

原著

2012 年度におけるロタウイルス胃腸炎の
入院例に対する臨床的検討

武内 俊¹⁾ 西村 直子¹⁾ 川口 将宏¹⁾ 服部 文彦¹⁾
堀場 千尋¹⁾ 伊佐治 麻衣¹⁾ 岡井 佑¹⁾ 後藤 研誠¹⁾
細野 治樹¹⁾ 竹本 康二¹⁾ 尾崎 隆男¹⁾

要旨 ロタウイルス (RV) ワクチンが市販された直後の 2012 年 4 月～2013 年 3 月に、当院小児科に入院した RV 胃腸炎の 149 例について検討した。54%が 2 歳未満で、85%が Vesikari スコア 11 点以上の重症例であった。14 例 (9%) に中枢神経合併症を認めたが、後遺症なく治癒した。54 例で遺伝子型を検討し、すべて RV ワクチンがカバーする型 (G9P[8] 50%, G1P[8] 44%, G3P[8] 6%) であった。

はじめに

ロタウイルス (RV) は小児における重症下痢症の主要原因の一つである。RV により、毎年世界中で 1 億 1,400 万人の 5 歳未満小児が下痢症をきたし、そのうち 240 万人が入院し、60 万人が死亡すると推定されている¹⁾。地域や社会経済状況にかかわらずすべての小児が 5 歳までに 1 回は RV 胃腸炎に罹患し、その後も小児期に感染を繰り返すが、初感染では重症化しやすい¹⁾。わが国では、RV 胃腸炎によって毎年 10～20 例が死亡していると推定され²⁾、RV による脳炎・脳症例も毎年 20 例程度報告されている³⁾。

米国では 2006 年から RV ワクチンが導入され、入院患者数、救急外来受診患者数ともに著しく減少している⁴⁾。わが国では、2011 年 11 月に 1 価 RV ワクチン (Rotarix) が、2012 年 7 月に 5 価 RV ワクチン (RotaTeq) が市販され、いずれも任意接種として接種が可能となっている。今後の RV ワクチンの普及により、RV 胃腸炎患者数およ

び重症例の減少が期待されている。今回われわれは、RV ワクチンが市販された直後の RV 胃腸炎の実態を把握するため、その入院例について検討した。

I. 対象と方法

1. 対象

2012 年 4 月～2013 年 3 月の 1 年間に、当センターに入院した 16 歳未満の急性胃腸炎患者 308 例の急性期便検体について、迅速診断キット (ラピッドテスト ロタ-アデノ[®]; 積水メディカル社) を用いた RV 抗原検出およびアデノウイルス抗原検出と細菌培養検査を行った。急性胃腸炎の定義は「症状が 7 日以内に起こったものであること」、かつ「通常より軟らかい便または下痢便が 24 時間以内に 3 回以上あること、または他の疾患では説明できない激しい嘔吐があること」の両方を満たすものとした。RV 抗原陽性を示した例を RV 胃腸炎と診断し、その臨床像および RV 遺伝子型を検討した。

Key words : ロタウイルス胃腸炎, 重症度, ロタウイルスワクチン, 遺伝子型, 入院率

1) 江南厚生病院こども医療センター

[〒483-8704 江南市高屋町大松原 137]

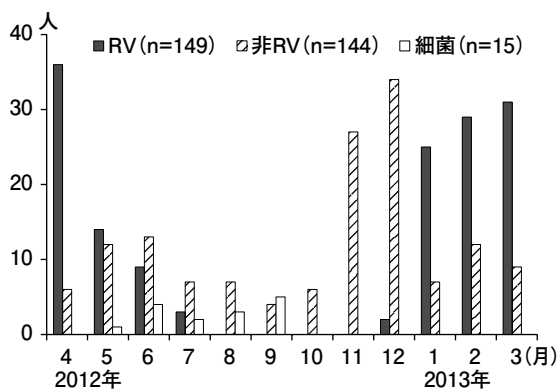


図 1 急性胃腸炎の月別入院患者数 (n=308)

