



2021年11月8日放送

「65歳未満のハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチンの考え方」

富山県衛生研究所 所長 大石 和徳

はじめに

わが国では23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）と13価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）が薬事承認されており、小児の定期接種ワクチンはPCV13、65歳以上の定期接種ワクチンはPPSV23となっています。これまでPCV13は65歳以上に対しては任意接種ワクチンとして接種が可能でしたが、2020年5月29日にその接種適応が6歳から64歳にも拡大されました。このことを受けて、日本呼吸器学会・日本感染症学会は、日本ワクチン学会と共同で、「6歳から64歳のハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」についても実地臨床医家を対象に提言することとしました。また、上記年齢のハイリスク者の基礎疾患として、慢性心疾患、慢性肺疾患、慢性肝疾患、慢性腎疾患、糖尿病、自己免疫性疾患、悪性腫瘍や臓器移植後、免疫不全等が知られています。このため、上記3学会以外の診療領域を専門とする5学会（日本循環器学会、日本腎臓学会、日本肝臓学会、日本糖尿病学会、日本リウマチ学会）に対し本提言の作成に協力を依頼し、ご助言をいただきました。その結果として、日本呼吸器学会・日本感染症学会・日本ワクチン学会の3学会は上記5学会との合意のもとに「ハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」を3学会のホームページ内で公表する運びとなりました。

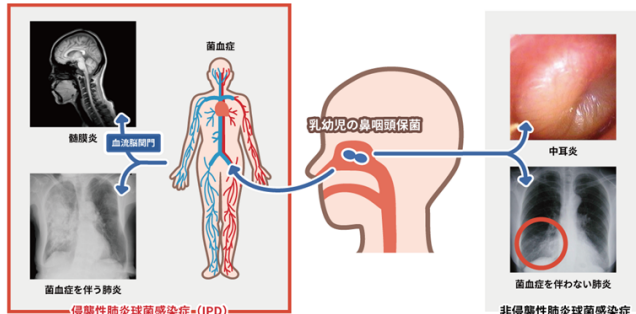
(https://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=136)

小児および成人におけるハイリスク者について

肺炎球菌は小児、成人において、菌血症を伴わない肺炎、中耳炎等の非侵襲性感染症や髄膜炎、菌血症などの侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）を起こします（図1）。

図1

小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)



- 肺炎球菌は乳幼児の鼻咽頭に高頻度に保菌されており、市中における同菌の水平伝播に重要な役割を果たしています。
- 侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease; IPD) とは本菌が血液や髄液等の無菌的検体から検出された感染症のことで、
- 本菌は小児、成人に侵襲性感染症のみならず、肺炎、中耳炎、副鼻腔炎などの非侵襲性感染症を起こします。

AMED研究班と厚労研究班が共同で運営

- AMED研究班「ワクチンの実地使用下における基礎的・臨床的研究及びワクチンの評価・開発に資する研究」：2019-2021年度
- 厚労省大石班「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実に資する研究」：2019-2021年度

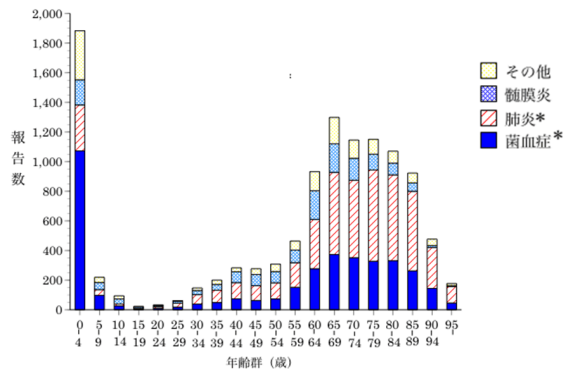
本ホームページのURL (<https://ipd-information.com>)

わが国の感染症法に基づく発生動向調査における IPD の報告数は 5 歳未満の小児と 60 歳以上の成人に多く、2 峰性を示しています (図 2)。6~64 歳の年齢層では定期接種の対象年齢である 5 歳未満と 65 歳以上と比較すると、IPD の報告数は少ない傾向ですが、60~64 歳で

図2

侵襲性肺炎球菌感染症の年齢分布

2013年4月~2017年12月 (n=11,170)



は 65 歳以上とほぼ同等の IPD 報告数が認められています。このため、6 歳以上の年長児から 64 歳までの成人で、IPD のリスク疾患を有する者をハイリスク者としています。

6~14歳の小児におけるIPD罹患リスクが高い基礎疾患を有する小児に対しては、肺炎球菌ワクチンによる積極的な予防が推奨されます。これまでは6歳以上の年齢のIPDハイリスク者に対してPCV13を接種することは、接種対象年齢適応外への接種となってしまうため、積極的に接種勧奨しにくい状況でした。しかしながら、2020年からは6~14歳の小児に対して、PCV13を接種する事が可能になりました。

