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.42 No. 4 (No.494)
2021年 4 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

アデノウイルス肝炎について 4，アデノウイルス流行性角結膜炎の届出基準の変更 5，大阪府における咽頭結膜熱サーベイランスでのアデノウイルス検出状況，2016～2020年 6，レセプトデータを用いた流行性角結膜炎、咽頭結膜熱の症例数の年間変遷解析 7，アデノウイルスによる感染性胃腸炎 9，致死的な重症呼吸器感染症を引き起こすアデノウイルスB7dによる尿道炎症例10，ヒトアデノウイルス89型と 5 型の新規組換え型株の検出－愛知県12，新型コロナウイルスSARS-CoV-2 Spikeタンパク質E484K変異を有するR.1系統の国内流入（2021年 2 月 2 日現在）13，日本国内で2020年に発生した狂犬病患者の報告15，新型コロナウイルス感染症症例（2020年 2 月17日～ 5 月31日報告）における感染経路判明の有無とその後の感染伝播に関する考察16，富山県内新型コロナウイルス感染症患者からのウイルス分離解析－富山県衛生研究所18，感染症法に基づくHIV感染者・エイズ患者情報20

（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，厚生労働省医薬・生活衛生局，検疫所。

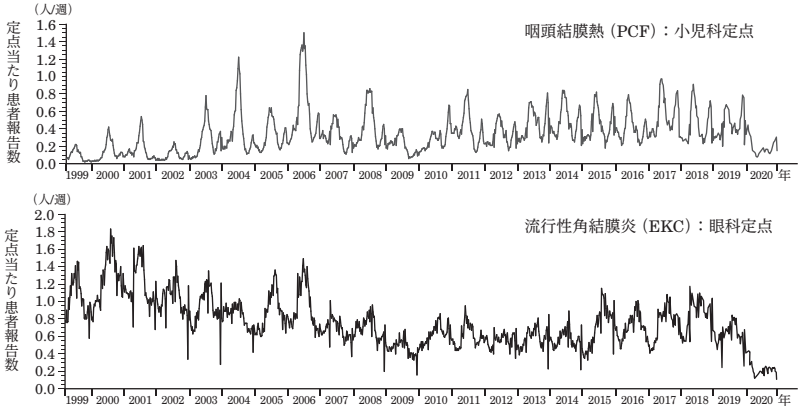
＜特集＞ アデノウイルス感染症　2008～2020年

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, 64(19a)*, 37, 53, 54, 56, 85	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　*64(19a)(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～2020年第53週



（感染症発生動向調査：2021年 1 月22日現在報告数）

アデノウイルス科マストアデノウイルス属に属するヒトアデノウイルス（human adenovirus: Ad）は，エンベロープを持たない 2 本鎖DNAウイルスであり，物理化学的に比較的安定である。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。

Adは，ARI (acute respiratory infections) などの呼吸器疾患，EKC (epidemic keratoconjunctivitis) 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，さらに肝炎なども起こす（表 1，3 ページ表 2 &本号 4 ページ)。Adの種によって流行状況や炎症反応が異なる（Nakamuraら：JMV2018)。

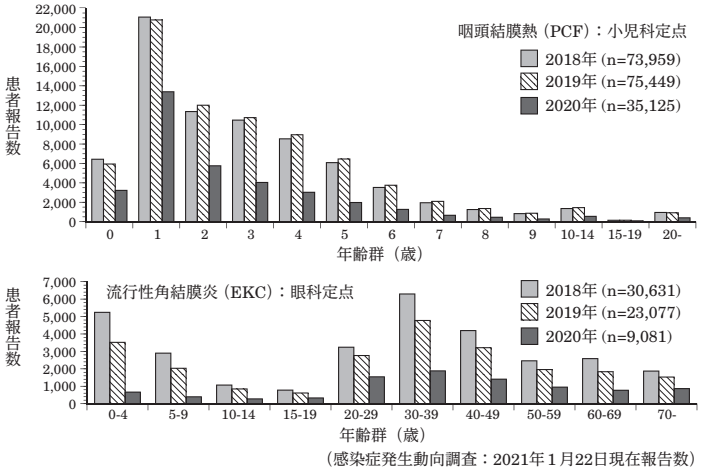
感染症発生動向調査（NESID）ではAd関連疾患として，全国約3,000の小児科定点において“咽頭結膜熱（pharyngo-conjunctival fever: PCF)”と“感染性胃腸炎”，全国約700の眼科定点において“流行性角結膜炎（EKC)”の患者発生情報が把握されている（届出基準はhttps://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-30.html)。届出基準のうちEKCについては2020年 4 月に改訂され，EKCがAdによる感染症であり，より詳細に病原ウイルスが定義された（本号 5 ページ)。また，病原体に関するサーベイランスも行われている（本号 6 ページ)。

PCFとEKC患者発生状況：NESID小児科定点からのPCF患者報告数は，集計を開始した1987年以降，2006年が最多であった。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://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data27j.pdf)。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が流行した2020年にも低いながらも夏および冬のピークがみられた（図 1 上)。PCF患者は 1 歳

（2 ページにつづく）

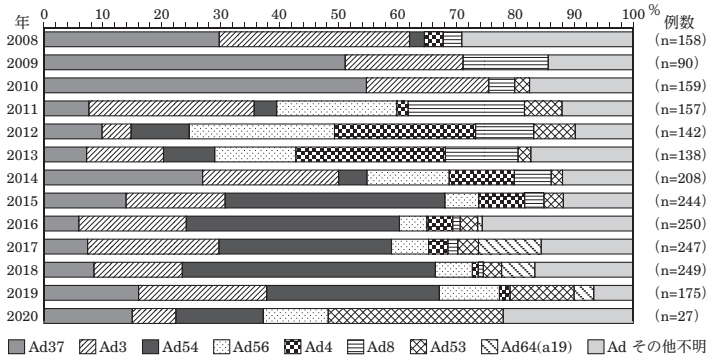
（特集つづき）

図2. 咽頭結膜熱患者と流行性角結膜炎患者の年齢分布, 2018〜2020年



（感染症発生動向調査：2021年1月22日現在報告数）

図3. 流行性角結膜炎(EKC)患者から検出されたアデノウイルス血清型, 2008〜2020年



（病原微生物検出情報：2021年1月22日現在報告数）

を中心とする小児からの報告数が多い（図2上）。

一方, NESID眼科定点からのEKC患者報告数は, 例年5〜8月に多いが, 2015年以降は秋にも報告数の増加がみられた（前ページ図1下およびhttps://www.niid.go.jp/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）。

レセプトデータを用いた解析によると, 2012〜2016年に日本のPCFとEKC患者数は, それぞれ年間に約10万人および約50-75万人と推定された（本号7ページ）。

Ad分離/検出状況：2008〜2020年に地方衛生研究所（地衛研）等で検出されたAdの報告総数は20,499である（次ページ表2）。Ad2が最も多く（26%）, 次いでAd3（19%）, Ad1（14%）であった。

PCF患者からのAd分離・検出報告数は3,597で, Ad3, Ad2, Ad1, Ad4, Ad5の報告が多かった（次ページ表2）。

EKC患者からのAd分離・検出報告数は2,244で, 報告数が多いのはD種のAd54, Ad37, Ad8, Ad53, Ad64（19a）である（次ページ表2）。日本で発見されたAd85もEKCを引き起こしている（金子：JJID2020）。B種のAd3およびE種のAd4によるEKC報告もみられた（図3および次ページ表2）。2020年にNESIDにおけるEKCの届出基準が変更され, EKCはD種によると定義された。EKCの主要病原体は, 諸外国ではAd8であるが, 日本において近年Ad54検出頻度が増加し, Ad8は減少した（次ページ表2）。

感染性胃腸炎患者からのAd報告数は3,751で, 主要な病原体はF種（Ad40または41）であった（次ページ表2）。A種のAd31も143件検出された（本号9ページ）。

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件の検出が報告され（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）。2008〜2020年に46件のAd7の検出報告があり（次ページ表2）, 引き続きその検出状況に注意が必要である（本号10ページ）。

実験室診断法：抗原検出免疫クロマトキットは型別ができないが, 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270万回使用されており, キットが改良され, その検出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, penton base, hexon, fiber領域の部分配列による型別が実施されている（「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）。アデノウイルスは種内での異なった型間の組換えが多くみられるので複数領域の配列決定が必要である（本号12ページ）。

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, 治療薬の実用化などの対策の強化が重要である（本号4ページ）。

Adは, 接触感染および飛沫感染するので, 頻回の手指衛生対策等による感染対策が重要であるが, 通常の消毒用アルコールが無効であり, 消毒剤の選択が重要である（本号9ページ）。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問診や診断キットなどで罹患者の早期発見に努め, 二次感染の機会を減らすよう工夫する（https://www.nichigan.or.jp/member/journal/guideline/detail.html?ItemId=283&dispmid=909）。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」等により感染源, 感染経路, 感受性（感染症成立の三大要因）への対策のための衛生管理を実施する（http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000123472.html）。

Adは軽症の小児感染症としてとらえられることが多いが, 種および型によって異なる多彩な疾患を起こし, ときに重症化するので, その感染対策は重要である。

表2. アデノウイルス年別、診断名別検出報告数，2008～2020年

アデノウイルス	種	年													合計	主な臨床診断名				
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020		咽頭結膜熱	感染性胃腸炎	流行性角結膜炎	下気道炎	上気道炎
Ad 1	C	195	205	228	260	240	252	237	213	205	256	235	240	74	2,840	470	351	10	280	802
Ad 2	C	412	387	471	385	511	447	399	387	462	505	495	405	145	5,411	988	746	16	458	1,525
Ad 3	B	431	154	306	474	131	238	397	322	367	379	345	341	55	3,940	1,468	202	437	180	868
Ad 4	E	23	5	2	13	102	154	101	101	85	31	16	18	1	652	218	31	143	20	116
Ad 5	C	146	93	139	103	129	107	90	105	93	123	117	81	37	1,363	193	200	5	117	396
Ad 6	C	33	29	35	32	43	32	60	24	34	34	20	24	6	406	47	59	2	45	80
Ad 7	B	26	2	2	-	2	1	-	-	-	2	2	9	-	46	7	2	6	5	9
Ad 8	D	6	13	7	32	15	17	14	9	4	4	6	-	-	127	2	1	117	-	1
Ad 9	D	-	-	-	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	3	-	-	3	-	-
Ad 11	B	17	3	6	5	3	2	4	2	3	4	2	1	2	54	4	-	11	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	D	5	-	1	1	1	2	4	5	25	4	2	-	1	51	2	-	42	-	-
Ad 21	B	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	3	-	-	-	-	-
Ad 31	A	10	10	27	20	26	29	16	11	14	20	18	14	4	219	-	143	-	3	3
Ad 33	D	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-	-
Ad 34	B	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-
Ad 35	B	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	1	-	-	4	-	-	1	-	-
Ad 37	D	55	49	102	15	18	12	66	44	20	19	22	35	5	462	8	1	392	-	3
Ad 40	F	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1	-	-	-
Ad 41	F	39	45	59	64	90	70	74	91	120	141	130	136	17	1,076	4	966	-	7	2
Ad 40/41†	F	50	58	86	46	64	34	34	60	25	42	25	24	3	551	-	534	-	2	-
Ad 46	D	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	2	-	-	2	-	-
Ad 53	D	-	-	4	11	10	3	5	8	9	9	8	21	10	98	1	-	90	-	-
Ad 54	D	4	-	-	7	15	14	15	104	103	91	128	54	4	539	36	3	461	6	1
Ad 56	D	-	-	-	35	51	32	33	17	12	20	20	32	4	256	4	3	194	-	1
Ad 64 (19a)	D	-	-	-	-	-	-	-	-	2	33	15	7	2	59	3	-	48	1	-
Ad others		-	-	-	-	-	-	6	2	2	1	17	2	-	30	3	1	22	1	-
Ad NT		259	226	286	178	157	190	254	257	128	130	102	107	20	2,294	139	504	236	258	343
合計		1,713	1,281	1,762	1,688	1,609	1,637	1,811	1,763	1,717	1,850	1,726	1,552	390	20,499	3,597	3,751	2,244	1,385	4,151

