

小児アデノウイルス感染症の臨床的検討

にし の やす お
西 野 泰 生

キーワード：急性熱性疾患，アデノウイルス，発熱，白血球数，好中球%，CRP

要 旨

1990～1999年の当院外来における熱性疾患についてアデノウイルス，インフルエンザ，エンテロウイルス，溶連菌を対象に検索し2,481株を検出した。病原的にはエンテロウイルスが55.7%を占め，アデノウイルスは11.5% (287件) で最少であった。アデノウイルスの発生は通年性にみられ，平均発症年齢は2.8歳，0～6歳が90%を占めた。発生は通常3型優位であるが，1990年代の当院，島根県では2型優位であり，全国集計とは異なった発生パターンであった。感染像は1，2，4，5型は60～80%が咽頭炎型であったが，3型は咽頭結膜熱が41%と高率であった。また胃腸炎型も10～20%にみられた。臨床症状は発熱度，有熱日数とも，他の病原より顕著であったが，統計的有意差はなかった。白血球数は15,000/ μ l以上が58.3%を占め，平均白血球数も16,111/ μ lであり，他の病原に比し有意に高値であった。しかしCRP定性陽性率，定量値ともウイルス性疾患では差がなかったが，溶連菌に比較すると有意に低率であり鑑別上有用と思われた。

アデノウイルス感染症は炎症反応が強く，細菌性疾患との鑑別困難な症例も多く経験される。しかし，臨床所見の十分な検討によって診断率は向上し，抗菌薬の過剰投与も避けられると考えている。

はじめに

小児の急性熱性疾患は外来診療の中心的疾病であるが，病原的にはウイルスが主であり，これに溶連菌などの細菌感染が加わって疾病群をなしている。このうちアデノウイルスは他のウイルスに

比し炎症反応が強く，細菌性疾患との鑑別面でも重要なウイルスである。今回は他病原による熱性疾患と比較しながらアデノウイルスの発生状況，病像を検討したので報告する。

I. 対象および検索方法

1990～1999年に分離されたアデノウイルス症例をエンテロウイルス，インフルエンザ，溶連菌と比較し疫学的検討を行った。同時にウイルス分離

表1 アデノウイルス月別分離状況

暦月	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	計
1月	2	3	3	0	1	1	3	3	0	3	19
2月	1	0	0	0	1	12	4	2	0	4	24
3月	0	2	2	2	2	2	3	4	1	0	18
4月	3	2	2	4	1	0	0	2	0	0	14
5月	5	5	5	3	4	0	1	2	5	1	31
6月	2	3	3	1	1	3	2	3	1	8	27
7月	2	1	1	3	3	3	1	3	9	2	28
8月	5	3	3	1	4	1	3	0	2	2	24
9月	11	3	3	0	1	2	5	3	1	3	32
10月	5	2	2	3	1	0	0	1	2	0	16
11月	1	1	1	4	5	1	0	3	1	0	17
12月	5	3	3	6	7	7	1	3	1	0	36
計	42	28	28	27	31	32	23	29	23	23	286

例のうち白血球数, CRP, 白血球像を検索した症例 (アデノウイルス60例, エンテロウイルス55例, インフルエンザ48例, 溶連菌感染症46例) について病像を比較検討した。

血球計算はシスメックス F-520 にて測定, CRP は CRP テスト A 「三和」 にて定性, 陽性例は SRL 社にてラテックス免疫比濁法による定量を行った。血液像は SRL 社に委託し好中球%を算出した。

ウイルス分離は主に咽頭ぬぐい液を用い, 採取後は直ちに凍結保存, 週1回島根県保健環境科学研究所に送付し, 細胞培養 (主に FL, HEL を使用) により分離を行なった。なおアデノウイルスと溶連菌の検出には迅速試験を併用したが, 溶連菌の迅速試験陽性例は血液寒天培地で培養後堺市衛生研究所にて型別を行なった。統計処理には平均値は t 検定, %は χ^2 検定を用いた。