IPDハイリスク者に対して肺炎球菌ワクチン接種を積極的に推奨するためには、国内小児のIPD罹患リスクが高い基礎疾患を明確にしておく必要があります。2014~2019年の全国10道県の小児IPDサーベイランス調査 (AMED研究班) のまとめでは、対象の小児

IPD患者数は779人で、基礎疾患を有する者は116人(14.9%)でした(表1)。年齢別では、5歳までの基礎疾患がある者の割合は11.6%であるのに対して、6歳~14歳では43.2%と高率でした。主な基礎疾患は、先天性心疾患、ネフローゼ症候群を主体

表1 小児IPD (n=779) の年代別基礎疾患

年齢グループ	年代別患者数、No. (%)		
	0~14歳	0~5歳	6~14歳
患者数 (%)	779 (100)	698 (100)	81 (100)
基礎疾患	116 (14.9)	81 (11.6)	35 (43.2)
先天性免疫不全症候群	4 (0.5)	2 (0.3)	2 (2.5)
血液疾患、小児がん	14 (1.8)	4 (0.6)	10 (12.3)
無脾症	5 (0.6)	5 (0.7)	0 (0.0)
臓器移植後	4 (0.5)	2 (0.3)	2 (2.5)
髄液漏、人工内耳、頭部外傷	4 (0.5)	1 (0.1)	3 (3.7)
染色体異常	7 (0.9)	4 (0.6)	3 (3.7)
神経疾患、てんかん	18 (2.3)	13 (1.9)	5 (6.2)
心疾患	24 (3.1)	24 (3.4)	0 (0.0)
先天性心疾患	24 (3.1)	24 (3.4)	0 (0.0)
腎疾患	16 (2.1)	14 (2.0)	2 (2.5)
ネフローゼ症候群	9 (1.2)	7 (1.0)	2 (2.5)
アレルギー疾患	8 (1.0)	6 (0.9)	2 (2.5)
気管支喘息	7 (0.9)	5 (0.7)	2 (2.5)
早産児、低出生体重児	6 (0.8)	5 (0.7)	1 (1.2)
その他	19 (2.4)	11 (1.6)	8 (9.9)

IPD: 侵襲性肺炎球菌感染症

とした腎疾患、神経疾患、血液・腫瘍性疾患、気管支喘息、染色体異常、早産低出生体重児、無脾症、臓器移植後、髄液漏、人工内耳、原発性免疫不全症などでした。

一方、2013~2018年に全国10道県で実施した成人IPDサーベイランス(厚生労働科学研究)において1,702人を登録し、その基礎疾患について15~64歳と65歳以上に分けてまとめました(表2)。15~64歳の患者数は543例であり、成人全体の31%を占めています。15歳

表2. 成人IPD (n=1702) における年代別の基礎疾患

年齢グループ	年代別患者数、no. (%)		
	15歳以上 (全体)	15~64歳	65歳以上
患者数 (%)	1,702 (100)	534 (100)	1,168 (100)
基礎疾患	1,151 (67.6)	308 (57.7)	843 (72.2)
糖尿病	255 (15.0)	57 (10.7)	198 (17.0)
慢性心疾患	123 (7.2)	12 (2.2)	111 (9.5)
自己免疫性疾患	112 (6.6)	41 (7.7)	71 (6.1)
慢性閉塞性肺疾患	98 (5.8)	9 (1.7)	89 (7.6)
慢性腎臓病	80 (4.7)	16 (3.0)	64 (5.5)
心血管障害	73 (4.3)	6 (1.1)	67 (5.7)
慢性肝疾患	72 (4.2)	39 (7.3)	33 (2.8)
免疫不全状態	450 (26.4)	167 (31.2)	283 (24.2)
固形癌 (治療中)	170 (10.0)	36 (6.7)	134 (11.5)
ステロイド投与	124 (7.3)	39 (7.3)	85 (7.3)
免疫抑制剤投与	44 (2.6)	25 (4.7)	19 (1.6)
機能的/解剖学的 無脾症	69 (4.1)	39 (7.3)	30 (2.6)
造血幹細胞移植後	22 (1.3)	19 (3.6)	3 (0.3)
生物製剤投与	21 (1.2)	9 (1.7)	12 (1.0)

IPD: 侵襲性肺炎球菌感染症

以上の全年齢の基礎疾患としては糖尿病が最も多く、慢性心疾患、自己免疫性疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎疾患、心血管系疾患、慢性肝疾患の順でした。65歳以上では基礎疾患を認める症例は72.2%であるのに対し、15~64歳では57.7%と低下しました。

15~64歳の主要な基礎疾患としては、糖尿病、自己免疫性疾患、慢性肝疾患に続き、免疫不全状態としての固形臓器癌、ステロイド投与、免疫抑制剤投与、機能的・解剖学的無脾症、造血幹細胞移植後等が認められています。

