

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（2018,2019 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
研究協力者：荒木 薫 佐賀大学医学部小児科
研究協力者：青木オ一志 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

佐賀県、福岡県、奈良県内の小児医療機関 6 施設において乳幼児を対象にロタウイルスワクチンの有効性を評価した（2018年、2019年の2月から6月、test-negative design による多施設共同症例対照研究）。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2か月以上6歳未満の乳幼児1669人を対象に全例「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317人、対照1352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。調査施設、出生年、集団保育の有無、重症度を調整したところ、接種の調整オッズ比（95%信頼区間）は①ロタウイルス胃腸炎（RVGE）に対し0.44(0.34-0.58)、②重症RVGEに対し0.15(0.07-0.32)、③点滴または入院RVGEに対し0.09(0.03-0.27)であった。2歳以下と3歳以上の2群に分けて検討したところ、いずれのアウトカムについても調整オッズ比は2歳以下の群の方が低かった。

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か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 Jerzy, USA、以下RV5)が、接種費用は個人が負担、すなわち希望児のみ接種を受ける「任意接種」として、それぞれ導入された。導入以降、ロタウイルス胃腸炎による入院数は減少傾向となり、更にはその傾向は、ワクチンの間接効果(集団免疫効果)により、ワクチンの接種率や有効性から期待される効果を上回っていることが報告されている⁷⁾。これらの理由から、ロタウイルス感染症は主に集団予防に重点を置き、地方交付税で9割を手当てす

るA類疾患に分類し、2020年10月から「定期予防接種」化することが、厚生労働省の厚生科学審議会予防接種ワクチン分科会で承認された(2019年10月)。

定期接種化に伴い、ワクチンの接種率の上昇が見込まれ、それに伴うウイルス遺伝子型の変化や非典型的な遺伝子構成を持つウイルスの出現が考えられる。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、2019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カ月以上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、2018、2019年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、佐賀県、福岡県、奈良県の小児医療機関で、本研究に同意が得られた6施設である。対象者の基準は生後2カ月以上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%($\beta=0.10$)、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と2019シーズンの対象患者は2031人であった。そのうち同意を得られたものが1798人であった。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129人を除外し、1669人を解析対象とした。ロタウイルス迅速診断検査の結果による317人が(18.9%)が症例(ロタウイルス陽性)、1352人(81.0%)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 141 人 (44.6%)、対照 224 人 (16.6%) ($p < 0.01$)、Severity score 7 点以上が、症例 30 人 (9.6%)、対照 13 人 (1.0%) ($p < 0.01$) 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。

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 0.38 (95%CI : 0.30-0.56)、調査施設、出生年、集団保育の有無、重症度で調整した OR は 0.44 (95%CI : 0.34-0.58)、ワクチン有効率 56.1% (95%CI : 42.5-66.5) であった。重症度別では、Severity score 7 点以上に対するワクチン有効性は 84.7% (95%CI : 68.0-92.7) と初期症状が重篤な例ほど、高い有効性を示した (表 3)。年齢階級別に検討したところ、①検査確定ロタウイルス胃腸炎 (RVGE)、② Severity score 7 点以上の RVGE、③点滴または入院 RVGE に対して、0-2 歳代の調整 OR は ① 0.41 (95%CI : 0.29-0.57)、② 30.12 (95%CI : 0.05-0.27)、③ -0.03 (95%CI : 0.003-0.18)、5 歳代の調整 OR は ① 0.53 (95%CI : 0.34-0.83)、② で 0.42 (95%CI : 0.09-1.96)、③ 0.24 (95%CI : 0.06-0.94) であり、重症度別に見てもいずれのアウトカムについても有効率は 2 歳以下の群が高かった (表 4)。

D. 考察

6 歳未満児における 2018、2019 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、完全接種 (RV1:2 回、RV5:3 回) で 56.1% (95%CI : 42.5-66.5) であり、有意な発病防止効果を認めた。また、年齢別、症状別で比較すると、ロタウイルス胃腸炎例に対する有効性は、0-2 歳で 56.1% (95%CI : 42.5-66.5)、3-5 歳代で 47.1% (95%CI : 16.7-66.5)、点滴・入院を必要とするロタウイルス胃腸炎例に対する有効性は、0-2 歳で 97.4% (95%CI : 82.0-99.7)、3-5 歳代で 75.8% (95%CI : 6.5-94.0) と、年齢が低く重症度が高いほど有効性は高かった。

