

肺炎球菌による疾患の予防

米国予防接種諮問委員会 (ACIP) の勧告

廣田委員提出資料

## 肺炎球菌による疾患の予防

米国予防接種諮問委員会(ACIP)の勧告

監修：廣田良夫 / 小島原典子 / 鈴木幹三 / 池松秀之 / 鷲尾昌一 / 中原薫

1. 背景
2. 肺炎球菌多糖体ワクチン
3. ワクチンの投与
4. ワクチンの使用についてのガイドライン
5. ワクチンの再接種
6. その他の予防方法
7. ワクチンの使用に関するガイドラインを実施するための戦略
8. 結合型ワクチンの開発

### 要約

本報告は、肺炎球菌多糖体ワクチンについて、Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP: 予防接種実施に関する諮問委員会)が行った勧告の最新版である(MMWR 1989;38:64-8, 73-6)。ACIPは、ワクチンの使用拡大を要請し、以下に該当する全員にワクチン接種が行われるように勧告する: a) 65歳以上の高齢者、b) 慢性疾患が原因で肺炎球菌による疾患に伴って何らかの病態および死亡のリスクが高い2歳以上の免疫正常者、c) 2歳以上の機能的/解剖学的無脾症、d) 疾患のリスクが高い環境にいる2歳以上の居住者、e) 感染のリスクが高い2歳以上の免疫不全患者。本報告には以下の事項に関する最新情報が記載されている: a) 肺炎球菌における抗菌薬耐性、b) ワクチンの有効性と費用対効果、c) ワクチン接種の適応、d) ワクチン再接種に関するガイドライン、e) ワクチン接種を普及させるための戦略、f) 肺炎球菌結合型ワクチンの開発。

### はじめに

*Streptococcus pneumoniae* (肺炎球菌)は、世界中の小児と成人に感染する細菌である。肺炎球菌は乳幼児の病因の第1位であり、高齢者およびある種の基礎疾患を有する人々における病因と死因の第1位を占めている。肺炎球菌は上気道にコロニーを形成し、a) 菌血症および髄膜炎を含む播種性侵襲性感染症、b) 肺炎およびその他の下気道感染症、c) 中耳炎および副鼻腔炎を含む上気道感染、などの疾患を引き起こす可能性がある。米国では毎年、肺炎球菌性疾患数は、髄膜炎 3,000 例、菌血症 5 万例、肺炎 50 万例、中耳炎 700 万例と推定されている。(1-4)。本書では、肺炎球菌多糖体ワクチンの使用により、肺炎球菌による侵襲性疾患(菌血症、髄膜炎、その他の通常では無菌状態の部位の感染)を予防することについて報告する。肺炎球菌多糖体ワクチンは侵襲性菌血症疾患に対して予防効果を発揮するが、既存のデータからは、その他のタイプの肺炎球菌感染症に対する予防効果は低いことが示唆されている。

### 1. 背景

#### 侵襲性疾患の発生率

重篤な肺炎球菌感染症は、細菌が血流および中枢神経系に播種して発生する。地域を基盤とする研究データでは、米国における肺炎球菌菌血症の年間総発生率は人口 10 万人当たり 15~30 例と推定されており、この率は、65 歳以上の高齢者(10 万人当たり 50~83 例)および2歳以下の乳幼児(10 万人当たり 160 例)ではさらに高くなっている(5-9)。成人では、肺炎球菌菌血症の60%~87%が肺炎と関連している(10-12);一般に、乳幼児における主要な感染部位は特定されないことが多い。

米国では、白人が菌血症に罹患するリスクは、他の人種/民族(アフリカ系、アラスカ先住民、アメリカ先住民)よりも低い。アフリカ系成人の菌血症の総発生率は、白人の3倍から5倍に達している(10 万人当たり 49~58 例)(5-8)。肺炎球菌による侵襲性疾患の率は、アラスカ先住民とアメリカ先住民においてとくに高くなっている。前向きサーベイランスによれば、アラスカ先住民およびアラスカ先住民の2歳未満の乳幼児における肺炎球菌による侵襲性肺疾患の年齢調整年間発生は、それぞれ10万人あたり74例、624例であった。髄膜炎および菌血症に伴う肺炎に関しては、全ての年齢においてアラスカ先住民の割合が非常に高く、米国における他の集団の8倍から10倍

