

# わが国にロタウイルスワクチンは必要か？

Rotavirus vaccine : Is there a need in Japan ?

なか ごみ おさむ なか ごみ  
中 込 治 : 中 込 とよ子  
Osamu NAKAGOMI Toyoko NAKAGOMI

## 要 旨

ロタウイルス胃腸炎は、乳幼児のほとんどが経験する病気であるが、約 40 人に 1 人の割合で重症化するため、脱水に対する入院治療が必要になる。先進国では乳幼児が死亡することはまれだが、5 歳未満の下痢症入院の半数以上が本症であるという大きな疾病負担がある。先進国であってもほとんどの乳幼児が本症の罹患を免れないため、重症化による入院をなくすことを目的とした安全性が高く有効な 2 種類のワクチンが開発された。メルクが開発した 5 価ウシ・ヒトロタウイルス組換え体ワクチンである RotaTeq と、グラクソスミスクラインが開発した単価ヒトロタウイルスワクチンである Rotarix である。この 2 つのワクチンはすでに世界 100 カ国以上で認可され、2006 年以降アメリカ合衆国、オーストラリア、ヨーロッパと中南米の 12 カ国で定期予防接種に組み込まれ、ロタウイルス胃腸炎による入院の減少という効果が見られ始めている。わが国のロタウイルス胃腸炎による疾病負担は他の先進諸国と同等である。本稿ではロタウイルスワクチンの導入検討にあたって必要なロタウイルス胃腸炎とワクチンに関する背景情報を提供する。

## はじめに

世界各国で認可されているロタウイルスワクチンは、メルク (Merck) が開発した 5 価ウシ・ヒトロタウイルス組換え体ワクチンであるロタテック (RotaTeq) と、グラクソスミスクライン (GlaxoSmithKline) が開

発した単価ヒトロタウイルスワクチンであるロタリックス (Rotarix) との 2 つである<sup>1-5)</sup>。これらのロタウイルスワクチンの少なくとも一方が認可されている国は 100 カ国以上あり (図 1)、アメリカ合衆国、ベルギー、ルクセンブルグ、オーストリア、ブラジル、メキシコ、ベネズエラ、ニカラグア、エルサルバドル、パナマ、エクアドル、オーストラリアの 12 カ国では、すでに乳幼児の定期予防接種計画の中に組み込まれている。図 1 から明らかなようにこれらのロタウイルスワクチンが認可されていない国はアジアの一部と旧ソビエト連邦 (現在の独立国家共同体の大部分) の国々である。旧ソビエト連邦諸国へのロタウイルスワクチンの導入を念頭において、これらの国々から保健省や政策決定に関与する政府関係者の参加を期待し、2008 年 6 月には第 8 回ロタウイルスワクチンシンポジウムがトルコのイスタンブールで開催され、400 名以上の参加者があった (会議には英語とロシア語との間の同時通訳があった)。

著者は、ロタウイルス研究に長いこと係わり合ってきたので、「わが国でもロタウイルスワクチンが使用されるようになるのか」と聞かれることがあり、最近はその機会も増えてきた。わが国におけるロタウイルス胃腸炎の疾病負担を評価し、ワクチンの必要性を検討する公的諮問機関はない。ロタウイルスワクチンを製造する企業が当局に認可申請をしなければ、世界の動きとは関係なく、わが国への導入の可能性はない。幸い、世界的製薬企業 2 社がわが国での認可申請に向けて準備中である。本稿は、「わが国にロタウイルスワクチンは必要か」どうかについて、議論の背景となる情報を提供することを目的としている。

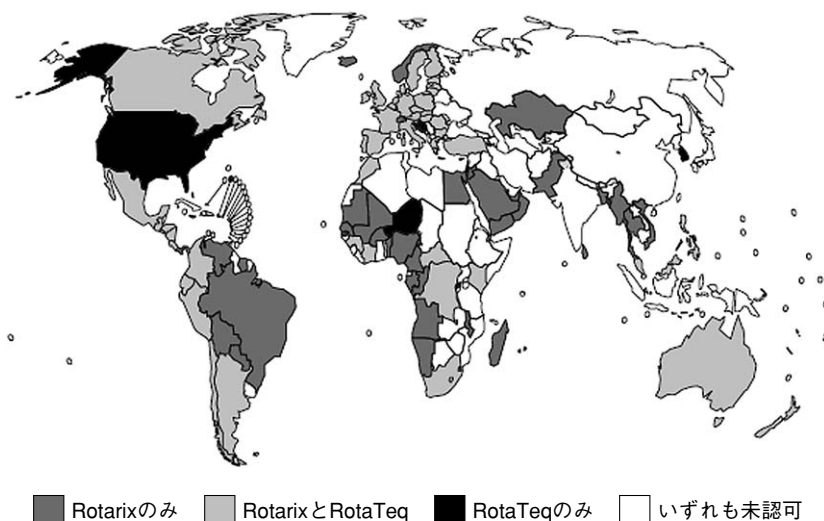


図1 世界におけるロタウイルスワクチンの認可状況

RotaTeqはアメリカ合衆国、ヨーロッパ連合、オーストラリア、中南米を始め世界70カ国以上で認可されている。Rotarixはヨーロッパ連合、オーストラリア、中南米諸国を始め世界100カ国以上で認可されている。この世界地図に示した認可状況は2007年11月現在のものであり、Rotarixは、2008年4月にアメリカ合衆国で認可された。したがって現在アメリカ合衆国ではRotaTeqとRotarixとのいずれもが定期接種に使用されている。原図はMarc-Alain Widdowson(CDC)による。

## I. ロタウイルス胃腸炎とはどのような病気か

ロタウイルス胃腸炎は、乳幼児に冬季に起こる病気である。突然の嘔吐で発症し、引き続き水様性の下痢と発熱が起こることが多い。臨床的には乳児嘔吐下痢症と診断される。ロタウイルスは世界中どこにでも存在し、発展途上国でも先進国でもほぼ同様に3～5歳になるまでに、初感染を経験する<sup>6)</sup>。感染の結果、下痢や嘔吐のために強い脱水症状を呈することがある。脱水による体液喪失は適切に補正されなければ生命の危機に陥る。病原体が同定される以前は、この強い脱水症状と米のとぎ汁様と形容される白色水様便が見られることが多い臨床的特徴から、仮性小児コレラあるいは(赤痢に対して)白痢という病名が用いられた<sup>7)</sup>。これは現在ロタウイルス胃腸炎と診断されているうちの重症例に相当するものであったと考えられる。病原診断が可能になった現在では、ロタウイルスに感染してもそのほとんどが軽症～中等症であることが分かり、かつて仮性小児コレラあるいは白痢と診断された重症例はおおよそ40人に1人くらいの割合で発生している。

## II. 重症下痢症の病因としてのロタウイルス

ロタウイルスにはすべての小児が感染し、重症になるのはおおよそ40人に1人とごくわずかである。では、先進国でも発展途上国でも、重症下痢症で入院している患者を調べたときに、ロタウイルスが原因である下痢症の割合はどのくらいなのだろうか。図2は

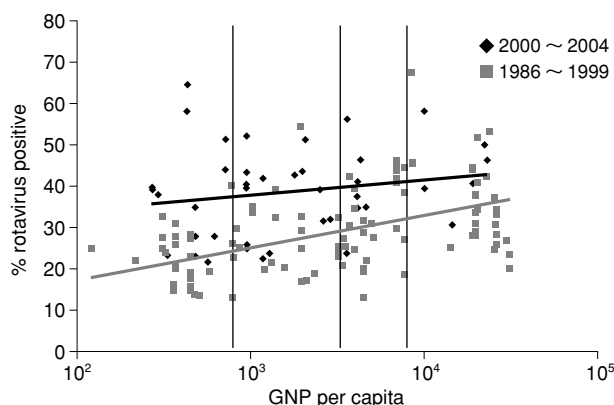


図2 国の豊かさと重症下痢症に占めるロタウイルス割合との関係

国の豊かさの指標として1人当たりの国民総生産(GNP)を横軸にとり、5歳未満の入院治療を必要とするロタウイルス下痢症の割合(検出率)を縦軸にとった。2000～2004年の分布を見ると、検出割合の平均が約40%であり、検出割合を示す直線が水平化している。つまり、発展途上国と先進国との差がほとんどなくなっている。

Parashar et al(8)より引用

Parashar ら<sup>8)</sup> がいろいろな国で行われたロタウイルス下痢症に関する疫学的研究の結果をまとめ、5歳未満の入院治療を必要とする重症下痢症に占めるロタウイルス下痢症の割合とその国の豊かさ（1人当たりの国民総生産を指標）との関係を調べたものである。世界全体を平均すると1996～1999年では重症下痢症の約25%がロタウイルスを原因とするものであり、この割合は1人当たりの国民総生産の多い先進国ほど高い傾向にあった。これが2000～2004年になると全体の平均が39%に上昇し、発展途上国と先進国との差がほとんどなくなってきた（ロタウイルスの検出割合を示す直線が水平になってきた）。

