

Table 8 正常マウス脳磷脂質脂肪酸組成

Fatty acids	PE	PC	PS	SPH
14:0	1	1	2	5
16:0	12	55	9	22
16:1	1	11	1	2
18:0	25	19	39	49
18:1n9	9	1	13	10
18:2n6	1	0	1	1
20:4n6	19	5	10	0
24:0	0	0	0	0
24:n1	0	0	0	0
22:6n3	22	2	17	3

未発表データ

注: 0は0.5%以下を示す。

のみ)にわけられる。Fig. 1に示すように、臨床的 Reye 症候群 (CRS) と RS の総症例数は 1985 年以降に急激に減少しているが、その原因として、1985 年に厚生省が医薬品情報 NO 10⁹において、RS の発症にアスピリンの服用が関与しているとの海外の情報を提示し、アスピリン市販の自粛を発表したためとも思われる。

RS とインフルエンザ脳症

RS はインフルエンザの流行時期、とくにインフルエンザ B 流行時の患者数と本症の発症数とに相関がみとめられたので、インフルエンザ感染が原因の一つとして考えられている⁹。最近になってインフルエンザ脳症が報告され、インフルエンザ A 感染症との相関のあることが主張されてきている。両疾患の特徴と差異を Table 3 に示す。両者には、疾患概念、種々に病態、臨床像などに大きな相違が存在している⁹と考えられる。一方、Reye 症候群の症状を示す疾患が多数発見されてきており、Table 4 に示すように、とくに先天性の脂質や有機酸の代謝異常症がふくまれていることが明らかになってきている⁹。

Reye 症候群と薬物

先に述べたように、本症の原因薬として、アセチルサルチル酸 (アスピリン) が欧米を中心として報告され、その処方制限あるいは小児への使用禁止を積極的に提示することによって発症数は激減している¹⁰。しかし、現在までの報告によると、Table 5 に示すように、多くの薬物投与によって本疾患と同一の病態を含んだ臨床像を示すことが知られている。アスピリンによる実験的な研究も多く報告されているが全体像を十分に説明できるものはないと考えられるので、本疾患の病態究明は今後の残されているが、個体の要因に加え、ウイルス感染や体外からの薬物投与などの侵襲によって発症するものと考えられる¹¹。

Reye 症候群の病態と生体膜

組織の崩壊には細胞崩壊がふくまれ、細胞崩壊の後に繊維化が進行する。細胞崩壊の最初のステップは生体膜の破壊がおきるが、現在考えられている細胞膜の崩壊に関する磷脂質面からの考えを Table 6 に示す。ホスファチジルコリン (PC) やフォスファチジルエタノールアミン (PE) からフォスホリパーゼの働きで生じるアラキドン酸の代謝によってアラキドン酸カスケードが生じてエイコサノイド (プロスタグランジンとその代謝物質)、フォスファチジルイノシトールからは、中性プロテアーゼ、Ca イオン、スフィンゴミエリンからはセラミド、スフィンゴシンなどが生じ細胞内の代謝に大きな変化やアポトーシスを導く¹²。本疾患の引き金として RNA ウイルス感染の関与が推定されており、インフルエンザウイルス感染症が重要視されている。われわれは RNA ウイルスによる脳炎モデルとして、麻疹脳炎動物を作成してその脳の脂質分析をおこない Table 7 に示すようにコレステロールエステル増加とスフィンゴミエリンの減少をみいだした¹³。そのコレステロールエステルの脂肪酸分析から、その脂肪酸組成は血清中のコレステロールエステル脂肪酸組成とはことなり血液の混入の結果ではないと思われた。また、その組成は赤血球膜、ミエリン由来ではなく、Table 8 の脳皮質磷脂質脂肪酸組成 (未発表データ) に示すように脳細胞由来のスフィンゴミエリン脂肪酸組成との近似をみいだした¹⁴。Fig. 2 に示すように、脳以外で実証されている ACAT 活性¹⁵を脳内での代謝モデルとして考案したが、コレステロールエステルが形成されるためには ACAT 活性が必要であると考えられた。しかし、正常脳の中では ACAT 酵素の m-RNA は証明されていないので、麻疹脳炎の脂質実験再検討と脳炎時の m-RNA 発現がみられるか否かを検討した。他施設との再度の共同研究によって、コレステロールエステルの増加は既報¹³と同様であることが研認できた (未発表データ、島崎私信)。しかし ACAT m-RNA の発現は、Fig. 3 に示すように、われわれの実験では十分な成績が得られなかったが、他施設において ACAT の m-RNA の発現 (未発表データ、甲斐教授私信) が証明された。脳に RNA ウイルス感染の侵襲がおきた時に、脂質代謝の変化と ACAT の発現が証明され、これらの代謝物質による脳細胞への侵襲の可能性が示唆された。

文 献

- 1) Reye RDK, Morgan G, Baral J: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet* 1963; 2: 749-752
- 2) Johnson GM, Scurletis TD, Carroll NB: A study of 16 fatal cases of encephalitis-like disease in North Carolina children. *NC Med J* 1963; 24: 464-473
- 3) Wood C, ed: Reyes syndrome Round Table Series 8. Royal Society of Medicine Service, London, 1988 1, 80-83, 16, 45, 64, 25, 135, 153-154

- 4) 森島恒雄 : インフルエンザの経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究. 厚生労働科学研究, 2002
- 5) Belay ED, Bresee JS, Holman RC, et al : Reyes syndrome in the United States from 1981 through 1997. *New Engl J Med* 1999 ; 340 : 1377—1382
- 6) 北川照男 : 重篤な後遺症をもたらす原因不明の急性脳症と薬剤に関する調査研究. 厚生科学研究, 平成 2—8 年
- 7) Monto AS : The disappearance of Reye's syndrome—a public health triumph. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1423—1424
- 8) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報. No. 72, 1985
- 9) Taubman B, Hale DE, Kelley RI : Familial Reye-like syndrome : a presentation of medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1987 ; 79 (3) : 382—385
- 10) MMWR March 3 1999/48 (LMRK) ; 71—76
- 11) Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, et al : Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 681—686
- 12) Griffin DE : Immune responses to RNA-virus infections of the CNS. *Nat Rev Immunol* 2003 ; 3 (6) : 493—502.
- 13) Abe T, Ogawa K, Hiraiwa M, et al : Cholesterol esters in rat brain of acute measles encephalitis ; Concentration and fatty acid composition. *J Neurochem* 1983 ; 41 : 281—283
- 14) Abe T, Norton WT : The characterization of sphingolipids from neurons and astroglia of immature rat brain. *J Neurochem* 1974 ; 23 : 2025—1036
- 15) Lee LG, Willingham MC, Davis MA, et al : Differential expression of ACAT1 and ACAT2 among cells within liver, intestine, kidney, and adrenal of nonhuman primates. *J Lipid Res* 2000 ; 41 : 1991—2001

Abstract

Reye syndrome and drug induced encephalopathy

Toshiaki Abe, M.D.* , Mayuko Sakae** , Satoko Hanaka, M.D.*** , Akiyo Matsumoto

Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine, National Institute of Health and Nutrition

*National Nozominosono, **Ben-Gurion University of the Negev in collaboration with

Columbia University Health Sciences, ***Dept Pharmacol Tokyo Women's Medical University

Reye syndrome, characterized by acute encephalopathy, selective liver damages, a fatty degeneration in visceral organs and miserable prognosis, is probably caused by various drugs, especially antipyretic such as acetylsalicylate. The incidence of the disease has been decreased by prohibition of administration of aspirin for children with high fever, especially caused by influenza infection in western countries, also in Japan. The pathophysiology of the disease has extensively studied, however, still being unknown to be dissolved. Our previous study of lipid analysis of brain from experimental measles encephalitis revealed an increase of cholesterol ester and decrease of sphingomyelin. As cholesterol ester is synthesized from cholesterol and fatty acids catalyzed by acylCoA-acyltransferase (ACAT), ACAT activity can be increased in the experimental animal brain. In the present report, ACAT m-RNA could not be expressed in control brain but in the experimental animal brain, so ACAT may play a role in pathogenesis of Reye syndrome.

(*Clinica Neurol*, 43 : 873—876, 2003)

Key words : Reye syndrome, antipyretics, RNA virus encephalitis cholesterol ester, ACAT

特集 第45回日本小児神経学会総会

特別企画ワークショップ

障害児者の地域移行と支援費制度

阿 部 敏 明

はじめに

心身障害者が施設内で画一的な生活を終生おくることへの批判が生じてきており、地域移行などその改善に向けた動きが日本でも活発になってきている。障害者一人ひとりがその人に適した生活をおくるための環境整備を可能にする目的で支援費制度が発足した。わが国の厚生施設や重症心身障害児者施設はその利用者の終の居住施設となっているために、利用者が固定化し高齢化するとともに、流動化が起きにくい状況が生まれている。一方、新たな発達障害者は主として病院や家庭で過ごすことになるが、現在の家庭や経済・社会の状況や地域における施設では病院や家庭内での生活を自己実現の場として過ごすことには困難が伴う。この解決の一方法として、これらの施設利用者の流動化をはかり、現在の施設を作りかえ、真に必要とする障害者達が利用しやすくなる方策を考案する必要がある。そのためには、まず、その領域で活躍している研究者達の考えを聞くとともにそれぞれの施設における利用状況の把握が必要である。これらのことを討論する場として本学会において、満留会長のご指導の下に特別ワークショップを開かれることになった。各演者から、多くのすばらしい提案が出されたが、今後はこれらの内容を行政、施設、地域等で検討・実現することが望まれる。その演者とタイトルを下記に示す。

見出し語 知的障害者、肢体不自由、地域移行、支援費制度、入所利用者の流動化

国立重度知的障害者総合施設のぞみの園

連絡先 〒370-0865 高崎市寺尾町2120-2

国立重度知的障害者総合施設のぞみの園

(阿部敏明)

