

図2

ウイルス (CB1, CB3, CB4, CB5, E6, E7, E11, E25, Ad2, Ad5, Ad41, Reo2) はそれぞれ広域伝播、地域内流行を起こしていた可能性を示唆したが、ウイルスゲノム間の比較により確定することが可能であり今後解析する予定。

H25年度流行予測調査事業では、IPV導入国のガイドラインを踏まえ、ポリオウイルス検出時の対応として、①4週を目処に継続して環境水から検出されること、②異なる地点で検出されること、③異なる塩基配列のポリオウイルスが検出されることを確認したのち、患者発生の可能性を関係機関に周知し、サーベイランスを強化することとしている (図3)。

実際、2013年シーズンの無菌性髄膜炎から検出されているウイルスを例とすると、EV71, CA6, ムンプスウイルスを除けば、E6, E30, CB3, CB5, E18, CB1, CB4は環境水から2カ月以上、或いは2か所以上で検出されていた。多くは患者報告以前に環境水から検出されている。他方当該地域の発生動向調査では検出されていないケースも見ら

れる。故にエンテロウイルスの多くは不顕性感染により伝播していることを示唆している。

環境水調査によるエンテロウイルス検出は、発生動向調査との比較により、ポリオ検出時の対応のシュミレーションモデルになりうると考えられる。

(3) 流行予測事業感染源(糞便)調査との比較(岩手県、愛知県、岐阜県、和歌山県)

2013年の「日本ポリオ根絶委員会」にて糞便調査はH25年度を最後とする方針が出されたため、今年度が糞便と環境水調査を比較できる最後の年である。

今般の調査では糞便調査ではウイルス検出率が14.5-25.4%であり、1-8種類のウイルスが検出されている。他方環境水では2-4種類と糞便に比べ少ない(検査は途中経過)。また検出されたウイルス種に食い違いがみられる。

この理由として①4か所の糞便調査のエンテロウイルス分離について糞便は検出率で示すことができるが、環境水は採水量500ml中に存在してい

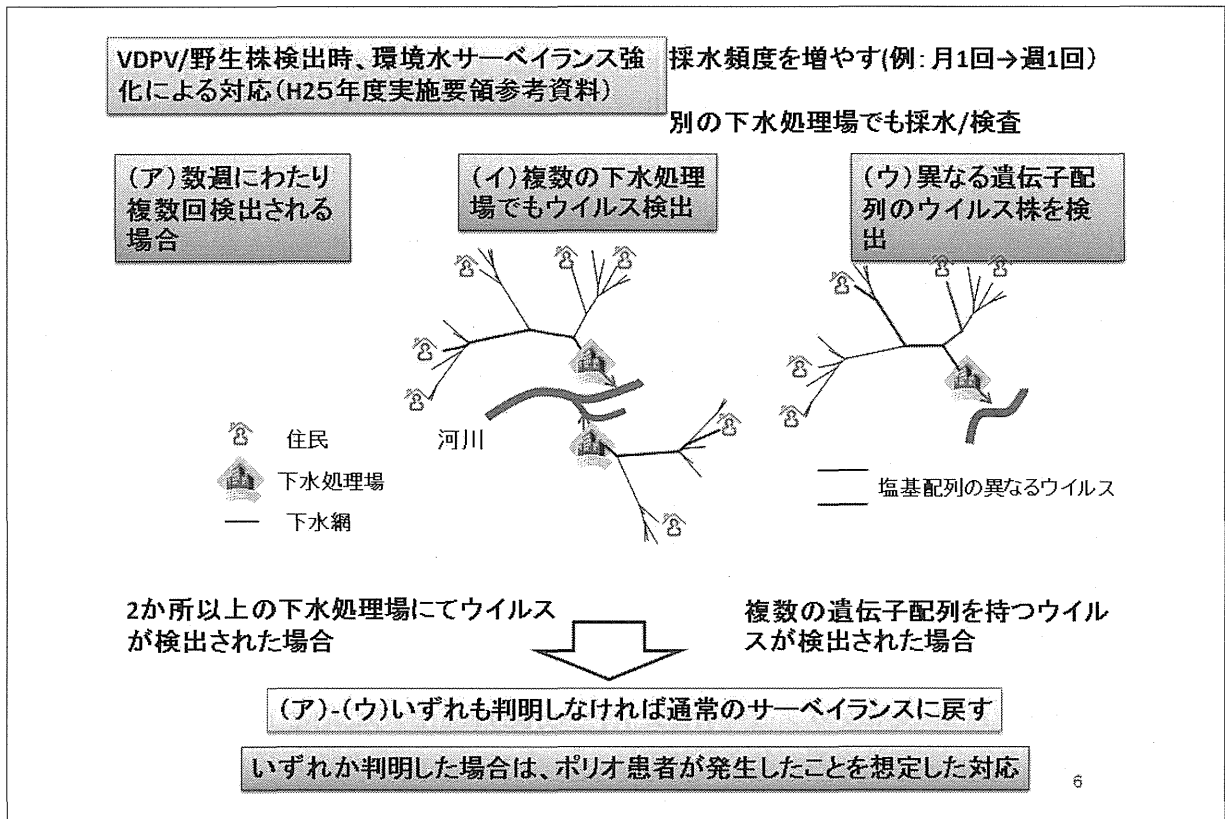


図3

たウイルスを示すこと、②糞便調査は健康な乳幼児を対象とするのに対し、環境水は下水網を利用する住民を対象とするため、単純に検出率、ウイルスの種類を比較することができないこと、③糞便調査と環境水調査の対象地域が一致しているわけでないこと、などの理由が想定される。H25年度は糞便と環境水調査を実施した衛研は4か所であり、H26年度以降の感染源調査は環境水調査のみになる。今般データで示したように、両者は必ずしも一致するわけでないため、ポリオウイルスが万一環境水から検出された場合は、糞便検査も併用することが望ましいと考えられる。

2013年イスラエルの環境水調査で野生型ポリオが検出された際には、健康児糞便調査も併用し、約2000人の糞便のうち1%が陽性であった。

参考サイト

http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Aboutus/Governance/IMB/9IMBMeeting/7.1_9IMB.pdf

E. 結論

- (1) 環境水からポリオウイルスが検出された場合の対応（技術面、行政面）について取りまとめを行い、H25年度感染症流行予測調査事業実施要領に反映の上、環境水調査を開始した。
- (2) 2013年春より13地方衛生研究所の協力を得て環境水調査を開始した。8地衛研（青森、岩手、福島、富山、愛知、岐阜、和歌山、福岡）は事業にて、5地衛研（横浜、浜松、大阪府、堺、宮崎県）は調査研究として協力を得ている。
- (3) 13地方衛生研究所の調査でカバーする下水利用人口は約450万人である。うち3政令市が調査研究として約150万人を対象としている。大規模な人口を抱える政令市における調査継続は重要であり、持続的な財源措置を検討する必要がある。
- (4) H26年2月3日現在、ポリオウイルスは環境水より検出されていない（エンテロウイルス、アデノウイルスは多数検出）。
- (5) 環境水から検出されたエンテロウイルスは①2か所以上の地点で検出されたウイルス（CB3、CB5、E11、E6、CB1、CB4、E30、

