

原著

当院における小児ウイルス性下痢症の臨床的およびウイルス学的検討 (2002~2008年)*

宗 玄 俊 一¹⁾ 小 原 真 弓²⁾ 長谷川 澄 代²⁾
岩 井 雅 恵²⁾ 滝 澤 剛 則²⁾

要旨 2002~2008年までの間にウイルスが原因と疑われた小児下痢症75例について検討した。このうち58検体でウイルスが検出され、多い順に、ロタウイルスA群(25検体)、ノロウイルスGII(21検体)、アデノウイルスまたはサポウイルス(各4検体)と続いた。これは、ノロウイルスGIIが多くを占める全国の結果や集団発生事例の結果とは異なっていた。ロタウイルスA群は1~5月に検出され、高熱となる傾向が高かった。ノロウイルスGIIは11~2月に検出された。このような症状や発生時期の違いは原因ウイルスを推定するのに有用と考えられた。

はじめに

ウイルス性下痢症は下痢、発熱、腹痛、嘔気、嘔吐などを主訴とする感染性胃腸炎のなかでも、ウイルスを原因とするものである。原因ウイルスとして、ロタウイルス、ノロウイルス、サポウイルス、アデノウイルス、アストロウイルスなどがあげられる。ロタウイルスは、レオウイルス科ロタウイルス属に属する。A~G群に分類され、ヒトに感染するのはA~C群である¹⁾。ノロウイルスはカリシウイルス科のノロウイルス属に属する。ヒトに胃腸炎を起こすノロウイルスは主に遺伝子群(Genogroup) I (GI)とGenogroup II (GII)であり、それらはさらに多数の遺伝子型に細分される^{2~4)}。また、同じカリシウイルス科に、ノロウイルスと同様に胃腸炎症状を起こすウイルスとして、サポウイルス属のサポウイルスがある。

アデノウイルスは54の血清型に分類され^{5~9)}、このうち、胃腸炎を起こすのは主として40型と41型とされる。

いずれのウイルスも、糞便に排出されたウイルスが、手などを介して口に入ることによって感染すると考えられている。症状は主に下痢、嘔吐、発熱であり、症状から原因ウイルスを特定することは難しい。そこで、7年間に当院を受診した小児の感染性胃腸炎について、臨床的、ウイルス学および疫学的検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

1. 対 象

2002年3月~2008年8月までの間に下痢症により当院を受診した症例を対象とした。このうち、2002年3月~2008年5月までの間に、嘔吐や発熱を伴う、下痢が頻回である、便が白色また

* Clinical and virological analysis of gastroenteritis in the regional pediatric clinic from 2002 to 2008

Key words : 感染性胃腸炎, ロタウイルス, ノロウイルス, アデノウイルス

1) 宗玄医院 Syun-ichi Sogen

[〒933-0033 高岡市東下関1-1]

2) 富山県衛生研究所 Mayumi Obara, Sumiyo Hasegawa, Masae Iwai, Takenori Takizawa

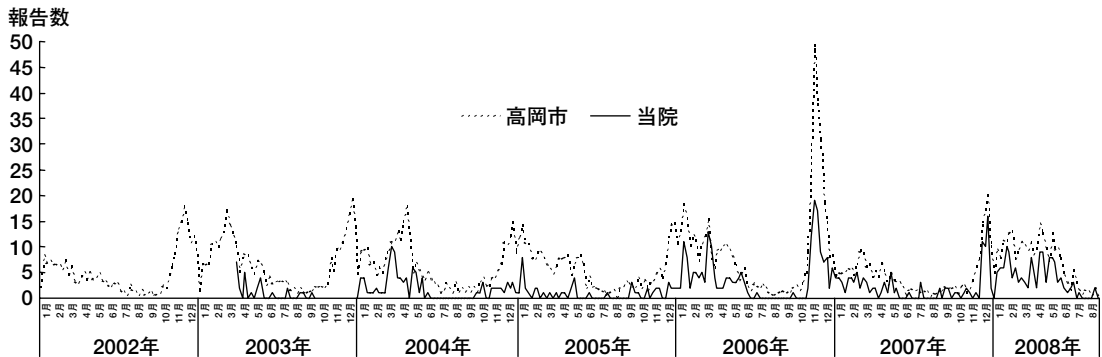


図 1 当院における感染性胃腸炎患者の報告数および高岡市における定点医療機関当たりの報告数
2002 年第 1 週～2008 年 35 週までの週別の報告数を示した。なお、当院のデータのうち、2003 年第 12 週以前および 2003 年第 40～51 週については集計していない。

