

2013 年の広島市における手足口病の流行と 起因ウイルスの解析

藤井 慶樹 田中 寛子 山本 美和子 京塚 明美
石村 勝之

はじめに

手足口病は乳幼児を中心に夏季に流行し、口腔粘膜や四肢に水疱性の発疹ができる感染症である。手足口病の主要な原因ウイルスとしては、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属のコクサッキーウイルス A16 型 (CA16) とエンテロウイルス 71 型 (EV71) がよく知られているが、2011 年にはヘルパンギーナの主要な原因ウイルスとされてきたコクサッキーウイルス A6 型 (CA6) による手足口病が全国的に大流行した。

手足口病は数年おきに流行を繰り返しており、広島市における近年の状況は、2005 年に CA16、2010 年に EV71、2011 年に CA6 による手足口病が流行した。2013 年は 2011 年に次ぐ規模で手足口病の大流行が認められ、その原因ウイルスとしては、CA6 と EV71 が検出されており、これらのウイルスがほぼ同時期に流行していた。2013 年の手足口病の流行状況の特徴と検出されたウイルスの解析結果についてまとめたので報告する。

方 法

1 材料

感染症発生動向調査事業において、2013 年の 1 月から 12 月の期間に、病原体定点医療機関から手足口病の診断名で搬入された患者の検体を調査材料とした。また、ウイルス解析を実施するに当たり、過去に検出された株と比較するために、2010 年に手足口病患者から検出された EV71 を 8 株、2011 年に手足口病患者から検出された CA6 を 8 株用いた。

2 検査法

検査は培養細胞を用いたウイルス分離検査と遺伝子検査を併用して行った。検出されたウイルスについては、CODEHOP PCR 法¹⁾により、抗原性と最も関連性の深い VP1 領域を増幅し、ダイレクトシーケンスで塩基配列を決定した後、BLAST による相同性検索でウイルスの型別同定を行った。また、近隣結合法による系統樹解析を行い、2013

年に検出されたウイルスと過去に検出されたウイルスの比較を行った。

結果と考察

2013 年の広島市における定点医療機関からの手足口病患者の報告数を図 1 に示した。なお、比較対象として、2011 年の報告数も同様に示した。

2013 年の手足口病患者の報告数は第 20 週頃から増加し始め、第 26 週に定点当たり 5.88 人と警報レベルを超え、第 28 週には定点当たり 11.96 人とピークに達した。以降、第 35 週頃まで比較的報告数の多い状態が続き、近年では 2011 年に次ぐ規模の大流行となった。

2011 年および 2013 年の感染症発生動向調査において、手足口病との診断で検体が搬入された患者から検出されたウイルスの内訳を図 2 に示した。

2011 年は 5 月～7 月にかけて、CA6 が 12 株、CA16 が 1 株検出された。2013 年は 6 月～7 月にかけて、CA6 が 3 株、EV71 が 1 株検出された。

ただし、これらのウイルスは上気道炎、無菌性髄膜炎、脳炎など、手足口病以外の診断名で搬入された患者の検体からも検出されており、より詳細なウイルスの流行状況を比較するために、手足口病以外の診断名の患者から検出されたウイルスも含めた 2011 年および 2013 年の月別ウイルス検

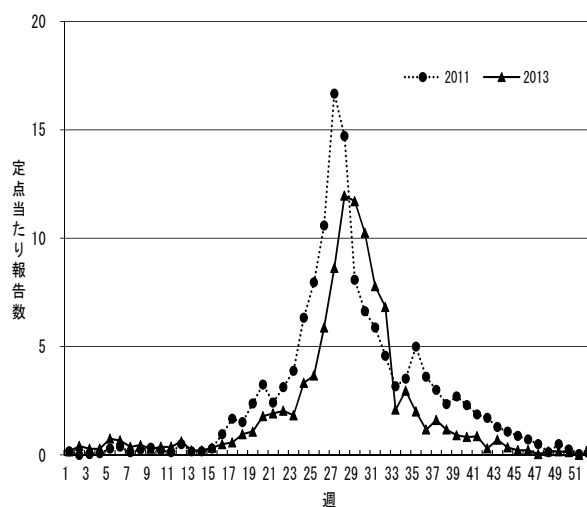


図 1 手足口病患者の定点当たり報告数(広島市)

