ISSN 0915-5813

病原微生物検出情報 月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html

Vol.38 No. 7 (No.449)
2017年 7 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター
〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1
Tel 03 (5285) 1111

アデノウイルス（Ad）の血清型から遺伝型へ：型別と同定法 4，地方衛生研究所におけるAd検査の意義 4，咽頭結膜熱患者からのウイルス検出状況：兵庫県 6，9 年間に眼科定点で検出されたAd流行型推移と新たに発見された流行性角結膜炎起因病原体：熊本県 7，流入水から検出された新型Ad79：福岡県 8，Adによる肺炎が疑われたマイコプラズマ肺炎の 1 例 9，新型Ad57の日本での発見と過去10年間の分離株の後方視的調査:島根県11，福岡大学病院で経験したAd8およびAd54の流行12，Ad性尿道炎13，造血幹細胞移植における致死的病原体としてのアデノウイルス15，旅行中に発症し原因食品を同定し得なかったボツリヌス症の 1 例15，保育所で発生したEHEC O26：H11集団感染事例：福岡県16，黄熱流行排除に向けた国際戦略17，HPVワクチンWHOポジションペーパー18

（禁、無断転載）

本誌に掲載された統計資料は，1)「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」に基づく感染症発生動向調査によって報告された，患者発生および病原体検出に関するデータ，2）感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された：保健所，地方衛生研究所，厚生労働省食品安全部，検疫所。

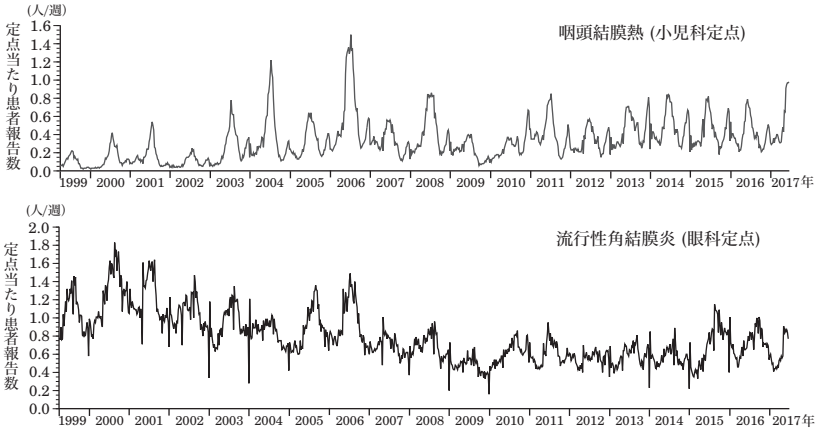
＜特集＞ アデノウイルス感染症　2008～2017年 6 月

表1．アデノウイルスの種，主な疾患と型

種	主な疾患	主なアデノウイルスの型	稀なアデノウイルスの型
A	感染性胃腸炎	12, 31	61
B	ARI, PCF, EKC, HC	3, 7, 11, 34, 35	14, 16, 55, 66, 68, 79
C	ARI, PCF	1, 2, 5, 6	57
D	EKC, 尿道炎	8, 19/64*, 37, 53, 54, 56	81
E	ARI, EKC, PCF	4	–
F	感染性胃腸炎	40, 41	–
G	感染性胃腸炎	52	–

ARI: 急性呼吸器疾患, PCF: 咽頭結膜熱, EKC: 流行性角結膜炎, HC: 出血性膀胱炎
*19/64（19aが64と再定義された）

図1．咽頭結膜熱と流行性角結膜炎患者報告数の推移，1999年第14週～2017年第25週



（感染症発生動向調査：2017年6月28日現在報告数）

アデノウイルス（Human mastadenovirus: Ad）は，エンベロープを持たない 2 本鎖DNAウイルスであり，物理化学的に安定である。現在A～Gの 7 種に分類され，80を超える型が存在している（以下，型の記載について 3 型であればAd3と表記）。Ad51までは血清型として報告されたが，Ad52以降は全塩基配列の決定による遺伝型として報告されている（本号 4 ページ）。

感染症発生動向調査ではAd関連疾患として，全国約3,000の小児科定点において“咽頭結膜熱（pharyngo-conjunctival fever: PCF）”と“感染性胃腸炎”，全国約700の眼科定点において“流行性角結膜炎（epidemic keratoconjunctivitis: EKC）”の患者発生情報が把握されている（届出基準はhttp://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekkaku-kansenshou/kekkaku-kansenshou11/01.html）。また，病原体に関するサーベイランスも行われている（本号 4 ページ）。Adは，呼吸器疾患，EKCなどの眼疾患，感染性胃腸炎などの消化器疾患を起こす。また，出血性膀胱炎，尿道炎などの泌尿器疾患なども引き起こす（表 1，本号 3 ページ表 2 & 13～15ページ）。

PCFとEKC患者発生状況：PCF患者報告数は，集計を開始した1987年以降，2006年が最大であった（図 1 上）。AdによるPCFは夏に流行のピークが認められ，2003年以降は冬にも明らかなピークがみられるようになった（https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1645-02pcf.html，https://www0.niid.go.jp/niid/idsc/iasr/Byogentai/Pdf/data27j.pdf）。PCF患者は 1 歳を中心とする小児からの報告数が多い（次ページ図 2 上）。

一方，眼科定点からのEKC患者数報告数は，例年 5 ～ 8 月に多いが，2015～2016年は秋以降も報告数の増加がみられた（図 1 下およびhttps://www.niid.go.jp/

（2 ページにつづく）

（特集つづき）

niid/ja/10/2096-weeklygraph/1656-15ekc.html）。EKC患者は0～4歳を中心とする小児と，成人では30代を中心とした幅広い年齢層にみられる（図2下）。

Ad分離/検出状況：2008～2017年6月に地方衛生研究所（地衛研）等で検出されたAdの報告総数は15,383である（本号3ページ表2）。Ad2が最も多く（26%），次いでAd3（19%），Ad1（14%）であった。2000～2007年は16,304のAdが検出され，Ad3が最も多く（38%），次いでAd2（22%），Ad1（12%）であった（IASR 29: 93-94: 2008）。かつて最多であったAd3の検出割合は，およそ半分となった。

PCF患者からのAd報告数は2,436で，Ad3，Ad2，Ad1，Ad4，Ad5の報告が多かった（本号3ページ表2＆6ページ）。

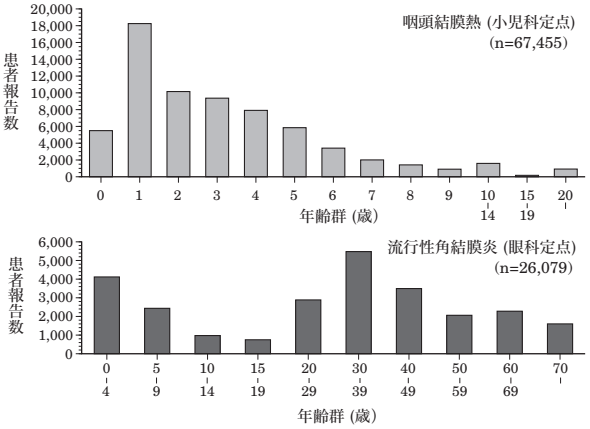
EKC患者からのAd検出報告数は1,570で，報告数が多いのはAd37, Ad3, Ad54, Ad56, Ad4, Ad8, Ad53, Ad19/64であった（本号3ページ表2，図3）。型別ができなかったNTは，新しい型を含んでいる可能性がある（本号7ページ）。

感染性胃腸炎患者からのAd報告数は2,804で，主要な病原体はF種（Ad40または41）であった（本号3ページ表2）。Ad31も106件検出された。

最近のAdに関する動向：2003～2006年のPCF流行時に検出されたAd3は，中和抗原性と関連するヘキソンの超可変領域に変異がみられたが（IASR 29: 93-94, 2008），2008年以降の分離株には当該領域のさらなる変異はみられていない。B種のAd7は，重症の肺炎等を起こす。1995～1998年のAd7流行時には863の検出が報告され（https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/table/virus/adv91-00.pdf），死亡例もみられた（IASR 17: 99-100, 1996および18: 79-80, 1997）。2008～2013年に33件のAd7の検出報告があり（本号3ページ表2），引き続きその検出状況に注意が必要である。

Ad57は，血清学的な交差反応性からこれまでAd6と同定されてきた可能性が指摘されている（本号11ページ）。EKCの主要病原体は，諸外国ではAd8であるが，日本では近年Ad54が増加し，Ad8は減少した（本号3ページ表2＆12ページ）。Ad8とAd54は，抗原性が一部交差し，同様にEKCを起こす。また，Adが非クラミジア性非淋菌性尿道炎の病原体であることが明らかにされた（本号13ページ）。しかし，多くのAdの病原性解明はいまだ不十分である（前ページ表1，本号8＆9ページ）。

図2．咽頭結膜熱患者と流行性角結膜炎患者の年齢分布，2016年第1～52週



（感染症発生動向調査：2017年1月6日現在報告数）

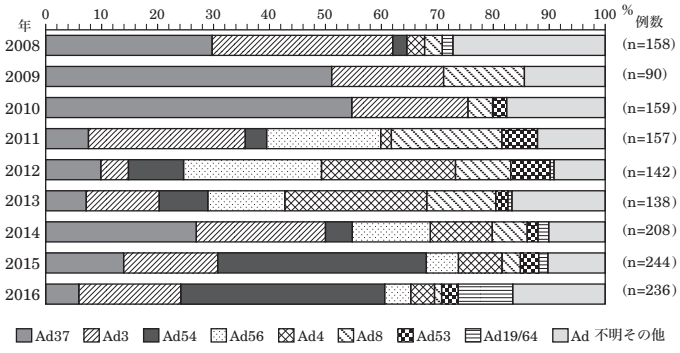
実験室診断法：Adの検出感度は，PCR，ウイルス分離，抗原検出免疫クロマトキット（IC）の順に高い（Fujimoto, JCM, 2004）。ICは型別はできないが，臨床現場で迅速に結果が得られる利点があり，日本では年間に約270万回使用され，その感度向上が進んでいる。

現在，血清型から遺伝型に型別の判定方法が移行した。地衛研の通常の検査では，ペントン，ヘキソン，ファイバー領域の部分配列による型別が実施されている。特にD種やB種のように組換えが多くみられる種の型別には複数領域の配列決定が必要である（本号4＆8ページ）。しかし，C種やE種では組換え型がほとんどみられないので，ルーチン検査においては，ヘキソンの一部の領域のみの塩基配列決定で対応できている（本号11ページ）（「咽頭結膜熱・流行性角結膜炎検査，診断マニュアル（第3版）」，https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Adeno20170215.pdf）。

治療および予防：現在のところ，国内においてAd感染症の治療に使用できる特異的な抗ウイルス薬はない。臓器移植後の免疫不全状態においてAdは致死的な感染症を引き起こすことがあるため，早急な対策が必要である（本号15ページ）。

Adは，接触感染および飛沫感染で感染するので，頻回の手指の衛生対策等による感染対策が重要である。特に眼科診療においては，Ad感染時の眼脂や涙液等に大量のウイルスが含まれるため，眼科ガイドライン等に従って対応する（http://www.nichigan.or.jp/member/guideline/conjunctivitis.jsp）。小児は学校保健安全法および「保育所における感染症対策ガイドライン」等によりAd感染症に対応する（http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000123472.html）。

図3．流行性角結膜炎患者から検出されたアデノウイルス血清型，2008～2016年



（病原微生物検出情報：2017年6月28日現在報告数）

表2. アデノウイルス年別, 診断名別検出報告数, 2008年～2017年6月

Table 2. Number of adenovirus isolation/detections, by year and diagnosis, 2008-June 2017, Japan

