

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」  
班

分担研究報告書  
アデノウイルスによる下痢症

研究分担者 藤本嗣人 国立感染症研究所 感染症疫学センター

研究協力者 高橋健一郎 国立感染症研究所 感染症疫学センター  
花岡 希 国立感染症研究所 感染症疫学センター  
小長谷 昌未 国立感染症研究所 感染症疫学センター  
Gabriel Gonzalez 北海道大学 人獣共通リサーチセンター  
牛島宏治 日本大学医学部  
アデノウイルス地区レファレンスセンター

**研究要旨：** アデノウイルス(Ad)は小児においてノロウイルス、ロタウイルスについて、3番目に検出数の多いウイルスである。アデノウイルスは教科書的に小児下痢症の10%程度の病原体とされる。その状況を精査する目的で文献調査を実施した。その結果、次のことが重要と考えられた。

- 1) アデノウイルスはA～G種に分類され胃腸炎の原因となるのは主にF種の40および41型である。国により流行型に違いがみられる。
- 2) 迅速診断キットはF種と他のアデノウイルス種を区別できない点に留意する必要がある。
- 3) アデノウイルスによる下痢は、3分の1で14日続くことが報告差されている。

## A．研究目的

アデノウイルス(Ad)は下痢症の主要な病原体であるが、その流行状況、臨床症状、検査法などの日本を含む世界的な状況を明らかにすること。

## B．研究方法

### 1. 世界における下痢症関連アデノウイルス

PubMedのClinical Queriesで“adenovirus”“gastroenteritis”を検索キーワードとして

Category“Etiology”、Scope“Broad”で絞り込み390件の論文を得た。その中からBest matchedで上位50件の中からabstractを確認して抽出した。(2019年2月7日)

抽出した50報の内容を調べAd胃腸炎の論文30報を抽出した。その臨床症状、検査法を調べた。

### 2. 下痢症関連アデノウイルスの種・型

PubMedで“adenovirus”、“Molecular epidemiology”で検索

PubMedのフィルターにより「ages:child」で絞り込み322報の論文を得た(2019/2/14)。

そこから腸管アデノウイルスに関して

型別まで記載されているものを抽出して17報を得た。それらの論文で引用されており腸管アデノウイルスに関連する12報も解析に加えて合計29報を調査した。29報の論文のうち3報は、1の世界における下痢症アデノウイルスで得られたものと同じ論文が抽出された。

## C．研究結果

### 1. 下痢症アデノウイルスの報告国

世界18ヶ国(日本を含むアジア、アフリカ、アメリカ、ヨーロッパ、中東、オーストラリア)から論文報告されていた。

入院患者を対象とした論文は8ヶ国からの8報であり、入院患者からのAd検出率は2.5%～16.3%の範囲で検出され中央値は7.6%であった。

### 2. 検出アデノウイルス

29論文において最も多かった型はAd41型(19報)、Ad40(6報)、Ad40/41(4報)であった。Ad40/41は、40および41型に反応するELISA反応での同定である。

年代により検出ウイルスに違いがみられる。41型が優位な地域が多いが、オランダや日本ではF種のうち40型の割合が50%以上検出されていた。2000年以降、ヨーロッパ、日本を含むアジアは41型が90%以上、ブラジルやタンザニアでは40型の

検出が多く、インドは41型優位だったが、2013-14年の報告では再び40型優位となっている。

地域差・型の循環がみられるが、F種の40および41型が下痢症の主要なウイルスである。A種の31型の検出もみられた。

ノロウイルス、ロタウイルスについて3番目に検出が多かった。

### 3. 臨床症状

潜伏期間は約3~10日である。

発熱、嘔吐、下痢といった消化器症状が主要であり、他の下痢症関連ウイルスと比較して下痢の期間が長いことが特徴である。

中でも41型が長期間の下痢を呈し、1/3の患者で14日間下痢が続き、3名の患者で1か月下痢が持続したと報告されている。二次的な死亡例もある。

### 4. 検査法

日本では Immunochromatography kit(IC-kit)での診断が一般的であり、4種類が腸管系アデノウイルスの診断用に市販されている。

IC-kitは40,41型(F種Ad = 腸管アデノウイルス)と他のAdを区別できない。ELISAキットとしてアデノクロンE(富士レビオ)が市販されている。現在PCRの論文報告が増えているが、ELISAキットも使用されていた。

### D. 考察

下痢症患者においてノロウイルス、ロタウイルスについて、アデノウイルスの検出が多く、入院患者の2.5%~16.3%からAdが検出されていた。Ad下痢症による死亡例も報告されている。

アデノウイルスにはA~Gの7つの種に属する90の型が存在する。7種のうちF種は40型および41型から成り、腸管アデノウイルスと呼ばれる。

今回の調査で日本を含むアジアにおいて41型の検出が多いことが明らかになった。ブラジルやタンザニアのように40型が多い国も存在した。

2000年前後でみて、主要な型が変化する傾向がみられ、41型が多くなる傾向がみられた地域と、インドのように40型が多くなっている地域が存在した。下痢症の原因ウイルスとしてノロウイルスおよびロタウイルスが重視される傾向があるが、アデノウイルスは3分の1で14日以上続く下痢症が報告されるなど軽視出来ない。

