

眼科におけるアデノウイルス感染症の実態調査

微生物部

酒井 麻衣 水越 文徳 中島 亜子 江原 栞
船渡川 圭次 桐谷 礼子

要旨

アデノウイルスは、呼吸器疾患や流行性角結膜炎などの眼疾患、感染性胃腸炎などの消化器疾患など、様々な症状を引き起こす。感染症発生動向調査において、アデノウイルス関連疾患検体の搬入は、小児科定点からは多いが、眼科定点からは非常に少ない。そこで本研究では、県内の眼科医院の協力を得て、眼疾患で受診した患者から採取された検体からアデノウイルスの検出・分離を試み、分子疫学的な解析を実施した。その結果、2007-2008年では3型が、2007-2010年では37型が多く検出された。一方、2015年ではほとんどが54型を占め、アデノウイルス3型及び37型と比較して、分離した患者の年齢が有意に低かった。近年、国内において53、54または56型など新型といわれる型が流行性角結膜炎患者関連検体から多く分離・検出され、臨床的及び疫学的にも重要な病原体となっている。このように、眼科定点から検体入手し、解析することは、公衆衛生学上重要と考える。

キーワード：アデノウイルス、咽頭結膜熱、流行性角結膜炎、眼科

1 はじめに

アデノウイルス (Adenovirus:AdeV) は、咽頭炎、扁桃炎、咽頭結膜熱 (pharyngoconjunctival fever:PCF) などの呼吸器疾患、流行性角結膜炎 (epidemic keratoconjunctivitis:EKC) などの眼疾患、感染性胃腸炎などの消化器疾患、出血性膀胱炎などの泌尿器疾患など、様々な症状を引き起こす¹⁾。このうち、PCFとEKCは、5類定点把握疾患に位置づけられている。しかし、全国77カ所の地方衛生研究所(地研)を対象としたアンケートの結果では、眼科定点からの検体搬入があったのは36の施設(47%)にすぎないことが明らかにされた²⁾。

AdeVは、現在A~Gの7種に分類され、さらに80を超える型が存在している^{1),3)}。それぞれの種が多様な症状を示すだけでなく、重症化する型も存在する。AdeVによる呼吸器疾患(咽頭結膜熱、上下気道炎など)はB種の1型及び2型とC種の3型が、胃腸炎はF種の40及び41型が主要な原因となっている^{3),4)}。一方、EKCはD種の8型のAdeVが増加し、2015年にはD種の新型である54型を原因とするEKCの全国的な大流行が発生した^{5),6)}。このように、疾患によって原因となる型が異なることや、新型のリコンビナント株が出現することから、AdeVの動向を把握するためには幅広く検体入手することが必須となる。したがって、AdeVのサーベイランスでは、幅広い疾患の検体から検出・分離したウイルス株を対象として、型を同定して動向を監視することが重要である。

本研究では、眼科におけるAdeV感染症の実態調査を目的に、県内の眼科医療機関に検体提供の協力を依頼し、検体入手した。それらの検体からAdeVを検出・分離して、疫学的な解析を実施したので、その結果について報告する。

2 材料と方法

2.1 検体

2007年から2015年に栃木県内の眼科医療機関を受診した患者(主にEKC)から採取された結膜擦過物及び目脂の104検体を材料とした。患者の男女比は、8:5(男:女)であった(表1)。

2.2 検出と分離

病原体検出マニュアル⁸⁾に準じて、PCRによるAdeV遺伝子の検出、培養細胞によるウイルス分離を行った。検体からのDNA抽出には、DNA Blood Mini Kit (QIAGEN)等を使用した。またウイルス分離には、Hep-2、A549、CaCo-2等の細胞株を用いた。

2.3 型(血清型若しくは遺伝子型)の決定

検出・分離されたAdeVは、抗血清による中和試験、若しくはHexon C4領域のダイレクトシーケンシング法で型を同定した。2013年以降に検出されたAdeV株については、リコンビナントを探索するためにPenton Base領域、Hexon Loop1領域およびFiber領域について遺伝子解析を行った。それらの塩基配列をもとに、BLASTによる検索や最尤法の系統樹解析で遺伝子型を決定した。

3 結果

3.1 型の推移

104検体中、59検体からAdeVが検出された。型の内訳は、表1のとおりである。2007-2008年では3型、2007-2010年では37型、2015年では54型が多く検出された。本調査において、新規のリコンビナント株は検出されなかった。

3.2 年別および型別における患者年齢の比較

調査対象の平均年齢は31.3歳(中央値;32.5歳)であった(図1A)。年別で比較すると、2015年の患

表1 年齢の性別、および型別の分布

Year	検体数	性別		型別										
		男	女	[1]	[3]	[4]	[7]	[8]	[19]	[37]	[53]	[54]	[56]	
2007	18	9	9		3		1	3		2				
2008	31	19	12		7	1		2	1	5				
2009	10	6	4	1						2				
2010	8	5	3		1					7				
2011	1	1	0											
2012	10	8	2		1	2			1				2	
2013	7	4	3		1					1				
2014	5	3	2		2								1	
2015	14	9	5								1	11		
Total	104	64	40	1	15	3	1	5	2	17	1	11	3	

