

# 感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2011年12月7日放送

## 「ロタウイルスとワクチン」

札幌医科大学 小児科教授  
堤 裕幸

### はじめに

本日は、ロタウイルス胃腸炎とロタウイルスワクチンについてお話させていただきます。

ウイルス性胃腸炎の原因となるウイルスは20種類以上ありますが、ロタ、ノロ、サボ、アデノ、アストロウイルスの5種類が代表的なウイルスです。中でもロタウイルス胃腸炎は最も頻度が高く、臨床的重症度も高いと考えられます。世界では年間60万人の小児がロタウイルス胃腸炎により死亡すると推定されています。近年、有効なワクチンが開発され、重症化を防ぐことができるようになりました。日本でもこのワクチンが近日中に導入される予定です。

### ロタウイルスの生物学的特徴

ロタウイルスはレオウイルス科に属し、11本の分節からなる二本鎖RNAウイルスです。ロタとはラテン語で車輪のことで、電顕上の外観が車輪のような形をしていることから名づけられました(図1)。ロタウイルスはA群からG群に分かれ、そのうちヒトと関連するのはA、B、Cの3群ですが、A群が大半を占め、

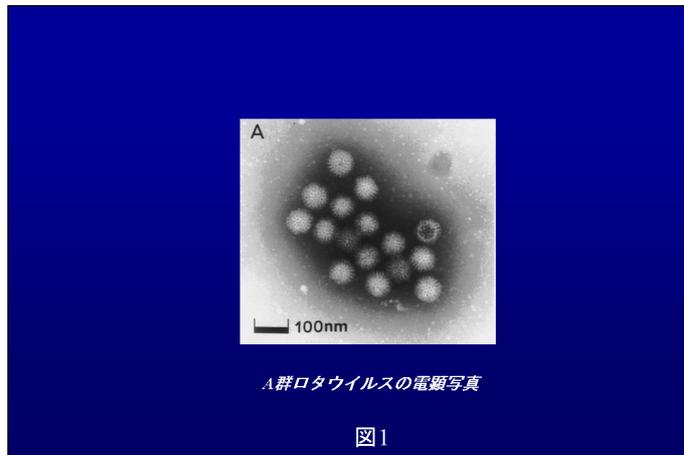


図1

後はC群が散発的に認められる程度です。B群の発生は日本では確認されていません。ウイルスの感染性には表面のVP4蛋白とVP7蛋白が関与し、ウイルス蛋白量の最も多

い内層のVP6がA~Gの群特異性を決定します。VP7により規定される血清型をG血清型、VP4により規定される血清型をP血清型と呼びます(図2)。ヒトおよび動物のロタウイルスのG血清型は23種類、P血清型は32種類もあることから、それらの組み合わせにより多数の血清型が存在しますが、G1P[8]が最も多く、続いてG2P[4]、G3P[8]、G4P[4]、G9P[8]などがあります。自然界において、時にヒトと動物間で遺伝子の組み換えがおきることも確認されています。

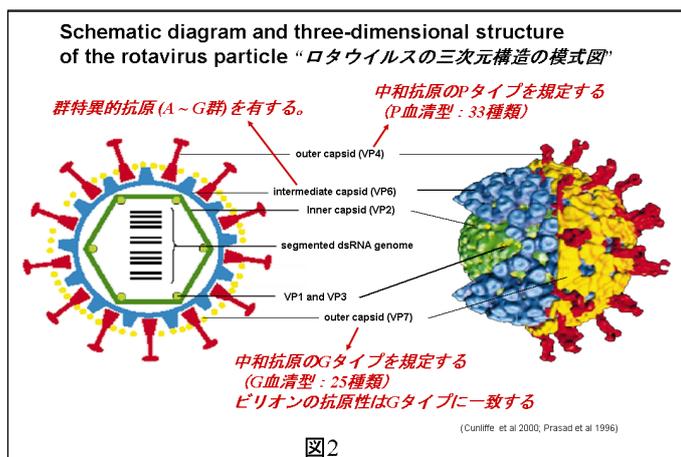


図2

激しい下痢が持続する4~5日間の便1g中には最大 $10^{10} \sim 10^{11}$ 個のウイルスが存在します。下痢便の1滴に1万人以上を感染させるウイルスが含まれていることになります。

### ロタウイルス感染症の疫学/臨床症状/伝搬様式

おもに生後6カ月~3歳未満の乳幼児に急性胃腸炎を引き起こし、5歳までにほとんどの児が感染を受けるとされています。本邦における外来総患者数は年間約80万人、入院は2万5千~7万5千人と推定されています。

