

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K16272

研究課題名(和文) 早期の肺炎球菌ワクチン導入が鼻咽頭定着の肺炎球菌菌量に与える影響についての検討

研究課題名(英文) Effectiveness of early introduction of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-10) on reducing pneumococcal bacterial load in the nasopharynx among neonates.

研究代表者

トバデル ビム (DHOUBHADEL, Bhim Gopal)

長崎大学・熱帯医学研究所・准教授

研究者番号：80761113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究に、600人の乳児を参加登録し、10週齢(n=585)、14週齢(n=564)、9か月(n=470)、12か月(n=340)、15か月(n=169)の各時点で追跡調査を行なった。12ヶ月と15ヶ月の各時点については現在も追跡調査中である。現在までに1530の鼻咽頭ぬぐい液を採取し、DNAの抽出を開始している。検体の移送について、既にカトマンズにあるネパール医療研究評議会から同意と承認を受けている。DNAは長崎大学熱帯医学研究所に持ち込まれ、肺炎球菌の血清型について調べられ、ワクチンに含まれる血清型と含まれない血清型の出現率について同定される予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺炎球菌血清型の結果は、肺炎球菌ワクチン導入後に出現する血清型が乳児の月齢によっても異なることを示唆すると想定している。その結果はワクチン導入後に肺炎の原因となる、ワクチンに含まれない血清型の出現を特定する際に役立つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have successfully enrolled 600 babies and have followed them at the age of 10 weeks (n=585), 14 weeks (n=564), 9 months (n=470), 12 months (n=340), 15 months (n=169). Follow up children at 12 months and 15 months still going on. Till date, 1530 nasopharyngeal samples have been collected. DNA extraction has been started. Material transfer agreement and approval is already taken from Nepal Health Research Council, Kathmandu. DNA will be brought to Nagasaki and will be tested for pneumococcal serotypes, and prevalence of vaccine and non-vaccine serotypes will be determined. Epidemiological and clinical data are being analysed in STATA to estimate the incidence of acute respiratory infections among infants after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Nepal.

研究分野：infection

キーワード：pneumococcus serotypes PCV10 children pneumonia Nepal

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺炎球菌は2015年時点で生後1-59ヶ月(生後1ヶ月-6歳未満)の小児に295,000件の死亡をもたらしていると推定されており、その殆どはアジアおよびアフリカの発展途上国に集中している(Wahl et al., 2018年)。肺炎球菌は世界全体において、小児の肺炎、敗血症及び髄膜炎等の主要な致死性感染症の原因となっており(Bogaert et al., 2004年)、肺炎球菌による感染症はネパールの主要な公衆衛生学的課題の1つである(Kelly et al., 2011年, Williams et al., 2009年)。肺炎球菌は片利共生性のごく一般的なヒト感染細菌であり、鼻咽頭に定着し、100以上の血清型を有する点で特徴的である。

肺炎球菌結合型ワクチンの導入によってワクチンに含まれない血清型(非ワクチン血清型)の肺炎球菌による疾患リスクが生じることから、ワクチン導入時および導入後の血清型についての継続的なサーベイランスが必要とされている(Slotved et al., 2016年, Vissers et al., 2018年)。ネパールにおいて、10価結合型ワクチン(PCV10)導入前の研究ではワクチン接種率が限られていたため、新しい遺伝子型も含めて幅広い血清型が検出されていた。このことより、ワクチン導入後の血清型サーベイランスの継続が不可欠である(Hanieh et al., 2014年)。

ネパールでは2015年にPCV10が導入された。しかし導入後のワクチンに含まれる血清型(ワクチン血清型)および含まれない血清型の出現率は未だ不明である。

2. 研究の目的

- PCV10 導入後の肺炎球菌のワクチン血清型および非ワクチン血清型の有病割合を明らかにすること。
- PCV10 導入後の乳幼児の急性呼吸器感染症の罹患率を明らかにすること。

3. 研究の方法

研究対象者：予防接種外来を受診した生後6週の乳児

実施場所：Siddhi Memorial Hospital (ネパール, バクタプル)

研究デザイン：前向きコホート研究

本研究登録のための適格基準

対象年齢：生後6週の乳児

性別：男女とも

選択基準：適格基準を満たし、かつ、研究への参加と鼻咽頭検体採取に両親が同意した乳児。

除外基準:

追跡調査に協力する意思のない保護者および同意を取り下げた保護者

抗菌薬使用歴：前月に抗菌薬の服用歴がある乳児

口、鼻及び鼻咽頭に先天奇形を有する場合

データ収集法：Siddhi Memorial Hospital の予防接種外来を受診した生後6週の乳児の保護者に研究参加を求めた。研究に関する説明を行い、書面によるインフォームド・

コンセントを得た後に、タブレット端末の Open Data Kit プラットフォームを利用した標準化された質問票によりデータ収集した。予防接種の 10 週後、14 週後、9 ヶ月後、12 ヶ月後および 15 ヶ月後の各予防接種実施日と同じ曜日または日付に各乳児を追跡調査した。検体の収集については、参加登録時、9 ヶ月後および 12 ヶ月後に鼻咽頭検体を採取した。乳児が何らかの病態を呈して Siddhi Memorial Hospital を受診した場合はその臨床データおよび検査データを収集した。

サンプル数：研究参加登録をした生後 6 週の乳児 600 人

変数及びデータ収集法：以下に挙げる人口統計学的変数を用いた。性別、民族、宗教、居住地；保護者の年齢、職業、家族内の同胞数、居住環境、家族内の喫煙者、収入源、調理に用いる熱源、在胎期間、出生時体重、現在の体重および身長、細菌およびウイルスの定着状況；急性呼吸器感染症の罹患

倫理承認：長崎大学大学院 熱帯医学・グローバルヘルス研究科（TMGH）（承認番号 NU_TMGH_2020-100-0）およびネパール保健研究評議会（登録番号 126/2019）の各倫理審査委員会から承認を受けた。

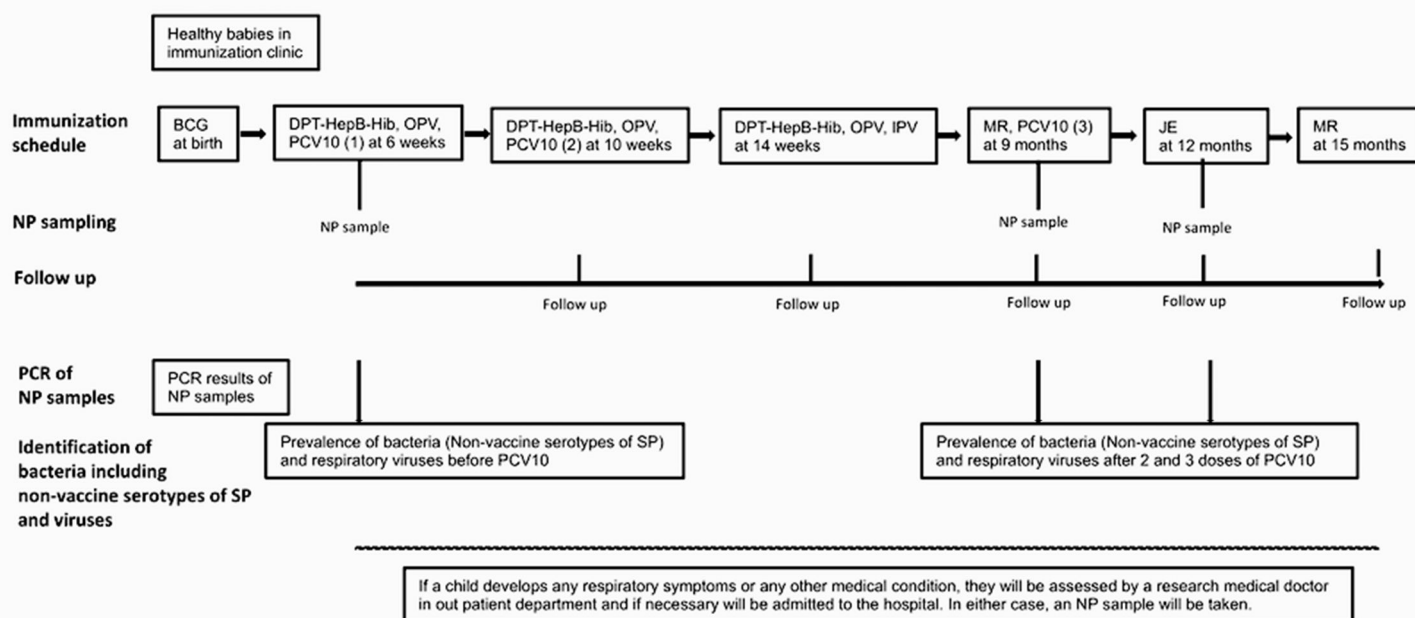


図1. 研究の概要

予防接種外来を受診した生後 6 週の健康乳児の研究参加登録を行い、追跡調査を行った。鼻咽頭ぬぐい液の検体採取は生後 6 週、9 ヶ月および 12 ヶ月で施行し、検体の PCR による分析結果より、予防接種前後の細菌や呼吸器関連ウイルスの出現率を検証した。加えて、研究期間中に乳児が罹患した他の疾患についてもデータ収集を行った。

4. 研究成果

生後 6 週の乳児 600 人の研究参加登録を行い、追跡調査を行った。鼻咽頭検体の採取は計 1,530 件、生後 6 週、9 ヶ月および 12 ヶ月のそれぞれの月・週齢で施行した。加えて、研究期間中に乳児が罹患したいかなる疾患についてもデータ収集を行った。追跡は完了し、採取検体からの DNA 抽出を現在進めている。抽出 DNA は長崎へ搬送し、肺炎球菌のワクチン血清型および非ワクチン血清型の解析を行う予定である。参加登録した乳児の急性呼吸器感染症の罹患率を確定する統計解析も進行中である。

本研究の主要な研究結果に関して、科研費を活用し下記の2編の論文を発表済みである：

注：研究テーマおよび研究方法は、実行可能性の観点、特にワクチンが高価であることから、当初申請した研究計画から変更が加えられた。共同研究者と協議の上で上述の研究は実施された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Dhoubhadel Bhim Gopal, Raya Ganendra Bhakta, Shrestha Dhruva, Shrestha Raj Kumar, Dhungel Yogendra, Suzuki Motoi, Yasunami Michio, Smith Chris, Ariyoshi Koya, Parry Christopher M.	4. 巻 48
2. 論文標題 Changes in nutritional status of children who lived in temporary shelters in Bhaktapur municipality after the 2015 Nepal earthquake	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tropical Medicine and Health	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41182-020-00225-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Raya Ganendra Bhakta, Dhoubhadel Bhim Gopal, Shrestha Dhruva, Raya Sunayana, Laghu Ujjwal, Shah Ashok, Raya Bijendra Bhakta, Kafle Rita, Parry Christopher M., Ariyoshi Koya	4. 巻 48
2. 論文標題 Multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase-producing uropathogens in children in Bhaktapur, Nepal	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tropical Medicine and Health	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41182-020-00251-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Introduction of faculty members of TMGH http://www.tmgh.nagasaki-u.ac.jp/professors/bhim_gopal_dhoubhadel?lang=en
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------