

## 免疫不全患者のノロウイルス胃腸炎(総説)

西伊豆早朝カンファレンス H25.1 仲田和正

Norovirus Gastroenteritis in Immunocompromised Patients

(Review Article) NEJM, Nov29, 2012

著者

Karin Bok, Ph.D, Kim Y. Green, Ph.D.

National Institutes of Health、感染症部門、カルチウイルス部門、Bethesda

NEJM, Nov29, 2012 に「免疫不全患者のノロウイルス胃腸炎」の総説がありました。

普通、ノロは急性胃腸炎を起こしても 24 時間から 48 時間で簡単に治癒してしまいます。

長男が冬に友人 3 人と広島から「生でお食べ下さい」という歌い文句の生ガキを通販で取り寄せて皆で食べたところ 4 人とも嘔吐、下痢を起こしてしまいました。1 人は病院にかかりました。長男の血液型は A 型、もう一人は O 型です。

ノロは冬に発症し、「winter-vomiting disease」とか「stomach flu」というのだそうです。

小生、よく患者さんに「おなかの風邪みたいもんです」なんて説明してましたが英語でも「stomach flu」って言うんだと驚きました。

この総説によると米国の ER 受診の急性胃腸炎の No.1 がノロだそうです。

また小児下痢では、No.1 がロタ、No.2 がノロとのことでした。

驚くのは発展途上国で、毎年、5 歳以下の 20 万人の死亡はノロによるというのです。

ノロは 6 つの genogroup がありヒト感染は GI (genogroup I) と GII (genogroup II)、とりわけ GII4 によるそうです。

当院で使っているノロウイルス抗原キット、クイックナビノロ(デンカ生研株式会社)の説明書を読んだところ、ノロウイルスの GI と GII に対するモノクローナル抗体をニトロセルロース膜に固定し青色ラテックスを結合したものでした。

ノロウイルス遺伝子は 7 つの非構造蛋白(nonstructural protein: ウイルスにより暗号化されてはいるがウイルス粒子ではないという意味)と 2 つの構造蛋白(structural protein: ウイルス粒子)を暗号化(encode)しています。

構造蛋白の VP1 (virus particle) がワクチン作成の候補だそうです。

RT-PCR (reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction) テストのほとんどは、遺伝子の RNA-polymerase 領域をターゲットとしているそうです。

この領域はウイルス株により変異が少ないからです。

大変驚いたのは、ノロは VP1 の P2 領域が小腸上皮のヒト組織血液型抗原と結合して体内に侵入するのだそうです。つまり血液型抗原が何とノロウイルスのリセプターになっているというのです。そして非分泌型

(nonsecretors:血液型抗原が腸管上皮に分泌されないヒト)の血液型では G1.1 株に抵抗があるということです。

下記の長崎大学、中込治教授の話によると、ノロウイルス感染は腸管上皮に血液型が分泌されている分泌型のヒトで発症し、非分泌型では発症しにくいのだそうです。分泌型でも A 型か O 型である必要があり、B 型では発症しないということです。

<http://medical.radionikkei.jp/abbott/final/pdf/060106.pdf>

(ノロウイルスと血液型、長崎大学 中込治教授)

学生の頃、血液型で性格がわかるとかいう本が流行って、友人が「お前は A 型だろう、お前は B 型だろう」と決めつけるのですが、ことごとくはずれるので、小生全く信用していませんでした。この本って一体、どうやって統計を取ったんだらう？

友人によると B 型はあまりよくない性格だと言っていたのですが、こと、ノロに関しては B 型はおとくなようです。A、O 型がノロになりやすいのです。

小生の長男は A 型です。小生は O 型ですが、以前、家族で京都旅行中にノロを発症したことがありました。ノロは経口的にウイルス粒子わずか 20 個以下で発症するとのこと。京都駅南東の東福寺、泉涌寺(せんにゅうじ)などを歩きました。東福寺の六波羅門はさもない門でしたが何と鎌倉初期の六波羅探題の門が移築されたもので感動です。この門を見ていた頃から吐気、下痢が始まり近くの京都第一日赤のトイレを(こっそり)借りました。第一日赤の皆様ありがとう！