日本では毎年2月~5月にかけて流行が見られます(図3)。乳幼児以降も感染をうけますが、次第に不顕性感染が多くなります。

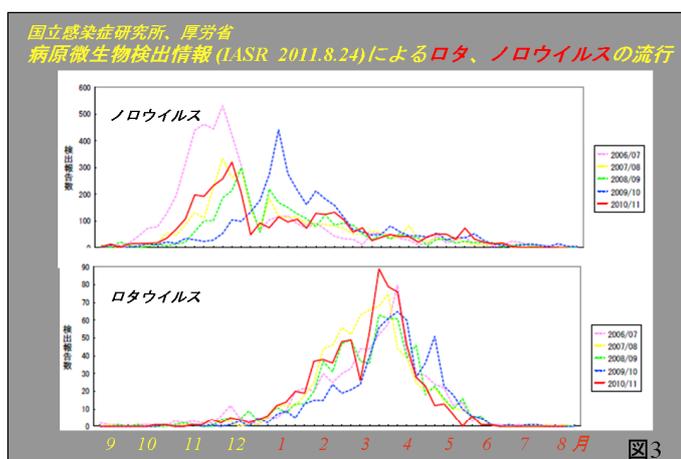


図3

しかし、生涯にわたり繰り返し感染するとされています。ロタウイルスには沢山の遺伝子型がありますが、ある程度の交差免疫が成立するため、異なった血清型による感染であっても、感染を繰り返すごとに軽症化していくと考えられます。

ロタウイルスは小腸の絨毛上皮細胞に感染・増殖し破壊します。その結果、上皮細胞の生理機能が低下し、水の吸収障害がおき、嘔吐・下痢が生じます。その回数と持続期間により脱水の程度が決まります。潜伏期はおよそ2日間です。その他、 $38^{\circ}\text{C}$ 以上の高熱がしばしば見られます。

またロタウイルス感染児にロタウイルス抗原血症がみられることが報告され、腸管外

症状との関連が検討されています。ロタウイルス胃腸炎との関連が示唆された腸管外疾患としては群発けいれん、脳炎・脳症（図4）、ギラン・バレー症候群、急性膵炎、高尿酸血症、急性腎不全、ITP、DIC、横紋筋融解症、心筋炎などがあります。



図4

ロタウイルス胃腸炎の患者の便や吐物中のウイルス粒子が経口感染します。ロタウイルスは自然環境に比較的強く常温で長期間安定であるため、汚物処理時の手洗いが不十分な場合に手やドアノブ等を介して感染が広がります。また症状改善後も長期間便中にウイルスが排泄されるため、無症状者が新たな感染源になることがあります。このように、容易に二次感染を生じるため、院内感染や施設内感染の原因になることがあります。感染対策として、即乾性の消毒用アルコールはある程度の効果がありますが完全ではありません。やはり、石鹸を用いた小まめな手洗いが基本となります。

## 診断と治療

イムノクロマトグラフィー法による迅速診断検査が、感度の高い方法として臨床の現場で行われています（外来・入院とも保険適応あります）。便を用いてウイルス抗原を検出する方法で15分以内で判定できます。A群ロタウイルス特異抗体を使用しているためB群、C群のロタウイルスの検出はできません。便が取れない場合は、感度は幾分落ちますが、直腸スワブでも検査することが可能です。G血清型、P血清型の型別にはnested RT-PCR法を用います。感度が高く髄液や血液中の微量なウイルスRNAを検出でき、また遺伝子配列を決定できることから、分子疫学的解析ができます。一方、時間がかかり特殊な設備が必要であるため、研究室レベルでの検査となっています。

一般的にロタウイルスによる急性胃腸炎は1~2週間で自然に軽快します。その間脱水の程度を把握しながら、けいれんなどの合併症の有無をチェックしつつ、補液などの対症療法を行います。頻脈や努力呼吸、更に傾眠傾向を認める場合は最重症と考えられます。一般的に軽症例には経口補液を行い、中等症以上は入院の上、静脈輸液、続いて経口補液を行います。合併症があるときにはそれぞれの合併症に応じた治療を行います。よく見られる群発けいれんは、全身性けいれんで、けいれんの持続時間は短く24時間以内に2回以上くりかえすものですが、カルバマゼピン、商品名テグレートール5mg/kgの1日1回投与が有効とされています。

## ロタウイルスワクチン

乳幼児はロタウイルスに繰り返し感染しますが、3度目の感染辺りからは重症例が見られなくなることから、弱毒経口生ワクチンによる重症化予防の可能性が考えられ、開発が進みました。

