

ロタウイルスワクチンに関する最近の知見

2015年12月3日

ロタウイルスワクチンに関する最新の知見① (2012年9月～2013年10月の間の報告)

- 本文中では、経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン（販売名 ロタリックス内用液）はRV1、5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン（販売名 ロタテック内用液）はRV5と略す。
- ロタウイルスに関連した脳炎・脳症は、ロタウイルス脳症で統一する。
- 「ロタウイルスワクチンに関する最新の知見」は2012年9月18日に国立感染症研究所が発表した「ロタウイルスワクチンに関するファクトシート」発行後に発表された報告について、2012年9月～2013年10月、2013年11月～2015年7月の2期間にわけてまとめたものである。

(1) ロタウイルス感染症：臨床症状

① 臨床症状等

ロタウイルス胃腸炎においては表1に示す様に、様々な疾患との関連が示唆されている¹⁾。これらの中で、胃腸炎関連けいれん、熱性けいれんは比較的頻度の高い疾患として知られているが、頻度は少ないながらも重篤な疾患として、脳症や菌血症は重要である（表1）。ロタウイルス脳症は全国調査の結果より年間約20例の発生があると推定され、後遺症も38%とインフルエンザ脳症の25%よりも高く予後不良とされている^{ファクトシート22)}。

また、ロタウイルス胃腸炎回復期に発熱を認めた場合はグラム陰性桿菌（大腸菌など）による続発性菌血症の可能性もあるため、血液培養を採取し、経静脈的抗菌剤の投与を考慮する必要がある。

表1 ロタウイルス胃腸炎との関連が示唆された疾患

中枢神経系	胃腸炎関連けいれん、熱性けいれん、髄膜炎、脳症 ギランバレー症候群、ライ症候群、出血性ショック脳症症候群
消化器系	腸重積症、胆道閉鎖、壊死性腸炎、肝障害、消化管出血・潰瘍 急性膵炎、蛋白漏出性胃腸症
腎・尿路系	急性腎不全、高尿酸血症、尿管結石、溶血性尿毒症症候群 ネフローゼ症候群
呼吸器系	間質性肺炎
血液系	血球貪食症候群、播種性血管内凝固症候群（DIC）、菌血症
筋系	横紋筋融解症、筋炎
その他	低カルシウム血症、I型糖尿病、乳幼児突然死症候群

② 治療法

ロタウイルス胃腸炎に特異的な治療法はなく、下痢、嘔吐、脱水、発熱に対する対症療法を行う。治療法としては経静脈輸液、経口補液、整腸剤の投与がある。また合併症があるときには合併症に応じた治療を行う。

ア. 脱水の評価方法

ロタウイルス胃腸炎に特異的な脱水の評価基準はないが、小児の急性胃腸炎における脱水の程度を評価するための、米国 Centers for Disease Control and Prevention（CDC）による指針を以下に示す（表2）²⁾。この指針では、脱水症の程度を「極軽度の脱水または脱水なし」、「軽度から中等度の脱水」、「重度の脱水」の3つに区分して、12項目の症状について評価している。

表2 各症状による脱水の程度の評価

症 状	極軽度の脱水または脱水なし (体重の 3%未満の水分喪失)	軽度から中等度の脱水 (体重の 3~9%の水分喪失)	重度の脱水 (体重の 9%を超える水分喪失)
意識と精神状態	良好、覚醒	正常、疲労感または落ち着きがない、易刺激性	感情鈍麻、嗜眠意識消失
口 渴	正常に飲水。水分を拒否することもある	口渇、水分摂取を懇願する	飲水不良。飲むことができない
心拍数	正常	正常から増加	頻脈、ほとんどの重度症例では徐脈
脈の緊張度	正常	正常から減弱	減弱、著明な減弱または脈が触れない
呼 吸	正常	正常、速い	深い
眼	正常	わずかに落ちくぼむ	深く落ちくぼむ
涙	あり	減少	出ない
口と舌	湿っている	乾燥している	乾ききっている
皮膚のしわ	すぐ元に戻る	2 秒未満で元に戻る	戻るのに 2 秒以上かかる
毛細血管再充満	正常	延長	延長、わずかししか認めず
四 肢	温かい	冷たい	冷たい、斑状、チアノーゼあり
尿 量	正常から減少	減少	著明に減少

イ. 急性胃腸炎による脱水治療の原則³⁾

ロタウイルス胃腸炎による脱水治療の原則は、受診時までには失われた水分と電解質を補充しその後の喪失分を継続して補充する輸液療法と、経口摂取ができるようになり次第、その患者の年齢にあった制限のない食事を早期に開始し栄養と腸機能の回復を早める食事療法である。欧州においては小児の胃腸炎治療ガイドラインが示されている（表 3）^{3,4)}。

表 3 小児の胃腸炎治療の原則

1.	脱水の是正には経口補液（ORS）を用いる
2.	経口補液は迅速に行う（3~4 時間以内で）
3.	脱水が是正されたらすぐにその患者の年齢にあった制限のない食事を開始し、迅速に栄養補給を再開する
4.	母乳栄養児は母乳を継続する
5.	人工栄養児は通常濃度のミルクとし、多くは特殊ミルクも不要
6.	下痢が持続している場合はそれに見合った経口補液を続ける
7.	不必要な臨床検査や投薬は行わない

ウ. 輸液療法³⁾

一般的には臨床的重症度が中等症までの場合は経口補液、あるいは外来での経静脈輸液を行う。重症の場合は入院して経静脈輸液、経口補液を併用する。

経口補液に関しては各種の補液製剤があるが、現在は低浸透圧性の Oral rehydration solution (ORS)が世界的に認められ使用されている。わが国ではソリタ®-T 配合顆粒 2 号、OS-1®が近いが、

味の問題で飲用できる乳幼児が少ないのが問題である。ソリタ®-T 配合顆粒 3 号やアクアライト® ORS の電解質濃度は低い、飲用できる乳幼児も多く実際に使用されることが多い。しかし、わが国では医療機関へのアクセスが容易で乳幼児医療への公費助成等もあって、経静脈輸液や入院加療が上記重症度の基準よりも低い段階で行われているのが現状である。

エ. 薬物療法⁷⁴⁾

ウイルス性胃腸炎では、ウイルスの排泄を妨げないため、原則として止痢剤は使用すべきでない。通常、乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤のみを処方し、乳児で下痢が長引く場合は乳糖分解酵素剤を投与する。抗菌剤も原則として投与すべきでない。

(2) ロタウイルス感染症：下痢便中のウイルス量

ロタウイルス陽性で下痢を認める小児の便（10%液、101 例）中には、10.06 log₁₀/RNA copies/mL(range;5.56-12.49)のロタウイルス RNA が検出されるとの報告がある⁷³⁾。

(3) 予防接種の効果

① 重症化防止効果

ロタウイルスワクチンは、世界中で均一な効果を示しているわけではない。RV1 または RV5 に関するプラセボ接種群を対照にした無作為化臨床試験の結果を報告した 21 研究⁵⁻²⁵⁾とワクチン市販後に行った症例対照研究の結果を報告した 24 研究²⁶⁻⁴⁹⁾を総合すると、重症ロタウイルス下痢症に対する予防効果は、一人当たりの国内総生産を基準にして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%である。わが国は、高所得国に分類され、欧米やオーストラリアと同様の高い有効性が期待される。RV1 および RV5 の国内でのブリッジング試験の結果も、高い有効性が示されている^{9,25)}。

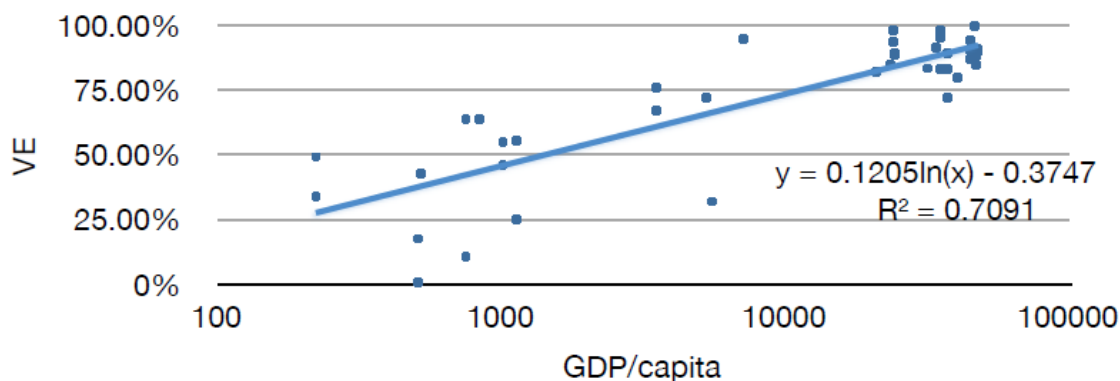


図1 各国の GDP/capita と VE の関係

※GDP/capita: 一人当たりの国内総生産、VE: ワクチン効果

② 感染防止効果

ロタウイルスワクチンに感染防止効果があるかどうかをエンドポイントとした研究はない。このような効果は、たとえ自然感染後に獲得する病後免疫であっても次回以降の感染を完全に防がずに不顕性感染となる(重症化や発病の防止)ことから、期待できず、また、ワクチンの目標にもなっていない⁴⁸⁻⁵¹⁾。しかし、次項でふれる間接効果に関する研究から、集団における感染性ウイルス量の低下により、ロタウイルスの感染伝播の連鎖が途切れる可能性が指摘されている。

③ 間接効果

ロタウイルスワクチンの導入後におけるロタウイルス胃腸炎入院患者数の減少あるいはロタウイ

ルス陽性割合の減少が、ワクチンの接種率以上に、あるいはワクチン未接種の年齢層にも及んでいることがわかり、ロタウイルスワクチンの間接効果（集団免疫効果）の可能性が考えられている⁵²⁻⁵⁴。これは、ワクチン被接種者が野生株に感染した場合に（感染を完全に防がないので、軽症または不顕性感染となる可能性が高いので）、便中に排泄される感染性ウイルス量の低下により、感染伝播の連鎖が途切れる可能性があるためと考えられている⁵¹。

④ 予防接種の効果の持続期間

ヨーロッパで行われた RV5⁵⁶およびアジアの高所得国で行われた RV1 の追跡調査²⁰から、接種後 3 歳に達するまで十分なワクチンの重症化予防効果が持続することが確認されている。わが国では、生後 6 ヶ月から 3 歳までの間に、入院を必要とする 5 歳未満のロタウイルス胃腸炎の 88%が発生している⁶⁸。

⑤ 多様な遺伝子型に対する予防効果

いずれのワクチンも、わが国におけるヒトロタウイルスの主要な遺伝子型の 95%以上を網羅する G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]に起因する急性胃腸炎に対する有効性が実証または示唆されている。とくに RV1 については、G2P[4]型ヒトロタウイルスに起因する急性胃腸炎に対する有効性が懸念されたことがあった（ファクトシート）。しかし、RV1 の定期接種導入後に G2P[4]の相対頻度が増加（ロタウイルス下痢症の絶対数は激減）したブラジルにおける 3 つの独立に行われた症例対照研究^{35,56,57}により、十分な有効性が確立された。また、ロタウイルスワクチン接種の 92%が RV1 であるベルギーにおける市販後の RV1 の有効性に関する症例対照研究によっても、G2P[4]に対して 85%（95%CI: 64-94）と同型である G1P[8] に対する 95%（95%CI: 78-99）の有効性と遜色のない有効性を有することが確認されている²⁸。米国における RV5 の G2P[4]に対する有効性は 87%（95%CI: 77-93）であり、G1P[8] に対する有効性は 89%（95%CI: 41-98）であったと報告されている（米国における RV1 の使用割合は少なく計算できない）⁴⁶。したがって、RV1 と RV5 とは、いずれも多様な遺伝子型に対する予防効果を示すものと考えられる。

⑥ 接種を行った場合と行わなかった場合のまん延の状況変化

ロタウイルスワクチンの導入による地域におけるまん延の状況変化をシミュレートした研究によると、年間 1,000 人が出生する仮想的な地域集団の 5 歳未満のロタウイルス胃腸炎入院患者数は、接種を全く行わなかった場合には、1 年間に平均 67 人となるのに対し、RV1 を 2 回接種した者が 60%、1 回または 2 回接種した者が 80%あったと仮定した場合（接種率 80%）、1 年間に平均 18 人にまで減少することが示された⁶⁹。

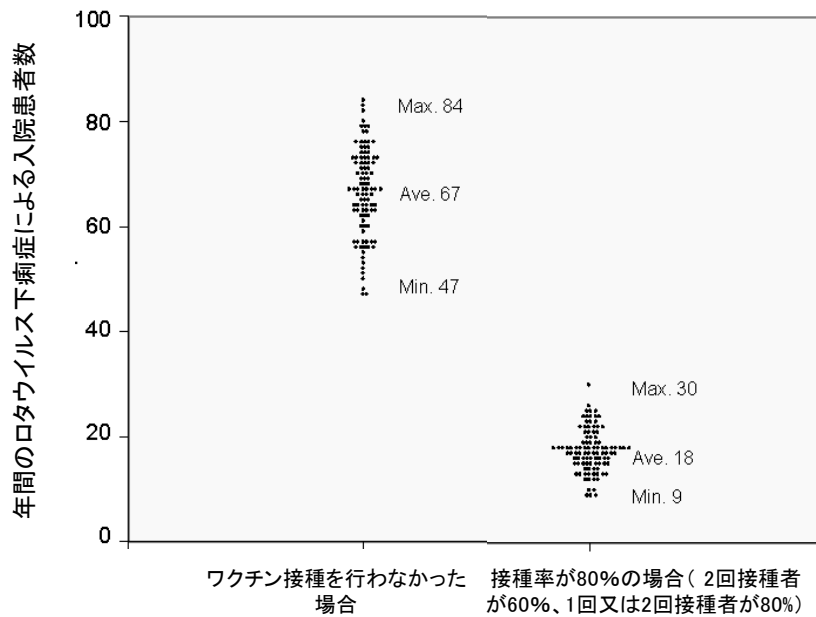


図2 ワクチン接種率と年間のロタウイルス下痢症による入院患者数

(4) ロタウイルスワクチンの安全性

① 国内

国内では腸重積症の報告制度が無いことから、11 道県の医療機関の協力により、わが国における腸重積症の疫学を解析し、ロタウイルスワクチン導入前（2007-2011 年）と後（2012 年以降）で腸重積症の発症頻度を観察し、ロタウイルスワクチンを安全に接種するためのエビデンスを構築することを目的として、厚生労働科学研究班（研究代表者：大石和徳、研究分担者：砂川富正、研究協力者：神谷 元、河野有希、多屋馨子、大日康史、菅原民枝、岡部信彦）が実施されている。

