

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン（DTaP-sIPV）接種後の抗体価推移と追加接種の必要性の検討

研究分担者：岡田 賢司（福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野）

研究協力者：一般財団法人化学及血清療法研究所

一般財団法人阪大微生物病研究会

足立 尚登（足立・有馬小児科神経内科・院長）

池澤 滋（いけざわこどもクリニック・院長）

浦本 恭子（浦本医院・院長）

江上 経誼（えがみ小児科・名誉院長）

江藤 仁治（えとう小児科クリニック・院長）

北野 昭人（北野小児科医院・院長）

友枝 新一（こどもクリニック友枝・院長）

坂口 正実（さかぐち小児科医院・院長）

杉之原 佳子（さくらんぼこどもクリニック・院長）

杉野 茂人（杉野クリニック・院長）

瀬口 聖史（せぐち小児科クリニック・院長）

原口 洋吾（はらぐちこどもクリニック・院長）

水元 裕二（みずもとこどもクリニック・院長）

吉本 寿美（よしもと小児科・院長）

太田 和秀（国立病院機構金沢医療センター・小児科部長）

木戸 真二（トヨタ記念病院・小児科医長）

菅 秀（国立病院機構三重病院・臨床研究部長）

森 俊彦（札幌病院小児科・小児科部長）

森田 誠（名古屋記念病院・小児感染症科部長）

吉川 哲史（藤田保健衛生大学病院・小児科教授）

田中 敏博（静岡厚生病院・小児科診療部長）

研究要旨 わが国は、世界に先駆け開発したDTaP-sIPVの接種を開始した。DTaP-sIPV 4回接種後の百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオに対する抗体価の推移を検討し、追加接種の必要性を評価した。本年度は、対象児が4歳時点での各疾患に対する抗体陽性率を示した。

A. 研究の目的

弱毒ポリオウイルス（セービン株）を用いた不活化ポリオワクチン（sIPV）を含有する沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン（DTaP-sIPV）が平成24年7月

に承認され、11月から接種が開始された。

海外で使用されている強毒ポリオウイルスを用いた不活化ポリオワクチン（wIPV）あるいはwIPVを含む混合ワクチンは、ポリオに対する免疫を持続させるため、4～6歳時に追加接種を推

奨している国々が多い。一方、sIPVを用いた混合ワクチンは世界的に例がないため、追加免疫後の各成分に対する免疫の持続及び更なる追加接種の必要性について、今後わが国で検討する必要がある。

本研究では、DTaP-sIPV接種で獲得した免疫の持続を評価し、DTaP-sIPV追加接種の必要性を検討する。

B. 研究方法

化学及血清療法研究所および阪大微生物病研究会が行ったDTaP-sIPVの開発治験に参加し、DTaP-sIPVの接種を受けた小児を対象とした。対象児が3歳、4歳、5歳、6歳（いずれも誕生日から6か月以内）の時点で採血し、百日せきPT、百日せきFHA、ジフテリア、破傷風、弱毒および強毒ポリオウイルス1、2、3型に対する抗体価を測定する。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施する。採血された血液検体は、研究終了後に廃棄する。また、本研究の目的以外に血液検体を使用することはしない。本研究では、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれたとしても、それは実施医療機関のみで管理され、研究の結果として公表される場合も個人情報はずべて削除される。本研究では、研究対象者の記載を被験者識別コードで特定するなど、個人情報保護について十分配慮している。

C. 研究結果

今年度は、A製造所製DTaP-sIPVワクチン接種群（A群）44人、B製造所製DTaP-sIPVワクチン接種群（B群）34人の4歳時点での百日咳、ジフテリア、破傷風、ポリオウイルスに対する抗体保有率を示す。

百日咳に対するEIA抗体価は、百日咳毒素（PT）および繊維状赤血球凝集素（FHA）ともに10 EU/ml以上を陽性とした。ジフテリア抗毒素抗体価は0.1 IU/ml以上、破傷風抗毒素抗体価は0.01 IU/ml以上を陽性とした。弱毒ポリオウイルスに対する中和抗体価は、1-3型ともに23以上を陽性とした。

4歳時点でのPT抗体陽性率はA群で47%、B群85%、FHA抗体陽性率はA群88%B群94%であった。ジフテリアに対する抗毒素抗体陽性率は、A群97.7%、B群97.0%であった。破傷風に対する抗毒素抗体陽性率は、A群、B群とも100%であった。

