

## 原著

2004/05 冬期に経験した小児の急性胃腸炎の  
入院例について

—ロタウイルス感染症とノロウイルス感染症の比較検討—\*

荻田 純子<sup>1,2)</sup> 黒崎 知道<sup>1)</sup> 久保田 博昭<sup>1)</sup>  
石和田 稔彦<sup>2)</sup> 池上 宏<sup>3)</sup> 河野 陽一<sup>2)</sup>

**要旨** 2004/05 冬期に入院した小児急性胃腸炎 118 例の中でロタウイルス (RV) 胃腸炎 45 例, ノロウイルス (NoV) 胃腸炎 21 例を経験し, 発症年齢, 流行時期および臨床症状を比較検討した. NoV は 12~1 月に, RV は 1~3 月に多かった. 嘔吐・下痢はともに高率に認めたが, 第 1 病日は RV で下痢のみ, NoV で嘔吐のみの例が各 33% あった. NoV は頻回の嘔吐を呈し, RV は下痢の持続日数が長かった. ウイルスの重複感染が 5 例, 細菌とウイルスの重複感染が 1 例あり, 全例で NoV が関与していた.

## はじめに

小児急性感染性胃腸炎の病因としてはウイルスが占める割合が高く, その多くはロタウイルス, アデノウイルス, ノロウイルス, サポウイルス, アストロウイルスの 5 種類で占められている<sup>1)</sup>. ロタウイルスは迅速診断が可能であるが, これまでノロウイルスはベッドサイドでの迅速診断が可能ではなく, その臨床像は容易には比較できない. 本邦におけるノロウイルスとロタウイルスの臨床像の比較は松永<sup>2)</sup>により報告されているが, 単一シーズンでのまとまった疫学的臨床的比較研究は少ない.

われわれは 2004/05 冬期にノロウイルス, およびロタウイルス胃腸炎の流行を経験した. 胃腸炎入院症例の病原検索を行い, ノロウイルスとロタ

ウイルス胃腸炎の臨床像を, 特に嘔吐・下痢に注目して比較検討した. また, 2 種類以上の病原微生物を同時に検出した重複感染例を経験したので, 合わせて報告する.

## I. 対象と方法

2004 年 12 月から 2005 年 3 月までに当院小児科に入院した急性胃腸炎患者 116 名, 118 例を対象とした. 嘔吐, 下痢症状があり最終的にインフルエンザと診断されたものは今回の調査からは除外した.

112 例 (94.9%) で糞便を検体としてロタ-アデノドライ<sup>3)</sup> (第一化学薬品) を用いてラテックス凝集反応によりロタウイルス, アデノウイルスの抗原検査を行った. 109 例 (92.4%) で当院細菌検査室において便の細菌培養を行った.

\* Acute gastroenteritis in children in the 2004/2005 winter season : comparison of Rotavirus infection and Norovirus infection

**Key words** : ロタウイルス, ノロウイルス, 胃腸炎, 重複感染, 小児

- 1) 千葉市立海浜病院小児科 Junko Ogita, Tomomichi Kurosaki, Hiroaki Kubota  
〔〒 261-0012 千葉市美浜区磯辺 3-31-1〕
- 2) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 Naruhiko Ishiwada, Yoichi Kohno
- 3) 千葉市環境保健研究所 Hiroshi Ikegami

