

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

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（2018 シーズン）

研究協力者 荒木 薫 佐賀大学医学部小児科
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 青木才一志 あおき小児科
研究協力者 牟田 広実 いいづかこども診療所
研究協力者 坂西 信平 坂西内科医院

研究要旨

日本では、2011年にロタウイルスワクチンが導入され、ワクチンの有効性やロタウイルス胃腸炎入院例の報告数の減少が報告されている。我々は、2014/15シーズンに3歳未満のロタウイルス胃腸炎症例に対するワクチンの有効性を報告したが、導入から7年が経過し、ロタウイルス遺伝子型の変化に伴う有効性の変化を確認する必要がある。また、3歳以上で、高所得国で、ロタウイルスワクチンの発病防止に対する有効性を調べた報告はまだなく、有効性の経年変化についても同様である。

今回、ロタウイルスワクチンの有効性を評価する目的で、2018年2月から6月まで、福岡県及び奈良県内の小児医療機関3施設で、2ヵ月以上6歳未満の乳幼児を対象に多施設共同症例対照研究（test-negative design）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、陰性の場合を対照とした。症例78人、対照376人より、自記式調査票および診療情報から性、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、両親の年齢、同胞の有無、症状、ロタウイルスワクチン接種歴、ワクチンの種類、接種回数、最終接種日、胃腸炎症状（発症日、受診日、症状）、迅速検査結果、治療（外来内服治療、点滴、入院など）の情報を得た。症例群は対照群に比べて月齢が高く、集団保育されている児と同胞がいる児の割合が有意に高く、また臨床症状においても症例群の方が、重症度が有意に高かった。ロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効率はCrudeで83%（95%CI：71.0-90.0）、交絡因子・重症度を調整した場合には74.3%（95%CI：55.0-85.0）であった。現在、2019シーズンの調査を行っており、本結果と併せた解析を行い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5歳未満の乳幼児における急性胃腸炎の原因病原体の約40%を占めるとされ、世界中では5歳以下の乳幼児のうち、年間約23万人が外来を受診し、約230万人が入院を必要としている¹⁾。発展途上国では本ウイルスによる下痢や嘔吐により引き起こされる重症脱水が致命的となり、推定約43万人が死亡している²⁾。衛生状態のよい先進国では、重症脱水による死亡例はまれであるが外来受診や点滴のための入院などが多大な経済的損失に繋がっていた³⁾。また、脳炎脳症、筋炎、突然死

などの合併症も問題となっている^{4,6)}。ロタウイルスは生後3ヵ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）は重症化予防のために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。2006年に現在使用されている弱毒生ワクチンが導入され、現在では約80か国以上がこれらのワクチンを定期接種ワクチンスケジュールに組み込んでいる。

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 Jersey, 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流行シーズンに2ヵ月以上、3ヵ月未満の小児を対象に test-negative design を用いて有効性の評価を行い、ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン有効性は、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、多くの臨床医が医療の現場においてロタウイルスワクチン導入に伴うロタウイルス胃腸炎症例の減少⁷⁾を実感しているように、ロタウイルス胃腸炎のサーベイランスでもワクチンによる入院症例の抑制効果や流行規模の縮小が多々報告されている⁸⁾。このようにロタウイルスワクチンの効果は明らかであるが、世界各国では非定型的な遺伝子構成をもつウイルスが多々報告され日本でも検出され始めていることから⁹⁾、ワクチン導入後のロタウイルス遺伝子型の変化がもたらすワクチン有効性の変化について、引き続き観察を続ける必要がある。

また、ロタウイルスワクチンの効果の持続期間についての報告は海外でもほとんどない。我々の報告でも2歳代まではその有効性は持続することがわかっているが、ロタウイルス胃腸炎は就学前までに必ず罹患する疾患であり、3歳以降に初感染を起こした例において、ワクチンがどの程度有効であるかを調査する必要がある。

以上より、2018年シーズンのロタウイルスワクチン有効性とその効果期間について検討することを目的に、2ヵ月以上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実施した。