NT：型不明
†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

（病原微生物検出情報：2021年1月22日現在報告数）

＜特集関連情報＞

アデノウイルス肝炎について

アデノウイルス（Ad）肝炎はAd感染症の中では比較的稀な疾患であるが，臓器移植や抗がん剤治療を受ける患者，免疫不全疾患，HIV感染症など免疫能低下が著しい患者で発症し，しばしば重篤化し致命的になる[1)]。Adは日常診療におけるアルコール，クロルヘキシジンといった消毒に比較的耐性なノンエンベロープウイルスであり[2,3)]，集団感染が問題になることもあるが，Ad感染症は健常者においては成人，小児ともに多くの場合，上気道炎，結膜炎，胃腸炎などに留まり，重篤な肝炎，肝不全に至ることはほとんどない[4)]。

免疫不全患者におけるAd肝炎はAd C種（1，2，5，6型など）の新規感染，あるいは潜伏感染ウイルスの再活性化によって発症すると考えられており[5)]，発熱が自覚症状として比較的多く認められるが，その他の症状に乏しい。免疫不全患者のAd肝炎の致死率は高く，造血幹細胞移植後のAd肝炎についての過去の報告ではAd肝炎合併例のおよそ90％が死亡しており，救命が困難な場合が多い[6)]。早期の診断，治療介入が望まれるが容易ではない。Ad肝炎発症時には，血液検査で肝胆道系酵素の急上昇，腹部CT・超音波検査での肝内多発陰影の出現が認められることが多く，急速に重篤な肝機能障害，肝不全に至る。確定診断のために肝生検，病理組織診，抗Ad抗体による免疫化学染色が検討されるが，経皮的肝穿刺生検は重篤な出血の懸念から施行困難な症例が稀ではない。経静脈的肝生検も侵襲を伴い，高度な手技を必要とし，やはり致命的な出血が問題となることがある。Ad肝炎発症前から患者血液のPCRでAdが検出され得ることが分かっており，早期診断の一助となる。

Ad肝炎の治療としてcidofovir，ribavirinなどが使用されてきたが，確立された治療法はない。Cidofovirは重篤な腎障害等の副作用が問題となり，慎重な投与計画を必要とする本邦未承認薬で，国内では臨床研究として重篤なAd感染症への投与が行われている。Cidofovirの脂質結合体brincidofovirは現在開発中であるが，毒性の少ない新規のAd経口治療薬としてその有効性が期待される。

当科では，造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植後にAd肝炎を発症し，急速に肝不全に至り死亡した4症例を経験した。死後全例病理解剖を行い，肝所見として肝腫大，炎症細胞浸潤の乏しい広範な結節状肝壊死，“smudged cell”と呼ばれる特徴的な核内封入体を持つ壊死肝細胞が共通しており，免疫化学染色でAd陽性が確認された（図1，2，3）。Ad型別検査ではAd1が2例，Ad5が1例，Ad6が1例で，いずれも肝炎発症の報告の多いC種に属するAdであった。

免疫不全が強い患者においては，肝胆道系酵素の変化に加えて定期的な血液PCRによるAd検索を行い，Ad肝炎が疑われる場合には，救命のため早期の治療介入が望ましい。

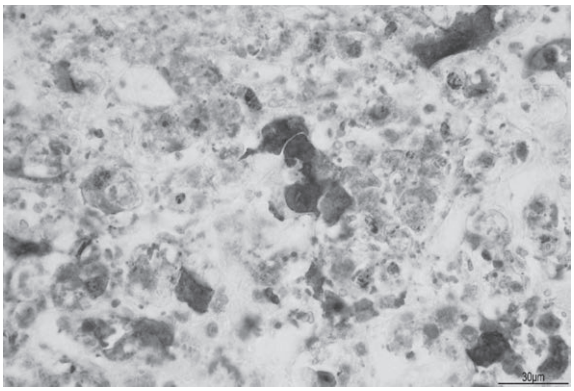


図1. 剖検肝マクロ写真

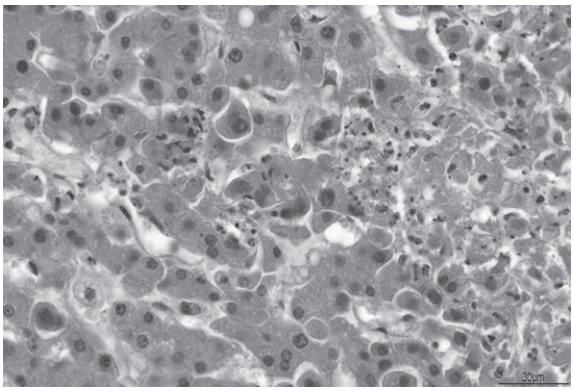


図2. 剖検肝 Hematoxylin Eosin 染色

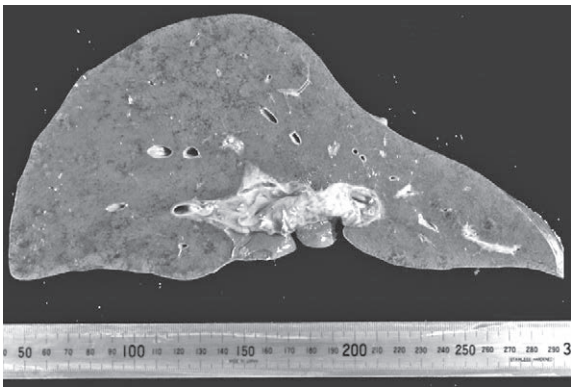


図3. 剖検肝抗 Ad 抗体免疫組織化学染色

参考文献

1）Ronan BA, *et al.*, Infection 42 (1): 105-111, 2014
2）Noda M, *et al.*, Kansenshogaku Zasshi 74 (12): 1023-1031, 2000
3）Noda N, *et al.*, Kansenshogaku Zasshi 55 (5): 355-366, 1981
4）Echavarria M, *et al.*, Clin Microbiol Rev 21 (4): 704-715, 2008
5）Lion T, Clin Microbiol Rev 27 (3): 441-462, 2014
6）Onda Y, *et al.*, Transpl Infect Dis: e13496, 2020

京都大学大学院医学研究科
血液・腫瘍内科学　恩田佳幸

＜特集関連情報＞

アデノウイルス流行性角結膜炎の届出基準の変更

はじめに

流行性角結膜炎（EKC）はヒトアデノウイルスD種によって引き起こされる，眼科領域で最も頻度の高い感染症の１つである。感染力が非常に強く，しばしば院内感染や職場内感染，家族内感染などで大流行になることがある。厚生労働省の感染症サーベイランス事業では定点報告対象疾患に指定されており，全国約700カ所の眼科定点医療機関から週単位で患者発生の届出がされる。日本眼感染症学会は筆者も含めたワーキンググループを組成して届出基準を検討し，2020年から新基準の運用が開始された。

変更点

「感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について」は，定義，臨床的特徴，届出基準，届出のために必要な臨床症状，の各項目から構成されており，下記のように変更を加えた。従来の届出基準（図１）と新たな届出基準（図２）を示す。

感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について

37　流行性角結膜炎

（1）定義

アデノウイルス８、19、37、４型などによる眼感染症である。

（2）臨床的特徴

約1～2週間の潜伏期の後、急性濾胞性結膜炎の臨床症状を示して発病する。結膜の浮腫や充血、眼瞼浮腫が強く、流涙や眼脂を伴う。耳前リンパ節の腫脹と圧痛を来す。角膜にはび慢性表層角膜症がみられ、異物感、眼痛を訴えることがある。偽膜を伴うことも多い。発病後2～3週間程度で治癒することが多い。

（3）届出基準

ア　患者（確定例）

指定届出機関の管理者は、当該指定届出機関の医師が、(2)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から、流行性角結膜炎が疑われ、かつ、（4）により、流行性角結膜炎患者と診断した場合には、法第14条第２項の規定による届出を週単位で、翌週の月曜日に届け出なければならない。

イ　感染症死亡者の死体

指定届出機関の管理者は、当該指定届出機関の医師が、（2）の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から流行性角結膜炎が疑われ、かつ、（4）により、流行性角結膜炎により死亡したと判断した場合には、法第14条第２項の規定による届出を週単位で、翌週の月曜日に届け出なければならない。

（4）届出のために必要な臨床症状（下記のうち2つ以上）

ア　重症な急性濾胞性結膜炎
イ　角膜点状上皮下混濁
ウ　耳前リンパ節腫脹・圧痛

図1. 従来の届出基準（従来の届出基準は2020年３月まで用いられた）

感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について

３７　流行性角結膜炎

（1）　定義

アデノウイルスD 種の8、37、53、54、56、64/19a 型などによる眼感染症である。

（2）　臨床的特徴

約１～２週間の潜伏期の後、急性濾胞性結膜炎の臨床症状を示して発病する。結膜の浮腫や充血、眼瞼浮腫が強く、流涙や眼脂を伴う。結膜出血点の存在は特異性が高い。耳前リンパ節の腫脹と圧痛をきたす場合が多い。角膜にはび慢性表層角膜炎や多発性角膜上皮下浸潤がみられ、異物感、眼痛を訴えることがある。偽膜を伴うことも多い。通常、発病後２～３週間程度で治癒する。感染性が大変強く、家庭内感染や院内感染を起こすことが多い。

（3）　届出基準

ア　患者（確定例）

指定届出機関の管理者は、当該指定届出機関の医師が、（２）の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から流行性角結膜炎が疑われ、かつ、（４）又は（５）を満たすことにより、流行性角結膜炎患者と診断した場合には、法第14 条第２項の規定による届出を週単位で、翌週の月曜日に届け出なければならない。

イ　感染症死亡者の死体

指定届出機関の管理者は、当該指定届出機関の医師が、（２）の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から流行性角結膜炎が疑われ、かつ、（４）又は（５）を満たすこと により、流行性角結膜炎により死亡したと判断した場合には、法第14 条第２項の規定による届出を週単位で、翌週の月曜日に届け出なければならない。

（4）　届出のために必要な臨床症状等 急性濾胞性結膜炎の臨床症状があり、かつ、下記のうち１つ以上に該当すること。

ア　家族に流行性角結膜炎の患者がいること
イ　耳前リンパ節腫脹・圧痛の臨床所見があること
ウ　多発性角膜上皮下浸潤の臨床所見があること
エ　偽膜あるいは多数の結膜出血点の臨床所見があること

（5）届出のために必要な検査所見

次の表の左欄に掲げるいずれかの検査法によること

検査方法	検査材料
迅速診断キットによるアデノウイルス抗原の検出	結膜ぬぐい液又は結膜滲出液を含む涙液
PCR 法によるアデノウイルス遺伝子の検出	

図2. 新たな届出基準（2020年４月から新たな届出基準が運用されている）

(1) 定義

分子遺伝学の進歩により，原因となるアデノウイルスのゲノム解析が進んだ。従来19型とされていたものは正確には19a型であり，現在は64型とも記載される。さらに53，54，56型が新たに同定され，新型アデノウイルスと呼ばれる。いずれもD種に分類され，これらの知見を追記するとともに，E種の4型を削除した。

(2) 臨床的特徴

臨床的には急性濾胞性結膜炎を呈し，角膜上皮下浸潤などの角膜病変がみられることもある。感染力が強く，しばしば大流行を起こすため，臨床的特徴に「感染性が大変強く，家庭内感染や院内感染を起こすことが多い」と明記された。

(3) 届出基準と臨床症状

従来は，上記臨床的特徴を有してかつ「重症な急性濾胞性結膜炎」,「角膜点状上皮下混濁」,「耳前リンパ節腫脹・圧痛」のうち2つ以上を届出基準としていたが，次のように改められた。

①「急性濾胞性結膜炎」は必要条件である「臨床的特徴」に記載されているので,「臨床症状」からは削除した。

②家族内感染が多いため，同居家族等がすでに確定診断されていて臨床的特徴が一致すれば診断はほぼ確実と考えられ,「家族にEKC患者がいること」を加えた。

③臨床像の詳細な解析により，偽膜形成や結膜出血点は特異性が高いことが明らかになってきたため，これらを加えた。

④免疫クロマトグラフィー法による迅速診断キットが臨床現場に広く普及し，その特異度はほぼ100％である。また，PCR法によるアデノウイルスDNAの検出も，もちろん確定診断に十分な根拠である。そこで新たに「届出のために必要な検査所見」を設け,「迅速診断キットによるアデノウイルス抗原の検出」と「PCR法によるアデノウイルス遺伝子の検出」を加えた。

