

Discussion

In 2001, Ubukata et al. [5] found three amino acid substitutions near the SSN motif: Met377Ile, Ser 385Thr, and Leu389Phe; and two amino acid substitutions near the KTG motif: Asn526Lys and Arg517His; in PBP3 of BLNAR strains isolated in Japan. They reported that these amino acid substitutions affected the MICs of cephalosporin antibiotics more than those of AMP. Additional new amino acid substitutions of Val329Ala in the STVK motif and Val511Ala adjacent to the KTG motif were identified in 2006 in Japan [14]. However, their effects upon antibiotic susceptibilities have remained to be clarified. In the present study, we demonstrated that Val329Ala affected the MICs of AMX and the cephalosporin antibiotics, CDR, CDN, and CTX, while Val511Ala affected the MICs of AMX and CDR. In particular, we found that either of these amino acid substitutions increased the MIC of AMX by 16 times. AMX is the antibiotic most often used to treat community-acquired respiratory infections in the United States and Europe [25]. Similarly, since around 2005, AMX has commonly been used to treat pediatric outpatients with respiratory infections and AOM in Japan. In the present study, three patients from whom the BLNAR strains with the new amino acid substitutions were isolated had not been treated with AMX for 7 days before the strains were isolated. However, AMX may have been used previously to treat their AOM or respiratory infections, because they were aged 3, 4, and 6 years, i.e., they were older than the pediatric patients commonly seen with AOM, who are usually age 1 and under. We suggest that the change of antibiotic use in Japan, from oral cephalosporin to AMX, may have promoted the emergence of these two amino acid substitutions, Val329Ala and Val511Ala, which influenced the MICs of AMX.

The AMP-resistant strains tested in the present study showed incredible diversity in their PFGE profiles, although some of them had the same amino acid substitution subgroup and the same resistance type. The diversity is equivalent to that in *H. influenzae* as normal flora [26, 27]. From the above finding, we suppose that *H. influenzae* as normal flora in healthy children acquired resistance in some way and turned out to be a causative strain. Horizontal transfer of the mutated *ftsI* gene may be one of the ways of acquiring resistance. Takahata et al. [28, 29] reported horizontal transfer of the mutated *ftsI* gene from clinical isolates of BLNAR to the Rd strain of BLNAS. When we examined this phenomenon using clinically isolated *H. influenzae* as a recipient, horizontal transfer of the mutated *ftsI* gene was not identified (data not shown). The spread of resistant *H. influenzae* by horizontal transfer of the mutated *ftsI* gene is a reasonable possibility, because *H. influenzae* in nature is capable of transformation [30, 31].

However, β -lactam antibiotics at doses that provide inadequate concentrations may more likely favor mutations in the *ftsI* gene and select gBLNAR.

In summary, we have described evolutionary molecular changes in the *ftsI* gene involving the reduced antibiotic susceptibilities of *H. influenzae* isolated from pediatric patients with AOM. These molecular changes seem to be related to a change in antibiotic use. Thus, strict control of antibiotic use, based on evidence such as trends concerning resistant strains and their molecular changes, is important to prevent increases of resistant strains.

Acknowledgments We thank A. Ono for assistance with manuscript preparation. This work was supported by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (Research Project for Emerging and Re-emerging Infectious Diseases, H20-004).

References

1. Karlowsky JA, Verma G, Zhanel GG, Hoban DJ. Presence of ROB-1 β -lactamase correlates with cefaclor resistance among recent isolates of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:871–5.
2. Medeiros AA, Levesque R, Jacoby GA. An animal source for the ROB-1 beta-lactamase of *Haemophilus influenzae* type b. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986;29:212–5.
3. Scriver SR, Walmsley SL, Kau CL, Hoban DJ, Brunton J, McGeer A, et al. Determination of antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae* and characterization of their beta-lactamases. Canadian *Haemophilus* Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:1678–80.
4. Vega R, Sadoff HL, Patterson MJ. Mechanisms of ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* type B. *Antimicrob Agents Chemother.* 1976;9:164–8.
5. Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, Chiba N, Hasegawa K, Takeuchi Y, et al. Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with β -lactam resistance in β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1693–9.
6. Dabernat H, Delmas C, Seguy M, Pelissier R, Faucon G, Bennamani S, et al. Diversity of β -lactam resistance-conferring amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2208–18.
7. Hasegawa K, Yamamoto K, Chiba N, Kobayashi R, Nagai K, Jacobs MR, et al. Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States. *Microb Drug Resist.* 2003;9:39–46.
8. Osaki Y, Sanbongi Y, Ishikawa M, Osaki Y, Kataoka H, Suzuki T, et al. Genetic approach to study the relationship between penicillin-binding protein 3 mutations and *Haemophilus influenzae* β -lactam resistance by using site-directed mutagenesis and gene recombinants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2834–9.
9. Straker K, Wootton M, Simm AM, Bennett PM, MacGowan AP, Walsh TR. Cefuroxime resistance in non- β -lactamase *Haemophilus influenzae* is linked to mutations in *ftsI*. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:523–30.
10. Karlowsky JA, Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Karginova EA, Jones ME, Thornsberry C, et al. Antimicrobial surveillance of *Haemophilus influenzae* in the United States during 2000–2001 leads to detection of clonal dissemination of a β -lactamase-negative and ampicillin-resistant strain. *J Clin Microbiol.* 2002;40:1063–6.

