

表2 細胞診と HPV DNA 検査の性能と特徴

検診試験	感度	感度	特異度	特徴
細胞診		中程度 (44 ~ 78%)	高 (91 ~ 96%)	十分なヘルスケア インフラが必要, ラボで行う, 厳密な訓練と品質管理
HPV DNA 検査		高 (66 ~ 100%)	中程度 (61 ~ 96%)	ラボで行う, 高いスループット, 客観的, 反復性がありしっかりとしている, 現在高価

HPV: ヒトパピローマウイルス

(文献4より改変)

### 1. 「HPV DNA キアゲン HC II」の特徴

① FDA および国内 (2002 年) でもっとも早く承認され, 世界中で 100 万例以上の臨床データをもとに子宮頸がん検診で高い CIN2 以上の病変発見率 (感度約 96%) が認められている<sup>4)</sup>。

② ハイブリッドキャプチャー法によりハイリスク型 HPV 群の判定を行うもので, 型判定はできない。定性検査のため, 検査結果は「陽性」または「陰性」で報告される。

③ HPV DNA 量は RLU (相対発光量) で示されるが, この値と病変とのあいだに相関はない。

④ 従来法の塗抹細胞診の残り材料および液上化検体細胞診 (LBC) のいずれでも測定可能である。

⑤ 検査価格は 1 検査当たり約 3,000 ~ 5,000 円。

### 2. 「アンプリコア HPV」の特徴

① 国内では 2008 年に承認されたため, 臨床データはまだ十分にはないが, HC II と同等と考えられている。

② PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) 法によりハイリスク型 HPV 群の判定を行うもので, 型判定はできない。PCR 法のため, 極少量の液状処理細胞診検体 (250  $\mu$ L) から検査が可能である。また, 検体が十分採取されているかどうかの判定ができる (内部コントロール使用)。

③ 液状化検体でのみ検査可能。

④ 検査価格は 1 検査当たり約 3,000 ~ 5,000 円。

### 3. 「クリニチップ HPV」の特徴

① 2009 年に国内で承認され, 臨床データはまだ十分にはない。海外データはほとんどない。

② LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法により増幅後ハイリスク HPV の型判定を行う。

③ 液状化検体でのみ検査可能。

④ 検査価格は 1 検査当たり約 40,000 円。

塗抹細胞診後でも可能なこと, また臨床データが十分あることから, 「HPV DNA キアゲン HC II」が多く使用されている。

#### (1) 塗抹細胞診後に検査する場合

通常どおり, 子宮頸部を専用ブラシ (HPV DNA 検査キットに付属) で子宮頸部の SC junction 周辺を満遍なく擦過したものをスライドガラスに塗抹する。塗抹後のブラシをスピッツ (HPV DNA 検査キットに付属) に入れ, 検査センターに提出する (常温可)。検査センターから 3 ~ 4 日後に結果通知がある。専用機器を備えれば自施設でも可能。

#### (2) LBC の場合

細胞採取したブラシを LBC 用のスピッツに入れて, そのまま検査センターに提出する (注意: LBC の種類によってできない場合があるので確認が必要)。

### III 細胞診 ASC-US に対する

#### HPV テストによるトリアージ

細胞診で ASC-US と判定された場合の対処としては, ① HPV テストを実施するか, ② 6 カ月

RLU (相対発光量)

LBC (液上化検体細胞診)

PCR (ポリメラーゼ連鎖反応)

LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification)

(325) 109

特集●ヒトパピローマウイルス感染症の基礎と臨床

以内に細胞診を再検する, ③ただちにコルポスコピー・組織診をするの3つの方法がある。海外で行われた22の臨床試験の結果, ASC-USの女性のトリアージにおいてHC IIは平均して, 8.7% (95%信頼区間 [CI]: 6.9~10.5%) にCIN2+が, 3.9% (95% CI: 2.4~5.5%) にCIN3+が発見された(表3)。全体では, HC IIの感度はCIN2+の検出で93.1% (95% CI: 91.1~95.1) で, CIN3+の検出で95.5% (95% CI: 92.7~98.2) である。

表3 HPV DNA 検査のASC-US トリアージのメタアナリシス

	検査	検査のカットオフ	結果	調査	感度			特異度			検査陽性率 合計推定 (95% CI)	最終診断時の 結果の有病率 合計推定 (95% CI)
					合計推定 (95% CI)	P	範囲 (%)	合計推定 (95% CI)	P	範囲 (%)		
ASC-US トリアージ	HC II	1 pg/mL	CIN2+ CIN3+	22	93.1 (91.1~95.1)	0.39	60~100	62.3 (57.6~67.1)	<0.001	37~80	43.0 (37.8~48.2)	8.7 (6.9~10.5)
				9	95.5 (92.7~98.2)	0.94	75~100	60.5 (52.9~68.2)	<0.001	49~70		3.9 (2.4~5.5)

HPV: ヒトパピローマウイルス, ASC-US: 意義不明異型扁平上皮, CIN: 子宮頸部上皮内腫瘍, CI: 信頼区間 (文献4より改変)

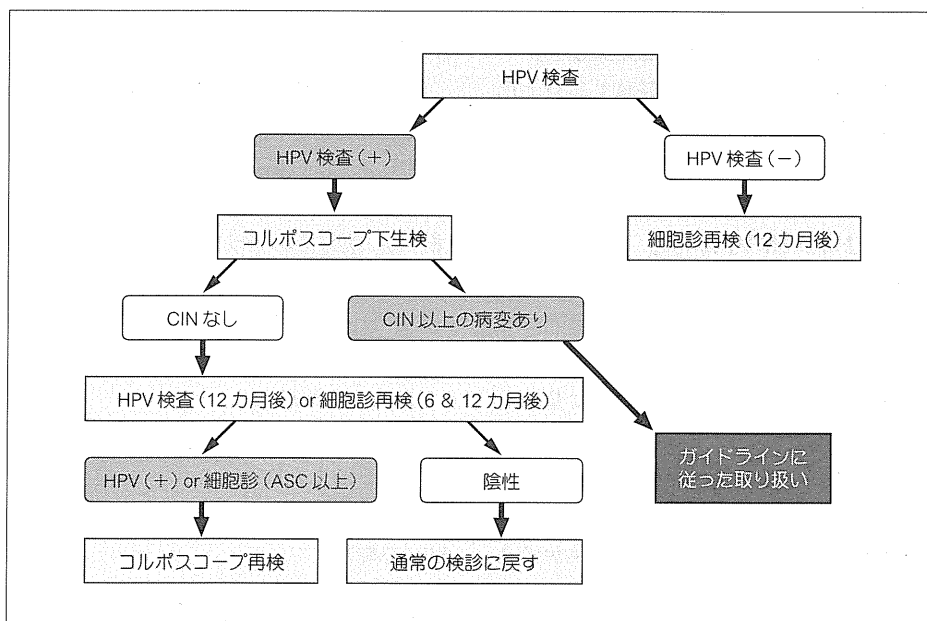


図1 意義不明異型扁平上皮 (ASC-US) の取り扱い

細胞診ASC-USに対するHPVテストによるトリアージはわが国でも2010年4月に新規保険適応となった。

HPV: ヒトパピローマウイルス, CIN: 子宮頸部上皮内腫瘍

(文献12より改変)

CI (95%信頼区間)

110 (326)

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on February 1, 2011  
Copyright 2011 Iyaku(Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.