(受付日：2003. 9. 15)

1. 大塚 晃 厚生労働省社会・援護局障害福祉部
企画課障害福祉専門官
「障害児者の地域移行と支援費制度」
2. 小西 徹 長岡療育園
「障害児者の地域移行と支援費制度—新潟県(長岡)における現状と課題—」
3. 熊谷公明 聖母訪問会小さき花の園
「重症心身障害児施設の立場から」
4. 児玉和夫 心身障害児総合医療療育センター
「身体障害者と地域での自立生活—支援費制度の中で—」
5. 杉本健郎 関西医科大学男山病院小児科
「重度障害者の通所施設での医療的支援」

I 行政の立場から

厚生労働省の大塚専門官からは、行政の立場から以下の視点が述べられた。

社会福祉基礎構造改革の一連の流れで、平成12年6月に「社会福祉の増進のための社会福祉事業法等の一部を改正する等の法律」が成立し、社会福祉事業や措置制度等の社会福祉の共通基盤制度についての見直しが行われた。障害者福祉サービスについて、これまでの行政がサービスの受け手を特定し、サービスの内容を決定する「措置制度」から、障害者の自己決定を尊重し、利用者本位のサービス提供を基本として、事業者との対等な関係に基づき障害者自らがサービスを選択し、契約によるサービスを利用する仕組み(支援費制度)が平成15年4月よりスタートした。

このような改革の背景には、障害のある人達が住み慣れた地域で、普通の環境で生きていくノーマライゼーションの考え方が基礎にあるが、一方、10万人以上の知的障害者が24時間ケア型の入所施設で生活しており、これらの人々の地域移行(脱施設化)

が、支援費制度における大きな課題となっている。

地域移行を可能とするためには、具体的には、地域におけるサービスの充実や支援体制の整備が求められているが、そのためには、

① WHO が 1990 年に定めた新たな国際生活機能分類 (International Classification of Functioning, Disability and Health) の障害についての新たな考え方にに基づき、障害は障害者自身の態様と環境との関係により規定されること。その考え方に従えば、障害者がどのような支援があれば地域において生活できるかという観点が重要であること。

②利用者主体による Person Centered Services を提供するためには、個別支援計画 (Individualized Support Plan) が重要であり、それは従来の障害者を医学モデルで捉えるのではなく社会モデルあるいは生活モデルで捉える必要があること。

③地域のサービスや資源を適切にコーディネートおよび改善・開発するためのケアマネジメント (Care Management) の手法が有効に機能すること。

④本人、利用者あるいは消費者 (Consumer) 主体というこれからの障害者福祉サービスの理念について、関係者の意識改革や障害者へのエンパワーメント (Empowerment) の視点をもつことなどが重要である。

II 地域における状況

小西 徹氏は地域における現況に関して、新潟県を例にとり述べている。障害児者の健全な生活を保障する上で、療育を含めた介護、訓練を含めた医療的ケアは必須であり、老人介護とは趣きを異にする。ノーマライゼーションの理念に基づいて、障害児者の地域移行が進められ、支援費制度がスタートした。この措置から契約制度への変革期にあたり、新潟県における現状についてまとめ、今後の課題について考察した。

1. 知的障害

1) 障害児者数：新潟県の人口は約 250 万人であり、発生頻度から推測すると、知的障害は 25,000 人 (うち重症心身障害は 750 ~ 1,000 人) である。平成 14 年の統計では、13,907 人が把握されており、重度障害 6,028 人 (43.3%) (うち重度重複障害 953 人)、中軽度障害 7,199 人 (51.8%) である。児童福祉施設、知的障害者援護施設、救護施設、老人福祉施設

に入所または通所している人は 5,960 人 (全体の 43.0%) で、重度障害 3,540 人、中軽度障害 2,446 人である。児童福祉施設の一部を除きほぼ満床状態で、約 400 人が待機中であり、その 3/4 が重度障害のため早期の入所を希望している。

2) 地域移行：グループホームなどの形で少しずつ進んでいるが、あくまでも中軽度障害が主体であり、重度障害では未だ受け入れ環境が整っておらず極めて難しい状況にある (地域移行：中軽度障害、施設入所：重度障害の 2 極化)。さらに、入所者の高齢化が進んでおり、加齢に伴う退行や合併症の増加があり、地域移行にブレーキをかけている。また、不景気のおりを受けて障害者雇用が減少しており、授産施設に戻る例が増えている。地域住民の意識改革を含めた様々な支援機構の整備が望まれる。

3) 支援費制度：措置から契約制度への転換については意味深いことである。しかし、①自己決定の基準が不明瞭 (特に重度障害例)、②施設およびサービスの選択幅が極めて狭い (選ぶほどの数は揃っていない)、③入所期限 3 年は短すぎる (重度障害例では無理)、④自己負担が発生し、措置制度が残った援護施設への変更希望があるなどの問題がある。施設および行政サイドでの対応改善が望まれる。

2. 重症心身障害

1) 障害児者数：新潟県における入所定員は 420 床で、他県に比して比較的恵まれている。しかし、入所待機者は常に 30 人前後であり、医療制度改革に伴う病院入院中の重度脳障害例の施設移行希望も増えてきている。どの施設においても、軽症例の高齢化、超重症児者の増加が問題であり、入所者の流動化、措置の適正化 (措置変更も含む) が望まれる。

2) 地域移行：ほとんどが医療的ケアを必要とし、重症児施設や医療機関のサポートなしでの地域移行は難しい。その点で、現行の重症心身障害児者通園、短期入所事業の充実が重要であり、地域療育等支援事業も含め在宅児者サポートの中核になるものと思われる。

3) 支援費制度：短期入所のみに対応されたが、市町村による地域間格差や医療と必要とする短期入所など、その運用に不明瞭さがあり、改善が望まれる。

障害児者の地域移行や支援費制度については措置から契約という点で総論的には好ましい変革である。

しかし、地域の受け皿を含めた各論またはソフト面についてはまだまだ不十分であり、今後の充実・改善が必要である。

Ⅲ 重症心身障害児者施設の立場から

熊谷公明氏は重症心身障害児者施設の立場から以下の意見を述べた。

今回の障害者の地域移行と支援費制度のワークショップでは、重症心身障害児施設の過去の歩みと小さき花の園で行っている在宅重症心身障害児者訪問事業について、過去25年間の流れと現在訪問事業を受けている保護者のニーズについて紹介した。

重症心身障害児者の保護者は、日常行っている介護に対する専門家の支援、必要な時にいつでも利用できる施設、それに関連した施設の情報を期待している。

そのためには、既存の制度下では、訪問事業担当者 と保護者との密接な連携、A型・B型通園事業の経営的にも成り立つような基盤整備とその充実が必要である。さらには、障害者の個別支援プログラムの作成が必要で、そのための障害者ケアマネジャーの育成（一時的には児童相談所・福祉事務所・市町村職員）が求められる。

その上で支援プログラムに応じて、専門家を含めた支援チームを必要に応じた派遣、福祉医療情報のネットワークの構築と整備などがあって、はじめて障害者の地域移行が可能であろう。

支援費制度は重症心身障害児施設では在宅児者のみが対象で、入所の場合は短期入所時、通所の場合は、重症心身障害児通園事業は従来通り措置であるが、他の制度のデイサービスの利用の場合は支援費である。まだ平成15年4月にスタートしたばかりなので、今後の推移を見守りたい。

重症心身障害児者施設は現在公法人立で91施設、それに国立療養所（約90程度）が重症心身障害ベッドを持っている。一方、身体障害者施設が経営的にも厳しい状況にあることから、重症心身障害児施設への移行がでている。その結果、公法人立の施設加盟は近く100を越えるのではないかとわれている。

従って重症心身障害児施設は、政策医療・福祉として、入所・通所（A型・B型）を含めて、医療資源を確保し最低限各地域に整備すべきであろう。ま

た、入所施設に関しては、現在以上に増加させる必要はなく、入所者の見直しをはかり、養護性の高い、真の重症心身障害児者のみを対象とし、対象外は措置替えを行い、在宅重症心身障害児者の地域対応枠とすべきであろう。

Ⅳ 重症肢体不自由児者施設の立場から

児玉和夫氏は重症肢体不自由児者施設の立場から、重症肢体不自由児者の現状とその問題に関し論述した。

ここでは肢体不自由の程度が重度であるが、重度の知的障害はない身体障害者の自立生活の可能性について検討する。その中心は成人重度脳性麻痺の人達である。ある程度移動能力と作業能力があり、知的理解力もある身体障害者の場合はすでに自立生活が一般化しているの、日常生活全般にわたり24時間介助が必要な成人障害者に限定して可能性をみていく。

こうした重度障害の人々が家族の援助なしに、生活をおくる方法として、身体障害者療護施設に入所する道がある。この療護施設は、現在全国で約380箇所あり、2,300名の障害者を受け入れているが、家庭から離れた重度障害者の入所希望を満たすことが出来ず、数多くの待機者を抱えている。しかし、その多くは街中を離れた地にあり、地域生活とはいえない。グループホームはまだ数が少ない上に、中軽度障害者が中心なので、一部地域を除きまだ利用できる状態にはない。

一方、近年は福祉施設に頼らず、単独で地域で生活する重度身体障害者の数が増えてきている。こうした運動はアメリカで1970年代からIL (independent living) 運動として展開され、1978年のリハビリテーション法改正、1990年の障害者法の成立で一般化していったものであるが、日本でも、1986年以来各地に自立生活センターが設立され、現在その数も全国で約120となっている。これらが集まって全国的な組織として全国自立生活センター協議会 (JIL = Japan Independent Living Centers) を設立している。JILの活動で自立生活を開始しようとする重度障害者が、体験生活をはじめとする準備段階から実際の生活のコーディネートまでのサービスを受けることが出来るようになってきている。さらに、JIL以外にも自立生活をサポートするグ

