

## 短報

# 神奈川県域における手足口病およびヘルパンギーナ患者の発生動向と検出ウイルス株の解析 (2016～2023年)

佐野貴子<sup>1</sup>, 豊倉いつみ<sup>1\*</sup>, 稲田貴嗣<sup>1</sup>,  
渡邊寿美<sup>1</sup>, 鈴木理恵子<sup>1</sup>, 伊藤舞<sup>2</sup>, 木村睦未<sup>2</sup>,  
大屋日登美<sup>2\*\*</sup>, 櫻木淳一<sup>1\*\*\*</sup>

## The analysis of sentinel surveillance and virus detection trends of hand, foot and mouth disease and herpangina cases in Kanagawa Prefecture from 2016 to 2023

Takako SANO, Itsumi TOYOKURA,  
Takatsugu INADA, Sumi WATANABE,  
Rieko SUZUKI, Mai ITO, Mutsumi KIMURA,  
Hitomi OHYA and Jun-ichi SAKURAGI

### はじめに

手足口病およびヘルパンギーナは、乳幼児を中心に夏季に流行するエンテロウイルス感染症である。「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(以下、感染症法)に基づき実施される感染症発生動向調査事業において5類感染症定点把握疾患に指定されており、小児科定点医療機関の患者定点から週単位で保健所に報告された患者数を神奈川県感染症情報センターで収集し、流行状況を把握・公表している<sup>1)</sup>。また、患者定点の概ね10%にあたる病原体定点から患者検体を収集して当所微生物部で検査を実施し、病因ウイルスの解析を行っている。本事業が感染症法に基づく施策として位置づけられた1999年4月以降の調査結果により、手足口病およびヘルパンギーナともに、年によって患者発生の流行規模に違いが見

られ、また、流行するウイルスが入れ替わることが判明している<sup>2-4)</sup>。手足口病は口腔粘膜および手や足などに現れる水疱性発疹を主症状とし、以前はコクサッキーウイルスA16型(CV-A16)またはエンテロウイルスA71型(EV-A71)が主な原因ウイルスとされていたが、2011年にこれまでヘルパンギーナの原因ウイルスの一つとされたコクサッキーウイルスA6型(CV-A6)による大規模な手足口病流行が発生し、それ以降はCV-A6も手足口病の主因ウイルスとなっている<sup>3-6)</sup>。CV-A6による手足口病の臨床症状は、従来の手、足あるいは口以外にも体幹部や臀部に発疹が出現することや、手足口病回復後の約1か月以降に爪甲脱落症が発生することが報告されている<sup>5,6)</sup>。ヘルパンギーナは口腔粘膜に現れる水疱性発疹と発熱を特徴とする急性ウイルス性咽頭炎であり、コクサッキーウイルスA2型(CV-A2)、A4型(CV-A4)、A5型(CV-A5)、CV-A6、A10型(CV-A10)等の感染によるものが多い<sup>6)</sup>。

今回、神奈川県(患者定点は横浜市、川崎市および相模原市を除く、病原体定点は横浜市、川崎市、相模原市、横須賀市および藤沢市を除く:以下、県域と略)における2016年から2023年の手足口病およびヘルパンギーナ患者の発生動向と患者検体から検出されたウイルス株について解析を行うとともに、2020年1月に国内初発例が探知され、2023年にかけて社会的影響を与えた新型コロナウイルス感染症への感染防止対策が手足口病およびヘルパンギーナ患者の発生動向に与えた影響について検討を行ったので報告する。

### 方法

#### 1 患者発生動向調査

手足口病およびヘルパンギーナの患者発生動向調査には、5類感染症定点把握疾患として小児科定点医療機関から報告された患者数を「定点当たり患者報告数」として週別に集計したデータを用いた。それらのデータから2016年から2023年の流行状況の解析を行った。

#### 2 ウイルス分離・同定

県域の小児科病原体定点医療機関から2016年から2023年に得られた手足口病およびヘルパンギーナ患者の咽頭ぬぐい液について、RD-A, A549, VeroおよびVeroE6の4種類の培養細胞を用いてウイルス分離を行った。3代継代培養で細胞変性効果を示したのものについてウイルス株の同定を行い、同定法として各ウイルスに対する中和用抗血清を用いた中和反応、蛍光標識抗体を用いた直接蛍光抗体法あるいはウイル

