

手足口病の合併症

山下 信子

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病原ウイルス学

Complications of hand-foot-mouth disease

Nobuko Yamashita

Department of Virology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

手足口病 (hand, foot and mouth disease : HFMD) は, 手掌・足裏・口腔粘膜に水泡が出現する急性ウイルス感染症である。ありふれた疾患であり, 毎年, 夏季に5歳以下の小児を中心に流行が認められる。ほとんどの患者は後遺症を残すことなく治癒する, 予後良好の疾患であるが, 稀に脳幹脳炎, 急性弛緩性麻痺 (脊髄前角炎), 肺水腫, 爪甲脱落症, 網脈絡膜炎といった合併症を生じることがある。2007~2010年の上海における流行では, ウイルス同定が行われた HFMD の患者のうち約14%が入院, 3%が重症, 0.04%が死亡したという報告もある¹⁾。本稿では, あまり知られていない HFMD の合併症について概説する。

原因ウイルス

HFMD の主な原因ウイルスは, コクサッキー A16型 (coxsackievirus A16 : CA16) およびエンテロウイルス71型 (enterovirus 71 : EV71) である。この二つのウイルスは, エンテロウイルス属の分類体系で, A群エンテロウイルスという同一のウイ

ルス種に分類される。その他の HFMD の原因ウイルスとして, コクサッキー A10型 (CA10), それ以外の型のコクサッキーウイルス (Other CA), コクサッキー B型 (CB) がある。どのウイルスが流行の原因となるかは, 年ごとで異なる。

日本では, ここ5年間の間で, 2010年と2011年に大きな流行があり, 特に2011年の流行は大きなものであった。国立感染症情報センターの病原微生物検出情報によると, 2011年の流行の主体となったウイルスは CA16, 10以外の Other CA (CA6など) であり, 2010年の流行の主体は EV71 である。2009年の流行は小規模であり Other CA と EV71 が流行した。2007年と2008年は CA16 が流行の主

体となっている (図1)。

原因ウイルスは, 糞便・咽頭ぬぐい液・水泡内容物などからのウイルス分離で同定される。その中で, 中枢神経合併症例の髄液検体におけるウイルス分離率は低いことに注意が必要である。その他, 血清ウイルス抗体価やウイルス遺伝子 PCR 検査²⁾も原因ウイルスの同定に有用である。

EV71感染に伴う中枢神経合併症

EV71による手足口病は, CA16に比べて中枢神経合併症を生じやすいことが知られている^{1,3)}。前述の上海における流行では, CA16が約30%, EV71が約40~50%を占めていたが, 重症例 (神経症状, 肺水腫・肺出血)

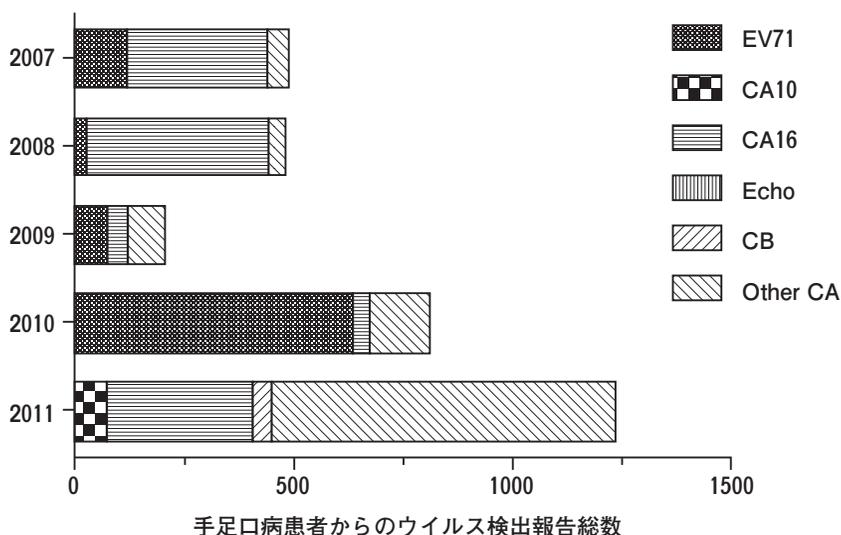


図1 日本の手足口病患者からのウイルス分離検出状況 (国立感染症研究所 病原微生物検出情報データに基づく)

