

推奨している²³⁾。わが国でも今後の定期接種化と十分な普及を期待したい。また、7価からさらに多価のワクチンへの移行という世界標準の流れにも早く追いつくことが望まれる。

【文 献】

- 1) Black S, Eskola J, Whitney C, et al : Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. Vaccine 5th ed (Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds), Saunders, Elsevier Inc., Philadelphia, 2008, p531-567.
- 2) 神谷 齊：ワクチンによる肺炎球菌およびインフルエンザ桿菌感染症の予防. 小児科臨床 59 : 2293-2299, 2006.
- 3) 武内 一, 山上佳代子, 嶋田 聡：保育園入園1年間での上咽頭培養の変化. 小児感染免疫 19 : 399-403, 2007.
- 4) Kværner KJ, Nafstad P, Hagen JA, et al : Early acute otitis media and siblings' attendance at nursery. Arch Dis Child 75 : 338-341, 1996.
- 5) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al : Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348 : 1737-1746, 2003.
- 6) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al : Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 48 : 1488-1494, 2004.
- 7) 砂川慶介：新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と診断・治療法に関する研究. 平成19年度全国疫学研究のまとめ. 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 (H19・新興—一般-002), 2008.
- 8) 神谷 齊：ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業. 平成19 - 21年度総括・分担研究報告書.
- 9) 西村龍夫, 深澤 満, 吉田 均ほか：小児科外来で経験した肺炎球菌 occult bacteremia 症例の臨床疫学的検討. 日児誌 112 : 973-980, 2008.
- 10) 神谷 齊, 加藤達夫, 富樫武弘ほか：小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査. 感染症誌 81 : 59-66, 2007.
- 11) Hotomi M, Billal DS, Kamide Y, et al : Serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. J Clin Microbiol 56 : 3808-3810, 2008.
- 12) Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al : Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both

2 肺炎球菌コンジュゲート（結合型）ワクチンの現状と将来

- Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae* : a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 367 : 740-748, 2006.
- 13) Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al : Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 125 : 429-436, 2010.
 - 14) ファイザー(株):プレベナー水性懸濁皮下注 製品情報概要.
 - 15) 富樫武弘, 岩田 敏, 丹後敏郎 ほか : 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの接種成績—初回接種および追加接種の免疫原性と安全性—, *感染症誌* 85 : 42-48, 2011.
 - 16) CDC : Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease — United States, 1998-2003. *MMWR* 54 : 893-897, 2005.
 - 17) Black S, Shinefield H, Fireman B, et al : Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 19 : 187-195, 2000.
 - 18) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al : Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 360 : 244-256, 2009.
 - 19) 中野貴司 : 7 価肺炎球菌コンジュゲート（結合型）ワクチン. *医薬ジャーナル* 47 : 761-767, 2011.
 - 20) Vaccine Study Center Group ; Black S, Shinefield H, Fireman B, et al : Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 19 : 187-195, 2000.
 - 21) 神谷 齊, 庵原俊昭 : 新しく開発された Hib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV 等の各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業, 平成 22-23 年度総括・分担研究報告書.
 - 22) 庵原俊昭, 菅 秀, 浅田和豊 ほか : インフルエンザ菌 b 型ワクチンおよび 7 価肺炎球菌結合型ワクチン導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について. *病原微生物検出情報 (IASR)* 33 : 71-72, 2012.
 - 23) WHO : Pneumococcal vaccines. WHO position paper-2012. *Wkly Epidemiol Rec* 87 (April 6) : 129-144, 2012.

ロタウイルス胃腸炎の 予防と治療の新しい展開

独立行政法人国立病院機構三重病院名誉院長

神谷 齊 編

独立行政法人国立病院機構三重病院院長

庵原 俊昭

rotavirus

⑧ 医薬ジャーナル社

5

ロタウイルス感染の合併症

はじめに

ロタウイルスの感染による症状で、最もよく知られているのは消化器症状である。嘔吐・下痢に、発熱や食欲低下を伴い、急性胃腸炎の症状を呈する。他のウイルス性胃腸炎と比べて、嘔吐や下痢の程度がひどい場合が多い¹⁾。うえに、患者好発年齢層である乳児や年少児は、体内水分量や水分出納の特性から容易に脱水に陥りやすい。したがって、最も気をつけるべき合併症は脱水症である。特に開発途上国では、ロタウイルスによりたくさんの若い生命が失われているが、医療資源が乏しいことに加えて、脱水の程度の評価や治療が普及していないために、十分な患者管理ができないことが深く関連している。

ロタウイルス感染症の患者で、けいれんや意識障害が認められる場合がある。脱水やそれに伴う電解質異常、低血糖によってこれらの症状が引き起こされる可能性はあるが、ロタウイルス自体が中枢神経障害の原因となるウイルスである。ウイルス感染に伴う脳症としてはインフルエンザがよく知られているが、ロタウイルスも脳症の主要な原因ウイルスに挙げられる。また、胃腸炎罹患に伴って、消化器症状は強度でないにもかかわらず、反復性のけいれんをきたす“胃腸炎関連けいれん”に、臨床の現場でしばしば遭遇する。本病型はノロウイルスなど他の胃腸炎ウイルスでも認められるが、電解質異常や低血糖を伴わずに発症し、何らかの機序による中枢神経合併症と考えられる。

著明な脱水の場合に腎前性の腎不全が起こることはよく知られているが、ロタウイルス感染症時に腎後性腎不全が認められ、その原因は結石形成によるものであったという複数の症例が報告されている。ロタウイルス胃腸炎の患者で

