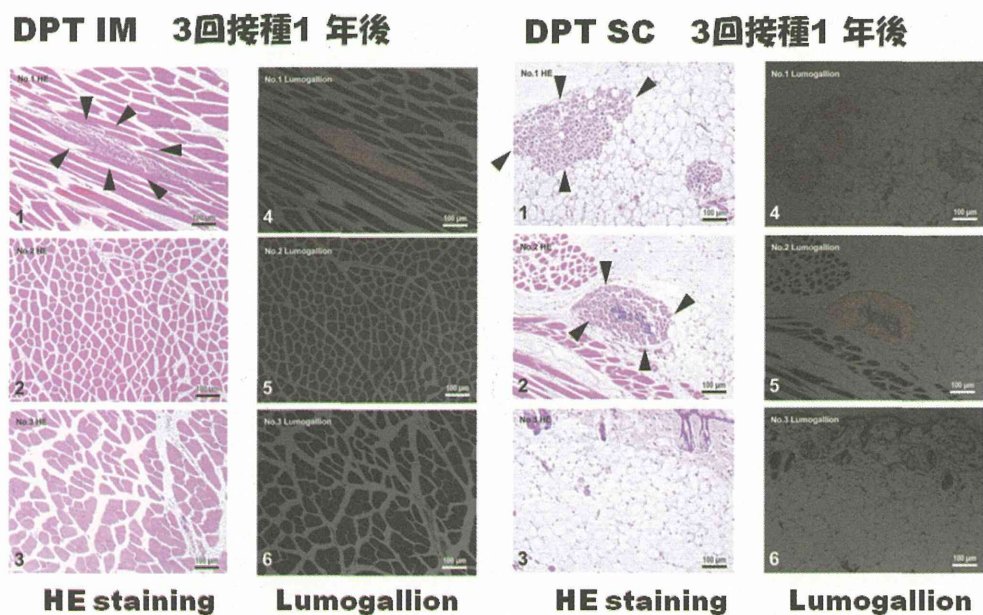


図3. DPT ワクチン接種の経時的変化。

DPT を筋注(IM)、皮下接種(SC)で初回3回接種後3、6、9ヶ月後の組織所見と6ヶ月後に追加接種した3ヶ月後の筋注、皮下注の組織所見。



**ワクチン製剤では筋細胞の破壊・壊死を伴う筋拘縮症の所見は認めない。**

図4. DPT 初回免疫筋注(IM)、皮下接種(SC)1年後のHE染色とlumogallin染色(アルミ染色)各3匹に接種し1年後の3匹の所見を示す. 筋注群では1匹は所見(矢印)を認めるが、皮下接種群で2匹に所見(矢印)を認める。

