正二十面体構造をとり (図1B)、弱酸性条件下、有機溶媒存在下、凍結融解等、さまざまな物理的条件において、比較的安定なウイルスである。カプシド蛋白質のうち、VP1, VP2, および VP3

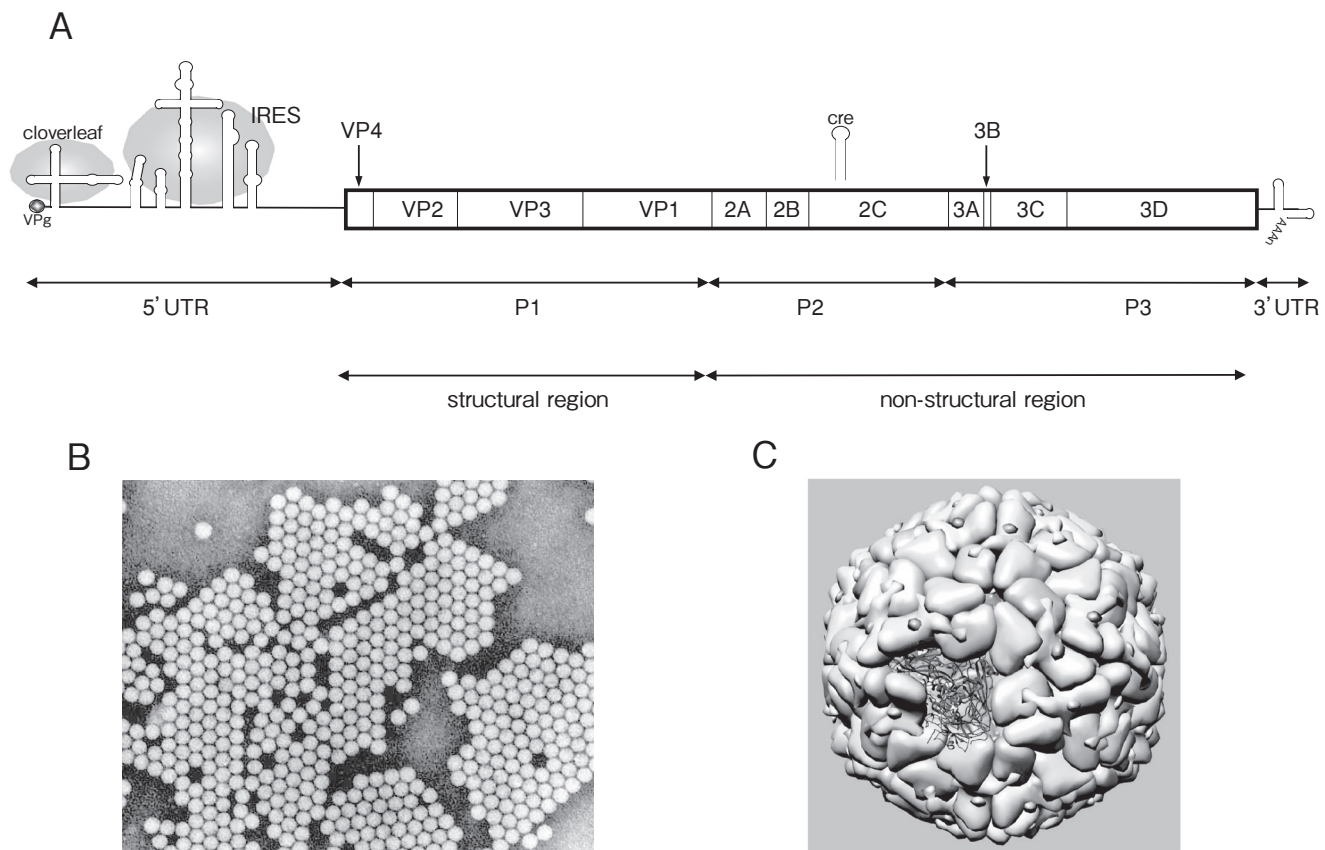


図1 エンテロウイルスゲノムと粒子構造

- A : エンテロウイルスゲノム構造の模式図
 B : ポリオウイルス粒子の電子顕微鏡写真
 C : エンテロウイルス D68粒子の結晶構造²⁾[日本蛋白質構造データバンクより引用 (PDB ID : 4wm8) (http://service.pdbj.org/mine/summary_j/4wm8)]