ループも少なくない。

こうしたサポートを得ながら、重度障害者が自立生活を開始する場合、経済的には障害基礎年金＋特別障害者手当と生活保護で支給される経費などで約20万円が使用できる。自治体によってはさらに別の支給があり、東京都の場合は重度心身障害者手当と心身障害者福祉手当の計約7万5千円も加わる。

支援費以前は介助費用支給の基準は地域によってかなり異なっており、生活保護で最大1日4時間分の他に東京都下のいくつかの自治体では、全身性障害者介護人派遣サービスや心身障害者（児）ホームヘルプサービス事業などを併せて、24時間介助が可能になっていた。これは金額にすると月に80万円以上になる。自立生活をおくる重度障害者は個々にアパートを借り、介助者を24時間雇用して生活が出来るようになっていた。気管切開をしている人が自立生活をおくっているようなサポート体制が整っている地域もあり、こうした所には全国から自立生活希望者が集まってきていた。

平成15年4月からの支援費制度で一番問題になったのは、全身性障害者を対象にした日常生活支援で、一日の介助時間が制限されてしまい、24時間介助が崩れてくるのではないかと、ということであった。結局、障害者自身や各自治体からの要望が続き、現在のところ今まで24時間介助が保障されていた障害者の生活が存続出来るようになった。他に、制度ができて適切な介助者を用意できる業者がその地域にあるのか、という問題もある。いずれにしても、こうした条件が整備されていけば、重度身体障害があっても意志があれば、多くの人が自立可能になっていくと期待されている。

V 通園施設の状況と問題点

杉本健郎氏は大阪市における通所施設の現状を述べるとともにその問題点を述べた。

2001年から大阪府下にあるS市（人口33万人）の通所施設の神経嘱託医をしている。通所施設は温水プール、特別浴室がある知的通所更正施設、身体障害者・知的障害者のデイサービス、ショートステイ5床と4つの事業を行うS市施設である。ここは

医療的ケアを含む最重度の障害者を対象としている。看護師3人、PT、OT、STが常勤体制である。医師は、杉本氏の他にもう1人小児神経科専門医が加わり、リハビリ専門整形外科医2人、精神科医の5人が非常勤嘱託医である。この障害者通所センターが開設されたことで大阪府の衛星都市であるS市でも、多くの在宅重度障害者の自宅からの通所が可能になった。

人工呼吸器、気管切開などの医療的ケアが必要な超重度障害者が地域でより快適に生活するためには、様々な課題がある。福祉への医療の取り込みが必要になってくる。上記の医療的ケアは医療行為とするなら、現法では医療職、特に看護師の現場での対応が必須になる。しかし、小規模作業所への看護師の受け入れは経済的に難しく、法人でも公的な支援策がない限り不可能である。

平成8年度からの重症身障児者通園事業のA型通所施設は重症児施設もしくは肢体不自由施設に併設または同一施設内の設置が条件であり、新しく作ることは極めて困難である。B型は医療機関と密接な連携がとれることと緊急時の医療的対応が可能であれば、基本的な設置条件を満たすことになる。経済的には看護師を雇うための保障がとれる。ところが現在の設置認可は、医療機関との連携内容が厳しく問われ、なかなか認可に至らない。都道府県に1、2の設置ではなく、超重度者の数に応じて容易に設置できるように当局は前向きに検討をしてほしい。もう一つの方法は町中に療護施設を作ることである。これまでは人里離れた所に設置されることが多かったが、交通が便利な生活の場を作る必要がある。しかし、一般的に専門的なスタッフの数が少なく、労働条件も決してよくないのでなかなか医療スタッフが集まらない。障害が重ければ重いほど専門スタッフの手が必要になり、それが経済的に運営を困難にするという側面もある。そのため現実的選択として入所はより軽度な人になる傾向がある。

今ある制度を生かしてでも地域での超重度障害者の受け入れは可能であるが、行政の前向きな理解と公的支援なくして地域での受け入れ体制作りは難しい。

Ⅲ. ハイリスク者への接種

成人・高齢者の予防接種

あべとしあき 保健医療・福祉施設あしかがの森
 いけざわやすのり 国立のぞみの園
 阿部敏明
 池澤泰典

要旨

成人と高齢者への種々の予防接種に関し、日本においては、インフルエンザを除き具体的な方式の提示はないが、欧米では年齢に応じた明確な提示があり、希望者や医療関係者が予防接種を望む場合の対処方法が明示されている。また、日本における障害児（者）の場合には、乳幼児期の予防接種が副反応などを避ける考えにより実施されないため、成人・高齢者は易感染性をもつことになる。日常生活上で他人との接触もあることから、障害者への感染症予防の早期対策が必要である。欧米ではすでにそれら方式も示され、わが国において参考になる点も多いと思われることなどを略述した。

はじめに

わが国では、疾病予防のためのワクチン接種は免疫機能の未発達な小児の疾病予防面が重視されてきたので、成人や高齢者への予防接種は海外渡航者の渡航先国の指定による義務接種はあるが、インフルエンザや風疹を除き実施されてこなかった。

しかし近年、①成人の寿命が延び生理機能が低下した高齢な成人の増加、交通機関の発達による外国から種々の微生物保有者が容易に近隣にまで来られるようになったこと、②成人・高齢者などへのこれらの微生物感染の機会が増加したこと、③一方、国内における環境整備が進み予防接種該当疾病感染者の減少のため疾病患者との接触が減ったことによるブースター効果が減ったこと、などから、成人・高齢者への予防接種が最近注目されるようになってきた。

Key Words

予防接種
 高齢者
 成人
 障害児（者）
 接種プログラム

成人・高齢者への予防接種の考えかた

日本においては、成人・高齢者への予防接種に関する積極的な指導は進んでいないため、基本的な考えかたにも参考になるものが多くないので、諸外国における考えかたを主に述べる。欧米においても成人の予防接種には、小児や高

表1 ワクチン接種後の免疫産生期間による分類

短い期間	インフルエンザ、日本脳炎
長い期間	麻疹、百日咳、破傷風、ポリオ、風疹

高齢者の場合に免疫未発達や抵抗力低下があるために日常的にはらわれる高い関心に比べ、十分な関心がはらわれてこなかった。しかし種々の原因によって、乳幼児期に予防接種を受けられなかった場合や、時代とともに必要になったが制度上未接種でよかったワクチンの場合など、未接種のままで生活している成人や高齢者などが、その重要性を十分には認識していないと考えられるので、できるだけ予防接種をすすめたほうがよいと考えられている。これらの成人・高齢者への予防接種²⁾としては、成人・高齢者になるまで未接種であったワクチンのための初回接種、既接種者へのブースター効果接種、定期接種などがある。予防接種に用いられるワクチンは、通常のトキソイド、ウイルス生ワクチン、不活化ウイルスワクチン、多糖体ワクチンなどである。

表1に示すように、予防接種後の免疫産生期間が短い疾病にはインフルエンザ、日本脳炎など、免疫産生期間が比較的長い疾病には麻疹、ポリオ、風疹、百日咳、破傷風などがある。後者は幼児期に接種すると、終生免疫が持続すると考えられ、また、生活の中で疾病をもつ患者に新たに接することによって、その微生物に感染しブースター効果によって免疫効果が強まっていた。しかし、欧米の先進国では予防接種の普及および環境衛生が推進されたために、予防接種の抗原に相当する微生物の流行が減少し、疾病の自然感染によるブースター効果はおきなくなっている。そのため、乳幼児期に接種された基礎免疫が成人や高齢者期まではその抗体が持続しがたくなっているため、新たなワクチンの再接種によって抗体を高めることが必要になると考えられている²⁾。

一方、最近になって65歳以上の人々へのワクチンの接種は予防効果があることを示す証拠が提出されてきている。USAのCDC³⁾によると、現在接種されている予防接種対象疾病に多くの成人が罹患し、不幸な転帰を取っていることが報告されているので、これらの疾病予防のための予防接種の必要性は確認されていることになる。

一方、わが国の予防接種ガイドラインや解説書には、小児への説明は十分にあるが、成人・高齢者への予防接種の注意や手順の記載はほとんどないか、あってもインフルエンザや風疹接種に関するものや海外へ出かけるときの外国における予防接種規制の概略のみであることが多い。厚生労働省の担当官に電話で問い合わせたところ、成人・高齢者への予防接種で義務・勧奨に当たるものはないという。風疹は妊娠可能な女性には早期の接種がすすめられてはいるが、義務や勧奨該当接種ではない。また、日本における予防接種は乳幼児とは異なり、65歳以上の高齢者へのインフルエンザ接種には減額の適応があるが、一般には自己負担であるうえ、予防接種は保険適用が得られないことになっている³⁾（救済適用なし）ことから、自主診療の対象であり、接種のたびに高額の医療費を支払わなければならないので、予防接種が進まない原因のひとつになる。日本の国民の健康を終生守ることが医療の義務であると考えられることから、このような制度のもとにおいても、必要な予防接種は接種該当者に十分に説明し理解了承を得た後に、できるだけ実施して疾病を予防し成人・高齢者生活をよりよく過ごすような方向に、対象者への説明、指導に努めることが肝要であると考えられる。

障害者の問題

障害者も医療の進歩により高年齢まで人生を過ごせるようになってきている。しかし、わが

国では発達障害者などは、予防接種の勧奨・義務年齢のときには、従来からその接種を医師や保護者、家族が副反応などの発生を危惧して避

けている。そのために予防接種が実施されていない場合が多く、予防接種対象疾病に罹患して苦しみを体験する場合も生じている。この問題

表2 群馬県知的障害成人施設におけるインフルエンザ予防接種の現状 (文献21)より引用

施設別	回答率 (%)	実施施設数	在籍数	接種者数	全員接種施設	希望者のみ接種施設
入所施設*1	68.9	28 (31)	2,469	2,213	21	7
通所施設*2	73.1	6 (19)	744	122	1	5