アデノウイルス Adenovirus	種 Species	年 Year										合計 Total	主な臨床診断名 Major clinical diagnosis				
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017		咽頭結膜熱 PCF	感染性胃腸炎 Infectious gastroenteritis	流行性角結膜炎 EKC	上気道炎 URI	下気道炎 LRI
Ad 1	C	195	205	228	260	240	252	237	213	192	82	2,104	287	257	9	624	213
Ad 2	C	412	387	471	385	511	447	399	387	441	153	3,993	634	562	13	1,164	364
Ad 3	B	431	154	306	474	131	238	397	322	352	85	2,890	1,005	155	313	671	144
Ad 4	E	23	5	2	13	102	154	101	101	79	8	588	193	25	130	113	17
Ad 5	C	146	93	139	103	129	107	90	105	93	42	1,047	135	150	5	308	90
Ad 6	C	33	29	35	32	43	32	60	24	29	9	326	31	49	2	75	36
Ad 7	B	26	2	2	–	2	1	–	–	–	–	33	3	2	3	8	5
Ad 8	D	6	13	7	32	15	17	14	9	4	1	118	–	1	112	1	–
Ad 9	D	–	–	–	2	–	–	–	–	1	–	3	–	–	3	–	–
Ad 11	B	17	3	6	5	3	2	4	2	3	2	47	3	–	10	1	1
Ad 12	A	–	–	–	1	–	1	1	–	–	–	3	–	3	–	–	–
Ad 13	D	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	1	–	–
Ad 15	D	–	2	1	–	–	–	–	–	–	–	3	–	–	2	–	1
Ad 19/64	D	5	–	1	1	1	2	4	5	25	2	46	2	–	37	–	–
Ad 21	B	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1	2	–	–	–	–	–
Ad 31	A	10	10	27	20	26	29	16	11	11	4	164	–	106	–	3	3
Ad 33	D	–	–	–	–	1	–	–	1	–	–	2	–	–	2	–	–
Ad 34	B	1	–	–	1	–	–	–	–	–	–	2	–	–	1	–	–
Ad 35	B	–	–	–	1	–	–	1	–	1	–	3	–	–	1	–	–
Ad 37	D	55	49	102	15	18	12	66	44	19	2	382	8	1	322	2	–
Ad 40	F	–	–	–	2	–	–	–	–	–	–	2	–	1	–	–	–
Ad 41	F	39	45	58	64	90	70	74	91	109	36	676	3	615	–	1	6
Ad 40/41†	F	50	58	86	46	64	34	34	60	25	15	472	–	459	–	–	2
Ad 46	D	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	1	–	–	1	–	–
Ad 53	D	–	–	4	11	10	3	5	8	9	2	52	1	–	48	–	–
Ad 54	D	4	–	–	7	15	14	15	103	98	18	274	17	2	236	–	3
Ad 56	D	–	–	–	35	51	32	33	17	12	3	183	2	3	143	–	–
Ad others		–	–	–	–	–	–	6	2	2	–	10	–	–	8	–	1
Ad NT		259	226	286	178	157	190	254	257	121	28	1,956	112	413	168	303	243
合計 Total		1,713	1,281	1,761	1,688	1,609	1,637	1,811	1,762	1,628	493	15,383	2,436	2,804	1,570	3,274	1,129

(病原微生物検出情報:2017年6月28日現在)

(Infectious Agents Surveillance Report: as of June 28, 2017)

NT: 型不明/Not typed

PCF: pharyngoconjunctival fever, EKC: epidemic keratoconjunctivitis, URI: upper respiratory infection, LRI: lower respiratory infection

† Ad40/41と判定された検体は, 糞便から直接Ad40/41の抗原を検出するELISAキット(Ad40と41が区別できない)による検出と考えられる。

† Ad 40/41 is considered to be detected directly from feces by ELISA kit in which Ad 40 and 41 can not be distinguished from each other.

＜特集関連情報＞

アデノウイルスの血清型から遺伝型へ：型別と同定法

アデノウイルス（Ad）の型別手法は2007年までウイルス分離および分離後のウイルスの中和反応による同定がゴールドスタンダードとされてきた。ところが，2007年以降にAd52が全塩基配列を基にして新型として論文報告され，それ以降の型がすべて全塩基配列の決定により新型として定義されてきた[1)]。

日本国内で市販されており入手可能なAd中和抗血清はAd1〜7，11，19，31および37の11種類のみである。51種類の血清型が知られているので，中和反応のみで型同定をすることは困難であった。そのため，中和反応の抗原性を規定しているとされるヘキソンのループ1および2領域の部分配列を決定することによる型別がモレキュラータイピングとして1990年代からなされてきた[2)]。ところがファイバー領域がHI抗原性を規定するほか中和抗原性にも関与することや，ペントンベースも中和抗原性に関与することが報告され，Adの表面タンパクとしてヘキソンだけでなくペントンベースおよびファイバーも考慮されるようになった。組換え型が多いAdではペントンベースおよびヘキソン，ファイバー領域の配列決定も必要となり，単純にヘキソン部分配列を決定するだけでは型別ができない状況となっている[3)]。血清型という呼称は「型」とされるようになった。

2014年に国内の地方衛生研究所（地衛研，77カ所）を対象にアデノウイルスレファレンスセンターが実施したアンケートによると，84％の施設がAdの分離を実施していた。型別には中和反応とPCR−シークエンスを併用している施設が最も多く，75％の施設が塩基配列による同定法を実施していた[4)]。

日本国内で流行性角結膜炎（EKC）の主要な起因病原体は血清型でAd8，19および37とされてきた。しかし遺伝型となってからAd19の中で標準株がEKCを引き起こさないことが示され，Ad19aがAd64と再定義された。ペントン，ヘキソンおよびファイバーが何型に近いかによってP○H○F○と表記すると，Ad53はP22H22F8，Ad54はP54H54F8，Ad56はP9H15F8，Ad64はP22H19F37であり，いずれも組換え型である。Adのうち最も病原性が強いとされるB種のAd7の変異株Ad7h（P7H7F3）がAd66とされたことは，Ad19aがAd64（P22H19F37）とされたのと同様に，既に制限酵素切断パターン解析によるゲノム型として報告されていた型が新型とされた例といえる。

検査法が複雑になり，その状況に対処するため国立感染症研究所（感染研）と地衛研は協議を続けてきた。ペントン，ヘキソンおよびファイバーの重要な領域を決定するための方法をまとめて「流行性角結膜炎・咽頭結膜熱，診断マニュアル（第3版）」としてホームページで公開している（https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Adeno20170215.pdf）。血清学的な血清型別では判定がしにくいことが考えられるので，中和法でAd型別不能として報告されてきた可能性がある。何らかのアウトブレイクや臨床的に重篤な症状を示す感染症が多発するなどしてAdの関与が疑われる場合は，正確な型別が疫学的に重要である。アデノウイルスレファレンス活動の一環として，型別が困難な検出株に関しては感染研感染症疫学センター第四室において地衛研等からの行政依頼検査を受け入れている。また，型別手法についても簡便に同定できる手法の開発に継続して取り組んでいる。地区レファレンスセンターはもちろん，全国の地衛研と協力して型別の問題に取り組んでいる。遺伝型に型別法が変化したことにより，より正確な疫学情報が得られる状況となったことは一つの進歩と捉えられる。

参考文献

1）Seto D, *et al.*, J Virol 85: 5701−5702, 2011
2）Pring-Akerblom P, *et al.*, J Med Virol 58: 87−92, 1999
3）Matsushima Y, *et al.*, Jpn J Infect Dis 67: 495−502, 2014
4）花岡　希ら, 感染症学雑誌 90: 507−511, 2016

国立感染症研究所感染症疫学センター
藤本嗣人　小長谷昌未　川村朋子　花岡　希

＜特集関連情報＞

地方衛生研究所におけるアデノウイルス検査の意義

はじめに

地方衛生研究所（地衛研）の役割は，衛生行政における科学的・技術的中核機関として高度な検査・研究・情報提供を行い政策決定における科学的な根拠を提供することにある。多くの地方公共団体では，保健所は検査機能を有しておらず，地衛研に検査機能が集約されており，地衛研は感染症や食中毒などの地域における健康危機管理において中心的な役割を果たす機関である。近年，様々なウイルスによる健康危機事例が頻発しており，迅速な原因究明と正確な情報提供が求められている。本稿では，毎年流行する型が変化し，重篤度，症状など臨床像が異なるアデノウイルス（Ad）を地衛研で検査する意義について概説したい。

地衛研におけるアデノウイルス検査

地衛研では，感染症発生動向調査において病原体サーベイランスを実施している。対象となっている5類定点疾患の中でAdは，咽頭結膜熱（PCF），流行性角結膜炎（EKC）や感染性胃腸炎などに関与していることもあるため，地衛研におけるAdの検査診断は重要な項目の1つである。地衛研におけるAdの検査診断では，ウイルス分離や遺伝子検査法を主体として行っ

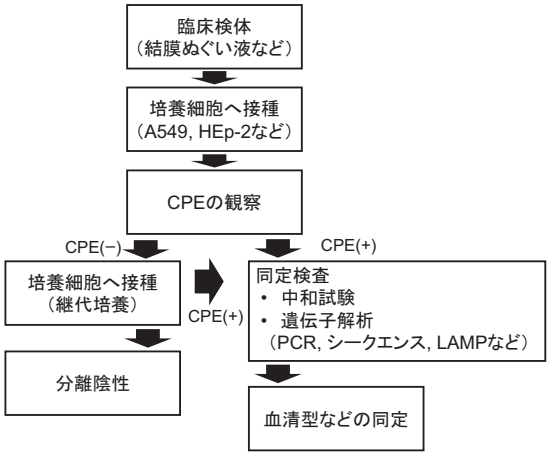


図. 地衛研におけるアデノウイルス検査のフロー

ている（図）。

ウイルス分離では，主にA549細胞やHEp-2細胞が使用されており，臨床情報などとあわせて特徴的な細胞変性効果（CPE，半島状に細胞が残る伸縮型やブドウの房状に凝集する円形型）を観察することによってウイルスを推定している。中でもA549細胞はAdに対する感受性が高いことに加えて細胞の維持や観察が容易であることから，Adの分離には有効であり，増殖したウイルスを扱い包括的な検査診断が可能であることから非常に意義深い。分離されたウイルスは，中和試験あるいは遺伝子検査法によって型別を行っている。中和試験は，地衛研でウイルスを検査・研究する者にとって最も基本的な技術の一つである。中和試験で使用する抗血清には，交差反応やbreakthroughなどの現象が知られており手技に習熟する必要があるため，各地衛研で検査技術の維持が求められている。遺伝子検査法では，国立感染症研究所（感染研）が発行している病原体検出マニュアルを参考に検査を行っており，各地衛研において目的や検査体制を考慮したPCRおよびシークエンスによりAdの同定や型別を行っている。近年，Adを血清型でなく型とする方向性が示されていることもあり，全塩基配列の決定により型を決定する取り組みがされている。したがって，Adの型は増加の一途をたどっており，地衛研における検査では中和試験だけでは対応が困難になっており，遺伝子検査法を用いて詳細にAdを型別する必要性が高まっている。

群馬県衛生環境研究所では，検体受領後，ウイルス分離をするためにA549，HEp-2，RD，VeroE6，MDCKの5種類の細胞に検体を接種し，1週間CPEの観察を行う。1週間後にCPE陰性となった検体は継代培養して，さらにウイルス分離を行い，最低でも3代目まで継代培養を行っている。分離されたウイルスは中和試験にて同定を行っていたが，2013（平成25）年度から群馬県衛生環境研究所でも遺伝子検査法も活用して型別を行っている。結果として様々な型のウイルスが同定されており，中和試験だけでは同定困難な株が増えてきている（表）。さらに，53型や54型が多くなってきているだけではなく，型別が困難であるウイルスも見つかっているため，詳細な検査による型別も求められている。Ad検査診断法の詳細については病原体診断マニュアル（地方衛生研究所全国協議会・国立感染症研究所編）あるいは成書や既報等を参照されたい。

アデノウイルスの動向と検査の重要性

近年，D種のAdである22型の近縁として53型および54型が新しい血清型として報告された[1-2]。2015，2016年にはEKCでは主に54型が多く検出されているため，新しい型のウイルスが流行していることが明らかとなりつつある（http://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/arc/gv/2016/data2016.41j.pdf）。また，PCFでは3型や2型が多く検出されていた（http://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/arc/gv/2016/data2016.40j.pdf）。このように，Adは種および血清型によって引き起こす疾患の種類と重篤度が異なることが知られているため，流行状況を正確に把握することが重要である。また，A549細胞を使用しなかった場合，54型はウイルス分離に時間がかかることや，新しい型が増えている現状もあるため地衛研での検査診断は容易ではなくなっている。さらに，2012〜2013年において東南アジア・東アジアでAd7による重症呼吸器感染症が流行した報告や[3]，55型が重症肺炎に関与していた報告[4]もあるため，海外から新たなAdが侵入することに対応できる検査体制を維持することが重要である。

地衛研におけるウイルス検査の現状

2010（平成22）年2月の地衛研業務アンケート結果では，2003〜2008（平成15〜20）年の5年間で著しい機能低下を起こしていることが明らかとなっている。実際，高度化，多様化する検査を経験年数の少ない職員が担当することが多くなってきているため，Ad検査でも技術や経験を必要とするウイルス分離を行わない

表. 群馬県衛生環境研究所におけるアデノウイルス検出状況

年度＼型	1	2	3	4	5	6	7	8	11	19	31	37	41	53	54	56	64	NT
2011(平成23)	2	8	30	1	4	-	-	7	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-
2012(平成24)	-	3	3	2	-	-	-	2	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-
2013(平成25)	-	-	4	-	-	-	1	6	-	-	-	2	-	-	-	2	-	-
2014(平成26)	-	-	19	2	1	-	-	1	1	-	-	-	-	1	-	1	-	-
2015(平成27)	-	1	2	2	-	1	-	5	-	-	-	2	3	-	11	1	-	1
2016(平成28)	1	7	1	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	11	7	2	1	3

NT: not typed

地衛研が出てきている。ウイルス分離は，ウイルスの性状変化などを知る上で必須の技術である。さらに，型別が困難であるAdは検体から直接遺伝子検査を行った場合にはいくつかの反応系で陰性となる危険性もあるため，ウイルスを分離して株を保存する重要性を再確認すべきである。現在，感染研感染症疫学センター第四室ではAd分離を支援すべく，細胞の分与なども行っているので，ウイルスを分離する意味について見直す必要がある。また，地衛研の法律上の枠組みが十分でないこともあるため，検査業務に係る予算・定員の削減，熟練技術者の減少や検査技術の高度化に技術者の技能習得が追いつかないこと等により，健康危機事例において地方公共団体が適確な検査ができるかどうかが懸念される。今後，新型や海外から輸入されるAdに対応するためにも地衛研における検査機能の維持・強化が求められている。

