

報 告

伊佐市のロタウイルスワクチン公費全額助成と
ロタウイルス胃腸炎入院率の減少橋口 祥¹⁾, 福重 寿郎¹⁾, 水流 尚志¹⁾, 井上 博貴¹⁾
楠田 政輝¹⁾, 西 順一郎²⁾, 河野 嘉文³⁾

〔論文要旨〕

ロタウイルス (RV) 胃腸炎は、乳幼児期の下痢症でもっとも罹患率が高く、脱水で入院を要することも多く、重篤な症例では致死的になることもある。予防には乳児期早期の RV ワクチン接種が有効であり、世界保健機関はすべての国にワクチンプログラムに組み込むことを推奨している。わが国では2011年11月から任意接種として導入されたが、鹿児島県伊佐市では推定接種率が2013年8.0%、2014年12.7%に留まっていたため、2015年4月から RV ワクチン費用の公費全額助成を開始した。その効果を検証するために、2009年1月から2019年8月、唯一の小児入院施設である鹿児島県立北薩病院に RV 胃腸炎で入院した伊佐市在住の5歳未満小児を対象に調査を行った。伊佐市の RV ワクチン接種率は、2015年には91.2%に急増し、2016年以降は93%に達した。一方、RV 胃腸炎の入院率（5歳未満人口1,000人当たりの入院患者数）は、2016年までは平均11.3（範囲5.0~18.6）で推移したが、2017年には4.2に減少、2018年と2019年（8月現在）は0になった。この期間中ワクチンに関連する重篤な副反応はみられなかった。RV ワクチン費用の公費全額助成は、接種率の増加を通じて RV 胃腸炎による入院率を大きく減少させる効果があることが示された。わが国でも RV ワクチンの早期の定期接種化が望まれる。

Key words : ロタウイルスワクチン, 公費全額助成, ロタウイルス胃腸炎, 入院

I. 目 的

ロタウイルス (RV) は、乳幼児の急性重症胃腸炎の主な原因ウイルスとして知られている。RV による胃腸炎は生後6か月から2歳の乳幼児に多くみられ、遅くとも5歳までにほとんどの子どもが発症する。日本の流行時期は1~4月であり、重篤な症例では脱水、けいれんを起こし、急性脳症を合併し死に至ることもある。わが国では、毎年5歳未満の小児の26,500人から78,000人が本疾患で入院していると推計されている¹⁾。インフルエンザウイルス、HHV-6に次ぐ急性脳症の原因ウイルスとしても知られ、予防が重要である。

予防には乳児期早期の RV ワクチン接種が有効であり、世界保健機関 (WHO) はすべての国にワクチンプログラムに組み込むことを推奨している。RV ワクチンが国のワクチンプログラムに導入された海外諸国では、ロタウイルス胃腸炎による入院患者数が減少していることが報告され、RV ワクチンの効果が実証されている²⁾。現在、使用可能な RV ワクチンは、G1P[8] A 群 RV 株に由来する1価弱毒化ヒト RV ワクチン (ロタリックス[®]) と、G1, G2, G3, G4 および P[8] 抗原を含有する5価ヒト-ウシ RV 再集合体ワクチン (ロタテック[®]) がある。

わが国でも、ロタリックス[®] が2011年11月に、ロタテック[®] が2012年7月に任意接種として導入されたが、

Public Expenditure for Rotavirus Vaccine in Isa City and Decrease in Occurrence of Rotavirus-associated Acute Gastroenterocolitis Hospitalization
Sho HASHIGUCHI, Toshiro FUKUSHIGE, Hisashi TSURU, Hiroataka INOUE,
Masaki KUSUDA, Junichiro NISHI, Yoshifumi KAWANO

[3187]

受付 19. 9.30

採用 20. 1.15

1) 鹿児島県立北薩病院小児科 (医師)

2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野 (医師 / 研究職)

3) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 (医師)

2019年8月時点で定期接種にはなっていない。両ワクチンとも接種完了には計3万円程度かかり、費用が高額であるため、伊佐市では2013年度の接種率は9.3%(鹿児島県平均35.6%)に留まっていた。そこで、われわれは2014年3月に伊佐市予防接種研修会でRVワクチンの重要性を啓発し、以降継続的に伊佐市にRVワクチン公費全額助成の要請を行った。その結果、同年12月伊佐市経営戦略会議でRVワクチン予防接種費用助成が決定され、2015年4月から公費全額助成が開始された。本研究は、RVワクチン導入前後から公費全額助成前後にかけて、伊佐市におけるロタウイルス胃腸炎入院患者数の推移を検討し、RVワクチン公費全額助成の効果を明らかにすることを目的とした。

