

図2 環境サーベイランスによるポリオ発生確定の条件 (WHOガイドラインに基づく)

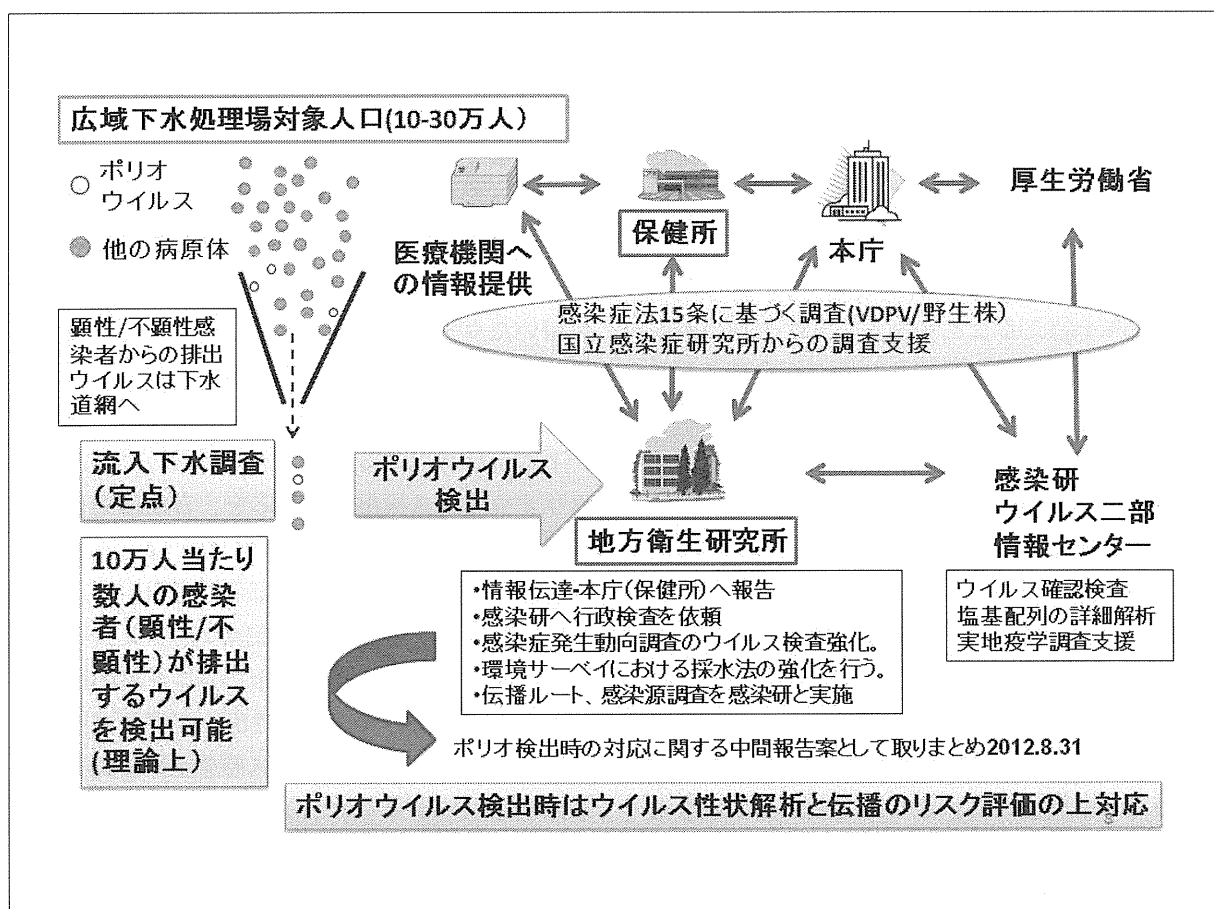


図3 環境サーベイランスのイメージ

表2 環境サーベイランスでポリオウイルスが検出された時の対応 (IPV使用国)

国名	ワクチン株の場合	野生株、VDPVの場合 (伝播確認がポイント)	対策用ワクチン	備考
WHO/EUROガイドライン	何もしない	弧発例が伝播を確認 →採水強化(頻度、場所) 伝播確認できたなら緊急対応	IPV/OPV	(OPV,IPV使用国共通)
オーストラリア(2)	同上	同上	IPV	高接種率(90%以上*)
フィンランド(3)	同上	同上	IPV	同上*
オランダ(4)	同上	感染源が特定されたなら緊急対応開始(接触者を原則)	IPV/OPV	同上*
フランス(5)	同上	問い合わせ中	IPV	同上*
イスラエル(6)	0.5%以上の変異なら詳細に検討**	弧発例かどうか確認 →採水強化(頻度、場所) 伝播確認できたなら緊急対応	IPV	同上*

\*IPV接種率が高く、かつ抗体保有率が高いため接触者対策を主としている。

\*\*OPV使用地域が隣接しているため、詳細なリスク評価を行っている。

(1) Guidelines on responding to the detection of wild poliovirus in the WHO European Region, 2007

(2) An Acute Flaccid Paralysis and Polio Response Plan for Australia by Office of Health Protection Department of Health and Ageing, October 2008

(3) SUSTAINING THE POLIO-FREE STATUS IN FINLAND, National Plan of Action 2012 - 2014, Ministry of Health and Welfare

(4) Polio response scenario, August 2008 by Preparedness and Response Unit (LCI), part of the Centre for Infectious Disease Control (CIb) at the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

(5) Bulletin épidémiologique hebdomadaire 21 décembre 2010 / n° 46, n° 39-40/2005

(6) 私信

10

## (5) 数学モデルによるOPV停止後のポリオ発生シミュレーション

OPV停止後のポリオ発生リスクシミュレーションを行い、ワクチン停止後、感受性宿主密度が疫学閾値を越え、強毒株が集団に出現するのに十分なワクチン接種宿主密度のままの場合、流行の危険性があることを示した。モンテカルロ法によるシミュレーションの結果、疫学パラメーター(感染率、回復率、変異率等)依存的に流行の可能性が90%を超えることもある。また少数の長期排泄者が存在すると、流行リスクが高まることを示した(図4)。

## D. 考察

### (1) 下水4定点からのポリオ検出及び発生動向調査との比較

福岡、富山における下水調査と発生動向調査の検出時期の比較結果は、下水の方が、長期間検出可能なことを示唆している。ポリオウイルスの糞便中への排泄期間は1-3カ月であり、下水調査はこのことを裏付けていると考えられる。他方大阪の結果は、下水3月、発生動向が6月であった。このことは発生動向が府下全域を対象とするのに対し、下水調査は限られた地域を対象するため、

検出できなかったためと考えられる。従って下水調査の場合、流域人口サイズは大きくとも下水道を利用する集団が限定されるため、既存の発生動向調査との組み合わせる必要があると考えられる。

### (2) 流行予測事業感染源調査との比較 (岩手県)

岩手県では同時期、同地域における二つの調査を行ったが、結果は一致していない。下水調査は20万人もの人口を対象とし、様々なウイルスが下水中に含まれることが想定される。そのため細胞を用いたウイルス検出の場合、増殖速度が速いウイルスが選択されやすくなる結果と考えられる。

### (3) 下水定点設置時の課題の整理

下水道を利用する自治体が広範にわたるため、ポリオウイルス検出時の対応を、自治体衛生主管部局へ広く周知する必要があると考えられる。

### (4) IPV導入後のポリオ検出時の対応について。

IPVを導入している欧州諸国ではワクチン株、VDPV、野生株とも輸入を介し、ヒト集団に侵入するリスクは高い。患者届け出、疾患サーベイランス(AFP,エンテロウイルス感染症)により顕性、不顕性感染によらずヒトからウイルスが検出された場合は接触者調査によるIPV勧奨を原則としている。環境水から検出の場合、強化モニタリング(採水地点の拡大、採水頻度を増やす等)を実施、