*1：未返事施設数14、*2：未返事施設数7

表3 群馬県内大型施設における65歳以上利用者の抗体価 (文献21)より引用

性	年齢	H1N1	H2N3	B-1	性	年齢	H1N1	H2N3	B-1
男	65	80	160	20	女	66	20	80	10
男	65	80	80	10	女	66	80	160	10
男	65	40	320	10	女	67	320	160	10
男	66	10	40	10 >	女	67	10	40	40
男	66	320	80	10 >	女	67	40	320	10 >
男	67	20	40	10 >	女	67	10	40	10 >
男	67	40	80	10 >	女	68	20	320	10 >
男	67	80	80	10	女	69	40	160	10 >
男	67	40	320	80	女	69	160	80	20
男	68	40	80	10 >	女	69	20	160	20
男	68	80	80	20	女	70	20	80	10 >
男	69	20	40	40	女	70	40	160	20
男	70	80	40	80	女	70	80	80	10
男	70	20	20	10	女	72	40	320	40
男	70	40	80	10	女	72	40	40	10 >
男	71	10	80	20	女	73	40	40	40
男	72	80	80	20	女	74	40	40	20
男	72	160	160	10	女	79	20	40	10 >
男	73	10	80	10 >	女	82	640	640	20
男	73	40	160	10	平均	70.4	88	156	14
男	75	40	640	10 >					
男	77	40	160	10					
男	81	80	160	10					
男	82	20	160	10					
平均値	70.3	61	134	24					

接種後1~2カ月後の抗体価。65歳以上の利用者の抗体上昇はインフルエンザA、BはよいがBはよくないことがわかるので、シーズン中に再接種の必要な場合もあることが示されている

を解決するために、わが国でも予防接種の安全性に関する記載が見られるようになった⁶⁾ので改善されてくるものと思われる。

また一方、成人や高齢者年齢になってからの接種では、指定年齢以外の接種にあたるため副反応の救済措置の対象からは外されている。そのために、成人や高齢者になってからの予防接種は一層進まず、とくに障害者に対しては医師、家族・保護者、福祉士も避ける傾向に拍車をかけることになっている。しかし集団生活や通園・作業事業、レクリエーションなどへ参加し、他の人との接触の機会も増えることによる感染の機会が増えてきていることから、成人・高齢障害者の感染予防は大きな問題となる。ただし、法律の文章中に成年被後見人の保護者の義務に関する記載が見られる⁷⁾ので、もし、生じた場合には、予防接種による副反応に対する救済制度への適応が可能となる日がくるかもしれない。欧米ではこれまでの豊富なデータのもとに、障害をもつ成人・高齢者への予防接種をすすめており、義務接種ではないと考えられるが、その実施に際しての種類、回数などを明確に記載している⁸⁾。

表2, 3に示すように、われわれが、群馬県における成人の知的障害者施設利用者のインフルエンザ予防接種の実態を調査するとともに、某居住型大型施設における利用者へのワクチン接種を行い抗体価の上昇状況を調査した。群馬県では、居住型施設ではインフルエンザ予防のための意識が作られているので接種率は高いが、通園通所の場合には接種率が低いことが示された。また高齢者のワクチン接種では、抗体価の上昇およびそのシーズン中の持続が不十分なので間隔をあけた2回接種（抗体価の低下する時期、初回11～12月、2回2月）が予防効果を高めると考えられる。さらに、成人や高齢者の閉鎖的な施設では、職員などの通勤者からの濃厚なウイルス感染があると、ワクチンの防御効

果では不十分になるので、外部からの侵入の阻止に留意が重要であることが示された⁹⁾。

成人女性

妊娠中のウイルス感染症は胎児への影響が生じるので注意が肝要である¹⁰⁾。風疹の予防接種は、生れてくる子どもの健康確保のため注意がはらわれている。とくに、妊娠女性が早期に風疹に罹患した際には、先天性風疹症候群の小児を出生する可能性が高いので、妊娠前に風疹罹患または予防接種を予め実施しておくことが望ましい¹⁰⁾。わが国においても、妊娠可能年齢に達する前に実施することが奨励されているので、中学生時に実施するような指導がされている。しかし、とくに予防接種後の妊娠に関する注意も記載がある¹¹⁾。最近では風疹の流行があり、風疹の患者増加に伴い、妊婦の風疹罹患の可能性が高くなり、また、先天風疹症候群の症例報告も最近では散見されるので注意が必要である¹²⁾。

高齢者

高齢者は加齢に応じて免疫力の低下をきたし、微生物の攻撃侵入を受けやすいことが指摘されている。免疫力の低下は小児とは異なる機序による。高齢者は、その年齢に到達するまでに多くの微生物の感染を受け、リンパ組織系も感染されたことを記憶しており、種々の微生物に対する抗体を保持しているため、感染予防効果はある。しかし、一方では加齢に伴うリンパ球系の老化もおき、抗体などの産生が不十分なので、抵抗力は低下する¹³⁾。また、小児期に接種される基礎免疫のための予防接種の問題として、それらの接種によって産生された抗体の終生持続が困難な成人がいるので、不活化ワクチン接種の場合には抗体の終生持続のためには、5～10年ごとのブースター接種が必要になる¹⁴⁾。生ワ

クチンの場合には、黄熱病生ワクチンの場合の10年後のブースター接種が義務づけられていることと同様に考えると、一概には言えないが、他の生ワクチンの場合にも10年ごとの接種で抗体が持続できると考えられている¹⁵⁾。

近年、成人の麻疹や百日咳などの発生が問題になってきている。麻疹は、初回ワクチン未接種者や終生持続しない抗体の低下によって、中学や高校などや高齢者施設におき流行が報告されている¹⁶⁾。百日咳は感冒様疾病罹患後に長く続く強い咳嗽（レプリーゼ）を特徴とするが、成人や高齢者への感染や多剤耐性菌による感染などが問題視されてきている。しかし第一線の実地医家の理解が高くないために早期に治療が開始されないために、治療困難に陥ることが生じている¹⁷⁾。これらへの対策としては、初回接種やブースター効果を目的とした予防接種が必要になる。

インフルエンザは、予防接種対象疾病の類型化による分類として、1類（発生および蔓延の防止）と2類（個人の発病または重症化を防止し、合せてその蔓延の予防に資することを目的）があるが、2類に分類されている。具体的には、勧奨や義務接種ではないが、定期接種の対象者として、65歳以上、65歳未満の人であって心臓、腎臓もしくは呼吸器の機能、またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に障害を有するものとしている¹⁸⁾。

欧米の方式

アメリカにおける成人や高齢者への予防接種のCDCによる方式¹⁹⁾を表4に示す。アメリカでは以前はわが国と同様にポリオなどは義務的に予防接種がされていたが、現在はすべて任意接種になっている。インフルエンザ桿菌や肺炎球菌のワクチンを含め、種々の予防接種が年齢や疾病に応じ、すべてのヒトに合うような方式を考案し、CDCとしての方策を提示している。アメリカにおける予防接種の費用は、加入している健康保険（Health Insurance）の保障する内容によって異なる。また、成人向けに予防接種に関するQ&Aを提示し、予防接種実施などの解説をして接種希望者の便が図られている。

イギリスにおける方式を以下に述べるが具体的に述べられている²⁰⁾ので参考になる。

1. 65歳以上

インフルエンザ、肺炎球菌は小児期に完全に接種していない場合には、何歳でも実施する。

小児期に十分な予防接種を受けられなかった場合には、年齢不問で破傷風、ジフテリア、ポリオの接種をする。

2. インフルエンザ予防接種

①インフルエンザの合併症をおこしやすい人：毎秋（流行前）に接種をする。肺疾病、喘息、肺気腫、慢性気管支炎、心臓病、重症な腎疾病、糖尿病、免疫系が弱い（脾臓がなく、化学療法やステロイド治療、エイズ、65歳以上）。

②高齢者ホームや他の長期の居住型ケア施設での生活をしている場合、直接患者の管理をし

表4 アメリカにおける予防接種プログラム

破傷風、ジフテリア	10年ごとに
インフルエンザ	50歳以上、毎年、49歳以下感染の機会（+）
肺炎球菌	65歳以上、毎年、64歳以下感染の機会（+）
麻疹、ムンプス、風疹（MMR）	未接種者49歳まで
髄膜炎菌	すべての年齢、感染の機会（+）
肝炎A、B	すべての年齢、感染の機会（+）

ている医師を含む医療従事者。

3. 肺炎球菌予防接種

①感染する危険性が大きい場合は肺炎球菌に対しての予防接種を行わなければならない。

65歳以上・脾臓がないまたは脾臓が十分には働かない場合・免疫系が十分には働かない場合（化学療法、ある種の放射線療法、HIV、他の免疫不全状態）。

②慢性（持続性）疾病：慢性肺疾病（閉塞性）（COPD）、慢性心臓疾病、慢性腎臓疾病、慢性肝臓疾病、肝硬変、糖尿病、蝸牛移植など。

4. B型肝炎予防接種

①B型肝炎にかかる危険性が高い場合。

②B型肝炎に罹る危険のある人：麻薬注射、頻回な異なる人との性交渉、肝炎感染者共同生活、定期的輸血をする場合、医療従事者など。

5. その他

①破傷風予防接種。

②髄膜炎予防のための予防接種。

③予防接種可能疾病の患者と接触する場合。

④成人で十分な予防接種を以前に受けていない場合（ポリオや破傷風など）。

海外渡航者

旅行する地域に入国する場合には、その国における感染源に対して予防接種を受けることがすすめられている。海外渡航者はその予防接種が可能な場合には、出発前に小児と同様に、成人・高齢者も、渡航先国の要請に応じた予防接種を行うことが義務づけられているので、その規制に応じて実施することが必要になる。日本と欧米などの先進国の予防接種の方法や接種の記録法が異なるので、渡航国の条件を周知した医師の指示に従って対応する。とくに、外国の学校に入学する場合などは接種条件を満足していない場合には、入学を取り消されることもあ

