

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



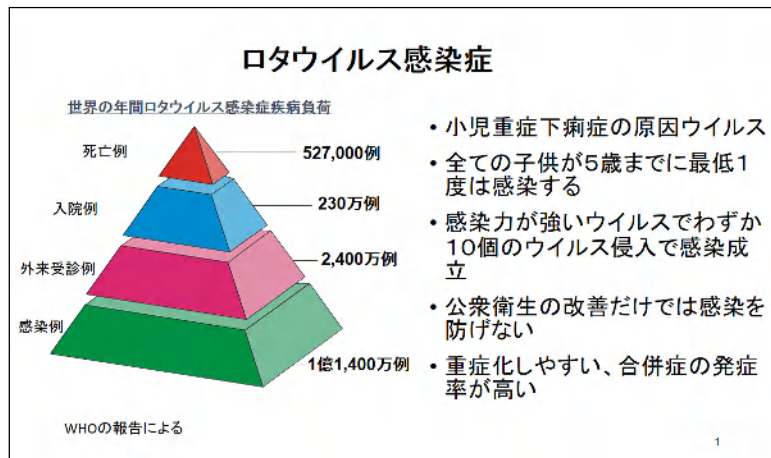
2015年10月28日放送

「ロタウイルスワクチンと腸重積」

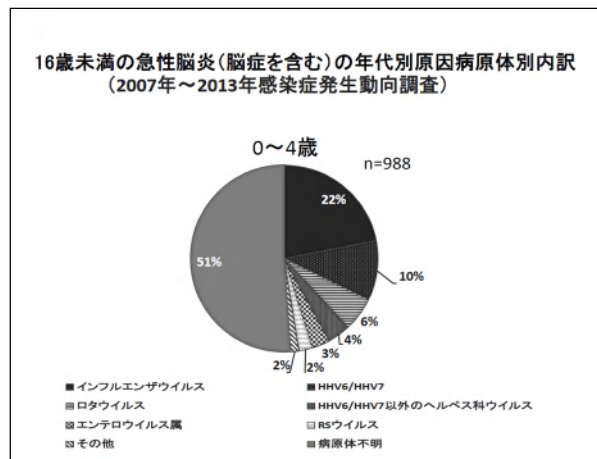
国立感染症研究所 感染症疫学センター主任研究官
神谷 元

ロタウイルス感染症

ロタウイルスは小児の重篤な下痢症の原因病原体としては最多であり、主に乳幼児に急性胃腸炎を引き起こします。ロタウイルスは非常に強い感染力を持ち、ごくわずかなウイルス粒子が体内に入り込むだけで感染が成立するといわれています。そのため、世界中の子供は5歳までに少なくとも一度はこのウイルスに感染するといわれており、日本のような高い衛生環境を持つ国でも途上国と同様にロタウイルス感染症は発生します。主症状は下痢、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛であり、通常1~2週間で自然治癒しますが、脱水症状がひどくなるとショックや電解質異常により死に至ることもあります。WHO、世界保健機関の調査では、年間約50万人ものロタウイルス胃腸炎関連死亡例があると報告されており、決して軽い病気ではありません。また、前述した脱水症や電解質異常による合併症も無視できません。痙攣



生します。主症状は下痢、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛であり、通常1~2週間で自然治癒しますが、脱水症状がひどくなるとショックや電解質異常により死に至ることもあります。WHO、世界保健機関の調査では、年間約50万人ものロタウイルス胃腸炎関連死亡例があると報告されており、決して軽い病気ではありません。また、前述した脱水症や電解質異常による合併症も無視できません。痙攣



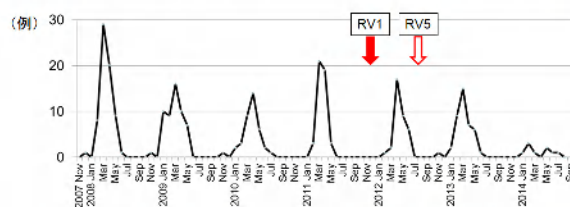
や意識障害、腎不全などその症状は多岐にわたり、また、ロタウイルス自体が中枢神経障害の原因となるウイルスであり、わが国で行われた研究結果によれば、小児の急性脳炎あるいは急性脳症の原因病原体としてインフルエンザウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型/7型（突発性発疹として報告されている場合を含む）に次いで多いという結果になっています。

