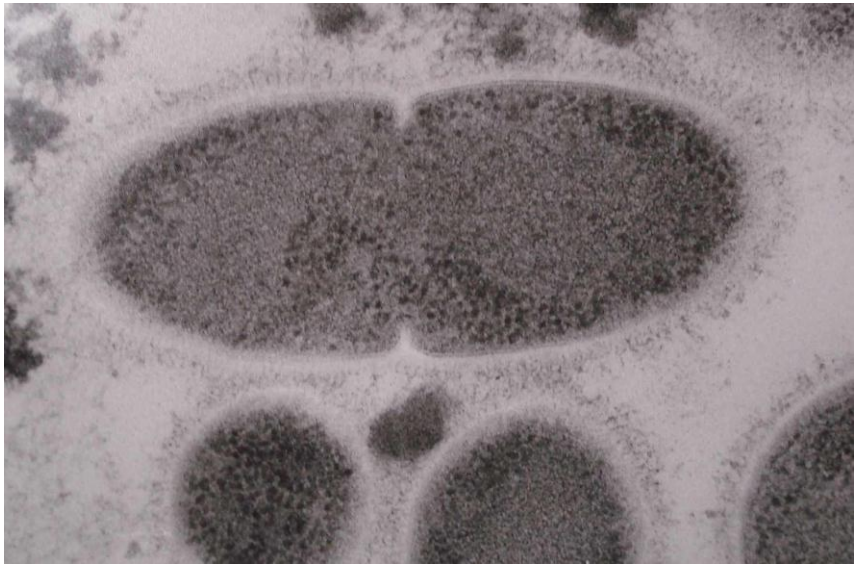
平成24年10月17日
健康危機管理講習会

成人の肺炎球菌ポリサッカライドワクチン

国立感染症研究所
感染症情報センター
大石和徳



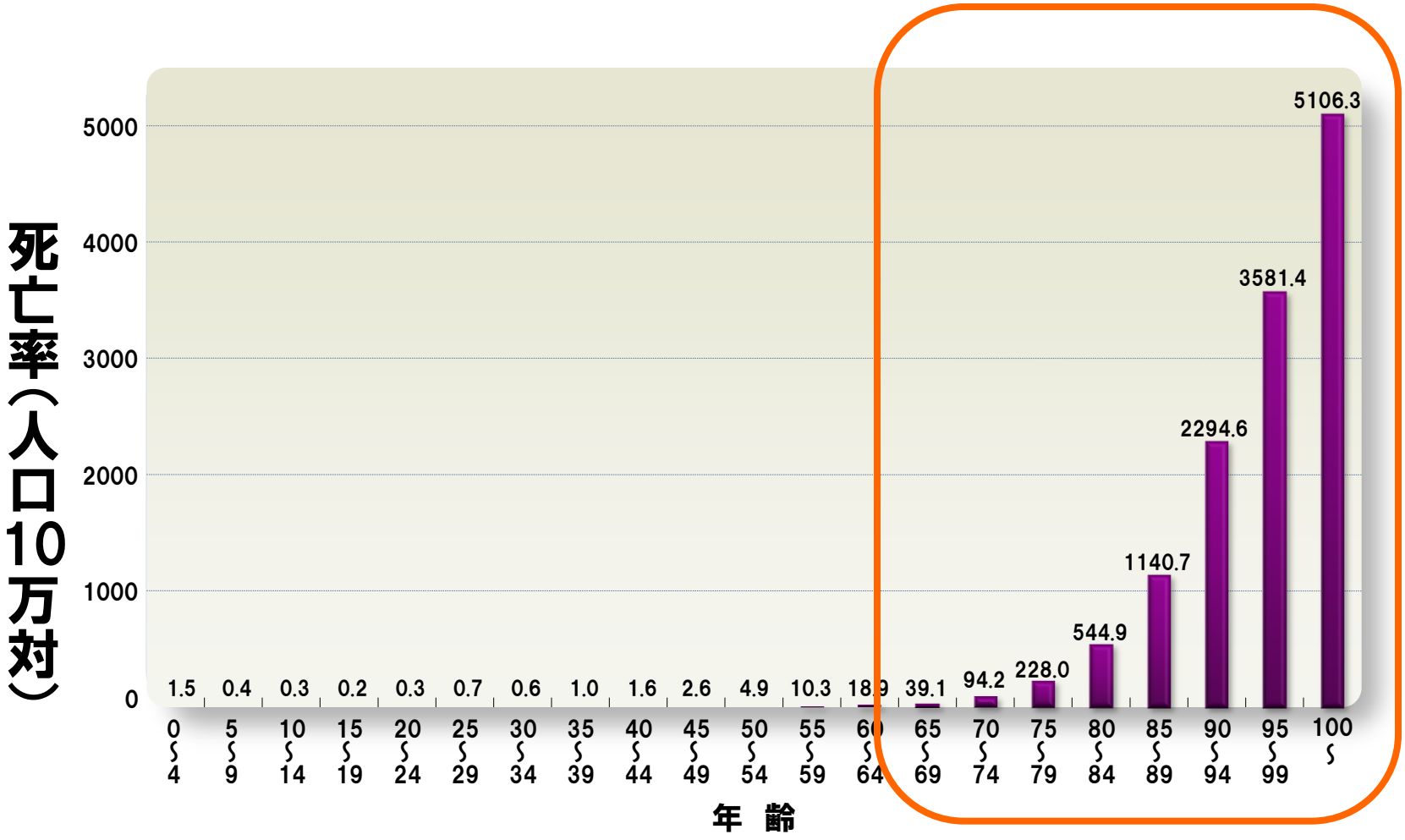
内容

1. 肺炎球菌感染症とワクチン
2. 肺炎球菌ワクチンの臨床効果
3. サーベイランスの必要性

1. 肺炎球菌感染症とワクチン

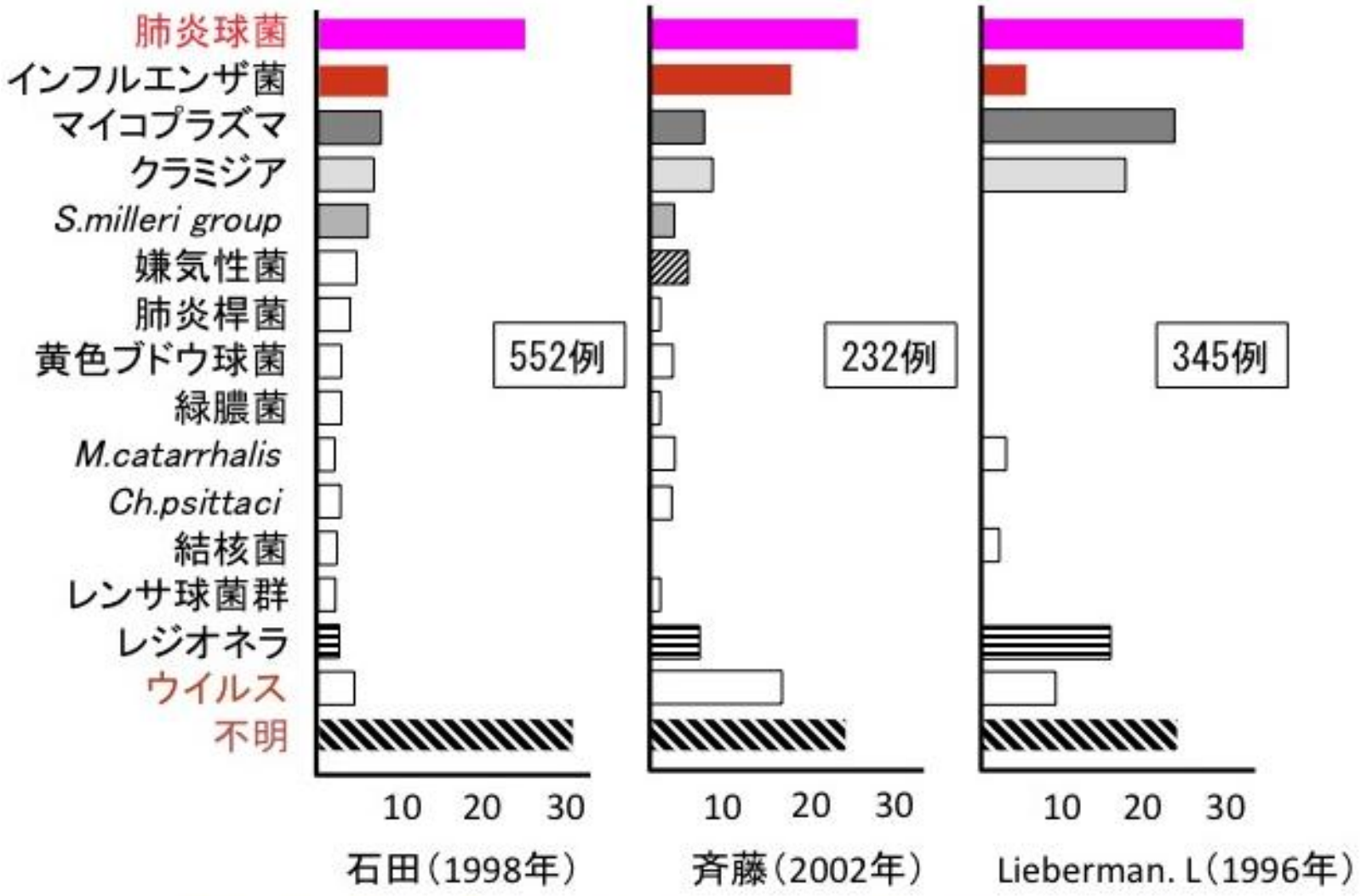
わが国における肺炎の年齢別死亡率

肺炎は死因の第3位（2011年）



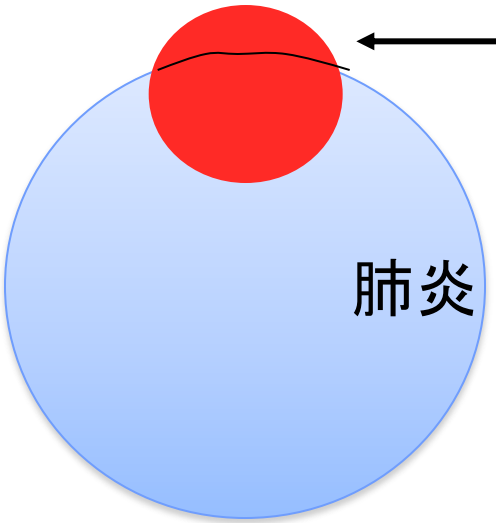
厚生労働省　人口動態統計年報主要統計表（2009年）より作図

成人における市中肺炎の起炎微生物頻度



日本における市中肺炎の起炎菌としての肺炎球菌の検出頻度は
23.0～39.0%を占める、ウイルスは10%以下

肺炎球菌感染症のスペクトラム



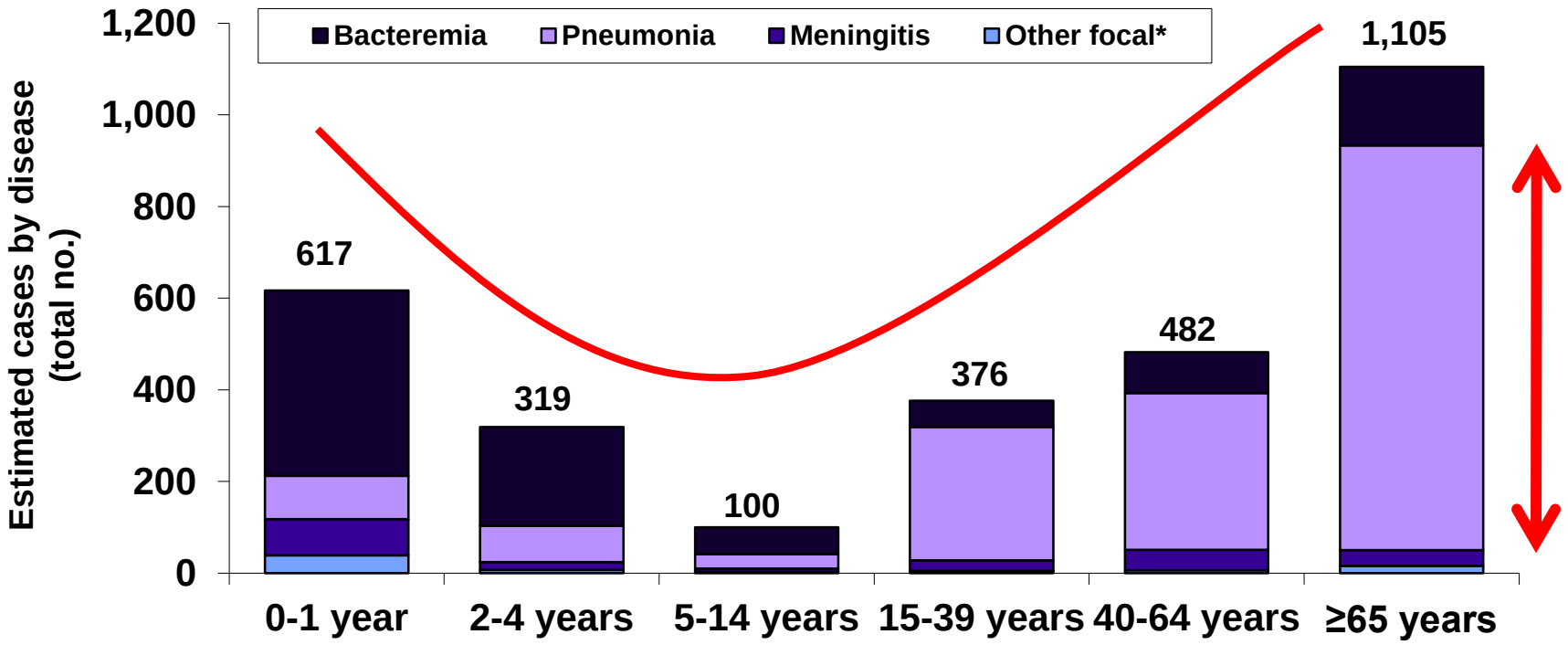
侵襲性肺炎球菌感染症
- 髄膜炎
- 菌血症（肺炎 >関節炎、喉頭炎）
- 敗血症（巣症状がない）

肺炎球菌性肺炎
- 菌血症を伴う肺炎(10%)
- 菌血症を伴わない肺炎(90%)

