

今週の話題：

<ロタウイルスワクチン>

* WHO 見解書¹：

WHO は、国際的な公衆衛生に影響を及ぼす疾患に対するワクチンとその組成に関して、定期的に更新される一連の声明書を発行している。大規模接種によるワクチンの使用法に関するこれらの文書は、各疾患やワクチンに関する必須の基礎知識を要約し、地球規模でのワクチン使用に関する現時点での WHO の見解を示している。本文書は、WHO 内外の多くの専門家によって再検討され、2006 年 4 月以降はワクチンと免疫に関する専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) により検証されている。本文書は主に国の公衆衛生担当官および予防接種プログラムの責任者のために作成されたが、関心を持つその他国際的財団、ワクチン生産業界などにも資するかもしれない。

* 概要と結論：

ロタウイルスは、乳幼児の重症下痢疾患の世界的に最も一般的な原因である。2004 年には、ロタウイルス感染症による死者は主として発展途上国において約 527000 人 (475000-580000) と推計された。ウイルス株は極めて多様であるものの、ほとんどのヒトロタウイルス疾患の原因となる血清型は 5 つである。ロタウイルスは主として糞便-経口経路により感染し、世界中の子供が 3 歳以前に、またほとんどの発展途上国の子供は 1 歳になる前に罹患している。1999 年に米国で認可された極めて予防効果の高いロタウイルスワクチン RotaShieldTM は、それから 1 年経過しないうちに腸重積との関連性が原因で市場から回収された。その後 2006 年に、新しく 2 種類のロタウイルスワクチン (生、経口、弱毒) が認可された。ヒトロタウイルス 1 価ワクチン (RotarixTM) とウシ-ヒト遺伝子交雑 5 価ワクチン (RotaTeqTM) である。いずれも、ヨーロッパおよびラテンアメリカにおける大規模な臨床試験で、非常に高い安全性と効果が立証されている。慎重なサーベイランスの結果、ワクチンを投与したどちらの群においても、腸重積の危険性が高まることはなかった。このため、現在では、多くの先進国と発展途上国でこれら 2 つのワクチンの使用が一般的になってきている。これらのロタウイルスワクチンは、どちらも同じように安全かつ効果的と考えられるが、抗原組成と予防投与時期は両者間で異なる。一般的に、投与のスケジュールや人口サイズによって違いはあるものの、いずれも重症のロタウイルス疾患に対して 90-100% の、また、あらゆる重症度のロタウイルス下痢に対し 74-85% の予防効果をもたらす。2 つのワクチンの重症ロタウイルス感染予防効果は追跡調査 2 年目にも持続している。

現在まで、ロタウイルスワクチンの臨床的効果は主として米国、ヨーロッパ、ラテンアメリカで実証されている。WHO は、ワクチン効果のデータが公衆衛生向上に大きく影響し、適切なインフラと財政的機構が利用可能な地域においては、ロタウイルスワクチンを国家的予防接種計画に導入することを強く勧めている。しかし、WHO は現在使用されているロタウイルスワクチンの真価が世界各国、特にアジアとアフリカにおいて確認されるまでは、ロタウイルスワクチン投与を国家的予防接種計画に含めることを地球規模で推奨する用意はない。

監視用サーベイランス拠点を設置するなどしてロタウイルス疾患の調査およびモニタリングを実施することは、疾病負担軽減のためにワクチン接種の必要性和効果を評価するうえで不可欠である。対象年齢集団におけるワクチンに関連した腸重積の発生状況を監視するためには、新ロタウイルスワクチンの市場流通後に広範囲な安全性調査を実施することが必須である。

発展途上国におけるロタウイルスワクチンの導入決定に当たっては、費用効果、入手可能性の問題、予防接種供給システムへの財政的、運営的影響力、予防接種実施に際する現況などの問題以上に、予防接種年齢に関しては特に考慮されるべきである。

ロタウイルスワクチン接種計画の如何にかかわらず、幼年期の下痢疾患予防および治療に対する戦略として、経口補水療法、亜鉛補給、WHO により推奨される他の有効な治療を知り、導入するとともに、トイレ等の衛生と下水設備の水準の改善が求められる。

RotarixTM ワクチンは、およそ 2 と 4 ヶ月の月齢の幼児に 2 回に分け経口投与される。1 回目の投与は、生後 6 週に達した段階で投与可能であり、生後 12 週までに投与を終えなければならない。初回と 2 回目の間隔は、少なくとも 4 週間は必要である。2 回目の投与は、生後 16 週までに完了しなければならない、生後 24 週以降になってはならない。

RotaTeqTM の推奨スケジュールは、生後 2、4、6 ヶ月の 3 時点での経口投与である。最初の投与は生後 6-12 週の間で、その次の投与との間隔は 4-10 週間あける必要がある。ワクチンの開始が生後 12 週以降になってしまってはならない。そして生後 32 週以前に 3 回の投与を完了する必要がある。

いずれのワクチンも生後 12 週以降の乳児に対して初回投与する場合、腸重積のリスクが高まる可能性がある。したがって、適切なワクチン投与月齢を確かめることが困難になるため、それ以降のロタウイルスワクチン投与は控えるべきであると思われる。

