

No.8 重点感染症シリーズ

エンテロウイルス感染症 概要

—夏風邪はなかなか老に重かりき—

晩年の高浜虚子が「老いた者にとって夏風邪は重い」と詠んだ裏には「若い人には夏風邪は軽い」という前提があったのかもしれない。夏風邪の代表のひとつが「手足口病」。英語でも **Hand, Foot, and Mouth Disease (HFMD)**。その名の通り、「手」「足」「口」に発疹や水疱ができる急性ウイルス感染症だ。

多くは自然治癒するので虚子の理解はあながち間違っはなかった。しかし、手足口病にも中枢神経系の合併症や心肺合併症などにより重症化あるいは死亡する例もある。特にエンテロウイルス 71 型 (EV-A71) によって重症化する恐れがある[1]。

21 世紀になっても、アジア太平洋地域で EV-A71 のアウトブレイクが周期的に発生しており、その度に主に乳幼児が数百人から数千人死亡している。

手足口病

手足口病は、1957 年にニュージーランドにおいて、初めて記録された。その後、カナダのトロントで患者から CV-A16 が分離されて以来、新しい疾患として注目され、1960～1964 年に英国、米国、ニュージーランドで局所的に流行した。日本各地でも 1960 年代から流行の報告が相次いだ。

1. エンテロウイルスの特徴

エンテロウイルス (EV) は一般的に感染者の粘膜や腸管で増殖するウイルスである (“entero”は腸を意味する) [2]。ピコナウイルス科 (ピコ(pico)+ ルナ(rna); 「小さい RNA」を意味する。これまでに 200 以上の血清型が異なるウイルスが同定されている) に分類され、主に腸管で増殖する小型 RNA ウイルスである (Fig. 1) [3]。

エンテロウイルス属は、エンテロウイルス A 群から L 群までの 12 種類とライノウイルス A 群から C 群までの 3 種類に細分化される。エンテロウイルス A 群には手足口病の主な原因ウイルスである **エンテロウイルス 71 型 (EV-A71)**、**コクサッキーウイルス A16 型 (CV-A16)** などが、エンテロウイルス B 群には心筋炎を引き起こすコクサッキーウイルス B が、エンテロウイルス C 群にはポリオウイルスがそれぞれ含まれる。ポリオウイルスが引き起こすポリオ (急性灰白髄炎) は、日本では 1960 年に 5,000 人を超える大流行に見舞われたが生ポリオワクチンの導入により終息した。

本節では、手足口病など近年も流行した感染症の原因となったエンテロウイルスにフォーカスして概観する。

エンテロウイルス A71 (EV-A71)

時として重篤な中枢神経合併症を起こすことが知られている EV-A71 は 1969 年、カリフォルニア州の無菌性髄膜炎や脳炎を発症した患者から新たなエンテロウイルスとして分離された[4]。EV-A71 は、エンベロープを持たない正 20 面体の粒子 (粒径約 30nm) である (Fig. 2 右)。この正 20 面体構造は、4 種類のカプシドタンパク質 (VP1, VP2, VP3, VP4) が規則的に組み合わされている。このうち、感染抑制に必要な抗原決定基が VP1 を中心とした立体構造中に存在すると報告されている[5]。

このウイルス粒子に一本鎖プラス鎖 RNA が内包されている (Fig. 2 左)。

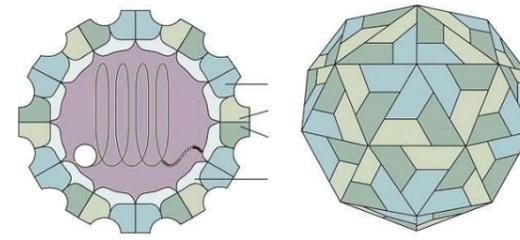


Fig. 2 EV-A71 の構造[5]

EV-A71 分離株は、VP1 遺伝子の分子系統解析により少なくとも 8 つの遺伝子型 (A～H) に分類できる。遺伝子型 B および C は、東アジアにおける分離の頻度と疾患への関与のため、最も関心が高く、それぞれ 5 つのサブ遺伝子型 (C1～C5 および B1～B5) に分類できる。C4 が中国で流通している主要な遺伝子型であり、B4, B5, C5 は他のアジア諸国で見られる。C1, C2 は、欧州で主に見られる。

