

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 2021 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 佐賀大学保健管理センター
研究協力者：牟田 広実 いいづかこども診療所

研究要旨

乳幼児を対象にロタウイルスワクチンの有効性を評価するために、福岡県の小児医療機関 1 施設において test-negative design による症例対照研究を実施した。（調査実施期間：2021年の2月から嘔吐下痢症例 100 例を収集、研究デザイン：test-negative design による症例対照研究）。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 100 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することとしていたが、2021 シーズンは全例陰性であり、ロタウイルス感染症は登録できず、ワクチンの有効率の評価はできなかった。ロタウイルスワクチンの定期接種化に加え、新型コロナウイルス感染症の流行に伴う保健予防行動の徹底がロタウイルス感染症の流行を抑制したと考えられた。

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 Jersey, USA、以下 RV5）が、「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た。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された。

定期接種化に伴い、ロタウイルス感染症の発生の減少が期待されるが、一方でワクチンの接種率の上昇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が出現する恐れがある。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。そこで、2021年シーズンのロタウイルスワクチン有効性を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、2021年のロタウイルス胃腸炎流行期である2月以降とした。参加施設は、福岡県の小児医療機関（いいづかこども診療所）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）で遺伝子型を確認する予定とした。

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することとした。

（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

2021年シーズンに急性嘔吐下痢症状で受診した乳幼児の保護者全員に対し調査の説明、参加依頼を行い、100例の同意が得られるまで調査を継続した。2月1日から12月24日までに嘔吐や下痢で受診した生後2か月以上6歳未満の乳幼児は169人で、そのうち同意を得られたものが100人（参加率59.2%）であった。全例に「迅速検査」を実施したところ、すべて陰性であり、ロタウイルス感染症は登録できず、ワクチンの有効率の評価はできなかった。

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計画した。しかし、ロタウイルス胃腸炎の症例が1例も登録できず、有効率は算出することができなかった。ロタウイルスワクチンの定期接種化によって、ロタウイルス胃腸炎の報告数は減少しているところへ、新型コロナウイルス感染症のパンデミックがあり、手洗いなどの保健予防行動の徹底の影響もあり、ロタウイルス感染症は全国的にも報告されていない。一方、病原微生物検出情報によると、ノロウイルス、サポウイルス、およびアデノウイルスによる胃腸炎は新型コロナウイルスのパンデミック以前と比較すると少ないものの報告は散見されている。このことから、ロタウイルス感染症に関しては、ロタウイルスワクチンの定期接種化がその発生抑制に大きく寄与していると考えられる。次年度は、ロタウイルスに加えてノロウイルスやアデノウイルスの迅速診断も実施し、乳幼児の感染性胃腸炎の全体像を把握しながら、ロタウイルスワクチンの効果を検討したいと考えている。

E. 結論

2021年に嘔吐や下痢で小児科を受診した小児にロタウイルス感染症による症例はいなかった。病原微生物検出情報においても、パンデミック以降はロタウイルスの報告はない。一方、ノロウイルス、サポウイルス、およびアデノウイルスによる胃腸炎は新型コロナウイルスのパンデミック以前と比較すると少ないものの報告は散見されていることから、ロタウイルス感染症に関しては、ロタウイルスワクチンの定期接種化がその発生抑制に大きく寄与していると考えられた。

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

なし

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