2012 年度の中間報告によると、ロタウイルスワクチン導入前のベースライン調査では、毎年ほぼ同数の報告数で、やや夏季に報告が多く、ロタウイルス胃腸炎の好発時期（春）と発生時期は一致しなかった。また発症年齢は0 歳に最も多く、性別では男児に有意に多かった。人口ベースで計算可能な地区のデータによると発症率は 65.2/100,000・年（1 歳未満）であった⁵⁸⁾。その後の調査数の増加により、数値が変更されている（追加ファクトシートその 2 参照）。

地域における長期間の診療録を調査した後方視的研究の結果^{70,71)}では、185/100,000 人・年（1 歳未満⁷⁰⁾、158/100,000 人・年（1 歳未満⁷¹⁾、全国レベルの診療データベースから算出した発生率⁷²⁾は 180~190 人・年（1 歳未満）、144 人・年（1 歳未満）であり、約 150-190/100,000 人・年（1 歳未満）であった。

腸重積症以外の副反応に関しては国内臨床試験において、RV1 接種症例 508 例中、接種後 30 日間に報告された主な副反応は、易刺激性 37 例（7.3%）、下痢 18 例（3.5%）、咳嗽/鼻漏 17 例（3.3%）であり（承認時）、RV5 接種を受けた生後 6~32 週の乳児 380 例中、接種後 14 日間に報告された主な副反応は、下痢（5.5%）、嘔吐（4.2%）、胃腸炎（3.4%）、発熱（1.3%）であった（各ワクチンの添付文書より引用）易刺激性、下痢などが国内臨床試験で報告されているが、いずれも一過性で数日以内に回復し、重篤なものはまれである。

② 米国及びオーストラリアの安全性評価

ア 経緯

2013 年 6 月に米国 Food and Drug Administration（FDA）が報告した RV1 と RV5 の Mini-Sentinel PRISM study の最終結果によると、RV5 の初回接種後 21 日間（多くが接種後 7 日

以内)における腸重積症リスクの増加が報告され、2回目や3回目の接種後にはこのリスク増加はみられていない⁵⁹⁾。

2013年6月19~20日に米国アトランタで開催されたThe Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)で、オーストラリアのNational Center for Immunization Research. & Surv.のDr.Peter McIntyreらは、ロタウイルスワクチンと腸重積症の関連について発表した⁶⁰⁾。

オーストラリアでは生後5か月以上7か月未満をピークとして、0歳人口10万人あたり最大80人の腸重積症が発症していることがロタウイルスワクチン導入前の基礎データとして発表されていた (Justice et al, J Pediatr Child Health 2005)。

2007年7月にRV1とRV5がNational Programに導入された。2010年に、初回接種後に腸重積症のリスクが増加することが示唆され、2011年にButteryらは、RV5初回接種後1-7日ならびに1-21日でそれぞれRR5.3(95%CI 1.1,15.4),RR3.5(95%CI 1.3,7.6), RV1初回接種後1-7日ならびに1-21日でそれぞれRR3.5(95%CI 0.7, 10.1),RR1.5(95%CI 0.4, 3.9)で腸重積症のリスクが上がることを報告し、2回接種後は接種の有無で頻度に差が無いことを発表した (Vaccine 2011)。

オーストラリアでは、生後12か月までに85%の児が2回または3回接種しており、接種の時期は適切で、接種週齢の上限を超えていたのは2-3%である (Hull et al, Vaccine 2013)。

Australian Institute of Health and Welfareのデータベースから得られた結果では、ロタウイルスワクチン導入前の時期(1998年7月~2007年6月)には生後1か月以上3か月未満児で人口10万人あたり30.4であった腸重積症による入院が、ロタウイルスワクチン導入後(2007年7月~2009年6月)には65.3に上昇し、相対リスク(罹患率比 incidence rate ratio (IRR)は2.15 (95%CI 1.58,2.91)であったと報告された。

2007年7月~2010年6月の3年間に、生後1か月以上12か月未満で、腸重積症により入院した306人を対象にした①self-controlled case series analysisと、②症例対照研究(誕生日の違いが1日以内の年齢が一致した対照10人と比較)、③ワクチンに関連した腸重積症と、ロタウイルス胃腸炎による入院例の減少について検討が実施された。RV1初回接種後1-7日の腸重積症の相対リスク(罹患率比 incidence rate ratio)は6.8 (95%CI 2.4-19.0; P<0.001)、RV5初回接種後1-7日の腸重積症の相対リスク(罹患率比 incidence rate ratio)は9.9 (95%CI 3.7-26.4; P<0.001)であり、2回接種後1-7日はいずれのワクチンも増加の程度は小さかった。症例対照研究でも同様の結果であり、ワクチン導入後にはオーストラリアで毎年、低年齢の小児の腸重積症が14人増加し、胃腸炎による入院が>6,500人少なくなると推定された。(Carlin JB, et al, Clin Inf Dis 2013)⁶¹⁾。

イ 米国ACIPにおけるオーストラリアからの発表要旨

RV1とRV5で、接種後腸重積症の発症リスクに変わりはなく、初回接種後1-21日間+2回目接種後1-7日間で見ると、ワクチンに関連した腸重積症の増加リスクは、RV1を接種した乳児10万人あたり5.0 (95%CI 1.9-10.7)、RV5を接種した乳児10万人あたり6.9 (95%CI 3.1-13.6)であった。総合的に勘案した結果、10万人の被接種児あたり最大6人の腸重積症が増加することが推計された。これは、オーストラリアの出生コホートで毎年18人(初回接種後11人、2回目接種後7人)の増加となる。しかし、ワクチンに関連した症例で重篤度が上がることはなかった。オーストラリアの政策立案者は、リスクベネフィットの観点から、最も有益な判断を継続すべきである、と述べている。

各ワクチンの接種後腸重積症の発症リスク

- RV1 : 初回接種 1-7日 : RR 6.76(95%CI 2.40,19.01)
初回接種 8-21日 : RR 3.45 (95%CI 1.33,8.94)
2回目接種 1-7日 : RR 2.84 (95%CI 1.10,7.34)
2回目接種 8-21日 : RR 2.11(95%CI 0.97,4.62)
- RV5 : 初回接種 1-7日 : RR 9.89(95%CI 3.70,26.42)
初回接種 8-21日 : RR 6.32 (95%CI 2.78,14.37)
2回目接種 1-7日 : RR 2.81 (95%CI 1.16, 6.80)
2回目接種 8-21日 : RR 1.77(95%CI 0.81,3.88)

3回目接種 1-7日 : RR 0.75 (95%CI 0.18,3.11)

3回目接種 8-21日 : RR 0.56 (95%CI 0.17,1.82)

また、相対リスクの近似値とみなされるオッズ比 (odds ratio:OR) は、以下の通りであった。

RV1 : 初回接種 1-7日 : OR 15.61(95%CI 3.36, 72.57)p<0.001

初回接種 8-21日 : OR 6.48(95%CI 1.74,24.16)p=0.005

2回目接種 1-7日 : OR 2.44 (95%CI 0.80,7.47) p=0.118

2回目接種 8-21日 : OR1.35(95%CI 0.50, 3.63)p=0.557

RV5 : 初回接種 1-7日 : OR 11.74(95%CI 3.18,43.37)p<0.001

初回接種 8-21日 : OR 4.65(95%CI 1.80, 12.00)p=0.001

2回目接種 1-7日 : OR 2.53 (95%CI 0.89, 7.20) p=0.081

2回目接種 8-21日 : OR1.38(95%CI 0.53, 3.62)p=0.506

3回目接種 1-7日 : OR 1.06 (95%CI 0.23,4.84) p=0.935

3回目接種 8-21日 : OR0.80(95%CI 0.18, 3.64)p=0.773

5歳未満児でロタウイルス胃腸炎による入院が71%減少し、年間最大7,700人の入院回避

1) ロタウイルスによる胃腸炎 : 接種歴なし 11,073人、接種歴あり 4,545人

2) RV1 または RV5 接種後の腸重積症 : 接種歴なし 240人、接種歴あり 258人以上

ワクチン接種歴に関係なく

1) 腸重積症による死亡 なしあるいは稀 (<1/10年間)、0 (2007-2010年)

ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎による死亡 1-2年に1人

2) 腸重積症による入院 毎年生後12か月未満で 最大240人 (ワクチン未接種)

ワクチンに関連した腸重積症による入院は年間最大18人

一方で、ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎による入院 5歳未満で年間~1万人

毎年~7000人 (6,528~7,700人) が予防された。

3) 腸重積症による外科手術 34% (<12か月児)、ロタウイルス胃腸炎による外科手術 0 (推定)

4) 腸重積症によるICU入室 4% (<12か月児)、ロタウイルス胃腸炎によるICU入室 不明

ウ 米国の結論

以上のオーストラリアの結果も参考に、米国CDCはロタウイルスワクチンのリスクとベネフィットを勘案した結果、ベネフィットが腸重積症を含めたリスクを上回ると判断した。そのため、CDCは今回示された新しいデータによる米国のロタウイルスワクチンのスケジュールの変更をせず、全ての米国の乳児にロタウイルスワクチンを接種するよう推奨を継続した。

また、米国小児科学会は、従来、腸重積症の好発年齢を避けるため、生後15週を過ぎた場合は、接種を開始しないとしている (Red Book 2015) ⁶⁴。

(5) ロタウイルスワクチンの費用対効果

わが国におけるロタウイルスワクチンの費用対効果を検討した論文は、これまでに3報が報告されている。

Satoら(2011)は、医療システムの立場および社会の立場からロタウイルスワクチン定期接種化の費用対効果について、質調整生存年(QALY)を効果指標とする費用効果分析(費用効用分析)にて検討している⁶⁵。分析期間は5年間(0~5歳)とし、予後および費用の推計にはマルコフモデルを用いている。医療の立場では医療費のみを推計対象とし、ワクチンの費用とロタウイルスによる胃腸炎の外来・入院の費用を含み、ワクチン接種による腸重積症の発生については考慮していない。ワクチンの費用は1コース20,000円と仮定している。社会の立場では医療費に加えて胃腸炎の通院や看病の際の介護者の生産性損失を加えているが、通院のための交通費等(直接非医療費)やワクチン接種の際の生産性損失は含めていない。効果指標は本人のQALYを用いている。割引率は年率5%と設定し

ている。

分析の結果、胃腸炎による入院は 95%減少、胃腸炎による外来受診は 85%減少するが、ワクチン費用を含めると医療費は 104.2 億円増加するものと推計している。これに生産性損失を含めると費用は 9.2 億円の増加に留まる。QALY については 1,066QALY の増加が見込まれることから、増分費用効果比(ICER)は医療の立場からは 978.1 万円/QALY、社会の立場からは 86.3 万円/QALY と推計された。

Itzler ら(2013)は、医療システムの立場および社会の立場からロタウイルスワクチン定期接種化の費用対効果について、QALY を効果指標とする費用効果分析(費用効用分析)にて検討している⁶⁶⁾。分析期間は 5 年間(0~5 歳)とし、予後および費用の推計にはマルコフモデルを用いている。医療の立場では医療費のみを推計対象とし、ワクチンの費用とロタウイルスによる胃腸炎の外来・入院の費用を含み、ワクチン接種による腸重積症の発生については考慮していない。ワクチンの費用は 1 コース 24,600 円と設定している。社会の立場では医療費に加えて胃腸炎の通院や看病の際の介護者の生産性損失や通院のための交通費等(直接非医療費)を含めているが、ワクチン接種の際の生産性損失は含めていない。効果指標は本人の QALY を用いた場合とこれに家族の QALY を加えた場合を推計している。割引率は年率 3%と設定している。

分析の結果、胃腸炎による入院は 92%減少、胃腸炎による外来受診は 74%減少するが、ワクチン費用を含めると医療費は 100.3 億円増加するものと推計している。これに生産性損失を含めると費用は 50.4 億円の増加に留まる。QALY については本人のみで 1,269QALY の増加が見込まれることから、増分費用効果比(ICER)は医療の立場からは 790.8 万円/QALY、社会の立場からは 400.0 万円/QALY と推計された。本人だけではなく親の QALY 増加分(1,231QALY)をさらに考慮すると、増分費用効果比(ICER)は医療の立場からは 401.4 万円/QALY、社会の立場からは 201.5 万円/QALY と推計された。

中込ら(2013)は、社会の立場からロタウイルスワクチン定期接種化の費用対効果について、費用比較分析にて検討している⁶⁷⁾。分析期間は 5 年間(0~5 歳)とし、ワクチンの費用は 1 コース 29,893 円と設定し、ワクチン費用と胃腸炎の直接医療費のほか、ワクチン接種の際の家族の生産性損失、胃腸炎の際の直接非医療費(通院交通費等)と家族の生産性損失も考慮している。費用の推計は、胃腸炎の直接医療費については先行研究を引用し、直接非医療費や家族の生産性損失についてはインターネットによる家族への調査結果を用いている。費用比較分析であるため QALY 等の効果指標は設定しておらず、割引率は適用していない。

分析の結果、5 歳未満 1 年間で胃腸炎による直接医療費は 113.3 億円減少するが、ワクチン費用を含めると医療費は 160.0 億円増加するものと推計している。これに直接非医療費と生産性損失を含めると費用は 19.3 億円の増加に留まる。

以上の結果より、社会の立場で分析を行った場合には費用対効果は概ね良好と考えられるが、これらの分析では用いられている価格が異なること、生産性損失の算出方法によって結果が大きく変動すること等から、さらなる検討が必要と考えられる。

