

今週の話題：

<23 価肺炎球菌多糖体ワクチン、WHO 声明書>

WHO はワクチンと混合ワクチンに関する一連の声明書を定期的に更新している。この声明書は、主に大規模予防接種計画におけるワクチンの使用に関するものである。声明書は、WHO 内外の多くの専門家によって見直され、ワクチンと予防接種における WHO 戦略諮問グループ (SAGE) によって承認された。この声明書は、国家の公衆衛生当局と予防接種計画の責任者の使用を想定して作られている。

この声明書は非結合型肺炎球菌 23 価多糖体ワクチン (PPV23) の成人と 2 歳以上の小児への使用に関するもので、2003 年の声明書を更新したものである。

* 背景：

・肺炎球菌疾患の疫学：

Streptococcus pneumoniae は世界中の小児と成人における疾病と死亡の主要な原因の一つである。2002 年の WHO の試算によると、一年間に約 160 万の致命的な肺炎球菌疾患が発生しており、そのほとんどが幼児と高齢者に発生している。さらに、あらゆる年齢層の免疫不全患者はリスクが高い。肺炎球菌は、感染した鼻咽頭粘膜から他の場所に接触性、非侵襲性に広がっていく。侵襲性肺炎球菌疾患 (IPD) は、*S. pneumoniae* が血中、脳脊髄液、もしくはその他の無菌の部位に存在する状態と定義されている。

先進工業国では、1 年あたりの IPD の発生数は、10 万人あたり 8—34 症例であり、幼児、2 歳未満の小児、および高齢者の発生率が高い。ヨーロッパやアメリカ合衆国において、*S. pneumoniae* は入院が必要な市中肺炎 (CAP) の原因の約 30—50% を占めるとされる。発展途上国では、一般成人の IPD 発生率は明らかではないが、オーストラリアの先住民やアメリカ合衆国アラスカ先住民、ホワイトマウンテンアパッチ族における研究では、10 万人あたり 53—178 例 (20—59 歳)、121—172 例 (60 歳以上) の IPD が発生していると示されている。1957 年から 1990 年の東および南アフリカの病院における研究から、入院患者の 10—13% が IPD であった。南アフリカの金炭坑作業員では、推定上の IPD 発生数は 1000 人あたり 90 例であった。以上より、発展途上国と先進工業国の肺炎球菌疾患は、発病と入院の重要な原因である。

IPD の発生率は、脾機能不全、脾摘、および免疫不全 (癌、免疫抑制化学療法、HIV 感染による獲得性免疫不全に加え先天性免疫不全も含む) の人において高い。HIV 感染者の IPD 感染率は、非感染者と比較して、50—100 倍高いこともありうる。

季節的インフルエンザと CAP の関係は明らかになっていないが、CAP は汎発性インフルエンザにしばしば合併すると報告されている。1918 年—1919 年の大流行の際、続発性細菌性肺炎がインフルエンザ患者の 7—20% に発生し、致命率 (CFR) は 20—36% であった。他方、20 世紀のインフルエンザ大流行における続発性肺炎の発病率は低い (5% 以内) と考えられている。インフルエンザ患者の続発性肺炎の病態は、確定診断されていない症例が多いため、明らかでない。

近年、多くの先進国は幼児予防接種計画として PCV7 を導入しており、将来の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学が変わると思われる。

・病原菌：

S. pneumoniae は、グラム陽性、被包性の双球菌であり、その莢膜は毒性を有する。この莢膜の組成の差違に基づき 91 の肺炎球菌血清型が同定されており、そのうち約 20 の血清型が IPD の 70% を占める。肺炎球菌の伝染や一時的な鼻咽頭への定着は、頻繁に起こると考えられているが、臨床疾患となることはまれである。しかし、感受性の高い人において、菌が副鼻腔、中耳、もしくは血流中へ浸入すると疾病が引き起こされる可能性がある。

