



2020年4月6日放送

## 「ロタウイルスワクチンの定期接種化」

佐賀大学 社会医学予防医学分野准教授 原 めぐみ

### はじめに

本日は、2020年10月1日から予防接種法に基づく定期接種となります。ロタウイルスワクチンについてお話しします。

### ロタウイルス感染症

ロタウイルスは汚染された手や物との接触を通じて、糞口経路によって感染します。感染した下痢便1g中に最大100億～1000億個の多量のウイルス粒子が含まれていますが、その感染力は強力で、わずか10～100個程度で感染が成立するため、たとえ衛生状態が改善されている先進国でも感染予防は極めて難しいとされています。感染後は、2日～4日間の潜伏期間をおいて、嘔吐や下痢を発症します。これは、感染したウイルスが主に小腸で増殖し、小腸絨毛細胞の破壊による吸収不良、血管作用因子の放出による腸管神経系の活性化、細胞外のエンテロトキシンによる細胞の透過性の増大を引き起こすためであり、激しい下痢と嘔吐、腹痛や発熱を呈します。通常1～2週間で自然治癒しますが、脱水がひどくなると、けいれん、肝機能異常、腎不全、脳症等を合併する他、死に至ることもあります。

ロタウイルス感染症	
• 汚染された手や物との接触を通じての糞口感染	
• 感染下痢便1g中に最大100億～1000億個のウイルス粒子	
• 10～100個程度のわずかな粒子の経口感染で感染が成立	
• 2日～4日間の潜伏期間をおいて発症	
• 感染したウイルスは主に小腸で増殖	
┌ 小腸絨毛細胞の破壊による吸収不良	
├ 血管作用因子の放出による腸管神経系の活性化	
└ 細胞外のエンテロトキシンによる細胞の透過性の増大	
⇒ 激しい下痢と嘔吐、腹痛や発熱	
• 通常1～2週間で自然治癒	
• 脱水がひどくなると、けいれん、肝機能異常、腎不全、脳症等を合併する他、時には死に至る	

### ロタウイルス感染症の疾病負荷

ロタウイルス感染症は、生後3カ月までは母体由来免疫によって感染しても症状が出ないか、症状があっても軽く済みますが、生後3カ月以降に初感染すると重症化しやすくなります。脱水の症状や臨床的重症度は他のウイルス性胃腸炎より重いことが多く、

主に2歳未満の乳幼児に重度の脱水症を認めます。わが国では5歳未満のロタウイルス胃腸炎の入院は、同年代で入院を要した小児急性胃腸炎の40～50%前後を占め、入院率は4.4～12.7(1000人・年あたり)、5歳までにロタウイルス胃腸炎で入院するリスクは15～43人に1人と推計されます。この結果をもとに全国の入院患者を推計すると、年間26,500人～78,000人が入院していることとなります。また、ロタウイルス感染症に伴う重篤な状態として、脳炎・脳症は生命予後や後遺症に影響を与えます。

#### ロタウイルス感染症の疾病負荷

- ・脱水の症状や臨床的重症度は他のウイルス性胃腸炎より重い
- ・主に4～23か月の乳幼児に重度の脱水症を認める
- ・日本の5歳未満小児の急性胃腸炎による入院原因の4～5割程度
- ・入院率は4.4～12.7(1000人・年あたり)
- ・5歳までにロタウイルス胃腸炎で入院するリスクは15～43人に1人
- ・年間26,500～78,000人が入院
- ・ロタウイルス胃腸炎で毎年数名の子供が死亡
- ・小児の急性脳炎・脳症の中で3番目に頻度が高い


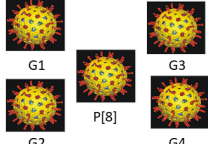
### ロタウイルスワクチン

ロタウイルスには多数の遺伝子型があるため年齢にかかわらず何度でも感染しますが、遺伝子型が異なってもある程度の交差免疫が成立するため、感染を繰り返すにつれて症状は軽症化します。ロタウイルスワクチンは、このウイルス感染の特徴を利用して初感染時の重症ロタウイルス胃腸炎を予防することを目的に開発されました。

