

ロタウイルスの最近の話題

Update of rotavirus infection

かわしま ひさし わたなべ ちあこ いおい ひろあき
 河島 尚志 渡邊 知愛子 五百井 寛明
 Hisashi KAWASHIMA Chiako WATANABE Hiroaki IOI

はじめに

ロタウイルスは世界中で普遍的にみられる最もありふれた下痢症の原因の1つである。米国においても年間50万人以上が受診する。小児に重篤な下痢を起こし、罹患患者の10%は入院となる。地域差はあるものの全世界で毎年約60万～80万人以上が亡くなっていると考えられている¹⁾。本邦においても死亡患者が稀ながら報告されている。近年ロタウイルスは2つの面から注目されている。1つはロタウイルスのワクチンに関する問題であり、もう1つはけいれんとの関連である。ロタウイルスのワクチンはその副反応として腸重積が多発したことによ

り、recommendation から現在外れている。

一方、ロタウイルスは乳幼児のけいれんの原因として認知されていると同時に、中枢神経感染症として一部には脳炎・脳症を起こす。本稿ではロタウイルスに関する総説を整理し、最近の話題を提供する。

I. ウィルス学的特徴

ロタウイルスは1973年にみつかったウィルスで、レオウィルス科 *Reoviridae* に属し、2層の capsid に覆われた core shell の中に11個の分節 segment に分かれる double-strand RNA のウィルスである。各々の segment はそれぞれ単一のウィルス polypeptide (5つの非構造蛋白と6つの構造蛋白) を code している (図1)。

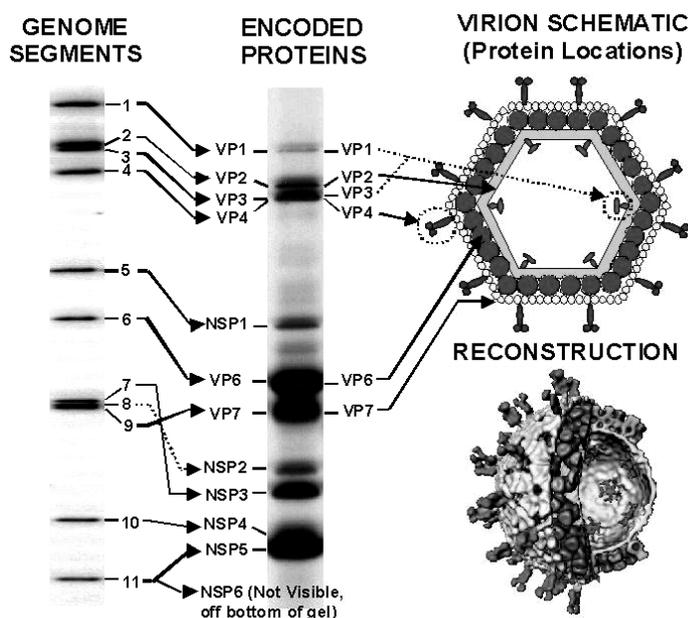


図1 ロタウイルスの遺伝子と構造

(The RNAs and Proteins of dsRNA Viruses Edited by Peter. P. C. Mertens and Dennis H. Bamford; www.iah.bbsrc.ac.uk/dsRNA_virus_proteins/rotavirus%20figure.htmから転用)

