

## ●症 例

## 当院で経験した単一施設内でのアデノウイルスの集団感染による肺炎の事例

若林 義賢<sup>a</sup> 久朗津尚美<sup>b</sup> 丸茂 一義<sup>c</sup>

要旨：2008年4～7月の間に単一寮内の生活者および施設職員が多数発熱し、15人が肺炎と診断された。アデノウイルス迅速検査、アデノウイルスペア血清抗体価は複数名で陽性となった。1症例に対して経気管支肺生検を行ったところアデノウイルス肺炎に合致する病理像を認め、肺組織PCR検査でアデノウイルス11型が検出された。アデノウイルス11型は通常出血性膀胱炎を起こすが、これによる肺炎集団感染の報告は、我が国ではなされていない。若年者集団において、予防のためのワクチン接種を検討していく必要がある。

キーワード：集団感染、アデノウイルス肺炎、smudge細胞

Group infection, Adenovirus pneumonia, Smudge cell

## 緒 言

アデノウイルスは乳幼児の感染症の原因ウイルスの一つとして知られる。また、軍隊などの閉鎖集団内において、抗体をもたない若年層で集団感染を起こす報告を認める<sup>1)</sup>。今回我々は、同一施設内で生活していた若年者でのアデノウイルスによる肺炎の集団感染を経験した。我が国ではアデノウイルス肺炎の集団感染はまれであるため我々はここに報告するとともに、文献的考察を交え、アデノウイルス肺炎の集団感染の危険性や対策について検討することとした。

## 症 例

アデノウイルスによる肺炎の集団発生事例は、2008年4月から7月にかけての約3ヶ月間に発生した。アデノウイルス感染の診断方法は、①咽頭ぬぐい液による抗原検査陽性（イムノカード<sup>®</sup> ST アデノウイルスII：株式会社TFB）、②2週間以上の間隔をあけたアデノウイルス抗体価の4倍以上の上昇（NT法）、③肺組織PCR検査、④肺病理像での診断、とした。アデノウイルス肺炎はアデノウイルス感染を満ちし、かつ画像診断で浸潤

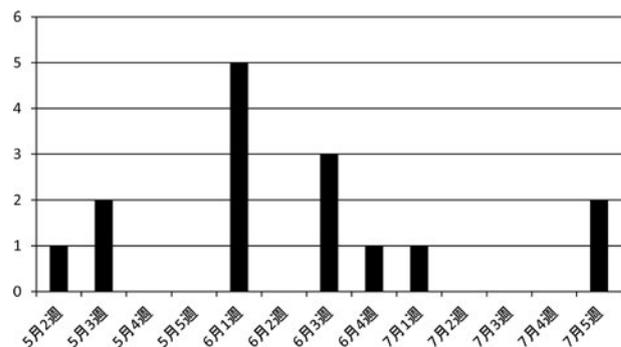


図1 2008年4月から7月にかけての肺炎患者発生数。

影を認められたものとした。患者集団は、約2,000人が入居する同一の入寮施設で生活していた。そのうちで来院した者は18歳から34歳までの男女72人と、施設に勤務する22歳、41歳男性2人であった。そのうち肺炎症例15例であった。いずれも特筆すべき既往歴がなく、常用薬も認めなかった。期間内の患者発生数を図1にまとめた。ピークは6月第1週であった。

肺炎症例の初診時の症状、各種検査結果を表1にまとめた。全例で39℃を超える発熱を認め、アデノウイルス感染に特徴的な咽頭痛、咳嗽、下痢などを高率に認めた。その一方で、結膜炎や血尿を認めた患者はいなかった。14人は入院治療を行い、ICUへの入室が必要な重症症例は認めず、肺炎症例のCURB-65はすべての症例で0点であった。白血球の上昇は軽度な症例が多かった。アデノウイルスペア血清の上昇を認められた者は7人中4人おり、全例でAd11の上昇を認めた。喀痰培養は12人で行われ、1人から肺炎球菌が検出されたが、その症

連絡先：若林 義賢

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

<sup>a</sup> 東京大学医学部感染症内科

<sup>b</sup> 練馬光が丘病院呼吸器内科

<sup>c</sup> 東京警察病院呼吸器科

(E-mail: wakabayashi-tky@umin.ac.jp)

(Received 30 Dec 2013/Accepted 3 Apr 2014)