弱毒ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率は、1型・2型・3型とも、A群およびB群で100%であった。強毒型ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率は、A群では1型81.8%、2型100%、3型100%であった。B群では1型100%、2型100%、3型97.1%であった。

D. 考察

わが国は世界に先駆け開発したDTaP-sIPVワクチンの接種が開始された。本研究で、DTaP-sIPV接種後の百日咳、ジフテリア、破傷風、ポリオに対する抗体価の推移を解析し、欧米各国で行われているポリオおよび百日咳に対する追加接種の必要性や適切な接種年齢を検討している。

今年度は、4歳時点での抗体保有率を示した。百日咳に対して抗体価が低下している児も認められたが、弱毒ポリオウイルスに対しては、2つのワクチンとも接種後十分な中和抗体価が持続できていることが確認された。

E. 結論

現在わが国で接種されている2つのDTaP-sIPVワクチン4回接種後、4歳時点で弱毒および強毒ポリオウイルスに対する中和抗体価は持続できていることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ochiai M, Horiuchi Y, Yuen CT, Asokanathan C, Yamamoto A, Okada K, Kataoka M, Markey K, Corbel M, Xing D: Investigation in a murine model of possible mechanisms of enhanced local reactions to post-primary diphtheria-tetanus toxoid boosters in recipients of acellular pertussis-diphtheria-tetanus vaccine. Human Vaccines & Immunotherapeutics 10(7); 2074-2080,

- 2014.
- 2) 野上裕子, 岡田賢司, 本莊 哲, 蒲池一成, 岩永知秋: 成人百日咳の特徴と予後 - 臨床的診断例における検査による診断確定群と非確定群の比較-. 日本呼吸器学会誌 3(5): 665-670, 2014
 - 3) 岡田賢司: 百日咳ワクチン. 化学療法の領域 医薬ジャーナル社 40-50, 2014
 - 4) 岡田賢司: 主なワクチンの現状と問題点: 百日咳ワクチン 感染症内科 科学評論社, 280-285, 2014
 - 5) 岡田賢司: 予防接種行政 臨床と微生物 近代出版 691-697, 2014
 - 6) 岡田賢司: 成人の百日咳発症のメカニズム RESPIRATORY TRENDS, メディカルレビュー社 12-15, 2014
 - 7) 岡田賢司: 百日咳 小児科診療増刊号 診断と治療社 109-110, 2014
 - 8) 岡田賢司: 百日咳 感染症診療 Update 日本医師会雑誌第143巻・特別号 日本医師会 313-314, 2014
 - 9) 岡田賢司: 百日咳とパラ百日咳 小児疾患診療のための病態生理 I - 改訂第5版 - 東京医学社 858-861, 2014

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

不活化ポリオワクチン導入後のポリオウイルスサーベイランスに関する研究

研究分担者：吉田 弘（国立感染症研究所）
研究協力者：滝澤 剛則（富山県衛生研究所）
濱崎 光宏（福岡県保健環境研究所）
山崎 謙治（大阪府立公衆衛生研究所）
中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所）
高橋 雅輝（岩手県環境保健研究センター）
堀田 千恵美（千葉県衛生研究所）
山下 育孝（愛媛県立衛生環境研究所）
佐々木 顕（総合研究大学院大学）
筒井 理華（青森県環境保健センター）
内野 清子（堺市衛生研究所）
岡山 文香（堺市衛生研究所）
小澤 広規（横浜市衛生研究所）
伊東 愛梨（宮崎県衛生環境研究所）
神保 達也（浜松市保健環境研究所）
下野 尚悦（和歌山県環境衛生研究センター）
北川 和寛（福島県衛生研究所）
葛口 剛（岐阜県保健環境研究所）
伊藤 雅（愛知県衛生研究所）
内山 友里恵（長野県環境保全研究所）
中野 守（奈良県保健研究センター）
安藤 克幸（佐賀県衛生薬業センター）

研究要旨 2013年（H25年度）より感染症流行予測調査事業ポリオ感染源調査として流入下水を対象とする環境水サーベイランスを導入した。これは輸入が想定されるポリオウイルスを効率よく監視体制の構築を目的。わが国では2012年10月以降、ポリオウイルスは患者、環境水とも検出されなかった。しかし2014年10月採水時の検査で2年ぶりに環境水より3型ワクチン株が検出され、本法の有用性が確認された。なお、環境水サーベイランスは下水処理場を用いる人口を対象としており、発生動向調査は自治体全域である。両者の違いに留意しつつ、両者を組み合わせることで感度の高いポリオウイルスの監視体制を維持してゆく必要がある。