急性濾胞性結膜炎の臨床症状があり，これら必要な臨床症状または検査所見が1つ以上該当すれば，確定診断に至ったと判断して届出対象とした。

おわりに

アデノウイルスは多くの感染症を起こすだけでなく，健常者からも分離同定されるため，遺伝子の組換えにより将来も新しい型が生まれると予想される。そして遺伝子変異が起きるたびに大流行が繰り返されるであろう。いまだに特効薬はなく，今後も発生状況を的確に監視して速やかに感染拡大ルートを遮断することが重要である。

北海道医療大学眼科
北海道大学眼科
北市伸義

＜特集関連情報＞

大阪府における咽頭結膜熱サーベイランスでのアデノウイルス検出状況，2016～2020年

アデノウイルスは，従来の中和法により同定された51の血清型と，ウイルス遺伝子の塩基配列解析により同定された新たな型を合わせて80以上の型が報告されている[1)]。各型はA-G種のいずれかに分類され，型や種によって様々な疾患の原因となることが知られている。国内ではアデノウイルス感染症の中で，咽頭結膜熱（pharyngo-conjunctival fever），流行性角結膜炎（epidemic keratoconjunctivitis）および感染性胃腸炎（infectious gastroenteritis）が5類定点把握疾患の病原体サーベイランスの対象で，定点把握疾患以外では，下気道炎，出血性膀胱炎，尿道炎などの疾患がある。

咽頭結膜熱は，咽頭炎，結膜炎，発熱を主な症状とする小児の感染症で，B種の3型，C種の1型，2型，5型，6型，E種の4型が検出されることが多い。流行性角結膜炎からは主にD種の8型，37型，53型，54型，56型，64型，85型が検出され，感染性胃腸炎はF種の41型が主要な原因ウイルスである。

当所でも，大阪府内の定点医療機関で採取された検体からアデノウイルスの分離，型別を行っており，今回，咽頭結膜熱の原因となったアデノウイルスの検出状況について報告する。対象としたのは2016年1月～2020年12月の5年間に大阪府内の小児科定点において，咽頭結膜熱と診断され採取された呼吸器由来検体（咽頭ぬぐい液，鼻汁，うがい液）計167検体で，これらの検体から，A549細胞を用いてウイルス分離を行ったところ，126検体からアデノウイルスが分離された。これらの分離株からウイルスDNAを抽出し，部分塩基配列を決定することにより型を同定した。

検出された種および型の分布は，C種2型が58株と最も多く，次いでB種3型が31株，C種1型が19株，E種4型が9株，C種5型が6株，D種54型が3株であった（表）。毎年多く検出されているのは，C種1型，2型，B種3型である。例年，2型および3型が流行の

表．大阪府における咽頭結膜熱検体からのアデノウイルス検出状況

Type	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	Total
C1	7	5	3	3	1	19
C2	23	17	9	5	4	58
B3	8	11	5	5	2	31
E4	8	−	1	−	−	9
C5	2	−	3	−	1	6
D54	−	1	2	−	−	3
Total	48	34	23	13	8	126

中心であったが，新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染が広がった2020年3月以降はC種のアデノウイルスのみが検出され，B種3型は大阪府では検出されていない。E種4型は過去の大阪府の検出状況も含めると，2012〜2016年まで毎年検出されていたが[2]，2017年以降は2018年の1例のみである。D種のアデノウイルスが咽頭結膜熱の原因として検出されることはB種やC種に比べて稀であるが，以前にも大阪府および兵庫県で37型，53型，56型，64型の検出が報告されている[2-4]。今回対象とした期間では，54型が2017年に1例，2018年に2例で検出されており，これは，流行性角結膜炎の原因ウイルスとして54型の検出割合が2015年以降に増加したことが影響していると推察される[5]。

咽頭結膜熱の原因となるアデノウイルスは複数の種にまたがり，近年に同定された型や，同種アデノウイルス間での遺伝子組換えによる新型の可能性も考慮すると，型によってはその型別に，ウイルス遺伝子全長または複数領域の塩基配列解析が必要となる場合がある。一方，流行状況をみると，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）感染拡大の影響により，大阪府の感染症発生動向調査において，アデノウイルス感染症を含む多くの感染症で，定点当たりの報告数や病原体定点からの検体数が少ない状態が続いている[6]。しかし，咽頭結膜熱は小児を中心に一定数が報告されていることから地域流行する可能性もあり，今後，流行がどのように推移するのかアデノウイルスの検出状況を注視していく必要がある。

参考文献

1）藤本嗣人ら, IASR 38: 136, 2017
2）Hiroi S, *et al.*, Jpn J Infect Dis 70: 666-668, 2017
3）Enomoto M, *et al.*, Jpn J Infect Dis 65: 457-459, 2012
4）荻　美貴ら, IASR 38: 138-139, 2017
5）IASR 速報グラフ アデノウイルス https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/510-graphs/1532-iasrgv.html
6）大阪府感染症情報センター 感染症発生動向調査 http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/surv21/surv05.html

大阪健康安全基盤研究所
微生物部　ウイルス課
廣井　聡　森川佐依子
本村和嗣

＜特集関連情報＞

レセプトデータを用いた流行性角結膜炎，咽頭結膜熱の症例数の年間変遷解析

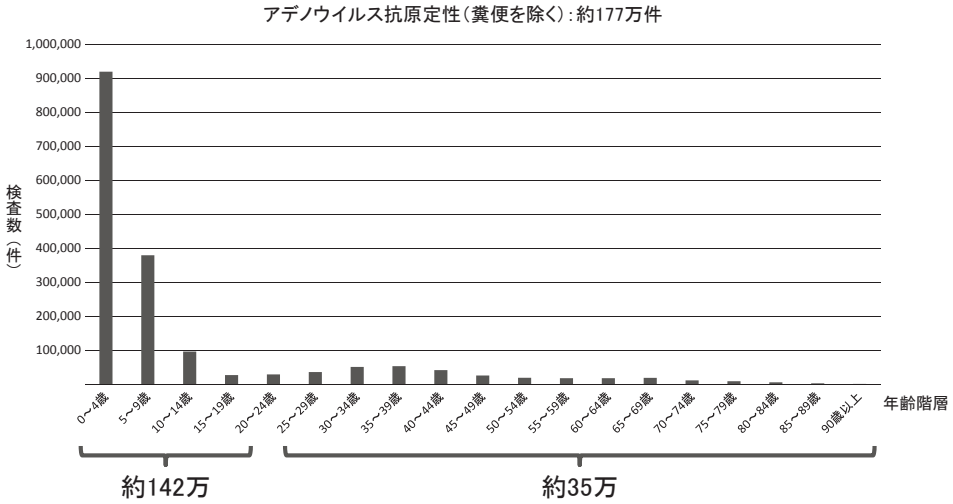
アデノウイルス（human adenovirus: Ad）は，公衆衛生上重要なウイルスであり，Adによって引き起こされる流行性角結膜炎（epidemic keratoconjunctivitis: EKC）と咽頭結膜熱（pharyngo-conjunctival fever: PCF）は，感染症法によって各々眼科定点，小児科定点から毎週患者数が感染症発生動向調査週報（IDWR）（https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html）に報告されている。定点報告の解析では，季節的な患者数の増減や年ごとの患者数変遷が確認されているが，全国における患者総数の実態は不明である。Adはレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）オープンデータ[1]によると，公表されているすべての感染症関連の免疫学的検査の中でインフルエンザ，梅毒，溶血性レンサ球菌に次いで，4番目に多く検査されている病原体であり，年間約180万テスト以上が実施されている（次ページ図1）。しかしながら，わが国における実際のAd関連疾患の患者数は不明である。近年，新型のAd流行も探知されており，正確な患者数の把握は重要である。

以上から，我々は，推定Ad患者を算出するために，NDB情報[2]を基にした年間のEKC，PCF患者数を解析した。規定に従ってNDB利用申請を行い，承諾を経てデータを入手した。データの利用には規定に沿って，レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン[3]に従って解析を行った。これまでに解析結果を「流行性角結膜炎における迅速診断キットの利用状況の解析」（2019年 第56回日本眼感染症学会），「PCF，EKC患者数について」（衛生微生物技術協議会第40回研究会）を報告した。これらの公表および，研究紹介スライド[4]の二次利用について，厚生労働省より許可を得て実施した。これらの解析結果を概説する。なお本報告も公表の承認を得ている。

対象としたレセプトデータは，2012〜2016年の間に，①Ad関連検査，②診断名がAdを含むもの（Ad関連疾患を含む），③①かつ②の3パターンのレセプト数と患者数の各々を，全国，月単位，年単位，年齢別，全数，疑い例，疑い例を除く等，で抽出したデータ一式を用いた。

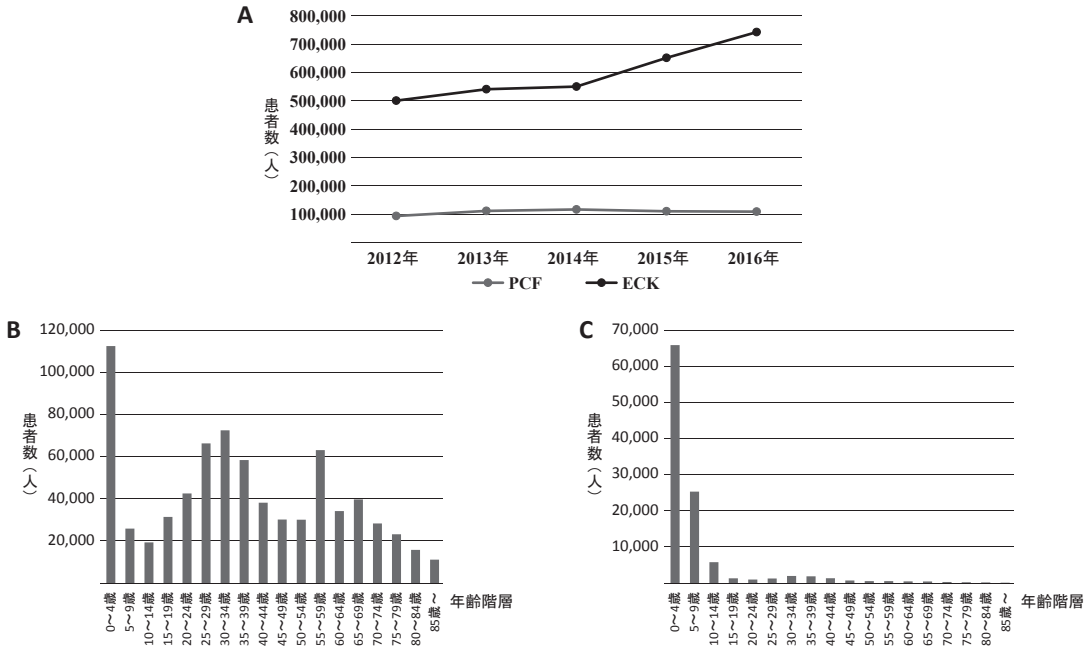
全国の患者数全体を年ごと等にまとめた結果を次ページ図2に示した。EKC患者数は2012〜2016年で増加傾向が認められ，2016年には74万人がEKCとして診断されていた。PCF患者は，2012〜2016年の間で大きな変動はなく，年間約10万人が診断されていた。2016年における全EKC，PCF患者数を各々年齢階層別で解析した結果（次ページ図2B，C），EKCでは，0〜4歳が最も患者数が多く，次いで30〜34歳，55〜59歳に患者数の増加が認められ，乳幼児，30歳前後，60歳

診療行為コード	診療行為	総計
160041610	アデノウイルス抗体価（定性・半定量・定量）	30,497
160112810	アデノウイルス抗原定性（糞便）	31,468
160148810	アデノウイルス抗原定性（糞便を除く）	1,772,891



レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）公開データから算出した
アデノウイルス同定のための診療行為は主に3種登録されている
最も検査数の多いアデノウイルス抗原定性は、イムノクロマト法を用いた迅速診断キットを含んでいる
全体では年間約183万テストが実施され、そのほとんどが小児で使用されている

