

- current status and future considerations. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(6): 1436-48.
- 12) Katayama. Committee for National Immunization Policy(2013) Interim Report of rotavirus Vaccination Working Group (in Japanese).
 - 13) Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. *Vaccine* 2011 Aug;29(37): 6335-41.
 - 14) Iwata S, Nakata S, Ukae S, et al. Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hum Vaccin Immunother* 2013 Aug;9(8): 1626-33.
 - 15) Oishi T, Taguchi T, Nakano T, Sudo S, Kuwajima H, Group SRS. The occurrence of severe rotavirus gastroenteritis in children under 3 years of age before and after the introduction of rotavirus vaccine: a prospective observational study in three pediatric clinics in Shibata City, Niigata Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2014;67(4): 304-6.
 - 16) Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993 Aug;22(4): 742-6.
 - 17) 2013 [cited; <http://www.nih.go.jp/niid/images/idwr/kansen/rota/fig4.gif>].[Available from:
 - 18) Castilla J, Beristain X, Martínez-Artola V, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine* 2012 Jan;30(3): 539-43.
 - 19) Bellido-Blasco JB, Sabater-Vidal S, Salvador-Ribera MeM, et al. Rotavirus vaccination effectiveness: a case-case study in the EDICS project, Castellón (Spain). *Vaccine* 2012 Dec;30(52): 7536-40.
 - 20) Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, et al. Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany, 2010-2011. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Feb;32(2): e82-9.
 - 21) Chang WC, Yen C, Wu FT, et al. Effectiveness of 2 rotavirus vaccines against rotavirus disease in Taiwanese infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014 Mar;33(3): e81-6.
 - 22) Marlow R, Ferreira M, Cordeiro E, et al. Case Control Study of Rotavirus Vaccine Effectiveness in Portugal during Six Years of Private Market Use. *Pediatr Infect Dis J* 2014 Dec.
 - 23) Cortese MM, Immergluck LC, Held M, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2013 Jul;132(1): e25-33.
 - 24) Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012;345: e4752.
 - 25) Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *JAMA* 2009 Jun;301(21): 2243-51.
 - 26) Mast TC, Khawaja S, Espinoza F, et al. Case-control study of the effectiveness of vaccination with pentavalent rotavirus vaccine in Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Nov;30(11): e209-15.
 - 27) Cardellino A, Khawaja S, Sánchez Cruz E, Mast TC. Effectiveness of vaccination with the pentavalent rotavirus vaccine in Nicaragua as determined using the screening method. *Hum Vaccin Immunother* 2013 Jul;9(7): 1449-53.
 - 28) Phua KB, Lim FS, Lau YL, et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine* 2012 Jun;30(30): 4552-7.
 - 29) Shono A, Kondo M. Factors that affect voluntary vaccination of children in Japan. *Vaccine* 2014 Dec.
 - 30) Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev* 1996;18(2): 99-117.

Fig. 1. The number of the rotavirus-positive cases outbreak by month, 2011/12 season, 2012/13 season.

