

表3 成人用肺炎球菌ワクチン経過措置対象者(平成26年度)

【平成26(2014)年度に各年齢となる者と生年月日】
65歳:昭和24年4月2日生～昭和25年4月1日生の者
70歳:昭和19年4月2日生～昭和20年4月1日生の者
75歳:昭和14年4月2日生～昭和15年4月1日生の者
80歳:昭和9年4月2日生～昭和10年4月1日生の者
85歳:昭和4年4月2日生～昭和5年4月1日生の者
90歳:大正13年4月2日生～大正14年4月1日生の者
95歳:大正8年4月2日生～大正9年4月1日生の者
100歳:大正3年4月2日生～大正4年4月1日生の者
101歳以上:大正3年4月1日以前の生まれの者

(文献1より改変)

の者(平成26年度に101歳以上となる者)は定期接種の対象となる。平成26年度の経過措置対象者を生年月日別にまとめて一覧表に示す(表3)¹⁾。

定期接種として用いるワクチンは多糖体(ポリサッカライド)ワクチン(ニューモバックス[®]NP)であり、結合型ワクチン(プレベナー13[®]水性懸濁注)は定期接種に該当しない。

接種不適当者については、発熱や急性疾患などワクチン全般に共通するもの以外に特記事項はない。

過去に多糖体(ポリサッカライド)ワクチンの接種を受けたことがある者は、定期接種の対象外である。この点が毎年接種するインフルエンザワクチンとの相違点であり、接種記録を確実に保管・参照することが必要となる。

3. 今後の定期接種化に向けて

—ムンプス、B型肝炎、ロタウイルスワクチン

ムンプス、B型肝炎、ロタウイルスの3ワクチンについては、技術的課題などの整理・検討が継続されている。その過程で論点となるのは、以下の事項と考えられる。

ワクチンの普及によってもたらされる恩恵は、疾病の予防である。当該ワクチンがどれほどの有効率で対象疾病やその合併症を予防できるか、すなわち有効性の評価は、ワクチンのベネフィットを論ずる際に欠かせない要素である。

一方、免疫反応を惹起する予防接種により身体に不都合な症状、すなわち副反応が起こる確率はゼロではない。副反応の発生頻度やその重篤度を的確に把握し、ワクチン接種に伴うリスクを明示しておくことは、予防接種制度の適切な運用において必須である。

さらに、定期接種化に際しては、当該ワクチン導入による費用対効果の評価も加味されることが想定される。有効性と安全性、双方の観点から、起こりうる事象に関する医療経済効果について解析される。

表4 予防接種基本方針部会での審議で引き続き検討となったワクチン

ワクチン名	委員からの主な意見・審議内容等
おたふくかぜ	仮りに広く接種をするにあたっては、より高い安全性が期待できるワクチンの承認が前提であり、新たなMMRワクチンの開発が望まれる 仮りにそのようなワクチンが開発・承認された場合には、生後12月から生後24月に至るまでの間にある者を対象に1回接種し、小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にある者を対象に2回目の接種をすることが望ましい
B型肝炎	今後、接種対象者やスケジュール、使用するワクチンを定めていくため、小児期の水平感染の実態のさらなる把握、異なる遺伝子型ウイルスに対するワクチンの予防効果（遺伝子型Cウイルスワクチン）について、引き続き研究・検討していく必要がある
ロタウイルス	ロタウイルス感染症発症者数（入院者数）や腸重積症のベースラインデータ、ワクチン導入後の腸重積症患者数など追加データを収集し、有効性・安全性の評価や医療経済学的な評価等が引き続き必要

（文献2より引用）

現状では、ムンプス、B型肝炎、ロタウイルスの3ワクチンについて、表4に示す事項が予防接種基本方針部会での審議内容として第4回予防接種・ワクチン分科会の参考資料の中で提示されている²⁾が、以下に若干の解説を加える。

1 ムンプスワクチン

ムンプス（おたふくかぜ）は、ムンプスウイルスの感染によって起こり、無菌性髄膜炎、難聴など合併症の多い疾患である。ムンプスワクチンの定期接種化により接種が広く普及し、小児にしばしば流行する本疾患を予防できるベネフィットは大きい。

しかしわが国では、かつてMMR（measles mumps rubella）ワクチンに含まれるムンプスワクチンにより無菌性髄膜炎が多発した経緯があり、ワクチン株の安全性に対する懸念事項は完全には払拭されていない。

ムンプス単独または混合ワクチンとして、より高い安全性が期待されるワクチンが使用可能になった時点での定期接種化も念頭に置いて、議論が継続されている。なお、接種回数については、有効性や費用対効果、諸外国での現状を勘案して2回接種が想定されている。

2 B型肝炎ワクチン

わが国で1985年に開始された「B型肝炎母子感染防止事業」は高い効果を挙げ、母子垂直感染の予防によるキャリアの大幅な減少を達成した。しかし昨今は、グローバル化の中で海外から持ち込まれる遺伝子型Aウイルスの増加、家族や集団生活における水平感染、

性感染による伝播を予防する必要性が課題として挙げられている。また、医学の進歩と相まって、臓器移植後や強力な免疫抑制療法下における de novo B型肝炎の問題も指摘されている。このような状況の中、多くの海外諸国が採用している、すべての乳児へのB型肝炎ワクチン接種 (universal vaccination)、すなわち定期接種化の必要性が議論されている。

発生頻度は高くないが、ワクチン接種後にワクチン製造株とは異なる遺伝子型のB型肝炎ウイルスの曝露を受けた場合には、ブレイクスルー感染の発生率が上昇する可能性も指摘されており³⁾、わが国で使用されるワクチン、流行する遺伝子型を考慮してエビデンスを集積する必要性を指摘する意見もある。

さらに、定期接種として採用する際には、接種対象月齢や追加接種を含めた接種スケジュールについても整理すべき検討課題が残されており、今後の混合ワクチン製剤開発とも関連する事項である。

3 ロタウイルスワクチン

ロタウイルスワクチンは、ロタウイルス胃腸炎やその重症化を高い有効率で予防することが対照試験により確認されており、実際に本ワクチンを導入した海外諸国では目覚ましい患者減少効果が確認されている。現状では任意接種のわが国であるが、接種率は年を追って大いに上昇してきており、公費助成を行う自治体も多く、国民からのニーズが高いワクチンでもある。使用されるようになっていまだ日の浅いワクチンであり、ロタウイルス感染症の流行には年較差もあるため早急に結論はくたせないが、既に国内各地で患者減少効果が報告されており、定期接種化による疾患制御が期待できるワクチンである。

本ワクチンは、接種後に一定頻度で腸重積のリスクを高めることが海外諸国から報告されている。その発症頻度は決して高いわけではないが、症状を把握しがたい早期乳児が接種対象であり、十分に注意したい。さらに、乳児期はもともと特発性の腸重積が好発する時期でもあり、国内で広く接種した際に偶発的に発生した腸重積によりワクチン不信の風評が高まることは回避したい。定期接種化に際しては、事前に安全性に関する十分な情報提供が必要である。また、有効性と安全性の双方を加味した医療経済学的評価を行ってみたい。

文献

- 1) 厚生労働省：第9回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会，2014年5月13日，参考資料1。
[<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000045754.html>]
- 2) 厚生労働省：第4回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会，2014年1月15日，参考資料1。
[<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000034856.html>]
- 3) Stramer SL, et al: N Engl J Med. 2011;364(3):236-47.

子どもの健康を守る

©へるす出版

予防接種

ワクチンで予防できる病気とワクチン接種

中野貴司 Nakano Takashi 川崎医科大学小児科学教授

Key word 予防接種, ワクチン, 感染症

予防接種・ワクチンとは

予防接種は、感染症を予防する目的で行われる。そして、予防接種に用いる薬剤がワクチンである。ウイルスや細菌などの微生物が私たちの身体内に侵入して起こる感染症のなかには、ワクチンで予防できるものが数多くあり、ワクチン予防可能疾患(vaccine-preventable disease; VPD)と呼ばれる。麻疹(はしか)、ポリオ、百日咳、インフルエンザ菌b型(*Haemophilus influenzae* type b; Hib)髄膜炎、水痘(みずぼうそう)などがVPDに該当する。

ワクチンは、私たちの身体に備わっている免疫システムを刺激することにより、感染症にかかることを防ぐ力を与えてくれる。ワクチンの接種で獲得できる抵抗力は「能動免疫」といって、病原微生物が攻めてきてもそれに負けずに跳ね返そうとする、かつその病原体に対して特異的な防御力であり、感染症予防のためには非常に心強い味方である。

ワクチンは、病原体や毒素の毒性を弱めたり失わせたりして作製される。それを接種しておくことにより、感染症にかかったときと似た免疫反応を私たちの身体に起こして、いざ本当の病原体が侵入してきたときには素早く防衛反応が働き、発病せずに済む手段なのである。

生ワクチンと不活化ワクチン

ワクチンは、「生ワクチン」と「不活化ワクチン」に大き

表1 生ワクチンと不活化ワクチン

	定義
生ワクチン	弱毒化した病原微生物(ウイルス、細菌など)を生きのままワクチンとして接種するもの
不活化ワクチン	細菌やウイルスをホルマリンや加熱で処理し、免疫原性を保持したまま感染力を失わせたもの
トキソイド	細菌などの産生する毒素(トキシン)を分離精製し、抗毒素を産生する能力を保持したままホルマリンなどで無毒化したもの

