

20. 近年大規模流行を引き起こしたコクサッキーウイルス A 6 型感染による手足口病の特徴と疫学的調査

○小林 正明 (小林小児科)

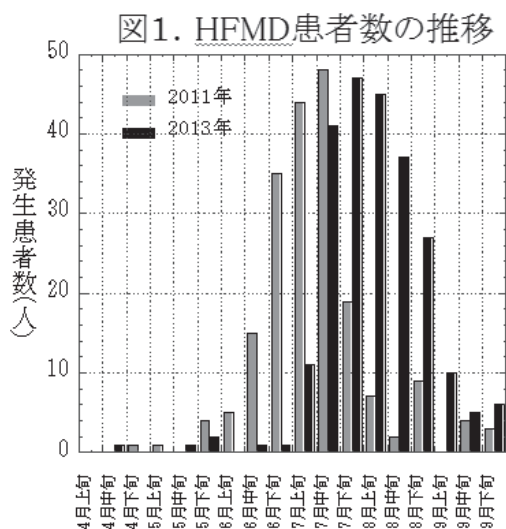
【背景と目的】コクサッキーウイルス A6 型 (以下 CVA6) は従来ヘルパンギーナの主要病因ウイルスであったが、2009 年以降手足口病 (HFMD) の原因ウイルスとして全国的に検出され、2011 年には全国的な大規模流行を起こした。その臨床像は一般的 HFMD とは大きく異なり、CVA6 の病原性の変化には今後注意が必要であると考えられている¹⁾。

私は開業医の立場から、通常の定点報告では把握できない患者家族内感染や CVA6 感染の臨床症状の変化およびその後起こる爪甲脱落症・爪変形などの続発症の実態について調査を実施したので報告する。

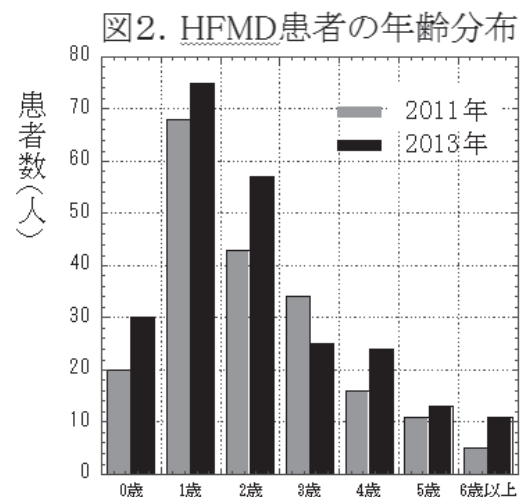
【対象と方法】2011 年および 2013 年にみられた HFMD 流行において、臨床的診断された HFMD の患者保護者より文書による同意を得た上で、次の項目について検討した。①患者の確定診断のため、咽頭ぬぐい液を採取し、国立感染症研究所に依頼しエンテロウイルス 5' 側 VP1 部分領域を増幅する CODEHOP VP1 RT-seminested PCR 法による CAV6 遺伝子の検出を行った。②一部の患者においてはペア血清を採取し、中和抗体を測定した。③確定症例における臨床症状の検討および患者家族の感染状況、続発症について調査した。④2004 年時の当院患者より文書により同意の下提供された保存血清と最近の患者血清の CAV6 に対する中和抗体を測定、抗体保有率を比較検討した。中和抗体はエスアールエルに

外注し、同時にコクサッキー A16 型 (CVA16) についても中和抗体の測定を実施した。

【結果】2011 年および 2013 年に CAV6 による HFMD の大流行がみられた。両年の 4 月～9 月の流行期に当院を受診した HFMD 患者数



はそれぞれ 197 人、235 人であり、患者数の推移を図 1 に示した。2011 年は 6 月より患者発生が急増し、7 月下旬には減少したが、2013 年は 7 月に入って流行が始まり、患者



数のピークは 2011 年の流行より 1 ヶ月後ろにずれていた。患者の年齢分布は感染症発生動向調査の定点報告同様 5 歳以下が 95～97%を占め、ピークは兩年とも 1 歳であった。兩年において、患者の咽頭ぬぐい液から CVA6 の遺伝子が検出され、診断が確定したものは 28 人 (2011 年)、34 人 (2013 年) である。

臨床症状の検討 ; 2011 年流行の CVA6 感染症は症状経過が 28 人ともほぼ一致していた。すなわち、発病日 (第 0 病日) は高熱で発症し、翌日 (第 1 病日) には軟口蓋にヘルパン

