

- 60(7):1045-1054, 2011. 金原出版
7. 今野 良. 子宮頸がんワクチン ② HPV ワクチンの開発から実際まで. 産婦人科の実際, 60(8):1213-1218, 2011. 金原出版
  8. 今野 良. 子宮頸がんワクチン ③ HPV ワクチン接種の実際における疑問解決. 産婦人科の実際, 60(9):1355-1360, 2011. 金原出版
  9. 今野 良. HPV ワクチン (子宮頸がん予防ワクチン). Office Gynecology のための婦人科腫瘍関連マニュアル, 29-37, 2011. 公益社団法人日本産婦人科医会 がん部会 がん対策委員会
  10. 今野 良, 岩成 治. HPV DNA 検査. 化学療法の領域, 27(2):107-118, 2011. 医薬ジャーナル社
2. 学会発表 (ご自身の名前は太字で下線を引いてください)
1. Hanley S and **Konno R** Predictors of HPV vaccine acceptability in Japanese mothers: maximizing the public health impact of HPV vaccination in Japan. 2011 WACC International Network Forum, Lisbon, May 8-9, 2011
  2. Hayashi Y, Shimizu Y, Netsu S, Hanley S, **Konno R**. High uptake HPV vaccination rates for adolescent girls after regional governmental funding in Shiki city, Japan. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia 2011, Lisbon, May 8-11, 2011.
  3. **Konno R**. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia 2011, Lisbon, May 8-11, 2011
  4. Konishi H, Nakamura K and **Konno R**. The Japanese Expert Board for the Eradication of Cervical Cancer. 2011 WACC International Network Forum, Lisbon, May 8-9, 2011
  5. **Konno R**. HPV vaccination in women with current or past history of CIN. International Federation of Cervical pathology and Colposcopy, 14th World Congress Rio.Rio de Janeiro, Brazil, July 4-7, 2011
  6. 今野 良. 【特別講演】HPV ワクチン時代の子宮頸がん検診. 第 36 回日本臨床細胞学会広島県支部学術集会, 広島, 2011 年 2 月 12 日
  7. 今野 良. 子宮頸がん征圧をめざす専門家会議. 第 50 回日本婦人科腫瘍学会市民公開講座 子宮頸がんに立ち向かう, 北海道, 2011 年 7 月 21 日
  8. 今野 良. 【ランチョンセミナー】子宮頸がん検診における HPV 検査の使い方. 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会, 大阪, 2011 年 8 月 30 日
  9. 林 由梨, 今野 良, ハンリーシャロン, 小西 宏. 自治体予算により高い接種率が得られた志木市の HPV ワクチンへの取り組み. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3~5 日
  10. 今野 良. 【教育講演】HPV Update. 第 50 回日本臨床細胞学会秋期大会, 東京, 2011 年 10 月 22 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし

## VIII. ロタウイルス

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業）  
ワクチン戦略による麻疹、および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで  
予防可能疾患の疫学、並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究

## 分担研究報告書

### ヒトロタウイルス G2P[4]株 VP7 遺伝子の経年的変異解析

研究分担者 堤 裕幸 （所 属）札幌医科大学小児科  
研究協力者 辰巳正純 （所 属）札幌医科大学小児科

#### 研究要旨

ロタウイルスワクチン導入前の札幌市において、ロタウイルスの血清型 G2P[4]株の VP7 遺伝子が、どのような変異を起こしてきたかを解析した。1987 年～2010 年の 23 年間に、札幌市で検出された G2P[4]株を系統樹解析したところ、G2P[4]株はすべて同じ系統に属し、かなりの変異が認められた G1P[8]株と比べて安定した株である事が示唆された。今後、1 価、そして 5 価のロタウイルスワクチンが本邦に導入された際に、G2P[4]株がどのような変異を示すかが興味深い。

#### A. 研究目的

ロタウイルス単価ワクチン（RV1、商品名 ロタリクス）（血清型 G1P[8]）の投与が開始された国では、このワクチンの効果が最も低いとされる、G2P[4]株の台頭が報告されてきている。本邦においても、平成 23 年秋に RV1 が導入されたので、今後、ワクチンの影響により、G2P[4]株の割合が増えるなど、流行株の血清型が変化する可能性がある。そこで、先ず、札幌市において、ロタウイルスワクチン投入前に、G2P[4]株がどのように変異してきたかを、最も重要な中和抗原をコードしている VP7 遺伝子の変異に絞って解析した。

#### B. 研究方法

1987～2010 年の 23 年間に札幌市で収集した下痢症患者の便 3,118 検体。うち、迅速診断キット（イムノクロマト法）により A 群ロタ陽性と判明した 550 検体（17.6%）を使用した。検体は便または 10%便懸濁液として-20℃で保存した。

10%便懸濁液から TRIzol 試薬を用いて、

RNA を抽出した後、RT-PCR 法で G 遺伝子型を規定する VP7、P 遺伝子型を規定する VP4 遺伝子を増幅し、各遺伝子型に特異的なプライマーを用いて nested PCR を行い、電気泳動パターンから G/P type を決定した。