※「トキソイド」は、広義には「不活化ワクチン」に含まれる

く分類される(表1)。

生ワクチンとは、生きたウイルスや細菌の病原性を弱めてつくられたものである。生ワクチンを接種すると、弱毒ウイルスや細菌が体内で増殖するため、接種後しばらくしてその病気の症状が軽く出てくることがある。麻疹・風疹混合(Measles, Rubella; MR)、BCG、水痘、ロタウイルスワクチンなどが生ワクチンである。ポリオワクチンは、かつてわが国では経口生ワクチン(oral poliovirus vaccine; OPV)が広く使われていたが、2012(平成24)年9月から不活化ポリオワクチン(inactivated poliovirus vaccine; IPV)に切り替えられた。

不活化ワクチンとは、ホルマリンなどで処理をして毒力や感染力をなくした病原体やその成分(病原体が産生する毒素など)でつくったものである。生ワクチンのように体内では増殖しないので、1回接種しただけでは必要な免疫を獲得できず、通常は数回の接種が必要である。ジフテリア・百日咳・破傷風混合(Diphtheria, Pertus-

表2 子どものワクチンの種類；定期接種と任意接種

	定期接種	任意接種
どんなもの？	国や自治体が「受けるようにつとめなければならない」と契めている予防接種	受けるかどうか個人で判断して、希望者だけが受ける予防接種
接種の費用は？	通常は無料(自治体が負担) [ただし、決められた年齢(月齢)の間に接種することが必要]	自己負担 (一部には自治体で助成制度あり)
いつ、 どのように 接種する？	<ul style="list-style-type: none"> 接種時期や対象者に対して、自治体から案内がある。対象者に通知が郵送されるなど個別案内が原則だが、広報などに掲載される場合もある。 自治体から指定された医療機関で各自接種(個別接種)するのが原則だが、保健センターなどで接種(集団接種)する場合もある。 	<ul style="list-style-type: none"> 各自で判断して、医療機関で接種する(個別接種)。

表3 定期接種と任意接種のワクチン

定期接種	任意接種
<ul style="list-style-type: none"> ヒブ(Hib) 肺炎球菌(小児用) DPT-IPV BCG 麻しん・風しん混合(MR) 水痘 日本脳炎 DT ヒトパピローマウイルス インフルエンザ(高齢者) 肺炎球菌(高齢者) 	<ul style="list-style-type: none"> ロタウイルス B型肝炎 おたふくかぜ インフルエンザ(小児) A型肝炎 狂犬病 黄熱 <p style="text-align: right;">など</p>

sis, Tetanus ; DPT), DPT・IPV 混合(DPT-IPV), 日本脳炎, インフルエンザなどが不活化ワクチンである。

定期接種と任意接種

「定期接種」とは、予防接種に関する規定を定めた法律(予防接種法)により接種対象年齢や回数が定められ¹⁾、自治体による公費負担で実施されている予防接種のことをさす(表2)。小児ではDPT-IPV, Hib, BCG, MR ワクチンなどが定期接種に用いられるワクチンである(表3)。予防接種法に定められた定期接種以外に、個人の希望により接種する「任意接種」がある(表2)。ムンプス(おたふくかぜ)やロタウイルスワクチンは、任意接種に用いられるワクチンである(表3)。ただし、任意接種だからといって、その有効性や安全性に問題があるわけではない。予防手段としては、どちらも大切である。こ

れまでわが国の定期接種は、欧米諸外国と比べてはるかに少なかったこともあり、近年はいくつかのワクチンが定期接種に加えられた(Hib, 肺炎球菌, 水痘など)。

予防接種法の変遷

予防接種法が初めて制定されたのは、第二次世界大戦が終戦を迎えて間もない1948(昭和23)年であった²⁾³⁾。そのころは劣悪な衛生環境のなかで、感染症が猛威をふるっていた。種痘, 腸チフス, コレラなどの疾患が予防接種法に定められた。これらの感染症(当時は「伝染病」と呼ばれた)は戦禍で荒廃した国全体に蔓延しており、社会全体を病気から防衛するためには、ヒトの間で流行する病気を防ぐことが必須と考えられ、予防接種を行うことが国民に義務づけられた。接種費用を個人が負担する必要はないが、自治体ごとに接種会場を設定して集団接種が行われた。そして、接種を受けない者は違反者として罰則を課するという強制的な制度であった。

時代や社会情勢の推移とともに、予防接種法は何度か改定された。1976(昭和51)年には予防接種による健康被害救済制度が新しく導入された。個人ひいては社会を病気から守るための手段ではあるが、ワクチンの有する性格上、接種後の副反応をゼロにすることはできない。当時は副反応問題が社会で大きく取り上げられるようになった時期でもあり、世論に応えるかたちで本改定が実施された。

1994(平成6)年にも、大きな改定が実施された。そ

表4 ワクチンによる副反応；生ワクチンと不活化ワクチン

	副反応の原因となる成分	副反応として認められる症状	接種から副反応発現までの期間
生ワクチン	弱毒化された病原微生物(ウイルス, 細菌)	もともとの病気の自然感染時の症状に類似	一定の潜伏期間を経て
	安定剤, 抗菌薬, 製造過程で使用される成分など	アレルギー反応, 局所反応など	接種直後, あるいは1~2日以内
不活化ワクチン	病原微生物由来成分	毒性作用やアレルギー反応	多くは接種直後ないし1~2日以内
	安定剤, 抗菌薬, 製造過程で使用される成分など	アレルギー反応, 局所反応など	接種直後, あるいは1~2日以内

[中野貴司：定期予防接種。小児看護 32(4)：508, 2009。 / 中野貴司：予防接種。佐地勉, 竹内義博, 原寿郎編著, ナースの小児科学, 改訂5版, 中外医学社, 東京, 2011, p94. より引用]

れまでの“受けなければならない”という「義務接種」から、“受けるように努める”という「勧奨接種」へと変更された。努力義務はあるが、接種に際して個人の意思が反映できるようになったわけである。また、場所と日時を定めて一斉に実施されていた「集団接種」を、かかりつけの医師により個々人の体調を見定めて予診を尽くしたうえで「個別接種」を行うことが原則となった。

2013(平成25)年4月の改定も大きな変革であった。先進諸国と比べて公的に接種するワクチンの種類が少ない、いわゆる“ワクチンギャップ”の解消をめざして幅広い見直しを実施された。「Hib 感染症」「小児の肺炎球菌感染症」「ヒトパピローマウイルス(HPV)感染症」が予防接種法で規定する対象疾病に追加され、これらのワクチンが定期接種となった。そして、2014(平成26)年10月からは「水痘」と「成人用肺炎球菌ワクチン(対象は高齢者)」も定期接種に位置づけられた。

ワクチンによる副反応

病原微生物を弱毒化や不活化して作製されたワクチンを、体内に入れて反応を惹起することにより免疫をつける手法が予防接種である。したがって、私たちの身体に好ましくない症状(副反応)が起こる可能性をゼロにすることはできない。副反応はワクチンに課せられた宿命だが、できる限りその頻度や程度を低くして安全な予防接種を行うための努力が続けられている。

生ワクチンと不活化ワクチンでは、副反応の種類にも差異がある²⁾³⁾。生ワクチンは弱毒化された病原微生物を含有するため、もともとの疾病の自然罹患時に類似し

た症状が、一定の潜伏期を経て観察されることがある。麻疹ワクチンを接種して1週間前後で認められることがある発熱や発疹は、これに相当する。一方、不活化ワクチンでは、病原微生物由来成分による毒性作用やアレルギー反応が認められることがあるが、通常は接種直後から1~2日以内に起こるものが多い。これ以外に、双方のワクチンに含まれる微量な安定剤や抗菌薬、製造過程で使用される成分により生じる副反応もあり、接種直後に認められることが多い(表4)²⁾³⁾。

実際の接種に際して

1. 接種不適当者と接種要注意者

病気の予防のために有効なワクチンは、できる限り多く子どもたちに普及させたい。しかしその一方で、副反応が起こる可能性は限りなく少なくすべきである。接種に際しては、問診や診察(予診)により予防接種が可能かどうかを見極める必要がある¹⁾。