写真1. CVA6によるHFMD(発症当日) 1歳9ヶ月男児

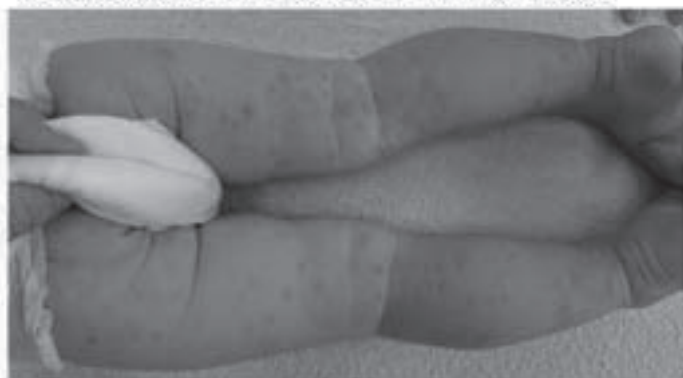


写真2. 痂皮化が進行した皮膚病変(第6病日)1歳4ヶ月男児

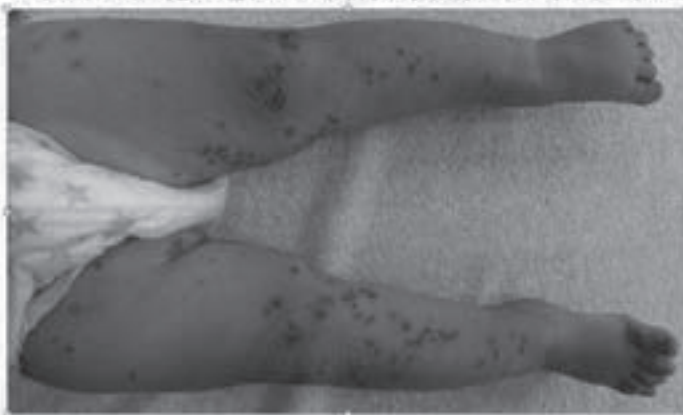


写真3. 足底より近位側に多発する発疹(第3病日)2歳男児



ギーナ様の口内疹が出現、第 2 病日には解熱するが、上下肢、口囲、臀部に 10mm に及ぶ水疱性病変が出現、数日の経過で痂皮化して治癒する。通常の HFMD と比較して皮疹がより広汎に (上下肢では近位側まで) 出現する特徴がある。発熱率は高く (28 例全例)、平均体温 39℃、平均有熱期間 1.5 日であった。また、特異な続発症として治癒後 1～2 ヶ月経過して爪甲脱落症が 10/28(35.7%)で認められた。

一方、2013 年流行では症状経過が変化してきた。発熱率は 30/34(88.3%)、平均体温 38.9℃、平均有熱期間 1.5 日であり、発熱例は 2011 年型と類似の経過をとったが、発疹は臀部から下肢により顕著に分布する傾向があった。また、4 例は発疹出現が先行し、うち 2 例は 2 日以内に熱発した。写真 1～3 に 2013 年流行の CVA6 による HFMD の発疹所見を示す。写真 1 の男児は発症日から下肢に広汎に水疱性病変が出現した。写真 2 の男児は

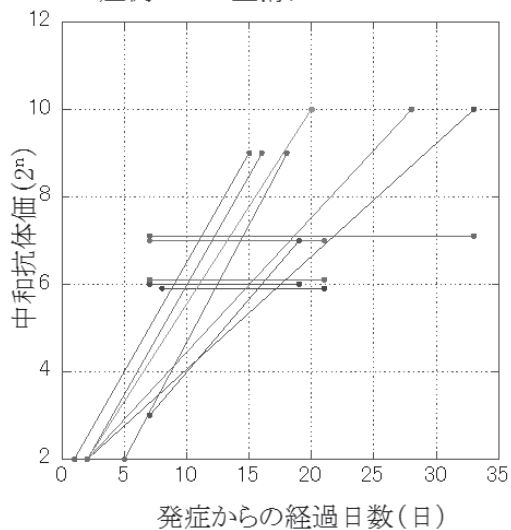
下肢に大きな水疱形成を認め、一部膿痂疹様の所見を伴う痂皮形成を示した。写真 3 に足底よりも下肢の近位側～臀部に拡大する発疹病変を示す。2013 年の流行ではヘルパンギーナ様口内疹は 21/34(61.8%)で認めた。続発症の爪甲脱落症は 26/34(76.5%)とより高頻度に認めた。

