

第12 ロタウイルス感染症

要約

2020年10月からロタウイルスワクチンが定期接種化されることになったため、それに先立ち2020年4月からロタウイルス感染症の感染源調査を開始することになった。本年度は調査初年度であり、新潟県、大阪府、兵庫県の3自治体において調査が実施された。しかし、2020年度は新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）パンデミックの影響によりロタウイルスの流行がほとんど見られず、大阪府および兵庫県で各1名、合計2名からロタウイルス陽性検体が得られたのみであった。遺伝子解析の結果、大阪府の検体は典型的なWa型G9P[8]株（G9-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1）であり、兵庫県の検体はNSP4遺伝子がE2型に組換わったG9P[8]-E2株（G9-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E2-H1）であった。系統解析の結果、いずれもワクチン定期接種化前から継続して流行していた株に類似していた。2名ともロタウイルスワクチン未接種者であったため、ワクチンの効果を疑う事例ではなかった。調査の継続によりロタウイルス感染症の流行状況を引き続き監視することは重要と考えられる。

1. まえがき

ロタウイルス感染症は、レオウイルス科（family *Reoviridae*）ロタウイルス属（genus *Rotavirus*）のロタウイルス（*Rotavirus*、以下 RV）に感染することによって引き起こされる、胃腸炎を主症状とする感染症である。特に乳幼児において重症化しやすく、従来から乳幼児における感染性胃腸炎の主要な原因と見なされていた。一般的な症状としては、下痢・嘔吐、およびそれに伴う脱水症が見られ、発熱を伴うことも多い。更に腎不全や肝障害、中枢神経系の合併症を引き起こすこともある。主に糞口感染により伝播し、患者便中に大量のウイルス粒子が排出される。感染力が非常に強く、保育所・幼稚園、小学校等で集団感染が発生しやすい。

RV 感染症は、従来、感染症法に基づく感染症発生動向調査の5類感染症小児科定点把握対象疾患として、全国約3,000箇所の小児科定点から「感染性胃腸炎（※病原体は問わない）」として患者サーベイランスが実施され、このうち約10%（約300箇所）の医療機関が病原体定点に指定され、「感染性胃腸炎」の患者から採取された検体を地方衛生研究所に送付して病原体サーベイランスが実施されてきた。これに加えて、2013年第42週（2013年10月14日）からは、5類感染症基幹定点把握対象疾患に指定され、全国約500の基幹定点から「感染性胃腸炎（病原体がロタウイルスであるものに限る。）」（「ロタウイルス胃腸炎」と呼称されることも多い）として患者サーベイランスが実施されている。RV 感染症の流行には季節性があり、報告数は例年2月から5月にかけて多く、特に会計年度の区切りである3月から4月にかけてピークが見られる。従って、本調査では1つの流行シーズンが2つの調査年度にまたがるため、前年度のデータを合わせて考察する必要がある。

わが国で利用されているRV ワクチンは現在2種類あり、いずれも経口生ワクチンで、単価（G1P[8]）のロタリックス（グラクソ・スミスクライン社）と、5価（G1、G2、G3、G4、P[8]）のロタテック（MSD社）がある。ロタリックスは2011年11月から、ロタテックは2012年7月から任意接種として用いられてきたが、2020年10月から定期接種化されることになったため、それに

先立ち 2020 年 4 月から感染症流行予測調査における感染源調査を開始することになった。感染症流行予測調査対象者における近年の RV ワクチンの接種者割合は 70～80%程度であった (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/9725-rotavirus-yosoku-vaccine2020.html>) 。

RV の分類はやや複雑である。まず、RV は内殻を構成する VP6 の抗原性に基づいて A～I 群に分類されており、そのうちヒトへの感染が報告されているのは A、B、C 群の 3 種類である。ヒトの間で流行を起こすのはほとんどが A 群ロタウイルス (Rotavirus A、以下 RVA) であることから、通例として RVA を「ロタウイルス」と称することが多い。現在利用されている RV ワクチンは RVA に対するものであり、他の群に対する予防効果は期待できない。本調査も RVA を対象とするものである。

RVA のゲノムは 11 遺伝子分節 (セグメント) からなる 2 本鎖 RNA で構成されており、6 種類の構造タンパク質 (VP) と 6 種類の非構造タンパク質 (NSP) がコードされている。各セグメントの遺伝子型は非常に多彩であり、ヒト RVA と他の動物 RVA との間で遺伝子再集合 (リアソートメント) が起こり、新たなウイルス株が発生し流行することがある。従って、ウイルス株の型を正確に把握するためには、全セグメントを解析して全遺伝子型構成を明らかにする必要がある。現在までに遺伝子型による重症度の違いは報告されていないが、感染性や病原性については未だ不明な点が多い。また、RVA 流行株の分布はシーズン間差および地域差が大きいことが知られているため、なるべく多くの地域で長期的に調査を行うことが望ましい。

