

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2013年9月18日放送

「成人用肺炎球菌ワクチンへの期待」

国立感染症研究所 感染症疫学センター長
大石 和徳

はじめに

肺炎球菌は気道親和性のグラム陽性双球菌です。菌表層の莢膜ポリサッカライドは最も重要な病原性因子であり、その血清型を決定する抗原です。小児の鼻咽頭には高頻度に肺炎球菌が保菌され、子供と親との間での菌伝播が知られています。本菌は鼻咽頭から直接進展により中耳炎を発症し、また下気道への吸引により肺炎を発症することが想定されています。肺炎はわが国における死因の第3位であり、2011年には12.4万人が肺炎で死亡しています。とりわけ80歳以上の高齢者で肺炎による死亡率は急激に増加します。成人の市中肺炎の大半は菌血症を伴わない肺炎であり、その20~40%が肺炎球菌に起因するとされています。近年、医療介護関連肺炎が注目されていますが、誤嚥の頻度が高い療養型病院や介護施設の利用者においても肺炎球菌は主要な原因菌であ

医療介護関連肺炎と市中肺炎での起炎菌

	医療介護関連肺炎 (n=118)		市中肺炎 (n=66)		P value
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	40	(33.9%)	23	(34.8%)	0.896
<i>Streptococcus</i> spp.	12	(10.2%)	2	(3.0%)	0.080
MSSA	3	(2.5%)	0		0.261
MRSA	2	(1.7%)	0		0.410
<i>Moraxella catarrhalis</i>	9	(7.6%)	8	(12.1%)	0.313
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	(0.8%)	1	(1.5%)	0.463
<i>Haemophilus influenzae</i>	37	(31.4%)	14	(21.2%)	0.140
BLNAR	12	(10.2%)	5	(7.6%)	0.560
<i>Haemophilus</i> spp.	5	(4.2%)	1	(1.5%)	0.233
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	(7.6%)	2	(3.0%)	0.127
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	(0.8%)	0		0.641
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	(16.1%)	3	(4.5%)	0.020
<i>Escherichia coli</i>	2	(1.7%)	0		0.410
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	(0.8%)	4	(6.1%)	0.051
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1	(0.8%)	3	(4.5%)	0.117
<i>Legionella pneumophila</i>	0		1	(1.5%)	0.359
Anaerobic organisms	0		4	(6.1%)	0.016 *
Other organisms	4	(3.4%)	5	(7.6%)	0.126
Polymicrobial pathogens	28	(23.7%)	5	(7.6%)	0.006 *
Atypical pathogens	2	(1.7%)	8	(12.1%)	0.003 *
MDR pathogens	13	(11.0%)	3	(4.5%)	0.135

医療介護関連肺炎

- 療養型病院や介護施設に長期入院または入所中
- 90日以内の入院歴
- 介護度の高い高齢者
- 透析・抗菌薬・抗がん剤の使用・免疫抑制剤内服中などの項目のうち1つでも満たす場合

	市中肺炎 (n = 114)	医療介護関連肺炎 (n = 192)
肺炎球菌性肺炎 (%)	34.8	33.9
誤嚥の頻度 (%)	8.7	62.5

(Fukuyama H, et al. 19(4): 719-26, 2013より改変)

ることが報告されています。また、成人の肺炎球菌性肺炎は、しばしばインフルエンザウイルス感染時の二次性細菌性肺炎として発症します。

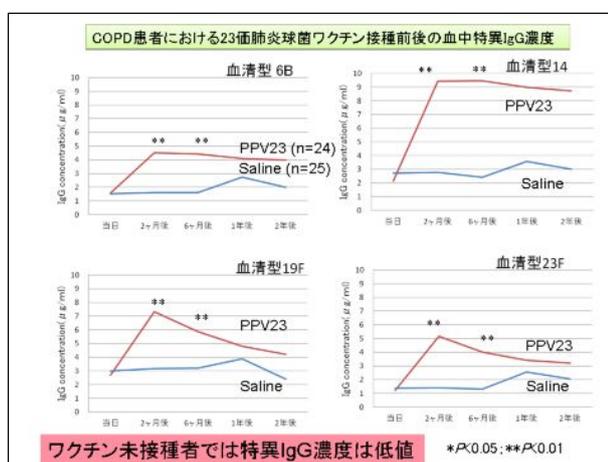
一方、本菌は血液中に侵入し敗血症、髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症も惹起します。わが国の成人における侵襲性感染症の解析では、敗血症と肺炎がそれぞれ 38%, 37% を占め、髄膜炎は 19% でした。全症例の 69% が基礎疾患を有し、致命率は 22% と高率でした。

肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌感染症においては血清型特異的な莢膜ポリサッカライド抗体による補体依存性オプソニン活性が主要な感染防御機構と考えられています。このため、23 の莢膜ポリサッカライドを含有する 23 価肺炎球菌ワクチンが成人用肺炎球菌ワクチンとして臨床応用されています。莢膜ポリサッカライドは T 細胞非依存性抗原であり、メモリー B 細胞が誘導できません。このため、23 価肺炎球菌ワクチンの 2 回目以降の接種によるブースター効果は得られません。

