

2013

7. Ushizawa H, Foxwell AR, Bice S, Matsui T, Ueki Y, Tosaka N, Shoko T, Aiboshia J and Otomo Y. Needs for disaster medicine: lessons from the field of the Great East Japan Earthquake; *Western Pacific Surveillance and Response* 2013
8. Xiong WY, Feng ZJ, Matsui T and Foxwell AR. Risk assessment of human infection with a novel bunya virus in China; *Western Pacific Surveillance and Response* 2012
9. Nakamura N, Arima Y, Shimada T, Matsui T, Tada Y, Okabe N. Incidence of dengue virus infection among Japanese travelers, 2006 to 2010; *Western Pacific Surveillance and Response* 2012
10. Arima Y and Matsui T. Epidemiologic update on the dengue situation in the Western Pacific region, 2010; *Western Pacific Surveillance and Response* 2011
11. Arima Y, Matsui T, Partridge J and Kasai T. The Great East Japan Earthquake: a need to plan for post-disaster surveillance in developed countries . *Western Pacific Surveillance and Response* 2011
12. Yoshida Y, Matsui T, Ohkusa Y, Kobayashi J, Ohyama T, Sunagawa T, Yasui Y, Tachibana T, Okabe N. Seasonal influenza surveillance using prescription data for anti-influenza medications; *Jpn J of Infectious Dis* 2009
13. Tanaka K, Matsui T, Tachibana T, Ichikawa T, Imada Y, Yno J. Factors associated with acute otitis media in children due to penicillin intermediately resistant *Streptococcus pneumoniae*. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2009
14. Matsui T, Kobayashi J, Satoh H, Fujimoto T, Okabe N, Ando S, Kishimoto T, Yamamoto S. Surveillance, recognition and reporting of Tsutsugamsushi disease (scrub typhus) and Japanese spotted fever by general practice clinics in Miyazaki Prefecture, determined by questionnaire survey in 2007; *J Infect Chemother* 2009
15. Inoue Y, Ono T, Matsui T, Miyashita J, Kinoshita Y, Ihn H. Epidemiological survey of *Vibrio vulnificus* infection in Japan between 1999 and 2003. *Journal of Dermatology* 2008
16. Watanabe C, Matsui T, Inaoka T, Kadono T, Miyazaki K, , Ono T, R Ohtsuka, Bokul ATM. Dermatologic al and nutritionla/growth effects among children living in arsenic-contaminated communities in rural Bangladesh; *Journal of Environmental Science and Health* 2007
17. Matsui T, Nakashima K, Ohyama T, Kobayashi J, Arima Y, Kishimoto K, Ogawa M, Cai Y, Shiga S, Ando S, Kurane I, Tabara K, Itagaki A, Nitta N, Fukusi K, Matsumoto A, Okabe N; An outbreak of psittacosis in a bird part in Japan. *Epidemiology and Infection* 2008
18. Ishikawa T, Fukushima Y, Shiobara Y, Kishimoto T, Tanno S, Shoji I, Suzuki T, Matsui T, Shimada Y, Ohyama T, Nagai R, Miyamura T. Outbreak of hepatitis C virus infection in an outpatient clinic; *Journal of Gastroenterogy and Hepatology* 2005
19. Inoue Y, Matsui T, Ono T. An Outbreak of *Vibrio Vulnificus* Infection in Kumamoto, Japan, 2001; *Achieves of Dermatology* 2004
20. Matsui T, Suzuki S, Takahashi H, Ohyma T, Kobayashi J, Izumiya H, Watanabe H, Kasuga F, Kijima H, Shibata K, Okabe N. *Salmonella Enteritidis* outbreak associated with a school-lunch dessert:

- cross-contamination and a long incubation period, Japan, 2001; *Epidemiology and Infection* 2004
21. Matsui T, Kidou M, Ono T. Infantile Multiple Ingrowing Nails of the Fingers Induced by the Grasp Reflex- A New Entity; *Dermatology* 2002
 22. Matsui T, Kramer M, Mendelein J, Osaka K, Ohyama T, Takahashi H, Ono T, Okabe N. Evaluation of National Tsutsugamushi Disease Surveillance- Japan, 2000; *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2002
 23. Matsui T, Nishimoto K, Udagawa S, Ishihara H, Ono T. Subcutaneous Phaeohyphomycosis caused by *Phaeoacremonium rubrigenum* in an Immunosuppressed Patient; *Japanese Journal of Medical Mycology* 1999
 24. Matsui T, Kageshita T, Ishihara T, Tomiguchi S, Takahashi M, Ono T. Hypocalcemia in a Patient with Malignant Melanoma Arising in Congenital Giant Pigmented Nevus; *Dermatology* 1998
 25. Matsui T, Ono T, Kito M, Yoshioka S, Ikeda T. Extensive Facial Strawberry Mark Associated with Cerebellar Hypoplasia and Vascular Abnormalities ; *Journal of Dermatology* 1997
 26. Itoh T, Yayaizmi M, Ichihashi M, Hiro-Oka M, Matsui T, Matsuno M, Ono T. Clinical characteristics of three patients with Uvs syndrome, a photosensitive disorder with defective DNA repair; *British Journal of Dermatology* 1996
 27. Matsui T, Kayashima K, Kito M, Ono T. Three Cases of *Pasteurella multocida* Skin Infection from Pet Cats; *Journal of Dermatology* 1996

平成 27 年度 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究『成果概要』

研究課題：新型及び季節性インフルエンザワクチン株の選定に資するサーベイランスの強化とゲノム解析に関する研究

課題番号：H27-新興行政-指定-002

予定期間：H27 年度から H29 年度まで

研究代表者：小田切 孝人

所属研究機関・所属部局：国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター

職名：センター長

交付額(含む間接経費):1 年目 40,000,000 円 合計 40,000,000 円

I. 研究の背景・意義

- (1) 本研究班の支援により、わが国および東アジア地域でのインフルエンザ株サーベイランスの円滑な運用が期待される。これにより、当該地域から得られる株サーベイランス情報を WHO 世界インフルエンザ監視対応ネットワーク (GISRS) へ提供し、WHO およびわが国のワクチン政策に貢献できる。
- (2) 本研究による国際貢献を維持することにより、新型インフルエンザウイルスの海外発生の継続的な監視および病原体の迅速な入手と解析が可能となる。これにより、わが国の新型インフルエンザ対策を遅滞なく進めることができる。
- (3) 国内のインフルエンザサーベイランス体制の強化と支援により、改正感染症法の施行に貢献できる。
- (4) インフルエンザワクチンの血清学的な評価研究により、ワクチン株選定や流行予測への貢献ができる。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 季節性および新型インフルエンザ株サーベイランス体制の維持・強化のため、国内においては地方衛生研究所、海外においては周辺諸国及び GISRS と連携し、流行株の収集と解析系の改良、さらに、より適切なワクチン株を検索できる体制を強化する。これにより、国内および WHO のワクチン株選定に貢献できる。
- (2) 本研究班では地衛研から分離株に加えて、臨床検体も収集するという新たな試みを導入する。これにより他の研究事業で実施している国家プロジェクトである細胞培養ワクチン開発研究と連携でき、新規ワクチンの実用化への貢献ができる。
- (3) 本研究の取り組みは、WHO インフルエンザ協力センターとしての国際貢献およびわが国のワクチン施策への貢献、さらには世界のインフルエンザ対策にとっても重要な役割を果たすことになる。