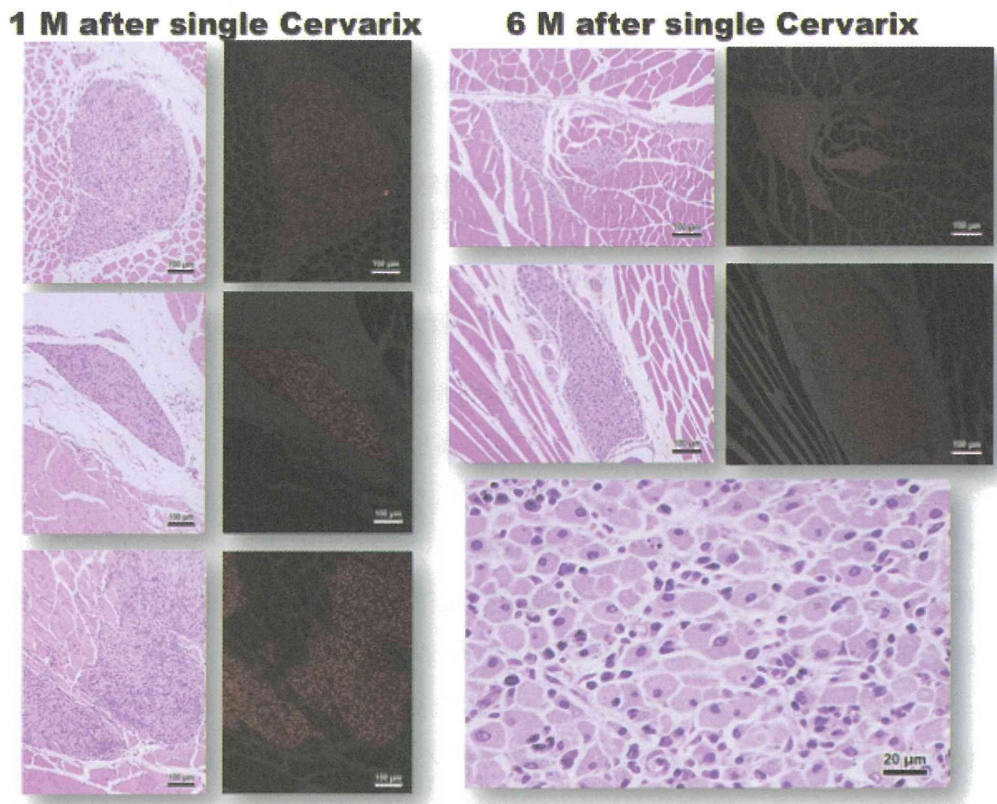
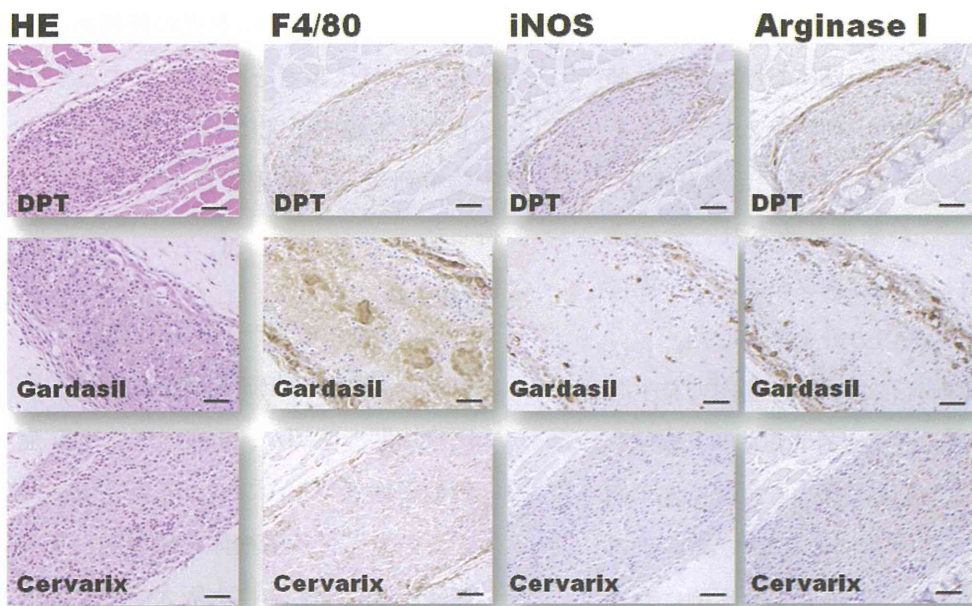


図5. HPV (2価サーバリックス) 筋注1ヶ月、6ヶ月後のHE染色とlumogallin染色.  
1ヶ月のHE染色の拡大所見では核が偏在し膨化した細胞がマクロファージ結節を形成している。



**サーバリックス接種後のマクロファージ結節はM2マクロファージ**

図6. DPT、ガーダシル、サーバリックス接種後1ヶ月のマクロファージ染色  
iNOS陰性はM2マクロファージと考えられる。

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：2009年～2012年にかけて、小児の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）44例の血清免疫学的検討を実施した。PCV7含有血清型によるIPDは55%と、前回の報告時よりも減少傾向であった。PCV7未接種でのIPD発症例が20例、PCV7既接種での発症が24例であった。PCV7未接種者のうち16例（80%）、PCV7既接種者では8例（33%）がPCV7含有血清型によるIPDであり、PCV7既接種者の方が有意にワクチン血清型の発症は低下したものの、不十分であった。既接種群の8例中7例が、7カ月齢を過ぎてからPCV7接種を開始した症例であったことから、標準スケジュール（2か月齢からの接種開始）での接種を普及させる必要がある。また、血清免疫学的検査では血清型特異的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していた。IPD罹患後にPCV7追加接種を行ったが、原因血清型に対するオプソニン活性の上昇が得られない、ワクチン不応答と考えられる症例が5例確認された。

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。2009年～2012年までに受領した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 µg/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 IPD44 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 44 例につき解析した。

