

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を強化するための研究」
分担研究報告書

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
研究分担者 感染症危機管理研究センター 第四室 藤本 嗣人

研究協力者 感染症危機管理研究センター 第四室 花岡 希
感染症危機管理研究センター 第四室 野尻 直未
感染症危機管理研究センター 第四室 小長谷 昌未

研究要旨: 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。Ad7 genotype 7d (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。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の可能性を明らかにした。

A. 研究目的

アデノウイルス(human adenovirus: Ad) 7型(Ad-7)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。感染経路不明の重症呼吸器感染症がAd-B7dにより発生しているため, その感染経路の一部を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 国立感染症研究所の倫理審査を得て, 仙台市の性感染症クリニックと連携し, 尿道炎症例について継続的に病原体探索した。尿, うがい液, 眼瞼擦過物についてAdをPCRおよびA549細胞によるウイルス分離で調べた。

2. 検出されたAdについて検出アデノウイルスは全ゲノム配列を決定し系統樹解析した。

3. Ad陽性となった患者の尿, うがい液, 眼瞼擦過物から検出されたAdの主要ウイルス構成タンパクであるhexon, penton base, fiberをコードする領域のDNA塩基配列を決定した。

4. 患者について臨床的, 疫学的に調査し, 検出Adについて分子疫学的に検討した。

5. 患者の臨床経過および感染経路について検討した。

(本研究は国立感染症研究所倫理審査委員会承認されている。)

C. 研究結果

1. 尿道炎患者1名の尿, うがい液, 眼瞼擦過物からAdが検出されAd-7と同定された。

2. 検出アデノウイルスは全ゲノム配列を決定し, 系統樹解析の結果Ad-B7dであることが示された。

3. 当該患者から採取された尿, うがい液, 眼瞼擦過物から分離されたAdは主要ウイルス構成タンパクであるhexon, penton base, fiberをコードする領域の各DNA配列が同一であった。

3. 検出AdはAd-B7d(Accession No. MH697600-MH697607)とDNA塩基配列が完全に一致した。

4. 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ことによる性感染症が強く示唆された。

5. 患者は性行為翌日Day1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)を自覚していた。Day23頃からこれらの症状は消失した。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ことによる感染と考えられた。

D. 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, Ad-B7dによる性感染症が疑われる本症例は稀な事例と考えられた。

長期間の尿へのAdの排出はこれまでの報告と同様であった。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。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。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。

E. 結論

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 ウィルスである。Ad7 genotype 7d (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。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の可能性を明らかにした。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

論文発表

1. 藤本嗣人. アデノウイルス感染症. 小児疾患診療のための病態生理 1 改訂第 6 版.52 増刊: 1054-1058, 2020.
2. Yutaka Omatsu, Dai Miyazaki, Yumiko Shimizu, Kazuki Matsuura, Shin-Ichi Sasaki, Yoshitsugu Inoue, Eiichi Uchio, Tsuguto Fujimoto. Efficacy of compartmentalization in controlling an adenovirus type 54 keratoconjunctivitis outbreak on Oki Island, Japan. Japanese Journal of Ophthalmology. 1-9, 2021.
3. Yoshiyuki Onda, Junya Kanda, Nozomu Hanaoka, Mizuki Watanabe, Yasuyuki Arai, Masakatsu Hishizawa, Tadakazu Kondo, Kouhei Yamashita, Miki Nagao, Tsuguto Fujimoto, Akifumi Takaori-Kondo. Possible nosocomial transmission of virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Ann Hematol. 100(3): 753-761, 2021.
4. Yoshiyuki Onda, Junya Kanda, Soichiro Sakamoto, Mutsumi Okada, Naoyuki Anzai, Hiroshi Umadome, Masaro Tashima, Hironori Haga, Chihiro Watanabe, Nozomu Hanaoka, Tsuguto Fujimoto, Akifumi Takaori-Kondo. Detection of Adenovirus Hepatitis and Acute Liver Failure in Allogeneic Hematopoietic Stem

Cell Transplant Patients. Transplant Infectious Disease. e13496, 2020.

5. Nozomu Hanaoka, Shin Ito, Naomi Nojiri, Masami Konagaya, Mitsuru Yasuda, Takashi Deguchi, Tsuguto Fujimoto. Human Adenovirus B7d-Associated Urethritis after Suspected Sexual Transmission, Japan. Emerging Infectious Diseases. 26(10): 2444-2447,2020.
6. Nozomu Hanaoka, Naomi Nojiri, Kenichiro Takahashi, Eiichi Yoshida, Tsuguto Fujimoto. Evaluation of the anti-adenoviral activity of ozonated alcohol disinfectant - ALTANT. Japanese Journal of Infectious Diseases. 73(5):349-353,2020.

学会発表

1. 高橋健一郎, 小林正明, 荻美貴, 花岡希, 藤本嗣人. 日本の小児呼吸器感染症におけるアデノウイルスC種の分子疫学的多様性. 第61回日本臨床ウイルス学会10月3日. 2020年, 新潟.
2. 藤本嗣人, 花岡希, 小長谷昌未, 小林正明, 中川尚. アデノウイルス用銀増幅イムノクロマトキットのアデノウイルス検出限界. 第94回日本感染症学会総会・学術講演会.4月16-18日, 2020年, 東京.

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
特記事項なし