Ad2、E7、Ad1、Ad5、E3、E18、E2、Ad3、Ad31)、また②同一地域で2カ月以上、検出されたウイルス (CB1、CB3、CB4、CB5、E6、E7、E11、E25、Ad2、Ad5、Ad41、Reo2) があり、それぞれ広域伝播、地域内流行を起こしていた可能性を示唆した。

- (6) 2013年シーズンの全国の無菌性髄膜炎から検出されているウイルスは、E6、E30、CB3、CB5、E18、CB1、CB4、EV71、CA6、ムンプスであった。EV71、CA6、ムンプスは環境水調査で検出されていないが、他は環境水から2カ月以上、或いは2か所以上で検出されている。また当該地域の発生動向調査では検出されていない例も見られるため、多くは不顕性感染により伝播していることを示唆した。このため発生動向調査と環境水調査の比較により、①ポリオ検出時の対応のシュミレーションモデルとして活用可能なこと、②環境水調査と発生動向調査を組み合わせると地域に伝播している腸管系ウイルスの種類がより詳細に明らかになる、と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwai-Itamochi, M., Yoshida, H., Obara-Nagoya, M., Horimoto, E., Kurata, T., & Takizawa, T. Development of real-time PCR to detect oral vaccine-like poliovirus and its application to environmental surveillance. Journal of virological methods, 2014 195 : 148-155.

- 2) Zheng H, Lu J, Zhang Y, Yoshida H, Guo X, Liu L, Li H, Zeng H, Fang L, Mo Y, Yi L, Chosa T, Xu W, Ke C. Prevalence of Non-polio Enteroviruses in the Sewage of Guangzhou City, China, from 2009 to 2012. Appl Environ Microbiol. 2013 Dec ; 79(24) : 7679-83

- 3) Tao Z, Zhang Y, Liu Y, Xu A, Lin X, Yoshida H, Xiong P, Zhu S, Wang S, Yan D, Song L, Wang H, Cui N, Xu W. (2013) Isolation and Characterization of a Type 2 Vaccine-Derived Poliovirus from Environmental Surveillance in China, 2012. PLoS ONE 8 (12) : e83975. doi : 10.1371/journal.pone.0083975

- 4) Li TC, Yang T, Shiota T, Yoshizaki S, Yoshida H, Saito M, Imagawa T, Malbas F, Lupisan S, Oshitani Hi, Wakita T, Ishii K Molecular detection of Hepatitis E virus in rivers in the Philippines. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2014 (in press)

- 5) H25年度感染症流行予測調査実施要領 第2ポリオ、3. ポリオ感染源調査 (環境水からのポリオウイルス分離・同定)、及び資料6

2. 学会発表

- 1) 中村 朋史、吉富 秀亮、石橋 哲也、前田 詠里子、世良 暢之、吉田 弘 IPV移行時におけるポリオウイルスサーベイランス 第61回日本ウイルス学会 (大阪) 平成25年11月10日～12日

H. 知的所有権の取得情報

なし

5. ロタウイルス

腸重積サーベイランス経過報告

研究分担者：砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究協力者：多屋 馨子（国立感染症研究所感染症疫学センター）

河野 有希（国立感染症研究所感染症疫学センター）

大日 康史（国立感染症研究所感染症疫学センター）

菅原 民枝（国立感染症研究所感染症疫学センター）

神谷 元（国立感染症研究所感染症疫学センター）

岡部 信彦（川崎市健康安全研究所）

研究要旨 ロタウイルス感染症は全世界において重症小児下痢症の主原因となっている。すべての小児が5歳までに罹患すると考えられているロタウイルス感染性胃腸炎に対し、諸外国では2種類のロタウイルスワクチン（Rotarix®、Rotateq®）が認可され、我が国でも2011年以降これらのワクチンが随時認可され接種可能となった。ロタウイルスワクチンは、以前に使用されていたロタウイルスワクチン（Rotashield®）の経験から、副反応として腸重積症が知られている。現在国内で使用されている2つのワクチンでは、日本より早くからワクチンを導入している国々から腸重積症の発症率の若干の上昇が報告され始めている。従って、今後本格的にロタウイルスワクチンが導入される我が国において、ワクチン導入前の腸重積症の発症率の把握は、ロタウイルスワクチンの効果評価、安全性のモニタリングを実施するに当たり大変重要な情報である。

本研究班では、10道県の小児科入院施設のある医療施設のご協力のもと、ワクチン導入前（2007-2011年）の5歳未満の腸重積症入院例を後ろ向き調査、2012年以降のワクチン導入後の腸重積症を前向き調査として患者数を把握し、population based surveillanceを実施した。これらの結果は、今後国内においてロタウイルスワクチンを安全に使用していくうえで、非常に重要な役割を果たすと考えられる。

人口ベースで解析可能な8道県に絞って腸重積症の罹患率を解析したところ、国内のロタウイルス導入前の後ろ向き調査では（n=1,851）、5歳未満の腸重積症発症率は39.5/100,000、1歳未満に限定すると68.3/100,000であった。前向き調査については、平成26年1月23日現在の8県の結果では、後ろ向き調査と比較し低くなっている（男児に多く、1歳未満の罹患率が最も高い35.6/100,000）。さらなるデータの収集と分析が必要である。

A. 研究目的

研究の背景について述べる。

ロタウイルス感染症は全世界において重症小児下痢症の主原因となっている。アメリカの5歳未満の子どもでのロタウイルス感染症の現状は年間死亡例20~60、入院例55,000~70,000、外来受診例600,000と推定されている。感染力が強く、すべての小児が5歳までに罹患すると考えられてい

るロタウイルス感染性胃腸炎に対し、諸外国では2種類のロタウイルスワクチン（Rotarix®、Rotateq®）が認可され、定期接種として使用されている。我が国でも2011年以降これらのワクチンが随時認可され接種可能となった。

諸外国からの報告によると、Rotarix®は南米や欧州で行われた治験における2回接種後の重篤なロタウイルス胃腸炎に対する防御効果(有効率)

は85～96%、入院に対する有効率は85～100%という結果が報告されており、Rotateq®は11か国で行われた投与試験において、3回接種後の重篤なロタウイルス胃腸炎に対する防御効果(有効率)は98%、すべてのロタウイルス感染性下痢症に対しては74%という結果であり、実際に日本より早く使用を始めている国々からの報告でも同ワクチンの高い効果が認められている。

