

能になった。

咽頭結膜熱はアデノウイルスを原因とする急性感染症である。患者は、臨床症状を元にした届出基準に合致した症例が毎週定点医療機関から報告される。医療機関ではアデノウイルスを検出する迅速診断キットが使用可能であり、「アデノウイルス感染症」としての診断が可能になった。しかし、両者は対象や基準が異なっており、このような状況から、今後のサーベイランスのあり方を検討することにした。小児科定点医療機関に対して咽頭結膜熱診断時の臨床的特徴とアデノウイルス迅速診断キットの使用状況に関するアンケート調査を行った。

B. 研究方法

富山県内の小児科定点医療機関 29 ヶ所（診療所 28、病院 1）を対象に記述式アンケート調査を実施した（添付資料参照）。アンケートは郵送し、記入後に郵送にて返信を依頼した。調査は平成 24 年 2 月に行った。なお、記載内容について不明点があった場合は、電話等で内容を確認した。

C. 研究結果

アンケートの回収率は 100%であった。設問 5 以外の有効回答率は 100%であった。以下、各設問に対する結果を示す。

（設問 1）咽頭結膜熱の届出基準が発熱、咽頭発赤、結膜充血の 3 つすべてを満たすものであることを

- ① 知っていた 23 (79%)
- ② 知らなかった 6 (21%)

（設問 2）咽頭結膜熱の報告は

- ① 届出基準を満たしている症例のみ報告している 15 (52%)
- ② 届出基準を満たしていない症例も含めて報告している 14 (48%)

（設問 3）現在、咽頭結膜熱の診断にアデノウイルスの迅速診断キットを

- ① 用いている 24 (83%)
- ② 用いていない 5 (17%)

（設問 4）設問で「①用いている」と回答した 24 定点のみ回答。アデノウイルスの迅速診断キットを使用する症例は、どのような臨床症状の場合が多いか？最も当てはまるものを一つ選んで下さい。

- ① 発熱のみ 0
- ② 咽頭発赤のみ 0
- ③ 結膜充血のみ 0
- ④ 発熱+咽頭発赤 15 (63%)
- ⑤ 発熱+結膜充血 3 (12%)
- ⑥ 咽頭発赤+結膜充血 0
- ⑦ 発熱+咽頭発赤+結膜充血 4 (17%)

⑧その他の組み合わせ（白苔を伴う扁桃炎+発熱、発熱+扁桃炎+咽頭発赤） 2 (8%)

※上記選択肢以外に家族内感染状況などアデノウイルス感染症を疑うポイントについて記載のあったものを示す。

●発熱+咽頭に病変有り+顎下リンパ腺の腫張無し（腫張有りのものは溶連菌の検査）上記三つがそろっていて機嫌が良いことを補助条件として検査している。

●発熱、扁桃炎、咽頭発赤

- 扁桃ないし扁桃腺への白苔付着
- 「周囲での流行」「発熱の割に元気であること」
- 保育所や老人施設での流行状況
- 「家族内にアデノウイルス感染者がいる」「保育施設で流行している」
- 保育所等施設単位での流行が多いので当該施設の通園者は特に疑ってチェックする。
- 家族内感染はともかく、発熱が数日持続する場合、その原因を究明するため、種々検査する中で、その中の一つとして本症診断の手段としてキットを使用している。長引く発熱（高）がポイント。

（設問 5）急性呼吸器系感染症としてアデノウイルス感染症を捉えた場合、次の臨床症状の占める割合（％）は？（合計 100％）

（注）設問 5 については、それぞれの臨床症状の占める割合（％）を記入する問であるが、問題主旨を誤認していると思われる回答が複数あった。そのため、割合の合計が 100％であった 19 定点医療機関分の回答について解析した。結果は、各項目毎の割合の合計を 19 で除した値である。

- | | |
|-----------------------------------|-----|
| ① 発熱のみ | 13% |
| ② 咽頭発赤のみ | 2% |
| ③ 結膜充血のみ | 1% |
| ④ 発熱+咽頭発赤 | 52% |
| ⑤ 発熱+結膜充血 | 5% |
| ⑥ 咽頭発赤+結膜充血 | 3% |
| ⑦ 発熱+咽頭発赤+結膜充血 | 18% |
| ⑧ その他の組み合わせ（発熱+扁桃炎、熱+咽頭所見+リンパ節腫脹） | 5% |

（設問 6）アデノウイルス感染症の原因ウイルスには複数の型が存在します。病原体サーベイランスを実施して流行しているウイルス型を知り、診療に活用したいと、

- | | |
|--------|----------|
| ① 思う | 16 (55%) |
| ② 思わない | 13 (45%) |

（設問 7）「咽頭結膜熱」ではなく、アデノウイルス感染症（迅速診断キット陽性症例）として地域の患者発生動向を調べることにについて、

- | | |
|--------------------------------|----------|
| ①必要である | 20 (69%) |
| ②必要とは思わない（現行の「咽頭結膜熱」の報告で十分である） | 9 (31%) |

（設問 8）アデノウイルス感染症のサーベイランスに対する主な意見（自由記載）を示す。

●アデノウイルス感染症（迅速診断キット陽性）で結膜炎を伴わない症例は多数存在する。結膜炎を含まないアデノウイルス陽性の扁桃腺炎例も報告対象にすべきである。ただし、溶連菌感染症との鑑別が必要である。また、診察時一時点において全ての症状が認められるとは限らず、発熱や咽頭発赤は **variation** があることも考慮すべきである。

●咽頭結膜熱も臨床診断だけでは他の疾患の紛れ込みが多いと感じる。確実なサーベイランスにするのであれ曖昧な臨床診断ではなく、確定例に統一すべきである。

●家庭内・施設内感染防止のためにアデノウイルス感染症として発生動向を調べ

る必要がある。また、流行状況の把握は、外来診察にも役立つ。

●アデノウイルスの迅速診断を使用するタイミングは、発熱を認め、咽頭・扁桃所見に発赤腫脹・白苔を認めた時が完全な適応例であり、他は不明熱の追求のため、希だがEBVとの鑑別にも使用する事がある。溶連菌感染症の場合、咽頭・扁桃所見が異なるが、溶連菌感染後急性糸球体腎炎(PSAGN)のことを考慮して迅速診断キットを使用することが多い。

●アデノウイルスの迅速キットの陽性率が低く今一つ信頼できない。そのため、臨床的に診断している。今やインフルエンザより発熱が長く、アデノウイルス感染症の流行を知ることは大事だと思う。3つの症状は2~3日のズレで揃うこともあり、咽頭結膜熱に拘らず広くアデノウイルス感染症で良いと考える。ウイルスの型は特効薬がないので特に興味はない。

●アデノウイルス感染症は臨床症状の幅が大きすぎる。アデノウイルスの迅速診断キットを用いると軽症のものがチェックされて、保育園等では混乱が予想される。アデノ感染症による重症例の頻度を問題にするべきかと考える。

●全例に検査を施行することになると医療費がかさむ上、マスコミにでも取り上げられる事態になれば、検査希望を主訴に来院する患者が増える。診療に支障をきたすこと甚だしい。重症者のみの検査とサーベイランスで良いと考える。

●咽頭結膜熱は無菌性髄膜炎の原因疾患として重要である。しかしながら、発熱疾患には種々のウイルス感染症があり、その1つとしてアデノウイルスも考えら

れる。アデノウイルスが原因と判明しても特別の治療法はなく、病期が長引く事はあっても、必要な治療によって治患は期待できる。従って、咽頭結膜熱の報告のみでよろしいと思う。

D. 考察

アデノウイルスは咽頭結膜熱、流行性角結膜炎、胃腸炎など多彩な症状を呈する急性ウイルス性感染症である。咽頭結膜熱は発熱、咽頭発赤、結膜充血の3主症状を特徴とする疾患であるが、全ての症状が揃うことは多くないと指摘されている。

