

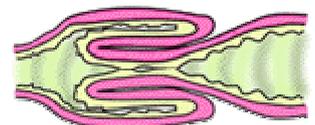
国内におけるロタウイルスワクチンと 腸重積症の関係性についての検討（平成30年6月）

国立感染症研究所感染症疫学センター

1

腸重積症

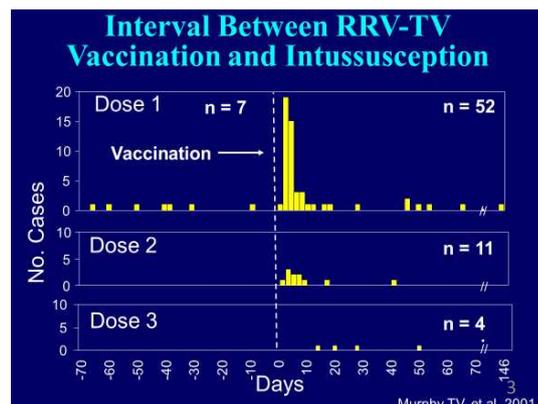
- 腸管の一部がそれと続く腸管腔内へ入り込んで、腸管が閉塞され血行が妨げられた状態
- ほとんどが特発性（一部が先行感染）で、病的先進部（器質性病変）があるのは3.9%
 - メッケル憩室、ポリープなど
- 男女比 2 : 1 で男児に多い
- 1歳未満児が全体の約6割を占めるが、3か月未満は稀
- 整復後の再発は約10%の症例において認められる



2

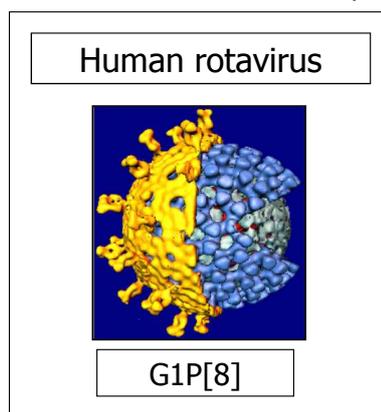
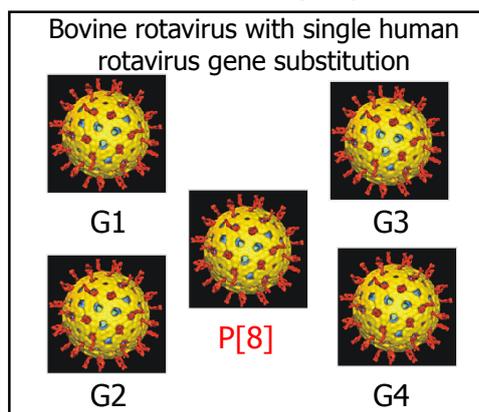
ロタウイルスワクチン（Rotashield®）と腸重積症

- 1999年8月に米国でライセンスを取得
- アカゲザル由来のロタウイルスとヒトロタウイルスの4価再集合ワクチン
- 治験では—
 - 重症下痢症予防82%、入院予防90%（米国）、79%（ベネズエラ）
 - 接種後副反応として発熱と下痢を認めた程度
- 1/10,000回接種程度で腸重積症を発症
 - 1回目の接種後1週間以内に集積
 - 10月には市場から撤退



現在日本で認可されているロタウイルスワクチン

- 2012年7月 - RotaTeq® (Merck & Co.)
- 2011年11月 - Rotarix® (GSK)

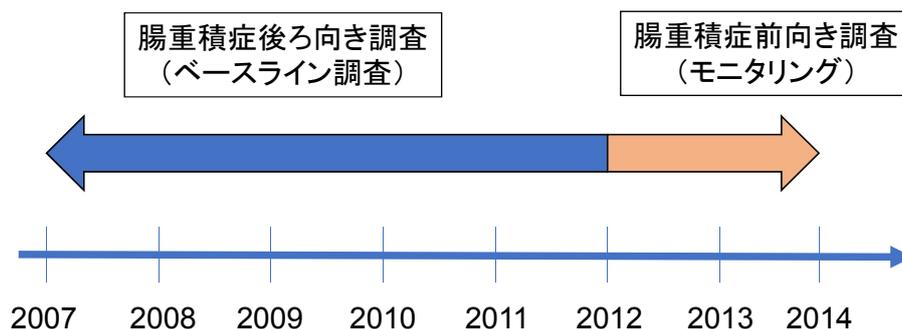


| 接種ワクチン | 対象者 | ワクチン接種群 | プラセボ群 |
|--------|--------|---------|-------|
| RV1 | 63,225 | 7 | 7 |
| RV5 | 69,625 | 6 | 5 |