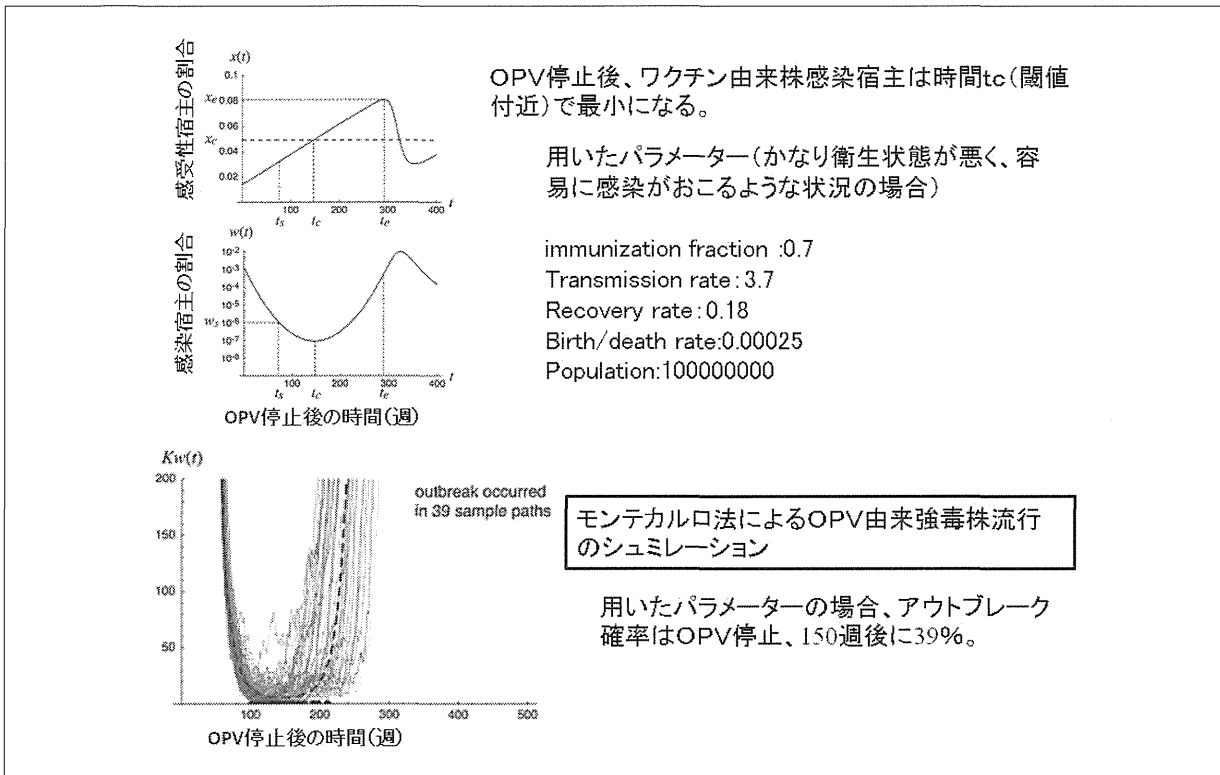


図4 数学モデルによるOPV停止後のポリオ発生シミュレーション

WHOが定めるポリオ発生要件を満たさない限り、ワクチン接種などの対応は行わない。

そのため我が国では環境水からのポリオ検出時は、下水強化モニタリングの他、既存の発生動向調査事業を活用したウイルス学的検査(神経症状を示す疾患の検査:脳炎/脳症、無菌性髄膜炎など)の強化が可能であると考えられる。

#### (5) 数学モデルによるOPV停止後のポリオ発生シミュレーション

OPV停止後、不活化ワクチンを導入したとしても、地球上からポリオ根絶を達成するには疫学パラメーターによる制約がある。また停止後のワクチン株二次感染個体が最小になるまでの期間は高感度のサーベイランスが必要であり、またVAPP患者が発生するリスクがあることからIPV導入が必要であると考えられる。

#### E. 結論

1. IPV導入後のポリオウイルスサーベイランスについて先行導入している欧州の状況をレビューしたところ、環境サーベイランス(下水調査)を、患者届出、疾患サーベイランス(AFP/エンテロウイルス感染症)の補完的

な位置づけている。

2. わが国で環境サーベイランス(下水調査)を導入する場合、既存の患者届出、発生動向調査と組み合わせて、検討する必要がある。
3. この場合、下水定点設置時に、ポリオウイルス検出時の対応(強化サーベイランス)について下水道網を利用する広域自治体間の連携を整理する必要がある。
4. 環境水からポリオウイルス検出時、現行では報告(発生動向調査)に含まれていない。広域伝播の可能性を考慮すると、速やかな報告体制が必要である。
5. またIPV切り替え後のワクチン株の検出はヒト、下水とも関係機関で速やかな情報共有とリスク分析が必要であると考えられる。
6. 今年度研究において、4地点の下水調査の結果、ポリオウイルスワクチン株は2012年6月が最後、発生動向調査では2012年9月末の報告が最後である(2013年1月31日時点)。すなわち、今後ヒト、下水からポリオウイルスが検出された場合、ウイルスの性状(ワクチン株、VDPV,野生株)によらず、速やかな報告、伝播リスク分析を行う体制の構築が必

要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sasaki A, Haraguchi Y, Yoshida H. Estimating the risk of re-emergence after stopping polio vaccination. *Front Microbiol.* 2012 ; 3 : 178. Epub 2012 May 21.
- 2) 佐々木顕、進化と防除——ポリオ根絶計画と強毒復帰株を例に、岩波講座 計算科学 6、計算と社会 第4章-6、岩波書店 2012年6月
- 3) 筒井理華 東海林彰 古川紗耶香 三上稔之、沖栄真、吉田弘 一過性の麻痺を呈した患者からのエンテロウイルス71型の検出—青森

県 IASR Vol. 33 p. 310-311 : 2012年11月号

### 2. 学会発表

- 1) Hiromu Yoshida. Environmental surveillance for enteric viruses. Workshop on Strategic Planning for Polio Environmental Surveillance. Hosted by USCDC. May 8-9, 2012, Atlanta, USA.
- 2) 吉田弘 ポリオ根絶と抗原進化 総研大「理論免疫学ワークショップ」(葉山) 平成24年10月10日
- 3) 中村 朋史、吉富 秀亮、石橋 哲也、前田 詠里子、世良 暢之、吉田弘 下水流入水からのエンテロウイルス分離 第60回日本ウイルス学会 (大阪) 平成24年11月13日~15日

## H. 知的所有権の取得情報

なし

## 5. ロタウイルス

## 我が国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：砂川 富正（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：神谷 元（国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官）

多屋 馨子（国立感染症研究所感染症情報センター室長）

河野 有希（国立感染症研究所感染症情報センター非常勤職員）

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）

菅原 民枝（国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官）

岡部 信彦（川崎市衛生研究所所長）

**研究要旨** 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ことを目的に調査を開始した。これまでに、10道県より情報が得られた過去5年間における5歳未満腸重積症の疫学情報について、症例数が極端に少ない自治体を除く9道県における情報として2007～2011年について後方視的にまとめた。1,654例の腸重積症に関する情報が得られ、ロタウイルス感染症に留まらない多様な原因が考えられた。1歳未満の発症率が最も高く、人口ベースでの発症率は65.2/100,000（年・1歳未満）と、従来知られていた海外の情報にやや近づいた。前向き調査については、本報告時点で入力数が少なく、今後の調査の継続が必要と考えられた。以上の情報を包括的に分析することで、ロタウイルス導入後の我が国の腸重積症の疫学の変化などの状況が把握出来ることが期待される。

