

厚生労働科学研究費補助金

平成 25 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 (アジア指定研究)

アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの促進と共同研究体制の強化に関する研究

Epidemiology and molecular characteristics of the hand, foot, and mouth disease in the North of Vietnam  
北部ベトナムにおける手足口病の疫学とウイルス遺伝子解析

|         |                       |  |
|---------|-----------------------|--|
| 研究分担者 : | 清水博之                  | 国立感染症研究所 ウイルス第二部                               |
| 研究分担者 : | Nguyen Thi Hien Thanh | National Institute of Hygiene and Epidemiology |
| 研究協力者 : | 片岡周子                  | 国立感染症研究所 ウイルス第二部                               |
| 研究協力者 : | 中島一敏                  | 国立感染症研究所 感染症疫学センター                             |

### 研究要旨

ベトナムでは、近年、死亡例・重症例を含む手足口病あるいはエンテロウイルス 71 (EV71) 感染症の流行が報告されている。2011-2012 年には、ベトナム全土で、死亡例を含む多くの重症例を伴う大規模な手足口病流行が発生し、公衆衛生上の大きな問題となっている。主として 2011-2012 年の手足口病流行期における、北部ベトナムにおける手足口病患者由来検体から、エンテロウイルスの検出・同定を行った。エンテロウイルス陽性検体の半数弱からエンテロウイルス 71 が検出され、その他のエンテロウイルスの中ではコクサッキー A6 型およびクサッキー A16 型が比較的多く検出された。2011~2012 年のエンテロウイルス 71 分離株の分子疫学的解析を行ったところ、遺伝子型 C4 が比較的多く検出されたが、2012 年には遺伝子型 B5 の検出頻度が増加した。ベトナム固有の遺伝子型と考えられている C5 型も検出頻度は低いながら伝播していた。重症エンテロウイルス 71 感染症の流行が発生しているベトナムでは、手足口病関連エンテロウイルスの病原体サーベイランスは引き続き重要であり、エンテロウイルス 71 遺伝子型の推移と重症例を含む手足口病流行との関連について、今後も解析が必要である。

### A. 研究目的

手足口病は、発疹を特徴とした発熱性疾患で、予後の良い一般的なエンテロウイルス感染症のうちの 1 つである。しかし、1990 年代後半以降、広範な東アジア地域で、エンテロウイルス 71 (EV71) による小児の急性死症例を含む重症エンテロウイルス感染症の大規模な流行が多発し、大きな社会問題となっている。1990 年代後半には、マレーシアおよび台湾で、EV71 脳炎による多数の死亡例を伴う大規模な手足口病流行が発生し、2000 年代に入ってから、シンガポール、オーストラリア、香港、ベトナム、日本等アジア各国で、EV71 等による手足口病流行が報告されている。

ベトナムでは、近年、重症例・死亡例を含む手足口病流行が報告されている。南部を中心としたベトナムでは、2005 年以来、中枢神経系合併症を伴う手足口病流行が報告されており、2011-2012 年に発生した大規模な手足口病

流行の際には、200 例以上の死亡例が報告されている。また、隣国カンボジアで 2012 年に発生した小児急性死症例流行の際には、死亡例から高頻度に EV71 が検出されており、ベトナム同様、EV71 急性脳炎がカンボジアにおける小児急性死症例の流行に関与していた可能性が高い。

東アジアの多くの地域からは、多様な遺伝子型を有し、かつ、他の地域で分離されるウイルスと分子疫学的関連性の高い EV71 が多く分離されている。カプシド VP1 領域の塩基配列をもとにした分子系統解析によると、近年、東アジア地域で分離された EV71 は、2 種類の遺伝子型である genogroup B および genogroup C に大きく分かれ、さらに subgenogroup B1~B5 および C1~C5 に細分類される。EV71 分離株の分子系統解析によると、特定の EV71 遺伝子型と疾患の重篤化との明確な関連性は認められていないが、2011-2012 年に重症例・死亡例を伴う大規模な手足口病流行が発生したベトナムで分離された EV71 分離株の分子疫学的解析およびウイルス学的解析は重要である。

本研究では、ベトナム National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE) および感染研ウイルス第二部とのあいだの疫学および実験室診断技術に関する情報共有を基盤として、ベトナム北部における手足口病の疫学的解析および手足口病由来エンテロウイルス同定およびEV71 分離株の分子疫学的解析を行う。

## B. 研究方法

ベトナムにおける手足口病サーベイランスシステムおよび手足口病実験室診断体制の実態を把握するため、2013年9月にNIHEを訪問し(中島、片岡、清水)、Hien 所長、サーベイランス担当者(Dr. Duong ら)、実験室担当者(Dr. Thanh ら)とのミーティングを実施した。

本年度は、主として2011-2012年に発症したベトナム北部の手足口病患者由来臨床検体(咽拭い液、発疹拭い液、糞便)を用いた解析を行った。検体は常法に従って調整し、遺伝子検査およびウイルス分離試験に供した。検体から抽出したRNAを鋳型にした semi-nested RT-PCR (CODEHOP RT-PCR) 法によりVP1部分領域を増幅し、電気泳動によるサイズを確認後ゲルから増幅DNAを精製した。増幅DNAを鋳型として塩基配列解析を行い、RNA配列の相同性により、エンテロウイルス血清型(serotype)あるいは型(type)を

同定した。EV71分離株のうち、代表的なEV71株についてVP1遺伝子をもとにした分子系統解析により、EV71遺伝子型を判別した。また、臨床検体の種類、患者の年齢、異なる検体からのウイルス検出陽性率等、NIHEで入手可能な患者情報と疫学情報を整理した。

