

チン(PCV7)も接種ができるようになった。それら導入後の効果を判断する上でも、化膿性髄膜炎由来株に対するカバー率を算出しておくことは、その効果を推定する上で重要である。

平成23年度は、平成23年1月から12月までの間に、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」を通じ、全国から任意で収集されたインフルエンザ菌と肺炎球菌を対象とし、耐性化状況と、ワクチンカバー率を算出し、その実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

被験菌株は、自主参加の「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」協力者(医師)によって、個人情報に連結不可能にされた依頼用紙(症例担当医によるインフォームドコンセント実施済みのサインがなされている)とともに、北里大学北里生命科学研究所、病原微生物分子疫学研究室へ送付を受けた。菌は小児の化膿性髄膜炎由来株である。研究班への参加医療機関(細菌検査室)は285施設である。

1年間に収集されたインフルエンザ菌は44株、肺炎球菌は小児由来が39株、成人由来が27株であった。インフルエンザ菌の莢膜型は、PCRによる遺伝子解析でtype b型菌(Hib)とそれ以外の型を保持する株、莢膜を有しない株 non-typable (NTHi)とに区別した。肺炎球菌の莢膜型は Serum Institute(デンマーク)より購入した型別用抗血清を用いて型別を行った。

両菌種における薬剤耐性遺伝子の解析は、私どもが開発した real-time PCR 用キット(タカラバイオ㈱)を用いて行った。

(倫理面への配慮)

菌株収集に際しては、各症例担当の主治医に

対し、i)患者家族に対して分離された菌株の精査を他の施設で実施すること、ii)理由は治療抗菌薬が適切であるか否か専門家によって解析していただき至急確認したいこと、iii)その成績を自施設の成績と併せて治療上の参考にしたいこと、等のインフォームドコンセントを実施した旨の文書を菌株とともに送付を受けた。菌株送付時には、当該文書のコピーが同封されてきている。

なお、菌株等の受領の際には、症例の個人情報に配慮し、イニシャルのみとして個人が特定できないよう連結不可とするとともに、データ保管には十分な配慮が払われた。

C. 研究結果

1. インフルエンザ菌

化膿性髄膜炎由来として、インフルエンザ菌44株の送付を受けた。5株が無莢膜のNTHi株であった。残り39株はHibであった。昨年は92例が集積されたが、本年の収集株はちょうど半減していた。

図1には、それら発症例の年齢分布とβ-ラクタム系薬耐性化状況を示す。発症年齢をみると最も多かったのは6ヶ月未満で、7ヶ月から11ヶ月、ならびに1歳の発症例が激減していることが注目された。3歳以上例ではNTHiが増加傾向にあった。

分離菌の90%は何らかの耐性遺伝子保持株であり、特にgBLNARが61%を占めていた。

図2には、化膿性髄膜炎例から分離されたインフルエンザ菌について、経年的耐性化状況を示す。gBLNARの増加傾向は2009年(H21)までほぼ直線的で、全体の60%を超えたが、2010年(H22)にプラトーに達して60%台で推移していた。

2. 肺炎球菌

図3には、化膿性髄膜炎由来の肺炎球菌の遺伝子検索による耐性型と発症年齢との関係について、3年を1期として示す。

今回は4期に相当するが、小児では従来と同様にgPRSPの割合が46%と高かった。次いでセフェム系薬の感受性が低下しているgPISP(*pbp2x*)が依然として多かった。

成人由来株の成績は図-4に示す。近年、成人由来株においてgPRSPの割合が急速に高まっていることが注目される。加えて、成人ではムコイド型の肺炎球菌であるgPISP(*pbp2x*変異株)の分離頻度が高い。このタイプは成人においては重症肺炎も惹起し、致死率の高い莢膜3型が有意に多い。

図5には今までに収集された小児化膿性髄膜炎由来株(n=505)の莢膜型とそれらに対するPCV7のカバー率を示す。全体としては70.5%のカバー率であるが、年々そのカバー率は低下傾向にある。理由は、PCV7でカバーできない莢膜19A型、6A型、23A型による発症例が増加してきていることによると思われた。

一方、成人の化膿性髄膜炎由来株(n=320)の莢膜型とそれらに対するPPV23のカバー率は図6に示す。78%のカバー率であった。小児用PCV7およびPCV13の成人由来株に対するカバー率はほとんど50%程度であった。近年ワクチンでカバーできない莢膜型が増加傾向にあることが注目された。

D. 考察

生後3ヶ月以降の乳幼児における小児化膿性髄膜炎の原因菌としては、インフルエンザ菌(Hib)による例が60-65%、肺炎球菌が30%前後を占め、最も重要である。しかも予後不良例が多く、生涯にわたって援助が必要

となることは、医療経済の上でも負担となる。このため、世界的のほとんどの国においてHibワクチンが定期接種化され、Hib感染症はほとんど過去の疾患となっている状況にある。

わが国においてはHibワクチンは2007年に承認され、そのおかげで発症例は徐々に減少傾向にあったものの、H23年度に施行された「ワクチン接種緊急促進事業」によって小児のHibワクチンと肺炎球菌のPCV7の接種率が急速に高まっていると推定される。

特に結果に示したように、Hib感染症は年齢分布の上からみても7ヶ月から2歳の発症例が激減しており、ワクチン効果がみられ始めていると結論された。

次年度もサーベイランスを継続し、それを確認する必要がある。

一方、肺炎球菌による化膿性髄膜炎は最も致命率が高く、PCV7の導入が期待されていた。しかし、PCV7は93種が知られる莢膜型の中で優位な7種のみが対象となっている。このため、ワクチン効果のサーベイランスと同時に、カバーできない型の動向を継続的に調べていく必要がある。

また、発症例の結果から、ワクチンの接種時期が問題であることが浮き彫りになった。すなわち、6ヶ月以下の発症例は減少していないようにみえることである。これらの市中型感染症は既に生後2ヶ月位から症例が散見され始めるので、接種は生後2-3か月後から開始し、少なくとも3回目接種が生後6ヶ月までに終了することが必須である。

一方、成人においては、肺炎球菌による化膿性髄膜炎のみならず、重要型肺炎も問題となっている。基礎疾患を有する例(糖尿病や肝・腎疾患、心疾患等、あるいは腫瘍後の免疫低下者)例ではPPV23の積極的な接種を勧

める啓発活動が重要である。

E. 結論

市中で発症する化膿性髄膜炎の原因菌として最も主要なインフルエンザ菌(Hib)と肺炎球菌について、耐性菌が急速に増加しているが、それらの多くはワクチン接種によって予防できることを明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chiba N, Morozumi M, Ubukata K: Application of the Real-Time PCR Method for Genotypic Identification of β -Lactam Resistance in Isolates from Invasive Pneumococcal Diseases. *Microbial Drug Resist.* **2011**; DOI: 10.1089/mdr.2011.0102
- 2) Sakai F, Chiba N, Ono A, Murayama SY, Ubukata K, Sunakawa K, and Takahashi T. Molecular epidemiologic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with meningitis in Japan from 2007 through 2009. *J Infect Chemother.* **2011**; 17: 334-340.
- 3) Kishii K, Morozumi M, Chiba N, Ono A, and Ubukata K. Direct detection by real-time PCR of *ftsI* gene mutations affecting MICs of β -lactam agents for *Haemophilus influenzae* isolates from meningitis. *J Infect Chemother.* **2011**; 17:671-677.
- 4) Rakov AV, Ubukata K, and Ashley Robinson D.: Population structure of hyper invasive serotype 12F, clonal complex 218 *Streptococcus pneumoniae* revealed by multilocus boxB sequence typing. *Infect Genet Evol.* **2011**; 11: 1929-1939.

