

1. 接種ワクチンの確認

接種ワクチンを決める際には、過去に何のワクチンを何回接種したことがあるのか、そしてそれはいつだったのかについて、接種記録を参考に確認することが必要である。来日した後であれば、過去の接種歴が母子手帳に日本語で記録されており混乱することはないが、母国でいくつかの接種を済ませた後に来日した児では、接種記録が母国の言語で記録されている。そのような場合には、財団法人母子衛生研究会がインターネット上に掲載している「ワクチン各国語訳」(<http://mcfh.net/yobou/>)が有用である(表2)。定期接種から任意接種まで14種類のワクチンが、英語、フランス語、ドイツ語、スペイン語、ポルトガル語、ロシア語、中国語、ハンガリー語、タイ語、タガログ語、インドネシア語で一覧表になっている。

2. プライバシーの保護と感染予防

日本人以上にプライバシーの保護に注意しなければならないケースは多い。母国の文化を尊重してあげる思いやりが大切である。

また、予防接種対象者が一般の受診者から感染を被らないように、接種時間や場所を一般外来とは区別することを、日本人への接種と同様に配慮することはいうまでもない。

3. 予防接種に関する説明と予診票を用いた予診

接種に際しては、「予防接種と子どもの健康」や地方自治体による説明書の内容に従って、保護者や本人が予防接種の効果、副反応、必要性などを理解しているか、前もって問診する。そして、予診票を活用して、被接種者が接種不適合者や接種要注意者に該当しないかを判断するための情報を聴取する。

ただし、それを外国人に対して実施する場合には、彼らの理解できる言語や資料を用いて説明する必要がある。同意を得て、予診票にサインをもらった上で接種するわけであるから、これは当然のことであろう。その際には、財団法人予防接種

リサーチセンター提供の資料を活用するとよい。

2008年度に外国語に翻訳された「予防接種と子どもの健康」と「予診票」がインターネットで公開されておりダウンロードもできる(表2, <http://www.yoboseshu-rc.com/kids.html>)。「予防接種と子どもの健康」は英語、韓国語、中国語、ポルトガル語、フィリピン語の5カ国語、「予診票」は英語、韓国語、中国語、ポルトガル語、フィリピン語、スペイン語、フランス語、ドイツ語、イタリア語、ロシア語、タイ語、インドネシア語、モンゴル語、アラビア語の14カ国語が入手可能である。

4. 検温・診察から接種へ

日本では、接種直前の体温が37.5℃以上の場合には「明らかな発熱」と扱われ規定されており、その場合は接種不適合者となり接種できない。海外では、軽度の発熱や軽症の急性疾患、薬剤治療中でも病状が安定している状態では接種禁忌事項には該当しない場合がほとんどであり、わが国よりも接種することに対して積極的である。予防接種は子どもの健康を守るための大切な手段と考えているからこそ、このような能動的な姿勢になるわけであり、予防医学を推進する立場からその海外文化は是非とも尊重したい。

ただし、ワクチン接種後は、紛れ込み事故も含めて健康被害が発症しないと100%は保証できないので、担当医は国内の規定も熟知した上で接種に臨むことが大切である。

海外と日本では、接種法にもいろんな差異がある。日本では皮下注射であるが、海外では筋肉注射が多い。したがって接種部位も、海外は大腿外側上部に接種することが多いが、わが国では上腕に接種する。海外では一度の受診機会に、複数のワクチンを何本か同時に接種することが多いが、わが国では同時接種は一般的でない。スタンプ方式の管針法BCGはわが国特有のもので、ほとんどの国でBCGは皮内接種である。

これらの事項は、日本人が海外で接種を受ける

とその違いに驚くわけであるが、同じように外国人も日本のやり方に戸惑うことが往々にしてあるはずである。お国事情の違いを私たちが十分に知って、わかりやすい説明をしてあげることができれば、外国人家族も安心して予防接種を受けることができるであらう。

海外渡航者への予防接種

1. 渡航先とワクチン

海外渡航時には予防接種が必要となる場合が多い^{1,2)}。途上国では日本国内より感染症のリスクが高く、ワクチンによる予防が大切である。また、黄熱や髄膜炎菌ワクチンなど、入国時に接種を要求されるワクチンもある。

一方、先進国滞在の場合も、欧米での現地校編入学や留学に際しては、規定のワクチンが接種済みであることを課せられる。当該国の予防接種スケジュールがわが国のものと差異がある場合、日本で定期接種をすべて完了していても追加の接種が必要である。わが国は他の先進諸国と比べて、定期接種されるワクチンの種類や回数が概して少ないことを認識しておくべきである。

2. 途上国への渡航者に対する予防接種

途上国への渡航者は、特に

表3 途上国への渡航者に対するワクチン

種類	ワクチン有効成分・添加物など (国内使用の製剤)	接種対象年齢 (添付文書)	免疫賦与のために必要な接種回数 (添付文書)	渡航準備以前に接種している可能性 きわめて稀	その他
A型肝炎	不活化A型肝炎ウイルス アジュバントを含有しない	16歳以上	2回(0日/2-4週) 長期的な免疫維持のためには3回目を接種(24週)	きわめて稀	海外では小児にも接種適用がある
B型肝炎	遺伝子組み換えB型肝炎ウイルス アジュバント含有(水酸化アルミニウム)	2ヵ月以上	3回(0日/4週/12-24週) *10歳未満小児では、1回接種量を半量(0.25ml)とする	一部の対象者(母子感染予防対象者および医療関係者) きわめて稀	海外の多くの国では小児期に定期接種
狂犬病	不活化狂犬病ウイルス(HEP Flury株) ゼラチン含有(0.2mg)	特に記載なし	暴露前免疫:3回(0日/4週/6-12ヵ月) 暴露後免疫:6回(0/3日/7日/14日/30日/90日)	きわめて稀	海外の接種スケジュールはわが国とやや異なる
日本脳炎	不活化日本脳炎ウイルス(北京株) マウス脳由来ワクチンから細胞培養ワクチンへ移行	6ヵ月以上	2回(0日/1-4週) 追加免疫を1年後に接種 免疫維持のためには4-5年ごとに1回の追加接種 *3歳未満小児では、1回接種量を半量(0.25ml)とする	小児期定期接種 ただし、2005年に定期接種I・II期の勧奨が差控えとなり、III期は中止された	流行地は日本を含む東アジア
破傷風	破傷風トキソイド アジュバント含有(水酸化ナトリウム、塩化アルミニウム)	特に記載なし (DPTは3ヵ月以上)	2回(0日/3-8週) 追加免疫を6-18ヵ月後に接種 免疫維持のためには数年ごとに1回の追加接種	小児期定期接種 (DPT混合ワクチンとして)	WHOは、基礎免疫後は5-10年毎の追加接種を推奨
黄熱	弱毒黄熱ウイルス(17D-204株) 生ワクチン ゼラチン含有(7.5mg;ブタ皮由来)	9ヵ月以上	1回 10年ごとに追加免疫	きわめて稀	流行地はアフリカと南米

(文献より引用)

表 4 わが国の予防接種～海外との相違点

- ・ 認可されているワクチンが少ない
- ・ 定期接種ワクチンの種類が少ない
- ・ 接種開始年齢が遅い
- ・ 接種回数が少ない
- ・ 同時接種が一般的でない
- ・ 混合ワクチン製剤の種類が少ない
- ・ 筋肉接種でなく皮下接種である
- ・ 成人への接種勧奨や追加接種の指針がない

自らの健康管理に気をつける必要があり、その理由は2つある。ひとつは「個人防衛」で、自らの健全な心身状態を保つことは、環境の厳しい途上国での生活を円滑に行うために不可欠である。もうひとつは、「海外からわが国への病気の持ち込みを防ぐこと」である。病気に罹って帰国し、自分の周囲の者を新たな輸入病原体の危険に曝すようなことは避けたいものである。

途上国では、A型肝炎や腸チフスなど、わが国では公衆衛生の向上により制御された病気がいまだ猛威を揮っているところが多い。島国に住む私たち日本人は、これらの病気に対してあまり知識や経験がない場合が多い。罹らないように注意していたつもりでも、知らぬ間に病気になってしまうことが往々にして起きる。また、途上国で流行する感染症の中にはワクチンで予防できる病気が数多く存在し、予防手段として有効に活用すべきである(表3)^{1,2)}。

3. 海外留学・現地校編入と予防接種

米国では学校への入学に際して、当該年齢における規定の予防接種を完了していることが条件に挙げられ、未接種の場合は接種を勧告される。もちろん、体質や宗教上の理由によりワクチンを接種することができない、家族が拒否するなどのケースは想定されるが、その場合は書類を提出することが必要である。わが国と比較して、社会における予防医学の手段としてのワクチンの意義付けが重視されている。

4. 世界水準との対比

国際化社会に対応できる予防接種外来を目指すためには、その実践内容が世界水準に合致していることが必要であることを冒頭で述べた。渡航者への予防接種で問題となるのは、途上国・先進国双方の場合とも、わが国の法律で規定された予防接種の種類や接種回数、接種時期が国際的な標準と大きく隔たりがあることであろう。同時接種が積極的に実施されていないことも、諸外国との差異である。

