

腸管出血性大腸菌感染症で溶血性尿毒症症候群を発症した患者を対象とする追跡研究

研究分担者 齊藤 剛仁 国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者 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 幡谷 浩史 東京都立小児総合総合医療センター
研究協力者 濱田 陸 東京都立小児総合総合医療センター

研究要旨

今年度の本研究は、全国で腸管出血性大腸菌（EHEC）感染に伴う溶血性尿毒症症候群（HUS）を発症した（EHEC-HUS）550 例（2008～2014 年に発症、診断時年齢 30 歳未満）を対象として、発症から数年経過した後の中・長期的な予後を明らかにするため、調査票を用いた郵送による追跡調査をおこなった。

対象者の 60.5%（333 例）から回答が得られた。調査票を送付した 2016 年時点での各 HUS 症例の通院状況は、約 2 割が経過観察のための通院を継続していたが、残りのおよそ 8 割弱は通院していなかった。通院していない主な理由は、医師による経過観察の終了が最も多く半数近くを占めた。次いで多かったのは他医療施設へ転院との理由であった。対象者のうち、5 例の死亡が確認されたが、本調査で新たに明らかになった死亡例はいなかった。HUS 発症後 1 年以上の経過観察がされている HUS 症例のうち、11.8%に腎臓または神経系の後遺症が認められた。しかし、対象者の過半数（51%）は経過観察が 1 年に満たないという実態が明らかとなり、これらの症例について中・長期的な予後を評価することは出来なかった。

A. 研究目的

溶血性尿毒症症候群（HUS）は、溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を 3 主徴とする症候群で、志賀毒素産生性大腸菌（STEC）に由来する腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症の重篤な合併症の一つである。EHEC（STEC）感染に伴う HUS 発症（EHEC-HUS）は、小児を中心として年間約 80-100 例程度報告されている。これまで EHEC-HUS は、一般に予後良好とされていた。しかし近年、国内および国外でも EHEC の集団感染で多数の HUS 発症が報告された事例が起り、死亡例も報告されている。また国外の文献では、HUS が一旦治癒し数年経過した後に、再び後遺症が発生する可能性も指摘されている。

本研究は、EHEC-HUS を発症した症例に対し、発症から数年経過した後の中・長期的な予後について、後遺症の有無を追跡調査により明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2008 年（平成 20 年）～2014 年（平成 26 年）に感染症発生動向調査（NESID）で 3 類 EHEC 感染症の届出がされた症例のうち、HUS の発症歴があり、かつ診断時年齢が 30 歳未満の 550 例を対象とした。対象者の症例リストの作成には、NESID システム上のサブシステム「感染症発生動向調査」において、各都道府県・政令市・中核市の保健所から登録された 3 類 EHEC 感染症の電子データを用いた。

追跡調査を行うため、前年度に作成した「EHEC 感染症の溶血性尿毒症症候群（HUS）後遺症に関する調査票」を用いた。調査票に

含めた質問項目は以下の 4 項目：Ⅰ. 医療施設への通院状況、Ⅱ. 急性期における情報、Ⅲ. 予後（調査票記入時または最終診察時）、Ⅳ. 後遺症。

方法は、対象となる 550 例の EHEC-HUS 発症例を診断後に保健所へ届出た医師の所属する医療施設計 336 施設（図 1）を対象として調査票を郵送し、各症例について記入および返送を依頼した。調査票は 2016 年 8 月 19 日（金）に一斉発送し、回答のメ切を同年 10 月 31 日（月）とした。なお、一医療施設当たり 5 例以上の対象者がいる 10 の医療施設に対しては、郵送ではなく 8～10 月にかけて直接訪問して担当者に研究目的の説明をおこない、調査票への記入を依頼した。また、メ切までに回答がなかった一部の医療施設に対しては、電話によるリマインドをおこない、調査への協力を依頼した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査」を受け、承認済である（平成 26 年 8 月 4 日）。〔受付番号 509 研究課題名「腸管出血性大腸菌感染症で溶血性尿毒症症候群を発症した患者を対象とする追跡研究」〕HUS 発症例のデータソースは、NESID への 3 類 EHEC 感染症としての届出であるが、氏名・住所等の個人情報を含むため、取り扱いについては ID やパスワード入力等が必須で、厳正に管理されている。一度 NESID へ報告された症例の追跡調査であるため、症例は連結可能匿名化された情報を提供される。公表される結果は年齢、性別、予後等の

