

【調査研究】

2011年県内における手足口病の大規模流行

Epidemiological Studies on Outbreaks of Hand, Foot and Mouth Disease
in Okayama (2011)

濱野雅子, 葛谷光隆, 木田浩司, 溝口嘉範, 藤井理津志 (ウイルス科),
秋山三紀恵* (感染症情報センター), 羽原 誠** (健康推進課)

Masako Hamano, Mitsutaka Kuzuya, Kouji Kida, Yoshinori Mizoguchi, Ritsushi Fujii, Mikie Akiyama*
and Makoto Habara** (Department of Virology)

*Okayama prefectural Infectious Disease Surveillance Center

**Public Health Policy Division, Department of Health and Social Welfare,
Okayama prefectural Government

要 旨

本県では2011年に手足口病 (Hand, Foot and Mouth Disease: HFMD) の大規模流行を経験し、患者発生状況の解析とともに原因ウイルスの検索と遺伝子解析を行った。岡山県感染症発生動向調査における患者報告数は、例年より約1ヶ月早い5月上旬以降急増し、6月末には流行がピークに達し、定点あたり患者数は10.61人と本調査開始以来最大となった。その後8月上旬まで急速に減少したが、10~12月は再び増加した。地域的には、5~8月は都市部で始まった流行が周辺地域に拡大したが、患者報告が再増加した10~12月は、県北部から県南部への流行波及であった。流行原因の究明のため2010年12月~2011年11月採取のHFMD患者 (0~11歳) 検体85件 (咽頭拭い液83件, 糞便2件) についてウイルス検索を実施したところ、65件からウイルスが検出された。検出ウイルスは、コクサッキーウイルスA6型 (CA6) が43株 (65.2%), CA16が12株 (18.2%), CA10が4株 (6.1%) とA群コクサッキーウイルスが大部分を占めたが、各血清型の検出時期は異なっており、5~8月の流行はCA6、10~12月の流行はCA16によるものと考えられた。CA6によるHFMDの流行は、岡山県内では初めてであり、系統解析の結果、CA6検出株は2009年中国株と最も高い相同性を示し、過去の国内株とは別系統のウイルスであった。以上より今回の流行は、従来とは異なるCA6が引き起こした5~8月の大規模流行と、CA16による10~12月の小規模流行が連続して起こったものと考えられた。

[キーワード: 手足口病, A群コクサッキーウイルス, 疫学, PCR法]

[Key words: Hand Foot and Mouth Disease, Group A Coxsackievirus, Epidemiology, Polymerase chain reaction]

1 はじめに

手足口病 (Hand, Foot and Mouth Disease: 以下「HFMD」という。) は、口腔粘膜および手掌や足底などに現れる水疱性発疹を主症状とした急性ウイルス感染症で、4歳以下の幼児を中心に、主として夏季に流行が見られる。HFMDはエンテロウイルス感染症のひとつで、主要な原因ウイルスは、コクサッキーウイルスA16型 (CA16), コクサッキーウイルスA10型 (CA10), エンテロウイルス71型 (EV71) などである。基本的に予後良好な疾患であるが、無菌性髄膜炎の合併が見られることがあり、稀であるが急性脳炎を生ずることもある。特にEV71は中枢神経系合併症の発生率が他のウイルスより高いことが知られている¹⁾。

2011年県内におけるHFMDの流行は、5月頃から患者報

告が急速に増加し例年とは異なるパターンを呈したため、流行拡大に伴う中枢神経系合併症の発生を防止するべく、流行状況の把握に努め、県民に対して注意を促すとともに、患者検体からのウイルス検索により流行原因の究明を行った。

2 材料と方法

2.1 対象

患者発生状況の解析には、岡山県感染症発生動向調査事業の小児科定点54医療機関における2010年第50週~2011年第52週間のHFMD患者報告数を用いた。また、ウイルス検索には、同調査で2010年12月~2011年11月の間にHFMD患者 (0~11歳) から採取された検体85件 (咽頭拭い液83件, 糞便2件) を用いた。

