

H25 厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
「Hib、肺炎球菌、HPV 及びロタウイルスワクチン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」分担研究報告書

ワクチンの意義に関する研究
～ロタウイルスワクチン導入前後の入院および外来患者の疫学調査

主任研究者：庵原俊昭、神谷 齊（国立病院機構三重病院）

分担研究者：中野貴司（川崎医科大学小児科教授）

谷口孝喜（藤田保健衛生大学ウイルス・寄生虫学講座）

研究協力者：浅田和豊、長尾みづほ、菅秀、藤澤隆夫（国立病院機構三重病院）、田中滋己、井戸正流（国立病院機構三重中央医療センター）、田中孝明（川崎医科大学小児科）、梅本正和（うめもとこどもクリニック）、黒木春郎（外房こどもクリニック）、Francis Dennis（東京医科歯科大学）、伊東宏明、神谷元（国立感染症研究所感染症情報センター）

研究要旨

ロタウイルス感染症は全世界において乳幼児の重症急性胃腸炎の主原因となっている。アメリカの5歳未満の子どもでのロタウイルス感染症の現状は年間死亡例20～60、入院例55,000～70,000、外来受診例600,000と推定されている。

本研究班ではこれまで三重県の5病院にてロタウイルスによる乳幼児胃腸炎の後ろ向き（2003-2007）および前向き（2008-2009）のサーベイランスを実施し、5歳未満の小児1,000人当たり年間に4～5人のロタウイルス胃腸炎による入院患者がいることを報告した。この結果をもとに我が国のロタウイルス胃腸炎による入院患者は年間およそ3万例、医療費は66億円（1例22万円との中込らの報告を採用）と試算した。また外来患者に関しては、三重県津市における5歳未満のロタウイルス胃腸炎患者の受診率を調査し、1,000人年あたり306.3人と推計した。

本邦では、2011年11月に1価のロタウイルスワクチンが、2012年7月に5価のワクチンが導入された。本研究はワクチン導入後も調査を継続しており、ロタウイルス胃腸炎患者の入院率や株型、臨床症状を調べている。ワクチンが導入されて間もないため評価は難しいが、本研究を継続することで、ワクチンが果たす重要な役割を示すことができると考えられる。

A. 研究目的

本研究の目的は日本におけるロタウイルスによる乳幼児胃腸炎の罹患率を推定することであり、その目的達成のために

laboratory confirmed population-based サーベイランスを実施した。これまでに入院率、外来受診率の報告を行ってきた。2011年11月に1価のロタウイルスワクチンが、

2012年7月に5価のワクチンが導入されて、徐々に普及率は上がってきている。それに伴い、入院率や外来受診率、分離されるウイルスの遺伝子型がどのように推移しているのか、評価していくことが重要である。

目的

ワクチン導入前後において、三重県津市における5歳未満の急性胃腸炎による入院率と原因となったロタウイルスの遺伝子型の推移を調べる。また、外来の感染性胃腸炎の患者数の推移を調べる。

B. 研究方法

(1) 本サーベイランスは、三重県津市における5歳未満小児の急性胃腸炎の疫学調査であり、観察期間は6シーズン(2007/08~2012/13、1シーズンは11月から翌年の10月までとする)。

(2) 入院症例の調査：前向き観察研究。参加施設は、津市の小児二次救急医療をカバーする2つの国立病院機構病院(三重病院、三重中央医療センター)とした。なお、津市周辺の入院施設(三重県鈴鹿市、亀山市)にも参加していただき、津市在住の患者が受診した場合報告してもらう。

(3) 入院症例において、急性胃腸炎と診断された患者に関して、後に示すサーベイランス参加条件を満たす患者のみを登録する。

(4) 入院症例は、入院時に施設共通の調査票(添付資料)を担当医に記入してもらう。質問事項は、住所(市のみ)、年齢、性別、入院時の臨床所見、迅速検査施行の有無と結果、ロタウイルスワクチン接種歴などである。

