

## 5. ワクチンによるロタウイルスの感染制御

中込 治, 中込 とよ子

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・感染免疫学講座・分子疫学分野

ロタウイルスは世界中のどこでも小児期の重症下痢症のもっとも重要な病因である。感染制御にはワクチンがもっとも有効であり、2009年に世界保健機関は専門家による戦略的諮問委員会の結論として、すべての国で乳児へのロタウイルスワクチン接種を定期予防接種に組み入れるよう勧奨した。2つの経口弱毒生ワクチンが地球規模で承認されている。G1P[8]単価ヒトロタウイルスワクチンであるRotarix (GlaxoSmithKline)と5価ウシ・ヒトロタウイルス組換え体ワクチンであるRotaTeq (Merck)である。2つのワクチンには抗原構成や接種スケジュールなどに大きな違いがあるが、ともに、重症ロタウイルス下痢症に対して90～100%の有効性を示している。また、腸重積症を含め重大な副反応を起こさないことが確認された。これらのワクチンを定期接種に導入した国々では導入から2年以上が経過し、ロタウイルス下痢症による入院患者の顕著な減少がみられ、すべての重症下痢症はほぼ半減するというワクチンの大きなインパクトが現れている。1973年に発見された新興感染症の1つであるヒトロタウイルスは、ワクチンによって感染制御可能な病気の仲間入りをした。

### 1. はじめに

急性胃腸炎は世界的にみると乳幼児期の疾病と死亡の主要な原因であり、5歳未満の小児死亡の約17%を占め、その実数は年間約180万人である<sup>1,2)</sup> (図1)。急性胃腸炎を起こす病原体は多いが、その中でロタウイルスは最も重要な病原体として知られている<sup>3)</sup>。地球規模で見ると、1年間にロタウイルス下痢症に罹患する小児は1億1400万人、そのうち医療機関を受診する者は2300万人、入院にいたる小児は230万人、さらにロタウイルス下痢症で死亡するのは53万人と推定されている<sup>3)</sup>。

世界中どこに住んでいても小児は3～5歳までに少なくとも1度のロタウイルス感染を経験する<sup>3)</sup>。しかし、ロタウイルス感染の結果は発展途上国と先進国の間で著しく異なる。ロタウイルスによる死亡の90%以上は発展途上国で

発生している<sup>4)</sup> (図2)。したがってロタウイルス下痢症による死亡数の分布には地域差があり、世界中のロタウイルス死亡の65%以上はアジアとアフリカの11カ国で起こっている (図3)。これらの国だけで毎年およそ34万5000人の5歳未満の小児が死亡している<sup>5)</sup>。

20世紀の最後の四半世紀にロタウイルス下痢症の脅威が減少したのは、死亡につながる合併症としての高度の脱水症に対する経静脈的補液療法の技術的改善とその普及によるものである。したがって、罹患児が設備の整った医療施設で治療を受けられるような先進国ではロタウイルスによる死亡はほとんど問題にならない。たとえば、ヨーロッパ全体におけるロタウイルスによる死亡数は1年あたり約230人と推定されているが<sup>6)</sup>、各国で問題にしているのはロタウイルス下痢症に起因する入院治療に要する膨大な医療費、すなわち、経済的負担である。

先進国におけるロタウイルス下痢症の重要な問題は院内感染の制御に関するものである<sup>7)</sup>。欧米での調査によると、ロタウイルス胃腸炎による入院の約3割が院内での感染に起因しており、この状況はここ20年間大きく変化していないようである<sup>8,9)</sup>。これは院内感染制御の難しさを反映していると思われる。ワクチンにより入院治療を必要とするような重症ロタウイルス下痢症の発生そのものを減らし、その結果ロタウイルスによる院内感染を減らすという戦略がか

### 連絡先

〒852-8523 長崎市坂本1-12-4  
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科  
感染免疫学講座 分子疫学分野  
TEL: 095-819-7062  
FAX: 095-819-7064  
E-mail: onakagom@nagasaki-u.ac.jp

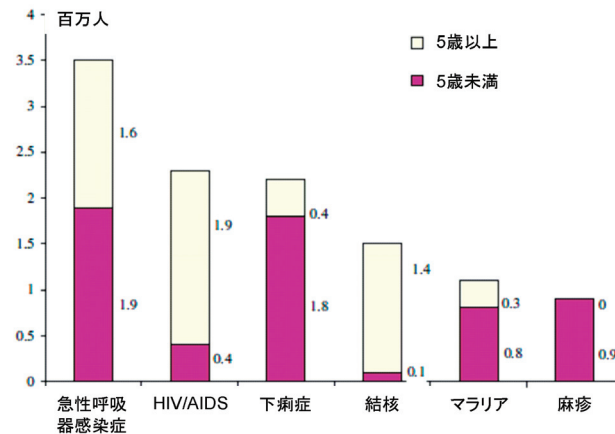


図1 世界における主要な感染症による死亡者数

5歳未満児の死亡者数で見ると下痢症による死亡は結核、マラリア、HIV/AIDSを合計した数よりも多い。文献2から引用。

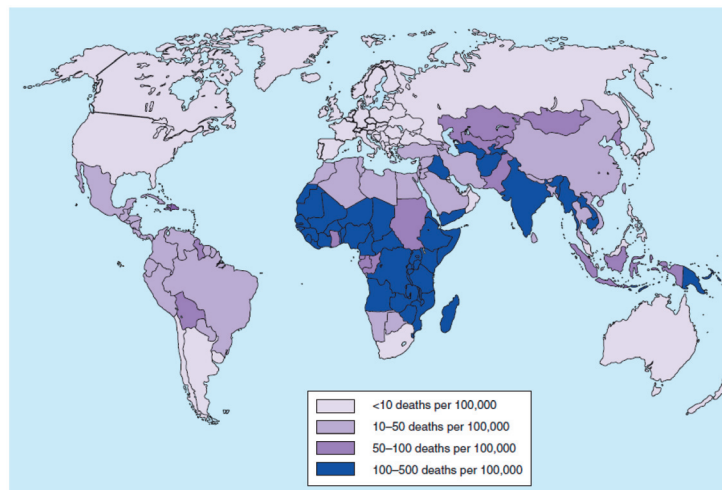


図2 5歳未満児のロタウイルスによる死亡の世界的分布

文献4から引用。

えって現実的であろう。

ロタウイルス下痢症の感染制御のために、ロタウイルス胃腸炎に対する安全で有効なワクチンが必要であることは明らかである。本稿では、ロタウイルスワクチンの理解に必要な基礎的事項とロタウイルスワクチン開発の歴史について触れた上で、ロタウイルス下痢症に対する感染制御のためにいかにワクチンが大きなインパクトを与えているか、その現状について紹介する。

## 2. ロタウイルスの性状

ここでロタウイルスと表記しているウイルスは分類学上A群ロタウイルス (*Rotavirus A*) を指し、分節状2本鎖RNAゲノムを特徴とするレオウイルス科の中のロタウイル

ス属 (Genus *Rotavirus*) の一つの種 (Species) である<sup>10)</sup>。陰性染色をした電子顕微鏡で見ると、粒子の辺縁がシャープな直径約70nmの中型ウイルスとして観察される。二重構造をしたカプシドは車輪に見立てられ、ラテン語の *rota* (車輪) にウイルス名は由来する。クリオ電子顕微鏡法 *electron cryomicroscopy* により、ロタウイルス粒子全体の直径は約100nm、60本のスパイクが表面から突き出た3層のカプシドで構成されていることがわかった (図4)<sup>11)</sup>。最外層はVP4の3量体からなるスパイクとVP7の3量体からなるカプソメアで構成され、それぞれが独立して中和抗原として働く。P血清型 (proteaseにより切断されるタンパク質の意) はVP4タンパク質により決定される抗原性であり、G血清型 (糖タンパク質 *glycoprotein* の意) は

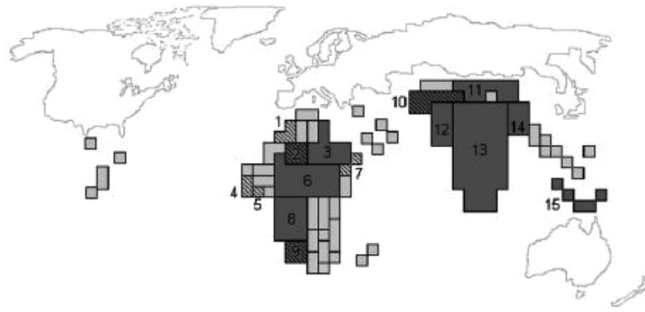


図3 5歳未満児のロタウイルスによる死亡の世界的分布

□1つの大きさがロタウイルスによる全世界の死亡の0.5%すなわち2,600人の死亡を示す。暗い灰色の背景にしてある国では、ロタウイルスによる死亡数が年間1万人以上である。斜線をほどこした国ではロタウイルスによる5歳未満の死亡率が小児人口1000あたり300人以上であることを示す。

