

広島市における手足口病の調査結果について(1982～2003年)

藤井 彰人 山本美和子 野田 衛 池田 義文
松本 勝 荻野 武雄

広島市における感染症発生動向調査事業で調査した結果, 1982年から2003年までの22年間の間に, 1983年, 1984年, 1987年, 1988年, 1990年, 1995年, 1998年, 2003年に手足口病の大きな流行がみられた。特に, 2003年はエンテロウイルス71型(E71型)を主流とする過去最大の流行が発生した。検査定点医療機関で手足口病と診断された患者244人から採取された咽頭拭い液189検体, 髄液63検体, 糞便35検体, 皮膚病巣22検体, 尿5検体, 結膜拭い液1検体, 計315検体を検査した結果, 流行の主な原因ウイルスはコクサッキーA群16型ウイルスとE71型であった。流行のピークは6月から7月が主体であったが, 1987年は秋から冬にかけて流行がみられた。年齢別検査患者数は5歳以下が196人で, 全体の80.3%を占めた。検査した244人のうち51人が他の疾患を併発しており, そのうちの45人は無菌性髄膜炎併発例であった。無菌性髄膜炎併発例の多くからE71型が分離された。

キーワード: 感染症発生動向調査事業, 手足口病, エンテロウイルス71型, コクサッキーA群ウイルス16型, 無菌性髄膜炎, 哺乳マウス

はじめに

手足口病は口腔粘膜及び四肢末端に現れる水疱性の発疹を主症状とし, 乳幼児を中心に流行する急性ウイルス感染症である。夏期を中心として毎年発生がみられるが, 秋や冬に発生が見られることもある。広島市においては1982年から感染症発生動向調査を開始し, 1983年, 1984年, 1987年, 1988年, 1990年, 1995年, 1998年, 2003年に手足口病の大きな流行がみられ, 特に2003年はこれまでにない大流行であった。1982年から2003年までの22年間, 病因となったウイルスの分離結果についてまとめたので報告する。

方 法

1 患者発生状況

広島市感染症発生動向調査事業における患者定点からの患者報告数を基にした。

2 検査検体

広島市感染症発生動向調査事業における検査定点医療機関を受診した244人から採取された咽頭拭い液189検体, 髄液63検体, 糞便35検体, 皮膚病巣22検体, 尿5検体及び結膜拭い液1検体, 計315検体を検査検体とした。

3 ウイルス分離

ウイルス分離は細胞培養法および哺乳マウス法

で行った。使用した培養細胞は主にHE, HEp-2, RD-18S, Veroを用いた。

4 ウイルス同定

細胞培養により分離されたウイルスは中和法により, 哺乳マウス法により分離されたウイルスは補体結合反応により同定した。

結 果

1 年次別月別患者発生状況

年次別月別患者発生状況を表1に示した。

年次別に見ると1983年, 1984年, 1987年, 1988年, 1990年, 1995年, 1998年及び2003年には定点当りの年間患者数が50人以上の大流行となり, 1982年1993年, 2000年には定点当りの年間患者数が40人以上の中規模の流行がみられた。特に2003年には定点当りの年間患者数が197.88人となり, これまでにない大流行であった。これに対し, 1986年, 1989年及び1991年は定点当りの年間患者数が10人未満で流行がみられない年であった。

月別に見ると多くの年は6月, 7月をピークとして5月～9月までの夏期に流行する傾向にあった。これに対して, 1987年は7月から流行が始まり, 11月の定点当りの患者数25.55人をピークとして12月までの秋期～冬期にかけて流行した。

