

## 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

平松 裕之・鈴木 竜太・小島 有紗<sup>1</sup>・宮田 昌史<sup>1</sup>  
服部 文彦<sup>1</sup>・三浦 浩樹<sup>1</sup>・井平 勝<sup>2</sup>・山田 成樹<sup>1</sup>  
河本 聡志<sup>3</sup>・谷口 孝喜<sup>3</sup>・吉川 哲史<sup>1</sup>

(藤田医科大学病院・薬剤部)

(<sup>1</sup>藤田医科大学医学部・小児科学教室)

(<sup>2</sup>藤田医科大学医療科学部・臨床工学科)

(<sup>3</sup>藤田医科大学医学部・ウイルス・寄生虫学教室)

### 1. はじめに

ロタウイルスは、乳幼児における急性胃腸炎を引き起こすレオウイルス科に属する二本鎖 RNA ウイルスである。感染力が非常に強く、5歳までにほとんどの乳幼児が初感染を経験するとされている。感染すると、突然の嘔吐と水様性の下痢が起これ、重症の脱水症状を呈することもある。先進国において本感染症により死亡することはまれだが、ロタウイルス胃腸炎の重症化に伴う入院等の疾病負荷は大きい。特に、早産児や低出生体重児は重症化するリスクが高いことが知られている<sup>1,2</sup>。現在、本症の重症化を防ぐことを目的とした2種類の経口の弱毒生ワクチン (RotaTeq (RV5) と Rotarix (RV1)) が上市されている。しかし、重症化しやすい早産児に対するワクチン接種率は、正期産児に比べて低くなっている。これは、ロタウイルスワクチンが生ワクチンであることから、neonatal intensive care unit (NICU) に入院する早産児がワクチンを接種した場合、接種児からのワクチン株の便中排泄によって周囲の患児へ伝播することが懸念されるためである。本研究では、NICU におけるロタウイルスワクチン株の伝播状況を前方視的に解析することにより、NICU においてもワクチンが安全に接種可能であることを明らかにした。

なお、本稿は The Journal of Infectious Diseases に収載された、「Rotavirus Vaccination Can Be Performed Without Viral Dissemination in the Neonatal Intensive Care Unit」の原著論文を紹介したものである<sup>3</sup>。

### 2. 早産児に対するロタウイルスワクチン接種

早産児はロタウイルスに感染すると、重度の脱水症状や腸管拡張症、腹部膨満、血便など健康乳幼児より重症な臨床症状が起これやすい。実際に、ロタウイルス感染症に伴う入院率は、極低出生体重児において、正期産児と比較しておよそ2.5倍も高くなっている。その要因の1つとして、母胎からの移行抗体が少ないことが考えられる。胎児への経胎盤的な IgG 抗体の移行は、胎生28週から始まり36週でピークを迎えるため、早産児はこの経胎盤免疫が得られにくい。このようなことから、早産児や低出生体重児に対する、重症化予防を目的としたロタウイルスワクチン接種の優先度・必要度は高いと考えられる。

現在、世界各国で使用されているロタウイルスワクチン、RotaTeq (RV5) と Rotarix (RV1) は、いずれも経口の生ワクチンである。接種後に腸管内で増殖して有効な免疫誘導を引き起こすが、その組成や接種回数は異なっている。RV5は5価のヒト-ウシロタウイルスのリアソータントであり、少なくとも4週の間隔をあけて3回接種を行う。一方、RV1は単価のヒトロタウイルスワクチンで、4週の間隔をあけて2回接種を行う。高月齢で接種した場合、副反応である腸重積の発症率が上がるといわれていることから、初回接種は14週6日までに実施するとともに、RV5の場合は32週、RV1の場合は24週までに全ての接種を終えることが推奨されている。

早産児に対するロタウイルスワクチン接種については、様々な研究からその有効性と安全性が示されている。ワクチンの接種によって早産児のロタウイルス胃腸炎に伴う入院率が大幅に減少する一方で、安全性に

おいては、正期産児と比較してほとんど変わらない<sup>4</sup>。また、NICUに入院中の102人の早産児にRV5を接種し、その前後の状態を比較した調査では、母乳等の栄養摂取量に変化はなく、消化器症状の頻度が上がる

ことは無かったと報告されている<sup>5</sup>。このようなエビデンスが蓄積されているにもかかわらず、多くの早産児はロタウイルスワクチンの接種機会を逸している。