今回のアンケート調査の結果、咽頭結膜熱の届出基準について十分理解が得られていないと思われた定点医療機関が21%あった。定点医療機関には、あらためて届出基準についても十分説明する必要があると思われる。

一方、定点医療機関の48%は届出基準を満たしていない症例を含めて報告していた。一部は届出基準の理解が不十分な可能性も考えられるが、アンケートでは、「アデノウイルス感染症の中で結膜症状を伴わない症例がたくさんある」「発熱や咽頭発赤にはvariationがあり臨床診断がしづらい」「結膜炎を含まないアデノウイルス陽性の扁桃腺炎例も報告対象にすべきである」などのコメントがあった。医療機関では、結膜炎を伴わない咽頭結膜熱をアデノウイルス感染症として「診断」しているが、感染症発生動向調査ではアデノウイルス感染症の中で臨床的に確実性のある咽頭結膜熱のみを抽出して「報告」を求め発生動向を調べている。

両者は目的と対象が異なるが、医療機関で診断された症例をそのまま報告すべきだとする意見が医療機関側にはあるように思われる。感染症サーベイランスの目的が地域の流行状況を的確に把握し、感染予防等に役立てることを目的とするならば、当該感染症の流行状況が分かるものを指標として発生動向を調べる必要がある。その点で迅速診断キットが使用されていると思われる。

アデノウイルスの迅速診断キットは83%の定点医療機関で使用されていた。実施していない定点医療機関でのコメントでは、「迅速診断キットの感度は低いと感じる」「迅速診断キットを使用することで軽症例がチェックされ保育所等での混乱を懸念する」「全例に行うことは医療費の増加に繋がる。検査希望者が増加することで診療に支障を来す」などがあつた。本診断キットについては、保険収載されていることから、全ての定点医療機関で使用されていることが想定されたが、検査診断することによる多方面への影響を考慮して行われていない場合もあることが分かった。

アデノウイルスの迅速診断キットを使用する症例の臨床症状の組み合わせは「発熱+咽頭発赤」が63%、「発熱+咽頭発赤+結膜充血」が17%、「発熱+結膜充血」が12%、「その他の組み合わせ（添付物を伴う扁桃炎+発熱、発熱+扁桃炎+咽頭発赤）」が8%であつた。アデノウイルス感染症を疑うポイントとして「扁桃への白苔の付着」「高熱の持続」「保育所や家庭での流行」の記載があつた。アデノウイルスの迅速診断キットは、発熱と

口腔内所見（咽頭炎、扁桃炎）がある場合に実施される傾向にあると言える。また、同様の症状は、溶連菌感染症でも認められることから鑑別診断にも迅速診断キットが使用されている。

急性呼吸器感染症としてアデノウイルス感染症を捉えた場合、臨床症状の組み合わせは、「発熱+咽頭発赤」が52%、「発熱+咽頭発赤+結膜充血」が18%、「発熱のみ」が13%で、他の組み合わせは数%に留まった。発熱と口腔内所見（咽頭炎、扁桃炎）がアデノウイルス感染症の中心であることは、前設問の迅速診断キットを適応する臨床症状の組み合わせに類似しているが、「発熱のみ」の症例が1割程度存在していることは異なる。その理由については不明であるが、発熱のみの場合は、アデノウイルス感染症と分かっているにもかかわらず、迅速診断キットで検査されていない可能性がある。

アンケートでは、急性呼吸器感染症としてのアデノウイルス感染症は、発熱と口腔内所見（咽頭炎、扁桃炎）を中心に臨床診断されることが多く、しかし、主治医の主観が強くなる傾向があり統一した基準を設けることは困難であるとのコメントがある。そのため、確定診断のために迅速診断キットが使用される傾向がある。

アデノウイルスの病原体サーベイランスの結果を、診療に活用したいと考えている定点医療機関は55%であつた。必要と思わない理由は「ウイルス型が分かっても特効薬がないため知りたいと思わない」と言うコメントがあつた。ウイルス型と臨床症状には関係があるとの指摘も

あり、流行しているウイルス型を特定して情報還元することは、臨床診断においても有益と考える。

感染症サーベイランスとして、臨床症状を元にした「咽頭結膜熱」ではなく、アデノウイルス感染症（迅速診断キット陽性例）として地域の患者発生動向を調べることについて、69%の定点医療機関が必要であると回答した。必要であると回答した定点医療機関のコメントでは、「結膜所見を伴わない症例が多く、また、受診時に全ての症状が出現しているとも限らない」「曖昧な臨床症状による報告より確定例として報告すべき」などの意見があった。また、必要でないと回答した定点医療機関のコメントでは「アデノウイルス感染症の中での重症例として咽頭結膜熱の動向を見るべきだ」との意見があったが、その背景には、迅速診断キットを多用することによる診断以外の問題を懸念してのことであった。

迅速診断キットの結果を元にしたサーベイランスを考える上で、アデノウイルスと同様なことが問題になると思われる。感染症の患者情報と病原体情報を効率よく連携させるためにはどのようなことが必要であるか、今後も検討していきたい。

E. 結論

「咽頭結膜熱」の報告は、3主症状（発熱、咽頭発赤、結膜炎）を届出基準としているが、アデノウイルス感染症は発熱と口腔内所見（咽頭炎、扁桃炎）が中心であり、結膜炎を呈する症例が少ないことが影響していると思われる。アデノウイルス感染症（迅速診断キット陽性例）

としてのサーベイランスは、流行状況を的確に捉えられる反面、軽症例も含まれることや患者からの検査要求が強くなる可能性があるなどの問題を抱えている。今後のサーベイランスのあり方を考える上ではこのことも検討していく必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 学会発表等 なし

H. 知的所有権の取得状況 なし

参考文献

- 1) 前山昌隆、石田允：小児アデノウイルス感染症 299 例の臨床的検討. 小児科臨床 64:2017~2020, 2011
- 2) 原三千丸：アデノウイルス気道感染症のイムノクロマト法キットによる迅速診断. 小児科臨床 61:195~202, 2008

感染症発生動向調査における「咽頭結膜熱」の報告に関するアンケート

医療機関名 _____

記入者名 _____

連絡先 (TEL) _____

感染症発生動向調査における貴院での対応状況についてお伺いします。各設問に対して該当すると思われる項目に○または記入をお願いします。

1 咽頭結膜熱の届出基準（別添資料参照）が発熱、咽頭発赤、結膜充血の3つすべてを満たすものであることを

- ① 知っていた
- ② 知らなかった

2 咽頭結膜熱の報告は

- ① 届出基準を満たしている症例のみ報告している
- ② 届出基準を満たしていない症例も含めて報告している

3 現在、咽頭結膜熱の診断にアデノウイルスの迅速診断キットを

- ①用いている（製品名 _____）
→設問4へお進み下さい
- ②用いていない →設問5へお進み下さい

4 アデノウイルスの迅速診断キットを使用する症例は、どのような臨床症状の場合が多いか？最も当てはまるものを一つ選んで下さい。

- ① 発熱のみ
- ② 咽頭発赤のみ
- ③ 結膜充血のみ
- ④ 発熱+咽頭発赤
- ⑤ 発熱+結膜充血
- ⑥ 咽頭発赤+結膜充血
- ⑦ 発熱+咽頭発赤+結膜充血
- ⑧ その他の組み合わせ（ _____ ）

※上記選択肢以外に家族内感染状況などアデノウイルス感染症を疑うポイントがあればご記入下さい。

[_____]

●これ以降の設問は、全ての方が対象となります。

5 急性呼吸器系感染症としてアデノウイルス感染症を捉えた場合、次の臨床症状の占める割合 (%) は？ (大体の感覚でお答え下さい。合計 100%)