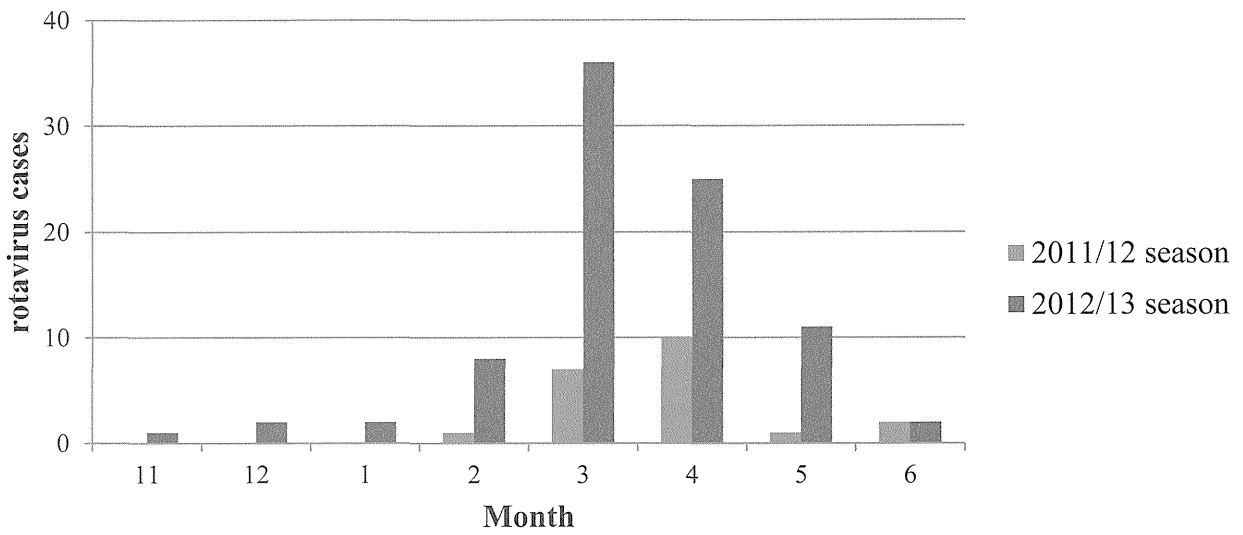


Fig. 2. Rotavirus vaccine coverage after the introduction

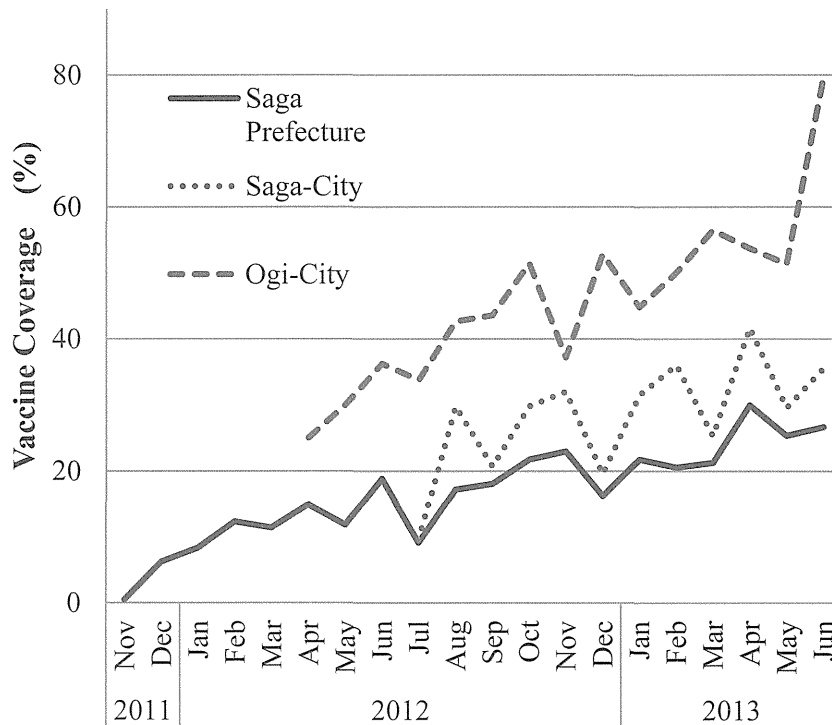


表 1. 胃腸炎症例の特性

	All cases (n=190)	Rotaviurs-positive cases (n=87)	Rotaviurs-negative cases (n=103)
Hospital			
Saga university hospital	33 (17%)	17 (20%)	16 (16%)
Saga-ken medical center	43 (23%)	11 (13%)	32 (31%)
Kouseikan			
Saga national hospital	31 (16%)	11 (13%)	20 (19%)
Saga chubu hospital	14 (7%)	8 (9%)	6 (6%)
Ureshino medical center	39 (21%)	28 (32%)	11 (11%)
Higashisaga hospital	30 (16%)	12 (14%)	18 (17%)
Age, months			
Age 2 - 11 months	102 (57%)	36 (41%)	66 (72%)
Age 12 - 21 months	77 (43%)	51 (59%)	26 (28%)
Male, sex			
	109(57%)	47(54%)	62(60%)
Outcome			
Outpatient (internal medicine)	61(32%)	23(26%)	38(37%)
Outpatient (intravenous rehydration)	9(3%)	8(9%)	1(1%)
Admission	120(63%)	56(64%)	64(62%)

表 2. 症例のワクチン接種割合、集団のワクチン接種割合、ワクチン有効率

	Case Vaccination Status		PCV	Population Vaccination Status		PPV	VE% (95% CI)
	Fully Vaccinated	Unvaccinated		Fully Vaccinated	Unvaccinated		
Rotaviurs-positive cases (n=79)	4	75	0.051	2032	10281	0.165	72.8
Age							
Age 2 - 11 months (n= 33)	2	31	0.061	1937.5	8465.5	0.186	71.8
Age 12 - 22 months (n= 46)	2	44	0.043	682	5563	0.109	62.9
Outcome							
Outpatient (internal medicine) (n=19)	2	17	0.105	2032	10281	0.165	40.5
Outpatient (intravenous rehydration)(n=8)	1	7	0.125	2032	10281	0.165	27.7
Admission(n=52)	1	51	0.019	2032	10281	0.165	90.1

症例対照研究によるロタウイルスワクチンの有効性評価 (2014 シーズン)

研究分担者 原 めぐみ 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野講師
研究協力者 荒木 薫 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野大学院生

研究要旨

わが国におけるロタウイルスワクチンの有効性を評価するために、2014年1月から6月にかけて佐賀市内の小児医療機関6施設において2か月以上2歳未満の乳幼児を対象に、test-negative control および、hospital controlの2つの対照群を設定した症例対照研究を実施した。急性胃腸炎症状(嘔吐、下痢、他症状として、発熱、けいれんも伴うことがある)で受診した乳幼児には全例「迅速検査」を実施し、陽性の場合を症例、陰性の場合を対照1(test-negative control)、症例と同時期、同年齢で急性胃腸炎以外の主訴で同一医療機関を受診した児を対照2(hospital control)とした。症例67人、test-negative control 247人、hospital control 515人より、自記式調査票及び診療情報から性、年齢、出生体重、母乳育児の有無、基礎疾患、集団保育の有無、居住地、両親の最終学歴、同胞の有無、症状、ロタウイルスワクチン接種歴、診断名、基礎疾患、胃腸炎症状：発症日、受診日、症状、迅速検査結果、治療(外来加療、点滴、紹介入院など)、治療期間の情報を得た。Hospital controlを用いた評価では、ワクチン有効率は88%(95% CI: 9-98%)、test-negative controlを用いた評価では85%(95% CI: -39-98%)と推計された。もう1シーズン調査を継続したうえで、PCRに基づいたウイルスの型別やワクチンの種類別に有効率を検討する予定である。

A. 研究目的

ロタウイルスは、世界中で乳幼児の急性重症胃腸炎の主な原因となっている¹⁾。衛生状態のよい先進国においても、5歳未満の乳児下痢症の原因の多くをロタウイルス感染症が占める²⁾。日本では、6歳未満の小児のうち年間約80万人(100人年あたり11人)がロタウイルス胃腸炎で外来を受診し、5歳未満の7800人(最大15人に1人)が入院している。その年齢分布のピークは、生後12カ月から24カ月未満といわれている³⁾。日本でのロタウイルス胃腸炎は、毎年冬から春にかけて流行が認められるが、ウイルスの感染力が強いことから手洗いや消毒では完全に予防はできないといわれている。生後3カ月までは母親からの免疫によって感染を起こしにくく感染しても症状は軽いが、生後3カ月以降に初めて感染すると重症化しやすいことからWHO(世界保健機関)は、重症化予防には早期のワクチン接種が有効であるとして、定期接種化を推奨している⁴⁾。

欧米からの報告によると、ロタウイルスワクチンの有効率は70～80%とされており⁵⁻¹¹⁾、欧米では

ワクチンの導入前後の年でロタウイルス感染者の減少、医療費の減少についての報告が多数ある¹¹⁾。わが国でも2011年11月よりロタリックス、2012年7月よりロタテックの販売が開始されたが、任意接種での導入でもあり接種率は高いとは言えない。感染症流行及び、ワクチンの有効性は対象者の特性や地域の保健衛生状態、流行規模等の影響を受けるため、日本における有効性を検証することは重要であり、その結果はワクチン接種事業の基礎資料となる。

本研究の目的は、対象者の特性などの交絡要因を補正したうえでワクチンの有効性を評価すること、および、基礎疾患や感染経路、社会経済的因子などロタウイルス感染症に関連する因子を検討することである。

B. 研究方法

研究デザインは、多施設共同症例対照研究(test-negative control および、hospital control)である。研究参加の同意の得られた佐賀市内の小児医療機関6施設において、2014年1月1日から6月30日の期

間、調査を実施した。調査医療機関を受診した生後2か月以上2歳未満の乳幼児の保護者に対し、文書による研究の説明を行い、書面での研究参加の同意、および、調査票への記入を依頼した。調査項目は、性、年齢、出生体重、母乳育児の有無、基礎疾患、集団保育の有無、居住地、両親の最終学歴、同胞の有無、症状、ロタウイルスワクチン接種歴である。また、診療情報より、性、年齢、カルテID、診断名、基礎疾患、胃腸炎症状：発症日、受診日、症状、迅速検査結果、治療（外来加療、点滴、紹介入院など）、治療期間などを転記した。

急性胃腸炎症状（嘔吐、下痢、他症状として、発熱、けいれんも伴うことがある）で受診した乳幼児には全例「迅速検査」を実施し、陽性の場合を症例、陰性の場合を対照1（test-negative control）とした。また、症例と同時期、同年齢で急性胃腸炎以外の主訴で同一医療機関を受診した児を対照2（hospital control）とした。

佐賀市内のロタウイルスワクチンの接種率は20%～30%程度と推計され、ワクチンの有効性が70～80%とすると、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.10$ の時、必要サンプルサイズは、1:1マッチングの場合、症例、対照それぞれ、64～143ずつ必要と推計された。