(5) 入院症例の診断は迅速キットを用いて行い、陽性と診断されたサンプルは藤田保健衛生大学ウイルス寄生虫学教室に送ら

れ、PCR法によりロタウイルスの感染を確認し、陽性サンプルに関してはウイルスの遺伝子型を判定した。具体的な方法は、便サンプルをPBSで10%便懸濁液を調製し、上澄み液をフェノール・クロロホルム処理しRNAを抽出する。抽出したRNAにすべてのG、あるいはP血清型に共通のプライマーを使用して逆転写反応を用いた1st PCRを行い、続いて各血清型に特異的なプライマーを用いた2nd PCRを行い、生成物をアガロースゲル電気泳動にて泳動し、増幅長を確認することで株型を確定した。

(6) 外来症例の調査：後向き観察研究。参加施設は、2定点医療機関(津市：うめもとこどもクリニック、亀山市：落合小児科医院)とした。

(7) 外来の感染性胃腸炎患者：2007年6月~2013年2月の間に、定点医療機関を受診し、臨床的に感染性胃腸炎と診断した患者のみを集計する。

(登録対象患者：入院症例)

a. 参加条件

以下の全ての条件を満たすものがこの研究の参加対象者となる

- ・三重県津市に在住している
- ・生後14日以上5歳未満
- ・2007年11月1日~2013年10月31日までに参加施設を受診した者
- ・以下の症状を認めて急性胃腸炎と診断されたもの

-下痢(24時間以内に下痢便を3回以上排出 または

-24時間以内に1回以上の嘔吐

- ・病気の症状が発症から10日以内のもの

b. 除外条件

以下の条件を1つでも満たせばこの研究の対象とはならない。

- ・参加施設の所在地外に住んでいる

- ・生後 14 日未満、または 5 歳以上
- ・入院前 10 日以内に急性胃腸炎の症状が認められた場合
- ・急性胃腸炎以外の疾患により嘔吐や下痢を呈していると考えられる場合
- ・基礎疾患として明らかな免疫不全症を合併している場合
- ・両親、または家族がいない場合

参考：他の臨床研究に参加していても構わない

(倫理面について)

本研究は、患者が病院受診時、あるいは入院中に自然排せつした便をサンプルとして用いており、侵襲的な処置はしていない。また、住所、年齢などの個人情報個人が特定できないよう特別な ID で管理した。また本研究は国立病院機構三重病院の倫理委員会により承認されている。

評価及び本サーベイランスの意義

上記の方法により、調査対象となる地域の人口をもとにしたロタウイルス胃腸炎の入院率とウイルス遺伝子型を、ワクチン導入前後でどのように推移したのか評価することができる。また入院時の臨床所見も合わせて調査し、ロタウイルス胃腸炎の重症度を評価することができる。

外来患者に関しては、感染性胃腸炎の患者数をもとに、ワクチン導入前後で比較検討する。しかし導入後のデータは、導入直後のため評価は難しいと思われる。

C. 研究結果

1) ワクチン導入前後の入院率

ワクチン導入前後の入院率を図 1 に示す。ワクチン導入前 (2007/08~2011/12) の入院率は 1,000 人・年あたり 4.2 であった。ワクチン導入後の入院率は、2011/12 が 3.0、2012/13 が 3.5 であった。年齢別の入院割

合をみると、図 2 に示すように、ワクチン導入後では 1 歳未満の入院割合が明らかに減少していた (統計学的には有意差なし)。

2) 入院症例におけるワクチン導入前後のウイルス遺伝子型

ワクチン導入前の株型は、対象者 205 例のうち、131 例 (64%) で検討できた。図 3 に示すように、各シーズンにおいて、ウイルス遺伝子型は G3P[8] が 62~75%、G1P[8] が 11~28% で、その他は少数であった。ワクチン導入後 (2011/12) のウイルス遺伝子型は、G1P[8] が 75%、G3P[8] が 13%、と例年と異なる割合であった。