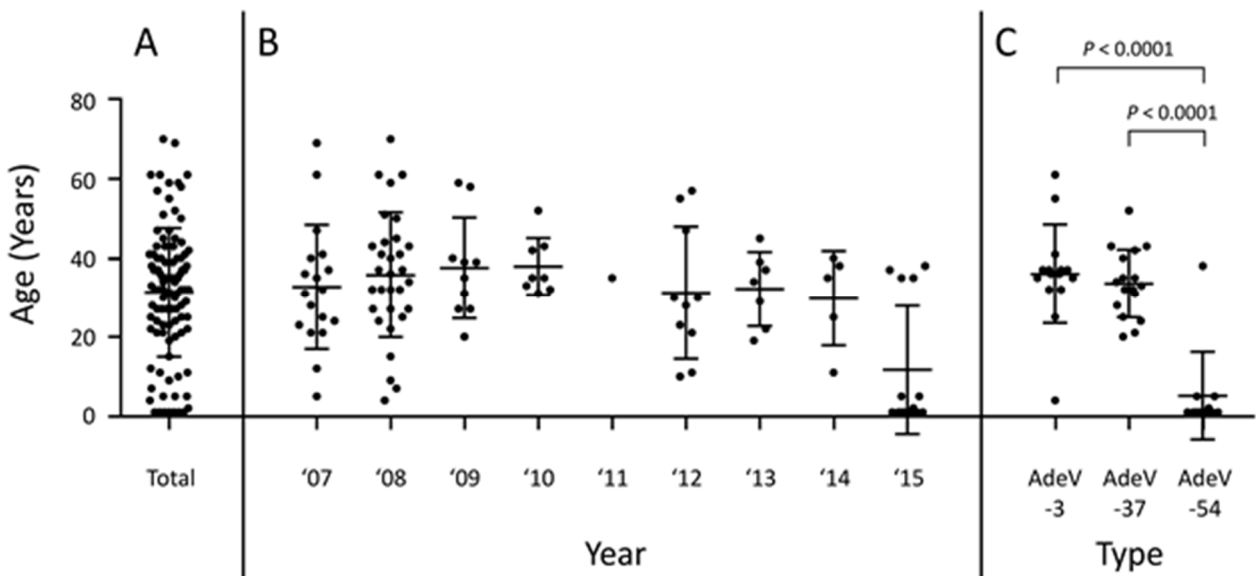


図1 年別および型別における患者年齢の比較

者が他の年代に比べて若い傾向だった (図 1B)。さらに、検出・分離された株数の多かった 3 型、37 型および 54 型について、患者の年齢を解析した。その結果、3 型の年齢 (平均 36.0 歳；中央値 36.0 歳) と 37 型の年齢 (平均 33.5 歳；中央値 33.0 歳) と比較して、2015 年の流行株である 54 型に感染していた患者の年齢 (平均 5.2 歳；中央値 1.0 歳) が有意に若かった (図 1C、Tukey's test ; $p < 0.0001$)。

4 考察

EKC は 1~5 歳を中心とする小児に多いが、成人も含み幅広い年齢層にみられる。本調査でも 0~70 歳と幅広い年齢層にみられた。3 型、37 型と 54 型では年齢に有意な差が認められたが、AdeV の型別による患者年齢の報告は殆どないため、型による好発年齢の違いについては、さらなる検討が必要である。

国立感染症研究所の病原微生物検出状況によると、2015 年以降 AdeV 54 型による EKC の全国的な流

行が認められている。本調査においても、2015 年は全国の動向と同様に、栃木県内でも EKC 患者から 54 型が多く分離された。新型といわれる AdeV 53 型、54 型及び 56 型が、主に EKC から検出・分離されている状況を考慮すると、眼科定点からの検体を入手して検査することは極めて重要となる。

しかし、病原体サーベイランスにおいて、眼科定点から検査検体が搬入されていないという問題がある。当センターでも、EKC のような眼疾患由来検体は皆無である。今後も AdeV の動向を監視していくため、眼科医療機関に対し PCF と EKC が病原体定点の対象疾患であることを周知し、感染症発生動向調査の一環として、検体を継続して入手し、検査・解析していく必要があると考えられる。

5 参考文献

- 1) Wold WSM et al. , Fields Virology 5th ed. Vol. 2, Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins, 2395-2436, 2007.
- 2) 花岡希他、日本におけるアデノウイルス病原体サーベイランスの実施状況、感染症学雑誌、90、507-511、2016.
- 3) 国立感染症研究所 厚生労働省健康局 結核感染症課、IASR Vol. 38 No. 7、133-150, 2017.
- 4) Hage E et al. , Human mastadenovirus type 70: a novel, multiple recombinant species D mastadenovirus isolated from diarrhoeal faeces of a haematopoietic stem cell transplantation recipient, J Gen Virol, Sep, 96, 2734-2742, 2015.
- 5) 「年別アデノウイルスの主な診断名別型別内訳 2015～2017年」 IASR, (<https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/rapid/adeno/adeno1517en.pdf>)
- 6) Uemura T et al. , Clinical and virological analysis of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus type 54 in a regional ophthalmic clinic in Kyushu, Japan, Clin Ophthalmol, Mar 19, 12, 511-517, 2018.
- 7) 「流行性角結膜炎患者から分離・検出されたウイルス」 IASR (<https://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data41j.pdf>)
- 8) 国立感染症研究所 感染症疫学センター、咽頭結膜熱・流行性角結膜炎検査、診断マニュアル (第3版)、平成29年3月