*観察期間: RV1- 1回目または2回目接種後0-30日後、RV5- 1回目~3回目接種後0-42日後

本調査の概要

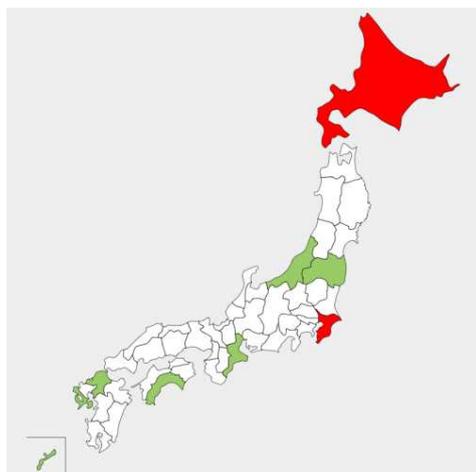
- 国内における腸重積症の発生頻度に関して、ベースライン調査として後ろ向き調査を行う
- ロタウイルスワクチン導入後の腸重積症発生頻度の変化をモニタリングし、ロタウイルスワクチン導入により腸重積症の発症に変化がないか監視する



5

調査対象地域

- 9地域 (7県, 2地域) が参加
- 参加地域の小児科入院病床がある全病院が参加, 保護されたウェブサイトにて腸重積症例を入力
- 地域では代表者が各入院施設の責任者を統括



| 道県 | 5歳未満人口 (人) | 1歳未満人口 (人) |
|------|------------|------------|
| 北海道* | 5,680 | 1,136 |
| 新潟 | 87,438 | 17,488 |
| 福島 | 69,729 | 13,946 |
| 千葉* | 40,555 | 7,795 |
| 三重 | 74,628 | 14,205 |
| 高知 | 26,425 | 5,285 |
| 福岡 | 221,073 | 43,764 |
| 長崎 | 57,144 | 10,976 |
| 沖縄 | 82,971 | 16,594 |
| 合計 | 665,636 | 131,187 |