はウイルス粒子上に位置しており、ウイルス抗原性および受容体との結合に関与している (図1C)²⁾。

ヒトに感染するエンテロウイルスは、これまで、100以上の血清型 (型) が報告されており、ウイルス分類学的には、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属に分類される³⁾。エンテロウイルス属は、現在、エンテロウイルスおよびライノウイルスを含む13の独立したウイルス種 (species) からなる (図2)。そのうち、ヒト疾患に関与するエンテロウイルスは、*Enterovirus A* ~ *D* の4つのウイルス種に含まれる。エンテロウイルスは、従来、中和抗原性の違いに基づく血清型により、型別・命名されてきたが、近年報告される新型エンテロウイルスは、カプシドVP1領域の塩基配列解析により新たな型 (type) として登録されている。国際ウイルス分類委員会ピコルナウイルス科研究グループは、エンテロウイルス型の呼称に、ウイルス種であるA ~ Dを付記する型名を推奨している。これによると、従来、エンテロウイルス71と呼ば

れてきたウイルス型は、エンテロウイルスA71と表記されることから、本稿でもエンテロウイルス型名をエンテロウイルスA71 (EV-A71) 等とする。ピコルナウイルスの分類と名称は、比較的頻繁に更新されるので、ピコルナウイルス科研究グループのウェブサイトを参考にされたい⁴⁾。

IV. 中枢神経疾患に関与するエンテロウイルス

1. エンテロウイルス感染と中枢神経疾患

多数のウイルス型が報告されているエンテロウイルスは、不顕性感染から死亡例を含む中枢神経疾患にいたるまで多様な疾患に関与する。多くのエンテロウイルスは、程度の差はあるものの中枢神経疾患の原因となり得るが、いくつかの特定のエンテロウイルス型については、特徴的かつ重篤な中枢神経疾患との関連性が高いことが明らかになっている。以下、小児麻痺の原因ウイルスとして世界的根絶が期待されているポリオウイルス、手足口病の原因ウイルスの一つであると