情報のみで、氏名、生年月日、治療を受けた医療機関名など個人を識別（あるいは推測）できるような情報は含まれない。

C. 研究結果

1. 回収率

336 施設 550 例（男性 221、女性 329）の対象者に対し、200 施設（59.5%）333 例（60.5%）から回答が得られた（2017年2月10日現在）。性別では男性 131 例（59.3%）、女性 202 例（61.4%）であった。

1) 診断年別

2008～2014 年の各年の有効回答数はそれぞれ 46、40、42、55、43、51、56 例であった。回収率がもっとも高かったのは 2014 年の 67.5%、次いで 2011 年の 65.5%、2013 年の 65.4%であり、最も低かったのは 2009 年の 52.6%であった。なお、2011 年の回収率については、当該年に起きた富山県の焼肉チェーン店におけるユッケ喫食を原因とした食中毒事例に関連する HUS 発症例について、こちらから医療施設へ電話によるリマインドをかけたことが影響している。

2) 年齢別（図 2）

対象者の 5 歳区切りの年齢群別では、0-4 歳が 274 例（42%）で最も多く、年齢が上がるに連れて対象者数は減少している。性別では、全ての年齢群で女性が男性の対象者よりも多い。回収率は、対象者数の少ない 10 歳以上の年齢群では男女別でばらつきがみられるものの、10 歳未満においては、男女いずれも 6 割程度の回収率であった。

3) 報告都道府県別

調査対象者は山梨県を除いた 46 都道府県から報告されており、うち対象者が 20 例以上いた 7 都道府県の回収率（回答数/対象者数）は、対象者の多い順に東京都 72.5%（50/69）、大阪府 65.9%（27/41）、北海道 44.4%（16/36）、愛知県 65.7%（23/35）、富山県 96.3%（26/27）、埼玉県 91.7%（22/24）、千葉県 52.2%（12/23）であった。富山県の回収率の高さは、1）で記載した電話によるリマインドの影響が反映されていた。

2. 「EHEC 感染症の溶血性尿毒症症候群(HUS) 後遺症に関する調査票」の回答

1) 医療施設への通院状況（調査時点）

調査票記入日時点における当該施設への HUS 症例の通院状況についての質問では、有効回答数 333 例のうち、最も多かったのが「通院していない」261 例（78.4%）、次いで「通院中（経過観察継続中）」66 例（19.8%）、「その他」6 例（1.8%）、で「入院中（HUS に関連する症状または後遺症の治療を目的として）」の回答はな

かった（表 1）。

「通院していない」場合の理由として、最も多かったのが『経過観察終了』123 例（47.1%）、次いで『他医療施設へ転院』91 例（34.9%）、『患者自身の都合』36 例（13.8%）、『その他』9 例（3.4%）、『不明・記載なし』2 例であった（表 2）。

2) 急性期における情報

(1) 臨床症状・所見

急性期における 2 つの症状（血便、痙攣重積）の有無についての質問では、「血便」有りが 79.9%（255 例/319）、「痙攣重積」有りが 6.9%（22 例/317）であった。

(2) 治療（複数選択可）

急性期に施行された治療についての質問では、最も回答が多かった治療は、「抗生剤の使用」214 例（64.3%）、次いで「RBC 輸血」159 例（47.7%）、「透析療法（血液透析、腹膜透析、持続的血液濾過透析のいずれか）」87 例（26.1%）、「人口呼吸管理」48 例（14.4%）、「血漿交換療法」23 例（6.9%）であった（表 3）。