*全県ではない2地域. 研究実施地域で全国の1歳未満人口の13%をカバー

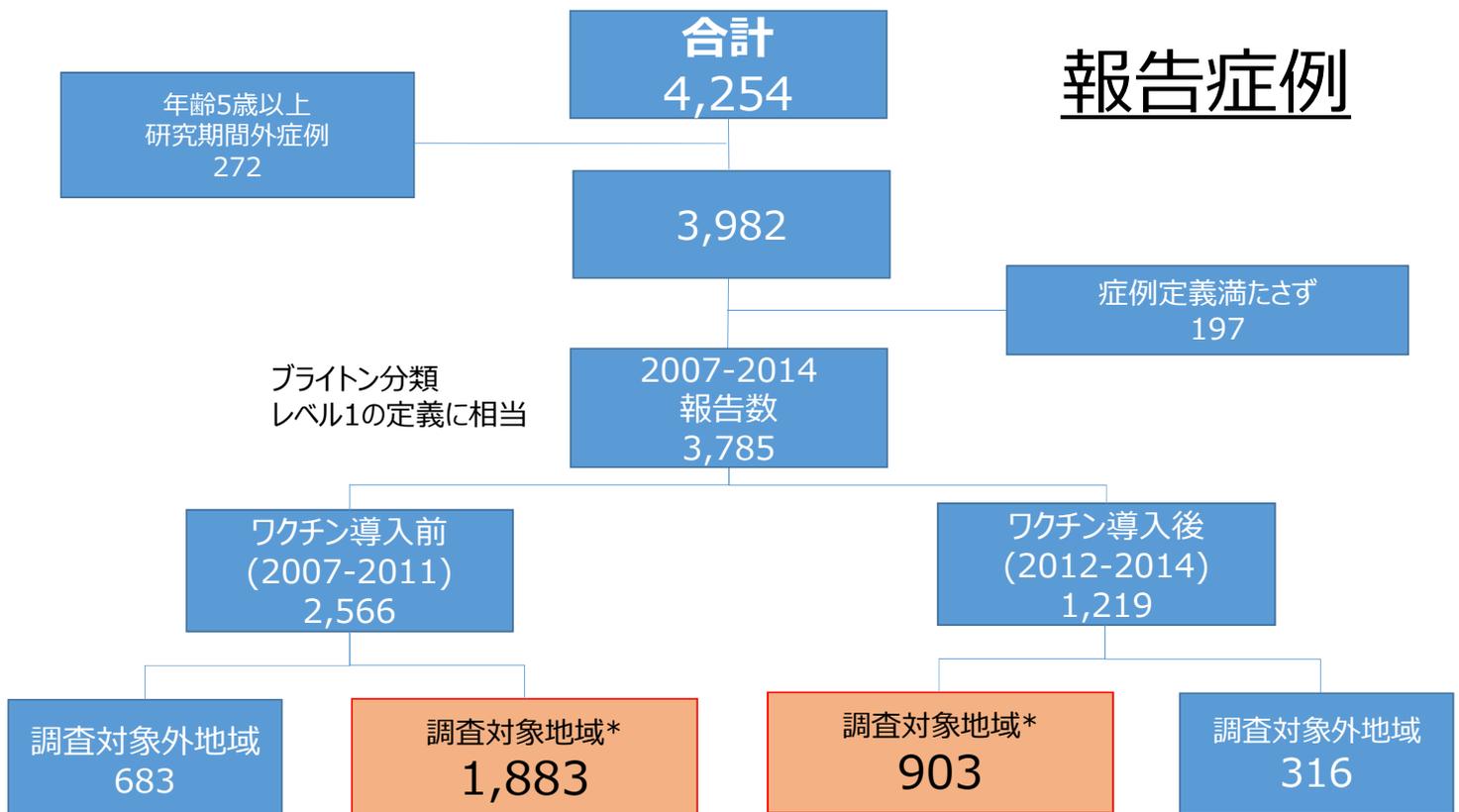
**平成22(2010)年度、平成27(2015)年度の国勢調査の平均

6

本研究における腸重積症の症例定義

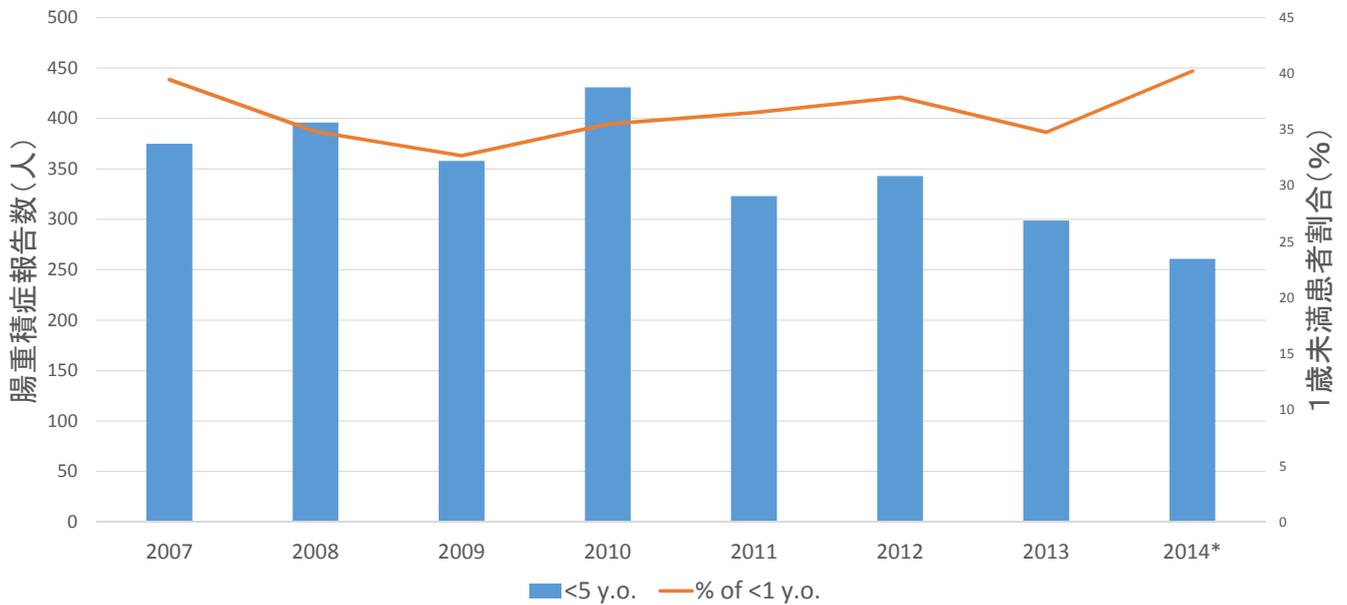
- 日本小児救急医学会「エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン」に従って以下のように定義
 - A項目 腹痛ないし不機嫌
血便（浣腸を含む）
腹部腫瘤ないし膨満
 - B項目 嘔吐
顔面蒼白
ぐったりして不活発
ショック状態
腹部単純X線写真で腸管ガス分布の異常
 - C項目 注腸造影, 超音波, CT, MRI等の画像検査で特徴的所見
- 「疑診」: A 2つ, A 1つとB 1つ, ないしB 3つ以上で疑診. ただし腹痛ないし不機嫌が間欠的な場合は, それだけで疑診
- 「確診」: 疑診に加え, さらにCを確認したもの

