

分担研究報告書

小児における侵襲性肺炎球菌感染症患者の
肺炎球菌コンジュゲートワクチン接種前後の血清免疫学的研究

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 明田幸宏、田村和世（大阪大学微生物病研究所）

研究要旨：2012年度における小児の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）13例の血清免疫学的検討を実施した。検討結果から、血清中の血清型特異的IgG濃度と比較して、オプソニン活性がIPD症例の感染防御能をより明瞭に反映すると考えられた。PCV7既接種児の割合、そのなかでも標準スケジュールで開始された児の割合は以前と比較してオプソニン活性の上昇傾向がみられ、結果としてPCV7含有血清型によるIPDは13例中2例（15%）と減少がみられた。一方非ワクチン型によるIPD（とくに血清型19AによるIPD）の割合は増加がみられた。

A. 研究目的

2009年10月に小児における侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の予防ワクチンとして7価コンジュゲートワクチン（PVC7；プレベナー®）が薬事承認され、その後2011年2月に政府は本ワクチンの小児に対する公費助成の方針を決定した。

我々は本研究において、国内で発生した小児のIPD患児に対するPCV7接種を促進し、PCV7接種に対する血清免疫学的なワクチン不応答例について調査することを目的として、小児IPD症例における原因菌の血清型決定と血清中血清型特異的抗体の検討を行った。

（倫理面への配慮）

対象症例が乳幼児であるため、インフォームド・コンセントは患児の両親あるいは後見人が代諾者として対応するものとした。本臨床研究に関して大阪大学微生物病研究所の倫理委員会の承認を取得した。

B. 研究方法

1. IPD症例と血清サンプルの収集

本班会議の分担研究者および全国の医療機関の医師が、9歳以下のIPD症例の親権者からインフォームドコンセントのもとに血清検体を採取し、その症例記録表とともに大阪大学微生物病研究所に冷凍輸送し、-80℃で保存した。2012年度に発生したIPD症例の血清検体につき、抗体測定、オプソニン活性測定とデータ解析を行なった。すべての症例において、血液もしくは髄液から分離された肺炎球菌の血清型の決定は国立感染症研究所細菌第一部において行った。

2. 特異IgG抗体濃度測定

乳幼児においてPCV7接種による集団レベルでの侵襲性感染症の予防閾値は、第2世代ELISAで血清中特異IgG抗体0.35 µg/mlとされ、これは血清中オプソニン活性（OPA titer）8と相関するとされている（WHO

2005)。そして 22F CPS 阻害による ELISA (第 3 世代 ELISA) では血清中特異 IgG の 0.20 $\mu\text{g/ml}$ を感染予防閾値として提案している (Henckaerts I, et al. *Clin Vacc Immunol* 13:356-60, 2006)。本研究では血清中の 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F の PCV7 含有血清型に対する莢膜ポリサッカライド (CPS) 特異的 IgG 抗体濃度を 22F CPS 阻害による ELISA (第 3 世代) で測定した。

3. Multiple opsonophagocytic assay (MOPA)

血清中の 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F の PCV7 含有血清型と 19A, 6A, 6C の血清型に対するオプソニン活性を opsonophagocytic assay (OPA) titer として既報に準じて測定した (Burton RL, et al. *Clin Vaccine Immunol* 13:1004-9, 2006)。

C. 研究結果

1. 小児 IPD13 症例の臨床的特徴

血清検体を受領した症例のうち、IPD 原因血清型が判明し、23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンの接種歴のない症例は 13 例であった。

症例の IPD 発症時月齢が記録されていたのは 12 例で、中央値 14 ヶ月 (3-67 ヶ月) で男児 7 例、女児 6 例であった。臨床診断は髄膜炎 4 例、菌血症のみ 8 例、菌血症を伴う中耳炎 2 例 (髄膜炎の 1 例は中耳炎合併) であった。何等かの基礎疾患を有する症例は 2 例であった。原因菌の血清型の分布は 19A (6), 9V (1), 23F (1), 15A (1), 15B (1), 15C (1), 33 (1), 35 (1) と 19A が最も多く、PCV7 含有血清型が 2/13 (15%) であった。

13 例のうち IPD 発症時に PCV7 未接種が 2 例、既接種が 11 例であった。PCV7 初回接種月齢中央値は 3 (2-67 ヶ月) であった。生後 6 か月以内で初回 PCV7 を接種する標準スケジュールで開始した症例は 9 例 (69%) で、2 か月齢から開始した症例は 5 例 (38%) があった。IPD の原因血清型が PCV7 含有血清型であったのは、PCV7 未接種群の 2 例のみで、PCV7 既接種は全例非ワクチン型であった。PCV7 未接種の 2 例の IPD 発症年齢は、それぞれ 5 歳 7 ヶ月と 12 ヶ月であった。

2. 血清中特異 IgG 濃度と OPA titer

IPD 発症時の原因血清型に対する特異 IgG 濃度と OPA titer を測定できたのは、9V と 23F による 2 症例 (いずれも PCV7 未接種の発症例)、OPA titer のみ測定できたのが 19A による 1 例 (PCV7 接種後) のみであった。そのほかの症例は IgG、OPA 測定不能な血清型、あるいは急性期の血清が採取できていなかった。血清型特異的 IgG を測定できた 2 例はそれぞれ 0.172 $\mu\text{g/ml}$, 0.364 $\mu\text{g/ml}$ 。OPA titer を測定できた 3 例は全例 2 であり、集団レベルでの IPD 発症予防閾値である 8 を下回っていた。

3. PCV7 含有血清型による IPD 治癒後に PCV7 の接種を行った症例の血清学的免疫能の推移

PCV7 含有血清型による IPD 症例は 2 例あり、いずれも IPD 発症前に PCV7 未接種であった。IPD 発症時は両例とも感染血清型に対する OPA titer 2 であったが、治癒後に PCV7 の追加接種をすると同血清型に対する OPA は

有効な上昇があった(中央値 255(19-491))。

D. 考察

2012年に発症したIPD13例についての解析を行った。PCV7含有血清型による症例は15%となり、2009-2012年のすべての症例(44例)の解析結果におけるPCV7含有血清型55%と比較して著明に減少した。また、PCV7含有血清型によるIPD症例2例ともPCV7未接種での発症であった。

PCV7接種の普及、標準スケジュールでの接種例が増えることで、PCV7含有血清型によるIPDの割合は減少しており、今後もさらなる減少が期待される。

2009-2012年の症例の解析において、血清型6B, 23Fに対するPCV7の不応答症例が5例確認された。2012年度の症例では、PCV7非含有血清型によるIPDがほとんどであり、PCV7血清型への不応答はなかった。血清型19AによるIPD症例は増加傾向にあり、今後PCV13が導入された後に19Aに対する不応答症例が生じるのかどうか、これらの症例を継続フォローすることが必要と考えられる。

E. 結論

PCV7含有血清型によるIPDは、PCV7の標準スケジュールでの接種の普及によりさらに減少することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyasaka T, Tetsuji Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H,

Hirakata Y, Kaku K, Kawakami K. A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. *Vaccine*, 30(22): 3304-3310, 2012

2. Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine*, 31: 845-849, 2013

3. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:2006-10.

4. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* (in press)

5. 日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ編著. 二木芳人、大石和徳、川上和義、谷口清州、渡辺彰、渡辺浩. 成人予防接種のガイドンス.

日本内科学会雑誌. 101 : 3585-3597、
2012

6. 原田真菜、中村明日香、李翼、新妻隆
広、木下恵司、大日方薫、大石和徳、
和田昭仁、石和田稔彦、清水俊明. 7
価肺炎 球菌結合型ワクチン1回接種
後に24F血清型肺炎球菌性髄膜炎を発
症した1例. 小児感染免疫. 24:253-257,
2012

7. 明田幸宏、大石和徳. 肺炎球菌ワクチ
ン診断と治療. 100(3) : 455-458、2012

8. 竹内壇、大石和徳. <特集関連情報>
タイにおける豚レンサ球菌感染症. 病原
微生物検出情報. 33(8) : 9-10、2012

田村和世、大石和徳. 話題の疾患と治療

9. 田村和世、大石和徳. 話題の疾患と治
療 肺炎球菌ワクチン. 感染炎症免疫.
42(4) : 63-65、2012

10. 竹内壇、大石和徳. 豚レンサ球菌
(*Streptococcus suis*)による人獣共通感
染症. 感染症. 43(1) : 24-28、2013

著書

1. 大石和徳. 二次細菌感染対策とは？.
インフルエンザの最新知識Q&A 167-170,
2012 医薬ジャーナル社

2. 朴 貞玉、大石和徳. マウス二次性
肺炎球菌性肺炎に対するPspAワクチンの
感染防御効果. 69-80, 2012. 医薬ジャー
ナル社.

2. 学会発表

1. 大石和徳. シンポジウム：抗インフル
エンザ薬とインフルエンザワクチン. イン
フルエンザ二次性細菌性肺炎の重症化
とワクチンの展望. 第86回日本感染症学
会総会. (長崎)、2012. 4

2. 大石和徳. イブニングセミナー1。結
合型肺炎球菌ワクチンが拓く新時代. 第
86回日本感染症学会総会. (長崎)、
2012. 4

3. 明田幸宏、江副浩和、大石和徳. マ
イクロアレイを用いたインフルエンザウ
イルス感染に伴う二次性細菌性肺炎発症
に関する宿主および細菌性因子の網羅
的解析. 第86回日本感染症学会総会. (長
崎)、2012. 4

4. 明田幸宏、山本倫久、濱口重人、関雅
文、朝野和典、大石和徳. インフルエン
ザウイルスの相違による二次性細菌性肺
炎の病態比較. 第55回日本感染症学会中
日本地方会学術集会 (福岡)、2012. 11.

5. 明田幸宏、古泉ゆか、大石和徳. Hib
ワクチン免疫マウスにおける抗PRP IgG
ELISA, 血清殺菌能測定法の確立. 第16
回日本ワクチン学会学術集会. (神奈川)、
2012. 11.

6. 古泉ゆか、明田幸宏、大石和徳. ヒト
血清中 Hib PRP IgG ELISA 法の確立とこ
れを用いた特異抗体 Avidity の測定. 第
16 回日本ワクチン学会. 横浜. 11 月 17
- 18 日, 2012 年.

7. 朴 貞玉、明田幸宏、石井 健、朝野
和典、大石和徳. Pneumococcal surface
protein A をベースとする肺炎球菌ワク

チン. 第 16 回日本ワクチン学会. 横浜.
11 月 17- 18 日, 2012

8. 大石和徳, 田村和世, 明田幸宏, Chang Bin, 庵原俊昭. 小児侵襲性肺炎球菌感染症における感染血清型に対する血清抗体応答. 第 16 回日本ワクチン学会. 横浜.
11 月 17- 18 日, 2012

9. 大石和徳. 特別企画1 高齢者を中心とする呼吸器感染症ワクチンの新展開
肺炎球菌ワクチンの定期接種化を見据えて. 第52回日本呼吸器学会. 神戸. 4月20日-22日、2012年

10. 大石和徳. 細菌ワクチンの臨床免疫学：今後の定期接種化を見据えて. 日本アレルギー学会春季大会. 大阪5月19日、2012年

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

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 24 年度分担研究報告書

日本人 HIV 感染者への 4 価ヒトパピローマウイルスワクチンの安全性及び免疫原性の検討

研究分担者 国立感染症研究所 感染症情報センター 大石和徳
研究協力者 がん・感染症センター都立駒込病院 感染症科 菅沼明彦

研究要旨 ヒトパピローマウイルス (HPV) は、各種の悪性腫瘍との関連が明らかとなっている。HPV 関連悪性腫瘍の予防に、近年 HPV ワクチンが実用化されている。国内では、2009 年 12 月より 2 価 HPV ワクチン (HPV2) 及び 2011 年 8 月より 4 価 HPV ワクチン (HPV4) が市販されている。現在日本では、いずれも女性のみが接種対象であるが、海外では男性への HPV4 の接種も行われている。(Ann Intern Med. 2012; 156:) 特に、男性同性愛者は HPV の感染リスクが高く、特に HIV 感染者においては、免疫不全を背景に発がんのリスクが更に高まることが知られている。(Curr Opin HIV AIDS. 2009;4:52-56.) 我々は、男性 HIV 感染者に対し HPV4 を接種しその効果及び安全性について検討を行った。