G2P[4]株を抽出し、ダイレクトシーケンシング法にて VP7 全遺伝子配列を決定、Mega5 ソフトを用いて Maximum likelihood 法による系統樹解析を行った。

（倫理面への配慮）

急性胃腸炎で受診した患者の保護者より採便について同意を得てから糞便検体を採取した。

#### C. 研究結果

23 年間で合計 8 株の G2P[4]株が検出された（1991 年 1 株、1996 年 1 株、1992 年 3 株、2010 年 3 株）。8 株全ての VP7 全遺伝子が把握できた。アミノ酸解析では 9 ケ所のアミノ酸が異なっていたが、その内、7 カ所が可変領域、つまり中和抗原部位に集中していた（図 1）。

次に、世界中で分離された代表的な

G2P[4]株をピックアップし、それを混じて系統樹解析を行ったが、札幌市で分離された8株のG2P[4]株は全て同じ系統、つまり lineage II に属していた (図 2)。

#### D. 考察

20年以上の長期間に札幌市で検出されたG2P[4]株は、全て、同じLineage IIに属していて、その安定性を示したが、可変領域を中心にかかなりの程度のアミノ酸変異を起こしている事も確認された。

日本でも今後ワクチン導入後のロタウイルスG2P[4]株の台頭も考えられることから、継続的に遺伝子の変遷を把握する事が重要と考えられた。

#### E. 結論

20年の期間で札幌市のG2P[4]株のVP7遺伝子は、可変領域を中心にアミノ酸変異に繋がる複数の変異を起こしている事が確認された。日本でも今後ワクチン導入後にロタウイルスG2P[4]株が台頭することも考えられることから、継続的に遺伝子の変遷を把握する事が重要と考えられた。今回のデータはその基礎資料となると考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nakanishi K, Tatsumi M, Kinoshita-Numata K, Tsugawa T, Nakata S, Tsutsumi H. 2011. Full sequence analysis of the original Sapporo virus. Microbiol Immunol. 55(9):657-60.

##### 2. 学会発表

1. 辰巳正純、長岡由修、堤裕幸 2011 札幌市におけるヒトロタウイルス G2P[4]株 VP7 遺伝子の解析 (第 52 回日本臨床ウイルス学会、三重県津市 2011. 6. 11~12)

2. 辰巳正純 2011 年 ロタウイルス感染症の現状と対策 (第 36 回東日本小児科学会、茨城県 つくば市 2011. 10. 20)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他



厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

腸重積症の疫学に関する研究とモニタリング

研究代表者	岡部信彦	国立感染症研究所	感染症情報センター長
研究協力者	神谷 元	国立感染症研究所	感染症情報センター第1室研究員
研究協力者	谷口清州	国立感染症研究所	感染症情報センター第1室室長
研究協力者	多屋馨子	国立感染症研究所	感染症情報センター第3室室長
研究協力者	大日康史	国立感染症研究所	感染症情報センター主任研究官
研究協力者	菅原民枝	国立感染症研究所	感染症情報センター第1室研究員

研究要旨

2つのロタウイルスワクチンが我が国でも承認され、今後国内でのロタウイルスワクチン接種者の増加が予想される。すでにワクチンを導入している諸外国では、ロタウイルスワクチンによる重症急性胃腸炎の減少が報告されている一方で、ワクチン接種と関係があると考えられる腸重積症の発症も報告されている。しかし、ワクチン導入前に我が国の腸重積症のベースライン調査は行われておらず、今後ワクチンが導入された後、腸重積症が実際に増加したのか、判断するベースラインデータは存在していない。また、これらのワクチンの我が国における治験はそれぞれ200人前後であり、ワクチン接種者数が増加することで腸重積症の日本人におけるリスクが判明する可能性もあるが、これらをモニターするシステムも存在しない。そこで、全国13の道県及び地域において、過去5年間の腸重積症による入院患者後ろ向き調査を実施し腸重積症のベースライン調査を行うとともに、同地域でロタウイルスワクチン導入後の腸重積症発生頻度の変化をモニタリングし、ロタウイルスワクチン導入により腸重積症の発症に変化がないか監視することを目的として、腸重積症サーベイランスを立ち上げることにした。

方法は、協力医療機関に特定のIDとパスワードを割り当て、専用のウェブサイトから腸重積症患者の情報を入力してもらう。なお、症例定義は日本小児救急医学会「エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン」に基づいて定義した。後ろ向きの調査（2007年から2011年）より、わが国の腸重積症の発生頻度、好発年齢、季節性などの疫学やトレンドが明らかになる。また、協力医療機関、地域代表者、国立感染症研究所感染症情報センターは適宜報告された患者の状況を把握でき、ワクチン接種と関連のある腸重積症集積の早期探知、早期対応が可能となる。