この辺から六条河原のあたりは、平家物語の「木曾最期」の舞台です。

源義経が宇治方面から木曾義仲討伐に北上してきます。義仲は六条高倉の彼女の家に別れを告げに行くのですが、そこでぐずぐずしているので、いらついた家来の 1 人が「先に死出の山でこそ待ち参らせ候はめ」と言って切腹してしまいます。やっとな腰を上げ六条河原に出ると既に義経の大軍が到着していた為、鴨川沿いに六条から三条まで馬を駆けて北上しここで鴨川ざっとうちわたして東へ向かい栗田口、蹴上、さらに逢坂を越えて琵琶湖に出ます。

現在の天津プリンスホテルの東あたりで、木曾勢 300 騎は、義経軍 6000 騎に囲まれ「木曾三百余騎、六千余騎が中をたてさま、よこさま、蜘蛛(くも)で、十文字にかけわって、うしろへつツと出でたれば、五十騎ばかりになりけり」、

そしてついに主従五騎になります。その五騎の中にいた美女で男まさりの巴御前(ともえごぜん)を逃がし、ついに大親友の今井四郎兼平と二騎になります。

もはや死を覚悟し、兼平に「あれに見え候、栗津の松原と申す、あの松の中で御自害候へ」と促され義仲は 1 月で氷の張った深田に馬を乗り入れて身動きができなくなり顔に矢を射られ首を切られます。それを見た兼平は今やこれまでと、「これを見給へ。東国の殿ばら、日本一の剛の者の自害する手本」と、太刀の先を口に入れて馬よりさかさまに飛び降りて自害します。

現在、この大津市の粟津晴嵐(あわつせいらん)の地には兼平の子孫が建てた慰霊碑があります。周囲は工場地帯でなかなか昔を偲ぶのも難しいです。

大津には義仲を祭った義仲寺があります。

昨年、家内と美しい長野の木曾谷をドライブし、義仲邸跡も見てきました。感無量でした。巴淵の名がついたところもありました。今井兼平は義仲の乳母の子であり、義仲とは同じ齢で兄弟のようにして育ったのです。義仲邸跡に野菊が咲いていたので、土ごと持ってきて我が家の庭に移植しました。

この NEJM で大変驚いたのはなんとノロは免疫不全患者で数週から数年続く慢性下痢の原因となっているということです。発症は冬のみでなく通年性です。

腎移植患者のなんと 17% がノロウイルスに罹患しており慢性的な下痢を起こしていたそうです。

免疫不全患者でノロに感染すると平均 9 カ月症状が続き体重減少などを起こして問題になります。免疫不全患者で下痢を見たら必ずノロのチェックが必要です。

免疫不全患者のノロは正常患者から感染するのだそうです。免疫不全患者でノロが検出されたら個室に隔離しても、そりゃいいけど、免疫不全患者の慢性下痢便から二次的にノロが発症した報告はないとのことです。

感染はノロウイルス量が多い有症状患者からおこるとのことです。

血液幹細胞移植の 80% で胃腸炎が起こりますが、その原因は移植前処置、GVHD、薬剤、感染などがあります。ノロと、GVHD (graft versus host disease) による下痢との鑑別は、急性ノロ感染では下痢、発熱、projectile vomiting が起こりますが GVHD は下痢、吐気はあるけど嘔吐はおこらないそうです。

しかしこの場合、ノロ診断は臨床症状からするのでなくちゃんと診断アッセイせよとのことです。治療が逆になるからです。ノロの下痢なら免疫抑制を軽減させますが、GVHD の下痢なら逆に免疫抑制を強化することになります。

興味深かったのは、ノロは CT である程度、見当がつくそうです。

すなわち CT 上、ノロは小腸に限局した浮腫がありますが、GVHD や cytomegalovirus にはないということです。

昔、小生、学生寮で電話当番の日、友人の彼女から電話がかかってきたので「某君は、今日はひどい下痢で寝ています」と答えました。友人に伝えたところ激怒して「なんで下痢って言ったんや！」と言うのです。

どうも医療業界に入るとこういうことは鈍感になるよなと思いました。

そう言えば、以前、職員の結婚式の祝辞で「新郎は趣味としては競馬を嗜(たしな)まれています」と言ったらその場が凍りついたことがありました。それ以来、小生、職員からあまり結婚式での挨拶を頼まれなくなりました。

もうひとつ興味深かったのは、正常者のノロ感染の遺伝子型は単一ですが、免疫不全患者のノロの遺伝子型は多様(diverse)で複数の種類を持つということです。ノロ GII.4 の過去 31 年間での遺伝子アミノ酸置