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) のロタウイルス胃腸炎流行期である2月から6月とした。参加施設は、福岡県及び奈良県の小児医療機関で、本研究に同意が得られた3施設である。(いづつかども診療所、あおき小児科、坂西内科小児科医院)。対象者の基準は生後2ヵ月以上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、治療 (内服、点滴、紹介入院)、転帰を転記した。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。

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。

臨床症状の重症度は Vesikari スコアを参考に下記の①～③の合計により独自にスコア化した (Severity score)。①嘔吐回数 (なし: 0点、1-3回: 1点、4-5回: 2点、6回以上: 3点) ②嘔吐回数 (なし: 0点、1回: 1点、2-4回: 2点、5回以上: 3点) ③最高体温値 (37.0度以下: 0点、37.1-38.4度: 1点、38.5-38.9度: 2点、39.0度以上: 3点)。全患者の合計得点の分布により、各重症度を決定した。

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% ($\beta=0.10$)、佐賀市内の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。

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、重症度を説明変数として調整したうえで、迅速診断で確定した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) と95%信頼区間 (CI) 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した。また、不利益

を被ることなく参加を拒否できる機会を保証した。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。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

2018シーズンの対象患者は493名であった。そのうち同意を得られたものが484名であった。症状発症前にロタウイルス胃腸炎を既に罹患したものの30名を除外し、454名を解析対象とした。ロタウイルス迅速診断検査の結果による78名が(17.2%)が症例(ロタウイルス陽性)、376名(82.8%)が対照(ロタウイルス陰性)となった。症例と対照の特性を比較したところ、症例群は対照群に比べて、出生年月が早く、集団保育されている児の割合が高かった(表1)。

臨床症状の比較では、下痢、嘔吐、熱を呈する割合はいずれも症例が有意に高かった。(図2)。Severity scoreでは、全患者の中央値が3.0、5点以上に全患者の25%、7点以上に10%が属していた。これらを症例と対照間で比較すると、Severity score 5点以上が、症例35名(44.9%)、対照70名(18.7%) ($p < 0.01$)、Severity score 7点以上が、症例14名(17.9%)、対照9名(2.4%) ($p < 0.01$)と症例の方が有意に高スコアに属していた(図3)。また、有病期間を通して、点滴加療または入院加療を要したものの割合は症例の方が有意に高かった。

Test-negative designに基づくロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種のORと有効率を表2に示した。ワクチン接種のCrude ORは0.17(95%CI: 0.10-0.29)、病院、集団保育の有無、重症度、出生年で調整したORは0.26(95%CI: 0.15-0.45)、ワクチン有効率74.3%(95%CI: 55.0-85.0)であった。重症度別では、Severity score 5点以上、7点以上に対するワクチン有効性がそれぞれ81.0%(95%CI: 59.0-91.1)、90.5%(95%CI: 63.8-97.5)と初期症状が重篤な例ほど、高い有効性を示した(表3)。年齢別に検討したところ、1歳代の調整ORは0.18(95%CI: 0.07-0.41) ワクチン有効率82.5%(95%CI: 58.5-95.3)、2歳代の調整ORは0.20(95%CI: 0.05-0.81) ワクチン有効率80.4%(95%CI: 18.9-95.3)、3-5歳の調整ORは0.37(95%CI: 0.13-1.04) ワクチン有効率62.7%(95%CI: -4.1-86.7)であった(表4)。

D. 考察

6歳未満児における2018シーズンのロタウイルスワクチンの有効性は、検査確定ロタウイルス胃腸炎例に対して、1回以上接種で74.3%(95%CI: 55.0-85.0)、完全接種(RV1:2回、RV5:3回)で74.9%(95%CI: 56.2-85.7)であり、有意な発病防止効果を認めた。初期症状が重症な例ではより効果が高かった。(90.5%(95%CI: 63.8-97.5)) 2014/15シーズンのロタウイルスワクチンの有効性は、1回以上接種で80.0%(95%CI: 72.8-85.5)、完全接種で80.4-80.6%(95%CI: 69.1-87.6)であり、比較すると今シーズンの方が低く見積もられているが、対象数が少ないことに加え、対象年齢が広がったことが大きいと考える。年齢別で比較すると、1歳代ではワクチン有効率82.5%(95%CI: 58.5-95.3)、2歳代で80.4%(95%CI: 8.9-95.3)と、過去の報告と同等の値であった(2014/15シーズン: 1歳代で83.0-84.5%(95%CI: 51.4-91.8)、2歳代70.8-75.7%(95%CI: 51.4-87.3))。また、重症例については、年齢の幅に左右されず同等に高値を示しており、重症化予防というロタウイルスワクチン本来の意義は十分に果たされていることがわかる。