### 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%の防御率を認めたと、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。

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2012年には2つのワクチンが臨床現場で使用可能となった。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。

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ことである。

## B. 研究方法

〔研究協力機関〕：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実施する。なお、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。

〔情報解析場所〕 国立感染症研究所感染症情報センター。

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ー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）。報告期限は1次2次調査ともに調査票を送付してから1か月とする。

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。なお、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（本年度未実施）。ただし、その際に個人が特定できる情報を追加収集することはない。

〔研究の対象〕：あらかじめ決められた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。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」に従って以下のように定義する。

- 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

「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

(倫理面への配慮について)

本調査は、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会で審査された結果、承認が得られている(平成23年11月)。

## C. 研究結果

### 1) 全体の状況

平成24(2012)年12月31日までに後方視的調査(ベースライン調査)および前向き調査(モニタリング)として、それぞれ得られた情報は以下のとおりである(暫定)。

#### ● 後方視的調査(2007~2011年を対象)：

報告数 1826人(うち症例定義を満たした者は1654人(90.5%))が9道県より登録。

#### ● 前向き調査(2012年~)：

報告数 157人(うち症例定義を満たした者は139人(88.5%))が7道県より登録。

上記の状況について、人口ベースでのrateが算

出可能なサーベイランスサイトは、事前に各研究協力者よりもたらされた情報より、沖縄、長崎、福岡、三重、千葉、福島、北海道とした。全体のトレンドについては、7道県以外も含め、評価を実施することになっている(注：報告数一桁の自治体については全体の記述には含めるもののトレンドを推定する際には除外することになっている)。

### 1) 後方視的調査(2007~2011年)

年ごとの報告数(全体：n=1,654)の推移を図1に示す。年平均330.8例(280~378例)が報告され、毎年ほぼ一定しており、大きな変動があるわけではないことが分かる。次に、後方視的調査にて登録されていた、主な重症例、死亡例に関する情報を表1に示す。テキスト情報として入力された部分の情報を含め、これまでに7例が該当すると考えられたが、実際には元より重症例や死亡例に関する情報をまとめる目的ではなかったこともあり、それぞれの症例定義については十分に明確ではなかった(特に「重症」例)。ここでの重症例については、外科的治療を要するほどの合併症を呈したものの、というくりにしているが、最終的な結果ではないことに注意しなければならない。重症例と死亡例を合わせた7例の年齢中央値(月齢)は8カ月(2か月~2歳3カ月)であり、性別は男3：女4であった。原因としては原因不明・明確な記載無しが6例に上り、死亡した1歳4カ月児1例のみは便培養で病原性大腸菌O1(2+)との記載があり、死亡原因は脱水症とのことであった。便ロタ検査の実施について記載さ

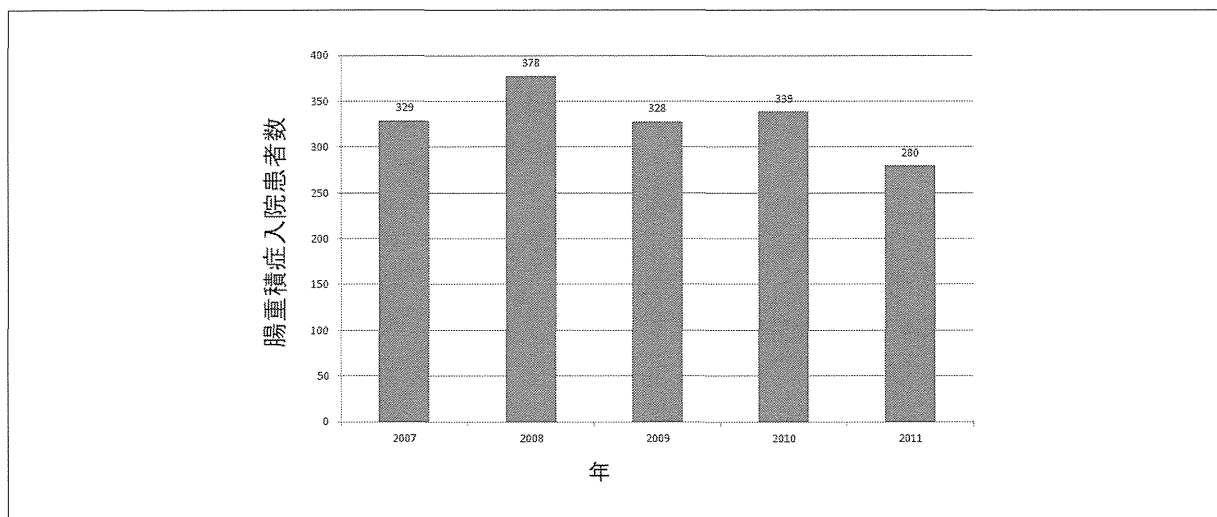


図1 後方視的調査における年別報告数(2007-2011年)(n=1,654)



表1 後方視的調査における主な重症例、死亡例に関する情報（2007-2011年）（n=7）

	1	2	3	4	5	6	7
月齢/年齢	2か月	7か月	8か月	2歳3か月	7か月	1歳1か月	1歳4か月
性別	男	女	女	女	女	男	男
基礎疾患	無	無	無	無	18トリソミー、DORV、腸回転異常	無	食物アレルギー
合併症	穿孔性腹膜炎、腸穿孔、術後イレウス	イレウス	回盲部切除	4回再発	イレウス	不明	脱水症
画像検査で特徴的所見	有り	有り	有り	有り	有り	無し	有り
転帰	回復	転院	回復	転院	死亡	死亡	死亡
入院期間	11日間	1日間	7日間	1日間	13日間	不明	不明
治療方法	観血的整復	不明	観血的整復	非観血的整復	不明	不明	非観血的整復
腸重積症に関する原因検索の有無	原因不明	便口夕陰性、便アデノ陰性	原因不明	便培 E. coli のみ	一般状態悪化、生命予後不良	疑診例 便口夕陰性	便培養：病原性大腸菌O-1 (2+)

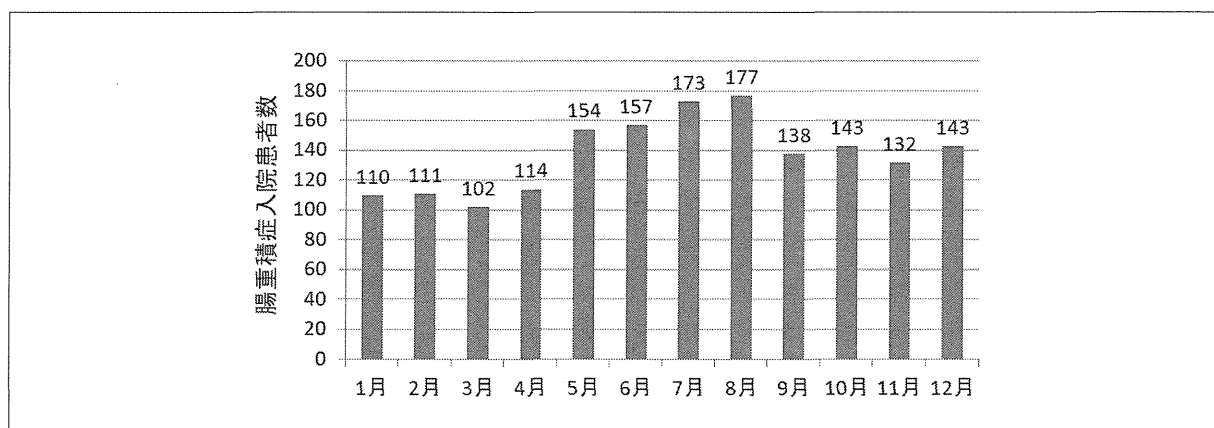


図2 月別入院患者報告数（累計）（2007-2011年）（n=1,654）

れた例は2例あり、いずれも陰性であった。致死率（Case Fatality Rate：CFR）について単純計算したところ、0.18%（3/1,654 x 100）と算出された。