3) 入院症例におけるロタウイルス胃腸炎の臨床的重症度

重症度は 200/08~2010/11 において、検討した。重症度は、入院時の調査票を用いて評価した。年齢別に、臨床的重症度と入院期間を比較したが、有意差を認めなかった (図 4)。しかし、年齢を 0 歳と 1 歳以上に分けて入院期間を比較すると、0 歳では入院期間が少し長くなり、 $P=0.04$ で有意差を認めた。またウイルス遺伝子型別に、臨床的重症度と入院期間を比較したが、遺伝子型の違いによる有意差は認めなかった。

4) ワクチン導入前後の外来における感染性胃腸炎の患者数

2 定点医療機関を受診した感染性胃腸炎の症例数を調査した。ロタウイルス胃腸炎の流行がピークとなる 3~5 月と、それ以外の 6 月~翌年 2 月で、調査期間を区切った。ここでは 2 歳未満の症例数についてのみ記載する。表に示すように、ワクチン導入前後において、3 月~5 月の患者数は減少しているのに対し、6 月~2 月の患者数は減少していなかった。

D. 考察

本年度は、ワクチン導入前後の入院率やウイルス遺伝子型、外来における感染性胃腸炎の患者数を中心に調査した。

ロタウイルス胃腸炎は、流行の規模がシーズンによって異なるため、ワクチン導入後に入院率が低下したとは、現時点ではいえない。しかし、年齢別の入院割合をみると、1歳未満の割合が明らかに減少していた。外来では、2定点からの感染性胃腸炎の報告数をみると、ワクチン導入後の2歳未満における3月～5月の患者数は減少しているのに対し、6月～2月の患者数は減少していなかった。しかし外来症例の検討期間は、ワクチン導入直後のデータであるため、まだ明らかな事はいえない。

ワクチンが広く普及しつつあり、今後は乳幼児においてロタウイルス胃腸炎の入院および外来患者が減少してゆくことが予想される。

E. 今後の計画

本研究で継続点していくことは、入院および外来患者数の把握（疾病負荷）、ワクチン導入前後のウイルス遺伝子型の変化、などである。課題としては、ワクチン接種率を調査すること、ワクチン未接種者への間接効果の評価、費用対効果の調査（退院時アンケート）をまとめること、である。また、重症症例があれば、その情報（ウイルス血症、頻度、など）を収集する。

F. 研究発表

1) 学会発表

1)浅田和豊、神谷元、長尾みづほ、一見良司、菅秀、藤澤隆夫、田中孝明、伊東宏明、田中 滋己、井戸正流、神谷敏也、伊藤美津江、東川正宗、井上正和、梅本正和、谷口孝喜、中野貴司、庵原俊昭：ロタウイルス感染症アクティブサーベイランスの成果。

第160回三重県小児科医会。2014年1月。津市。

2)神谷元、梅本正和、谷口孝喜、庵原俊昭、中野貴司：三重県津市におけるロタウイルス感染性胃腸炎外来症例の検討。第17回日本ワクチン学会。2013年11月。津市。

2) 論文発表

1)浅田和豊、神谷 元、菅 秀、長尾みづほ、一見良司、藤澤隆夫、大矢和伸、谷田寿志、田中孝明、伊東宏明、田中滋己、井戸正流、庵原俊昭、中野貴司：ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎入院症例の疫学調査。日本小児科学会雑誌 117(12)：1851-1856, 2013。

2) 中野貴司：ワクチンを接種しましたが罹患してしまいました。なぜですか？ ロタウイルスワクチン。総編集 田原卓浩、専門編集 黒崎知道、総合小児医療「プライマリ・ケアの感染症；身近な疑問に答えるQ&A」。P184-185。2013年12月5日初版発行。中山書店、東京。

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

H. 謝辞

本研究の計画立案と実施に際して、常に指導と助言をいただいている Drs. Umesh D. Parashar, Cathherine Yen (Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Center for Disease Control and Prevention, USA)、感染性胃腸炎患者の受診者数の報告を行ってくださった三重県亀山市の落合小児科医院の落合仁先生、サーベイランス、便検体取集にあたり多大なご協力をいただいている各施設の協力者の皆

