

COVID-19 新興前に乳幼児便検体から分離検出されたアデノウイルスの型とその意義

なり あい あき よし
成 相 昭 吉

キーワード：アデノウイルス，ウイルス分離，型，乳幼児，便

要 旨

コロナウイルス感染症2019 (COVID-19) 新興以前の2016年4月から2019年3月までに、乳幼児の便検体からアデノウイルス (AdV) が分離検出された31例 (月齢中央値10か月) を対象に、型と便から分離検出されることの臨床的意義について検討した。

AdV 種別型別と症例数は、C種2型 (AdVC2) が15例 (48%) と最多、以下C種1型 (AdVC1) 8例 (26%)、以下B種3型 (AdVB3) 6例 (19%)、C種5型 (AdVC5) 2例 (6%) であった。

消化器症状を認めた18例のうち12例には気道症状はなく、上記4つの型いずれかが分離検出されていた。しかし、気道症状を認め消化器症状のなかった6例からも、さらに消化器症状も気道症状も認めなかった7例からも4つの型のいずれかが検出されていた。

COVID-19 新興前、松江圏域乳幼児には上記4つの型が浸淫していたと考えられた。しかし、便からこれらが分離検出された症例であっても、臨床像の形成への関与については慎重な判断が必要と考えられた。

はじめに

アデノウイルス (adenovirus, AdV) はエンベロープを持たないためエタノールで不活化できず、飛沫感染とともに手指を介した接触感染で伝播する。AdVにはAからGの7つの種に100を超える型があり、特定の型が特定の臓器に感染症

を引き起こす臓器指向性とその好発年齢がある¹⁾。

乳幼児に急性呼吸器感染症を惹起するのはおもにC種の1型 (AdVC1) ・2型 (AdVC2) ・5型 (AdVC5) 型とB種3型 (AdVB3) で²⁾、ほとんどが3歳までに、おそくとも5歳までには感染し、初感染によって獲得された特異的中和抗体は感染防御的に働き生涯持続すると考えられている³⁾。また、C種AdVは乳幼児に初感染したあと数か月にわたって咽頭に潜在し、酸耐性があるため胃を通過し腸管から間欠的に便中に排泄され

Akiyoshi NARIAI

松江赤十字病院感染症科

連絡先：〒690-8506 島根県松江市母衣町200

松江赤十字病院感染症科

る⁴⁾。

一方、接触感染の一つ、糞口感染により伝播するF種40型・41型やA種31型は胃腸炎を惹起し腸管AdV (enteric adenovirus, EAdV) と呼称される。しかし、F種の分離検出は地方衛生研究所(地衛研)においても困難である⁵⁾。

2020年1月以降、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) によるコロナウイルス感染症2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 新興に対して、社会全体で取り組むことになったマスク着用・手指衛生・身体的距離確保などの非医薬的介入は、小児市中感染症の疫学に大きな変化を与えた⁶⁾。国立感染症研究所による感染症発生動向調査の対象であるAdV感染症、咽頭結膜熱も2020年以降減少した⁷⁾。

松江赤十字病院小児科では、筆者が着任する以前の2016年4月から2019年3月までに乳幼児入院例の便を、ウイルス分離を目的に地衛研の島根県保健環境科学研究所(保環研)に送付していた。確認したところ、便からAdVが分離検出されている症例が散見された。

そこで、COVID-19新興以前に便からAdVが分離検出された乳幼児入院例を対象に、松江圏域

におけるAdVの浸淫状況を把握しておくこと、便から分離検出されたAdVの臨床的意義を考察することを目的に、後方視的観察研究を行った。

方 法

松江赤十字病院小児科において2016年4月から2019年3月までに入院となった6歳以下の乳幼児で、便検体からAdVが分離検出された31例を対象とした。

保環研でのウイルス分離は、便検体をA549細胞に接種して試みた。AdVが分離検出された場合、AdV中和用抗血清(デンカ)の1~6型・31型を用いた中和試験を行って型を特定した。