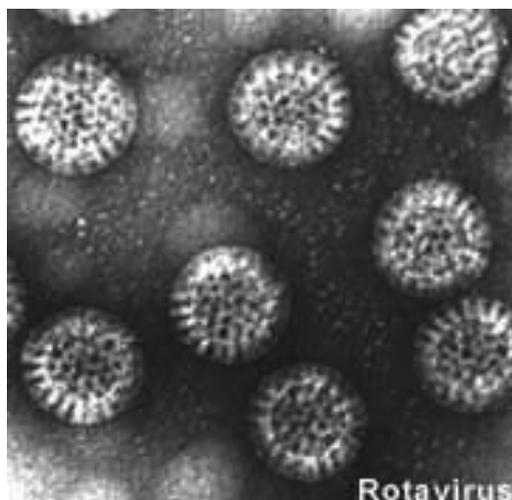


写真1 ロタウイルスの電顕像

円柱状のカプソメアが放射状に配列し、内殻を形成する²⁾。rotaはラテン語で車輪 (wheel) を意味する (写真1)。内殻タンパク (VP6) の抗原性によりA～G群に分類される。A群ロタウイルスはヒトをはじめ、サル、ウマ、トリ、イヌ、ブタ、マウスなどを宿主とする。B群ロタウイルスはヒト、ブタ、ウシ、ラットを、C群ロタウイルスはヒト、ブタ、D群ロタウイルスはブタ、ウサギ、鳥類、E群ロタウイルスはブタ、FおよびG群ロタウイルスは鳥類を宿主とする。抗原性は2層の外側の capsid のVP7とVP4によってそれぞれ、G型とP型の血清型に分類されている。A群はG型により14型に分けられ、P型により20型に分けられる。感染経路はA～G群ロタウイルスでは全て経口的に摂取され、小腸に到達すると絨毛突起先端部の上皮細胞で増殖する。感染後は速やかに絨毛が消失する。感染力にはウイルス表面のスパイク蛋白を形成するP抗原 (VP4) が重要である。

一方、近年の研究では非構造蛋白の segment10によりコードされるNS4が形態的にも、enterotoxinとして強毒性を決めることが指摘されている³⁾。

II. 疫学

冬季、おもに11月～5月に小児を中心に罹患する。容易に脱水を起こすため、2歳以前の乳幼児特に、3～35カ月が high risk となる。また、感染経路は便に大量のウイルスが排泄しているため容易に感染が広がる。感染防御のために念入りな手洗

いが必要である。

血清型でみると年次別発生頻度のG血清型別割合の推移をみると、2001年まではG1が圧倒的に優位で、血清型も少数 (2種) であったものが、2002年以降には4種 (G1～G4型) もの血清型が検出され、その後、2003～2004年にかけてはG3およびG4が優位である。全般的に2002年以降はG9を含めて多種検出される傾向が観察されるなど最近は多数の型が同時に流行している⁴⁾。海外でも過去の報告ではG1P1A型が多かったが、近年は多数の型が同時に流行するなど変化している²⁾。P遺伝子型解析結果をでは年次ごとの変化に特徴的な傾向はないとされている。the Asian Rotavirus Surveillance Networkによるサーベイランスが2000年以降行われているが、本邦はメンバーに加わっていない。血清型が多く再感染例は一般的に起こるが、2回目以降は44%にどのタイプにも防御効果が、88%に重症な下痢を起こさなくなるとされている。

III. 臨床症状

症状は一般に感染後3日たって発症する。発熱と腹痛・嘔吐が先行し下痢を起こす。水様性の下痢で軽症から重症までいる。白色便であり、酸臭があり3～9日継続する。重症な下痢は脱水に至り、無治療では死に至る。すべての子供は3歳から5歳までに80%は罹患する。重症な下痢と脱水は主に3～35カ月に罹患したときに主に起きる。

神経症状 (表1) として「下痢の伴う良性けいれん」、脳炎・脳症、Reye 症候群、髄膜炎、出血性ショック脳症症候群 (hemorrhage shock and encephalopathy syndrome : HSES)、壊死性脳症、ギランバレー症候群などの報告がある^{5,6)}。ウイルスが直接髄液より検出される例もあれば検出されない例もあり、ウイルスが中枢神経系に浸潤して神経

表1 ロタウイルスによる中枢神経合併症

下痢の伴う良性けいれん
髄膜炎
脳炎
脳症 (急性壊死性脳症を含む)
ギランバレー症候群
Reye 症候群
出血性ショック脳症症候群 (hemorrhage shock and encephalopathy syndrome : HSES)

症状を起こしているかは不明である。Nishimuraらの報告では高感度のRT-PCRに拠ればけいれんを来した例では全例髄液よりウイルスが陽性であるとしている⁷⁾。

我々の調査ではロタウイルス感染に伴うけいれんを詳細に検討すると、15分以上の持続の長いけいれんを1回起こすタイプ（重積群）と5分以下の短いけいれんを頻回に起こすタイプ（群発群）とに分かれる。重積群では、40℃以上の高熱、嘔吐・下痢がけいれんの出現前日から当日に急激に出現し、意識レベルが200以上のcoma状態になる。群発群は嘔吐出現から数日経過してけいれんが出現し、けいれん出現時には発熱がなく、意識レベルは30以下と諸岡らの提唱する「下痢の伴う良性けいれん」と分類される。重積群は圧倒的に男児に多いが、群発群では男女差はないか、やや女児に多い。重積群は年度の偏りがあり、神経親和性の強いウイルスがあると考えられる^{8,9)}。