表1 採取した便検体とワクチン株の検出結果

ワクチン	VI, UVIの別	人数	陽性検体数 / 検体総数	検出率(%)
RV5	VI(初回接種)	9	78 / 89	88
	VI(2回目接種)	1	6 / 9	67
	UVI	29	0 / 256	0
RV1	VI(初回接種)	10	67 / 89	75
	VI(2回目接種)	3	11 / 21	52
	UVI	20	0 / 221	0

RV5 : Rotateq, RV1 : Rotarix, VI : 接種児, UVI : 周囲児

図 1A

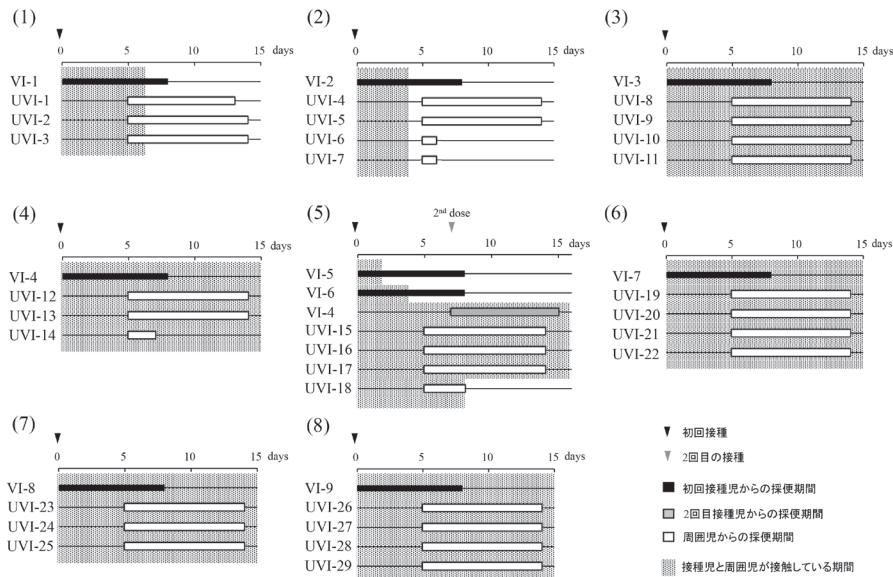


図 1B

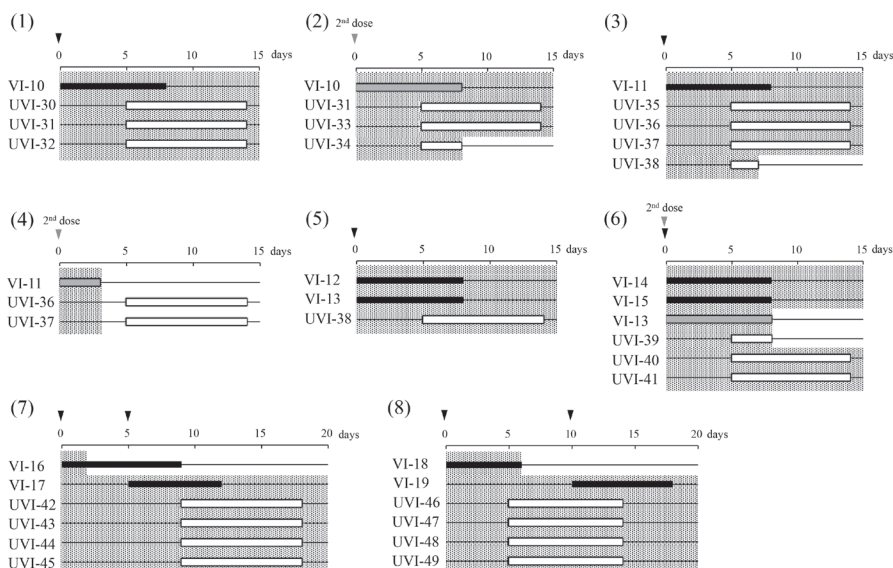


図1 RV5 (A) もしくはRV1 (B) 接種後の、接種児・周囲児の採便スケジュールと接触期間の関係性

### 3. NICUでのワクチン接種の現状

ロタウイルスワクチンには前述のような厳格な接種スケジュールが定められており、早産児ではNICU入院中に初回接種時期を迎えることも多い。しかし、このワクチンは接種後に腸管内で増殖する結果、ワクチン株が便中に排泄されることになるため、周囲のNICU入院患児へワクチン株が伝播するという理論上の危険性が予測されている。RV5接種によるワクチン株の排泄は、約80%の接種児でみられ、初回接種から7日後をピークに長くとも15日間持続する<sup>6</sup>。しかし、このワクチン株の排泄が、必ずしも周囲児への伝播状況や臨床的影響と相関するものではない。健康な双生児を対象として、一方にRV1を接種し、他方にプラセボを接種する無作為化比較試験の結果では、80組中15組でプラセボ接種児からワクチン株の排泄がみられたが、ウイルス胃腸炎などの副反応は生じていない<sup>7</sup>。