引用文献

1）Walsh MP, *et al.*, PLoS One 4 (6): e5635, 2009
2）Kaneko H, *et al.*, Br J Ophthalmol 95 (1): 32–36, 2011
3）Ng OT, *et al.*, Emerg Infect Dis 21 (7): 1192–1196, 2015
4）Lafolie J, *et al.*, Emerg Infect Dis 22(11): 2012–2014, 2016

群馬県衛生環境研究所
塚越博之　高橋　裕　齋藤麻理子　猿木信裕
国立感染症研究所感染症疫学センター第四室
藤本嗣人

＜特集関連情報＞

兵庫県における咽頭結膜熱患者からのウイルス検出状況，2007～2017年

咽頭結膜熱（PCF）は，発熱，咽頭炎，結膜炎を主症状とする小児の急性アデノウイルス（Ad）感染症である。Adには51種類の血清型と52型以降の遺伝型があり，A～Gの7種に分類される。PCFの流行の多くは3型によるものであるが，1型，2型や，52型以降の型も検出されている。兵庫県では，病原体サーベイランスの一環として，小児科定点医療機関で採取されたPCF患者のウイルス検査を実施している。今回，過去10年（2007年1月～2017年4月）のPCF患者からのウイルス検出状況について報告する。

2007年1月～2017年4月に小児科定点医療機関で

表．兵庫県における咽頭結膜熱患者検体からのウイルス検索結果

	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	総計
Adeno 1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Adeno 1 のみ	1	4	5	3	4	–	2	8	3	3	–	33
Adeno 1＋CA6	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	1
Adeno 1＋CB1	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	1
Adeno 1＋CB4	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	1
Adeno 1＋Rhino	–	–	–	1	–	–	1	–	–	–	–	2
Adeno 2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Adeno 2 のみ	1	4	1	3	7	7	9	7	3	4	2	48
Adeno 2＋CA4	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	1
Adeno 2＋EV71	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	1
Adeno 2＋Rhino	–	–	–	3	–	2	1	–	1	–	–	7
Adeno 3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Adeno 3 のみ	25	20	1	5	27	1	9	10	24	–	–	122
Adeno 3＋CA6	–	–	–	–	1	–	–	–	1	–	–	2
Adeno 3＋CA9	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	1
Adeno 3＋CA16	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	1
Adeno 3＋CB5	–	–	–	–	–	–	2	–	–	–	–	2
Adeno 3＋Echo11	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	1
Adeno 3＋Polio1	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	1
Adeno 3＋Rhino	1	2	1	1	3	–	1	–	–	–	–	9
Adeno 4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Adeno 4 のみ	–	2	4	–	–	–	3	1	8	–	–	18
Adeno 4＋Rhino	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	1
Adeno 5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Adeno 5 のみ	–	1	–	3	–	1	2	–	2	–	–	9
Adeno 5＋EV71	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	1
Adeno 6	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	1
Adeno 11	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Adeno 37	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	1
Adeno 54	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	1
Adeno 56	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	1
Adeno 64	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	1
CA4	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
CA6	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	1
CA10	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	1
CB1	–	–	–	2	–	–	–	–	–	–	–	2
CB3	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	1
CB5	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	1
Echo13	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Rhino	–	–	–	–	1	1	–	1	1	–	–	4
陰性	–	3	1	9	3	–	2	4	–	3	–	25*
総計	29	38	14	34	52	14	36	32	44	11	2	306

＊パラインフルエンザウイルスとヒトメタニューモウイルスがそれぞれ1検体から検出された。

CA: コクサッキーウイルスA群, CB: コクサッキーウイルスB群, Echo: エコーウイルス, EV71: エンテロウイルス71型
Polio: ポリオウイルス, Rhino: ライノウイルス

PCF患者306名から採取された咽頭ぬぐい液302検体と結膜ぬぐい液4検体についてウイルス分離および遺伝子検出を行った。ウイルス分離はA549細胞，RD-18S細胞，VeroE6細胞を用いて行い，同時に臨床検体から直接ウイルスDNA/RNAを抽出し，Ad，エンテロウイルスおよびライノウイルスの遺伝子検出を行った。269検体からAdが検出され，8検体からエンテロウイルス，4検体からライノウイルスが検出された。Ad陽性の269検体のうち33検体はエンテロウイルスまたはライノウイルスも検出され，重複感染と考えられた。25名（8.2%）のPCF患者からはこれらのウイルスは検出されなかった（前ページ表）。

過去10年でAdは3型（139名），2型（57名），1型（38名），4型（19名），5型（10名）の順に多く検出され，6型，11型，37型，54型，56型，64型はそれぞれ1名から検出された。毎年，複数の型が検出されているが，2007年，2008年，2011年，2015年は3型が，2012年は2型が多く検出された。2016年以降兵庫県では1型と2型の検出が続いている。

4名の結膜ぬぐい液のうち，Adが検出されたのは1名のみで，54型であった。37型，54型，56型，64型はD種に属し，流行性角結膜炎の原因となる。今回，37型，56型，64型は咽頭ぬぐい液から検出されていることから，今後PCFとの関連について検討する必要があると思われる。

県内では2017年はPCF患者数が例年より多く報告されており，今後の患者数や検出ウイルスの動向について注視する必要がある。

兵庫県立健康生活科学研究所
荻　美貴　高井伝仕　押部智宏　近平雅嗣
国立感染症研究所感染症疫学センター
藤本嗣人

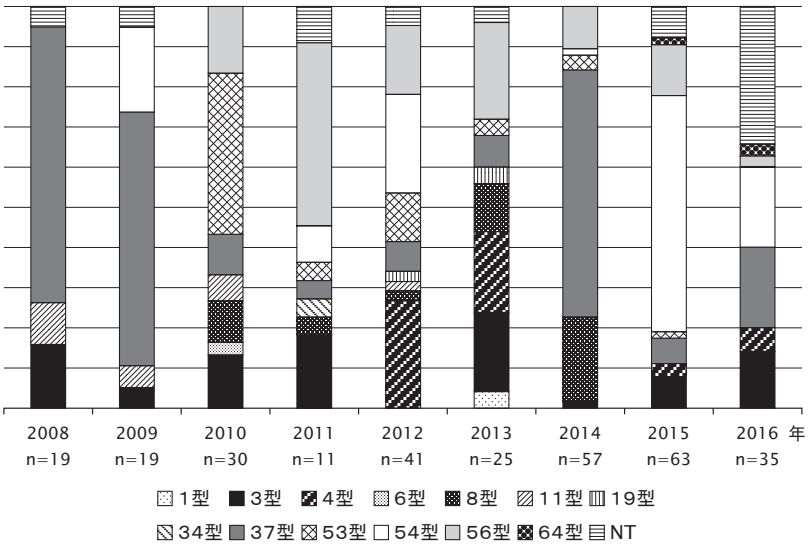


図1. 熊本県（眼科定点）で検出されたAdの型（年度別）

＜特集関連情報＞

9年間にわたる眼科定点調査で検出されたヒトアデノウイルス流行型の推移と新たに発見された流行性角結膜炎起因病原体 ── 熊本県

はじめに

眼科疾患のうち，5類感染症定点把握疾患の一つである流行性角結膜炎（以下「EKC」という）は，主にヒトアデノウイルス（以下「Ad」という）の感染による疾患である。EKCから検出されるAdは，従来D種の8型，19型，37型などが主流であったが，近年は53型，54型，および56型といったD種の新型Adが増加しており，2015年には54型の全国的な大流行がみられた[1)]。熊本県でも同様であったが，2015年11月以降，Penton領域/37型，Hexon領域/19型，Fiber領域/8型というこれまでに報告のない新たな組換えAdが複数検出された。そこで今回，2008～2016年間に眼科定点の臨床検体から検出されたAdの流行型の推移と新たな組換えAdについて報告する。

材料および方法

2008年1月～2016年12月の間に，EKCあるいは結膜炎などの臨床診断名で眼科定点から提供された結膜ぬぐい液733件を検査材料とし，病原体検出マニュアル[2)]に準じて，細胞培養法，もしくはPCR法によりAdの検査を行った。その結果，Adが検出された311件について，中和法，もしくはPCR法でPenton領域，Hexon領域，およびFiber領域の一部を増幅後，ダイレクトシークエンス法で型別した。また，得られた塩基配列をもとにNJ法による系統樹解析を行った。

検出情報と流行の年次変化

眼科の臨床検体733件中311件（42%）から，13種類の型のAdが検出された。型の内訳は，37型が80件（26%），54型が61件（20%），56型が43件（14%），3型が28件（9.0%），53型が22件（7.1%），8型が20件（6.4%），4型が20件（6.4%），11型が6件（1.9%），19型および64型が2件（0.6%），1型，6型，および34型が各1件（0.3%），型別不明（NT）が24件（7.7%）であり，4型，8型，37型，53型，および54型に流行の年次変化がみられた。4型は2012年，8型は2013年に検出率が増加した。37型は毎年検出されているが，特に2008～2009年および2014年の検出率が高かった。53型は2010年から検出され始め，この年が最も高率に検出された。54型は2015年に著しく増加し，2015年の陽性検体63件中37件（59%）を占めた（図1）。また，型別不明（NT）であった24件中11件が，新たな組換え

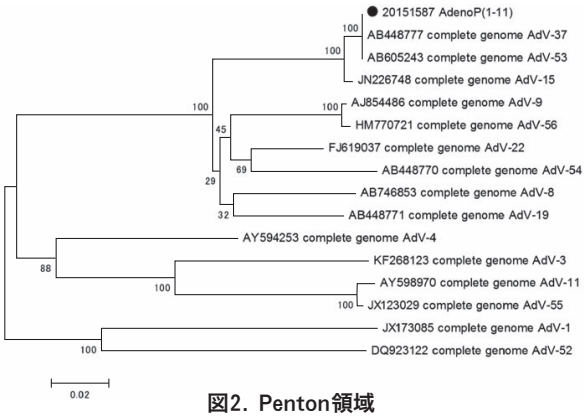


図2. Penton領域

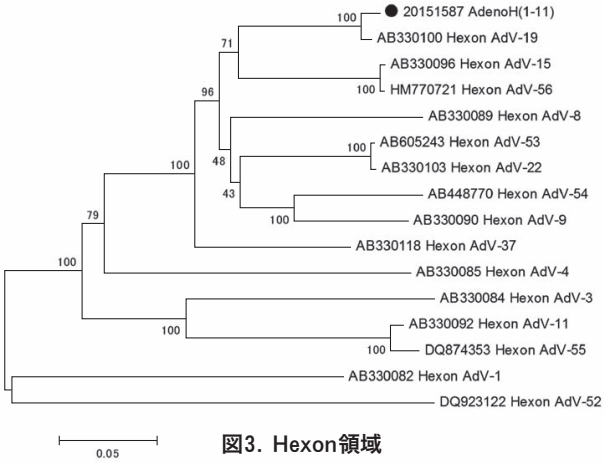


図3. Hexon領域

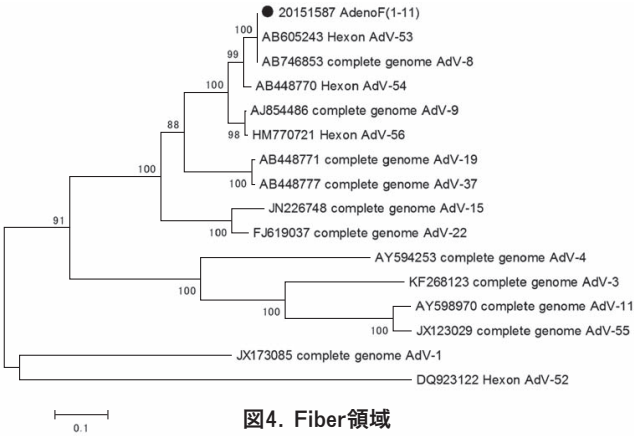


図4. Fiber領域

Adであった。

型別不明検体の系統樹解析について

新たな組換えAd 11株について，Penton，HexonおよびFiber領域の分子系統樹解析を行ったところ，すべての株が各領域で明瞭なサブクラスターを形成し，Penton領域は37型/53型，Hexon領域は19型，Fiber領域は8型/53型に分類された（図2～4）。37型，19型（64型），および8型はそれぞれEKCを引き起こす主要な型のAdであり，これらの間で組換えが起こることは十分考えられる。

今回，感染症発生動向調査の中で，この11株について1株が2015年，10株が2016年に検出されていることから，新たな組換えAdによるEKCの流行の始まりをリアルタイムで捕えることができたと考えられる。同様の株は，2017年には関東地方でも分離されており，今後，国内で流行する可能性が高いと推察される。さらには海外での流行も考えられることから，フルゲノム解析による分子遺伝学的性状の解明と継続的なサーベイランスが必須である。

参考文献

1）IASR, 流行性角結膜炎患者から分離・検出されたウイルス
https://www0.niid.go.jp/niid/idsc/iasr/Byogentai/Pdf/data41j.pdf
2）咽頭結膜熱・流行性角結膜炎検査，診断マニュアル（第3版）（国立感染症研究所感染症疫学センター平成29年3月）

