

第1章 疫 学

Epidemiology

内尾 英一

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター眼科

要 約

アデノウイルス結膜炎は、我が国では例年8月10日頃に発症頻度のピークがくる特徴的なパターンを示す。アデノウイルスの特定の血清型に集中する傾向はなく、各血清型の頻度が3~5年の周期で増減する傾向がみられる。エンテロウイルス結膜炎の流行は、近年、散発的なものがほとんどであるが、過去の沖縄の大流行では9月上旬から流行が始まり、10月中旬頃にピークを迎えるというパターンを呈していた。単純ヘルペスウイルス1型による結膜炎は、感染症サーベイランスにおいていわゆる臨床的な流行性角結膜炎(clinical EKC)の約5%

を占めている。疫学的には、アデノウイルス結膜炎類似の7~8月に最も多い季節分布を示していた。クラミジア結膜炎では、原因不明の急性結膜炎で渡航歴のある症例において、輸入感染の可能性に対し注意が必要である。性感染症として伝播する特徴がある。クラミジア結膜炎の季節変動は二峰性分布を示している。(日眼会誌107:2-7, 2002)

キーワード：サーベイランス, アデノウイルス, 血清型, エンテロウイルス, クラミジア

I はじめに

我が国では1981年以来、厚生労働省によって結核・感染症サーベイランス事業が全国的に継続的に行われている。ウイルス性結膜炎では、流行性角結膜炎(epidemic keratoconjunctivitis, EKC), 急性出血性結膜炎(acute hemorrhagic conjunctivitis, AHC)および咽頭結膜熱(pharyngoconjunctival fever, PCF)の3疾患が対象となっている¹⁾。

現在、全国で610の観測定点から感染情報が報告されている(表1)。患者数の報告を業務とする「患者定点」の選定は地域的または人口などの面で偏りのないように都道府県および政令指定都市が選定している。眼科定点については小児科、内科定点のおおむね10%とすることと定められている。また、病原体の分離検査情報を収集する「検査定点」は「患者定点」のおおむね30%で選定されている。サーベイランス情報は現在インターネットで閲覧できるが、感染症情報センターのアドレスは、<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>である。

我が国の感染症サーベイランスは、アメリカ合衆国や英国の感染症サーベイランスを参考に組織されたものである。しかし両国では、ウイルス性結膜炎の頻度が我が国に比して低いことから、眼科領域でサーベイランス情報から疫学的、ウイルス学的な解析やその報告は十分行われてはいない。その意味で、我が国におけるウイルス性結膜炎のサーベイランスの蓄積は、世界的にもほぼ唯一の信頼性が高く、かつ長期的な疫学データといえる。

ただ、眼科定点を対象としたアンケート調査では臨床所見のみによって診断する定点が62%を占めており、迅速診断キット(アデノクロン®など)も16.6%の定点での使用に留まっている。これからは確実な迅速病因診断法に基づく感染症サーベイランス事業の拡充が望まれている。以下、ウイルス性結膜炎の疫学について、季節変動および年齢分布を中心に述べる。

II アデノウイルス結膜炎

EKCはすでに19世紀末にはその存在が知られ、1938年にSchneiderによってEKCの命名がなされている。我が国では1959年の日本眼科学会総会におけるシンポジウムにおいてEKCを流行性角結膜炎とすることになった²⁾。典型的なEKCは急性濾胞性結膜炎、角膜上皮下混濁、耳前リンパ節症が揃った時の臨床診断名とされ、アデノウイルス(Ad)8型によるEKCに限られるとされてきたが、しかしD群の他の結膜炎起炎性ウイルスであるAd19型やAd37型によるEKCの出現も報告されてきた。

一方、PCFはAd3型によるものとされていたが、3つの症状が揃った完全型は稀で、むしろ不全型が多かった。Ad3型感染症は夏風邪としてほとんどの成人が感染し抗体を保有していたが、最近では保有していない成人が増えている。そのため、通常のPCFよりも強い、EKC様の結膜炎所見を呈することがある。

以上のようなアデノウイルスに関する臨床的、ウイルス学的進展から、臨床的にEKCとPCFを区別するこ

表 1 都道府県別感染症サーベイランス
眼科定点数(2001 年 11 月現在).

