

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究報告書 (平成 24 年度)

研究課題「H i b、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチン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」

『わが国に分布するヒトロタウイルスの遺伝子型 (G タイプと P タイプ) の解析』

主任研究者：庵原俊昭 (国立病院機構三重病院)

分担研究者：谷口孝喜 (藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学)

中野貴司 (川崎医科大学医学部小児科)

研究協力者：神谷元 (国立感染症研究所感染症情報センター)、フランシス・エコウ・デニス (東京医科歯科大学)、浅田和豊、菅秀 (国立病院機構三重病院)、田中孝明 (川崎医科大学小児科)、梅本正和 (うめもとこどもクリニック)、黒木春郎、伊東宏明 (外房こどもクリニック)

研究要旨：2013 年 1 月～12 月に三重県、岡山県、千葉県内の 6 医療施設から収集した小児の急性胃腸炎患者 (外来および入院) 便 139 例中のロタウイルスの遺伝子型 (G タイプと P タイプ) を調査した。その結果、G タイプについては、G1 が 117 例 (84.2%) で最も多く、次いで、G9 が 16 例 (11.5%)、G2 が 2 例 (1.4%)、G3 が 2 例 (1.4%)、G3+G9 が 2 例 (1.4%) であった。経年的変化を見ると、2012 年では、G1 が 60.0%、G3 が 23.8%、G9 が 12.3%であり、2011 年の調査では、G3 が 60.7%で最も多く、G1 が 32.5%、G9 が 2.1%であった。2007-2010 年では、圧倒的に G3 の分布が多かった。こうして、わが国における主要な G タイプは G3 から G1 に徐々に変化したことがわかる。一方、P タイプについては、2013 年において P[8] が 135 例 (97.1%)、P[4] が 1 例 (0.7%)、未決定 2 例 (1.4%) であり、2007 年以来、P[8] が主要であった。

A. 研究目的

ロタウイルスは乳幼児胃腸炎の主要な病原体である。地球レベルでは、開発途上国を中心としてロタウイルス感染症により、年間 40～60 万人の乳幼児の死亡があると算定されている。一方、わが国のような先進国においては、死亡例は稀であるものの、

重篤な例が多く、その結果入院に占める割合が高く、医療経済的にも重視されている。また、胃腸炎以外の疾患 (脳炎、脳症などの中枢神経疾患なども含む) との関連も指摘されている。

ロタウイルスの感染力はきわめて高く、衛生状態をいかに改善しても、その制御は

困難とされ、開発途上国のみならず開発国においても、ほぼすべての乳幼児が5歳までに感染し、発症すると報告されている。そこで、予防にはワクチンによる防御が最優先とされ、2006年に2種類の経口生ワクチン：RotaTeqとRotarixが開発された。すでに100カ国以上で認可され、30カ国以上で定期接種されている。わが国においても、Rotarixは2011年11月から、RotaTeqは2012年7月から投与が開始されている。当初低かった投与率は順調に高まり、地域により違いはあるが、全国的に45%を超えるようになった(2013年3月現在)。本研究班では、2007年より三重県を中心としてわが国におけるヒトロタウイルスの遺伝子型(GタイプとPタイプ)の分布状況を調査している。ワクチン投与前から投与後、そしてワクチン接種率の上昇に伴い、ヒトロタウイルス遺伝子型の分布に変化がみられるかどうかを調査することはきわめて興味深い。また投与率の拡大とともに、ワクチン投与による野生株の分布に与える影響の有無(リアソータントの出現など)を検討する意義は大きくなる。

ロタウイルスは、コア、内層、外層の3層構造からなる。外層には、VP7とVP4の2種のタンパク質(ともに感染防御抗原を担う)が存在し、それぞれ、Gタイプ、Pタイプを規定する。ロタウイルスの遺伝子型は多様であり、動物を含めると、Gタイプは27種以上、Pタイプは37種以上が報告されており、ヒトでもそれぞれ10種以上の存在が知られている。GタイプおよびPタイプの分布は地域により、年によりかなり異なり、また複数のGタイプおよびPタイプが同時に分布する。そこで、ワクチンの導入にあたっては、GタイプおよびPタイプの分布は重要な基礎的データとなる。本研究では、三重県を主として、岡山県、千葉県を加え、外来、入院例の双方について、G

タイプおよびPタイプの分布を継続して調査した。

B. 研究方法

(1) 三重県内の病院(国立病院機構三重病院、国立病院機構三重中央医療センター；入院患者)、うめもとこどもクリニック(外来患者)、岡山県の川崎医大病院(入院および外来患者)、千葉県の外房こどもクリニック(外来患者)における5歳未満小児の急性下痢症の患者便を収集した。迅速診断キットにてロタウイルス感染の有無を検査し、陽性と判定された139例のサンプルについて、RT-PCR法によりロタウイルスのGタイプおよびPタイプを判定した。具体的には、便サンプルをPBSで10%便懸濁液とし、低速遠心後の上清を、破壊液(SDS, 2-mercaptoethanol, EDTA)でウイルスを分解しフェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿でRNAを抽出した。A群ロタウイルスに共通のプライマーを使用した逆転写反応を用い、1st PCRを行い、続いて各Gタイプあるいは各Pタイプに特異的なプライマーを用いた2nd PCRを行い、生成物をアガロースゲル電気泳動にて泳動し、増幅長を確認することでGタイプおよびPタイプを決定した。

C. 研究結果と考察

三重県、岡山県、千葉県内の医療施設から収集した小児の急性胃腸炎患者(外来および入院)便139例について、RT-PCRによりGタイプ、Pタイプを決定した。

その結果、139例のGタイプについては、G1が117例(84.2%)で最も多く、次いで、G9が16例(11.5%)、G2が2例(1.4%)、G3が2例(1.4%)、G3+G9が2例(1.4%)であった。

これまでの結果と比較すると、2012年では、130例の調査で、G1が78例(60.0%)、

G3 が 31 例 (23.8%)、G9 が 16 例 (12.3%) であり、2011 年の 191 例を用いた調査では、G3 が 116 例 (60.7%) で最も多く、G1 が 62 例 (32.5%)、G9 が 4 例 (2.1%) であった。さらに遡って、2007-2010 年では、圧倒的に G3 の分布が多かった。こうして、この 3 年でわが国における主要な G タイプは G3 から G1 に徐々に変化することがわかる。

一方、P タイプについては、2013 年に収集した 139 例について、P[8] が 135 例 (97.1%)、P[4] が 1 例 (0.7%)、未決定 2 例 (1.4%) であった。2011 年、2012 年でも P[8] はそれぞれ、91.5% (173 例/189 例)、93.1% (121 例/130 例) とほとんどを占めた。2007-2010 年でも、ほとんどが P[8] であった。こうして、2013 年ではわが国において、これまで世界的に最も主要な遺伝子型として知られる G1P[8] が圧倒的であることを示した。

ごく少数であるが、一部のサンプルについて、G2P[8]、G3P[6]、G9P[4]、G3P[4] といった非定型の組み合わせを有するロタウイルス株が検出されているが、これらについては、さらに検討を加え、結果の確認ができれば、G タイプを規定する VP7 遺伝子および P タイプを規定する VP4 遺伝子以外の 10 遺伝子の遺伝子型を決定し、その生成の背景を究めたい。

わが国における遺伝子型の分布状況を把握することは、今後のワクチン投与の遺伝子型分布に対する影響を検証するために、きわめて重要な基礎データであると考えられる。

2012 年より主要となった G1P[8] は、現在使用されている両ワクチンの有効性ももっとも高いことが推定される遺伝子型であり、今後、両ワクチンが有効に作用し、わが国におけるロタウイルスによる胃腸炎が顕著に減少することが期待される。

海外において、ロタウイルスワクチン導入後に、遺伝子型の変化がみられるとの報

告がなされている。こうした遺伝子型の変化がわが国において、ワクチン導入前後で観察されるか、もし変化があった場合、それは、使用したワクチンによる影響なのかを明確にすることは重要である。こうして、本研究の意義は大きい。今後、G タイプ、P タイプの決定に加えて、代表的な株、非定型の株について、VP7 遺伝子、VP4 遺伝子の塩基配列解析を進めていき、自然に存在するロタウイルス株遺伝子の変遷を調査したい。また、投与されたロタウイルスワクチンはともに生ウイルスであるので、被投与者の便中に排泄されることになり、それが投与を受けていないヒトに感染する例が報告されている。すでに諸外国で報告のある、野生株とのリアソートメントなどのサーベイも行う必要がある。さらに、外来と入院における遺伝子型の違いを中心として、胃腸炎の重篤度と遺伝子型の関連を解析する必要がある。