今回の報告では、HPV4 初回接種による有害事象及び CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA への影響について調査した。研究登録者数に 22 例に対して、今回 19 例が検討可能であった。HPV4 初回接種後の有害事象として、接種後 30 分以内の有害事象は 0 例であった。有害事象の報告は 6 例 (32%) であったが全例が軽微な局所性のものであった。CD4 陽性リンパ球数は、接種前中央値 439/ μ L、接種後 2 か月中央値 429/ μ L (P=0.71) であった。HIV-RNA についても、大きな変動を認めなかった。

上記より、重篤な有害事象は認められず、HPV4 接種による HIV 感染症への悪影響がないことが示唆された。

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス (HPV) は、性交渉などで感染し様々な疾患を引き起こす。HPV の持続的な感染は、細胞の変化を惹起し、悪性あるいは良性の腫瘍を発生させる。HPV 関連疾患として、悪性腫瘍は子宮頸部、肛門、喉頭などが好発部位であり、良性腫瘍として尖圭コンジローマが知られ

ている。特に、HIV 感染症を基礎疾患として有している場合は、持続的な感染を生じやすく、上記疾患に罹患する危険性が高い。

HPV 関連疾患を予防するために、HPV ワクチンが市販されている。HPV ワクチンには、発がん予防に効果がある 2 価 HPV ワクチン (HPV2) と発がん及び尖圭コンジローマの予防に効果がある 4 価 HPV ワクチン (HPV4)

の 2 種類がある。海外では性別を問わず 4 価 HPV ワクチンの接種が認可されてその効果と安全性が証明されている。しかし、国内では 4 価 HPV ワクチンは、女性のみが接種対象となっている。

今回、我々は HIV 感染症を有する日本人男性において、4 価 HPV ワクチンの安全性及び抗原性を検討することを目的として、本研究を行うものである。日本人男性 HIV 患者に対する 4 価 HPV ワクチンの安全性が示すことは、本ワクチンの男性への適応拡大に資すると考えられる。

今回は、HPV4 初回接種完了者を対象として、HPV4 に関連した有害事象及び HIV 感染症への影響を検討した。

B. 研究方法

1. 対象症例

がん・感染症センター都立駒込病院感染症外来に、通院する 35 歳以下の男性 HIV 感染者において HPV4 接種を希望したものを対象とした。研究登録者は 22 例(全例男性)だが、今回検討可能であったのは 19 例であり、これらを今回の対象者とした。平均年齢は 31.3 歳 (24-35) であった。抗 HIV 療法 (ART) は、導入しているもの 16 例、未導入者 3 例であった。(図 1)

(図 1) 対象者 19 例の背景

年齢	平均 31.3 歳 (24-35)
抗 HIV 導入例	あり 16 例
	なし 3 例

2. 方法

方法及び調査項目

HPV4 (商品名 ガーダシル) を筋肉注射

にて上腕部に接種する。1 回の接種量は 0.5ml である。接種スケジュールは、初回接種を 0 カ月とし、0、2、6 か月の 3 回接種となる。

安全性の評価は、①健康観察票を用いた HPV ワクチン接種後の副反応調査、②ワクチン接種前後の CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA により行われる。抗原性については、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター(第一室長 柗元 巖)により、HPV16 型・18 型が測定される。

① 健康観察票を用いた HPV ワクチン接種後の副反応調査

4 価 HPV ワクチンの安全性評価のため、各接種当日から接種後 10 日間の副反応の有無について、別紙の健康観察票への記入を対象者に依頼し、定期受診時に回収する。

② ワクチン接種前後の CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA

各ワクチン接種時 (0, 2, 6 か月) の 3 回に CD4 陽性リンパ球数、HIV-RNA 量を測定し、ワクチン接種による影響を検討する。

③ HPV16 型・18 型抗体測定

ワクチン接種前、ワクチン接種 3 回接種後 2 か月に、HPV16 型・18 型抗体を測定し、4 価 HPV ワクチンの効果を検討する。

診療録及び健康記録表を基に、有害事象について調査を行った。尚、健康記録表とは、接種当日より 11 日間において、有害事象の有無を対象者(対象者が未成年の場合には保護者)自信が記録するための調査票であり、再診時あるいは FAX にて回収した。

上記が本研究の全体の概要となるが、今

回の検討では、初回 HPV4 接種前後に①及び②について検討を行った。

C. 研究結果

1. 有害事象 (図 2)

接種後 30 分以内に有害事象を認めなかった。接種当日以降の有害事象については、6 例 (32%) から報告を認めたが、全例が軽微な局所反応であった。具体的には、疼痛 4 例、圧痛 4 例、硬結 2 例、腫脹 1 例、発赤 1 例であり、持続期間は 1-5 日間であった。

2. CD4 陽性リンパ球数への影響 (図 3)

接種前 CD4 陽性リンパ球数は、平均値 424.3/ μ L、中央値 439/ μ L であった。接種 2 か月後の CD4 陽性リンパ球数は、平均

値 406.1/ μ L、中央値 429/ μ L であり、両者に有意差を認めなかった。(P=0.71)

3. HIV-RNA への影響 (図 4)

ART 導入者 16 例については、臨床的に有意であるとされる HIV-RNA>200 copies/mL の割合の変化について検討した。HIV-RNA>200copies であった症例は、初回接種前 1 例 (6%)、接種後 2 か月後 0 例 (0%) であり、その割合に有意差を認めなかった。(P=0.30)

ART 未導入者 3 例については、個別に検討したが、いずれも接種前後において、1Log 以上の変動を認めなかった。(初回接種前/初回接種後 2 か月 症例 A 70000/35000、症例 B 4500/4500、症例 C 35000/25000)

(図 2) HPV4 初回接種後の有害事象

接種後 30 分以内の有害事象	0 例	
接種当日以降の有害事象 (重複例あり)	総数 6 例 (32%)	平均持続日数 (範囲 日)
疼痛	4	2.3 (1-5)
圧痛	4	2.3 (1-4)
硬結	2	2 (2)
腫脹	1	2 (2)
発赤	1	2 (2)

(図 3) CD4 陽性リンパ球数の変化

	平均値	中央値	範囲	検定
初回接種前	424.3	439	33-659	P=0.71
初回接種 2 か月後	406.1	429	24-754	

(図 4) HIV-RNA の変化

ART 導入者 16 例 (HIV-RNA<200 の割合にて評価)

