

アデノウイルス 37 型変異株による結膜炎院内感染の臨床ウイルス学的検討

金子 久俊¹⁾²⁾, 近藤 剛史¹⁾, 藤原 聡之¹⁾, 飯田 知弘¹⁾, 三浦 里香³⁾
 中嶋 治彦³⁾, 石古 博昭³⁾, 有賀 俊英⁴⁾, 田川 義継⁴⁾, 青木 功喜⁴⁾
 大野 重昭⁴⁾, 錫谷 達夫²⁾

¹⁾福島県立医科大学医学部眼科学講座, ²⁾福島県立医科大学医学部微生物学講座

³⁾三菱化学ピーシーエル

⁴⁾北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻感覚器病学講座病態視覚器病学分野

要 約

目 的：院内感染を惹き起こしたアデノウイルス結膜炎について、臨床ウイルス学的な検討を行った。

方 法：院内感染した 61 例の臨床像と経過を検討した。また、結膜擦過検体を用いてアデノウイルス抗原の検出、遺伝子解析およびウイルスの分離同定を行った。

結 果：初発症状は、充血、眼脂、結膜濾胞の発症頻度が高く、手術施行後の患者では、全例手術眼に発症した。入院時発症者のアデノチェック[®]陽性率は 78.9% であった。ウイルス分離、遺伝子解析の結果から、起因ウイルスはアデノウイルス 37 型の変異株と同定された。

結 論：眼科病棟のアデノウイルス結膜炎の院内感染は、爆発的に流行することが多く、時として入院制限や病棟閉鎖を余儀なくされる。そのため、日常診療を注意深く行うことが必要である。また、結膜擦過検体の解析は、病原体の決定に加え、ウイルス学的に有用な知見が得られた。(日眼会誌 109 : 489—496, 2005)

キーワード：アデノウイルス 37 型, アデノウイルス結膜炎, 院内感染

Clinical and Virological Studies of Nosocomial Conjunctivitis Infection Caused by Adenovirus Type 37 Variant

Hisatoshi Kaneko¹⁾²⁾, Takeshi Kondo¹⁾, Toshiyuki Fujiwara¹⁾, Tomohiro Iida¹⁾
 Rika Miura³⁾, Haruhiko Nakajima³⁾, Hiroaki Ishiko³⁾, Toshihide Ariga⁴⁾
 Koki Aoki⁴⁾, Shigeaki Ohno⁴⁾ and Tatsuo Suzutani²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Fukushima Medical University School of Medicine

²⁾Department of Microbiology, Fukushima Medical University School of Medicine

³⁾Mitsubishi Kogaku Biochemical Laboratories Inc.

⁴⁾Department of Ophthalmology and Visual Sciences Hokkaido University Graduate School of Medicine

Abstract

Purpose : To study the clinical features and virological analysis of the nosocomial adenoviral conjunctivitis cases occurring in the ophthalmology ward of Fukushima Medical University Hospital.

Materials and Methods : We studied the symptoms and clinical course of 61 patients who had adenoviral conjunctivitis caused by nosocomial infections in our hospital. We attempted to detect the adenovirus antigen, analyze the viral DNA, and isolate the virus from conjunctival swabs.

Results : The clinical symptoms of adenoviral conjunctivitis were mainly conjunctival hyperemia, discharge and conjunctival follicles. Adenoviral conjunctivitis patients who had undergone ophthalmic surgery had conjunctivitis in the operated eye. The sensitivity of Adeno-check[®] was 78.9% in

the in-patients. Adenovirus type 37 variant was detected by molecular analysis and viral isolation.

Conclusions : Adenoviral conjunctivitis can often lead to outbreaks of nosocomial infection in the ophthalmic ward and sometimes requires makes necessary restriction of hospitalization and closing of the ward. Therefore, patients need to be observed carefully. The virological analysis of specimens from conjunctival swabs detected pathogens and provided useful information concerning adenoviral conjunctivitis.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 489—496, 2005)

Key words : Adenovirus type 37, Adenoviral conjunctivitis, Nosocomial infection

別刷請求先 : 960-1295 福島市光が丘 1 福島県立医科大学医学部眼科学教室 金子 久俊
 (平成 16 年 10 月 7 日受付, 平成 16 年 12 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to : Hisatoshi Kaneko, M.D. Department of Ophthalmology, Fukushima Medical University School of Medicine, 1 Hikarigaoka, Fukushima 960-1295, Japan

(Received October 7, 2004 and accepted in revised form December 7, 2004)

I 緒 言

アデノウイルス(AdV)は、結膜炎を惹き起こす主要なウイルスである¹⁾。ウイルス性結膜炎の80~90%はAdVが原因であり²⁾、感染症サーベイランスの統計から、本邦では年間100万人前後が罹患するといわれている。AdV結膜炎は伝染性が強いため、罹患すると感染予防のため日常生活の制限や、学校、職場の休業を余儀なくされる。また、しばしば眼科病棟での院内感染をも惹き起こし、ひとたび院内感染が発症すると爆発的な流行となり、診療機能の麻痺や病棟閉鎖に至ることもある。大口ら³⁾のアンケート調査によると、過去10年間にウイルス性結膜炎の院内感染を経験した大学病院は79%、最近5年間では毎年10施設前後に発生がみられ、病棟閉鎖などの診療制限が45%の施設で行われていた。また、AdV結膜炎の院内感染発症の報告は近年増加傾向にある^{4)~8)}。高度医療や夜間救急医療を担う大学病院の診療制限や病棟閉鎖は、周辺地域の患者や眼科関係機関に多大な影響を及ぼすのみならず、医療経済においても多額の損失を被る結果となる。日本眼科学会は「ウイルス性結膜炎のガイドライン」⁹⁾を作成し、対策に乗り出している。