熊本県保健環境科学研究所微生物科学部
橋本慎太郎　酒井　崇　原田誠也
大迫英夫
日隈眼科医院　日隈陸太郎
熊本県健康福祉部健康危機管理課
吉岡健太
熊本県県北広域本部保健福祉環境課
戸田純子
国立感染症研究所感染症疫学センター
藤本嗣人　花岡　希

＜特集関連情報＞

流入水から検出された新型アデノウイルス79型について ── 福岡県

2014年12月および2015年1月に九州北部に位置する終末処理場において採取された流入水から，新型アデノウイルス79型（以下，Ad79）が検出された[1)]ので報告する。

我々は，2014年4月～2015年3月までの期間，A549細胞を用いて流入水から複数のアデノウイルス（Ad）を分離した。すべてのAd分離株は，松島らの方法[2)]を用いてPenton base領域，Hexon loop1領域およびFiber knob領域を解析し型別した。その結果，既知の遺伝子型に分類できないAd分離株（以下，T150125株）を発見し，次世代シークエンサーを用いて塩基配列全長を決定した。決定した塩基配列（34,779塩基）はGenBank/EMBL/DDBJ databaseに登録した（HAdV-B/JPN/T150125/2015/79 strain，アクセッション番号：LC177352）。T150125株のGC％は49.0％であり，B2種に分類された。そこで，既知のB2種であるAd11, 14, 34, 35, 55と相同性を比較した結果，それぞれ98.3%, 97.5%, 97.8%, 97.3%, 97.2%であった。次に，組換え解析を行った結果，組換え部位は19,831塩基付近（99%CI: 19,586-20,901）と推定され，T150125株はAd34（1-19,831）とAd11（19,831-34,779）の組換え体であることが示唆

された（図示せず）。さらに，他のB種の参照株配列を用いて系統樹解析を行った結果，全長解析では他の遺伝子型と異なるクラスタを形成した（図示せず）。個々の遺伝子領域では，Penton base 領域および Hexon 領域は Ad34, Fiber 領域はAd11と同じクラスタに分類された（図）。

Penton base 領域は系統樹解析では Ad34 に分類されたが，相同性に基づく分類から P11 とした。以上の結果から，T150125 株は P11/H34/F11 の組み合わせを持つ B2 種の新変異株であることが示唆された。2016年12月，T150125株は Human Adenovirus Working Group (HAWG)[3] により Ad79 型と認定された。BLAST 検索を行った結果，韓国で検出された IC763 株と最も相同性が高く 99.9％一致（34,779塩基中19塩基の違い）であった。このことは，Ad79 が日本だけでなく他国でも流行していることを示唆している。

Ad は血清型別に基づく 51 種類と，遺伝子配列に基づき分類される52型以降の遺伝型を合わせて82種の遺伝型と A～G の 7 種に分類される（2017年 4 月時点）。2007年以降，新型 Ad は全塩基配列の決定によりなされるようになった。3 つの主要な抗原タンパクである Penton，Hexon および Fiber の組み合わせに基づいて報告される新型組換え Ad には新たな型番がつけられる。しかし GenBank で得られる最新の型番号が既にオープンにならない形でサブミットされていることがある。我々も当初は T150125 株を 72 型候補株として投稿したが，HAWG[3] からのコメントにより 79 型とすることとなった。新型組換え Ad を報告する場合は，日本および他国からの型番号の重複した提案による混乱を避けるためアデノウイルスレファレンスセンターと事前に相談することが推奨される。

Ad79 が分類される B2 種は出血性膀胱炎や急性呼吸器疾患の原因となることが知られている。Ad79 による感染症は未報告であるが，他の B2 種と同様であることが予想される。また，Ad79 は Ad11 と同様，出血性膀胱炎患者由来の尿や血液などの臨床検体から検出されると考えられる。感染症発生動向調査事業における Ad サーベイランスの対象疾病は咽頭結膜熱，流行性角結膜炎，感染性胃腸炎であるため，出血性膀胱炎，肺炎などに関与する Ad を調査することは困難である。一方，今回の流入水を用いた調査は臨床症状との関連を評価できない反面，臨床検体が十分に収集されにくい，あるいは不顕性感染を引き起こす Ad を検出できる調査法として有用である。今後，臨床現場におけるサーベイランスの強化により，Ad79 の病原性や疫学的性状が明らかになることが望まれる。

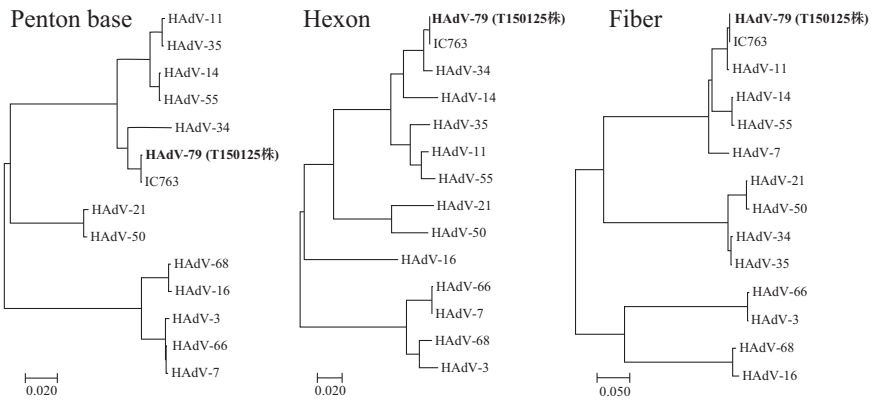


図. Ad79（T150125株）の系統樹解析

謝辞：本研究は大同生命厚生事業団の地域保健福祉研究助成を受けて行われました。本報告を行うにあたり，試料採取および情報提供にご協力いただいた関係機関の諸先生方および関係各位に深謝いたします。

参考文献

1）Yoshitomi H, *et al.*, J Med Virol 2016, doi:10.1002/jmv.24749
2）Matsushima Y, *et al.*, Jpn J Infect Dis 67: 495-502, 2014
3）Human Adenovirus Working Group http://hadvwg.gmu.edu/

福岡県保健環境研究所
吉冨秀亮　小林孝行　中村麻子　芦塚由紀
世良暢之　梶原淳睦
北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
Gabriel Gonzalez
国立感染症研究所　花岡　希　藤本嗣人

＜特集関連情報＞

アデノウイルスによる肺炎が疑われたマイコプラズマ肺炎の１例

症例：3 歳　男児
主訴：発熱・嘔吐
既往歴・家族歴：特記事項なし
現病歴

2017年 1 月 X－12日に左眼球結膜充血あり，近医眼科受診，アデノウイルス（Ad）による結膜炎の疑いと診断された。X－9 日より発熱・咳嗽出現したため近医内科受診。咽頭での Ad 迅速検査陽性，インフルエンザ迅速検査陰性であった。X－1 日に嘔吐頻回となり，前医再診，胸部レントゲンおよび血液検査所見からウイルス性肺炎と診断された。X 日に全身状態不良のため当科紹介受診，入院となった。

入院時現症

vital sign は体温：39.9 ℃，SpO_2：97 %，心拍数：144回/分。努力呼吸は認めず，胸部聴診にて両側下肺野に湿性ラ音を聴取した。左顎下および後頚部に径

1cm未満のリンパ節を蝕知した。咽頭発赤は軽度で扁桃腫大なし，白苔付着なし。眼球結膜充血なし。

入院時検査

血液検査では白血球7,100/μL，CRP 2.76 mg/dL，肝腎機能に異常なし，Na 131 mEq/Lと低Na血症あり，LDH 503 IU/L，フェリチン179.50 ng/mL，マイコプラズマ（MP）抗体価＜40倍であった。尿検査は異常なし。インフルエンザ（IMMUNO AG FluAB®）・MP（プロラストMyco®）・Ad（クイックチェイサーAdeno®）・RSウイルス（クイックチェイサーRSV®）・ヒトメタニューモウイルス（チェックhMPV®）についての迅速検査はすべて陰性であった。血液・鼻汁培養検査では有意な菌は検出されなかった。胸部レントゲンでは両側肺門部および右下肺野に浸潤影を認めた。

入院経過

図に経過を示す。臨床症状，理学所見，胸部レントゲンでの肺炎像から肺炎と診断した。入院時点で発症10日目であったが，血液検査からは細菌感染は否定的であった。各種ウイルス迅速検査は陰性，この時点でMP抗原迅速検査も陰性であったため，前医でのAd迅速検査陽性を有意なものと考え，抗生剤は使用せず，呼吸障害に対する定型的な対症療法および輸液のみで経過を見た。その後も発熱・呼吸障害が遷延し，入院3日目の胸部レントゲンで浸潤影の明らかな増悪はなかったが右下肺野に胸水貯留を認め，血液検査で白血球7,000/μL，CRP 3.07 mg/dL，AST 284 IU/L，ALT 165 IU/L，Na 131 mEq/L，LDH 1,058 IU/L，フェリチン701.30 ng/mL，MP抗体価160倍（入院7日目では1,280倍）と，高サイトカイン血症を示唆する所見を得た。同日よりアジスロマイシン（AZM）10mg/kg 3日間内服，メチルプレドニゾロン（mPSL）1mg/kg・6時間ごと静脈内投与を開始したところ，速やかに解熱が得られ，呼吸状態も徐々に改善傾向となり，入院11日目に軽快退院となった。

ウイルス同定検査

入院3日目（発症12日目）に兵庫県立健康生活科学研究所健康科学研究センター（感染症部）に咽頭ぬぐい液による検体を提出した。センターでは同検体からウイルスDNAを抽出し，Adのヘキソン C4領域を増幅するPCR法を実施し，Ad DNA（554bp）を検出した。ダイレクトシークエンス法により，ペントン領域，ヘキソンのループ1領域，ファイバー領域の塩基配列を決定した結果，すべての領域においてAd54（accession no. AB448770[1]）と100％一致していたため，Ad54と同定した。ウイルス分離のため，咽頭ぬぐい液をA549細胞とRD-18S細胞に接種し3代継代したが，CPEは観察されなかった。

考　察

小児領域において，臨床上経験することが多い肺炎の起因病原体はRSウイルス，MP，インフルエンザ桿菌，肺炎球菌などである[2]。近年ではHibワクチンや肺炎球菌ワクチンが浸透したためか細菌性肺炎は稀となり，代わって迅速検査で診断が可能となったこともありヒトメタニューモウイルスによる肺炎がしばしばみかけられるようになってきた。今回の症例では発症10日目での検査で上記病原体は検出されず，周囲の流行状況および前医でのAd迅速検査陽性の結果からAdによる肺炎を疑った。Adは感染局所での症状で終わることが多く，種によりその特異性が高い[3]。通常，Adによる肺炎で多いものは3型であるが，重症度が高いのは7型とされている。7型は1995年から分離が報告されるようになっており，重症肺炎からの死亡例も報告されている[4,5]。今回もAd迅速検査陽性，重症肺炎，発症10日目でもMP抗体価上昇なしとのことでAd7による肺炎を疑いAdの精査を実施したが，発症12日目にしてMP抗体価上昇あり，最終的にはMP肺炎の診断に至った。本症例で疑問が残るのは，通常結膜炎をきたすとされているAd54が咽頭ぬぐい液から検出されたことである。結膜炎症状をきたしたAd54が咽頭粘膜でも検出されただけなのか，今回の呼吸器感染症状にも関与していたのかの判断は，今後他症例での報告を待って検討したい。

参考文献

1）Kaneko H, *et al.*, J Gen Virol 90: 1471-1476, 2009
2）岡部信彦ら，小児感染症学: 55-57, 2011
3）藤本嗣人，日本臨牀 領域別症候群シリーズNo.24: 373-376, 2013
4）IASR 17: 99-100, 1996
5）西村　章, IASR 19: 155-156, 1998

公立豊岡病院組合立豊岡病院小児科
藤林洋美　榎本真紀子　港　敏則

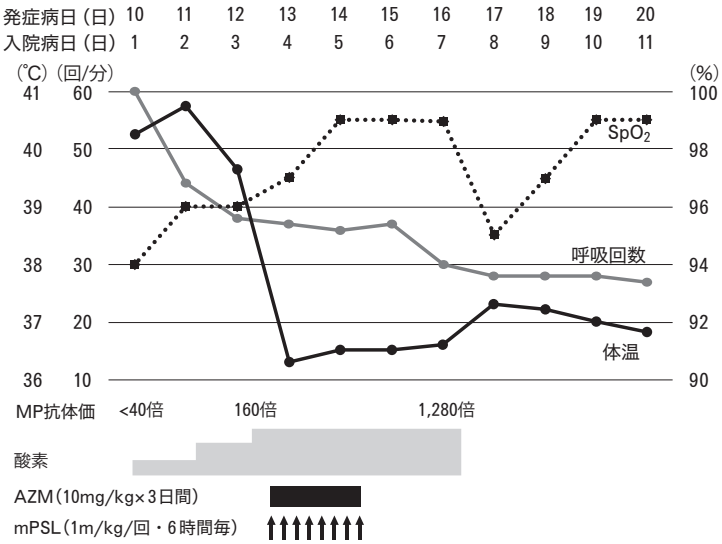


図. 経過表

兵庫県立健康生活科学研究所
健康科学研究センター感染症部
荻　美貴　近平雅嗣

＜特集関連情報＞

新型アデノウイルス57型の日本における発見と過去10年間の分離株の後方視的調査 ── 島根県

当所におけるアデノウイルス（Ad）の検出は，A549, FL, HEp-2細胞などを用いてウイルス分離培養を行い，その後の型同定については中和試験を主体に行っている。また，中和試験において同定不能である場合には遺伝子検査を実施している。

