

氏名	平松裕之
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第544号
学位授与の日付	平成30年9月25日
学位論文題名	Rotavirus vaccination can be performed without viral dissemination in the Neonatal Intensive Care Unit 「NICUにおけるロタウイルスワクチン接種後のワクチン株排泄状況と安全性の検討」 The Journal of Infectious Diseases 217(4):589-596,2018.1
指導教授	吉川哲史
論文審査委員	主査 教授 倉橋浩樹 副査 教授 藤井多久磨 教授 村田貴之

### 論文内容の要旨

#### 【背景】

ロタウイルスワクチン(RV)は、小児のウイルス性下痢症の中でもっとも頻度の高いロタウイルス胃腸炎予防のための経口弱毒生ワクチンである。NICU病棟で長期間治療を受けなければならない早産児は、ロタウイルス胃腸炎をはじめとする小児ウイルス性胃腸炎が重症化するリスクが高く、本来であればNICU入院中に適切な接種時期が来た早産児は、その時点で本ワクチンの接種を受けることが理想的である。しかしながら、RVは弱毒生ワクチンであることから、ワクチン株由来ウイルスが便中より排泄され、周囲へ感染することが懸念され接種は一般化されていない。

#### 【目的】

NICU入院中の新生児に対するRV株の排泄状況を明らかにし、NICUにおけるRVの安全性について検討することとした。

#### 【対象】

藤田保健衛生大学病院NICU、江南厚生病院こども医療センター NICU入院中の患児の中で、予防接種基準を満たした患児19名をRV接種対象とした。また、RV株の周囲患児への感染を確認するため、各RV接種患児から近接したベッドに入院中の患児を近い順に1～4名(合計49名)選択した。

#### 【方法】

両施設とも日常診療下での接触予防策を実施する中で、RV株および野生株の便中排泄状況をプロスペクティブに調査した。対象接種患児にRV(5価ワクチン接種9名、1価ワクチン接種10名)を接種し、1回目および2回目の接種後8日まで経時的に便検体を採取した。

また、同時期に入院した周囲患児から、接種患児への接種後5～13日の便検体を採取した。5価RV株と1価RV株の検出には、VP6、NSP2遺伝子を標的とした、各々に特異的なリアルタイムPCRを用いた。また、ロタウイルス野生株の検出には、NSP3遺伝子を標的としたリアルタイムPCRを用いた。

#### 【結果】

5価RVもしくは1価RV接種患児から採取した便199検体ならびに周囲患児から採取した便477検体を解析した。5価RVを接種したどの患児においても、1回目の接種後7～8日間、持続的にRV株が検出された。また、2回目の接種後を観察した患児1名のRV株の検出量や検出頻度は、1回目よりも減少した。一方で、1価RV接種患児の10名のうち、7名は1回目接種後8日間にわたり持続的にRV株が検出されたが、残りの3名は検出量や検出頻度が顕著に低かった。また、2回目の接種後の検出量や検出頻度は、5価RV接種患児と同様に1回目よりも減少した。ロタウイルス野生株は、いずれの接種患児からも検出されなかった。周囲患児の便からは、RV株と野生株のいずれも検出されなかった。下痢が接種患児で3名、周囲患児で2名確認されたが、いずれも極めて軽度であった。

#### 【考察】

いずれの接種患児からも1回目のRV接種後速やかにワクチン株の便中排泄が認められたが、2回目接種後のRV株の便中検出量や検出頻度が減少していた。これは、1回目の接種に伴う免疫応答により、腸管内でのRV株の複製が抑制されたためと考えられる。1価RV接種患児において、RV株の検出頻度や検出量に個人差が見られたことについては、患児の栄養状況などが関係している可能性が考えられるが、明確な要因は不明であり今後の検討課題である。

周囲患児においてRV株と野生株が検出されなかったことに加え、接種患児や周囲患児においてRVに関連した顕著な副反応が見られなかったことから、NICUにおけるRV接種は、接触予防策を遵守することにより安全に実施できると考えられた。

### 論文審査結果の要旨

ロタウイルスワクチンを長期入院中の早産児に接種することは有益であるが、ワクチン株による院内感染が懸念される。本研究では、NICU長期入院中の早産児にロタウイルスワクチンを接種し、その便中のウイルス排泄を経時的にqPCRにて定量的に検討した。その結果、すべての被接種児の便中からワクチン株が持続的に検出された。また、2回目接種時にはその量が減少したことより、ワクチンが有効に作用していることが推定された。一方、同時期に同室に入院中の新生児の便中のウイルス排泄をqPCRにて検討したところ、全く検出されず、周囲の児への波及はなかった。以上より、ロタウイルスワクチンは入院中の早産児にも安全に使用できることがわかった。論文審査委員会での質疑応答も的確になされ、本研究内容は既にJournal of Infectious Diseases誌にも掲載されており、本研究論文は博士論文として十分に値すると判断した。