わが国の予防接種に関して世界水準と異なる点を、箇条書きにして表4に示した。

各ワクチンの留意点

1. DPT (ジフテリア・百日咳・破傷風混合)

日本では生後3ヶ月から接種が開始されるが、海外では生後6週あるいは2ヶ月に初回接種を行う国が多い。百日咳は、低月齢児が罹患すると重症化の可能性が高いことを考慮すれば、少しでも早い時期に接種するほうが理にかなっている。

小学校就学までのDPT規定接種回数は、日本は4回だが、米国では5回である。全般に、追加接種の回数は日本よりも多めに設定している先進諸国が多い。また、11～12歳時の追加接種に、日本ではDTワクチンを用いるが、欧米では年長児や成人の百日咳患者の増加を受けて、数年前から百日咳抗原を含有するTdapワクチンの使用を始めた国がある。

2. ポリオ

日本では生ワクチンを2回経口投与するが、多くの先進諸国は注射用不活化ワクチンを3～4回接種する。そして注射用不活化ワクチンを用いる国では、DPTさらにはB型肝炎やHib (*Haemophilus influenzae* type b, インフルエンザ菌b型) ワクチンとの混合製剤を使用するところが増えていく。

途上国では経口生ワクチンが用いられるが、接種回数はわが国より多く、3回以上である。

3. MR (麻疹・風疹混合)

麻疹ワクチンの接種に関して、日本では長い間1回接種法で実施していたが、2006年からMRワクチンを用いて、1歳(I期)と就学前(II期)の2回接種が始まった。また2008年から5年間、中学1年生(III期)と高校3年生(IV期)を対象としたキャッチアップ接種が行われ、2012年までにはすべての小児世代が2回接種を終えることを目指している。

一方欧米諸国では、MMR(麻疹・ムンプス・風疹混合)ワクチンを用いた2回接種が以前から実施されており、米国ではMMRV(麻疹・ムンプス・風疹・水痘混合)ワクチンも用いられている。

4. BCG

日本では定期接種として全乳児に接種をするが、米国など定期接種としては用いない国も多い。BCGを接種していない国への渡航に際しては、下記のことには注意する必要がある。

海外の学校への編入学や留学に際して、最近のツベルクリン反応(以下、ツ反)結果の提出を求められることが多い。ツ反は、その人が結核菌に対する細胞性免疫を有するかどうかを調べる検査である。わが国の子どもたちは定期接種としてBCGを接種済みであり、ツ反は通常陽性である。一方、BCGを実施していない国では、ツ反は結核菌感染の有無を調べるための検査としての意義を持つ。小児期にBCGを接種していなければ、「ツ反陽性」の判定は結核菌感染を意味する。

日本人が米国へ留学する際に、ツ反判定の解釈についてしばしば誤解が生じ、結核菌感染者と診断され、抗結核剤を投与される場合さえある。海外の医師たちが、日本の予防接種制度を十分に理解していないケースは多い。日本の医師が英文診断書でその旨を説明し渡航時に持参させれば、彼らは誤解されることなく円滑に学校生活を送ることができる。英文の例は参考文献3)に掲載されており、<http://www.mcfh.net/healthcheck.htm>か

らダウンロードも可能である。

5. 日本脳炎

日本脳炎は、蚊が媒介するウイルス性中枢神経感染症で、日本を含むアジア地域で流行がある。わが国や韓国、台湾などでは、ワクチン導入により患者が大いに減少し、その効果が確認された。さらに、本疾患の減少に影響を与えた要因として、予防接種以外に生活様式の変化も挙げられている。増幅動物である豚とヒトの距離が離れたことや、仲介する蚊の数が減少したことも、患者減少につながったといわれる。

現在のわが国においても、豚の日本脳炎抗体陽性率はやはり高く、感染のリスクは継続している。子どもたちへの定期接種をしっかりと継続するとともに、アジア地域への渡航者に対して接種が考慮されるワクチンでもある。長年、マウス脳由来ワクチンが接種されていたが、2009年6月から細胞培養不活化日本脳炎ワクチンが使用可能となった。

6. 小児期の任意接種

水痘・ムンプス・Hibなどのワクチンはわが国では任意接種の扱いであるが、国際的には「有効」で「安全」という基準を満たすワクチンと評価され、多くの先進諸国では定期接種としてすべての子どもたちに実施されている。わが国でも、定期接種化を真剣に論議すべきであろう。

例えば水痘を例に挙げる。表5は、2000年から2005年までの水痘、麻疹、風疹の感染症サーベイランス小児科定点からの患者報告数と死因統計による死亡者数である。水痘が原因で相当数の生命が失われている。罹患した場合の致死率は麻疹のほうが高いのであろうが、2005年の水痘患者数は麻疹の400倍の報告数であり、9名の死者が出ている。水痘は、免疫抑制剤投与などを受けている宿主では重症化することがよく知られている。医学の進歩につれて、疾患そのものあるいは投与薬剤により免疫低下の状態にある者が社会生

表5 小児科定点からの患者報告数と死因統計による死亡者数
(2000年～2005年)

年	水痘			麻疹 (成人麻疹を除く)			風疹		
	報告数	定点当り	死亡数	報告数	定点当り	死亡数	報告数	定点当り	死亡数
2000	275,036	92.36	5	22,552	7.57	11	3,123	1.05	0
2001	271,409	89.9	4	33,812	11.2	11	2,561	0.85	1
2002	263,308	86.73	10	12,473	4.11	6	2,971	0.98	1
2003	250,561	82.39	4	8,285	2.72	3	2,795	0.92	1
2004	245,941	81.46	7	1,547	0.51	2	4,239	1.4	0
2005	242,296	79.05	9	537	0.18	1	895	0.29	0

(患者報告数は国立感染症研究所感染症情報センター，死亡者数は厚生労働省統計表データベースシステムのデータ，より)

活を営む機会は明らかに増加してきている。彼ら個人の予防のためにも，さらには社会での水痘流行を抑制して免疫不全宿主に感染が及ばないように努めるためにも，是非とも定期接種化を推進したい。

定期接種化については，水痘ワクチンのみならず，Hib や後述の B 型肝炎，さらには認可間近といわれる結合型肺炎球菌ワクチンなど，世界水準での有効性と安全性が担保されているワクチンについて，わが国で是非とも考えなければならない事項である。

7. B 型肝炎

日本では母子感染予防対象者以外は任意接種だが，海外では全乳児に対して定期接種を行う国が多い。本ウイルスが致命的な劇症肝炎を起こす頻度はウイルス性肝炎の中でも高いこと，持続感染により慢性化し肝硬変や肝癌に進行することを考えれば，万全の予防を心がけることが大切であり，世界標準の考え方からすれば，すべての子どもたちに定期接種すべきワクチンである。

ウイルス陽性の血液や体液を介して感染するため，輸血や性行為が主な感染経路であるが，反復使用の注射器や消毒不十分な医療器具による感染も途上国では油断ができないという点で，渡航者へは接種が推奨される。ただし，途上国への渡航に限らず，感染の機会は日常生活の中で往々にして存在する。わが国においても，父子感染の複数

例⁴⁾やアトピー性皮膚炎で皮膚のバリアが破綻して水平感染したと推測される例^{5,6)}も報告されており，universal vaccination ですべての者に防御免疫をつけることが予防医学の国際標準に則った考え方であろう。

8. A 型肝炎

患者糞便，ウイルスで汚染された飲食物を介して伝播する。かつてはわが国でも A 型肝炎が流行していたが，第二次世界大戦後は患者数が急速に減少した。したがって，現在の 50 歳代前半より若い世代の大多数には自然感染歴がなく，抗体保有率は数 % に過ぎない。途上国における感染機会は多く，渡航者に対しては最も頻繁に接種されるワクチンであり，短期旅行であっても積極的な接種を推奨したい。

米国では CDC が小児に対する定期接種として推奨している。渡航者に対しては，海外では B 型肝炎や腸チフスとの混合ワクチンも開発される中で，わが国ではいまだ 16 歳未満の小児に対する適用が認可されていない状況である (表 3)。

9. 狂犬病

狂犬病が恐れられる理由は，一旦発病したらほぼ 100% 致命的な経過を辿る疾患であるからである。日本では数十年以上にわたってヒト・動物とも発症例がなかったが，2006 年に，フィリピンでイヌに咬まれ帰国後に発病し死亡した 2 例が報

表6 組織培養不活化狂犬病ワクチンの接種法, 日本と海外との比較

	暴露前免疫	暴露後免疫	
		暴露前免疫未接種の場合	暴露前免疫が済みの場合
日本	0日/4週/6-12ヵ月皮下注射	0日/3日/7日/14日/30日/90日皮下注射	0日/3日/7日/14日/30日/90日皮下注射 暴露前免疫から6ヵ月以上経過していれば実施する
海外	0日/1週/3-4週筋肉注射	0日/3日/7日/14日/28日筋肉注射 狂犬病高力価免疫グロブリンを0日に併用する	0日/3日筋肉注射

告された。その後、狂犬病ワクチン接種希望者が殺到し、ワクチンが大いに不足するという事態が起こった。日本の狂犬病ワクチンは現在1製品のみが販売されており、ニワトリ胚細胞で馴化・増殖させた狂犬病ウイルス（HEP Flury 株）を用いた組織培養不活化ワクチンである（表3）。日本では、ある疾患の予防ワクチンとして、ひとつの会社が製造する1製品のみしか存在しないものも多く、今後改善すべき点である。

