

症例報告

急性胃腸炎が重症化し死亡した小児例における ノロウイルス・ロタウイルスの共検出

林 優 佳¹⁾ 白 神 一 博¹⁾ 高 梨 さやか²⁾
星 野 愛²⁾ 犬 塚 亮¹⁾ 岡 明¹⁾

要旨 ノロウイルスは急性胃腸炎の主要な原因であり、ロタウイルスワクチンを定期接種化した諸外国では胃腸炎罹患児に占めるノロウイルス感染症の割合が増加している。ノロウイルスによる消化器症状は数日で収束するが、稀にけいれんや意識障害など重篤な症状を呈することがある。今回ノロウイルスとロタウイルスが共検出され、急性胃腸炎を契機に死亡に至った症例を報告する。症例は合併症のないダウン症候群の1歳男児で、嘔吐・下痢・意識障害を主訴に来院した。循環血液量減少性ショックに対し集学的治療を行い呼吸・循環動態は安定したものの、DIC・急性脳症を合併し入院5日目に死亡した。便検体のRT-PCRでノロウイルスとロタウイルスが共検出され、ノロウイルスの方がより病態に寄与したと考えられた。理由は、ノロウイルスの方がより遺伝子量が多いと推定されたこと、ロタウイルス感染症は接種済みのワクチンにより重症化が抑制された可能性があることである。

ノロウイルス感染症は重篤な経過を辿り死亡に至ることがあるが、特異的な治療法が存在しない。ノロウイルスワクチンの臨床試験が進行中であり早期の実用化が望まれる。

緒 言

ノロウイルスは乳幼児から高齢者に至るまで幅広い年齢層に感染し、嘔吐・腹痛・下痢をきたす。消化器症状は通常1～2日で収束し重篤化しにくい。けいれんや意識障害など消化器症状以外の重篤な症状を呈することがある。本邦における脳炎・脳症など中枢神経障害の合併は29例の報告があり、神経学的後遺症を認める症例や死亡した症例もある¹⁾。ロタウイルスワクチンを定期接種化した諸外国では胃腸炎罹患児に占めるノロウイルス感

染症の割合が増加しており重要度が増している²⁾。今回ノロウイルスとロタウイルスが共検出された急性胃腸炎に対して、集学的な治療を行ったにもかかわらず死亡に至った症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：1歳0か月、男児

主訴：嘔吐、下痢、意識障害

基礎疾患：ダウン症候群

出生歴：在胎36週5日、経膈分娩、体重2795g。

Key words：ノロウイルス、ロタウイルス、共検出、ワクチン、死亡例

1) 東京大学医学部附属病院小児科 2) 同 大学院医学系研究科発達医科学

連絡先：白神一博 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部小児科

表 入院時血液検査所見

〈血算〉		〈生化学〉		〈尿検査 (補液後)〉	
WBC	17.3×10 ³ /μL	TP	4.6 g/dL	一般	
neutrophil	64.9 %	Alb	2.9 g/dL	比重	1.008
lymphocyte	28.1 %	AST	47 IU/L	pH	6
RBC	405×10 ⁴ /μL	ALT	22 IU/L	蛋白	(1+)
Hb	12.1 g/dL	LDH	456 IU/L	糖	(-)
Ht	37.5 %	CK	245 IU/L	ケトン体	(-)
Plt	28.9×10 ⁴ /μL	BUN	46.4 mg/dL	潜血	(3+)
		Cre	1.81 mg/dL	沈査	
		Na	179 mEq/L	RBC	<1/HPF
		K	3.5 mEq/L		
		Cl	161 mEq/L		
		Mg	3.1 mg/dL	〈細菌検査〉	
		UA	18 mg/dL	尿培養	陰性
		Glu	210 mg/dL	血液培養 (1セット)	陰性
		CRP	0.07 mg/dL		
		NH ₃	102 μg/dL		
		IL-2	39.82 pg/mL		
		IL-6	7747.11 pg/mL		
		IL-10	660.93 pg/mL		
		TNF- α	268.9 pg/mL		
		血清アミノ酸分析	正常		