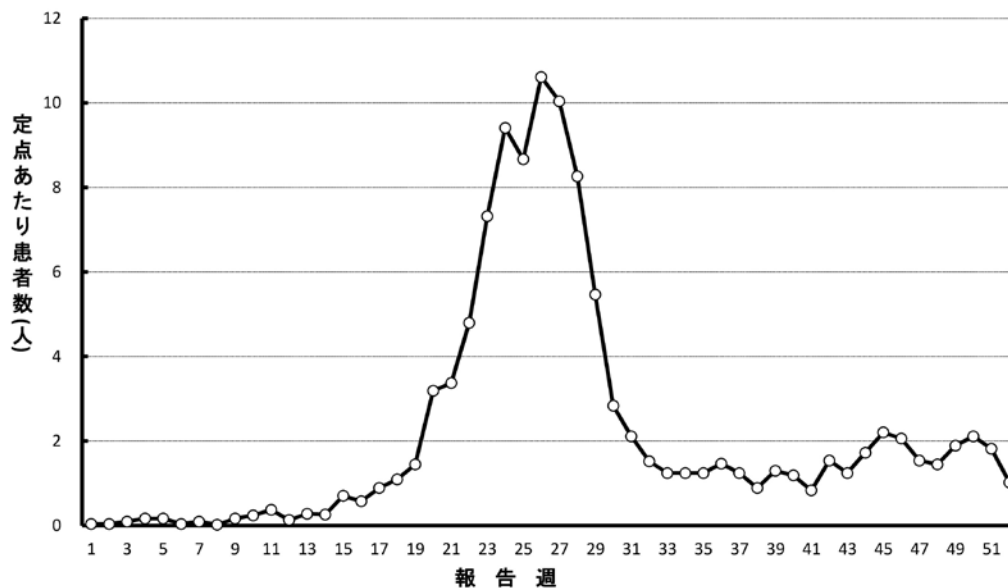


図1 2011年岡山県における手足口病発生状況

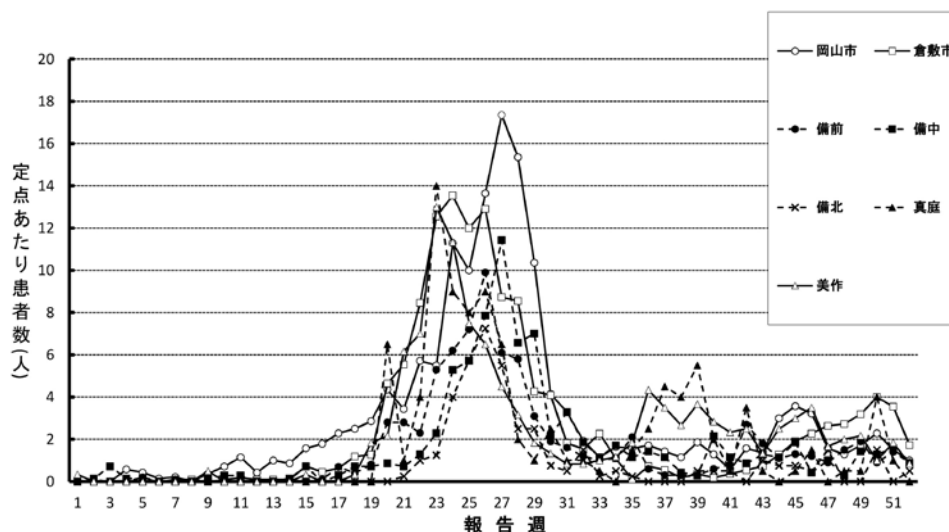


図2 保健所別患者発生状況

2.2 方法

患者発生状況は、毎週の患者報告数から1定点医療機関あたりの患者数(定点あたり患者数)を算出し、保健所別、年齢群別に比較解析した。流行開始時期の判定は、インフルエンザで用いられる定点あたり患者数1.0人を基準値とし、週ごとの変動を考慮して3週連続で1.0人を超えた最初の週を「流行開始週」、いったん1.0人を下回った後に再び3週連続で1.0人を超えた最初の週を「流行再開週」とした。

患者検体は、常法どおり前処理後、培養細胞(FL, VERO, RD18S)に接種して1週間観察後、培養上清を新しい細胞に継代して更に1週間観察した。この間に分離されたウイルスについて、中和試験により同定を行った。

また、患者検体から直接、あるいは細胞培養で陽性となった検体の培養上清からウイルスRNAを抽出し、エンテ

ロウイルスの構造タンパク質をコードするVP4-VP2領域の一部を増幅する逆転写PCR²⁾(RT-PCR)を実施した。すなわち自動核酸抽出装置(QIACube;キアゲン社)によるRNA抽出を行い、特異プライマーであるOL68-1を用いた逆転写反応によりc-DNAを合成した。その後、このc-DNAを鋳型として、プライマーペアEVP4/OL68-1により94℃10秒、50℃10秒、65℃60秒を1サイクルとするPCRを35サイクル行い、得られたPCR産物をマイクロチップ電気泳動装置(MultiNA;島津製作所)により泳動して、分子量約650bpのバンドが認められたものをPCR陽性とした。陽性検体は、ダイレクトシーケンシング法により増幅領域の一部約470bpの塩基配列を決定し、BLAST検索で最も相同性の高かったデータベース登録株の血清型により同定した。