表 1 肺炎患者の初診時の症状, 各種検査結果

	Cases (n = 15)
Age	23.53 ± 3.739
Male gender	15 (100%)
Body temperature (°C)	40.2 ± 0.7°C
Presenting symptom	
Cough	12 (80%)
Sore throat	9 (60%)
Sputum	7 (46.7%)
Diarrhea	10 (66.7%)
Bloody urine	0 (0%)
Eye symptom	0 (0%)
Hematology	
WBC	5,407 ± 1,859/μl
Plt	13.5 ± 4.5 × 10 <sup>4</sup> /μl
Biochemistry	
AST	26.8 ± 7.0 IU/L
ALT	20.7 ± 8.5 IU/L
LDH	293 ± 157 IU/L
CRP	8.54 ± 5.87 mg/dl
Adenovirus rapid test positive	2/9 (22%)
Adenovirus antibody titer positive	4/7 (57%)

例ではペア血清でアデノウイルス 11 型 (Ad11) 抗体価の上昇を認め合併感染が疑われた。血液培養は 11 人, 尿中抗原検査は 9 人, マイコプラズマ血清抗体価測定は 14 人に行われたが有意な所見は全例で認めなかった。胸部 X 線, CT による画像検査では, 多くのケースでウイルス肺炎に特徴的な周囲にすりガラス影を伴った濃い浸潤影を認めた (図 2, 3)。また, 一部ですりガラス陰影内に線状影を認める crazy-paving pattern を示す症例もあった。両側浸潤影は 2 例, 片側 13 例, 1 葉に局限した浸潤影が 12 例, 多葉にわたるものが 3 例であった。いずれの症例も胸水は認めなかった。

1 人の患者について, 肺浸潤影に対する経気管支肺生検を行い, 肺組織 PCR 検査で Ad11 が陽性であった。肺病理像は, 壊死性気管支炎の所見を認め, 炎症細胞も膨化変性しており, アデノウイルス肺炎に特徴的な smudge 細胞と呼ばれる塩基好性の核内封入体が散見された (図 4)。この患者の咽頭ぬぐい液抗原検査は陰性であり, ペア血清抗体価の上昇も認めなかった。

肺炎の治療として抗菌薬はシプロフロキサシン (ciprofloxacin : CPF) 10 例, ミノサイクリン (minocycline : MINO) 4 例, セフトリアキソン (ceftriaxone : CTRX) 4 例, レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) 3 例, アジスロマイシン (azithromycin : AZM) 1 例に投与された。時間が経過するにつれ上記の検査結果からアデノウイルスの集団感染が疑われた。集団発生時期の後半に入院した 4 症例は, ウイルス性肺炎として抗菌薬投与



図 2 経気管支肺生検症例の入院時胸部 X 線写真。

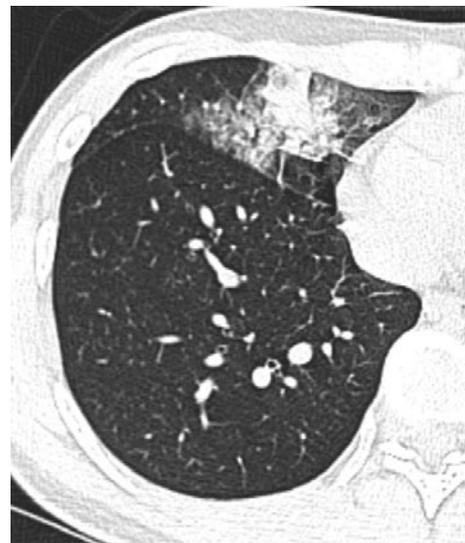


図 3 同症例の入院日胸部 CT 写真。周囲にすりガラス陰影を伴った浸潤影を区域性に認める。

を行わず, 対症療法のみ行った。全症例で後遺症なく完治した。

## 考 察

アデノウイルスは咽頭炎, 扁桃炎, 肺炎などの上下気道感染症や流行性角結膜炎, 胃腸炎や膀胱炎などの消化器感染症, 出血性膀胱炎などの泌尿器感染症など, さまざまな臓器に感染症を引き起こす。多くの場合, アデノウイルスの初感染は生後数年で起こり, その後いくつかのセロタイプのアデノウイルスに感染する<sup>2)</sup>。患者の年齢とアデノウイルスのセロタイプには関係があり, Ad1, 2, 5, 6 は小児の咽頭, 扁桃から分離されることが多い<sup>3)</sup>。一方, 若年者の肺炎を引き起こすアデノウイルスのセロタイプとして Ad3, 4, 7, 21 が知られている<sup>2)</sup>。近年で