ロタウイルスワクチンは世界中で使用されていますが、日本でも2011年11月に商品名ロタリックスが、次いで2012年7月に商品名ロタテックが発売開始されました。ロタリックスはヒトロタウイルスを弱毒化した単価ワクチン(RV1; G1P[8])、ロタテックはウシロタウイルスとヒトロタウイルスのリアソータント5種を混合した5価ワクチン(RV5; G1, G2, G3, G4, P[8])です。投与されたワクチン株は腸管で増殖することによってロタウイルスに対する特異的な免疫を誘導し、後の自然感染時における重症化を防ぎます。ロタリックスは腸管内での増殖が良いため少ない投与量で有効な免疫を誘導することができます。接種方法は生後6週から24週までに2回経口接種、投与量は1回当たり1.5mLです。一方、ロタテックは腸管内での増殖力が弱いため生後6週から32週までに3回経口接種、1回当たりの投与量は2mLとなっています。

#### ロタウイルスワクチン

効能・効果：ロタウイルスによる胃腸炎の予防

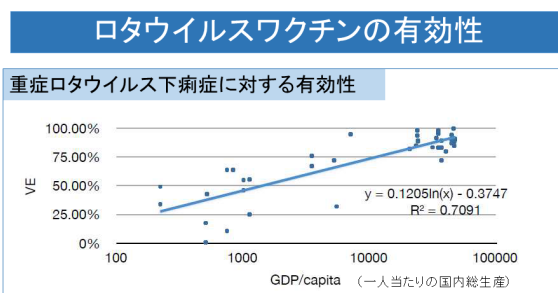
商品名	ロタリックス (GSK社):RV1	ロタテック (MSD社):RV5
概要	経口弱毒生 ヒトロタウイルスワクチン 2011年7月1日製造販売承認	5価経口弱毒生 ロタウイルスワクチン 2012年1月18日製造販売承認
用法	生後6週から24週までに 2回経口接種 接種量は毎回1.5mL	生後6週から32週までに 3回経口接種 接種量は毎回2.0mL
	 G1P[8]	 G1 G2 G3 G4 P[8]

### ロタウイルスワクチンの有効性

ここで、ロタウイルスワクチンの有効性についてお話しします。無作為化臨床試験お

よび市販後の症例対照研究では、単価および5価ワクチンの重症ロタウイルス下痢症に対する予防効果は、わが国を含む高所得国においては約90%、低所得国では約50%、その中間に属する国では約70%と報告され、両ワクチンともに多様な遺伝子型に対しても同程度の予防効果が示されています。我々が2014年～2015年に実施したtest-negative designによる症例対照研究においても、ロタウイルスワクチンの有効性は、全ロタウイルス性胃腸炎に対し80.0% (95%CI:72.8-85.5%)、重症例に対し97.3% (88.8-99.3%)と高い有効率が検出されております。

また、ロタウイルスワクチンの導入後のロタウイルス胃腸炎による入院患者数の減少割合がワクチンの接種率や有効性から期待される減少効果を上回っていたことや、ワクチン未接種の年齢層にも減少が見られたこと、成人の便検体におけるロタウイルス陽性割合の減少がみられたことなどが報告されています。これらは、ロタウイルスワクチンの集団免疫効果によるものと考えられます。

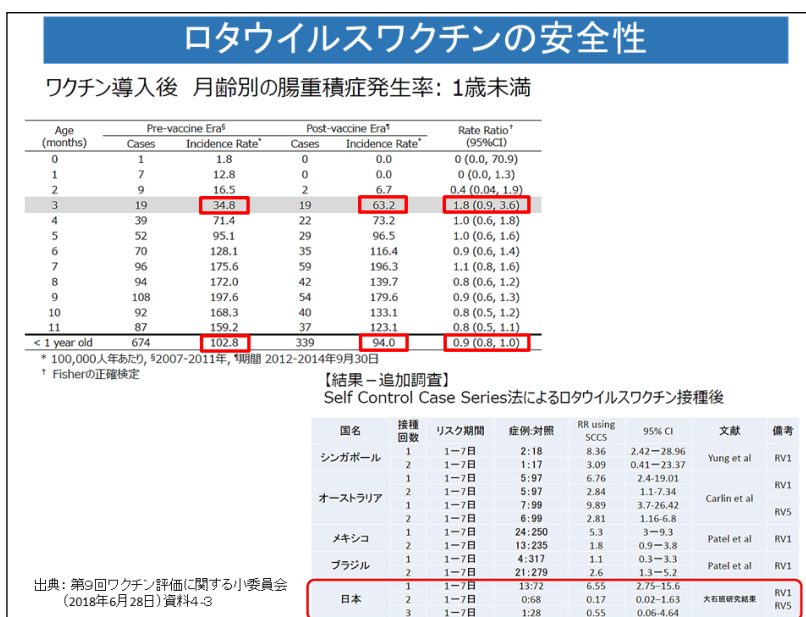


【国内臨床試験における有効性】

	全ての ロタウイルス胃腸炎	重症 ロタウイルス胃腸炎
RV1: ロタリックス	81.9% (95%CI: 60.5-92.6)	95.4% (95%CI: 68.6-99.9)
RV5: ロタテック	74.5% (95%CI: 39.9-90.6)	100% (95%CI: 55.4-100)