1 神奈川県衛生研究所 微生物部  
〒253-0087 茅ヶ崎市下町屋1-3-1  
sano.ipn@pref.kanagawa.lg.jp

\* 現 政策局 東京事務所

\*\*\* 現 国立感染症研究所安全管理研究センター

2 神奈川県衛生研究所 企画情報部 神奈川県感染症情報センター

\*\* 現 微生物部

ス遺伝子を標的とした遺伝子増幅法 (PCR) を用いた。A 群コクサッキーウイルスは培養細胞での分離困難例が多いことから、一部の検体については乳のみマウスを用いたウイルス分離を実施し、免疫腹水を用いた補体結合反応あるいは PCR を用いて同定を行った。なお、乳のみマウスを用いたウイルス分離については、神奈川県衛生研究所動物実験環境安全管理部会による動物実験施設使用の承認を得た。

### 3 ウイルス遺伝子検出

手足口病およびヘルパンギーナ患者の咽頭ぬぐい液あるいはウイルス分離株について、PCR を用いたウイルスゲノムの検出を行った。エンテロウイルス属の同定については、5' NTR-VP4 部分領域を標的とした P3 (1st), P4 (2nd) /P5<sup>7)</sup> あるいは VP4-VP2 部分領域を標的とした 60-80F (1st), EVP4 (2nd) /OL68-71R<sup>8)</sup> のプライマーセットを用いて RT-seminested PCR を行った。また、VP4 領域において同定不能であった検体については、VP1 部分領域を標的とした 187, 188, 189/011<sup>9)</sup> のプライマー

セットを用いた RT-PCR 法あるいは CODEHOP VP1 RT-snPCR 法<sup>10)</sup> を用いて同定を行った。エンテロウイルス属が不検出となった検体については、パレコウイルス属の VP3/VP1 部分領域を標的とした RT-nested PCR 法を実施した<sup>11)</sup>。PCR 産物は 1.5%アガロースゲルを用いて電気泳動し、増幅バンドの有無を確認した。増幅バンドが見られた PCR 産物については、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し、米国国立生物工学情報センター (NCBI) が提供する塩基配列データベース (GenBank) に登録されている遺伝子配列との相同性検索を行い、塩基、アミノ酸配列ともに最も高い一致度を示す標準株の血清型に基づき同定を行った。

### 結果および考察

#### 1 手足口病およびヘルパンギーナ患者の発生動向

2016年から2023年の県域における手足口病患者の定点当たり患者報告数 (以下、定点当たり報告数と略) の週別推移を図1に、ヘルパンギーナ患者の定点

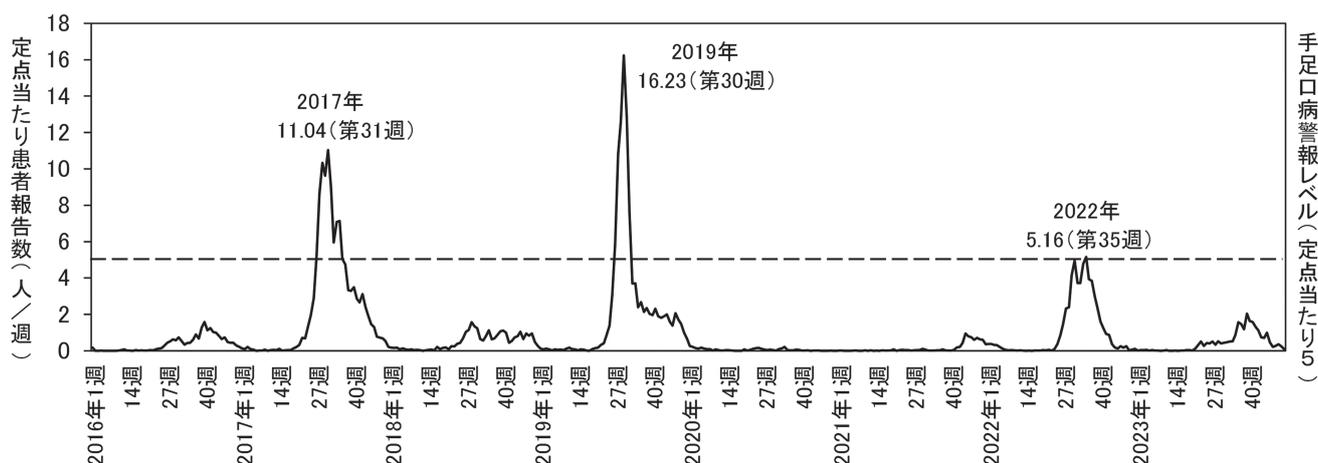


図1 手足口病患者の定点あたり報告数の週別推移 (2016 - 2023年)