2014年，島根県松江市においてアデノウイルス感染症（気管支炎）と診断された患者からヒトアデノウイルス57型（Ad57）が分離された。この株（sp474-14）はAd6中和抗血清でCPEが抑えられたが完全に中和することはできなかったため，ペントン，ヘキソン，ファイバーの全塩基配列からAd57（P1H57F6）と決定された[1)]。

Ad57（strain16700, accession no.HQ003817）はWHO Polio Eradication Initiativeの中で，アゼルバイジャンの健康児の便から分離され，このほか，ロシア・中国でも分離されている[2-4)]。Ad57はC種に属し，特異的なヘキソンループ2配列とAd6類似のファイバーをもつ組換えウイルスである（P1H57F6）。また抗血清を用いた中和試験では，Ad6中和抗血清に対して交差反応を示すことが報告されている[3)]。

Sp474-14も同様の傾向が認められたことから，これまで当所で分離されAd6と同定された分離株にAd57が混在している可能性が考えられた[1)]。

このことから，2005～2014年の10年間に，分離後，中和試験によってAd6と同定された株の再検査を行った。さらに，Ad57のAd6中和抗血清に対する反応性を調べるため，定量的中和試験を行ったのでこれを報告する。

2005～2014年の10年間で，6,476検体がAd分離を目的として細胞に接種されていた。このうちAd陽性であったものが，352（5.4%）であった。またこのうちC種（Ad1, 2, 5, 6, 57）に属するものは，225（64%）であった。その内訳は，Ad1（n=70），Ad2（n=90），Ad5（n=37），Ad6（n=27）である。中和試験においてAd6と同定されたものについて，遺伝子検査を行ったところ，2005年に1株（sp57-05），2007年に1株（sp272-07）がAd57と同定された。そこで，この2株についてもペントン，ヘキソン，ファイバー3領域の全塩基配列を決定した。

その結果，sp57-05とsp272-07の配列は3領域で完全に一致した。ヘキソン領域については3株の配列は完全に一致した。ペントン領域ではsp474-14とその他の株（sp57-05, sp272-07）の間に1塩基の差があったが，アミノ酸配列の変化はなかった。ファイバー領域でも同じくsp474-14とその他の株（sp57-05, sp272-07）の間に1塩基の差があり，これはアミノ酸配列の置換を伴っていた。

一方，この3株が分離された患者の共通の症状として39℃を超える高熱が認められた。また，2例（sp474-14, sp272-07）は下気道炎などの呼吸器症状を伴っていた。

アデノウイルス種と症状には関連があるとされており，そのうちC種は呼吸器症状と関連があると報告されているが，Ad57の特異的な症状は認められなかった。

次に，Ad57に対する交差反応を試験するため，Ad1～6中和抗血清（デンカ生研）を用いて定量的中和試験を実施した。

分離されたAd57および2010年に当所で分離され純化したAd1～6を各型1株ずつ用いた。

Ad1～5の中和抗血清ではAd57に対して中和反応は認められなかった。しかしAd6中和抗血清では，抗体価はホモ価に比べて32～64倍低いものの，中和活性が認められた（表）。この結果からも，中和試験でAd57をAd6と誤判定する可能性があることが示された。Ad57とAd6の鑑別にはAd57に特異的なループ2領域の遺伝子配列を決定することが重要であると考えられた。

我々の報告の後，大阪府で2005年に分離され，判定不能とされていたアデノウイルスがAd57であったことが報告された[5)]。すなわち今回の結果と合わせ，すでに2005年には日本国内にAd57が侵淫していたことがわかった。

当所ではこれまでに，3株のAd57が検出され，分離年は10年の期間にわたったが，ペントン，ヘキソン，ファイバーの3領域についてはほとんど変化が認められなかった。偶然に似た塩基配列をもつ株が検出されたのか，もともと遺伝的多様性が少ないのか，さらなる検討が必要である。また，Ad57の疫学的な知

表．島根県において検出された57型に対する市販抗血清の中和抗体価

ウイルス株	中和抗体価					
	1型抗血清	2型抗血清	3型抗血清	4型抗血清	5型抗血清	6型抗血清
sp474-14	＜1	＜1	＜1	＜1	＜1	1:16
sp57-05	＜1	＜1	＜1	＜1	＜1	1:32
sp272-07	＜1	＜1	＜1	＜1	＜1	1:32
1～6型のホモウイルス株	1:1,024	1:1,024	1:2,048	1:2,048	1:256	1:1,024

見も少なく，3株中2株は下気道炎を発症しており，通常のC種より重症例が多い可能性も示唆された。さらなるAd57症例の蓄積が公衆衛生学上重要と考える。

参考文献
1）辰己智香ら, IASR 35: 222-223, 2014
2）Michael PW, *et al.*, J Clin Microbio l49: 3482-3490, 2011
3）Alexander NL, *et al.*, J Clin Microbio l89: 380-388, 2008
4）Wang Y, *et al.*, PLoS One 8: e53614, 2013
5）森川佐依子ら, IASR 35: 278, 2014

島根県保健環境科学研究所
辰己智香　大城　等
島根県食肉衛生検査所　三田哲朗
島根県薬事衛生課　和田美枝子
松江赤十字病院小児科　樋口　強
国立感染症研究所感染症疫学センター
花岡　希　藤本嗣人

＜特集関連情報＞

福岡大学病院で経験したアデノウイルス8型および54型の流行

はじめに

流行性角結膜炎（EKC）は，ヒトアデノウイルス（Ad）8，19（64），37型などのD種や，B種により発症することが知られているが，臨床症状が強いことに加え，しばしば院内感染の原因になり苦慮することがある。また近年では53，54および56型などの2007年以降に遺伝型として報告されたAdによるEKCが国内で流行している。そこで我々は近年当科で流行したEKC患者からアデノウイルスを検出・型別し，検出された患者の臨床症状について検討した。

対象と方法

2014年1月1日～2015年12月31日までに福岡大学病院眼科でAdイムノクロマト法（IC），臨床症状からEKCと診断された患者から角結膜ぬぐい液が確保できた検体について型別した。

臨床症状については診療録をもとに後ろ向きに検討した。検体はHigh Pure Viral Nucleic Acid Kit（Roche）によりDNAを抽出し，咽頭結膜熱・流行性角結膜炎検査，診断マニュアル（第3版）（国立感染症研究所）に基づきリアルタイムPCR法でAdのゲノムコピー数を測定した。また併せてループ1領域を増幅するnested-PCR[1]を実施し，その塩基配列をダイレクトシークエンス法により決定し，BLAST解析および系統樹解析により型別した。

結果と考察

症例は13例14検体で詳細は表に示す。平均年齢42.0歳で，2014年5例はすべてアデノウイルス8型（Ad8），2015年のうち5例はアデノウイルス54型（Ad54）であった。Ad8による院内感染が発生したことが推定され，2例で発症2週間以内に入院歴，2例で2週間以内に外来受診歴があり，残り1例は入院中にEKCを発症した患者の家族だった。急性期の臨床症状はAd8，Ad54ともに非常に強く，特にAd54は強い眼痛を訴える症例が含まれた。両眼発症，多発性角膜上皮下混濁はAd8，Ad54とも同程度認めた。ICは陰性でPCR陽性は14例中2例認め，どちらも検体採取から検査まで5日以上経過していた。IC陽性でPCR陰性は3例認め，すべて2015年の症例だった。Ad8の5検体すべてのループ1領域の塩基配列は同じであり，この配列はドイツで2005年（アクセッション番号KT862548.1），2006年（KT862546.1），2014年（KT862547.1，KT862549.1）に流行した株[2]と，2012年にアメリカで流行した株（KT340070.1，340071.1，340055.1）と100％一致した。また，Ad54の5検体すべてのループ1領域の配列は相

表．アデノウイルス検出患者一覧

症例	年齢（歳）	採取日付	発症から採取まで日数	Adイムノクロマト法	型	発症眼	経路	角膜混濁	検体種別	リアルタイムコピー数（/mL）
1	52	2014/2/3	4	＋	8	両	院内	あり	ウイルス保存液	1.14×10^7
2	82	2014/2/4	1	＋	8	片	院内	なし	ウイルス保存液	2.19×10^8
3	13	2014/2/7	不明	＋	8	片	院内	あり	ウイルス保存液	3.24×10^7
4	60	2014/2/17	1	＋	8	両	院内→家族	なし	ウイルス保存液	6.54×10^7
5	89	2014/2/18	不明	＋	8	片	院内	なし	ウイルス保存液	1.16×10^7
6	37	2015/4/13	0	＋	－	片	なし	なし	イムノクロマト法残液	検出なし
7	不明	2015/7/17	不明	＋	54	不明	不明	不明	イムノクロマト法残液	7.71×10^8
8	27	2015/8/10	0	＋	－	両	不明	不明	イムノクロマト法残液	検出なし
9左	36	2015/8/17	1	＋	54	両	家族	あり	イムノクロマト法残液	5.39×10^8
9右	36	2015/8/17	7	－	54	両	家族	なし	イムノクロマト法残液	7.55×10^7
10	71	2015/9/29	4	＋	54	両	なし	なし	イムノクロマト法残液	1.19×10^9
11	1	2015/10/26	0	＋	54	不明	不明	不明	イムノクロマト法残液	1.17×10^8
12	0	2015/11/10	0	＋	－	片	なし	なし	イムノクロマト法残液	検出なし

同であり，2000年に神戸から報告された株（AB333801.2）と100％配列が一致した。

Ad8は感染力も，臨床症状も非常に強いことが知られており（日本眼科学会：ウイルス性結膜炎ガイドライン），国内外で大流行し，院内感染の原因として現在まで多数報告されている。しかし国内での検出は，1982～1996年と1997～2007年を比較して後者で有意に低く[3]，国内でのAd8に関する論文報告は我々が調べたところ2012年以降はみられない。一方，海外ではAd8の流行は報告されており[4,5]，主要なEKCの起因病原体である。今回の症例でもドイツ株，アメリカ株と一部塩基配列が一致しており，全塩基配列を決定して外国株と比較をする予定である。

またAd54は近年国内で大規模に流行している型で，既報では多発性角膜上皮下混濁を生じる頻度が高く[6]，角膜病変が遷延化する症例や細菌重複感染が重症化する症例もあったと報告されている[7]。2015年の全国サーベイランスではAd54が最も多く検出され，当科の流行は全国流行時の感染コントロールが極めて難しいことを示す。今回Ad8とAd54では臨床症状には大きな違いはなく，どちらも強い角結膜炎症状を生じ，その臨床症状や感染力の強さを考えると，院内感染や大規模感染の大きな危険因子となり得るため，型別判定と感染予防が重要であると考える。眼科領域におけるAdに対する抗ウイルス薬の開発導入が待たれる。

参考文献

1）Okada M, *et al.*, Arch Virol 152: 1-9, 2007
2）Hage E, *et al.*, Sci Rep 1-9, 2017
3）Fujimoto T, *et al.*, Jpn J Infect Dis, 65: 260-263, 2012
4）MMWR, 65(14): 382-383, 2016
5）Gopalkrishna V, *et al.*, J Med Virol 88(12): 2100-2105, 2016
6）Akiyoshi K, *et al.*, Jpn J Infect Dis 65: 260-263, 2012
7）内尾英一, 日本の眼科 87: 730-734, 2016

福岡大学医学部眼科学教室
川村朋子　佐伯有祐　内尾英一
国立感染症研究所感染症疫学センター
藤本嗣人　花岡　希　小長谷昌未

＜特集関連情報＞

アデノウイルス性尿道炎について

性感染症は性行動が多様化している現代社会において世界的に問題となっている疾患であり，特に男子尿道炎は最も患者数の多い性感染症の一つである[1]。これまで，case-control studyを含む大規模解析等によって，尿道炎に関連する微生物が報告されている[2-4]。最も患者数の多い病原体は，淋菌：*Neisseria gonorrhoeae*やクラミジア：*Chlamydia trachomatis*であり，およそ全体の6～7割を占める。その他は，非クラミジア性非淋菌性尿道炎（NCNGU: non-chlamydial non-gonococcal urethritis）として知られ，*Mycoplasma genitalium*, *Neisseria meningitidis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus influenzae*, Herpes simplex virus, *Streptococcus pneumoniae*, *Trichomonas vaginalis*等の様々な微生物の関与が指摘されるが，まだ不明な点も多い。近年，いくつかの疫学的な調査解析によってヒトアデノウイルス：Human mastadenovirus（Ad）による尿道炎が報告され着目されている[2-9]。Adによる尿道炎の病原性や病態の詳細は不明な点が多いが，現在までにわかっている点について報告する。

Adは1953年に扁桃（adenoid）から分離され同定されたDNAウイルスであり，family nameの語源にもなっている。発見当初は，新しいウイルスとして注目され，様々な器官から多くの種類のAdが分離同定された。泌尿器関連Adとしては，1968年には小児出血性膀胱炎の原因ウイルスとしてB種-11型[10]が，1977年にはD種-19型[11]，1981年にはD種-37型が尿道炎や子