F. 研究発表

1) 学会発表

1. 神谷元、梅本正和、谷口孝喜、庵原俊昭、中野貴司: 三重県津市におけるロタウイルス感染性胃腸炎外来症例の検討. 第 17 回日本ワクチン学会. 三重. 2013

2) 論文

1. Kawamura Y, Ohashi M, Ihira M, Hashimoto S, Taniguchi K, Yoshikawa T: Nationwide survey of rotavirus-associated encephalopathy and sudden unexpected death in Japan. *Brain Dev.* In press
2. Matsuoka T, Yodoshi T, Sugai M, Hiyane M, Matsuoka T, Akeda H, Ohfu M, Komoto S, Taniguchi K. A case of mild encephalopathy with a reversible splenic lesion associated with G5P[6]rotavirus

infection. Case Reports in Pediatrics. 2013;2013:197163

なし

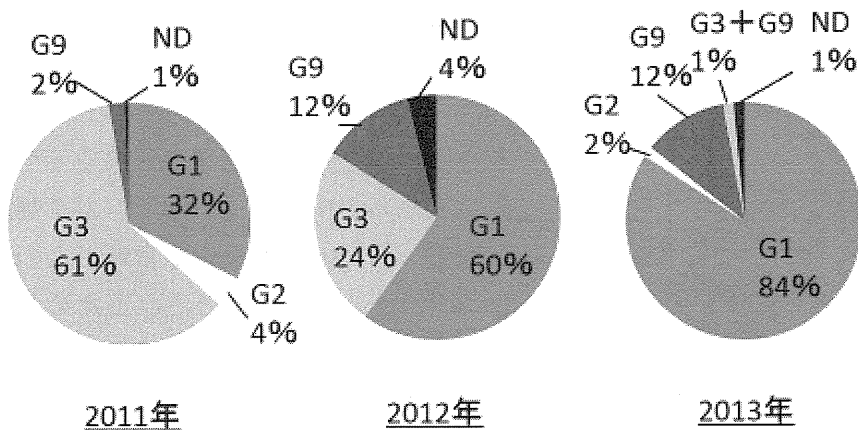
3. Komoto S, Maeno Y, Tomita M, Matsuoka T, Ohfu M, Yodoshi T, Akeda H, Taniguchi K. Whole genomic analysis of a porcine-like human G5P[6] rotavirus strain isolated from a child with diarrhea and encephalopathy in Japan. J Gen Virol. 94(7):1568-75, 2013.

H. 謝辞

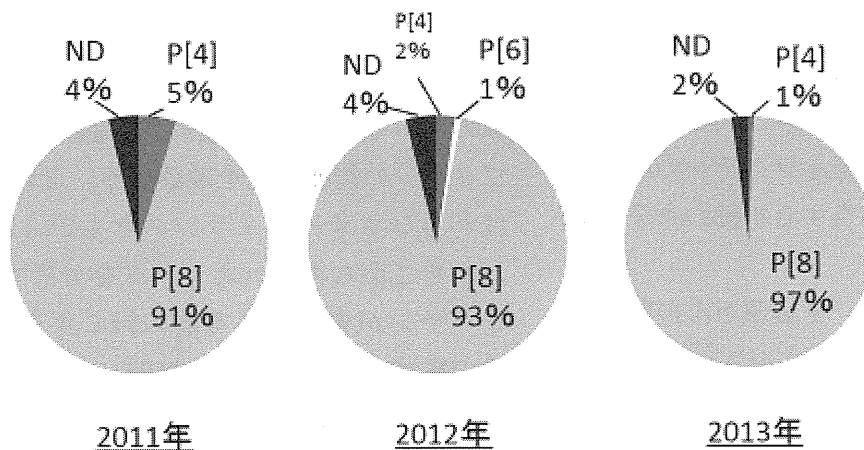
下痢便の収集、処理にあたり、国立病院機構三重病院、国立病院機構三重中央医療センター、うめもとこどもクリニック、川崎医大病院、外房こどもクリニックのスタッフの皆さまに多大なご協力をいただきました。ここに深謝申し上げます。

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

2011～2013年 G type



2011～2013年 P type



H25 厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

子宮頸がんワクチン（HPV ワクチン）の効果と安全性に関する研究
研究分担者 小西宏 公益財団法人日本対がん協会マネジャー

研究要旨

子宮頸がんワクチン（HPV ワクチン）の導入で、子宮頸がんの発症がどのように変化するか、当該ワクチンの効果を、子宮頸がん検診とリンクさせてデータを集め、分析することが、公衆衛生上の政策の評価に欠かせない。この研究では、ワクチン接種の有無と検診をリンクさせて分析し、ワクチンの効果を検証することを目的にする。2014 年度には、国が 2010 年秋に導入した緊急接種促進事業により公費助成を受けてワクチンを接種した世代が 20 歳を迎え、検診の対象になる。その年を控えた 2013 年度の研究では、その世代以降の検診結果と比較するための「背景」として、日本対がん協会グループ支部に協力を求め、2011 年度と 2012 年度の検診受診者とその結果を集計した。同時に、2014 年度の検診時の問診でワクチン接種の有無を尋ねる項目の新設を要望。システムの変更等の物理的要因もあり全支部で一斉に尋ねることは不可能だが、過半の支部の協力が得られた。2014 年度の検診からワクチン接種歴のデータが蓄積されることになる。

A. 研究目的

この研究は、がん予防の分野で初めて導入された子宮頸がんワクチン（HPV ワクチン）によって一般社会集団における子宮頸がんの発症ぶりがどのように変化をするのか、すなわちワクチンの効果と長期的な安全性を検証することを目的としている。

子宮頸がんワクチンは日本では 2009 年に承認され、同年末から接種されるようになった（2011 年にもう一種類が承認され、現在は 2 種類のワクチンが流通している）。

国は翌 2010 年秋に、小児の肺炎球菌ワクチン、Hib ワクチンとともに子宮頸がんワクチンを緊急接種促進事業に盛り込み、公費助成による接種を始めた。子宮頸がんワクチンの助成対象は、小 6 から高 1 に相当する年齢の女子（最大 4 学年）とされた。

子宮頸がんワクチンは、子宮頸がんの原因となる HPV（ヒトパピローマウイルス）のうち 16 型と 18 型を感染防御のターゲットにして作られている。この 2 種類で子宮頸がんの原因の 7

割を占めるとされ、所期の効果を示すと、接種した人たちの中では子宮頸がんが 7 割減ることになる。HPV の感染から子宮頸がんの発症までに 5 年から 10 年以上とされるため、その効果をみるには、5 年以上、フォローする必要がある。しかし、日本にはワクチン一般において効果や安全性を長期にわたってフォローする仕組みがない。

一般社会集団において、どれくらいの効果を示すのか、子宮頸がんの発症がどう変化するかを検証するには、ワクチンの接種状況と検診とリンクさせた検証の仕組みを構築することが重要になる。接種者をフォローしていく仕組みのない中で、検診の受診を「受け皿」にして、ワクチンの接種状況を確認する、という、いわばパッシブサーベイランスともいえる仕組みだ。そこから得られたデータを分析するには、ワクチンが導入される前の同じ年代の検診結果の集計すること、すなわち、バックグラウンドの把握が欠かせない。2013 年度はこのバック

グラウンドとして日本対がん協会グループ支部における2011年度と2012年度の検診受診者数とその結果を調査。合わせて支部に対し、子宮頸がん検診の間診でワクチン接種歴を記載する項目の新設を依頼した。

B. 研究方法

日本対がん協会グループ支部は全国46道府県にあり、うち41道府県においてがん検診を実施している。子宮頸がん検診の受診者は年に130万人前後になる。多くは40歳以上の世代だが、20代も10万人ほど受診している。

その支部を対象に、2011年度と、2012年度の子宮頸がん検診受診者数と検診結果を、年齢階級別（5歳毎）に調査した。検診結果の集計項目は、要精検数（要精検率も）、精検受診者数（精検受診率も）、異型上皮（異形成）、上皮内がん、浸潤がん。中でも20代については、年齢別に集計した。年齢別の集計がなければ、2014年度のワクチン接種世代における検診の結果と比較することができなくなるからだ。