Rye症候群はNewtonらによれば、1981～1991年の203例の英国のRye症候群のうち、3例がロタウイルスによるものであったとしている¹⁰⁾。我々も予後不良な例と予後良好であった例を報告している¹¹⁾。

その他の合併症として筋炎、血球貪食症候群、DIC、ITPなどの報告も認められている¹²⁾。

Ⅳ. 検査

1) ウイルス検出法

以前は便を電子顕微鏡で検出する方法しかなかったが、現在は抗原検索による迅速キットが数種類あり、ラテックス凝集法などでは同時にアデノウイルスの検出も可能である。また、RT-PCRによりさらにnested PCRとRFLPにより型分けも可能である¹³⁾。最近の報告では血液からも抗原陽性や遺伝子陽性といった報告も認められ、臨床像の重症化との関連が推察されている^{14,15)}。また、極重症例において血管内皮にウイルスが多量に認められることが報告され、血管内皮細胞にも感染を起こすことから、内皮障害を起こすことも考えられてきている¹⁶⁾。

2) 生化学的検査

日常的に感染時に軽度のトランスアミナーゼの上昇を認める。我々が後方視的にトランスアミナーゼを中心に肝機能全般の調査を行ったところ、ASTは検索した26例中23例（88.5%）に、ALTは26例中3例（11.5%）に異常値を認めた（図2）。D-Bilは24例中3例で上昇していたが、γ-GTPやALPな

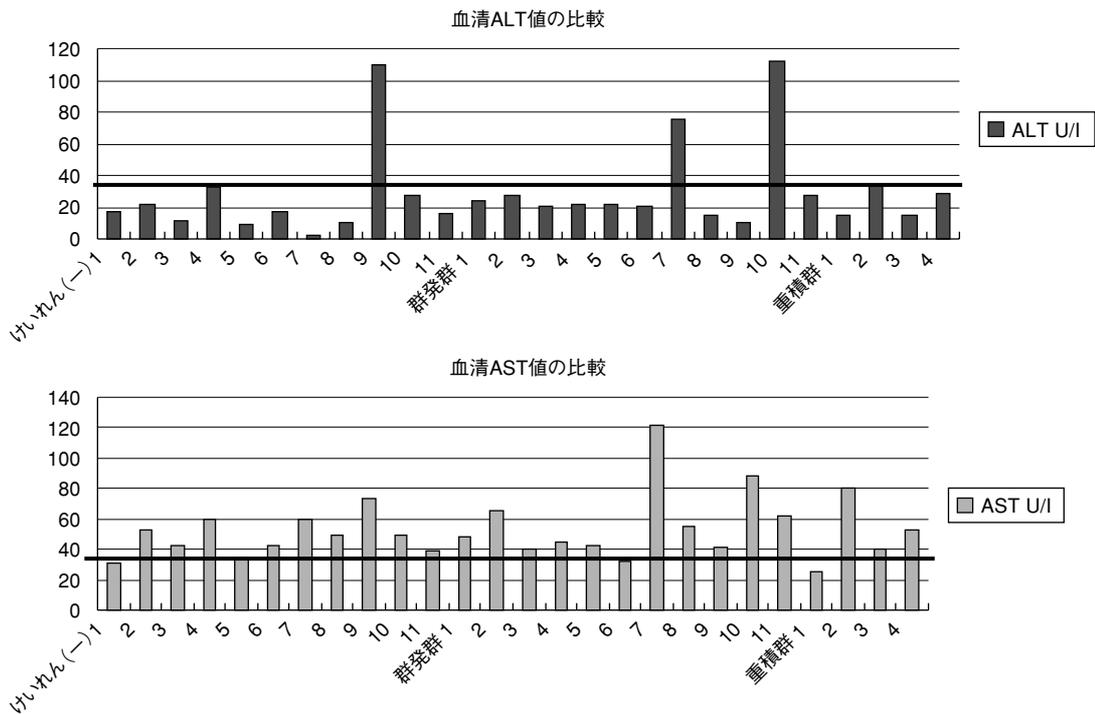


図2 ロタウイルス感染小児例の肝機能

どの胆道系酵素は上昇していなかった。これらの結果から軽度のロタウイルス感染は肝細胞障害を一過性に起こすが、胆汁うっ滞は一般にきたさないものと考えている。

3) サイトカイン

各種のサイトカインの動態では、血清中でIL-6、IL-10、IFN- γ が上昇する。IL-6高値は発熱と相関し、TNF- α は下痢の回数と相関すると報告され病態とサイトカインの関連が明らかにされてきている¹⁷⁾。

