

アデノウイルス性肝炎

国立感染症研究所
感染症危機管理研究センター
花岡 希

令和4年度 希少感染症診断技術研修会
令和5年2月15日(水曜日)
<ウイルス> 15:10~15:30

アデノウイルス性肝炎とは？

→検査の対応は？

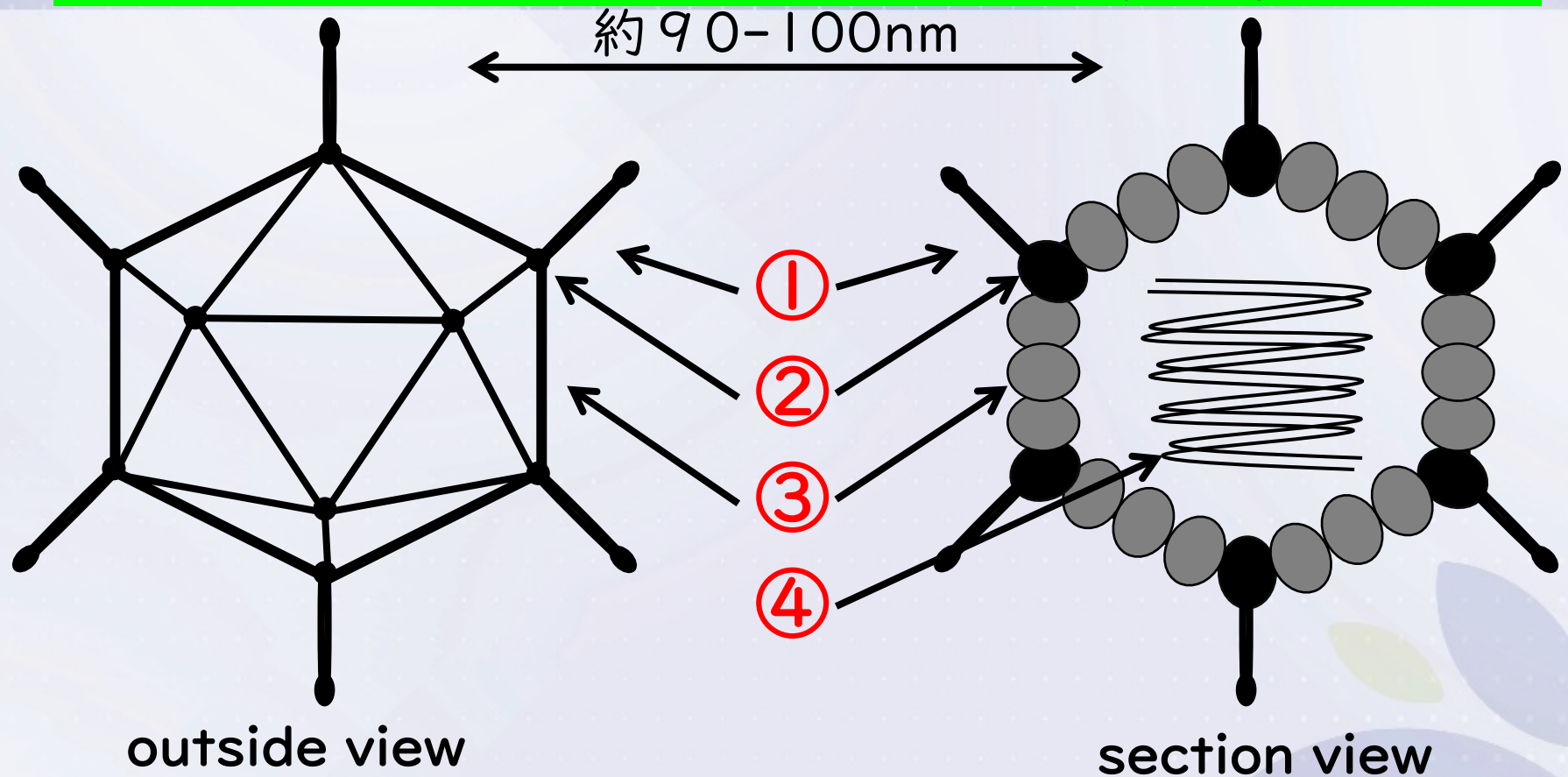
<目的>

希少感染症の診断技術の標準化を目的として、国立感染症研究所が地方衛生研究所の協力を得て研究開発した検査法について、これを地方衛生研究所へ普及させるとともに、担当者にその検査手技を習得させることを目的とする。

- アデノウイルスの概説
- アデノウイルスと肝炎
- 2022年～ 原因不明小児急性肝炎
- 検査法に関して

アデノウイルス性肝炎は希少（稀な）疾患であるが、関連するアデノウイルスはこれまで知られているアデノウイルス

Human mastadenovirus (Ad)の構造



- (1) 正20面体構造で、各頂点12か所に①Fiberを有する。(スパイク)
- (2) Fiberの付け根に②Penton baseが存在する。
- (3) 基本骨格は③Hexon proteinsで構成されている。
- (4) 直鎖2本鎖④DNA (35kbp) が収納されている。

Human mastadenovirus の種と型

種	主な疾患	主な型
A	感染性胃腸炎	12,31
B1	急性呼吸器感染症・ <u>結膜炎</u> ・尿道炎	3,7
B2	出血性膀胱炎・（尿道炎）	11,34,35
C	急性呼吸器感染症・ <u>結膜炎</u> ・（尿道炎）	1,2,5,6
D	流行性 <u>角結膜炎</u> ・尿道炎	8,19/64,37,53,54,56,85
E	急性呼吸器感染症・ <u>結膜炎</u> ・（尿道炎）	4
F	感染性胃腸炎	40,41
G	感染性胃腸炎	52

- ・ A-Gの7種に分類され、血清型や遺伝型として100型～が報告されている
- ・ 種によって、関連する疾患が異なり、同一種内でも主な関連疾患が異なる
- ・ 呼吸器系と消化器系では大きな違いがあるが、
- ・ 特に呼吸器系（B,C,E種）のアデノウイルスは広く全身に感染が可能である

