

今週の話題：

＜肺炎球菌ワクチン：WHOの声明書、2012年＞

健康政策問題について参加国にその指針を提案するという方針のもと、世界保健機関（以下WHOとする）は国際公衆衛生を揺るがず疾患に対するワクチンやワクチンの組成について定期的に最新の声明書を発行している。これらの声明書は、主に大規模予防接種プログラムでのワクチン使用について述べ、疾病やワクチンについての重要な背景情報をまとめ、世界中のワクチン使用について最近のWHOの姿勢をまとめている。声明書は外部専門家とWHOのスタッフによって評価され、専門家で構成された予防接種に関する戦略諮問グループによって検討されている。声明は、主に各国の公衆衛生関係者と予防接種プログラムの管理者が利用するように企画されている。また、国際資金団体やワクチン製造業者、医療機関、科学メディア及び一般の人々にも興味のあるものであると考えられる。本文書は7価肺炎球菌結合ワクチンについての2007年の声明書を更新するものである。また、肺炎球菌ワクチンの分野において最新の進歩を概説し、10価および13価結合ワクチンの情報や各国の予防接種における使用に焦点をあてており、23価多糖体ワクチンについても記載している。

(<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.)

* 疫学：

肺炎球菌は髄膜炎や菌血症、肺炎だけでなく副鼻腔炎や中耳炎などのような一般的な疾患を引き起こす。原因物質である *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) は鼻咽頭にコロニーを作り、飛沫感染する。主な保菌者は乳幼児であり、発展途上国で多く見られる。*S. pneumoniae*には90種類以上の血清型があり、血清型分布は年齢、疾患、重症度、地理的地域、罹病期間によって変化する。肺炎球菌結合ワクチンの導入前に世界中の小児に発生した侵襲性肺炎球菌疾患（以下IPDとする）の70%以上を、6～11種類の血清型が占めた。IPDは通常無菌部位からの肺炎球菌の分離同定に伴う病的状態として定義されている。肺炎球菌の集団発生は稀であるが、老人ホームや保育所などの閉鎖施設では起こる可能性がある。また、血清型1による髄膜炎の集団発生がアフリカ髄膜炎ベルトで報告されている。

5歳未満の小児における2008年の全世界の年間死亡数は推定880万人であり、WHOはその内47万6千人が肺炎球菌の感染によるものだと判断した。罹患率や死亡率は、工業先進地域よりも発展途上国で高く、大部分の死亡はアフリカおよびアジアで発生した。HIVに感染した小児では重篤な肺炎球菌感染を起こすリスクが増加した。

7価肺炎球菌結合ワクチンの予防接種が普及されるより以前、2歳未満の小児におけるIPD年間発症数は、調査法の違いにもよるが、ヨーロッパや北アメリカよりもアフリカで多かった。ヨーロッパや米国において、*S. pneumoniae*は成人の入院を要する市中肺炎の原因の約30%～50%となっている。小児では大葉性肺炎の78%、気管支肺炎の13%に見られた。2歳未満の乳幼児における肺炎球菌結合ワクチンの有効性は、全肺炎に対し27%を示した。

* 病原体：

*S. pneumoniae*はグラム陽性菌であり、莢膜をもった双球菌である。この多糖体である莢膜が毒性を持ち、90種超の血清型を構成している。血清型の多様性が中耳炎や副鼻腔炎などの原因となるが、血清型1、5、6A、6B、14、19F、23Fは一般的に5歳未満の幼児におけるIPDの原因となり、血清型1、5、14は地域において28～43%を占めている。

血清型6B、9V、14、19A、19F、23Fは他の血清型よりも薬剤抵抗性と関連している。

* 疾患：

肺炎球菌は様々な器官に影響し多くの疾患の原因となる。鼻咽頭粘膜からが主感染源であるが、まれに血液から感染し菌血症や髄膜炎を引き起こすこともある。菌血症を伴った肺炎はIPDに分類される。IPDの約75%、肺炎球菌由来の髄膜炎の約83%が2歳未満の乳幼児に発生する。敗血症や髄膜炎に比べIPDの致死率は高く、幼いほど死亡率は高い。工業先進国においてさえ菌血症の致死率は成人で15～20%、高齢者で30～40%にまで至る。また、髄膜炎患者の58%までに聴力低下や精神遅滞などの後遺症が見られる。中耳炎や副鼻腔炎は世界で広く見られる疾患である。