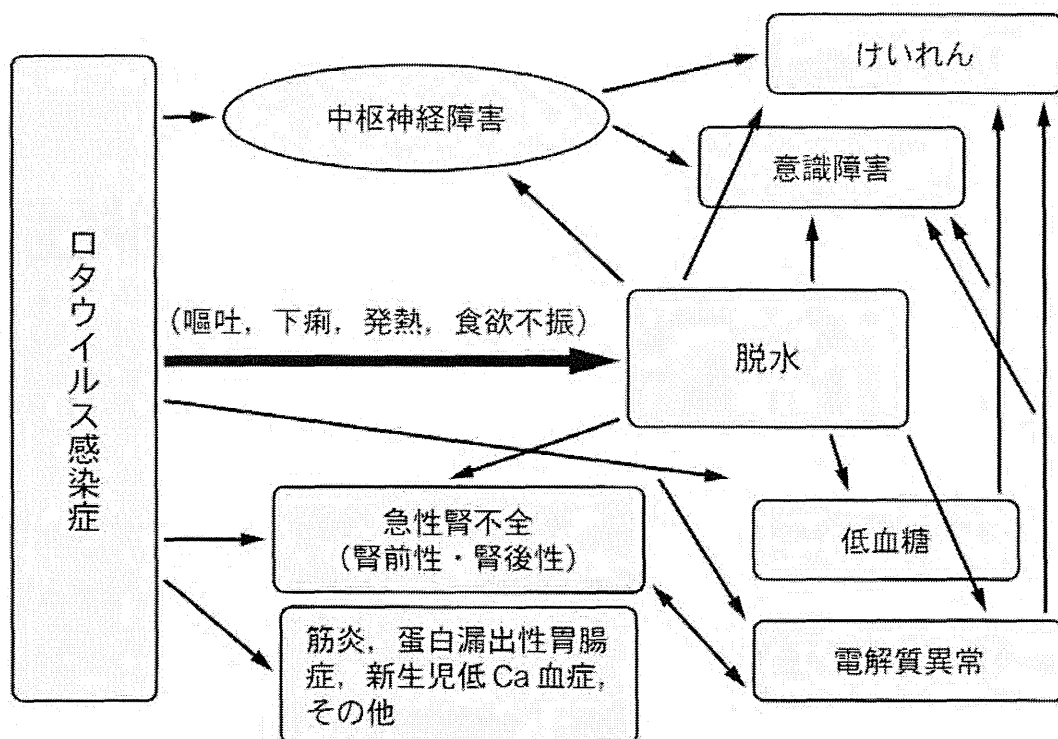


図1 ロタウイルス感染症とその合併症

ロタウイルス感染症で最もよく知られた合併症は、脱水症とそれに伴う各種の病態である。しかしその他にも、脳症やけいれんなどの中枢神経障害、腎前性以外に腎後性の急性腎不全など多彩な合併症が報告されている。患者の病態を十分に把握して、適切な治療と管理を心がけたい。(筆者作成)

腎不全の徴候が認められた場合、腎前性以外の要因も含めて鑑別診断し、適切な治療を行うことが肝要である。その他には、筋炎、蛋白漏出性胃腸症、新生児における低カルシウム血症など様々な合併症の報告もあり、患者の病態を十分に理解したうえで適切な管理を心がけたい(図1)。

1 脱水症

1. ロタウイルスは小児における代表的な胃腸炎原因ウイルス

米国でロタウイルスワクチンが導入される以前は、毎年60万人以上のロタウイルスによる重症下痢症の患者が発生しており、年間20～60人の死亡例が

あった¹⁾。5歳になるまでに子どもたちの80人に1人がロタウイルス胃腸炎による入院を経験し、7人に1人は医療機関の外来か救急診療を受診したことがあると推計された²⁾。特に本疾患は年少児で頻度が高く、生後6カ月以上2歳未満で最も患者が目立つ。

世界中では、毎年約61万人の小児がロタウイルスにより死亡していると推計される¹⁾。そして、途上国では年少児の患者が占める割合がより高いといわれる。

わが国でも、ロタウイルス胃腸炎による小児の疾病負担を明らかにする目的で、中等症以上の症例すなわち入院例がどの程度あるのかに関する調査が、厚生労働科学研究により実施された。まず、三重県内の医療機関における過去5年間のロタウイルス感染症入院例の後方視的調査を行ったところ、5歳未満の急性胃腸炎による入院例の4割でロタウイルスが原因であり、流行期には5割を超えていた。そして、毎年5歳未満人口1,000人当たり4人前後が入院すると推計された(表1)³⁾。その後、3市を対象に2年間にわたって前方視的調査

表1 人口で換算した5歳未満児のロタウイルス胃腸炎による入院率(三重県下2市, 2003～2007年後方視的調査)

	5歳未満人口(人)	ロタウイルス陽性入院症例数(5年間)	入院率(/1,000人年)	調整後ロタウイルス陽性入院症例数(5年間)	調整後入院率(/1,000人年)
津	12,549	196	3.1 (95%CI : 2.3, 4.2)	240.0	3.8 (95%CI : 2.8, 5.1)
伊勢	5,755	118	4.1 (95%CI : 2.7, 6.0)	140.8	4.9 (95%CI : 3.4, 7.0)

2003～2007年までの5年間、県内2市に在住する小児が入院する可能性のある複数の医療機関において、ロタウイルス胃腸炎と診断された5歳未満の入院患者数(2市に在住する者のみ)を後方視的に調査し、人口から換算した年間の入院率を算出した。ロタウイルス胃腸炎で入院する率は、2つの市で5歳未満小児1,000人当たりそれぞれ3.8人、4.9人であった。

(文献3より)

表2 人口で換算した5歳未満児のロタウイルス胃腸炎による入院率
(三重県下3市, 2007年11月～2009年10月前方視的調査)

	5歳未満人口 (人)	ロタウイルス 陽性入院症例数 (2年間)	入院率 (/1,000人年)
津	12,549	108	4.3 (95%CI : 3.5, 5.2)
松阪	7,487	84	5.6 (95%CI : 4.5, 6.9)
伊勢	5,755	43	3.7 (95%CI : 2.7, 5.0)