表1 地域別の流行開始および再開の時期

保健所名	流行開始週*	流行再開週**
岡山市	第15週 (4/11～4/17)	第42週 (10/17～10/23)
倉敷市	第18週 (5/ 2～5/ 8)	第44週 (10/31～11/ 6)
備前	第20週 (5/16～5/22)	第42週 (10/17～10/23)
備中	第22週 (5/30～6/ 5)	第43週 (10/24～10/30)
備北	第22週 (5/30～6/ 5)	—
真庭	第20週 (5/16～5/22)	第35週 (8/29～9/ 4)
美作	第18週 (5/ 2～5/ 8)	第33週 (8/15～8/21)

* : 定点あたり患者数 1.0人を3週連続で超過した最初の週

** : 定点あたり患者数が1.0人を下回った後、再び3週連続で超過した最初の週

3 結果

3.1 患者発生状況

2011年の岡山県感染症発生動向調査におけるHFMDの定点あたり患者数を図1に示す。県内の定点あたり患者数は、4月半ばの第15週(4/11～4/17)から徐々に増加し始め、5月初めの第18週(5/2～5/8)以降3週連続で1.0人を超えて流行開始となり、6月末の第26週(6/27～7/3)にピーク(定点あたり10.61人)に達した。5月初めでの流行開始は例年より約1ヶ月早く、10.61人という定点あたり患者数は、1987年の本調査開始以降で最大の値であった。その後、定点あたり患者数は急速な減少局面に転じたが、8月中旬の第33週(8/15～8/21)以降は増減を繰り返し、10月中旬の第42週(10/17～10/23)以降は3週連続で1.0人を超えて流行再開、年末まで1.0人を超えるレベルで推移した。すなわち、2011年のHFMDの発生パターンは、第26週をピークとする5～8月の大規模流行とピークの不明瞭な10～12月の小規模流行の二峰性であった。

保健所別の流行状況と流行開始時期を図2と表1に示す。5～8月の大規模流行では、岡山市が先行して4月中旬の第15週に流行開始し、次いで5月初めの第18週に倉敷市と美作地域が流行開始、以後、5月中旬から6月初めにかけて周辺の備前、真庭、備中、備北地域に流行が拡大した。これに対して10～12月の小規模流行では、8月中旬の第33週に美作地域で、8月末から9月初めの第35週(8/29～9/4)に真庭地域で流行が再開したのに続き、10月中旬から11月初めにかけて岡山市、備前地域、倉敷市、備中地域で流行再開となった。備北地域では7月中旬の第29週(7/18～7/24)以降3週連続で1.0人を超えることはなかった。

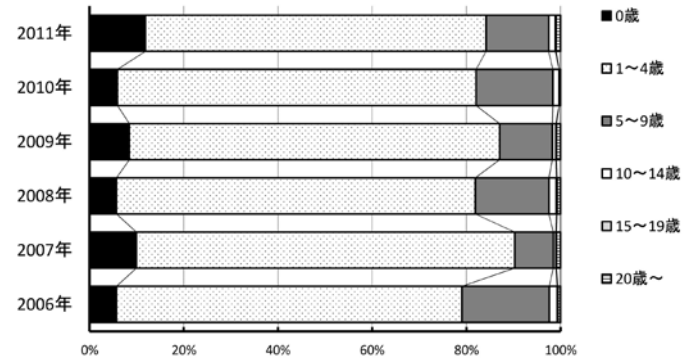


図3 患者の年齢群分布

患者の年齢群分布を過去5年のデータとともに図3に示す。2011年は、年齢群では1～4歳群が72.3%と最も多く、次いで5～9歳群(13.3%)が多かったが、過去5年のデータとの比較では、0歳が11.9%とやや多かった。

3.2 ウイルス検出状況

検出ウイルスの内訳と検出時期を表2に示す。患者検体85件中65件(76.5%)からウイルス66株が検出された。内訳は、CA6が43株(65.2%)、CA16が12株(18.2%)、CA10とパレコウイルス3型がそれぞれ4株(6.1%)、パレコウイルス1型、ポリオウイルス3型及びアデノウイルス6型がそれぞれ1株(1.5%)であった。このうちポリオウイルス3型は、生ポリオワクチン接種を受けたHFMD患者の糞便からCA6と同時に検出された。検出法別では、検体からの直接抽出RNAによるRT-PCRでCA6が42株、CA10が2株、CA16が1株検出されたのに対して、他のウイルスは、すべて細胞培養で分離された。細胞培養で分離されたCA6、CA10及びCA16はすべてRB18Sで、パレコウイルス1型及び3型はVEROで、アデノウイルス6型はFLで分離された。ポリオウイルス3型は使用した3種の細胞すべてで分離された。