2. 臨床像の検討

RV 胃腸炎と診断された 149 例について、重症度を Vesikari スコア⁵⁾を用いて評価した。Vesikari スコアは、1日の最多下痢回数、下痢の期間、1日の最多嘔吐回数、嘔吐の期間、体温、脱水の程度、入院の有無の 7 項目について合計 20 点で評価し、7 点未満を mild, 7~10 点を moderate, 11 点以上を severe とするものである。なお、体温は腋窩温にて評価を行い、脱水の程度について、体重変化の不明な症例では、口腔粘膜の乾燥もしくは皮膚ツルゴールの低下のいずれかを認めたものを 2 点、口腔粘膜の乾燥と皮膚ツルゴールの低下の両方を認めたものを 3 点として評価した。

3. RV の遺伝子型の検討

2012 年 4~7 月に入院した 5 歳未満の RV 胃腸炎 56 例中 54 例について、国立感染症研究所に便検体を送付し、RT-PCR 法を用いて RV の G および P 遺伝子型⁶⁾を検討した。

4. RV 胃腸炎の推定年間入院数の算出

当センターの 5 歳未満診療圏人口 (愛知県江南市、犬山市、大口町、扶桑町、一宮市の一部の地域、岐阜県各務原市の一部の地域) を、2012 年度の当院周辺市町村の人口統計情報を基に推計し、わが国における 5 歳未満の RV 胃腸炎による推定年間入院数を算出した。

統計学的検討は t 検定または χ^2 検定を用いて行った。また、本検討は、平成 24 年度厚生労働省新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「網羅的ロタウイルス分子疫学基盤構築とワク

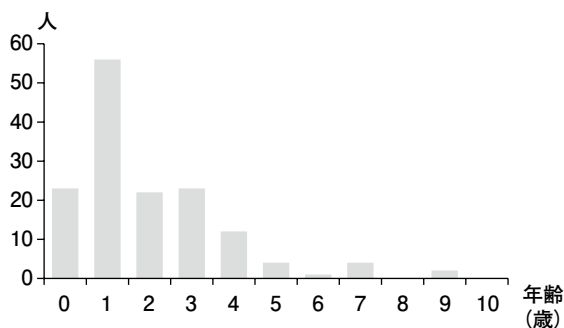


図 2 RV 胃腸炎の年齢別入院患者数 (n=149)

チン評価」の一環として行ったものもあり、当院の臨床研究審査委員会の許可を受けている。

II. 結 果

2012 年 4 月~2013 年 3 月の 1 年間に、当センターに急性胃腸炎で入院した 308 例のうち、149 例 (48%) が RV 胃腸炎と診断され、このうち 5 歳未満は 138 例 (2012 年 4~7 月 56 例, 8~12 月 1 例, 2013 年 1~3 月 81 例) であった。RV 抗原および便培養陰性の非 RV 胃腸炎が 144 例 (47%)、腸管病原菌が分離された細菌性胃腸炎が 15 例 (5%) であった。なお、RV 抗原陽性で便検体からカンピロバクターが分離された例を 1 例認めたが、RV 胃腸炎例として検討した。RV 抗原とアデノウイルス抗原の両者陽性例はなかった。他のウイルスとの混合感染については検討を行っていない。

急性胃腸炎の月別入院患者数を図 1 に示す。RV 胃腸炎は 2012 年 4 月に 36 例と最も多く、8~11 月に患者発生はなかった。2012 年 11~12 月に非 RV 胃腸炎が流行し、その後の 2013 年 1~3 月には再び RV 胃腸炎の流行を認めた (図 1)。RV 胃腸炎の年齢別患者数 (図 2) では 1 歳が 56 例 (38%) と最も多く、2 歳未満で 54% (80/149) を占め、中央値年齢は 1 歳 11 カ月 (生後 20 日~9 歳 5 カ月) であった。1 歳未満児の 24 例中、0~2 カ月 3 例、3~5 カ月 4 例、6~11 カ月 17 例と乳児期後半のほうが多かった。