呼吸不全を認めたが人工呼吸器管理で速やかに改善した。

予防接種歴: ロタウイルスワクチン (単価) (生後2か月・3か月) と年齢相応の全定期予防接種を完了していた。

既往歴: 心臓・消化管の合併異常なし。重症感染症なし。けいれん性疾患なし。

現病歴: 20XX年12月、入院2日前から嘔吐が出現し、入院前日に近医で胃腸炎と診断され制吐薬を処方された。嘔吐症状は軽快したが経口摂取はほぼできず、多量の下痢が頻回に出現した。入院当日にぐったりして反応に乏しくなり、当院救急外来を受診した。

入院時現症: 体重9 kg, 体温38.0℃, 脈拍185回/分, 呼吸数30回/分, SpO₂ 60~70% (室内気)。血圧は測定困難だが頸動脈の拍動は触知可能だった。全身状態は不良で中心性チアノーゼ・末梢冷感があり、毛細血管再充満時間は2秒以上だった。気道の異常・陥没呼吸はなく、意識レベ

ルは Glasgow Coma Scale (GCS) E1V1M4 だった。口唇および口腔内は乾燥していた。呼吸音は清明で、心雑音は聴取しなかった。腹部は平坦・軟で、腸蠕動音の亢進と多量の黄白色水様下痢を数分に1回認めた。

入院時検査所見 (表): 血液検査では腎機能障害、高尿酸血症、高ナトリウム血症から高張性脱水が、アニオンギャップ開大を伴う代謝性アシドーシスと高乳酸血症から循環不全が示唆された。また、高血糖、高アンモニア血症、高サイトカイン血症を認めた。

胸部単純エックス線写真: 心拡大はなく、肺野に浸潤影を認めなかった。

脳波検査: 背景活動は1 Hz程度の低振幅δ波がわずかに見られ、速波は認められなかった。突発性異常波はなかった。

便検査: ロタウイルス迅速検査は陽性だったが、ノロウイルス迅速検査は未実施だった。

死亡後に判明した便中ウイルス遺伝子検査: 本

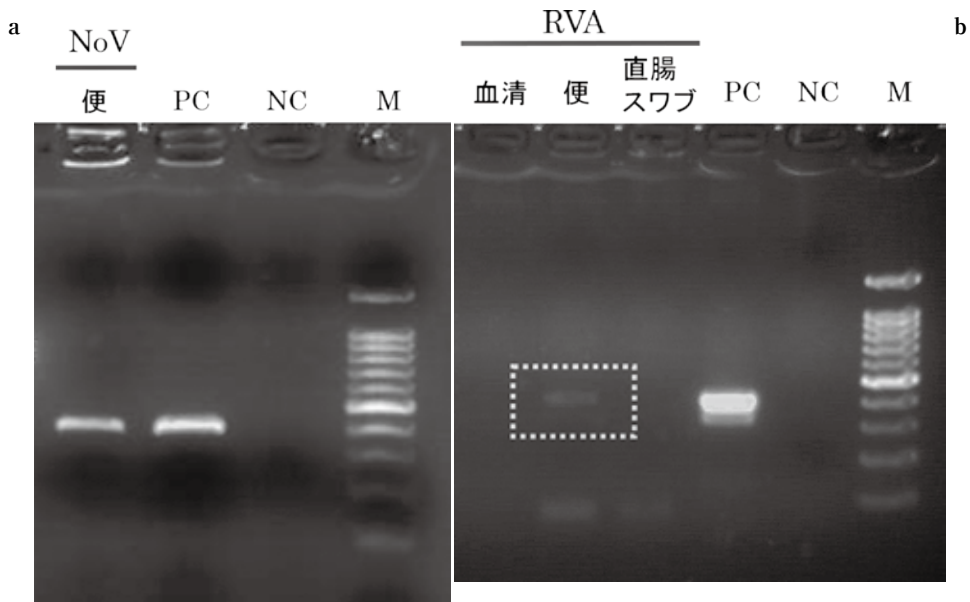


図1 monoplex RT-PCR 結果

a. ノロウイルスⅡ群に対する monoplex RT-PCR

Positive control(PC) : ノロウイルスⅡ群(JP15167: 387bp), Negative control(NC) : MilliQ Water, M : 100 bp marker, NoV : Norovirus

