

原著

ロタウイルス胃腸炎入院症例における重症度スコアを用いたロタウイルスワクチンの臨床的評価

早田 衣里¹⁾ 藤森 誠¹⁾ 廣瀬 翔子¹⁾
濱田 洋通¹⁾ 高梨 潤一¹⁾

要旨 本邦では2011年よりロタウイルスワクチンの任意接種が開始された。当院におけるロタウイルスワクチン普及前後でのロタウイルス胃腸炎入院患児の臨床的差異について後方視的検討を行った。

2007年1月～2016年12月にロタウイルス胃腸炎の診断で入院した15歳未満の症例を対象とし、当院の位置する千葉県八千代市でのロタウイルスワクチン接種率が50%を超えた2013年を境に2群に分け入院数、月齢、性別、modified Vesikari score (MVS)、入院期間について比較検討を行った。

2007～2012年群（ワクチン普及前）は140症例、2013～2016年群（普及後）は22症例であり全症例ロタウイルスワクチン未接種であった。平均年間入院数はワクチン普及前後で23.3人/年から4.4人/年と81.1%減少した。性別、入院期間では有意差はなかったが、月齢の中央値は22か月から33か月と有意に上昇し（ $p < 0.001$ ）、MVSの中央値は16より14と有意に低下した（ $p < 0.001$ ）。今後さらなるワクチン普及により重症度は低下し、いずれの年齢層においても重症ロタウイルス感染症の予防が期待できると考えられた。

はじめに

ロタウイルスは乳幼児の重症急性胃腸炎の主要な原因病原体であり、6か月～2歳をピークに5歳未満でほぼすべての小児が罹患する。他の胃腸炎ウイルスと比較し脱水症状が重症化しやすく、発展途上国では死亡数も多く報告されている¹⁾。本邦において死亡例はまれであるが、脱水や合併症に伴い入院加療を要する症例は多い。

ロタウイルスワクチンが導入され、全世界でのロタウイルス感染による死亡数の減少、入院数、外来患者数の減少が各国で報告されるなどの効果が報告

されている²⁻⁴⁾。

本邦では2011年11月に1価ワクチン、2012年7月に5価ワクチンが任意接種の形で導入された。ワクチン導入後よりロタウイルス胃腸炎の入院率の低下が多々報告されており⁵⁻¹⁰⁾、ワクチン費用の助成を行う自治体も増加している。

東京女子医科大学八千代医療センターは千葉県東葛南部の地域小児医療センターとして千葉県八千代市、印西市、白井市、習志野市北部、船橋市東部などを医療圏としており、圏内の小児人口は約177,000人である。当院は医療圏内で唯一の小児入院施設であり、この地域で入院を要する小児患者の