統計解析は、多重ロジスティック回帰モデル（conditional model）により、月齢、調査月、調査施設、重症度を層化変数、交絡因子を説明変数として調整したうえで、迅速診断確定ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種のオッズ比（OR）を計算し、 $(1-OR) \times 100$ （%）の式を用いて、有効率を算出した。（倫理面への配慮）

本研究は佐賀大学医学部倫理委員会での審査・承認を得ている。また、必要に応じて各調査施設における倫理委員会の審査・承認を得ている。

C. 研究結果

症例67人、test-negative control 286人、hospital control 633人の合計986人が調査に同意し、協力を得た。そのうち、月齢情報が不明の対照12人と、月齢のマッチする症例がいなかった対照145人を除外した症例67人、test-negative control 247人、hospital control 515人を解析対象とした（図1）。医療機関ごとの参加者数は表1の通りであり、ばらつきがみられた。症例数は2月に最も多く、6月まで登録された。hospital controlは、インフルエンザや呼吸器感染症、定期受診による受診が主であり、12月

をピークとして減少した。test-negative controlは4月に最も多く登録された（図2）。

症例とhospital controlの特性を比較したところ、症例群はhospital controlに比べて、集団保育されている児の割合が有意に高かった（表2）。ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種及び集団保育状況のORを表3に示した。ワクチン接種のCrude ORは、0.13（95% CI: 0.05-0.35）、施設、月齢、調査月を層化変数として調整したORは0.09（95% CI: 0.01-0.70）、更に集団保育の有無を調整したORは0.12（95% CI: 0.02-0.91）といずれも統計学的有意なORの低下を認めた。最終モデルのORから求めたワクチン有効率は88%（95% CI: 9-98%）であった。また、施設、月齢、調査月を層化変数として、ワクチン接種の有無を説明変数として調整した集団保育のORは2.83（95% CI: 1.04-7.70）と有意に高かった。

胃腸炎患者の月齢分布を、症例とtest-negative controlで比較した（図3）。ロタウイルス胃腸炎のピークは生後15か月～17か月に認められた。胃腸炎患者の臨床症状を症例とtest-negative controlで比較した（図4）。下痢を呈する割合に差はないが、平均回数はロタウイルス胃腸炎で有意に多く、嘔吐や発熱を伴う割合も有意に高かった。重症度をスコア化して比較するとロタウイルス胃腸炎が高スコアに分布した（表5）。症例とtest-negative controlの特性を比較したところ、症例群はtest-negative control群に比べて月齢が高く、集団保育されている児の割合が有意に高かった（表6）。test-negative controlデザインに基づくロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種及び集団保育状況のORを表7に示した。ワクチン接種のCrude ORは、0.13（95% CI: 0.05-0.38）、施設、月齢、調査月を層化変数として調整したORは0.13（95% CI: 0.02-1.06）、更に集団保育の有無を調整したORは0.13（95% CI: 0.02-1.01）、更に重症度を層化変数として調整したORは0.15（95% CI: 0.02-1.39）と一様にORの低下を認めた。最終モデルのORから求めたワクチン有効率は85%（95% CI: -39-98%）であった。また、施設、月齢、調査月、重症度を層化変数として、ワクチン接種の有無を説明変数として調整した集団保育のORは2.09（95% CI: 0.54-8.13）と算出された。

D. 考察

ロタウイルスワクチンの有効性を評価するために、2014年のシーズンに、2か月以上2歳未満の乳

幼児を対象に、test-negative control および、hospital control の2つの対照群を設定した症例対照研究を実施した。Hospital control を用いた評価では、ワクチン有効率は88% (95% CI: 9-98%) と有意な値が検出されたが、test-negative control を用いた評価では、crude では87% (95% CI: 62-95%) と有意差が認められるものの、施設、月齢、調査月、重症度を層化変数、集団保育の有無を説明変数として調整した場合には85% (95% CI: -39-98%) と有意差を検出するには至らなかった。しかし、本研究から得られた有効率は85%を超えており、海外の報告と同程度の有効率⁵⁻¹¹⁾が検出できていると考えられる。

Hospital control と test-negative control の2つの対照群を設定したところ、ワクチンの有効率に大きな差はないものの、hospital control の方が若干高い値となり、かつ、集団保育との関連も大きかった。これは、症例と対照で、急性胃腸炎症状発症後の受診行動が異なることから生じるバイアスの影響を受けた可能性が考えられる。例えば、hospital control には呼吸器感染症の他、定期受診の患者が含まれており、ロタウイルスワクチン接種を勧められた児が多く含まれた可能性がある。その結果、対照群に接種者が多く含まれ、有効性は過大評価される恐れがある。Hospital control に比べ、test-negative control では、症例と対照の受診行動によるバイアスを回避できるのが最大の利点ではあるが、ワクチン接種者と非接種者では感染後、発症の重症度が異なり、受診行動に影響を及ぼす可能性がある。例えば、接種者は症状が軽いため、受診しても診断がつきにくい可能性がある。一方、非接種者は重症なため受診しやすく診断がつきやすい。その結果、症例でワクチン接種率が低く、対照で接種率が高く推計されると、ワクチン有効性は過大評価される恐れがある。そのため、test-negative control を用いた検討では、重症度を層化する必要がある。今回、重症度を層化した解析では有意な有効率を検出することができなかった。症例と test-negative control とで層化変数がマッチしないため、検出力が十分でなかった可能性が考えられる。2015シーズンは、対象を2カ月以上3歳未満に拡大し、調査施設も増やして調査を継続する予定である。

本研究に用いた迅速診断キット(イムノロタアデノ)は感度100%、特異度99.7%と共に高く、ウイルスが採取できていれば診断精度は高いため、誤分類

は少なく抑えられているものと考えられるが、今後、PCRによる確定診断、及び遺伝子型の判定を行い、型別の検討も実施予定である。

E. 結論

わが国におけるロタウイルスワクチンの有効性を評価するために、2014年1月から6月にかけて佐賀市において2か月以上2歳未満の乳幼児を対象に、test-negative control および、hospital control の2つの対照群を設定した症例対照研究を実施した。Hospital control を用いた評価では、ワクチン有効率は88% (95% CI: 9-98%)、test-negative control を用いた評価では85% (95% CI: -39-98%) と推計された。もう1シーズン調査を継続したうえで、PCRに基づいたウイルスの型別やワクチンの種類別に有効率を検討する予定である。

参考文献

- 1) Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012 Feb;12(2): 136-41.
- 2) Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006 Feb;12(2): 304-6.
- 3) Yokoo M, Arisawa K, Nakagomi O. Estimation of annual incidence, age-specific incidence rate, and cumulative risk of rotavirus gastroenteritis among children in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2004 Aug;57(4): 166-71.
- 4) Yen C, Tate JE, Hyde TB, et al. Rotavirus vaccines: current status and future considerations. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(6): 1436-48.
- 5) Castilla J, Beristain X, Martínez-Artola V, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine* 2012 Jan;30(3): 539-43.
- 6) Bellido-Blasco JB, Sabater-Vidal S, Salvador-Ribera MeM, et al. Rotavirus vaccination effectiveness: a case-case study in the EDICS

project, Castellón (Spain). *Vaccine* 2012 Dec;30(52): 7536-40.