	HIV-RNA<200 の割合 (%)	検定
初回接種前	94	P=0.30
初回接種 2 か月後	100	

ART 未導入者 3 例 (HIV-RNA を個別に評価)

	症例 A	症例 B	症例 C
初回接種前①	70000	4500	35000
初回接種 2 か月後②	35000	4500	25000
Log10②/①	-0.30	0	-0.15

D. 考察

今回、がん・感染症センター都立駒込病院における HPV4 初回接種者 19 例を対象として HPV4 の安全性について検討を行った。有害事象については、一般に行われている女性への接種において、接種直後の失神が多く報告されていたが、今回の我々の検討では、失神を呈した症例はなかった。一般に副作用は、思春期の女性にその報告が多く、今回の対象者は比較年齢が高く、男性であったことが失神の発現に影響した可能性が高いと思われた。

接種当日以降の有害事象については、6 例 (32%) から報告を認めたが、全例が軽微な局所反応であった。これは、昨年度我々が実施した、一般成人女性に対する HPV2 での有害事象の発現率 (初回接種後 87%、2 回接種後 61%) と比較すると、かなり低率である。これには先に述べた対象者の違いだけでなく、アジュバントなどのワクチン成分の違いが大きく影響していると思われた。

CD4 陽性リンパ球数への影響であるが、接種前と接種後 2 か月の CD4 陽性リンパ球数に有意差を認めなかった。また、HIV-RNA への影響も、ART 導入者と ART 未導入者に分けて評価を実施したが、これについても接種前後での変動を認めなかった。

海外の先行研究では、CD4 陽性リンパ球数中央値 (μL) / HIV-RNA<200 (copies/mL) 未満の割合を調査しているが、接種時及び接種後 4 週、12 週、28 週において、514/96、540/97、558/97、591/93 といずれのポイントにおいても、大きな変動を認めなかった。(JID 2010; 202: 1246-1253) 今回の我々の血球結果も上記の結果と同様のものであった。

E. 結論

本研究から、日本人男性 HIV 感染者に対する HPV4 接種による重篤な有害事象は認められず、かつ CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA への影響を認めなかった。HPV4 を男性 HIV 感染者に安全に接種できることが

示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 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 24 年度厚生労働科学研究「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」

研究課題名「新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性
並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」

通称「庵原・神谷班」

分担研究

HPV ワクチンの有効性・安全性評価および着実な子宮頸がん予防のためのレジストリ開発

研究分担者 小西 宏 日本対がん協会

研究協力者 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 稲葉一人 中京大学法科大学院

研究協力者 高林晴夫 金沢医科大学 FDD-MB センター

研究協力者 シャロン・ハンリー 北海道大学公衆衛生学

(研究協力 石川県内灘町)

研究要旨

子宮頸がんの原因となるヒトパピローマウイルス (HPV) の感染防御を目的としたワクチンが開発され、国は平成 22 年度途中より小学 6 年生から高校 1 年生に相当する女子のうちの最大 4 学年を対象に公費助成による接種を始めた。現在、ワクチンは 2 種類が承認・販売されている。2 種類とも、子宮頸がんの原因となるハイリスク HPV のうち、16 型と 18 型を標的にしている。この 2 つのタイプで子宮頸がんの原因の 7 割を占めるとされ、子宮頸がん発症が大きく減少すると期待される。しかし、仮に接種率が 100% 近くになったとしても、3 割程度の発症は防ぎきれず、予防を徹底するには子宮頸がん検診を受けることが欠かせない (国の指針では、検診の対象は 20 歳以上で、2 年に 1 回の受診が勧められている)。

この研究の目的は、こうした特徴のある HPV ワクチンについて、被接種者に検診を勧奨して子宮頸がん予防の徹底を図るとともに HPV ワクチンの効果や副反応等について長期的な追跡調査が可能なレジストリシステム構築の準備を進め、その障害となる要因を洗い出して解決策を探ることにある。巨額の費用を投じた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開始された公費助成制度を、今後さらに進化した政策にするためのワクチンレギュレトリおよびワクチンレジストリの基本とし政策形成に貢献する。

24 年度は、公費助成による接種に関し、HPV ワクチン接種者レジストリに必要と考えられる「ワクチン台帳」の整備状況について自治体を対象に調査。ワクチン接種に関する記録 (被接種者名、接種年月日、接種医療機関、ワクチンの種類、ロット番号等) がどの程度整備されているかを尋ねた (対象 1742 自治体、回答 1246 自治体、回答率 71.5%)。

その結果、94% の自治体がワクチン台帳を整備し、その 6~7 割が、接種者名等に加えてワクチン種類やロット番号を記録。かなりの規模でレジストリが構築できる素地があることが判明した。

HPV ワクチンは 25 年度より、予防接種法に基づく「定期接種」化が図られることになり、「ワクチン台帳」の整備もさらに進むことが予想され、接種者への検診勧奨などレジストリの必要性への認識が高まると見込まれる。

公費助成で HPV ワクチンの接種を受けた女子のうち、最も早い世代は平成 26 年に子宮頸がん検診の対象年齢である 20 歳を迎える。いくつかの自治体に協力を求め、同年に子宮頸がん検診と連携した HPV ワクチン接種者レジストリシステムを構築するための資料が整いつつあると考える。

A. 研究目的

ワクチンの安全性および有効性を長期的に評価し、「次の」厚生労働行政にいかすためには、被接種者

のレジストリによるデータの把握が欠かせない。平成 21 年に日本で承認された子宮頸がん予防のための HPV (Human papillomavirus) ワクチンは翌 22 年

度、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。対象は小 6～高 1 に相当する年齢の女子のうち最大 4 学年で、自治体が 2 分の 1、国が 2 分の 1 を助成するものだった。

子宮頸がんはHPV感染から発症までの期間が、5－10年以上と長い。1次予防であるワクチンの効果（子宮頸がんの発生率減少、死亡率減少）を評価するには長期間を要する。子宮頸がん検診（2次予防）と連携させることで包括的な評価が可能になる。

この研究の目的は、日本において、ワクチンの効果と安全性の長期的な評価を実現するための基本となるレジストリシステム構築の準備を進め、その課題を洗い出して解決策を検討することにある。そのための基本的なデータが自治体にどの程度記録されているかを知るために実施した。

