

Monthly ワクチンinfo

提供: 田辺三菱製薬株式会社

2013年12月16日放送

「ウイルス性胃腸炎の予防に向けて」

札幌医科大学 小児科教授
堤 裕幸

はじめに

“ウイルス性胃腸炎の予防に向けて”というテーマではありますが、ここでは、最近、ワクチンが導入されたロタウイルスについてお話しいたします。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、サポ、アデノ、アストロウイルスが代表的なウイルスです。中でもロタウイルスは毎年乳幼児を中心に流行し、最も頻度が高く、臨床的重症度も高いウイルスです。このロタウイルスに対してワクチンが開発され、重症化を予防することができるようになりました。

ロタウイルスの生物学的特徴

ロタウイルスの発見は1973年、オーストラリアの Bishop 博士が胃腸炎患児の十二指腸を生検し、電顕でウイルス様粒子を発見したことに始まります。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。直径約70nmで、二重構造をしたカプシッドをもち、エンベロープはありません。ロタとはラテン語で車輪という意味ですが、電顕でロタウイルスが正二十面体の車輪のような形態をしていることから、その名が付けられました(図1)。



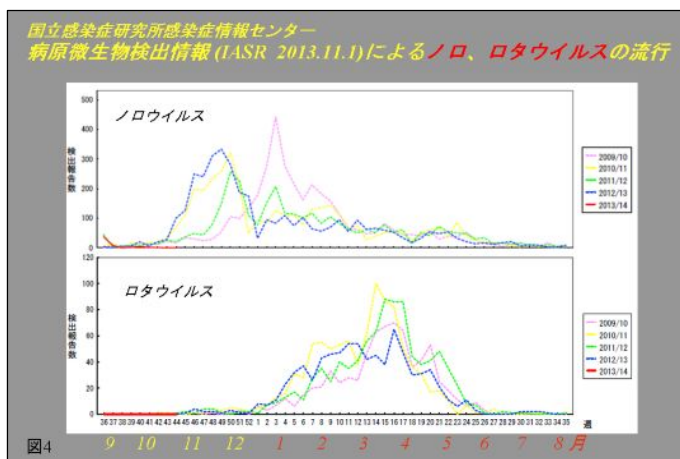
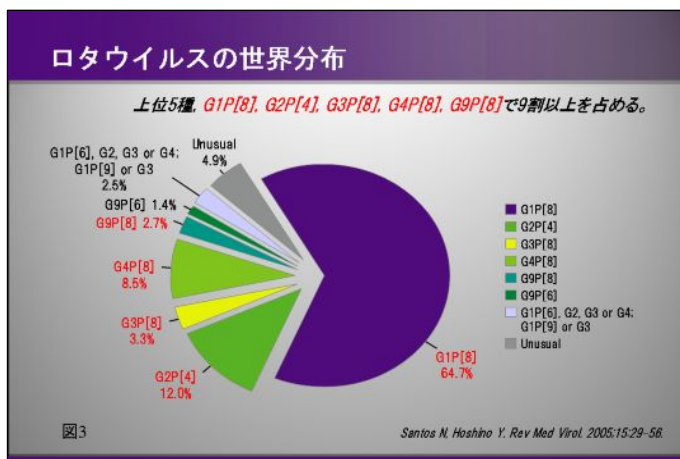
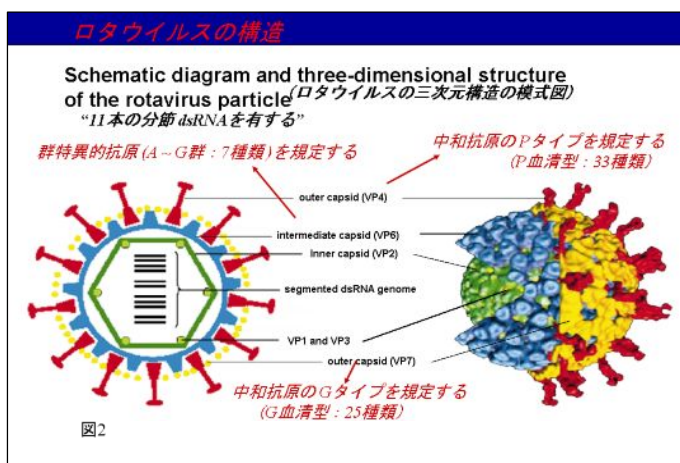
ヒト以外にもイヌやネコ、サル、ウシ、トリ、ネズミなど多くの動物に感染します。ロタウイルスは群特異抗原を規定する内殻蛋白VP6の多様性からA群からG群に分かれます。ヒトに感染するのはA、B、Cの3群です。日本ではA群が大半をしめC群は散発的に認められる程度です。B群の発生は日本では確認されていません。ウイルスの感染性