便検体について、ノロウイルスⅡ群に対する monoplex RT-PCR を実施し陽性となった。

b. A 群ロタウイルスに対する monoplex RT-PCR

Positive control(PC) : A 群ロタウイルス (JP14945: 395bp), Negative control(NC) : MilliQ Water, M : 100 bp marker, RVA : Group A rotavirus

便検体について、A 群ロタウイルス VP4 と VP7 の short fragment をターゲットとした monoplex RT-PCR を実施し、VP7 のみ弱陽性となった。

症例はロタウイルスワクチン接種を完了していたが、便検体のロタウイルス迅速検査が陽性だったためロタウイルスの詳細な解析を行った。まず入院3日目の便検体を用いてロタウイルス迅速検査を再検するも陰性であり、加えてVP4・VP7 遺伝子全長をターゲットとした reverse transcription (RT)-polymerase chain reaction (PCR) を実施したが陰性だった。便中のロタウイルス量は少ないと推測し、ロタウイルス以外の下痢原性ウイルス感染の可能性を考えた。乳幼児期における主要な下痢原性ウイルス11種(A, B, C 群ロタウイルス, アデノウイルス, ノロウイルスⅠ, Ⅱ群, アストロウイルス, サポウイルス, パレコウイルス, エンテロウイルス, アイチウイルス) を multiplex RT-PCR 法³⁾ でスクリーニングしたところ、ノロウイルスⅡ群のみが弱陽性となった。更に monoplex RT-PCR でも陽性となり (図1a), 遺伝子解析により

GII.4 Sydney variant と判明した。また、ロタウイルスに関してVP4 と VP7 の short fragment をターゲットとした monoplex RT-PCR を実施したところ、VP7 のみ弱陽性となり (図1b), 遺伝子解析により G1 と判明した。更に、本症例から検出されたロタウイルス株が野生株かワクチン株か区別することを試みた。VP7 遺伝子 60 ~ 379 塩基を用いて、以前日本の小児散発性胃腸炎で検出された JP11530 株 (野生株) と Rotarix 株による相同性解析⁴⁾ を行った。その結果、本株と野生株との相同性は 95.7% と高かったのに対し、Rotarix 株との相同性は 89.8% と低かった。3 株間でミスマッチが多かった 150 ~ 189 塩基で相違がみられた 5 箇所全てにおいて、本株は野生株と一致していた。以上より本症例のロタウイルスはワクチン株でなく野生株と考えた。