Human mastadenovirus 流行型の地域性

TABLE 1 Comparison of prevalent adenoviruses between Japan and the United States

Species	Type ^a	Subgroup	Type of infection ^b	Detection rate (%)	
				Japan ^c	USA ^d
A	12		Gastrointestinal, respiratory, urinary	0	0.3
	31			1	0.3
B	3	1	Keratoconjunctivitis, gastrointestinal, respiratory, urinary	24	22.3
	7			0	12.9
	21	0		1.6	
	11	2		0.2	0.2
	14			ND ^e	4.1
	24	ND	0.2		
C	35			0	0.5
	36			4.7	9.6
	38			3.4	0.2
	39			3.4	ND
	40			0.1	0.2
D	41			0.1	0.1
	42			0.1	0.1
	43			0	ND
	33			0	ND
	37			2.5	0.7
	46			0	ND
	53			0.5	0.6
	54			5.1	ND
	56			1.3	0.1
	64			0.6	ND
E	4		Keratoconjunctivitis, respiratory	5.2	13.4
F	41		Gastrointestinal	2.6	0.2
G	52		Gastrointestinal	ND	ND

地域性

国 > 都道府県 > 市区町村 > (院内)

HAdVの流行型には地域性がある

治療薬

- 日本で利用できる治療薬はない
- FDAで認可されている薬もない

* 抗アデノウイルス効果を有する薬剤は存在するが、、、副作用の問題で許可されていない。

- **Cidofovir**: Vistide[Gilead]: anti-Cytomegalovirus.
- (Ribavirin: anti-hepatitis C virus)

* 特例として、一部でHIV患者や移植患者への治療：感染防除目的で使用されている。**アデノウイルス性肝炎症例に使用。** 効果≧副作用大

* 新薬含めた複数の臨床研究が実施中

一般的に、アデノウイルス感染症は重症例少なく予後が比較的良好、、、とされている(ていた)

アデノウイルスに対する消毒薬の効果

消毒剤感受性

アデノウイルスは、エンベロープを持たない DNA ウィルスで、消毒剤への抵抗性が強く、塩素消毒が有効であるとされている。アルコール類では、血清型により、効果にばらつきがみられるが、エタノールについては80%以上で2~10分間、イソプロパノールの場合、70%ではアデノウイルスに対して無効との報告もある。器具等の消毒には、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、フェノールなどの変性剤、56℃ 30分の加熱が有効とされている。

報告例 ① 各種消毒剤のアデノウイルス3型不活化効果²⁾

消毒剤	濃度	不活化時間	
		洗浄条件	汚濁条件
グルタルアルデヒド	0.5%	60分不可	60分不可
	1%	60分不可	60分不可
	2%	15分	15分
次亜塩素酸ナトリウム	0.05%	60分不可	60分不可
	0.1%	30分	30分
	0.5%	15分	15分
クロルヘキシジングルコン酸塩	0.5%	60分不可	—
ベンザルコニウム塩化物	0.2%	60分不可	—
両性界面活性剤 アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩	0.2%	60分不可	—

報告例 ② アルコール製剤のアデノウイルス3型不活化効果³⁾

消毒剤	濃度	不活化時間
エタノール	70%	10分
	80%	2分
	90%	30秒
イソプロパノール	50%	120分
	70%	120分
	90%	180分

参考資料

1) 国立感染症研究所 感染症疫学センター <http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-idsc.html>

2) 野田雅博 他：感染症学雑誌 74(8), 664-669, 2000

3) 野田伸司 他：感染症学雑誌 55(5), 355-365, 1981

4) 丸石製薬社内資料

消毒薬耐性、エタノールは高濃度のみ有効

検査時の汚染除去→高濃度：医療用 80%程度で2度拭き。

オゾン系消毒薬の利用

オゾンを
アルコール内に安定化：アルタント
オイル内に安定化：イソタント



酸化作用が強くウイルスや病原体不活化に
有効なオゾンを3年間以上安定に利用可能。



日本や世界で流行しているアデノウイルス型に対
して効果を検証した(EN14476に準じて)

アデノウイルスに対する殺ウイルス効果

D, 73, 349-353, 2021

EN14476 : 99.99% ≤ 5分

Table 1. Adenovirus reduction efficacy of ALTANT¹⁾

HAdV type	HAdV titer ²⁾ Log ₁₀ TCID ₅₀ / ml	< 3"		10"		30"		1'		3'		5'	
		Log ₁₀	%	Log ₁₀	%	Log ₁₀	%	Log ₁₀	%	Log ₁₀	%	Log ₁₀	%
1	4.67	1.20	93.75	1.8	98.44	2.71	99.80	3.61	99.98	<4.67	<99.99	<4.67	<99.99
2	4.67	1.81	98.44	1.8	98.44	2.71	99.80	3.31	99.95	<4.67	<99.99	<4.67	<99.99
3	4.06	0.90	87.50	1.2	93.75	2.11	99.22	3.61	99.98	<4.06	<99.99	<4.06	<99.99
4	4.06	2.11	99.22	2.4	99.61	2.71	99.80	<4.06	<99.99	<4.06	<99.99	<4.06	<99.99
5	4.36	1.20	93.75	1.5	96.88	1.81	98.44	3.61	99.98	<4.36	<99.99	<4.36	<99.99
6	4.67	0.90	87.50	1.8	98.44	2.71	99.80	4.21	99.99	<4.67	<99.99	<4.67	<99.99
7	4.06	1.51	96.88	2.4	99.61	3.01	99.90	<4.06	<99.99	<4.06	<99.99	<4.06	<99.99
11	4.36	2.11	99.22	2.4	99.61	2.71	99.80	3.61	99.98	<4.36	<99.99	<4.36	<99.99
37	4.67	0.90	87.50	1.2	93.75	3.61	99.98	<4.67	<99.99	<4.67	<99.99	<4.67	<99.99
53	4.67	0.30	50.00	0.3	50.00	3.01	99.90	<4.67	<99.99	<4.67	<99.99	<4.67	<99.99
54	4.06	0.60	75.00	1.2	93.75	2.71	99.80	<4.06	<99.99	<4.06	<99.99	<4.06	<99.99
56	4.97	0.90	87.50	1.2	93.75	3.31	99.95	<4.97	<99.99	<4.97	<99.99	<4.97	<99.99
64	4.67	0.30	50.00	0.6	75.00	4.21	99.99	<4.67	<99.99	<4.67	<99.99	<4.67	<99.99
85	4.67	0.90	87.50	0.9	87.50	2.41	99.61	<4.67	<99.99	<4.67	<99.99	<4.67	<99.99

¹⁾: Reaction times are indicated as follows: 3" means 3 seconds, and 1' means 1 minute.

²⁾: 1 × 10⁵ copy of HAdV was inoculated and incubated until determined titer at day 14.

Virus titer was calculated with CPE observation on day 17 because of the slow growth phenotype of HAdV54.

