

急性胃腸炎における感染と腸内細菌叢の検討

—急性胃腸炎 1024 例の解析結果から—

中嶋 均* 渡邊 利泰 瓜田 純久

東邦大学総合診療・救急医学講座

要約

背景：急性胃腸炎は非常にポピュラーな疾患でありながら実際の診療では感染に関しては見過ごされていることが多いと感じており、われわれは、当総合診療科を受診した急性胃腸炎症例を対象に、ウイルスおよび細菌感染の状況を明らかにして臨床的な応用の可否を目標に研究を始めた。

方法：対象は2011年から2017年の期間に東邦大学総合診療科を訪れた1024例の散発性急性胃腸炎症例である。細菌検査とウイルス検査、腸内細菌叢検索(OTUプロファイル解析)を行った。感染の頻度、感染の経時的な変遷、急性期における腸内細菌叢の状態を検索した。

結果：1024例の散発性急性胃腸炎で、537例(52%)で感染が確認された。ウイルス単独感染30%、細菌単独感染15%、ウイルスと細菌との重複感染7%であった。ウイルスでは *Rotavirus* と *Norovirus* が高頻度に検出され、その変遷を追うことができた。

結論：急性胃腸炎の52%で感染が確認され、特にウイルス感染が全体の1/3を占めていた。本症では、ウイルス感染を常に念頭におくことも大事であるが、細菌とウイルスの重複感染も確認されたので治療の上で念頭に置くことも必要である。

東邦医学会誌 66(1): 58-63, 2019

索引用語：急性胃腸炎, *Rotavirus*, *Norovirus*, ウイルス性胃腸炎

緒 言

急性胃腸炎は日常診療の中で主要な疾患のひとつで、かつ非常にポピュラーな疾患であり、重症化する例も少ないことから不確かな根拠のもとに種々の診療が経験的に行われることが多い。従って千差万別な臨床的な対応で終了してしまい、その感染の有無など基本的なことが未確認のまままで終わってしまうことが多いものと実感している。筆者らは総合診療科という本症の診療に最も近い立場にあることから、本症をもう一度基本に立ちかえて実際の症例を検討し、全1024例から得られた知見をもとに報告する。

1. 対 象

東邦大学医療センター大森病院総合診療科を受診し、急性胃腸炎の臨床診断がなされた1024例が対象で、期間は2011年1月～2017年11月で、受診時に便検体を用いて病原体検索を実施した。急性胃腸炎の臨床診断は診察担当医(すべて消化器病専門医)の判断に基づきなされた。

2. 方 法

感染の有無を確認するための便検査は検体入手後できるだけ速やかにウイルスチェックを施行し、同検体を使用して病原細菌の培養用に提出する。ウイルスチェックは市販のウイルス抗原迅速キット(クイックナビノロ™, クイック

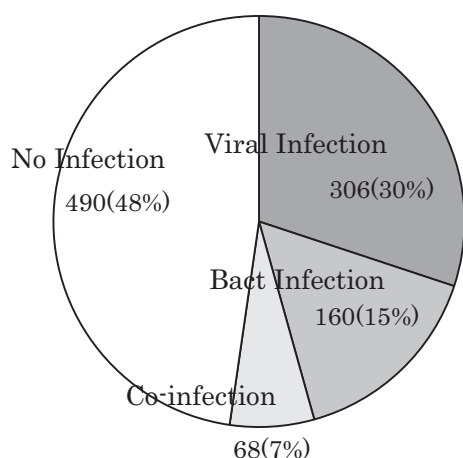


Fig. 1 Causes of acute gastroenteritis. Infection was confirmed in 52% of the cases. Viral infection was 30%, bacterial infection was 15%, and co-infection between virus and bacteria was 7%.