血清中ウイルス RT-PCR ではロタウイルス・ノ

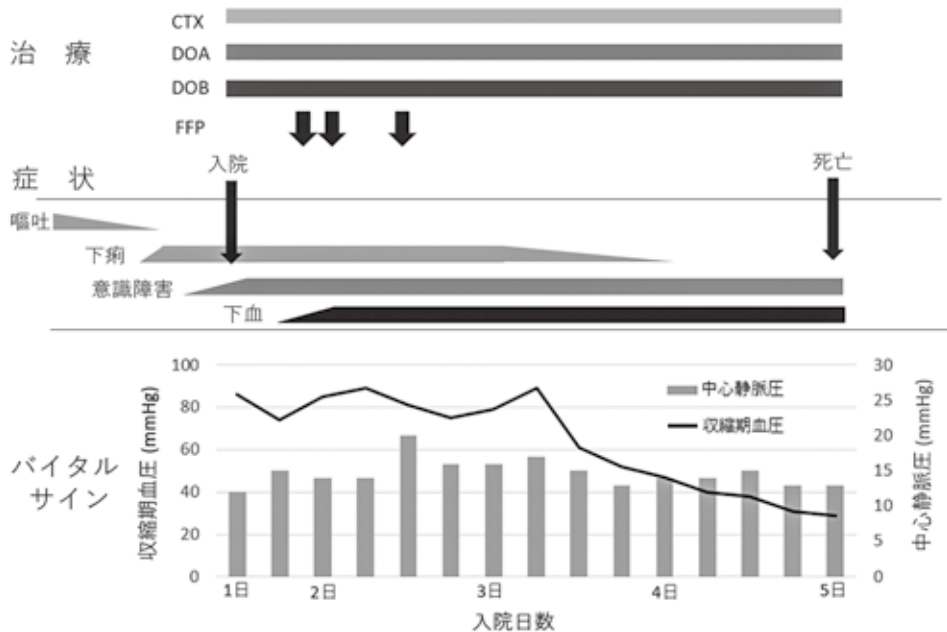


図2 入院後経過

CTX : cefotaxime, DOA : dopamine, DOB : dobutamine, FFP : fresh frozen plasma
集学的治療により呼吸・循環動態の安定化を認めたが、意識レベルの改善は認められず、入院5日目の未明に死亡した。

ロウイルスとも陰性だった。

IgG, IgA, IgM, C3, C4, CH50, リンパ球サブセットなどの免疫能検査では、明らかな異常を認めなかった。

入院時診断：急性ウイルス性胃腸炎、循環血流量減少性ショック、急性腎前性腎障害、代謝性アシドーシス、高ナトリウム血症。

入院後経過 (図2)：急性胃腸炎に伴う循環血流量減少性ショックと診断し、救急外来で生理食塩水による輸液と酸素投与下にバッグマスク換気を施行した。バッグマスク換気後も SpO₂ が十分に上昇せず気管内挿管を行い PICU に入院した。入院時、意識レベルは GCS E1V_{TM}1 に悪化し血圧は不安定だった。速やかに中心静脈路を確保し十分な輸液を行いつつ、循環作動薬 (ドパミン、ドブタミン)・抗菌薬 (セフトキシム 150 mg/kg/day) の投与を開始し、代謝性アシドーシスに対し炭酸水素ナトリウムを投与した。治療開始後は心拍数 140 回/分、血圧 86/42 mmHg、中心静脈圧 12 mmHg となり呼吸・循環動態の安定化を認

めたが、意識レベルの改善は認めなかった。その後、血液検査を繰り返しながら輸液剤の組成と投与速度を調整した。入院6時間後から下血や血小板の減少、フィブリノゲンの低下、凝固時間の延長を認め旧厚生省の播種性血管内凝固症候群診断基準を満たした。原病の治療を継続しながら血液製剤を投与した。集学的な治療により代謝性アシドーシスは改善し、血中ナトリウム濃度は一時 189 mEq/L まで上昇したがその後緩徐に低下した。輸液により血中クレアチニン濃度は低下していき尿量も安定し、腎障害は軽快した。経過中、胸部単純エックス線写真では肺野に異常陰影はなく、呼吸不全を疑う所見を認めなかった。入院2日目、呼吸・循環動態は安定していたものの意識レベルは改善せず、臨床症状と検査所見から Levin らの診断基準⁵⁾ を満たし急性脳症 (hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome; HSES) と診断した。HSES の診断基準に頭画像所見は含まれず、全身状態が不良だったため頭画像検査は実施しなかった。ステロイドパルス療

