

寄宿舎内で流行したアデノウイルス 7 型の検討

(第3報) 集団発生後の血清疫学的調査研究と 1997年の山梨県住民の Ad 7 抗体調査

小澤 茂 山上隆也 渡辺由香里 町田篤彦
鈴木典子*¹ 金丸豊子*² 横山 宏*^{1,2} 田中 均*²
荻原 篤*² 佐藤俊彦*² 栗屋敬之*² 井上利男*³
小松史俊*⁴ 若尾 朗*⁵

An Outbreak of Adenovirus Type 7 in a Dormitory.

III. Seroepidemiological Studies in a Dormitory after Outbreak due to Adenovirus Type 7, and Seroepidemiological Survey of Adenovirus Type 7 in Yamanashi Prefecture, 1997

Shigeru OZAWA, Takaya YAMAGAMI, Yukari WATANABE, Atsuhiko MACHIDA, Noriko SUZUKI,
Toyoko KANAMARU, Hiroshi YOKOYAMA, Hitoshi TANAKA, Atsushi OGIHARA, Toshihiko SATOH,
Yoshiyuki KURIYA, Toshio INOUE, Fumitoshi KOMATSU and Hogara WAKAO

アデノウイルス 7 型 (Ad 7) は、咽頭結膜熱、急性呼吸器疾患、乳幼児の重症の肺炎を引き起こすことが欧米では広く知られているが^{1,2)}、我が国の Ad 7 の分離報告は、1980～93 年の 14 年間で、わずかに 30 例であった³⁾。1995 年 5 月に広島市で Ad 7 の分離報告⁴⁾があり、その後、各地域から相次いで散発的発生が報告されている^{5,6)}。

山梨県でも広島市とはほぼ同じ時期の 1995 年 5 月～6 月に、高等学校 (以下、A 高校と称す) の寄宿舎 (寄宿寮) で Ad 7 による高熱を伴う急性呼吸器疾患の集団発生があった⁶⁾。寄宿寮の居住者 636 名中 310 名 (49%) が発症し、本邦ではまれな大規模の Ad 7 の集団発生事例であると考えられたので、この集団発生時の疫学調査を行い⁷⁾、さらに集団発生後に血清疫学的調査を実施し、その結果については前報^{8,9)}で報告した。

今回、我々は、A 高校の寮生の集団発生約 2 年半後までの Ad 7 に対する中和抗体 (以下、Ad 7 抗体と略記) の持続性について検討し、また、各学年の中で最も発症率の少なかった当時の 2 年生に不顕性感染者がどのくらい存在していたかについて検討した。さらに、A 高校で集団発生を起こした Ad 7 が、その後、住民に波及していったかどうかを調べるために、1997 年の山梨県の一般住民の年齢層別 Ad 7 抗体保有状況を調査したので報告する。

材料および方法

1. 被検血清、およびウイルス分離材料

A 高校の寄宿寮における集団発生の追跡調査のため、集団発生約 19 ヶ月後に発生当時の 2 年生の寮生 28 名の血清、および集団発生約 31 ヶ月後に発生当時の 1 年生 (現在 3 年生) の寮生 12 名の血清、現在の 2 年生の寮生 30 名の血清を採取した。また、住民の抗体調査には、1997 年 2 月から 7 月までに、山梨県内に居住する 0 歳～64 歳の一般住民から採血された血清 386 検体を使用した。

ウイルス分離材料は 1995 年 1 月から 1998 年 3 月までに県内医療機関において採取された呼吸器疾患、発疹症、胃腸炎・下痢症の患者の鼻咽頭ぬぐい液 646 検体、糞便 36 検体、計 682 検体を用いた。

2. 中和抗体測定法

中和抗体の測定はマイクロプレート法で、前報⁸⁾で示した 3 日間観察法¹⁰⁾で行った。すなわち、2 倍段階希釈した被検血清に、3 日間で培養細胞がほぼ完全に細胞変性効果 (CPE) を起こす最高希釈倍数の攻撃ウイルスを等量加え、37℃、3 時間、中和反応を行った。反応液を HEp-2 細胞に接種し、37℃で 3 日間培養し、CPE を観察した。抗体価は CPE の出現をほぼ完全に阻止する血清の最高希釈倍数で表した。攻撃ウイルスは、住民の Ad 7 抗体調査には、国立公衆衛生院の西尾 治博士から分与された Ad 7 プロトタイプ株を用いた。また、A