は黄色であるといった、臨床的にウイルスが原因と疑われた 75 症例の糞便をウイルス検索に用いた。検体採取時の年齢は、2 カ月～5 歳 10 カ月までであった。

2. 方 法

以下の検査法にて原因ウイルスを検索した。市販のキットによる検査は添付文書に従った。

1) ロタウイルス A 群

逆受身赤血球凝集反応 (RPHA) 法 (ロタ RPHA; デンカ生研), ラテックス凝集反応 (LA) 法 (ロタスクリーン; デンカ生研), イムノクロマト (IC) 法 (イムノカード ST ロタウイルス; テイエフビー) を用いた。

2) ロタウイルス C 群

RPHA 法 (R-PHA 法による C 群ロタウイルス検出用試薬; デンカ生研) を用いた。

3) アデノウイルス

電子顕微鏡による観察, 40/41 型を対象とした酵素免疫測定 (EIA) 法 (アデノクロン E; テイエフビー), IC 法 (ディップスティック '栄研' アデノ; 栄研化学), ウイルス分離 (後述) を行った。分離されたウイルスの同定は抗アデノウイルス血清 (デンカ生研) を用いた中和試験によって行った。

4) ノロウイルス

EIA 法 (SRSV (II)-AD「生研」; デンカ生研), 厚生労働省通知¹⁰⁾ に準じたリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法, 逆転写 (RT)-PCR 法を

行った。リアルタイム PCR 法のプライマーには COG1F/COG1R (G I) と COG2F/ALPF/COG2R (G II) とを用いた。RT-PCR 法のプライマーには, G1-SKF/G1-SKR (G I) と G2-SKF/G2-SKR (G II) とを用いた。

5) アストロウイルス

EIA 法 (Amplified IDEIATM Astrovirus; DAKO) を用いた。

6) サポウイルス

厚生労働省通知¹⁰⁾ に準じ, プライマー SV-F11/SV-R1 を用いた RT-PCR およびプライマー SV-F2/SV-R2 を用いた nested PCR を行った。

7) パレコーウイルス

ウイルス分離 (後述) を行い, 抗パレコーウイルス血清 (デンカ生研) を用いた中和試験によって同定した。

8) ウイルス分離

糞便乳剤の遠心上清を 5 種類の培養細胞 (Vero, MA-104, RD-18S, HEp-2, Caco-2) に接種し, ウイルス分離を行った。

9) 遺伝子解析

PCR 産物は, ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定した。ノロウイルスの遺伝子型別は, Katayama らの方法²⁾に従った。

3. 集団発生および全国情報

集団発生事例の解析には, 2002 年 3 月～2008 年 5 月までの間に富山県衛生研究所で受け付けた事例 (富山県内で発生, もしくは県内患者が県

外で感染した事例)を用いた。原因ウイルスの検出は小児散発例と同様に行った。

感染症サーベイランスシステム (NESID) から、2002年3月～2008年5月までの間に全国から報告された感染性胃腸炎の検出ウイルスについてまとめた。なお、数値は病原体検出情報システムによって散発の感染性胃腸炎 (乳児嘔吐下痢症、急性胃腸炎を含む) として報告されている数を用いた。

II. 結 果

2002～2008年までの当院および当院の立地する高岡市における小児科定点医療機関当たり感染性胃腸炎患者の報告数を図1に示す。なお、当院からの報告例は、全例下痢を症状に含む。また、全症例についてはウイルス検査を行っていないため、他の原因であった症例 (細菌性胃腸炎、消化不良、ストレスなど) も含まれる可能性がある。当院および定点医療機関のいずれも感染性胃腸炎の報告は夏季に少なく、冬季に多い傾向がみられた。2006年11月には当院、定点医療機関ともに最も高いピークを示した。春季には毎週5例前後の症例が続いていた。また、当院の報告数は定点医療機関当たりの報告数の約半数程度であった。