はアメリカで Ad14 変異株での集団感染が報告されており、死亡例も認められた<sup>4)</sup>。

今回の事例では発症当初はアデノウイルス感染症の検査を行わなかったため、アデノウイルス感染を確定できた症例が少ない。しかし施行されたぬぐい液による抗原検査、ペア血清抗体価測定や肺組織 PCR の結果、Ad11 が検出されたことなどから、Ad11 によるアデノウイルス集団感染が疑われた。肺組織 PCR 測定でアデノウイルスが陽性となった症例は、抗原検査、ペア血清抗体価ともに陰性であった。アデノウイルスの抗原検査やペア血清による抗体価測定は簡便である一方で、測定のタイミングなどで偽陰性になる場合も考えられるため注意が必要である。Ad11 は一般的には出血性膀胱炎を起こすことで知られているが<sup>5)</sup>、Ad11 によるスペイン軍新兵の呼吸器集団感染の報告も存在する<sup>6)</sup>。本症例もまた Ad11 による肺炎集団発生例であり、これまではまれとされてきたが、肺炎を含めた呼吸器の集団感染をきたしうるタイプのウイルスと考える必要があるかもしれない。

Brandt らは、小児病院におけるアデノウイルス呼吸器感染数は、外来では 4 月、入院では 7 月に多く、特に肺炎では 6~7 月に患者数の増加がみられたと報告している<sup>7)</sup>。今回の事例では、4 月末から 7 月まで患者が来院しており、Brandt の報告の同様の時期であった。感染を起こしやすい春先から初夏にかけて、抗体をもたない若年者が集団生活を開始したため、感染が広まったと考えられる。今後は春先の同施設内での若年者呼吸器感染の集団発生を認めた場合、アデノウイルスも起因菌の一つに考える必要があるだろう。

感染の経路は直接、飛沫感染のほか、糞便中からも検出される。自然環境のなかで数週間の単位で生き残る点、無症状でも糞便から長期にわたり排泄される点などの特徴があり、寮や病院などでの感染制御が困難となる場合が多い<sup>8)</sup>。アデノウイルスによる肺炎の集団発生の多くは軍隊や施設など、若年者が濃密に接触する場所での報告がほとんどである。今回の集団感染も単一の入寮施設で起き、部屋もドミトリーであった。長時間にわたり濃密な接触があり、隔離が困難であった点も感染が拡大した原因と考えられた。

免疫正常者におけるアデノウイルス肺炎の予後は良好で、一般的に対症療法が行われる。しかし、重症患者や免疫不全患者においてはリバビリン (ribavirin) やビダラビン (vidarabine) を投与し改善を認めた報告もある<sup>9)10)</sup>。今回、状態の安定している肺炎症例の 4 例は抗菌薬を投与せず対症療法のみとしたが、4 例とも自然軽快し、胸部 X 線では浸潤影の消失を認めた。免疫正常者でのアデノウイルス肺炎の予後は良好である。その一方で小児や基礎疾患をもつ患者では死亡例の報告も多く、免疫正