爪甲脱落症(写真 4)；続発症として高率に認められ^{2,3)}、2013 年の流行では 26 例で手指 51 本、足趾 64 本、1 症例当たり平均 4.4 本の指で爪甲脱落を認めた。発熱の程度、有熱期間、発疹の程度のとの相関は明かではなかった。発症は 1～2 ヶ月程後で、疼痛を伴わないため、明確に発症を記憶している保護者はなかった。また、今回 RT-PCR で検出されたエンテロウイルス 71 型(EV71) 2 例および CAV16 1 例では爪甲脱落症は認めなかった。

写真4. CVA6感染後に認められた爪甲脱落症



図3. CVA6に対する血清中中和抗体価の変化 11症例のペア血清について



中和抗体の検討；2011 年流行について CAV6 感染を証明すべく、11 例について急性期、回復期の血清中の CAV6 に対する中和抗体を測定した(図 3)。6 例で有意な中和抗体価の上昇を認め、5 例は急性期より高い抗体価を有しており、有意上昇は認めなかった。

家族内感染；2013 年の流行について CVA6 感染が証明された 34 患者世帯の調査を行った。総同居家族人数は 149 人、成人 89 人(祖父母 11 人)、小児 60 人であった。成人の発症は 9 人(祖父母 0 人)で、罹患率は 10.1%であった。小児では患者以外の同胞数は 26 人、

発症は 11 人(42.3%)であった。成人発症例の年齢は 24～39 歳で、父 5 人、母 4 人であった。成人においても発熱率は高く 8/9(88.9%)であり、7/9(77.8%)が咽頭痛を訴えた。発疹は全例で認めたが、手掌、足底に限局し近位側まで広がることはなかった。爪甲脱落症は 2/9(22.2%)で認め、小児より低頻度であった。一方、小児の家族内感染者は生後 11 ヶ月から 7 歳にみられ、男児 5 例、女児 6 例であった。患者から年長児に感染したものが、8/11(72.3%)であった。発熱率 8/11(72.3%)、発疹出現 10/11(90.9%)で 10 例は手足口病と推定され、1 例はヘルパンギーナの病像であった。爪甲脱落症は 5/11(45.5%)と成人例より高率にみられた。

不顕性感染；2011年の流行時、ヘルパンギーナや HFMD に罹患した既往がないにもかかわらず、爪甲脱落症を示した5症例(小児4、成人1)を確認した。うち2例で、CAV6の中和抗体を

表1. 1男児CVA6不顕性感染例

血清採取日 年齢	2009/7 1y8m	2010/2 2y3m	2011/6 3y7m	2012/7 4y9m	2013/1 5y3m
CVA6-NT	<4x	64x	32x	64x	512x
CVA16-NT	<4x	<4x	<4x	<4x	<4x

測定したが、32倍、64倍と高値であり、CAV6の不顕性感染が示唆された。また、2009年1歳時から2013年5歳時まで追跡し得た1男児例について抗体推移を示す(表1)。観察期間中 HFMD やヘルパンギーナの感染既往歴を認めなかった。1歳8ヶ月時陰性であった CAV6中和抗体価は2歳3ヶ月時64倍と上昇し、その後4歳9ヶ月まで横ばいであったが、5歳3ヶ月時には512倍と著明な上昇を示していた。その前後の期間に明かな感染症状は認めず、不顕性感染が示唆された。

過去の保存血清での検討；2004年冬期および2011年 HFMD 流行後の8月～2012年7月までに採取された保存血清のうち、母胎からの移行抗体の影響のない1歳から HFMD の好発年齢である6歳までの検体について CVA6 および CVA16 に対する中和抗体を測定した。血清は临床上必要であった血液検査の残血清であり、ウイルス検査などの目的で保護者の同意のもと供与されたものである。検体数は2004年24検体、2011-2012年46検体である。