さらに、我々が行った児童養護施設に入所している健康児にワクチン接種を行った際の研究では、接種児からのワクチン株排泄はあったものの、周囲児への伝播は認められなかった<sup>8</sup>。これは、同施設において標準予防策が実施されていたためであると考えられる。

NICU入院中のワクチン接種に関して、世界各国の対応は様々である。米国疾病管理予防センター(CDC)の予防接種諮問委員会(ACIP)は、ワクチン株の排泄と伝播の懸念から、周囲の患児への影響を配慮し退院時に接種することを推奨している。これがワクチンの初回接種の機会を逸することにつながっており、結果的に正常産児と比較して早産児のワクチン接種率を低下させる要因となっている<sup>9</sup>。一方で、米国とは対照的に、英国やオーストラリア当局は、標準予防策などの感染対策が遵守されていれば伝播の危険性は少ないという考えに基づき、早産児に対するワクチン接種の有

図 2A

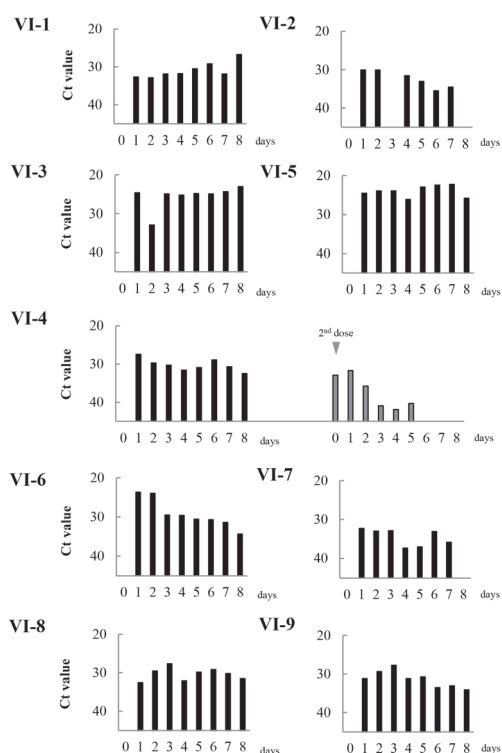


図 2B

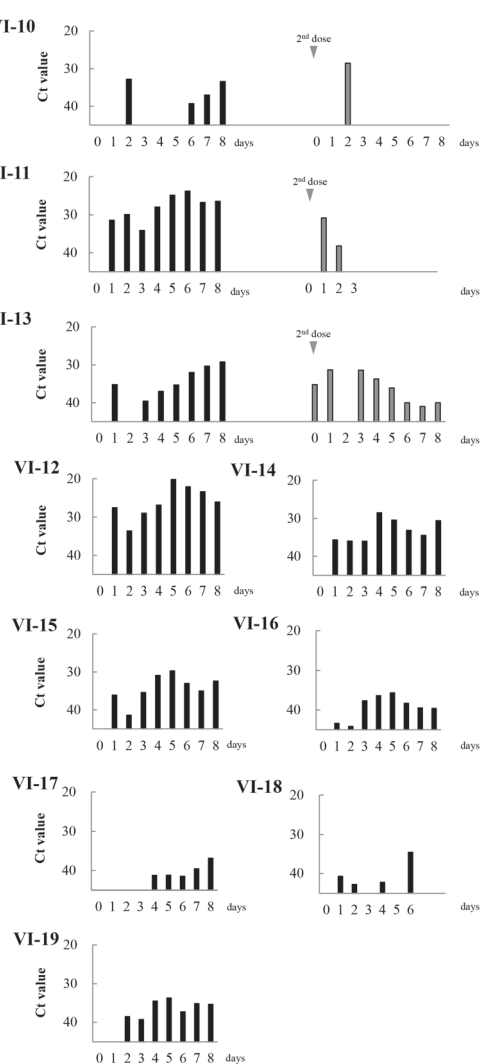


図 2 接種児の RV5 (A) もしくは RV1 (B) 接種後のワクチン株排泄状況  
ワクチン由来の RNA 量は、real-time RT-PCR による Ct 値で示している (高値であるほど RNA 量は低い)。  
また、2 回目接種時の排泄は灰色のバーで表示した。