医療過誤や危機管理体制が取り上げられる昨今、院内感染が発症した際の現状を正確に把握し対策を行うこと、原因となった病原体を解析すること、院内感染の適切な情報を公開することは、患者や周辺医療機関の理解を得るためにも、院内感染を防止する上でも、大変重要である。特に検体を採取し、解析を行うことは、病原体を正確に把握し、適切な感染対策の立案につながる。仮に、それを怠った場合、病原体が未特定の不十分な感染対策にとどまり、医療機関の質を問われるのみならず、医療訴訟となった場合には病院側に不利な要因の一つとなり得る。また、解析によって、AdV結膜炎についての新しいウイルス学的知見が得られれば、evidence based of medicine(EBM)に基づいた感染予防が期待できる。

今回、我々はAdV 37型結膜炎の院内感染を経験し、その臨床経過を解析し、検討を加えた。さらに、患者からの結膜擦過検体のウイルス学的解析を行い、変異株の存在を見出したので報告する。

II 対象と方法

対象は、2004年2月18日から5月13日の間に、福島県立医科大学附属病院内で院内感染によって発症したと考えられ、結膜充血、眼脂、結膜濾胞などの臨床症状とウイルス学的解析からAdV結膜炎と診断した61例(98眼)で、うち男性29例、女性32例である。内訳は、入院中に発症した者22例、入院中に感染し退院後に発症した者23例、眼科医師3例、眼科外来看護師1例、

入院患者付き添い1例、病院内で感染したと考えられた外来患者11例である。臨床像や院内感染の経過は、retrospectiveに検討した。

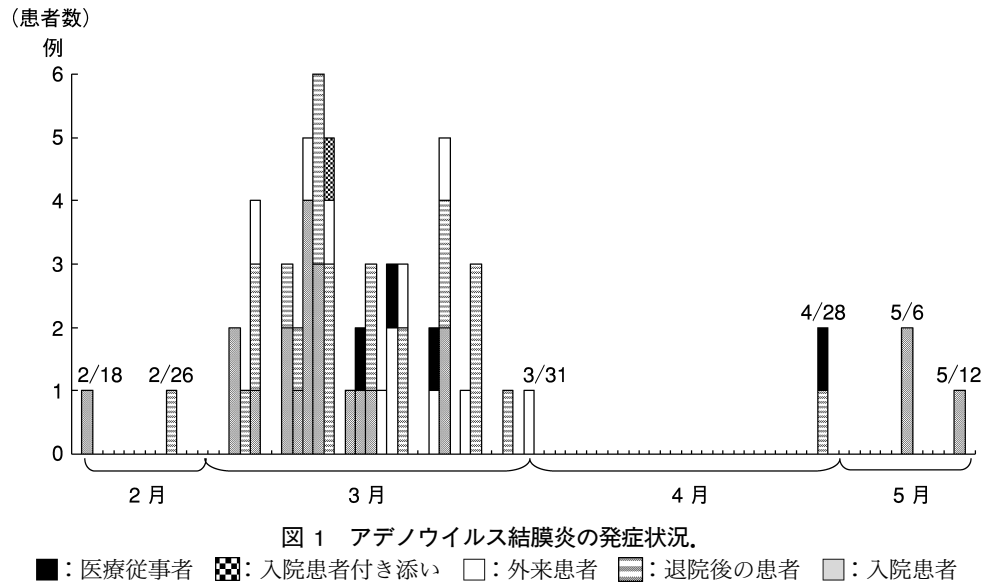
ウイルス学的解析として、AdV結膜炎を疑った症例全61例に免疫クロマトグラフィ法によるアデノウイルス抗原検出(アデノチェック[®])¹⁰⁾を行った。検査後、保存が可能であった41例の検体について、残った抽出液の容器に擦過した付属の綿棒の先を折って入れ、容器ごと清潔なビニール袋で包み、-80°Cの冷凍庫で保管した。後日、検体の解析を三菱化学ビーシーエル社に依頼し、polymerase chain reaction(PCR)-遺伝子解析法^{11)~15)}によるAdVの検出と同定を行った。さらに、入院患者15例に対しては、再度綿棒で結膜を擦過し、ウイルスの分離・同定・血清型の判別を、北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野と福島県立医科大学微生物学講座で行った。

III 結 果

1. 発生状況と対処

2004年1月21日の夜間、他医でAdV結膜炎を指摘された42歳の女性が、著明な眼痛を訴え、救急外来を受診した。当院では、時間外の眼科患者は眼科病棟で診察をしており、この患者も病棟患者を診察する細隙灯顕微鏡を使って診察した。著明な充血、結膜濾胞、点状表層角膜症が認められ、他医で既に流行性角結膜炎と診断されていたことや眼痛が強かったことから、アデノチェック[®]は施行しなかった。その後、当院眼科外来で通院加療となったが、症状は長期間遷延し、頻回に眼科受診することとなった。さらに、1月25日、この患者の4歳の娘に結膜充血、眼脂が出現した。2月2日には、娘にも糸状角膜炎を伴った重度の角膜障害が出現し、母親同様に、頻回に眼科外来を受診した。この母娘は、通常時間内の眼科受診以外にも、眼痛が強い時には時間外で受診することもあり、それぞれ計3回ずつ、眼科病棟で診察を受けた。病棟での診察は2月8日が最後であり、2月13日に外来で結膜炎の治癒を確認、この日が最終受診日となった。この母娘の結膜から検体は採取しておらず、今回の院内感染のindex case(発端者)とは確定できないが、非常に可能性が高いと考えられる。