- 7) Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, et al. Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany, 2010-2011. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Feb;32(2): e82-9.
- 8) Chang WC, Yen C, Wu FT, et al. Effectiveness of 2 rotavirus vaccines against rotavirus disease in Taiwanese infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014 Mar;33(3): e81-6.
- 9) Marlow R, Ferreira M, Cordeiro E, et al. Case Control Study of Rotavirus Vaccine Effectiveness in Portugal during Six Years of Private Market Use. *Pediatr Infect Dis J* 2014 Dec.
- 10) Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012;345: e4752.
- 11) Cortese MM, Immergluck LC, Held M, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2013 Jul;132(1): e25-33.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1. 参加者（2013/14シーズン）

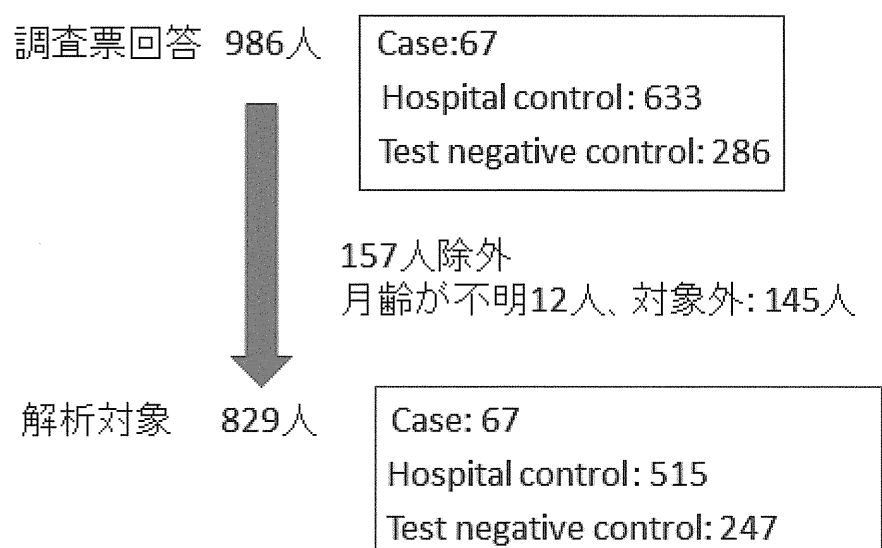


表1. 医療機関別参加者数（2013/14シーズン）

	Case Test positive	Hospital control	Test negative control
C	2	67	13
E	29	97	80
H	12	131	60
I	7	38	20
M	1	50	22
S	16	132	52
合計	67	515	247

図2. 月別参加状況

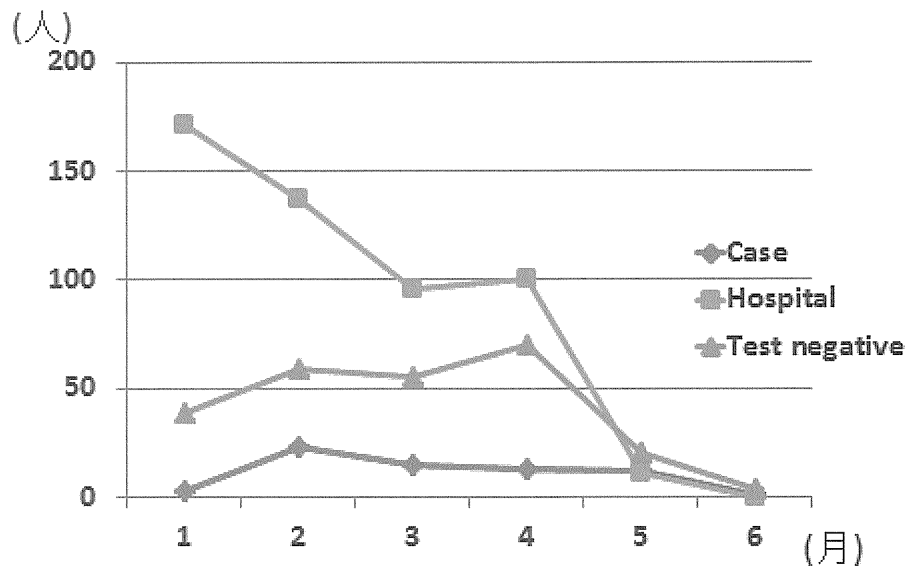


表2. 特性の比較: hospital control

	症例 (n=67)	対照2 (n=515)	P-value
月齢	15.3 (4.7)	14.5 (5.4)	0.22
男児	35 (53%)	254 (50%)	0.60
出生2500g未満	5 (8%)	44 (9%)	0.76
母乳育児	31 (47%)	241 (47%)	0.95
集団保育	41 (64%)	220 (43%)	<0.01
喘息の既往	4 (6%)	17 (3%)	0.27
同胞数	2.0 (0.9)	2.0 (1.0)	0.57
母親の年齢	31.1 (5.2)	32.0 (4.8)	0.13
父親の年齢	33.0 (6.0)	33.6 (5.5)	0.47

表3. ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種及び
集団保育状況のオッズ比: hospital control

	症例 (n=67)	対照* (n=515)	Crude OR (95%CI)	OR** (95%CI)	OR*** (95%CI)
未接種	63	340	1.00	1.00	1.00
接種	4	173	0.13 (0.05-0.35)	0.09 (0.01-0.70)	0.12 (0.02-0.91)
集団保育	41	220	2.37 (1.38-4.07)	3.13 (1.19-8.22)	2.83 (1.04 - 7.70)

