

7. 仙台市における尿道炎関連アデノウイルス感染環の解析

○花岡希（旧所属 国立感染症研究所 感染症疫学センター）
（現所属 国立感染症研究所 感染症危機管理研究センター）

研究目的

アデノウイルスは、眼や呼吸器、消化器等の全身様々な場所に感染する 2 本鎖 DNA ウィルスである（表 1）。A～F の 6 種に分類され、さらに 1 型～52 型までの血清型と 53 型～およそ 100 型を超えるアデノウイルスが報告されている。これらアデノウイルスの多種多様な感染様式の詳細やウイルス自体の性質はいまだに多くが不明である。

尿道炎は患者数が最も多い性感染症の一つである。主な原因菌は淋菌やクラミジアであるが、近年、アデノウイルスによる尿道炎の存在が示唆されている（図 1、表 2）。申請者はこれまで仙台市泌尿器科クリニックと連携し、アデノウイルス性尿道炎患者が年間を通じて一定の割合で存在し、咽頭や眼を介した感染経路が存在する可能性を見出した。本研究では、アデノウイルス性尿道炎患者変遷と、市中におけるアデノウイルス流行状況との比較解析を行い、アデノウイルス感染環の解明を目指した。

研究の必要性

尿道炎に関連するアデノウイルスの型は、主に流行性角結膜炎：EKC と関連する一部の型と一致し、さらにこれらのアデノウイルスの検出には経時的な変遷があり、市中での流行との関連性が指摘されている。申請者らは以前に、詳細な尿道炎関連アデノウイルスの感染環の解析を目標に、既存の病原体情報データベースである病原微生物検出情報：IASR の情報や公開されているレセプト情報を利用し、仙台市内でのアデノウイルス流行環の解析を試みた。その結果、仙台市における EKC に関連する Ad 型の検出同定情報は 2010 年から 2018 年の間で、2016 年の Ad54 型の検出報告 1 件のみであり、情報数の少なさから、尿道炎患者から同定されたアデノウイルス型との相関解析は実施できなかった。

本研究では、アデノウイルス感染環の解明のために、より積極的に仙台市内での EKC 関連アデノウイルスを同定し、解析するために、仙台市における尿道炎病原体スクリーニングを継続しつつ、同時に同市内での眼科等より、EKC 検査残渣を回収し、同様の病原体スクリーニングの実施とアデノウイルスの分離や型別を実施する。これら積極的な疫学調査の実施により、市中におけるアデノウイルス疾患の流行状況と尿道炎患者との相関を、限定された地域で解析が可能になり、アデノウイルスの感染環の一端を解明できる可能性

が有り、本研究遂行は重要であり、必要である。

研究計画

1. アデノウイルス感染症の患者数背景などが不明なため、実態把握のため、アデノウイルス関連疾患のレセプト情報を解析し、推定患者数を算出する。2. 仙台市内の眼科と連携し、EKC 等の検査残渣を収集し、病原体スクリーニング、ウイルスの分離、同定を行う。およそ1年間研究を実施し、同一地域内で尿道炎患者から分離されたアデノウイルスと EKC 関連アデノウイルスとの型別比較解析を行う。

倫理面への配慮（倫理委員会の承認有無）

本研究で使用する予定の尿道炎患者尿の検査結果や解析データ等の利用に関しては、既に国立感染症倫理審査において承認された研究に基づいて、対象とする患者等から研究への協力に関する同意を得たものを使用する。また、新たな EKC 関連の検査残渣収集・利用に関しては眼科院内でのオプトアウトによる検査残渣利用の通知を行うことで、国立感染症研究所倫理審査委員会にて承認されている。

実施内容・結果

レセプト情報を適切に入手し、解析結果をまとめて厚生労働省に報告した（図 2）。レセプトデータから、2016 年での流行性角結膜炎推定患者数（疑い例含む）は、74 万人であった。同様に咽頭結膜熱患者は、11 万人であった。EKC や咽頭結膜熱：PCF は、人口別よりも人口密度に比例して患者数が多かった。PCF、EKC とともに年毎に患者数は増加している。迅速診断キットはおよそ 300 万テスト販売されており、そのうち 170 万テストが実際に使用されている。多くがアデノウイルス感染症の診断名で使用されていた。迅速キットが使用されず、EKC と診断されている例が多いことから、迅速キット使用による、より確定的な診断の必要性が考えられた。