一方で、ロタウイルスワクチンは、以前に使用されていたロタウイルスワクチン(Rotashield®)の経験から、副反応として腸重積症が知られている。特に初回のロタウイルスワクチン接種後に腸重積症発症のリスクが高まる時期があることがわかっており、そのため、現在使用されている2つのワクチンでは約13万人が参加する大規模な治験が実施され、ワクチン接種後の追跡調査が実施されたがプラセボ群と比較しワクチン接種群の腸重積症の発生頻度の上昇は認められなかった。しかし、日本より早くからワクチンを導入している国々から腸重積症の発症率の若干の上昇が報告され始めている。従って、今後本格的にロタウイルスワクチンが導入される我が国において、ワクチン導入前の腸重積症の発症率の把握は、ロタウイルスワクチンの効果評価、安全性のモニタリングを実施するに当たり大変重要な情報である。

本研究班では、10道県の小児科入院施設のある医療施設のご協力のもと、ワクチン導入前(2007-2011年)の5歳未満の腸重積症入院例を後ろ向き調査、2012年以降のワクチン導入後の腸重積症を前向き調査として患者数を把握し、population based surveillanceを実施した。これらの結果は、今後国内においてロタウイルスワクチンを安全に使用していくうえで、非常に重要な役割を果たすと考えられる。

この研究の目的は日本における5歳未満の腸重積症の発症率をpopulation based surveillanceで把握することであり、その目的達成のために10道県(北海道、新潟、福島、千葉、三重、愛知、高知、岡山、長崎、沖縄)の小児入院施設のある医療機関から腸重積症の患者数、並びに患者の基本情報を収集した。これら10道県のデータのうち、人口に基づいた発症率が算出可能であった8道県からのデータで腸重積症の発症率、並びにトレン

ドを調査した。これらの結果をロタウイルスワクチン導入前後で比較することにより、ロタウイルスワクチンの副反応のモニタリングを可能とし、有効性の高いロタウイルスワクチンを安全に使用するエビデンスとして活用できる。

目的

1. 我が国における腸重積症の疫学(年齢、人口当たりの罹患率、季節性、流行周期などのトレンド)を明らかにする
2. ロタウイルスワクチン導入後も同様の調査を継続し、ワクチン導入による腸重積症の発症の変化を監視する

B. 研究方法

- (1)本サーベイランスは、10道県(北海道、新潟、福島、千葉、三重、愛知、高知、岡山、長崎、沖縄)における小児科入院施設のある医療機関の5歳未満小児腸重積症入院患者の情報を、各医療機関の担当者から共通の調査票を用いて収集した。
 - (2)観察期間を、ロタウイルスワクチン導入前の5年間(2007-2011年)を後ろ向き調査期間、ワクチン導入後の2012年以降を前向き調査期間と設定した。
 - (2)参加地域は10道県(北海道、新潟、福島、千葉、三重、愛知、高知、岡山、長崎、沖縄)内の小児科入院施設を有する医療機関であり、各施設の担当者が後ろ向き調査に関しては入院台帳より5歳未満の腸重積症患者を全例抽出し、共通の調査票(別添)を記入する。また、前向き調査に関しては該当患者が入院する度に報告することとした。
 - (3)報告は各医療機関の担当者がウェブ入力またはFAXにて実施し、報告先は国立感染症研究所疫学情報センター(IDSC)とした。
- 後ろ向き調査では、まず入院台帳レベルで報告可能な1次調査を実施し、過去5年間の腸重積症患者の有無を調査した。患者を認めた医療機関に関しては、医療機関が希望する方法に応じてIDSCから調査票(インターネット入力可能な医療機関は入力画面のパスワードを、FAXの場合は調査票を)を送り、各症例に関して調査票に従って詳細を回答してもらう2次調査を実施した。

前向き調査は患者発生時に報告することとし、方法は後ろ向き2次調査と同様とした。

(4)腸重積症の症例定義：

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腸重積症を定義する。

A項目

腹痛ないし不機嫌
血便（浣腸を含む）
腹部腫瘍ないし膨満

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」：A2つ、A1つとB1つ、ないしB3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。

- (5)各医療施設担当者に共通の調査事項（添付文書参照）を記入してもらう。質問事項は、住所（区市町村のみ）、年齢、性別、入院時所見、迅速検査施行の有無と結果などであり、治療後の経過を含め必要性があればカルテから情報を収集する。
- (6)データ解析は、人口ベースで腸重積症の罹患率が算出できる地域か否かで区分した。算出できる地域に関しては発生率などを解析した。できない地域に関しては性別、発生時期などの腸重積症の記述疫学解析時に残りのデータに加えて解析した。なお、北海道に関しては、札幌医科大学関連施設のみの参加であったため、過去のデータなどより北海道の人口の1/3を母数とした。

(倫理面について)

本研究は、患者が病院受診時、あるいは入院中に医師より腸重積症と診断された患者のデータを対象としており、本研究のために、侵襲的な検査、処置は実施していない。また、住所、年齢などの

個人情報個人が特定できないよう特別なIDで管理した。本研究は国立感染症研究所ヒトを対象とした医学研究倫理審査委員会で審査され、国立感染症研究所長により承認された。また各地域担当者（協力研究員）が勤務する医療機関の倫理委員会により承認されている。

C. 評価及び本サーベイランスの意義

上記の方法により調査対象となる腸重積症を道県の人口をもとにした発症率、患者の特性などの情報を得られる。また、ロタウイルスワクチン導入前後で同様の情報を得られることから、ロタウイルスワクチン導入による腸重積症の疾病負荷の変化が解析可能となり、ロタウイルスワクチンの副反応の評価も可能となる。

D. 研究結果

2014年1月23日現在、本サーベイランスに報告された腸重積症症例数は2575人（後ろ向き調査2274人、前向き調査301人）、うち、症例定義を満たしたものは後ろ向き調査で2003人（88%）、前向き調査288人（97%）であった。

i) 後ろ向き調査（n=2003）

過去5年間の年間報告例の中央値は411例（幅354-433例）であった。報告例の93%が非観血的整復で治療をされ、観血的整復例は93例（4.6%）であった。ほぼ全例回復しているが、3例（0.1%）死亡例の報告があった。腸重積症の原因についての調査では1,237例（70%）が原因不明であり、ついで便からアデノウイルスが検出された症例が58例（3.3%）、EHEC、EPECが54例（3.1%）となっており、ロタウイルスは11例（0.6%）であった。