III. 1 年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 評価者コメント：①季節性およびパンデミックインフルエンザワクチン製造株を的確に選定するためのシステム強化を目的とした必要な基盤整備である。感染研には現行のワクチンの改良、開発を推進する責務がある。ぜひとも進めてほしい。②本事業は WHO インフルエンザ対策に直接的に参画し国際的な貢献とともに、国内外から収集したワクチン候補株を用いて細胞培養季節性ワクチンの実用化を支援する基盤整備につながる。コメントへの対応：WHO インフルエンザ協力センターとして、国内株サーベイランスを牽引し、海外諸国への技術支援を実施した。これを背景に、国内外からワクチン候補株の検索と収集をし、WHO および国内のワクチン株の選定に貢献した。また、国内サーベイランス体制の強化のための改正感染症法の策定に貢献し、臨床検体の収集体制を構築した。これにより、細胞培養季節性ワクチン種株の開発に必須な出発材料の供給が可能となり、実用化への貢献となった。
- (2) 研究計画第 1 年目を効率よく推進させるため、各分担者と連携して本研究を牽引した。

(3) 国内株サーベイランス情報を WHO-GISRS へ提供し、WHO インフルエンザ対策および勧告作成に参画した。

・研究分担者(渡邊真治)

(1) ワクチン株選定に資する抗原変異株の出現の迅速な把握などのサーベイランスの重要性の再認識と強化のために地方衛生研究所の担当者と協議をし、サーベイランスに関する情報交換、技術支援を行った。

(2) これをもとに、より時宜にかなった検体およびウイルス分離株の収集を行った。

(3) 海外 WHO 協力センターとの情報交換、ワクチン候補株の入手、各種 WHO 会議への情報提供を行った。

・研究分担者(中村一哉)

(1) 国内外のインフルエンザウイルス分離株について赤血球凝集阻止試験による抗原性解析を実施し、その成果を国内および WHO のワクチン株選定の資料として提供した。

(2) 各亜型系統の抗原変異株の出現に対応し、抗原解析用血清をはじめ各種試験試薬を準備し、当該変異株の国内外の浸潤状況把握に寄与した。

・研究分担者(岸田典子)

2014/15 シーズンに全国で分離同定された H3 株について、抗原性解析法の改訂、改善を行い中和試験法の導入を行った。その結果、H3 株の 7 割以上が 2014/15 シーズンのワクチン株である A/New York/39/2012 と異なることを示した。これをもとに、新たなワクチン候補株を検索し、ワクチン株の変更へ貢献した。

・研究分担者(藤崎誠一郎)

2015/14 シーズンに国内外で分離されたインフルエンザウイルス (国内 507 株、海外 281 株) について HA, NA 遺伝子の解析を行った。A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B 型山形系統、ビクトリア系統ウイルスについて抗原性および薬剤耐性に関与するアミノ酸の変化を解析し、さらに遺伝子系統樹解析により流行株の遺伝子的特徴を明らかにした。

・研究分担者(桑原朋子)

(1) ワクチン候補株に資するために、卵分離株を収集した。

(2) H26 年度のワクチン接種者のヒト血清を用いて血清学的なワクチン評価を行った。これによって、2015/16 シーズンのワクチンは、H1pdm09 ワクチンは期待できるが、H3 と B 山形系統ワクチンについては効果の減弱の可能性を示唆した。

・研究分担者(浅沼秀樹)

(1) 動物への感染実験によるウイルスリスク評価として、季節性野外株 2 株および新型ワクチン株 2 株の感染実験ならびに抗血清の評価を行った。

(2) 鶏卵および細胞の継代によって変異した季節性株について、動物への感染実験によるウイルスリスク評価を行った。

・研究分担者(高下恵美)

日本国内で地域流行した耐性株のモニターと性状解析および抗ウイルス薬への感受性試験によるリスク評価を行った。

・研究分担者(齋藤玲子)

(1) 平成 27 年度に初めて導入された 4 価インフルエンザワクチン接種者の成人層 98 名、高齢者層 43 名からワクチン接種前後のペア血清を採取した。

(2) これらペア血清を用いて、新規の 4 価ワクチンの免疫原性、流行株に対する交叉免疫性等のワクチン効果の評価を行う予定である。

・研究分担者(白倉雅之)

新型インフルエンザ対策として、ヒト型レセプター、鳥型レセプター識別系の構築のために、合成シアロ糖鎖ポリマーを用いた Solid-phase binding assay 法によるレセプター結合特異性実験系を構築した。

IV. 平成 28～29 年度の課題

- (1) H27 年度に実施した国内外分離株の収集網の強化を継続し、株サーベイランスおよび流行予測精度の維持を図る。それには、国内サーベイランス網および WHO-GISRS との密な連携と国際貢献の継続が必須。
- (2) 流行ウイルスの性状変化に応じた解析法の改善やその改訂マニュアルをサーベイランスへ導入する。本研究からの情報は国内のみならず海外でのインフルエンザ株サーベイランスに不可欠であるため、解析法の国際標準化等のプロジェクトには積極的に参画する必要がある。
- (3) 他の研究プロジェクトと連携して、遺伝子解析情報をもとにしたウイルス変化予測法の構築を目指す。これにより、ワクチン株の効率的な検索や薬剤耐性株の出現予測などサーベイランスの技術改良が期待できる。

V. 行政施策への貢献

- (1) 本研究から発信される国内外のインフルエンザ株サーベイランス情報は、WHO およびわが国のワクチン株選定には必須である。よって、本研究はわが国のワクチン政策に直接的に貢献することになる。
- (2) WHO-GISRS の中核機関として国内サーベイランスの牽引、情報発信および国際貢献により、WHO のインフルエンザ対策に直接的に参画でき、施策の策定の際には議決権を行使できる。これにより、わが国のインフルエンザ対策が欧米諸国から遅れをとることなく、また、WHO の施策にわが国の状況を反映させることができる。これにより、世界のインフルエンザ対策の実施において、わが国が不利益を被ることなく、また、国際連携のとれたわが国のインフルエンザ対策の実施が可能となる。

VI. 本研究の成果一覧(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Bedford T, Riley S, Barr IG, Broor S, Chadha M, Cox NJ, Daniels RS, Gunasekaran CP, Hurt AC, Kelso A, Klimov A, Lewis NS, Li X, McCauley JW, Odagiri T, Potdar V, Rambaut A, Shu Y, Skepner E, Smith DJ, Suchard MA, Tashiro M, Wang D, Xu X, Lemey P, Russell CA Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift *Nature*. 2015 Jul 9;523(7559):217-20. doi: 10.1038/nature14460
- (2) Takashita E, Meijer A, Lackenby A, Gubareva L, Rebelo-de-Andrade H, Besselaar T, Fry A, Gregory V, Leang SK, Huang W, Lo J, Pereyaslov D, Siqueira MM, Wang D, Mak GC, Zhang W, Daniels RS, Hurt AC, Tashiro M. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013-2014. *Antiviral Res*. 2015 May;117:27-38.
- (3) Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Ohmiya S, Sato K, Ito H, Chiba F, Nishimura H, Shindo S, Watanabe S, Odagiri T, Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of an A(H1N1)pdm09 virus imported from India, March 2015. *Jpn J Infect Dis*. 2015. In press
- (4) 中村一哉 岸田典子 藤崎誠一郎 白倉雅之 高下恵美 桑原朋子 佐藤彩 秋元未来 三浦秀佳 小川理恵 菅原裕美 渡邊真治 小田切孝人 インフルエンザ 2014/15 シーズン 病原微生物検出情報 Vol. 36 No. 11 (No. 429) 2015

ガイドライン・勧告

- (1) WHO Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016 southern hemisphere influenza season *Weekly Epidemiological Report* 90(41), 545-560 (2015)
- (2) Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness *Weekly Epidemiological Report* 90(42), 561-576 (2015)
- (3) Candidate vaccine viruses and potency testing reagents for development and production of vaccines for use in the southern hemisphere 2016 influenza season
http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/2016_south/en/