オイルベースも同様の活性

環境感染誌

Vol. 36 no. 6, 2021

- ・アデノウイルスに対する殺ウイルス効果を確認できた。
 - ・すべてのアデノウイルスが3分以上の反応で測定不可レベルに減少していた。
- 小児科領域では、簡便なふき取り消毒、手指消毒などでも十分抗アデノウイルス効果があることが期待でき、眼科、泌尿器領域では、器具などの消毒薬としての利用が期待できた。

ワクチンについて

- 実は、利用可能（1970年～）ですが、、、、
“接種者の完全な管理”が必要！

- Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine, Live, Oral

The screenshot shows the FDA website page for Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine, Live, Oral. The page includes the FDA logo, navigation tabs for various product categories, and a search bar. The main content area displays the product name, a list of social media sharing options (Share, Tweet, LinkedIn, Print, Email, Print), and key product details such as the NDA number (BL 125296A), proper name, trade name, manufacturer (Barr Labs, Inc.), and indication for use.

U.S. Department of Health and Human Services
FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tobacco Products

Vaccines, Blood & Biologics

Home > Vaccines, Blood & Biologics > Vaccines > Approved Products

Approved Products

Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine, Live, Oral

SHARE | TWEET | LINKEDIN | PRINT | EMAIL | PRINT

STN: BL 125296A
Proper Name: Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine, Live, Oral
Trade Name: None
Manufacture: Barr Labs, Inc.
Indication:

- Indicated for active immunization for the prevention of febrile acute respiratory disease caused by Adenovirus Type 4 and Type 7

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Safety and effectiveness have not been evaluated in persons with primary or acquired immunodeficiency states. (5.1)
- Vaccinees and individuals who come in close contact with vaccinees may be exposed to the vaccine viruses shed in the stool for up to 28 days. Proper personal hygiene can minimize this risk. (5.2)
- Vaccinees should exercise caution when in close contact with children less than 7 years of age, immunocompromised individuals and pregnant women during the 28 days following vaccination. (5.2)

ワクチンの性状



・胃酸に耐えて腸までとどき溶けるようにコーティングされたタブレット

・アデノウイルス4型、7型の生ウイルスが各々が固められている。

(Ad4は10の4.9-5.5乗TCID50、Ad7は10の5.2-5.8乗TCID50)

・2錠同時に：5分以内に水30mlで飲む。噛んではだめ！

・追加接種の必要はない。

・他のワクチンの接種前でも接種後でも接種可能。

・*妊婦、6週以内に妊娠の可能性のある人、授乳中、アレルギーのある人は接種不可

・ワクチン接種者が接種アデノウイルスに感染した例は無い。

・接種型以外にも効果あり、接種者の集団でアデノウイルスアウトブレイクない！

・28日間は便から感染可能なアデノウイルスが排出される。

・28日間は7歳以下の子供や、妊婦、免疫不全者などとの接触は注意が必要



日本では使用できない

アデノウイルスの細胞への侵入・増殖機構

一般的なアデノウイルス ≡ C種 5型、(2型)

: ウイルスベクター

Review
Hitting the Target but Missing the Point: Recent Progress towards Adenovirus-Based Precision Virotherapies

Tabitha G. Cunliffe †, Emily A. Bates † and Alan L. Parker * †

Division of Cancer and Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff CF14 4XN, UK; cunliffetg@cardiff.ac.uk (T.G.C.); bates@cardiff.ac.uk (E.A.B.)

* Correspondence: parker@cardiff.ac.uk

† Authors contributed equally to this work.

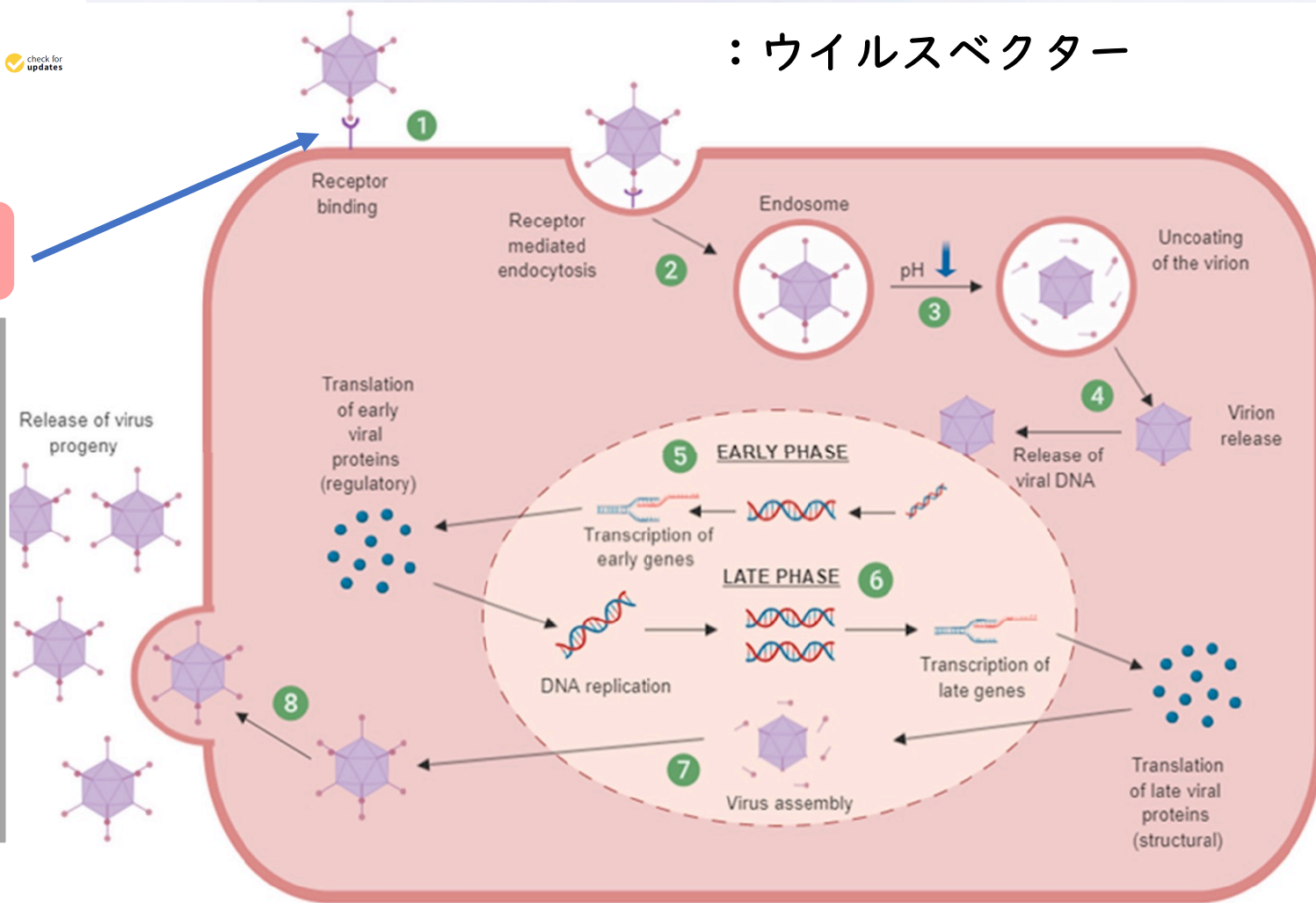
Received: 4 October 2020; Accepted: 9 November 2020; Published: 11 November 2020