米国での研究では、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について、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ったことを報告している⁸⁾。一方、オーストラリアの研究では「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))⁹⁾。本報告でも、いずれのアウトカムに対する有効率は年齢が低いほど高いものの、重症例については、年齢に関わらず有効率は高値を示しており、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と考えられる。

また、2014、2015 シーズンのロタウイルスワクチンの有効性 (0-2 歳) は、検査確定例に対し 80.6% (95%CI : 69.1-87.6)、重症例に対し 88.3% (95%CI : 72.7-96.0) であり、同年齢で比較した場合、ワクチン導入から時間が経過した今シーズンの方が低い傾向があった。原因の一つとして、ワクチン接種率の上昇でロタウイルスの流行遺伝子型の変化や非典型的な遺伝子構成を持つウイルスの出現により、ワクチンの効果が減弱している可能性が考えられる。すでに北海道や静岡県では、ワクチン導入後より、これまで希少だった遺伝子型のロタウイルスであった G8P【8】の小流行があったことが報告されており、G8P【8】はワクチン効果が弱いと報告されている¹⁰⁾。今後は、症例 317 例について、PRT-PCR 法を用いて GP 遺伝子の塩基配列を決定し、遺伝子型ごとのワクチンの有効性を明らかにする予定としている。

E. 結論

2018、2019 年の 2 月から 6 月にかけて、2 カ月以上 6 歳未満の乳幼児を対象に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。ロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効性は全体で 56.1% (95%CI : 42.5-66.5)、Severity score 7 点以上の重症例では 84.7% (95%CI : 68.0-92.7)、点滴や入院を要する例では 90.9% (95%CI : 73.0-97.0) と初期症状が重篤な例ほど有効性は高く、重症化予防効果を示した。

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

荒木薫、原めぐみ、青木オ一志、牟田広実、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(2018,2019シーズン)。第23回日本ワクチン学会学術集会(2019年11月30日~12月1日,東京)

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

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.