症例の IPD 発症時月例は中央値 16.5 ヶ月(3-67 ヶ月)で男児 24, 女児 20 例であった。臨床診断は髄膜炎 20 例、菌血症のみ 18 例、菌血症を伴う中耳炎 3 例、菌血症を伴う肺炎 2 例、化膿性股関節炎 1 例であった(髄膜炎の 1 例に中耳炎合併あり)。何等かの基礎疾患を有する症例は 10 例であった。原因菌の血清型の分布は 6B(12), 19A(9), 23F(4), 19F(4), 6C(4), 14(3), 15B(2), 9V(1), 6A(1), 15A(1), 15C(1), 24F(1), 33(1)と 6B が最も多く、PCV7 含有血清型が 24/44 (54.5%)であった。44 例のうち IPD 発症時に PCV7 未接種が 20 例、既接種が 24 例であった。PCV7 既接種群の初回 PCV7 接種月齢は 13.2 ヶ月(2-39 ヶ月)で、生後 6 か月以内に初回 PCV7 を接種する標準スケジュールで開始した症例は 10 例(42%)にとどまった。IPD の原因血清型が PCV7 含有血清型であったのは、PCV7 未接種群では 16 例(80%)、PCV7 既接種群では 8 例(33%)であった。既接種群で PCV7 含有血清型 IPD を発症した 8 例のうち 7 例は、7 か月齢以降で PCV7 接種を開始したキャッチアップ症例であった。Vaccine failure は 3 例(いずれもキャッチアップ症例、原因血清型は 6B)、Breakthrough infection は 5 例(キャッチアップ症例 4 例、標準スケジュール 1 例、原因血清型は 6B が 3 例、23F が 2 例)であった。

## 2. 血清中特異 IgG 濃度と OPA titer

44 症例中 17 例で、IPD 発症時の原因血清型に対する特異 IgG 濃度を測定できた。特異 IgG 濃度は 0.172-6.196  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、その中央値は 1.075  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、17 例中 16 例 (94%) で集団レベルでの IPD 発症予防閾値とされる 0.20  $\mu\text{g/ml}$  を上回った。44 例中 19 例で IPD 発症時に原因血清型に対する OPA titer を測定でき、その値は 2-7 に分布し、中央値は 2 であった。全例 OPA titer は集団レベルでの IPD 発症予防閾値である 8 未満であった。このことから、血清 IgG 濃度よりも OPA titer の方が IPD 発症時の血清学的免疫レベルを反応していると考えられる。

発症時の OPA titer を測定できた 19 例について、原因血清型以外の PCV7 含有血清型に対する OPA titer についての傾向を調べた。PCV7 未接種の 11 例では 10 例が全血清型に対する OPA < 8 と低かったが、5 歳 7 か月の 1 例のみ他の全血清型に対する OPA > 8 であった。PCV7 既接種の 8 例のうち 5 例は他の血清型すべてに対し OPA > 8、2 例が 2 血清型に対し OPA < 8、1 例が 3 血清型に対し OPA < 8 であった。

## 3. PCV7 含有血清型による IPD のうち、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

IPD 発症時と IPD 治癒後 PCV7 追加のうちに血清学的免疫能を比較できた症例は 13 例あった。このうち 5 例は IPD

発症前に PCV7 接種歴があり、8 例は未接種であった。IPD 発症時は全例で OPA titer < 8 であったが、治癒後に PCV7 を追加接種をすると 8 例で OPA > 8 と有効な上昇があった (OPA titer 中央値 2301 (19-17946))。この 8 例 (6B; 2 例、23F; 2 例、14: 2 例、9V; 1 例、19F; 1 例) はいずれも PCV7 未接種で PCV7 血清型による IPD を発症した症例であった。一方、PCV7 を 1 回以上接種したのちに、同ワクチン血清型の IPD を発症した 5 例 (6B; 4 例、23F; 1 例) は PCV7 追加接種後も OPA titer の上昇はみられなかった (OPA titer 中央値 2)。

OPA titer が上昇した群としなかった群とで初回 PCV7 接種月齢、IPD 発症月齢、IPD 後 PCV7 接種までの期間、PCV7 接種後から採血までの期間を比較したが一定の傾向は見いだせなかった。また、両群ともに基礎疾患のある症例はなく、IPD を発症しやすい、あるいは PCV7 不応性となりやすい素因については今回の調査では不明であった。

## D. 考察

2009 年から 2012 年までに登録された 44 症例についての解析を行った。全体としては PCV7 含有血清型による症例は 54.5% と、以前と比較して PCV7 非含有血清型の占める割合が増加傾向にあった。しかし PCV7 未接種で同ワクチン含有血清型による IPD を発症した症例が 16 例 (全体の 36%) あった。また PCV7 を 1 回以上接種した上で PCV7 含有血清型による IPD を発症した症例は未接種群よりは