Key words : ロタウイルス胃腸炎, ロタウイルスワクチン, 予防接種, modified Vesikari score, 小児

1) 東京女子医科大学八千代医療センター

連絡先: 早田衣里 〒276-8524 八千代市大和田新田477-96

東京女子医科大学八千代医療センター小児科

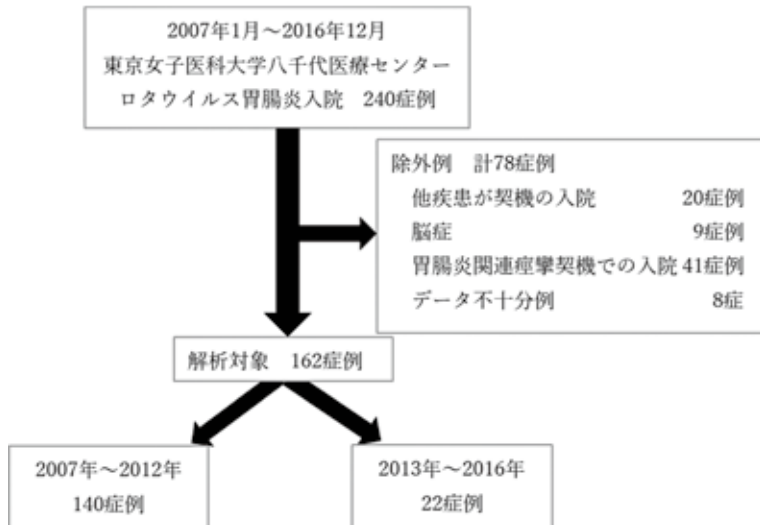


図1 対象症例フローチャート

ほとんどが当院へ入院する。また、当該地域内では八千代市で2015年よりロタウイルスワクチン接種に対する費用助成が開始され、ワクチン接種率が上昇している。

近年報告され本邦でも重症度評価に用いられ始めた modified Vesikari score (MVS)¹¹⁾ による小児外来患者におけるワクチンの臨床評価は報告されているが、入院患者における臨床評価は十分に検討されていない。そこで当院単施設において、ロタウイルスワクチン普及前後10年間におけるロタウイルス胃腸炎の入院患者数、入院患者背景の変化、MVSを用いた重症度の変化について後方視的に比較検討した。

1. 対象と方法

対象は、2007年1月～2016年12月のロタウイルス胃腸炎により当院小児科へ入院した15歳未満の症例、240症例のうち、他疾患が契機の入院20症例、脳症9症例、胃腸炎関連痙攣が契機での入院41症例を除き、8症例のデータ不十分例も除外した162症例とした。診療録を用いて後方視的に調査し、2007～2012年のロタウイルスワクチン普及前群140症例と、八千代市でのロタウイルスワクチン接種率が50%以上となった2013～2016年のロタウイルスワクチン普及後群22症例の2群に分け、入院数、月齢、

性別、MVS、入院期間について比較検討を行った(図1)。

ロタウイルス胃腸炎の診断については、経過中2回以上の嘔吐もしくは3回以上の下痢症状があり、ロタウイルス抗原迅速検査(イムノカードSTロタウイルス®富士レビオ)で陽性となったものをロタウイルス胃腸炎として診断した。また、ロタウイルス胃腸炎の入院基準は、経口摂取不良で継続的な補液管理が必要と医師が判断した場合である。ロタウイルスワクチン接種の有無は当院入院時に全例ワクチン接種歴の確認を行い記録しており、診療録の記録をもとに集計した。

重症度に関しては Vesikari score¹²⁾ を修正し作成された、MVSに基づき24時間の下痢の回数、下痢の期間、24時間の嘔吐の回数、嘔吐の期間、体温、医療機関受診のタイミング(外来受診/救急受診)、治療(外来での補液/入院)の各項目についてスコアリングを行った(表1)。8点未満を軽症例、9～10点を中等症例、11点以上を重症例とした。ロタウイルスワクチン接種率は、MSD株式会社ならびにジャパンワクチン株式会社の八千代市における各年の出荷実績数をそれぞれ接種回数の3もしくは2で除し、さらに八千代市人口調査より入手した各年出生数で除した結果から算出した。

統計解析にはEZR Ver.1.40を用い、カイ2乗検

表1 Modified Vesikari score (MVS)

	0点	1点	2点	3点
下痢の期間 (日)	0	1～4	5	≥6
24時間の下痢の回数 (回)	0	1～3	4～5	≥6
嘔吐の期間 (日)	0	1	2	≥3
24時間の嘔吐の回数 (回)	0	1	2～4	≥5
最高体温 (°C)	<37.0	37.1～38.4	38.5～38.9	≥39.0
医療機関受診	none		外来受診	救急受診
治療	none	補液	入院	
軽症例	8点以下			
中等症例	9～10点			
重症例	11点以上			

