

## 原著

## 南房総医療圏におけるロタウイルスワクチンの有効性評価

岩間 真弓<sup>1)</sup> 伊東 宏明<sup>1)</sup> 上原 貴博<sup>1)</sup>

**要旨** 南房総医療圏における5歳未満児のロタウイルス (rotavirus, 以下RV) 胃腸炎入院率をワクチン導入前後で後方視的に比較し, RV ワクチンの有効性を評価した. 2008~2016年のRV胃腸炎流行期間(12~5月)にRV胃腸炎入院患者は90例, 年齢中央値は19か月で, 2歳未満が全体の58%を占めていた. 胃腸炎関連けいれんをワクチン導入前に2例認めたが, 全期間を通して急性脳炎・脳症などの重篤な合併例はなかった. ワクチン導入後のRV胃腸炎は23例で, 全例RVワクチンは未接種であった. RV胃腸炎による5歳未満児の入院率(/1,000人/年)はワクチン導入前後で2.4(2008~2012年)から0.9(2012~2016年)と減少を認めた( $p < 0.001$ ). RVワクチン接種率は年々増加しており, 2015年における0歳児の推定接種率は69%であった. RVワクチン推定接種率が11%(2014年), 29%(2015年)であった2~4歳群においても, 2014/15年, 2015/16年シーズンの入院率がそれぞれ84%( $p = 0.014$ ), 100%( $p < 0.001$ )減少していた. 南房総医療圏におけるRV胃腸炎の疾病負担とRVワクチンの有効性が明らかとなった. また, RVワクチン接種率が低値であった2~4歳群における入院率の低下からは, 間接効果も示唆された.

## はじめに

ロタウイルス (rotavirus, 以下RV) は乳幼児の重症急性胃腸炎の主要な病原体であり, 5歳までにほぼすべての乳幼児が最低一度は感染する<sup>1,2)</sup>. わが国では, RV胃腸炎による年間の患者数は約80万人, 入院者数は約7~8万人と推計されており, 毎年数名の死亡報告がある<sup>3)</sup>. 激しい嘔吐, 下痢から脱水症をきたす以外に, けいれんや脳炎, 脳症などの中枢神経合併症や尿管結石による腎後性腎不全などを合併することもある<sup>4)</sup>. また, 感染力が非常に強く, 院内感染がしばしば問題となる.

わが国では2種類のロタウイルスワクチン(2011年11月にロタリックス<sup>®</sup> [1価], 2012年7月にロタテック<sup>®</sup> [5価])が発売されたが, 2017年1月現在, 定期予防接種化の方向性は示されていない. RVワクチン接種費用に対する公費助成を行っている自治体は限られている<sup>5)</sup>が, 接種率は年々増加している<sup>6)</sup>.

ワクチン導入により入院加療が必要なRV胃腸炎患児数は減少していることが予測されるが, わが国におけるRVワクチンの有効性に関する報告は限られている. そこで, 南房総地域の基幹病院で入院需要のほぼすべてをカバーする亀田メディカルセンター(以下, 当院)のRV胃腸炎による

**Key words**: ロタウイルス胃腸炎, ワクチン有効性, 間接効果, 疾病負担, 胃腸炎関連けいれん

1) 亀田総合病院小児科

[〒296-8602 鴨川市東町929番地]

表1 南房総医療圏における年齢別人口構成の推移（5歳未満児，2008～2015年）

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
5歳未満人口（人）	6,945	6,886	6,823	6,710	6,559	6,335	6,061	5,827
5歳未満人口 に対する比率（%）	0歳	19	19	19	18	18	18	18
	1歳	20	20	20	19	19	20	19
	2～4歳	61	60	61	62	62	62	63

