H26 年度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・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）
「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

研究代表者：庵原俊昭（国立病院機構三重病院）
研究分担者：中野貴司（川崎医科大学小児科）
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）、伊藤美津江、東川正宗（伊勢赤十字病院）、田中孝明（川崎医科大学）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疫学センター）

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。ワクチン導入前後のロタウイルス胃腸炎の疾病負荷を比較し、ロタウイルスワクチンの効果を評価、検討した。

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ている。本研究班で

は入院率、外来受診率等の報告をこれまで行ってきたが、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 価のロタウイルスワクチンが導入されて、ワクチン導入前後の入院率や外来受診率、分離されるウイルスの遺伝子型について比較、検討することが可能になった。今年度はロタウイルスワクチンの効果の評価を中心に研究を実施した。

目的

ワクチン導入前後において、三重県津市と伊勢市における 5 歳未満の急性胃腸炎による入院率と外来受診患者数の推移（外来受診患者数については津市のみ）を解析する。

B．研究方法

（1）本サーベイランスは、三重県津市、伊勢市、千葉県いすみ市における 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 7 シーズン（2007/08～2013/14、1 シーズンは 11 月から翌年の 10 月までとする）。なお、伊勢市に関しては 2009/10, 2010/11 シーズンに関してはデータ欠損のため解析から除外している。

（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、松阪市）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、千葉県いすみ市:外房こどもクリニック）とした。2010/11～2013/14 シーズンの間に、定点医療機関を受診し、ロタウイルス胃腸炎と診断された患者数の推移を調査した。

（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～2014 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は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の比較（三重県津市）

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、2013/14 が 0.8 であった。年齢別の入院割合をみてみると、図 2 に示すように、ワクチン導入後では 1 歳未満,1 歳児の入院割合が明らかに減少していた（統計学的に有意差あり）。

２）ワクチン導入前後の入院率の比較（三重県伊勢市）

ワクチン導入前後の入院率を図 3 に示す。ワクチン導入前（2007/08～2008/09）の入院率は 1,000 人・年あたり 2.9 であった。ワクチン導入後の入院率は、2011/12 が 1.9、2012/13 が 4.3、2013/14 が 0.2 であった。年齢別の入院割合をみてみると、図 4 に示すように、ワクチン導入後では 3 歳未満の入院割合が減少していた（統計学的に有意差なし）。

３）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（三重県津市）

定点医療機関を受診した感染性胃腸炎の症例数を図 5 に示した。ワクチン導入前のシーズンと比較し、ロタウイルス胃腸炎と診断された患者数は減少している。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 6 月～翌年 2 月で、調査期間を区切り年齢別の平均報告数を見ると、流行期の 2 歳以下で減少率が高かった(図 6)。

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（千葉県いすみ市）

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。いすみ市は、2013 年 4 月よりロタウイルスワクチンの全額公費助成を開始した。そのため、定点医療機関を受診し、ロタウイルス胃腸炎と診断されたも

のを在住地（いすみ市内在住とそれ以外）に分けて検討した。5 歳未満児ロタウイルス胃腸炎患者数を図 7 に示す。毎年ほぼ同数のロタウイルス胃腸炎患者の報告があったが、ワクチンが全額公費助成となった翌年のシーズンでは市内の方が患者数が少なくなった。さらに、ワクチン接種機会があった 2 歳未満を比較するとその差はさらに著明となった（図 8）。

