

ノート

小児の感染性胃腸炎患者から検出された アデノウイルス (2010~2022年) — 三重県

楠原 一, 小林章人, 前田千恵*, 中野陽子*, 北浦伸浩

Adenoviruses associated with acute gastroenteritis in pediatric patients
in Mie prefecture, 2010 to 2022

Hajime KUSUHARA, Akihito KOBAYASHI, Chie MAEDA
Yoko NAKANO and Nobuhiro KITAURA

2010年1月~2022年9月のアデノウイルスによる感染性胃腸炎の流行疫学および検出されたアデノウイルスの遺伝子型について調査した。感染性胃腸炎患者 1,971名中 113名 (5.7%) からアデノウイルスが検出された。検出されたアデノウイルスの 76.1%は F種の腸管アデノウイルスであったが、非腸管アデノウイルスである C種も 18.6%を占めた。また、2022年はアデノウイルス 41型の検出が増加しており、他の感染性胃腸炎起因ウイルスを含めた今後の流行状況の変化を注視する必要がある。

キーワード: ヒトアデノウイルス, 腸管アデノウイルス, 感染性胃腸炎

はじめに

ヒトアデノウイルスはアデノウイルス科マストアデノウイルス属に分類される 2 本鎖 DNA ウィルスである。ウィルス粒子は 252 個のカプソメアからなる正 20 面体構造で、エンベロープはない。正 20 面体の頂点に位置する 12 個のカプソメアはペントンと呼ばれる突起構造物で、ペントンベースとファイバーから成る。残り 240 個のカプソメアはヘキソンと呼ばれ、正 20 面体の面を構成する¹⁾。アデノウイルスは A~G の 7 種に分類され、そこに 80 を超える遺伝子型が存在し、種により引き起こす疾患が異なることが知られている²⁾。

アデノウイルスは咽頭炎や流行性角結膜炎などの急性呼吸器疾患や眼疾患のほか、主に乳幼児の感染性胃腸炎の原因となる²⁾。感染性胃腸炎の検体からは、主に腸管アデノウイルスと呼ばれる F 種のアデノウイルス 40 型と 41 型が検出されるが、B 種や C 種などの検出も報告されている^{3~5)}。

2022 年、欧米諸国を中心に小児の急性肝炎患者が増加し、多くの患者からアデノウイルス 41 型が検出されたことから、肝炎との関連が疑われているが、原因については現在も調査が進められている⁶⁾。

三重県では感染症発生動向調査事業において、県内医療機関の協力のもと、患者検体の病原体検査を実施している。感染性胃腸炎についてはアデノウイルスも検査対象としているが、これまでその詳細についての報告はない。そこで本研究では、三重県におけるアデノウイルスによる感染性胃腸炎の流行状況を把握し、今後の感染症対策に資するため、2010 年 1 月~2022 年 9 月までのアデノウイルスによる感染性胃腸炎の流行疫学および患者から検出されたアデノウイルスの遺伝子型について調査した。

方法

1. 患者および検体

対象は、2010 年 1 月~2022 年 9 月までの間に三重県感染症発生動向調査病原体検査指針に基づき、病原体定点および一部定点外の医療機関

※津保健所総合検査室

で検体を採取した感染性胃腸炎患者 1,971 名である。検体は糞便、直腸拭い液、嘔吐物等で、検体から PBS で乳剤を作製し、その遠心上清をウイルス分離、ELISA の試料、DNA もしくは RNA の抽出に供した。

2. 患者情報および検査結果の集計

患者の年齢、性別、臨床症状は病原体検査依頼票から抽出し、集計した。

また検査結果は、国立感染症研究所の病原体検出マニュアルに準拠し実施した病原体検索の結果を集計した。なお、感染性腸炎における病原体検索はアデノウイルスのほか、ノロウイルス、サポウイルス、A 群ロタウイルス、アストロウイルス、エンテロウイルスを対象とした。