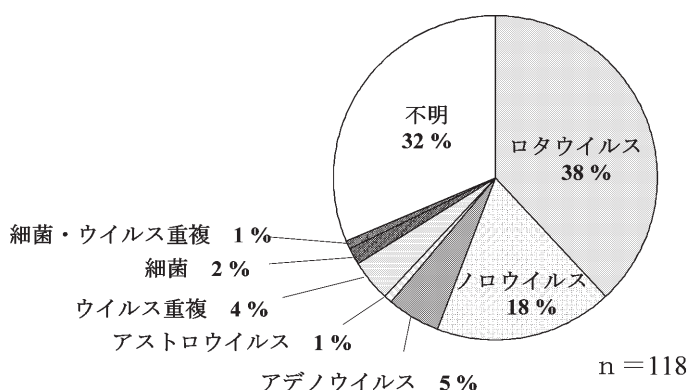


図 1 2004/05 冬期胃腸炎入院症例における原因微生物内訳

53例(44.9%)で糞便もしくは吐物を検体として千葉市環境保健研究所においてウイルス検索を行った。ノロウイルスの検索はKageyama<sup>4)</sup>らの方法に基づきCOG 1 F/G 1-SKRおよびCOG 2 F/G 2-SKRをプライマーとしてRT-PCR法を行った。アデノウイルスはアデノクローン E (TFB社)を用いてEIA法で、ロタウイルスはロタクロン(TFB社)を用いてEIA法で検索した。アストロウイルスはAmplified IDEIA Astrovirus (Dako Cytomation社)を用いてEIA法および、Sakon<sup>5)</sup>らの方法に基づきAC 4およびAC 6をプライマーとしてRT-PCR法で検出を行った。

ロタウイルスの診断はラテックス凝集法もしくはEIA法のいずれかで抗原が陽性のもの、アデノウイルスの診断はラテックス凝集法、EIA法のいずれかで陽性とされたもの、アストロウイルスの診断はEIA法またはRT-PCR法のいずれかで陽性とされたものとした。

カルテ記載より後方視的に発症日、年齢分布、臨床症状について調査を行った。

統計学的手法は $\chi^2$ 検定、マンホイットニー検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

## II. 結 果

### 1. 原因微生物

原因微生物の内訳を図1に示す。ウイルスが78例(56%)で、内訳はロタウイルス45例(38%)、ノロウイルス21例(18%)、アデノウイルス6例(5%)、アストロウイルス1例(1%)、ウイルスの

重複感染5例(4%)であった。また、細菌が2例(2%)、細菌とウイルスの混合感染が1例(1%)で検出された。細菌は非チフス性サルモネラ2例、カンピロバクター1例であった。不明が37例(31%)あったが、うち29例は千葉市環境保健研究所でのウイルス検索を行っていない。

ノロウイルスはgenogroup IIが47例、genogroup Iは1例のみであった。

### 2. 重複感染例

2つ以上の病原微生物が検出された6例を表1に示す。全例でノロウイルスが検出された。胃腸炎の既往はいずれも認めなかった。

### 3. 発症年齢

年齢分布を図2に示す(重複感染症例を除く)。ロタウイルス陽性者の71%とノロウイルス陽性者の52%は2歳未満の乳幼児であった。ロタウイルス胃腸炎例、ノロウイルス胃腸炎例の年齢の中央値はともに1.0歳で、2群の年齢分布に統計学的な差は認めなかった。

### 4. 発生時期

12月1日より1週ごとに発症日を集計した(重複感染例を除く)ものを図3に示す。ノロウイルス胃腸炎は12月から1月にかけて発生し、1月第4週以降減少していた。ロタウイルス胃腸炎は1月第2週より増加し以降2月、3月に多く発生していた。

### 5. 臨床症状

重複感染例を除いたロタウイルス胃腸炎45例とノロウイルス胃腸炎21例の臨床症状を表2に

表 1 重複感染例の病原微生物および臨床症状

年齢	微生物	検出方法	嘔吐 (最多回数) (持続日数)	下痢 (最多回数) (持続日数)
① 3 M	Norovirus	RT-PCR	2回	3回
	Rotavirus	EIA ラテックス凝集	2日	2日
② 1 Y	Norovirus	RT-PCR	10回以上	5回
	Rotavirus	EIA	1日	5日
③ 2 Y	Norovirus	RT-PCR	10回以上	10回以上
	Rotavirus	EIA ラテックス凝集	1日	2日
④ 1 Y	Norovirus	RT-PCR	なし	3回
	Astrovirus	EIA		7日
⑤ 1 Y	Norovirus	RT-PCR	6回	6回
	Adenovirus	ラテックス凝集 (便)	4日	4日
	RSvirus	迅速抗原 (鼻腔)		
⑥ 2 Y	Norovirus	RT-PCR	2回	10回以上
	Salmonella sp	細菌培養	1日	9日

