

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発研究推進事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) ワクチンの実地使用下における有効性・安全性及びその投与方法に関する基礎的・臨床的研究
(英語) Basic and clinical research on vaccine effectiveness, safety in widely vaccinated population and immunization methods.

研究開発担当者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構三重病院 副院長 菅 秀
所属 役職 氏名：(英語) Shigeru Suga, Vice Director, National Hospital Organization Mie National Hospital
実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 侵襲性細菌感染症起因菌に関する細菌学的研究
開発課題名：(英語) Bacteriological research on the causative agents caused invasive disease

研究開発分担者 (日本語) 国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官 常 彬
所属 役職 氏名：(英語) Bin Chang, Senior Researcher, Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases

分担研究 (日本語) 侵襲性肺炎球菌感染症患者におけるオプソニン活性の検討
開発課題名：(英語) Immune assessment measured by Opsonophagocytic Killing Assay(OPA) in Invasive Pneumococcal Infection cases

研究開発分担者 (日本語) 国立感染症研究所感染症疫学センター センター長 大石和徳
所属 役職 氏名：(英語) Kazunori Oishi, Director, Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

分担研究 (日本語) ロタウイルスワクチンの有効性・安全性・必要性に関する研究
開発課題名：(英語) Research on efficacy, effectiveness, safety, and necessity of rotavirus vaccine for children

研究開発分担者 (日本語) 川崎医科大学小児科学 教授 中野貴司
所属 役職 氏名: (英 語) Takashi Nakano, Professor, Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

分 担 研 究 (日本語) ロタウイルス感染症のウイルス学的研究
開 発 課 題 名: (英 語) Virological study on rotavirus infection

研究開発分担者 (日本語) 藤田保健衛生大学 教授 谷口孝喜
所属 役職 氏名: (英 語) Koki Taniguchi, Professor, Fujita Health University

分 担 研 究 (日本語) HPV ワクチンの有効性・安全性・必要性の研究
開 発 課 題 名: (英 語) Effectiveness, safety and necessity of HPV vaccine

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科 教授 今野 良
所属 役職 氏名: (英 語) Ryo Konno, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

分 担 研 究 (日本語) 百日咳の診断基準と疫学的研究
開 発 課 題 名: (英 語) Diagnostic criteria and epidemiological studies for pertussis

研究開発分担者 (日本語) 福岡歯科大学全身管理・医歯学部門総合医学講座小児科学分野 教授 岡田 賢司
所属 役職 氏名: (英 語) Kenji Okada, Professor, Section of Pediatrics, Department of Medicine, Division of Oral & Medical Management, Fukuoka Dental College

分 担 研 究 (日本語) 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
開 発 課 題 名: (英 語) Research on vaccine safety and effectiveness through different immunization procedures

研究開発分担者 (日本語) 北里生命科学研究所 教授 中山哲夫
所属 役職 氏名: (英 語) Tetsuo Nakayama, Professor, Kitasato Institute for Life Sciences

II. 成果の概要 (総括研究報告)

Hib、肺炎球菌ワクチン等の有効性・安全性に関する研究 (独立行政法人国立病院機構三重病院 副院長 菅 秀): 2016 年に 10 道県で 5 歳未満小児における侵襲性インフルエンザ菌感染症は 7 例(髄膜炎 1、非髄膜炎 6)報告されたが、すべて無莢膜型インフルエンザ菌が検出されており、Hib 感染症の報告数は、2014、2015 年に続いてゼロであった。侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 罹患率は、11.4 (髄膜炎 0.7、非髄膜炎 10.7) であり、2015 年に比して-1.4 (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 54%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（2016 年の非 PCV13 カバー血清型割合 92%）、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た。日本におけるヒブワクチン、結合型肺炎球菌ワクチン導入が、小児侵襲性感染症の予防に極めて有効であることが示唆された。ワクチン効果の正確な評価のために、起炎菌血清型同定と並行した人口ベースアクティブサーベイランスは有用であり、今後も継続すべき意義のあるものと考えられた。

ワクチン接種によるアレルギーが関与する副反応症例の患者背景と病態を解析し、リスク因子を明らかにするために症例の集積を開始した。小児例においてインフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体は、局所反応が強い症例、じんま疹、アナフィラキシー症例で高い傾向がみられた。成人例においては、インフルエンザワクチン接種後の局所反応例における、ワクチン特異的 IgE 抗体の有意上昇はみられなかった。これらのことよりインフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体価は主に小児の副反応症例について有用な検査であることが示唆された。

