

東京都感染症流行予測調査事業におけるヒトパピローマウイルス

および水痘ウイルス抗体検査成績 (2014年度)

長島 真美^a, 北村 有里恵^a, 原田 幸子^a, 吉田 勲^a, 根岸 あかね^a, 猪又 英美子^a, 秋場 哲哉^a, 貞升 健志^b

2013年にヒトパピローマウイルス (HPV) 感染症ワクチンが, 2014年に水痘ワクチンが定期接種化された. 今回, 東京都内在住者を対象にHPV16型および水痘ウイルス (VZV) に対する抗体保有調査を行い, ワクチン接種歴等の関連性を年齢階層別に解析した.

対象者 (20歳以上) 140名のHPV16抗体保有率は6.4%で, 男女別の幾何平均抗体価 (GMT) はそれぞれ0.3 IU/mL, 0.4 IU/mLであった. 女性2名にHPV感染症ワクチン接種歴があり, HPV16抗体価は女性のGMT (0.4 IU/mL) よりそれぞれ168倍, 482倍高かった.

369名のうちVZV抗体陽性者は261名で, 抗体保有率は70.7%, 対象者全体のGMTは8.7 IU/mLであった. また, ワクチン未接種者の77.9%は水痘の罹患歴があり, ワクチン接種者の74.4%は水痘に罹患していなかった.

HPV感染症ワクチンおよび水痘ワクチンの定期接種は始まったばかりで, 開始後の間もない時期に行われた今回の調査は初期のデータとして有用であると考えられる. また, HPV感染症, 水痘, 帯状疱疹の罹患率の動向把握を含め, 今後も継続して調査を実施する必要性が示唆された.

キーワード: HPV感染症, HPV16抗体, 水痘, VZV抗体, ワクチン

はじめに

ヒトパピローマウイルス (Human Papillomavirus: HPV) は, 皮膚や粘膜に感染し腫瘍を作るDNAウイルスとして知られ, 子宮頸癌などの悪性腫瘍の発生にも深く関与している¹⁾. HPVは培養することが困難なウイルスであるため, 遺伝子の塩基配列に基づく型別により, 現在100種類以上の遺伝子型に分類されている¹⁾. 中でも, 生殖器に感染するHPVは性器・粘膜型と呼ばれ, 40種類以上の遺伝子型の存在が知られている. 子宮頸癌等の発癌に関するHPVのリスク分類²⁾では, 尖圭コンジローマなどの良性病変から検出される低リスク群に6,11型など, 子宮頸癌などの悪性病変から検出される高リスク群に16,18型などの遺伝子型が含まれている. 現在, 一部の低リスク群と高リスク群のHPVを予防できるHPV感染症ワクチンが開発され, 世界中で使用されている. 日本でも2009年に2価 (16, 18型) ワクチンが, 2011年には4価 (16, 18, 6, 11型) ワクチンが認可された.

水痘ウイルス (Varicella Zoster Virus: VZV) は, 単純ヘルペスウイルス (Herpes Simplex Virus: HSV) と同様, ヒトヘルペスウイルス α 亜科に属するDNAウイルスである. VZVの初感染によって水痘を発症し, その後, 脊髄後根神経節に潜伏感染し, 宿主免疫能の低下にともない再活性化し帯状疱疹を惹起する. 水痘は冬から春を中心に毎年流行がみられ, 小児では一般に軽症であるが, 多数の合併症が存在することや帯状疱疹の発症リスクなどもあり, 一概

に軽症疾患とは言い難い感染症である. 重症のハイリスク者として15歳以上, 乳児期後半, 免疫不全患者, 妊婦等が挙げられ, ハイリスク者の発病防止を目的に, 水痘ワクチンが日本で開発され³⁾, 1987年の認可後, 任意接種が行われていた.

HPV感染症ワクチンが2013年4月⁴⁾から, 水痘ワクチンが2014年10月⁵⁾から定期接種化されたことを受け, 2014年度から感染症流行予測調査事業の対象疾病にHPV感染症と水痘が追加された⁶⁾. 今回, 都内で集められた健康人の血清を対象にHPV16型およびVZVに対する抗体保有調査を行ったので, その結果について報告する.