各症例の臨床情報は、電子カルテ診療録から抽出した。

今回の検討を行うにあたり、松江赤十字病院倫理委員会の承認を得た(受付番号No.528)。

結 果

症例背景や消化器症状の有無を問わず3年の間に保環研へウイルス分離を目的に提出されていた6歳以下入院例の便検体数は345、AdVが分離検出されたのは31例の31検体で9%であった。男児が19例(61%)、月齢中央値は10か月(1か月か

表1 便からAdVが検出された症例の型別

全症例		症例数	男児	月齢	
				中央値	平均
		31	19 (61%)	10	17 ± 19
種	型	症例数	頻度	男児	月齢平均
B	3	6	19%	5	40 ± 34
	1	8	26%	3	9 ± 7
	2	15	48%	9	11 ± 6
	5	2	6%	2	17 ± 21

表2 嘔吐・下痢・腹痛の消化器症状を認めた18例

退院時診断名	症例数	型別症例数				臨床症状と症例数							咽頭ぬぐい液ウイルス分離	
		B種		C種		発熱	鼻漏	咳嗽	嘔吐	下痢	腹痛	経口摂取不良	提出	陽性
		3型	1型	2型	5型									
胃腸炎	6	1	3	2	-	5	-	-	1	6	-	6	1	1
上気道炎・胃腸炎	6	1	1	3	1	4	6	6	4	4	-	6	2	1
腸重積	5	2	1	2	-	1	-	-	5	3	-	5	0	0
腹痛	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0	0
全症例数	18	5	5	7	1	10	6	6	10	13	1	18	3	2

表3 消化器症状を認めなかった13例

退院時診断名	症例数	型別症例数				臨床症状と症例数						咽頭ぬぐい液ウイルス分離	
		B種		C種		発熱	鼻漏	咳嗽	経口摂取不良	痙攣	紫斑	提出	陽性
		3型	1型	2型	5型								
上気道炎・肝機能障害	2	-	2	-	-	1	2	2	2	-	-	2	1
上気道炎	3	-	-	3		3	3	3	3	1	-	3	3
AdV感染症	3	1	-	1	1	3	-	-	3	-	-	3	2
免疫性血小板減少症	2	-	-	2	-	-	-	-	-	-	2	0	0
気管支炎	1	-	-	1	-	1	1	1	1	-	-	0	0
突発性発疹	1	-	-	1	-	1	-	-	1	-	-	1	1
ワクチン後発熱	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	1	0
症例数	13	1	3	8	1	10	6	6	10	1	-	10	7

ら75か月)であった(表1)。診療録に「AdV感染症の既往あり」と記載された症例はなかった。

型別では、AdVC2が最多の15例(48%)、次いでAdVC1が8例(26%)、以下AdVB3が6例(19%)、AdVC5が2例(6%)と続いた。

嘔吐・下痢・腹痛いずれかの消化器症状を認めた18例の特性を表2に示す。分離検出されたのはAdVC2が7例、AdVC1とAdVB3がそれぞれ5例、AdVC5が1例であった。

12例には気道症状がなく、臨床診断と症例数は、胃腸炎6例、腸重積5例、腹痛1例であった。胃腸炎症例、腸重積症例では、いずれからもAdVC1、AdVC2、AdVB3が分離検出されていた。胃腸炎の1例では、便とともに咽頭からもAdVC2が分離検出されていた。腹痛の1例から

はAdVB3が分離検出されていた。

一方、消化器症状とともに気道症状を認めた6例の臨床診断は上気道炎および胃腸炎とされ、4種類の型いずれかが分離検出されていた。1例では便とともに咽頭からもAdVC2が分離検出されていた。