1. マリ, 2. ニジェール, 3. エチオピア, 4. シエラレオーネ, 5. リベリア, 6. ナイジェリア, 7. ソマリア, 8. コンゴ民主共和国, 9. アンゴラ, 10. アフガニスタン, 11. 中国, 12. パキスタン, 13. インド, 14. バングラデシュ, 15. インドネシア。

文献5から引用。

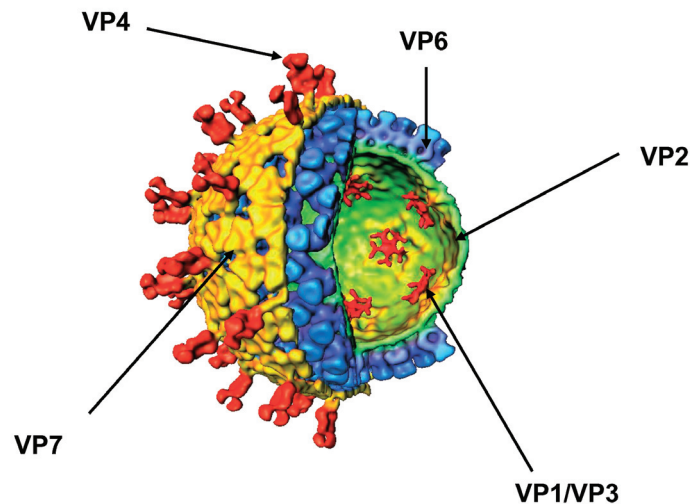


図4 クリオ電子顕微鏡法による電子密度データをコンピュータ解析して復元したロタウイルス粒子

陰性染色による電子顕微鏡像では見えないスパイクの部分を入れると直径はほぼ100 nmになる。3つある正20面体対称軸のひとつである3回対称軸を正面にして見ている。(米国 Baylor 医科大学 Prasad 博士の好意による)

VP7 タンパク質により決定される抗原性である (図5)<sup>11)</sup>。VP4 をコードする遺伝子分節は第4 遺伝子分節であるが、VP7 をコードする遺伝子分節はウイルス株によって異なり、第7～9 遺伝子分節のいずれかである。

内層のカプシドを構成する主要なタンパク質はVP6 であり、感染するとVP6 に対してもっとも多くの抗体が産生される。ウイルスのコア、すなわち、最内層はVP2 で構成され、この層の内側には11 分節の2本鎖RNA と会合する形で、VP1 (ウイルスRNA 依存性RNA ポリメラーゼ) とVP3 (グアニルトランスフェラーゼ) が存在する。6つの構造タンパク質以外に、6つの非構造タンパク質 (nonstructural protein: NSP) がある。

### 3. ロタウイルス株の多様な血清型

血清型は中和試験によって定義されるものだが、現在では分子生物学的型別法を用いて決定することが多いため遺伝子型とも呼ばれる。G 血清型はG 遺伝子型と一致するため、同じ型番号で表記できる。P 遺伝子型はP 血清型とは異なる番号が割り振られているので[ ]で表記する。現在、23 種類のG 遺伝子型と32 種類のP 遺伝子型が確認されているが<sup>12)</sup>、ヒトロタウイルスとして検出されるG 型とP 型の組合せのほとんどはG1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]である<sup>11, 13, 14)</sup> (図6)。しかし、熱帯地方の途上国を中心に、先進国では見られない血清型の組合せが少なから

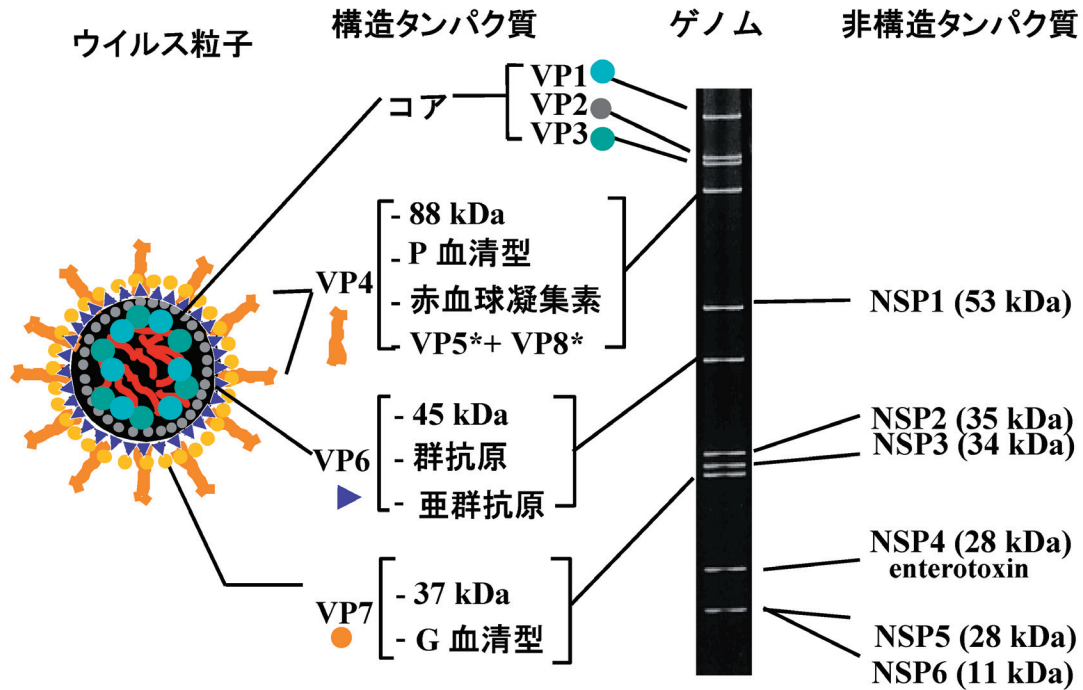


図5 ロタウイルスの構造とゲノム RNA 遺伝子分節, ウイルスの構造および非構造タンパク質の関係  
文献 11 から引用.

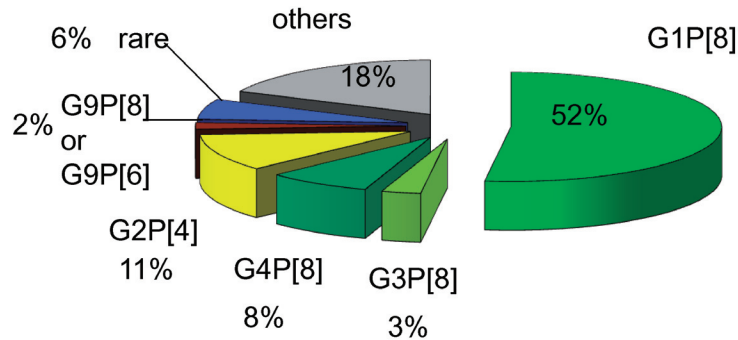


図6 ヒトロタウイルスの遺伝子型の世界的にみた出現頻度  
文献 11 から引用

ず出現してきている。以前はあまり報告のなかった G12 株の流行が世界中で報告され始めているのはその一例である<sup>12)</sup>。とくにネパールでは G12 株の優位が持続している<sup>15-17)</sup>。

ロタウイルスゲノムの多様化はどのようなメカニズムで生じるのだろうか。他の RNA ウィルスと同様にロタウイルスの RNA ポリメラーゼには複製エラーの修復機構がない。このため点突然変異 (point mutation) の集積によるゲノムの多様化が起こる。また、ロタウイルスは分節状のゲノムをもつために、2つの異なるウイルス株の重感染により遺伝子分節の交換が容易に起こる。この結果できるの

が遺伝子分節再集合体 (reassortant) であり、自然界での多様なロタウイルス株が出現する原因となる。とくに血清型を担う VP7 遺伝子や VP4 遺伝子の交換は新たな血清型が突然出現するメカニズムとして重要である。さらに遺伝子再構成 (rearrangement) が起こり、その遺伝子分節の大きさが変化することがある。まれには、遺伝子分節内で遺伝子組換え (recombination) が起こることがある<sup>18)</sup>。