少なかったとはいえ、8例(33%)存在した。これらのうち88%(7/8)が7カ月齢以降でPCV7接種を開始したいわゆるキャッチアップ症例であった。このことは、この間本邦ではPCV7が普及途上であったこと、接種しても標準スケジュールよりおくれて7カ月齢以降で接種される症例が少なからずあったことを示している。現在PCV7接種は普及が進んでいるが、標準スケジュール(とくに生後2か月からの接種が推奨されている)で開始することの重要性を強調すべきである。

IPD発症時の血清学的免疫能の測定結果からは、原因血清型に対するIgG濃度は94%で $0.2\mu\text{g/ml}$ を上回ったにもかかわらず、OPA titerは全例 $<8$ と低値であった。血清型特異的IgGには、非機能性の抗体が含まれていることを示し、感染防御能をより反映するのはOPA titerであると言える。

PCV7接種歴がある症例がIPDを発症したとき、数例の例外を除いて原因血清型以外の全血清型に対するOPA titerは有効値と考えられる $8$ 以上であった。一方、PCV7未接種でIPDを発症したとき、5歳7か月の1例を除いた全症例が全血清型に対するOPA $<8$ であった。また、IPD罹患後のOPAが上昇している症例が数例確認できたが、PCV7の追加接種なしではやがて低下したか、あるいは経過フォローできていなかった。このことから、少なくともIPD罹患乳幼児においては肺炎球菌への自然感染のみでのOPA titerの上昇、維持は期待しがたい可能性がある

る

また、今回の研究では、PCV7接種後に同ワクチン含有血清型によるIPDを発症した5症例では、その後にPCV7追加接種をおこなっても原因血清型に対するOPA titerの上昇が認められなかった。その他の血清型に対するOPA titerの上昇は良好であった。この特定の血清型に対する免疫不応答の生じたメカニズムについては、現時点では解明されていないが、いくつかの可能性が推測される。これらの症例に特定の血清型に対する不応性の体質がある可能性、5例中4例が6Bに対する免疫不応答であったことから、PCV7における血清型6Bの免疫原性の問題の可能性もある。また、鼻咽頭定着やIPD罹患後のPCV7不応答の報告があり、特定のポリサッカライドに対するB細胞の疲労が起こる可能性が示唆されている。初回PCV7接種をする前の幼い時期に何等かの肺炎球菌暴露を受け、特定の血清型ポリサッカライドが血中に入った場合、幼弱なB細胞に結合してもT細胞の補助がないため有効なB細胞の分化成熟、抗体産生も得られない。こうして抗原が飽和し疲労したB細胞はPCV7接種を行っても不応答となる可能性があるのである。今回のPCV7不応答の5症例について、初回接種時の鼻咽頭の肺炎球菌定着の状況は調べられていない。また、こうした不応答がどの程度の時間持続するのかについても今後の研究継続が必要である。

## 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させることが期待できる。

血清型 6B, 23F に対する PCV7 の免疫不応答症例が 5 例確認された。これらの原因解明のための PCV7 接種前の鼻咽頭定着の調査等や、将来的な免疫応答の回復の可能性についての血清免疫学的検査の継続が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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
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*. 29:1754-61, 2011.
3. 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>
4. 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
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. 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
7. 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
8. 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.
  9. 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)
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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<sup>®</sup>）の新たなエビデンス. 呼吸 29: 996-1001, 2010.
  13. 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.
  14. 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン. 臨床とウイルス. 38(5) : 490-498、2010
  15. 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.
  16. 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
  17. 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、渡邊浩. 成人予防接種のガイダンス. 日本内科学会雑誌. 101 : 3585-3597、2012
  18. 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
  19. 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
  20. 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
  21. 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
  22. 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. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Oishi K. Recent topics of bacterial infections in Asian countries. Oriental Congress of Pediatrics. Shanghai, China, Oct 28-30, 2011.

12. 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.
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關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關する検討. 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關する検討. 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
20. 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
21. 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
22. 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關与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
23. 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.
24. 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.

25. 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.