A. 研究目的

我が国は2012年9月より経口生ポリオワクチン（OPV）から不活化ポリオワクチン（IPV）に切り替えを行った。ポリオ感染の多くは不顕性であるため、ウイルスがヒト集団中に侵入した場合、効

率よく探知する必要がある。環境水サーベイランスは、環境水（下水、河川水）から、ヒト集団に循環する腸管系ウイルスを、顕性、不顕性にかかわらず検出する高感度なサーベイランス手法である。本研究では以下を行う。

- (1) 全国レベルで下水定点を設定、検出法を確定し、流入下水中のポリオウイルス監視することを目的とする（3年間）。
- (2) 下水定点設置時の課題について整理する。
- (3) ポリオウイルスが環境水より検出された場合の技術上、行政上の対応について検討する。
- (4) IPV切り替え後のポリオ発生リスク研究（→H24年度報告書）。

初年度（2012年）は4か所で調査研究として開始。2年目にはH25年度感染症流行予測調査事業として8か所、調査研究で5か所の協力を得て、調査を行った。3年目は6か所が新たに加わり事業として14か所、調査研究5か所の計19か所で調査を行うこととなった。

B. 研究方法

(1) 調査地点

H26年度は14地方衛生研究所（北海道、青森、岩手、福島、千葉、長野、富山、愛知、岐阜、和歌山、奈良、岡山、佐賀、福岡）の協力を得て感染症流行予測調査事業として環境水調査を実施。また調査研究として5地方衛生研究所（横浜、浜松、大阪、堺、宮崎）の協力を得ることとなった（図1）。各自治体の下水処理場を定点とし、流入下水を月1回採水している。合計19か所の下水利用人口は延べ約500万人強である。

(2) 下水流入水からのウイルス検出法

下水流入水（500mL-1L）を、4℃で3,000rpm、30分間粗遠心後、上清に塩化マグネシウムを添加（最終濃度0.05M）、pH3.5に調整後、陰電荷膜を用いてろ過（ウイルス吸着）、吸着後、膜より3%ビーフエキストラクト存在下でウイルス誘出を行い50-100倍濃縮液を得た（H25年度流行予測調査事業術式）。大阪府は約200mLの下水を用いポリビニルピロリドンによる濃縮（20倍）を行った。

濃縮産物をウイルスに対する感受性の異なる3-6種類の培養細胞に0.05-0.1mLずつ接種した。本報告はエンテロウイルス（EV-A-D群）に属する分離株を中和試験法、或いはPCR-ダイレクトシーケンスにより同定している。

(3) 発生動向調査事業病原体検出情報（IASR）との比較

感染症発生動向調査事業（全国データ）により検出されたエンテロウイルス分離・検出結果と下水調査結果を比較した。

C. 研究結果

(1) 下水からのポリオワクチン株検出

2014年4月から2014年12月までの間、国内19か所の下水処理場を定点とし、ポリオウイルス分離を行ったところ、2014年10月に3型ポリオワクチン株が1か所で検出された。当該地域では11月、12月とも引き続きウイルスは検出されなかった。



図1 2014年度環境水サーベイランスのご協力を頂く地方衛生研究所 (2013年度13か所→19か所)

また発生動向調査により採取された臨床材料のうち陰性検体について過去2か月分を再検査したが陰性であった。故に下水におけるウイルス検出は一過性のものであると推察された(表1)。

(2) 流入下水より分離されたウイルス(18か所分)

2014年1月から12月までの調査で環境水より検出されたウイルスの種類を表1に示す。多くはEV-B群に属し、一部EV-A、あるいはEV-Cに属するウイルスが検出されている。B群に属するE11は18か所のうち16ヶ所、CB5は10か所で検出された。以下CB4(9か所)、CB3(7)、E30(6)、E3(5)、E7(5)。これらのウイルスは広域に流行していた可能性を示唆する。またE7、E6、E30、E25、E11、CB5、CB4、CB3、CA4、CA21は2

か月以上環境水から検出されていることから地域内伝播の可能性を示唆する。

(3) 感染症発生動向調査事業病原体検出(IASR)との比較

2014年環境水で検出されたウイルスと発生動向調査で検出されたウイルスを比較した結果を表2に示す。EV-A群は環境水ではCA4を除き分離されず、患者由来の方が検出しやすい傾向にある。EV-B群の多くは一致したが、患者由来だけ(CA9、E9、E1、E5、E16、E18)のもの、環境水のみ検出できたもの(E19、E24、E29、Sabin3)があった。EV-CはCA21が両方で検出されている。EV-Dは患者由来のみであった。なお環境水はすべて分離で同定したものだが、患者由来は必ずしも分離株