入院患者数を集計・解析し，当地域におけるRV胃腸炎による疾病負担とRVワクチンの効果を検討した。

## 1. 方法

2008年12月から2016年5月までの8流行期間に当院小児科に感染性胃腸炎の診断名で入院した5歳未満児のうち，診療録に記載された住所が当院の医療圏内にある8市町（館山市，勝浦市，鴨川市，南房総市，いすみ市，大多喜町，御宿町，鋸南町）（南房総医療圏，以下，当医療圏）であった症例を収集し，後方視的に解析した。入院時または入院中の便検体を用いてRV迅速診断検査が陽性となったものをRV胃腸炎と診断した。RV迅速検査陰性もしくは検査未実施の胃腸炎でかつ細菌性腸炎を除いた症例を「その他の胃腸炎」とした。RV迅速診断検査キットは，2008年から2013年2月まではディップスティック「栄研」ロタ（栄研化学株式会社），2013年3月以降はBD Rota/Adeno エグザマン™ スティック（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）を用いた。他の診断名で入院し，入院後に嘔吐，下痢の消化器症状を認めた症例は院内感染例として除外した。年間入院症例数は数例と少数ではあるが，当医療圏内で小児入院患者を受け入れている安房地域医療センター小児科に対して，上記条件を満たすRV胃腸炎入院症例の有無を問い合わせた。

RV胃腸炎の集積が認められた12月から翌年5月までを研究対象期間とし，2008年12月から2012年5月までをワクチン導入前，2012年12月から2016年5月までをワクチン導入後とした。研究対象期間中にワクチン導入前後で「その他の胃腸炎」の平均入院率を算出しRV胃腸炎入院率と比較した。けいれんを合併した症例において

は，発症時の体温が37.5℃未満で，けいれんを引き起こすような重度な脱水，電解質異常，低血糖がなく，さらに無熱性けいれんの既往のないものを胃腸炎関連けいれんと定義した。また，けいれん発症時に体温が37.5℃以上の症例は有熱時けいれんとした。

当医療圏におけるRVワクチン推定接種率はジャパンワクチン株式会社，MSD株式会社の協力を得て，ロタリックス®，ロタテック®のワクチン出荷本数を，それぞれのワクチン接種回数である2,3で除したものと，当該年の当医療圏の0歳児人口より算出した。0歳時で算出した推定接種率は，翌年以降も当該年齢群における推定接種率としてそのまま利用した。市町別の人口統計は千葉県人口動態統計を使用した。入院率の統計処理にはOpenEpi Version 3.01を用いた。

なお，本研究での診療情報の二次利用については，亀田総合メディカルセンター臨床研究審査委員会における審査で承認された（承認番号16-074）。

## II. 結果

研究対象期間に当医療圏においては5歳未満人口が6,945人から5,827人と16%減少していたが，それぞれの年齢群での比率には大きな変化はなかった（表1）。

この期間に細菌性腸炎を除いた感染性胃腸炎の診断で入院した156例に対して，RV迅速診断検査は129例（検査実施率83%）で実施され，90例（男児54例）がRV胃腸炎と診断された。また，RV迅速診断検査が未実施であった27例には，RV胃腸炎が疑われたが入院中に便検体が採取できなかったために検査が行えなかった9例やノロウイルス迅速検査が陽性であったため，RVの合併感染を疑わずに検査未実施であった1例が含ま