成人の侵襲性感染症の主要血清型分布は 3, 6B, 14, 23F, 19A の順に多く、市中肺炎の主要血清型も 3, 19F, 23F, 6B, 14 の順であり、侵襲性感染と市中肺炎でほぼ同様の血清型分布となっています。従って、成人の侵襲性感染由来株と市中肺炎由来株の 23 価肺炎球菌ワクチンに含有される頻度はいずれも 83% であり、同等です。

肺炎球菌ワクチンの免疫誘導能や肺炎球菌感染症に罹患した患者の液性免疫の評価を目的とした ELISA 法による血清中の特異 IgG 濃度とオプソニン活性の測定が可能です。我々が高齢の慢性閉塞性肺疾患患者を対象に 23 価肺炎球菌ワクチンの免疫応答を検討したところ、ワクチン接種群と比較してワクチン非接種群では、血清中 IgG 濃度が有意に低いことが判明しました。この結果から、高齢者、とりわけ慢性閉塞性肺疾患患者では 23 価肺炎球菌ワクチンの接種が必要であることを確認しています。



適 応

米国の Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) は 65 歳以上の全員に 23 価肺炎球菌ワクチンを 1 回接種することを推奨しています。また、19 歳から 64 歳では、慢性腎不全やネフローゼ症候群、脾摘出などの免疫不全状態またはアルコール依存症、糖尿病、慢性肺疾患などの慢性疾患患者に接種を推奨しています。

一方、2001年以降、23価肺炎球菌ワクチンの公費助成を行う自治体が年々増加しており、現在では肺炎球菌感染症の予防対策として年間15万人以上が接種を受けています。しかし、65歳以上の高齢者人口の接種率は未だ20%程度に過ぎません。

効果

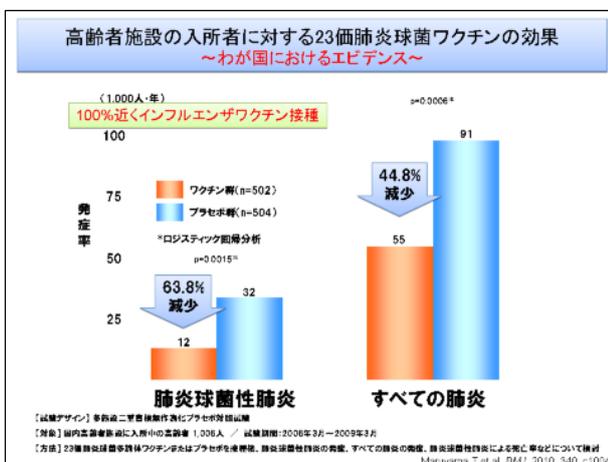
23価肺炎球菌ワクチンの臨床効果としては、これまでに免疫不全のない高齢者や種々の基礎疾患を有する成人におけるワクチンに含有される血清型の侵襲性感染症に対する予防効果が報告されています。一方、これまでに23価肺炎球菌ワクチンによる肺炎に対する予防効果は明らかではありませんでしたが、最近になって23価肺炎球菌ワクチンが市中肺炎患者の重症度と死亡のリスクを軽減するという報告があります。

また、丸山等は国内の高齢者施設に入所中の高齢者1,006人を対象に多施設二重盲検プラセボ対照試験を実施しています。対象者は平均84.8歳でPerformance Statusは平均2.2、長期臥床は10%前後、ほぼ全例がインフルエンザワクチンを併用していました。この報告では、23価肺炎球菌ワクチン接種によってすべての肺炎の予防効果、肺炎球菌性肺炎の頻度および死亡頻度の有意な減少効果を認めています。

