

寄宿舎内で流行したアデノウイルス7型の検討

渡辺由香里 小澤 茂 町田篤彦 山上隆也
関本治子*¹ 藤巻佐和子*¹ 井上利男*² 横山 宏*³

An Outbreak of Adenovirus Type 7 in a Dormitory

Yukari WATANABE, Shigeru OZAWA, Atsuhiko MACHIDA,
Takaya YAMAGAMI, Haruko SEKIMOTO, Sawako FUJIMAKI,
Toshio INOUE and Hiroshi YOKOYAMA

ヒトのアデノウイルスは、いわゆる“かぜ症候群”の主要病原ウイルスの一つとして知られ、現在47種の血清型に分類されている¹⁾。そのうちの数種の型が、毎年、初夏をピークに呼吸器疾患、消化器疾患、眼疾患などの流行を引き起こしている。

アデノウイルス7型(Ad7)は、アデノウイルス3型(Ad3)の近縁ウイルスであり、欧米では新兵熱や乳幼児の肺炎の原因ウイルスとして広く知られているが²⁾、わが国での分離例は少なく、1982年～1991年の10年間にわずかに15例であった³⁾。

1992年に愛知県からAd7の分離報告⁴⁾があり、1995年に入り、広島市で4月から6月にかけて乳幼児2名の散発例⁵⁾からAd7が分離され、また、奈良県などからも分離報告⁶⁾が続き、Ad7による呼吸器疾患が全国的に流行するのではないかと危惧されてきた。

山梨県内ではほぼ同じ時期の1995年6月9日にA高等学校(A校)から、校内で5月中旬から相次いで発症しているインフルエンザ様疾患の集団発生について検査依頼があった。この時点から流行期をはずれたインフルエンザの集団発生も考えながら、詳細な疫学調査を開始し、病原体の検索を行なった。その結果、インフルエンザ様症状の患者11名からAd7が分離され、Ad7よる集団発生であることが明らかとなった。

このAd7については上述したように散発例が報告されているものの、集団発生については報告例がなく、本県での集団発生は我が国では稀な事例と考えられる。本報では、A高等学校で起きた集団発生の疫学調査、並び

にウイルス学的、血清学的検査結果について報告する。

調査対象および方法

1. 疫学調査の対象

A校の在籍者数は684名で、その内の約90%の609名がA校と同じ敷地内にある寄宿舎(寮)内で学生生活をしている。今回の調査はその寮に居住している1年生212名、2年生192名、3年生205名と、同寮に居住する先生27名の総人数(全在寮者数)636名について、1995年5月から6月末にかけての発症状況を調査した。

2. アンケート調査

1995年7月に1年生の在寮者212名について、発症の有無や症状についてアンケート調査を行なった。

3. ウイルス分離と同定

1995年6月8日から13日にかけて発症者12名から採取した咽頭ぬぐい液を、HEp-2, RD-18S, CMK, Vero, MDCKの5種類の細胞に接種してウイルス分離を行なった。分離ウイルスはデンカ生研製の抗Ad7血清を用い中和試験により同定した。

4. 血清学的検査

1995年6月12日から13日と7月20日に採血された対血清10件、および6月18日から20日に採血された回復期の単一血清4件についてAd7に対する抗体検査を中和試験(NT法)と補体結合試験(CF法)で行なった。

NT法はマイクロ法により実施した。すなわち、検査

*1: 高等学校養護教諭 *2: 井上内科・小児科医院
*3: 日赤血液センター

血清を56℃ 30分非動化し、4倍から256倍に2倍階段希釈したものと100TCID₅₀/25μlのAd7プロトタイプ株、あるいは分離ウイルス株(95-190株)を25μlずつ混合し、37℃ 2時間中和後、HEp-2細胞に接種して細胞変性効果(CPE)を1週間観察した。中和抗体価は、CPEを50%阻止する血清の最高希釈倍数とし、Reed-Muench法で算出した。