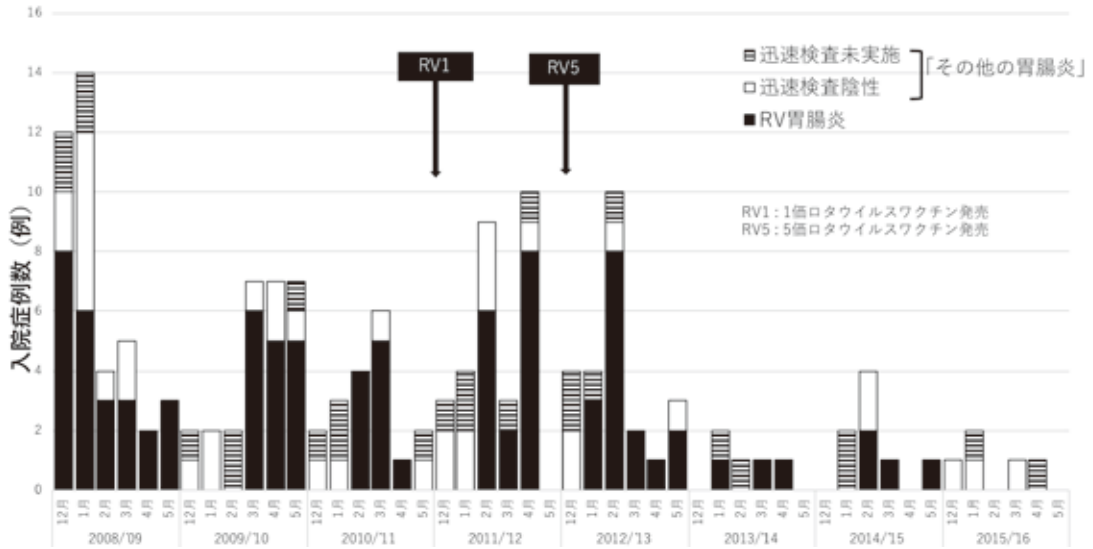


図 1 流行期間中のロタウイルス胃腸炎，その他の胃腸炎の推移

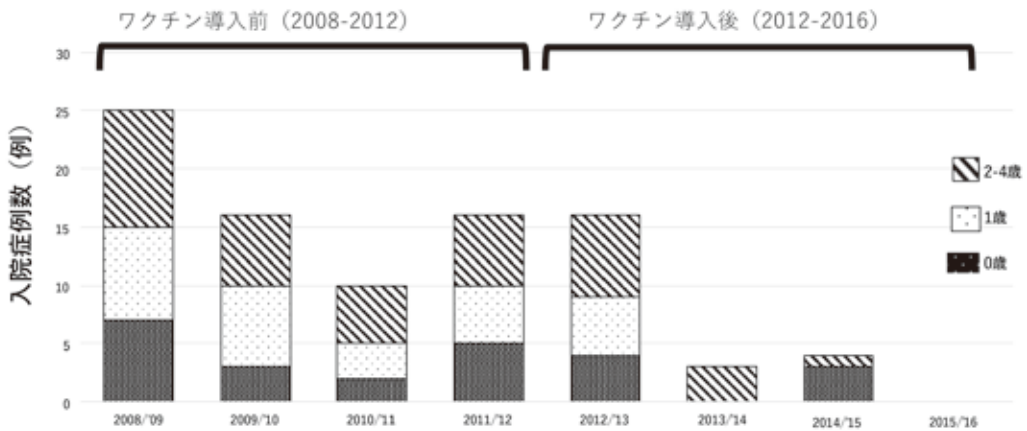


図 2 年齢群別 ロタウイルス胃腸炎入院症例数

れていた。残りの17例に対して検査を予定・実施しなかった理由は不明であった。RV胃腸炎入院患者数が最も多かったのは2月で23例(26%)、ついで3月、4月がそれぞれ20例(22%)、18例(20%)であった(図1)。年齢中央値は19か月で、年齢別では1歳が28例(31%)と最も多く、次いで0歳24例(27%)、3歳17例(19%)と、2歳未満が全体の58%を占めていた。入院日数は中央値4日であった。当医療圏内におけるもう一つの小児入院受け入れ可能機関である安房地域医療センターにRV胃腸炎で入院した症例はなかった。

ワクチン導入後のRV胃腸炎は23例で、全例RVワクチン未接種であった。2013/14年シーズンには、ワクチン導入前に年齢群として多かった1歳児、0歳児の入院が0となるとともに全年齢群での入院が減少し、さらに2015/16年シーズンには、全年齢群においてRV胃腸炎による入院は0であった(図2)。ワクチン導入前の5歳未満児の平均入院率(/1,000人/年)は2.4(95%CI 1.9~3.1)であったが、ワクチン導入後の2013/14年、2014/15年、2015/16年シーズンの入院率は0.5、0.7、0と減少しており(それぞれ  $p < 0.001$ , [95%CI