#### 4. ロタウイルスの感染病理と免疫

ロタウイルスは糖脂質上のシアル酸<sup>20, 21)</sup>あるいはイン

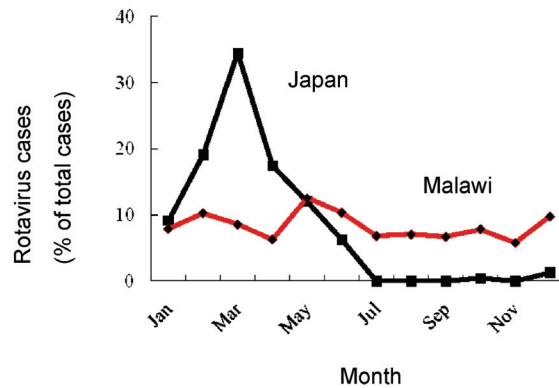


図7 ロタウイルス下痢症発症の季節性

温帯地方では晩冬から春先にかけて流行するが、熱帯地方では通年性に流行が見られる。  
文献 29 から引用

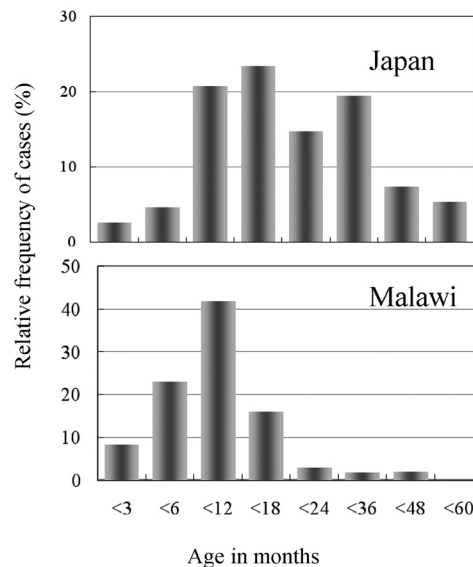


図8 ロタウイルス下痢症症例の月齢階級別分布

文献 29 から引用

テグリン分子<sup>22, 23)</sup> をレセプターとして小腸絨毛先端部にある成熟した上皮細胞に感染し、その細胞質内で増殖する。感染後 10 ~ 12 時間後から子孫ウイルスが腸管腔側に排泄され、新たな上皮細胞への感染を繰り返す、感染が拡大する。成熟上皮細胞の傷害による吸収不良が下痢の主因である。ロタウイルス感染に引き続き、体液性および細胞性免疫の誘導が起り、免疫不全がなければ、ウイルスは 1 週間以内に体内から駆逐される。防御免疫には腸管粘膜上で働くロタウイルス特異的 IgA 抗体が重要な働きをしていると考えられている<sup>24-26)</sup>。ロタウイルスに対する防御免疫の主体が腸管局所での粘膜免疫に依存しているため、経口投

与による弱毒生ワクチンがもっとも効果的なワクチンであると考えられている。事実、今までに開発されたロタウイルスワクチンで臨床試験にまで至ったワクチンは、すべて経口弱毒生ワクチンである。

##### 5. ロタウイルス感染症の臨床的および疫学的特徴

ワクチンによる感染制御を考える上で、重要と思われるロタウイルス感染症の臨床的および疫学的特徴について述べる。第 1 に、ロタウイルス感染の結果は、他の多くの感染症と同様に症状の程度が多様である。すなわち、無症状にすむ場合から、軽度で短期間の水様性の下痢症が起こる

場合、さらには治療により改善させなければ死亡につながる高度の脱水症状を伴う重症胃腸炎が起こる場合などである。ワクチンによる感染制御の目的はこの最後の高度の脱水症状を伴う重症下痢症の発生を抑制することである。第2に、1～2日間の潜伏期の後に、急激に発症する。このため救急外来の受診者が多く発生するので、疾病負担の調査に救急外来を入れる必要がある<sup>19)</sup>。第3に、主要症状は発熱、嘔吐、水様性の下痢であり、2～6日間継続する。しかし、回復後も長期間ウイルスを排泄し続け、発症10日目で約3割に抗原排泄が見られ、ゲノムは1ヶ月後にも約2割に排泄されている<sup>27, 28)</sup>。ワクチン株の排泄を評価するにあたっては、自然感染での排泄状況を知っておくことが必要である。第4に、流行の季節性についてであるが、わが国をはじめとする温帯地方では冬季(11月～4月)に流行し、また、熱帯地域では通年性であるが乾季に増加する傾向がある(図7)<sup>29)</sup>。ワクチンの臨床試験では、最大の有効性を期待して、流行が始まる前に被験者への接種が終了するように設計されている。第5に、新生児期の発症は少なく、生後6ヶ月から罹患率が急増する。生後6ヶ月から2歳までの罹患率が高く、またもっとも重症化する(図8)。また、発展途上国では生後6ヶ月より早期に罹患率が急増が起こる(図8)<sup>29)</sup>。したがって、ワクチンに最大の効果を期待しようとするれば、生後6ヶ月以前に接種を終了することが必要である。一方、新生児期に発症が少ないのは母親からの移行抗体によるものと考えられ、したがって、新生児期に初回接種を行ってもワクチンが十分にテイクしない可能性が高い。

## 6. ロタウイルスワクチン開発のガイドプリンシプル

ロタウイルスワクチン開発のガイドプリンシプルとなったのは、先行するロタウイルス感染は再感染を防がないが、軽症化させることができるという観察である。自然感染後の免疫が再感染を防がないのだから、ワクチンによって誘導される免疫が再感染や軽症の下痢症を予防することは期待できない。したがって、ロタウイルスワクチンの目的は重症下痢症による入院や死亡を予防することである。このガイドプリンシプルはメルボルンにある産科病院で、新生児期にロタウイルスに不顕性感染した24例の児と感染をまぬかれた20例の児を生後36ヶ月まで追跡調査した研究により確立した<sup>30)</sup>。新生児グループの一部は、ある1つのG3ロタウイルス株(RV3株)に自然感染し、その後の3年間で38%に軽度または中等度のロタウイルス下痢症が起こったが、重症下痢症は全くなかった。一方、新生児期に感染をまぬかれたグループでは85%にロタウイルス下痢症が起こり、8例(40%)が重症例であったことがわかった<sup>30)</sup>。すなわち、新生児期の不顕性感染が再感染は防がなかったが、その後の重症下痢症の発生を100%予防したのである。

200名のバースコホートを追跡調査したメキシコでの研

究では、ロタウイルスに一度感染したことのある小児のうち77%が次回のロタウイルス感染に際し、ロタウイルス下痢症の重症度にかかわらず発症をまぬがれる免疫を獲得したことが示された<sup>31)</sup>。さらに感染を二度経験した後では83%、三度経験後は92%に増加した。中等症から重症のロタウイルス下痢症にかざれば、これをまぬがれる免疫を獲得した小児の割合はさらに高く、感染経験1回では87%、二回以上で100%であった<sup>31)</sup>。

米国のシンシナチで、最初にG1P[8]のロタウイルスに感染した乳児57人と感染しなかった乳児85人を2年間追跡したところ、両年を通じて流行していたロタウイルス株はG1であったが、感染した児には、ロタウイルス胃腸炎の発症を完全に予防する免疫が成立していた<sup>32)</sup>。一般に、ロタウイルス感染を一度経験すると同じ血清型のロタウイルスに対して特異的な予防効果を持つ免疫を獲得し、感染を繰り返すにつれて異なる血清型に対しても防御効果をもつ広がりのある免疫を獲得すると考えられている。

## 7. ロタウイルス下痢症による疾病負担

ロタウイルスが起こす医学上の問題は患者の一部に高度の脱水症を起こすことに尽きる。これは補液により治療可能であるため、医療施設へのアクセスが、先進国と発展途上国での予後の違いを決定している。米国においてロタウイルスワクチンの必要性を納得させたのは、ロタウイルス下痢症による疾病負担を明らかにしたことであり、そのほとんどが疾病管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)によってなされた<sup>33)</sup>。

ロタウイルス下痢症による疾病負担は次の3つの視点から評価される。第1は、5歳未満児に起こる重症下痢症に占めるロタウイルスの割合であり、これは約40%である(表1)<sup>34-44)</sup>。したがって、ワクチンが使われれば小児病院(小児科病棟)の下痢症入院患者が4割減少することになる。第2は、個々の小児が5歳になるまでにロタウイルスで入院する確率(リスク)である。これは約40人に1人である(表2)<sup>39, 45)</sup>。第3は、ロタウイルスに起因する院内感染の大きさである。入院患者から検出されるロタウイルスの約3割が院内感染によるものである。ワクチンによりロタウイルス下痢症で入院するものがいなくなれば、必然的にロタウイルスによる院内感染の問題は消失する。

