

そ こ が 知 り た い

医 薬 ? 情 報

ロタウイルスとワクチンについて

ロタウイルスは、レオウイルス科に属する2本鎖RNAウイルスであり、環境中でも安定で感染力が非常に強いため、衛生状態が改善されている先進国でもその感染予防はきわめて難しく、重症小児下痢症の主原因の一つとなっている。本邦においてロタウイルスによる感染性胃腸炎は年末から春先にかけて流行し、生後6ヵ月から2歳をピークに、5歳までにほぼすべて乳幼児がロタウイルスに感染し、嘔吐・下痢・発熱を主な症状として呈する。特異的な抗ウイルス療法が存在せず、罹患した際には対症療法が中心となる。また初感染時に重症化することが知られており、ロタウイルスによる急性脳症に限ってみると、インフルエンザウイルス・ヒトヘルペスウイルスに次いで3番目に多いと言われ、我が国でも例年2～18名程度の死亡例が報告されている。これらの点からロタウイルスワクチン(Rotavirus vaccines, 以下RV)による感染予防は、重症胃腸炎並びに合併症の予防という両面から必要性が高いと考えられる。

ロタウイルスは遺伝子型が異なってもある程度の交差免疫が成立するため、感染を繰り返すごとに症状は軽くなると言われている。RVはこの性質を応用し、ロタウイルス胃腸炎の重症化予防をワクチン接種の目的としている。2020年3月現在、本邦において販売承認を取得しているRVは2種類あり、1つはロタウイルス胃腸炎患者から分離したヒトロタウイルスを弱毒化した1価経口弱毒生ワクチン(ロタリックス[®], 以下RV1)で、他方はヒトロタウイルス及びウシロタウイルスの遺伝子を遺伝子組換えさせて生成した5価経口弱毒生ワクチン(ロタテック[®], 以下RV5)である。予防する血清型の数が異

なるが、交差免疫が成立するため予防効果に関しては差がないと考えられており、両ワクチン共にロタウイルス胃腸炎の発症リスクを低下させると報告されている。

RVを使用する上で知っておかなければならない副反応として腸重積症がある。過去には、米国で承認された第一世代RV(ロタシールド[®])は接種後に腸重積症が多発したため市場より撤退した経緯がある。これは腸重積症の発症者の8割は接種の推奨時期を過ぎて初回接種を受けたためと考えられている。その為、本邦では接種時期を厳格化することでRV1, RV5は共に第一世代に比べて腸重積症の発症リスクが低く抑えられているが、現在でも腸重積症に関しては厳重なモニタリングが必要とされる。

特にRV初回接種7日以内に腸重積症の発症が多く、RV初回接種後7日間の腸重積症の相対リスク(relative risk, 以下RR)はRV1ではRR: 5.4 (95% CI: 3.9-7.4)でRV5ではRR: 5.5 (95% CI: 3.3-9.3)と算出され、RVを接種した場合、未接種よりも約5倍ほど腸重積症を発症し易いと報告されている。さらに初回接種は2回目接種時と比較して腸重積症の発症リスクが高いと報告されている(RV2回目接種後7日間のRRはRV1ではRR: 1.8 (95% CI: 1.3-2.5), RV5ではRR: 1.7 (95% CI: 1.1-2.6))。

このRVだが、本邦においても2020年10月より定期接種となる予定である。これは我が国を含めたRV接種患者において、腸重積症のリスクが明らかに増加していないという報告が近年散見される事に加えて、既に定期接種化している欧米諸国と比較して腸重積症のリスクが同等と考えられていることが挙げられる。また、RV接種は副反応によって腸重積症が1例生じる間に、480例の胃腸炎予防の効果があると推計され、有効性がリスクを上回ると判断された。したがって、今年度の10月より定期接種へ

と移行する運びとなった。

今後定期接種化により多くの乳幼児が接種することになるが、生後14週6日までに初回接種を行えば、腸重積症の発症は起こらないわけではないため、特に初回接種後7日以内は、腸重積症を疑わせる症状（不機嫌・嘔吐・血便）に注意し、一つでも認めた場合は、速やかに医療機関を受診するように、接種前に保護者に丁寧に説明しておくことが大切である。