* 背景：

* 疫学：

ロタウイルスは、世界的に5歳未満の幼児に見られる重症の脱水を引き起こす下痢の主要原因であり、その年間感染者数は外来で2500万人、入院で200万人と推定される。発展途上国では、子どもの4分の3が生後12ヶ月になる前にロタウイルス性下痢が最初の発病が見られているが、先進国では2-5歳になってから見られることが多い。重症ロタウイルス胃腸炎の大部分は生後6-24ヶ月の幼児に限定されている。死亡例がみられるのは主に低所得国で、2004年の年間死者数は527000人(475000-580000)にのぼった。通常、初回感染が臨床的に最も重要ではあるが、ロタウイルス再感染はよくみられる。温暖な気候では、ロタウイルス胃腸炎の発生率は一般的に冬にピークがある。一方、熱帯環境においては通年生じるが、これは元来感染率が高いために季節性が表面上際立たないであろう。

ロタウイルスは非常に多量($>10^{12}$ 粒子/グラム)に、感染者の大便および吐物の中に長期間排泄される。感染は、主として糞便-経口経路により直接ヒトからヒトへ、あるいは間接的に汚染された媒介物を介して起こる。ロタウイルス感染症が世界中で普遍的に発生しているのは、清潔な水道設備および良好な衛生状態(トイレ)が、ウイルス感染にさほど効果の見込みがないことを示している。

*** 病原体 :**

ロタウイルスはレオウイルス科属として分類される。3層状のウイルス粒子が6つの構造ウイルス蛋白(VPs)と6つの非構造ウイルス蛋白(NSPs)をコードする二本鎖RNAが11本分節したもので成るウイルス・ゲノムを包み込んでいる。11の遺伝子分節の遺伝子交雑は、ウイルスの複製中に同時感染した宿主細胞の中で起こる可能性がある。遺伝子交雑ウイルスの形成という現象は自然界に多様なロタウイルス株が存在する原因の一つと考えられ、実際、動物-ヒト株の遺伝子交雑ウイルスさえ確認されている。

外殻のウイルス層は宿主において中和抗体を産生する構造ウイルスタンパク質VP7とVP4を含むが、これらは防御免疫にとって重要であると考えられる。人間において、少なくとも11の異なるVP7抗原(G型)と11の異なるVP4抗原(P型)が特定されている。GとP型の組合せが独立して変化でき、二項型別体系は菌株を確認するのに用いられる。

現在では、5種のG-P組合せ(G1P [8]、G2P [4]、G3P [8]、G4P [8]、G9P [8])が世界の広い地域におけるヒトのロタウイルス感染原因の約90%であり、G1P [8]が最も一般的である。しかし、特に発展途上国では、多種の異なるロタウイルスタイプが同時に広がっている。また、同じ地理的地域でさえ、流行型は期間により、かなり異なり得る。通常、ロタウイルス型は病気の重症度と相関しない。

*** 業室診断 :**

信頼性の高いロタウイルス胃腸炎の診断には、業室診断による確認が必要である。現在、多くの診断用テストが入手可能であるが、最も感度が高いのは検便中のロタウイルス抗原を酵素免疫測定法(EIAs)によって直接検出する方法である。さらに細かくウイルス株を分類するためには、より進んだ多様な測定法が用いられる。ロタウイルスの自然感染でもワクチン感染のいずれでも血清学的手法によって容易に検出できる抗体が産生されている。

*** 病因と疾患 :**

ロタウイルス感染症は、主に成熟した腸内壁細胞の小腸絨毛の先端を冒す。感染した細胞の破壊により、栄養分の消化吸収が損なわれ、腸管腔の容体と電解質が失われた結果、分泌性下痢となる。ロタウイルス疾患の臨床症状は、一過性の軽い下痢から脱水、電解質障害、ショック、死をもたらすほどの重度の胃腸炎まで多様である。生後3ヵ月で、ロタウイルスに初感染の場合、胃腸炎を生じることが多いが、再感染では大部分が無症候か軽度の疾患程度にとどまる。典型例では、1-3日の潜伏期間後、発熱と嘔吐に引き続き、急激な水様性下痢を伴い、突発的に発症する。特に、ワクチン試験における疾患の重症度比較を容易にする目的で、詳細な臨床的採点法が開発された。胃腸症状は、通常3-7日以内に消えるが、最高2-3週間持続する場合もある。しかし、通常、回復は完全である。特定の抗ウイルス性治療はなく、また、通常は嘔吐と下痢が急激に発症するため、経口補水療法の有効性も限られている。

*** 防御免疫 :**

ロタウイルス感染と免疫の関係は完全には確認されていないが、一般にVP4とVP7のタンパク質への免疫反応は、重要であると考えられている。これまでのところ、すべての弱毒化したロタウイルス生ワクチン候補の免疫原性の測定にロタウイルス血清IgA抗体反応が使用されてきているが、新開発のロタウイルスワクチン候補に対しても同様に記録を行っていくべきである。おそらく、細胞性免疫はロタウイルス疾患の防御と回復の両方に関与していると思われる。最初の感染の後では、血清反応は主に今あるウイルスの血清型に対して起こるが(つまり同型性の反応)、その後1回または複数回にわたってロタウイルス感染が生じると、より広汎な異型抗体反応が誘発される。

免疫機能が低下している患者では、ロタウイルスの自然感染によってウイルスの排泄期間の延長が生じるものの、重度の下痢あるいは全身性疾患が次第に増悪するということは必ずしもみられない。しかし、先天性免疫不全、骨髄移植あるいは臓器移植のために免疫機能低下の人がロタウイルスに感染した場合は、重症かつ長期間にわたるロタウイルス胃腸炎となり、致命的な結果に至ることさえある。

(大岡百恵、関啓子、中園直樹)