The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pnemococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease
Author(s)	田村, 和世
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34112
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	田村　和世
論文題名 Title	Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease （侵襲性肺炎球菌感染症罹患後の小児における7価肺炎球菌コンジュゲートワクチンの感染血清型に対する低応答性）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン（PCV7）接種は一般小児集団において良好な免疫応答が得られワクチン含有血清型による侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）予防に有効であることが明らかとなっている。一方、IPD罹患後の小児においては、回復後にPCV7を接種しても感染血清型に対するIgGの低応答が生じるとの報告があるものの、PCV7接種に対する応答性の評価には血清型特異的ＩｇＧ値のみが用いられていた。近年、感染防御免疫を評価する上では血清オプソニン依存性殺菌活性（Opsonization index; OI）の測定がより有用と期待されている。我々はIPD回復後にPCV7接種を行った症例について、血清型特異的IgG値とOIの測定を行うことで、より正確な感染防御に関与する免疫応答の評価を行うことを目的として今回の研究を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

国内41箇所の協力施設にて2009年10月から2013年4月までに発生した小児IPD症例について、原因血清型、PCV7接種歴、基礎疾患等の情報収集とともに、IPD急性期の血清とIPD回復後にPCV7接種してから約1か月後の血清を回収しPCV7に含有される7つの莢膜血清型についての血清型特異的IgG濃度とOIを測定した。

期間中に報告されたIPD症例は56例で、21例が回復後に1回以上PCV7接種を受けていた。このうち低γグロブリン血症の2例と血清回収不能であった2例を除く17例についPCV7接種前後のペア血清を比較した。急性期血清の採取時期はIPD診断時からの日数中央値0（0-11）、PCV7接種後血清の採取時期は最終PCV7接種からの日数中央値32（0-120）であった。IgG濃度の幾何平均値は血清型6Bをのぞく6血清型においてPCV7接種後に有意な上昇を認め、OIの幾何平均値は7血清型すべてにおいてPCV7接種後に有意に上昇した。また17例中14例がPCV7含有血清型によるIPD症例であり、この14例について感染血清型に対する免疫応答の評価が可能であった。IPD急性期の感染血清型特異的IgG濃度は0.17μg/ml～5.62μg/mlで、ほとんどの症例で集団レベルでのIPD予防閾値とされる0.2μg/mlを上回った一方、OIは14例全例で集団レベルでのIPD予防閾値とされる8を下回った。PCV7接種後に8例は感染血清型特異的OI>8に上昇したが、残る6例のOIは<8のままであり、後者をPCV7接種に対する低応答症例と判断した。低応答の6例においてPCV7接種後の感染血清型特異的IgG値は0.13～2.80μg/mlとなっており、IgG ≧ 0.2μg/mlよりもOI ≧ 8の方が血清学的免疫能の指標として有用であることが裏付けられた。また低応答6例のIPD原因血清型は6Bが5例、23Fが1例であったが、感染血清型以外についてはPCV7接種後に良好なOIの上昇がみられたことから、低応答は感染血清型特異的に生じていると考えられた。感染血清型に特異的なPCV7接種に対する低応答がみられた6例と、良好な応答を示した8例とで性別（$P = 0.64$）、IPDの病態（髄膜炎か否か）（$P = 0.35$）、基礎疾患の有無（$P = 0.37$）、IPD発症時の年齢（$P = 0.70$）、初回PCV7接種の年齢（$P = 0.15$）、IPD発症から最終PCV7接種までの期間（$P = 0.25$）を比較したが有意な差はみられなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

IPD罹患後にPCV7接種を受けた小児17例の血清解析の結果、PCV7血清型に対するOIはワクチン接種により有意に上昇したことから、IPD罹患児に対しても全体としてPCV7接種は有効であると考えられた。一方、14例のPCV7血清型によるIPD症例のOIの解析から、6例に感染血清型特異的な低応答が認められた。この血清型特異的な低応答の機序は不明ではあるが、IPD罹患児おける感染血清型に特異的な低応答の可能性について臨床医は認識しておくべきと考えられる。また、本研究の対象症例は少数であったため、今後もIPD罹患児における感染血清型に特異的な低応答に関する研究が必要である。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）田村　和世

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学招へい教授	大石和徳
	副　査	大阪大学教授	朝野和典
	副　査	大阪大学教授	杉本　央

論文審査の結果の要旨

申請者は、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）に罹患した小児に対する７価肺炎球菌コンジュゲートワクチン（PCV7）の接種が有効な免疫応答を誘導できるかどうか明らかにする目的で、国内で発症した小児IPD症例について回復後にPCV7接種を行い接種前後の血清を採取し血清型特異的IgG濃度の測定と血清型特異的オプソニン活性（OI）の測定を行った。これまでの研究において小児集団におけるIPD予防効果と相関する値として血清型特異的IgG濃度≥0.2μg/ml、OI≥8という値が示されているが、今回の研究においてOI<8でもIgG濃度は高値の症例もありOIの方が感染防御免疫の指標として有用と考えられた。14例のPCV7含有血清型のIPDに罹患した小児のうち、6例では感染した血清型のOIのみがPCV7接種後も8以下と低値であり、これらの症例においてPCV7に対する感染血清型特異的な低応答が生じていることが確認された。この結果、PCV7血清型によるIPD罹患児において回復後にPCV7の接種を行う際、感染血清型特異的な低応答が起こる可能性が示され、今後臨床現場において有用な所見と考えられるため学位に値するものと認める。