次に季節性の傾向を見るために、月別入院患者報告数（累計）の棒グラフ（図2）および月別入院報告（年毎）の折線グラフ（図3）を示す。表3（累計）の情報から、ピークは8月（n=177）で、累計が150例を超えている月は5～8月であった。1～4月はいずれも120例を下回っていた。各年の平均を点線で示すが、累積と同様に月平均が30例を超える月は5-8月であり、毎年傾向はほぼ同様であると考えられるが、2011年の8月のみ54例と、その2011年を含む平均値（35.40例）と比しても、+1SD（標準偏差：12.26）以上の報告

数の増加が見られた。

次に、後方視的調査より得られた乳児における発症時の月齢について図4に示す（報告数n=576）。これによると、月齢3か月までの腸重積症の発症は10例未満であったが、月齢4か月以降より急激に増加し、7～9か月には各月80例以上のピークを形成した。海外での調査では、乳児期中期にピークを迎え、後期に減少する傾向が見られているが、本研究からは後期に減少する傾向は見られなかった。この表に、2011年より国内で使用が認可されたロタリックス、およびロタテックの経口ロタウイルスワクチンの投与期間についても表示している。

発症の地域別トレンドについて図5に示す。各地域の人口や報告状況によって報告数の大小の違

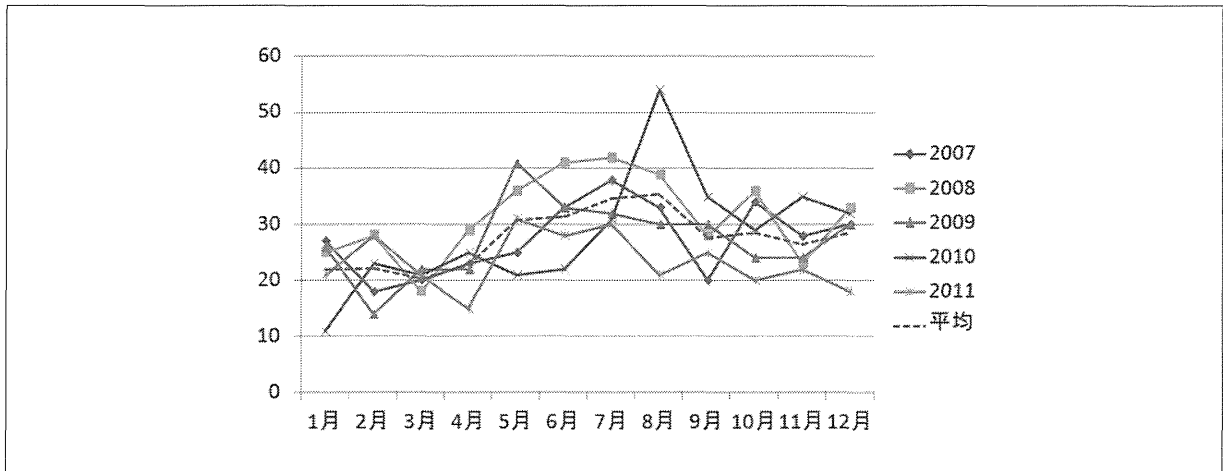


図3 月別入院患者報告数（年毎）（2007-2011年）（n=1,654）

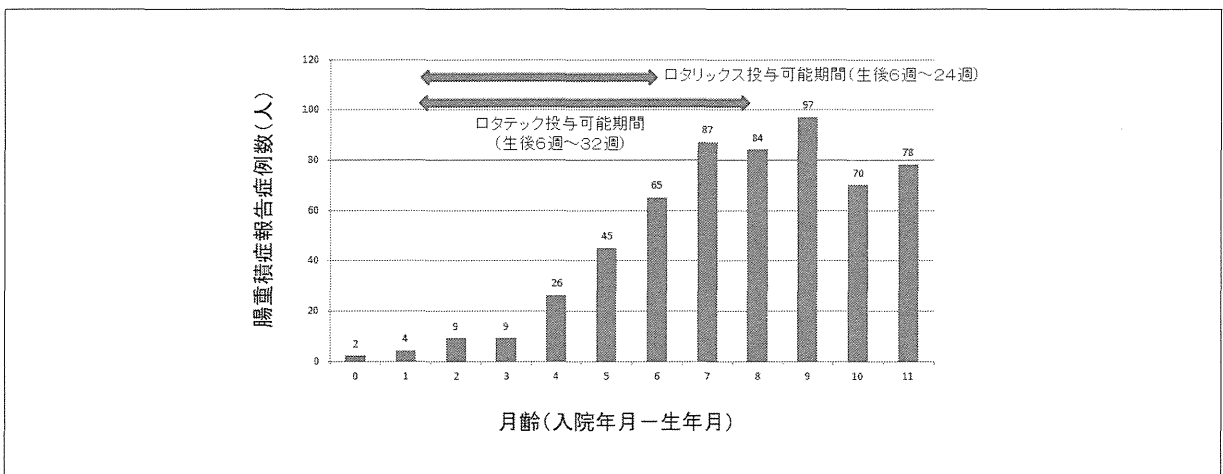


図4 乳児における発症時の月齢（累積）（2007-2011年）（n=576）

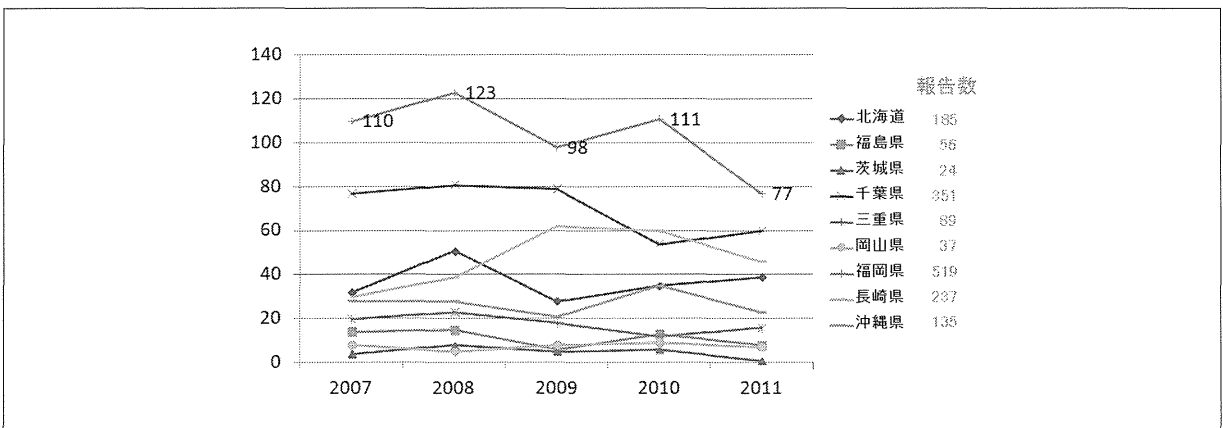


図5 地域別トレンド（2007-2011年）（n=1,633）

いはあるものの、2007～2011年の間に各地域で、年毎に報告数の多寡は認められるものの、明確な地域差があるかどうかについては検討できていない。一方、福岡県に関しては年平均103.8例で、最多の年（123例：2008年）と最小の年（77例：

2011年）の間で40例以上の差が生じており、共に  $\pm 1$  SD（標準偏差： $\pm 17.40$ ）の範囲外にある。この増減が発生した理由については不明である。各報告道県別症例の概要（表2）から、全体の性比は男性1085例：女性565例、年齢分布は1歳未