抗生剤を使用された 214 例のうち、単剤または複数薬剤の併用により、ホスホマイシン(FOM)が 148 例（69.2%）で最も多く使用されており、次いで多かったものはセフトリアキソン(CTRX)が 21 例（9.8%）であった。

透析療法を施された 87 例の内訳は、血液透析 32 例（36.8%）、持続的血液濾過透析 31 例（35.6%）、腹膜透析 7 例で、残りの 17 例は前述の 2 つないし 3 つの併用であった。

人工呼吸管理 48 例の主たる適応理由の内訳は、「持続透析」が 29 例（60.4%）で最も多く、他に「けいれん重積」7 例、「呼吸」5 例などの回答であった。

また、その他に施された治療として、ステロイドパルス療法、フロモックス（ラシックス；利尿剤）、γグロブリン、トロンボモデュリンアルファ（リコモジュリン）、などの記載が散見された。

3) 予後

調査票記入時または最終診察時における予後についての質問では、「生存」が 294 例（88.3%）、「死亡」が 3 例（1.0%）、「不明・記載なし」が 36 例（10.8%）であった。

「生存」の 294 例について、後遺症の有無に対する質問では、「有り」が 24 例（8.2%）、「無し」が 243 例（82.7%）、「詳細不明」27 例（9.2%）であった。なお、「有り」の回答のうち、2 例は『転院先の医療施設で死亡』との記載があり、本調査で回答の得られた患者のうち、死亡が確認されたのは計 5 例であるが、これらはすべて NESID 報告時点で既に死亡と報告されていた症例であった。

4) 経過観察期間の算出（表 4）

調査対象者の HUS 発症年月は、NESID

報告によるデータベースですべて把握済である。HUS 発症年月を始点として、HUS 発症例の経過観察期間を算出するために、1) 医療施設への通院状況の質問で、「通院中(経過観察継続中)」との回答の場合は『調査票記入年月』を、通院中以外の回答の場合は『最終診察年月』を、それぞれ経過観察の終点とした。

有効回答 333 例中、終点の記載があり経過観察期間の算出が出来たのは 294 例(88.3%)であった。このうち、経過観察が3カ月未満だったのは95例(32.3%)、1年未満が150例(51.0%)、1年以上4年未満が102例(34.7%)、4年以上は42例(14.3%)であった(図3)。

5) 後遺症

経過観察期間が1年以上ある144例を対象とした発症例では、17例(11.8%)にHUSに関係する後遺症が認められた(複数回答を含む)。

腎後遺症が13例、腎臓以外の後遺症が6例報告され、腎後遺症の詳細は、腎機能低下8例、蛋白尿6例、血尿5例、高血圧3例、尿管細管機能障害3例、維持透析1例であった(表5)。また、腎外後遺症の6例は、いずれも神経系の後遺症であり、詳細な内訳として、歩行異常・障害3例、難聴・聴覚障害2例、症候群てんかん1例などが記載されていた(表6)。なお、腎外後遺症として、これまで文献等で報告されている慢性膵炎や糖尿病、循環器系の後遺症はなかった。

D. 考察

1. 対象医療施設と回収率

調査対象施設は、HUS 発症例を診断して最初に保健所へ届け出た医師が所属する医療施設である。対象となったのは山梨県を除く46都道府県の336施設であり、対象期間中にHUS 発症例の届出があった数は一医療施設あたり最少で1例~最多で11例に分布していた。そのうち、1例のみしか届出がなかった医療施設が全体の64%を占めており、本調査は基本的に郵送による調査でおこなう計画とした。しかし、対象となる医療施設や実際に調査票の回答をする小児科や腎臓内科等の臨床医には、本研究班の班員は認知度が皆無であると想像され、実際の調査票回収率は低いと事前に予想していた。そのため、少しでも回収率を上げるためにも、一医療施設あたり5例以上のHUS 症例のいた10施設に対しては、直接担当者との面会の約束をとり、当該施設へ直接訪問し、研究の主旨を説明して調査協力を依頼した。また、2011年に発生したユッケ喫食を原因とした食中毒事例のHUS 症例に対しては、本研究の対象者で最も多いHUS の集団発生事例ということもあり、〆切期限までに回答の得られなかった医療施設には電話でリマインドをかけ、調査協力をお願いした。