Brighton Collaborationのレベル1に相当する症例＝「確診」＋観血的修復術中の腸重積症確認例を解析の対象とした



*9県、2地域に居住している症例

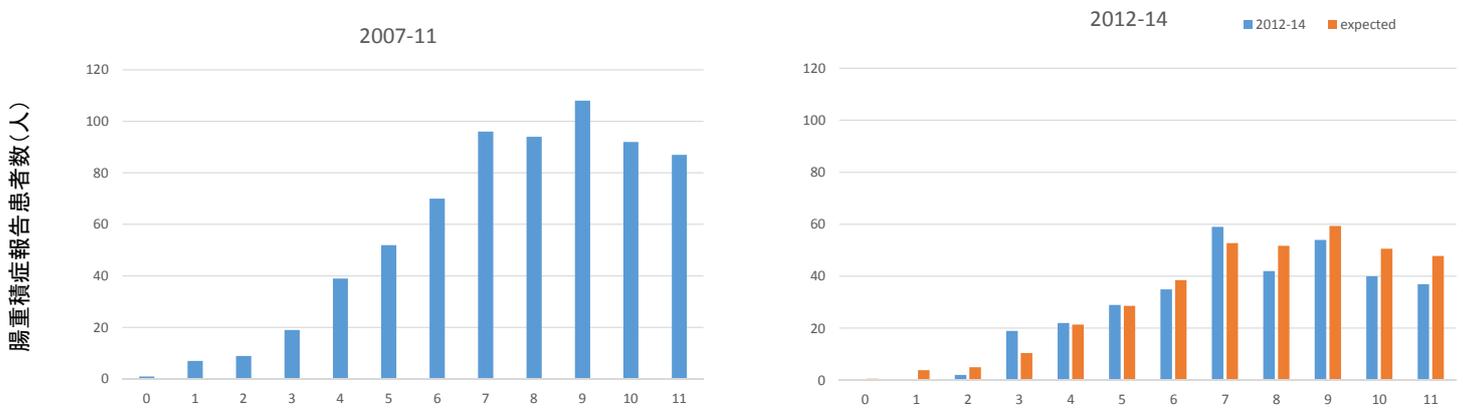
調査対象地域から報告された5歳未満の腸重積症症例数 および1歳未満の腸重積症症例の割合（2007-2014年）



*2014:1-9月

9

調査対象地域から報告された1歳未満児の 腸重積症患者の月齢分布



Pre-vaccine introduction era: 観察期間 5年

Post-vaccine introduction era: 観察期間 2年9か月

10

ロタウイルスワクチン導入前後での 報告された1歳未満児の腸重積症の比較

| | | ワクチン導入前 (n=903) | | ワクチン導入後 (n=451) | |
|--------|--------|--------------------|------|--------------------|------|
| | | | % | | % |
| 性別 (男) | | 564 | 62.5 | 290 | 64.3 |
| 治療 | 観血的修復 | 74 | 8.2 | 46 | 10.2 |
| | 非観血的修復 | 811 | 89.8 | 399 | 88.4 |
| 転帰 | 回復 | 867 | 96.0 | 423 | 93.8 |
| | 転院・転科 | 26 | 2.9 | 28 | 6.2 |
| | 死亡 | 2 | 0.2 | 0 | 0.0 |

| 出生体重 | n | 平均体重 | SD | Range | p値* |
|------|-----|---------|-------|----------------|------|
| 導入前 | 422 | 3042.5g | 430.4 | 1,376 - 4,320g | 0.84 |
| 導入後 | 245 | 3035.7g | 397.9 | 1,099 - 4,300g | |

| 入院期間 | n | 平均日数 | SD | 中央値 | Range | p値* |
|------|-----|------|------|-----|---------|------|
| 導入前 | 815 | 1.97 | 2.07 | 1日 | 0 - 19日 | 0.44 |
| 導入後 | 387 | 2.07 | 2.16 | 1日 | 0 - 15日 | |