II. 結 果

1. ウイルス分離状況および発生状況

1) ウイルス分離状況 1990年から1999年に分離した病原数は2,481株 (エンテロウイルス1,381株, インフルエンザ794株, アデノウイルス304株, 溶連菌717株) であった。発生頻度はエンテロウイルスが圧倒的に多く, 次いでインフルエンザ, 溶連菌, アデノウイルスの順であった。

表2 病原別月別発生状況

暦月	アデノウイルス	エンテロウイルス	インフルエンザ	溶連菌
1月	16	49	216	63
2月	26	9	253	70
3月	20	7	152	74
4月	15	24	49	55
5月	28	64	10	65
6月	26	284	2	57
7月	32	368	0	45
8月	21	169	0	30
9月	32	136	0	34
10月	15	97	0	47
11月	21	95	2	74
12月	34	79	110	103
計	286	1381	794	717

表3 病原別年齢別発生状況

年齢	アデノウイルス	エンテロウイルス	インフルエンザ*	溶連菌
0歳	41	93	19	2
1~2歳	118	482	65	32
3~6歳	99	538	88	314
7~10歳	19	118	57	287
>11歳	9	50	46	82
計	286	1281	275	717
性別	男138:女148	男691:女590	男138:女137	男415:女302
平均年齢	2.78歳	3.27歳	4.73歳	5.99歳

2) 年次別, 月別発生状況 10年間のアデノウイルス年平均検出数は28.7件であり, 3型の多発をみた1990年以外は年23~32件の比較的均等な検出であった (表1)。月別発生も時に10株の検出月もあったが, 通常は毎月数株であり, 季節性に乏しい発生であった。これに対しエンテロウイルスは6, 7月, インフルエンザは12~3月, 溶連菌は11月~3月に多く, アデノウイルス以外は好発季節が認められた (表2)。

3) 年齢別発生状況 アデノウイルスでは1歳をピークに0~4歳が多く, 平均年齢も2.8歳で

表4 アデノウイルス型別・年齢別発生状況

年齢	1型	2型	3型	4型	5型	6型	7型	11型	計
0歳	9	21	5	0	4	2	0	0	41
1歳	24	31	7	0	10	6	0	0	78
2歳	4	16	9	2	6	2	0	1	40
3歳	3	11	11	0	4	3	0	0	32
4歳	4	8	11	0	5	3	0	0	31
5歳	4	8	6	2	5	0	0	0	25
6歳	2	6	0	0	4	0	0	0	12
7歳	1	3	6	0	0	0	0	0	10
8歳	0	2	2	0	0	0	0	0	4
9歳	1	0	1	0	1	0	1	0	4
10歳	1	0	0	0	0	0	0	0	1
11歳	1	1	1	0	0	0	0	0	3
12歳	0	0	2	0	0	0	0	0	2
13歳	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14歳	0	1	0	0	0	0	0	0	1
15歳	0	0	0	0	0	0	0	0	0
>15歳	0	2	0	0	0	1	0	0	3
計	54	110	61	4	39	17	1	1	287
男:女	26:28	49:61	34:27	1:3	16:23	12:5	0:1	0:1	138:149

PCFの1例で咽頭から1型、眼脂から5型分離

あった。エンテロウイルスも平均年齢3.9歳であり、両ウイルスとも0～6歳が90%を占めている。これに対しインフルエンザは5.9歳、溶連菌も6.2歳であり、アデノ、エンテロウイルスに比して高年齢であった(表3)。型別発生では1, 2, 5型は1歳中心であり、平均年齢も1型2.3歳, 2型2.7歳, 5型2.9歳であったが, 3型は3～4歳が中心であり、平均年齢も3.8歳とやや高年齢であった(表4)。

4) アデノウイルス型別発生状況 型別発生状況は2型が最多であり、次いで3型, 2型, 5型の順であった。しかし, 1978～1987年では3型優位であり, 1990年代とは明らかに異なった発生状況であった。念のため当県全体の発生状況を見たが, 2型優位のパターンは同様であった(表