「接種不適当者」は、接種を受けることが適当でない者である(表5)¹⁾。これに該当する子どもたちに対しては、接種を行ってはならない。

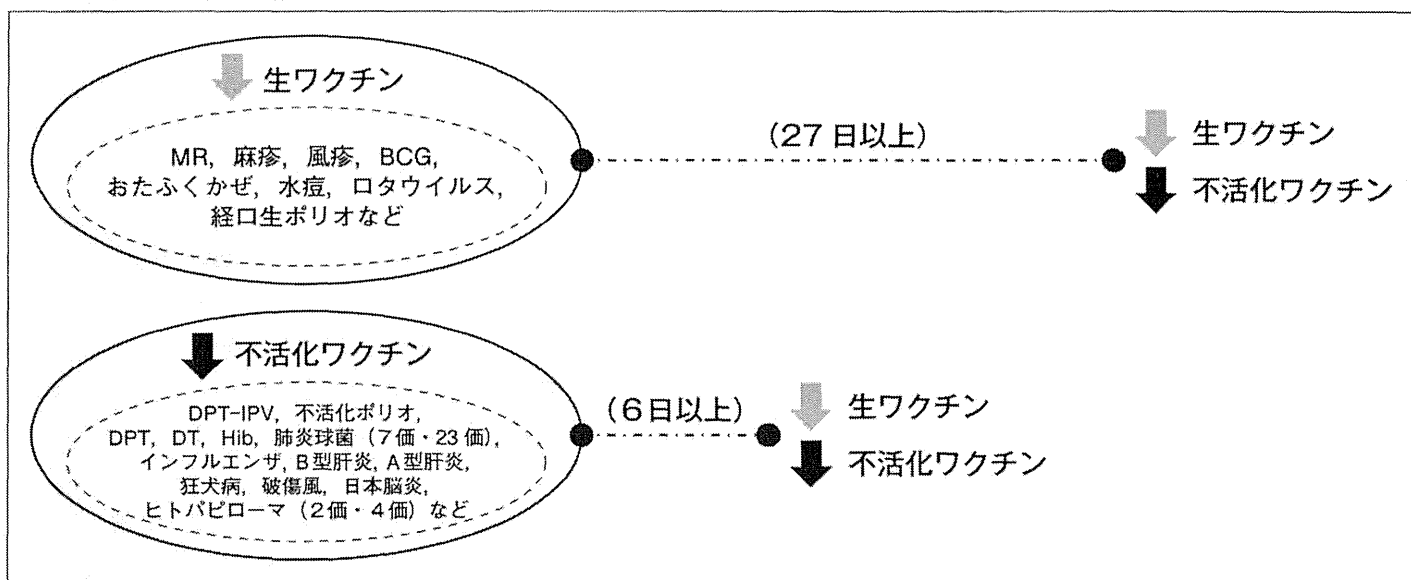
「接種要注意者」は、接種判断に注意を要する者である(表5)¹⁾。これに該当する子どもたちへの接種に際しては、そのときの健康状態や体質を勘案して接種の可否を判断する。注意する点として、「接種要注意者」は“接種を差し控えるべきことが多い者”ではない。例えば「基礎疾患を有する者」は、もし病気にかかれば重症化する可能性も高い。適切な判断により、可能であれば接種を勧めたい対象でもある。

表5 接種不適当者と接種要注意者

A. 接種不適当者(接種を受けることが適当でない者、これらの者に対しては接種を行わない)
<ul style="list-style-type: none"> • 明らかな発熱(通常37.5℃以上をさす)を呈している者 • 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 • 当該ワクチン液の成分により、アナフィラキシーを呈したことが明らかな者 • 麻疹、風疹など生ワクチンの接種対象者では、妊娠していることが明らかな者 • BCGの接種対象者では、接種や外傷などによるケロイドが認められる者 • そのほか予防接種を行うことが不適当な状態にある者
B. 接種要注意者(接種判断に際して注意を要する者、接種時の健康状態や体質を勘案し接種の可否を判断する)
<ul style="list-style-type: none"> • 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害などの基礎疾患を有する者 • 予防接種後2日以内に発熱のみられた者、または全身性発疹などアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 • 過去にけいれんの既往がある者 • 過去に免疫不全と診断されている者、先天性免疫不全の家族歴がある者 • 当該ワクチン液の成分に対して、アレルギーを呈する可能性がある者 • BCGについては、結核患者との長期接触など感染の疑いがある者

(予防接種ガイドライン等検討委員会・監著：予防接種ガイドライン2014年度版、予防接種リサーチセンター、東京、2014、p13、17、18。をもとに作成)

図1 ワクチンの接種間隔



※なお、医師が必要と認めた場合は、2種類以上の予防接種を同時に行うことができる

(予防接種ガイドライン等検討委員会・監著：予防接種ガイドライン2014年度版、予防接種リサーチセンター、東京、2014、p 26。 / 中野貴司：予防接種。佐地勉、竹内義博、原寿郎編著、ナースの小児科学、改訂5版、中外医学社、東京、2011、p 95。 / 中野貴司：同時接種・筋肉注射・接種間隔・混合ワクチン等：これからの予防接種。小児科 54(2)：1657、2013。より引用)

2. 接種間隔と同時接種

生ワクチンを接種した場合、接種した日の翌日から起算して27日以上の間隔をあけて、次のワクチンを接種する(図1)¹⁾³⁾⁴⁾。すなわち、4週間後の同じ曜日に次のワクチンが接種できる。このような接種間隔を規定している理由は、生ワクチンが体内で増殖することによる干渉を避け、確実に免疫を付与するためとされている。

不活化ワクチンあるいはトキシイドを接種した場合、接種した日の翌日から起算して6日以上の間隔をあけて、次のワクチンを接種する(図1)¹⁾³⁾⁴⁾。すなわち、1週間後の同じ曜日に次のワクチンが接種できる。このような接種間隔を規定している理由は、不活化ワクチンやトキシイドによる副反応の大半は接種後1週間以内に出現するため、その期間を過ぎれば副反応の原因を特定し

やすいとされている。

「同時接種」とは、あらかじめ混合されていない2種類以上のワクチンを、別々の注射器や器具を用いて、同一の対象者に対して一度の受診機会に接種することである。同時接種は、医師が必要と認めた場合は可能である¹⁾³⁾⁴⁾。予防手段であるワクチンは、個体が感染を被る前に接種されてこそ意義をもつわけであるから、なるべく早い時期にできるだけ多くの疾患に対する免疫をつけたいと考えるのは当然のことで、同時接種はそのための有用な手段である。これまでの国内外の研究調査結果から、同時接種することによってワクチンの有効性や安全性に関する懸念事項が増大することはないとされている。

3. 病気にかかった後の接種

予防接種ガイドライン¹⁾には以下のように記載されている。「麻疹、風疹、水痘及びおたふくかぜ等に罹患した場合には、全身状態の改善を待って接種する。標準的には、個体の免疫状態の回復を考え麻疹に関しては治癒後4週間程度、その他(風疹、水痘及びおたふくかぜ等)の疾病については治癒後2～4週間程度の間隔をあけて接種する。その他のウイルス性疾患(突発性発疹、手足口病、伝染性紅斑など)に関しては、治癒後1～2週間の間隔をあけて接種する。しかし、いずれの場合も一般状態を主治医が判断し、対象疾病に対する予防接種のその時点での重要性を考慮し決定する」。

疾病罹患後にワクチンを接種する場合の注意点は2つで、第1は疾病罹患による免疫反応の減弱によるワクチンの効果低下である。せっかく接種するワクチンは、できる限り最大限の効果を発揮してほしい。麻疹罹患後しばらくは宿主の免疫状態が低下するため、それが回復する4週間後以降に接種するほうが効果は確実である。第2の注意事項として、疾病に続発する合併症の起こる可

能性がある期間中は、紛れ込み有害事象を防ぐ意味でワクチン接種を控えたほうがよい場合がある。たとえワクチンによる直接の因果関係がなくても、その後のワクチン不信や誤解につながっては残念だからである。例えば溶連菌感染症の腎炎発症のおそれがある時期などはこれに該当し、回復直後に接種する場合はあらかじめ十分説明しておくことが望ましい。

ワクチンがもたらす恩恵

天然痘という病気は1977年、アフリカのソマリアで発生した患者を最後に地球上から姿を消し、1980年に「根絶宣言」がなされた。種痘という有効なワクチンを地球の隅々まで普及することにより、病気を完全に消滅させるのが可能であることを実証した偉業である。根絶達成がもたらした恩恵は、人類の脅威であった一つの病原体を地球上から完全に消滅させることができたことと併せて、ワクチンをはじめすべての天然痘対策を中止することができ、大きな費用対効果を生み出すことにつながった。

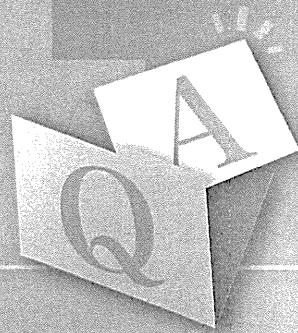
天然痘根絶で用いられたさまざまな手法は、その後のポリオ根絶や麻疹排除の進展にも生かされている。各種ワクチンを上手に用いて、私たちは感染症の制御に努めたいものである。

【文 献】

- 1) 予防接種ガイドライン等検討委員会・監著：予防接種ガイドライン2014年度版。予防接種リサーチセンター、東京、2014。
- 2) 中野貴司：定期予防接種。小児看護 32(4)：507-509, 2009。
- 3) 中野貴司：予防接種。佐地勉、竹内義博、原寿郎編著、ナースの小児科学、改訂5版、中外医学社、東京、2011, pp 89-96。
- 4) 中野貴司：同時接種・筋肉注射・接種間隔・混合ワクチン等：これからの予防接種。小児科 54(12)：1651-1660, 2013。



ロタウイルスワクチンは、 どうして生後早い時期に 接種するのでしょうか？



浅田和豊 国立病院機構三重病院小児科

ロタウイルス胃腸炎は生後3ヵ月～2歳までが最も重症化しやすく¹⁾、それまでにワクチンを接種する必要があります。その他の理由に、ロタウイルスワクチンと腸重積症の関係があります。1998年に米国で認可された初代ロタウイルスワクチン(RotaShield[®])は、腸重積症の発症リスクを高めるため、販売中止となりました。その後、安全なワクチンが開発されましたが、過去の経験から、ワクチンが腸重積症の発症リスクを増加させるのではないかと危惧されています。腸重積症が自然に発症する時期は、生後3ヵ月～6歳がほとんどです²⁾。RotaShield[®]では、接種した乳児1万～1万2千人に1人の割合で腸重積症が発症しました³⁾。初回接種後の発症リスクが高く、自然発症の22倍以上でした⁴⁾。腸重積症を発症しやすい時期にワクチンを接種すると、ワクチンによって腸重積症が発症したのか、自然発症したのか、判別が困難になってしまいます。そのため、生後早い時期(初回接種は14週6日まで)に接種する必要があります。