乳幼児における肺炎球菌性肺炎のリスクファクターとして母乳による育児の欠如や栄養不足、屋内汚染物質があげられる。また高齢者や過度の喫煙習慣や飲酒習慣を持つ場合でも多い。慢性疾患やHIV感染などの免疫不全症を持つ場合もリスクは増加する。

使用頻度の高い抗生物質に対する肺炎球菌耐性の出現は重大な問題であるが、肺炎球菌の大規模予防接種による薬剤耐性菌の蔓延は減少している。肺炎球菌感染においては組織からの細菌同定により診断が下せるが、非細菌性肺炎については難しい。

* 肺炎球菌ワクチン：

ワクチンは肺炎球菌疾患を予防するために30年以上も使用されてきた。最近では、23価多糖体ワクチンと10価および13価の結合ワクチンがある。7価結合ワクチンは次第に使用されなくなっている。肺炎球菌多糖体ワクチンは2歳未満の乳幼児における免疫原性の欠如と関連し、再接種の際に抗体反応

が引き起こされない。肺炎球菌結合ワクチンは免疫原性キャリア蛋白に対する *S. pneumoniae* 多糖体の化学的結合に基づくワクチンであり、抗体反応を強め免疫記憶を引き起こす。

* 23 価肺炎球菌多糖体ワクチン (PPV23) :

予防接種では筋肉および皮下に単回投与される。通常再接種は健康人には推奨されていないが、免疫不全患者には実施される。高所得国および中所得国においては肺炎球菌による罹患・死亡リスクの高い人々に推奨されている。予防接種後の免疫反応の補完としても使用されるが、発展途上国においては PPV23 の使用は優先されていない。

PPV23 ワクチンの有効性はさまざまなメタアナリシスにより評価されており、健康人における IPD や肺炎に対する防御作用が示されている。しかし免疫不全のリスクを増加させる基礎疾患を持つ場合、どの年齢層においても PPV23 の IPD や肺炎に対する効果は示されていない。PPV23 は重篤な即時反応や長期にわたる悪影響の可能性については安全だと考えられる。

* 結合ワクチン :

本文書では PCV10 および PCV13、また小児におけるそれらの使用に焦点を当てている。

PCV10 は 10 種類の血清型から精製された莢膜多糖体から成る。それぞれがキャリア蛋白である D 蛋白質や破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイドに結合している。D 蛋白質は 10 種類の血清型のうち 8 種類のキャリア蛋白として使用されている。アジュバントとしてリン酸アルミニウムを含み、シリンジで単回投与、または 1 あるいは 2 バイアルの投与を行い、投与量は 0.5mL である。

PCV13 は肺炎球菌莢膜血清型に非毒性のジフテリア GRM197 キャリア蛋白が結合している。0.5mL PCV13 投与では 12 種類の血清型の多糖体およそ 2 μ g と、血清型 6B の多糖体 4 μ g が含まれている。アジュバントとしてリン酸アルミニウムを含み、ラテックスを含まないプレフィルドシリンジでの単回投与、または 1 バイアルの投与が有効である。PCV7 が導入される以前では PCV7 を含む血清型が各地域で 49% 以上を占め、最も高率であったのは北アメリカとヨーロッパであった。PCV10 および PCV13 を含む血清型に対応する推定接種率は各地域で IPD の 70% 以上を占めた。

* 適応と投与 :

生後 6 週目から 5 歳までの乳幼児において *S. pneumoniae* のワクチン血清型から生じる侵襲性疾患を予防するため、能動免疫法として PCV10 および PCV13 が許可されている。PCV13 はさらに 50 歳以上の肺炎球菌疾患の予防法としても許可されている。

PCV は肺炎球菌疾患の治療には使用されず、ワクチンに含まれていない血清型からの感染には効果がない。PCV キャリア蛋白であるジフテリア交差反応性蛋白への免疫反応 (PCV13)、また破傷風およびジフテリアトキソイドへの免疫反応 (PCV10) はまだ研究されていない。しかし、PCV10 においては、*H. influenzae* 由来のキャリア蛋白による中耳炎に対して防御作用があると示した試験もある。