* 1 : 山梨県赤十字血液センター * 2 : 県立中央病院
* 3 : 井上内科・小児科医院 * 4 : 小松小児科医院
* 5 : 若尾小児科医院

高校の集団発生後の血清疫学的調査には、A高校の集団発生で得られたAd7分離株(Ad7/山梨/190/95株)を用いた。

中和抗体価4倍以上を抗体保有陽性とし、平均抗体価は抗体保有者の抗体価の幾何平均により求めた。

3. ウイルス分離

アデノウイルスの分離にはHEp-2, RD-18S, CMK細胞を用いた。検体を接種した細胞は37℃で培養し、1週間ごとに3代継代した。CPEの出現したものはデンカ生研製、および国立感染症研究所から分与された抗血清を用いた中和反応でウイルスの同定を行った。

結果および考察

1. Ad7に対する中和抗体価の推移

Ad7感染症の発症約16ヵ月後までのAd7抗体価の持続性については前報⁸⁾で報告した。今回は、発症約16ヵ月後から31ヵ月後までのAd7抗体価の持続性について検討した。発症約16ヵ月後と31ヵ月後の2回の血清が得られた者12名について、Ad7分離株に対する抗体価を測定し、その結果を図1に示した。発症約31ヵ月後の抗体価が発症16ヵ月後の抗体価の1/2に低下したものは4名で、残りの8名は抗体価の変動がみられなかった。12名の平均抗体価をみると、発症約16ヵ月後が32

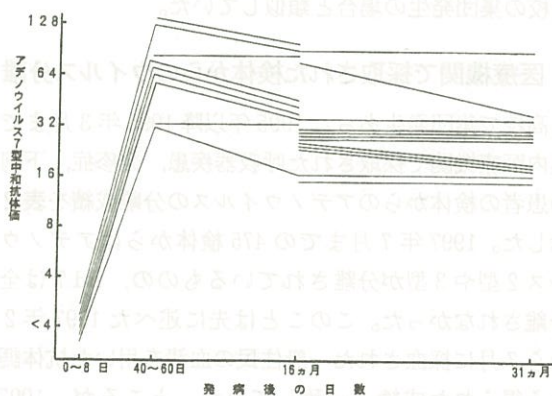


図1 アデノウイルス7型(Ad7)感染者のAd7に対する中和抗体価の推移。

表1 集団発生施設における集団発生後のアデノウイルス7型(Ad7)分離株に対する中和抗体保有状況

学年	対象	例数	Ad7 中和抗体価						抗体陽性者数(%)	抗体保有者の平均抗体価(倍)	
			<4	4	8	16	32	64			128
1年生	発症者	52	3		2	8	24	11	4	49 (94.2)	35
	非発症者	51	37		5	6	1	2		14 (27.5)	16
2年生	非発症者	28	22	1	1	3	1			6 (21.4)	13

倍に対し、発症約31ヵ月後には24倍に低下しただけで、発症約16ヵ月後と31ヵ月後の間ではほぼ良好な抗体価の持続が認められた。この12名のうち3名については、急性期(発症後0~8日)、発症40~60日後、約16ヵ月後と31ヵ月後の4回の血清が得られており、そのAd7抗体価の経時的推移をみると、急性期の<4倍から発症40~60日後には16~32倍と上昇し、約16ヵ月後にはそれぞれ抗体価が1/2低下するが、その後は低下することなく、少なくとも発症約31ヵ月後までは抗体が良好に持続していることが示唆された。

2. 集団発生におけるAd7の感染率の推定

A高校では、Ad7感染症の集団発生終息後の約16ヵ月間は冬のインフルエンザを除いて、Ad7感染症のような高熱を伴う目だった呼吸器疾患の発生がなかった。前報⁸⁾では、集団発生約16ヵ月後のこの集団のAd7抗体保有状況は集団発生終息直後の抗体保有状況とあまり変わってないであろうと考え、集団発生の約16ヵ月後に得られた血清中のAd7に対する中和抗体を測定し、不顕性感染がどのくらいあったかについて検討した。

集団発生約31ヵ月後にあたる今回、集団発生が起きた翌年に入学した2年生30名の血清が得られたので、Ad7に対する中和抗体を測定した。その結果、この30名にはAd7中和抗体を保有するものは全く存在しなかった。このことはAd7による集団発生が起きた1995年度以降は少なくともAd7の流行が起きていないことを示唆している。

前報⁸⁾で不顕性感染について検討した集団発生約16ヵ月後に得られた血清は、集団発生当時、最も発症率が高かった1年生が大部分を占めていた。そこで今回は、最も発症率が低かった2年生には不顕性感染がどのくらい存在していたのかを調べるため、集団発生約19ヵ月後に採血され、-20℃で保存されていた集団発生当時の2年生の血清中のAd7に対する中和抗体を測定した。その結果を、前報⁸⁾で測定した集団発生当時の1年生の抗体測定結果と合わせて表1に示した。