文献11より一部改変

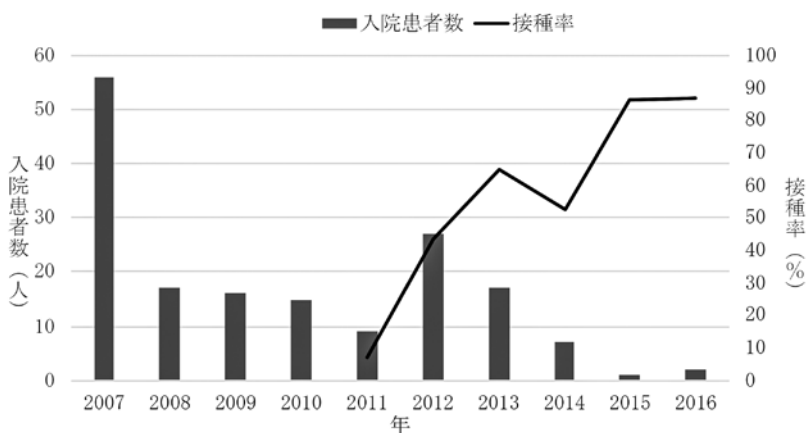


図2 当院小児科のロタウイルス胃腸炎入院数と八千代市におけるロタウイルスワクチン接種率の推移棒グラフが年度別の入院数, 折れ線グラフが八千代市の摂取率の推移を示す。

定と Mann-Whitney U 検定を行い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。なお, 本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認を受けた (承認番号: 5196)。

II. 結 果

全 162 症例においてロタウイルスワクチンは未接種であった。MVS の有意な低下, 入院時年齢の有意な上昇がみられた ($p < 0.001$)。性別の割合の変化, 入院期間では有意差はなかった (表 2)。対象症例の MVS の最低点は 10 点で中等症以上が入院となっていた。2007～2012 年の MVS の中央値は 16 点であったが 2013～2016 年は中央値が 14 点と有意に減少した ($p < 0.001$)。

毎年の入院数と八千代市におけるロタウイルスワクチン接種率の推移のグラフを図 2 に示す。

表2 ロタウイルス胃腸炎入院患者における患者背景

Factor	Group		p 値
	2007～2012	2013～2016	
n	140	22	
性別 (%) 男児	58.9	54.5	† 0.817
女児	41.1	45.5	
MVS (点)	16 [10, 20]	14 [10, 20]	† † < 0.001
入院期間 (日)	4 [2, 20]	4 [2, 20]	† † 0.141
月齢 (か月)	22 [0, 118]	33 [2, 139]	† † < 0.001

MVS: modified Vesikari score

MVS, 入院期間, 月齢は中央値 [最低値, 最高値]

† カイ 2 乗検定, † † Mann-Whitney U 検定

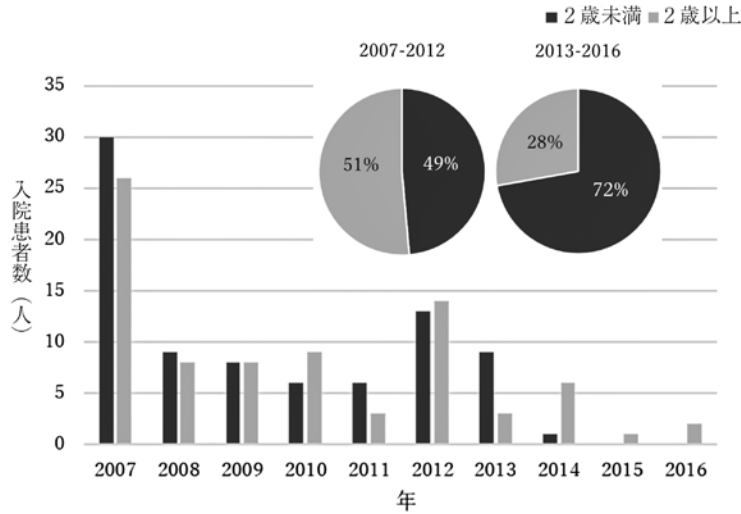


図3 ロタウイルス胃腸炎入院患者の年齢構成の変化

棒グラフは年度別の2歳未満、2歳以上の入院数を示す。円グラフはロタウイルスワクチン普及前群（2007～2012年）とロタウイルスワクチン普及後群（2013～2016年）の2群における2歳以上、2歳未満の総数の割合を示している。棒グラフ、円グラフともに濃灰色が2歳未満、薄灰色が2歳以上を示す。