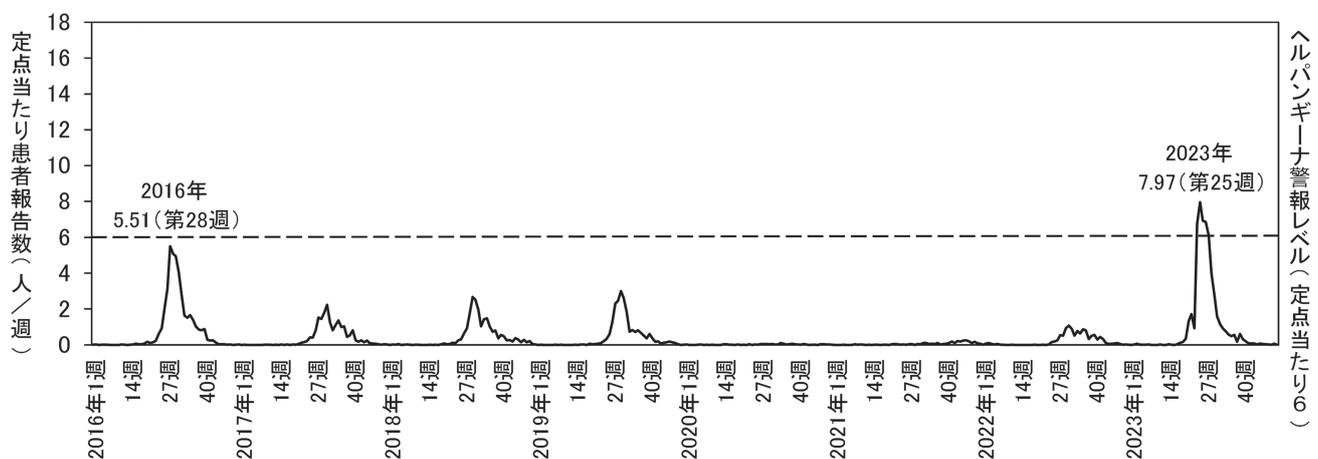


図2 ヘルパンギーナ患者の定点あたり報告数の週別推移 (2016 - 2023年)

当たり報告数の週別推移を図2に示した。

手足口病では、警報レベルの開始基準値である定点当たりの報告数5を超えた年は、2017年、2019年および2022年の3年であり、定点当たり報告数のピーク値は、2017年は11.04（第31週）、2019年は16.23（第30週）、2022年は5.16（第35週）であった。2020年および2021年は発生がほぼ認められず、2023年は小規模な流行となった。2019年のピーク値は、2000年から2015年間の最大ピーク値であった2015年の12.74（第31週）を大きく上回り<sup>2,4)</sup>、2000年以降で最高値となった。また、CV-A6による流行が起きた2011年以降、2013年、2015年、2017年および2019年と1年おきに大規模な流行が見られていたが<sup>3,4)</sup>、2020年および2021年はほぼ発生が認められず、2022年に再び流行が確認された。

ヘルパンギーナでは、警報レベルの開始基準値である定点当たりの報告数6を超えた年は2023年の1年のみで、定点当たり報告数のピーク値は7.97（第25週）であった。2016年は5.51（第28週）と定点当たり報告数6を若干下回っていたが流行が確認された。2017年、2018年および2019年はヘルパンギーナの小規模な発生が見られたが、2020年、2021年および2022年はほぼ発生が認められなかった。手足口病およびヘルパンギーナ両方の流行が見られなかった2018年、2020年および2021年を除き、2016年および2023年のヘルパンギーナの流行時においては、手足口病は小規模な発生に留まっていた。既報<sup>3,4)</sup>でも2003年から2015年において同様の傾向が認められており、手足口病が小規模な発生の年にヘルパン