本サーベイランスが運営されることにより、腸重積症の理解が深まるとともに、ロタウイルスワクチンの安全な接種への寄与が期待できる。

## A. 研究目的

急性感染性胃腸炎は、世界における小児の死亡者、罹患者の最も多い疾患の一つであり、5歳未満の小児の急性感染性胃腸炎による死亡者は年間180万人に上るという報告がある。ロタウイルスは乳幼児の重症急性胃腸炎の主要な病原体であるため、2004年には世界中で約52万人の5歳以下の子供がロタウイルス感染症により死亡したと推測されている。先進国におけるロタウイルス感染症による死亡者は稀ではあるが、ロタウイルスは環境中でも安定で、感染力が非常に強いため、たとえ衛生状態が改善されている先進国でもウイルスの感染予防はきわめて難しく、事実上生後6ヶ月から2歳をピークに、5歳までに世界中のほぼすべての児がロタウイルスに感染し、症状の程度に差はあるが、胃腸炎を発症するとされている。また、これまでの研究により、初感染時に重症化することが知られており、我が国でも5歳までに15-50人に1人の割合でロタウイルス胃腸炎による入院例が認められているという報告がある。さらに、ロタウイルス感染症が原因で急性脳症や多臓器不全などを発症した症例が数多く報告されており、ロタウイルスは急性胃腸炎の原因ウイルス以外にもインパクトのある病原体である。誰もが感染し、重症化の恐れもあるロタウイルスに対し、諸外国ではすでにワクチンを用いた胃腸炎の重症化予防、並びに胃腸炎以外の症状の予防が行われている。

ロタウイルスワクチンは、1998年に世界で初めて実用化された。このロタウイルスワクチン（Rotashield®）は、サルロタウイルスであるRRV株（G3）をベースとし、ヒトロタウイルス（G1, G2, G4）のVP7遺伝子を組み込んだ単一VP7遺伝子リアソータントの混合物であった。米国での150万ドースをはじめ、世界各国で大規模に投与され、重症下痢に対して70~100%、下痢症全体でも48

~68%の防御率を認めたが、接種後に高頻度に腸重積症が出現したため、1999年市場から撤退した。その後の調査で明らかな原因は判明しなかったが、接種年齢、時期によりリスクが異なることがわかってきた。特に、生後90日以降にワクチンを初めて投与し、その初回接種後7日以内にもっとも腸重積症の発症するリスクが高い、という解析結果が報告された（表1）。

このため、現在使用されている2つのロタウイルスワクチンの開発は慎重に進められ、安全性を担保するため12万人以上に及ぶ大規模な投与試験を経てその有効性、安全性が証明された。現在世界100か国以上で承認、使用されている。我が国でもようやく2011年11月から1つのワクチンが臨床現場で使用可能となり、他方のワクチンも2012年1月承認され、間もなく使用可能となる。しかし、ワクチン導入前に我が国の腸重積症のベースライン調査は行われておらず、今後ワクチンが導入された後、腸重積症が実際に増加したのか、判断するサーベイランスデータは存在していない。また、これらのワクチンの我が国における治験はそれぞれ200人前後であり、ワクチン接種者数が増加することで腸重積症の日本人におけるリスクが判明する可能性もあるが、これらをモニターするシステムも存在しない。

## B. 目的

我が国における腸重積症の発生頻度に関して、後ろ向き調査を実施しベースライン調査を行うとともに、ロタウイルスワクチン導入後の腸重積症発生頻度の変化をモニタリングし、ロタウイルスワクチン導入により腸重積症の発症に変化がないか監視するサーベイランス体制を構築することである。

## C. 研究方法

あらかじめ決められた腸重積症の症例定義を満たした5歳未満の腸重積症による入院患者を、全国13道県(北海道、新潟、福島、茨城、千葉、愛知、三重、岡山、高知、長崎、福岡、鹿児島、沖縄)の小児科病棟を有する医療機関の小児科にて調査する。外科、小児外科、救急外来へ直接受診する症例に関しては各施設の小児科医が情報を収集する。これらの得られた情報を、専用のウェブサイトに入力していただき、集まった情報は国立感染症研究所感染症情報センターにて解析する。

なお、本研究における腸重積症の症例定義は日本小児救急医学会「エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン」に従って表2のように定義する。報告に関しては医師が腸重積症と診断したものについて報告することとし、解析の段階で疑診、確診の区別を行う。

(倫理面への配慮について)

腸重積症患者の情報収集にあたり、共通の調査票を用いる。研究協力者は調査票の項目についての情報をカルテから抽出、記載し、国立感染症研究所感染症情報センターに提出する。情報収集において、名前の匿名化など、患者のプライバシーを極力守るよう工夫している。ただし、本研究の目的であるロタウイルスワクチン接種後の腸重積症発症のリスクは接種時の年齢、および接種後の日数によりリスクが異なるため、予防接種日、入院日、退院日は必要情報として収集する。さらに、報告していただくデータの質の担保のために、報告された症例数の10%程度のサンプルをランダムに抽出し、実際のカルテを閲覧しながら報告された情報と照らし合わせて正確性を確認する。以上の条件から、本研究に関しては国立感染症研究所医学研究倫理審査委員会に申請し、平成24年1月16日承認された(受付番号324)。