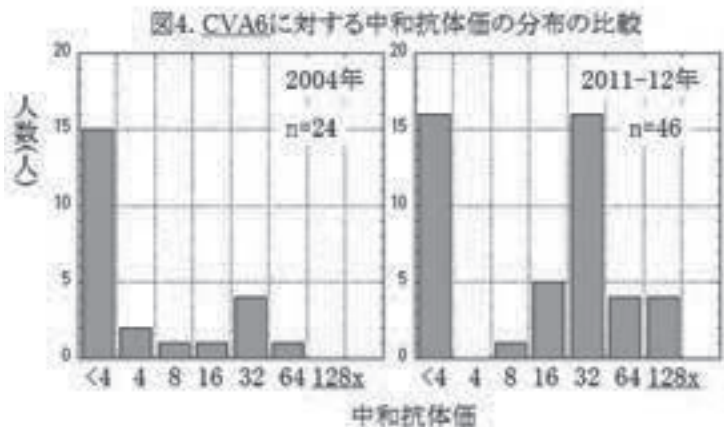
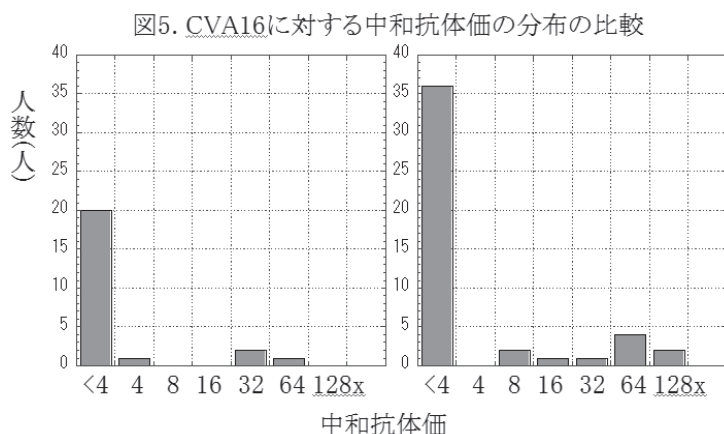


図4は CVA6 の中和抗体価の度数分布であるが、CVA6 による HFMD の非流行時期である2004年は抗体保有率が37.5%(9/24)で平均抗体価は2^{2.2}であった。一方、2011年の HFMD 流行後群では抗体保有率は65.2%(30/46)と上昇し、平均抗体価は2^{3.7}であり、有意に高値であった(p<0.01)。



2011-2012年群46例中、HFMDの既往歴を有していたものは18例であり(うち3名はCA6が検出された)、そのうち15例がCVA6の中和抗体が陽性であった。また、14例は明かな HFMD の既往歴を有しないのに中和抗体を保有していた。2004年の検体については

HFMD の既往の有無は不明であった。また、CAV16 については 2004 年、2013 年とも抗体陽性率は低く、それぞれ 4/24(16.7%)、10/46(21.7%)であり、有意差を認めなかった。

倫理的事項:本研究は、平成 25 年 10 月 2 日付で国立三重病院の倫理審査の承認を受けた。

【考察】2011 年および 2013 年に発生した CAV6 の大規模流行は、おそらくは CVA6 の変異株によるものであり、それまでの HFMD とは臨床像が大きく異なる⁴⁾。高い発熱率、ヘルパンギーナ様口内疹、四肢近位側までの広汎な皮疹、続発的爪甲脱落症などは従来の HFMD にはみられなかった特徴であり、CVA6 がヘルパンギーナをより全身性の侵襲疾患に変化させた結果と思われる。今回の研究では小規模ながら、家族内感染が成人で約 10%、同胞では 42%の頻度で起こることが把握でき、また不顕性感染例が少なからずあることも把握できた。長期的追跡をした男児例は私の長男であるが、HFMD の既往はなく、2 度にわたって抗体上昇をきたし、流行期に感染暴露を受けているものと思われた。爪甲脱落症は CVA6 感染症で高率に発現しているが、CVA16 や EV71 では発生しておらず、CVA6 の侵襲性と因果関係があると思われる。2000 年に HFMD 後の爪変形が初めて報告⁵⁾されており、今後さらなる検討を加える必要があると思われる。

謝辞：稿を終えるにあたり、今回の研究についてウイルス同定検査他ご指導いただきました国立感染症研究所感染症疫学センター藤本嗣人先生ほかスタッフに深謝申し上げます。

【参考文献】

- 1) 厚生労働省結核感染症課ほか. IASR 33:55-56, 2012
- 2) Österback R., et al. Emerg Infect Dis 15:1465-68, 2009
- 3) Cabreizo M., et al., Epidemiol Infect 138:1775-1778, 2010
- 4) Fujimoto T, et al., Emerg Infect Dis 18:337-339, 2012
- 5) Cementz GC, et al., Pediatr Dermatol 17:7, 2000

【経費使途明細書】

CAV6 および CAV16 中和抗体測定 (外注 ; SRL) 各 840 円 x 107 検体 =	179,760 円
ウイルス輸送培地 (360C UTM 50 本/箱) 4 箱 13,020 円/箱 x4 =	52,080 円
検体輸送料(郵パック)静岡～東京感染研 (往復) =2,120 円 x21 回 =	44,520 円
諸雑費 (コピー代および通信費)	6,210 円
旅費 (静岡～東京新宿感染研 ; 研究打ち合わせ)	16,720 円
文献取得費	2,580 円
計	301,870 円