2. エンテロウイルス感染症小史

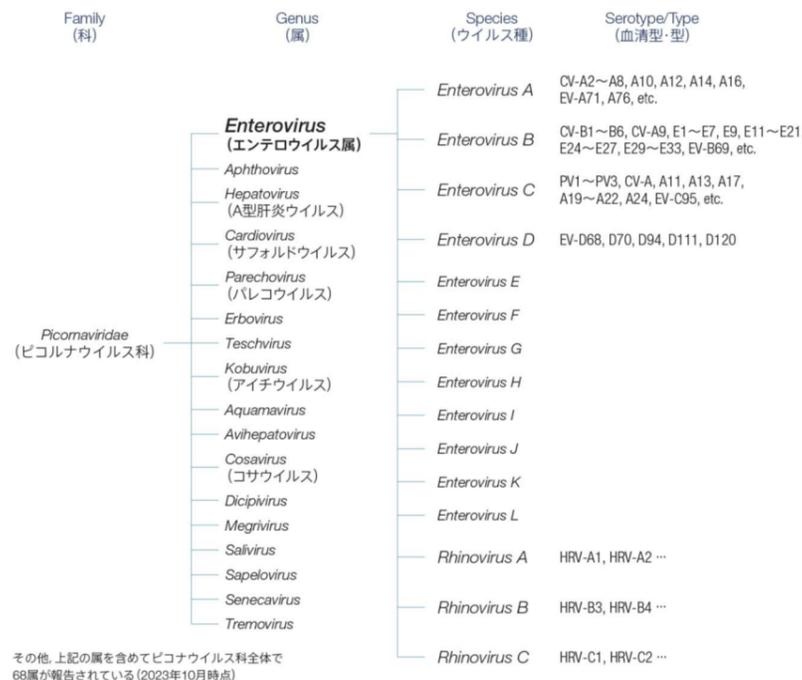
エンテロウイルスは全世界で流行し多くの死者を伴っている (Table 1)。エンテロウイルスにより引き起こされる疾患には手足口病、無菌性髄膜炎、脳炎・脊髄炎などが見られ、EV-A71, EV-D68 などが関与している (Table 2)。

Table 1 エンテロウイルス感染症小史

年	動向
1962	エンテロウイルス D68 型 (EV-D68) 発見
1969	米カリフォルニア州で軟弱疾患の症例からエンテロウイルス 71 (EV-A71) 分離
1970 年代	東欧で EV-A71 によるポリオ様疾患の流行
1990 年代後半	東アジアで EV-A71 による小児の急性死症例が多発
1997	1997 年 4～7 月、マレーシアのボルネオ島サラワク州にて手足口病の流行。34 人の乳幼児が死亡
1998	台湾で EV-A71 感染症が流行、78 人が死亡
2000	日本で脳炎を伴う EV-A71 による手足口病のアウトブレイクが発生 (死亡例を含む)
2008	シンガポールで EV-A71 が関与する手足口病のアウトブレイクが発生、29,686 人が発症。うち 4 人が脳炎、1 人が死亡
2008-2012	中国本土で EV-A71 大流行。同期間に約 720 万件の手足口病症例が報告。うち、82,484 件で重症化 (約 1.1%)、2,457 件で死亡 (約 0.03%)
2011-2012	ベトナム南部を中心に 11 万人以上の手足口病患者が報告。うち、170 人が死亡
2013	豪シドニーで EV-A71 アウトブレイクが発生。61 件のエンテロウイルス陽性中枢神経症例が報告。うち、4 人が死亡
2014	米国で EV-D68 感染症アウトブレイクが発生

Table 2 エンテロウイルスの関与する病態と血清型

疾患	EV-D68	EV-D70	EV-A71
急性熱性疾患			●
神経系疾患	手足口病		●
	無菌性髄膜炎		●
その他	脳炎・脊髄炎	●	●
	急性出血性結膜炎	●	
	閉塞性下気道炎	●	



その他、上記の属を含めてピコナウイルス科全体で 68 属が報告されている (2023 年 10 月時点)

Fig. 1 エンテロウイルスの分類

No.8 重点感染症シリーズ

エンテロウイルス感染症 概要

EV-A71 感染

1970年代, 東欧で流行

1975年, **ブルガリア**で乳幼児を中心としたEV-A71感染が集団発生し, 多くの病巣からEV-A71が分離された[6]. この時は手足口病を伴わないポリオ様疾患が多発し, 延髄型68例(死亡44例), ポリオ様麻痺52例, 無菌性髄膜炎545例が報告された. 1978年には**ハンガリー**でのアウトブレイクが発生し, 死者は47人に上った.

1990年代後半から東アジアで大規模流行

1990年代後半からは東アジアで大規模なEV-A71の流行があった. 1997年4月～7月にかけて**マレーシア**のボルネオ島サラワク州にて手足口病が流行し34人の乳幼児が死亡した[1]. 1998年, **台湾**の流行では12.9万もの人々に手足口病およびヘルパンギーナが発症した. 重症患者は405人で, 78人が死亡した. 死者のうち71人(91%)は5歳以下の小児であった[7].