表在性感染：中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、

菌血症を伴わない肺炎

オーストラリアのIPD罹患率（病型・年齢別）



小児は菌血症主体

高齢者は菌血症を伴う肺炎が主体

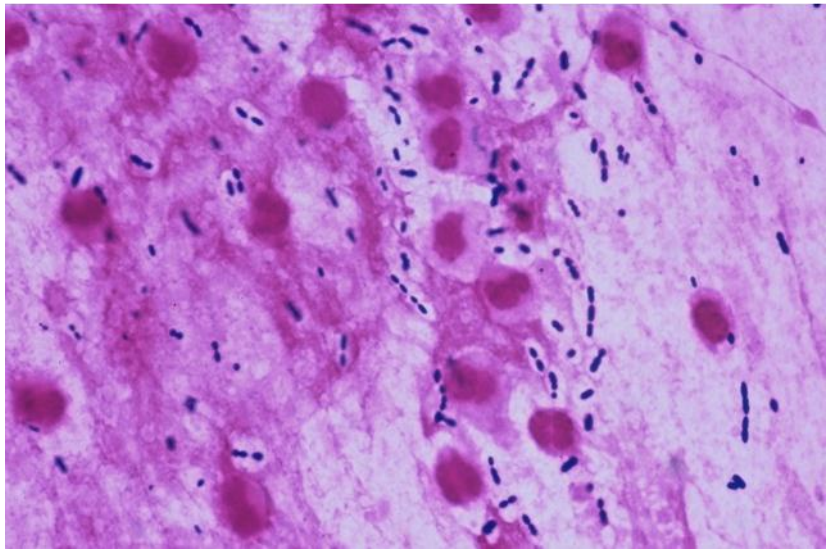
Active Surveillance of Manifestations of IPD by Age, Metropolitan NSW, 1997-2001

*Other focal diseases included cellulitis, arthritis, and epiglottitis

McIntyre P, et al. *NSW Public Health Bull.* 2003;14:85-89.

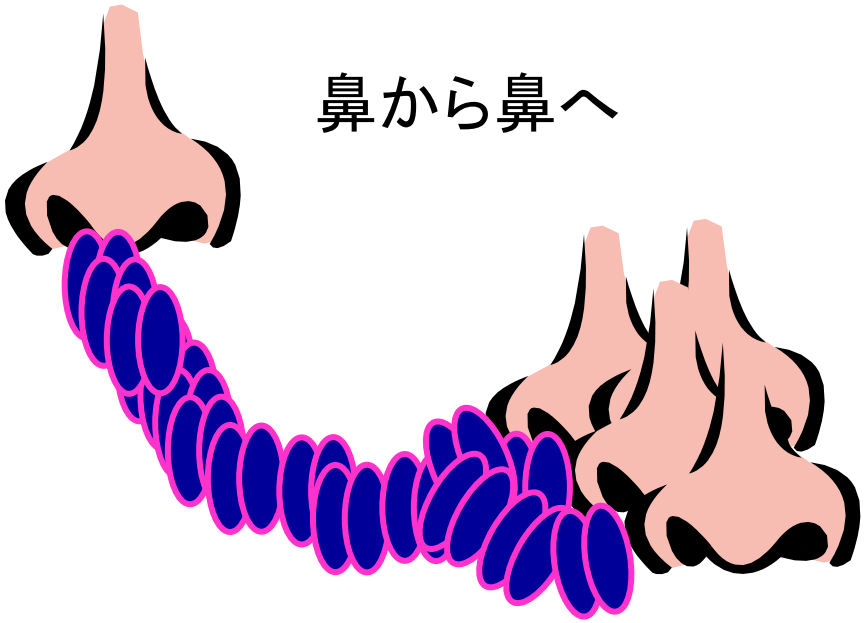
肺炎球菌感染症の病態

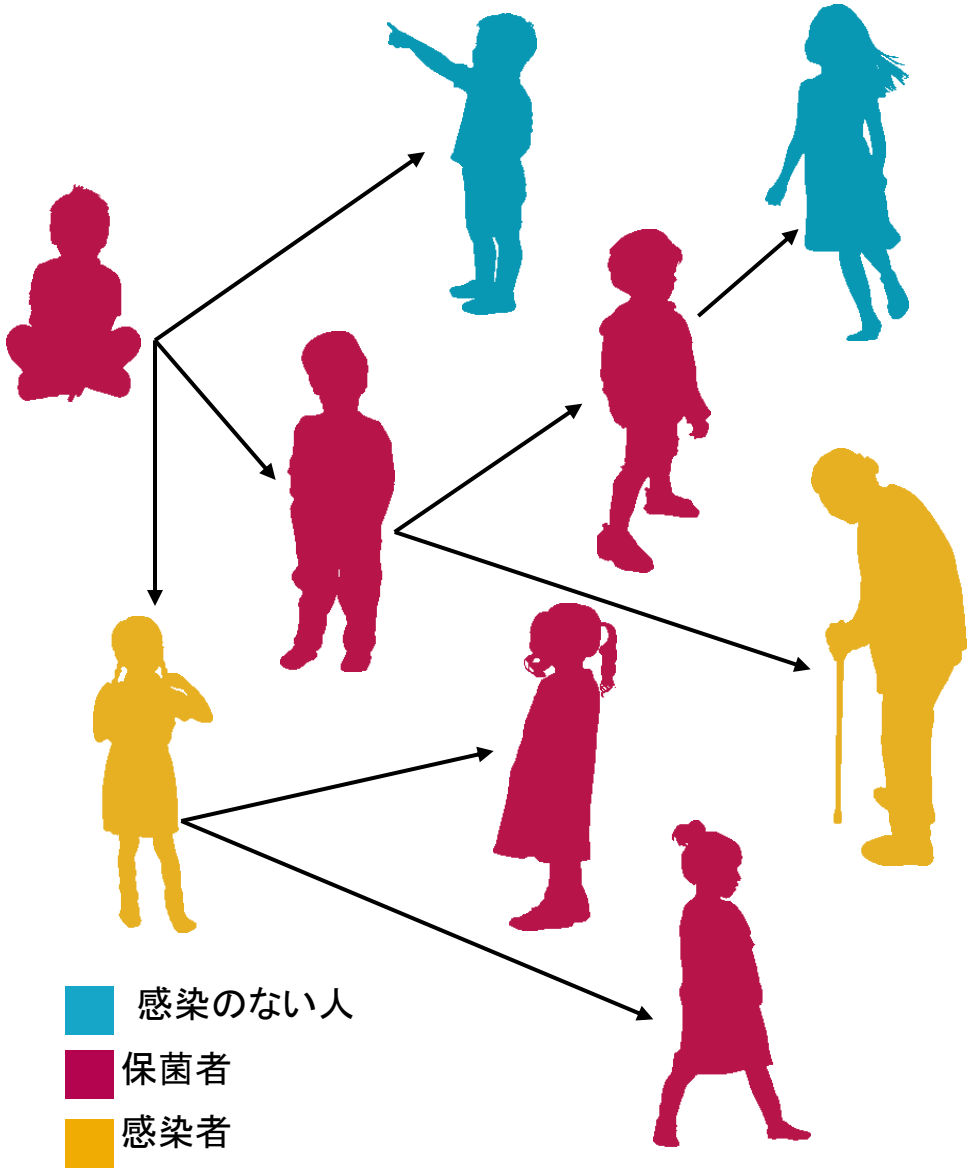
喀痰グラム染色



- グラム陽性双球菌
- 表面は莢膜多糖体(ﾎﾟﾘｻｯｶﾗｲﾄﾞ)で覆われている
- ﾎﾟﾘｻｯｶﾗｲﾄﾞの抗原性による93種類の血清型が存在
- 血清型特異抗体と補体が同一血清型あるいは交差血清型の肺炎球菌に対する感染防御を担っている