成人における肺炎球菌ワクチンの効果のエビデンス

国内で実施したtest-negative designによって実施された65歳以上の高齢者における市中発症肺炎に対するPPSV23のワクチンの効果が報告されました。5年以内のPPSV23接種によりすべての肺炎球菌性肺炎に対する効果は27.4%、ワクチン血清型の肺炎球菌性肺炎は33.5%で

た。また、厚労省研究班では成人のIPDサーベイランスデータの解析から、PPSV23接種によるIPDに対する予防効果は、65歳

表3 成人IPDに対するPPSV23のワクチン効果（血清型別、年齢階層別）

項目	症例数	対照症例数	調整ワクチン効果, % (95% CI)
PPSV23 血清型	746	375	42.2 (13.4 to 61.4)
PPSV23, non-PCV13 血清型	354	375	44.5 (9.6 to 65.9)
Serotype 3	152	375	34.1 (-34.4 to 67.7)
Serotype 19A	111	375	70.3 (13.3 to 89.8)
Serotype 12F	99	375	70.8 (1.0 to 91.4)
Serotype 22F	83	375	22.7 (-88.8 to 68.4)
Serotype 10A	80	375	73.6 (5.9 to 92.6)
年齢グループ、20-64歳	245	119	59.0 (17.9 to 79.6)
65歳以上	501	256	39.2 (2.0 to 62.2)

PPSV23: 23価肺炎球菌多糖体ポリサッカライドワクチン

(Shimbashi R, et al. EID 2020 より著者改変)

以上では39.2%、20-64歳では59%と報告しました（表3）。また、オランダで実施されたCAPiTA試験において、65歳以上の高齢者に対するPCV13接種（1回接種）のワクチン血清型の肺炎球菌に起因する市中肺炎、IPDに対する効果が評価され、PCV13接種のワクチン血清型による市中肺炎、IPDに対する予防効果は、それぞれ45.6%、75.0%と報告されました。

2014年に米国ACIP（予防接種実施に関する諮問委員会）は、PCV13の初回接種後 6～12ヶ月の間隔でのPPSV23の追加接種（PCV13-PPSV23連続接種）を推奨しました。このPCV13-PPSV23の連続接種の利点は、成人ではPCV13接種後に、被接種者に13血清型に特異的なメモリーB細胞が誘導され、その後のPPSV23接種により両ワクチンに共通な12血清型に対する特異抗体のブースター効果が期待されることです。しかしながら、このPCV13-PPSV23の連続接種によるワクチン効果のエビデンスは未だ明らかではありません。

15～64歳におけるハイリスク疾患に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方

主要なリスク疾患である糖尿病、慢性肝疾患、自己免疫性疾患におけるワクチン接種の考え方を示します。

糖尿病患者を対象とした肺炎球菌ワクチンの効果のエビデンスは少ないですが、Kuoらは台湾の医療保険データベースを利用した後ろ向きコホート調査において、75歳以上の糖尿病を合併した高齢者を対象とした PPSV23 接種の IPD、呼吸不全、入院期間の

短縮に対する効果が報告してしています。また、PPSV23 接種の効果はインフルエンザワクチン接種でさらに IPD、入院、呼吸不全のリスクを低減できるとしてしています。

また、Huijts らはオランダで実施された前述の CAPiTA 試験において、糖尿病患者と他の併存症を合併する患者での PCV13 接種のワクチン効果を報告しました。この研究において、PCV13 のワクチン効果が 89% と高く、他の併存症では同様のワクチン効果は確認できませんでした。この結果から、著者らは PCV13 のワクチン効果は糖尿病によって増強されると結論してしています。

米国 ACIP は、65 歳未満の慢性肝疾患患者に対して PPSV23 接種を推奨しており、PCV13 を接種後、1 年あけて PPSV23 を接種することに関しては臨床的判断に基づいて選択することができるとしてしています。また、米国 ACIP は肝移植患者に対しても、PCV13 を接種後、8 週間あけて PPSV23 を接種する連続接種を推奨してしています。

免疫抑制剤投与中の 65 歳未満の自己免疫性疾患患者に対しては PPSV23 の接種が望ましいと考えられます。また、免疫抑制剤投与中の 65 歳未満の自己免疫性疾患患者に対しては PCV13-PPSV23 の連続接種も選択肢として考えられます。しかし、免疫抑制剤が肺炎球菌ワクチンの免疫原性を減弱する可能性に注意が必要です。

おわりに

糖尿病、慢性肝疾患、自己免疫性疾患以外の 65 歳未満のハイリスク者においても、肺炎球菌ワクチン接種が推奨され、特に PCV13-PPSV23 の連続接種が推奨、もしくは選択肢として提案されています。しかしながら、ハイリスク者の PCV13-PPSV23 の連続接種の意義についてはさらなる検証が必要と考えられます。