月別の患者報告数を図1に示す。5月から8月にかけてピークがあり、いったん減少し、年末にかけて再び患者数が増加する二峰性のグラフとなっている。この棒グラフに病原体サーベイランスにより得られたロタウイルス検出数の折れ線グラフを重ねると、ロタウイルスの流行時期と腸重積症患者の増減に関連性は認められなかった。ロタウイルスワクチン接種を行う1歳未満に注目すると、月齢4か月ごろより患者数が増加し月齢7か月以降はほぼ横ばいの報告数であった。生後6週間からロタウイルスワクチン接種は可能（Rotarix

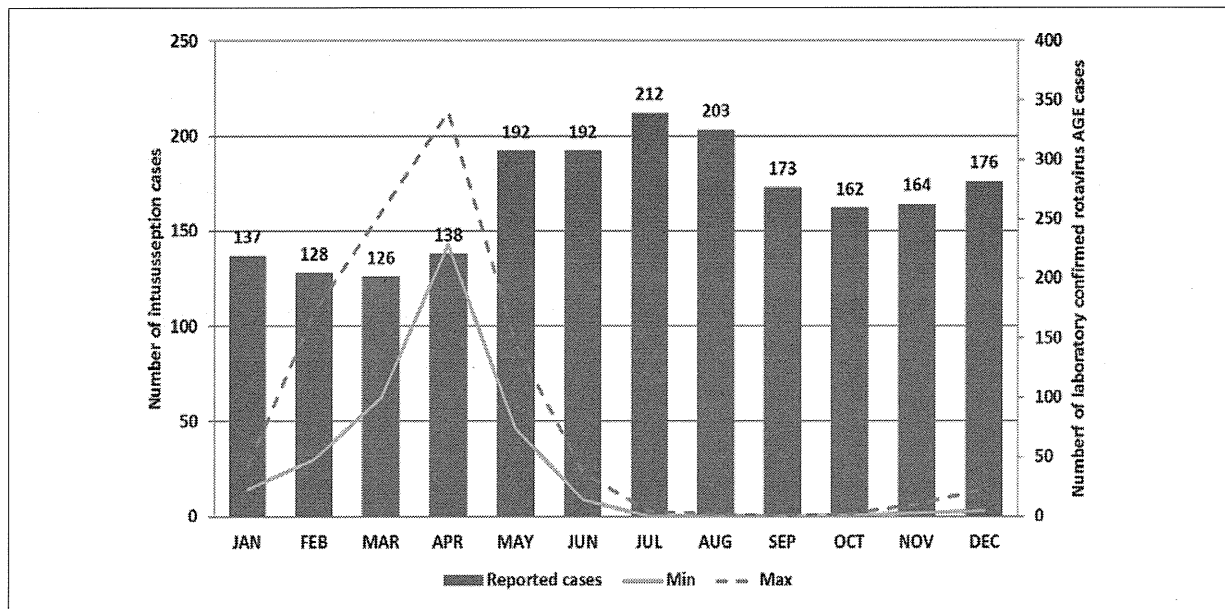


図1 【後ろ向き調査】月別腸重積症患者数（棒グラフ：n=2,003）と病原体サーベイランスより得られたロタウイルス検出数（折れ線グラフ）

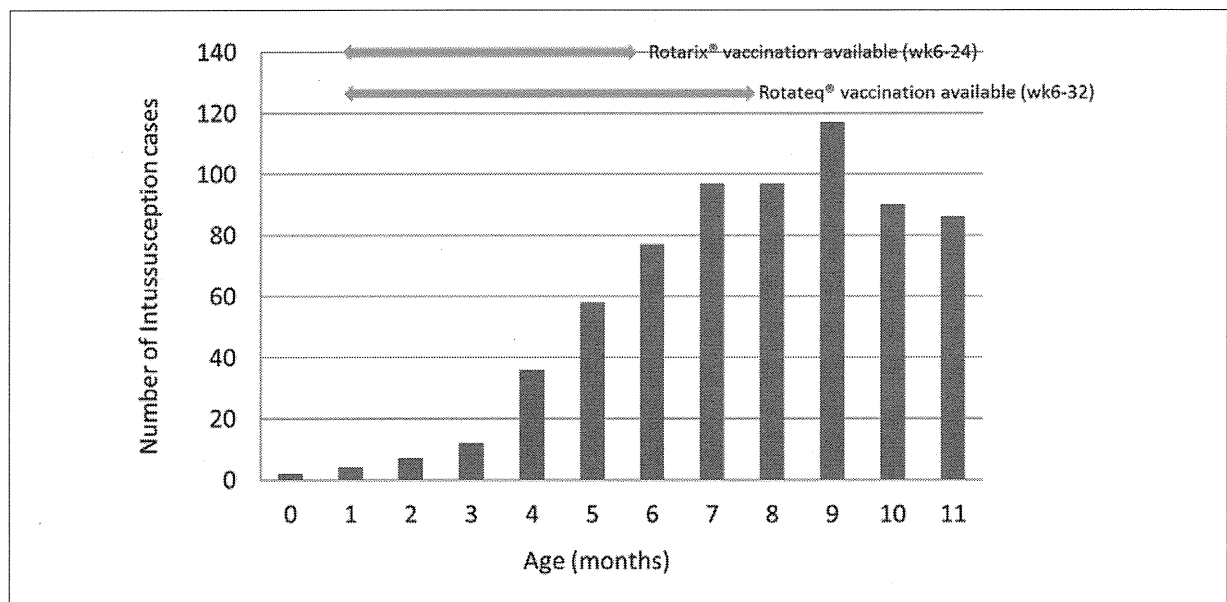


図2 【後ろ向き調査】乳児における発症時の月齢とそれぞれのロタウイルスワクチン接種推奨時期との関連

は24週まで、Rotateqは32週まで）であるが、今回の調査から、疾病の性質、発生時期を考慮すると早めの接種開始がワクチンによる腸重積症の発生頻度増加や紛れ込み事例減少に重要と考えられた（図2）。

人口ベースで解析可能な8道県（北海道、福島、千葉、新潟、三重、福岡、長崎、沖縄）に絞って腸重積症の罹患率を解析し表1に示した（n=1,851）。5歳未満の腸重積症発症率は39.5/100,000、1歳未満に限定すると68.3/100,000であった。諸外国

からの報告は様々であり（米国³⁵/100,000、スイス³⁸/100,000、ニュージーランド⁶⁵/100,000、イギリス⁶⁶/100,000、デンマーク⁷¹/100,000、香港⁷⁸⁻¹⁰⁰/100,000）、今回わが国独自のベースラインを算出できたことは今後のロタウイルスワクチンと腸重積症の関連性をモニタリングするうえで重要である。このほか、男児の方が女児に比べリスクが高く（リスク比1.84；95%信頼区間1.67-2.02）、年齢ごとのリスク比も罹患率の最も低い4歳児を基準にすると0歳児のそれが最も高く

