

分担研究報告書

「高齢者における 23 価肺炎球菌ワクチンの免疫原性と

血清オプソニン活性測定の意義」

分担研究者 大石和徳 大阪大学微生物病研究所

研究協力者 坂東園子 大阪医科大学第一内科、岩垣明隆 阪和住吉総合病院

研究要旨：今回、我々は特別養護老人ホーム利用者に対し、23 価肺炎球菌ワクチン (PPV23) 接種前後の血清中特異 IgG 抗体濃度と OPK 活性の相関について検討した。平均年 85 歳の超高齢者において、PPV23 接種による主要 6 血清型に対する血清中特異 IgG 濃度、オプソニン (OPK) 活性は有意に増加した。血清型 3, 6B, 12F では IgG 濃度と OPK 活性の相関は低く、特にワクチン接前に OPK 活性を欠く血清検体が多かった。今後、超高齢者の血清型特異的免疫応答は OPK 活性で評価すべきと考えられる。

A. 研究目的

日本の国民の平均余命は男性で 79.6 歳、女性で 86.4 歳とされ、まさに高齢化時代を迎えている。一方、肺炎は日本人の死亡率の第 4 位をしめる。75 歳を超えてから肺炎による死亡率は男女ともに急激な増加が見られ、とくに、男性の死亡率では、80-84 歳の第 3 位 (919.7 人/10 万・年)、85-89 歳の第 2 位 (2097.7 人/10 万・年)、90 歳以上の第 1 位 (4037.1-9850.0 人/10 万・年) を占める。このうち 20-40% が肺炎球菌性肺炎と考えられる。従って、80 歳以上の高齢者における肺炎予防は重要である。我々はこれまでに、インフルエンザワクチン定期接種後の 75 歳以上の高齢者において 23 価肺炎球菌ワクチン

(PPV23) の接種により、肺炎による入院エピソードが有意に減少し、肺炎による医療費も削減できることを報告した (Kawakami K et al. 28:7063-7069, Vaccine, 2010)。しかしながら、超高齢者における PPV23 による免疫原性、とりわけ血清オプソニン (OPK) 活性の報告は少ない。

今回、我々は特別養護老人ホームにおける PPV23 接種前後の血清中特異 IgG 抗体濃度と OPK 活性の相関について検討した。

B. 研究方法

大阪府下の特別養護老人ホームに入所中の高齢者 100 名を PPV23 接種 (ワクチン群) と生理食塩接種 (非ワクチン群) の 2 群に無作為に割り付けし、接種前と接種 1

ヶ月後の血清を凍結保存した。採取した血清を ELISA IgG, Multiplex OPK assay で血清型 3, 6B, 12F, 14, 19F, 23F について特異抗体を測定した。これらの 6 血清型はわが国の成人における侵襲性感染症の主要原因菌の血清型である。

C. 研究結果

1. 参加症例の基本データ

ワクチン群 50 例、非ワクチン群 50 例を登録し、各群の平均年齢(AD)はワクチン群:84.7(7.7)歳、非ワクチン群:85.9(7.3)歳で、女性の比率はワクチン群で 85%、非ワクチン群で 88%であった。Performance status(SD)はワクチン群 2.9(1.0)、非ワクチン群 2.3(1.1)、BMI(SD)はワクチン群 20.6(4.0)、非ワクチン群では 20.2(3.9)であった。

2. 血清中特異 IgG 濃度

ワクチン群のワクチン接種前の血清中特異 IgG 濃度 (Geometric mean concentration: GMC) ($\mu\text{g/ml}$) は血清型 (3, 6B, 12F, 14, 19F, 23F) でそれぞれ (1.0, 1.9, 0.3, 2.9, 2.5, 1.4) であった。一方、PPV23 接種 1 ヶ月後の特異 IgG 抗体濃度は (1.87, 2.9, 0.8, 13.0, 7.0, 5.6) であり、接種前に比較してそれぞれの血清型で有意に増加した ($P<0.05$)。一方、非ワクチン接種群の血清中特異 IgG 抗体濃度は接種前後で全く変化なかった。

3. 血清オプソニン活性

ワクチン群のワクチン接種前の血清中 log OPK (Geometric mean concentration: GMC) (titer) は血清型 (3, 6B, 12F, 14, 19F, 23F) でそれぞれ (0.9, 1.48, 1.47, 1.85, 1.62, 1.39) であった。一方、PPV23 接種 1 ヶ月後の血清中 log OPK は (2.77, 2.25, 2.43, 2.80, 2.50, 2.22) であり、接種前に比較してそれぞれの血清型で有意に増加した ($P<0.05$)。一方、非ワクチン接種群の血清中 log OPK は接種前後で全く変化なかった。

4. ワクチン接種群における接種前後の血清特異 IgG 抗体濃度とオプソニン活性の相関

血清型3について、接種前のIgGとOPKの相関は $P=0.125$ 、接種後の相関は $P=0.973$ であった。血清型6Bについて、接種前のIgGとOPKの相関は $P=0.257$ 、接種後の相関は $P=0.052$ であった。血清型12Fについて接種前のIgGとOPKの相関は $P=0.806$ 、接種後の相関は $P=0.974$ であり、血清型3, 6B, 12Fいずれの場合も有意な相関が認められなかった。一方、血清型14, 19F, 23Fについては、接種前のIgGとOPKの相関はいずれも $P<0.0001$ 、接種後の相関もいずれも $P<0.0001$ と有意な相関を示した。また、いずれの血清型においてもOPK活性低値例のは接種前に比較して接種後には減少する傾向であった。

D. 考察

超高齢者における接種前の血清中特異 IgG 濃度および OPK 活性は全般に低く、PPV23 接種後に有意に増加した。しかしながら、血清型 3, 6B, 12F ではその免疫