- ① 発熱のみ (%)
- ② 咽頭発赤のみ (%)
- ③ 結膜充血のみ (%)
- ④ 発熱+咽頭発赤 (%)
- ⑤ 発熱+結膜充血 (%)
- ⑥ 咽頭発赤+結膜充血 (%)
- ⑦ 発熱+咽頭発赤+結膜充血 (%)
- ⑧ その他の組み合わせ () (%)

6 アデノウイルス感染症の原因ウイルスは複数の型が存在します。病原体サーベイランスを実施して、流行しているウイルス型を知り、診療に活用したいと、

- ①思う
- ②思わない

7 「咽頭結膜熱」ではなく、アデノウイルス感染症 (迅速診断キット陽性症例) として地域の患者発生動向を調べることについて、

- ①必要である
- ②必要とは思わない (現行の「咽頭結膜熱」の報告で十分である)

→回答の理由について、設問 8 に含めてご記入頂ければ幸いです。

8 アデノウイルス感染症のサーベイランスに対するご意見等頂ければ幸いです。ご自由に記入して下さい。

調査にご協力頂きましてありがとうございます。

1.6 咽頭結膜熱

(1) 定義

発熱・咽頭炎及び結膜炎を主症状とする急性のウイルス感染症である。

(2) 臨床的特徴

潜伏期は5～7日、症状は発熱、咽頭炎（咽頭発赤、咽頭痛）、結膜炎が三主症状である。アデノウイルス3型が主であるが、他に4、7、11型なども本症を起こす。発生は年間を通じてみられるが、さまざまな規模の流行的発生をみる。特に夏季に流行をみることがある。

(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、症状や所見から咽頭結膜熱が疑われ、かつ、(4)により、咽頭結膜熱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、咽頭結膜熱が疑われ、かつ、(4)により、咽頭結膜熱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（3つすべてを満たすもの）

ア 発熱
イ 咽頭発赤
ウ 結膜充血

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

低赤血球凝集価のインフルエンザ A(H1N1)2009 ウイルス分離株の性状解析

研究分担者 小淵正次 富山県衛生研究所

研究要旨 2010/11 シーズンに赤血球凝集(HA)価が低いインフルエンザ A(H1N1)2009 ウイルス分離株が増加し、赤血球凝集阻止 (HI) 試験による型・亜型の同定が困難であったため、これら分離株の性状を解析した。その結果、HA 蛋白の 197 位のアミノ酸に共通の置換がみられた。このアミノ酸はレセプター結合部位近傍に位置することから、HA 価の低下に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。インフルエンザの病原体サーベイランスでは、HI 試験が型・亜型の同定および抗原解析のためのグローバルスタンダードとされているが、このような場合には中和試験等の導入も検討する必要がある。

A. 研究目的

インフルエンザの病原体サーベイランスでは、型・亜型の同定および抗原解析のために、ウイルス分離株について赤血球凝集阻止 (HI) 試験を行ってきた。しかし、2010/11 シーズンのインフルエンザ A(H1N1)2009 [A(H1N1)pdm09] ウイルス流行株は赤血球凝集 (HA) 価が低く、その多くは HI 試験に必要な 8HA に満たなかったことから、RT-PCR による同定に頼らざるを得ない状況に直面した。そこで、この問題を解決する手掛かりを得るため、2009/10 および 2010/11 シーズン分離株の性状を解析した。

B. 研究方法

富山県衛生研究所において、2009/10 および 2010/11 シーズンに分離した A(H1N1)pdm09 ウイルスについて、0.75%モルト赤血球浮遊液を用いて HA 価を測定した。さらに、これら分離株の HA 遺伝子を解析した。

C. 研究結果

1. 2009/10 および 2010/11 シーズン分離株の HA 価

2009/10 シーズン分離株 88 株および 2010/11 シーズン分離株 121 株について、HA 価を測定した。その結果、2009/10 シーズン分離株の 55%は 8HA ないしは 16HA であったが、8HA 未満の株も 31%みられた。一方、2010/11 シーズン分離株では、8HA 未満の株は 79%にのぼり、2010/11 シーズンに入って低 HA 価分離株の割合が急増したことが明らかになった。

2. HA 遺伝子の解析

HA 遺伝子の系統樹解析では、低 HA 価分離株は 197 位のアラニンがスレオニンに置換した (A197T) クレードを形成した (図 1)。さらに、このクレードは 2009/10 シーズン分離株からなるサブクレードと 2010/11 シーズン分離株からなるサブクレードを形成し、後者は S185T のアミノ酸置換を伴っていた。立体構造モデルで 197 位のアミノ酸の位置を調べたところ、このアミノ酸はレセプター結合部位近傍に位置することが明らかになった (図 2)。この部位にはヘリックス構造が存在し、A197T のアミノ酸置換がヘリックス側鎖の配向に影響を与えることで、間接的にレセプター親和性が低下したものと推察された。

D. 考察

今回の研究で明らかになった A197T 変異ウイルスは、2010/11 シーズンに富山県のみならず全国の A(H1N1)pdm09 流行株の主流をなしたが、世界規模では少数派グループのウイルスであったことから、大きな問題に発展することはなかった。しかし、このような変異ウイルスが諸外国でも主流になった場合は、HI 試験による型・亜型の同定や抗原解析の実施が困難になることが予想される。これまで、HI 試験はインフルエンザの病原体サーベイランスにおいてグローバルスタンダードとされてきたが、今後は HI 試験に替わる中和試験等の導入も検討する必要がある。

E. 結論

HA 価が低くて HI 試験の実施が困難な場合は、中和試験等による抗原解析の導入も検討する必要がある。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 著書

1) 小淵正次、水田克巳、田代真人. インフルエンザウイルス. ウイルス感染症の検査・診断スタンダード (田代真人、牛島廣治編). 羊土社. pp32-35、2011 年.

2) 小淵正次. 孵化鶏卵培養法. ウイルス感染症の検査・診断スタンダード (田代真人、牛島廣治編). 羊土社. pp249-256、2011 年.

2. 論文発表

1) Obuchi, M., Yokoyama, M., Horimoto, E., Obara, M., Iwai, M., Sato, H., Sata, T., Takizawa, T. Low hemagglutinin-titer strains of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus circulated in Toyama Prefecture, Japan, during the 2009-2011 influenza seasons. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64: 448-450, 2011.

2) 小淵正次、堀元栄詞、小原真弓、岩井雅恵、滝澤剛則、佐多徹太郎. 2010/11 シーズンに急増した赤血球凝集性が低いインフルエンザ A(H1N1)2009 ウイルス分離株—富山県. 病原微生物検出情報. 32: 197-198, 2011.

3. 学会発表

小淵正次、堀元栄詞、小原真弓、岩井雅恵、滝澤剛則、佐多徹太郎. 2010/11 シーズンに急増した低 HA 価の A(H1N1)2009 ウイルス分離株について. 第 25 回インフルエンザウイルス研究者交流の会シンポジウム、富山、2011 年 6 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. その他 なし

