

Adenovirus 3 による地域特異性流行像に関する疫学的解析

Epidemiological Analysis of Adeno virus 3

三木一男 森下市子 津村秀信
Kazuo MIKI Ichiko MORISHITA Hidenobu TSUMURA

要 旨

Human Adenovirus は、51血清型に分類され、この血清型の中でも Adeno 3 は地域常在化傾向が強く大規模な周期流行を引き起こす唯一の血清型である。その感染は、特異的拡散法により多彩な臨床像を呈し、極めて稀に神経学的合併症を伴う。感染症法に基づく発生動向調査事業は、主に Adeno 3 により惹起される咽頭結膜熱を対象としているが、本症は、多彩な臨床像の一つであり急性気道炎を主流とした動向を示し、流行像は不明な点が多い。本県は、1989年より Adeno 3 の動向の制圧を目的とした流行予測調査を開始し、1996/1997 今季2003/2004流行年の2度の周期流行を確認した。今季流行は、2003年4月に初発分離以降より2003年夏季は同時期に侵淫した Echovirus に、2004年冬季は Influenzavirus の動向に制圧され、他の Adeno 血清型と共に散発流行で推移したが Influenzavirus 終息後に分離例は急増し、他の Adeno 血清型を制して単独血清型の流行となり分離例は135例に達する大規模な動向を示した。病態は、急性気道感染症からの分離例が122例90.4%と高率を占め、感染症法に基づく動向の指標となる咽頭結膜熱は僅かに4例に留まり、中枢神経系への侵襲が2例確認された。

キーワード： Adenovirus 3 , 咽頭結膜熱 , 地域特異的流行像 , 疫学解析 , 香川県

I はじめに

Human Adenovirus は、51血清型に分類され、この血清型の中でも Adeno 3 は地域常在化傾向が強く大規模な周期流行を引き起こす唯一の血清型である。その感染は、特異的ウイルス拡散法により多彩な臨床像を呈し、極めて稀に神経学的合併症を伴う。この中枢神経系への侵襲は、髄膜炎より脳炎を来し易く、死亡例の報告¹⁾は多い。

その動向は、旧伝染病予防法、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(感染症法)に基づく感染症発生動向調査事業では、主に Adeno 3 により惹起される咽頭結膜熱を対象としており夏季に分離例は集中する。しかし、その病態は多彩な臨床像の一つにであり流行像は不明な点が多い。また、Adeno 感染は、下気道には及ぶことは稀²⁾とされる重症例の下気道炎患者から Adeno 3 が高い頻度で確認され、本県は、1989年より動向の制圧を目的とした流行予測調査を開始した。

本報では、急性気道炎を主な病態として推移した2003

/2004流行年の大規模な動向を感染症法に基づく香川県感染症発生動向調査事業及び、香川県感染症流行予測調査により、今季流行の誘因を疫学解析したので報告する。

II 材料及び方法

1 Adenovirus の分離・同定法

香川県感染症発生動向調査事業及び、香川県感染症流行予測調査より各医療機関から送付を受けた2003年1月から2004年6月までの2099件をウイルス検索材料とした。分離は FL, RD 18S, HeLa 細胞を使用し、同定は国立感染症研究所分与抗血清、市販抗血清による中和試験³⁾により実施した。

2 Adenovirus 3 の中和抗体価の測定法

中和抗体の測定は、2002年、2003年採取の香川県下在住の年齢別血清110件を用いた。使用細胞は FL 細胞を使用し、攻撃ウイルスは、Ad 3 /kagawa/24/2003株によるマイクロタイター法⁴⁾により実施した。

Ⅲ 結 果

1 Adenovirus 検出状況 (2003/2004)

Adeno 3 は、2003年4月30日採取の急性咽頭気管支炎患者より初発分離以降は継続流行を示し、2004年2月26日に InfluenzavirusA (H3) の終息と共に