主要レセプター
 CAR, CD46等

CAR:
 Coxsackie virus and adenovirus receptor

ほとんどの細胞種で
 発現している。
 ↓
 幅広い組織への
 感染能力



アデノウイルスは、宿主：ヒトの細胞内で増殖する。
 増殖したウイルスは、宿主細胞を壊して放出される。

アデノウイルス性肝炎の特徴

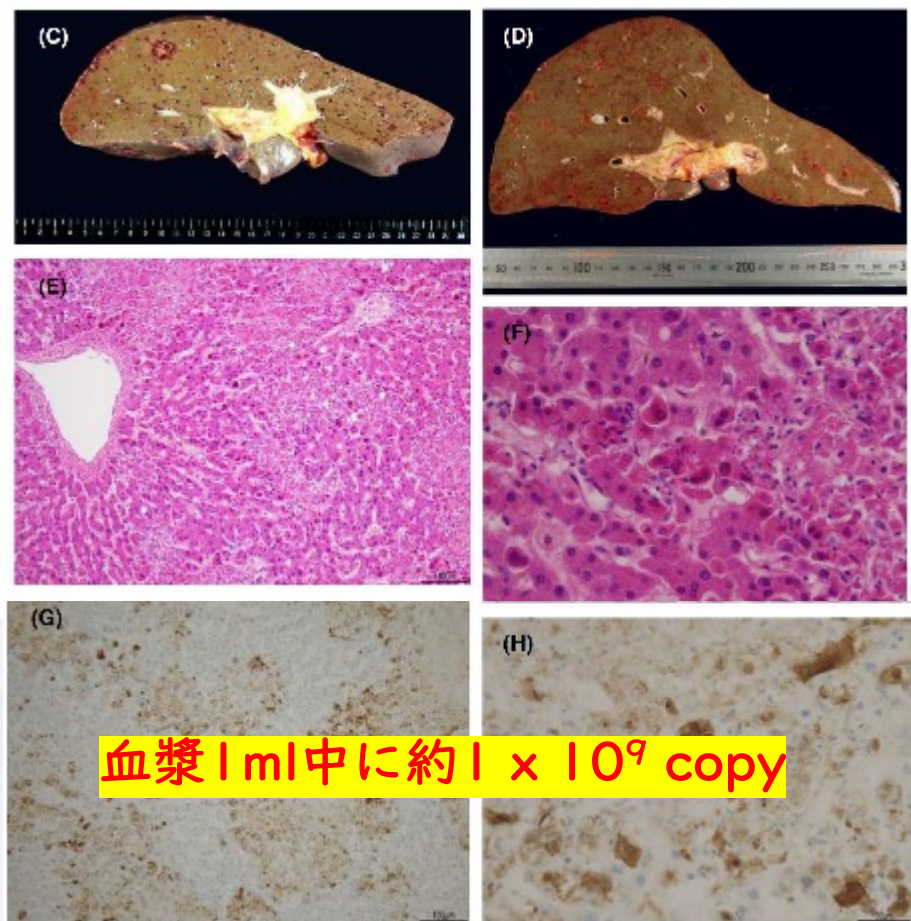
- 肝臓にアデノウイルスが感染し、増殖した結果起こる肝障害、ウイルス血症を伴う（通常ほとんど探知されない）
- 肝移植が必要、死亡例も多く重症化する場合が多い
- 免疫不全患者に限らないが、移植患者、特に(同種)造血幹細胞移植による新興再興アデノウイルスC種感染が多く報告されている。
- エビデンスは主に症例報告や行政検査例等

→肝炎ウイルス以外での主な肝炎関連ウイルスであるが、病態や発症条件（機構）は不明

- 組織中のアデノウイルスは多量（同定は比較的容易）
*鑑別にはウイルス性肝炎のスクリーニングが必須
- アデノウイルス性肝炎は希少（稀な）疾患であるが、関連するアデノウイルスはこれまで知られているアデノウイルス

Detection of adenovirus hepatitis and acute liver failure in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients

Yoshiyuki Onda^{1,2} | Junya Kanda² | Soichiro Sakamoto¹ | Mutsumi Okada¹ | Naoyuki Anzai¹ | Hiroshi Umadome¹ | Masaro Tashima¹ | Hironori Haga³ | Chihiro Watanabe¹ | Nozomu Hanaoka⁵ | Tsuguto Fujimoto⁵ | Akifumi Takaori-Kondo²



血漿 1 ml 中に約 1×10^9 copy

6型

1型

→肝炎症状発症から約2週間弱で死亡

TABLE 2 Reported cases of HAdV hepatitis and acute liver failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplant

References	Age, Gender	Disease	Sero-type	HAdV detection			Treatment	Survival
				Blood	Liver	Viral culture positive of		
Shields, 1985 ²⁴	24, F	AML	1	n/a	n/a	Liver	-	Dead
	13, M	AA	5	n/a	n/a	Liver	-	Dead
Purtillo, 1985 ²⁵	19, M	X-linked LP	5	n/a	n/a	Liver	-	Dead
Johnson, 1990 ²⁶	34, M	NHL	5	n/a	n/a	Urine	-	Dead
Niemann, 1993 ²⁷	9, F	AML	5, 12	n/a	n/a	Liver, stool, urine	-	Dead
Flomenberg, 1994 ²⁸	2, n/a	ALL	1	n/a	n/a	Liver, blood, urine, col	-	Dead
	30, n/a	CML	1	n/a	n/a	Liver, stool, urine	-	Dead
	41, n/a	CML	35	n/a	n/a	Stool, urine	-	Dead
Charles, 1995 ²⁹	0.7, M	Infantile OP	32	n/a	n/a	Stool, small intestine	-	Dead
Bertheau, 1996 ⁴⁰	22, M	CML	2	n/a	n/a	Blood, stool, colon	-	Dead
Chakrabarti, 1999 ⁴¹	44, M	CML	2	+	n/a	Liver, stool	Rivavirin	Dead
Hale, 1999 ⁴²	3, M	AML	n/a	n/a	n/a	Blood	-	Dead
	24, F	ALL	n/a	n/a	n/a	Liver, blood, urine	-	Dead
	3, F	AML	5, 11	n/a	n/a	Stool, urine	-	Dead
	3, M	CML	n/a	n/a	n/a	Stool	-	Alive
Somerville, 1999 ⁴³	35, F	HL	2	n/a	n/a	Liver	DLI	Dead
Chakrabarti, 2002 ⁴²	22, F	n/a	2	+	n/a	Stool	Rivavirin	Dead
	43, M	n/a	2	+	n/a	Stool, urine	Rivavirin	Dead
Wang, 2003 ⁴⁴	21, M	ALL	n/a	n/a	n/a	Liver, blood	-	Dead
Nakazawa, 2006 ⁴⁵	51, F	ALL	n/a	+	n/a	n/a	-	Dead
Neofytos, 2007 ⁴⁶	23, M	ALL	n/a	+	n/a	Liver, stool	DLI, Cidofovir	Alive
	39, M	ALL	n/a	+	n/a	Stool, urine, colon	DLI, Cidofovir	Dead
	43, M	AML	n/a	+	n/a	Liver, stool	DLI, Cidofovir	Alive
	72, M	AML	n/a	+	n/a	colon	Cidofovir	Dead
Kalloe, 2007 ⁴⁷	60, M	CLL	1	+	n/a	Stool, intestine	Cidofovir	Dead
Willems, 2008 ⁴⁸	26, M	ALL/AA	C	+	n/a	n/a	Cidofovir	Alive
Forstmeier, 2008 ⁴⁹	39, M	NHL	2	+	+	n/a	-	Dead
Terasaka, 2012 ⁵⁰	58, F	AA	n/a	+	n/a	n/a	-	Dead
Vyas, 2012 ⁵¹	46, M	ALL	5	n/a	n/a	n/a	-	Dead
	38, F	NHL	2	n/a	n/a	Liver, blood	Ribavirin	Dead
Kawashima, 2015 ⁵⁰	13, F	AML	2	+	n/a	Blood, urine	Cidofovir, DLI	Dead
	16, F	AA	2	+	n/a	Blood, urine	Cidofovir	Dead
Lo, 2015 ⁵⁰	24, F	Crohn's disease	n/a	+	n/a	n/a	-	Dead
Detrait, 2015 ⁵⁰	27, F	AML	n/a	+	n/a	n/a	-	Dead
Schaberg, 2017 ⁵²	47, n/a	n/a	A	+	+	Blood, stool, urine	-	Dead
	22, n/a	n/a	A, B	+	n/a	Blood, stool, urine	-	Dead
Present report	48, F	NHL	6	+	+	n/a	-	Dead
	33, M	ALL	1	+	+	n/a	-	Dead
	51, M	ATL	1	n/a	+	n/a	-	Dead
	47, M	AML	5	n/a	n/a	n/a	-	Dead

Abbreviations: AA, aplastic anemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AM marrow; CB, cord blood; CML, chronic myeloid leukemia; DLI, donor lymph disease; HL, Hodgkin lymphoma; IHC, immunohistochemistry; LP, lymphop OP, osteopetrosis; PBSC, peripheral blood stem cell; PCR, polymerase chain reaction; n, related donor; UR, unrelated donor.

C種

ATG, Anti-thymocyte globulin; BM, bone marrow; IHC, immunohistochemistry; GVHD, graft versus host disease; n/a, not available; NHL, non-Hodgkin lymphoma; OP, osteopetrosis; PBSC, peripheral blood stem cell; PCR, polymerase chain reaction; n, related donor; UR, unrelated donor.

2022年原因不明小児急性肝炎に関して

Children with Acute Hepatitis of Unknown Etiology



NIID 国立感染症研究所
NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES

文字の大きさ 標準 大きく

検索...

ホーム 研究所の概要 所長挨拶 アクセス 関連リンク お問い合わせ メンテナンス 記事一覧

日本語 ENGLISH

お知らせ

- 最新情報
- 調査情報
- 研究公開
- 公開講座・研修
- その他

感染症情報

- 疾患名で探す
- 病原体や感染源で探す
- 予防接種情報
- 災害と感染症
- 大規模イベントと感染症

研究・教室・病歴体管理

複数国で報告されている小児の急性肝炎について (第4報)

PUBLISHED: 2022年7月14日

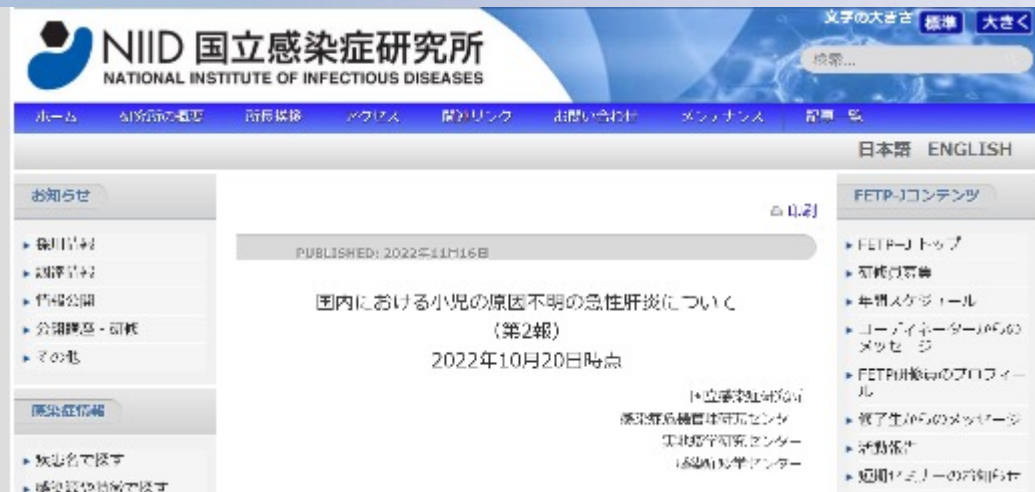
複数国で報告されている小児の急性肝炎について (第4報)

2022年7月14日
国立感染症研究所
PDF

状況の評価

- 報告のあった各国で、症例が著しく増加している兆候はないため、患者の間に、容易に感染し急速に感染数が増加するような状況ではないと考えられる。

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-lab/2521-cepr/11262-hepatitis-children-0704.html>



NIID 国立感染症研究所
NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES

文字の大きさ 標準 大きく

検索...