* t-test

11

諸外国の1歳未満児の腸重積症の状況と国内の比較

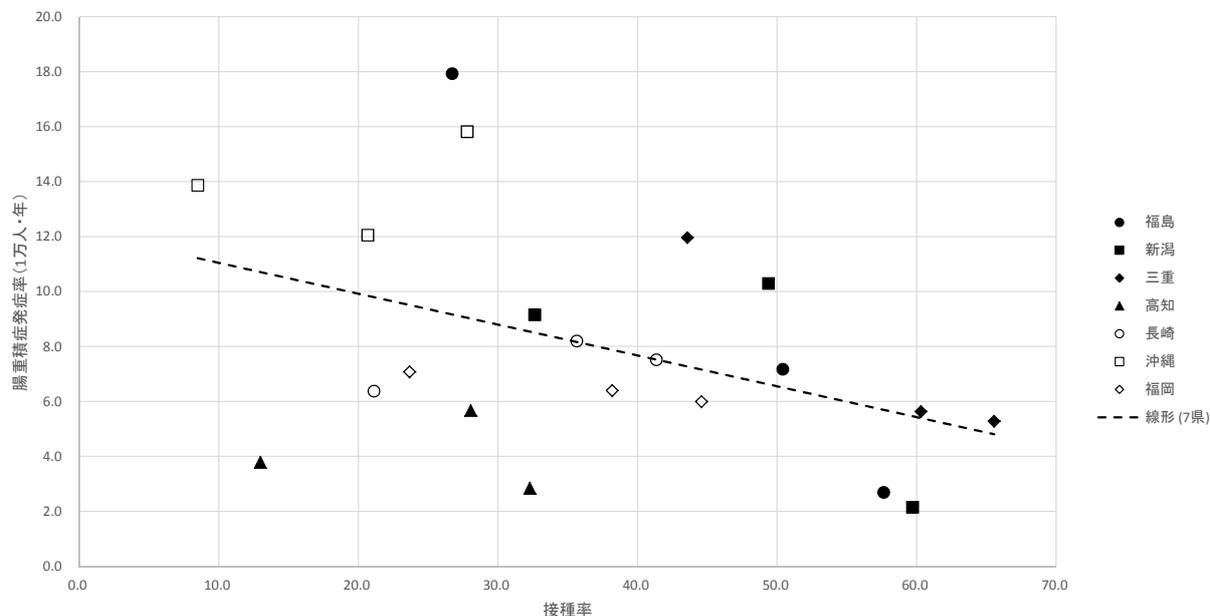
| 国又は地域 | 腸重積による入院率 (/100,000人・年) | 外科的処置の 施行割合(%) | 著者(参考文献) | 発行年 |
|----------|----------------------------|-------------------|----------------------|-----------|
| ラテンアメリカ | 51.0 | 84 | Abete et al | 2002 |
| ベトナム | 302.0 | 12-20 | Bines et al | 2003 |
| スイス | 38.1 | 23 | Buettcher et al | 2003-2006 |
| ニュージーランド | 65.1 | ... | Chen et al | 1998-2002 |
| 台湾 | 68.4 | 31 | Ho et al | 1999-2001 |
| 英国 | 66.0 | ... | Gay et al | 1994 |
| オーストラリア | 81.0 | ... | Justice et al | 2000 |
| デンマーク | 68.8 | ... | Fisher et al | 2001 |
| 香港 | 88.2 | 23 | Nelson et al | 1997-1999 |
| チリ | 51.0 | 78 | O'Ryan et al | 2000-2001 |
| ベネズエラ | 35.0 | 88 | Perez-Schael et al | 1998-2001 |
| パナマ | 30.0 | 68 | Saez-Liorenz et al | 1998-2002 |
| 米国 | 33.6 | 51 | Tate et al | 2004 |
| 日本 | 99.6 | 8.9 | 本調査 (in preparation) | 2007-2014 |