* 接種不明の2人除外

** 施設、月齢、調査月を層化

***さらに集団保育の有無、またはワクチン接種の有無で調整

図3. 胃腸炎患者の月齢分布

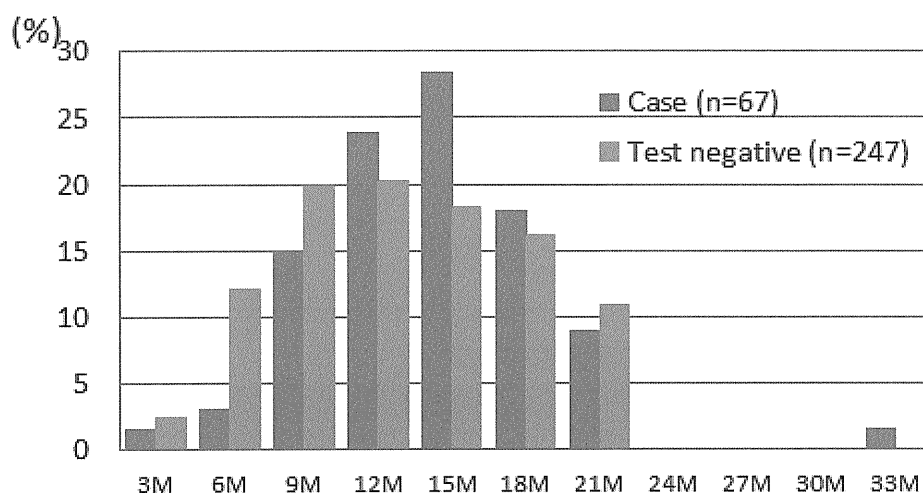


図4. 胃腸炎患者の臨床症状

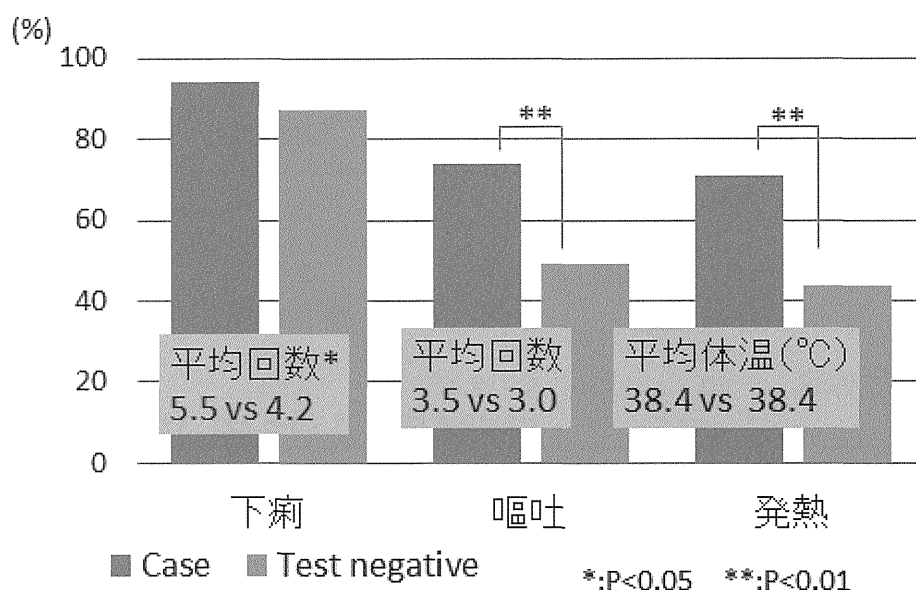


表5. 重症度の比較: test-negative control

重症度 (Severity)	症例 (n=66) (Cases)	対照 (n=247) (Controls)	P-value
0点 (0 points)	3	35	<0.01
1 (1)	14	84	
2 (2)	23	40	
3 (3)	15	13	
不明 (Unknown)	11	75	

自記式調査票からの重症度のスコア化 (Scoring of severity from self-reported questionnaires)

	0点 (0 points)	1点 (1 point)
下痢 (Diarrhea)	4回以下 (4 or fewer times)	5回以上 (5 or more times)
嘔吐 (Vomiting)	なし (None)	あり (Present)
38度以上の熱 (Fever ≥ 38°C)	なし (None)	あり (Present)

表6. 特性の比較: test-negative control

	症例 (n=66)	対照 (n=247)	P-value
月齢	15.0 (4.1)	13.8 (5.0)	<0.05
男児	35 (54%)	137 (56%)	0.79
出生2500g未満	5 (8%)	28 (11%)	0.57
母乳育児	30 (46%)	122 (50%)	0.60
集団保育	41 (64%)	110 (45%)	<0.01
喘息の既往	4 (6%)	4 (2%)	0.05
同胞数	2.0 (0.9)	1.9 (0.8)	0.72
母親の年齢	31.0 (5.2)	31.9 (4.8)	0.18
父親の年齢	33.0 (6.0)	33.7 (6.1)	0.46

表7. ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種及び
集団保育状況のオッズ比: test-negative control

	症例 (n=66)	対照* (n=247)	Crude OR (95%CI)	OR** (95%CI)	OR*** (95%CI)	OR**** (95%CI)
未接種	62	165	1.00	1.00	1.00	1.00
接種	4	81	0.13 (0.05-0.38)	0.13 (0.02-1.06)	0.13 (0.02-1.10)	0.15 (0.02-1.39)
集団保育 なし	25	137	1.00	1.00	1.00	1.00
あり	41	110	2.19 (1.24-3.87)	1.51 (0.55-4.16)	1.90 (0.62-5.80)	2.09 (0.54-8.13)

* 接種不明の1人除外

** 施設、月齢、調査月をマッチ

*** さらに、集団保育の有無、または、ワクチン接種の有無で調整

**** さらに、重症度をマッチ

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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
分担研究報告書

OPV/IPV 接種児における抗体持続 (抗体価の経年推移) の検討

研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
研究分担者	都留 智巳	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	進藤 静生	しんどう小児科
研究協力者	高崎 好生	高崎小児科医院
研究協力者	横山 隆	横山小児科医院
研究協力者	山下 祐二	やました小児科医院
研究協力者	芝尾 敬吾	しばおクリニック
研究協力者	白源 正成	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	江藤 隆	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	井上 恵	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター
研究協力者	洲崎みどり	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	真部 順子	医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター
研究協力者	石橋 元規	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	伊藤 一弥	医療法人相生会墨田病院
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究分担者	大藤さとし	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	前田 章子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者	五味 康行	一般財団法人阪大微生物病研究会 観音寺研究所瀬戸センター
共同研究者	吉井 洋紀	一般財団法人阪大微生物病研究会 観音寺研究所瀬戸センター
共同研究者	Emmanuel Vidor	Global Medical Affairs, Sanofi Pasteur SA(France)
共同研究者	Su Peing Ng	Global Medical Affairs, Sanofi Pasteur SA(France)
研究分担者	中野 貴司	川崎医科大学附属川崎病院小児科
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター

研究要旨

本邦での不活化ポリオワクチン導入に先立ち、平成24年度厚生労働科学研究「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究」の分担研究として実施した「ポリオワクチン(OPV、IPV、DPT-IPV)の互換性に関する免疫原性・安全性試験」では、生後3ヵ月以上74ヵ月未満の小児153例を対象に、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序が、抗体価に与える影響および安全性を検討した。その結果、ワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、3回の接種によって防御レベル1:8を上回る抗体価が誘導された。なお、Type IIIに対する抗体応答は、Type I・IIに比べて鈍かった。また、Sabin株に対する抗体価については、初回にOPVを接種したA・B群は、IPVのみを接種したC・D群に比べ、より大きな抗体上昇を認めた。

現在我々は、不活化ポリオワクチンにより獲得された抗体価の持続についての知見を得ることを目的に、上記試験の参加者を対象として、接種後5年間の抗体価の経年推移を追跡している。本稿では、4回目接種後ならびに接種1年後の抗体価が得られた120例を解析対象とし、幾何平均抗体価、平均上昇

倍数（1年後/4回目接種後）、抗体保有割合（抗体価 1:8 以上を示した者の割合）を算出した。4回目接種後抗体価は更に上昇するとともに、3回目接種後に認められた抗原あるいはOPVの接種・非接種に関連する差は概ね認められなくなった。これは4回目接種のbooster効果と考えられる。接種1年後の抗体価は、すべてのGroupで有意に減少した（ $p < 0.05$ ）。ただし、Wild株の接種を受けていないGroup Aの1例でWild株Type Iに対する抗体価が1:8を下回った以外は、1:8を上回る抗体価が1年後も維持された。今後、関連因子の調整等を含め慎重な検討を行う予定である。また、2年後以降の抗体価の推移を注視し、追加接種時期および獲得された抗体の持続についての知見を得たい。