に達している(13)。特定のアメリカ先住民の集団(例:アパッチ族)では、米国の各種民族間で最高の発生率が報告されている(14)。これらの集団における年間総発生率は10万人当たり156例である;同集団の1~2歳の乳幼児における発生率は、10万人当たり2,396例に及んでいる。

米国では、肺炎球菌髄膜炎の推定年間総発生率は10万人当たり1~2例である(15)。肺炎球菌髄膜炎の発生率は、生後6~24カ月の乳幼児と65歳以上の高齢者で最も高く、アフリカ系米国人における肺炎球菌髄膜炎の発生率は、白人およびヒスパニック系における発生率の2倍に達している。小児における *Haemophilus influenzae* type b (Hib; インフルエンザ桿菌 b 型) による髄膜炎の発生率は、結合型 Hib ワクチンを導入してから急速に低下したため、*S. pneumoniae* が米国における細菌性髄膜炎の第1の原因となっている (CDC、未発表データ)。

#### その他の肺炎球菌感染症

##### 下気道感染症

*S. pneumoniae* は、高齢者や乳幼児に最も高頻度で発生する市中細菌性肺炎の第1の原因である。肺炎球菌性肺炎に関しては、ルーチンの診断検査法の特異度と感度が不十分であるため、その正確な発生率を把握することは難しい。しかし、米国では、1年間に少なくとも50万例の肺炎球菌性肺炎が発生しているものと推定され、*S. pneumoniae* は、入院治療が必要な市中細菌性肺炎症例の約25%~35%に関与している(16-19)。随伴性菌血症は、成人の肺炎球菌性肺炎患者の約10%~25%に発生している (17,20)。

##### 急性中耳炎とその他の上気道感染症

*S. pneumoniae* は急性中耳炎(AOM)およびその他の上気道感染症(例:副鼻腔炎)の原因の多くを占める。通常、これらのタイプの感染症が進行して侵襲性疾患に至ることはないが、罹患率の上昇と医療費の増大を招く結果となる。米国では、AOMによる小児科外来が年間2400万件以上あり(21)、AOM感染症の約30%~50%が *S. pneumoniae* が原因である。(22)。AOM感染は4歳以下の幼児において最も高頻度で発生する。米国では、小児の62%が生後1年までにAOMに罹患し、約半数が3歳になるまでに3回以上罹患している(23)。

#### 死亡率

米国では、肺炎球菌感染が原因で年間4万人が死亡しているものと推定されており(1,2,24)、ワクチンで予防可能なその他の細菌性疾患による死亡件数を上回っている(25)。これらの死亡の約半数は、ワクチンの使用によって予防することが可能であったはずである。致死率は髄膜炎と菌血症で最も高く、高齢者と基礎疾患を有する患者の死亡率が高い。小児の場合、肺炎球菌感染による死亡は比較的稀であるが、a) 髄膜炎に罹患している、b) 免疫不全、c) 脾臓摘出術を受けて重篤な菌血症に罹患している小児の場合は例外である。適切な抗菌療法と集中的な治療を実施しても、成人における肺炎球菌菌血症の全般的な致死率はおおよそ15%~20%である。高齢患者では、この割合は約30%~40%である(5-7,15,26-28)。最近の報告では、肺炎球菌菌血症で入院した成人のスラム地区居住者における全般的な致死率は36%であった(12)。

#### リスク因子

2歳未満の乳幼児と65歳以上の高齢者は肺炎球菌感染のリスクが高い。また、何らかの基礎疾患を有する患者も肺炎球菌感染を発症するリスクあるいは重篤な疾患および合併症に発症するリスクが高い。成人では、慢性心疾患(例:うっ血性心不全や心筋症)、慢性呼吸器疾患(例:慢性閉塞性肺疾患(COPD)や肺気腫)、慢性肝疾患(例:肝硬変)などでリスクが高い。糖尿病では、心血管機能不全あるいは腎不全を併発するケースが多いため、重篤な肺炎球菌による疾患のリスクが高い。アルコール依存症の結果として肝疾患に至った人々の場合も肺炎球菌感染の発生率が高い(10,20,29,30)。慢性気管支炎や肺気腫を併発していない場合、あるいはコルチコステロイドの長期的全身投与が行われていない場合、喘息で肺炎球菌による疾患のリスクが上昇することはない。