Ⅶ. (1 年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

新型及び季節性インフルエンザワクチン株の選定に資するサーベイランスの強化とゲノム解析に関する研究

国内および国際協力による季節性および新型インフルエンザ株の収集力、解析力の強化および株サーベイランス基盤の強化
(統括:小田切)

国内外の流行株の収集基盤の強化およびインフルエンザ流行株の分離効率の改善研究(渡邊)

国内外の流行株の抗原性解析法の改善(赤血球凝集抑制反応系など)(中村)

国内外の流行株の抗原性解析法の改善(中和試験系など)およびワクチン誘導抗体の交叉反応性の評価(岸田、中村)

国内外の季節性流行株の遺伝子解析および遺伝学的な変化予測の研究(藤崎)

国内外の動物由来株の遺伝子解析およびレセプター識別系の構築(白倉)

T705等の新規薬剤に対する感受性検査系の構築と精度管理(高下)

国産ワクチンの免疫原性を基盤としたワクチンの有効性の評価研究(齋藤、桑原)

地衛研および周辺諸国のNICへ株サーベイランス技術支援・研修(渡邊、中村、高下、藤崎、白倉、岸田、桑原、浅沼)

全国地衛研および海外NICへ配布の抗原抗体サーベイランスキットの開発(浅沼、中村)

重要ウイルス変異株発生時の動物実験によるリスク評価研究(浅沼)

WHOインフルエンザ協力センターとしての役割、施策の実施

国内インフルエンザ対策への支援、
新型インフルエンザ対策への参画

周辺諸国およびWHO-GISRSのNICとの連携、国際協力

WHOワクチン株選定会議への情報提供と選定への参画、WHOインフルエンザ対策策定への参画と議決権の維持、海外情報の入手と国内インフルエンザ対策への還元

インフルエンザ流行状況、流行株の性状把握、ワクチン株選定への支援、地衛研との連携によるサーベイランス基盤の強化、
新型インフルエンザ対策実施への支援

海外NICからインフルエンザ流行株の受け入れと解析情報の還元および株サーベイランスキットの提供等による国際貢献、

●研究代表者の研究歴等

過去に所属した研究機関の履歴・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)・主な研究課題

- ・昭和 52 年～59 年 東北大学医学部細菌学教室 (石田名香雄 教授)
鳥およびブタインフルエンザウイルスの生態学的研究
- ・昭和 54 年～56 年 米国ミシガン大学公衆衛生学部疫学教室 (Dr H.F. Maassab 教授)
弱毒化インフルエンザ経鼻噴霧生ワクチンの開発研究、ワクチンウイルスの病原性の遺伝学的研究
- ・昭和 60 年～平成 10 年 自治医科大学医学部ウイルス学教室 (飛田清毅 教授)
インフルエンザ弱毒経鼻噴霧生ワクチンの開発研究、インフルエンザウイルス増殖機構の研究
- ・平成 10 年～12 年 金沢医科大学医学部微生物学教室 (大原義朗 教授)
インフルエンザウイルス粒子形成機構の研究
- ・平成 12 年～21 年 国立感染症研究所ウイルス第 1 部、第 3 部第 1 室 (倉根一郎部長、田代真人部長)
インフルエンザ株サーベイランス、インフルエンザ診断系開発・分子疫学、新型ワクチン株開発研究、
ワクチン品質管理
- ・平成 21 年～26 年 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター第 1 室(田代真人センター長)
インフルエンザ株サーベイランス、分子疫学、血清疫学、ワクチン有効性の評価研究
- ・平成 26 年から現在 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター長
インフルエンザ株サーベイランス、分子疫学、血清疫学、ワクチン有効性の評価研究、
細胞培養インフルエンザワクチン研究開発、ワクチン品質管理

・これまでの研究実績

1. *Bedford T, Riley S, Barr IG, Broor S, Chadha M, Cox NJ, Daniels RS, Gunasekaran CP, Hurt AC, Kelso A, Klimov A, Lewis NS, Li X, McCauley JW, Odagiri T, Potdar V, Rambaut A, Shu Y, Skepner E, Smith DJ, Suchard MA, Tashiro M, Wang D, Xu X, Lemey P, Russell CA* *Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift* *Nature*. 2015 Jul 9;523(7559):217-20. doi: 10.1038/nature14460
2. *Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Ohmiya S, Sato K, Ito H, Chiba F, Nishimura H, Shindo S, Watanabe S, Odagiri T, Influenza Virus Surveillance Group of Japan.* *Characterization of an A(H1N1)pdm09 virus imported from India, March 2015.* *Jpn J Infect Dis.* 2015 Nov 13 (in press)
3. *Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, Sato H, Odagiri T, Kawaoka Y, Tashiro M, and the Influenza Virus Surveillance Group of Japan.* *Characterization of a large outbreak of influenza A(H1N1)pdm09 virus cross-resistant to oseltamivir and peramivir in the 2103–14 influenza season in Japan.* *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 May;59(5):2607-17. doi: 10.1128/AAC.04836-14.
4. Sakai K, Sekizuka T, Ami Y, Nakajima N, Kitazawa M, Sato Y, Nakajima K, Anraku M, Kubota T, Komase K, Takehara K, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Kuroda M, Takeda M. A Mutant H3N2 Influenza Virus Uses an Alternative Activation Mechanism in Tmprss2 Knockout Mice by Loss of an Oligosaccharide in the Hemagglutinin Stalk Region. *J Virol.* 2015 May 1;89(9):5154-8. doi: 10.1128/JVI.00124-15.
5. Takashita E, Ejima M, Itoh R, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H, Odagiri T, Tashiro M. A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. *Euro Surveill.* 2014 Jan 9;19(1)
6. Barr IG, Russell C, Besselaar TG, Cox NJ, Daniels RS, Donis R, Engelhardt OG, Grohmann G, Itamura S, Kelso A, McCauley J, Odagiri T, Schultz-Cherry S, Shu Y, Smith D, Tashiro M, Wang D, Webby R, Xu X, Ye Z, Zhang W; Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Northern Hemisphere Influenza WHO recommendations for the viruses used in the 2013-2014 Northern Hemisphere influenza vaccine: *Epidemiology,*