ホーム 研究所の概要 所長挨拶 アクセス 関連リンク お問い合わせ メンテナンス 記事一覧

日本語 ENGLISH

お知らせ

- 最新情報
- 調査情報
- 研究公開
- 公開講座・研修
- その他

感染症情報

- 疾患名で探す
- 病原体や感染源で探す

FETP-3コンテンツ

- FETP-3 トップ
- 寄稿の募集
- 年間スケジュール
- コーディネーター/PE/CE/ME/SE
- FETP3参加のプロフィール
- 親子生からのメッセージ
- 活動報告
- 短期メンバーの告知行事

PUBLISHED: 2022年11月16日

国内における小児の原因不明の急性肝炎について (第2報)

2022年10月20日時点

国立感染症研究所
感染症危機管理研究センター
国際感染症研究センター
国際医学センター

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/jissekijpn/11623-2-2022-10-20.html>

複数国からの不明肝炎の症例報告 WHO・国内の症例調査の開始

2022/4/6	<p>英国Scotland Central beltの複数地域における 1～5歳の原因不明肝炎の入院患者11例の報告 (例年、A～E型肝炎以外の小児の肝炎患者は7～8例)</p> <p>その後、約半数からアデノウイルスを検出したことが判明</p>	<p>Public Health Scotland</p> <p>Eurosurveillance</p>
2022/4/15	<p>米国Alabama州の複数地域から小児の肝障害の症例報告</p> <ul style="list-style-type: none">2021年11月以降、1～6歳の9例を確認、うち肝移植例2例9例中5例から、アデノウイルス41型を検出 <F種> <p>↑2021年末-2022年初め 感染症アラート (注意喚起) 発出されていた。</p> <p>世界保健機関(WHO)が 「Acute hepatitis of unknown aetiology」について、 英国、アイルランド、スペイン、米国における発生状況を報告</p> <ul style="list-style-type: none">暫定症例定義を提示し、各国に症例の報告を依頼	<p>MMWR</p> <p>WHO</p>
2022/4/27	<p>厚生労働省は、国内の暫定症例定義を満たす症例の サーベイランス及び疫学調査を開始</p>	<p>厚生労働省</p>

2022/4/15	<p>米国Alabama州の複数地域から小児の肝障害の症例報告</p> <ul style="list-style-type: none"> 2021年11月以降、1～6歳の9例を確認、うち肝移植例2例 9例中5例から、アデノウイルス41型を検出 <p>世界保健機関(WHO)が「Acute hepatitis of unknown aetiology」について、英国、アイルランド、スペイン、米国における発生状況を報告</p> <ul style="list-style-type: none"> 暫定症例定義を提示し、各国に症例の報告を依頼 	MMWR	WHO
2022/4/27	<p>厚生労働省は、国内の暫定症例定義を満たす症例のサーベイランス及び疫学調査を開始</p>	厚生労働省	



→4/27-28：レファレンスセンター内で**下痢症アデノウイルス検査法アップデート**を共有

検査法の改訂と基本方針の共有

改定点：RealtimePCRのプライマー変更。

基本方針：ヘキソン高感度系検出NestedPCRを優先して実施し、増幅産物のシーケンス解析を必須とする。

→前述のアデノウイルス性肝炎とは、別の病態、肝炎と考えるべき。
 <検査の考え方も>

アデノウイルスの検出割合は12%、SARS-CoV-2の検出割合は8%

• 病原体検査

病原体検査*1	症例数*2	(%)
アデノウイルス	13/108	(12)
SARS-CoV-2	9/107	(8)
ライノウイルス	6	
ヒトヘルペスウイルス6	4	
ヒトヘルペスウイルス7	4	
Epstein-Barrウイルス	3	
ノロウイルス	3	
単純ヘルペスウイルス1	2	
病原性大腸菌	2	
パラインフルエンザウイルス3	1	
サポウイルス	1	

• 13例のうち10例がPCR法、1例がウイルス培養、2例が迅速抗原検査で検出

• 6例で型が同定された
1型、2型、1型と2型、3型、6型、41型
いずれも1例ずつ

• 型不明の7例のうち5例は院内検査でアデノウイルスを検出したが、地方衛生研究所での検査が陰性であったため、型判定が不能であった

*1 重複あり

*2 検査結果について情報の得られた症例数を分母に記載

NIID 2022/11/16

アデノウイルス性肝炎の検査法

アデノウイルス性肝炎は希少（稀な）疾患であるが、関連するアデノウイルスはこれまで知られているアデノウイルスであり！、病原体診断法は、通常のアデノウイルス検査法で対応できる！



咽頭結膜熱・流行性角結膜炎 検査・診断マニュアル

(第4版) 令和5年1月

→核酸検査を中心に広くアデノウイルス全般を検出可能。



アデノウイルス性肝炎全般

病原体検出・検査マニュアル 腸管アデノウイルス（感染性胃腸炎）

令和4（2022）年5月 Ver. 2

→RealTimePCR：下痢症関連アデノウイルスF種40型、41型に特化した核酸検出法。



原因不明小児急性肝炎対応

*下痢症アデノウイルスの判別が可能：C種、F種の同定。

アデノウイルス
レファレンスセンター
中心に作製

品名	容量	製品コード	価格(税別)
Adenovirus Primer Mix	100μl	RC403A	¥15,000
Adenovirus Positive Control DNA	20μl	RC025A	¥10,000

本製品は、リアルタイムPCR法を用いたリアルタイムPCR法による、腸管由来の核酸DNAからアデノウイルス(Adenovirus)を検出するためのプライマーミックスとコントロールDNAです。

●「病原体検出マニュアル」記載のプライマーセットをプレミックス！ 標準操作手順ですぐに使用可能！

※1. 本製品は、検査目的「病原体検出・検査マニュアル」記載のアデノウイルス7種を判別可能（※1）の「RC403A」です。

＜キットの内容＞

- Adenovirus Primer Mix (品番：RC403A)
- Ad Primer Mix
- Adenovirus Positive Control DNA (品番コード：RC025A)
- Ad Negative Control DNA

病原体検出マニュアルの場所

NIID 国立感染症研究所
NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES

最新情報

お知らせ

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 関連情報

更新情報

インフルエンザ流行発生報告 (学術大会要旨) 2023年02月10日

インフルエンザ流行レベルマップ 第5期 (2/10更新) 2023年02月10日

IDWR 2023年第4期 (第4号) 2023年02月10日

基盤・応用性の増加や病原性の変化が懸念される 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の変異株について (第25期) 2023年02月10日

インフルエンザ新株保有状況—2022年度(第報)024報 2023年02月10日

病原体検出マニュアル

感染症の話題 (IDWR)

感染症流行予測調査 (NESVP)