クナビノロ 2™ (Otsuka, Tokushima), イムノカード SD ロタ・アデノ (FUJIREBIO, Inc, Tokyo), IMMUNO-CATCH™ (Eiken.Co.Tochigi), BD Rota / Adeno Examan Stick™, (Becton and Dickinson Co. Franklin Lakes, NJ) を使用し *Norovirus*, *Adenovirus*, *Rotavirus* の 3 種をチェックする。その他の検査項目に関しては特に規定を設けず、必要に応じて入院管理となった症例も存在したが、基本的には外来診療を受けた患者が中心であった。急性胃腸炎の診断は既述のごとく初診医の診断で確定し対象とした。

1024 例の一部であるが 47 例で腸内細菌叢の検索を実施した。腸内細菌叢の検索は院外の検査機関(テクノスルガ・ラボ 静岡市)に委託し、T-RFLP 法による解析値を得てこの数値をもとに、細菌叢の多様性の評価は Kimoto Similarity Index 法¹⁾にておこなった。有意差の判定は t 検定、単回帰分析にておこなった。なお、本研究は東邦大学医療センター大森病院倫理委員会から承認を得て実施した (20-106,24-262,M-16099,M16251)。

本研究に関して開示すべき利益相反は存在しません。

3. 結 果

全 1024 例 (男/女 508/516, 年齢 14-95 歳 (中央値 35 歳, 最頻値 27 歳) のうち感染例は重複を含めて 534 例, 非感染が 490 例 (48%) で半数以上で感染が確認された (Fig. 1)。

またウイルス感染と細菌感染に関してはウイルス感染が優位であったが、実はこれまで注目されていない両者の重複感染が存在する (68 例 7%) ことも明らかになった。検出頻度の高い *Rotavirus*, *Norovirus* について年次変遷を見てみたところ調査を始めた 2011 年-2012 年と 2016 年-

2017 年を比較してみると *Rotavirus* が減り, *Norovirus* が台頭してきている (単回帰分析) (Fig. 2)。

また、急性胃腸炎という大きく腸内環境が変わることが予想される状況下で腸内細菌叢の変化について Kimoto Similarity Index Π (パイ) による評価では、ウイルス感染と細菌感染の比較では細菌感染においてウイルス感染より有意に多様性が低下しており、より強い腸管内細菌叢の変化が出現していた (Fig. 3)

5. 考 察

急性胃腸炎における感染の確認に関しては、これまで報告されているように丁寧に検索するとその感染率は 50% を超えるとされており、Kapikian は、腸管ウイルス感染の診断率はその国の感染症に対する医療の質を示す一つのバロメーター²⁾とも述べているが、筆者らの検索結果では感染の確定が 534 例 (52%) と過半数で感染が存在することが明らかになった。このことを念頭において診療にあたる必要が示唆された。急性胃腸炎の感染原因が確認された中ではウイルス感染が最多で 374 例あったが、このうち細菌との重複感染は 68 例 (7%) を占めていた。

腸管のウイルス感染症は年代を遡ってみてみると、我々が腸炎の解析を始めた 1990 年代には特殊な感染を除くと小児の疾患という概念が定着していた。特に *Rotavirus* 感染症は小児を中心に研究が進みウイルス性胃腸炎の代表的存在であった。この 1990 年代は現在のウイルス性胃腸炎の主役でもある *Norovirus* に関してはまだその名称も定まっておらず、電顕での形態に基づき小型球形ウイルス SRSV (small round structure virus) と呼ばれていたところである。つまり集団発生を含めて嘔吐、下痢を来す病原体がありそれは免疫電顕でしかとらえることができない時期であった。当初、成人のウイルス性胃腸炎に関してはこの SRSV という小型球形ウイルスが原因らしいということしか知られていなかった。一方 *Rotavirus* は A, B, C と 3 種類存在し、通常の臨床で問題となっていたのは A 型であることが既に知られていたが小児中心の疾患であるとの認識であった。*Rotavirus* に関してはこのウイルス抗原をチェックするキットがすでに市販されていたが主として小児が対象であり、成人の場合は病原体は SRSV という形態上の特徴を表現した名称でとどまっていた。我々が成人の急性胃腸炎の検索を始めたところ、その 10-15% 程度で *Rotavirus* 感染が確認された³⁾。成人急性胃腸炎の原因の一つに *Rotavirus* 感染があることが明らかになったがそれでもなおウイルス感染と思われる急性胃腸炎の一群があり、SRSV が主な病原体であろうとされ、SRSV のほとんどは *Rotavirus* とは一致しないことが明らかにされていった。2002 年にはこの SRSV の多くは *Calicivirus* 属の *Norwalk virus* であることが突き止められた。しかしながら、この