## D. 研究結果

### 1) サーベイランス計画の立案

本研究では、我が国の腸重積症の発生率(ベースラインデータ)の把握とワクチン導入後の腸重積症発生率の変化をモニタリングすることを目的としているため、2種類のサーベイランス調査を実施することとした(図1)。

後ろ向き調査(ベースライン調査)は、協力医療機関から過去5年間(2007年~2011年)の5歳未満児の腸重積症入院患者の情報を調査票に基づいて収集する(調査票は添付)。調査は1次調査、2次調査を行う。1次調査は調査協力機関において、調査期間内に腸重積症による入院患者がいたかどうかの確認を目的(ゼロ解答の確認目的も含む)とし、入院患者がいたと回答した医療機関にはさらに2次調査で入院患者の詳細な情報を収集する。報告方法はウェブ入力(ID/パスワードにてセキュリティが確保されたサイト)、FAX送信、調査票郵送のいずれかとする(ベースライン1次調査にて協力機関が可能と報告した方法で報告してもらう)。

前向き調査(モニタリング調査)は、協力医療機関に腸重積症による入院患者を認めた場合に報告してもらう。調査項目はベースライン調査の2次調査と同項目とし、報告方法もベースライン2次調査に準じる。報告は毎月初日に前月の患者に関する報告を行ってもらう。ベースライン調査、モニタリング調査ともに患者への侵襲的な処置は行わない。

### 2) 入力ウェブサイトの構築

後ろ向き調査、前向き調査、ともに同一のウェブサイトから患者情報を入力するため、ID、PWにてプロテクトされた専用のウェブサイトを構築した(腸重積症サーベイランスDB)。

ウェブサイトのスクリーニングショットを示す(図2)。調査項目は患者基礎情報(生年月、発症



時年齢、性別、居住地(都道府県、市区町村)、出生週数、出生時体重、基礎疾患の有無)、入院情報(発症日、入院日、退院日)、腸重積症の情報(病的先進部、診断根拠(A,B,C項目)、治療方法(手術、用手的整復術、浣腸、経過観察のみ)、転帰(死亡、合併症、回復))、発症前1か月のワクチン接種歴(ワクチンの種類、接種日、接種回数、ロット番号)、入力者情報(メールアドレス、記入者所属医療機関)、その他自由記載欄(公開用、非公開用)となっている。

各地域の代表者に個別のID,PWを割り当て、その地域の協力医療機関は同じID,PWを用いて入力が可能である。また、地域の代表者がまとめて入力することも可能である。

### 3) フィードバック、情報の利用方法

入力された情報は、参加機関(協力医療機関、地域代表者、感染症情報センター)において、ウェブサイト内のアップデート画面で確認できる。全体のまとめは研究班研究結果として位置づけ、国立感染症研究所感染症情報センターが研究班報告書、ならびに適切な場所での報告を行う。各地域、各施設に関してのデータは、それぞれ独自でまとめ、利用できる。また、実際に腸重積症の異常集積が認められた場合は、地域代表者は研究代表者に一報を入れ、疫学調査、ワクチン接種見合わせの検討など適宜対応する予定である。

## E. 考察

2つのロタウイルスワクチンが我が国でも承認され、今後国内でのロタウイルスワクチン接種者の増加が予想される。すでにワクチンを導入している諸外国では、ロタウイルスワクチンによる重症急性胃腸炎の減少が報告されている一方で、ワクチン接種と関係があると考えられる腸重積症の発症も報告されている。現段階では、腸重積症発症のリスクより、重症急性

胃腸炎予防のベネフィットの方が高いと考えられており、諸外国でも継続してワクチン接種が行われている。初代ロタウイルスワクチン(Rotashield®)が腸重積症の発症と関係があるとして市場から撤退した際のリスクとしての目安が1万接種に対して1症例の腸重積症の発症であった。わが国での腸重積症の発症頻度(ベースライン情報)がない中では、リストベネフィットの評価は困難である。今回立ち上げた腸重積症サーベイランスにより、腸重積症のベースライン、並びにワクチンと関係のある腸重積症の頻度が明確になり、諸外国が用いた1:10000という頻度がワクチン撤退の目安になるかの評価、さらにはロタウイルスワクチンの安全性をモニタリングすることが可能となる。

課題としては、全県下の病院の腸重積症の患者の情報を収集できる地域と部分的な地域のみカバーできる地域があり、前者では人口ベースの発症率を求めることができるが、後者ではトレンドでのフォローになる。これらの地域でどのような解析方法が適切か、検討する必要がある。また、データの質の担保のために10%程度ランダムサンプリングを行い、実際にデータが正しく報告、入力されているか確認する予定であるが、それでもデータ入力ミス等をどこまでとらえられるか、さらにはゼロ報告を正確に把握できるか、課題はある。