図1. 2016年アデノウイルス保険収載検査数



A. 2012～2016年のEKC、PCF患者全数の年次推移*
EKC患者数は2014年から増加傾向が認められ、2016年には74万人がEKCとして診断されていた
PCF患者は、2012～2016年の間で大きな変動はなく、年間約10万人診断されていた
*第56回日本眼感染症学会（2019年）一般講演6 ウイルス性結膜炎 GK-O6-2より引用・改変
B. 2016年におけるEKCの年齢階層別患者数。0～4歳が最も患者数が多く、次いで30～34歳、55～59歳と3峰のピークがあった
C. 2016年におけるPCFの年齢階層別患者数。0～4歳が最も患者数が多く、15歳未満でおよそ9割を占めていた

図2. EKC、PCF患者数

前後に3峰のピークが存在した。男女比に大きな差はなかった。PCFでは，0～4歳が最も患者数が多く，15歳未満でおよそ9割を占めていた。

次に，Ad検査数とEKC，PCF患者数との関係について，Ad抗原検査の有無と，“疑い”，“疑いを除く”患者数との差について解析した。これまでのデータはすべて，レセプトデータ上での疑い，疑いを除く全症例を加算し全体数としたが，本解析では各々別々に解析した。結果を次ページ表にまとめた。EKCでは，検査の有無で，疑い，疑いを除く患者数に大きな差はな

表. アデノウイルス抗原検査数とEKC、PCF患者数との関係

		全体	検査あり	検査なし
EKC 総数：742,197	疑いを除く	509,991	192,234	317,757
	疑い	232,206	175,053	57,153
PCF 総数：109,329	疑いを除く	47,273	22,453	24,820
	疑い	62,056	52,377	9,679
		検査合計	442,117	409,409

かった。EKC診断患者のおよそ半数でAd抗原検査が使用されており，疑いを除く患者では37.7％で，疑い患者は75.4％で検査が実施されていた。PCFでは，疑い患者での検査数が疑いを除く患者数よりも2.3倍多かった。PCF診断患者のおよそ7割が抗原検査を実施されており，疑いを除く患者では47.5％，疑い患者は84.4％で検査が実施されていた。EKC，PCF関連では，全体でおよそ44万人がAd抗原検査を行っていた。以上の解析結果の要因は，“疑い”だから検査を実施したというレセプト特有の現象の可能性もあり不明であった。また，検査を実施すれば疑い例は減るのではないかと予測したが，実際は異なっていた。検査数全体（183万）（前ページ図1）の中で，およそ44万人にEKC（36万），PCF（8万）と診断名がつき，成人での検査数はほぼEKCでの検査数が占めていることが示唆された。小児での検査数の大半がEKC，PCFの診断名とは関連していないことも示唆された。本稿では詳細は述べないが，多くは，“Ad咽頭炎”等のAd関連感染症として検査されている。

公表されている感染症発生動向調査データ[5]を基に，2016における眼科数，小児科数を定点比で逆算した結果，2016年のEKC推定患者数は年間30-40万であり[6]，本解析結果（74万件）と大きな差はなかった。一方，同様に推定PCF患者数は約50万であり[6]，本解析結果（約10万件）と約5倍も多かった。小児科定点全体での報告数は約6.7万件であり，レセプトデータの患者数に近く，登録小児科全体での換算よりも定点報告実数の方が近かった。

EKCが眼科定点把握疾患であることや，PCFが小児科定点把握疾患であることが診断名へ影響していることや，正確な診断名がレセプトに記載されていない可能性もある。今回の解析結果は，眼科定点や小児科定点の有用性を示唆した。一方で，定点把握数（IDWR）と，レセプトデータによる患者数との関連について，精査が必要であることも示唆された。

以上より，EKC，PCFの推定年間患者数と経年推移が初めて解析できた。現在，2017，2018年のデータを追加し，再解析を行っており，今後解析結果を公表予定である。

参考文献

1）https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177182.html
2）https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryouhoken/reseputo/index.html
3）https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000135460.pdf
4）https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000670716.pdf
5）https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2270-idwr/nenpou/8571-syulist2016.html
6）第56回日本眼感染症学会（2019年）一般講演6，ウイルス性結膜炎GK-O6-2

国立感染症研究所
感染症危機管理研究センター／
HAdVレファレンスセンター
花岡　希　藤本嗣人

＜特集関連情報＞

アデノウイルスによる感染性胃腸炎

アデノウイルス（Ad）は呼吸器疾患，眼科疾患の病原体として知られるが，小児における感染性胃腸炎の主要な病原体でもある。本稿の目的はAdによる感染性胃腸炎について概説することである。

世界的にノロウイルス，ロタウイルスとともにAdは小児の感染性胃腸炎患者からの検出が多い。Adによる感染性胃腸炎の特徴としては，6歳以下の小児の割合が多いこと，食品を介する事例が少ないこと，他のウイルス性胃腸炎と比較して下痢の期間が長いことが挙げられる。潜伏期間は約3～10日である[1]。発熱，嘔吐，下痢といった消化器症状が主要な症状である。

2008～2020年に感染性胃腸炎患者から検出されたAdは3,751件（本号3ページ表2）であり，咽頭結膜熱患者からの検出3,597件より多かった。

Adの種のうち感染性胃腸炎を引き起こすのは主に腸管AdとよばれるF種（40および41型）である。F種の2つの型のうち，41型が996件（27％）を占め，40型の報告は1件のみであり，同じ表（本号3ページ表2）で40/41型と報告された534件はF種を選択的に検出するELISAキットによる報告と推定される。これらの534件も近年の検出状況から，41型が大多数を占めると推定された。近年に米国で網羅的な病原体の検討が行われ，5歳以下の感染性胃腸炎患者1,556件の糞便検体からのアデノウイルス40/41型とノロウイルスの検出率はほぼ同等であったことが報告されている[2]。

A種の31型は感染性胃腸炎の病原体として知られており，143件（3.8％）が検出されている。B種（3型など）も感染性胃腸炎を起こすことがあり，3型が202件報告されている（本号3ページ表2）。

C種（1, 2, 5および6型）は1,356件が感染性胃腸炎患者から検出された（本号3ページ表2）。しかし，C種は扁桃に持続感染し[3,4]，小児の糞便中に間欠的に排出されることが知られており，C種が感染性胃腸炎患者から検出された場合には疾患との因果関係は明確ではない。迅速診断キット（イムノクロマト法）で感染性胃腸炎患者の糞便からAdが検出された場合にC種を検出してもF種やA種と区別できないので，疾患との因果関係が不明瞭なことがあることに留意が必要である。

Adによる感染性胃腸炎は長期間にわたって下痢が続き，ウイルスの排出期間が長い。そのため，患者に接触した後の手洗いやマスク着用が重要となる。Adはエンベロープを持たず，アルコール性消毒剤や界面活性剤への抵抗が強い。次亜塩素ナトリウムによる消毒が有効である。近年では，より安全性が高く，金属への腐食性が低いペルオキシ一硫酸カリウム消毒剤や[5]，Adに効力があるアルコール性の製剤[6]等も開発・市販されている。2020年以降，新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の流行に伴って感染性胃腸炎を含むAd感染症の患者数が減少している。この結果は，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）対策として実施されている手洗いなどの手指衛生，環境消毒および飛沫感染防止の徹底がAd感染対策に有効であることを強く示唆している。

参考文献

1）RED BOOK 31st Edition, American Academy of Pediatrics, 206-208, 2018
2）Buss SN, *et al.*, J Clin Microbiol 53: 915-25, 2015
3）Gernett CT, *et al.*, Journal of Virology 76: 10608-10616, 2002
4）Gernett CT, *et al.*, Journal of Virology 83: 2417-2428, 2009
5）Hashizume M, *et al.*, Eur J Opthalmol 9: 1120672119891408, 2019
6）Hanaoka N, *et al.*, Jpn J Infect Dis 73: 349-353, 2020

国立感染症研究所
感染症危機管理研究センター
藤本嗣人　花岡　希　野尻直未
小長谷昌未　高橋健一郎
小林小児科
小林正明

＜特集関連情報＞

致死的な重症呼吸器感染症を引き起こすアデノウイルスB7dによる尿道炎症例

アデノウイルス（human adenovirus: Ad）は全身様々な器官，組織に感染するDNAウイルスである。致命的な重症呼吸器疾患に関連することが知られているAd7 genotype 7d（Ad-B7d）が近年環太平洋地域で流行している[1-3]。Ad-B7dは2014年に米国のオレゴン州やイリノイ州で報告され，2017年までに，死亡4症例を含む12症例の重症呼吸器疾患患者から同定された[4-6]。さらに，2018年には，いくつかの施設内でAd-B7d流行が発生し，乳幼児11人，18歳の女性1人の死亡が報告された[7,8]。

我々は性感染症関連のAdについて研究を実施しており，仙台市のクリニックと連携し，尿道炎症例における病原体探索を毎週実施している[9]。アデノウイルス性尿道炎の特徴は前回のIASRアデノウイルス感染症特集（IASR 38 : 145-146, 2017およびhttps://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2409-iasr/related-articles/related-articles-449/7382-449r09.html）で述べた。2018年1月に尿道炎患者からAd-B7dが同定され，わが国におけるAd-B7d侵襲の可能性が示唆された[10]。本稿では，尿道炎症例について報告する。

症　例

22歳男性，無職，heterosexual，独身，特定のパートナーなし，既往歴なし，性感染症既往もなし，海外渡航歴なし。生涯性交歴は2回のみ（初回は約2年前）であり，原因が疑われた直近の性行動をDay 0とし，経過を次ページ図1に示し，概要を以下に示す。初対面の女性とコンドーム使用の膣性交，コンドーム無使用のオーラルセックス等を行った[10]。性行為翌日Day 1に排尿時に違和感が生じ，Day15で排尿痛はピークであった。Day17から咽頭炎や結膜炎（眼脂の出現，充血症状）を自覚，Day19に眼科を受診した。眼科では，Ad迅速診断キット（詳細不明）で陰性であり，“流行り目ではない”と診断された。抗炎症，抗アレルギー点眼薬，レボフロキサシン点眼薬が処方され，Day23にかけて結膜炎症状は軽減された。Day20で，尿道炎症状が改善しないため，泌尿器科クリニックを受診した。受診時にも排尿痛はあったが，Day15よりも軽減していた。初診時の自覚症状は，尿道掻痒感なし，尿道分泌物自覚なし，頻尿なし。外陰部視診・触診で外尿道口周囲に発赤軽微，軽度の尿道下裂があり，尿道分泌物はごく少量で漿液性であった。両側精巣，精巣上体に異常はなく，両側鼠径部に腫脹や圧痛はなかった。尿道分泌物鏡検でWBCは＞20/HPF，単核球は＜10%，双球菌の貪食像を認めなかった。初尿のWBCは123.7/μLであった。両眼球結膜，眼瞼結膜に充血を認めた。初尿，うがい液，左下眼瞼擦過物

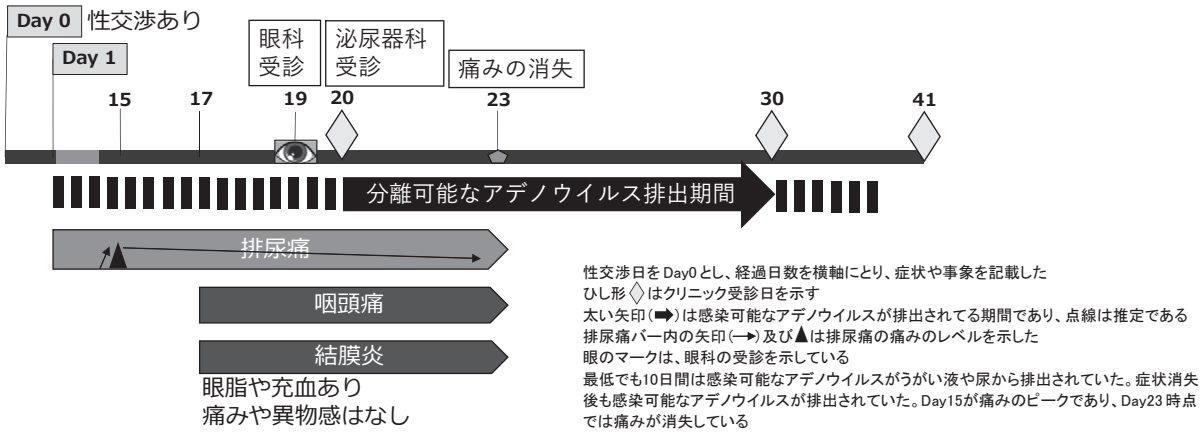
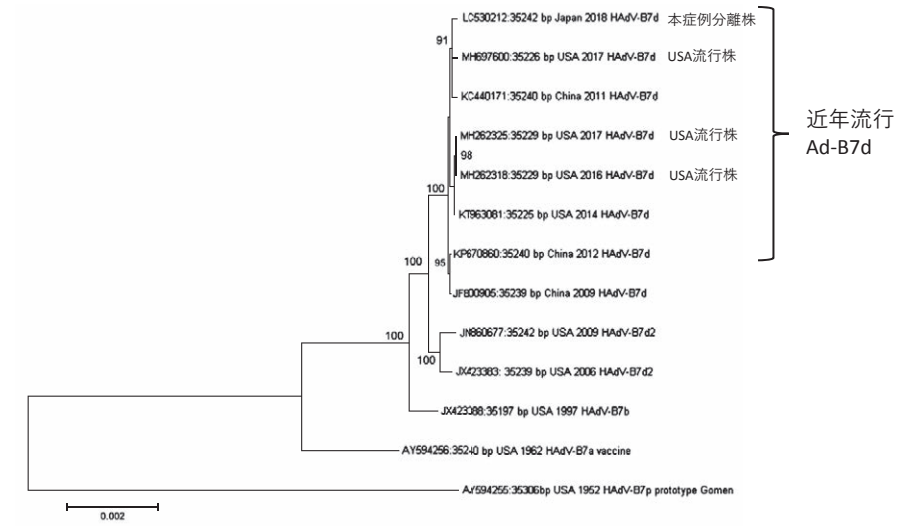