ギーナの流行が生じる傾向にあることが推察された。

手足口病では2020年と2021年、ヘルパンギーナでは2020年、2021年および2022年において流行が認められなかったことから、同時期に発生した新型コロナウイルス感染症の流行とその感染防止対策が手足口病およびヘルパンギーナの発生動向に与えた影響について検討した（図3）。

新型コロナウイルスは2020年1月16日に県内居住者の国内初感染例が公表され、2月初旬にはダイヤモンド・プリンセス号船内での感染拡大があった<sup>12)</sup>。その後、政府より感染拡大防止措置として、2020年4月から2022年3月までに3回の緊急事態宣言と2回のまん延防止等重点措置が発令され、マスクの着用、手指のアルコール消毒、検温、部屋の換気、渡航制限、全国一斉休校・分散登校および不要不急の外出や集会の自粛をはじめとしたソーシャルディスタンスの確保等の様々な対策が行われた。これらの感染予防対策により、2020年から2021年における新型コロナウイルス感染症流行は小規模に抑え込まれ<sup>13)</sup>、主な感染経路が経口および飛沫感染であるエンテロウイルス感染症にも抑制効果があったことが2020年および2021年の夏季に手足口病およびヘルパンギーナの流行が起こらなかった大きな要因と考えられた。既報<sup>14,15)</sup>においては、2021年9月までの全国の手足口病およびヘルパンギーナの発生は減少していたが、それ以降は若干高めに推移したとの報告がある。県域でも2021年第40週あたりから手足口病とヘルパンギーナの小規模な立ち上がりが見られ、全国と同様の傾向が示された。2022年3月21日にはまん延防止等

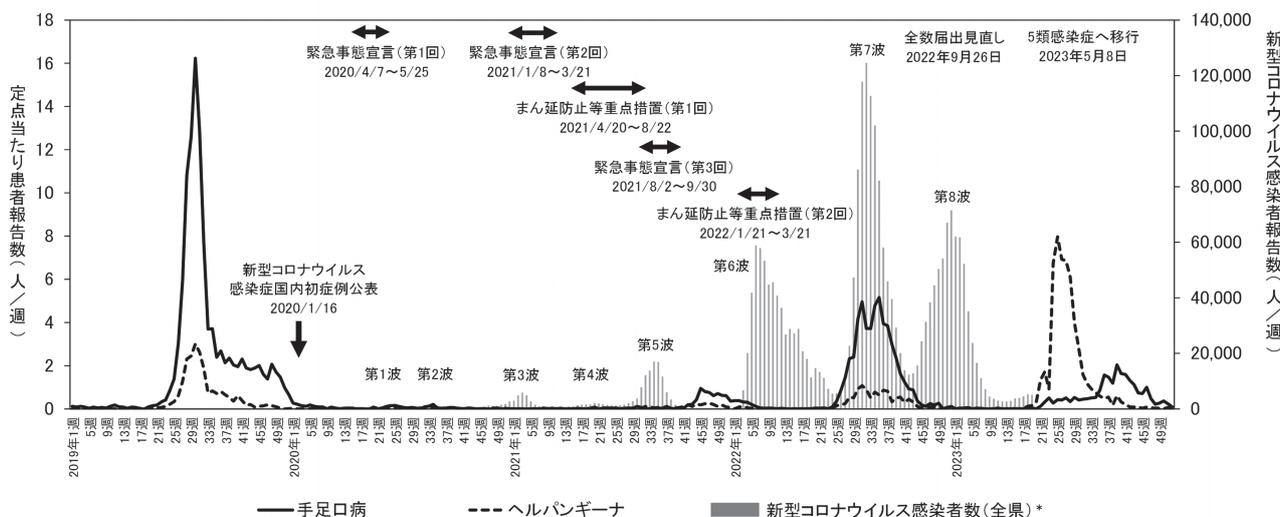


図3 手足口病・ヘルパンギーナ患者定点当たり報告数と新型コロナウイルス感染症の推移（2019－2023年）

\*新型コロナウイルス感染者報告数データは文献<sup>13)</sup>より取得し、週毎に件数集計して表示、2023年5月8日以降は5類感染症移行のためデータなし