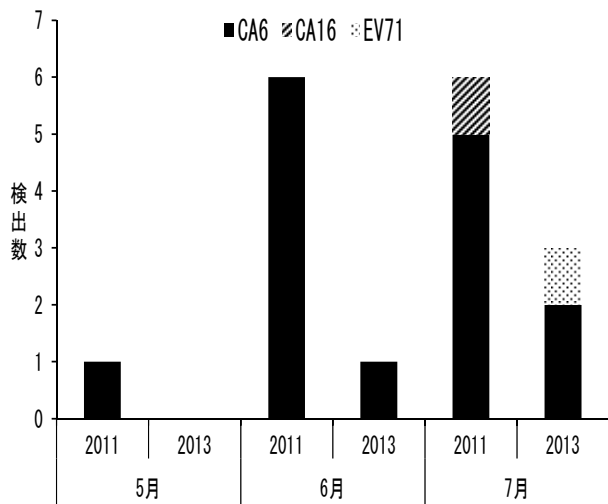


図2 手足口病患者から検出されたウイルスの内訳

出数の内訳を図3に示した。

2011年は手足口病が流行した4月～8月にかけて、CA6が22株検出された。この期間中、CA16が7月に1株検出されたが、以降は検出されず、CA6が検出されなくなった10月に再び2株のCA16が検出された。一方、2013年は手足口病が流行した5月～8月にかけて、CA6が6株、EV71が3株検出された。これらのウイルス検出状況から推察すると、2011年はほぼCA6が主体の手足口病の流行であったが、2013年はCA6とEV71の2種類のウイルスが手足口病の原因ウイルスとして、市中で流行していたと考えられた。実際に、市内の医療機関から、2013年の手足口病の特徴として、一度手足口病に罹患して治癒後、再び手足口病に罹

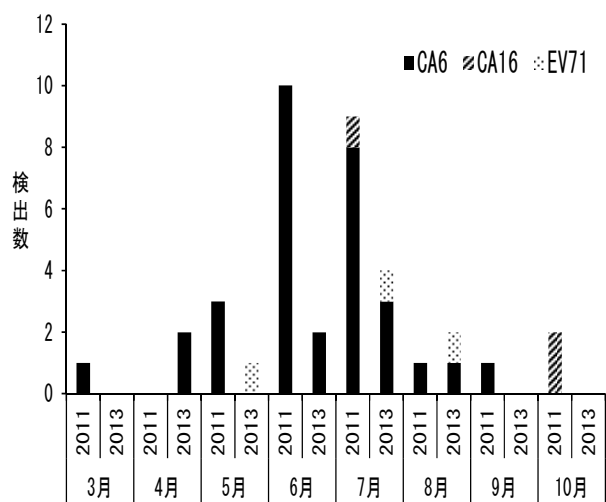


図3 手足口病およびそれ以外の診断名の患者から検出されたウイルスの内訳

患する患者が発生しているとの情報が寄せられたが、これも2種類のウイルスが同時期に流行していたことが原因と考えられた。長野県においても、この流行期間中における手足口病の反復感染例が報告されており²⁾、本市と同様の状況であった。

さらに、当医療機関からは、水疱性病変等の臨床像の特徴が典型的な手足口病と非典型的な手足口病が発生しているとの情報も寄せられた。この点については、本市の感染症発生動向調査で医療機関に提出を求めている感染症発生動向調査依頼票が詳細な臨床症状まで記載する様式になっていないことに加え、当情報が寄せられた後、手足口病患者の検体がほとんど集まらなかったため、検出ウイルスと臨床症状の関連性を解析することはできなかった。ただし、2011年のCA6による手足口病の流行時、CA6による手足口病の臨床症状の特徴として、発疹像が強く、手掌や足底よりも、上腕、大腿、臀部に多数出現すること、回復後に爪甲脱落症が認められることなどが報告されていることから^{3)・4)}、2013年はCA6とEV71の2種類のウイルスによる手足口病が流行したことが、臨床像の差となったものと考えられた。

2011年および2013年に手足口病患者から検出されたCA6のVP1領域の塩基配列に基づく系統樹解析結果を図4に示した。2011年に日本各地で検出されたCA6は2つのサブクラスターに分かれており⁵⁾、本市で2011年に検出されたCA6もこれらの2つのサブクラスターに分かれたが、特にサブクラスターBに属する株が多く検出された。一方、2013年に本市で検出されたCA6は2013年に熊本県で検出された株と同じサブクラスター2013を形成した。図には示していないが、これらの3つのサブクラスター間のアミノ酸配列を比較すると、2011年に本市で検出されたサブクラスターAおよびBに属するCA6のアミノ酸配列は100%一致していたが、2013年に本市で検出されたサブクラスター2013のCA6は2011年のサブクラスターAおよびBのCA6と比べて、1～2アミノ酸の変異を伴っていた。VP1領域は抗原性と関連性の深い部位であり、今後もウイルスの変異の動向に注視していかなければならない。

続いて、2010年および2013年に検出されたEV71のVP1領域における系統樹解析結果を図5に示した。EV71は遺伝子多様性に富み、VP1領域の塩基配列に基づく分子系統解析により、A, B1～B5, C1～C5の11のsubgenogroupに分類される⁶⁾。2010