ロタウイルス下痢症の相対頻度が上昇したのはなぜだろうか。近年になって経口補液療法 oral rehydration therapy が普及したため、多くの下痢症で点滴補液による脱水治療の必要がなくなり、下痢症での入院が少なくなった。経口補液療法はロタウイルス下痢症にも有効であるが、ロタウイルス下痢症の中には経口補液療法では十分に対応できない高度の脱水症例が相対的に多いものと思われる。そこで、ロタウイルス下痢症が入院を要する下痢症に占める相対的頻度が上昇してきているのであろう。

まとめると、5歳未満の重症下痢症の約4割がロタウイルスを原因とする下痢症である。また、ロタウイルスが原因となる重症下痢症の割合は先進国であるほど高い傾向がある。

### Ⅲ. 世界におけるロタウイルス下痢症による小児死亡の現状

ロタウイルスが重症下痢症の約4割を占める大きな原因になっていることから、ロタウイルスが発展途上国での下痢症による乳幼児死亡の大きな原因になっていることが推定される。図3はParashar ら<sup>9)</sup> がロタウイルス下痢症による5歳未満の推定死亡数の世界的分布を示したものである。ドット1つが1000人の小児死亡を表しており、その分布がアジアとサハラ砂漠以南のアフリカに偏っていることが明瞭である。とくに、このような5歳未満児の死亡はインド、ナイジェリア、コンゴ民主共和国、エチオピア、中国、パキスタン、アフガニスタン、バングラデシュ、インドネシア、アンゴラ、ニジェールの11カ国に集中し、世界全体の総死亡数の65%以上におよぶ34万5千人に達している<sup>10)</sup>。

2000年9月に開催された国連ミレニアム・サミットで、21世紀の国際社会の目標として国連ミレニアム宣言が採択された。この宣言をもとに共通の枠組みとしてミレニアム開発目標 millennium development goals (MDGs) がまとめられた。MDGsの1つであるMDG4は乳幼児死亡率の削減であり、2015年までに5歳児未満の死亡率を1990年の水準の3分の1に削減することを目標として掲げている。

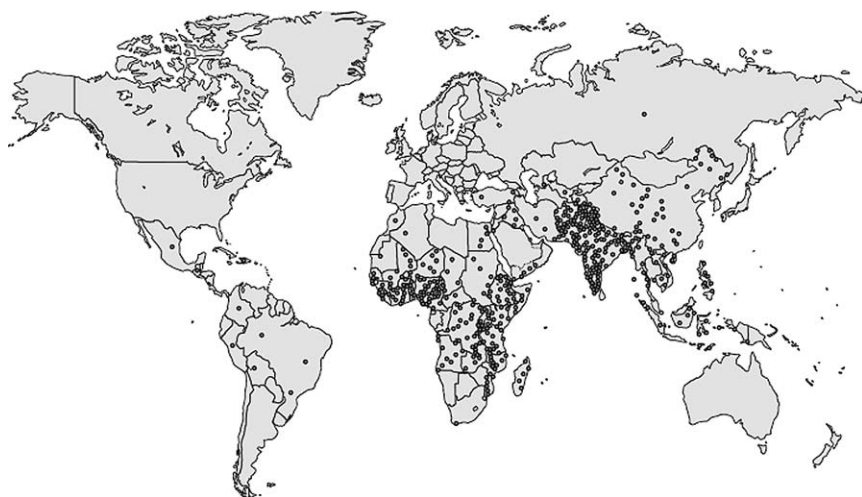


図3 世界におけるロタウイルス下痢症に起因すると推定される5歳未満の小児死亡の分布

ドット1つが1000人の小児死亡を表しており、その分布がアジアとサハラ砂漠以南のアフリカに偏っていることがわかる。

Parashar et al(9) より引用

る。下痢症は5歳未満の小児死亡の17%を占め<sup>11)</sup>、その約4割がロタウイルスに起因するので、ロタウイルスワクチンにより世界におけるロタウイルス下痢症死亡をなくすことができれば、このMDG4に大きく貢献できる。本稿の範囲を逸脱するので深く言及はしないが、われわれの現状分析によれば、単に有効なワクチンが完成したというだけでは不十分であり、新規な総合的施策 comprehensive strategy がなければこのような貢献は困難である<sup>10)</sup>。

まとめると、国連が目指すMDG4の達成には、ロタウイルスワクチンによるロタウイルス下痢症に起因する小児死亡の予防が不可欠である。しかし、ロタウイルスワクチンの導入によって、ロタウイルス下痢症による小児死亡を減少させるには大きな戦略的困難を克服する必要がある。

#### Ⅳ. ロタウイルス下痢症による小児死亡の 予防におけるロタウイルスワクチンの役割

ロタウイルス胃腸炎は糞口経路で伝播する典型的な経口感染症であると理解されている。一般に経口感染症はきれいな水が容易に手に入らない発展途上国に多く、上下水道などの社会基盤が整備されると著しく減少することが知られている。わが国で細菌性赤痢やコレラなどの細菌性下痢症が減少した背景には上下水道の整備と衛生状態の改善があった。

このような一般的衛生状態の改善はロタウイルス胃腸炎に対する予防対策として期待できるであろうか。一般的衛生状態が悪ければ、糞口経路で伝播するロタウイルス胃腸炎もまん延しやすいと考えられる。しかし、先進国でも事実上すべての小児がロタウイルスの感染を免れないとすれば、衛生状態の改善や上下水道の整備のみによって感染伝播が大きく減少することはないと予想される。そこで、発展途上国におけるロタウイルスによる乳幼児死亡を予防するためには、ロタウイルスワクチンがもっとも現実的な予防対策となる。このような認識が世界保健機関(WHO)などの国際機関をロタウイルスワクチンの開発と早期導入という目標に向かって動かしてきた原動力になっている。

#### V. わが国におけるロタウイルス胃腸炎の 疾病負担

わが国にはロタウイルスワクチンが必要なのだろうか。社会のレベルにおけるワクチンの需要とは予防すべき疾病負担の存在とその大きさである。そこで、ロタウイルス胃腸炎の疾病負担を(1)罹患率、(2)入院症例の月齢別分布、(3)入院を必要とする下痢症に占めるロタウイルス胃腸炎の割合の3つを指標として考察する。

##### 1. ロタウイルス胃腸炎の罹患率

ロタウイルス胃腸炎の罹患率は、これを外来受診者でみるとYokooら<sup>12)</sup>が厚生労働省の調査研究班の感染性胃腸炎統計を基礎に行った推計では全国で年間79万人、累積罹患率でみると6歳になるまでに約2人に1人がロタウイルス胃腸炎で小児科外来を受診している。WHOのロタウイルス疾病負担調査の共通プロトコル(generic protocol)にしたがって秋田県内の地域の中核病院での調査を行ったNakagomiら<sup>13)</sup>によれば、5歳未満の小児における入院を必要とするロタウイルス胃腸炎の罹患率は12.7/1000人・年、5歳までの累積罹患率では6.6%、すなわち、約15人に1人が入院していると推定された。これをそのまま日本全体に外挿すると年間78,000人の5歳未満の小児がロタウイルス胃腸炎で入院しているものと推定され、これはちょうど外来受診者数の約10分の1に相当する。つまり、ロタウイルス胃腸炎で小児科外来を受診する小児の10人に1人が治療のために入院していると推定される。

##### 2. ロタウイルス胃腸炎による入院症例の月齢別分布

どの月齢の小児がもっとも多く入院しているであろうか。図4はNakagomiら<sup>13)</sup>による、わが国におけるロタウイルス胃腸炎の入院患者の月齢別分布を示したものである。生後6カ月から24カ月にいたる乳幼児期に5歳未満に起こるロタウイルス胃腸炎の62%が発生している。したがってわが国においてもロタウイルスワクチンの標準的年齢層は生後6カ月から24カ月の乳幼児である。