世界中で増加している一般的な抗菌剤に耐性を示す肺炎球菌は重大な問題であり、それによって治療が複雑になるため、効果的な予防接種の必要性が存在する。

・肺炎球菌疾患：

菌血症性肺炎、発熱性菌血症および髄膜炎は、侵襲性肺炎球菌感染の主要な臨床兆候である。肺炎球菌は、しばしば非細菌性肺炎の原因であり、多くの発展途上国では非細菌性肺炎は肺炎球菌による死亡の大部分を占める。中耳感染や副鼻腔炎は重症ではないが、一般的な兆候である。先進工業国において、適切な抗菌治療と集中治療が行われても、肺炎球菌性菌血症の致命率は成人では 15—20%、高齢者では 30—40% である。

肺炎球菌疾患の高リスク群には、脾機能不全、解剖学的無脾、慢性疾患 (心臓、肺、肝臓、腎臓)；糖尿病、アルコール依存症、髄液漏、生来性もしくは獲得性免疫不全 (HIV を含む)；免疫抑制治療を受けている白血病、悪性腫瘍；臓器や血液幹細胞を移植されたレシピエント、人工内耳の人などが含まれる。これらの群では、適切な治療がなされても、肺炎球菌感染症の致命率は 50% に達する。

* 肺炎球菌ワクチン：

現在、肺炎球菌疾患予防のために、PCV7 と PPV23 の 2 つのワクチンが市販されている。さらなる PCV 製

剤が数年以内に市場に出ると期待されている。この声明書の目的は、PPV23 の詳細とその使用に関する WHO の更新されたガイドラインを概説することである。

・ PPV23 :

PPV23 は、成人の肺炎球菌疾患を予防するために開発され、基礎疾患のある成人と 2 歳以上の小児を対象に広く認可されている。

0.5 ml の PPV23 に 25 μ g の精製された 23 種類の莢膜多糖類が含まれている。PPV23 には、一般的な薬剤耐性血清型のほとんどの莢膜多糖類が含まれている。生物学的検定法に関する WHO 専門委員会は、PPV23 ワクチンの製造における勧告は策定していない。

一次免疫のために、PPV23 は筋肉内（できれば三角筋）もしくは皮下に投与される。このワクチンは、同一シリンジ内で他のワクチンと混合してはいけませんが、異なる腕への同時投与はしてよい。同時投与によって、副作用が増加したり、他のワクチンに対する抗体反応が減弱したりすることはない。一般的に、莢膜タイプ特異的な保護抗体レベルがワクチン投与後 3 週間に上昇する。

・ 安全性 :

ここ 10 年間の使用に基づき、PPV23 は重症即時反応と後に現れる副作用の両方に関して、安全とされている。軽微な副作用はワクチンを受けた 30–50% に発生し、筋肉内投与と比較して皮下投与の場合は副作用発生数が多い。以前 PPV23 にてアナフィラキシー反応を起こした人へのワクチン投与は絶対的禁忌である。

・ 免疫反応 :

肺炎球菌多糖は T-cell 非依存性抗原であり、(i) 2 歳未満の人においては免疫原性に乏しく (ii) 免疫記憶を誘導できない。いくつかの研究では、ワクチン抗体の継続性は高くなく、ワクチン再投与の有効性が示唆されている。機能的抗体を測定すると、若者よりも高齢者の方が一般的に反応が低い。肺炎球菌多糖ワクチンの繰り返し投与後の低反応性に関しては、更なるデータが必要である。PPV23 が既 PCV7 摂取者に対して免疫反応を高める可能性に関しては、さらなる研究が必要である。

* 効能・効果 :

多様な研究が 30 年以上実施されているが、小児と成人における PPV23 の効能と効果は未だ十分確立されておらず、論議の対象となっている。数多くの問題がワクチンの効能・効果の評価を困難にしている。ワクチン効能に関する無作為比較試験 (RCTs) や効果の観察研究の方法論が不完全であり、観察研究では選択バイアスが生じる可能性があるため、結果の解釈が明らかでない。また、小児での PPV23 の効果の研究はほとんど実施されていない。

