

財団法人 日中医学協会

2009 年度共同研究等助成金報告書—調査・共同研究—

2010 年 3 月 12 日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った調査・共同研究について報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名： 川上 和義
所属機関名： 東北大学
所属部署名：医学系研究科 職名：教授
所在地：仙台市青葉区星陵町 2-1
電 話：022-717-7946 内線：



1. 助成金額：1,000,000 円

2. 研究テーマ

肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答性の日中間における比較に関する研究

3. 成果の概要

宮城県南地域の病院と中国広州市中山大学医学部附属第三医院の呼吸器外来に通院中の患者に肺炎球菌ワクチンを接種し、その前後の肺炎球菌莢膜抗原に対する血清抗体濃度を測定しその推移を日中間で比較検討するとともに、中国側への抗体濃度測定法の技術移転を行うことができた。

※発表論文等

特記なし

4. 研究組織

| | |
|-----------------|------------|
| 日本側研究者氏名： 川上 和義 | 職名：教授 |
| 所属機関名： 東北大学 | 部署名：医学系研究科 |
| 中国側研究者氏名： 張 天托 | 職名：教授 |
| 所属機関名： 中山大学 | 部署名：医学部 |

肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答性の日中間における比較に関する研究

研究者氏名 教授 川上和義
研究機関 東北大学大学院医学系研究科
共同研究者氏名 張 天托 (中山大学医学部 教授)
宮坂智充 (東北大学大学院医学系研究科
大学院生)

要旨

肺炎球菌は成人肺炎の最も頻度の高い起炎菌であり、65歳以上の高齢者や慢性心肺疾患を有する患者では肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。現在使用可能な肺炎球菌ワクチン（ニューモバックス®）は胸腺非依存性抗原であるためメモリー反応が期待できず、感染予防に必要な血清抗体価がどの程度維持できるのか不明な点も多い。本研究では、中国広州市中山大学医学部附属第三医院呼吸器内科との共同研究により、肺炎球菌ワクチン接種前後で経時的に血清抗体濃度を測定することによって、ワクチンに対する免疫応答性及び抗体価の持続期間について検討するとともに、現在申請者が宮城県南地域において得ているデータと比較することで日中間の相違点について解析を実施した。宮城県南地域では、肺炎球菌莢膜血清型 6B、14、19F、23F に対する血清 IgG 抗体濃度については 14 で 3 カ月後、その他の血清型では 4 週後をピークに増加がみられた。その後、6B では接種 1 年後までピーク値に近い濃度が維持されたが、その他の血清型では接種 1 年後にはピーク値の半分近くにまで低下を示した。一方、中国での解析では、各種血清型に対する血清 IgG 抗体濃度は 19F を除き 1 カ月後にピークとなり、まだワクチン接種 6 カ月後の段階ではあるが、23F ではピーク値の約 1/3 にまで低下していた。このように、これまでの欧米からの報告と異なり、日本と中国では血清抗体濃度が比較的早期に低下する可能性が示唆され、今後のさらなる追跡調査が重要と考えられた。

Key Words : 肺炎球菌ワクチン、免疫応答性、血清抗体濃度、低応答者、日中間比較

緒言 :

肺炎は高齢者の主要な死亡原因であり、その予防は重要な対策のひとつとなる。肺炎球菌は成人肺炎の最も頻度の高い起炎菌であり、65歳以上の高齢者や慢性心肺疾患を有する患者では肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。現在使用可能な肺炎球菌ワクチン（ニューモバックス®）は胸腺非依存性抗原であるためメモリー反応が期待できず、感染予防に必要な血清抗体価がどの程度維持できるのか不明な点も多い。欧米ではワクチン接種後の血清抗体価は 5 年程度持続するとされているが(1, 2)、わが国での解析は限定されたものであり、中国ではほとんど解析されていないのが現状である。最近 Chen らは、わが国の主要な 4 種の血清型についてワクチン接種前後での血清抗体価を解析し、上昇した抗体価が 2 年後には初期値付近まで低下することを報告している(3)。我々も宮城県南地域においてワクチン接種による血清抗体価の推移を検討しており、同様に 1 年以内の早期に低下する症例が少なくないことを観察している。このことは、血清抗体価の持続期間における人種の影響について問題を提起しているものと考えられる。すなわち、欧米と日本、中国のような東アジアとでワクチンに対する応答性や予防抗体の持続性に明らかな相違がみられるのであれば、今後の肺炎予防対策を考える際に欧米とは異なる独自のエビデンスの構築が求められることになる。そこで本研究では、中国広州