図4をみるとロタウイルスワクチンの標準的接種スケジュールが完了する6カ月までにロタウイルス

胃腸炎で入院する乳児は7.8%と少ない。すなわち、わが国ではロタウイルスワクチンを定期接種に組み込めば、ほとんどの乳児が最初のロタウイルス胃腸

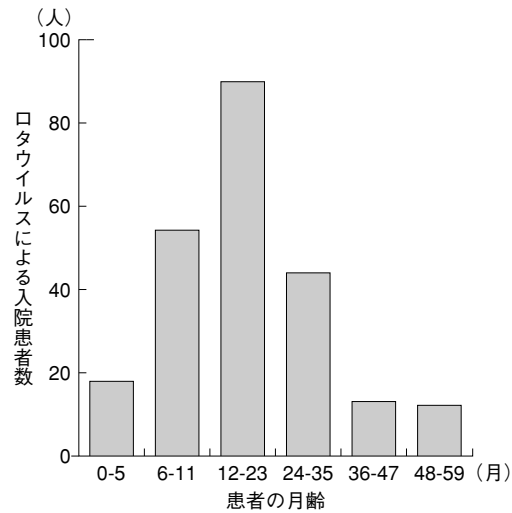


図4 わが国におけるロタウイルス下痢症の年齢階級別発生状況

生後6カ月から24カ月にいたる乳幼児期に5歳未満に起こるロタウイルス胃腸炎の62%が発生している。また、6カ月までにロタウイルス胃腸炎で入院する乳児は7.8%と少ない。  
Nakagomi et al(13)より引用

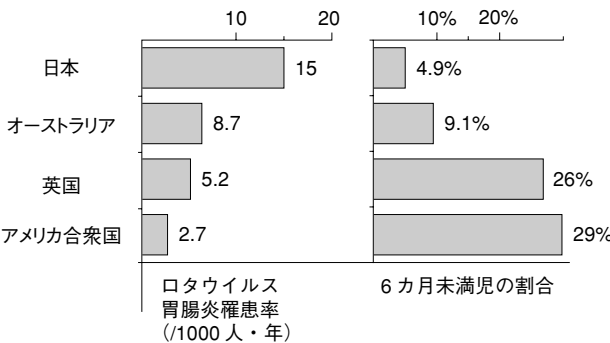


図5 ロタウイルスの罹患率と6カ月未満のロタウイルス胃腸炎患者の割合との関係

日本、オーストラリア、米国、英国で比較すると、生後6カ月までのロタウイルス胃腸炎入院の割合が多い国では、ロタウイルス胃腸炎の罹患率が低いことである。  
Nakagomi et al(14)に基づき作成

炎に罹患する前にロタウイルスワクチンを接種し終えることができるので、ロタウイルスワクチンのインパクトはより大きいであろう。図5はロタウイルスの罹患率と6カ月未満のロタウイルス胃腸炎患者の割合について日本、オーストラリア、米国、英国の比較を行ったものである<sup>14)</sup>。ロタウイルスワクチン接種が完了する生後6カ月までの間に5歳未満のロタウイルス胃腸炎入院の2～3割が発生してしまえば、これらの小児はワクチンの恩恵を受けないことになってしまう。興味深いことに、このように生後6カ月までのロタウイルス胃腸炎入院の割合が多い国では、ロタウイルス胃腸炎の罹患率が低いことである。これはロタウイルスの初感染が早く起これば重症になる症例の発生が少なくなることを示唆していると思われる。

3. 入院を必要とする下痢症に占めるロタウイルス胃腸炎の割合

わが国の小児の下痢症入院に占めるロタウイルス胃腸炎の割合はどのくらいか。表1はNakagomiら<sup>13)</sup>によるデータであるが、秋田県の3つの地域の中核的病院で、ロタウイルス胃腸炎の入院患者に占めるロタウイルス胃腸炎の割合を示したものである。2001～2002年の2年間の平均は58%であった。病院と時期により23%から87%までと大きな変動があるが、中央値は平均とほぼ同じ60%であった。なお、この研究では入院症例の重症度をスコア化して調べているが、ロタウイルス胃腸炎の割合が低い病院でのロタウイルス胃腸炎の重症度の平均スコアと、ロタウイルス胃腸炎の割合が高い病院でのそれとの間にはほとんど差がなかった。また、ロタウイルス胃腸炎による入院症例あたりの医療費にもほとんど差がなかったことから、単純に、入院治療をするかどうかの基準が病院間で異なるためではなさそうであった。

表1 急性胃腸炎による入院患者に占めるロタウイルス胃腸炎の割合  
(秋田県の3つの地域の中核的病院における2001年1月から2002年12月までの調査)

| 調査年  | 病院1   |       |                | 病院2   |       |                | 病院3   |       |                | 合計    |       |                |
|------|-------|-------|----------------|-------|-------|----------------|-------|-------|----------------|-------|-------|----------------|
|      | 入院患者数 | 検査検体数 | Rotavirus陽性(%) | 入院患者数 | 検査検体数 | Rotavirus陽性(%) | 入院患者数 | 検査検体数 | Rotavirus陽性(%) | 入院患者数 | 検査検体数 | Rotavirus陽性(%) |
| 2001 | 137   | 137   | 95(69%)        | 87    | 67    | 54(81%)        | 36    | 35    | 8(23%)         | 260   | 239   | 157(66%)       |
| 2002 | 74    | 74    | 41(55%)        | 49    | 45    | 29(64%)        | 64    | 64    | 17(27%)        | 183   | 183   | 87(48%)        |
| 合計   | 211   | 211   | 136(64%)       | 132   | 112   | 83(74%)        | 100   | 99    | 25(25%)        | 443   | 422   | 244(58%)       |

Nakagomi et al(13)より引用

#### 4. わが国と先進国におけるロタウイルス胃腸炎の疾病負担の比較

以上をまとめると、一地域の研究結果という制約はあるが、WHOのロタウイルス疾病負担調査の共通プロトコールに準拠した研究結果から判断すると、5歳になるまでに約15人に1人がロタウイルス胃腸炎で入院し、入院患者の6割は生後6カ月から24カ月にいたる乳幼児期に発生している<sup>15)</sup>。一方、急性胃腸炎で入院する5歳未満の小児の約6割がロタウイルス胃腸炎によるものであると推定される。表2に先進国で5歳未満の小児がどの程度、ロタウイルス胃腸炎により入院しているかを示した。アメリカ合衆国での5歳までの累積入院リスクは74人に1人ともっとも小さいが、この背景には医療制度の違いが関係していると考えられる。西ヨーロッパおよびオーストラリアでは毎年1,000人あたり4～13人（中央値5人）の小児がロタウイルス胃腸炎で入院しており、平均して約40人に1人が5歳になるまでにロタウイルス胃腸炎で入院していると推定される。

ロタウイルス胃腸炎は、適切な時期に脱水に対する治療がなされれば死亡することはまれであり、わが国での死亡例はおそらく年間数例にとどまっているものと考えられる。ロタウイルス胃腸炎による入院患者数の総数は年間78,000人であると推定していることはV-1.で述べた。アメリカ合衆国では、ロタウイルス下痢症により、年間20～60人の乳幼児が死亡し、55,000～70,000人の入院があると推定されている<sup>16)</sup>。フランスでは年間14人の乳幼児が死亡し、18,000人の入院があると推定されている<sup>17)</sup>。英国（イングランドとウェールズ）では、年間14人の死亡と17,810人の入院、ドイツでも14人の死亡

と24,149人の入院があると推計されている<sup>17)</sup>。ヨーロッパ全体での5歳になるまでの、ロタウイルス下痢症による入院は、英国の38人に1人からスペインの80人に1人まで分布している<sup>17)</sup>。さらに、オーストラリアでは、年間10,000人の入院、115,000人の外来受診、22,000人の救急外来受診があると推定されている。

このようにわが国と他の先進諸国の状況を比較してみると、わが国におけるロタウイルス胃腸炎による疾病負担は、すでにロタウイルスワクチンの使用が認可されている他の先進諸国の疾病負担と同様に少なからぬものがあるといえる。

## VI. ロタウイルス胃腸炎の合併症

ロタウイルスワクチンの目的は、生後6カ月から24カ月にいたる乳幼児期の重症下痢症の中でもっとも頻度の高いロタウイルス胃腸炎の重症化を防止することである。ロタウイルスの結果現れる症状もそのほとんどが胃腸炎に関連するものである。しかし、ロタウイルス感染症には胃腸炎のほか、腸重積症、肝炎、胆道閉鎖症、脳炎・脳症、I型糖尿病、壊死性腸炎など、さまざまな病態と関連することが知られている。これらの合併症は、ロタウイルス感染との直接の因果関係が確立しているものばかりではない。また、ロタウイルスワクチンにより予防可能かどうかを臨床試験によって実証しようとする、発生数が少ないため膨大な被験者数が必要になる。しかし、インフルエンザ脳症に対する認識がインフルエンザワクチンの乳児への接種の動機付けとなるように、ロタウイルス感染合併症の存在は社会におけるワクチン受け入れという観点から無視できない。ここでは、腸重積症と中枢神経合併症（脳炎・脳症）についてとりあげる。

### 1. ロタウイルス感染と腸重積症

ロタウイルス感染と腸重積症（腸管の一部が隣接する遠位の腸管の中に貫入する病気）との関係は、1970年代にKonnoらにより<sup>18)</sup>、ロタウイルス感染が電顕により確認され、腸重積症の原因となることが知られているアデノウイルス感染が血清学的に否定された11例の腸重積症が報告されたことに端を発する<sup>19)</sup>。この時期に観察された腸重積症の総数は