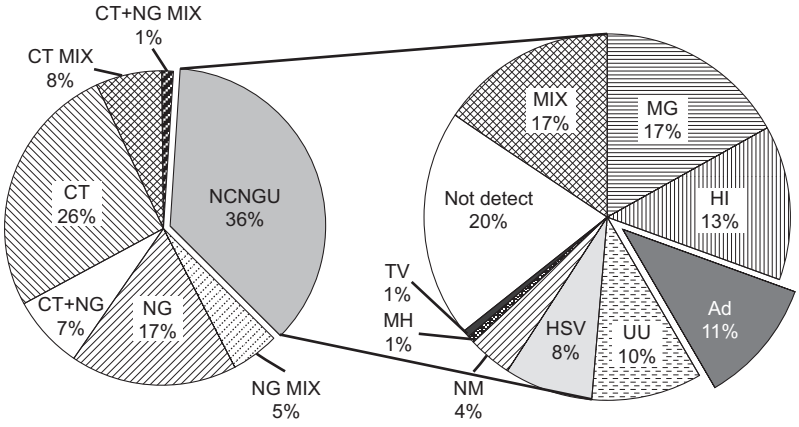


図. 尿道炎400症例における病原微生物同定割合（Ito, *et al.*, Int J Url 2016: Feb 4参照）
左円は全尿道炎患者における淋菌性尿道炎、クラミジア性尿道炎、非クラミジア性非淋菌性尿道炎（NCNGU）の割合を示した。NG: *Neisseria gonorrhoeae*、CT: *Chlamydia trachomatis*、MG: *Mycoplasma genitalium*、HI: *Haemophilus influenzae*、UU: *Ureaplasma urealyticum*、HSV: Herpes simplex virus、NM: *Neisseria meningitidis*、TV: *Trichomonas vaginalis*、Ad: Human mastadenovirusである。MIXは混合感染を示す。右円は、NCNGUにおける各種微生物検出割合を示した。**Adは全体ではNG, CT, MG, HIに次ぐ5番目の尿道炎関連微生物である。**

表. アデノウイルス性尿道炎の臨床的特徴

	淋菌性尿道炎	非淋菌性尿道炎	
		クラミジア性尿道炎	**アデノウイルス陽性 非クラミジア性非淋菌性尿道炎**
病原体	*Neisseria gonorrhoeae*	*Chlamydia trachomatis*	Human mastadenovirus
潜伏期間	2 ～7 日	1 ～3 週	**10日程度**
発症状況	急激	ゆっくり	**ゆっくり**
排尿痛	強い	無し、もしくは弱い	**強い**
尿道口炎	/	43%	**90%**
尿道分泌物 *量	黄色、膿状 *中量～多量	透明、漿液性 *少量～中量	**透明 *無し～少量**
結膜炎	＜1%	＜10%	**40%**
尿道分泌物中単核球（≧20%）	無	まれ	**ほぼみられる**

あいクリニック伊藤晋先生らとの共同研究結果、Ito., *et al*., Int J Url 2016: Feb 4, 性感染症 診断・治療 ガイドライン2016参照

宮頸管炎の原因ウイルスとして報告されている[12]。しかしながら，Adの研究の中心が，発癌性の研究へと移行し，さらには，遺伝子ベクターへの研究へと進展していくにつれ，1984年のHarnett GBらによる男子尿道炎へのAdの関連の指摘[5]以降，Adの泌尿器への病原性に関する研究はほとんど進んでこなかった。1990年代にはHIV患者関連のAdが数多く報告されたが，病原性の解明には至らなかった。2002年Bradshawらのグループによる尿道炎に関連するAdの報告[6]と，同グループによる2006年の大規模な男子尿道炎患者における原因微生物探索（case-control study）によって，初めて尿道炎患者におけるAd検出率の有意性が証明された[4]。その後，いくつかのグループから尿道炎とAdに関する報告が行われ，すべてにおいてAdが尿道炎関連微生物であることが示されている[2,3]。また，MSM（men who have sex with men）におけるAd尿道炎についても検討されており，これまでの報告と差が無いことも報告されている[8]。2012年には，わが国においてもAd D種-56型による男子尿道炎症例も報告された[7]。我々も2016年に尿道炎患者約400名における網羅的な病原体探索を行い報告した[2]。同報告を元にした尿道炎患者における微生物検出割合を前ページ図に示した。またこれまでの報告等を元に，Ad尿道炎の特徴を表にまとめた。

尿道炎におけるAd検出割合は，検査した尿道炎患者中およそ2～6.6%であることが報告されている[2-4,8]。表よりAd尿道炎の症状は，尿道分泌物は無い場合が多くあっても透明で漿液性である。外尿道口周囲に発赤を認める場合が多く，強い排尿痛を有するが，1～2週間で快方する。また，結膜炎症状を有する症例が多い。予後は良好だが，症状消失後のAdの尿中への排出が確認されており，感染拡大に注意が必要である。

これまでの報告では，尿道炎患者の尿から検出されたAdは主にD種であり，流行性角結膜炎関連Adとの関連が指摘されている[6-9]。B種-11型も尿道炎との関連が指摘されているが，主には出血性膀胱炎との関連が指摘され，腎臓移植患者や，移植患者における，日和見感染Adとして注目されている[13]。

これまでの報告から，推定されるAd尿道炎の感染パターンは大きく分けて以下の3パターンであると推測される。①咽頭を介した感染（oral sex）：パートナー（男女）のAd感染咽頭から尿道上皮への感染，またはその逆。②膣や子宮頸部を介した感染（genital sex）：Ad感染子宮頸部から男性器尿道上皮への感染，またはその逆。③眼を介した感染：パートナーのAd感染眼から，手指等を介した尿道上皮への感染。または，自分自身のAd感染眼から自分自身の手指を介した感染。またはその逆。が考えられている。

尿道炎と関連するAdの型と病態等はいまだ不明な点が多く，さらなる研究が求められている。

参考文献

1）Bachmann LH, *et al*., Clin Infect Dis 61: S763-S769, 2015
2）Ito S, *et al*., Int J Urol 23: 325-331, 2016
3）Frølund M, *et al*., Acta Derm Venereol 96: 689-694, 2016
4）Bradshaw CS, *et al*., J Infect Dis 193: 336-345, 2006
5）Harnett GB, *et al*., Med J Aust 141: 337-338, 1984
6）Bradshaw CS, *et al*., Sex Transm Infect 78: 445-447, 2002
7）Hiroi S, *et al*., Jpn J Infect Dis 65: 273-274, 2012
8）Samaraweera GR, *et al*., Sex Transm Infect 92: 172-174, 2016
9）Liddle OL, *et al*., Sex Transm Infect 91: 87-90, 2015
10）Numazaki Y, *et al*., N Engl J Med 278: 700-704, 1968
11）Laverty CR, *et al*., Acta Cytol 21: 114-117, 1977
12）De Jong JC, *et al*., J Med Virol 7: 105-118, 1981
13）Mellon G, *et al*., J Clin Virol 78: 53-56, 2016

国立感染症研究所感染症疫学センター
花岡　希　藤本嗣人
あいクリニック　伊藤　晋
岐阜大学大学院医学系研究科
泌尿器科学分野　出口　隆　安田　満

＜特集関連情報＞

造血幹細胞移植における致死的病原体としてのAdenovirus

緒　言

造血幹細胞移植は白血病などの造血器悪性疾患に対する最終的な治療手段である。近年では骨髄不全，免疫不全，自己免疫疾患などにも適応が拡大し，移植前処置の軽減により比較的高齢者患者にも施行可能となったことや，臍帯血，HLA不一致ドナーを代替ドナーとして用いることなど移植技術の進歩により，現在本邦では年間約5,000人の患者が造血幹細胞移植を受けており，移植施行件数は年々増加傾向にある。一方，造血幹細胞移植において患者予後を左右する重要な問題は原病の再発と移植関連疾患である。移植関連疾患における感染症は移植片対宿主病とともに死亡につながる危険な合併症である。一部の感染症に対しては新規薬剤やモニタリング法が開発され，克服されつつあるが，造血幹細胞移植におけるアデノウイルス（Ad）感染症に対しては現在十分な対策が構築されていない。本稿では造血幹細胞移植におけるAd感染について概説する。

造血幹細胞移植とアデノウイルス感染

好発時期は造血幹細胞生着後から移植後100日の間，すなわちドナー由来造血幹細胞の造血が始まり，好中球数の回復は来したもののリンパ球機能の回復していない時期である。感染経路は主として既感染患者の免疫不全状態が引き起こす再活性化であるが，水平感染も起こるため移植病棟では集団発生の報告がある。

Adには50以上の血清型の存在が報告されているが，移植後感染症としてはsubspecies B2の11型が本邦において特に高頻度である。発症型式は出血性膀胱炎としてあらわれることが多く，他に肺炎や腎炎等として認められることもある。

感染率，発症率は報告によりさまざまである。これには検査法の違いや対象とする患者背景の違いが大きく関与している。また近年，検査法の進歩により，より鋭敏かつ頻回に観察できるようになっている一方で，臍帯血移植などAd感染高リスク移植が頻繁に行われるようになっている。

1985年の米国からの報告では1,051件の骨髄移植患者の51例にAdがウイルス分離され5例が死亡，原因は肺炎4例，腎障害1例であった。この当時の研究では，診断のため尿，咽頭，直腸よりウイルス分離検査が行われている[1]。一方，近年になるとPCR法，イムノクロマト法やEIA法が用いられるようになっている。2012年の本邦で行われた同種造血幹細胞移植におけるウイルス性出血性膀胱炎についての研究では，266例のうち15.8％でウイルス性出血性膀胱炎が発症，原因ウイルスとしてAdは9.8％，BKウイルスは6.0％であったと報告されている[2]。2016年のドイツからの造血幹細胞移植後Ad感染患者の頻度や予後についての報告では，成人399人について検討されており，Ad感染は10.5％に認め，無症候患者は4.5％，局所感染症状を有する患者は4.5％，播種性感染症状を有する患者は1.5％であった。治療にかかわらずAd感染有症状患者の予後は無症候Ad感染患者より有意差をもって悪かった[3]。また，これまで小児患者，移植ソースのT細胞除去やHLA不一致移植，臍帯血移植，移植片対宿主病の合併がAd感染症発症のリスク因子であると報告されている。

治　療

感染症治療には早期発見，有効な治療介入が重要であるが，本邦では造血幹細胞移植後，Ad感染に有用な検出検査，抗ウイルス剤は保険収載されていない。海外での第一選択薬はCidofovirであるが未承認薬であるため，本邦の造血幹細胞を専門としている多くの施設では個々で輸入し，臨床研究として使用している。現在，Cidofovirの移植後Ad感染に対する適用法・用量に関するエビデンスは存在しない。薬剤添付文書では5mg/kg週1回が標準投与法であるが，腎毒性が強い薬剤であるため，既報では1mg/kgを週3回投与されていることが多い。

また，発症原因が移植後免疫不全であるため，当科ではCidofovir投与とドナーのリンパ球を輸注することにより患者免疫力を強化する治療を行っており，播種性Ad感染患者4例がこの方法により救命できたと報告した[4]。

結　語

造血幹細胞移植後Ad感染症は致死的合併症であり，現在Ad感染高リスク造血幹細胞移植を行う患者は増加傾向にある。しかし，Ad感染に対し，有効な検査法や治療法が構築されておらず早急な対策が必要と考える。

参考文献

1）Shields AF, *et al.*, N Engl J Med 312(9): 529-533, 1985
2）Mori Y, *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant, 18: 458-465, 2012
3）Hubmann M, *et al.*, J Clin Virol 82: 33-40, 2016
4）Taniguchi K, *et al.*, Ann Hematol 91 (8): 1305-1312, 2012

兵庫医科大学血液内科　岡田昌也

＜国内情報＞

旅行中に発症し，原因食品を同定し得なかったボツリヌス症の1例

2016年，奈良県で食餌性と考えられたボツリヌス症が発生したためその概要を報告する。

症例：60代　男性

臨床経過：前日夜間に他府県から電車移動，ホテル

に宿泊中であった。嘔気や腹部膨満感などの消化器症状の後，複視・嗄声の症状が出現し救急搬送要請した。大動脈弁の人工弁への置換術を施行後であり，脳卒中の可能性を考慮して頭部画像（CT・MRI）検査を行ったが異常は認められなかった。その後，外眼筋麻痺・呼吸困難・四肢麻痺が出現悪化，さらに急性に心不全の状態に至ったため，入院２日目より人工呼吸管理を開始した。一般血液検査・髄液検査では異常を認めず，神経伝導検査では複数の末梢神経で単発刺激による複合筋活動電位振幅が正常値をはるかに下回り，反復刺激を行っても増大現象を認めなかったことから，重度のボツリヌス症が疑われた。このため，入院７日目にボツリヌスウマ抗毒素（A 型，B 型，E 型，F 型）が投与されたが，すでに全身の弛緩性麻痺に至っていた。人工呼吸器を離脱するのに５カ月，歩行器を用いて歩行練習ができるまでに６カ月を要し，発症後８カ月を経過した現在もリハビリテーションを継続している。