都道府県名	眼科 定点数	都道府県名	眼科 定点数
北海道	29	滋賀県	7
青森県	11	京都府	18
岩手県	12	大阪府	52
宮城県	11	兵庫県	35
秋田県	7	奈良県	9
山形県	8	和歌山県	4
福島県	12	鳥取県	3
茨城県	16	島根県	3
栃木県	12	岡山県	12
群馬県	14	広島県	20
埼玉県	26	山口県	9
千葉県	35	徳島県	4
東京都	14	香川県	3
神奈川県	42	愛媛県	7
新潟県	9	高知県	3
富山県	7	福岡県	9
石川県	7	佐賀県	4
福井県	3	長崎県	8
山梨県	3	熊本県	9
長野県	10	大分県	5
岐阜県	11	宮崎県	4
静岡県	20	鹿児島県	6
愛知県	35	沖縄県	10
三重県	12	合 計	610

とよりも、これらをアデノウイルス結膜炎として包括的に理解する方向に進んできている。疾患としての EKC は、我が国での全国データは 1 月から数えた第 33 週、すなわち 8 月 10 日頃に発症頻度のピークがくる特徴的なパターンを示すことが知られている(図 1)⁹⁾。アデノウイルス結膜炎の季節変動には、後述するように血清型による相違が背景にあると考えられるが、感染症サーベイランスでは、1994 年は Ad 3 型、1995 年は Ad 8 型が多数を占めた年であった。このような例外的な年を除くと、アデノウイルス結膜炎は夏季に最も多く発症しており、外国でも同様の報告⁴⁾⁹⁾があるが、その理由として日照時間とアデノウイルス分離率に強い相関があるという指摘⁶⁾があるが、天候は EKC の発症と無関係であるとする意見もある⁷⁾。我が国で 8 月上旬に発症者数が最大になるという現象は、気温の上昇と強く関連していることは十分推測される。EKC あるいは PCF がプール熱と俗称されていることにみられるように、夏風邪としてアデノウイルス結膜炎が流行する際に、回復後の小児

患者の下部消化管からウイルスが排出されることが、プールでアデノウイルス結膜炎に感染する主な原因と考えられており、夏季に多いことの理由の一つといえる。

インフルエンザの流行開始には絶対湿度が強く関連しているという指摘が近年されているが、我が国全体でみた場合には、梅雨期からかなり離れている 8 月にピークを迎える EKC の発症頻度に、絶対湿度はあまり関係していないと考えられる。これは空気感染であるインフルエンザと、接触感染が原則である EKC の病態の相違によると思われる。

我が国では、特定の血清型に集中することはなく、年度により各血清型の頻度が 3~5 年の周期を持って増減する傾向がアデノウイルス結膜炎の疫学の大きな特徴になっている。最近では 1995~1996 年は Ad 8 型が最も多く、1997~1999 年は Ad 19 型が首位を占めており、2000 年は Ad 37 型が多かった⁸⁾。感染症サーベイランスによる 1995~1999 年の全国データを用いた血清型別の季節変動は、B 群の Ad 3 型は夏に大きなピークと冬に小さな山を持つ変則的な二峰性パターンを示し、D 群では Ad 8 型は 8 月頃にピークがある典型的なパターンであるが、Ad 19 型は 10 月付近にピークがあり、異なる特徴がみられる³⁾(図 2)。ただし、この結果には小児科領域で PCF から分離されたものも含まれている。結膜炎由来のアデノウイルスのみの血清型による季節分布が Saitoh-Inagawa ら⁹⁾によって 10 年間の札幌市でのサーベイランスから解析されているが、ほとんどの血清型が 8 月に最も多く、Ad 19 型だけは 11~1 月にかけて多く、この報告でも他の血清型と異なる季節分布を示していた。Ad 19 型が他の血清型、特に D 群に属する Ad 8 型や Ad 37 型と異なる季節分布を示す理由は、明らかにはなっていない。臨床的には D 群に共通の特徴を示し、血清型による際立った相違はないと考えられている。