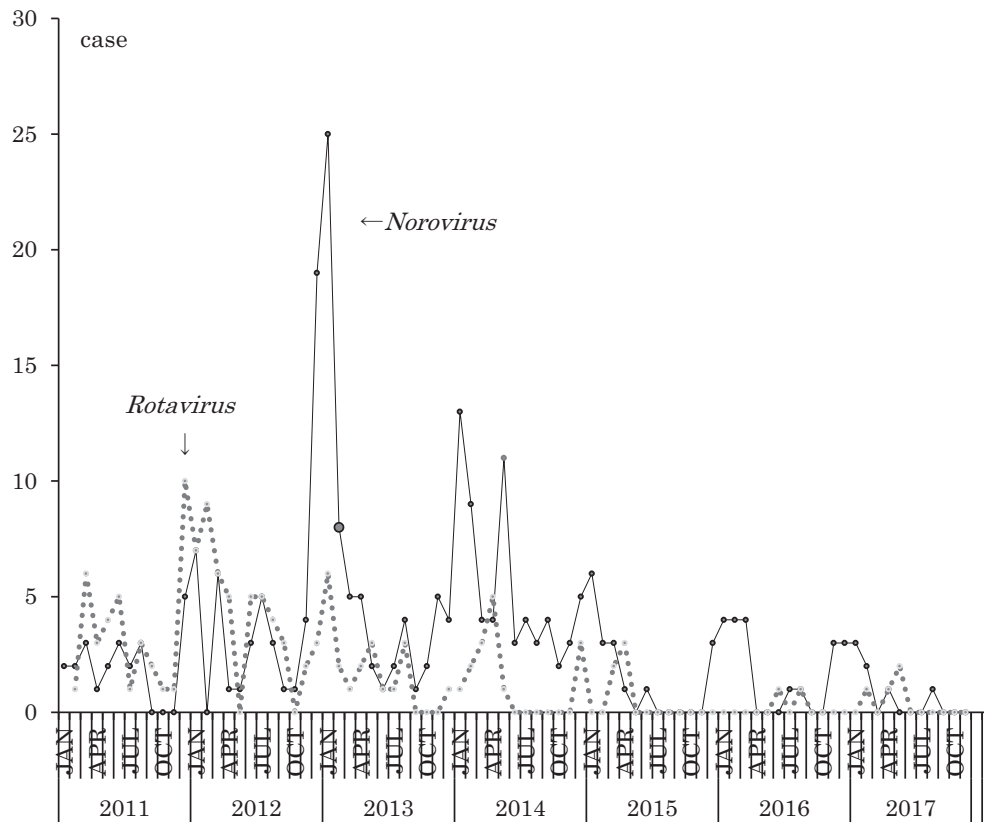


Fig. 2 *Rotavirus* and *Norovirus* detection in acute gastroenteritis series at Toho Medical Center Omori Hospital.

At the beginning (2011) of this study, *Rotavirus* was dominant. However, *Norovirus* has increased gradually. Simple regression analysis showed the trend to be significant.

ウイルスを種まで同定する方法は費用的にも時間的にも効率が悪く、診断手段としては評価が得られなかった。また、種まで同定していくと、ほぼ *Norwalk virus* であり属の段階まで確認できれば、ほぼ *Norwalk virus* であるため⁴⁾、属の段階までの検索で良しとすることが提唱され、現在の *Norovirus* という名称が正式に誕生した。

Fig. 3 に自験例の *Rotavirus*・*Norovirus* 感染の変遷を示したが、当初 *Rotavirus* の検出が目立っていたところ、その後 *Norovirus* の認知度の高まりも後押しすることとなり、最近ではウイルス性胃腸炎というとならず *Norovirus* と誰もが思い浮かべるまでに至っている。このグラフを見ると現在は明らかに数値上も *Norovirus* が多いが、統計上も *Rotavirus* は減少し *Norovirus* が隆盛なことは明らかとなっている。筆者らは以前に成人の *Rotavirus* の発症は小児の感染の広まりがそのきっかけとなることを発表しているが⁵⁾、この成人 *Rotavirus* 感染は小児の感染が発生してからそのあとで発生してくることを考えると、小児の感染状況に左右されることが推測される。筆者らの検索では大森地区という限られた区域ではあるが小児の急性胃腸炎も感染の主原因は *Rotavirus* から *Norovirus* へと変遷しており、

