

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：20101
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2021～2023
課題番号：21K07776
研究課題名(和文) ロタワクチン定期接種化：真の安全性・有効性・選択圧の評価モデル構築と流行株の変化

研究課題名(英文) A routine vaccination of rotavirus vaccine: evaluation model for safety, effectiveness and selective pressure, and trend of prevalent rotavirus genotype

研究代表者
津川 毅 (Tsugawa, Takeshi)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：00631863
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ロタウイルスは小児の急性胃腸炎の原因ウイルスで、2020年10月より定期接種化され、サーベイランスの重要性は更に増大した。今回、北海道の小児科入院15施設におけるロタウイルス胃腸炎の入院数、ロタウイルス塩基配列の解析と札幌市のワクチン初回接種時期の検討を行った。
ロタ入院数は2017から2019年は年間150例程度であったが、COVID-19による学校閉鎖(2020年3-5月)後より著明に減少し、年間10例未満で推移した。札幌市の生後15週を超えてのワクチン初回接種率は0.8%(140/16,843)であり、市販後調査の1/10程度に改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ロタワクチン定期接種化によるロタ胃腸炎の減少効果については、COVID-19に対する学校閉鎖や感染対策の時期と重なったため判断は困難であるが、2021年以降にノロ、インフルエンザ、RS、ヒトメタニューモなど他のウイルス感染症では再流行を認めており、定期接種化の効果は大きいと考えられた。

ロタワクチンは腸重積症との関連もあり、安全性の観点より生後15週以降の初回接種は推奨されていない。定期接種化後の生後15週未満の初回接種率は99.2%と高いことが示された。

研究成果の概要(英文)：Rotaviruses are the leading cause of acute gastroenteritis in children. The rotavirus vaccine became a routine vaccination from October 2020. So, the importance of rotavirus surveillance further increased. In this study, we analyzed hospitalizations for rotavirus gastroenteritis in 15 facilities, sequencing of rotaviruses in Hokkaido, and the weeks of age of first rotavirus vaccination at Sapporo city in Hokkaido prefecture. The number of hospitalizations was about 150 cases/year from 2017 to 2019, and less than 10 cases/year after school closure against COVID-19 (March to May 2020). The rate of first rotavirus vaccination beyond 15 weeks of age was 0.8% (140/16,843). This rate was improved to 1/10 compared post-marketing surveillance in Japan.

研究分野：胃腸炎ウイルス(ロタウイルス、ノロウイルス)

キーワード：ロタウイルス ロタウイルスワクチン ロタウイルス胃腸炎 腸重積症 有効性 安全性 選択圧

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) ロタウイルスワクチンの安全性

ロタウイルスワクチンは接種後の腸重積症発症リスク増加(1-5例/10万接種)があるため、わが国だけでなくWHOや欧米各国でも、生後15週以降の初回接種は8%にも達した。また、生後6-12週での初回接種後7日以内の腸重積症の発生率と比較すると、生後13-14週は3.7倍、生後15-24週は5倍に増加した。臨床試験における初回接種は生後15週未満に厳格化されたが、日本の定期接種(2020年10月)では、生後15週以降の初回接種も認められるため、更なる腸重積症リスク増加が懸念されている。

(2) ロタウイルスワクチンの有効性

北海道の基幹定点におけるロタウイルス胃腸炎は、6年間(2014-2019年)で1,880例の報告があった。北海道の小児人口の約40%を占める札幌市の報告数は6.5%、約6%を占める旭川市の報告数は0.9%と非常に低かった。我々の入院全例調査では、苫小牧と室蘭は180例、95例の報告があったが、基幹定点からの報告は0例であり、逆に江差は6例の入院にも関わらず、基幹定点の報告は109例に達した。基幹定点でのロタウイルス胃腸炎は入院・外来の区別がなく、評価施設の選定にも問題があり、ワクチン有効性の正確な評価(重症例=入院例の把握)は困難な状態となっている。

(3) ロタウイルスワクチンの選択圧

ロタウイルスは11分節型二本鎖RNAウイルスで、中和抗原であるVP7、VP4の遺伝子型(G、P型)の組合せにより分類される。ワクチン導入前は世界的にG1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]の5種類が90%以上を占め、我々の札幌市の過去30年間のGP遺伝子型の解析結果も同様であった。ワクチン導入後、上記主要5株以外のDS-1様G1P[8]、G8P[8]、ウマ様G3P[8]株など新規流行株の出現・拡大が相次ぎ、ワクチン選択圧の可能性が示唆されている(Tsugawa, J Infect Chemother 2021)。