細菌学的検査：血清中および糞便中のボツリヌス毒素検出，および，分離菌株の毒素産生性の検討は，マウス試験により行った。入院日，入院２日目，入院３日目に採血した血清すべてにおいて，A 型ボツリヌス毒素が検出された。また，入院７日目に採取した糞便検体においては，糞便検体中ボツリヌス毒素は陰性であったが，A 型毒素産生性 *Clostridium botulinum* が分離された。

食品調査：奈良市保健所は，医療機関から食餌性と推定されるボツリヌス症の発生届が提出されたことを受けて調査を実施した。初動調査の際，患者は既に四肢麻痺，および人工呼吸管理を必要とする状態であったため，聞き取り調査の実施ができなかった。また，患者は他府県に独居であったため，本人以外からの情報収集ができない上に，患者宅における食品や残品等の詳細な調査実施も難しい状況で，原因食品の特定に至らなかった。

考察：本邦における近年のボツリヌス症の発症報告は非常に稀である一方で，本症は時に人工呼吸管理が必要となる重篤な神経中毒疾患であり，すみやかな診断を行うことに十分な注意を要する。消化器症状・外眼筋麻痺で発症し，呼吸筋麻痺・四肢麻痺を呈する典型的な経過を呈する症例ではボツリヌス症を鑑別，ボツリヌス症が疑われた場合は細菌学的検査結果を待たずに迅速に抗血清の投与を行うことが必要と考えた。また，食餌性ボツリヌス症が疑われた場合，感染源・感染経路を特定することが重視される。保健所による摂食歴などの情報収集に加え，国立感染症研究所や国立医薬品食品衛生研究所を中心とする専門の関係機関との連携が重要になる。今回，発症前の摂食状況を本人より確認することが困難であったこと，他府県の自宅を含め様々な場所で食事を摂取もしくは提供されたこともあり，食餌性ボツリヌス症が疑われたものの原因究明には至らなかった。

本症で入院後にみられた心不全は，「たこつぼ型心筋症」と呼ばれる病態が考えられた。「たこつぼ型心筋症」は，全身へ血流を送り出すポンプの役割を担う左心室の収縮が一時的に失われる状態で，自律神経の不均衡やカテコラミンの過剰放出などがメカニズムとして考えられている。ボツリヌス毒素により障害される神経には，麻痺に関連する運動神経だけでなく自律神経も含まれるため，ボツリヌス症では，麻痺症状の進行のみではなく自律神経の急激な乱れによる心筋症や致死的な不整脈等の病態にも注意を払うべきであると考えられた。

参考文献

Tonomura S, *et al.*, Internal Medicine 2017 in press

市立奈良病院神経内科　殿村修一
同　感染制御内科　佐藤公俊
奈良市保健所
山本圭一　南田　修　川口昌子
国立感染症研究所細菌第二部
岩城正昭　加藤はる　柴山恵吾

＜国内情報＞

保育所で発生した腸管出血性大腸菌 O26：H11 による集団感染事例 ── 福岡県

2016（平成28）年８月に福岡県内の保育所において腸管出血性大腸菌（EHEC）O26:H11（*stx1*）を原因とする集団感染事例が発生したのでその概要を報告する。

１．事件の概要

2016年８月22日に県内の医療機関より２歳男児（初発患者）および５歳女児（無症状病原体保有者）の感染症発生届が管轄保健所へ提出され，保健所は患者，その家族および患者が通う保育所の聞き取り調査を実施した。初発患者が８月17日に発症後，同施設内に多数の有症者が認められたことから園児114名および職員26名に対し健康診断を実施した。その結果，園児40名（有症者10名，無症状病原体保有者30名），職員２名（無症状病原体保有者），合計42名から EHEC O26 が検出された。EHEC O26 が検出された家族112名について健康診断を実施したところ，10名（有症者４名，無症状病原体保有者６名）から EHEC O26 が検出された。また，初発患者においては，一度 EHEC O26 陰性が確認されたにもかかわらず再度有症状を呈したため，検査を行ったところ EHEC O26 が検出された。さらに最初の健康診断で EHEC O26 が検出されなかった園児３名が８月下旬以降に有症状を呈し，検査を行ったところ EHEC O26 が検出された。最終的に本事例において EHEC O26 が検出されたのは延べ56名（有症者18名，無症状病原体保有者38名）であった。９月23日に最後の患者が確認された以降10日間新たな患者が

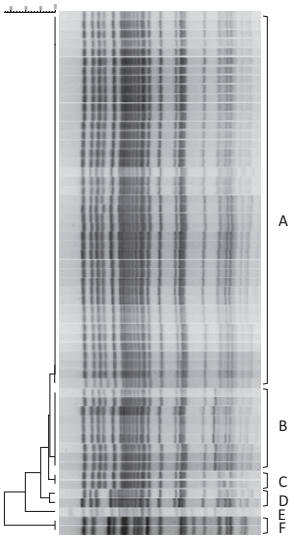


図. 腸管出血性大腸菌O26：H11 57株のPFGEパターンと樹状図
A：本事例株（41株）、B：本事例株（9株）、C：本事例株（2株）、D：本事例株（2株）、E：本事例株（1株）、F：同時期に分離された別事例株（2株）

発生しておらず，すべての感染者のEHEC O26陰性が確認されたことから10月3日に本事例は終息とした。

2．分離された菌株について

当所に搬入された55株および同時期に発生した別の事例株2株，合計57株について制限酵素*Xba*Iを用いたパルスフィールド・ゲル電気泳動（PFGE）による遺伝子解析（図）を実施したところ，本事例の関連株55株は，5つのパターン（A～E）に分類された。A，BおよびCに属する52株はPFGEのバンドの違いは0～3本の間であることから集団感染事例と考えられたが，DおよびEに属する3株は前述の52株とは7本以上のバンドの違いであり，集団感染事例とは考えられなかった。別の事例株2株と本事例株は7本以上のバンドの違いがあり，異なるPFGEパターンを示した。さらに本事例の55株について，薬剤感受性試験を実施したところ，調べた12薬剤（ABPC，CTX，GM，KM，SM，TC，CPFX，NA，ST，AMPC/CVA，CPおよびFOM）のうちABPCおよびSMに耐性，FOMに対して中間と耐性を示し，他の薬剤に対しては感性であった。

3．行政対応

保健所は，当該保育所に対して施設内の消毒の実施，適切な手洗いの実施，終息までのビニールプールの使用中止および園児や職員の健康観察等の感染予防対策について指導を行った。家族内の感染拡大防止のため，全園児の保護者に対して，家庭内における感染予防対策についての文書を配布した。また，有症者を早期に発見し治療を行うため，保健所は初発患者の発生時に医師会小児科医会の協力のもと医療機関に情報提供を行った。さらに保健所は，当該保育所，該当保育所を所管する市（保育所主管課と健康課）および医師会と協議会を設置し，登園基準等の関連情報の共有を行った。

4．考　察

EHECは微量の菌数でも感染が成立するため，感染が拡大しやすく，特に保育所等の小児関連施設での集団感染事例が報告されている。また，EHEC O26による集団感染事例は，無症状病原体保有者が50％程度と多いことが知られており[1]，本事例もEHEC O26が検出された56人のうち有症者は18人，無症状病原体保有者は38名（67.9％）であり，半数以上が無症状病原体保有者であった。患者の主な症状は下痢や水様便で，溶血性尿毒症症候群等の重篤な症状を呈する者は認められなかった。本事例の感染拡大の要因の一つは，無症状病原体保有者が多かったことが考えられる。無症状病原体保有者は，菌を排出しているにもかかわらず登園しており，二次感染が発生したと推察される。保育所における感染拡大防止のためには，日常の健康観察，排便後や食事前の適切な手洗い，保育室やトイレ等の環境消毒，ビニールプールやおもちゃ等の衛生管理を厳格に実施することが重要である[2]。また，集団感染事例が発生した際には，保育所，該当する市町村および医師会と連携し，診断，感染拡大防止策の徹底，登園基準等の情報を共有することが必要と考えられる。

参考文献

1）坂上和弘ら, IASR 37: 92-93, 2016
2）2012年改訂版　保育所における感染症対策ガイドライン, 厚生労働省, 平成24年11月

福岡県南筑後保健福祉環境事務所
上野詩歩子　黒岩祥子　若松倫子
熊本サチ子　永岡貴美子　長岡章次
寺松孝二　畔野征子　梅崎みどり
吉田まり子　松尾美智代
福岡県保健環境研究所
濱崎光宏　中山志幸　世良暢之

＜外国情報＞

Eliminate Yellow fever Epidemics（EYE）：黄熱流行の排除に向けた国際戦略，2017～2026年

黄熱は，*Aedes*属とその他の蚊により媒介されるヒトとヒト以外の霊長類で引き起こされる急性ウイルス性疾患である。現在，アフリカと中南米で流行しているが，アジアでの流行は起こっていない。黄熱には森林型，中間型，都市型の3つの伝播サイクルがあり，都市型サイクルは主にネッタイシマカによる大規模なヒトでの流行や国際的な伝播を引き起こす可能性がある。黄熱は予防接種で予防可能な疾患であり，1回の予防接種で，生涯にわたる免疫が維持されるため，予防接種は疾病管理の戦略の中心である。

Mass vaccination campaigns（MVCs）や2006年から世界保健機関（WHO）と国際連合児童基金（UNICEF）がすすめたYellow Fever Initiativeにより流行国にお

ける黄熱アウトブレイクは減少したが，2016年にアンゴラ共和国（アンゴラ），コンゴ民主共和国（Democratic Republic of Congo: DRC）の都市部で，大規模なアウトブレイクが発生した。これまではアンゴラとDRCは黄熱の高リスク国に位置づけられておらず，予防的なMVCsが実施されていなかった。このアウトブレイク対応のため，3,000万人分以上の緊急予防接種が必要となり，ワクチン不足から分割量での予防接種がキンシャサで実施された。都市化，流行地への人の移動の増加や気候変動によるネッタイシマカの生息地域の拡大など，この先黄熱流行の可能性が増すため，WHOは今後10年間（2017～2026年）の長期的な戦略を打ち出した。これは，"EYE"（Eliminate Yellow fever Epidemics：黄熱流行の排除戦略）と呼ばれ，2016年10月にWHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization（SAGE）で承認された。

EYE戦略では，2026年までに全世界で黄熱流行を排除すること（散発例は容認）を目指しており，戦略目標として，リスクのある人々の感染防護，国際的な黄熱伝播の防止，アウトブレイクの迅速な封じ込めの3つが掲げられている。この戦略はアフリカと中南米内の蔓延地域以外も視野に入れた，予防接種以外の対策も含む包括的なものであり，サーベイランスおよび検査室診断キャパシティ強化，国際保健規則の適応，民間機関との協力を強調している。また，アフリカと中南米各国のリスク分類が行われ，リスクごとに取り組むべき目標や戦略が設定された。EYE戦略は，2017～2020年の4年間の作業計画の後に，見直しが予定されている。

〔WHO, WER 92(16): 193-204, 2017〕
（抄訳担当：感染研感染症疫学センターFETP・錦 信吾）

＜外国情報＞

HPVワクチンに関するWHOポジションペーパー2017

ヒトパピローマウイルス（Human papillomavirus: HPV）は感染しても70～90％が無症状で1～2年以内に自然消退する。一般人口でHPVが検出される割合は，正常子宮頚部11.7％，男性の陰茎・睾丸・会陰部21.0％と報告されている。しかしHPVは持続感染により20年以上経て浸潤性子宮頚癌の原因となると考えられており，肛門癌や尖圭コンジローマの原因にもなり得る。HPV関連子宮頚癌は，2012年には53万例が発生し，26.6万例が死亡したと見積られている。癌に関連する12の型がハイリスクとされており，特にHPV-16とHPV-18は子宮頚癌全体の71％に関与していた（HPV-16: 60.6％，HPV-18: 10.2％）。

HPVワクチンは2価（HPV-16, 18: 2007年承認），4価（加えてHPV-6, 11: 同2006年），9価（加えて31, 33, 45, 52, 58: 同2014年）が市場に出ている。ワクチンは生きている生物由来成分，ウイルスDNAを含まないため感染性がなく，また抗菌薬，保存剤を含まない。三角筋部への3回の筋肉内注射で100％陽転化し，その抗体価は，2価と4価では最低ほぼ10年，9価では最低5年は持続する。3種のワクチンとも高い子宮頚癌予防効果があると考えられており（4価ワクチンによる型特異的CIN2＋予防効果98.2％，等），性的デビュー前の接種が最も効果的とされている。若年者では2回接種も3回接種に劣らない効果があるとされている。安全性に関しては，副反応の多くが局所反応で，9価ワクチンでは僅かに多く（90.7％ vs 84.9％: 4価），また9～15歳では男性は女性より少なかった。複合性局所疼痛症候群・体位性頻脈症候群は，承認前後の報告でワクチン接種との直接の関連を認めなかった。HPVワクチンは接種率が40％程度でも集団免疫が期待でき，女性で80％以上の接種率があると男性でのHPV感染のリスクも下げる。男女の区別のない接種は女性のみの接種に比べ費用対効果が低く，女性の接種率が50％以上ある場合，男女の区別のない接種は費用対効果に見合わない。2017年3月末現在，女児に対し71カ国（37％），うち男児に対しても11カ国（6％）がHPVワクチンを国の予防接種として導入している。