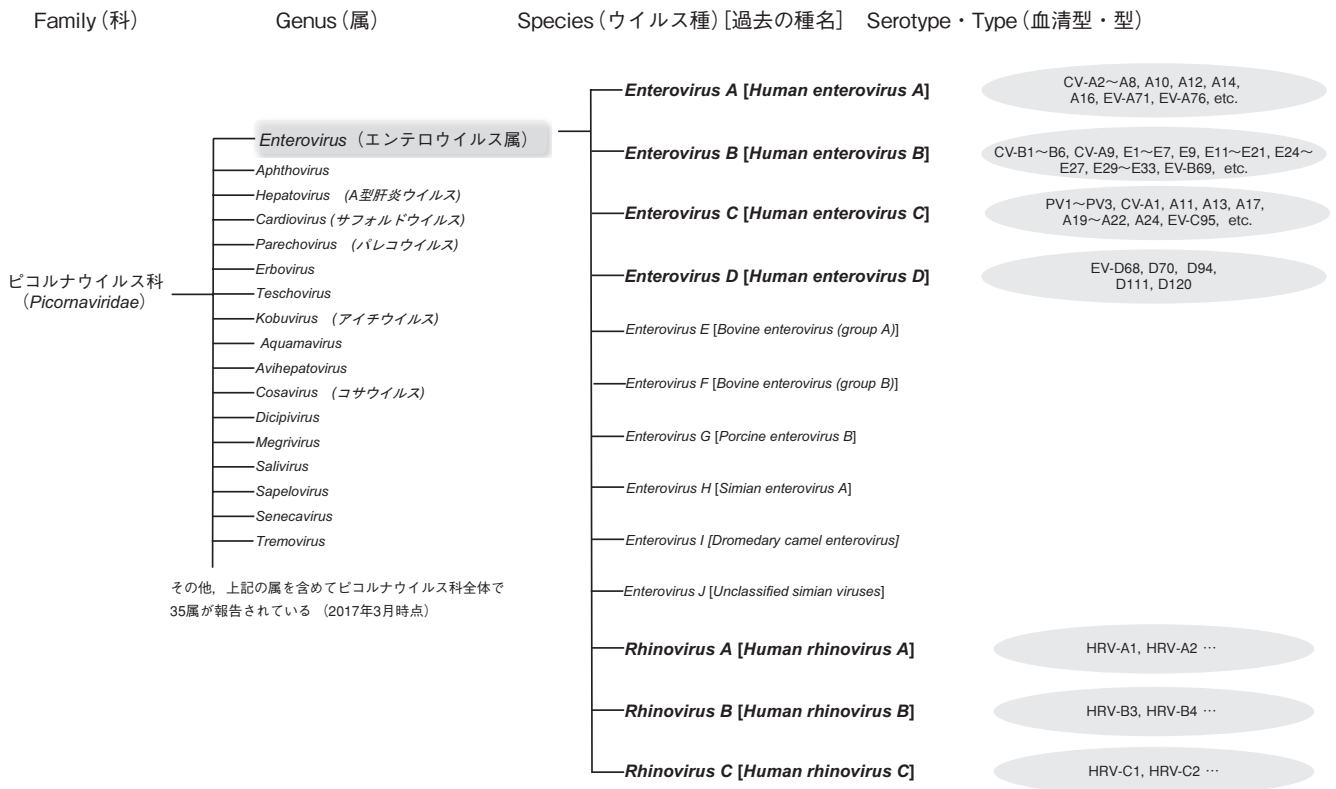


図2 エンテロウイルス分類体系の模式図

エンテロウイルスの分類 (Family, Genus, Species) は、国際ウイルス分類委員会ピコルナウイルス科研究グループ報告に準じたが³⁾、同グループのウェブサイト等についても一部参考にした⁴⁾。主としてヒトから検出されるウイルス種 (species) を太字で示した。エンテロウイルス血清型・型 (serotype/type) の名称については、ピコルナウイルス科研究グループ・ウェブサイトの公開情報を参照した⁴⁾。

ともに重篤な急性脳炎の流行に関与する EV-A71, さらに、一般的かつ予後の良いエンテロウイルス感染症の一つである無菌性髄膜炎の原因ウイルスについて、それぞれ特徴を概説する (表2)。

2. ポリオウイルス (1~3型)

急性灰白髄炎 (Poliomyelitis; ポリオ) は、ポリオウイルスの中枢神経組織への感染により引き起こされる急性ウイルス感染症で、一般的には小児麻痺として知られている。感染者の多くは無症状で推移し、発症者の多くは発熱性疾患のみで回復する。典型的な麻痺型ポリオ症例 (感染者の1%以下) では⁵⁾、ポリオウイルスがウイルス血症を経て中枢神経細胞に侵入・増殖し、脊髄前角細胞の不可逆的障害により急性弛緩性麻痺を呈する。ポリオの原因となるポリオウイルスは、*Enterovirus C* に属し、1型から3型の3つの血清型に分類される。世界ポリオ根絶計画の進展により、2017年時点における野生株ポリオウイルス流行国は、アフガニスタン、パキスタン、ナイジェリアの3ヶ国に局限しており、2016年のポリオ症例数は、世界全体

で37例のみとなっている⁶⁾。2型および3型野生株ポリオウイルスの伝播は、世界的に終息したと考えられており、2013年以降に報告されている野生株ポリオ症例は、すべて1型株による⁷⁾。

ポリオに対しては、長年の使用経験により有効性および安全性が確立したポリオワクチン (弱毒化生ワクチンおよび不活化ワクチン) が実用化されており、発症予防のみならず、優れたウイルス伝播抑制効果が期待できる。日本では、1961年の弱毒化生ワクチン導入以降ポリオ症例は著減し、大規模なポリオ流行は発生していない⁸⁾。その後、少数例ではあるが、弱毒化生ワクチンの副反応による麻痺事例が発生していたが、2012年に実施された定期接種への不活化ポリオワクチン導入以降、ポリオウイルスによる麻痺症例は報告されていない。ポリオのサーベイランスとして、世界的には、急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis; AFP) 患者の特定と報告、AFP症例に由来する糞便検体からのポリオウイルス分離同定・遺伝子解析による確定診断が実施されている。

ポリオウイルスは、代表的なRNAウイルスの一つ

表2 中枢神経疾患に関与するエンテロウイルスの特徴

Species	エンテロウイルス				ライノウイルス		
	<i>Enterovirus C</i>	<i>Enterovirus A</i>	<i>Enterovirus D</i>	<i>Enterovirus A ~ D</i>	<i>Rhinovirus A ~ C</i>		
Serotype/Type	ポリオウイルス 1~3	エンテロウイルス A71	エンテロウイルス D68	多くの型のエンテロウイルス (とくに <i>Enterovirus B</i>)	100以上の型		
培養細胞での増殖	多くのヒトおよびサル由来培養細胞で増殖可	ヒトおよびサル由来培養細胞で増殖可	特定のヒト由来培養細胞で増殖可	多くのヒトおよびサル由来培養細胞で増殖可	<i>Rhinovirus C</i> 以外はヒト由来培養細胞で増殖可		
至適増殖温度	37℃	37℃	33℃	37℃	33℃		
酸耐性	pH3.0で比較的安定	pH3.0で比較的安定	pH3.0で不安定	pH3.0で比較的安定	pH3.0で不安定		
おもな宿主受容体	Human poliovirus receptor (hPVR)	Scavenger receptor class B, member 2 (SCARB2) P-selection glycoprotein ligand-1 (PSGL-1)	シアル酸 ($\alpha 26$ -結合 > $\alpha 23$ -結合) Intercellular adhesion molecule 5 (ICAM-5)	Coxsackievirus-adenovirus receptor (CAR) Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) Complement decay-accelerating factor (DAF)	Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) Low-density lipoprotein receptor (LDLR) Human cadherin-related family member 3 (CDHR3)		
おもな検出部位 (推定伝播経路)	糞便 (糞口感染 > 呼吸器感染)	鼻咽頭拭い液 糞便 (糞口感染・呼吸器感染)	鼻咽頭拭い液 (呼吸器感染)	糞便 (糞口感染 > 呼吸器感染)	鼻咽頭拭い液 (呼吸器感染)		
病原性	おもなヒト疾患	急性灰白髄炎(ポリオ)	手足口病 急性脳炎	呼吸器疾患 急性弛緩性脊髄炎を含む中枢神経疾患?	無菌性髄膜炎	呼吸器疾患	
	動物 (実験レベル)	感受性	霊長類 hPVR 発現トランスジェニックマウス	乳のみマウス 霊長類 マウス (マウスアダプト株) SCARB 2 発現トランスジェニックマウス	マウス (ウイルス株による)	乳のみマウス (ウイルス株による)	ヒト受容体発現トランスジェニックマウス マウス (マウスアダプト株)
		病原性	中枢神経症状 (麻痺等)	中枢神経症状 (麻痺等)	中枢神経症状 (麻痺等)	弛緩性麻痺 (コクサッキー A 群) 強直性麻痺 (コクサッキー B 群)	呼吸器症状

