

今週の話題：

<ロタウイルスワクチン：最新情報1>

ロタウイルスは世界中の乳児の重篤な下痢疾患の最も一般的な原因である。2004年WHOの評価では527,000人の5歳未満の小児が毎年ワクチンで予防可能なロタウイルス感染症で死亡する。これらの小児の大部分は低所得国に住んでいる。Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) と RotaTeq (Merck & Co. Inc., West Point, PA, USA) の2つは経口弱毒化生ロタウイルスワクチンで、国際的に利用可能である。また両方のワクチンはロタウイルス胃腸疾患の予防に安全で有効であると考えられている。2007年にロタウイルスワクチンに関する方針書が発行され、WHOは公衆衛生上有効であると示される地域に国の免疫プログラムへのロタウイルスワクチン包含を推奨した。これは主にアメリカ地域とヨーロッパ地域である。しかし、すべての地域、特にアジアやアフリカ地域で有効性と安全性が確認されるまで、WHOはロタウイルスワクチンがすべての国の免疫プログラムへのロタウイルスワクチン包含を推奨する準備ができなかった。

ロタウイルスワクチンの試験はアジアとアフリカの国で小児死亡率別に行われている。また試験は公衆衛生の質が悪く、下痢疾患による高い死亡率、母親のHIV有病率が高い国を含んでいる。Rotarixはマラウイと南アフリカで評価されている。RotaTeqはアフリカのガーナ、ケニア、マリ、アジアのバングラデシュおよびベトナムで研究されている。

2009年4月と10月に、WHOの専門家で構成された戦略諮問グループ(SAGE)はアフリカとアジアでの試みからロタウイルスワクチンの免疫原性と効力に関する新情報をエルサルバドル(Rotarix)、ニカラグア(RotaTeq)、米国(RotaTeq)の認証後にモニターしているデータと同様にまとめた。WHOのワクチン安全性に関する世界諮問委員会(GACVS)もこれらのワクチンの安全性について検討している。

この更新は2007年の方針書に修正を加え、2007年の方針書とあわせて読まれるべきである。新しいエビデンスを考慮し、WHOは現在、世界中の乳児がロタウイルスの予防接種をすることを推奨する。

* 効果と有効性：

マラウイ(5歳未満の小児の死亡率が高い国)と南アフリカ(5歳未満の小児の死亡率が中程度の国)で行われたRotarixの大規模な無作為化プラセボ対照試験は2008年7月に終了した。ワクチンは経口ポリオワクチン(OPV)と他のワクチンと共に拡大予防接種計画(EPI)で投与された。HIV陽性の乳児は除外されず、母乳養育は制限されなかった。1年間の追跡後、重篤なロタウイルス胃腸炎を防ぐRotarixの効力は全体で61.2%(95%CI、44-73%)、南アフリカで76.9%(95%CI、56-88%)、マラウイで49.5%(95%CI、19-68%)であった。マラウイでは低い効力にもかかわらず、ワクチン接種で予防できた重篤な胃腸炎の数(3.9/100ワクチン)は、南アフリカ(2.5/100ワクチン)より高かった。マラウイでは乳児早期に重篤なロタウイルス胃腸炎が多く発生していたためである。5歳未満の死亡率が低度か中程度であるアジアの国(中国、香港、台湾、およびシンガポール)の臨床試験では、Rotarixは重篤なロタウイルス胃腸炎に対する総合的な予防効果は96.1%であった。

RotaTeq試験の初期成果が入手可能である。試験は多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験でアフリカとアジアで、フェーズIII有効性試験を行った。この研究ではアフリカの3国(ガーナ、ケニア、マリ)の総合結果とアジアの2国(バングラデシュとベトナム)の総合結果を別々に分析するように計画された。RotaTeqがOPVを含むEPIワクチンと共に投与された。HIV陽性の乳児は除外されず、母乳養育は制限されなかった。フォローアップ初年度の重篤なロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの3回投与の効力はアフリカで64.2%(95%CI、40-79%)、アジアで51.0%(95%CI、13-73%)であった。

表1は重篤なロタウイルス胃腸炎の最も高い予防効果は、最も低い5歳未満の死亡率層(すなわち、最低死亡率の国)で示された。

米国からの観測データによると、重篤なロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効性は85-95%。参照研究所におけるサーベイランスは2006年のRotaTeq導入後の最初の2シーズンの間、米国でのロタウイルス活動の衰退を証明した。2007年から2008年のシーズン中、ロタウイルス活動の開始は2000年から2006年の活動開始の中央値より11週間遅く、予防接種後では陽性テストの数は64%低かった。陽性テストの数は多少多く、ロタウイルスのシーズンは2007年から2008年と比較すると2008年から2009年の方が長かったとはいえ、両シーズン間のロタウイルスの活動は2000年から2006年より実質的に低かった。この低下はワクチン接種を受けた他の年齢層でもみられ、強力な予防効果が示された。