表2 先進国でのロタウイルス胃腸炎による5歳未満の小児入院の発生状況

| 国            | 入院発生率<br>(/1,000人・年) | 5歳まで入院<br>発生リスク |
|--------------|----------------------|-----------------|
| 日本           | 13                   | 1人/15人          |
| アメリカ合衆国      | 2.7                  | 1人/74人          |
| オーストラリア      | 8.7                  | 1人/23人          |
| イングランドとウェールズ | 5.2                  | 1人/38人          |
| デンマーク        | 4.8                  | 1人/42人          |
| スウェーデン       | 3.7                  | 1人/54人          |
| フィンランド       | 6                    | 1人/33人          |
| アイルランド       | 13                   | 1人/15人          |

Nakagomiら(13)、中込とよ子(15)に基づき作成

表3 現行の2大ワクチンの腸重積症に関する臨床試験の結果

|         | 追跡期間   | 対象乳児数  |        | 腸重積症 |      | Relative Risk (95% CI) |
|---------|--------|--------|--------|------|------|------------------------|
|         |        | ワクチン   | プラセボ   | ワクチン | プラセボ |                        |
| Rotarix | 0～31日  | 31,673 | 31,552 | 6    | 7    | 0.85 (0.3–2.42)        |
|         | 0～100日 | NA     | NA     | 9    | 16   | 0.56 (0.25–1.24)       |
|         | 0～1年   | 10,159 | 10,010 | 4    | 14   | 0.28 (0.1–0.81)        |
| RotaTeq | 0～42日  | 35,150 | 35,150 | 6    | 5    | 1.20 (0.37–3.93)       |
|         | 0～1年   | 35,150 | 35,150 | 12   | 15   | 0.80 (0.35–1.71)       |

Glass et al (23) に基づき一部修正して作成

30例であったので、37%にロタウイルス感染があったことになる。なお、アデノウイルス感染は症例の40%である11例にあったことが電顕または血清学的に確認されている。このKonnoら<sup>18)</sup>の論文以外にはロタウイルス感染と腸重積症との因果関係を支持する論文はない。しかし、アメリカ合衆国で1998年に認可された最初のロタウイルスワクチンであるRotaShieldの添付文書には、ワクチン接種後に腸重積症が起こる可能性があることが記載され、注意が促された。その結果、1999年7月までに予防接種副反応報告機構Vaccine Adversary Event Reporting System (VAERS)に15例の腸重積症が報告され、疾病管理センター(CDC)はRotaShield接種の一時的中断を勧告した<sup>19)</sup>。この勧告を受けて、100例を超えるRotaShield接種後の腸重積症例が報告され、RotaShieldを製造した製薬メーカー(Wyeth-Ayerst)は自主的にワクチンを市場から回収した。多くの疫学的研究の結果、RotaShieldは被接種者11,000人に1人の確率で副反応として腸重積症を起こすと推定された<sup>20)</sup>。さらに、専門家のコンセンサスとしてRotaShieldのみが腸重積症を起こし、ロタウイルスの自然感染によっても、RotaShieldの親株であるリスザルロタウイルスRRV株以外のヒトおよび動物ロタウイルスを親株とするワクチンでも腸重積症を起こすことはないという結論に達した<sup>20)</sup>。

そこで、RotaTeqとRotarixについては、腸重積症に対する安全性を確立するためワクチン史上最大規模といわれる臨床試験が行われた。RotaTeqはアメリカ合衆国とヨーロッパの乳児70,301人を対象に、また、Rotarixはラテンアメリカ11カ国とフィンランドを中心に乳児63,255人を対象に、ワクチン被接種者とプラシーボ被接種者を追跡調査し、いずれのワクチンでも腸重積症の発生に関して、ワクチン被接種者がプラシーボ被接種群と比較して腸重積症を発症するリスクが高まることはないことが確

認された<sup>21, 22)</sup>。この結果をまとめたものが表3であるが<sup>23)</sup>、よくみると興味深い事実に気づく。それは、Rotarixの臨床試験において、ワクチン被接種者とプラシーボ被接種者を1年間追跡調査すると、Rotarixを接種された乳児での腸重積症の発生が統計学的に有意に減少しているのである。相対危険度が0.28であるから、Rotarixには腸重積症に対して72% (95%CI: 19–90) の発症予防効果があるということになる。このような現象はロタウイルスの自然感染によって少ない頻度ながら腸重積症を起こすことがあり、そのような症例でRotarixが防御的に働いているとでも考えなければ説明が困難であろう。

ところで、RotaTeqではワクチン被接種者とプラシーボ被接種者との間に、1年間追跡後にも腸重積症の発生数にこのような違いはみられない(表3)。RotaTeqとRotarixの大きな違いの1つにヒトの腸管での増殖性がある。Rotarixは小腸でよく増殖する。図6にRotarixに含まれている弱毒化ヒトロタウイルスRIX4414株を $5.0 \times 10^4 \sim 1.3 \times 10^6$ 感染単位

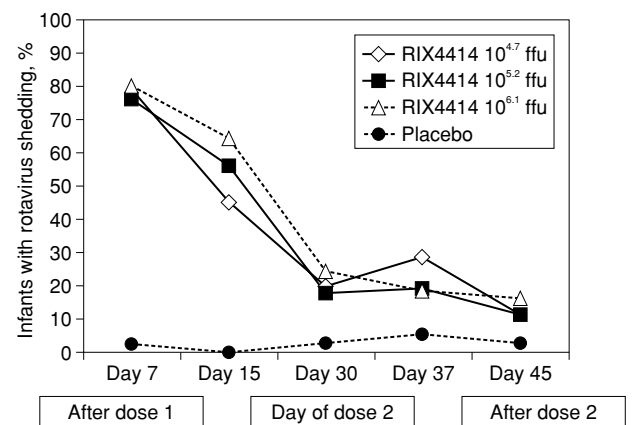


図6 Rotarixを接種された乳児の便中へのワクチン株の排泄

Rotarixに含まれている弱毒化ヒトロタウイルスRIX4414株を $5.0 \times 10^4 \sim 1.3 \times 10^6$ 感染単位 (fluorescent focus units) 接種された被験乳児の便中へのロタウイルスの排泄状況。Rotarix接種後1週間目に75%以上の乳児がRIX4414株を便中に排泄していることがわかる。Phua et al (24)より引用

(fluorescent focus units) 接種された被験乳児の便中へのロタウイルスの排泄状況を示した<sup>24)</sup>。Rotarix 接種後1週間目に75%以上の乳児がRIX4414株を便中に排泄していることがわかる。一方、RotaTeqではRotarixの1000倍近くに相当する $6.7 \times 10^7 \sim 12.4 \times 10^7$ 感染単位のワクチン株(5種混合)を接種しているにもかかわらず初回接種後にかぎって4～6日後にわずか9%の乳児にウイルス排泄が見られるに過ぎない<sup>25)</sup>。もっとも、このようなワクチン株の腸管での増殖の違いが誘導される免疫にどのような違いをもたらしているのかは不明である。

なお、RotaTeqとRotarixもこの大規模安全性試験では、第1回接種を生後3カ月未満(6週～12週)に行った。それは図7に示すように、生後3カ月未満は腸重積症を発症するリスクが非常に小さいからである<sup>26)</sup>。なお、RotaShieldは初回接種の標準接種月齢が生後2カ月であるにもかかわらず、生後3カ月未満に接種された乳児は39%に過ぎず、61%がこの時期以降に接種されていた。腸重積症の8割が生後3カ月以降に発生しているので、接種患者数から期待される以上に生後3カ月以降に発生しているといえる(図8)<sup>26)</sup>。

## 2. ロタウイルス感染と中枢神経合併症(脳炎・脳症)

小児の急性脳炎・脳症は、感染症発生動向調査によれば毎年～200人の発生が報告され、予後も悪い。文部科学省基盤研究森島班の全国脳炎・脳症疫学調

査では、毎年約20例のロタウイルス脳症の存在を確認しているが、これはロタウイルス胃腸炎に合併して起こる脳炎・脳症のごく一部分であろう。Schumacherら<sup>27)</sup>のドイツにおける2年間の後方視的研究によれば、2歳未満児に起こるロタウイルス胃腸炎の約2%に中枢神経症状が合併していたという。わが国におけるロタウイルス脳症は、その発生の実態が正確に把握されるようになれば、インフルエンザ脳症と同様に重要なウイルス性脳症になるであろう。

また、このようなロタウイルス感染に伴う脳炎・脳症は、ロタウイルス感染の結果として起こる重症の脱水に起因する電解質バランスの失調によるけいれんや発熱による熱性けいれんとして説明されがちであるが、このような発症メカニズムでは必ずしも理解できない症例も少なくない<sup>28)</sup>。軽症のロタウイルス胃腸炎に合併する例や、無熱性でしかも血液および脳脊髄液中の電解質バランスも正常範囲にあってけいれんのある例が報告されている。また、ロタウイルス胃腸炎では重症であっても電解質異常の認められないことが多い<sup>28)</sup>。