換率は 10%に過ぎませんが

免疫不全で長期間ノロ感染すると毎年 3.3%の遺伝子アミノ酸置換が起こるのだそうです。

免疫不全患者のノロに母乳、免疫グロブリン経口投与の効果は不明だそうです。

またノロに抗ウイルス剤のリバビリンは効果はありません。しかし nitazoxanide (抗原虫薬)が有効かもしれません。

小児免疫病棟内の表面の 80%が複数種類のノロで汚染されていたそうです。

ですからノロの唯一効果のある予防策は手洗いです。

当院の職員は、どうも手洗いはアルコールより石鹸で洗った方が清潔と勘違いしているようです。石鹸で手の細菌数は 1 万が数百レベルになるかもしれませんがアルコールでは数個レベルになり圧倒的な差があります。

ノロにアルコール殺菌は有効ではないかもしれませんが手洗いの意味はあるのです。

NEJM 総説「免疫不全患者でのノロウイルス胃腸感染」要点は以下の 40 点です。

医療法人健育会 西伊豆病院 仲田和正

.....

「免疫不全患者でのノロウイルス胃腸感染」要点

1. ノロは ER 受診の急性胃腸炎の No.1。
2. 小児下痢の No.1 がロタ、No.2 がノロ。
3. 発展途上国でノロは 5 歳以下で毎年 20 万人死亡。
4. ノロは免疫不全患者で慢性下痢の原因。
5. ノロは 6 つの genogroup ありヒト感染は GI と GII、とりわけ GII4。
  
6. ノロはエンベロープのない鎖 RNA、Calciviridae 科 norovirus 属。
7. RT-PCR テストは遺伝子変異の少ない RNA-polymerase 領域をターゲット。
8. ノロの構造蛋白の VP1 がワクチン作成の候補。
9. ノロは VP1 P2 領域が小腸上皮のヒト組織血液型抗原と結合、侵入。
10. 血液型の非分泌型 (nonsecretors) は G1.1 株に抵抗がある。
  
11. 腎移植患者の 17%がノロに慢性罹患し間欠的下痢を起こしていた。
12. ノロウイルス粒子 20 個以下で経口感染が成立する。
13. 正常者のノロ感染は冬が多く winter-vomiting disease, stomach flu という。
14. 正常者では 24 時間から 48 時間で自然治癒する。
15. 免疫不全患者でノロ感染は通年性で数週から数年罹患、ウイルス排泄する。

16. 免疫不全患者のノロ感染は市中感染がほとんどで院内発症は稀。
17. ウイルス排出(+)でも無症状ではウイルス量少ない。
18. ノロ感染は有症状患者から伝染する。
19. 免疫抑制患者でノロ感染で体重減少起こす。
20. 免疫不全でノロによる下痢は平均 9 カ月、細菌・寄生虫では 1 カ月持続。
  
21. 血液幹細胞移植の 80%で胃腸炎、原因は移植前処置、GVHD、薬剤、感染。
22. 急性ノロ感染で下痢、発熱、projectile vomiting おこる。
23. GVHD は下痢、吐気があり嘔吐はおこらない。
24. 免疫不全でのノロは臨床診断でなくアッセイせよ。
25. ノロの下痢治療は免疫抑制軽減、GVHD の下痢なら免疫抑制強化と逆。
  
26. CT 上、ノロは小腸限局した浮腫あり、GVHD、cytomegalovirus にはない。
27. 正常者のノロ感染の遺伝子型は単一。
28. 免疫不全患者のノロの遺伝子型は多様(diverse)。
29. ノロ GII.4 の過去 31 年間での遺伝子アミノ酸置換率は 10%。
30. 免疫不全で長期ノロ感染で毎年 3.3%の遺伝子アミノ酸置換が起こる。
  
31. アミノ酸置換率により同一株か新種株の感染かがわかる。
32. ノロ駆逐には T 細胞と B 細胞両者が必要。
33. 免疫不全患者のノロに母乳、免疫グロブリン経口投与の効果は不明。
34. ノロにリバビリンは効果はない。
35. ノロに nitazoxanide (抗原虫薬)が有効かも。
  
36. 免疫抑制薬に抗ウイルス効果のあることありウイルス感染減らせるかも。
37. 抗ガン剤の哺乳類ラパマイシン標的ターゲットは抗ウイルス効果もある。
38. 免疫不全患者の便から二次性にノロが発症した例はない。
39. 小児免疫病棟内の表面の 80%が複数のノロで汚染されていた。
40. ノロの唯一効果のある予防策は手洗いである。

.....