接種法として「暴露前免疫」と「暴露後免疫」がある（表3）が、日本のスケジュールは海外で一般に用いられている方式⁷⁾と微妙な差異がある（表6）。海外で用いられている暴露前免疫のスケジュールは、渡航前1ヶ月で3回の接種を完了することができ、渡航前免疫賦与の利に適っている。また、海外では、狂犬病高力価免疫グロブリン製剤が暴露後免疫にワクチンと併用されているが、日本では入手できない。

10. 破傷風

日本で乳児期の定期接種としてDPTが広く用いられるようになったのは1964～68年頃からであり、現在40～45歳以上の世代は小児期に破傷風の基礎免疫を受けていない。その場合、渡航などで接種する際には、基礎免疫から開始する。またわが国では、成人の追加免疫に関する指針は見当たらないが、WHOは5～10年毎の追加接種を推奨している（表3）。

11. 黄熱

国際保健規則（International Health Regulation ; IHR）に定められた国際検疫対象疾患であり、流行国への入国や黄熱病流行地から到着した際の検疫時に、国際予防接種証明書の呈示を求められる場合がある。黄熱ワクチンは日本国内では製造されておらず、輸入品を用いて、検疫所など指定された機関でのみ接種可能であるが、指定機関の数は海外諸国に比べてはるかに少ない。この点でも、諸外国並みに体制を整備することが必要である。

12. 腸チフス・髄膜炎菌～国内では未認可

腸チフスは途上国での感染機会が多く、特にインドとその周辺諸国への渡航者は最もリスクが高いといわれる。わが国で報告対象となっている感染症の中でも、海外での感染が推定される患者数としては、毎年A型肝炎に匹敵するくらい多数が報告されている^{1,2)}。

髄膜炎菌感染症は、日本での報告患者は毎年10名程度と少ない。しかし世界に眼を向けると、アフリカのサブサハラ地域の流行地（髄膜炎ベルト）では毎年多くの患者が発生し、欧米諸国でも時に流行が見られる。中東ではビザの取得条件として、米国では大学の入寮の条件として接種を義務づけているところがある。

欧米諸国では渡航者に日常的に接種されているこれらのワクチンも、一部の渡航者にとっては不

可欠なものであるにもかかわらず，日本では未認可である。是非とも国内でも接種できるようにする必要がある。

結 語

国際化に対応した予防接種外来となるためには，わが国の現状ではまだまだ改善しなければならない点が多い。予防接種は感染症対策の基本であり，国際化社会を迎えて，その整備を早急に推進すべきである。

参考文献

- 1) 中野貴司. 海外渡航者のための予防接種. 臨床と研究 2008 ; 85 : 1220-1225
- 2) Nakano T. The Present Situation of Prophylactic Vaccination in Japan for Travel Abroad. Travel Medicine and Infectious Disease 2008 ; 6 : 342-348
- 3) 濱田篤郎, 宮津光伸, 中野貴司, 監修中村安秀. 海外長期滞在者のための英文診断書・予防接種証明書作成の手引き. 東京：母子衛生研究会, 2004
- 4) Tajiri H, Tanaka Y, Kagimoto S, et al. Molecular evidence of father-to-child transmission of hepatitis B virus. J Med Virol 2007 ; 79 : 922-926
- 5) 土井 悟, 会津研二, 山本光章, 他. B 型肝炎父子感染キャリアとなった重症アトピー性皮膚炎児の 1 例. 日児誌 2005 ; 109 : 1247-1254
- 6) 市丸智浩, 浜崎雄平, 山本匡介, 他. 従来知られていない, 特異な経路での B 型肝炎の集団感染. 感染症学雑誌 2004 ; 78 : 127
- 7) Rupprecht CE. Rabies. In ; Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2008. Atlanta : US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2007 : 274-281

特集 ワクチン up to date

Ⅱ. 各論

不活化ポリオワクチン

中野貴司 国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室

Key Words

経口生ポリオワクチン (OPV)
副反応
ワクチン関連麻痺 (VAPP)
不活化ポリオワクチン (IPV)
DPT・IPV混合ワクチン

要旨

経口生ポリオワクチン (OPV) は、ポリオ予防のための非常に優れた手段である。しかし頻度は低いながらも、副反応であるワクチン関連麻痺 (VAPP) をはじめ、弱毒生ワクチン株の神経病原性復帰という問題点を有する。不活化ポリオワクチン (IPV) は良好な免疫原性を有し、安全性の点でも評価が高い。わが国も定期接種をOPVからIPVへ転換することを念頭に、DPT (ジフテリア・百日咳・破傷風混合) ワクチンとIPVの混合ワクチンを用いた臨床試験を実施中である。

不活化ポリオワクチン (IPV) と経口生ポリオワクチン (OPV)

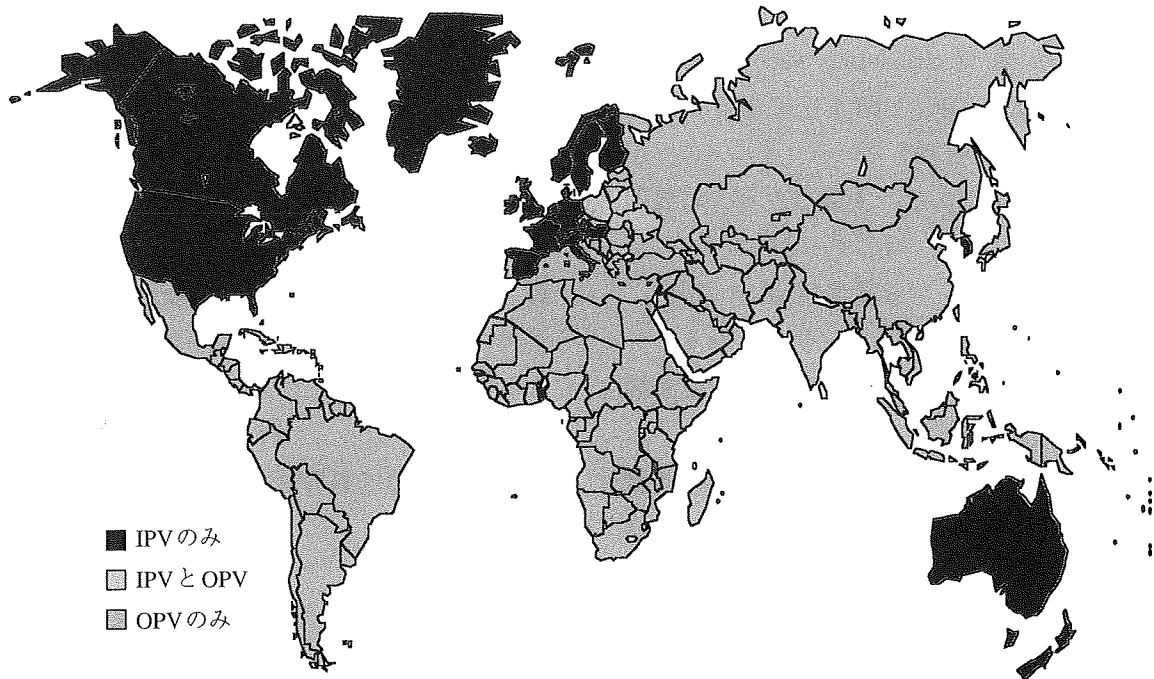
不活化ポリオワクチン (inactivated poliovirus vaccine, 以下IPVと略す) はSalkにより、経口生ポリオワクチン (oral poliovirus vaccine, 以下OPVと略す) はSabinにより、ほとんど時を同じくして1950年代後半に開発の基礎が固まった^{1) 2)}。米国でまず認可されたのはIPVであり、わが国でもIPVの試験接種が開始された。

ところがその頃日本は、未曾有のポリオ大流行を経験していた。1960年の届出患者数は5,000人を超え、患者の多くは子どもたちであった。麻痺による後遺症や時に生命にもかかわる病魔に、国民は恐れおののいた。この惨状を救ったのは、開発間もないOPVであった。1961年、ソビエト連邦 (当時) やカナダからOPVが緊急輸入され、小児を対象として国内一斉投与

が行われた。その結果、ポリオ流行は瞬く間に終息した。その後、OPVは国内生産となり、1964年から定期接種として実施され、再び日本でポリオが流行することはなかった。

海外においても、一斉投与の劇的な効果や経口ワクチンであるという簡便性もあり、OPVの普及はめざましかった。当初は予防手段としてIPVを使用していたところでも、OPVに変更する国々が目立った。一部の北欧諸国はIPVの使用を継続したが、OPVが世界におけるポリオ予防の主戦略となった。

近年になり、定期接種としてOPVをやめてIPVを用いる国が増えた理由は、野生株ウイルスによるポリオ患者の減少に伴い、数百万投与に1例程度の頻度で発生するOPVの副反応、すなわち神経病原性復帰がもたらす麻痺が問題視されるようになったからである。長い間ポリオの流行がなく、OPVに比べて高価なIPVの予算



(2006年7月現在の状況, WHO資料より作成)

図 定期接種としてIPVを使用する国, 地域

確保が可能な先進諸国では, 定期接種としてIPVを用いる国が増えた(図). そんな中でわが国は, 現在(2009年9月時点)もOPVを使用している.