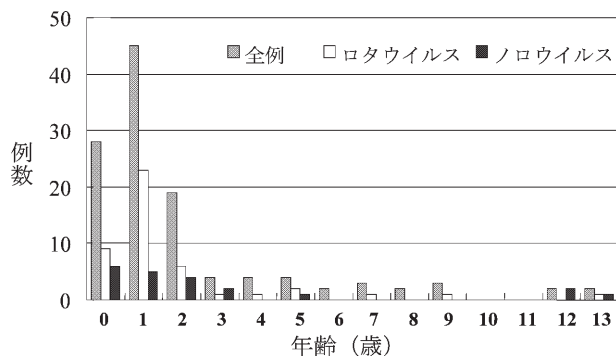


図 2 ロタウイルス胃腸炎とノロウイルス胃腸炎の罹患年齢分布の比較

重複感染例はノロウイルス，ロタウイルスの集計より除いた。

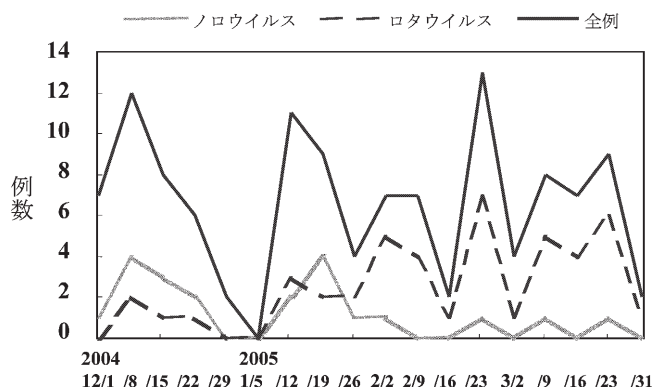


図 3 ロタウイルス胃腸炎とノロウイルス胃腸炎の発症時期

重複感染例はノロウイルス，ロタウイルスの集計より除いた。

表 2 ロタウイルス胃腸炎とノロウイルス胃腸炎の臨床症状の比較

	ロタウイルス	ノロウイルス	p 値
発熱 (38°C以上)	34/45 例 (76%)	8/21 例 (38%)	p<0.01
嘔吐	36/45 例 (80%)	18/21 例 (86%)	n. s.
下痢	43/45 例 (96%)	20/21 例 (95%)	n. s.
嘔吐持続期間 (中央値)	1.0 日 (n=45)	1.0 日 (n=21)	n. s.
7 回/日以上嘔吐	8/38 例 (21%)	10/20 例 (50%)	p<0.05
下痢持続期間 (中央値)	5.0 日 (n=45)	2.0 日 (n=21)	p<0.01
7 回/日以上下痢	14/42 例 (33%)	6/21 例 (29%)	n. s.

示す。ロタウイルス胃腸炎では発熱 (38°C以上) 34 例 (76%), 嘔吐 36 例 (80%), 下痢 43 例 (96%) に認め、ノロウイルス胃腸炎では発熱 8 例 (38%), 嘔吐 18 例 (86%), 下痢 20 例 (95%) に認めた。嘔吐、下痢の頻度は両者間に差を認めなかったが、発熱の頻度はノロウイルス胃腸炎で、ロタウイルス胃腸炎に比較して有意に少なかった ( $p=0.003$ )。生後 2 カ月の 1 例は発熱のみを呈し、嘔吐・下痢症状がなかったが便からロタウイルスが検出された。患児の兄弟は同時期胃腸炎を発症していた。

第 1 病日における嘔吐と下痢の頻度を比較した。ロタウイルス胃腸炎では嘔吐・下痢ともに認めたものが 25 例 (56%), 嘔吐のみが 4 例 (9%), 下痢のみが 15 例 (33%) であった。ノロウイルス胃腸炎では嘔吐・下痢ともに認めたものが 11 例 (52%), 嘔吐のみが 7 例 (33%), 下痢のみが 3 例 (14%) であった。