ロタウイルス感染に伴い、けいれんや意識障害が起こる例で、患児の脳脊髄液中のタンパク質や細胞数の増加のあるものがロタウイルス脳炎であり、細胞増加を伴わないタイプが脳症である。著者らもこのようなロタウイルス脳炎の症例を経験し、髄液からロタウイルスゲノムを検出したこともあれば<sup>29)</sup>、検出できない症例にも遭遇した<sup>30)</sup>。

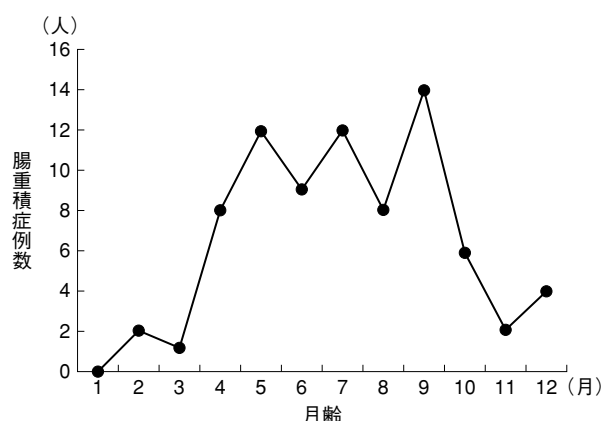


図7 アメリカ合衆国における腸重積症発症の月齢別分布

腸重積症の発生は月齢4～9カ月にピークがあり、月齢1～3カ月にはきわめて少なく、この時期に腸重積症を発症するリスクが非常に小さいことがわかる。

Kapikian et al (26) より引用

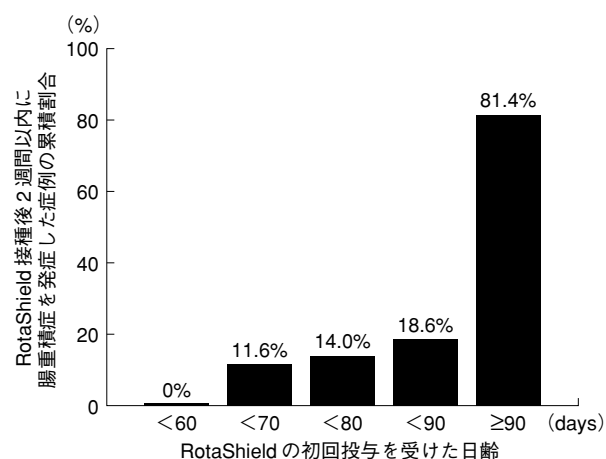


図8 RotaShieldの初回接種後に発生した腸重積症症例の累積分布

RotaShieldであっても初回接種が生後60日未満(生後3カ月未満)であれば、1例の腸重積症も接種後に発生していないことがわかる。

Kapikian et al (26) より引用

脳症の発生メカニズムに迫る一步として、河島ら<sup>31)</sup>は、ロタウイルス脳症をそのけいれんの持続時間の上から2つに分けて考えている。すなわち、15分以上の長いけいれんを1回起こすタイプ（重積群）と5分以下の短いけいれんを頻回に起こすタイプ（群発群）である。重積群は、40℃以上の高熱、嘔吐、下痢がけいれんの出現前日から当日に急激に出現し、こん睡状態になる。群発群は嘔吐出現から数日を経てけいれんが出現し、けいれん出現時に発熱はなく意識レベルもよい。群発群では血清および髄液中のNO<sub>x</sub>は対照群と差はないが、重積群ではNO<sub>2</sub>やNO<sub>3</sub>が著明な高値を示す<sup>32)</sup>。このような違いからロタウイルス感染に合併するけいれんは2つに大別され、2つの異なった発症メカニズムが考えられている。Kawashimaら<sup>32)</sup>はNOが大量に作られ、これが血管透過性を亢進することから、脳圧亢進に傾き、これがけいれん重積の病態に関与していると想定している。

### 3. ロタウイルス脳炎・脳症とウイルス血症

ロタウイルスは小腸の絨毛突起先端部の成熟上皮細胞でのみ増殖し、これが脱落する結果として小腸の吸収能力が障害され、下痢を起こす。ロタウイル

スは陰窩の底部に存在する幹細胞には感染しないので、この幹細胞が分化し、破壊されていた絨毛上皮を修復することにより約1週間で回復する。このようにロタウイルスによる感染は典型的な腸管局所の表面感染であるとされている（図9）<sup>33)</sup>。

Bluttら<sup>34)</sup>はロタウイルス感染において急性期にウイルス血症がごく普通に起こっている可能性を示した。新生マウス、成熟マウス、成熟ウサギ、新生ラット、新生ウシなどの実験動物にそれぞれの宿主に由来するロタウイルスまたはリスザルロタウイルスRRV株を感染させ、感染後1～10日後の血中にウイルスが出現しているかどうかをELISAによる抗原検出で調べた。表4に示すようにロタウイルスを経口感染させたすべての実験動物で抗原血症が確認された。また、新生ウシでは抗原血症とともにウイルスゲノムRNAも全例で検出されている。さらに、ロタウイルス抗原陽性の血清を新生マウスに経口的に感染させることにより、この中に感染性のウイルスが存在することが証明された。

ロタウイルスに自然感染した乳幼児の急性期保存血清では67%に抗原血症が認められた（図10）。急性期と回復期のペア血清が得られている6例の乳幼児については、全例で回復期血清の抗原は陰性化し

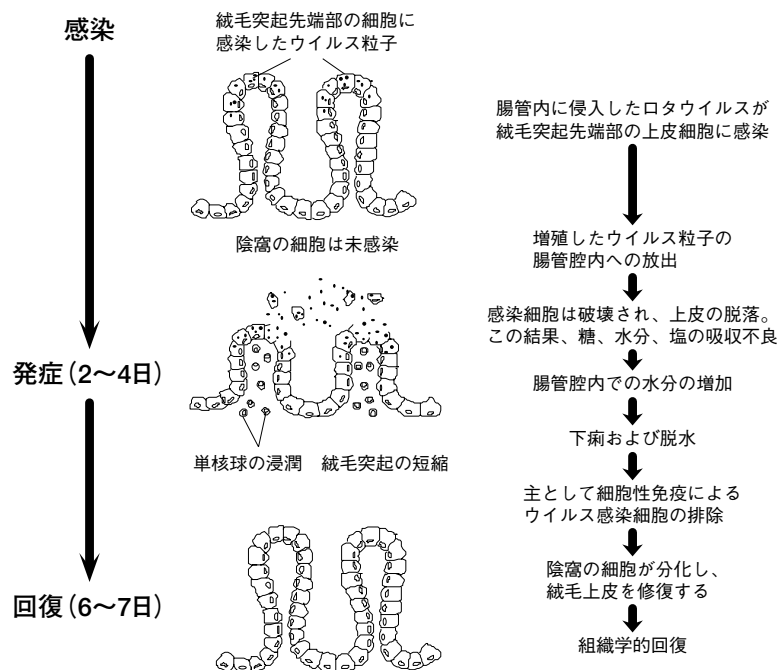


図9 標準的な考え方によるロタウイルスの感染病理

ロタウイルスが小腸の絨毛突起先端部の成熟上皮細胞を傷害する結果として吸収能力が障害され、下痢を起こす。ロタウイルス感染は典型的な腸管局所の表面感染であるという標準的な考え方を示す。  
中込治(33)より引用

表4 ロタウイルス感染後の急性期における糞便および血中での抗原検出状況ならびに血中からのゲノム RNA の検出と感染性ウイルスの回収

| 宿主    | ウイルス株<br>(宿主の種)           | ウイルス量                            | 糞便<br>EIA | 血清<br>EIA | 血清<br>PCR | 血清感染性<br>ウイルス |
|-------|---------------------------|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| ヒト    | G1, G4 (human)            | 不明                               | 33/33     | 22/33     | 3/6       | ND            |
| 新生マウス | EC <sub>wt</sub> (murine) | 10 <sup>5</sup> ID <sub>50</sub> | 3/3       | 3/3       | ND        | 3/3           |
| 成熟マウス | EC <sub>wt</sub> (murine) | 10 <sup>5</sup> ID <sub>50</sub> | 18/18     | 18/18     | ND        | 9/11          |
|       | EDIM (murine)             | 10 <sup>4</sup> ID <sub>50</sub> | 18/18     | 18/18     | ND        | ND            |
|       | RRV (simian)              | 10 <sup>8</sup> pfu              | 3/3       | 3/3       | ND        | ND            |
| 成熟ウサギ | ALA (lapine)              | 10 <sup>3</sup> ID <sub>50</sub> | 4/4       | 4/4       | ND        | ND            |
| 成熟ラット | RRV (simian)              | 10 <sup>8</sup> pfu              | 4/4       | 4/4       | ND        | ND            |
| ウシ    | IND (bovine)              | 10 <sup>5.5</sup> pfu            | 3/3       | 3/3       | 3/4       | ND            |