RV 胃腸炎 149 例の男女比は 1.2 : 1 で有意差はなく、入院までの平均病日は 3.0 ± 1.5 日、平均入院日数は 7.5 ± 2.1 日であった。集団保育は 38%

表 1 Vesikari スコアおよび入院時検査成績 (n=149)

Vesikari スコア (点)	
入院時	10.8±2.6
全経過	13.3±2.7
入院時検査成績	
WBC (/μl)	9,800±3,900
CRP (mg/dl)	0.69±1.09
AST (IU/l)	54±23
ALT (IU/l)	34±35
Na (mEq/l)	137±3.2
K (mEq/l)	4.3±0.5
Cl (mEq/l)	102±3.4
BUN (mg/dl)	15.3±7.0
血糖値 (mg/dl)	83±18
総ケトン (μmol/l)	3,120±1,811

(57/149) でされており、24% (36/149) で同様に胃腸炎症状を認めた。なお、急性胃腸炎で入院した 308 例のうち、非 RV 胃腸炎群の 6 例のみが RV ワクチンを接種していた。

Vesikari スコアによる重症度 (表 1) は、入院時では mild 7 例 (5%), moderate 57 例 (38%), severe 85 例 (57%), 平均 Vesikari スコアは 10.8±2.6 点 (4~16 点) であった。全経過で見ると、mild 1 例 (1%), moderate 20 例 (13%), severe 128 例 (86%), 平均 Vesikari スコアは 13.3±2.7 点 (6~19 点) であった。全経過で mild だった 1 例は、白色下痢と哺乳緩慢を主訴に入院した生後 22 日の児で、経過中嘔吐はなく、入院翌々日に下痢の消失と哺乳の改善を認めた症例であった。

入院時の検査成績 (表 1) では、白血球数は平均 9,800±3,900/μl, CRP は平均 0.69±1.09 mg/dl と炎症反応は軽度であった。73 例 (49%) に AST の上昇 (>50 IU/l) を認め、33 例 (22%) に電解質異常 (Na>146 mEq/l, Na<134 mEq/l, K>5.5 mEq/l, K<3.5 mEq/l, Cl>110 mEq/l, Cl<98 mEq/l のいずれかを示す), 32 例 (21%) に BUN の上昇 (≥20 mg/dl), 16 例 (11%) に低血糖 (<60 mg/dl) を認めた。

初発症状 (重複あり) は嘔吐 113 例 (76%), 下痢 70 例 (47%), 発熱 (≥37.5°C) 21 例 (14%), 腹痛 4 例 (3%) の順であった。全経過を通しての臨床症状の発現頻度 (図 3) は、下痢 149 例

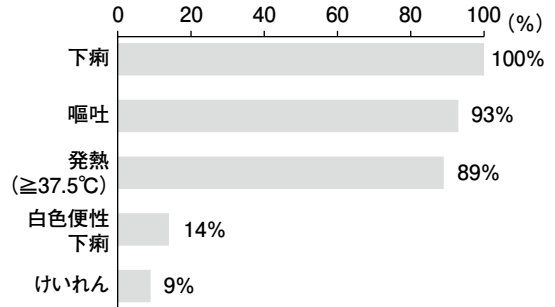


図 3 臨床症状の発現頻度 (n=149: 重複あり)