本研究では、年齢別に有効性を算出しワクチン有効性の経時的変化を確認できた。オッズ比は年齢が上がる毎に上昇した。年齢が上がるに従い、非接種者の中に感染者、すなわち抗体保有者が増えるため、過小評価になっている可能性が考えられる。過去の論文では、米国⁸⁾がロタウイルス胃腸炎入院・救急外来受診例に対するワクチンの有効性を、2歳で89%(95%CI: 82.0-93.0)、3歳で83%(95%CI: 81.0-91.0)、4歳で79%(95%CI: 56.0-90.0)と、低年齢ほどより高い値であると示している。一方、オーストラリア¹⁰⁾では「2歳以上」における入院・救急外来受診例の有効性は高値で推移すると報告している。(RV1: 82%(95%CI: 41.0-95.0)、RV5: 87%(95%CI: 22.0-98.0))しかし、3歳以上で、高所得国で、ロタウイルスワクチンの発病防止に対する有効性を調べた報告は散見されない。本報告では3歳以上の症例数が未だ少なく、来年度も同等のプロトコルで調査を実施し、十分なサンプルサイズで有効性を評価する。

E. 結論

ロタウイルスワクチンの有効性を症例対照研究(test-negative design)で評価した。2018年の1

月から6月にかけて、2ヵ月以上6歳未満の乳幼児を対象に調査を実施したところ、ロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効性は、74.3% (95%CI : 55.0-85.0) と推計された。初期症状がより重症な例に対する有効性は90.5% (95%CI : 63.8-97.5) と高値であった。2019シーズンも同様に調査を行う。本結果と併せた解析を行いPCRに基づいたウイルスの型別やワクチンの種類別、重症度別、治療経過別にも有効率を検討する予定である。

参考文献

- 1) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565-72.
- 2) Yeung KH, Tate JE, Chan CC, Chan MC, Chan PK, Poon KH, Siu SL, Fung GP, Ng KL, Chan IM, et al. Rotavirus vaccine effectiveness in Hong Kong children. *Vaccine* 2016; 34:4935-42.
- 3) Nakagomi T, Kato K, Tsutsumi H, Nakagomi O. The burden of rotavirus gastroenteritis among Japanese children during its peak months: an internet survey. *Jpn J Infect Dis* 2013; 66:269-75.
- 4) Kawamura Y, Ohashi M, Ihira M, Hashimoto S, Taniguchi K, Yoshikawa T. Nationwide survey of rotavirus-associated encephalopathy and sudden unexpected death in Japan. *Brain Dev* 2014; 36:601-7.
- 5) Grech V, Calvagna V, Falzon A, Mifsud A. Fatal, rotavirus-associated myocarditis and pneumonitis in a 2-year-old boy. *Ann Trop Paediatr* 2001; 21:147-8.
- 6) Nakano I, Taniguchi K, Ishibashi-Ueda H, Maeno Y, Yamamoto N, Yui A, Komoto S, Wakata Y, Matsubara T, Ozaki N. Sudden death from systemic rotavirus infection and detection of nonstructural rotavirus proteins. *J Clin Microbiol* 2011; 49:4382-5.
- 7) Morioka I, Kamiyoshi N, Nishiyama M, Yamamura T, Minamikawa S, Iwatani S, Nagase H, Nozu K, Nishimura N, Taniguchi-Ikeda M, et al. Changes in the numbers of patients with acute gastroenteritis after voluntary introduction of the rotavirus vaccine in a Japanese children's primary emergency medical center. *Environ Health Prev Med* 2017; 22:15.
- 8) Yoshikawa T, Matsuki T, Sato K, Mizuno M, Shibata M, Hasegawa S, Morita M, Iwasa M, Gopala K, Holl K. Impact of rotavirus vaccination on the burden of acute gastroenteritis in Nagoya city, Japan. *Vaccine* 2017.
- 9) Kondo K, Tsugawa T, Ono M, Ohara T, Fujibayashi S, Tahara Y, Kubo N, Nakata S, Higashidate Y, Fujii Y, et al. Clinical and Molecular Characteristics of Human Rotavirus G8P[8] Outbreak Strain, Japan, 2014. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:968-72.
- 10) Immergluck LC, Parker TC, Jain S, Laghaie E, Spandorfer P, Jerris RC, Bowen MD, Parashar UD, Cortese MM. Sustained Effectiveness of Monovalent and Pentavalent Rotavirus Vaccines in Children. *J Pediatr* 2016; 172:116-20.e1.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Araki K, Hara M, et al. Case-Control Study of Rotavirus Vaccine Effectiveness Compared to Test-Negative Controls or Hospital Controls. *Journal of Epidemiology* 2019
- 2) Araki K, Hara M, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccines in Japanese children. *Vaccine* 2018; 36.