2007年11月～2009年10月までの2年間、県内3市に在住する小児が入院する可能性のある複数の医療機関において、ロタウイルス胃腸炎と診断された5歳未満の入院患者数(3市に在住する者のみ)を前方視的に調査し、人口から換算した年間の入院率を算出した。ロタウイルス胃腸炎で入院する率は、3つの市で5歳未満小児1,000人当たりそれぞれ4.3人、5.6人、3.7人であった。

(文献4より)

が行われた。前方視的調査の結果でもほぼ同様の結果が得られ(表2)⁴⁾、この数値は欧米諸国におけるワクチン導入前と似通った数値であった。日本全体の小児人口に換算すると、全国で年間2万～2万5千人の5歳未満児がロタウイルス胃腸炎によって入院していることになる。そして、入院を要する患児の約7割は2歳未満の小児であった(図2)⁴⁾。

2. 重症度の評価

国内外の調査結果より、ロタウイルスは重度の脱水を伴う急性胃腸炎の主要な原因ウイルスであり、特に2歳未満児でその頻度が高いことがわかる。では、ロタウイルス胃腸炎の患者について、どのような症状をもとに脱水の重症度を評価すればいいであろうか。ロタウイルスに限らず、小児の急性胃腸炎における脱水の程度を評価するための、米国CDC(Centers for Disease Control and Prevention)による指針を表3に示した⁵⁾。この指針では、脱水症の程度を①

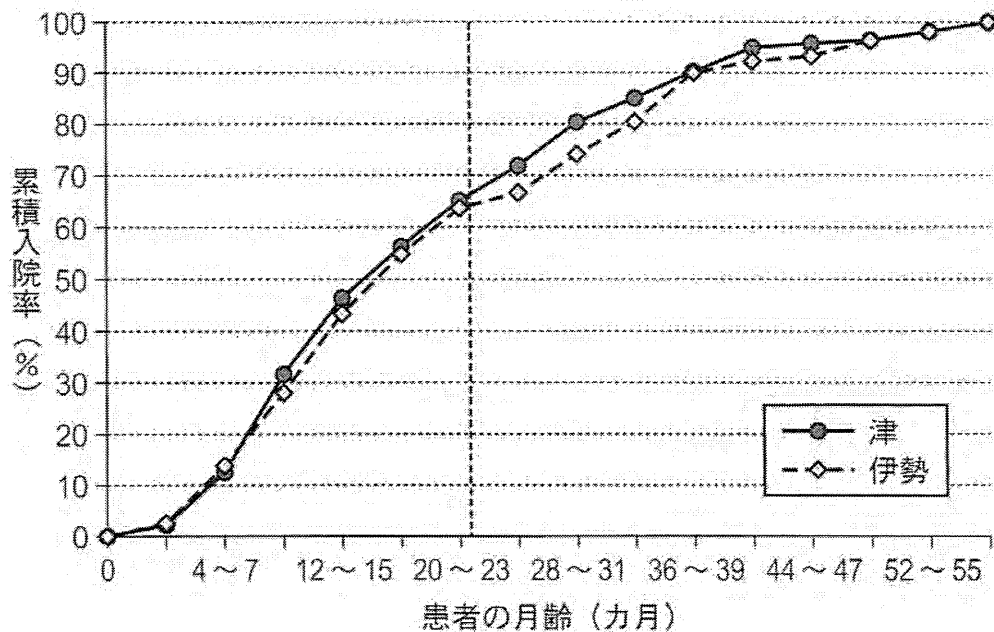


図2 ロタウイルス胃腸炎入院患者の月齢別累積入院率（三重県下2市，2003～2007年後方視的調査）

2003～2007年の後方視的調査で報告された，2市におけるロタウイルス胃腸炎入院患者の月齢別累積入院率を示した。諸外国からの報告と同様に，生後6カ月から2歳までで最も患者が目立ち，2歳未満児で全体の約7割を占めた。

（文献3より）

最小限または脱水なし，②軽度から中等度の脱水，③重度の脱水の3つに区分して，意識と精神状態，口渴，心拍数など12項目について，それぞれの程度の脱水に合致する症状の目安が示されている。他にも脱水の程度を評価する指針は各種あるが，脱水に陥りやすい年少児の病状を的確に把握して，早期から必要な治療を計画することが大切である。

脱水症は，血中ナトリウム濃度によって低張性・等張性・高張性脱水に分類されるが，ロタウイルス胃腸炎の血中ナトリウム濃度については様々な報告がある。ロタウイルスでは，他の原因による胃腸炎より等張性脱水が多いという報告がある一方で，高ナトリウム血症の症例が目立ったとする研究結果もある¹¹⁾。

表3 各症状による脱水の程度の評価

症 状	最小限の脱水 または脱水なし (体重の3%未満の 水分喪失)	軽度から中等度の脱水 (体重の3~9%の 水分喪失)	重度の脱水 (体重の9%を 超える水分喪失)
意識と精神状態	良好, 覚醒	正常, 疲労感または落 ち着きがない, 易刺激 性	感情鈍麻, 嗜眠, 意 識消失
口 渴	正常に飲水。水分を 拒否することもある	口渇, 水分摂取を懇願 する	飲水不良。飲むこと ができない
心拍数	正常	正常から増加	頻脈, ほとんどの重 度症例では徐脈
脈の緊張度	正常	正常から減弱	減弱, 著明な減弱, または脈が触れない
呼 吸	正常	正常, 速い	深い
眼	正常	わずかに落ちくぼむ	深く落ちくぼむ
涙	あり	減少	出ない
口と舌	湿っている	乾燥している	乾ききっている
皮膚のしわ	すぐに元に戻る	2秒未満で元に戻る	戻るのに2秒以上か かる
毛細血管再充満	正常	延長	延長, わずかしか認 めず
四 肢	温かい	冷たい	冷たい, 斑状, チア ノーゼあり
尿 量	正常から減少	減少	著明に減少