益性は周囲児への影響を上回ると判断し、NICUでの接種を推奨している。しかし、英国で行われた実際の現場での調査では、調査対象となったNICUの20%程度しか適切なワクチン接種を行っていないことが明らかとなっている<sup>10,11</sup>。

Monkらは、近年、米国のフィラデルフィア小児病院NICUにおいて、退院を待たずして早産児にRV5を接種しても、NICU入院中の周囲児に臨床的影響を及ぼすことなく、RV5を接種可能であることを示した<sup>12</sup>。しかしながら、この研究が後方視的であったこともあり、ワクチン株の伝播に関する十分な評価はできていない。

そこで我々は、NICUでのロタウイルスワクチン接種の懸念事項とされている、ワクチン株の周囲児への伝播状況を、接種児と周囲児から経時的に採取した便を用いて前方視的に解析した。以降はその結果について紹介する。

## 4. 結 果

### 4-1. 周囲児へのワクチン株の伝播

本研究では、藤田保健衛生大学病院と江南厚生病院こども医療センターNICU入院中の早産児を対象とし、その中で予防接種基準を満たした19名をロタウイルスワクチンの接種児(vaccinated infants, VI)とした。接種児のうち、RV5接種児は9名、RV1接種児は10名であった。また、ワクチン株の周囲への感染を確認するため、接種児から近接したベッドに入院中の、ロタウイルスワクチンを接種していない児1~4名を周囲児(unvaccinated infants, UVI)とした。接種児のワクチン株の便中排泄状況と周囲児への伝播状況を調査するため、接種児からは、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することとした。また、同時期に入院した周囲児からは、接種児への接種後5~13日の便検体を採取することとした。これに基づき、実際に行われた各々の採取スケジュールは図1に示す通りである。なお、両施設とも日常診療下での標準予防策が実施されている。RV5接種児のうち1名(VI-4)、RV1接種児のうち3名(VI-10, 11, 13)は2回目の接種もNICU入院中に実施されている。

今回、合計676の便検体を採取し解析した。そのうち199検体が接種児から、477検体が周囲児から採取されたものである。RV5、RV1のワクチン株の検出にはVP6、NSP2遺伝子を標的とした、各々に特異的なreal-time RT-PCRを用いた<sup>13</sup>。その結果、すべての接種児から、接種したワクチン株の排泄が認められた。一方で、周囲児からワクチン株は全く検出されなかった(図1)。このことから、標準予防策実施下のNICUにおいて、ワクチン株が伝播することは無いことが明

らかとなった。また、同時期にロタウイルスの院内感染が発生していないか調査するため、NSP3遺伝子を標的としたreal-time RT-PCRを用い、便中の野生株の有無を確認したが、いずれの検体からも野生株は検出されていない。臨床所見においては、下痢が接種児で3名、周囲児で2名確認されたが、いずれも極めて軽度であり、安全性に問題は無かった。

### 4-2. 接種児からのワクチン株の排泄状況

いずれのRV5接種児から採取した便からも、1回目接種後の翌日にはワクチン株の排泄が認められ、7~8日間持続した(図2のA)。RV1接種児からのワクチン株の排泄頻度や排泄量には、接種後8日間において個人差が見られた(図2のB)。また、RV5やRV1の2回目接種後のワクチン株の排泄(VI-4, 10, 11, 13)は、初回接種後よりも減少する傾向が見られた。これは、1回目の接種に伴う免疫応答により、腸管内でのワクチン株の複製が抑制されたためと考えられる。RV1はヒトロタウイルスを弱毒化したワクチンであるため、ウシロタウイルスをベースとしたRV5と比較して腸管内での複製効率が低い。そのため、RV1株の排泄に個人差が認められたのは、腸内環境や宿主免疫能が、排泄効率に影響を与えた結果である可能性が高い。

## 5. 今後の展開

今回の研究結果は、ロタウイルス感染症の重症化しやすい早産児に対して、ワクチン接種の機会を増やす大きな一助になると考える。

本研究の限界として、NICUに入院する全ての早産児を研究対象とすることができないため、周囲児への伝播を完全に否定できていないことが挙げられる。今後、より大規模な調査が、特にNICUでの接種が推奨されている英国やオーストラリアにて実施され、本分野に関するエビデンスが更に蓄積されることを期待する。