OPVの問題点

OPVは弱毒生ワクチン株が自然感染と同じ経路で体内に投与され, 腸管局所免疫を付与するとともに, 血清中和抗体も良好に上昇する. ただし, 野生株ポリオウイルスが有する神経病原性は, 弱毒化されたワクチン株においても, まれではあるが出現する場合がある. また, 糞便中に排泄され他人へ伝播する可能性がある.

1. ワクチン関連麻痺 (VAPP)

弱毒生ワクチン株による麻痺 (vaccine-associated paralytic poliomyelitis, 以下VAPPと略す) は, すなわちOPVがまれにひきおこす副反応である. OPV内服者が発症する以外に, 糞便に排泄されたウイルスが周囲の者に感染し麻痺をおこすこと (接触例: contact case) もある. VAPP

の発生頻度は, 海外の統計でOPV 290万~330万投与あたり1例²⁾, わが国の報告では内服者で450万投与に1例, 接触例では550万投与に1例とされる. II型・III型ウイルスによる場合が多い. 頻度は決して高くないが, 麻痺は不可逆性で後遺症を残すため, 軽視できない副反応である. WHOの推計では, 世界中で毎年250~500例のVAPPが発生しているとされる²⁾.

VAPP発症のリスク因子として, OPV初回内服者, 男性, B細胞免疫不全者などがあげられる. また, OPV内服後1カ月以内の筋肉や組織への損傷はVAPP発生頻度を上昇させるという報告 (provocation poliomyelitis) があり²⁾, その期間中は筋肉注射や待機手術は避けたい. もちろん緊急手術が必要な場合は, それを優先させてよい. 乳児期に肛門周囲膿瘍を有する児への注意も指摘されている³⁾.

2. 生ワクチン由来株の伝播 (cVDPV)

遺伝子変異により神経毒性を復帰した生ワクチン由来株がヒトの間で伝播流行し, 一定地域

で麻痺患者が集積することがある。生ワクチン由来株の伝播 (circulating vaccine-derived poliovirus, 以下cVDPVと略す) であると確定するためには、流行伝播しているウイルスの分子疫学的解析が必要である。主要なウイルス表面抗原蛋白VP1において、対応するOPV株から1%以上の塩基置換が存在する場合はVDPVであり、長期のウイルス増殖や伝播を反映している²⁾⁴⁾。

3. 免疫不全宿主における生ワクチン由来株の長期排泄 (iVDPV)

免疫不全宿主では、OPV株の糞便中への排泄が長期に持続 (immunodeficient vaccine-derived poliovirus, 以下iVDPVと略す) することがある。排泄期間は平均6カ月あるいはそれ以上とされ、中には数年から10年以上に及ぶ場合もある²⁾。また、OPV株が体内で長期に代を重ねるうちに、変異して神経毒性を復帰することがある。iVDPVは、1960年代以降30例以上の報告があるが、幸い今のところ二次感染例の報告はない²⁾。

IPVについて

OPVと同様に、IPVもI・II・III型のポリオウイルスが混合されている。現在のIPVに用いられるワクチン株の種類はSalkが開発した頃のものと同じで、I型Mahoney (スウェーデンとデンマークはBrunenders)・II型MEF1・III型Saukettと、野生強毒株由来のものである¹⁾。ただし、改良も併せて加えられた。濃縮精製工程やD抗原定量法の導入により、濃度が初期のワクチンより高く設定され、免疫原性の高いワクチンになった。改良当初は強化不活化ポリオワクチン (enhanced potency IPV:eIPV) とよばれたが、今ではすべてのIPVがeIPVである。含有されるD抗原の量は、かつてはI型20単位・II型2単位・III型4単位であったが、現在はI型40単位・II型8単位・III型32単位という組成である¹⁾。

IPVがポリオを予防できる理論的根拠は、①ポリオウイルスに感染すると麻痺に先んじてウイルス血症が認められること、②血中に中和抗体が存在すれば麻痺発症を予防できること、である¹⁾。現在のIPVは、開発当初のものと比較して免疫原性が高くなったことにより、より強固な予防効果が期待できると考えられる。規定回数を接種した場合、麻痺性ポリオを予防できる有効率は、Salkワクチンで80~90%、現在のIPVでは90%以上とされる¹⁾。ただしIPVは、OPVと比較して腸管局所免疫を付与できる期待が薄い。

1. 免疫原性

IPVがすでに使用されている海外で、良好な免疫原性が報告されている¹⁾。表1に、IPVを含むワクチン (DPTなどとの混合ワクチンによる研究結果を含む) を接種して免疫原性を検討した結果をまとめて示す。2回接種で高い抗体陽転率が得られ、3回接種後は抗体がさらに上昇する。それぞれ異なる研究結果をまとめたものであるから一概に比較はできないが、2、4、6カ月に接種した場合が、抗体陽転率・獲得された中和抗体の幾何平均抗体価 (geometric mean titer: GMT) とともにもっとも良好であった。また米国では、2、4カ月に2回接種した後に、3回目接種を6カ月時と1歳過ぎに接種して比較した研究があるが、1歳過ぎで3回目を接種したほうが3回接種後の中和抗体GMTは高値であった¹⁾。

また米国では、1997~2000年はIPVとOPVの両方を組み合わせて接種する定期接種スケジュール (sequential schedule of IPV and OPV) を採用していた。これは、2、4カ月にIPV、その後6~18カ月と小学校就学前にOPVを投与するというものであった。OPVの副反応であるVAPPがOPV初回投与後におこることが多いため、このようなスケジュールが採用された。本スケジュールで免疫原性を検討したところ、

表1 海外におけるIPVの免疫原性～接種後1カ月の時点における中和抗体価 (文献1) より引用)

IPV 接種回数	接種時期	I型		II型		III型		実施 研究数	接種 対象者数
		陽性者 の割合	中和抗体 GMT	陽性者 の割合	中和抗体 GMT	陽性者 の割合	中和抗体 GMT		
2	2M, 4M	89～100%	17～355	92～100%	17～709	70～100%	50～1,200	30	4,500
3	2M, 4M, 12～18M	94～100%	495～2,629	98～100%	1,518～6,637	97～100%	1,256～4,332	10	2,000
3	2M, 4M, 6M	96～100%	143～2,459	96～100%	78～2,597	95～100%	187～3,010	48	6,000
3	3M, 4M, 5M	85～100%	110～475	98～100%	92～944	86～100%	89～1,244	8	500
3	2M, 3M, 4M	93～100%	143～595	89～100%	91～561	95～100%	221～1,493	18	2,200

表2 欧米諸国におけるIPVを用いた定期接種スケジュール (文献1) 6) 7) より引用して作成)

国名	IPVの接種回数と時期						
米 国	① (2カ月)	② (4カ月)	③ (6～18カ月)	④ (4～6歳)			
カナダ	① (2カ月)	② (4カ月)	③ (6カ月)	④ (12～18カ月)	⑤ (4～6歳)		
英 国	① (2カ月)	② (3カ月)	③ (4カ月)		④ (3～5歳)		⑤ (13～18歳)
フランス	① (2カ月)	② (3カ月)	③ (4カ月)	④ (12～18カ月)	⑤ (6歳)	⑥ (11歳)	⑦ (16歳)
スウェーデン		① (3カ月)	② (5カ月)	③ (12カ月)	④ (6歳)		
オランダ		① (3カ月)	② (4カ月)	③ (5カ月)	④ (12カ月)	⑤ (4歳)	⑥ (9歳)

ブースター効果は良好であった^{1) 2)}。現在でもIPVとOPVのsequential scheduleを用いている国がある。

長期的な予防効果については、欧米の定期接種スケジュール (表2) でIPVを4～5回接種した後は、中和抗体価で判定すると、初回免疫から5～10年以上は免疫が保持されていると考えられる¹⁾。

2. 副反応

IPVは海外で広く用いられ、安全に接種できるワクチンと位置づけられている。接種部位の発赤が2%以内、硬結が数～10%、圧痛が10～30%などの報告がされているが、重篤な副反応は認められていない¹⁾。DPTワクチン (diphtheria-pertussis-tetanus vaccine)、さらにはB型肝炎やインフルエンザ菌b型 (*Haemophilus influenzae* type b, 以下Hibと略す) との混合ワクチンを用いた場合でも、IPVの副反応が増強することはない。

免疫不全宿主に対しては、前述のVAPPやiVDPVのことを考えるとOPVは使用し難い。ウイルスが不活化されているIPVは免疫不全宿主に接種した場合でも、このような副反応への

危惧は不要である。ただし、免疫原性が健常児と比べると劣る可能性はある。

3. 接種スケジュール

IPVは、生後2カ月から接種が可能である。1～2カ月間隔で計2～3回の初期免疫を行い、6～12カ月後の追加免疫により基礎免疫が完了する。小学校就学前に再度、追加接種を実施する場合も多い。各国がIPVを用いて実施している定期接種スケジュールの例を表2に示す。

注射製剤であるIPVは、DPT・B型肝炎・Hibなどとの混合ワクチンとして、欧米では使用されている³⁾。簡便さの点からは経口投与のOPVに及ばないが、他のワクチンとの混合製剤を用いて、1度で多種類の疾患に対する免疫を付与できる点はメリットである。