肺炎球菌は飛沫で伝播する

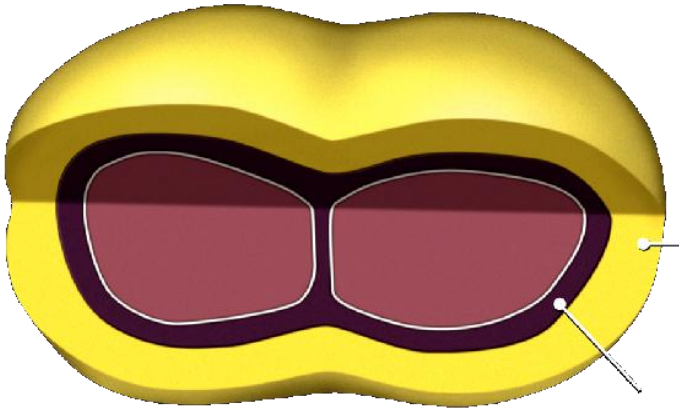




肺炎球菌の93血清型と各肺炎球菌ワクチンの含有血清型

血清型	亜型	PPV23	PCV7	PCV13
1		1		1
2		2		
3		3		3
4		4	4	4
5		5		5
6	6A, 6B, 6C, 6D	6B	6B	6A, 6B
7	7F,7A,7B,7C	7F		7F
8		8		
9	9A, 9L, 9N, 9V	9N,9V	9V	9V
10	10F, 10A, 10B, 10C	10A		
11	11F,11A, 11B, 11C, 11D, 11E	11A		
12	12F, 12A, 12B	12F		
13				
14		14	14	14
15	15F,15A, 15B, 15C	15B		
16	16F,16A			
17	17F,17A	17F		
18	18F, 18A, 18B, 18C	18C	18C	18C
19	19F, 19A, 19B, 19C	19A,19F	19F	19A, 19F
20		20		
21				
22	22F, 22A	22F		
23	23F, 23A, 23B	23F	23F	23F
24	24F, 24A, 24B			
25	25F, 25A			
26				
27				
28	28F, 28A			
29				
30				
31				
32	32F, 32A			
33	33F, 33A, 33B, 33C, 33D	33F		

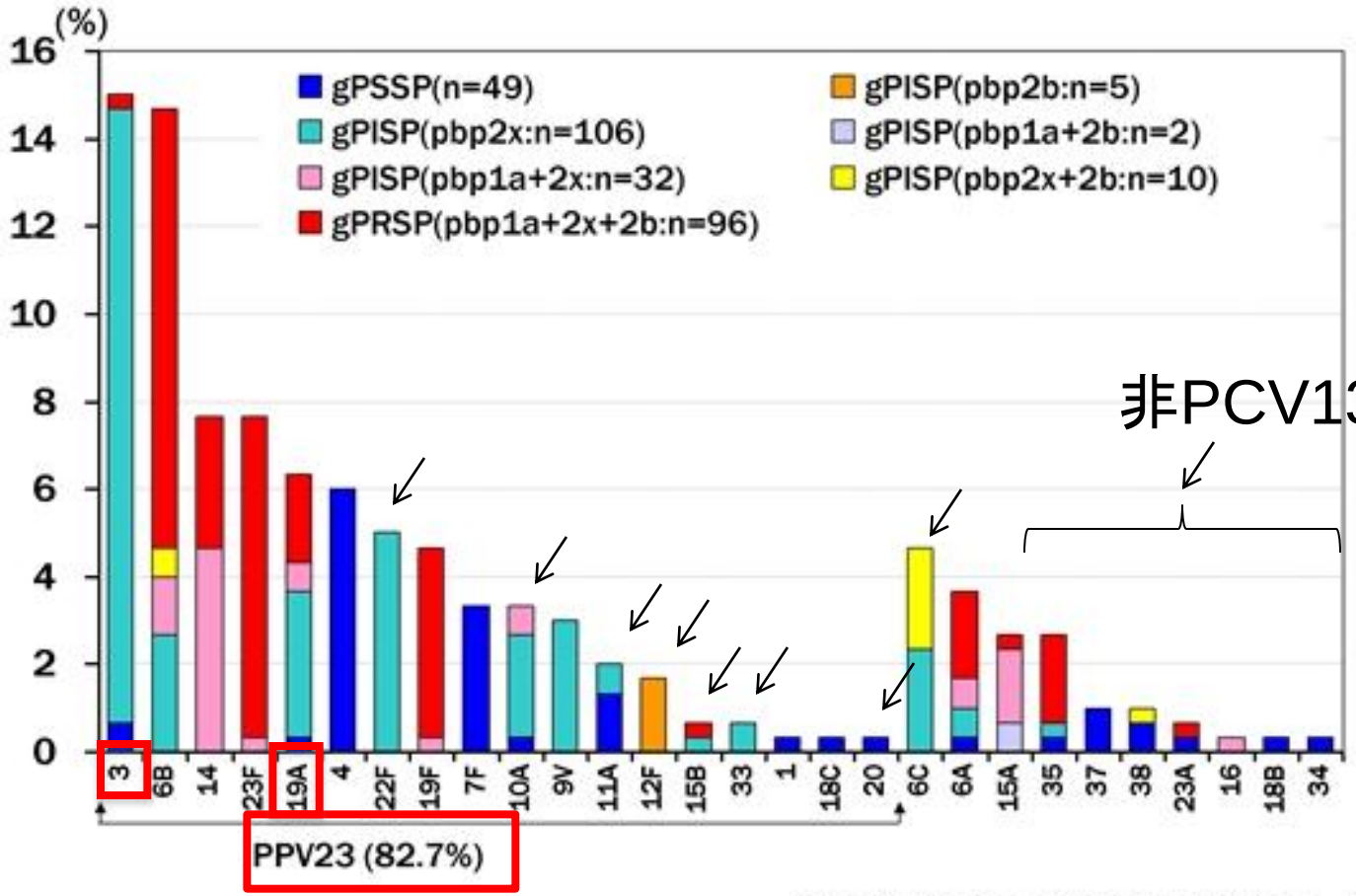
本表の血清型以外に血清型35 (F,A,B,C), 36, 37,38, 39, 40, 41 (F,A), 42, 43,44, 45, 46, 47(F,A), 48がある。



血清型（＝莢膜型）:93タイプ

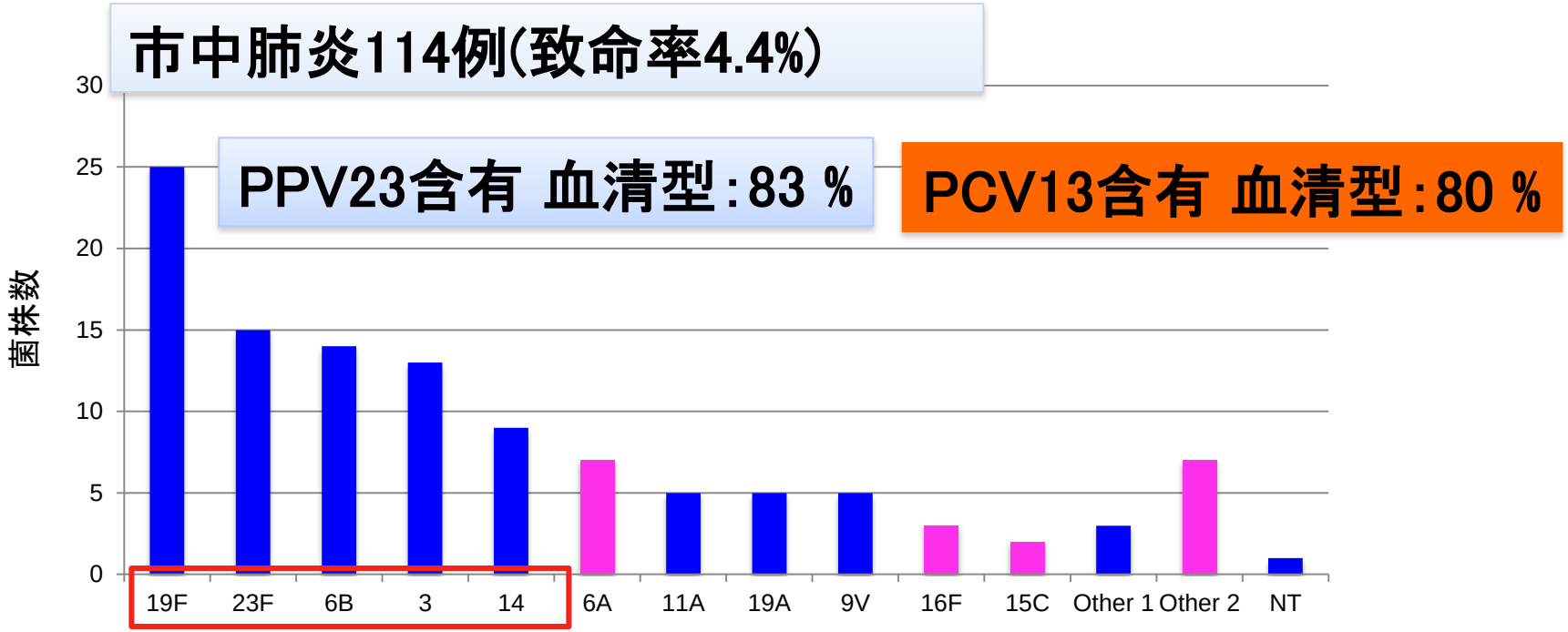
PPV23:23価肺炎球菌ワクチン
PCV7:7価コンジュゲートワクチン
PCV13:13価コンジュゲートワクチン