参考文献

- 1) 津川毅、堤裕幸：ロタウイルス胃腸炎. 臨床と微生物. 2013; 40(2) : 149-154.
- 2) CDC. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep. 2003; 52 (RR-16) : 1-16.
- 3) 中田修二：ロタウイルス感染症の臨床. ロタウイルス胃腸炎の予防と治療の新しい展開 (神谷齋, 庵原俊昭編), 医薬ジャーナル社, 2012; pp 50-76
- 4) Sandhu BK. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 33 (Suppl 2) : S36-S39.
- 5) Tapia MD, Armah G, Breiman RF, Dallas MJ, Lewis KD, Sow SO, Rivers SB, Levine MM, Laserson KF, Feikin DR, Victor JC, Ciarlet M, Neuzil KM, Steele AD. Secondary efficacy endpoints of the pentavalent rotavirus vaccine against gastroenteritis in sub-Saharan Africa. Vaccine. 2012; 30 Suppl 1:A79-85.
- 6) Sow SO, Tapia M, Haidara FC, Ciarlet M, Diallo F, Kodio M, Doumbia M, Dembélé RD, Traoré O, Onwuchekwa UU, Lewis KD, Victor JC, Steele AD, Neuzil KM, Kotloff KL, Levine MM. Efficacy of the oral pentavalent rotavirus vaccine in Mali. Vaccine. 2012; 30 Suppl 1:A71-8.
- 7) Feikin DR, Laserson KF, Ojwando J, Nyambane G, Ssempijja V, Audi A, Nyakundi D, Oyieko J, Dallas MJ, Ciarlet M, Neuzil KM, Breiman RF. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine in a high HIV prevalence population in Kenya. Vaccine. 2012; 30 Suppl 1:A52-60.
- 8) Cunliffe NA, Witte D, Ngwira BM, Todd S, Bostock NJ, Turner AM, Chimpeni P, Victor JC, Steele AD, Bouckenoghe A, Neuzil KM. Efficacy of human rotavirus vaccine against severe gastroenteritis in Malawian children in the first two years of life: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Vaccine. 2012; 30 Suppl 1:A36-43.
- 9) Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, Okahata H, Tsutsumi H, Van Doorn LJ, Muto H, Smolenov I, Suryakiran PV, Han HH. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. Vaccine. 2011; 29(37):6335-41.
- 10) Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, Binka FN, Steele AD, Laserson KF, Ansah NA, Levine MM, Lewis K, Coia ML, Attah-Poku M, Ojwando J, Rivers SB, Victor JC, Nyambane G, Hodgson A, Schödel F, Ciarlet M, Neuzil KM. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010; 376(9741):606-14.
- 11) Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, Podder G, Vu DT, Le TP, Luby SP, Le HT, Coia ML, Lewis K, Rivers SB, Sack DA, Schödel F, Steele AD, Neuzil KM, Ciarlet M. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010; 376(9741):615-23.
- 12) Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. Eur J Pediatr. 2010; 169(11):1379-86.
- 13) Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, Ngwira B, Victor JC, Gillard PH, Chevart BB, Han HH, Neuzil KM. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. N Engl J Med. 2010; 362(4):289-98.
- 14) Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Bautista-Márquez A, Ortega-Gallegos H, Tuz-Dzib F, Reyes-González L, Rosales-Pedraza G, Martínez-López J, Castañón-Acosta E, Cervantes Y, Costa-Clemens S, DeVos B. Dose response and efficacy of a live, attenuated human rotavirus

- vaccine in Mexican infants. *Pediatrics*. 2007; 120(2):e253-61.
- 15)Block SL, Vesikari T, Goveia MG, Rivers SB, Adeyi BA, Dallas MJ, Bauder J, Boslego JW, Heaton PM; Pentavalent Rotavirus Vaccine Dose Confirmation Efficacy Study Group. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. *Pediatrics*. 2007; 119(1):11-8.
 - 16)Linhares AC, Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Salinas B, Perez-Schael I, Clemens SA, Innis B, Yarzabal JP, Vespa G, Cervantes Y, Hardt K, De Vos B. A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: a Latin American experience. *Vaccine*. 2006; 24(18):3784-5.
 - 17)Phua KB, Quak SH, Lee BW, Emmanuel SC, Goh P, Han HH, De Vos B, Bock HL. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis*. 2005; 192 Suppl 1:S6-S16.
 - 18) Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, De Vos B. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(10):937-43.
 - 19)Justino MC, Araújo EC, van Doorn LJ, Oliveira CS, Gabbay YB, Mascarenhas JD, Miranda YS, Guerra Sde F, Silva VB, Linhares AC. Oral live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix™) offers sustained high protection against severe G9P[8] rotavirus gastroenteritis during the first two years of life in Brazilian children. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012; 107(7):846-53.
 - 20)Phua KB, Lim FS, Lau YL, Nelson EA, Huang LM, Quak SH, Lee BW, van Doorn LJ, Teoh YL, Tang H, Suryakiran PV, Smolenov IV, Bock HL, Han HH. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine*. 2012; 30(30):4552-7.
 - 21)Tregnaghi MW, Abate HJ, Valencia A, Lopez P, Da Silveira TR, Rivera L, Rivera Medina DM, Saez-Llorens X, Gonzalez Ayala SE, De León T, Van Doorn LJ, Pilar Rubio MD, Suryakiran PV, Casellas JM, Ortega-Barria E, Smolenov IV, Han HH; Rota-024 Study Group. Human rotavirus vaccine is highly efficacious when coadministered with routine expanded program of immunization vaccines including oral poliovirus vaccine in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(6):e103-8.
 - 22)Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, Bona G, Gothefors L, Heaton PM, Dallas M, Goveia MG. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine*. 2009; 28(2):345-51.
 - 23)Phua KB, Lim FS, Lau YL, Nelson EA, Huang LM, Quak SH, Lee BW, Teoh YL, Tang H, Boudville I, Oostvogels LC, Suryakiran PV, Smolenov IV, Han HH, Bock HL. Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine*. 2009; 27(43):5936-41.
 - 24)Snelling TL, Schultz R, Graham J, Roseby R, Barnes GL, Andrews RM, Carapetis JR. Rotavirus and the indigenous children of the Australian outback: monovalent vaccine effective in a high-burden setting. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(3):428-31.
 - 25)Iwata S, Nakata S, Ukae S, Koizumi Y, Morita Y, Kuroki H, Tanaka Y, Shizuya T, Schödel F, Brown ML, Lawrence J. Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9(8): 1626-33.
 - 26)Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, Marques AM, Lerche A, Dehnert M, Eckmanns T,

- Wichmann O, Koch J. Rotavirus Vaccine Effectiveness and Case-control Study on Risk Factors for Breakthrough Infections in Germany, 2010-2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(2):e82-e89.
- 27) Bellido-Blasco JB, Sabater-Vidal S, Salvador-Ribera Mdel M, Arnedo-Pena A, Tirado-Balaguer MD, Meseguer-Ferrer N, Silvestre-Silvestre E, Romeu-García MÀ, Herrero-Carot C, Moreno-Muñoz MR. Rotavirus vaccination effectiveness: a case study in the EDICS project, Castellón (Spain). *Vaccine.* 2012; 30(52):7536-40.
- 28) Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, Pirçon JY, Soriano-Gabarró M, Heylen E, Zeller M, Azou M, Capiou H, De Koster J, Maernoudt AS, Raes M, Verdonck L, Verghote M, Vergison A, Matthijnsens J, Van Ranst M, Van Damme P; RotaBel Study Group. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ.* 2012; 345:e4752.
- 29) Castilla J, Beristain X, Martínez-Artola V, Navascués A, García Cenoz M, Alvarez N, Polo I, Mazón A, Gil-Setas A, Barricarte A. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine.* 2012; 30(3):539-43.
- 30) Cortese MM, Leblanc J, White KE, Jerris RC, Stinchfield P, Preston KL, Meek J, Odofin L, Khizer S, Miller CA, Buttery V, Mijatovic-Rustempasic S, Lewis J, Parashar UD, Immergluck LC. Leveraging state immunization information systems to measure the effectiveness of rotavirus vaccine. *Pediatrics.* 2011; 128(6):e1474-81.
- 31) Mast TC, Khawaja S, Espinoza F, Paniagua M, Del Carmen LP, Cardellino A, Sánchez E. Case-control study of the effectiveness of vaccination with pentavalent rotavirus vaccine in Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(11):e209-15.
- 32) Staat MA, Payne DC, Donauer S, Weinberg GA, Edwards KM, Szilagyi PG, Griffin MR, Hall CB, Curns AT, Gentsch JR, Salisbury S, Fairbrother G, Parashar UD; New Vaccine Surveillance Network (NVSN). Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine against severe disease. *Pediatrics.* 2011; 128(2):e267-75.
- 33) Guh AY, Hadler JL. Use of the state immunization information system to assess rotavirus vaccine effectiveness in Connecticut, 2006-2008. *Vaccine.* 2011; 29(37):6155-8.
- 34) Martín-Torres F, Bouzón Alejandro M, Redondo Collazo L, Sánchez Lastres JM, Pértega Díaz S, Seoane Pillado MT, Martín Sánchez JM; ROTACOST research team. Effectiveness of rotavirus vaccination in Spain. *Hum Vaccin.* 2011; 7(7):757-61.
- 35) Justino MC, Linhares AC, Lanzieri TM, Miranda Y, Mascarenhas JD, Abreu E, Guerra SF, Oliveira AS, da Silva VB, Sanchez N, Meyer N, Shafi F, Ortega-Barria E, Soriano-Gabarró M, Colindres RE. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2P[4] rotavirus gastroenteritis in Belém, Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(5):396-401.
- 36) Desai SN, Esposito DB, Shapiro ED, Dennehy PH, Vázquez M. Effectiveness of rotavirus vaccine in preventing hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in young children in Connecticut, USA. *Vaccine.* 2010; 28(47):7501-6.
- 37) Field EJ, Vally H, Grimwood K, Lambert SB. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia. *Pediatrics.* 2010; 126(3):e506-12.
- 38) Sahni LC, Boom JA, Patel MM, Baker CJ, Rench MA, Parashar UD, Tate JE. Use of an immunization information system to assess the effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in US children. *Vaccine.* 2010; 28(38):6314-7.
- 39) Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Quaye O, Mijatovic-Rustempasic S, Patel MM,

- Baker CJ, Parashar UD. Sustained protection from pentavalent rotavirus vaccination during the second year of life at a large, urban United States pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(12):1133-5.
- 40) de Palma O, Cruz L, Ramos H, de Baires A, Villatoro N, Pastor D, de Oliveira LH, Kerin T, Bowen M, Gentsch J, Esposito DH, Parashar U, Tate J, Patel M. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. *BMJ*. 2010; 340:c2825.
- 41) Muhsen K, Shulman L, Kasem E, Rubinstein U, Shachter J, Kremer A, Goren S, Zilberstein I, Chodick G, Ephros M, Cohen D. Effectiveness of rotavirus vaccines for prevention of rotavirus gastroenteritis-associated hospitalizations in Israel: a case-control study. *Hum Vaccin*. 2010; 6(6):450-4.
- 42) Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics*. 2010; 125(2):e208-13.
- 43) Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Hull JJ, Gentsch JR, Patel MM, Baker CJ, Parashar UD. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics*. 2010; 125(2):e199-207.
- 44) Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J, Gonzalez A, Malespin O, Amador JJ, Umaña J, Balmaseda A, Perez MC, Gentsch J, Kerin T, Hull J, Mijatovic S, Andrus J, Parashar U. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *JAMA*. 2009; 301(21):2243-51.
- 45) Patel MM, Patzi M, Pastor D, Nina A, Roca Y, Alvarez L, Iniguez V, Rivera R, Tam KI, Quaye O, Bowen M, Parashar U, De Oliveira LH. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia: case-control study. *BMJ*. 2013; 346:f3726.
- 46) Payne DC, Boom JA, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Klein EJ, Selvarangan R, Azimi PH, Harrison C, Moffatt M, Johnston SH, Sahni LC, Baker CJ, Rench MA, Donauer S, McNeal M, Chappell J, Weinberg GA, Tasslimi A, Tate JE, Wikswo M, Curns AT, Sulemana I, Mijatovic-Rustempasic S, Esona MD, Bowen MD, Gentsch JR, Parashar UD. Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children <5 years of age, 2009-2011. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(1):13-20.
- 47) Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of an incomplete RotaTeq (RV5) vaccination regimen in preventing rotavirus gastroenteritis in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(3):278-83.
- 48) Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med*. 1983; 309(2):72-6.
- 49) Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996; 335(14):1022-8.
- 50) Velázquez FR. Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(3 Suppl):S54-6.
- 51) Pitzer VE, Atkins KE, de Blasio BF, Van Effelterre T, Atchison CJ, Harris JP, Shim E, Galvani AP, Edmunds WJ, Viboud C, Patel MM, Grenfell BT, Parashar UD, Lopman BA. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. *PLoS One*. 2012; 7(8):e42320.
- 52) Anderson EJ, Shippee DB, Weinrobe MH, Davila MD, Katz BZ, Reddy S, Cuyugan MG, Lee SY, Simons YM, Yogeve R, Noskin GA. Indirect protection of adults from rotavirus by

- pediatric rotavirus vaccination. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(6):755-60.
- 53) Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar UD. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. *J Infect Dis.* 2011; 204(7):980-6.
- 54) Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, Chappell J, Curns AT, Wikswo M, Tate JE, Lopman BA, Parashar UD; New Vaccine Surveillance Network (NVSN). Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(3):245-53.
- 55) Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, Meurice F, Han HH, Damaso S, Bouckenoghe A. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007; 370(9601):1757-63.
- 56) Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB, Cuevas LE, Parashar UD, Cunliffe NA, Nakagomi T. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis.* 2010; 201(3):363-9.
- 57) Gurgel RG, Bohland AK, Vieira SC, Oliveira DM, Fontes PB, Barros VF, Ramos MF, Dove W, Nakagomi T, Nakagomi O, Correia JB, Cunliffe N, Cuevas LE. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in northeast Brazil following the introduction of a national vaccination program. *Gastroenterology.* 2009; 137(6):1970-5.
- 58) 砂川富正、神谷 元、河野有希、多屋馨子、大日康史、菅原民枝、岡部信彦：我が国における腸重積症の疫学調査並びに積極的サーベイランスの実施。平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）「ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究（研究代表者 大石和徳）研究分担報告書。
- 59) 米国 FDA: FDA Releases Final Study Results of a Mini-Sentinel Postlicensure Observational Study of Rotavirus Vaccines and Intussusception. 2013 年 6 月 14 日掲載
- 60) McIntyre P et al: Intussusception and rotavirus vaccines in Australia ACIP meeting June 2013. 2013 年 7 月現在 URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-jun-2013.html>
- 61) Carlin J, et al: Increased risk of intussusception associated with both currently licensed rotavirus vaccines in Australia's national immunisation program. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(10):1427-34.
- 62) PATH: New US and Australian intussusception data: benefits of vaccination outweigh risks. 2013 年 7 月 22 日
- 63) 片山和彦：ロタウイルス概要. *IASR.* 2011; 32: 63-64.
- 64) 米国小児科学会：Red Book 2015
- 65) Sato T, Nakagomi T, Nakagomi O.: Cost-effectiveness analysis of a universal rotavirus immunization program in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2011; 64(4):277-83.
- 66) Itzler R, O'Brien MA, Yamabe K, Abe M, Dhankhar P.: Cost-effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Japan. *J Med Econ.* 2013; 16(10):1216-27.
- 67) 中込とよ子、中込治、堤裕幸、加藤一也：アンケート調査により得た直接非医療費と生産性損失に基づくロタウイルスワクチン予防接種の費用対効果、臨床とウイルス. 2013; 41(4):239-250.
- 68) Nakagomi T, Nakagomi O, Takahashi Y, Enoki M, Suzuki T, Kilgore PE. Incidence and burden of rotavirus gastroenteritis in Japan as estimated from a prospective sentinel hospital study. *J Infect Dis.* 2005; 192: S106-S110.
- 69) Sato T, Nakagomi T, Naghipour M, Nakagomi O. Modeling seasonal variation in rotavirus hospitalizations for use in evaluating the effect of rotavirus vaccine. *J Med Virol.* 2010;