乳児では大腿部の前外側面から、高齢者では三角筋から投与を行う。PCV10 および PCV13 では 3 回の投与を行うが、投与の間に 4 週間は空け、ブースター効果として 3 回目の投与から 6 ヶ月後に追加投与を行うよう推奨している。1 回目は生後 6 週間ほどで投与可能である。追加投与はなるべく生後 11~15 ヶ月以内に行う方が良い。2 ヶ月空けて 2 回投与を行う場合もあり、生後 2 ヶ月から始まり 2 回目の投与後 6 ヶ月時に追加投与を行う。

また、生後 7~11 ヶ月の乳児でワクチン接種を受けていない者には、1 回目の投与後 4 週間以上空けて 2 回目の投与を行い、生後 2 年目に 3 回目の投与を行う方法が推奨されている。PCV10 において、生後 12 ヶ月から 5 歳のワクチン接種を受けていない者には最低でも 2 ヶ月以上空けて 2 回投与を行う方法が推奨されている。PCV13 において、生後 12 ヶ月から 24 ヶ月のワクチン接種を受けていない者には 2 回投与が、2 歳から 5 歳の小児には単回投与が推奨されている。50 歳超の者には単回投与が推奨されている。

* 肺炎球菌結合ワクチン (PCV) の評価に対する血清学的基準 :

IPD などに対するワクチンの有効性についての研究結果は、PCV10 および PCV13 の認可時には入手できなかった。血清学的エンドポイントを用いた非劣性試験により、PCV10 と PCV13 に対して良好な免疫原性結果が示され、主な血清型に対して PCV7 と大差のない免疫原性結果を持っていることが示された。

新ワクチンおよび認可ワクチンの血清型に対して、WHO は非劣性試験の血清学的基準を主要解析で使用するべきだと明示した。その基準には (a) 血清型特性 IgG 0.35 μ g/mL 以上を持つ患者の割合、および、(b) 血清型特性 IgG 幾何集中度が含まれている。また、血清型のオプソニン作用を持つ抗体力価の比較において、以前用いられた機能的力価よりも幾何平均力価に焦点を当てることを推奨している。

* PCV 予防接種の成果 :

PCV ワクチンの臨床および免疫学的成果を評価した 2 つのシステマティックレビューは、PCV10 や PCV13 についての研究に加え、PCV7 あるいは治験ワクチン PCV9 または PCV11 に関連したエビデンスを示している。3p+1 スケジュールの RCT は PCV7 を用いて高所得国で行われ、3p+0 スケジュールの RCT は治験ワクチンである PCV9 または PCV11 を用いて低所得国および中所得国で行われた。

ワクチン血清型による IPD に対し、包括解析 (ITT) データを用いたワクチン有効性 (VE) の推定値は 3p+0 スケジュールで 71%、3p+1 スケジュールで 93%であった。3p+0 スケジュールでワクチン接種した乳幼児において、HIV 感染による推定値の大きな差はなかった。X 線により肺炎の確認を行った場合、ITT データを用いた 3p+0 スケジュールの推定 VE は 24%、3p+1 スケジュールでは 25%であった。中耳炎においては 3p+1 スケジュールおよび catch-up スケジュールのみで調査された。3p+1 スケジュールは健康な小児における肺炎球菌に対しては効果があったが、中耳炎にはそうではなかった。

RCT では死亡例はほぼ報告されず、25 人以上の死亡例は 2 回の報告のみであった。これらの報告においてワクチン接種群での死亡例はより少なかった。ガンビアでは治験ワクチンである PCV9 を用い、全体で全死因死亡率が 16%まで減少した。

直接 PCV10 と PCV13 を比較した研究は公表されていない。2010 年 4 月に PCV7 から PCV13 に置き換わったイングランドおよびウエールズでは、PCV13 を含む 6 つの血清型に対して有効性が評価された。1 歳未満で 2 回投与を行った場合の有効性は 78%、1 回投与を行った場合では 77%であった。血清型 7F に対するワクチン有効性は 1 回以上の投与で 76%、血清型 19A に対しては 70%であった。血清型 1 および 3 に対する有効性はそれぞれ 62%と 66%であった。2 歳未満の乳幼児において、PCV13 による IPD は研究期間において半分となった。