ここで、院内感染の問題をとりあげる。ロタウイルスによる院内感染の重要性は、今から20年前に米国のヒューストンにあるテキサス小児病院での研究によって確立した。テキサス小児病院では1979年から1989年にいたる10年間に年平均473例のロタウイルス胃腸炎による入院があったが、市中感染によるものは67%であり、実に33%が院内での感染に起因するものであった<sup>8)</sup>。これは驚くべき数字であったが、残念ながらこのような実態は今も大きく変わっていない。スウェーデンにおける最近11年間のロタウ

表1 主な先進工業国におけるロタウイルスに起因する小児の急性胃腸炎の割合

国名	ロタウイルスの割合(%)	文献
米国	44-48	34, 35, 36
ヨーロッパ	33-69	37
日本	25-74	38,39,40
台湾	33-43	41,42
韓国	22-83	43
オーストラリア	34-50	44

表2 ロタウイルスワクチンによる予防の標的となる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 (/1000人・年)	5歳まで入院発生リスク
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

文献 39, 45 をもとに作成

イルス入院症例の解析では、984例のロタウイルス入院症例中、27%が院内感染に起因するものであったと報告されている<sup>46)</sup>。最近、著者らは西ヨーロッパ最大の小児病院である Alder Hey 小児病院（約350床）でロタウイルスによる院内感染の前向き研究に参画する機会があった<sup>47)</sup>。2006～2008年の2年間に220例のロタウイルス胃腸炎があったが、150例（68%）が市中感染、70例（32%）が院内感染によるものであり、実に20年前のテキサス小児病院の状況と同じであった。また、院内感染による急性胃腸炎は225例あったが、このうち70例（31%）がロタウイルスに起因するものであり、最大の原因であった<sup>47)</sup>。院内感染は重症例を集中的に管理治療する病棟により高率に発生していた<sup>47)</sup>（図9）。

わが国にはロタウイルスによる院内感染の疫学的研究がほとんどないが、わが国が例外であると考えられる根拠もなく、同様の状況にあるものと思われる。

## 8. ロタウイルスワクチン開発の歴史

1973年に乳幼児の胃腸炎の原因としてロタウイルスが発見されて間もなく<sup>48)</sup>、血清型がG1P[8]であるヒトロタウイルス Wa 株をワクチンとする試みがなされた。Wa 株を無菌子ブタに感染させ継代した後、アフリカミドリサルの腎細胞に馴化させ11回継代することによって弱毒化したワクチン候補株が、安全性と免疫原性を試験するために成人ボランティアに接種された<sup>49)</sup>。しかし、Wa 株ワクチンを接種されたボランティアの中にトランスアミン値の上昇

を示す者が出現した。後にこの反応は Wa 株ワクチンとの因果関係のないランダムな事象であるとわかったが、乳幼児を対象とした臨床試験には至らなかった。

最初に有効性試験が行われたのはウシロタウイルス RIT4237 株であった。RIT4237 株の血清型は G6P[1]であり、ヒトロタウイルスにはない血清型であったが、フィンランドでロタウイルス流行期の直前にこのワクチンを乳児に接種したところ、重症ロタウイルス胃腸炎に対して82～88%の予防効果を示した<sup>50, 51)</sup>。しかし RIT4237 ワクチンの予防効果はアフリカと中南米の発展途上国でほとんど見られず<sup>52-54)</sup>、フィンランドの乳児に出生直後と生後7カ月に接種したところ、ワクチンの有効性が43%だったことが明らかになると<sup>55)</sup>、RIT4237 ワクチンの開発は中止された。

最近 Vesikari は、ロタウイルスワクチンの原理は RIT4237 ワクチンの時代に確立しており、その多くがその後の経口弱毒生ロタウイルスワクチンにもあてはまると述べている<sup>56)</sup>。具体的には以下の(1)～(4)である。(1) ロタウイルスワクチンによる予防効果は、重症な下痢症に対するものほど高い、(2) 2回接種をしても1回接種と効果は変わらない、(3) 新生児期に1回接種すれば、再感染による重症ロタウイルス下痢症を予防するが、生後2～3年の間に起こる軽度のロタウイルス下痢症に対しては予防効果がない、(4) 授乳はロタウイルスワクチンのテイクに影響を与えない。

最初に承認されたロタウイルスワクチンは、4価アカゲザル・ヒト組換え体ロタウイルスワクチンである RRV-TV、

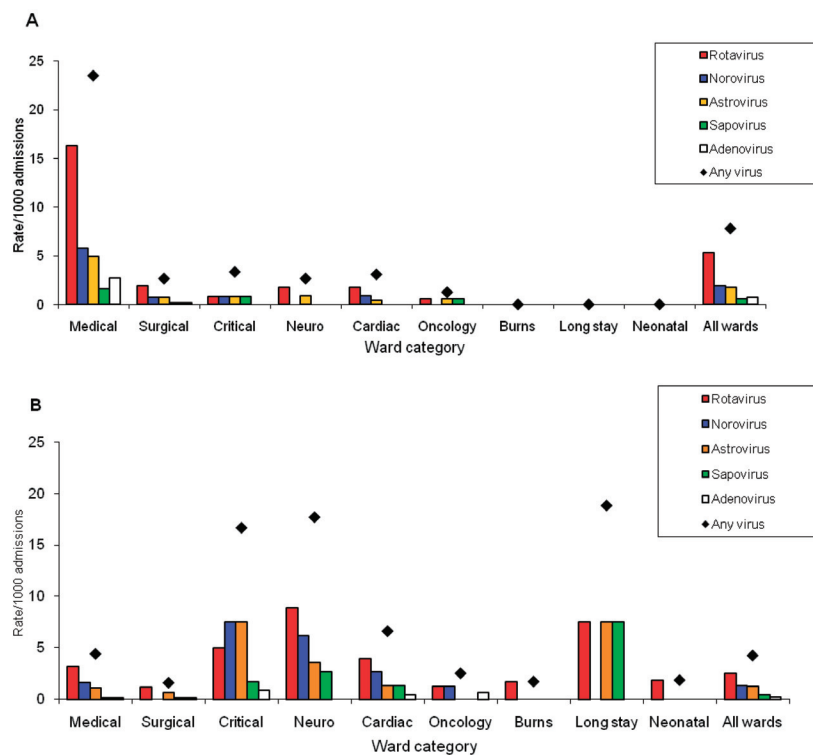


図9 病原ウイルス別にみた感染症例の病棟分布

Aは市中感染による急性胃腸炎症例の病棟別分布を示し、Bは院内感染症例の病棟別分布を示す。文献47から引用

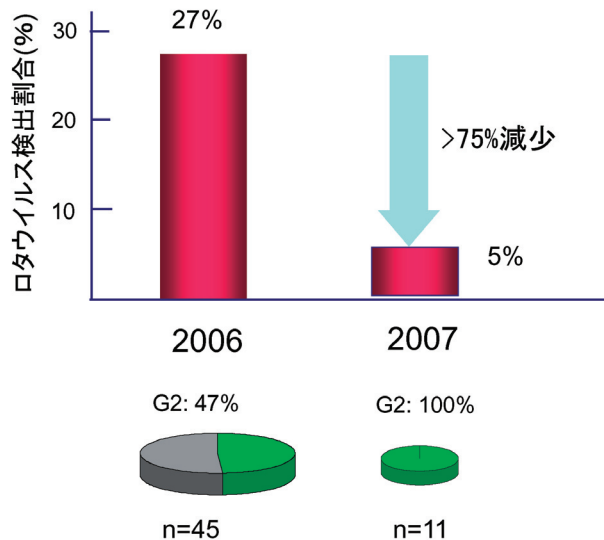


図10 ロタウイルスワクチンのインパクト（ブラジル：Rotarix）

ブラジル東北部の最大都市レシフェの小児病院におけるロタウイルス下痢症患者の検出割合の変化について、定期接種導入直後の3ヶ月間と導入一年後の3ヶ月間を比較した。また、検出されたロタウイルスの中のG2株の割合を示した。文献68から引用