- 82(8):1468-74.
- 70) Nakagomi T, Takahashi Y, Arisawa K, Nakagomi O. A high incidence of intussusception in Japan as studied in a sentinel hospital over a 25-year period (1978-2002). *Epidemiol Infect.* 2006; 34(1):57-61.
- 71) Noguchi A, Nakagomi T, Kimura S, Takahashi Y, Matsuno K, Koizumi H, Watanabe A, Noguchi H, Ito T, Ohtsuka M, Uemura N, Takeda O, Komatsu A, Kikuchi W, Komatsu M, Fukaya H, Miura S, Toda H, Nakagomi O, Takahashi T. Incidence of intussusception as studied from a hospital-based retrospective survey over a 10-year period (2001-2010) in Akita Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2012; 65(4):301-5.
- 72) Takeuchi M, Osamura T, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S. Intussusception among Japanese children: an epidemiologic study using an administrative database. *BMC Pediatr.* 2012; 12:36.
- 73) Dung TT, Phat VV, Nga TV, My PV, Duy PT, Campbell JI, Thuy CT, Hoang NV, Van Minh P, Le Phuc H, Tuyet PT, Vinh H, Kien DT, Huy Hle A, Vinh NT, Nga TT, Hau NT, Chinh NT, Thuong TC, Tuan HM, Simmons C, Farrar JJ, Baker S. : The validation and utility of a quantitative one-step multiplex RT real-time PCR targeting Rotavirus A and Norovirus. *J Virol Methods.* 2013; 187(1):138-43.
- 74) 虫明聡太郎：ウイルス性胃腸炎の治療. *小児内科.* 2014 ; 46(1) : 40-44

(構成員：五十音順)

氏名	所属
池田 俊也	国際医療福祉大学 薬学部薬学科 教授
岩田 敏	慶應義塾大学医学部感染症学教室 教授
大西 浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 准教授
片山 和彦	国立感染症研究所ウイルス第二部第一室 室長
谷口 孝喜	藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学講座 教授
多屋 馨子	国立感染症研究所感染症疫学センター第三室 室長
津川 毅	札幌医科大学医学部臨床研修センター・小児科学講座 特任講師
中込 治	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座分子疫学分野 教授

ロタウイルスワクチンに関する最新の知見② (2013年11月～2015年7月の間の報告)

- 本報告書では、経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン（販売名 ロタリックス内用液）はRV1、5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン（販売名 ロタテック内用液）はRV5と略す。
- ロタウイルスに関連した脳炎・脳症は、ロタウイルス脳症で統一する。
- 「ロタウイルスワクチンに関する最新の知見」は2012年9月18日に国立感染症研究所が発表した「ロタウイルスワクチンに関するファクトシート」発行後に発表された報告について、2012年9月～2013年10月、2013年11月～2015年7月の2期間にわけてまとめたものである。

(1) ロタウイルス感染症：疫学状況

① 国内の状況

2013年第42週（10月14日～10月20日）より、全国約500の基幹定点から、感染性胃腸炎（病原体がロタウイルスであるものに限る）の患者数の報告が開始されている。下痢、嘔吐といった典型的な臨床症状に加えて、迅速診断を含む便検体での病原体の確認をもって報告することとされている。2015年第45週（11月2日～8日）までのグラフ 1) においては3月から5月にピークをもつ流行期が確認されているが、海外ではワクチン導入によってこの流行のピークが消失する効果が確認されている。基幹定点からの「感染性胃腸炎（病原体がロタウイルスであるものに限る）」の報告開始から2年と短いことやシーズン毎の流行規模の差異もあることから、今回のデータのみでは国内の患者数の推移についての言及は難しく、今後のさらなるデータの蓄積が待たれる²⁾。

感染性胃腸炎(ロタウイルスに限る)

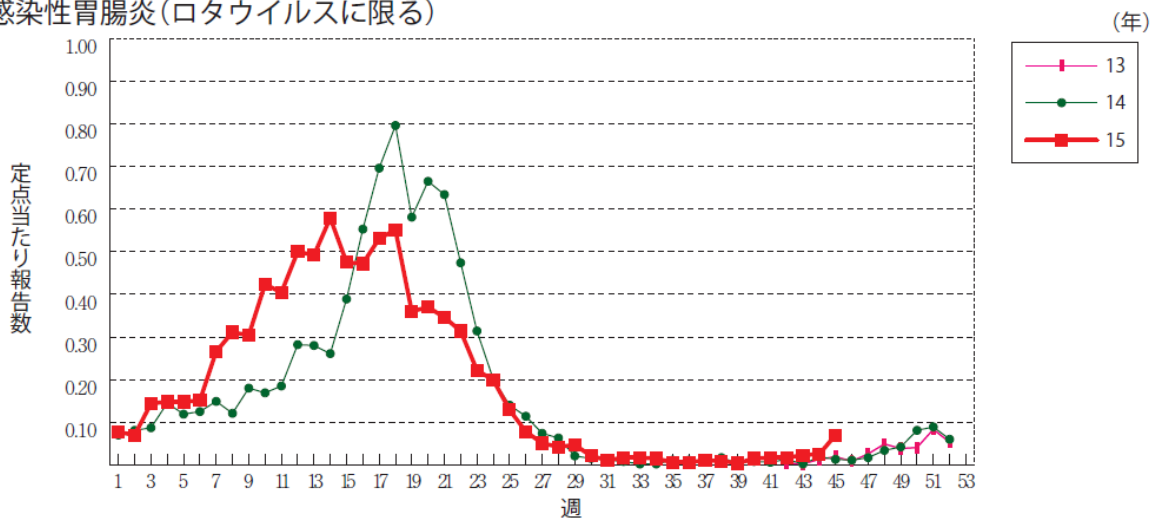


図1 感染性胃腸炎（病原体がロタウイルスであるものに限る）の基幹定点当たり報告数（厚生労働省/国立感染症研究所 感染症週報 IDWR 通巻第17巻第45号より）

全国の地方衛生研究所から送られる病原体検出報告に基づく病原微生物検出情報（Infectious Agents Surveillance Report：IASR）によると、2010/11～2013/14 シーズンにおける週別感染性胃腸炎患者の検出ウイルス別報告数の推移では、病原体個票での報告数と全国約 3,000 の小児科定点からの報告数でほぼ同じ推移傾向を示しており、流行期である 3～5 月においてもロタウイルスが検出ウイルスとして占める割合が減少している³⁾。

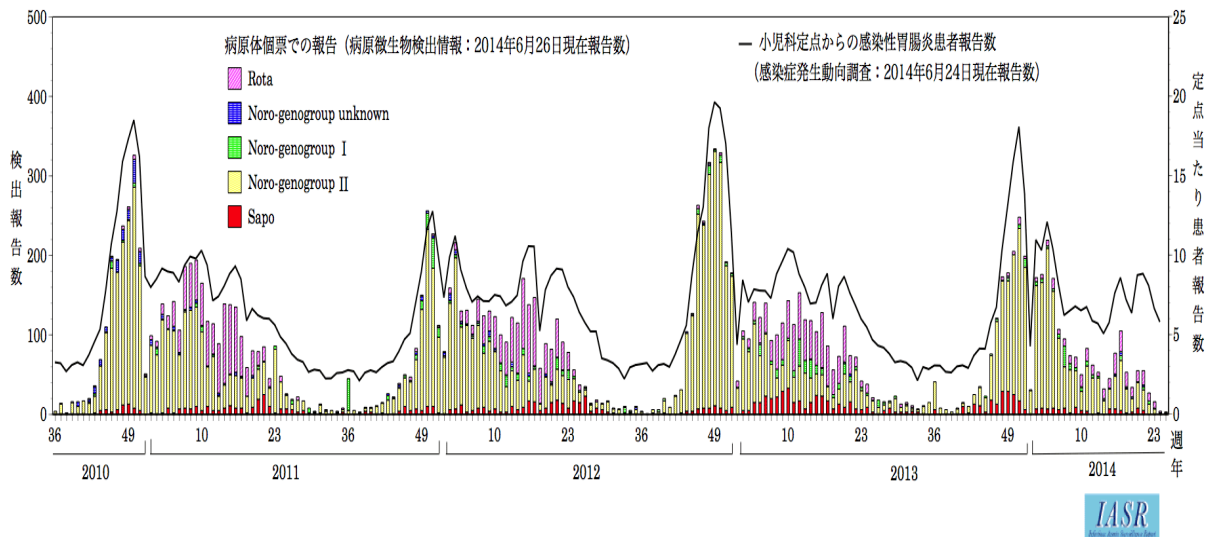


図2 週別感染性胃腸炎患者報告数とノロウイルス、ロタウイルス、サポウイルス検出報告数の推移、2010/11～2013/14 シーズン

また同じく IASR の最新の報告においても 2011/12～2015/16 シーズンでロタウイルスの検出報告数のピークが減少する傾向にあった⁴⁾。

週別ロタウイルスの検出報告数、過去4シーズンとの比較、2011/12～2015/16シーズン
(病原微生物検出情報：2015年11月20日 作成)

* 各都道府県市の地方衛生研究所からの検出報告を図に示した

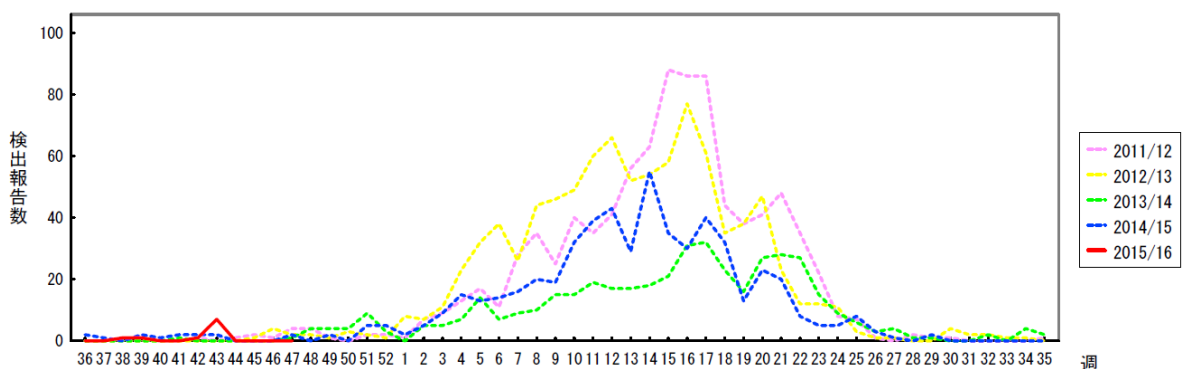
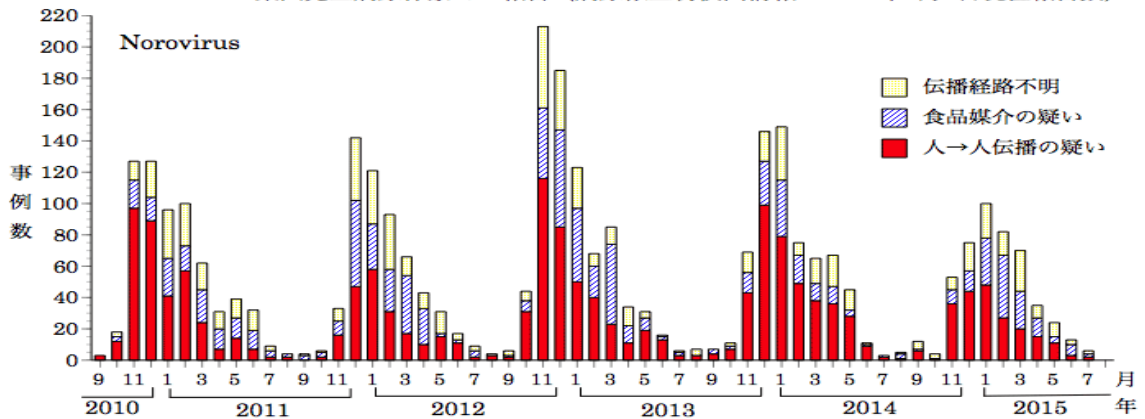


図3 週別ロタウイルスの検出報告数、過去4シーズンとの比較、2011/12～2015/16 シーズン

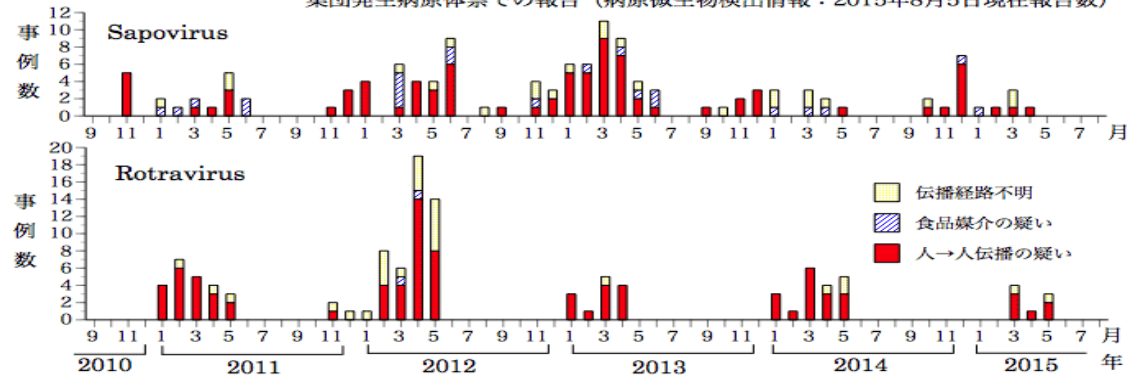
さらに 2010/11～2014/15 シーズンでの集団発生の月別推移をみても、他のウイルスと比較してロタウイルスでは 2012/13 シーズン以降減少傾向にあった⁵⁾。

推定伝播経路別ノロウイルス感染集団発生の月別推移，2010/11～2014/15シーズン
 集団発生病原体票での報告（病原微生物検出情報：2015年8月5日現在報告数）



(参考)

推定伝播経路別サポウイルス、ロタウイルス感染集団発生の月別推移，2010/11～2014/15シーズン
 集団発生病原体票での報告（病原微生物検出情報：2015年8月5日現在報告数）



