

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（遺伝子型別）

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 佐賀大学保健管理センター
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

研究要旨

佐賀県、福岡県、奈良県内の小児医療機関 7 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ワクチン種類別・遺伝子型別に評価した。（調査実施期間：2018年、2019年の2月から6月、研究デザイン：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2031名を対象に全例「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、ロタウイルス胃腸炎に対し、①接種（ワクチンの種類を問わない）の調整オッズ比（95%信頼区間）は0.44（0.34-0.58）、②ロタリックス（RV1）は0.38（0.27-0.54）、③ロタテック（RV5）は0.48（0.36-0.66）であった。また、遺伝子別にみたところ、接種（ワクチンの種類を問わない）の調整オッズ比は、①ウマ様 G3P[8] に対し0.20（0.09-0.41）、② G9P[8] に対し0.46（0.29-0.72）であった。

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は必須であり、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をワクチン種類別にみた報告および、ロタウイルス遺伝子型それぞれにみた報告は海外でもほとんど散見されない。

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をワクチン種類別および遺伝子型別に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、福岡県及び奈良県の小児医療機関で、本研究に同意が得られた7施設（いづつかども診療所、あおき小児科、坂西内科小児科医院、えがしら小児科、橋野こどもクリニック、ささきこどもクリニック、辻小児科）である。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。迅速検査で陽性と判定した便検体は、札幌医科大学に送付し、real-time RT-PCR法（以下PCR法）で遺伝子型を確認した。

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と2019シーズンの対象患者は2031名であった。そのうち同意を得られたものが1798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129名を除外し、1669名を解析対象とした。（図1）ロタウイルス迅速診断検査の結果による317名が（18.9%）が症例（ロタウイルス陽性）、1352名（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）。

図2にロタウイルス胃腸炎患者の遺伝子型を示す。G9P[8]（71%）、ウマ様G3P[8]（22%）が大部分を占めた。

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 と有効性を表 2 に示した。ワクチン接種の Crude OR は 0.38 (95% CI : 0.30-0.56)、病院、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)、これらより算出された、ロタウイルスワクチン胃腸炎罹患に対するロタウイルスワクチンの有効性は 56.1% (95% CI : 42.5-66.5) であった。ワクチン種類別では、RV1、RV5 の調整オッズ、有効性がそれぞれ、RV1 : 0.38 (0.27-0.54)、61.7% (95% CI : 45.6-73.0)、RV5 : 0.48 (0.35-0.66)、51.6% (95% CI : 34.1-64.5) と、RV1 の方が高かった。しかしながら、点滴・入院を必要とする重症ロタウイルス胃腸炎については、RV1 : 86.5% (95% CI : 54.1-99.6)、RV5 : 95.5% (95% CI : 66.0-99.4) と、どちらも高い有効性を認めている。(表 3)

遺伝子型別のワクチン有効性では、G9P[8] 株に対する RV1、RV5 の有効性がそれぞれ 67.5% (95% CI : 38.6-82.8)、39.1% (95% CI : -3.0-64.4)、ウマ様 G3P[8] 株では 86.1% (95% CI : 50.3-96.1)、73.9% (95% CI : 42.7-88.1) であり、2 つの遺伝子を比較するとウマ様 G3P[8] と比べ G9P[8] の有効性は低かった。(表 4)

D. 考察

本研究は日本におけるロタウイルスワクチンの市販後、数年経過した時期のワクチンの有効性を明らかにすることを目的として、test-negative design を用いた疫学研究を実施した。交絡因子と発症地、発症年度、重症度を説明変数として調整したワクチン有効率は発症防止に 56.1% (95% CI : 42.5-66.5)、点滴・入院を予防するのに 90.9% (95% CI : 73.0-97.0) と有意な効果を認めた。また、2 つのワクチンでは重症例については有効性に差異はなかった。

調査期間中のロタウイルスワクチンは希望者のみが接種をする「任意接種」という位置づけであった。本ワクチンは 2011 年導入されて以来、接種率は徐々に上昇し、2019 年は 7 割近くの乳児が接種しているといわれている。更には 2020 年 10 月より「定期接種」となったため、今後は 9 割以上の接種率になると予想される。ワクチン接種率に伴うロタウイルスの流行遺伝子型の変容により、ワクチンの有効性は推移すると考えられ、接種率が大きく上昇する定期接種前後で、遺伝子型及びワクチン有効性の変