国際誌 (JANIS)

国際会議・国際会議コース (IIF-C)

特許・マニュアル・基幹

NIID 感染症予防の国際学術会議

病原体検出マニュアル

病原体安全部社外発行

生物学的検出機器

研究班・学友会活動報告

NIID 国立感染症研究所
NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES

病原体検出マニュアル

更新情報

2023.01.27 4期5版の「クシラコイウイルス」を更新しました。

2023.01.27 5期5版の「ノボルシクリプトウイルス」を更新しました。

2023.01.09 5期5版の「腸胃管炎」の「流行性胃腸炎」を更新しました。

2023.01.04 5期5版の「手足口病」を更新しました。

病原体検出マニュアル

更新情報

2023.01.27 4期5版の「クシラコイウイルス」を更新しました。

2023.01.27 5期5版の「ノボルシクリプトウイルス」を更新しました。

2023.01.09 5期5版の「腸胃管炎」の「流行性胃腸炎」を更新しました。

2023.01.04 5期5版の「手足口病」を更新しました。

検出マニュアルの特徴2 + 肝炎検査の場合の補足

<検査基本構成>

中和、ペア血清 → × 核酸検査や迅速クロマトキット
組織の場合、 → UTMやPBSを加えて、ホモジナイズ



Qtec 関東化学株式会社

BioMasher® II

ウイルス分離：A549細胞（ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞）の使用。

核酸検査

☆ウイルス分離は重要！！可能な限り実施していただきたい。

→レファレンスセンターとして、分離用細胞を配布しています。*無料配布です。

→難しい場合は、行政検査依頼でも対応可能です。

検体中のウイルスの感染性（生存）の証明にもなり、その後のウイルスの遺伝学的解析、表現型解析にも必須。

アデノウイルスは分離培養、継代等での遺伝学的背景の変化は確認されていない。

A549細胞では、およそ1-10コピーでも接種できれば、1か月ほどの培養で分離が可能。

*感染ウイルス＝分離ウイルス＝増殖（継代）ウイルス

基本的には、試薬の基本組成と基本反応系（の）高い特性と感度を追求しているため、汎用性が高い

*各自使用の環境に合わせて、反応性を確認すること。

Realtime PCR 機器：

ABI PRISM 7000 や、Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System、StepOnePlus Real-Time PCR System、Quant Studio5 (Thermo Fisher Scientific 社)、Rotor-Gene(QIAGEN)、CFX96 Real-Time PCR Detection system (Bio-Rad 社)、LightCycler 480 System (Roche Diagnostics 社)、Thermal Cycler Dice Real Time System(TaKaRa)、MIC (BMS)で可能。

*その他の機種をご使用の場合は、環境に合わせて事前に動作の確認を行う

検出マニュアルの特徴2 + 肝炎検査の場合の補足

<検査基本構成>

中和、ペア血清 → × 核酸検査や迅速クロマトキット
組織の場合、 → UTMやPBSを加えて、ホモジナイズ



Qtec 関東化学株式会社

BioMasher® II

ウイルス分離：A549細胞（ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞）の使用。

核酸検査

- SYBR Green系 Realtime PCR：インターカレーター法のため汎用性高い
- Hexon 部分配列Nested PCR

参考試薬と反応系：

核酸抽出：High Pure Viral Nucleic Acid Kit [ロシュ]：血液、便、**肝生検等** 可能
固定組織からの場合：**QIAamp DNA FFPE Tissue Kit [Qiagen]**

酵素：TB Green® Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus) [Takara Bio]
PrimeSTAR® GXL DNA Polymerase [Takara Bio]

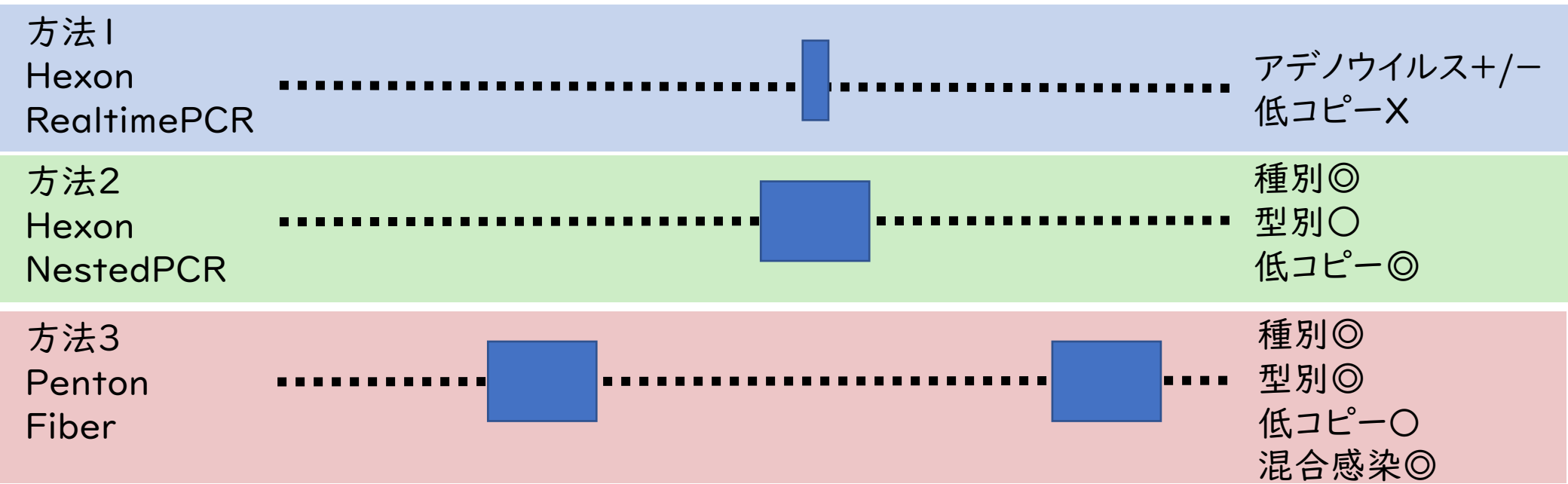
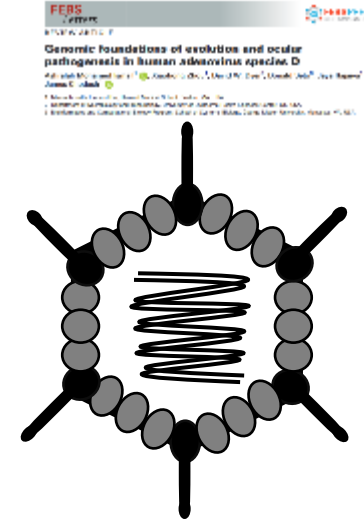
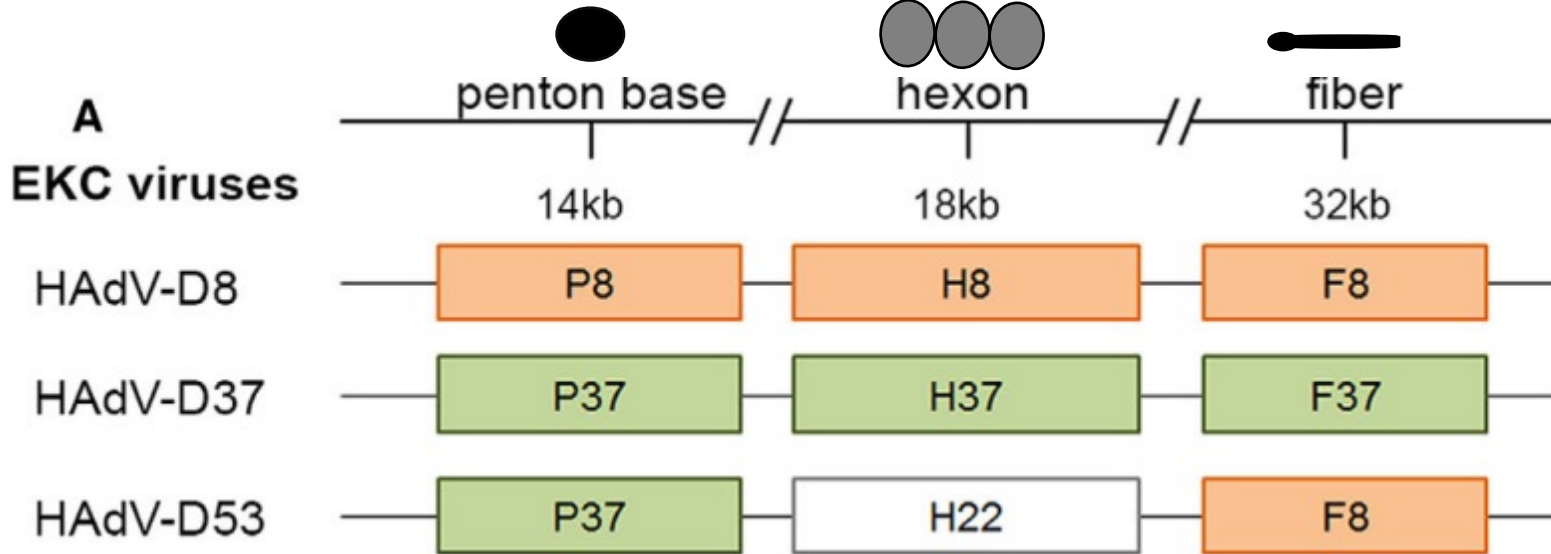
基本的には、試薬の基本組成と基本反応系での高い特性と感度を追求しているため、汎用性が高い