しかし、この規模での腸重積症のサーベイランスはこれまで実施されておらず、腸重積症の疫学を理解する、またワクチンを安心して使用できるためにも重要なサーベイランスであると考えられる。

## F. 結論

全国13道県と地域における腸重積症サーベイランスの実施に向けて、本年度はサーベイランスの構築を行った。本サーベイランスによりわが国の腸重積症の発生頻度、好発年齢、季節性などの疫学やトレンドが明らかになり、

また、ワクチン接種と関連のある腸重積症集積の早期探知、早期対応が可能となる。次年度以降、実際に運営して得られた結果を報告していく予定である。

謝辞：今回のサーベイランスの趣旨に賛同し、参加していただく地域代表者（札幌医科大学小児科：堤裕幸先生、新潟大学医学部小児科：斎藤昭彦先生、福島県立医科大学小児科：細矢先生、筑波大学医学部小児科：須磨崎亮先生、千葉大学医学部小児科：石和田稔彦先生、藤田保健衛生大学医学部小児科：吉川哲史先生、国立病院機構三重病院：庵原俊昭先生、岡山大学医学部保健学科：小田慈先生、高知大学医学部：脇口宏先生、国立病院機構福岡病院小児科：岡田賢司先生、長崎大学医学部小児科：森内浩幸先生、鹿児島大学医学部小児科：西順一郎先生、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター：安慶田英樹先生

### G. 健康危険情報

なし

### H. 研究発表

#### 1. 論文発表(著書を含む)

なし

#### 2. 学会発表

なし

### I. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

<以下、図表>

年齢群	ワクチン接種後21日間に腸重積症を発生した乳児の数(%)	ワクチン接種後のリスクの調整後オッズ比(95%信頼区間)		
		3-7日後	8-14日後	3-14日後
初回接種				
全乳児	45(100)	37.2(12.6-110.1)	8.2(2.4-27.6)	10.6(5.7-19.6)
0-1か月(生後49日未満)	0(0)			
1-2か月(生後49-89日)	9(20)	30.0(3.2-283)	6.9(0.7-67.6)	16.1(2.9-86)
3-4か月(生後90-149日)	23(51)	30.7(6.7-140)	7.4(1.3-43.6)	18.9(6.0-59)
5-11か月(生後150-364日)	13(29)	55.2(6.5-14.0)	14.0(1.0-196)	32.9(6.8-158)
2回目接種				
全乳児	10	3.8(1.0-14.0)	1.8(0.4-9.5)	0.9(0.1-8.6)

表 1. Rotashield®接種後の腸重積症発症のリスク (接種回数、接種時年齢別)

項目	症状、所見
A 項目	腹痛ないし不機嫌
	血便 (浣腸を含む)
	腹部腫瘤ないし膨満
B 項目	嘔吐
	顔面蒼白
	ぐったりして不活発
	ショック状態
	腹部単純 X 線写真で腸管ガス分布の異常
C 項目	注腸造影、超音波、CT、MRI 等の画像検査で特徴的所見

表 2. 日本小児救急医学会「エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン」  
「疑診」：A 2つ、A 1つと B 1つ、ないし B 3つ以上で疑診。ただし腹痛ないし不機嫌が間欠的な場合は、それだけで疑診  
「確診」：疑診に加え、さらに C を確認したものとす。



厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

新潟県における腸重積症の疫学調査並びに積極的サーベイランスの実施

研究分担者 氏名 齋藤 昭彦  
所属 新潟大学大学院医歯学総合研究科  
生体機能調節医学専攻 内部環境医学講座  
小児科学分野  
研究協力者 氏名 大石 智洋  
所属 新潟大学医歯学総合病院 小児科

研究要旨

昨年我が国において使用可能となったロタウイルスワクチンにおいて、過去に腸重積症の副反応が懸念されたため、ロタウイルスワクチン導入前後における腸重積症の疫学調査を行う。

A. 研究目的

我が国における腸重積症の発生頻度に関して、後ろ向き調査を実施しベースライン調査を行うとともに、ロタウイルスワクチン導入後の腸重積症発生頻度の変化をモニタリングし、ロタウイルスワクチン導入により腸重積症の発症の変化を監視すること。

B. 研究方法

新潟県内の5歳未満の腸重積症の症例定義を満たした患者が入院する可能性がある新潟県内の全医療機関を対象とする。

研究における腸重積症の症例定義は、日本小児救急医学会「エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン」に従う。

まず、後方視的調査として、2007年1月1日～2011年12月31日に対象施設に腸重積症の診断で入院した5歳未満児について調査する。

次に、前方視的調査として、2012年1月1日～2013年3月31日までに対象施設に腸重積症の診断で入院した5歳未満児について調査する。

（倫理面への配慮）

腸重積症患者の情報収集にあたり、共通の調査票を用いる。研究協力者は調査票の項目についての情報をカルテから抽出、記載する。情報収集において、名前の匿名化など、患者のプライバシーを守る。