中枢神経疾患に関与する主なエンテロウイルスの特徴。比較のため呼吸器感染症の原因となるライノウイルスについて記載。

として、分子ウイルス学的研究に長年広く用いられてきた。cDNA クローンをを用いたリバーシジェネティクス⁹⁾、ポリオウイルス特異的宿主受容体 (human poliovirus receptor ; hPVR/CD155) 分子のクローニング^{10,11)}、hPVR 発現トランスジェニックマウスの開発等々^{12,13)}、ポリオウイルスを用いた先駆的研究により、他のウイルスに先駆けて明らかにされた研究成果も少なくない。hPVR 発現トランスジェニックマウスは、ポリオウイルス強毒株感染により、ヒトのポリオとよく似た弛緩性麻痺を呈する優れた感染モデルである。hPVR 発現トランスジェニックマウスを用いた感染実験により、ポリオウイルス弱毒化・毒性復帰の分子基盤、ポリオウイルス生体内伝播機構等について、数多くの重要な知見が得られている。

3. エンテロウイルス A71 (EV-A71)

EV-A71は、コクサッキーウイルス A16 (coxsackievirus A16 ; CV-A16) およびコクサッキーウイルス A 6 (coxsackievirus A 6 ; CV-A 6) とともに、乳幼児・小児の熱性疾患である手足口病の主要な原因ウイルスの一つである。手足口病は、口腔粘膜および四肢に現れる水疱性の発疹を特徴とし、無菌性髄膜炎等の症状により入院治療が必要とされる場合もあるが、一般に予後は良好である。

その一方、1990年代後半以降、マレーシア、台湾、中国、ベトナム、カンボジア等東アジア地域を中心に、乳幼児の重症中枢神経合併症を伴う大規模な手足口病流行が多発し、公衆衛生上大きな問題となっている^{14~16)}。現在、手足口病流行時の重症例・死亡例の多くは、EV-A71感染による中枢神経合併症によること

が明らかにされている。中国本土における手足口病強化サーベイランスの結果¹⁷⁾, 2008~2012年の約5年間で, 約720万人の手足口病症例が報告され, そのうち, 82,484例が重症例(重症化率:約1.1%), 死亡例は2,457例(死亡率:約0.03%)と報告されている。手足口病症例の多くは5歳以下の乳幼児・小児であり, 12~23か月齢の年齢群の死亡例が最も高かった¹⁸⁾。他のアジア諸国における重症手足口病流行と同様, 中国本土における手足口病死亡例および重症例からのEV-A71検出頻度は, CV-A16や他のエンテロウイルスと比較して顕著に高く, 死亡例の約90%でEV-A71感染が認められている。EV-A71急性脳炎流行の際には, 急性弛緩性麻痺を呈する症例も認められるが, 麻痺の頻度は, ポリオ流行ほど顕著ではない。日本では, 他のアジア諸国のような, 多数の重症例・死亡例を伴う大規模手足口病流行は発生していないが, EV-A71による手足口病流行時には, 重症例を含む中枢神経合併症の発生頻度が高くなる。

ポリオ以外のエンテロウイルス感染症の実験室診断は標準化されておらず, 簡易検査キットは普及していない。培養細胞によるウイルス分離も可能であるが, 現在は遺伝子検査が広く用いられている。発症後, 比較的長期間, 糞便からウイルスが検出されることから, 糞便検体の検査が推奨されるが, EV-A71感染症の場合には, 咽頭拭い液等も検査対象となる。髄液からの検出率は, エンテロウイルス型に強く依存し, 脳炎・無菌性髄膜炎症例の髄液からのEV-A71検出率は一般的には低い。