肺炎球菌感染のリスクが最も高いのは機能的/解剖学的無脾症の患者(例:鎌状赤血球症または脾摘)である。というのは、脾臓の欠損によって血流から細菌莢膜を除去することが困難になるからである。鎌状赤血球症の小児あるいは脾摘を受けた小児の場合、死亡率の高い劇症肺炎球菌性敗血症のリスクが上昇する。これらの小児にペニシリン化学的予防療法が普及する以前には、鎌状赤血球症の小児に肺炎球菌性髄膜炎が発生する確率は同疾患に罹患していない小児の600倍であった(24)。

肺炎球菌感染のリスクが上昇するのは、多糖体抗原に対する反応性が低下している場

合、あるいは血清抗体濃度が急速に低下している場合であり、その原因は以下の通りである。a) 免疫抑制状態（例：先天性免疫不全、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキン病、全身性悪性疾患）；b) 臓器、骨髄移植；c) アルキル化剤／代謝拮抗物質による治療、コルチコステロイドの全身投与(31)；d) 慢性腎不全またはネフローゼ症候群(20,30)。 *S. pneumoniae* は、HIV感染者において肺炎で最も高頻度に同定される病原菌である(32)。小児の場合、肺炎球菌による侵襲性疾患が HIV 感染の最初の臨床症状であることが多い。肺炎球菌血症の年間発病率は、後天性免疫不全症候群(AIDS)患者で1%にも達している（10万人当たり940例）(33)。肺炎球菌による侵襲性疾患の成人の91%は、年齢が65歳以上であることを含む上記の基礎疾患の少なくとも1つに罹っている（6,9,24,27）。肺炎球菌による再発性髄膜炎は、先天性病変、頭蓋骨骨折、脳神経外科手術が原因で慢性的な脳脊髄液(CSF)の漏出が発生している患者に起こる可能性がある。

フィンランドで実施された症例対照研究では、2歳未満の乳幼児の場合、肺炎球菌による侵襲性疾患の主要なリスク因子として、デイケア施設での保育が特定されている(34)。2歳未満の乳幼児の場合、デイケア施設での保育に起因する肺炎球菌による侵襲性疾患のリスクが高く、施設での保育を受けていない乳児より有意に高かったが（36倍）、2歳以上の幼児（肺炎球菌多糖体ワクチンの接種で疾患を予防することが可能であった年齢の幼児群）では、肺炎球菌による侵襲性疾患のリスクに関して、デイケアでの保育の有無による有意差は認められなかった。米国で実施された調査の結果も同様であり、デイケアに行く2歳未満の乳幼児は、行かない乳幼児よりも感染リスクが高かった(35)。さらに、デイケアに行く乳幼児は、肺炎球菌による侵襲性疾患の集団発生が報告されている(36,37)。

#### 抗菌薬耐性

米国および世界各国において、薬剤耐性 *S. pneumoniae* (DRSP)株が広く蔓延している(38,39)。一部の地域では、ペニシリンに中等度の耐性（最小発育阻止濃度 [MIC]=0.1～1.0 μg/mL）または高度の耐性(MIC≥2 μg/mL)を示す肺炎球菌分離株の割合が35%に達していることが報告されている（CDC、未発表データ；8,40,41）。ペニシリン耐性肺炎球菌の多くが他の抗菌薬（例：エリスロマイシン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール、広域スペクトルセファロスポリン）にも耐性を示している。高度のペ

ニシリン耐性および多剤耐性により、肺炎球菌感染の管理が複雑化する 경우가多く、髄膜炎、肺炎、中耳炎が疑われる症例に対して経験的な抗菌療法を選択することが一層困難になっている(42)。非感受性細菌感染患者の治療には、高価な代替抗菌薬の使用が必要となり、入院期間は延長されて医療費が増加する結果となる。抗菌薬耐性が死亡率に及ぼす影響は明確に定義されていない。抗菌薬耐性の出現は、ワクチン接種による肺炎球菌感染の予防の必要性をより強調している。