表5 年次別・型別発生状況

ウイルス型	1990～1999年	1977～1987年*	島根県**
1型	54(19.0%)	197(17.9%)	197(17.9%)
2型	110(38.6%)	350(31.8%)	350(31.8%)
3型	61(21.4%)	289(26.2%)	289(26.2%)
4型	4(1.8%)	20(1.8%)	20(1.8%)
5型	39(13.7%)	182(16.5%)	182(16.5%)
6型	17(6.0%)	64(5.8%)	64(5.8%)

* 西野泰生:小児内科, 34(増刊号):1098,2002より引用

** 島根県健康福祉部福祉部:島根県感染症発生動向調査事業報告(2002年)

5)。

型別発生では1, 2, 5, 6型は年により多少の変動はあるが常在的にみられ, 3型は対象期間中1990年と1998年に多発したが, その他の年は散発的発生に止まっている(表6)。

表6 アデノウイルス年次別・型別分離状況

型別	1990	91	92	93	94	95	96	97	98	99	計
1型	2	10	3	9	6	5	11	3	0	5	54
2型	8	9	13	11	12	16	8	18	3	12	110
3型	25	2	4	0	6	3	1	1	18	1	61
4型	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	4
5型	6	4	4	5	4	7	2	4	1	2	39
6型	1	1	2	2	3	1	1	2	1	3	17
7型	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
11型	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
計	42	28	28	28	31	32	23	29	23	23	287

1例アデノ1型と5型重複分離

表7 アデノウイルス型別にみた臨床病型

ウイルス型\病型	咽頭炎	咽頭結膜熱	胃腸炎	熱性発疹症	目からの病原分離頻度
1型(53例)	35(66.0%)	7(13.2%)	10(18.9%)	1(1.9%)	3(5.7%)
2型(110例)	75(68.2%)	16(14.5%)	18(16.4%)	1(0.9%)	1(0.9%)
3型(61例)	25(41.0%)	31(50.8%)	5(8.2%)	0	16(17.6%)
4型(4例)	3(75.0%)	1(25.0%)	0	0	0
5型(39例)	31(79.5%)	3(7.7%)	4(10.3%)	1(2.6%)	1(2.6%)
6型(17例)	9(52.9%)	4(29.4%)	3(17.8%)	1(5.9%)	2(11.8%)

型別に咽頭・滲出性扁桃炎，咽頭結膜熱(PCF)，発疹症，胃腸炎の発症頻度を比較すると，咽頭炎は1，2，4，5型では66～79%であったが，3型では41%と低く，代わってPCFが圧倒的に多くなっている。目からのウイルス分離頻度も3型が最多であった。胃腸炎は1，2，5，6型では10～19%にみられ，腸管からの検出も比較的高頻度であった。これに対し発疹症からの分離率は低く，病原としての特定は不可能であった(表7)。

2. 臨床所見

アデノウイルス60例，エンテロウイルス55例，インフルエンザ48例，溶連菌46例について病像を比較した(表8，9，10)。

1) 発熱 各病原の平均最高体温はアデノウイルス39.46，エンテロウイルス39.03，インフルエンザ39.11であり，ウイルス性疾患はいずれも39.0以上であった。アデノウイルスは他の

表8 病原別発熱度の比較

ウイルス	対象数	>39.0℃	平均体温
アデノウイルス	60	48(80.0%)	39.46±0.60℃
エンテロウイルス	55	34(61.8%)	39.03±0.57℃
インフルエンザ	48	31(64.6%)	39.11±0.66℃
溶連菌	46	14(30.4%)	38.38±0.81℃

表9 発熱持続日数の比較

ウイルス	アデノウイルス	エンテロウイルス	有意差検定
対象数	53	34	
持続日数	例数(%)	例数(%)	
1～2日	4(7.5%)	7(20.6%)	ns
3～4日	28(52.8%)	16(47.1%)	ns
>5日	21(39.6%)	11(32.4%)	ns
平均持続日数	4.38±1.71	3.97±1.60	ns