4. ワクチンの保管

温度管理の点で、IPVはOPVと比較すると高温曝露に対する安定性は良好である。DPTなど他の不活化ワクチンと同じように冷蔵保存する。海外では4℃で4年間、25℃で1カ月安定などの成績が報告されている¹⁾。凍結は力価の低下をきたすので、避けるべきである。

わが国における今後のIPV

わが国で開発中のIPVは、OPVの成分である弱毒Sabin株から製造される。ポリオ強毒野生株を用いる海外のIPVと比較して、製造施設の安全管理やバイオセイフティの面からも注目されているワクチンである。定期接種をOPVからIPVへ転換することを念頭において、DPTとの混合製剤を用いた臨床試験を実施中である。Sabin株を用いる場合、Ⅱ型・Ⅲ型の免疫原性が野生強毒株由来のものとは比べて弱いとされており¹⁾、含有するD抗原の量を検討する必要がある。

▶ 文 献 ◀

- 1) Plotkin SA, Vidor E: Poliovirus vaccine- inactivated. Vaccines, 5th ed., Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds., WB Saunders, Philadelphia, 605-629, 2008
- 2) Sutter RW, Kew OM, Cochi SL: Poliovirus vaccine- live. Vaccines, 5th ed., Plotkin SA, Orenstein WA,

- Offit PA eds., WB Saunders, Philadelphia, 631-685, 2008
- 3) Bosley ARJ, Speirs G, Markham NI: Provocation poliomyelitis: vaccine associated paralytic poliomyelitis related to a rectal abscess in an infant. J Infect 47:82-84, 2003
- 4) 国立感染症研究所: 世界のワクチン株由来ポリオウイルス (VDPVs) - 2006年1月~2007年8月におけるアップデート. 病原微生物検出情報 IASR 28:328-329, 2007
- 5) 中野貴司: 不活化ポリオワクチン. 予防接種のすべて2006, 加藤達夫・監, 日本小児医事出版社, 東京, 167-171, 2006
- 6) CDC: Recommended Immunization Schedule for Pearsons Ages 0 through 18 years--United States, 2009. MMWR 57:Q1-Q4, 2009
- 7) NHS: National Health Service, UK.
<http://www.nhs.uk/Conditions/Immunisations-childhood/Pages/When-it-should-be-done.aspx>

著者連絡先

〒514-0125 三重県津市大里窪田町357
国立病院機構三重病院臨床研究部
中野貴司



乳児の発達のみかたのエッセンス (改訂第2版)

よしおかこどもクリニック院長 吉岡 博 著
前 京都府立医科大学小児科助教授

● A5判・96頁・定価1,680円(本体1,600円)税5% ISBN978-4-7878-1593-4

● 乳児における発達の評価・診断は極めて困難であるが、本書で即座に理解可能になったとの大好評・ロングセラー本を、大幅増ページ、メリハリのきいた紙面に変更、索引追加等で改訂、一層使いやすくした。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

<http://www.shindan.co.jp/> E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

SIN-A255(07.08)

＜特集関連情報＞

小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査

1. はじめに

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」により、2007～2009（平成19～21）年度の3年間、小児における侵襲性細菌感染症のサーベイランス調査を全国多施設共同研究により実施した。対象とした細菌は、インフルエンザ菌、肺炎球菌、B群レンサ球菌（Group B *Streptococcus*, GBS）であり、いずれも細菌性髄膜炎など、特に年少児で重篤な疾病の原因となる頻度の高い細菌である。

この中でインフルエンザ菌b型（*Haemophilus influenzae* type b, Hib）と肺炎球菌については、欧米には10～20年の遅れをとってしまったが、最近になり、ようやくわが国でも予防のための結合型ワクチンが発売された。これらのワクチンが普及すれば、疾患の疫学は変化し、流行様式に変化が来ることは海外の状況からも予想されるが、わが国ではこれまでHibや肺炎球菌による侵襲性細菌感染症に特化した大規模な前方視的疫学調査結果はほとんどない。また、ワクチン普及前後で疾病負担の程度を比較し、わが国での予防接種導入による効果を評価することは是非とも必要である。本研究は、これらの事項を検討する目的で実施された。

2. 研究組織と調査方法（前ページ表1）

本研究において報告対象とした患者は、生後0日～15歳未満で、インフルエンザ菌、肺炎球菌、GBSによる侵襲性細菌感染症（血液、髄液、関節液など、本来は無菌環境である身体内部から採取した検体から起原菌が分離された感染症）に罹患した全例とした。罹患

率の算出に関しては、諸外国での報告と比較検討できるように、5歳未満の小児を対象とした。実際、本調査で報告された患者の大多数は、5歳未満児であった。調査期間は、2007年1月～2009年12月までの3年間とした。研究班が組織された初年度の調査は夏に開始されたため、初年度の2007年は一部後方視的調査となったが、次年度と最終年度は前方視的に全数把握調査を実施した。

調査対象地域は、初年度は1道8県、次年度と最終年度調査には沖縄県も加わり1道9県となった。調査地域の選定基準は、県下の小児入院患者に関する情報を漏らさず把握できることと、地域的な偏りがなく全国に分散するようにした。これらの地域で、人口ベースの患者発生状況調査（県下患者数全数把握）を行った。病原体診断の精度を高めるために、菌の同定・血清型判定と薬剤感受性解析は、国立感染症研究所で実施した。なお、北海道地域についてはすでに独自の体制で調査が始められていたこともあり、報告対象疾患は細菌性髄膜炎のみとし、菌株の解析は北里生命科学研究所生方公子教授が担当された。

3. 調査結果—2010年2月時点での中間報告

現在、解析の最終段階であり、中間報告として2010年2月時点での暫定値を記載する。一部は後方視的調査となった初年度の2007年1月～12月に報告された患者数は、Hib髄膜炎64例、Hib非髄膜炎13例、肺炎球菌髄膜炎28例、肺炎球菌非髄膜炎59例、GBS髄膜炎10例、GBS非髄膜炎4例であった。すべての患者を前方視的に登録した次年度（2008年）と最終年度（2009年）の集計結果は、それぞれHib髄膜炎100例、91例、Hib非髄膜炎38例、55例、肺炎球菌髄膜炎35例、32例、肺炎球菌非髄膜炎191例、213例、GBS髄膜炎13例、17例、GBS非髄膜炎14例、15例であった。

2年目からは調査地域として沖縄が加わり、調査対象人口母数が増えたわけであるが、対象人口の拡大比率よりも患者報告数は増加した。この理由は、年間

表1. 調査対象地域と人口

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
5歳未満人口	210,000	88,000	94,000	260,000	81,000	85,000	30,000	222,000	75,000	81,000	5,434,000
出生数	41,550	17,101	18,724	51,821	15,716	17,099	5,717	46,393	15,090	16,588	1,089,818
調査協力病院数	59	17	41	56	15	17	11	34	18	17	-
担当者	富樫武弘	細矢光亮	内山聖 鳥谷部真一	石和田稔彦	神谷齊 中野貴司	小田慈	脇口宏 前田明彦	岡田賢司	西順一郎	安慶田英樹	-

表2. 小児期侵襲性細菌感染症の罹患率
(5歳未満人口10万人当たり)

		2007年	2008年	2009年
Hib	髄膜炎	5.6	8.2	7.4
	非髄膜炎	1.4	3.7	5.4
肺炎球菌	髄膜炎	2.4	2.9	2.6
	非髄膜炎	6.3	18.8	21.0
GBS	髄膜炎	0.9	1.1	1.4
	非髄膜炎	0.4	1.4	1.5

(2010年2月11日現在の集計)

を通じての前方視的調査の継続と、調査地域における本研究の認知度が高まったことにより、初年度よりも漏れなく患者が報告されるようになったためと考えられた。また、血液培養が奨励され、非髄膜炎 (occult bacteremia を含む) の報告数が著明に増加したことも一因であろう。

上記の報告数より、5歳未満人口における各疾患の罹患率を計算すると、表2のようになる。また、初年度はわが国の5歳未満人口の21.1%、次年度と最終年度は22.6%をカバーした調査であり、研究班での患者報告数から日本全国で毎年発症している小児期侵襲性感染症の患者数を推計すると表3のように算出された。

4. おわりに

Hib と肺炎球菌は、小児期における侵襲性感染症の起因菌として頻度が高い。細菌性髄膜炎はその代表的

表3. 人口比率で算出した国内の患者発生数(人/年)

		2007年	2008年	2009年
Hib	髄膜炎	304	443	403
	非髄膜炎	76	203	294
肺炎球菌	髄膜炎	133	155	142
	非髄膜炎	343	1,022	1,139
GBS	髄膜炎	47	58	75
	非髄膜炎	23	75	80

(2010年2月11日現在の集計)

な疾患であり、現在国内においては毎年 Hib による髄膜炎が400数十例、肺炎球菌による髄膜炎が150例程度発症していると推計される。さらには、抗菌薬投与前の血液培養採取など病因診断に心がければ、髄膜炎以外に毎年、Hib では300例近く、肺炎球菌では1,000例以上の子どもたちが、これら細菌の脅威に曝されている。ワクチンの普及に努め、予防に努めることが何よりも大切である。

また本研究班では、報告された患者の予後調査、季節別の発生状況なども解析中である。最終年度の時点で Hib ワクチンの接種本数 (推定) と1歳未満人口から計算すると、各地域の Hib ワクチンカバー率は2010年1月時点で5~10%という結果である。今後のワクチン普及による疫学状況の変化については継続して検討する予定である。

国立病院機構三重病院 神谷 齊 中野貴司

A Retrospective Evaluation of Hospitalizations for Acute Gastroenteritis at 2 Sentinel Hospitals in Central Japan to Estimate the Health Burden of Rotavirus

Hajime Kamiya,¹ Takashi Nakano,⁴ Masakazu Inoue,⁵ Hitoshi Kamiya,⁴ Thura T. Abd,¹ Manish Patel,³ Walter A. Orenstein,² and Umesh D. Parashar³

¹Rollins School of Public Health and ²School of Medicine, Emory University, and ³National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; and ⁴Pediatric Division, Mie National Hospital, Tsu, and ⁵Pediatric Division, Yamada Red Cross Hospital, Ise, Mie Prefecture, Japan

Background. Two rotavirus vaccines have recently been licensed for use in >80 countries worldwide but not in Japan. To assess the value of introducing rotavirus vaccination in Japan, data on the burden of rotavirus disease are needed.

