

今週の話題：

<ロタウイルスワクチン>

* 背景：

・疫学：

ロタウイルスは3~5歳の小児のほとんどのに感染し、5歳未満の小児に重度の脱水性の下痢を引き起こす。低所得国の初期感染年齢の中央値は6~9ヵ月であり、80%は1歳未満の幼児である。一方、高所得国では初めての罹患が2~5歳まで遅れることも時折みられるが、大多数が幼児期に感染し、罹患するのは65%が1歳未満である。

アジアとアフリカの低所得国の大部分ではロタウイルスの疫学は一年を通して伝播し、一回以上の比較的激しい蔓延期間が特徴である一方で、温暖な気候の高所得国では冬季を中心とした季節的な発生がみられる。この違い並びに健康管理の有用性と小児の罹患率の違いは低所得国と高所得国間のロタウイルス疾病負担の不平等を招く。

WHOの評価では2008年、世界中で約453,000人の幼児がロタウイルス胃腸炎 (RVGE) により死亡したとしている。これらの死は全ての幼児死の約5%を占め、死因別死亡率は5歳未満の100,000人当たり86人である。ロタウイルスによる死亡者の約90%がアフリカやアジアの低所得国で起こり、健康管理の不備と関連がある。国別の死因別死亡率はアフガニスタンの474/100,000人から63カ国の1/100,000人未満にまでわたる。特にアフガニスタン、ブルンジ、チャドとソマリアでは300/100,000人以上を記録した。

1986~2000年の予防接種前では毎年、世界中で200万人以上の小児がロタウイルス感染により入院した。WHOの6地域で異なる経済状況にある代表35カ国のロタウイルス監視病院による最近の報告では、5歳未満の小児の下痢による入院の平均40%がロタウイルス感染によるものであった。高水準の衛生状況であっても、ロタウイルス感染が一般的に発生することはロタウイルスが高い伝播性を持っていることを証明している。

・病原体と病気、検査診断：

病原体：

ロタウイルスはレオウイルス科に分類される。ロタウイルスは三層構造で6つの構造ウイルスタンパク (VPs) と5つか6つの非構造ウイルスタンパク (NSPs) をコードする、11本の二重鎖RNAからなるウイルスゲノムを含んでいる。11本の遺伝子再集合はウイルス複製サイクルの間に同時感染した宿主細胞内で起こるかもしれない。遺伝子再集合の形成は自然で見つかる多種多様なロタウイルス系統の原因となることもあり、動物とヒト間での遺伝子再集合の系統でさえ確認されている。三層のうち、最も外側の層にはウイルスタンパクのVP7とVP4を含んでいる。VP7とVP4は宿主で中和抗体の産生を誘発しており、免疫保護にとって重要であると考えられる。ヒトに感染するロタウイルスでは少なくとも12種類の異なったVP7抗原 (Gタイプ) と15種類のVP4抗原 (Pタイプ) が特定されている。GタイプとPタイプの組み合わせは独立して変化することができ、2項タイピングシステムは系統を確認するために使用される。現在では世界の多くの地域で5つのG-Pタイプの組み合わせ (G1P、G2P、G3P、G4P、G9P) がヒトに感染するロタウイルスの約90%を占めている。その中のG1Pはもっとも多くみられる組み合わせである。しかし、アジアやアフリカ諸国のデータでは、同時に蔓延しているいくつかのロタウイルスタイプでより多くの系統の多様性を示している。流行しているタイプは同じ地理的環境にあっても、1シーズンから次のシーズンにかけて変化する可能性がある。ロタウイルスのタイプは通常、病気の重症度と相関はしない。現在、ロタウイルスの毒性を識別するマーカーは存在しない。

最初のロタウイルス感染の間、ロタウイルスは数日間、感染者の便や嘔吐物に 10^{12} 個/g超の高濃度で流出している。伝播は直接ヒトからヒトへ糞口経路を介す場合と、間接的に汚染された媒介物を通す場合がある。