PPV23 ワクチンの効能と効果を調査する 2007 年の WHO の解析を含めたメタ解析が、2007 年に実施された。PPV23 の RCTs の結果は、健康な若年成人の IPD とあらゆる原因の肺炎に対する明らかな予防効果や、一般的な高齢者の IPD 予防では一致している。この試験では、基礎疾患を持つ成人や小児、または全年齢層の重度の免疫不全者などのハイリスク集団では、IPD とあらゆる原因の肺炎に PPV23 が有効であることは立証出来ていない。成人 HIV 感染者に対する PPV23 の RCT がウガンダで実施され、PPV23 接種者であらゆる原因の肺炎が予期外に多く発見されたが、結果はまだ解明されていない。従って、質の高い RCTs では肺炎球菌感染症のリスクが最も高い成人における PPV23 の予防効果が証明されていない。

同時に、PPV23 の効果に関する観察研究では、成人の免疫正常者や強度の免疫不全でない様々な基礎疾患を持つ個人での IPD 予防の効果は 50–80% であると示されている。また、PPV23 を接種したが肺炎を発症した者では、疾患の重症度と死亡リスクが減少している。HIV に感染した低度から中程度の免疫不全者における PPV23 接種の予防効果を立証する観察研究も存在するが、HIV に感染した重度の免疫不全者に PPV23 が有効であるとは考えられない。

上記の情報と経済評価に基づき、中・高所得数カ国の当局は、65 歳以上の成人、鎌状赤血球病または脾機能不全者、心肺系統に基礎疾患を持つ者、HIV 感染を含む免疫不全者などの肺炎球菌感染症による発病や死亡リスクがある対象集団に PPV23 を提供するべきであると勧告している。

発展途上国では PPV23 の使用を優先せず、HIV 感染者の *Pneumocystis jirovecii* 肺炎予防にトリメトプリム・スルファメトキサゾール化学予防法や抗レトロウイルス治療などに頼っているが、肺炎球菌感染症のリスクを低下させる可能性がある。

* 免疫応答の耐久性と防御の持続期間 :

PPV23 は、当初に抗体価を上昇させ、その後抗体価はゆっくりと低下する。高齢者の抗体価は、ワクチン接種後 4–7 年で接種前の抗体力価に近づく傾向がある。2 つの観察研究で PPV23 誘導による臨床的防御の持続期間が評価され、一研究では、効果が 65 歳以上で減少し、接種後 3–5 年は増加することが示された。他の研究では、ワクチンの効果は長期間 (9 年以上) 安定したが、異なる時点でのワクチン効果の点推定値における信頼限界に幅があった。

他の多糖体ワクチンと同様に、PPV23 の防御は永続的でないと考えられ、成人の肺炎球菌感染率は年齢とともに有意に増加するため、再接種が必要とされる。PPV23 を定期的に再接種するかどうかの判断

には、肺炎球菌多糖体抗原を2回以上投与した場合の免疫反応、再接種の臨床的有益性、有害事象の頻度に関するエビデンスを評価する必要がある。現在の再接種の実施は国によって大幅に異なる。

* 対費用効果：

様々なリスク集団におけるPPV23使用の対費用効果の研究はほぼ先進国でのみ行なわれている。結果は、対象集団の特性や有効評価基準の設定、その他の要因により異なる。観察研究により、PPV23は他の医療介入と比較すると費用効果が高く、年齢群を選択して提供することで、費用削減の可能性があると示された。しかし、ほとんどの研究は乳幼児予防接種計画にPCV7を導入する前に実施されたものである。従って乳幼児のPCV7接種率が高い国でPPV23の対費用効果が再分析されるべきである。

* インフルエンザ・パンデミック準備としてのPPV23の使用：

*S. pneumoniae*はインフルエンザ患者における続発性細菌性肺炎の一般的な病因である。PPV23はインフルエンザによる発病や死亡リスクが非常に高い患者の非菌血症肺炎を予防すると立証されていないが、大規模なインフルエンザ流行期に、肺炎球菌菌血症や合併症のリスクを軽減させる可能性がある。