CF法はデンカ生研製のAd3CF抗原を使用し、マイクロトレイで常法⁷⁾に従って実施しアデノ群共通抗原に対するCF抗体価を測定した。

両法ともに4倍以下を抗体保有陰性とし、また、急性期血清に比べ回復期血清が4倍以上の抗体価の上昇を示したものを有意な上昇とした。

成績と考察

1. 流行初期の経緯

疫学調査によると初発患者は寮に居住する1年生(TF)で、1995年5月9日に柔道部のクラブ活動中に突然の寒気と頭痛で発症した(図1)。その日から寮内の保健休養室に入室して看護を受けた。しかし、発熱が40.0℃と高く倦怠感もあり病院を受診し、点滴受けたが熱は下がらなかった。高熱は11日まで続き下痢、喉の痛み、咳の症状も現われてきたが容体は快方に向かい、12日には保健休養室を退室して自室へもどった。その後、かぜ様症状が4~5日続き治癒した。

TFと同様の症状を示す者がTFと同じ1号館に居住していた1年生に次々と現われ、10日にはSTが、11日にはSTと同室のISが、12日にはSTと近接の部屋のYKが発症した。また、12日には3号館の3年生のIYも発症した。これらの発症者はいずれも柔道部員であった。このAd7は同室や隣室、近接の部屋の入寮生に感染し、さらに仲のよい友達やクラス仲間、クラブ員などを介して、18日までに1年生から3年生に、また寮の1号館から10号館まで万遍なく浸潤し、後述のような大流行を引き起こすきっかけをつくった。

また、今回のこのAd7がどのようにA校内に持ち込まれたかをさらに追跡調査したところ、通学者の柔道部員1年生のYHの可能性が考えられた。YHは5月4日に発症し、その弟(中学2年生)も同様な症状で4月28日に発症していた。

2. 学年別の日別発症者数と発症率

5月から6月にかけての学年別の日別発症者数を図2に示した。

全在寮者についてみると、発症者の出現は5月9日から始まり6月30日に終わった。この間の発症者は全在寮者636名の内310名(48.7%)であった。発症者が最も多かったのは6月の12日(月曜日)で、その数は22名であった。この22名を頂点として月曜日から日曜日を週単位としてみると、発症者はそれぞれの週の月曜日にピークをつくり5週間に及ぶ長い増加期間と、それに続く3週間弱の減少期間のある推移を示した。

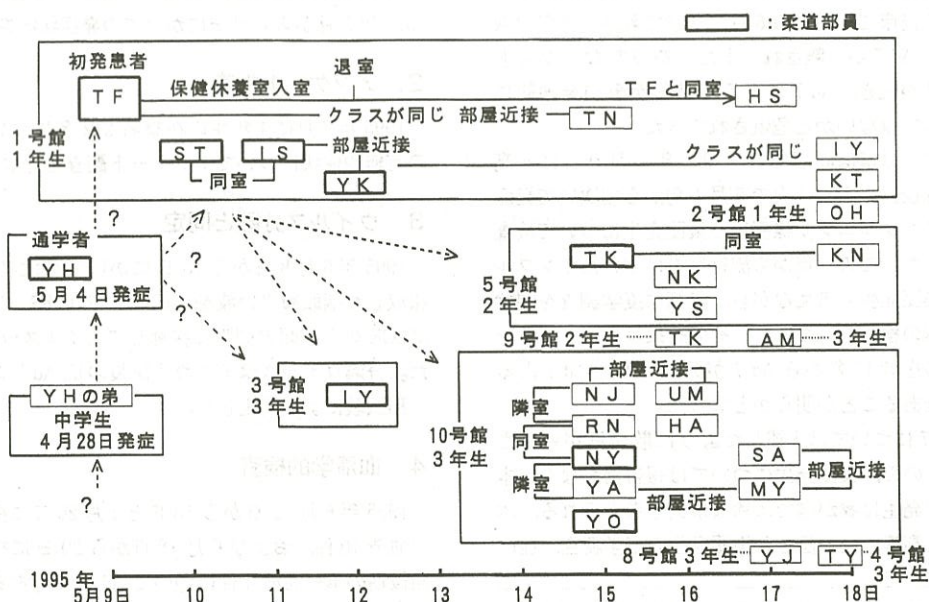


図1 急性呼吸器疾患の寮内流行初期の経緯

1年生の発症者157名の日別発症者の推移は全在寮者の推移とはほぼ類似しているが、5月と6月に山があり、二峰性の流行形態を示していた。5月は19日と22日と25日に発症した者が最も多くそれぞれ6名であった。その後減少し、月末の28日には発症者がなかった。29日に再び発症者3名となり6月になると発症者も日毎に多くなり大きな流行となっていた。最も発症者が多かったのは12日の11名で、この日をピークに減少し30日の1名で終息した。