IASR

Infectious Agents Surveillance Report

図 4 推定伝播経路別ノロウイルス、サポウイルス、ロタウイルス感染集団発生の月別推移、2010/11～2014/15 シーズン

これら IASR のデータは便検体が提出されたものみの集計結果ではあるものの、小児科定点報告数とほぼ同様の推移を示しており、いずれのデータにおいても近年ロタウイルスの検出数が減少傾向にあることが示されている。

わが国におけるロタウイルスワクチン導入前後での入院率や患者数の推移について、2007/08～2013/14 シーズンまでの 7 シーズンで三重県の 2 市と千葉県の 1 市において調査が行われている⁶⁾。調査対象の 3 市では 2013、14 年でのロタウイルスワクチン接種率が約 55～82%であった。三重県 2 市の入院率は、下図のように 2007/08～2011/12 シーズンで 1.7～5.5 (1000 人・年あたり) であったが、2011/12 シーズンで 1.9～3.0 (1000 人・年あたり)、2012/13 シーズンで 3.5～4.3 (1000 人・年あたり)、2013/14 シーズンで 0.2～0.8 (1000 人・年あたり) と多少の凹凸はあるものの入院率の低下傾向が観察されている。

▶ 津市におけるRV胃腸炎の入院症例数・率

	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014
入院症例数	68	53	38	46	35	41	9
津市の5歳未満人口	12,270	12,339	12,279	11,755	11,775	11,794	11,687
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	NA	NA	NA	NA	1	1	1

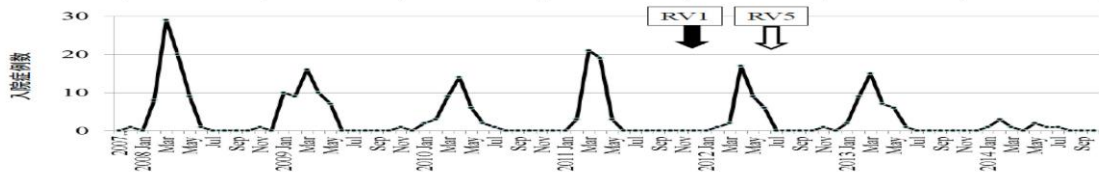


図5 津市におけるロタウイルス胃腸炎の入院症例数・率⁶⁾

▶ 伊勢市におけるRV胃腸炎の入院症例数・率

	2007-2008	2008-2009	2011-2012	2012-2013	2013-2014
入院症例数	10	22	11	25	1
入院率 (1,000人・年)	1.7 (0.9-3.1)	4.0 (2.6-5.9)	1.9 (1.0-3.3)	4.3 (2.8-6.3)	0.2 (0.1-0.9)
ワクチン接種例	NA	NA	0	1	0

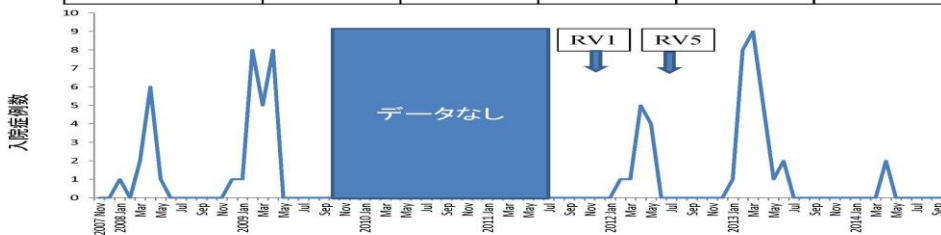


図6 伊勢市におけるロタウイルス胃腸炎の入院症例数・率⁶⁾

さらに年齢別の検討では、ワクチン導入後で津市において、ワクチン導入後の接種機会があったと考えられる1歳未満と1歳児の入院割合がワクチン導入前と比較して統計学的に有意に減少し(図7)、伊勢市においては統計学的に有意ではないものの3歳未満の入院割合の減少傾向が観察されている(図8)。

▶ RV胃腸炎の年齢別の入院症例数(津市)

	ワクチン導入前 (2007-2011)			ワクチン導入後 (2012-2014)		
	入院症例数 (4シーズン)	津市の5歳未満人口 (4シーズン)	入院率 (1,000人・年)	入院症例数 (3シーズン)	津市の5歳未満人口 (3シーズン)	入院率 (1,000人・年)
1歳未満	49	9,473	5.2	9*	6,851	1.3
1歳	77	9,737	7.9	32†	7,077	4.5
2歳	51	9,749	5.2	24	7,106	3.4
3歳	16	9,744	1.6	10	7,087	1.4
4歳	12	9,940	1.2	10	7,135	1.4
合計	205			85		

*p < .0001
†p = .0086

図7 ロタウイルス胃腸炎の年齢別の入院症例数(津市)⁶⁾

▶ RV胃腸炎の年齢別の入院症例数（伊勢市）

	ワクチン導入前 (2007-2009)		ワクチン導入後 (2012-2014)	
	入院症例数 (2シーズン)	入院率 (1,000人・年)	入院症例数 (3シーズン)	入院率 (1,000人・年)
1歳未満	7	3.0	8	2.3
1歳	12	5.2	15	4.3
2歳	7	3.0	8	2.3
3歳	5	2.2	3	0.9
4歳	1	0.4	3	0.9
合計	32		37	

各年齢人口=1,155人(5,775/5)で算出

ワクチン接種後の症例は1例(ワクチン接種2か月後)

図8 ロタウイルス胃腸炎の年齢別の入院症例数（伊勢市）⁶⁾

ワクチン導入前後の外来における感染性胃腸炎の患者数の検討では、三重県津市においては定点医療機関を受診した患者数の推移をみると、ワクチン導入前のシーズンと比較して、ロタウイルス胃腸炎と診断された患者数の減少が観察されている。

▶ 津市における外来定点(1施設)のRV胃腸炎

	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14
RV胃腸炎（例）	66	23	23	6
ワクチン接種例		0	1	2

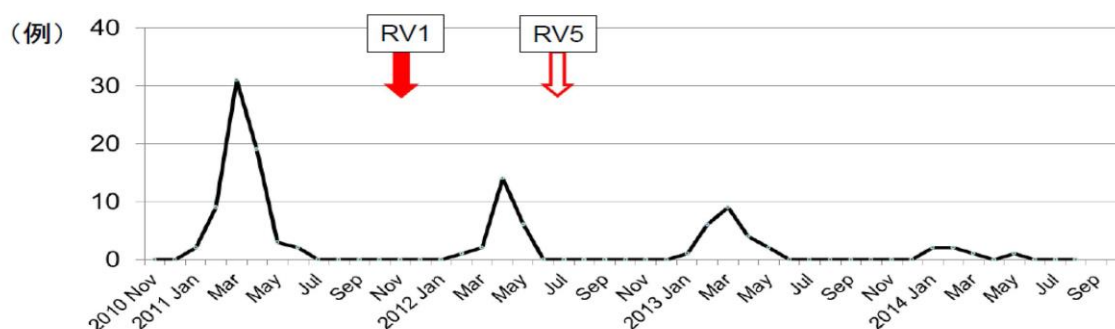


図9 津市における外来定点(1施設)のロタウイルス胃腸炎⁶⁾

また、ロタウイルス胃腸炎の流行期と非流行期に分けて診断年齢別報告数をみると、流行期の2歳以下で減少率が高い結果であった。

▶ 津市における外来定点(1施設)の感染性胃腸炎患者

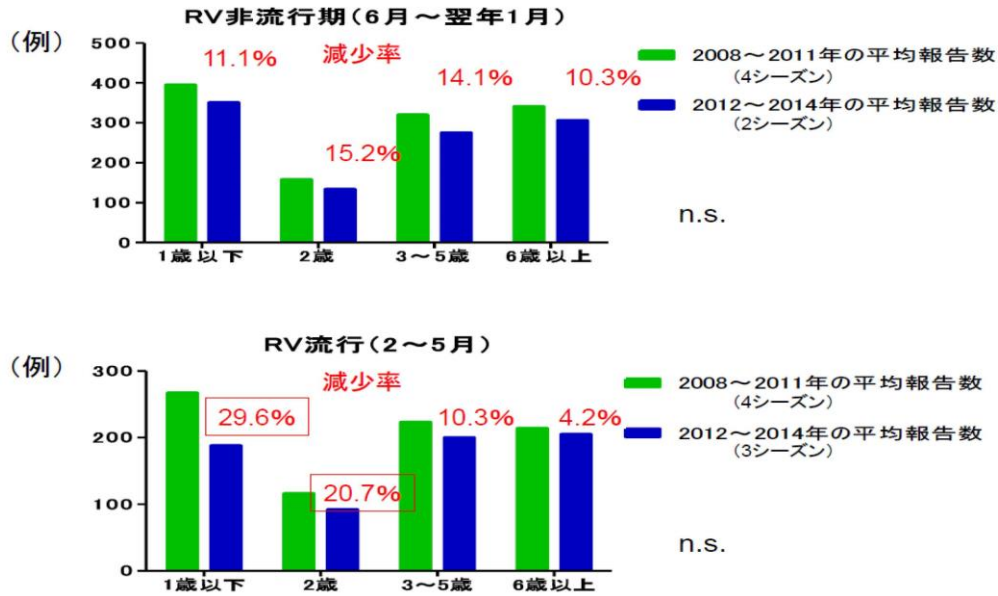


図10 津市における外来定点(1施設)の感染性胃腸炎患者⁶⁾

千葉県の調査対象市においては、2013年4月よりロタウイルスワクチンの全額公費助成を開始しており、定点医療機関を受診し、ロタウイルス胃腸炎と診断された患児を市内在住と市外在住に分けて検討を行っている。5歳未満のロタウイルス胃腸炎患者数の推移をみると、ワクチンが全額公費助成となった翌シーズンにおいて市内在住の患者数の減少が観察されている。特に、接種機会があったと考えられる2歳未満の市内在住患者数の減少が著明であった。

5歳未満児ロタウイルス胃腸炎患者数

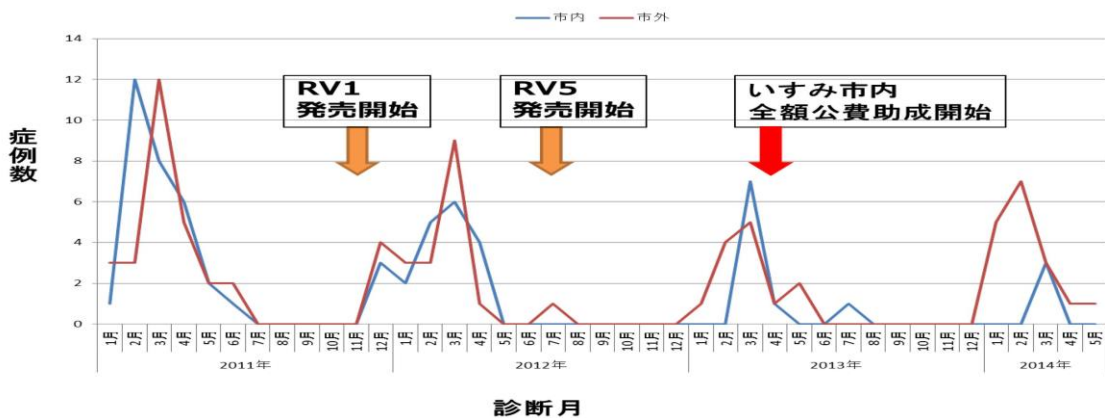


図11 5歳未満児ロタウイルス胃腸炎患者数⁶⁾

2歳未満 ロタウイルス胃腸炎患者数

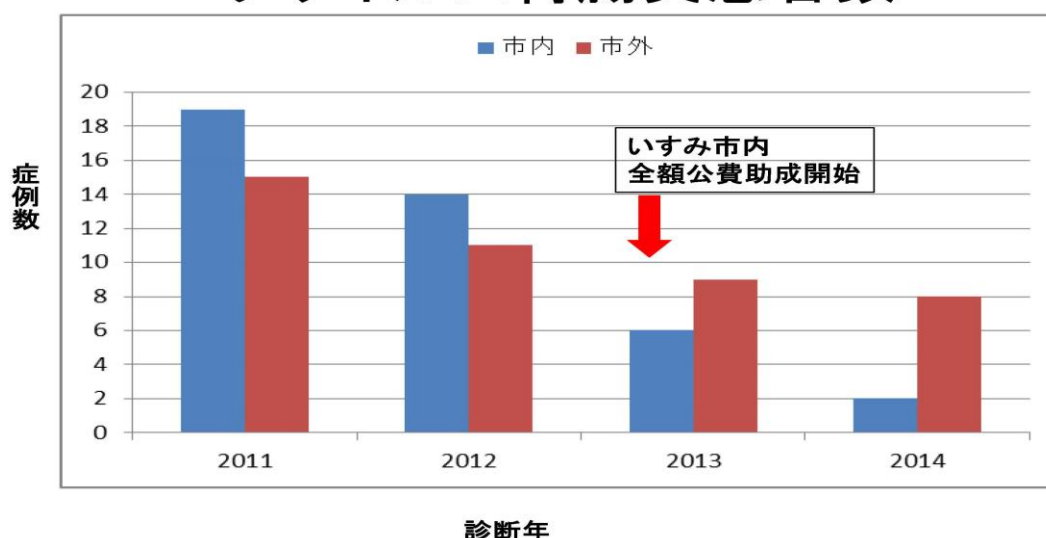


図12 2歳未満ロタウイルス胃腸炎患者数⁶⁾

上記調査でのロタウイルス胃腸炎外来患者数に関しては、胃腸炎症状を示した外来患者の全例の便検体採取ができていないためにロタウイルス感染症患者全員を捉えられているわけではないことや、シーズン毎の流行規模の違いがあるという調査限界はあるものの、ワクチン導入が進んでいる異なる3市において、ワクチン導入以降のシーズンにおいてワクチン接種機会があったと考えられる年齢層での入院率や患者数の減少が観察されている。

新潟県新発田市における大石らの調査では、重症のロタウイルス胃腸炎の発生率は、2011年には77.1/1000人・年であったが、ロタウイルスワクチンの接種率が約30%となった2012年には15.7/1000人・年と有意に減少したと報告されている（Oishi T, et al: Jpn J Infect Dis. 2014; 67: 304-6.）。

(2) 予防接種の効果

① 接種を行った場合と行わなかった場合のまん延の状況変化

米国では2006年にロタウイルスワクチンが定期接種に導入されたが、ワクチン導入以前は、5歳になるまでに約80人に一人がロタウイルス胃腸炎により入院していた。しかし、2009年には10分の1の約860人に一人、2010年にはさらにその10分の1の約9000人に一人にまで減少している⁷⁾。