2011年にロタウイルスワクチンが導入され、八千代市ではロタウイルスワクチン接種率が2012年に46%、2013年に65%と上昇し、2013年以降入院患者数は減少傾向となった。2015年にロタウイルスワクチン費用助成が導入され、2016年には87%まで接種率の上昇がみられた。ロタウイルス胃腸炎の年間平均入院数は2007～2012年が23.3人/年であったのに対し、2013～2016年は4.4人/年と81.1%減少した。ワクチン導入後は2歳未満の入院が減少し、2歳以上の割合が相対的に増加した（図3）。

入院時年齢の中央値はワクチン普及前が22か月、ワクチン普及後が33か月と有意に上昇傾向であった（ $p < 0.001$ ）。

III. 考 察

ロタウイルスワクチンは定期接種化とはなっていないが、自治体の費用助成の努力もあり本邦の接種率は2016年に67.4%に達している⁵⁾。したがって普及率には地域差がみられ、各地域でロタウイルスワクチン普及と患者背景の変化が報告されている。

千葉県東葛南部地域の15歳未満の人口は

2007～2012年は平均154,480人、2013～2016年は158,833人と小児人口が増加傾向である地域であり、当院小児科への全体の入院数も2007年以降2016年にかけて増加傾向であったにも関わらず、当院におけるロタウイルス胃腸炎の入院数には大幅な減少がみられ、これまでの報告と一致している結果となった⁶⁻¹⁰⁾。

年齢分布をみると2歳未満の児が減少しており、ロタウイルスワクチン未接種者の割合の減少に加えて、同年代の未接種者の重症ロタウイルス感染症も減少し、入院数が減少したと考えられた。入院時年齢の上昇については春田ら¹³⁾、高島ら¹⁴⁾の報告でワクチン導入後の入院時年齢の上昇が報告され、Oishiら¹⁵⁾の報告では5歳未満の重症ロタウイルス感染症は予防されたが6歳以上は不変であったと報告されている。2006年にロタウイルスワクチンの導入を行い任意接種であるドイツではロタウイルスワクチン予防接種率22～50%の時点で2歳以上の年齢層の入院数が横ばいもしくは上昇傾向であったと報告された¹⁶⁾。同じく任意接種でロタウイルスワクチン接種率が47%あったフランスにおいても同様の報告がされている¹⁷⁾。

ロタウイルスワクチンが定期接種で高い接種率を維持しているイギリス、アメリカ、ノルウェー、オーストリア、オーストラリアではワクチン接種非対象年齢を含むいずれの年齢層においても入院数や外来患者数が減少し集団免疫効果を示していた¹⁸⁻²¹⁾。

中田ら²²⁾は、ロタウイルスワクチン接種率が50%を超えるとロタウイルス胃腸炎による外来受診数が低下したが経静脈輸液を受けた患者数とその割合に低下はみられず、ロタウイルスワクチン接種率が65～71%とさらに上昇すると、経静脈輸液を受けた患者数と割合の低下および重症度の軽症化がみられ、さらに2017～2018年にはワクチン非接種群においても軽症化がみられたと報告している。

以上からはワクチン普及率が十分でない段階では、ワクチン接種非対象者に対する集団免疫効果が不十分となり、相対的に年長児の罹患数が増加している可能性が考えられる。今後さらなるワクチン普及により年長児への集団免疫効果が得られれば、ロタウイルス胃腸炎入院患者数はさらに減少することが期待される。