表2 年齢群別入院率とロタウイルスワクチン推定接種率の変

	ワクチン導入前					ワクチン導入後											
	2008 /'09	2009 /'10	2010 /'11	2011 /'12	2008- 2012	2012/'13			2013/'14			2014/'15			2015/'16		
	入院率 (/1,000人/年)				平均 入院率 (%)	入院率 (/1,000人 /年)	減少率* (%)	ワクチン 推定接種率 (%)	入院率 (/1,000人 /年)	減少率* (%)	ワクチン 推定接種率 (%)	入院率 (/1,000人 /年)	減少率* (%)	ワクチン 推定接種率 (%)	入院率 (/1,000人 /年)	減少率* (%)	ワクチン 推定接種率 (%)
0歳	5.2	2.2	1.6	4.1	3.3	3.3	0	33	0	100	52	2.8	15	65	0	100	69
1歳	5.9	5	2.2	3.8	4.2	3.9	7	2	0	100	33	0	100	52	0	100	65
2~4歳	2.4	1.4	1.2	1.4	1.6	1.7	-6	0	0.8	53	1	0.3	84	11	0	100	29
5歳 未満 (総計)	3.6	2.3	1.5	2.4	2.4	2.4	0	7	0.5	81	17	0.7	73	30	0	100	44

\*2008～2012年の平均値との比較

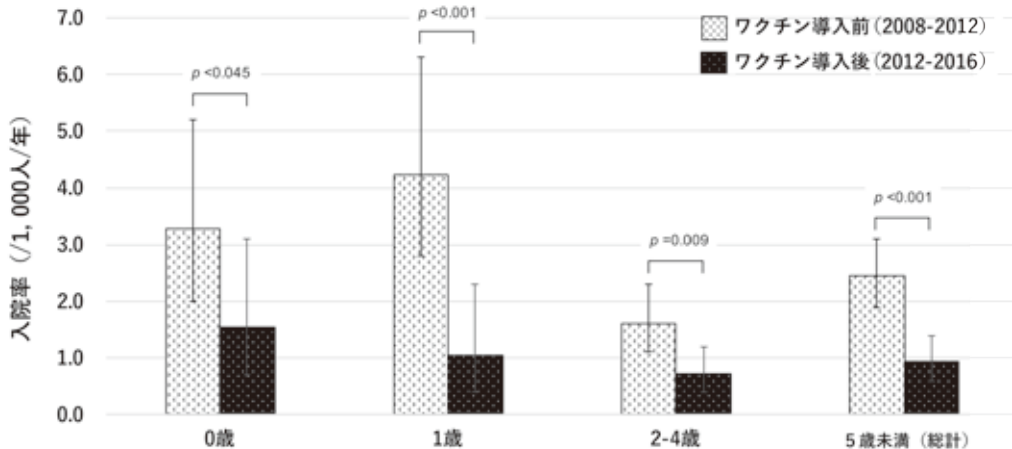


図3 年齢群別 ロタウイルス胃腸炎入院率 (/1,000人/年)

0.1～1.3],  $p=0.001$ , [95%CI 0.2～1.6],  $p<0.001$ ), 減少率はそれぞれ81%, 73%, 100%となった(表2). ワクチン導入前後の5歳未満児のRV胃腸炎の平均入院率(総計)(/1,000人/年)は2.4から0.9となり, 62%減少していた( $p<0.001$ )(図3). 流行期間におけるワクチン導入前後の「その他の胃腸炎」の平均入院率(/1,000人/年)も1.7から0.7と減少していた( $p=0.001$ ).

年齢群別の比較(0歳, 1歳, 2～4歳)では, ワクチン導入前の入院率はそれぞれ3.3, 4.2, 1.6であったが, ワクチン導入後は, 1.6, 1.0, 0.7と減少していた(それぞれ $p=0.045$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0$ .