3. アデノウイルスの検出方法

2019 年までのアデノウイルスの検出は、主にサンドイッチ ELISA 法「アデノクロン E (TFB 社)」を用いたアデノウイルス 40 および 41 型抗原の検出や Vero 細胞や HEp-2 細胞などを用いたウイルス分離・同定により行った。分離したウイルスは、PCR 法およびダイレクトシーケンス解析によりウイルスの種類や遺伝子型を決定した。

2020 年以降は、検体から抽出した DNA を用いた PCR 法による遺伝子の検出およびダイレクトシーケンス解析によるヘキソン領域の塩基配列に基づいた遺伝子型別を行った。アデノウイルス遺伝子検出の PCR 法には、プライマー AdnU-S'2/AdnU-A2 を使用した^{7,8)}。

4. 系統樹解析

2019 年以降に検出された 18 件のアデノウイ

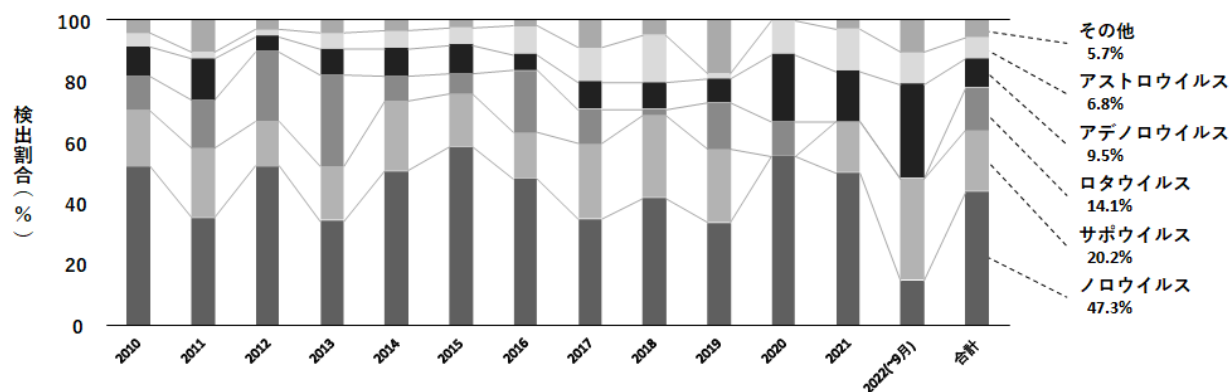


図1 年別検出ウイルスの割合

表1 患者情報

アデノウイルス検出患者数		n=113
年齢(中央値)	0~9歳(1歳)	
内訳	1歳未満	22(19.5%)
	1歳	40(35.4%)
	2歳	24(21.2%)
	3歳	10(8.8%)
	4歳	9(8.0%)
	5歳以上	8(7.1%)
	性別	男児
	女児	50(44.2%)
臨床症状	下痢	96(85.0%)
	発熱(37.0°C以上)	53(46.9%)
内訳	37.0~37.9°C	24(21.2%)
	38.0~38.9°C	23(20.4%)
	39.0~39.9°C	4(3.5%)
	40.0°C以上	2(1.8%)
	36.9°C以下	52(46.0%)
	不明	8(7.1%)
	嘔吐	44(38.9%)

ルス 41 型のヘキソン領域の塩基配列について、Molecular Evolutionary Genetics Analysis 5 (MEGA5) を用いて近隣結合法により系統樹解析を実施した。

結果

1. アデノウイルスが検出された患者

表1にアデノウイルスが検出された患者の情報を示した。2010年1月~2022年9月の間に、

表2 検出されたアデノウイルスの種および遺伝子型

種	型	検出年												合計	
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021		2022(～9月)
A	31		1		1	1								1	4
B	3		1										1		2
C	1	1				1	1	1					1		5
	2		2	1	3	1	1					2	1		11
	5						1	1		1					3
	6							1					1		2
F	41						1					1	3	14	19
	40/41	6	8	6	6	5	8	6	8	8	6				67