その後のAdV結膜炎院内感染の発生状況を図1に示す。1月25日に入院、1月27日に左眼の緑内障手術を受けた患者に、2月18日に両眼の充血、眼脂が出現した。同日、主治医がアデノチェック[®]を行ったところ陰性ではあったが、充血と結膜濾胞が著明で、AdV結膜炎が強く疑われたため、十分な説明のうえ、2日後に退院とした。その後、この患者の、結膜炎症状は遷延し、治癒に約3週間を要した。2月26日、新たにAdV結膜炎を疑わせる患者1名が外来を受診し、アデノチェック[®]を施行したところ陽性を示した。この患者は、2月



9～17日の期間、眼科病棟に入院しており、この日は、退院後初めての外来受診日であった。その後、3月3日に入院患者2名(アデノチェック®陽性1名)、3月4日に退院後の患者1名、3月5日に入院患者1名、退院後の患者2名、外来患者1名(全例アデノチェック®陽性)にAdV結膜炎が発症した。院内感染の可能性が強く疑われ、拡大を防ぐために、患者診察毎の消毒薬での手洗いと診察機器の消毒用アルコールでの清拭を徹底するとともに、AdV結膜炎が疑われた入院患者に対しては早期退院を、どうしても入院継続が必要な患者に対しては、院内での行動を制限し、頻回の手洗いと手指消毒を勧めた。さらに、眼科病棟の全入院患者にも頻回の手洗いを勧めた。翌週の3月8日以降、入院患者と退院後の患者を中心にAdV結膜炎患者が連日発症した。3月10日に院内感染対策会議が開かれ、病院全体として表1に示す対策を開始した。さらに、外傷や網膜剝離など緊急に対応が必要な患者の受け入れは継続したが、それ以外の新規入院と手術を制限した。しかし、患者の発症は続き、入院患者以外にも、3月12日に眼科入院患者の付き添い1名(アデノチェック®陽性)、3月15日と3月18日に眼科医師各1名ずつ(2名ともアデノチェック®陽性)発症した。3月19日には、小児科病棟の入院患者にもAdV結膜炎の発症が疑われ、アデノチェック®は陰性であったが、結膜炎症状が軽快するまで眼科病棟に転室で経過観察する措置がとられた。3月19日に、再度、対策会議が開かれ、流行が拡大するようであれば、病棟閉鎖が検討された。3月20日に、これまで提出した患者の結膜擦過検体すべてから、AdV 37型が同定されたとの報告があり、AdV 37型結膜炎の院内感染と判断された。翌週の3月21日以降、眼科病棟入院患者の発症は、3月23日の2名のみにとどまり、外来での新規AdV結膜炎患者の発症も3月31日を最後に確認されな

表 1 アデノウイルス結膜炎の院内感染防止対策

医療従事者の対応
一患者診察毎の医師の手洗いの徹底
一患者診察毎の診察機器の消毒の徹底
接触式眼圧計と接触式レンズの使用を制限
入院患者発症時の対応
十分な説明の上、早期退院を勧める
院内での行動を制限
個室あるいは結膜炎患者同士を同室にする
食器をディスポーザブルとする
診察場所を固定し、最後に診察する
病棟の対応
患者が触れそうな場所を、毎日アルコールで清拭
全入院患者にアデノウイルス結膜炎流行の注意書きを配布
各病室に消毒液を設置し、全入院患者に頻回の手洗いを促す
共用の点眼薬を禁止
外来の対応
結膜炎患者の病棟での診察の禁止
アデノウイルス結膜炎流行の注意書きを掲示
診察室毎に消毒液を設置し、診察後の手指消毒を勧める
結膜炎患者の診察場所を固定
結膜炎患者の診察予約時間を遅い時間帯とする
病院としての対応
アデノウイルス結膜炎の流行の旨を院内報にて配布し、院内職員に周知
緊急以外の他病棟からの眼科紹介を自粛
入院患者に結膜炎発症が疑われた場合、直ちに眼科受診し、早期発見に努める

なくなった。入院していた1名のAdV結膜炎患者の治癒が確認され、AdVの潜伏期間といわれている2週間が経過しても病棟に新規の結膜炎患者が発症しなかったため、4月12日に院内感染は終息したと判断し、入院制限も解除された。しかし、4月28日～5月11日にかけて、入院患者3名、退院後の患者1名、眼科医師1名にAdV結膜炎が発症した。これらの患者に対しては、これまでの感染対策を遵守し対応した結果、小規模発生で

表 2 結膜炎の初発眼症状

結膜充血	20 例(100%)
眼脂	16 例(80%)
結膜濾胞	14 例(70%)
点状表層角膜症	2 例(10%)
眼瞼腫脹	2 例(10%)

表 3 入院患者の結膜炎発症者の眼疾患

病名	例数(手術施行数)
網膜剥離	12 (12)
緑内障	9 (9)
白内障	6 (6)
糖尿病網膜症	4 (4)
黄斑円孔	4 (4)
ぶどう膜炎	3 (1)
黄斑変性症	2 (2)
黄斑前膜	2 (2)
眼球破裂	2 (2)
視神経炎	1 (0)

表 4 入院歴のない外来患者の結膜炎発症要因

眼科外来通院患者	8 例
眼底造影検査施行	2 例
網膜光凝固施行	1 例
接触型眼圧計で眼圧測定	2 例
結膜下注射施行	1 例
角膜異物除去施行	1 例
コンタクトレンズ使用	1 例
共用点眼薬の使用	3 例
	(重複あり)
病院職員	3 例