遷をモニタリングすることは意義のある研究になると考えられる。

今回 (2018、2019 シーズン) の報告では、2014、2015 シーズンの遺伝子型とは大きく異なっていた。大部分を占めた G9P[8] は、ロタウイルスの非構造蛋白 (NSP4) が従来の遺伝子とは異なるリアソータント株で、ウマ様 G3P[8] 株は、G1P[8] の G1 のみがウマロタウイルスの G3 型に組み変わった株であり、いずれもワクチン導入以降に日本で広く認められるようになった型である。日本 6 都市におけるロタウイルス遺伝子型の推移の報告⁸⁾によると、これまで G タイプの流行は毎年入れ替わっており、導入時は G1 が主流であったが、2017 年以降は G9 が主要株であり、本報告も同様の結果であった。

また、遺伝子型別のロタウイルス胃腸炎に関するワクチンの有効性を、ワクチン種類別に検討したところ、ウマ様 G3P[8] 株ではいずれのワクチンも高い効果を示すのに対し、G9[8] 株に対しては低い有効性であった。2014、2015 シーズンの検討でも、G9[8] 株は他の株に比べてどちらのワクチンも有効性が低かった。ボリビアにおける G9[8] 株のロタウイルス胃腸炎入院例に対する RV1 の有効性は 80% (95% CI : 60-90) と他株と比較して相対的に高く⁹⁾、本研究の結果とは異なる結果であった。ワクチンの有効性を遺伝子型別に検討した報告は世界でもまだ少なく、さらなる検討が期待される。今後は、年齢や初診時の重症、ロタウイルスの遺伝子型別に有効性の解析を行っていく予定である。

E. 結論

2018、2019 年の 2 月から 6 月にかけて、2 か月以上 6 歳未満の乳幼児を対象に遺伝子型別、ワクチン種類別にロタウイルスワクチンの有効性を評価した。ロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効性は、ロタリックス (RV1) : 61.7% (95% CI : 45.6-73.0)、ロタテック (RV5) : 51.6% (95% CI : 34.1-64.5) と差を認めたが、点滴や入院を要する例ではいずれのワクチンも高い有効性を認めた。(RV1 : 86.5% (95% CI : 54.1-99.6) RV5 : 95.5% (95% CI : 66.0-99.4)) また調査期間中の流行遺伝子型は、G9P[8] 及びウマ様 G3P[8] 株であり、いずれもワクチン導入後より認められる遺伝子型であった。G9P[8] 株に対する有効性は、ワクチンの種類に関わらず、低めに算出された。

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) Hoque S, Khandoker N, Takahashi S, Okitsu S, Nishimura S, Yamamoto A, et al. Distribution of rotavirus genotypes in Japan from 2015 to 2018: Diversity in genotypes before and after introduction of rotavirus vaccines. *Vaccine* 2020;38:3980-3986.
- 9) Patel MM, Patzi M, Pastor D, Nina A, Roca Y, Alvarez L, Iniguez V, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia: case-control study. *BMJ* 2013; 346:f3726.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

荒木薫、原めぐみ、青木才一志、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（遺伝子型別）。第24回日本ワクチン学会学術集会（2020年12月19日～20日、WEB）

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

Figure1 (図 1).

Flow digra, for enrollment of cse-patients and controls,January to May,2018 and 2019