009)(図3).

0歳児のRVワクチン推定接種率は年々増加しており2015年の接種率は69%であった(表2). RVワクチン公費助成に関しては, 2016年時点で5歳未満児人口が当医療圏8市町の20%を占めるいすみ市のみが, 2013年4月より全額助成を行っていた. また, 2014/'15年, 2015/'16年シーズンに, RVワクチン推定接種率がそれぞれ11%, 29%と低値であった2～4歳群においても, 入院率は0.3, 0と減少しており(それぞれ $p=0.014$ ,  $p=0.002$ )減少率は84%, 100%となった.

合併症としては, 胃腸炎関連けいれんが2例,



有熱時けいれんが7例あり、けいれん群発はそれぞれ1例、4例に認められたが、けいれん重積はなかった。胃腸炎関連けいれんの2例はともにワクチン導入前の症例であった ( $p=0.138$ )。

一方、有熱時けいれんの合併はワクチン導入前に3例、ワクチン導入後に4例であった ( $p=0.317$ )。死亡や脳炎・脳症などの重篤な合併症は認めなかった。

### III. 考 察

感染性胃腸炎の診断で入院した症例に対するRV迅速診断検査実施率は83% (129/156)であったが、後方視的に行われたわが国の先行研究<sup>7)</sup>における検査実施率77.7%, 79.6%と比較しても遜色ないものであった。便検体が採取できなかったために検査未実施となった9例を含めると88%で検査実施を予定していたことになり、担当医師による選択バイアスの影響は少ないと考えられる。

当医療圏における5歳未満人口は本研究期間中に16%減少していたが、人口減少による影響を考慮して、人口当たりの入院率を用いた。わが国の過去の報告<sup>8)</sup>と同様にRVワクチン導入後に、RV胃腸炎入院率が有意に減少していた。ワクチン導入後もRV胃腸炎による23例の入院を認めたが、RVワクチン接種者は含まれておらず、重症化予防を目的としたRVワクチンの有効性が示された。

当医療圏において入院需要のほぼすべてをカバーする当院小児科のRV胃腸炎入院症例を検討することによって、当医療圏でのRV胃腸炎入院率、合併症といったRV感染症の疾病負担を明らかにすることができた。ワクチン導入前の5歳未満児の平均入院率(/1,000人/年)は2.4(95%CI 1.5~3.6)であったが、これは従来わが国で報告されている入院率5.5(三重)<sup>7,9)</sup>、7.9~17.6(秋田)<sup>10)</sup>、8.2(愛知)<sup>11)</sup>より低値であった。当医療圏では、当院までのアクセスが不便な地域の診療所がある。このような診療所を中心に、胃腸炎患者に対する外来での点滴治療や経口補水療法がより積極的に行われ、入院には至らない症例が存在する可能性が考えられる。流行期間におけるワクチン導入前後の「その他の胃腸炎」の平均入院率も減少

が認められ、ワクチン導入前後で感染性胃腸炎(細菌性腸炎を除く)に対するRV胃腸炎の入院率の割合は58%から55%と変化は認められなかった。試みにワクチン接種率が低かった2012/13年までの5シーズンをワクチン導入前の期間とし2013/14~2015/16年の3シーズンと比較するとRV胃腸炎の入院率の割合は60%から39%へ減少が認められた。ワクチンが導入されたことによるRV胃腸炎入院割合の減少が2013/14年シーズン以降に明らかになってきたと考える。