A. 研究目的

不活化ポリオワクチンにより獲得された抗体価の持続についての知見を得ることを目的に、「ポリオワクチン（OPV、IPV、DPT-IPV）の互換性に関する免疫原性・安全性試験（平成24年度厚労科研「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究」分担研究）」（以下「ワクチン互換性試験」とする）の参加者を対象として、接種後5年間の抗体価の経年推移の追跡を計画した。

B. 研究方法

1. 対象

ワクチン互換性試験に参加した小児153例を対象に、接種後5年間の抗体価の経年推移を追跡する。本報告では、4回目接種後ならびに接種1年後において、Sabin株あるいはWild株に対する抗体価が得られた120例を解析対象とした。

2. ワクチンおよび接種方法

表 B-1. 接種スケジュール

Group	1回目	2回目	3回目	4回目
A	OPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)
B	OPV(s)	IPV(w)	IPV(w)	IPV(w)
C	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	IPV(w)	IPV(w)
D	IPV(w)	IPV(w)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)

(s) : Sabin 株; (w) : Wild 株.

接種間隔: 2、3回目 4~8 週後、4回目 7~8 ヶ月後接種

3. 抗体価測定

本研究における全採血量を考慮し、表 B-2 に示すスケジュールで血清を採取する。

表 B-2. 血清採取スケジュール

Group	接種前 S0	1回目 4 週後 S1	2回目 4 週後 S2	3回目 4 週後 S3	4回目 4 週後 S4	1 年後 S5	2 年後 S6	3 年後 S7	4 年後 S8	5 年後 S9
A		●	●	●	●	●	●	●	●	●
B		●	●	●	●	●	●	●	●	●
C	●		●	●	●	●	●	●	●	●
D	●		●	●	●	●	●	●	●	●

なお、4回目接種4週後までの血清採取は、ワクチン互換性試験において実施した。現在、2年後までの血清を採取しており、以降追跡を継続する計画である。

表 B-3. 測定抗原・測定施設

	Sabin 株	Wild 株
Type I	Sabin(LSc,2ab)	Mahoney
Type II	Sabin(P712,Ch,2ab)	MEF1
Type III	Sabin(Leon,12a1b)	Saukett
測定施設	阪大微研	Sanofi Pasteur
測定法	WHO Standard method 準拠	

4. 研究予定期間

2013年9月～2018年12月

5. 参加者特性に関する情報収集

ワクチン互換性試験の参加登録時に、医師記入用調査票を用いて参加者の人口統計学的特性値、既往歴、併存疾患の有無、過去のワクチン接種歴(母子手帳にて確認)を調査した。なお、毎回接種前には「予防接種ガイドライン」に定められた予診票も確認した。

6. 統計解析

測定が終了している接種1年後までの抗体価について、幾何平均抗体価、平均上昇倍数(1年後/4回目接種後)、抗体保有割合(抗体価1:8以上を示した者の割合)を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は九州臨床薬理クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 参加者特性

追跡対象とした小児153例(A 11, B 49, C 50, D 43)うち、4回目接種後ならびに接種1年後の抗体価が得られた120例(A 7, B 42, C 41, D 30)を解析対象とした。性、月齢分布を表C-1に示した。ワクチン未接種児を対象としたC・D群は、A・B群に比較して若齢となった。

2. 幾何平均抗体価、平均上昇倍数および抗体保有割合

表C-2、図C-1および図C-2に、各Groupの幾何平均抗体価、平均上昇倍数および抗体保有割合を示した。Sabin株については、3回目接種後、ワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、すべての者で防御レベル1:8を上回る抗体価が誘導され(図C-1)、4回目接種後も維持された。1年後、すべてのGroupで幾何平均抗体は4回目接種後の値から有意に減少したものの、100%の抗体保有割合が維持された(表C-2、図C-1)。なお、Type Iに対する幾何平均抗体価・平均上昇倍数については、Group間に有意な差が認められた。

Wild株についてもSabin株と同様の傾向であった。ただし、Group A(7例)のType Iに対する1年後の幾何平均抗体価は、1回目接種後の値近くにまで

減少し(1回目接種後1:39、接種1年後58)、7例中1例の抗体価は1:8を下回った(抗体価1:5.7)。

D. 考察

本研究はOPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序が異なる4つのGroup、全153例の抗体価の経年推移を接種5年後まで追跡するものである。本稿では4回目接種後と接種1年後の抗体価が得られた120例について、1年後の抗体価の変化を検討した。ワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、すべての者において、3回接種後抗体価は防御レベル1:8を上回り、4回目接種後も維持された。また、3回目接種後までOPV(s)非接種のGroup C・DのSabin株に対する幾何平均抗体価は、OPV(s)を接種したGroup A・Bに比べ低い傾向を示したが、4回目接種後Group C・Dは追加的な上昇を示し、OPV(s)接種・非接種の間の顕著な差はなくなった。また、3回目接種後まではType I・IIに比べType IIIの抗体価は低かったが、4回目接種後はType I・IIとの差はなくなった。4回目接種によるbooster効果と考えられる。

接種1年後の幾何平均抗体価は、ワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず有意に減少したものの、Wild株Type Iを除くすべての抗原に対して100%の抗体保有割合を維持した。Group A(7例)のWild株Type Iに対する1年後の幾何平均抗体価は、1回目接種後の値近くにまで減少し、7例中1例の抗体価は1:8を下回った。Group Aは初回OPV(s)接種後、DPT-IPV(s)を3回接種したGroupであり、Wild株の接種を受けていない。そのためWild株に対する幾何平均抗体価は他のGroupに比較して低く推移した可能性がある。なお、Group Aの例数は7例と少数であることから、推定値は不安定なものであると解釈すべきであろう。

E. 結論

3回接種後にはワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、すべての者において防御レベル1:8を上回る抗体価が誘導されたものの、Type IIIに対する抗体応答は、Type I・IIに比べて鈍かった。また、初回にOPVを接種したA・B群は、IPVのみを接種したC・D群に比べ、より大きな抗体上昇を認めた。4回目接種後抗体価は更に上昇するとともに、前述した抗原あるいはOPVの接種・非接種に関連する差は概ね認められなくなった。接種1年後の抗体価は、すべ

ての Group で有意に減少した。ただし、Wild 株の接種を受けていない Group A の 1 例で Wild 株 Type I に対する抗体価が 1:8 を下回った以外は、1:8 を上回る抗体価が 1 年後も維持された。今後、関連因子の調整等を含め慎重な検討を行う予定である。また、2 年後以降の抗体価の推移を注視し、追加接種時期および獲得された抗体の持続についての知見を得たい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 C-1. Group ごとの性、月齢分布

