

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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

ロタウイルスワクチンの有効性評価

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  
研究協力者 荒木 薫 佐賀大学ダイバーシティ推進室  
研究協力者 牟田 広実 いいづかこども診療所  
研究協力者 青木才一志 あおき小児科

研究要旨

わが国では2011年にロタウイルスワクチンが導入されたことによって、重症ロタウイルス胃腸炎による入院の減少や、ロタウイルス胃腸炎の減少が報告されている。海外ではワクチンの導入後、ロタウイルス胃腸炎による入院例の年齢が上昇していることが報告されるが、ワクチン効果の持続期間についての報告はほとんどない。そこで、2か月以上6歳未満の乳幼児を対象に test-negative design による多施設共同症例対照研究を計画している。現在、福岡県、奈良県の3医療機関の協力が得られ、2018年1月より調査を開始したところである。

A. 研究目的

日本では、ロタウイルス胃腸炎の重症化を予防する目的で、2011年11月より弱毒化ヒトロタウイルスワクチン（Rotarix®: GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium, 以下RV1）が、2012年7月より5価再集合体ロタウイルスワクチン（RotaTeq®: Merck & Co.Inc., Whitehouse Station, New Jerzy, USA, 以下RV5）が、それぞれ開始された。我々は2014、2015年のロタウイルス胃腸炎シーズンに2か月以上3歳未満の小児を対象に test-negative control design による多施設共同症例対照研究を実施し、ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン有効率は、80.2%（95% CI : 72.5-85.7）、点滴加療または入院を要したロタウイルス胃腸炎に対する有効性は97.3%（95% CI : 80.4-92.3）であることを明らかにした。また、ロタウイルス胃腸炎のサーベイランスによると、重症ロタウイルス胃腸炎による入院の減少や、ロタウイルス胃腸炎の報告数の減少が報告されている。海外ではワクチンの導入後、ロタウイルス胃腸炎による入院例の年齢が上昇していることが報告されるが、ワクチン効果の持続期間についての報告はほとんどない。そこで、ワクチン有効性とその持続期間について検討することを目的に、2か月以上6歳未満の乳幼児を対象に test-negative design による多施設共同症例対照研究を計画した。

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 design）である。研究期間は、平成30年（2018シーズン）、平成31年（2019シーズン）のロタウイルス胃腸炎流行期である1月から5月とした。対象者の基準は生後2か月以上6歳未満の乳幼児で、急性胃腸炎症状（嘔吐・下痢・嘔吐や下痢に伴う発熱またはけいれん）で、病院時間内に受診した者とした。対象者の保護者に対し、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。保護者への調査項目は、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、診療情報から、性、年齢、診断名、基礎疾患、症例の発症日、受診日、臨床症状を転記した。ロタウイルス胃腸炎に罹患歴のある例、最終接種日から2週間以内に発症した例は、本研究の対象から除外した。

報告急性胃腸炎症状で受診した乳幼児には、重症度や医師の判断に関わらず全例に、免疫クロマト法で糞便中のロタウイルス抗原の有無を同定した（迅速診断）。陽性の場合を「症例」、陰性の場合を「対照」とした。糞便検体は、原則として診療中に採取したものを使用し、残検体は-18℃（冷凍庫）で保存した。

必要サンプルサイズは、両側検定で有意水準 $< 0.05$  ( $\alpha=0.05$ )、検出力 90% ( $\beta=0.10$ )、ロタウイルスワクチンの接種率を 50～60%、ワクチンの有効性が 70～80%とすると、症例：対照=1：1とすると、各年齢階級において症例、対照が 41～73 ずつ必要と推計された。

#### (倫理面への配慮)

本研究は対象児の保護者に対して協力依頼をする際に、文書による説明を行い、調査票に記入することにより同意を得たものとみなすことにしている。また、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保障している。本研究計画は佐賀大学医学部倫理委員会での審査・承認を得ている。

#### C. 研究結果

現在、3 医療機関からの研究協力を得られることとなり、調査を開始したところである。

#### D. 考察

協力医療機関を増やし、十分なサンプルサイズを得る必要がある。

#### E. 結論

ロタウイルスワクチンの有効性とその持続について検討するために、2 か月以上 6 歳未満の乳幼児を対象に test-negative design による多施設共同症例対照研究を計画した。現在、福岡県、奈良県の 3 医療機関の協力が得られ、2018 年 2 月より調査を開始したところである。

#### 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

- 1) 荒木 薫, 原めぐみ, 津川 毅. 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 (ワクチン種類別, 遺伝子型別). 第 21 回日本ワクチン学会学術総会 (平成 29 年 12 月, 福岡)
- 2) 荒木 薫, 原めぐみ, 島ノ江千里, 西田裕一郎, 松尾宗明, 廣田良夫, 田中恵太郎. 症

例対照研究 (test-negative design, hospital control) によるロタウイルスワクチンの有効性評価. *Journal of Epidemiology*. Vol. 28, Supplement1, 73, 2018. 第 28 回日本疫学会学術総会. (平成 30 年 2 月, 福島)

#### 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