表3 世界的に使用が承認されている2つのロタウイルスワクチンの特徴

	RotaTeq	Rotarix
製造	メルク	グラクソスミスクライン
親ウイルス株	ウシロタウイルス WC3	ヒトロタウイルス RIX4414
ワクチンコンポーネント	5価(5種類の組換え体)	単価(1種類)
含有する血清型	G1, G2, G3, G4, P[8]	G1 P[8]
接種回数	3回	2回
	生後2, 4, 6ヶ月 (DTaP* と同時)	生後2, 4ヶ月 (DTaP と同時)
1回の接種量	2 ml	1 ml
弱毒化の方法	宿主域の違い	細胞培養での継代
緩衝液	クエン酸ナトリウムおよびリン酸ナトリウム	炭酸カルシウム
初回接種後のワクチンウイルスの便中への排泄	被接種者の9-21%	被接種者の35-80%
大規模臨床試験を行った地域	主として米国	主としてラテンアメリカ
重症ロタウイルス下痢症に対する有効性	98% (88.3-100%)	84.7% (71.7-92.4%)
ロタウイルス下痢症による入院に対する有効性	95.8% (90.5-98.2%)	85% (69.6-93.5%)

\* ジフテリア・破傷風・百日咳3種混合ワクチン

\*\*( )内の数字は95%信頼区間

商品名 RotaShield (ロタシールド, Wyeth) で、これは1998年にアメリカ合衆国の食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) から承認された<sup>57)</sup>。RotaShield ワクチンを接種された者から腸重積症の発症が出たため、RotaShield は承認から9ヶ月後に市場から回収された<sup>58)</sup>。腸重積症を発症した者の多くは、生後3～9カ月の乳児であり、RotaShield の初回接種をキャッチアップ (catch-up) 接種として正規の接種スケジュールより遅れて受けた乳児であった。後日、Simonsen ら<sup>59)</sup> は RotaShield を生後60日以内に初回接種した乳児には腸重積症が起こらなかったことを示し、生後3ヶ月未満の乳児には腸重積症が起こりにくいと考えた。そこで、Rotarix と RotaTeq の安全性と有効性についての治験では、それぞれ6万人以上の乳児を対象に生後6～12週に初回接種を行い、いずれのワクチンも腸重積症を誘発しないことが確認された<sup>60, 61)</sup>。Rotarix と RotaTeq の治験は1950年代に行われたポリオワクチンの有効性試験以来の最大規模の安全性試験であり<sup>62)</sup>、ワクチン由来の腸重積症患者が1万人あたり約6人あれば統計学的有意差をもって検出できるように設計されたものであった。

ところが、Simonsen ら<sup>59)</sup> の主張する RotaShield に起因するとされる腸重積症の月齢依存性、すなわち、生後60日未満であれば RotaShield には腸重積症を誘発するリスクはないという結論に最近疑義が出された。Chen ら<sup>63)</sup> によれば、Simonsen ら<sup>59)</sup> の統計学的モデルには問題があり、より正確で妥当なモデルを適用すると、RotaShield の接種は、接種されたすべての月齢の乳児で統計学的に有意な腸重積症のリスクがあるという。したがって、RotaShield の経験をもとに Rotarix や RotaTeq の初回接種を3ヶ月未満に制限するのは根拠のないことであり<sup>63)</sup>、特に、月齢制限に

より接種率が低くなりワクチンの有効性が減弱しかねない発展途上国では接種可能な上限を押し広げるべきである<sup>64)</sup> という政策を支持すると主張している。

## 9. 現行のロタウイルスワクチンの特徴

現在、地球規模で承認されているロタウイルスワクチンは Rotarix と RotaTeq であり、その有効性は重症ロタウイルス下痢症に対して90～100%、ロタウイルス下痢症の重症度を問題にしない場合、74～85%である。2つのワクチンは、安全性と有効性に関して同等であるが、ワクチンを構成するウイルス抗原と接種スケジュールの点で異なる<sup>65)</sup>。

### (1) RotaTeq

RotaTeq の親株はウシロタウイルス WC3 株であり、その血清型 (遺伝子型) は G6P[5] である。この血清型の組み合わせはヒトロタウイルスではめったにない。RotaTeq の開発思想は、防御免疫が血清型に強く依存しているという考え方とヒトはウシロタウイルスの自然宿主ではないので弱毒化しているという考え方に基づいている。そこで防御に重要な中和抗体を惹起する血清型 G1～G4 の VP7 タンパク質と P[8] の VP4 タンパク質をコードする遺伝子をヒトロタウイルスからとった5種類の遺伝子分節組換え体をその成分としている。

一方、十分な防御免疫が成立するためには、ある閾値以上の抗原量が必要であるが、RotaTeq のヒトの腸管での増殖はよくないので、RotaTeq は  $6.7 \times 10^7 \sim 12.4 \times 10^7$  感染単位という大量のワクチン株ウイルスを接種する必要がある。あまり増殖しないということは多価ワクチンにとっては利点であり、5種類におよぶコンポーネントウイルス相互の干渉やコンポーネントウイルス間での遺伝子分節再集合体が発生する可能性が低くなるからである。このような可能

性は低いが、遺伝子分節再集合体が形成された症例報告が米国から出ている<sup>66)</sup>。症例は30ヶ月の男児で、2ヶ月齢の弟がRotaTeqの接種を受けた後に排泄したワクチン株に感染し発症した模様で、症例である患者からはG1P[8]で他の遺伝子分節がウシロタウイルスであるウイルスが分離された。このことから、ワクチン接種を受けた弟または患者の腸内で遺伝子分節再集合体が形成されたと推測される。

標準的接種スケジュールは、2, 4, 6ヶ月の3回接種、とくに初回接種は生後6～12週の間に行う。接種間隔は最低4週間の間隔をおき、10週間以内(28～70日)に次回接種を行う。

RotaTeqは重症ロタウイルス下痢症の発症を98%、またロタウイルスによる入院を96%予防する(表3)<sup>61)</sup>。

## (2) Rotarix

Rotarixの親株はヒトロタウイルスである。ヒトのロタウイルス感染症の予防に同種であるヒトのロタウイルスを弱毒化して使うので、古典的ではあるが確立した方法である。1982年に米国オハイオ州シンシナチで流行したヒトロタウイルス89-12株を、培養細胞で33代継代することにより弱毒化した後、プラーク純化したRIX4414株を成分とする単価ワクチンである。親株の89-12株の血清型はG1P[8]であり、ヒトロタウイルスの半数以上の株にみられる血清型である。

RIX4414株はヒトの腸管でよく増殖し、 $5.0 \times 10^4 \sim 16 \times 10^4$ 感染単位を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見ると、初回接種から1ヵ月後にも約20%の被験乳児が便中にワクチン株を排泄していた。しかし、よく増殖することには利点もあり、Rotarixは少ないウイルス接種量で有効な免疫を誘導することが可能である。しかも接種回数も2回ですむ。

Rotarixは単価ワクチンであるが、血清型G1P[8]のウイルス株による重症下痢症に対し92%、P[8]を共有するG1, G3, G4, G9の株に対し87%の有効性を示すことが確認されている<sup>19)</sup>。Rotarixの開発思想は、ワクチン株とG血清型もP血清型も異なっても、同種のヒトロタウイルスをワクチン株とすれば血清型特異的免疫以外のメデイエータにより防御免疫が成立するというものである。ヨーロッパでの臨床試験では、血清型の交差性がないG2P[4]株による重症ロタウイルス下痢症に対して86%(24.0～98.5%)の予防効果があった<sup>67)</sup>。

## 10. ロタウイルスワクチンのインパクト

ワクチンの臨床試験は理想的な状況、たとえば、ロタウイルスの流行期に入る前に接種を終了するようなスケジュールを組み、ワクチン群とプラシーボ群とをランダムに分けて行う。このような臨床試験によって得られる有効性をvaccine efficacyといい、これに対して実際の社会の中で使用されている状況での有効性をvaccine effectivenessと

いって区別することがある。したがって、vaccine effectivenessはvaccine efficacyより低くなることが多い。一方、ワクチンが目的とするところは社会からロタウイルスによる入院患者をなくすことであるので、ワクチン導入後に患者の発生動向がどう変わったのか、その効果を生態学的研究(ecological study)によって明らかにすることも重要である。

