



# 技術情報

VOL. 26 NO. 2 2002

## 中枢神経症状を伴う手足口病について

はじめに

手足口病は、1957年に Seddon らによって初めて報告され、我が国では1973年に存在が確認された比較的新しい疾患である。主としてコクサッキーA16型 (CV-A16) 及びエンテロウイルス71型 (EV-71) により引き起こされ、集団発生にもつながる。散発例としては他にコクサッキーA4、A5、A9、A10、B2、及びB5型ウイルスによることもある。症状としては、4～6日の潜伏期の後、発熱、食欲減退、元気がなくなるなどの徴候が出現した後に、喉の痛みと共に口腔粘膜と多くの場合舌にも水疱が出現する。引き続き、主として手の背面(時には、手のひらにも)に有痛性の水疱が出現し、約3分の1の患者では足(足の裏も含む)にもみられる。水疱は直ぐに潰瘍化するが、これら症状は数日の内に自然に治癒する基本的には予後良好な疾患である。

EV-71による場合、無菌性髄膜炎を併発することが知られていたが、1997年以降、脳炎に肺水腫を併発して死亡した症例がマレーシア、台湾、日本で相次いで報告された。ポリオウイルスが地球上から根絶されようとしている現在、次に注目されているエンテロウイルスである。ワクチンはまだ開発されていない。また、EV-71以外のウイルスによる手足口病で中枢神経症状を併発したという報告はない。

臨床症状

他のエンテロウイルスと同様に、EV71に感染しても不顕性に終わることが多い。発症例では、80%が手足口病で、ついで無菌性髄膜炎、ヘルパンギーナ

の順で多い。脳炎に肺水腫を併発した急死例は、1997年以降マレーシア、台湾、及び日本のみで報告されているが、総数としては100例を越す症例が報告されている。臨床的には手足口病あるいは単なる発熱で発症し、3～4日後に急変し、急変後24時間以内に死亡するという激烈な経過が特徴である。台湾では129,106名の手足口病及びヘルパンギーナ患者のうち405名(0.3%)が脳炎や急性弛緩性麻痺、それに無菌性髄膜炎のような重篤な症状を示し、78名(重症例の致死率19.3%)が死亡したと報告されている。我が国においてはEV71によるのと同数程度の手足口病がCV-A16によって発生していると考えられることから、EV71による手足口病患者の何%が中枢神経合併症を引き起こしたか、正確なところは今のところ不明である。しかしながら、我が国で手足口病に中枢神経合併症を呈して入院した患者129名の調査(後藤善隆:「エンテロウイルスの重症化機序の臨床的・ウイルス学的解析」平成13年度長崎大学熱帯医学研究所共同利用研究集会会議資料)では、髄膜(脳)炎症状、ミオクローヌス、小脳失調、手指振戦、眼球運動障害、意識障害を併発し、MRIにより脳に病変が描出された例が68%、無菌性髄膜炎のみの症状が25%、小脳失調のみの症状が4%、有熱性痙攣のみの症状が3%と報告されている。MRI検査によると、延髄、橋、小脳歯状核、中脳に炎症性と思われる病変が描出され、後遺症を残さず軽快した場合はこの病変も消失する。死亡例は脳炎に肺水腫が併発しているが、心臓や肺にウイルス感染がみられないことから、神経性のものと考えられている。従って、本症の救命には肺水腫の管理が最も重要であると考

えられている。

## 原因ウイルス

中枢神経症状を伴う手足口病の原因ウイルスである EV-71 はピコルナウイルス科エンテロウイルス属のウイルスで、他の手足口病の原因ウイルスである CV-A10 や CV-A16 と同じヒト A 群エンテロウイルスに分類されている。この群には他にヘルパンギーナの原因ウイルスが属している。

ウイルスは、糞便や咽頭のみでなく水疱からも分離されるが、髄液から分離されることは希である。分離に用いられる細胞は各々の試験研究機関によって異なるが、一般的には RD-18S、HEL (ヒト肺 2 倍体細胞)、Vero 等が用いられる。培養には 1 週間以上を必要とし中和のための感染価を得るためには継代培養が必要となる。エンテロウイルスは抗原変異をおこしやすいことから、中和反応が難しいウイルスが分離される場合がある。そこで、ウイルス遺伝子の塩基配列により型を同定する試みが行なわれている。実際、中枢神経症状を伴う手足口病患者から分離されたウイルスの遺伝子の配列を解析した結果、遺伝子の配列は CV-A16 と最も近縁であったが、今のところ CV-A16 の中枢神経に対する病原性は知られていない。また、構造タンパクをコードする遺伝子の配列の違いで EV-71 はさらに 3 グループ (A、B、及び C 型) に分けられているが、病原性との関連は不明である。2000 年に本県で流行した EV-71 の遺伝子型を調べたところ 2 グループ (B 及び C 型) に分類された。これらは、1997 年及び 98 年にマレーシア及び台湾で流行した株と近縁であったが若干の変異もみられた (図)。EV-71 をカニクイザルの延髄に接種すると弛緩性麻痺、振戦、運動失調などの神経症状を発症することが報告されている (岩崎琢也: 「重症エンテロウイルス脳炎の疫学的及びウイルス学的研究並びに臨床的対策に関する研究」平成 12 年

度厚生科学研究報告書)。また、神経症状を呈した手足口病患者の病理組織学的検査により、大脳、小脳、脳幹、延髄にウイルス感染が証明されている。さらには、感染性の cDNA も既に作成されており、病原性を決定する部位を特定する研究が進められている。