II. 対象と方法

伊佐市は、鹿児島県の北部に位置し(図1)、市域の総面積は392.56km²(東西:23km, 南北:27km)、産業は農業・畜産が中心である。2018年10月1日現在の人口は26,212人、0歳人口は163人、5歳未満人口は921人、65歳以上人口が全体の40%を占める過疎地域である。市内の中心部にある鹿児島県立北薩病院とA病院の2施設で小児科外来診療を行っているが、そのうちA病院の診療日は週2回だけである。また、小児の入院施設があるのは鹿児島県立北薩病院のみである。したがって、伊佐市の小児は入院が必要な場合は基本的に鹿児島県立北薩病院に入院している。鹿児島県立北薩病院は、一般146床と感染症4床からなる急性期病院であり、二次保健医療圏の一つである始良・伊佐保健医療圏の中核病院である。



図1 鹿児島県における伊佐市の位置
(Craft MAP (<http://www.craftmap.box-i.net/>)で著者作成)

2009年1月から2019年8月にかけて、RV胃腸炎で鹿児島県立北薩病院に入院した5歳未満の患者の診療録を対象に後ろ向き調査を行い、患者数をRVワクチン導入前後および公費全額助成前後で比較した。RV胃腸炎の症例定義は、嘔吐や下痢などの消化器症状を呈し、入院前後に実施された便のRV迅速抗原検査が陽性の患者とした。RV迅速抗原検査は、「ディップスティック栄研ロタ」(栄研化学株式会社)を用いた。診療録の調査では、年齢、性別、生年月日、居住市町村、入退院日、迅速検査陽性日、RVワクチン接種回数、合併症を記録した。RVワクチン推定接種率は、ワクチン販売会社(ジャパンワクチン株式会社とMSD株式会社)から提供のあった出荷数を接種回数(ロタリックス[®]は2回、ロタテック[®]は3回)で除し、さらにその年の0歳人口で除した値とした。なお、この研究期間中、鹿児島県立北薩病院小児科部長の交替はなく、RV胃腸炎の診療方針や入院の判断基準等には変化はなかった。

公費全額助成開始後の公費助成利用率は、伊佐市こども課に問い合わせ調査した。RV胃腸炎の入院率は伊佐市の5歳未満人口1,000人当たりの入院患者数とした。なお、伊佐市以外に居住する入院患者は集計から除外することとした。伊佐市の人口統計については、伊佐市ホームページの統計資料のサイトを参照した(<https://www.city.isa.kagoshima.jp/politics/about/toukei/>)。また、本研究は鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学研究等倫理委員会の承認を得て行った[承認番号-17038(521)]。

III. 結果

伊佐市におけるRVワクチン接種率の年次推移を図2に示す。出荷数からの推定接種率は、2013年8.0%、2014年12.7%と低値だったが、2015年4月に公費全額助成が開始された結果、2015年は89.1%、2016年以降はほぼ100%に上昇した。2016~2018年の鹿児島県平均推定接種率は63.7%であり、この期間の伊佐市の接種率は県内のほかの自治体と比較して高かった。ワクチンの種類はロタリックス[®]がほとんどを占めており、ロタテック[®]は2017年に接種ワクチンの0.4%を占めるのみであった。伊佐市こども課が算定したRVワクチン公費助成率は、2015年91.2%、2016年93.9%、2017年93.6%、2018年93.3%といずれの年も90%以上の高い接種率を維持していた。