免疫不全患者のノロウイルス胃腸炎(総説)

Norovirus Gastroenteritis in Immunocompromised Patients

(Review Article) NEJM, Nov29, 2012

著者

Karin Bok, Ph.D, Kim Y. Green, Ph.D.

National Institutes of Health、感染症部門、カルチウイルス部門、Bethesda

感染性胃腸炎は自然治癒 (self-limiting) するコモンな疾患だが免疫不全患者では命を脅かすこともある。ノロウイルスは健常者でも、免疫不全患者においても胃腸炎の主な原因である。米国の成人ではノロウイルスは ER 受診する急性胃腸炎では最もコモンであり、小児、幼児の重症下痢では、ロタウイルスについて多い。

発展途上国においてノロウイルスは5歳以下で毎年20万人の死亡原因と推定される。また、ロタウイルスが今後、ワクチンでコントロールされれば、ノロウイルスは全世界、全ての年齢層で下痢の主因となるであろう。

ノロウイルスが免疫不全患者の慢性下痢の原因という症例報告が増加している。

正常者と免疫不全患者でのノロウイルス感染の比較研究からウイルスを駆逐できない患者で重大なアウトカムを生ずることが注目されるようになった。

この総説の目的は、免疫不全患者でのノロによる胃腸炎の予防と治療に関するノロウイルス研究の最近の進歩をまとめる。

## 1. ノロウイルスの分類と構造

ノロウイルスは小さな、エンベロープをもたぬ単鎖 RNA をもつ Calciviridae (calyx は杯、一部が凹んでいる) 科の norovirus 属である。

6つの genogroup があり GI から GVI に分かれる。ヒトに罹患するのはほとんど GI と GII であり更に 30 程の genotypes に分かれる。

1990 年代中頃、分子診断学が始まってからのアウトブレイクのほとんどは GII.4 である。

ノロウイルス遺伝子は 7 つの非構造蛋白 (nonstructural protein: ウイルスにより暗号化されてはいるがウイルス粒子ではないという意味) と 2 つの構造蛋白 (structural protein) を暗号化 (encode) している。

RT-PCR (reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction) テストのほとんどは、遺伝子の RNA-polymerase 領域をターゲットとしている。

これはウイルス株により変異が少ないからである。

VP1 が主な構造蛋白 (ウイルス粒子を形成する蛋白のこと) で自然に集まってウイルス様粒子 (VLPs: viruslike particles) を作るが、ワクチン作成の候補となっている。VP2 はマイナーな構造蛋白である。

ノロウイルスは VP1 protruding 2(P2)領域がヒトの組織血液型抗原 (HBGA: histo-blood group antigen) のサッカライド(糖)と結合し胃腸上皮に侵入する。

ヒトのノロウイルスに対する感受性は血液型抗原の対立形質の変異 (allelic variation) により決定される。ノロウイルス株により特徴的な血液型抗原結合プロフィール (HBGA-binding profile) がある。

従って nonsecretors (非分泌型:腸管上皮細胞にこのサッカライドがないヒト) は Norwalk virus の G1.1 株に抵抗がある。

## 2. 免疫不全患者でのノロウイルス

免疫不全患者、例えば先天性免疫不全、臓器移植後の免疫抑制療法、癌化学療法、HIV 感染患者などでノロウイルスの長期罹患が報告されている。

免疫不全患者は多くの感染源に曝される。例えば家族、ヘルスケア従事者、汚染食物、飲料水、院内環境などである。

病院、市中でのノロウイルス胃腸炎の罹患率は明らかでない。

免疫抑制療法はノロウイルス罹患のリスクファクターとなることが多くのスタディで示されている。

ある報告では同種の血液幹細胞移植を行った患者の 18% が 1 年間でノロウイルスに罹患し、また GVHD (graft-versus-host disease) に対して免疫抑制療法を行った患者の多くがノロウイルスに罹患した。腎移植患者での 2 年間の調査では、17% がノロウイルスに慢性的に罹患しており間欠的な下痢が起こっていた。