モニタリング調査に関しては説明者（医師用）および説明者（患者用）の用紙により同意を得る。同意書は協力研究機関の担当医が研究期間の間保管する。

C. 研究結果

現在（2012年2月現在）、新潟大学倫理審査委員会に申請中である。

倫理審査が通り次第、各医療機関に協力を求め、研究を開始する予定である。

D. 考察

新潟県内には41の医療機関があり、密な連携をとっているため全数調査が可能である。

そして、過去の報告（秋田県）から推測すると、新潟県において1年間でおおよそ70人の5歳未満の腸重積患者が入院することが予想される。

E. 結論

新潟県内において、常時、腸重積を調査することで、ロタウイルスワクチンにおける副反応に対する有効なモニタリングを行える。

G. 研究発表・学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業)  
ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除およびワクチンで予防可能疾患の疫学  
並びにワクチンの有用性に関する研究

分担報告書

「ロタウイルスワクチンの費用対効果分析」

大日康史

国立感染症研究所感染症情報センター

菅原民枝

国立感染症研究所感染症情報センター

岡部信彦

国立感染症研究所感染症情報センター

要約

【目的】ロタウイルスワクチンの費用対効果分析を行い、他の任意接種のワクチンと同じ基準で比較する。

【方法】文献的な検討は近年の先進国のみに限定する。ワクチン価格の効果を排除するために 15000 円で統一した検討も行う。

【結果】先行研究ではアイルランド、オランダ、イングランド・ウェールズ、フランスでは費用対効果的ではなく、日本、ベルギー、フィンランド、オランダで費用対効果的であった。任意接種のワクチンと比較すると、ロタウイルスワクチンは水痘、おたふく風邪、HPV より劣るが、Hib とほぼ同程度の可能性があり、また小児肺炎球菌ワクチンより優れていた。

【考察・結論】費用対効果分析の尺度を統一した比較した順序での定期接種化が社会での満足を最大にする。

A. 研究目的

ロタウイルスワクチンの供給が 2011 年 7 月から開始されたことに伴い、その定期接種化にともなう費用対効果分析を行う。それを従来行われてきた水痘<sup>1)</sup>、おたふくかぜ<sup>2)</sup>、Hib、小児肺炎球菌、HPV<sup>3)</sup>の定期接種化に向けた費用対効果分析の結果と同じ方法論を用いて比較する。

B. 研究方法

ロタウイルスワクチンに関する費用対効果分析の文献的な検討は近年の先進国のみに限定する。他のワクチンとの比較に関しては、本研究班での成果のみを用いる。また費用対効果の指標としては、比較が可能な増分費用対

便益比を用い、またワクチン価格の効果を排除するために 15000 円で統一した検討も行う。

倫理的配慮

文献的な検討のみであるので、患者の個人情報には扱わない。

C. 研究結果

先行研究<sup>4-8)</sup>の結果が表 1 の 4 行目にまとめられている。また、他の疾患との比較のための指標が 5 行目に、またワクチン価格を 15000 円にした指標が 6 行目にまとめられている。

D. 考察

各論文の結果では、1QALY を獲得するの

に支払ってもいい上限額を先行研究にならって 600 万円<sup>9)</sup>とすると、アイルランド、オランダ(文献 6)、イングランド・ウェールズ、フランスでは費用対効果的ではなく、日本、ベルギー、フィンランド、オランダ(文献 8)で費用対効果的である。増分便益費用比に換算した場合、アイルランド、オランダ(文献 6)では費用対効果的ではなく、日本、イタリアで費用対効果的である。また、ワクチン費用を 15000 円で統一した場合でも結論は変わらない。このように先進国間でも結果にばらつきがあるのは、主に家族看護の単価や期間の設定の影響であると推測される。例えば日本での検討でも、罹患期間の想定(入院 5 日、外来 2 日)が短い可能性もある。

現在任意接種のワクチンと比較する(図 2)と、ロタウイルスワクチンは水痘、おたふく風邪、HPV より劣るが、Hib とほぼ同程度の可能性があり、また小児肺炎球菌ワクチンより優れている、と結論付けられる。

#### E. 結論

費用対効果分析は、ワクチン政策における総合的かつ最終的な意思決定の尺度<sup>3)</sup>である。その尺度を統一した比較した順序での定期接種化が社会での満足を最大にする。

#### 参考文献

1. 菅原民枝、大日康史他。水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析。感染症学雑誌 80(3), 212-219, 2006.
2. 菅原民枝、大日康史他。ムンプスワクチンの定期接種化の費用対効果分析。感染症学雑誌 81(5), 555-361, 2007.
3. 大日康史・菅原民枝。「Hib,小児肺炎球菌,HPV の定期接種化に向けた費用対効果分析」。平成 22 度厚生労働科学研究費

補助金(新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業)「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する研究」分担報告書,2011.