カプシドVP1領域塩基配列に基づく分子系統解析により, EV-A71は, A, B1~B5およびC1~C5の遺伝子型に分類されている。マレーシア, 台湾, 日本, ベトナム等では, 遺伝子型BおよびCのサブグループが頻繁に入れ替わり重症例を含む手足口病流行に関与している^{14, 15)}。中国本土では, 遺伝子型C4が高頻度に検出されており, 重症例・死亡例を含む手足口病流行に関与しているが, 特定の遺伝子型とEV-A71感染重症化の関連は認められていない。われわれは, EV-A71による中枢神経病原性を解析するためのモデルとして, カニクイザル感染モデルを確立し, 中枢神経病原性発現に関わるEV-A71ゲノム遺伝子の解析等, 病原性発現の分子的基盤に関する一連の研究を進めている^{19~21)}。

4. 無菌性髄膜炎

無菌性髄膜炎は, 細菌性髄膜炎以外の髄膜炎の総称なので, ムンプスウイルス等, 他のウイルスによる髄膜炎も含まれるが, 多くは, エコーウイルス, コクサッキーB群ウイルス等のエンテロウイルスを原因ウイルスとする(表2)。エンテロウイルスによる無菌性髄膜炎の症状は, 発熱を主徴とし, 頭痛, 悪心・嘔吐等を伴う場合があるが, 一般に予後は良好で, 幼児期および学童期における感染が多い。国内で無菌性髄膜炎患者から検出されているエンテロウイルスは, エコーウイルス6, 7, 9, 11, 30, コクサッキーウイルスA9, コクサッキーウイルスB1~B5等であり, *Enterovirus B*が高頻度に検出される²²⁾。EV-A71等の*Enterovirus A*も無菌性髄膜炎に関与するが, 髄液検体からの*Enterovirus A*検出率は, *Enterovirus B*と比較して顕著に低い。EV-A71以外のエンテロウイルスによる無菌性髄膜炎は, 予後の良い一般的なエンテロウイルス感染症であり, 重篤な中枢神経合併症の報告も少ないことから, 感染動物モデルの開発を含む神経病原性に関する研究は, ほとんど行われていない(表2)。

V. 急性弛緩性脊髄炎の多発とEV-D68感染症の流行

米国では, 2014年以前には, EV-D68検出はまれであったが, 2014年8月以降, 米国およびカナダにわたる広範な地域でEV-D68感染症の流行が発生し, 2014年8月~2015年1月にかけて, 1,153名のEV-D68検出例が報告された^{23~25)}。EV-D68流行と同時期に発生したポリオ様麻痺の多発を受け, 米国では, AFPとの混乱を避けるため, 新たな症例定義として, 四肢の脱力, MRI脊髄病変等の指標による急性弛緩性脊髄炎(acute flaccid myelitis; AFM)を定め, AFM症例の報告を求めた。その結果, 2014年8~12月にかけて120例のAFM症例が報告された。症例のピークは2014年9月, 年齢の中央値は7.1歳で, 多くの症例では, 麻痺発症に先行して呼吸器症状あるいは発熱を呈していた²³⁾。ウイルス検査を実施した56症例のうち, 11例の呼吸器検体からEV-D68が検出されたが, 髄液, 糞便, 血液からは, EV-D68は, ほとんど検出されなかった。髄液からのEV-D68陽性例が1例認められたが, 本事例では髄液検体への血液の混入が報告されている。

日本でも, 2015年8月以降, 重症例を含む呼吸器

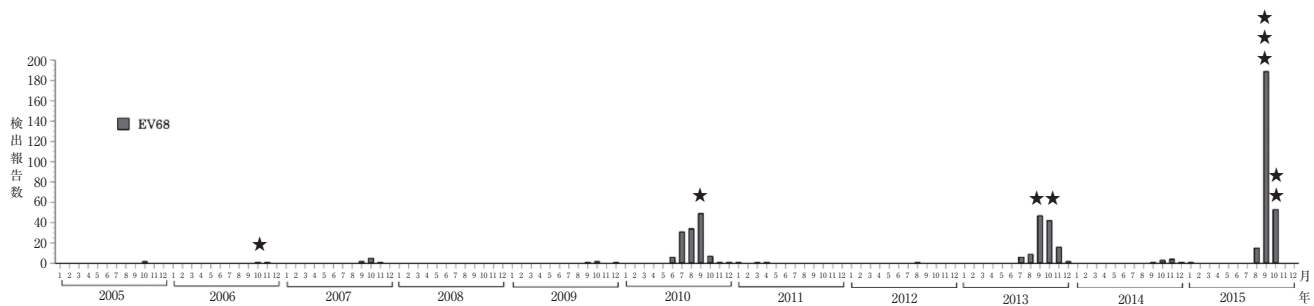


図3 月別エンテロウイルス D68分離・検出報告数 2005～2015年

病原微生物検出情報²⁶⁾添付資料(2016年1月現在)をもとに一部改変。★印は臨床診断名あるいは臨床症状に麻痺と記載されたEV-D68陽性症例。★印1つが1症例を示す。(http://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/rapid/topics/ev68/151006/ev68mon_160120.gif) [2017年4月13日アクセス]