ウイルスの検出時期は、CA6が2010年第50、52週、2011年第11、15、18、19、22～32週、CA16が2011年第31、34、35、38～41、44、45週、CA10が2011年第31、35、36週、パレコウイルス3型が2011年第29～31週に検出された。検出数の多いA群コクサッキーウイルス3血清型の検出状況を定点あたり患者数の推移とともに図4に示す。5～8月の大規模流行の時期にはCA6が、10～12月の小規模流行には

表2 週別ウイルス検出状況

検体採取週	2010年																																																				2011年				総計
	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45									
CA6	1	1											1		2						2	1					4	1	3	2	8	2	6	5	2	1	1												43								
CA10																																																			4						
CA16																																																				12					
ポリオ3																												1																								1					
パレコ1																																																					1				
パレコ3																																																					4				
アデノ6																																																					1				
	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	66				

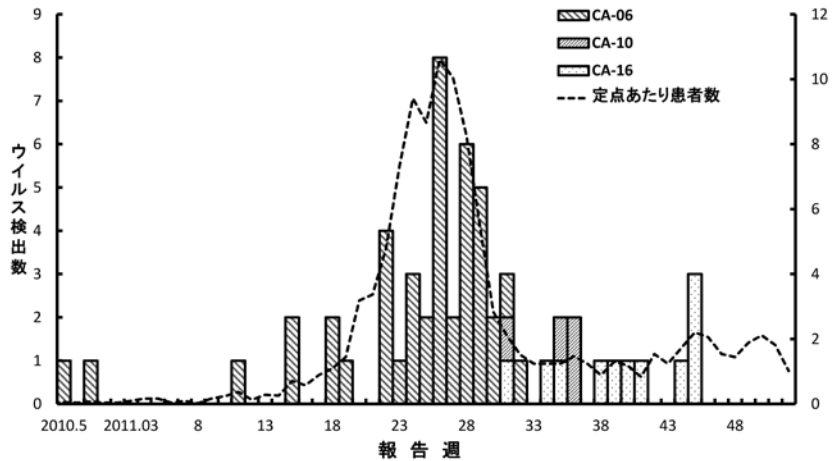


図4 A群コクサッキーウイルスの検出状況

CA16が主に検出され、CA10は、2つの流行の境界時期に検出された。

3.3 CA6の遺伝子系統解析

最も検出数の多かったCA6について、構造タンパク質をコードするVP4-VP2領域の一部約470bpの塩基配列に基づき系統解析した。検出株10株とデータベース登録株6株（過去の国内流行株3株；AB120263, AB244327, AB282805, 2011年国内流行株；AB663320, 2009年中国株；HQ005435, CA6 reference株；AY421764）の系統樹を図5に示す。検出株はいずれも2009年中国株の

HQ005435と最も高い相同性を示し、同一クラスターを形成したが、過去の国内流行株3株とは異なるクラスターであった。また、検出株のうち、2011年4月および5月に検出された2株は、他の8株とは別のサブクラスターを形成した。

4 考察

2011年県内におけるHFMDの流行は、5～8月の大規模流行とピークの不明瞭な10～12月の小規模流行の二峰性であった。これまでHFMDは、夏季に中規模以上の流行が見られたシーズンには秋季以降に再度流行が見られたことは