著者らはロタウイルスの感染制御を目指して研究してきたが、ワクチンが現実のものとなってもわが国では使用されていないので、研究の場を海外に持たざるを得なくなった。そこで、著者らが所属する長崎大学と熱帯医学研究に関する学術交流協定を締結している英国リバプール大学がブラジルにもっている研究フィールドを使って、疫学研究を行う機会を生かすことにした。ブラジルは2006年に世界で初めてロタウイルスワクチン(Rotarix)を乳児の定期接種に導入した国である。Rotarixが定期接種に導入されたインパクトを見るために、ブラジル東北部の最大都市レシフェの小児病院でロタウイルス下痢症患者の発生動向を調べた。下痢症患者におけるロタウイルスの検出率について、定期接種導入直後の3ヶ月間と導入一年後の3ヶ月間を比較したところ、27%から5%に激減していた<sup>68)</sup>(図9)。しかし、同時にRotarixとは血清型が異なるG2ウイルス株が研究開始時には約50%であったのが、1年後には100%になってしまった<sup>68)</sup>(図9)。これはRotarixがワクチン株と血清型が一致する株による下痢症により有効に働くため、G2ウイルス株が選択的優位性を得て血清型シフトが起こったのではないかという仮説を述べたところ<sup>68)</sup>、自然変動の範囲であろうと強く批判された<sup>69)</sup>。そこで、RotarixがG2ウイルス株にどの程度有効であるか症例対照研究によって有効性vaccine effectivenessを調べることにした。この結果、G1P[8]単価ワクチンであるRotarixがG2ウイルス株に起因する重症下痢症に対して77%、入院の予防には83-85%の有効性を示すことが示され、Rotarixが血清型の壁を超えた異型免疫を誘導するという強い証拠が得られた<sup>70)</sup>。ただG1P[8]株がほとんどなかったために、同型免疫でのvaccine effectivenessは計算できなかった。

米国では、RotaTeqが2006年に承認され、予防接種諮問委員会(Advisory Committee for Immunization Practices: ACIP)が全乳児への接種を勧奨した。RotaTeqの導入から2年が経過した2008年の流行期にはワクチンのインパクトが明確に現れてきた。ここでは、米国の小児人口の半分を代表する18州における急性胃腸炎での入院症例を退院時要約のデータベースを使って解析した研究<sup>71)</sup>と健康保険支払い請求データベースによってRotaTeqの有効性(vaccine effectiveness)を算出した研究<sup>72)</sup>を紹介する。1月から6月までをロタウイルスの流行期とし、7月から12月までを非流行期とすると、ロタウイルスワクチン導入前(2000年～2006年)の急性胃腸炎による入院の中央値は、流行期で

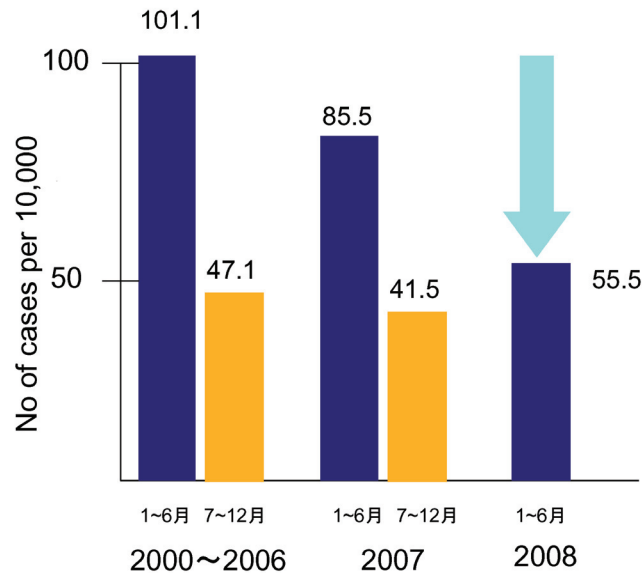


図 11 ロタウイルスワクチンのインパクト (米国: RotaTeq)

米国の 18 州におけるすべての原因による急性胃腸炎による入院患者の発生率について、ワクチン導入前の 2000～2006 年までの様子と導入後の 2007 年および 2008 年を比較したもの。ここでは 1 月から 6 月までをロタウイルスの流行期とし、7 月から 12 月までを非流行期としている。文献 71 をもとに作成。

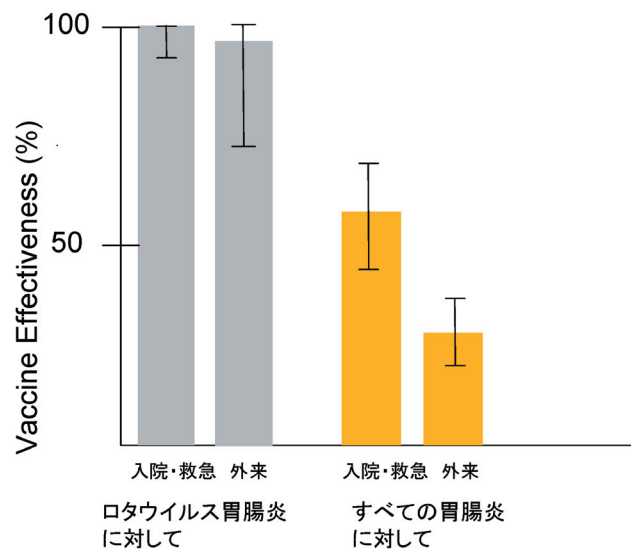


図 12 ロタウイルスワクチンのインパクト (米国: RotaTeq)

健康保険支払い請求データベースにもとづいて計算された RotaTeq を 3 回接種された場合のロタウイルス胃腸炎およびすべての胃腸炎に対する有効性(vaccine effectiveness)。バーは 95% 信頼区間を示す。文献 72 をもとに作成。

は、5 歳未満の小児人口 1 万人あたり 101 人であり、非流行期では 47 人であった (図 11)。これがワクチン導入後 2 年目になる 2008 年にはロタウイルス流行期でも 56 人に減少し、ほぼロタウイルス非流行期なみの患者数になった。急性胃腸炎の患者数には流行期ごとの変動があるが、2000 年～2006 年では 97 人から 120 人の間で変動しており、

2008 年の 56 人は明らかに自然変動の幅を超えたものであった。減少率は 46% であり、これは米国における急性胃腸炎入院患者におけるロタウイルスが原因となる入院の割合 (44-48%, 表 1) に匹敵する。この結果はロタウイルスワクチンにより 2008 年だけで約 5 万 5000 人のロタウイルス下痢症入院が予防されたと計算され、年間 58,000～70,000 人

と推定されている米国でのロタウイルス下痢症入院<sup>73)</sup>のほとんどがワクチンによって予防されたと思われる。2008年における下痢症入院の年齢階層別減少率を見ると、0～2ヶ月児群こそ28%であるが、それ以外のすべての年齢層で40%以上の減少率を示していた。これは、ワクチンが、ワクチンを接種された小児集団を超えて間接的な効果を及ぼしている (herd immunity) ためと考えられる。

健康保険支払い請求を使った研究<sup>72)</sup>では、フルドース(3回)のRotaTeq接種を受けた33,140人とジフテリア・破傷風・百日咳の3種混合ワクチン(DTaP)のみを接種された26,167人について、ワクチン接種2週間後またはロタウイルス流行期(1月～5月)の始まりのいずれか遅い方から流行期の終了または1歳の誕生日のいずれか早い方までの期間にわたって追跡した。追跡は健康保険支払い請求データベースでICD-9(第9回修正国際疾病分類)の診断コードを使って、ロタウイルス胃腸炎とすべての原因による胃腸炎の発生状況を分析し、ロタウイルス胃腸炎に関する有効性(vaccine effectiveness)を計算した。この結果、RotaTeqの3回接種は入院および救急外来の受診を100%予防し、一般外来受診を96%予防した(図12)。一方、すべての急性胃腸炎による入院および救急外来の受診についてみると、ワクチンは59%の予防効果を示し、一般外来受診を27%予防した(図12)。このような高い有効性はRotaTeqの第III相臨床試験の結果<sup>61)</sup>とよく一致し、ロタウイルスワクチンが現実の社会の中でもよく効果を発揮していることを示している。

## 11. おわりに

予防は治療に勝るといふ格言は、感染症の分野にこそ、よく歴史の実例を見出すことができる。ウイルス病の感染制御をワクチンによって達成するという目標からすると、最も成功を収めた例は天然痘であり、天然痘はすでに根絶された。ポリオや麻疹もワクチンによって完全な感染制御が可能で病気となっている。かつて仮性小児コレラ、白痢、乳児嘔吐下痢症などと言われた病気の主要病因であるロタウイルスがワクチンによって感染制御可能な病気の仲間入りをしている。世界保健機関は専門家による戦略的諮問委員会(Strategic Advisory Group of Experts: SAGE)の結論として、すべての国で乳児へのロタウイルスワクチン接種を定期予防接種に組み入れるよう勧奨した<sup>74,75)</sup>。

著者らはかつて、ロタウイルスワクチンに関する講演のたびに、2005年から2009年までの5年間でロタウイルスの歴史でもっとも決定的な5年間であると話してきたが、改めてこれを実感している。この5年間にロタウイルスワクチンに腸重積症のような重大な副反応が再び起こっていったら、ロタウイルスワクチンは次の世代の夢となってしまったであろう。しかし、欧米の先進国のみならず発展途上国にもワクチンが導入され、ワクチンが重症下痢症の感染