重点措置が全面解除され、行動制限の緩和、外国人観光客の受け入れの再開等により人流が活性化したこと、2020年から2021年にかけてエンテロウイルス感染症の発生が抑え込まれ、エンテロウイルスに対する感受性の高い小児が増加したことにより、2022年夏季に手足口病の大流行が引き起こされたと推察された。同時期の新型コロナウイルス感染症流行（第7波）も感染者報告数の全数把握を行っていた2023年第18週までにおいてピークが一番高くなった。2023年5月8日には感染症法における5類感染症へ移行されたことで、基本的感染対策は個人・事業者の判断となったこと、また、2022年に手足口病の流行が起これ、手足口病の主因ウイルス以外のエンテロウイルスへの感受性者が蓄積されたことによって、2023年はヘルパンギーナの大流行が発生したと思われる。

## 2 手足口病およびヘルパンギーナ患者のウイルス検出状況および検出ウイルス株の解析

県域における手足口病患者検体からのウイルス検出状況を表1に、ヘルパンギーナ患者検体からのウイルス検出状況を表2に示した。手足口病では、全検体の85%でウイルスが検出されており、検出されたウイルス株は、手足口病の主因ウイルスとされるCV-A6, CV-A16, EV-A71が約90%を占めた。その他の検出されたウイルスとしては、CV-A6, CV-A16以外のA群コクサッキーウイルス、B群コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、パレコウイルス、ヒトアデノウイルス、単純ヘルペスウイルスであった。主因ウイルスのCV-A6, CV-A16, EV-A71について検出数および検出率を年別で比較したところ、流行が大きかった2017年、2019年および

表1 手足口病患者検体からのウイルス検出状況

(例数)

検出ウイルス*	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	合計
CV-A2	2		1					3	6
CV-A4								1	1
CV-A5			2						2
CV-A6	29	91	4	84		7	35		250
CV-A9			1						1
CV-A10	4	7	2	1					14
CV-A16	5	3	25	58	3			10	104
CV-B3	1								1
EV-A71	1	31	25					4	61
E-9	2	1							3
E-11				1					1
E-25				1					1
HRV	1	1	4	4		1	2	2	15
PeV-A1				1			1		2
PeV-A3		1					2	1	4
PeV-A6								1	1
HAdV-1			1						1
HAdV-2		1		1					2
HAdV-3								2	2
HSV-1			2	1					3
検出数	44(1)**	135(1)	65(2)	148(4)	3	8	39(1)	21(3)	463(12)
陰性	13	28	15	5	5	6	8	4	84
検体数	57	163	80	153	8	14	47	25	547
検出率(%)	77	83	81	97	38	57	83	84	85

\* 検出ウイルス名

CV：コクサッキーウイルス、EV：エンテロウイルス、E：エコーウイルス、HRV：ライノウイルス、

PeV：パレコウイルス、HAdV：ヒトアデノウイルス、HSV：単純ヘルペスウイルス

\*\* カッコ内数字は重複検出数

表 2 ヘルパンギーナ患者検体からのウイルス検出状況

(例数)

検出ウイルス*	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	合計
CV-A2	10	2	3	1	1			14	31
CV-A4	26		21	1		5		20	73
CV-A5	5		13	5					23
CV-A6	4	7		15		2			28
CV-A10	18	4	3					3	28
CV-A16			2	1					3
CV-B3	2								2
CV-B5	5								5
EV-A71			2					1	3
HRV	2							1	3
HAdV-3	1	1							2
HAdV-5	1								1
HSV-1		1	1	1				2	5
検出数	72(2)**	15	45	24	1	7	0	41	205(2)
陰性	7	2	2	7	0	0	0	7	25
検体数	79	17	47	31	1	7	0	48	230
検出率(%)	91	88	96	77	100	100	0	85	89