るといふ。たとえば、日本では1回接種である麻疹、風疹、流行性耳下腺炎などは2回となっているので、それを満たさないと不十分である。また、日本で予防接種を行っていることを証明する場合には、渡航国のフォームや記入法に従って記載することが必要になるという国もある。

2カ月前に内科医や看護師に会っておく。医師や看護師は最新の海外における予防接種情報の知識を入れておく。

予防接種を禁止されている場合

予防接種は安全で効果的であるので、通常の予防接種を受けることができない原因は多くない。受けることができない原因として、

①妊娠。

②免疫系が適切に働いていない場合：HIV感染患者、悪性腫瘍などで化学療法を受けている患者、高い量のステロイド投与中の患者。

③重症な副反応歴のあるワクチン接種。

④High risk群、など。

おわりに

成人・高齢者に対する予防接種実施の現状について略述した。わが国における適切な記載が見当たらなかったが、最近では高齢者の海外渡航者などが増えてきているので、接種後の十分な抗体上昇には一定の期間を要する場合や、複数回の接種が要求される場合もあることから、先進国と同様な接種計画の存在が望ましい。もちろん低開発国への渡航には先進国においては不必要な予防接種も見受けられるので、これらには臨時的な対応でよいことになる。

また従来とは異なり、医療従事者を含めた成人、障害者の健康管理の向上により高齢になるまで元気に活動し、他人との接触も増えている

状況を考えると、これらの人の中では、予防接種該当疾患の抗体を保持していない人口も増加してくるので、その疾患の流行も危惧されることから、早期に疾病対策としてのワクチン接種も考慮する必要が生じていると考えられる。

●文 献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention: Update on adult immunization: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 40 (RR-12): 1-94, 1991
- 2) Fredson D: Adult immunization: summary of the National Vaccine Advisory Committee report. JAMA 272:1133-1137, 1994
- 3) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 44 (RR-3): 1-22, 1995
- 4) 厚生労働省: 予防接種と子どもの健康. 財団法人 予防接種リサーチセンター, 東京, 2002
- 5) 日本小児科連絡協議会予防接種専門委員会: 予防接種ガイドライン. 財団法人 予防接種リサーチセンター, 東京, 1998
- 6) 榊原方枝・他: 肢体不自由児およびてんかん児における予防接種の接種状況と効果. 脳と発達 33:21-26, 2001
- 7) 予防接種法第8条2項. 予防接種を受ける義務, 平成13年改正
- 8) Atmar RL, Englund JA, Hammill H: Complications of measles during pregnancy. Clin Infect Dis 14: 217-226, 1992
- 9) Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention. Measles, Mumps and Rubella · Vaccination Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps. MMWR 47 (RR-8): 1-57, 1998
- 10) Mellinger AK, Cragan JD, Atkinson WL et al.: High incidence of congenital rubella syndrome after a rubella outbreak. Pediatr Infect Dis J 14:573-578, 1995
- 11) Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. MMWR 50, 1117, 2001
- 12) 高橋幸博・他: 風疹ワクチン既接種不顕性感染妊婦から出生した先天性風疹症候群の1例. 日本新生児学会雑誌 35:579-589, 2003
- 13) CDC: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. MMWR 42 (RR-4): 1-18, 1993
- 14) Johnson CE, Kumar ML, Whitwell J et al.: Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a second dose given at four to six vs eleven to thirteen years. Pediatr Infect Dis J 15:687-692, 1996
- 15) Braunstein H, Thomas S, Ito R: Immunity to measles in a large population of varying age. Significance with respect to vaccination. Am J Dis Child 144: 296-298, 1990
- 16) Wright LJ, Carlquist JF: Measles immunity in employees of a multihospital healthcare provider. Infect Control Hosp Epidemiol 15:8-11, 1994
- 17) CDC: Pertussis outbreak among adults at an oil refinery-Illinois MMWR 52:1-4, 2002
- 18) 予防接種法第2条. 予防接種の定義及び予防接種を行う疾病の範囲, 平成13年改正
- 19) CDC: Recommended adult immunization schedule by age group and medical conditions United States, 2003-2004, 2004
- 20) Canadian Immunization Guide. 6th ed., 2002
- 21) 阿部敏明・他: 群馬県における知的障害者施設におけるインフルエンザ接種の現況報告とけいれん重積の一例. 厚生労働省ワクチン・接種方法研究班, 「安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究」, 東京, 190-194, 2004

著者連絡先

〒326-0011 栃木県足利市大沼田町 615
あしかがの森足利病院
阿部敏明

Outbreak of Acute Gastroenteritis Associated With Group A Rotavirus and Genogroup I Sapovirus Among Adults in a Mental Health Care Facility in Japan

Hainian Yan,¹ Toshiaki Abe,² Tung Gia Phan,¹ Tuan Anh Nguyen,¹ Tatuya Iso,² Yasunori Ikezawa,² Kiyoo Ishii,² Shoko Okitsu,¹ and Hiroshi Ushijima^{1*}

¹Department of Developmental Medical Sciences, Institute of International Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

²National Center for Persons with Severe Intellectual Disabilities, Takasaki, Japan

An outbreak of acute gastroenteritis consisting of 57 cases occurred in a mental health care facility in Takasaki city, Japan during 6th February and 27th March 2002. A total of 18 fecal specimens collected from 17 residents and one member of the medical staff during this outbreak were tested for the presence of viral enteropathogens by RT-PCR and latex agglutination. Group A rotavirus and sapovirus were detected in 5 out of 18 fecal specimens (55.6%). To our knowledge, this is the first finding of an outbreak of gastroenteritis associated with co-circulation of different kinds of viruses such as group A rotavirus and sapovirus. All of group A rotaviruses were typed further as P[4]G2 strains. Both rotavirus and sapovirus were subjected to molecular analysis by sequencing. It was noteworthy that all rotaviruses and sapoviruses had high homologies, respectively, to each other and sapoviruses presented a potential novel sapovirus genogroup I (GI) genotype, which was obviously different from any GI genotypes (GI-a, b, c, and d). The outbreak associated with these viruses spread gradually from dormitory to dormitory, suggesting a spread by person-to-person contact, although investigation on the route of transmission of the outbreak is lacking. The findings confirm the presence of group A rotavirus and sapovirus are important in acute gastroenteritis among adults in Japan. *J. Med. Virol.* 75:475–481, 2005. © 2005 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: multiplex PCR; genogroup; enteropathogen

INTRODUCTION

Acute gastroenteritis is a major cause of morbidity and mortality among infants and young children in both

developed and developing countries. Among other enteropathogenic viruses, rotaviruses are recognized as the major etiologic agents of gastroenteritis in children and young animals. Rotaviruses are classified into seven groups (A–G) on the basis of distinct antigenic and genetic properties [Bridger, 1994; Saif and Jiang, 1994]. Human infection has been reported with group A, B, and C rotaviruses. Of these, group A rotaviruses is the most important, being a major cause of severe gastroenteritis in infants and young children worldwide [Kapikian et al., 2001]. The two outer capsid proteins (the glycoprotein VP7; the protease-sensitive protein VP4) of rotavirus particle identify G and P serotypes, respectively [Estes, 2001]. To date, at least 15 G-types and 21 P-types have been found in humans and animals [Bridger, 1994; Pang et al., 2000]. Apart from rotavirus as the major etiologic agent of gastroenteritis in children and young animals, sapovirus is considered to be a significant global enteropathogen. Etiologic studies of acute gastroenteritis in infants conducted in Japan with sensitive reverse transcription-PCR methods showed that sapovirus was one of the most common causes of outbreaks of viral gastroenteritis among infants in Sapporo [Chiba et al., 1979, 2000]. This virus is also associated with sporadic outbreaks of gastroenteritis worldwide and is recognized just as important as

Grant sponsor: Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan; Grant sponsor: Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; Grant sponsor: Sumitomo Foundation, Japan; Grant sponsor: Japanese Food Hygiene Association.

*Correspondence to: Hiroshi Ushijima, Department of Developmental Medical Sciences, Institute of International Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan.
E-mail: ushijima@m.u-tokyo.ac.jp

Accepted 23 November 2004

DOI 10.1002/jmv.20292

Published online in Wiley InterScience
(www.interscience.wiley.com)

rotavirus infecting children under 2 years of age in Finland [Pang et al., 1999, 2000]. Numerous molecular epidemiological studies have shown a global distribution of these viruses in infants and children worldwide. However, specific epidemiological data for illness caused by group A rotavirus, especially sapovirus among adults in Japan are rare. The objectives of this study were to detect enteropathogenic viruses causing an outbreak of acute gastroenteritis in a mental health care facility in Takasaki city, Japan and to characterize the viruses.