Group	対象者数※	男児		月齢 Median (Min - Max)	
		例数(%)		接種前	接種 1 年後
A	7	4 (57)		8 (6 - 14)	30 (29 - 36)
B	42	22 (52)		11 (6 - 25)	33 (29 - 50)
C	41	22 (54)		4 (3 - 10)	27 (24 - 34)
D	30	17 (57)		4 (3 - 6)	26 (24 - 28)

※4 回目接種後ならびに接種 1 年後の抗体価が得られたものを解析対象とした。

表 C-2. 幾何平均抗体価、平均上昇倍数および抗体保有割合

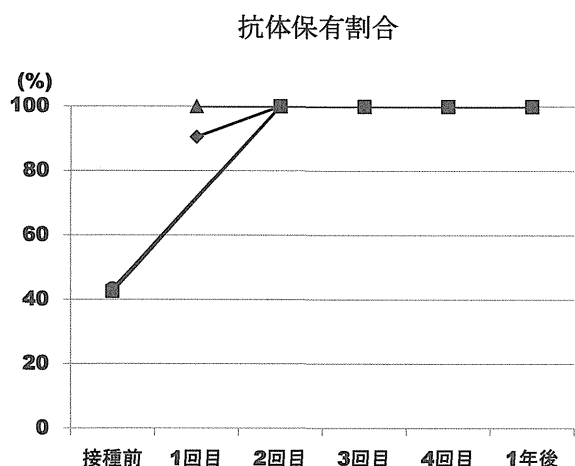
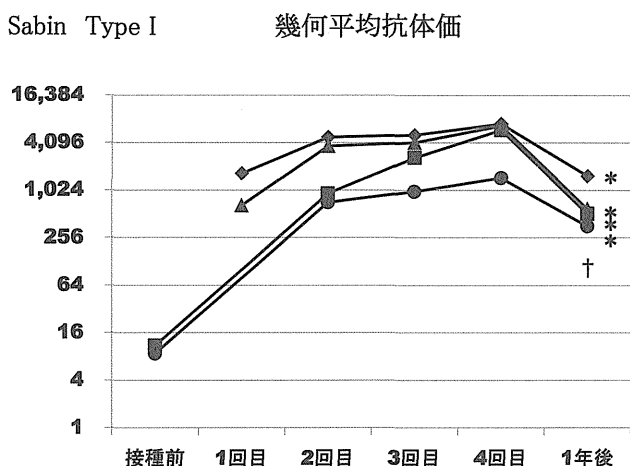
	対象者数	幾何平均抗体価		平均上昇倍数		抗体保有割合	
		4回目接種後	1年後	1年後/4回目接種後	4回目接種後	1年後	
						例数 (%)	例数 (%)
Sabin Type I							
Entire	120	4493	697	0.16	*	120 (100)	120 (100)
A	7	6720 †	594 †	0.09	*†	7 (100)	7 (100)
B	42	7120	1547	0.22	*	42 (100)	42 (100)
C	41	5941	516	0.09	*	41 (100)	41 (100)
D	30	1465	358	0.24	*	30 (100)	30 (100)
Sabin Type II							
Entire	120	6849	1072	0.16	*	120 (100)	120 (100)
A	7	7796	1188	0.15	*	7 (100)	7 (100)
B	42	6396	1345	0.21	*	42 (100)	42 (100)
C	41	6745	801	0.12	*	41 (100)	41 (100)
D	30	7469	1136	0.15	*	30 (100)	30 (100)
Sabin Type III							
Entire	120	7009	670	0.10	*	120 (100)	120 (100)
A	7	5247	441	0.08	*	7 (100)	7 (100)
B	42	6396	584	0.09	*	42 (100)	42 (100)
C	41	10292	910	0.09	*	41 (100)	41 (100)
D	30	5043	588	0.12	*	30 (100)	30 (100)
Wild Type I							
Entire	107	2324	394	0.17	*	107 (100)	106 (99)
A	7	269 †	58 †	0.22	*†	7 (100)	6 (86)
B	40	3077	664	0.22	*	40 (100)	40 (100)
C	37	2790	300	0.11	*	37 (100)	37 (100)
D	23	2048	440	0.22	*	23 (100)	23 (100)
Wild Type II							
Entire	108	4452	904	0.20	*	108 (100)	108 (100)
A	7	3531 †	799 †	0.23	*	7 (100)	7 (100)
B	41	3828	1015	0.27	*	41 (100)	41 (100)
C	37	3800	552	0.15	*	37 (100)	37 (100)
D	23	8069	1684	0.21	*	23 (100)	23 (100)
Wild Type III							
Entire	104	4887	522	0.11	*	104 (100)	104 (100)
A	7	1949	244	0.12	*	7 (100)	7 (100)
B	40	4871	478	0.10	*	40 (100)	40 (100)
C	36	5737	609	0.11	*	36 (100)	36 (100)
D	21	5076	614	0.12	*	21 (100)	21 (100)

4 回目接種後ならびに接種 1 年後の抗体価が得られたものを解析対象とした。

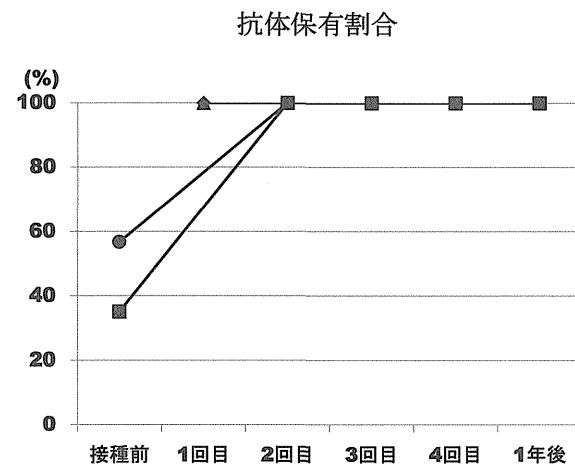
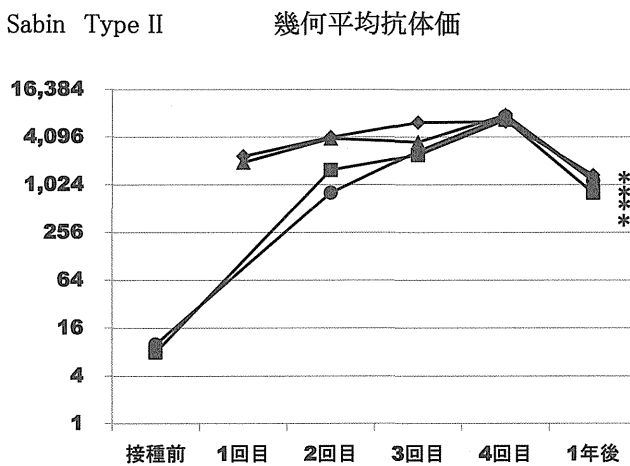
Group 内の比較: Wilcoxon signed rank test (* : $p < 0.05$); Group 間の比較: Kruskal-Wallis test († : $p < 0.05$)