Bines JE. et al., *Journal of Infectious Disease* 2009;200:S282-290を一部改変

12

推定接種率と腸重積症の発生率：1歳未満

2012-14年における各地域*におけるロタウイルスワクチン推定接種率**と腸重積症(1万人あたり)報告患者数の関係性



*福島県、新潟県、三重県、高知県、福岡県、長崎県、沖縄県

**ロタウイルスワクチン接種率はジャパンワクチン株式会社、MSD株式会社の社内データ(出荷実績)より算出

13

ワクチン導入後 月齢別の腸重積症発生率：1歳未満

| Age (months) | Pre-vaccine Era [§] | | Post-vaccine Era [¶] | | Rate Ratio [†] (95%CI) |
|--------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| | Cases | Incidence Rate [*] | Cases | Incidence Rate [*] | |
| 0 | 1 | 1.8 | 0 | 0.0 | 0 (0.0, 70.9) |
| 1 | 7 | 12.8 | 0 | 0.0 | 0 (0.0, 1.3) |
| 2 | 9 | 16.5 | 2 | 6.7 | 0.4 (0.04, 1.9) |
| 3 | 19 | 34.8 | 19 | 63.2 | 1.8 (0.9, 3.6) |
| 4 | 39 | 71.4 | 22 | 73.2 | 1.0 (0.6, 1.8) |
| 5 | 52 | 95.1 | 29 | 96.5 | 1.0 (0.6, 1.6) |
| 6 | 70 | 128.1 | 35 | 116.4 | 0.9 (0.6, 1.4) |
| 7 | 96 | 175.6 | 59 | 196.3 | 1.1 (0.8, 1.6) |
| 8 | 94 | 172.0 | 42 | 139.7 | 0.8 (0.6, 1.2) |
| 9 | 108 | 197.6 | 54 | 179.6 | 0.9 (0.6, 1.3) |
| 10 | 92 | 168.3 | 40 | 133.1 | 0.8 (0.5, 1.2) |
| 11 | 87 | 159.2 | 37 | 123.1 | 0.8 (0.5, 1.1) |
| < 1 year old | 674 | 102.8 | 339 | 94.0 | 0.9 (0.8, 1.0) |

* 100,000人年あたり, §2007-2011年, ¶期間 2012-2014年9月30日

† Fisherの正確検定

14

ここまでの結果のまとめ

- ロタウイルスワクチン導入前の1歳未満の乳児における腸重積症の発生率は99.6/100,000人年(95%CI 93.6 – 105.9)
 - 諸外国からの報告と比較し高め、ただし観血的修復の割合は低い
- ロタウイルスワクチン導入後、明らかな腸重積症の増加はみられず腸重積症の患者背景や転帰に有意な差は見られなかった

しかし、

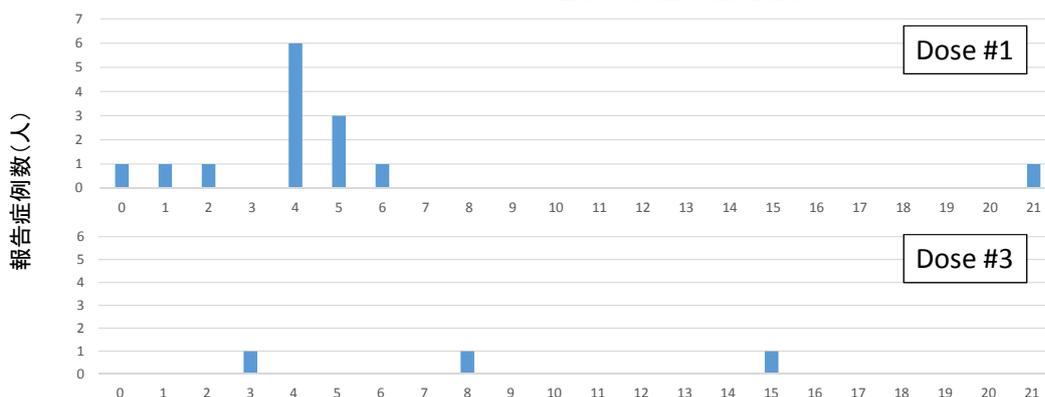
- 月齢3の増加**傾向**を認めた
- ただし、腸重積症例のロタウイルスワクチン**接種からの日数の情報**が不足