1971名中113名(5.7%)の検体からアデノウイルスが検出された。このうち13名(11.5%)はアデノウイルス以外のウイルスも同時に検出された混合感染例であった。

アデノウイルスが検出された患者113名の年齢は0～9歳、中央値は1歳、男女比は63:50であった。臨床症状は下痢が96名(85.0%)で最も多く、次いで発熱が53名(46.9%)、嘔吐が44名(38.9%)などであった。発熱時の体温は37.0～37.9℃が24名(21.2%)で最も多く、次いで38.0～38.9℃が23名(20.4%)、39.0～39.9℃が4名(3.5%)、40.0℃以上が2名(1.8%)で、発熱なしもしくは36.9℃以下が52名(46.0%)、不明が8名(7.1%)であった。

2. アデノウイルスの検出状況

年別の検出ウイルスの割合を図1に示した。調査期間中、最も検出割合が高かったのはノロウイルスで、検出されたウイルスの47.3%を占めた。次いでサポウイルス(20.2%)、ロタウイルス(14.1%)、アデノウイルス(9.5%)、アストロウイルス(6.8%)の順であった。その他としてエンテロウイルス等が検出された。年別のアデノウイルスの検出割合は5.1～22.2%で、2022年は9月までに31.3%であった。

3. アデノウイルスの遺伝子型

検出されたアデノウイルスの種および遺伝子型を表2に示した。種別ではF種が86名(76.1%)で最も多く、次いでC種が21名(18.6%)、A種が4名(3.5%)、B種が2名(1.8%)であった。

遺伝子型別では40/41型が67名(59.3%)で

最も多く、次いで41型が19名(16.8%)、2型が11名(9.7%)、1型が5名(4.4%)、31型が4名(3.5%)、5型が3名(2.7%)、3型および6型がそれぞれ2名(1.8%)、であった。

4. アデノウイルス41型の系統樹解析

アデノウイルス41型のヘキソン領域系統樹解析の結果を図2に示した。18名から検出されたアデノウイルス41型は、2022年9月に検出されたウイルス(No.59974, 61011)とそれ以外で2つのグループに分類されたが、グループ間の相同性は99%以上であった。

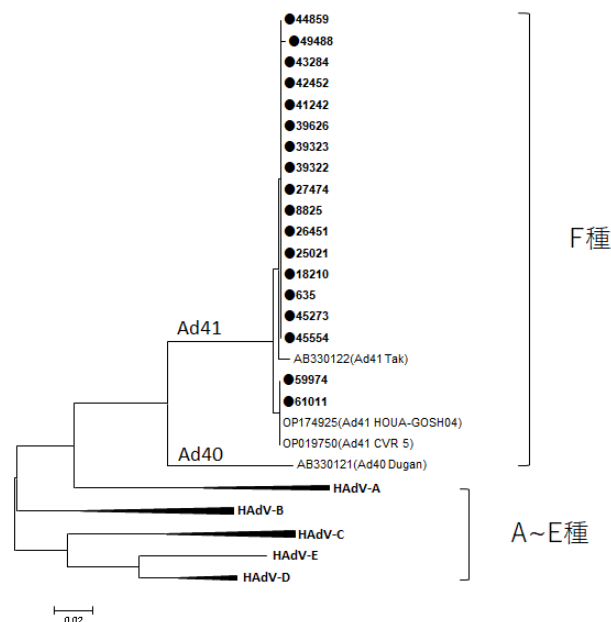


図2 アデノウイルス41型系統樹解析

●：県内で検出されたアデノウイルス41型

考察

アデノウイルスは乳幼児の感染性胃腸炎の主要な病原体として知られ、感染性胃腸炎の数%～10%程度を占める。本研究において、2010年から2022年9月までの12年9か月の感染性胃腸炎患者1,971名中113名(5.7%)からアデノウイルスが検出されたことや、この113名のうち86名(76.1%)が2歳以下の乳幼児であったことは概ね既報と一致した^{4,5,9)}。