Vesikari scoreは1990年にRuuska およびVesikariによって提唱された胃腸炎の重症度評価ツールであり、下痢の回数・期間、嘔吐の回数・期間、最高体温、脱水の程度、入院か通院かにより重症度を点数化するとされる¹²⁾。以降Freedmanら¹¹⁾により評価を経過中に繰り返し評価の必要のないMVSが提唱された。重症度は脱水、入院・自宅での看護の必要性・親の欠勤の必要性などと相関しているとされている²³⁾。本研究ではMVSは2007～2012年：中央値16点、2013～2016年：中央値14点と有意に低下した。ロタウイルスワクチンの普及によって入院症例の重症度においても、特に重症な症例が減少していることが示された。

本研究ではいくつかの問題点が考えられた。第一に当研究は単施設の調査であり、地域の流行に大きく影響を受けると考えられた。第二にワクチン普及後2013～2016年の症例数が少なく、今後更に症例の蓄積が必要と考えられた。第三に本研究では入院した症例のロタウイルス遺伝子型解析を実施していないため、遺伝子型による流行や臨

床症状の変化は考慮されていない。

結 語

ロタウイルスワクチン接種率が50%を超えた2013年以降、ロタウイルス胃腸炎による入院数は減少傾向である。MVSによる重症度評価によると入院患者の重症度も低下させていると考えられた。2歳以上の児の入院抑制は2歳未満に比して弱い。ロタウイルスワクチン接種率がさらに上がることで、いずれの年齢層においても重症ロタウイルス感染症の予防が期待できると考えられた。

著者役割：早田衣里は、データ収集・分析および解釈、論文作成に寄与した。藤森誠は、論文構想、研究デザイン、統計解析に関与した。廣瀬翔子、濱田洋通、高梨潤一は、論文作成にかかわる批判的校閲に関与した。

日本小児科学会（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。

本論文の要旨は、平成31年4月19日の日本小児科学会学術集会において発表した。

文 献

- 1) Mary KE, et al : Rotaviruses. Fields Virology, 6th ed(Knipe DM, Howley PM, ed). Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013, pp1347-1401
- 2) Troeger C, et al : Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. JAMA Pediatr 172 : 958-965, 2018
- 3) Tate JE, et al : Trends in national rotavirus activity before and after introduction of rotavirus vaccine into the national immunization program in the United States, 2000 to 2012. Pediatr Infect Dis J 32 : 741-744, 2013
- 4) Zeller M, et al : Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. Vaccine 28 : 7507-7513, 2010
- 5) 第9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ワクチン評価に関する小委員会. 資料44 ロタウイルスワクチンの有効性

について (2018/6/28)