材料および方法

1. 供試材料

2014年7月から9月に都内の指定された調査地域に居住し, 調査時に対象疾患に罹患していない都民を対象とした. HPV抗体価測定では, 20歳から67歳までの男女計140名, VZV抗体価測定では, 生後7か月から67歳までの男女計369名から採取された血清を用いた. 調査地域は, 特別区の5保健所 (港区, 北区, 品川区, 板橋区, 墨田区), 保健所政令市の町田市保健所, 東京都保健所の多摩立川, 多摩小平, 西多摩保健所の計9保健所の管轄地域である.

2. HPV抗体価測定

HPV16型を対象に, HPV16様粒子を用いたELISA法試薬

^a 東京都健康安全研究センター微生物部ウイルス研究科
169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

^b 東京都健康安全研究センター微生物部

表1. 年齢階層別にみたHPV検出状況<男性>

年齢階層	検査数	抗体価 (IU/mL)		抗体保有率 (%)	GMT (IU/mL)
		<4.0	4.0≤		
20-24	10	10	0	0	0.3
25-29	10	10	0	0	0.2
30-34	1	0	1	100	4.0
35-39	1	1	0	0	0.1
40-44	2	2	0	0	0.2
45-49	3	3	0	0	0.1
50-59	12	12	0	0	0.3
60-	2	2	0	0	0.6
計	41	40	1	2.4	0.3

表2. 年齢階層別にみたHPV検出状況<女性>

年齢階層	検査数*	抗体価 (IU/mL)		抗体保有率 (%)	GMT (IU/mL)
		<4.0	4.0≤		
20-24	10	8	2	20.0	0.9
25-29	13	10	3	23.1	0.7
30-34	11	11	0	0	0.4
35-39	6	6	0	0	0.4
40-44	9	8	1	11.1	0.3
45-49	16	15	1	6.3	0.4
50-59	23	23	0	0	0.3
60-	6	5	1	16.7	0.7
計	94	86	8	8.5	0.4

* : 判定不能4名を除いた検査数

(国立感染症研究所製)を用い、検査術式⁶⁾に従って血清中のHPV16抗体価を測定した。抗体価が4.0 IU/mL以上の場合を抗体陽性とし⁷⁾、調査対象を性別、年齢階層別(20-24歳、25-29歳、30-34歳、35-39歳、40-44歳、45-49歳、50-59歳、60歳以上)に分け、解析を行った。

3. VZV抗体価測定法

ウイルス抗体EIA「生研」水痘IgG(デンカ生研株式会社)を用いて、添付の術式に従いVZVに対するIgG抗体価を測定した。抗体価が2.0 IU/mL以上4.0 IU/mL未満を判定保留、4.0 IU/mL以上を抗体陽性とし、調査対象を性別、年齢階層(0-1歳、2-3歳、4-9歳、10-14歳、15-19歳、20-24歳、25-29歳、30-39歳、40歳以上)に分け、解析を行った。

結果および考察

1. HPV抗体保有状況

140名中のHPV16抗体陽性者は9名(6.4%)、陰性127名(90.7%)、判定不能4名(2.9%)であった。男女別にみると、男性の抗体陽性者は30-34歳の1名(抗体保有率2.4%)で、男性41名のHPV16に対する幾何平均抗体価(geometric mean antibody titer : GMT)は0.3 IU/mLであった(表1)。女性の抗体陽性者は8名で、20-24歳2名、25-29歳3名、40-44歳、45-49歳および60歳以上が各1名で、抗体保有率は8.5%、非特異的反応のため判定不能であった4名を除く女性94名のGMTは0.4 IU/mLであった(表2)。

HPV感染症ワクチンの接種対象者は、「12歳の誕生日を

含む年度当初から16歳の誕生日を含む年度末までの女子」とされ⁸⁾、男性は対象となっていない。しかし、HPVの感染は、子宮頸癌や陰茎癌の原因となるばかりでなく、遺伝子型によっては尖圭コンジローマや疣贅を起こす。4価ワクチンは尖圭コンジローマに対しても予防効果が期待されており、4価ワクチンを若年女性に接種することによって、接種年代女性の発症率低下に加え、男性の発症率も低下することが報告⁹⁾されている。