米国 CDC による小児の急性胃腸炎における脱水の程度を評価するための指針である。脱水症の程度を ① 最小限または脱水なし, ② 軽度から中等度の脱水, ③ 重度の脱水の 3 つに分類し, 意識と精神状態, 口渇, 心拍数など 12 項目について, それぞれの程度の脱水に合致する症状の目安が示されている。ロタウイルス胃腸炎は, 容易に重度な脱水に陥りやすい年少児に好発するため, 病状を的確に把握して治療を計画することが大切である。

(文献5より)

2 脳炎・脳症

全国調査の結果によれば、わが国の小児では様々な原因による脳炎・脳症が毎年約1,000例程度報告される。その病因の中で最も多いものはインフルエンザウイルスでおよそ4分の1を占めるが、次いでヒトヘルペスウイルス6型・7型(human herpesvirus type 6 and type 7: HHV-6 & HHV-7), その次に多いのがロタウイルスであった(図3)⁶⁾。本調査におけるロタウイルス脳炎・脳症の特徴としては、けいれんが難治性であり、後遺症を残した患者が38%を占め、インフルエンザやHHV-6, 7による脳炎・脳症と同様に予後は不良であった。また、多臓器不全や肺水腫を呈した症例があり、診療に際しての注意が必

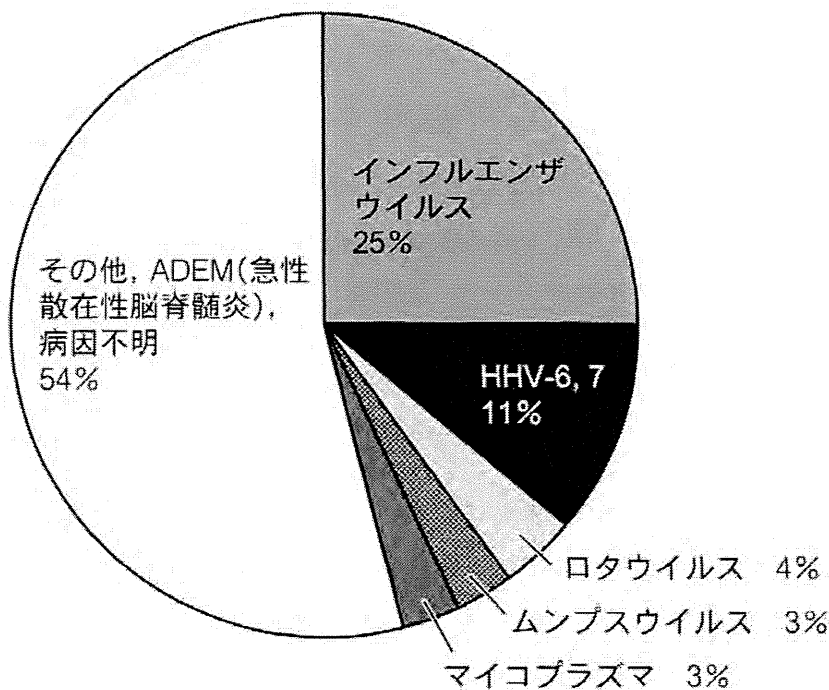


図3 小児の急性脳炎・脳症の病因

わが国の16歳未満小児における急性脳炎・脳症の全国調査によれば、報告された1,020例のうち、25%がインフルエンザウイルスによるもので最多であった。次いでHHV-6, 7が11%, さらにロタウイルス4%, ムンプスウイルス3%, マイコプラズマ3%の順であった。

(文献6より)

要と考えられた。髄液細胞数増多が認められた症例は多かったが、脳内でのウイルスの増殖は認められないと推察された。患者年齢は、1歳児8名、2歳児6名と急性胃腸炎の好発年齢に合致して多くの患者が報告されていたが、一部は年長児でも認められた。

海外では、Dickeyらが自験例とともに過去のロタウイルス脳炎・脳症文献報告症例のレビューを行っているが⁷⁾、報告された24例中14例は日本からの報告(米国は5例)であり、インフルエンザ脳症と同様にわが国で患者発生が多いのかもしれない。患者の63%はロタウイルス胃腸炎好発年齢の生後6カ月から2歳未満であったが、3歳児4名、6歳児1名も含まれていた。嘔吐と下痢は大多数の症例で認められたが、発熱の頻度は54%であった。神経症状発現までの日数は平均2.6日で、けいれん、易刺激性、意識障害、発語障害、失調、ショックなどの症状が認められた。画像所見で異常が指摘された症例は64%、脳波異常は91%で認められた。ロタウイルスの病因診断は、全例が糞便検体を用いて酵素免疫法あるいはラテックス凝集法を行っていた。髄液細胞数については21例で記載があり、48%で細胞数増多が認められた。髄液中のロタウイルス同定については、かつては電子顕微鏡、酵素免疫法、免疫電顕法などが用いられていたが、近年はRT-PCR法による遺伝子検出法が広く実施されていた。本報告では患者の予後は比較的良好であり、75%が回復していた。2例の死亡例があり、生後1カ月未満の新生児と6歳児であった。4例で神経学的後遺症を残した。

3 胃腸炎関連けいれん

ウイルス性胃腸炎に伴い、けいれんを反復する病型“胃腸炎関連けいれん”が存在することは、以前から提唱されていた⁸⁾。本症では、胃腸炎症状が強度で脱水に伴う電解質異常や低血糖が原因となってけいれんが起きるのではなく、比較的軽症の胃腸炎症状が発症して数日が経過してからけいれんの群発が始まるが、短期間で後遺症を残すことなく軽快治癒する予後良好な症例が大多数であ