表 1 年別月別患者数

	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	計
1982 年	15	5	0	2	17	77	164	140	201	149	67	49	886
	0.83	0.28	0	0.11	0.94	4.28	9.11	7.78	11.17	8.28	3.72	2.72	49.2
1983 年	37	21	89	70	112	509	432	57	15	5	3	0	1350
	1.95	1.11	4.68	3.68	5.89	26.79	22.74	3	0.79	0.26	0.16	0	71.1
1984 年	1	40	25	79	202	476	324	86	25	23	16	7	1304
	0.05	2.11	1.32	4.16	10.63	25.05	17.05	4.53	1.32	1.21	0.84	0.37	68.63
1985 年	4	2	1	0	56	123	168	53	45	22	10	6	490
	0.22	0.11	0.06	0	2.8	6.15	8.4	2.65	2.25	1.1	0.5	0.3	24.5
1986 年	8	2	3	4	5	19	19	9	9	14	21	23	136
	0.38	0.1	0.14	0.19	0.24	0.9	0.9	0.43	0.43	0.67	1	1.1	6.8
1987 年	6	5	7	15	23	20	84	75	256	372	511	291	1665
	0.3	0.25	0.35	0.75	1.15	1	4.2	3.75	12.8	18.6	25.55	14.55	83.25
1988 年	51	30	5	2	33	174	304	188	112	71	19	12	1001
	0.55	1.5	0.25	0.1	1.65	8.7	15.2	9.4	5.6	4.95	0.95	0.6	50.05
1989 年	2	4	2	3	11	15	36	14	7	6	17	20	137
	0.1	0.2	0.1	0.15	0.55	0.75	1.8	0.7	0.35	0.3	0.85	1	6.85
1990 年	26	30	97	87	182	376	287	55	26	19	41	24	1250
	1.3	1.5	4.85	4.35	9.1	18.8	14.35	2.75	1.3	0.95	2.05	1.2	66.95
1991 年	6	9	13	1	9	10	19	10	22	5	1	4	109
	0.3	0.45	0.65	0.05	0.45	0.5	0.95	0.5	1.1	0.25	0.05	0.2	5.45
1992 年	2	0	1	6	3	30	81	52	114	69	80	58	496
	0.1	0	0.05	0.3	0.15	1.5	4.05	2.6	5.7	3.45	4	2.9	24.8
1993 年	15	25	14	4	2	30	218	180	196	107	107	53	951
	0.75	1.25	0.7	0.2	0.1	1.5	10.9	9	9.8	5.35	5.35	2.65	47.55
1994 年	8	2	1	5	6	29	79	31	10	10	17	3	201
	0.4	0.1	0.05	0.25	0.3	1.45	3.95	1.55	0.5	0.5	0.85	0.15	10.05
1995 年	4	1	6	38	109	327	593	151	26	13	5	7	1280
	0.2	0.05	0.3	1.9	5.45	18.35	29.65	7.55	1.3	0.65	0.25	0.35	66.95
1996 年	5	1	1	2	7	28	130	42	25	25	33	25	324
	0.25	0.05	0.05	0.1	0.35	1.4	6.5	2.1	1.25	1.25	1.65	1.25	16.2
1997 年	1	4	5	3	2	30	74	26	38	38	26	30	277
	0.05	0.2	0.25	0.15	0.1	1.5	3.7	1.3	1.9	1.9	1.3	1.5	13.85
1998 年	34	26	7	30	68	272	437	64	22	22	14	18	1014
	1.7	1.3	0.35	1.5	3.4	13.6	21.85	3.2	1.1	1.1	0.7	0.9	50.7
1999 年	2	7	5	20	12	31	108	26	139	57	34	44	485
	0.1	0.35	0.25	0.83	0.5	1.29	4.5	1.08	5.79	2.38	1.42	1.83	20.21
2000 年	9	2	0	0	13	100	329	241	127	58	93	73	1045
	0.38	0.08	0	0	0.54	4.17	13.71	10.04	5.29	2.42	3.88	3.04	43.54
2001 年	7	6	12	6	27	119	237	132	114	65	99	47	871
	0.29	0.26	0.5	0.25	1.13	4.96	9.88	5.94	4.79	2.7	4.12	1.96	34.79
2002 年	22	25	25	22	51	78	133	107	80	82	62	69	756
	0.92	1.04	1.05	0.92	2.17	3.25	5.54	4.46	3.33	3.42	2.58	2.88	31.58
2003 年	32	17	13	39	325	1692	2263	238	48	39	23	20	4749
	1.33	0.71	0.54	1.63	13.54	70.5	94.29	9.92	2	1.63	0.96	0.83	197.88