2012 年から本邦でも導入が開始されたロタウイルスワクチンが小児の *Rotavirus* 感染頻度の減少に寄与しているとされており、この小児の *Rotavirus* 感染が成人の *Rotavirus* 感染減少に関連しているものと推測される。

筆者らはすでに発表しているが⁶⁾、混合感染あるいは重複感染も重要なことだと改めて認識した。これは急性胃腸炎を考えていく過程あるいは治療を考えていく過程で念頭におく必要がある。細菌感染が確認された例では治療にあたって抗菌剤の使用のことも考慮が必要な場合があり、またウイルス検査しか実施していないと細菌の重複感染の可能性が考慮されていない対応になる。重複感染のことは治療上あるいは感染予防の上でも忘れてはならない(Fig. 2)。

急性胃腸炎における腸内細菌叢の変化についてはこれまでも報告があり⁷⁾、当然のことながら急性期には著しい下痢症状が出現することを考えると当然予測される結果であるが自験例でも確認された。経過をフォローできたのは 23 例という限られた例数ではあったが、急性期にはその多様性 diversity の低下があり、治癒期には回復しており急性胃腸炎の急性期と治癒期の比較では有意ではなかったが細菌叢の変化が一過性に出現していることが確認され

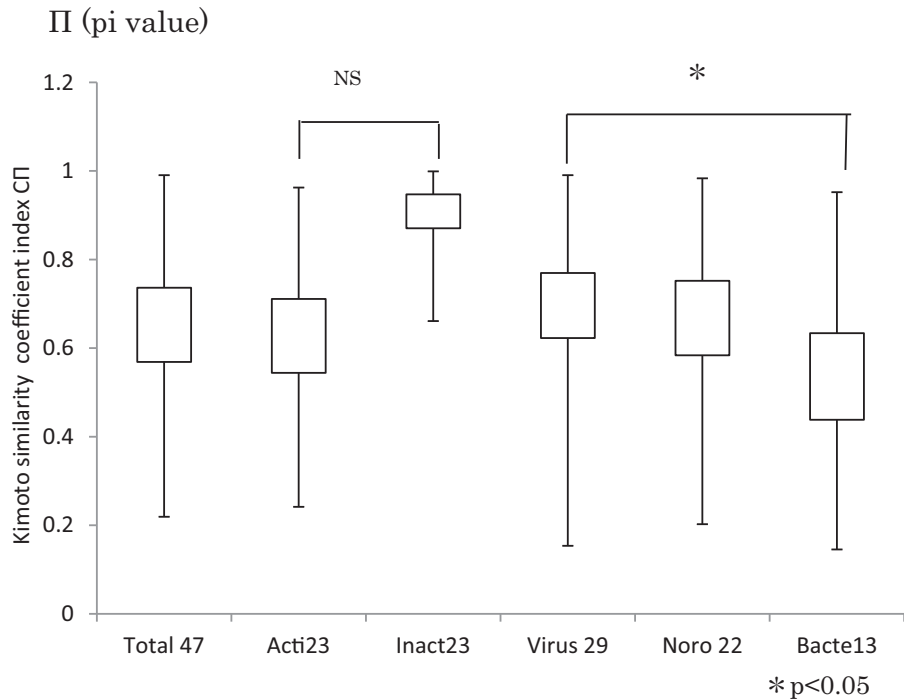


Fig. 3 Gut flora varies according to the background of each group in gastroenteritis. The Kimoto similarity index was used to show the diversity of gut flora. Forty seven cases were examined. These cases were classified into 6 groups (Total 47, Act 23, Inact 23, Virus 29, Noro 22, and Bacte 13) and the diversity of gut flora was analyzed. Significant difference was shown between viral infection (Virus 29) and bacterial infection (Bacte 13). Total 47; total cases, Act 23; active phase of 23 cases, Inact 23; inactive phase of 23 cases followed after active phase, Virus 29; 29 cases of viral infection, Noro 22; 22 cases of *Norovirus* infection, Bacte 13; 13 cases of bacterial infection.