～95.1%)、CIN3+で95.5% (95% CI: 92.7～98.2%)であった。全体での特異度は、結果がCIN2+であった場合は62.3% (95% CI: 57.6～67.1%)、CIN3+であった場合は60.5% (52.9～68.2%)であった。

また、前記の②である反復細胞診を行った7つの調査で、ASC-USまたはそれより悪い結果を陽性の結果とした場合のCIN2+の検出において比較された。感度はHC IIが反復細胞診と比較して平均14%高く (比率: 1.14; 95% CI: 1.08～1.20)、特異度はHC IIと細胞診トリアージは同程度であった (比率: 0.99; 95% CI: 0.88～1.10)<sup>4)</sup>。

以上の結果から、①のHPVテストの実施がもっとも推奨されている。③のただちにコルポスコピーを行うという選択肢はコルポスコピー陰性となる対象を増やすことになり効率的ではない。細胞診ASC-USに対するHPVテストによるトリアージはわが国でも2010年4月に新規保険適応となった(図1)。保険病名は「ASC-US」と記載すべきである。HPVテストが陽性の場合にはただちにコルポスコピー・組織診による精密検査を実施し、陰性の場合には12カ月後に細胞診を再検する。わが国でもASC-USの場合にHPVテストが陽性になる可能性は約50%であった<sup>5)</sup>。

#### IV 一次検診における細胞診とHPVテスト併用

一次検診にHPVテストを導入するための大規模な臨床試験が海外から報告されている。横断的研究のほかにHPVと細胞診を比較した無作為化試験のベースライン結果のメタアナリシスを表4に示す<sup>4)</sup>。CIN2+の結果であった4つの無作為化試験を含めた21の調査から、ASC-US+(またはASC-US+がない場合はLSIL〔軽度扁平上皮内病変〕)でHC IIの感度を細胞診と比較した。全体では、HC IIの感度はASC-US+またはLSIL+の細胞診異常よりも33% (95% CI: 20～47%)高かった。HC2の特異度は細胞診よりも全体で6%

低かった (95% CI: 0.92～0.98)。

HC IIと細胞診を併用した時は、CIN2+またはCIN3+の検出 (ASC-US+でカットオフ) 感度は細胞診のみよりも46% (95% CI: 0.34～0.59) または35% (95% CI: 21～52%) 高く、および特異度は7%低かった (95% CI: 6～7%)。HCII検査に細胞診を追加しASC-US以上を細胞診で陽性の結果とみなした場合は、CIN2+またはCIN3+のHC IIの感度をそれぞれ6%および4%引き上げたが、特異度が5% (95% CI: 4～6%) および7% (95% CI: 5～9%) 下がった。

一部の試験に関して成績を紹介する。オランダにおけるPOBASCAM試験は29～56歳の健常者を対象とし、コントロール群には細胞診(従来法)が行われた8,575人、介入群には細胞診(従来法)+HPV検査(PCR)が行われた8,580人の比較が行われた<sup>6)</sup>。検診間隔(再評価期間)は5年で、平均観察期間は7.2年(6.5～8.2年)であった。その結果、初回検診のHPV検査併用群では、CIN3以上の検出率が細胞診群に比較して1.7倍の病変を検出した。

その5年後の2ラウンド検診では病変発見率は0.55倍に減少していた。また、コントロール群では6年後に2度目の病変発見のピークが来るのに対し、介入群では6.5年以上のフォローアップ期間全体でCIN2, 3とも発見率に有意差がなかった。これらの結果から、HPV併用検診では検診間隔を5年以上に延長できる可能性があるとしている。

カナダにおける細胞診(従来型)とHPVテスト(HC II)を無作為に比較した北米で最初の大規模研究は対象者が10,456名(30～69歳)で、モントリオール、セントジョンズで行われた<sup>7)</sup>。その結果、CIN2+の病変発見の感度は、細胞診のみ56.4%、HPVテストのみ97.4%であったが<sup>3)</sup>、細胞診とHPVテストを併用した場合は100%であった。特異度はそれぞれ、97.3%、94.3%、92.5%であった。

イタリアでは細胞診(従来型)とHPVテスト

LSIL (軽度扁平上皮内病変)

(327) 111

表4 CIN2 または CIN3 以上の検出における一次検診での HPV テスト 対 細胞診の相対的精度, または組み合わせ検診 対 一方の検査の相対的精度

比較 (検査 1/ 検査 2)	結果	相対感度			相対特異度		
		まとめた推定 (95%CI)	範囲	調査数	まとめた推定 (95%CI)	範囲	調査数
HC II / 細胞診 (ASC-US+)	CIN2+	1.29 (1.17 ~ 1.43)	0.87 ~ 2.93	1	0.96 (0.95 ~ 0.97)	0.86 ~ 1.10	16
HC II / 細胞診 (LSIL+)		1.42 (1.27 ~ 1.59)	1.09 ~ 2.35	9	0.90 (0.89 ~ 0.92)	0.67 ~ 1.03	13
HC II / 細胞 (ASC-US/LSIL+)		1.33 (1.20 ~ 1.47)	0.91 ~ 2.93	1	0.94 (0.92 ~ 0.98)	0.67 ~ 1.10	19
PCR/ 細胞診 (ASC-US+)		1.27 (1.06 ~ 1.53)	0.75 ~ 3.57	4	0.98 (0.94 ~ 1.02)	0.86 ~ 1.08	6
PCR/ 細胞診 (LSIL+)		1.61 (0.84 ~ 3.09)	0.82 ~ 5.10	2	0.92 (0.89 ~ 0.95)	0.81 ~ 1.00	3
				1			
				8			
				3			
HC II / 細胞診 (ASC-US+)	CIN3+	1.32 (1.06 ~ 1.64)	0.97 ~ 2.63	1	0.98 (0.97 ~ 1.00)	0.90 ~ 1.10	7
HC II / 細胞診 (LSIL+)		1.31 (1.13 ~ 1.53)	0.97 ~ 2.32	0	0.94 (0.93 ~ 0.96)	0.85 ~ 1.03	7
				9			
細胞診 (ASC+) & HC II / 細胞診 (ASC-US+)	CIN2+	1.46 (1.34 ~ 1.59)	1.06 ~ 2.30	1	0.94 (0.93 ~ 0.94)	0.89 ~ 0.96	10
				1			
細胞診 (ASC+) & HC II / 細胞診 (ASC-US+)	CIN3+	1.35 (1.21 ~ 1.52)	1.02 ~ 2.18	7	0.93 (0.93 ~ 0.94)	0.89 ~ 0.95	5
細胞診 (ASC-US+) & HC II / HC II+	CIN2+	1.06 (1.05 ~ 1.06)	1.02 ~ 1.37	1	0.95 (0.94 ~ 0.96)	0.81 ~ 0.99	10
				1			
細胞診 (ASC-US+) & HC II / HC II+	CIN3+	1.04 (1.03 ~ 1.05)	1.02 ~ 1.17	7	0.93 (0.91 ~ 0.95)	0.81 ~ 0.99	5

CIN : 子宮頸部上皮内腫瘍, CIN2+ : CIN グレード 2 以上, CIN3+ : CIN グレード 3 以上, HPV : ヒトパピローマウイルス

ASC-US : 意義不明異型扁平上皮細胞, LSIL : 軽度扁平上皮内病変, CI : 信頼区画

(文献2より改変)

(HC II) + LBC を無作為に比較した研究が、対象者 33,364 名 (35 ~ 60 歳)、参加 9 施設に対して行われた<sup>8) 9)</sup>。細胞診 (従来型) と HPV テスト + LBC の比較が行われた。細胞診 (従来型) と LBC の CIN2+ 発見の感度はほぼ同等であった。HPV 検査 + LBC から 75 例の CIN2+ が発見され、その内訳は、細胞診 ASC-US 以上は 54 例、HPV 検査陽性は 73 例であった。また、細胞診 ASC-US で HPV 検査陰性の 845 例からは高度病変は見つからなかった。CIN2+ 発見の感度は、HPV テストでは 97.3%、LBC では 74.3% であった。

一方、特異度はより高く、HPV テストでは 93.2%、LBC では 94.3% であった。35 ~ 65 歳の女性では、HPV テストのみによる検診は細胞診 (従来型) よりも高い CIN2+ の検出感度があった。LBC に HPV テストを追加すると、細胞診のみの場合よりも CIN2+ 検出の感度が大きく向上する。

多くの臨床試験の結果から CIN2 以上の病変に

対する細胞診のみの感度は 48 ~ 78% 程度と報告されているが、HPV テストを併用することでほぼ 100% の感度が得られる<sup>2)</sup>。米国の産婦人科学会勧告では細胞診と HPV テストが両方陰性だった場合、異形成あるいはがんが見逃される危険性は 1/1,000 程度であると報告された<sup>10) 11)</sup>。HPV テストのもうひとつのメリットは検診精度を上げることにより検診間隔を延長できるということである。HPV 感染の自然史や臨床研究を総合的に判断すると、細胞診と HPV テストが両方陰性だった場合、もし新しいパートナーを得たとしても 3 年以内の再検査は必要ないという勧告が打ち出され、エビデンスレベル A とされた (図 2)<sup>13)</sup>。

HPV 陽性で細胞診が陰性の女性の取り扱いに関して、HART<sup>14)</sup>、スウェーデン<sup>15)</sup> およびアムステルダム (POBASCAM)<sup>6)</sup> の調査の結果では、1 年後に細胞診と HPV で検査をくり返すことにより安全に管理できることを示唆しており、これはいくつかの継続した試験でさらに考察されている。HPV テストに細胞診を追加しても全体の感度

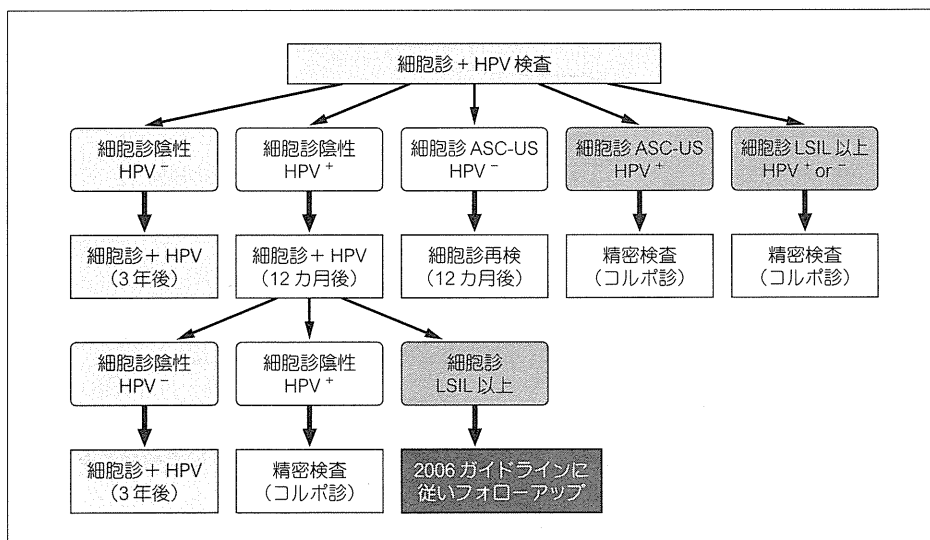


図2 細胞診 + HPV 検査併用の検診 (2006 ASCCP コンセンサスガイドライン)

2006 年に出された ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) コンセンサスガイドラインによる細胞診 + HPV 検査併用の検診方法。

HPV: ヒトパピローマウイルス

(文献 12 より改変)

(329) 113

特集●ヒトパピローマウイルス感染症の基礎と臨床

はほとんど向上しないが、特異度が下がる。

したがって、実際の管理においては ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) のガイドラインのように<sup>11)12)</sup>、細胞診陰性・HPV 陽性の場合には、ただちにコルポスコピー・組織診とせず1年後の検診として、特異度の低下を防ぐ。その時に両方陰性であった女性はルーチン検診に戻り、陽性であった場合はコルポスコピーの対象とする。すなわち、細胞診異常がない女性または一過性感染を有していると考えられる女性に対する精密検査や過度の治療を避けることを意図している。

米国では当初 30 歳以上の女性に対し、HPV 検査併用検診を実施した場合、HPV 検査の陽性者があまりにも多くなりすぎるのではないかという心配があった。しかし、Kaiser 検診財団(カリフォルニア)の 2003 年から 5 年間の成績によって実際にはそれは杞憂であることが示された。58 万人以上に及ぶ累積の子宮頸がん受診者によるデー

タによれば、細胞診と HPV テスト併用検診受診者の 6.27% が HPV 陽性で、細胞診が正常で HPV 陽性となったのは全体の 3.99% であった<sup>16)</sup>。

ヨーロッパ 7 カ国における細胞診および HPV テストによる検診後 6 年後の累積病変発生率が Dillner らによって報告されている<sup>17)</sup>。これによれば、HPV 陰性であった例からの CIN の発生は有意に少なく、特に細胞診と HPV テストの両者が陰性の場合、6 年までのあいだの累積 CIN3+ の発生は著しく少なかった(0.28%) (図 3)。この結果は、HPV テストによる検診は費用対効果に優れ、検診間隔が 6 年であっても安全であることが示された。

我々はわが国における細胞診および HPV テストによる検診(2,931 例)の評価を行うために、多施設共同で研究を行った<sup>18)</sup>。CIN2 以上を診断した精度は表 5 に示す。これまでの海外で報告された成績と同様であり、HPV テストが高い精度で子宮頸部病変を診断することが示された。

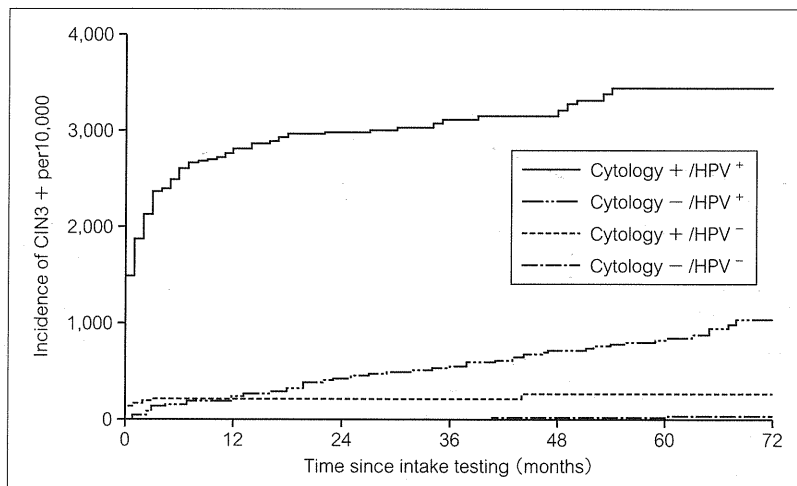


図 3 ベースラインでの細胞診および HPV テスト成績からの CIN3 の累積発生率 (ヨーロッパ)

ヨーロッパ 7 カ国における細胞診および HPV テストによる検診後 6 年後の累積病変発生率。

HPV: ヒトパピローマウイルス, CIN: 子宮頸部上皮内腫瘍

(文献 17 より改変)

ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology)

114 (330)

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on February 1, 2011  
Copyright 2011 Iyaku(Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.

表5 わが国の多施設共同研究における細胞診および HPV テストの精度

	感度	特異度	陽性反応の中度 (%)	陰性反応の中度 (%)
① 細胞診	86.0	93.6	19.1	99.7
② HPV テスト	94.0	91.5	16.1	99.9
③ 両者併用	100	89.7	14.4	100

HPV：ヒトパピローマウイルス

(筆者作成)

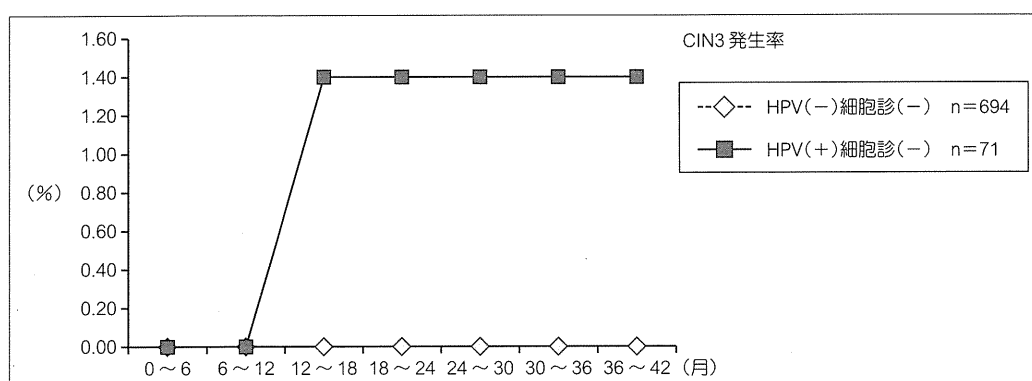


図4 ベースラインでの細胞診および HPV テスト両者陰性からの CIN3 累積発生率 (日本)

細胞診と HPV テスト併用で、両者陰性群からは 24 カ月以内に病変の発生がない。

HPV：ヒトパピローマウイルス，CIN：子宮頸部上皮内腫瘍

(文献5より改変)

さらに、検診後3年間の経過観察により、検診を受けた女性からの CIN2 および CIN3 の発生状況が報告された。細胞診および HPV テストの両者陰性例では、その後の3年間に CIN3 や浸潤がんになった例はなかった (図4)。CIN2 に2例 (0.2%) が進展したのみであった。

一方、細胞診陰性・HPV テスト陽性の場合、速いものは1年で CIN3 に進展し3年間に全体の16%が CIN2-3 に進展した<sup>8)</sup>。この結果は前述の海外の結果と同様のものであり、わが国でも細胞診および HPV テスト併用を導入することにより検診間隔を3~5年以上に空けることが可能になり、安全で費用対効果に優れた検診が期待できることが示された。

以上の成績は、わが国においても細胞診・HPV テスト併用検診の導入により検診間隔を空けることが可能になることを示唆している。検診間隔を

空けることは直接的にコストの削減につながる。検診精度および検診費用について、「細胞診のみの毎年検診」「細胞診のみの隔年検診」「細胞診、HPV 検査併用の検診」の3つの場合の費用対効果に関して数学的モデルを用いて試算した (表6)<sup>19)</sup>。

試算前提を以下に列挙する。① 検診対象を30歳以上60歳未満の女性とする。② 検診費用は細胞診を6,600円、HPV テストを3,500円とする。③ 対象集団への新たな受信者の流入やドロップアウトはないものとする。④ 精密検査の病変検出感度を100%と仮定する。⑤ CIN1以上の細胞診異常が発見された場合は治療(または保険医療)にてフォローアップを行うとし、次年度から検診対象から除外する。⑥ 「細胞診のみの検診」の場合、ASC-US以上の細胞診異常であれば精密検査を実施する。⑦ 「細胞診と HPV テスト併用検診」の場合、どちらも陰性であれば次回検診は3年

(331) 115

表6 検診方法別の費用対効果

検診方法	細胞診のみ (隔年)	細胞診のみ (毎年)	細胞診+ HPV
年間検診費用 (受診者ひとり当たり)	¥3,250	¥6,382	¥3,636
3年間で発見できる CIN2 以上	181	186	185
3年間で発見できない CIN2 以上	13 (17)	3	0

HPV：ヒトパピローマウイルス，CIN：子宮頸部上皮内腫瘍

(文献 19 より改変)

後、HPV テストのみ陽性の場合には1年後に再検し、同じ結果が出れば精密検査、細胞診陽性の場合には HPV テストの結果にかかわらず、精密検査を実施する。⑧ 受診者ひとり当たりの年間検診費用は、細胞診のみの隔年検診では 3,250 円、細胞診のみの毎年検診では 6,382 円、HPV 併用検診では 3,636 円であった。すなわち、細胞診毎年検診を「1」とすると、細胞診隔年検診のコストは「0.51」であるが、細胞診-HPV テスト併用検診のコストは「0.57」となり、隔年検診に比して費用はそれほど増加しない。

一方、3年間で CIN2 以上の病変が見逃される確率は、細胞診隔年検診の場合 13 人(4年で 17 人)、細胞診毎年検診の場合 3 人、HPV テスト併用の場合は 0 人である。つまり、HPV 併用検診により検診精度を向上させるのみならず、検診間隔を空けることでコスト削減にもつながるのである。コストが同等で、検診での見逃しを限りなくゼロに近づけられるのであれば、HPV テスト併用検診の導入に躊躇する理由はない。

#### V 一次検診における HPV テスト 単独使用

CIN2+の検出において細胞診と比べて HPV テストの感度が大幅に高いことは明らかである。しかし、HPV 検査はおもに細胞に変化を及ぼしてい

ない一過性の感染を検出するものであるため、細胞診よりも幾分特異度が低い。基本的な観念では、このような状況ではまず感度の高い検査(すなわち HPV テスト)を適用し、さらに特異度の高い検査(すなわち細胞診)は管理の決断のために HPV 陽性の女性のみで使用すべきである。HPV テストを単独で一次スクリーニングの方法として使用するこのアプローチにはいくつかの利点がある。

HPV DNA アッセイは自動的に客観的、さらに感度の高い検査を提供する。このことにより、さらに優れた品質管理を行え、訴訟請求の根拠を少なくする。そのため、細胞診は HPV 陽性である 5～15%の女性専用のできる。これは質の高い細胞診につながり、細胞診の焦点を絞ることができる。さらに、HPV 陰性の ASC-US/LSIL の不要なトリージを避けられる。長い検診間隔であっても安全である可能性が高く、検診費用と利便性が向上する<sup>4)</sup>。

インドでのクラスター無作為化試験では HPV テスト(HC II)が、がん罹患率・死亡率ともに減少させる効果があると報告された<sup>20)</sup>。対象年齢：30～59歳は 131,746 名が組み込まれ、観察期間は 2000 年 1 月～2007 年 12 月の 8 年間であった。この試験では 52 の村を 13 ずつ 4 群に分けて、HPV テスト、細胞診、VIA (visual inspection of the cervix with acetic acid) による検診

VIA (visual inspection of the cervix with acetic acid)

116 (332)



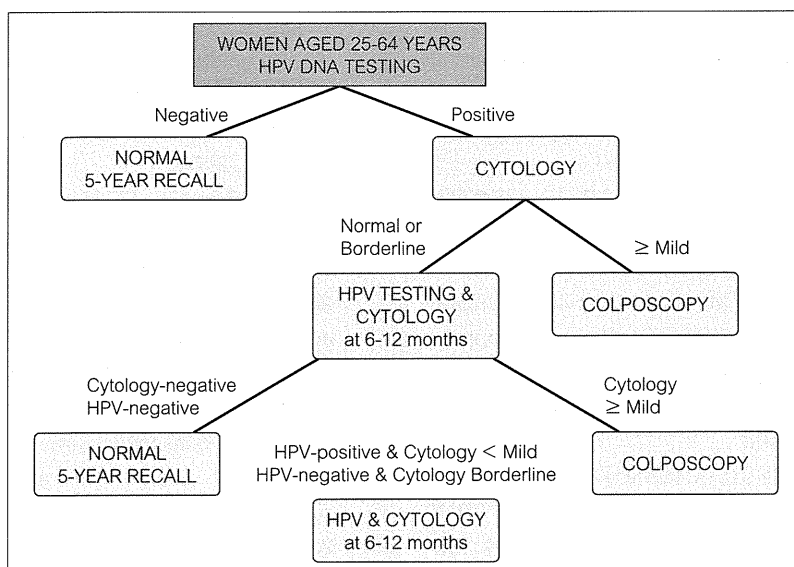


図5 HPV 検査を単独で行う子宮頸部検診として提唱されているアルゴリズム

HPV 検査は子宮頸がん検診方法のうちもっとも客観的かつ再現性の高い検査法であり、トレーニングや専門性は他の検診ほど必要ではない。この候補となるアルゴリズムを示す。

HPV：ヒトパピローマウイルス

(文献4より)

が1回のみ、各クラスターに提供された。

一方、対照群はこの地区の現状と同様に検診が提供されず、従来どおりに必要に応じて標準的診療が行われた。8年間の観察期間中、HPV 陰性の群の子宮頸がんによる死亡者はゼロであった。Stage II 以上のがん罹患リスクはコントロール群と比較して、HPV テスト群で 0.47、死亡リスクは 0.52 と有意に低く、HPV 検査だけが細胞診や VIA による検診に比べ、浸潤がんによる死亡者減少効果を示した。

HPV 検査は子宮頸がん検診方法のうちもっとも客観的かつ再現性の高い検査法であり、トレーニングや専門性は他の検診ほど必要ではない。この候補となるアルゴリズムを図5に示している。さらに、検診開始時期の課題、適切な検診間隔についてはまだ議論があり検討の余地はある。HPV テストにもとづいた検診を系統立った対策型検診の一部として導入するための評価を行うことが必須である<sup>4)</sup>。

## VI おわりに

子宮頸がんは細胞診を用いるがん検診を行うことによって二次予防が行われてきた。その歴史は50年以上に及び、理想的な検診を受けることによって70%の子宮頸がんが予防できる。

一方で検診は社会的に効率的であって、費用対効果が優れていることが期待される。HPV ワクチン時代における子宮頸がんの予防に関して一次予防であるワクチンと二次予防である検診をいかに効率的に組み合わせていくかが、今後の私たちの課題である。HPV DNA 検査の有用な使用法を今後、さらに模索していく必要がある。

## 文献

- 1) Cervical Cancer Screening : IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol.10, p239-241, IARC Press, Lyon. 2005

(333) 117

- 2) Parkin DM : Screening for cervix cancer in developing countries. In : Miller AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M, Proroc PC (editors) : Cancer screening. Cambridge: Cambridge University Press p184-198, 1991
- 3) 今野 良, 鈴木光明, 大和田倫孝ほか : 子宮頸がん検診の30歳未満若年層への拡大. 産科と婦人科 **71** : 1907-1913, 2004
- 4) Cuzick J, Arbyn M, et al : Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. Vaccine **26** (S) : K29-K41, 2008
- 5) 岩成 治 : 子宮頸がん検診受診率向上への取り組みー日本初の細胞診・HPV検査併用検診で受診率向上・高精度化・効率化達成ー. 臨床婦産 **64** : 288-297, 2010
- 6) Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al : Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. Lancet **370** : 1764-1772, 2007
- 7) Mayrand MH, Mayrand MH, Duarte-Franco E, et al : Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med **357** : 1579-1588, 2007
- 8) Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al : New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology : results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst **98** : 765-774, 2006
- 9) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al : New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. J Natl Cancer Inst **100** : 492-501, 2008
- 10) Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al : Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. Obstet Gynecol **103** : 304-309, 2004
- 11) Wright TC Jr, Cox JT, Massad JS, et al : 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. 2001 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. JAMA **287** : 2120-2129, 2002
- 12) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al : 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. J Low Genit Tract Dis **11** : 201-222, 2007
- 13) ACOG Practice Bulletin, Number 109. Obstet Gynecol **114** : 1409-1420, 2009
- 14) Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al : Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus : the HART study. Lancet **362** : 1871-1876, 2003
- 15) Naucler P, Ryd W, Tornberg S, et al : Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med **357** : 1589-1597, 2007
- 16) Castle PE, Fetterman B, Poitras N, et al : Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. Obstet Gynecol **113** : 595-600, 2009
- 17) Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al : Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening : joint European cohort study. BMJ **337** : a1754, 2008
- 18) Konno R, Iwanari O, Tsukahara S, et al (in preparation)
- 19) 林 由梨, 根津幸穂, 今野 良ほか : 子宮頸がん検診の現状と課題. 産婦の実際 **58** : 507-518, 2009
- 20) Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al : HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med **360** : 1385-1394, 2009

# 2011年度 iknowアンケート結果報告書

## iknowとは？

子宮頸がんの認知と大学生世代の意識調査を行い、子宮頸がん啓発を行っていくプロジェクト。



▼『子宮頸がん啓発プロジェクト—iknow!』 <http://iknowcc.com/>

### 1. 概要

大学生世代を中心に「子宮頸がん」の認知度や抱かれているイメージ・意識についてのアンケート調査を行い、学生の子宮頸がんに対する認識を把握。それにより得たデータを以下のような活動に使用する。

- (1)学生の認知の度合いを知ることにより、ニーズに合致した啓発活動を目指す。
- (2)集計結果をマーケティングに利用する。
- (3)活動の数値的な根拠を得る。
- (4)継続的な収集により、子宮頸がんに対する学生意識の年推移を記録する。
- (5)アンケートを通して、子宮頸がんを広める。
- (6)集計結果を政府や地方自治体等に示すことにより、より明確な提言を可能にする。

### 2. 実施期間

2010年6月～2011年2月（約8ヶ月）

### 3. 対象者

女子大生（短大生、大学院生を含む）

### 4. 配布場所

大学構内や街頭。またiknow webやtwitterなどのツールを用いて、回答／配布協力者を募集。

### 5. アンケート総数

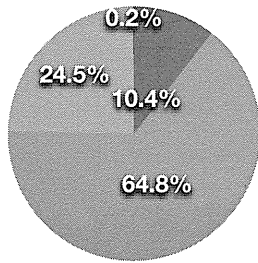
有効回答数：2,100枚（回収枚数：2,116枚 無効回答数：16枚）

### 6. フィードバック資料配布

アンケートの内容を補うため、回答後にフィードバック資料（A4プリント）を配布。子宮頸がんの正しい理解を促す。

## アンケート集計結果

[1] 子宮頸癌には子宮頸がんと子宮体がんが存在しますが、子宮頸がんを知っていますか？

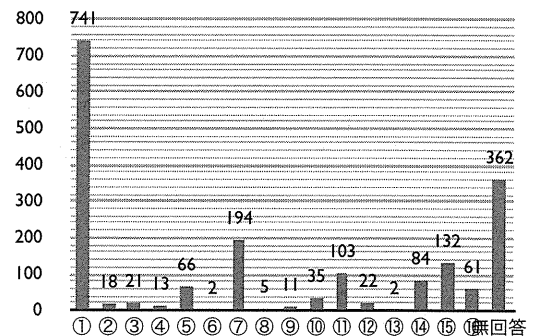


選択肢	回答数
①今初めて名前を聞いた	219
②名前を聞いたことがあるだけで、どんな病気なのかは知らない	1361
③どんな病気なのか知っている	515
無回答	5

● ① ● ② ● ③ ● 無回答

[2] 知っていた方にお伺いします。最初に知ったきっかけは何ですか？

選択肢	回答数	選択肢	回答数
①テレビ	741	⑩医者など医療関係者	35
②インターネット	18	⑪学校(中学・高校・大学)の授業	103
③雑誌	21	⑫リーフレット	22
④新聞	13	⑬セミナー	2
⑤友人	66	⑭広報/通知	84
⑥恋人	2	⑮覚えていない	132
⑦親	194	⑯その他	61
⑧兄弟姉妹	5	無回答	362
⑨親戚	11		

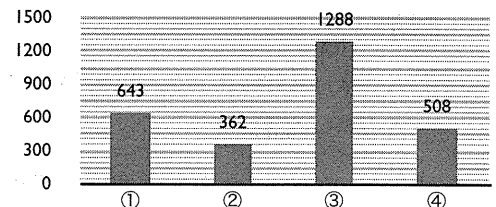


⑯その他回答

回答	回答数
トイレの広告	9
子宮頸がん検診クーポンや自治体からのお知らせ	5
電車内、病院の広告	4
学校の保健室	4
『ルナルナ』というサイト	2
知人が子宮頸がんになった	2
イベント	1
実際に子宮頸がんになった人のブログを見た	1

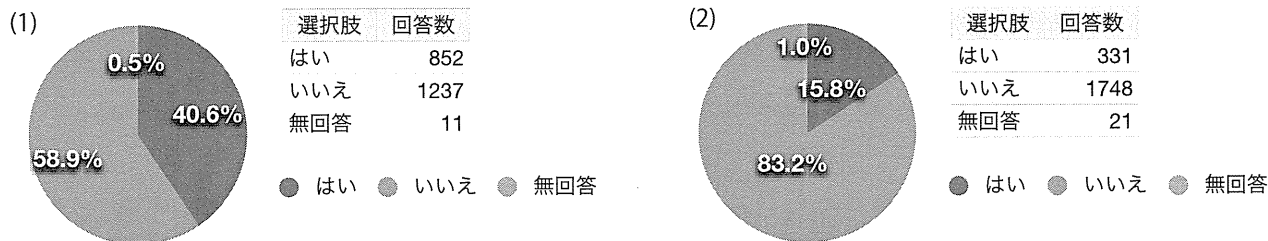
[3] 子宮頸がんについて以下のことを知っていましたか？（複数回答可）

選択肢	回答数
①子宮の入り口にできるがん	643
②HPV(ヒトパピローマウイルス)というウイルスによって起きるがん	362
③20代、30代の若い女性に増えている	1288
④知らなかったので特になにもない	508



**[4] 子宮頸がんの原因となるHPV(ヒトパピローマウイルス)についてお尋ねします。**

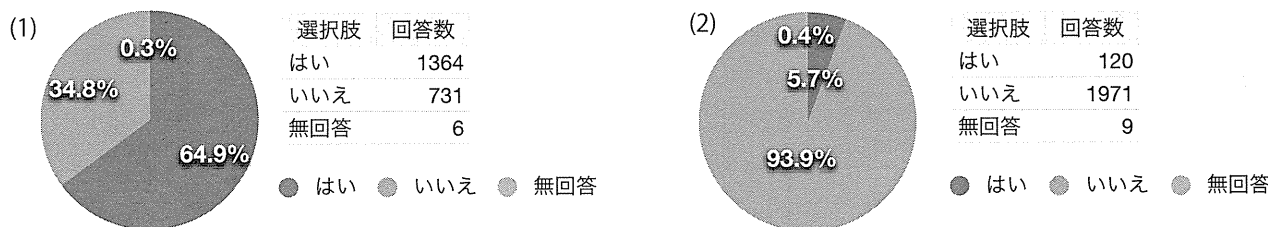
- (1) HPVは一度でもセックスの経験がある女性であれば、感染する可能性があることを知っていますか？ (はい いいえ)  
 (2) 大人の女性の80%が生涯に一度はHPVに感染すると言われていたことを知っていますか？ (はい いいえ)



**[5] 子宮頸がん検診についてお尋ねします。**

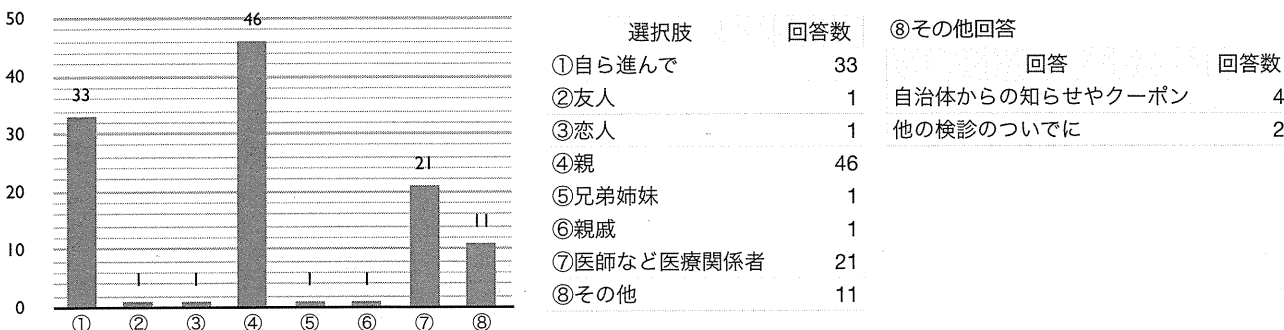
検診では子宮の入り口の細胞を少しこすり取って調べます。日本では20歳を過ぎたら2年に1回受けることになっています。検診の対象者は20歳から40歳の女性です。

- (1) 子宮頸がん検診の存在を知っていますか。 (はい いいえ)  
 (2) 子宮頸がん検診を受けたことがありますか。 (はい いいえ) …はいの人はAへ、いいえの人はBへ

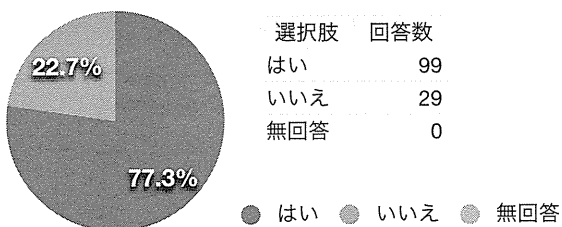


A.はいの方に伺います。

1. 誰にすすめられて検診に行きましたか？あてはまるものに○をつけてください。(複数回答可)



2. 定期的を受診しようと思いますか？ (はい いいえ)

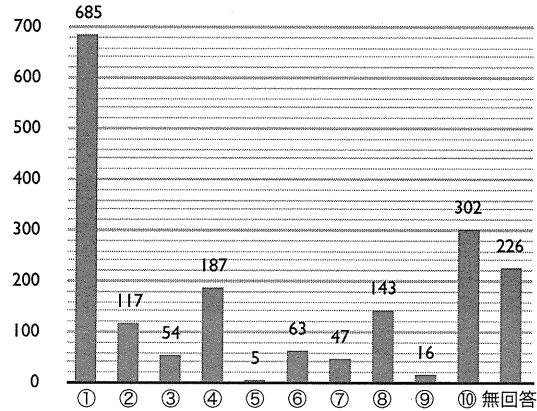


→『いいえ』と回答した理由

回答	回答数
医療費が高いため検討中	1
面倒	4
恥ずかしい	2
ワクチンを打ったから	1
忘れてしまいそう	1

B.いいえの方に伺います。どうしてですか。(複数回答可)

選択肢	回答数
①知らなかった	685
②若いのがんになると思っていない	117
③子宮やデリケートゾーンに不安がない	54
④婦人科の診察に抵抗がある	187
⑤人目が気になる	5
⑥検診は痛そう	63
⑦お金が(もったい)ない	47
⑧検診の行き方が分からない	143
⑨結果が怖い	16
⑩その他	302
無回答	226

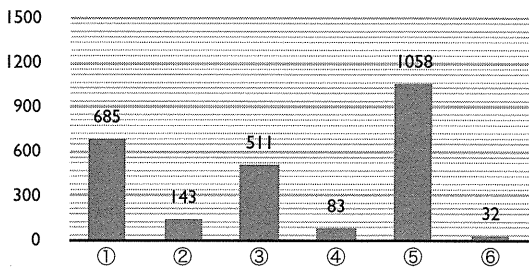


⑩その他回答

回答	回答数
まだ20歳ではないから	36
行く機会がないから	35
行くつもりである	24
時間がないから	21
受ける必要性を感じないから	12
面倒であるから	8
危機感がないから	4
お金がないから	3
HPVワクチンを打ったから	2
クーポンの期限が切れてしまったから	2
医師に受けなくてもいいと言われたから	2
親に話づらいから	2
住民票の問題で受けられないから	1
性交渉をした経験がないから	1
検診が怖いから	1

ここからまた皆さんにお聞きます。

(3) 誰と一緒に検診を受けやすいと思いますか。(複数回答可)



選択肢	回答数
①親	685
②兄弟姉妹	143
③友人	511
④恋人	83
⑤1人がいい	1058
⑥その他	32

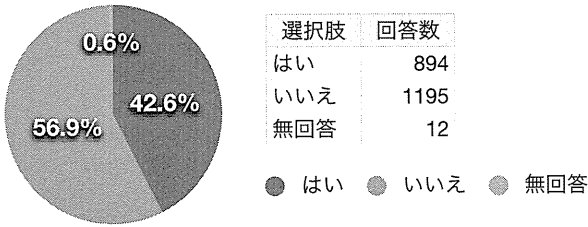
⑥その他回答

回答	回答数
親族	2
学校や団体	1
自分が信頼している人	1
特に気にしない	1

[6] 子宮頸がんには、予防のためのワクチンがあります。

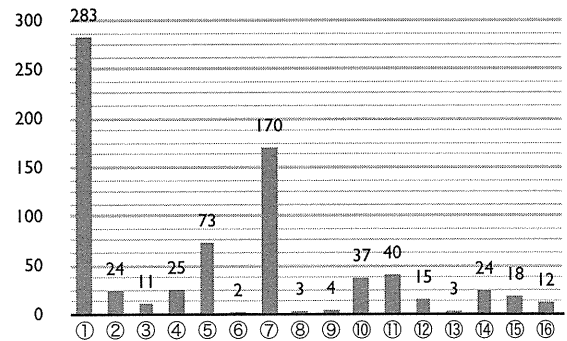
子宮頸がんの原因となっているHPVの感染を7割ほど防ぐと期待されています。  
日本では去年の12月から接種できるようになりました。半年の間に3回打つことになっています。

1.このワクチンの存在を知っていましたか。(はい いいえ) …いいえの人は3.へ



2. はいの方に伺います。知ったきっかけは何ですか。

選択肢	回答数	選択肢	回答数
①テレビ	283	⑩医者など医療関係者	37
②インターネット	24	⑪学校(中学・高校・大学)の授業	40
③雑誌	11	⑫リーフレット	15
④新聞	25	⑬セミナー	3
⑤友人	73	⑭広報/通知	24
⑥恋人	2	⑮覚えていない	18
⑦親	170	⑯その他	12
⑧兄弟姉妹	3	無回答	0
⑨親戚	4		

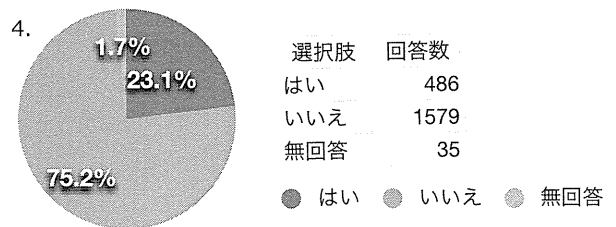
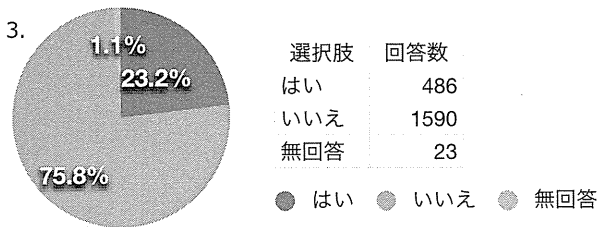


⑯その他回答

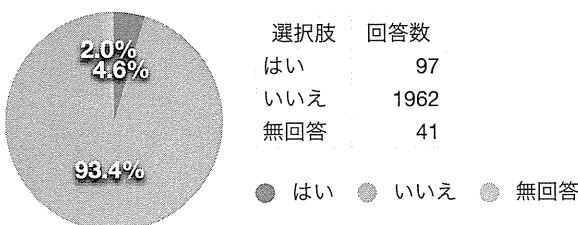
回答	回答数
授業・大学	3
サークル	2
病院	2
大学の保健室	2
GSKの就活セミナー	1
広告・携帯サイト	1

3.このワクチンはセックスを経験する前に打ったほうが効果的ということを知っていましたか。(はい いいえ)

4.このワクチン接種はセックス経験のある女性にも接種する意義があることを知っていましたか。(はい いいえ)