- antigenic and genetic characteristics of influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses collected from October 2012 to January 2013. *Vaccine*. 2014 Aug 20;32(37):4713-25
7. Yamanaka A, Iwakiri A, Yoshikawa T, Sakai K, Singh H, Himeji D, Kikuchi I, Ueda A, Yamamoto S, Miura M, Shioyama Y, Kawano K, Nagaishi T, Saito M, Minomo M, Iwamoto N, Hidaka Y, Sohma H, Kobayashi T, Kanai Y, Kawagishi T, Nagata N, Fukushi S, Mizutani T, Tani H, Taniguchi S, Fukuma A, Shimojima M, Kurane I, Kageyama T, Odagiri T, Saijo M, Morikawa S Imported case of acute respiratory tract infection associated with a member of species nelson bay orthoreovirus. *PLoS One*. 2014 Mar 25;9(3):e92777
 8. Adam Meijer, Helena Rebelo-de-Andrade, Vanessa Correia, Terry Besselaar, Renu Drager Dayal, Alicia Fry, Vicky Gregory, Larisa Gubareva, Tsutomu Kageyama, Angie Lackenby, Janice Lo, Takato Odagiri, Dmitriy Pereyaslov, Marilda M. Siqueira, Emi Takashita, Masato Tashiro, Dayan Wang, Sun Wong, Wenqing Zhang, Rod S. Daniels, Aeron C. Hurt Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2012-2013 *Antiviral Research*. 2014, Oct;110:31-41
 9. Kishida N, Imai M, Xu H, Taya K, Fujisaki S, Takashita E, Tashiro M and Odagiri T Seroprevalence of a novel influenza A (H3N2) variant virus in the Japanese population *Jpn.J.Infect.Dis*.66: 549-551, 2013
 10. Dwyer D, Barr I, Hurt A, Kelso A, Reading P, Sullivan S, Buchy P, Hongjie YuH, Zheng J, Shu Y, Wang D, Lam, Aguon A, Oliva RQ, Odagiri T, Tashiro M, Verasahib K, Yusof MA, Nymadawa P, Alexander B, Gourinat AC, Grangeon JP, Jennings L, Huang S, Horwood, Lucero PM, Roque V Jr, Suy LL, Cardon P, Tandoc III A, Olveda RM, Kang C, Park YJ, Cutter J, Lin R, Low C, Mai LTQ, Balish A, Kile J, Mei S, Mcfarland J, Moen A, Olsen S, Samaan G, Xu X, Chea N, Diorditsa S, Feldon K, Fox K, Jamsran M, Konings F, Lewis HC, McPherson M, Nilles E, Olowokure B, Partridge J Seasonal influenza vaccine policies, recommendations and use in the World Health Organization's Western Pacific Region. *Western Pacific Global Influenza Surveillance and Response System Vol 4 (3), (2013)* doi: 10.5365/wpsar.2013.4.1.009
 11. Takashita E, Fujisaki S, Kishida N, Xu H, Imai M, Tashiro M, Odagiri T Characterization of neuraminidase inhibitor-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated in four seasons during pandemic and post-pandemic periods in Japan *Influenza Other Respi Viruses*. (2013) Jun 8. doi: 10.1111/irv.12132
 12. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S, Murakami S, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakoda Y, Takashita E, McBride R, Noda T, Hatta M, Imai H, Zhao D, Kishida N, Shirakura M, de Vries RP, Shichinohe S, Okamatsu M, Tamura T, Tomita Y, Fujimoto N, Goto K, Katsura H, Kawakami E, Ishikawa I, Watanabe S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Sugita Y, Uraki R, Yamaji R, Einfeld AJ, Zhong G, Fan S, Ping J, Maher EA, Hanson A, Uchida Y, Saito T, Ozawa M, Neumann G, Kida H, Odagiri T, Paulson JC, Hasegawa H, Tashiro M, Kawaoka Y. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature*. (2013) Jul 10. doi: 10.1038/nature12392
 13. Takayama I, Nakauchi M, Fujisaki S, Odagiri T, Tashiro M, and Kageyama T Rapid detection of the S247N neuraminidase mutation in influenza A(H1N1)pdm09 virus by one-step duplex RT-PCR assay *J Virol Methods*. 188(1-2):73-5 (2013)
 14. Fujisaki S, Imai M, Takashita E, Taniwaki T, Xu H, Kishida N, Yokoyama M, Sato H, Tashiro M, and Odagiri T Mutations at the monomer–monomer interface away from the active site of influenza B virus neuraminidase reduces susceptibility to neuraminidase inhibitor drugs *J Infect Chemother* (March 26)(2013), doi:10.1007/s10156-013-0589-6
 15. Aina A, Tamura S, Suzuki T, van Riet E, Ito R, Odagiri T, Tashiro M, Kurata T, Hasegawa H. Intranasal vaccination with an inactivated whole influenza virus vaccine induces strong antibody responses in serum and nasal mucus of healthy adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Sep;9(9):1962-70

平成 27 年度 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究『成果概要』

研究課題: 子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究

課題番号 : H27-新興行政-指定-004

予定期間 : H27 年度から H29 年度まで

研究代表者 : 祖父江友孝

所属研究機関・所属部局: 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科

職名 : 教授

交付額(含む間接経費): 1 年目 44,980,000 円 合計 44,980,000 円

I. 研究の背景・意義

- (1) HPV ワクチンについては、平成 22 年から予算事業及び予防接種法に基づく接種がなされていたが、ワクチン接種後の広範な疼痛や運動障害等といった多様な症状を呈する患者が相次いで発生した。
- (2) 平成 25 年 6 月以降、国は積極的な勧奨を差し控え、ワクチン接種後の症状の治療法の開発やワクチンとの因果関係の解明に関する調査研究が行われている。
- (3) 個別事例の因果関係の検討に加え、疫学的な視点からの検討が必要と考えられる。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 本研究では、複数の自治体(市町村)の協力を得て、当該自治体におけるがん検診データを用いた HPV ワクチン接種者と非接種者間での有効性の疫学的な比較分析、子宮頸がんの前がん病変の発症率について HPV ワクチン導入前後での比較分析や、HPV ワクチン接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関を通じた接種後の症状等に関する調査分析等を行い、HPV ワクチンを巡る様々な課題を解決するために必要な科学的エビデンスを提供することを目的とする。
- (2) 本研究の結果は、HPV ワクチン接種に関する行政政策判断を行う際の基礎資料となることが期待される。:

III. 1 年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 有効性に関する症例対照研究、安全性に関する頻度調査、症例フォローアップ調査について、研究の統括を行った。
- (2) 「社会的問題になっている県でもあり、早急な研究が必要である。細胞診をやるのなら、感染ウイルスの遺伝型とワクチンの関係を調べる様な計画を加えた方がより正確なデータとなるのではないか。」について:
ワクチン有効性に症例対照研究は、既存資料のみを活用してオプトアウトによる同意を得ることにより、対象地域を可能な限り拡大して実施することで、短期に結果を得ることに重点を置いたので、ウイルスタイプの情報を得ることは断念した。
- (3) 「HPV ワクチン接種に係る副反応を疑う事例が多いために定期接種の積極的勧奨を差し控えている現状を打開するための重要な課題ではあるが、本計画書は、残念ながら、冗長で推敲不十分である。まず、副反応の原因を究明するための疫学研究が発生リスク(安全性)評価の基ではないか。然るにワクチンの安全性に関する研究について、1 年目は準備期間とし、文献レビューなどにあて、2 年目は研究デザインとして適切と考えられるものを選択

するとの記述のみである。」について:

安全性に関しては、通常の疫学研究を実施することが困難な社会状況にあり(副反応を outcome、ワクチン接種を exposure とする症例対照研究・コホート研究では、見かけ上関連ありとなる方向のバイアスがかかる)、調査方法を十分に吟味して決定する必要があると判断した。検討の結果、難病研究班の方法に準じた形で、「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の頻度について医療機関を通じて調査する方法が適切と判断し、以下の計画を作成して年度内の実施を目指している。

●難病の全国疫学調査の方法を参考として、青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の頻度調査を行う。全国の病院における 11 診療科(小児科、神経内科、麻酔科、産婦人科、整形外科、消化器内科、総合診療科、リウマチ科、脳神経外科、心療内科、精神科)と指定協力医療機関(73 施設)について、200 床以上の病院 100%、200 床未満の病院 50%の抽出率で、19,000 科を対象として一次調査を実施する。

●一次調査(2016,1 月実施予定)では、「調査対象症例基準」を満たす患者が、過去 6 ヶ月間(2015.7.1~12.31)に受診したかを、はがきで回答依頼する(受診「あり」の場合は、性・年齢別患者数も)。

●「調査対象症例基準」としては、以下の①から④をすべて満たすものとする。①年齢:12~18 歳、②以下の症状が少なくとも 1 つ以上ある(疼痛および感覚(光・音・におい)の障害、運動障害、自律神経症状、認知機能障害)、③ ② の症状が、3 ヶ月以上 * 持続している、④ ② 及び ③ のため、通学・就労に影響がある

●二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に個人票送付し、臨床疫学特性の情報収集(含: HPV ワクチン接種歴)を把握する。

●これらの調査の結果、「症状あり、HPV ワクチン接種歴なし」の全国患者数を推計する。

(4)「一方、有効性に関する研究については、一見詳細に記述されている。ただし、どのような疫学研究デザインでも有効性に関しては、ポジティブな結果が得られると予想される。研究の重点が逆ではないか」について:

ご指摘のとおり、有効性に関してはポジティブな結果が得られると予想されるが、専ら諸外国のデータに基づいており、我が国の実際の接種者での有効性を確認することが重要と考えた。

(5)「発表業績には、申請者が関わる論文のみが挙げられているが、共同研究者分も示すべきではないか」: 来年度の申請時には指示に従う。

(6)「安全性に関して諸外国の状況の精査、比較の観点も意義があるのではないか」について: オーストラリアのワクチン安全性モニタリングシステムについて視察したので(2015.10.17-18)、報告書に含める予定。

(7)症例フォローアップ調査として、すでに指定協力医療機関を中心に「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」で継続して受診している症例について、今後の経緯を確認するためのフォローアップを行う。概ね月 1 回の調査とし、調査に対して調査協力支援金を支払う。

(8)有効性症例対照研究、症例フォローアップ調査については大阪大学倫理審査委員会、安全性頻度調査については大阪大学と大阪市立大学の倫理審査委員会の承認を得た。

・研究分担者(垣添忠生)

(1)有効性に関する症例対照研究について、対象地区の選定、協力の依頼等を行った。

・研究分担者(福島若葉)

(1)安全性に関する頻度調査について、疫学専門家として研究計画を立案し、実施に向けて関係機関との調整を行った。

・研究分担者(宇川義一)

(1)安全性に関する頻度調査、症例フォローアップ調査について、神経内科医として、研究計画立案に参画した。

・研究分担者(原めぐみ)

(1)有効性に関する症例対照研究について、疫学専門家として研究計画を立案し、実施に向けて関係機関との調整を行った。

・研究分担者(柴田政彦)

(1)安全性に関する頻度調査、症例フォローアップ調査について、疼痛専門家として、研究計画立案に参画した。

・研究分担者(榎本隆之)

(1)有効性に関する症例対照研究について、産婦人科医として、研究計画立案に参画した。

・研究分担者(上田豊)

(1)有効性に関する症例対照研究について、産婦人科医として、研究計画立案に参画するとともに、実施に向けて関係機関との調整を行った。

・研究分担者(宇川義一)

(1)安全性に関する頻度調査、症例フォローアップ調査について、神経内科医として、研究計画立案に参画した。

・研究分担者(平田幸一)

(1)安全性に関する頻度調査、症例フォローアップ調査について、神経内科医として、研究計画立案に参画した。

・研究分担者(岡明)

(1)安全性に関する頻度調査、症例フォローアップ調査について、小児科医として、研究計画立案に参画した。

・研究分担者(宮本信也)

(1)安全性に関する頻度調査、症例フォローアップ調査について、小児精神科医として、研究計画立案に参画した。

・研究分担者(喜多村祐里)

(1)研究班事務局として、各調査の進捗管理、実施手順・書式管理等を担当するとともに、精神科医として研究計画立案に参画した。

IV. 平成 28～29 年度の課題

(1) 有効性に関する症例対照研究については、対象地域において、市町村からの承諾を得るのに難航している(大阪大学倫理審査委員会の承諾を得ているものの、オプトアウト同意レベルで個人単位の情報を取扱うことへの懸念が市町村側にある)。調査の趣旨をていねいに説明し、引き続き協力を依頼する。

(2) 安全性の頻度については、一次調査(副反応類似症状の該当症例数を回答)に引き続き、二次調査(症例個別票調査)を実施する。一次調査の結果次第で、二次調査の方法を変更する必要がある可能性がある(頻度が多すぎる場合の調査負荷の軽減法など)。

(3) 症例フォローアップ研究については、協力医療機関(73 施設)での倫理審査を進めて、順次登録を開始する。:

V. 行政施策への貢献

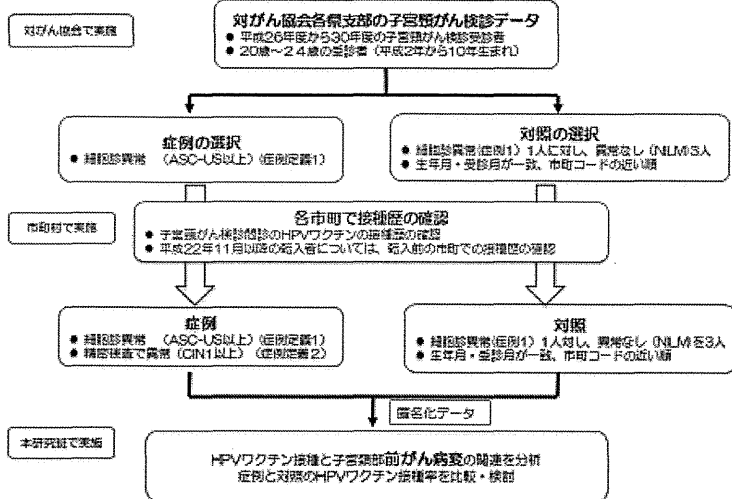
(1)副反応部会での研究計画の紹介

VI. 本研究の成果一覧(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

(1)該当なし

Ⅶ. (1 年間の研究成果)の概要図等

有効性に関する症例対照研究の概要



安全性に関する頻度調査の概要

- 癌病の全国疫学調査の方法を参考として、青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の頻度調査を行う。
- 全国の病院における11診療科（小児科、神経内科、麻酔科、産婦人科、整形外科、消化器内科、総合診療科、リウマチ科、脳神経外科、心療内科、精神科）と指定協力医療機関（73施設）
- 200床以上の病院100%、200床未満の病院50%の抽出率で、19,000科を対象として実施。

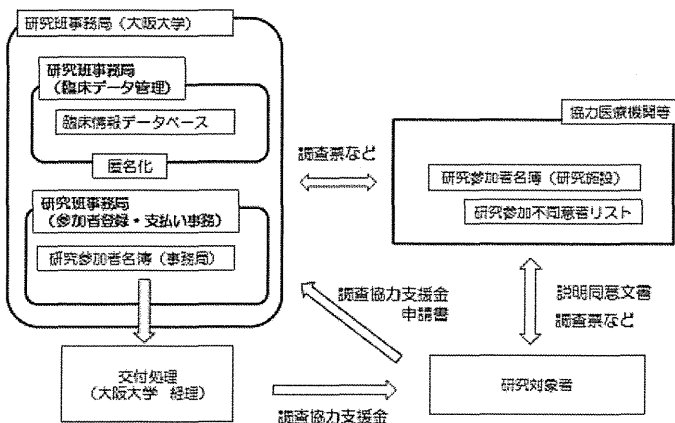
一次調査（2016.1月実施予定）

- 「調査対象症例基準」を満たす患者が、過去6か月間（2015.7.1～12.31）に受診したかを、はがきで回答依頼する（受診「あり」の場合は、性・年齢別患者数も）。
- 「調査対象症例基準」としては、以下の①から④をすべて満たすものとする。
 - ① 年齢：12～18歳、
 - ② 以下の症状が少なくとも1つ以上ある（疼痛および感覚（光・音・におい）の障害、運動障害、自律神経症状、認知機能障害）
 - ③ ②の症状が、3か月以上*持続している
 - ④ ②及び③のため、通学・就労に影響がある

二次調査：臨床疫学像の把握

- 一次調査で「患者あり」と回答した診療科に、個人票送付
- 臨床疫学特性の情報収集（答：HPVワクチン接種歴）

症例フォローアップ調査の概要



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 58 年 6 月～平成 6 年 3 月:大阪府立成人病センター調査部