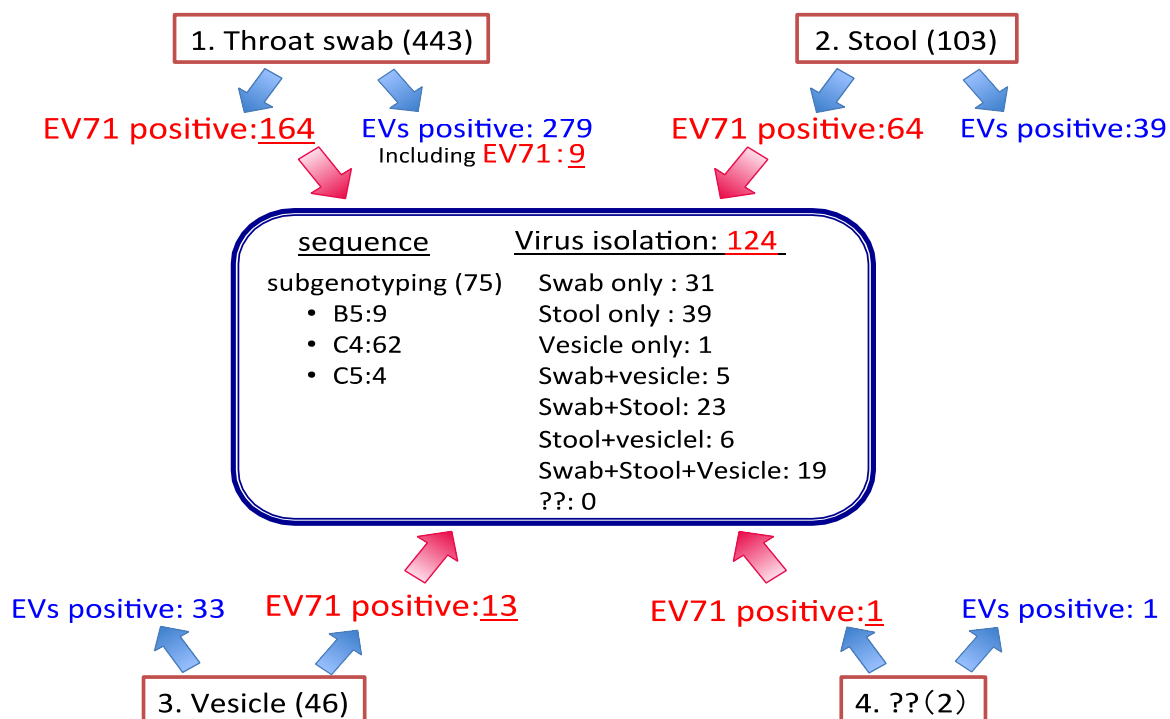
## C. 研究結果

### 1) ベトナムにおける手足口病サーベイランス

ベトナムでは、近年の大規模手足口病流行と重症例の多発を受けて、2011年から手足口病が全国サーベイランスによる届出対象疾患となった。ベトナムにおける手足口病を含む感染症サーベイランスシステムの実態については、添付資料「ベトナムNIHEにおける手足口病共同研究打合せ」(海外出張報告書、中島一敏)にまとめた。

全国的手足口病サーベイランスの結果、2011~2012年の期間で、約28万人の手足口病症例、および、223名の死亡例が報告されている。

### 2011年: HFMD患者912人中594人がエンテロウイルス陽性



## 2) 手足口病サーベイランス由来検体の実験室診断

手足口病サーベイランスに由来する一部の検体について、NIHE での実験室診断が実施されている。手足口病由来検体は、患者情報・疫学情報とともに NIHE に送付されるシステムとなっているが、検査情報と患者情報・疫学情報の統合は十分なされていなかった。また、重症例を含む手足口病症例報告、また、どのような背景の検体について NIHE で実験室診断を実施しているのか等について、疫学情報・検査診断結果の報告バイアスが存在することが示唆された(添付資料参照)。サーベイランスおよび実験室診断の結果を解釈するには留意が必要となる。

## 3) 手足口病サーベイランス由来検体の実験室診断

2011 年は、989 症例に由来する臨床検体が検査に供され、601 検体(61%)がエンテロウイルス陽性、エンテロウイルス陽性検体のうち 41%が遺伝子検査により EV71 と同定された。NIHE エンテロウイルス実験室で入手可能なデータを再度確認し整理したところ、手足口病 912 症例中 594 症例(65%)がエンテロウイルス陽性と判定された。ひとりの手足口病症例に由来する複数の臨床検体からエンテロウイルスが検出される場合も多いことから、検体ごとのエン

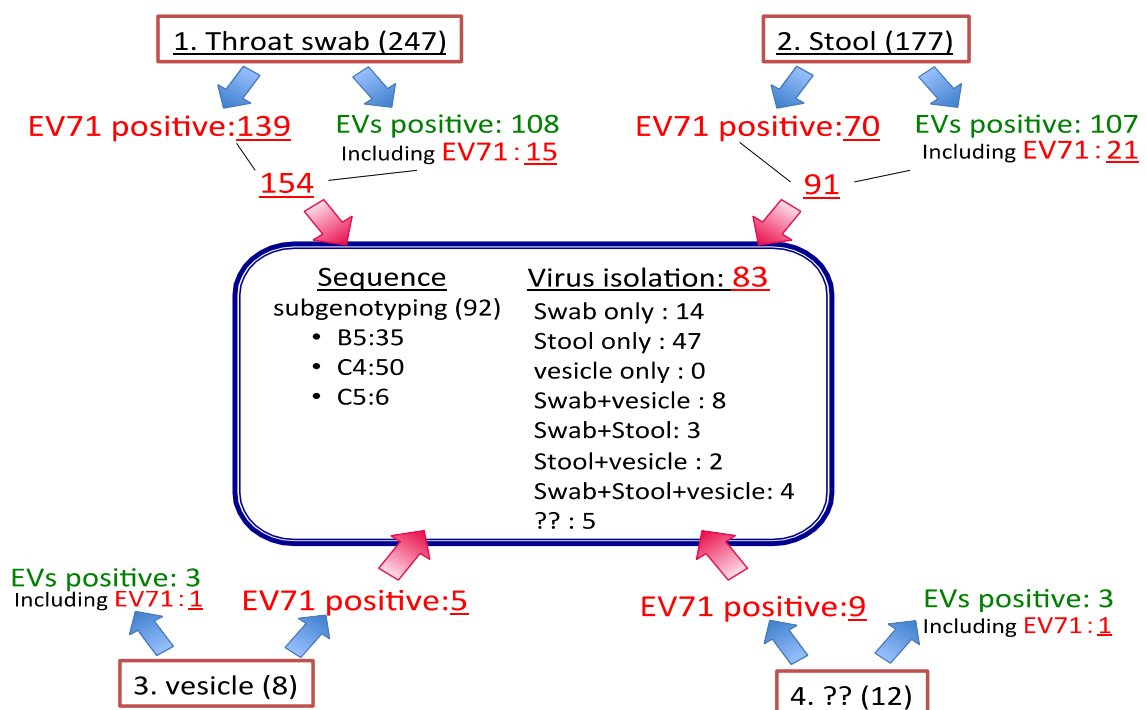
テロウイルスおよび EV71 検出率を整理した。糞便検体からは EV71 が比較的高頻度に検出され(64/103; 62%)、咽頭拭い液(164/443; 37%)および水疱検体(13/46; 28%)からの EV71 検出率は糞便と比較すると低かった。EV71 分離株の一部について、VP1 領域の塩基配列解析により EV71 遺伝子型を解析したところ、C4 型が高頻度に検出され(62/75; 83%)、B5 型(12%)および C5 型(5%)が低い頻度で検出された。