様方に深謝申し上げます。

図 1

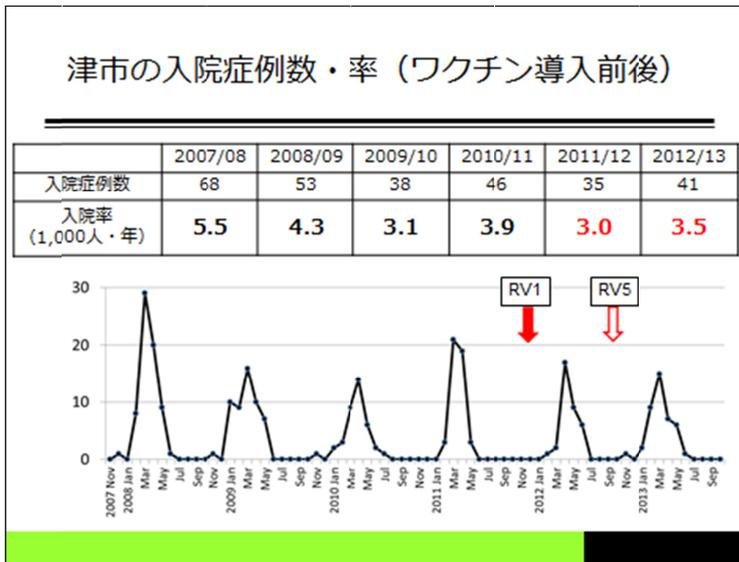


図 2

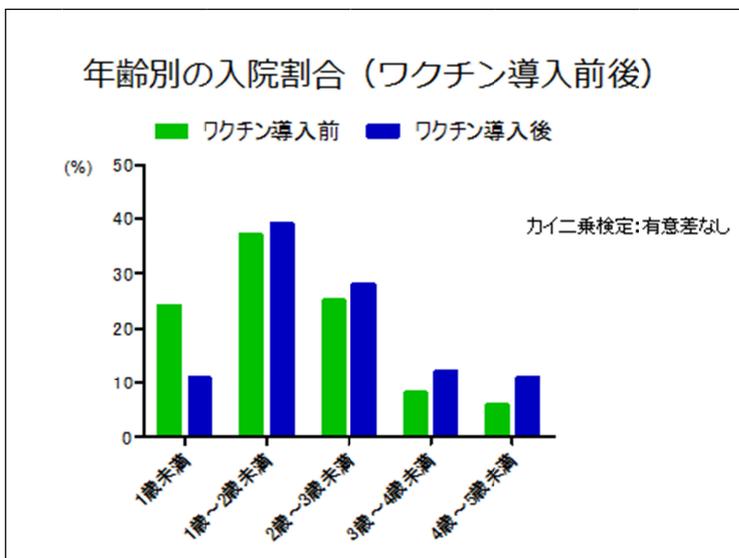


図 3

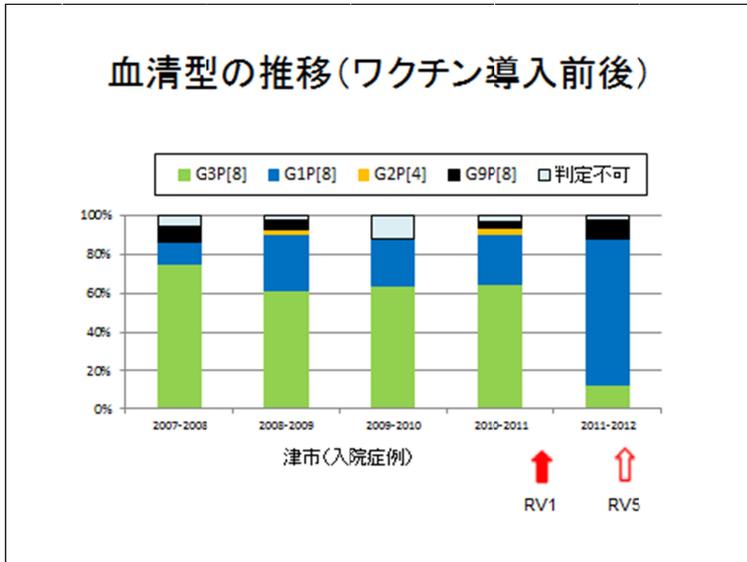
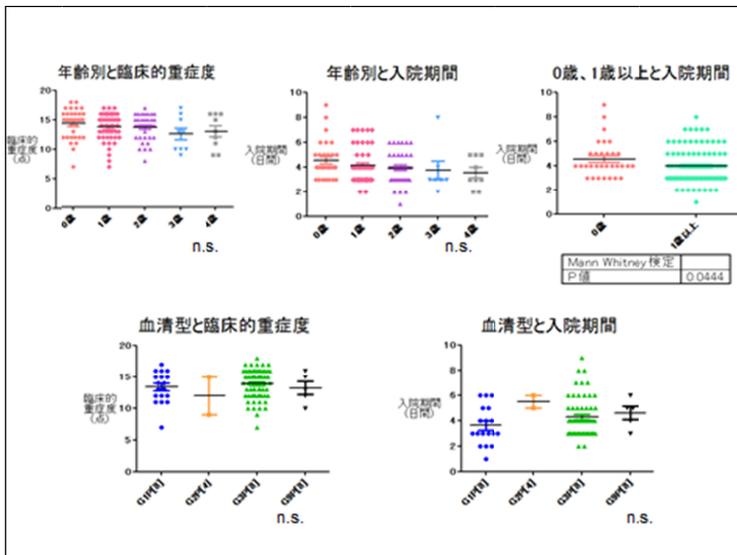


図 4



表

外来症例

■ ワクチン導入前後の感染性胃腸炎症例 (2歳未満)

| | 平均報告数 | 報告数 | 減少数 | 減少率 |
|--------------------------|---------------------|---------------------|-------|--------|
| | 2007年6月～ 2012年2月 | 2012年3月～ 2013年2月 | | |
| 落合小児科医院 (亀山市) | | | | |
| 3月～5月 | 95名 | 60名 | 35名 | 36.8% |
| 6月～2月 | 202名 | 239名 | △37名 | △18.3% |
| うめもとこどもクリニック (津市) | | | | |
| 3月～5月 | 233名 | 211名 | 22名 | 9.4% |
| 6月～2月 | 419名 | 551名 | △132名 | △31.5% |

2011年1月～

ロタウイルス感染症 症例調査票（入院例）

施設内患者番号 _____ 施設名 _____

