

陳 蒙 論文内容の要旨

主 論 文

Comparative immune response between responders and low responders in patients with chronic pulmonary diseases during the 2 year period after pneumococcal vaccination

(慢性肺疾患患者における肺炎球菌ワクチン接種後 2 年間の応答者と低応答者間の免疫応答の比較検討)

陳 蒙、久富由紀、古本朗嗣、川上健司、真崎宏則、永武 毅、末安禎子、岩永知秋、相澤久道、大石和徳

(Clinical and vaccine immunology, accepted 5 December 2006)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：有吉紅也 教授)

緒言

肺炎球菌莢膜ポリサッカライド(PPS)に対する血清型特異的 IgG は肺炎球菌感染症における感染防御機序の中心的役割を果たしている。一方、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者に 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPV)に対する低応答者の存在が指摘されているが、低応答者の血清型特異的 IgG 濃度の経時的推移についての報告はない。本研究の目的は、慢性肺疾患患者における PPV 接種前後 2 年間の血清中血清型特異的 IgG 抗体濃度を WHO の推奨する第 3 世代 ELISA 法で、さらに抗体の結合力の強さの指標である avidity の推移を測定し、PPV に対する応答者および低応答者の特徴を明らかにすることである。

対象と方法

- (1) 研究対象とデザイン：2001 年 11 月～2003 年 12 月に、九州地区共同研究参加施設の 13 ヶ所の病院における慢性肺疾患患者 84 症例を対象とした。PPV の接種前と接種 1 ヶ月後、6 ヶ月後、1 年後、2 年後に血清を採取し、 -80°C で保存した。84 症例中 40 症例で 2 年間の血清採取が可能であった。
- (2) 実験方法：本邦で分離頻度の高い血清型 6B、14、19F 及び 23F の特異的 IgG 抗体濃度を第 3 世代 ELISA で測定した。ワクチン接種後少なくとも一つの血清型特異的 IgG 抗体濃度の上昇率が 2 倍以上である症例が応答者と定義し、4 つの血清型特異的 IgG 抗体濃度の上昇率がいずれも 2 倍以下である症例は低応答者とした。血清型特異的 IgG の avidity は、0.5M NaSCN の添加後の血清型特異 IgG 濃度のパ

ーセント(avidity index:AI)で示した。

結果

- (1) PPV 接種前に、総症例の血清中血清型特異的 IgG 濃度は 3.05 $\mu\text{g/ml}$ (血清型 23F) ~6.35 $\mu\text{g/ml}$ (血清型 14)であった。90%以上の症例の接種前血清型特異 IgG 濃度はいずれの血清型においても 1 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。PPV 接種 1 ヶ月後には、いずれの血清型においても血清型特異 IgG 濃度は接種前に比較して有意に増加した ($P<0.01$, Table 2)。
- (2) 84 症例中、26 例 (31%)が低応答者であった。両群間において、年齢、性別、疾患頻度とステロイド剤使用頻度については有意差は認められなかった (Table 1)。低応答者では PPV 接種前の血清型特異的 IgG 濃度が応答者より高い傾向が認められた。また、応答者では PPV 接種 1 ヶ月後の血清型特異的 IgG 濃度がいずれの血清型においても有意に増加したのに対し ($P<0.01$)、低応答者では血清型 14 において血清型特異 IgG 濃度の有意な増加を認めたものの ($P<0.05$)、血清型 6B、19F、23F において有意な増加は認められなかった (Table 2)。
- (3) PPV 接種後の血清型特異 IgG 濃度は、PPV 接種 1 ヶ月後から 6 ヶ月後までに速やかに減少した。血清型特異 IgG 濃度が接種前のレベルに低下するまでの期間は、血清型 6B で 0.5 年、血清型 19F で 0.6 年、血清型 23F で 1.7 年、血清型 14 では 6.9 年であった (Fig 1)。
- (4) 血清型 6B で低応答者の接種 2 年後と血清型 19F で総症例と応答者の接種 2 年後に有意な AI の低下 ($P<0.01$)を認めたものの、全体としては PPV 接種 1 ヶ月後、2 年後の AI に顕著な変化は認められなかった (Table 4)。

考察

本研究において対象症例の 31%に低応答者が認められたが、その臨床的な特徴は明らかでなかった。本研究において低応答者の頻度が既報に比較して高かったのは、対象症例の PPV 接種前の血清型特異的 IgG 濃度が高いことに起因している可能性が示唆される。

血清中の血清型特異的 IgG 濃度は PPV 接種 1 ヶ月後に有意に増加し、接種 6 ヶ月後までに急速に減衰した。とりわけ、血清型 14 に比較して、弱ワクチン抗原である血清型 6B、19F、23F では速やかな血清型特異的 IgG の減衰が認められた。一方、avidity はおおむね PPV 接種前後で顕著な変化は認められなかった。

本研究の最も重要な所見は、応答者と低応答者における血清型特異 IgG 濃度の動態が明らかに異なる点である。応答者においても弱ワクチン抗原の血清型では接種後に接種前の血清型特異的 IgG レベルに低下するまでの期間は 3 年未満であった。これらの成績は慢性肺疾患患者に対する初回接種後の 3 年以内の再接種の必要性を示唆している。

本研究では、慢性肺疾患患者の PPV 接種後の血清免疫学的応答を明らかにしたが、PPV 接種が推奨されている高齢者や若年成人のうち、慢性肺疾患以外の疾患群における低応答者の頻度と血清型特異 IgG 濃度の動態についてさらなる検討が必要である。