子宮頚癌や他のHPV関連疾患は重要な公衆衛生上の課題であり，HPVワクチンは各国の定期予防接種プログラムに取り入れられるべきである。第一次接種対象は9～14歳の女児であり，次いで実施可能で費用対効果が良く第一次接種対象の接種や子宮頚癌スクリーニングの活動が妨げられない場合にのみ，二次接種対象として男性や15歳以上の女性を考慮する。使用ワクチンの決定には，地域のHPV関連疾患の負荷，接種対象人口，価格，プログラム実施上の問題を考慮する。ワクチン間の相互使用は有効性や安全性が不明であり，できる限り同一の種類を用いるべきである。接種スケジュールは9～14歳では6か月間隔で2回接種，15歳以上および免疫不全者では3回接種（0，1～2か月，6か月）が推奨される。他のワクチン（生および不活化）との同時接種も可能である。接種に伴う有害事象は軽微である。妊娠中の接種は有効性と安全性が不明であり，妊娠中の接種開始は避け，追加接種は分娩後に延期すべきである。性的活動年齢の若年女性におけるHPV型別の検出割合の監視がワクチンの早期効果判定に重要であるが，最低5～10年の継続が必要なため，すべての国で実施が必要というわけではない。また，長期の臨床上の効果，予防可能期間，1回接種の有効性，9歳未満の小児に対する接種の有効性と安全性についてはさらなる研究が必要である。

〔WHO, WER 92(19): 241-268, 2017〕
〔抄訳担当：感染研感染症疫学センター・
新橋玲子（FETP），山岸拓也，砂川富正〕

ISSN 0915-5813

IASR

Vol. 38 No. 7 (No. 449) July 2017
Infectious Agents Surveillance Report
https://www.niid.go.jp/niid/en/iasr-e.html

National Institute of Infectious Diseases and Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health, Labour and Welfare

Typing and identification of adenoviruses–from serotype to genotype 136
The role and importance of prefectural and municipal public health institutes in the laboratory diagnosis of adenovirus 136
Viruses detected from pharyngoconjunctival fever patients in Hyogo Prefecture, 2007-2017 138
Human adenoviruses detected from ophthalmological sentinel sites, including newly identified types associated with epidemic keratoconjunctivitis, 2008-2016–Kumamoto Prefecture 139
Detection of novel adenovirus type 79 from effluent–Fukuoka Prefecture 140
A case of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia initially suspected as pneumonia due to adenovirus, January 2017 141
Discovery of adenovirus type 57, a novel adenovirus type in Japan and retrospective analysis of isolates, 2005-2014–Shimane Prefecture 143
Outbreak associated with adenovirus type 8 and type 54 at Fukuoka University Hospital, 2014-2015 144
Adenovirus-associated urethritis 145
Adenovirus as a lethal pathogen following hematopoietic stem cell transplantation 147
A clinical case of botulism in a patient who developed illness during travel and where the implicated food product was not identified, 2016 147
Outbreak due to EHEC O26:H11 in a kindergarten, August-September 2016–Fukuoka Prefecture 148

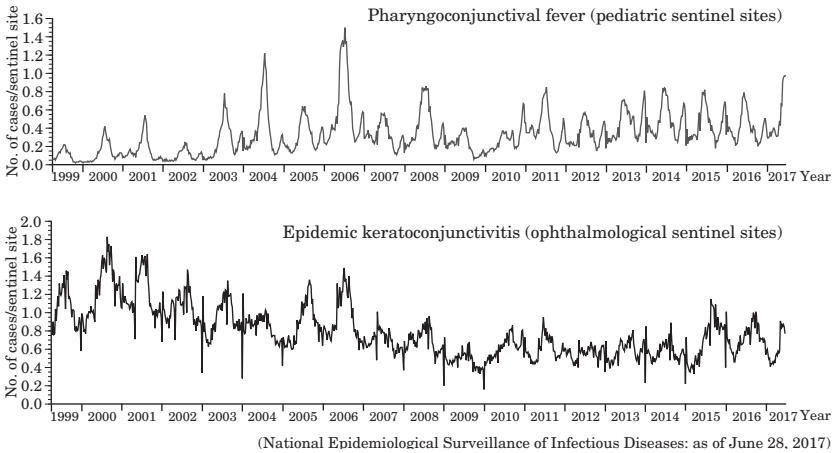
<THE TOPIC OF THIS MONTH>
Adenovirus infections, 2008 to June 2017, Japan

Table 1. Infections caused by adenoviruses, by species and types

Species	Infections	Major types	Minor types
A	Gastroenteritis	12, 31	61
B	ARI, PCF, EKC, HC	3, 7, 11, 34, 35	14, 16, 55, 66, 68, 79
C	ARI, PCF	1, 2, 5, 6	57
D	EKC, urethritis	8, 19/64*, 37, 53, 54, 56	81
E	ARI, EKC, PCF	4	-
F	Gastroenteritis	40, 41	-
G	Gastroenteritis	52	-

ARI: acute respiratory infection, PCF: pharyngoconjunctival fever,
EKC: epidemic keratoconjunctivitis, HC: hemorrhagic cystitis *19/64 (19a reclassified as 64)

Figure 1. Weekly number of reported cases per sentinel, week 14, 1999 to week 25, 2017, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of June 28, 2017)

Adenovirus (human mastadenovirus: Ad), is a physicochemically stable non-enveloped double-stranded DNA virus. Over 80 types have been described, and are currently grouped into 7 species from A to G. Ads have been reported as serotypes up to Ad51 (denoted as, for example, Ad1), but Ads discovered later (i.e. Ad52 or greater) have been reported based on the whole genome sequencing (see p. 136 of this issue).

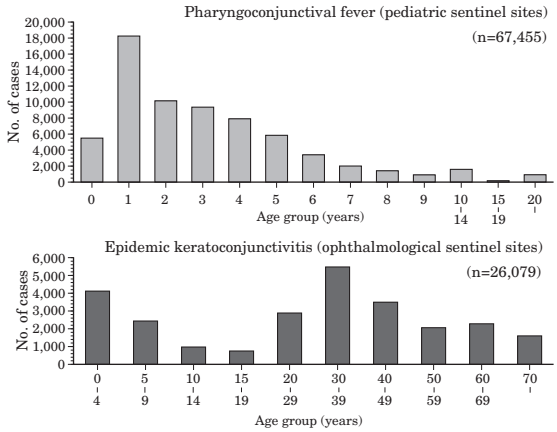
Ad infection has been associated with a diversity of clinical manifestations, including respiratory, ophthalmologic [(such as epidemic keratoconjunctivitis (EKC)], gastrointestinal (such as infectious gastroenteritis), and urologic (such as hemorrhagic cystitis and urethritis) syndromes (Tables 1 & Table 2 in p. 135 of this issue). Nationally, Ad infections are monitored syndromically under the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) system, specifically via sentinel surveillance for pharyngoconjunctival fever (PCF) and infectious gastroenteritis at ~3,000 pediatric sentinel sites and for EKC at ~700 ophthalmological sentinel sites. Surveillance for pathogens are also conducted at these sentinel sites (see p. 136 of this issue).

Notifications of pharyngoconjunctival fever (PCF) and epidemic keratoconjunctivitis (EKC): Since surveillance for PCF began in 1987, the largest number of PCF cases were reported in 2006 (Fig. 1). While a summer peak in notifications has been consistently observed, an additional peak in winter has also been observed since 2003 (https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1645-02pcf.html, https://www0.niid.go.jp/niid/idsc/iasr/Byogentai/Pdf/data27e.pdf). Among the reported PCF cases, the most frequently reported age group was one year olds (Fig. 2 in p. 134).

In contrast, EKC patients monitored at ophthalmological sentinel sites have been reported most frequently during May-August. In 2015-2016, however, notifications increased through the autumn (Fig. 1; https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1656-15ekc.html). The age distribution of the reported EKC patients has been bimodal, with one peak occurring among 0-4 year olds and

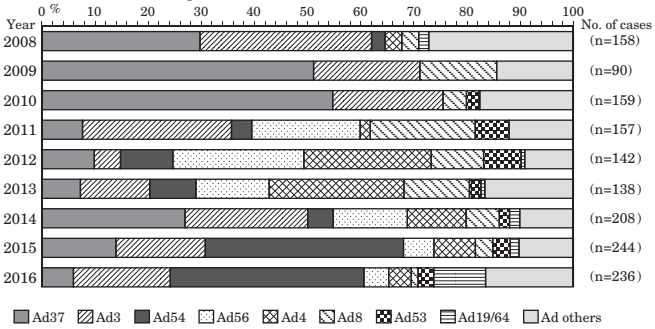
(Continued on page 134′)

Figure 2. Age distribution of reported cases during 2016 (week 1-52), Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of January 6, 2017)

Figure 3. Adenovirus types detected from epidemic keratoconjunctivitis cases, 2008-2016, Japan



(Infectious Agents Surveillance Report: as of June 28, 2017)

the other in adults in their 30s (Fig.2).

Isolation/detection of Ad isolates: From 2008 to June 2017, prefectural and municipal public health institutes (PHIs) reported 15,383 isolates of Ad (Table 2 in p. 135 of this issue). Ad2 was most frequent (26%), followed by Ad3 (19%) and Ad1 (14%). In contrast, in 2000-2007, among 16,304 Ad isolates, the most frequent was Ad3 (38%), followed by Ad2 (22%) and Ad1 (12%) (IASR 29: 93-94; 2008). Thus, from 2000-2007 to 2008-2017, the proportion of Ad3 halved.

From PCF patients, there was a total of 2,436 Ad isolates, and Ad3, Ad2, Ad1, Ad4 and Ad5 were the most frequently reported (see Table 2 in p. 135 & p. 138 of this issue). From EKC patients, there was a total of 1,570 isolates, and the most frequently reported types were Ad37, Ad3, Ad54, Ad56, Ad4, Ad8, Ad53 and Ad19/64 (Table 2 in p. 135, Fig. 3). Among those where the Ad isolate has not been typed (Ad NT), there is a possibility of including types which have yet to be described (see p. 139 of this issue). From infectious gastroenteritis patients, 2,804 Ad isolates were obtained, and the majority was Ad40 and/or Ad41, belonging to species F (Table 2 in p. 135). There were also 106 isolates of Ad31.

Recent trends in Ad isolates:

1. Ad3 isolated from PCF patients during 2003-2006 had mutations in the hypervariableregion of the hexon gene, a region could associate with neutralizability of the virus (IASR 29: 93-94, 2008). Further mutations have not been observed from Ad3 isolated since 2008.
2. Ad7 belonging to species B is known to cause severe pneumonia. During 1995-1998, when Ad7 was circulating at a high level and there were 863 Ad7 isolations (https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/table/virus/adv91-00.pdf), several fatal cases of Ad7 infections were reported (IASR 17: 99-100, 1996 & 18: 79-80, 1997). During 2008-2013, 33 Ad7 isolates were obtained (Table 2 in p. 135); continued careful monitoring of Ad7 is warranted.
3. Based on serologic cross-reactivity, Ad57 is believed to be serologically related to Ad6, and it is possible that Ad57 may have been classified as Ad6 in the past (see p. 143 of this issue).
4. The main causative agent of EKC has been Ad8 abroad. In Japan, however, Ad8 has decreased and Ad54 has increased in recent years (see Table 2 in p. 135 and p. 144 of this issue). Ad8 and Ad54 partly cross-react antigenically with each other and can both cause severe EKC.
5. Some Ad types have been found to be associated with non-chlamydial non-gonoccocal urethritis (see p. 145 of this issue). The pathogenicity of many of Ads, however, remain to be elucidated (Table 1, see pp. 140 & 141 of this issue).

Laboratory diagnosis: The sensitivity of Ad detection generally increases going from antigen-detecting immunochromatography (IC), virus isolation, to PCR (Fujimoto, *et al*., JCM, 2004). While IC kits cannot discriminate Ad types, they are useful for quick bedside diagnosis. They are used widely in Japan with approximately 2,700,000 kits utilized a year, and the sensitivity has been improving.

More recently, laboratory diagnosis has shifted from serotyping to genotyping. In the routine laboratory testing at PHIs, partial sequencing of the penton, hexon and fiber regions are done. For species B and D with frequent recombination events, more than one region needs to be sequenced (see pp. 136 & 140 of this issue). However, for species C and E with rare recombination events, a partial sequencing of the hexon region is sufficient for routine laboratory diagnosis (see p. 143 of this issue) (Laboratory manual for diagnosis of PCF and EKC, ed. 3, https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Adeno20170215.pdf).

Therapy and prevention: No anti-viral agent specifically against Ad is currently available in Japan. Establishing therapeutic measures against Ad infection is in urgent need, as Ad infection may be fatal in patients whose immune capacity is suppressed after organ transplantation (see p. 147 of this issue).

As Ad is transmitted via contact or droplets, hand hygine is important for infection prevention. It should be reminded that the infected patients' eye discharge and tear contain large amounts of Ad; healthcare workers, especially those in ophthalmology, are advised to follow the guidelines for ophthalmologists (http://www.nichigan.or.jp/member/guideline/conjunctivitis.jsp). Guidance for children is available from Schoold health and Safety Act and Infection Control Guideline in Nurseries (http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000123472.html).

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infections, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases
Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111