2. ワクチン接種歴別のHPV抗体保有状況

調査対象者140名のうちワクチン接種歴があったのは女性2名(1.4%)で、接種ワクチンは2価ワクチン、4価ワクチンそれぞれ1名ずつであった。ワクチン接種者の年齢階層は20-24歳(1名)および25-29歳(1名)であり、ワクチン接種者のHPV16抗体価は67.0、192.8 IU/mLで、女性のGMT(0.4 IU/mL)より168倍、482倍高かった。日本人女性を対象に行ったHPV感染症ワクチンの効果に関する報告^{10,11)}によると、ワクチン接種者のHPV16に対するGMTは対照群のGMTより優位に高く、Konno¹⁰⁾らの報告では、ワクチン接種者のHPV16に対するGMTは自然感染者のGMTの250倍の値を示した。2009年からHPV感染症ワクチン接種が開始され、抗体調査の対象が20歳以上であることから、ワクチン接種者の例数は少ないが、同様の傾向がみられた。今回の調査ではHPV16抗体価のみが対象であったが、接種ワクチンが2価ないし4価ワクチンであることを鑑みると、

表3. 年齢階層別にみたVZV抗体保有状況

年齢階層	検査数	抗体価 (IU/mL)			抗体保有率 (%)	GMT (IU/mL)
		<2.0	2.0≤a<4.0	4.0≤		
0-1	37	17	17	3	8.1	2.3
2-3	32	10	10	12	37.7	3.9
4-9	76	11	19	46	60.5	7.2
10-14	39	0	9	30	76.9	11.3
15-19	45	0	4	41	91.1	13.6
20-24	22	0	4	18	81.8	12.6
25-29	24	0	2	22	91.7	13.3
30-39	19	0	3	16	84.2	11.6
40-	75	0	2	73	97.3	14.3
計	369	38	70	261	70.7	8.7