4) NOx

代表的なフリーラジカルである一酸化窒素 (NO) は、元々血管弛緩因子として同定され、その後神経伝達物質や抗血小板凝集作用や抗菌作用など保護的な作用が知られている。しかし、過剰なNOは有害作用があり、組織障害作用がさまざまな疾病の病因となっている。ショック状態では、NOは酸素と結合し、パーオキシナイトライト (peroxynitrite ; ONOO-) となり、細胞組織レベルにおいてDNA鎖切断を起こし、これにより核蛋白のリボシル化とNADやATPの減少が起こり、細胞死が起こり循環障害や細胞破壊が起こす¹⁸⁾。また、高サイトカイン血症は細胞質内のNK- κ Bを介してiNOSの転写亢進に働き、NOの産生に働く。ロタウイルス感染では、けいれん患者でも同様にNO_xは、一部の患者において著明な高値をとる。群発群では血清中ならびに髄液中のNO_xはコントロール群と差がないが、重積群ではNO₂またはNO₃が著明な高値を示す。また、髄液中では、群発群はコントロール群と差はないが、けいれん重積群ではNO₂の高値を認める

(図3)。これらの結果からロタウイルスに伴うけいれんの病態は大きく2つに分かれ、重積患群ではNOの産生が過剰になる病態が存在し、中枢神経系においてもNOが産生され、NO高値がけいれん重積の病態に関与し、さらにNOは血管透過性を亢進することから^{19,20)}、脳圧亢進に傾くことで、けいれん重積の病態に関与すると著者は考えている²¹⁾。

V. 治療

ロタウイルスに対する特異的な治療法は開発されていない。脱水を防ぐための経口補液や輸液が重要となる。lactoferrinが有効とする論文も報告されている。vitamin Aの有効性が動物実験では言われているが、ヒトでの明らかな効果は確認されていない。

VI. ワクチン

安全で効果的なロタウイルスワクチンの開発は1970年代の半ばから始まった。20年間に2種類のワクチンが候補として挙げられ、最終的に米国で1種類が認可された。当初はウシヤリスザルから分離された monovalent vaccines が開発され、安全で有効であることが確認されたが、multivalent vaccineの要望が強く、multivalent vaccineに変更された。multivalent vaccineは1985年からgene reassortmentにより開発が進められた。FDAの許可の元リスザルのロタウイルスを親株とした tetravalent ワクチンが開発されその臨床治験が行われた。この Rhesus-based rotavirus vaccine-tetravalent (RRV-TV). (RotaShield) は生ワクチンで経口接種を行うもので、