- 5) 千葉菜穂子, 生方公子: わが国における侵襲性肺炎球菌感染症の実態とその予防としての肺炎球菌ワクチン. *日化療会誌(総説)*, **2011**; 59: 561-572.
- 6) 千葉菜穂子, 生方公子: 耐性肺炎球菌感染症. *呼吸器内科*, **2011**; 20: 480-485.
- 7) 生方公子: 多剤耐性菌—多剤耐性菌の最新動向—(インフルエンザ菌). *日本臨床*, **2012**; 70: 247-250.

2. 学会発表

- 1) 生方公子: 急速な高齢化社会の到来. 変貌する市中型呼吸器系感染症. 第51回日本呼吸器学会. (東京, 2011.4月)
- 2) 千葉菜穂子, 砂押克彦, 桑田祐輔, 荘司路, 高橋孝, 生方公子: 侵襲性感染症由来肺炎球菌の分子疫学解析. 第85回日本感染症学会. (東京, 2011.4月)
- 3) 生方公子: 侵襲性重症肺炎球菌感染症. 分子疫学解析からみる菌の変化. 教育セミナー. 第59回日本化学療法学会総会(札幌, 2011.6月)
- 4) 千葉菜穂子, 諸角美由紀, 生方公子: カルバペネム系薬にも耐性化した多剤耐性肺炎球菌の遺伝子解析. 第94回日本細菌学会地方会(2011.11月)
- 5) 藤野元子, 長井香, 千葉菜穂子, 生方公子, 中山哲夫: 閉鎖集団におけるPCV7・Hibワクチン導入効果. 第15回日本ワクチン学会(2011.12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

図-1. 2011年:インフルエンザ菌性髄膜炎(n=44)

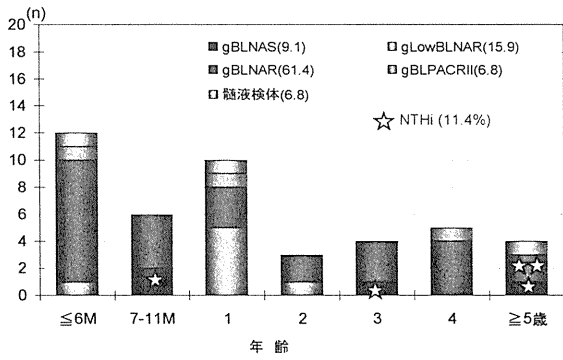


図-4. 成人由来株:遺伝子的にみた耐性菌の経年的推移

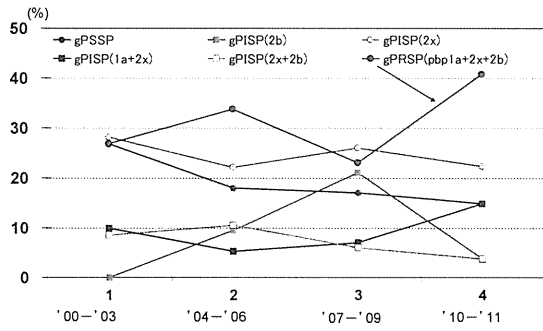


図-2.インフルエンザ菌性髄膜炎:経年的推移 (n=1,486)

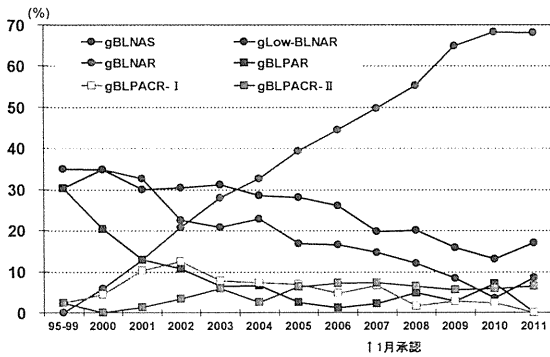


図-5. 小児の化膿性髄膜炎由来株の荚膜型 (n = 505)

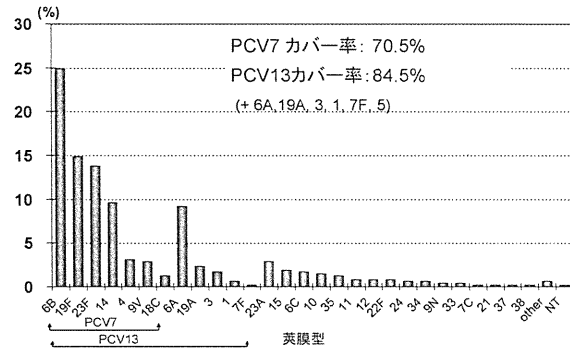


図-3. 小児由来株:遺伝子的にみた耐性菌の経年的推移

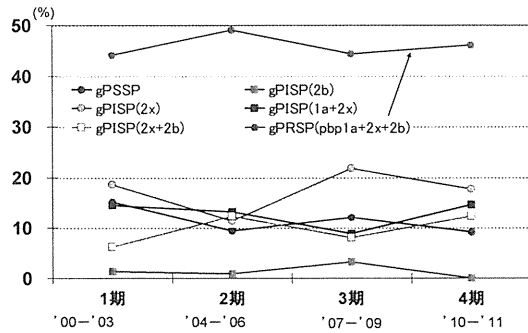
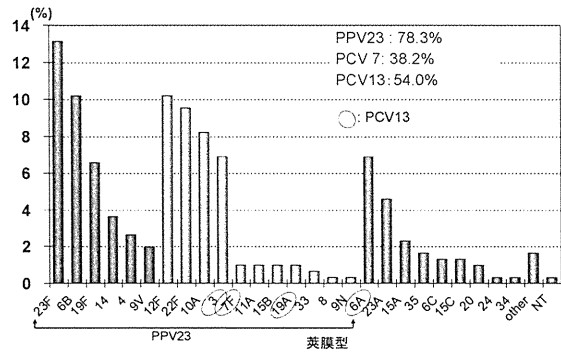


図-6. 成人の化膿性髄膜炎由来株の荚膜型 (n = 320)



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（平成 23 年度）

肺炎球菌コンジュゲートワクチン導入による血清型および DNA シークエンス
タイプの変化に関する研究

研究分担者 常 彬 国立感染症研究所 細菌第一部
研究協力者 和田昭仁 日光市民病院

研究要旨

日本国内の小児侵襲性感染由来 6C 型肺炎球菌 14 株、健常小児の上咽頭由来血清型 6C 肺炎球菌 45 株および 6D 肺炎球菌 2 株の薬剤感受性および DNA シークエンスタイプの比較解析を行った。その結果、すべての 6C と 6D のペニシリン G の MIC は 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を示した。DNA シークエンスタイプの解析では、侵襲性感染由来 6C 肺炎球菌 14 株中 7 株は ST5241 型であった。一方、上咽頭由来肺炎球菌は ST2923 型 (18 株)、ST2924 (14 株) を主とする 8 種類の遺伝子型に分けられ、ST5241 型は 2 株が分離された。6D 肺炎球菌 2 株とも ST2924 であった。今後、PCV7 接種率の上昇にともない、非ワクチンタイプの菌の分離率増加が懸念されることから、引き続きこれらの菌に対する監視が必要であると考えられた。