ウイルスに比し高熱ではあったが，統計的有意差は認めなかった。一方溶連菌は38.38であり，ウイルス群に比し有意に低い発熱度であった(p<0.01)。発熱持続日数はアデノウイルス4.38日，エンテロウイルス3.97日であり，アデノウイルス

表10 病原別検査成績

病原	対象数	白血球		CRP		好中球頻度(%)	
		白血球数/μl	>10,000 %	定性陽性率(%)	定量値 mg/dl	平均%	>70%
アデノウイルス	60	16,112±4,705	56 93.3%	31 51.7%	2.40 ±2.22	53.1 ±18.6	7/40 17.5%
エンテロウイルス	55	11,520±4,443	33 58.2%	25 45.5%	1.30 ±1.19	54.2 ±18.3	5/28 17.9%
インフルエンザ	48	8,604±3,517	7 14.6%	8 15.70%	1.61 ±1.12	52.9 ±17.1	4/16 25.0%
溶連菌	46	17,952±5,746	47 94.0%	36 78.30%	2.55 ±2.09	77.3 ±17.3	11/14 78.6%

は長く、4日以上持続例が多いが、病原間の持続日数には有意差はなかった。

2) 末梢白血球数および好中球% 白血球数はアデノウイルスでは7,700から30,500/ μ lに分布し、平均白血球数は16,111/ μ lであった。これに対しエンテロウイルス11,520/ μ l、インフルエンザ7,481/ μ lであり、アデノウイルスは有意に高値を示した ($P < 0.01$)。また、15,000/ μ l以上の頻度もアデノウイルス58.3%、エンテロウイルス16.5%、インフルエンザ0%であり、アデノウイルスは有意に高率であった [$p < 0.005$]。しかし、溶連菌も17,946/ μ lであり、15,000/ μ l以上も74.0%を占め、アデノウイルスの白血球数と類似するものであった。なおインフルエンザは84.4%が10,000/ μ l以下であり、他の病原に比し有意に低値であった。また好中球頻度はウイルス性疾患ではいずれも50%程度であり、溶連菌の77%に比して低率であった。

3) CRP ウイルス性疾患のCRP陽性頻度は147例中59例 (40.1%)であった。ウイルス別ではアデノウイルス51.7%、エンテロウイルス45.5%であり、インフルエンザを除くウイルス群間の陽性率はほぼ同頻度であった。これに対し溶連菌は78.3%であり、ウイルス性疾患に比し有意に高率であった ($P < 0.005$)。一方CRP定量値はアデノウイルス、溶連菌は他病原に比し高値であったが、病原間の有意差は認めなかった。

II 考 案

小児呼吸器感染症の主病原はウイルス性であるが、現在検索される主なウイルスはエンテロ、インフルエンザ、パラインフルエンザ、アデノ、RS、ヒトメタニューモ、単純ヘルペスなどのウイルスである¹⁻³⁾。ウイルス検出頻度は板垣²⁾33.0

%、佐久間³⁾28.2%などであり、検出効率はよいとはいえない。特に外来での検索は迅速試験によるインフルエンザ、RS、アデノなどに限定されており、多くは病原不明のまま診療されているのが現状である。

ウイルス別検出頻度は通常エンテロウイルス優位であり、アデノウイルスは必ずしも高位ではないが、アデノウイルスの検出率は迅速試験の改良、PCR法の普及により50.3%⁴⁾、56.8%⁵⁾と高率となっている。しかし、検出数は年により異なり、岡藤⁶⁾の報告では2001年118例 (3型の流行)、2002年28例 (流行型なし)、2003年141例 (4型流行) などであり、鈴木⁷⁾の10年間の検索でも4~107例 (年平均51.8例) と変動幅は大きい。すなわち検出数は流行の有無により著しく変動しており、検出成績については画一的評価はできないと考えられる。

