

学位番号甲第 502 号

学位申請者 : うえ の まさ ひろ
上 野 正 浩

主 論 文 : Changes in *Streptococcus pneumoniae* serotypes
in the nasopharynx of Japanese children after
inoculation with a heptavalent pneumococcal
conjugate vaccine

(小児鼻咽頭における小児肺炎球菌ワクチン接種
による肺炎球菌の血清型の変化)

著 者 : Masahiro Ueno, Yoshikazu Ishii, Kazuhiro Tateda, Yoshiko Anahara,
Akiko Ebata, Masaei Iida, Fumie Mizuno, Seiko Inamura,
Kaori Takahata, Yoko Suzuki, Bin Chang, Akihito Wada, Minoru Sugita,
Taichiro Tanaka, Yuji Nishiwaki

公 表 誌 : Japanese Journal of Infectious Diseases 67 (1): 40-43, 2014

論文内容の要旨 :

小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (7-valent pneumococcal conjugated vaccine :PCV7) を接種した小児の鼻咽頭における肺炎球菌血清型の変化を経時的に観察し検討した。PCV7 の接種を目的に受診した、PCV7 未接種者 137 名を対象とした。肺炎球菌の血清型別の同定は国立感染症研究所細菌第一部において莢膜膨張法を用いて行った。PCV7 接種毎に鼻咽頭培養を行い (これを「ワクチン接種中」培養、と定義)、更に、PCV7 接種スケジュールの最終接種から 2 ヶ月以上経過した時点で試行した鼻咽頭培養 (これを「ワクチン接種後」培養、と定義) との、それぞれの時期の肺炎球菌の検出状況を解析した。比率の差の検定にはマクネマー検定を用いた。ワクチン含有血清型 (vaccine-types :VT) の保菌率は「ワクチン接種中」に比して「ワクチン接種後」で有意に低下した (9.5% vs. 2.9%) ($P < 0.01$)。ワクチン非含有血清型 (non vaccine-types :NVT) の保菌率については「ワクチン接種中」と「ワクチン接種後」で有意差を認めなかった (24.1% vs. 23.4%)。VT では、6B、14、19F、23F が検出

された。そのうち 14、19F、23F は「ワクチン接種中」培養では検出されたが「ワクチン接種後」培養では消失した。一方 6B は、「ワクチン接種中」と「ワクチン接種後」のいずれの培養においても検出された。その理由としては、PCV7 接種前に 6B を保菌していたことにより免疫不応答が誘導された可能性や、6B の莢膜自体の構造に起因する好中球貪食能低下の影響が考えられた。この研究は、PCV7 を接種した小児の鼻咽頭における肺炎球菌血清型の変化を前向きに観察し検討した本邦で最初の報告となる。鼻咽頭の保菌に対する PCV 7 による防御効果によりワクチン接種後の VT 保菌が減少したと推測された。VT の保菌率低下は、地域での VT 伝播の減少に通じると考えられた。このため、地域での NVT による血清型の交代を継続的に注視していくことが重要であると思われた。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号甲第 502 号	氏 名	上 野 正 浩
論文審査担当者	主 査	宮 崎 修 一
	副 査	本 間 栄
	副 査	澁 谷 和 俊
	副 査	佐 地 勉
	副 査	関 根 孝 司
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>肺炎球菌は咽頭の常在菌であるが、健常小児にも呼吸器系感染症や髄膜炎など重篤な感染症を起こす。そこで、欧米では早くから感染予防のためのワクチンが開発承認されてきた。日本においても、小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（莢膜型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F から成る ; PCV7 と略す）が 2009 年に承認され、2010 年 2 月より販売された。その後 2013 年 3 月予防接種法の改正により PCV7 が定期接種されることになった。このような背景をもつ PCV7 について、これを接種した小児の鼻咽頭における肺炎球菌血清型の変化を経時的に観察し検討したのが本論文である。</p> <p>この研究は東邦大学の倫理審査委員会の承認（承認番号 : 22026）を得ている。2010 年 7 月～2012 年 11 月までに埼玉県、東京都の 3 施設でワクチン接種が実施された健康小児 137 人を対象としている。年齢によりワクチン接種回数等が定められており、2～6 か月齢群は 3 回接種し一定期間後に 4 回目を接種、7～11 か月齢群は 2 回接種し一定期間後 3 回目を接種、12～23 か月齢群では 2 回接種、および 24 か月齢以上群は 1 回接種である。接種する前および 2 回目以後の接種時および最終接種 2 か月以上経過後に鼻腔の綿棒による拭い取り検査で肺炎球菌の存在の有無および検出された肺炎球菌の莢膜型を調べた。</p> <p>ワクチン含有血清型（vaccine-types : VT）の保菌率は「ワクチン接種中」に比して「ワクチン接種後」で有意に低下した（9.5% vs. 2.9%）。一方、ワクチン非含有血清型（non vaccine-types : NVT）の保菌率については「ワクチン接種中」と「ワクチン接種後」で有意差を認めなかった（24.1% vs. 23.4%）。VT では、6B、14、19F、23F が検出された。そのうち 14、19F、23F は「ワクチン接種中」培養では検出されたが「ワクチン接種後」培養では消失した。一方 6B は、「ワクチン接種中」と「ワクチン接種後」のいずれの培養においても検出された。</p> <p>2014 年 1 月 28 日に第 2 セミナー室において実施された公開審査において、出席の審査委員から ①莢膜型 6B の消失効果が十分でない理由について②ワクチン接種過程で増えている莢膜型と年齢との関係はないか③研究期間内に肺炎球菌感染症になった患児はいなかった④莢膜型と病原因子との間に関係があるのか⑤外国で実施された成績との相違点があるかなどの質問があった。申請者は各質問に対して適切な回答をした。その後、審査委員のみで討議した結果、出席の審査委員全員がタイムリー且つ予防医学の分野に貴重な資料を提供する日本で最初の報告であり、医学博士に値するとの意見で一致した。</p>		