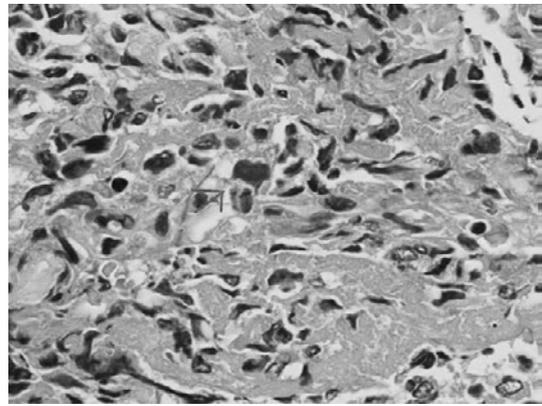


図 4 肺病理像 hematoxylin-eosin 染色。Smudge 細胞と呼ばれる塩基好性の核内封入体を認める。

常者でも死亡例の報告もいくつかあり、本症例のように少なくとも入院や外来での十分な経過観察が必要と考えられる<sup>11)</sup>。

アメリカではアデノウイルス感染予防のため Ad4, 7 に対する経口生ワクチンが認可されており、現在 17~50 歳の新兵もしくはリスクの高い軍人を対象に投与されている。1971 年からワクチン投与が開始されたが、生産中止になり 1999~2010 年の間は新兵へのワクチンが投与されていない時期があった。その結果、1967 年から 1998 年までの死亡例が 5 例であったのに対し、1999~2010 年の死亡例が 8 例と急増し、ワクチンの有用性が示されている<sup>12)</sup>。Ad14 の集団感染例では、Ad7 の抗体をもつ患者はもたない場合に比べ軽症であったという報告がある<sup>13)</sup>。異なる血清型の抗体も免疫応答に関わっていた可能性が示唆されるが、理由の一つに Ad14 は Ad7 や本症例の Ad11 と遺伝的に近い B 群に属していたからという可能性が考えられた<sup>13)</sup>。Ad7 の抗体を保持していた場合、本症例の Ad11 が引き起こす症状も軽症にすることができたかもしれない。本件ではいずれも軽症であり問題なく回復したが、海外の報告では重症例や死亡例もあるため、リスクが高い集団に関しては日本でも予防投与を今後考慮していく必要がある<sup>12)</sup>。

謝辞：論文作成にあたり、帝京大学感染症内科 吉野友祐先生、東京警察病院病理部 横山宗伯先生、東京警察検査科にご指導いただきました。ここに感謝の意を表します。本論文は東京警察病院臨床研究審査委員会の承認を受けて作成した。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Lynch JP, et al. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 494-511.
- 2) Rosman FC, et al. Acute and chronic human adenovirus pneumonia: cellular and extracellular matrix components. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16: 521-41.
- 3) Rowe WP, et al. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 84: 570-3.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of adenovirus 14 respiratory illness—Prince of Wales Island, Alaska, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 6-10.
- 5) Mufson MA, et al. A review of adenoviruses in the etiology of acute hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1976; 115: 191-4.
- 6) Hierholzer JC, et al. Occurrence of respiratory illness due to an atypical strain of adenovirus type 11 during a large outbreak in Spanish military recruits. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 434-42.
- 7) Brandt CD, et al. Infections in 18,000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. II. Variation in adenovirus infections by year and season. *Am J Epidemiol* 1972; 95: 218-27.
- 8) Fox JP, et al. The virus watch program: a continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VI. Observations of adenovirus infections: virus excretion patterns, antibody response, efficiency of surveillance, patterns of infections, and relation to illness. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 25-50.
- 9) Aebi C, et al. Intravenous ribavirin therapy in a neonate with disseminated adenovirus infection undergoing extracorporeal membrane oxygenation: pharmacokinetics and clearance by hemofiltration. *J Pediatr* 1997; 130: 612-5.
- 10) Kitabayashi A, et al. Successful vidarabine therapy for adenovirus type 11-associated acute hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 853-4.
- 11) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Two fatal cases of adenovirus-related illness in previously healthy young adults—Illinois, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 553-5.
- 12) Potter RN, et al. Adenovirus-associated deaths in US military during postvaccination period, 1999-2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 507-9.
- 13) Binn LN, et al. Emergence of adenovirus type 14 in US military recruits—a new challenge. *J Infect Dis* 2007; 196: 1436-7.

## Abstract

## An outbreak of pneumonia resulting from adenovirus type 11 at the same dormitory

Yoshitaka Wakabayashi<sup>a</sup>, Naomi Kurouzu<sup>b</sup> and Kazuyoshi Marumo<sup>c</sup><sup>a</sup>Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, University of Tokyo Hospital<sup>b</sup>Nerima Hikarigaoka Hospital<sup>c</sup>Tokyo Metropolitan Police Hospital

In Tokyo, from April to July 2009, seventy-four young people who live in the same dormitory presented at one municipal hospital with similar symptoms. Of these, 15 were diagnosed with pneumonia, and sputum and blood samples were collected for culture. Adenovirus rapid antigen tests and adenovirus blood antibody tests were also carried out. One patient underwent a transbronchial lung biopsy. The demographic data and clinical features and the courses of all 15 pneumonia cases were also reviewed. The average patient's age was  $25.5 \pm 3.74$  (standard deviation). *Streptococcus pneumoniae* was detected by sputum culture in one sample, but nothing was detected in any other blood samples. Adenovirus rapid antigen tests were positive in 2 of 9 cases (22.2%). Blood levels of adenovirus type 11 antibody titer were elevated in 4 of 7 cases (57.1%). Histopathology showed smudge cell formation, and the test of adenovirus type 11 polymerase chain reactions was positive for lung tissue biopsy. All cases were resolved without specific treatments. We determined the outbreak of a pneumonia group infection by adenovirus type 11. Although pneumonia by adenovirus type 11 was thought to be very rare, an adenovirus antigen or antibody check should perhaps be carried out in cases of pneumonia group infection among young people.