ロタウイルスワクチンの効果

このように、感染力が強く、衛生状態をいかに改善してもすべての小児が5歳までに罹患すると考えられているロタウイルス胃腸炎の制御は非常に困難です。そこで、早くからロタウイルスワクチンの開発に力が注がれてきました。一度ロタウイルスに感染すると、88%の子供が再感染時、重篤な胃腸炎から防御されるといった報告や、最初の感染では、同じ血清型に対する抗体応答が強く、その後の感染では、異なる血清型に対しても抗体応答があるといった研究結果が、経口ワクチンの開発基盤となり、現在では2種類のロタウイルスワクチン（Rotarix®、Rotateq®）が開発、認可され、100か国以上で接種が可能となり、うち77か国で定期接種に導入されています。我が国でも2011年以降これらのワクチンが随時認可され接種可能となりました。Rotarix®は南米や欧州で行われた治験における2回接種後の重篤なロタウイルス胃腸炎に対する防御効果は85～96%、入院に対する有効率は85～100%という結果が報告されており、Rotateq®についても11か国で行われた投与試験において、3回接種後の重篤なロタウイルス胃腸炎に対する有効率は98%、すべてのロタウイルス感染性下痢症に対しては74%という結果でした。実際に日本より早く同ワクチンの使用を開始している国々からの報告により、同ワクチンの高い効果が示されています。我が国でも同様の報告が全国から届いていますが、例えば厚生労働科学研究班で行われた三重県津市でのワクチン導入前後のロタウイルス胃腸炎による入院患者の変化の研究では、ワクチン導入後接種率の増加に伴いロタ

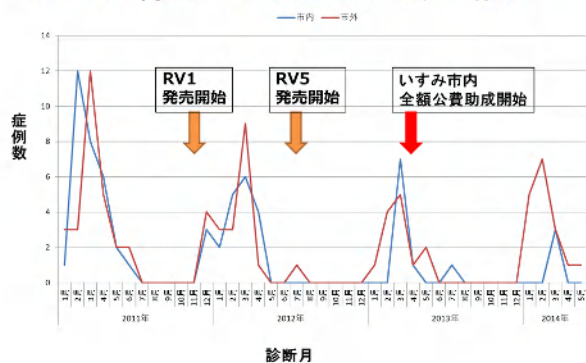
▶ 津市におけるRV胃腸炎の入院症例数・率

	2007/08	2008/09	2009/10	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14
入院症例数	68	53	38	46	35	41	9
入院率 (1,000人・年)	5.5	4.3	3.1	3.9	3.0	3.5	0.8
ワクチン接種例					1	1	1



国立病院機構三重病院小児科浅田和豊先生 第46回小児感染症学会スライドより

千葉県いすみ市における5歳未満児ロタウイルス胃腸炎外来受診患者数の推移



ウイルス胃腸炎入院患者数の減少を認めています。また、ロタウイルスワクチンの費用全額補助が実施され、周辺自治体と比較し接種率が高い千葉県いすみ市で実施された外来患者での同様の研究でも、ワクチン導入後の患者数の減少が認められています。