図1. 症状の経過



Reference1の図を参考に、追記した。
NJ系統樹をMEGA version 7.0 software (https://megasoftware.net)で作成した。本症例分離株は、近年流行のAd-B7d群に分類された

図2. 系統樹解析結果

の病原体検査を実施した。Ad性尿道炎を強く疑うが，単核球が少ないため，細菌性も否定できず非淋菌性尿道炎と診断し，シタフロキサシンを1日200mgで7日間処方した。その後検査結果として，尿道分泌物の培養で*Haemophilus parainfluenzae*が陽性，尿，うがい液ともに淋菌，クラミジアともに陰性，*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma homnis*, *Ureaplasma parvum*も陰性であった。尿，うがい液，眼瞼擦過物では，Ad核酸検査陽性で，すべての検体からAd-B7dが分離された。病原体検査の結果を加味し，本症例は，Ad尿道炎に，*H. parainfluenzae*が共感染した症例であると推測された。

その後，排尿痛も結膜炎症状も徐々に軽快し，Day23頃からこれらの症状は消失した。Day30の再診時は，症状なし，外陰部視診で発赤なし，尿道分泌物認めず。両眼眼球結膜に充血を認めず。初尿のWBCは15.0/μLであった。追加治療はなしとした。尿，うがい液，左下眼瞼擦過を再検査した。検査結果として，尿の細菌培養は陰性，尿とうがい液でAd核酸検査陽性で，ウイルスも分離された。眼瞼擦過物はAd核酸検査も分離も陰性であった。Day41の再々診では，症状なし。尿とうがい液を再検査した結果，尿，うがい液ともにAdを含めて病原体が検出されなかった。およそ2カ月後，本人に対する電話確認で，尿道炎症状や結膜炎症状，咽頭炎症状の再発はないとのことであった。

分離されたAdの解析

初尿，うがい液，眼瞼擦過物から分離されたAdは解析の結果，遺伝学的に同一であった。 また，Blast解析の結果，主要ウイルス構成タンパクであるhexon, penton base, fiberの各DNA配列が，human adenovirus 7, genotype: 7d (Accession No. MH697600-MH697607) と完全に一致した。全ゲノム配列を決定後，系統樹解析した結果を図2に示した。

考　察

一般的にAdのD種が目の粘膜や尿道炎に関連することが知られており[9]，本症例のAd-B7dによる感染は稀な症例であると考えられた。尿道炎症状の出現は，*H. parainfluenzae*との共感染が関連している可能性も考えられた。長期間の尿へのAdの排出はこれまで

の報告[9]と同様であった。感染可能なAd-B7dが尿道炎，結膜炎，咽頭炎と関連し，尿やうがい液に長期間にわたって感染可能な状態で存在することを初めて明らかにした。

Ad-B7dは病院や寮，合宿所等の閉鎖環境で集団感染を引き起こす[7]。2018年の米国のニュージャージーでの保健施設における11人の小児死亡例を含む35名のAd集団感染[8,11]は，閉鎖的な施設環境での咳等の飛沫によるAd環境汚染が原因であると推測されているが，いまだにはっきりとした原因は不明である[11]。我々の本報告はこの集団感染の要因の一つに，これまでに知られていない尿を媒介とした感染拡大の可能性を示唆した。

Ad-B7dが，尿中に排泄され尿道炎とも関連することが示された。これまでも知られていた飛沫や眼脂，涙液での感染拡大に加えて，尿を介する感染拡大にも注意が必要と考えられた。

参考文献

1）Zhao S, *et al.*, Sci Rep 4: 7365, 2014
2）Yu Z, *et al.*, Sci Rep 6: 37216, 2016
3）Ng O-T, *et al.*, Emerg Infect Dis 21: 1192–1196, 2015
4）Kajon AE, *et al.*, Emerg Infect Dis 22: 730–733, 2016
5）Scott MK, *et al.*, Emerg Infect Dis 22: 1044–1051, 2016
6）Rozwadowski F, *et al.*, MMWR 67: 371–372, 2018
7）Biggs HM, *et al.*, Emerg Infect Dis 24: 2117–2119, 2018
8）Meehan S https://www.baltimoresun.com/education/bs-md-adenovirus-20181207-story.html［cited 2021 March］
9）Hanaoka N, *et al.*, PLoS ONE 14 (3): e0212434, 2019
10）Hanaoka N, *et al.*, Emerg Infect Dis 26 (10): 2444–2447, 2020
11）Michael Nedelman, CNN Updated November 19, 2018 https://edition.cnn.com/2018/11/16/health/wanaque-adenovirus-deaths-new-jersey-bn/index.html［cited 2021 March］

国立感染症研究所感染症危機管理研究センター／
アデノウイルスレファレンスセンター
花岡　希　野尻直未　小長谷昌未　藤本嗣人
あいクリニック
伊藤　晋
岐阜大学医学部医学科／
岐阜大学医学部附属病院生体支援センター
安田　満
社会医療法人厚生会木沢記念病院
出口　隆

＜特集関連情報＞

ヒトアデノウイルス89型と5型の新規組換え型株の検出 ── 愛知県

2016年以降にヒトアデノウイルス5型（Ad5）と血清型別していた分離株にAd89とAd5の新規組換え型Adが混在していることが判明したので報告する。

Adは感染症発生動向調査事業において5類定点把握疾患である咽頭結膜熱，流行性角結膜炎や感染性胃腸炎の病原ウイルスであり，愛知県では病原体サーベイランスの一環としてこれら疾患患者の検体を中心にAdの検索を行っている。当所における従来のAd検出は，ウイルス分離株の血清型別と並行して，臨床症状からAdの感染が疑われた患者検体について遺伝子検出および型別を行っていた。しかし，遺伝子型別は主にhexon領域のみに基づいて行っていたことから，近年検出数が増加している組換え型Adの型別には対応できず，検出Adに組換え型Adが混在している可能性が考えられた。そこで，愛知県の患者検体から分離された過去のウイルス株を用いて組換え型Adの検索を行うこととした。

AdはA–G種に分類されており，本研究では，最も多く検出されるC種Ad1, 2, 5, 6に着目することとした。今回用いた分離株は，2014年4月～2019年3月までに愛知県内（名古屋市を除く）の病原体定点にて採取された糞便，咽頭ぬぐい液，尿，結膜ぬぐい液9,483検体をVero, HeLa, RD-A細胞へ接種したもののうち，Ad様細胞変性効果（CPE）がみられ，抗血清を用いた中和試験により血清型別されたものである。中和試験によりC種に型別された株は220株（Ad1 : 59株，Ad2 : 114株，Ad5 : 39株，Ad6 : 8株）であった。これらから臨床診断名に偏りがないように株を選抜し，Ad1 : 15株，Ad2 : 22株，Ad5 : 22株，Ad6 : 6株，計65株について，病原体検出マニュアル[1]に準じて，penton base（P），hexon（H）およびfiber（F）領域の塩基配列の決定を試みた。3領域すべてを解析できた株は65株中62株であり，それぞれについて系統解析を行った。その結果，hexonおよびfiber領域に関しては，中和試験による血清型別と同じ型に分類された。penton base領域に関しては，血清型のprototypeと異なる多様なクラスターに分類された。このうち，2019年に報告されたAd89［P89/H2/F2］[2]と高い相同性のみられた6株に着目した（次ページ図A）。Ad89はC種に属し，penton base領域に独自の配列を有するAd2との組換え型Adである。この6株はpenton baseのRGD loop領域のアミノ酸配列に，Ad89に特徴的な363番目のアラニン（A）のグルタミン酸（E）への置換，および364番目のプロリン（P）の欠失がみられ，RGD loop領域のアミノ酸配列はAd89と100％一致した。その一方で，hexonおよびfiber領域はAd5

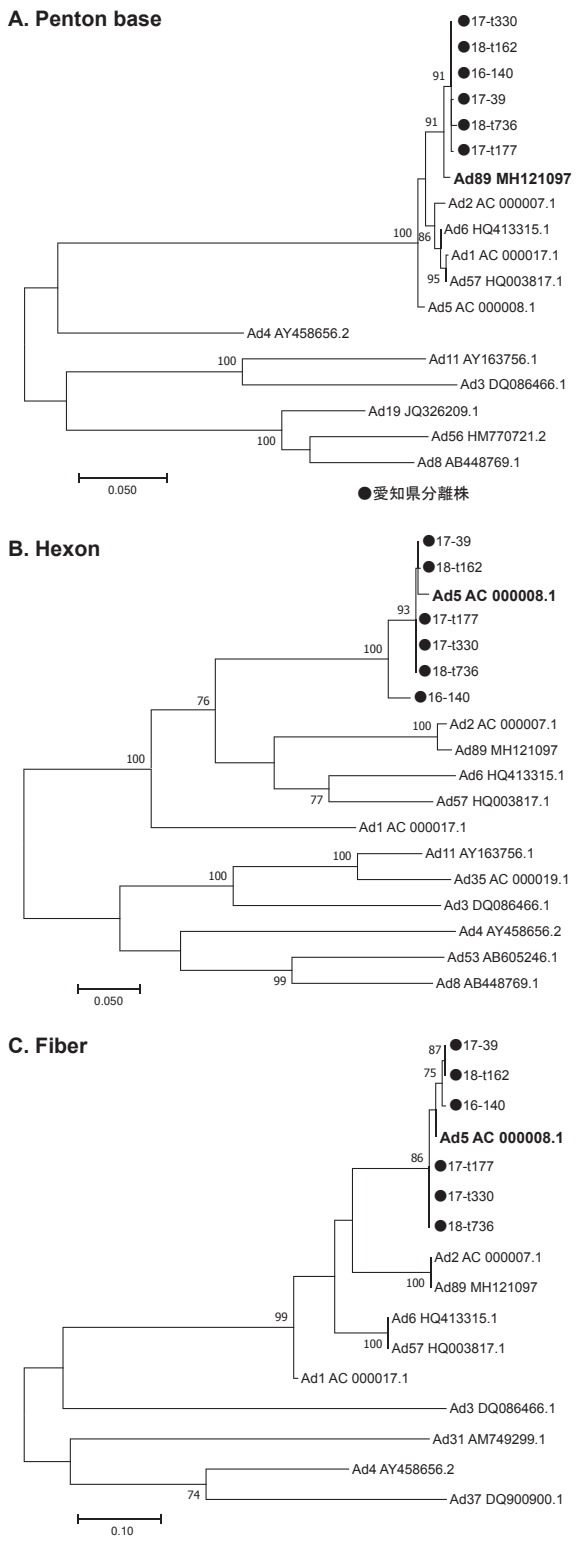


図. 愛知県で分離された株の系統解析
(A：penton base、B：hexon、C：fiber)