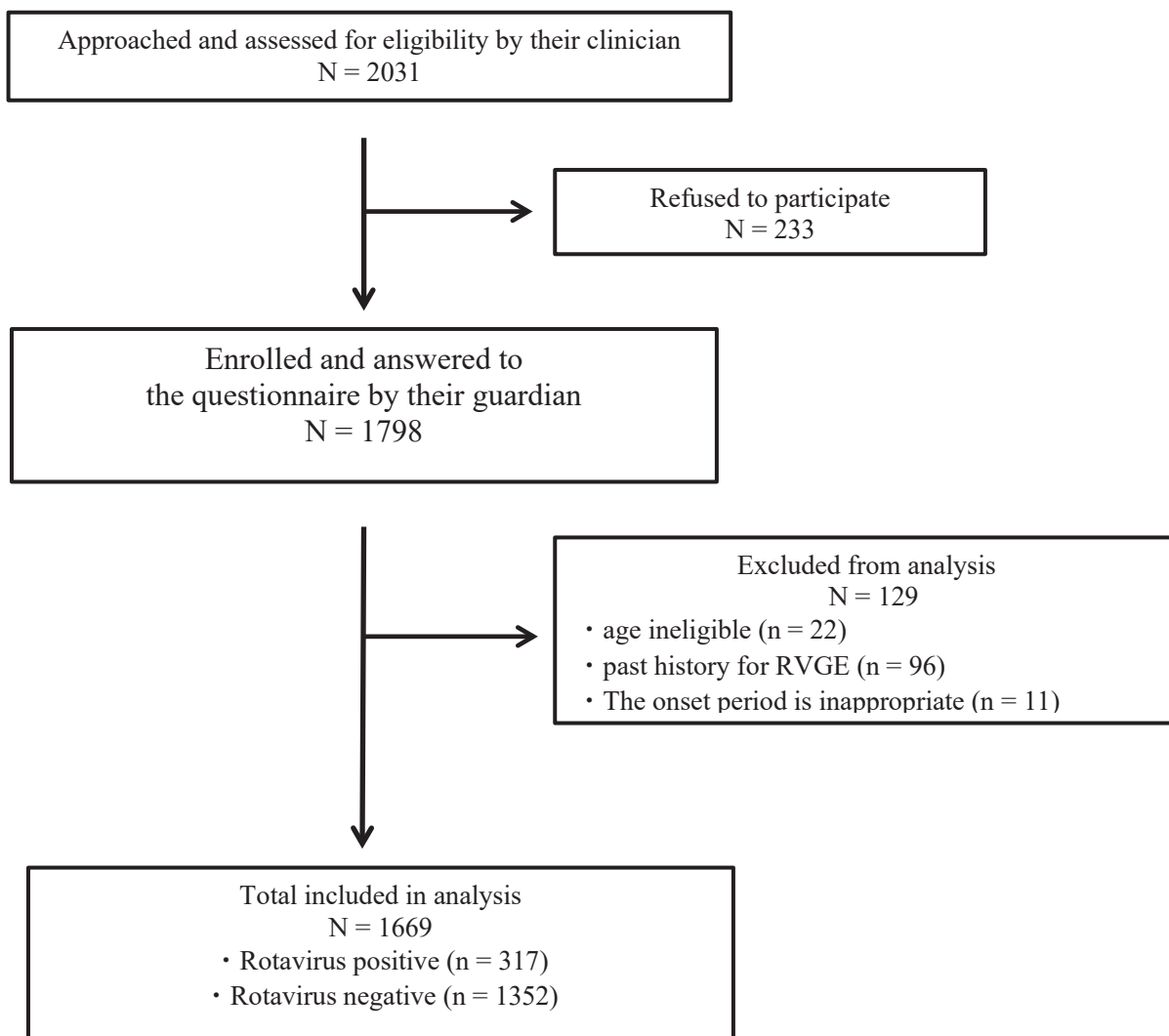
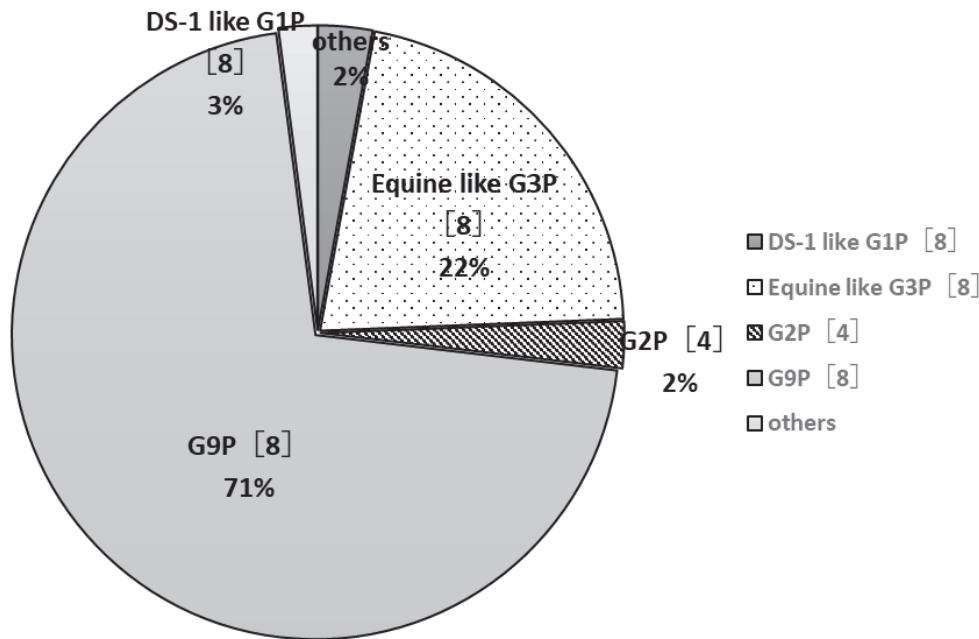


Figure2 (图 2). Flow digra, for enrollment of cse-patients and controls,January to May,2018 and 2019



Tanle1 (表 1).