感染症症例等からのEV-D68検出数の増加が報告され、EV-D68検出数は2015年9月をピークに急増した(図3)²⁶⁾。ほぼ同時期に、小児を中心とした急性弛緩性麻痺症例の報告が相次ぎ、一部の麻痺症例からEV-D68が検出された。そのため、厚生労働省は、2015年10月21日付の事務連絡「急性弛緩性麻痺を認める症例の実態把握について」を発出し、積極的疫学調査の枠組みによる原因究明のための調査が行われた。現在、米国と同様の症例定義を用いたAFM症例の評価・検討が進められているが、AFM症例は2015年9月に急増し、10月以降速やかに減少したことが明らかとなっている。

2005～2015年にかけて病原体検出情報に報告されたEV-D68検出事例を解析したところ、2010年、2013年、2015年の夏から秋にかけてEV-D68感染症の流行が認められ、とくに2015年9月のEV-D68検出数の増加は顕著であった(図3)²⁶⁾。EV-D68検出事例の臨床診断名は、下気道炎が40%、上気道炎が19%、気管支喘息16%等で、7割以上が呼吸器疾患と診断されていた。臨床診断名あるいは臨床症状に麻痺が記載されたEV-D68陽性例は9例であり、麻痺症例の多くはEV-D68流行年に報告されている(図3)。

EV-D68は、エンテロウイルスD70、D94、D111、およびD120とともに、*Enterovirus D*に分類される。EV-D68の酸性条件下における安定性は、他のエンテロウイルスと比較すると低い(表2)²⁷⁾。また、EV-D68は、通常のエンテロウイルスの増殖至適温度である37℃ではなく、ライノウイルス同様、33℃において、より効率良く増殖する。EV-D68は、 α 2,6-結合シアル酸に対して高い親和性を示すことから、上気道上皮に多く発現する糖蛋白質 α 2,6-結合シアル酸末

端を介した呼吸器感染機構が示唆されている²⁸⁾。このようなEV-D68のウイルス学的性状は、EV-D68が、腸管を介した糞口感染ではなく、呼吸器感染により伝播することを反映したウイルス学的性状であると考えられている(表2)²⁷⁾。実際に、糞便からのEV-D68検出率は低く、呼吸器検体から高頻度に検出される。その一方、シアル酸を介さずに感受性細胞に感染するEV-D68株の存在も報告されており、ウイルス血症や中枢神経疾患等、呼吸器感染以外の感染機構の存在が示唆されている²⁹⁾。最近、神経細胞を含めた広範な細胞に発現しているICAM-5/Telencephalinが、EV-D68宿主受容体として機能することが報告され、EV-D68感染および病原性発現におけるICAM-5の役割が注目されている³⁰⁾。

VI. エンテロウイルス D68感染と麻痺発症の関連性の解析

2014年秋の米国、また、2015年9月を中心とした日本におけるAFM症例の増加とEV-D68感染症流行の経験から、AFM発症におけるEV-D68感染の関与が疫学的に強く示唆されている。その一方、AFM発症とEV-D68感染の関連性を証明するための直接的証拠は、いまだ十分ではないとの指摘も多い。①AFM発症者からのEV-D68検出頻度は必ずしも高くなく、他のエンテロウイルスやエンテロウイルス以外のウイルスが検出されている症例も少なくない。②EV-D68検出AFM症例の多くは、呼吸器検体からEV-D68が検出されており、髄液からの検出事例は、ほとんどない。③EV-D68大規模流行時には、呼吸器感染症あるいは不顕性感染例の呼吸器検体からも高頻度にEV-D68が検出される可能性がある。④剖検材料等、中枢神経組

織からのEV-D68抗原あるいはウイルス検出事例は報告されていない。このように、AFM症例の臨床像の集積および現在入手可能な検査結果のみから、AFM発症とEV-D68感染の直接的な関連性を証明するのは困難である。

EV-D68感染とAFM等中枢神経疾患の発症・流行との関連性を検討するうえで、中枢神経疾患との関連が確立されているポリオおよびEV-A71感染症との比較から学ぶべき点は多い。臨床疫学的には、エンテロウイルス感染症流行時に、標準化された症例定義に基づき重症例を報告するとともに、発症後速やかに適切な臨床検体を採取し感度の良い病原体検査に供することが重要である。その際、軽症例や無症状の対照群からも同様に検体を採取し、重症例と比較することが望ましいが、実際の流行時には困難である。EV-A71感染と急性脳炎の関連性を明らかにするうえでは、死亡例の中枢神経組織からのEV-A71抗原およびウイルス検出の報告が重要な役割を果たした。神経細胞への感染および直接的な障害が中枢神経疾患の発症に関与するポリオウイルスやEV-A71と異なり、EV-D68感染症の場合は、宿主反応や他の病原体を介した間接的神経細胞障害の可能性についても考慮する必要がある。