アデノウイルスの発生は通常通年性とされるが、冬季の発生もみられており、好発季節の特定は困難である⁸⁾。型別発生では1、2、5型は年間を通して比較的均等に検出されるが、アデノウイルスの中心的役割をはたす3型は流行的であり、全国集計では常に首位である。しかし、当地では1990年代は3型の衰退が目立ち、全国的な分離パターンとは異なった発生状況となっており、検出数も1980年代に比し著減している。すなわち3型の推移は疫学面で重要である。4型はこの20年間発生数は僅少であり、全国的にも1991~1992年には増加したが1993年以降は少ないとされる。しかし、時に流行的発生もみられており、その動態には留意が必要である⁸⁾。

アデノウイルスの好発年齢は1~3歳が中心であり、平均年齢も2.8歳であった。一般にウイルス性疾患は幼若児に多いが、このうちアデノとエ

ンテロウイルスは好発年齢が類似するので留意が必要である。またウイルス型により好発年齢が異なり、2型は1歳、3型は4歳をピークにするとされる⁹⁾。

臨床所見として発熱はウイルス性熱性疾患では39.0以上の高熱例が多く、またアデノウイルスはエンテロウイルス、インフルエンザに比し高熱であった。しかし、窪¹⁰⁾は発熱などの臨床症状からの病原鑑別は困難であるとしており、自験例においても発熱度には有意差は認めていない。ただし溶連菌では平均体温は有意に低く、ウイルス性疾患とは異なった病態を示している。発熱持続日数も4.1日~5.6日とされるが^{9,10)}、一般的に1~11日と不定である¹¹⁾。自験例でもエンテロウイルス3.97日、インフルエンザの3.35日に対しアデノウイルスは4.38日であり、他ウイルスに比し遷延傾向がみられる(ただし統計的有意差はない)。

ウイルス性疾患でも時に強い急性炎症反応を示すが、アデノウイルスはその代表である。すなわちアデノウイルスの白血球数は他ウイルスに比し有意に高値を示し、溶連菌感染症に類するものであった。白血球数 $10,000/\mu\text{l}$ 以上の頻度もアデノウイルス93.3%、エンテロウイルス58.2%、インフルエンザ64.4%であり、アデノウイルスではほとんどの症例が $10,000/\mu\text{l}$ 以上であった。また $15,000/\text{ml}$ 以上の頻度もアデノウイルス58.3%、エンテロウイルス16.5%、インフルエンザ0%、溶連菌74.0%であり、アデノウイルスは溶連菌に次いで高頻度であった。諸家の報告でも12,300~14,6610とされ、時に数万に達する症例も報告されている¹¹⁻¹³⁾。このため3歳未満児ではoccult bacteremiaとの鑑別が必要となる。occult bacteremiaは白血球数 $15,000/\mu\text{l}$ 以上では16.6%にみられるとされ、高熱、白血球増多の幼若児で

は鑑別疾患の一つとして念頭におくべきである¹⁴⁾。このほか好中球%も細菌性疾患との鑑別に有用と思われた。外来では常時検査することはないが、遷延する症例や鑑別診断には血液像の検索は不可欠である。