4. Tilson L, Jit M, Schmitz S, Walsh C, Garvey P, McKeown P, et al. Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing rotavirus gastroenteritis in Ireland. *Vaccine*. 2011 Oct 6; 29(43):7463-73.
5. Sato T, Nakagomi T, Nakagomi O. Cost-effectiveness analysis of a universal rotavirus immunization program in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2011; 64(4):277-83.
6. Mangen MJ, van Duynhoven YT, Vennema H, van Pelt W, Havelaar AH, de Melker HE. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program? *Vaccine*. 2010 Mar 19; 28(14):2624-35.
7. Giammanco MD, Coniglio MA, Pignato S, Giammanco G. An economic analysis of rotavirus vaccination in Italy. *Vaccine*. 2009 Jun 12;27(29):3904-11.
8. it M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine*. 2009 Oct 19;27(44):6121-8.
9. 大日康史、菅原民枝。1 QALY 獲得に対する最大支払い意思額に関する研究。医療と社会 2006. 16(2), 157-165.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1)論文発表

2)学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1)特許申請

2)実用新案登録

3)その他

特になし

表 1

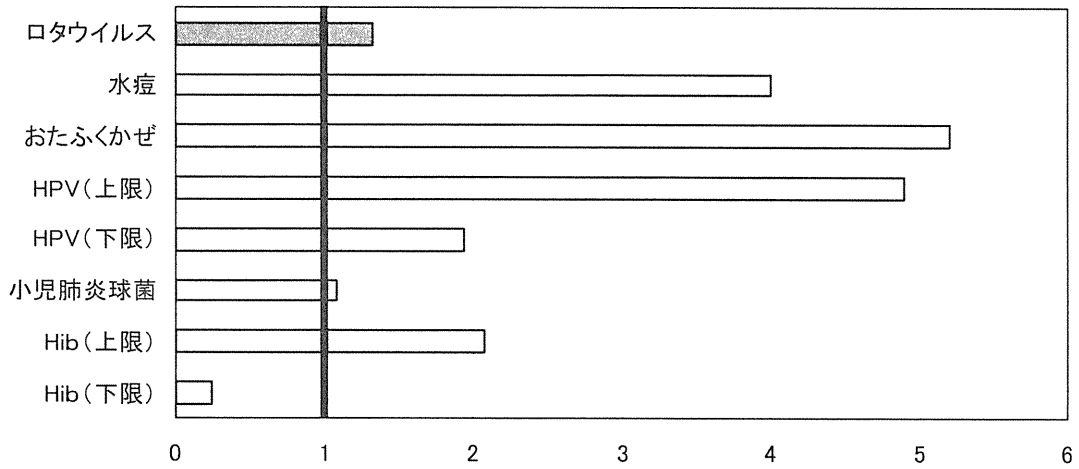
国	年	ワクチン費用 (コースあたり円)	ICER(万円)	出典	増分費用便益比	増分費用便益比 (ワクチン費用が 15000 円の場合)
アイルランド	2011	10393	9444	4	0.931	0.952
日本	2011	20000	86	5	1.249	1.332
オランダ	2010	12539	682	6	0.996	0.996
イタリア	2009	21318		7	1.792*	2.547*
ベルギー	2009	15604	270	8	—	—
イングランド・ウェールズ	2009	15047	1024		—	—
フィンランド	2009	11424	Cost saving		—	—
フランス	2009	17276	661		—	—
オランダ	2009	12539	455		—	—

\* : 効果に QOL の改善分が含まれていない



図1 岡部班で実施した結果  
(BCRは、1以上で実施を推奨)

### 社会の視点での増分便益費用比(岡部班)



水痘、おたふくかぜは一回接種とした

## IX. インフルエンザ

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

東日本大震災後の避難所でのインフルエンザ流行状況に関する研究

研究協力者 押谷 仁 東北大学医学系研究科微生物学分野

研究要旨 東日本大震災後に宮城県内の被災地でインフルエンザの流行状況についての調査を行った。特に宮城県南部の被災地の避難所でインフルエンザの流行が確認されたところが存在した。インフルエンザウイルスの伝播についての解析も合わせて行った。

A. 研究目的

東日本大震災後の被災地におけるインフルエンザの流行状況を明らかにするとともに、インフルエンザ対策への提言を行う。

B. 研究方法

東日本大震災後の被災地では衛生状態が悪化していたこと、多くの被災者が避難所に密集して生活していたことなどから、感染症が流行するリスクが高まっていると考えられた。特に、感染症の中でもインフルエンザは、東日本大震災がインフルエンザ流行期に起きたこと、避難所の状況がインフルエンザなどの呼吸感染症の流行のリスクを増大させるような状況にあったことから、リスクアセスメントの結果インフルエンザが最も重要であることが考えられた。しかし、被災地におけるインフルエンザの流行状況は当初まったくわからない状況であった。通常の定点サーベイランスは、行政機関や医療機関も被災したことや通信や交通が途絶したことから全く機能していなかった。このため我々は、3月17日より仙台市急患センターなどと協力してインフルエンザ検査のための検体を収集し、PCR (Polymerase Chain Reaction) 検査を行った。その結果、断片的なデータが得られたのみであったが、仙台よりも南の被災地でインフルエンザの流行が起きている可能性が高いことがわかってきた。そのため、このため宮城県からの依