には外殻蛋白のVP4とVP7が関与します。これらは中和抗原を有しており、ウイルスの血清型・遺伝子型も規定します。

VP7、及びVP4により規定される遺伝子型を、それぞれG遺伝子型、P遺伝子型と呼びます(図2)。ヒトおよび動物のロタウイルスのG遺伝子型は25種類、P遺伝子型は33種類あり、それらの組み合わせにより多数の遺伝子型が存在しますが、ヒトに主に関係するのは1、2、3、4、9、12のG遺伝子型であり、P遺伝子型との組み合わせでは、G1P[8]が多く、続いてG3P[8]、G2P[4]、G4P[8]、G9P[8]などがあります(図3)。

ロタウイルス胃腸炎の疫学

日本では毎年11月から翌年5月にかけてウイルス性胃腸炎が流行しますが、その多くはノロウイルスとロタウイルスによるものです。冬季にはノロウイルスが流行しますが、少し遅れて3月～5月にかけてロタウイルスが流行します(図4)。母体由来の移行抗体の消失する、生後数か月から2歳までの発症が多く、5歳までにほとんどの児が感染を受けます。年長児以降は不顕性感染が多くなりますが、生涯にわたり感染を繰り返します。散発性胃腸炎の原因として、ロタウイルスとノロウイルスの頻度はほぼ同様ですが、入院を要した重症例はロタウイルスが圧倒的に多いことが解っています。世界では発展途上国を中心に毎年20万人程度がロタウイルス胃腸炎で死亡するとされています。米国では、毎年20～60人が死亡し、数万人が入院治療を受けるとされています。本邦でもほぼ同様と考えられます。



臨床症状

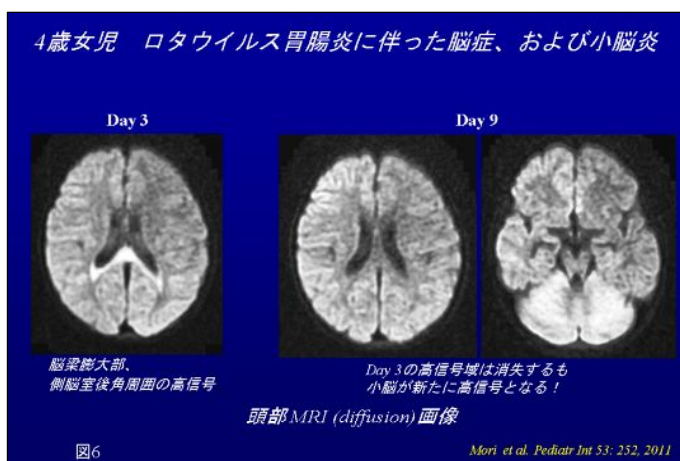
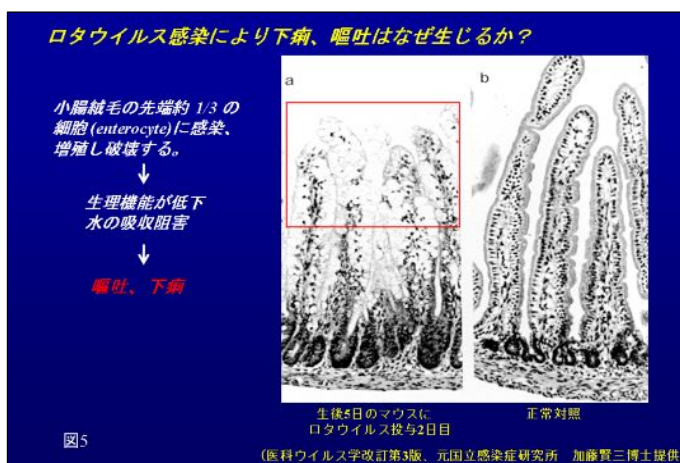
ロタウイルスは小腸の腸管上皮細胞の絨毛の先端約 1/3 の細胞に感染・増殖し、破壊します(図5)。その結果、腸管上皮の生理機能が低下、特に水の吸収阻害が生じ、下痢・嘔吐が出現します。およそ 2 日間の潜伏期間をおいて発症します。主症状は発熱、嘔吐、下痢です。ノロウイルス感染に比べ、下痢が重症であり、高熱を伴うことが多いとされています。