\* 検出ウイルス名

CV：コクサッキーウイルス，EV：エンテロウイルス，HRV：ライノウイルス，

HAdV：ヒトアデノウイルス，HSV：単純ヘルペスウイルス

\*\* カッコ内数字は重複検出数

2022年では、CV-A6の検出数が多く、且つ検出割合が高かった(図4)。このことから、近年の手足口病の流行にはCV-A6が関連していることが示唆された。さらに2019年では、CV-A16の検出割合も高かったことから、CV-A6とCV-A16の混合流行により、過去最大の流行に繋がったと推察された。また、2021年は小規模な発生が第40週あたりから発生し、検出ウイルス株はCV-A6の割合が高かった。しかしながら、秋季発生で感染が拡大せず、CV-A6に対する感受性者が多く残っていたことが、2022年夏季のCV-A6による手足口病の大流行が生じた要因の一つになったと思われる。EV-A71は2016年、2017年および2018年に検出され、その後4年間検出されず、再び2023年に検出された。EV-A71は無菌性髄膜炎を併発することもあり、死亡例も報告されていることから<sup>16)</sup>、今後の発生動向に注意が必要である。

ヘルパンギーナでは、検体数の約89%からウイルスを検出し、検出株数のうち、主因とされるA群コクサッキーウイルスの検出が約91%を占めた。その他、B群コクサッキーウイルス、EV-A71、ライノウイルス、ヒトアデノウイルス、単純ヘルペスウイルスが検出された。A群コクサッキーウイルスのうち検出数の多かったCV-A2、CV-A4、CV-A5、CV-A6およびCV-A10について検出数と検出割合を年別で比較したところ、比較的流行が大きかった2016年はCV-A4とCV-A10、流行規模が大きかった2023年

ではCV-A2とCV-A4の検出割合が高くなっていた(図5)。ヘルパンギーナの流行が比較的小規模で、手足口病の大流行が起こった2017年と2019年では、CV-A6の検出率が高くなっており、これらのことから、複数の血清型の混合流行が起こると流行規模が大きくなる可能性が示唆された。

#### まとめ

手足口病はCV-A6による流行が起きた2011年以降、2019年までは1年おきに夏季に流行が発生しており、また、ヘルパンギーナは手足口病流行の小規模な年に流行が起こりやすい傾向にあったことから、年によってどちらかの疾患が流行している状況が多く認められた。しかしながら、2020年1月から新型コロナウイルス感染症流行が発生し、その感染予防対策によってエンテロウイルス感染症の流行も抑え込まれたことから、2020年と2021年は手足口病およびヘルパンギーナの発生がほぼ認められない状態となった。2022年4月以降は行動制限の緩和で人流が活発化したことに伴い、手足口病およびヘルパンギーナ流行が確認された。今後は2019年以前の周期的流行の再燃が懸念されることから、発生動向の監視は極めて重要である。近年、手足口病の流行株はCV-A6が主流となっているが、2019年にはCV-A6とCV-A16による混合流行が認められ、大規模な流行が発生した。また、2019年から2022年まで検出されなかったEV-