ウイルス検索を行った75症例の採取月は1～5月および9～12月であった。75検体のうち、58検体でウイルスが検出された (図2)。検出ウイルスは、多い順に、ロタウイルスA群が25検体 (33.3%)、ノロウイルスGIIが21検体 (28.0%)、アデノウイルスまたはサポウイルスが4検体 (5.3%)、アストロウイルスが2検体 (2.7%)、パレコウイルス1型が1検体 (1.3%)、ロタウイルスA群とアデノウイルス2型の混合感染が1検体 (1.3%) であった。

検出ウイルス別の症状の比較を表1に示した。症例数の多かったロタウイルスA群とノロウイルスGIIについては、ロタウイルスA群のほうが高熱になる傾向が高かった ($p < 0.05$ で有意差あり)。両者に年齢層の違いはみられなかった。その他のウイルスは症例数が少なかったため、正確な比較はできないが、サポウイルスの4例はすべて下痢のみの症状で、嘔吐、発熱は示さなかった。

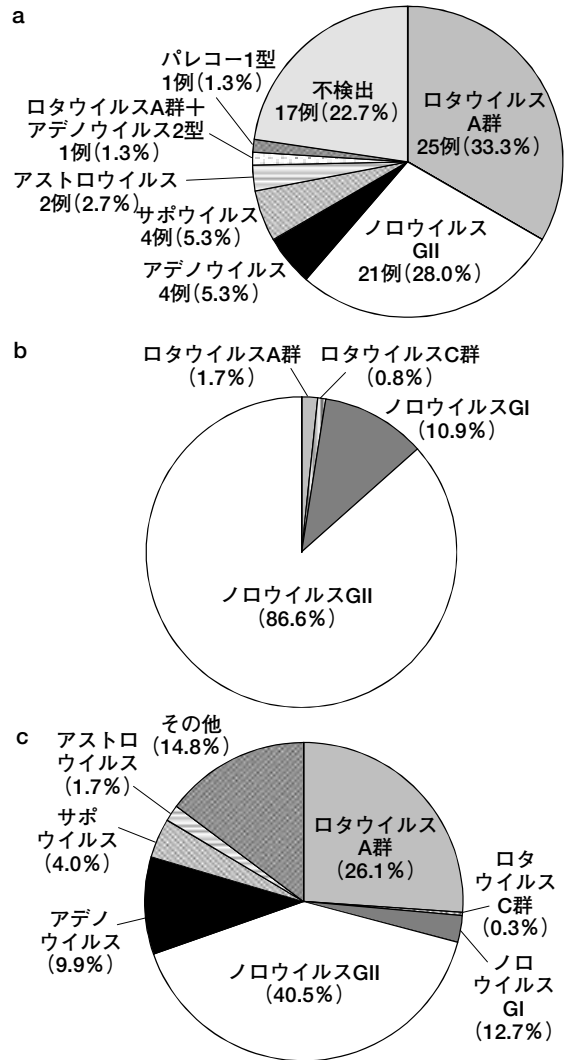


図2 感染性胃腸炎の検出ウイルス

a: 当院における感染性胃腸炎

b: 富山県における集団発生事例

c: 全国で報告された散発例

集団発生事例および全国で報告された散発例は不検出を除き、延べ数を用いた。

2002年3月～2008年5月までの当院、集団発生事例、全国散発例の検出ウイルスを図2に示す。集団発生事例ではノロウイルスGIIが最も多く、延べ119事例中103事例 (86.6%) を占めた。以下、ノロウイルスGIが13事例 (10.9%)、ロタウイルスA群が2事例 (1.7%)、ロタウイルスC群が1事例 (0.8%) と続いた。集団発生事例で