D．考察

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

ワクチン導入後 3 年が経過し、次第にワクチン接種率が上昇しており、各地でロタウイルス胃腸炎患者数の減少が認められた。三重県津市では 2014 年度 1 歳半検診にてワクチン接種率を調査した。その結果、RV1 と RV5 を合わせた 1 回目の接種率は 56.5%、2 回目は 54.9%であった。伊勢市では、実施率のみ情報として収集できたが、2012 年 35%であった実施率はその後、68%（2013 年）、80%（2014 年）と順調に上昇していた。また、千葉県いすみ市は 2013 年度の規定回数分のワクチン接種率（2013 年度の公費情勢によって規定回数のロタウイルスワクチンを接種した人数/2013 年 10 月 1 日時点のいすみ市内の乳児人口）が 82.2%であった。いずれの地域もワクチン接種率（あるいは実施率）が上昇するにつれ、ロタウイルス胃腸炎患者数の減少を認めている。ただし、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、あるいは外来患者数の報告をみると、ワクチン接種機会が与えられた 2 歳以下の患者の割合が明らかに減少していた。三重県津市での入院率は 4.2/1000 人・年から 0.8/1000 人・年へと 81%の減少を認め、これは年間 40 人のロタウイルス胃腸炎患者の入院が予防されたことになる。この値を全国の 5 歳未満の患者に用いると年間で 17,813 人の 5 歳未満の小児のロタウイルス胃腸炎入院患者がワクチンによって予防されたことになる。

外来では、2 定点からの感染性胃腸炎の報告数をみると、ワクチン導入後の患者数は減少しており、特にワクチンの接種率が高くなりだした 1 歳以下の小児の減少幅が大きい。外来症例は必ずしも便検体が受診時に確保できず、ロタウイルス感染症患者を全員捉えられているわけではないので正確な減少率は不明であるが、今回の 2 定点のデータにより患者数の減少はワクチンの効果であること（特にいすみ市のデータ）が強く示唆された。

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、①入院および外来患者数の把握（疾病負荷）、②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、①ワクチン接種率を調査すること、②ワクチン未接種者への間接効果の評価、③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)神谷元、ワクチンの必要性と課題
第 117 回日本小児科学会シンポジウム 14
2014 年 4 月愛知県名古屋市

2) 田中孝明、中野貴司、神谷元、伊東宏明、

浅田和豊、長尾みづほ、菅秀、伊藤美津江、井戸正流、梅本正和、尾内一信、谷口孝喜、庵原俊昭.ワクチン導入期前後におけるロタウイルスの遺伝子型推移. 第46回日本小児感染症学会. 2014年10月. 東京都

3) 浅田和豊, 菅秀, 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 田中滋己, 井戸正流, 梅本正和, 田中孝明, 伊東宏明, 庵原俊昭, 神谷元, 谷口孝喜,中野貴司. ワクチン導入前後のロタウイルス胃腸炎の疫学調査. 第46回日本小児感染症学会. 2014年10月. 東京都

4）神谷元、Control and prevention of pediatric viral enteritis: Significance of epidemiological study of rotavirus acute gastroenteritis：第62回日本ウイルス学会学術集会シンポジウム5　2014年11月 神奈川県横浜市

5）伊東宏明、黒木春郎 、神谷元 、中野貴司 、庵原俊昭：千葉県いすみ市におけるロタウイルスワクチン公費助成後のロタウイルス胃腸炎患者数の推移. 第18回日本ワクチン学会学術集会.2014 年 12 月.福岡県福岡市

２）論文発表

1) 神谷元、河野有希、伊東宏明、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、谷口清州、中野貴司、田中孝明、油井晶子、谷口孝喜、梅本正和、黒木春郎、Francis Dennis、井上正和、東川正宗、伊藤美津江、神谷敏也、井戸正流、田中滋己.ロタウイルス胃腸炎サーベイランス～エビデンスに基づいたワクチンの導入と評価を目指して～病原微生物検出情報（月報）Infectious Agents Surveillance Report (IASR)35巻3号（No.409）71-73 2014

2）中野貴司.ワクチンの定期接種化日本医事新報 No.472025-30. 2014

3）中野貴司.ワクチンで予防できる病気とワクチン接種小児看護 38 巻 3 号 278-282 2015

4）浅田和豊.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すか？ワクチンジャーナル Vol.2, No.137. 2014 発行. 中山書店、東京.