腸重積症の成因ですが、約90%は特発性です⁵⁾。特発性のなかには、先行感染がきっかけとなることがあり、アデノウイルスなどが疑われています。ウイルス感染による場合では、小腸のリンパ組織が刺激され、回盲部のパイエル板が肥厚することで、回腸結腸型の腸重積症が発症すると考えられています。

現在、販売されているロタリックス[®]とロタテック[®]は、両ワクチンとも、腸重積症の発症リスクをわずかに増加させるか、あるいは増加させないとの報告が多く、結論は出ていません。

腸重積症の発生頻度は、わが国では全国統計は存在せず、Nakagomiら⁶⁾の報告では10万出生に対し48～165人とバラつきがみられます。ワクチンの導入に伴って、2012年から厚生労働省の班研究で、腸重積症の全国調査が開始されました。今後、ワクチン導入前後で腸重積症の発生頻度がどのように推移するのか、注目されるどころです。

References

- 1) Dorsey M. Bass : Rotaviruses, Caliciviruses, and Astroviruses. Nelson Textbook of PEDIATRICS 19th ed. Saunders, pp1134-1137, 2011
- 2) 日本小児救急医学会監：エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン. へるす出版, p11, 2012
- 3) David O Matson et al : Rotavirus vaccines for infants. Uptodate[®] 2014
- 4) Murphy TV et al : Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med 344 : 564-572, 2001
- 5) Melissa Kennedy et al : Intussusception. Nelson Textbook of PEDIATRICS 19th ed. Saunders, pp1287-1289, 2011
- 6) Nakagomi T et al : A high incidence of intussusception in japan as studied in a sentinel hospital over a 25-year period (1978-2002). Epidemiol Infect 134 : 57-61, 2006

ロタウイルスワクチン

神谷 元 国立感染症研究所 感染症疫学センター

〔論文要旨〕

小児の誰もが感染し、かつ重症化や重度合併症の恐れもあるロタウイルス感染症に対して、ワクチンは非常に有効な予防手段である。ロタウイルス胃腸炎は初回感染時の症状が最も重症化しやすく、2回目以降の感染時には症状が軽くなることが知られている。この繰り返す自然感染に見られる免疫応答のメカニズムを利用しロタウイルスワクチンが開発され、現在では世界的に2種類のロタウイルスワクチン（Rotarix[®]とRotaTeq[®]）が承認され、その高い有効性と安全性から多くの国で接種されている。わが国においても、2011年以降順次現在これらのワクチンが認可され現在接種可能となっている。

諸外国からの高いワクチンの効果の報告が相次ぐ一方で、以前に使用されていたロタウイルスワクチン（Rotashield[®]）の経験から、厳密な市販後調査が各国で実施されており、現在使用されているロタウイルスワクチン接種後腸重積症発症のリスクが高まる時期があることが報告されている。これらの国々では、ワクチンの効果（ワクチンによって防がれた入院例や死亡例の評価）とワクチン導入前後での腸重積症の発生率の変化を評価するために、医療機関や検査室が参加するサーベイランスを構築し、ワクチンのリスクとベネフィットを厳密に評価している。

今後さらにロタウイルスワクチンの接種本数の増加が予想されるわが国においても、諸外国同様リスクとベネフィットを比較検討し、ロタウイルスワクチンを総合的に評価することが求められる。

Key words : ロタウイルス ロタウイルスワクチン 下痢症 腸重積症 血清型

I. ロタウイルスワクチンの必要性

a) ロタウイルス感染症

急性感染性胃腸炎は世界における小児の死亡者、罹患者数の最も多い病気であるが、ロタウイルスはその主要な原因であり、2008年には世界中で約45万人の5歳未満の小児がロタウイルス感染症により死亡したと推測されている¹⁾。死亡例のほとんどは発展途上国から報告されているが、ロタウイルスは環境中でも安定で、感染力が非常に強いいため、たとえ衛生状態が改善されている先進国でもウイルスの感染予防はき

わめて難しく²⁾。事実上生後6ヶ月から2歳をピークに、3～5歳までに世界中のほぼすべての児がロタウイルスに感染し、胃腸炎を発症するとされている³⁾。

ロタウイルスは2種類の蛋白質で構成されるウイルスの最外層が感染防御に関係する中和抗原（VP7, VP4）となっている。VP7がG血清型、VP4がP血清型を規定する⁴⁾。現在G血清型は23種類、P血清型は32種類の報告があり、よってそれらの組み合わせにより多数の血清型が存在するが、ヒトでの主要な血清型はG血清型がG1～4, G9, P血清型がP[8], P[4]で、こ

Rotavirus vaccine

Hajime KAMIYA, National Institute of Infectious Disease, Infectious Disease Surveillance Center

別刷請求先：神谷 元 〒156-0054 東京都新宿区戸山1-23-1 国立感染症研究所 感染症疫学センター

Tel : 03-5285-1111 Fax : 03-5285-1150 E-mail : hakamiya@nih.go.jp

これらの組み合わせがロタウイルス感染症の約88%を占める⁵⁾。このような複数の血清型の存在のため、5歳頃までに少なくとも1回以上(複数回)ロタウイルスに感染することがある。また、これまでの研究により、初感染時に重症化することが知られており⁶⁾、ロタウイルス感染症が原因で急性脳炎や多臓器不全などを発症した症例が数多く報告されている⁷⁾。

b) ロタウイルスワクチン

このように、ロタウイルス感染症はウイルスの多様性と安定性、感染力の強さ、症状の重症化と合併症の可能性、そして何より根本的な治療がないため、ワクチンによる予防が重要かつ有効な手段となる。現に世界保健機関(WHO)は2009年、ロタウイルスワクチンをこどもにとって最重要ワクチンの1つとして指定し、世界中のすべてのこどもに接種することを推奨した⁸⁾。2014年1月現在、53ヶ国でロタウイルスワクチンは定期接種として導入されている。また、カナダやドイツなどでは国内の一部の地域でロタウイルスワクチンを定期接種として導入しており、ロタウイルスワクチンが定期接種ではないものの、認可され接種可能な国も含めると、世界100ヶ国以上でロタウイルスワクチンは接種されている。

ロタウイルスによる重度の胃腸炎は初感染時に起き、再感染は起こるが、感染ごとに症状は軽くなっていくことが報告されている⁹⁾。また、ロタウイルスの感染防御は初感染ではGタイプ特異的で、再感染により交差反応性が強くなることが知られているが、経口ロタウイルスワクチンによる防御効果はこの自然感染で見られる特徴を利用し、ワクチン投与後のロタウイルス感染時の重篤な症状防止と交差反応性のより高い免疫反応を期待して作られた。

現在ではわが国においては2種類のロタウイルスワクチンが使用可能である。

Rotarix[®] (RV1) は、ヒトで高頻度に存在するG1P[8]の血清型を有するヒトロタウイルス89-12株由来の弱毒株で、アフリカミドリザル腎臓株化細胞で3代継代後、3回限界希釈し選択された株をさらに7回Vero細胞で継代されたものである。なお、防腐剤や殺菌剤のチメロ

サルは含まれていない。南米や欧州で実施された治験における2回接種後の重篤なロタウイルス胃腸炎に対する防御効果(有効率)は85~96%、入院に対する有効率は85~100%であった。2回接種を必要とし、標準的な接種スケジュールは生後2ヶ月から接種をはじめ、4週間隔で2回接種(遅くとも生後14週6日までに1回目を受け、生後24週までに2回目の接種を完了)となっている。

RotaTeq[®] (RV5) は、ウシロタウイルスをベースとし、G1、G2、G3、G4ヒトロタウイルスのVP7遺伝子のみを組み込んだ単一遺伝子リアソータント4種、およびヒトロタウイルスにもっとも多いP[8]のVP4遺伝子を含む単一遺伝子リアソータント1種、計5種の混合物である。11ヶ国で行われた治験において、3回接種後の重篤なロタウイルス胃腸炎に対する防御効果(有効率)は98%、すべてのロタウイルス感染性下痢症に対しては74%であった。また、ロタウイルス感染症による医師受診を86%、救急外来受診を94%、入院を96%減少させた⁹⁾。3回接種を必要とし、標準的な接種スケジュールは生後2ヶ月から接種をはじめ、4週間隔で3回接種(遅くとも生後14週6日までに1回目を受け、生後32週までに3回目の接種を完了)となっている。

c) ロタウイルスワクチンの効果

アメリカでは、2006年2月にRV5が、2008年8月にRV1が小児予防接種プログラムに導入された。ワクチン導入後2年間でワクチン導入前と比較して、ロタウイルスの流行期間が短縮し、また流行時の便検体のロタウイルス陽性率も大幅に減少するという結果を認めた¹⁰⁾。また、1999年に設立されたNew Vaccine Surveillance Network(NVSN)と呼ばれる新しく導入されたワクチンの効果判定を行うために設立されたネットワークから3つの定点病院を選び、それぞれの退院台帳からロタウイルス、あるいはロタウイルスに関連性のある病名の患者を抽出し、入院患者数の変化や救急外来受診者数の変化をモニタリングした結果では、ワクチン導入後6~11ヶ月児、12~23ヶ月児ではロタウイルスワクチン接種率の上昇とともに入院患者数の