表1 【後ろ向き調査】 5歳未満の腸重積症の性別、年齢、地域別罹患率（5歳未満の人口ベースで解析可能な道県（北海道、福島、千葉、新潟、三重、福岡、長崎、沖縄）の腸重積入院患者の状況）

	報告患者数	罹患率(100,000人当たり)	リスク比(95%信頼区間)
合計	1,851	39.53	
性別			
男児	1,215	50.73	1.84 (1.67-2.02)
女児	632	27.63	ref
年齢			
1歳未満	631	68.29	6.62 (5.37-8.23)
1歳	585	63.29	6.14 (4.96-7.64)
2歳	367	38.74	3.76 (3.01-4.72)
3歳	171	18.06	1.75 (1.37-2.25)
4歳	97	10.32	ref
地域			
北海道	174	51.95	
福島	79	19.29	
千葉	368	28.78	
新潟	197	43.28	
三重	152	38.83	
福岡	509	45.68	
長崎	236	80.20	
沖縄	136	33.67	

表2 【前向き調査】 ロタウイルスワクチン接種歴の情報があった症例一覧 (n=5)

	1	2	3	4	5
性別	男児	女児	男児	男児	男児
年齢	6ヶ月	3ヶ月	3ヶ月	3ヶ月	7ヶ月
地域	東日本	東日本	西日本	東日本	東日本
発症前7日間の健康状態			異常なし	2日前から発熱	異常なし
発症年月日	2012/7/6	2012/7/18	2012/9/29	2013/8/16	2013/12/11
治療方法	非観血的整復	非観血的整復	観血的整復	観血的整復	観血的整復
原因			不明	ロタ・アデノ陰性	不明
ワクチン名(1)	ロタリックス	ロタリックス	ロタテック	ロタワクチン	ロタリックス
ワクチン接種回数(1)	1	1	1	1	2
ワクチン接種日(1)	2012/3/12	2012/7/13	2012/9/25		2013/8/13
ワクチンロット番号(1)	1	1	0010AE	不明	不明
ワクチン名(2)	ロタリックス		DPT	プレベナー	
ワクチン接種回数(2)	2		1	1	
ワクチン接種日(2)	2012/4/11		2012/9/25		
1回目接種から発症までの日数	116日間	5日間	4日間		120日間
2回目接種から発症までの日数	86日間				

6.62 (95%信頼区間5.37-8.23)、年齢が大きくなるにつれて低くなっている。ただし、地域ごとに発生率のばらつきを認めるため、より正確な国としてのデータを得るには多くの地域のサーベイランスへの参加が必要となると考えられた。

ii) 前向き調査 (n=288)

2014年1月23日現在、患者報告数は288人、うち2012年度は174人、報告された県も8と過去後ろ向き調査と比較し低くなっており、完全にデータがそろっている状況ではないものの、現時点での腸重積症のトレンドは後ろ向き調査とほぼ一致

している（男児に多く、1歳未満の罹患率が最も高い35.6/100,000）。このうち、ロタウイルスワクチン接種歴のあった腸重積症の報告が5例あった（表2）。今後これらの個々の症例の詳細を検討するとともに、このような症例の増加が認められるかどうか、モニタリングをしていく必要がある。正確な譲許の把握には、各施設の迅速な報告が期待される。

E. 今後の計画

後ろ向き調査の結果の報告はすべて完了した。この結果をわが国の腸重積症のベースラインとして前向き調査の報告数をモニタリングすることで、ロタウイルスワクチン導入後の腸重積症の増減をモニタリングしていく。この過程で異常な集積を認めた場合には、原因調査を実施する。また、調査地域でのロタウイルスワクチン接種率も把握していく必要があると思われる。

F. 研究発表

1) 学会発表

なし

2) 論文

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

H. 謝辞

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)
他、各自治体における協力病院の皆様

添付文書

腸重積サーベイランス調査票(1次調査票)

質問1 2007年1月～2011年12月末日の期間において、貴院において腸重積の診断名で入院された患者さんはいらっしゃいましたか？

はい いいえ 不明

質問2 質問1で「はい」とお答えになった施設の方はお答えください。この期間に腸重積の診断で入院された患者さんの人数を教えてください

	2007	2008	2009	2010	2011	合計
患者数	人	人	人	人	人	人

質問3 質問1で「不明」とお答えになった施設の方はお答えください。入院台帳、カルテなどで今後正確な人数を調査することは可能ですか？

はい いいえ 不明

質問4 今後腸重積サーベイランスを行っていくに当たり、こちらからご連絡いたしますので以下の質問にお答えください

施設名 _____

担当者 _____

連絡先 住所 〒() _____

電話 _____

FAX _____

email _____

質問5 インターネット上でのアンケートを回答することは可能ですか？

はい いいえ

ご協力ありがとうございました。今後ともどうぞよろしく願いいたします。

添付文書

腸重積サーベイランス調査票(2次調査票)

ID ()

患者基本情報			
発症日年齢	()才 ()か月	性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
住所	()都・道・府・県 ()区・市・町・村		
出生週数	()週 ()日	出生体重	()グラム
基礎疾患	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ありの場合具体的に()		
発症日	西暦()年()月()日		
入院日	西暦()年()月()日		
退院日	西暦()年()月()日		
発症前健康状態 (自由記載:異常なしの場合「異常なし」と記載する)			
例)腸重積発症3日前より発熱、下痢。発症当日嘔吐あり			
腸重積発症に関する原因検索の有無 (自由記載:異常なしの場合「異常なし」と記載する)			
例)ロタウイルス迅速キット陰性、アデノウイルス迅速キット陽性			
病的先進部*	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ありの場合具体的に() <input type="checkbox"/> 不明		
診断方法(複数回答可)、治療、転帰			
A項目	<input type="checkbox"/> 腹痛ないし不機嫌 <input type="checkbox"/> 血便(浣腸を含む) <input type="checkbox"/> 腹部腫瘤ないし膨満		
B項目	<input type="checkbox"/> 嘔吐 <input type="checkbox"/> 顔面蒼白 <input type="checkbox"/> ぐったりして不活発 <input type="checkbox"/> ショック状態 <input type="checkbox"/> 腹部単純X線写真で腸管ガス分布の異常		
C項目	<input type="checkbox"/> 注腸造影、超音波、CT、MRI等の画像検査で特徴的所見		
治療方法	<input type="checkbox"/> 自然回復 <input type="checkbox"/> 観血的整復(外科的手術) <input type="checkbox"/> 非観血的整復(バリウム・液体・空気による浣腸)		
転帰	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 転科・転院 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> その他()		
合併症	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ありの場合具体的に()		
ワクチン接種歴(発症前1か月のみ記載)			
ワクチン名	接種回数*	接種日	ロット番号
		西暦()年()月()日	
		西暦()年()月()日	
		西暦()年()月()日	
		西暦()年()月()日	