#### 2. 肺炎球菌多糖体ワクチン

Merck社(Pneumovax® 23)とLederle Laboratories社(Pnu-Immune® 23)が製造している現行の肺炎球菌ワクチンには、*S. pneumoniae* の23種類の精製莢膜多糖体抗原（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。これらのワクチンは1983年に米国で承認され、以前の14価製剤（1977年承認）に代わって使用されるようになった。23価ワクチンの1回接種量(0.5mL)には各莢膜多糖体抗原が25 μg含まれている。同抗原は、保存剤としてフェノール(0.25%)またはチメロサル(0.01%)を含む等張食塩水に溶解しており、アジュバントは添加されていない。ワクチンに含まれる23種類の莢膜型は、米国の小児および成人に侵襲性肺炎球菌感染症を惹起する血清型の少なくとも85%～90%をカバーしている(43-45)。米国で薬剤耐性侵襲性肺炎球菌感染を最も高頻度で引き起こす6種類の血清型(6B,9V,14,19A,19F,23F)は23価ワクチンに入っている。(8,39)。

#### 免疫原性

肺炎球菌莢膜多糖体抗原は型に特異的な抗体を誘導する。これらの抗体は、白血球およびその他の食細胞による肺炎球菌に対するオプソニン作用、食食作用、および殺菌作用を促進する。健康な若年成人の80%以上において、ワクチン接種後2～3週間以内に抗原特異抗体反応（血清型特異抗体の2倍以上の増加）が発生する(46)；しかしながら、ワクチンに含まれる全23種類の血清型において免疫反応が一貫していない可能性がある。肺炎球菌による疾患に対する防御に対応する抗体レベルは明らかにはされていない。

抗体反応は、高齢者やアルコール性肝硬変、COPD、インスリン依存性糖尿病の患者に

もおこる(20,24,46)、健康な若年成人と比べて、これらの人々における抗体濃度および各抗原に対する抗体反応は低い可能性がある。一般に、(例えば、脾臓摘出術または鎌状赤血球病に起因する)解剖学的/機能的無脾症の2歳以上の患者での肺炎球菌ワクチンに対する反応は、同年齢の健常者に認められる肺炎球菌ワクチンに対する反応の抗体レベルに匹敵する(47)。

通常、免疫不全患者では、肺炎球菌ワクチンに対する抗体反応は減弱しているか消失している。白血病患者、悪性リンパ腫患者や多発性骨髄腫患者では免疫不全のない患者と比べ、肺炎球菌ワクチンに対する抗体反応は著しく低い。透析を必要とする慢性腎不全患者、腎臓移植患者、ネフローゼ症候群の患者では、ワクチンに対する免疫反応が低下しており、健康な成人に比べ、低い抗体濃度を示す(24)。ホジキン病患者の場合、脾臓摘出術、放射線照射、化学療法を実施する以前にワクチンが接種された場合には、肺炎球菌ワクチンに対する抗体反応は顕著である。しかし、化学療法期間中では、既存の肺炎球菌抗体は減少し、肺炎球菌ワクチンに対する反応も消失する可能性がある(48)。AIDS患者の場合、肺炎球菌ワクチンに対する抗体反応が低下している可能性がある(49,50)。抗体濃度の減少は免疫抑制の程度と一致しており、無症候性HIV感染者あるいは全身性リンパ節腫脹だけに罹患している患者については、23価多糖体ワクチンに抗体反応を呈するケースも存在する(51)。一般に、HIV感染患者でCD4+Tリンパ球数が500/ $\mu$ L未満の場合、CD4+Tリンパ球数が500/ $\mu$ L以上のHIV感染患者または非HIV感染者と比べて、肺炎球菌ワクチンに対する抗体反応は低い(52)。