図 1. 症例と対照の登録手順

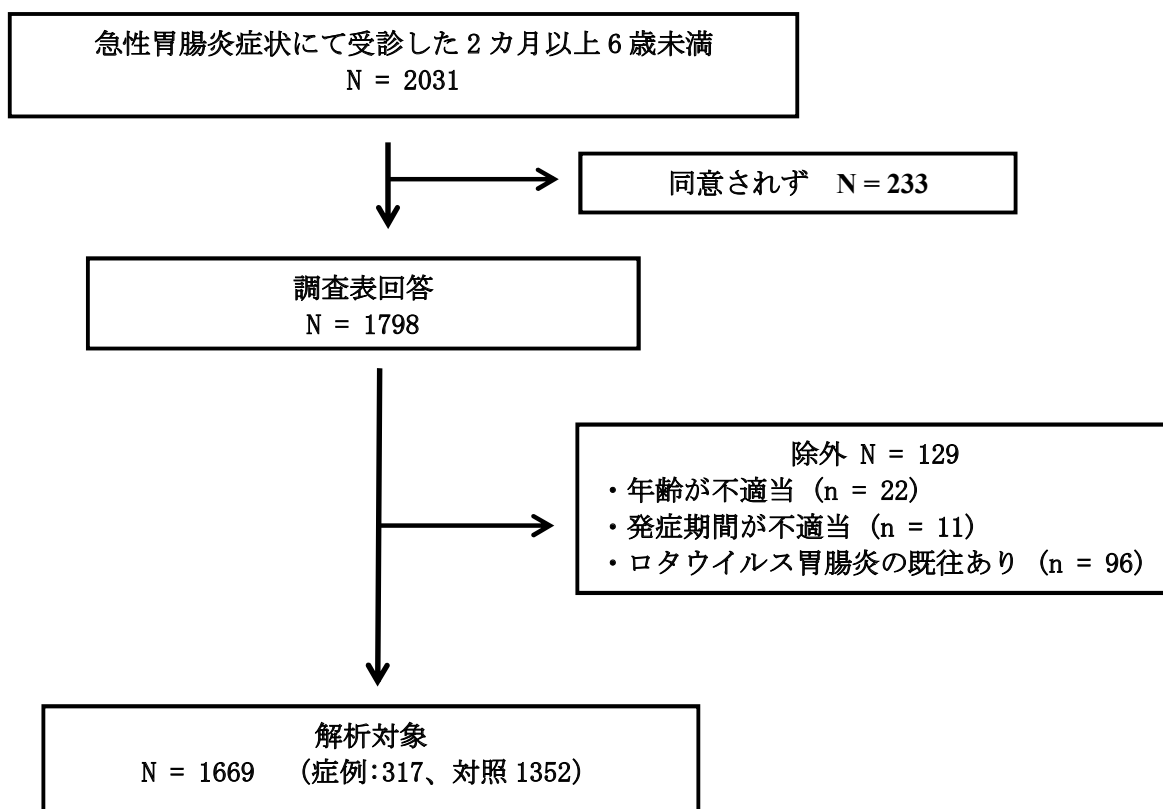


表 1. 症例と対照の特性

	症例 (n=317)	対照 (n=1352)	P-value
月例 (中央値)	28	21	<0.01
男児	64 (52%)	789 (58%)	0.03
出生 2500g 以上	286 (91%)	1225 (91%)	0.96
基礎疾患あり	85 (27%)	349 (26%)	0.70
集団保育	268 (85%)	912 (68%)	<0.01
母乳育児 (1 歳未満)	8 (47%)	172 (58%)	0.40
同胞の有無	226 (72%)	805 (60%)	<0.01
内服加療	246 (89.1%)	1123 (97.1%)	<0.01
点滴加療 (外来)	26 (9.4%)	29 (2.5%)	
入院加療	4 (1.5%)	4 (0.4%)	