ロタウイルス胃腸炎の際には胃腸炎以外にも様々な腸管外症状を呈します。関連が示唆される腸管外疾患としては脳炎、脳症、ライ症候群、熱性けいれん、無熱性けいれん、ウイルス性発疹症、蛋白漏出性胃腸症、胆道閉鎖症、溶血性尿毒症症候群、筋炎、心筋炎、I型糖尿病、など多くのものが報告されています。特にロタウイルス脳炎・脳症においては、けいれんは難治性で、後遺症を残す頻度が高く、予後不良例が多いとされています(図6)。更に、比較的頻度の高い合併症として胃腸炎関連けいれんがあります。下痢・嘔吐などの症状は比較的軽度であり、数分以内のけいれんが群発することが特徴として挙げられます。抗ケイレン剤としてはジアゼパムは無効であり、カルバマゼピンの投与が有効とされています。

一方、近年、ロタウイルス胃腸炎の乳幼児の血中にロタウイルスのVP6蛋白が、かなり多量に検出されることが明らかになりました。現在、このことと、上述したロタウイルスによる腸管外症状との関連が検討されています。

ロタウイルスの感染源と感染様式

経口感染により感染しますが、感染力はとて強く、激しい下痢が持続する数日間の便 1g 中における最大ウイルス量は $10^{10}\sim 10^{11}$ 個で、このうち 10~100 個程度で感染が成立するとされています。一方、学校や施設などの閉鎖的空間での伝播が認められることから、飛沫、更には空気感染の可能性も考えられています。



ロタウイルスは自然環境に比較的強く、室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、手やドアノブなどを介して感染が広がることがあります。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、無症状者が感染源になりえます。こまめな手洗いを含めてその対応には十分注意が必要です。

治療

一般的にロタウイルスによる急性胃腸炎は1~2週間で自然に治癒します。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発生に注意しつつ、治療にあたるのが大切です。ロタウイルス胃腸炎に特異的な治療法はなく、下痢、脱水、嘔吐に対する治療を行うことになります。患者の臨床的重症度、特に脱水の程度を正確に評価し、重症度に応じた治療法を選択します。傾眠傾向や努力呼吸、頻脈を認める場合は重症例が多いとされます。また生後6カ月以下で、下痢が10回以上続く症例や、生後2カ月以下の乳児の場合には注意を要します。治療法としては静脈輸液、経口補液、整腸剤の投与があります。一般的な下痢に対する止痢剤の投与は、ロタウイルス胃腸炎の急性期には通常行われません。軽症例には経口補液を行い、中等症以上は入院して静脈輸液、経口補液を併用します。合併症があるときには、それらに準じた治療を行います。

ワクチンを含めた予防対策

ロタウイルスの感染様式としては前述したように、経口、接触感染が考えられますが、感染力が強いため、手洗いを頻繁に行い、汚物等処理時の二次感染に注意する必要があります。また院内感染や施設内感染の発生も多いため、注意を要します。