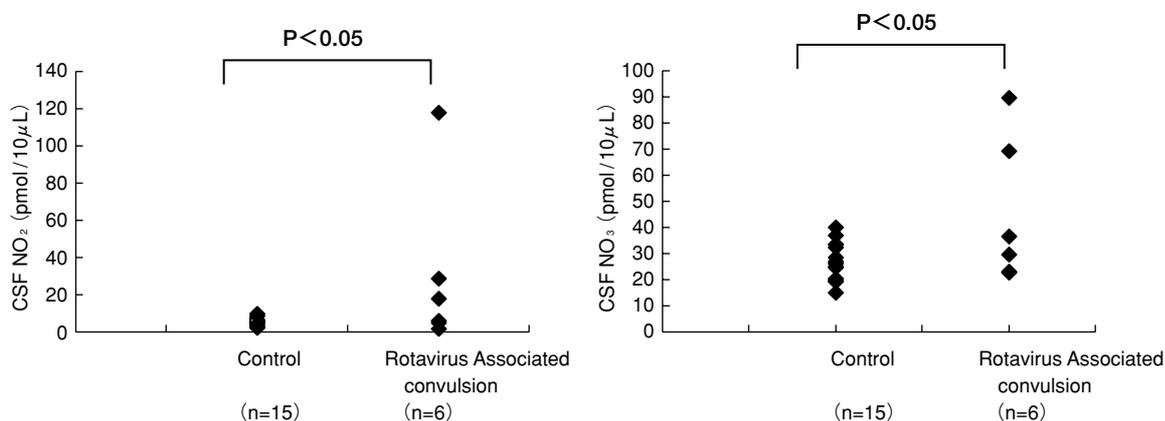


図3 けいれんを起こしたロタウイルス感染小児例の髄液中のNOx値

rhesus rotavirus strain MMU 18006 (human serotype G3 specificity) と3種の single-gene human-rhesus reassortants (D x RRV (human serotype G1)、DS-1 x RRV (human serotype G2)、ST3 x RRV (human serotype G4)) を含むため、多種類の抗原性のロタウイルスに有効と考えられた。米国とベネズエラ、フィンランド、ブラジル、ペルーなどで field trial が行われ、IgA と中和抗体でみると90%以上に抗体産生が認められた。臨床的有効性はどのタイプのロタウイルスにも49～68%認められ、重症な下痢は69～91%を抑制した。しかし、ワクチン接種10,054例に5例の腸重積患者が出現し、有意差はないもののワクチンによる副反応の可能性があるとされた。その後も同様の症例が報告され、そのほとんどがワクチン接種後1～2週のうちに起こしており、ワクチン接種を控えるよう勧告が1999年に出された²²⁾。この勧告により米国では RRV-TV は使用されなくなった。こういった状況を踏まえて、本邦ではワクチン開発も輸入によるワクチン接種も行われる動きは現在ない。しかしながら、次の世代のワクチン開発が世界中で進められている²³⁾。

Ⅶ. 胆道閉鎖症との関連

胆道閉鎖症 Biliary atresia (BA) は稀な疾患で、新生児期から始まる原因不明の胆道閉鎖を特徴とする疾患である。この年代における最も重要な胆汁うっ滞性黄疸の原因である。病理学的に肝内、肝外胆管が炎症を起こし、線維化と狭窄を起こしている。無治療では1年以内に肝硬変から死に至るため、診断後一刻も早く葛西式の手術（肝門部空腸吻合術）などによる外科的手術が必要である。しかし、後の肝硬変や肝臓移植になることも稀で無い重篤な疾患である。本邦では10万人におよそ7.4人が発症している。BAの病因はいまだ不明であるが、ロタウイルスが一般的に白色便を起こすことから、注目されている。ウイルス説として、cytomegalovirus、respiratory syncytial virus、Epstein-Barr virus、human papilloma virus と並んで、動物実験で確認されたものとして Reovirus type 3 と A 型ロタウイルスがマウスで BA を作成できることが報告されている²⁴⁾。また、疫学的に C 型ロタウイルス説も推察されており、今後の研究が期待されている。

Ⅷ. 院内感染防御

院内感染における接触感染を起こす代表としてロタウイルスは MRSA と同様に重要である。接触感染は感染源に直接接触した手や体によって起こる直接接触感染と、汚染された媒介無生物（器具、リネンなど）を介して起こる間接触感染とが考えられるが、ロタウイルスは環境内である程度安定しているため、間接触感染も来し得る。このため院内感染を防ぐことは極めて難しいのが現状である。特に成人では軽症ないし無症状で、感染しているケースもあり、病棟内での感染源となっているものと推測される。

おわりに

ロタウイルスは全世界的にみると感染者が最も多い疾患と考えられる。しかしながら、本邦での注目度は低く、国内でのワクチン開発も行われていない。また、特異的な治療法の開発もされていない。本邦でも罹患患者は小児領域を中心として冬季の最も一般的な患者であることから、今後の発展が期待される。また、インフルエンザと同様に抗原変異が起こりやすく、強毒なタイプが流行することへの監視が必要である。

文 献

- 1) Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD Rotavirus vaccines : targeting the developing world *J Infect Dis.* 2005 Sep 1 ; 192 Suppl 1 : S160-6
- 2) Desselberger U, Iturriza-Gomara M, Gray JJ Rotavirus epidemiology and surveillance. *Novartis Found Symp.* 238 : 125-47, 2001.
- 3) Goldwater PN, Rowland K, Thesinger M, et al. Rotavirus encephalopathy : pathogenesis reviewed. *J Paediatr Child Health.* 37 : 206-9, 2001.
- 4) Zhou Y, Li L, Kim B, Kaneshi K, Nishimura S, Kuroiwa T, Nishimura T, Sugita K, Ueda Y, Nakaya S, Ushijima H.. Rotavirus infection in children in Japan *Pediatr Int.* 42 (4) : 428-39, 2000.
- 5) Salmi TT, Arstila P, Koivikko A. Central nervous system involvement in patients with rotavirus gastroenteritis. *Scand J Infect Dis.* 10 : 29-31, 1978.
- 6) Takahashi S, Oki J, Miyamoto A, Koyano S, Ito K, Azuma H, Okuno A. Encephalopathy associated with haemophago-