嘔吐・下痢の経過中の最多回数および持続日数を比較した (表 2)。嘔吐回数の記載の残るロタウイルス胃腸炎 38 例、ノロウイルス胃腸炎 20 例を比較すると、最多嘔吐回数 7 回以上の例がロタウイルス胃腸炎では 21%, ノロウイルス胃腸炎では 50% で、ノロウイルス胃腸炎で頻回の嘔吐を認めたものが多かった ( $p=0.026$ )。ロタウイルス胃腸炎 45 例、ノロウイルス胃腸炎 21 例の嘔吐の持続日数はともに 1.0 日 (中央値) で差はなかった。

下痢回数の記載の残るロタウイルス胃腸炎 42 例、ノロウイルス胃腸炎 21 例を比較すると、下痢の最多回数はノロウイルス胃腸炎、ロタウイルス胃腸炎で差を認めなかった。ロタウイルス胃腸炎 45 例、ノロウイルス胃腸炎 21 例の下痢の持続期

間 (中央値) はノロウイルス胃腸炎で 2.0 日、ロタウイルス胃腸炎で 5.0 日であり、ロタウイルス胃腸炎がノロウイルス胃腸炎と比較して有意に長かった ( $p=0.004$ )。

### 6. けいれん

経過中にロタウイルス胃腸炎の 3 例、およびロタウイルスとノロウイルスの重複感染 1 例に全身性のけいれんを認めたが、ノロウイルス単独感染例では認めなかった。ロタウイルス胃腸炎 3 例は発熱を伴い熱性けいれんと診断された。ノロウイルスとロタウイルスの重複感染例では下痢発症から 3 日経過して無熱性のけいれんが群発した。いずれも後遺症は残さなかった。

## III. 考 察

今回われわれの調査ではウイルス感染に伴う胃腸炎が 6 割を超え、ロタウイルス次いでノロウイルスの順に多かった。ノロウイルス胃腸炎が流行していた 12 月に、千葉市環境保健研究所でのウイルス検索を行わず、診断が確定しなかった例が多く、実際にはノロウイルス胃腸炎例はさらに多かった可能性がある。

罹患年齢は一般的に、ロタウイルス胃腸炎は乳幼児に多く、ノロウイルス胃腸炎は全年齢層にみられるとされ<sup>1)</sup>。その理由としてロタウイルスは 3 歳までにほとんどの人が少なくとも 1 回は感染し、抗体獲得がなされ、年長児や成人は症状が軽症化する<sup>6)</sup>ことが挙げられる。ノロウイルスの抗体獲得は地域による差があり、発展途上国では 4 歳までに成人と同様にほぼ全例で抗体獲得がなされるのに対して<sup>7,8)</sup>、先進国では学童期から青年期に抗体が獲得される<sup>9,10)</sup>。一方で、抗体を保有して

いると考えられる成人が何度も感染し発症すること<sup>11)</sup>や、抗体価が高いほど嘔吐症状が強く出現すること<sup>12)</sup>、遺伝子型によっては発症率や臨床症状が血液型により異なること<sup>13)</sup>などが指摘され、ノロウイルスに対する免疫応答はまだ不明な点が多い。今回の調査ではロタウイルス胃腸炎がノロウイルス胃腸炎に比較して幼児の割合が高かったが、年齢分布に統計学的な差は認めなかった。調査対象が入院例であり、両群ともに低年齢層が集まったためと考えられる。

ノロウイルス胃腸炎の発症時期のピークは10月から1月とされている<sup>1)</sup>。ロタウイルス胃腸炎の発症時期は1980年代前半では1月にピークがあったが、その後2月となり1999/2000~2003/04にかけては3月がピークと報告されている<sup>14)</sup>。今回は12月から3月に限った調査であったが、既報と同様に12月から1月にノロウイルス胃腸炎が流行し、入れ替わるように1月から3月にかけてロタウイルス胃腸炎が流行した。