*各自使用の環境に合わせて、反応性を確認すること。

Realtime PCR 機器：

ABI PRISM 7000 や、Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System、StepOnePlus Real-Time PCR System、Quant Studio5 (Thermo Fisher Scientific 社)、Rotor-Gene(QIAGEN)、CFX96 Real-Time PCR Detection system (Bio-Rad 社)、LightCycler 480 System (Roche Diagnostics 社)、Thermal Cycler Dice Real Time System(TaKaRa)、MIC (BMS)で可能。

*その他の機種をご使用の場合は、環境に合わせて事前に動作の確認を行う



- ① アデノウイルスの有無：方法 1 + 方法 2：推奨
 - ② 種とおおよその型の決定：方法 2
 - ③ アデノウイルスの同定と型 (PXXHXXFXX)、亜型か、新型の可能性かの判別：方法 2 + 方法 3
- *詳細位置は実際とは異なります
- *NESID 上に登録型がない場合は、ヘキソン部位の解析結果を優先して登録する。**

NCBI、GeneBankに登録の無い型が検出された場合 *新型アデノウイルス登録に関して

<病原体サーベイランスとしての登録に関して>

→NESID 上に登録型がない場合は、ヘキソン部位の解析結果を優先して登録する。*可能であれば、レファレンスセンターに連絡してください。

<http://hadv.wg.gmu.edu/>

March, 2022 Update.
Note: Latest HAdV genotype number 111 has been assigned

Adenovirus Genotype	Name	Accession #	Year (Publication)	Position base	Fluores	Fluor
HAdV-Du15	PscH42F43	MF946992	2011	20	40	40
EAAdV-Du2	P22H12F07	U84	2018	112	112	67
HAdV-Du11	P22H12F09	U85	2018	117	9	9
HAdV-Du10	P22H12F10	U86	2018	57	116	9
EAAdV-Du9	P22H12F09	ON692914	2018	22	10	9
EAAdV-Cu8	PJ12F2	N/A	2014	1	2	2
EAAdV-Du7	P22H12F25	MK375912	2019	102	107	15
HAdV-Du6	P22H12F05	U83	2018	11	11	15
HAdV-Du5	P22H12F04	U82	2018	115	14	9
HAdV-Du4	P22H12F03/CHN	MF958113	2011	1	1	2
EAAdV-Du3	P22H12F30/085/DEU	KF268322	2010	103	53	50
EAAdV-Du2	P22H12F30/084/DEU	KF268312	2010	102	58	50



Genebankと連携しているが、1年以上回答がない場合もある。*今後の検討課題：研究ベース

まとめ

- アデノウイルスは全身様々な器官に感染可能なウイルスである。
- A-Gの7種に分かれ、血清型や遺伝型として100を超える型がある。
- アデノウイルスの流行型等には地域差がある。*型の判別重要!
- アデノウイルス性肝炎は稀だが免疫不全患者以外でも起こりえる疾患であり、非肝炎ウイルス性肝炎での鑑別は必須。
- 組織におけるウイルス排出量は多量であり、分離可能である。
- ウイルス血症をとらせることも可能な場合が多い。
- 2022年に生じた原因不明の小児急性肝炎との関連性の詳細は不明な点が多いが、これまで報告されているアデノウイルス性肝炎とは異なる症例群の可能性がある。
- 検査方法: 核酸検査法が主流で、種や型の判別実施が望まれる。



CEPR
感染症危機管理研究センター
CENTRE FOR EPIDEMIOLOGY AND INFECTION RESEARCH

病原体検査マニュアルに掲載の方法で対応が可能

問い合わせ先: 花岡希 (nozomu@niid.go.jp)