た。また、急性期の変化でみると細菌感染による急性胃腸炎でウイルス感染よりその変化が著しいことが明らかとなり、腸内細菌叢の変化の観点から見るとより細菌感染の方が、腸管内ではより大きな変化が発生していることが確認された。同じ感染性胃腸炎でも細菌感染とウイルス感染では急性期では腸内細菌叢変化に関しては細菌感染でより大きな変化が出現していたため症候的に違いが出現する可能性が推測された。ただしこの腸内細菌叢の変化が疾患自体の回復にも影響していくことになるのかこの研究では確認されず限界でもあった。

本研究は病院を受診した一般臨床での患者群が対象で、この研究期間からすると実際はもっと多数の対象がエントリーできた可能性は否定できないが、研究担当者以外が対応した症例は対象としない方針であったため最大のバイアスでありこの研究の限界でもあった。

結 語

急性胃腸炎 1024 例に対して感染を中心に解析を行い、52% で感染性が判明した。感染の約 1/3 はウイルス感染

であったが、細菌とウイルスの重複感染も 7% で発生していた。また急性期の腸管内細菌叢の変化では細菌感染の方がウイルス感染より大きな異常が認められた。

最後にこの 1024 例の症例の下痢原の検索に不平も言わず協力していただいた関係の皆様特に総合診療科スタッフの皆様にお礼を申し上げます。

また感染源であるウイルス種の変遷につきまして統計学的に詳細なご教示をいただきました衛生学講座西脇祐司教授に深謝申し上げます。

Conflicts of interest : 本稿作成に当たり、開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

文 献

- 1) 大垣俊一. 多様度と類似度, 分類学的新指標. *Argonauta* 2008; 15: 10-22.
- 2) Bern C, Glass RL. Impact of diarrhea diseases worldwide, In: Kapikian AZ, editors. *Viral Infection of the Gastrointestinal Tract*. 2nd ed, New York, Marcel Dekker, 1994. p. 1-128.

- 3) 中嶋 均, 貴島 祥, 前田 正, 宮崎泰斗, 渡邊利泰, 瓜田純久, ほか. ロタウイルス (Rotavirus) 感染症. 臨床消化器内科 2012; 27: 1383-6.
- 4) 牛島廣治. ウィルス性胃腸炎の診断法と疫学の過去, 現在と今後の展望. ウィルス 2009; 50: 75-90.
- 5) Nakajima H, Nakagomi T, Nakagomi O, Kamisawa T. The molecular epidemiology of rotavirus infection in adults: its relationship to rotavirus infection in children. Gastroenterology. 2005; 128: A-451.
- 6) Furuya K, Nakajima H, Sasaki Y, Urita Y. An examination of co-infection in acute gastroenteritis and histo-blood group antigens leading to viral infection susceptibility. Biomed Rep. 2016; 4: 331-4.
- 7) Nakajima H, Furuya K, Takemoto I, Sasaki Y, Ishii T, et al. Viral diarrhea induces ischemic colitis. Academia Journal of Scientific Research. 2016; 4: 146-50.

Infection Study of 1024 Acute Gastroenteritis

Hitoshi Nakajima Toshiyasu Watanabe and Yoshihisa Urita

Department of General Medicine and Emergency Faculty of Medicine, Toho University

ABSTRACT

Background: We started this study to obtain further clinical data about acute sporadic gastroenteritis because there is much misunderstanding about this illness. We aim to confirm the infection status and its relevance to pathophysiology, and to apply the key knowledge to clinical treatment.

Material and Methods: We analyzed a series of 1024 acute gastroenteritis at Toho Medical Center, Omori Hospital. Norovirus, Rotavirus, and Adenovirus were examined as enteric virus. At the same time, stool culture was ordered to test for bacterial infection. Gut microbiota was examined taking diversity changes into account.

Results: Infection was confirmed as 52% (537/1024). They are as follows: viral infection 30%, bacterial infection 15%, and complicated 7%. On the other hand, *Rotavirus* was dominant as an infectious microorganism in 2011; however, gradually, it was replaced by *Norovirus*.

Conclusion: Infection was confirmed in 52% of cases of acute gastroenteritis. Gut microbiota in the active phase of acute gastroenteritis was more severely damaged in bacterial infection than in viral infection. We speculated this could be a possible explanation for the so-called post infectious irritable bowel syndrome (post infectious IBS).

J Med Soc Toho 66 (1): 58–63, 2019

KEYWORDS: acute gastroenteritis, *Rotavirus*, *Norovirus*, viral gastroenteritis