図1 HA 遺伝子の系統樹

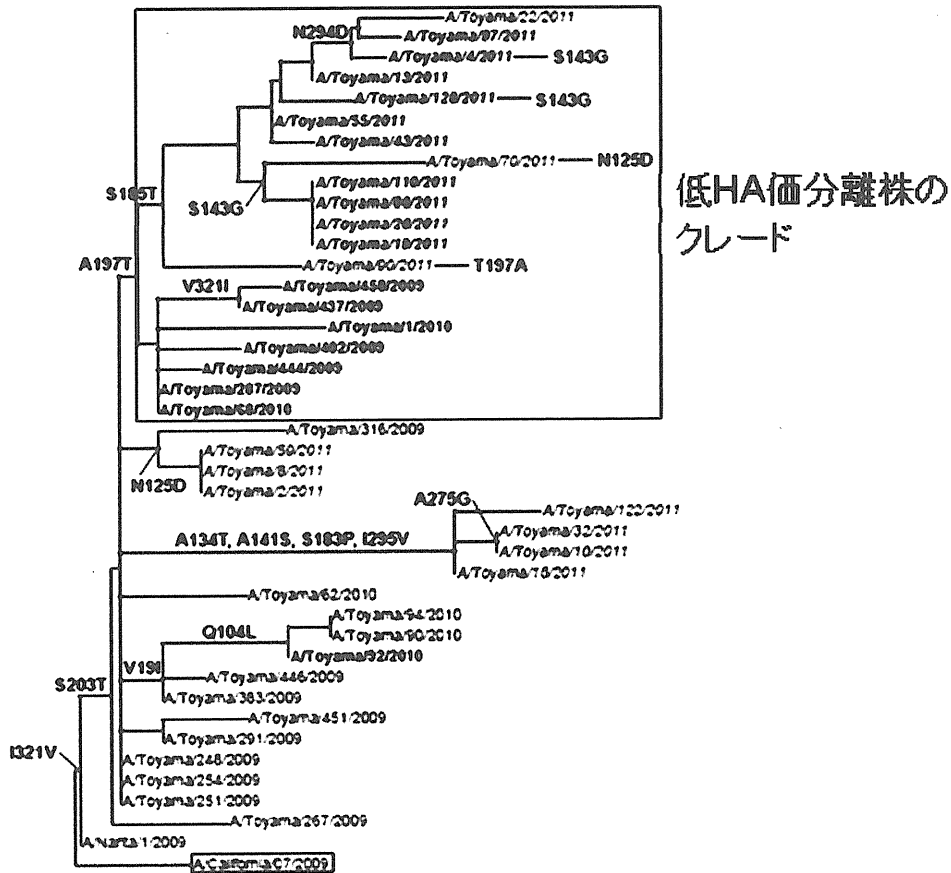
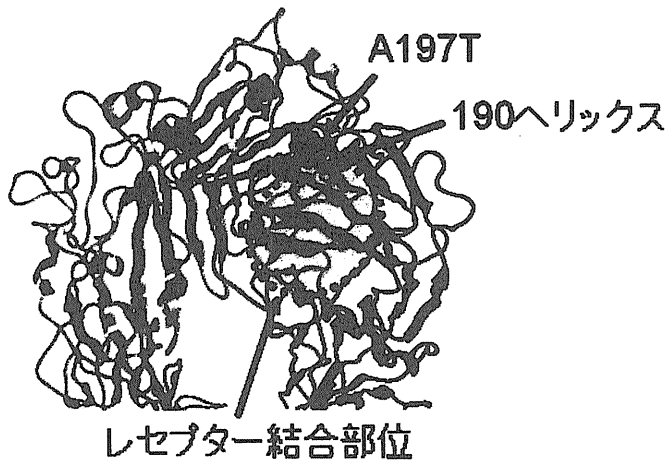


図2 HA の立体構造モデルにおける 197 位アミノ酸の位置



厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)

「国際的な感染症情報の収集、分析、提供機能およびわが国の感染症サーベイランスシステムの改善・強化に関する研究」

分担研究報告書

日本国内で流行性角結膜炎の流行を引き起こしている新型アデノウイルスの ファイバーコード領域による型別の可能性に関する研究

研究分担者 藤本嗣人(国立感染症研究所感染症情報センター 室長)

研究協力者

花岡 希 国立感染症研究所感染症情報センター

小長谷昌未 同 (協力研究員)

榎本美貴 同 (協力研究員), 兵庫県立健康生活科学研究所

中村雅子 福井県衛生環境研究センター・保健衛生部

清水英明 川崎市衛生研究所

松島勇紀 同

秋吉京子 神戸市環境保健研究所

岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター

地区アデノウイルスレファレンスセンター

要 旨

アデノウイルスは咽頭結膜熱(PCF)、流行性角結膜炎(EKC)および感染性胃腸炎等の起因病原体である。近年、新型アデノウイルスである 53, 54, 56 型が報告され、日本においても EKC の流行を引き起こしている。そこでこれら 3 種類の新型アデノウイルスに関して、細胞のアデノウイルスレセプターと結合するファイバーコード領域の塩基配列を検討した。その結果、53, 54 および 56 型アデノウイルスはいずれもファイバーコード領域において 92%以上のホモロジーを持ち 8 型と近縁であることが示された。しかし、型間で 8 型と 53 型が同じであった以外は微妙な違いがあり、型別に利用できることが示唆された。新型アデノウイルスのうち、56 型のファイバーコード配列は 8 型に近縁であるが 9 型により近く、新型アデノウイルスは 56 型が新生児で致死呼吸器感染症を引き起こしていることとの関連に興味を持たれた。この例のように新型アデノウイルスが眼感染症以外の感染症も引き起こす可能性があり、病原体サーベイランスによる継続した監視が必要と考えられる。

A. 研究目的

新型アデノウイルスおよび変異株が流行しており、ヘキサソンの遺伝子配列決定のみでは型別が困難になった。そこで日本国内で流行性角結膜炎の流行を引き起こしている新型アデノウイルス 53、54 および 56 型についてファイバー領域の遺伝子配列を比較検討して型別等への利用の可能性を調べる。

B. 研究方法

流行性角結膜炎(EKC)を日本で引き起こしている新型アデノウイルス 53、54 および 56 型はファイバー(図 1)コード領域で極めて良く似た配列を持っている。その配列をこれらのアデノウイルスと進化的に密接に関連する 8 型(Trim 株)、8 型で世界的に分離されている 8E 株を含めて比較解析した。次の配列を用いた。

8 型 Trim 株(AB448767)

8 型(8E)株(AB448769)

53 型(AB605246)、

15H9 型(X74658)

54 型(AB448770)

56 型(HM770721)

のファイバーコード領域 1089bp
および

37 型(AB448775)

のファイバーコード領域 1098bp
を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は分離株のみを用い、倫理的問題を生じない

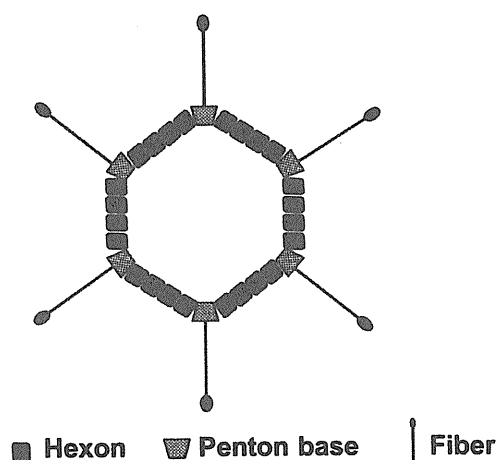


図 1. アデノウイルスの3つの重要な構造タンパク

C(D). 研究結果および考察

図2に示した通り、ファイバーコード領域においてアデノウイルス D 種間で塩基配列の類似性が高いことが確認された。

新型アデノウイルスのうち日本で流行していることが確認されているのは 53、54 および 56 型である。

アデノウイルス 53 型は青木らによって 2008 年に "Hexon-chimeric-intermediate 22,37/H8"として最初に報告された(1)。青木らによるとヘキサソンのループ 1 およびループ 2 領域では 22 型と塩基配列の類似性が高く、ループ 1 より 5'側の C1 領域およびループ 2 より 3'側の C4 領域では 37 型と配列の類似性が高いが、ファイバー領域では 8 型と判定されたことを示している。アデノウイルス 8 型標準株である Trim 株と 53 型を比較すると 100%(1089/1089bp)同じであった。

アデノウイルス 53、54 および 56 型はいずれも 8 型とその他 D 種アデノウイルスとの組み換えウイルスと考えられている。ファイバー領域は細胞のレセプターとの結合に関与し、8