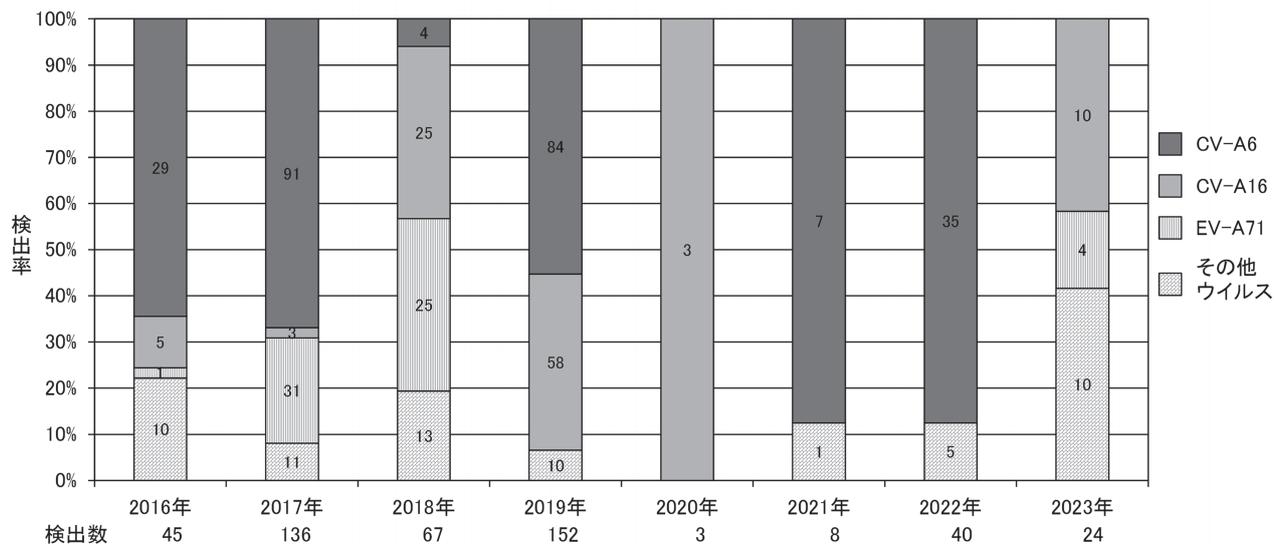


図4 手足口病患者検体からの CV-A6, CV-A16, EV-A71 検出数と検出割合 (2016-2023 年)

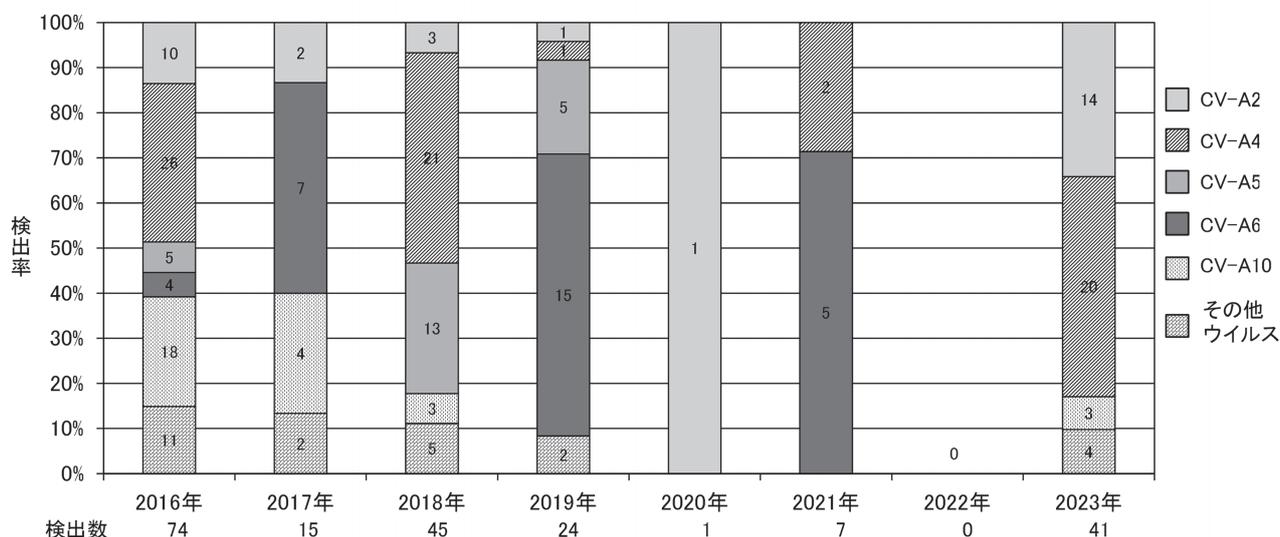


図5 ヘルパンギーナ患者検体からの CV-A2, CV-A4, CV-A5, CV-A6, CV-A10 検出数と検出割合 (2016-2023 年)

A71 が、2023 年に再び検出されている。手足口病およびヘルパンギーナは基本的には予後が良好な疾患とされているが、手足口病の原因ウイルスの一つである EV-A71 は無菌性髄膜炎を併発することもあり、死亡例も報告されていることから、今後の発生動向には注意が必要である。毎年の流行状況および原因ウイルスの解析は、疾病の流行を監視する上で極めて重要と考える。今後も感染症発生動向調査事業を継続していく中で、経年的な流行状況の把握と迅速な情報還元に努めていきたい。

謝辞

本調査を実施するにあたり、多大なご協力を頂きました小児科定点医療機関の先生方並びに神奈川県健康

医療局医療危機対策本部室（現 神奈川県健康医療局健康危機・感染症対策課）の皆様には深謝いたします。

(令和 6 年 9 月 4 日 受理)

