

9. 静岡県における新型コロナウイルス流行前後におけるアデノウイルスの疫学

○藤本 嗣人（国立感染症研究所 真菌部）、小林 正明（小林小児科）

【研究目的】

2012 年から静岡県においてアデノウイルスの疫学研究を実施しているが、2020 年からの新型コロナウイルス流行で大きな影響を受けてアデノウイルス患者数が減少した。この期間に 170 件のアデノウイルスを検出したので、パンデミック前後におけるアデノウイルス流行状況をまとめること。

【研究の必要性】

COVID-19 パンデミックは小児の感染症に大きな影響を与え、その評価をすることは感染症およびその対策の理解に有用である。アデノウイルスの継続したサーベイランスがそのために重要である。本研究は、2012 年から 10 年間にわたって行っており、パンデミックの影響の観点から研究する必要がある。

【研究計画】

静岡県藤枝市で 2012 年 1 月～2022 年 6 月に採取したアデノウイルスについて型をまとめる。既に我々は 2018 年途中までのデータをまとめて疫学の論文として報告した（Takahashi ら, Viruses,2019）。その際に 2018 年途中までの検出株約 500 件を型別してまとめた。本研究では、そのあとの 170 件（2018 年途中～2022 年採取）の型・種をまとめる。緊急事態宣言が出され、外出自粛、手洗い・マスク着用、学校閉鎖、環境消毒の徹底が行われた 2020 年 4 月以降を SARS-CoV-2 のパンデミック期、それ以前をプレパンデミック期として、比較・検討する。統計的な解析を実施して COVID-19 の影響を評価する。

【実施内容・結果】

1 2012～22 年の静岡県におけるアデノウイルスの型別結果

2012～2022 年に静岡県の小林小児科で採取され、臨床現場で実施されたアデノウイルス迅速診断キットが陽性と判定された急性呼吸器感染症患者 694 例の咽頭ぬぐい液からアデノウイルスを検出・型別した。型別はアデノウイルスのヘキソン領域の PCR-sequencing により行った。（倫理審査を日本医師会ならびに国立感染症研究所で得て研究を実施した）

本助成を受けて実施した 170 件を含め 694 件は 9 種類のアデノウイルスのいずれかに型別された（表 1）。

表 1. 年別の検出型数および年別の検出型の種類

年	1型	2型	5型	6型	3型	7型	4型	37型	56型	患者数合計	型の種類
2022	3	6								9	2
2021	7	6	1							14	3
2020	8	20			13					41	3
2019	7	30	7		41	9		2		96	6
2018	7	24	1	1	53		1			87	6
2017	17	23	1		39		7			87	5
2016	13	18	2		29		1			63	5
2015	9	15	7		29		1			61	5
2014	14	25	6		34				1	80	5
2013	11	25	2		40		2			80	5
2012	14	36	8		10		8			76	5

2 新型コロナウイルスパンデミックと検出アデノウイルス

日本では 2020 年4月7日に緊急事態宣言がはじめて出され行われ、新型コロナウイルスは感染症法における 2 類相当として扱われた。2023 年 5 月 8 日に新型コロナウイルスが感染症法における 5 類相当に引き下げられた。

本研究では日本において、厳密な感染対策が実施された 2020 年 4 月 7 日～2022 年末までをパンデミック期、2020 年 1～3 月を移行期(日本国内での患者発生やクルーズ船での患者多発などが大きな問題となった)、2012 年 1 月～2019 年を平常期とした。

平常期においては毎年に 5～6 種類のアデノウイルスが検出されていたが、パンデミック期には 2～3 種類となり、検出される型の種類が減少した(表 2)。

表 2. パンデミック期、移行期、平常期の検出アデノウイルス症例数

年	1型	2型	5型	6型	3型	7型	4型	37型	56型	患者数合計	型の種類	
2022	3	6								9	2	パンデミック期
2021	7	6	1							14	3	
2020(4-12月)	8	17								26	2	
2020(1-3月)		3			13					15	2	移行期
2019	7	30	7		41	9		2		96	6	平常期
2018	7	24	1	1	53		1			87	6	
2017	17	23	1		39		7			87	5	
2016	13	18	2		29		1			63	5	
2015	9	15	7		29		1			61	5	
2014	14	25	6		34				1	80	5	
2013	11	25	2		40		2			80	5	
2012	14	36	8		10		8			76	5	
総計	110	228	35	1	288	9	20	2	1	694	9	

3 平常期のアデノウイルス型別患者数 (患者数ベースライン)

平常期に検出がみられたのはアデノウイルス 1 型、2 型、5 型(いずれも C 種)および 3 型であり、これらはエンデミックな型(感染が恒常的に地域に存在している型)と判定された。4 型も 75%の年(8 年中 6 年)で 20 人から検出され準エンデミック型と判定した。6 型(C種)、7 型(B種)、37 型

および 56 型(いずれもD種)はいずれも単年に検出された(表 2)。37 型および 56 型は流行性角結膜炎の原因となる(眼感染症の原因となる)型であり、本研究は咽頭ぬぐい液検体からの検出であるために検出頻度は少なかった。

4 パンデミック期のアデノウイルス型別患者数

エンデミック型と判定されたC種の 1 型、2 型および 5 型のうち 1 型および 2 型はパンデミック期も検出が続いた。5 型は 2020 年および 2022 年に検出されなかったが 2021 年に 1 名から検出された。3 型はエンデミックと判定した型の中で唯一のB種であるが、パンデミック期には検出されなかった。3 型は平常期における検出が 2012 年を除いて最多であったことを考慮すると減少が顕著であった。