(100%), 嘔吐 139 例 (93%), 発熱 (≥37.5°C) 133 例 (89%) であった。白色便性下痢を 21 例 (14%) に認めた。臨床症状の程度を図 4 に示す。最多下痢回数は平均 6.6±4.3 回/日 (0~24 回/日) であり、40 例 (27%) で 10 回/日以上の下痢をきたした。最多嘔吐回数は平均 5.3±4.1 回/日 (0~20 回/日) であり、40 例 (27%) で 10 回/日以上嘔吐をきたした。下痢持続期間は平均 5.0±1.9 日 (0~10 日), 嘔吐持続期間は平均 2.0±1.2 日 (0~6 日) であった。経過中にみられた最高体温は平均 38.8±1.0°C (36.9~41.2°C), 発熱 (≥37.5°C) 持続期間は平均 1.8±1.2 日 (0~6 日) であった。合併症として、けいれんを 13 例 (9%) に認め、内訳は胃腸炎関連けいれん 8 例, 熱性けいれん 5 例であった。また小脳失調症状を 1 例 (1%) に認めた。合併症をきたした 14 例は、全例後遺症なく治癒した。腸重積症は 1 例も認めなかった。

RV の遺伝子型は、G9P[8] 27 例 (50%), G1P[8] 24 例 (44%), G3P[8] 3 例 (6%) の 3 型ですべて占められ、いずれも 1 価および 5 価 RV ワクチンが G 遺伝子型と P 遺伝子型の双方またはいずれかをカバーする遺伝子型であった。データは示していないが、遺伝子型別による臨床症状の発現頻度、検査所見、重症度に違いを認めなかった。

当センターの診療圏の 5 歳未満人口は、約 16,800 人と推計された。本診療圏における 5 歳未満の RV 胃腸炎による年間入院数は、138 人 (本研究での 5 歳未満患者数) を 16,800 人で除した数値 0.0082 から、8.2 人/1,000 人/年と推計された。

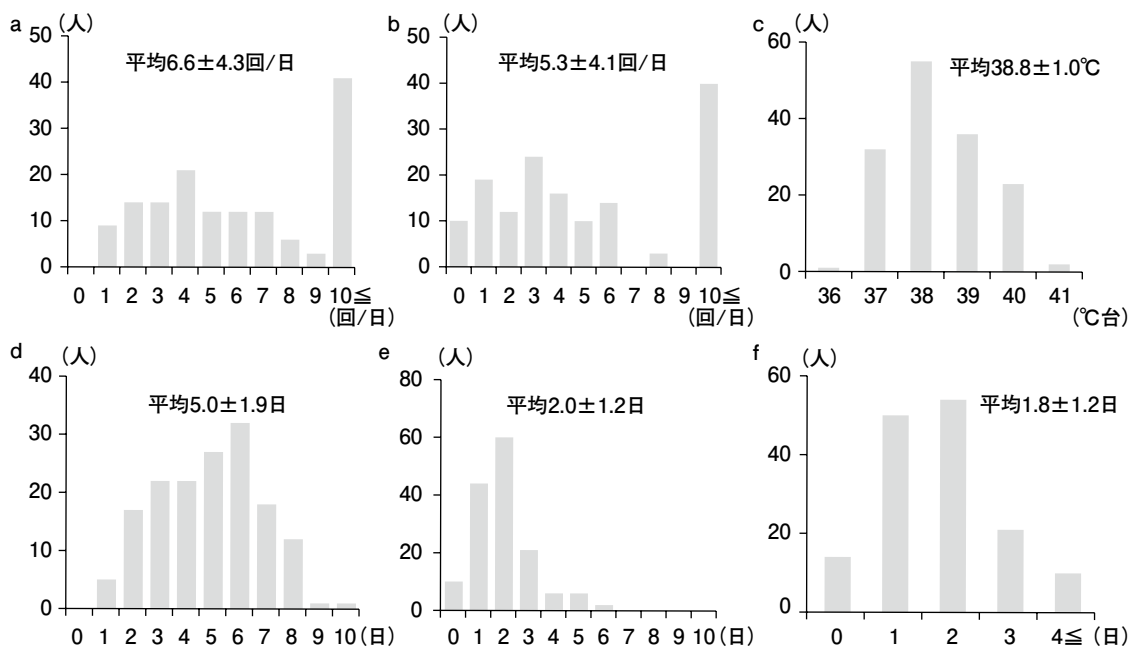


図4 臨床症状の程度 (n=149)

a: 最多下痢回数 b: 最多嘔吐回数 c: 最高体温 d: 下痢持続期間 e: 嘔吐持続期間 f: 発熱持続期間

わが国の5歳未満人口が約530万人(2012年総務省統計局人口推計より)であることから、わが国における5歳未満のRV胃腸炎の推定入院数($8.2 \times 5,300,000 / 1,000$)は約43,000人/年と推計された(表2)。