A. 研究目的

7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(PCV7)は、日本において2010年2月に導入され、今後の発症率の減少が期待されている。その一方、米国を含む多くの国で見られているようにワクチンに含まれない血清型である 19A、6C、22F による侵襲性感染の増加 (Replacement, CID 47:1388-1395, 2008) が懸念されている。そのうちの 6C 型は古くから 6A と分類されていた肺炎球菌であったが、2007 年米国

アラバマ大学の Dr. Nahm のグループによって作製されたモノクローナル抗体により区別可能になった (JCM 45:1225-1233, 2007)。さらに、同じモノクローナル抗体によって、6B 型から新たに 6D 型肺炎球菌が区別された (JID 200:1375-1380, 2009)。本分担研究は、2009 年から 2011 年の日本国内の小児侵襲性感染由来肺炎球菌 (490 株) を解析した結果、3 年間を通じ、6C 型肺炎球菌の分離率は 2.9% (14株) で、6D 型肺炎球菌の分離

は見られなかった（平成21年～23年度 6C 型肺炎球菌、健常小児の上咽頭由来 6C および 6D 型肺炎球菌の薬剤感受性および DNA シークエンスタイプを決定し、侵襲性感染由来と上咽頭由来肺炎球菌の比較を行った。

B. 研究対象と方法

2009 年から 2011 年まで、日本国内小児侵襲性感染由来 6C 型肺炎球菌 14 株（髄膜炎症例 4 例を含む）、健常小児の上咽頭由来 6C 型 45 株および 6D 型 2 株の血清型別、微量液体希釈法による薬剤感受性試験、マルチローカスシークエンスタイピング (MLST) の解析を行った。血清型別は、Statens Serum Institute 製血清および、自家調製血清を用い莢膜膨潤法により行った。薬剤感受性試験の結果は 2007 年までの CLSI の基準によって、ペニシリン G の MIC が $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, $0.12\text{--}1 \mu\text{g/mL}$, $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ をそれぞれ、ペニシリン感受性 (PSSP)、ペニシリン低感受性 (PISP)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) と判別した。マルチローカスシークエンスタイピング (MLST) では、分離株の 7 つのアリル (*aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt*, *ddl*) の配列を決定し、<http://spneumoniae.mlst.net> にて検索を行い、遺伝子型を決定した。

C. 結果

すべての集計は症例数をもとに行った。侵襲性感染由来 6C 型肺炎球菌 14 株中 8 株のペニシリン G の MIC は $0.12 \mu\text{g/mL}$ (PISP)、残った 6 株の MIC は $0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下 (PSSP) であった。上咽頭由来 6C 型肺炎球菌

（総括報告書を参考）。本報告書では、45 株中 1 株のペニシリン G の MIC は $0.25 \mu\text{g/mL}$ 、7 株の MIC は $0.12 \mu\text{g/mL}$ 、37 株の MIC は $0.06 \mu\text{g/mL}$ (PSSP) 以下であった。6D 型肺炎球菌のペニシリン G の MIC は 2 株とも $0.03 \mu\text{g/mL}$ であった。6C 型および 6D 型肺炎球菌には PRSP は見られなかった。

6C 型肺炎球菌の遺伝子型および遺伝子型ごとの株数を表 1 に示している。侵襲性感染症由来 6C 型肺炎球菌 14 株は 7 種類の遺伝子型に分けられ、そのうちの 7 株は ST5241 型で、最も多かった。上咽頭由来 6C 型肺炎球菌 45 株は 8 種類の遺伝子型に分けられ、ST2923 型は 18 株、ST2924 型は 14 株であった。侵襲性感染症由来 6C 型で一番多く見られた ST5241 型は 2 株であった。

D. 考察

血清型 6C ポリサッカライドは血清型 6A ポリサッカライドの構造 $\rightarrow 2\text{-Gal-}(1\rightarrow 3)\text{-Glu-}(1\rightarrow 3)\text{-Rha-}(1\rightarrow 3)\text{-Ribitol-}(5\rightarrow \text{P}\rightarrow$; 6D ポリサッカライドは 6B ポリサッカライドの構造 $\rightarrow 2\text{-Gal-}(1\rightarrow 3)\text{-Glu-}(1\rightarrow 3)\text{-Rha-}(1\rightarrow 4)\text{-Ribitol-}(5\rightarrow \text{P}\rightarrow$ のうち、下線で示すガラクトースがグルコースに置換されている。6C と 6D 型肺炎球菌は米国を含む多くの国において PCV7 導入後に報告されたため、後ろ向き研究として報告された。我々は PCV7 導入前後の 6C と 6D の変化を前向き研究として捉えることが可能であり、継続的な観察研究が必要である。さらに、PCV7 を接種後、血清

中に 6B と交叉反応性が見られる 6A に対するオプソニン活性が見られたが、6C に対するオプソニン活性が見られないことが報告された。その一方、6A を含む 13 価コンジュゲートワクチン (PCV13) を接種後、血清中の 6A に対するオプソニン活性と 6C に対するオプソニン活性はよく相関すると報告されたため (Vaccine 29: 7207-7211)、6C を含む非 PCV7 タイプ血清型肺炎球菌による侵襲性感染の増加を防ぐために PCV13 の承認が待たれる。

E. 結論

今後、わが国に必要となるワクチンに関する情報を提供するためには、PCV7 導入後の血清型 6C、6D、および他の非ワクチンタイプ血清型肺炎球菌の動向に注目した継続的な疫学研究が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Tomohiro Oishi, Akihito Wada, Bin Chang, Shinichi Toyabe, and Makoto Uchiyama. 2011. Serotyping and multilocus sequence typing of *Streptococcus pneumoniae* isolates from the blood and posterior nares of Japanese children prior to the introduction of 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine.

Japanese Journal of Infectious Diseases, 64: 341-344.

学会発表

1. Bin Chang, Mitsuaki Hosoya, Shin-Ichi Toyabe, Naruhiko Ishiwada, Takashi Nakano, Megumi Oda, Akihito Maeda, Kenji Okada, Junichiro Nishi, Hideki Akeda, Hitoshi Kamiya, Akihito Wada. 2011. Surveillance of pneumococcal invasive disease in Japanese children before and after introduction of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine.

(The international Union of Microbiological Society 2011, Sapporo Sep. 2011).

2. 金高太一、成相昭吉、常彬、和田昭仁。2011年。5日齢新生児および1ヵ月齢乳児における上咽頭保菌調査。(第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第58回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会。山形、2011年10月)。

3. Yoshiko Takahashi, Junko Oikawa, Junko Tanaka, Haruka Hishiki, Naruhiko Ishiwada, Bin Chang, and Akihito Wada. 2011. The serotypes distribution for *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric respiratory specimens after introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in

Japan. (US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infections Panel, 14th Annual Meeting, Japan, Nov. 2011).

4. 芦莉圭一、藤本夕季、金高太一、成相昭吉、常彬、和田昭仁、諸角美由紀、千葉菜穂子、生方公子。2011年。新生児仮死にて入院となった血清型11A/Eによる新生児肺炎球菌感染症の1例。(第54回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第59回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会。奈良、2011年11月)。

5. 藤本夕季、芦莉圭一、金高太一、成相昭吉、常彬、和田昭仁。2011年。血清型15Aによる重症肺炎球菌感染症2回繰り返した重症心身障害の14歳女兒。(第54回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第59回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会。奈良、2011年11月)。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1. 6C 型肺炎球菌の遺伝子型ごとの分離数

遺伝子型	侵襲性感染由来	上咽頭由来
ST5241	7	2
ST2923	2	18
ST2924	1	14
ST7788	0	5
ST7781	0	2
ST7782	0	2
ST7798	0	1
ST7799	0	1
ST5832	1	0
ST6419	1	0
ST6433	1	0
ST7384	1	0
合計	14	45

集計は症例数をもとに行った

厚生労働科学研究費補助金（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ならびにワクチンの有用性に関する基礎臨床研究」

分担研究報告書

「慢性閉塞性肺疾患患者における 23 価肺炎球菌ワクチンの免疫原性に関する研究」

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 松本智成 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

研究要旨：

23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPV23) 未接種の COPD 患者 49 例を対象に、二重盲検試験として PPV23 群 (24 例) と生食群 (25 例) に割り付け、PPV23 (もしくは生食) を接種後に、主要血清型 14, 19F, 23F に対する血清中特異 IgG 抗体および血清 OPA titer を測定した。血清中特異 IgG 抗体および血清 OPA titer は接種前値に対して有意に上昇し、少なくとも 2 年間は接種前のレベル以上を維持した。一方、生食群では血清中特異 IgG および OPA titer は低値のままであり、接種 2 ヶ月後、6 ヶ月後、1 年後、2 年後のいずれの時点でも血清中特異 IgG 抗体および血清 OPA titer レベルに両群間に有意な差を認めた。COPD 患者における PPV23 接種による接種後 2 年間の特異抗体とりわけ血清オプソニン活性の増強効果は、本症における感染増悪や肺炎に対する予防効果を示唆している。

A. 研究目的

我が国には530万人の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者が存在するとされている。COPD は成人における市中肺炎の主要なリスク因子であり、COPD患者は肺炎球菌を含む呼吸器病原性菌に対し易感染性である。

Alfageme らは、23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPV23) の接種により65歳未満のCOPD患者および一秒率が40%未満の重症 COPD患者では肺炎を予防することを報告した (Thorax 61:189-95, 2006)。この結果から、2006年のGOLDではPPV23がCOPD患者に対して推奨 (Bランク) されている。また、我々はCOPD患者においてPPV23の接種がCOPD患者における感染性増悪を予防することを報告し

た (Furumoto A, et al. Vaccine

26:4284-9, 2008)。また、我々はH21年度の岡部班研究において、オプソニン活性測定の意義について報告した。今回、我々は COPD患者を対象に、PPV23接種前およびその2年間の血中オプソニン活性を含む特異抗体の推移について検討した。

B. 研究方法

大阪府立呼吸器・アレルギーセンターに通院中の PPV23 未接種の COPD 患者で、同意の得られた者を研究参加者とした。参加した 49 症例を二重盲検試験として PPV23 群と生食群に、均等に割り付けした。PPV23 (もしくは生食) を接種後に、主要血清型 14,

19F, 23F に対する血清中特異 IgG 抗体および血清 OPA titer を測定した。わが国で分離頻度の高い血清型 14, 19F, 23F の 3 血清型について血清中の特異 IgG 濃度を第三世代 ELISA 法で、血清オプソニン活性を Multiplex opsonophagocytic assay (MOPA) 法で測定した。測定結果はそれぞれ特異 IgG ($\mu\text{g/ml}$) と OPA titer として表示した。尚、本研究において生食群の参加者には研究終了後に同意のもとに PPV23 を接種した。大阪府立呼吸器・アレルギーセンターの倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 血中特異 IgG(GMC)濃度

接種前の血清中特異 IgG は PPV23 群 (血清型 14; 2.14 $\mu\text{g/ml}$, 血清型 19F; 2.70 $\mu\text{g/ml}$, 血清型 23F; 1.22 $\mu\text{g/ml}$)、生食群 (血清型 14; 2.72 $\mu\text{g/ml}$, 血清型 19F; 3.00 $\mu\text{g/ml}$, 血清型 23F; 1.38 $\mu\text{g/ml}$) であった。PPV23 群の血清中特異 IgG はワクチン接種 2 ヶ月後にいずれの血清型でも生食群に比較して有意に増加した (血清型 14; 9.43 $\mu\text{g/ml}$ vs 2.77 $\mu\text{g/ml}$) , (血清型 19F; 7.32 $\mu\text{g/ml}$ vs 3.19 $\mu\text{g/ml}$) , (血清型 23F; 5.17 $\mu\text{g/ml}$ vs 1.40 $\mu\text{g/ml}$)。血中特異 IgG 濃度は接種後 2 ヶ月をピーク (血清型 14 > 19F > 23F の順) に緩やかに減少した。接種後 2 年後の抗体濃度 (PPV23 群 vs 生食群) は (血清型 14; 8.73 $\mu\text{g/ml}$ vs 3.02 $\mu\text{g/ml}$, 血清型 19F; 4.22 $\mu\text{g/ml}$ vs 3.08 $\mu\text{g/ml}$, 血清型 23F; 3.20 $\mu\text{g/ml}$ vs 1.60 $\mu\text{g/ml}$) であり、PPV23 群では少なくとも接種前値以上を維持したのに対し、生食群では抗体濃度は低値のまま 2 年間の有意な増減は無かった。

2) 血中 OPA titer(GMC)

ワクチン接種前の血清中 OPA titer は PPV23 群 (血清型 14; 26, 血清型 19F; 148, 血清型 23F; 19)、生食群 (血清型 14; 23, 血清型 19F; 118, 血清型 23F; 23) といずれの群も低値であった。PPV23 群の血清中 OPA titer はワクチン接種 2 ヶ月後にいずれの血清型でも生食群に比較して有意に増加した ($P < 0.05$) (血清型 14; 385 vs 26 $\mu\text{g/ml}$) , (血清型 19F; 886 $\mu\text{g/ml}$ vs 132 $\mu\text{g/ml}$) , (血清型 23F; 348 vs 25)。血中 OPA titer のピークはワクチン接種 2 ヶ月後で、血清型 14 > 血清型 19F = 23F であった。ワクチン接種 2 年後の OPA titer (PPV23 群 vs 生食群) は (血清型 14; 81 vs 10) , (血清型 19F; 343 vs 59) , (血清型 23F; 67 vs 11) であり、PPV23 群では接種前以上の OPA titer を維持した。

小児においては 7 価コンジュゲートワクチン接種後の侵襲性感染症の予防閾値を特異 IgG 濃度 0.35 $\mu\text{g/ml}$ とし、さらにこの閾値は OPA titer 8 以上と一致するとした (WHO 2005 年)。しかしながら、成人における侵襲性感染症や肺炎の予防閾値については未だ明らかでない。我々は OPA titer ≥ 8 以上の頻度を、PPV23 接種群、生理食塩水接種群で比較検討した。OPA titer ≥ 8 以上の頻度は血清型 14 では接種前で 90~100%、血清型 19F では 78~84%、血清型 23F では 57~74% であった。PPV23 接種群では血清型 14 では 90~95%、19F では 95~100%、血清型 23F では 80~90% の症例が接種後 2 年間に渡って OPA titer ≥ 8 以上を維持した。これに対し、生食接種群においては OPA titer ≥ 8 以上の頻度が血清型 14 は 100%~89% を 2 年間維持したものの、血清型 19F は 2 年間で 79%~52%、血清型 23F では 2 年間で 74%~47% へと低下した。

D. 考察

本研究において、PPV23 未接種の COPD 患者

において主要な3血清型の血中特異IgG濃度および血中OPA titerはPPV23接種において、少なくともワクチン接種後の2年間は生食群に対して有意に高値を維持できることが示された。生食群では血中特異IgG濃度および血中OPA titerともに生食接種後2年間は低値のままであった。未だCOPD患者の肺炎を予防する血中特異IgG濃度および血中OPA titerの閾値は明らかでないものの、血清型19F, 23FについてはPPV23群のOPA titer ≥ 8以上の頻度が生食群のそれに比較して高いことから、少なくとも19F, 23Fによる侵襲性感染症の予防にはPPV23接種の優位性があることが示唆された。

E. 結論

COPD患者に対するPPV23の初回接種により、血清中の主要血清型14, 19F, 23Fに対する特異IgG抗体および血清OPA titerは接種前値に対して有意に上昇し、少なくとも2年間は接種前のレベル以上を維持した。一方、生食群では血清中特異IgGおよびOPA titerは低値のままであり、接種2ヶ月後、6ヶ月後、1年後、2年後のいずれの時点でも両群間における血清中特異IgGおよびOPA titerに有意な差を認めた。COPD患者におけるPPV23接種による接種後2年間の特異抗体とりわけ血清オプソニン活性の増強効果は、本症における感染増悪や肺炎に対する予防効果を示唆している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Piao Z, Oma K, Ezoe H, Akeda Y, Tomono K, Oishi K. Comparative effects of

toll-like receptor agonists on a low dose PspA intranasal vaccine against fatal pneumococcal pneumonia in mice. *J Vaccines Vaccin* 2:1, 2011
<http://dx.doi.org/10.4172/2157-7560.1000113>

2. Kataoka K, Fujihashi K, Oma K, Fukuyama Y, Hollingshead SK, Fukui M, Sekine S, Kawabata S, Ito H, Briles DB, Oishi K. Nasal dendritic cell targeting Flt3 ligand as a safe adjuvant elicits effective protection against fatal pneumococcal pneumonia. *Infect Immun*, 79: 2819-2828, 2011

3. Kerdsin A, Dejsirilert S, Puangpatra P, Sripakdee S, Chumla K, Boonkerd N, Polwichai P, Tanimura S, Takeuchi D, Nakayama T, Nakamura S, Akeda Y, Gottschalk M, Sawanpanyalert P, Oishi K. Genotypic profile of *Streptococcus suis* serotype 2 and clinical features of infection in humans, Thailand. *Emerg Infect Dis* 17:835-842, 2011.

4. Kerdsin A, Dejsirilert S, Sawanpanyalert P, Boonnark A, Noithachang W, Sriyakun D, Simkum S, Chokngam S, Gottschalk M, Akeda Y, Oishi K. Sepsis and spontaneous bacterial peritonitis in Thailand. *Lancet* 378:960, 2011

5. Uchida Y, Matsubara K, Wada T, Oishi K, Morio T, Takada H, Iwata A, Yura K, Kamimura K, Nigami H, Fukaya T.

- Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in an isolated asplenic child. *J Infect Chemother*.
- DOI 10.1007/s10156-011-0341-z
- .
6. Alonzo MTG, Lacuesta TLV, Dimaano EM, Kurosu T, Suarez LC, Mapua CA, Akeda Y, Matias RR, Kuter DJ, Nagata S, Natividad FF, Oishi K. Platelet apoptosis and apoptotic platelet clearance by macrophages in secondary dengue virus Infections. *J Infect Dis* (in press)
 7. Takeuchi D, Kerdsin A, Pienpringam A, Loetthong P, Samerchea S, Pakkinee Loetthong P, Khamisra K, Wongwan N, Areeratana P, Chiranairadul P, Lertchayanti S, Petcharat S, Yowang A, Chaiwongsaen P, Nakayama T, Yukihiro Akeda Y, Hamada S, Sawanpanyalert P, Dejsirilert S, Oishi K. Population-based study of *Streptococcus suis* infection in humans in Phayao Province in Northern Thailand. *PLoS ONE* (in press)
 8. 川上健司、赤沢 学、大石和徳. わが国の高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの定期接種化は必要か？ 呼吸と循環. 59: 1227-1231, 2011.
 9. 大石和徳. 肺炎球菌ワクチンの3回以降接種の可否. 医事新報. No.4575 60-61, 2011
 2. 学会発表
 1. Ezoe H, Akeda Y, Okuzaki D, Oishi K. Identification of the host and bacterial factors contributing to secondary pneumococcal pneumonia after influenza virus infection. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo. Sep 6-10, 2011.
 4. Nakayama T, Takeuchi D, Akeda Y, Oishi K. Association of haemolytic activity of human isolates of *S. suis* serotype 2 with their capacity of crossing the blood-CSF barrier. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo. Sep 6-10, 2011.
 5. Kerdsin A, Dejsirilert S, Phetcharaj S, Uagvichitpojchana C, Simkam S, Chokngam S, Takeuchi D, Nakayama T, Akeda Y, Oishi K. An outbreak of *Streptococcus suis* infection in humans, Pechabun Province, Thailand in 2010. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo. Sep 6-10, 2011.
 6. Takeuchi D, Nakayama T, Akeda Y, Oishi K. *Streptococcus suis* infection in Thailand. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo. Sep 6-10, 2011.
 7. Piao Z, Ezoe H, Akeda Y, Oishi K. Comparative effects of toll-like receptor agonists on a low dose PspA intranasal vaccine against fatal pneumococcal pneumonia in mice. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo. Sep 6-10, 2011.
 8. Oishi K. Role of apoptotic platelet clearance in thrombocytopenia in dengue, a reemerging infectious disease. Symposium, International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo. Sep 6-10, 2011.
 7. Oishi K, Oishi T, Ishiwada N, Wada A and the Pediatric IPD study group. Serotype-specific immunity and unresponsiveness to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric patients

with invasive pneumococcal disease during the introductory phase of this vaccine in Japan IDSA 49 th annual meeting. Boston, USA, October 20-23, 2011.

9. Oishi K, Alonzo MTG. A role of apoptosis and apoptotic platelet clearance in secondary dengue virus infection. IDSA 49 th annual meeting. Boston, USA, October 20-23, 2011.

10. Oishi K. Recent topics of bacterial infections in Asian countries. Oriental Congress of Pediatrics. Shanghai, China, Oct 28-30, 2011.

11. Oishi K, Oishi T, Ishiwada N, Wada A, Akeda Y and the Pediatric IPD study group. Serotype - specific immunity and unresponsiveness to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric patients with invasive pneumococcal disease during the introductory phase of this vaccine in Japan. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 15 th Acute Respiratory Infection Panel Meeting. Wakayama. Nov 14-15, 2011.

12. Takeuchi D, Kerdsin A, Nakayama T, Akeda Y, Nakamura S, Iida T, Hamada S, Dejsirilert S, Oishi K. *Streptococcus suis* infection in humans in Thailand. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2012. Kobe. Jan 11-12, 2012.

13. 江副浩和、明田幸宏、奥崎大介、大石和徳。インフルエンザ後二次性肺炎の発症に関与する宿主および細菌性因子の同定。第 54 回日本感染症学会中日本地方会学術集会。奈良。2011 年 11 月 24-25 日。

14. 大石和徳。細菌性ワクチン：その効果と限界。シンポジウム 3：予防医学を考える。第 54 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第 59 回日本化学療法学会。西日本支部総会。奈良市。11 月 24-26 日。

15. 古泉ゆか、明田幸宏、大石和徳。小児におけるインフルエンザ菌 type b ワクチン接種前後の血清殺菌能に関する検討。第 15 回日本ワクチン学会。東京。12 月 10-11 日。

16. 大島信治、永井英明、大石和徳。肺炎球菌ワクチン再接種時の安全性および免疫原性の検討。第 15 回日本ワクチン学会。東京。12 月 10-11 日。

17. 大石智洋、石和田稔彦、田村和世、庵原俊昭、大石和徳。小児の侵襲性肺炎球菌感染症患児における血清型特異免疫に関する検討。第 15 回日本ワクチン学会。東京。12 月 10-11 日。

18. 大石和徳。教育講演。高齢者肺炎とワクチン戦略。日本内科学会第 45 回生涯教育講演。米子、2011 年 11 月 13 日。

19. 大石和徳。教育講演。高齢者肺炎に対するワクチン戦略の新展開。第 78 回日本呼吸器学会近畿地方会、大阪、2011 年 12 月 3 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

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）
平成 23 年度分担研究報告書

分担研究 子宮頸癌及び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 自治医科大学医学部、附属さいたま医療センター産婦人科
研究協力者 シャロン・JB・ハンリー 北海道大学医学部公衆衛生学
研究協力者 小西 宏 日本対がん協会

研究要旨

日本人女性における HPV (Human papillomavirus) HPV 感染状況を調査した結果、概ね海外先進国と同様であった。日本における保護者、女子中学生および女子大生における子宮頸がんおよび HPV ワクチンの認知・受容度調査などによれば、ワクチン接種の最も大きな障碍は費用であり、公費負担による無料接種が望まれた。子宮頸がんや HPV ワクチン、検診に対する家庭、学校、地域での啓発とワクチン全般に対する不安を取り除くことの重要性が明らかになった。個別接種および集団接種において高い接種率を得るための方法は、①接種費用の公費助成、②広い接種機会の創出、③HPV ワクチンと子宮頸がんに対する理解と啓発がポイントである。訪問調査を行ったオーストラリアでは、NHVPR (National HPA Vaccination Program Register) によって、国全体の HPV ワクチンレジストリが行われている。また、検診レジストリとがん登録も行われ、これらがリンクすることにより包括的な子宮頸がん予防の対策が評価されている。日本にも同様のレジストリがぜひとも必要である。

HPV ワクチンは、2010 年度の子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金によって公費助成が開始された。今後は、継続的なワクチンの実施普及とがん検診の受診率向上という二つの公衆衛生の柱を包括的に推進することによって子宮頸がん征圧をめざすべきである。

A. 研究目的

1. 日本における HPV ワクチンの受容度ならびに接種の障碍（保護者、女子中学生および女子大生）を調査する。
2. 個別接種および集団接種において高い接種率を得るための課題を検討する。
3. オーストラリアにおける子宮頸がん予防のためのがん検診登録及びワクチン登録を調査する。

* 以後、研究方法及び研究結果に関しては

上記の 1-3 の研究項目別に記述する。

研究 1

日本における HPV ワクチンの受容度ならびに接種の障碍（保護者、女子中学生および女子大生）を調査する。

B. 研究方法

1) 思春期女子を持つ保護者（母親）の HPV および子宮頸がんに対する知識、子供に対する接種の希望の程度、ワクチン接種の受容に関連する予測因子を検討するために自己記入式質問紙アンケート調査を行った。対象は札幌市内の小学校及び中学校に通う 11 歳～14 歳の女子の保護者 2,192 名、期間は 2010 年 7-9 月に行った。個人情報に伴うため倫理的配慮として、

北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の倫理規定に従って実施した。

2) 女子中学3年生(HPVワクチンを接種した237名および接種していない24名)に対して、子宮頸がんに関する知識、接種および接種しない理由、接種した場合の感想などに関してアンケート調査を行った(埼玉県志木市による調査:子宮頸予防ワクチンに関して積極的な普及策を取っている)。

3) 「女子大生リボンムーブメント」(大学生による子宮頸がん啓発団体)は、子宮頸がんに対する女子大生の意識を探り効果的な啓発のあり方を探るために、首都圏の65大学の2100名の女子大生に対して、子宮頸がんや検診、HPVワクチンに関してアンケート(i know)調査を行った(リボンムーブメントによる調査。医学的内容に関して監修・指導した)。

C. 研究結果

1) HPVに関して知っていたのは51%だったが、子宮頸がんの原因がHPVだと正しく回答したのは6.4%に過ぎなかった。HPVワクチンの接種重要度に関しては、費用が無料の場合には92.6%が接種を希望したのに対し、有料の場合には5000円未満であれば64.6%が希望したが、流通小売価格の40000円以上であれば希望は1.5%に過ぎなかった。

HPVワクチン受容度に関する因子の検討では、保護者の年齢、収入、結婚、学歴などには依存せず、受容に関連したのは子供の友達の接種、手紙や電話による勧奨、医師や保健担当者からの勧奨、子供のHPV感染リスクやワクチン全般の有効性ならびHPVワクチンの認知などであり、拒否に関連したのはワクチン全般に対する不安やHPVワクチンに対する不安であった。

HPVワクチン接種の受容度と障碍に関して検討した結果、公費助成により無料であること、医療・保健担当者から正しい確実な知識が提供されること、HPVワクチンの安全性が確立されていることやワクチン全般の重要性と安全性について、保護者に対して強調すべきであることがわかった。

2) 女子中学3年生では接種の有無にかかわらず、子宮頸がんに関して85%が知っていると答えた。接種した理由では、子宮頸がんになりたくない(34%)、保護者に勧められたから(28%)、市がワクチンを勧奨しているから(19%)、ワク