2. 研究の目的

北海道の22研究協力施設(小児・成人、入院・外来)と自治体における、(1)ロタウイルス胃腸炎の入院数・臨床像、(2)ロタウイルス遺伝子型、(3)ワクチン初回接種週数・接種率、(4)腸重積症の入院数・臨床像・原因ウイルスの検討により、ワクチンの有効性の評価(入院数や合併症の推移)、安全性の評価(初回接種週数と腸重積症)、選択圧の評価(流行株の遺伝子解析)、迅速診断の評価を行い、今後のサーベイランスのあり方、特にワクチン評価法の提案とロタウイルス生活感に迫る。

3. 研究の方法

本研究は北海道内の22研究協力施設と自治体にて行う。

<小児科入院15施設>

岩見沢市立、砂川市立、滝川市立、市立函館、道立江差、八雲総合、北海道医療センター、浦河赤十字、小樽協会、市立釧路、NTT東日本札幌、JCHO札幌北辰、製鉄記念室蘭、苫小牧市立、留萌市立病院の小児科

<小児科外来4施設>

なかた、元町こども、とまこまいこども、にひら小児科医院

<内科4施設(入院・外来)と自治体>

札幌医大、江別市立、留萌市立、町立松前、札幌市

(1) ロタウイルス胃腸炎の全入院数と合併症などの臨床像

研究施設：15研究協力施設(小児科) 研究期間：2010-2023年(14年間) 診断法：迅速診断キット(IC法)による糞便検査、調査項目：入院日、入院期間、年齢、性別、合併症、転帰、ワクチン接種歴などの解析

(2) ロタウイルス遺伝子型と臨床像

研究施設：15研究協力施設(小児科) 研究期間：2014-2023年(10年間) 遺伝子型の解析：便検体よりRNA抽出キットにて核酸を抽出・精製し、ロタウイルスGPI遺伝子をRT-PCR法にて増幅する。ダイレクトシーケンシング法により塩基配列を解析し、GPI遺伝子型を決定する。代表的な株は、次世代シーケンサーによる全11分節のゲノム解析を行う。流行株の系統遺伝学解析：今回の解析株にGenBankから報告株データを加え、MEGAやBEASTを用いた系統樹解析と分岐年代や分子進化速度の推定を行い、流行株の変動と由来の解析を行う。臨床情報の解析：入院日、入院期間、年齢、性別、合併症、転帰、ワクチン接種歴などを収集し、患者背景や流行遺伝子型による臨床症状の違いについて、SPSSを用いて統計解析を行う。

(3) ロタウイルスワクチン接種率と初回接種の生後週数

接種率：定期接種化前の接種率は、単価ワクチンは出荷数÷2、5価ワクチンは出荷数÷3と

して推定する。出生数と定期接種化後の接種率は、政府統計 e-Stat より入手する。 初回接種の生後週数：札幌市（年間出生 13,000 人）の予防接種台帳の生年月日と接種日のデータから、初回接種日を計算する。

（４）腸重積症の全例調査

研究施設：15 研究協力施設（小児科） 研究期間：2007-2023 年（17 年間） 臨床情報の解析：入院日、年齢、性別、基礎疾患、便検査、治療、転帰、合併症、ワクチン接種歴などの解析、 臨床検体の解析：便・血清検体より RT-PCR 法にて、ロタ・ノロ・アデノなど胃腸炎ウイルスの検出を行う。陽性検体は塩基配列解析を行い、ワクチン株との鑑別や流行株との比較検討を行う。

（５）ロタウイルスの迅速診断と生活環

研究施設：北海道内の 22 研究協力施設（小児科・内科） 研究期間：2013-2023 年（11 年間） 臨床情報と便検体の解析、 迅速診断の感度・特異度：RT-PCR 法を基準として、各研究協力施設で行なったロタ迅速診断（IC 法）の結果から計算し、迅速診断の有用性と限界について検討を行う。

4. 研究成果

（１）ロタウイルス胃腸炎の入院数の推移

ロタウイルス胃腸炎の入院数は、2010-2023 年（14 年間）で 2923 例であった（図 1）。入院数はワクチン導入後の 2012 年（425 例）をピークに減少傾向となり、接種率が 60%を超えた 2017 年以降はワクチン導入前の 1/3 に減少（150 例/年）に減少した。COVID-19 流行後の 2020 年が 11 例、2021 年が 0 例、2022 年が 9 例であったが、2023 年も 3 例と、COVID-19 による学校閉鎖（2020 年 3 月-5 月）後の著明に減少した状態が持続していた（図 1）。