2年生の58名の発症者について日別発症者数の推移をみると、5月は15日から30日にかけて発症者がみられたが、多い日でもその数は3名にとどまり、合計は23名と少なかった。6月もまた5日から28日にかけて発症者が出現したが、24日の5名を最高に、合計35名の発症であった。

3年生の発症者88名について日別発症者数の推移をみると、5月は29日の9名を最高に合計37名が発症し、6月は9日と12日の7名を最高に、合計51名の発症者があった。発症者のない日もあったが5月29日のピークを除いては1年生と類似した発症者の推移を示した。

次に学年別の発症率を図3に示した。

5月から6月の流行期間を通しての発症率を学年別に比較してみると、発症率が最も高かったのは1年生の212名中157名(74.1%)で、続いて3年生の205名中88名(42.9%)であった。2年生については192名中58名(30.2%)と、1年生の半分以下の発症率であった。先生は27名中7名(25.9%)であった。

さらにそれを月別の発症率でみると、流行の始まりの5月よりも6月の方が各学年とも高い発症率を示した。1年生は5月に21.2%であったものが6月には52.8%と約2.5倍の増加を示した。一方、3年生は5月18.0%、6月24.9%で、2年生は5月12.0%、6月18.2%であった。先生の発症は6月からであった。

Adは、長期にわたり糞便中に排出されるので⁹⁾、今回のAd7の流行も長期化することが予測されたが、発症者の出現は5月9日から始まり6月末までの53日間継続した。また、流行の規模は5月よりも6月の方が大きく、流行の中心は1年生であったことが認められた。

なお、通学者の発症状況は、1年生しか調査ができなかったが、24名中10名(41.7%)が発症し、1年生の寮生の発症率74.1%と比較すると寮生の方が有意に高い($P < 0.01$)発症率であった。

3. 寮別の日別発症者数と発症率

5月から6月にかけての寮別の日別発症者数を図4に、寮別在寮者数を表に示した。

発症者は1号館と2号館に多かった。この2つの館は寮生の90%以上が1年生で占めているので、この館を合わせた発症者の推移は図2の1年生の推移と酷似した2峰性を示した。また、3号館、4号館は3年生のみが居住し、流行期間を通して発症者が少なく、流行が緩慢であったと考えられた。5号館、8号館、9号館には各学年が混成して居住していた。その中で5号館は2年生が86.7%を占め、大きな流行にいたらなかったと考えられた。8号館には、1年生が38.5%、2年生が26.9%

