

2022年(第26回)研究助成 研究要旨

研究要旨「ロタウイルスワクチンの定期接種化がワクチン接種割合に与えた影響：分割時系列解析」

所属：長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 離島・へき地医療学講座

氏名：宮田 潤

【研究の背景】

ロタウイルスは小児における重篤な胃腸炎の主要な原因ウイルスであり、ときに集団感染をもたらす。根本的な治療法はないため、その予防は極めて重要である。発症予防に際してワクチンの有効性が知られ、2018年の海外の報告では、ワクチンの普及によりロタウイルス関連の入院が49-89%減少したとされている。¹本邦においても、複数の研究で同様の報告がされているが、²本ワクチンは2020年9月まで任意接種のワクチンであったことから、自治体の公費助成の有無によって接種割合に差がみられていた。³

多くのワクチンにおいて、定期接種化により、接種者数の増加のみならず、患者報告数の減少がみられたことが示されている。⁴本邦においても、2020年10月にロタウイルスワクチンが新たに定期接種の対象となったが、今のところ、定期接種化によりどれくらい接種割合が向上されたかを検討した報告は稀有である。

【目的】

本研究では、2020年10月のロタウイルスワクチンの定期接種化による全国レベルでの影響を検証する。定期接種化前後のギャップを測ることで、ワクチン費用全額の補助が接種行動に与える影響、新たにワクチン接種を受けられるようになった小児の割合や、入院や重篤な合併症に対する予防効果を推測できるようになるため、今後のワクチン制度設計において意義深い成果をもたらすことが期待された。

さらに、本ワクチンは上市後の比較的長い期間、任意接種の対象ワクチンであったため、研究結果は上市直後の出荷数増加という要因に左右されない。また小児の特定期間だけに接種されるワクチンのため、他の世代におけるイベントにも影響されない。このようなワクチンは他にほとんど例

がないことから、ロタウイルスワクチンを対象とする本研究では定期接種化という要因だけを検討でき、他のワクチンの定期接種化に際しても重要な知見をもたらすと考えられた。

【方法】

2020年10月のロタウイルスワクチン定期接種化の影響について検証するために、分割時系列デザインを用いた準実験研究を行った。

対象者は、本ワクチンの接種対象者である生後14週6日までの小児とした。アウトカム指標は、日本国内カバー率99%の全国薬剤卸データ(IQVIA IMSBase Japan Pharmaceutical Market (JPM) database)に基づくロタウイルスワクチンの1か月ごとの推定接種割合(推定接種人数÷2か月前の出生数)とし、1価ワクチン(ロタリックス)と5価ワクチン(ロタテック)とで接種回数異なるため、それぞれの出荷量を接種回数で割った数値の和をワクチンの推定接種人数とした。すなわち、

$$\frac{(\text{ロタリックス月別出荷数} \div 2(\text{接種回数}) + \text{ロタテック月別出荷数} \div 3(\text{接種回数})) \div 2 \text{か月前の出生数}}$$

を、アウトカム指標とした。月別薬剤卸データの抽出期間は2011年10月から2022年3月に設定し、2011年10月から2020年9月(介入前)と2020年10月から2022年3月(介入後)のアウトカムを比較した。出生数データは政府の人口動態統計月報のものを利用した。⁵

2020年10月以降のロタウイルスワクチンの推定接種割合の変化の検証のため、推定接種割合そのもの(以下レベル)と、その傾き(以下スロープ；接種推定割合÷月)の変化に関し、対数尤度を最大化した一般化最小二乗法のモデルを構築した。本モデルの対照として、主にロタウイルスワクチンと同じ月齢で接種され、かつ成人での接種がほ

¹ Bányai K, et al. Lancet. 2018;392(10142):175-186.

² 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報.

2019;40(12):212-213.

³ Sato Y, et al. Jpn J Infect Dis. 2020;73(2):161-163.

⁴ 森野紗衣子. 小児科診療. 2020.83(11):1413-1423.

⁵ 厚生労働省. 人口動態調査.