年齢分布についても、Ad 19 型と Ad 8 および 37 型には特に明らかな相違はないことなどから、生物学的な何らかの特異的な要因によって、我が国では秋から冬に発症しやすいという季節変動を示すと推測される。ウイルスの感染病理に密接に関連するファイバ領域の解析などを通して、今後解明されることが期待される。英国の報告では、E 群に分類される Ad 4 型が 7 月にピークを有しているのが我が国と類似しているが、D 群は症例数が少なく、季節変動の傾向といえるものはみられないとされている¹⁰⁾。

ヨーロッパと我が国では、気候や日照時間などのパターンも全く異なっており、比較することには困難がある。今後、近隣諸国のウイルス学的、疫学的解析との系統的な比較が重要と考えられる。

近年、感染症サーベイランスで EKC と診断されるものの中に、急性濾胞性結膜炎を呈するクラミジアと単純

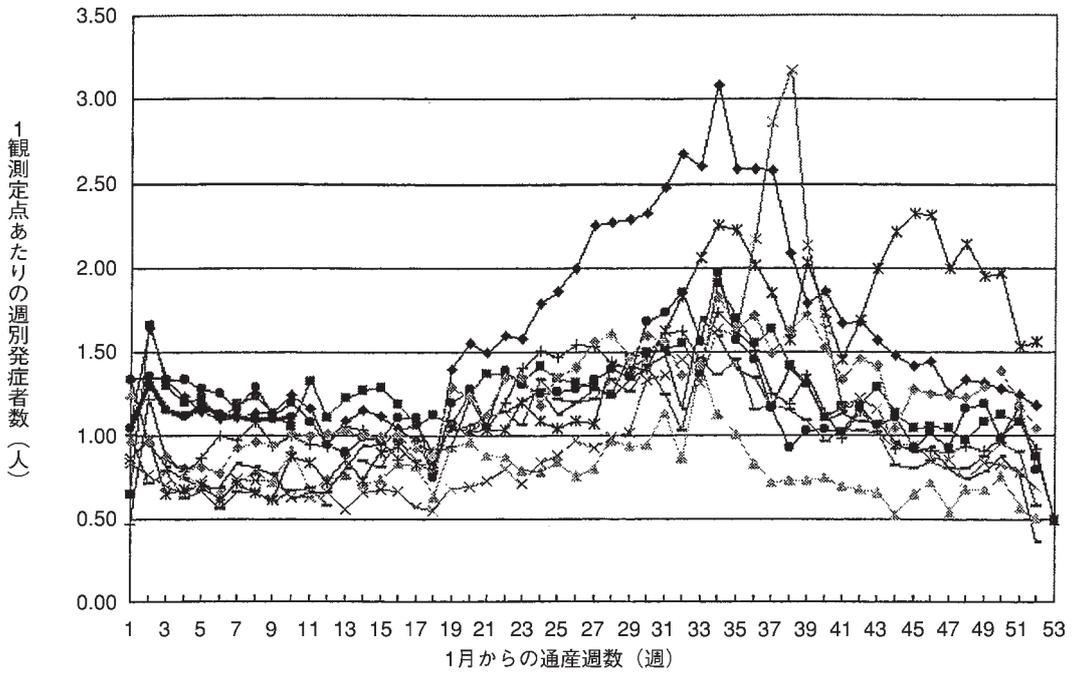


図1 EKCの発症頻度の年間分布²⁾.