終わり、5月11日に発症した患者が5月15日に退院したのを最後に、新規患者の発生はなく、院内感染は完全に終息した。

2. AdV 37 型結膜炎の臨床像

今回の院内感染による AdV 37 型結膜炎の 61 例のうち、両眼発症は 37 例(60.6%)であり、そのうち、左右眼が異なった時期に発症したのは 27 例(73.0%)であった。早期からの病像観察が可能であった 20 例の初発眼症状を表 2 に示す。結膜充血は全症例にみられ、眼脂、結膜濾胞も高頻度にみられた。経過中、著明な結膜浮腫、偽膜形成や糸状角膜炎などを来す重症例も多かったが、充血が軽度で比較的軽症の患者も散見された。結膜炎の罹病期間が明らかであった 34 例の罹病期間は平均 18.1 ± 6.6 (平均値 \pm 標準偏差) 日であった。

3. 入院患者の AdV 結膜炎発症例

入院患者と退院後に発症した患者全 45 例の眼疾患を表 3 に示す。大半が網膜硝子体疾患で、42 例(93.3%)が手術後の患者であった。両眼発症者は 28 例(66.6%)であり、左右異なった時期に結膜炎が発症した患者では、95.2% で手術眼が先行して発症し、最終的に全例手術眼に発症した。非手術眼への発症者は 23 例(54.8%)であった。

4. 入院歴のない外来患者の AdV 結膜炎発症例

眼科病棟に入院歴がないにもかかわらず AdV 結膜炎が発症した外来患者で、院内感染が疑われた 11 例の発症状況について検討した。全 11 例で、検体の遺伝子解析で AdV が同定されていた。11 例中 8 例は、AdV 結膜炎流行中に眼科外来を受診していた。その 8 例中 7 例は、外来でウイルス感染を起こす可能性のある処置を受けていた(表 3)。残りの 3 例は病院職員であり、1 例は眼科病棟と同じ階に勤務していた看護師、1 例は事務職員で眼科外来に出入りすることがあった。もう 1 例は材料部の職員であった。両眼発症例が 5 例、片眼のみ発症例の方が多く 6 例であった。また、11 例中 4 例は結膜炎症状が軽度で、3~5 日で治癒と診断されていた。

5. ウイルス学的解析

AdV 結膜炎を発症した全 61 例にアデノチェック®を施行した。保存が可能であった 41 例については、real time PCR による AdV の同定とウイルスゲノム量の測定を行った。全 41 例で AdV が同定され、39 例は AdV 37 型と判定された。同定できなかった 2 例は、ウイルスゲノム量が少なく、型判別が不可能であった例である。この 41 例の中で、結膜炎発症後、直ちに検査施行が可能であった 19 例(入院患者 16 例、入院患者の付き添い 1 例、眼科医師 2 例)のうち 15 例がアデノチェック®陽性であり、陽性率は 78.9% であった。一方、退院後発症した患者では、12 例中 7 例(58.3%)が陽性であり、陽性率は 58.3% であった。全検体において、ウイルスゲノム量は 5.1×10^1 copies/ml ~ 6.7×10^9 copies/ml で、コピー数が 5.9×10^7 copies/ml 以上でアデノチェック®が陽性反応を示した。なお、検体解析を依頼しなかった 20 例中 15 例がアデノチェック®陽性であり、陰性の 5 例は、臨床症状から AdV 結膜炎と診断した。

遺伝子解析において、PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) 法¹¹⁾では、Hinf I, EcoT 14 I, Cfr 13 I, Kpn I, Hae III での切断が AdV 37 型標準株と同じパターンであり、AdV 37 型と同定した。しかし、Mbo I の切断パターンは AdV 37 型標準株と異なっていた。PCR-sequence 法^{12)~15)}を用いて、hexon 領域の一部 916 bp と fiber 全領域の塩基配列の解析を行ったところ、標準株と比較し、hexon 領域で 7 塩基、fiber 領域で 1 塩基の遺伝子多型がみられた(図 2)。また、hexon の同領域の遺伝子系統解析¹⁵⁾で、AdV 37 型の標準株とは異なる系統を示した(結果非提示)。以上から、今回の院内感染を惹き起こしたウイルスは AdV 37 型の変異株と同定した。また、ウイルス分離を行った 15 例中 11 例から AdV 37 型が同定された。

IV 考 按

AdV 37 型は、8 型や 19 型と同様 D 亜属に分類され、重症の AdV 結膜炎を惹き起こすことが多く¹⁶⁾¹⁷⁾、院内

感染の原因ともなっている⁷⁾⁸⁾¹⁸⁾。今回の AdV 37 型結膜炎は、罹患期間が平均 18.1 日であり、2 週間以上結膜炎症状が持続した重症例が 65% であった。その一方、症状が軽度で、アデノチェック[®]も陰性所見を示し、PCR の結果からようやく診断に至った例も散見された。感染ルートは確定できないが、外来受診のみでの結膜炎発症者は、受診時に網膜光凝固や眼圧測定といった感染を起こす可能性のある処置を受けていた例が多かった。また、入院患者では、手術施行後の患者の発症、特に手術眼の先行発症の頻度が高く、最終的に全例手術眼に発症した。手術眼は精査を受ける機会が多く、診察時に直接医師の手指が触れる頻度や、共用の点眼薬や接触型レンズの使用頻度が高く、感染機会の増加が予測される⁵⁾19)。また、実際に診察を行っていた眼科医師にも AdV 結膜炎が発症していた。以上から、医療従事者の手指、共用の点眼薬、接触型レンズやアプラインーションチップなどの医療器具が院内感染源として疑われた。加えて、手術患者の結膜炎発症者は、術後 10~14 日間での発症、つまり AdV の潜伏期間と一致して発症した患者が多く、重症例も多かった。このことから、手術という侵襲によって結膜炎発症を助長し、院内感染が拡大した可能性も考えられた。院内感染流行時の手術は十分注意が必要であり、場合によっては手術延期も考慮すべきかもしれない。