現状では汎用的な RVA の抗体価測定方法が確立されていないため、本調査としては、当面感受性調査は行わず、感染源調査のみを実施する。ただし、検出された RVA については可能な限りフルゲノム解析を行うことで、流行株の状況を詳細に把握することとする。

2. 感染源調査

(1) 調査目的

RVA の流行状況を詳細に把握することにより、RV ワクチンが定期接種化されたことによる効果を確認するとともに、新たな流行株の発生の有無を監視することである。

(2) 調査対象

各自治体で概ね 1～2 か所の医療機関 (RV 感染症患者在受診する可能性の高い医療機関) を選定し、その医療機関を受診した 15 歳以下の患者のうち、1 日 3 回以上の水溶性下痢を認め、経静脈輸液を行った者を対象とした。ただし、受診時点で下痢の持続期間が 2 週間以上の者、院内感染が疑われる者を除いた。また、過去に本調査の対象となったことがある者は、前回から 2 か月以上経過していることとした。

本年度は新潟県、大阪府、兵庫県の 3 府県で調査が実施された。

(3) 調査時期

原則として 2020 年 4 月から 2021 年 3 月までの 1 年間、通年で行った。

(4) 調査内容

各自治体で月初めから順番に 10 名の該当患者を対象に便検体を採取した。検体は便が望ましいが、やむを得ない場合は直腸スワブも可とした。患者の受診時あるいは受診後なるべく速やかに便

検体を採取した。

便検体に PBS(-)を加えて 10%便懸濁液とし、RNA を抽出する。この RNA サンプルについて、リアルタイム PCR 法にて RVA のスクリーニングを行った。また、他の下痢症ウイルスを鑑別するため、ノロウイルスおよびサポウイルスについてもリアルタイム PCR 法で検査を行った。RVA 陽性と判定された検体については、multiplex-PCR 法による VP7 遺伝子の遺伝子型判定を行った。

更に、リアルタイム PCR 法にて RVA 遺伝子の定量値が 10^4 コピー以上であった検体については、国立感染症研究所にて次世代シーケンサー等によるフルゲノム解析を行い、ウイルス株の遺伝子型構成を調査した。

また、臨床症状として、Vesikari score、脳症、けいれんの有無についても同時に調査した。

(5) 調査結果

A) 調査対象数

2020 年度は、新潟県 4 名、大阪府 24 名、兵庫県 4 名の合計 32 名から検体を採取した (表 1)。年齢別の対象者数は、0~5 か月群 2 名、6~11 か月群 1 名、1 歳 9 名、2 歳 3 名、3 歳 5 名、4 歳 2 名、5 歳 2 名、6 歳 2 名、7 歳 1 名、8 歳 1 名、10 歳 2 名、14 歳 1 名、15 歳 1 名であった。性別は男性 19 名、女性 13 名であった。

採取した検体のうち、リアルタイム PCR 法で RVA が検出されたのは 2 名、ノロウイルス G I は 1 名、ノロウイルス G II は 6 名、サポウイルスは 0 名であった。重複感染が示唆される事例はなかった (表 2)。

RVA が検出された 2 検体のうち、1 検体は大阪府で 2020 年 12 月に採取されたもの、もう 1 検体は兵庫県で 2021 年 3 月に採取されたものであった (表 2)。患者の年齢はそれぞれ 10 歳および 3 歳で、いずれも RV ワクチン接種歴は無かった。重症度を示す Vesikari Score はそれぞれ 10 および 12 であった (最大値は 20 で、11 以上は重症と判定される)。

B) 遺伝子型の解析結果

RVA が検出された 2 検体について、各自治体における VP7 遺伝子型別調査ではいずれも G9 型と判定された (表 3)。リアルタイム PCR 法による定量値は、それぞれ 1.0×10^6 コピーおよび 2.3×10^8 コピーであり、いずれも 10^4 コピー以上であったため国立感染症研究所にてフルゲノム解析を実施した。その結果、大阪府の検体は典型的な Wa 型の G9P[8]株 (G9-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1) であり、兵庫県の検体は NSP4 遺伝子が E2 型に組換わった G9P[8]-E2 株 (G9-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E2-H1) であった。