（住民検診は健康増進法に基づいて実施される。市区町村から国に提出されることになっている健康増進事業報告では、5歳毎の年齢階級別で集計することが求められているため、年齢別の集計を実施していない支部もある）

検診の結果は、各支部においては当然のことながら個人情報と紐づいている。しかし、集計された段階で個人の特定につながる情報はすべて省かれる。その結果、今回の調査で得られた数字から支部に問い合わせをしても、個人の特定はできない（ただし全員を調べようと思えば物理的には不可能ではない）。

C. 研究結果

2013年夏から秋にかけて、41支部を対象に調査用紙を配布し、2011年度と2012年度の子宮頸がん検診受診者数とその結果を記入して

もらった。2014年1月までに32支部から回答があり、うち年齢階級別（5歳毎）に受診者数等が記入されていた29支部を対象に集計した。20代の年齢別の集計は25支部での集計になった。

年齢階級別（5歳毎）の集計、20代の年齢別の集計は別添の報告書参照。

D. 考察

20代における検診受診者は少ないとはいえ、回答のあった25支部を集計すると2011年度、2012年度ともは5万6千人前後となる。

20代前半の検診結果を年齢別にみると、要精検率は、20歳が3.84%（2011年度）と4.05%（2012年度）、21歳は3.69%と3.94%、22歳は3.63%と3.70%、23歳は3.33%と3.40%、24歳は3%と4.29%となっている。異形成（異型上皮）の発見率は、20歳が1.92%と1.62%、21歳は1.70%と1.47%、22歳は1.52%と1.34%、23歳は1.41%と1.56%、24歳が1.52%と1.98%となっている。上皮内がんはあっても1~3例、浸潤がんはいずれの年度ともゼロだった。

要精検率は、検診デビューの年になる20歳をピークに、年を経るにつれて減少傾向を示していた。異形成（異型上皮）も傾向は変わらなかった。

子宮頸がんワクチンの効果をみるエンドポイントを「浸潤がんの発症の変化」とすると、発症が増える30代における比較が欠かせない。そうするとワクチン接種者が30歳を過ぎるまで調査が必要になる。「上皮内がん」に置くと、20代後半から増えるため、5年余り追跡をする効果分析できると期待される。

ただ、今回の研究では、「異形成」の変化をサロゲートポイントに、ワクチンの効果の分析を試みる。日本人女性の異形成患者（CINⅢ）でのHPV陽性率は76.1%で、16型と18型を合わせて約20%とされる（前濱俊之ほか、日本婦

人科腫瘍学会雑誌 2007. 25 (2) :p92~97)。報告によって 16 型、18 型それぞれの感染率に違いがあるものの、ワクチンが期待通りの効果を示し、16 型、18 型の HPV の感染を防御するならば、異形成の段階で発症に変化が表れる可能性が大きい。

2014 年度はこの調査を主眼に、ワクチンと検診をリンクした検証の仕組みを整備・拡充させたいと考える。

E~H. なし

**子宮頸がん
検診受診者数に関する調査
集計報告書
(2013年度版)**

2014年1月

厚生労働省新型インフルエンザ等新興・再興感染症
研究事業 研究分担者 小西 宏

I 調査概要

- 調査概要 : 全国各支部を対象に、子宮頸がん検診の年齢別受診者数、要精検者数、精検受診者、がん発見者数などを聴取し、年齢別の相違を比較した。
(30代以上は5歳刻み、20代は1歳刻みで聴取した)

- 調査対象 : 全国の対がん協会支部

- 回収支部 : 北海道、青森県、宮城県、秋田県、山形県、福島県、茨城県、栃木県、埼玉県、千葉県、新潟県、富山県、石川県、福井県、山梨県、長野県、愛知県、三重県、滋賀県、兵庫県、和歌山県、鳥取県、島根県、岡山県、徳島県、香川県、福岡県、佐賀県、熊本県、大分県、宮崎県、鹿児島県 (32支部)

- 集 計 : 集計対象は、2011年度と2012年度の受診者数が5歳刻みで記入されていた下記29支部。
北海道、宮城県、秋田県、山形県、福島県、茨城県、栃木県、埼玉県、千葉県、新潟県、富山県、石川県、福井県、山梨県、長野県、三重県、滋賀県、兵庫県、和歌山県、鳥取県、島根県、徳島県、香川県、福岡県、佐賀県、熊本県、大分県、宮崎県、鹿児島県

20代・1歳刻みの集計は、北海道、長野県、滋賀県、宮崎県を除く25支部とした。

Ⅱ 集計結果

1. 全体集計 — 年齢層別（5歳刻み）の集計結果

<受診者数>

年齢	受診者数		要精検者		精検受診者		異型上皮		上皮内がん		浸潤がん	
	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度
20～24歳	19,651	20,296	665	775	528	628	303	309	7	7	0	0
25～29歳	40,538	40,123	1,226	1,396	1,030	1,115	545	584	41	41	5	2
30～34歳	73,203	72,011	1,944	2,176	1,667	1,797	904	938	115	92	20	18
35～39歳	98,854	95,866	2,138	2,370	1,837	1,988	878	949	132	103	29	17
40～44歳	112,387	111,717	2,132	2,492	1,842	2,072	708	897	199	108	41	28
45～49歳	80,157	78,313	1,204	1,350	1,055	1,120	423	405	61	35	23	12
50～54歳	87,951	85,951	975	1,101	858	945	265	256	26	23	10	11
55～59歳	104,797	98,457	734	725	634	625	190	179	20	17	15	13
60～64歳	157,489	148,097	907	939	810	833	237	233	32	26	19	10
65～69歳	108,995	114,061	573	663	506	585	151	155	28	11	15	8
70歳～	148,143	148,360	799	784	644	680	173	185	21	17	22	18