ロタウイルスワクチンと腸重積症

一方で、ロタウイルスワクチンは、以前に使用されていたロタウイルスワクチン (Rotashield®) の経験から、副反応として腸重積症が知られています。1998年に世界で初めて実用化された Rotashield®は、世界各国で接種され、重症下痢症に対して 70~100%、下痢症全体としても 48~68%の有効性を認めていましたが、ワクチン接種後に 10,000~12,000 ワクチン接種あたり 1 例の割合で腸重積症が出現したため、1999年市場から撤退しました。Rotashield®と腸重積症の明確な因果関係は解明されていませんが、この経験からロタウイルスワクチンと腸重積症の関連性が示唆され、新しいワクチンでもワクチン接種後の腸重積症の増加が懸念されたため、ロタウイルスワクチンを定期接種として導入している国々は市販後調査で腸重積症の推移を注意深く見守られています。その結果現在使用されているロタウイルスワクチンは接種後（特に初回接種後 7 日間）に若干の腸重積症の発生リスクの上昇が認められることがわかってきました。アメリカからは、2 つの異なる方法で実施された市販後調査の報告があり、1 つの報告では Rotarix®2 回接種後腸重積症が乳児 100,000 人当たり 5.3 例の増加を認めましたが、RotaTeq®では腸重積症発症の有意な増加は認めなかったというものであり、他方の報告では RotaTeq®初回接種後 21 日以内での腸重積症のリスクが 100,000 乳児あたり 1.5 例増加したというものでありました。このほか、ブラジル、メキシコ、オーストラリアからも同様の報告があり、これらをまとめるとロタウイルスワクチンを乳児 20,000~100,000 人に接種すると 1 例の割合で腸重積症が認められることとなります。各国、および世界保健機関 (WHO) は、この値は市場から撤退した Rotashield®接種後の腸重積症発症リスクを下回っており、また、各国のロタウイルス胃腸炎の疾病負荷を考慮に入れるとワクチンの重症例、例えば合併症発症例を含む入院例、死亡例などの予防効果のメリットの方が腸重積症発症のリスクをはるかに上回るため、引き続きロタウイルスワクチン接種を推奨する、と結論付けています。

ロタウイルスワクチン接種後の腸重積症の報告

- アメリカ
 - RV1ワクチン2回接種後腸重積症が乳児100,000人当たり5.3例の増加
 - RV5ワクチン初回接種後21日以内での腸重積症のリスクが100,000乳児あたり1.5例増加
- ブラジル、メキシコ、オーストラリアからも報告あり
- 乳児20,000~100,000人に接種すると1例腸重積症がみとめられる

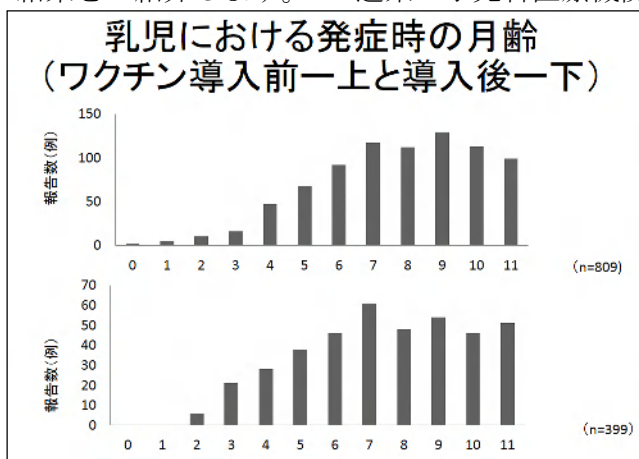
腸重積症の発生頻度

このように、諸外国ではロタウイルスワクチン接種後の腸重積症のリスクの評価に関しては、ワクチンのリスクとベネフィットを総合的にみて判断しています。このため、我が国でも腸重積症の発生頻度について検討する必要性があり、現在 12 道県の小児科入院施設のある医療施設のご協力のもと、ワクチン導入前後の 5 歳未満の腸重積症入院例を調査していますので、現在までの結果をご紹介します。12 道県の小児科医療機関入院患者について各施設の担当医師に情報を入力していただき、報告症例のうち人口当たりの腸重積症発生率が算出可能な地域の症例を対象に解析結果を示します。ワクチン導入前 2,352 例、導入後 1,072 例の計 3,424 例が解析対象でした。

ワクチン導入前 5 年間の年間報告例では全体の 6.3%が、ワクチン導入後では 7.5%が 6 か月未満児でした。1 歳未満の月齢分布を示します。ワクチン導入前後では観察期間、報告数が異なるので、単純に比較はできませんが、報告数の立ち上がりはワクチン導入後のほうがやや早く、3 か月児から増えています。2015 年 1 月時点で、人口当たりの発生率が計算可能であった地域における 1 歳未満の月齢別の発生率をみると、3 か月児、4 か月児でリスク比がそれぞれ 1.67、1.21 と高くなっています。しかし、95%信頼区間を考慮するとこれらの増加は統計学的に有意な増加とは今の段階では言えません。

治療法、転帰

また、ワクチン導入前の報告例の 92.5%が非観血的整復で治療をされ、観血的整復例は 120 例 (5.1%)