5）神谷元.ワクチンの必要性と課題～ロタウイルスワクチン～臨床とウイルス 42巻4号 2014

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, Jackie Tate, 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、データの管理をしていただいている国立病院機構三重病院長尾みづほ先生、藤澤隆夫先生、根来麻奈美様（臨床検査部)、研究全体に関しての事務管理等を行っていただいている国立病院機構三重病院木下麻衣子様（名誉院長秘書）に深謝申し上げます。

図 1

▶ 津市におけるRV胃腸炎の入院症例数・率

	2007–2008	2008–2009	2009–2010	2010–2011	2011–2012	2012–2013	2013–2014
入院症例数	68	53	38	46	35	41	9
津市の5歳未満人口	12,270	12,339	12,279	11,755	11,775	11,794	11,687
入院率（1,000人・年）	5.5	4.3	3.1	3.9	3.0	3.5	0.8
ワクチン接種例	NA	NA	NA	NA	1	1	1

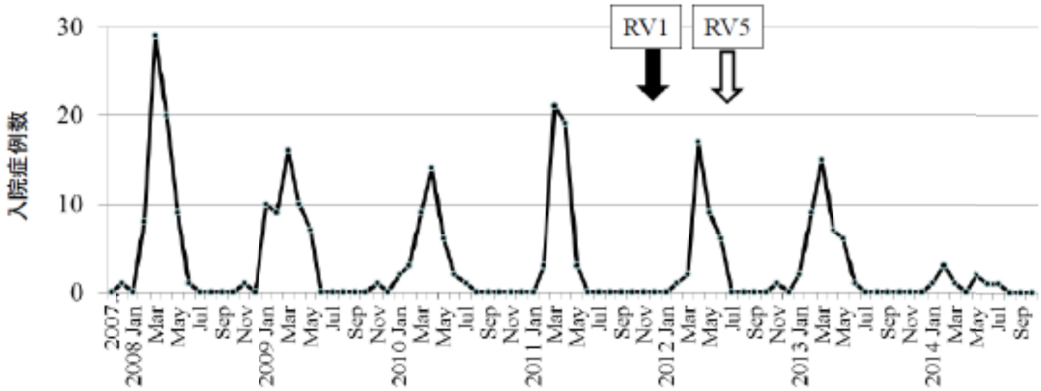


図 2

▶ RV胃腸炎の年齢別の入院症例数

	ワクチン導入前 (2007-2011)			ワクチン導入後 (2012-2014)		
	入院症例数 (4シーズン)	津市の5歳未満人口 (4シーズン)	入院率 (1,000人・年)	入院症例数 (3シーズン)	津市の5歳未満人口 (3シーズン)	入院率 (1,000人・年)
1歳未満	49	9,473	5.2	9*	6,851	1.3
1歳	77	9,737	7.9	32†	7,077	4.5
2歳	51	9,749	5.2	24	7,106	3.4
3歳	16	9,744	1.6	10	7,087	1.4
4歳	12	9,940	1.2	10	7,135	1.4
合計	205			85		

*$p < .0001$
† $p = .0086$

図 3

▶ 伊勢市におけるRV胃腸炎の入院症例数・率

	2007–2008	2008–2009	2011–2012	2012–2013	2013–2014
入院症例数	10	22	11	25	1
入院率（1,000人・年）	1.7 (0.9-3.1)	4.0 (2.6-5.9)	1.9 (1.0-3.3)	4.3 (2.8-6.3)	0.2 (0.1-0.9)
ワクチン接種例	NA	NA	0	1	0