*** 最適スケジュール :**

PCV による定期予防接種プログラムには 3p+0、2p+1、3p+1 スケジュールを頻繁に使用しているが、ある研究において 3p+0 (および 3p+1) スケジュールを支持するエビデンスが示された。2p+1 スケジュールに関しても新たにエビデンスが出ており、ワクチン接種後に発症する IPD に対して高い防御レベルが報告された。PCV7 を用いた 2 回投与スケジュールにおいて、生後 2 ヶ月および 4 ヶ月に投与する 2 ヶ月間隔群はワクチン接種 1 ヶ月後で、1 ヶ月間隔群よりも高レベルの血清反応陽性を示した。同様の結果が生後 12 ヶ月でも見られた。

追加抗原投与が IPD を予防することは証明されている。特定の血清型に対し最後の投与から追加投与までの間隔中に、3p+0 投与よりも 2p+1 投与で低い抗原レベルとなる可能性がある。対照的に、3p+0 スケジュールでの 3 回目の投与よりも、2p+1 スケジュールでの 3 回目の投与によって高い抗原レベルが認められた。この結果は特定の血清型に対する有効性および防御の継続にとって重要であるかもしれない。発展途上国においては 2p+1 スケジュールの効果を評価するために付随研究が必要であるが、3p+0 と 2p+1 の差は集団予防においてはほぼ無いというエビデンスが示されている。

*** 併用投与 :**

ジフテリア、破傷風、百日咳、B 型肝炎、ポリオ、Hib、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、水痘、血清型 C 髄膜炎菌、ロタウイルスに対する一価または混合ワクチンと同時に PCV が与えられる場合、ワクチンにおける免疫原性や反応原性に著しい変化はないと示されている。

*** 防御期間 :**

南アフリカでは、9 価ワクチンの接種から 6.3 年経っても IPD に対して有効性が有意に残っていた。この結果は、HIV 非感染でワクチンを接種している小児では、特異的抗体濃度が予想防御レベルより上回ったと示した免疫原性データと一致している。9 価 PCV を接種した HIV 感染児は、2.3 年後には免疫の衰えを示した。7 種類中 3 種類の血清型ワクチンでは接種群と対照群の間に有意な差はなかった。しかし、ワクチン接種から約 5 年目の追跡調査では、PCV に対する既往反応の部分的欠如を示した。

*** 血清型交代における PCV の影響 :**

オーストラリア、カナダ、イングランドおよびウエールズ、南アフリカ、アメリカ合衆国において、PCV 血清型による IPD の大幅な減少が示された。この減少はワクチン接種の対象年齢よりも高齢の集団においても明らかであった。PCV 血清型が原因でない IPD に関しては、5 歳未満の入院患者および標的集団以外の年齢においても明らかに増加した。血清型による IPD の発症は、5 歳未満の小児では減少した。非ワクチン因子は血清型特異疾患の割合に影響を与える可能性があり、そのような因子はワクチンの導入前後において分離血清型の割合や血液培養、肺炎球菌疾患の発生を変動させる。

*** PCV の安全性 :**

PCV7 ワクチンについては安全性が確立している。PCV10 や PCV13 においては乳幼児への投与に関する安全性は示されている。定期小児ワクチンと併用して PCV13 を投与した健康な乳児においては、ワクチン接種した 10%に注射部位反応、発熱、被刺激性、食欲減退、睡眠の増加または減少が起こった。注射部位反応については、生後 12 ヶ月以上の小児により多く報告された。39°C以上の発熱が 1/100 から 1/10 に見られ、嘔吐や下痢、過敏性反応、神経機能障害なども低頻度で報告された。複数の無作為化比較試験のレビューにおいては、PCV10 および PCV7 の安全性や反応原性は同程度であった。

PCV および PPV23 両方を用いた予防接種は 2 年以上の免疫不全患者に適していると考えられるなら、PCV は低応答性を避けるため最初に投与し、その後 PPV23 を追加投与すべきである。免疫応答性の障害患者は、免疫抑制剤の使用、遺伝子異常、HIV 感染などにかかわらず、能動免疫化に対する抗体反応は

減衰するだろう。肺炎球菌感染のリスクが高い集団において安全性および有効性および免疫原性のデータはまだ得られていない。

妊娠期間中の PCV の使用に関する安全性についての情報はないが、動物実験においては生殖毒性に対し直接的または間接的な PCV の有毒性は示されてはいない。

反応性物質、添加剤、キャリア蛋白に対して過敏性を持つ患者に PCV は禁忌である。他のワクチンと同様、PCV の投与は重篤な急性熱性疾患に罹っている患者には延期すべきであるが、風邪のような軽度の感染では必要ない。

* コストパフォーマンス :

