

第 1 2 ロタウイルス感染症

要 約

2020 年 10 月のロタウイルスワクチン定期接種化に伴い、2020 年度からロタウイルスの感染源調査を開始した。2021 年度は 2 年度目であり、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。各自治体の医療機関において急性胃腸炎患者の便検体を採取し、qPCR によるスクリーニングを行い、ロタウイルス陽性検体についてゲノム解析を実施した。本年度は兵庫県において 3 例のロタウイルス陽性検体が得られ、その遺伝子型は G2、G3、G4 であった。詳細な遺伝子解析の結果、G2 株は従来から日本国内で流行していた典型的な G2P[4]株 (G2-P[4]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2) であった。G3 株も典型的な Wa-like G3P[8]株 (G3-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1) であったが、従来の国内流行株の配列と若干異なっており、海外の流行株が由来である可能性が示唆された。G4 株は動物ロタウイルスの G4P[6]株 (G4-P[6]-I1-R1-C1-M1-A8-N1-T7-E1-H1) であり、特に中国や東南アジアでブタから検出された株に類似していた。3 例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。この 3 例の患者の年齢は 6 歳、7 歳、11 歳であり、従来の好発年齢 (5 歳未満) より高い傾向が見られた。本年度も昨年度と同様、ロタウイルスの検出数は非常に少数であったが、これは、2020 年から続く新型コロナウイルス感染症の間接的影響と、ロタウイルスワクチン定期接種の効果が相乗的に作用しているものと考えられる。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、流行状況が一変する可能性も否定できないため、本調査の継続によりロタウイルス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急性感染症である。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。感染力が非常に高く、保育園・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 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、感染症流行予測調査では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、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月から任意接種が開始されていたが、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の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 ワクチンの接種率は70～80%程度（現時点で5歳未満の小児）であった（参考文献6）

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を単に「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。感染症流行予測調査もRVAを対象とするものである。

RVAにはある程度の種特異性があり、基本的にはヒトのRVAはヒトの間で、動物のRVAは同一あるいは類縁の動物種の間で流行する。しかし、稀に動物種を越えて「種間伝播」する例も報告されており、動物のRVAがヒトに感染して胃腸炎を発症させることもある。

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流行株の分布は流行シーズン間の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、感受性調査を行うことが難しい。従って、感染症流行予測調査としては、当面、感染源調査のみを実施する。ただし、検出されたRVAについては極力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 ワクチンの定期接種の効果を確認する

とともに、新たな流行株の発生の有無を監視する。

(2) 調査対象

各自治体で概ね 1~2 か所の医療機関（RV 感染症患者が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。

2021 年度は新潟県、大阪府、兵庫県の 3 府県で調査が計画された。

(3) 調査時期

原則として 2021 年 4 月から 2022 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、これから RNA を抽出した。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との重複感染の可能性を確認するため、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 で検査を行った。RVA 陽性と判定された検体については、次いで 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。

(5) 調査結果

A) 調査対象の患者

2021 年度は、大阪府 2 名、兵庫県 14 名の合計 16 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 0 名、6~11 か月群 1 名、1 歳 4 名、2 歳 2 名、3 歳 2 名、4 歳 1 名、5 歳 1 名、6 歳 1 名、7 歳 2 名、11 歳 1 名、12 歳 1 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 3 名、ノロウイルス G I は 0 名、ノロウイルス G II は 8 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無かった（表 2）。

RVA が検出された 3 検体はいずれも兵庫県で採取されたものであり、採取時期は 4 月、5 月、12 月であった。患者の年齢はそれぞれ 6 歳、11 歳および 7 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（最大値は 20 で、11 以上は重症と判定される）は、12 月（7 歳）の症例は 14 であり、4 月（6 歳）と 5 月（11 歳）の 2 症例では情報不

足のため正確な値は算出不可であったが、いずれも 11 以上の重症と推定された。結果的に RVA 陽性の 3 例はいずれも重症例であったと考えられる。けいれんや脳症等の中樞神経系の症状は確認されていない（表 2、表 3）。

B) 遺伝子型の解析結果

RVA が検出された 3 検体について、各自治体における VP7 遺伝子型別調査では 4 月（6 歳）の検体は G2、5 月（11 歳）の検体は G4、12 月（7 歳）の検体は G3 型と判定された。リアルタイム PCR 法による定量値は、それぞれ 2.4×10^9 コピー、 2.2×10^8 コピー、 2.0×10^8 コピーであり、いずれも 10^4 コピー以上であったため詳細なゲノム解析を実施した。

ゲノム解析の結果、4 月（6 歳）の検体は従来から日本国内で流行していた典型的な G2P[4] 株（G2-P[4]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2）、5 月（11 歳）の検体は動物ロタウイルスの G4P[6] 株（G4-P[6]-I1-R1-C1-M1-A8-N1-T7-E1-H1）、12 月（7 歳）の検体は典型的な Wa-like G3P[8] 株（G3-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1）であった。