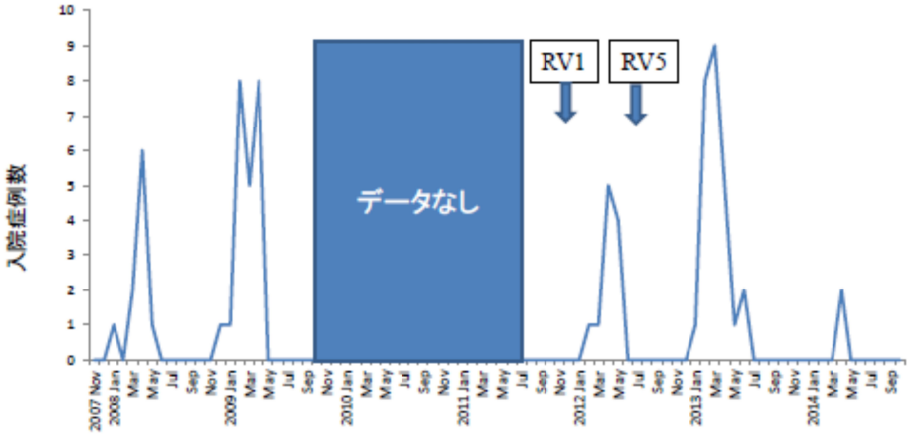


図 4

▶ RV胃腸炎の年齢別の入院症例数（伊勢市）

	ワクチン導入前 (2007-2009)		ワクチン導入後 (2012-2014)	
	入院症例数 (2シーズン)	入院率 (1,000人・年)	入院症例数 (3シーズン)	入院率 (1,000人・年)
1歳未満	7	3.0	8	2.3
1歳	12	5.2	15	4.3
2歳	7	3.0	8	2.3
3歳	5	2.2	3	0.9
4歳	1	0.4	3	0.9
合計	32		37	

各年齢人口=1,155人（5,775/5）で算出

ワクチン接種後の症例は1例（ワクチン接種2か月後）

図 5

▶ 津市における外来定点(1施設)のRV胃腸炎

	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14
RV胃腸炎（例）	66	23	23	6
ワクチン接種例		0	1	2

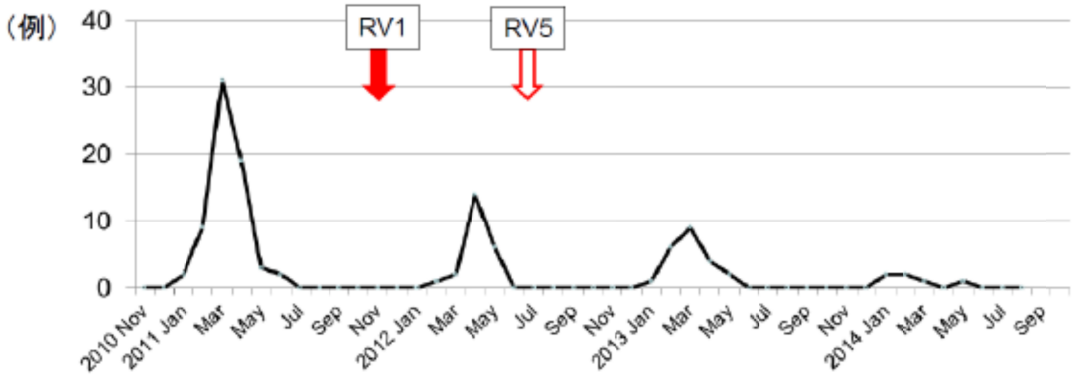
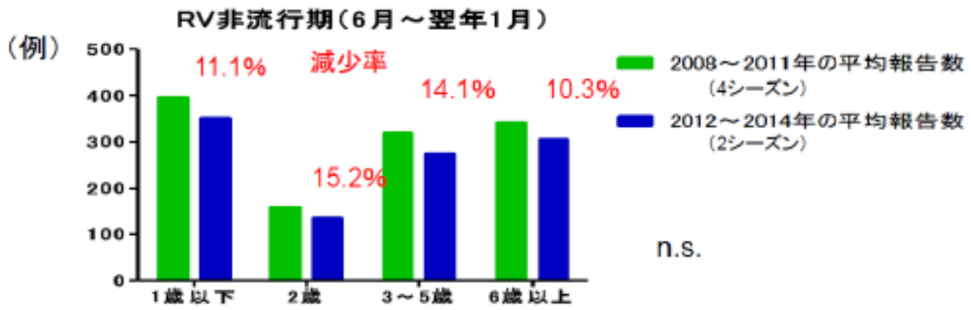