侵襲性細菌感染症起因菌に関する細菌学的研究（国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官 常 彬）：研究班対象地域の 10 道県における 15 歳未満小児の侵襲性感染症由来原因細菌（肺炎球菌、インフルエンザ菌および B 群レンサ球菌）について莢膜型および薬剤感受性を解析した。その結果、13 価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）ならびにインフルエンザ菌 b 型（Hib）結合型ワクチンの予防効果が認められた。その一方、PCV13 非含有型肺炎球菌による症例数および分離率の増加がみられたが、莢膜（b 型を含む）を有するインフルエンザ菌による症例はなかった。また、PCV13 ならびに Hib ワクチン普及後における小児の細菌性髄膜炎の主要な起因菌となることが予想される B 群連鎖球菌（GBS）の流行実態を把握し、新規ワクチン導入に備える基礎的情報を蓄積した。

侵襲性肺炎球菌感染症患者におけるオプソニン活性の検討（国立感染症研究所感染症疫学センター センター長 大石和徳）：肺炎球菌ワクチン接種後に侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）を発症した症例の免疫学的背景の検討を目的として、感染血清型の判明した IPD 症例の発症後及び一部 IPD 後追加接種後の肺炎球菌血清型特異的抗体の IgG 濃度及びオプソニン活性（OPA titer）測定を行った。平成 28 年度は 9 例（年齢中央値 3 歳、5 例基礎疾患あり）について検討した。ワクチン含有血清型による発症例は血清型 19A が 3 例、19F が 2 例、23F が 1 例であった。血清型 19A,19F については、IPD 発症後の低応答を認めることなく OPA titer の上昇が見られ、血清型別に免疫応答の特徴がある可能性が示唆された。

ロタウイルスワクチンの有効性・安全性・必要性に関する研究（川崎医科大学小児科学 教授 中野貴司）：ロタウイルス胃腸炎のサーベイランス調査を継続した。三重県と岡山県の調査定点では、ロタウイルスワクチン普及にともない減少していた患者数が再増加した。ただし、公費助成がありロタウイルスワクチン接種率が高くと推定される千葉県調査定点では、患者数の増加は認めなかった。ウイルス解析グループと連携し、流行するロタウイルス遺伝子型の変遷についても継続調査しているが、平成 28 年度は G2 タイプウイルスの増加が観察された。平成 28 年度に認められた患者数再増加が、全国での流行状況を反映した一過性のものなのか、ワクチン接種率を十分に高めれば流行は制御できるのか、サーベイランスを継続し解明したい。

ロタウイルス感染症のウイルス学的研究（藤田保健衛生大学 教授 谷口孝喜）：わが国の 3 県において、ロタウイルス胃腸炎患者便中のロタウイルスの G および P タイプと RNA パターンを調査した。その結果、2016 年においては、G タイプは、G2 が 83.1%、G9 が 11.3%、G1 と G3 がそれぞれ 2.8%であった。一方、P タイプは、P[4]が 84.5%、P[8]が 15.5%であった。G タイプと P タイプの組み合わせでは、G2P[4]が 83.1%、G9P[8]が 11.3%、G3P[8]が 2.8%、G1P[8]と G1P[4]がそれぞれ 1.4%であった。G3P[8]は PAGE にて

通常 Long パターンを呈するのであるが、2 例が Short パターンを示した。これら 2 例の G3P[8]の全ゲノム遺伝子解析では、G3P[8]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2 と DS-1 様であり、Wa genogroup と DS-1 genogroup 間との遺伝子再集合体であることが示された。これら G3P[8]の株は、2015 年に多数検出された DS-1 様の G1-P[8]株と類似しており、昨年来、他国でも検出されるようになってきている。

HPV ワクチンの有効性・安全性・必要性の研究 (自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科 教授 今野 良) : 我々は、日本対がん協会支部との共同で HPV ワクチンの有効性を population-based に評価するシステムを構築した。これにより、2015 年度の 20-29 歳の検診受診者を対象に、問診表と検診成績により HPV ワクチン接種状況と子宮頸癌ならびに子宮頸部上皮内病変 (CIN) 発生に関するデータを集計、解析した。2015 年度の 20-29 歳検診受診者は、合計 22,743 例であった。1,969 例が HPV ワクチンを接種したと回答した (9.0%)。このうち、20 歳ならびに 21 歳の接種率は 24.8%および 38.9%であった。CIN1+の発見率はワクチン非接種群で 1.83%、接種群で 0.78%であった。接種群での病変発見は非接種群に比べて 57%の減少であった (χ^2 乗検定、 $p < 0.05$)。HPV ワクチン接種からの経過が短く、更なる検討の集積が必要であるが、この予備的な結果は HPV ワクチンの有効性評価として初期のインパクトを持つ。

