

2011年の広島市におけるコクサッキーウイルス A6 型 による手足口病の流行

藤井 慶樹 田中 寛子 山本美和子 阿部 勝彦*1
京塚 明美 橋本 和久*2

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) である。手足口病は基本的に予後良好な疾患であるが、EV71 を原因とする手足口病では髄膜炎や脳炎などの中枢神経系合併症に注意する必要がある¹⁾。

手足口病は数年おきに流行を繰り返す傾向があり、広島市では 2003 年に EV71, 2005 年に CA16 による手足口病が大流行した。2011 年は 2005 年以来の手足口病の大流行となったが、病原体は CA16 や EV71 ではなく、これまで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) が相次いで検出された。2011 年は広島市だけでなく全国的にも CA6 による手足口病が大流行した一年となった²⁾。

2011 年の広島市における CA6 による手足口病の流行と CA6 の解析結果についてまとめたので報告する。

方 法

1 材料

2011 年の 1 月から 12 月に感染症発生動向調査事業で定点医療機関から搬入された患者 659 人の咽頭ぬぐい液、鼻汁、髄液、糞便等、計 968 検体を検査材料とした。

2 検査方法

すべての検体を 4 種類の培養細胞 (HE, HEp-2, RD-18S, Vero) に接種し、ウイルス分離を試みた。併せて、検体から QIAamp Viral RNA Mini Kit を用いてウイルス RNA を抽出し、RT 反応により得られた cDNA を用いて、PCR 検査を実施した。はじめに、手足口病、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎、脳炎・脳症など、エンテロウイルス (EV) 感染症が

疑われる検体について、リアルタイム PCR により、EV 感染の有無を確認した。EV 陽性を確認した場合、引き続き、Nasri らの方法³⁾に従い、VP2 領域を増幅する 1st AM1112/3132, 2nd AM2122/3132 プライマーを用いた semi-nested PCR を実施した。PCR 増幅産物を電気泳動し、約 368bp の EV 特異バンドが認められた場合には、さらに QIAquick Gel Extraction Kit を用いて、PCR 産物を精製後、BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit を用いたダイレクトシーケンスにより VP2 領域の塩基配列 (292nt) を決定した。得られた塩基配列を BLAST で相同性検索して、ウイルスを同定し、さらに、近隣結合法による系統樹解析を行った。

結果と考察

2011 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 に示す。報告数は第 17 週頃から増加し始め、第 24 週に定点当たり 6.33 人と警報レベルに達し、第 27 週には定点当たり 16.67 人とピークに達した。以降、第 32 週まで警報レベルで推移し、その後は減少したが、第 40 週頃まで比較的報告数の多い状態が続いた。

定点医療機関から EV 感染症が疑われる診断名で搬入された患者の検体を検査した結果、24 人の

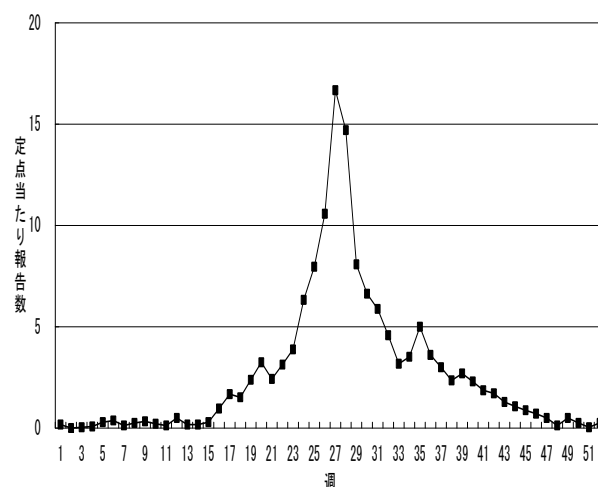


図 1 2011 年の手足口病患者の報告数 (広島市)

*1: 現 健康福祉局動物管理センター

*2: 退職

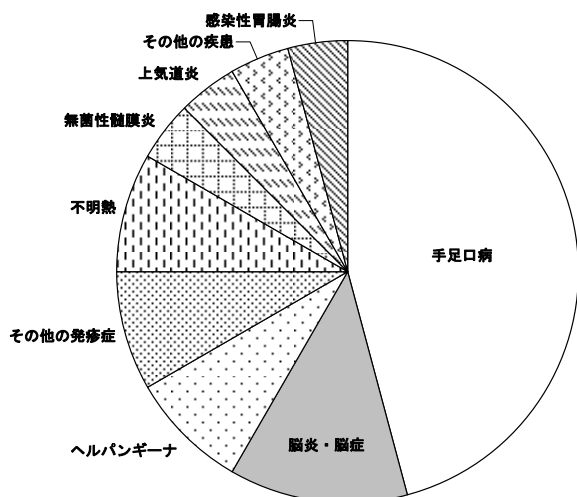


図2 CA6 検出患者の診断名の内訳

患者から CA6 が検出された。CA6 の検出はすべて PCR 検査とシーケンス解析によるものであり、培養細胞によるウイルス分離はできなかった。医療機関からの依頼票に基づき、CA6 が検出された患者の診断名の内訳を調べた結果を図2に示す。約半数の11人が手足口病であり、CA6 が手足口病の発症に関与していることが示唆された。それ以外には、脳炎・脳症が3人、ヘルパンギーナ、その他の発疹症、不明熱が各2人、無菌性髄膜炎、上気道炎、感染性胃腸炎、その他の疾患が各1人であった。