26. 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

27. 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

28. 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

29. 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

ヒトパピローマウイルスクチンの臨床的検討

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。我々は、①HPV2 の接種希望者を対象とした、接種の動機、有害事象の調査、及び②男性 HIV 感染者に対する HPV4 の安全性及び免疫原性について調査、の 2 つの調査を行った。

HPV2 については、接種の動機として各種の報道や親類の影響が強いことが示され、接種の意義を広い世代に広報することが接種率の上昇に重要と考えられた。また、副作用発現率は高いものの、重篤な有害事象は認められず安全性が高いことが示唆された。

HPV4 については、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。HPV4 初回接種後の有害事象として、全例が軽微な局所性のものであった。CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA は、接種前後で大きな変動を認めなかった。これらから、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。2009 年 12 月より国内では子宮頸部癌予防を目的とした HPV2 ワクチン (商品名 サーバリックス) が市販されている。女性において高い接種率を維持することが、子宮頸癌の予防に極めて効果的であることが知られており、HPV ワクチンをより推進するため、HPV2 ワクチンの接種者の背景、接種理由及び安全性を検討が

重要であると考えられ、本研究を実施した。

HPV4については、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。しかしながら、疫学的に男性同性愛者において、HPV 感染のリスクが高く、特に HIV 感染者では、肛門癌を初めとする HPV 関連腫瘍の発生が高いことが知られている。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り、日本人男性 HIV 患者に対する4価 HPV ワクチンの安全性、免疫原性を示すことは、本ワクチンの男性への適応拡大に資すると考えられる。今回の報告では、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 感染症への影響のみを検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象及び方法

#### HPV2

がん・感染症センター都立駒込病院ワクチン外来に、HPV2 接種を希望し受診したものを対象とした。調査期間は、2010年3月～2011年12月とした。対象者は72例(全例女性)、平均年齢は25.5歳であった。年齢分布は、10歳代24例、20歳代23例、30歳代21例、40歳代4例であった。調査期間中における接種回数は、3回接種を行い得たものが46例、2回接種者24例、1回接種者2例であった。

診療録及び健康記録表を基に接種の動機、同時接種の有無、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。

#### HPV4

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)

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カ月の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 終元 巖)により、HPV16型・18型が測定される。

#### ① 健康観察票を用いた HPV4 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。

上記が本 HPV4 研究の概要となるが、今回  
の検討では、初回 HPV4 接種前後に①及び②  
について検討した。

## C. 研究結果

### HPV2

#### 1. 接種の動機

テレビ・新聞などの報道 22 例 (31%)、  
親からの勧め 18 例 (25%)、本人・家族に  
悪性腫瘍・婦人科疾患罹患歴 11 例 (15%)、  
友人の勧め 5 例 (7%)、本人・家族が医療  
従事者 4 例 (6%)、留学 3 例 (4%)、不  
明 11 例 (15%) であった。

#### 2. 有害事象

診察時または健康記録表にて回答が得ら  
れたものは、初回接種者 72 例中 71 例、2  
回接種者 70 例中 49 例であった。有害事象  
報告例は、初回接種後 62 例 (87%)、2 回接  
種後 30 例 (61%) であった。3 回接種者か  
らは、有害事象の報告自体がほとんど得ら  
れなかったため、今回の検討からは除外し  
た。初回接種後の有害事象はその多くが局  
所性であった。全身性の有害事象について、  
初回接種後では、筋肉痛 3 例 (4%)、発熱 2  
例 (3%)、頭痛 2 例 (3%)、倦怠感 1 例 (1%)、  
下痢 1 例 (1%)、咳嗽 1 例 (1%) を認めた。  
2 回接種後では頭痛 2 例 (4%)、倦怠感 2 例

(4%)、筋肉痛 2 例 (4%) であり、いずれ  
も重篤なものではなかった。

#### 3. 同時接種

4 例他のワクチンとの同時接種が実施さ  
れたが、いずれも HPV2 ワクチン接種部位の  
局所反応のみが報告された。また、全身性  
の有害事象は報告されなかった。

### HPV4

#### 1. 有害事象

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。

#### 2. CD4 陽性リンパ球数、HIV-RNA への影響

接種前 CD4 陽性リンパ球数は、平均値  
424.3/ $\mu$ L、中央値 439/ $\mu$ 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/ $\mu$ L、中央値 429/ $\mu$ L であり、  
両者に有意差を認めなかった。(P=0.71)

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)