15

【主な追加調査：2015年以降】 1歳未満ワクチン接種歴＋腸重積症発症日の症例の解析

| ワクチン接種回数 | 症例数 | 接種日から発症日までが7日以内の症例数 | 接種日から発症日までが21日以内の症例数 |
|----------|-----|---------------------|----------------------|
| 1回 | 18 | 13 | 14 |
| 2回 | 39 | 0 | 1 |
| 3回 | 29 | 2 | 3 |

図.ロタウイルスワクチン1回目接種後の腸重積症発症までの日数



ワクチン接種日を0日として、接種日からの経過日数(日)

16

【結果－追加調査】

Self Control Case Series法によるロタウイルスワクチン接種後

| 国名 | 接種回数 | リスク期間 | 症例:対照 | RR using SCCS | 95% CI | 文献 | 備考 |
|---------|------|-------|--------|---------------|------------|--------------|-----|
| シンガポール | 1 | 1-7日 | 2:18 | 8.36 | 2.42-28.96 | Yung et al | RV1 |
| | 2 | 1-7日 | 1:17 | 3.09 | 0.41-23.37 | | |
| オーストラリア | 1 | 1-7日 | 5:97 | 6.76 | 2.4-19.01 | Carlin et al | RV1 |
| | 2 | 1-7日 | 5:97 | 2.84 | 1.1-7.34 | | RV5 |
| | 1 | 1-7日 | 7:99 | 9.89 | 3.7-26.42 | | |
| | 2 | 1-7日 | 6:99 | 2.81 | 1.16-6.8 | | |
| メキシコ | 1 | 1-7日 | 24:250 | 5.3 | 3-9.3 | Patel et al | RV1 |
| | 2 | 1-7日 | 13:235 | 1.8 | 0.9-3.8 | | |
| ブラジル | 1 | 1-7日 | 4:317 | 1.1 | 0.3-3.3 | Patel et al | RV1 |
| | 2 | 1-7日 | 21:279 | 2.6 | 1.3-5.2 | | |
| 日本 | 1 | 1-7日 | 13:72 | 6.55 | 2.75-15.6 | 大石班研究結果 | RV1 |
| | 2 | 1-7日 | 0:68 | 0.17 | 0.02-1.63 | | RV5 |
| | 3 | 1-7日 | 1:28 | 0.55 | 0.06-4.64 | | |

17

【ロタウイルスワクチンのリスクベネフィット推計】

“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予防されている”

| Age (y) | Pre-vaccine Years (2007-11) | | | Post-vaccine Years (2012-15) | | | 対象人口* (人) | |
|----------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | # of Hosp. (5 seasons) | Pop. of Tsu City (5 seasons) | Hosp. rate (per 1000 Person-Years) | # of Hosp. (4 seasons) | Pop. of Tsu City (4 seasons) | Hosp. rate (per 1000 Person-Years) | 0 歳 | 1,045,132 |
| <1 | 49 | 9,473 | 5.2 | 10 | 8,967 | 1.1 | 1 歳 | 1,044,850 |
| ≥1 to <2 | 77 | 9,737 | 7.9 | 36 | 9,415 | 3.8 | 2 歳 | 1,071,759 |
| ≥2 to <3 | 51 | 9,749 | 5.2 | 25 | 9,446 | 2.6 | 3 歳 | 1,057,922 |
| ≥3 to <4 | 16 | 9,744 | 1.6 | 11 | 9,580 | 1.1 | 4 歳 | 1,053,947 |
| ≥4 to <5 | 12 | 9,940 | 1.2 | 10 | 9,446 | 1.1 | *平成22(2010)年度、平成27(2015)年度の国勢調査の平均 | |
| Total | 205 | 48,643 | 4.2 | 92 | 46,854 | 2.0 | 年齢 | 入院を予防できた人数 |
| | | | | | | | 0 | 4,285 |
| | | | | | | | 1 | 4,283 |
| | | | | | | | 2 | 2,787 |
| | | | | | | | 3 | 529 |
| | | | | | | | 4 | 105 |
| | | | | | | | 合計 | 11,990 |