細菌の荚膜性多糖体は、主としてT細胞から独立した機序で抗体産生を誘導する。したがって、免疫系が未発達な2歳未満の乳幼児では、大多数の肺炎球菌荚膜型に対する抗体反応は微弱または不確実になりやすい。年齢別免疫反応も血清型によって異なり、2~5歳の幼児では、一般的な小児肺炎の肺炎球菌血清型に関しても、一部の血清型(例:6A、14)に対する反応が低下している(53-55)。

#### 抗体レベルの持続期間

健康な成人の場合、大多数の肺炎球菌ワクチン抗原に対する抗体濃度は上昇し、この状態が少なくとも5年間持続される。抗体濃度は、10年間でワクチン接種前のレベルまで低下する人もいる(56,57)。外傷後に脾臓摘出術を受けた小児や鎌状赤血球病患児では、抗体濃度は急速(ワクチン接種後3~5年以内)に低下する可能性がある(58,59)。

ネフローゼ症候群の小児においても同様の速度で抗体濃度が低下する可能性がある(60)。高齢者、脾臓摘出術を受けた患者、透析が必要な腎疾患患者、臓器移植患者の場合にも抗体濃度は5~10年後に低下する(24,56,57,61-63)。ワクチン接種後も抗体濃度が低かったり、接種後に抗体濃度が急速に低下するケースは、ホジキン病患者(64)および多発性骨髄腫患者(65)にも認められる。しかしながら、このような抗体の定量的な測定値は、産生される抗体の質や機能的な免疫応答のレベルを示しているわけではない。肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を検討する場合、オプソニン食の活動性および産生された抗体の質(肺炎球菌抗原に対する抗体の結合活性)を評価する検査が最終的に重要性を増すものと思われる(66)。

#### 使用上の注意と禁忌

妊娠第1期における肺炎球菌多糖体ワクチンの安全性については評価が行われていない。ただし、妊娠に気付かずワクチン接種を受けた母親から生まれた新生児に有害事象が発生したケースは報告されていない。使用上の注意と禁忌の詳細については、ワクチンメーカーが作成した添付文書を参照すること。

#### 副作用と有害事象

一般に、肺炎球菌多糖体ワクチンは、同ワクチンが米国で承認された1977年以降の臨床経験に基づき、安全であると考えられている。肺炎球菌ワクチンの接種を受けた人の約半数において、軽度の局所的な副反応(例えば:接種部位の疼痛、紅斑、腫脹)が発生する。通常、これらの反応の持続時間は接種後48時間未満である。中等度の全身性反応(例えば:発熱と筋肉痛)やより重篤な局所反応(例えば:局所硬結)が発生することは稀である。皮内接種が原因で重篤な局所反応が発生する可能性があるが、これは不適切な接種方法のためである。肺炎球菌ワクチン接種後に重篤な全身性有害事象(例えば:アナフィラキシー反応)が発生したケースはほとんど報告されていない(20,24)。肺炎球菌ワクチンの有効性に関する9件の無作為比較試験を用いて、最近実施されたメタアナリシスによれば、局所反応が観察されたのは、ワクチン接種を受けた7,531人の約1/3以下であり、重篤な発熱反応やアナフィラキシー反応の報告はなかった(67)。肺炎球菌ワクチン接種に起因する神経障害(例えば:ギラン・バレー症候群)は今まで認められていない。予備的に収集されたデータでは、肺炎球菌ワクチン

接種によって HIV 複製が一時的に促進される可能性が示唆されているが(68)、このような現象の重大性に関しては不明である。肺炎球菌ワクチン接種者において、同ワクチン接種が原因と考えられる死亡は認められていない。医療従事者は、肺炎球菌多糖体ワクチン接種後に生じたと思われる有害事象を、ワクチン有害事象報告システム (VAERS : Vaccine Adverse Event Reporting Systems) に届けなければならない。

#### ワクチンの有効性、効果、費用対効果

肺炎および肺炎球菌菌血症に対するワクチンの有効性を評価する目的でいくつかの臨床試験が実施されている。さらに、多くの症例対照研究や血清型を用いた有病率試験により、侵襲性疾患に対する肺炎球菌ワクチンの有効性を裏付ける根拠が提供されている[表 1 (44,69-80)]。