一方で、今回、RV5とRV1を接種した早産児からのワクチン株の便中排泄を比較することによって、RV1接種児において排泄量に個人差があることを明らかにした。これに関しては様々な要因が影響していると考えられる。ロタウイルス感染による死亡率が高い発展途上国のワクチン有効性は、先進国と比較して低いことはよく知られている<sup>14</sup>が、この理由として、乳児の栄養状態の違いや<sup>15</sup>、母乳や腸内の細菌叢による影響、血液型抗原の分泌状態などが挙げられている。今回の事象にも、これらが影響している可能性があり、今後の大変興味深い検討課題である。



## 謝 辞

本研究は、医学部小児科学講座教授の吉川哲史先生をはじめ、江南厚生病院の先生方を含む多くの方々のご指導・ご協力の下に遂行することができました。この場をお借りして深く感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Sharma R, Hudak ML, Premachandra BR, Stevens G, Monteiro CB, Bradshaw JA, et al : Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002 ; 21 : 1099 – 1105.
- 2) Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, and Davis RL : Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics.* 1999 ; 103 : E3.
- 3) Hiramatsu H, Suzuki R, Yamada S, Ihira M, Isegawa Y, Kawamura Y, et al : Analysis of ganciclovir-resistant human herpesvirus 6B clinical isolates using quenching probe PCR methodology. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2015 ; 59 : 2618 – 2624.
- 4) Roué JM, Nowak E, Le Gal G, Lemaitre T, Oger E, Poulhazan E, et al : Impact of rotavirus vaccine on premature infants. *Clin. Vaccine. Immunol.* 2014 ; 21 : 1404 – 1409.
- 5) Thrall S, Doll MK, Nhan C, Gonzales M, Perreault T, Lamer P, et al : Evaluation of pentavalent rotavirus vaccination in neonatal intensive care units. *Vaccine.* 2015 ; 33 : 5095 – 5102.
- 6) Smith CK, McNeal MM, Meyer NR, Haase S, and Dekker CL : Rotavirus shedding in premature infants following first immunization. *Vaccine.* 2011 ; 29 : 8141 – 8146.
- 7) Rivera L, Peña LM, Stainier I, Gillard P, Chevart B, Smolenov I, et al : Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain—a randomized, placebo-controlled study in twins. *Vaccine.* 2011 ; 29 : 9508 – 9513.
- 8) Miura H, Kawamura Y, Sugata K, Koshiyama N, Yoshikawa A, Komoto S, et al : Rotavirus vaccine strain transmission by vaccinated infants in the foster home. *J. Med. Virol.* 2017 ; 89 : 79 – 84.
- 9) Stumpf KA, Thompson T, and Sánchez PJ : Rotavirus vaccination of very low birth weight infants at discharge from the NICU. *Pediatrics.* 2013 ; 132 : e662 – 665.
- 10) Jaques S, Bhojnagarwala B, Kennea N, and Duffy D : Slow uptake of rotavirus vaccination in UK neonatal units. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2014 ; 99 : F252.
- 11) Jaques SC, Ogle L, Duffy D, and Kennea N : Rotavirus immunisation in NICU : a 1-year experience in a UK tertiary neonatal surgical unit postvaccine introduction. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2015 ; 100 : F186 – 187.
- 12) Monk HM, Motsney AJ, and Wade KC : Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics.* 2014 ; 133 : e1555 – 1560.
- 13) Gautam R, Esona MD, Mijatovic-Rustempasic S, Ian Tam K, Gentsch JR, and Bowen MD : Real-time RT-PCR assays to differentiate wild-type group A rotavirus strains from Rotarix<sup>®</sup> and RotaTeq<sup>®</sup> vaccine strains in stool samples. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014 ; 10 : 767 – 777.
- 14) Gruber JF, Hille DA, Liu GF, Kaplan SS, Nelson M, Goveia MG, et al : Heterogeneity of Rotavirus Vaccine Efficacy Among Infants in Developing Countries. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017 ; 36 : 72 – 78.
- 15) Bautista-Marquez A, Velasquez DE, Esparza-Aguilar M, Luna-Cruz M, Ruiz-Moran T, Sugata K, et al : Breastfeeding linked to the reduction of both rotavirus shedding and IgA levels after Rotarix<sup>®</sup> immunization in Mexican infants. *Vaccine.* 2016 ; 34 : 5284 – 5289.
- 16) Rodriguez-Diaz J, Garcia-Mantrana I, Vila-Vicent S, Gozalbo-Rovira R, Buesa J, Monedero V, et al : Relevance of secretor status genotype and microbiota composition in susceptibility to rotavirus and norovirus infections in humans. *Sci. Rep.* 2017 ; 7 : 45559.