2. 学会発表

荒木薫, 原めぐみ, 松尾宗明他. 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 (2018シーズン). 第22回日本ワクチン学会, (平成30年12月8~9日, 神戸)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図 1. 症例と対照の登録手順

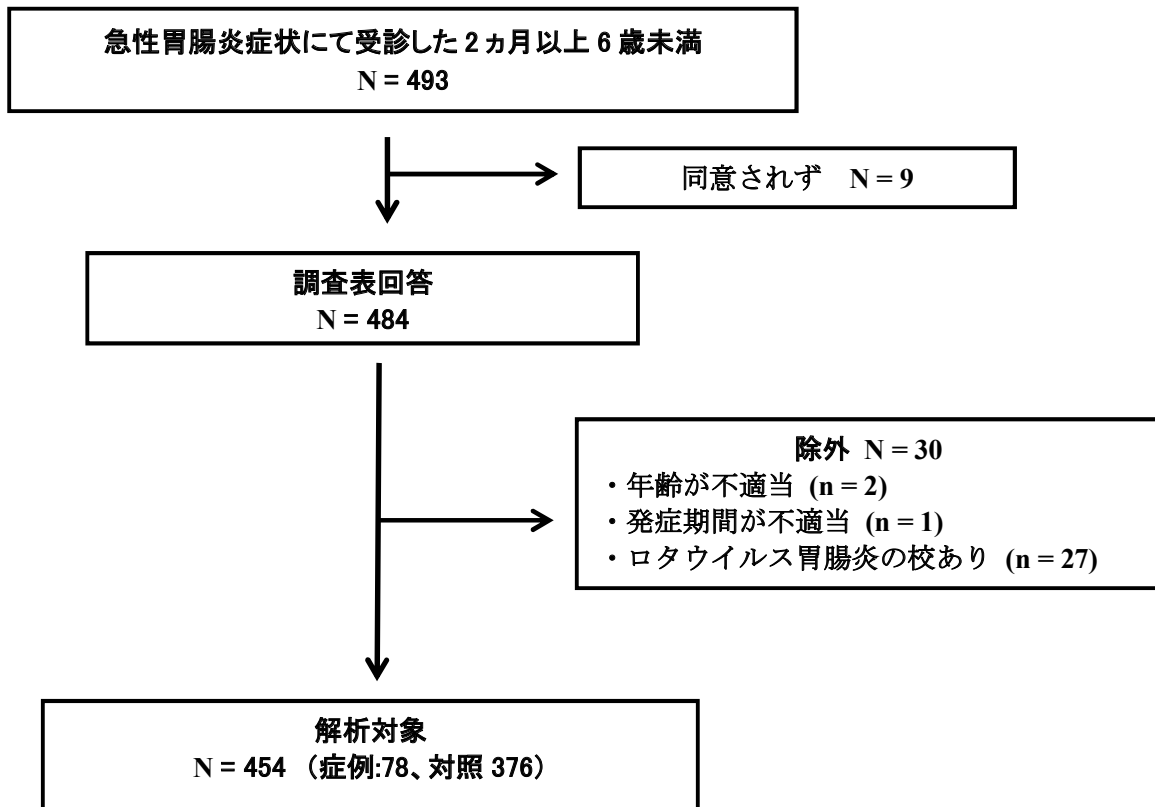


表 1. 症例と対照の特性

	症例 (n=78)	対照 (n=376)	P-value
月例 (中央値)	24	20	0.07
男児	42 (54%)	228 (61%)	0.27
出生年・月 (中央値)	H28.2	H28.7	0.04
出生 2500g 以上	70 (90%)	335 (89%)	0.86
基礎疾患あり	19 (25%)	84 (22%)	0.67
集団保育	62 (79%)	259 (69%)	0.05
母乳育児	14 (18%)	96 (26%)	0.15
同胞の有無	56 (74%)	238 (64%)	0.10
同胞の数 (中央値)	1	1	0.24
母親の年齢 (中央値)	33	34	0.06
父親の年齢 (中央値)	35	35	0.90