百日咳の診断基準と疫学的研究 (福岡歯科大学全身管理・医歯学部門総合医学講座小児科学分野 教授 岡田 賢司) : 新しい百日咳の診断基準を小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 に掲載した。病原体診断に基づく新基準で、10 県内の 15 歳未満の百日咳による入院例調査を行った。5 歳未満入院率 (/10 万人・年) は 10.67 であった。10 県のカバーする人口から推定すると、日本全体で 521 人の 5 歳未満児が入院したと推定される。年齢別では、生後 3 か月未満が全体の 71%、1 歳未満が 90%を占めた。人工呼吸器使用が 15%、入院期間は 1-5 日間の 18%、6-10 日間の 47% 11 日間以上が 32% であった。国内で初めて百日咳の疾病負担を明らかにすることができた。

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 (北里生命科学研究所 教授 中山哲夫) : 筋注を安全に実施するために皮膚の表面から筋膜を超えて骨膜までの距離をエコーで測定し 5/8 inch (16 mm)の針の長さが各月齢で安全に筋注が可能であることが明らかとなった。ワクチン接種後の副反応の出現機序を解明するために、マウスに 4 混、23 価の肺炎球菌ワクチンを接種後サイトカイン応答の検討を行った。DPT/IPV の 4 混接種後局所のサイトカイン産生能は DPT 接種後のサイトカイン profile と同様に接種 5 日後に IL-4、IL-6、G-CSF が高値を示し、その後炎症反応は鎮静化し、IL-4 は再接種 2 日後にピークを認めた。23 価肺炎球菌接種後では大きなサイトカインの変動は認めなかった。

Research on effectiveness and safety of Hib and Pneumococcal conjugate vaccine (Shigeru Suga, Vice Director, National Hospital Organization Mie National Hospital) : In the present study, we conducted an active population-based surveillance of invasive diseases caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and group B *S. agalactiae* and analyzed the data collected from 10 prefectures in Japan. A total of 7 cases of invasive H. influenzae diseases (meningitis 1, non-meningitis diseases 6) were reported among children aged <5 years in 2016. All isolated strains were revealed to be non-typeable *H. influenzae*, indicating no reported cases of type b *H. influenzae* disease in 2014-2016. The incidence of IPD was 11.4 per 100,000 (meningitis 0.7, non-meningitis diseases 10.7) in 2016. The absolute decrease in the incidence rates between 2015 and 2016 was 1.4. Compared with the baseline IPD incidence before pneumococcal conjugate vaccine (PCV) introduction period (2008-2010), a 54% decline in IPD was found. Pneumococcal strains isolated from IPD cases were

analyzed for serotyping, indicating remarkable preventive effect of PCV on IPD caused by PCV serotypes. However, serotype replacement has progressed (non-PCV13 serotype IPD: 92%), resulting in an absolute increase in the incidence rate of IPD caused by non-PCV13 serotypes. Taken together, introduction of Hib vaccine and PCV in Japan provided a remarkable decrease in pediatric invasive diseases. The continuation of nationwide population-based surveillance will enable the evaluation of the incidence, distribution of serotypes, and will provide the data essential for assessing the precise effects of vaccine introduction on pediatric invasive diseases in Japan.

In order to analyze clinical profile and pathogenesis of allergy related adverse reactions after vaccination and to reveal risk factors, we collected cases of suspected vaccine side effects. Influenza vaccine specific serum IgE level tended to be higher in pediatric patients with severe local reactions, urticaria and anaphylaxis after influenza vaccine. In adult cases with local reactions, no significant elevation of vaccine specific IgE was observed. These results suggested influenza vaccine specific serum IgE titer could be a useful marker to examine reported cases with adverse reactions after influenza vaccine mainly in childhood.

Bacteriological research on the causative agents caused invasive disease (Bin Chang, Senior Researcher, Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases) : From the hospitals in the 10-surveyed prefectures, we collected strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and group B *S. agalactiae* (GBS) that caused invasive diseases among the children less than 15 year-old. Serotypes and antibiotic susceptibility of the bacteria were determined. On the subject of *S. pneumoniae* and *H. influenzae*: The results obtained from our surveillance showed that the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and *H. influenzae* type b vaccine prevented the invasive diseases caused by the bacteria belonging to the serotype(s) included in the vaccines. The cases of invasive diseases caused by the non-PCV13 serotypes *S. pneumoniae* increased. No invasive disease caused by capsulated *H. influenzae* occurred in our surveyed prefectures. On the subject of GBS: After introduction of PCV13 and *H. influenzae* type b vaccine, invasive infections, especially meningitis, caused by GBS shall become a major problem in young children. We also analyzed the GBS strains isolated from invasive diseases and accumulated basic data about GBS before the introduction of the GBS conjugated vaccine currently in trial.

Immune assessment measured by Opsonophagocytic Killing Assay(OPA) in Invasive Pneumococcal Infection cases (Kazunori Oishi, Director, Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases) : We evaluated the immunological background among IPD cases with pneumococcal vaccination history. Serotype specific opsonophagocytic killing assay (OPA) titer and IgG concentration in the IPD cases which were collected after IPD and after additional pneumococcal vaccination after IPD were measured. Nine cases (median age 3 years of age), including 5 cases with underlying disease were enrolled. The case with IPD caused by serotype included within 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) were as follows, 3 cases for serotype 19A, 2 cases for serotype 19F and one case for serotype 23F. The OPA titers were higher than protective threshold over 1 month later the occurrence of IPD among five cases caused by serotypes 19A and 19F. This finding indicates that the phenomenon of hyporesponsiveness which was previously reported in the other serotypes such as 6B, and 23F.

Research on efficacy, effectiveness, safety, and necessity of rotavirus vaccine for children (Takashi Nakano, Professor, Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School) : We continued to investigate the occurrence of rotavirus gastroenteritis by sentinel surveillance. The number of the patients rose again in the two sentinels of Mie and Okayama prefecture, following recent decrease with increased vaccination coverage. On the other hand, the patients did not increase in the sentinel of Chiba prefecture, where the vaccination coverage seemed to be highest because of public assist for vaccination fee of rotavirus. Collaborative research with virological investigation team showed high identification rate of G2 type rotavirus in 2016 prevalent season. Onward continuous surveillance can clarify whether the re-increased number of the patients was transient change reflecting national variation of prevalence, and the achievement of high vaccination coverage leads to morbidity control.

Virological study on rotavirus infection (Koki Taniguchi, Professor, Fujita Health University) : We examined G type and P type in RT-PCR typing and RNA pattern in polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE) of human rotavirus detected in stools from rotavirus gastroenteritis patients in three prefectures in Japan. On G typing, G2 was found to be most prevalent, followed by G9, G1, and G3. On P typing, P[4] and P[8] was detected at the frequencies of 84.5% and 15.5%, respectively. In the combination of G type and P type, G2P[4] was most prevalent, followed by G9P[8] (11.3%), G3P[8](2.8%), G1P[8](1.4%), and G1P[4](1.4%). Two strains of G3P[8] detected in this study exhibited short RNA pattern in PAGE, although most G3P[8] rotavirus strains show long pattern. Genotypes of the 11 genes of the genome from the G3P[8] strains were found to be G3P[8]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2, which is characteristic for DS-1 like strains, indicating that these strains are reassortants between the strains of Wa genogroup and DS-1 genogroup. Overall genome profile of these G3P[8] strains are similar to those of DS-1 like G1P[8] rotaviruses, and the DS-1 like G3P[8] strains have been recently prevailing also in other countries.

Effectiveness, safety and necessity of HPV vaccine (Ryo Konno, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical University Saitama Medical Center) : A part of nationwide data on cervical screening results for women aged 20 to 29 yrs (a total of 22,743 subjects) in FY2015 were obtained from the branches of the Japan Cancer Society. At screening, women had to fill in a questionnaire about HPV vaccine status and the data were used to analyze the relationship between vaccine status and incidence of CIN1+. Among 22,743 women, 1,969 women were vaccinated and 20,774 women were unvaccinated. Overall 9.0% of the women had been vaccinated against HPV. In women aged 20 and 21 years, it was 24.8% and 38.9%, respectively. The reduction of incidence of CIN1+ in vaccinated girls (0.78 %) was 57% compared to CIN1+ in unvaccinated girls (1.88%) (χ^2 test: $p < 0.05$). This preliminary result suggests the early impact of effectiveness of HPV vaccination but further evaluation is warranted.

Diagnostic criteria and epidemiological studies for pertussis (Kenji Okada, Professor, Section of Pediatrics, Department of Medicine, Division of Oral & Medical Management, Fukuoka Dental College) : New diagnostic criteria for pertussis were posted in Guideline for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2107. A new criterion based on pathogen diagnosis was conducted to investigate cases of hospitalization due to whooping cough under the age of 15 in 10 prefectures. The rate of hospitalization under the age of 5 (/ 100,000 people · year) was

10.67. Estimated from the population covered by the 10 prefectures, it is estimated that 521 children aged less than 5 years were hospitalized in Japan as a whole. By age, 71% of the total was less than 3 months after birth, 90% accounted for less than 1 year old. Ventilator use was 15%, hospital stay was 18% for 1-5 days, 47% for 6-10 days and 32% for 11 days or more. We were able to clarify the disease burden of the pertussis for the first time in the country.

Research on vaccine safety and effectiveness through different immunization procedures (Tetsuo Nakayama, Professor, Kitasato Institute for Life Sciences) : The appropriate needle length for intramuscular injection in Japanese infants was 16 mm (5/8 inch) at any months of age and any sites in order to determine the suitable needle lengths for Japanese infants by measuring by ultrasonic echograms. Cytokine profiles were investigated following immunization with DPT/IPV and 23-valent pneumococcus vaccines in mouse model. IL-4, IL-6, and G-CSF were induced on day 5 of immunization with DPT/IPV, and enhanced production of IL-4 was noted on day 2 after reimmunization, similar to the cytokine profile following DPT. No significant cytokine production was noted following immunization with 23-valent pneumococcus vaccines.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 20 件、国際誌 10 件)

1. 菅秀. ワクチンによる細菌性髄膜炎の予防. *Neuroinfection*. 2016, 21(1), 33-38.
2. 岡田賢司、菅秀、庵原俊昭、神谷齊：小児の細菌性髄膜炎に対するワクチンの効果. *日治療会誌* 64(4), 652-655, 2016
3. Asada K, Kamiya H, Suga S, Nagao M, Ichimi R, Fujisawa T, Umemoto M, Tanaka T, Ito H, Tanaka S, Ido M, Taniguchi K, Ihara T, Nakano T. Rotavirus vaccine and health-care utilization for rotavirus gastroenteritis in Tsu City, Japan. *Western Pac Surveill Response J*. 2016, 4(4), 28-36.
4. Tanaka T, Kamiya H, Asada K, Suga S, Ido M, Umemoto M, Ouchi K, Ito H, Kuroki H, Nakano T, Taniguchi K. Changes in rotavirus genotypes before and after vaccine introduction: a multicenter, prospective observational study in three areas of Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2017 Feb 28. doi: 10.7883/yoken.JJID.2016.286. [Epub ahead of print]
5. 菅秀 肺炎球菌ワクチン：蛋白結合ワクチン 小児. *臨床と微生物*. 2016, 43(4), 345-349.
6. Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, Chang B, Suga S, Noguchi T, Yamamoto M, Matsumura Y, Nagao M, Takakura S, Ohnishi M, Ihara T, Ichiyama S. Serotypes, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in paediatric patients after the introduction of 13-valent conjugate vaccine in a nationwide surveillance study conducted in Japan in 2012-2014. *Vaccine*. 2016, 34:67-76.
7. 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 【薬剤アレルギーの診断と治療の進歩】 ワクチン. *臨床免疫・アレルギー科* 2017;67:169-75.
8. 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 【わが国における最新のアレルギー臨床研究】 インフルエンザワクチン接種によってアナフィラキシーを起こした子どものワクチン成分に対する IgE 抗体価の上昇. *臨床免疫・アレルギー科* 2016;66:583-7.
9. 長尾みづほ. 【アレルギー疾患のすべて】 アレルギー疾患各論 薬物アレルギー ワクチン. 日

本医師会雑誌 2016;145:S270-S1.

10. 長尾みづほ. 【抗原学 最近の進歩】 経皮抗原 最近の進歩 ワクチン含有抗原によるアナフィラキシー. アレルギー・免疫 2016;24:102-8.
11. 長尾みづほ. 【日本発アレルギー研究最新情報】 食物アレルギー・薬物アレルギー インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーはワクチン成分に対する IgE 抗体が原因であった. 小児科診療 2016;79:1277-83.
12. Kashiwaya K, Saga T, Ishii Y, Sakata R, Iwata M, Yoshizawa S, Chang B, Ohnishi M, Tateda K. Worldwide lineages of clinical pneumococci in a Japanese teaching hospital identified by DiversiLab System. The Journal of Infection and Chemotherapy. 2016, 22:407-413.
13. 山口優子、諸熊一則、目野郁子、岡田賢司、宮崎千明、植田浩司：北九州地方における看護学生（1994～2011 年入学）を対象とした百日咳，ジフテリア，破傷風の血清疫学調査. 感染症学雑誌 2016, 90(4), 473-479
14. 岡田賢司：百日咳. 医学と薬学 2016, 73(2)：149-155.
15. 岡田賢司：4 種混合（DTP-IPV）ワクチン - 追加接種の必要性和その時期 - 小児科診療 2016 , 79(4), 487-491.
16. 岡田賢司：長引く咳 専門医がリードする小児感染症ケースカンファレンス, 2016, 143-148.
17. 岡田賢司：百日咳の臨床診断 臨床検査, 2016, 60(7), 762-766
18. 岡田賢司：LAMP 法による百日咳の診断. Modern Media モダンメディア, 2016, 62(9), 14-20.
19. 尾内一信・岡田賢司・黒崎知道（監修）：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 日本小児感染症学会・日本小児呼吸器学会 2016
20. 岡田賢司：百日咳ワクチン・DTP ワクチン. 化学療法の領域 ワクチンのメリットとデメリット、2017、33、 64-74,
21. Nakayama T, Kohdera U, Fujino M, Tanaka T, Yatabe K, Hashiguchi T, Sato T, Kino M. Appropriate needle lengths determined using ultrasonic echograms for intramuscular injections in Japanese infants. Open J Pediatr. 2016, 6, 163-70.
22. Nakayama T. An inflammatory response is essential for the development of adaptive immunity-immunogenicity and immunotoxicity. Vaccine. 2016, 43, 5815-8.
23. Sauvaget C, Nishino Y, Konno R, Tase T, Morimoto T, Hisamichi S. Challenges in breast and cervical cancer control in Japan. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):e305-12
24. Skinner SR, Apter D, De Carvalho N, Harper DM, Konno R, Paavonen J, Romanowski B, Roteli-Martins C, Burlet N, Mihalyi A, Struyf F. Human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04- adjuvanted vaccine for the prevention of cervical cancer and HPV-related diseases. Expert Rev Vaccines. 2016;15(3):367-87.
25. Chikazawa K, Netsu S, Akashi K, Suzuki Y, Konno R, Motomatsu S. Increase in the cervical length after the loop electrosurgical excision procedure for grade III cervical intraepithelial neoplasia. J Obstet Gynaecol. 2017 Jan;37(1):78-81
26. Silvina Arrossi, Sarah Temin, Suzanne Garland, Linda O'Neal Eckert, Neerja Bhatla, Xavier Castellsagué†, Sharifa Ezat Alkaff, Tamika Felder, Doudja Hammouda, Ryo Konno, Gilberto Lopes, Emmanuel Mugisha, Raúl Murillo, Isabel C. Scarinci, Margaret Stanley, Vivien Tsu, Cosette M. Wheeler, Isaac Folorunso Adewole, Silvia de Sanjosé. Primary Prevention of

27. 今野 良. Q26 ヒトパピローマウイルスワクチン. 渡辺 博(編), 小児の予防接種ハンドブック, 211-220, 2016. 総合医学社
28. 今野 良. HPV 関連癌の予防と治療. 高知県医師会医学雑誌, 2016、21(1):26-37.
29. 今野 良. HPV ワクチンの有効性. 医学のあゆみ, 2016、258(2):150-154.
30. 今野 良. 子宮頸癌および前駆病変. 柴原浩章(編), 不妊・不育診療指針, 222-228, 2016. 中外医学社