症例対照研究は、RotaTeqワクチンを導入した1年後に行われ、ニカラグアに導入され、入院を必要とするか静脈内脱水を起こしている2歳未満の小児に3回施行し、46%(95%CI、18-64%)の有効性を示した。重篤なロタウイルス性下痢症に対する有効性は58%(95%CI、30-74%)で非常に重篤なロタウイルス性下痢症に対する有効性は77%(95%CI、39-92%)であった。

2007年から2008年のエルサルバドルでのRotarixの症例対照試験は重篤なロタウイルス胃腸炎は74%(95%CI、51-89%)、とても重篤なロタウイルス胃腸炎は88%(95%CI、47-97%)の有効性を証

明した。

2 カ月、4 カ月、6 カ月にジフテリア・百日咳・破傷風（DTP）ワクチンを受ける国では重篤なロタウイルス胃腸炎に対して2 カ月と4 カ月に Rotarix を2 回の投与することの有効性が示されている。しかし6 週間と10 週間のとくに Rotarix を2 回投与することで証明される有効性や効力データはない。マラウイ以外の南アフリカでは、10 週と14 週に2 回投与することは、6 週、10 週、14 週の3 回投与と比べて統計的に有意な効果減少がみられなかった。RotaTeq は3 回投与だけが実施されている。

表1：ロタウイルスワクチンの効果、死亡率4 分位、国別

表2：スケジュール別ロタウイルスワクチン Rotarix の効能、マラウイおよび南アフリカ（WER 参照）

* 安全性：

ロタウイルスワクチンの認可前の試験で、RotaTeq の初回投与を行う年齢幅は6 週と12 週の間、Rotarix はラテンアメリカでは6 週と14 週の間、ヨーロッパでは6 週と15 週の間であった。最後の投与の最高年齢は、RotaTeq は32 週で、Rotarix は24 週と6 日であった。RotaTeq の米国からの認可後のデータによると、6 から12 週の推奨年齢範囲内で初回投与する場合、腸重積増加の危険性は示さなかった。2008 年12 月に GACVS は Rotarix と RotaTeq のフェーズ III 研究からの安全データをオーストラリア、ラテンアメリカ、米国からの市販後調査の安全データと同様に再検討した。GACVS はこれらのワクチンが安全であり、以前に販売されていた4 価染色体遺伝子交雑のロタウイルスワクチン（RotaShield、Wyeth Lederle, Philadelphia, (PA), USA）について示されていた腸重積の危険性は、確信を持って考慮しなくてよいと結論づけている。2009 年6 月に GACVS は、ロタウイルスワクチンの1 回目6-15 週、2 回目32 週の範囲外投与において、腸重積のリスク増加に関連する直接的な仮説データはないと述べた。

様々な設定において、ロタウイルスワクチンは OPV または他の小児期ワクチンの免疫原性や安全性にほとんど干渉しないことがわかった。しかし、OPV はロタウイルスワクチンの初回投与への免疫反応に抑制影響を与えるように思われる。この干渉はその後の投与に持続はしない。ワクチンは HIV に感染した乳児や HIV 陽性の女性から生まれた乳児の臨床の状態に影響しなかった。

* WHO の推奨：

WHO は乳児のためのロタウイルスワクチンがすべての国の免疫プログラムに含まれるべきであると推奨する。5 歳未満の小児の死亡率の10%以上が下痢疾患である国では、ワクチンの導入が強く推奨されている。

WHO は6 から15 週に RotaTeq か Rotarix のどちらかの初回投与を推奨する。両ワクチンの最終投与の最年長投与年齢は32 週である。

2 回の Rotarix は DTP の2 回目と3 回目と一緒に投与するよりも1 回と2 回目と一緒に投与することを推奨する。そうすることによって、予防接種率が最高になり、適正な時期に接種しそびれる可能性を減少させる。この接種スケジュールは新しいデータとしてまとめられ、利用可能になるだろう。

WHO はロタウイルスワクチンが大切な施策であり、重篤なロタウイルス性下痢症と小児の死亡率を減少させることができると繰り返し述べる。ロタウイルスワクチンの使用は、下痢疾患を制御するための包括的戦略の一部であるべきである。この戦略は他の介入、衛生と下水施設における改良、亜鉛補給、地域密着型の経口補水液の投与と症例管理の総合的な改良を含むべきである。

<国・地域別 index> (WER 参照)

<84 巻、2009 年、1 号—52 号までの索引> (WER 参照)

(津島廣美、高田哲、橋本健志)