ポリオおよびEV-A71感染症では、ヒト感染に近い感染動物モデルの開発・改良が進められており、霊長類、あるいは、ヒト受容体発現マウスモデル等を用いた、より妥当性の高い感染・病原性発現モデルが実用化されている。感染動物モデルにおいて誘導される中枢神経疾患は、ヒトにおける病原性を直接的に証明するものではないが、病原性発現機構および病態解析のための重要なツールとなる。EV-D68研究の初期に、一部の臨床分離株について、乳のみマウスにおける病原性が示されていたが³¹⁾、それ以降、EV-D68感染動物モデルは、ほとんど報告されていなかった。Hixonらは最近、2014年に米国で分離されたEV-D68株の多くが、マウス感染モデルにおいて、麻痺を伴う神経病原性を示すことを明らかにした³²⁾。マウスモデルにおける病原性は、EV-D68株により顕著に異なり、プロトタイプFermon株のマウスにおける増殖能と病原性は、2014年分離株より低かった。EV-D68脳内接種後、脊髄におけるウイルス増殖が認められ、EV-D68による運動ニューロンの直接的障害が麻痺発症に関与する可能性が示唆された。マウスモデルの樹立は、実験レベルにおけるEV-D68病原性解析のための重要な

一歩であるが、マウスモデルがヒトにおけるEV-D68感染・病原性発現を、どの程度反映したモデルなのか、今後の検討が必要とされる。

VII. エンテロウイルス感染症の予防治療

エンテロウイルス感染症治療のための抗ウイルス薬は実用化されておらず、治療は対症療法のみとなる。ポリオに対しては、弱毒化生ワクチンおよび不活化ワクチンが実用化されており、長年の使用経験から、すぐれた安全性および有効性が広く認められている。重症エンテロウイルス感染症の大規模流行の経験を有するアジア諸国では、重症化予防を目的としたワクチン開発が積極的に進められ、世界初の非ポリオエンテロウイルスワクチンとして、2015～2016年にかけて、不活化EV-A71ワクチンが中国市場に導入された³³⁾。不活化EV-A71ワクチンには、CV-A16等、他の手足口病関連エンテロウイルスに対する予防効果は期待できないことから、より広範な手足口病関連エンテロウイルスに対し予防効果を示す次世代手足口病ワクチンの研究開発が進められている³⁴⁾。

VIII. おわりに

近い将来の世界的ポリオ根絶達成が期待される一方、EV-A71やEV-D68によるエンテロウイルス感染症の大規模流行の発生が、世界的な問題となっている。EV-A71感染と重篤な中枢神経疾患の関連性については、臨床疫学的およびウイルス学的知見が蓄積されつつあり、EV-A71ワクチン開発・導入が進められている。しかし、EV-D68感染症と麻痺発症との関連性については、いまだ未解明な点が多く残されている。わが国では幸い、多数の死亡例を伴う重症EV-A71感染症の大規模流行は発生していないが、2015年秋にはEV-D68感染症の流行が発生し、同時期に麻痺の急増が報告された。エンテロウイルス感染症サーベイランスと実験室診断に基づいた、新興・再興エンテロウイルス感染症の実態調査を継続するとともに、エンテロウイルス感染症重篤化機構の解明に向けた研究が重要となる。

文 献

- 1) Racaniello VR. Picornaviridae: The viruses and Their Replication. Knipe DM, Howley P, eds. Fields Virology Sixth Edition. Philadelphia: Lippin-