平成 6 年 4 月～平成 14 年 6 月:国立がんセンター研究所がん情報研究部がん発生情報研究室長

平成 14 年 7 月～平成 15 年 9 月:同研究所がん情報研究部長

平成 15 年 10 月～平成 18 年 9 月:がん予防・検診研究センター情報研究部長

平成 18 年 10 月～平成 24 年 2 月:がん対策情報センターがん情報・統計部長

平成 24 年 3 月～現在:大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

昭和 58 年 6 月～平成 6 年 3 月:藤本伊三郎、鈴木隆一郎、中山富雄

平成 6 年 4 月～平成 14 年 6 月:津金昌一郎、山本精一郎、坪野吉孝、佐々木敏

平成 14 年 7 月～平成 18 年 9 月:金子聡、丸亀知美、吉見逸郎、濱島ちさと、斉藤博

平成 18 年 10 月～平成 24 年 2 月:味木和喜子、西本寛、片野田耕太、松田智大、東尚弘、高山智子、渡辺清高

平成 24 年 3 月～現在:喜多村祐里、北村哲久、呂玉泉

・主な研究課題

昭和 58 年 6 月～平成 6 年 3 月:、肺がんの疫学、がん検診の有効性評価

平成 6 年 4 月～平成 14 年 6 月:肺がんの疫学、低線量放射線の健康影響

平成 14 年 7 月～平成 18 年 9 月:がん登録、がん検診有効性ガイドライン、たばこの健康影響

平成 18 年 10 月～平成 24 年 2 月:がん登録、がん検診、がん診療の質評価指標、がん政策提言

平成 24 年 3 月～現在:がん統計、がん検診、環境リスク評価、薬剤安全、食品安全

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要 VI と重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1: Mukai H, Higashi T, Sasaki M, Sobue T. Quality evaluation of medical care for breast cancer in Japan. Int J Qual Health Care. 2015 Dec 13. pii: mzv109. PubMed PMID: 26668106.

2: Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, Shiono YN, Saito, H, Kuriyama S, Tohno E, Endo T, Fukao A, Tsuji I, Yamaguchi T, Ohashi Y, Fukuda, M, Ishida T; J-START investigator groups. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. Lancet. 2015 Nov 4. pii: S0140-6736(15)00774-6. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00774-6.

3: Makiuchi T, Sobue T, Kitamura T, Ishihara J, Sawada N, Iwasaki M, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S. Association between green tea/coffee consumption and biliary tract cancer: A population-based cohort study in Japan. Cancer Sci. 2015 Nov 4. doi: 10.1111/cas.12843. PubMed PMID: 26530716.

4: Sagawa M, Nakayama T, Sobue T; JECS Study Group. A different interpretation of the efficacy of lung cancer screening in the PLCO trial. Eur J Epidemiol. 2015 Jul 22. PubMed PMID: 26197850.

- 5: Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H; Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Sep;45(9):884–91. doi: 10.1093/jjco/hyv088. Epub 2015 Jul 3. PubMed PMID: 26142437.
- 6: Grant EJ, Ozasa K, Ban N, de González AB, Cologne J, Cullings HM, Doi K, Furukawa K, Imaoka T, Kodama K, Nakamura N, Niwa O, Preston DL, Rajaraman P, Sadakane A, Saigusa S, Sakata R, Sobue T, Sugiyama H, Ullrich R, Wakeford R, Yasumura S, Milder CM, Shore RE. A report from the 2013 international symposium: the evaluation of the effects of low-dose radiation exposure in the life span study of atomic bomb survivors and other similar studies. *Health Phys*. 2015 May;108(5):551–6. doi: 10.1097/HP.0000000000000262. PubMed PMID: 25811153.
- 7: Sobue T. Recent progress and future direction of cancer epidemiological research in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Jun;45(6):509–12. doi: 10.1093/jjco/hyv015. Epub 2015 Mar 10. Review. PubMed PMID: 25762798.
- 8: Sobue T, Utada M, Makiuchi T, Ohno Y, Uehara S, Hayashi T, Sato KK, Endo G. Risk of bile duct cancer among printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *J Occup Health*. 2015;57(3):230–6. doi: 10.1539/joh.14-0116-OA. Epub 2015 Feb 7. PubMed PMID: 25739336.
- 9: Lu Y, Matsuse R, Sobue T. Rejoining kinetics of bleomycin-induced DNA single-strand breaks in agarose-bound human blood cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015 Jan 15;778:6–11. doi: 10.1016/j.mrgentox.2014.12.005. Epub 2015 Jan 2. PubMed PMID: 25726143.
- 10: Katanoda K, Hori M, Matsuda T, Shibata A, Nishino Y, Hattori M, Soda M, Ioka A, Sobue T, Nishimoto H. An updated report on the trends in cancer incidence and mortality in Japan, 1958–2013. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Apr;45(4):390–401. doi: 10.1093/jjco/hyv002. Epub 2015 Jan 30. PubMed PMID: 25637502.
- 11: Saika K, Matsuda T, Sobue T. Incidence rate of thyroid cancer by histological type in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Nov;44(11):1131–2. doi: 10.1093/jjco/hyu179. PubMed PMID: 25359987.
12. Sobue T. Cancer registration system: an introduction. *Int J Clin Oncol*. 2015 Feb;20(1):3–4.
13. Matsuda T, Sobue T. Recent trends in population-based cancer registries in Japan: the Act on Promotion of Cancer Registries and drastic changes in the historical registry. *Int J Clin Oncol*. 2015 Feb;20(1):11–20.
14. Ueda Y, Sobue T, Morimoto A, Egawa-Takata T, Hashizume C, Kishida H, Okamoto S, Yoshino K, Fujita M, Enomoto T, Tomine Y, Fukuyoshi J, Kimura T. Evaluation of a Free-Coupon Program for Cervical Cancer Screening Among the Young: A Nationally Funded Program Conducted by a Local Government in Japan. *J Epidemiol*. 2015 Jan 5;25(1):50
15. Saika K, Matsuda T, Sobue T. Incidence rate of thyroid cancer by histological type in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Nov;44(11):1131–2.
16. Yako-Suketomo H, Katanoda K, Sobue T, Imai H. Practical use of cancer control promoters in municipalities in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(19):8239–44.
17. Tamaki T, Dong Y, Ohno Y, Sobue T, Nishimoto H, Shibata A. The burden of rare cancer in Japan: application of the RARECARE definition. *Cancer Epidemiol*. 2014 Oct;38(5):490–5.
18. Chihara D, Ito H, Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, Sobue T, Matsuo K. Incidence of myelodysplastic syndrome in Japan. *J Epidemiol*. 2014 Nov 5;24(6):469–73.