に分類され（図B, C），このことからAd89とAd5の組換え型Ad［P89/H5/F5］である可能性が示唆された。これらの株は2016, 2018, 2019年の各1名，2017年の3名の患者検体から分離されており，いずれも中和試験による血清型別ではAd5と同定されていた。

Ad89の検出は日本においても報告されている[3]が，Ad5との組換え型はいまだ報告されておらず，新規組換え型Adであると考えられる。C種は，D種やB種に比べ，組換え型がほとんどみられないとされてきた。しかし，本研究の結果から，C種においても複数領域を解析し，組換え型を含めた型別を行う必要があると考えられる。今後，さらに多くの株について検討し，臨床症状との関連を明らかにすることにより，公衆衛生の向上に寄与できると考えられる。

謝辞：本研究を進めるにあたり研究助成をいただきました公益財団法人大同生命厚生事業団に深く感謝いたします。

参考文献

1）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
2）Dhingra A, *et al.*, Sci Rep 9 (1): 1039-1051, 2019
3）Takahashi K, *et al.*, Viruses (12): 1131-1145, 2019

愛知県衛生研究所
廣瀬絵美　中村範子
皆川洋子　安達啓一
安井善宏　伊藤　雅
佐藤克彦

＜速報＞

新型コロナウイルスSARS-CoV-2 Spikeタンパク質E484K変異を有するR.1系統の国内流入（2021年2月2日現在）

新型コロナウイルス変異株が有するSpikeタンパク質E484K変異

自治体の積極的疫学調査を支援すべく，SARS-CoV-2（一本鎖プラス鎖RNAウイルス，全長29.9kb）のゲノム配列を確定してGISAID*1へ配列登録し，感染クラスターに特有な遺伝子情報およびクラスター間の共通性を解析中である。これまでに4回にわたって中間報告として国内伝播の状況を概説してきた（2020年4月27日[1]，2020年8月6日[2]，2020年12月11日[3]，2021年1月14日[4]）。2020年3～4月に欧州系統（Pangolin*2系統B.1.1.114）の流入が認められたものの，第2，3波の主流はこの欧州系統から派生したB.1.1.284とB.1.1.214による国内の感染拡大であることが判明した（2021年1月14日報告[4]）。さらに，英国で発生した新規変異株VOC-202012/01の流入が懸念されており，空港検疫検査のみならず，市中感染の疑いを示す事例が公表されている。

Spikeタンパク質の多重変異を特徴とする変異株は発生国を基に3系統〔英国VOC-202012/01（B.1.1.7），南アフリカ501Y.V2（B.1.351），ブラジル501Y.V3（P.1）〕が報告されている。変異株は感染伝播力の上昇およびワクチン効果を減弱させる免疫逃避の可能性が指摘さ

れ，国内への流入と感染伝播を注視している。変異株の特徴の詳細は国立感染症研究所ホームページのリスクアセスメント報告「感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の新規変異株について（第5報）」をご参照いただきたい[5]。

Spikeタンパク質はコロナウイルスの表面を覆い，ヒト受容体（新型コロナの場合はACE2タンパク質）に結合する。その結合領域（receptor-binding domain: RBD，328–533aa）に親和性を示す中和抗体が感染防御に最も有効であることが知られている[6]。変異株はRBDの2–3カ所に特徴的な変異を有し（N501Y，E484K，K417T/N），特にアミノ酸484番目のグルタミン酸（E）はRBDのACE2結合に重要であり，かつ中和抗体の中心エピトープに配置されるアミノ酸残基である。グルタミン酸（E）は陰性荷電を示す酸性極性側鎖アミノ酸である一方，リジン（K）は陽性荷電を示す塩基性アミノ酸に分類される。つまり，E484K変異は磁石のNS極を逆転させるような極性を反転させる際立った変異であり着目に値する。このE484K単独でワクチンは無効化されないが，少なからず効果が減弱する可能性が指摘されている[7–9]。

Spikeタンパク質E484K変異を有する系統（Pangolin R.1）の国内拡散（PANGO lineagesでのIDがB.1.1.316→R.1に変更となった）

COVID-19ゲノムサーベイランス*3の全国調査において，検体採取日が2020年12月上旬以降から南アフリカやブラジルで報告されている変異株（N501Y.V2とN501Y.V3）と同一のSpikeタンパク質にE484K変異を有するR.1系統（空港検疫2件，関東全域91件）を検出した（2021/02/02現在）。R.1系統は，感染性・伝播性の高まる可能性のある変異であるN501Y変異は有しておらず，N501Y変異を有する変異株とは異なる表現型であることが推測される。ゲノムネットワーク図（https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2021/3/483p02f01.gif参照）の評価では，このR.1は少なくとも現在の国内の主流2系統の系譜ではなく，2020年3～4月・欧州系統（B.1.1.114）から13塩基変異（およそ7カ月間の時間差）を有していた。国内検体でこの13塩基変異の空白リンクを埋める検体は特定されておらず，国内で変異を獲得した系譜ではないと判断された。また，GISAID全登録ゲノム情報を検索しても，この流入R.1株の起源を示す発生国を特定できていない（つまり，英国等地域を断定できない）。一方，国内の主流2系統（B.1.1.284およびB.1.1.214）からE484K変異を獲得した株は現在のところ検出されていない。

おわりに

国内においてもワクチン接種が開始される。感染伝播を抑制する重要なツールであるが，ワクチン導入後のウイルスの適応変異に関しても，十分に注意する必要がある。これまでの国内の感染伝播を抑える努力とともに，世界的に懸念されている株の国内流入，あるいは国内での変異株の出現の早期探知も同時に重要となる。これらに対応するためにも，体系的で継続的なゲノムサーベイランスの確立が重要である。

*1 Global Initiative on Sharing All Influenza Data（GISAID）[10]

GISAIDは，鳥インフルエンザが猛威をふるった2006年8月に医療分野の研究者たちによって設立されたインフルエンザウイルスの情報データベースである。SARS-CoV-2ゲノム情報もGISAIDが主体的に運用し，登録・収集されている。毎年一定数の検体から病原体遺伝子情報を取得して歴年の発生動向を調査し，伝播状況やワクチン株選定等に利活用される。~1,000株/年ほどの日本のインフルエンザウイルス（A/H1およびA/H3）のワクチン抗原（ヘマグルチニンHA）および抗インフルエンザウイルス薬阻害ターゲット（ノイラミニダーゼNA）の遺伝的特徴が登録されている。

*2 COVID-19 Lineage Assigner Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak LINeages（Pangolin）

新型コロナウイルスのゲノム情報を元にした分子系統解析ID（https://cov-lineages.org/lineages.html）

*3 COVID-19ゲノムサーベイランス

本調査は地域バイアスを伴った評価であることがぬぐえない。このため，できうる限り直近の陽性検体においてさらなる追加調査が必須であると考える。

謝辞：検体採取等調査にご協力いただきました医療機関，保健所および行政機関の関係者に深謝致します。

本研究は日本医療研究開発機構AMED（研究課題番号：JP19fk0108104,JP20fk0108103）と厚生労働行政推進調査事業費・「新型コロナウイルス感染症等の感染症サーベイランス体制の抜本的拡充に向けた人材育成と感染症疫学的手法の開発研究」（班長・鈴木　基，分担・黒田　誠）の研究支援を受け実施した。

本稿に関連し，開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

1）新型コロナウイルスSARS-CoV-2のゲノム分子疫学調査
https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/467-genome/9586-genome-2020-1.html（2020）

2）新型コロナウイルスSARS-CoV-2のゲノム分子疫学調査2（2020/7/16現在）
https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/467-genome/9787-genome-2020-2.html（2020）

3）黒田　誠，IASR 42: 14–17, 2021

4）黒田　誠ら，IASR 42: 61–64, 2021

5）感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の新規変異株について（第5報）
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/10144-covid19-34.html（2021）

6）Barnes CO, *et al.*, Nature 588: 682–687, doi: 10.1038/

s41586-020-2852-1 (2020)
7) Gard Nelson, *et al.*, *bioRxiv*, doi:https://doi.org/10.1101/2021.01.13.426558 (2021)
8) Sonia Jangra, *et al.*, medRxiv, doi:https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250543 (2021)
9) Wang Z, *et al.*, Nature, doi:10.1038/s41586-021-03324-6 (2021)
10) https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app/

国立感染症研究所
病原体ゲノム解析研究センター
関塚剛史　糸川健太郎
谷津弘仁　田中里奈
衛藤　皐　染野里紗
橋野正紀　黒田　誠
群馬県衛生環境研究所
塚越博之　猿木信裕
宇都宮市衛生環境試験所
若月　章
千葉県衛生研究所
平良雅克
新潟県保健環境科学研究所
田村　務　新井礼子
横浜市衛生研究所
他7カ所の地方衛生研究所

＜国内情報＞

日本国内で2020年に発生した狂犬病患者の報告

1957年以降，日本国内では狂犬病輸入症例として1970年に1例，2006年に2例が報告されている[1-3]。14年ぶりとなる2020年に狂犬病患者が確認されたため，その臨床経過を報告する。

症例：30代，男性

主訴：発熱，異常行動

現病歴：フィリピンからの来日3カ月後に両足首の痛みを訴え，発症2日後には腰痛も出現したため，鎮痛剤の内服により経過をみた。翌日には日本にはいないはずの妻が見えるという幻覚が出現した。水が怖いという訴えはあったが，水分補給や食事はわずかながらできていた。4日後，夜中に妻を探し回るという異常行動が出現，その翌日には歩行が困難となり7日後に当院を受診した。介助なしでは歩けなくなり，落ち着きがない，会話の辻褄が合わないなどの異常行動が認められた。発熱も認められたため，意識障害の精査・治療目的で入院となった。

既往歴：特記すべき事項なし

生活：外国籍。日本ではアパートで職場の同僚1人と同居。ペットの飼育なし

入院時現症：意識レベルGCS：E4V4M6，体温：38.5℃，脈拍：140/分，血圧：135/67 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）：98％（室内気）

検査所見：白血球21,080/μL（好中球74.1％，リンパ球14.4％，単球11.3％，好酸球0.0％，好塩基球0.2％），ヘモグロビン16.3g/dL，血小板16.0×10^4/μL，クレアチンキナーゼ883U/L，ナトリウム135mEq/L，カリウム3.3mEq/L，クロール95mEq/L，C反応性タンパク1.15mg/dL，髄液検査：細胞数34/μL（単核球23/μL，多核球11/μL），蛋白質35mg/dL，糖76mg/dL，血液・尿・髄液培養検査：すべて陰性。

入院後経過：セフトリアキソン2g/day投与による治療，輸液管理および経管栄養を開始したが，発熱と意識障害が続き，入院翌日には会話困難となった。入院時の頭部CTでは明らかな異常は指摘できなかったが，何らかの脳炎を疑い，腰椎穿刺による脳脊髄液検査を実施した。ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1,000mg/day×3日間）および単純ヘルペス脳炎を疑いアシクロビル750mg/dayによる治療を追加した。水を怖がるエピソードが認められたことから狂犬病が鑑別診断に挙げられ，国立感染症研究所に検体が送付された。午後には体温が40℃まで上昇し，体動激しく，いびき呼吸となったため気管挿管を行い，深鎮静で管理する方針とした。狂犬病の可能性を考慮し，内径7.5mmカフ上吸引付き挿管チューブを使用した。鎮痛鎮静にはプロポフォール，ミダゾラム，フェンタニルを使用して意識レベルをRASS-3以下に維持した。人工呼吸器設定は従圧式に設定してSpO_2と呼気終末炭酸ガス濃度をそれぞれ94％以上，40mmHg前後に維持した。入院3日目に施行した頭部MRIのFLAIR画像では脳底部や脳表，大脳深部白質に散在する高信号域が観察された。国立感染症研究所から午後には唾液中から狂犬病ウイルス遺伝子が検出された，との連絡があった。入院4日目には唾液が多く，アミトリプチン30mg/dayの経管投与を開始したが制御困難であった。フィリピンでの犬による咬傷歴（8カ月前，左足首）が確認され，ウイルスゲノムもフィリピンの流行株に近縁であることが分かったため，輸入狂犬病と診断された。入院5日目には倫理委員会の承認を得た上でリバビリン1,000mg/dayとアマンタジン200mg/dayの経管投与を開始した。入院10日目から高ナトリウム血症が進行し，自発呼吸も弱く人工呼吸器に同調するようになった。入院11日目には瞳孔が散大し対光反射が陰性化した。入院15日目には経管栄養の収まりが不良となったため中心静脈栄養に切り替えた。入院18日目には心拍数の低下と血圧の変動を繰り返し，入院27日目に永眠した。病理学的検査により大脳から足裏皮膚の末梢神経に至るまで，広汎に狂犬病ウイルス抗原が認められた。