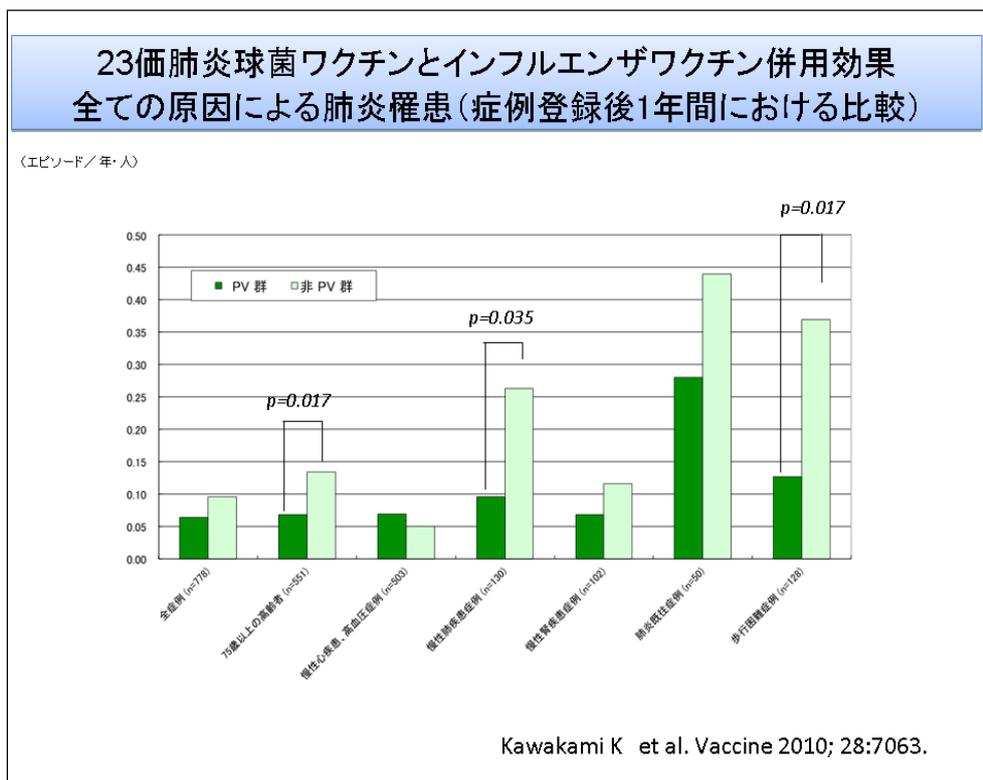
また、我々は長崎川棚医療センターおよび長崎県東彼杵郡医師会の10カ所の開業医をインフルエンザワクチン接種のために受診した65歳以上の高齢者778人を対象として、多施設無作為比較試験を実施しました。本研究では、23価肺炎球菌ワクチン接種により、すべての肺炎に減少傾向は認められたものの有意差がありませんでした。しかしながら、サブグループ解析では、75歳以上の高齢者、慢性肺疾患、歩行困難症例において有意にすべての肺炎の症例数を減少させました。さらに、肺炎医療費の検討では全症例、75歳以上の高齢者、慢性肺疾患、歩行困難症例において、23価肺炎球菌ワクチン接種は有意に肺炎医療費を抑制しました。

23価肺炎球菌ワクチンの臨床効果

- Largest case-control study: 免疫不全のない高齢者においてワクチン血清型のIPDを予防する (Shapiro ED, et al. NEJM, 1991, Wkly Epidemiol Rec 83: 373, 2008), 他 case-control study, cohort studyでも一致する見解
- 成人における全ての肺炎に対する効果が5つの無作為比較試験で検討されたが、いずれの試験でも有意な肺炎リスクの低下はみられていない (Jackson LA, et al. CID, 2008)
- 市中肺炎患者の重症度と死亡のリスクを軽減 (Fisman DN, et al. CID, 2006, Jhonstone J, et al. Arch Int Med, 2007)
- わが国において、高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果、医療費削減効果が明らかになった (Maruyama T et al. BMJ. 2010; 340: c1004, Kawakami K et al. Vaccine 2010; 28:7063)



毎年 65 歳の方全員に 23 価肺炎球菌ワクチンの接種を行い、ワクチンの効果が 5 年間持続すると仮定すると、保険医療費全体では毎年 5115 億円が削減されると推定されています。



再接種

わが国では最近まで 23 価肺炎球菌ワクチンの再接種は認められていませんでしたが、厚生労働省は 2009 年 10 月に「65 才以上で最初の 23 価肺炎球菌ワクチン接種から 5 年程度経過した場合に再接種が可能」としました。

一方、23 価肺炎球菌ワクチンの再接種においては血清中の免疫低応答 (hyporesponsiveness) が認められることが知られています。しかしながら、我々が経験した慢性肺疾患患者の 23 価肺炎球菌ワクチンの初回接種から再接種後の血清中オゾン活性による抗体応答の評価では、この免疫低応答は明確ではありませんでした。また、その特異 IgG の殺菌機能は初回接種後、再接種後に 7 年以上の長期間維持されていました。このような自験成績からは、23 価肺炎球菌ワクチンによる再接種においても十分な免疫応答が期待されます。

副反応

23 価肺炎球菌ワクチンの副反応の多くは発熱や接種部位の発赤、腫脹です。ほとんどの副反応は特別な処置を必要とせず、数日以内に消失します。アナフィラキシーなどの重篤な副反応は認められていません。再接種の場合の副反応はおおむね初回と同等ですが、再接種の方が局所の腫脹が少し強い傾向があります。

おわりに

2013年4月の予防接種法の改正の付帯決議に基づき、平成25年度末を目処に厚生科学審議会予防接種部会において高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの定期接種化についての検討が進められています。

わが国の65歳以上の高齢者の全人口に占める割合は23%に達しており、インフルエンザワクチンに加えて23価肺炎球菌ワクチンは高齢化社会における重要な肺炎予防戦略と位置づけられます。また、2013年4月から「侵襲性肺炎球菌感染症」は感染症法上の5類全数把握疾患に追加され、わが国のサーベイランス体制が強化されました。2013年9月2日時点で、小児、成人における500以上の症例が報告され、わが国の侵襲性肺炎球菌感染症の実態が明らかになりつつあります。わが国における早期の23価肺炎球菌ワクチン定期接種化の実現が期待されます。