実際に調査票の回答返信があったのは、

200施設(59.5%)、333例(60.5%)と予想を大きく上回る回答が得られた。回収率向上のために準備した事前の研究計画および方法がかなり効果的であったと思われる。しかしながら、それだけでは説明できないほど多くの回答が得られた。現場で実際に診療にあたっている臨床医の方々のご協力によるところが非常に大きかった。

調査対象施設から回答返信が得られなかった理由は、様々なものが考えられる。まず考えられたのは、調査票がきちんと適切な回答者の手元に届いていない可能性である。本調査における郵送の宛先は、医療施設名のみであり、具体的な診療科や医師名を宛先にしていなかった。この理由は、元々こちらで把握している情報が、保健所へ届いた医師名とその医療施設名のみであり、医師の担当診療科等は把握できていなかったためである。過去に遡っての調査であるため、当該医師宛てではなく医療施設宛てとせざるを得なかった。実際に、リマインドの電話をかけたいくつかの施設において、小児科等の診療科に調査票が届いていないため、具体的な医師宛てで再送付したこともあった。郵送の宛先に具体性を示せなかったのは本研究の制約の一つであった。次に、一医療施設のHUS 対象者の数も影響したものと予想される。今回、5例以上の対象者がいた10施設に対しては、直接訪問して協力を依頼したこともあり、すべての施設から郵送で全例についての回答が得られた。一方、4例以下の施設について、回収率をみていくと、1例58%(=125/216)、2例64%(=50/78)、3例55%(=11/20)、4例33%(=4/12)と3例、4例の医療施設については回収率が低下していた。これらの施設は、地域における高次医療機関であると予想され、複数例のHUS 対象者が複数の診療科にまたがっていて、調査票のとりまとめと返信が困難であったのかもしれない。また、上述したような、郵便を受領した施設の総務担当と各診療科への連絡がうまく来ていない可能性も十分考えられた。その他にも、通常診療で医師が多忙なためや、診療情報記録を外部へ出す場合には、施設によっては内部の倫理審査を受ける必要があり回答が困難などの可能性が理由として想像された。なお、調査票を郵送した時点で、既に宛先不明で届かなかった医療施設が2施設あり、古くは2008年の情報でもあることから、対象医療施設の廃業や統合、経営母体の変更などの影響も未回収に一部影響していた。

2. 調査票の回答内容

2016年の調査時における医療施設への通院状況では、通院中(経過観察中)が66例(19.8%)であった。その過半数(65%)はHUS の発症が2012~2014年と直近3~4年の発症例であったが、5年以上が経過した2008~2010年発症例の16例(24%)も経過観察が継続されていた。一方、通院していない261例の理由で、その半数近く(47%)が経過観察終了との理由であり、HUS 発症例の重症度を考慮した上で、その後の経過観察は医

療施設または担当医の判断に任されているものと想像された。通院していない理由の2番目に多かった「他医療施設へ転院」の91例については、調査対象施設との兼ね合い、事前に一定数いるだろうとは予想されており、本調査でどの程度の割合が該当するのか明らかにすることが出来た。

HUS 発症例の急性期の情報として、症状は「血便あり」が約8割の回答で、従来のNESIDで報告されていたHUS 発症例における血便の割合8~9割弱という結果と一致しており、必ずしもHUS 発症例全てが血便を呈するわけではないということも支持する結果となった。また、施行された治療で最も多かった「抗生剤の使用」は約64%の回答であり、NESIDのサーベイランスに関係する問い合わせで従来得られていた約8割よりは低い数字であった。EHEC感染に対する抗菌薬の使用とHUS発症に関しては一定の結論が得られていないが、施設によって対応は異なるものと思われた。なお、使用された抗生剤は、約7割が単剤または併剤でホスホマイシン(FOM)が最も多く使用されており、NESID問い合わせで得られた報告と同様であった。