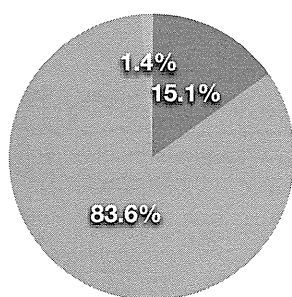


5.あなたはワクチンを接種していますか。(はい いいえ)



## [7] 最後の質問です。

女子大生子宮頸がん啓発コミュニティ「リボンムーブメント」を知っていましたか。（はい いいえ）



選択肢	回答数
はい	316
いいえ	1753
無回答	29

● はい ● いいえ ● 無回答

## 資料

1. アンケート用紙
2. フィードバック用紙



## アンケートのお願い

私たちは、女性のがんの啓発活動をしている団体です。このたび健康に関する意識調査を行っています。ご記入していただいた情報は、調査の目的以外には使用いたしませんので、ぜひ率直な意見をお聞かせください。

【1】子宮がんには子宮頸がん<sup>けい</sup>と子宮体がんが存在しますが、子宮頸がん<sup>けい</sup>を知っていましたか。

- ① いま初めて名前を聞いた (→【3】へ)
- ② 名前を聞いたことがあるだけで、どんな病気なのか知らない
- ③ どんな病気なのか知っている。

## 【2】知っていた方にお伺いします。最初に知ったきっかけは何ですか。

- ① テレビ ② インターネット ③ 雑誌 ④ 新聞 ⑤ 友人 ⑥ 恋人 ⑦ 親 ⑧ 兄弟姉妹
- ⑨ 親戚 ⑩ 医師など医療関係者 ⑪ 学校(中学・高校・大学)の授業 ⑫ リーフレット
- ⑬ セミナー ⑭ 広報/通知 ⑮ 覚えていない ⑯ その他 ( )

## 【3】子宮頸がんについて以下のことを知っていましたか。

知っていたことに○をつけてください。(いくつでも構いません。)

- ① 子宮の入り口にできるがん
- ② HPV(ヒトパピローマウイルス)というウイルスによって起きるがん
- ③ 20代、30代の若い女性に増えている
- ④ 知らなかったので特になにもない

## 【4】子宮頸がんの原因となるHPV(ヒトパピローマウイルス)についてお尋ねします。

1. HPVは一度でもセックスの経験がある女性であれば、感染する可能性があることを知っていますか?  
(はい いいえ)
2. 大人の女性の80%が生涯に一度はHPVに感染すると言われていたことを知っていますか?  
(はい いいえ)

## 【5】子宮頸がん検診についてお尋ねします。

検診では子宮の入り口の細胞を少しこすり取って調べます。日本では20歳を過ぎたら2年に1回受けることになっています。検診の対象者は20歳から40歳の女性です。

- (1) 子宮頸がん検診の存在を知っていますか。 (はい いいえ)
- (2) 子宮頸がん検診を受けたことがありますか。 (はい いいえ) …はいの人はAへ、いいえの人はBへ

## A. はいの方に伺います。

1. 誰にすすめられて検診に行きましたか? あてはまるものに○をつけてください。

- ① 自ら進んで ② 友人 ③ 恋人 ④ 親 ⑤ 兄弟姉妹 ⑥ 親戚
- ⑦ 医師など医療関係者 ⑧ その他( )

裏面へ続きます

2.定期的に受診しようと思いますか？

①はい ②いいえ (理由: \_\_\_\_\_ )

**B.いいえの方に伺います。どうしてですか。**

- ①知らなかった ②若いのでがんになると思っていない  
 ③子宮やデリケートゾーンに不安がない ④婦人科の診察に抵抗がある  
 ⑤人目が気になる ⑥検診は痛そう ⑦お金が(もったい)ない  
 ⑧検診の行き方がわからない ⑨結果が怖い ⑩その他 ( \_\_\_\_\_ )

ここからまた皆さんにお聞きします。

(3)誰と一緒に検診を受けやすいと思いますか。(いくつでも構いません。)

①親 ②兄弟姉妹 ③友人 ④恋人 ⑤1人がいい ⑥その他 ( \_\_\_\_\_ )

(4)学校内で検診が受けられるなら、受けようと思いますか。(はい いいえ)

**【6】子宮頸がんには、予防のためのワクチンがあります。**

子宮頸がんの原因となっているHPVの感染を7割ほど防ぐと期待されています。

日本では去年の12月から接種できるようになりました。半年の間に3回打つことになっています。

1.このワクチンの存在を知っていましたか。(はい いいえ) ……いいえの人は3.へ

2. はいの方に伺います。知ったきっかけは何ですか。

- ① テレビ ② インターネット ③ 雑誌 ④ 新聞 ⑤ 友人 ⑥ 恋人 ⑦ 親 ⑧ 兄弟姉妹  
 ⑨ 親戚 ⑩ 医師など医療関係者 ⑪ 学校(中学・高校・大学)の授業 ⑫ リーフレット  
 ⑬ セミナー ⑭ 広報/通知 ⑮ 覚えていない ⑯ その他 ( \_\_\_\_\_ )

3.このワクチンはセックスを経験する前に打ったほうが効果的ということを知っていましたか。

(はい いいえ)

4.このワクチン接種はセックス経験のある女性にも接種する意義があることを知っていましたか。

(はい いいえ)

5.あなたはワクチンを接種していますか。(はい いいえ)

**【7】最後の質問です。**

女子大生子宮頸がん啓発コミュニティ「リボンムーブメント」を知っていましたか。(はい いいえ)

(1)性別 女・男 (2)年齢 \_\_\_\_\_ 歳

(3)大学名 \_\_\_\_\_ 学部・学科名 \_\_\_\_\_ (4)学年 \_\_\_\_\_ 年

ご協力ありがとうございました。

Short Communication

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

Tomohiro Oishi<sup>1,2</sup>, Akihito Wada<sup>3</sup>, Bin Chang<sup>3</sup>, Shinichi Toyabe<sup>4</sup>, and Makoto Uchiyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics and

<sup>4</sup>Crisis Management Office, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata 951-8520;

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Niigata Prefectural Shibata Hospital, Niigata 957-8588; and

<sup>3</sup>Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 162-8640, Japan

(Received April 21, 2011. Accepted July 4, 2011)

**SUMMARY:** In Japan, the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) was introduced in 2010. To assess the effects of PCV7 on invasive pneumococcal infection in children, a population-based prospective survey has been conducted in 10 prefectures. As a part of the study, blood and nasopharyngeal isolates from children admitted to the Shibata Hospital, Niigata Prefecture, were analyzed for determining the serotypes, their susceptibilities to antimicrobial agents, and multilocus sequence types. Sixteen blood isolates were obtained from October 2007 to December 2009. Sixty-three nasopharyngeal isolates were obtained from the posterior nares of 118 children with pneumonia from April to September 2008. The coverage rates of the blood and nasopharyngeal isolates for PCV7 were 81.3% and 57.1%, respectively. Although none of these children had received PCV7, serotype 19A isolates were recovered from 12.5% (2/16) of the blood samples and 12.7% (8/63) of the nasopharyngeal samples. The sequence type of a nasopharyngeal isolate of serotype 19A was ST320, and the minimum inhibitory concentration of penicillin G was 4 µg/mL. In addition to the continuous prospective survey of pneumococcal infection, early introduction of the 13-valent conjugate vaccine, in which the 19A conjugate is included, will be necessary in Japan.

*Streptococcus pneumoniae* infection is a leading cause of childhood morbidity. In 2005, the World Health Organization estimated that pneumococcal diseases caused 1.6 million deaths, including 0.7–1 million deaths per year in children under 5 years of age (1). The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) has been widely used in USA and other countries; this has resulted in a dramatic reduction of invasive pneumococcal disease (IPD) in both immunized children (2–10) and non-immunized adults (2–5)—the “herd immunity” effect. PCV7 has also reduced hospitalization due to all-cause pneumonia in children under the age of 2 years in USA (11). In Japan, PCV7 became available in February 2010. Several surveys on IPD had been conducted in Japan before the introduction of the vaccine (12–16). To characterize invasive pneumococcal infection and respiratory infection/colonization in the same population before the introduction of PCV7, we obtained blood and nasopharyngeal *S. pneumoniae* isolates from hospitalized children, and analyzed the serotypes, their susceptibility to antimicrobial agents, and multilocus sequence types.