感染予防策：狂犬病ウイルスのヒトからヒトへの感染は極めて稀だが，唾液等からの感染リスクは否定で

きない。患者を集中治療部での個室管理とし，標準予防策に加え，飛沫感染予防策と接触予防策を徹底することにした。感染症管理センターの看護師は，毎朝のカンファレンスで患者の状態の把握と不明点の確認を行った。狂犬病であると疑われる前に治療にかかわったスタッフ17名に面談を行い，患者の唾液および体液が傷口や粘膜へ曝露したことが否定できない場合には，文献[4-7]に従って狂犬病ワクチンの曝露後接種を行った。具体的には，初診時に対応した医師1名，内科外来看護師3名，集中治療部看護師10名の14名が該当した。患者の搬送にかかわった会社の同僚2名，通訳者1名，同居者1名も曝露後接種を受けた。また，病理解剖の際の曝露に備えるため，病理医1名，病理検査技師1名，清掃スタッフ3名に曝露前接種を行った。

考察：狂犬病は致死性ウイルス性脳炎であり，有効な治療法はない。本患者は入院時から軽度の意識障害があり，日本語の会話には通訳が必要であったことから，咬傷歴等の情報を得ることができなかった。入院翌日には全身状態が極めて不良となり，急性神経症状期から昏睡期に至る経過が非常に早かったため，診断がつかないまま死亡していた可能性もある。原因不明の発熱や意識障害を呈する患者については，慎重かつ適切な対応が求められる。海外で流行している疾患や日本では発生が稀な疾患についても留意し，病原体検査が必要な場合には保健所や国立感染症研究所（infoアットマークnih.go.jp）に相談するとよい。

参考文献

1）新井陽子，感染症誌 78: 815-822, 2004
2）Yamamoto S, *et al.*, J Travel Med 15: 372-374, 2008
3）高橋華子，IASR 28: 64-65, 2007
4）Manning SE, *et al.*, MMWR Recomm Rep 57: 1-28, 2008
5）Kan VL, *et al.*, CID 60（1）: 341-348, 2015
6）Murphy J, *et al.*, MMWR 67（51）: 1410-1414, 2019
7）Peterson D, *et al.*, MMWR 69（5）: 121-124, 2020

豊橋市民病院
脳神経内科
野崎康伸　岩井克成
救急科
斗野敦士
看護局
福井通仁　伊藤賀代子
高橋一嘉
薬局
森　章典
中央臨床検査室
山本　優　山本恵子
国立感染症研究所
ウイルス第一部
西條政幸　伊藤（高山）睦代
佐藤正明　加藤博史　河原円香
感染病理部
鈴木忠樹　佐藤由子　飛梅　実
獣医科学部
前田　健　野口　章　加来義浩
奥谷晶子　原田倫子　井上　智
感染症疫学センター
鈴木　基　松井珠乃　島田智恵

＜国内情報＞

新型コロナウイルス感染症症例（2020年2月17日～5月31日報告）における感染経路判明の有無とその後の感染伝播に関する考察

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は3密（密閉，密集，密接）条件により，感染伝播が助長され，特定の感染者との接触が確認できない場合でも，行動歴の中で3密のいずれか，または複数の条件に該当するような状況下にあった場合にはそこで感染を受けた可能性がある。曝露状況（時，人，場所）の情報に基づき，さらなる感染者が想定される際には，早期探知をすることで感染伝播を抑制することが期待される。

今回，感染経路判明の有無による，その後の感染拡大への影響を評価することを目的に，大阪府内で2020年2月17日～5月31日に報告されたCOVID-19症例1,782例について解析を実施したので報告する。

COVID-19症例発生状況

大阪府では2020年2月17日～5月31日までにCOVID-19症例が1,782例（無症状病原体保有者100例を含む）報告された。年齢階級別の報告数では，2020年第9週（2/24～3/1）～第12週（3/16～3/23）にかけて，40～50代の症例が最も多く報告されていたが，第13週（3/23～3/29）以降20～30代の報告数が急速に増加した。20～30代増加に伴い感染経路不明割合も増加し，第13週には5割以上が感染経路不明例となった（次ページ図1）。

感染経路判明の有無によるさらなる感染伝播への影響

大阪府内1,782症例について，イベント参加や医療機関，職場施設での感染等，推定感染経路が判明している症例は一次感染症例456例中53例（12%）が82例（発症者）に感染させた（実効再生産数0.18，82/456）（次ページ図2左図および表）。一方で，感染経路不明症例は一次感染症例814例中218例（27%）が360例（発症者）に感染させた（実効再生産数0.44，360/814）。次世代への感染を起こす割合は，感染経路不明症例（218/814）の方が感染経路判明症例（53/456）より2.3倍高かった（次ページ図2右図）。

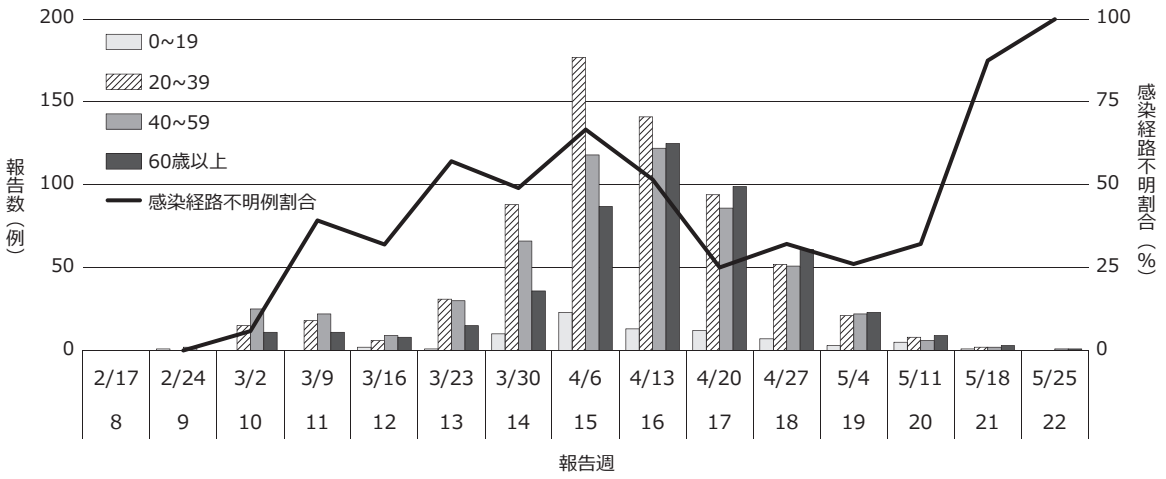
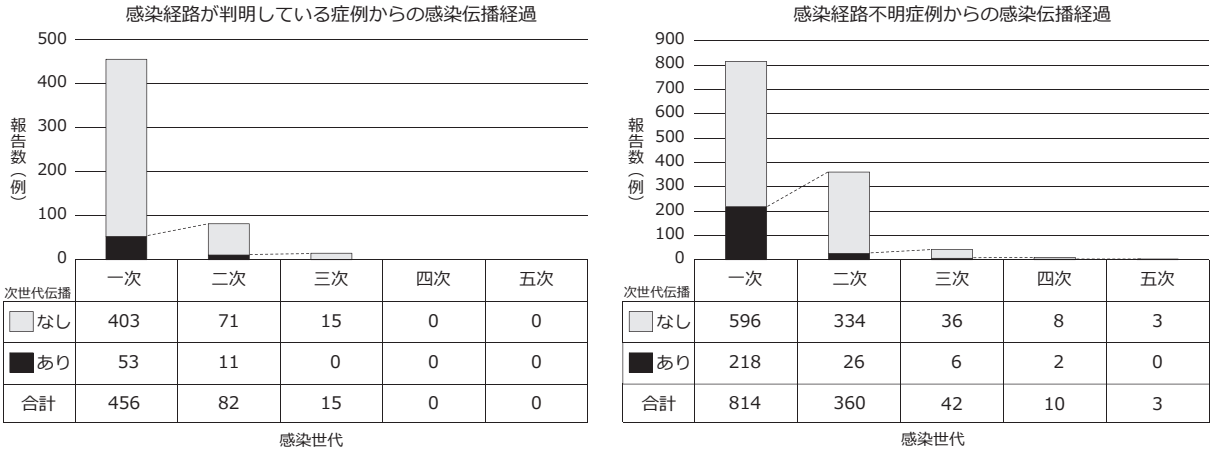


図1. 2020年2月17日～5月31日における報告週別、年齢階級別流行曲線（報告数：1,782）



次世代伝播	一次	二次	三次	四次	五次
なし	403	71	15	0	0
あり	53	11	0	0	0
合計	456	82	15	0	0

次世代伝播	一次	二次	三次	四次	五次
なし	596	334	36	8	3
あり	218	26	6	2	0
合計	814	360	42	10	3

図2. 感染経路判明の有無における感染伝播の経過（左図：判明症例、右図：不明症例）

感染経路不明症例が感染の発端となった場合，最大で五次感染まで発生したが，感染経路判明症例では三次感染までであった。感染経路判明症例の発症から判明までの日数の中央値は6日（四分位範囲4－9）で，感染経路不明症例の中央値8日（四分位範囲5－10）に比較して短かった。

同居または家族内感染例の感染伝播への影響

同居，または家族内（パートナー含む）で感染を受けた348例のうち13例（4％）が次の感染を引き起こした。一方で，同居または家族内感染（パートナー含む）以外で感染を受けた症例では，164例のうち次の感染を引き起こした症例は32例（20％）と，同居，または家族内感染に比較し高かった。小児は，感染するリスクおよび感染させるリスクが他の年代に比較し低いとの報告が先行研究でみられることから，13歳以上の症例に限定し，次の感染を引き起こす症例の割合を同居または家庭内感染を受けた症例と，それ以外の症例で比較した結果，同じ結果〔4％（13/316）vs 20％（32/162）〕が得られた。

まとめと考察

感染経路判明の有無によって認められた二次感染を引き起こす割合（あり：12％ vs なし：27％）や感染世代数（あり：三次感染 vs なし：五次感染）の違いは，積極的疫学調査により感染経路や濃厚接触者を特定することや，症例が周囲の感染状況により自発的な早期受診を実施したことで，感染経路判明例で発症から判明までの日数がより短い傾向となったこと（あり：中央値6日 vs なし：中央値8日），が影響している可能性が考えられた。

表. 感染経路判明一次感染症例（n=456）の感染経路および発生事例数

感染経路	事例数	症例数
イベント関連	－	54
医療施設関連	6	286
職場関連	8	69
大学、学校、保育園関連	2	7
福祉施設関連	1	5
海外、その他（府外報告例との接触等）	－	35

同居または家庭内感染を受けた症例は，その他の感染背景を有する症例に比較し，次の感染を引き起こす症例の割合が小さかった（4％ vs 20％）。すなわち，家庭内感染を受けた症例は，その他の感染背景を有す

る症例に比較し，早期に濃厚接触者として探知され，さらなる感染伝播が抑制されるためと考えられた。

今回の調査対象範囲，期間および症例数が限定的ではあるが，保健所による感染経路や濃厚接触者等の積極的疫学調査が，感染拡大の抑制に寄与していると考えられる。

大阪府健康医療部
保健医療室感染症対策課
大阪市保健所
大阪健康安全基盤研究所
公衆衛生部健康危機管理課
疫学調査チーム（O-FEIT）
柿本健作

＜国内情報＞

富山県内新型コロナウイルス感染症患者からのウイルス分離解析 ── 富山県衛生研究所

はじめに

富山県では2020年3月30日～5月18日の期間に，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）227例が報告された。当所では，そのうち193例について遺伝子検査を実施し，再検査分を含め406検体（鼻腔ぬぐい液：405検体，喀痰：1検体）で陽性と判定した。また，ゲノム確定できた145検体については国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターとの共同研究で塩基変異を基にしたゲノムネットワーク解析を行い，遺伝子配列からみた富山県内の同時期の感染拡大状況について報告している[1)]。ただ，遺伝子検査で陽性であっても，検体中の新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染性の有無は判断できない。そこで，当所の遺伝子検査で陽性となった検体を用いて，培養細胞におけるウイルス分離検査を行い，分離培養成績と陽性確定からの検体採取日数およびリアルタイムPCR法におけるCt値との相関について解析を行い，感染性の有無について評価した。