1) Asada K, et al. Western Pac Surveill Response J. 2016 Nov 14;7(4):28-36

2) Kamiya H, et al. Jpn J Infect Dis. 2011;64(6):482-7

3) Kamiya H, et al. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S140-6

日本医療研究開発機構研究費 平成29年度 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

「ワクチンの実地使用可における有効性・安全性及びその投与方法に関する基礎的・臨床的研究(代表：国立病院機構三重病院 菅 秀)」

【ロタウイルスワクチンのベネフィット・リスク推計】

*腸重積症増加が認められたのは月齢3のみ、その他の月齢では変化なし

調査期間の平均1歳未満人口 = 1,045,132人

ワクチン導入前の月齢3の腸重積症 = $34.8/100,000 * 1,045,132 * 1/12 = 30.3$

ワクチン導入後の月齢3の腸重積症 = $63.2/100,000 * 1,045,132 * 1/12 = 55.0$

ワクチン導入前後の月齢別腸重積発生率（前述）より：

過剰に発生する腸重積症 = $55.0 - 30.3 = 24.7$

$$\text{Risk/Benefit ratio} = \frac{\text{ワクチンによって予防されるロタウイルス胃腸炎入院例}}{\text{ワクチンの副反応によって生じる腸重積症}} = \frac{11,990}{25} = 480$$

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されている

19

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 ¹ | 入院 | 69,572 | 55 | 1,265** |
| | 死亡 | 640 | 3 | 213** |
| Mexico ¹ | 入院 | 11,551 | 41 | 282** |
| | 死亡 | 663 | 2 | 331** |
| Australia ² | 入院 | 6,528 | 14 | 466 |
| | 死亡 | NR | NR | NR |
| USA ³ | 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生後5歳までの推計、**: 公表論文（Patel et al, 2011）参照、NR = not reported

1: Patel et al., N Eng J Med (2011), 364, 2283–92; 2: Carlin et al., Clin Infect Dis (2013), 57, 1427–34;

3: 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

20

まとめ

- 本調査において国内の腸重積症の発生率はワクチン導入前から諸外国より高めであることが判明
 - 観血的修復になる割合は格段に少ない（早期診断、早期治療ができています）
- ロタウイルスワクチン接種後、1回目の接種後1週間以内に腸重積症を発症するリスクが高くなる
 - 諸外国から報告されている範囲内と同等と考えられる
 - 重症例(死亡・後遺症)や、観血的修復を要する症例の増加はワクチン導入後認めていない
- ロタウイルスワクチン接種によるリスク（腸重積症の発症）とベネフィット（重症ロタウイルス感染症の予防）推計においてもすでに定期接種化している欧米諸国と同等と考えられた

21

制限

- ベネフィット・リスク推計では腸重積症はすべてワクチン接種と関係があると仮定
 - 過小評価している可能性がある
- Self control case seriesでは倫理審査の関係から患児の誕生日がわからないため、ランダム化して推計
- 三重県津市のデータで推計
 - 代表性、地域性については考慮する必要がある
 - 死亡例の報告はなく、過小評価している可能性
- Passive Surveillance
 - 診断やワクチン接種の有無の報告の確からしさ
- 人口の増減が結果に影響を与える
 - 平成22(2010)年度、平成27(2015)年度の国勢調査の平均を用いた。地域により人口の増減が異なる

22

謝辞

腸重積サーベイランス研究グループ
全国のサーベイランスにご協力いただいた医療機関の先生方
参加地域の代表者、あるいは技術のご支援をいただいている先生方

- 津川 毅先生(北海道)
- 細矢 光亮先生(福島県)
- 須磨崎 亮先生(茨城県)
- 石和田 稔彦先生(千葉県)
- 伊東宏明先生(千葉県)
- 齋藤 昭彦先生(新潟県)
- 庵原 俊昭先生(三重県)
- 菅 秀先生(三重県)
- 谷口清州先生(三重県)
- 中野 貴司先生(岡山県)
- 小田 慈先生(岡山県)
- 脇口 宏先生(高知県)
- 藤枝 幹也先生(高知県)
- 宮崎 千明先生(福岡県)
- 岡田 賢司先生(福岡県)
- 森内 浩幸先生(長崎県)
- 安慶田 英樹先生(沖縄県)
- 岡部信彦先生(川崎市)
- 谷口孝喜先生(藤田保健衛生大学)
- 河本聡志先生(藤田保健衛生大学)
(以下国立感染症研究所)
- 砂川富正
- 多屋馨子
- 八幡裕一郎
- 大日康史
- 菅原民枝
- 大石和徳

平成27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)

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)

「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究」(研究代表者:岡部信彦)

23