注) 上段: 患者数 下段: 定点当たり患者数

表2 年次別ウイルス分離数

分離病原体	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	計
コクサッキーA4 型			1											1									2
コクサッキーA5 型			1																				1
コクサッキーA6 型																		1					1
コクサッキーA7 型						1																	1
コクサッキーA9 型																	1						1
コクサッキーA10 型			7			1									2								10
コクサッキーA16 型	9		24	6		6	6		1	1				7		2	1			3			66
コクサッキーB2 型																						2	2
コクサッキーB3 型																				1			1
コクサッキーB5 型									1										1				2
エコー3 型												1											1
エコー9 型																						1	1
エコー11 型			1																	4			5
エコー14 型						1																	1
エコー18 型							2																2
エコー30 型																						1	1
エンテロ 71 型		3			4	3			8							1		1	3			27	50
アデノ 2 型			1											1		1						1	4
アデノ 3 型			1																			1	2
アデノ 5 型		1	1		1																		3
単純ヘルペス 1 型				1										1			1					1	4
計	9	4	37	7	5	12	8		10	1		1		10	2	4	3	2	4	7	1	34	161
陽性患者数	9	4	35	7	4	10	8		10	1		1		10	2	3	2	2	4	7	1	33	153
検査患者数	9	4	35	7	4	10	9	4	18	3	2	8	1	10	3	4	3	5	13	12	5	75	244
定点患者数	886	1350	1304	490	136	1665	1001	137	1250	109	496	951	201	1280	324	277	1014	485	1045	871	758	4749	20779
定点当り患者数	49.2	71.1	68.6	24.5	6.8	83.3	50.1	6.9	62.5	5.5	24.8	47.6	10.1	64	16.2	13.9	50.7	20.2	43.5	36.3	31.6	198	

2 年次別ウイルス分離数

年次別ウイルス分離数を表 2 に示した。

22 年間に 21 種類 161 株のウイルスが分離され、主なウイルスはコクサッキー A 群ウイルス 16 型 (CA16 型) 66 株、エンテロウイルス 71 型 (E71 型) 50 株、CA10 型 10 株であった。その他、エコーウイルス 11 株、アデノウイルス (Ad) 9 株、その他の CA 6 株、コクサッキー B 群ウイルス (CB) 5 株、単純ヘルペス 1 型 (HSV1 型) 4 株が分離された。

最も多く分離された CA16 型は 1984 年 24 株、1982 年 9 株、1995 年 7 株、1985 年、1987 年および 1988 年 6 株で、これら各年で最も多く分離された。

次に多く分離された E71 型は 2003 年 27 株、1990 年 8 株、1986 年 4 株、1983 年及び 2000 年 3 株で、

これらの各年で最も多く分離された。

2001 年はエコーウイルス 11 型 (E11 型) 4 株と CA16 型 3 株が分離された。

3 検体別ウイルス分離数

検体別ウイルス分離数を表 3 に示した。

検査検体は咽頭拭い液が最も多く、189 検体検査し 119 検体 (63%) から 18 種類、126 株のウイルスが分離された。次に多い髄液は 63 検体検査し 2 検体 (3.2%) から 2 種類、2 株のウイルスが分離された。糞便は 35 検体検査し 26 検体 (74.3%) から 9 種類、27 株のウイルスが分離された。皮膚病巣は 22 検体検査し 18 検体 (81.8%) から 2 種類、18 株のウイルスが分離された。尿 5 検体および結膜拭い液 1 検体からはウイルスは分離されなかった。咽頭拭い液は分離されたウイルスが 18 種類と多

表 3 検体別ウイルス分離数

分離病原体	糞便	咽頭拭い液	髄液	尿	皮膚病巣	結膜拭い液	計
コクサッキー A4 型		2					2
コクサッキー A5 型		1					1
コクサッキー A6 型	1						1
コクサッキー A7 型		1					1
コクサッキー A9 型		1					1
コクサッキー A10 型	3	8					11
コクサッキー A16 型	2	51			16		69
コクサッキー B2 型		2	1				3
コクサッキー B3 型		1					1
コクサッキー B5 型		1	1				2
エコー 3 型	1						1
エコー 9 型		1					1
エコー 11 型	1	5					6
エコー 14 型		1					1
エコー 18 型	1	2					3
エコー 30 型	1						1
エンテロ 71 型	16	35			2		53
アデノ 2 型		4					4
アデノ 3 型	1	2					3
アデノ 5 型		3					3
単純ヘルペス 1 型		5					5
計	27	126	2		18		173
陽性検体数	26	119	2		18		165
検査検体数	35	189	63	5	22	1	315

表4 複数のウイルスが分離された検体一覧

検体番号	分離方法	分離ウイルス
840436T	細胞培養	E11 型
	ほ乳マウス	CA10 型
840480T	細胞培養	Ad5 型 + CA10 型
860382T	細胞培養	Ad5 型 + E71 型
870289T	細胞培養	E14 型 + CA7 型
	ほ乳マウス	CA10 型
971089T	細胞培養	Ad2 型 + CA16 型
980959T	細胞培養	HSV1 型 + CA16 型
1030386T	細胞培養	E71 型
1030386F	細胞培養	E30 型 + E71 型