本調査で回答の得られた症例において、新たに死亡例の報告はなかった。回答のあった死亡5例中、4例はHUS発症後まもなくの死亡であり、1例は発症からおよそ6ヵ月後に死亡していたが、いずれもNESIDで死亡が記録されていた。

HUS発症後の経過観察期間の算出できた症例の分析では、観察期間1年未満が過半数(51.0%)を占めており、実際の臨床現場においてはHUS発症例に対して長期のフォローアップがされていない実態が明らかとなった。本調査の対象者は、「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」が公表された2014年よりも前に発症した患者がほとんどであり、ガイドライン作成以前の実情を反映したものと考えられる。HUS発症後最低5年間定期的な経過観察を推奨(急性期の重症度に応じて、~15年間)している当該ガイドライン公表以後に発症したHUSのフォローアップ状況は、本調査の結果と比較して変化しているものと予想される。

経過観察が1年以上されている患者において、11.8%に何らかのHUSに関連した後遺症があることが確認された。過去2001~2002年のHUS発症例を対象として国内で行われた全国調査では後遺症ありが13%と報告されており、本研究の結果も同等の割合であった。しかし、過去の調査は、EHECによる感染以外を原因としたHUS発症例も対象とされており、本研究の対象者と単純に比較出来ないため、解釈には注意が必要である。後遺症の多くは腎後遺症であり、内訳として尿異常(蛋白尿、血尿)が11例、腎機能低下が8例、などが多くを占めた。一方、腎外後遺症としては、歩行異常・障害や聴覚障害など神経系後遺症のみが報告されており、従来から指摘されているとおり、少数ながらも神経学的後遺症が引き起こされていることが示された。なお、経過観察期間が1年以上の

HUS症例は、有効回答の得られた症例の43%でしかなく、半数以上は長期のフォローが出来ていない。特に、通院状況の質問で、『他医療施設へ転院』とされた患者については、重症のためより高度医療の提供可能な他施設へ転院したものが多くと推測され、本調査におけるフォローが不完全でもあり、有後遺症の患者が潜在している可能性が高いと想像された。転院例については、調査票の質問により転院先の医療施設名も得られているため、これらの転院先に対しての後遺症調査(二次調査)を行うことで、より詳細な後遺症の実態を把握できるものと思われる。しかし、本研究においては、人的、時間的、予算的な制約があるため、転院例に対する二次調査は計画出来なかった。本研究によって、HUS発症例のその後のフォローアップ状況の実態を明らかにすることができたが、中・長期的予後の評価という目的達成のためには、上述した二次調査を含めたさらなる研究が必要である。

E. 結論

1. 対象としたHUS発症例の予後で、新たな死亡例は認められなかった。

2. HUS発症後1年以上の経過観察が出来た症例のうち、17例(11.8%)においてなんらかのHUSに関する後遺症が確認された。

3. 回答のあったHUS症例の過半数は発症後の経過観察が1年に満たず、これらの症例の中・長期的な予後の評価は出来なかった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Takehito Saitoh, Hiroshi Hataya, Riku Hamada, Kazunori Oishi, Tomimasa, Sunagawa. Long-term outcomes in Enterohemorrhagic Escherichia coli associated hemolytic uremic syndrome in Japan. 第52回日本小児腎臓病学会学術総会. 東京都. 2017年6月1-3日(予定)

2) Takehito Saitoh: Epidemiology of Enterohemorrhagic Escherichia coli infections and associated hemolytic uremic syndrome in Japan. The 11th Japan-Taiwan Symposium on New Technologies Applied to Public Health Including Foodborne Diseases and Drug Resistance. Taipei, Taiwan, Sep 11-12, 2014

3) Masatomo Morita, Takehito Saitoh, Hidemasa Izumiya, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi, Makoto Ohnishi. : Molecular epidemiological analysis of Salmonella enterica serotype Typhi from patients without histories traveling abroad. 49th U.S.-Japan Conference on Cholera

and Other Enteric Bacterial Infections.
Jan. 14-16, 2015

4) 河端邦夫、清原知子、石井孝司、脇田隆字、金山敦宏、八幡裕一郎、高橋琢理、有馬雄三、木下一美、齊藤剛仁、松井珠乃、砂川富正、大石和徳：A型肝炎の家族内感染についての疫学的分析（2014年上半期を中心に）。