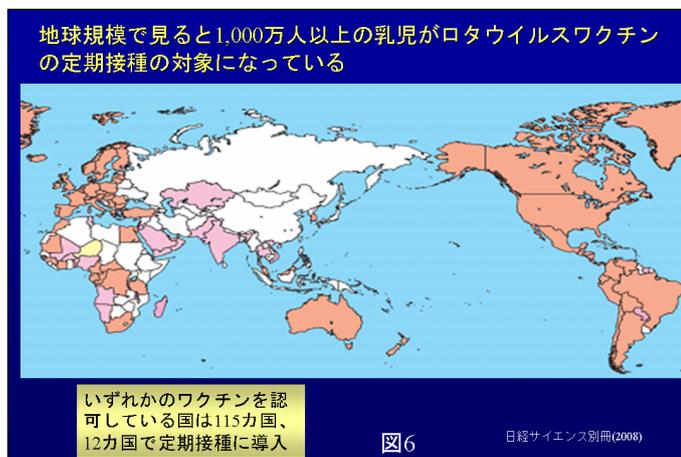
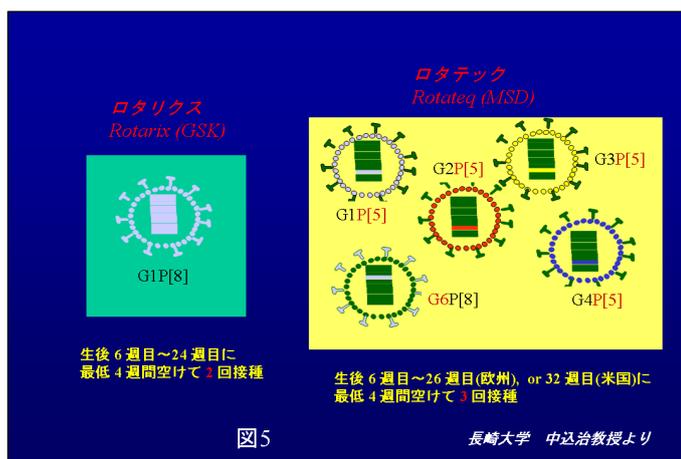
まず、ウシやサルなど動物のロタウイルスにより免疫を誘導するという、ジェンナー型のワクチン開発が行われましたが、多くの血清型を有するヒトロタウイルスに対しては効果が低く、上手く行きませんでした。

続いて、サルロタウイルスの VP7 遺伝子のみをヒトのロタウイルスのものに置き換えた遺伝子組み換えウイルスワクチンが米国 NIH で開発されました。いわゆるロタシールドです。1998年から 100 万人という多数の乳児に投与されましたが、僅かながら腸重積という重篤な副作用の発生があり、1年足らずで中止となりました。

最近、新しく開発された二種類の経口生ワクチンは大規模な第三相試験を経て、その効果の高さ、腸重積の発生を含めた副反応の低さから、WHO も最重要ワクチンの一つであると認定しました (図 5)。現在これらのワクチンは世界 100 以上で承認され、少なくとも 20 以上で乳児の定期接種ワクチンとして導入されています (図 6)。

まず、GSK 社が開発したロタリクスです。

ヒトロタウイルス G1P[8]株を親株とし継代培養を重ねて弱毒化した後、プラーク純化した株を成分とした単価ワクチンです。ヒトの腸管内でよく増殖するため少ない投与量で有効な免疫を誘導することができ、また、投与回数も 2 回で十分とされています。生後 6 週から 24 週に最低 4 週間空けて 2 回投与します。重症化予防という点では、ワクチン株である G1P[8]株による胃腸炎に対してのみならず、P[8]を共有する G1、G3、



まず、GSK 社が開発したロタリクスです。

ヒトロタウイルス G1P[8]株を親株とし継代培養を重ねて弱毒化した後、プラーク純化した株を成分とした単価ワクチンです。ヒトの腸管内でよく増殖するため少ない投与量で有効な免疫を誘導することができ、また、投与回数も 2 回で十分とされています。生後 6 週から 24 週に最低 4 週間空けて 2 回投与します。重症化予防という点では、ワクチン株である G1P[8]株による胃腸炎に対してのみならず、P[8]を共有する G1、G3、

G4、G9 株によるものに対しても 90%前後の有効性を示します。一方、血清型の交差性が低い G2P[4]株への有効性は 80%前後にとどまり、ロタリクスの投与後に全体のロタウイルス胃腸炎は減少したものの、G2P[4]株の割合が高くなったというブラジルでの報告があります。

次に MSD 社の開発したロタテックです。

ウシロタウイルス WC3 株を親株とし、その VP7 遺伝子と VP4 遺伝子を、ヒトロタウイルスの G1,G2,G3,G4、及び P[8]に置き換えた、5 種類の遺伝子組換えウイルスを成分としています。つまり 5 価ワクチンです。ウシのロタウイルスを母体としているため、ヒトの腸管内での増殖はロタリクス程ではないため、ロタリクスの 10~100 倍のウイルス量を投与します。生後 6 週から 26 週、あるいは 32 週目までに、最低 4 週間空けて 3 回投与します。重症化予防については、どの血清型のロタウイルス胃腸炎に対しても 90%以上と高い予防効果が認められています。

両ワクチンとも本邦において近々の発売が予定されていますが、生後 6 週から 24 週辺りまでで、複数回の投与を行うことから、他の数種類のワクチンと接種時期が重なり、同時接種などを考慮する必要があります。諸外国における第Ⅲ相試験においては、おいては同時接種が問題無く行われた事が確認されていますが、本邦においても同時接種の工夫、検討が必要と考えられます。

以上、ロタウイルス胃腸炎と導入間近の二種類のロタウイルスワクチンについて解説させていただきました。