表3に消化器症状のなかった13例の特性をまとめた。気道症状を認めたのは6例で、上気道炎と診断されAdVC2が分離検出されていた3例(1例は複雑型熱性痙攣が入院理由)、ALTが100IU/Lを超え上気道炎とともに肝機能障害と診断されAdVC1が検出されていた2例、気管支炎と診断されAdVC2が分離検出されていた1例であった。

また、気道症状もなく遷延する4日以上発熱

表4 便と咽頭いずれからも AdV が分離検出された9例の詳細

症例	Ad型	最終診断名	月齢	性別	入院病日	臨床症状						検査値		
						発熱	鼻漏	咳嗽	嘔吐	下痢	経口摂取不良	WBC (μL)	CRP (mg/dL)	その他
1	1	上気道炎・肝機能障害	15	女	3	+	+	+	-	-	+	9,100	0.1	AST/ALT: 1106/1078 U/L
2	2	上気道炎	8	男	5	+	+	+	-	-	+	25,700	1.5	
3		上気道炎	16	男	7	+	+	+	-	-	+	17,400	0.7	
4		上気道炎・複雑型熱性痙攣	18	女	2	+	+	+	-	-	+	22,200	0.2	血糖値: 154 mg/dL
5		胃腸炎	10	女	3	+	-	-	-	+	+	7,200	0.3	
6		上気道炎・胃腸炎	5	男	2	-	+	+	+	-	+	13,700	0.7	
7		突発性発疹	9	女	3	+	-	-	-	-	+	6,000	0.2	
8	3	Ad感染症	75	男	3	+	-	-	-	-	+	13,300	9.1	
9	5	Ad感染症	32	男	2	+	-	-	-	-	+	15,100	7.1	

を認め白血球増多, CRP 高値であった症例を3例認めた。月齢の小さい順に, AdVC2 が分離検出され白血球数21,400/μL, CRP7.6mg/dLであった8か月男児, AdVC5 が便とともに咽頭からも分離検出され白血球数15,100/μL, CRP7.1mg/dLであった2歳8か月男児, AdVB3 が便とともに咽頭からも分離検出され白血球数13,300/μL, CRP9.1mg/dLであった6歳3か月男児であった。いずれも結膜炎の記載はなかった。

消化器症状も気道症状もなかった他の4例の臨床診断は, 免疫性血小板減少症 (Immune thrombocytopenia, ITP) 2例, 突発性発疹 (Exanthema Subitum, ES) 1例, ワクチン後発熱1例で, 前2者から AdVC2 が, 後者からは AdVC1 が検出されていた。また, ES 症例では, 便とともに咽頭からも AdVC2 が分離検出されていた。

便のウイルス分離とともに咽頭ぬぐい液のウイルス分離が提出されていた症例が13例あり, 咽頭からも AdV が分離検出されていたのは9例(69%)であった。9例を表4にまとめた。便と咽頭から分離検出された AdV はすべて同型であった。

また, 便 AdV 抗原定性検査 (クイックチェイ

サー®Rota/Adeno) を提出した症例が20例あり, これらのうち消化器症状を認めた14例で陽性となったのは4例に過ぎず, 便 AdV 抗原定性検査陽性的中率は29%であった。

考 察

今回31例の便から分離検出された AdV は, C種が25例, 81%を占め, AdVC1, AdVC2, AdVC5 の3つの型が確認された。これらのうち AdVC2 がもっとも多く, 15例, 48%であった。また, B種の AdVB3 が6例, 19%の便から分離検出されていた。

対象は異なるが, 国内では臨床検体から AdVC2 を筆頭に AdVC1, AdVB3 の分離検出が多く⁸⁾, 国外の急性呼吸器感染症小児から分離検出される AdV でも上記4つの型が多く分離検出され, AdVC2 の検出率が最も高く, 次いで AdVB3, AdVC1, AdVC5 となっていた²⁾。また, Kumthip ら⁹⁾による2011年から2017年までの小児胃腸炎患者における便からの AdV 分離検出に関する検討では, 1歳から2歳の乳幼児を中心に7%の症例から AdV が検出され, C種 AdV が AdVC2 を筆頭に41%と F種 AdV の29%よりも多く, また AdVB3 を含む B種 AdV も21%から検出されていた。