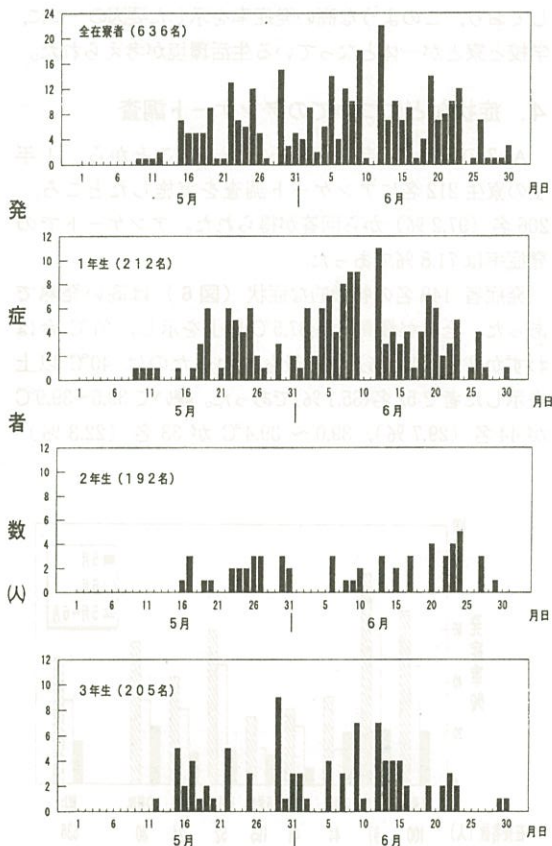


図2 学年別・日別発症者数

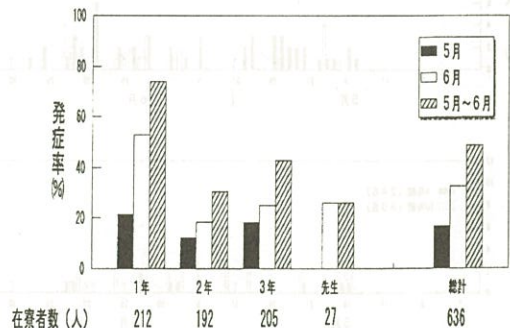


図3 学年別・月別発症率

3年生が32.7%の割合で居住し、5月の発症者は19日に4名集中してみられたが全般的に少なく、6月は中旬から下旬にかけて発症者が多かった。9号館は1, 2, 3年生の割合がそれぞれ16.7%, 37.5%, 41.7%で、発症者は5月中旬と6月の第2週と下旬に集中してみられた。10号館には3年生のみが居住し、5月15日と29日にそれぞれ5名と集中して発症者がみられ、6月には5日から23日まで発症者が比較的多く出現した。この館の3年生は3, 4号館の3年生に比べ比較的大きな流行が認められた。

寮別の発症率を図5に示した。

発症率が最も高かったのは2号館の97名中79名(81.4%)で、続いて1号館の100名中67名(67.0%)、8号館の52名中31名(59.6%)、10号館の80名中44名(55.0%)、9号館の24名中10名(41.7%)の順であった。一方、3号館は44名中15名(34.1%)、4号館は44名中13名(29.5%)で、5号館では195名中51名(26.2%)と他の館に比べ低い発症率であった。

さらに月別の発症率を館別にみると、3号館を除いてどの館も6月の方が5月より発症率が高く、大きな流行

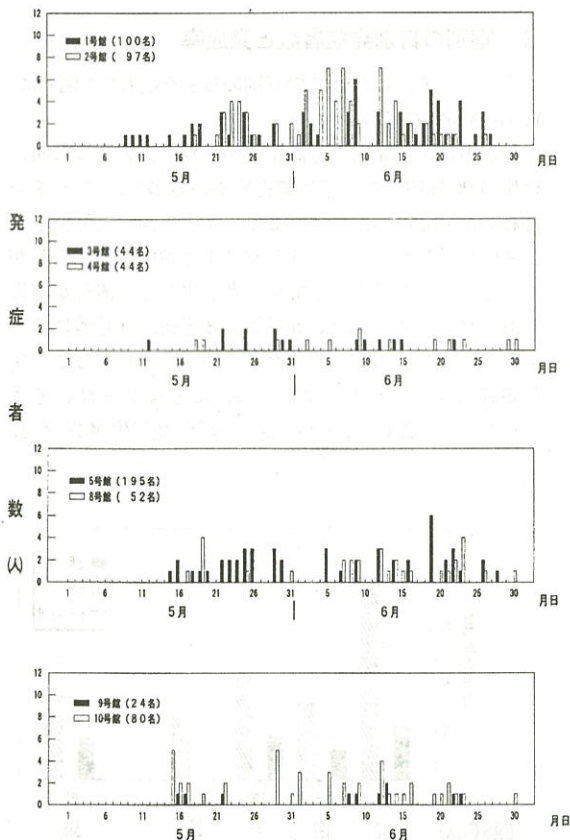


図4 寮別・日別発症者数

表 寮別居住者数

	1年生	2年生	3年生	先生	計
1号館	91		7	2	100
2号館	90		5	2	97
3号館			42	2	44
4号館			42	2	44
5号館	7	169	8	11	195
8号館	20	14	17	1	52
9号館	4	9	10	1	24
10号館			74	6	80
計	212	192	205	27	636