検体の T : 咽頭拭い液 F : 糞便

彩で、中でも CA16 型が 51 株で最も多く、ついで E71 型が 35 株と多かった。糞便は 9 種類のウイルスが分離され、咽頭拭い液と比べると少ないが、E71 型が 16 株で最も多く、CA16 型は 2 株と少なかった。皮膚病巣は 2 種類のウイルスが分離され、CA16 型が 16 株、E71 型が 2 株であった。髄液は CB2 型と CB5 型が各 1 株であった。ウイルス分離陽性患者 153 人のうち 7 人から複数のウイルスが分離された。その内訳を表 4 に示した。CA10 型は 3 人で、これに E11 型、Ad5 型、E14 型 + CA7 型であった。CA16 型は 2 人で、これに Ad2 型、HSV1 型であった。E71 型は 2 人で、これに Ad5 型、E30 型であった。

4 年齢別分離状況

年齢別分離状況を表 5 に示した。

検査患者総数は 244 人で、5 歳以下 196 人 (80.3%)、6～10 歳 27 人 (11.1%)、11 歳以上 29 歳以下 8 人 (3.3%)、年齢不明 13 人 (5.3%) であった。ウイルス分離陽性患者総数は 153 人で、5 歳以下 130 人、6～10 歳 10 人、11 歳以上 29 歳以下 4 人、年齢不明 9 人で、それぞれの分離率は 66.3%、37%、50%、69.2% であった。

5 他の疾患を併発した患者の検査結果

検査した 244 人のうち、51 人は検査依頼票に手足口病と他の疾患が併記されていた。その内訳は無菌性髄膜炎 45 人、呼吸器疾患 3 人、ヘルパンギーナ 2 人、感染性胃腸炎 1 人であった。51 人のうち 41 人は 2003 年に発症し、そのうち 39 人が無菌性髄膜炎であった。検査した 51 人のうち 19 人からウイルスが分離された。無菌性髄膜炎併記例は 17 人からウイルスが分離され、E71 型 13 人、E71

型 + E30 型、CB2 型、CB5 型および Ad3 型各 1 人であった。呼吸器疾患併記例からは CA9 型が 1 人、ヘルパンギーナ併記例からは E71 型が 1 人分離され、感染性胃腸炎併記例からは分離されなかった。

検体別では髄液は 43 検体を検査し、CB2 型と CB5 型が各 1 検体から分離された。咽頭拭い液は 25 検体を検査し、E71 型 8 検体、CA9 型、CB2 型および Ad3 型各 1 検体、計 11 検体から分離された。糞便は 17 検体検査し、E71 型 8 検体、E71 型 + E30 型および Ad3 型各 1 検体から分離された。尿 2 検体からはウイルスは分離されなかった。

6 哺乳マウスによる分離結果

哺乳マウスによるウイルス分離は 1998 年まで行い、1999 年以降は実施していない。検査人数は 73 人で、咽頭拭い液 67 検体、皮膚病巣 8 検体、髄液 6 検体、糞便 4 検体、計 85 検体を検査した。咽頭拭い液は 67 検体中 25 検体からウイルスが分離され、CA16 型 17 検体、CA10 型 6 検体、CA4 型および CA5 型各 1 検体であった。皮膚病巣は 8 検体中 3 検体から CA16 型が分離された。糞便は 4 検体検査し、2 検体から CA10 型が分離され、髄液からは分離されなかった。

このうちの咽頭拭い液 62 検体、皮膚病巣 8 検体、髄液 5 検体、糞便 2 検体、計 77 検体は培養細胞も併せて検査した。咽頭拭い液は両法ともウイルスが分離されたものが 16 検体、培養細胞のみ分離されたものが 18 検体、哺乳マウス法のみ分離されたものが 3 検体、両法とも分離されなかったものが 25 検体であった。皮膚病巣は両法ともウイルスが分離されたものが 3 検体、培養細胞のみ分離されたものが 2 検体、哺乳マウス法のみ分離されたものが 0 検体、両法とも分離されなかったものが 3 検体であった。糞便は培養細胞のみ分離されたものが 1 検体、両法とも分離されなかったものが 1 検体であった。合計すると 77 検体中両法とも分離されたものが 19 検体 (CA16 型 17 検体、培養細胞 E11 型、ほ乳マウス CA10 型 1 検体、培養細胞 E14 型 + CA7 型、哺乳マウス CA10 型 1 検体、培養細胞のみ分離されたものが 21 検体 (E71 型 6 検体、CA16 型 5 検体、E18 型、単純ヘルペス 1 型各 2 検体、CA4 型、CB5 型 Ad2 型各 1 検体)、哺乳マウス法のみ分離されたものが 3 検体 (CA10 型 2 検体、CA16 型 1 検体)、両法とも分離されなかったものが 34 検体であった。