型の塩基配列がこの領域で保存されていることは、EKCを引き起こすことと強い関連を持つものと思われた。

54型は石古らによって報告されたが、ファイバーノブ領域でも既知の配列と異なっていることが報告され中間株でないことが報告されていた(2)。しかし、ファイバー領域で Trim 株と 1053 / 1089 (96%)、アミノ酸で 350 / 362 (96%)とホモロジーが高く、8型との強い進化的な関連性が示された。

56型は金子らによって HAdV-15/29/H9 として報告された(3)。この株はファイバー領域では9型とされているが、8型(Trim株)と 1007 / 1089 (92%)、アミノ酸で 336 / 362 (92%)と類似性が高かった。Robinson ら(4)が報告に見られるとおりファイバー領域で 8型よりも9型の方がより近縁であるが、EKCの病原体として8型と90%以上のホモロジーを持つことは着目すべき点である。

15H9型は、中間株として1994年に Pring らによって報告された(5)。15H9型は8型(Trim株)と 1005 / 1089 (92%)、アミノ酸で 335 / 362 (92%)で56型と同様の結果であった。

D種アデノウイルスのうち、8型および新型以外にEKCの病原体として知られているのは19型と37型である。19型および37型はファイバー領域で塩基配列が同じであるとされている。37型(AB448775)のファイバー領域(1098bp)に対して塩基配列のホモロジーは8型 Trim 株、53型、54型、56型および15H9型のいずれに対しても77%であった。アミノ酸配列では37型に対して8型 Trim 株で 271 / 368 (73%)、53型で 271 / 368 (73%)、54型で 272 / 368 (73%)、56型で 278 / 368 (75%)、および15H9型で 277 / 368 (75%)配列が一

致していた。

37型および19型と比較して8型、53型、54型、56型および15H9型は塩基配列で77%、アミノ酸に翻訳して73~75%ホモロジーを有していた。

以上から、新型アデノウイルスのうち日本国内で流行しているアデノウイルス53、54および56型はファイバー領域で8型と近縁であることが示された。型間では53型が8型のTrim株と同じ配列であったためこれらの型をファイバーの塩基配列で鑑別することは難しいと思われた。しかしその他の54および56型はファイバー領域の塩基配列で型別出来る可能性が示唆された。

Robinson ら(4)は、56型のファイバーノブの Lys193 および Ala294 (これらの残基は15H9型でも見られた)が EKC 関連アデノウイルスの中で56型のユニークな点であると述べている。同じ論文で56型は新生児で致死的な呼吸器感染症を引き起こしたことが記載されていることは臓器親和性の点で興味深い。新型アデノウイルスの病原性について今後も病原体サーベイランスにより把握する必要がある。

2011年の夏のNESIDシステム改変により53/22型、54型および56型を登録できるように改変して頂いた。その結果、2012年2月7日現在で、53/22型が6件、54型が7件、56型が24件登録されている。これらの登録は、未登録のものや、8型として報告されてきたものがあるため、今後も増加することが予想される。

E. 結論

日本国内において2011年末現在で流行している新型アデノウイルスは53、54および56型で、いずれもEKCの病原体である。これら

はファイバー領域の塩基配列(およびアミノ酸配列)が8型と92%以上同じであった。8型と同じD種アデノウイルスでEKCを引き起こす37型とは塩基配列77%、アミノ酸で73~75%のホモロジーで新型アデノウイルスのファイバー領域は8型由来(あるいは8型と近縁)であると考えられる。これらの結果からファイバー領域を使用した型別は53型を除いて可能であることが示唆された。

参考文献

- 1) Aoki K, Ishiko H, Konno T, Shimada Y, Hayashi A, Kaneko H, Ohguchi T, Tagawa Y, Ohno S, Yamazaki S. Epidemic keratoconjunctivitis due to the novel hexon-chimeric-intermediate 22,37/H8 human adenovirus. *J Clin Microbiol.* 2008 Oct;46(10):3259-69.
- 2) Ishiko H, Shimada Y, Konno T, Hayashi A, Ohguchi T, Tagawa Y, Aoki K, Ohno S, Yamazaki S. Novel human adenovirus causing nosocomial epidemic keratoconjunctivitis. *J Clin Microbiol.* 2008 Jun;46(6):2002-8.
- 3) Kaneko H, Aoki K, Ohno S, Ishiko H, Fujimoto T, Kikuchi M, Harada S, Gonzalez G, Koyanagi KO, Watanabe H, Suzutani T. Complete genome analysis of a novel intertypic recombinant human adenovirus causing epidemic keratoconjunctivitis in Japan. *J Clin Microbiol.* 2011 Feb;49(2):484-90.
- 4) Robinson CM, Singh G, Henquell C, Walsh MP, Peigue-Lafeuille H, Seto D, Jones MS, Dyer DW, Chodosh J. Computational analysis and identification of an emergent human adenovirus pathogen

implicated in a respiratory fatality. *Virology* 409: 141-7, 2011.

- 5) Pring-Akerblom P, Adrian T. Characterization of adenovirus subgenus D fiber genes. *Virology.* 1995 Jan 10;206(1):564-71.

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

- 1: ○Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto, M, Yamashita K, Abe K, Hanaoka N, Okabe N, Yoshida H, Yasui Y, Kobayashi M, Fujii, Y, Tanaka H, Yamamoto M, Shimizu H. An outbreak of hand, foot, and mouth disease due to coxsackievirus A6 in Japan, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(2): 337-9.
- 2: Adhikary AK, Banik U, Okabe N, ○Fujimoto T. Molecular characterization of human adenovirus type 8 (HAdV-8), including a novel genome type detected in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64(6):493-8.
- 3: Adhikary AK, ○Fujimoto T, Okabe N.: Human adenovirus species C (HAdV-C) fiber protein. *Virology.* 2011 Nov 10.in press.
- 4: Nakamura M, Hirano E, Kowada K, Ishiguro F, Yamagishi Z, Adhikary AK, Hanaoka N, Okabe N, Taniguchi K, ○Fujimoto T.: Surveillance of Adenovirus D in patients with epidemic keratoconjunctivitis from Fukui Prefecture, Japan, 1995-2010. *J Med Virol.* 2012 Jan;84(1):81-6.
- 5: Akiyoshi K, Suga T, Fukui K, Taniguchi K, Okabe N, ○Fujimoto T.: Outbreak of

epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus type 54 in a nursery school in Kobe City, Japan in 2008. Jpn J Infect Dis. 2011 Jul;64(4):353-5.

6: Konno M, Yoshioka M, Sugie M, Maguchi T, Nakamura T, Kizawa M, Umegaki Y, Yasutake H, Ishikawa Y, Hanaoka N, Okabe N, Taniguchi K, Shimizu H, Fujimoto T.: Fourteen years' surveillance of coxsackievirus group A in Kyoto 1996- 2009 using mouse, RD-18S, and Vero cells. Jpn J Infect Dis. 2011;64(2):167-8.

7: Yuki Matsushima, Hideaki Shimizu, Atsuko Kano, Etsuko Nakajima, Yoko Ishimaru, Shuvra Kanti Dey, Yuki Watanabe, Fuyuka Adachi, Keiichiro Suzuki, Kohnosuke Mitani, Tsuguto Fujimoto, Tung Gia Phan and Hiroshi Ushijima.: Novel Human Adenovirus Strain, Bangladesh. Emerg Infect Dis. 2012 in press.

8: 富岡鉄平、島田智恵、藤本嗣人、松井珠乃、佐藤弘、八幡裕一郎、橘とも子、岡部信彦: 日本紅斑熱発生地域および近隣の発生が少ない地域における知識および受診行動. 感染症誌 85: 180~183, 2011.

9: 藤本嗣人、花岡希: アデノウイルス感染症の病原体迅速診断. 小児科 52(12): 1923~1929, 2011.

10: 小林正明、藤本嗣人、岡部信彦: コクサッキーウイルス A6 ウイルス感染が明らかになった手足口病. 小児科 52(11): 1443~1444, 2011.