表2 報告道県別症例の概要 (2007-2011年) (n=1,654)

	n	Gender		Age (Years)				
		Male (%)	Female (%)	<1 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
total	1654	1085 (65.6)	565 (34.2)	576 (34.8)	496 (30.0)	335 (20.3)	155 (9.4)	92 (5.6)
Hokkaido	185	107 (57.8)	78 (42.2)	65 (35.1)	48 (25.9)	43 (23.2)	18 (9.7)	11 (5.9)
Fukushima	56	36 (64.3)	19 (33.9)	23 (41.1)	16 (28.6)	12 (21.4)	4 (7.1)	1 (1.8)
Ibaraki	24	18 (75.0)	6 (25.0)	9 (37.5)	3 (12.5)	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (16.7)
Chiba	351	233 (66.4)	117 (33.3)	106 (30.2)	100 (28.5)	74 (21.1)	46 (13.1)	25 (7.1)
Mie	89	58 (65.2)	31 (34.8)	37 (41.6)	27 (30.3)	15 (16.9)	5 (5.6)	5 (5.6)
Okayama	37	26 (70.3)	11 (29.7)	15 (40.5)	11 (29.7)	6 (16.2)	4 (10.8)	1 (2.7)
Fukuoka	519	363 (69.9)	154 (29.7)	177 (34.1)	167 (32.2)	107 (20.6)	44 (8.5)	24 (4.6)
Nagasaki	237	138 (58.2)	99 (41.8)	84 (35.4)	75 (31.6)	45 (19.0)	20 (8.4)	13 (5.5)
Okinawa	135	90 (66.7)	45 (33.3)	53 (39.3)	43 (31.9)	25 (18.5)	8 (5.9)	6 (4.4)

表3 5歳未満の人口ベースで解析可能な県 (沖縄、長崎、三重、千葉、福島、北海道、福岡) の腸重積症入院患者の状況 (2007-2011年) (n=1,572)

Parameter	n	rates per 100,000	RR(95%CI)
Total	1,572	32.1	
Gender			
Male	1,025	40.9	1.78 (1.08-3.01)
Female	543	22.7	Ref
Age			
<1 years	545	65.2	6.5 (3.45 - 13.33)
1 year	476	57.0	5.7 (3.0 - 11.8)
2 years	321	37.5	3.8 (1.94 - 8.01)
3 years	145	17.0	1.7 (0.78 - 3.86)
4 years	85	10.0	Ref
Area			
Hokkaido	185	55.2	
Fukushima	56	13.7	
Chiba	351	27.4	
Mie	89	22.7	
Fukuoka	519	46.6	
Nagasaki	237	80.5	
Okinawa	135	33.4	

満576例 (34.8%)、1歳496例 (30.0%)、2歳335例 (20.3%)、3歳155例 (9.4%)、4歳92例 (5.5%)であった。性比および報告された年齢分布は各地域において概ね同様である。乳児を最多の発症として、1歳以後は徐々に減少して行く傾向が明らかであった。

次に、5歳未満の人口ベースで解析可能な県 (沖縄、長崎、三重、千葉、福島、北海道、福岡) の腸重積症入院患者全体の状況について表3に示す。性比として、女性をreferenceとした際の男性のRR (95%信頼区間) は1.78 (3.45-13.33) であり、

統計学的に有意に男性患者の報告が多い結果となった。年齢分布については、症例定義に合致する5歳未満全体では32.1/100,000、1歳未満では65.2/100,000の報告となった。4歳以上をreferenceとして、各年齢の場合にRR (95%信頼区間) を算出すると、年齢が下がるごとにRRは増加し、2歳以上では統計学的に有意に高い結果となった (最も高値の1歳未満では6.5 (3.45-13.33))。地域によって人口当たりの報告数の差があることの原因は必ずしも明らかではない。

表4 モニタリング調査途中経過 (2012年-) (2012年12月31日時点) (n=126)

都道府県	福島	茨城	千葉	三重	岡山	福岡	長崎
Total	17	18	31	15	4	22	17
Gender							
Male	11	15	17	12	2	12	12
Female	6	3	14	3	2	10	5
Age							
<1 years	8	3	18	7	2	4	6
1	6	7	6	3	1	10	6
2	1	5	3	4	0	4	4
3	1	2	3	0	1	3	1
4	1	1	1	1	0	1	0

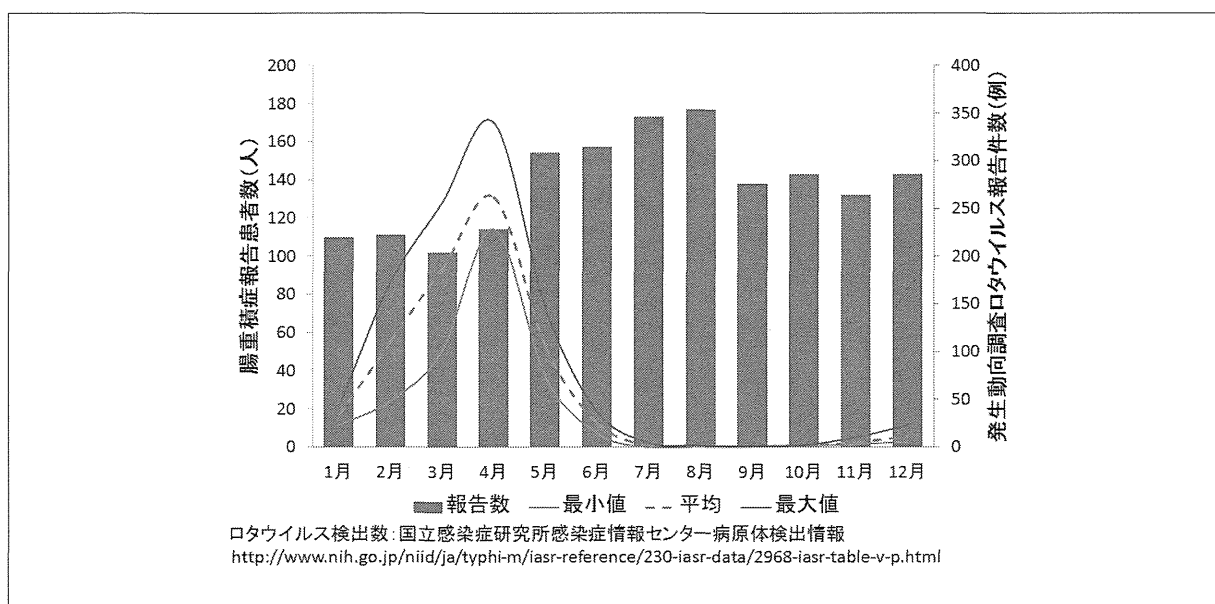


図6 (参考情報) 月別腸重積症患者数とロタウイルス検出数の推移

## 2) 前向き調査 (2012年~)

これまでに7県より126例が報告された。各県ごとに4~31例と報告数に幅が見られる(表4)。まだ未登録の県も多いことから、現時点では分析可能な状況では無いものと考えられる。

## D. 考察

本研究により、我が国における腸重積症の疫学の一端が明らかになりつつあるものと考えられる。過去5年間における5歳未満の9道県における腸重積症の後方視的調査により、毎年の報告数に大きな変動は認めなかったが、5~8月の夏季にかけての報告が多い結果となった。今回報告された月別腸重積症患者数と、国立感染症研究所感染症情報センター病原体検出情報より得られたロタウ