手足口病は毎年夏期を中心に流行し、2～3年おきに大きな流行がみられる。特に、2003年は年間の定点当りの患者数が197.88人で、最も多く報告された。7月だけでも94.29人であり、それまでの大きな流行がみられた年の年間患者数を上回り、過去最大の流行となった。この大流行の原因は不明であるが、原因ウイルスであるE71型が2001年と2002年は分離されていなかったことから、乳幼児の抗体保有率の低下が考えられる。また、2003年は検査患者75人中39人が無菌性髄膜炎を併発し、このうちの4人が脳炎あるいは脳症の症状があった。4人のうち2人からE71型が分離され、他の2人からはウイルスは分離されなかった。

1997年には大阪市で¹⁾E71型感染が原因と考えられた3人が急死した。1人からE71型が分離さ

れ、2人からはウイルスは分離されなかった。2000年には兵庫県でE71型による流行²⁾があり、29人は中枢神経系疾患を併発しており、そのうちの25人は無菌性髄膜炎であった。また、脳炎を起こし死亡した1人、弛緩性麻痺の後遺症を残した1人がみられた。これらのことから、E71型は他の手足口病の原因ウイルスであるCA16型やCA10型などと比べて無菌性髄膜炎、脳炎等の中枢神経系の疾患を併発し、重症化することが示唆される。

手足口病患者から過去22年間に分離されたウイルスは、広島市ではCA16型41%、E71型31.1%、CA10型6.2%、その他21.7%であった。全国の結果³⁾⁴⁾ではCA16型約55%、E71型約31%、CA10型約4%、その他約10%であり、分離された各ウイルスの割合が若干異なるものの、主なウイルス

表5 年齢別分離状況

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	16 19	20 29	不明	計
コクサッキーA4型	1	1																2
コクサッキーA5型		1																1
コクサッキーA6型	1																	1
コクサッキーA7型		1																1
コクサッキーA9型			1															1
コクサッキーA10型	4	4			2													10
コクサッキーA16型	7	13	8	12	12	3	2		1	3					1		4	66
コクサッキーB2型			1			1												2
コクサッキーB3型			1															1
コクサッキーB5型					1								1					2
エコー3型																	1	1
エコー9型		1																1
エコー11型	2	1				2												5
エコー14型		1																1
エコー18型	2																	2
エコー30型								1										1
エンテロ71型	15	6	9	4	3	5	1	1		1	1			2			2	50
アデノ2型	1		1	1													1	4
アデノ3型					2													2
アデノ5型	1				1												1	3
単純ヘルペス1型		1				2											1	4
計	34	30	21	17	21	13	3	2	1	4	1		1	2	1		10	161
陽性患者数	31	28	21	17	21	12	3	1	1	4	1		1	2	1		9	153
検査患者数	42	40	31	28	34	21	8	5	6	5	3	2	2	2	1	1	13	244

の分離率の順位は変わらなかった。

培養細胞と哺乳マウス法の分離率を比較した結果では、培養細胞による分離率は51.9%(40/77)、哺乳マウス法は28.6%(22/77)であった。哺乳マウス法は、哺乳マウスのみ実施したものを入れても35.3%(30/85)で、培養細胞による分離率が高かった。哺乳マウス法のみで分離されたのは3検体、培養細胞のみで分離されたのが21検体で、E71型等哺乳マウスでは分離されないウイルスがある。以上のことから、CAが若干培養細胞では分離され

にくいものの、哺乳マウス法を必ずしも併用しなくても良いのではないかとと思われる。

文 献

- 1) 病原微生物検出情報月報, 19(3), 6(1998)
- 2) 病原微生物検出情報月報, 22(6), 10(2001)
- 3) 病原微生物検出情報月報, 21(10), 1(2001)
- 4) 感染症情報センターHP: 病原微生物検出情報, 手足口病由来ウイルス(1997~2004年)