近年、ワクチンによる重症化の予防が可能となりました。現在、世界では商品名、Rotarix[®]と Rotateq[®]の2つの経口生ワクチンが発売されています。現在これらのワクチンは世界120か国以上で承認され、約30か国では乳児の定期接種ワクチンとして採用されています。このワクチンは感染そのものを阻止する作用は強くありません。投与されたワクチン株は腸管で増殖することによってロタウイルスに対する特異的な免疫を誘導し、後の自然感染時における重症化を防ぎます。

まず、Rotarix[®]です(図7)。

ヒトロタウイルスのG1P[8]株を親株にして継代培養を重ねて弱毒化の後、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、接種回数は

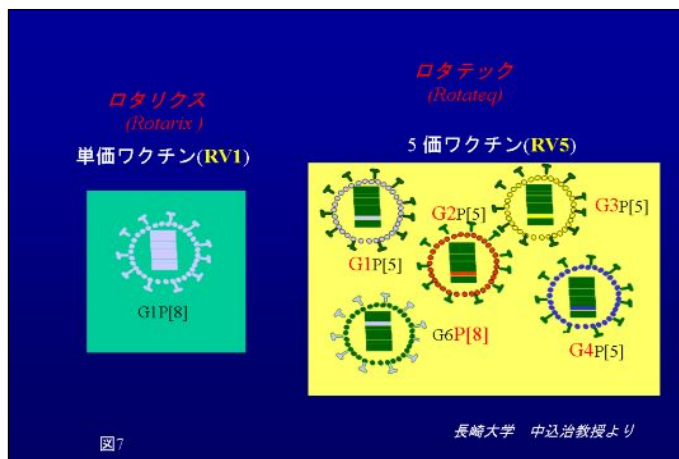


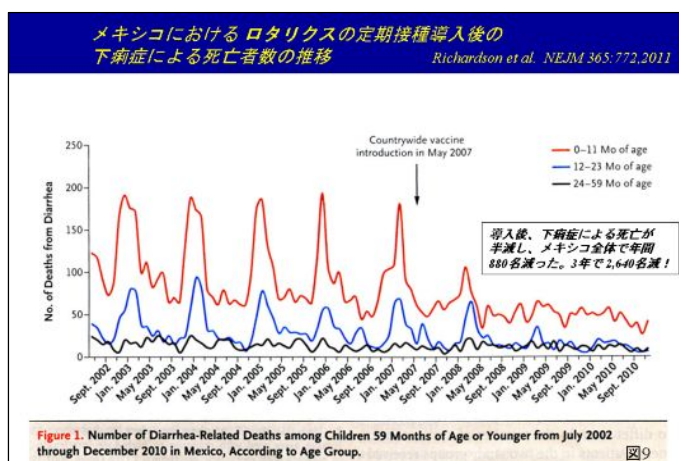
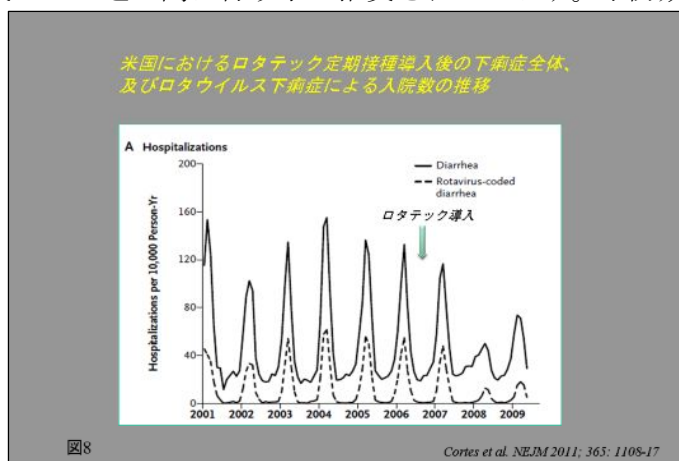
図7