ノロウイルスは厳しい環境においても高度耐性でありわずかウイルス粒子 20 以下で経口感染が成立する。

免疫が正常の患者 (immunocompetent) ではノロウイルス感染の特徴は冬にピークがあり急性で 24 時間から 48 時間で自然治癒 (self-limiting) する。

ウイルス排泄 (viral shedding) は 20 日から 40 日で便 1g あたり  $10^8$  から  $10^9$  のウイルスがある。合併症は脱水である。

ノロウイルス感染は圧倒的に冬が多く「winter-vomiting disease」とか「stomach flu」などと言われる。

一方、免疫不全患者でのノロウイルス感染は通年性であり発症は急性だが罹患期間は数週から数年で、ウイルス排出も数週から数年に亘る。

血液幹細胞移植を行った小児癌患者のケースコントロールスタディではノロウイルスの罹患は通年性であった。

便 1g 当たり  $10^5$  から  $10^8$  のウイルスがある。合併症は脱水、低栄養、腸管バリアの破壊がある。

免疫不全患者がノロウイルスに慢性的に罹患し、これが新規の遺伝子変異 (novel genetic variants) を起こすリザーバーとなっている可能性もある。

免疫不全患者の慢性的なウイルス排出 (viral shedding) が免疫正常者に感染するか否かは未だはっきり

しない。

ノロウイルスの院内感染のサーベイランス研究では、そのほとんどは市中感染であり、免疫不全患者からの院内アウトブレイクは稀である。

免疫抑制療法を行った患者での嘔吐、下痢は高ウイルス量(viral loads)と相関する。

ウイルスを排出していても無症状の場合、ウイルス量は少ない。

これらの事実から、便中のウイルス量が例え多くても、ほとんどのケースでウイルス感染は有症状患者から伝染する。

免疫不全患者での慢性ノロウイルス感染は、免疫正常患者に比し臨床的に問題が多い。例えば、免疫抑制状態の腎移植後患者での下痢は急速な体重減少を起こし、また下痢は細菌や寄生虫に依る場合よりも長期間継続する。

例えばノロウイルスによる下痢は平均 9 カ月、細菌や寄生虫では 1 カ月である。

長期間の下痢により低栄養、脱水、腸管粘膜バリアの損傷が起こりアウトカムは悪化する。

ある患者は発症 49 日目に死亡し、別のケースでは 1 年間胃腸炎が継続した後に死亡している。

### 3. ノロウイルス胃腸炎の診断

臨床所見のみからノロウイルス胃腸炎を診断するのは困難である。

移植患者で下痢はよくある合併症である。

同種血液幹細胞移植(allogenic HSCT)を行った患者の 80%で胃腸炎が発生する。移植の前処置(conditioning)、GVHD(graft versus host disease)、薬剤、病原菌で起こる。

急性ノロウイルス感染では下痢、発熱、projectile vomiting が起こるが、GVHD では下痢と吐気であり嘔吐は起こらない。

ノロウイルス感染を暫定的に疑っても、感染性下痢と、移植片拒絶反応・GVHD による下痢との鑑別は信頼できる診断方法で行わなければならない。

治療が正反対だからだ。感染性下痢では免疫抑制を軽減しなければならないし移植片拒絶反応・GVHD では免疫抑制は強化される。

ノロウイルスは便に排泄されノロウイルス特殊抗原や RNA が便中にある。

Regular または quantitative real-time RT-PCR assay が広く行われているがそれ以外の方法もある。

CT はノロウイルスと GVHD の鑑別に役立つことが報告されている。

ノロウイルス胃腸炎では小腸に局限した壁の浮腫が見られるが、GVHD や、腸管サイトメガロウイルス感染では見られない。

腸管移植の recipients ではノロウイルスの正確、タイムリーな診断が必要である。ノロウイルス感染の病理的特徴は同種移植拒絶反応と似ているからである。

慢性の炎症変化があり、アポトーシス細胞、villi の鈍化などが見られる。

胃腸の GVHD (graft versus host disease) は HSCT (血液幹細胞移植) の合併症として見られるが、ノロウイルス感染と同様、無数の apoptotic bodies (アポトーシス小体、核断片の凝集物) が見られる。