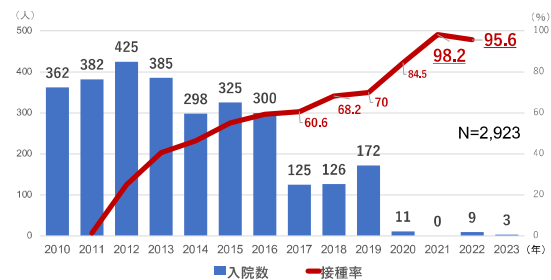


図1 ロタウイルス胃腸炎の入院数とワクチン接種率（2010～2023年）

また、2020 年 10 月にロタウイルスワクチンが定期接種化されたが、この減少持続がワクチンの有効性によるものか、COVID-19 流行や感染対策による効果かについての判断は困難であるが、ノロウイルス胃腸炎、インフルエンザ、RS やヒトメタニューモウイルス感染症など多くのウイルス性疾患の再流行も起こっているため、ロタワクチン定期接種化による影響が大きく関与している可能性も高いと思われる。

（２）ロタウイルス流行株の遺伝子型の推移

2014-2019 年（6 年間）で 508 例のロタウイルス流行株の遺伝子解析を行った（図 2）。ロタ流行株の遺伝子型は毎年変化し、2014 年は G8P[8] が 35.4%、G9P[8] が 19.5%、2015 年は DS-1 様 G1P[8] が 58.0%、2016 年は G9P[8] が 65.5%、2017 年はウマ様 G3P[8] が 60.0%、2018 年は G1P[8]（Wa 様）が 50.0%、2019 年は G9P[8] が 48.8%、G1P[8]（Wa 様）が 24.4%であった（図 2）。ロタ

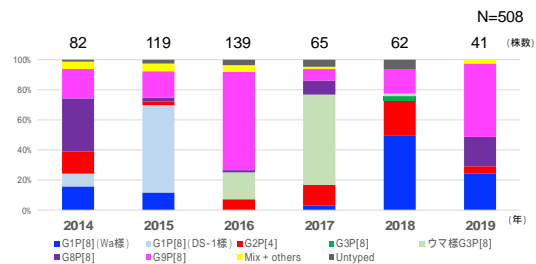


図2 ロタウイルス遺伝子型の推移（入院：2014～2019年）

ウイルス胃腸炎の減少は 2023 年も継続しているが、2020-2022 年の急性胃腸炎入院患者の 91 便検体の解析において、ロタウイルスは 2 例（G8P[8]、ワクチン株）のみ同定された。

（３）ロタウイルスワクチン接種率と初回接種の生後週数

札幌市の定期接種化後（2020 年 10 月-2022 年 3 月：1 年 6 か月）における、生後 15 週 0 日を超えてのロタウイルスワクチン初回接種率は 0.8%（140/16,843）であった（図 3）。この割合はロタウイルスワクチン市販後調査での 8%（21,567）の 1/10 程度の水準であり、定期接種化後における初回接種の推奨生後週数の遵守傾向が明らかとなった。

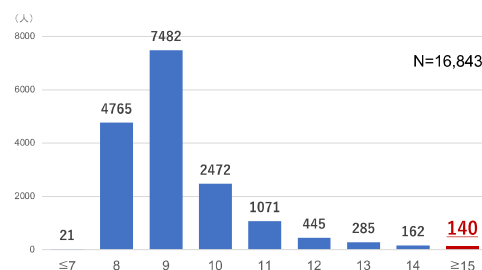


図3 ロタワクチン初回接種週数（札幌市：2020年10月～2022年3月）

(4) 腸重積症の発症数の推移

2007-2022年(16年間)で479例の腸重積症の発症を認めた(図4)。ロタワクチン導入前(2007-2011年:青)の腸重積症は41.6人/年、導入後(2012-2022年:赤)は24.6人/年と減少傾向であり、定期接種化後(2021-2022年)においても20人/年と増加傾向は認めなかった。

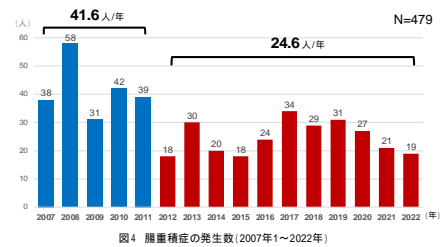


図4 腸重積症の発症数(2007年1~2022年)