CA6 の月別および年齢別検出状況をそれぞれ図3及び図4に示す。4月に初めて1人の患者からCA6が検出され、以降9月にかけて計24人の患者からCA6が検出された。特に6月と7月にCA6の検出数が著しく増加し、それ以降は減少した。

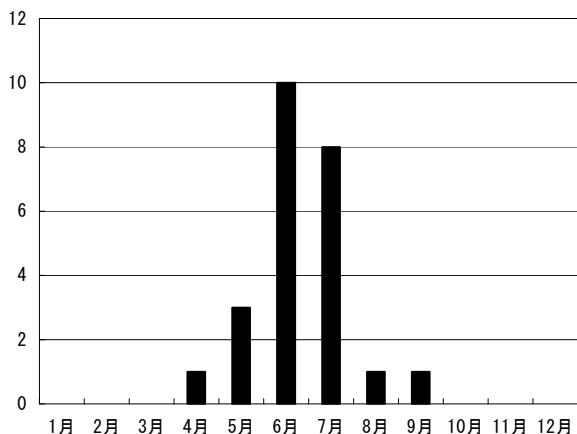


図3 CA6 の月別検出数

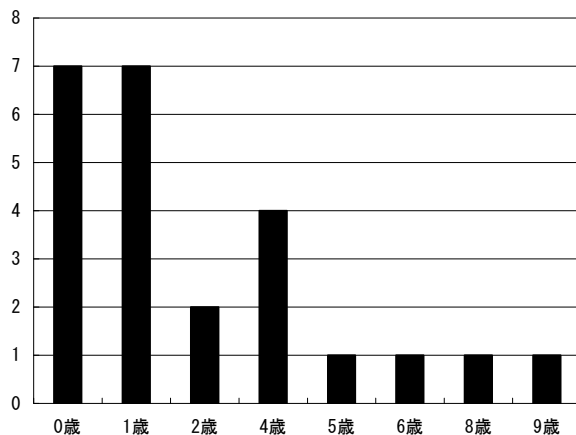


図4 CA6 の年齢別検出数

CA6 が検出された患者の年齢は、0歳児と1歳児がそれぞれ7人と最も多く、次いで4歳児4人、2歳児2人、5、6、8、9歳児各1人であった。

CA6 が検出された患者の臨床症状の内訳を図5に示す。多い順に発熱20人、発疹(水疱含む)16人、口内炎5人、脳炎・脳症3人、熱性痙攣3人、気道炎3人、嘔吐・下痢2人、髄膜炎1人であった。CA6 は手足口病だけでなく、脳炎・脳症、無菌性髄膜炎など、中枢神経系症状を引き起こす可能性が示唆された。

2011年に検出されたCA6について、近隣結合法による塩基配列およびアミノ酸配列での系統樹解析結果を図6に示す。なお、過去に検出されたCA6と比較するために、2010年に検出された株も含めた系統樹解析を行った。ダイレクトシーケンス