## 疫学

手足口病は、我が国では毎年夏頃に幼児を中心に大なり小なりの流行がみられる疾患である。原因ウイルスである CV-A16、EV-71 のどちらかが流行の主流となるが、両ウイルスや CV-A10 が同時に流行することもあるため、同じ幼児が 1 年に 2 度手足口病を発症する場合もある。EV-71 による無菌性髄膜炎は本ウイルスの発見当初から知られており、我が国においても無菌性髄膜炎患者から EV-71 がしばしば分離されていた。手足口病から脳炎に至り、さらには肺水腫も併発した死亡例が報告されたのは 1997 年が始めてで、マレーシアで 30 名以上、大阪で 3 名の死亡者 (1 名から EV-71 を分離) が報告された。さらに翌 98 年には台湾で手足口病が流行し、405 名の重症患者が発生し 55 名の死亡者がでた。99 年には西オーストラリアのパースで EV-71 の流行があり、14 名の重症例があったが死亡者はでなかった。2000 年から 2001 年にかけてもシンガポール、マレーシア、西オーストラリアにおいて脳炎を伴う手足口病の流行が発生している。我が国においては 1997 年の大阪での事例に引き続き、2000 年には手足口病から髄膜炎症状を併発したり脳炎へと重症化する事例が相次ぎ、EV-71 が分離された重症患者 7 名 (脳炎 5 名、小脳失調 1 名、心筋炎 1 名) のうち 2 名が死亡している。

2000 年の 5 月から 12 月の流行時に愛知県では 70 名の手足口病患者 (25 名は髄膜炎症状を併発) 検体を検査し、24 名 (16.8%) から EV-71 を分離したが、CV-A16 は分離できなかった。(表 1)。これら髄膜炎

表 1 愛知県の手足口病患者からの EV71 分離成績と遺伝子型 (2000 年)

	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	合計
検査数	20	19	4	6	2	9	9	1	70
ウイルス分離数	12	6		1	1		2	2	24
遺伝子型									
B	3	4		1	1		2	2	13
C	9	2							11

症状を併発した患者も後遺症を残さず治癒していた。同時期に名古屋大学医学部小児科のグループが愛知県内の病院で調べた結果によると、中枢神経合併症を伴った手足口病患者 49 名中 46 名が 9 月から 12 月に発生していた。我々が分離株の遺伝子型を調べた結果、9 月から 12 月にかけては愛知県内では B 型の EV71 しか検出されていなかったことから、これら患者の原因ウイルスは B 型の EV71 である可能性が強く示唆された。同年全国的に多発した中枢神経症状を併発した手足口病の原因が B 型の EV71 によるものであったか否かは不明であるが、兵庫県南西部での中枢神経合併症を伴った手足口病の流行（患者数 29 名）が B 型の EV71 であったことが報告されている

（藤本嗣人ら：第 49 回日本ウイルス学会）  
 おわりに

EV-71 による脳炎や肺水腫を併発する事例が過去に存在したのか、ウイルスの変異により病原性が変異したのか、さらに研究を加える必要がある。また、EV-71 に感染して手足口病を発症した患者の何割が脳炎等の重症例となるのか、臨床診断とウイルス学的診断を併用した詳細な調査が今後必要と考えられる。

（微生物部：山下照夫）

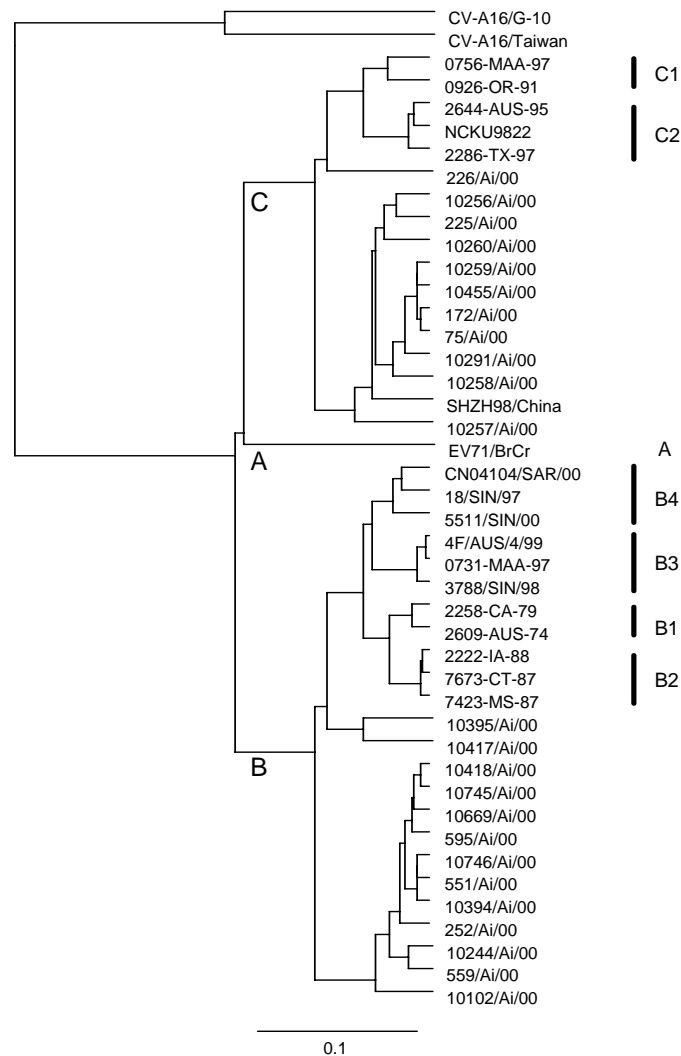


図 愛知県における 2000 年の EV71 分離株 ( --/Ai/00 ) と海外流行株の VP1 領域 337 塩基の分子系統樹による比較 (UPGMA 法)