を示したが、館によってその発症率に差が認められた。1, 2, 3, 10号館では5月の発症率は共に20%以上を示していたが、6月になると1, 2号館ではそれぞれ46.0%, 59.8%と2倍以上の上昇を示したのに対して、3号館は13.6%と5月より低い率を示した。また、10号館では32.5%と著しい増加は認められなかった。

以上のことから、Ad7の発症に寮館別に差が認められ、中でも1, 2号館で爆発的な流行がみられた。しかし、発症者の少なかった寮でも寮生の3~4人に1人が発症しており、このような高い発症率を示した要因の一つに、学校と寮とが一体となっている生活環境が考えられた。

4. 症状などについてのアンケート調査

Ad7の流行が1年生が中心であったことから、1年生の寮生212名にアンケート調査を実施したところ、206名(97.2%)から回答が得られた。アンケートでの発症率は71.8%であった。

発症者148名の特徴的な症状(図6)は高い発熱であった。全員が最高体温37.5℃以上を示し、37℃台はわずか2名(1.4%)で、最も多かったのは40℃以上を示した者で52名(35.1%)であった。続いて39.5~39.9℃が44名(29.7%)、39.0~39.4℃が33名(22.3%)

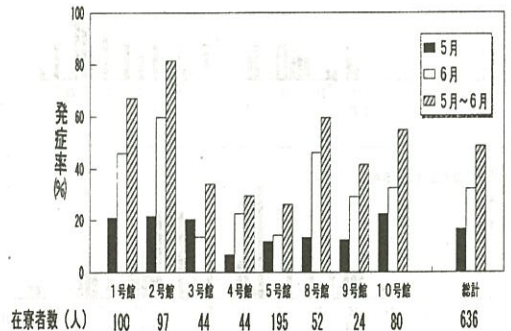


図5 寮別・月別発症率

で、39℃以上の熱を出した者が全体の87.2%を占めた。また、38℃以上の熱が続いた日は2～5日と回答したものが102名あり69.4%を示し、8日以上持続した者が10名(6.8%)あった。

その他の症状(重複回答)は(図7)インフルエンザ様症状と同様な倦怠感108名(73.0%)、頭痛105名(70.9%)、食欲不振93名(62.8%)、咽頭痛87名(58.8%)、咳と下痢がそれぞれ78名ずつ(52.7%)、痰54名(36.5%)の順で、眼の症状は眼痛が9名(6.1%)、結膜充血が8名(5.4%)であった。

上記のようにアンケート調査でAd7は多彩な症状を起こしていたが、その中で特徴的な症状は高い発熱であった。また、Ad特有の眼の症状はAd3^{9,10)}の30%弱と比べて著しく低い率であった。

5. ウイルス分離と同定

6月8日から13日にかけて採取された咽頭ぬぐい液12件についてウイルス分離を試みた(図8)。その結果11件がHEp-2細胞で分離陽性となり、NT法で全株ともAd7と同定された。ウイルスが分離された11件は発症後1日目から8日目にかけての検体で、2日目の検体1件からはウイルスが分離されなかった。

本県でのAdの分離件数は1979年から1994年にかけて238件あったが、その内、最も多く検出されたAdはAd3の36.1%で、続いてAd2の22.3%であった。Ad7については今回の分離が初めての検出であった。

6. ウイルス DNA の分子疫学的解析

ウイルス分離陽性検体のうち4件について、広島市の衛生研究所にDNAの制限酵素切断パターン解析を依頼した。5種類の制限酵素(*Sma*I、*Hind*III、*Bgl*II、*Bam*HI、*Bst*EII)によるDNAの分子疫学的解析では山梨県の4株は全て同じパターンを示し、広島株とも区別できない検査結果であった。