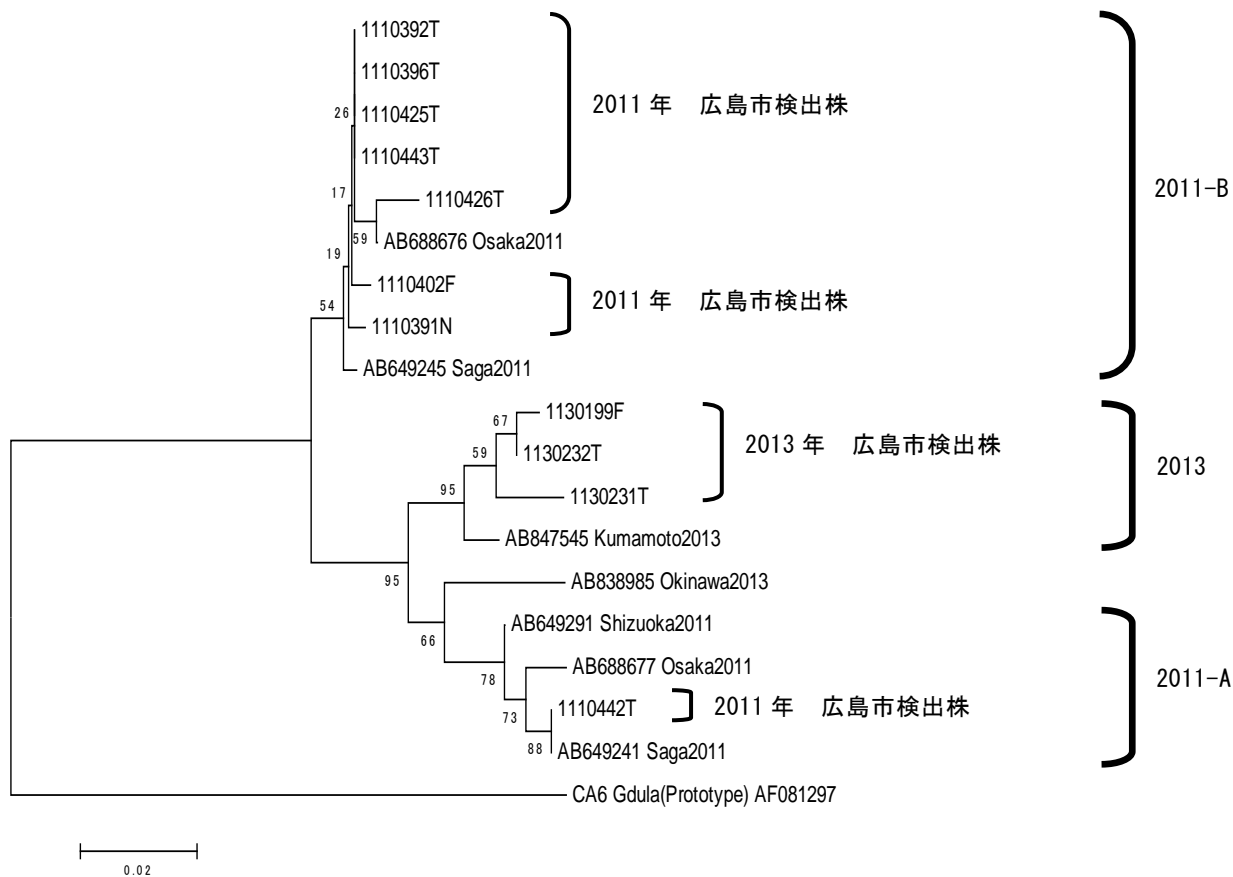


図4 CA6のVP1領域(271nt)を用いた系統樹

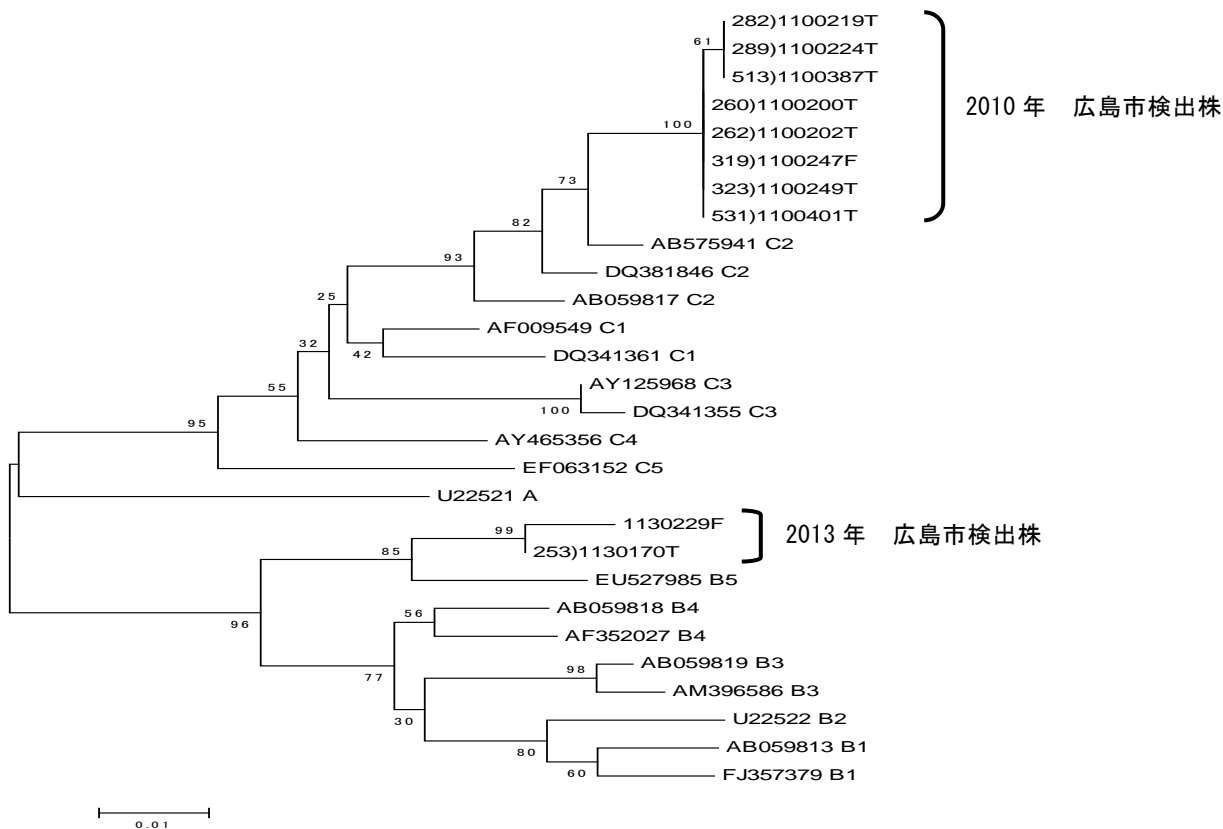


図5 EV71のVP1領域(259nt)を用いた系統樹

年に本市で検出された株は C2, 2013 年に検出された株は B5 に分類され, 各年とも日本各地で検出された subgenogroup の状況と同様であった⁷⁾。

近年の世界各地の状況は, ヨーロッパ地域では C1, C2, 東アジア地域では B3, B4, B5, C1, C2, C4, 中国では C4 が検出されている^{8), 9)}。特に, 東アジア地域では EV71 による手足口病の流行に伴い, 重度の中枢神経合併症や脳炎等での死亡例も多数報告されている⁸⁾。特定の subgenogroup と疾患の重篤性との明確な関連性は認められていないが⁸⁾, 世界各地で地域的に異なる subgenogroup のウイルスが流行しているため, サーベイランス体制を継続し, 海外で流行している subgenogroup のウイルスが国内に侵入していないか監視していく必要がある。

謝 辞

広島市感染症発生動向調査事業に協力いただいている広島市内の定点医療機関各位に深謝します。

文 献

- 1) Nix WA et al: Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens, *J Clin Microbiol*, 44(8), 2698~2704(2006)