#### 4. 免疫不全患者の多様性 (diversity) と進化 (evolution)

市中で流行しているノロウイルスは多様だがとりわけ GII.4 が最も多く、これは免疫不全患者でのノロウイルスの遺伝子型でもあてはまる。

免疫不全患者でのノロウイルスの遺伝子型による症状、重症度、慢性への移行の違いについては株による差は報告されていない。

ノロウイルスに慢性に罹患、長期排出している宿主内での遺伝子型の進化について詳細に調べられた。免疫正常で早期に回復する患者では便中のノロウイルスは単一の遺伝子型が多いが、免疫不全患者でノロウイルスに慢性罹患している場合は、多様な遺伝子型を持っていた。

これらの結果から、免疫抑制患者でのノロウイルス慢性感染は、多様な遺伝子型産生につながる事がわかった。しかし、この遺伝子型が市中での代表的な株になるという疫学的証拠はない。

慢性ノロウイルス感染での多様な遺伝子型にもかかわらず HBGA (組織血液型抗原) ligands と反応するアミノ酸残基 (aminoacid residue) は保たれる。

このことからウイルスの腸管上皮との結合の重要性がわかる。

免疫不全患者での長期間のノロウイルス排泄を研究することにより、ウイルスを構成するアミノ酸変異の蓄積につながる遺伝子変異がわかってきた。

長期間ノロウイルスに感染すると遺伝子型の進化は速く 1 年あたりアミノ酸の 3.3% が置換されていく。一方、GII.4 のノロウイルスは世界で 31 年間にウイルスカプシドの 10% のアミノ酸が置換しただけである。

アミノ酸置換率を知ることにより慢性排泄患者のノロウイルスが、同一であるのか、新種の再感染なのかがわかる。また免疫不全患者でのノロウイルス伝染を追跡することができる。

この時系列アプローチ (time-clock approach) は、免疫不全患者での院内感染、また治療効果の評価に有用である。

遺伝子型の変異率を知ることにより、同一株か、新種株に感染したかがわかる。

#### 5. 免疫不全患者のノロウイルス感染予防と治療

現在、ノロウイルス感染の予防、治療に対してはワクチンも薬剤もないが最近、ワクチンについては進歩が見られた。

ノロウイルスワクチンはヒトとチンパンジーでテストされ、その結果は免疫反応による保護、期間の決定に使われた。またノロウイルスの駆逐には T 細胞と B 細胞両者が必要であることが報告されている。マウスモデルではネズミの腸管のノロウイルス駆逐には、CD4+と CD8+の両者が必要であった。ノロウイルス慢性感染でノロウイルス駆逐は T 細胞の回復を伴った。あるスタディでは、HIV で CD4+が増加した患者では症状の回復が見られた。

現在、ノロウイルス胃腸炎の治療は、主に支持 (supportive) 療法で予防と脱水回復しかない。長引く慢性ノロウイルス感染では免疫抑制療法の調整が必要かもしれない。

個々の症例で受動的抗体療法 (passive antibody therapy) が試されたが、その効果は疑わしい (anecdotal)。

母乳や免疫グロブリンの経口投与の結果は多彩で、おそらく、治療時のノロウイルス特殊抗体の質と量の為だろう。

心臓移植患者のノロウイルス感染に十二指腸チューブ経由 (胃酸を避けるため胃をバイパス) で母乳や免疫グロブリンが投与されたが無ガンマグロブリン血症では、ノロウイルスを駆逐できなかった。

抗ウイルス薬のリバビリン (レベトール、コペガス) は慢性ノロウイルス感染に効果はなかった。Nitazoxanide (抗原虫薬) は免疫正常患者でのロタウイルス、ノロウイルスによる下痢症状と期間を著明に減らすことが報告されている。HSCT (血液幹細胞移植) を行った患者のノロウイルスの重症胃腸炎の症状が 1 日の治療で著明に減少した。しかしこの患者でのノロウイルス量 (genomic load) が報告されておらず更なる研究が必要である。

最後に、免疫抑制薬のクラスによりノロウイルス駆逐が異なると思われる。

免疫抑制薬によっては抗ウイルス効果もあるからだ。

アザチオプリンやミコフェノール酸などの抗代謝薬を、sirolimus (ラパマイシン) や everolimus (アフィニトール) などの mTOR (mammalian target of rapamycin: 哺乳類ラパマイシン標的ターゲット) に変更したところ、その抗ウイルス効果により免疫不全患者でのサイトメガロウイルス感染が減少した。