・病気：

ロタウイルスの感染は小腸絨毛の先端で、主に成熟した腸細胞に影響を与える。腸細胞の破壊により絨毛の吸収容量が減少し、下痢を引き起こす。

ロタウイルスの臨床症状は幅広く、一過性の軟便から重度の下痢や嘔吐、またそれらによる脱水、電解質異常、ショック、死にまで至る。典型的な例では1~3日間の潜伏期間後、突然発症し、発熱と激しい下痢を伴う嘔吐が起こる。十分に水分補給を行わなければ脱水を起こす可能性もある。詳細な臨床評価法は重症度の比較や特にワクチンの治験を容易にするために開発された。胃腸症状は通常3~7日間で消失するが2~3週間続くこともある。ほとんどの場合は完治するが、RVGEにより死に至ることもあり、ほとんどが1歳未満の小児である。

現在、ロタウイルスに対しての特異療法は確立されていない。他の小児下痢と同様に基本的な処置は脱水を防止するための水分補給と下痢を和らげる亜鉛処置である。水分補給には低浸透性経口補給塩 (ORS) 溶液が従来のORS製剤より効果的である。それらに加えて、下痢の症状がある間は食物の摂取 (母乳を含む) を続ける治療法もある。もしORSがなければ家にある適切な水分を使用する。

・検査室診断：

ロタウイルス胃腸炎の診断には検査室の確定診断が必要になる。直接検便中のロタウイルス抗原を検出する酵素免疫測定法は広く使用されており、感度は高くないが、素早く簡便にできるラテックス凝集分析もある。逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）は検出力が高く、検便中のロタウイルス濃度が低くても検出することができ、さらに系統分類にも使用される。

・免疫保護：

ロタウイルス感染に対する免疫保護には体液性免疫と細胞性免疫の両方が動員される。最初の感染後、血清学的反応は主に、特定のウイルスの血清型（ホモ型）に反応する。一方でヘテロ型抗体は、2回目以降のロタウイルス感染時に動員される。

出生から2歳までのメキシコの幼児200人を毎週訪問、検便を回収し、観察した研究では316のロタウイルス感染を検出した。その52%は初めての感染であったが、残りの48%は2回目以降の感染であった。過去に1、2、3回感染した小児は、感染、下痢のリスクが次第に低くなる。2回目以降の感染は初めての感染よりも重症化せず、別のGタイプ系統に起因する傾向にあった。しかし、インドにおけるある研究では再感染後も重度の疾病のリスクが継続することを報告している。

免疫不全患者においては通常のロタウイルス感染では重度の下痢や全身性の疾病を伴わないが、ウイルス排出が長くなる可能性がある。しかし、先天性免疫不全者や骨髄移植患者、臓器移植患者は重度で長期にわたり、死に至るRVGEを発症することもある。南アフリカではHIV感染者のRVGEの発症率は非感染者の2.3倍であった。マラウイの研究では、入院しているHIV感染小児と非感染小児の、ロタウイルスによる症状の重症度に差はなかったが、3週間以上の追跡調査を終えた29人のHIV感染者と45人の非感染者では、ロタウイルスを排出したのは、HIV非感染者が2人（4%）に対して感染者では6人（21%）であった。ロタウイルスの排出と下痢は関連がない。

ロタウイルス感染に対する免疫保護の免疫相関は完全に定められていない。しかし、VP4とVP7への免疫反応は通常、重要であると考えられている。血清のロタウイルスIgA抗体は弱毒化されたロタウイルスの生ワクチンの抗原性の測定に使用されている。

* ロタウイルスワクチン：

現在利用できるワクチンは経口弱毒生ワクチンであり、ヒトや動物由来のロタウイルスである。一価のRotarix (RV1) と五価のRotaTaq (RV5) の2種類の経口ワクチンが国際的に市場に出回っている。Lanzhou lamb ロタウイルスワクチンは中国のLanzhou Institute of Biomedical Productsで製造され、Rotavin-M1 はベトナムのPolyvacで製造されている。しかし、この2種類は国際的には利用できないのでここでは挙げられない。