公費助成のある一部地域を除いて、任意接種であるRVワクチンは全額自己負担となるが、0歳児のRVワクチン推定接種率が経年的に上昇していることが確認された。本研究においては当医療圏内医療機関へのワクチン出荷本数から接種率を換算したが、当医療圏外に住民登録がある乳児が当医療圏内医療機関でRVワクチンを接種した場合、またその逆の場合を把握できないという限界がある。2013/14年シーズンにおいては0歳児の推定接種率が52%、5歳未満児(総計)の推定接種率が17%であったにも関わらず、5歳未満児の平均入院率はワクチン導入前と比較して81%減少し、その後も同等以上の効果継続が確認された。接種適応週齢により、RVワクチン発売時の週齢から接種機会がほとんどなかったと推定され、また実際に2014/15年にワクチン推定接種率が低値であった2~4歳群においても2014/15年、2015/16年シーズンにRV胃腸炎入院率の有意な減少が認められた。これはすでに報告されているRVワクチンの間接効果(集団免疫効果)<sup>12,13)</sup>を示唆するものと考えられる。さらに高い接種率を達成・継続することで、RV胃腸炎による入院を予防するのみならず、外来を受診する重症のRV胃腸炎への予防効果も期待される<sup>14)</sup>。本研究も含めて、わが国におけるRVワクチンの有効性を示す報告が集積することで、RVワクチンが定期接種化されることを期待する。

本研究においては、ワクチン導入前も含めてRV胃腸炎による合併症として急性脳炎・脳症などの重篤なものは認めなかった。また、RVによる胃腸炎関連けいれんの統計学的に有意な減少は確認できなかった。当院では無熱性けいれんは原

則的に全例入院加療を行っているため、当院受診者におけるRV胃腸炎関連けいれんは入院診療録より全例把握される。一方、単純型熱性けいれんは通常入院加療は行わない。RVワクチンのけいれん予防効果を示した報告<sup>15)</sup>もあるが、胃腸炎関連けいれんを区別しておらず、RV胃腸炎に合併したすべてのけいれん発作に対する検討であった。胃腸炎関連けいれんといわゆる熱性けいれんを明確に区別することは困難であり、RV胃腸炎に合併したけいれん発作へのRVワクチン予防効果を検証するには外来患者も含めた前向き研究が望まれる。

本研究でのワクチン導入後の観察期間は4年間であり、ワクチン接種率の上昇と既接種者の増加により患者数のさらなる減少が期待されるが、RV胃腸炎の流行は年ごとに変動があるため、今後も調査・研究の継続が必要である。本研究では、外来受診のみであった症例に対する便検体を用いたウイルス学的探索は行っていないが、RV胃腸炎による外来受診者数や重症化の一つの指標となりうる外来診療でのRV胃腸炎に対する輸液療法を要する症例を含めた検討がなされれば、より良いRV胃腸炎の疾病負担やRVワクチンの有効性評価につながるであろう。また、当医療圏内に居住している小児のうち、周辺の他医療機関に入院した症例の有無は確認できていないことは本研究の限界である。

## 結 語

南房総医療圏における基幹病院小児科へのRV胃腸炎入院症例をもとに、当医療圏におけるRV胃腸炎の疾病負担を明らかにするとともに、RV胃腸炎入院予防に関するRVワクチンの有効性を確認した。また、RVワクチン推定接種率が低値であった年齢群におけるRV胃腸炎入院率の低下からはRVワクチンの間接効果（集団免疫効果）も示唆された。本研究も含めたRVワクチン有効性報告の集積が、わが国におけるRVワクチン定期接種化への一助となることを期待する。