表 1 検出ウイルスごとの特徴

| 検出ウイルス | ロタ A 群 | ノロ G II | アデノ | サポ | アストロ | パレコー 1 型 | アデノ 2 型 | 合計 |
|---------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|-------------------|----------|-------------|--------------------|
| | | | | | | | + ロタ A 群 | |
| 症例数 | 25 | 21 | 4 | 4 | 2 | 1 | 1 | 58 |
| (%) | (43.1%) | (36.2%) | (6.9%) | (6.9%) | (3.4%) | (1.7%) | (1.7%) | (100%) |
| 採取月 | 1~5 月 | 1~3 月, 11, 12 月 | 1, 3, 4, 11 月 | 1~3, 11 月 | 4~5 月 | 9 月 | 3 月 | 1~5 月, 9~12 月 |
| 年齢 | 3 カ月~ 5 歳 10 カ月 | 3 カ月~ 3 歳 1 カ月 | 10 カ月~ 2 歳 7 カ月 | 1 歳~ 2 歳 1 カ月 | 6 カ月~ 1 歳 3 カ月 | 8 カ月 | 1 歳 11 カ月 | 3 カ月~ 5 歳 10 カ月 |
| 下痢 | 25 | 21 | 4 | 4 | 2 | 1 | 1 | 58 |
| (%) | (100%) | (100%) | (100%) | (100%) | (100%) | (100%) | (100%) | (100%) |
| 嘔吐 | 16 | 18 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 36 |
| (%) | (64.0%) | (85.7%) | (25%) | (0%) | (0%) | (0%) | (100%) | (62.1%) |
| 発熱 | 19 | 11 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 34 |
| (%) | (76.0%) | (52.4%) | (50%) | (0%) | (50%) | (0%) | (100%) | (58.6%) |
| 発熱体温の範囲 | 37.7~39.4 | 37.0~38.2 | 37.3~39.9 | — | 39.1 | — | 38.9 | 37.0~39.9 |
| 発熱体温平均 | 38.4 | 37.6 | 38.6 | — | — | — | — | 38.2 |

不検出を除いた数を示した。

はアストロウイルス、サポウイルス、アデノウイルスが原因とされた事例はなかった。また、全国での散発例については、多い順にノロウイルス G II が 40.5%、ロタウイルス A 群が 26.1%、アデノウイルスが 9.9%、サポウイルスが 4.0% を占めた。その他としてノロウイルスおよびロタウイルスの型別不明、コクサッキーウイルスなどが含まれた。なお、集団発生事例、全国での散発例とも 2006 年 11 月にノロウイルス G II が多数検出された（データ未提出）。

月別の検出ウイルスを図 3 に示す。当院においては、ロタウイルス A 群の検出は 2 月、3 月をピークとした 1~5 月に集中していた。ノロウイルス G II は 11~2 月まで検出されたが、11 月と 12 月に多くを占め、特に 12 月はすべてがノロウイルス G II であった。サポウイルスは 1~3 月と 11 月、アデノウイルスは、1, 3, 4, 11 月に検出された。集団発生事例においては、ノロウイルス G I, G II とも冬季~春季にみられたが、G I は 4 月にやや多い傾向であった。ノロウイルス G II は 1 月をピークとして、11~1 月の発生が顕著に多かった。ロタウイルス A 群は 1, 3 月にみられた。全国から報告された散発例の結果では、当院での結果と同様に、12 月をピークとしたノロウイルス

G II の発生があった。ロタウイルス A 群の発生は 1~5 月に多く、当院と同じ傾向であった。

当院において検出されたノロウイルスの遺伝子型を表 2 に示す。2005/06 シーズンは G II / 3 型が多く、2006/07 シーズン以降は G II / 4 型が多い傾向であった。

III. 考 察

今回の解析では、乳幼児を主な対象としていたため、必ずしも小児全体の傾向を反映する結果ではないが、当院における小児の感染性胃腸炎散発例では、ロタウイルス A 群とノロウイルスが主要な流行を担っていることが判明した。これは、ノロウイルス G II が原因のほとんどを占める集団発生とは様相が異なっていた。この理由として、小児のロタウイルスへの感受性が高いためと考えられる。成人はすでにロタウイルスに対する抗体をもっているため、ロタウイルスに感染しても、軽い症状か不顕性であることが多い¹⁾。ノロウイルスに関してはまだ不明なことが多いが、成人も感受性が高く³⁾、少量でも感染が成立すること⁴⁾などから、食中毒や院内感染、施設内感染などを引き起こしやすいと考えられている。小児を対象とした散発例と、成人患者を多く含む集団発生とで