19. Morimoto A, Ueda Y, Egawa-Takata T, Yagi A, Terai Y, Ohmichi M, Ichimura T, Sumi T, Murata H, Kanzaki H, Nakai H, Mandai M, Yoshino K, Fujita M, Kimura T, Saito J, Sobue T, Nishikawa N, Sekine M, Enomoto T, Horikoshi Y, Takagi T. Effect on HPV vaccination in Japan resulting from news report of adverse events and suspension of governmental recommendation for HPV vaccination. *Int J Clin Oncol*. 2014 Jul 9.
20. Nishino Y, Tsuji I, Tanaka H, Nakayama T, Nakatsuka H, Ito H, Suzuki T, Katanoda K, Sobue T, Tominaga S; Three-Prefecture Cohort Study Group. Stroke mortality associated with environmental tobacco smoke among never-smoking Japanese women: a prospective cohort study. *Prev Med*. 2014 Oct;67:41-5.
21. Nakamura F, Higashi T, Saruki N, Fukuhara S, Sobue T. Understanding by the general public of newspaper reports on publicly reported cancer survival in Japan: a randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Jul;44(7):651-60.
22. Utada M, Ohno Y, Tamaki T, Sobue T, Endo G. Long-term trends in incidence and mortality of intrahepatic and extrahepatic bile duct cancer in Japan. *J Epidemiol*. 2014;24(3):193-9.
23. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H; Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Apr;44(4):388-96.
24. Ishida T, Suzuki A, Kawai M, Narikawa Y, Saito H, Yamamoto S, Tohno E, Sobue T, Fukuda M, Ohuchi N. A randomized controlled trial to verify the efficacy of the use of ultrasonography in breast cancer screening aged 40-49 (J-START): 76 196 women registered. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Feb;44(2):134-40.
25. Katanoda K, Kamo K, Saika K, Matsuda T, Shibata A, Matsuda A, Nishino Y, Hattori M, Soda M, Ioka A, Sobue T, Nishimoto H. Short-term projection of cancer incidence in Japan using an age-period interaction model with spline smoothing. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Jan;44(1):36-41.
26. Iwanaga M, Chiang CJ, Soda M, Lai MS, Yang YW, Miyazaki Y, Matsuo K, Matsuda T, Sobue T. Incidence of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinaemia in Japan and Taiwan population-based cancer registries, 1996-2003. *Int J Cancer*. 2014 Jan 1;134(1):174-80.
27. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K. Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Blood Cancer J*. 2013 Nov 15;3:e159. doi:10.1038/bcj.2013.
28. Higashi T, Nakamura F, Shimada Y, Shinkai T, Muranaka T, Kamiike W, Mekata E, Kondo K, Wada Y, Sakai H, Ohtani M, Yamaguchi T, Sugiura N, Higashide S, Haga Y, Kinoshita A, Yamamoto T, Ezaki T, Hanada S, Makita F, Sobue T, Okamura T. Quality of gastric cancer care in designated cancer care hospitals in Japan. *Int J Qual Health Care*. 2013;25(4):418-28.
29. Katanoda K, Matsuda T, Matsuda A, Shibata A, Nishino Y, Fujita M, Soda M, Ioka A, Sobue T, Nishimoto H. An updated report of the trends in cancer incidence and mortality in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(5):492-507.
30. Higashi T, Nakamura F, Saruki N, Sobue T. Establishing a quality measurement system for cancer care in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(3):225-32.
31. Higashi T, Nakamura F, Saruki N, Takegami M, Hosokawa T, Fukuhara S, Nakayama T, Sobue T. Evaluation of

newspaper articles for coverage of public reporting data: a case study of unadjusted cancer survival data. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(1):95–100.

32.Matsubara H, Hayashi K, Sobue T, Mizunuma H, Suzuki S. Association between cancer screening behavior and family history among Japanese women. *Prev Med.* 2013;56(5):293–8.

33.Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H; Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007: a study of 21 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(3):328–36.

平成27年度 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究『成果概要』

研究課題：薬剤耐性菌の蔓延に関する健康及び経済学的リスク評価に関する研究

課題番号：H27-新興行政-指定-005

予定期間：H27年度からH28年度まで

研究代表者：今中 雄一

所属研究機関・所属部局：京都大学・医学研究科

職名：教授

交付額(含む間接経費):1年目 5,200,000 円 合計 5,200,000 円

I. 研究の背景・意義

(1) 抗菌薬の進歩・開発に伴い感染症はコントロールできるかに見えた時代が過ぎ、抗菌薬のやみくもな多用による選択圧によって薬剤耐性が発生し、MRSAを代表とする薬剤耐性菌が広がってきた。これらの薬剤耐性菌は特に院内感染の原因菌として問題になることが多いが、院内感染をどのように予防・コントロールできるかに関心が集まってきた。薬剤耐性菌の予防は世界中で患者安全と医療ケア施設の質の改善、保健医療システムの負担の軽減に必須の事項となっている。薬剤耐性菌によって患者の入院日数が延長し、合併症も死亡率も増加して、感染患者隔離や病棟閉鎖など医療サービスの提供に重大な影響をもたらし、さらに費用がかさんで限りある医療資源を圧迫するからである。

(2) このように重大な関心事項である薬剤耐性菌の実態を知るために、欧米各国では耐性菌による健康への影響や医療システム/社会への負担を把握しつつあるが、わが国ではまだ十分に把握できていない。院内感染対策サーベイランス(JANIS)は比較的大きな病院だけを対象とする任意参加のサーベイランスであるため、全国推計をするには不十分なデータであった(現在は中小規模の病院も参画している)。また薬剤耐性菌は医療費や医療資源の消費という形で社会に甚大な影響を及ぼしていると推定されるが、その影響の実態の詳細な報告は世界的に見てもまれである。

(3) 耐性菌及びその感染症の発生を予防するための各種ガイドラインが整備されつつあるにもかかわらず、その発生が減少していないのは、ガイドラインなどに示された手順の不十分な遵守によるものであろう。一部の病院は自ら積極的にガイドラインや最新の知見に従って予防手順・プログラムを策定して実施しているが、そのような取り組みの全国的な実態は知られていない。勢い、積極的に取り組む病院とそうでない病院の、薬剤耐性菌感染症の罹患率・死亡率、医療費や医療資源消費の比較もできていない。

II. 研究の目的、期待される成果

本研究は現状を定量的に把握し、薬剤耐性菌対策・政策を強力・確実に推進するためのエビデンスを創生するために、以下を行う。即ち、

- (1) 薬剤耐性菌による健康面、費用面への影響を定量化すること、
- (2) 薬剤耐性菌感染症の治療のために費やされる超過医療費や超過在院日数等の経済的負担を全国推計する、
- (3) 薬剤耐性菌感染症の予防に関連する取り組みを全国調査すること、および、
- (4) 薬剤耐性菌感染症の予防対策を国家レベルで推進することによって、全国レベルでどれくらいの効果が期待できるかを推計することを、目的とする。

Ⅲ. 1 年間の研究成果

1 年間データ(2013 年の DPC データ調査研究班データを使用)より、下記の基準を満たす 88,061 入院症例を対象に、解析を行った。抗 MRSA 薬は、バンコマイシン、テイコプラニン、ダプトマイシン、リネゾリド、アルベカシンとし、在院日数、合計抗菌薬費用、合計入院費用(出来高換算)をアウトカム変数とした。

・選択基準:①契機病名及び資源病名が肺炎 ②18 歳以上 ③市中肺炎

肺炎の ICD-10: J10.0, J11.0, J12-J18, A48.1, B01.2, B05.2, B37.1, B59

・除外基準:①抗生剤入院後 2 日以内に未使用②3 日以下の抗菌薬使用

・MRSA 症例同定:入院後 4 日以内の抗 MRSA 薬を 4 日以上使用した症例

統計解析としては以下の通りである。

① 抗 MRSA 使用群とコントロール群においてベースライン(年齢・性別・ADROP, Charlson Comorbidities Index, Barthel Index, 救急車使用、大学病院の有無、病院症例数)を比較

② ベースライン変数からプロペンシティスコアを作成し、プロペンシティスコアマッチングを実施

③ マッチング前後で両群アウトカム比較(入院日数・合計抗菌薬・合計入院費・死亡)

④ 抗 MRSA 使用群の有無を説明変数とした、回帰分析を全症例サンプル、プロペンシティスコアマッチングサンプルで実施。IPTW 法による算出も併せて実施。

⑤ 抗 MRSA 薬・導入時期 4 日以内のカットオフポイントについて 1 日以内～7 日以内の 7 段階のカットオフに変更して算出した感度分析を実施

プロペンシティスコアマッチングを用いた解析結果としては、MRSA 群とそうでない群で、在院日数は、30.1 日と 21.0 日、抗菌薬費用は、152 千円と 40 千円、入院費用は、1,377 千円と 778 千円であった。市中肺炎において、MRSA 群は、そうでない群に比し、在院日数で 1.5 倍、入院費用で 1.9 倍であることを示した。