* ポリープ、Meckel憩室、腸管重複症、アレルギー性紫斑病などの器質的病変を指す

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小児科学分野）

研究協力者：大石 智洋（新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野）

相澤 悠太（新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野）

研究要旨 新潟県におけるロタウイルスワクチン導入前の腸重積症の疫学調査を実施した。その結果、1歳未満の腸重積入院率は、小児人口10万人当たり年間91.1であった。この値は、今後のワクチン導入後の腸重積発生頻度をモニタリングする上で重要である。

A. 研究目的

日本では、2011年にロタウイルスワクチンが導入されたが、既にワクチンが導入された国々では、ワクチンの副反応として、腸重積症の頻度が上がることが報告されている。しかしながら、腸重積症については、日本国内での人口ベースの疫学的解析の報告が殆どない。そこで、国内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必要がある。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ために、まずはベースライン調査として、ロタワクチン導入前の腸重積発症頻度を、後方視的に調査することをこの研究の目的とする。

B. 研究方法

対象となる医療機関は、新潟県内の15歳未満小児の腸重積症の症例定義を満たす患者が入院する可能性がある新潟県内の全医療機関である。

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」に従った。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）に対象施設に腸重積症の診断で入院した小児について調査した。

（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、記載した。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ことに配慮した。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、同意書は協力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（図および表）

- (1)新潟県内において、過去5年間（2007-2011年）に15歳未満の小児の腸重積で入院した症例について、新潟県内の小児科入院可能な施設全41施設に調査を依頼した。
- (2)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の報告があった。
- (3)腸重積の発症は、5年間で計233症例あり、年間38～53例、1歳未満のみで全体の35.6%、0～2歳未満で全体の71.2%を占めていた。1歳未満の月齢別発生数では、中央値は8か月で、10か月の症例数が最多であり、4か月未満は1歳未満全体の3.6%にすぎなかった（図）。1歳未満の入院率は、小児人口10万人当たり年間91.1であった（表）。月別の発生数は、特に一定の傾向はみられなかった。

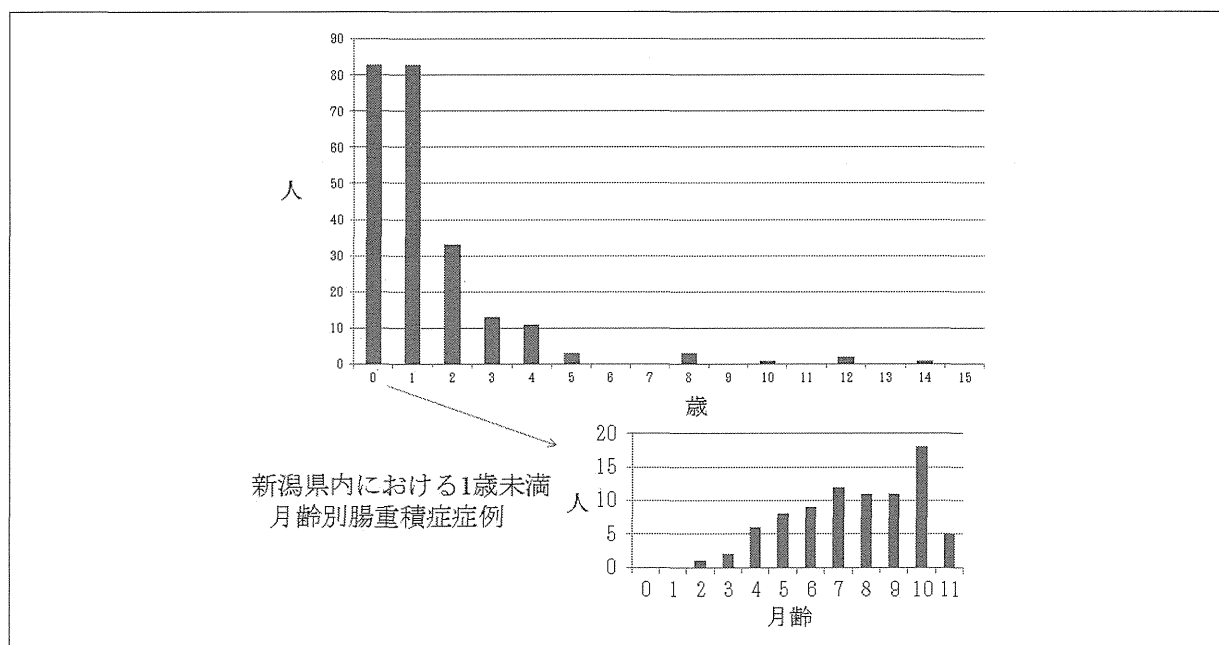


図 新潟県内における年齢別腸重積症症例

表 新潟県内における過去5年間の1歳未満の1年ごとの腸重積症例および入院率 (/100,000人・年)

	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	合計
症例数	21	13	16	15	18	83
罹患率	111.4	69.9	88.0	85.1	100.9	91.1

D. 考察

新潟県における1歳未満の入院率は、日本における既報の185.1 (Nakagomi T et al.Vaccine, 2009) と比べ、低値であった。また、ロタウイルスが流行する冬季に頻度が増加するなどの相関はみられなかった。更には、ロタウイルスワクチン初回接種推奨時期 (生後14週6日以前) の発症はわずか全体の3.6%であった。

E. 結論

今回のデータを基に、引き続き調査を行っていくことで、ロタウイルスワクチン導入後の腸重積発症の変化について、有効なモニタリングが実施できる。

G. 研究発表・学会発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第215回日本小児科学会新潟地方会 (平成25年12月14日) にてリサーチトピックスとして発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

6. Hib·肺炎球菌

肺炎球菌ワクチン(PPV23、PCV7)及びインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンの 免疫原性とその評価法に関する研究

研究分担者：明田 幸宏（大阪大学微生物病研究所）

研究協力者：南宮 湖（慶應義塾大学医学部呼吸器内科）

沖中 敬二（国立がん研究センター中央病院）

福田 隆浩（国立がん研究センター中央病院）

研究要旨 本邦において定期接種化された、あるいは定期接種化が予定されているワクチン、肺炎球菌莢膜結合型ワクチン（PCV7）、インフルエンザ菌b型（Hib）ワクチン、肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPV23）の様々なグループにおける免疫原性とその評価法について検討を行った。その結果、我々の免疫原性評価法によって得られる抗体価及び抗体依存性殺菌能から、上記ワクチンによる感染防御免疫誘導の指標となるサロゲートマーカー候補や血清学的評価に関する知見を明らかにした。