アデノウイルス型別解析に関しては新型コロナ感染症の発生により、患者数の減少等によって解析が困難であった。尿道炎患者関連では、アデノウイルス D 種の 53 型が尿道炎患者の尿やうがい液から検出された。眼科関連患者でも初めてアデノウイルス 53 型が仙台市で EKC 患者から分離同定された。

考察と今後の課題

主なアデノウイルス感染症である EKC、PCF の全国的な患者数推計が初めて明らかとなった。今後は、宮城県、仙台市と解析の対象地域を絞っていくことで、地域的なアデノウイルス感染症の解析につながることを期待された、

新型コロナウイルス感染症の発生により、市中における感染症全般の患者数が減少した。接触感染が主であるアデノウイルス感染症も数が減り解析に十分な患者数は解析できな

った。しかしながら、仙台市内において、尿道炎患者から検出されたアデノウイルスD種53型が、同時期に眼科領域でも検出され、市中での感染環が成立している可能性が示唆された。仙台市内ではこれまで、尿道炎患者からは53型が検出されていたが、市中由来であるのか否か不明であった。尿道炎患者から検出されたアデノウイルス型が同一地域の眼科領域でも検出されることが本研究によってはじめて明らかとなった。

表1 アデノウイルスの種と主な型、疾患一覧

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, 19/64*, 37, 53, 54, 56	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
*19/64 (19aが64と再定義された)



<https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2017/07/449tt01.gif> より

図1

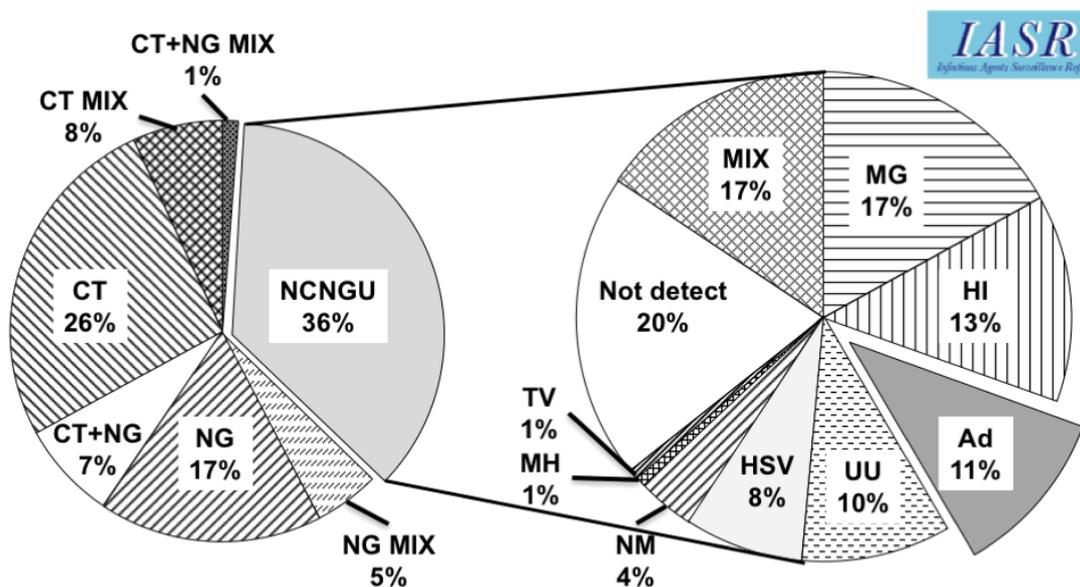


図. 尿道炎400症例における病原微生物同定割合 (Ito, et al., Int J Urol 2016: Feb 4参照)
左円は全尿道炎患者における淋菌性尿道炎、クラミジア性尿道炎、非クラミジア性非淋菌性尿道炎 (NCNGU) の割合を示した。NG: *Neisseria gonorrhoeae*, CT: *Chlamydia trachomatis*, MG: *Mycoplasma genitalium*, HI: *Haemophilus influenzae*, UU: *Ureaplasma urealyticum*, HSV: Herpes simplex virus, NM: *Neisseria meningitidis*, TV: *Trichomonas vaginalis*, Ad: Human mastadenovirusである。MIXは混合感染を示す。右円は、NCNGUにおける各種微生物検出割合を示した。Adは全体ではNG, CT, MG, HIに次ぐ5番目の尿道炎関連微生物である。