1観測定点あたりの週別発症者数, 1月からの通産週数を横軸に示す. EKC: 流行性角結膜炎

◆: 91 ■: 92 ▲: 93 ×: 94 * : 95 ●: 96 + : 97 —: 98 —: 99 ◆: 00 ●: 01

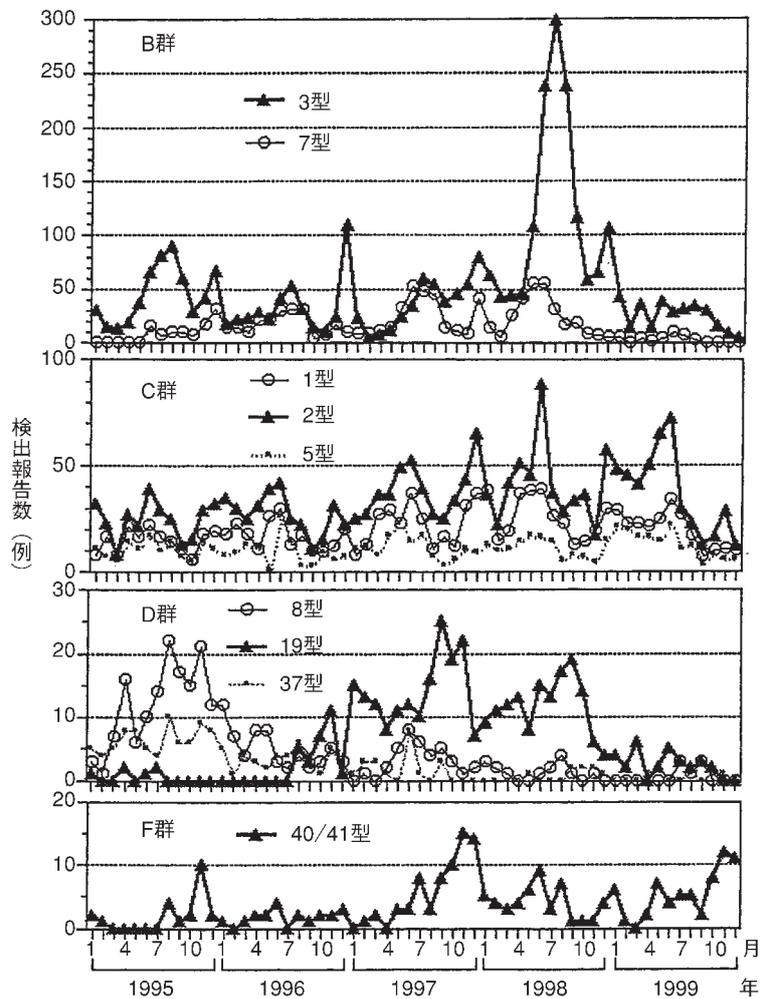


図2 感染症サーベイランスによるアデノウイルス分離株の血清型別季節変動²⁾.
1995~1999年の全国データを用いた.

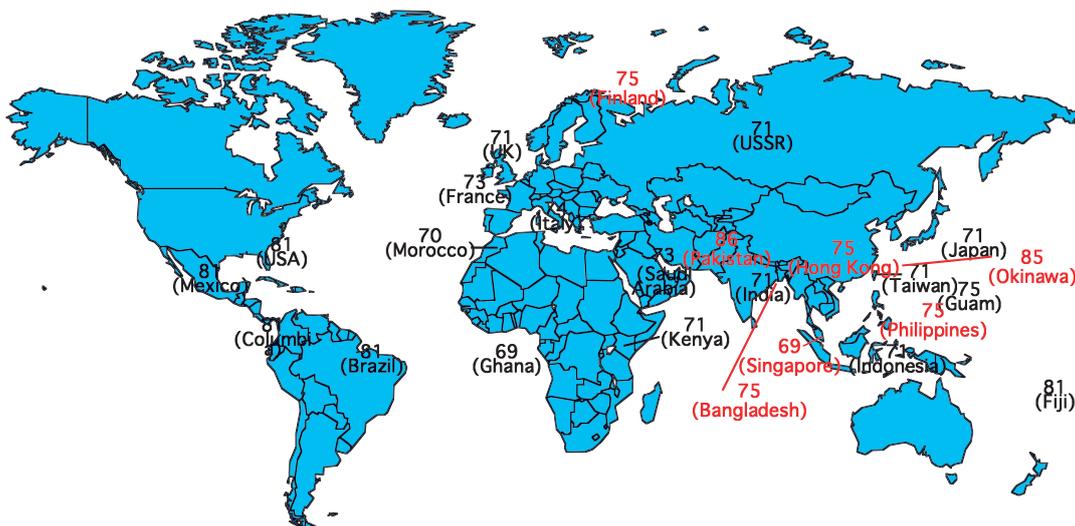


図 3 EV 70(黒字)および CA 24 v による AHC の世界各地への感染の広がり。

EV 70：エンテロウイルス 70, CA 24 v：コクサッキーウイルス A 24 変異株, AHC：急性出血性結膜炎

ヘルペスウイルス (herpes simplex virus, HSV) によるものがあることが知られてきている。前者は片眼性の 2 週間以上続く場合と急性結膜炎症状が消失して濾胞性結膜炎が慢性化している場合が多く、慢性化した尿道炎、子宮頸管炎などの病歴を有することが特徴である。また、HSV の初感染年齢の高齢化によって臨床的には EKC と区別できない急性結膜炎の中に HSV が分離されるものがある。感染症サーベイランスでは、EKC の 3.7% が HSV によるものという。HSV による場合、小児と成人ともに片眼性の急性濾胞性結膜炎が多く、時に両眼性を呈するが、病因診断に頼らざるを得ない。