分離例は急増し、4月26例、5月35例をピークとして2004年6月までの分離は135例に達する長期流行を示した。

冬季流行は、Adeno 1、Adeno 2による散发流行が確認されたが、InfluenzaA (H3) の終息後は単独血清型の流行となった。

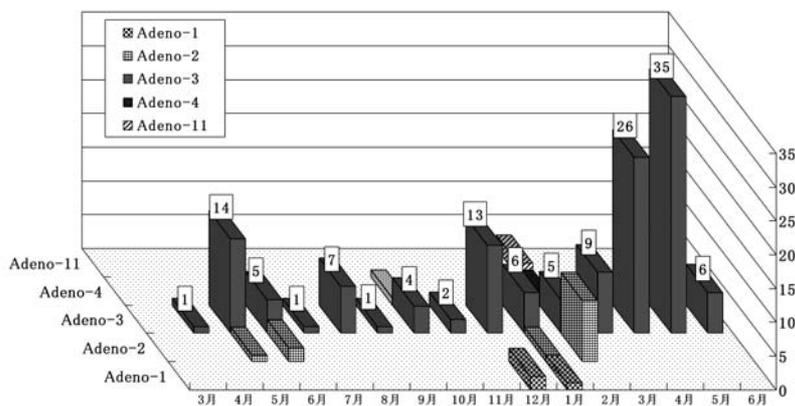


図1 Adenovirus 検出状況 (2003 - 2004)

2 Adeno virus 3 の病態の月別推移

病態は、上気道炎85例63.0%、下気道炎30例22.2%、上下気道炎7例5.2%、咽頭結膜熱・不明熱各々4例3.0%、感染性胃腸炎3例2.2%、無菌性髄膜炎2例1.5%から分離され、急性気道炎122例90.4%を主な病態として推移した。また、下気道炎及び、下気道炎を伴う分離例は37例27.4%と高い頻度に確認された。

月5例中1例20.0%、12月13例中4例30.8%、2004年1月6例中3例50.0%、2月5例中1例20.0%、3月9例中4例44.4%、4月26例中7例26.9%、5月35例中7例20.0%、6月6例中1例16.7%に確認された。この下気道感染は、2003年4・5・12月、2004年1・3・4月に多く確認され、冬季から春先に重症化傾向が強く現れる傾向を示した。

下気道炎及び、下気道炎を伴う分離例は、2003年4月1例中1例100%、5月14例中8例57.1%、6

感染症法に基づき実施する咽頭結膜熱は、僅かに4例3.0%の分離例に留まり、極めて稀に発症する無菌性髄膜炎が2例1.5%確認された。

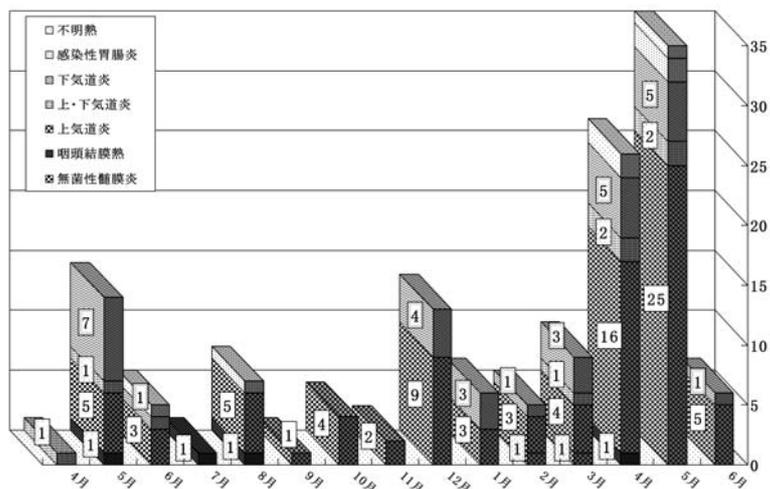


図2 Adenovirus 3 型病態の月別推移

3 病態別推移(男児)

男児は、74例から分離され、咽頭炎が36例48.7%と約半数を占め、肺炎7例9.5%、気管支炎・扁桃各々6例8.1%、咽頭結膜熱・インフルエンザ疾患

・咽頭気管支炎各々3例4.1%、気管支肺炎・感染性胃腸炎・不明熱各々2例2.7%、無菌性髄膜炎・咽頭扁桃炎・咽頭扁桃気管支炎・咽頭扁桃気管支肺炎各々1例1.4%の順に多く分離された。