## 謝辞

本研究に関してご指導いただきました国立感染

症研究所感染症疫学センター 神谷 元先生、RV胃腸炎患者の調査にご協力いただいた安房地域医療センター総合診療科・小児科の木村武司先生、相田雅司先生に深謝いたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) Parashar UD, et al : Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 9 : 565-572, 2003
- 2) Velázquez FR, et al : Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 335 : 1022-1028, 1996
- 3) 藤井克樹, 他 : ロタウイルス概要. 病原微生物検出情報 35 : 65-66, 2014
- 4) Rivero-Calle I, et al : Systemic features of rotavirus infection. *J Infect* 72 : S98-105, 2016
- 5) ロタウイルスワクチン公費助成の状況 印旛市郡医師会. [http://www.inba-med.or.jp/pdf/160704\\_2.pdf](http://www.inba-med.or.jp/pdf/160704_2.pdf) (参照 2016-12-28)
- 6) 中込とよ子, 他 : ロタウイルスワクチンの導入とその影響の評価. 病原微生物検出情報 35 : 73-74, 2014
- 7) Kamiya H, et al : A retrospective Evaluation of Hospitalizations for Acute Gastroenteritis at 2 Sentinel Hospitals in Central Japan to Estimate the Health Burden of Rotavirus. *J Infect Dis* 200 (Suppl 1): S140-146, 2009
- 8) Asada K, et al : Rotavirus vaccine and health-care utilization for rotavirus gastroenteritis in Tsu City, Japan. *West Pacific Surveill Response J* 7: 10.5365/wpsar.2016.7.3.005., 2016
- 9) Kamiya H, et al : Rotavirus-associated acute gastroenteritis hospitalizations among Japanese children aged <5 years: active rotavirus surveillance in Mie prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 64: 482-487, 2011
- 10) Nakagomi T, et al : Incidence and burden of rotavirus gastroenteritis in Japan, as estimated from a prospective sentinel hospital study. *J Infect Dis* 192 (Suppl 1) : S106-110, 2005
- 11) 武内 俊, 他 : 2012 年度におけるロタウイルス胃腸炎の入院例に対する臨床的検討. *小児感染免疫* 25 : 439-445, 2013

- 12) Payne DC, et al : Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis* 53 : 245-253, 2011
- 13) Lopman BA et al: Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. *J Infect Dis* 204: 980-986, 2011
- 14) Oishi T, et al: Impact of Rotavirus Vaccination in Severe Rotavirus Gastroenteritis Outpatient Visits at Three Pediatric Primary Care Clinics in Shibata City, Niigata Prefecture, Japan. *Open J Pediatr* 4 : 291-299, 2014
- 15) Payne DC, et al: Protective association between rotavirus vaccination and Childhood Seizures in the Year Following Vaccination in US Children. *Clin Infect Dis* 58 : 173-177, 2014

### Impact of rotavirus vaccination in Minamiboso medical care zone, Japan

Mayumi IWAMA<sup>1)</sup>, Hiroaki ITO<sup>1)</sup>, Takahiro UEHARA<sup>1)</sup>

1) *Department of Pediatrics, Kameda Medical Center*

The effectiveness of rotavirus (RV) vaccine in reducing moderate to severe rotavirus gastroenteritis (RVGE) was investigated by comparing between the pre-vaccine era (2008-2012) and post-vaccine era (2012-2016) in a retrospective survey. Children aged under 5 years and hospitalized in the Minamiboso medical care zone due to RVGE were enrolled into this study. Ninety RVGE patients with a median age of 19 months were hospitalized during the RV outbreak season of December to May between 2008 and 2016. Fifty eight percent of these children were under the age of 2. Two cases of benign convulsion with mild gastroenteritis were recognized in the pre-vaccine era, but none showed signs of severe central nervous system complication such as encephalitis/encephalopathy in either the pre-vaccine or post-vaccine era. All 23 RVGE cases admitted to hospital in the post-vaccine era had not been vaccinated. A significant reduction in the rate of hospitalization was due to RVGE being observed among children aged under 5 years from the pre-vaccine era; 2.4/1,000 person-years to post-vaccine era; 0.9 person-years ( $p < 0.001$ ). The vaccine coverage increases annually, and in 2015, it was estimated to have reached 69% among 0 year-olds. Despite the low vaccine coverage of 11% and 29% among 2-4 year-olds during the outbreak seasons of 2014/15 and 2015/16, respectively, the hospitalization rate declined by 84% ( $p=0.014$ ) and 100% ( $p < 0.001$ ), respectively. The burden of RVGE and effectiveness of the RV vaccine in children aged under 5 years old were recognized in the Minamiboso medical care zone. This study also implied the indirect effect of the RV vaccine.

(受付 : 2017 年 2 月 13 日, 受理 : 2017 年 5 月 25 日)

\* \* \*