III エンテロウイルス結膜炎

AHC の病原ウイルスは広く知られているように、エンテロウイルス 70 (enterovirus 70, EV 70) とコクサッキーウイルス A 24 変異株 (coxsackie 24 virus variant, CA 24 v) である。1969～1970 年の世界大流行以後、AHC の流行は 2 つのウイルスの異なるフォーカスから進展した。

EV 70 は西アフリカ・ガーナ付近をフォーカスとして出現後、ただちにアフリカ、ヨーロッパ、アジアに拡大し、我が国にも 1970 年に大流行を起こした。

一方、CA 24 v は 1970 年にシンガポールで AHC を流行させた後、15 年間東南アジアおよびインド亜大陸に局限して流行を繰り返していたが、1985 年に突如爆発的に世界に広がった。CA 24 v のフォーカスはシンガポールあるいはジャワ島付近と考えられている。両エンテロウイルスによる AHC の世界各地への伝播過程について図 3 に示す。

ウイルス出現以降、世界各地で分離されたウイルスの遺伝子 RNA の塩基配列を比較することによって、ウイ

ルスの伝播経路と進化が解析されている。1985 年 7～10 月および 1986 年 8～10 月と 2 年続いて沖縄県で AHC の大流行があり、多数の CA 24 v 株が分離された。感染症サーベイランス眼科臨床定点から報告された患者数は 1985 年は約 1 万人、1986 年には約 6,000 人であったが、流行後の住民の血清抗体価調査によれば、実際の患者数はこれらのほぼ 10 倍と考えられ、約 15 万人 (人口比約 12%) が罹患したと推測された。しかし、その後日本本土では CA 24 v による大規模な結膜炎の流行はみられず、和歌山県、徳島県、神奈川県および千葉県などで散発的な報告がある。これらの患者は沖縄への旅行者や台湾からの帰国者を端緒としており、CA 24 v が我が国に土着したとはいいがたい。1994 年 9 月～1995 年 2 月に沖縄県で再び大規模な AHC の流行がみられた。約 7,000 例が感染症サーベイランス定点から報告され、患者の 62% が 11～15 歳であった。細胞培養によるウイルス分離は成功しなかったが、EV 70 VP1 領域に対する特異的プライマーを用いた reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法により、後述するように多くの症例から EV 70 RNA が検出された¹¹⁾。過去 10 年の AHC の臨床報告によると、前述の大流行以外には散発例がみられるのみで、明確な季節変動はみられない (図 4)¹²⁾。

以上のように、AHC はその流行が散発的なものがほとんどであるが、過去 2 回の沖縄の大流行では CA 24 v による 1985～1986 年、EV 70 による 1994 年のいずれも、9 月上旬から流行が始まり、10 月中旬頃にピークを迎えるというパターンを呈していた¹²⁾¹³⁾。この流行を起こしたウイルスがどこから侵入したか、あるいは我が国に土着したものかは不明だが、ほぼ同時期に韓国でも AHC の流行があり、秋田県では同地から帰国した高校