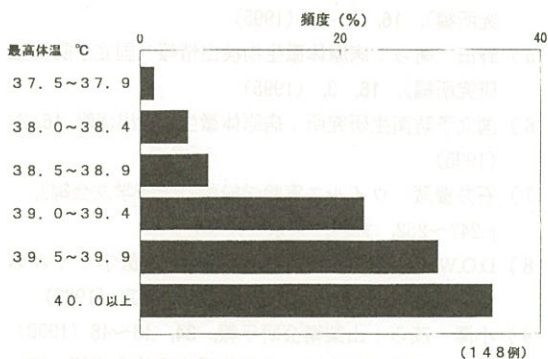


図6 最高体温の分布

7. 血清学的検査

急性期血清が発症1日から11日後、回復期血清が発症40日から70日後に採取された対血清10件と回復期の単一血清4件についての血清学的検査を行なった。

対血清が得られた10名のAd7NT抗体価測定結果(図8)をみると、急性期の血清では、Ad7プロトタイプ株の場合も今回の流行の分離株(95-190株)を用いた場合も4倍以下の値であった。回復期においてはプロトタイプ株に対する抗体価が11倍から32倍、分離株に対する抗体価が32倍から64倍の値を示した。全ての対血清間で有意な抗体価の上昇が認められ、10名とも血清学的にもAd7に感染したことが確認された。なお、回復期の分離株に対するNT抗体価がプロトタイプ株に比べて約2倍高かったことから両株間では抗原的に少し異なっていると思われる。しかし、その差は大きいものではないと考えられた。

また、アデノウイルスCF抗体価の測定結果(図9)においても全てに感染のあったことが認められ、その値も急性期は4倍以下から16倍の抗体価を示していたものが回復期には16倍から64倍に上昇を示していた。

一方、回復期血清のみ得られた4名(図8, 9 No.11~14)についても高いAd7NT抗体価やCF抗体価を保有していることから、Ad7に感染した可能性が高いものと考えられた。

本県では、ここ約20年間Ad7の分離例がなかったこと²⁵⁾や、今回検査した10名全員の急性期の血清にAd7に対するNT抗体が存在しなかったことから、流行前のこの集団にはAd7に対する抗体を保有していない感受性の高い者が蓄積されていた可能性があり、それが今回の大きなAd7の流行を引き起こした要因の一つと考えられた。