- 6) 佐藤祐子, 他 : ロタウイルスワクチン公費負担がワクチン接種率やロタウイルス胃腸炎流行期の入院率に与える効果. 小児感染免疫 29 : 17-23, 2017
- 7) 岩間真弓, 他 : 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. 小児感染免疫 29 : 234-240, 2017
- 8) 萩田 純子, 他 : 2004/05 冬期に経験した小児の急性胃腸炎の入院例について—ロタウイルス感染症とノロウイルス感染症の比較検討—. 小児感染免疫 18 : 365-370, 2006
- 9) 中村圭李, 他 : ロタウイルスワクチン導入前後の入院患者調査. 日本小児科学会雑誌 120 : 1105-1107, 2016
- 10) Asada K, et al : Rotavirus vaccine and health-care utilization for rotavirus gastroenteritis in Tsu City, Japan. Western Pac Surveill Response J 7 : 28-36, 2016
- 11) Freedman SB, et al : Evaluation of a gastroenteritis severity score for use in outpatient settings. Pediatrics 125:1278-1285, 2010
- 12) Ruuska T, et al : Rotavirus disease in Finnish children : use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. Scand J Infect Dis 22 : 259-267, 1990
- 13) 春田憲一, 他 : 当院小児科における 2014 年～2016 年度のロタウイルス胃腸炎入院例. 臨床とウイルス 45 : 203-211, 2017
- 14) 高島 悟, 他 : 市中病院における 19 年間のロタウイルス胃腸炎入院患者の臨床的検討. 小児感染免疫 30 : 204-211, 2018
- 15) Oishi T, et al : The occurrence of severe rotavirus gastroenteritis in children under 3 years of age before and after the introduction of rotavirus vaccine : a prospective observational study in three pediatrics clinic in Shibata City, Niigata Prefecture, Japan. Jpn J Infect Dis 67 : 304-306, 2014
- 16) Dudareva-Vizule S, et al : Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany. Hum Vaccin Immunother 8 : 1407-1415, 2012
- 17) Gagneur A, et al : Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: the IVANHOE study. Vaccine 29 : 3753-3759, 2011
- 18) Hungerford D, et al : Rotavirus vaccine impact and socioeconomic deprivation: an interrupted time-series analysis of gastrointestinal disease outcomes across primary and secondary care in the UK. BMC Med 16 : 10, 2018
- 19) Public Health England National Norovirus and Rotavirus Report. Summary of surveillance of norovirus and rotavirus. 09 May 2019-Week 19 report (data to week 17). (参照日時 2019/8/4)
- 20) Ruiz-Palacios GM, et al : Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 354 : 11-22, 2006
- 21) Paulke-Korinek M, et al : Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. Vaccine 29 : 2791-2796, 2011
- 22) 中田修二, 他 : Vesikari スコアによる外来でのロタウイルスワクチンの有効性評価. 日本小児科学会雑誌 123 : 1122-1131, 2019
- 23) Schnadower D, et al : Validation of the modified Vesikari score in children with gastroenteritis in 5 US emergency departments. J Pediatr Gastroenterol Nutr 57 : 514-519, 2013

Effectiveness of rotavirus vaccine for reducing rotavirus gastroenteritis in hospitalized pediatric patients, analyzed by using the modified Vesikari scoring system

Eri HAYATA¹⁾, Makoto FUJIMORI¹⁾, Syoko HIROSE¹⁾, Hiromichi HAMADA¹⁾,
Jyunnichi TAKANASHI¹⁾

1) *Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center*

Voluntary immunization with rotavirus vaccine began in Japan in 2011. To confirm the clinical impact of the vaccine, this study investigated the background and clinical features of patients hospitalized with rotavirus gastroenteritis before and after rotavirus vaccine coverage was expanded.

We included patients younger than 15 years who were hospitalized for rotavirus gastroenteritis from January 2007 to December 2016. We divided patients into two groups, 2007-2012 and 2013-2016, based on the year that the rotavirus vaccine coverage expanded by more than 50% in Yachiyo, Chiba, where this hospital is located. The backgrounds of the patients and their modified Vesikari Score (MVS) were examined retrospectively. In total, 140 cases from 2007 to 2012 (low-coverage group) and 22 cases from 2013 to 2016 (high-coverage group) were hospitalized; and all of the cases were unvaccinated. The average annual hospitalization decreased by 81.1% from 23.3 persons/year before the rotavirus vaccine coverage was expanded to 4.4 persons/year after it. There were no significant differences in sex and hospitalization period. Median age was 22 and 33 months in the low-coverage and high-coverage group, respectively ($p < 0.001$). In addition, the median MVS value was 16 in the low-coverage group, but significantly reduced to 14 in the high-coverage group ($p < 0.001$). Increased use of rotavirus vaccine in the future may lead to a reduction in the incidence and severity of rotavirus infection in all age groups.

Key words: rotavirus gastroenteritis, rotavirus vaccine, vaccine, modified Vesikari score, pediatric

(受付：2019年10月3日，受理：2020年1月23日)

* * *