平成24年1月受理
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話 : 086-235-7167
FAX : 086-235-7169
E-mail : noyamash@cc.okayama-u.ac.jp

のほとんどはEV71感染者であった¹⁾。

EV71感染による中枢神経合併症の特徴として、無菌性髄膜炎のほか、脳幹脳炎・菱脳炎が多いことがあげられる⁴⁾ (表1)。1998年の台湾の大流行の報告によると、EV71が同定された中枢神経合併患者41名の診断は、無菌性髄膜炎3名、脳幹脳炎または菱脳炎37名、急性弛緩性麻痺4名(うち3名は菱脳炎の経過中に発症)であった⁴⁾。脳幹脳炎・菱脳炎の初発症状は、ミオクロームスや振戦が多く、頭部MRIでは橋背側や延髄にT2WIで高信号域の病変が確認された。脳炎を合併した症例の致死率は14%であった。また日本国内でも、脳幹脳炎に加えて、急性弛緩性麻痺⁵⁾、脊髄前角炎⁶⁾、急性散在性脊髄炎⁷⁾、急性小脳失調症⁸⁾といった合併症の報告がされている。

中枢神経合併症例に対する治療としては、現時点では、免疫グロブリン大量療法、メチルプレドニゾン・パルス療法などが行われていることが多い。治療が奏効し後遺症なく治癒する例も多いが、急性弛緩性麻痺の症例では、四肢の麻痺が残る症例も存在する。また超重症例として、神経原性肺水腫や心筋炎に伴いショックを生じ急死したという報告もある^{9,10)}。このような生命の危険が

ある症例には、人工呼吸管理・低体温療法・血漿交換・膜型人工肺といった集中治療が必要であることを認識しておくべきである。

自験例として、2010年、EV71感染に伴い難治性頻回部分発作重積型急性脳炎(acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: AERRPS)を発症した症例を経験した。生来健康の10歳児であり、発熱とけいれん重積で発症した。免疫グロブリン大量療法・ステロイドパルス療法・脳低体温療法・抗けいれん剤持続投与(thiopental Na, 高用量 phenobarbital, lidocain)などの集学的治療を行うにも関わらず、痙攣発作の抑制は非常に困難であった。頭部MRIでは両側海馬に病変(拡散強調画像とFLAIR画像で高信号域)が認められた。発症後2年を経過した現在、後遺症として重度の精神運動障害、てんかんが残存している。

EV71感染に伴う中枢神経合併症は、乳幼児だけでなく成人でも散見される。HFMDの流行期の脳炎には鑑別診断の一つとしてEV71感染を考慮することが必要であり、今後の症例の蓄積が望まれる。

CA 感染後の爪変形・爪甲脱落症

爪基部に近い爪甲が、爪床から浮き上がって、遠位に向かって剥離することを爪甲脱落症(onychomadesis)という。爪甲脱落症の原因は、外傷や化膿性爪囲炎等による爪甲の成長の抑制である。そしてその数週間後に爪剥離として明らかとなる。近年、爪甲脱落症の原因の一つとしてHFMDが報告されるようになった。HFMDの流行に続発するため、地域的な集団発生として捉えられることが多い。

2000年、Clementzらは、初めてHFMD後の爪変形・爪甲脱落症を報告した¹¹⁾。その後、HFMD発症の数週間から数ヵ月後に爪甲脱落症が見られることがあること、水疱内容や脱落した爪からはコクサッキーウイルスA6型(CA6)が原因と考えられることが報告されている^{12,13)}。日本でも、2009年愛媛県松山市において同様の報告がある¹⁴⁾。

HFMD後の爪甲脱落症の病態として、CA6感染に伴いウイルス血症が生じ、CA6が爪母に影響して爪の成長を抑制すると推測されている。しかし、詳細な作用機序や、他のウイルス型でも同様の病態を来すかどうかなどについて、まだ不明な点が多い。

コクサッキーウイルス感染に関連した網脈絡膜炎

コクサッキーウイルス感染と関連した有名な眼科疾患として、急性出血性結膜炎があげられる。出血性結膜炎の原因は、エンテロウイルス70とコクサッキーウイルスA24変異株である。しかし、この二つのウイルスの感染部位は結膜のみであり、通常、HFMDの発疹を呈することはない。

それとは別に、非常に稀ではある

表1 エンテロウイルス71感染に伴う合併症(文献3より改変)

中枢神経合併症
脳炎(特に脳幹脳炎・菱脳炎)
急性弛緩性麻痺(脊髄前角炎)
脳脊髄炎
無菌性髄膜炎
小脳失調症
横断性脊髄炎
全身症状も伴う中枢神経合併症
呼吸循環不全を伴う脳幹脳炎
感染免疫反応を主因とする合併症
ギラン・バレー症候群
Opsoclonus-myoclonus syndrome
良性頭蓋内圧亢進症

が、感冒様症状・HFMD後に視力低下などを来し、乳頭炎や網脈絡膜炎と診断された症例の報告がある^{15,16)}。ウイルス抗体検査でCBの関与を指摘しているものが多く、網脈絡膜炎の予後は比較的良好と考えられている¹⁶⁾。原因が不明な網脈絡膜炎では、コクサッキーウイルス感染も鑑別診断の一つとして考慮されるべきであろう。

おわりに

以上、HFMDの合併症について解説した。いわゆる common disease なだけに、合併症は見落とされやすい可能性がある。今後、特に重篤な後遺症を残しうる脳幹脳炎や急性弛緩性麻痺について、症例の蓄積が望まれる。

文 献

- 1) Zeng M, Li YF, Wang XH, Lu GP, Shen HG, Yu H, Zhu QR: Epidemiology of hand, foot, and mouth disease in children in Shanghai 2007-2010. *Epidemiol Infect* (2011) Aug 31: 1-9. [Epub ahead of print]
- 2) Fujimoto T, Yoshida S, Munemura T, Taniguchi K, Shinohara M, Nishio O, Chikahira M, Okabe N: Detection and Quantification of Enterovirus 71 Genome from Cerebrospinal Fluid of an Encephalitis Patient by PCR Applications. *Jpn J Infect Dis* (2008) 61, 497-499.
- 3) Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T: Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol* (2010) 9, 1097-1105.
- 4) Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF: Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* (1999) 341, 936-942.
- 5) 長門雅子, 服部春生, 加藤竹雄, 山中康成, 中畑龍俊: 手足口病後に発症したポリオ様麻痺. *日小児会誌* (2006) 110, 434-436.
- 6) 長澤哲郎, 木村育美, 阿部裕一, 岡明: MRIにて所見が得られた手足口病関連脊髄炎の1例. *NEUROINFECTION* (2005) 10, 170.
- 7) 宇根知香, 佐藤正義: エンテロウイルス71型感染を契機とした急性散在性脳脊髄炎の一例. *尾道市民病医誌* (2006) 22, 19-22.
- 8) 金子美保, 松重武志, 松藤博紀, 伊住浩史, 市山高志, 古川 漸: 小脳失調症状を併発した手足口病の2例. *日小児皮会誌* (2004) 23, 201.
- 9) Matsubayashi T, Miwa Y, Takeda S, Koide M, Enoki H, Mizukami A, Matsubayashi R: Percutaneous cardiopulmonary support in a child with enterovirus 71 encephalitis. *Pediatr Int* (2006) 48, 327-329.
- 10) 林 知宏, 和合正邦: 手足口病による肺水腫を合併した急死症例. *小児内科* (2008) 40, 578-580.
- 11) Clementz GC, Mancini AJ: Nail matrix arrest following hand-foot-mouth disease: a report of five children. *Pediatr Dermatol* (2000) 17, 7-11.
- 12) Osterback R, Vuorinen T, Linna M, Susi P, Hyypia T, Waris M: Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland. *Emerg Infect Dis* (2009) 15, 1485-1488.
- 13) Wei SH, Huang YP, Liu MC, Tsou TP, Lin HC, Lin TL, Tsai CY, Chao YN, Chang LY, Hsu CM: An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010. *BMC Infect Dis* (2011) 11, 346.
- 14) 渡部裕子, 難波千佳, 藤山幹子, 町野博, 橋本公二: 手足口病後の爪変形, 爪脱落の集団発生. *日皮会誌* (2011) 121, 863-867.
- 15) 田中公二, 藤田京子, 湯澤美都子, 西山功一: 手足口病に伴う網脈絡膜炎の一例. *眼科臨床紀要* (2010) 3, 755-759.
- 16) 川上秀昭, 望月清文, 犬塚裕子, 天野肇: 手足口病感染後に発症した unilateral acute idiopathic maculopathy の1例. *眼科* (2011) 53, 379-384.