文献

- 1) 厚生労働省：感染症発生動向調査事業実施要綱 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001149882.pdf> (2024/5/8 アクセス)
- 2) 嶋貴子, 石田裕子, 近藤真規子, 齋藤隆行, 渡邊寿美, 今井光信：2000 - 2002 年における手足口病, ヘルパンギーナ患者の発生動向およびウイルス検出状況, 神奈川県衛生研究所研究報告, 33, 75-79 (2003)

- 3) 佐野貴子, 近内美乃里, 近藤真規子, 渡邊寿美, 齋藤隆行: 神奈川県域における手足口病, ヘルパンギーナ患者の発生動向および検出ウイルス株の解析, 神奈川県衛生研究所研究報告, **42**, 11-16 (2012)
- 4) 佐野貴子, 篠崎聡子, 嘉手苅将, 伊達佳美, 渡邊寿美, 近藤真規子ほか: 手足口病, ヘルパンギーナ患者の発生動向およびウイルスの検出動向に関する解析, 神奈川県衛生研究所研究報告, **46**, 22-26 (2016)
- 5) Fujimoto, T., Iizuka, S., Enomoto, M., Abe, K., Yamashita, K., Hanaoka, N., et al.: Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan, 2011, *Emerg. Infect. Dis.*, **18**, 337-339 (2012)
- 6) 国立感染症研究所感染症疫学センター: <特集>手足口病・ヘルパンギーナ 2007～2017年9月, 病原微生物検出情報, **38**, 191-204 (2017) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-vol38/7623-idx452.html> (2024/5/8 アクセス)
- 7) 川俣 治: RT-PCR 法によるエンテロウイルス及びライノウイルスの検出系, *新潟医学会雑誌*, **111**, 633-646 (1997)
- 8) 宗村徹也, 藤本嗣人, 近平雅嗣, 木村博一, 西尾治, 吉田 弘ほか: エンテロウイルス遺伝子診断法における市販 RNA 抽出キット選択の影響, *感染症学雑誌*, **82**, 55-57 (2008)
- 9) Oberste, M.S., Maher K., Flemister M.R., Marchetti G., Kilpatrick D.R., Pallansch M.A.: Comparison of classic and molecular approaches for the identification of untypeable enteroviruses, *J Clin Microbiol*, **38**, 1170-4 (2000)
- 10) Nix, W.A., Oberste, M.S., Pallansch, M.A.: Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens, *J Clin Microbiol*, **44**, 2698-2704(2006)
- 11) Harvala, H., Robertson, I., McWilliam Leitch, E. C., Benschop, K., Wolthers, K.C., Templeton, K., et al.: Epidemiology and clinical associations of human parechovirus respiratory infections, *J Clin Microbiol*, **46**, 3446-53(2008)
- 12) 神奈川県健康医療局医療危機対策本部室: 新型コロナウイルス感染症神奈川県対応記録 (保健医療編) <https://www.pref.kanagawa.jp/docs/ga4/covid19/archive/records.html> (2024/5/8 アクセス)
- 13) 神奈川県健康医療局医療危機対策本部室: 新型コロナウイルスデータアーカイブ, 新規感染者数 (CSV: 52KB) <https://www.pref.kanagawa.jp/docs/ga4/covid19/archive/data.html> (2024/5/8 アクセス)
- 14) 伊藤雅, 皆川洋子, 廣瀬絵美, 佐藤克彦: エンテロウイルス感染症, アデノウイルス感染症の発生動向の変化, *臨床と微生物*, **49**, 127-136 (2022)
- 15) Ghaznavi, C., Sakamoto, H., Kawashima, T., Horiuchi, S., Ishikane, M., Abe, S.K., et al.: Decreased incidence followed by comeback of pediatric infections during the COVID-19 pandemic in Japan, *World J Peciatr*, **18**, 564-567(2022)
- 16) 篠原美千代, 内田和江, 島田慎一, 瀬川由加里, 星野庸二: 埼玉県における 2002 年のエンテロウイルス 71 型分離株について, *感染症学雑誌*, **75**, 490-494 (2001)