臨床症状はノロウイルス胃腸炎ではロタウイルス胃腸炎に比べて発熱の頻度が低い<sup>2)</sup>とされ、調査でも同様の結果を得た。ロタウイルス胃腸炎は嘔吐の頻度が低く、ノロウイルス胃腸炎は下痢の頻度が低い<sup>15)</sup>との報告もあるが、入院症例を対象とした今回の検討ではロタウイルス胃腸炎、ノロウイルス胃腸炎両群で嘔吐、下痢ともに高頻度に認めた。しかし、嘔吐・下痢の出現経過、回数、持続日数には異なる点が認められた。第1病日に限ると、ロタウイルス胃腸炎の33%は下痢のみであり、ノロウイルス胃腸炎の33%は嘔吐のみであった。また、ロタウイルス胃腸炎は下痢が長引くことが、ノロウイルス胃腸炎では頻回の嘔吐がみられることが特徴ととらえられた。

合併症としてロタウイルス胃腸炎45例中3例(6.7%)で熱性けいれんを認め、本邦における熱性けいれんの頻度8~10%<sup>16)</sup>と同程度であった。ロタウイルスとノロウイルスの重複感染の1例は無熱性のけいれんを合併した。軽症胃腸炎に伴う無熱性のけいれんはロタウイルスの関与する頻度が高く<sup>17)</sup>、髄液からのロタウイルス遺伝子の検出が報告され<sup>18)</sup>、中枢神経へのウイルスの侵襲が疑われている。しかし神経症状のない患者の髄液か

らもロタウイルスの検出が報告<sup>19)</sup>されており、神経症状とウイルスとの関連は明確にはされていない。ノロウイルス胃腸炎でもけいれんの報告は散見する<sup>2)</sup>が、ロタウイルス胃腸炎と比べるとまれである。今回の調査では無熱性のけいれんは重複感染例1例であり、ロタウイルスとノロウイルスを比べることはできなかった。

症例により差異があり確定はできないが、発症時期、臨床症状は病原微生物推定に有用と考えられた。

今回6例(5%)で2種以上の病原微生物を検出した。重複感染についてRomán<sup>20)</sup>らは4歳以下の胃腸炎入院症例の4.8%(39/820)と報告している。ウイルスの重複感染が26例でウイルスと細菌の重複感染が13例であった。本邦ではAkihara<sup>21)</sup>らが1年間にわたり乳児院でのウイルス検索を行い、胃腸炎症例の5.7%(5/88)に重複感染を認めた。この調査では細菌培養は行っていない。Román<sup>20)</sup>ら、Akihara<sup>21)</sup>らの両調査とも重複感染例で検出されたウイルスは流行しているウイルス性胃腸炎を反映していた。われわれの調査ではノロウイルスとロタウイルスの重複感染が最も多く、やはり流行していた胃腸炎を反映していた。ロタウイルス胃腸炎45例のうち、30例は迅速抗原検査のみで診断され、千葉市環境保健研究所でのウイルス検索が未提出であった。重複感染例はさらに多かった可能性がある。

重複感染例の感染過程として、2種以上の微生物に同時に感染した可能性と異なる時期に感染した可能性が考えられる。6例はいずれも胃腸炎の既往は認めなかったが、後方視的検討であるため長期の既往は把握できていない。ウイルスの排泄はロタウイルスで57日<sup>22)</sup>、ノロウイルスで56日<sup>21)</sup>と長期にわたる例もあり、感染後にウイルス排泄が遷延し、さらに新たなウイルスに感染した可能性は否定できない。また、不顕性感染が先行した可能性もある。Akihara<sup>21)</sup>らは胃腸炎症状のない児833例のうち230例(27.6%)でウイルスを検出したと報告している。うち57例は胃腸炎軽快後のウイルス排泄の遷延であったが、173例は検出されたウイルスによる胃腸炎の既往がなく、乳児でも高率に不顕性感染が起こることを示して