チン(注射)で予防できるから(18%)などであった。接種した際の気持ちは、子宮頸がんを予防できればよい(42%)、痛かった、面倒・嫌だった、とくになし、などと回答した。接種しない理由では、忙しい・時間がない(40%)、説明文書を読んでもよくわからなかった(21%)、注射が嫌い(18%)、保護者が接種しなくてよいといったから(9%)、定期接種でないから(6%)、保護者は接種を勧めたが自分がしたくなかった(3%)、検診を受ければよいと思った(3%)などであった。接種後の副反応に関して、何らかの症状があったと回答したのは35%で、筋肉痛、肩が上がらない、腕が腫れた、などであったが2-3日で消失した、と答えた。また、成人後に子宮頸がん検診を受けることが必要かという問いに対しては、接種者の69%、非接種者の54%が「はい」と回答した。

子供の時からの健康教育で自分自身の「からだ」に関して考える、正しい知識(ワクチン教育・がん教育)を持つことの重要性がわかった。

3) 子宮頸がんについて、「初めて名前を聞いた」219人(10.4%)、「名前を聞いたことがあるだけ」1361人(64.8%)、「どんな病気か知っている」515人(24.5%)などと回答した。知るきっかけは、741人が「テレビ」、194人が「親」、103人が「学校の授業」を挙げた。「覚えていない」132人を除くと、この3つが最も多かった。女子大生の多くは子宮頸がんという病気があり、若い世代に増えていることを知ってはいたが、どんな病気なのか知っている人は少なかった。ただ知っていた人には、親や学校で教えられた人が多く、検診を受けた人の中でも「親に勧められた」人が最も多かった。子宮頸がん検診の受診率が低いのは、子宮頸がんについて知らないか、知っていても名前程度であるため、検診受診という行動につながる意識形成に至っていないかった。重要だったのは「親」、「学校」の存在で、病気の知識だけでなく、検診勧奨にも大きな役目を果たしていた。日本で若い女性の子宮頸がん罹患の増加の背景には、「知らないこと」=「学校、家庭で教えられていない」という構図があることが浮かび上がった。そのために、検診の存在も知らず、受けることは選択肢にさえ入っていない。従来に増して啓発活動の重要性が明確になった。そのルートとしては親子間(家庭)での会話の存在とともに、学校や保健・医療体制など地域の環境を整える必要があることがわかった。

研究3

個別接種および集団接種において高い接

種率を得るための課題を検討する。

B. 研究方法

ワクチン接種率を上げるための主な要件は、ワクチン接種費用の公的助成と接種機会の創出である。個別接種と集団接種のそれぞれの方法において高い接種率を得た二つの自治体からその背景を探った。

1) 個別接種

2009年10月にHPV-16/18 L1 VLP/AS04が承認され、同年12月より任意接種としてのワクチン接種を開始した。定期接種は無料であるのに対し、任意接種には基本的には個人負担があるが、例外的に地方自治体が費用負担する場合もある。埼玉県志木市では国の基金による補助事業が始まる前に、市の全額負担によるHPVワクチンの無料接種で高い接種率が得られた。その背景を調査した。

2) 集団接種

(この項は自治医科大学産婦人科 鈴木光明教授および藤原寛行准教授の研究成果。Fujiwara H, Suzuki M, Yoshinari T, Shiiya K. Free school-based vaccination with HPV vaccine in a Japanese city. *Vaccine*. 2011, 29(38):6441-2.)

小学校あるいは中学校における集団接種が接種率向上のための有効な方法であることは既に多くの国内外の報告により認知されている。しかし日本では1994年に予防接種法が改正され、学校での集団接種は基本的に行われていないのが現状である。栃木県大田原市は、HPVワクチンの重要性をいち早く認識し、2010年2月(国の公費補助決定前)に市内に住む12歳の女兒(小学6年生)全員に接種費用の全額を助成することを決定するとともに、高い接種率を達成するために学校での集団接種を採用したのでその背景を探った。

C. 研究結果

1) 個別接種

2010年1月に志木市長は志木市在住の女子に対しHPVワクチンを無料接種することを発表した。市の保健福祉課の健康増進センターにはHPVワクチン接種のためのプロジェクトチームを設置された。子宮頸がん予防に関するHPVワクチンについてコンセンサスを得るための講演を、市長、市幹部職員、市の保健衛生

職員、教育長、小学校・中学校の校長先生、養護教諭を対象に行った。対象は小学校6年から中学校3年までの計1,254名の女子で、2010年4月23日に対象者全員に個別通知が郵送され、同日より無料接種が始まった。接種形式は学校での集団接種ではなく、個々の医療機関による個別接種である。2011年4月の時点で中学3年生のHPVワクチン初回接種率は90.7%と高い。ワクチンの接種状況は市の健康管理システムに登録された。志木市でのHPVワクチン接種プログラムがよい成功モデルとなり2011年2月の全国的な無料接種の開始につながったと考える。

2) 集団接種

接種は2010年5月から開始され、ワクチン接種対象児童総数340人に対し、第1回目は333人に接種が施行された。これは全対象児童の97.9%、接種希望児童の99.4%に相当し、非常に高い接種率が達成された。第2回、3回目も同様の接種率であった。大田原市は、がんをはじめとして様々な疾患に対して以前より保健師ら医療従事者による啓発活動が盛んであり、市民の健康への意識も高い。また市当局も、HPVワクチン接種にあたり、市医師会、市小学校校長会、養護教諭等に熱心に働きかけ、万全な協力体制を得ることに成功するとともに、市民を対象とした子宮頸がんHPVワクチンに関する講演会を適宜行い、市民への理解を促した。これらのことも高接種率達成の要因と考えられた。大田原市同様、2010年(平成22年度)にHPVワクチン接種を「集団接種(学校以外の集団接種場所も含む)」にて施行した自治体は全国23市町であった。そこでこの23市町における集団接種の実態調査も行ったので当日紹介する。結果は大田原市同様、非常に高い接種率が達成出来ており、集団(学校)接種が接種率向上へ向けての有効な方法であると考えられた。

研究3

オーストラリアにおける子宮頸がん予防のためのがん検診登録及びワクチン登録、ならびにその設立過程を調査する。

B. 研究方法

オーストラリアは、世界で最も子宮頸がん発生の少ない国である。その背景には、長い検診の歴史と着実な政策の実施と医学的根拠の確

立、そして、官民を挙げての啓発とコミュニケーション活動がある。その実態を調査するために2011年6月21-24日オーストラリア政府、Victorian Cytology Service、Cancer Council Victoria を訪問して聞き取り調査と見学を行った。

C. 研究結果

オーストラリアでは、子宮頸がん検診のレジストリは州単位で行われ、国はこれらを一括するという方法で行われてきた。しかし、今回のNHVPR (National HPA Vaccination Program Register) はビクトリア州で子宮頸がん検診のレジストリを行ってきた Victorian Cytology Service がオーストラリアの国全体のHPVワクチンレジストリを行うことになった。これによって、国内のすべてのHPVワクチン接種レジストリが包括的に管理されることになった。2007年、オーストラリア政府は4価HPVワクチンのNational Immunization programを開始した。ワクチン接種は学校ベースで12-13歳女子を対象とされ、さらに2009年12月までの2年間は13-18歳までの学校ベースの接種、18-26歳までのGPまたはコミュニティベースのキャッチアップ接種が行われた。