CRPの定性陽性率はウイルス性疾患40.1%、溶連菌78.3%であり、溶連菌は有意に高率であった。ウイルス別ではアデノ51.7%、エンテロ45.5%、インフルエンザ9.4%であり、ウイルス性疾患でもインフルエンザを除いて50%前後の陽性率であった。しかし、CRP定量値はアデノ2.40 mg/dl、エンテロ1.3 mg/dl、溶連菌2.55 mg/dlであり、アデノウイルスはウイルス性疾患の中では高値ではあったが、病原間の有意差はなかった。一般にアデノウイルスの平均CRP値は3.2~4.6 mg/dlとされるが、定量値は0.1~13.5 mg/dlと不定である^{11,12)}。しかし、武内¹⁵⁾は3型感染では発熱24時間以内のCRP値は 2.62 ± 2.39 mg/dLであり、診断面で有用であったとしている。このほかCRP 1.0~3.0 mg/dlでは11.1%にoccult bacteremiaが見出されたとする報告もみられ¹⁴⁾、3歳未満の不明発熱症例におけるCRP値には留意が必要である。しかし、最近米国ではCRPは炎症反応のマーカーとして繁用されないとする報告がみられる¹⁶⁾。その理由として細菌感染でも初期には高値とならない、肝臓へのCRP産生刺激が伝達しにくい疾病ではCRP値は高値とならない、EBやアデノウイルスなどの組織崩壊性の強いウイルス感染ではしばしば高値となるなどの諸点があげられている。小児呼吸器感染症診療ガイドライン¹⁾でも、細菌感染では炎症反応検査は有意に高値を示すが、約3分の1はウイルス性感染の検査所見とオーバーラップするとしており、炎症反応による診断にはこの点の留意が必要である。

おわりに

アデノウイルス感染症はウイルス性熱性疾患の中でも炎症反応が強く、細菌性疾患との鑑別困難な疾患である。抗菌薬の問題もあり、臨床的には早急な病原診断が必要である。また本症はインフルエンザのような流行形態をとることは少なく、

検索結果も常時満足でききるものではないが、検索の継続による流行状態の把握は臨床的にも有用と考えられた。

(終わりにウイルス検索をお願いした島根県保健環境科学研究所ウイルスグループ(保科健科長)の諸先生、および御校閲頂いた島根大学医学部小児科瀬島 斉先生に深謝します)

文 献

- 1) 上原すゞ子/砂川慶介 監修, 呼吸器感染症診療ガイドライン2004, 協和企画, 東京, 2004
- 2) 板垣勉・他: 山形の風邪を考える 2004年ウイルス・肺炎マイコプラズマ分離結果を基にして 日小医学会報 31: 183, 2006
- 3) 佐久間孝久: 北九州市における小児科外来でみられたアデノウイルス感染症と臨床疫学, 小児感染免疫, 16: 295, 2004
- 4) 渡辺淳ほか: 小児アデノウイルス感染症の臨床的検討, 日児誌, 90: 808, 1986
- 5) 原三千丸, 松浦良二: アデノウイルス迅速試験キットチェック AD 改良品の有用性の検討, 小児科臨床, 58: 221, 2005
- 6) 鈴木英太郎, 尾内一信: アデノウイルス迅速試験, 日小医学会報, 27: 25, 2004
- 7) 周藤隆夫 他: アデノウイルス感染症 免疫クロマト法による迅速診断検査の有用性について, 外来小児科, 6: 293, 2003
- 8) 国立感染症研究所 他: アデノウイルス感染症, 病原微生物検出情報, 25: 94, 2004
- 9) 国立感染症研究所 他: アデノウイルス, 病原微生物検出情報1995~1999, 21: 24, 2000
- 10) 窪 智宏, 西村秀一: 小児A型インフルエンザ感染症の診断に関する検討, 日児誌, 110: 412, 2006
- 11) 遠藤理香, 他: 免疫クロマトグラフィー法によるアデノウイルス気道感染症の迅速抗原診断についての検討, 日児誌103: 660, 1999
- 12) 西村章: アデノウイルス感染症, 小児科診療, 68: 2110, 2005
- 13) 川崎幸彦: アデノウイルス小児呼吸器感染症における臨床像と各種サイトカインの検討, 日児誌, 104: 1172, 2000
- 14) 西村龍夫 他: 小児科外来における occult bacteremia の前方視的調査, 日児誌, 108: 620, 2004
- 15) 武内一: アデノウイルス3型感染症 臨床症状, 検査データと流行拡大の特徴, 日児誌, 102: 666, 1998
- 16) 宮入烈: 米国の医師はCRP 検査をしないのか?, 小児内科38: 1216, 2006