実験動物では感染後1~4日のデータ。ND : not determined, ID : infectious dose, pfu : plaque forming units  
Blutt et al (34) より引用

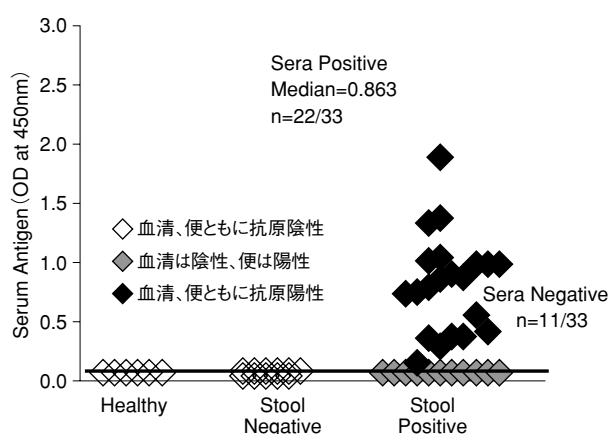


図10 ロタウイルスに自然感染した乳幼児の急性期にみられる抗原血症

糞便中のロタウイルス抗原が陽性、あるいは陰性であった胃腸炎に罹患した乳幼児の急性期血清および健康小児の血清をロタウイルス抗原測定用 ELISA で調べたところ、ロタウイルス胃腸炎の小児に限って抗原血症が3分の2の症例にみられた。  
Blutt et al (34) より引用

ている。また、PCR 法によるウイルス RNA の検出では6例中3例が陽性であった。Blutt ら<sup>34)</sup> は、動物実験の結果と感染乳幼児例の検索結果を総合して、ロタウイルス感染において急性期にウイルス血症がごく普通に起こっていると結論している。ウイルス血症は、パイエル板直上のM細胞から取り込まれたウイルスがリンパ行性に侵入し、最終的に循環系に入ることにより起こると推論している。

Nakagomi & Nakagomi<sup>35)</sup> は、このようなロタウイルス感染の急性期における一過性にウイルス血症(抗原血症)が、ロタウイルスによる腸管外病変、とくに中枢神経系合併症と関連しているかどうかを調べる目的で、ロタウイルス感染に合併して脳炎または脳症を発症した8例の症例について、急性期お

よび回復期のペア血清と急性期の脳脊髄液についてウイルス抗原およびウイルスゲノム RNA、さらに中和抗体価を測定した。その結果を表5にまとめて示した。急性期の抗原血症の出現割合は、通常のロタウイルス胃腸炎と変わらず、脳脊髄液にはロタウイルスゲノム RNA が検出された症例を含めて、ウイルス抗原は検出できなかった。そこで、著者らは、ウイルス血症が起こっても必ずしもウイルスが中枢神経系に到達するものではないと考えている。すなわち、間接的なメカニズム、とくにウイルス感染によるサイトカインの変調が脳症の発症と関連していると推定している。

#### 4. ロタウイルスワクチンはウイルス血症を起こすか

RotaTeq や Rotarix などのワクチンが経口的に接種された場合、一過性のウイルス血症を起こすであろうか。RotaTeq は投与ウイルス量が非常に大きいため、また、Rotarix はヒトの腸管でよく増殖するため、パイエル板直上のM細胞から取り込まれたウイルスがリンパ行性に侵入し、ウイルス血症を起こす可能性はあろう。しかし、RotaTeq に関しても Rotarix に関しても、ウイルス血症を接種後数日以内に起こしているかどうか調べた報告はない。たとえウイルス血症が起こっていたとしても、現時点でこれを問題にする強い根拠はない。

ロタウイルスがほとんどの症例で一過性のウイルス血症を起こすという観察は、ロタウイルスを専門とする研究者にとって意外であった。しかし、このウイルス血症は、麻疹ウイルスや水痘ウイルスなどのいわゆる全身感染症を起こすウイルスにみられる

表5 ロタウイルス感染に合併して脳炎または脳症を発症した症例における急性期および回復期のペア血清と急性期脳脊髄液のウイルス抗原およびウイルスゲノム RNA、中和抗体価

| 症例 | 性 | 年齢    | 発症年  | 急性期血清   |        |      |        | 脳脊髄液   |                  | 回復期血清   |        |       |
|----|---|-------|------|---------|--------|------|--------|--------|------------------|---------|--------|-------|
|    |   |       |      | 発症後の日数* | ELISA† | 抗体価‡ | RT-PCR | ELISA* | RT-PCR           | 発症後の日数* | ELISA† | 抗体価‡  |
| 1  | 男 | 1歳8カ月 | 1997 | day 3   | 0.306  | <100 | 陰性     | 0.042  | 陰性               | day 44  | 0.043  | >6400 |
| 2  | 男 | 0歳6カ月 | 1997 | day 8   | 0.339  | 100  | 陰性     | 0.038  | 陰性               | day 17  | 0.065  | 3200  |
| 3  | 女 | 4歳    | 2000 | day 1   | 1.057  | <200 | 陰性     | 0.045  | 陰性               | day 18  | NT§    | 6400  |
| 4  | 女 | 3歳    | 2001 | day 3   | 1.496  | <100 | 陰性     | 0.045  | 陰性               | day 22  | 0.085  | 3200  |
| 5  | 男 | 2歳6カ月 | 2002 | day 3   | 0.679  | NT   | 陰性     | 0.040  | 陰性               | day 15  | 0.106  | NT    |
| 6  | 女 | 1歳6カ月 | 1997 | day 5   | 0.048  | <100 | 陰性     | 0.048  | G1 <sup>  </sup> | day 39  | 0.045  | 6400  |
| 7  | 女 | 9歳    | 1997 | day 2   | 0.095  | 400  | 陰性     | 0.045  | G1 <sup>  </sup> | day 15  | 0.132  | >6400 |
| 8  | 女 | 2歳    | 1993 | day 9   | 0.133  | NT   | 陰性     | 0.041  | G3 <sup>  </sup> | day 77  | 0.125  | NT    |

\*検体採取日は発症後の経過日数で表した。†陽性と判定するCut-off値は0.15 ‡ヒトロタウイルス Wa 株に対する中和抗体価 (プラーク数を60%以上減少させる血清の最大希釈倍数の逆数で表示); § not tested; || G serotypeをnested RT-PCRにより決定  
Nakagomi & Nakagomi (35)より引用

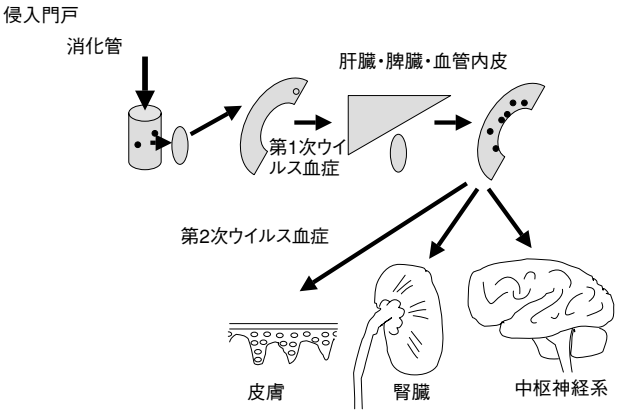


図11 第1次ウイルス血症と第2次ウイルス血症との関係を示す模式図

全身感染症では消化管から侵入したウイルスは、パイエル板直上のM細胞から取り込まれた後、リンパ行性に循環系に入る(第1次ウイルス血症)。その後、肝臓や脾臓のマクロファージ、あるいは血管内皮細胞などで増殖した後、再び循環系に入り(第2次ウイルス血症)、最終的な標的臓器に到達する。

第2次ウイルス血症とは異なる(図11)。ロタウイルス胃腸炎発症後の時間経過と血中ウイルス抗原レベルの関係を調べた Sugata ら<sup>36)</sup>によれば、抗原は発症2日後をピークとし6日目までにはほとんど検出できなくなる(図12)。これは第1次ウイルス血症であろう。ロタウイルスが仮に、第1次ウイルス血症を起こした後で、肝臓や脾臓のマクロファージなどの中で増殖することができれば、感染1週間から10日以降に血中のウイルス濃度がはるかに高い第2次ウイルス血症が出現するであろう。

生ワクチンの経口接種後に一時的なウイルス血症が起こることは、弱毒ポリオウイルスワクチンの場合でも報告されている。このようなウイルス血症は2型の Sabin ワクチン株にのみ起こり、1型および3