る。治療としては、カルバマゼピン単回投与やリドカイン点滴静注の有効性が報告されている。

稲毛らは、ロタウイルス感染症に伴うけいれんにより入院した症例を解析した⁹⁾。本報告では、いわゆる“胃腸炎関連けいれん”は5分以下の短いけいれんを群発する13例に相当し、それら症例のけいれん持続時間は20秒から7分で、平均1分48秒であった。1例当たりのけいれん回数は1回(治療によりけいれんの再発が無かった症例も含まれると考えられる)から8回で、平均3.7回であった。下痢の出現は、けいれん発症の4日前から6日後に分布し、平均すると1.1日前であった。嘔吐の認められない症例が2例あったが、残る11例ではけいれん発症の5日前から1日前、平均2.6日前に嘔吐が認められていた。けいれん発症時に発熱を伴っていた例は1例のみであった。臨床発作型については、強直間代型が13例中11例と大多数を占め、強直のみ・間代のみがそれぞれ1例ずつであった。発作間歇期の意識状態は正常のことが多く、意識障害を認めたとしてもJCS (Japan Coma Scale) 30までと軽度であった。

“胃腸炎関連けいれん”に関して、胃腸炎の原因となるウイルスによる症状や予後の差異は特に報告されておらず、ロタウイルスの場合も同様の管理を行うことが適切であろう。反復するけいれんにより家族は気持が動転したり強い不安を感じる場合もあるが、予後が良好なことを説明し、必要であれば有効と考えられる治療薬を用いる。ただし、ロタウイルスは脳炎・脳症の原因ともなるので、けいれんや意識障害の経過を注意深く観察し、的確な鑑別診断を行うことは忘れてはならない。“胃腸炎関連けいれん”では、1回のけいれんの持続は短時間であること、けいれん発作間歇期の意識状態は正常あるいはそれに近いことが鑑別のポイントとなる(表4)。

4 腎後性腎不全

ロタウイルス胃腸炎の患者が急性腎不全の徴候を呈した際は、脱水症による腎前性腎不全と考える場合が多い。実際、重度の脱水に伴う腎前性の急性腎不

表4 “胃腸炎関連けいれん”の臨床的特徴

1. 嘔吐や下痢の症状は比較的軽症。
2. 消化器症状を発症して、数日後にけいれんをきたす。
3. けいれん発作の群発がみられ、回数は数回から時には5回以上。
4. 1回のけいれん発作の持続は短く、数分以内。
5. けいれん間歇期の意識状態は正常、あるいは軽度の低下。
6. 臨床発作型は、強直間代型けいれんのことが多い。
7. 電解質異常や低血糖は、通常認めない。
8. カルバマゼピンやリドカインが、けいれん発作群発の阻止に有効。
9. 後遺症を残すことなく治癒し、予後は良好。

“胃腸炎関連けいれん”の臨床的特徴を示した。ロタウイルス以外の胃腸炎罹患時に起こる同様の病態にも共通した特徴と考えられている。これら症状の特徴を把握して、同様にけいれんをきたす合併症である脳炎や電解質異常、低血糖などと混同しないように注意する。

(筆者作成)

全はしばしばみられる合併症であり、早期に診断して治療を行うことが必要である。ところが近年になり、腎前性ではなく、結石による両側の尿路閉塞により発症したと考えられる腎後性腎不全の症例も、散発的に報告されている^{10, 11)}。臨床症状や検査所見を的確に把握すればその鑑別診断は困難でないが、もし本疾患の可能性に気付かないと正しい治療が行われないう問題につながるので注意が必要である。

藤枝らは、自験例4例を含む11例のロタウイルス胃腸炎に伴って発症した腎後性急性腎不全の症例について総説を報告した¹⁰⁾。全例が尿路結石や結晶による両側尿路閉塞による病態と考えられ、酸性尿酸アンモニウム結石が確認された例が多数を占めた。尿酸代謝や排泄に関する基礎疾患が確認された児はなく、健常児がロタウイルス胃腸炎に伴って本合併症をきたしたと考えられ、腎ろうや透析による治療が行われた。患者は2歳未満の男児が多く、腎不全の徴候に気付いたのは、胃腸炎発症から5日あるいはそれ以上経過してからの症例が目立った。多くの症例で血清尿酸値は高値で、低ナトリウム血症を呈した(表5)。

ロタウイルス胃腸炎に罹患して、両側尿路結石ができて腎後性腎不全を発症

表5 ロタウイルス胃腸炎に合併した腎後性急性腎不全症例の概要

症例	月齢	性別	胃腸炎発症から腎不全出現までの期間(日)	BUN (mg/dL)	Cr (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	尿酸 (mg/dL)	結石/結晶成分
1	11	男	4	57.0	2.8	133	5.7	15.0	尿酸ア
2	12	女	6	57.0	2.6	129	5.5	3.8	尿酸ア
3	15	女	7	18.0	1.4	142	4.7	9.5	尿酸ア
4	11	男	3	63	2.2	126	4.5	16.4	尿酸ア
5	36	男	2	17.6	1.4	131	3.4	8.7	尿酸ア
6	13	男	9	42	2.34	129	5.3	14.2	尿酸ア
7	28	男	7	45	2.10	～	～	12.4	不明
8	24	男	10	28	1.0	128	3.1	11.1	尿酸
9	12	男	11	45.6	2.59	122	4.3	13.9	尿酸ア
10	12	男	5	107.9	6.38	132	5.3	15.1	不明
11	13	男	5	84.3	5.25	127	4.6	17.3	尿酸ア

ロタウイルス胃腸炎に腎後性急性腎不全を合併する症例は、2歳未満の男児が多く、胃腸炎発症から5日あるいはそれ以上経過してから腎不全徴候に気付いた場合が多かった。多くの症例で血清尿酸値は高値で、低ナトリウム血症を呈し、酸性尿酸アンモニウム結石/結晶が確認された例が多数を占めた。

※尿酸ア：酸性尿酸アンモニウム

(文献10より)