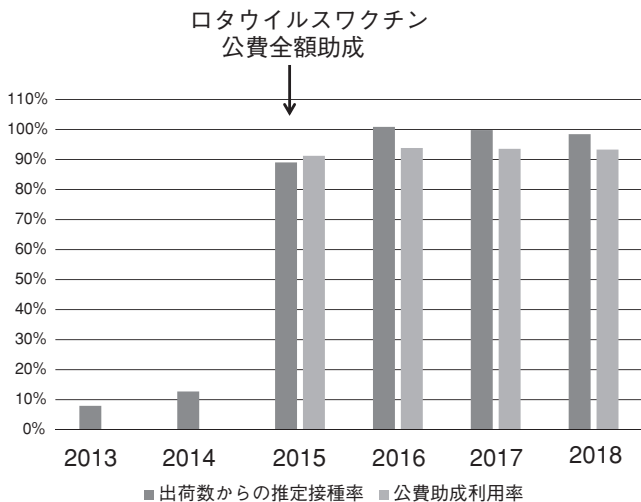


図2 伊佐市におけるロタウイルスワクチン接種率

出荷数からの推定接種率は、グラクソ・スミスクライン株式会社とMSD株式会社の出荷実績から算出した。公費助成利用率は、伊佐市こども課からのデータ。

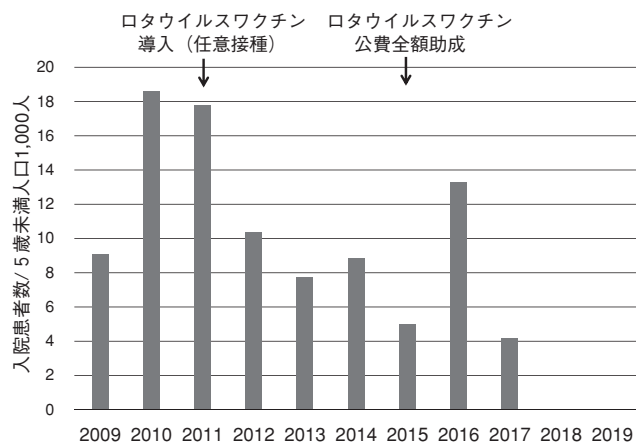


図3 伊佐市のロタウイルス胃腸炎入院率

入院率は、伊佐市の5歳未満人口1,000人当たりの5歳未満RV胃腸炎入院患者数とした。

観察期間中、5歳未満の99人がRV胃腸炎で鹿児島県立北薩病院に入院し、すべて伊佐市在住の児であった。入院のあった月は1～6月であり、最も患者数が多かったのは3月であった。伊佐市のRV胃腸炎入院率の推移を図3に示す。RVワクチンが任意接種として導入される前の入院率は、2009年9.1、2010年18.6、2011年17.8であり、導入後の2012～2014年は7.7～10.3を推移した。2015年4月に公費全額助成が開始され、2015年は5.0となったが、2016年には13.3と再び増加した。しかし2017年には4.2、2018年には0となり、2019年も8月現在で0である。

入院患者の年齢構成の推移を図4に示す。公費全額助成開始前は、0歳児と1歳児の入院が比較的多かったが、公費全額助成が開始された2016～2017年には2

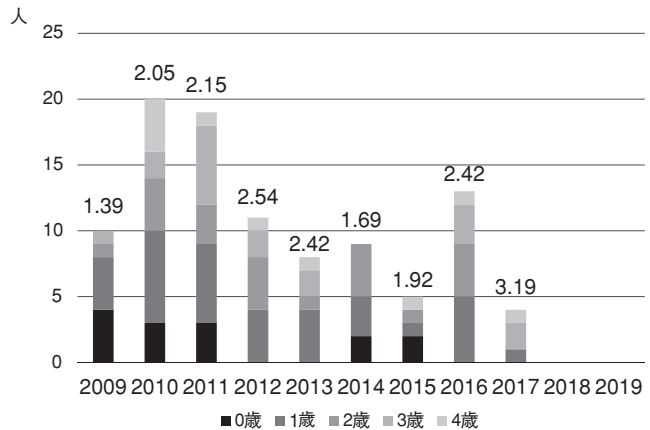


図4 伊佐市ロタウイルス胃腸炎入院患者の年齢分布と平均年齢

棒グラフ上部の数値は平均年齢。

歳以上の児の割合が多く、2017年の平均年齢は初めて3歳台に上昇した。

入院患者のRVワクチン接種歴は、2017年の1人以外はすべて未接種であった。接種歴のあった患者は、入院時1歳3か月で、生後2か月と3か月にロタリックス®を接種されていた。なお、この期間中伊佐市においてRVワクチンが関連する腸重積などの重篤な有害事象はみられなかった。RV胃腸炎の合併症については、熱性けいれんや胃腸炎に伴うけいれんが2011年と2012年に1人ずつ、2016年に2人の計4人、肝機能障害が2012年に1人、低血糖が2014年に1人みられたが、全員軽快退院した。

IV. 考 察

伊佐市のRVワクチン接種率は、出荷数から計算した推定接種率より、行政が算定した公費助成利用率の方が低かったが、自費で接種することはまれであり、公費助成利用率の方が正確な接種率を反映していると考えられる。いずれも公費全額助成が開始された2015年に劇的に接種率が増加しており、高い接種率が達成されている。したがって、RVワクチンが発売され任意接種として接種可能であった2011年11月から2014年にかけて接種率が上がらなかった理由としては、高額な接種費用による経済的負担が大きかったと考えられる。2015年以後は接種率が90%以上になっており、われわれが啓発していたRVワクチンの重要性が公費全額助成を通じて市民に周知されたことが接種率増加の原因と推定される。具体的には2014年3月伊佐市予防接種研修会でRVワクチンの重要性を啓発したことを初めとし、助成が決定した後は出生届時にRVワクチ