#### 菌血症を伴わない肺炎球菌疾患に対するワクチンの有効性

1970 年代には、承認前の臨床試験として、南アフリカの金鉱で働く健康な若年労働者を対象に数件の肺炎球菌ワクチンの有効性に関する無作為化比較試験(RCT)が実施された。同国の金鉱労働者の間では、肺炎球菌性肺炎や肺炎球菌菌血症が高頻度で発生していた。被験者集団においては、多価多糖体肺炎球菌ワクチン接種により、X 線所見に基づいて診断された肺炎の発生が有意に抑制された(71,72)。肺炎球菌感染症が流行していない米国では、成人における肺炎球菌疾患の大部分は高齢者や慢性疾患患者に発生している。米国で実施された 2 件の承認後無作為化比較試験では、これらの人々における菌血症を伴わない肺炎に対するワクチンの有効性は認められなかった(74,76)。しかしながら、これらの研究に関しては、統計的検出力が不足していたため、ワクチン接種集団と未接種集団の間における検査で確認された非菌血症性肺炎の発生率の違いを検出できなかった可能性がある(81)。9 件の無作為化比較試験の結果を総合して肺炎球菌ワクチンの有効性を評価したメタアナリシスでも、ハイリスク集団の人々における非菌血症性肺炎に対するワクチンの予防効果を証明することはできなかった(67)。これらの研究では非菌血症性肺炎球菌性肺炎に対する特異度と感度を評価するための検査が行われていなかった。したがって、上記の試験にはワクチンの有効性を評価するための能力に限界があった。肺炎球菌多糖体ワクチンは小児における一般的な上気

道疾患 (例えば：副鼻腔炎または急性中耳炎) には予防効果はない(82)。

#### 侵襲性疾患に対する効果

症例対照研究における効果は、ほぼ 56%~81%の範囲であった(75,78-80)。症例対照研究は、菌血症性疾患に対する効果を証明することができなかったのは 1 件のみである(77)。サンプルサイズが小さかったこと、患者のワクチン接種歴の確認が不完全であったことを含むこの研究の限界が効果を証明できなかった原因と考えられる。さらに、症例患者群と対照群において、基礎疾患の重症度に関する同等性が確保されておらず、ワクチン効果を著しく過小評価する結果となった可能性がある(81)。

CDC の肺炎球菌サーベイランスシステムに基づく血清型を用いた有病率研究によれば、6 歳以上の小児と成人では、ワクチンと同じ血清型によって発生する侵襲性感染症に対して全体で 57% [95%信頼区間(CI)=45%~66%]の予防効果が認められた(44)。ワクチンの予防効果は特定の患者群 (例えば：糖尿病患者、冠動脈疾患患者、うっ血性心不全患者、慢性肺疾患患者、解剖学的無脾症患者) においても示され、その効果は 65%~84%であった。免疫不全のない 65 歳以上の高齢者における効果は 75%。(95% CI=57%~85%)であった。いくつかの免疫不全患者群 (例えば：鎌状赤血球病、慢性腎不全、免疫グロブリン欠損、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫) では、ワクチンの効果が確認されなかった。しかしながら、この研究の場合、各疾患群でワクチン未接種者がほとんどいなかったため、個々の疾患群におけるワクチンの効果は正確に評価できなかった。これ以前に実施された研究であるが、鎌状赤血球病や脾臓摘出術後の 2~25 歳の小児と若年成人を対象とした研究では、ワクチン接種者は非接種者に比べ、菌血症を伴う肺炎球菌性疾患の発生率が有意に低かった(47)。9 件の肺炎球菌ワクチンに関する無作為化比較試験のメタアナリシスでは、肺炎球菌ワクチンが、低リスクの成人集団における菌血症を伴う肺炎球菌性肺炎の発生率を低下させるのに有効であると結論付けられている(67)。しかしながら、ワクチンに含まれる血清型と異なる細菌によって発生する疾患については、ワクチンによる予防効果は認められない(79)。

#### 費用対効果

費用効果分析を行った予備的解析の結果によれば、肺炎球菌多糖体ワクチンは 65 歳以