- 2) 松岡高史 他: 流行シーズン途中で臨床症状の変化が認められた長野県中部(松本市)における手足口病について-過去の臨床症状と比較した 2013 年の流行状況-, 病原微生物検出情報, 34(10), 306~308(2013)
- 3) 小林正明 他: 2011 年のコクサッキーウイルス A6 型感染による手足口病の臨床的特徴-静岡県, 病原微生物検出情報, 32(8), 230~231(2011)
- 4) 柏井健作 他: 手足口病後に脱落した爪からのコクサッキーウイルス A6 型の検出-和歌山県, 病原微生物検出情報, 32(11), 339~340(2011)
- 5) 増本久人 他: 国内外における手足口病流行に関与するコクサッキーウイルス A6 型の遺伝子解析, 病原微生物検出情報, 33(3), 60~61(2012)
- 6) 清水博之: 手足口病(エンテロウイルス 71)ワクチン開発の現状, 病原微生物検出情報, 33(3), 65~66(2012)
- 7) 児玉洋江 他: 2010 年 1 月~2013 年 3 月における手足口病およびヘルパンギーナ患者検体からのエンテロウイルス検出状況-石川県, 病原微生物検出情報, 34(7), 202~204(2013)
- 8) 清水博之: 東アジアにおけるエンテロウイルス 71 型感染症の流行, 病原微生物検出情報, 30(1), 9~10(2009)
- 9) 水田克己 他: 山形におけるエンテロウイルス 71 型の分子疫学(1990~2013 年), 臨床とウイルス, 42(2), 79(2014)