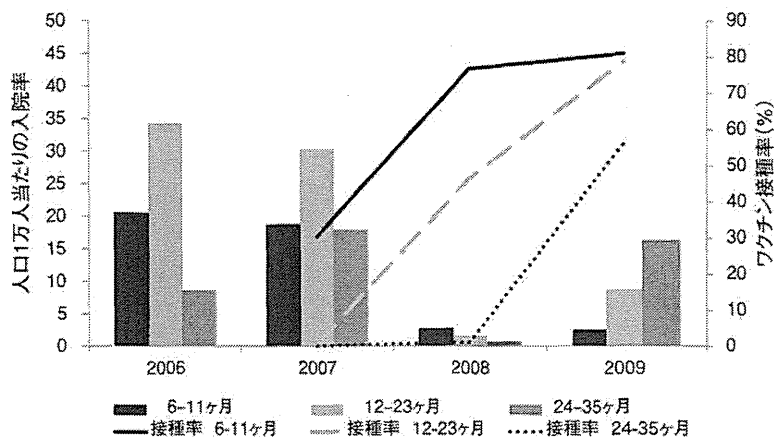


図1 アメリカの3つの病院における各月齢グループのロタウイルス胃腸炎による人口1万人当たりの入院率の推移と同グループのロタウイルスワクチン接種率の推移(文献12参照)。接種率の上昇とともに患者数の減少が認められる。また接種率の低いグループでも患者数の減少が認められ、ロタウイルスワクチンの間接効果が示唆された。

減少を認めた(図1)。さらに、24~35ヶ月児では、グループのワクチン接種率が1%程度であったにもかかわらず、入院患者の著大な減少が認められており、ロタウイルスワクチンの高い直接効果に加えて、間接効果の影響も大きいことを示唆した¹¹⁾。このほかにも、全米各地の病院で調査が独自に行われ、ワクチン導入2年目の2008年と導入前の状況を比較すると、ロタウイルス胃腸炎による入院患者が84~95%減少したとの報告があり、ワクチン導入後比較的短期間に効果が認められている¹²⁾。同様な結果はメキシコからも報告された¹³⁾。メキシコでは2007年からRV1が定期接種として国の予防接種プログラムに導入された。翌年の2008年には1歳未満のワクチン接種率は51%(2回接種者)であったが、ワクチン導入前の平均値と比較すると、感染性胃腸炎による1歳未満の死亡者が41%減少した。

アジア、アフリカ諸国からの報告では、重篤な胃腸炎に対する有効率は、マラウイ(RV1)49.4%、南アフリカ共和国(RV1)76.9%、ガーナ(RV5)55.5%、ケニア(RV5)63.9%、マリ(RV5)17.6%、バングラデシュ(RV5)45.7%、ベトナム(RV5)72.3%であった¹⁴⁻¹⁶⁾。有効率は先進国と比較し低いが、これは乳児において、経胎盤移行により血中、あるいは母乳中の抗体

価が高いこと、栄養不良のための児の免疫能の低下、腸内細菌叢による干渉、分布するロタウイルスの遺伝子型の違いなどが原因として考えられている。しかし、これらの国々では重篤な胃腸炎を起こす症例数が非常に多いため、有効率は低いもののワクチンの効果としては極めて高いと考えられている。

d) 国内におけるロタウイルス感染症の疫学

小児の誰もが感染し、かつ重症化の恐れもあるロタウイルス感染症に対して、ワクチンは非常に有効な予防手段である。従ってワクチンを正しく使用し、その効果を正確に評価するために、ワクチン導入前のわが国におけるロタウイルス胃腸炎の疾病負荷(ベースライン)を把握しておくことは、ワクチン効果の評価等を行う上で重要である。我々は2007年以降ロタウイルス胃腸炎の入院例の状況を把握するためのサーベイランスを国内3ヶ所で実施している。なお、本サーベイランスにおいては生後14日以上5歳未満の児で、下痢(受診前24時間以内に3回以上の便)、または嘔吐(受診前24時間以内に1回以上)を認め、医師が急性胃腸炎と診断した症例を対象としている。

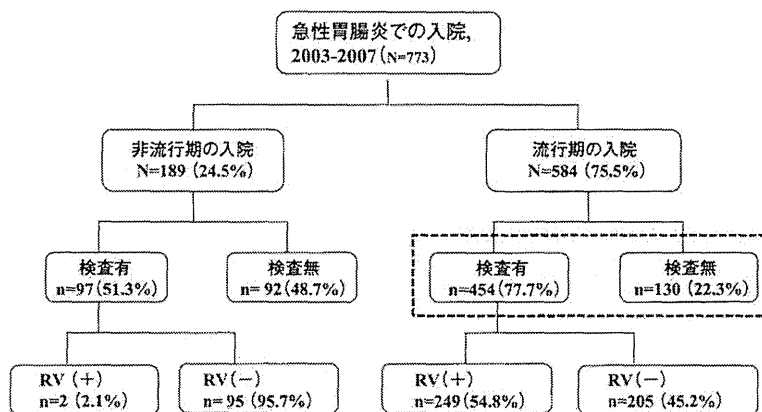
ロタウイルス胃腸炎の入院患者のサーベイランスは三重県内の3市(津市、伊勢市、松阪市

一前向き調査のみ)で実施した。同地域における5歳未満小児の急性下痢症入院例を後ろ向き(2003~2007年)と前向きの観察研究として調査した。なお、前向き調査は現在も継続中であるが、本稿には2007年11月1日~2010年10月31日までの結果を示す。後ろ向き調査は入院例の性別、年齢、入院月別にロタウイルス検査の実施の有無を調べ、それぞれのグループの検査陽性率を検査未実施群に適用してロタウイルス感染性胃腸炎入院例を推測した¹⁷⁾。前向き調査は急性胃腸炎入院例に対し、便サンプルを採取しロタウイルス迅速検査を実施するとともに、陽性例についてはPCR法にてロタウイルスの遺伝子型(GタイプおよびPタイプ)を決定した¹⁸⁾。具体的には便サンプルよりRNAを抽出し、すべてのGタイプ、あるいはPタイプ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、続いて各遺伝子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遺伝子型を判定した。

国立病院機構三重病院の例を用いて後ろ向き調査の結果を示す(図2)。急性胃腸炎入院患

者のうちおおよそ75%が冬季(12~5月)に入院していた。このうちほぼ3/4の症例に対してロタウイルス迅速診断キットでのロタウイルス感染の有無が検査されており、55%が陽性であった。これらの結果を同時期に入院し、検査を受けていない症例に適用し、実際の患者数を推計した。この結果から5歳未満小児のロタウイルス胃腸炎入院例は1,000人当たり3.8人(津市)、4.9人(伊勢市)と推測された。松阪市も加えた前向き調査でも同様の方法を用い、各市における入院率を求めた(表1)。それぞれの地域から集められたロタウイルス陽性例の便サンプルを用いたPCR法による遺伝子型の分布状況は、年次、地域によって異なるものであった。前向き調査開始時(2007年)はG3タイプが優位であったが、地域によっては次第にG1タイプが優位となっていく。2011年シーズンの遺伝子型の分布状況を図3に示した。

本調査により、ロタウイルスワクチン導入前の調査地域のロタウイルス胃腸炎の疾病負荷が示された。ロタウイルス胃腸炎患者の入院率はロタウイルスワクチンをすでに導入している先進国のワクチン導入前の入院率と大差はなかつ



ロタウイルス流行期(12月~5月),非流行期(6月~11月),RV=ロタウイルス

図2 国立病院機構三重病院における5歳未満の急性胃腸炎入院患者調査(2003~2007)。ロタウイルス感染症の患者分布からロタウイルスの流行期を12~5月、非流行期を6~11月とした。流行期にはほぼ8割近い症例に対して迅速検査が実施されていたこと、非流行期にはほとんど検査陽性症例がないことから、流行期の検査あり、なしのグループ(点線枠内)について、検査ありグループの陽性症例の割合を入院時期、年齢別に求め、その結果に基づいて検査なしグループ内のロタウイルス陽性例を推計し、実際のロタウイルス胃腸炎患者数を推定した。

た (アメリカ2.7, イギリス5.2/1,000人・年)¹⁰⁾。このほか、秋田県や京都府で行われたロタウイルス胃腸炎の調査研究^{20,21)}の結果を合わせると、わが国における感染性胃腸炎患者のうち、ロタウイルスの占める割合は年間を通して42~

58%と推計され、入院率は5歳未満の小児で4.4~12.7(1,000人・年あたり)、すなわち5歳までにロタウイルス胃腸炎で入院するリスクは15~43人に1人と推計できる。この結果をもとに全国の5歳未満のロタウイルス胃腸炎入院患

表1 三重県3市(津, 伊勢, 松阪)におけるロタウイルス胃腸炎入院例サーベイランスにおける患者報告数と、検査結果, 年齢, 性別, 入院月により調整された患者数を用いた入院率 (2007~2009)