11: 藤本嗣人、竹田誠、中村雅子、榎本美貴、岡部信彦: RS ウイルスの検査診断. 小児科 52(11): 1463~1469, 2011.

12: 山口展正、藤本嗣人、岡部信彦: アデノウイルスを中心に 耳鼻咽喉科領域よりアデノウイルスを診る. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 83(5): 195~200, 2011.

13: 藤本嗣人、花岡希、谷口清州、岡部信彦: 病原体検査のための検体採取 10 原則. 小児科 52(4): 471~475, 2011.

14: 榎本美貴、高井伝仕、藤本嗣人、岡藤輝夫、飯尾潤、吉田真策、近平雅嗣: 兵庫県の手足口病患者から検出したエンテロウイルス 71 型の分子疫学解析 (2008-2010). 兵庫県立健康生活科学研究所研究報告 2: 10~14, 2011.

(以下、IASR 病原微生物検出情報)

15: 吉富秀亮、前田詠里子、石橋哲也、世良暢之、鬼木隆夫、花岡希、岡部信彦、藤本嗣人: 眼疾患、角結膜炎の患者からのアデノウイルス 56 型の検出—福岡県. 32(5) p. 148, 2011.

16: 榎本美貴、高井伝仕、近平雅嗣、花岡希、岡部信彦、谷口清州、清水博之、藤本嗣人、岡藤輝夫、岡藤隆夫、飯尾潤、田中一宏: 2010~2011 年の手足口病患者からのコクサッキーウイルス A6 型の検出状況—兵庫県. 32(7) p 196, 2011.

17: 小林正明、藤本嗣人、花岡希、小長谷昌未、安井良則、谷口清州、岡部信彦: 2011 年のコクサッキーウイルス A6 型感染による手足口病の臨床的特徴—静岡県. 32(8) p. 230-231, 2011.

学会発表

Fujimoto, T, Hanaoka, N., Adhikary, AK., Okabe, N.: Adenovirus surveillance in

Japan, 2000-2007. IUMS, Sapporo, 2011.

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```

Ad15HC_X74658      ATGTCAAAGAGGCTCCGGTG3AA3ATGAC"TCACCCCGTCTACCCCTATG3CTACGGG
Ad56_HM770721     ATGCCAAAGAGGCTCCGGTG3AA3ATGAC"TCACCCCGTCTACCCCTATG3CTACGGG
Ad8_trim_AB448767 ATGACAAAGAGACTCCGGTG3AA3ATGAC"TCACCCCGTCTACCCCTATG3CTACGGG
Ad8E_AB448769     ATGACAAAGAGACTCCGGTG3AA3ATGAC"TCACCCCGTCTACCCCTATG3CTACGGG
Ad53_FS165_AB605243 ATGACAAAGAGACTCCGGTG3AA3ATGAC"TCACCCCGTCTACCCCTATG3CTACGGG
Ad54_AB448770     ATGTCAAAGAGGCTCCGGTG3AA3ATGAC"TCACCCCGTCTACCCCTATG3CTACGGG
*****

Ad15HC_X74658      CGGAATCAGAATATCCCCTTCCTCACTCCCCCTTTGTCTCCTCCGATGGATCCAAAAC
Ad56_HM770721     CGGAATCAGAATATCCCCTTCCTCACTCCCCCTTTGTCTCCTCCGATGGATCCAAAAC
Ad8_trim_AB448767 CGGAATCAGAATATCCCCTTCCTCACTCCCCCTTTGTCTCCTCCGATGGATCCAAAAC
Ad8E_AB448769     CGGAATCAGAATATCCCCTTCCTCACTCCCCCTTTGTCTCCTCCGATGGATCCAAAAC
Ad53_FS165_AB605243 CGGAATCAGAATATCCCCTTCCTCACTCCCCCTTTGTCTCCTCCGATGGATCCAAAAC
Ad54_AB448770     CGGAATCAGAATATCCCCTTCCTCACTCCCCCTTTGTCTCCTCCGATGGATCCAAAAC
*****

Ad15HC_X74658      TTCCCCCTGGGGTCTGTCACTCAAATAGCTGACCCA#TACCCATCGTCAATGGGAAT
Ad56_HM770721     TTCCCCCTGGGGTCTGTCACTCAAATAGCTGACCCA#TACCCATCGTCAATGGGAAT
Ad8_trim_AB448767 TTCCCCCTGGGGTCTGTCACTCAAATAGCTGACCCA#TACCCATCGTCAATGGGAAT
Ad8E_AB448769     TTCCCCCTGGGGTCTGTCACTCAAATAGCTGACCCA#TACCCATCGTCAATGGGAAT
Ad53_FS165_AB605243 TTCCCCCTGGGGTCTGTCACTCAAATAGCTGACCCA#TACCCATCGTCAATGGGAAT
Ad54_AB448770     TTCCCCCTGGGGTCTGTCACTCAAATAGCTGACCCA#TACCCATCGTCAATGGGAAT
*****

Ad15HC_X74658      GTCTCACTCAAAGTGGAGGGGGTCTCACT"TGCAAGATGGAAGTGGAAAACAAADAG"
Ad56_HM770721     GTCTCACTCAAAGTGGAGGGGGTCTCACT"TGCAAGATGGAAGTGGAAAACAAADAG"
Ad8_trim_AB448767 GTATCACTCAAAGTGGAGGGGGTCAACT"TGCAAGAAAGAAACTGGAAAATTAADAG"
Ad8E_AB448769     GTATCACTCAAAGTGGAGGGGGTCAACT"TGCAAGAAAGAAACTGGAAAATTAADAG"
Ad53_FS165_AB605243 GTATCACTCAAAGTGGAGGGGGTCAACT"TGCAAGAAAGAAACTGGAAAATTAADAG"
Ad54_AB448770     GTCTCACTCAAAGTGGAGGGGGTCTCACT"TGCAAGATGGAAGTGGAAAACAAADAG"
*****

Ad15HC_X74658      AA"GCTGATCCACCTTTGCAACTT4CAAACAACAATTAGGGATTGCTTTGGACGCTCCA
Ad56_HM770721     AA"GCTGATCCACCTTTGCAACTT4CAAACAACAATTAGGGATTGCTTTGGACGCTCCA
Ad8_trim_AB448767 AA"ACTGAPCCACCTTTGCATCTT4CAAATAACAATTAGGGATAGCTTTAGACGCTCCA
Ad8E_AB448769     AA"ACTGATCCACCTTTGCATCTT4CAAATAACAATTAGGGATAGCTTTAGACGCTCCA
Ad53_FS165_AB605243 AA"ACTGAPCCACCTTTGCATCTT4CAAATAACAATTAGGGATAGCTTTAGACGCTCCA
Ad54_AB448770     AA"ACTGAPCCACCTTTGCAACTT4CAAATAACAATTAGGGATTGCTTTAGACGCTCCA
*****

Ad15HC_X74658      AATGCTGATCCACCTTTGCAACTTACAAACAACAATTAGGGATTGCTTTGGACGCTCCA
Ad56_HM770721     AATGCTGATCCACCTTTGCAACTTACAAACAACAATTAGGGATTGCTTTGGACGCTCCA
Ad8_trim_AB448767 AATACTGAACACCTTTGCATCTTACAAATAACAATTAGGGATAGCTTTAGACGCTCCA
Ad8E_AB448769     AATACTGAACACCTTTGCATCTTACAAATAACAATTAGGGATAGCTTTAGACGCTCCA
Ad53_FS165_AB605243 AATACTGAACACCTTTGCAACTTACAAATAACAATTAGGGATTGCTTTAGACGCTCCA
Ad54_AB448770     AATACTGAACACCTTTGCAACTTACAAATAACAATTAGGGATTGCTTTAGACGCTCCA
*****