(5) ロタウイルスの迅速診断と生活環

2013-2019年(7年間)で398例の急性胃腸炎患者の便検体を解析した。ロタ迅速診断キット(IC法)の感度は66.96%(77/115)、特異度は95.76%(271/283)であり、実臨床の便検体では感度が高くない結果となった。また、成人検体と2020年以降のロタ陽性数(小児:入院、外来)が非常に少なかったため、ロタウイルスの生活環の解析はできなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fukuda Yuya, Akane Yusuke, Honjo Saho, Kawasaki Yukihiro, Tsutsumi Hiroyuki, Tsugawa Takeshi	4. 巻 112
2. 論文標題 Characteristics of intussusception among children in Hokkaido, Japan, during the pre and post rotavirus vaccine eras (2007?2016)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Paediatrica	6. 最初と最後の頁 868 ~ 875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apa.16656	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Akane Y, Tsugawa T, Fujii Y, Honjo S, Kondo K, Nakata S, Fujibayashi S, Ohara T, Mori T, Higashidate Y, Nagai K, Kikuchi M, Sato T, Kato S, Tahara Y, Kubo N, Katayama K, Kimura H, Tsutsumi H, Kawasaki Y	4. 巻 102
2. 論文標題 Molecular and clinical characterisation of the equine-like G3 rotavirus that caused the first outbreak in Japan, 2016	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gen Virol	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsugawa T, Fujii Y, Akane Y, Honjo S, Kondo K, Nihira H, Kimura H, Kawasaki Y	4. 巻 102
2. 論文標題 Molecular characterization of the first human G15 rotavirus strain of bovine origin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gen Virol	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001581	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fukuda Y, Tsugawa T, Nagaoka Y, Ishii A, Nawa T, Togashi A, Kunizaki J, Hirakawa S, Iida J, Tanaka T, Kizawa T, Yamamoto D, Takeuchi R, Sakai Y, Kikuchi M, Nagai K, Asakura H, Tanaka R, Yoshida M, Hamada R, Kawasaki Y	4. 巻 27
2. 論文標題 Surveillance in hospitalized children with infectious diseases in Japan: Pre- and post-coronavirus disease 2019	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 1639-1647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.07.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsugawa T, Akane Y, Honjo S, Kawasaki Y	4. 巻 27
2. 論文標題 Rotavirus vaccination in Japan: Efficacy and safety of vaccines, changes in genotype, and surveillance efforts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 940-948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 津川 毅
2. 発表標題 COVID-19流行下のウイルス性胃腸炎の変化-ロタ・ノロ・アデノウイルス-
3. 学会等名 第125回 日本小児科学会 学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津川 毅
2. 発表標題 ロタウイルスの最近の話題-ワクチン導入後、新型コロナ流行後の変化-
3. 学会等名 第63回 日本臨床ウイルス学会 学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津川 毅
2. 発表標題 小児のウイルス性胃腸炎：ロタワクチン導入とCOVID-19流行後の変化
3. 学会等名 第71回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第69回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津川 毅
2. 発表標題 ウイルス性胃腸炎の臨床・基礎研究-ロタワクチン導入と新型コロナ流行後の変化-
3. 学会等名 第117回 山形小児科地方会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津川 毅
2. 発表標題 新しい予防接種制度とこれからの課題 ロタウイルスワクチン定期 接種化 -注意点と今後の課題-
3. 学会等名 第124回 日本小児科学会（シンポジウム）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津川 毅
2. 発表標題 小児消化管感染症のアップデート ロタウイルスワクチン -定期接種化と今後の課題-
3. 学会等名 第53回日本小児感染症学会総会・学術集会（シンポジウム）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津川 毅
2. 発表標題 ロタウイルス ワクチン定期接種化と胃腸炎サーベイランスの課題
3. 学会等名 第34回日本小児救急医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津川 毅
2. 発表標題 ウイルス性下痢症の予防を考える 小児からのネコロタウイルスの検出
3. 学会等名 第32回 ウイルス性下痢症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsugawa T, Akane Y, Kondo K
2. 発表標題 Molecular characterization of the first human G15 rotavirus strain of zoonotic origin from the bovine species
3. 学会等名 第68回日本ウイルス学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	本庄 紗帆 (HONJO Saho) (00808363)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	
研究分担者	赤根 祐介 (AKANE Yusuke) (20759112)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------