ワクチン導入前後で人口当たり発生率の計算可能な地域*における発生率の比較

	導入前	導入後	RR	95%CI
0ヶ月	0	0	0	-
1ヶ月	5	0	0	0-1.37
2ヶ月	6	1	0.28	0.01-1.88
3ヶ月	13	13	1.67	0.76-3.66
4ヶ月	22	16	1.21	0.62-2.31
5ヶ月	36	21	0.97	0.56-1.66
6ヶ月	40	24	1	0.6-1.65
7ヶ月	60	35	0.97	0.64-1.47
8ヶ月	50	34	1.13	0.73-1.75
9ヶ月	66	25	0.63	0.39-0.99
10ヶ月	55	23	0.7	0.42-1.13
11ヶ月	45	22	0.81	0.48-1.35
0歳	398	214	0.9	0.76-1.06

*新潟県、福島県、千葉県、三重県、高知県、長崎県、沖縄県、

治療法、転帰

	ワクチン導入前 (n=2352)		ワクチン導入後 (n=1072)	
	症例数	%	症例数	%
治療法				
自然回復	34	1.4	14	1.3
観血的修復	120	5.1	63	5.9
0-5ヶ月	17	14.2	15	23.8
6-11か月	45	37.5	21	33.3
1歳	30	25	14	22.2
2歳	17	14.2	3	4.8
3歳	7	5.8	6	9.5
4歳	4	3.3	4	6.3
非観血的修復	2176	92.5	949	88.5
転帰				
回復	2276	96.8	989	92.3
転科・転院	50	2.1	39	3.5
死亡	3	0.1	0	0

導入前、不明=22、導入後、不明=46

でした。ほぼ全例回復していますが、3例（0.1%）死亡例の報告がありました。ワクチン導入後は報告例の92.9%が非観血的整復で治療をされ、観血的整復例は54例（5.8%）でありました。96.1%の症例が回復しており、死亡例の報告はありませんでした。

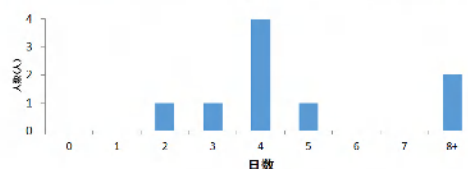
ワクチン導入前後の国内の疫学

以上より、ロタウイルスワクチン導入前後での腸重積症の国内の疫学は、今のところ大きな違いは認められていません。

ただし、ワクチン導入後の方が若干3か月齢の症例が増加していました。この時期はロタウイルスワクチン1回目の接種時期と重なることから、ワクチン接種回数ごとの患者の状況を確認しました。残念ながらワクチン接種日と腸重積症発症日、両方の情報を得られた報告例は23例のみでした。これらの症例

ワクチン接種日が明記されていた23例の腸重積症発症とワクチン接種後時間経過との関係(回数別)

接種回数	症例数	接種から発症までの日数	報告日数の幅
1	9	4	2-48
2	9	86	18-191
3	5	62	36-97



について接種日と発症日の関係を見ると、2回目、3回目は接種後少なくとも18日以上が経過しており、中央値も86日、62日となっていますが、1回目は中央値4日、最短では接種2日後に発症しており、諸外国と同様に1回目のワクチン接種の1週間以内の腸重積症発症の関連性が示唆されましたが、その頻度に関する評価はワクチン接種日、腸重積症発症日の情報をさらに多くの症例から収集し解析する必要があります。尚、本研究は現在継続中であり、今回お示しした数字は今後変更する可能性があることを申し添えておきます。

おわりに

ロタウイルスは生後3か月ごろより感染者数が増加し、初感染時が最も重症化しやすいといわれています。従って、ロタウイルスワクチンの目的である、ロタウイルス初感染時の重症化予防達成のためには、それ以前にワクチンを接種する必要があります。同じく生後3か月ごろより腸重積症の発症が増えるため、紛れ込み例を少なくするだけでなく、最大限ワクチンの効果を引き出すためにも、ワクチン接種時期は厳守すること、ロタウイルスワクチンを接種する際には、ワクチンの効果だけでなく、副反応として腸重積症がごくまれに起こること、さらに腸重積症の症状をしっかりと説明し、接種後疑わしい症状が見られれば、すぐ医療機関を受診する旨を保護者に伝えることが重要です。