<各対象者の占める割合>

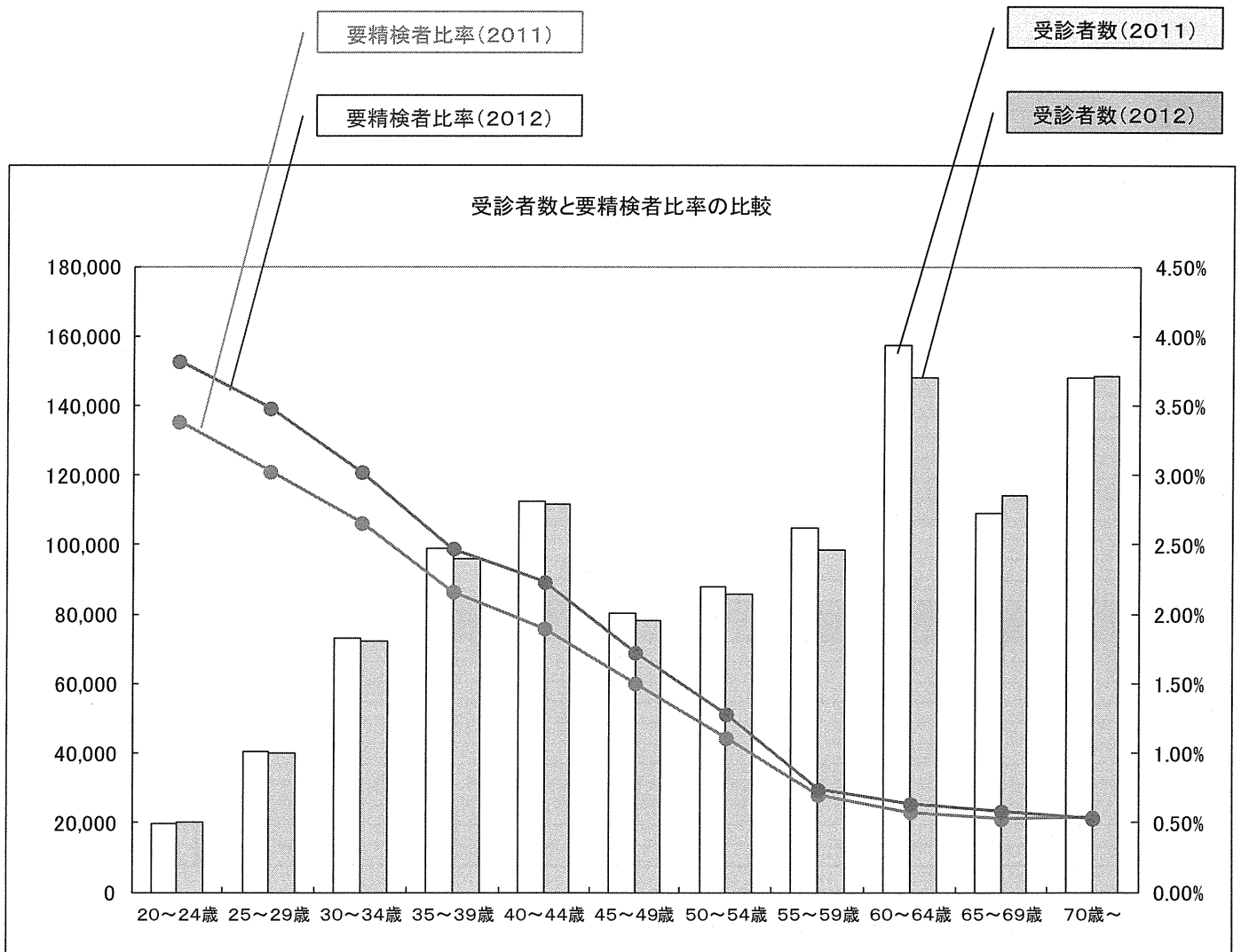
年齢	要精検者比率(／受診者)		精検受診者比率(／要精検者)		異型上皮発見率(／受診者)		上皮内がん発見率(／受診者)		浸潤がん発見率(／受診者)	
	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度
20～24歳	3.38%	3.82%	79.40%	81.03%	1.54%	1.52%	0.04%	0.03%	0.00%	0.00%
25～29歳	3.02%	3.48%	84.01%	79.87%	1.34%	1.46%	0.10%	0.10%	0.01%	0.00%
30～34歳	2.66%	3.02%	85.75%	82.58%	1.23%	1.30%	0.16%	0.13%	0.03%	0.02%
35～39歳	2.16%	2.47%	85.92%	83.88%	0.89%	0.99%	0.13%	0.11%	0.03%	0.02%
40～44歳	1.90%	2.23%	86.40%	83.15%	0.63%	0.80%	0.18%	0.10%	0.04%	0.03%
45～49歳	1.50%	1.72%	87.62%	82.96%	0.53%	0.52%	0.08%	0.04%	0.03%	0.02%
50～54歳	1.11%	1.28%	88.00%	85.83%	0.30%	0.30%	0.03%	0.03%	0.01%	0.01%
55～59歳	0.70%	0.74%	86.38%	86.21%	0.18%	0.18%	0.02%	0.02%	0.01%	0.01%
60～64歳	0.58%	0.63%	89.31%	88.71%	0.15%	0.16%	0.02%	0.02%	0.01%	0.01%
65～69歳	0.53%	0.58%	88.31%	88.24%	0.14%	0.14%	0.03%	0.01%	0.01%	0.01%
70歳～	0.54%	0.53%	80.60%	86.73%	0.12%	0.12%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%

年齢	異型上皮発見率(／精検受診者)		上皮内がん発見率(／精検受診者)		浸潤がん発見率(／精検受診者)	
	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度
20～24歳	57.39%	49.20%	1.33%	1.11%	0.00%	0.00%
25～29歳	52.91%	52.38%	3.98%	3.68%	0.49%	0.18%
30～34歳	54.23%	52.20%	6.90%	5.12%	1.20%	1.00%
35～39歳	47.80%	47.74%	7.19%	5.18%	1.58%	0.86%
40～44歳	38.44%	43.29%	10.80%	5.21%	2.23%	1.35%
45～49歳	40.09%	36.16%	5.78%	3.13%	2.18%	1.07%
50～54歳	30.89%	27.09%	3.03%	2.43%	1.17%	1.16%
55～59歳	29.97%	28.64%	3.15%	2.72%	2.37%	2.08%
60～64歳	29.26%	27.97%	3.95%	3.12%	2.35%	1.20%
65～69歳	29.84%	26.50%	5.53%	1.88%	2.96%	1.37%
70歳～	26.86%	27.21%	3.26%	2.50%	3.42%	2.65%

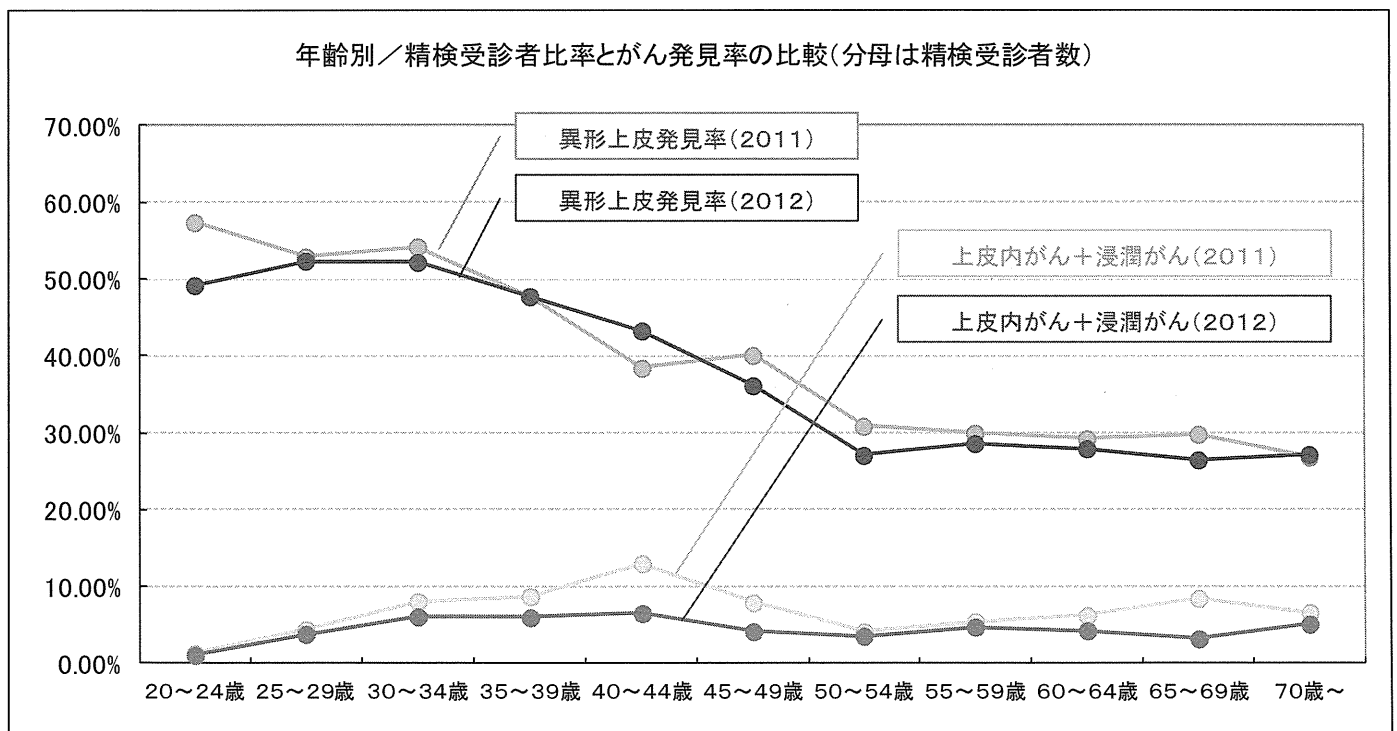
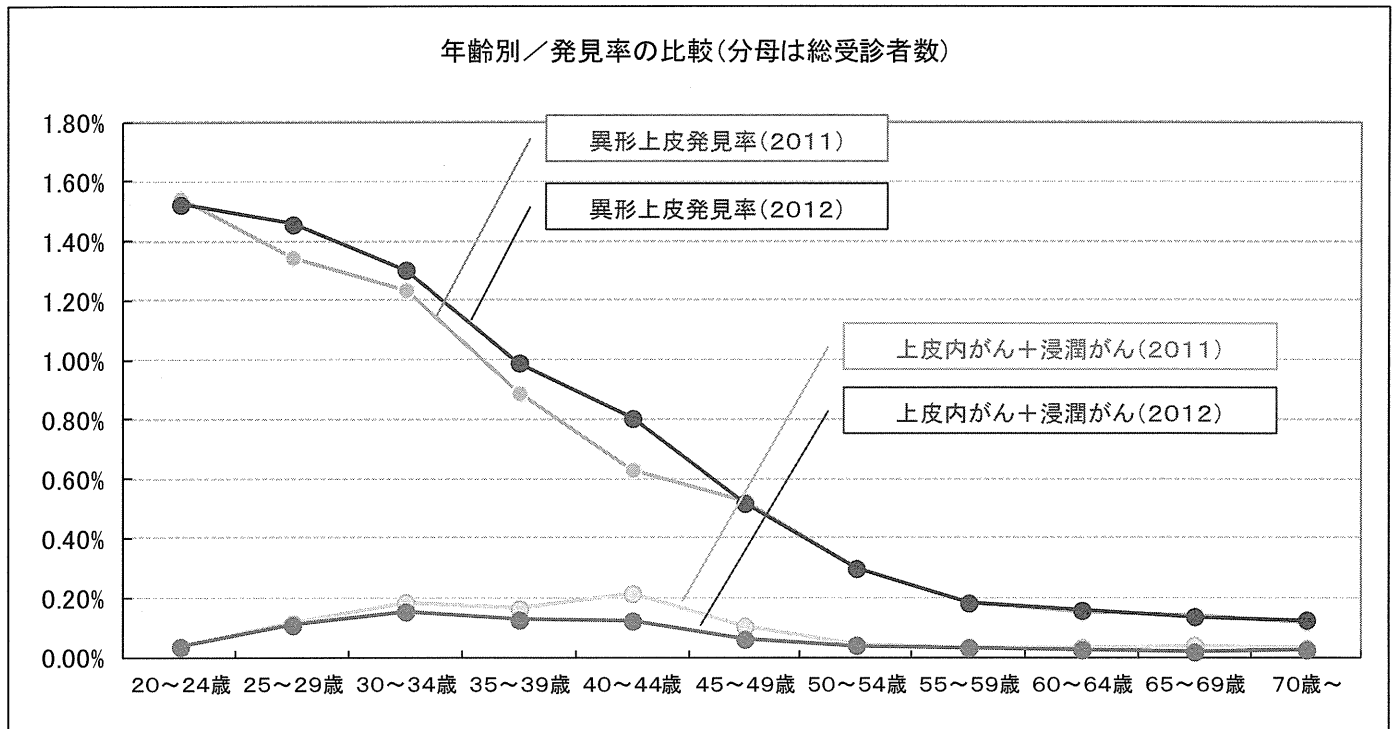
<推移：前年度比>