法を実施したが、入院3日目には瞳孔が散大、対光反射が消失、脳波が平坦化した。入院4日目から血圧が徐々に低下し、入院5日目の未明に死亡した。

II. 考 察

ノロウイルスとロタウイルス両方の遺伝子が共検出された急性胃腸炎を契機に、集学的な治療を行ったにもかかわらず死亡に至った症例を経験した。胃腸炎ウイルスの混合感染ないし共検出については複数の先行研究がある^{3,6)}。Thongprachumらは日本において2010～2011年に小児科外来を受診した急性胃腸炎の患児751人の便検体を対象にmultiplex RT-PCRを実施したところ、16.5%で2種類のウイルスが、2.3%で3種類のウイルス遺伝子が検出されたと報告している³⁾。ロタウイルスワクチンは感染予防ワクチンではなく重症化予防ワクチンであり、本症例は単価ヒトロタウイルスワクチンの2回接種を完了していたが、その後も同ウイルスに罹患する可能性があった。また、本症例から検出された株と本邦の野生株とRotarix株との間におけるVP7遺伝子の相同性解析の結果より、本株は9か月前に接種されたRotarix株が持続的に排泄されたものではなく、新たに感染した野生株と考えられた。感染時期は特定できないため、本症例はノロウイルスとロタウイルスの混合感染だった、もしくは一方の感染症が先行し偶発的に共検出されたと推測される。

次に、ノロウイルスとロタウイルスのうちどちらがより病態に寄与していたかについて考察する。本症例において実施したウイルス遺伝子検査ではそれぞれのウイルス量を定量的には比較できない。しかし、便検体のmultiplex RT-PCRで下痢原性ウイルスのスクリーニングを実施したところノロウイルス遺伝子は陽性だったがロタウイルス遺伝子は陰性だったことや、ロタウイルス遺伝子VP4・VP7全長をターゲットとしたRT-PCRで陰性だったことから、ノロウイルスの方がより遺伝子量が多かったと推定される。Elfvingらは遺伝子量と病原性には正の相関があると報告しており⁷⁾、本症例ではロタウイルスと比較しノロウイルスがより病態に寄与したと考えられる。また、

ワクチン接種によってロタウイルス感染症の重症化が抑制された可能性が唆されること、本邦におけるHSES 20例の報告⁸⁾では起因ウイルスにノロウイルスの報告はあるがロタウイルスの報告はないことも、ノロウイルスがより病態に寄与したとする考えを支持する。

本症例は死亡に至るほど重症の胃腸炎であり、患者およびウイルスにおける重症化要因と、死亡原因を検討する。患者素因としては、これまで重症感染症の病歴がないことや液性・細胞性免疫能の評価で明らかな異常がないこと、血清アミノ酸分析結果が正常であることから、免疫不全症や代謝疾患の可能性は低いと考えた。ダウン症候群が胃腸炎関連の急性脳症を合併した報告は過去にないが、その特性を踏まえるとダウン症候群が重症化要因だった可能性を否定はできない。今回検出されたノロウイルスGII.4 Sydney variantにおいて特異的に病原性が高いとする報告は認めなかった。GII.4 Sydney variantは2012年3月に初めてオーストラリアから報告され、2012年の後半には日本を含む世界で大きな流行を認めた。2012年以降、同変異型は本邦におけるノロウイルスGII.4の主流だが、感染性胃腸炎による死者数の著明な増加は認められておらず、強い病原性は疑われないと推測される。また、混合感染は単独感染より重症化する可能性もあるが、これを示した報告はまだない。本症例は極めて予後不良なHSESの診断基準を満たしていた。HSESは脳症（意識障害）、循環血流量減少性ショック、DICを主徴とし、急性腎不全、高ナトリウム血症をしばしば合併し、サイトカインストームが主な病態として推定されている⁹⁾。本症例でも炎症性サイトカインの上昇が著明で、この病態が死亡に関与した可能性がある。また、ショックによる脳血流の低下や、高ナトリウム血症による脳浮腫が死亡原因だった可能性も考慮される。

ノロウイルス感染症は特異的な治療法が存在しないが、重症化を予防するためのワクチンが実用化されていない。再現可能な細胞培養系が存在しなかったことや遺伝子型が広範で定期的に変化すること等がノロウイルスワクチン開発の障壁だったが、遺伝子工学的手法によりワクチン開発が進

み、ウイルス遺伝子 GI.1 と 3 種類の GI.4 を混合した 2 価ワクチンの有用性が示された¹⁰⁾。米国では 2016 年からノロウイルスワクチンの臨床後期第 2 相有効性試験が進行中であり、ノロウイルス感染症重症化予防のために早期実用化が望まれる。