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 13 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)が小児の IPD 疫学に与えたインパクト, 口頭、菅秀, 浅田和豊, 庵原俊昭, 第 119 回日本小児科学会学術集会, 2016/5/13, 国内.
2. ワクチン導入により、侵襲性インフルエンザ菌、肺炎球菌感染症は制御できたのか?, 口頭、菅秀, 第 119 回日本小児科学会学術集会分野別シンポジウム 14 : 予防接種がもたらしたインパクト, 2016/5/15, 国内.
3. インフルエンザワクチンに対する IgE 抗体反応, 口頭、長尾みづほ、中村晴奈、谷口清州、菅秀、藤澤隆夫, 第 20 回日本ワクチン学会学術集会, 2016/10/22, 国内.
4. 侵襲性肺炎球菌感染症小児例における急性期 肺炎球菌血清型特異的抗体測定, 口頭、森野紗衣子、多屋馨子、北上悦子、明田幸宏、菅秀、大石和徳, 第 20 回日本ワクチン学会学術集会, 2016/10/23, 国内
5. 肺炎球菌ワクチンが原因と考えられた同時接種後のアナフィラキシー症例について、口頭、長尾みづほ、菅秀、藤澤隆夫, 第 48 回日本小児感染症学会学術集会, 2016/11/20, 国内.
6. 沖縄県における小児侵襲性 GBS 感染症の疫学調査、口頭、安慶田英樹、第 85 回沖縄小児科学会 2016/3/13、国内
7. 千葉県内インフルエンザ菌・肺炎球菌侵襲性感染症罹患状況 2016 年, 口頭、石和田稔彦、竹内典子、内藤幸子、菱木はるか、常彬, 第 206 回日本小児科学会千葉地方会, 2017/2/26, 国内
8. 川崎市内における侵襲性肺炎球菌感染症の血清型分布状況について (2016 年の状況) , 口頭、淀谷雄亮、原俊吉、湯澤栄子、松尾千秋、丸山絢、三崎貴子、岡部信彦、第 8 回予防接種に関する研究報告会、2017/2/19、国内
9. ロタウイルスワクチンは有効で安全か!?, (口頭発表、シンポジウム) 田中孝明, 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会. 2016 年 4 月 26 日. 国内.
10. ロタウイルスワクチン～有効性と安全性. (口頭発表、教育セミナー) 中野貴司. 第 27 回日本小児科医会総会フォーラム. 2016 年 6 月 12 日. 国内.
11. 予防接種法改正後のフォローアップと臨床現場での課題～基本方針部会の議論をふまえて. (口頭発表、シンポジウム) 中野貴司. 第 20 回日本ワクチン学会学術集会. 東京. 2016 年 10 月 23 日. 国内.
12. ロタウイルス胃腸炎の多施設共同記述疫学研究. (口頭発表、一般演題) 田中孝明、中野貴司、杉浦勝美、中村晴奈、井戸正流、梅本正和、東川正宗、伊東宏明、尾内一信、神谷元、谷口孝喜. 第 22 回香川岡山小児感染免疫懇話会. 高松. 2017 年 2 月 26 日. 国内.
13. 小児呼吸器感染症をめぐる話題ーマイコプラズマ及び百日咳を中心にー, 口頭、岡田賢司、第 385 回大分市小児科医会学術講演会 2016/4/27 国内

14. 予防接種がもたらしたインパクト-百日咳- , 口頭、岡田賢司、第 119 回日本小児科学会分野別シンポジウム 2016/5/13 国内
15. 世界ポリオ根絶計画でのセービン IPV の意義と 4 種混合ワクチンの課題, 口頭、岡田賢司、第 119 回日本小児科学会教育セミナー25, 2016/5/15 国内
16. ワクチンに関する最近の課題—DTP-IPV ワクチンを中心に— , 口頭、岡田賢司、千葉県小児科医会学術集会 7 月例会, 2016/7/9 国内
17. 遷延性咳嗽—呼吸器感染症を中心に— , 口頭、岡田賢司, 第 7 回倉敷小児疾患フォーラム 2016/7/14 国内
18. 百日咳をめぐる診断と対策の最新情報, 口頭、岡田賢司、第 567 回大分県北部地区小児科医会 2016/10/4 国内
19. 小児混合ワクチンの今後の展望, 口頭、岡田賢司, 第 20 回日本ワクチン学会教育セミナー7 2016/10/23, 国内
20. 百日咳の新しい診断方法とワクチン対策の課題, 口頭、岡田賢司, 第 21 回鹿児島小児感染症研究会 2016/12/1 国内
21. 四種混合ワクチンの今とこれから, 口頭、岡田賢司、ワクチン Meeting, 2016/12/15 国内
22. 百日咳の新しい診断法とワクチン対策の課題, 口頭、岡田賢司、第 19 回岐阜小児感染症懇話会 2017/1/26 国内
23. 百日咳の臨床と新しい検査・診断法, 口頭、岡田賢司、第 9 回 LAMP 研究会 2017/2/11 国内
24. ワクチンの接種方法、口頭、中山哲夫、第 26 回日本外来小児科学会教育講演、2016/8/27, 国内
25. HPV vaccination in Japan: early effectiveness and concerns. 口頭、Konno R, Konishi H, Hotta D, Miyagi E, Arakawa I, Kakizoe T. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) 2016, Salzburg, Austria, 2016/6/15-18, 国外
26. Cervical cancer screening with HPV testing and cytology in Japan. Trial and early introduction. 口頭、Konno R. 2nd ICGB Workshop on Human Papillomavirus: From Basic Biology to Cancer Prevention, Hong Kong China, 2016/11/8-10, 国外
27. True background of HPV vaccine crisis in Japan. Lessons learned for global immunization promotion. 口頭、Konno R. 2nd ICGB Workshop on Human Papillomavirus: From Basic Biology to Cancer Prevention, Hong Kong China, 2016/11/8-10, 国外
28. 子宮頸がん検診—HPV primary testing—へ. 口頭、今野 良. 第 1 回日本 HPV 研究会・学術集会, 神奈川, 2016/10/19. 国内
29. 子宮頸がん検診と HPV ワクチン. 口頭、今野 良. 第 25 回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会, 東京, 2016/11/5-6.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 予防接種、最近の話題, 萱秀, 一宮市平成 28 年度第 1 回予防接種研修会, 2016/5/28, 国内.
2. 予防接種に関する最近のトピックス, 萱秀, 三重県感染症予防普及啓発推進者養成研修会, 2016/8/9, 国内.