年齢	受診者数	要精検者	精検受診者	異型上皮	上皮内がん	浸潤がん
20～24歳	103.3%	116.5%	118.9%	102.0%	100.0%	0.0%
25～29歳	99.0%	113.9%	108.3%	107.2%	100.0%	40.0%
30～34歳	98.4%	111.9%	107.8%	103.8%	80.0%	90.0%
35～39歳	97.0%	110.9%	108.2%	108.1%	78.0%	58.6%
40～44歳	99.4%	116.9%	112.5%	126.7%	54.3%	68.3%
45～49歳	97.7%	112.1%	106.2%	95.7%	57.4%	52.2%
50～54歳	97.7%	112.9%	110.1%	96.6%	88.5%	110.0%
55～59歳	94.0%	98.8%	98.6%	94.2%	85.0%	86.7%
60～64歳	94.0%	103.5%	102.8%	98.3%	81.3%	52.6%
65～69歳	104.6%	115.7%	115.6%	102.6%	39.3%	53.3%
70歳～	100.1%	98.1%	105.6%	106.9%	81.0%	81.8%

■年齢層（5歳刻み）ごとに「受診者数」と「要精検者比率」を比較したグラフ



■年齢層（5歳刻み）ごとに「発見率」を比較したグラフ



2. 全体集計 — 20代の年齢別（1歳刻み）集計結果

<受診者数>

年齢	受診者数		要精検者		精検受診者		異型上皮		上皮内がん		浸潤がん	
	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度
20歳	1,665	1,847	64	75	54	64	32	30	1	1	0	0
21歳	7,759	8,299	286	327	209	272	132	122	3	0	0	0
22歳	2,174	2,242	79	83	64	63	33	30	0	2	0	0
23歳	2,551	2,560	85	87	75	67	36	40	1	2	0	0
24歳	4,138	4,031	124	173	103	137	63	80	2	2	0	0
25歳	4,157	4,371	118	175	105	142	56	82	4	4	0	0
26歳	16,197	15,878	554	595	462	462	256	235	12	12	4	1
27歳	4,293	4,387	132	144	107	108	62	61	5	4	0	0
28歳	6,853	6,737	212	219	178	182	90	106	9	10	1	0
29歳	6,087	6,044	157	201	129	165	59	84	6	9	0	1

<各対象者の占める割合>

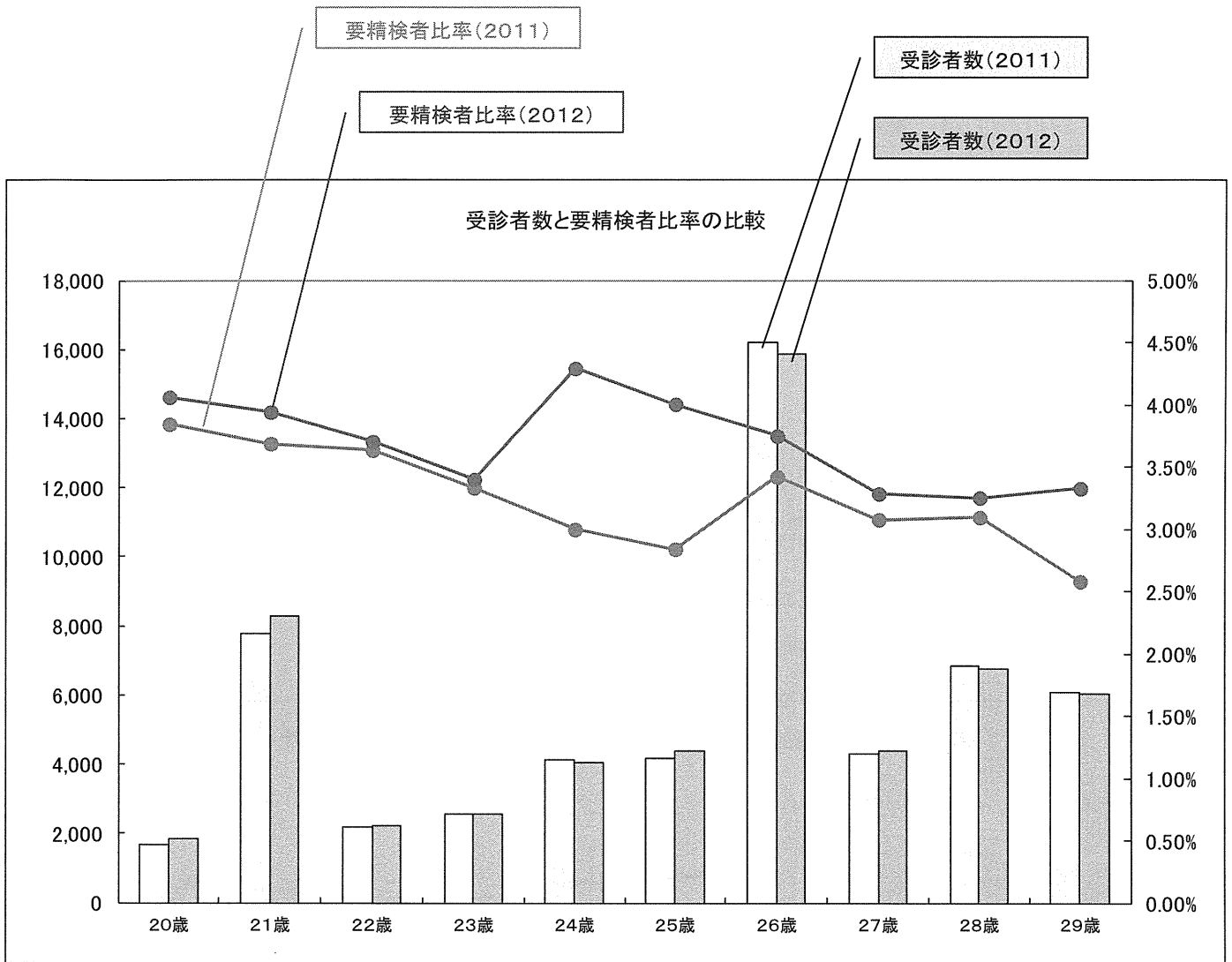
年齢	要精検者比率(／受診者)		精検受診者比率(／要精検者)		異型上皮発見率(／受診者)		上皮内がん発見率(／受診者)		浸潤がん発見率(／受診者)	
	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度
20歳	3.84%	4.06%	84.38%	85.33%	1.92%	1.62%	0.06%	0.05%	0.00%	0.00%
21歳	3.69%	3.94%	73.08%	83.18%	1.70%	1.47%	0.04%	0.00%	0.00%	0.00%
22歳	3.63%	3.70%	81.01%	75.90%	1.52%	1.34%	0.00%	0.09%	0.00%	0.00%
23歳	3.33%	3.40%	88.24%	77.01%	1.41%	1.56%	0.04%	0.08%	0.00%	0.00%
24歳	3.00%	4.29%	83.06%	79.19%	1.52%	1.98%	0.05%	0.05%	0.00%	0.00%
25歳	2.84%	4.00%	88.98%	81.14%	1.35%	1.88%	0.10%	0.09%	0.00%	0.00%
26歳	3.42%	3.75%	83.39%	77.65%	1.58%	1.48%	0.07%	0.08%	0.02%	0.01%
27歳	3.07%	3.28%	81.06%	75.00%	1.44%	1.39%	0.12%	0.09%	0.00%	0.00%
28歳	3.09%	3.25%	83.96%	83.11%	1.31%	1.57%	0.13%	0.15%	0.01%	0.00%
29歳	2.58%	3.33%	82.17%	82.09%	0.97%	1.39%	0.10%	0.15%	0.00%	0.02%