検査法としてPCRが中心になりつつあるが、ELISAによる検査法も未だ使用されている。ELISAのうちAd40/41を検出する

モノクローナル抗体を使用したキットを用いて特異的な検出が可能である。しかし、IC-kitはF種と他のAd種を区別できない点に留意する必要がある。

### E. 結論

F種アデノウイルスによる下痢症が世界的に報告されている。F種は40および41型を含み、世界的にみると40型が主に検出される国もあるが、日本は41型がドミナントである。Adによる下痢症は41型で14日以上続くことが報告されるなど軽症とはいえず、そのサーベイランスが重要と考えられた。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表 論文発表

- 1: Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeki Y, Hanaoka N, Fujimoto T, Uchio E. Evaluation of adenovirus amplified detection of immunochromatographic test using tears including conjunctival exudate in patients with adenoviral keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Apr;257(4):815-820.
- 2: Hanaoka N, Ito S, Konagaya M, Nojiri N, Yasuda M, Fujimoto T, Deguchi T. Infectious human adenoviruses are shed in urine even after disappearance of urethral symptoms. *PLoS One.* 2019 Mar 6;14(3):e0212434.
- 3: Fujimoto T, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, Tsukahara-Kawamura T, Uchio E, Kaneko H. Evaluation of a silver-amplified immunochromatography kit for adenoviral conjunctivitis. *J Med Virol.* 2019 Jan 19.

**4:** Matsuura K, Terasaka Y, Uchio E, Saeki Y, Fujimoto T, Hanaoka N, Miyazaki D, Inoue Y. Human adenoviral type 54 keratoconjunctivitis accompanied by stellate keratitis and keratic precipitates: two cases. *BMC Ophthalmol.* 2019 Jan 7;19(1):7.

**5:** Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K; Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study Investigators. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. *Brain Dev.* 2018 Dec 26.

**6:** Takahashi S, Metcalf CJE, Arima Y, Fujimoto T, Shimizu H, Rogier van Doorn H, Le Van T, Chan YF, Farrar JJ, Oishi K, Grenfell BT. Epidemic dynamics, interactions and predictability of enteroviruses associated with hand, foot and mouth disease in Japan. *J R Soc Interface.* 2018 Sep 12;15(146).

**7:** Thongprachum A, Fujimoto T, Takanashi S, Saito H, Okitsu S, Shimizu H, Khamrin P, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Detection of nineteen enteric viruses in raw sewage in Japan. *Infect Genet Evol.* 2018 Sep;63:17-23.

**8:** Tsukahara-Kawamura T, Fujimoto T, Gonzalez G, Hanaoka N, Konagaya M, Arashiro T, Saeki Y, Uchio E. Epidemic Keratoconjunctivitis Cases Resulting from Adenovirus Types 8 and 54 Detected at Fukuoka University Hospital between 2014 and 2015. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Jul 24;71(4):322-324.

**9:** Tatsumi C, Iizuka S, Mita T, Wada M, Hanaoka N, Fujimoto T. First Identification of Human Adenovirus 57 (HAdV-57) in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Jul 24;71(4):259-263.

**10:** Hashimoto S, Gonzalez G, Harada S, Oosako H, Hanaoka N, Hinokuma R, Fujimoto T. Recombinant type Human mastadenovirus D85 associated with epidemic keratoconjunctivitis since 2015 in Japan. *J Med Virol.* 2018 May;90(5):881-889.

**11:** Nakamura H, Fujisawa T, Suga S, Taniguchi K, Nagao M, Ito M, Ochiai H, Konagaya M, Hanaoka N, Fujimoto T. Species differences in circulation and inflammatory responses in children with common respiratory adenovirus infections. *J Med Virol.* 2018 May; 90(5):873-880.

#### 学会発表

1. 藤本嗣人、高橋健一郎、花岡希、田村まり子、鈴木葉子、杉原茂孝、渡邊日出海 . Simultaneous diagnosis of group A Streptococcus and Adenovirus of pharyngitis patients were useful for judicious antibiotic use . 第66回日本ウイルス学会学術集会 . 10月28 - 30日 , 2018年 , 京都市 .
2. THONGPRACHUM Aksara, NOMURA Akiko, TAKANASHI Sayaka, FUJIMOTO Tsuguto, OKITSU Shoko, HAYAKAWA Satoshi, USHIJIMA Hiroshi . Further study of detection of enteric viruses in raw sewage in Japan. 第66回日本ウイルス学会学術集会 . 10月28 - 30日 , 2018年 , 京

都市 .

3. 藤本嗣人 . アデノウイルスの型と疾患・流行 . 第59回 日本臨床ウイルス学会 . 6月9 - 10日, 2018年 , 大宮市 .
4. Kazuhiro Yoshida, Tsuguto Fujimoto, Masamichi Muramatsu, Hiroyuki Shimizu . 深層学習を用いた手足口病症例報告数の予測 . 10月28 - 30日 , 2018年 , 京都市 .
5. 川村朋子、花岡希、藤本嗣人、小長谷昌未、内尾英一 . 新型アデノウイルス(53, 54, 56型)に対する米国イムノクロマトキットの評価 . 角膜カンファレンス2019. 2月7 - 9日 , 2019年 , 京都市 .

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

- 1 . 特許取得  
該当なし
- 2 . 実用新案登録  
該当なし
- 3 . その他  
該当なし