表1 2014年に検出されたウイルス(斜線部は未検査、或は検査中)

	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	
A	ad NT												
B							NPEV	NPEV		NPEV	NPEV	NPEV	NPEV
C	CB3		E25		E25		E11	E11	E11	E30	E30	/	
D	E11						E11	E7	E7	E11	E24	E11	E11
E	/						CB4	CB4	CB4	CB4	CB4	CB4	E3
F	/						CB4	CB4	CB4	E11	E11	E11	E11
G(2)	CB3	CB4	CB3	CB3	CB3	CB3	CB4	CB3	CB5	CB5	CB5	CB5	E3
H	/			CB4	E11	E11	E11	E11	E11	E11	E11	E11	E11
I	CB3	CB5	CB5				CB5	CB5	CB5	CB5	CB5	CB5	E11
J	CB3	E25	Ad1	Ad2	Ad2	Ad2	Ad1	Ad2	Ad5	Ad5	Ad5	Ad2	E25
K	Ad2	Ad2	Ad2	Ad2	Ad2	Ad2	Ad3	Ad3	Ad3	Ad3	Ad3	Ad3	E11

表1 2014年に検出されたウイルス(斜線部は未検査、或は検査中)(つづき)

	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	
L(2)				CB2				E3		CB4	CB4	CB4	CB4
	E11	E11	E7					E7	E7	E7	E7	E7	
M	Ad1			Ad1	Ad1			E11		CB4			
	Ad2	Ad2	Ad2		Ad2	Ad3	Ad2	Ad3	Ad2	Ad3			
	Ad5	Ad5	Ad5	Ad5						Ad11			
	Ad11	Ad11	Ad11	Ad31						AdNT			
	ReoNT		ReoNT	ReoNT		ReoNT		ReoNT	ReoNT	ReoNT	NPEV		
N(3)	CB5	E11		E11	E11			CB5	CB5	CB5	CB5	CB4	
	E11	E11		E11	E30	CA4		E11	E11	E11	E11	E11	
			Ad1	Ad1	Ad2								
	Ad41	Ad41	Ad41	Ad41	Ad41				AdNT	AdNT			
	NPEV		NPEV	NPEV	NPEV	NPEV	NPEV	ReoNT	ReoNT	ReoNT	ReoNT	ReoNT	
O	CB5	CB5	CB5		CB5	CB5	CB5	CB5	CB5	CB5	CB5	CB5	
	E6	E6	E6				E11		E11	E11	E11	E11	
	Ad5	Ad5	Ad2	Ad2	Ad2				Ad2	Ad1	Ad1		
Q(2)				CB1				Sabin3					
	CB3	CB3	CB3	CB3	CB3	CB3	CB3	CB3	CB3	CB3	CB3	CB3	
	Ad2		Ad1				E11	Ad1	Ad2				
	Ad6	Ad6	Ad6	Ad6	Ad6	Ad41	Ad41			Ad6	Ad41		
	ReoNT		Ad56										
R						CB3	CB3	CB3			CB4		
									E11	E11	E11	E11	
									Ad2	Ad31	Ad31	Ad31	
						NPEV	NPEV	NPEV	NPEV	NPEV	AdNT	AdNT	
S				E6	E6								
				E11	E11	E11	E11	E11	E11	NPEV			

グレーの二か月以上検出されたウイルスを示す。E=エコーウイルス、CB=コクサッキー B、C=コクサッキー A、NPEV=非ポリオウイルス、Ad=アデノウイルス、Reo/R=レオウイルス、NT=未同定

が得られているわけではない。

D. 考察

(1) H26年度感染症流行予測調査ポリオ環境水調査

本研究はH24年度(2012年4月)より開始した。初年度は事業化に向けた術式の決定、ポリオ検出後の行政対応の検討、参加地衛研への説明を行い、以前より調査研究として実施していた富山県、福岡県に加え、大阪府、岩手県の各地衛研の協力を得て4か所の調査として開始したている。

研究班2年目に当たるH25年度は感染症流行予

測調査事業として8か所の地衛研がポリオ環境水調査として参加、5か所は調査研究として参加いただけることとなった。研究班最終年度に当たるH26年度は19か所の協力を得ることができた。