一般的にアデノチェック[®]の陽性率は、60% 前後といわれている¹⁰⁾。結膜炎発症後、直ちに検査可能であった 19 例のアデノチェック[®]陽性率は、78.9% と比較的高かったが、退院後に発症した患者の外来受診時のアデノチェック[®]陽性率は 58.3% であり、通常の陽性率と同等であった。この結果から発症早期のアデノチェック[®]は大変有用であることが示唆された。また、ウイルスゲノム量からアデノチェック[®]の陽性率を検討すると、 5.9×10^7 copies/ml 以上で陽性となった。イムノクロマト法は、hexon 蛋白を検出するもので、基本的にその陽性率とウイルスゲノム量との相関は証明されていないが、一つの指標にはなると思われた。また、遺伝子解析から、今回の院内感染を惹き起こした AdV は、AdV 37 型変異株と同定された。分子生物学の進歩により、AdV はそれぞれの血清型の中に複数の遺伝子型を有することが証明され、変異と進化を繰り返しながら生存し、結膜炎の流行を惹き起こしていると予測されており²⁾²⁰⁾、特に中和の epitope を有する hexon 領域とウイルスの接着に関与する fiber 領域に遺伝子多型が多いことが証明されている^{21)~23)}。今回の変異株も、hexon と fiber に遺伝子多型がみられた。Ariga ら¹⁴⁾は 2001 年までの 11 年間に札幌で分離された AdV 37 型の解析を行っているが、これらの札幌の株とも異なる変異株であった。

AdV 結膜炎の院内感染対策についての情報は多く⁹⁾

²⁴⁾、眼科医もある程度の対策法は周知していると思われる。今回、我々も AdV 結膜炎患者の発症が確認された際、手洗いや使用器具の消毒などの感染防止対策を行っていたにもかかわらず、院内感染が拡大した。AdV 結膜炎は、診断基準が明確に定められていない。そのため、適切な診断が行われず、患者の早期発見が遅れる可能性がある。診察時は、結膜炎患者との接触、家族内感染の有無などを患者から正確に聴取し、感染源や潜伏期間を検討するとともに、充血、眼脂、結膜濾胞などの典型的な症状だけでなく、感染初期における流涙や異物感の自覚、AdV 結膜炎に特徴的な眼瞼結膜の小出血点の有無、眼外症状などを注意深く診察することが重要である。さらに、AdV 結膜炎の疫学情報を常に把握し、総合的に診断することが必要である。診察時に自分への感染を危惧するあまり、診察が不十分になることは、正確な所見を得られないばかりか、患者の不信感をも招くこととなる。経験の浅い研修医には、AdV 結膜炎の症状や所見、院内感染の可能性についての初期教育が必要である。今回の症例の中に、初診時に AdV 結膜炎を疑ったものの、アデノチェック[®]陰性であり、1~2 日で症状が軽快したため、AdV 結膜炎ではないと診断され、職場復帰や眼科手術を許可された患者がいた。しかし、後日の遺伝子解析で、これらの患者のすべてが AdV 陽性であった。AdV 結膜炎イコール流行性角結膜炎 (EKC) とみなし、1 週間以上は重篤な結膜炎症状が続くという概念が、AdV 結膜炎を否定するに至ったものと思われる。このような軽症例が院内感染を遷延化させた可能性もあり、適切な臨床診断が必要とされている。軽症例は、外来受診のみの発症患者に、重症例は手術後の病棟入院患者に比較的多くみられ、両者の間に結膜炎の症状や経過に差があると思われた。

また、今回の院内感染の経過を解析すると、3 月に大流行が起きている (図 1)。潜伏期から推測すると、2 月 18 日に発症した院内感染第 1 例の患者が感染源となり、3 月上旬の結膜炎患者の発症を惹き起こし、その 3 月上旬の発症者が、中旬以降の多数の発症者の感染源となり、大流行を引き起こしたと考えられる。さらに、4 月下旬から 5 月にかけての小規模な結膜炎の発生は、4 月中旬頃に感染源との接触があったと推測できる。これらの感染源との接触があったと推測した期間は、いずれも AdV 結膜炎が院内で大流行している時期ではなかった。そのため、医療従事者側に油断があり、感染対策が不十分であった可能性がある。

以上から、今後の AdV 結膜炎の院内感染対策の課題として、AdV 結膜炎の臨床診断基準を決定し、正確かつ早期に診断することが重要と考えられた。しかし、AdV 結膜炎の臨床診断には限界がある。また、結膜炎患者を安易に EKC と診断する眼科医も少なくない。EKC なる概念は retrospective criteria であり、実際の初期