年齢	異型上皮発見率(／精検受診者)		上皮内がん発見率(／精検受診者)		浸潤がん発見率(／精検受診者)	
	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度
20歳	59.26%	46.88%	1.85%	1.56%	0.00%	0.00%
21歳	63.16%	44.85%	1.44%	0.00%	0.00%	0.00%
22歳	51.56%	47.62%	0.00%	3.17%	0.00%	0.00%
23歳	48.00%	59.70%	1.33%	2.99%	0.00%	0.00%
24歳	61.17%	58.39%	1.94%	1.46%	0.00%	0.00%
25歳	53.33%	57.75%	3.81%	2.82%	0.00%	0.00%
26歳	55.41%	50.87%	2.60%	2.60%	0.87%	0.22%
27歳	57.94%	56.48%	4.67%	3.70%	0.00%	0.00%
28歳	50.56%	58.24%	5.06%	5.49%	0.56%	0.00%
29歳	45.74%	50.91%	4.65%	5.45%	0.00%	0.61%

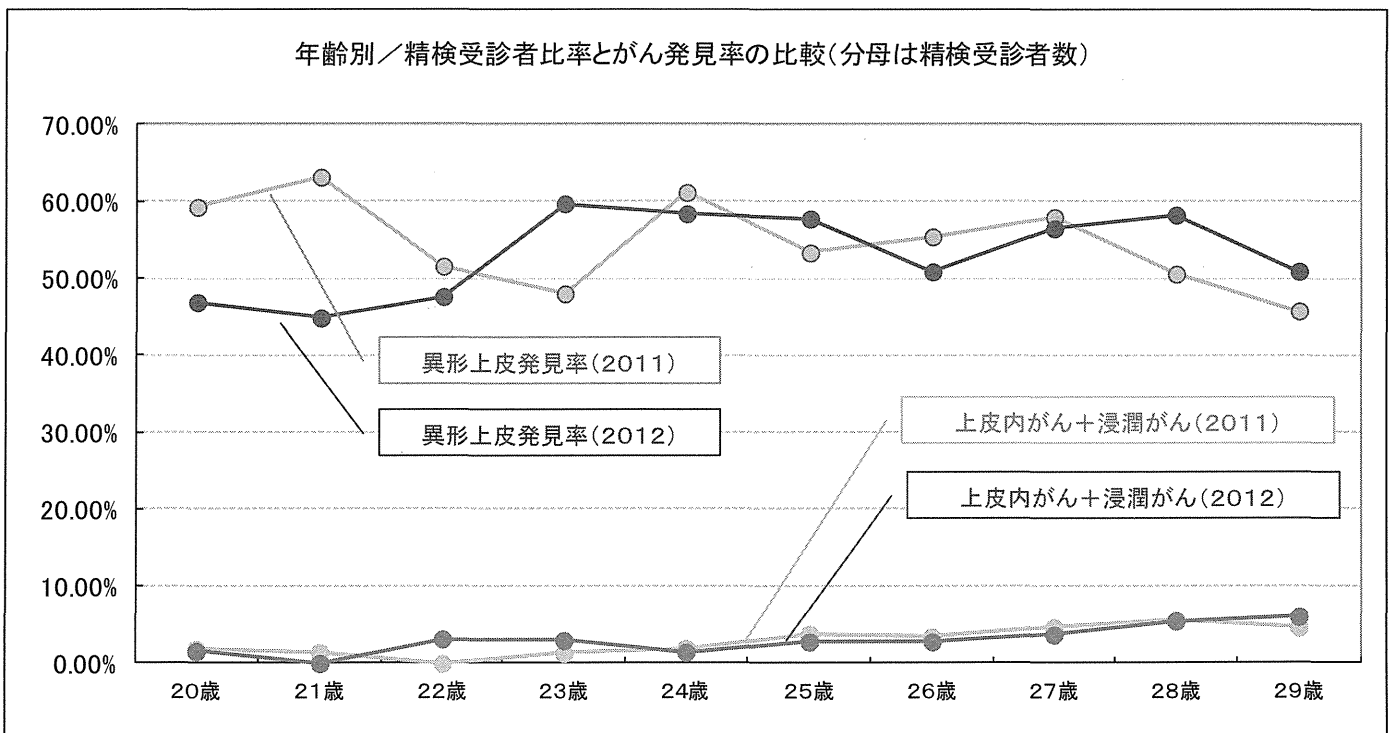
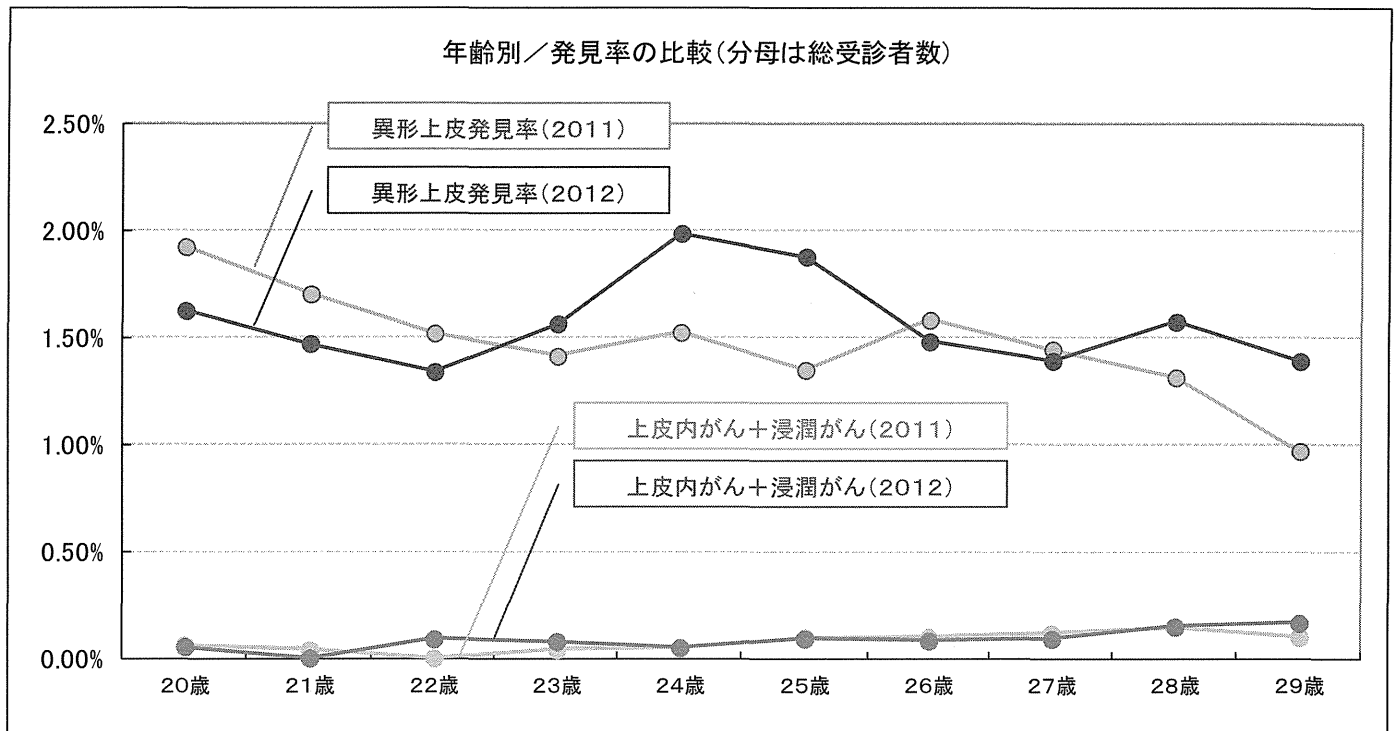
<推移：前年度比>