技術面について

先行研究にて、低コスト、かつ短時間で処理可能な陰電荷膜を用いたウイルス濃縮法をほぼ確立していたため、急速に普及させることができた。今後の検討課題は濃縮に当たり回収率を指標とした精度管理が必要である。

本調査は濃縮液を培養細胞を用いてウイルス分離を行う。立ち上げに当たり、既存の細胞を用い

表2 環境水の中間検査(2014年) 発生動向調査2015.1.7アクセス暫定値

血清型	検出箇所	血清型	報告数
E11	16	EV-A CA4	563
CB5	10	CA16	190
CB4	9	EV 71	155
CB3	7	CA10	154
E30	6	CA2	151
E3	5	CA5	92
E7	5	CA6	35
E6	4	CA8	13
CB1	3	CA12	1
E25	3	CA14	1
CA4	2	EV-B E11	249
CA21	1	E30	129
CB2	1	CB3	79
E14	1	E18	69
E24*	1	E3	60
E19*	1	CB2	57
E29**	1	CB5	57
Sabin3***	1	CB4	37
		E25	37
		CB1	30
		CA9	28
		E9	18
		E8	14
		E7	9
		E1	1
		E5	1
		E14	1
		E16	5
		EV-C CA21	10
		CA24	2
		EV-D EV 68	6
		ENT NT	150

*14年(は患者由来なし(環境水のみ))
 **国内初
 ***2012年9月以来初(ヒト由来なし)

環境水の中間結果(2014年) → 発生動向調査2015.1.7アクセス暫定値

ることとしたが、ポリオウイルス検査の信頼性を確保するために、培養細胞に関する品質保証システムの導入を行い、常にポリオウイルスに高い感受性を持つ細胞を用いる検査体制を構築する必要がある。

行政面について

我が国では約50年にわたり使用してきたOPVに代わり、2012年9月よりIPVを定期接種として用いることとなった。切り替え後、感染症発生動向調査より紛れ込みと考えられる4例のワクチン株が2014年9月に検出されている。一例を除きいずれも直近のワクチン歴を有していた。以降国内でヒト由来、環境水由来ともポリオウイルスは検出されず、約2年ぶりに国内の1か所にて環境水のみから3型ポリオウイルスワクチン株が検出された。疫学的背景より本ワクチン株は一過性のもとも考えられる。

欧州のIPV国で環境水中のワクチン株の検出はしばしば報告されており、ワクチン接種など行政対応は特段行っていない(表3)。我が国における環境水からのウイルス検出後の対応は流行予測事業の術式の中でワクチン株については欧州の対策を踏襲している。

しかし接種後ヒトから排出されたウイルスは病

原性が変化していること、IPVは発症予防を目的としたワクチンであること、を念頭に置き、IPV高接種率の維持と、ウイルス監視体制の維持が必要である。

このためワクチン株といえども、地衛研、感染症研といった検査、事業担当部門のみならず、行政を含めた関係者間で情報共有・管理の在り方の検討が必要である。

(2) 流入下水より分離されたウイルスと感染症発生動向調査事業病原体検出(IASR)との比較

環境水と発生動向調査で検出されたウイルスを比較した結果、EV-B群の多くは一致したが、患者由来だけ(CA9、E9、E1、E5、E16)のもの、環境水のみ検出できたもの(E19、E24、E29、Sabin3)があった。エンテロウイルスの検出は基本的に5類感染症を対象とする小児科病原体定点で採取された検体によるサーベイランスである。

エンテロウイルスは咽頭ぬぐい、糞便を検査材料として用いるが、採取容易な咽頭ぬぐい液の検体提出が多くなる傾向にある(H25年度厚労科研費「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」研究代表者宮崎義継、研究実施者吉田弘)。この場合、感度の高いPCR法とシーケンス解析により結

表3 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)

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	弧発例か伝播を確認 →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° 48, n° 39-40/2005

(6)私信

3

果を得るが、分離株は徐々に得にくくなりつつある。環境水調査はEV-B群に偏るバイアスがある反面、分離株が容易に検出可能である。分離株を得られれば、より詳細なゲノム解析や、血清疫学調査への応用が可能である。

また環境水サーベイランスは下水利用人口即ち全年齢層を対象とする。発生動向調査は事業主体自治体の全域を対象とするが、小児科定点で捕捉できる年齢層の病原体情報となる。