わが国が得意とする ICT(Information and Communication Technology)を活用したワクチンレジストリモデルを構築するための基盤研究で、全般的に整備が遅れているワクチンレジストリの整備に向けた基本的な研究にもつながる。このような疫学的な仕組みはこれまでになく、日本の公衆衛生史上の画期的な計画になる。将来のワクチンレジストリ事業全般に対しても寄与することを視野に入れて研究を行う。

B. 研究方法

HPV ワクチンのレジストリシステムには、だれが、いつ、どこで、どのワクチンの接種を受けたか、といったデータが基本になる。すなわち「ワクチン台帳」ともいえるものの存在だ。加えて被接種者が、子宮頸がん検診を受診した際の結果との連携も欠かせない。そのためには住民基本台帳と連動した「検診台帳」が重要になる。

それを把握するため、全国 1742 自治体の担当者を対象に郵送によるアンケートを実施。被接種者名、接種時期、接種医療機関、ワクチンの種類、ロット番号等を記録しているかどうかを尋ねるとともに、子宮頸がん検診についても、住民基本台帳と連動した「検診手帳」が整備されているかどうか、さらには、子宮頸がん予防を徹底するため、検診の受診勧奨を実施しているかどうか等について尋ねた。実施時

期は平成 25 年 1 月。1246 自治体から回答があった（回答率 71.5%）。

C. 研究結果

「『ワクチン台帳』（登録＝レジストリ）を作成していますか」という質問に、94%にあたる 1171 自治体が「はい」と回答。設けていない自治体においても、接種者名、生年月日／年齢、接種日については記録をしていることがうかがえた。

ワクチン台帳に設けている項目については、被接種者名は 1173 自治体が記録、生年月日／年齢は 1175 自治体、接種日は 1176 自治体が設けていると回答。台帳を「設けていない」と回答した自治体においても、こうした基本的な項目は記録していることがうかがえた。

接種医療機関に関しては 1003 自治体、医師名も 520 自治体が記録している。

接種を受けたワクチンの種類は 848 自治体が、ロット番号についても 775 自治体がそれぞれ台帳に項目を設けていた。

未接種者への個別勧奨についても記録している自治体が 82 あった。副反応の有無に関して 64 自治体が項目を設けていた。

自由記載でほかに設けている項目を尋ねたところ、問診票の保管、保護者名、接種量などが挙げられた。さらには転入・転出を記録している自治体や、自治体独自の個人コードをつけているところもあった。

こうした記録を盛り込んだ「ワクチン台帳」を管理する方法として 926 の自治体が「コンピューター管理」を挙げた。

ただ、ワクチン未接種者へのフォローに関しては、実施しているところは 416 自治体で、「3 回接種するまで電話やはがきで連絡」している自治体は 296 あった。735 自治体は実施していなかった。

一方、子宮頸がん検診に関して、まず平成 22 年度と 23 年度の受診率を尋ねた。平均の受診率はそれぞれ 23.6%（有効回答 1192 自治体）、24%（同 1203 自治体）で、受診率分布をみると、両年度とも 11～20%の自治体が最も多くてそれぞれ 428、438 だった。次いで 21～30%で、それぞれ 423、413。この 2 年間に限ってのこととはいえ、受診率の分布に大きな偏りはなかった。

子宮頸がん検診（住民検診）の対象者を把握しているかどうかを尋ねたところ、「把握している」は

890 自治体で、「正確には把握していない」が 313 自治体、「把握できていない」ところも 10 自治体あった。

「検診（管理）台帳」の作成について尋ねたところ、925 自治体が「作成している」と回答した。その台帳を住民基本台帳に基づいて作成しているところは 820 自治体で、77 自治体は「過去の受診記録」と回答した。

台帳に設けている項目は、「検診受診の有無」938 自治体、「要精検の判定」902 自治体、「精検受診の有無」779 自治体、「精検結果」797 自治体など。「（検診の未受診時に行った受診勧奨）を記録しているところは 79 自治体で、「精検未受診時の個別勧奨」を記録しているところは 152 自治体だった。

ほかに、「がんと確定した場合の病期」351 自治体、「治療の有無」246 自治体、「治療の方法」206 自治体など。

台帳を毎年更新している自治体は 893 で、「毎年ではない」自治体は 31、「更新できていない」自治体も 13 あった。

「その他」の記載をみると、「単年ごとに台帳を作成」とか、「次の検診受診で更新」「受診者のみの管理台帳は毎年更新」といったところがある一方で、「住民情報と連動しているので常に最新情報」「システム管理で住基台帳と連動」「データが毎年蓄積されていく」といったところもあった。

検診受診率の向上に効果があると考えられている「コール・リコール」の実施について尋ねたところ、実施しているのが 186 自治体で、「全員ではないが行っている」383 自治体を合わせると

569 自治体が何らかの形でコール・リコールを実施していた。

精検に関する質問では、「対象者を把握している」のは 1227 自治体で、11 自治体は「正確には把握できていない」と回答したが、精検の対象者はほぼ 100% 把握されていると考えられた。

しかし、精検の受診者・未受診者を把握しているのは 1057 自治体で、精検で見つかったがんの発見率を把握している自治体は 982、早期がんの割合を把握しているところは 734 だった。

D. 考察

HPV ワクチンの効果、副反応等を長期的に評価するには、被接種者を登録してフォローアップを行う

ためのレジストリシステムが欠かせない。それも検診と連動させなければならない。

しかしながら、現在の我が国においては、こうしたレジストリシステムは存在しない。巨額の税金を投入した政策の結果を科学的に評価する仕組みが存在せず、ワクチンは「打ちっ放し」状態なのが現状である。HPV ワクチン導入という政策が、それだけで終わり、このままだと今後の公衆衛生行政にいかされるための科学的な評価ができないままに終わる。これは何も HPV ワクチンに限ったことではなく、ワクチン行政全般に言えることであろう。

当該研究は、HPV ワクチンを対象に、こうした現状を改善するためのレジストリシステムを構築するための準備の一環で、レジストリに必要なと考えられるデータがどの程度存在するのか、確認するための調査である。

今回の調査から浮かび上がったことは、ワクチンのレジストリに必要な項目、例えば被接種者名、生年月日／年齢、接種年月日、ワクチンの種類、ロット番号といった基本的な項目は多くの自治体で記録されていることが判明した。

