

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： Hib、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
2. 研究開発代表者： 菅 秀（国立病院機構三重病院）
3. 研究開発の成果

**Hib、肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究**：ワクチン導入効果として、侵襲性インフルエンザ菌(IHD)、肺炎球菌感染症(IPD)罹患率が有意に低下したことを示した。2015年に10道県で5歳未満のIHDは9例(髄膜炎1、非髄膜炎8)報告されたが、すべて無莢膜型菌が検出され、Hib感染症の報告数は、2014、2015年ではゼロであった。2015年IPD罹患率は、12.2(髄膜炎0.9、非髄膜炎11.3)であり、2014年に比して+1.7(5歳未満10万人あたり)であった。ワクチン導入前(2008-2010)との比較で計算すると51%の減少率であった。IPDより分離された肺炎球菌の血清型の解析を行い、ワクチンが含んでいる血清型の肺炎球菌によるIPDに対しては優れた予防効果があることを示した。しかし、ワクチン導入後に血清型置換が進んでいるため(2015年の非PCV13カバー血清型割合87%)、ワクチン非含有血清型肺炎球菌によるIPD罹患率の絶対的上昇が認められ、継続した監視が必要である。

**小児におけるPCV13ワクチン型特異抗体の検討**：PCV13に含まれる血清型と血清型6Cに対するオプソニン活性(OPA)を測定できる検査態勢を確立した。小児IPD患者の起炎菌血清型に対するOPAが低値であることが、発症した原因である可能性が示唆された。

**ロタウイルス(RV)ワクチンの有効性・安全性・必要性に関する研究、RV感染症のウイルス学的研究**：RV胃腸炎は疾病負担が大であったが、ワクチンの普及に伴い入院・外来患者とも減少していると考えられた。流行する遺伝子型は、年により、また地域により変動した。遺伝子型の変化とワクチン接種との関連性は低いと示唆された。

2015年度において、遺伝子型がG1-P[8]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2を示すロタウイルス株が高頻度に検出されたことの意義、特にワクチン接種の影響があるのかについて、精査する必要性を示した。

**HPVワクチンの有効性評価に関する研究**：HPVワクチンの効果判定には、CIN3に評価項目を置くと、5年余りの追跡で効果が分析できると期待された。子宮頸がん検診と連動してCIN発症とワクチン歴を評価するシステムを確立した。HPVワクチン接種群におけるCIN3発症は1例(26歳)、0.08%であったのに対し、非接種群では79例、0.26%であった。HPVワクチン接種群のCIN3発症率は、非接種群に比較して69.2%の減少であった。

**各種ワクチンの投与方法による有効性・安全性に関する研究**：マウス組織の検討で、筋注は現在行われている皮下接種と同等の安全性を示した。ワクチンの同時接種で発熱を認めた児の血清中にはG-CSFが高値を示し、発熱を認めなかった児も正常の児と比較すると炎症性サイトカインが血清中に検出された。G-CSFが好中球を接種部位に遊走させ、集まって来た好中球はNETs(neutrophil extracellular trap)を形成し免疫応答を惹起することが想定された。インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーおよび局所反応に、ワクチン抗原特異的IgEが関与していることを証明した。

**ワクチン副反応診断基準の標準化に係る研究**：予防接種後の事象としての、1)アナフィラキシー 2)腸重積 3)局所反応 4)急性散在性脳脊髄炎(ADEM) 5)ギランバレー症候群(GBS) 6)乳幼児突然死症候群を含む予測できない死亡、の和訳と解説を行い、公開した。

**各種ワクチンの医療経済効果に係る研究**：腸重積等の副反応を加味したRVワクチンの費用対効果に関する分析モデルを作成した。小児におけるPCV13の追加接種について費用対効果分析を行い、費用対効果がないことを示し、提言した。HPVワクチンの費用対効果は良好であることを示した。

4. その他