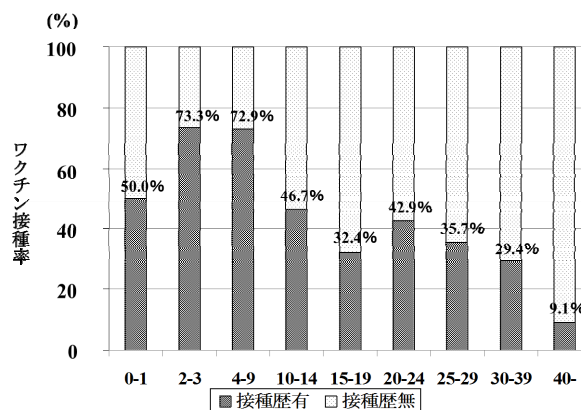


図1. 年齢階層別にみたVZVワクチン接種率

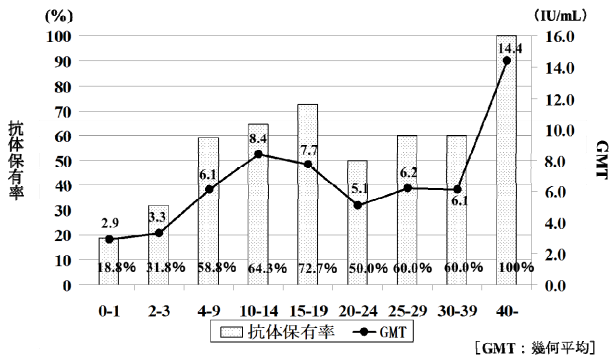


図2. 年齢階層別にみたVZV抗体保有率と平均抗体価<ワクチン接種歴あり>

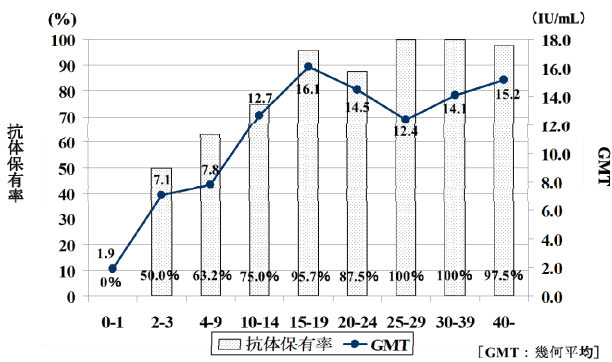


図3. 年齢階層別にみたVZV抗体保有率と平均抗体価<ワクチン接種歴なし>

今後は18型, 6型, 11型の抗体価の保有状況もみる必要がある。

HPV感染症ワクチンは2013年に定期接種化されたが, ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛がワクチン接種後に特異的に見られたことから, 「同副反応の発生頻度等がより明らかになり, 国民に適切な情報提供ができるまでの間, 定期接種を積極的に勧奨すべきではない」と, 現在, 積極的な勧奨を行っていない¹²⁾。このような状況下であるが, 健常人におけるHPV抗体保有調査はあまり行われておらず, 子宮頸癌や尖圭コンジローマなどのHPV感染症の発生動向調査を含め, 今後も抗体保有調査を継続していく必要がある。

3. VZV抗体価検出状況

369名中のVZV抗体陽性者は261名で, 抗体保有率は70.7%, 対象者全体のGMTは8.7 IU/mLであった(表3)。年齢階層別に抗体保有率をみると, 0-1歳の抗体保有率は8.1%で最も低く, 2-3歳37.5%, 4-9歳60.5%, 10-14歳76.9%と, 年齢が上がるにつれて抗体保有率が高くなり, 15歳以上の抗体保有率は80.0%を超えていた。また, 陰性(2.0 IU/mL未満)の割合は年齢が上がるにつれて減少し, 10歳以上の抗体価はすべて2.0 IU/mL以上であることから, 自然免疫のブースター効果により抗体価が上昇している可能性も示唆された。GMTは, 0-1歳では2.3 IU/mL, 2-3歳3.9 IU/mL, 4-9歳7.2 IU/mLと, 年齢が上がるにつれて高くな

り, 10歳以上では11.0 IU/mLを超えていた。水痘ワクチンの接種対象者は, 「生後12月から生後36月に至るまでの間にある者」とされている⁵⁾。他の調査^{13,14)}では, 3-6歳児で約70%, 7-12歳児で約90%, また, 大学生の85%以上が抗体を保有していたことが報告されており, 今回の調査では14歳以下の抗体保有率(8.1~76.9%)がやや低いことが示唆された。

4. ワクチン接種歴別のVZV抗体保有状況

調査対象者369名のうち, ワクチン接種者が134名(36.3%), 未接種者が197名(53.4%), 接種歴不明者が38名(10.3%)であり, ワクチン接種歴の判明している331名から算出したワクチン接種率は40.5%であった。年齢階層別にみると0-1歳の50.0%がワクチンを接種しており, 2-9歳では70%を超える接種率であったが, 10歳以上の接種率は50%を下回り, 40歳以上では9.1%であった(図1)。国内でのワクチン接種率は30~40%と推定されており¹⁵⁾, 小児での接種率が比較的高いことが示唆された。

ワクチン接種者134名を対象に年齢階層別に抗体保有率およびGMTをみたところ, 3つの傾向に分類された(図2)。0-3歳では抗体保有率は18.8%, 31.8%と低く, GMTも2.9, 3.3 IU/mLと低かった。4-39歳の抗体保有率は50.0~72.7%, GMTは5.1~8.4 IU/mLで, いずれも0-3歳より高い値を示した。40歳以上の抗体保有率は100%で, GMTは最も高い14.4 IU/mLであった。