このように環境水調査、発生動向調査ともそれぞれの特徴があり、両者を組み合わせることで感度の高い腸管系ウイルスの監視できると考えられる。

E. 結論

- 1) 1960年代初頭より定期接種用ワクチンとして用いられてきた経口弱毒生ポリオワクチンは2012年9月より不活化ポリオワクチンに切り替わった。これに伴い、2013年(H25年度)より感染症流行予測調査事業ポリオ感染源調査として流入下水を対象とする環境水サーベイランスを導入した。これは輸入が想定されるポリオウイルスを効率よく監視体制の構築を目的。
- 2) わが国では2012年10月以降、ポリオウイルス

は患者、環境水とも検出されなかった。2014年10月採水時の検査で2年ぶりに環境水より3型ワクチン株が検出され、本法の有用性が確認された。ただし、環境水サーベイランスは下水処理場を用いる人口を対象としており、発生動向調査は自治体全域である。両者の違いに留意しつつ、両者を組み合わせることで感度の高いポリオウイルスの監視体制を維持してゆく必要がある。

- 3) ポリオワクチン検出時において検査、流行予測調査事業担当部門のみならず、行政を含めた関係者間で情報共有・管理の在り方について検討する必要性が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wang H, Tao Z, Li Y, Lin X, Yoshida H, Song L, Zhang Y, Wang S, Cui N, Xu W, Song Y, Xu A. Environmental Surveillance of Human Enteroviruses in Shandong Province, China, 2008-2012: Serotypes, Temporal Fluctuation and Molecular Epidemiology. Appl Environ Microbiol. 2014 80(15): 4683-4691
- 2) Nakamura T, Hamasaki M, Yoshitomi H,

- Ishibashi T, Yoshiyama C, Maeda E, Sera N, Yoshida H. Environmental Surveillance of Poliovirus in Sewage Water around the Introduction Period of Inactivated Polio Vaccine in Japan. *Appl Environ Microbiol*. 2015 (in press)
- 3) Lu J, Zheng H, Guo X, Zhang Y, Li H, Liu L, Zeng H, Fang L, Mo Y, Yoshida H, Yi L, Liu T, Rutherford S, Xu W, Ke CW. Continuing environmental surveillance elucidates Echovirus 30 origin and transmission during the Aseptic Meningitis Outbreak in Guangdong, China, 2012 *Appl Environ Microbiol*. 2015 (in press)
- 4) 伊藤 雅, 岩切 章, 内野清子, 小澤広規, 北川和寛, 葛口 剛, 下野尚悦, 神保達也, 高橋雅輝, 板持雅恵, 筒井理華, 濱崎光宏, 山崎謙治, 中田恵子, 吉田 弘 平成25年度感染症流行予測調査事業ポリオ環境水調査期間中(2013年4~12月)に検出されたエンテロウイルスについて *IASR Vol.35 p. 275-276*: 2014年11月号
- 2. 学会発表**
なし
- G. 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（川崎市衛生研究所）

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要原因となっている。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。

今年度の研究では、11道県の小児科入院施設のある医療施設のご協力のもと、これまでに実施してきたワクチン導入前（2007-2011年）の5歳未満の腸重積症入院例を後ろ向き調査に加え、2012年以降のワクチン導入後の腸重積症の前向き調査を実施し、患者数を把握し、population based surveillanceを実施した。

症例定義を満たした国内のロタウイルス導入後の後ろ向き調査では2,352例、前向き調査では1,072例の報告があった。ワクチン導入前後で性差（男女比2:1）、最も多い患者年齢層（1歳児）に差はなかったが、3か月児の報告例がワクチン導入後でやや多くなっている。転帰はほぼ同様であり、ワクチン導入前に3例あった死亡例もワクチン導入後には認められていない。ワクチン接種回数別にみると、初回接種後の発症例は接種後1週間に発症している事例が接種後1週間以内に7例認められ、ワクチン接種との関連性が疑われた。なお、現在ワクチン接種歴の追加調査を行っており、本報告書で示している数字が今後変更する可能性がある。

A. 研究目的

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要原因となっている。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、11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年以降のワクチン号乳後の腸重積症を前向き調査として患者数を把握し、ワクチン導入前後でわが国の腸重積症患者の疫学に大きな変動があるかを検討している。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。

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、11道県（北海道、新潟、福島、茨城、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。
- (3) 参加地域の各施設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。
- (4) 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感染症疫学センター（IDSC）とした。
- (5) 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した。