制御に大きなインパクトを与えている現状を見た現在、ワクチンのない時代に戻ることはできないであろう。

ロタウイルスワクチンがアフリカの貧困国でも有効性を示し<sup>76)</sup>、メキシコにおける乳幼児の下痢症死亡には明確な減少傾向が見られてきているが<sup>77)</sup>、ロタウイルス下痢症の制圧までには解決しなければならない問題は少なくない<sup>78)</sup>。ワクチンをそれをもっとも必要とする最貧国の乳幼児にどう届けるかという問題<sup>5)</sup>はたくさんある課題の1つに過ぎない。当然のことながら、わが国の子どもたちもロタウイルスワクチンの恩恵にあずかって欲しいと思う<sup>79)</sup>。

## 文 献

- 1) Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Shibuya K, Black RE; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 365:1147-1152, 2005.
- 2) World Health Organization. Report on infectious diseases. Removing obstacles to healthy development. 1999. <http://www.who.int/infectious-disease-report/pages/graph5.html> (last accessed 4/23/10)
- 3) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 9:565-752, 2003.
- 4) Tate JE, Patel MM, Steele AD, Gentsch JR, Payne DC, Cortese MM, Nakagomi O, Cunliffe NA, Jiang B, Neuzil KM, de Oliveira LH, Glass RI, Parashar UD. Global impact of rotavirus vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 9:395-407, 2010.
- 5) Naghipour M, Nakagomi T, Nakagomi O. Issues with reducing the rotavirus-associated mortality by vaccination in developing countries. *Vaccine* 26:3236-3241, 2008.
- 6) Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 25 (Suppl):S7-S11, 2006.
- 7) Fischer TK, et al. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine* 22: S49-S54, 2004.
- 8) Matson DO, Estes MK. Impact of rotavirus infection at a large pediatric hospital. *J Infect Dis*. 162: 598-604, 1990.
- 9) Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr* 149: 441-447, 2006.
- 10) Cunliffe N, Nakagomi O: Reoviruses. In: Greenwood D, Slack R, Peutherer J, Barer M (eds). *Medical Microbiology* 17th ed. pp.545-552, Churchill Livingstone, Elsevier, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2007.
- 11) 中込とよ子, 中込 治: ロタウイルス感染症. *最新医学* 63: 112-128, 2008.
- 12) Matthijssens J, Bilcke J, Ciarlet M, Martella V, Bányai K, Rahman M, Zeller M, Beutels P, Van Damme P, Van Ranst M. Rotavirus disease and vaccination: impact on genotype diversity. *Future Microbiol*. 4:1303-1316, 2009.

- 13) Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Banyai K, Ramachandran M, Jain V, Cunliffe NA, Nakagomi O, Kirkwood CD, Fischer TK, Parashar UD, Bresee JS, Jiang B, Glass RI. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis* 2005; 192 [Suppl 1]: 146-159.
- 14) Santos N & Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005;15:29-56.
- 15) Uchida R, Pandey BD, Sherchand JB, Ahmed K, Yokoo M, Nakagomi T, Cuevas LE, Cunliffe NA, Hart CA, Nakagomi O. Molecular epidemiology of rotavirus diarrhea among children and adults in Nepal: detection of G12 strains with P[6] or P[8] and a G11P[25] strain. *J Clin Microbiol* 44:3499-34505, 2006.
- 16) Pun SB, Nakagomi T, Sherchand JB, Pandey BD, Cuevas LE, Cunliffe NA, Hart CA, Nakagomi O. Detection of G12 human rotaviruses in Nepal. *Emerg Infect Dis* 13: 482-484, 2007.
- 17) Sherchand JB, Nakagomi O, Dove W, Nakagomi T, Yokoo M, Pandey BD, Cuevas L, Hart CA, Cunliffe NA. Molecular epidemiology of rotavirus diarrhea among children less than 5 years of age in Nepal: predominance of emergent G12 strains over 2 Years. *J Infect Dis* 200 (Suppl): 182-197, 2009.
- 18) Suzuki Y, Gojobori T, Nakagomi O. Intragenic recombinations in rotaviruses. *FEBS Lett.* 427:183-187, 1998.
- 19) Cortes JE, Curns AT, Tate JE, Parashar UD. Trends in healthcare utilization for diarrhea and rotavirus disease in privately insured US children <5 years of age, 2001-2006. *Pediatr Infect Dis J.* 28:874-878, 2009.
- 20) Dormitzer PR, Sun ZY, Wagner G, Harrison SC. The rhesus rotavirus VP4 sialic acid binding domain has a galectin fold with a novel carbohydrate binding site. *EMBO J.* 21:885-897, 2002.
- 21) Ciarlet M, Ludert JE, Iturriza-Gómara M, Liprandi F, Gray JJ, Desselberger U, Estes MK. Initial interaction of rotavirus strains with N-acetylneuraminic (sialic) acid residues on the cell surface correlates with VP4 genotype, not species of origin. *J Virol.* 76:4087-4095, 2002.
- 22) Lopez S, Arias CF. Early steps in rotavirus cell entry. *Curr Top Microbiol Immunol.* 309:39-66, 2006.
- 23) Zárate S, Espinosa R, Romero P, Méndez E, Arias CF, López S. The VP5 domain of VP4 can mediate attachment of rotaviruses to cells. *J Virol.* 74:593-599, 2000.
- 24) Matson DO, O'Ryan ML, Herrera I, Pickering LK, Estes MK. Fecal antibody responses to symptomatic and asymptomatic rotavirus infections. *J Infect Dis.* 167:577-583, 1993.
- 25) Coulson BS, Grimwood K, Hudson IL, Barnes GL, Bishop RF. Role of coproantibody in clinical protection of children during reinfection with rotavirus. *J Clin Microbiol.* 30:1678-1684, 1992.
- 26) González R, Franco M, Sarmiento L, Romero M, Schael IP. Serum IgA levels induced by rotavirus natural infection, but not following immunization with the RRV-TV vaccine (Rotashield), correlate with protection. *J Med Virol.* 76:608-612, 2005.
- 27) Wilde J, Yolken R, Willoughby R, Eiden J. Improved detection of rotavirus shedding by polymerase chain reaction. *Lancet* 337:323-326, 1991.
- 28) Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet* 351: 1844-1848, 1998.
- 29) Hart CA, Cunliffe NA, Nakagomi O. Diarrhoea caused by viruses. In : GC Cook and AI Zumla (eds) *Manson's Tropical Diseases* 22nd ed. pp. 815-824, Saunders, 2009.
- 30) Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 309:72-76, 1983.
- 31) Velazquez 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.
- 32) Bernstein DI, Sander DS, Smith VE, Schiff GM, Ward RL. Protection from rotavirus reinfection: 2-year prospective study. *J Infect Dis* 164:277-283, 1991.
- 33) Plotkin, S. Rotavirus. National Vaccine Advisory Committee Subcommittee on Future Vaccines Working Group on Case Studies in Vaccine Development. Banbury Center, Cold Spring Harbor Laboratories, November 17-20, 1996.
- 34) Fischer TK, Viboud C, Parashar U, Malek M, Steiner C, Glass R, Simonsen L. Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993-2003. *J Infect Dis.* 195:1117-1125, 2007.
- 35) Patel MM, Tate JE, Selvarangan R, Daskalaki I, Jackson MA, Curns AT, Coffin S, Watson B, Hodinka R, Glass RI, Parashar UD. Routine laboratory testing data for surveillance of rotavirus hospitalizations to evaluate the impact of vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 26: 914-919, 2007.
- 36) Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Gentsch JR, Stockman LJ, Curns AT, Griffin M, Weinberg GA, Hall CB, Fairbrother G, Alexander J, Parashar UD. Active, population-based surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States. *Pediatrics.* 122: 1235-43, 2008.
- 37) Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M; REVEAL Study Group. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis.* 195 Suppl 1:S4-S16, 2007.
- 38) Kamiya H, Nakano T, Inoue M, Kamiya H, Abd TT, Patel M, Orenstein WA, Parashar UD. A retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus. *J Infect Dis.* 200 Suppl 1:S140-6, 2009.