し、しかもその報告が近年になって目立つ理由は確定してないが、ロタウイルス胃腸炎で起こりやすい高尿酸血症やアシドーシスの関与が推察される¹⁰⁾。高尿酸血症の原因として、脱水症以外にロタウイルス感染時の腸管組織障害による上皮細胞からの核酸由来の尿酸上昇、腎血流の減少と機能障害が考えられている。尿酸アンモニウム結石の形成には、尿中の尿酸とアンモニアが過飽和の状態になることが必要である。尿酸については、高尿酸血症から尿中への尿酸排泄増加、脱水による腎血流低下・尿濃縮が起こる。アンモニアについては、脱水・ナトリウムとカリウム喪失によるアルドステロンの分泌亢進、細胞内ア

シドーシスによる H⁺イオンの尿中排泄増加，代償作用による近位尿細管でのアンモニア産生と尿中排泄の増加，脱水による尿量減少と濃縮が尿中アンモニアの過飽和をきたす機序として推測されている¹⁰⁾。

2歳未満の低年齢児が多い理由は，ロタウイルス胃腸炎の好発年齢ということと，腸管や腎尿細管機能の脆弱性や未熟性の関与も考えられる。男児が多いことについては，尿路が長いため通過障害が起こりやすいことや，尿酸の産生と排泄の性差が関係している可能性がある。また，胃腸炎を発症して5日以上経過してから腎後性腎不全の徴候が出現する場合も多く，尿 pH の変化が結石形成の促進と関係があるのかもしれない¹¹⁾。

5 腸重積

1990年代後半に導入されたかつてのロタウイルスワクチンが，副反応として被接種者における腸重積発症のリスクを上昇させるという理由により中止されたことから，ロタウイルスの自然感染が腸重積発症に関与しないかという点については興味を持たれている。

腸重積の頻度自体がそれほど高くないことに加えて，患者からは各種の病原体が分離されるために，その評価は難しい¹²⁾。これまでに腸重積患者から高頻度に分離されたものはアデノウイルスで，ロタウイルスについては陽性頻度が様々で関与を積極的に示唆する報告は乏しい。ロタウイルス胃腸炎には季節流行性があるが，腸重積ではそれがはっきりしないため，ロタウイルスは病因としての関わりは少ないとする意見がある一方で，腸重積を発症させる感染性因子は数多く存在するため季節流行性が検出されないという考えもあり，結論は得られていない。

6 その他

その他にロタウイルス感染症の合併症としては，筋炎・低蛋白血症¹³⁾，蛋白

漏出性胃腸症¹³⁾、細菌の二次感染¹⁴⁾、新生児における低カルシウム血症によるけいれん¹⁵⁾や壊死性腸炎¹⁶⁾、臓器移植患者・HIV (human immunodeficiency virus) 感染者・栄養不良児など免疫不全宿主における重症化¹⁾などが報告されている。また最近の知見として、通常のロタウイルス胃腸炎の患児においてロタウイルス抗原血症が認められることが判明した¹⁷⁻¹⁹⁾。抗原血症が、ロタウイルスの腸管外症状の発現にどのように関与しているかは興味を持たれる点であるが、それについては今後の解明が待たれる。

(中野 貴司)

文献

- 1) Ward RL, Bernstein DI, Staat MA : Rotaviruses. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed (Feigin RD, et al, eds), Saunders, Philadelphia, 2009, p2245-2270.
- 2) Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al : Rotavirus vaccines : Current prospects and future challenges. Lancet 368 : 323-332, 2006.
- 3) Kamiya H, Nakano T, Inoue M, 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 (Suppl 1) : S140-146, 2009.
- 4) 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) : 「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」 (研究代表者・神谷齊). 平成 19-21 年度総合研究報告書, 2010 年 3 月.
- 5) CDC : Managing acute gastroenteritis among children : oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep 52 (RR-16) : 1-16, 2003.
- 6) 森島恒雄 : 小児の急性脳炎・脳症の現状. ウイルス 59 (1) : 59-66, 2009.
- 7) Dickey M, Jamison L, Michaud L, et al : Rotavirus meningoencephalitis in a previously healthy child and a review of the literature. Pediatr Infect Dis J 28 : 318-321, 2009.
- 8) 諸岡啓一 : 軽症下痢とけいれん. 小児科 23 : 131-137, 1982.
- 9) 稲毛祐基子, 荻原正明, 河島尚志ほか : ロタウイルス感染症によるけいれん—重症例と軽症例の比較検討—. 小児科臨床 57 (6) : 1169-1174, 2004.
- 10) 藤枝幹也, 芦田明 : ウイルス性胃腸炎の合併症—尿路結石閉塞による腎後性腎不全—. 日本小児科学会雑誌 115 : 546-551, 2011.
- 11) 大友義之 : ロタウイルス胃腸炎による急性腎不全. 小児内科 40 : 592-594, 2008.
- 12) Bonno M, Higashigawa M, Nakano T, et al : Acute myositis with transient de-

crease of albumin, immunoglobulin, and complement following rotavirus gastroenteritis. *Acta Paediatr Jpn* 40 : 82-84, 1998.

- 13) Iwasa T, Matsubayashi N : Protein-losing enteropathy associated with rotavirus infection in an infant. *World J Gastroenterol* 14 (10) : 1630-1632, 2008.
- 14) Kashiwagi Y, Sato S, Nakamura M, et al : *Klebsiella oxytoca* septicemia complicating rotavirus-associated acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 26 : 191-192, 2007.
- 15) Foldenauer A, Vossbeck S, Pohlandt F : Neonatal hypocalcaemia associated with rotavirus diarrhoea. *Eur J Pediatr* 157 : 838-842, 1998.
- 16) Rotbart HA, Nelson WL, Glode MP, et al : Neonatal rotavirus-associated necrotizing enterocolitis : case control study and prospective surveillance during an outbreak. *J Pediatr* 112 (1) : 87-93, 1988.
- 17) Blutt SE, Kirkwood CD, Parreño V, et al : Rotavirus antigenaemia and viraemia : A common event? *Lancet* 362 : 1445-1449, 2003.
- 18) Chiappini E, Azzari C, Moriondo M, et al : Viraemia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection. *J Med Virol* 76 : 265-267, 2005.
- 19) Fischer TK, Ashley D, Kerin T, et al : Rotavirus antigenemia in patients with acute gastroenteritis. *J Infect Dis* 192 : 913-919, 2005.