集団発生当時の非発症者2年生28名、1年生51名のAd7抗体保有率はそれぞれ21.4%、27.5%で、最も流行

の激しかった1年生と最も発症率が少なかった2年生の間で有意な差は見られなかった。前報⁸⁾で述べたように、集団発生の起こった1年前の1994年の山梨県の一般住民の抗体調査では、15～19歳年齢層にはAd7抗体保有者がなかったことから、この非発症者でAd7抗体保有者はこの集団発生期間中に不顕性感染を受けた者の可能性が高いと考えられる。

ここで得られた不顕性感染者の比率と顕性感染者数から、集団発生当時の1年生、および2年生の中でAd7に感染を受けた者の割合(感染率)を推定した。なお、顕性感染者数は、表1に示すように、発症者の94%がAd7抗体を保有していたので、1、2年生とも発症者数に0.94を乗じた数とした。1年生では212名のうち発症者が157名、非発症者が55名であったので、1年生の顕性感染者数は148名、不顕性感染者は15名となり、従って、1年生ではAd7に感染を受けた者が163名で、感染率は77%であった。一方、2年生では192名のうち発症者が58名、非発症者が134名であったので、顕性感染者数は55名、不顕性感染者は29名となり、従って、2年生ではAd7に感染を受けた者が84名で、感染率は44%であった。寮全体の感染率については、1年生と2年生の間で非発症者中の不顕性感染者の割合に大きな差がなかったことから、寮全体の非発症者中の不顕性感染者の割合を両学年の平均値25%として、感染率を算出すると、約60%の者がAd7の感染を受け流行が終息したのではないかと考えられる。

3. 1997年の山梨県住民のAd7抗体保有状況

A高校で呼吸器疾患の集団発生を起こしたAd7がその後、山梨県住民の中にも波及していったかどうかを調べる目的で、集団発生が起きた2年後の1997年の2月から7月に採血された山梨県住民の血清を用いて、Ad7に対する中和抗体を測定し、その結果を図2に示した。

19歳以下の年齢層179名には抗体保有者は全く見られず、24歳で1名の保有者があったが、25～29歳年齢層では抗体保有者がいなかった。30歳以上では、どの年齢層でも抗体保有者がみられたが、保有率は17～29%と低率であった。抗体保有者の平均抗体価は、20～24歳では4倍、30～39歳では8.5倍、40～49歳では7.2倍、50歳以上では6.5倍で、大部分が8倍以下の低い抗体価を保有することから、これらの抗体は、最近、Ad7に感染して獲得されたものではないと考えられる。

今回の保有状況と集団発生が起こる1年前の1994年の抗体保有状況と比較してみると、25～29歳年齢層を除いて、ほぼ類似していた。25～29歳年齢層では、1994年の保有率が20.0%であったが、1997年では抗体保有者がいなかった。これは25～29歳年齢層の1994年の抗

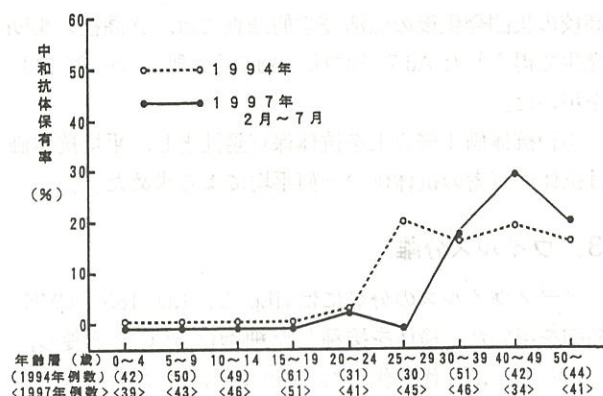


図2 1994年、および1997年の山梨県住民のアデノウイルス7型に対する中和抗体保有状況

体保有者の大部分が27歳以上であったことから、この年齢層の抗体保有者が3年後の1997年には30～39歳年齢層の方へ移行したためであろうと考えられる。

今回の抗体調査でも1994年と同様に19歳以下の年齢層には抗体を保有するものが全くなく、それ以上の年齢層でも抗体保有率の目だった上昇が見られなかったことから、A高校で大規模の集団発生を起こしたAd7は、この2年間には、県内の一般住民に目だって侵襲、波及していないものと考えられた。欧米の新兵熱の場合も軍隊でAd7が流行しているのに、その周囲の同年代の市民のあいだでは流行していないこと報告されており²⁾、A高校の集団発生の場合と類似していた。

4. 医療機関で採取された検体からのウイルス分離

A高校で集団発生あった1995年以降1998年3月までの県内医療機関で採取された呼吸器疾患、発疹症、下痢症の患者の検体からのアデノウイルスの分離成績を表2に示した。1997年7月までの475検体からはアデノウイルス2型や3型が分離されているものの、Ad7は全く分離されなかった。このことは先に述べた1997年2月から7月に採血された一般住民の血清を用いた抗体調査から得られた成績と一致していた。ところが、1997年12月に咽頭炎患者3名から散発例としては初めてAd7が分離され、Ad7が一般住民の中に侵襲し始めたことが示唆された。