Description of the Outbreak

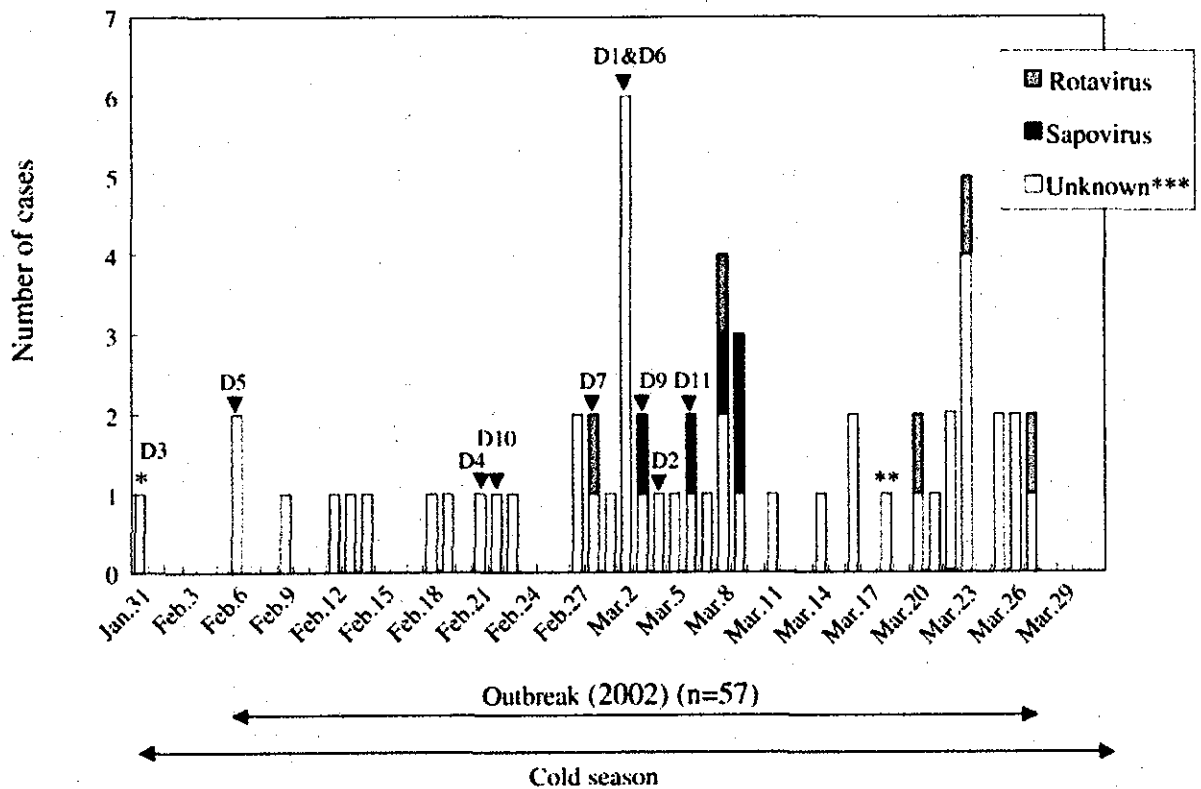
During 6th February to 27th March 2002 an outbreak of acute gastroenteritis consisting of 57 cases occurred in a mental health care facility in Takasaki city, Japan. The facility includes 11 separate dormitories (termed as D1–D11 in this study) and each has about 22–25 adult persons with mental disorder. Out of 258 residents aged from 36 to 81 years in the facility, 56 (21.7%) persons experienced one episode of acute gastroenteritis with a total of 56 episodes. All dormitories except D8 had residents who reported the symptoms of acute gastro-

enteritis. One healthcare worker in this facility had symptoms of gastroenteritis during the outbreak. These 57 cases became ill with symptoms including diarrhea (100%), nausea (21.1%), and fever (33.3%). The highest duration of symptoms was 4 days, the lowest was 1 day and the mean was 1.4 days. The index case, a 52-year-old female in D3, had an onset with diarrhea and nausea on 31st January 2002 (Fig. 1). The first cases of this outbreak, one 51-year-old female in D3 and one 50-year-old male in D5, were reported on 6th February 2002. Three days later, the second case (male in D5, aged 36 years) occurred with diarrhea. Since then other residents developed symptoms of acute gastroenteritis gradually from dormitory to dormitory (Fig. 1). The largest number of reported cases fell into around the fourth week of the outbreak. Overall, the outbreak showed a relatively slow pattern of progression.

MATERIALS AND METHODS

Fecal Specimens

A total of 18 fecal specimens were collected from 17 residents, from whom single diarrhea fecal specimen



Note: *, index case; **, single staff case; ***, cases which include rotavirus-negative, sapovirus-negative, and not tested due to whom single fecal specimen was unavailable.

Fig. 1. Epidemic pattern of the outbreak of acute gastroenteritis among adults associated with group A rotavirus and sapovirus in a mental health care facility in Takasaki city, Japan during 6th February and 27th March 2002. A single staff case was included in the outbreak with a total of 57 episodes. Arrow and number (D1–D7, D9–D11) upper the bar indicate date of the first onset in each dormitory. The epidemic shifted gradually in sequence from dormitory to dormitory. No case of gastroenteritis illness was reported in dormitory 8 (D8). Cold season which including the epidemic period was also indicated.

was available, and one member of the staff. These specimens were tested for the presence of rotaviruses, noroviruses, sapoviruses, astroviruses, and adenoviruses. The fecal specimens were diluted with distilled water to 10% suspensions, and clarified by centrifugation at 10,000*g* for 10 min. The supernatants were collected and stored at -30°C until use for the detection of diarrheal viruses.

Extraction of Viral Genomes

The viral genomes were extracted from 10% fecal suspensions using a spin column technique according to the manufacturer's instructions (QIAGEN[®], Hilden, Germany).

Multiplex RT-PCR

Multiplex RT-PCR was conducted for detecting two groups of diarrhea viruses, in which, the first group of viruses including human astrovirus, norovirus (GI, GII), and sapovirus and the second group including group A, B, and C rotavirus and adenovirus. The identification of the first group of viruses was performed by using multiplex RT-PCR with specific primers as reported previously [Yan et al., 2003]. Briefly, G1-SKF/G1-SKR, and COG2F/G2-SKR for norovirus genogroup I and II, respectively, SLV5317/SLV5749 for sapovirus and PreCAP1/82b for astrovirus. All of the four primer pairs amplify the capsid region of target viral genome, produce four size-specific amplicons of 330, 387, 434, 719 bp for norovirus genogroup I and II, sapovirus and astrovirus, respectively. In order to detect the second group of viruses, after viral extract was heated at 94°C for 3 min followed by the RT step described elsewhere [Yan et al., 2003], four pairs of published primers (Beg9 and VP7-1, B5-2 and B3-3, G8NS1 and G8NA2 for amplifying VP7 gene of human group A, B, and C rotaviruses, respectively; Ad1 and Ad2 for hexon gene of all species from A to F adenoviruses) were used [Gouvea et al., 1990; Xu et al., 2000; Kobayashi et al., 2001; Kuzuya et al., 2003]. These primers were specifically generated four different sizes of amplicons of 395, 814, 352, and 482 bp for group A, B, and C rotaviruses and adenovirus, respectively. The PCR was performed at 94°C for 3 min followed by 35 cycles of 94°C 30 sec, 55°C 30 sec, 72°C 60 sec, and a final extension at 72°C for 7 min, and then held at 4°C .

G and P Serotyping RT-PCR

Group A rotaviruses were characterized further for G and P serotypes by using the method described previously by Gouvea et al. [1990] and Gentsch et al. [1992], respectively. Briefly, for the protocol of RT-PCR for G serotyping, the RNA of rotavirus was reverse transcribed and then further amplified with Beg9 and End9, generating a full-length of VP7 gene in 1,062 bp. The nested PCR was carried out using the first PCR product as the template with G-serotype specific mixed primers

(BT1, CT2, ET3, DT4, and FT9) for upstream priming and End9 for downstream priming in an amplification of VP7 genes of G1 to G4, and G9, respectively [Gouvea et al., 1990]; moreover, for the P serotyping RT-PCR, the RNA of rotavirus was reverse transcribed and then amplified further with Con2 and Con3 primers for the amplification of the VP4 gene. In the second amplification, a mixture of primers, 1T-1, 2T-1, 3T-1, 4T-1, 5T-1, ND2, and Con3 primers were used for identification of P[8], P[4], P[6], P[9], P[10], and P[11], respectively [Gentsch et al., 1992].

Latex Agglutination Test

A latex agglutination test was used as a confirmation test for the detection of group A rotavirus by a commercial Rotalex kit (Daiich Kagaku Co., Ltd., Tokyo, Japan). Fecal samples were processed according to the manufacturer's instructions. A drop of the fecal supernatant was mixed with a drop of test latex on a slide, and reaction was observed after 2 min. Development of distinct agglutination in the Rotalex reagent was treated as positive. If agglutination was seen in the negative control latex, the test was considered uninterpretable.

Monoplex PCR for Amplification of Sapovirus Polymerase Region

Sapovirus positives by multiplex PCR in fecal specimens were examined further by monoplex PCR with specific primers SR80 and JV33 [Vinje et al., 2000] for generating a 320 bp amplicon in the polymerase region, with the same thermal cycler program as for the multiplex PCR.

Nucleotide Sequencing and Phylogenetic Analysis

The nucleotide sequences of PCR products positive for rotavirus (VP7 gene) and sapovirus (polymerase gene and capsid gene) were determined with the Big-Dye terminator cycle sequencing kit and an ABI Prism 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Inc., Tokyo, Japan). Sequence analysis was performed using E-CLUSTAL W (Version 1.6). Reference strains and accession numbers used in this study were as follows: Sapovirus GI strains: Sapporo/82/JP (U65427), Lyon/30388/98/F (AJ251991), Plymouth (X86559), Houston/86/US (U95643), Manchester (X86560), Potsdam/2000/DEU (AF294739), Parkville (U73124), Houston/27/90/US (U95644), Stockholm/318/97/SE (AF194182), Chiba/010658F/2001 (AJ412827), Chiba/000782F/2000 (AJ412813), Chiba/010469F/2001 (AJ412820), Chiba/000527H/2000 (AJ412801); Sapovirus GII strains: London/29845/92/UK (U95645), Lyon/598/97/F (AJ271056), Chiba/010557S/2001 (AJ412821), Chiba/010604F/2001 (AJ412826), Chiba/010592F/2001 (AJ412824), Chiba/010469F/2001 (AJ412820), Chiba/990727S/1999 (AJ41795), Chiba/010004H/2001 (AJ412816), Chiba/010675F/2001 (AJ412828); and Sapovirus GIV strains: Chiba/000671T/1999 (AJ412805).