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」:2つ、1つと1つ、ないし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。

- (6) 各医療施設担当者は腸重積症患者を認めた場合、共通の調査事項（添付文書参照）に従って情報収集を行った。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。

(7) 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。

(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にて審査され、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担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12月31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3,858人(後ろ向き調査2,652人、前向き調査1,206人)、うち、症例定義を満たしたものは後ろ向き調査で2,352人(89%)、前向き調査1,072人(89%)であった。

1) 後ろ向き調査 (n=2,352)

過去5年間の年間報告例では全体の6.3%が6か月未満児であった。1歳未満の月齢分布を図1に示す。報告例の92.5%が非観血的整復で治療をされ、観血的整復例は120例または5.1%であった。

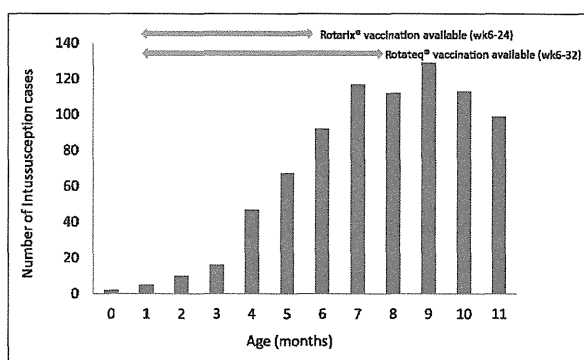


図1 【後ろ向き調査】1歳児未満の月別腸重積症患者分布(n=809)とそれぞれのロタウイルスワクチン接種推奨時期との関連

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)

Parameter	n	rates per 100,000	RR
Total	1,935	45.04	
Gender			
Male	1,279	57.57	1.81
Female	652	31.74	ref
Age			
<1 years	667	78.47	7.03
1year	606	70.54	6.32
2years	387	45.28	4.06
3years	180	20.91	1.87
4years	95	11.17	ref
Area			
Hokkaido	174	51.95	
Fukushima	153	37.36	
Chiba	422	33.00	
Niigata	198	43.50	
Mie	172	43.94	
Fukuoka	509	45.68	
Nagasaki	236	80.20	
Okinawa	245	60.65	

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。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)は45/100,000であった。また、年齢別に発生率を見ると0歳が最も高く、78.5/100,000であった(表1)。このほか、男児の方が女児に比べリスクが高く(リスク比1.81)、年齢ごとのリスク比も発生率の最も低い4歳児を基準にすると0歳児のそれが最も高く7.0(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。

2) 前向き調査 (n=1,072)

2012-14年の2年間の年間報告例では全体の7.8%が6か月未満児であった。1歳未満の月齢分布を図2に示す。報告例の92.9%が非観血的整復で

表2【前向き調査】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)

Parameter	n	rates per 100,000	RR
Total	978	34.81	
Gender			
Male	631	43.91	1.81
Female	344	25.06	ref
Age			
<1 years	372	67.10	7.03
1year	273	49.23	6.32
2years	191	33.60	4.06
3years	97	17.08	1.87
4years	45	7.98	ref
Area			
Fukushima	53	26.37	
Chiba	76	30.93	
Niigata	262	34.15	
Mie	96	35.15	
Fukuoka	82	34.91	
Nagasaki	182	27.22	
Okinawa	75	42.48	

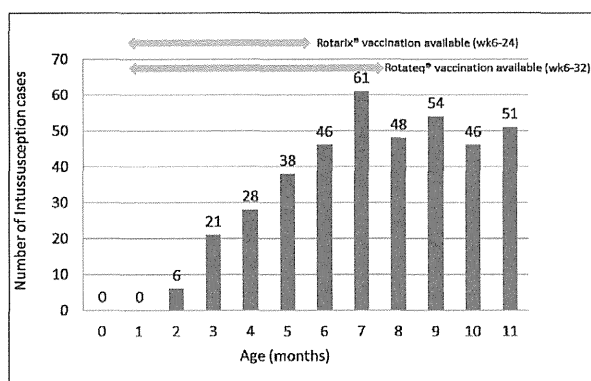


図2【前向き調査】1歳児未満の月齢別腸重積症患者分布(n=399)とそれぞれのロタウイルスワクチン接種推奨時期との関連

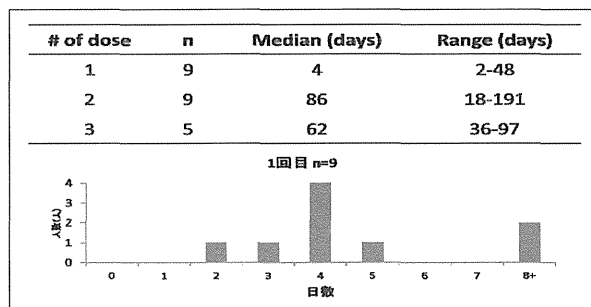


図3 腸重積症発症とワクチン接種後時間経過の関係性(n=23)