A	AdV37proto	CGCCTCCACCCTGGAAGCCATGCTGCGCAACGACACCAACGACCAGTCCTTCAACGACTA	60
	AdV37variant	CGCCTCCACCCTGGAAGCCATGCTGCGCAACGACACCAACGACCAGTCCTTCAACGACTA	
	AdV37proto	CCTCTCGGCCGCCAACATGCTCTACCCCATCCCGGCCAAGGCCACCAACGTGCCCATTTTC	120
	AdV37variant	CCTCTCGGCCGCCAACATGCTCTACCCCATCCCGGCCAAGGCCACCAACGTGCCCATTTTC	
	AdV37proto	CATCCCCTCGCGCAACTGGGCCGCTTCCGCGGCTGGAGTTTCACCCGGCTCAAGACCAA	180
	AdV37variant	CATCCCCTCGCGCAACTGGGCCGCTTCCGCGGCTGGAGTTTCACCCGGCTCAAGACCAA	
	AdV37proto	GGAAACTCCCTCCCTTGGCTCGGGTTTTGACCCCTACTTTGTCTACTCGGGCTCCATCCC	240
	AdV37variant	GGAAACTCCCTCCCTTGGCTCGGGTTTTGACCCCTACTTTGTCTACTCGGGCTCCATCCC	
	AdV37proto	CTACCTCGACGGGACCTTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAAGGTTTCCATCATGTTCGA	300
	AdV37variant	CTACCTCGACGGGACCTTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAAGGTTTCCATCATGTTCGA	
	AdV37proto	CTCCTCGGTCAGCTGGCCCGCAACGACCGGCTGCTTACGCCGAACGAGTTTCGAGATCAA	360
	AdV37variant	CTCCTCGGTCAGCTGGCCCGCAACGACCGGCTGCTTACGCCGAATGAGTTTCGAGATTAA	
	AdV37proto	GCGCAGGTCGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCAATGCAACATGACCAAGGACTGGTT	420
	AdV37variant	GCGCAGGTCGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCAATGCAACATGACCAAGGACTGGTT	
	AdV37proto	CCTCGTCCAGATGCTCTCCACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCCATGTGCCCGAGGG	480
	AdV37variant	CCTCGTCCAGATGCTCTCCACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCCAGTGTGCCCGAGGG	
	AdV37proto	CTACAAGGACCGCATGTA CTCTCTCCGCAACTTCCAGCCCATGAGCAGGCAGGTGGT	540
	AdV37variant	CTACAAGGACCGCATGTA CTCTCTCCGCAACTTCCAGCCCATGAGCAGGCAGGTGGT	
	AdV37proto	CGATGAGATCAACTACAAGGACTACAAGGCAGTCACCCTGCCCTTCCAGCACAACAACCTC	600
	AdV37variant	CGATGAGATCAACTACAAGGACTACAAGGCAGTCACCCTGCCCTTCCAGCACAACAACCTC	
	AdV37proto	TGGCTTACCCGGCTACCTGGCACCCACCATGCGTCAGGGGCAGCCCTACCCCGCCAACCT	660
	AdV37variant	TGGCTTACCCGGCTACCTGGCACCCACCATGCGTCAGGGGCAGCCCTACCCCGCCAACCT	
	AdV37proto	CCCCTACCCGCTCATGGGCTCCACCGCAGTGCCATCCGTCAACCAGAAAAAGTTCCTCTG	720
	AdV37variant	CCCCTACCCGCTCATGGGCTCCACCGCAGTGCCATCCGTCAACCAGAAAAAGTTCCTCTG	
	AdV37proto	CGACAGGGTCATGTGGGCATCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGCGCCCTCAC	780
	AdV37variant	CGACAGGGTCATGTGGGCATCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGCGCCCTCAC	
	AdV37proto	CGACCTGGGTGAGAACATGCTCTACGCCAACTCGGCCACGCGCTCGACATGACCTTCGA	840
	AdV37variant	CGACCTGGGTGAGAACATGCTCTACGCCAACTCGGCCACGCGCTCGACATGACCTTCGA	
	AdV37proto	GGTGGACCCCATGGATGAGCCCACCCTCCTCTATCTTCTCTTCCAAGTTTTTCGACGTGGT	900
	AdV37variant	GGTGGACCCCATGGATGAGCCCACCCTCCTCTATCTTCTCTTCCAAGTTTTTCGACGTGGT	
	AdV37proto	CAGAGTGCACCAGCCG	916
	AdV37variant	CAGAGTGCACCAGCCG	

図 2 A アデノウイルス 37 型標準株と今回の院内感染を惹き起こしたアデノウイルス 37 型変異株の塩基配列の比較。

A : hexon 領域の一部, B : fiber 全領域, AdV 37 proto : アデノウイルス 37 型標準株, AdV 37 variant : 今回の院内感染を惹き起こしたアデノウイルス 37 型変異株
網かけは遺伝子多型部位を示す。hexon 領域の一部で 7 塩基, fiber 全領域で 1 塩基の遺伝子多型がみられた。

診断には実際的ではなく、従来の臨床診断から、検体採取しウイルス検査を行う病因診断が重視されている²⁰⁾。つまり、採取検体の取り扱いを明確にし、病原体を迅速かつ高感度に検出・スクリーニングする方法の確立が望

まれる。その他の対策として、常に疫学情報を把握すること、中和抗体の有無を知ること、院内感染対策のマニュアル化することなどが必要と思われる。さらに、AdV 結膜炎に対しては、常時、厳重な感染対策を行う