受診日 ____ / ____ / ____ 受診時診断名 _____

【患者情報】

患者イニシャル _____
住所（_____）県（_____）市 《市までの記載で可》
受診時年齢 ____ 歳 ____ ヶ月
性別 男性 女性
既往歴 なし あり（病名：_____）

【受診時の臨床所見】

発症してから受診するまでの最高体温 _____
嘔吐 なし あり ありの場合 24 時間以内に _____ 回
嘔吐の症状 _____ 日目（発症日を 1）
下痢 なし あり ありの場合 24 時間以内に _____ 回
下痢の症状 _____ 日目（発症日を 1）
脱水による 5%以上の体重減少 なし あり
血清ナトリウム値（検査してあれば） _____ mEq/L
血糖値（検査してあれば） _____ mg/dl

【転帰】

軽快 後遺症 死亡 不明（外来受診のみの例を含む）
入院例の場合、入院した期間 _____ 日間

【便検体の情報】

検体採取日時 ____ / ____ / ____
ロタウイルス迅速診断キット結果 陽性 陰性
実施せず（**実施せずの場合以下に回答**）
便が採取できなかった
前医で行われていた
陽性 陰性

【ロタウイルスワクチン接種歴】

なし あり 1 回目：接種日 H 年 月 日（Rotarix・Rotateq）
2 回目：接種日 H 年 月 日（Rotarix・Rotateq）
3 回目：接種日 H 年 月 日（_____・Rotateq）

記入者名 _____ 記入日 ____ / ____ / ____