成人の侵襲性感染症の血清型分布（2010年）



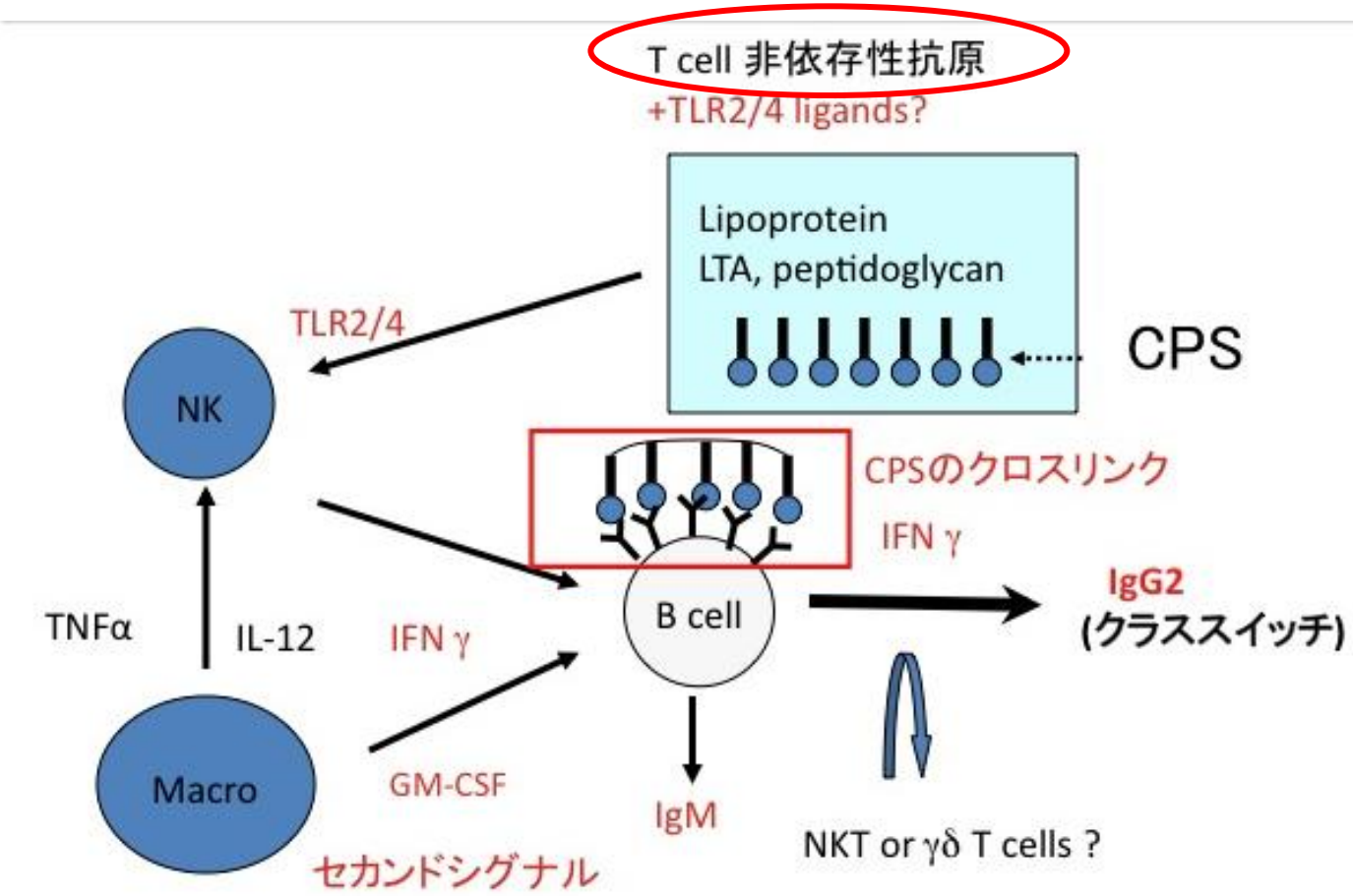
我が国における成人の市中肺炎の血清型分布

96%が菌血症を伴わない肺炎



(Oishi K, et al. Respirology, 11:429, 2006)

肺炎球菌ポリサッカライドワクチンによる特異抗体産生誘導



(Snapper CM, et al. J Immunol 175:1367, 1992, Snapper CM, et al. J Immunol. 157:2229,1996, Sen G, et al. J Immunol. 175: 3084, 2005)

メモリーB細胞を誘導できない

23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの接種対象者

2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人及び患者

(1) 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防
(2) 肺炎球菌による感染症の予防
1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者
2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者
3) 高齢者
4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも14日以上の余裕のある患者

肺炎球菌特異抗体の測定法

ELISA IgG

最適CPS抗原 (1–10 μg/ml)の
コーティング

↓

被験血清、標準血清(89–SF)をCWPS
と22F CPSで吸収除去操作

↓

吸収血清

↓

酵素標識ヤギ抗ヒトIgG抗体

↓

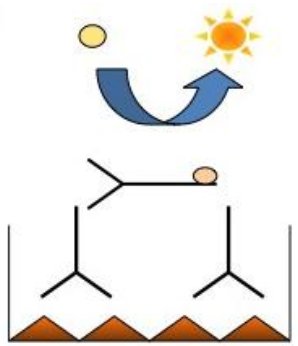
基質

↓

プレートリーダー (405 nm) で測定

↓

標準曲線より定量

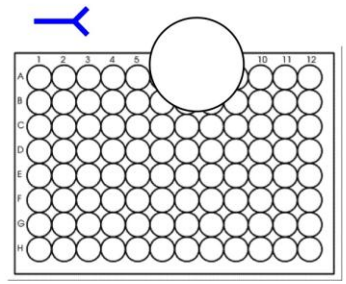


CPS抗原

Opsonophagocytic assay (OPA)

Serum **sample** (Ab)

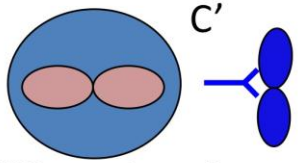
肺炎球菌



15 min, 37 °C, 5 %

Rabbit complement

C′



Differentiated
HL–60

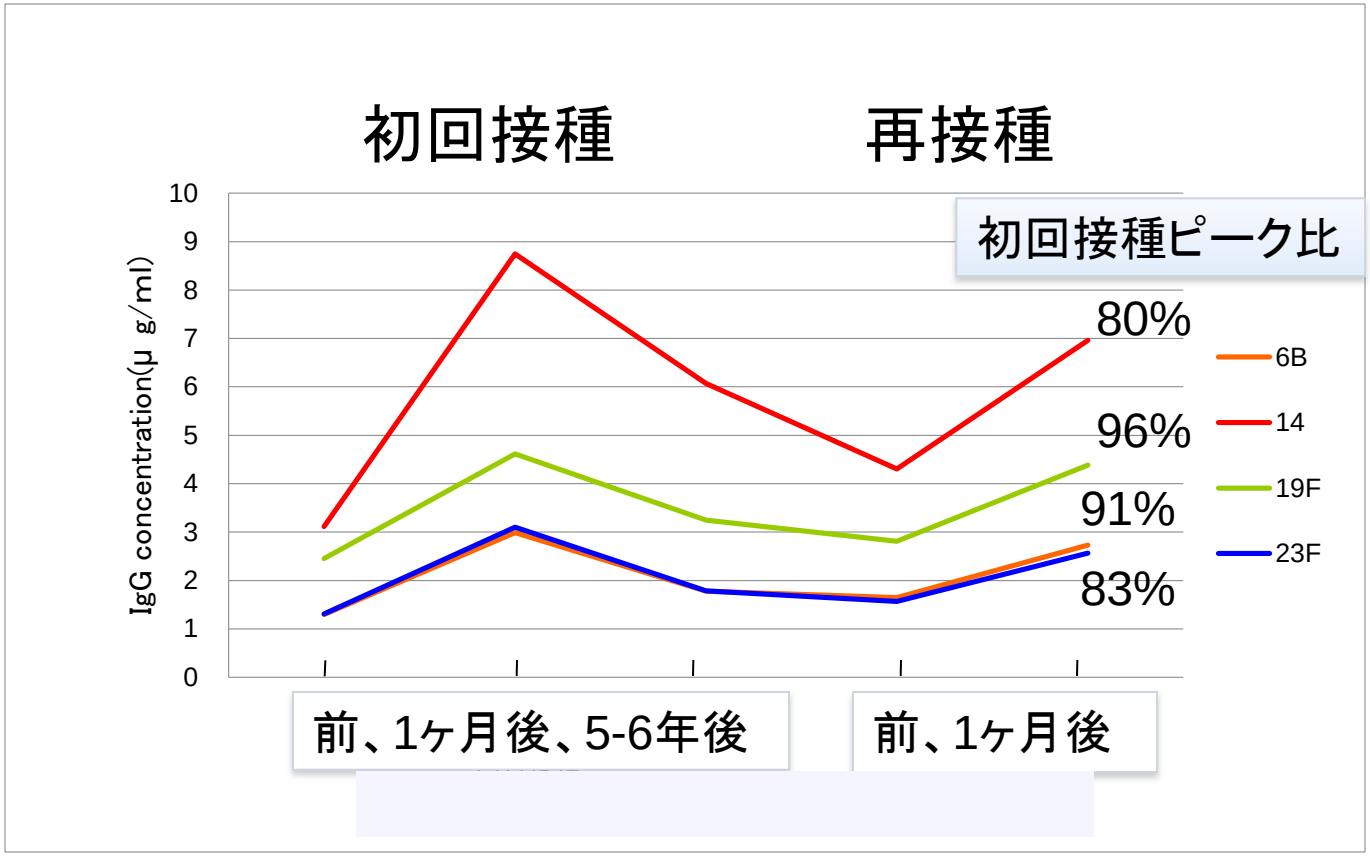
45 min, 37 °C,
horizontal shaking

overnight culture

Opsonization index (OI)

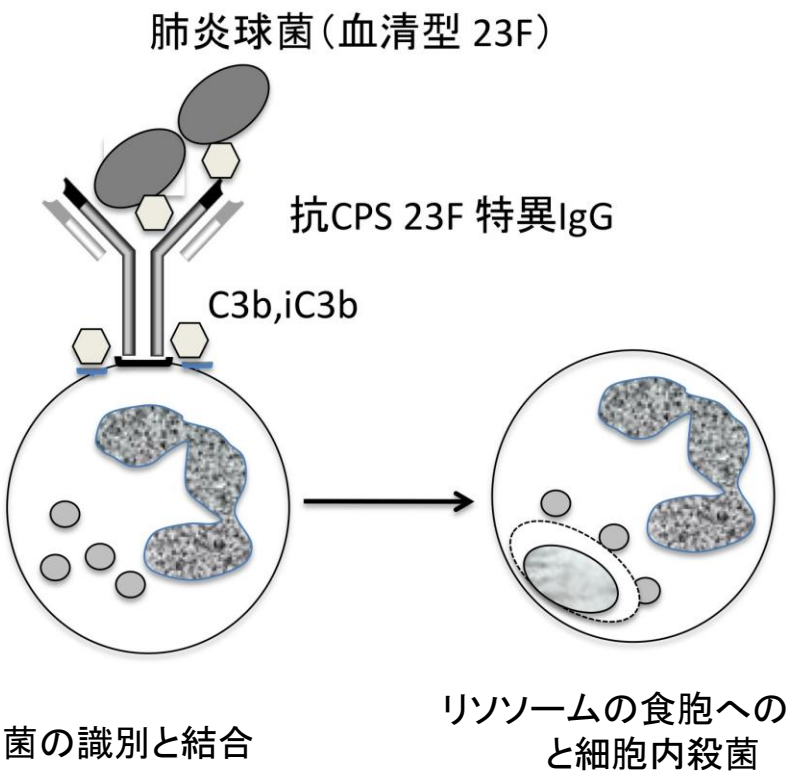
50%殺菌以上を起こす
血清希釈の逆数

慢性肺疾患患者の初回、再接種後のELISA法による血中特異IgG濃度（N=40）

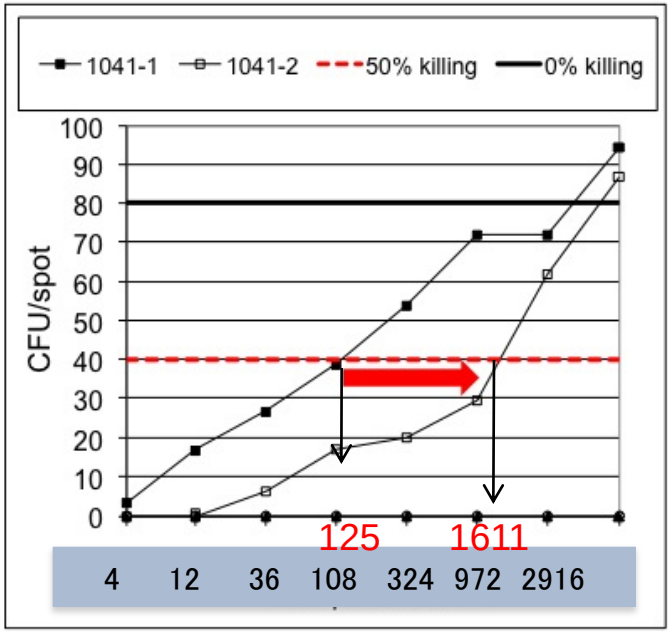


H21年度厚生労働科学研究「医薬品・医用機器等レギュレトリーサイエンス総合研究事業」
「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」 神谷班報告書

特異抗体による補体依存性オプソニン活性とその測定



PPV23接種前後の成人の
血清型23Fに対するオプソニン活性



オプソニン活性

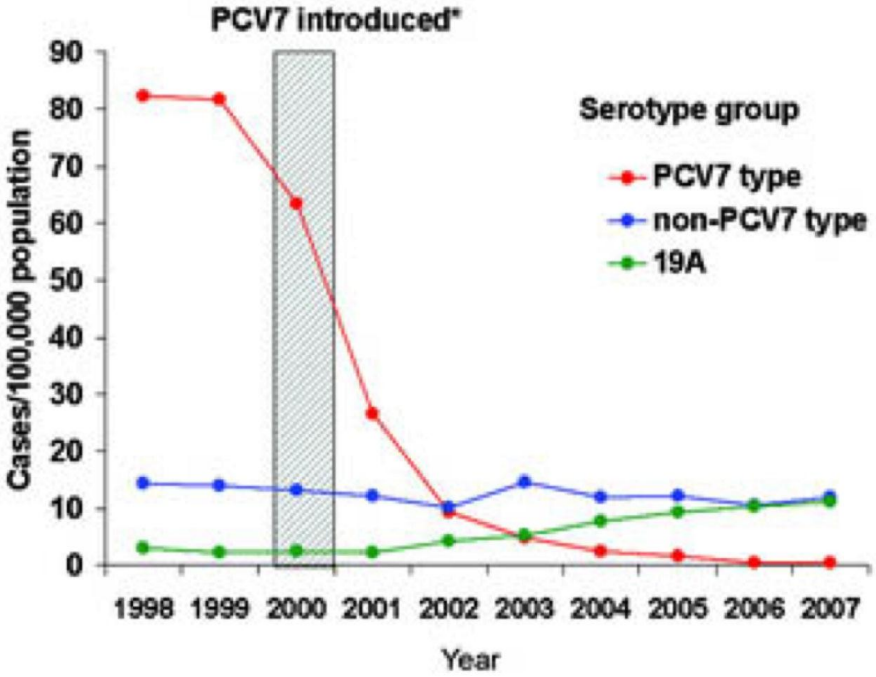
血液中の抗体は白血球、補体と協力して
殺菌する（オプソニン活性）

2. 肺炎球菌ワクチンの臨床効果

米国におけるコンジュゲートワクチン（PCV7）のインパクト：小児および成人の侵襲性感染症罹患率の経年的推移

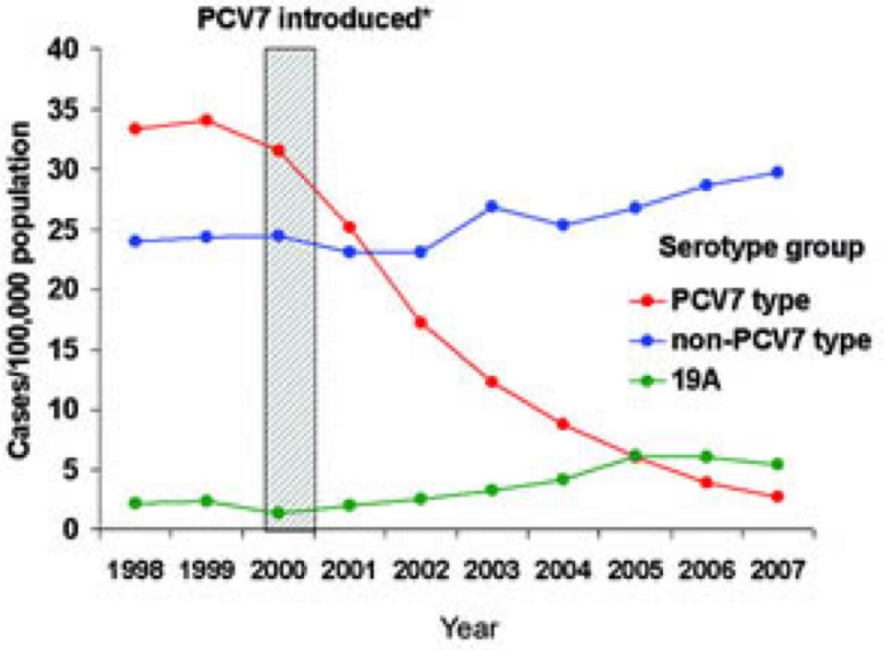
わが国でも公費助成

小児（鼻腔保菌の減少）



- ワクチン株によるIPDが97%予防できる
- 非ワクチン型によるIPDがわずかに増加
- PCV13が導入予定

成人（大人の保菌率減少）



- 小児の接種率が100%近く達成されると成人にも集団免疫効果
- 成人の直接免疫が不要という訳ではない

(Pilishvili T et al. J Infect Dis 201:32-41, 2010)

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*),他の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）

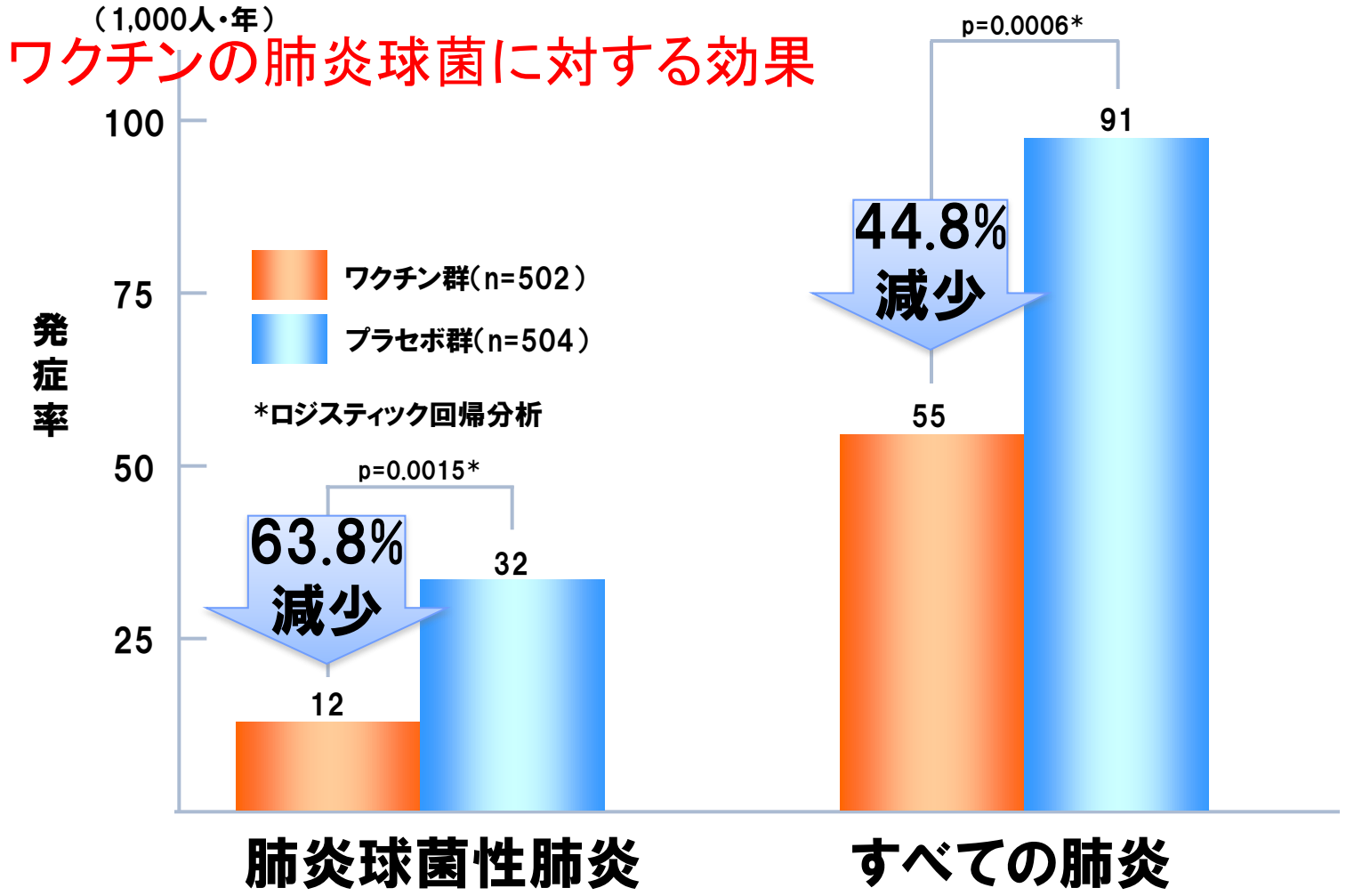
■市中肺炎患者の重症度と死亡のリスクを軽減

（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)

.

高齢者施設の入所者に対する23価肺炎球菌ワクチンの効果
～わが国におけるエビデンス～



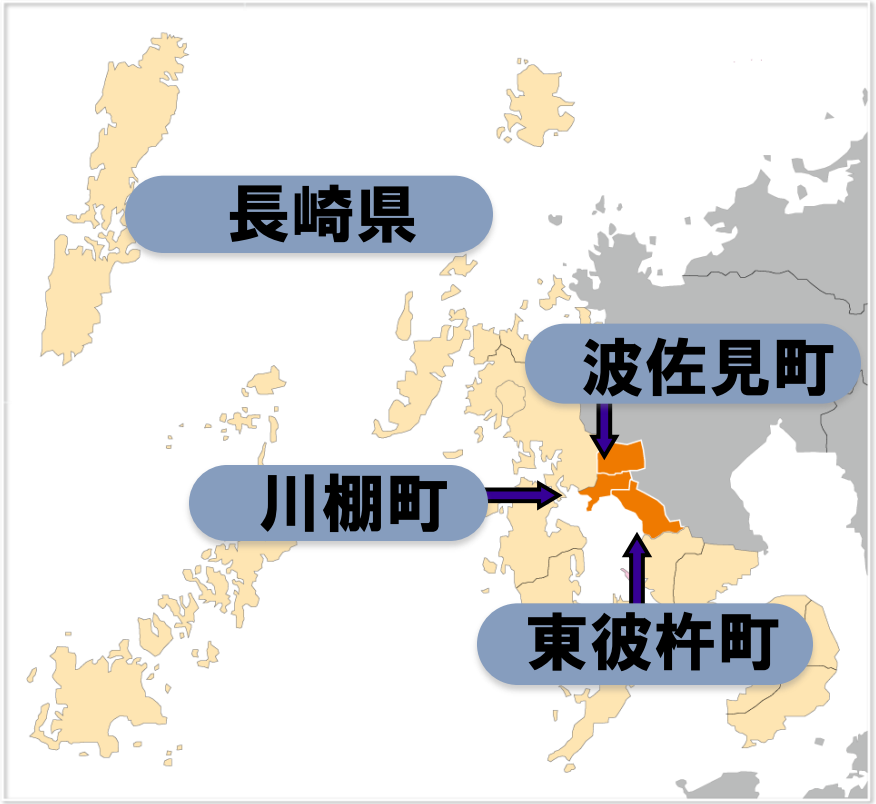
【試験デザイン】多施設二重盲検無作為化プラセボ対照試験

【対象】国内高齢者施設に入所中の高齢者 1,006人 ／ 試験期間：2006年3月～2009年3月

【方法】23価肺炎球菌多糖体ワクチンまたはプラセボを接種後、肺炎球菌性肺炎の発症、すべての肺炎の発症、肺炎球菌性肺炎による死亡率などについて検討

Maruyama T et al. *BMJ.* 2010; 340: c1004.

23価肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン併用効果の研究: 川棚スタディー:わが国でのエビデンス



オープンラベル無作為試験

対象: 長崎県川棚町、波佐見町、東彼杵町の医療機関に通院し、インフルエンザワクチンの定期接種を受けている65歳以上の高齢者(n=786)

人口	川棚町	波佐見町	東彼杵町	合計
合計	15,158	15,367	9,657	40,182
男性	7,094	7,193	4,537	18,824
女性	8,064	8,174	5,120	21,358
高齢者	3,384	3,601	2,652	9,637

(高齢者:65 歳以上)

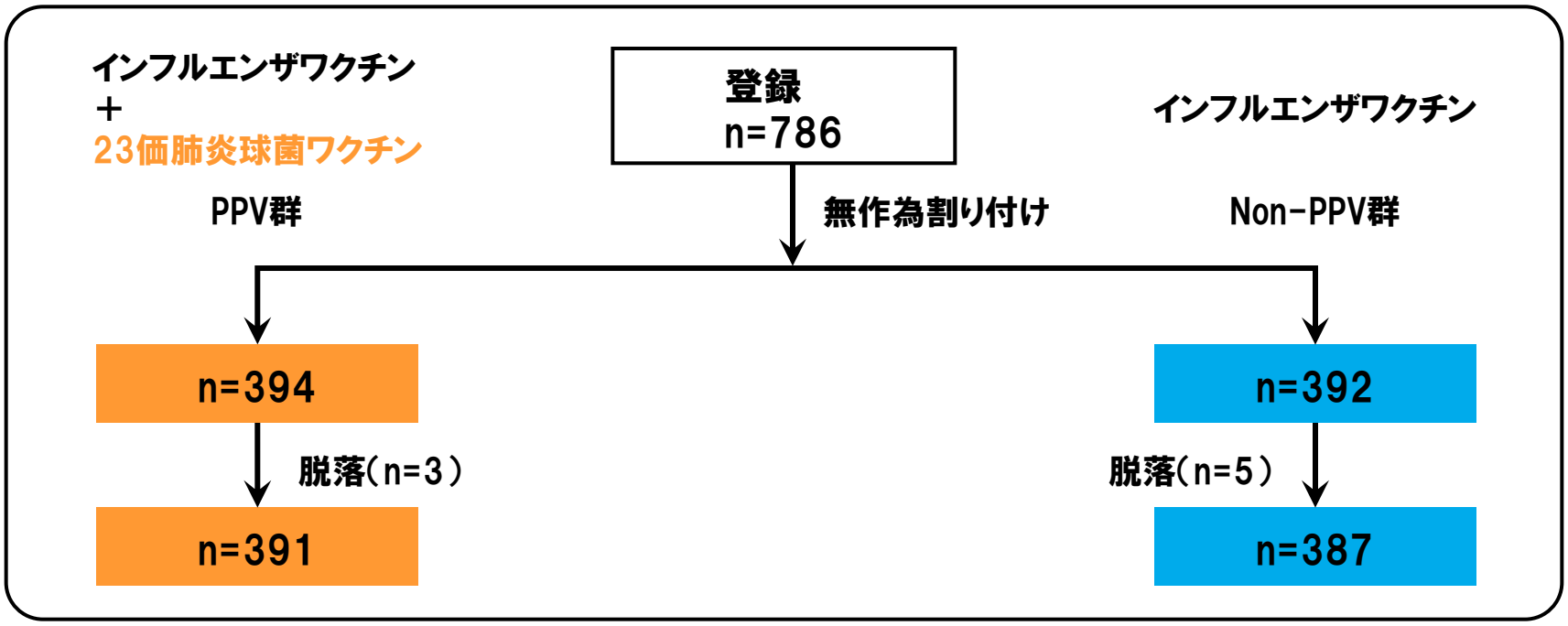
Kawakami K et al. *Vaccine* 2010;28(43):7063-7069.

方法

割り付け方法：　23価肺炎球菌ワクチン接種群と非接種群に封筒法で無作為に割り付け、2年間の観察を行い、肺炎罹患率と肺炎治療にかかった総医療費を比較した。

主要評価項目：　すべての原因による肺炎発症、すべての原因による肺炎のための入院

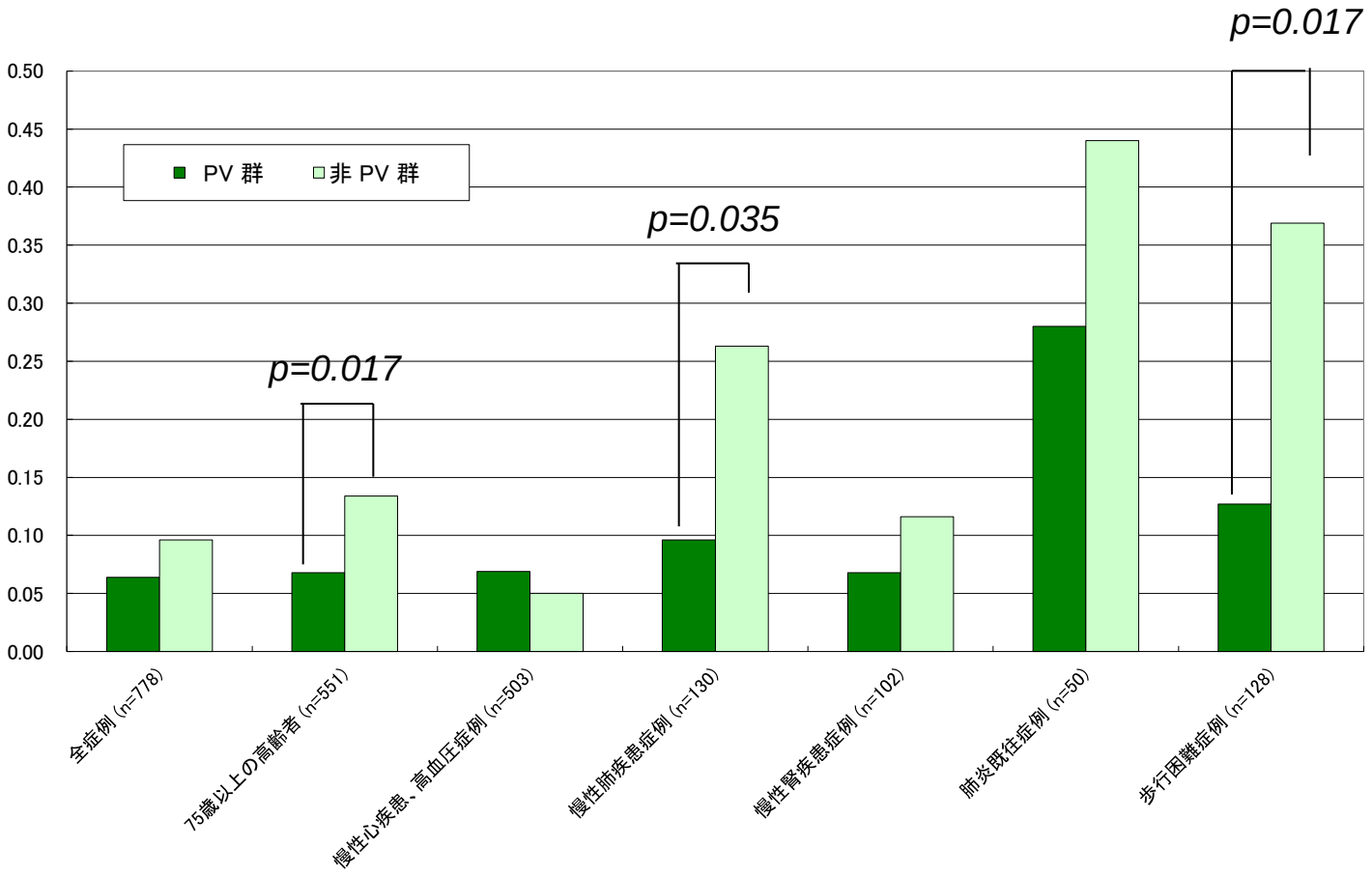
副次評価項目：　すべての原因による肺炎の医療費
医療費の計算には、各ワクチンの接種費用を含めた。



Kawakami K et al. *Vaccine* 2010;28(43):7063-7069.