B	AdV37proto	ATGTCAAAGAGGCTCCGGGTGGAAGATGACTTCAACCCCGTCTACCCCTATGGGTACGCG	60
	AdV37var i ant	ATGTCAAAGAGGCTCCGGGTGGAAGATGACTTCAACCCCGTCTACCCCTATGGGTACGCG	
	AdV37proto	CGGAATCAGAATATCCCCTTCTCACTCCCCCTTTGTCTCCTCCGATGGATTCAAAAAC	120
	AdV37var i ant	CGGAATCAGAATATCCCCTTCTCACTCCCCCTTTGTCTCCTCCGATGGATTCAAAAAC	
	AdV37proto	TTCCCCCTGGGGTACTGTCACTCAAACCTGGCTGATCCAATCACCATTACCAATGGGGAT	180
	AdV37var i ant	TTCCCCCTGGGGTACTGTCACTCAAACCTGGCTGATCCAATCACCATTACCAATGGGGAT	
	AdV37proto	GTATCCCTCAAGGTGGGAGGTGGTCTCACTTTGCAAGATGGAAGCCTAACTGTAAACCCT	240
	AdV37var i ant	GTATCCCTCAAGGTGGGAGGTGGTCTCACTTTGCAAGATGGAAGCCTAACTGTAAACCCT	
	AdV37proto	AAGGCTCCACTGCAAGTTAATACTGATAAAAACTTGAGCTTGCATATGATAATCCATTT	300
	AdV37var i ant	AAGGCTCCACTGCAAGTTAATACTGATAAAAACTTGAGCTTGCATATGATAATCCATTT	
	AdV37proto	GAAAGTAGTGCTAATAAACTTAGTTTAAAAGTAGGACATGGATTAAGTATTAGATGAA	360
	AdV37var i ant	GAAAGTAGTGCTAATAAACTTAGTTTAAAAGTAGGACATGGATTAAGTATTAGATGAA	
	AdV37proto	AAAAGTGCTGCGGGTTAAAAGATTTAATTGGCAAACCTTGTGGTTTTAACAGGAAAAGGA	420
	AdV37var i ant	AAAAGTGCTGCGGGTTAAAAGATTTAATTGGCAAACCTTGTGGTTTTAACAGGAAAAGGA	
	AdV37proto	ATAGGCACTGAAAATTTAGAAAATACAGATGGTAGCAGCAGAGGAATTGGTATAAATGTA	480
	AdV37var i ant	ATAGGCACTGAAAATTTAGAAAATACAGATGGTAGCAGCAGAGGAATTGGTATAAATGTA	
	AdV37proto	AGAGCAAGAGAAGGGTTGACATTTGACAATGATGGATACTTGGTAGCATGGAACCCAAAG	540
	AdV37var i ant	AGAGCAAGAGAAGGGTTGACATTTGACAATGATGGATACTTGGTAGCATGGAACCCAAAG	
	AdV37proto	TATGACACGCGCACACTTTGGACAACACCAGACACATCTCCAAACTGCACAATTGCTCAA	600
	AdV37var i ant	TATGACACGCGCACACTTTGGACAACACCAGACACATCTCCAAACTGCACAATTGCTCAA	
	AdV37proto	GATAAGGACTCTAAACTCACTTTGGTACTTACAAAGTGTGGAAGTCAAATATTAGCTAAT	660
	AdV37var i ant	GATAAGGACTCTAAACTCACTTTGGTACTTACAAAGTGTGGAAGTCAAATATTAGCTAAT	
	AdV37proto	GTGTCTTTGATTGTGGTGCAGGAAAGTACCACATCATAAATAAAGACAAATCCAAAA	720
	AdV37var i ant	GTGTCTTTGATTGTGGTGCAGGAAAGTACCACATCATAAATAAAGACAAATCCAAAA	
	AdV37proto	ATAAAAAGTTTTACTATTAAACTGCTATTTAATAAGAACGGAGTGCTTTTAGACAACCTCA	780
	AdV37var i ant	ATAAAAAGTTTTACTATTAAACTGCTATTTAATAAGAACGGAGTGCTTTTAGACAACCTCA	
	AdV37proto	AATCTTGAAAAGCTTATTGAACTTTAGAAGTGAAATCCAATGTTTCGACAGCTTAT	840
	AdV37var i ant	AATCTTGAAAAGCTTATTGAACTTTAGAAGTGAAATCCAATGTTTCGACAGCTTAT	
	AdV37proto	GAAAAAGCAATTGGTTTTATGCCTAATTTGGTAGCGTATCCAAAACCCAGTAATTCTAAA	900
	AdV37var i ant	GAAAAAGCAATTGGTTTTATGCCTAATTTGGTAGCGTATCCAAAACCCAGTAATTCTAAA	
	AdV37proto	AAATATGCAAGAGACATAGTTTATGAACTATATATCTTGGTGGAAAACCTGATCAGCCA	960
	AdV37var i ant	AAATATGCAAGAGACATAGTTTATGAACTATATATCTTGGTGGAAAACCTGATCAGCCA	
	AdV37proto	GCAGTCATTAATAACTACCTTTAACCAAGAACTGGATGTGAATACTCTATCACATTTAAC	1020
	AdV37var i ant	GCAGTCATTAATAACTACCTTTAACCAAGAACTGGATGTGAATACTCTATCACATTTAAC	
	AdV37proto	TTTAGTTGGTCCAAAACCTATGAAAATGTTGAATTTGAAACCACCTCTTTTACCTTCTCC	1080
	AdV37var i ant	TTTAGTTGGTCCAAAACCTATGAAAATGTTGAATTTGAAACCACCTCTTTTACCTTCTCC	
	AdV37proto	TATATTGCCAAGAATGA	1098
	AdV37var i ant	TATATTGCCAAGAATGA	

図 2 B

ことが必要である。

今回の院内感染事例では、病棟閉鎖も検討されたが、最終的には行わなかった。あらゆる緊急疾患に対応可能な県内唯一の大学病院であるため、厳重な感染対策を

行った上で、救急患者の受け入れや緊急手術のみ継続した。しかし、患者の診療制限を行ったため、経済的損失が生じた。仮に病棟閉鎖が行われた場合、社会的信頼を失墜するのみならず、周辺住民に与える影響は大きく、

医療経済上の損失も多大であると予想された。したがって、院内感染は決して起こすべきではない。今回、院内感染の検討を行った結果、新たな感染防止への課題や変異株の存在といった有用な知見が得られた。しかし、AdV 結膜炎に対する課題は多い。今後、望まれる研究として、AdV 結膜炎の病態の理解、潜伏期の感染の有無、結膜への AdV の接着と侵入の機序の解明、結膜炎を惹き起こすウイルス量の決定、AdV 治療薬の開発などが挙げられる。今後、AdV 結膜炎流行時には、臨床像、臨床経過、院内感染対策法の検討を行い、さらに、検体を採取し、ウイルス学的な解析を行うことで、高頻度に発生する AdV 結膜炎院内感染を防ぐ知見を集積することが重要である。