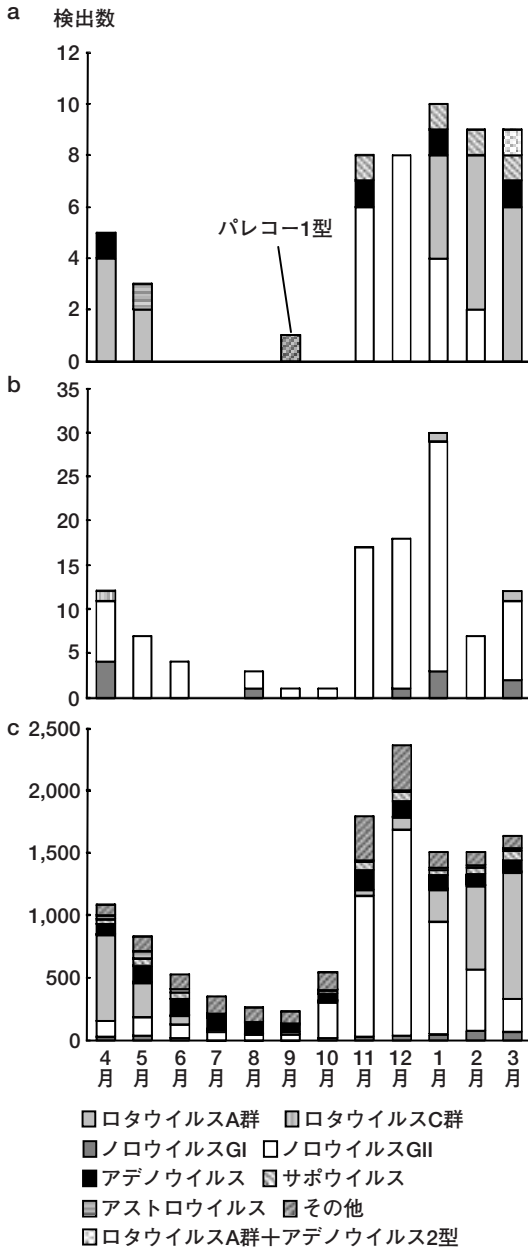


図 3 感染性胃腸炎の検出ウイルス (2002 年 4 月～2008 年 3 月の月別状況)
 a : 当院における感染性胃腸炎
 b : 富山県における集団発生事例
 c : 全国で報告された散発例
 集団発生事例および全国で報告された散発例は延べ数を用いた。

表 2 検出されたノロウイルスの遺伝子型

| シーズン (4～3 月) | 遺伝子型 | | | |
|-----------------|-------|-------|-------|-------------|
| | GII/3 | GII/4 | GII/6 | GII/unknown |
| 2001/2002 | | | | 1 |
| 2002/2003 | | | | 6 |
| 2003/2004 | 1 | | 1 | |
| 2004/2005 | | 1 | | |
| 2005/2006 | 4 | | | |
| 2006/2007 | | 4 | 1 | |
| 2007/2008 | | 2 | | |
| 合計 | 5 | 7 | 2 | 7 |

数値は検出数を示す。

は、年齢構成が異なっていることも、原因ウイルスの割合に差が生じた原因になったと推測される。

さらに、ノロウイルス GIIが多かった全国の散発事例の結果と比べても、当院ではロタウイルス A 群の占める割合のほうが多かった。当院の対象は、2 カ月～5 歳 10 カ月と低年齢層であり、全国の集計対象と年齢層が異なる可能性があるが、低年齢ほどロタウイルスが多く検出されるような傾向は認められなかったことから (データ未提出)、ロタウイルス A 群の当地域内における流行が示唆された。ロタウイルスは、日本においては死亡することはまれであるが、発展途上国においては毎年数十万人が死亡している¹¹⁾。また、胃腸炎以外にも、急性脳症やけいれん、肝炎、腎炎などを起こすことがある。ロタウイルス A 群による胃腸炎の割合が高いということは、こういった重篤な症例が起きる危険性も高いということが示唆される。なお、海外では、ロタウイルスワクチンが使われているところがあるが、日本では認可されておらず、今後の導入が待たれる。