これらのデータを組み込んだレジストリを基盤とし、住民検診と連動したシステムを構築する、という枠組みをつくることは可能な状況だといえよう。

ただ、課題も少なくないと考えられる。まずデータの性格だ。これらのデータは、「公費助成」の制度、つまり、費用に関して自治体が 2 分の 1、国が 2 分の 1 を負担していることに関係して記録されているとかがえる。つまり、ワクチンの効果、副反応を長期的に評価しようとして記録されたものではない、ということになる。

このような性格があるデータをレジストリシステムに用いることができるかどうか、検討しなければならない。とはいえ、データを被接種者の健康管理に役立てるためにもレジストリシステムが欠かせない。個人情報に配慮しながら、被接種者の健康管理を念頭においたシステムの構築は可能だと考えられる。

課題はまだある。検診との連動だ。システム的には連動は可能で、全国の自治体の約 7 割の住民検診を受託する日本対がん協会グループ支部との連携で長期的な評価も可能になると考える。

しかし、検診受診率が低く、精検受診の管理も徹底されていない、つまり精度管理が徹底されていない現状では、全国一律の効果的な評価の仕組みをす

ぐにつくるということは難しい。

さらにレジストリシステムのステークホルダーに関しても今後の検討が必要だ。

E. 結論

これらの課題が解決されなければレジストリシステムが構築できない、という訳ではない。レジストリシステムをつくる過程で、こうした課題が解決されていくと考える。

HPV ワクチンでレジストリシステムが構築できれば、ほかのワクチンに応用することはさほど難しくはないと考えられる。今回の研究と、23 年度に実施した研究を基に、ワクチンに関するデータが整い、検診の精度管理も可能な自治体に協力を求めて、10 万人規模の登録を目標にモデル事業を計画する考えだ。

HPV ワクチンは平成 25 年度より定期接種化され、この事業への協力を求めやすい環境になると予想される。公費助成による接種を受けた「第 1 世代」が検診の対象年齢である 20 歳に達する平成 26 年度には、モデル事業を開始できるよう、準備をすすめる。

F. 研究発表

なし。

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 |

全国の自治体を対象にした 子宮頸がんワクチンと検診に関するアンケート 集計報告書

2013年3月

平成24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」
「新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性
並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」
(研究分担者 小西 宏)

I 調査概要

■調査目的

いま、厚生労働科学研究費補助金を受けた研究「新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」の一環として、HPVワクチン登録に関する基礎的な研究を行っています。

この研究は、HPVワクチン接種者の登録とフォローアップに向けたもので、子宮頸がんによる死亡率・罹患率の減少を図り、将来の公衆衛生に資するためのインフラ整備をめざすものです。

子宮頸がん対策の拡充には、ワクチンと検診の普及・精度向上が欠かせません。HPVワクチン接種者のフォローアップはその基礎的なデータを提供するだけでなく、対策の効果を評価するためにも重要な基盤だと考えています。

今回のアンケートは、登録とフォローアップの鍵を握る、ワクチン台帳(接種等の記録)と子宮頸がん検診の台帳(個別の受診記録)にかかわる各自治体の現況を把握しようと企画したものです。

※検診の台帳につきましては、厚生労働省の「がん検診のあり方に関する検討会」でも度々話題になっています。検診台帳が整備されていないと、受診率向上に大きな効果を示すと考えられる「コール・リコール(電話やハガキなどによる個別勧奨)」が導入できないからです。

回答を寄せて頂いた関係者の方々に深く御礼を申し上げます。

■調査対象 : 全国1,742の市区町村… (2012年4月1日現在、(財)地方自治情報センター)

■調査期間 : 2013年1月

■調査主体 : 公益財団法人 日本対がん協会

■調査方法 : 郵送によるアンケート調査

■回収数 : 自治体… 1,246件 (回収率:71.5%)

Ⅱ 集計結果 ～ ワクチン接種対象年齢

■子宮頸がんワクチン(HPVワクチン)についてお尋ねします。

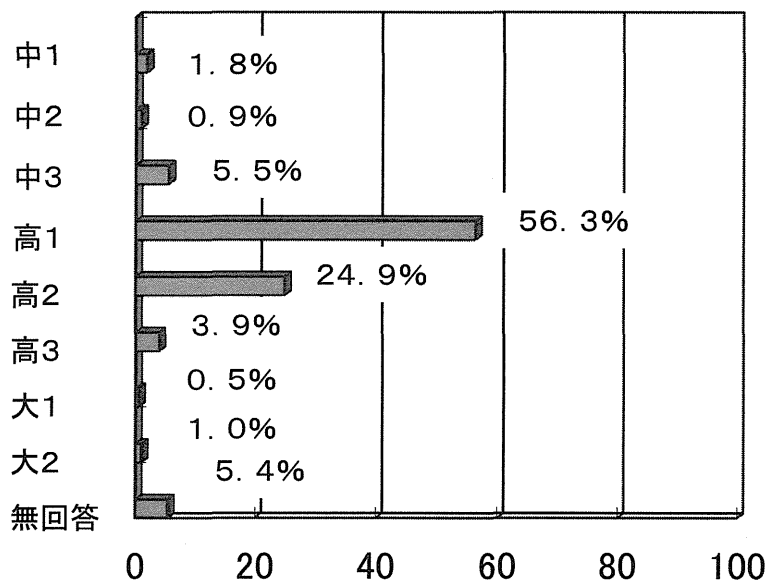
貴自治体の公費助成による接種対象者の年齢帯をご記入ください。

()才 ～ ()才

学年の場合は下記にご記入ください。

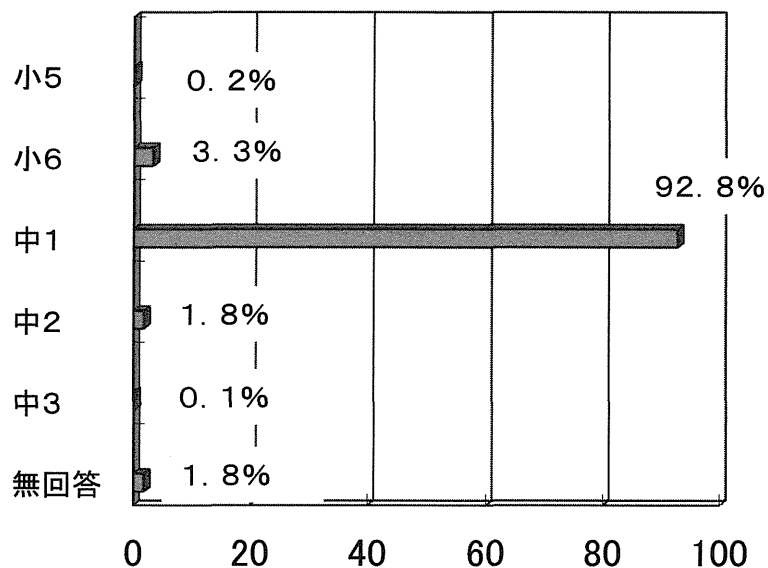
小・中・高・大()年生 ～ 中・高・大()年生

年齢帯(上限)