Methods. To describe the epidemiology of severe rotavirus disease among Japanese children aged <5 years, we examined retrospective demographic, clinical, and laboratory data from the period 2003–2007 for children hospitalized with acute gastroenteritis (AGE) at 2 sentinel hospitals in Japan.

Results. At each of the 2 hospitals, 17%–21% of all pediatric hospitalizations were for AGE. Three-fourths of all AGE-related admissions occurred during the winter (December–May). Rotavirus testing was performed for approximately three-fourths of patients admitted with AGE in the winter, of which 55% at one hospital and 59% at the other tested positive. By extrapolating the test results to those patients with AGE admitted in the winter who were not tested, we estimated that 39%–44% of year-round and 52%–57% of winter hospitalizations were attributable to rotavirus. The annual incidence of hospitalization for rotavirus AGE in the 2 cities served by the hospitals was estimated to be 3.8 and 4.9 per 1000 person-years.

Conclusions. The burden of severe rotavirus disease among Japanese children is substantial and warrants consideration of vaccination as a prevention strategy.

Acute gastroenteritis (AGE) is among the top causes of childhood morbidity and mortality worldwide, accounting for an estimated 1.8 million deaths among

children aged <5 years [1]. Rotavirus is estimated to account for more than one-half a million of these diarrhea-related deaths each year [2–4]. Although deaths due to rotavirus are uncommon in industrialized countries, rotavirus remains an important cause of morbidity in young children. For example, among children aged <5 years in the United States, it is estimated that rotavirus infection causes 20–60 deaths, 55,000–70,000 hospital admissions, and 600,000 outpatient visits annually [5].

To prevent the high morbidity and mortality associated with rotavirus infection, 2 new vaccines—RotaTeq (Merck) and Rotarix (GlaxoSmithKline)—have been licensed for use in >80 countries worldwide. In prelicensure trials, each of these vaccines demonstrated high efficacy (85%–98%) against severe rotavirus disease [6, 7]. Currently, neither vaccine is licensed for use in Japan. Although rotavirus appears to

Potential conflicts of interest: none reported.

Financial support: Health and Labor Sciences Research Grants, Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices, Japanese Ministry of Health and Welfare.

Supplement sponsorship: This article was published as part of a supplement entitled "Global Rotavirus Surveillance: Preparing for the Introduction of Rotavirus Vaccines," which was prepared as a project of the Rotavirus Vaccine Program, a partnership between PATH, the World Health Organization, and the US Centers for Disease Control and Prevention, and was funded in full or in part by the GAVI Alliance.

The findings and conclusions in this article are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Centers for Disease Control and Prevention.

Reprints or correspondence: Dr. Umesh D. Parashar, Div. of Viral Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd., Mailstop A-47, Atlanta, GA 30322 (uap2@cdc.gov).

The Journal of Infectious Diseases 2009;200:S140–6

© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

0022-1899/2009/20009S1-0018\$15.00

DOI: 10.1086/605028

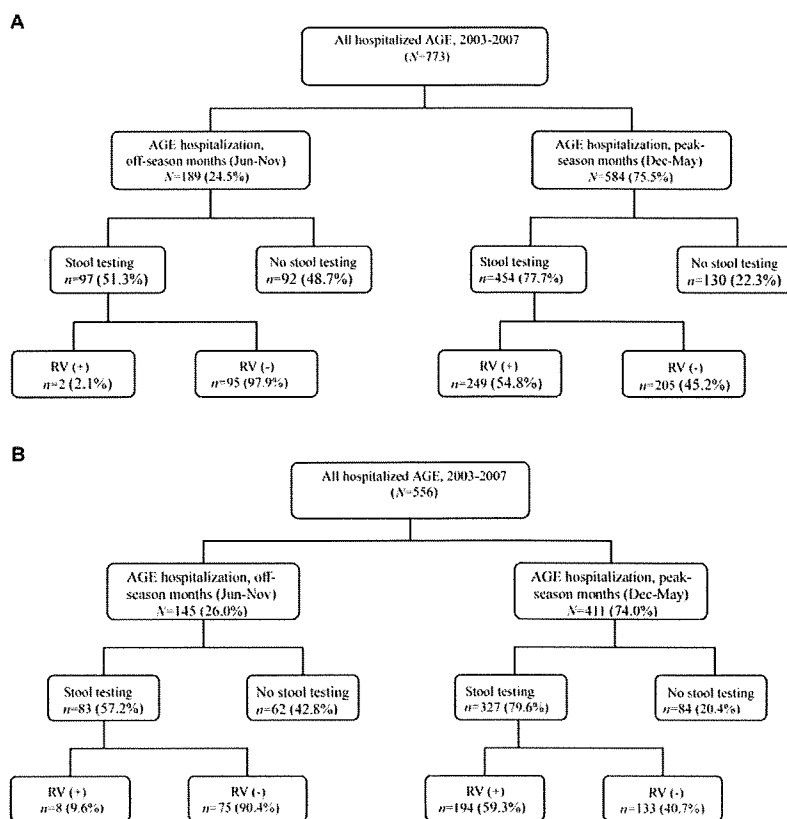


Figure 1. A, Distribution of hospitalizations for acute gastroenteritis (AGE), stratified by fecal testing for rotavirus (RV), in Mie National Hospital, Japan, 2003–2007. B, Distribution of hospitalizations for AGE, stratified by fecal testing for RV, in Yamada Red Cross Hospital, Japan, 2003–2007.

be an important cause of severe AGE among children in Japan [8–10], limited information is available on the full burden of rotavirus disease.

To estimate the health burden and to understand the epidemiology of rotavirus disease in Japanese children, we examined retrospective data for a 5-year period on rotavirus laboratory testing among children hospitalized with AGE at 2 sentinel hospitals in central Japan. We estimated the incidence of hospitalizations for rotavirus in the population served by these hospitals and then extrapolated data from our study to generate national estimates of hospitalizations for rotavirus in Japanese children. Our data will help physicians and policy makers to assess the potential value of introducing rotavirus vaccination in Japan.

MATERIALS AND METHODS

Study hospitals. We retrospectively reviewed all hospitalizations for AGE at 2 hospitals in Mie Prefecture, Japan: Mie National Hospital (MNH) in Tsu city and Yamada Red Cross Hospital (YRCH) in Ise city. We chose these hospitals because they are the main facilities for treatment of infectious disease for pediatric patients in these 2 cities, and most patients from these cities with severe diarrhea who need to be hospitalized

are admitted to these hospitals. Institutional review boards at MNH, YRCH, and Emory University (Atlanta, GA) approved the study.

Hospital discharge data. For each hospital, we reviewed discharge logbooks or discharge summaries to collect information on children aged <5 years who were hospitalized with AGE during the 5-year period from 1 January 2003 through 31 December 2007. We additionally reviewed laboratory logbooks or medical charts, to confirm the diagnosis, and rapid test results for rotavirus infection. For all children hospitalized with AGE, we obtained information from their discharge summary and/or their medical chart on age, sex, month of admission, duration of hospital stay, city where they lived, symptoms at hospitalization, and whether fecal testing for rotavirus was performed.