市中山大学医学部附属第三医院呼吸器内科との共同研究により、肺炎球菌ワクチン接種前後で経時的に血清抗体価を測定することによって、ワクチンに対する免疫応答性及び抗体濃度の持続期間について検討するとともに、現在我々が宮城県南地域において得ているデータや欧米からの報告と比較することで、日中間、そしてさらに欧米との相違点について解析を実施した。

対象と方法：

本研究では、宮城県白石市の公立刈田総合病院及び中国広州市中山大学医学部附属第三医院との共同研究を実施した。公立刈田総合病院呼吸器内科外来に通院中の慢性呼吸器疾患患者 55 症例、中山大学医学部附属第三医院呼吸器内科外来に通院中の 30 症例から得られた血清検体を用いて以下の研究を実施した。

ワクチン接種前後の血清抗体濃度の推移を調べるために、日本では接種前、接種 2 週、4 週、3 ヶ月、6 ヶ月後、そして 1 年後に、中国では接種前、接種 4 週、6 ヶ月後に血清を採取した。血清 IgG 抗体濃度は、WHO によって推奨されている第三世代 ELISA を用いて、莢膜血清型 6B、14、19F、23F について測定した。但し、中国の検体においては、本報告書作成の段階では 19F、23F については測定を開始できていなかった。

(倫理面への配慮)

本研究については、東北大学及び公立刈田総合病院の倫理委員会の承認を受けており、十分なインフォームドコンセントの上で被験者の同意を得ることとした。中国での研究を開始する前に、中山大学医学部第三附属医院の倫理委員会の承認を得た上で、被験者からは十分なインフォームドコンセントによる研究協力への同意を得た。

結 果：

1) 日本における血清抗体濃度の推移

公立刈田総合病院の 55 症例における肺炎球菌莢膜血清型 6B、14、19F、23F に対する血清 IgG 抗体濃度については 14 で 3 カ月後、その他の血清型では 4 週後をピークに増加がみられた。その後、6B では接種 1 年後までピーク値に近い濃度が維持されたが、その他の血清型では接種 1 年後にはピーク値の半分近くにまで低下を示した (図 1)。また、ワクチン接種前の IgG 抗体濃度が 2 μ g/ml 以下の患者では、6B、14、19F、23F においてそれぞれ 21%、15%、13%、22% でピーク時の濃度が前値の 2 倍に到達しなかった (低応答者)。