ワクチン未接種者(197名)では, 3つの傾向に分類された(図3)。0-1歳の抗体価は1.7~2.5 IU/mLと低く(GMT1.9 IU/mL), 抗体保有率は0%であった。2-9歳では抗体保有率は50.0%, 63.2%, GMTは7.1, 7.8 IU/mLで, 抗体保有率およびGMTともに, 0-1歳と10歳以上の値の半分程度であった。10歳以上では, 75.0~100%と高い抗体保有率で, GMTも12.4~15.2 IU/mLで, 高値であった。

VZV抗体価の分布をみると, ワクチン接種者では, 抗体陽性(4.0 IU/mL以上)が52.2%, 判定保留(2.0 IU/mL以上4.0 IU/mL未満)が35.1%, 陰性(2.0 IU/mL未満)が12.7%で, ワクチン未接種者では, 抗体陽性が77.5%, 判定保留が11.3%, 陰性が11.3%であり, ワクチン接種者は未接種者に比べ抗体陽性の割合が低く, 判定保留の割合が高かった(図4)。医療機関職員(ワクチン接種歴不明)においてVZV抗体保有率は高いが, 抗体価は低かったと報

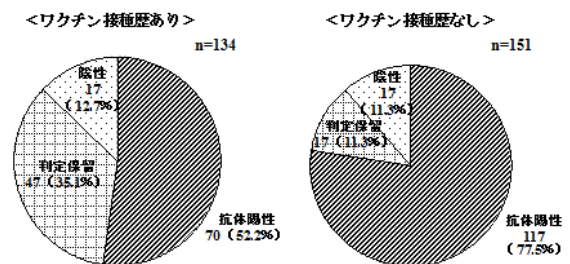


図4. VZV抗体価の分布

表4. ワクチン接種歴及び既往歴別にみた
VZV抗体保有状況

ワクチン 接種歴	既往歴	例数 (%)	GMT (IU/mL)
あり (n=121)	あり	31 (25.6)	8.6
	なし	90 (74.4)	4.4
なし (n=145)	あり	113 (77.9)	14.8
	なし	32 (22.1)	3.0

告¹⁶⁾されており、抗体保有率と抗体価をあわせてみていく必要がある。

ワクチン接種歴および既往歴が判明している266名についてみると、ワクチン接種者121人のうち水痘の既往歴ありは31人 (25.6%)、既往歴なしは90人 (74.4%)、ワクチン未接種者145人のうち既往歴ありは113人 (77.9%)、既往歴なし32人 (22.1%) であり、ワクチン接種者の方が水痘に罹患した割合が低かった (表4)。一方、GMTを比較すると、ワクチンの接種によらず既往歴ありのGMTは高く、既往歴ありの中では、ワクチン未接種者の方が高かった。感染防御できる抗体価は不明であり、ワクチン接種者にも水痘罹患者が存在することから、ワクチン接種により十分な抗体が得られていたかは不明である。しかし、ワクチン未接種者の77.9%が水痘に罹患しているが、ワクチン接種者の74.4%は水痘に罹患していないことからワクチンの効果が大いことが示唆された。また、小児期の水痘ワクチン接種が後の帯状疱疹発生頻度を低下させるとの報告¹⁷⁾もされており、ワクチン接種は重要と考えられる。

今回のVZV抗体保有調査は、定期接種化前に行われたため、今後の調査の基礎となる貴重なデータである。これからのデータの積み重ねにより、感染防御に必要な抗体価などが明らかになっていくと期待される。水痘の発生動向を含め、VZV抗体保有調査も継続して行っていく必要がある。

ま と め

都内で集められた健康人の血清を対象にHPVおよびVZV抗体保有調査を行った。

20歳以上の男女計140名のうち、HPV16抗体陽性者は男性1名、女性8名の計9名 (6.4%) で、男女別のGMTはそれぞれ0.3 IU/mL、0.4 IU/mLであった。女性2名にHPV感染症ワクチン接種歴があり、HPV16抗体価は女性のGMT (0.4 IU/mL) より167.5倍、482.0倍高かった。

369名のうちVZV抗体陽性者は261名で、抗体保有率は

70.7%、対象者全体のGMTは8.7 IU/mLであった。また、ワクチン未接種者の77.9%が水痘の罹患歴があり、ワクチン接種者の74.4%は水痘に罹患していなかった。