図 2. 臨床症状の比較

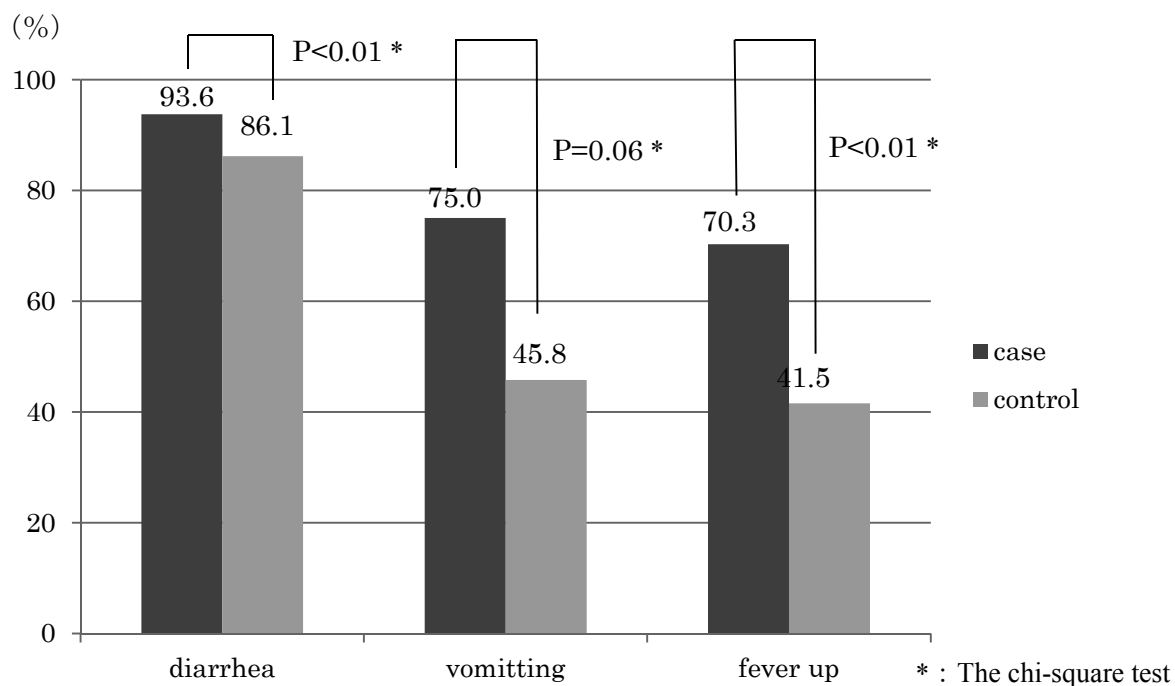


図 3. 重症度の比較

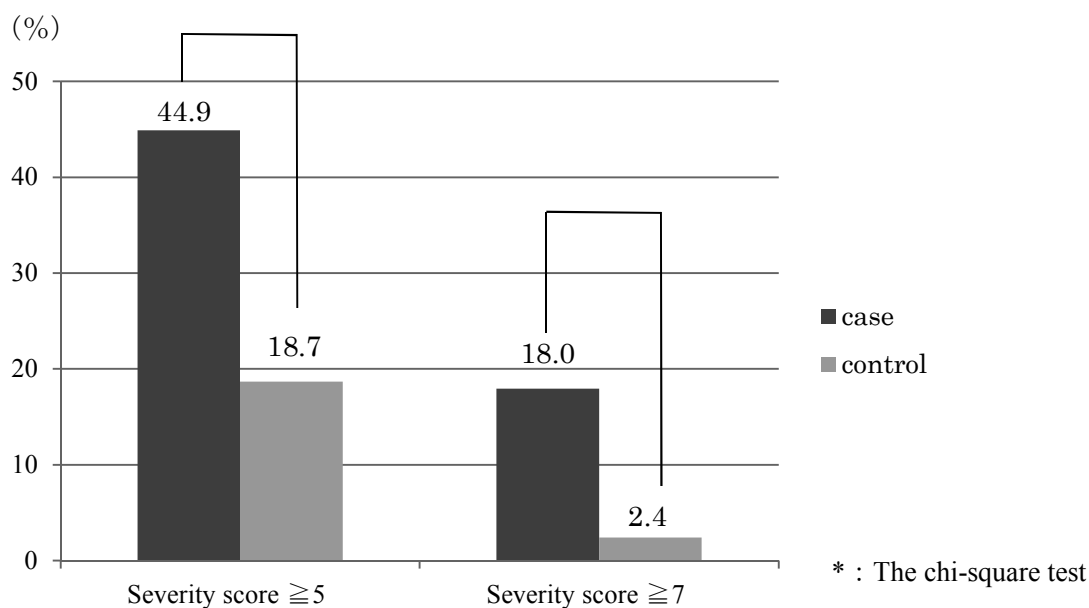


表 2. ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種のオッズ比と有効性

	症例 (n=78)	対照 (n=376)	Crude OR (95%CI)	OR* (95%CI)	VE (95%CI)
未接種	50	89	1.0	1.0	Reference
接種 (1 \geq)	28	287	0.17 (0.10-0.29)	0.26 (0.15-0.45)	74.3% (55.0-85.0)
部分接種	0	9			
完全接種	28	276	0.18 (0.11-0.30)	0.18 (0.11-0.30)	79.3% (56.2-85.7)

* 病院、集団保育の有無、重症度、出生年で調整

表 3. 重症度別ワクチン接種のオッズ比と有効性

		症例	対照 (n=376)	Crude OR (95%CI)	OR* (95%CI)	VE (95%CI)
Severity score ≥ 5	未接種	23	89	1.0	1.0	Reference