さらに当該年度では、下記に示す次なる研究展開の計画を具体化し、実行を始めた、

「評価委員会からのコメント」に関して対応した内容

研究代表者(1)

(1)研究体制について

実際には、強力な共同研究の体制がある。研究代表者、研究分担者(森井大一感染症科医師)に加え、国立感染症研究所細菌第二部 部長の柴山恵吾先生、室長の鈴木里和先生に参画いただいている。また、研究代表者の研究室内外の既存研究チームにも協力を得る。院内感染対策高度専門家とも協力関係にあり、病院の対策調査を行う際には特に共同する。データ処理・解析において高度の技術を有する者(國澤進講師)らがチームをリードして進め、統計解析においては、統計に秀でて感染症に強い内科医(上松弘典:感染症に詳しい呼吸器内科医)らが中心となってチームを進める。

(2)独創性と新規性について

起因菌情報・耐性情報に加えて医療管理データを活用する、全疾患対象の研究が代表的だが今回はさらに疾患別・領域別の解析も行い精度高い結果を出す、多施設のデータを取り扱うことでより外的妥当性の高い成果を出す、など、世界的に見ても極めて新規性・独創性の極めて高いものである。

(3)レセプトデータの入手時間について

データ入手に時間がかかると指摘されているが、すでに、約400病院の、レセプトデータをカバーする EF ファイル含む DPC データを収集しデータベースを構築している。

IV. 平成 28～29 年度の課題

採択時点で 27-28 年度の 2 年間の計画である。1 年度目は、対象疾患を絞り MRSA の影響を定量化し、その成果を基盤に 2 年度目以降に研究のスコープを広げていく。2 年度目は以下の課題を実践する。

- (1) 感染症の起因菌・耐性に関する情報を、協力病院より収集し、DPC データと連結する等を通して、薬剤耐性菌の影響の測定を、さらに進める。
- (2) 病院感染対策の専門家と、次のステップの介入効果を推計する基盤として、感染対策・薬剤耐性菌対策の実態を定量的に把握する。

V. 行政施策への貢献

(1) 本研究からは薬剤耐性菌がわが国の国民に及ぼす健康面の影響、経済的・社会的な負担が明らかになる。これらの研究結果から、行政にとって薬剤耐性菌の国家レベルの対策の重要性が示される。

(2) それだけでなく、薬剤耐性菌の発生予防のための全国的な取り組みの実態、ガイドライン遵守などの取り組みを積極的にする病院とそうでない病院の罹患率や死亡率、在院日数や医療費の差が研究結果から明らかになる。本研究は薬剤耐性菌を予防する施設レベルの組織的・効果的取り組みを全国の全病院に拡大することが、薬剤耐性菌感染症の発生及びそれに起因する死亡の確実な予防、医療費や在院日数の削減につながることを示すため、その取り組みを推進するための行政による効果的な施策を立案するときの強力なエビデンスとして資することができる。

(3) 民間の分野では、薬剤耐性菌が病院にもたらす、患者への多大な影響と医療サービス提供や病院経営への深刻なダメージが明らかになり、病院が自院の薬剤耐性菌予防手順・プログラムを見直す契機となることが期待できる。

(4) 薬剤耐性菌による甚大な国民負担が明らかになることから、病院だけでなく診療所での抗菌薬の適正使用、国民の抗菌薬使用に対する国民全体の意識の変容につながることも期待できる。

VI. 本研究の成果一覧(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、

知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

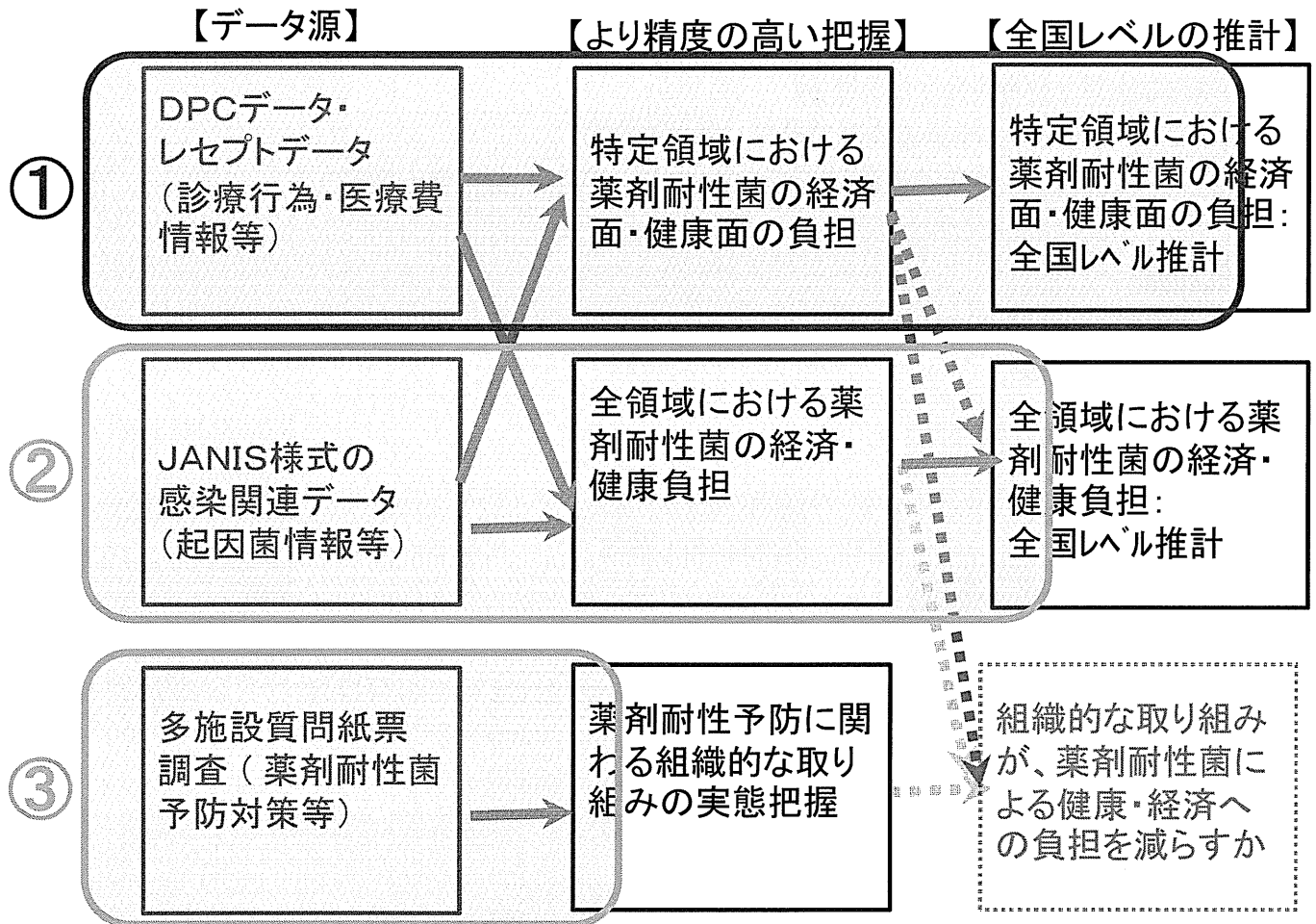
※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

Uematsu S; Yamashita K; Kunisawa S; Fushimi K; Imanaka Y. Clinical and Economic Burden of Methicillin-Resistant Staphyrococcus Aureus on Community-onset Pneumonia Inpatients. (Submitted)

Ⅶ. (1 年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

【当研究の概念図】



2年間の研究期間全体にて行うことを上記実線にて示す。

当該年度においては、①について具体的成果を出し、②、③の研究設計の詳細化・具体化を進めている。