第18回日本ワクチン学会学術集会。福岡市。2014年12月6-7日

5) 石井孝司、清原知子、脇田隆字、河端邦夫、金山敦宏、八幡裕一郎、山岸拓也、松井珠乃、高橋琢理、有馬雄三、木下一美、齊藤剛仁、大石和徳、砂川富正：2014年春季に日本で多発したA型肝炎の分子疫学的解析。

第62回日本ウイルス学会学術集会。横浜市。2014年11月10-12日

6) 加納和彦、八幡裕一郎、捧建蔵、柳楽真佐実、齊藤剛仁、金山敦宏、高橋琢理、有馬雄三、河端邦夫、砂川富正、大石和徳：牛生肉・生レバーの規制強化の効果を検証する。

第18回腸管出血性大腸菌感染症研究会。京都市。2014年7月15-16日

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

図1 調査対象一医療施設当たりの
HUS届出数の割合
2008-2014年 (n=336施設)

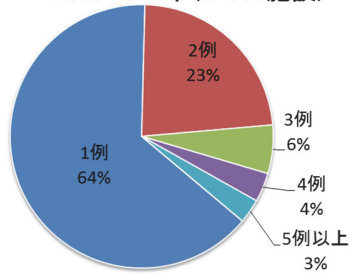


図2 年齢群別・性別調査対象者数と有効回答数

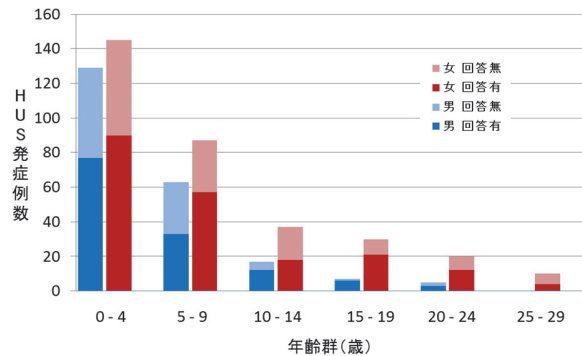


表1 医療施設への通院状況 (調査票記入日時点) 有効回答 n=333

通院状況	症例数 (人)	割合 (%)
通院していない*	261	78.4
通院中(経過観察継続中)	66	19.8
その他	6	1.8
入院中	0	0

表2 表1の通院していない理由 有効回答 n=261

理由	症例数 (人)	割合 (%)
経過観察終了	123	47.1
他医療施設へ転院	91	34.9
患者自身の都合	36	13.8
その他	9	3.4
不明・未記載	2	0.8

表3 急性期において施行された治療 (複数回答可) 有効回答 n=333

施行した治療 (複数選択)	症例数 (人)	割合 (%)
抗生剤の使用	214	64.3
RBC輸血	159	47.7
透析療法	87	26.1
人工呼吸管理	48	14.4
血漿交換療法	23	6.9

表 4 調査票記入時または最終診察時の日付記載あり*内訳
観察期間（月数）の算出が可能
*通院中の場合「調査票記入年月」、それ以外の場合「最終診察年月」

通院状況	症例数 (人)	観察期間 算出可能	割合 (%)
有効回答	333	294	88.3
通院中(経過観察中)	66	66	100.0
通院していない	<理由>		
経過観察終了	123	118	95.9
他医療施設へ転院	91	67	73.6
患者自身の都合	36	33	91.7
その他	9	7	77.8
不明・未記載	2	1	50.0
その他	6	2	33.3