WHOのガイドラインでは弱毒化されたロタウイルスの生ワクチンの質と安全性、効果を保証している。

・一価のヒトのロタウイルスワクチン（凍結乾燥と液体）：

RV1は小児胃腸炎の例から分離されたG1P系統から製造された経口生ワクチンである。この系統は組織培養において弱毒化したRIX4414という系統であり、Vero細胞で伝播される。最初に凍結乾燥されたワクチンとして準備され、同じRIX4414系統を含んでいるすぐに使用できる液体製剤は経ロアプリーターとチューブという2種類の形で開発した。この経ロアプリーターとチューブ型のワクチンは遮光下で2～8℃で保存しなければならず、凍結することはできない。ワクチンの貯蔵寿命は3年間である。それぞれの投与は少なくとも $10^{6.0}$ (CCID₅₀) のヒト由来の弱毒化されたG1Pロタウイルス生ワクチンである。容量は1mlの凍結乾燥製剤と1.5mlの液体製剤である。ワクチンは凍結乾燥製剤の場合には融解後、液体製剤の場合には開封後、すぐに使用しなければならない。融解したRV1をすぐに使用しない場合は、2～8℃の冷蔵保存か、25度未満の室温保存とし、24時間以内に使用しなければならない。ワクチンバイアルと経ロアプリーターにはワクチンバイアルモニター（VVM）を備えていない。チューブのものではVVM14が備えられている。

2つのワクチンの服用には少なくとも4週間の間隔が必要である。メーカーによると最初は生後6週以降、2回目は生後24週より前にワクチンを服用しなければならない。

・五価のヒト-ウシの遺伝子再集合ロタウイルスワクチン：

RV5はヒトとウシから開発した5つの遺伝子再集合したロタウイルスを含む経口ワクチンである。4つのWC3基盤の遺伝子再集合がG1、G2、G3、G4のヒト由来のVP7タンパク質と、P7のウシ由来のVP4タンパク質の一つを表現する。一方で5番目の遺伝子再集合ウイルスはP1Aのヒト由来のVP4タンパク質とウシ由来のG6タンパク質を表現する。その遺伝子再集合は培養されたVero細胞で次々と伝播されている。

2mlのそれぞれのワクチンは約 $2 \sim 2.8 \times 10^6$ の伝染性の単位の最少滴定量を含み、総量 116×10^6 よりも少ない伝染性単位である。5つの遺伝子再集合系統は緩衝剤と2～8℃で保存されなければならない安定剤の中で懸濁させる。RV5は凍結するべきではない。冷蔵から取り出したら、できるだけ早く使用されなければならない。ワクチンチューブにはVVMsを備えていない。

メーカーが推奨するスケジュールは2、4、6ヵ月齢での3回の経口服用と定めている。最初は生後6～

12週に服用し、そのあとは4～10週間の間隔をあけて服用するべきだとしている。また、この3回の服用は生後32週間までに済ませべきであると薦めている。

*** ロタウイルスワクチンの効果と有用性：**

最近のCochraneレビューでは、RV1とRV5は死亡率が低い小区域の重度のRVGEに対して最も有効的であると示している。しかし、死亡率が高い小区域においても有用的である。RV1に関する11のRCTとRV5に関する6のRCTに基づいて、Cochraneレビューでは、A地域において1年か2年間追跡調査した結果、重度のRVGEに対する防御率は約80～90%であり観察期間中の効果の低下はほとんどなかったのに対し、2年間の追跡調査をしたE地域では40～60%の有効性であった。

しかし、重度のロタウイルス病の発症率は幼児死亡率が高い地域で有意に高く、そのような地域でワクチンによって死を回避できた症例数と死亡数は、ワクチンの低い有効性にもかかわらず、死亡率が低い地域よりも高くなるように思われる。

高所得国と中所得国での観察研究の説明的なレビューと、先進国における系統的なレビューやインパクトのある研究では、数年のワクチン接種の実施により、疾病負担はかなり減少していると報告している。また、ワクチンを接種していない小児や成人の免疫保護も報告している。データでは、ロタウイルスのワクチン接種は発症を遅らせ、高所得諸国の年間感染者の減少も示している。

RV1を導入した後のメキシコとブラジルの観察研究では幼児や小児の下痢による死亡の減少を報告している。メキシコでは推測される下痢による死亡の減少率が、生後11ヵ月未満の幼児で最も大きかった（相対減少量41%）。生後12～23ヵ月の小児においても相対的な減少があった（29%）。しかし生後24～59ヵ月の小児では有意な減少は認めなかった（7%）。ブラジルでの研究では、ワクチンの予防接種前の予想減少率と比較して、下痢による死亡率が22%低かったことを報告している。22～28%の最大の減少率を示した年齢層は2歳未満の小児であり、ワクチン接種率が最も高い年齢層であった。対照的に、2～4歳の小児の死亡減少率が低く（4%）、研究期間中にワクチン接種の適格年齢でない層であった。