英国では、2013年7月にロタウイルスワクチンが定期接種に導入され、接種率は87.5%に達し、ワクチン導入以前の10シーズンと比較して、2013/2014シーズンのロタウイルス陽性患者数は67%の減少をみた⁸⁾。

② 東日本大震災(2011)の被災地における無料接種事業の効果²⁵⁾

2012年1月～2014年3月に、岩手県気仙地域(大船渡市、陸前高田市、住田町)における生後6週～24週までの乳児を対象としたロタウイルスワクチン(RV1)無料接種事業が実施された。この事業の有効性を検討するために、2009年1月～2013年12月までの5歳未満人口1万人当たりのロタウイルス胃腸炎による入院患者数、救急外来受診患者数、救急外来受診胃腸炎患者数が調査された。

気仙地域の接種率は、各年1月1日～12月31日までのワクチン対象者に対する2回接種完了者よ

り算出し、2012年92.4%、2013年95.6%と推定された。

なお、全国および岩手県のロタウイルスワクチン接種率はワクチン流通量から推定すると全国(2013年4月)51.0%、岩手県(2013年4月)30~35%であった(ロタウイルスワクチン作業チーム中間報告書)。

気仙地域の5歳未満人口1万人当たりロタウイルス胃腸炎入院患者数は、2009年92(95%CI 73-111)、2010年102(95%CI 82-122)、2011年129(95%CI 106-150)、2012年57(95%CI 42-72)、2013年16(95%CI 8-24)であり、無料接種事業前(2009-2010年)と無料接種事業後の2013年を比較したところ、 $P<0.01$ で無料接種事業後に低値を示した(Chi-squared test)。また、2013年の気仙地域の5歳未満人口1万人当たりロタウイルス胃腸炎入院患者数は事業を実施していない他の3地域(久慈、宮古、両磐)に比べて有意に少なかった($P<0.001$)²⁵⁾。

気仙地域にある岩手県立大船渡病院救急センターを各年1~6月に受診した5歳未満人口1万人当たり小児救急患者数について調査すると、震災前後で救急患者数は2012年($P<0.001$)と2013年($P<0.001$)で有意に増加していたが、胃腸炎患者数は2012年($P=0.004$)、2013年($P=0.008$)と有意に減少した。

(3) ロタウイルスワクチンの安全性

① 国内の腸重積症の疫学

ロタウイルスワクチン接種後、特に初回接種1週間以内に腸重積症が僅かに増加することが報告されていることから、国内の腸重積症の発生のベースラインを明らかにし、ワクチン導入による腸重積症の疫学に変化がないかどうかを確認することを目的に、厚生労働科学研究班(研究代表者 大石和徳：研究分担者 砂川富正、研究協力者 神谷元、河野有希、多屋馨子、大日康史、菅原民枝、岡部信彦)で11道県(北海道、福島県、茨城県、千葉県、新潟県、三重県、岡山県、高知県、福岡県、長崎県、沖縄県)の小児科入院施設のある医療機関を対象として調査が実施された⁹⁾。

上記11道県において、5歳未満の腸重積症入院例をワクチン導入前(2007-2011年：ベースライン調査)とワクチン導入後(2012-2014年*：前向き調査*2014年については9月まで)で比較検討した⁹⁾。大石班の調査は日本小児救急医学会「エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン」の定義する確定診断例を解析に用いているが、同時に、ブライトン分類評価におけるレベル1の症例定義を満たす症例であることを確認している。

2015年11月18日現在、本調査に報告された症例定義を満たす腸重積症は2007-2011年2,453人、2012-2014年9月までに1,151人の合計3,604人であった。このうち、0歳児人口当たり報告数を算出した自治体は、北海道(一部自治体)、新潟県、福島県、千葉市、三重県、高知県、福岡県、長崎県、沖縄県の9道県市であり*、ワクチン導入前の腸重積症の報告数は人口10万人当たり92/100,000人・年(95%CI 85-100)としている(2015年11月18日現在暫定値：平成27年度厚生労働科学研究班(大石班)報告書で報告予定)。

なお、0歳児人口10万当たりの腸重積症の海外報告は、マレーシア:18、タイ:20-48 米国:35、スイス:38、ニュージーランド:65、イギリス:66、デンマーク:71、香港:78-100、ドイツ:62、イスラエル:219、ベトナム:296-302、韓国:328である。

表1 ベースライン調査と前向き調査で報告された国内腸重積症のまとめ⁹⁾

	ベースライン調査(2007-2011年)	前向き調査(2012-2014年9月)
症例定義を満たした報告数	2,453	1,151
年齢(6か月未満児)	156(6.3%)	91(7.9%)
治療法(非観血的整復)	2,230(90.9%)	1,050(91.2%)
(観血的整復)	123(5.0%)	69(6.0%)
死亡例	3(0.1%)	0(0%)
1歳未満人口10万当たり報告数*	92/100,000人・年	83/100,000人・年

	(95%CI: 85-100)	(95%CI: 75-93)
性別 (男児)	1,634 (66.6%)	738 (64.1%)

※ 平成 22 年度国勢調査に基づく人口統計を使用。

腸重積症の国内調査では、ワクチン導入前（ベースライン調査）と導入後（前向き調査）で比較すると、現時点ではワクチン導入前後で 0 歳児での有意な増加は認めていない (RR 0.91、95%CI : 0.79-1.04) (大石班 : 2016 年 3 月に報告予定)。男児の比率が 64.1~66.6%であり、男児に多いがこれも導入前後で差は認められていない。導入後 2 年 9 か月間に腸重積症を発症した乳児のうち、ロタウイルスワクチンの接種日、腸重積症発症日が明らかであった 20 例の接種から発症までの日数を検討したところ、初回接種後中央値 4 日 (1-25 日) (N=8)、2 回目接種後中央値 86 日 (15-117 日) (N=9)、3 回目接種後中央値 89 日 (61-188 日) (N=3) であった (大石班 : 2016 年 3 月に報告予定)。本結果は少数例の中央値を比較したものであり、初回接種での中央値が 4 日に位置していることは、初回接種後 1 週間以内に腸重積症の集積を認めた諸外国からの市販後調査報告の結果と矛盾しない。ただし中央値の比較からは、初回接種 1 週間以内における腸重積症発症の相対リスクの増加を示すことができないため、初回接種後の相対リスクを明らかにすることが望まれるとともに、現在も継続している接種後の腸重積症のモニタリングの結果について今後も注視していく必要がある。

② 予防接種後副反応報告 (有害事象) として届けられた腸重積症

予防接種後に発生した有害事象については、予防接種後副反応報告制度 (予防接種法) 及び医薬品副作用報告制度 (医薬品医療機器法) により、ワクチンとの因果関係が必ずしも明らかでないものも含めて報告が集められている。

報告された症例は、定期的で開催される厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同会議で公表され、審議が行われている。2015 年 3 月 12 日に開催された第 14 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成 26 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同開催で報告されたロタウイルスワクチン接種後の腸重積の概要は下記のとおりであった。

表 2 RV1 接種後腸重積症報告の概要¹⁰⁾

(RV1 国内収集期間 : 2011 年 11 月 21 日 (販売開始) ~2014 年 12 月 31 日)

	VAERS データ	RV1 (国内)
出荷数量	7,400,000 distributed in the US	1,983,222
腸重積報告例数*1	71	78
確認された腸重積症例*2 (全例)	66 / 71 (93.0%)	63 / 78 (80.8%)
初回接種後腸重積症報告	31 / 66 (47.0%)	30 / 63 (47.6%)
初回接種後 0-6 日以内の 腸重積症報告	13 / 31 (42.0%)	23 / 30 (76.7%)
ブライトン分類評価 レベル 1	66	63
入院	64 (97.0%)	62 (98.4%)
外科手術	37 (56.0%)	7 (11.1%)
腸切除	3 / 37 (8.1%)	3 / 7 (42.9%)
死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)

*1 : 因果関係が否定できる症例を除く *2 : ブライトン分類評価がレベル 1 に該当する症例

<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2013/05/08/peds.2012-2554>

<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/>

※ 各国の副作用収集体制が異なるため単純な比較はできない。

表3 RV5接種後腸重積症報告の概要¹⁰⁾

(RV5国内収集期間：2012年7月20日(販売開始)～2014年12月31日)

	VAERS データ	RV5 (国内)
出荷数量	47,000,000 (2006-)	1,252,457 (2012-)
腸重積報告例数*1	657	54
確認された腸重積症例*2 (全例)	584/657 (88.9%)	48/54 (88.9%)
初回接種後腸重積症報告	182/584 (31.1%)	20/48 (41.7%)
初回接種後0-6日以内の 腸重積症報告	60/182 (32.9%)	8/20 (40.0%)
ブライトン分類評価 レベル1	584	48
入院	544 (93.2%)	44 (91.7%)
外科手術	266 (45.5%)	6 (12.5%)
腸切除	73/266 (27.4%)	1/6 (16.7%)
死亡	2 (0.3%)	0 (0.0%)

*1：因果関係が否定できる症例を除く *2：ブライトン分類評価がレベル1に該当する症例

*3：再発例は初発の症状で集計

<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2013/05/08/peds.2012-2554>

<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/>

※ 各国の副作用収集体制が異なるため単純な比較はできない。

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン(ロタリックス)接種から腸重積症発現までの日数
(国内収集期間:2011年11月21日(販売開始)～2014年12月31日入手)

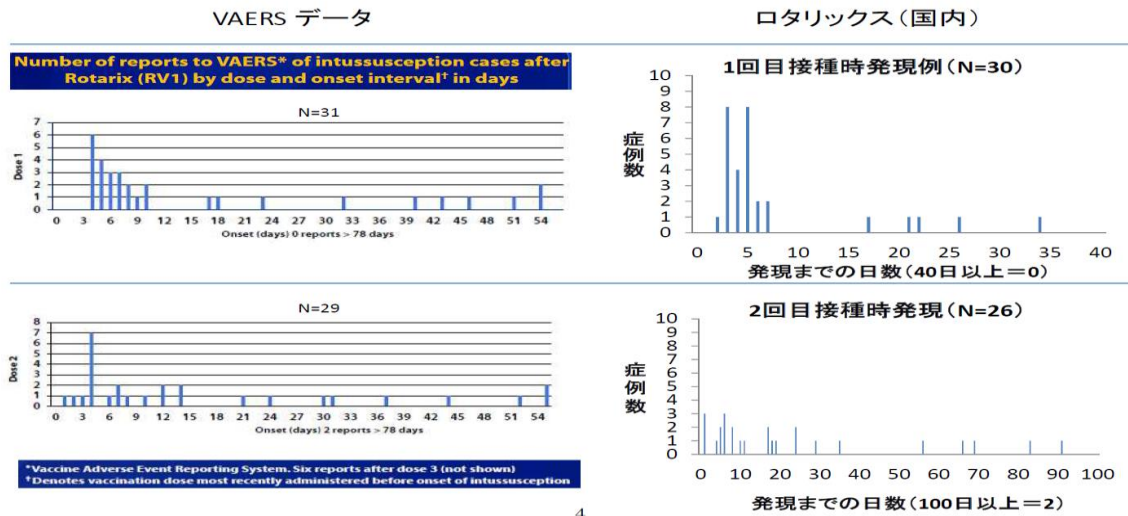


図13 RV1接種から腸重積症発現までの日数¹⁰⁾

発現時週齢のグラフ

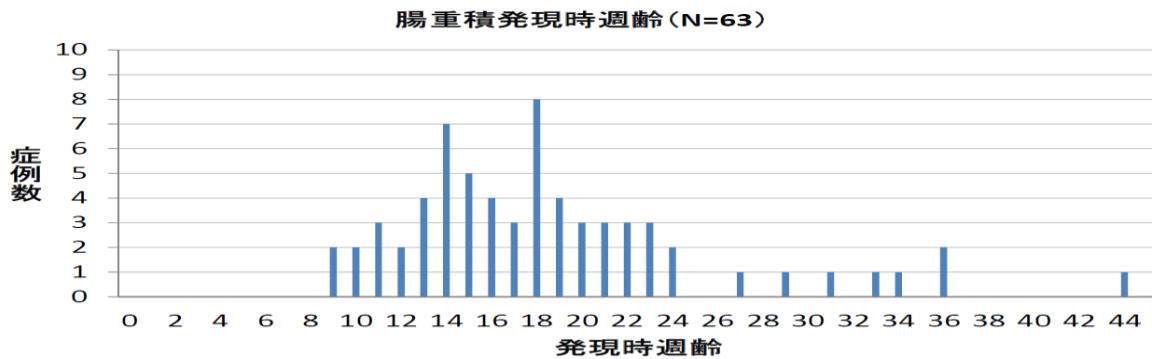


図14 RV1接種後腸重積症発現時週齢¹⁰⁾

製造販売企業であるGSK及びジャパンワクチン株式会社実施した国内のRV1市販後調査による接種後7日間の腸重積症の頻度の報告¹¹⁾では、初回接種後7日以内の腸重積症は統計学的に有意に増加していることが確認されたが、2回目接種後では認められなかった。

Risk period (days)	Dose	Number of distributed Rotarix TM doses	Observed number of IS cases (level 1-3 BCWIG)*	Expected number of IS cases [†]	O/E ratio [95% Poisson CI]
7	1	300 566 [‡]	10	3.37	2.96 [1.42; 5.45]
7	2	300 566 [‡]	5	7.63	0.66 [0.21; 1.53]
7	Any	601 131	15	8.81	1.70 [0.95; 2.81]
30	1	300 566 [‡]	14	14.46	0.97 [0.53; 1.62]
30	2	300 566 [‡]	8	32.70	0.24 [0.11; 0.48]
30	Any	601 131	22	37.75	0.58 [0.37; 0.88]

IS, intussusception; BCWIG, the Brighton Collaboration Intussusception Working Group; O/E, observed versus expected; CI, confidence interval.

*Includes cases with attributed dose number;

[†]Calculated based on the incidence rate reported by Noguchi *et al.*⁸

[‡]Rounded up for clarity.