市	5歳未満の人口 ^{a)}	ロタウイルス陽性入院症例数(2年間)	入院率(1,000人・年) ^{b)}	調整後ロタウイルス陽性入院症例数(2年間)	調整後入院率(1000人・年) ^{b)}	5歳までに入院するリスク ^{c)}
津	12,549	111	4.4 (95% CI:3.6, 5.3)	121	4.8 (95% CI:4.0, 5.7)	1 in 40
松阪	7,487	70	4.7 (95% CI:3.6, 5.9)	81	5.4 (95% CI:4.3, 6.7)	1 in 37
伊勢	5,775	33	2.8 (95% CI:2.0, 4.0)	36	3.1 (95% CI:2.1, 4.3)	1 in 61

- a) 2005年国勢調査の人口を使用
- b) Fisher's exact test
- c) 2007年出生率:津 (2,434), 松阪 (1,517), 伊勢 (1,097)

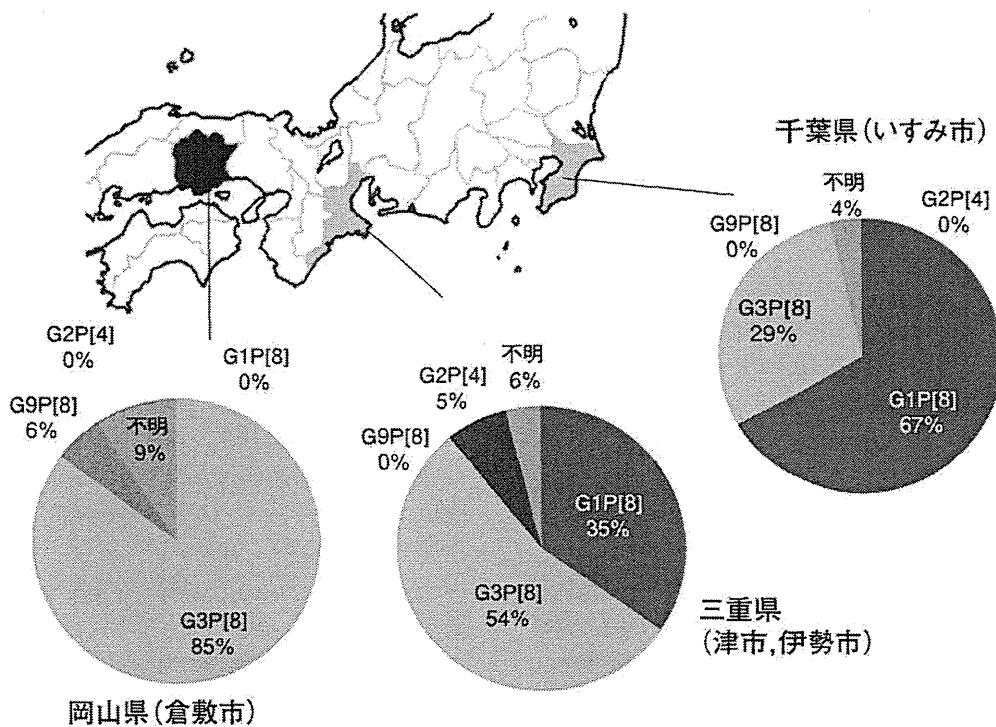


図3 サーベイランス参加地域における2011年に採取された便サンプルにおけるロタウイルス遺伝子型分布状況。三重県および岡山県ではG3P[8]が最も多く検出されたのに対して、千葉県ではG1P[8]が最も多く検出され、場所による遺伝子型の顕著な相違を認めた。

者を推計すると年間26,500~78,000人が入院していることになる。また、本調査により、国内の遺伝子型の分布が時間、地域で異なることが示されたため、ワクチン導入後の遺伝子型変化のモニタリングは、接種率も含め、それぞれの地域でサーベイランスを実施する必要性を示すデータとなった。

II. ロタウイルスワクチンの課題

a) ワクチン接種後の副反応

1998年に世界で初めて実用化されたロタウイルスワクチン Rotashield[®]は、サルロタウイルスである RRV 株 (G3) をベースとし、ヒトロタウイルス (G1, G2, G4) の VP7 遺伝子を組み込んだ単一 VP7 遺伝子リアソータントワクチンであった。米国での150万ドースをはじめ、世界各国で大規模に投与され、重症下痢に対して70~100%、下痢症全体でも48~68%の防御率を認めたが、接種後に高頻度に腸重積症が出現したため、1999年市場から撤退した²²⁾。しかし、その後も重症下痢症から子どもたちを守るためにロタウイルスワクチンの開発は慎重に進められ、安全性を担保するため現在接種されているロタウイルスワクチンは安全性の治験の段階において約13万人が参加するという過去にない大規模なものが実施された。RV1は接種後30日間、RV5は42日間の追跡調査が行われたが、プラセボ群と比較し腸重積症の発生頻度の上昇は認められなかった^{23,24)}。

しかし、2011年オーストラリアから腸重積症の発症者数をワクチン導入前後で比較すると、1~9ヶ月の乳幼児全体でみると増加は認めないものの、月齢別に評価すると3ヶ月未満の児において、ロタウイルスワクチン接種開始後の腸重積症の発症者数が増加しており、ワクチンとの因果関係があるかもしれないとの報告があった²⁵⁾。そのほか、メキシコからはワクチン接種100,000回あたり3~4例の割合で腸重積症の増加²⁶⁾、ブラジルからは2回目のワクチン接種後1~7日における腸重積症発症率の微増²⁷⁾、アメリカからは2つの異なった方法で実施された市販後調査の報告があり、1つの報告ではRV1 2回接種後腸重積症が乳児100,000人当たり5.3例の増加を認め²⁸⁾、他方の報告ではRV5

初回接種後21日以内での腸重積症のリスクが100,000乳児あたり1.5例増加したというものであった²⁹⁾。このようにすでにロタウイルスワクチンを導入している国々からの報告を見ると、その頻度は非常に低いものの、ロタウイルスワクチン接種後の腸重積症の発生が認められるようであり、わが国でも市販後調査を実施し腸重積症発生頻度の推移をモニタリングするとともに、ワクチン接種時に接種後注意すべき症状などをご家族に十分説明することが大切である。

腸重積症以外の副反応に関しては治験においてワクチン接種後7~8日後から嘔吐(15~18%)、下痢(9~24%)、不機嫌(13~62%)、発熱(40~43%)を認めたが、これらはプラセボ群と比較し有意に高くはなかった。また重篤な副反応も認められていない。

b) ワクチンの正しい評価と判断

以上のように、ロタウイルスワクチンは諸外国ですでに多用され、重症ロタウイルス胃腸炎予防に重要な役割を果たしている。しかしわが国でも認可され接種可能となった2種類のロタウイルスワクチンについては、大規模な治験において認められなかったものの、接種数が増加するにしたがって、ワクチン接種後の腸重積症の発症率の若干の上昇が諸外国から報告し始めている。各国の報告をまとめるとロタウイルスワクチンを乳児20,000~100,000人に接種すると1例の割合で腸重積症が認められることになる。各国、および世界保健機構(WHO)は、この値は市場から撤退した先代のロタウイルスワクチン(Rotashield[®])接種後の腸重積症発症リスクを下回っており、また、各国のロタウイルス胃腸炎の疾病負荷を考慮に入れるとワクチンの重症例(合併症発症例を含む入院例、死亡例)予防効果のメリットの方が腸重積症発症のリスクをはるかに上回るため(表2)、引き続きロタウイルスワクチン接種を推奨する、と結論付けている³⁰⁾。従って、今後さらにロタウイルスワクチンの接種本数の増加が予想されるわが国においても、ロタウイルスワクチン接種後の腸重積症のリスクの評価に関しては、発生した腸重積症の患者数だけでなく、ワクチン導入前の腸重積症の発生頻度、ワクチン導入前の

表2 ロタウイルスワクチンの評価（メキシコ、ブラジル、アメリカ）。ロタウイルスワクチン定期接種により予防されたロタウイルス胃腸炎入院患者数と副反応により発生する腸重積症患者数からロタウイルスワクチンのリスクとベネフィットの比較評価を行っている。

	ロタウイルスワクチンにより防がれたロタウイルス胃腸炎による入院例（重症例）	ロタウイルスワクチンの副反応により生じた腸重積症	ワクチンの副反応により生じた腸重積症が1例発生する間にワクチンにより予防された重症ロタウイルス胃腸炎	参考
メキシコ*	11,511	41	281	28)
ブラジル*	69,572	55	1,265	28)
アメリカ	53,444	35~166	322~1,527	2013年6月 ACIP スライド

*メキシコ、ブラジルからは死亡例との比較もあり、腸重積症が1例発生する間に、ワクチンはそれぞれ332例、213例の胃腸炎による死亡例を防いでいるという結果が報告されている。

タウイルス胃腸炎の疾病負荷、並びにワクチンによって予防できた重症例を含むロタウイルス胃腸炎の症例数を把握し、諸外国同様リスクとベネフィットを比較し総合的に判断する必要がある。ワクチン接種後の腸重積症やロタウイルス胃腸炎に罹患した患者は医療機関を受診するため事例が探知されやすいが、ワクチンによってロタウイルス胃腸炎が予防あるいは重症化が未然に防がれた症例については認識されにくい。ロタウイルスワクチンの効果、市販後調査の安全性のモニタリングの結果どちらか一方ではなく、総合的に評価することが求められる。