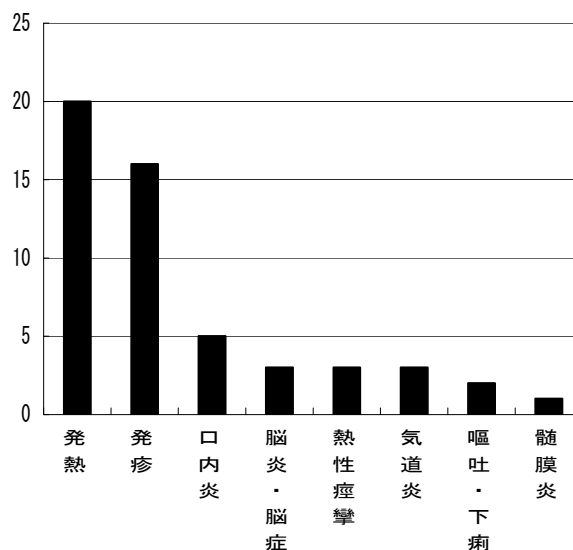


図5 CA6 検出患者の臨床症状

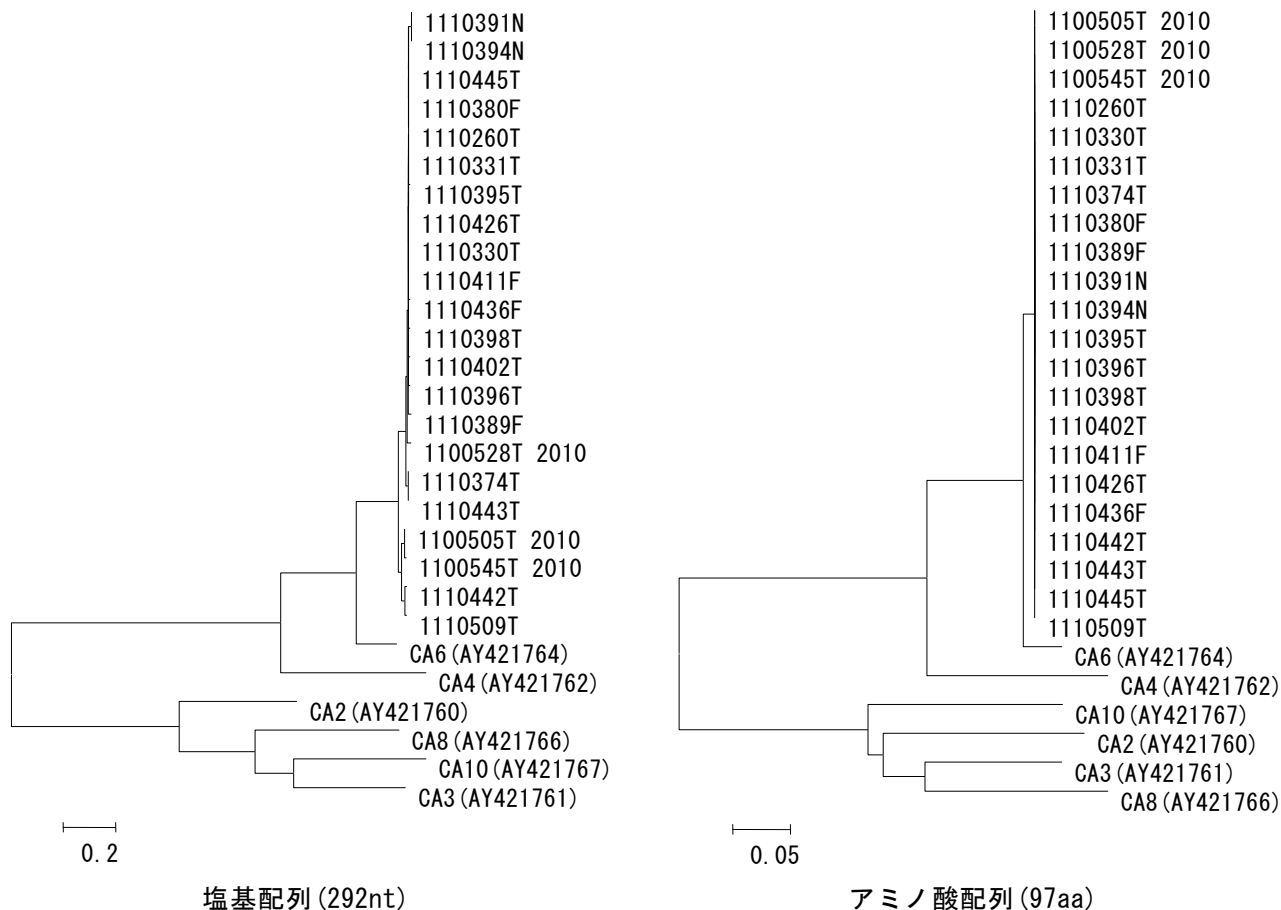


図6 VP2領域の系統樹解析

により決定したVP2遺伝子領域の292塩基配列中1~4塩基、多いものでは12塩基の違いが認められたが、アミノ酸配列変換後は同義置換され、2010年に検出された株も含めて100%一致した。292塩基配列をBLAST検索した結果はCA6 (AY421764)と82%の相同性であった。長野県環境保全研究所によると、より長いVP2領域を遺伝子解析した結果では、2011年に検出されたCA6は過去に検出されたCA6と比較してアミノ酸配列が変異していることが報告されているため⁴⁾、当市でも今回解析した部位以外について検討の余地がある。

2011年はこれまでヘルパンギーナの主要な病原体であったCA6が手足口病を引き起こし、全国的に大流行した。さらに、今回のCA6による手足口病では手のひらや足の裏だけでなく、大腿部や臀部にも水疱が出現すること⁵⁾、また、手足口病回復後に爪甲脱落症が出現すること⁶⁾なども報告されており、CA6の病原性が変化した可能性が推察される。今後もCA6の動向に注意していきたい。

文 献

- 1) 多屋馨子 他：本邦におけるエンテロウイルス感染症の疫学、重症化例の発生動向調査、病原体検出情報, 25, 226~227(2004)
- 2) 国立感染症研究所：手足口病2002~2011年、病原体検出情報, 33, 55~56(2012)
- 3) Nasri D et al: Typing of human enterovirus by partial sequencing of VP2, J Clin Microbiol, 45, 2370~2379(2007)
- 4) 内山友里恵 他：2011年に手足口病・ヘルパンギーナ患者から検出したエンテロウイルスの遺伝子解析と臨床的特徴, 長野県環境保全研究所報告, 8, 77~82(2012)
- 5) 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, 病原体検出情報, 32, 230~231(2011)
- 6) 渡部裕子 他：手足口病後の爪変形・爪甲脱落症, 病原体検出情報, 33, 62~63(2012)