23価肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン併用効果
全ての原因による肺炎罹患（症例登録後1年間における比較）

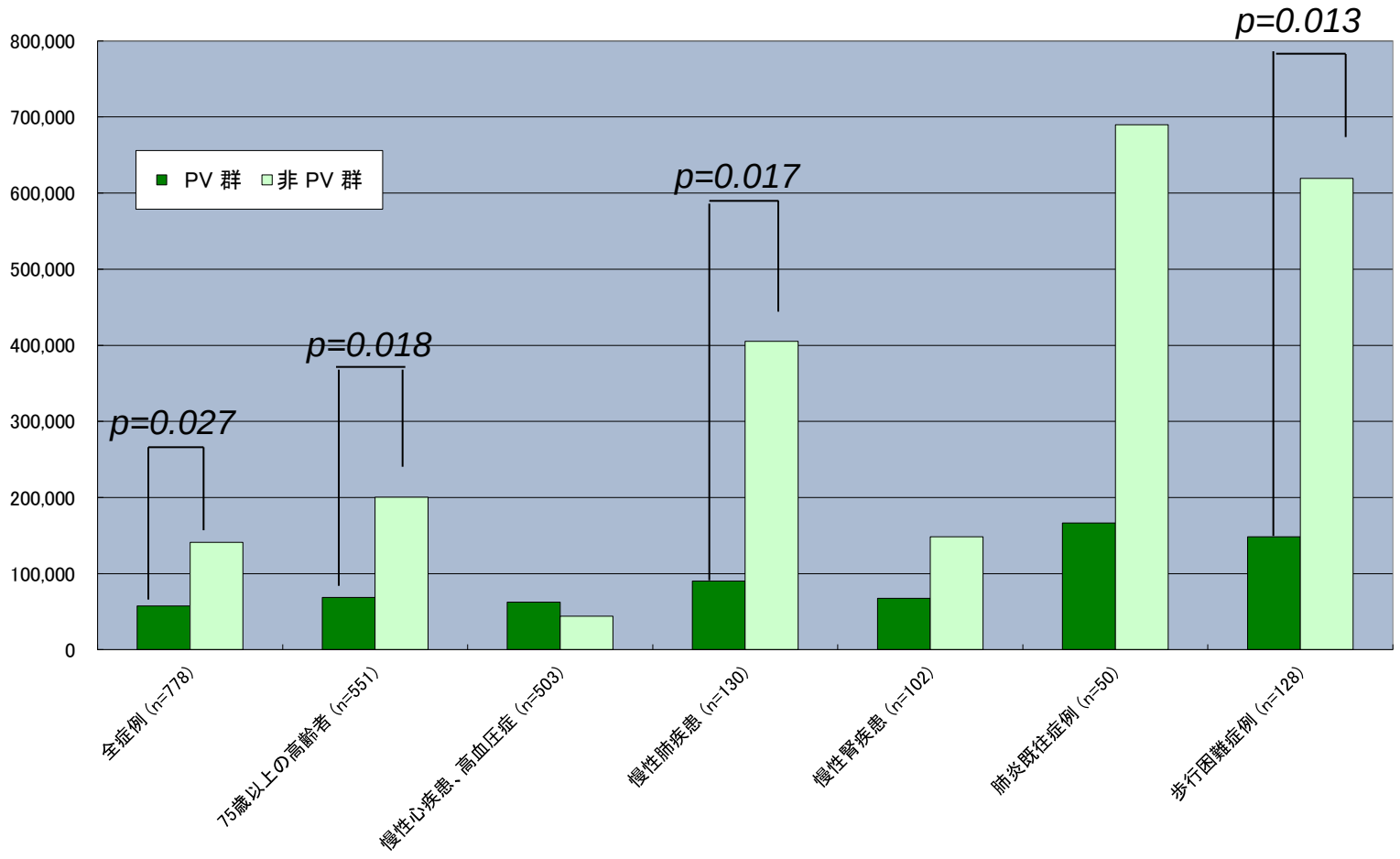
（エピソード／年・人）



Kawakami K　et al. Vaccine 2010; 28:7063.

23価肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン併用効果
全ての肺炎の医療費（症例登録後1年間における比較）

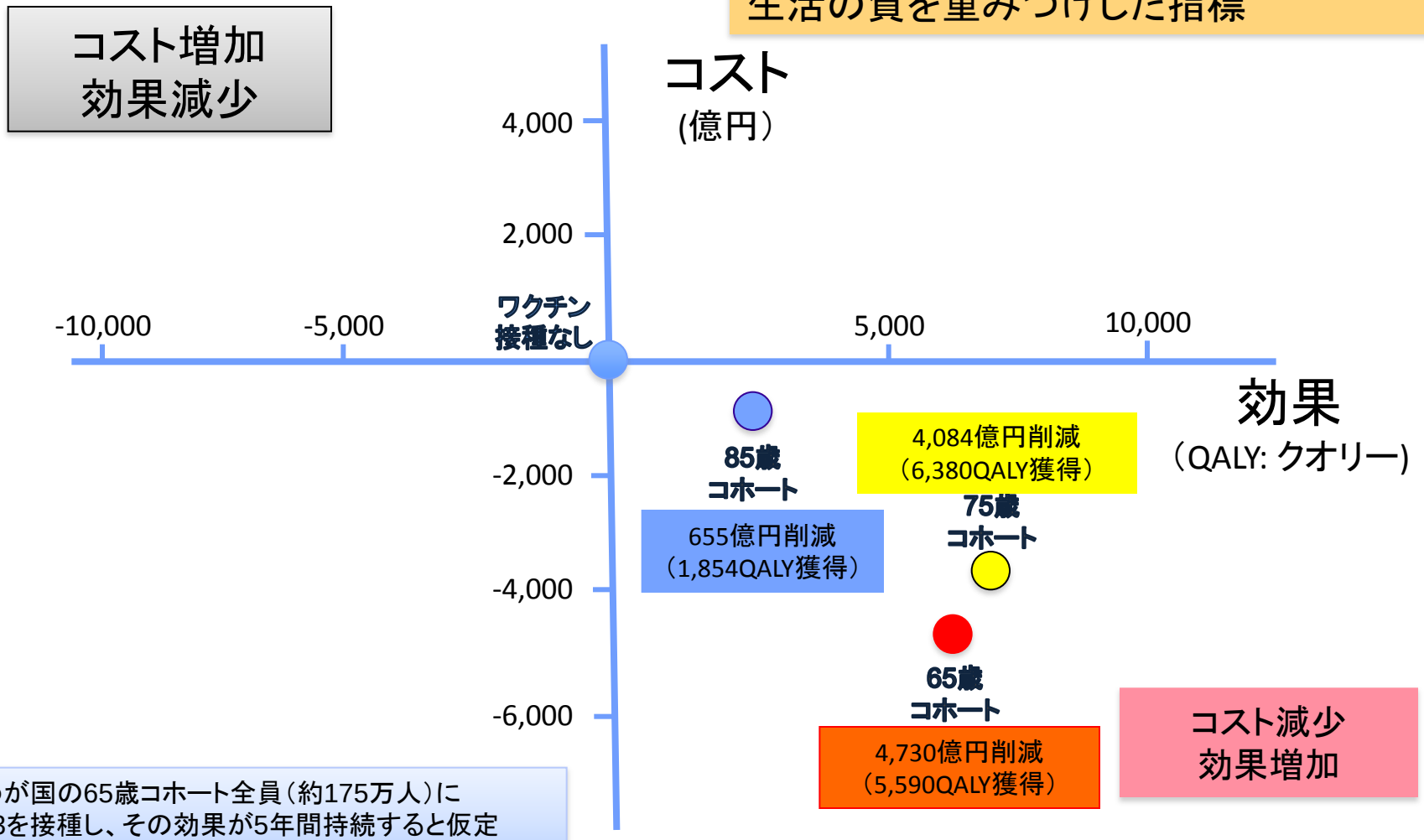
（平均値、円）



Kawakami K　et al. Vaccine 2010; 28:7063.