図 C-1. Sabin 株に対する幾何平均抗体価および抗体保有割合

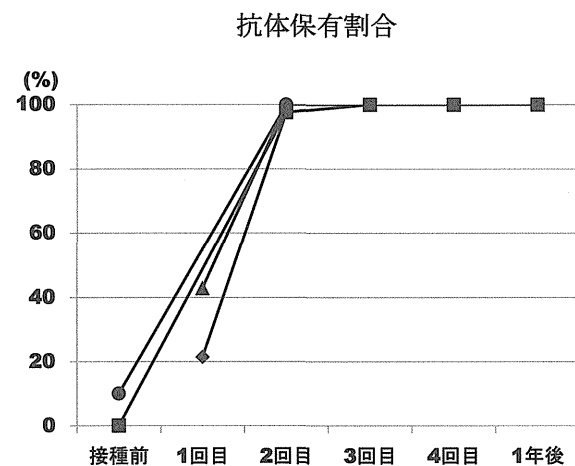
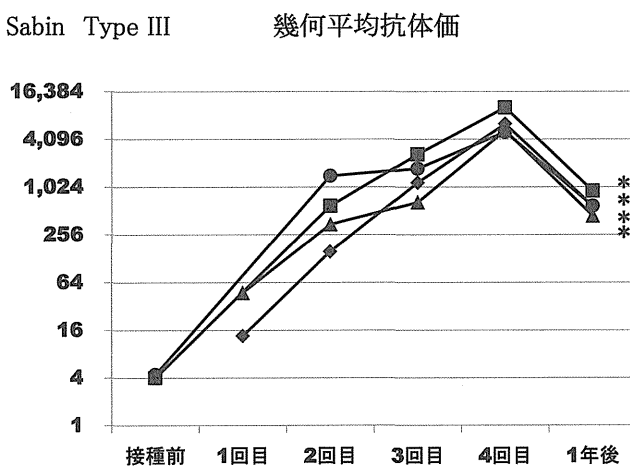
Sabin Type I



Sabin Type II



Sabin Type III



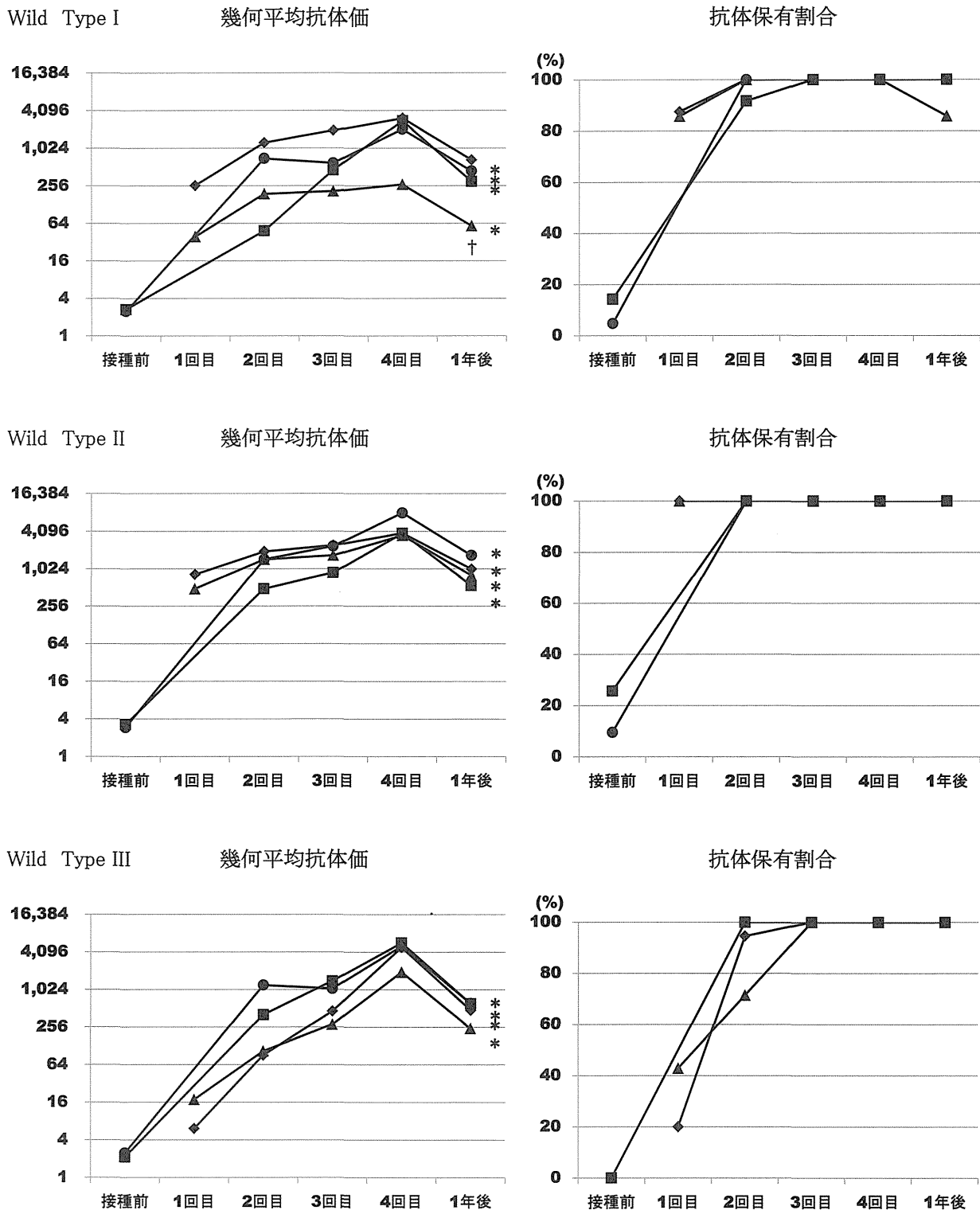
- ▲ : Group A OPV(s)→DPT-IPV(s);
- ◆ : Group B OPV(s)→IPV(w);
- : Group C DPT-IPV(s)→IPV(w);
- : Group D IPV(w)→DPT-IPV(s).

4 回目接種後ならびに接種 1 年後の抗体価が得られたものを解析対象とした。

平均上昇倍数(1 年後/4 回目接種後)の Group 内の比較: Wilcoxon signed rank test (* : $p < 0.05$);

平均上昇倍数(1 年後/4 回目接種後)の Group 間の比較: Kruskal-Wallis test († : $p < 0.05$)

図 C-2. Wild 株に対する幾何平均抗体価および抗体保有割合



- ▲ : Group A OPV(s)→DPT-IPV(s); ◆ : Group B OPV(s)→IPV(w);
- : Group C DPT-IPV(s)→IPV(w); ● : Group D IPV(w)→DPT-IPV(s).

4 回目接種後ならびに接種 1 年後の抗体価が得られたものを解析対象とした。

平均上昇倍数 (1 年後/4 回目接種後) の Group 内の比較: Wilcoxon signed rank test (* : $p < 0.05$);

平均上昇倍数 (1 年後/4 回目接種後) の Group 間の比較: Kruskal-Wallis test († : $p < 0.05$)