図 3 HUS 発症例の経過観察期間の分布と割合 有効回答 n=294

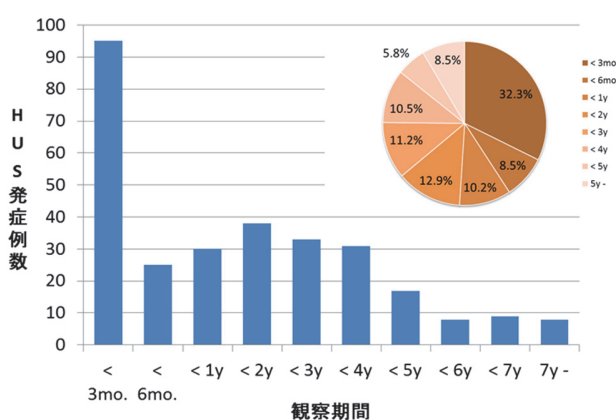


表 5 腎後遺症の詳細内訳 回答 n=13 (複数回答を含む)

腎後遺症	症例数 (人)
腎機能低下	8
蛋白尿	6
血尿	5
高血圧	3
尿細管機能障害	3
維持透析	1

表 6 腎外後遺症の詳細内訳 回答 n=13 (複数回答を含む)

腎外後遺症	症例数 (人)
神経系	6
(詳細)	
歩行異常・障害	3
難聴・聴覚障害	2
症候群てんかん	1

調査票の回答と返信にご協力いただいた以下の施設(n=200)に深謝いたします。
 (一部調査票の回答があった患者が届出された当時の医療施設名での記載あり)

都道府県	医療施設名	
北海道	手稲溪仁会病院	千葉県
	愛育病院	
	滝川市立病院	
	北海道消化器科病院	
	恵佑会第2病院	
	北海道病院	
	北海道子ども総合医療療育センター	
	ー	
	医療法人社団慶愛病院	
	北海道社会事業協会帯広病院	
青森県	北見赤十字病院	東京都
	江別市立病院	
	市立千歳市民病院	
岩手県	青森市民病院	千葉県
	八戸市立市民病院	
宮城県	三沢市立三沢病院	東京都
	もりおかこども病院	
秋田県	岩手県立中央病院	千葉県
	川原田小児科医院	
山形県	仙台医療センター	東京都
	仙台市立病院	
茨城県	大崎市民病院	千葉県
	秋田大学医学部附属病院	
栃木県	中通総合病院	東京都
	市立横手病院	
群馬県	米沢市立病院	千葉県
	山形県立新庄病院	
埼玉県	公立置賜総合病院	東京都
	日立総合病院	
千葉県	土浦協同病院	東京都
	宮崎こどもクリニック	
神奈川県	那須赤十字病院	東京都
	館林厚生病院	
新潟県	前橋赤十字病院	東京都
	高崎中央病院	
富山県	桐生厚生総合病院	東京都
	伊勢崎市民病院	
東京都	太田記念病院	東京都
	公立藤岡総合病院	
東京都	埼玉県立小児医療センター	東京都
	西埼玉中央病院	
東京都	さいたま市立病院	東京都
	さいたま市民医療センター	
東京都	自治医科大学附属さいたま医療センター	東京都
	埼玉医科大学総合医療センター	
東京都	埼玉県熊谷保健所	東京都
	埼玉石心会病院	
東京都	草加市立病院	東京都
	ー	
	獨協医科大学越谷病院	東京都
	国立病院機構 埼玉病院	
	みさと健和クリニック	東京都
	千葉県こども病院	
	千葉県立海浜病院	東京都
	三枝医院	
	総合病院国保旭中央病院	東京都
	船橋二和病院	
	成田赤十字病院	東京都
	亀田総合病院	
	国立病院機構下志津病院	東京都
	東京都立小児総合医療センター	
	国立成育医療研究センター	東京都
	東京都立墨東病院	
	聖路加国際病院	東京都
	東邦大学医療センター大橋病院	
	東邦大学医療センター大森病院	東京都
	杏林大学医学部附属病院	
	東京都立多摩総合医療センター	東京都
	公立昭和病院	
	日本大学病院	東京都
	東京女子医科大学病院	
	東京医科歯科大学医学部付属病院	東京都
	順天堂大学附属順天堂医院	
	目黒区保健所	東京都
	荏原病院	
	東京都立大塚病院	東京都
	舟渡病院	
	練馬光が丘病院	東京都
	順天堂練馬病院	
	やすだこどもクリニック	東京都
	日野市立病院	
	東京都立清瀬小児病院	東京都
	稲城市立病院	
	川崎市立川崎病院	東京都
	(独)横浜医療センター	
	日本医科大学武蔵小杉病院	東京都
	聖隷横浜病院	
	横浜労災病院	東京都
	聖マリアンナ医科大学病院	
	新潟県立新発田病院	東京都
	新潟大学医歯学総合病院	
	村井こどもクリニック	東京都
	市立砺波総合病院	
	富山大学附属病院	東京都
	富山県立中央病院	
	富山市民病院	東京都
	富山県済生会高岡病院	
	高岡市民病院	東京都
	厚生連高岡病院	