図 6

▶ 津市における外来定点(1施設)の感染性胃腸炎患者



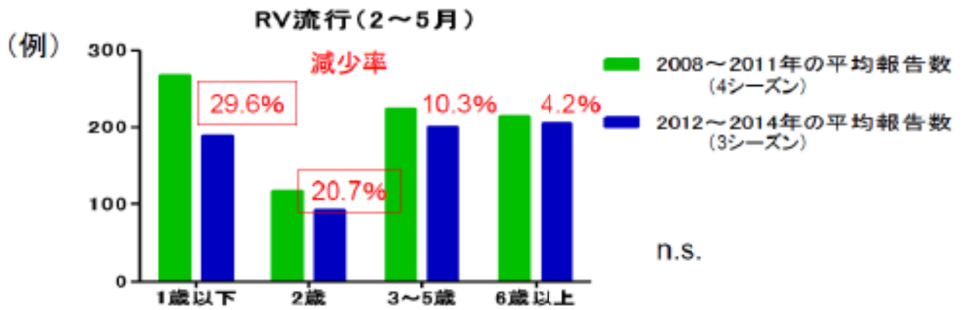


図 7

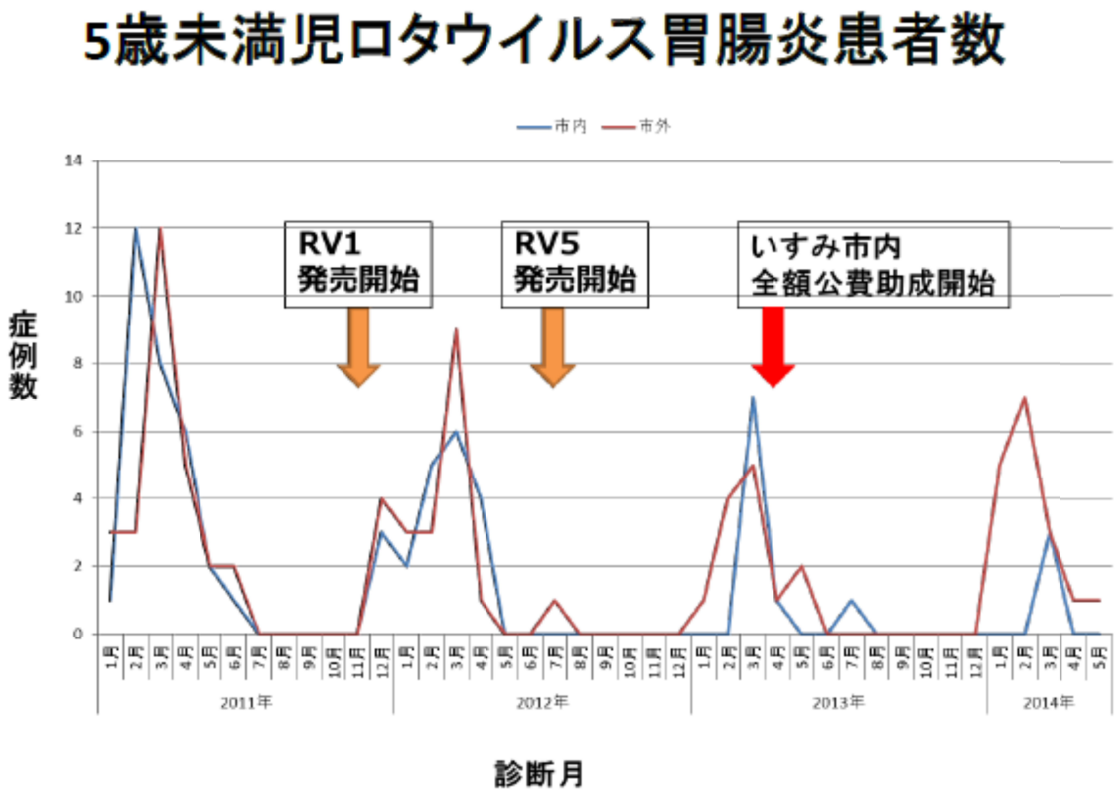
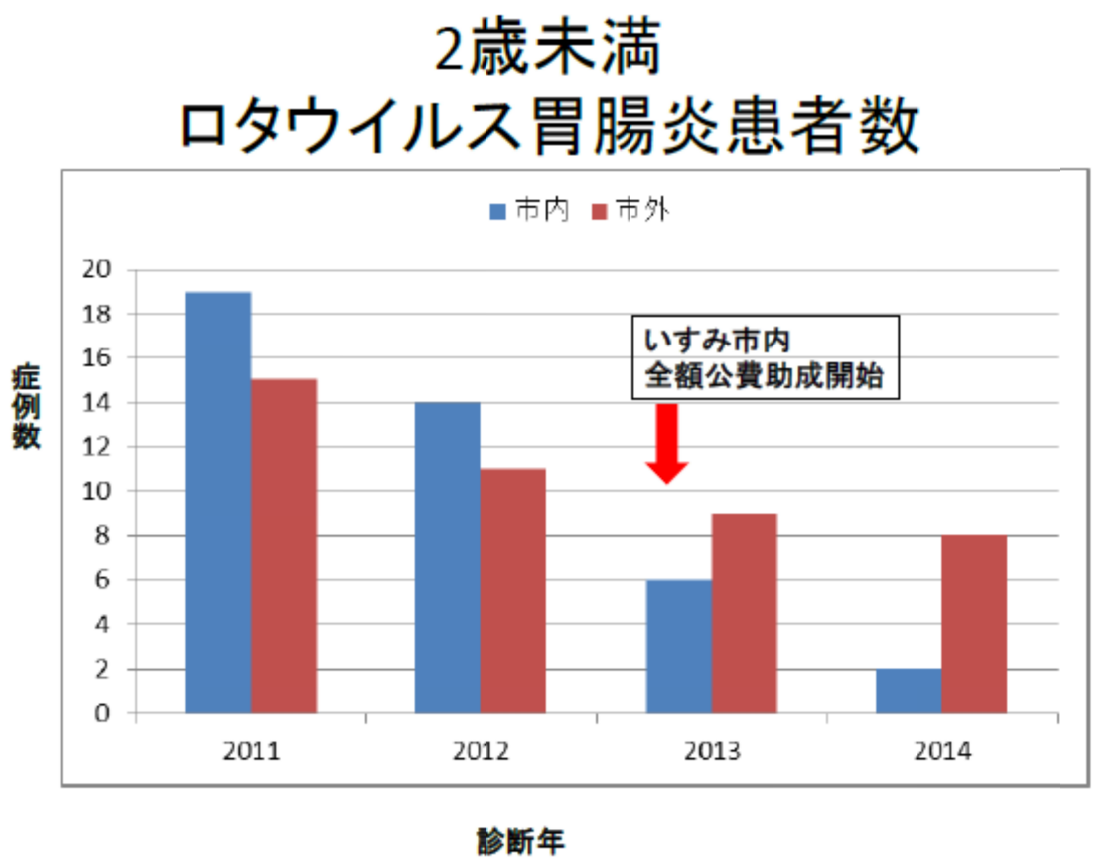

5歳未満児ロタウイルス胃腸炎患者数
市内
市外
症例数
RV1
発売開始
RV5
発売開始
いすみ市内
全額公費助成開始
2011年
2012年
2013年
2014年
診断月

図 8


2歳未満
ロタウイルス胃腸炎患者数
市内
市外
症例数
いすみ市内
全額公費助成開始
2011
2012
2013
2014
診断年

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＿＿／＿＿／＿＿