## D. 考察

HPV2 ワクチンの臨床的検討からは、接種  
の動機としては、各種報道や親の勧め、本

人・家族の悪性腫瘍・婦人科疾患罹患歴が上位を占めた。この傾向は、他の論文 (BMC Public Health 2010; 10:68) においても認められており、幅広い年齢層に HPV2 ワクチン接種の意義を広報することが、HPV2 ワクチンの接種率の上昇に重要であると思われる。接種後の有害事象については、多くは疼痛、腫脹、発赤、硬結といった局所性のものであり、全身性の有害事象は、1 回接種後、2 回接種後のいずれにおいても低頻度で軽微であった。これらの結果は、接種回数を重ねることによる有害事象の増加および重症化が生じないことを示唆すると考えられた。本研究での有害事象の出現頻度を、海外での研究 (Human Vaccine 2009; 5: 332-340) と比較すると、局所性の頻度はほぼ同等であるが、全身性ではその頻度を大きく下回るものであった。この理由は明らかではないが、20 歳代以上では 10 歳代に比較して有害事象の発生が少ないとの先行研究があり、当院では 20-30 歳代の接種対象者が多かった点が影響した可能性も考えられた。4 例の同時接種例では、生ワクチン、不活化ワクチン、トキシイドとの同時接種が行われ、いずれも HPV2 ワクチン接種部位における局所反応のみであった。少ない接種例ではあるが、HPV2 ワクチンも同時接種が安全性に問題なく実施可能であると思われる。

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が、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。CD4 陽性リンパ球数は、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。(接種前中央値 439/ $\mu$ L、接種

2 か月後中央値 429/ $\mu$ L, P=0.71) 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、これも接種前後での変動を認めなかった。

海外の先行研究において、CD4 陽性リンパ球数中央値、HIV-RNA<200 未満の割合、両者の推移を調査しているが、経過中に大きな変動を認めていない。(JID 2010; 202: 1246-1253) 今回の我々の結果も上記の結果と同様のものではあった。

#### E. 結論

HPV2 に関する研究からは、接種の動機として各種の報道や親類の影響が強いことが示され、HPV2 ワクチンを接種する意義を積極的に広く知らせることが接種率上昇に重要であると考えられた。HPV2 ワクチンによる重篤な有害事象は認められず、安全性が高いことが示唆された。

HPV4 に関する研究から、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

H23-24 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（23 年度）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  
研究分担者（24 年度）小西 宏 日本対がん協会マネージャー

研究協力者（24 年度）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（23 年度）小西 宏 日本対がん協会マネージャー

研究協力者（23、24 年度）稲葉一人 中京大学法科大学院

研究協力者（23、24 年度）高林晴夫 金沢医科大学 FDD-MB センター

研究協力者（23、24 年度）シャロン・ハンリー 北海道大学公衆衛生学

（研究協力<23、24 年度>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、日本でも平成 21 年秋に国より承認され、12 月より一般に接種できるようになった。翌 22 年度途中より、国は小学 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（負担割合は国 2 分の 1、自治体 2 分の 1）による接種を始めた（子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金事業）。

ワクチンは、子宮頸がんの原因となるハイリスク HPV のうち、子宮頸がんの原因の 7 割を占めるとされる 16 型と 18 型を標的にしている。公費助成による接種でワクチンが普及すると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、計算上は 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）。

子宮頸がん予防の徹底を図るとともに、当該ワクチンの有効性並びに副反応等を把握し分析・評価するには被接種者の登録並びに子宮頸がん検診と連動させたレジストリシステムが欠かせない。子宮頸がんは HPV 感染から 5~10 年以上たって発症することを考えると、長期的な追跡が必要になる。

この研究の目的は、こうした特徴のある HPV ワクチンに関し、被接種者に検診の受診を直截的に勧奨して子宮頸がん予防の徹底を図るとともに、HPV ワクチンの有効性や副反応等について長期の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。巨額の公費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で始まった公費助成制度を、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。

23 年度は、HPV ワクチンレジストリの Platform として、金沢医科大学および石川県内灘町が運営する L-COD(Life care on demand)システムを用い、同町をモデル地区でのレジストリを構築し、より大規模でのレジストリシステム構築のための検証を行った。本年度は、年度の途中からの参加であり、レジストリシステム先進地であるオーストラリアの視察を踏まえて、HPV ワクチンレジストリの Platform としての L-COD システムの特徴と限界の理解、当研究班および日本対がん協会、内灘町の研究協働体制、法律的課題などについて検討した。HPV ワクチンレジストリプラットフォーム ver.1 を作成し、レジストリのための作業方法の具体的なシミュレーションに着手した。

24 年度は、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、被接種者名等に加えてワクチン種類やロット番号を記録していることがわかった。23、24 年度の本研究で、まだ解決しなければいけない課題はあるものの、HPV ワクチンレジストリシステムに必要な「部材」並びに、その基盤となるプラットフォームはそろい、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、被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。本研究の成果をもとに、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 ワクチンレジストリシステムのモデル事業をスタートさせたいと考えている。