2007年8月に、オーストラリア議会ではNational HPV Vaccination Programを支援し、ワクチン接種率のモニターを行うためのNational HPA Vaccination Program Register (the HPV Register)が議会を通過した。The Australian Childhood Immunization Registerは、7歳までの小児のワクチンデータの受け入れを行っているので、NHVPRがHPVワクチンの独立したレジストリとして設立された。

Victorian Cytology Serviceはビクトリア州の細胞診登録(がん検診登録)を約20年間行ってきた。2008年2月に、NHVPRを設立し運営することに関してオーストラリア厚生省を通してオーストラリア連邦と契約を結んだ。

NHVPRはNational HPV Vaccination Programを支援する必須のコンポーネントであると同時に、ワクチン接種のモニタリングとその評価を行うことが目的とされた。NHVPRは国内のすべての州と地域の保健担当者(学校ベース)とGP (general practitioner)、看護師などからデータを収集する。2010年7月までは、GPに対しては1接種あたり\$6の登録料がincentiveとして支払われた。2010年3月までに、GPの96%がレジストリの登録料支払いの対象になった。ワクチン接種の同意およびレジストリへの

参加は口頭または文書によって行われ、登録を望まない場合にはopt-offにより、登録から除かれる。NHVPRの機能の鍵は以下の点である。

1. HPVワクチンの記録

HPVワクチン接種(日時、バッチ、数、接種回数)、人口統計情報(名前、住所、生年月日、メデイケアナンバー、同意を行った親または保護者の名前、アボリジニかどうか)、プロバイダー(接種者)、ワクチン接種が完了したことの証明書の個人への送付、学校ベース接種者へのリマインダーの送付、GPへの\$6の接種登録料の支払い、ワクチンプロバイダーへの報告書送付、モニター、接種プログラムへの参加の評価、政策決定あるいは調査研究のためのデータの個人情報との分離、最終的に、子宮頸がんのワクチン接種に対するインパクト評価のためのがん検診登録と地域がん登録へのリンク、ブースターが必要になった時の女性たちへの情報提供。

2. NHVPR の実際

NHVPRの登録は、原則としてオンラインウェブベースで行われており、ワクチンプロバイダー(接種者)はGPとnon-GP(school-based)に分けて登録する。レジストリの初回はプロバイダーがウェブにオンラインアクセスして設定を始める(Use name, Pass word)。以降はアクセスする度に、ホームページにログインする。ここでは、注意やメッセージ、最近の報告などが示される。

1. データの入力が直接、GPまたは保健担当者によって行われる。
2. GPからは、手紙やメール、FAXでの登録も受け入れる。
3. コンシューマー(被接種者)の検索は、最低限 first name and last name, first name and Medicare number, full Medicare number によって行われる。その他には、date of birth, address, suburb, state, postcode, school name などが検索項目として登録される。
4. コンシューマー情報は、必要に応じてその都度変更できる。
5. レジストリは常に、NHVPRによってチェックされ、不十分な点を補い、これを注意点として送り、プロバイダーに修正を求める。
6. コンシューマーには適切な情報(reminderなど)を送るためのデータベースとされる。

NHVPRにより、ワクチン接種率、ワクチン

プログラムによる接種遂行の状況や利点や欠点の把握、ブースター必要時の通知、検診登録及びがん登録のリンクにより、ワクチン効果の評価や検診の成果や検診方法の検討の重要な根拠を提示することになる。

Victorian Cytology Service および Cancer Council Victoria の市民へのコミュニケーションの方法としては、繰り返しの啓発、そして効果を検証し、次の啓発にいかす仕組みが重要、そんな活動が「当たり前」になっていることに感銘を受けた。高い子宮頸がん検診受診率、高い HPV ワクチン接種率には制度面でのサポートがあるとはいえ、改めて啓発の重要性を思い知らされた。

1980 年代終わりから子宮頸がん検診のプログラムが進められるとともに、啓発活動が積極的に展開されてきた。その結果、子宮頸がんによる死亡率が下がっている。ビクトリア州では、市民向けのセミナーやテレビを使ってのキャンペーンが繰り返し行われている。テレビによるキャンペーンを定期的に行っている Cancer Council Victoria によると、キャンペーンに効果があったのかどうか、市民へのアンケート等を通じて調査し、分析して次のキャンペーンにいかしている。マスメディアは通じたキャンペーンの有効性を検証することの重要性がわかった。

D. 考察

有効性と安全性が確認された HPV ワクチンの接種普及を図るためには、国および地方自治体による積極的な安心安全情報の国民、医師会、地方自治体、マスコミへの提供、国民各層への具体的で有効なアプローチおよびコミュニケーションの方法の開発が望まれる。また、オーストラリアのように、HPV ワクチンの有効性、副反応発生状況、接種率を確実に把握するためのモニタリングプログラムのためのレジストリ開発が急務である。

E. 結論

HPV ワクチンの高い接種率達成のための要件としては、①接種費用の公費助成、②広い接種機会の創出、③HPV ワクチンと子宮頸がんに対する理解と啓発、などが挙げられる。そのためには、予防接種法の改正による HPV ワクチンのいわゆる「定期接種化」が望ましい。また、1 次予防と 2 次予防の推進により初めての予防できるがんである子宮頸がんに対しては、

がん検診と HPV ワクチンを積極的に推進するための国家プロジェクトとしての「包括的子宮頸がん予防法」が論じられるべきものとする。

アカデミアによる医学的科学的根拠に基づく政策提言、これを受けた国による政策決定と地方自治体への指導及びきめ細かな国民への啓発・教育・コミュニケーションが重要である。厚生労働省と文部科学省の境界を越えた共同作業も必要であろう。

G. 研究発表

1. 論文発表（ご自身の名前は太字で下線を引いてください）

1. Chan PK, Luk AC, Park JS, Smith-McCune KK, Palefsky JM, **Konno R**, Giovannelli L, Coutlée F, Hibbitts S, Chu TY, Settheetham-Ishida W, Picconi MA, Ferrera A, De Marco F, Woo YL, Raiol T, Piña-Sánchez P, Cheung JL, Bae JH, Chirenje MZ, Magure T, Moscicki AB, Fiander AN, Di Stefano R, Cheung TH, Yu MM, Tsui SK, Pim D, Banks L. : Identification of human papillomavirus type 58 lineages and the distribution worldwide. *J Infect Dis.*;203(11):1565-73., 2011
2. **Konno R**, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. : Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. *Cancer Sci.*;102(4):877-82., 2011
3. **今野 良**. ヒトパピローマウイルス. 岡部信彦(編), 小児感染症学 改訂第 2 版, 444-451, 2011. 診断と治療社
4. 林 由梨, 満下淳地, 根津幸穂, **今野 良**. ヒトパピローマウイルスワクチンによる子宮頸がん予防. *日本臨牀*, 69(9):1594-1598, 2011. 日本臨牀社
5. **今野 良**, 林 由梨, 根津幸穂, 満下淳地. 諸外国における子宮頸がん検診. *臨床検査*, 55(12):1391-1398, 2011. 医学書院
6. **今野 良**. 子宮頸がんワクチン ① 子宮頸がん予防のための HPV ワクチン. 産婦人科の実際,