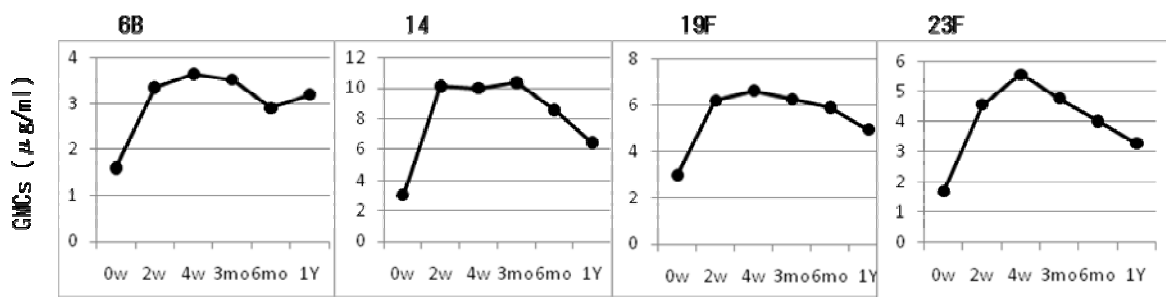


図 1. 日本における肺炎球菌ワクチン接種後の IgG 抗体血清濃度の推移

2) 中国における血清抗体濃度の推移

中山大学医学部附属第三医院での解析では、肺炎球菌莢膜血清型 6B、14、23F に対する血清 IgG 抗

体濃度は公立刈田総合病院と同様に1カ月後にピークとなり、19Fだけは1カ月後よりも6カ月後の方が高値を示した。まだワクチン接種6カ月の段階ではあるが、6B及び14ではピーク値の約3/2を維持しており、23Fではピーク値の約1/3にまで低下していた(図2)。また、低応答者は6B、14、19F、23Fにおいて、それぞれ、14.3%、16.7%、33.3%、9.1%であった。

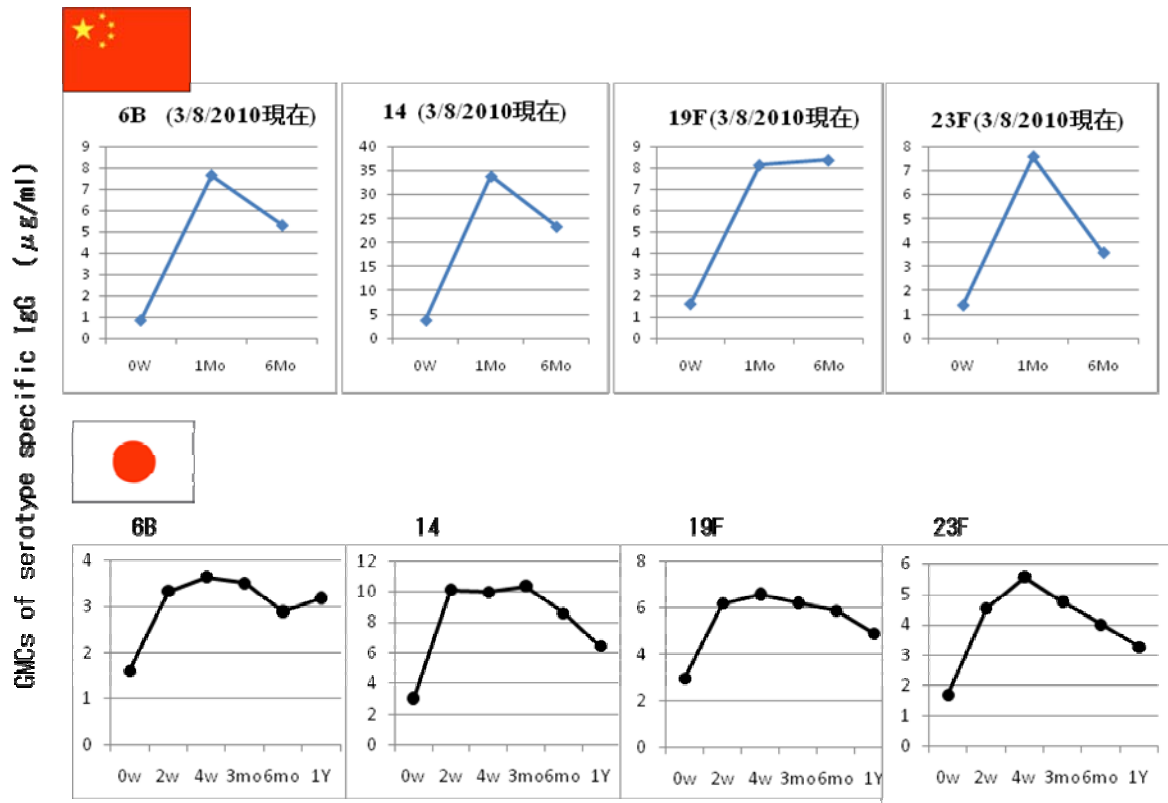


図2. 中国における肺炎球菌ワクチン接種後のIgG抗体血清濃度の推移

考 察:

本研究で我々は、肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答性及びワクチン接種前後における血清中の荚膜血清型特異抗体濃度の推移について解析し、日中間での比較検討を行った。中国における肺炎、髄膜炎、菌血症患者から分離される肺炎球菌の荚膜血清型は未だ不明であるため、今回の抗体濃度測定は、我が国での主要な血清型である6B、14、19F、23Fについて実施した。ワクチン接種前の抗体濃度については両国間で類似した値を示しており、これらの血清型の頻度に関してはそれほど大きな相違はない可能性が予想される。一方、ワクチン接種後のピーク値については、19F、23Fでは大きな相違はないものの、6B、14では中国でより高い応答性が認められた。症例数が十分でないために明確なことは言えないものの、両国間でワクチンに対する免疫応答性に相違がみられる可能性が示唆された。便宜的にワクチン接種前の抗体濃度が2µg/ml未満で、前値に対するピーク値の比が2未満の場合を低応答者と定義すると、日本では6B、14、19F、23Fについてそれぞれ21%、15%、13%、22%、中国では14.3%、16.7%、33.3%、9.1%と多少の相違はあるものの、統計学的に有意な差は認められなかった。

肺炎球菌ワクチン接種後の血清抗体濃度の持続期間については、宮城県南での検討では6Bで接種1年後までピーク値に近い濃度が維持され、その他の血清型では接種1年後にはピーク値の半分近く

にまで低下を示したのに対して、中国での検討ではワクチン接種 6 カ月の段階ではあるが、6B 及び 14 ではピーク値の約 3/2 を維持しており、23F ではピーク値の約 1/3 にまで低下していた。今回の検討では、一部の血清型では血清抗体濃度が比較的短い期間で低下する可能性が予想された。米国における初期の検討から血清抗体価は 5~10 年程度持続すると考えられてきた (1, 2)。これまでわが国では、肺炎球菌ワクチンの再接種は認められておらず生涯 1 度のみであったが、最近になって前回の接種から 5 年程度経過していれば再接種が認められるように変更された (4-6)。しかし、本研究ではワクチン接種後 1 年という比較的短い期間での血清抗体濃度の低下が認められたことから、今後さらなる継続的な調査研究が必要になる。さらには、ワクチン接種後の血清抗体濃度の推移が日中間で類似していたことから、欧米との比較を目的とした研究も今後は望まれ、このような解析を通してより効果的な肺炎予防対策が可能になるものと考えられる。

参考文献：

- 1) Mufson MA, Krause HE, Schiffman G: Long-term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med.* 173: 270-275, 1983.
- 2) Mufson MA, Krause HE, Schiffman G, Hughey DF. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci.* 293: 279-284, 1987.
- 3) Chen M, Hisatomi Y, Furumoto A, Kawakami K, Masaki H, Nagatake T, Sueyasu Y, Iwanaga T, Aizawa H, Oishi K. Comparative immune responses of patients with chronic pulmonary diseases during the 2-year period after pneumococcal vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 14: 139-145, 2007.
- 4) 川上和義: 肺炎球菌ワクチンによる肺炎予防効果とその持続期間、そして再接種問題について. *感染制御*, 5: 539-542, 2009.
- 5) 川上和義: ワクチンによる肺炎予防とその免疫学的機序, *内科学会雑誌*, 98: 291-297, 2009.
- 6) 大石和徳, 川上和義, 永井英明, 砂川慶介, 渡辺 彰: 肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究. *日本呼吸器学会雑誌*, 48: 5-9, 2010.