2013年10月14日より感染症法において、ロタウイルス胃腸炎は「感染性胃腸炎（病原体がロタウイルスであるものに限る）」に分類され、定点報告対象（5類感染症）となり、指定届出機関（全国約500ヶ所の基幹定点医療機関＝300人以上収容する施設を有する病院であって内科および外科を標榜する病院）は週毎に保健所に届け出ることになった（届け出基準は厚労省ウェブサイトを参照：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou1/01-05-39.html>）。疾病負荷の把握だけでなく、ワクチンの評価のためにも、正確な届け出が大変重要である。

Ⅲ. ま と め

全世界において重症小児下痢症の主原因の1つとなっているロタウイルスは、感染力が強く、途上国・工業国問わずにかかわらずすべての小児が5歳までに罹患すると考えられている。諸

外国ではロタウイルスワクチンはすでに多用されており、わが国でも認可され接種可能となった。高い防御効果を認める一方で、腸重積症発症のリスクが高まる時期があることがわかってきている。わが国におけるロタウイルス胃腸炎の疫学、ワクチンのメリット、デメリットを正しく把握したうえでわが国の乳幼児にとって最適なロタウイルスワクチン接種を実践することが重要である。

謝 辞

庵原俊昭、神谷 齊、浅田和豊、菅 秀、木下麻衣子、藤澤隆夫、長尾みづほ、根来麻奈美、谷口清洲（国立病院機構三重病院）、中野貴司、田中孝明（川崎医科大学小児科）、油井晶子、谷口孝喜（藤田保健衛生大学ウイルス・寄生虫学講座）、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）、井上正和、東川正宗、伊藤美津江（山田赤十字病院）、神谷敏也（松阪中央総合病院）、井戸正流、田中滋己（国立病院機構三重中央医療センター）、伊東宏明（国立感染症研究所感染症疫学センター）

参 考 文 献

- 1) Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. Wkly Epidemiol Rec 88(5) : 49-64, 2013
- 2) Estes MK, K.A., ed. Rotaviruses. 5th ed. Fields Virology, ed. H.P. Kinpe DM. 2008, Lippincott Williams & Wilkins : Philadelphia, 1917-1974
- 3) Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes

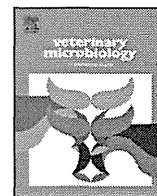
- MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM : Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *New Engl J Med* 335(14) : 1022-1028, 1996
- 4) Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI : Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 4(4) : 561-570, 1998
 - 5) 谷口孝喜 : ロタウイルスワクチン—過去から現在、そして未来へ—。小児感染免疫 第21巻(1号) : p.29-36, 2009
 - 6) Velázquez FR : Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 28 : 554-556, 2009
 - 7) Raming, R : Systemic rotavirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5 : 591-612, 2007
 - 8) Rotavirus vaccines : an update. *Wkly Epidemiol Rec* 84(50) : 533-540, 2009
 - 9) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Goveia MG, Black SB, Shinefield HR, Christie CD, Ylitalo S, Itzler RF, Coia ML, Onorato MT, Adeyi BA, Marshall GS, Gothefors L, Campens D, Karvonen A, Watt JP, O'Brien KL, DiNubile MJ, Clark HF, Boslego JW, Offit PA, Heaton PM : Rotavirus, Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 354 : 23-33, 2006
 - 10) CDC. , Reduction in Rotavirus After Vaccine Introduction — United States, 2000-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58(41) : 1146-1149, 2009
 - 11) Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, Chappell J, Curns AT, Wikswo M, Tate JE, Lopman BA, Parashar UD : Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis* 53(3) : 245-253, 2011
 - 12) Rha B, Tate JE, Payne DC, Cortese MM, Lopman BA, Curns AT, Parashar UD : Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in the United States — 2006-2012. *Expert Rev Vaccines* 13(3) : 365-376, 2014
 - 13) Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM, Parashar U, Patel M : Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med* 362(4) : 299-305, 2010
 - 14) Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, Binka FN, Steele AD, Laserson KF, Ansah NA, Levine MM, Lewis K, Coia ML, Attah-Poku M, Ojwando J, Rivers SB, Victor JC, Nyambane G, Hodgson A, Schödel F, Ciarlet M, Neuzil KM : Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 376(606-614), 2010
 - 15) Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, Ngwira B, Victor JC, Gillard PH, Chevart BB, Han HH, Neuzil KM : Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med* 362 : 289-298, 2010
 - 16) Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, Podder G, Vu DT, Le TP, Luby SP, Le HT, Coia ML, Lewis K, Rivers SB, Sack DA, Schödel F, Steele AD, Neuzil KM, Ciarlet M : Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 376 : 615-623, 2010
 - 17) Kamiya H, Nakano T, Inoue M, Kamiya H, Abd TT, Patel M, Orenstein WA, Parashar UD : A retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus. *J Infect Dis* 200 Suppl 1 : S140-146, 2009
 - 18) Kamiya H, Nakano T, Kamiya H, Yui A, Taniguchi K, Parashar U : Rotavirus Epidemiology Study Group : Rotavirus-associated acute gastroenteritis hospitalizations among Japanese children aged <5 years : active rotavirus surveillance in Mie Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 64(6) : 482-487, 2011
 - 19) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI : Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 9(5) : 565-572, 2003

- 20) Nakagomi T, Nakagomi O, Takahashi Y, Enoki M, Suzuki T, Kilgore PE : Incidence and burden of rotavirus gastroenteritis in Japan, as estimated from a prospective sentinel hospital study. *J Infect Dis* 192 Suppl 1 : S106-110, 2005
- 21) Ito H, Otabe O, Katsumi Y, Matsui F, Kidowaki S, Mibayashi A, Nakagomi T, Nakagomi O : The incidence and direct medical cost of hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in Kyoto, Japan, as estimated from a retrospective hospital study. *Vaccine* 29(44) : 7807-7810, 2011
- 22) Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, Zanardi LR, Setia S, Fair E, LeBaron CW, Wharton M, Livengood JR : Rotavirus Intussusception Investigation Team, Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 344 : 564-572, 2001
- 23) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Goveia MG, Black SB, Shinefield HR, Christie CD, Ylitalo S, Itzler RF, Coia ML, Onorato MT, Adeyi BA, Marshall GS, Gothefors L, Campens D, Karvonen A, Watt JP, O'Brien KL, DiNubile MJ, Clark HF, Boslego JW, Offit PA, Heaton PM : Rotavirus, Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 354 : 23-33, 2006
- 24) Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Cheuvart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, Cervantes Y, Linhares AC, López P, Macías-Parra M, Ortega-Barria E, Richardson V, Rivera-Medina DM, Rivera L, Salinas B, Pavia-Ruz N, Salmerón J, Rüttimann R, Tinoco JC, Rubio P, Nuñez E, Guerrero ML, Yarzabal JP, Damaso S, Tornieporth N, Sáez-Llorens X, Vergara RF, Vesikari T, Bouckennooghe A, Clemens R, De Vos B, O'Ryan M : Human Rotavirus Vaccine Study Group, Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 354 : 11-22, 2006
- 25) Buttery JP1, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ, Booy R, Bines JE : PAEDS/APSU Study Group, Intussusception following rotavirus vaccine administration : Post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine* 29 : 3061-3066, 2011
- 26) Velázquez FR, Colindres RE, Grajales C, Hernández MT, Mercadillo MG, Torres FJ, Cervantes-Apolinar M, DeAntonio-Suárez R, Ortega-Barria E, Blum M, Breuer T, Verstraeten T : Post-marketing surveillance of intussusception following mass introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 31 : 736-744, 2012
- 27) Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, De Oliveira LH, Bautista Márquez A, Flannery B, Esparza-Aguilar M, Montenegro Renoier EI, Luna-Cruz ME, Sato HK, Hernández-Hernández Ldel C, Toledo-Cortina G, Cerón-Rodríguez M, Osnaya-Romero N, Martínez-Alcazar M, Aguinaga-Villasenor RG, Plascencia-Hernández A, Fojaco-González F, Hernández-Peredo Rezk G, Gutiérrez-Ramírez SF, Dorame-Castillo R, Tinajero-Pizano R, Mercado-Villegas B, Barbosa MR, Maluf EM, Ferreira LB, de Carvalho FM, dos Santos AR, Cesar ED, de Oliveira ME, Silva CL, de Los Angeles Cortes M, Ruiz Matus C, Tate J, Gargiullo P, Parashar UD : Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med J Malaysia* 364 : 2283-2292, 2011
- 28) Weintraub ES1, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, Klein NP, Glanz JM, Jacobsen SJ, Naleway A, Jackson LA, DeStefano F : Risk of Intussusception after Monovalent Rotavirus Vaccination. *N Engl J Med* 370 : 513-519, 2014
- 29) Yih WK1, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahonill-Walraven CN, Platt R, Selvam N, Selvan M, Lee GM, Nguyen M : Intussusception Risk after Rotavirus Vaccination in U.S. Infants. *N Engl J Med* 370 : 503-512, 2014
- 30) WHO : Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. *Wkly Epidemiol Rec*(88) : 49-64, 2013 Feb



Contents lists available at ScienceDirect

Veterinary Microbiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetmic

Short Communication

Whole genomic analysis of porcine G10P[5] rotavirus strain P343 provides evidence for bovine-to-porcine interspecies transmission



Satoshi Komoto^{a,*}, Yaowapa Pongsuwanna^b, Tomihiko Ide^a,
Mitsutaka Wakuda^a, Ratigorn Guntapong^b, Francis Ekow Dennis^{c,d,e},
Kei Haga^c, Yoshiki Fujii^c, Kazuhiko Katayama^c, Koki Taniguchi^a