ン予防接種についての説明とチラシ配布, 産婦人科を含む地域医療機関にポスター掲示依頼, 生後1か月前後でのRVワクチンについての個別通知, 伊佐市ホームページや広報誌で周知したことなどが奏効したと思われる。わが国でのこれまでの報告でも, ワクチン費用の公費負担によって接種率が90%台に上昇することが示されており³⁾, 公費全額助成の接種率に対する影響はきわめて大きいと考えられる。

2009~2014年の6年間の伊佐市における5歳未満RV胃腸炎の平均入院率は12.1であり, RVワクチン導入前に三重県の3市で行われた調査での入院率28~47⁴⁾と比較して高率であった。これは, 伊佐市において小児科外来施設がきわめて少なく, 外来で点滴による輸液ができる施設も鹿児島県立北薩病院以外にはなく, 都市部に比べて経過観察のため頻回に外来を受診することが困難であることなどが背景にあると思われる。

公費全額助成の始まった2015年には入院率が5.0になり, それ以前に比べてやや減少した。2015年の入院患者の入院日はすべて3月末と4月初めであり, 4月1日に公費全額助成が開始され接種が本格化した4月中旬以降は入院患者の発生はなかった。したがって, 2015年の減少には公費全額助成が影響した可能性がある。しかしながら, 2016年には13.3と再び入院率の増加がみられた。原因として, 2015/16シーズンに全国的なRV胃腸炎の大きな流行が起こったことが挙げられる。実際にこの流行を受けて, 一度減少していたRV胃腸炎入院患者数が再増加したという国内の報告もみられている⁵⁾。2016年の伊佐市のRV胃腸炎入院患者はすべて1歳以上のRVワクチン未接種者であり, 0歳の入院患者はみられなかったことから, RVワクチンの効果が不十分だったというより, 全国的な流行に伴ってRVワクチン未接種児のRV感染が増えたことが入院患者数の増加の理由と考えられる。

その後2017年にはRV胃腸炎入院率が4.2と減少し, さらに2018年には0, 2019年も8月現在で0になったことは, 公費全額助成によってRVワクチン接種率が大きく上昇したことによる影響であると考えられる。RVワクチンによる間接効果(集団免疫効果)はワクチン接種率に依存することが報告されており⁶⁾, 接種率が60~70%に留まっていると, ある程度の流行が続くことが予想される。しかしながら, 接種率100%近くを2~3年間維持できた2018年以後の伊佐市では,

流行自体を抑えることで入院患者数の減少を達成できていると考えられる。なお, 2019年の年間の患者数は12月まで観察しないと確定できないが, 2009~2018年の期間中, 7~12月の入院患者は1人も認めなかったことから, 2019年の効果判定を8月の暫定値で行った。

年齢構成については, 2015年までは0歳児の入院がみられていたが, 2016年以降は0歳児がまったくみられていない。RV胃腸炎入院患者の平均年齢も, 2016年2.42歳, 2017年3.19歳と上昇傾向がみられている。これはこの期間, 2歳以上のRVワクチン未接種の幼児のRV胃腸炎発症が続いたことを示しており, 集団免疫効果がまだ十分ではなかったことを示している。わが国でも, RVワクチン導入後にRV胃腸炎入院患者の入院時年齢が有意に上昇していることが報告されている⁷⁾。しかし, 2018年以降では, 比較的年長の幼児の入院もみられておらず, 人口におけるRVワクチン接種者の占める割合が増えたことにより集団免疫効果が顕在化したと考えることができる。

RVワクチンには, 腸重積を10万初回接種当たり1.1~1.5人に増加させるリスクが報告されている⁸⁾。しかしながら, RV胃腸炎の入院や死亡を減少させる利益はそのリスクを大きく上回るため, WHOはすべての国に接種を推奨している。腸重積は, RVワクチンの接種時期が遅れると好発時期と重なるため高くなるといわれているが, 本研究では接種時期は厳守されていた。ロタリックス[®]とロタテック[®]接種後の腸重積は, 国内では10万出荷数当たりそれぞれ3.8例と3.3例の報告があるが⁹⁾, 伊佐市では2015年度から2018年度にかけて1,312本接種された中で腸重積の報告はなかった。接種数が少ないため出現頻度を全国と比較することはできないが, 今後も注意喚起が必要である。副反応に関する説明を丁寧に行うとともに, 腸重積好発期の生後5~6か月を避けるため, 初回接種を生後14週6日までに完了することが望まれる。また, RVワクチンに関連した下痢や嘔吐の副反応は, 軽微なものについては調査されていないが, 少なくとも重篤な有害事象は報告されなかった。