1997年の抗体調査成績でみるように、3年前よりさらにAd7に対して免疫のない者が増加している状況の中で、Ad7が一般住民の中に侵襲し始めたことは、県内の保育園、学生寮、学校、自衛隊などの過密な集団で、A高校の寄宿寮で起こったようなAd7による集団発生が起こる可能性が十分に考えられる。実際、A高校の集団発生が起こった後に、Ad7の病院内感染が疑われた事例¹¹⁾、川崎市¹²⁾、和歌山県¹³⁾の幼稚園、保育園のAd7の流行事例、滋賀県¹⁴⁾での小学校のAd7の流行事例などが報告さ

表2 医療機関で採取された呼吸器疾患・発疹症・下痢症患者の検体からのアデノウイルスの分離状況 (1995年1月～1998年3月)

年月	1995	1996	1997											1998			計	
	1~12	1~12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2		3
検体数	184	179	26	6	19	10	4	24	23	6	12	22	2	38	71	36	20	682
分離 アデ ノ ウ イ ル ス 型	1型		1															1
	2型	1	2		1				1				1	2			1	9
	3型		5						2		3	1		4	1			16
	4型																	
	5型		1															1
	6型																	
	7型														3			3
NT									1									1

NT: Not Typed

れている。従って、今後ともこのウイルスの動静に注視し、流行状況の把握が重要であると考えられる。

ま と め

1995年にA高校の寄宿寮で起きたアデノウイルス7型(Ad7)による急性呼吸器疾患の集団発生後の血清疫学的調査を前報に引き続き実施し、併せて、1997年の山梨県住民のAd7抗体保有状況を調査して以下の知見を得た。

- 1) Ad7感染症に罹患した後、獲得されたAd7中和抗体は、少なくとも集団発生31ヵ月後までは、良好に持続していた。
- 2) 集団発生当時の1年生、および2年生におけるAd7の感染率はそれぞれ77%、44%と推定された。
- 3) 1997年の山梨県住民のAd7抗体保有状況を調査したところ、集団発生が起こる1年前の1994年の保有状況と変わらず、19歳以下の年齢層にはAd7抗体を保有するものが全く見られなかった。
- 4) 医療機関で採取された検体からのウイルス分離成績や住民の抗体調査結果から、少なくとも1997年7月までは、一般住民へのAd7の目だった侵襲、波及はなかったことが推測された。
- 5) 1997年12月に3名の咽頭炎患者から散発例としては初めてAd7が分離され、Ad7が一般住民の中に侵襲し始めたことが示唆された。

謝辞：稿を終るにあたり、血清疫学的調査に御協力いただきましたA高校の先生、並びに寮生の方々、また、ウイルス分離用の検体採取に御協力を賜った県内医療機関の諸先生、山梨県福祉保健部健康増進課および各保健所地域保健課の方々に深謝いたします。アデノウイルスのプロトタイプ株を分与下さいまし

た国立公衆衛生院の西尾 治博士、抗血清を分与下さいました国立感染症研究所の稲田敏樹博士、終始御指導を賜りました国立感染症研究所の井上 栄博士に深謝いたします。

文 献

- 1) 内田清二郎：ウイルス学(東昇, 石田名香雄編) 728~736, 朝倉書店(1969)
- 2) 沼崎義夫：新小児医学大系20C, 小児感染病学Ⅲ, 261~270, 中山書店(1981)
- 3) 国立予防衛生研究所：病原微生物検出情報月報, 17, 99~100(1996)
- 4) 野田 衛：病原微生物検出情報月報(国立予防衛生研究所編), 16, 245(1995)
- 5) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報月報, 18, 79~80(1997)
- 6) 渡辺由香里ら：病原微生物検出情報月報(国立予防衛生研究所編), 17, 101~102(1996)
- 7) 渡辺由香里ら：山梨衛公研年報, 39, 45~50(1995)
- 8) 小澤 茂ら：山梨衛公研年報, 40, 28~33(1996)
- 9) 小澤 茂ら：病原微生物検出情報月報(国立感染症研究所編), 18, 82~83(1997)
- 10) Uchida, S. et al.: Jap. J. Exp. Med., 29, 121~129(1959)
- 11) 斉藤 匡ら：第28回日本小児感染症学会講演抄録集, 118(1996)
- 12) 清水英明ら：病原微生物検出情報月報(国立感染症研究所編), 19, 77~78(1998)
- 13) 今井健二ら：病原微生物検出情報月報(国立感染症研究所編), 19, 55~56(1998)
- 14) 横田陽子ら：病原微生物検出情報月報(国立感染症研究所編), 19, 77~78(1998)