結 語

急性胃腸炎の重症化により死亡し、ノロウイルスとロタウイルスが共検出されたダウン症候群の 1 歳男児例を報告した。推定される便検体中のウイルス遺伝子量の寡多からノロウイルスがより病態に寄与したと考えられた。集学的治療の発展した今日においてもノロウイルス胃腸炎を契機に死亡に至ることがあり、ノロウイルスワクチンの早期実用化が望まれる。

本症例の発表に関して、患者家族の同意を得ています。

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。

謝辞

今回の報告にあたり、患児血清中サイトカインの詳細な解析をしていただいた高橋尚人先生（東京大学医学部附属病院小児・新生児集中治療部）、臨床経過や重症化要因について貴重なご意見をいただいた水口雅先生（東京大学大学院医学系研究科発達医科学）に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Shima T, et al : A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/encephalopathy in

Japan. *Brain Dev* 41 : 263-270, 2019

- 2) Takanashi S, et al : Molecular Epidemiological Traits of Group A Rotaviruses in Japanese Children During Transitional Period of Rotavirus Vaccine Implementation, 2011-2014. *Clin Lab* 63 : 961-970, 2017
- 3) Thongprachum A, et al : Multiplex RT-PCR for rapid detection of viruses commonly causing diarrhea in pediatric patients. *J Med Virol* 89 : 818-824, 2017
- 4) Tamura K, et al : MEGA6 : Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol* 30 : 2725-2729, 2013
- 5) Levin M, et al : Hemorrhagic shock and encephalopathy: clinical, pathologic, and biochemical features. *J Pediatr* 114 : 194-203, 1989
- 6) Thongprachum A, et al : Four-year study of viruses that cause diarrhea in Japanese pediatric outpatients. *J Med Virol* 87 : 1141-1148, 2015
- 7) Elfving K, et al : Real-time PCR threshold cycle cutoffs help to identify agents causing acute childhood diarrhea in Zanzibar. *J Clin Microbiol* 52 : 916-923, 2014
- 8) Hoshino A, et al : Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 34 : 337-343, 2012
- 9) Mizuguchi M, et al : Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand Suppl* 186 : 45-56, 2007
- 10) Treanor JJ, et al : A novel intramuscular bivalent norovirus virus-like particle vaccine candidate--reactogenicity, safety, and immunogenicity in a phase 1 trial in healthy adults. *J Infect Dis* 210 : 1763-1771, 2014

A fatal case of acute gastroenteritis with co-detection of norovirus and rotavirus

Yuka HAYASHI¹⁾, Kazuhiro SHIRAGA¹⁾, Sayaka TAKANASHI²⁾, Ai HOSHINO²⁾, Ryo INUZUKA¹⁾, Akira OKA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, The University of Tokyo Hospital*

2) *Department of Developmental Medical Sciences, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*

Norovirus is a major cause of acute gastroenteritis. Most cases show improvement in vomiting and diarrhea after several days, but occasional cases are complicated by convulsions or even encephalopathy. In several foreign countries where the rotavirus vaccine was introduced into the national immunization program, norovirus has become the leading cause of acute gastroenteritis in children.

This paper reports a fatal case of acute gastroenteritis with co-detection of norovirus and rotavirus. A 1-year-old boy with Down syndrome presented vomiting and diarrhea that had lasted for 2 days to the emergency room. The patient was unresponsive and had hypovolemic shock. His hemodynamics was stabilized with intensive care, however, he developed disseminated intravascular coagulation and acute encephalopathy, and died on the fifth day of admission.

Norovirus and rotavirus were detected by reverse transcription-polymerase chain reaction from his stool. The genome titer of norovirus was estimated to be high, and that of rotavirus low. Furthermore, the rotavirus vaccine he had received might prevent a severe condition. Hence, norovirus was suspected in playing a major pathogenetic role in this case. As there is no specific anti-virus therapy for norovirus infection, further development of the norovirus vaccine is needed urgently.

Key words : norovirus, rotavirus, co-detection, vaccine, fatal case

(受付 : 2019 年 9 月 19 日, 受理 : 2020 年 1 月 6 日)

* * *