3. 考察

本年度は RV 感染症感染源調査初年度であり、2020 年 10 月からの RV ワクチン定期接種化に先立って、定期接種化前の流行状況を把握するべく 2020 年 4 月から調査が開始された。しかし、2020 年の年頭から新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) が世界的に流行拡大し、わが国においても国立感染症研究所および地方衛生研究所が SARS-CoV-2 の検査等の対応に追われることになった。2020 年 4 月 7 日には緊急事態宣言が発出され、各地方衛生研究所および医療機関が SARS-CoV-2 対応に追われていたため、RV 感染症の感染源調査を 4 月から実施できる状況ではなかった。各自治体とも、実際に本調査の検体採取が開始されたのは 2020 年 6 月からであった。例年、6 月には RV 胃腸

炎の報告数が減少して流行が落ち着く傾向がある。本調査でも、最初に RVA が検出されたのは 2020 年 12 月になってからであり、定期接種化前には 1 例も検出されなかった。感染症発生動向調査によれば、基幹定点からの RV 胃腸炎の報告数は例年 4,000 例前後、定点当たりで年間 10 前後を推移していたが、2020 年は 250 例、定点当たりで 0.52 と過去に例を見ない低値であった。週当たりの報告数をみても 2020 年春の流行シーズンに報告数の増加は見られず、仮に 4 月に調査を開始していたとしても、定期接種化前の RVA 株の調査は困難であったと考えられる。これは、わが国における SARS-CoV-2 の第一波流行時期が例年の RVA の流行時期に重なり、この時期の人流が大幅に抑制されたこと、保育所・幼稚園等で登園自粛が行われたこと、保護者や保育者の衛生管理の意識が著しく上昇したことなどが影響して、RVA がほとんど流行しなくなったものと考えられる。従って、本年度は調査初年度でありながら極めて異例な状況であり、本調査のデータ単独では RVA 流行株の傾向を把握するのは困難となった。

RV ワクチン定期接種化前の RVA の流行状況を知るために参考となるデータとしては、2018 年度から 2020 年度にかけて実施された AMED の「ワクチン導入後のロタウイルスのフルゲノム解析に基づく分子疫学研究」班（研究代表者：藤井克樹）の調査報告がある。この調査は北海道（外来症例）、秋田県（入院症例）、千葉県（入院症例）、東京都（地衛研における検査結果の集計）で実施されたものであり、本調査と調査地域や調査対象が異なっているが、わが国における RVA 流行株の傾向を掴むことは可能である。その調査で 2017 年から 2020 年にかけて採取された RVA 129 株の遺伝子型の内訳は、Wa 型 G1P[8]が 3%、G2P[4]が 27%、Wa 型 G3P[8]が 2%、DS-1 型 G3P[8] (equine-like G3P[8]) が 18%、G8P[8]が 19%、Wa 型 G9P[8]が 17%、G9P[8]-E2 が 14%であったと報告されている。また、2020 年は北海道で G2P[4]が 3 検体検出されたのみと報告されている。過去の分子疫学調査結果を考慮しても、近年のわが国における主要な RVA 流行株は、Wa 型 G1P[8]、DS-1 型 G1P[8]、G1P[8]-E2、G2P[4]、Wa 型 G3P[8]、DS-1 型 G3P[8] (equine-like G3P[8])、G8P[8]、Wa 型 G9P[8]、G9P[8]-E2 の 9 種類程度と考えられる（参考文献 6-8）。

本年度の本調査で検出された RVA は、大阪府の Wa 型 G9P[8]が 1 検体と、兵庫県の G9P[8]-E2 が 1 検体の合計 2 検体であった。系統解析の結果、いずれもワクチン定期接種化前から継続して流行していた株に類似していた。大阪府の Wa 型 G9P[8]株は、過去 10 年以上にわたって日本全国で継続的に流行が見られている株である。兵庫県の G9P[8]-E2 株は、2018 年に東京都で初めて検出された NSP4 遺伝子のリアソータント株であるが、同時期に大阪府や北海道でも流行が確認されており、既に全国に流行が広がっていると考えられる。現行の RV ワクチンはいずれも G9 型に対する予防効果が認められているが、わが国に RV ワクチンが任意接種として導入されてからも G9 型は継続して流行している点や、G9P[8]-E2 というリアソータント株が発生している点からも、今後とも注視すべき遺伝子型と位置付けられる。本調査で RVA が検出された 2 名の患者は、いずれも RV ワクチン未接種であったため、ワクチンの効果を疑う事例ではない。近年はワクチンの普及により患者数は著しく減少しているものの、10 歳代の年長者（大半がワクチン未接種者）の患者発生が目立つようになっているため、この点も今後注視すべきである。

RVA はその遺伝子型の多彩さ、宿主域の広さ、感染力の強さ等を考慮すると、完全な撲滅は困難なウイルスであると考えられる。本調査初年度は異例な状況であり、その状況は 2021 年度以降も継続すると考えられるが、今後、国内外の人流の状況や新たな流行株が発生した場合は、RVA の流行状況が一変する可能性も否定できない。そのため、本調査の継続により RVA の流行状況を引き続き監視することは重要と考えられる。