23価肺炎球菌ワクチンの費用対効果

QALYは単に生存年数の延長だけでなく
生活の質を重みづけした指標



毎年わが国の65歳コホート全員(約175万人)に
PPV23を接種し、その効果が5年間持続すると仮定

肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）作業チーム報告書から作成

第22回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会（平成24年5月23日）

予防接種法上の位置づけ

7疾病の分類(案)

１．１類疾病の要件①「集団予防目的において、直接的な集団予防（流行阻止）を図る目的」に該当するもの

集団予防効果のある以下の4疾病が該当

○ヒブ
○肺炎球菌(小児)
○水痘
○おたふくかぜ

２．１類疾病の要件②「致命率(*)が高いことによる重大な社会的損失の防止をする目的」に該当するもの

(*)過去の資料では「致死率」としている

該当する疾病はなし

○子宮がん予防者Ｂ型肝炎については、感染し何らかの徴候等を来した者のうち、その後死亡に至るものの割合が高いとはいえず、致命率が高いとはいえない。

○肺炎球菌（成人）については、発症者数等が不明であるが、有効な治療法が存在するなど致命率は高くない。また、インフルエンザと同様に個人の発病・重症化の防止の意味が大きい。

３．２類疾病

上記の１又は２に該当しない以下の３疾病が該当

○子宮がん予防
○Ｂ型肝炎
○肺炎球菌（成人）

3. サーベイランスの必要性

（参考）7つの疾病・ワクチンの特性

	感染経路	集団免疫効果	患者の発生状況	疾病の転帰	予防接種の効果
子宮がん予防	性感染	不明 （参考文献記載なし）	推定生涯罹患率 50% 子宮がん： 8474人/年	軽度異形成 90%自然治癒型 子宮がんによる死亡 2486人/年	持続感染減少 （有効性＞90%） 頸がん死亡率減少効果 （不明）
ヒブ	接触感染	保菌率の下			髄膜炎92%減少 侵襲性感染99%減少
肺炎球菌（小児）	飛沫感染 （保菌が発症の直接契機でない）	高齢における侵襲性感染の減少(30%)	侵襲性感染:1177-1281/年 髄膜炎:142-155人/年 （2007-2009年）	髄膜炎罹患のうち 髄膜炎のうち後遺症：10% 髄膜炎のうち死亡：2%	侵襲性感染減少 （有効性93.9-97.4%）
水痘	空気感染	小児入院後に年齢で患者数減少したとの報告あり	推定罹患： 100万人/年	入院推定 4000人/年 死亡：推定20人/年	患者数減少 （有効性80-100%）
おたふくかぜ	飛沫感染	接種率70-90%で罹患危険率減少	推定罹患 43.1万-135.6万人/年 （2002-2007年）	感染者のうち 無菌性髄膜炎：1-10% ムンプス脳炎：0.3-0.02%	患者数減少 （有効性:75-100%）
B型肝炎	性感染	（参考文献記載なし）	推定急性B型肝炎新規入院 1800人/年	肝がん死亡数 約33,599-33,665人/年 うち抗原陽性率 15.5%	母子健業により 95%以上でキャリア化防止
肺炎球菌（成人）	飛沫感染 （保菌が発症の直接契機でない）	不明 （参考文献記載なし）	細菌性肺炎の 1/4-1/3を占める	細菌性肺炎による死亡の 1/4-1/3を占める （肺炎：日本人の死亡率第 4位）	入院死亡数の減少

➢ 厚生労働省庵原・神谷班会議の成果

➢ 今後、成人の肺炎球菌感染症の疫学データが必要

参考文献：厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会報告書を参考に作成

サーベイランス変更案

【今年度まで】

細菌性髄膜炎
※ 基幹定点把握

【来年度から】

インフルエンザ菌の全数化

侵襲性インフルエンザ菌感染症
※ 全数把握

肺炎球菌の全数化

侵襲性肺炎球菌感染症
※ 全数把握

残りの細菌性髄膜炎を捕捉

細菌性髄膜炎
（上記2疾患を除く）
※ 基幹定点把握のまま

※　上記いずれも感染症法施行規則第6条を改正

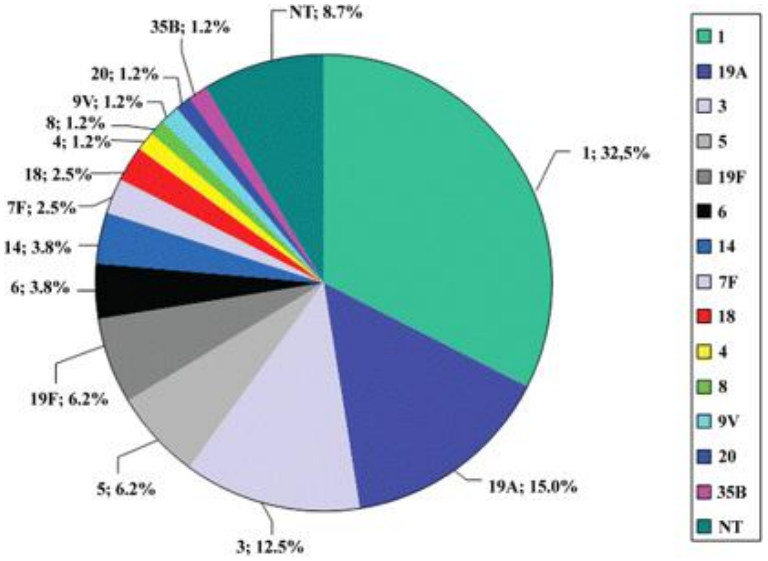
遺伝子診断の意義

- 従来の診断基準
- 侵襲性感染症の診断：肺炎、髄膜炎などの臨床診断＋
  血液、髄液など無菌的検体からの菌分離
  （髄液では肺炎球菌抗原陽性）
- 肺炎球菌性肺炎：肺炎の臨床診断＋良質痰から10^7 cfu/ml以上
  肺炎球菌尿中抗原陽性は補助的診断
- 遺伝子診断の意義
- 血液、髄液陽性は培養陽性と同じ意義、侵襲性感染症となる
- 喀痰陽性＋尿中抗原陽性でも肺炎球菌性肺炎と診断可能か？
- 原因菌の血清型決定

菌血症を伴う小児の市中肺炎:
血液サンプルを用いたPCRによる診断と血清型決定

Characteristic	Age <2 years (*n* = 177)	Age 2–16 years (*n* = 576)	OR (95% CI)	*P*
Complicated pneumonia (*n* = 162)	18/177 (10.2)	144/576 (25.0)	2.94 (1.70–5.14)	<.001
Rate of pneumococcal bacteremic pneumonia				
By culture	4/59 (6.8)	7/233 (3.0)	…	NS
By RT-PCR	19/177 (10.7)	61/576 (10.6)	…	NS
Total	20/177 (11.3)	62/576 (10.8)	…	NS
Bacterial load, median (range), $\log_{10}$ copies/mL	1.98 (1.0–2.98)	2.38 (1.0–5.88)	…	.08

NOTE. Data are proportion (%) of patients, unless otherwise indicated. CI, confidence interval; NS, not significant; OR, odds ratio; RT-PCR, real-time polymerase chain reaction.



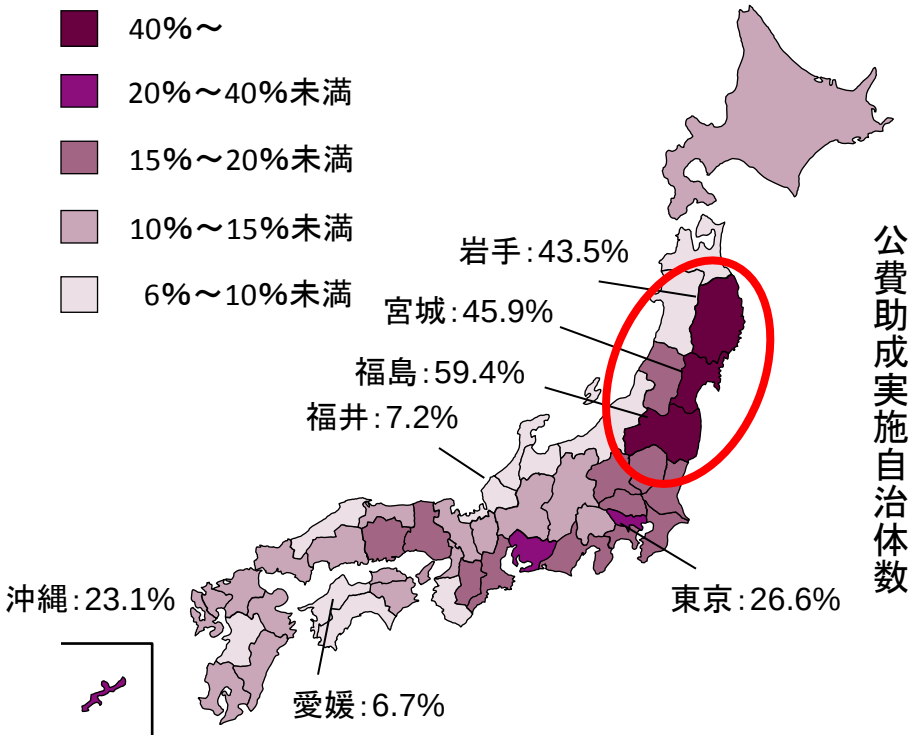
血液サンプルのserotyping PCRで
小児の菌血症陽性肺炎を検出
2-16歳では3倍以上の検出率

(Resti, et al. Clin Infect Dis 91:1042-9,2010)

接種率は向上、しかし接種率には地域格差がある

推定接種率（2012年3月末時点）

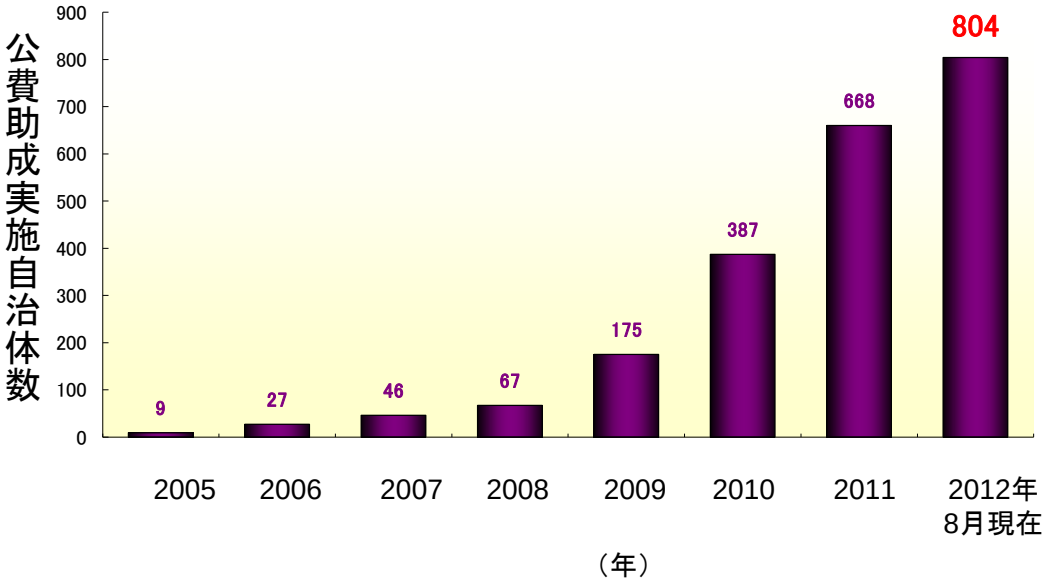
全国平均 17.5％



推定接種率：累積使用量／ 2010年高齢者人口

公費助成実施自治体数の年次推移（累積）

2001年以降、自治体による23価肺炎球菌ワクチンの助成が進展し、全自治体（1,742）の45%が実施



Take Home Message

- 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
- 予防接種部会において、成人用肺炎球菌ワクチンは個人予防目的で予防接種を行う疾病、定期接種（2類疾病）として位置づけられた
- わが国の45%の自治体において高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの公費助成が実施されているが、65歳以上の高齢者における接種率は17.5%で未だ低い
- 小児と同様に、成人の侵襲性肺炎球菌感染症のサーベイランスが必要である