A. 研究目的

近年、様々な新規ワクチンが本邦に導入され、一部は定期接種化されている。その代表的なものとして、肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7、PCV13）やインフルエンザ菌b型（Hib）ワクチン等が挙げられる。また既存のワクチンではあるが、成人への定期接種化が予定されている肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（PPV23）など、ワクチンを取り巻く環境が大きく変貌している。肺炎球菌ワクチンに関して、本邦では高齢者に対するPPV23と小児用のPCV7（現在はPCV13）が使用されている。PPV23は、T細胞非依存的に直接B細胞を介した免疫誘導をおこなうが、メモリーB細胞が誘導されないため追加接種によるブースター効果が認められない。一方、PCV7は、多糖体にジフテリアトキソイドを結合させることでT細胞依存的にB細胞を介した良好な免疫反応を誘導することが可能である。このためB細胞機能が成熟していない小児に対してはPCV7が適応となっている。またHibワクチンもまた莢膜ポリサッカライドであるPRP（polyribosyl ribitol phosphate）を抗原としてこれにキャリアタンパク質を結合させることで小児に対して特異免疫

を誘導する。このような基礎研究の成果が知られている一方で、本邦におけるこれら新規ワクチンの免疫原性や感染防御能等の評価法やサロゲートマーカー、感染予防閾値に関するデータが不足しており、基礎データの収集、評価法確立が急務である。以上のことから、本研究では、様々な接種バックグラウンドにおけるPCV7、PPV23、Hibワクチンの免疫原性、その評価法等を検討し、それらワクチンの感染防御能について評価することを目的とした。

B. 研究方法

ワクチン免疫原性試験に供した検体は以下の通りである。いずれのケースも文書による同意を得ている。1）老人保健施設入所中の80歳以上の高齢者に対するPPV23もしくはPCV7接種前及び接種1か月後血清検体、2）造血幹細胞移植後患者に対するPPV23接種前及び接種1ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後血清検体、3）Hibワクチンを接種した生後5ヶ月から5歳以下の小児より得られた血清検体、を用いた。肺炎球菌ワクチンの免疫原性試験として、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド特異抗体価を第3世代ELISA法（血清型4、6B、

9V、14、18C、19F、23F) を用いて測定した。また肺炎球菌に対する特異抗体による補体依存性殺菌能をmultiplex opsonophagocytic assay (MOPA) 法により測定した。また、Hibワクチンの免疫原性については、特異抗体価をHib PRPをマイクロプレートに固相化したELISA法の確立を行い、これを用いて測定した。また特異抗体avidityはHib PRP ELISA法にsodium thiocyanateを添加した改変ELISA法により測定した。特異抗体依存性殺菌能はserum bactericidal assay (SBA) により測定した。

(倫理面への配慮)

研究実施にあたり、当該施設の倫理委員会の承認を取得している。

C. 研究結果

肺炎球菌ワクチン (PPV23、PCV7) 接種により80歳以上の高齢者群において、全てのワクチン含有血清型 (PCV7含有血清型) に対する特異抗体価および殺菌能を示すOI (opsonophagocytic index) の上昇傾向が確認された。しかしながら個々の値を見た場合、特に血清型4、6B及び23Fに対するOIにおいて不応答者がPPV23及びPCV7接種群のいずれにおいても少なからず認められた。

造血幹細胞移植後患者群に対するPPV23接種では、接種1ヶ月後血清検体において全ての血清型に対する有意な特異抗体価及びOIの上昇が確認されたが、接種12ヶ月後検体では、血清型6B及び23Fにおいて接種前検体に対する特異抗体価の上昇が認められなかったが、OIでは有意な上昇を維持していることが確認された。しかしながら個々の患者検体データを見た場合、接種12ヶ月後検体においてOIが8未満のケースが少なからず観察されている。

Hibワクチンの免疫原性を評価する手法として、NIBSCより入手したHib PRPを固相化したマイクロプレートを常法に従い作成した。Hib PRPに対する標準血清を用いて吸光度と特異抗体濃度の直線性を確認したところ、相関を認めたことからこれをHib PRP ELISAとしてその後の特異抗体価測定に用いた。Hibワクチン接種後の小児血清検体17例では、15例において長期予防閾値とされる1.0 μ g/ml以上の特異抗体価が認められるとも

に、特異抗体価に見合うSBA活性が確認された。しかしながら、数例において、高い特異抗体価を示すもののSBA活性が低値であることが明らかとなり、この乖離について検討を行った。その結果、高濃度変性剤存在下 (2M) で特異抗体avidityとSBA活性の間に有意な相関があることが確認され (図)、SBA活性の低値であった検体は、特異抗体avidityが低い傾向にあることが明らかとなった。