治療をされ、観血的整復例は54例または5.8%であった。96.1%の症例が回復しており、死亡例の報告は無かった。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)は34.8/100,000であった。また、年齢別に発生率を見ると0歳が最も高く、67.1/100,000であった(表2)。このほか、男児の方が女児に比べリスクが高く(リスク比1.81)、年齢ごとのリ

スク比も発生率の最も低い4歳児を基準にすると0歳児のそれが最も高く7.0で、年齢が大きくなるにつれて低くなっている。

3) ワクチン導入前後の比較

上述のように、ワクチン導入前後での腸重積症の疫学は、今のところ大きな違いは認められない。ただし、ワクチン導入後の方が若干3か月の症例が増加していた。この時期はロタウイルスワクチン1回目の接種時期と重なることから、ワクチン接種回数ごとの患者の状況を確認した。残念ながらワクチン接種日と腸重積症発症日、両方の情報を得られたのは23例のみであった(図3)。これらの症例について接種日と発症日の関係を見ると、2回目、3回目は接種後少なくとも18日以上が経過しており、中央値も86日、62日となっているが、1回目は中央値4日、最短では接種2日後に発症しており、1回目のワクチン接種と1週間以内の腸重積症発症の関連性が示唆された。

4) 現時点でのまとめ

ロタウイルスワクチン導入前後での腸重積症について11道県で調査を実施した。現時点では発生率、年齢、性差、重症度に大きな差は認められていないが、1回目のワクチン接種後1週間以内に集積を認めており、ワクチン接種との関連性が示唆された。今後も継続してモニタリングを実施する。

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、今後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。その際にワクチン接種歴の情報を欠かさず収集することが重要である。また、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. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況

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"/> 腹部腫瘍ないし膨満		
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）

研究要旨 ロタウイルスワクチン導入前後における、新潟県の腸重積症例のモニタリングを行った。その結果、本年後の1歳未満の罹患率は、91.1症例/10万人（1歳未満）であり、ワクチン導入前の91.1と比較して、有意な上昇はなかった（1.054(0.703-1.556): rate ratio) (95%CI)。今後、ワクチン接種率は更に上昇すると考えられ、継続的な監視が今後必要である。

A. 研究目的

ロタウイルスワクチン接種前後の腸重積症の頻度を新潟県で検証する。

B. 研究方法

新潟県内の15歳未満小児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した。

この調査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。

前方指摘調査として、2012年1月1日～2013年12月31日（ロタワクチン導入後）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。症例数は、2012年、2013年に分けて解析され、1歳未満の小児人口を基に、10万人あたりの発生患者数を計算した。

（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。また、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を誓約した。

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することとした。

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

- (1) 新潟県内の小児科入院可能な施設全41施設において、ロタウイルスワクチン導入後（2012-2013年）、15歳未満の小児の腸重積入院症例について、調査を依頼した。
- (2) 全ての施設から回答があり、2012年-2013年において99例の症例定義に合致する小児の腸重積入院症例の報告があった。
- (3) 1歳未満の10万人当たり年間の腸重積症例（罹患率）を計算すると、2012年90.0、2013年108.3（平均99.1）であった。
- (4) ワクチン接種開始月齢の4か月未満の発症例はなく、ロタワクチン接種歴のある症例は2例で、いずれも因果関係は不明であった。

D. 考察

海外の報告では、ワクチン接種によって、約5-6万接種に1人の割合で腸重積症が増加しているという報告がある。今回の新潟県の検討では、ロタウイルスワクチン導入後の1歳未満の児の罹患率は99.1で、ワクチン導入前の91.1と比較して、有意な上昇はなかった（1.054(0.703-1.556): rate ratio) (95%CI)。

E. 結論

新潟県において、ロタウイルスワクチン導入後

の調査では、ワクチン導入前と比べて腸重積症例の明らかな増加は見られなかった。今後、ワクチン接種率は更に上昇すると考えられ、継続的な監視が今後必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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