応答は軽度であったことから、これらの血清型 CPS 抗原は弱免疫原と考えられた。また、これらの血清型の IgG レベルは OPK 活性と相関せず、ELISA で検出する結合抗体にはかなりオプソニン活性を持たない IgG を測定していると考えられた。また、血清型 19F, 23F でもワクチン接種前ではかなり多くのオプソニン活性を欠く血清検体が多かった。これらの検討から、超高齢者における血清型特異的免疫応答の評価には OPK 活性が優れていると考えられた。

E. 結論

超高齢者における PPV23 接種による主要 6 血清型に対する免疫原性が明らかになった。血清型 3, 6B, 12F では IgG 濃度と OPK 活性の相関は低く、特にワクチン接種前に OPK 活性を欠く血清検体が多かった。超高齢者の血清型特異的免疫応答は OPK 活性で評価すべきと考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kerdsin A, Dejsirilert S, Puangpatra P, Sripakdee S, Chumla K,¹ Boonkerd N, Polwichai P, Tanimura S, Takeuchi D, Nakayama T, Nakamura S, Akeda Y, Gottschalk M, Sawanpanyalert P, Oishi K. Clinical features of *Streptococcus suis* serotype 2 infections in relation to the genotypic profiles of isolates in Thailand. *Emerg Infect Dis* (in press).

2. Ezoe H, Akeda Y, Piao Z, Aoshi T, Koyama S, Tanimoto T, Ishii KJ, Oishi K. Intranasal vaccination with pneumococcal surface protein A plus poly(I:C) protects against secondary pneumococcal pneumonia in mice. *Vaccine* 29:1754-1761, 2011.

3. Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, Tanaka T, Koyama K, Harada Y, Iwanaga K, Yamaryo T, Oishi K. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine*, 28:7063-7069, 2010

4. Kerdsin A, Uchida R, Verathamjamrus C, Puangpatra P, Kawakami K, Pathom Sawanpanyalert P, Dejsirilert S, Oishi K. Development of triplex SYBR green real-time PCR for detecting *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* and *Legionella* spp., without extraction of DNA. *Jap J Infect Dis* 63: 173-180, 2010

5. Champunot R, Tanjatham S, Kerdsin A, Puangpatra P, Wangsai S, Treebuphachatsakul P, Tasnsuphaswasdikul S, Kiatvitchukul C, Kasyanan H, Yimsabai J, Akeda Y, Kawakami K, Sawanpanyalert P, Dejsirilert S, Oishi K. Impact of severity of pandemic influenza (H1N1) virus-associated community-acquired pneumonia among adults in a tertiary hospital in Thailand. *Jap J Infect Dis*,

63:251-256, 2010

6. 大石和徳、永井英明. 肺炎球菌ワクチンの複数回接種は必要か? 医学のあゆみ. 234:213-216, 2010.

7. 川上健司、大石和徳. 2. 任意接種のワクチン、4) 肺炎球菌. 臨床検査 54: 1358-1363, 2010.

8. 田村和世、大石和徳. 23 価肺炎球菌荚膜多糖体ワクチン (ニューモバックス[®]) の新たなエビデンス. 呼吸 29 : 996-1001, 2010.

9. 川上健司、大石和徳. 肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン. Modern Physician. 30:704-707, 2010.

10. 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン. 臨床とウイルス. 38(5) : 490-498, 2010

11. 明田幸宏、大石和徳. 高齢者感染症における重症化の予測因子 (微生物側の因子). 老年医学 48:1301-1306, 2010

12. 江副浩和、大石和徳. ウイルス感染-最近の話題-. THE LUNG perspectives. 18: 343-346, 2010

2. 学会発表

1. Kawakami K, Yamaryo T, Oishi K. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine. IDSA 48 th annual meeting. Vancouver, Canada, October 21-24, 2010.

2. 坂東園子、岩垣明隆、大石和徳他. 高

齢者介護施設利用者での肺炎の前向き調査と肺炎球菌血清型特異 IgG 濃度の基礎値についての検討. 第 50 回日本呼吸器学会総会, 京都, 2010 年 4 月 23-25 日.

3. 坂東園子、岩垣明隆、大石和徳他. 高齢者における肺炎球菌ワクチン接種後の multiple opsonophagocytic assay による血清オプソニン活性の評価. 第 84 回日本感染症学会総会, 京都, 2010 年 4 月 4-5 日.

4. 大石智洋、羽生政子、大石和徳. 小児の肺炎球菌敗血症 4 症例における液性免疫能測定および予備的検討. 第 14 回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 2010 年 12 月 11-12 日.

5. 大石和徳、田村和世、西順一郎、中野貴司. 23 価肺炎球菌ワクチン接種後に発症した肺炎球菌性髄膜炎の 2 症例: その血清型特異 IgG 濃度とオプソニン活性の乖離について. 第 14 回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 2010 年 12 月 11-12 日.

6. 大石和徳. 教育講演 5. 肺炎球菌ワクチンの重要性. 第 55 回日本透析医学会、神戸. 2010 年 6 月 18-20 日.

7. 大石和徳. 教育講演 1. 肺炎の感染病態とワクチン戦略. 第 49 回中部医学検査学会. 金沢、2010 年 9 月 18-19 日.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: なし

2. 実用新案登録: なし

3. その他: なし

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業)
ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除およびワクチンで予防可能疾患の疫学
並びにワクチンの有用性に関する研究

分担報告書

「Hib ワクチン接種後健康状況調査の統計学的解析(二報)」

大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター
菅原民枝	国立感染症研究所感染症情報センター
多屋馨子	国立感染症研究所感染症情報センター
富樫武弘	札幌市立大学客員教授
岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター

要約

【目的】Hib ワクチン接種後の健康状況を調査するため、本研究では富樫分担研究班が昨年度から収集したデータの統計学的な解析を行う。

【方法】分析は 0 歳児に限定する。また DPT ワクチン以外との同時接種を行った対象は除外する。比較対象は DPT ワクチン初回接種 1～3 回目とし、その情報は予防接種後健康状況調査集計報告書(平成 8 年版～平成 18 年版)とする。また Hib ワクチン単独と Hib ワクチンと DPT ワクチンの同時接種後の健康状況を比較する

【結果】Hib ワクチンと DPT ワクチンとの検定では全ての回数、症状で有意差はなかった。Hib ワクチン単独群と DPT ワクチンとの同時接種群との間で行った検定では 2 回目においてのみ単独接種の方が同時接種よりも下痢を認めた頻度が高かった。3 回目においてのみ単独接種の方が同時接種よりも発熱を認めた頻度が高かった、ことが明らかになった。

【考察】DPT ワクチンと Hib ワクチンとの間で、接種後の健康状況に違いは認められなかった。Hib ワクチン単独群と DPT ワクチンとの同時接種群の比較では、2 回目の接種で下痢の頻度に有意差が認められたのは、接種の時期が感染性胃腸炎の流行時期に重なった可能性が否定できない。3 回目の接種で発熱の頻度に有意差が認められたのは、単独群の方が接種月齢が高く、移行抗体が消失する乳児期後半では前半に比較して発熱の頻度が高くなる傾向があり、その影響が考えられた。

【結論】本解析から、Hib ワクチンは DPT ワクチンと接種後の有害事象に関しては有意な差はない、また、DPT ワクチンとの同時接種によって Hib ワクチン単独接種よりも有害事象の発現頻度が増えるという傾向はない、と結論付けられた。

A. 研究目的

Hib ワクチンの供給が 2008 年 12 月 19 日から開始されたことに伴い、接種後の安全性を確認するために、接種時期が重なっている DP

T ワクチンの接種後の健康状況調査と比較検討する事を目的とした。本研究では昨年度から富樫分担研究班¹⁾が収集したデータの統計学的な解析を行う。特に、DPT ワクチンよりも

有害事象が多いか、またDPTワクチンとの同時接種によって有害事象が増加するかを検討する。

B. 材料と方法

調査時点においては Hib ワクチンの供給が開始されて間がないことから、今回調査では 1 歳以上の対象も多く含まれていたが、分析の本来の趣旨を鑑み、分析は 0 歳児に限定する。また対象数が少ないことから、DPT ワクチン以外との同時接種を行った対象は除外する。

DPT ワクチンとの比較は DPT 一期初回 1～3 回目とし、Hib ワクチンの対応する回数と比較する。DPT ワクチンの接種後の健康状況は予防接種後健康状況調査集計報告書(平成 8 年版～平成 18 年版)に報告があった 20,388 人とした。

また、Hib ワクチン単独群と Hib ワクチンと DPT ワクチンの同時接種群とを比較する。

分析は生存期間分析を用い、発熱、局所反応、ひきつけ、下痢、嘔吐、咳・鼻水毎に、接種後それらの症状が出るまでの期間に関して分析する。統計量は log rank 検定と Wilcoxon 検定を併用する。

倫理的配慮

すでに本研究の研究者にとっては連結不可能匿名化された情報のみを扱うので、倫理的配慮は必要ない。

C. 結果

Hib ワクチンの健康状況調査が回収されたのは 1,879 件、そのうち同時接種は 552 件であった。この内、接種時年齢 0 歳は 1,149 例であった。

Hib ワクチンと DPT ワクチンとの検定結果を表 1 にまとめた。全ての回数、症状で有意差

はなかった。一報²⁾で「下痢は Hib ワクチン 1 回目接種(0 歳児)より DPT ワクチン一期 1 回目で高頻度に報告されている」および「局所反応は、Hib ワクチン(0 歳児)より DPT 一期で高頻度に報告されている」は今回の調査では認められなかった。

次に Hib ワクチン単独と DPT ワクチンとの同時接種との検定結果を表 2 にまとめた。検定結果から 2 回目においてのみ単独接種の方が同時接種よりも下痢の頻度が高く(図 1)、3 回目においてのみ単独接種の方が同時接種よりも発熱の頻度が高かった(図 2)。前者は一報では認められなかったが、後者は一報と同じ結果であった。

D. 考察

DPT ワクチンと Hib ワクチンとの間で、接種後の健康状況に違いは認められず、安全に接種ができていると考えられた。Hib ワクチン単独群と DPT ワクチンとの同時接種群の比較では、2 回目の接種で下痢の頻度に有意差が認められたのは、接種の時期が感染性胃腸炎の流行時期に重なった可能性が否定できない。3 回目の接種で発熱の頻度に有意差が認められたのは、単独群の方が接種月齢が高く、移行抗体が消失する乳児後半では前半に比較して発熱の頻度が高くなる傾向があり、その影響が考えられた。

E. 結論

最終的な回収に基づいた解析では、接種後 28 日間の有害事象の発現に関しては Hib ワクチンと DPT ワクチンとの間に有意な差はない。また、DPT ワクチンとの同時接種によって単独接種よりも有害事象の発現頻度が増えるという傾向はない、と結論付けられた。

参考文献

1) 富樫武弘,「Hib ワクチン被接種者の健康状況と副反応調査」.平成 21 度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業)「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する研究」分担報告書,2010.

2) 大日康史・菅原民枝・多屋馨子・岡部信彦,「Hib ワクチン接種後副反応の統計学的解析」,平成 22 度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業)「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する研究」分担報告書,2010.

E. 健康危険情報

特になし

F. 論文発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

表1 Hib ワクチンと DPT ワクチンとの検定結果のまとめ(確率値)

		log-rank	Wilcoxon
1 回目	発熱	0.8271	0.8161
	局所反応	0.9448	0.6865
	けいれん	0.6427	0.6427
	下痢	0.2140	0.2116
	嘔吐	0.1241	0.1267
	咳・鼻水	0.1918	0.1945
2 回目	発熱	0.9444	0.9952
	局所反応	0.3227	0.1604
	けいれん	0.6269	0.6269
	下痢	0.5467	0.5455
	嘔吐	0.3913	0.3999
	咳・鼻水	0.098	0.0839
3 回目	発熱	0.5867	0.5586
	局所反応	0.5407	0.6691
	けいれん	0.6633	0.6633
	下痢	0.3905	0.3872
	嘔吐	0.4396	0.4327
	咳・鼻水	0.1149	0.1056

表2 Hib ワクチン単独と DPT ワクチンとの同時接種との検定結果のまとめ(確率値)

		log-rank	Wilcoxon
1 回目	発熱	0.2258	0.2289
	局所反応	0.2411	0.2160
	けいれん	0.2749	0.2749
	下痢	0.5285	0.5235
	嘔吐	0.3894	0.3890
	咳・鼻水	0.5384	0.5402
2 回目	発熱	0.2387	0.2427
	局所反応	0.0646	0.0546
	けいれん	0.2056	0.2056
	下痢	0.5869	0.5856
	嘔吐	0.0202	0.0205
	咳・鼻水	0.4591	0.463
3 回目	発熱	0.0027	0.0025
	局所反応	0.0587	0.0566
	けいれん	-	-
	下痢	0.0992	0.0992
	嘔吐	0.0457	0.4505
	咳・鼻水	0.1846	0.1891

図1: Hib2回目0歳児単独接種と同時接種
【下痢】

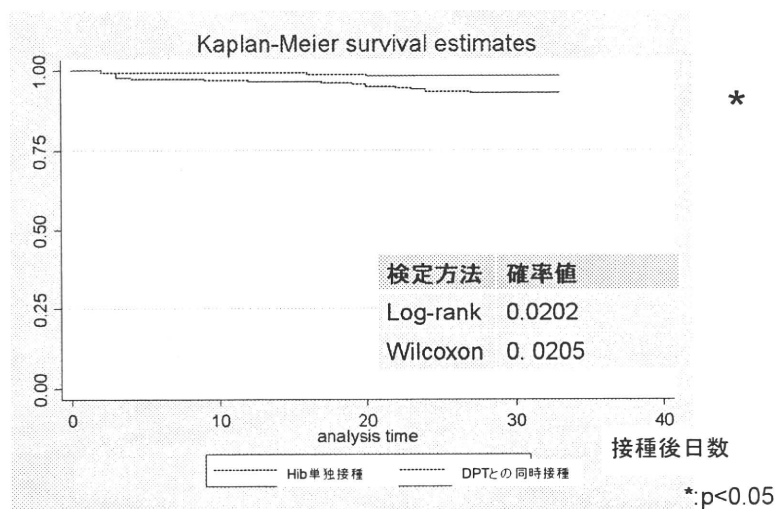


図2: Hib3回目0歳児単独接種と同時接種
【発熱】

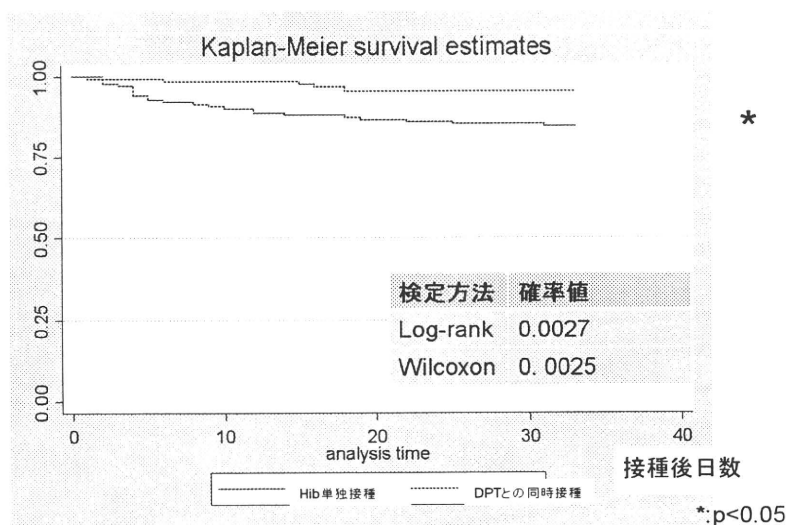


図3

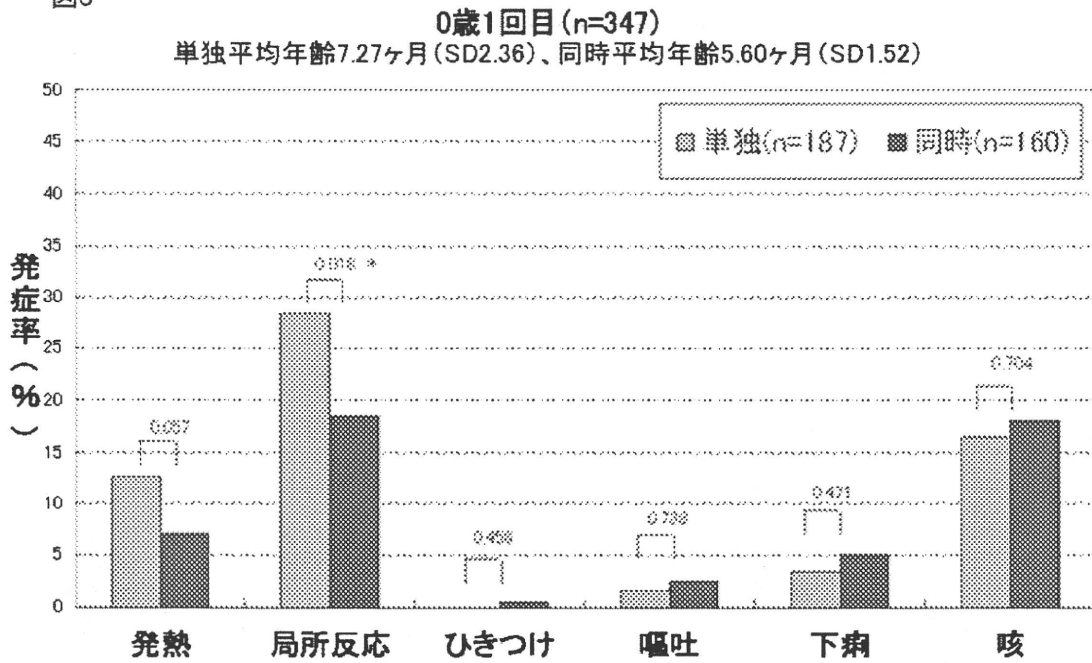


図4

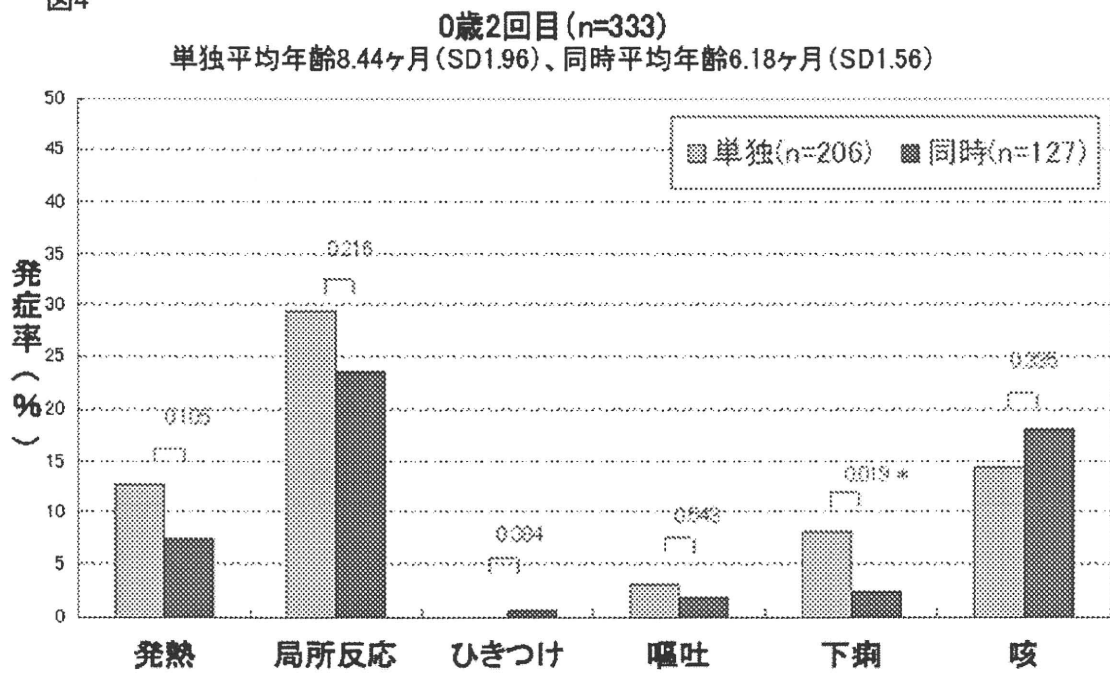
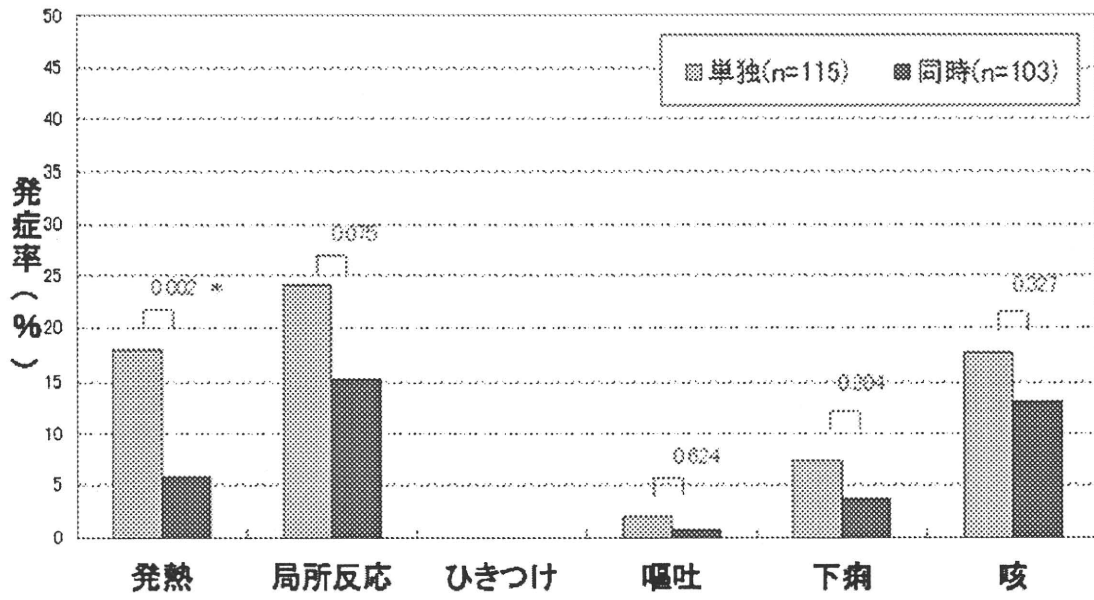


図5

0歳3回目 (n=218)
単独平均年齢7.72ヶ月 (SD1.27)、同時平均年齢6.83ヶ月 (SD1.21)



VII. ヒトパピローマウイルス (HPV)

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業）
分担研究報告書

子宮頸癌およびHPV関連疾患予防におけるHPVワクチンの有用性に関する研究

研究分担者 今野 良 （所 属）自治医科大学医学部

研究要旨

子宮頸癌の予防を目的とした HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチンの第Ⅱ相二重盲検比較試験（20歳から25歳の日本人健康女性1,040例。519例は本ワクチン、521例は対照としてA型肝炎ワクチン）の接種後24カ月時点での結果について解析した。HPV-16/18の持続感染（6ヶ月定義）に対する有効性は100%（[95.5% CI: 71.3, 100], $p < 0.0001$ 、HPV群：0例 vs HAV群：15例）であった。HPV-16/18以外のすべてのHPVに起因する病変の抑制（24ヶ月）は対象群に比較して、CIN1+で64.9%、CIN2+で75.1%であった。

また、日本において思春期女兒におけるHPVワクチン接種が開始された場合、二次予防である検診と一次予防であるワクチンを効率的に利用することが子宮頸がんの生涯リスクの抑制につながる。日本におけるHPVワクチン接種と検診の至適プログラムをモデリングによって検討した。その結果、HPVワクチンの思春期女子に対する接種は、子宮頸がん検診単独よりも生涯の子宮頸がんリスクをより減少させる。一方、30歳以上の女性において子宮頸がんリスクを減少させるためにはHPVワクチンのみでなく、高い検診受診率が重要である。

【研究1】2価HPVワクチンの20-25歳日本人女性を対象にした第Ⅱ相二重盲検比較試験

A. 研究目的

子宮頸癌の予防を目的とした HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチンの第Ⅱ相二重盲検比較試験の接種後24カ月時点での結果について評価する。本試験の主要評価項目はHPV-16/18の持続感染（6ヶ月定義）で、副次評価項目は接種後24ヶ月までの免疫原性と安全性とした。

B. 研究方法

本試験は2006年4月より開始し、対象は被験者本人からの文書による同意が得られ、組入れ基準に合致した20歳から25歳の日本人健康女性1,040例とした。519例は本ワクチンを、521例は対照としてA型肝炎ワクチン（HAV）を0、1、6ヶ月の3回筋肉内接種した。被験者からは6ヶ月ごとに24ヶ月まで子宮頸部から検体を採取し、また、0、6、7、12、18、24ヶ月後に血液を採取した。今回の報告におけるワクチンの有効性はプロトコール遵守例を対象に評価した。

C. 研究結果

本ワクチンのHPV-16/18の持続感染（6ヶ月定義）に対する有効性は100%（[95.5% CI: 71.3, 100], $p < 0.0001$ 、HPV群：0例 vs HAV群：15例）であった。また、HPV-16/18以外のすべてのHPVに起因する病変の抑制（24ヶ月）は対象群に比較して、CIN1+で64.9%、CIN2+で75.1%であった。本ワクチン接種により、抗HPV-16/18抗体価が高度に誘導され7ヶ月後にピークとなった。また、全ての被験者で血清抗HPV-16/18抗体の陽転が認められた。安全性プロファイルに関しては、本ワクチン接種群と対照群との間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

【研究2】日本におけるHPVワクチン接種と検診プログラムによる子宮頸がん生涯リスク抑制のモデリング

A. 研究目的

子宮頸がん予防のためのHPVワクチンは海外での使用開始から既に4年、日本でも約1年が経

過した。子宮頸がん検診プログラムを持つ国においては二次予防である検診と一次予防であるワクチンを効率的に利用することによって子宮頸がんの生涯リスクを抑制できる。日本における HPV ワクチン接種と検診の至適プログラムをモデリングによって検討する。

B. 研究方法

HPV 感染と子宮頸がん発生の自然史並びに日本における医療環境の諸条件を 12 のステップを用いるマルコフモデルによって推計した。モデルには検診による CIN (前駆病変) からがんへの進行の減少、ワクチン接種による HPV 感染の減少などが含まれた。HPV ワクチンの有効性は 2 価 HPV ワクチンの海外多施設臨床試験である PATRICIA 試験ならびに日本の臨床試験 (HPV032) のデータを用い、HPV16、18 型に対する有効性のほかにクロスプロテクションの有効性も反映させた。ワクチンの持続期間は生涯とし、接種率は 60-100%、接種年齢は 12-55 歳、検診受診率は 13.6-60%と変化させた。

C. 研究結果

基本解析において、12 歳女兒に 100%接種すると子宮頸がんの発生率および死亡率を 74%抑制した。ワクチン接種が 30 歳の場合にはそれらの抑制は 50%であった。思春期女兒において HPV ワクチンが接種されると検診による子宮頸がんの抑制はそれほど大きいものではなかった。一方、より高齢の女性では、ワクチンが接種されない場合には検診による抑制が 50%またはそれ以上であった。

【以下は研究 1 と 2 を総合して】

D. 考察

日本人健常女性を対象とした臨床試験では、海外の臨床試験と同様に、ワクチンの予防効果と抗体価の 24 ヶ月までの維持が確認された。思春期女子に対するワクチンの接種は、74%の子宮頸がんの発生と死亡を抑制し、最も費用対効果がよく、とくに推奨されるべきである。一方、30 歳の女性に対するワクチン接種による子宮頸がんの発生と死亡の抑制は、50%である。キャッチアップ世代におけるワクチン接種者に対しては、子宮頸がん検診受診の重要性が強調されるべきである。

E. 結論

HPV ワクチンは日本人においても海外と同様の臨床効果が期待でき、安全性に問題ない

ことが認められた。思春期女兒における HPV ワクチン接種が生涯の子宮頸がんリスクを 74%減少させることがモデリングにより推定された。一方、30 歳以上の女性において子宮頸がんリスクを減少させるためには HPV ワクチンのみでなく、高い検診受診率が重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, Van Kriekinge G, Demarteau N. : Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer*. Apr;20(3):385-92., 2010.
2. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. : Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. Apr;20(3):404-10., 2010.
3. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. : Efficacy of Human Papillomavirus Type 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Japanese Women Aged 20 to 25 Years: Final Analysis of a Phase 2 Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Int J Gynecol Cancer*. Jul;20(5):847-55., 2010.
4. Konno R, Sagae S, Yoshikawa H, Basu PS, Hanley SJ, Tan JH, Shin HR. : Cervical Cancer Working Group report. *Jpn J Clin Oncol*. Sep;40 Suppl 1:i44-50., 2010.
5. 今野 良. HPV ワクチンとは—子宮頸がんの予防効果. *思春期学 Adolescentology*, 28(1):127-134, 2010.
6. 今野 良, Sharon Hanley. パピローマウイルスワクチンの使い方. *臨床とウイルス*, 38(4):318-331, 2010.
7. 今野 良. 子宮頸癌の制圧に向けて—HPV ワクチンと検診—. 第 14 回 SRL 感染症フォーラム講演集, SRL 宝函別冊 6-11, 2010.
8. 知覧俊郎, 今野 良. 子宮頸がんの予防対策に取り組む—一次予防としてのワクチンと二次予防としての検診. *Nursing Today*, 25(1):58-59, 2010. 日本看護協会出版会
9. 今野 良. 子宮頸がん・ワクチン最新情報. *きょうの健康* 1 月号, 94-97, 2010. 日本放

送協会出版

10. 今野 良. もっと知りたいこのテーマ～子宮頸がんワクチン. 暮しと健康1月号, 44-46, 2010. 保健同人社
 11. 今野 良. 子宮頸がんの一次予防と二次予防の効率的な組み合わせ. 産婦人科の実際, 59(4):553-558, 2010.
 12. 今野 良. ヒトパピローマウイルスワクチン. 臨床と微生物, 37(3):247-253, 2010.
 13. 今野 良. HPV ワクチンによる子宮頸がん予防. JIM, 20(4):258-260, 2010. 医学書院
 14. 今野 良. 子宮頸がん予防のための HPV ワクチン. PTM, 11(1-1):MAY, 2010. 日本メデイス
 15. 今野 良. HPV ワクチンによる子宮頸がん予防. 浦和医師会報第601号, 29-32, 2010.
 16. 今野 良, 林 由梨, 浅尾有紀, 根津幸穂. 子宮頸がんスクリーニング: 現状と展望. 産科と婦人科, 77(1):61-70, 2010.
 17. Sharon Hanley, 今野 良. HPV ワクチン—40歳代女性を含む Catch-up vaccination. 産科と婦人科, 77(9):1016-1022, 2010.
 18. 今野 良, 根津幸穂, 河野哲也. 子宮頸部細胞診報告様式へのベセスダシステム提唱の背景と今日までの経緯. 臨床検査, 54(3):315-322, 2010.
 19. 今野 良. ワクチン時代の子宮頸がんスクリーニング. 日本産科婦人科学会熊本地方部会雑誌, 54:87-94, 2010.
 20. 今野 良. ヒトパピローマウイルスワクチン. 内科, 106(5):878-885, 2010.
 21. 今野 良. ヒトパピローマウイルスワクチン. 実験治療, 699:23-29, 2010.
2. 学会発表
 1. Konno R : Efficacy, immunogenicity and safety of HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women; final analysis at month 24. EUROGIN 2010, Monaco, Feb. 17-20, 2010.
 2. Konno R. :[Video Workshop] LEEP with Harmonic Scalpel. AOGIN 2010, India, March 26-28, 2010.
 3. Konno R. : Efficacy, immunogenicity and safety of HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women; final analysis at month 24. AOGIN 2010, India, March 26-28, 2010.
 4. Konno R. : Lessons from success and failure from cervical cancer screening in Japan. AOGIN 2010, India, March 26-28, 2010.
 5. Konno R. : Lessons from success and failure from cervical cancer prevention in Japan. The 14th Korea-Japan Joint Meeting for Gynecological Pathology, Japan, Sep. 11, 2010.
 6. 今野 良. 【ランチョンセミナー】子宮頸がん: 検診で予防できる唯一のがん. 日本総合健診医学会第38回大会, 東京, 2010年1月23日.
 7. 今野 良. 【特別講演】子宮頸がん予防 HPV ワクチンのメカニズムと接種の実際. 第48回岩手県小児保健学会, 岩手, 2010年2月6日.
 8. 今野 良. 子宮頸がんは予防の時代—保険におけるインセンティブの根拠. 日本保険医学会平成21年度研究講演会, 東京, 2010年3月11日.
 9. 今野 良. 子宮頸がんは検診とワクチンで予防できる. 日本産科婦人科学会滋賀地方部会第9回市民公開講座, 滋賀, 2010年3月14日.
 10. 今野 良. 【スポンサードワークショップ】 Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20-25 years: final analysis of a phase II double-blind, randomized controlled trial (Study HPV-032). 第62回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2010年4月24日.
 11. 今野 良. 【ワークショップ】子宮頸がん診療の大きな変化—治療から予防へ. 第99回日本病理学会総会, 東京, 2010年4月29日.
 12. 今野 良. HPV ワクチン—ワクチンでがんを予防できる?. 第51回日本臨床細胞学会総会・春期大会 市民公開講座, 横浜, 2010年5月30日.
 13. 今野 良. 【シンポジウム】ベセスダシステム導入の意義の再確認. 第51回日本臨床細胞学会総会・春期大会, 横浜, 2010年5月31日.
 - H. 知的財産権の出願・登録状況
 1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

VIII. ロタウイルス

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の
疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究

分担研究報告書

札幌市におけるヒトロタウイルスG1P[8]株NSP4遺伝子の経年的変異に関する研究

研究分担者 氏名 堤 裕幸 (札幌医科大学医学部小児科)
研究協力者 氏名 辰巳正純 (札幌医科大学医学部小児科)
長岡由修 (札幌医科大学医学部小児科)

研究要旨 札幌市において 1987 年から 2010 年まで胃腸炎症状を呈した小児患者から収集した糞便検体を A 群ヒトロタウイルスについて調査した。簡易検査で陽性反応を示した検体からロタウイルス RNA を抽出し RT-PCR, nested PCR 法でロタウイルス VP7、VP4 遺伝子を増幅、遺伝子型別を行った。その中から G1P[8]株を抽出し、NSP4 特異プライマーで NSP4 遺伝子を増幅しダイレクトシーケンスを行いアミノ酸コード領域の系統樹解析を行った。NSP4 蛋白の系統樹解析では大きく 3 系統に分類することができ、抗原部位の解析では抗原部位 II 番を中心に変異を認めた。Enterotoxigenic site には変異を認めなかった。内側に位置する非構造蛋白の NSP4 も抗原部位を中心とした遺伝子の変遷が確認された。

A. 研究目的

小児下痢症の原因として A 群ロタウイルスの占める割合は高く、世界的にみると年間 60 万人の死亡があり、感染予防が急務な疾患の一つである。ロタウイルスは二本鎖 RNA ウイルスであるため、抗原変化を繰り返すことが予想され、継続的な疫学研究が感染対策上重要である。ロタウイルスの抗原部位としては最外殻蛋白である VP7、VP4 と中核の蛋白である VP6 が知られているが、この他に 2003 年、Borgan らにより NSP4 内に抗原部位が 4 カ所 (I: アミノ酸

151-169, II:136-150 、 III:112-133 、 IV:1-24) があることが明らかにされた。

著者らは A 群ロタウイルスのうち最も重要な遺伝子型である G1P[8]株を札幌市の一定点で 10 年以上にわたり採取し続け VP7 遺伝子多様性を解析し昨年度報告した。今回ロタウイルス G1P[8]株 NSP4 遺伝子の抗原部位を含めた変遷を追跡することを目的とし本研究を企画した。

B. 研究方法

1987 年から 2010 年までの 23 年間に札幌市において

幌市で収集した下痢症患者の糞便検体を用いた。迅速診断キットで A 群ロタウイルスを選別し、RNA を抽出、RT-PCR 法、nested PCR 法で VP7、VP4 遺伝子を増幅、型別を行い G1P[8] 株を抽出、特異プライマーで NSP4 遺伝子を増幅しダイレクトシーケンスを行いアミノ酸コード領域の系統樹解析を行った。

C. 研究結果

RT-PCR 法、nested PCR 法で解析できた遺伝子型の分布は G1P[8] (81.6%)、G3P[8] (8.8%)、G9P[8] (3.3%)、G1P[4] (2.6%)、G2P[4] (2.2%) と世界的な分布と同様 G1P[8] が最多であった。しかし経年的な変化で見ると、G1P[8] が優位であったのは 1999 年以前であり、2000 年以降は G3P[8] が優位となっていた (図 1)。経年的に G1P[8] 株を採取できた 1987 年から 2000 年までの 13 年間を対象にして合計 66 株の G1P[8] NSP4 遺伝子を解析した。NSP4 蛋白は解析を始めた 1987 年度は 2 種類存在し以降 1988 年度は 3 種類、以降 89-91 年度 1 種類、92 年度 4 種類、93、94 年度 1 種類、95 年度 3 種類、96 年度 2 種類、97 年度 3 種類、2000 年度 1 種類に大別された。抗原部位の解析では抗原部位 II 番を中心に変異を認めた (図 2)。Enterotoxigenic site には変異を認めなかった。NSP4 蛋白の系統樹解析では大きく 3 系統に分類することができた (図 3)。

D. 考察

世界的な傾向として、以前は圧倒的優位

株であった G1P[8] が減少傾向を示し、G3 ないし G9 の比率が増加してきている。一方で G1P[8] 株の再興も報告されており、依然として G1P[8] が重要な株であることに変わりはない。本研究の疫学も世界的な傾向と同様であり、サンプリング母集団に大きな偏りはないと考えられた。

札幌市において継続的に採取されたロタウイルス G1P[8] 株 NSP4 遺伝子を解析した。13 年間に NSP4 遺伝子の抗原部位 II 番を中心とした変遷がみられ大きく 3 系統に分岐する傾向がみられた。内側に位置する非構造蛋白の NSP4 も抗原部位を中心とした遺伝子の変遷が確認された。今後は他の抗原部位となる VP7、4、6 遺伝子との関連を検討する方針である。

E. 結論

1987 年から 2010 年にかけて札幌市において収集したロタウイルスの遺伝学的分布状況を調べ G1P[8] 株 NSP4 遺伝子をあわせて解析した。抗原部位 II 番を中心とした変遷がみられ大きく 3 系統に分岐する傾向が認められた。

F. 研究発表

1. 学会発表

辰巳正純、長岡由修、堤 裕幸。札幌市におけるヒトロタウイルス G1P[8] 株 NSP4 遺伝子の分子疫学的解析、第 58 回日本ウイルス学会、徳島、2010 年 10 月

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