RESULTS

Detection of Viruses Causing Diarrhea

The results shown in Table I revealed that viruses causing diarrhea were detected in 10 out of 18 (55.6%) fecal specimens tested. Group A rotavirus and sapovirus were detected in 5 (3 in D4 and 2 in D7), 5 (1 in D9 and 4 in D11) out of 18 fecal specimens, respectively and this presented 27.8% and 27.8%, respectively. Group B and C rotaviruses, adenovirus, norovirus, and astrovirus were not found in these patients. No virus was identified in the fecal specimen from a member of the staff (Patient no. 9) by multiplex PCR. All of group A rotaviruses were identified as P[4]G2 strains by the serotyping RT-PCR, and confirmed by latex agglutination test (Rotalex kit).

Nucleotide Sequencing and Phylogenetic Analysis of Group A Rotavirus isolates

The rotavirus sequences clustered together in a G2 serotype phylogenetically. The homology of these nucleotide sequences with rotavirus G2 isolates in VP7 gene were over 96%, among those, homologous to G2 isolates Mvd9707, 9708, 9713, and 9716 (AF480270, AF480273, AF480268, and AF480275, respectively) showed 99%. All of the five isolates of rotavirus demonstrated a high identity (100%) to each other suggested that they probably came from the same source of infection.

Nucleotide Sequencing and Phylogenetic Analysis of Sapovirus Isolates

The sapovirus sequences clustered into only distinct genogroup I (known as the Manchester virus) both in the capsid region (Fig. 2) and the polymerase region (data not shown). However, these sapoviruses did not belong to any of the published clusters and represented a potential novel sapovirus GI genotype in the capsid region according to the classification scheme of Okada et al. [2002]. They had a rather low identity on the nucleotide as well as the amino acid with other reference strains in the same genogroup previously registered in the DDBJ DNA database, ranged from 83% to 89% in the capsid region. Also, the homologies of these sapoviruses with the prototype strain Sapporavirus/82 in the polymerase region was 73% and 77% on the nucleotide and amino acid sequence, respectively. All sapoviruses had a high identity (100%) at the nucleotide as well as the amino acid to each other also suggesting that they probably came from the same source of infection. The nucleotide sequence data for the capsid region from strains Takasaki 5, 7, 8, 11, and 13 has been submitted to the DDBJ DNA database and has been assigned accession number AB180405, AB180406, AB180482, AB180483, AB180484, respectively.

DISCUSSION

The present study describes an outbreak of acute gastroenteritis in a mental health care facility in

TABLE I. Characteristics of 10 Viral Positives in the Outbreak of Acute Gastroenteritis in a Mental Health Care Facility in Takasaki City, Japan During 6th February and 27th March 2002

Patient no.	Dormitory code	Sex	Age (year)	Date of onset	Duration (day)	Symptoms			Laboratory findings				
						Diarrhea	Fever	Nausea	RT-PCR	Rotalex	G-typing	RV	P-typing
3	D7	F	50	28 February	1	+	+	+	RA	+	G2		P[4]
4	D7	F	61	8 March	1	+	+	+	RA	+	G2		P[4]
5	D9	M	53	3 March	3	+	+	-	SV	-	nd		nd
7	D11	F	44	6 March	1	+	+	-	SV	-	nd		nd
8	D11	F	54	8 March	1	+	+	-	SV	-	nd		nd
11	D11	F	61	9 March	1	+	+	-	SV	-	nd		nd
13	D11	F	67	9 March	1	+	+	-	SV	-	nd		nd
14	D4	M	59	20 March	3	+	+	+	RA	+	G2		P[4]
15	D4	M	47	23 March	2	+	+	+	RA	+	G2		P[4]
17	D4	M	40	27 March	1	+	+	-	RA	+	G2		P[4]

No., number; M, male; F, female; RA, group A rotavirus; SV, sapovirus; nd, not done; +, positive; -, negative.

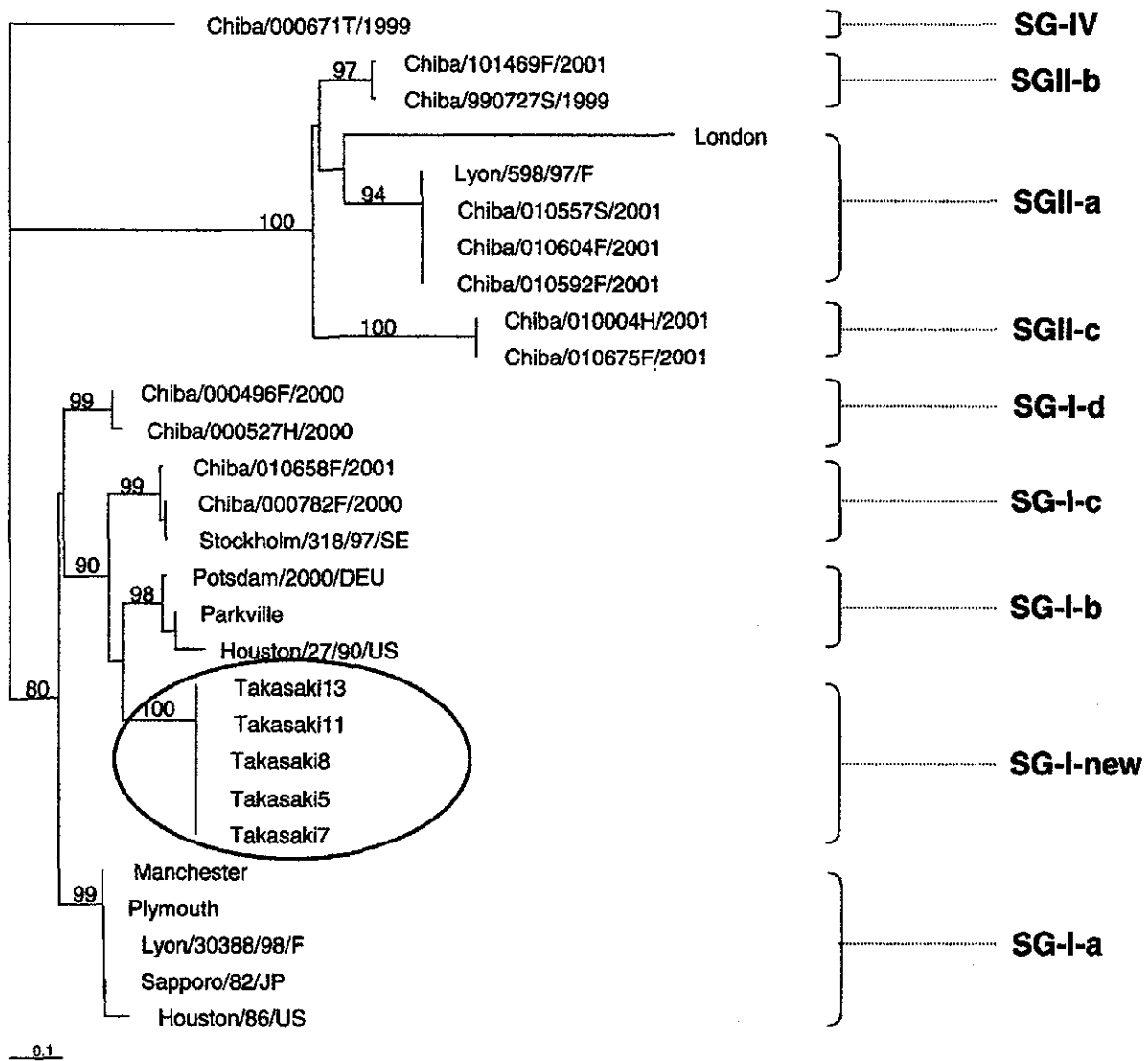


Fig. 2. Phylogenetic tree of nucleotide sequences of five isolates of sapovirus. The tree was constructed from partial amino acid sequences of 5 isolates of sapovirus detected in the outbreak of acute gastroenteritis among adults in mental health care facility, Takasaki city, Japan during 6th February and 27th March 2002. Reference strains of sapovirus selected from DDBJ/GenBank under the accession number indicated in the text. Sapoviruses found in the outbreak were indicated in the oval circle and presented a novel sapovirus GI genotype. The numbers in the branches indicate the bootstrap value.

Takasaki city, Japan during 6th February to 27th March 2002 was caused by group A rotavirus and sapovirus. Out of the 18 patients from whom single fecal specimen was available, about 55.6% might be due to the diarrheal viruses and 44.4% caused by other etiologic agents. The findings indicate that the rotavirus infections observed in this study were unlikely to be due to infection by group A rotavirus. Numerous reports of group A rotavirus infection in infants and children with acute gastroenteritis worldwide have been published, however, it has been also established that group A rotaviruses cause infection in adults and that outbreaks occur commonly particularly in closed institutions [Cubitt and Holzel, 1980; Holzel et al., 1980]. Among gastroenteritis out-

breaks in adults in the USA between November 1998 and December 2000, 3 out of 263 outbreaks were linked to rotavirus serotype G2 [Griffin et al., 2002]. In a recent Australian report, 3 out of 7 rotavirus-associated outbreaks mainly in mid-winter to early-spring were identified with G2, among 53 gastroenteritis outbreaks occurred in aged-care facilities [Marshall et al., 2003]. The results of this study were in agreement with previous findings that group A rotavirus serotype G2 was detected mainly during the cold season and accounted for 27.8% (5/18) of acute gastroenteritis in adults patients (Patient nos. 3, 4, 14, 15, and 17). Our findings provide further evidence to support the hypothesis that natural immunity to G2 is inadequate in adults

[Gentsch et al., 1996]. In Japan, the incidence of P[4]G2 was detected to be mostly among school-aged children [Inoue et al., 2003]. The present study is a first report on an acute gastroenteritis outbreak associated with group A rotavirus P[4]G2 among Japanese adults.

