

肺炎球菌感染症に対する現行ワクチンの特徴と次世代ワクチンの開発

佐藤 光¹⁾・石井 恵子²⁾・川上 和義^{1,2)}

¹⁾ 東北大学大学院医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座*

²⁾ 同 感染分子病態解析学分野

受付日：2019年11月20日 受理日：2020年4月20日

肺炎球菌は多糖から構成される厚い莢膜を有し、成人の市中肺炎において最も検出頻度の高い起炎菌である。高齢者や基礎疾患を有する患者では重症化することも多く、ワクチン接種による予防が推奨される。肺炎球菌の排除には好中球による貪食・殺菌が中心的な役割を担い、その際に補体や抗体によるオプソニン化が重要となる。一方で、本菌は補体の活性化や活性化補体の菌体への結合を抑制することで好中球の貪食に抵抗性を示す。そのため、現行のワクチンは莢膜多糖体を抗原とし、莢膜に対する抗体を誘導することで貪食・殺菌を促進する。現在わが国では、23価莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)と13価コンジュゲートワクチン(PCV13)の2種類のワクチンが使用されている。PPSV23は胸腺非依存性抗原であり、B細胞からの抗体産生にヘルパーT細胞を必要とせず、抗体の親和性成熟やメモリーB細胞の成立が期待できない。一方、胸腺依存性抗原であるPCV13は、13価の莢膜多糖体に無毒性変異ジフテリア毒素を結合しており、ヘルパーT細胞の活性化を誘導することで抗体の親和性成熟やメモリーB細胞の成立が期待できる。現在、これら2つのワクチンが高齢者を対象に接種可能となっているが、両ワクチンの使い分けに関する明確な基準はなく、ワクチンの免疫原性、臨床効果、安全性、費用対効果のデータ集積が進められている。肺炎球菌の莢膜には90を超える血清型があり、現時点でカバーできる血清型は限定的である。そのため、ワクチン血清型の肺炎球菌が減少する一方で非ワクチン血清型が増加するserotype replacementが臨床的に問題となりつつある。現行の肺炎球菌ワクチンは優れたワクチン効果を示す一方で、カバーする血清型に限られることに起因する課題も浮かび上がっており、血清型に左右されないユニバーサルワクチンの開発が望まれている。

Key words: pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, vaccine, serotype replacement

はじめに

厚生労働省の人口動態調査によると、2018年時点において肺炎はわが国の死亡原因の第5位であり、特に肺炎による死亡例のうち65歳以上の占める割合は97.8%にのぼる。肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)は成人の市中肺炎において最も検出頻度の高い起炎菌であり、髄膜炎や菌血症など侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal dis-

ease: IPD)を引き起こし重篤化することが知られている。このような背景から、慢性心肺疾患などの基礎疾患を有する高齢者への肺炎球菌ワクチン接種が強く推奨される。

肺炎球菌は多糖で構成される厚い莢膜をもつグラム陽性双球菌であり、その莢膜には90を超える血清型が存在し、その中で約30種類がヒトに高い病原性を示す。現時点ではそれらすべての血清型をカバーできるワクチンは存在せず、わが国では作用機

*宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

Table 1. Currently used pneumococcal vaccines in Japan

| vaccine | for pediatric use | for use in older adults | serotypes included |
|---------|---------------------|-------------------------|---|
| PPSV23 | | routine vaccination | <u>1</u> , <u>2</u> , <u>3</u> , <u>4</u> , <u>5</u> , <u>6B</u> , <u>7F</u> , 8, 9N, <u>9V</u> , 10A, 11A, 12F, <u>14</u> , 15B, 17F, <u>18C</u> , <u>19A</u> , <u>19F</u> , 20, 22F, <u>23F</u> , 33F |
| PCV13 | routine vaccination | voluntary vaccination | <u>1</u> , <u>3</u> , <u>4</u> , <u>5</u> , 6A, <u>6B</u> , <u>7F</u> , <u>9V</u> , <u>14</u> , <u>18C</u> , <u>19A</u> , <u>19F</u> , <u>23F</u> |

Serotypes shared between the two vaccines are underlined.

序が異なる2種類の肺炎球菌ワクチンが使用されている (Table 1)。1988年に承認され、2014年10月から65歳以上の高齢者を対象に定期接種化された23価莢膜多糖体ワクチン (PPSV23: ニューモバックス[®]NP) と、2013年11月から小児を対象に定期接種化され、2014年6月から高齢者への接種が承認された13価コンジュゲートワクチン (PCV13: プレベナー13[®]) である。本稿では、これら現行の肺炎球菌ワクチンの特徴と問題点、現在開発が進められている次世代の肺炎球菌ワクチンについて概説する。

1. 肺炎球菌ワクチンの免疫機序

1. 肺炎球菌感染に対する防御機構

肺炎球菌は細胞外増殖菌であるため、その排除には好中球による貪食・殺菌が中心的な役割を担っている。好中球による効率的な貪食には活性化された補体成分や抗体による菌のオプソニン化が重要である (Fig. 1)。補体は、Mannan-binding lectin (MBL) やフィコリンの菌体表面糖鎖への結合 (レクチン経路)、IgM抗体やIgG抗体の菌体表面への結合 (古典経路)、増幅経路として働く別経路により活性化され、産生されたC3bが菌体に結合することで、好中球は補体受容体CR1を介して効率よく貪食を行う。また、IgG抗体が菌体に結合すると、好中球はFcγ受容体を介して抗体と微生物の複合体をきわめて効率よく貪食する。

肺炎球菌は補体の活性化を抑制し、好中球の貪食に抵抗することが知られている。肺炎球菌のもつ厚い莢膜は好中球の貪食殺菌作用に抵抗性を示すだけでなく、補体の結合も抑制する¹⁾。肺炎球菌の表層タンパク質である pneumococcal surface protein C (PspC) や酵素である enolase は、補体活性化制御因子の一つであるC4結合タンパク質 (C4-binding protein: C4bp) と結合し、C3転換酵素の活性を低下させることで、菌体表面へのC3bの結合を抑制する^{2,3)}。また、PspCはC3bを直接分解するH因

子に結合し活性化させることで、補体によるオプソニン化を阻害している⁴⁾。このように肺炎球菌は補体の活性化を阻害することで貪食・殺菌から回避する機構を有することが知られており、重要な病原因子となっている。このような背景から、肺炎球菌の排除には特に莢膜多糖体に対する抗体を介した好中球による貪食・殺菌が重要であり、ワクチン接種による抗体産生の誘導が感染症の予防に効果的である⁵⁾。

2. 肺炎球菌ワクチンによる抗体産生機序

前述したように抗体がオプソニン活性を発揮するには好中球表面のFcγ受容体に結合することが必要である。IgM抗体は古典経路を介して補体を活性化するが、Fcγ受容体には結合しないためオプソニン活性を示さない。一方で、ヒトではIgGサブクラスの中でIgG1、IgG2がFcγ受容体へ結合し、オプソニン活性を示すため、肺炎球菌の排除に重要な役割を担う⁶⁾。これらIgG1、IgG2は、ヘルパーT (Th) 1サイトカインであるIFN-γを介したIgM産生B細胞のクラススイッチによって産生される⁷⁾。IgG2抗体は多糖の認識に重要なサブクラスであり、肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンの接種で主に産生される⁸⁾。

抗体産生を誘導するための抗原は、胸腺依存性抗原 (thymus-dependent antigen: TD抗原) と胸腺非依存性抗原 (thymus-independent antigen: TI抗原) の2つに分けられる⁹⁾。後者はさらに、1型 (TI-1) と2型 (TI-2) に分けられ、TI-1抗原は lipopolysaccharide (LPS) など病原微生物の pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) によって Toll-like receptor (TLR) を介したB細胞の活性化が起こる。TI-2抗原は、抗原エピトープの繰り返し構造をもつ肺炎球菌の莢膜多糖体などが、B細胞受容体 (B cell receptor: BCR) に直接架橋することでB細胞を活性化する。一方で、通常のタンパク質抗原はTD抗原であり、直接BCRを

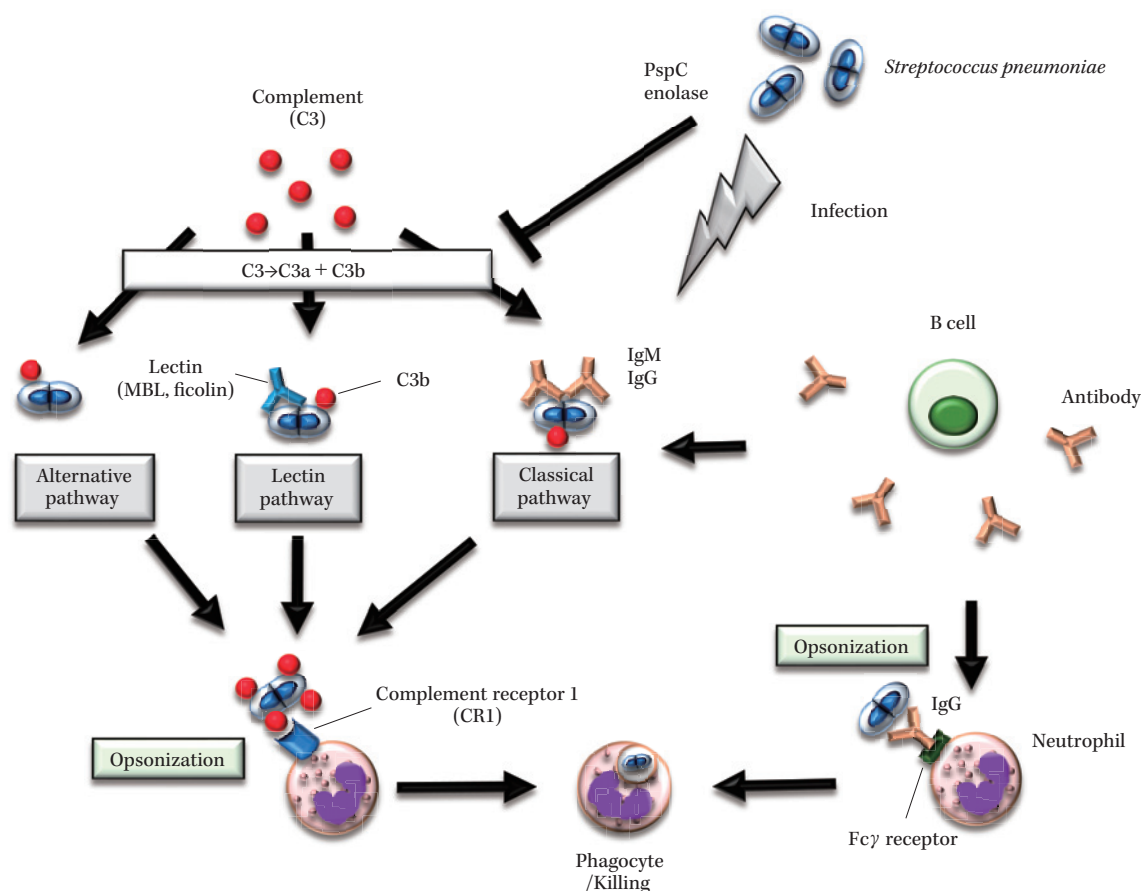


Fig. 1. Immune responses to *Streptococcus pneumoniae*

Neutrophil-mediated phagocytosis of *S. pneumoniae* is enhanced by opsonization with complements and antibodies. Complement protein 3 (C3) is the central factor in the complement cascade. All three pathways (alternative, lectin and classical) of the complement system converge at the point at which C3, is cleaved through assembly of C3 convertases, which generate a common set of effector molecules, including C3a and C3b. The latter fragment covalently binds to microbial surfaces, thereby aiding in their recognition by neutrophils through complement receptor 1 (CR1). Once the IgG antibody binds to an epitope of the pathogen, the Fc portion of the antibody binds to an Fc γ receptor on the neutrophils, facilitating phagocytosis. *S. pneumoniae* suppresses complement activation by their components. Pneumococcal surface protein C (PspC) and enolase suppress the synthesis of C3b and promote its degradation. MBL, Mannan-binding lectin.

架橋することができず、B細胞の活性化にTh細胞を必要とする。脾臓やリンパ節などの二次リンパ組織に存在する成熟B細胞は、辺縁帯に局在する辺縁帯B (marginal zone B : MZ-B) 細胞とリンパ濾胞に局在する濾胞B (follicular B : FO-B) 細胞に分類され、MZ-B細胞はTI抗原、FO-B細胞はTD抗原に应答し、抗体産生反応を行う。

TD抗原であるPCV13とTI-2抗原であるPPSV23では、抗体産生機構がまったく異なる¹⁰⁾(Fig. 2)。TD抗原であるタンパク抗原は、リンパ濾胞において濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cells : FDCs) によって取り込まれ、濾胞ヘルパーT (follicular helper T : Tfh) 細胞に抗原提示される。この活性

化されたTfh細胞はCD40/CD40Lを介してFO-B細胞を活性化する。同時にFO-B細胞も抗原提示細胞として働く。活性化されたFO-B細胞はリンパ濾胞内に胚中心 (germinal center) を形成し、この中でクラススイッチ、親和性成熟 (affinity maturation)、メモリーB細胞や長寿命形質細胞への分化が起こる¹¹⁾。親和性成熟は、B細胞が分裂を繰り返す過程で、体細胞突然変異により抗原への親和性が高い抗体を産生するB細胞が誘導される現象である。誘導された高親和性B細胞は、メモリーB細胞や長寿命形質細胞に分化し、免疫記憶にかかわる。長寿命形質細胞は、胚中心で形成された後骨髄に移動し、ニッチと呼ばれる固有な環境で長期間生存す

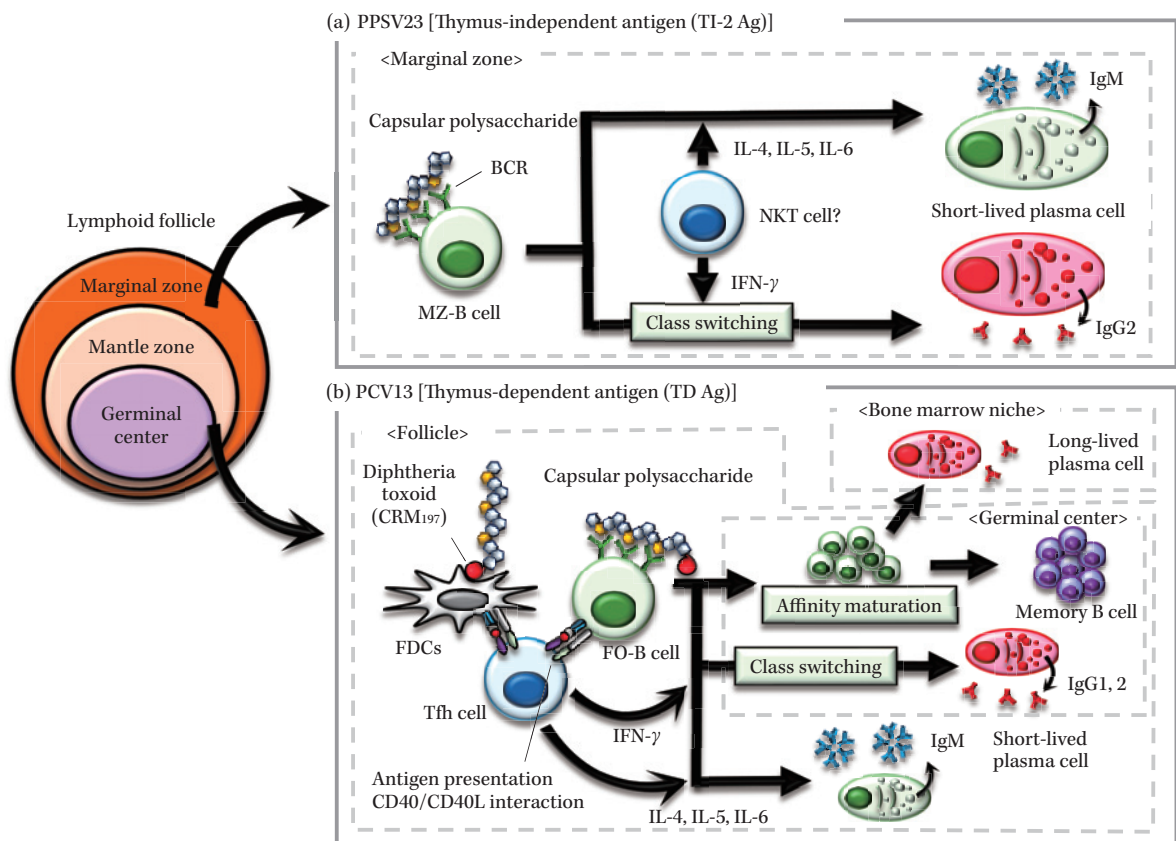


Fig. 2. Immune responses to polysaccharide and protein-polysaccharide conjugate vaccines

(a) The capsular polysaccharides are type-2 thymus-independent antigens (TI-2 Ag). The polysaccharides directly stimulate the marginal zone B (MZ-B) cells by cross-linking the B-cell receptor (BCR) and induce short-lived plasma cells. These B cells differentiate into IgG2-producing B cells by class switching. (b) The carrier proteins are thymus-dependent antigens (TD Ag). The protein in the protein-polysaccharide conjugate vaccine activates follicular B (FO-B) cells in collaboration with follicular helper T (Tfh) cells activated through presentation of the peptide antigen by the follicular dendritic cells (FDCs), resulting in the production of both plasma cells and memory B cells in the germinal center. Some plasma cells survive in the bone marrow niche as long-lived plasma cells and show persistent antibody production. CD40 L, CD40 ligand.

る。肺炎球菌のタンパク抗原である pneumococcal surface protein A (PspA) や pneumolysin (Ply) などに対する抗体はこのような機序で産生される。また、無毒性変異ジフテリア毒素 CRM₁₉₇ を結合した PCV13 では、莢膜多糖体により活性化された B 細胞が抗原提示細胞となり、取り込んだ CRM₁₉₇ 抗原を特異的な Th 細胞に提示し、活性化させる。そのため、Th 細胞が肺炎球菌と無関係であっても、莢膜多糖体に特異的な B 細胞が Th 細胞との直接接触により活性化され、クラススイッチ、抗体の親和性成熟、メモリー B 細胞および長寿命形質細胞の形成がみられる。

一方、TI-2 抗原である莢膜多糖体は、脾臓の辺縁帯 (marginal zone : MZ) に局在する MZ-B 細胞

の抗原受容体を架橋することで IgM 産生を誘導する^{10,11)}。TI-2 抗原の場合、本来は IgM から IgG へのクラススイッチは起こらないと考えられるが、肺炎球菌莢膜多糖体では IgG2 へのクラススイッチが誘導されることが報告されている^{8,12)}。われわれはヒトおよびマウスの研究から、NKT 細胞が産生する IFN- γ が、この IgG へのクラススイッチに関与することを明らかにした^{13,14)}。このように、肺炎球菌莢膜多糖体は TI-2 抗原であるにもかかわらず、強いオプソニン活性を有する IgG2 産生を介して、本菌の感染防御や PPSV23 のワクチン効果において重要な機序を担っている。しかし、一般的には、TD 抗原でみられる抗体の親和性成熟、メモリー B 細胞や長寿命形質細胞の形成はみられず、約 5 年で血

Table 2. Comparison between PPSV23 and PCV13

| | PPSV23 | PCV13 |
|-------------------------|--------------------|------------------|
| Antigen | thymus-independent | thymus-dependent |
| Serotypes | 23 | 13 |
| B cells | MZ-B | FO-B |
| Class switching | IgG2 | IgG1, 2 |
| Affinity maturation | No | Yes |
| Memory B cells | No | Yes |
| Long-lived plasma cells | No | Yes |

MZ-B, marginal zone B; FO-B, follicular B.

Table 3. Effectiveness of pneumococcal vaccines in elderly adults

| Country | Study design | Death | Pneumonia-associated death | Pneumonia | Pneumococcal pneumonia | Reference |
|-------------|---|-------|----------------------------|--------------------|------------------------|-----------|
| Sweden | Age: 50-85 years PPSV23 vs. placebo n = 691 | → | → | → | → | 18) |
| Spain | Age: 62-73 years (COPD) PPSV23 vs. placebo n = 596 | — | — | < 65: ↓ ≥ 65: → | ↓ | 19) |
| Japan | Age: 40-80 years (CLD) PPSV23 + IV vs. IV n = 167 | → | — | → | — | 20) |
| Japan | Age: ≥ 65 years PPSV23 vs. placebo n = 778 | → | → | ≥ 65: → ≥ 75: ↓ | — | 21) |
| Japan | Age: 55-105 years (NHR) PPSV23 vs. placebo n = 1,006 | → | ↓ (pneumococcal) | ↓ | ↓ | 22) |
| Netherlands | Age: ≥ 65 years PCV13 vs. placebo n = 84,496 | → | → | → | ↓ | 31) |

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CLD, chronic lung disease; IV, influenza vaccine; NHR, nursing home residents; →, no significant difference; ↓, decreased by vaccination; —, not tested.

清抗体価は低下する。また、MZ-B細胞はヒトでは生後1~2歳にならないと形成されないことから、莢膜多糖体に対する抗体産生は2歳ごろにならないと起きない⁹⁾。これら PPSV23 と PCV13 の相違点について Table 2 にまとめる。

II. 肺炎球菌ワクチンの臨床効果

ワクチンの有効性を評価する方法は、非発症群をコントロールとして発症群との間でのワクチン接種率を比較する症例対照研究 (case-control study : CCS) や、無作為に割り付けを行い、ワクチン非接種群をコントロールとして接種群との間での発症率を比較する無作為化比較試験 (randomized control

trial : RCT) など多岐にわたる。本章では信頼性の高い研究手法である RCT を用いた肺炎球菌ワクチンの有効性を解析した報告を主に扱う。

1. PPSV23 の臨床的有効性

本ワクチンは、米国では 1983 年に、わが国では 1988 年に導入されたワクチンであり、臨床効果について多くの研究がなされてきた。髄膜炎などの IPD に対しては、有効であることが示されてきたが¹⁵⁻¹⁷⁾、肺炎自体に対しては一定の結論が得られていない (Table 3)。1998 年のスウェーデンの研究では肺炎に対する予防効果は認められなかった¹⁸⁾。一方で、2006 年の COPD 患者を対象としたスペイ

ンでの研究ではワクチンは有効との報告がなされている¹⁹⁾。2008年から2010年頃には、わが国から3つのRCT研究が報告された²⁰⁻²²⁾。Furumotoらの解析では、慢性肺疾患患者に対してワクチンの予防効果は認められないものの、感染性急性増悪は減少した²⁰⁾。Maruyamaらの報告では、高齢者施設においてワクチン接種群とプラセボ群で肺炎球菌肺炎、全肺炎を比較したところ、いずれにおいてもワクチン接種群で有意な予防効果が得られている²¹⁾。また、Kawakamiらは、肺炎予防効果に加えて医療費への影響についても検討し、ワクチン接種群で有意な医療費の軽減効果を示している²²⁾。日本呼吸器学会の『成人肺炎診療ガイドライン2017』では、これら5つの報告をもとにメタ解析が実施されており、その結果を受けて高齢者の肺炎を予防するために本ワクチンの接種が強く推奨されている。CCSでも本ワクチンの有効性が検討されており、わが国における65歳以上の高齢者を対象としたtest-negative designによるSuzukiらの研究では、本ワクチン接種によるワクチン効果はすべての肺炎球菌性肺炎に対して27.4%、ワクチン血清型による肺炎球菌性肺炎に対して33.5%であったことが示されている²³⁾。

2. PCV13の臨床的有効性

わが国では、2010年に小児を対象に7価コンジュゲートワクチン(PCV7)が導入され、2013年4月から定期接種化、同年11月にはPCV13に切り替えられた。その後、高齢者に対しては2014年6月に任意接種が承認された。米国では2000年のPCV7の導入により、5歳未満におけるワクチン血清型のIPDが著減した²⁴⁾。さらに、ワクチン未接種者にも間接効果がみられ、高齢者におけるワクチン血清型のIPDが減少した²⁴⁾。一方で、小児に限らず高齢者でもPCV7に含まれない19A型などの非ワクチン血清型によるIPDが増加した²⁵⁻²⁷⁾。この現象は血清型置換(serotype replacement)と呼ばれる。このような背景から、19A型を含むPCV13が開発され、米国では2010年に導入された。その結果、追加6血清型のIPD患者数のみならず、鼻腔保菌率も減少した^{28,29)}。同様の現象はわが国でも観察されている³⁰⁾。

高齢者に対するPCV13のワクチンの有効性を調べた研究として、2015年にオランダで大規模な臨床研究が報告されている³¹⁾。当時オランダでは、高

齢者へPPSV23の接種がほとんど進んでおらず、PCV7の接種が開始されたばかりであった。約85,000人の高齢健常者を対象として、PCV13接種群とプラセボ群を無作為に割り付け、市中肺炎とIPDの発症を比較検討したRCT研究が行われた。これはCommunity-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA)と呼ばれている。結果として、PCV13はワクチン血清型の市中肺炎、非菌血症性市中肺炎、IPDの発症をそれぞれ45.6%、45.0%、75.0%抑制し、ワクチン血清型に限らずすべての肺炎球菌性肺炎、IPDをそれぞれ30.6%、51.8%抑制した。さらに、この効果は最低でも4年間は持続した。

III. 安全性

PPSV23、PCV13は両ワクチンともに安全なワクチンであるが、接種部位の発赤・腫脹・痛み、全身性の筋肉痛・発熱・倦怠感・頭痛などの副反応が生じる場合がある。海外の報告では、高齢者に対するPPSV23、PCV13の単回投与はどちらもワクチンに関連した重篤な副反応はほとんどなく、副反応の発生頻度は同程度であり、重症度はほとんどが軽度から中程度である³²⁻³⁵⁾。わが国のデータとしては、Shiramotoらが65歳以上の高齢者を対象にPPSV23とPCV13の安全性を解析しており、どちらもワクチンに関連した重篤な副反応はみられないものの、PPSV23接種群よりもPCV13接種群で局所反応の頻度が高く、全身反応については差がなかったと報告している³⁶⁾。

再接種や連続接種による安全性も検討されており、2回目にPPSV23を接種した群では2回目にPCV13を接種した群と比較し、局所反応および全身反応の副反応の頻度が高い傾向にあるが、単回投与と同様に重症度はほとんどが軽度から中程度であり、ワクチンに関連した重篤な副反応はほとんどない^{33-35,37)}。HammitらはPPSV23の連続接種による安全性について検討しており、2回目だけでなく、3、4回目の接種でも安全性に問題はなかったと報告している³⁸⁾。わが国のデータとしては、Kawakamiらは70歳以上の高齢者に対してPPSV23の再接種による安全性について解析しており、全身性の副反応は初回接種時と再接種時では同程度であり、局所反応の発生率は初回時よりも再接種時に高かったが、ほとんどが軽度から中程度であったと報告してい

る³⁹⁾。Ohshimaらは65歳以上の慢性肺疾患患者に対してPPSV23の再接種による安全性について解析しており、局所および全身反応の頻度は再接種時に初回接種時よりも高いものの、重篤な副反応はなかったと報告している⁴⁰⁾。

IV. 費用対効果

ワクチンの有用性を検討するうえで、免疫原性、臨床効果、安全性に加え、費用対効果についても評価する必要がある。Kawakamiらは、わが国の65歳以上の高齢者を対象に、PPSV23とインフルエンザワクチンの併用によって、医療費をどの程度削減できるか検討しており、PPSV23接種群では1人あたり年間約4万～8万円の医療費削減効果があったと推定している²²⁾。Nishikawarらは、1980年から2016年に公表された27文献のレビューを行い、PPSV23未接種群を対象とした場合、多くの研究でPPSV23の接種は費用対効果に優れると報告している⁴¹⁾。さらにJiangらは、PPSV23の再接種がPPSV23の単回投与よりも費用対効果が良いと報告している⁴²⁾。一方で、わが国における高齢者に対するPCV13による費用対効果を検討した報告はほとんどない。費用対効果の検討には、集団免疫効果が大きく影響するため、わが国のように小児へのPCV13の接種率が高い国では、高齢者においてもPCV13に含まれる血清型による肺炎球菌感染症の発症率が減少する間接効果が予想されるため、費用対効果は悪化するものと考えられる。今後、このような集団免疫効果や血清型分布の変化を加味した、ワクチンの効果および費用対効果の解析が重要となる。

V. 再接種と連続接種

現在わが国では、高齢者に対して定期接種化されたPPSV23と任意接種のPCV13の2つが利用できる。しかしながら、PPSV23とPCV13による臨床効果の比較研究はなく、両ワクチンをどのように扱うのか明確な基準はない。PPSV23は接種後約5年経つと、血清中の抗体が減少するため、初回接種から5年以上経過した時点での再接種が推奨されている。5年以内での再接種では局所の発赤、腫脹などの副反応が強く出る可能性があるため注意が必要である。KawakamiらはPPSV23の再接種による免疫低応答性は観察されず、再接種時にも初回接種時と同等の抗体誘導能およびオプソニン誘導活性がみられると報告している³⁹⁾。

PPSV23とPCV13の連続接種による臨床的有効性を調べた研究はないが、血清中のオプソニン誘導活性において、PCV13接種後のPPSV23接種がPPSV23単独、PPSV23接種後のPCV13接種より有効であることが報告されている^{34,37)}。これらのRCT研究に基づき、米国予防接種諮問委員会(Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP)は、2014年9月から65歳以上の高齢者を対象に、PCV13とPPSV23の連続接種を推奨している⁴³⁾。これは65歳以上のワクチン未接種者には最初にPCV13を、その後6カ月から1年(翌年1年以上に改定)の間隔を空けてPPSV23を接種することで、ワクチンのブースター効果を期待している。しかしながら、ACIPは2019年6月に小児へのPCV13接種の間接効果による血清型カバー率の低下や費用対効果などから、成人において推奨していたPCV13とPPSV23の連続接種を見直し、健常高齢者におけるPCV13の接種は医師と患者の共有意思決定に基づいて推奨している。イギリス、ドイツ、カナダなど米国以外では、免疫不全のない高齢者へのPCV13とPPSV23の連続接種は推奨していない。

わが国では、日本呼吸器学会と日本感染症学会の合同委員会によって「65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方」が示されている。これによると、わが国の成人におけるPCV13の背景は米国における背景とは異なることから、ACIPによるPCV13とPPSV23の連続接種の推奨を全面的に受け入れるべきではないと判断している。一方で、実施臨床医家に対して、PCV13接種の可能な選択肢を示す必要があるとしている。定期接種の対象年齢およびPPSV23の接種歴によって、PPSV23の定期接種・任意接種を選択し、そのうえでPCV13をどのように取り入れるのか、想定されるすべての可能性が示されている。PPSV23は初回接種後5年以上の間隔において再接種が可能である。PCV13とPPSV23の接種間隔は6カ月から4年以内、PPSV23とPCV13の接種間隔は1年以上としている。今後この2つのワクチンをどのように活用していくのか、国内の肺炎球菌感染症におけるワクチン血清型の動向、連続接種の免疫原性および安全性、費用対効果などのデータの集積が必要である。

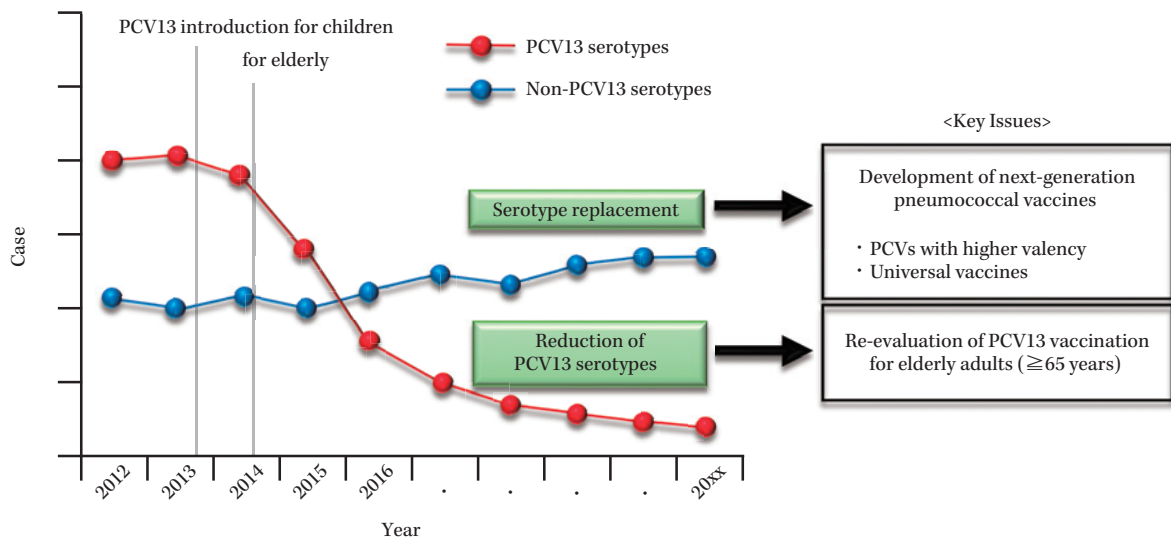


Fig. 3. Estimation of PCV13 serotype transition and future perspectives on pneumococcal vaccines

The estimated transition of the PCV13 serotypes and non-PCV13 serotypes as the causative pathogens of pneumococcal infection is shown. Although the PCV13 vaccine is expected to reduce the risk of infection caused by the PCV13 serotypes, the frequency of non-PCV13 serotypes has increased—(serotype replacement). With the decrease in the incidence of the disease caused by the serotypes in PCV13, re-evaluation of PCV13 vaccination for elderly adults is required. In addition, development of next-generation vaccines that would work across serotypes is expected.

VI. 血清型カバー率の変化と serotype replacement

2000年にPCV7が導入された米国では、小児に限らず成人においてもPCV7に含まれる血清型によるIPDが著減した²⁴⁾。一方で、19A型や7F型など非ワクチン血清型によるIPDが増加した (serotype replacement)^{25~27)}。これを受けてPCV13が開発され、PCV13に含まれる血清型によるIPDが減少し、特に小児における19A型によるIPDは58%減少したことが報告されている^{28, 29)}。しかしながら、2018年10月のCDCの報告によると、PCV7導入後と同様に、PCV13に含まれていない血清型によるIPDの割合は増加している。イングランドおよびウェールズでの研究でも同様に、小児および高齢者においてPCV13に含まれる血清型によるIPDの発症率が減少したものの、非ワクチン血清型によるIPDが増加している⁴⁴⁾。国立感染症研究所の報告によると、わが国においては、PCV13、PPSV23両ワクチンがカバーする血清型によるIPDおよび市中肺炎の割合は年々減少してきており、ワクチンによる血清型カバー率の低下が問題となっている。

このような背景から、より多くの血清型をカバーするコンジュゲートワクチンが必要であり、現在PCV15、PCV20の開発が進んでいる^{45~47)}。しかし

ながら、ほとんどの血清型をカバーするワクチンが開発されない限り、serotype replacementの問題は解消されないと考えられることから、今後は血清型に左右されないユニバーサルワクチンの開発が望まれている。ワクチンの血清型カバー率の変化と今後の展望について概要をFig. 3にまとめる。

VII. 次世代肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌の病原性にかかわる主な分子をFig. 4に示す。肺炎球菌の表層に発現するコリン結合タンパクであるPspAおよびPspC、表層タンパクであるenolase、産生毒素であるPlyは補体の活性化を阻害し、宿主の防御免疫応答を回避する^{3, 48, 49)}。表層に発現するチオレドキシシンファミリーリポタンパクであるEtrx1およびEtrx2、セリンプロテアーゼであるhigh-temperature requirement A (HtrA)は宿主の活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) による殺菌機構に抵抗性を示す⁴⁸⁾。また、endonuclease A (EndA)は好中球 extracellular trap (NETs)を抑制、亜鉛結合性メタロプロテアーゼであるZmpCは血管への好中球の接着を阻害、IgAプロテアーゼはIgAを分解することで免疫応答を回避している⁴⁸⁾。Pneumococcal surface adhesin A (PsaA)、pneumococcal choline-binding protein A (PcpA)、RrgA、polyhistidine triad protein D (PhtD) など

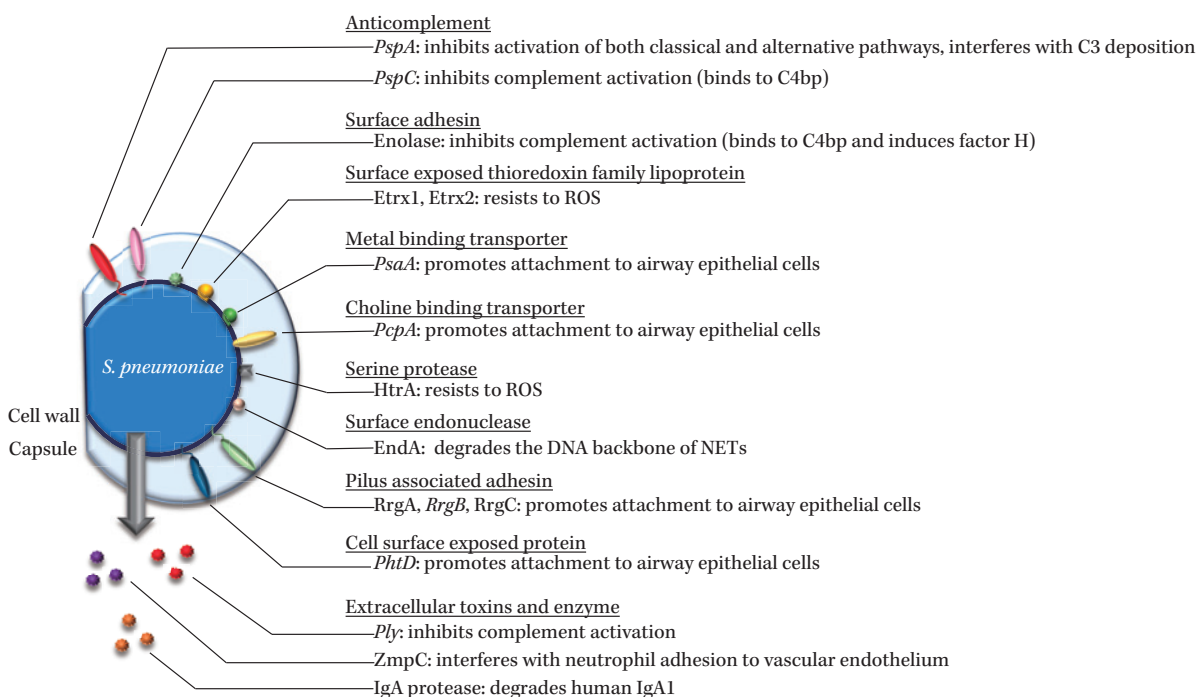


Fig. 4. Structures and virulence factors of *S. pneumoniae*

Schematic diagram of pneumococcal virulence factors is shown. Molecules studied as vaccine targets are shown in italics. PspA, pneumococcal surface protein A; PspC, pneumococcal surface protein C; ROS, reactive oxygen species; PsaA, pneumococcal surface adhesin A; PcpA, pneumococcal choline-binding protein A; HtrA, high-temperature requirement A; EndA, endonuclease A; NETs, neutrophil extracellular traps; PhtD, polyhistidine triad protein D; Ply, pneumolysin; ZmpC, zinc metalloproteinase C.

は気道上皮細胞への菌体の付着に参与している⁴⁸⁾。

次世代肺炎球菌ワクチンの標的抗原は、血清型に影響されることなく、良好な免疫原性を有し、すべての肺炎球菌で保存されているタンパク抗原が望ましい。現在ワクチンのターゲットとして研究が行われている病原性因子について以下に概説する (Table 4)。

1. PspA

PspA は α ヘリックス領域のアミノ酸配列により 3つの family, 6つの clade に分類される (clade 1, 2 は family 1, clade 3~5 は family 2, clade 6 は family 3)。Piao らは、CpG オリゴ DNA と水酸化アルミニウムをアジュバントとした clade 2 と 3 を融合させたワクチンを経鼻接種したマウスでは、clade 1~5 の肺炎球菌感染に対して予防効果があることから、異なる clade の PspA を融合することで、より広範囲の肺炎球菌に対して有効なワクチンとなる可能性を示した⁵⁰⁾。Ezoe らは、PspA ワクチン/poly (I : C) アジュバントを経鼻接種したマウスを使用し、インフルエンザに伴う続発性肺炎球菌肺炎に対

する予防効果を示した⁵¹⁾。Katsura らは、hemagglutinin (HA) を欠損し、PspA を発現するインフルエンザウイルスをマウスに経鼻接種することで、インフルエンザウイルスおよび肺炎球菌に対する抵抗性を獲得することを報告した⁵²⁾。Kong らは、コレステロールとカチオン性官能基を付加し PspA を内包させたプルラン・ナノ粒子 (PspA-nanogel) をマウスの鼻腔内に投与し、肺炎球菌感染に対する抵抗性を賦与することに成功した⁵³⁾。Fukuyama らは、アカゲザルに PspA-nanogel を経鼻投与し、鼻腔粘膜への滞留性と安全性を確認した⁵⁴⁾。以上の動物実験から、PspA に対する抗体は肺での菌の排除を促進するだけでなく、異なる血清型の肺炎球菌に対しても有効であり、次世代ワクチンのターゲットとして期待されている。海外では臨床試験も進められている。

2. Ply/PspC

毒素活性を消失させた Ply を投与したマウスでは、血清型を超えて肺炎球菌感染に抵抗性を示すことから、有望なワクチン抗原と考えられてきた⁴⁸⁾。これ

Table 4. Novel pneumococcal vaccine candidates

| Antigen | Adjuvant | Effects | Reference |
|-----------------------------------|--------------|--|-----------|
| PspA | CpG + Alum | Demonstrated efficacy for preventing pneumococcal infection in a mouse model | 50) |
| | Poly (I:C) | Demonstrated efficacy for preventing secondary pneumococcal infection after influenza virus infection in a mouse model | 51) |
| | HA-KO/PspA | Demonstrated efficacy for preventing both pneumococcal and influenza virus infection in a mouse model | 52) |
| | PspA-nanogel | Demonstrated efficacy for preventing pneumococcal infection in a mouse model | 53) |
| | | Demonstrated safety and effectiveness against pneumococcal infection in a macaque model | 54) |
| Ply (PlyD1) | Alum | Demonstrated safety and immunogenicity in humans | 55) |
| Ply (L460D)/PspC (fusion protein) | Alum | Demonstrated efficacy for preventing pneumococcal infection in a mouse model | 56) |
| PhtD | AS02V | Demonstrated safety and immunogenicity in humans | 57) |
| PhtD/dPly | AS02 | Demonstrated efficacy for preventing lethal pneumococcal infection in a macaque model | 58) |
| PcpA/PhtD | Alum | Demonstrated safety and immunogenicity in humans | 59) |
| PcpA/PhtD/dPly | Alum | Demonstrated efficacy for preventing lethal pneumococcal infection in the mouse model | 60) |
| PhtD/dPly/PD | AS03 | Demonstrated safety and immunogenicity in humans | 61) |

PspA, pneumococcal surface protein A; Alum, aluminum hydroxide; HA-KO/PspA, hemagglutinin-knockout/PspA-expressing influenza virus; Ply, pneumolysin; PspC, pneumococcal surface protein C; PhtD, polyhistidine triad protein D; dPly, detoxified pneumolysin; PcpA, pneumococcal choline-binding protein A; PD, nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D.

らの動物実験の結果を受けて、無毒性変異 Ply である PlyD1 を用いた臨床試験が進められている。Kamtchoua らは、水酸化アルミニウムをアジュバントとした PlyD1 ワクチンを健常人ボランティアに接種し、安全性と血清中の抗原特異的 IgG の誘導を確認している⁵⁵⁾。さらに Mann らは、無毒化 Ply (L460D) と PspC との融合タンパクを接種したマウスでは、L460D 単独接種と比較し、肺炎球菌感染に対する防御効果が亢進することを報告している⁵⁶⁾。

3. PhtD/Ply/PcpA

肺炎球菌の表層に発現し気道上皮細胞への付着に関与するタンパクの一つである PhtD は、マウスモデルで高い免疫原性をもち、血清型を超えた肺炎球菌感染への抵抗性を示すことから、ワクチン抗原候補としてあげられており、臨床試験が進められている⁴⁸⁾。Leroux-Roels らは、健常者ボランティアに PhtD を接種し、安全性と免疫原性を確認している⁵⁷⁾。Denoël らは、PhtD に無毒化 Ply を加えた 2 種ワクチンをアカゲザルに投与し、致死性肺炎球菌肺炎に対する抵抗性を賦与することに成功した⁵⁸⁾。Bologa らは、PcpA 単独、PcpA/PhtD 併用ワクチンを健常者ボランティアに投与し、安全性と血清中の抗原

特異的 IgG が良好に産生されることを報告した⁵⁹⁾。Verhoeven らは、PcpA/PhtD にさらに無毒化 Ply を加えた 3 種ワクチンを接種することで、マウスモデルで致死性肺炎球菌感染症に対する抵抗性を賦与した⁶⁰⁾。Berglund らは、無毒化 Ply にリコンビナント PhtD と non-typeable *Haemophilus influenzae* のリコンビナント protein D (PD) を加えた 3 種ワクチンを健常者ボランティアに投与し、安全性と良好な免疫原性を確認している⁶¹⁾。

4. その他

前述したタンパク抗原以外にも、PsaA や、細胞内抗原 protein required for cell wall separation of group B streptococcus (PcsB), serine/threonine kinase protein (StkB), 肺炎球菌繊維毛関連タンパク (BrgB) を標的とするワクチンの研究が進められている⁴⁸⁾。また最近では、弱毒化した全菌ワクチンの開発研究も始められている。

おわりに

わが国で肺炎球菌ワクチンが用いられるようになって 30 年が経過した。その間、莢膜多糖体ワクチン (PPSV23) に加え、コンジュゲートワクチン

(PCV7, PCV13)が開発され、ワクチン血清型の菌に対して優れた予防効果が得られている。高齢者において、これら2つの異なるワクチンが接種可能となった現在、どのようにこれらを活用していくのか、わが国での免疫原性、臨床効果、副反応のデータ集積が重要である。また、serotype replacementの問題も重要視されてきており、今後の肺炎球菌における血清型の動向に注意が必要である。血清型の影響を受けず、広く肺炎球菌感染症を予防するユニバーサルワクチンの開発が強く望まれる。

謝 辞

本研究の一部は、科学研究費補助金 基盤研究(C)(17K10013)において行われた。

利益相反自己申告：著者川上和義はMSD株式会社、ファイザー株式会社より講演料を受けている。

著者佐藤 光および石井恵子は申告すべきものなし。

文献

- 1) Hyams C, Camberlein E, Cohen J M, Bax K, Brown J S: The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms. *Infect Immun* 2010; 78: 704-15
- 2) Dieudonné-Vatran A, Krentz S, Blom A M, Meri S, Henriques-Normark B, Riesbeck K, et al: Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* bind the complement inhibitor C4b-binding protein in a PspC allele-dependent fashion. *J Immunol* 2009; 182: 7865-77
- 3) Agarwal V, Hammerschmidt S, Malm S, Bergmann S, Riesbeck K, Blom A M: Enolase of *Streptococcus pneumoniae* binds human complement inhibitor C4b-binding protein and contributes to complement evasion. *J Immunol* 2012; 189: 3575-84
- 4) Hammerschmidt S, Agarwal V, Kunert A, Haelbich S, Skerka C, Zipfel P F: The host immune regulator factor H interacts via two contact sites with the PspC protein of *Streptococcus pneumoniae* and mediates adhesion to host epithelial cells. *J Immunol* 2007; 178: 5848-58
- 5) 川上和義：肺炎球菌感染症の発症病態とワクチンの免疫機序。日内会誌 2015; 104: 2307-13
- 6) Lortan J E, Kaniuk A S, Monteil M A: Relationship of *in vitro* phagocytosis of serotype 14 *Streptococcus pneumoniae* to specific class and IgG subclass antibody levels in healthy adults. *Clin Exp Immunol* 1993; 91: 54-7
- 7) Kawano Y, Noma T, Yata J: Regulation of human IgG subclass production by cytokines. IFN-gamma and IL-6 act antagonistically in the induction of human IgG1 but additively in the induction of IgG2. *J Immunol* 1994; 153: 4948-58
- 8) Barrett D J, Ayoub E M: IgG2 subclass restriction of antibody to pneumococcal polysaccharides. *Clin Exp Immunol* 1986; 63: 127-34
- 9) Jeurissen A, Ceuppens J L, Bossuyt X: T lymphocyte dependence of the antibody response to "T lymphocyte independent type 2" antigens. *Immunology* 2004; 111: 1-7
- 10) Pollard A J, Perrett K P, Beverley P C: Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 213-20
- 11) Pillai S, Cariappa A: The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 767-77
- 12) Chudwin D S, Artrip S G, Schiffman G: Immunoglobulin G class and subclass antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 44: 114-21
- 13) Miyasaka T, Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, et al: A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. *Vaccine* 2012; 30: 3304-10
- 14) Miyasaka T, Akahori Y, Toyama M, Miyamura N, Ishii K, Saijo S, et al: Dectin-2-dependent NKT cell activation and serotype-specific antibody production in mice immunized with pneumococcal polysaccharide vaccine. *PLoS One* 2013; 8: e78611
- 15) Singleton R J, Butler J C, Bulkow L R, Hurlburt D, O'Brien K L, Doan W, et al: Invasive pneumococcal disease epidemiology and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska native adults. *Vaccine* 2007; 25: 2288-95
- 16) Andrews N J, Waight P A, George R C, Slack M P E, Miller E: Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012; 30: 6802-8
- 17) Gutierrez Rodriguez M A, Ordoñas Gavin M A, García-Comas L, Sanz Moreno J C, Córdoba Deorador E, Lasheras Carbajo M D, et al: Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008-2011. *Euro Surveill* 2014; 19: 20922
- 18) Ortqvist A, Hedlund J, Burman L A, Elbel E, Höfer M, Leinonen M, et al: Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998; 351: 399-403
- 19) Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, et al: Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61: 189-95
- 20) Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, et al: Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on

- acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008; 26: 4284-9
- 21) Maruyama T, Taguchi O, Niederman M S, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c1004
- 22) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, Tanaka T, Koyama K, Harada Y, et al: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 2010; 28: 7063-9
- 23) Suzuki M, Dhoubhadel B G, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al: Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 313-21
- 24) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19-35 months—United States, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 717-21
- 25) Nuorti J P, Whitney C G, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1-18
- 26) Hicks L A, Harrison L H, Flannery B, Hadler J L, Schaffner W, Craig A S, et al: Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 2007; 196: 1346-54
- 27) Pilišvili T, Lexau C, Farley M M, Hadler J, Harrison L H, Bennett N M, et al: Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32-41
- 28) Kaplan S L, Barson W J, Lin P L, Romero J R, Bradley J S, Tan T Q, et al: Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 203-7
- 29) Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, et al: Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 952-62
- 30) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Sunakawa K, et al: Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. *Microb Drug Resist* 2013; 19: 308-15
- 31) Bonten M J M, Huijts S M, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al: Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-25
- 32) Jackson L A, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen K U, Jayawardene D, Devlin C, et al: Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013; 31: 3577-84
- 33) Jackson L A, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg R N, Jones T R, et al: Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013; 31: 3585-93
- 34) Greenberg R N, Gurtman A, Frenck R W, Strout C, Jansen K U, Trammel J, et al: Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine* 2014; 32: 2364-74
- 35) Juergens C, de Villiers P J, Moodley K, Jayawardene D, Jansen K U, Scott D A, et al: Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine formulations with and without aluminum phosphate and comparison of the formulation of choice with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly adults: a randomized open-label trial. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 1343-53
- 36) Shiramoto M, Hanada R, Juergens C, Shoji Y, Yoshida M, Ballan B, et al: Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 2198-206
- 37) Jackson L A, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck R W, Treanor J, Jansen K U, et al: Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* 2013; 31: 3594-602
- 38) Hammitt L L, Bulkow L R, Singleton R J, Nuorti J P, Hummel K B, Miernyk K M, et al: Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness. *Vaccine* 2011; 29: 2287-95
- 39) Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, Toshimizu N, Takahashi K, Sterling T, et al: Revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Japanese elderly is well tolerated and elicits immune responses. *Vaccine* 2016; 34: 3875-81

- 40) Ohshima N, Nagai H, Matsui H, Akashi S, Makino T, Akeda Y, et al: Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2014; 32: 1181-6
- 41) Nishikawa A M, Sartori A M C, Mainardi G M, Freitas A C, Itria A, Novaes H M D, et al: Systematic review of economic evaluations of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in individuals 60 years of age or older. *Vaccine* 2018; 36: 2510-22
- 42) Jiang Y, Yang X, Taniguchi K, Petigara T, Abe M: A cost-effectiveness analysis of revaccination and catch-up strategies with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in older adults in Japan. *J Med Econ* 2018; 21: 687-97
- 43) Tomczyk S, Bennett N M, Stoecker C, Gierke R, Moore M R, Whitney C G, et al: Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 822-5
- 44) Waight P A, Andrews N J, Ladhani S N, Sheppard C L, Slack M P E, Miller E: Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 535-43
- 45) Greenberg D, Hoover P A, Vesikari T, Peltier C, Hurley D C, McFetridge R D, et al: Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants. *Vaccine* 2018; 36: 6883-91
- 46) Ermlich S J, Andrews C P, Folkerth S, Rupp R, Greenberg D, McFetridge R D, et al: Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults ≥ 50 years of age. *Vaccine* 2018; 36: 6875-82
- 47) Thompson A, Lamberth E, Severs J, Scully I, Tarabar S, Ginis J, et al: Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2019; 37: 6201-7
- 48) Feldman C, Anderson R: Review: current and new generation pneumococcal vaccines. *J Infect* 2014; 69: 309-25
- 49) Yuste J, Botto M, Paton J C, Holden D W, Brown J S: Additive inhibition of complement deposition by pneumolysin and PspA facilitates *Streptococcus pneumoniae* septicemia. *J Immunol* 2005; 175: 1813-9
- 50) Piao Z, Akeda Y, Takeuchi D, Ishii K J, Ubukata K, Briles D E, et al: Protective properties of a fusion pneumococcal surface protein A (PspA) vaccine against pneumococcal challenge by five different PspA clades in mice. *Vaccine* 2014; 32: 5607-13
- 51) Ezoe H, Akeda Y, Piao Z, Aoshi T, Koyama S, Tanimoto T, et al: Intranasal vaccination with pneumococcal surface protein A plus poly (I:C) protects against secondary pneumococcal pneumonia in mice. *Vaccine* 2011; 29: 1754-61
- 52) Katsura H, Piao Z, Iwatsuki-Horimoto K, Akeda Y, Watanabe S, Horimoto T, et al: A bivalent vaccine based on a replication-incompetent influenza virus protects against *Streptococcus pneumoniae* and influenza virus infection. *J Virol* 2014; 88: 13410-7
- 53) Kong I G, Sato A, Yuki Y, Nochi T, Takahashi H, Sawada S, et al: Nanogel-based PspA intranasal vaccine prevents invasive disease and nasal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2013; 81: 1625-34
- 54) Fukuyama Y, Yuki Y, Katakai Y, Harada N, Takahashi H, Takeda S, et al: Nanogel-based pneumococcal surface protein A nasal vaccine induces microRNA-associated Th17 cell responses with neutralizing antibodies against *Streptococcus pneumoniae* in macaques. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 1144-53
- 55) Kamtchoua T, Bologa M, Hopfer R, Neveu D, Hu B, Sheng X, et al: Safety and immunogenicity of the pneumococcal pneumolysin derivative PlyD1 in a single-antigen protein vaccine candidate in adults. *Vaccine* 2013; 31: 327-33
- 56) Mann B, Thornton J, Heath R, Wade K R, Tweten R K, Gao G, et al: Broadly protective protein-based pneumococcal vaccine composed of pneumolysin toxoid-CbpA peptide recombinant fusion protein. *J Infect Dis* 2014; 209: 1116-25
- 57) Leroux-Roels I, Devaster J M, Leroux-Roels G, Verlant V, Henckaerts I, Moris P, et al: Adjuvant system AS02V enhances humoral and cellular immune responses to pneumococcal protein PhtD vaccine in healthy young and older adults: randomised, controlled trials. *Vaccine* 2015; 33: 577-84
- 58) Denoël P, Philipp M T, Doyle L, Martin D, Carletti G, Poolman J T: A protein-based pneumococcal vaccine protects rhesus macaques from pneumonia after experimental infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine* 2011; 29: 5495-501
- 59) Bologa M, Kamtchoua T, Hopfer R, Sheng X, Hicks B, Bixler G, et al: Safety and immunogenicity of pneumococcal protein vaccine candidates: monovalent choline-binding protein A (PcpA) vaccine and bivalent PcpA-pneumococcal histidine triad protein D vaccine. *Vaccine* 2012; 30: 7461-8
- 60) Verhoeven D, Xu Q, Pichichero M E: Vaccination with a *Streptococcus pneumoniae* trivalent recombinant PcpA, PhtD and PlyD1 protein vaccine candidate protects against lethal pneumonia in an infant murine model. *Vaccine* 2014; 32: 3205-10
- 61) Berglund J, Vink P, Tavares Da, Silva F, Lestrade P, Boutriau D: Safety, immunogenicity, and antibody persistence following an investigational *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* triple-protein vaccine in a phase 1 randomized controlled study in healthy

adults. Clin Vaccine Immunol 2014; 21: 56-65

Pneumococcal vaccines: current status and future perspectives

Ko Sato¹⁾, Keiko Ishii²⁾ and Kazuyoshi Kawakami^{1,2)}

¹⁾ Department of Intelligent Network for Infection Control, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1 Seiryō, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan

²⁾ Department of Medical Microbiology, Mycology and Immunology, Tohoku University Graduate School of Medicine

Streptococcus pneumoniae, a major causative bacterial pathogen of community-acquired pneumonia, possesses a thick polysaccharide capsule. Pneumococcal vaccination is recommended for elderly adults and patients with risk factors for pneumococcal infection. Host defenses against infection with *S. pneumoniae* include neutrophil-mediated opsonophagocytosis promoted by complements and antibodies. Current vaccines using capsular polysaccharides as antigens promote opsonophagocytosis by producing antibodies against the capsule, because *S. pneumoniae* inhibits complement activity. Currently, two types of vaccines are used in Japan, the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) and the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13), which act via different immunological mechanisms. The antibody response generated by PPSV23 is classified as a thymus-independent response, which does not involve T cell help for activation of B cells and fails to induce memory B cell response. However, PCV13, which consists of pneumococcal polysaccharides conjugated to a carrier protein, elicits a thymus-dependent immune response, which induces affinity maturation of antibodies and differentiation of memory B cells through activation of helper T cells. These two vaccines are administered to elderly adults in Japan, although there as yet no clear standards as to how precisely the two vaccines should be used. Therefore, data collection on vaccine immunogenicity, efficacy, adverse effects, and cost-effectiveness are still under way. Serotype replacement, which is mainly caused by the expansion of non-vaccine serotypes, is becoming a clinical problem, because the current vaccines do not cover all serotypes of *S. pneumoniae*. Although the current pneumococcal vaccines continue to show good efficacy, this issue remains to be resolved. Therefore, development of universal vaccines that would work across serotypes is clinically desired. In this review, we summarize the current status and future perspectives of pneumococcal vaccine use.