2回とされています。標準接種時期は生後2か月と4か月で、24週までに接種を終えます。尚、初回投与期間は生後6～14週までに行うことが推奨されています。Rotarix[®]は単価ワクチンですが、血清型G1P[8]のウイルス株による重症下痢症に対して90%以上、P[8]を共有するG1、G3、G4、G9の株に対しても80%以上の有効性を示すことが確認されています。一方、血清型の交差性が低いG2P[4]株による下痢症に対する重症化予防の効果は70%代に留まっています。Rotarix[®]投与後G2P[4]株の割合が多くなったというブラジルの報告がありますが、一過性の現象とも考えられ、更なる検討が必要です。本邦には2011年11月に導入されました。

次にRotateq[®]です(図7)。

Rotateq[®]はウシのロタウイルスWC3株遺伝子と、ヒトの血清型G1、G2、G3、G4ウイルス株のVP7遺伝子、及びP[8]株のVP4遺伝子との“遺伝子分節組換え体”です。これはリバーズ・ジェネティクスにより作成されたものではなく、混合感染させた組織培養の過程で遺伝子組換えウイルスをピックアップしたものであり、natural reassortant と言われています。Rotarix[®]に比してヒトの腸管内での増殖力は弱いので、多くのワクチン株ウイルスを接種する必要があります。標準接種回数は2、4、6カ月の3回で、初回の接種はやはり、生後6～14週の間に行う事が推奨されています。予防効果はRotarix[®]と同様に高く、重症ロタウイルス下痢症の発症、及び入院を90%以上予防するとされています。本邦には2012年7月に導入されました。

両ワクチンは市販後の成績でも優れた効果を示しています。米国では主にRotateq[®]が使用されていますが、定期接種導入後、明らかにロタウイルス胃腸炎による入院が減少しました(図8)。メキシコではRotarix[®]が採用されましたが、導入後、ワクチン対象年齢である1歳未満児、及び1歳台の下痢症関連死亡数が半減したと報告されています(図9)。また、アジア・アフリカなどの発展途上国におけるワクチンの有効性は先進国よりも低い傾向でしたが、先進国に比べロタウイル



ス胃腸炎による死亡が多いことを考慮すると、これらの国々においてもワクチンの有用性は十分に高いと考えられます。

両ワクチンの接種できない乳児としては、発熱者などのほかに、腸重積症の既往、未治療の先天性消化管障害、重症複合型免疫不全症を有する乳児が挙げられています。他のワクチンとの同時接種については、両ワクチンとも Hib、肺炎球菌、DPT、不活化ポリオワクチンと同時接種しても、各ワクチン成分に対する免疫応答の低下は無いとされ、欧米各国では同時接種が行われています。

ロタウイルスワクチンの問題点と今後の課題

本ワクチンは生ワクチンですので、ワクチン株の便中への排泄による周囲への感染、ワクチンの導入が野外株の血清型・遺伝子型分布に与える影響、更にワクチン株と野外株との組換え体の発生、などが危惧されます。現時点ではいずれも大きな問題とはなっていませんが、今後も継続的な監視が必要と考えられます。また、ワクチン接種自体に関係した問題として、以前米国で導入されたロタウイルスワクチンであるロタシールドの接種後に見られた腸重積症の発症があります。現行のロタリクス、ロタテック接種後の腸重積症に関する懸念は、大規模臨床試験では払拭されましたが、市販後調査では、接種後1～7日に腸重積症発症のリスクが僅かながら上昇する、との報告もあり、今後も慎重な監視が必要と考えられます。

また一方のワクチンが2回、他方が3回接種のため、どちらのワクチンを選択するか、両方を採用する場合、どのようなルールをつくるかも課題です。さらに他のワクチンとの同時接種の評価も含めて、今後の検討が必要と考えられます。

以上、ロタウイルス胃腸炎と、最近、導入された、ロタウイルスワクチンについてお話ししました。