INFLUENZA QUESTION & ANSWER

インフルエンザ治療薬で早期解熱して外出すると、
人に感染してしまうのでしょうか。
また、新しくなった学校保健安全法のインフルエンザ
における出席停止基準について教えて下さい。

中野貴司

川崎医科大学小児科学教授

ノイラミニダーゼ阻害薬をインフルエンザの治療に用いると、発熱や呼吸器症状の持続が無治療の場合と比較して短縮されることが、各薬剤の臨床試験で報告されています¹⁾。そこで、もし治療してもウイルス排泄期間や量が不変であれば、早期に症状が軽快した者が社会復帰することにより他人への感染リスクが増大するという考え方もあります。

小児を対象とした研究で、ノイラミニダーゼ阻害薬治療の有無により、ウイルス排泄期間に有意差はなかったという報告があります²⁾。その一方で、成人での感染実験において、オセルタミビル治療群は、無治療群と比較してウイルスの排泄は早期に軽減しました³⁾(図1)。患者背景やウイルス亜型、重症度などにより結果は多様と推察され、治療により病原体を早期に消滅できる期待もあります。インフルエンザ治療薬の感染拡大への影響は、ひと言では結論できないと考えます。

学校保健安全法施行規則では、学校において予防すべ

き感染症の種別や、疾患の出席停止期間の基準が規定されています。2012年4月に内容の一部が改正され、インフルエンザの出席停止期間が変更になりました。これまでは「解熱した後2日を経過するまで」でしたが、「発症した後5日を経過し、かつ、解熱した後2日(幼児では3日)を経過するまで」に改定されました。

ただし、出席停止のみで感染症の伝播を完全に防げるものでもありません。「出席停止」の考え方は、「他人へ病気をうつしやすいため、集団生活の場への参加を遠慮するのが社会的なマナーとされる期間」と考え、本人の健康回復の観点からは「病気の悪化や合併症予防のために療養の必要がある期間」と理解することが大切です。

文献

- 1) Moscona A : *N Engl J Med* 353 : 1363-1373, 2005
- 2) Sato M et al : *Pediatr Infect Dis J* 24 : 931-932, 2005
- 3) Hayden FG et al : *JAMA* 282 : 1240-1246, 1999

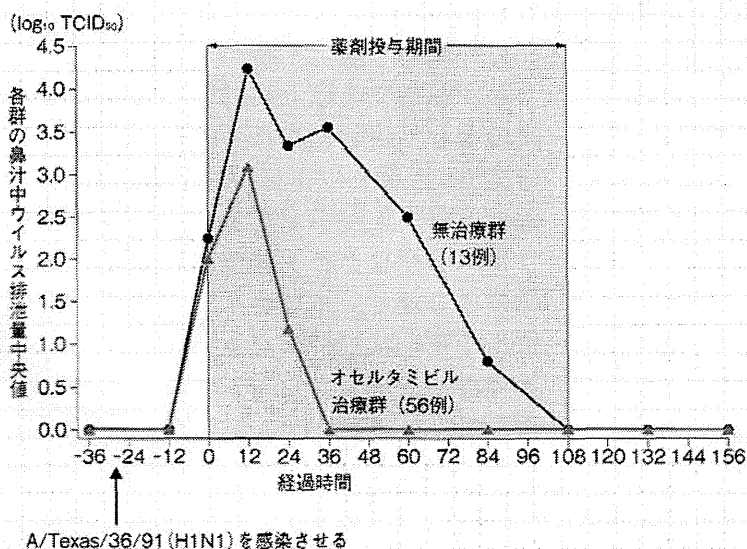


図1 インフルエンザウイルス排泄量の比較(治療群と無治療群)

18~40歳(中央値21歳)の健常者にインフルエンザウイルスA/Texas/36/91(H1N1)を感染させ、28時間後からオセルタミビルを5日間内服させる群とプラセボ投与対照群で、鼻汁を経時的に採取し排泄されるウイルス量を定量し、比較した。グラフには各群の鼻汁中ウイルス排泄量の中央値が示されているが、プラセボ群と比較してオセルタミビル投与群では、ウイルス排泄の軽減が確認された。

TCID : tissue culture infective dose.

(文献3より引用)

Key Words ▶ インフルエンザ ノイラミニダーゼ阻害薬 ウイルス排泄 学校保健安全法 出席停止

特集／新型インフルエンザは再びおこるか

インフルエンザワクチンの有用性

中 野 貴 司

はじめに

ワクチンは疾患特異的な能動免疫を付与することのできる予防法であり、インフルエンザ対策においても重要な位置付けにある。特に高齢者や小児では合併症のリスクが高く、予防接種の対象として注目される。わが国では、高齢者に対するインフルエンザワクチンは予防接種法による2類定期接種に定められている。就学前の小児に対するワクチンの発症予防効果は、有効率としては十分に満足できる数値ではないが、多施設共同研究において統計学的に有意な効果が確認されている。

呼吸器粘膜感染症であるインフルエンザという疾患の特性、抗原変異が頻繁に起こるというインフルエンザウイルスの特徴を考慮すれば、現行の“不活化HAワクチン”の効果に限界があることは避けられず、より有効性の高いインフルエンザワクチンの開発も待望され、経鼻ワクチンやアジュバントの検討が行われている。本稿では、インフルエンザワクチンの現状と今後の展望について述べる。