本研究の限界としては, ウイルス分離を行っておらず, 原因RVの血清型が調べられていない点が挙げられる。地域によって, また年によって流行株の血清型が異なるという報告もあるため⁴⁾, RVワクチンの効果を判定するには, 血清型の評価も重要であり今後検討すべき課題である。またウイルス分離やPCR検

査を行っていないため、迅速抗原検査の感度の問題からRV胃腸炎入院率が過小評価されている可能性もある。さらに、入院患者だけを対象にしており、外来診療を含めたRV胃腸炎全体の把握ができていない点も限界の一つである。今後、公費全額助成がRV胃腸炎の流行自体を抑えられるのかどうかについても検討が必要と考える。

V. 結 論

伊佐市では、2015年4月からのRVワクチン費用の公費全額助成を実施し、RVワクチン接種率が急激に上昇し2015年以降は90%台になった。その結果、2009～2014年まで12.1で推移していた5歳未満RV胃腸炎入院率（人口1,000人当たりの入院患者数）が、2017年に4.2に減少し、2018年と2019年（8月現在）には0となった。RVワクチン費用の公費全額助成は、接種率の増加を通じて5歳未満のRV胃腸炎による入院数を大きく減少させる効果があり、RVワクチンの早期の定期接種化が望まれる。

謝 辞

伊佐市のRVワクチンの公費助成率について情報提供いただいた伊佐市こども課 川井田ゆかり氏に深謝いたします。

本研究の一部は、第64回日本小児保健協会学術集会（2017年6月、大阪市）において発表した。

利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Iwata S, Nakata S, Ukae S, et al. Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hum Vaccin Immunother* 2013 ; 9 (8) : 1626-1633.
- 2) Aliabadi N, Antoni S, Mwenda JM, et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008-16 : findings from the Global Rotavirus Surveillance Network. *Lancet Glob Health* 2019 ; 7 (7) : e893-e903.
- 3) 佐藤祐子, 山木ゆかり, 梶野浩樹. 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* 2017 ; 29 (1) : 17-23.
- 4) Kamiya H, Nakano T, 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* 2011 ; 64 (6) : 482-487.
- 5) 吉川哲史. ロタウイルス胃腸炎, 入院例に対するワクチンインパクト. *臨床とウイルス* 2018 ; 46 (1) : 53-59.
- 6) Leshem E, Moritz RE, Curns AT, et al. Rotavirus vaccines and health care utilization for diarrhea in the United States (2007-2011). *Pediatrics* 2014 ; 134 (1) : 15-23.
- 7) 高島 悟, 柳井雅明. 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* 2018 ; 30 (3) : 204-211.
- 8) Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med* 2014 ; 370 (6) : 503-512.
- 9) 厚生労働省. “第43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資料” https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_06845.html (参照2019-12-19)

〔Summary〕

Rotavirus (RV) is one of the most significant pathogens causing viral gastroenteritis in early childhood. In severe cases, dehydration, seizures, encephalopathy, and even death may occur. As RV vaccination is efficient in preventing infections, the World Health Organization (WHO) recommends using RV vaccines in all national immunization programs worldwide. The RV vaccine was implemented as a voluntary vaccination in 2011 in Japan. However, estimated vaccination rates remained very low (8.0%-12.7%) in 2013 and 2014 in Isa City, Kagoshima Prefecture. Isa City subsequently started a public expenditure campaign for RV vaccination in April 2015. To evaluate the effectiveness of this campaign, we performed an observational study of RV-associated acute gastroenterocolitis hospitalizations among children aged <5 years in Isa City from January 2009 to August

2019. RV vaccination coverage increased dramatically in 2015 to 91.2% and reached 93% in 2016, remaining at this level through 2018. RV-associated acute gastroenterocolitis hospitalizations per 1,000 children aged <5 years ranged from 5.7 to 18.6 (mean : 11.3) from 2009 to 2016 but decreased to 4.2 in 2017, and no hospitalizations occurred in either 2018 or 2019 (as of August). No severe adverse events associated with the RV vaccine were reported during the study period. This study demonstrates that implementing a public

expenditure campaign for RV vaccination decreases RV-associated acute gastroenterocolitis hospitalizations among children aged <5 years. Early implementation of a routine, national, childhood RV vaccination program should be considered.

[Key words]

rotavirus vaccine, public expenditure,
rotavirus-associated acute gastroenterocolitis,
hospitalization