2022年（第26回）研究助成 研究要旨

とんどないヒブワクチン（2013年4月に定期接種化）を選択し、同様の方法でモデル化を行った。説明変数は、ロタウイルスワクチン（対ヒブワクチン）、2020年10月以降か9月以前か、2011年10月からの経過月数、2020年10月からの経過月数、ロタウイルスワクチン×2020年10月以降か9月以前か、ロタウイルスワクチン×2011年10月からの経過月数、ロタウイルスワクチン×2020年10月以降か9月以前か、ロタウイルスワクチン×2011年10月からの経過月数、月のダミー変数、とした。自己回帰はないものと仮定し、有意水準は0.05に設定した。

また、ワクチンの定期接種化が行われなかったと仮定した反事実条件でのワクチン推定接種割合について、その推移をシミュレーションするために、定期接種化後の期間の定期接種の影響を式から取り除き、同様のモデル化を行った。

【結果】

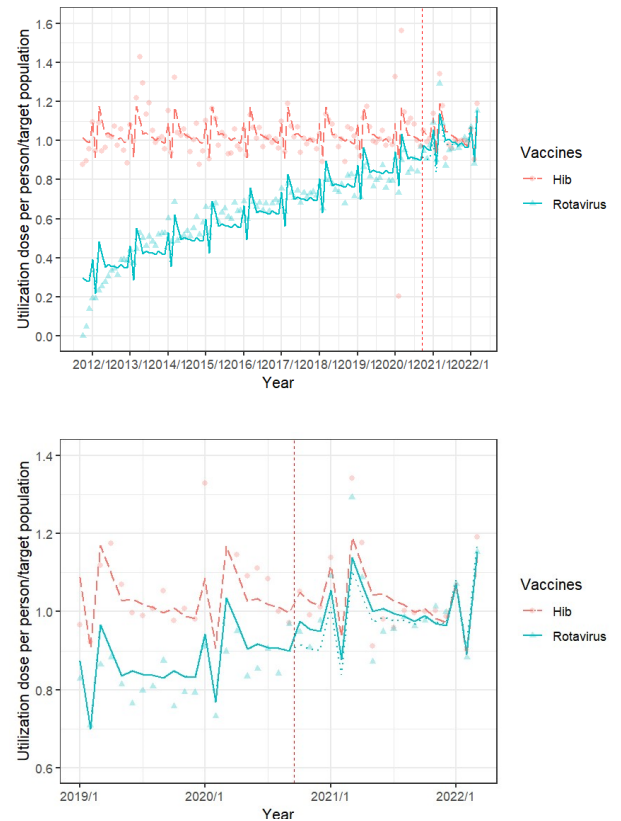
ロタウイルスワクチンとヒブワクチンの推定接種割合を図に示す。定期接種化が行われなかった場合の推定接種割合を想定したグラフは点線で示した。ロタウイルスワクチンの推定接種割合には、2020年10月の介入前の時点で既に上昇傾向がみられ、2020年1月時点で0.9に達し、その後横ばいであった。ヒブワクチンとの比較では、定期接種化によるレベル変化は0.019（95%信頼区間 -0.115 to 0.152）、スロープ変化は-0.0011（同-0.0127 to 0.0104）であり、いずれも有意差はみられなかった。

【考察】

2020年10月のロタウイルスワクチンの定期接種化による、推定接種割合の有意な増加はみられなかった。

本研究では、分割時系列解析のデザインやデータの特徴が、研究結果に影響を与えたと考えられた。分割時系列解析では、定義した介入時点で急速に浸透した介入効果を推定するため、それ以前に既に別の介入が起こっていた場合には、両者を区別できない。今回のデータでは、定期接種化以前より接種割合に上昇傾向がみられていた。自治体の公費補助の拡大、医師や母子保健にかかわるスタッフ、ならびに養育者を始めとする社会への啓発によって、定期接種化される前から、徐々に接種希望者が増えていたのではないかと推察された。また本研究のデータでは、接

図：ワクチンの推定接種割合の変化



種割合が2020年10月の介入時点で既に高くなっていたため（図）、増加幅が少なくなり、介入効果の推定に影響を及ぼしたと考えられた。さらに、今回の解析で用いたモデルは線形性を仮定していたが、対象人口当たりの推定接種人数は100%で頭打ちになることが予想されたため、モデルの当てはめに限界があった可能性は否定できない。

今回の結果からは定期接種化の効果を示すことはできなかったが、定期接種化によりこれまで公費補助を行ってきた地方自治体の負担軽減が得られること、任意接種よりも定期接種の方が、予防接種後の健康被害救済制度の内容が手厚いことから、定期接種化による接種割合の増加以外の効果についても留意する必要がある。

【結論】

本解析ではロタウイルスワクチン定期接種化による接種割合の有意な変化はみられなかった。定期接種化以前より接種割合には上昇傾向がみられていたことから、接種割合の変化に関して、定期接種化の影響が限定的になってしまったのではないかと考えられた。