イルス検出数とを重ねてみると、我が国の腸重積症の発生とロタウイルス感染症の流行とは必ずしも一致していないことが明らかであり(図6)。この理由について明らかにすることは重要である。重症例および死亡例についての分析の中で、重症化した腸重積症の原因はロタウイルスに限らず、多様と考えられた。今後、ロタウイルスワクチンの導入後の疫学の変化を分析していく中で重要な点であると考えられる。また、今回の限られた研究の中で、多様な原因が考えられる腸重積症の致命率(CFR)を単純に0.18%として推計しているが、そもそも我が国においては腸重積症による死亡例の報告は散見されるものの、死亡統計は存在せず、その点でも重要な知見であると考えられる。日本病理学会に登録されている施設の剖検で、死因の

主要疾患あるいは直接死因が「腸重積症」である小児の数（14歳以下）は、1989～2008年の20年間に50例（年平均2.5例）で、うち、1歳以下は40例（年平均2例）であった、とされる（日本小児救急医学会・監修. 小児腸重積症の診療ガイドライン. へるす出版. 2012年）。今回本研究によって得られた情報は、その報告頻度よりも大きいことが予想されることから、腸重積症の疾病負荷が決して小さくないことが示唆されるものである。今後、さらに情報を精査していく必要がある。その他に、各国における報告と同様に、男児に有意に多く発生した状況が見られた。また、各国と同様に、1歳未満の発症率が最も高く年齢が上がるにつれて発症率が下がる傾向が認められた。世界各国（主に工業国）における腸重積症の年平均発生率は、教科書的には57/100,000（1歳未満）、乳児,1800人に1人が発症する、とされている。これまでの我が国における先行研究では、秋田県における調査で、158/100,000（年・1歳未満）（野口ら. JJID 2012 Jul ; 65(4) : 301-5）など、海外よりも高い数値が得られており、精査すべき点であった。本研究における、今回の人口ベースで計算可能な地区のデータによる点推定の発症率65.2/100,000年（1歳未満）に関する情報は、比較的海外のそれと同様であることを示唆するものである。さらなるデータの蓄積が必要である。また、ロタウイルスワクチンの接種時期である乳児期早期の腸重積症の発症率を明らかにする必要があるが、月齢毎の人口を各都道府県毎に入手する必要がある。

前向き調査については、まだ登録数が十分ではなく、ワクチン導入後の状況を把握するためにも、さらなる入力および継続が重要であると考えられる。関係自治体および医療機関との協力の上で進めていきたい。

## E. 結論

過去5年間における5歳未満の9道県における腸重積症の疫学情報を後方視的にまとめた。腸重積症の発症には、ロタウイルス感染症に留まらない多様な原因が考えられた。1歳未満の発症率が最も高く、人口ベースでの発症率は従来知られていた海外の情報にやや近づいた。また、前向き調

査については、今後の調査の継続が必要と考えられた。これにより、ロタウイルスワクチン導入後の我が国の腸重積症の疫学の変化などの状況が把握出来ることが期待される。

謝辞：各自治体で、実際に腸重積症患者の診療に従事され、本研究グループへの情報を提供していただいている協力医療機関の先生方に心より感謝申し上げます。特に、自治体において腸重積症サーベイランス研究グループとしてご担当、あるいは技術的ご支援をいただいている下記の先生方には、深く感謝の意を表したいと思います。

- ・堤 裕幸先生（北海道）
- ・細矢 光亮先生（福島県）
- ・須磨崎 亮先生（茨城県）
- ・石和田 稔彦先生（千葉県）
- ・齋藤 昭彦先生（新潟県）
- ・庵原 俊昭先生（三重県）
- ・菅 秀先生（三重県）
- ・中野 貴司先生（岡山県）
- ・森島 恒雄先生（岡山県）
- ・小田 慈先生（岡山県）
- ・脇口 宏先生（高知県）
- ・藤枝 幹也先生（高知県）
- ・宮崎 千明先生（福岡県）
- ・岡田 賢司先生（福岡県）
- ・森内 浩幸先生（長崎県）
- ・安慶田 英樹先生（沖縄県）

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表（著書を含む）

なし

### 2. 学会発表

なし

## 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

## 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：齋藤 昭彦（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：大石 智洋（新潟大学医歯学総合病院小児科）

**研究要旨** 我が国で導入され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

ロタウイルスワクチンが2011年より日本で発売されたが、腸重積症の副反応が諸外国で懸念されている。しかしながら、日本国内での腸重積症における人口ベースの疫学的解析の報告は殆ど見あたらない。

そこで、我が国における腸重積症の発生頻度に関して、ロタウイルスワクチン導入前後の腸重積症発生頻度の変化をモニタリングすることで、ロタウイルスワクチン導入による腸重積症の発症の変化を監視することが可能である。そのベースライン調査として、ロタワクチン導入前の腸重積症発症頻度を、後方視的に調査することを本研究の目的とする。

### B. 研究方法

対象となる医療機関は、新潟県内の15歳未満小児が腸重積症の症例定義を満たし、入院する可能性がある施設である。

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」に従い、後方視的調査として、2007年1月1日～2011年12月31日（ロタワクチン導入前）に、15歳未満の小児の腸重積入院症例について、新潟県内の小児科入院可能な施設全41施設に症例の調査を依頼した。

（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た。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、情報収集にお

いて、名前の匿名化などを行った。

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、同意書は協賛研究機関の担当医が研究期間の間保管した。

なお、本調査については、新潟大学倫理委員会にて承認された（承認番号：1361）。

### C. 研究結果(表)

全ての施設から回答があり、うち27施設(65.9%)で過去5年間に小児の腸重積入院症例が報告された。

5年間で計300症例であり、年間60例、罹患率は小児人口10万人当たり年間19.5であった。また、各年ごとに、その罹患率は異なり、15.6-22.9と幅があった（表）。

### D. 考察

今回、ロタウイルスワクチン導入前の腸重積罹患率を新潟県において調査したが、15歳未満の10万人当たり1年間の罹患率は19.5であった。海外のデータではドイツの報告では、10.4（Bissantz N et al. BMC Gastroenterology, 2011）、台湾の報告では16.8（Chih S, et al. Pediatr Neonatol, 2010）であり、各国における罹患率に差が見られている。また、今回のデータでも各年によってもその差が見られており、罹患率には、様々な疫学的要因が関与しているものと考えられる。

今後、後方視的調査における年齢ごとの発症数の調査、およびワクチン導入後の前方視的調査も

行う予定であり、ロタウイルスワクチンの副反応に対する有効なモニタリングを行えるものと考えられる。

#### **E. 結論**

新潟県内の15歳未満における腸重積の罹患率は小児人口10万人当たり年間19.5であった。

#### **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

## 6. Hib·肺炎球菌



## 全国規模で収集された化膿性髄膜炎由来・インフルエンザ菌(Hib)と肺炎球菌の 分子疫学解析(2012年)に関する研究

研究分担者：生方 公子（北里大学北里生命科学研究所特任教授）

研究協力者：「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」

千葉 菜穂子（北里大学北里生命科学研究所研究員）

諸角 美由紀（北里大学北里生命科学研究所研究員）

**研究要旨** 平成24年4月から11月末日までに、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究」によって全国から収集された侵襲性感染症由来インフルエンザ菌と肺炎球菌について、莢膜型別、耐性遺伝子解析による耐性化動向を解析した。化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌は14株、敗血症由来は12株で、激減していた。化膿性髄膜炎由来の大多数はHib株であったが、発症例のほとんどはワクチン未接種者であった。Hib髄膜炎の減少と敗血症例の減少は、Hibワクチン導入の効果と結論される。侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）例は2011年とほぼ同数で105例であった。肺炎球菌7価コンジュゲートワクチン（PCV7）のカバー率は、公的助成前の2010年の73%に比べ、助成後の2011年は51.6%、2012年は15.2%と低下した。世界的にこれほどまでに急速に変化した報告はなく、この状態が今後も続くのか否か、継続的疫学解析が必要であると結論された。