	接種	12	287	0.16 (0.08-0.34)	0.19 (0.09-0.41)	81.0% (59.0-91.1)
Severity score ≥ 7	未接種	11	89	1.0	1.0	
	接種	3	287	0.09 (0.02-0.31)	0.09 (0.02-0.36)	90.5% (63.8-97.7)

* 病院、集団保育の有無、出生年で調整

表4. 月齢別ワクチン接種のオッズ比と有効性

		症例	対照 (n=376)	Crude OR (95%CI)	OR* (95%CI)	VE (95%CI)
0 才	未接種	1	16	1.0	1.0	Reference
	接種	1	66	0.24 (0.01-4.01)	0.36 (0.02-8.0)	81.0% (-700-98.4)
1 才	未接種	12	108	1.0	1.0	
	接種	24	30	0.14 (0.06-0.31)	0.18 (0.07-0.41)	82.5% (58.5-95.3)
2 才	未接種	13	13	1.0	1.0	
	接種	6	46	0.13 (0.04-0.41)	0.20 (0.05-0.81)	80.4% (18.9-95.3)
3-5 才	未接種	12	30	1.0	1.0	
	接種	9	67	0.34 (0.13-0.88)	0.37 (0.13-1.04)	62.7% (-4.1-86.7)

* 病院、集団保育の有無、重症度、出生年で調整