## ロタウイルスワクチンの安全性

つぎにロタウイルスワクチンの安全性についてお話しします。第1世代のロタウイルスワクチンが米国で導入された後、腸重積症頻度の増加が確認され販売中止になったという経緯をうけ、現在使用されている第2世代のワクチンは大規模な臨床研究において腸重積症リスクが第1世代のワクチンより低いことが検討されたうえで承認されています。それでも海外では、初回接種後1週間以内や、3ヶ月未満児の腸重積症の発症率が自然発症率よりも増加することが報告されていました。



我が国で実施されたロタウイルスワクチン導入前後の腸重積症の発生頻度調査では、1歳未満の乳児における腸重積症の発生率は10万人年あたり、導入前（2007-2011年）が102.8人、導入後（2012-2014年）が94.0人で、明らかな腸重積症の増加はみられませんでした。しかし、統計学的に有意ではないものの、月齢3カ月の乳児の発生率の増加傾向がみられること、1回接種後1週間以内に腸重積症を発症するリスクが高くなることも判明し、諸外国からの報告と同程度と考えられました。

## 費用対効果とリスクベネフィット

ロタウイルスワクチンの接種にかかる費用は高額であるため費用対効果は良好な水準とはいえません。しかし、ロタウイルスワクチンによる副反応によって生じる腸重積症が1例生じる間に480例のロタウイルス胃腸炎による入院が予防されていると推計され、諸外国の報告と同様にベネフィットがリスクを大きく上回ると考えられます。さらに、ロタウイルス胃腸炎で毎年数名の子供が死亡していることや、小児の急性脳炎・脳症の中ではロタウイルス脳炎は3番目に頻度が高いなどの疾病負荷を考慮すると、ロタウイルス感染症を予防接種法の対象疾病とすることは、リスクベネフィットの観点からは問題ないと結論付けられました。

### ロタウイルスワクチンのリスクベネフィット

- ・ ロタウイルスワクチンによって5歳未満のロタウイルス胃腸炎入院例が年間約12,000予防
- ・ ロタウイルスワクチンによる副反応によって生じる腸重積症が1例生じる間に480例のロタウイルス胃腸炎入院例が予防
- ・ 死亡例や脳炎・脳症などの疾病負荷を考慮するとベネフィット大

諸外国におけるロタウイルスワクチンのベネフィット・リスク推計\*

国・地域	指標 (outcome)	予防可能なRVGE 関連	追加が予測されるIS関連	B/R比 (RVGE/IS)
Brazil <sup>1</sup>	入院	69,572	55	1,265**
	死亡	640	3	213**
Mexico <sup>1</sup>	入院	11,551	41	282**
	死亡	663	2	331**
Australia <sup>2</sup>	入院	6,528	14	466
	死亡	NR	NR	NR
USA <sup>3</sup>	入院	53,444	45	1,093
	死亡	14	0.2	71
Japan	入院	11,990	25	480
	死亡	NR	NR	NR

\*: 出生コホートを元にした生後5歳までの推計。\*\*: 公表論文 (Patel et al, 2011) 参照。NR = not reported

<sup>1</sup>: Patel et al, N Engl J Med (2011); 364: 2283-92; <sup>2</sup>: Carlin et al, Clin Infect Dis (2013); 57: 1427-34;

<sup>3</sup>: Desai et al, Pediatr Infect Dis J (2013); 32: 1-7;

※日本の推計は過剰に発生した腸重積症がすべてワクチン接種と関連性があると仮定した場合の数字

出典: 第9回ワクチン評価に関する小委員会(2018年6月28日)資料4-3

## 定期接種化について

このように、高い感染力や疾病負荷、ワクチンによるロタウイルス胃腸炎の発症防止効果や集団免疫効果を踏まえ、ロタウイルス感染症は主に集団予防に重点を置くA類疾患に位置付けられました。また、現在2種類のワクチンが使用可能ですが、ロタウイルス胃腸炎重症化の予防効果に差はないことから、どちらも定期接種に位置付けられています。