頼を受け、宮城県の職員と一緒に3月23日に県南部の被災地である岩沼市、亘理町、山元町の避難所の調査を行った。

避難所にウイルス検査用の輸送培地を配布するというような余裕はなかったため、救護所などで医療チームが行った迅速診断テストの残液を回収してPCR検査などを行った。またインフルエンザの流行の認められた山元町の避難所では、迅速診断陽性の感染者の疫学情報を収集し、流行状況の解析を行った。

（倫理面への配慮）

流行調査として宮城県の依頼を受けて、調査を行ったもので、倫理委員会の審査は受けていない。ウイルス検査および疫学的解析は個人が特定できないように配慮して行った。

C. 研究結果

東日本大震災後に自然災害に関連して起きてくる感染症には多くのものがあり、どのような感染症のリスクが高いのかということの評価するリスクアセスメントをまず行う必要があった。国立感染症研究所は感染症リスクアセスメントの結果を3月15日に発表した。この中では特に注意すべき感染症として、以下の6つの症候群／疾患が挙げられていた；1) 急性下痢症、2) インフルエンザ、3) 急性呼吸器感染症（インフルエンザ以外）、4) 麻疹（他のワクチン予防可能疾患を含む）、5) 破傷風、6) 創傷関

連感染症。我々も、国立感染症研究所の結果も参考にしながら、宮城県内の被災地における感染症リスクアセスメントを独自に行った。その結果、我々が特に注目したのがインフルエンザであった。宮城県内では2011年1月下旬にいったんインフルエンザのピークを迎えその後インフルエンザの活動は収束しつつあったので、当初はインフルエンザのリスクはそれほど高くないと考えていた。しかし被災前の仙台市や宮城県の感染症サーベイランスのデータを詳細に見ると1月下旬にピークがあったのはH1N1pdm(2009年にパンデミックを起こしたウイルス)であり、H1N1pdmの活動が収束していくのとほぼ同時にH3N2(A香港)の流行が立ち上がってきていた。このことは、リスクアセスメント上は大きな問題であった。なぜなら、H1N1pdmは主に若年層がまれに重症化するが、高齢者では感染例が相対的に少ないことがわかっていて、H3N2は特に高齢者で重症化することの多いウイルスであるからである。今回の震災の被災者の多くが高齢者であることを考えるとH3N2が被災地で流行すると被害が拡大する可能性があった。

山元町の避難所の検体のうちインフルエンザ陽性のものはすべてH3N2であった。山元町の避難所でのインフルエンザの発生状況の調査の結果、山元町の5つの避難所で125例のインフルエンザ患者の発生を確認することができた(表)。ほとんどの避難所で多くの人々が狭い空間での避難生活を余儀なくされており、いったん避難所にインフルエンザが持ち込まれると感染拡大が容易に起こる状況にあった。年齢別に見ると最初は20代から50代の男性から始まり、その後女性、高齢者や子供に広がっていたことがわかった。これは物資搬入などで外部からの支援者と接触する機会の多かった若い成人男性がまず感染し、避難所に感染を広げた可能性を示唆するものであった。

#### D. 考察

大規模な自然災害後には感染症流行の危険性がメディアなどを通して誇張されて伝えられることが多い。これは大規模な自然災害後には被災地の衛生状態が悪化し被災者の不安が増大することなどから、感染症のリスクが実際のリスクよりも強調されて伝えられるためである。自然災害後の感染症対策を考えるためには、それぞれの状況に応じた感染症のリスクを正しく評価する必要がある。2011年3月11日に発生した東日本大震災後にも、当初感染症流行の発生が危惧され、実際にインフルエンザやノロウイルスの流行が起きた避難所も認められたが、大きな被害をもたらすような流行はほとんど認められなかった。

宮城県南部の被災地、特に山元町で東日本大震災後にインフルエンザの流行を認めた。その流行調査委の結果、成人男性から感染が避難所内で広がっていったことが明らかになった。このような状況では、ハイリスクグループである高齢者などに感染を広げないようにするためには、外部からのウイルスの持ち込みをいかにして防ぐかが大きな課題であるということが明らかになった。

#### E. 結論

東日本大震災後の避難所でインフルエンザの流行を認め、その流行状況を明らかにした。自然災害後の感染症は正しいリスクアセスメントと流行状況の調査に基づく対策をする必要がある。

#### F. 健康危険情報

今回の調査は宮城県の依頼を受けて行ったものであり、避難所での流行状況についてはその都度宮城県に報告していた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表