学年	回答数	割合
中1	22	1.8%
中2	11	0.9%
中3	69	5.5%
高1	701	56.3%
高2	310	24.9%
高3	48	3.9%
大1	6	0.5%
大2	12	1.0%
大3以上	0	0.0%
無回答	67	5.4%
合計	1246	100%

年齢帯(下限)



学年	回答数	割合
小5	3	0.2%
小6	41	3.3%
中1	1156	92.8%
中2	22	1.8%
中3	1	0.1%
無回答	23	1.8%
合計	1246	100%

Ⅱ 集計結果 ～ ワクチン接種率

貴自治体の公費助成によるワクチンの接種率(2011年度)を教えてください。
 ※年齢(対象学年)ごとに把握している場合は、各年齢(学年)ごとにご記入ください。

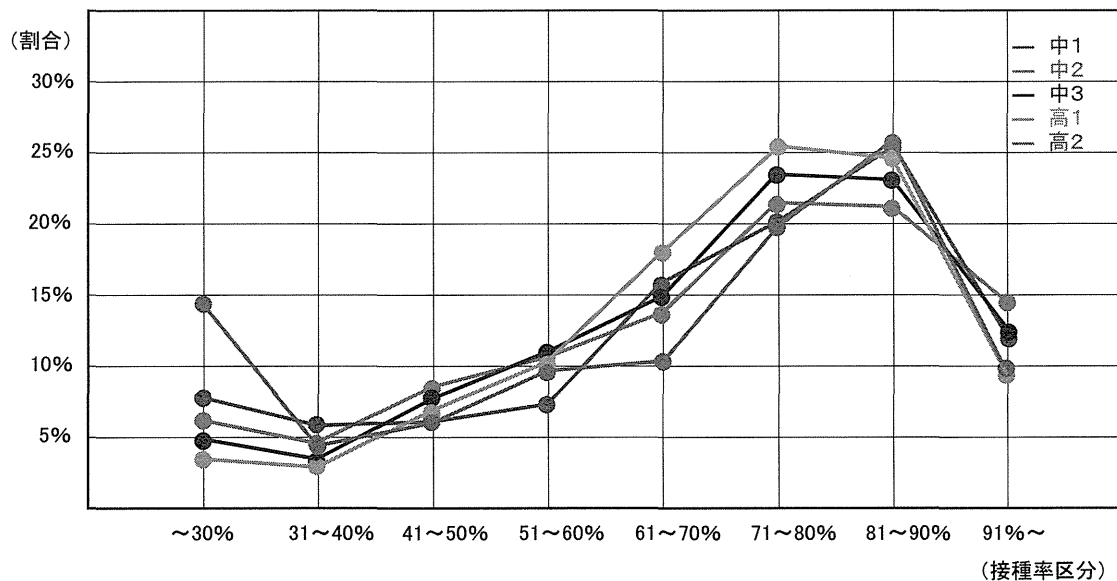
項目	平均接種率	有効回答数
2011年度	68.9%	668

年齢	平均接種率	有効回答数	学年	平均接種率	有効回答数
12歳	70.3%	4	小6	56.7%	34
13歳	67.4%	10	中1	69.6%	915
14歳	70.3%	11	中2	69.1%	923
15歳	71.9%	11	中3	69.9%	921
16歳	80.2%	10	高1	70.8%	862
17歳	75.4%	7	高2	65.2%	426
18歳	62.0%	2	高3	71.1%	48
19歳	33.0%	1	大1	52.7%	10

学年別で比較した各接種率区分ごとに占める割合

学年	～30%		31～40%		41～50%		51～60%		61～70%		71～80%		81～90%		91%～	
	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合
小6	10	26.3%	2	5.3%	4	10.5%	1	2.6%	2	5.3%	4	10.5%	7	18.4%	8	21.1%
中1	69	7.5%	53	5.7%	55	6.0%	67	7.3%	146	15.8%	189	20.5%	233	25.2%	112	12.1%
中2	60	6.4%	41	4.4%	77	8.3%	94	10.1%	127	13.6%	204	21.9%	199	21.3%	131	14.0%
中3	44	4.7%	31	3.3%	73	7.8%	101	10.8%	138	14.8%	217	23.3%	211	22.7%	116	12.5%
高1	31	3.6%	25	2.9%	55	6.3%	87	10.0%	155	17.8%	220	25.3%	216	24.8%	82	9.4%
高2	61	14.1%	20	4.6%	24	5.6%	42	9.7%	45	10.4%	85	19.7%	112	25.9%	43	10.0%
高3	3	6.0%	2	4.0%	3	6.0%	4	8.0%	7	14.0%	13	26.0%	10	20.0%	8	16.0%
大1	3	27.3%	1	9.1%	1	9.1%	2	18.2%	0	0.0%	2	18.2%	0	0.0%	2	18.2%