Laboratory data. By reviewing either the medical record or the laboratory testing logbook, we determined whether fecal testing was performed for children with AGE, and if so, we abstracted the test results. At MNH, stool samples were tested using a commercially available enzyme immunoassay (Rapid-test; Daiichi Pharmaceutical [currently Sekisui Medical]); sensitivity was 92% and specificity was 100%, compared with using an electron microscope [11]. At YRCH, samples were tested

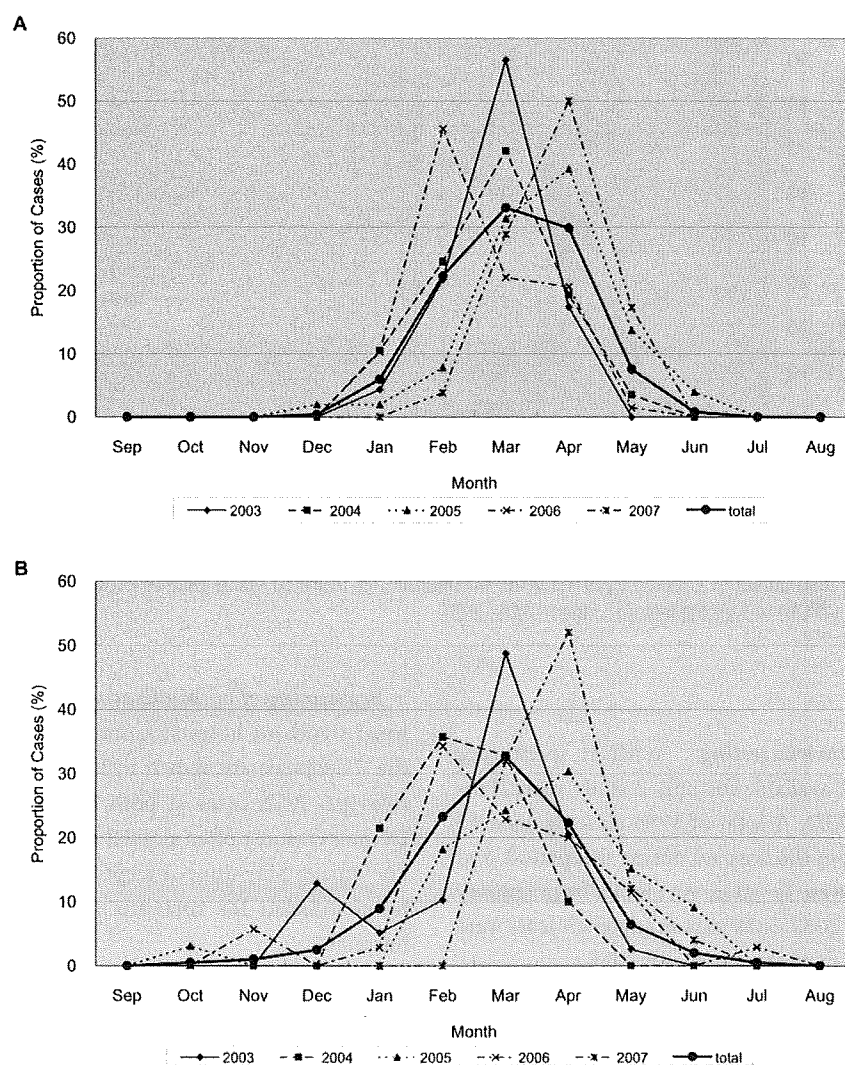


Figure 2. A, Distribution of rotavirus-positive acute gastroenteritis cases in Mie National Hospital, Japan, by month of admission, 2003–2007. B, Distribution of rotavirus-positive acute gastroenteritis cases in Yamada Red Cross Hospital, Japan, by month of admission, 2003–2007.

using a commercial latex agglutination test (Rota-Adeno Dry; Daiichi Pharmaceutical [currently Sekisui Medical]); sensitivity was 93.5% and specificity was 98.9%, compared with using an electron microscope [12].

Population census data. From the 2005 census, we obtained data on the population of children aged <5 years for the 2 cities that are served by the 2 sentinel hospitals (Tsu city, 12,549; Ise city, 5755) and for the entire Japanese national population of children aged <5 years (5,578,087).

Data analysis. We compared the demographic characteristics of children hospitalized for AGE who were tested for rotavirus and those who were not tested. Then, we estimated the number of rotavirus AGE cases among the group that was not tested for rotavirus by extrapolating results from the tested group to the untested group, adjusting for the month of the year and for age. We added the number of rotavirus AGE cases

estimated in the untested group to the number of laboratory-confirmed rotavirus AGE cases in the tested group to calculate the total number of rotavirus AGE cases. This estimate of total rotavirus AGE cases was used to determine the proportion of all hospitalizations of patients with AGE attributable to rotavirus and to calculate the incidence of hospitalizations for rotavirus AGE in the 2 cities. Finally, incidence in these 2 cities was applied to national population data to estimate the number of hospitalizations for rotavirus AGE in Japan. Annual incidence was calculated using the total number of rotavirus-positive AGE cases during the study period as the numerator and using the population aged <5 years times 5 person-years as the denominator. Similarly, we used the total number of rotavirus-positive AGE cases during the study period as the numerator and the population aged <5 years as the denominator to calculate the risk of hospitalization per child by age 5 years.

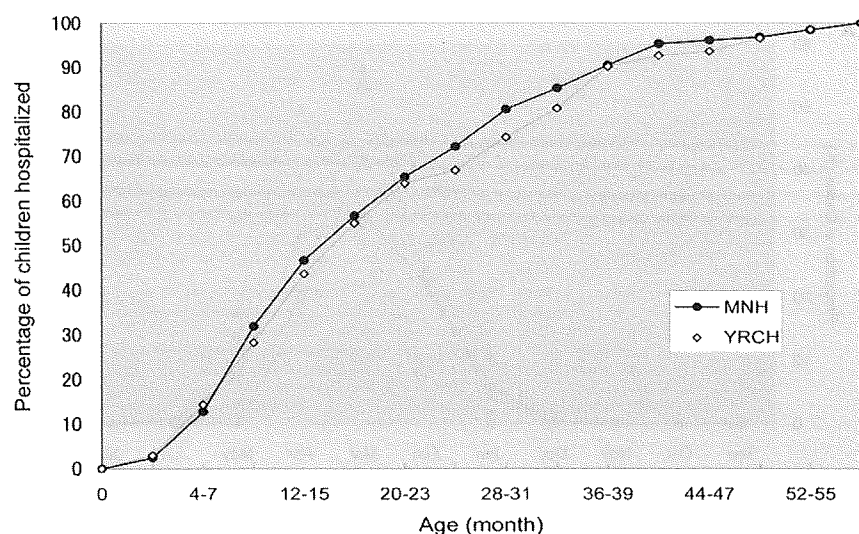


Figure 3. Cumulative age distribution of children aged <5 years hospitalized for rotavirus acute gastroenteritis; Mie National Hospital (MNH) and Yamada Red Cross Hospital (YRCH) in Mie Prefecture, Japan, 2003–2007.

RESULTS

AGE admissions and rotavirus testing. At MNH, specific age data on all patients were available for only 2 study years (January 2006–December 2007). A total of 1784 patients aged <5 years were discharged from the hospital during this period, and 21% of these discharges were for AGE. At YRCH, from January 2003 through December 2007, 3330 patients aged <5 years were discharged, and 17% of discharges were for AGE.

At MNH, 584 (76%) of the 773 patients with AGE during the 5-year study period were admitted from December through May (ie, rotavirus “peak-season” months), and 189 (24%) were admitted from June through November (ie, rotavirus “off-season” months) (Figure 1A). Of the 584 patients with AGE who were admitted during the peak season, 454 (78%) had a stool specimen tested for rotavirus, and of those tested, 249 (55%) were positive for rotavirus. By contrast, of the 189 patients admitted during the off-season, 97 (51%) had a stool specimen tested for rotavirus, but only 2 (2%) tested positive. The mean age of the 251 patients with rotavirus AGE was 21 months (median age, 17 months), and 200 (80%) were hospitalized for 2–4 days.

Similar to MNH, 411 (74%) of the 556 patients with AGE were admitted to YRCH during the rotavirus peak season. Of the 411 patients, 327 (80%) had a stool specimen tested for rotavirus, and 194 (59%) had a positive test result (Figure 1B). Of all admissions for AGE at YRCH, 145 (26%) occurred during the off-season. Of these patients, 83 (57%) had samples tested for rotavirus, and only 8 (10%) tested positive. The mean age of the 202 patients with rotavirus AGE was 21 months (median age, 17 months), and 171 (85%) were hospitalized for 2–4 days.

Seasonality of hospitalizations for rotavirus AGE. The seasonal trends in hospitalizations for rotavirus-positive AGE at the 2 hospitals are shown in Figure 2. Overall, the number of rotavirus AGE cases at both hospitals started to increase in December, most often peaked in March, and returned to baseline during May–June. Except for in 2004, the peak months of hospitalization for rotavirus AGE were similar between the hospitals.

Age distribution of patients hospitalized for rotavirus AGE. The cumulative age distribution of children aged <5 years who were hospitalized for rotavirus AGE at MNH and YRCH is shown in Figure 3. Of all rotavirus AGE cases in this group, <10% occurred in children aged <6 months. Approximately 30% were hospitalized by age 1 year, and 60% were hospitalized by age 2 years.

Evaluation of testing practices and adjusted estimates of rotavirus disease burden. At both hospitals, >70% (MNH, 551 [71.3%] of 773; YRCH, 410 [73.7%] of 556) of children aged <5 years who were admitted with AGE were tested for rotavirus (Figure 1). However, ~30% were not tested, and we were unable to assess the burden of rotavirus disease among these patients. Therefore, we examined demographic characteristics of patients who were tested for rotavirus and those who were not tested, to determine whether these groups were similar, so that the testing results could be extrapolated to hospitalizations without rotavirus testing. Because ~80% of the testing was performed during the peak season (MNH, 454 [82.4%] of 551; YRCH, 327 [79.8%] of 410) and very few cases were detected during the off-season (MNH, 2 cases; YRCH, 8 cases), we limited our comparison of the 2 groups to children admitted to the hospitals during the peak season.