異なるワクチンスケジュール間や異なるWHOの死亡率層の研究間で全死因による死亡率の差を明確に評価するためにRCTは実施されなかった。ケースコントロール研究のデータから、RV1とRV5はすべての適切な段階に服用することで、より有効的であることが示されているが、不完全なワクチン接種においても防御が働いている場合もある。例えば、RV5は3回の接種を済ませる前にも十分な効果を示す。

RV1とRV5の互換性に関する研究はされていない。

RV1とRV5は多様な系統がある国で重度のRVGEに対して類似した効果があり、ヘテロ型の免疫保護の役割の重要性を示している。しかし、同型免疫も2回目以降のロタウイルス感染への保護役割を担うことも間接的に示している。ワクチン接種後の環境下における、ロタウイルス系統の区別化は、人口に基づく選択の長期間の同型免疫系に働かせていたせいで『逃れた』系統を除外するために必要である。

*** 免疫保護の間隔：**

発表されたRCTはRV1とRV5のどちらかの効果が減弱するかどうかをはっきりと結論付けるには十分でない。RV5は11カ国を対象としたRCTにおいて、最初のロタウイルス感染シーズンには98%、2回目の感染シーズンには88%の有効性があると報告していた。延長試験では、ワクチン接種の3年後もロタウイルス病による入院数が減少したことを示した。RCTの報告では、追跡調査の2回目の感染シーズン時に、重度のロタウイルスに対するRV1の効果の減少が、ラテンアメリカにおいては、83%から79%、ヨーロッパにおいては96%から86%と少し減少し、RTC間で一致していた。アジアの3カ国の高所得国でRV1のワクチン接種が実施されたRCTでは、3年目に重度のRVGEに対して100%の有効性を示した。

それとは対照的に、サハラ砂漠以南のアフリカの3カ国で実施されたRV5の研究では、重度のRVGEに対して追跡調査期間中に39.3%、ワクチン接種後1年に64.2%、接種後2年に19.6%の効果報告した。南アフリカにおけるRV1はRCTによる追跡調査延長の結果から、調査力の不足により不確定である。

現在、RV1の3回目の服用の必要性を一般的に推奨するためのエビデンスが不十分である。RCTの直接的な南アフリカとマラウイにおける重度のRVGEに対するワクチンの有効性の評価は、RV1の2回服用と3回服用のそれぞれの効果が58.7%と63.7%で有意差を認めなかった。しかし、南アフリカの幼児では、2回服用と3回服用の効果が、プラセボ群と比較して、それぞれ32%と85%であった。同様に、2回服用によってRVGEは有意に減少したが（49%）、3回服用と比べると減少率は小さかった（68%）。適切な調査能力のある今後の研究が実施されれば、追加の服用により死亡率の高い環境下で好ましいリスク・ベネフィット比を持つかどうか、部分的な服用がロタウイルス性の下痢に対して有効かどうかを検討するのに役立つだろう。

*** ワクチンの安全性と注意点：**

186,263人が参加した41の治験での現在のロタウイルスワクチンの有効性と安全性のレビューでは、ワクチン接種群とプラセボ群にワクチン接種の中止を必要とするような事象に差はみられなかった。

合計100人の南アフリカにおけるHIV陽性の生後6～10週の幼児を対象としたRCTでは、3回のRV1の服用

が、ロタウイルスに対する耐性をつけ、免疫やHIVの状況を悪くするようなことがなく、十分な免疫反応を誘導することを示している。同様にケニアでのRCTでは88人のHIV陽性でRV5を生後6、10、14週で服用した群と89人のHIV陽性でプラセボ群を対象にした研究で重症度に有意な差はみられなかった。

幼児へのRV1かRV5とジフテリア-破傷風-百日咳混合ワクチン (DTaP) を含む、不活性化ポリオワクチン (IPV)、H接合B型インフルエンザ (Hib)、B型肝炎ワクチン、肺炎球菌接合ワクチンなどの他のワクチンの同時服用は、それぞれの免疫保護反応と安全性に有意な干渉を示さないことが分かった。OPVはRV1とRV5の初めの服用時には免疫反応を阻害するかもしれないが、この干渉は2回目以降のロタウイルスワクチンの服用後までは継続しない。

母乳栄養と37週未満の早産はロタウイルスワクチンの反応を損なうとは考えられない。

ロタウイルスワクチンの禁忌は構成成分への過敏症と複合免疫不全 (SCID) を含む免疫不全である。ワクチン接種は進行性の急性胃腸炎や発熱を伴う中等度から重度の疾病が生じた場合には中止しなければならない。これらのワクチンは通常、腸重積や腸の奇形の病歴のある幼児にはすすめられない。