なお、この集団の流行後の抗体保有調査や地域住民のAd7に対する中和抗体保有状況調査については、現在続行中である。

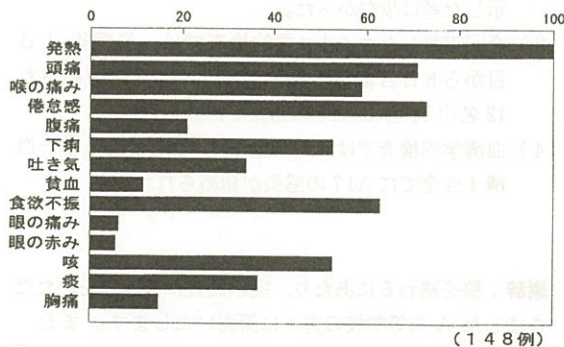


図7 症状の発見頻度

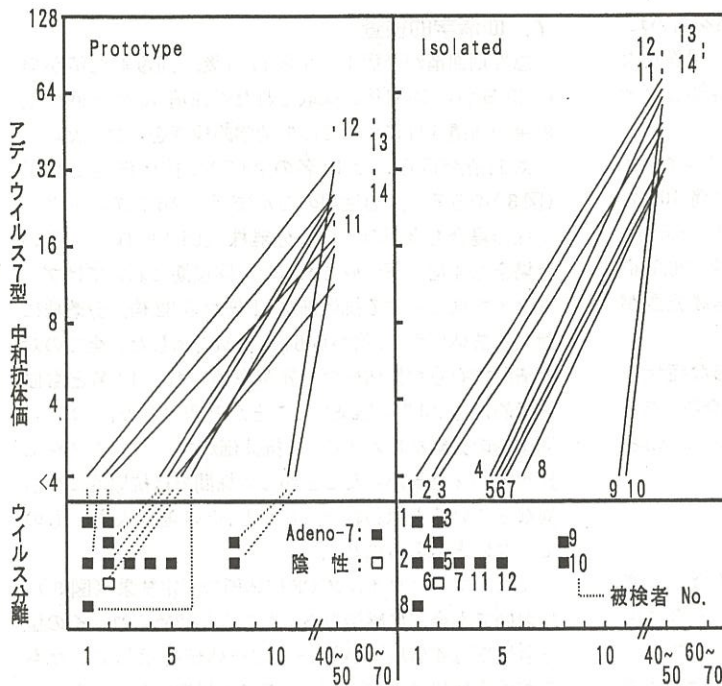


図8 ウイルス分離と中和抗体測定結果

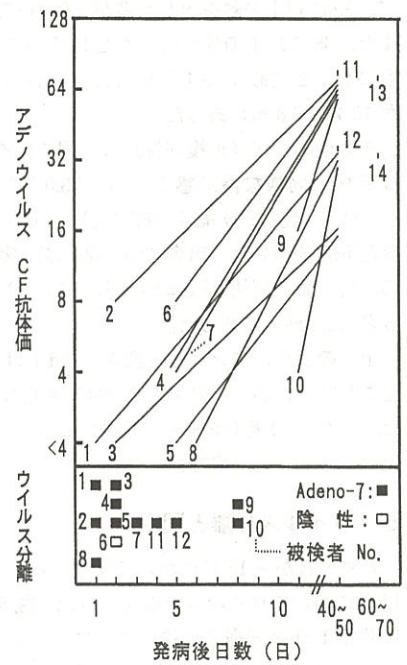


図9 ウイルス分離とCF抗体測定結果

ま と め

A高等学校内に1995年5月9日から6月末にかけての2カ月におよびAd7の流行が認められた。流行は柔道クラブ員から始まり、1年生から3年生へ、寮から全校へと波及していった。

- 1) 全在寮生のAd7の発症率は48.7%であった。流行の中心であった1年生の発症率は74.1%で、また、1年生の多くが居住している1号館と2号館の寮生の発症率はそれぞれ67.0%と81.4%であった。
- 2) 発症者の特徴的な症状は発熱であった。発症者全員に37.5℃以上の発熱みられ、その内の39.0℃以上を示した者が87.2%を占めた。また、眼の症状を示した者は少なかった。
- 3) 今回実施したウイルス学的検査では、発症後1日目から8日目までの検体からウイルスが分離され12名中11名にAd7の感染が認められた。
- 4) 血清学的検査では、対血清10件と回復期の単一血清4件全てにAd7の感染が認められた。

謝辞：稿を終るにあたり、疫学調査に御協力をいただきましたA高等学校の方々に深謝いたします。また、DNAの制限酵素切断パターン解析をしていただきました広島市衛生研究所の野田 衛氏、アデノウイルスのプ

ロタイプ株の分与をしていただきました国立公衆衛生院の西尾 治氏に深謝いたします。

文 献

- 1) 栗村 敬：医学ウイルス学（大里外誉郎編），p.315～318，南江堂，東京（1992）
- 2) 岩崎啄也，佐多龍太郎，倉田 毅：ウイルス感染症の臨床と病理（青山友三，南谷幹夫，倉田 毅編），p.77～84，医学書院，東京（1991）
- 3) 井上 栄：臨床とウイルス，22，377～382（1994）
- 4) 栄 賢司：病原体微生物検出情報（国立予防衛生研究所編），16，6～7，（1995）
- 5) 野田 衛ら：病原体微生物検出情報（国立予防衛生研究所編），16，3，（1995）
- 6) 国立予防衛生研究所：病原体微生物検出情報，16，3，（1995）
- 7) 石井慶蔵：ウイルス実験学総論（予研学会編），p.247～252，丸善，東京（1973）
- 8) D.O.White，F.Fenner（北村 敬訳）：医学ウイルス学第三版，p.375～385，近代出版，東京（1987）
- 9) 小澤 茂ら：山梨衛公研年報，34，43～48（1990）
- 10) 国立予防衛生研究所：病原体微生物検出情報，17，99～100，（1996）