I. 季節性インフルエンザワクチン

わが国では「HAワクチン」、海外では「スプリットワクチン」と呼ばれる不活化インフルエンザワクチンが、最も広く用いられている。これら両製剤は、インフルエンザウイルスの赤血球凝集素(hemagglutinin, HA)蛋白を主成分とする製剤で、ほぼ同等の成分から成る。通常は、2種類のA型ウイルスと1種類のB型ウイルスの抗原を含有する3価ワクチンである。

2009年はインフルエンザ A(H1N1) pdm09

川崎医科大学小児科学

(以下、H1N1/09) ウイルスの出現を受けて、H1N1/09単価の「新型インフルエンザワクチン」と従来からの「季節性インフルエンザワクチン」が流通した。しかし、翌2010～11シーズンからは、3種類のウイルス亜型のひとつH1N1型ウイルスに従来のソ連型に代わってH1N1/09が採用され、香港型およびB型と混合した3価ワクチンとして用いられた。

2011～12シーズンは、H1N1/09ウイルスはほぼ姿を消し、A(H3N2)型が最も多く分離され、B型ウイルスも流行した。2012～13シーズンにどのウイルスが流行するのかが興味を持たれるところであるが、近年の不活化インフルエンザHAワクチンに含まれるウイルス株を表1に示した¹⁾。

II. 不活化HAワクチンの臨床的予防効果

1. 高 齢 者

わが国で65歳以上高齢者への接種が2類定期接種として法制化される根拠となった厚生科学研究²⁾の結果を以下に示す。老人福祉施設・病院に入所・入院中である65歳以上の者を、インフルエンザワクチン接種群(単回接種)と非接種群に分けて、インフルエンザ流行期における罹患や死亡状況の調査を実施した。その結果、接種群ではインフルエンザ流行期の死亡リスクが0.2以下、発病のリスクが0.45～0.66に減少していた。すなわち不活化HAワクチンの有効率は、評価指標を“死亡回避”とした場合80%以上、“発病予防”とした場合34～55%という結果であった。米国におけるスプリットワクチンによる高齢者での有効率は、死亡回避80%、入院回避50～60%、発病予防効果30～40%とされており³⁾、わが国での成績とほぼ合致し

表 1 不活化インフルエンザ HA ワクチンに含まれるウイルス株

年	A 型 (H1N1)	A 型 (H3N2)	B 型
2001	ニューカレドニア/20/99	パナマ/2007/99	ヨハネスバーグ/5/99
2002	ニューカレドニア/20/99	パナマ/2007/99	山東/7/97
2003	ニューカレドニア/20/99	パナマ/2007/99	山東/7/97
2004	ニューカレドニア/20/99	ワイオミング/3/2003	上海/361/2002
2005	ニューカレドニア/20/99	ニューヨーク/55/2004	上海/361/2002
2006	ニューカレドニア/20/99	広島/52/2005	マレーシア/2506/2004
2007	ソロモン諸島/3/2006	広島/52/2005	マレーシア/2506/2004
2008	ブリスベン/59/2007	ウルグアイ/716/2007	フロリダ/4/2006
2009	ブリスベン/59/2007	ウルグアイ/716/2007	ブリスベン/60/2008
2009新型	カリフォルニア/7/2009	~	~
2010	カリフォルニア/7/2009	ビクトリア/210/2009	ブリスベン/60/2008
2011	カリフォルニア/7/2009	ビクトリア/210/2009	ブリスベン/60/2008
2012	カリフォルニア/7/2009	ビクトリア/361/2011	ウイソコンシン/01/2010

(文献¹⁾より引用)

表 2 不活化インフルエンザワクチンの高齢者における有効性 (日本と米国)

国	指標	有効率
日本	死亡回避	80%以上
	発病予防	34~55%
米国	死亡回避	80%
	入院回避	50~60%
	発病予防	30~40%

*日本は不活化 HA ワクチン, 米国はスプリットワクチンによる成績

(文献^{2,3)}より引用)

ている (表 2)。

2. 小 児

厚生労働科学研究によって実施された3年間にわたっての多施設共同研究⁴⁾の結果を紹介する。6歳未満の小児をワクチン接種群(2回接種)と非接種群に分類し、インフルエンザ流行期における症状(発熱, 鼻汁, 咳など)を毎週のハガキ返送により調査した。インフルエンザ流行期の発熱を指標として, 多変量解析によりワクチンによる発病予防効果を検討した結果, ワクチン接種群では発熱リスクが0.7台(3シーズンの調整オッズ比は0.75~0.78)へ有意に減少していた。すなわち, ワクチンの有効率は22~25%という結果であった。決して十分に高い有効率とは言えないが, 本研究は3年

間にわたって全国で毎年度約2,000~3,000例を登録した研究であり, どの年度においても統計学的に有意な発病予防効果が検出されたことはワクチンの有効性を実証する結果といえる。

3. 小 児 の 特 性

1) 年 齢

小児の有効性に関する前出の研究⁴⁾の登録者を, 年齢階級別に解析した報告がある⁵⁾。その結果, 2歳以上の小児ではワクチン有効率が33%であったのに対して, 1歳未満児や1歳児ではワクチン接種による有効性が検出されなかった。不活化 HA ワクチン接種後の抗体反応を解析した別の研究⁶⁾において, 2歳未満児では抗体獲得の成績が不良という報告もある。これらを総合して考えると, 乳児など低年齢児においては, 年長児よりも不活化 HA ワクチンの発病予防効果が劣る可能性はある。

現行のインフルエンザワクチンに, 効果の限界があることは確かである。インフルエンザウイルスが頻繁に抗原変異することは, ワクチン効果に影響する。ウイルス変異に十分対応できないインフルエンザワクチンの弱点は, 小児により影響が強い。なぜなら, 過去にインフルエンザ感染既往がある成人では, 少々の抗原変異に対しては, 免疫学的メモリーによりある程度の交差免疫を期待できる。しかし小児では, イ