2010年、RV1のDNAが豚のサーコウイルスに汚染したことが報告され、その後、このウイルスの低レベルのDNA断片化が大量のRV5から検出された。豚のサーコウイルスはヒトに感染することや病気をもたらすことは知られていない。GACVS (ワクチン安全性に関する世界諮問委員会) はRV1とRV5の両方と小児へのロタウイルスの有益性の安全性を示す広範囲な臨床データがあれば、その有益性は現在知られているどちらのワクチン服用においてもリスクをはるかに上回ることができると結論付けている。

* 腸重積の危険性：

認可されたワクチンの監視により、以前、市場に出回ったRotaShieldというロタウイルスワクチンが腸重積発症の危険性をもたらすことが分かった。腸の陥入により、支障をきたす腸重積は、臨床上、断続的な激しい腹痛と、吐血、腹部の明らかなしこり、嘔吐が特徴である。この死の可能性もある状態は主に、3回のうちの1回目のワクチンの経口服用と関連しており、生後3ヵ月以上の幼児に高率に発症している。しかし、ロタウイルスワクチン接種後に腸重積が発症するメカニズムははっきりしないままである。

これまで実施されたRCTでは、例えば1回目の服用後1~7日のような短いリスク期間では、RV1かRV5と腸重積の関連性を除外するには不十分である。しかし、2件のRCTにおいて、RV1とRV5のどちらの服用でも腸重積の危険性は増加しなかった。その2件のRCTは6万~7万人の幼児を対象としており (3万~3万5千がワクチンを接種)、デザインもRotaShieldと同様であった。

セルフコントロールの症例シリーズ研究と、ケースコントロールの研究の方法を使用して、RV1と腸重積の関連性の可能性はメキシコとブラジルの幼児の定期予防接種の後に調査された。615人 (285人がメキシコ人、330人がブラジル人) の患者と2050人の対照群を対象とした。メキシコの幼児で、セルフコントロールとケースコントロールの両方の方法において、最初のRV1の接種から1~7日間は腸重積の危険性が高くなった。ブラジルの幼児では有意な危険性の上昇は見られなかったが、2回目の服用後1~7日に危険度が1.9~2.6増加した。1年の96例のメキシコ (1/5万1千人の幼児) の腸重積とブラジル (1/6万8千人の幼児) と腸重積による5人の死亡はRV1を使用していた。

RV1服用後の幼児の腸重積の活発な監視研究は2008~2010年の間にメキシコで実施された。ワクチン接種後31日以内の腸重積の発生率は初回接種後では1.8、2回目の接種では1.1であった。初回接種後7日の腸重積の発症率は6.5、2回目の接種では1.3であった。初回接種後7日の発症率は10万人に3~4人であることが推定される。

オーストラリアでは予想される腸重積例は生後1~3ヵ月RV1とRV5の両方で報告されている。RV1では、相対危険度は初回の接種から7日までは3.5、21日までは1.5である。RV5においては7日までは5.3、21日までは3.5であった。

アメリカにおける2つの積極的に追跡調査をした大規模なコホート研究では、RV5接種後の腸重積の関連性を評価した。一方の研究では2006~2010年を網羅し、合計786,725のRV5の接種を実施し、その内、初回接種は309,844であった。生後4~34週の幼児に服用させた。ロタウイルスワクチンを接種した幼児とその他のワクチンを同時期に接種した幼児を比較すると、RV5服用による腸重積の発症リスクの有意な上昇はなく、危険とされている服用から1~7日、1~30日のどちらも有意差はなかった。もう一方の研究では、85,397人のRV5服用者と62,820人のDTaP服用者を服用後30日で比較したところ、それぞれ6件、5件の腸重積があった。その腸重積の相対危険率は0.8であった。

このように、全体的ではないが現在利用できる2つのロタウイルスワクチンの市販後調査により、最初の服用から短期間後の腸重積の危険率 (100,000人に1~2人) の若干の上昇を検出することもできている。現在、この危険率は以前認可されたRotaShieldの5~10倍低く、ロタウイルスワクチンの下痢や死に対する有益性は腸重積の危険性をはるかに上回っている。