文 献

- 1) Ford E, Nelsonm KE, Warren D : Epidemiology of epidemic keratoconjunctivitis. *Epidemiol Rev* 9 : 244—261, 1987.
- 2) Aoki K, Tagawa Y : A twenty-one year surveillance of adenoviral conjunctivitis in Sapporo, Japan. *Int Ophthalmol Clin* 42 : 49—54, 2002.
- 3) 大口剛司, 青木功喜, 有賀俊英, 石古博昭, 田川義継, 大野重昭 : ウイルス性結膜炎の大学病院院内感染アンケート調査. *日本の眼科* 75 : 689—692, 2004.
- 4) 竹内 聡, 内尾英一, 伊藤典彦, 青木功喜, 大野重昭 : アデノウイルス角結膜炎院内感染の臨床的, ウイルス学的検討. *臨眼* 53 : 1447—1453, 1999.
- 5) 薄井紀夫, 大越洋治, 森 秀樹, 野崎まゆみ, 後藤 浩, 臼井正彦, 他 : 院内感染した流行性角結膜炎 41 例の臨床像. *日眼会誌* 105 : 183—188, 2002.
- 6) 藤原理太郎, 三田村佳典, 田川 博, 大庭正裕, 橋本雅人, 大塚賢二, 他 : アデノウイルス 4 型結膜炎の院内感染. *日眼会誌* 107 : 388—392, 2003.
- 7) 高浦典子, 稲田紀子, 嘉村由美, 澤 充 : アデノウイルス 37 型結膜炎の院内感染. *眼科* 46 : 693—698, 2004.
- 8) 井上昌幸, 四宮加容, 内藤 毅, 塩田 洋 : 流行性角結膜炎の院内感染の検討. *臨眼* 58 : 823—826, 2004.
- 9) 大野重昭, 青木功喜, 内尾英一, 岡本茂樹, 井上幸次, 中川 尚, 他 : ウイルス性結膜炎のガイドライン. *日眼会誌* 107 : 1—35, 2003.
- 10) Uchio E, Aoki K, Saitoh W, Itoh N, Ohno S : Rapid diagnosis of adenoviral conjunctivitis on conjunctival swabs by 10-minute immunochromatography. *Ophthalmology* 104 : 1294—1299, 1997.
- 11) Saitoh-Inagawa W, Oshima A, Aoki K, Uchio E, Ohno S, Ishiko H, et al : Rapid diagnosis of adenoviral conjunctivitis by PCR and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 34 : 2113—2116, 1996.
- 12) Takeuchi S, Itoh N, Uchio E, Aoki K, Ohno S : Serotyping of adenoviruses on conjunctival scrapings by PCR and sequence analysis. *J Clin Microbiol* 37 : 1839—1845, 1999.
- 13) Ariga T, Shimada Y, Tagawa Y, Ishiko H, Aoki K, Ohno S, et al : New genome type of adenovirus serotype 4 caused nosocomial infections associated with epidemic conjunctivitis in Japan. *J Clin Microbiol* 42 : 3644—3648, 2004.
- 14) Ariga T, Shimada Y, Tagawa Y, Ishiko H, Aoki K, Ohno S, et al : Five new genome type of adenovirus type 37 caused epidemic keratoconjunctivitis in Sapporo, Japan, for over 10 years. *J Clin Microbiol* 43 : 726—732, 2005.
- 15) Shimada Y, Ariga T, Tagawa Y, Aoki K, Ohno S, Ishiko H : Molecular diagnosis of human adenoviruses d and e by a phylogeny-based classification method using a partial hexon sequence. *J Clin Microbiol* 42 : 1577—1584, 2004.
- 16) 青木功喜, 中園直樹, de Jong JC, Wadell G : アデノウイルス 37 型角結膜炎の臨床像. *臨眼* 39 : 9—14, 1985.
- 17) Aoki K, Kawana R, Matsumoto I, Wadell G, de Jong JC : Viral conjunctivitis with special reference to adenovirus type 37 and enterovirus 70 infection. *Jpn J Ophthalmol* 30 : 158—164, 1986.
- 18) Takeuchi R, Nomura Y, Kojima M, Uchio E, Kobayashi N, Matsumoto M : A nosocomial outbreak of epidemic keratoconjunctivitis due to adenovirus type 37. *Microbiol Immunol* 34 : 749—754, 1990.
- 19) 内尾英一, 稲村幹夫, 岡田和四郎, 佐伯宏三, 秦野 寛 : 流行性角結膜炎の手術眼の院内感染の特徴. *あたらしい眼科* 7 : 95—100, 1990.
- 20) 青木功喜 : アデノウイルス結膜炎はなぜ流行するのか. *臨眼* 58 : 9—14, 2004.
- 21) Eiz B, Adrian T, Pring-Akerblom P : Immunological adenovirus variant strains of subgenus D : Comparison of the hexon and fiber sequences. *Virology* 213 : 313—320, 1995.
- 22) Crawford-Miksza L, Schnurr DP : Analysis of 15 adenovirus hexon proteins reveals the location and structure of seven hypervariable regions containing serotype-specific residues. *J Virol* 70 : 1836—1844, 1996.
- 23) Arnberg N, Mei Y, Wadell G : Fiber genes of adenoviruses with tropism for the eye and the genital tract. *Virology* 227 : 239—244, 1997.
- 24) 薄井紀夫 : アデノウイルス結膜炎の院内感染とその対策. *日本の眼科* 71 : 1331—1334, 2000.