III. 考 察

わが国においてRV胃腸炎は毎年流行し、そのピークは30年程前は12~1月であったが⁷⁾、近年は1~5月の春先へと変化している⁸⁾。本検討でも同様の傾向であったが、その疫学的変化の理由については解明されてはいない。RV胃腸炎の好発年齢は生後6カ月~2歳未満で、小児期に感染を反復するが、初感染時には重症化しやすい¹⁾。わが国では5歳未満の小児の感染性胃腸炎による入院例の40~50%前後はRVが原因と報告されている^{9,10)}。本検討においても感染性胃腸炎による入院例の48%がRVであり、その多くは6カ月~2歳未満であったが、今回の入院例が初感染かどうかは確認できていない。

新生児や乳幼児早期に関しては、RVに罹患しても重症化しにくく、不顕性感染で終わることも

表2 わが国における5歳未満のRV胃腸炎推定入院数

筆頭著者名/発行年	入院率 (人/1,000人/年)	推定年間入院数 (人/年)
Nakagomi, et al ¹⁰⁾ /2005年	7.9~17.6	78,000
Kamiya, et al ²⁰⁾ /2011年	3.1~5.4	30,000
Ito, et al ²¹⁾ /2011年	5.3	30,000
本成績	8.2	43,000

多い¹¹⁾。本検討でも3カ月未満の入院は3例と少なく、結果に示していないがいずれも軽症~中等症であった。理由として、①母体からの移行抗体の影響¹¹⁾、②絨毛の発達が未熟であるために絨毛でのRV株の複製が不十分であること¹²⁾などが考えられている。RVの感染力は非常に強く、集団保育の現場や同胞間で容易に感染を起し得る。本検討でも38%が集団保育を受けており、その積極的流行防止策としてワクチンの必要性が示唆された。

RV胃腸炎の臨床症状は一般的に、2~4日の潜

伏期の後、突然の嘔吐で発症し、引き続き水様性下痢と発熱が起こる^{6,13}。RV 胃腸炎は非 RV 胃腸炎と比較して、Vesikari スコアが高く、より重症であると報告されている¹⁰。本検討では、Vesikari スコアで severe と判定された症例が 85% を占めており、RV 胃腸炎の重症度の高さが再認識された。

初発症状は嘔吐が 75% と、嘔吐が先行する症例が比較的多かった。RV 胃腸炎では嘔吐症状の消失後も重症の下痢が遷延することで脱水を起こしやすい⁶。一般的に、発症後嘔吐は平均 2.0 日持続し、下痢は平均 5.0 日持続するとされるが⁶、本検討でも同様の結果であった。RV による下痢の発症機序は、RV が小腸の絨毛上皮細胞に感染し上皮表面を破壊することで、腸管からの水分の吸収が阻害されることによる¹¹。さらに非構造蛋白の NSP4 がエンテロトキシンとして直接作用することで、あるいは腸管神経系の刺激を通じた機序により胃腸炎を悪化させると考えられている¹¹。RV 胃腸炎の臨床症状の発現頻度に関しては、下痢、嘔吐とともに発熱をきたすことが多いとされている⁶。萩田ら¹⁴の検討で、RV 胃腸炎入院例 (n=45) の臨床症状の発現頻度は下痢 96%、嘔吐 80%、発熱 (≥38°C) 76% であったと報告されているが、本検討でも同様の結果であった。本検討では約半数に肝機能障害を認めたと、2006 年の当院での検討 (n=55) でも 67% に認めており¹⁵、肝機能障害は比較的起こりやすいと考えられた。現時点ではその病態生理学的機序は不明である⁶。