To date, there have been several reports of outbreaks of sapovirus that involved adults, e.g., HuCV/Sapporo/Japan, the prototype sapovirus was detected from an outbreak in Japan that affected adults and children. The Parkville strain was isolated from an outbreak involving adults in England [Noel et al., 1997]. Interestingly, our study has demonstrated that infections with sapovirus in a relatively high percentage of 27.8% (5/18) in this outbreak (Patient nos. 5, 7, 8, 11, and 13). Similarity in seasonal pattern of infections among infants and children with acute gastroenteritis, mostly sapovirus was detected during the cold season [Phan et al., 2004]. In our study, sapovirus was subjected to molecular analysis by sequencing in both partial capsid region and polymerase region. A total of five sapovirus amino acid sequences were examined by phylogenetics and grouped using the recent sapovirus capsid region classification scheme of Okada et al. [2002]. It was noteworthy to point out that all sapoviruses demonstrated a high identity (100%) at the nucleotide as well as the amino acid to each other suggesting that they probably came from the same source of infection. Interestingly, as described above, these sapovirus sequences clustered into genogroup I, but did not belong to any of the published clusters and represented a potential novel sapovirus GI genotype. This finding also indicated that the sapovirus infections observed in our study were unlikely to be due to contamination by sapovirus.

Viruses causing diarrhea can be transmitted by a variety of routes, including fecal-oral, foodborne, and waterborne [Brugha et al., 1999; Mead et al., 1999]. In addition, airborne droplet has also been suggested as a route of transmission that might cause gastroenteritis outbreak [Sawyer et al., 1988; Marks et al., 2003]. Some investigators indicated that in long-term care facilities such as long-term hospital ward, elderly nursing home, retirement facilities, viruses causing diarrhea spread easily among residents and staffs through the care process and highly infectious agent contamination in the excretions that remain on environmental surfaces [Caceres et al., 1998; Green et al., 1998; Kuusi et al., 2002]. In the present study, the route of transmission remains unknown, however, the outbreak associated with viruses such as group A rotavirus and sapovirus spread gradually from dormitory to dormitory with a distinctive epidemic curve based on analysis of the prevalence pattern, suggesting a high possibility of spread by person-to-person contact.

The present study demonstrated an outbreak caused by two distinct viruses circulating simultaneously. Although similar findings have been reported [Gray et al., 1987; Lewis et al., 1989], this is the first finding of an outbreak of gastroenteritis associated with co-circulation of group A rotavirus and sapovirus.

REFERENCES

- Bridger JC. 1994. Non-group A rotavirus. In: Kapikian AZ, editor. *Viral infection of the gastrointestinal tract*, 2nd edn. New York: Marcel Dekker. pp 369-408.
- Brugha R, Vipond IB, Evans MR, Sandifer QD, Roberts RJ, Salmon RL, Caul EO, Mukerjee AK. 1999. A community outbreak of food-borne small round-structured virus gastroenteritis caused by a contaminated water supply. *Epidemiol Infect* 122:145-154.
- Caceres VM, Kim DK, Bresee JS, Horan J, Noel JS, Ando T, Steed CJ, Weems JJ, Monroe SS, Gibson JJ. 1998. A viral gastroenteritis outbreak associated with person-to-person spread among hospital staff. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:162-167.
- Chiba S, Sakuma Y, Kogasaka R, Akihara M, Horino K, Nakao T, Fukui S. 1979. An outbreak of gastroenteritis associated with calicivirus in an infant home. *J Med Virol* 4:249-254.
- Chiba S, Nakata S, Numata-Kinoshita K, Honma S. 2000. Sapporo virus: History and recent findings. *J Infect Dis* 181:303-308.
- Cubitt WD, Holzel H. 1980. An outbreak of rotavirus infection in a long-stay ward of a geriatric hospital. *J Clin Pathol* 33:306-308.
- Estes MK. 2001. Rotavirus and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*, 4th edn. Lippincott Williams and Wilkins Press. pp 1747-1785.
- Gentsch JR, Glass RI, Woods P, Gouvea V, Gorziglia M, Flores J, Das BK, Bhan MK. 1992. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 30:1365-1373.
- Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A, Kumar R, Bhan MK, Glass RI. 1996. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 174:30-36.
- Gouvea V, Glass RI, Woods P, Taniguchi K, Clark HF, Forrester B, Fang ZY. 1990. Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol* 28: 276-282.
- Gray JJ, Wreghitt TG, Cubitt WD, Elliot PR. 1987. An outbreak of gastroenteritis in a home for the elderly associated with astrovirus type 1 and human calicivirus. *J Med Virol* 23:377-381.
- Green J, Wright PA, Gallimore CI, Mitchell O, Morgan-Capner P, Brown DW. 1998. The role of environmental contamination with small round structured viruses in a hospital outbreak investigated by reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay. *J Hosp Infect* 39:39-45.
- Griffin DD, Fletcher M, Levy ME, Ching-Lee M, Nogami R, Edwards L, Peters H, Montague L, Gentsch JR, Glass RI. 2002. Outbreaks of adult gastroenteritis traced to a single genotype of rotavirus. *J Infect Dis* 185:1502-1505.
- Holzel H, Cubitt DW, McSwiggan DA, Sanderson PJ, Church J. 1980. An outbreak of rotavirus infection among adults in a cardiology ward. *J Infect* 2:33-37.
- Inoue Y, Kitahori Y, Adachi O, Imai S. 2003. P genotypic identification of human group A rotaviruses. *Jpn J Infect Dis* 56:179-180.
- Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. 2001. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven Press. pp 1787-1833.
- Kobayashi N, Naik TN, Kusuha Y, Krishnan T, Sen A, Bhattacharya SK, Taniguchi N, Alam MM, Urasawa T, Urasawa S. 2001. Sequence analysis of genes encoding structural and nonstructural proteins of a human group B rotavirus detected in Calcutta, India. *J Med Virol* 64:583-588.
- Kuusi M, Nuorti JP, Maunula L, Minh NN, Ratia M, Karlsson J, von Bonsdorff CH. 2002. A prolonged outbreak of Norwalk-like calicivirus (NLV) gastroenteritis in a rehabilitation centre due to environmental contamination. *Epidemiol Infect* 129:133-138.
- Kuzuya M, Fujii R, Hamano M, Ogura H. 2003. Outbreak of acute gastroenteritis caused by human group C rotavirus in a youth educational center in Okayama Prefecture. *Kansenshogaku Zasshi* 77:53-59.
- Lewis DC, Lightfoot NF, Cubitt WD, Wilson SA. 1989. Outbreaks of astrovirus type 1 and rotavirus gastroenteritis in a geriatric inpatient population. *J Hosp Infect* 14:9-14.
- Marks PJ, Vipond IB, Regan FM, Wedgwood K, Fey RE, Caul EO. 2003. A school outbreak of Norwalk-like virus: Evidence for airborne transmission. *Epidemiol Infect* 131:727-736.
- Marshall J, Botes J, Gorrie G, Boardman C, Gregory J, Griffith J, Hogg G, Dimitriadis A, Catton M, Bishop R. 2003. Rotavirus detection and characterisation in outbreaks of gastroenteritis in aged-care facilities. *J Clin Virol* 28:331-340.

- Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C, Griffin PM, Tauxe RV. 1999. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 5:607-625.
- Noel JS, Liu BL, Humphrey CD, Rodriguez EM, Lambden PR, Clarke IN, Dwyer DM, Ando T, Glass RI, Monroe SS. 1997. Parkville virus: A novel genetic variant of human calicivirus in the Sapporo virus clade, associated with an outbreak of gastroenteritis in adults. *J Med Virol* 52:173-178.
- Okada M, Shinozaki K, Ogawa T, Kaiho I. 2002. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of Sapporo-like viruses. *Arch Virol* 147:1445-1451.
- Pang XL, Joensuu J, Vesikari T. 1999. Human calicivirus associated sporadic gastroenteritis in Finnish children less than two years of age followed prospectively during a rotavirus vaccine trial. *Pediatr Infect Dis J* 18:420-426.
- Pang XL, Honma S, Nakata S, Vesikari T. 2000. Human caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community. *J Infect Dis* 181:288-294.
- Phan TG, Okame M, Tuan AN, Maneekarn N, Nishio O, Okitsu S, Ushijima S. 2004. Human astrovirus, norovirus (GI, GII), and sapovirus infections in Pakistani children with diarrhea. *J Med Virol* 72:256-261.
- Saif LJ, Jiang B. 1994. Non group A rotaviruses of humans and animals. *Curr Top Microbiol* 85:339-371.
- Sawyer LA, Murphy JJ, Kaplan JE, Pinsky PF, Chacon D, Walmsley S, Schonberger LB, Phillips A, Forward K, Goldman C. 1988. 25- to 30-nm virus particle associated with a hospital outbreak of acute gastroenteritis with evidence for airborne transmission. *Am J Epidemiol* 127:1261-1271.
- Vinje J, Deijl H, van der Heide R, Lewis D, Hedlund KO, Svensson L, Koopmans MP. 2000. Molecular detection and epidemiology of Sapporo-like viruses. *J Clin Microbiol* 38:530-536.
- Xu W, McDonough MC, Erdman DD. 2000. Species-specific identification of human adenoviruses by a multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol* 38:4114-4120.
- Yan H, Yagyu F, Okitsu S, Nishio O, Ushijima H. 2003. Detection of norovirus (GI, GII), sapovirus and astrovirus in fecal samples using reverse transcription single-round multiplex PCR. *J Virol Methods* 114:37-44.