## 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 (一部自己負担を求めることも可能)。

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。

一方、子宮頸がん検診 (2 次予防) は現在、子宮頸部の細胞をブラシ等でこすり取って顕微鏡で調べる細胞診が基本。細胞の変化ぶりが確認でき、早期のがんはもとより、がんになる前の異常 (前がん病変) も把握できる。

HPV ワクチン接種と子宮頸がん検診を連動させたレジストリシステムを構築することで、子宮頸がんの発症状況の変化をつかむ前に、細胞の異常ぶりを把握して分析することで、ワクチンの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。

23 年度は、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的な研究で、金沢医科大学および石川県内灘町が運営する L-COD (Life care on demand) システムを用い、HPV ワクチンレジストリプラットフォーム ver.1 を作成。シミュレーションを通じてレジストリのための作業方法を確認することを目的とした。レジストリシステム先進地であるオーストラリアの視察を踏まえて、HPV ワクチンレジストリの Platform としての L-COD システムの特徴と限界の理解、当研究班および日本対がん協会、内灘町の研究協同体制、法律的課題などについても検討した。

24 年度は、レジストリに必要とされる項目について検討し、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自治体を対象にアンケートを実施した。

このレジストリシステムは、HPV ワクチンだけにとどまらず、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

23 年度は、金沢医科大学および石川県内灘町が運営する L-COD (Life care on demand) システムを用い、HPV ワクチンレジストリプラットフォーム ver.1 を作成してレジストリのための作業方法の具体的なシミュレーションに着手。レジストリシステム先進地であるオーストラリアの視察を踏まえて、HPV ワクチンレジストリの Platform としての L-COD システムの特徴と限界の理解、当研究班および日本対がん協会、内灘町の研究協同体制、法律的課題などについて検討した。

24 年度は、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。

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」が重要になるからだ。

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

23 年度は、HPV ワクチンレジストリの Platform としての L-COD システムについて検討した。L-COD システムでは、住民が個人の健康状態の向上のために、ウェブで利用できる健康手帳が想定されている。そこに HPV ワクチンレジストリプラットフォーム ver.1 を作成し、現行の健康手帳の延長線上での利用をシミュレーションした。

まず、子宮頸がんワクチン手帳のトップページ (図 1) で、子宮頸がんワクチン手帳の実際、その使用のメリットなどを記した。次に子宮頸がんおよび HPV ワクチンについての理解を促すための Q & A を設けた (図 2)。現状での子宮頸がんワクチン手帳は、個人認識番号などを用いるのではなく、個人が自分で住所氏名、パスワード、ニックネームなど、諸項目を入力し、新規ユーザー登録する (図 3)。ワクチンの接種記録は、ワクチン接種日、ワクチンの種類、ロット番号、接種医療機関、備考などを自分で入力する (図 4)。

現状では入力個人 (本人) が基本となる。また、成人を基本に構築されており、未成年者の入力を誰がどのように行うのかは、これまで、考慮されていなかった。一方、システム自体は、本人による入力以外の方法にも対応することは技術的には可能であった。

当研究班および日本対がん協会、内灘町の協力体

制と個人情報ならびに同意に関する課題についても検討した。

内灘町でのモデル事業では「健康手帳」のコンセプトの下、子宮頸がん予防手帳という包括的な内容として、HPVワクチンの接種記録とともに子宮頸がん検診の受診記録も併記されるような内容とすべきであると考えた。

ワクチン接種対象者は未成年者と成人に大別される。研究では、それぞれに同意の必要性、個人情報保護のあり方について検討した。

ただ、地域差はあるものの、被接種者が将来的に同じ地域にずっととどまることは考えにくく、長期的な追跡には、何らかの「印」が欠かせない。国において「マイナンバー」が検討されていることを受け、その実現によって長期調査のツールが大きく異なることから、23年度における研究ではまだ結論は出ていない。

また HPV ワクチンレジストリプラットフォーム ver.1 に、誰がどのように入力するのか、重要な課題として検討した。

今回の研究に先立ってレジストリの先進地であるオーストラリアを視察した。

同国では子宮頸がん検診のレジストリは州単位で行われてきた。HPV ワクチンレジストリである 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 が全国を一括して実施。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。同国では The Australian Childhood Immunization Register が整備され、7 歳までの小児のワクチンデータのレジストリが存在している。HPV ワクチンはそれとは独立した形で設けられている。

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。

HPV ワクチン接種の記録は、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、メディケアナンバー、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) などを含む。それらを利用して、ワクチン接種が完了したことの証明書個人への送付、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、将来プースターが必要になった時の女性たちへの情報提供が行われる。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が行われた。個人情報の分離後に、長期間のモニターが行われ政策決定あるいは調査研究のためのデータとして利用される。