中1～高2／各接種率区分ごとに占める割合をグラフで表示したもの



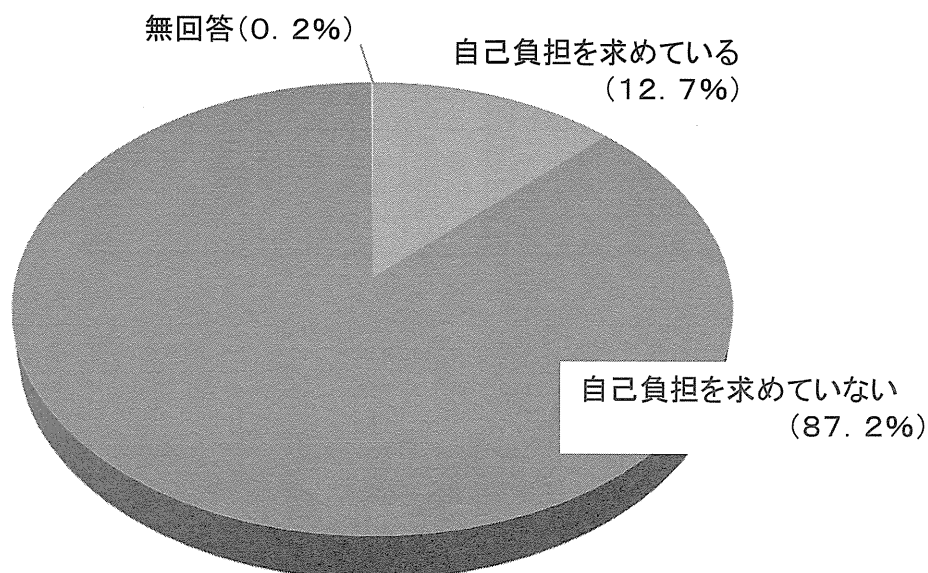
Ⅱ 集計結果 ～ 受診者の自己負担について

貴自治体では、公費助成による接種の際、受診者に自己負担を求めていますか。

1. はい
2. いいえ

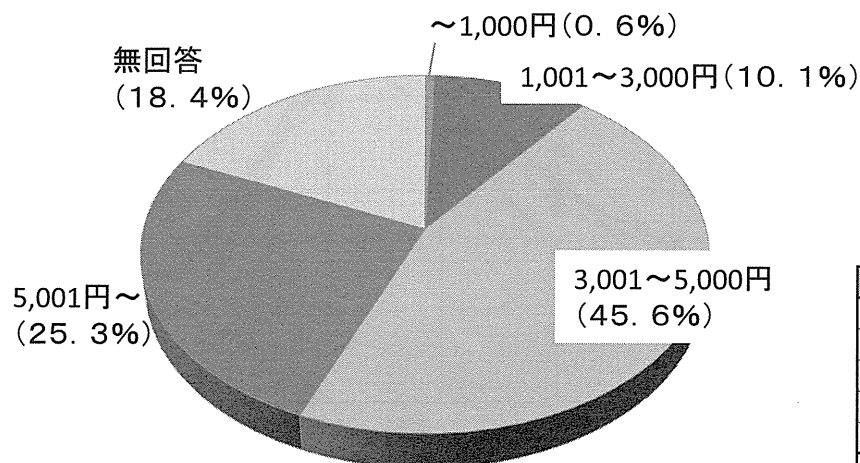
「はい」とお答えの方にお伺いします。

受診者の負担額(3回接種の合計)をご記入ください。→()円



回答	回答数	割合
はい	158	12.7%
いいえ	1086	87.2%
無回答	2	0.2%
合計	1246	100.0%

■ 自己負担を求めている自治体の負担額の内訳



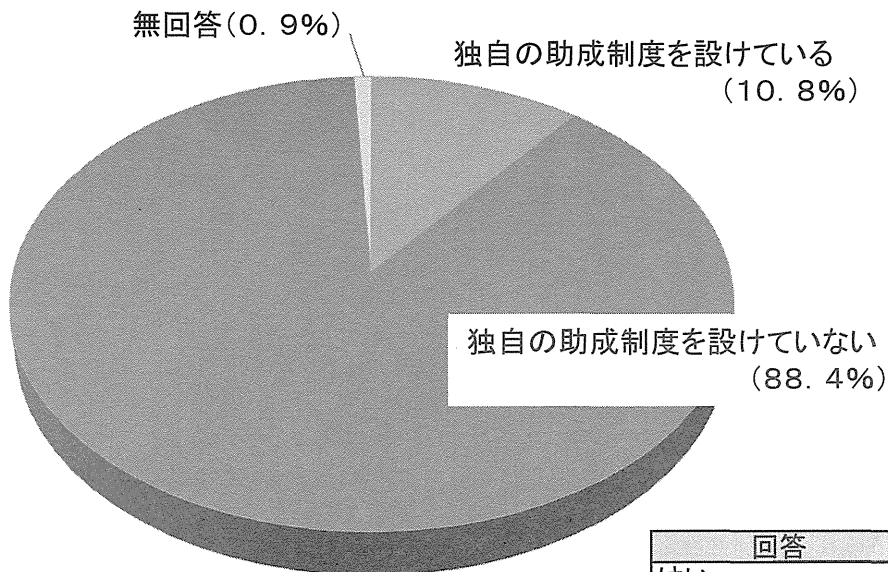
回答	回答数	割合
～1,000円	1	0.6%
1,001～3,000円	16	10.1%
3,001～5,000円	72	45.6%
5,001円～	40	25.3%
無回答	29	18.4%
合計	158	100.0%

Ⅱ 集計結果 ～ 自治体独自の助成制度について

国の接種促進事業のほかに、独自の助成制度を設けていますか。

1. はい
2. いいえ

「はい」とお答えの方にお伺いします。どのような制度ですか。



回答	回答数	割合
はい	134	10.8%
いいえ	1101	88.4%
無回答	11	0.9%
合計	1246	100.0%

■具体的な助成制度について（代表的なコメント）

- ・県の事業として、H24年度まで、現在の大学2年生相当年齢まで助成しています。
- ・国の公費対象からはずれた学年にも村独自で助成し対象とした。
- ・国の助成以前に事業開始しています。
- ・子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業として、高校2年生、高校3年生に対して全額公費助成を行っている。（H23.3月にワクチン不足で接種差し控えがあったため、H23年度は大学1年、H24年度は大学2年まで対象者を拡大した。
- ・1回分5,000円合計3回助成実施
- ・高2全員、高3：H23年度中に、1回以上接種した者が対象
- ・高校2. 3年生を町独自で助成（全額）
- ・20才女性に半額助成（8,000円×3回）
- ・高校1年生に相当する年齢の属する年度内に1回でも接種を済ませていれば、次年度にまたがってもすべての接種を済ませるまで助成する。
- ・サーバリックスの供給不足の間に接種を開始した者で、接種間隔が規定を超えてしまった者は、残りの接種を受けられる。（中2～高3）
- ・県の「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」に基づく助成を行なっている。