Ad15HC_X74658      TTTGATGTTATAGATAATAAAGCTCACATTGTTAGCGGGCCATGGCTTGTCTATTAAACA
Ad56_HM770721     TTTGATGTTATAGATAATAAAGCTCACATTGTTAGCGGGCCATGGCTTGTCTATTAAACA
Ad8_trim_AB448767 TTTGATGTTATAGACAATAAAGCTTACACTATTAGCAGGCCATGGCTTGTCTATTAAACA
Ad8E_AB448769     TTTGATGTTATAGACAATAAAGCTTACACTATTAGCAGGCCATGGCTTGTCTATTAAACA
Ad53_FS165_AB605243 TTTGATGTTATAGACAATAAAGCTTACACTATTAGCAGGCCATGGCTTGTCTATTAAACA
Ad54_AB448770     TTTGATGTTATAGACAATAAAGCTTACACTATTAGCAGGCCATGGCTTGTCTATTAAACA
*****

Ad15HC_X74658      AAAGAAACATCAACACTGCCTGGCTTGGGAATACTCTTGTAGTATTAAGTGGAAAGGGT
Ad56_HM770721     AAAGAAACATCAACACTGCCTGGCTTGGGAATACTCTTGTAGTATTAAGTGGAAAGGGT
Ad8_trim_AB448767 AAAGAAACATCAACACTGCCTGGCTTGGTAACTCTTGTAGTATTAAGTGGAAAGGGT
Ad8E_AB448769     AAAGAAACATCAACACTGCCTGGCTTGGTAACTCTTGTAGTATTAAGTGGAAAGGGT
Ad53_FS165_AB605243 AAAGAAACATCAACACTGCCTGGCTTGGTAACTCTTGTAGTATTAAGTGGAAAGGGT
Ad54_AB448770     AAAGAAACATCAACACTGCCTGGCTTGGTAACTCTTGTAGTATTAAGTGGAAAGGGT
*****

Ad15HC_X74658      ATTGGAACAGAAATCAACAGATAATGGCGGAACGGTATGTGTTAGAGTTGGAGAAAGGTGGC
Ad56_HM770721     ATTGGAACAGAAATCAACAGATAATGGCGGAACGGTATGTGTTAGAGTTGGAGAAAGGTGGC
Ad8_trim_AB448767 ATTGGAACAGATTTATCAAATAATGGTGGAAATATATGTGTTAGAGTTGGAGAAAGGTGGC
Ad8E_AB448769     ATTGGAACAGATTTATCAAATAATGGTGGAAATATATGTGTTAGAGTTGGAGAAAGGTGGC
Ad53_FS165_AB605243 ATTGGAACAGATTTATCAAATAATGGTGGAAATATATGTGTTAGAGTTGGAGAAAGGTGGC
Ad54_AB448770     ATTGGAACAGATT---CACATAATGGTGGAAATATATGTGTTAGAGTTGCAAGAAAGGTGGC
*****