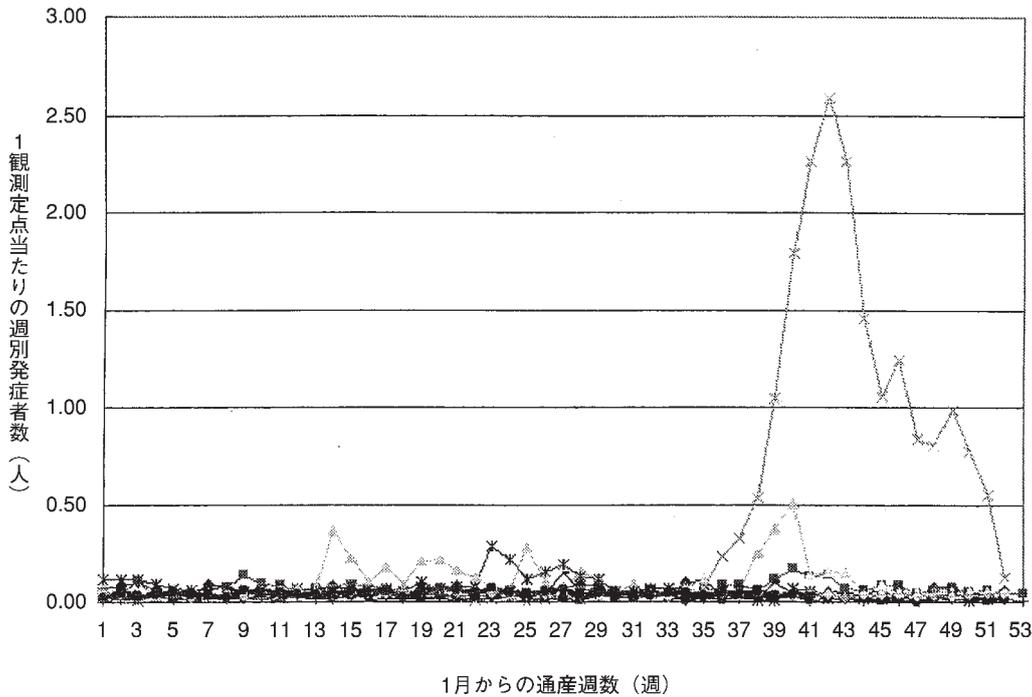


図 4 AHC の発症頻度の年間分布¹³⁾.

1 観測定点当たりの週別発症者数, 1 月からの通算週数を横軸に示す. AHC: 急性出血性結膜炎

◆: 91 ■: 92 ◊: 93 ×: 94 * : 95 ●: 96 †: 97 —: 98 —: 99 ◊: 00 —: 01

生を中心に多数の EV 70 と考えられるウイルスが RT-PCR 法で検出されていることなどから, 海外からのウイルスの侵入も原因の一つと考えられる.

年齢分布も中学生に集中している特徴があったが, これは学校が大きな感染場所であったことと符合しており, 生徒同士で接種し合うことが明らかになっており, 疫学的に同様の流行が繰り返されることもあり得る.

外国での AHC の疫学では, シンガポール, サモア, フィリピン, カリブ海諸国など熱帯地域の報告がほとんどであり, 季節変動に明らかな特徴や共通点は見出すことはできない.

IV 単純ヘルペスウイルス結膜炎

HSV-1 型による結膜炎は, 我が国の感染症サーベイランスでは, 臨床的な EKC の約 5% を占めることが知られていたが, その臨床像は明らかになっていなかった. 最近その疫学的特徴が報告されたが, アデノウイルスと同様に 7~8 月に最も多い季節分布を示していた¹⁴⁾. 臨床的には, 角結膜所見とともに上気道感染症状などの全身症状が多いことなど, B 群のアデノウイルスによる結膜炎と共通点が多い. 角膜炎の季節分布とは異なる傾向をみせることから, HSV-1 型の中で角膜炎を生じる株と結膜炎を生じる株の間には生物学的な差異があり, それはウイルス構造蛋白の差異に基づく可能性が示唆されている.

HSV-2 型による結膜炎は非常に報告¹⁵⁾が少ないが, 臨床的には HSV-1 型結膜炎とほぼ同様と考えられてい

る. HSV-2 型の血清疫学の報告も少なく, 我が国での正確な人口レベルでの陽性率は明らかではない. ただし, 性感染症の中で HSV-2 型によるものが我が国では女性の 34.5% であり, これらの症例での HSV-2 型抗体陽性率が 7% と低く, アメリカの同様の抗体陽性率 27.8% に比較して極めて低く¹⁶⁾, 一般的には HSV-2 型感染例自体が我が国では少ないと推測される.