2019年までの腸管アデノウイルスの検出にはサンドイッチELISA法を用いたアデノウイルス40/41型抗原の検出を行っていたため、40型と41型の区別はされていない。しかし、国内におけるアデノウイルス検出状況から、これらの多くは41型であると推測された^{2,4)}。検出されたアデノウイルスの多くはF種の腸管アデノウイルスであったが、一方で非腸管アデノウイルスであるC種も18.6%を占めた。感染性腸炎患者からC種のアデノウイルスが検出された場合、疾患との関連が明確ではないと言われている³⁾。しかし、本研究でC種のアデノウイルスが検出された患者の多くに下痢が認められていることや、既報でも同様の報告があることから⁵⁾、C種のアデノウイルスも感染性胃腸炎の原因となることが示唆された。

2022年はアデノウイルス41型の検出数が増加し、本調査期間で最大の検出数となった。アデノウイルス41型の流行による小児の急性肝炎の発生が懸念されたが、現在まで県内において小児の原因不明急性肝炎の報告や当研究所への検査依頼はない。欧米諸国における小児の急性肝炎の原因解明が待たれる。

系統樹解析結果から、県内で流行しているアデノウイルス41型は2022年9月以降に変化した可能性がある。また、全国的な流行は報告されていないが、大阪市では2022年5月にアデノウイルス41型による集団流行事例が発生し、散発例からの検出も増えていることから¹⁰⁾、一部の地域では流行が起きていることが示唆された。これらの要因は不明であるが、より詳細な解析のためにもファイバーおよびペントン領域の遺伝子解析が必要と考えられた。

今後も他の感染性胃腸炎起因ウイルスを含めた流行状況の変化を注視したい。

文献

- 1) 大里外誉郎編集：医科ウイルス学改訂第2版，319-323，南江堂，東京都（2000）。
- 2) アデノウイルス感染症 2008~2020年．病原微生物検出情報，**42**，67-69（2021）。
- 3) アデノウイルスによる感染性胃腸炎．病原微生物検出情報，**42**，75-76（2021）。
- 4) 感染性胃腸炎および流行性角結膜炎患者からのアデノウイルス検出状況-愛知県．病原微生物検出情報，**29**，96-98（2008）。
- 5) Kumthip K, Khamrin P, Ushijima H, Maneekarn N: Enteric and non-enteric adenoviruses associated with acute gastroenteritis in pediatric patients in Thailand, 2011 to 2017. PLoS One, **14**, e0220263（2019）。
- 6) 国立感染症研究所：国外で報告されている小児の急性肝炎について（第4報）
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-lab/2521-cepr/11262-hepatitis-children-0704.html#:~:text=2022%E5%B9%B4%E6%9C%8815,%E3%80%81%E3%82%AE%E3%83%AA%E3%82%B7%E3%83%A3%E3%80%81%E3%82%A2%E3%82%A4%E3%83%AB%E3%83%A9%E3%83%B3%E3%83%89%E3%80%81%E3%82%A4%E3%82%B9%E3%83%A9%E3%82%A8%E3%83%AB%E3%80%81>（2022年11月14日アクセス）。
- 7) 国立感染症研究所：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/adeno_v3.pdf（2022年11月15日アクセス）。
- 8) 国立感染症研究所：アデノウイルス下痢症検出マニュアル（Ver.2）
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/AdenoVirusDiarrhea20220518.pdf>（2022年11月14日アクセス）。
- 9) 荒木和子，蔡長海，佐藤賢子，小林正明，篠崎立彦，阿部敏明：腸管アデノウイルスの地域的流行例．感染症学雑誌，**68**，1459-1464（1994）。
- 10) 腸管アデノウイルス（アデノウイルス41型）による集団胃腸炎事例，2022年5月-大阪市．病原微生物検出情報，**43**，216-218（2022）。