RV1とRV5の推奨される年齢層の中で、異なる年齢での最初と最後の服用による腸重積を含む副作用の影響は示されていない。推奨される年齢範囲外で起こる危険性に関するデータはない。RVGEによる高死

亡率の環境下での腸重積率の背景では情報が限られている。そのような状況では、ロタウイルスと腸重積の危険性に関するデータはない。

*** 予防接種スケジュールの最適化：**

理想的には予防接種スケジュールは重度の病気と死の高い危険性に利益をもたらすものであるべきである。38の人口集団の研究から集められたデータに基づき、各WHO地域から少なくとも3つの研究で、RVGE全発生数の1%、3%、6%、8%、10%、22%、32%が、それぞれ生後6、9、13、15、17、26、32週に起こったが、人口間で相当な異質性が認められた。死亡率は生後32週以前にRVGEを発症したものに限定した。世界の大部分で、生後6～12週に受ける最初の予防接種以前のRVGEによる入院はほとんどない。幼児期の初期にかかるRVGEは低所得国で多い。死亡率が高い、最も貧しく典型的な地方では最も早くロタウイルスに接触し、ウイルス耐性が最も低い。

ロタウイルスワクチンはその影響を最大にするために、RVGEが発症する前に、大部分の人口が自然感染する前に接種されなければならない。ロタウイルスの予防接種の影響は有効性とタイミングの良さ、報道に依存している。早期に自然感染が起こる発展途上国では、プログラムの課題はあるが、幼少期の初期に予防接種を済ませておくことが望ましい。

以前、WHOは腸重積が起こる危険性が低いと報告されている、生後15週までにロタウイルスの予防接種を始めることを進めていた。しかし、この方針は特に、予防接種が一般的に遅れている、低所得国のかなりの数の小児たちを予防接種の対象から除外することができた。

以前推奨されていたロタウイルスの予防接種による、死亡者数とロタウイルスの予防接種が原因の腸重積による死亡者数を予想するために使用されるモデルは、3歳までに済ませるようにしたスケジュールに対し、スケジュールを生後15週までに開始し、32週までに済ませるように制限した。国はWHOの小児死亡率層によってグループ化され、入力層に特有のロタウイルス死亡率と、腸重積の死亡率、週齢までの予防接種率、ワクチンの有効性、ワクチンが原因の腸重積の推定である。

そのモデルでは制限されたスケジュールによって155,800人のロタウイルス死を予防すると推定され、一方、253の腸重積があると推定される。年齢制限のない予防接種は203,000人のロタウイルス死を予防し、547人の腸重積死を招く。このように、モデルは年齢制限を取り払うことが、47,200人のロタウイルス死を防ぎ、294人の腸重積死を増やす。この利益/危険率比は154であり、ワクチンによって引き起こされる死を避けることができる。これらの無制限とそれに対する年齢制限スケジュール下で予防できる追加の死は21～28%のワクチンの予防接種適格者の小児に相当する。このように低所得または、中所得の諸国ではロタウイルスワクチンの予防接種の年齢制限を取り払うことによって救われる命がワクチンによって引き起こされる腸重積による死亡数よりもはるかに多い。

*** ロタウイルス感染に対する予防接種の経済効果：**

減らせた障害補正寿命（DALY）あたりの年間コストをと、予防接種を通して避けられたロタウイルス死の人口の推定は、アフガニスタンとバングラデシュのそれぞれ、8ドルと87ドル、32%と44%である。RVGEによって高い死亡者数を記録したインドでは、57ドルと34%である。一方、コンゴやエチオピア、ナイジェリアではそれぞれ、19～27ドル、28～31%である。この推定は2012～2018年の数年以内にロタウイルス予防接種のそれぞれの国際予防接種プログラム導入を予測したものにに基づいている。15週までの初めての投与と、32週までの2回目の投与の予想に基づいている。

最近のケニアで予想されている経済効果は5歳を過ぎるまでに累積し、45,585ドルのDALYの削減に関連して、1,782,761ドル削減できると予想されている。ワクチンの使用にかかわらず、ロタウイルス病に対する予防接種は経済効果があることが分かった。

国際予防接種プログラムのロタウイルスワクチンの経済効果モデルの発展の一般的なアプローチは提案された。

*** WHOの推奨：**

ロタウイルスワクチンは優先的に国際予防接種プログラムに組み入れるべきであり、特に南アジアと東南アジア、サハラ以南アフリカのような、RVGE関連の死亡率が高い国で組み入れなければならない。