- cytic lymphohistiocytosis following rotavirus infection. *Eur J Pediatr.* **158** : 133-7, 1999.
- 7) Nishimura S, Ushijima H, Nishimura S, Shiraishi H, Kanazawa C, Abe T, Kaneko K, Fukuyama Y. Detection of rotavirus in cerebrospinal fluid and blood of patients with convulsions and gastroenteritis by means of the reverse transcription polymerase chain reaction. *Brain Dev.* **15** (6) : 457-9, 1993.
 - 8) 稲毛祐基子、荻原正明、河島尚志、柏木保代、武隈孝治、星加明德。ロタウイルス感染症による重症の中枢神経合併症。小児科 **45** (1) : 62-68, 2004.
 - 9) 稲毛祐基子、荻原正明、河島尚志、五百井寛明、柏木保代、武隈孝治、山中奈緒子、星加明德。ロタウイルス感染症によるけいれん一重症例と軽症例の比較検討。小児科臨床 **57** (6) : 1169-74, 2004.
 - 10) Newton L, Hall SM. Reye's syndrome in the British Isles : report for 1990/91 and the first decade of surveillance. *Commun Dis Rep CDR Rev.* **3** : R11-6, 1993.
 - 11) Ioi H, Kawashima H, Nishimata S, Watanabe Y, Yamanka G, Kashiwagi Y, Yamada N, Tsuyuki K, Takekuma K, Hoshika A, Kage M A case of Reye syndrome with rotavirus infection accompanied with high cytokines. *J Infect.* 2005 Oct 12 ; [Epub ahead of print]
 - 12) Limbos MA, Lieberman JM. Disseminated intravascular coagulation associated with rotavirus gastroenteritis : report of two cases. *Clin Infect Dis.* **22** : 834-6, 1996.
 - 13) Gouvea V, Glass RI, Woods P, Taniguchi K, Clark HF, Forrester B, Fang ZY. Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol.* **28** (2) : 276-82, 1990.
 - 14) Nakagomi T, Nakagomi O. Rotavirus antigenemia in children with encephalopathy accompanied by rotavirus gastroenteritis. *Arch Virol.* **150** (9) : 1927-31, 2005.
 - 15) Fischer TK, Ashley D, Kerin T, Reynolds-Hedmann E, Gentsch J, Widdowson MA, Westerman L, Puhr N, Turcios RM, Glass RI. Rotavirus antigenemia in patients with acute gastroenteritis. *J Infect Dis.* **192** (5) : 913-9, 2005.
 - 16) Morrison C, Gilson T, Nuovo GJ Histologic distribution of fatal rotaviral infection : an immunohistochemical and reverse transcriptase in situ polymerase chain reaction analysis. *Hum Pathol.* **32** (2) : 216-21, 2001.
 - 17) B Jiang, L. Snipes-Magaldi, P. Dennehy, H. Keyserling, R. C. Holman, J. Bresee, J. Gentsch, and R. I. Glass. Cytokines as Mediators for or Effectors against Rotavirus Disease in Children *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, November 2003, p. 995-1001, Vol. 10, No. 6
 - 18) Zhang J, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH. Nitric oxide activation of poly (ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science.* **263** : 687-9, 1994.
 - 19) Kawashima H, Watanabe Y, Morishima T, Togashi T, Yamada N, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Mori T. NOx (nitrite/nitrate) in cerebral spinal fluids obtained from patients with influenza-associated encephalopathy *Neuropediatrics.* **34** (3) : 137-40, 2003.
 - 20) Boje KMK. Inhibition of nitric oxide synthase partially attenuates alterations in the blood-cerebrospinal fluid barrier during experimental meningitis in the rat. **272** : 297-300, 1995.
 - 21) Kawashima H, Inage Y, Ogihara M, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Mori T, Watanabe Y. Serum and cerebrospinal fluid nitrite/nitrate levels in patients with rotavirus gastroenteritis induced convulsion. *Life Sci.* **74** (11) : 1397-405, 2004.
 - 22) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Nov 5 ; **48** (43) : 1007, 1999.
 - 23) Herrmann JE DNA vaccines against enteric infections. *Vaccine.* 2005 Aug 8 ; [Epub ahead of print]
 - 24) Feng J, Li M, Cai T, Tang H, Gu W Rotavirus-induced murine biliary atresia is mediated by nuclear factor-kappaB. *J Pediatr Surg.* **40** (4) : 630-6, 2005.