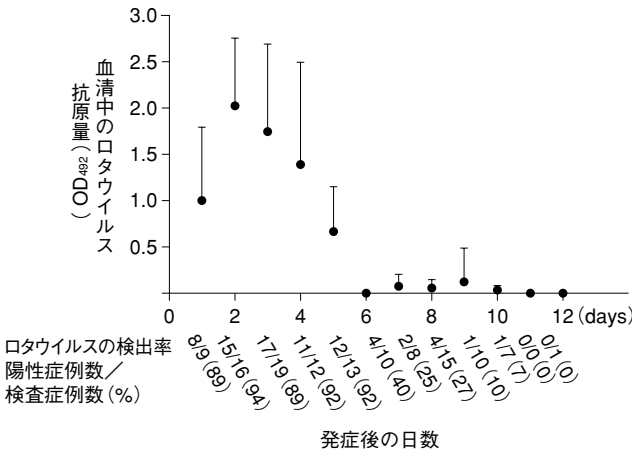


図12 ロタウイルス胃腸炎発症後の日数と抗原血症のレベルと抗原血症の検出率

抗原は発症2日後をピークとし6日目までにはほとんど検出できなくなる。  
Sugata et al (36)より引用

型の Sabin ワクチン株では起こらない。成人では約50%、抗体のない乳児では90%以上にウイルス血症がみられたと報告されている<sup>37)</sup>。

VII. ロタウイルスワクチンは有効か

われわれは、ロタウイルスワクチンに何を期待してよいのだろうか。現在使われているロタウイルスワクチンは RotaTeq であっても Rotarix であっても、自然感染後に成立する防御免疫を模倣した経口接種型弱毒生ワクチンである。ロタウイルスに自然感染した後の防御免疫は、その後の感染自体は防がないが、重症化を防ぎ発症を防御することが知られている<sup>38)</sup>。

自然感染後に成立する病後免疫のこのような特徴を考慮すると、自然感染よりは弱い免疫原性しか

いと推定される弱毒生ワクチンによるワクチンの効果、つまり、防御免疫の付与能力にはおのずと限界がある。したがって、ロタウイルスワクチンの目的は生後6カ月から2歳までの時期における重症下痢症による入院や死亡を予防することであり、感染そのものや軽症の下痢症を予防することではないことが理解できる。

このような観点から RotaTeq と Rotarix とが先進国におけるロタウイルス胃腸炎の入院をどの程度抑制できるかということについて、認可前の臨床試験の結果 (RotaTeq はおもにアメリカ合衆国、Rotarix はヨーロッパでの治験結果) を比較すると、RotaTeq は 95.8% (90.5 ~ 98.2%)<sup>21)</sup>、Rotarix は 96.0% (83.8 ~ 99.5%)<sup>39)</sup> であり、両者に差はなく、また、非常に有効であることがわかる。これらのワクチンが生後3カ月までに初回接種されれば、副反応として腸重積症を起こす懸念はないことはⅥ.-1.で述べ、表3に示した。すなわち、人類はロタウイルス胃腸炎に起因する乳幼児の入院を防止する安全で、有効性の高いワクチンを手にしたのである。

RotaTeq や Rotarix が南北アメリカ大陸の諸国に導入されたのは2006年からである<sup>41)</sup>。そこで、これらのワクチンが臨床試験の結果と同様に実地でも有効であるのかどうかに関心が集まっている。ここでは、アメリカ合衆国とブラジルでの予備的な結果について紹介する。

アメリカ合衆国では2006年10月から RotaTeq の

乳児への定期接種が開始された。2008年5月には、ロタウイルスワクチンの定期接種導入後2年目のロタウイルス流行期をほぼ終えたことになり、CDC ではその時点までの呼吸器腸管ウイルスサーベイランスシステムのデータを解析し、例年に比べロタウイルス胃腸炎の発生状況がどのように変化しているかを調べた。その結果、毎年みられたロタウイルス胃腸炎の発生が明確に遅延し、かつ明瞭なピークが現れないままにロタウイルスの検出率が下がってきたことから、ワクチンが有効に働いていると解釈された<sup>40)</sup> (図13)。

一方、ブラジルでは公費によるロタウイルスワクチン接種が2006年3月から開始され、1回目の接種率は85%、2回の接種を完了したものが71%である<sup>41)</sup>。ブラジル東北部の大都市レシフェで Nakagomi らが行った調査によれば、ワクチン導入直後と1年後の流行期(3カ月間)を比較して重症下痢症に占めるロタウイルスの割合が27%から5%に減少し、ワクチンが有効に働いていることが強く示唆された<sup>42)</sup>。

## おわりに

本稿の主題である「わが国にロタウイルスワクチンは必要か」という問いに対して、著者らは、ロタウイルス胃腸炎による入院を防止する安全で有効性の高いワクチンが利用可能であるのだから、これを使いたい人があれば使用できるようにワクチンを認

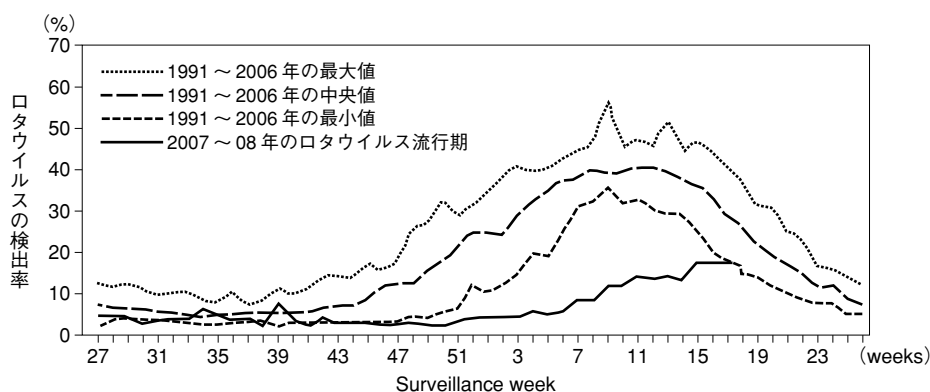


図13 アメリカ合衆国での1991～2006年における胃腸炎患者に占めるロタウイルス検出率の週別変動と2007年から2008年にかけてのロタウイルス流行期における検出率の週別変動との比較

ロタウイルスワクチンの定期接種導入後2年目にあたる2007年から2008年にかけてのロタウイルス流行期における検出率の変動をみると、毎年みられたロタウイルス胃腸炎の発生が明確に遅延し、かつ明瞭なピークが現れないままにロタウイルスの検出率が下がってきていた。これはワクチンが有効に働いていることを示唆していると考えられる。

CDC(40)より引用

可し、この権利を制度として保障すべきであると考ええる。乳幼児は予防接種に関する自らの意思を表明できないが、安全で有効なワクチンにより罹患のリスクを下げるという権利は存在するはずであり、この点に関して議論の余地は少ないと思う。

では、社会保障の一環として定期接種に導入されるべきであろうか。任意接種による接種率は水痘ワクチンの前例から推測して、20～30%を超える可能性は少ないと予想され、予防は個人のレベルにとどまる。アメリカ合衆国やブラジルの予備的データから類推される、地域社会から重症のロタウイルス胃腸炎を駆逐するようなインパクトは、ロタウイルスワクチンが定期接種に導入され、十分高い接種率が達成されてはじめて可能である。

多様な国が存在するヨーロッパではどうか。WHOではヨーロッパに53カ国を含めているが、われわれがヨーロッパといったときにイメージするヨーロッパ連合(EU)にはこの半数の27カ国が含まれる。この27カ国のすべてを含めて、ヨーロッパ53カ国のうち、RotaTeqは33カ国で、Rotarixは32カ国で認可されている<sup>43)</sup>。EU加盟国のうちロタウイルスワクチンの定期接種への導入に関して決定を下したのは2008年6月の時点で5カ国である。オーストリア、ベルギー、ルクセンブルグの3カ国は無償または接種費用を払い戻す(親の一時立替払い)という形で定期接種への導入を決定した<sup>43)</sup>。一方、ドイツとフランスは任意接種とし定期接種には導入しないことを決定した。このような決定の駆動力になったのは、ロタウイルス胃腸炎の疾病負担、数理モデルによる予測、ロタウイルスワクチンの経済効果分析、小児科医および保護者のワクチンの受容に対する意識調査などであったという<sup>43)</sup>。定期接種への導入の結果、接種費用払い戻し方式のベルギーでは2007年末の時点で接種率が75%に達し、無償方式のオーストリアでは2007年の接種率が85～90%に達したとのことである<sup>43)</sup>。