3. 考察

2021 年度は感染症流行予測調査におけるロタウイルス感染症の 2 年度目の調査であった。RV ワクチンは予定通り 2020 年 10 月から定期接種化されたため、定期接種となってから最初の流行シーズンを迎えた。しかし、初年度（2020 年度）に続いて 2 年度目（2021 年度）も新型コロナウイルス感染症の世界的流行が継続しており、国内外の人流が大幅に抑制されたこと、保育園や幼稚園、小学校等で登園・登校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等が影響して、RVA の流行がほとんど見られない状況が継続している。そこに RV ワクチン定期接種化の効果が上乗せされるため、当面の間、RVA の大規模な流行は起こりにくいと予想される。感染症発生動向調査によれば、RV 胃腸炎の報告数は例年 4000 例前後、定点当たりで 10 前後を推移していたが、2020 年は 250 例、定点当たりで 0.52、2021 年は 91 例、定点当たりで 0.19 であった。週当たりの報告数をみても 2020 年および 2021 年の春の流行シーズンに報告数の増加は見られていない。2022 年の 3 月においても RVA の報告数は上昇していない。

本年度の調査で検出された RVA は、兵庫県で採取された 3 検体のみであり、その VP7 遺伝子型は G2、G3、G4 であった。系統解析の結果、G2 株は従来から日本国内で流行していた典型的な G2P[4] 株であった。G3 株も遺伝子型構成は典型的な Wa-like G3P[8] 株であったが、詳細な系統解析を行ったところ、従来日本国内で流行していた G3P[8] 株とは異なり、東南アジア（インド、インドネシア等）やアフリカ（ケニア等）で近年（2016 年以降）検出された株に近いことが判明したため、海外から侵入した可能性が示唆された。どの時期に国内に侵入したのかは不明である。G4 型は従来から検出頻度の低い遺伝子型であるが、系統解析の結果、本年度検出された G4 株は、従来ヒトの間で流行していた G4 株とは明らかに異なった動物ロタウイルスであると考えられた。11 遺伝子分節のすべてが動物ロタウイルス由来であり、特に中国や東南アジアでブタから検出された株に類似（塩基配列相同性 95-98%程度）していた。VP1 遺伝子に関しては、BLAST 検索でも最も近い配列（バングラデシュでブタから検出

された株)との塩基配列相同性が92.1%と低く、珍しい配列であった。この患者の動物との接触歴や近親者の発病歴は不明であるが、ブタあるいはその類縁動物が保有していた動物ロタウイルスに感染した「種間伝播」である可能性が高い。

2020年度の本調査において、2021年3月に兵庫県でG9P[8]-E2株が検出されている。つまり、2020年9月～2021年8月のシーズンに検出されたRVAはG9、G2、G4の3検体である。2021年12月のG3を合わせても、4検体とも異なる遺伝子型であり、検出数は少ないながら多様なウイルス株が存在していることが改めて浮き彫りとなった。

現行のRVワクチンは少なくともG1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]に対する予防効果が認められている。2021年度の調査でRVAが検出された3名の患者は、いずれもロタウイルス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。現行のRVワクチンが動物ロタウイルスであるG4P[6]株に対しても有効であるかどうかは不明である。

本年度の調査でRVA陽性となった患者は6歳、7歳、11歳と従来の好発年齢(5歳未満)より高い傾向が見られた。現在、RVワクチン接種率は、1～4歳では70～80%前後であるのに対して、5～7歳は60%前後、8～9歳は30%前後である(参考文献6)。ワクチン接種率の低い世代はRVA感染のリスクが比較的高いと考えられるため、今後も注視すべきである。

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。来年度もRVA感染者数は少ない状況が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。それとともに、今後は感受性調査の技術開発と理論基盤の構築が求められる。特に、新規ウイルス株の迅速な性状解析や、それに対する交差防御反応の検証方法等は早急に確立すべき課題である。

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2年度(2020年度)感染症流行予測調査報告書
- 6) 国立感染症研究所：感染症流行予測調査 年齢別のロタウイルスワクチン接種状況、2021年

[<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/11292-rotavirus-yosoku-vaccine2021.html>]

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, 2021年

都道府県 Prefecture	Age (year)	Total	2021												2022		
			4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月			
大阪府	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0-5か月	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6-11か月	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	8	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	9	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	11	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	13	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
15	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Total		2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
兵庫県	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0-5か月	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6-11か月	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	8	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	9	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	11	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	13	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
15	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Total		14	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	2	-	2
総計		16	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	2	-	2

表2 ロタウイルス感染症 都道府県別スクリーニング, 2021年

都道府県 Prefecture	ウイルス Virus	Total	2021												2022		
			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		16	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	8	2	-	-	2
Total	ロタウイルス	3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	ノロウイルスGⅠ	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ノロウイルスGⅡ	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	2	-	-	-	-
	サポウイルス	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	すべて陰性	5	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2
大阪府	ロタウイルス	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ノロウイルスGⅠ	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ノロウイルスGⅡ	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	サポウイルス	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	すべて陰性	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
兵庫県	ロタウイルス	3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	ノロウイルスGⅠ	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ノロウイルスGⅡ	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	2	-	-	-	-
	サポウイルス	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	すべて陰性	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2
	Total	14	1	1	-	-	-	-	-	-	-	8	2	-	-	-	2

表4 ロタウイルス感染症 予防接種歴別年齢別遺伝子型ベシカリスコア, 2021年

予防接種歴/年齢	G遺伝子型										Vesikari Score			脳症	最終接種からの日数					
	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		けいれん	1か月未満	1か月～3か月未満	3か月～1年未満	1～3年未満	3年以上
接種歴 無	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-
合計	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-