参考資料

- ・ 予防接種に関する Q&A 集 2019, 一般社団法人 日本ワクチン産業組合
- ・ 第15回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料
- ・ Hungerford D, et al.: BMC Infect Dis 17(1): 569, 2017
- ・ Rosillon D, et al.: Pediatr Infect Dis J 34(7): 763-768, 2015
- ・ Lu HL, et al.: JAMA Netw Open 2 (10) :e1912458, 2019

(日本大学医学部附属板橋病院

中山貴裕, 木村高久)

1 型糖尿病治療中の小児における 低血糖治療の期待の新薬 (グルカゴンの新投与経路製剤)

1 型糖尿病は、膵β細胞の破壊による内因性インスリン不足により発症し、通常は絶対的なインスリン欠乏に陥るものであり、治療の基本は、インスリン補充療法である。診断時（発症）年齢の分布をみると、幼児期と10～13歳にピークがみられ、幼小児に対してインスリン治療が行われており、現在では、超速効型インスリンと持効型インスリンを用いた基礎・追加（ベーサル・ボラス）インスリン療法による頻回注射法や持続皮下インスリン注入療法（continuous subcutaneous insulin infusion: CSII）が主流である。

インスリン治療については、乳児期、幼児期から学童期、思春期といった各年代の特徴を理解して、患児の実生活を把握して細かく指導されているが、頻度の高い副作用である「低血糖」に対する対応についても、患児及び家族に対して十分な教育が必要とされる。特に、乳幼児期では、食事摂取量や運動量の変動が大きく、低血糖の頻度が比較的多くみられるが、低血糖症状に気づきにくいなどの問題点があり、看護する家族の教育が重要となる。

インスリン治療中の低血糖時の対応は、砂糖やブドウ糖の経口摂取が必要となるが、乳幼児では経口摂取が困難な場合が多く、また、学童期以降であっても意識消失が見られる場合は無理な経口摂取は誤嚥のリスクが高まるため避ける必要がある。そこで使用されるのが、グルカゴン注射の筋肉内投与である。グルカゴンは肝臓のアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内 cAMP 濃度を上昇させることで、グリコーゲンの分解及び糖新生を促進させ、血糖値を上昇させる。その効果は、通常10分以内に発現するため、低血糖時の救急処置用の薬剤として、主に看護する家族に対して適切な使用法が指導されてきた。しかし、現在、処方可能なグルカゴン製剤は、冷所保存の凍結乾燥品を注射用水で用時溶解する必要があり、投与するまでに時間がかかることや、筋肉内投与するための正確な手技の取得が求められるなど、看護する家族の負担が大きいことが問題であった。

本年3月に、上記の負担を軽減する可能性を有する薬剤として、グルカゴンの経鼻投与用製剤「バクスマー[®]点鼻粉末剤 3 mg」が製造承認された。この点鼻製剤は、投与時に調製を必要としない単回使用、使い切りの製剤であり、点鼻容器の先端を患者の鼻腔に挿入し注入ボタンを押すことで、グルカゴンを含有する粉末が鼻腔に放出され、鼻腔粘膜からグルカゴンが受動的に吸収される。この際、投与後に吸入や深呼吸の必要がなく、重症低血糖で意識がない患者や小児に対しても迅速かつ確実に薬物送達することができる。そして、投与手技は筋肉内注射に対して簡便であり、注射による痛みを伴わず、また、貯法が室温のため、携帯可能であるといったメリットを有する。

臨床成績としては、国内第Ⅲ相試験において、有効性（インスリン誘発低血糖からの治療成功率）については筋注製剤と非劣勢が証明され、治療成功を達成するまでの時間（平均値±標準偏差）は、筋注製剤で12.0±3.0分、点鼻製剤で11.0±3.2分と差は認めなかった。また、副作用発現率は、筋注製剤で16.9%、点鼻製剤で12.9%と忍容性も確認され、点鼻製剤に特有の有害事象は鼻痛であった。

これらの特性から小児患者への使用が期待されるが、本邦で承認された効能・効果は「低血糖時の救急処置」であり、年齢による使用制限は設定されて