All pneumococcal isolates were obtained from children hospitalized at the Department of Pediatrics,

Niigata Prefectural Shibata Hospital. This hospital is the only one in the region that has inpatient wards for children. The population of Shibata City in 2011 is 102,758, of which 3,835 are children under 5 years of age. Blood isolates were obtained from October 2007 to December 2009. Posterior nares swabs were obtained from 118 children with pneumonia from April to September 2008. Pneumonia was diagnosed by fever, cough, sputum production, chest radiography examination, blood cell count, and/or elevation of C-reactive protein. The pneumococcal isolates were serotyped by the Quellung reaction with serotype-specific antisera (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark) and factor serum for serotype 6C, which was made in our laboratory (17). Susceptibilities to antimicrobial agents were determined by the microbroth dilution method using Dry Plate (Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan), according to the Clinical and Laboratory Standards Institute M100-S18 guidelines (18). Although the penicillin G susceptibility criteria have changed in M100-S18, the previous criteria in minimum inhibitory concentration (MIC) (penicillin-susceptible *S. pneumoniae* [PSSP],  $\leq 0.06$  µg/mL; penicillin-intermediate *S. pneumoniae* [PISP], 0.12–1 µg/mL; penicillin-resistant *S. pneumoniae* [PRSP],  $\geq 2$  µg/mL) were used in this study. To determine the sequence type (ST) of the isolates, multilocus sequence typing (MLST) was performed as described previously by Enright and Spratt (19). STs were determined by the Internet database search at <http://spneumoniae.mlst.net/>. Informed consent for this

\*Corresponding author: Mailing address: Department of Pediatrics, Niigata University Medical and Dental Hospital, Asahimachidori 1-757, Chuo-ku, Niigata 951-8520, Japan. Tel & Fax: +81-25-227-2222/+81-25-227-0778, E-mail: oo0612@hotmail.com

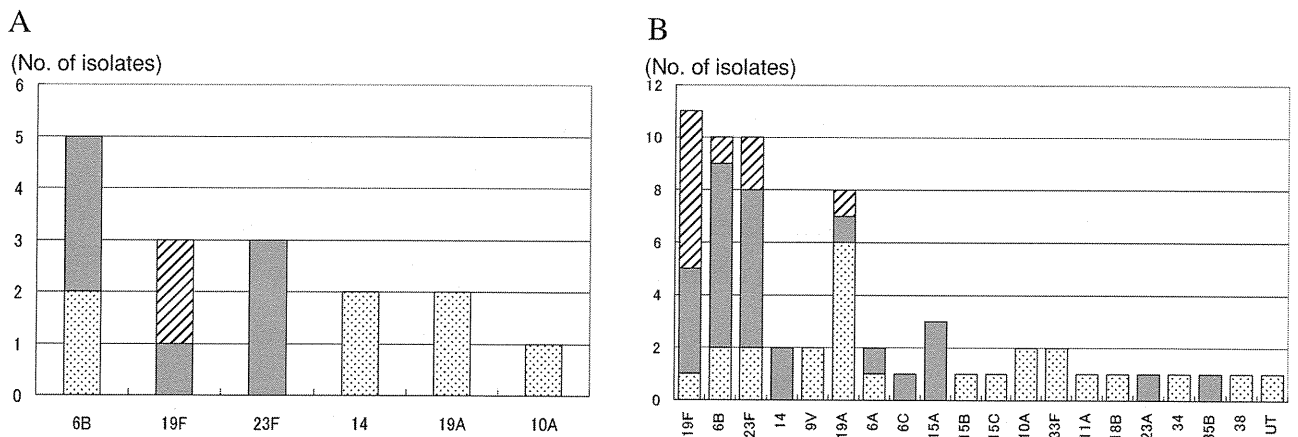


Fig. 1. Relationship between serotype and penicillin G resistance categories for *S. pneumoniae* isolates from (A) blood and (B) posterior nares. Shaded bar, gray bar, and dotted bar represent PRSP (penicillin G MIC  $\geq 2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), PISP (penicillin G MIC 0.12–1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), and PSSP (penicillin G MIC  $\leq 0.06$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), respectively. One serotype 14 isolate, in which MIC could not be determined, is not included in panel B.

study was obtained from parents or guardians, in accordance with the Helsinki Declaration. None of the children had received PCV7 or the 23-valent polysaccharide vaccine.

Sixteen blood isolates were obtained from 16 patients with bacteremia (age, 4 months to 3 years). No meningitis or sepsis was observed in the study period. In addition, a total of 63 nasopharyngeal isolates were obtained. Out of the 63 isolates, 58 (2 isolates of different serotypes were obtained from 2 patients) were from 56 hospitalized patients (age, 1 month to 15 years) who had pneumonia without bacteremia, and 5 isolates were from 5 patients with pneumonia and bacteremia. One-year-old children were most frequently affected by invasive and respiratory infections; these children account for 68.8% and 38.1% of those with bacteremia and pneumonia, respectively. The serotypes of the 16 blood isolates were as follows: type 6B (5 isolates, 31.3%), types 19F and 23F (3 isolates each, 18.8%), types 14 and 19A (2 isolates each, 12.5%), and type 10A (1 isolate, 6.3%) (Fig. 1A). The coverage rates of PCV7 and the 13-valent conjugate vaccine (PCV13) for the blood isolates were 81.3 and 93.8%, respectively. The serotypes of the 63 nasopharyngeal isolates were as follows: type 19F (11 isolates, 17.5%); types 6B and 23F (10 isolates each, 15.9%); type 19A (8 isolates, 12.7%); types 14 and 15A (3 isolates each, 4.8%); types 9V, 6A, 10A, and 33F (2 isolates each, 3.2%); other serotypes (9 serotypes, including 6C, with 1 isolate of each type, 1.6%); and untypeable (1 isolate, 1.6%) (Fig. 1B). Isolates of serotypes 19F and 33F were obtained from 1 patient and those of serotypes 6B and 14 from another patient. Some isolates obtained from both blood and nasopharyngeal samples of a single patient showed the same serotypes: 6B (1 patient), 19F (2 patients), and 23F (2 patients). The coverage rates of PCV7 and PCV13 for the nasopharyngeal isolates were 57.1% and 73.0%, respectively. The blood isolates were tested for susceptibility to penicillin G, and the results were as follows: 7 isolates (43.8%), PSSP; 7 isolates (43.8%), PISP; and 2 isolates (12.5%), PRSP. The relationship between serotypes and penicillin G susceptibility in the blood isolates is shown in Figure 1A. Isolates of serotypes 19F and

23F were PISP or PRSP, while those of serotypes 14, 19A, and 10A were PSSP. The 63 nasopharyngeal isolates were examined for susceptibility to penicillin G also, and 62 isolates showed the following results: 25 isolates (40.3%), PSSP; 27 isolates (43.6%), PISP; and 10 isolates (16.1%), PRSP. Isolates of serotypes 6B, 19F, 23F, and 19A were PRSP (Fig. 1B). The antimicrobial susceptibility of a serotype 14 isolate could not be determined because it did not show growth in Mueller Hinton broth.

The results of the MLST analysis of the blood and nasopharyngeal isolates are shown in Table 1. Blood isolates of serotype 6B comprised ST90 and ST2983, and those of serotype 19F comprised ST236 and ST115. ST2983 and ST115 are double-locus variants (DLVs) of ST90 and ST236, respectively. Isolates of serotypes 23F, 14, and 19A showed had only 1 ST (ST1437, ST13, and ST3111, respectively). Nasopharyngeal isolates showed more variation in STs than blood isolates. For example, isolates of serotype 6B comprised 4 STs: ST90, ST2983, ST902, and ST5864. ST2983 is a DLV of ST90, but ST90, ST902, and ST5864 are not related to each other. Another example was serotype 19A with 3 STs—ST320, ST3111, and ST5842—that are not related to each other. The isolates of serotype 23F comprised 5 STs, but these STs could be grouped under 2 STs (ST242 and ST1437). Two blood isolates and 6 nasopharyngeal isolates of serotype 19F showed resistance to penicillin G at MIC of 2–4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; all the isolates were ST236 or ST115. The MIC of penicillin G for a nasopharyngeal serotype 19F isolate with ST257 was 0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . This was the only PSSP found among isolates of serotype 19F. The MIC of penicillin G for a nasopharyngeal isolate of serotype 19A with ST320 was 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , whereas other serotype 19A isolates with ST3111 or ST5842 were PSSP or PISP (Fig. 1B). The MIC of cefotaxime, meropenem, and panipenem for the isolate of serotype 19A with ST320 was 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and 0.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectively.

A population-based survey has been conducted across 10 prefectures of Japan to assess the effect of PCV7 on invasive pneumococcal infection in children. This study was started in 2007, 3 years before the introduction of