## 文 献

- 1) 中込 治, 中込とよ子: ロタウイルスワクチンの現状と課題. 臨床とウイルス **36**: 159-169, 2008.
- 2) 中込とよ子, 中込 治: ロタウイルス感染症. 最新医学 **63**: 600-616, 2008.
- 3) Cunliffe NA, Nakagomi O. A critical time for rotavirus

- vaccines: a review. *Expert Rev Vaccines* **4**, 521-532, 2005.
- 4) Cunliffe N, Nakagomi O. Introduction of rotavirus vaccines in developing countries: remaining challenges. *Ann Trop Paediatr* **27**: 157-167, 2007.
- 5) Nakagomi O, Cunliffe NA. Rotavirus vaccines: entering a new stage of deployment. *Curr Opin Infect Dis* **20**: 501-507, 2007.
- 6) Cunliffe NA, Nakagomi O. Reoviruses, pp. 545-552 In: Greenwood D, Slack R, Peutherer, J Barer M (eds), *Medical Microbiology*, 17th ed Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2007.
- 7) 中込 治: ロタウイルス In: 牛島廣治 編, ウイルス性下痢症とその関連疾患 pp 32-56, 新興医学出版社, 東京, 1995.
- 8) Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. **12**: 304-306, 2006.
- 9) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* **9**: 565-572, 2003.
- 10) Naghipour M, Nakagomi T, Nakagomi O. Issues with reducing the rotavirus-associated mortality by vaccination in developing countries. *Vaccine*. **26**: 3236-3241, 2008.
- 11) Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black, and WHO Child Health Epidemiology Reference group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* **365**: 1147-1152, 2005.
- 12) Yokoo M, Arisawa K, Nakagomi O. Estimation of annual incidence, age-specific incidence rate and cumulative risk of rotavirus gastroenteritis among children in Japan. *Jpn J Infect Dis* **57**: 166-171, 2004.
- 13) Nakagomi T, Nakagomi O, Takahashi Y, Enoki M, Suzuki T, Kilgore PE. Incidence and burden of rotavirus gastroenteritis in Japan as estimated from a prospective sentinel hospital study. *J Infect Dis*, 192 Suppl 1: 106-110, 2005.
- 14) Nakagomi O, Koshimura Y, Nakagomi T. Rotavirus vaccine in Japan and Australia. *Lancet* **353**: 1275, 1999.
- 15) 中込とよ子: ロタウイルス感染症のインパクト *Virus Report* **3**: 88-96, 2006.
- 16) Parashar UD, Glass RI. Progress toward rotavirus vaccines. *Science* **312**: 851-852, 2006.
- 17) Van Damme P, Van der Wielen M, Ansaldi F, Desgrandchamps D, Domingo JD, Sanchez FG, Gray J, Haditsch M, Johansen K, Lorgelly P, Lorrot M, Perez N, Reschke V, Rose M. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. *Lancet Infect Dis* **6**: 805-812, 2006.
- 18) Konno T, Suzuki H, Kutsuzawa T, Imai A, Katsushima N, Sakamoto M, Kitaoka S, Tsuboi R, Adachi M. Human rotavirus infection in infants and young children with intussusception. *J Med Virol* **2**: 265-69, 1978.
- 19) Nakagomi T. Rotavirus infection and intussusception: a view from retrospect. *Microbiol Immunol* **44**: 619-628,

- 2000.
- 20) 中込とよ子：ロタウイルス感染症と腸重積症. 臨床とウイルス **31** : 170-178, 2003.
  - 21) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Goveia MG, Black SB, Shinefield HR, Christie CD, Ylitalo S, Itzler RF, Coia ML, Onorato MT, Adeyi BA, Marshall GS, Gothefors L, Campens D, Karvonen A, Watt JP, O'Brien KL, DiNubile MJ, Clark HF, Boslego JW, Offit PA, Heaton PM ; Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* **354** : 23-33, 2006.
  - 22) Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Cheuvart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, Cervantes Y, Linhares AC, López P, Macías-Parra M, Ortega-Barría E, Richardson V, Rivera-Medina DM, Rivera L, Salinas B, Pavía-Ruz N, Salmerón J, Rüttimann R, Tinoco JC, Rubio P, Nuñez E, Guerrero ML, Yarzabal JP, Damaso S, Tornieporth N, Sáez-Llorens X, Vergara RF, Vesikari T, Bouckennooghe A, Clemens R, De Vos B, O'Ryan M ; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. **354** : 11-22, 2006.
  - 23) Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, Jiang B, Gentsch JR. Rotavirus vaccines : current prospects and future challenges. *Lancet* **368** : 323-332, 2006.
  - 24) Phua KB, Quak SH, Lee BW, Emmanuel SC, Goh P, Han HH, De Vos B, Bock HL. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis* **192** Suppl 1 : S6-S16, 2005.
  - 25) Prescribing information for RotaTeq. [www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/r/rotateq/rotateq\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf) last accessed on 28/8/08
  - 26) Kapikian AZ, Simonsen L, Vesikari T, Hoshino Y, Morens DM, Chanock RM, La Montagne JR, Murphy BR. A hexavalent human rotavirus-bovine rotavirus (UK) reassortant vaccine designed for use in developing countries and delivered in a schedule with the potential to eliminate the risk of intussusception. *J Infect Dis* **192** Suppl 1 : S22-29, 2005.
  - 27) Schumacher RF, Forster J. The CNS symptoms of rotavirus infections under the age of two. *Klin Padiatr* **211** : 61-64, 1999.
  - 28) 牛島廣治 下痢症ウイルスによる脳症. 臨床とウイルス **30** : 242-248, 2002.
  - 29) Yoshida A, Kawamitsu T, Tanaka R, Okumura M, Yamakura S, Takasaki Y, Hiramatsu H, Momoi T, Iizuka M, Nakagomi O. Rotavirus encephalitis : detection of the virus genomic RNA in the cerebrospinal fluid of a child. *Pediatr Infect Dis J* **14** : 914-916, 1995.
  - 30) 井上奈巳, 関口隆憲, 松下正民, 須賀健一, 高橋朋子, 秋田裕司, 幸山洋子, 大原克明 ロタウイルス胃腸炎後に小脳症状を呈した急性脳炎の1例. 日本小児科学会雑誌 **110** : 1117-1121, 2006.
  - 31) 河島尚志, 渡邊知愛子, 五百井寛明 ロタウイルス最近の話題. モダンメディア **52** : 371-376, 2006.
  - 32) Kawashima H, Inage Y, Ogihara M, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Mori T, Watanabe Y. Serum and cerebrospinal fluid nitrite/nitrate levels in patients with rotavirus gastroenteritis induced convulsion. *Life Sci* **74** : 1397-1405, 2004.
  - 33) 中込 治：レオウイルス科. 平松啓一. 中込 治 編. 標準微生物学 第9版 pp 439-447, 医学書院. 東京 2006.
  - 34) Blutt SE : Rotavirus antigenaemia and viraemia : a common event? *Lancet* **362** : 1445-1449, 2003.
  - 35) Nakagomi T, Nakagomi O. Rotavirus antigenemia in children with encephalopathy accompanied by rotavirus gastroenteritis. *Arch Virol* **150** : 1927-1931, 2005.
  - 36) Sugata K, Taniguchi K, Yui A, Miyake F, Suga S, Asano Y, Ohashi M, Suzuki K, Nishimura N, Ozaki T, Yoshikawa T. Analysis of rotavirus antigenemia and extraintestinal manifestations in children with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* **122** : 392-397, 2008.
  - 37) Melnick JL, Proctor RO, Ocampo AR, Diwan AR, Ben-Porath E. Free and bound virus in serum after administration of oral poliovirus vaccine. *Am J Epidemiol*. **84** : 329-342, 1966.
  - 38) Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* **335** : 1022-1028, 1996.
  - 39) Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, Meurice F, Han HH, Damaso S, Bouckennooghe A. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants : randomised, double-blind controlled study. *Lancet* **370** : 1757-1763, 2007.
  - 40) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity-United States, November 2007-May 2008. *Morb Mortal Wkly Rep* **57** : 697-700, 2008.
  - 41) de Oliveira LH, Danovaro-Holliday MC, Matus CR, Andrus JK.: Rotavirus vaccine introduction in the Americas : progress and lessons learned. *Expert Rev Vaccines* **7** : 345-353, 2008.
  - 42) Nakagomi T, Cuevas LE, Gurgel RQ, Elrokhsi SH, Bellchir YA, Abugalia M, Dove W, Montenegro FMU, Correia JB, Nakagomi O, Cunliffe NA, Hart CA. Apparent extinction of non-G2 rotavirus strains from circulation in Recife, Brazil, after the introduction of rotavirus vaccine. *Arch Virol* **153** : 591-593, 2008.
  - 43) Van Damme P. Implementation of rotavirus vaccines in Europe, 2008. 8th International Rotavirus Symposium, Istanbul, Turkey, 3-4 June, 2008.