- cott Williams & Wilkins, 2013 : 453-489.
- 2) Liu Y, Sheng J, Fokine A, et al. Structure and inhibition of EV-D68, a virus that causes respiratory illness in children. *Science* 2015 ; 347 : 71-74.
 - 3) Knowles NJ, Hovi T, Hyypiä T, et al. Picornaviridae. King A, Adams M, Carstens E, Lefkowitz E, eds. *Virus Taxonomy : Classification and Nomenclature of Viruses : Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier Inc, 2012 : 855-880.
 - 4) ICTV Picornaviridae Study Group. The Picornaviruses Pages. <http://www.picornaviridae.com> (2017年4月12日アクセス)
 - 5) Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol* 2010 ; 172 : 1213-1229.
 - 6) The Global Polio Eradication Initiative. Global Polio Eradication. <http://polioeradication.org> (2017年4月12日アクセス)
 - 7) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課. <特集> ポリオ 2016年現在. *病原微生物検出情報* 2016 ; 37 : 17-18.
 - 8) Shimizu H. Development and introduction of inactivated poliovirus vaccines derived from Sabin strains in Japan. *Vaccine* 2016 ; 34 : 1975-1985.
 - 9) Racaniello VR, Baltimore D. Cloned poliovirus complementary DNA is infectious in mammalian cells. *Science* 1981 ; 214 : 916-919.
 - 10) Koike S, Horie H, Ise I, et al. The poliovirus receptor protein is produced both as membrane-bound and secreted forms. *EMBO J* 1990 ; 9 : 3217-3224.
 - 11) Mendelsohn CL, Wimmer E, Racaniello VR. Cellular receptor for poliovirus : molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. *Cell* 1989 ; 56 : 855-865.
 - 12) Koike S, Taya C, Kurata T, et al. Transgenic mice susceptible to poliovirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 951-955.
 - 13) Ren RB, Costantini F, Gorgacz EJ, et al. Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor : a new model for poliomyelitis. *Cell* 1990 ; 63 : 353-362.
 - 14) McMinn PC. Recent advances in the molecular epidemiology and control of human enterovirus 71 infection. *Curr Opin Virol* 2012 ; 2 : 199-205.
 - 15) Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis* 2010 ; 10 : 778-790.
 - 16) Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 929-935.
 - 17) Shimizu H, Nakashima K. Surveillance of hand, foot, and mouth disease for a vaccine. *Lancet Infect Dis* 2014 ; 14 : 262-263.
 - 18) Xing W, Liao Q, Viboud C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12 : an epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2014 ; 14 : 308-314.
 - 19) Kataoka C, Suzuki T, Kotani O, et al. The Role of VP1 Amino Acid Residue 145 of Enterovirus 71 in Viral Fitness and Pathogenesis in a Cynomolgus Monkey Model. *PLoS Pathog* 2015 ; 11 : e1005033.
 - 20) Arita M, Ami Y, Wakita T, et al. Cooperative effect of the attenuation determinants derived from poliovirus sabin 1 strain is essential for attenuation of enterovirus 71 in the NOD/SCID mouse infection model. *J Virol* 2008 ; 82 : 1787-1797.
 - 21) Nagata N, Iwasaki T, Ami Y, et al. Differential localization of neurons susceptible to enterovirus 71 and poliovirus type 1 in the central nervous system of cynomolgus monkeys after intravenous inoculation. *J Gen Virol* 2004 ; 85 : 2981-2989.
 - 22) 清水博之, 西村順裕, 吉田 弘, 他. 無菌性髄膜炎病原体検査マニュアル 2014. <http://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/AsepticMening.pdf> (2017年4月12日アクセス)
 - 23) Sejvar JJ, Lopez AS, Cortese MM, et al. Acute Flaccid Myelitis in the United States, August-December 2014 : Results of Nationwide Surveillance. *Clin Infect Dis* 2016 ; 63 : 737-745.
 - 24) Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak

- of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet* 2015 ; 385 : 1662-1671.
- 25) Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68 : a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2016 ; 16 : e64-75.
- 26) 国立感染症研究所感染症疫学センター, ウイルス第二部. エンテロウイルス D68型 (EV-D68) に関する国内の疫学情報のまとめ (更新) (2016年1月20日現在). *病原微生物検出情報* 2016 ; 37 : 33-35.
- 27) Imamura T, Oshitani H. Global reemergence of enterovirus D68 as an important pathogen for acute respiratory infections. *Rev Med Virol* 2015 ; 25 : 102-114.
- 28) Imamura T, Okamoto M, Nakakita S, et al. Antigenic and receptor binding properties of enterovirus 68. *J Virol* 2014 ; 88 : 2374-2384.
- 29) Baggen J, Thibaut HJ, Staring J, et al. Enterovirus D68 receptor requirements unveiled by haploid genetics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 ; 113 : 1399-1404.
- 30) Wei W, Guo H, Chang J, et al. ICAM-5/Tenascin-R is a Functional Entry Receptor for Enterovirus D68. *Cell Host Microbe* 2016 ; 20 : 631-641.
- 31) Schieble JH, Fox VL, Lennette EH. A probable new human picornavirus associated with respiratory diseases. *Am J Epidemiol* 1967 ; 85 : 297-310.
- 32) Hixon AM, Yu G, Leser JS, et al. A mouse model of paralytic myelitis caused by enterovirus D68. *PLoS Pathog* 2017 ; 13 : e1006199.
- 33) Reed Z, Cardoso MJ. Status of research and development of vaccines for enterovirus 71. *Vaccine* 2016 ; 34 : 2967-2970.
- 34) 清水博之. エンテロウイルス71ワクチン開発の現状. *小児科* 2016 ; 57 : 929-936.