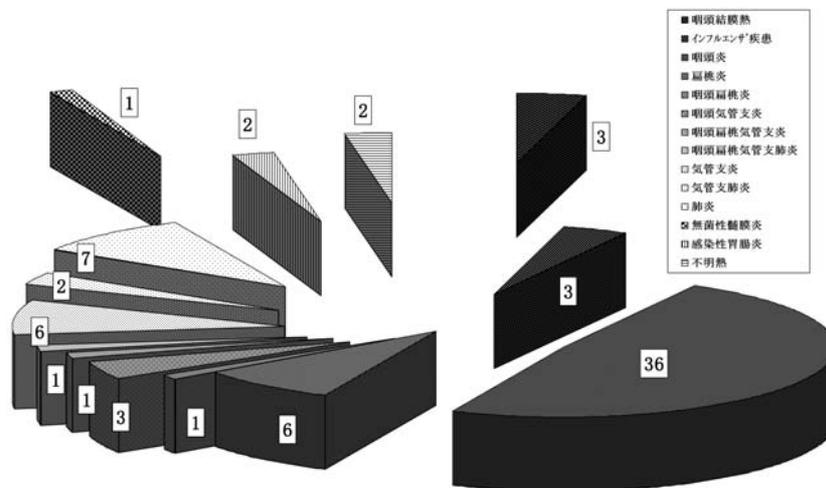


図3 病態別状況(男)

4 病態別推移(女児)

女児は、61例から分離され、咽頭炎が34例55.7%と過半数を占め、肺炎9例14.8%、気管支炎6例9.8%、扁桃炎3例4.9%、咽頭扁桃炎・咽頭気管支

炎・不明熱各々2例3.3%、無菌性髄膜炎・咽頭結膜熱・感染性胃腸炎各々1例1.6%の順に多く分離された。

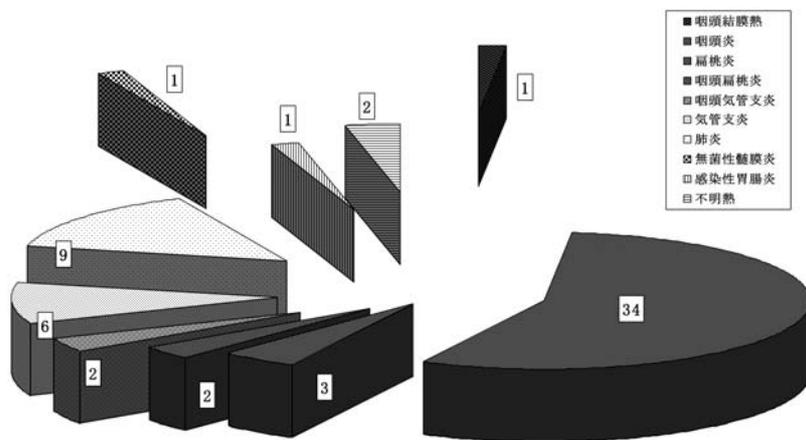


図4 病態別状況(女)

5 Adeno 3 分離例の年齢分布

年齢分布は、男児では0歳8例10.8%、1歳26例35.1%、2歳7例9.5%、3歳9例12.2%、4歳5例6.8%、5歳6例8.1%、6歳3例4.1%、7歳3例4.1%、8歳2例2.7%、9歳1例1.4%、10歳3例4.1%、14歳1例1.4%と1歳をピークとして0歳から3歳に分離例が多い傾向が確認された。女

児は、0歳7例11.5%、1歳20例32.8%、2歳10例16.4%、3歳5例8.2%、4歳6例9.8%、5歳3例4.9%、6歳4例6.6%、7歳1例1.6%、8歳3例4.9%、10歳1例1.6%、12歳1例1.6%と男児と同様に1歳をピークとして0歳から2歳に分離例が多い傾向を示した。

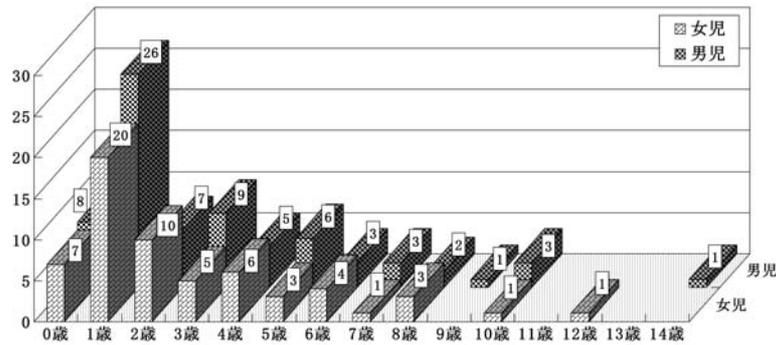


図5 年齢分布

6 病態別年齢分布 (男兒)

下気道感染は、0歳1例1.4%、1歳9例12.2%、2歳4例5.1%、3歳3例4.1%、7歳1例1.4%、8歳1例1.4%、9歳1例1.4%と1歳から3歳の低年齢層に集中する傾向を示した。

無菌性髄膜炎は、1歳に1例1.4%確認された。

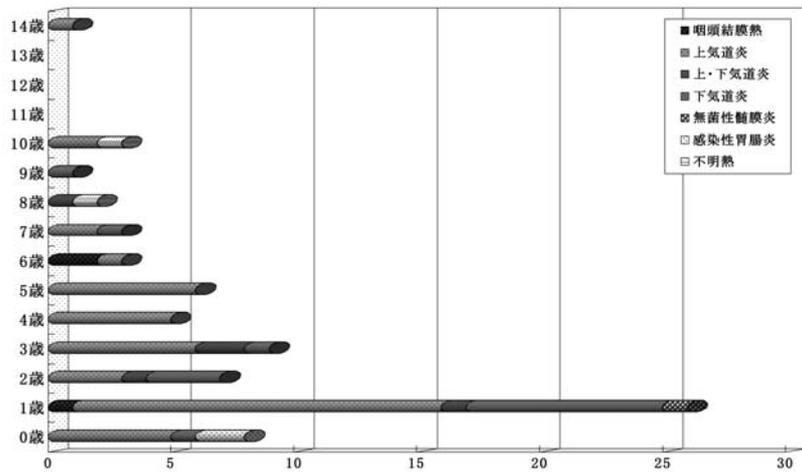


図6 病態別年齢分布(男)

7 病態別年齢分布 (女兒)

下気道感染は、0歳3例4.9%、1歳5例8.2%、2歳4例6.6%、3歳1例1.6%、4歳1例1.6%、8歳1例1.6%、10歳1例1.6%、12歳1例1.6%と0歳から2歳の低年齢層に集中する傾向が確認された。

無菌性髄膜炎は、6歳に1例1.6%確認された。

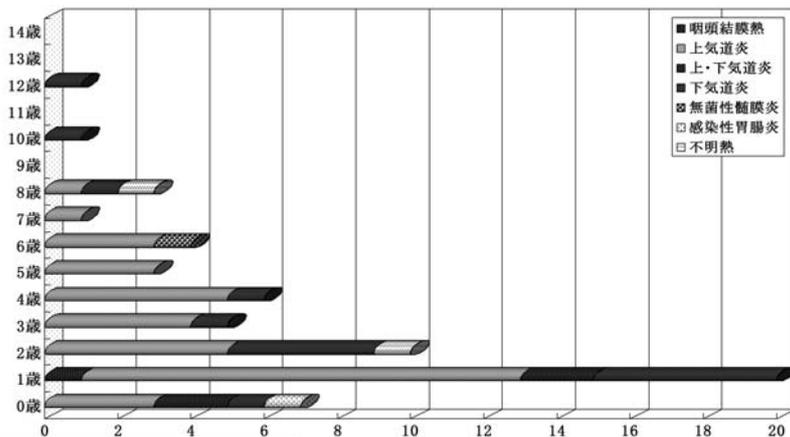


図7 病態別年齢分布(女)

8 Adeno 3 中和抗体保有状況

分離株 Ad 3 /kagawa/24/2003株に対する中和抗体の保有状況は、2002年 3歳 5例中 1例20%、5 - 7歳10例 中 2例20%、11 - 14歳10例 中 2例20%、2003年 5 - 7歳10例中 2例20%、8 - 10歳10

例中 4例40%、11 - 14歳10例中 2例20%に確認されたが、Adeno 3に感受性が高い0歳から2歳には2002年、2003年は共に、中和抗体の保有は確認されなかった。

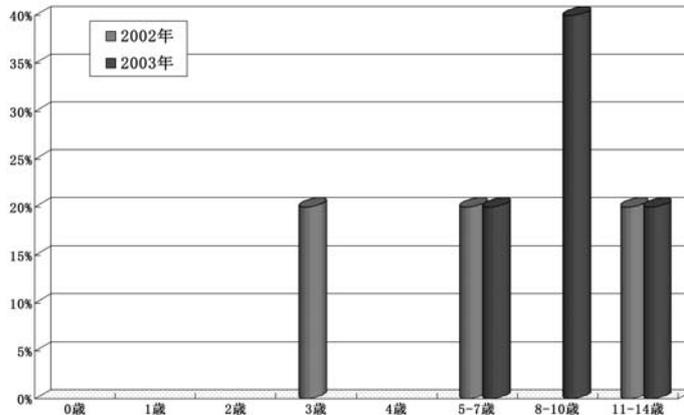


図8 中和抗体価の推移 (2002 - 2003)

IV 考 察

Adenovirus は、1953年に Rowe らや Hilieman, Werner の2つのグループが急性呼吸器系感染症患者より、ウイルス分離に成功⁵⁾して以来、数多くの血清型が報告され、Adeno 感染症の起因ウイルスとして追加された。この Adeno 感染は、上気道疾患、下気道疾患、百日咳様疾患、を始めとして咽頭結膜熱、乳幼児下痢症、泌尿生殖器疾患、中枢神経疾患等の多彩な臨床像を呈する。しかし、これらの臨床像は、他のウイルス感染症でも確認され、Adeno 感染に特異的臨床像は少ない。この血清型の中でも、Adeno 3は小児科領域で高頻度で確認され、急性気道炎を主な病態として動向を示す。しかし、急性気道炎を引き起こす風邪症候群ウイルスは二百数十種以上存在し、臨床症状から Adeno 3を特定するのは極めて困難であり、未だ流行像は不明な点が多い。

本県では、香川県感染症発生動向調査事業に加え、1989年より急性気道感染症等を対象とした香川県感染症流行予測調査を開始し、その動向は、毎年の様に夏季及び冬季をピークとした散発発生的な流行が確認される。しかし、今季流行は、1996/1997流行年以降より6年後の周期流行となった。

今季流行は、2003年4月30日採取の急性咽頭気管支炎患者より初分離以降より、夏季は同時期に侵淫した感染力が強い Echovirus に、冬季は InfluenzavirusA (H3) の動向に制圧され、他の血清型と共に散発流行で推移し

たが、2004年2月26日 InfluenzavirusA (H3) の終息後に分離例は急増し、他の Adeno 血清型を制し、2004年6月までの分離は135例に達する大規模な流行を引き起こした。しかし、夏季、冬季の2峰性の流行様式を示し、冬季に大規模な動向を示した1996/1997流行年^{6,7)}の流行とは相違した。

動向は、呼吸器系疾患が135例中122例90.4%と高率に占め、咽頭結膜熱・不明熱各々4例3.0%、感染性胃腸炎3例2.2%、無菌性髄膜炎2例1.5%から分離され、急性気道炎を主な病態として動向を示した。急性気道炎からの分離例は、上気道炎が122例中85例69.7%と大部分を占め、下気道炎及び下気道炎を伴う症例は37例30.3%と散発発生的な流行より高頻度に確認され、重症化傾向が強く現れた。また、下気道感染は、2003年4.5.12月、2004年1.3.4月に多発しており、ウイルスの活性化により Adeno 本来の流行期である冬季から春先に重症化傾向が強く現れることが推察された。

分離例は、男児74例54.8%、女児61例45.2%と男児に罹患率が多い傾向が確認され、この状況は、一般的にウイルス感染症に確認される男女間の抵抗力の相違によるものと推察された。しかし、2003年4月から2004年2月までの散発発生的な流行時は、分離例59例中男児28例47.5%、女児31例52.5%とほぼ同率であったのに対し、2004年3月以降の大規模な動向時は、分離例76例中男児46例60.5%、女児30例39.5%と男女間に顕著な罹患率の相違が確認された。

病態は、咽頭炎からの分離例が男児74例中36例48.7%、女児61例中34例55.7%と女児が若干高い傾向が確認され、男女児は共に咽頭炎を主な病態として動向を示し、ウイルス拡散は結膜への波及は稀であることが示唆された。また、重症化する下気道への波及は、男児20例27.0%、女児17例27.9%とほぼ同率に確認され、男女間による差異は少ないことが推察された。

罹患児の年齢分布は、男児では1歳26例35.1%、3歳9例12.2%、0歳8例10.8%、女児は1歳20例32.8%、2歳10例16.4%、0歳7例11.5%の順に分離例は多く、男女児は共に1歳をピークとして、男児は0歳から3歳、女児は0歳から2歳に分離例は集中し、加齢と共に分離例は減少する常在ウイルスの定型的年齢分布が確認された。また、動向に於いても散発発生的な流行の後に大規模流行を引き起こしており、地域常在化傾向の強いことが推察された。また、下気道感染は、男児は1歳9例12.2%、2歳4例5.1%、3歳3例4.1%、女児は1歳5例8.2%、2歳4例6.6%、0歳3例4.9%の順に分離例は多く、低年齢層に重症化傾向が強いことが示唆された。

最後に、Adeno 3感染は50%に臨床症状を呈し¹⁾、持続感染を来し易く、長期間に亘り感染源となる。今季流行は、長期流行により県下全域に広く波及し、それに加え中和抗体の未保有者による感受性側の感染防御機構が機能しなかったことが主な誘因と推察された。また、動向の解明は、侵淫する各ウイルス間及びその血清群の感染力並びに、感受性側の要因にも左右され、地域特異的流行像を示す。しかし、感染症法に基づく監視体制では動向を正確に把握するのは困難であり、今後も疫学解析を継続し、動向を最小限に制圧し、大規模流行時に確認される中枢神経系への侵襲を未然に防ぐことが重要であると推察される。

V まとめ

- 1 前季1996/1997流行年は、夏季、冬季の2峰性の流行様式を示し、本来の流行期の冬季に大規模流行を引き起こした。今季2003/2004流行年は、6年後の周期流行となった。
- 2 今季流行は、2003年4月に初分離以降、夏季は同時期に侵淫したEchovirusに、2004年冬季はInfluenzavirusの動向に制圧され、他のAdeno血清型と共に

散発流行で推移した。しかし、Influenzavirus終息後に分離例は急増し、他のAdeno血清型を制し、単独血清型の流行となり、分離は135例に達した。

- 3 病態は、急性気道炎からの分離が122例90.4%と高率に占め、感染症法に基づく動向の指標となる咽頭結膜熱は僅かに4例3.0%に留まり、現在の監視体制では動向を正確に把握するのは極めて困難であることが示唆された。
- 4 Adeno 3の感染は、下気道に及ぶことは稀とされる下気道炎及び、下気道炎を伴う重症例が37例27.4%確認され、極めて稀に確認される無菌性髄膜炎が2例1.5%確認された。
- 5 今季周期流行の誘因は、長期流行により県下全域に広く波及し、それに加え感受性側の感染防御機能が機能しなかったことが主な要因と推察された。また、動向の解明は、侵淫する各ウイルス間及びその血清群の感染力並びに、感受性側の要因にも左右され、地域特異的流行像を示す。今後も疫学解析を継続し、動向を最小限に制圧し、大規模流行時に確認される中枢神経系への侵襲を未然に防ぐことが重要であると推察された。

文 献

- 1) Richard T. Johnson: 急性神経学的疾患, 神経系のウイルス感染症, 西村書店, 77 - 108, (1986)
- 2) 加藤四郎, 岸田網太郎: 病原ウイルス学, 金芳堂, 221, (1989)
- 3) 三木一男, 山西重機, 山本忠雄: 香川県におけるウイルス分離からみた感染症の動向について, 四国公衆衛生学会誌, 34, 240 - 244, (1998)
- 4) 多ヶ谷勇, 原稔: エンテロウイルス, ウイルス実験学各論, 丸善, 127 - 151, (1992)
- 5) 加藤四郎, 岸田網太郎: 病原ウイルス学, 金芳堂, 213, (1989)
- 6) 三木一男, 山中康代, 亀山妙子, 山西重機: 感染症サーベイランスにおけるウイルス分離の現況(1996), 香川県衛生研究所報, 24, 19 - 24, (1996)
- 7) 三木一男, 山中康代, 亀山妙子, 山西重機: 感染症サーベイランスにおけるウイルス分離の現況(1997), 香川県衛生研究所報, 25, 19 - 24, (1997)