年齢	受診者数	要精検者	精検受診者	異型上皮	上皮内がん	浸潤がん
20歳	110.9%	117.2%	118.5%	93.8%	100.0%	-
21歳	107.0%	114.3%	130.1%	92.4%	0.0%	-
22歳	103.1%	105.1%	98.4%	90.9%	-	-
23歳	100.4%	102.4%	89.3%	111.1%	200.0%	-
24歳	97.4%	139.5%	133.0%	127.0%	100.0%	-
25歳	105.1%	148.3%	135.2%	146.4%	100.0%	-
26歳	98.0%	107.4%	100.0%	91.8%	100.0%	25.0%
27歳	102.2%	109.1%	100.9%	98.4%	80.0%	-
28歳	98.3%	103.3%	102.2%	117.8%	111.1%	0.0%
29歳	99.3%	128.0%	127.9%	142.4%	150.0%	-

■20代の年齢別（1歳刻み）に「受診者数」と「要精検者比率」を比較したグラフ



■20代の年齢別（1歳刻み）に「発見率」を比較したグラフ



H25 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)

分担研究報告書

日本人男性 HIV 感染者における 4 価ヒトパピローマウイルスワクチンの安全性及び効果に関する研究

研究分担者 大石 和徳 国立感染症研究所感染症疫学センター センター長

研究協力者 菅沼 明彦 東京都立駒込病院感染科 医長

研究協力者 終元 巖 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 室長

研究要旨

ヒトパピローマウイルス (HPV) は、性行為により伝播し、関連疾患として、子宮頸部癌、肛門癌、喉頭癌などの悪性腫瘍、尖圭コンジローマなどの良性腫瘍が知られている。特に、HIV 感染者は、免疫不全を背景として、HPV 関連悪性腫瘍を発症する危険性が高い。HIV 感染症は男性同性愛者を中心に流行しており、国内においても男性への応用が期待される。今回、当院通院中の 22 例の HIV 感染者に対して、4 価 HPV ワクチンを接種し、安全性及び効果について評価した。接種後の有害事象については、経過中に合計 28 イベントが報告された。多くが局所反応であり、重篤な有害事象は認めなかった。研究期間中の CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA 量に顕著な変動を認めなかった。HPV16/18 抗体陽性者は、接種前、HPV16 7 例 (32%)、HPV18 6 例 (27%) 接種後、HPV16 22 例 (100%)、HPV18 20 例 (93%) であった。接種前 HIV-RNA 量と接種後 HPV16/18 抗体価に与える影響をみるために、HIV-RNA ≥ 200 copies/mL (4 例)、HIV-RNA < 200 copies/mL (18 例) の 2 群を比較したところ、HIV-RNA ≥ 200 copies/mL 群で抗体価が低値であった。接種前 CD4 陽性リンパ球数と接種後 HPV16/18 抗体価の関連をみるために、CD4 ≥ 500 / μ L (9 例)、CD4 < 500 / μ L (13 例) の 2 群を比較したところ、両者で抗体価に有意な差を認めなかった。本研究は少数例を対象としたものであり、今後より多くの対象者による検討が望まれる。

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス (HPV) の持続感染は、腫瘍の発生に深く関与している。HPV 関連疾患として、子宮頸がん、肛門癌、喉頭癌などの悪性腫瘍、尖圭コンジローマなどの良性腫瘍がある。HIV 感染者は、免疫不全を背景として、HPV 関連疾患を発症する危険性が一般人口と比較して極めて高

いことが知られている。

現在、HPV 関連疾患への対策として、HPV ワクチンが使用可能である。HPV ワクチンは、ウイルス様粒子 (VLP) を含んでおり、2 価 HPV ワクチンには、発がんに関連する HPV16 型、18 型の VLP、4 価 HPV ワクチン (以下 HPV4 ワクチン) には、これに加えて尖圭コンジローマに関連する

HPV6 型、11 型の VLP を含む。国内では、いずれの HPV ワクチンも女性のみに適応があるが、海外では男性に HPV ワクチン、特に HPV4 ワクチンの適応を認可している国も見られている。わが国においても、HIV 感染者が男性同性愛者で流行している現状を鑑みると、HIV 感染者も含めた男性への HPV4 ワクチンへの適応拡大が望まれる。

今回、HIV 感染症を有する日本人男性において HPV4 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、本研究を実施した。日本人男性 HIV 患者に対する HPV4 ワクチンの効果及び安全性を示すことは、本ワクチンの HIV 感染者への応用及び男性への適応拡大に資すると考えられる。

B. 研究方法

本研究に同意した HIV 感染症を有する 20 歳以上 35 歳以下の男性を対象とした。対象者は、抗 HIV 療法 (ART) 使用の有無は対象者の要件としなかった。本研究は、①ワクチン接種後の有害事象、②ワクチン接種の HIV 感染症に与える影響、③ワクチンの効果、の 3 点について検討を行った。HPV4 ワクチン (商品名 ガーダシル) は、添付文書に沿って、初回接種を 0 カ月とし、0、2、6 か月の 3 回接種を行った。接種方法は、上腕部に筋肉注射にて同ワクチン (1 回 0.5mL) を接種した。

1) 有害事象

HPV4 ワクチンの安全性評価のため、各接種当日から接種後 10 日間の有害事象の有無について、別紙の健康観察票への記入を対象者に依頼し、定期受診時に回収した。また、問診によっても有害事象の有無を確認した。

2) HIV 感染症への影響

HPV4 ワクチン接種による HIV 感染症への影響を検討するために、同ワクチンの初回接種時及び接種開始 8 か月後 (3 回接種後 2 か月) に CD4 陽性リンパ球数、HIV-RNA 量を測定した。また、対象によっては、担当医師の判断にて、定期検査の一部として初回接種 2 か月後、4 か月後、6 か月後にも CD4 陽性リンパ球数、HIV-RNA 量が測定された。

3) 効果

HPV4 ワクチン接種時及び接種開始 8 ヶ月後 (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した。HPV 抗体測定は、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターにて実施された。測定方法は、293FT 細胞を用いて作成されたウイルス様粒子 (VLP) を抗原とした ELISA 法によって行われ、HPV16 及び 18 の国際標準血清との比較に基づいて単位付け (international unit: IU/ml) が行われた。HPV 抗体の陽性基準は現在統一されていないが、本研究においては、今回用いた国際標準血清を基準として HPV16 抗体を 5 IU/mL、HPV18 抗体を 4 IU/mL と設定した。

本研究は、東京都立駒込病院倫理委員会にて審議が行われ、同委員会の承認を受けて実施された。

C. 研究結果

研究登録者数は 22 例であり、全例が日本国籍であった。平均年齢 31.1 歳、ART 導入例 19 例、初回接種時 CD4 陽性リンパ球数平均 431.9/ μ L (33-681)、初回接種時 HIV-RNA コピー数 中央値 < 20 copies/mL

($0-7.0 \times 10^4$)、HIV-RNA 200 copies/mL 未満 18 例であった。(図表 1)