RV 胃腸炎は急性脳炎・脳症、けいれんなど中枢神経症状をきたすことが知られている¹⁶。本検討では 9% に中枢神経症状を認め、1 例は小脳失調症状を呈したが、後遺症なく治癒した。われわれは 2011 年に愛知県内で 5 名の脳炎・脳症および突然死の症例を経験しており¹⁷、実態の把握と病態の解明が急務である。

わが国の RV の遺伝子型はシーズンごとに変遷しているが、ここ数年は G1 と G3 が多い傾向を認めている¹⁸。本検討では過去の報告と比較して G9 の割合が高く G3 の割合が低かったが、全株が 2 つの RV ワクチンがカバーする遺伝子型であった。今回、RV 胃腸炎入院例の 14% (21 例)

は RV ワクチンの接種可能な時期に出生した年齢であった。RV ワクチンの普及により重症 RV 胃腸炎の減少が期待されるが、任意接種のまま接種率の大幅な上昇は期待できない。RV ワクチンの定期接種化が望まれる。RV ワクチンの普及による遺伝子型の変化は注視する必要がある。ブラジルでは、RV ワクチン導入後 G2 の分布が多くなったことが報告されている¹⁹。今後、検出された RV の遺伝子型変化に注意していく必要がある。

わが国における 5 歳未満の RV 胃腸炎による入院率および推定年間入院数については、過去に秋田、三重、京都の報告がある^{10,20,21}(表 2)。それらのなかで、入院率は 3.1~17.6 人/1,000 人/年、推定年間入院数は 30,000~78,000 人と報告されている。今回の RV ワクチン市販直後の検討では、本診療圏における 5 歳未満の RV 胃腸炎による入院率は 8.2 人/1,000 人/年、わが国における 5 歳未満の RV 胃腸炎による年間入院数は約 43,000 人と推計され、過去の報告と大きな違いは認めなかった。今後、RV ワクチン接種率の向上に伴い、RV 胃腸炎の実態がどのように変化するか注目していきたい。

結 語

急性胃腸炎による入院例の 49% が RV 胃腸炎であり、RV 胃腸炎の重症度の高さが再認識された。今後、RV ワクチンの普及に伴い、RV 胃腸炎の実態がどのように変化していくか注視していく必要がある。

なお、本稿の要旨は第 54 回日本臨床ウイルス学会 (2013 年 6 月、倉敷市) で発表した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Grimwood K, et al : Clinical update : rotavirus gastroenteritis and its prevention. *Lancet* 370 : 302-304, 2007
- 2) 牛島廣治, 他 : ロタウイルスワクチン. *日本臨床*