3. ワクチンの最近の動向と今後の課題, 菅秀, 津地区医師会平成 28 年度予防接種研修会, 2017/2/14, 国内.
4. ワクチンに関する最近の話題, 菅秀, 名賀医師会予防接種講習会, 2017/2/16, 国内.
5. 予防接種の現状と展望～インフルエンザワクチンを中心に, 菅秀, 静岡県予防接種センター予防接種講演会, 2017/3/7, 国内.
6. ごぞんじですか? ワクチンで病気が防げることを. 中野貴司. 市民公開講座 “わかりやすい予防接種のお話”. 総社市. 2016 年 5 月 19 日. 国内.
7. 乳児のワクチン: 産科スタッフに必要な知識. 中野貴司. 岡山大学大学院保健学研究科「妊娠からの母子支援」即戦力育成プログラム 16 公開セミナー “子どもをまもる みんなのためのワクチンの知識”. 岡山. 2016 年 8 月 19 日. 国内.
8. ごぞんじですか? ワクチンで防げる病気のことを. 中野貴司. 市民公開講座. 2016 年 10 月 6 日. 広島県府中市.
9. 発熱をともなう感染症. 中野貴司. TV 番組 “知ってなっ得! 感染症の予防”. 広島テレビ 2016 年 11 月 20 日 6:30~7:00 放送, BS 日テレ 2016 年 11 月 27 日 11:30~12:00 放送. 国内.
10. 子どもの感染症と予防接種の理解. 中野貴司. 母子保健普及・啓発事業 “母子保健指導者対象セミナー「子どもの感染症と予防接種の理解」京都会場”. 京都. 2016 年 11 月 24 日. 国内.
11. 予防接種のこれまでとこれから. 中野貴司. 一宮市医師会平成 28 年度第 2 回予防接種研修会. 愛知県一宮市. 2016 年 12 月 10 日. 国内.
12. 子どもの感染症と予防接種の理解. 中野貴司. 母子保健普及・啓発事業 “母子保健指導者対象セミナー「子どもの感染症と予防接種の理解」山梨会場”. 甲府. 2016 年 12 月 16 日. 国内.
13. 予防接種～昨今の動向. 中野貴司. 平成 28 年度徳島県予防接種従事者研修会. 徳島. 2017 年 1 月 23 日. 国内.
14. 予防接種～日頃からの疑問にお答えします. 中野貴司. 岡山県予防接種センター研修会. 岡山. 2017 年 2 月 20 日. 国内.
15. 「ワクチンで変わる感染症とのたたかい 2016」座長 岩田敏、岡田賢司、日本感染症学会/朝日新聞 市民公開講座、福岡、2016 年 12 月 18 日 国内
16. ワクチンの副反応: 何故起きるのか、中山哲夫、日本感染症学会市民講座、2016/12/18, 国内.
17. 子宮頸がん予防 (HPV) ワクチン. 今野 良. 彩の国予防接種推進協議会平成 28 年度第 3 回講演会, さいたま, 2016/4/9, 国内
18. 子宮頸がん検診—精度が高く効率的で弊害の少ない検診. 今野 良. 静岡県産婦人科医会 平成 28 年度子宮がん集団検診医師講習会, 静岡, 2016/11/27, 国内
19. 子宮頸がん・体がん 予防・治療を理解するために. 今野 良. 婦人科がんオープンセミナー, 東京, 2016/12/4, 国内
20. HPV vaccination in Japan: Catherine Sauvaget and Ryo Konno. Audio from The Lancet Oncology. The Lancet Oncology: 2016/6/28 国外

(4) 特許出願