	富山赤十字病院		しもでら小児科クリニック
	黒部市民病院		大阪医科大学附属病院
	学校共済組合北陸中央病院		関西医科大学附属病院
	真生会富山病院		市立柏原病院
石川県	石川県立中央病院		今中小児科
	ふじさわ眼科小児科クリニック		寺嶋塚田こどもクリニック
	三幸小児科医院	兵庫県	兵庫県立尼崎総合医療センター
	金沢医科大学病院		兵庫県立こども病院
福井県	公立丹南病院		神戸平成病院
	福井赤十字病院	奈良県	奈良県立医科大学附属病院
	福井大学医学部附属病院	和歌山県	和歌山県立医科大学附属病院
長野県	まつもと医療センター中信松本病院		社会保険紀南病院
			新宮市立医療センター
	諏訪中央病院	鳥取県	鳥取大学医学部附属病院
岐阜県	岐阜大学医学部附属病院	島根県	益田赤十字病院
	岐阜県総合医療センター		島根大学医学部附属病院
	岐阜市民病院	岡山県	倉敷中央病院
	中津川市民病院		水島中央病院
	松波総合病院	広島県	東広島医療センター
静岡県	静岡県立こども病院	山口県	下関市立中央病院
	キッズクリニックさの		山口大学医学部附属病院
	静岡済生会総合病院	徳島県	徳島大学病院
	聖隷浜松病院		徳島赤十字病院
	磐田市立総合病院	高知県	高知医療センター
	焼津市立総合病院		J A高知病院
	藤枝市立総合病院	福岡県	九州大学病院
愛知県	あいち小児保健医療総合センター		飯塚病院
	名古屋第二赤十字病院		国立病院機構小倉医療センター
	トヨタ記念病院		国立病院機構九州医療センター
	岡崎市民病院		大牟田市立病院
	春日井市民病院		久留米大学医療センター
	安城更生病院		くきた小児科内科クリニック
	愛知医科大学病院		医療法人 田中医院
	総合大雄会病院		山田小児科医院
	一宮市立市民病院	佐賀県	佐賀大学医学部附属病院
三重県	伊勢赤十字病院		佐賀中部保健福祉事務所
滋賀県	滋賀医科大学医学部附属病院		富崎小児科
	長浜赤十字病院		嬉野医療センター
	近江八幡市立総合医療センター		古賀小児科内科病院
京都府	医療法人徳洲会 宇治徳洲会病院	熊本県	熊本赤十字病院
	京都第一赤十字病院		熊本地域医療センター
大阪府	大阪市立総合医療センター		山口医院
	大阪労災病院	大分県	大分県立病院
	大阪赤十字病院		佐藤第二病院
	淀川キリスト教病院	宮崎県	宮崎県立宮崎病院
	大阪府済生会吹田病院		宮崎大学医学部附属病院
	住友病院	鹿児島県	鹿児島大学病院
	北野病院		出水総合医療センター
	聖バルナバ病院		県立大島病院
	大阪警察病院		なかむら小児科
	大阪府立急性期・総合医療センター	沖縄県	いけむら小児科クリニック
	堺市保健所		
	済生会吹田病院		