日本でも1997年に大阪で死亡例が3件相次いだ. 2000年以降は, 3～4年ごとにEV-A71による手足口病のアウトブレイクがみられ, 2000, 2003, 2006, 2010, 2013年にEV-A71が多く検出されたが, 翌年以降, 大掛かりなアウトブレイクは認められなかった. (2017年にはEV-A71が少数検出された[8]).

2008年以降, 中国本土で流行

中国では, 2008年以降, 多くの死亡例を伴う大規模な重症手足口病流行が発生している. 2008～2012年の約5年間で約720万人の手足口病症例が報告され, そのうち, 82,484例が重症(重症化率; 約1.1%), 2,457例で死亡(致命率; 約0.03%)と報告されている[9].

2010年代も各地でアウトブレイク ベトナム, カンボジア, 豪

ベトナムでは, 2011～2012年に, 多くの重症例・死亡例を伴う大規模な手足口病アウトブレイクが発生した. 2011年には南部ベトナムを中心に11万人以上の手足口病患者が報告され, そのうち170人が死亡した. 2012年4～7月に**カンボジア**で生じたEV-A71の流行では, 78人の小児が感染し, そのうち54人が死亡した.

2013年, **豪**におけるEV-A71アウトブレイクでは, エンテロウイルス陽性中枢神経症61例のうち4人の死亡例が報告されている.

日本人が発見したEV-D70

1960年代の終わりに突如, 急性出血性結膜炎(AHC*)が大流行した. 遺伝学的, 血清学的に全く異なる2つの型であるエンテロウイルス70(EV-D70)とコクサッキーウイルスA24変異株(CA24v)によって引き起こされた. EV-D70による流行が起きたのは, 時あたかもアポロ11号の月面着陸に世界が沸きあがった1969年. **ガーナ**の首都アクラでのこの大流行に, この地域では「アポロ病」と呼ばれたそうである.

EV-D70は1971年, **国立予防衛生研究所**(現・国立感染症研究所)・**甲野禮作**らが北海道で発見・分離した株が標準株になっている. 1980～1981年には2度目の大流行が報じられ, 西半球にも伝播した. 一方, CA24vも1970年に東南アジアで流行していたAHC患者から分離された. この地域では以後約5年ごとの周期でCA24vによる流行が断続した.

* Acute haemorrhagic conjunctivitis

その他の感染 (EV-D68, E-11)

2014年, 米国でエンテロウイルスD68(EV-D68)流行

エンテロウイルスD68(EV-D68)は1962年にカリフォルニア州で初めて検出されたが, その後, 世界的な流行はしばらくなかった. 2014年の夏, 突如としてこのウイルスによる重症呼吸器疾患の報告が相次いだ. 神経症状を呈するケースが多く, 急性弛緩性脊髄(AFM), 急性弛緩性まひ(AFP; 突然手足が動かなくなる病気)など重篤な神経疾患も急増した. ここに至り, EV-D68は新たな神経病原性エンテロウイルスの可能性として注目を浴びることとなった. 全米(49州)で呼吸器疾患を発症してEV-D68が検出された患者は2015年1月15日までに1,153人となり, うち14人が死亡した[10].

日本では2005～2014年9月に31都府県の272人からEV-D68が検出された. また, 夏から秋にかけて感染者が増加する傾向がみられた. 特に2010年と2013年には重症化するケースはまれであったものの, 感染者数が100人を超えた. 2015年8月以降, AFPの報告が相次ぎ, 一部の患者からEV-D68が検出された[11].

2022～2023年, フランスでエコーウイルス11型流行

2023年5月5日, フランスはエンテロウイルス(エコーウイルス11型(E-11); Enteric Cytopathogenic Human Orphan virus (ECHO))に関連する重症新生児敗血症例が増加していると報告した. 2022年7月～2023年4月に, フランス3地域の4病院から, 肝機能障害と多

臓器不全を伴う新生児敗血症が9例報告された. 2023年5月5日時点で, 7人が死亡した[12].

References

- [1] Solomon, T., et al., Lancet Infect. Dis., 10, 11, 778, 2010
- [2] 武田直和, ウイルス, 51, 1, 1, 2002
- [3] 清水博之, 臨床とウイルス, 52, 1, 33, 2024
- [4] <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/enterovirus-71>
- [5] Yee, P.T. and Poh, C.L., Viruses, 8, 1, 1, 2015
- [6] <https://idsc.niid.go.jp/iasr/19/217/dj2175.html>
- [7] Ho, M., et al., N. Engl. J. Med., 341, 13, 929, 1999
- [8] <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2412-iasr/related-articles/related-articles-452/7608-452r08.html>
- [9] 小池智, ウイルス, 59, 2, 189, 2009
- [10] Messacar, K., et al., J. Med. Virol., 88, 5, 739, 2016
- [11] <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/a/ev-d68.html>
- [12] https://www.forth.go.jp/topics/2023/20230606_00002.html