これらのことから、COVID-19 新興前、松江圏域において乳幼児の間に浸淫していた AdV は、国内外の趨勢 AdV と同様に、C 種 AdVC1、AdVC2、AdVC5 の 3 つの型と B 種 AdVB3 の 4 種類であったと考えられた。

しかし、便から分離検出された AdV が臨床像の形成に関与していなかったと考えられる症例が多数認められた。

まず、消化器症状のなかった13例のうち、気道症状を認め上気道炎または気管支炎と診断された6例において、C 種 AdVC1 または AdVC2 が検出されていた。1例からは便とともに咽頭から AdVC2 が検出されていた。

また、消化器症状も気道症状もなかった7例のうち、遷延する4日以上発熱と白血球増多、CRP 高値を認めた3例からは C 種 AdVC1 と AdVC5 および B 種 AdVB3 が検出されていた。これらのうち1例からは AdVC5 が、別の1例からは AdVB3 が咽頭からも検出されていた。他の4例の臨床診断も、ITP、ES、ワクチン後発熱であり、ヒトヘルペスウイルス (HHV) 6B あるいは HHV7 が原因ウイルスである ES 症例からは、便とともに咽頭からも AdVC2 が分離検出されていた。

これらの症例で、消化器症状がないにもかかわらず便検体をウイルス分離に供されていたのは、当時の担当医が規定検査と認識し提出していたのではないかと推測している。しかし、期せずして、C 種 AdVC1・AdV2・AdV5 と B 種 AdVB3 は消化器症状を形成することなく便に排泄されることが示唆された。

31例のうち9例では咽頭からも AdV が分離検出され、いずれの症例においても咽頭から分離検出された AdV は便から分離検出された AdV と

同型で C 種 AdVC1・AdV2・AdV5 とともに B 種 AdVB3 も含まれていた。エンベロープを持たない AdV の感染様式は飛沫感染または接触感染で、侵入門戸は鼻咽腔や口腔である。C 種 AdV は乳幼児に初感染したあと数か月にわたって咽頭に潜在し、酸耐性があるため胃を通過し腸管から間欠的に便中に排泄されることが知られている⁴⁾。しかし、既報では B 種に関して、このような記述は確認できなかった。C 種と同様、おそらく B 種 AdVB3 も、その期間は不明であるが乳幼児に初感染したあと咽頭に潜在し、酸耐性があるため胃を通過し腸管から間欠的に便中に排泄されると推察された。

これらのことから、既報においては便検体から C 種 AdV が分離検出された場合、その臨床像への関与や意義については慎重に判断する必要があるとされていたが⁴⁾、C 種ばかりでなく B 種 3 型、AdVB3 も、便から分離検出された場合には、その関与について慎重に判断する必要があると考えられた。

一方、ロタウイルスやノロウイルスの野生株は腸重積を惹起することはほとんどない¹⁰⁾が、C 種 AdV は腸重積の発症に関与することが、1960年代には報告されていた¹¹⁾。近年、Burnett ら¹⁰⁾も、あらためて C 種 AdV が腸重積の発症に関与する可能性があることを報告している。今回、消化器症状を認め気道症状がなく腸重積と診断された5例からは C 種の AdVC1 および AdVC2 とともに、B 種 AdVB3 が検出されていた。上述したように、いずれの型も臨床診断に直結していたのか慎重に判断する必要があるが、C 種以外の B 種 AdVB3 も腸重積の発症に関与する可能性は排除できないと考えられた。