さらに、ベースラインから準エンデミックな型と判定された 4 型や、単年度にのみ検出された 6 型、7 型、37 型および 56 型の症例は検出されなかった。

5 統計解析

マンホイットニーU 検定を使用してパンデミック期と平常期の検出を検出数が多かった 1 型、2 型および 3 型で解析したところ、3 型では有意差がみられた。

6 全国における咽頭結膜熱患者からのウイルス検出状況(2012～2023 年)

全国で 2012～2023 年に咽頭結膜熱患者から検出され病原微生物検出情報(IASR 速報)で報告された型別数をまとめると表 3 のとおりであった(下記 URL 2024 年 8 月 14 日アクセス)。静岡と同様に C 種(1, 2 型に加え、5 および 6 型も)が 2020～2022 年のパンデミック期も検出され続けていた。3 型はパンデミック期に激減したのち 2023 年に激増していた。なお、我々のデータは、感染症発生動向調査での実施ではなく、全国データには含まれていない。

(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/510-graphs/1532-iasrgv.html>)

表 3. 2012～2023 年の咽頭結膜熱患者からの病原体検出数(感染症発生動向調査、全国)

年	1型	2型	5型	6型	3型	7型	4型	37型	54型	その他アデノ	その他	合計
2023	35	57	13	3	306				3	19	104	540
2022	16	48	6	3	1		1	1		6	26	108
2021	19	45	7	4						3	33	111
2020	23	49	10	2	20		1	1		3	24	133
2019	66	79	17	4	159	3	9		1	8	55	401
2018	58	139	22	5	155	1	5		9	11	82	487
2017	65	145	26	8	163		12		12	17	102	550
2016	70	161	28	5	185		46		8	7	139	649
2015	29	65	17	2	142		48	3	3	26	89	424
2014	40	59	12	6	121		24		2	21	126	411
2013	24	55	10	3	86		35	1		15	106	335
2012	14	57	10	0	37		16	1		8	82	225

【考察と今後の課題】

静岡県においてパンデミック期に最も減少したのは、アデノウイルス3型であった。3型は平常期において毎年検出され検出数が最多であったが、パンデミック期に検出されなかった。一方、平常期に3型について検出が多かったアデノウイルス2型および1型は、パンデミック期においても検出され続け、特に2型ではパンデミック期と平常期の有意差がみられない。

新型コロナウイルスパンデミックについてWHOが2020年1月31日に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を宣言して2023年5月5日に終了を発表した。国により対応に差があったものの、世界的な感染対策が実施された。これまでにない、嚴重な新型コロナウイルス感染に対する感染対策がなされたが、対策方法はマスク着用、手洗いの徹底、汚染部位の消毒、ソーシャルディスタンス・換気の徹底などであり、これらはアデノウイルスの感染対策と一致する。この対策によりアデノウイルス3型の流行が抑えられたと推定された。

減少したものの検出が続いたアデノウイルス2型および1型はC種に属する。C種アデノウイルスは、感染した小児の約50%でアデノイド組織や扁桃組織に潜伏感染している(1, 2)。また、疫学的にもう一つ重要な特徴は、同じまたは異なる臨床症状の再発を伴うことなく、数か月にわたって便中にウイルスが排出されることである(3)。これらの2つの理由で1型および2型の症例が無くならなかったと推定された。C種アデノウイルスが粘膜リンパ球に潜伏感染し、これらの細胞が刺激されるとウイルスが再活性化し、RNA転写、DNA複製、感染性ウイルス産生が起こる可能性が報告されている(4)。

全国データと我々のデータを比較すると、概ね同様の結果であった。我々の結果は、感染対策が徹底すれば3型流行を押さえられることを強く示唆する。アデノウイルスのうち最も病原性が強く感染対策が必要な7型は、3型と同じB種に属している。我々は2019年に9例から7型を検出し、無視できない患者数であった。2019年に7型の地域流行があったことが示唆し、流行を注視していたが、それ以降の検出は見られず、パンデミック期における徹底した感染対策が7型流行を抑制した可能性も考えられた。

今後の課題としてはC種が複雑な組換えを起こして持続感染を起こしている可能性があるため、ヘキソン領域に加えてその他の構造タンパク質領域も解析することが必要である。我々は平常期の2型が3つのタイプに分類されることを把握しており(4)、パンデミック期におけるC種(1型、2型等)について、さらに詳細な解析を予定している。

【参考文献】

- 1 Andiman WA, Miller G. Persistent infection with adenovirus type-5 and -6 in lymphoid cells from humans and woolly monkeys. J Infect Dis 1982; 145: 83-88.
- 2 van der Veen J, Lambrix M. Relationship of adenovirus to lymphocytes in naturally infected human tonsils and adenoids. Infect Immun 1973; 7: 604-609.
- 3 Fox JP, Barndt CD, Wassermann FE, et al. The virus watch program: A continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VI. Observations of adenovirus infections: Virus excretion patterns, antibody response, efficiency of surveillance, patterns of infection, and

relation to illness. Am J Epidemiol 1969; 89: 25-50

4 Takahashi K, Gonzalez G, Kobayashi M, et al. Pediatric Infections by Human mastadenovirus C Types 2, 89, and a Recombinant Type Detected in Japan between 2011 and 2018. Viruses 2019; 11(12): 1131.

【経費使途明細】

使 途	金 額
消耗品費 (LA-taq 等)	174, 834 円
旅費(静岡、大阪)	55, 960 円
ソフトウェア	17,160 円
会議費	5,000 円
輸送費(送料)	7,730 円
書籍費(専門誌)	4,400 円
返還金額	34,916 円
合計	300,000 円
大同生命厚生事業団助成金	300,000 円