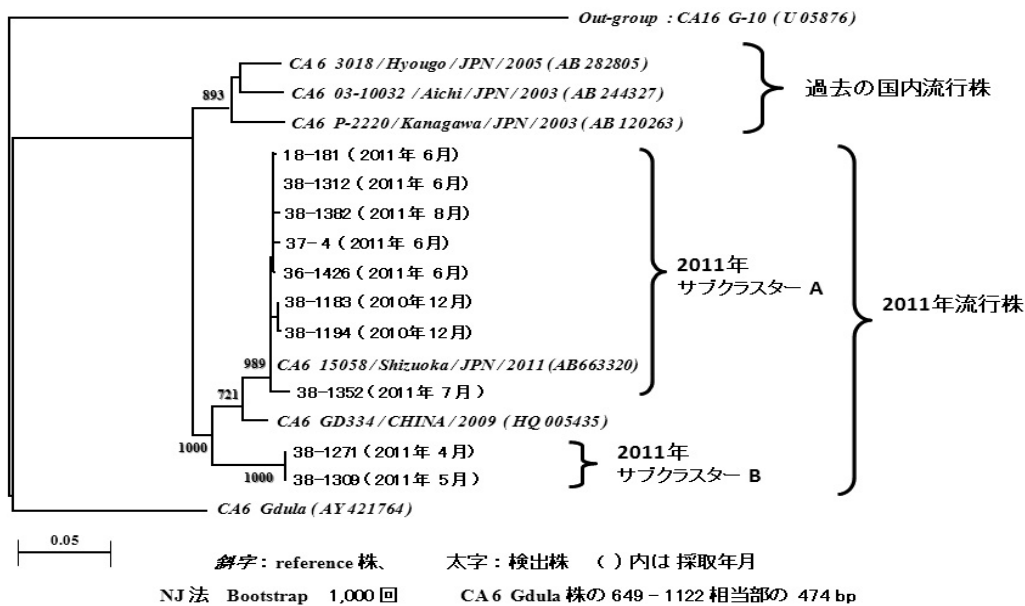


図5 検出CA6のVP4-VP2領域系統樹

なかったが、2011年は再度流行が見られ、流行の開始時期の早さ、過去最大になった夏季の流行規模とともに異例の状況であった。流行拡大のパターンも対照的で、5～8月の流行では、岡山市、倉敷市及び津山市を含む地域が先行し周辺に拡大するパターンであったのに対して、10～12月の流行では、県北部から県南部へ拡大するパターンであった。

患者発生状況とウイルスの検出時期から、5～8月の流行はCA6、10～12月の流行はCA16によるものと考えられた。CA6は、これまで主にヘルパンギーナから検出されることの多かったウイルスであり³⁾、県内におけるCA6によるHFMDの流行は初めてで、過去にほとんど検出例がなかったため、感受性者が多かったと推察され、今回の大規模流行の一因になったと考えられた。また、2011年は西日本を中心に同様の流行が見られており、臨床家からも従来とは違う症状や経過が指摘され^{4)・5)}、ウイルス自体の変異の可能性も考えられた。このため、CA6検出株の遺伝子系統解析を行った結果、過去の国内株とは異なるクラスターを形成したことから、今年の検出株は従来のCA6国内株とは別系統のウイルスであることが明らかになった。今回のCA6検出株は、さらに2つのサブクラスターに分かれた(図5)が、これは、2011年国内流行株が2つの系統に分かれるとする増本らの報告³⁾とも一致していた。また、他県(静岡県)で検出された2011年国内株が、県内検出株の多くが属するサブクラスターAに属していることから、このサブクラスターに属する同一系統のウイルスが、県内のみならず国内広範囲に流行していたものと推察された。

今回流行した系統のCA6は、HFMDの流行が始まる4ヶ月以上前の2010年末にすでに県内に侵入していたことが明らかになっており、今回の流行は、冬季に県内に侵入した従来とは異なるCA6が5～8月に感受性者間で急速に広がって大規模な流行を引き起こしたのに続いて、通常のHFMDの起因ウイルスであるCA16による10～12月の流行が連続して起こったが、冬季に入ったこともあり小規模流行にとどまったものと考えられた。

HFMDは、これまでCA16とEV71を主要な原因ウイルスとして、夏季の中規模一峰性流行又は秋の小規模持続流行を繰り返してきたが、今回のCA6のように、CA16とEV71以外のエンテロウイルスでも大規模流行が起こることが明らかとなった。流行時期や症状等、従来とは異なる点も見られたことから、患者発生報告を注意深く監視することにより通常と異なる状況を早期に把握するとともに、病原体情報に加え臨床家等からの情報も参考にすることで感染症の流行状況の正確な解析を行い、流行拡大防止に努めていくことが今後さらに重要となる。

5 参考文献

- 1) 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 (IASR)，30，9-10，2009
- 2) 地方衛生研究所全国協議会，国立感染症研究所：病原体検出マニュアル，手足口病，17-19，2003
- 3) 増本久人，南 亮仁，野田日登美，江口正宏，古川義朗ら：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 (IASR)，33，60-61，2012
- 4) 小野博通，濱野雅子，中瀬克己：岡山市における手足口病の症状とコクサッキーウイルスA6型の検出，感染症発生動向調査 週報 (IDWR)，26，16，2011
- 5) 国立感染症研究所感染症情報センター：注目すべき感染症「手足口病」感染症発生動向調査 週報 (IDWR)，26，7-9，2011