^a Department of Virology and Parasitology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan

^b Virus Research Institute, Department of Medical Sciences, National Institute of Health, Nonthaburi 11000, Thailand

^c Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases, Musashi-Murayama, Tokyo 208-0011, Japan

^d Department of Environmental Parasitology, Tokyo Medical and Dental University, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan

^e Department of Electron Microscopy and Histopathology, Noguchi Memorial Institute for Medical Research, College of Health Sciences, University of Ghana, Legon LG581, Ghana

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 July 2014

Received in revised form 23 September 2014

Accepted 25 September 2014

Keywords:

Group A rotavirus

Whole genomic analysis

Bovine-to-porcine interspecies transmission

ABSTRACT

Porcine group A rotavirus (RVA) strain P343 (RVA/Pig-tc/THA/P343/1991/G10P[5]) was suggested to have VP7 and VP4 genes of bovine origin. In order to obtain precise information on the exact origin and evolution of this unusual porcine strain, the remaining nine genes (VP6, VP1-3, and NSP1-5) of strain P343 were sequenced and analyzed in the present study. On whole genomic analysis, strain P343 was found to have a bovine RVA-like genotype constellation (G10-P[5]-I2-R2-C2-M2-A3-N2-T6-E2-H3) different from those of typical porcine RVA strains. Furthermore, on phylogenetic analysis, each of the 11 genes of strain P343 appeared to be of bovine origin. Therefore, strain P343 was suggested to be a bovine RVA strain that was transmitted to pigs.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Group A rotavirus (RVA), a member of the *Reoviridae* family, is the leading etiological agent of infantile severe gastroenteritis in both humans and many animal species worldwide. RVA is one of the most frequently detected viral agents associated with diarrhea affecting piglets between 1 and 8 weeks of age (Saif et al., 1996). RVA has also been detected in non-diarrheic piglets (Collins et al., 2010). RVA infection of pigs has an important economic impact on the farming industry due to increased

mortality, treatment costs, and reduced weight gain (Martella et al., 2010; Papp et al., 2013). The RVA virion is a triple-layered, non-enveloped icosahedron enclosing an 11-segment genome of double-stranded (ds)RNA (Estes and Greenberg, 2013). RVA has two outer capsid proteins, VP7 and VP4, which are implicated independently in neutralization, and define the G and P genotypes, respectively. To date, RVAs have been classified into at least 27 G and 37 P genotypes (Matthijnssens et al., 2011; Trojnar et al., 2013). Among them, some specific G and P genotypes are dominant in individual animal species (Martella et al., 2010; Papp et al., 2013). In porcine RVAs, G3-5, G9, and G11 for G genotypes, and P[6] and P[7] for P genotypes are considered as major genotypes. In addition, several G genotypes (G1, G2, G6, G8, G10, G12, and G26)

* Corresponding author. Tel.: +81 562 93 2486; fax: +81 562 93 2649.
E-mail address: satoshik@fujita-hu.ac.jp (S. Komoto).

and P genotypes (P[5], P[8], P[11], P[13], P[14], P[19], P[23], P[26], P[27], P[32], and P[34]) have been detected sporadically in pigs. Bovine RVAs are assigned mostly to G6, G8, and G10, and P[1], P[5], and P[11], though strains assigned to G1–3, G5, and G11, and P[3], P[6], P[7], and P[14] have been detected sporadically in cattle. Recently, a classification system based on genetic characterization of all the 11 gene segments was proposed for RVAs with the aim of facilitating tracing of the origins and evolution of RVAs (Matthijnsens et al., 2008).

Genetic diversity of RVAs is mainly governed by four mechanisms; point mutations, reassortment, rearrangement, and intragenic recombination (Ghosh et al., 2011a). An additional important evolutionary mechanism is direct interspecies transmission, occurring when an RVA strain can infect a heterologous host species (Papp et al., 2013).

Porcine RVA strain P343 (RVA/Pig-tc/THA/P343/1991/G10P[5]) was detected in a diarrheic stool sample collected from a piglet in Thailand in 1991, and isolated in the MA104 cell line (Pongsuwanna et al., 1996). Nucleotide sequencing of the partial genome (VP7 and VP4 genes), RNA–RNA hybridization, and serological studies suggested a bovine origin of strain P343 (Pongsuwanna et al., 1996). However, whole genomic analysis of an RVA strain is essential for obtaining precise information on its origin and evolution (Ghosh and Kobayashi, 2011a; Matthijnsens et al., 2008, 2011). Therefore, the full-length nucleotide sequences of the remaining nine gene segments (VP6, VP1–3, and NSP1–5) of strain P343 were determined and analyzed in the present study. Moreover, in this study, deep sequencing with the next generation sequencing (NGS) Illumina MiSeq platform was carried out to obtain the complete nucleotide sequence of the whole genome of strain P343.

2. Materials and methods

Viral dsRNAs of porcine RVA strain P343 were extracted from the cell cultures using a QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen). Preparation of a cDNA library and Illumina MiSeq sequencing were performed as reported previously (Dennis et al., 2014). Briefly, a 200 bp fragment library ligated with bar-coded adapters was constructed using an NEBNext Ultra RNA Library Prep Kit for Illumina v1.2 (New England Biolabs) according to the manufacturer's instructions. Library purification was done using Agencourt AMPure XP magnetic beads (Beckman Coulter). Nucleotide sequencing was performed on an Illumina MiSeq sequencer (Illumina) using a MiSeq Reagent Kit v2 (Illumina) to generate 151 paired-end reads. Data analysis was carried out using CLC Genomics Workbench v7.0.3 (CLC Bio). Contigs were assembled from the obtained sequence reads by *de novo* assembly. Using the assembled contigs as query sequences, the Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) non-redundant nucleotide database was searched to obtain the full-length nucleotide sequence of each gene segment of strain P343. The genotype of each viral gene segment was determined using the RataC v2.0 automated genotyping tool (<http://rotac.regatools.be/>) (Maes et al., 2009) according to the guidelines proposed by the Rotavirus Classification Working Group. Sequence

comparisons were carried out as described previously (Komoto et al., 2013, 2014). Briefly, multiple alignment of each viral gene was performed using CLUSTAL W (Thompson et al., 1994). Phylogenetic trees were constructed using the Kimura-2 substitution model and the Neighbor-Joining method (Saitou and Nei, 1987) using MEGA6.06 (Tamura et al., 2013). The reliability of the branching order was estimated from 1000 bootstrap replicates (Felsenstein, 1985). The DDBJ and EMBL/GenBank accession numbers for the nucleotide sequences of the VP1–4, VP6–7, and NSP1–5 genes of strain P343 determined in this study are AB972856–AB972866, respectively.

3. Results and discussion

The NGS Illumina MiSeq platform was used to determine the nucleotide sequences of the VP6, VP1–3, and NSP1–5 genes of an unusual porcine RVA strain P343. The whole genome of strain P343 was amplified using a sequence-independent primer set and sequenced successfully. Illumina MiSeq sequencing yielded 2.1×10^6 reads (~ 141 bp average length) for strain P343. Complete or nearly complete nucleotide sequences of the nine segments of strain P343 could be obtained. Moreover, complete nucleotide sequences of the VP7 and VP4 genes of strain P343 were also obtained by Illumina MiSeq sequencing, and found to contain 21 and 20 substitutions, respectively, resulting in seven amino acid changes in their open reading frames, in the previously reported sequences of the VP7 and VP4 genes of strain P343 (Pongsuwanna et al., 1996) (data not shown). These relatively high numbers of nucleotide substitution might have resulted from the presumable genetic heterogeneity of strain P343 as a group of quasispecies and/or the point mutations that accumulated during passaging of strain P343 in cell culture after the sequencing process in the previous study (Pongsuwanna et al., 1996). Although the nucleotide sequences of the nine genes (VP6, VP1–3, and NSP1–5) of strains P343 were not analyzed in the previous study, the relatively high numbers of nucleotide change might have also occurred in these gene segments. Therefore, in the present study, we performed whole genomic analysis of strain P343 using the nucleotide sequences of all 11 gene segments obtained from NGS deep sequencing data.

The VP7 and VP4 genes of porcine strain P343 were assigned to G10 and P[5], respectively, as determined previously (Pongsuwanna et al., 1996) (Table 1). The VP6, VP1–3, and NSP1–5 genes of strain P343 were assigned to the I2, R2, C2, M2, A3, N2, T6, E2, and H3 genotypes, respectively (Table 1). Comparison of the complete genotype constellation of strain P343 (G10–P[5]–I2–R2–C2–M2–A3–N2–T6–E2–H3) with those of typical porcine, bovine, and other mammalian strains is shown in Table 1. Although most gene segments (VP6, VP1–3, NSP2, and NSP4) belonged to DS-1-like genotypes, the NSP1, NSP3, and NSP5 genotypes (A3, T6, and H3, respectively) are those commonly found in bovine and bovine-like strains (Matthijnsens et al., 2008). Strain P343 was found to share the same constellation (I2–R2–C2–M2–A3–N2–T6–E2–H3) of the VP6, VP1–3, and NSP1–5 genotypes with bovine strains (NCDV (G6P[1]), RF (G6P[1]), 1603 (G6P[5]), WC3 (G6P[5]), SI–B17 (G6P[11]), 1604