Table 1. Characteristics of Children Hospitalized for Acute Gastroenteritis, by Hospital and Status of Fecal Testing for Rotavirus, December–May, 2003–2007, at Mie National Hospital and Yamada Red Cross Hospital, Japan

Characteristic	Mie National Hospital (n = 584)		P	Yamada Red Cross Hospital (n = 411)		P
	Tested for rotavirus (n = 454)	Not tested for rotavirus (n = 130)		Tested for rotavirus (n = 327)	Not tested for rotavirus (n = 84)	
Age group, months			<.001			<.001
0–5	36 (7.9)	4 (3.1)		40 (12.2)	7 (8.3)	
6–11	115 (25.3)	16 (12.3)		68 (20.8)	9 (10.7)	
12–23	163 (35.9)	44 (33.8)		116 (35.5)	27 (32.1)	
24–35	70 (15.4)	22 (16.9)		48 (14.7)	7 (8.3)	
36–59	70 (15.4)	44 (33.8)		55 (16.8)	34 (40.5)	
Sex: male	256 (56.4)	75 (57.7)	.79	183 (56.0)	47 (56.0)	.998
Month of admission			<.001			<.001
January	48 (10.6)	14 (10.8)		46 (14.1)	25 (29.8)	
February	80 (17.6)	18 (13.8)		75 (22.9)	14 (16.7)	
March	104 (22.9)	22 (16.9)		86 (26.3)	5 (6.0)	
April	106 (23.3)	20 (15.4)		59 (18.0)	12 (14.3)	
May	42 (9.3)	7 (5.4)		31 (9.5)	9 (10.7)	
December	74 (16.3)	49 (37.7)		31 (9.5)	19 (22.6)	

NOTE. Data are no. (%) of children, unless otherwise indicated.

In both hospitals, children hospitalized with AGE who were tested for rotavirus were similar in sex to those who were not tested, but the 2 groups differed in age and the month of admission (Table 1). To extrapolate testing results to the untested group at both hospitals, we applied age-specific and admission month-specific proportions of rotavirus-positive tests to the corresponding number of untested children hospitalized at the hospitals in each age group and each month.

Using this method, we estimated an additional 53 cases of rotavirus AGE at MNH and 42 cases at YRCH among patients with AGE who were not tested for rotavirus. Thus, even under the assumption of no case occurrence of rotavirus AGE among the untested children during the off-season, we estimated that, at MNH, 304 (39.3%) of 773 hospitalizations for AGE year-round and 302 (51.7%) of 584 hospitalizations for AGE from December through May were caused by rotavirus. Similarly, we estimated that, at YRCH, 244 (43.9%) of 556 hospitalizations for AGE year-round and 236 (57.4%) of 411 hospitalizations for AGE from December through May were caused by rotavirus. Even without extrapolation, the actual measured burden of rotavirus disease was substantial. Among laboratory-confirmed cases alone, 251 (32.5%) of 773 AGE cases for which a patient was admitted throughout the year at MNH and 202 (36.3%) of 556 AGE cases for which a patient was admitted at YRCH were attributable to rotavirus.

Estimation of incidence of hospitalizations for rotavirus AGE in Tsu and Ise. To determine the incidence of hospitalizations for rotavirus AGE in Tsu and Ise cities, we restricted our analysis to the 449 patients with AGE who resided in Tsu

and were hospitalized at MNH and the 250 patients with AGE who resided in Ise and were hospitalized at YRCH. We extrapolated the test results to the children who were not tested for rotavirus, to estimate the total number of rotavirus AGE cases that occurred in those patients residing in Tsu and Ise (data not shown). Using stool testing, we identified 196 hospitalizations for rotavirus-positive AGE among children living in Tsu, and by extrapolation to the untested group, we estimated an additional 44 hospitalizations, for a total of 240 hospitalizations for rotavirus AGE. Among children living in Ise, we identified 118 hospitalizations for rotavirus-positive AGE, and by extrapolation to the untested group, we estimated an additional 22 hospitalizations, for a total of 140 hospitalizations for rotavirus AGE. The testing-unadjusted and -adjusted incidence rates for hospitalization for rotavirus AGE in Tsu were 3.1 hospitalizations per 1000 person-years (95% confidence interval [CI], 2.3–4.2 hospitalizations per 1000 person-years) and 3.8 hospitalizations per 1000 person-years (95% CI, 2.8–5.1 hospitalizations per 1000 person-years), respectively. In Ise, testing-unadjusted and -adjusted rates were 4.1 hospitalizations per 1000 person-years (95% CI, 2.7–6.0 hospitalizations per 1000 person-years) and 4.9 hospitalizations per 1000 person-years (95% CI, 3.4–7.0 hospitalizations per 1000 person-years), respectively (Table 2).

Finally, we calculated the adjusted incidence of hospitalization for rotavirus AGE by age group (Figure 4). In both cities, the incidence of hospitalization for rotavirus AGE was greatest among children aged 6–23 months.

Table 2. Population-Based Figures for Hospitalizations for Rotavirus-Positive Acute Gastroenteritis in Tsu and Ise Cities, Mie Prefecture, Japan, 2003–2007

City	Population ^a aged <5 years	Crude (unadjusted) incidence		Adjusted incidence		Risk of hospitalization per child by age 5 years
		No. of cases	OR (95% CI) per 1000 person-years ^b	No. of cases	OR (95% CI) per 1000 person-years ^b	
Tsu	12,549	196	3.1 (2.3–4.2)	240.0	3.8 (2.8–5.1)	1 in 50
Ise	5755	118	4.1 (2.7–6.0)	140.8	4.9 (3.4–7.0)	1 in 36

NOTE. CI, confidence interval; OR, odds ratio.

^a Numbers are from 2005 Japanese census data.

^b By Fisher's exact test.

DISCUSSION

Testing for rotavirus is not routinely performed for patients hospitalized with AGE, because it adds cost without substantially altering treatment. At the 2 study hospitals, high rates of routine rotavirus testing allowed us to demonstrate clearly the substantial burden of rotavirus disease among children hospitalized with AGE. At these hospitals, rotavirus-associated AGE caused 6.1%–6.8% of all hospitalizations among children aged <5 years. Implementation of the new rotavirus vaccines, which demonstrated an efficacy of 59% against all-cause AGE and 85%–95% against severe rotavirus disease, could prove to be a potentially useful strategy to improve children's health in Japan.

Among children who were tested for rotavirus during the winter months, 55%–59% tested positive for rotavirus. By extrapolating laboratory testing results to the untested group and by adjusting for differences between the groups, we estimated that 39%–44% of year-round hospitalizations for AGE and 52%–57% of hospitalizations for AGE during the peak winter months were associated with rotavirus disease. These data translated into incidence rates of hospitalization for severe rotavirus disease in Tsu city and Ise city in Mie Prefecture, Japan, of 3.8 and 4.9 hospitalizations per 1000 person-years, respectively. In other words, we estimated that, by age 5 years, 1 in 50 children born in Tsu and 1 in 36 children born in Ise would be hospitalized with rotavirus AGE. Extrapolation of this incidence to national population data yielded an estimate of 25,000 hospitalizations for rotavirus AGE among Japanese children aged <5 years. From previously reported average direct medical costs of a single hospitalization for rotavirus AGE in Japan (¥136,000 [\$1236]) [10], the direct cost of hospitalizations for rotavirus would be ~¥3.4 billion (\$31 million) annually.

The observed rate of detection of rotavirus among children hospitalized with AGE is consistent with rates in 2 reviews of the scientific literature from 1986–1999 and 2000–2004 that reported a median rotavirus detection rate of 38%–40% among studies in high-income countries [3, 4]. The adjusted incidence of hospitalization for rotavirus AGE in Tsu and Ise is also

comparable to rates reported from other industrialized countries, such as Sweden (3.7 hospitalizations per 1000 person-years) [13], Denmark (2.4 hospitalizations per 1000 person-years) [14], and the United States (2.7 hospitalizations per 1000 person-years) [15]. However, compared with a prospective active surveillance study conducted at 3 sentinel hospitals in Akita prefecture in Japan during 2001–2002 [10], our study showed lower rates of both overall rotavirus detection among children hospitalized with AGE (39%–44% vs. 55%) and the incidence of hospitalizations for rotavirus (3.8–4.9 vs. 7.9–17.6 hospitalizations per 1000 person-years). These differences could be attributable to several factors, including variation in practices of hospitalization and emergency department care; better quality or timeliness of specimen collection in prospective active surveillance, compared with in our retrospective review; differences in the sensitivity of the enzyme immunoassays used to detect rotavirus; or real differences in the epidemiology of disease during the 2 study periods. Of note, rotavirus detection rates among children hospitalized with AGE in the active surveillance study in Akita Prefecture were 25%, 64%, and 74% at the 3 study hospitals, highlighting the potential for variability among sites.

Some limitations should be considered when our results are interpreted. First, although we do not believe this practice is common, it is possible that some children living in these 2 cities, especially Tsu, sought care for AGE at other hospitals in adjacent cities, instead of at MNH and YRCH. If so, this would have led us to underestimate the incidence of hospitalization for rotavirus AGE. Second, because of substantial variation in recording practices at these hospitals, we were unable to collect detailed data on the clinical features and severity of AGE cases. Third, data from these 2 sites may not be representative of Japan, which could limit the generalizability of our results to the national population. Finally, because of the retrospective nature of our study, we could not ascertain the quality and timing of collection of stool specimens from patients with AGE, which may have led to somewhat lower detection rates of ro-