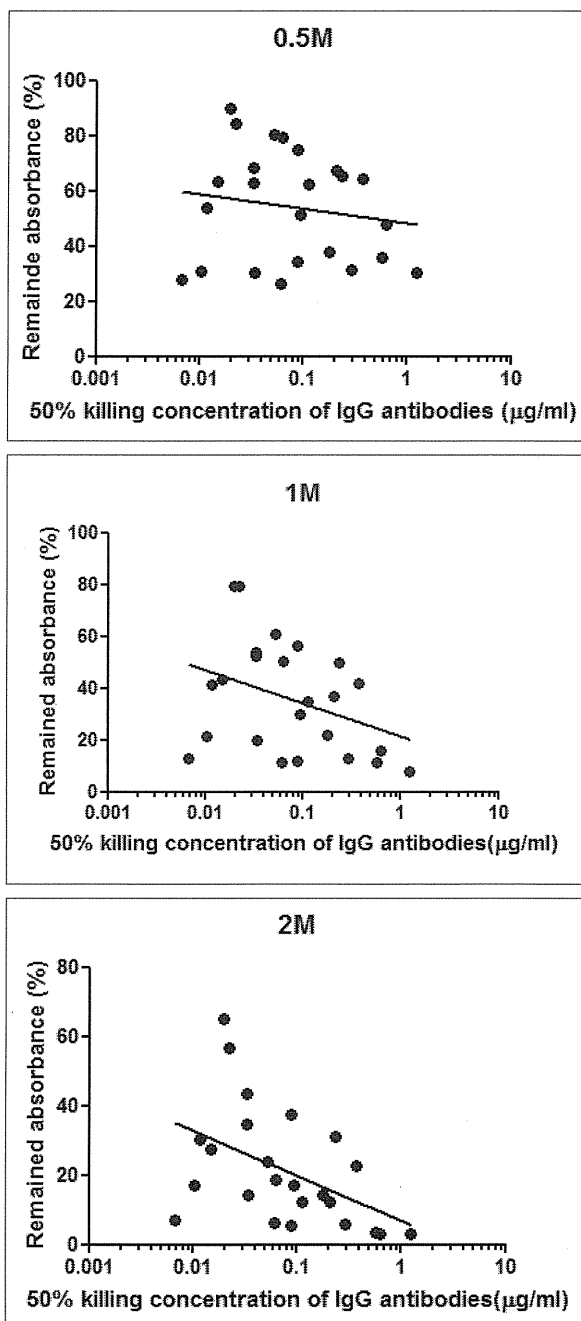


図 SBA titerと抗PRP抗体Avidityの相関
X軸に50%殺菌を示す抗体価 (SBA titer)、Y軸は残存吸光度 (特異抗体濃度) を示す。

D. 考察

今回の研究では、1) 肺炎球菌ワクチン (PPV23、PCV7) の免疫原性について、2) Hib ワクチン免疫原性評価法の確立とHibワクチン接種後血清検体中の特異抗体価及びSBA活性について、検討を行った。1) では、80歳以上高齢者群及び造血幹細胞移植後患者という特殊なワクチン接種対象者においても一般成人と同様に肺炎球菌ワクチン接種による特異抗体価及びOIの上昇が認められた。しかしながら、被接種者個々で見えた場合、血清型特異OIが全く上昇していないケース (OI<8) がいずれの接種対象者群においても観察された。被接種者ごとの背景、報告されていない他の疾患等を考慮した上で、肺炎球菌ワクチン接種に対して不応答である理由を検討し、これによって80歳以上の高齢者や造血幹細胞移植後患者に特異的に不応答が多く発生するか否かを明らかにする必要がある。また本研究ではワクチンの免疫原性といった血清学的視点からの評価であるため、感染予防に寄与するのかという点についても今後検討する必要がある。2) のHibワクチンの免疫原性に関して、Hib PRP特異抗体価測定のためのELISA及びSBA活性測定法を確立したことから、Hibワクチン免疫原性の評価が可能となった。海外の報告ではHib感染症予防に対するワクチンの高い有効性が示されているが、今回の研究においてHib PRP特異抗体価は必ずしも感染予防効果の指標 (SBA活性) となり得ないことが明らかとなった。今後のHibワクチン免疫原性のサロゲートマーカー候補として、特異抗体 AvidityやSBA活性に注目してデータを蓄積する必要性が見出された。

E. 結論

肺炎球菌ワクチン、Hibワクチンといった本邦において新しく導入されるワクチンの免疫原性を血清学的に解析することは、その効果を評価する上で重要であることが様々な背景を持つワクチン被接種者を対象とした研究から明らかとなってきた。またこのような研究を進める上で基盤となるべき評価法の確立は重要であり、より多くの医療機関・研究機関で導入・利用されるべきである。今後、これらの点を踏まえてより大規模な臨床・

疫学研究を進め、経年的なデータの蓄積とその解析からワクチンの感染防御得効果の本質の解明、より効果的なワクチン接種ポリシーの確立を目指すことが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kazuyo Tamura, Kousaka Matsubara, Naruhiko Ishiwada, Junichiro Nishi, Hidenori Ohnishi, Shigeru Suga, Toshiaki Ihara, Bin Chang, Yukihiro Akeda, Kazunori Oishi, the Japanese IPD Study Group. Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2014 Jan 28. pii : S0264-410X(14)00063-2. doi : 10.1016/j.vaccine.2014.01.031. [Epub ahead of print]
- 2) Nobuharu Ohshima, Hideaki Nagai, Hirotohi Matsui, Shunsuke Akashi, Tomohiko Makino, Yukihiro Akeda and Kazunori Oishi. Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Vaccine* 32, 1181-1186 (2014).
- 3) Shunsuke Mori, Yukitaka Ueki, Yukihiro Akeda, Naoyuki Hirakata, Motohiro Oribe, Yoshiki Shiohira, Toshihiko Hidaka and Kazunori Oishi. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases* 72, 1362-1366 (2013)
- 4) Tomohiro Oishi, Naruhiko Ishiwada, Kousaku Matsubara, Junichiro Nishi, Bin Chang, Kazuyo Tamura, Yukihiro Akeda, Toshiaki Ihara, Moon H. Nahm, Kazunori

Oishi, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. Vaccine 31, 845-849 (2013)

2. 学会発表

田村和代, 石和田稔彦, 常 彬, 明田幸宏, 庵原俊昭, 大石和徳. 日本におけるIPD罹患小児の7

価肺炎球菌コンジュゲートワクチンへの免疫応答.
第17回日本ワクチン学会学術集会 三重 2013年12月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

肺炎球菌ワクチン・Hibワクチン効果について： 2013年度の分離菌に対する疫学解析に関する研究

研究分担者：生方 公子（慶應義塾大学医学部感染症学教室非常勤講師）

研究協力者：千葉 菜穂子（慶應義塾大学医学部感染症学教室研究員）

諸角 美由紀（慶應義塾大学医学部感染症学教室研究員）

研究要旨 平成25年4月から12月末日までに、全国・医療機関から送付を受け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。インフルエンザ菌による侵襲性感染症例は、わずかに4例であった。Hibコンジュゲートワクチンの普及により、Hibによる発症例は激減したと結論される。一方、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）由来株は、小児由来が38株、成人由来が15株の合計53株であった。肺炎球菌13価コンジュゲートワクチン（PCV13）でカバーできる菌の割合は、小児では36.8%、成人では33.3%であった。公的助成前のカバー率に比べ有意に減少していた。他方、成人に対するPPV23のカバー率は70%であり、前年に比して減少傾向にあった。

定期接種化されたPCV13のカバー率は明らかに減少しており、カバーできないNVTが増加傾向にあるが、それらNVTの中にPRSPを含む15Aや35B型でかつマクロライド系薬耐性が増加していた。この傾向が今後どのように変化する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

肺炎球菌あるいはインフルエンザ菌による侵襲性感染症は、小児および高齢者においては致命的となることが多く、また救命しえても神経学的な重度の後遺症を残しやすい疾患である。特に、高齢者においてはQOLの低下が問題である。

これらの疾患は、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、入院期間が短くできるか否かがその予後とQOLに大きく影響する。特に、急速に進行している高齢化社会において、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。

2013年、小児への肺炎球菌ワクチンはPCV7からPCV13へ切り替えられ、さらに成人に対するPPV23の定期接種化も承認されている。ワクチン導入後の疾病対策効果を判断する上でも、これら両菌に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。

2013（H25年）は、小児に対する肺炎球菌・Hibの定期接種化が施行された画期的な年であるが、助成後に肺炎球菌ではワクチンの対象となる莢膜型がどのように変化しつつあるのか、そしてHib感染症はどのように変化したのか、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、連結不可能匿名化にされた依頼用紙（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、私どもに送付を受けた。2013年に収集された侵襲性感染症由来インフルエンザ菌はわずか4株であった。小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）由来株は53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）