月齢3カ月以降で腸重積症の自然発症率が増加することを踏まえると初回接種はできるだけ早い時期に行う必要があることや、保護者の負担を減らすことなども考慮して、標準的な接種期間は、初回接種は生後2か月から生後14週6日までとなりました。これを過ぎてからの初回接種は推奨されません。また、早期接種が求められていることから

ら長期療養特例の対象にはなりません。腸重積症の既往のある者、先天性消化管障害を有する者、重症複合型免疫不全症の所見が認められる者は予防接種を受けることが適当ではありません。

接種は原則として同一の製剤で完了し、予防接種済証や母子手帳にワクチンの種類を記載することが求められています。ただし、やむを得ない事情があると認める場合に限り、安全性や有効性が確認された一定の順番で、異なる製剤を組み合わせた接種が認められています。また、乳児がワクチン接種後に吐き戻してしまった場合も、少量でも飲み込んでいれば一定の効果はあることや、複数回の一連の接種で効果が期待できることなどから、吐き出した場合でも1回の接種と考えて再接種は必要ありません。

副反応として懸念される腸重積症については、月齢3カ月以降に自然発生も徐々に増加するため、報告期間を長く設定することによって（ワクチンによらない）紛れ込みの報告が増加する可能性が高くなることから、接種後21日以内の腸重積症が、接種後4時間以内のアナフィラキシーとともに定期接種後の副反応疑い報告の対象とされました。

## ロタウイルスワクチンの定期接種化

### 論点のまとめ

○ ロタウイルスワクチンの定期接種化に当たって、具体的な規定や、接種の実施方法については、以下のようにしてはどうか。

疾病類型	● ロタウイルス感染症をA類疾病として追加する。
定期接種の対象者	● ロタリックスについては生後6週から生後24週まで ● ロタテックについては生後6週から生後32週まで
標準的な接種期間	● 初回接種は生後2月から生後14週6日まで
ワクチンの接種方法等	● ロタリックスについては4週間以上の間隔を置いて2回経口接種 ● ロタテックについては4週間以上の間隔を置いて3回経口接種
長期療養特例	● 対象としない
定期接種対象者から除かれる者及び予防接種を受けことが適当でない者	● ロタウイルスワクチンの対象者については、以下の者を接種不適当者として追加する。 ・ 腸重積症の既往歴のあることが明らかである者 ・ 先天性消化管障害を有する者（その治療が完了したものを除く。） ・ 重症複合型免疫不全症の所見が認められる者
接種方法に関するその他の事項	● 原則としてロタリックス又はロタテックのいずれか同一の製剤で接種を完了する（一方の製剤の接種体制のみを有する市町村への転居等を例外とする）。 ● ロタウイルスワクチンの接種を行った際に、予防接種済証や母子健康手帳に製剤の種類を記載を求め、 ● 乳児がワクチン接種後に吐き出してしまった場合の再接種は不要とする。
定期接種化の開始時期と開始時の対象者	● 定期接種化の開始は、令和2年10月1日 ● 令和2年8月生まれ以降の者を定期接種の対象とする。 ● 既に一部の接種を任意接種として行った場合は、残りの接種を定期接種として扱う。

※ 副反応疑い報告基準については、別途、副反応検討部会における検討に基づく。

※ 生ワクチンを接種後28日間他のワクチンを接種できない規定のあり方及びその適用の是非については、別途検討する。

※ その他、臨時の予防接種の実施方法や接種用器具等の規定等について、所要の改正を行う。

※ 政省令への規定ぶりについては、今後、法技術的な修正等があり得る。

出典：第34回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会（令和元年9月26日）資料1

### おわりに

最後になりますが、ロタウイルスワクチンはロタウイルスの初感染時の重症化予防のためのワクチンです。その一方で、初回接種後1週間は、わずかながらですが腸重積症のリスクの増加が懸念されます。腸重積症の自然発生が急増する生後3カ月以降に初回接種がかからないように生後2か月から14週6日までの接種開始を徹底するとともに、保護者に対し腸重積症を示唆する症状について説明し、接種後疑わしい症状がみられた際には速やかに医師の診察を受けるように事前に伝えておくことが重要です。

番組ホームページは <http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。  
感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。