1) ワクチン接種後の有害事象

初回接種後 7 例 (32%)、2 回接種後 2 例 (9%)、3 回接種後 5 例 (23%) から有害事象の報告があった。有害事象は合計 28 イベント報告されており、その内訳は初回接種後 13 イベント (疼痛 4、圧痛 4、硬結 3、腫脹 1、発赤 1)、2 回接種後 7 イベント (疼痛 2、圧痛 1、腫脹 1、発赤 1、関節痛 1、頭痛 1)、3 回接種後 8 イベント (疼痛 3、圧痛 2、腫脹 2、発赤 1) であった。(図表 2) HPV ワクチン接種直後の 30 分間に有害事象を認めたものはいなかった。

2) HIV 感染症への影響

CD4 陽性リンパ球数の平均値は、初回接種時 431.9/ μ L、2 ヶ月時 424.4/ μ L、4 ヶ月時 454.2/ μ L、6 ヶ月時 421.1/ μ L、8 ヶ月時 449.6/ μ L であった。初回接種時と 8 ヶ月時の CD4 陽性リンパ球数の分布について図表 3 に示した。ウィルコクソン検定にて、両群に優位差を認めなかった。(p=0.7) HIV-RNA 200copies/mL 以上であったものは、初回接種時 22 例中 4 例、2 ヶ月時 21 例中 3 例、4 ヶ月時 20 例中 3 例、6 月時 22 例中 3 例、8 月時 22 例中 3 例であった。初回接種時と 8 ヶ月時の HIV-RNA200/ μ L 以上の割合に優位差を認めなかった。(マクマネー検定 p=1.0)

3) HPV16/18 抗体価

HPV4 ワクチン接種前の抗体陽性者は、HPV16 7 例 (32%)、HPV18 6 例 (27%)、接種後の抗体陽性者は、HPV16 22 例 (100%)、HPV18 20 例 (93%) であった (図表 4)。接種後前後において、HPV16 及び HPV18 抗体陽性者の比率に有意な変

化を認めた、(マクマネー検定 HPV16 p=0.0003、HPV18 p=0.0005)

HPV ワクチン接種前及び接種開始 8 ヶ月後の HPV16 と HPV18 抗体価の幾何平均値 (GMT) 及び中央値は、接種前が、HPV16 抗体 1.1 IU/ml、1.5 IU/mL、HPV18 抗体 2.7 IU/mL、2.5 IU/mL、接種後が HPV16 抗体 95.4 IU/mL、127.6 IU/mL、HPV18 抗体 20.8 IU/mL、24.4 IU/mL となった。(図表 5)。HPV16 及び HPV18 の接種後の抗体上昇に有意差を認めた。(ウィルコクソン検定 HPV16 p<0.00001、HPV18 p=0.00004)

接種後 HPV16/18 抗体価と、CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA 量との関連を検討した。

ART 投与下での治療目標が HIV-RNA < 200 copies/mL であることから、これを基準に HIV-RNA \geq 200 copies/mL 4 例、HIV-RNA < 200copies/mL 18 例の 2 群に分けて、接種後 HPV16/18 抗体価を比較検討した。HPV16 抗体及び HPV18 抗体ともに HIV-RNA \geq 200 copies/mL の群において、有意に低下していることが示された。(マン・ホイットニー検定 HPV16 抗体 p=0.0064、HIV18 抗体 p=0.01)

国内のガイドラインにより ART 導入が CD4 500/ μ L 以下で強く推奨されていることから、これを基準として CD4 \geq 500/ μ L 13 例、CD4 < 500/ μ L 9 例の 2 群において HPV16/18 抗体を比較検討したところ、両群に有意差を認めなかった。(マン・ホイットニー検定 HPV16 p=0.57、HPV18 p=0.24)

D. 考察

日本国内では、HPV4 ワクチンの男性へ

の適応がなく、これまでに日本人男性を対象とした本ワクチンの評価は皆無である。海外では、特に HPV 感染のリスクが高い男性に対して HPV4 ワクチンの接種が推奨されるようになった。国内では HPV2 及び HPV4 ワクチンが、子宮頸がんの予防を目的として女児を対象に定期接種化されたが、ワクチン接種後に持続的疼痛が出現したとの報告があり、現状では積極的な推奨が控えられている。

HIV 感染者は、以前より子宮頸癌が AIDS 指標疾患であり、男性 HIV 感染者の肛門癌が今後急増すると予想されているなど¹⁾ HPV 関連悪性腫瘍のリスクが一般人口と比較して著しく高いことが知られている。HIV 感染者に対する HPV ワクチン接種の安全性と効果を考慮した場合、その恩恵は一般人口に比して極めて大きいと考えられる。

接種後の有害事象は、多くは局所反応にとどまり、重篤な全身性の有害事象は認めなかった。HPV ワクチン接種後の失神が以前より指摘されているが、今回の対象者には認められなかった。HPV ワクチンの有害事象の発現に、年齢が影響しているとの報告は多く、10 歳代後半の接種者に有害事象の発現率が高いとの報告が多い。今回の接種対象者は、20-35 歳の男性であり、自ら接種を希望していた点が、有害事象の発現に影響した可能性がある。

HPV4 ワクチン接種前後における CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA コピー数を評価したが、有意な変化を認めなかった。本研究では、ワクチン接種後に上記の現象は確認されず、HPV ワクチンの接種が HIV 感染症及びその治療効果へ重大な影響を与えないことが示唆された。

HPV ワクチン接種前後の HPV16/18 抗体価測定の結果から、抗体陽性率及び GMT、中央値の上昇を認めた。接種後の HPV18 抗体の陽性率は、HPV16 抗体の陽性率より若干低かったが、これは HIV 感染者または非 HIV 感染者を対象とした他の研究と同様の傾向であった。

HPV ワクチンの抗体産生と、CD4 陽性リンパ球数と HIV-RNA 量との関係をみたところ、CD4 陽性リンパ球数との関連は明らかではなく、HIV-RNA >200 copies/mL で HPV16 抗体及び HPV18 抗体ともに低値となる傾向が認められた。男性 HIV 感染者を対象とした先行研究からは、CD4 陽性リンパ球数が低値であっても、抗体産生が保たれたと報告されている²⁾。また、他の女性 HIV 感染者を対象に HIV-RNA 量と HPV4 ワクチンの関連をみた研究では、ART 導入が抗体産生に影響したことを示していた³⁾。本研究の結果とこれらの先行研究の結果から HIV-RNA のコントロールが HPV4 ワクチンの効果に影響する可能性が示唆された。

本研究は、少数例を対象としたコントロール群を置かない single-arm study であり、HPV4 ワクチンの安全性及び効果を明らかにするためには、今後対象者を増やして検討を行う必要がある。今後検討すべき点として、今回行い得なかった HPV6 抗体及び HPV11 抗体の評価、非 HIV 感染者をコントロールとした HIV 感染者における HPV4 ワクチンの安全性及び効果の比較検討があげられる。

E. 結論

今回、男性 HIV 感染者における HPV4 ワクチンの安全性と効果について検討を行った。

HPV4 ワクチン接種による重篤な有害事象及び HIV 感染症への影響を認めなかった。HPV16/18 抗体は、接種後に有意な上昇を認め、高い陽転率を示した。HIV-RNA 量がワクチン接種後の抗体産生に影響する可能性が示唆された。

F. 研究発表

今後、本研究の論文化を予定している。

G. 知的財産権の出願・登録状況

知的財産権の出願予定なし

【参考文献】

1) Meredith S. Shiels, Ruth M. Pfeiffer, et al. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. The Journal of the

National Cancer Institute. 2012;104:1591–1598

2) Timothy Wilkin, Jeannette Y. Lee, Shelly Y. Lensing, et al. Safety and Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. The Journal of Infectious Diseases 2010; 202:1246–1253.

3) Jessica A. Kahn, Jiahong Xu, Bill G. Kapogiannis, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. Clinical Infectious Diseases 2013;57:735–44.

図表 1. 患者背景

研究登録者数	22 例 (全例 日本国籍)
年齢	平均 31.1 歳
ART 使用	19 例
初回接種時 CD4 数 (/ μ L)	平均値 431.9
初回接種時 HIV-RNA (copies/mL)	中央値 20 未満 ($0-7.0 \times 10^4$) HIV-RNA 200 未満 18 例

図表.2 有害事象

	初回接種後	2 回接種後	3 回接種後
例数 (%)	7 (32)	2 (9)	5 (23)
イベント数	13	8	8
疼痛	4	2	3
圧痛	4	1	2
硬結	3		
腫脹	1	1	2
発赤	1	1	1
関節痛		1	
頭痛		1	