ロタウイルス A 群とノロウイルス GIIの症状の比較により、ロタウイルス A 群では高熱となる傾向が高いことが示唆された。また、前者は 1～5 月に多く発生し、後者は 11～2 月に多く発生する傾向を示した。小児下痢症において、このような症状や発生時期の違いは原因ウイルスを推定するのに有用と考えられる。

今回、ノロウイルス GIIのなかでも遺伝子型 GII/4 が最も多く検出された。2006 年以降は集団

発生事例においても GII/4 型が多く報告されており¹³⁾、このことを反映していると考えられた。高岡市の定点医療機関における散発例および集団発生事例いずれも 2006 年 11 月に発生が多かったのは、ノロウイルス GII/4 型によるものと推定される。なお、この時期以降に流行した GII/4 型は、これまでの GII/4 型と異なる変異をもっていたことが知られている¹²⁾。

今回、ロタウイルス A 群とアデノウイルス 2 型の混合感染が 1 例みられたが、本症例において、胃腸炎の原因としてアデノウイルス 2 型がかかわっていたかどうかは不明である。なお、アデノウイルス 2 型は、一般的に風邪様症状を起こす血清型とされているが、2000～2007 年の病原微生物検出情報の報告¹³⁾によると、感染性胃腸炎患者からのアデノウイルス 2 型検出は 40/41 型に次いで多いことから、このアデノウイルスによる感染性胃腸炎の可能性についても注意していく必要がある。

ま と め

本研究では、当院にて 2002～2008 年までの間にウイルスが原因と疑われた下痢症 75 例について検討した。検出ウイルスは、多い順に、ロタウイルス A 群、ノロウイルス GII、アデノウイルスまたはサポウイルスと続いた。これは、ノロウイルス GII が多くを占める全国の結果や集団発生事例の結果とは異なっていた。ロタウイルス A 群はノロウイルス GII に比べ高熱となる傾向が高いことが示された。また、ロタウイルス A 群は 1～5 月に多く、ノロウイルス GII は 11～2 月まで検出された。このような症状や発生時期の違いは原因ウイルスを推定するのに有用と考えられた。

謝辞：本研究を実施するにあたり、ご協力くださった富山県衛生研究所 中村一哉氏、堀元栄詞氏および高岡厚生センターの関係各位に心より感謝いたします。また、原稿をまとめるにあたり、ご助言くださいました牛島廣治先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Estes MK, et al : Rotaviruses. Fields Virology, 5th ed (Knipe DM, et al eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, 1917-1974
- 2) Katayama K, et al : Phylogenetic analysis of the complete genome of 18 Norwalk-like viruses. Virology 299 : 225-239, 2002
- 3) Green KY, et al : Noroviruses. Fields Virology, 5th ed (Knipe DM, et al eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, 949-979
- 4) 中込 治 : ウイルス性下痢症 : ノロウイルス下痢症の伝播性と感染性をめぐって. 臨床とウイルス 35 : 170-178, 2007
- 5) Wold WSM, et al : Adenoviruses. Fields Virology, 5th ed (Knipe DM, et al eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, 2395-2436
- 6) Jones MS 2nd, et al : New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. J Virol 81 : 5978-5984, 2007
- 7) Ishiko H, et al : Novel human adenovirus causing nosocomial epidemic keratoconjunctivitis. J Clin Microbiol 46 : 2002-2008, 2008
- 8) Aoki K, et al : Epidemic keratoconjunctivitis due to the novel hexon-chimeric-intermediate 22, 37/H8 human adenovirus. J Clin Microbiol 46 : 3259-3269, 2008
- 9) Walsh MP, et al : Evidence of molecular evolution driven by recombination events influencing tropism in a novel human adenovirus that causes epidemic keratoconjunctivitis. PLoS One 4 : e5635, 2009
- 10) 厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長 : 食安監発第 115001 号, 2003
- 11) Parashar UD, et al : Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg Infect Dis 12 : 304-306, 2006
- 12) 国立感染症研究所感染症情報センター : ノロウイルスの流行 2006/07 シーズン. 病原微生物検出情報 28 : 277-278, 2007
- 13) 国立感染症研究所感染症情報センター : アデノウイルス感染症 2000～2007. 病原微生物検出情報 29 : 93-94, 2008

(受付 : 2009 年 8 月 27 日, 受理 : 2009 年 10 月 14 日)