Ad15HC_X74658      GGCTTATCATTAAATAATGATGGAGACTTGGTAGCATTTAATAAAAAGAAAGATAAGCGC
Ad56_HM770721     GGCTTATCATTAAATAATGATGGAGACTTGGTAGCATTTAATAAAAAGAAAGATAAGCGC
Ad8_trim_AB448767 GGCTTATCATTAAATGACAATGGAGACTTGGTAGCATTTAATAAAAAGAAAGATAAGCGC
Ad8E_AB448769     GGCTTATCATTAAATGACAATGGAGACTTGGTAGCATTTAATAAAAAGAAAGATAAGCGC
Ad53_FS165_AB605243 GGCTTATCATTAAATGACAATGGAGACTTGGTAGCATTTAATAAAAAGAAAGATAAGCGC
Ad54_AB448770     GGCTTATCATTAAATAATGATGGAGACTTGGTAGCATTTAATAAAAAGAAAGATAAGCGC
*****

```

Ad15H9_X74658 Ad56_HM770721 Ad8_trim_AB448767 Ad8E_AB448769 Ad53_FS165_AB605246 Ad54_AB448770	ACCCTATGGCAACTCCAGACACATCTCCAATTGCAAGATTGATCAGGATAAGGACTCT ACCCTATGGCAACTCCAGACACATCTCCAATTGCAAGATTGATCAGGATAAGGACTCT ACCCTATGGCAACTCCAGACACATCTCCAATTGCAAGATTGATCAGGATAAGGACTCT ACCCTATGGCAACTCCAGACACATCTCCAATTGCAAGATTGATCAGGATAAGGACTCT ACCCTATGGCAACTCCAGACACATCTCCAATTGCAAGATTGATCAGGATAAGGACTCT *****.*****
Ad15H9_X74658 Ad56_HM770721 Ad8_trim_AB448767 Ad8E_AB448769 Ad53_FS165_AB605246 Ad54_AB448770	AAGTTAACTCTGGTCTTACAAAGTGTGGAAGTCAAATATTGGCTAATGTGTCATTAAAT AAGTTAACTCTGGTCTTACAAAGTGTGGAAGTCAAATATTGGCTAATGTGTCATTAAAT AAGCTAACTTTGGTCTTACAAAGTGTGGAAGTCAAATATTAGCCAATGTGTCATTAAAT AAGCTAACTTTGGTCTTACAAAGTGTGGAAGTCAAATATTAGCCAATGTGTCATTAAAT AAGCTAACTTTGGTCTTACAAAGTGTGGAAGTCAAATATTAGCCAATGTGTCATTAAAT AAGCTAACTTTGGTCTTACAAAGTGTGGAAGTCAAATATTAGCCAATGTGTCATTAAAT *** *****.*****
Ad15H9_X74658 Ad56_HM770721 Ad8_trim_AB448767 Ad8E_AB448769 Ad53_FS165_AB605246 Ad54_AB448770	GTCGTAGTGGTAAGTACAAAATTATCAATAACAATACTCAACCAGCTCTCAAAGGATTT GTCGTAGTGGTAAGTACAAAATTATCAATAACAATACTCAACCAGCTCTCAAAGGATTT GTTGTAGCTGGAAGGTACAAAATTATCAATAACAATACTCAACCAGCTCTCAAAGGATTT GTTGTAGCTGGAAGGTACAAAATTATCAATAACAATACTCAACCAGCTCTCAAAGGATTT GTTGTAGCTGGAAGGTACAAAATTATCAATAACAATACTCAACCAGCTCTCAAAGGATTT GTCGTAGTGGTAAGTACAAAATTATCAATAACAATACTCAACCAGCTCTCAAAGGATTT ** *****.*****.*****.*****.*****
Ad15H9_X74658 Ad56_HM770721 Ad8_trim_AB448767 Ad8E_AB448769 Ad53_FS165_AB605246 Ad54_AB448770	ACCATTAATTTGTTTGTGATAAAATGGAGTCTTATGGAATCTTCAAATCTTGGTAAA ACCATTAATTTGTTTGTGATAAAATGGAGTCTTATGGAATCTTCAAATCTTGGTAAA ACCATTAATTTGTTTGTGATAAAATGGAGTCTTATGGAATCTTCAAATCTTGGTAAA ACCATTAATTTGTTTGTGATAAAATGGAGTCTTATGGAATCTTCAAATCTTGGTAAA ACCATTAATTTGTTTGTGATAAAATGGAGTCTTATGGAATCTTCAAATCTTGGTAAA ACCATTAATTTGTTTGTGATAAAATGGAGTCTTATGGAATCTTCAAATCTTGGTAAA *****.*****.*****.*****.*****.*****
Ad15H9_X74658 Ad56_HM770721 Ad8_trim_AB448767 Ad8E_AB448769 Ad53_FS165_AB605246 Ad54_AB448770	TCATATTGGAACITTAGAAAATGAAAATTCATTTATGTCAACAGCTTATGAAAAAGCTATT TCATATTGGAACITTAGAAAATGAAAATTCATTTATGTCAACAGCTTATGAAAAAGCTATT TCATATTGGAACITTAGAAAATGAAAATTCATTTATGTCAACAGCTTATGAAAAAGCTATT TCATATTGGAACITTAGAAAATGAAAATTCATTTATGTCAACAGCTTATGAAAAAGCTATT TCATATTGGAACITTAGAAAATGAAAATTCATTTATGTCAACAGCTTATGAAAAAGCTATT TCATATTGGAACITTAGAAAATGAAAATTCATTTATGTCAACAGCTTATGAAAAAGCTATT *****.*****.*****.*****.*****.*****
Ad15H9_X74658 Ad56_HM770721 Ad8_trim_AB448767 Ad8E_AB448769 Ad53_FS165_AB605246 Ad54_AB448770	GGATTCATGCCTAATTTGGTAGCCTATCCAAAACCTACCGCTGGCTCTAAAAAATATGCA GGATTCATGCCTAATTTGGTAGCCTATCCAAAACCTACCGCTGGCTCTAAAAAATATGCA GGTTTTATGCCTAATTTGGTAGCCTATCCAAAACCTACCGCTGGCTCTAAAAAATATGCA GGTTTTATGCCTAATTTGGTAGCCTATCCAAAACCTACCGCTGGCTCTAAAAAATATGCA GGTTTTATGCCTAATTTGGTAGCCTATCCAAAACCTACCGCTGGCTCTAAAAAATATGCA GGTTTTATGCCTAATTTGGTAGCCTATCCAAAACCTACCGCTGGCTCTAAAAAATATGCA ** : ** *****.*****.*****.*****.*****.*****
Ad15H9_X74658 Ad56_HM770721 Ad8_trim_AB448767 Ad8E_AB448769 Ad53_FS165_AB605246 Ad54_AB448770	AGAGATATAGTTTATGGAAACATCTACCTTGGTGGAAAGCCAGATCAACCGTAACCATT AGAGATATAGTTTATGGAAACATCTACCTTGGTGGAAAGCCAGATCAACCGTAACCATT AGAGATATAGTTTATGGAAACATCTACCTTGGCGGAAAGCCACATCAACCGTAACCATT AGAGATATAGTTTATGGAAACATCTACCTTGGCGGAAAGCCACATCAACCGTAACCATT AGAGATATAGTTTATGGAAACATCTACCTTGGCGGAAAGCCACATCAACCGTAACCATT AGAGATATAGTTTATGGAAACATCTACCTTGGCGGAAAGCCACATCAACCGTAACCATT *****.*****.*****.*****.*****.*****
Ad15H9_X74658 Ad56_HM770721 Ad8_trim_AB448767 Ad8E_AB448769 Ad53_FS165_AB605246 Ad54_AB448770	AAAACACCTTTAATCAGGAAACTGGATGTGAATTTCTATCACATTTGATTTTGTGG AAAACACCTTTAATCAGGAAACTGGATGTGAATTTCTATCACATTTGATTTTGTGG AAAACACCTTTAACCAGGAAACTGGATGTGAATTTCTATCACATTTGATTTTGTGG AAAACACCTTTAACCAGGAAACTGGATGTGAATTTCTATCACATTTGATTTTGTGG AAAACACCTTTAACCAGGAAACTGGATGTGAATTTCTATCACATTTGATTTTGTGG AAAACACCTTTAACCAGGAAACTGGATGTGAATTTCTATCACATTTGATTTTGTGG *****.*****.*****.*****.*****.*****
Ad15H9_X74658 Ad56_HM770721 Ad8_trim_AB448767 Ad8E_AB448769 Ad53_FS165_AB605246 Ad54_AB448770	GCCAAGACTTATGTAATGTTGAATTTGAAACACCTCTTTACCTTTTCTATATCGCC GCCAAGACTTATGTAATGTTGAATTTGAAACACCTCTTTACCTTTTCTATATCGCC GCCAAAACCTTATGTAATGTTGAATTTGAAACACCTCTTTACCTTTTCTATATCGCC GCCAAAACCTTATGTAATGTTGAATTTGAAACACCTCTTTACCTTTTCTATATCGCC GCCAAAACCTTATGTAATGTTGAATTTGAAACACCTCTTTACCTTTTCTATATCGCC GCCAAAACCTTATGTAATGTTGAATTTGAAACACCTCTTTACCTTTTCTATATCGCC *****.*****.*****.*****.*****.*****
Ad15H9_X74658 Ad56_HM770721 Ad8_trim_AB448767 Ad8E_AB448769 Ad53_FS165_AB605246 Ad54_AB448770	CAAGAATGA CAAGAATGA CAAGAATA CAAGAATA CAAGAATA CAAGAATA *****.*

図 2. アデノウイルス D 種のファイバーコード領域マルチプルアライメント

遺伝子検査を用いた百日咳サーベイランスシステムの構築と評価に関する研究

分担研究者 蒲地 一成 国立感染症研究所 細菌第二部 室長

研究要旨 百日咳サーベイランスの精度向上を目的に、遺伝子検査に基づく百日咳サーベイランスシステムを構築し、その有用性を評価した(調査期間:2009年9月~2011年11月)。百日咳疑い患者802名について百日咳 LAMP 検査を実施した結果、97名(12.1%)から百日咳菌遺伝子を検出した。検査陽性例は2011年7~10月に多く認められ、その陽性率は17.9~25.0%であった。患者検体からの菌タイプングでは LAMP 陽性検体の56.7%(55/97)で遺伝子型が決定され、遺伝子型として ST1(56.4%)が最も多く、次いで ST2(29.1%)、ST4(10.9%)、ST7(3.6%)の順であった。遺伝子検査の陽性率は2010年(6.0%)と2011年(16.6%)で大きく異なったことから、類似疾患を多く含む百日咳では遺伝子検査に基づくサーベイランスが必要である。

研究協力者

八柳潤(秋田県健康環境センター)
奥野ルミ(東京都健康安全研究センター)
高橋智恵子(神奈川県衛生研究所)
勝川千尋(大阪府立公衆衛生研究所)
松本純子(愛媛県立衛生環境研究所)
藤戸亜紀(高知県衛生研究所)
鯉坂裕美(国立感染症研究所 細菌第二部)
大塚菜緒(同上)

A. 研究目的

百日咳は百日咳菌(*Bordetella pertussis*)の感染によって引き起こされる急性呼吸器感染症であり、近年では青年・成人患者の増加が世界的に認められている。わが国では2007年に大学医学部生を中心とした集団感染事例が発生し、近年では中学生の集団感染や地域的な流行が認められている。ワクチン既接種者の臨床症状は非典型的であることから、臨床症状から百日咳集団感染や地域流行を早期に探知することは困難である。そのため、狭い空間を長時間共有する施設に百日咳菌が侵入すると感染は容易に拡大し、その対策には大規模な予防投薬が行われる。事実、2007年に

大学医学部で発生した集団感染事例では感染者が200名を超え、その対策には予防投薬と休講措置が講じられた。

青年・成人百日咳患者の百日咳保菌量は乳幼児の1/250程度と少なく、その検出には高感度な遺伝子検査が有効となる。百日咳遺伝子検査の一つである LAMP 法は特異性に優れることから、当該研究事業では本法を用いた百日咳サーベイランスシステムを構築し、平成21年9月から地方衛生研究所6機関の協力を得て試験的に運用を開始した。平成23年度は引き続き構築したサーベイランスシステムの評価を進めるとともに、これまでに得られた成績の総括を行った。

B. 研究方法

調査期間:2009年9月から2011年11月までの27ヶ月間とした。

サーベイランス体制:百日咳の遺伝子検査は、地方衛生研究所6機関(秋田県健康環境センター、東京都健康安全研究センター、神奈川県衛生研究所、大阪府立公衆衛生研究所、愛媛県立環境研究所、高知県衛生研究所)において実施した。検査材料は百日咳疑い患者の鼻腔スワブとし、協力医療機関から地方衛生研