* 母体へのワクチン接種：

妊娠中にPPV23を接種した母親から生まれた新生児に悪影響があったとの報告はない。発展途上国の新生児の肺炎球菌疾患と母親の予防接種戦略に関する公共衛生上の利益とリスクに関するデータは不十分である。2006年のコクラン・レビューは、妊娠中のPPV23接種により、月齢が小さすぎてPCV7接種ができない乳幼児の肺炎球菌疾患を減少させるという見解を支持するには不十分であると結論付けた。しかし、新生児を生後数ヶ月間予防するために妊婦や授乳期の女性に肺炎球菌ワクチンを接種する有用性は、追加研究が必要な分野である。

* PPV23使用に対するWHOの見解：

近年、PPV23の効能と効果の追加研究やメタ解析の結果が入手可能である。また、インフルエンザ・世界的流行に関する懸念が高まり、インフルエンザ後の続発性細菌性肺炎や合併症の予防における肺炎球菌ワクチンの潜在的な役割について疑問が生じている。多くの先進国はPCV7を乳幼児定期予防接種計画に組み込み、集団における肺炎球菌感染症の疫学に潜在的な影響を与えている。こうした進歩を盛り込むために、PPV23に関する2003年の見解書が改定された。主な政策提言を支持する科学的根拠の質レベル(LQSE)が等級システムを用いて超低、低、中、高と等級付けられた。RCTsは観察研究と比較すると、結論において科学的重要性が高かった。小児と成人の肺炎球菌疾患の割合が高い場合、WHOは先進国と発展途上国の両方で肺炎球菌疾患予防を優先する予定である。

対象集団や、有効性評価項目の相違により導き出される結果が異なるため、PPV23の効能と効果に関する資料は矛盾していて、個々の報告には矛盾が存在する。

多くの先進国は高齢者やハイリスク集団に対するPPV23接種を推奨している。資源の乏しい国では、多くの優先すべき健康問題が存在するので、高齢者やハイリスク集団に対するPPV23の定期接種を支持できない。PCV7の乳幼児期の予防接種が成人の集団免疫でも多大な効果を示す場合、優先的に乳幼児へのPCV7接種を導入し高い接種率を維持するべきである。高齢者や他のハイリスク集団にPPV23導入を検討している国は、介入戦略を開発する必要がある。

HIV感染者は、肺炎球菌疾患のリスクが高い。数か国の中・高所得国では成人のHIV感染者や年長児にPPV23の定期的使用を奨励している。成人のHIV感染者におけるPPV23のRTCが発展途上国で実施され、接種者に延命効果があったが、IPD、あらゆる原因の肺炎の増加が示された。資源の乏しい国では成人のHIV感染者に対する定期的なPPV23接種は奨励されていない。

PPV23は季節性あるいはパンデミック・インフルエンザに関連するCAPのリスクを低減させると証明されていない。

薬効に対する証明が不十分であるために、乳幼児の肺炎球菌疾患予防のための妊婦や授乳期の女性へのPPV23の定期予防接種の勧告が阻まれている。肺炎球菌ワクチンは、通常妊娠中は、胎児への影響が十分に評価されていないので延期しなければならないが、母親が妊娠中にPPV23の定期投与を受けた新生児から悪影響の報告はなかった。

PPV23の初回接種には筋肉内注射が適当である。追加投与の最適な時期、頻度、臨床効果ははっきりと定義されておらず、各国の勧告は様々である。WHOは初回接種後5年以上で1回の再接種を提案している。

肺炎球菌多糖体ワクチンの複数回投与後の低反応性に関する追加データが必要とされる。また、PCV7接種者の血清型の範囲を広げるためにPPV23が利用可能であるという勧告をするために、さらなる研究も必要である。

世界中の小児や成人の重篤な疾患の原因であり、一般に使用されている抗菌剤への耐性にも関与する主要な肺炎球菌血清型を対象とするさらに効果のある結合ワクチンや他の型のワクチンが必要である。WHOはこのような製品を開発するために進行中の活動を支援している。

(梅原玲子、秀野克仁、河田寿美子、松尾博哉、宇佐美眞、片岡陳正)