24 年度の研究では、23 年度の研究を踏まえ、日本においてレジストリシステムを設ける際に必要となる登録項目を検討し、そのデータが自治体にそろっ

ているかどうか等についてアンケート形式で調べた。

その結果、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。「『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「はい」と答えた自治体 (1171) を上回り、台帳を設けていなくても、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。

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 年間に限ったこととはいえ、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」は 10 自治体だった。

「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。

精検に関しての質問では、「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。

23、24 年度に実施した本研究で、HPV ワクチンレジストリシステムの Platform として、金沢医科大学および石川県内灘町などが運営する L-COD (Life care on demand) システムが活用可能なことがわかった。そもそも ICT (Information and Communication Technology) は日本の得意とする分野で、急速に普及が進むスマートホンからのアクセスも可能なことから (もっともアプリの作成は必要)、個人が健康管理に役立てることにつながるレジストリシステムという方向性が見いだされた。(こういう仕組みが国レベルで実現したところは世界にもなく、日本が先導的役割を果たせる可能性があることもわかった。)

さらに、そのワクチンレジストリシステムに必要なデータ、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、公費助成による HPV ワクチン接種に関しては、過半の自治体に存在することもわかった。

検診に関しても、住民検診の仕組みがレジストリシステムと連動させることができる。

すなわち、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ための「部材」のほとんどはそろっていると言える。

ただ、課題も少なくない。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うかがえる。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可能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今後の検討が必要だ。長期的な追跡には ID 番号も欠かせない。このレジストリ用に特別に割り振ることも考えられるが、本来は、国民一人ひとりに社会保障番号があるのが望ましい。

#### 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。

#### G. 研究発表

##### 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. 日本臨床, 69(9):1594-1598, 2011. 日本臨床社
  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, 60(7):1045-1054, 2011. 金原出版
  7. **今野 良**. 子宮頸がんワクチン ②HPV ワクチンの開発から実際まで. 産婦人科の実際, 60(8):1213-1218, 2011. 金原出版
  8. **今野 良**. 子宮頸がんワクチン ③HPV ワクチン接種の実際における疑問解決. 産婦人科の実際, 60(9):1355-1360, 2011. 金原出版
  9. **今野 良**. HPV ワクチン (子宮頸がん予防ワクチン). Office Gynecology のための婦人科腫瘍関連マニュアル, 29-37, 2011. 公益社団法人日本産婦人科医会 がん部会 がん対策委員会
2. 学会発表 (ご自身の名前は太字で下線を引いてください)
1. Hanley S and **Konno R** Predictors of HPV vaccine acceptability in Japanese mothers: maximizing the public health impact of HPV vaccination in Japan. 2011 WACC International Network Forum, Lisbon, May 8-9, 2011
  2. Hayashi Y, Shimizu Y, Netsu S, Hanley S, **Konno R**. High uptake HPV vaccination rates for adolescent girls after regional governmental funding in Shiki city, Japan. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia 2011, Lisbon, May 8-11, 2011.
  3. **Konno R**. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia 2011, Lisbon, May 8-11, 2011
  4. **Konishi H**, Nakamura K and **Konno R**. The Japanese Expert Board for the Eradication of Cervical Cancer. 2011 WACC International Network Forum, Lisbon, May 8-9, 2011
  5. **Konno R**. HPV vaccination in women with current or past history of CIN. International Federation of Cervical pathology and Colposcopy, 14th World Congress Rio. Rio de Janeiro, Brazil, July 4-7, 2011
  6. **今野 良**. 【特別講演】HPV ワクチン時代の子宮頸がん検診. 第36回日本臨床細胞学会広島県支部学術集会, 広島, 2011年2月12日
  7. **今野 良**. 子宮頸がん征圧をめざす専門家会議. 第50回日本婦人科腫瘍学会市民公開講座 子宮頸がんに立ち向かう, 北海道, 2011年7月21日
  8. **今野 良**. 【ランチョンセミナー】子宮頸がん検診におけるHPV検査の使い方. 第63回日本産科婦人科学会学術講演会, 大阪, 2011年8月30日
  9. 林 由梨, **今野 良**, ハンリーシャロン, 小西宏. 自治体予算により高い接種率が得られた志木市のHPV ワクチンへの取り組み. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011年10月3~5日
  10. **今野 良**. 【教育講演】HPV Update. 第50回日本臨床細胞学会秋期大会, 東京, 2011年10月22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