Baseline characteristics, clinical symptoms, and treatment of cases and controls

Variables	Cases, n = 317		Controls, n = 1352		P value ^a
	Rotavirus-positive		Rotavirus-negative		
Demographics					
Age at onset, median months [range]	28	[2–60]	21	[2–60]	< .01
Sex: males, n (%)	64	(52)	789	(58)	0.03
Additional history					
Underlying condition: Yes, n (%)	85	(27)	349	(26)	0.7
Premature (BW > 2500 g), n (%)	286	(91)	1225	(91)	0.96
Use of day care : Yes, n (%)	268	(85)	912	(68)	< .01
Siblings: Yes, n (%)	226	(72)	805	(60)	< .01
Breastfed ^b : Yes, n (%)	8	(47)	172	(58)	0.4
Treatment, n (%)					
Outpatient (oral treatment)	246	(89)	1123	(97)	< .01
Outpatient (intravenous rehydration)	26	(9)	29	(3)	
Hospitalisation	4	(2.0)	4	(0.4)	

^a Chi-squared test or Wilcoxon's rank-sum test was used as appropriate

^bAnalyses were based on data for children younger than 12 months old

Table 2 (表 2). Vaccine effectiveness against rotavirus disease

	Cases		Controls		Crude OR	Adjusted OR ^b	VE (%)	95% CI (%)	
	n	(%)	n	(%)					
Unvaccinated	162	(30.2)	374	(69.8)	1 ^c	1 ^c			
Vaccinated (full dose)	152	(14.0)	935	(86.0)	0.38	0.44	56.1	42.5	- 66.5
full dose vaccination									
RV1 2 doses	58	(12.3)	414	(87.7)	0.38	0.38	61.7	45.6	- 73
RV5 3 doses	94	(15.3)	521	(84.7)	0.48	0.48	51.6	34.1	- 64.5

Abbreviations: OR, odds ratio; VE, vaccine effectiveness; CI, confidence interval;

RV1, monovalent; RV5, pentavalent

^a Received one or two doses of RV5 or one dose of RV1.

^b Adjusted for age in months, use of day care, having siblings, severity score, facility, and onset year.

^c Reference category

Table 3 (表 3). Vaccine effectiveness against severe rotavirus disease in Japan (requiring intravenous rehydration or hospitalisation)

	Cases		Controls		Crude OR	Adjusted OR ^b	VE (%)	95% CI (%)	
	n	(%)	n	(%)					
Unvaccinated	26	(7.4)	326	(92.6)	1 ^c	1 ^c			
Vaccinated (full dose)	4	(0.5)	812	(99.5)	0.06	0.09	90.9	73.0	- 97
full dose vaccination									
RV1 2 doses	3	(0.9)	340	(99.1)	0.11	0.14	86.5	54.1	- 99.6
RV5 3 doses	1	(0.2)	472	(99.8)	0.03	0.05	95.5	66.0	- 99.4

Abbreviations: OR, odds ratio; VE, vaccine effectiveness; CI, confidence interval;

RV1, monovalent; RV5, pentavalent

^a Received one or two doses of RV5 or one dose of RV1.

^b Adjusted for age in months, use of day care, having siblings, severity score, facility, and onset year.

^c Reference category

Table 4 (表 4). Vaccine effectiveness against rotavirus disease in Japan by genotype

	Cases		Controls		Crude OR	Adjusted OR ^a	VE (%)	95% CI (%)	
	n	(%)	n	(%)					
With G9P[8] strains									
Unvaccinated	94	(22.2)	329	(77.8)	1 ^b	1 ^b			
RV1 2 doses	30	(9.3)	294	(90.7)	0.36	0.33	67.5	38.6	– 82.8
RV5 3 doses	45	(20.1)	179	(79.9)	0.53	0.61	39.1	-3	– 64.4
With Equine-like G3P[8] strains									
Unvaccinated	39	(10.6)	329	(89.4)	1 ^b	1 ^b			
RV1 2 doses	3	(1.0)	294	(99.0)	0.09	0.14	86.1	50.3	– 96.1
RV5 3 doses	10	(3.3)	295	(96.7)	0.29	0.26	73.9	42.7	– 88.1

Abbreviations: OR, odds ratio; VE, vaccine effectiveness; CI, confidence interval;

^a Adjusted for use of day care, having siblings, severity score, facility, and onset year.

^b Reference category