<https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2017/07/449r09f01.gif> より

表2 アデノウイルス性尿道炎の臨床的特徴

	非淋菌性尿道炎		
	淋菌性尿道炎	クラミジア性尿道炎	アデノウイルス陽性 非クラミジア性非淋菌性尿道炎
病原体	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Human mastadenovirus
潜伏期間	2～7日	1～3週	10日程度
発症状況	急激	ゆっくり	ゆっくり
排尿痛	強い	無し、もしくは弱い	強い
尿道口炎	/	43%	90%
尿道分泌物	黄色、膿状	透明、漿液性	透明
*量	*中量～多量	*少量～中量	*無し～少量
結膜炎	<1%	<10%	40%
尿道分泌物中単核球 (≥20%)	無	まれ	ほぼみられる

あいクリニック伊藤晋先生らとの共同研究結果、Ito., et al., Int J Urol 2016; Feb 4, 性感染症 診断・治療 ガイドライン2016参照



<https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2017/07/449r09t01.gif> より

図2 レセプトデータ解析公表データのまとめ

申出者	花岡希	所属機関	国立感染症研究所	データ種別	集計表情報
研究名称	アデノウイルス感染症の地域流行の比較解析				
研究の背景・目的					
アデノウイルスは感染力が強く、感染症法で指定された咽頭結膜熱（PCF）や流行性角結膜炎（EKC）の患者数等が定点から毎週患者数が報告されている。公表されているすべての感染症関連の疫学的検査の中でインフルエンザ、梅毒、溶連菌に次いで、4番目に多く検査されている病原体であり、年間170万テスト以上が実施されている。しかしながら、我が国における実際のアデノウイルス関連疾患の患者数は全く不明である。近年新型のアデノウイルス流行も探知されており、潜在的な患者数の把握は重要である。					
研究の方法（抽出条件・解析法等）					
推定アデノウイルス患者を算出するために、①アデノウイルス関連検査、②診断名がアデノウイルスを含むもの（アデノウイルス関連疾患を含む）、③①かつ②の3パターンで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、疑い例も含めて抽出したデータ一式を入手し、解析した。					
結果の概要（代表的な図表等）			（結果のまとめ）		
<p>PCF診断患者数の年次推移（入院・外来、患者数）</p> <p>EKC診断患者数の年次推移（入院・外来、患者数）</p> <p>PCFは、疑い：6万人、疑い強く5万人、合計11万人程。全体では、年々増加しているが、疑い強くが減少、...</p> <p>疑い患者：2016年23万人、疑い強く50万人、合計73万人、年々増加している。</p>			<ul style="list-style-type: none"> 2016年でのEKC患者数は、74万人であった。 同様にPCF患者は、11万人であった。 170万テスト中のおよそ44万人が、EKC（36万）、PCF（8万）と診断名がつけられていた 公表されている発生动向調査データでは、PCF患者は年間報告数（6.7万）であり、レセプトデータ数のほぼ半分であった。 公表されている発生动向調査データでは、EKC患者は年間報告数（2.6万）であり、眼科数で換算した40万件よりも、レセプトデータ数の方が多かった。 EKC、PCFの推定年間患者数が初めて解析できた。 		

経費使途明細

使 途	金 額
消耗品費	1520000 円
・ 試薬類等	(800000)
・ プラスチック製品等	(700000)
・ 文具類等	(20000)
データ解析関連費用	400000 円
・ 統計解析ソフト等	(200000)
・ P C 関連費用等	(200000)
調査費	400000 円
・ 宿泊費、交通費等	(200000)
・ 検体運搬費等	(200000)
郵送費	100000 円
合 計	2420000 円
大同生命厚生事業団助成金	300000 円
その他科研費等	2120000 円