### A. 研究目的

細菌性化膿性髄膜炎（髄膜炎）、あるいは敗血症を含む侵襲性感染症は、小児および高齢者においては致命率が高く、救命しえても神経学的重度の後遺症を残しやすい疾患である。これらの疾患ではいかに的確に早期診断され、適切な抗菌薬がタイムリーに投与されるか否かが、その予後に大きく影響する。

このような重篤な感染症を防ぐには、感染予防としてのワクチン接種が望ましいことはいうまでもない。

2010年（H22）11月末日の厚生労働省通知（健発1126第8号）による「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金」による「ワクチン接種緊急促進事業」により、小児に対するHibおよび肺炎球菌の7価結合型ワクチン（PCV7）が公的助成によって接種できるようになった。それら導入後の疾病対策効果を判断する上でも、これら両菌が関わる化膿性髄膜炎あるいは侵襲性感染症の変化、ならびに菌側の変化を明らかにしておく

ことが重要である。

2012（H24年）は、公的助成から約2年経過することになるが、助成後疾病がどのように変化し、また肺炎球菌ではワクチンの対象となる莢膜型どのように変化しつつあるのか、その実態を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

被験菌株は、自主参加の「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」協力者（医師）によって、個人情報と連結不可能にされた依頼用紙（症例担当医によるインフォームドコンセント実施済みのサインがなされている）とともに、北里大学北里生命科学研究所、病原微生物分子疫学研究室へ送付を受けた。菌は小児の化膿性髄膜炎由来株である。研究班への参加医療機関（細菌検査室）は343施設である。

2012年の間に収集された化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌は14株、敗血症/菌血症由来株は12株であった。小児の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）

表1 2012年：インフルエンザ菌による化膿性髄膜炎例

症例	通しNo.	年齢	男女	Hib/ NTHi	耐性菌/ 感性菌	ワクチン接種状 況
1	JPH1554	1y	不明	Hib	BLNAR	3回
2	JPH1558	2m	M	Hib	BLNAR	1回
3	JPH1563	4m	M	Hib	BLNAR	未接種
4	JPH1536	6m	M	Hib	BLPACR-II	未接種
5	JPH1546	8m	F	Hib	BLNAR	未接種
6	JPH1535	10m	M	Hib	BLNAR	未接種
7	JPH1548	10m	M	Hib	BLPACR-I	未接種
8	JPH1538	11m	F	Hib	BLNAR	未接種
9	JPH1553	2y	F	Hib	BLNAR	未接種
10	JPH1541	3y	M	Hib	BLNAR	未接種
11	JPH1559	4y	F	Hib	BLNAR	未接種
12	JPH1542	6y	不明	Hib	BLNAR	未接種
13	JPH1545	5m	M	NT	BLNAS	不明
14	JPH1537	1y	F	Hib	BLNAR	不明

由来株は105株であった。

インフルエンザ菌の莢膜型は、PCRによる遺伝子解析でtype b型菌 (Hib) とそれ以外の型を保持する株、莢膜を有しない株non-typable (NTHi) とに区別した。肺炎球菌の莢膜型はSerum Institute (デンマーク) より購入した型別用抗血清を用いて型別を行った。

両菌種における薬剤耐性遺伝子の解析は、私どもが開発したreal-time PCR用キット (タカラバイオ株) を用いて行った。

(倫理面への配慮)

菌株収集に際しては、各症例担当の主治医に対し、i) 患者家族に対して分離された菌株の精査を他の施設で実施すること、ii) 理由は治療抗菌薬が適切であるか否か解析していただき、至急確認したいこと、iii) その成績を自施設の成績と併せて治療上の参考にしたいこと、等のインフォームドコンセントを実施した旨の文書を菌株とともに送付を受けた。

菌株送付時には、当該文書のコピーが同封されてきている。

なお、菌株等の受領の際には、症例の個人情報に配慮し、イニシャルのみとして個人が特定できないよう連結不可とするとともに、データ保管には十分な配慮が払われた。

## C. 研究結果

### 1. インフルエンザ菌

化膿性髄膜炎由来として、インフルエンザ菌14株の送付を受けた。その一覧は表1に示すが、1株のみが無莢膜のNTHi株、残り13株はHibであった。ワクチン接種履歴との関連でみると、10例は未接種者で、2名は接種歴があるものの、生後2ヶ月と1歳で、接種完了者ではなかった。

また、起炎菌のほとんどが耐性菌のBLNARであった。

表2には、敗血症/菌血症由来として送付を受けた12株の結果を示す。Hibによる発症例は2例、1例は未接種者、1例は生後10ヶ月の3回接種の児であった。敗血症例についてはHibによる発症例は減少していた。

図1には、長年にわたって私どもが収集してきた化膿性髄膜炎由来で解析された菌株数の年次的推移を示す。Hibワクチン導入前は年間100例以上が集積されていたが、Hibワクチンが承認されたのち暫時減少し、2010年は70株、2011年は43株、2012年は14株と実に1/10に減少、劇的なワクチン効果が認められた。

### 2. 肺炎球菌

図2には、2012年の8ヶ月間に、小児の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 由来株として送付を受けた105株の莢膜型と耐性遺伝子型との関係を示す。また、PCV7およびPCV13のカバー率も併せて示す。

表2 2012年：インフルエンザ菌による敗血症/菌血症例

症例	通しNo.	年齢	男女	Hib/ NTHi	ワクチン接種 状況	耐性菌/ 感性菌	疾患名
1	JPH1565	10m	不明	Hib	3回	BLNAR	肺炎
2	JPH1556	1y	F	NT	2回	BLNAS	菌血症/CPA
3	JPH1557	1y	M	NT	3回	BLPACR-II	肺炎
4	JPH1543	1y	M	NT	3回	BLNAR	死亡
5	JPH1561	6y	M	NT	1回	BLNAR	菌血症
6	JPH1551	1y	M	Hib	未接種	Low-BLNAR	菌血症
7	JPH1540	3M	F	NT	未接種	BLPAR	菌血症
8	JPH1552	1d	不明	NT	未接種	BLNAS	敗血症
9	JPH1555	1m	F	NT	未接種	BLNAR	菌血症
10	JPH1563	6y	M	NT	未接種	BLNAR	敗血症
11	JPH1544	7m	M	NT	不明	BLNAR	肺炎
12	JPH1550	1y	M	NT	不明	BLNAR	肺炎