経済的評価において PCV を比較した最近のレビューでは、ワクチンのコストや有効性、重大なエンドポイントでの疫学が大きな影響力を持った。最終的な影響が有益ならば、また、3 回投与スケジュールが 4 回投与スケジュールと同等の防御効果を持つならば、PCV7 を用いた予防接種プログラムのコストパフォーマンスは発展途上国において魅力的だろう。

* WHO の見解 :

現在利用可能な PCV は安全で効果的である。また、PCV7 より血清型の数も増加しており、発展途上国で大きな進展を示している。WHO は世界中の小児達への予防接種プログラムに PCV を加えるよう推奨している。特に、小児の死亡率が高い国ではこれら多成分 PCV の導入を最優先にすべきである。肺炎球菌ワクチンの使用は、完全母乳育児、屋内汚染物質や副流煙などのリスクファクターの軽減というような、他の肺炎球菌対策措置を補うものとして示されるべきである。肺炎球菌ワクチンの国際的な使用計画では、年齢別による肺炎球菌血清型分布と同様、症例の年齢分布や病気の負担というような現地に基づく評価を考慮に入れるべきである。

PCV10 および PCV13 は安全性や有効性においては同程度である。PCV ワクチンの選択は現地に広まっている血清型やワクチンの供給量、コストパフォーマンスなどの因子によって決まる。第一予防接種にこれらのワクチンを使用する場合は、残りの投与も同じ製品を使用する方が良い。乳児への PCV 投与に関しては、WHO は 3 回投与もしくは代案として 2 回投与と追加投与 1 回を推奨している。スケジュールの選択においては、肺炎球菌疾患の疫学や対象範囲、ワクチン投与のスケジュールなどを含む地域の関連要因を考慮すべきである。疾患の発症が生後 32 週未満の乳児であった場合、2p+1 スケジュールは最適ではないかもしれないが、3 回目の投与で高い抗体レベルを誘導する。肺炎球菌結合予防接種プログラムを実施した後の集団防御の大きさは、予防接種戦略や対象範囲、ワクチン血清型肺炎球菌の蔓延における減少度、ワクチン血清型が原因の肺炎の割合、人口構成によって決まる。

3p+0 スケジュールは生後 6 週間ほどで開始できる。その場合、投与毎に 4~8 週間空け、6、10、14 週目というスケジュールもしくは 2、4、6 ヶ月スケジュールで行う。2p+1 スケジュールは生後 6 週間で開始でき、投与毎に 8 週間またはそれ以上空けるべきである。生後 7 ヶ月以上経っている場合は 4~8 週間またはそれ以上空ける。追加投与は生後 9~15 ヶ月間に行われるべきである。

侵襲性肺炎球菌疾患に罹患した経験のある小児は年齢に適した方法を用いるべきである。生後 12 ヶ月まで 3 回のワクチン投与を受けた HIV 陽性の乳児および未熟新生児は、生後 2 年目の追加投与から有効であるだろう。スケジュールを中断した場合は以前の投与を繰り返さずに再開するべきである。Catch-up ワクチン接種は、集団防御や疾患および蔓延に対する PCV の影響を高めるだろう。PCV10 および PCV13 の最大効果は、2 回の catch-up 投与によって現れうる。その場合、生後 12~24 ヶ月で非接種の小児、または肺炎球菌感染リスクの高い 2~3 歳なら最低 2 ヶ月以上の間隔を与えるべきである。

PCV は免疫不全患者を含む全ての標的集団に安全であると考えられるが、出産適齢期の女性を含む年齢層では認可されていない。

アナフィラキシー反応がなければ、これらのワクチン使用に関する禁忌はない。39°C 以上の熱が出た場合はワクチン接種を延期するのが望ましい。高齢者や PPV23 に対して高いリスクを持つ人には定期予防接種は支持されない。また、エビデンスが乏しいため、HIV 感染患者の定期 PPV23 ワクチン接種は推奨されない。高リスク群への定期的 PPV23 投与を行わない国においてはこのワクチンの導入は難しい。

ヘルスワーカーや旅行者では深刻な肺炎球菌疾患に対するリスクは増加しない。

質の高い調査は、世界中の異なる疫学的データを代表する集団や国において行われる。疾患発症の調査は PCV 導入の少なくとも 2 年前に始め、導入後 5 年間は続けるべきである。

(土居知子、塩谷英之、白川利朗)