4. 参考文献

- 1) 厚生労働省 国立感染症研究所：ロタウイルスワクチンに関するファクトシート（平成24年9月18日）
- 2) 厚生労働省：予防接種情報：ロタウイルス
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou03/rota_index.html]
- 3) 国立感染症研究所：感染症発生動向調査（IDWR） [<https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html>]
- 4) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報（IASR）：＜特集＞ロタウイルス、2019年、Vol.40 No.12（No.478）
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課 国立感染症研究所感染症疫学センター：令和元年度（2019年度）感染症流行予測調査報告書
- 6) AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 「ワクチン導入後のロタウイルスのフルゲノム解析に基づく分子疫学研究」班 成果報告書
- 7) Fujii Y, Doan YH, Suzuki Y, Nakagomi T, Nakagomi O, Katayama K: Study of Complete Genome Sequences of Rotavirus A Epidemics and Evolution in Japan in 2012-2014. *Front Microbiol.* 2019, 10:38.
- 8) Fujii Y, Oda M, Somura Y, Shinkai T: Molecular characteristics of novel mono-reassortant G9P[8] rotavirus A strains possessing the NSP4 gene of the E2 genotype detected in Tokyo, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2020 Jan 23;73(1):26-35.

国立感染症研究所 ウイルス第二部第一室
 感染症危機管理研究センター第六室
 感染症疫学センター

表1 ロタウイルス感染症感染源調査数, 2020年

都道府県 Prefecture	Age (year)	Total	2020												2021				
			4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月					
新潟県	1	1																	
	3	2			1														
	14	1		1															
	Total	4		2	1														
大阪府	0-5か月	1		1															
	6-11か月	1																	
	1	7				3													
	2	3								1								2	
	3	2									1								
	4	2		1															
	5	2									2								
	6	1				1													
	7	1										1							
	8	1																	
	10	2																	
	15	1																1	
	Total	24		1	5	2	4	3	4	3	4	4	3	1				3	1
	兵庫県	0-5か月	1																
		1	1																
3		1																	
6		1																1	
Total	4																	1	
総計		32		3	5	3	4	3	4	4	4	3	4	3				4	3

表2 ロタウイルス感染症 都道府県別スクリーニング、2020年

都道府県 Prefecture	検出ウイルス Virus	Total	2020												2021		
			4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月			
総計		32	3	5	3	4	3	3	4	3	4	3	4	3			
合計	ロタウイルス	2										1		1			
	ノロウイルスGI	1			1												
	ノロウイルスGII	6									1		3	2			
	サポウイルス																
	すべて陰性	23	3	5	3	3	3	4	4	1			1				
新潟県	ロタウイルス																
	ノロウイルスGI																
	ノロウイルスGII	1												1			
	サポウイルス																
	すべて陰性	3	2	1													
	合計	4	2	1										1			
大阪府	ロタウイルス	1										1					
	ノロウイルスGI	1					1										
	ノロウイルスGII	3											2	1			
	サポウイルス	0															
	すべて陰性	19	1	5	2	3	3	4	4				1				
	合計	24	1	5	2	4	3	4	4	1			3	1			
兵庫県	ロタウイルス	1												1			
	ノロウイルスGI	0															
	ノロウイルスGII	2												1			
	サポウイルス	0															
	すべて陰性	1												1			
	合計	4											1	2			

表3 ロタウイルス感染症 予防接種履歴, G遺伝子型, Vesikari Score, 2020年

Age (year)	Total	予防接種履歴															G遺伝子型						Vesikari Score				けいれん	脳症						
		接種あり																																
		接種あり																																
		接種あり																																
なし		1回			2回			3回			その他			不明			G1	G2	ヒトG3	ウマ様G3	G4	G8	G9	G12	判定不能	Mild (0-8)	Moderate (9-10)	Severe (11-20)	算出不可					
		RV1	RV5	RV1+RV1	RV5+RV5	RV1+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5	RV5+RV5+RV5				
0	2	1	1																															
0-5か月	1																																	
6-11か月	1																																	
1	9	5		4				1																										
2	3	1		2																														
3	5	2		2																														
4	2	1		2																														
5	2	2		2																														
6	2	1		1																														
7	1	1		1																														
8	1	1		1																														
9	0	0		0																														
10	2	2		2																														
11	0	0		0																														
12	0	0		0																														
13	0	0		0																														
14	1	1		1																														
15	1	1		1																														
Total	32	14	1	10	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	