いる。今回の重複感染例で検出微生物が同時期に起きたものかは不明である。

さらに、重複感染症例で胃腸炎症状が単一の病原体に起因するものか、2種以上の微生物がともに病原体として作用するのかわかっていない。重複感染例が単独感染と異なる病像をとるか、重症化する傾向があるかは、症例数が少ないために今回は検討できなかった。今後、症例の蓄積が必要と考える。

本論文の要旨は第171回日本小児科学会千葉地方会(2005年6月)において発表した。

## 文 献

- 1) 中田修二：ロタウイルス感染症・ノーウォークウイルス(SASV)感染症. 小児科診療 64 : 1066-1071, 2001
- 2) 松永健司：小児のウイルス性胃腸炎. 小児感染免疫 16 : 281-285, 2004
- 3) 清水英明, 他：イムノクロマトグラフィーを用いたロタウイルスとアデノウイルスの迅速診断キットの検討. 感染症誌 75 : 1040-1046, 2001
- 4) Kageyama T, et al : Broadly reactive and highly sensitive assay for Norwalk-like viruses based on real-time quantitative reverse transcription-PCR. J Clin Microbiol 41 : 1548-1557, 2003
- 5) Sakon N, et al : Genomic characterization of human astrovirus type 6 Katano virus and the establishment of a rapid and effective reverse transcription-polymerase chain reaction to detect all serotypes of human astrovirus. Med Virol 61 : 125-131, 2000
- 6) Feigin DR, et al : Textbook of Pediatric Infectious Disease, 5th ed, Saunders, Philadelphia, 2004, 2110-2133
- 7) Blak RE, et al : Acquisition of serum antibody to Norwalk Virus and rotavirus and relation to diarrhea in a longitudinal study of young children in rural Bangladesh. J Infect Dis 145 : 483-489, 1982
- 8) Smit KT, et al : Study of Norwalk Virus and Mexico Virus Infections at Ga-Rankuwa Hospital, Ga-Rankuwa, South Africa. J Clin Microbiol 35 : 2381-2385, 1997
- 9) Kapikian AZ, et al : Prevalence of antibody to the Norwalk agent by a newly developed immune adherence hemagglutination assay. J Med Virol 2 : 281-294, 1978
- 10) Blacklow RN, et al : Immune response and prevalence of antibody to Norwalk enteritis virus as determined by radioimmunoassay. J Clin Microbiol 10 : 903-909, 1978
- 11) 中田修二：カリシウイルス胃腸炎. 小児科 43 : 273-281, 2002
- 12) Graham DY, et al : Norwalk virus infection of volunteers : new insights based on improved assays. J Infect Dis 170 : 34-43, 1994
- 13) 三好正浩, 他：小学校で発生した集団食中毒におけるノロウイルスとABO式血液型の関係—アンケートに基づく実態調査—. 感染症誌 79 : 664-671, 2005
- 14) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報 26 : 1-3, 2005
- 15) 西野泰生：小児におけるウイルス性胃腸炎の臨床的検討. 小児科臨床 58 : 202-208, 2005
- 16) 前田弘子：熱性けいれんにおける疫学調査. 小児科診療 64 : 295-301, 2001
- 17) 小俣 卓, 他：軽症胃腸炎に伴うけいれんの臨床的検討. 日児誌 106 : 368-371, 2002
- 18) Ushijima H, et al : Detection and sequencing of rotavirus VP 7 gene from human materials (stools, sera, cerebrospinal fluids, and throat swabs) by reverse transcription and PCR. J Clin Microbiol 32 : 2893-2897, 1994
- 19) de Villiers FP, et al : Central nervous system involvement in neonatal rotavirus infection. Ann Trop Paediatr 23 : 309-312, 2003
- 20) Román E, et al : Acute viral gastroenteritis : proportion and clinical relevance of multiple infection in Spanish children. J Med Microbiol 52 : 435-440, 2003
- 21) Akihara S, et al : Existence of multiple outbreaks of viral gastroenteritis among infants in a day care center in Japan. Arch Virol 150 : 2061-2075, 2005
- 22) Richardson S, et al : Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. Lancet 351 : 1844-1848, 1998

(受付：2006年3月20日, 受理：2006年8月28日)