5価弱毒生ロタウイルスワクチン(ロタテック)接種から腸重積症発現までの日数
(国内収集期間:2012年7月20日(販売開始)~2014年12月31日入手)

VAERS データ

ロタテック(国内)

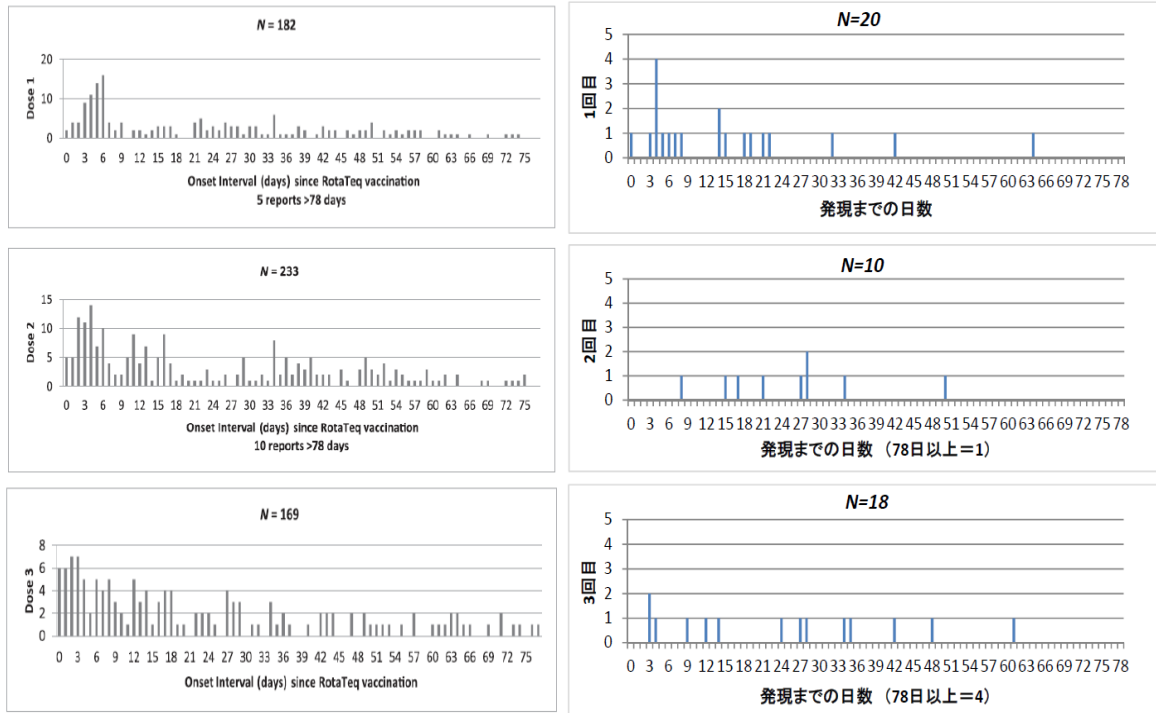


図 15 RV5 接種から腸重積症発現までの日数¹⁰⁾

発現時週齢のグラフ

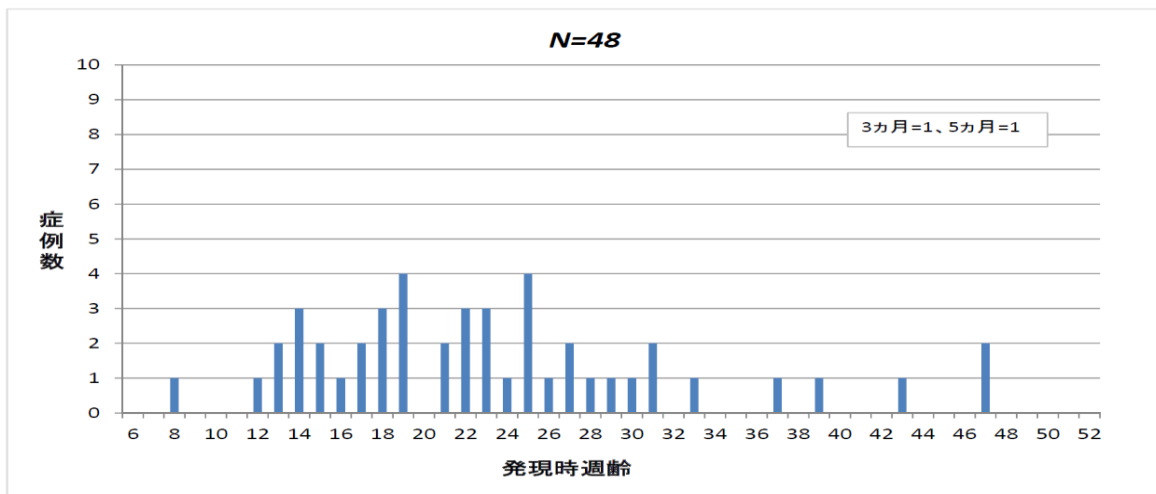


図 16 RV5 接種後腸重積症発現時週齢¹⁰⁾

③ 海外でのロタウイルスワクチン接種後腸重積症報告

腸重積症はロタウイルスワクチン初回接種後に自然発症率よりもわずかに高くなることが報告されており、乳児期後期は腸重積症の好発時期に重なることから、乳児期早期の接種が推奨されている。

- 1) 米国：FDA での、Mini-Sentinel プロジェクト (Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring, PRISM) によると¹²⁾、RV5と腸重積症のリスクは初回接種の3～7 日後が最も高く、RV5初回接種のリスクは、接種後7 日間のみを考慮した場合、10 万接種あたり1.12 の増加 (95%CI: 0.33～2.70)、接種後21 日間を考慮した場合、10 万接種あたり1.54 の増加 (95%CI: 0.19～3.22) と推定されると報告された。RV1についても同様に、特に接種後7日以内に腸重積症のリスクが増加することが報告されている¹²⁾。
- 2) フランス：2006年5月29日からRV1、2007年1月8日からRV5の接種が可能となり、ワクチン添付文書にはそれぞれ2010年8月30日、2011年4月8日に腸重積症のリスクが記載された。ワクチン接種を実施した乳幼児10万人あたりの腸重積症の報告率は8.6-9.9と推定されており、ワクチン接種から7日以内に発症した腸重積症はワクチン接種を行った乳児10万人あたり4.3-5.9例で海外の報告と変わらなかった (ワクチン被接種児10万人当たり3.45-6.0例の増加)。ロタウイルスワクチン接種後の腸重積症の発症リスクは他国と同程度であるが、ロタウイルスワクチン初回接種7日後に治療なく死亡した1例、3回目接種後1週間以降に死亡した1例が報告された。3回目接種と腸重積症増加の関連は認められていないが、3回目の接種は最も腸重積症の発症率が高い週齢での接種であることから紛れ込みの可能性もある。ただし、接種後の体調を注意深く観察し、腸重積症を疑う症状が見られた場合は、速やかに治療することの重要性が指摘され、2015年4月21日のHCSP (Haut Conseil de la Sante Publique) において、ロタウイルスワクチン接種を広く推奨することが差し控えられた¹³⁾。

【フランスの決定に対するWHOによる声明】

2009年にロタウイルスワクチンを定期接種に導入することを推奨しているが¹⁷⁾、フランスでの発表をうけて、下記の声明を発表した¹⁸⁾。

(概要)

- WHOはすべての国の予防接種プログラムにロタウイルスワクチンを含めることを推奨する。
- ワクチン接種により乳児の下痢による死亡、入院、およびロタウイルス胃腸炎の発生率の低下をもたらしている^{19) 20)}。
- ロタウイルス胃腸炎による死亡率が低い国においても、ワクチン接種に関連した健康上の利点がある^{21) 22)}。
- 腸重積症のリスクの増加は、特に、ワクチン接種後の最初の7日以内に認められており、複数の国で両ワクチンの初回接種、2回接種後にリスク増加が報告されている。
- ロタウイルス胃腸炎を予防するメリットの方が、腸重積症のリスクを含むワクチン接種に伴うリスクを、上回ると判断されてきた。
- フランスでは、副反応報告の事前審査でもロタウイルスワクチン接種後の腸重積症のリスクが示唆された。それは他国で観察されたリスクと、同程度であった。
- フランスの保健当局は、ロタウイルスワクチンの接種と時間的に関連する腸重積症による2人の死亡を確認したと報告した。1人は、ロタウイルスワクチンの初回接種後7日間、医療を受けることなく、自宅で死亡した乳児であった。もう一人の乳児死亡は、ワクチンの3回目の接種後であった。
- これまでのところ、3回目の接種が腸重積症のリスクを増加させたという研究はない。3回目の接種は通常、腸重積症の発生率の最も高い年齢で投与されることから、この関連は紛れ込みの可能性が高いとした。
- ロタウイルスワクチン接種後の腸重積症による死亡を受けて、腸重積症の徴候や症状を丁寧にモニタリングし、どの時期であっても腸重積症の症状を認めた場合は、迅速

に医療を受けることが重要だと強調した。

- 早期に治療した場合、腸重積症は一般的に予後良好であるが、まれに死亡することがある。腸重積症に起因する予防接種後副反応のリスクは、腸重積症の症状を有する小児の早期評価と治療によって減少させることができる。

- 腸重積症のリスクを含めた過去数年間のレビューに基づいて、GACVSは現在のロタウイルスワクチンの安全性の分析結果は受け入れ可能であることを支持する。

- ワクチン接種の利益は大幅にリスクを上回るため、接種は受け入れ可能である。ロタウイルスワクチンは、ロタウイルス感染症が低年齢小児の死亡の重要な原因である開発途上国では特に重要である。

- 3) ドイツ：ワクチン接種と関係なく1歳未満人口10万人あたり61.7 (95%CI: 54.5-70.1) の腸重積症発症率が示されているが、0～3か月齢では19.2/10万 (95%CI:12.5-30.4) 、6～8か月齢では98.5/10万 (95%CI:80.9-120.6) と月齢差があり、男女比は1.7 : 1 (95%CI:1.6-1.8) で男児に多いと報告されている¹⁴⁾。腸重積症の発症リスクを下げるために、接種時期を守ることと、腸重積症のリスクについて注意喚起すること、腸重積症のリスク因子特定のための疫学研究を開始するとした¹⁴⁾。
- 4) メキシコ、ブラジル：メキシコではRV1初回接種後7日間に腸重積症が増加するリスクは5.3 (3.0-9.3) であり、ブラジルでは初回接種後に腸重積症の増加リスクは認められなかったが、2回目接種後7日間に腸重積症が増加するリスクは2.6 (1.3-5.2) と報告された¹⁵⁾。しかし、両国ではロタウイルス胃腸炎による入院を年間約8万人、死亡を約1,300人予防するとされた¹⁵⁾。
- 5) オーストラリア：ロタウイルスワクチン初回接種後7日間に腸重積症のリスクが増加することが報告されており、RV1初回接種後7日間では6.8 (95%CI:2.4-19.0, P<0.001) 、RV5初回接種後7日間では9.9 (95%CI:3.7-26.4, P<0.001) と推定され、接種後2週間でも統計学的に有意に1より多いことが報告された。また、2回目接種後は初回接種よりは低いものの統計学的に有意に多いことが推定された。RV5の3回目接種後にはリスク増加は確認されていない¹⁶⁾。

④ ブライトン分類 (腸重積症)

Brighton Collaborationは、有害事象に関するデータについて、データが収集された研究 (臨床試験、サーベイランスシステム又は製造販売後臨床研究) が異なっても比較可能な症例定義の開発を進めている。すなわち、予防接種安全性「研究」を比較するための症例定義である。また、報告された事象の診断の確かさについても明確になるように、症例定義を設計している (Bonhoeffer J et al: Vaccine 21 (2002) 298-302)。

Brighton Collaborationのメンバーは、予防接種後の腸重積症についても、下記のように症例定義を報告した²³⁾。

【乳児および低年齢の小児の急性腸重積症の症例定義】：

腸重積症は腸の一部が遠位の腸の一部に陥入する状態である。

診断確実性レベル1：

外科的所見：外科的に腸が陥入していることを確認

および/または

画像所見：腸の陥入を、空気あるいは液体による注腸造影で確認、

あるいは

腹部超音波で特徴的な腹部腫瘍を確認した場合には、注腸造影によって整復されたことを整復後の超音波で証明する

および/または

剖検所見

腸の陥入を確認

診断確実性レベル2：

臨床所見

メジャー基準を2つ満たす（メジャー、マイナー基準は下表）

あるいは

メジャー基準を1つ見だし、マイナー基準を3つ満たす（メジャー、マイナー基準は下表）

診断確実性レベル3：

臨床所見

4つあるいはそれ以上のマイナー基準を満たす（マイナー基準は下表）

任意の診断確実性レベル

外科的所見を満たさなくても、他の方法で腸の閉塞が確認されるか、または手術で腸梗塞が確認される。

メジャー基準

1.腸閉塞の証明

I.腸閉塞の証拠:

胆汁性嘔吐の既往

およびまたは、

II.急性腹部膨満感の 検査所見と腸音の異常や腸音欠如

または

III.腹部単純X線で液面（ニボー）形成と腸管ループの拡張

2. 腸の陥入所見

次に挙げる 1 つあるいは1つ以上

I. 腹部腫瘍

II. 直腸腫瘍

III. 腸管脱出

IV. 腹部単純X線で腸重積を確認するかまたは軟部組織の腫瘍

V. 腹部超音波で腸重積を確認するかまたは軟部組織の腫瘍

VI. 腹部CTで腸重積を確認するかまたは軟部組織の腫瘍

3. 腸の血管障害あるいは静脈性鬱血の証明

I. 経直腸的に血液の排出

あるいは

II. イチゴゼリー状の便の排出

あるいは

III. 浣腸で血液の証明

マイナー基準

- 発病の素因：1歳未満の男児
- 腹痛
- 嘔吐
- 不活発
- 蒼白
- 乏血性ショック
- 腹部単純X線で異常な非特異的腸管ガスパターンを示す

⑤ 小児腸重積症への対応²⁴⁾

ア) 診断

小児腸重積症への対応では、早期診断、早期治療が重要である。腸重積症の3主徴は腹痛・嘔吐・血便とされているが、実際に初診時に3主徴が揃うのは10～50%程度である。ロタウイルスワクチン接種後に発生リスクが増す腸重積症を早期に確実に診断するためには、日本小児救急医学会が作成した「エビデンスに基いた小児腸重積症の診療ガイドライン」²⁴⁾ (以下ガイドライン) の中で示されている小児腸重積症の診断基準(試案)(表4)を参考にすると良いと思われる。

表4 小児腸重積症の診断基準(試案)

「エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン(日本小児救急医学会監修)」より

・A項目
-腹痛ないし不機嫌
-血便(浣腸を含む)
-腹部腫瘤ないし膨満
・B項目
-嘔吐
-顔面蒼白
-ぐったりして不活発
-ショック状態
-腹部単純X線写真で腸管ガス分布の異常
C項目
-注腸造影、超音波、CT、MRI等の画像診断で特徴的所見
疑診: A 2つ、A 1つとB 1つ、ないしB 3つ以上
ただし腹痛ないし不機嫌が間歇的な場合は、それだけで疑診
確診: 疑診に加え、さらにCを確認したもの