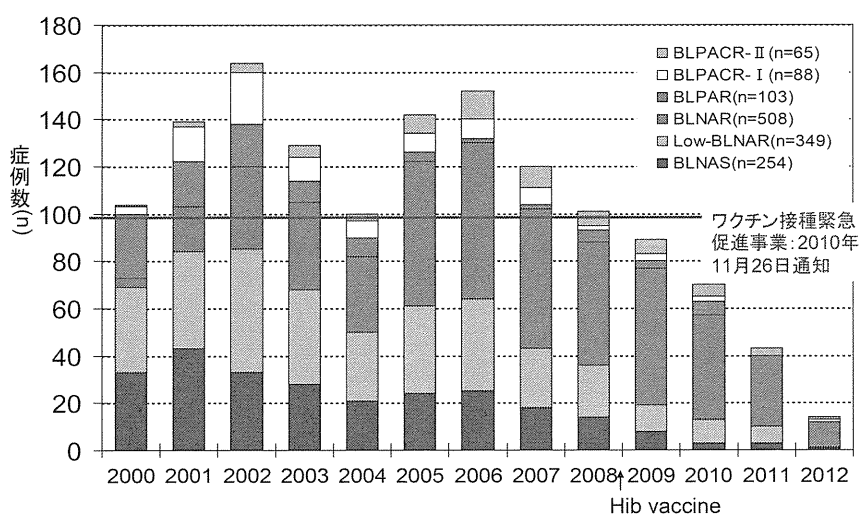


図1 インフルエンザ菌：症例数の変化と耐性菌の変化

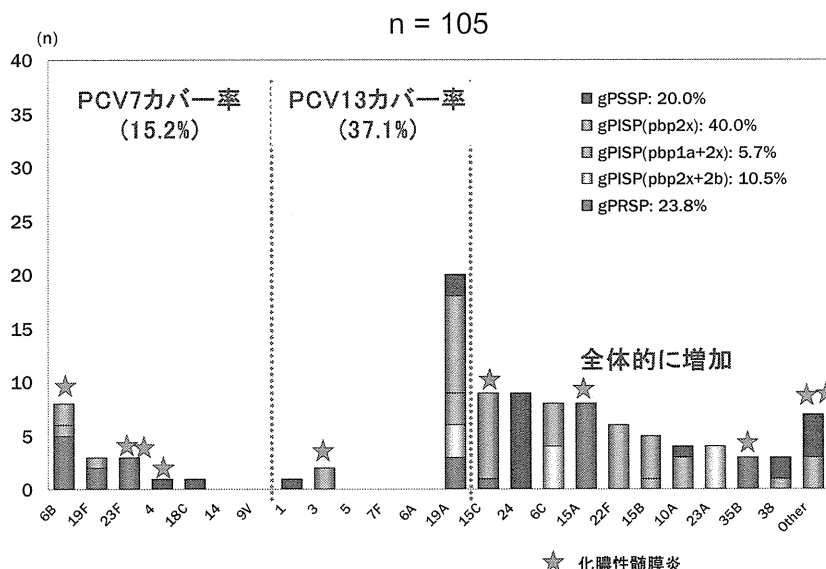


図2 2012年度（8ヶ月）：IPD由来株の莢膜型と薬剤耐性

公的助成は2011年初冬から開始され、当該年の全国平均の接種率は50-60%と推定されたが、その結果IPD例は2010年の280例から128例へと半減、ワクチン効果が明らかであった。

しかし、2012年は8ヶ月間の間に105例分の菌株が収集されており、ワクチン効果は前年比横ばいと推測された。図に見られるように、収集株全体についてのPCV7のカバー率は15.2%と激減しており、PCV13のカバー率も37.1%と、それらのワクチンでは感染が防げないnon-vaccine type (NVT) の割合が急速に増加していた。NVTの中で特に注目されるのは15Aと35Bで、すべて遺

伝子学的にみたgPRSPであった。

図3にはPCV7の公的助成が始まる前年の2010年と助成後の2011年、2010年と2012年のそれぞれにおける各莢膜型の相対的増減率を示す。PCV7に含まれる莢膜型によるIPDは有意に減少していることが統計学的に明らかにされた。しかし、NVTはすべて増加側に転じていることが注目される。

図4には、IPD発症例についてワクチン接種状況との関係を示す。ワクチンタイプの肺炎球菌が起炎菌であった症例は、3例を除く13例はワクチン未接種者で、1回でも接種を受けた児の大半は、

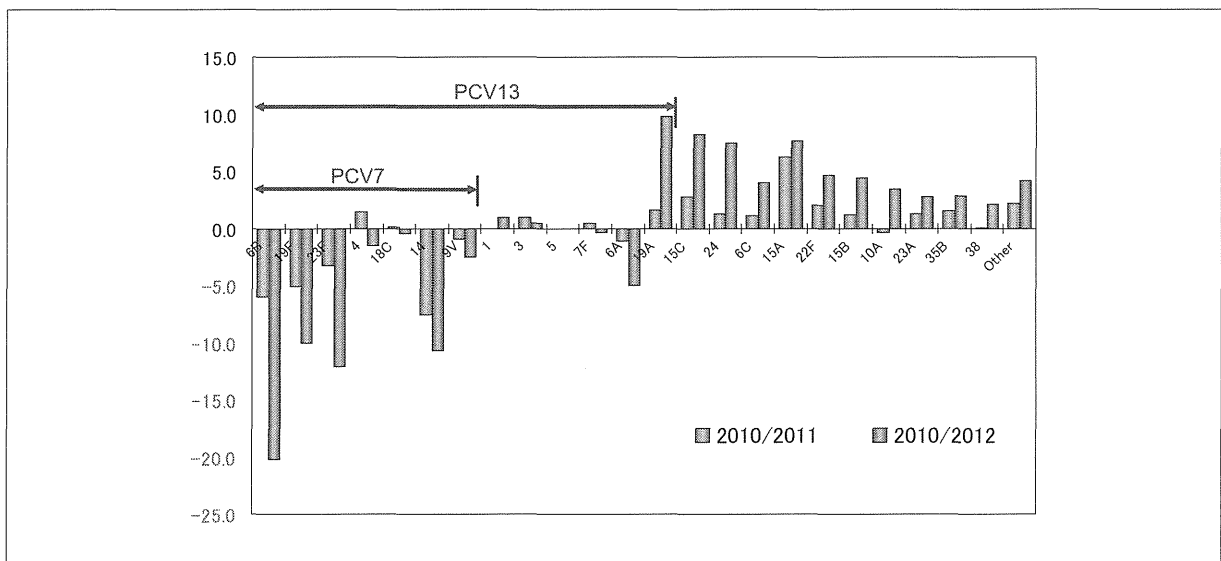


図3 PCV7導入後の各莢膜型増減率

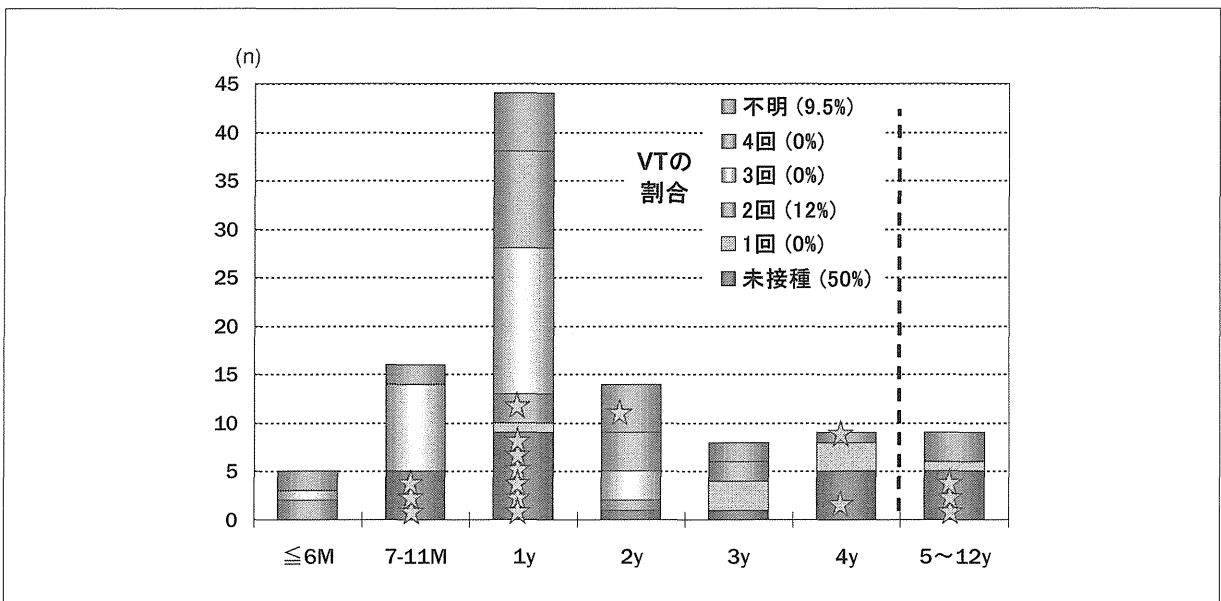


図4 2012年度（8ヶ月分）：PCV7接種状況