- 66 : 1977-1983, 2008
- 3) 森島恒雄 : 小児の急性脳炎・脳症の現状. ウイルス 59 : 59-66, 2009
 - 4) Cortese MM, et al : Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatrics* 132 : e25-33, 2013
 - 5) Ruuska T, et al : Rotavirus disease in Finnish children : use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 22 : 259-267, 1990
 - 6) Mary KE, et al : Rotaviruses. *Fields Virology*, 6th ed (Knipe DM, Howley PM ed). Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Publications, Philadelphia, 2013, 1347-1401
 - 7) 松井省治, 他 : 小児急性下痢症入院患児についてのウイルス学的及び細菌学的検討. *小児臨* 37 : 2077-2082, 1984
 - 8) Zhou Y, et al : Rotavirus infection in children in Japan. *Pediatr Int* 42 : 428-439, 2000
 - 9) Kamiya H, et al : A retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus. *J Infect Dis* 200 : s140-146, 2009
 - 10) Nakagomi T, et al : Incidence and burden of rotavirus gastroenteritis in Japan, as estimated from a prospective sentinel hospital study. *J Infect Dis* 192 : s106-110, 2005
 - 11) Glass RI, et al : Rotavirus vaccines : current prospects and future challenges. *Lancet* 368 : 323-332, 2006
 - 12) Chen SC, et al : Rotavirus infection and the current status of rotavirus vaccines. *J Formos Med Assoc* 111 : 183-193, 2012
 - 13) 中込 治, 他 : わが国にロタウイルスワクチンは必要か? *モダンメディア* 54 : 317-330, 2008
 - 14) 萩田純子, 他 : 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—. *小児感染免疫* 18 : 365-370, 2006
 - 15) 渡邊直子, 他 : 非細菌性急性腸炎の入院例の検討 (会議録). *日小児会誌* 116 : 1418, 2012
 - 16) Shiihara T, et al : Rotavirus associated acute encephalitis/encephalopathy and concurrent cerebellitis : Report of two cases. *Brain Dev* 29 : 670-673, 2007
 - 17) 後藤研誠, 他 : 2011 年シーズンに経験した極めて予後不良であったロタウイルス感染症の 5 例. *臨床とウイルス* 40 : S61, 2012
 - 18) 国立感染症研究所 : 病原微生物検出情報 (<https://nesid3g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data96j.pdf>)
 - 19) Gurgel RQ, et al : Predominance of rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis* 13 : 1571-1573, 2007
 - 20) Kamiya H, et al : Rotavirus-associated acute gastroenteritis hospitalizations among Japanese children aged <5 years : active rotavirus surveillance in Mie prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 64 : 482-487, 2011
 - 21) Ito H, et al : The incidence and direct medical cost of hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in Kyoto, Japan, as estimated from a retrospective hospital study. *Vaccine* 29 : 7807-7810, 2011

Investigation of cases of hospitalization due to rotavirus gastroenteritis for the 2012 fiscal year

Suguru TAKEUCHI, Naoko NISHIMURA, Masahiro KAWAGUCHI,
Fumihiko HATTORI, Kazuhiro HORIBA, Mai ISAJI, Yu OKAI,
Kensei GOTO, Haruki HOSONO, Koji TAKEMOTO, Takao OZAKI

Department of Pediatrics, Konan Kosei Hospital

One hundred and forty-nine children were admitted to our pediatric department with rotavirus (RV) gastroenteritis and evaluated between April 2012 and March 2013, shortly after the RV vaccine had become available. Fifty four percent of them were aged 2 years or younger, and 85% were severe, with a Vesikari score higher than 11 points. Complications in the central nervous system were observed in 14 children (9%), but they healed without sequelae. The genotypes in 54 children could be examined, and all (G9P[8] 50%, G1P[8] 44%, G3P[8] 6%) of them were covered by the RV vaccine.

(受付：2013年8月26日，受理：2013年12月3日)

* * *

機関誌「小児感染免疫」第25巻査読者一覧

第25巻は下記の先生方に査読をお願いいたしました。
ご協力に心よりお礼申しあげます。

編集委員長 田島 剛

秋田博伸	芦田 明	石和田稔彦	庵原俊昭	牛島廣治	尾内一信
大石智洋	岡田賢司	岡田隆文	奥田真珠美	尾崎隆男	大日方 薫
片寄雅彦	狩野博嗣	川崎幸彦	河島尚志	菊田英明	木村利美
黒木春郎	黒崎知道	紺野昌俊	齋藤昭彦	齊藤光正	佐藤吉壮
鹿間芳明	城 宏輔	調 恒明	新庄正宜	杉田久美子	鈴木葉子
田島 剛	田尻 仁	田端忠信	塚原宏一	豊永義清	中野貴司
中山栄一	成相昭吉	成田光生	西 順一郎	原 寿郎	久田 研
星野 直	前田明彦	牧山 清	松原啓太	松原知代	宮入 烈
室野晃一	森 雅亮	森尾友宏	森口直彦	山本威久	横田俊平
脇口 宏	和田靖之				

(敬称略，あいうえお順)