図 2. 臨床症状の比較

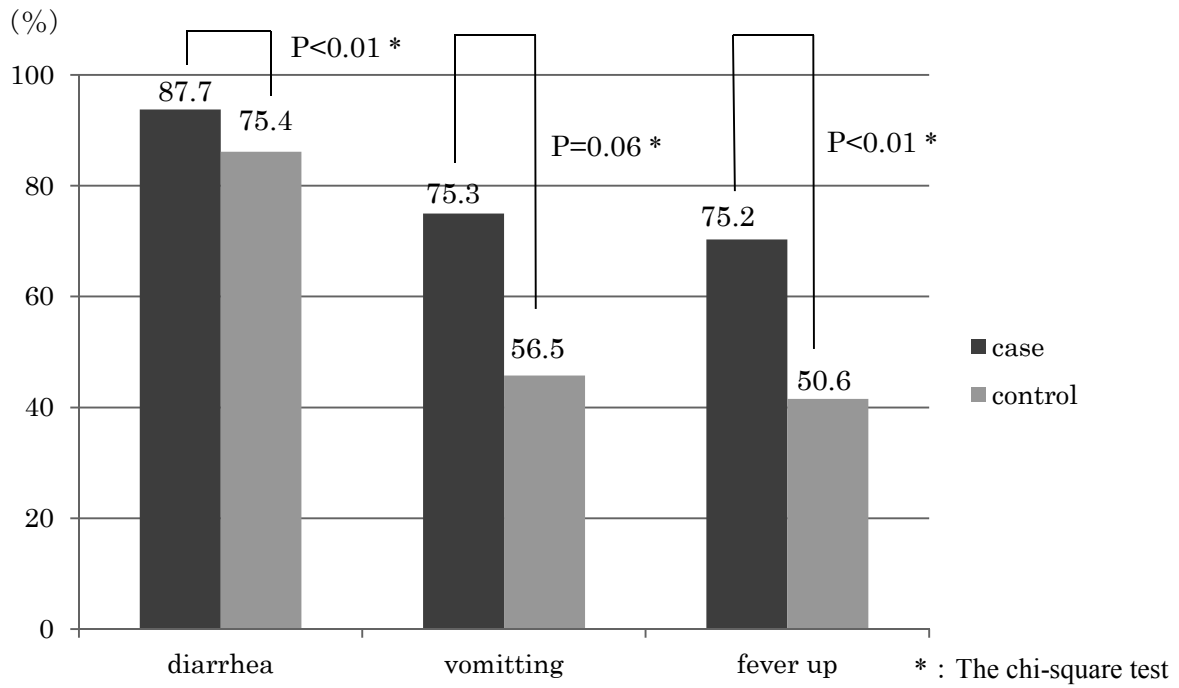


図 3. 重症度の比較

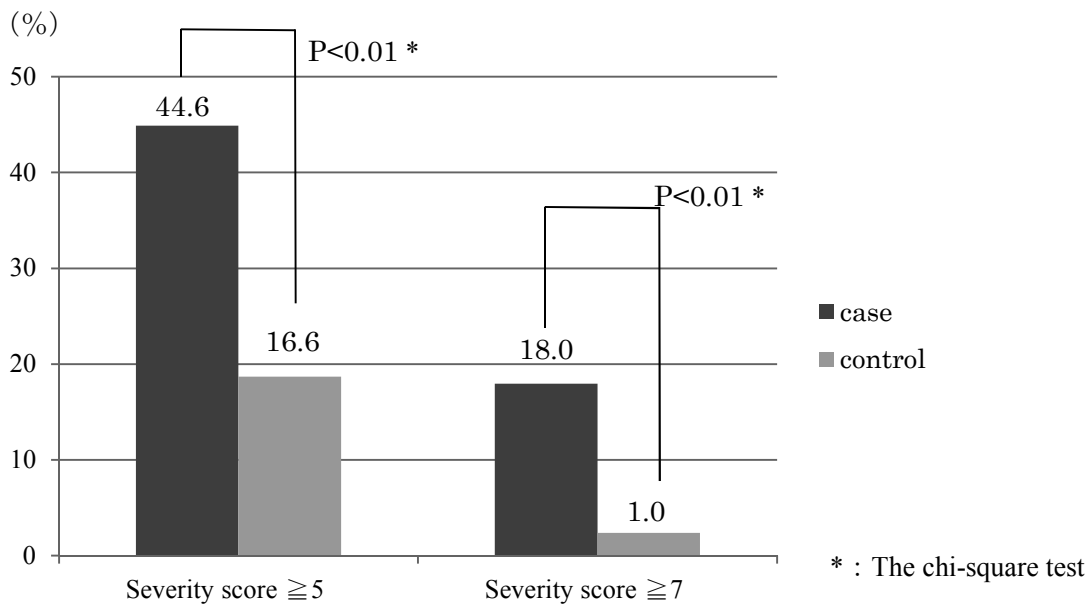


表 2. ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種のオッズ比と有効性

	症例 (n=317)	対照 (n=1352)	Crude OR (95%CI)	OR* (95%CI)	VE (95%CI)
未接種	162	374	1.0	1.0	Reference
完全接種	152	935	0.38 (0.30-0.56)	0.44 (0.34-0.58)	56.1% (42.5-66.5)

*調査施設、出生年、集団保育の有無、重症度で調整

表 3. 重症度別ワクチン接種のオッズ比と有効性

		症例 (n=317)	対照 (n=1352)	Crude OR (95%CI)	OR* (95%CI)	VE (95%CI)
Severity score \geq 7	未接種	27	374	1.0	1.0	Reference
	接種	11	935	0.16 (0.08-0.34)	0.15 (0.07-0.32)	84.7% (68.0-92.7)
点滴又は 入院加療	未接種	26	326	1.0	1.0	Reference
	接種	4	812	0.06 (0.02-0.18)	0.09 (0.03-0.27)	90.9% (73.0-97.0)

*調査施設、出生年、集団保育の有無、重症度で調整

表 4. 月齢別ワクチン接種のオッズ比と有効性

		症例 (n=317)	対照 (n=1352)	Crude OR (95%CI)	OR* (95%CI)	VE (95%CI)	
全例	0-2 才	未接種	66	193	1.0	1.0	Reference
		接種	81	523	0.33 (0.24-0.45)	0.41 (0.29-0.57)	59.2% (42.8-70.9)
	3-5 才	未接種	46	92	1.0	1.0	Reference
		接種	43	137	0.55 (0.35-0.85)	0.53 (0.34-0.83)	47.1% (16.7-66.5)
Severity score \geq 7	0-2 才	未接種	23	252	1.0	1.0	Reference
		接種	8	737	0.12 (0.05-0.27)	0.12 (0.05-0.27)	88.3% (72.7-95.0)
	3-5 才	未接種	12	30	1.0	1.0	Reference
		接種	3	67	0.46 (0.10-2.18)	0.42 (0.09-1.96)	57.9% (-95.9-91.0)
点滴又は 入院加療	0-2 才	未接種	18	218	1.0	1.0	Reference
		接種	1	639	0.02 (0.003-0.14)	0.03 (0.003-0.18)	97.4% (80.0-99.7)
	3-5 才	未接種	8	108	1.0	1.0	Reference
		接種	3	174	0.23 (0.06-0.89)	0.24 (0.06-0.94)	75.8% (6.5-94.0)

*調査施設、出生年、集団保育の有無、重症度で調整