ロタウイルスワクチンの使用は、防止（早めで排他的な甘やかしている、手洗いしている、改善された給水と公衆衛生の昇進）と処置一括法案を拡大することで下痢症をおさえる包括的な戦略の一部でなければならない。WHOとUNICEFは全ての小児が、低浸透性ORSを下痢による脱水を防ぐために使用することを推奨している。母乳は優れた再水和流体でもあり、ORSに加えてまだ、授乳している小児たちに与えられなければならない。水分補給に加えて、下痢になっているこどもは症状が続いている間は食物を摂取しなければならない。食物摂取は脱水を予防するための水分を腸から血流に吸収し、栄養状態の維持に感染に対抗するのを助ける働きがある。小児は同時に下痢の間隔と症状、嘔吐量を和らげる亜鉛治療と必要な先進医療を受けなければならない。ロタウイルスワクチンの導入の計画は年齢と予防接種を実際に受ける年齢、公衆衛生の影響の評価、潜在的な危険性の疫学を考慮しなければならない。それに加えて、予防接種システムを運営することにおける経済効果の評価やワクチンのアフォーダンスの問題、

経済的、実践的影響と現在の慎重な検査を考慮しなければならない。

ロタウイルスの導入には広い予防接種の範囲と適切なタイミングでの服用を確実にすること基準が伴わなければならない。

新しいロタウイルス病と死年齢の特異的負担と適切な予防接種タイムライン、異なる予防接種スケジュールの安全性と有効性に関するエビデンスのレビューにならって、WHOは自然感染からの保護を確実なものにするために、初回のロタウイルス予防接種は生後6週以降、できるだけ早く、ジフテリア-破傷風-百日咳（DTP）混合ワクチンと一緒に服用するように推奨し続ける。

早期の予防接種はまだ好ましいが、メーカーの従来のロタウイルスワクチンの最初と最後の年齢制限はDTPの服用が遅れている地域の、たくさんの脆弱な子どもを守っているかもしれない。DTPワクチンと一緒にロタウイルスワクチンを服用することによって予防接種プログラムは以前ロタウイルスワクチンの利益から除外されてきた子どもたちにも手が届くものとなるだろう。RVGEの典型的な年齢構成のため、生後24カ月以降の小児たちのワクチンは推奨されていない。

RV1は2回、DPT1とDPT2と同じタイミングで経口的に服用するべきであり、少なくとも4週間の間隔をあける必要がある。RV5は3回、DPT1、DPT2、DPT3と同じタイミングで服用するべきであり、4週間以上の間隔が必要である。両方のワクチンにおいても、未熟児は生活年齢に合わせてスケジュールに従うことが推奨される。

ロタウイルス予防接種は幼児の予防接種プログラムの他のワクチンと同時に接種することができる。

100,000人に1~2人のワクチン接種した小児に低リスクで発症する腸重積は別として、現在のロタウイルスワクチンは安全で、良く耐性を付けられると考えられる。

適切な計画と市販後医薬品安全性監視のスタッフの訓練はワクチンが導入される前に実施されるべきである。各国は利益が危険性を上回っているが、少なからず、ワクチン接種後の腸重積のリスクが残っていることを健康関連スタッフに知らせるための戦略を発展させなければならない。

自然に腸重積の比率と国際予防接種プログラムに含まれる大多数の小児の背景がわかれば、腸重積例は唯一ロタウイルスワクチン接種に続いて、腸重積が起こると予想される。監視地区で腸重積の発症基盤を確立することと、セルフコントロール研究のようなロタウイルスワクチンの安全性を評価するための疫学を用いることは重要である。

以前の服用後の、アナフィラキシーショックのような重度のアレルギー反応と重度の複合型免疫不全を含む免疫不全へのロタウイルスワクチンは禁忌である。腸重積や腸の奇形慢性胃腸疾患や急性疾病の既往がある場合には予防措置が必要である。進行性の急性胃腸炎や中等度疾患による発熱がある場合には予防接種は延期されなければならない。

疫学的なロタウイルスワクチン接種の影響は監視されるべきである。高品質の監視は選ばれた国と、決められた人口、高い小児死亡率がある環境下で実施されるべきである。しかし、人口に基づく監視の欠落はロタウイルスワクチンの導入の障害になってはいけない。

（平山佑介、森山英樹、亀岡正典）