免疫抑制薬の違いによるノロウイルス罹患率について更に研究が必要である。

## 5. 結論

免疫不全患者でノロウイルスが予後と QOL に及ぼす損失を考えれば、ノロウイルス感染のリスク軽減に努力しなければならない。

ノロウイルス感染に最も重要なのは個人の衛生、とりわけ手洗いが唯一、最も有効な手段である。小児免疫不全患者の病棟内表面の 80% が 21 種類の異なるノロウイルスで汚染されていたことから、手洗いは決定的に重要である。

免疫不全患者は胃腸炎患者との接触を避け、腸管病原菌予防のプロトコールに従うべきである。これらの患者は、感染リスクを低減させた食事を摂取すべきである。

慢性ノロウイルス感染患者の隔離は賢明 (prudent) ではあるが、これらの患者の便から二次性に発症したケースの報告はない。

急性または慢性下痢の免疫不全患者ではノロウイルスの検査をすべきである。

診断アッセイの普及とリサーチ継続によりノロウイルスの影響と疫学が明らかになりケアの改善が期待される。

#### 「免疫不全患者でのノロウイルス胃腸感染」要点 40

1. ノロは ER 受診の急性胃腸炎の No.1。
2. 小児下痢の No.1 がロタ、No.2 がノロ。
3. 発展途上国でノロは 5 歳以下で毎年 20 万人死亡。
4. ノロは免疫不全患者で慢性下痢の原因。
5. ノロは 6 つの genogroup ありヒト感染は GI と GII、とりわけ GII4。
6. ノロはエンベロープのない鎖 RNA、Calciviridae 科 norovirus 属。
7. RT-PCR テストは遺伝子変異の少ない RNA-polymerase 領域をターゲット。
8. ノロの構造蛋白の VP1 がワクチン作成の候補。
9. ノロは VP1 P2 領域が小腸上皮のヒト組織血液型抗原と結合、侵入。
10. 血液型の非分泌型 (nonsecretors) は G1.1 株に抵抗がある。
11. 腎移植患者の 17% がノロに慢性罹患し間欠的下痢を起こしていた。
12. ノロウイルス粒子 20 個以下で経口感染が成立する。
13. 正常者のノロ感染は冬が多く winter-vomiting disease, stomach flu という。
14. 正常者では 24 時間から 48 時間で自然治癒する。
15. 免疫不全患者でノロ感染は通年性で数週から数年罹患、ウイルス排泄する。
16. 免疫不全患者のノロ感染は市中感染がほとんどで院内発症は稀。
17. ウイルス排出 (+) でも無症状ではウイルス量少ない。
18. ノロ感染は有症状患者から伝染する。
19. 免疫抑制患者でノロ感染で体重減少起こす。
20. 免疫不全でノロによる下痢は平均 9 カ月、細菌・寄生虫では 1 カ月持続。
21. 血液幹細胞移植の 80% で胃腸炎、原因は移植前処置、GVHD、薬剤、感染。
22. 急性ノロ感染で下痢、発熱、projectile vomiting おこる。
23. GVHD は下痢、吐気があり嘔吐はおこらない。

24. 免疫不全でのノロは臨床診断でなくアッセイせよ。
25. ノロの下痢治療は免疫抑制軽減、GVHD の下痢なら免疫抑制強化と逆。
  
26. CT 上、ノロは小腸限局した浮腫あり、GVHD、cytomegalovirus にはない。
27. 正常者のノロ感染の遺伝子型は単一。
28. 免疫不全患者のノロの遺伝子型は多様 (diverse)。
29. ノロ GII.4 の過去 31 年間での遺伝子アミノ酸置換率は 10%。
30. 免疫不全で長期ノロ感染で毎年 3.3%の遺伝子アミノ酸置換が起こる。
  
31. アミノ酸置換率により同一株か新種株の感染かがわかる。
32. ノロ駆逐には T 細胞と B 細胞両者が必要。
33. 免疫不全患者のノロに母乳、免疫グロブリン経口投与の効果は不明。
34. ノロにリバビリンは効果はない。
35. ノロに nitazoxanide (抗原虫薬) が有効かも。
  
36. 免疫抑制薬に抗ウイルス効果のあることありウイルス感染減らせるかも。
37. 抗ガン剤の哺乳類ラパマイシン標的ターゲットは抗ウイルス効果もある。
38. 免疫不全患者の便から二次性にノロが発症した例はない。
39. 小児免疫病棟内の表面の 80%が複数のノロで汚染されていた。
40. ノロの唯一効果のある予防策は手洗いである。