方　法

ウイルスの分離検査には，SARS-CoV-2の感染効率が高いと考えられている，TMPRSS2を過剰発現しているVeroE6（VeroE6/TMPRSS2）細胞を，JCRB細胞バンクより入手して用いた[2)]。24穴プレートに1日前に播種したVeroE6/TMPRSS2にそれぞれPCR検査陽性検体の鼻腔ぬぐい液50μLを加え，37℃で5日間培養し，顕微鏡下での目視観察により細胞変性効果（CPE）を確認した。CPEが確認されなかった細胞はトリプシン処理を施したのち，新たに24穴プレートに継代してさらに5日間培養を続け，最終的な判定とした。

ウイルス分離された細胞のCPEがSARS-CoV-2の感染によるものなのかを確認するために，細胞培養上清を回収し，ゲノムRNAを抽出後，リアルタイムPCRを行った。

リアルタイムPCR法におけるCt値とウイルス分離との関連については，Ct値に基づいて5群（20未満，20以上25未満，25以上30未満，30以上35未満，35以上）に分け，各群のウイルス分離率と95％信頼区間を求めた。ウイルス分離率の傾向について，Mantel-Haenszel検定を行った。2群間の比較はχ^2検定を行い，Bonnferoni法による補正を行った。すべての統計検定はIBM SPSS Statistics 24.0を用いて行い，$p<0.05$を有意とした。

結果および考察

培養細胞に添加した406検体のうち，最初の培養において79検体（19.5％）で細胞変性効果（CPE）が確認された。CPEが確認されなかった327検体を添加した細胞は，継代してさらに5日間培養を続けたが，ウイルスが分離されるものは確認できなかった。我々がウイルス分離に用いた対象検体には，同一患者の2回目以降のPCR陰性化確認用の検体も多く含まれており，対象患者の1回目のみに限定した場合は，176検体中ウイルスが分離できたものは73で陽性率41.5％であった。

次にリアルタイムPCR法で既知の陽性検体のCt値とウイルス分離成績の相関について解析した。初回陽性検体採取日を横軸にウイルス分離率を縦軸として，結果を次ページ図1に示した。初回陽性から7日以内に採取された検体でウイルスが分離され，8日以降の検体ではCt値および初回陽性時有症者〔次ページ図1（A）〕，初回陽性時無症候者〔次ページ図1（B）〕にかかわらず，1検体を除いて，残りの検体からウイルスは分離されなかった。また，おおよそCt値30未満の検体からウイルスが分離されることがわかった（次ページ図1，次ページ図2）。Ct値とウイルス分離陽性率を解析すると，Ct値の増加に伴い，ウイルス分離率は低下傾向が認められた（次ページ図2；p for trend＜0.001）。Ct値25未満では86％以上と高頻度でウイルスが分離できることがわかった。本研究では，臨床検体50μLを細胞に接種しており，陽性コントロールRNAから算出したCt値30のゲノムコピー数は約1×10^4コピーと考えられる。他のグループからの報告[3)]にもあるように，感染性のウイルス粒子がゲノム量の1/100-1/1,000と推測すると，細胞への接種検体中に10-100個程度の感染性ウイルス粒子が存在すれば，今回の培養細胞系ではウイルス分離が可能で，数百個（Ct値25未満）のウイルス数では十分ウイルスが分離できると考えられる。

CPEが確認された細胞の培養上清をリアルタイムPCR法で確認した結果，CPEが確認された79検体中，78検体はSARS-CoV-2遺伝子陽性であることが確認された。残りの1検体（検査時のCt値35）はSARS-

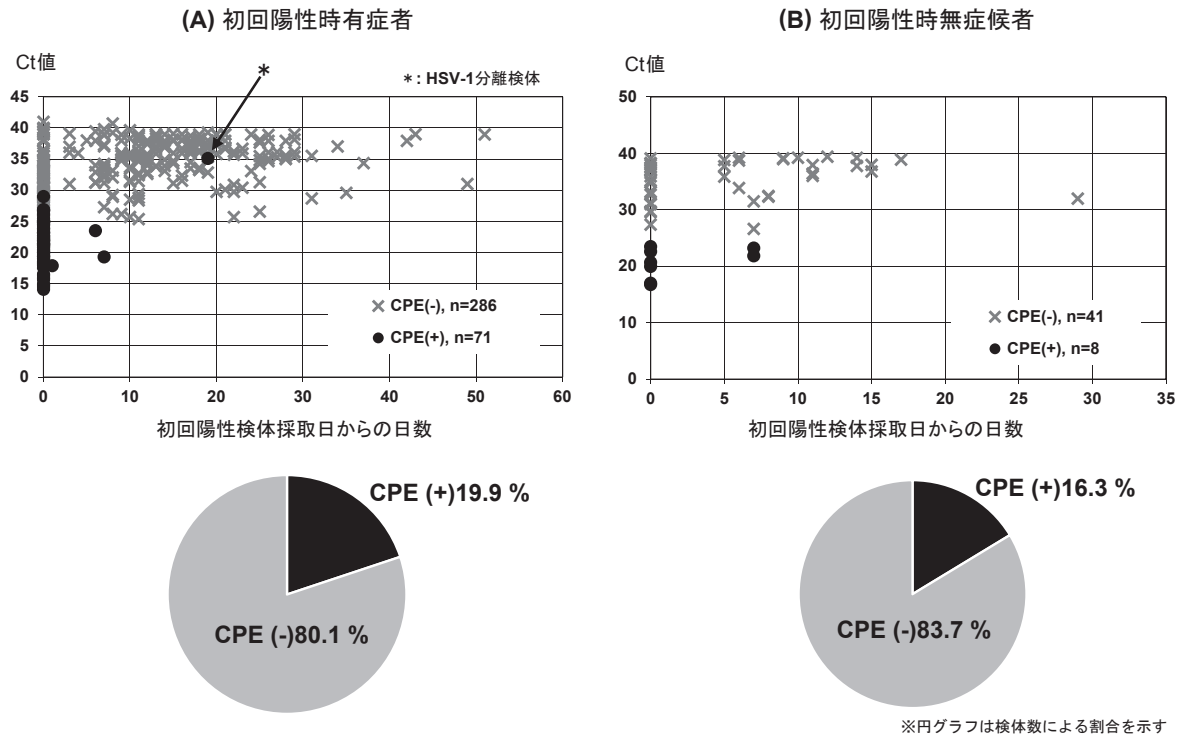


図1. 新型コロナウイルスPCR陽性者臨床検体中のウイルス分離成績

CoV-2遺伝子陰性であり，可能性のあるウイルス種に対してPCRおよびシークエンス解析を行った結果，単純ヘルペスウイルス1型〔herpes simplex virus type 1 (HSV-1)〕遺伝子が検出された。この培養上清は対象患者の2回目の鼻腔ぬぐい液から分離したものであったため，1回目のものと合わせて鼻腔ぬぐい液検体中のHSV-1の有無をPCR検査で確認したところ，1回目の検体からはHSV-1は検出されず，2回目の検体からのみHSV-1が検出された。この結果から，患者由来検体のPCR検査ではSARS-CoV-2遺伝子が検出されたが，検体のウイルス培養ではHSV-1がCPEを示したと考えられ，本症例ではSARS-CoV-2感染後にもともと潜伏感染していたHSV-1の再活性化もしくは重複感染が示唆された。ウイルス分離培養試験において，例外的なウイルス分離陽性例がみられた場合には，目的のウイルスが分離されているのか否かの確認検査が必要になると考えられる。COVID-19感染患者からのウイルス分離解析は感染拡大，予防および治療法の確立にとって重要であり，今後も調査，研究を継続していく必要がある。

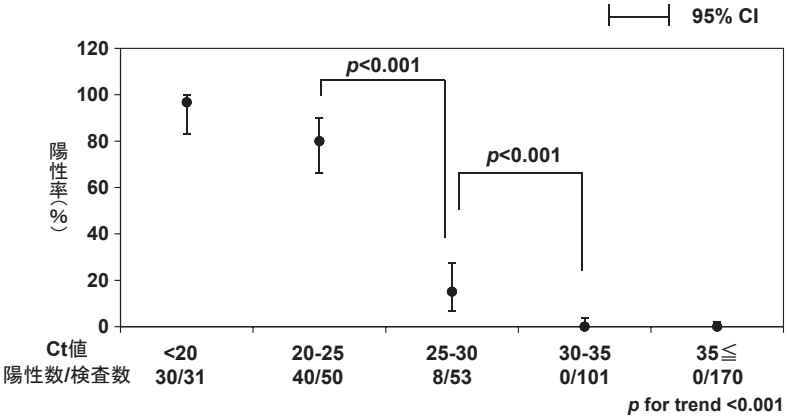


図2. Ct値とウイルス分離陽性率 (n=405)

参考文献

1) 板持雅恵ら，IASR 41: 188-190, 2020

2) Matsuyama S, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 117: 7001-7003, 2020

3) 勝見正道ら，IASR 42: 22-24, 2021

富山県衛生研究所
五十嵐笑子　田村恒介
板持雅恵　稲崎倫子
佐賀由美子　嶌田嵩久
川尻千賀子　谷　英樹
大石和徳
富山県COVID-19疫学研究グループ
彼谷裕康　山本善裕
野村　智　竹田慎一
廣田幸次郎　伊藤博行
市川智巳　浦風雅春
島多勝夫　栂　博久
明石拓也　野田八嗣
堀江幸男　狩野恵彦
山城清二　平野典和

東山考一　　高岡厚生センター　砺波厚生センター
協力機関・施設　　中部厚生センター　富山市保健所
富山県厚生部健康課　新川厚生センター

＜国内情報＞

感染症法に基づくHIV感染者・エイズ患者情報（2021年3月16日エイズ動向委員会報告）

2020（令和2）年12月27日現在のHIV感染者およびエイズ患者の国籍別、性別、感染経路別報告数の累計

HIV感染者

感染経路	日本国籍			外国国籍			合計		
	男	女	計	男	女	計	男	女	計
異性間の性的接触	3,251	849	4,100	508	896	1,404	3,759	1,745	5,504
同性間の性的接触＊1	12,679	5	12,684	994	1	995	13,673	6	13,679
静注薬物使用	47	2	49	31	4	35	78	6	84
母子感染	17	10	27	8	9	17	25	19	44
その他＊2	402	41	443	89	33	122	491	74	565
不明	1,401	139	1,540	491	572	1,063	1,892	711	2,603
合計	17,797	1,046	18,843	2,121	1,515	3,636	19,918	2,561	22,479

エイズ患者

異性間の性的接触	2,394	282	2,676	328	239	567	2,722	521	3,243
同性間の性的接触＊1	4,018	4	4,022	228	3	231	4,246	7	4,253
静注薬物使用	32	4	36	29	3	32	61	7	68
母子感染	10	3	13	1	6	7	11	9	20
その他＊2	250	26	276	36	17	53	286	43	329
不明	1,367	114	1,481	418	170	588	1,785	284	2,069
合計＊3	8,071	433	8,504	1,040	438	1,478	9,111	871	9,982

HIV感染者+エイズ患者

合計	25,868	1,479	27,347	3,161	1,953	5,114	29,029	3,432	32,461

凝固因子製剤による感染者＊4

	1,422	18	1,440	―	―	―	1,422	18	1,440

*1 両性間性的接触を含む
*2 輸血などに伴う感染例、推定される感染経路が複数ある例を含む
*3 1999（平成11）年3月31日までの病状変化によるエイズ患者報告数154件を含む
*4「血液凝固異常症全国調査」による2020年5月31日現在の凝固因子製剤による感染者数

※死亡者報告数

感染症法施行後の任意報告数（平成11年4月1日～令和2年12月31日）	453名
エイズ予防法＊5に基づく法定報告数（平成元年2月17日～平成11年3月31日）	596名
凝固因子製剤による感染者の累積死亡者数＊6	726名

*5 エイズ予防法第5条に基づき、血液凝固因子製剤による感染者を除く
*6「血液凝固異常症全国調査」による2020年5月31日現在の報告数