文 献

- 1) 井上正樹：産婦人科診療, **92**, 848-851, 2006.
- 2) Munoz, N., Bosch, F.X., Sanjose, S., *et al.*: *New Engl J Med*, **348**, 518-527, 2003.
- 3) 高橋理明：小児感染免疫, **19**(4), 433-446, 2007.
- 4) 厚生労働省健康局長：健発0330第2号、予防接種法第5条第1項の規定による予防接種法の実施について (通知), 2013.
- 5) 厚生労働省健康局長：健発0716第24号、予防接種法施行例の一部を改正する政令並びに予防接種法施行規則および予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行について (通知), 2014.
- 6) 厚生労働省健康局長：健発0624第3号、平成26年度感染症流行予測調査の実施について (通知), 2014.
- 7) Eklund, C., Unger, E. R., Nardellia-haeffliger, D., *et al.*: *Vaccine*, **30**, 294-299, 2012.
- 8) 厚生労働省健康局長、厚生労働省医薬食品局長：健発0208第3号、薬食発0208第2号、「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施について」の一部改正について (通知), 2012.
- 9) Donovan, B., Franklin, S.K., Guy R., *et al.*: *Lancet Infect Dis.*, **11**, 39-44, 2011.
- 10) Konno, R., Dobbelaere, K.O., Godeaux, O.O., *et al.*: *Int J Gynecol Cancer*, **19**(5), 905-911, 2009.
- 11) Yoshikawa, H., Ebihara, K., Tanaka, Y., *et al.*: *Cancer Sci.*, **104**(4), 465-472, 2013.
- 12) 厚生労働省健康局長：健発0614第1号、ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について (勧告), 2013.
- 13) Ueno-Yamamoto, K., Tanaka-Taya, K., Satoh, H., *et al.*: *Pediatr Infect Dis J*, **29**(7), 667-9, 2010.
- 14) 吉原正治, 日山 亨, 横崎恭之, 他：総合保健科学, **31**, 79-82, 2015.
- 15) 国立感染症研究所感染症疫学センター：病原微生物情報月報, **34**(10), 287-288, 2013.
- 16) 新川奈緒美, 御供田睦代, 上野伸広, 他：鹿児島県環保セ所報, **6**, 80-85, 2005.
- 17) Weinmann, S., Chun, C., Schmid, D.S., *et al.*: *J Infect Dis*, **208**(11), 1859-1868, 2013.

Analysis of Human Papillomavirus and Varicella Zoster Virus Antibody Tests for Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases in Tokyo from April 2014 to March 2015

Mami NAGASHIMA^a, Yurie KITAMURA^a, Sachiko HARADA^a, Isao YOSHIDA^a,
Akane NEGISHI^a, Emiko INOMATA^a, Tetsuya AKIBA^a and Kenji SADAMASU^a

Routine vaccination programs to prevent human papillomavirus (HPV) and varicella zoster virus (VZV) infections started in 2013 and 2014, respectively; therefore, we investigated the seropositivity against HPV-16 and VZV among people who lived in Tokyo.

The results showed that the seropositivity rates against HPV-16 were 6.4% in all age groups, where for those aged ≥ 20 years, the anti-HPV-16 geometric mean titer (GMT) was 0.3 IU/mL in men and 0.4 IU/mL in women. In two women who were vaccinated against HPV-16, their anti-HPV-16 titers after vaccination were 168- and 482-fold higher than those in other women. The seropositivity rates against VZV were 70.7%, and the anti-VZV GMT was 8.7 IU/mL in all age groups. In total, 77.9% who were not vaccinated against VZV were infected with VZV, and 74.7% who were vaccinated were not infected with VZV.

These survey data are valuable, and they were investigated before the routine vaccination program for HPV infection and varicella. The results of this survey, suggest that investigating anti-HPV and anti-VZV titers is important for preventing HPV and VZV infections.

Keywords: human papillomavirus infection, anti-HPV-16 titer, varicella, anti-varicella zoster virus titer, vaccine

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan