

【総説】

肺炎球菌ワクチンをめぐる最近の動向と課題

永井 英明

独立行政法人 国立病院機構東京病院呼吸器センター*

(平成 29 年 9 月 4 日受付・平成 29 年 9 月 12 日受理)

Key words: pneumococcal vaccine, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, serotype replacement, indirect effect

現在、わが国で成人に使用できる肺炎球菌ワクチンは 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine : PPSV23) と 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (13-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV13) である。

I. PPSV23

PPSV23 には 23 種類の精製された肺炎球菌莢膜多糖体抗原 (血清型 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) が含まれている。接種対象者は 2 歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険性が高い者であり、65 歳以上の高齢者はすべて対象者である。

PPSV23 は T 細胞非依存性の抗原であり、免疫原性が低いので 2 歳未満の乳幼児では効果は期待できず、メモリー B 細胞は誘導されない¹⁾。

PPSV23 は侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) に対しては有効であるという報告が多数あり、IPD における有効性は広く認められている。しかし、成人肺炎球菌性肺炎の大半は菌血症を伴わない非侵襲性肺炎である。菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎に対する PPSV23 の予防効果については、意見の分かれるところである。一方、PPSV23 はインフルエンザワクチンとの併用効果について有効性を示す多数の論文があり、臨床的有効性については明らかであると考えられている。わが国からも臨床効果を示す優れた論文^{2,3)}が発表されている。PPSV23 の高齢者における医療費削減効果については、5,000 億円を超えるという試算があり⁴⁾、経済的インパクトの大きさが示されている。

以上のことなどから、2014 年 10 月 1 日、高齢者の肺炎球菌感染症は定期の予防接種を行う B 類疾病として定められ、PPSV23 の接種を進めることとなった。

II. PCV13

PCV13 は莢膜多糖体抗原 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F,

9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) にキャリア蛋白 (非病原性ジフテリアタンパク : CRM197) を結合させたワクチンである。対象者は 2 カ月齢~6 歳未満および 65 歳以上の高齢者である。

T 細胞依存性抗原であり、乳幼児にも免疫原性があるほか、追加接種によるブースター効果および免疫学的記憶が期待されている¹⁾。PCV13 の成人に対する免疫原性については PPSV23 と同等かそれ以上といわれている。

わが国では、7 価肺炎球菌結合型ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV7) が 2013 年 4 月に小児に対して定期接種となり、2013 年 11 月には PCV7 に替わって PCV13 が定期接種となった。PCV13 は 2014 年 6 月に 65 歳以上の成人に適応が拡大され、高齢者については PPSV23 と PCV13 という 2 種類の肺炎球菌ワクチンを接種することができるようになった。

PCV13 の 65 歳以上の成人に対する臨床的有効性についてはオランダで大規模な無作為二重盲検比較試験が行われた (CAPiTA 試験)⁵⁾。PCV13 に含まれる血清型による肺炎球菌性肺炎は 45.6% 減少し、非侵襲性肺炎球菌性肺炎は 45% 減少した。IPD は 75% の減少率であり、良好な結果であった。このオランダの試験結果をもとに米国予防接種諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices : ACIP) は、65 歳以上の成人については PCV13 を先に接種し、1 年後に PPSV23 を接種することを推奨した^{6,7)}。

わが国では、高齢者に対する PCV13 の定期接種化についての検討が行われている。

III. 血清型置換と間接効果

米国で小児に対して PCV7 が導入された後、小児における PCV7 に含まれる血清型の IPD は激減したが、非ワクチン含有血清型による IPD が増加した (血清型置換)⁸⁾。ワクチンを接種していない 65 歳以上の成人においても PCV7 含有血清型の IPD が減少し、PCV7 の間接効

*東京都清瀬市竹丘 3-1-1

果が認められ、非ワクチン含有血清型による IPD が増加した。これは小児に積極的に PCV7 を接種することで高齢者の起炎肺炎球菌の血清型置換が起こることを示している。

PCV13 を小児に積極的に接種するようになり、すでに PCV7 の時と同じように高齢者における間接効果および起炎肺炎球菌の血清型置換が起こっており、PCV13 の高齢者における血清型カバー率が低下している⁹⁾。

わが国では、Ubukata ら¹⁰⁾によれば 2010 年 4 月～2013 年 3 月の間に成人 IPD から集められた肺炎球菌 (n=715) の血清型分布では、PCV7 カバー率は 43.3% から 23.8% に低下し、PCV13 カバー率は 73.8% から 54.2% に低下し、PPSV23 カバー率は 82.2% から 72.2% に低下した。代わりにワクチンのカバーしない菌が 13.5% から 24.2% に増加している。Ubukata らの報告期間後の 2013 年 4 月～2015 年 3 月のデータは、Fukusumi ら¹¹⁾により報告されており、PCV7 カバー率は 12%、PCV13 カバー率は 46%、PPSV23 カバー率は 66% と両ワクチンのカバー率はさらに低下している。

IV. 再 接 種

PPSV23 接種により獲得された血清型特異的抗体の濃度は、接種から 5～10 年後には低下するため、ワクチンは約 5 年間で有効とされた。予防効果を持続させるためには再接種が必要であるが、わが国では PPSV23 の発売当初から再接種は禁忌とされていた。それは副反応などの国内データが十分でないという理由からであった。しかし、Jackson の論文¹²⁾などで再接種の安全性は古くから認められており、わが国では 2009 年 10 月 18 日によく再接種が認められた。

わが国における再接種の研究では、Ohshima らの研究がある¹³⁾。2001 年から 2002 年にかけて慢性肺疾患患者において PPSV23 の初回接種前後に抗体濃度測定を行い¹⁴⁾、同患者において約 7 年 6 カ月後に PPSV23 再接種の安全性および免疫原性(血清型 6B, 14, 19F, 23F)について検討した。40 例の症例について再接種を行ったところ、再接種による副反応は初回接種に比べ高頻度で程度も強かったが、重篤な副反応はなく再接種は安全に行えると考えられた。PPSV23 再接種時の特異 IgG 抗体を測定したところ、抗体増加比は初回接種時よりやや低値であったが有意に増加することが判明した。オプソニン活性(OPA)も同様の経過を示した。以上より、再接種は安全で有用と考えられた。

Kawakami ら¹⁵⁾は、70 歳以上の高齢者で過去(中央値 7 年前)に PPSV23 を接種した群(161 人)を再接種群とし、性別、年齢、基礎疾患等をマッチングした群(81 人)を初回接種群とした。両群に PPSV23 を接種して 4 週後の血清型特異的 IgG(血清型 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)および OPA(血清型 3, 4, 6B, 14, 22F, 23F)を測定した。再接種

後の IgG 抗体価および OPA は有意に上昇し、初回接種と同程度の値であった。副反応も許容範囲であった。

再接種に関しては上記のように日本のデータが集積されるようになり、日本感染症学会「肺炎球菌ワクチン再接種のガイダンス(改訂版)」¹⁶⁾にも記載された。

V. 各国の肺炎球菌ワクチン接種に対する対応

英国¹⁷⁾では、小児への PCV13 接種の間接効果により、高齢者および糖尿病等のハイリスク患者に対する PCV13 の使用拡大による直接的な予防効果は低下し、この先数年で消失すると考えられている。PCV13 の費用対効果分析では良好な結果が見込まれず、65 歳以上の高齢者およびハイリスク患者では、PPSV23 が医療経済性に優れると判断された。現時点では方針は変更されず、65 歳以上の高齢者およびハイリスク患者では PPSV23 が継続して推奨され、PCV13 は重症免疫不全者に継続して推奨されている。

ドイツ¹⁸⁾は 60 歳以上の高齢者に PPSV23 の接種を推奨してきたが、PCV13 をどのように扱うかについて既発表の論文を精査し、PCV13-PPSV23 の連続接種による利点はないと判断し、従来どおりの推奨とした。

カナダ¹⁹⁾は希望する高齢者には PCV13-PPSV23 の連続接種を行ってよいとし、わが国に近い推奨である。

高齢者については各国の方針はさまざまであるが、65 歳未満の免疫機能低下例については PCV13 を接種して、8 週後に PPSV23 を接種するという方針は、米国、英国、ドイツ、フランス等では以前より推奨されている²⁰⁾。ところが、わが国の PCV13 は 65 歳未満については適応がないので、この年齢の免疫機能低下例に対して接種できない点が問題である。PCV13 の適応拡大が早急に必要である。

VI. PPSV23 と PCV13 をどのように用いるか

日本感染症学会と日本呼吸器学会の合同委員会では両ワクチンの使用法について検討したが、PCV13 のわが国でのデータが十分でないので、両者の接種方法についての「考え方」を示すに留まった²¹⁾。

65 歳以上の高齢者に対しては、免疫機能低下例においては米国の推奨する PCV13-PPSV23 の連続接種を考慮すべきであるが、現時点では定期接種である PPSV23 を積極的に進めることが重要である。

今後、血清型置換が進めば、両ワクチンの血清型カバー率が低下し、それぞれのワクチンの臨床効果が減弱する可能性が高く、血清型のサーベイランスがきわめて重要といえよう。上記の「考え方」²¹⁾も 3 年後に見直すことになっており、現在、改訂作業に入っている。

利益相反自己申告：永井英明はファイザー株式会社、MSD 株式会社より講演料を受けている。

文 献

- 1) 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
- 2) 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, randomized and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c1004
 - 3) 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
 - 4) 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会 報告書, 2011年3月11日 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd-att/2r98520000014weu.pdf>
 - 5) Bonten M J, 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
 - 6) 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
 - 7) Kobayashi M, Bennett N M, Gierke R, Almendares O, Moore M R, Whitney C G, et al: Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 944-7
 - 8) Pilishvili 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
 - 9) Waight P A, Andrews N J, Ladhani S N, Sheppard C L, Slack M P, 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
 - 10) Ubukata K, Chiba N, Hanada S, Morozumi M, Wajima T, Shouji M, et al: Serotype changes and drug resistance in invasive pneumococcal diseases in adults after vaccinations in children, Japan, 2010-2013. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1956-65
 - 11) Fukusumi M, Chang B, Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, et al: Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 2
 - 12) Jackson L A, Benson P, Sneller V P, Butler J C, Thompson R S, Chen R T, et al: Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243-8
 - 13) 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
 - 14) 齊藤若奈, 永井英明, 鈴木純子, 益田公彦, 田村厚久, 長山直弘, 他: 慢性呼吸器疾患患者における23価肺炎球菌ワクチン接種前後の血清型特異抗体濃度の検討. *日呼吸会誌* 2005; 43: 277-82
 - 15) 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
 - 16) 日本感染症学会 肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会 肺炎球菌ワクチン再接種のガイドンス, 2017年7月27日 http://www.kansensho.or.jp/guidelines/pdf/pneumococcus_vaccine_re_1707.pdf
 - 17) JOINT COMMITTEE ON VACCINATION AND IMMUNISATION. Minute of the meeting on 3 February 2016 <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmtjusir2tc/1/2199012147/66698939189/1>
 - 18) Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Glodny S, Hummers-Pradier E, et al: [Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016; 59: 1623-57
 - 19) An Advisory Committee Statement (ACS), National Advisory Committee on Immunization (NACI): Update on the use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PNEU-C-13) in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PNEU-P-23) in immunocompetent adults 65 years of age and older - Interim Recommendation <http://www.healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/update-pneu-c-13-and-pneu-p-23-mise-a-jour-2016/index-eng.php>
 - 20) CDC: Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 816-9
 - 21) 日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討WG委員会/日本感染症学会ワクチン委員会・合同委員会: 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, 2015 http://www.kansensho.or.jp/guidelines/1501_teigen.html