2012 年の手足口病症例 730 人中 444 症例(68%)がエンテロウイルス陽性と判定された。2012 年の手足口病患者糞便検体からの EV71 検出率(70/170; 41%)は、2011 年(62%)と比較すると低く、咽頭拭い液 (139/247; 56%)との比較でも EV71 検出率が低い傾向が認められた。EV71 分離株の一部について、VP1 領域の塩基配列解析により EV71 遺伝子型を解析したところ、2011 年同様、C4 型が高頻度に検出されたが(50/92; 54%)、B5 型(38%)の検出頻度が増加した。C5 型(4%)は、引き続き低い頻度で検出された。

## D. 考察および今後の研究方針

ベトナムでは、2005 年以来、重症例・死亡例を含む手足口病流行が断続的に報告されている。北部ベトナムでは、これまで、手足口病サーベイランス体制は十分整備されておらず、重症例を含む手足口病流行の実態は必ずしも明ら

## 2012年: HFMD患者730人444人がエンテロウイルス陽性



かではなく、原因ウイルスの解析結果も報告されていなかった。近年の大規模手足口病流行と重症例の多発を受けて、ベトナムでは、2011年から手足口病が全国サーベイランスによる届出対象疾患となった。それに伴い、手足口病由来の一部検体について、NIHEにおいてエンテロウイルス検出・同定が実施され、2011～2012年に手後口病症例から検出されたエンテロウイルスの半数以上がEV71であることが明らかとなった。2011～2012年、北部ベトナムの手足口病症例から2番目に高頻度で検出されたエンテロウイルスはコクサッキーウイルスA6型(CVA6)であり、ベトナムでも他のアジア諸国同様、CVA6が手足口病の主要な原因ウイルスのひとつとして定着しつつあることが示唆された。CVA6は、日本では従来、他のコクサッキーA群ウイルス(HEV-A)とともに、ヘルパンギーナの主要な原因ウイルスであったが、2008年以降、手足口病症例からの検出頻度が増加し、2011年には大規模な手足口病の主要な原因ウイルスとなった。世界各地で報告されているCVA6による手足口病流行の原因ウイルスCVA6と、日本およびベトナムで分離されたCVA6の分子疫学的解析が、今後必要とされる。

1990年代後半以降、おもに、EV71遺伝子型B3およびB4、B5、C1およびC2が、東アジアの多くの地域で分離されており、1997年のマレーシア、1998年の台湾におけるEV71脳炎をともなう大規模な手足口病流行では、それぞれ、B3およびC2が主要な流行株であった。ベトナムでは、2000年代は、地域固有のC5型が主要な遺伝子型であったが、2011-2012年の手足口病流行の主要な原因ウイルスは遺伝子型C4であり、2012年にカンボジアで死亡例から検出されたEV71も遺伝子型C4と報告されている。中国のEV71分離株C4と分子疫学的関連性の高いC4型は、台湾、日本、オーストラリア等でも報告されているが、これらの国々では、いまのところEV71重症例の大規模流行には関与していない。ベトナムで近年伝播しているEV71分離株の分子疫学的解析を行ったところ、2011～2012年のEV71分離株の多くが、中国で継続的に伝播している遺伝子型C4と同じ遺伝子型に属することが明らかとなった。2005～2009年にかけて北部ベトナムにおけるEV71分離株の主要な遺伝子型はベトナム固有の遺伝子型C5だったが、2010年から遺伝子型C4が高頻度に検出され、2011年の手足口病流行時には主要な原因ウイルスとなった。ベトナムでは、近年、主要なEV71遺伝子型がC5からC4に入れ替わった可能性が示唆された。しかし、2011年には、遺伝

子型B5および従来型のC5も検出されており、EV71遺伝子型の推移と重症例を含む手足口病流行との関連について、今後も継続した解析が必要とされる。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shimizu H, Nakashima K. Surveillance of hand, foot, and mouth disease for a vaccine. *Lancet Infect Dis.* (in press) 2014
- 2) Yasui Y, Makino T, Hanaoka N, Shimizu H, Kanou K, Kobayashi M, Konagaya M, Fujimoto T. A Case of Atypical Hand-Foot-and-Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6: Differential Diagnosis from Varicella in a Pediatric Intensive Care Unit, *Jpn J Infect Dis* 66, 564-566, 2013
- 3) Lee H, Cifuentes JO, Ashley RE, Conway JF, Makhov AM, Tano Y, Shimizu H, Nishimura Y, Hafenstein S. A Strain-Specific Epitope of Enterovirus 71 Identified by Cryo-Electron Microscopy of the Complex with Fab from Neutralizing Antibody. *J Virol*; 87(21): 11363-11370. 2013
- 4) Nishimura Y, Lee H, Hafenstein S, Kataoka C, Wakita T, Bergelson JM, Shimizu H. Enterovirus 71 Binding to PSGL-1 on Leukocytes: VP1-145 Acts as a Molecular Switch to Control Receptor Interaction. *PLoS Pathog*;9(7):e1003511. 2013
- 5) Hovi T, Paananen A, Blomqvist S, Savolainen-Kopra C, Al-Hello H, Smura T, Shimizu H, Nadova K, Sobotova Z, Gavrilin E, Roivainen M. Characteristics of an Environmentally Monitored Prolonged Type 2 Vaccine Derived Poliovirus Shedding Episode that Stopped without Intervention. *PLoS One*;8(7):e66849. 2013
- 6) Kobayashi, M., Makino, T., Hanaoka, N., Shimizu, H., Enomoto, M., Okabe, N., Kanou, K., Konagaya, M., Oishi, K., Fujimoto, T. Clinical manifestations of coxsackievirus a6 infection associated with a major outbreak of hand, foot, and mouth disease in Japan. *Jpn J Infect Dis* 66, 260-261, 2013
- 7) Burns CC, Shaw J, Jorba J, Bukbuk D, Adu F, Gumedé N, Pate MA, Abanida EA, Gasasira A, Iber J, Chen Q, Vincent A, Chenoweth P, Henderson E, Wannemuehler K, Naeem A, Umami RN, Nishimura Y, Shimizu H, Baba M, Adeniji A, Williams AJ, Kilpatrick DR, Oberste MS, Wassilak SG, Tomori O, Pallansch MA, Kew O. Multiple Independent Emergences of Type 2 Vaccine-Derived Polioviruses during a Large Outbreak in northern Nigeria. *J Virol* 87: 4907-4922, 2013
- 8) Arita M, Kojima H, Nagano T, Okabe T, Wakita T, Shimizu H. Oxysterol-binding protein (OSBP) family I is the target of minor enviroxime-like compounds.

J Virol 87: 4252-4260, 2013

- 9) Khamrin P, Thongprachum A, Kikuta H, Yamamoto A, Nishimura S, Sugita K, Baba T, Kobayashi M, Okitsu S, Hayakawa S, Shimizu H, Maneekarn N, Ushijima H. Three clusters of Saffold viruses circulating in children with diarrhea in Japan. *Infect Genet Evol* 13: 339-343, 2013
- 10) Fukuhara M, Iwami S, Sato K, Nishimura Y, Shimizu H, Aihara K, Koyanagi Y. Quantification of the dynamics of enterovirus 71 infection by experimental-mathematical investigation. *J Virol* 87: 701-705, 2013
- 11) 清水博之: 手足口病の大規模流行と原因ウイルス. *日本医事新報* 4673, 56-57, 2013
- 12) 清水博之: 東アジア地域を中心とした手足口病流行の現状. *感染症* 43, 50-51, 54-59, 2013

## 2. 学会発表等

- 1) Shimizu H. Hand, Foot, and Mouth Disease and infectious agent surveillance in Japan. International Workshop on Hand, Foot and Mouth Disease. Hanoi, Vietnam, 4-5 April, 2013
- 2) Shimizu H. Molecular Epidemiology and Virulence (viral) factors of EV71. International Workshop on Hand, Foot and Mouth Disease. Hanoi, Vietnam, 4-5 April, 2013
- 3) Shimizu H. Current status of hand, foot, and mouth disease outbreaks and EV71 infection in Japan and Asian countries, The 7th China-Korea-Japan Forum on Communicable Disease Control and Prevention, Beijing, China, 25 November, 2013
- 4) 有田峰太郎, 小島宏建, 長野哲雄, 岡部隆義, 脇田隆字, 清水博之: OSBP ファミリーI は minor enviroxime 様化合物の標的である. 第61回日本ウイルス学会学術集会.

神戸市, 11月10~12日, 2013

- 5) 西村順裕, Hyunwook Lee, Susan Hafenstein, 片岡周子, 脇田隆字, Jeffrey M. Bergelson, 清水博之: エンテロウイルス71と受容体PSGL-1との結合: VP1-145は受容体特異性を制御する分子スイッチである. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸市, 11月10~12日, 2013
- 6) 潮田和佳, 小谷治, 岩田奈織子, 鈴木忠樹, 中島典子, 長谷川秀樹, 清水博之, 永田典代: コクサッキーウイルスB2 実験室株脳内接種後のマウスにおける水頭症の発症機序. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸市, 11月10~12日, 2013
- 7) 飯塚節子, 清水博之: RD-A細胞を用いた Human enterovirus Aの分離. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸市, 11月10~12日, 2013
- 8) 片岡周子, 西村順裕, 鈴木忠樹, 小谷治, 岩田奈織子, 永田典代, 網康至, 清水博之: エンテロウイルス71のカニクイザルにおける病原性の解析. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸市, 11月10~12日, 2013
- 9) 小谷治, Naeem Asif, 鈴木忠樹, 岩田奈織子, 中島典子, 片野清隆, 長谷川秀樹, 田口文広, 清水博之, 永田典代: 新生子マウスを用いた Saffold virus 小脳継代株の作出とその病原性の解析. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸市, 11月10~12日, 2013
- 10) 小谷治, Naeem Asif, 鈴木忠樹, 岩田奈織子, 中島典子, 片野清隆, 細見卓司, 塚越博之, 長谷川秀樹, 田口文広, 清水博之, 永田典代: 新生子マウスを用いた Saffold virus (SAFV) 患者由来株の病原性の比較解析. 岐阜市, 9月20~22日, 2013
- 11) 清水博之: アジアにおける手足口病とエンテロウイルス感染症流行の現状. 第87回日本感染症学会学術講演会・第61回日本化学療法学会総会合同学会, シンポジウム「世界的視野でみる感染症疫学とその対策」. 横浜市, 6月5日, 2013

添付資料  
海外出張報告  
ベトナム NIHE における手足口病共同研究打ち合わせ

2013年9月12日  
感染症疫学センター  
中島一敏

### 背景

国立感染症研究所（以下、感染研）及び、ベトナム National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE) は、共同研究の枠組みを構築している。感染研ウイルス第二部は、WHO のポリオラボネットワークのレファレンスラボとして、NIHE のラボに対し支援・指導を長期に行うとともに、エンテロウイルスラボの技術支援も行ってきた。

手足口病は、近年、中国・台湾や東南アジアの複数の国で、多数の重症例が報告され、感染症危機管理上の課題とされているが、重症化の原因/リスク因子については不明である。2011～12年、ベトナムでは、手足口病(HFMD)の大きな流行が発生した。国の南部では、多数の重症例・死亡例の報告があった一方、北部では重症例は少ないとのことであった。

### 目的

- ・ベトナムにおける HFMD の疫学やサーベイランス体制、NIHE の検査研究状況について把握する。
- ・NIHE の疫学及びラボの担当者と、今後の共同研究の方向性について検討する。

### 日程

2013年9月4日 東京発-ハノイ着 (JL751)  
9月5日 午前 疫学担当者と打ち合わせ  
午後 ラボ担当者と打ち合わせ  
ラボ視察  
JICA プロジェクト、長崎大ラボ表敬訪問  
9月6日 午前 ラボ担当者と打ち合わせ  
午後 Hien 所長表敬(ラボ/疫学同席)  
ラボ担当者と打ち合わせ  
ハノイ発 機中泊 (JL752)  
9月7日 東京着  
(日程・旅程は中島用)

### 訪問メンバー

- ・ウイルス二部  
清水博之 室長(団長)  
片岡周子
- ・疫学センター  
中島一敏

NIHE 面会者リスト

- 所長
  - Prof. Nguyen Tran Hien, MD., MPH., PhD.
- 副所長
  - Dr. Tran Nhu Duong, PhD, MD
- エンテロウイルス部
  - Dr. Nguyen Thi Hien Thanh, MD, PhD  
 Chief, Enterovirus Laboratory  
 Deputy, Virology Department  
 Email: nththanh@fpt.vn
- 疫学部
  - Dr. Vu Dinh Thiem, MD, PhD  
 Head, Epidemiology Department, NIHE  
 Email: themvd@gmail.com
  - Dr. Ngo Huy Tu, MD, PhD  
 Epidemiology Department, NIHE  
 email: [tungohuy@gmail.com](mailto:tungohuy@gmail.com)

図1 ベトナムの行政地域



結果

1 , ベトナムの一般的情報

人口 : 8600 万人 ( 2010 )

行政的地域区分

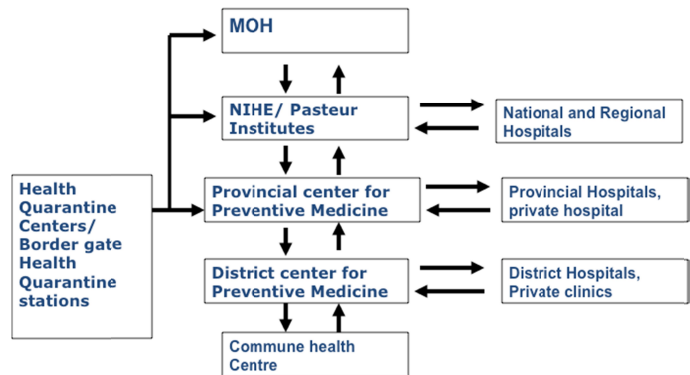
- Region: 4
- Province: 63
- District: 700
- Commune: 10,253

2 , 感染症サーベイランスシステム

ベトナムにおける感染症発生情報は、主に3系統の流れで報告される。

- 1 , Commune ヘルスセンター  
 コミュニティにおける発生状況は、地域の保健所から上位の行政単位へと報告される。
- 2 , 医療機関における受診状況は、district, province, National の各レベルで病院から届け出られる。
- 3 , 国境線における患者発生状況は、検疫所等から Province 以上の衛生行政機関へ届け出

図2 ベトナムの感染症サーベイランスシステム



られる。

### 3 , ベトナムの公衆衛生ラボのネットワーク

ベトナム 1 か所の国のラボ (NIHE) , 3 か所の Regional ラボ、63 か所の Provincial ラボが存在する。NIHE は BSL3 ラボを有するが、Regional ラボは BSL2+対応となっている。District レベルでは、BSL2 対応までとなっている。

### 4 , 手足口病のサーベイランスと発生状況

手足口病は、2011 年にサーベイランスの届け出対象疾患となった。2011~12 年の間に、28 万人の症例と 223 人の死亡が報告されている。主に南部から報告されている。

2011 年は、年を通じて患者の報告があり、総報告症例数は 113,121 (死亡 : 170) であった。月あたりの報告数は、9 月をピークとするなだらかな一峰性の山を形成した。

図3 Laboratory network in Vietnam

| Levels  | Communicable Diseases | HIV | Food Hygiene & Safety |
|---|-----------------------|-----|-----------------------|
| National level (NIHE)   | 1                     | 1   | 1                     |
| Regional Level (Tay Nguyen, Nha Trang, Ho Chi Minh Pasteur Institute) | 3                     | 3   | 3                     |
| Provincial Level (63 Preventive Medicine Centers)                     | 63                    | 63  | 63                    |
| District level (>700 units)   | >700                  | 0   | >700                  |

図4 Distribution of HFMD cases in Vietnam in 2011 by month

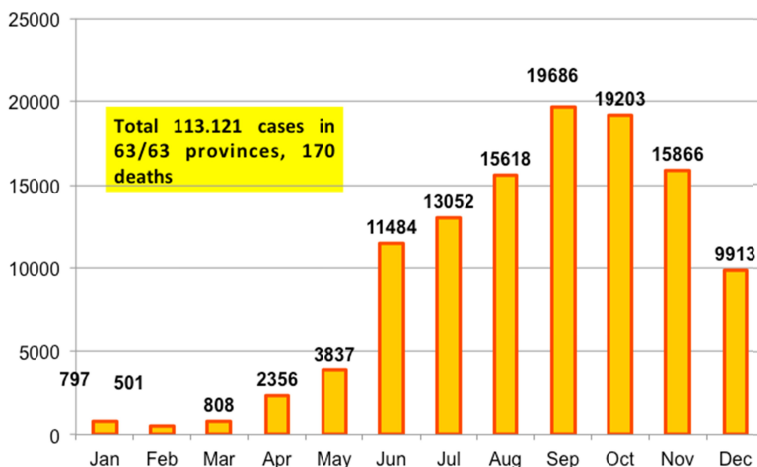
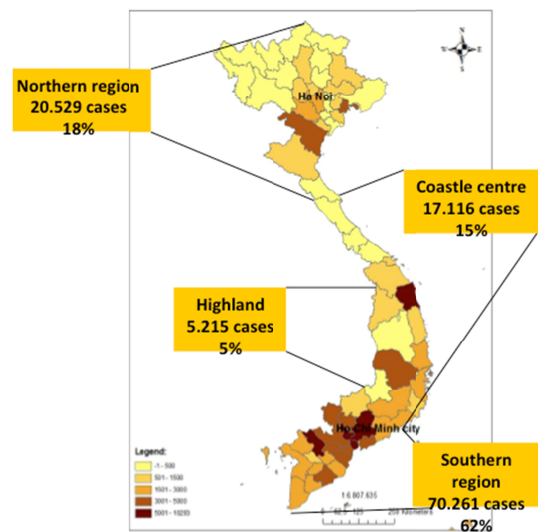


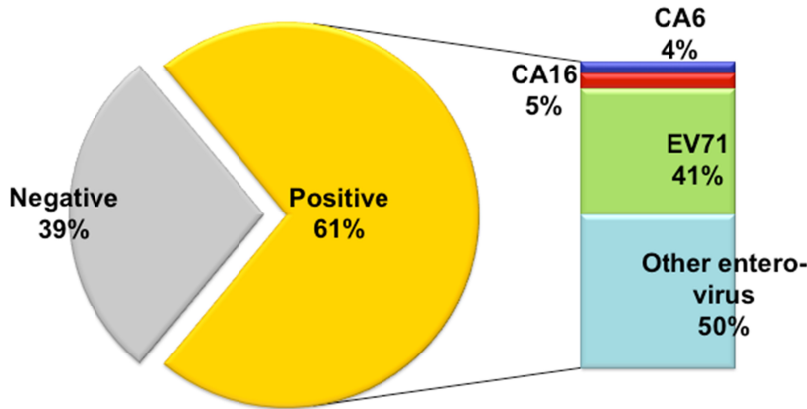
図5 Distribution of HFMD cases in Vietnam, 2011



2011 年は、989 人の手足口病患者から検体 (主に咽頭拭い液及び便) が採取、検査された。601 検体 (61%) でエンテロウイルス陽性、さらに、601 検体の 41% で EV71 が陽性であった。(検査は主に遺伝子増幅法で、陽性検体のみウイルス分離を実施とのこと)



図6 Distribution of HFMD virus serotype (n = 989)



In 2011, there were 601 enterovirus positive samples out of 989 samples tested (positive ratio = 61%); EV71: 41%; CA16: 5% and CA6: 4%.

#### 4. 届け出情報、症例調査情報、疫学情報とラボ情報のリンクについて

##### (1) 検体提出に伴う症例情報

手足口病の症例から得られた臨床検体は、症例情報様式(図7-1,2)とともに、NIHEのラボに搬入される。検体の受付とともに、記録台帳に記載し、症例にIDが付与される。IDは、西暦(4桁)通し番号(3桁)の7桁の算数字であり、同じ番号が症例情報様式に手書きで記録される。

様式には、届け出医師、症例の名前、生年月日等の情報は含まれるが、曝露、感染源、臨床症状、合併症等の情報は殆ど含まれない。標準化された報告様式が国から地方の衛生部に送付されているが、地域独自の様式が継続して利用されており、情報の内容にばらつきがある。

IDは、その後(1週程度と口頭での説明あり)疫学部へ提供されることで、症例調査情報と疫学情報がリンクされることとなる。

本様式で得られた情報は、電算化されていない様である。(未確認)

図7-1 検体送付用症例報告

NIHEのラボでつけたID番号

090  
2617113

MYT BA VI

Mã số phòng thí nghiệm: .....

PHIẾU XÉT NGHIỆM BỆNH NHÂN TAY CHÂN MIỆNG

1- Họ và tên bệnh nhân: ...  
2- Ngày, tháng, năm sinh: ...  
3- Địa chỉ: Thôn: ...  
4- Tên bố mẹ: ...  
5- Ngày mắc bệnh (nổi phỏng): ngày ... tháng ... năm 2013  
6- Ngày vào viện: ngày ... tháng ... năm 2013  
7- Triệu chứng:  
- Sốt: Có  Nhiệt độ: 38.1°C  
- Khó chịu: Có  Đau đầu: ...  
- Nốt phỏng (Tay): Có  (Chân):  (Miệng):  Chỗ khác: ...  
8- Mẫu bệnh phẩm:  
Loại mẫu: ... Ngày lấy: ... Người lấy mẫu: ... Chất lượng mẫu: ... Chụp nhận/từ chối: ...  
9- Ngày nhận mẫu: ngày ... tháng ... năm 2013  
10- Người nhận mẫu: .....

図7-2 検体送付用症例報告

NIHEのラボでつけたID番号

11813

BMCV-VRDR-04.01

Lưu tư bản: 01

VIỆN VSDTTW

TIY TDP TỈNH:

KHOA VIRUT-PTN VRDR

Điện thoại liên hệ: 04.3.9726851/217

MÃ SỐ PTN: 201302

PHIẾU YÊU CẦU XÉT NGHIỆM BỆNH NHÂN TAY CHÂN MIỆNG

A. Thông tin bệnh nhân:  
Họ tên bệnh nhân: ...  
Ngày sinh: ...  
Địa chỉ: Thôn: ... Xã: ... Huyện: ... Tỉnh/TP: ...  
Ngày khởi phát: 27/7/13 Ngày vào viện: 27/7/13

| Triệu chứng | Triệu chứng   | Triệu chứng                    | Triệu chứng |  |
|-------------|---|--------------------------------|-------------|--|
| Sốt         | Có <input checked="" type="checkbox"/> Nhiệt độ: 38.1°C   | Không <input type="checkbox"/> | Đau bụng    | Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |
| Nốt phỏng   | Tay <input checked="" type="checkbox"/> Chân <input checked="" type="checkbox"/> Miệng <input checked="" type="checkbox"/> VT khác: ... | Không <input type="checkbox"/> | Cứng gáy    | Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |
| Khó chịu    | Có <input checked="" type="checkbox"/>  | Không <input type="checkbox"/> | Thở nhanh   | Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |
| Đau đầu     | Có <input type="checkbox"/>   | Không <input type="checkbox"/> | Yếu cơ      | Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |
| Thóp phồng  | Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>  | Không <input type="checkbox"/> | Chướng bụng | Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |
| Buồn nôn    | Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>  | Không <input type="checkbox"/> | Gan to      | Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |
| Nôn         | Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>  | Không <input type="checkbox"/> | Hôn mê      | Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |

Chẩn đoán LS: Độ 1  Độ 2a  Độ 2b  Độ 3

B. Thông tin bệnh phẩm:  
Loại mẫu: ... Ngày lấy: ... Người lấy mẫu: ... Ngày nhận mẫu: ... Chất lượng mẫu: ... Người nhận mẫu tại PTN: ...  
Dịch huyết: 11813  
Dịch nốt phỏng: ...  
Phân: ...

\*Tâm băng lấy dịch huyết và dịch nốt phỏng được bỏ chung vào 01 tube môi trường bảo quản Vi Rút

Người chuyển mẫu đến PTN (ghi rõ họ tên): ...  
Xác nhận: ... Cán bộ điều tra (ghi rõ họ tên): ...

(2) 症例調査票

手足口病の症例は、地方の衛生部から、NIHE の疫学部へ報告が届けられるとのことであった。(報告内容や様式は未確認)

NIHE の疫学部からの情報によると、全数報告サーベイランスで得られる情報不足を補うために、今年、症例調査票を作成したとのことであった。(図8)

調査票は、症例の人口動態情報に加え、症状、標準化された重症度分類等が含まれている。(様式がベトナム語のため、翻訳版を作成予定)既に300例程度の情報が収集されているが、マンパワー不足から、電算化も分析もされていない様であった。

図8 症例調査票

Tên đơn vị: \_\_\_\_\_ Mẫu số 1 ban hành kèm theo  
Quyết định số 581 /QĐ-BYT  
ngày 24 / 02 /2012 của Bộ Y tế

**PHIẾU ĐIỀU TRA BỆNH TAY CHÂN MIỆNG**  
Ngày báo cáo: .....

1. Họ và tên bệnh nhân: ..... 2. Ngày tháng năm sinh: ..... / ..... / .....

3. Giới tính: Nam  Nữ  4. Dân tộc: .....

5. Họ tên mẹ (bố, người chăm sóc): ..... 6. Điện thoại: .....

7. Địa chỉ: Thôn/ xóm/ số: ..... Xã: ..... Huyện: ..... Tỉnh: .....

8. Ngày khởi bệnh: ..... 9. Ngày vào viện: .....

10. Tên cơ sở điều trị: ..... 11. Địa chỉ cơ sở điều trị: .....

12. Lý do vào viện: .....

13. Những triệu chứng chính từ lúc khởi phát đến khi nhập viện:

|                                    |  |  |
|------------------------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> Sốt       | <input type="checkbox"/> Ban dạng phỏng nước | <input type="checkbox"/> Đau hiệu màng não         |
| <input type="checkbox"/> Đau họng  | <input type="checkbox"/> Ở tay               | <input type="checkbox"/> Ở chân                    |
| <input type="checkbox"/> Mệt mỏi   | <input type="checkbox"/> Ở miệng             | <input type="checkbox"/> Ở đầu gối                 |
| <input type="checkbox"/> Chán ăn   | <input type="checkbox"/> Loét miệng          | <input type="checkbox"/> Giật mình                 |
| <input type="checkbox"/> Tiêu chảy | <input type="checkbox"/> Ban dạng khác       | <input type="checkbox"/> Rối loạn tim mạch, hô hấp |
| <input type="checkbox"/> Nôn       | <input type="checkbox"/> Rối loạn tri giác   | <input type="checkbox"/> Co giật                   |
|                                    |  | <input type="checkbox"/> Liệt mềm cấp              |

14. Phân độ lâm sàng khi nhập viện:  1  2a  2b  3  4

15. Trẻ có đi học không (mẫu nơ, nhà trẻ, mẫu giáo, nhóm trẻ gia đình):  Có  Không

16. Nếu có, tên nơi học: ..... 17. Địa chỉ nơi học: .....

18. Loại ca bệnh ghi nhận:  Tân phát  ổ dịch cộng đồng  ổ dịch trường học

19. Tiếp xúc với người mắc bệnh tay chân miệng trong vòng 2 tuần trước khi mắc bệnh, trẻ có:

Tiếp xúc với người mắc bệnh tay chân miệng

Đi nhà trẻ/ mẫu giáo/ trường học/ nhóm trẻ gia đình

Tiếp xúc với người chăm sóc trẻ có tiếp xúc người mắc bệnh

Đến khu đông người (thư vui chơi, siêu thị, chợ...) (ghi rõ): .....

Tiếp xúc với yếu tố nghi lây nhiễm khác (ghi rõ): .....

20. Nguồn nước sử dụng (ghi rõ: nước máy, giếng, ao, sông...): .....

21. Ăn uống chung với trẻ nghi mắc bệnh TCM:  Có (ghi rõ) .....  Không

22. Dùng đồ chơi chung với trẻ nghi mắc bệnh TCM:  Có (ghi rõ) .....  Không

23. Dùng chung vật dụng (cốc, chén, khăn mặt...) với trẻ nghi mắc bệnh TCM:  Có (ghi rõ) .....  Không

24. Lấy mẫu và kết quả xét nghiệm:

|                 |                 |                                  |
|-----------------|-----------------|----------------------------------|
| Phân            | Ngày lấy: ..... | Kết quả (nơi làm XN đính): ..... |
| Dịch ngoáy họng | Ngày lấy: ..... | Kết quả (nơi làm XN đính): ..... |

(Nếu bệnh nhân đang điều trị tại bệnh viện, lấy mẫu và đưa đến căn 24, phổ tử phẩy và gửi phiếu phổ tử cùng mẫu bệnh phẩm lên tuyến trên. Khi bệnh nhân ra viện/chuyển viện từ vùng, hoàn thành hết các câu còn lại và gửi phiếu gốc lên tuyến trên)

25. Phân độ lâm sàng nặng nhất trong cả quá trình bị bệnh:  1  2a  2b  3  4

26. Ngày ra viện/chuyển viện (nếu bệnh nhân từ vùng, ghi ngày từ vùng): .....

27. Chẩn đoán khi ra viện/chuyển viện từ vùng: .....

28. Tình trạng bệnh nhân khi ra viện:  Khỏi  Đều ổn định  Nặng, xin về

Chuyển viện  Từ vùng  Trộn viện/mất theo dõi

29. Nếu chuyển viện, tên bệnh viện chuyển đến: .....

30. Nếu từ vùng, chẩn đoán nguyên nhân từ vùng: .....

Ngày điều tra: .....  
Người điều tra (Ký, ghi rõ họ tên)

Lãnh đạo Đơn vị (Ký, đóng dấu)

(3) ラボ情報と疫学情報のリンク

ラボで付与された ID が、疫学部へ提供され、疫学部の症例情報に転記されることで、両者の情報のリンクが行われるという事であったが、両部と合同のディスカッションにおいて、データベースのリンクについて両者とも重要視している印象は得られなかった。

ラボでは、検査結果はエクセルで管理されており、電算化されていたが、症例情報のデータベース化は確認できなかった。疫学部においては、情報の電算化や共通 ID の取り扱いについても確認できなかった。

## 5 , 疫学情報のバイアスについて

2011 年以降の流行では、手足口病の流行は南部に多く、重症者も南部に集積しているという事であったが、関係者からの話を聞いているうちに、少なくとも北部での症例の報告には大きなバイアスがあることが疑われた。すなわち、ハノイで小児重症患者を多数診療している National Pediatric Hospital ( NPH ) が、全く症例の届け出をしていないということである。さらに、NPH では、多くの手足口病重症患者を診療しているという未確認情報もあった。

NIHE のエンテロウイルスラボ担当者には、NPH 関係者との面会の調整を依頼し、さらに公式・非公式問わず、NIHE が NPH とコミュニケーションを現状の把握に務めることが、今後の手足口病研究の作業仮説作成、プロトコール作成に重要であると強く示唆したが、良い返事は得られなかった。

## 6 , NIHE の手足口病の疫学研究における希望について

疫学部、エンテロウイルスラボ、Hien 所長等との面談を通じ、一貫して示されたのが、手足口病の重症化におけるリスク因子の特定のための研究を行いたいということであった。さらに、ハノイ郊外の一地域を指定し、後方視的研究を実施したいとの意向が、Hien 所長から示された。NIHE 側からは、詳細な研究プロトコールは示されなかったが、今後、NIHE 側でドラフティングを行い、感染研にコンサルテーションしたいということになった。

## 考察と疫学研究に関する提言

今後、手足口病の疫学研究を進めていくとした場合の利点と課題について整理する。

### 利点

- ・ 研究ニーズ  
ベトナムでは重症者も含め多数の手足口病患者が発生するという状況にあり、公衆衛生上の重要性が広く認識されている
- ・ 研究へのインセンティブ  
NIHE の疫学・ラボ・組織首脳部ともに、疫学研究への強い希望を持っている
- ・ サーベイランスシステムの運用  
全数報告システムが稼働し、症例個別の基本情報が収集されている。更に、詳細な症例調査票が作成されており、既に運用されている。
- ・ ラボの運用  
エンテロウイルスラボが精力的に稼働している。検査情報の電子化も実施している。
- ・ ラボ情報と疫学情報のリンク  
ラボ情報と疫学情報との共通 ID 発行システムがある。(運用状況は未確認)

### 課題

- ・ 症例調査票の分析  
詳細な疫学情報が収集されている症例調査票のデータが分析されていない。そのため、リスク因子に関する作業仮説が作成されていない。
- ・ リソース  
詳細は把握できていないが、疫学部は「マンパワー不足から症例調査票のデータ入力も

できていない」と語っており、研究体制が整っているのか不明瞭である。

- ・ プロトコール

疫学研究のプロトコール作成について疫学部・ラボと議論を行ったが、技術的には少なくとも以下の課題が確認された。

- 記述疫学が十分にできていないため、リスク因子や交絡因子に関する仮説ができていない。
- Outcome measurement について整理されていない。すなわち、評価するアウトカムを、手足口病とするのか、EV71 感染症とするのか、水疱/発疹を伴わない髄膜炎や、脳炎(脳症)呼吸器症候群を含めるのか、突然死を含めるのかなどを整理し、症例発生の把握から検体採取、確定診断までのシステムを確立する必要がある。
- Study population と受診行動等の把握  
研究対象人口の受診行動を把握することで、研究協力(医療)機関でどの程度の情報が収集できるかを検討する必要がある
- プロトコールと調査票の作成

#### 感染研-NIHE の共同研究体制における疫学研究について

ベトナムにおける手足口病の疫学研究は公衆衛生上の重要性も高く、意義は大きいと思われる。しかし、リスク因子を特定するための解析疫学を行うためには、記述疫学による状況の把握が必要であると考ええる。また、上記の課題について丁寧に検討するとともに、どの程度の参加が可能か感染研の協力体制も踏まえて、実施可能な共同研究について検討する必要があると考ええる。

#### 謝辞

Hien 所長以下 NIHE の関係者、JICA プロジェクト関係者、長崎大学熱帯医学研究所ラボの関係者、WHO ベトナム事務所の遠田先生に深謝します。