V クラミジア結膜炎

Chlamydia trachomatis は A~L 3 の 15 血清型に分けられる. 結膜炎を起こす A~K のうち, A~C はトラコーマ流行地域から, D~K は非流行地域の封入体結膜炎などから分離される. 中近東地域を中心に未だにトラコーマが流行している地域がある. 輸入感染の可能性は高くはないが, 原因不明の急性結膜炎で渡航歴のある症例では注意が必要である. 最近, 慢性濾胞性結膜炎の中に *C. psittaci* や *C. pneumoniae* が検出される症例が報告されている. DNA シークエンスからペット由来と考えられ, クラミジア結膜炎には人畜共通感染症としての側面も生じてきている. *C. trachomatis* による結膜炎の季節変動の報告は極めて少ないが, Saitoh-Inagawa ら⁹⁾ は 3 月と 6~8 月に 2 つのピークがある二峰性分布を示していると報告している. クラミジア結膜炎は Ad などのウイルス性結膜炎に対し, 性感染症として伝播する特徴があり, 年齢分布も性的活動年齢に集中してみられる. 季節変動が二峰性分布を示すことの原因は明らかではなく, 今後の研究が待たれるところである.

文 献

- 1) 内尾英一, 日隈陸太郎, 青木功喜, 大野重昭: わが国における眼感染症サーベイランスの現状. 臨眼 51: 1505—1508, 1997.
- 2) 三井幸彦, 杉浦清治, 大石省三: 流行性角結膜炎 (EKC) を中心としたウイルス性眼疾患. 日眼会誌 63: 3355—3423, 1959.
- 3) 感染症情報センター: アデノウイルス. 病原微生物検出情報 21: 24—28, 2000.
- 4) Warren D, Nelson KE, Farrar JA, Hurwitz E, Hierholzer J, Ford E, et al: A large outbreak of epidemic keratoconjunctivitis: Problems in controlling nosocomial spread. J Infect Dis 160: 938—943, 1989.
- 5) Jernigan JA, Lowry BS, Hayden FG, Kyger SA, Conway BP, Groschel DH, et al: Adenovirus type 8 epidemic keratoconjunctivitis in an eye clinic: Risk factors and control. J Infect Dis 167: 1307—1313, 1993.
- 6) Yirrell DL, Darville JM, Armstrong AG, Irish MJ: A correlation between the weather and the incidence of ocular adenovirus infections. Arch Virol 91: 367—373, 1986.
- 7) Paparello SF, Rickman LS, Mesbahi HN, Ward JB, Siojo LG, Hayes CG: Epidemic keratoconjunctivitis at a US military base: Republic of the Philippines. Mil Med 156: 256—259, 1991.
- 8) 内尾英一: アデノウイルス結膜炎の動向—最近の臨床像と診断法の進歩—. 日本の眼科 71: 1327—1330, 2000.
- 9) Saitoh-Inagawa W, Aoki K, Uchio E, Itoh N, Ohno S: Ten years surveillance of viral conjunctivitis during 1985–94 in Sapporo, Japan. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 237: 35—38, 1999.
- 10) Cooper RJ, Hallett R, Tullo AB, Klapper PE: The epidemiology of adenovirus infections in Greater Manchester, UK 1982–96. Epidemiol Infect 125: 333—345, 2000.
- 11) Uchio E, Yamazaki K, Aoki K, Ohno S: Detection of enterovirus 70 in conjunctival swabs by polymerase chain reaction. Am J Ophthalmol 122: 273—275, 1996.
- 12) 感染症情報センター: エンテロウイルス. 病原微生物検出情報 21: 212—213, 2000.
- 13) Uchio E, Yamazaki K, Ishikawa H, Matsunaga I, Asato Y, Aoki K, et al: An epidemic of acute haemorrhagic conjunctivitis caused by enterovirus 70 in Okinawa, Japan, in 1994. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 238: 568—572, 1999.
- 14) Uchio E, Takeuchi S, Itoh N, Matsuura N, Ohno S, Aoki K: Clinical and epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to that caused by herpes simplex virus type 1. Br J Ophthalmol 84: 968—972, 2000.
- 15) 松浦範子, 青木功喜, 内尾英一, 竹内 聡, 伊藤典彦, 大野重昭: 単純ヘルペスウイルス 2 型結膜炎の 3 症例. あたらしい眼科 16: 375—377, 1999.
- 16) Kawana T, Kawagoe K, Takizawa K, Chen JT, Kawaguchi T, Sakamoto S: Clinical and virologic studies on female genital herpes. Obstet Gynecol 60: 456—461, 1982.