ところで、消化器症状を認めた18例のうち14例

では便 Ad 抗原定性検査が提出されていた。このうち陽性と判定されたのは4例で、便 Ad 抗原定性検査の陽性的中率は29%に過ぎなかった。イムノクロマト法による Ad 抗原定性検査は広く普及しているが¹²⁾、便を検体に AdV 抗原定性検査実施した場合、検出されない場合が少なくないことに留意しておく必要がある。

本研究には解釈上の限界が複数存在する。第一に、検体の採取、ウイルス分離の提出は対応した個々の医師の判断で行われ、科として統制されていなかったため、症例に偏りのある可能性がある。第二に、後方視的研究であり、各症例の症状については電子カルテに記載されている以上の情報は確認できず、欠落したものがある可能性がある。第三に、一施設の検討であり、地域性を反映しているに過ぎない可能性がある。

おわりに

今回の検討によって COVID-19 新興前には、松江圏域の乳幼児に浸淫していた AdV は、国内

外と同様に Ad V C 種の AdVC1・AdVC2・AdVC5 および B 種の AdVB3 であったことが明らかになった。しかし、C 種ばかりでなく B 種 AdVB3 も、便から分離検出された場合、病態形成への関与については慎重に判断する必要があることが示唆された。COVID-19 新興後、小児市中感染症の原因微生物においては AdV も含め、COVID-19 新興前と異なる疫学を見せる可能性があるが¹³⁾、AdV 感染乳幼児の実像を追跡していく際には、このことを認識しておく必要がある。

謝辞 ウイルス分離と Ad の型を特定していただいた島根県保健環境科学研究所ウイルス科、藤澤直輝先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第124回日本小児科学会学術集会 (2021年4月, 京都国際会議場) で口演発表した。

利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) "Human Adenovirus Working Group 2021". HAdV Working Group. <http://hadvwg.gmu.edu/> (2021-12-22).
- 2) Probst V, Rankin DA, Haddadin Z, et al. Adenovirus Infection in Hospitalized Children with Acute Respiratory Infection in Jordan. *Pediatr Infect Dis J* 41: 277-283, 2022.
- 3) Tebruegge M, Curtis N. Adenovirus: An Overview for Pediatric Infectious Diseases Specialists. *Pediatr Infect Dis J* 31:626-627, 2012.
- 4) Garnett CT, Talekar G, Mahr JA, et al. Latent species C adenoviruses in human tonsil tissues. *J Virol* 83:2417-28, 2009.
- 5) 藤本嗣人. アデノウイルス. 日本臨床ウイルス学会. ウイルス検査法 臨床と検査室のための手引き. 第1版 東京: 春恒社. 2018: 206-211.
- 6) Hatoun J, *Pediatrics* 146:e2020006460, 2020.
- 7) 過去10年間との比較グラフ (週報) 咽頭結膜熱. 国立感染症研究所感染症発生動向調査週報 (IDWR). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html>. (参照 2021-12-22).
- 8) 藤本嗣人, 小長谷昌未, 川村朋子, 他. アデノウイルス感染症2008~2017年6月. 病原微生物検出情報38:133-135, 2017.
- 9) Kumthip K, Khamrin P, Ushijima H, et al. Enteric and non-enteric adenoviruses associated with acute gastroenteritis in pediatric patients in Thailand, 2011 to 2017. *PLoS One* Aug 1;14:e0220263, 2019.

- 10) Burnett E, Parashar UD, Tate JE, et al. Associations of Intussusception With Adenovirus, Rotavirus, and Other Pathogens: A Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J* 39:1127-1130, 2020.
- 11) Ross JG, Potter CW, Zachary RB. Adenovirus infection in association with intussusception in infancy. *Lancet* 2:221-223, 1962.
- 12) 藤本嗣人. アデノウイルスの迅速診断の現状 (2017年). *臨床とウイルス* 45:105-109, 2017.
- 13) 福政宏司, 西山和孝. COVID-19 流行中の公衆衛生対策が小児科受診者数と呼吸器感染症の発生に与えた影響. *日本小児科学会雑誌* 125:1693-1701, 2021.