- 39) 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:S106-110, 2005.
- 40) Nakagomi T, Chang BR, Nakagomi O. Rotavirus hospitalization and molecular epidemiology in northern Japan, 1987-1996. *Vaccine.* 27 Suppl 5:F93-96, 2009.
- 41) Chen KT, Fan SF, Tang RB, Huang YF, Lee PI, Chen PY, Tang CW, Chen HC. Hospital-based study of the economic burden associated with rotavirus diarrhea in Taiwan. *Vaccine.* 25: 4266-4272, 2007.
- 42) Lu CY, Lauderdale TL, Fang YH, Wang CY, Ho YH, Hung CL, Chang LY, Lee CY, Huang LM. Disease burden and related medical costs of rotavirus infections in Taiwan. *BMC Infect Dis.* 6:176, 2006.
- 43) Seo JK, Sim JG. Overview of rotavirus infections in Korea. *Pediatr Int.* 42: 406-410, 2000.
- 44) Galati JC, Harsley S, Richmond P, Carlin JB. The burden of rotavirus-related illness among young children on the Australian health care system. *Aust N Z J Public Health.* 30: 416-421, 2006.
- 45) 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.
- 46) Johansen K, Hedlund KO, Zwegberg-Wirgart B, Bennet R. Complications attributable to rotavirus-induced diarrhoea in a Swedish paediatric population: report from an 11-year surveillance. *Scand J Infect Dis* 40: 956-964, 2008.
- 47) Cunliffe NA, Booth JA, Elliot C, Lowe SJ, Sopwith W, Kitchin N, Nakagomi O, Nakagomi T, Hart CA, Regan M. Healthcare-associated viral gastroenteritis among children in a large pediatric hospital, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* 16:55-62, 2010.
- 48) Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 2: 1281-1283, 1973.
- 49) Kapikian AZ, Wyatt RG, Levine MM, Black RE, Greenberg HB, Flores J, Kalica AR, Hoshino Y, Chanock RM. Studies in volunteers with human rotaviruses. *Dev Biol Stand* 53:209-218, 1983.
- 50) Vesikari T, Isolauri E, D'Hondt E, Delem A, André FE, Zissis G. Protection of infants against rotavirus diarrhoea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strain vaccine. *Lancet* 1:977-981, 1984.
- 51) Vesikari T, Isolauri E, Delem, d'Hondt E, André FE, Beards GM, Flewett TH. Clinical efficacy of the RIT 4237 live attenuated bovine rotavirus vaccine in infants vaccinated before a rotavirus epidemic. *J Pediatr* 107:189-194, 1985.
- 52) De Mol P, Zissis G, Butzler JP, Mutwewingabo A, André FE. Failure of live, attenuated oral rotavirus vaccine. *Lancet* 2:108, 1986
- 53) Hanlon P, Hanlon L, Marsh V, et al. Trial of an attenuated bovine rotavirus vaccine (RIT 4237) in Gambian infants. *Lancet* 1:1342-1345, 1987.
- 54) Santosham M, Letson GW, Wolff M, Reid R, Gahagan S, Adams R, Callahan C, Sack RB, Kapikian AZ. A field study of the safety and efficacy of two candidate rotavirus vaccines in a Native American population. *J Infect Dis* 163:483-487, 1991.
- 55) Vesikari T, Ruuska T, Delem A, André FE, Beards GM, Flewett TH. Efficacy of two doses of RIT 4237 bovine rotavirus vaccine for prevention of rotavirus diarrhoea. *Acta Paediatr Scand* 80:173-180, 1991.
- 56) Vesikari T. Rotavirus vaccines. *Scand J Infect Dis* 40: 691-695, 2008.
- 57) Pérez-Schael I, Guntiñas MJ, Pérez M, et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 337:1181-1187, 1997.
- 58) Nakagomi T. Rotavirus infection and intussusception: a view from retrospect. *Microbiol Immunol* 44 :619-628, 2000.
- 59) Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 192 Suppl 1:S36-43, 2005.
- 60) Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Chevart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, Cervantes Y, Linhares AC, Lopez P, Macias-Parra M, Ortega-Barria E, Richardson V, Rivera-Medina DM, Rivera L, Salinas B, Pavia-Ruz N, Salmeron J, Ruttimann R, Tinoco JC, Rubio P, Nunez E, Guerrero ML, Yarzabal JP, Damaso S, Tornieporth N, Saez-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.
- 61) 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.
- 62) Robbins FC. The history of polio vaccine development. In: *Vaccines*, 3rd ed. (Plotkin SA, and Orenstein WA, eds), pp13-27, WB Saunders Co., Philadelphia, 1999.
- 63) Chen J, Heyse JF, Heaton P, Kuter BJ. Age Dependence of the Risk of Intussusception Following Tetravalent Rhesus-Human Reassortant Rotavirus Tetravalent Vaccine: Is It Beyond Doubt? *Am J Epidemiol.* 2010 Apr 16. [Epub ahead of print]
- 64) Patel MM, Clark AD, Glass RI, Greenberg H, Tate J, Santosham M, Sanderson CF, Steele D, Cortese M, Parashar UD. Broadening the age restriction for initiating rotavirus vaccination in regions with high rotavirus mortality: benefits of mortality reduction versus risk of fatal intussusception. *Vaccine.* 27: 2916-2922, 2009.
- 65) World Health Organization. The WHO position paper

- on rotavirus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 82: 285-296, 2007.
- 66) Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, Keckley E, Peters J, Esona MD, Teel EN, Kent D, Parashar UD, Gentsch JR. Sibling Transmission of Vaccine-Derived Rotavirus (RotaTeq) Associated With Rotavirus Gastroenteritis. *Pediatrics.* 2010 Jan 25. [Epub ahead of print]
- 67) 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
- 68) Nakagomi T, Cuevas LE, Gurgel RG, Elrokhsi SH, Belkhir YA, Abugalia M, Dove W, Montenegro FM, 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.
- 69) Grimwood K, Kirkwood CD. Human rotavirus vaccines: too early for the strain to tell. *Lancet.* 371:1144-1145, 2008.
- 70) Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB, Cuevas LE, Parashar UD, Cunliffe NA, Nakagomi T. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis.* 201: 363-369, 2010.
- 71) Curns AT, Steiner CA, Barrett M, Hunter K, Wilson E, Parashar UD. Reduction in Acute Gastroenteritis Hospitalizations among US Children After Introduction of Rotavirus Vaccine: Analysis of Hospital Discharge Data from 18 US States. *J Infect Dis* 2010 Apr 19. [Epub ahead of print]
- 72) Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of the Pentavalent Rotavirus Vaccine in Preventing Gastroenteritis in the United States. *Pediatrics* 2010 Jan 25. [Epub ahead of print]
- 73) Charles MD, Holman RC, Curns AT, Parashar UD, Glass RI, Bresee JS. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002. *Pediatr Infect Dis J* 25:489-493, 2006.
- 74) World Health Organization. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009 conclusions and recommendations *Wkly Epidemiol Rec.* 84: 213-236, 2009.
- 75) World Health Organization. Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec.* 84: 533-537, 2009.
- 76) Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, Ngwira B, Victor JC, Gillard PH, Chevart BB, Han HH, Neuzil KM. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med* 362:289-298, 2010.
- 77) Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM, Parashar U, Patel M. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med* 362: 299-305, 2010.
- 78) Santosham M. Rotavirus vaccine--a powerful tool to combat deaths from diarrhea. *N Engl J Med* 362: 358-360, 2010.
- 79) グラース RI : ロタウイルスから子どもを守れ 日経サイエンス編集部, (編): 感染症の脅威, 東京, pp. 63-73, 2008.

# **Toward the elimination of rotavirus gastroenteritis by universal vaccination**

**Osamu NAKAGOMI, Toyoko NAKAGOMI**

Division of Molecular Epidemiology,  
Department of Molecular Microbiology and Immunology,  
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Rotavirus is the most important cause of severe gastroenteritis in children worldwide, and is most effectively controlled by vaccines. The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) of the World Health Organization (WHO) recommended, in 2009, the inclusion of rotavirus vaccination of infants into all national immunization programs. Two, live, orally-administrable vaccines are licensed globally. They are Rotarix, a G1P[8] monovalent, human rotavirus-based vaccine (GlaxoSmithKline), and RotaTeq, a pentavalent, bovine-human reassortant vaccine (Merck). Although the two vaccines are very different in antigenic composition and administration schedule, they are almost equally safe with respect to intussusception and 90-100% efficacious against severe rotavirus diarrhea. Countries where either vaccine was introduced into the national childhood immunization program have witnessed not only a drastic decrease in the number of rotavirus hospitalizations but a near 50% reduction in the number of all-cause-diarrhea hospitalizations. Rotavirus diarrhea, an emerging infectious disease because of its discovery in 1973, may now be among vaccine preventable diseases.