ロタウイルスワクチンが投与される生後6週から32週の乳児においては、ワクチン接種後に上記診断基準に示されている不機嫌、嘔吐、不活発等に加えて、何となく元気がないなどの症状が認められた場合、腸重積症の可能性を考えて早めに医療機関に相談することが重要である。したがってロタウイルスワクチン接種時には、保護者に対して接種後の腸重積症のリスク増加について必ず説明した上で、前述の症状がみられた場合にはすぐに医療機関に連絡、受診するよう話しておく必要がある。

相談を受けた医療機関は、触診による腹部腫瘤の確認、浣腸による血便の有無の確認、超音波検査や注腸造影検査などによる画像所見の確認を行う。超音波検査は非侵襲性で感度、特異度ともにきわめて高く有用である。

イ) 重症度判定

腸重積症は循環障害を伴う絞扼性イレウスであり、診断治療の遅れにより予後不良となる可能性のある疾患である。また進行の度合い、重症度に応じて診断、治療の選択、優先順位が異なるため、重症度について一定の評価をする必要がある。ガイドラインに示されている小児腸重積症の重症度評価基準(試案)を表5に示した。

表5 小児腸重積症の重症度評価基準(試案) エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン(日本小児救急医学会監修)より

「重症」は、腸重積症またはその原因疾患により、全身状態不良または腸管壊死が疑われる状態で

ある。集中治療を必要とし、治療は外科的処置による観血的整復もしくは腸切除を第一選択とする。非観血的整復は禁忌である。画像診断は超音波検査にとどめることが望ましいとされる。

「中等症」は、全身状態は良好であるが、腸管虚血が疑われる状態である。非観血的整復は禁忌ではないが、腸管穿孔や整復不成功の可能性があるので、造影剤の選択、整復圧、整復時間、整復回数などに注意が必要とされる。

「軽症」は、全身状態が良好で「重症」「中等症」の基準を満たさない状態であり、非観血的整復が優先される。

ウ) 治療

腸重積症と診断した場合、あるいは疑わしいと判断した場合には、重症度に応じて治療法を選択する（図 17）。

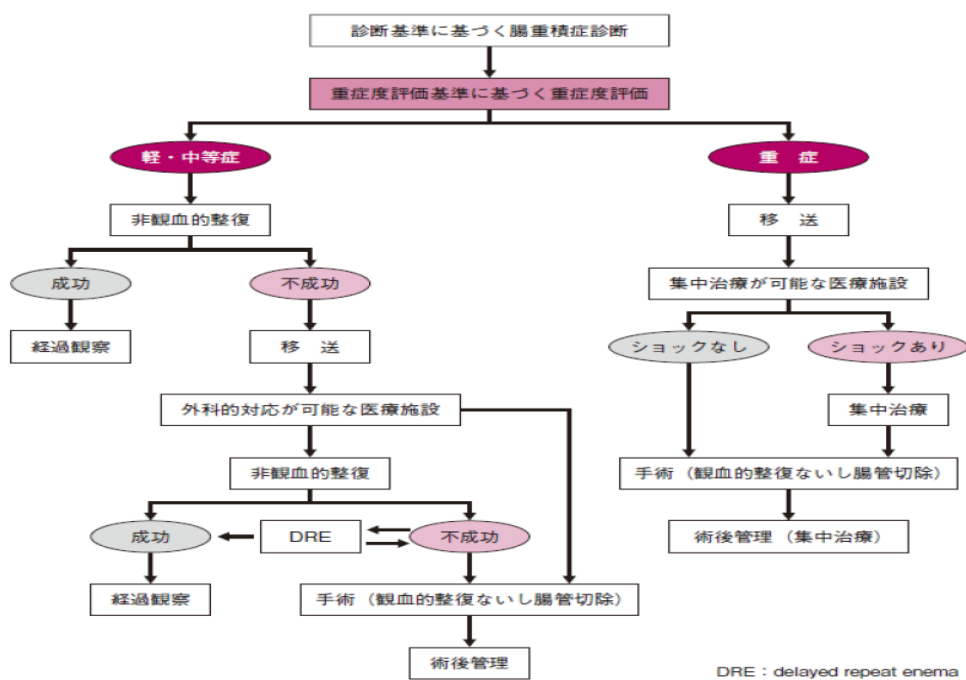


図 17 小児腸重積症診療ガイドラインのフローチャート エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン（日本小児救急医学会監修）より

すなわち軽症・中等症の場合はまず非観血的整復を行い、不成功の場合は外科的対応が可能な医療施設において非観血的整復もしくは外科的処置による観血的整復もしくは腸管切除を行う。重症の場合は、集中治療が可能な医療施設において、外科的処置による観血的整復ないし腸管切除を行う。

非観血的整復は、超音波下もしくはX線透視下で、空気、生理食塩水（超音波下のみ）、バリウム以外の水溶性造影剤を肛門側から加圧して注入することにより行う。非観血的整復を行う際の整復圧は、水溶性造影剤等の液体を用いる場合は、通常 100cm 溶液柱から開始し最大 120cm 溶液柱まで、空気を用いる場合には 80mmHg から開始し最大 120mmHg まで、徐々に圧を上げていくのが良いとされている。特にロタウイルスワクチンの接種対象となる生後 6 か月未満の乳児においては、穿孔のリスクを避けるため、さらに低い整復圧（水溶性造影剤等の液体の場合は 80cm 溶液柱、空気の場合は 60mmHg）から開始し、圧を上げることは慎重である必要がある。決して無理に加圧せず、非観血的整復が難しければ観血的整復もやむを得ないという気持ちで整復を行うのが良い。

また、ロタウイルスワクチンの接種に従事する医療従事者（医師、看護師等）は、保護者に対して

ロタウイルスワクチン接種の前に、腸重積症の症状、ロタウイルスワクチンによりわずかではあるが腸重積症発症のリスクが高まることについて丁寧に説明することが重要である。特に接種後1週間は注意して健康状態を観察し、腸重積症と思われる徴候があった場合は、速やかに受診することを保護者に説明するとともに、受診時には、ロタウイルスワクチンを受けた年月日を伝えることを説明する。腸重積症と観血的処置の間には、発症から整復までの時間に関係があること等が報告されていることから^{26,27)}、ロタウイルスワクチン接種後に腸重積症を発症した場合においても、早期治療に繋がる事が期待される。また、0歳後半に好発すると言われるロタウイルスワクチンとは関連のない自然発症の腸重積症の際においても、早期治療に繋げられることが期待される。

(5) ロタウイルスワクチンの費用対効果

平成26年度厚生労働科学研究班(「Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」(研究代表者 庵原俊昭)の報告書²⁸⁾において医療経済評価の結果が報告されている。本分析においては、「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従い中込らの研究結果を再解析している。有効性についてはロタウイルス感染性胃腸炎の予防から得られるQALYが小さいため、費用のみを比較した費用比較分析を行った。その際には長期的な予後は検討しないことから割引は行っていない。

費用として考慮しているものは、「直接医療費」と「直接医療費あるいは生産性損失」である。直接医療費としては、「ワクチン接種費用」と「ロタウイルス感染性胃腸炎発生時の費用」(①入院 ②外来経静脈補液治療 ③その他の外来治療)、直接医療費あるいは生産性損失としては、「ワクチン接種時の生産性損失」「ロタウイルス感染性胃腸炎発生時の直接非医療費(経口補液購入費や交通費など)」「ロタウイルス感染性胃腸炎発生時の生産性損失」を含めている。それぞれの項目の単価については原則として中込らに従っているが、その他のワクチンの評価の枠組みと共通にするために、必要な項目については調整した値を用いている。

一人あたりの期待費用は、生産性費用の含め方①含めない、②(他のワクチンと同時接種されることを考慮して)接種時の生産性費用を除き含める、③すべての生産性費用を含める)により結果が異なるが、いずれの分析においてもワクチンの種類によらず接種群の一人あたり期待医療費が非接種群の費用を上回る結果であることが報告されている。

① 直接医療費のみを考慮する場合

	RV1	RV5
接種群費用(一人あたり)	30,663	31,440
非接種群費用(一人あたり)	12,670	12,670
差分(接種群-非接種群)	-17,993	-18,770

② 接種時を除き生産性損失も含める

	RV1	RV5
接種群費用(一人あたり)	34,237	35,714
非接種群費用(一人あたり)	32,383	32,383
差分(接種群-非接種群)	-1,854	-3,331

③ すべての生産性損失も含める

	RV1	RV5
接種群費用(一人あたり)	45,885	53,186
非接種群費用(一人あたり)	32,383	32,383
差分(接種群-非接種群)	-13,502	-20,803

ただし、上記にはロタウイルスワクチンの定期接種化による集団効果(herd effect)や副反応として発生する腸重積症にかかる費用等は含まれていない。これらの効果は現時点では定量化することが困難であったが、実際には資源消費に無視できない大きな影響を与えている場合は、結果は変化する可能性がある。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所 . 感染症発生動向調査 (IDWR).<http://www.nih.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/4088-22gastrota.html>
- 2) 国立感染症研究所感染症疫学センター：ロタウイルス胃腸炎の発生動向とワクチン導入後の報告数の推移 . 病原微生物検出情報 (IASR).2015 年 7 月現在 URL: <http://www.nih.go.jp/niid/ja/rotaviruses-m/rotaviruses-iasrs/5727-pr4251.html>
- 3) 国立感染症研究所 . 病原微生物検出情報 (IASR).<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/35/413/graph/f4131j.gif>
- 4) 国立感染症研究所 . 病原微生物検出情報 (IASR).<https://nesid3g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data14j.pdf> (セキュリティに関する確認作業により 2015 年 6 月 10 日以降更新停止。)
- 5) 国立感染症研究所 . 病原微生物検出情報 (IASR).http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/noro/150408/norosyu_150408.gif
- 6) 中野貴司、谷口孝喜、浅田和豊、長尾みづほ、菅 秀、藤澤隆夫、田中滋己、井戸正流、伊藤美津江、東川正宗、田中孝明、梅本正和、黒木春郎、Francis Dennis、伊東宏明、神谷元、庵原俊昭：ワクチンの意義に関する研究～ロタウイルスワクチン導入前後の入院および外来患者の疫学調査. 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「Hib、肺炎球菌、HPV 及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」(研究代表者 庵原俊昭) 分担研究報告書.
- 7) Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG, et al.: Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N. Engl. J. Med.* 368:1121-1130, 2013
- 8) Atchison C, Collins S, Brown D, Ramsay ME, Ladhani S; The PHE Rotavirus Surveillance Network includes. Reduction in rotavirus disease due to the infant immunisation programme in England; evidence from national surveillance. *J. Infect.* 2015
- 9) 神谷元、河野有希、砂川富正、多屋馨子、大日康史、菅原民枝、岡部信彦：我が国における腸重積症の疫学—update & next step—. 厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究 (研究代表者 大石和徳)
- 10) 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成 26 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会：資料 13 経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチンの副反応報告状況 (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000077640.pdf>) 資料 14 5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチンの副反応報告状況 (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000077641.pdf>) 資料 15 ロタウイルスワクチンに係る腸重積症に関する報告 (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000077630.pdf>)
- 11) Bauchau V et al: Post-marketing monitoring of intussusception after rotavirus vaccination in Japan. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 24(7):765-70, 2015,
- 12) Penina Haber, Manish Patel, Yi Pan, et al: Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics.*131(6):1042-1049, 2013
- 13) Haut Conseil de la santé publique. relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus. 21 avril 2015
- 14) Weiß S, Streng A, Kries Rv, Liese J, Wirth S, Jenke AC. : Incidence of intussusception in early infancy: a capture-recapture estimate for Germany. *Klin Padiatr.* 223(7):419-23,2011
- 15) Patel M, Lopez-Collada V, Bulhoes MM, et al. Intussusception risk and health benefits

- of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 2011; 364(24): 2283-92.
- 16) Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, Buttery J, Lopert R, Bines J, McIntyre PB: Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's national immunization programme. *Clin Infect Dis.*57(10):1427-34, 2013
 - 17) WHO: Rotavirus vaccines WHO position paper –January 2013. *WER.*88 : 49-64, 2013
 - 18) WHO: Statement on risks and benefits of rotavirus vaccines Rotarix and RotaTeq. 2015 年 5 月 現在 URL: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/statement_May_2015/en/
 - 19) Patel M, Parashar UD, Santosharm M, Richardson V. The rotavirus experience in Mexico: discovery to control. *Clin Infect Dis* 15;56(4):548-51, 2013 .
 - 20) Linhares AC, Justino MCA. Rotavirus vaccination in Brazil: effectiveness and health impact seven years post-introduction. *Expert Rev Vaccines* 13(1):43-57, 2014
 - 21) Rha B, Tate JE, Payne DC, Cortese MM, Lopman BA, Curms AT, Parashar UD. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in the United States – 2006-2012. *Expert Rev Vaccines* 13(3):365-376, 2014
 - 22) Clark A, Jit M, Andrews N, Atchison C, Edmunds WJ, Sanderson C. Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England. *Vaccine* .32(29):3604-10.,2014
 - 23) Julie E. Bines , Katrin S. Kohl , Johannes Forster , Lynn R. Zanardi , Robert L. Davis, John Hansen , Trudy M. Murphy, Stanley Music , Mannette Niu ,Frederick Varricchio , Patricia Vermeer , Emily J.C. Wong ,The Brighton Collaboration Intussusception Working Group :Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation
 - 24) 日本小児救急医学会監修：エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン。ヘルス出版、東京、2012年2月6日
 - 25) 瀧向透、大木智春、石川健、千田勝一、三浦義孝、江原伯陽、岩田欧介、松石豊次郎、和田和子、中村安秀：東日本大震災（2011）の被災地におけるロタウイルスワクチン無料接種事業の効果.119（7）：1087-1094, 2015
 - 26) 森村敏哉、大野康治、林信一、他：開腹を要する小児腸重積症の臨床像.小児外科.2012;44:536-40.
 - 27) 今泉了彦、岩中督、新井真理、他：小児腸重積症における pitfall 開腹例の検討. 日本腹部救急医学会雑誌. 20:1117-23, 2000
 - 28) 池田俊也、白岩健：ロタウイルスワクチンの費用対効果. 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）「Hib、肺炎球菌、HPV 及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」（研究代表者 庵原俊昭）分担研究報告書.

(構成員：五十音順)

氏 名	所 属
池田 俊也	国際医療福祉大学 薬学部薬学科 教授
岩田 敏	慶應義塾大学医学部感染症学教室 教授
大西 浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 准教授
片山 和彦	国立感染症研究所ウイルス第二部第一室 室長
谷口 孝喜	藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学講座 教授
多屋 馨子	国立感染症研究所感染症疫学センター第三室 室長
津川 毅	札幌医科大学医学部臨床研修センター・小児科学講座 特任講師
中込 治	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座分子疫学分野 教授