11. Jansen WTM, Verel A, Beitsma M, Verhoef J, Milatovic D. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:873–7.
12. García-Cobos S, Campos J, Lázaro E, Román F, Cercenado E, García-Rey C, et al. Ampicillin-resistant non- β -lactamase-producing *Haemophilus influenzae* in Spain: recent emergence of clonal isolates with increased resistance to cefotaxime and ceftaxime. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2564–73.
13. Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, co-resistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1965–72.
14. Sanbongi Y, Suzuki T, Osaki Y, Senju N, Ida T, Ubukata K. Molecular evolution of β -lactam-resistant *Haemophilus influenzae*: 9-year surveillance of penicillin-binding protein 3 mutations in isolates from Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2487–92.
15. Hotomi M, Fujihara K, Sakai A, Billal DS, Shimada J, Suzumoto M, et al. Antimicrobial resistance of *Haemophilus influenzae* isolated from the nasopharynx of Japanese children with acute otitis media. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:240–7.
16. Yamanaka N, Hotomi M, Billal DS. Clinical bacteriology and immunology in acute otitis media in children. *J Infect Chemother*. 2008;14:180–7.
17. Nelson MB, Apicella MA, Murphy TF, Vankeulen H, Spotila LD, Rekosh D. Cloning and sequencing of *Haemophilus influenzae* outer membrane protein P6. *Infect Immun*. 1988;56:128–34.
18. Sutcliffe JG. Nucleotide sequence of the ampicillin resistance gene of *Escherichia coli* plasmid pBR322. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978;75:3737–41.
19. Juteau JM, Levesque RC. Sequence analysis and evolutionary perspectives of ROB-1 beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:1354–9.
20. Fleischmann RD, Adams MD, White O, Clayton RA, Kirkness EF, Kerlavage AR, et al. Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science*. 1995;269:496–512.
21. Van Eldere J, Brophy L, Loynds B, Celis P, Hancock I, Carman S, et al. Region II of the *Haemophilus influenzae* type b capsulation locus is involved in serotype-specific polysaccharide synthesis. *Mol Microbiol*. 1995;15:107–18.
22. Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, Murayama SY, Iwata S, Sunakawa K, et al. Rapidly increasing prevalence of β -lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1509–14.
23. Yano H, Suetake M, Kuga A, Irinoda K, Okamoto R, Kobayashi T, et al. Pulsed-field gel electrophoresis analysis of nasopharyngeal flora in children attending a day care center. *J Clin Microbiol*. 2000;38:625–9.
24. Hasegawa K, Kobayashi R, Takada E, Ono A, Chiba N, Morozumi M, et al. High prevalence of type b β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:1077–82.
25. García-Cobos S, Campos J, Román F, Carrera C, Pérez-Vázquez M, Aracil B, et al. Low β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* strains are best detected by testing amoxicillin susceptibility by the broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2407–14.
26. LaCross NC, Marrs CF, Patel M, Sandstedt SA, Gilsdorf JR. High genetic diversity of nontypeable *Haemophilus influenzae* isolates from two children attending a day care center. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3817–21.
27. St. Sauver J, Marrs CF, Foxman B, Somsel P, Madera R, Gilsdorf JR. Risk factors for otitis media and carriage of multiple strains of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:622–30.
28. Takahata S, Ida T, Senju T, Sanbongi Y, Miyata A, Maebashi K, et al. Horizontal gene transfer of *ftsI*, encoding penicillin-binding protein 3, in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1589–95.
29. Takahata S, Kato Y, Sanbongi Y, Maebashi K, Ida T. Comparison of the efficacies of oral β -lactams in selection of *Haemophilus influenzae* transformants with mutated *ftsI* genes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1880–3.
30. Goodgal SH, Mitchell MA. Sequence and uptake specificity of cloned sonicated fragments of *Haemophilus influenzae* DNA. *J Bacteriol*. 1990;172:5924–8.
31. Bakkali M. Genome dynamics of short oligonucleotides: the example of bacterial DNA uptake enhancing sequences. *PLoS One*. 2007;2:e741.

肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究

大石 和徳 川上 和義 永井 英明 砂川 慶介 渡辺 彰

日本呼吸器学会雑誌 第48巻／第1号〔平成22年1月〕別冊

●原 著

肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究

大石 和徳¹⁾ 川上 和義²⁾ 永井 英明³⁾ 砂川 慶介⁴⁾ 渡辺 彰⁵⁾

要旨：本邦における肺炎球菌ワクチンの再接種の実施状況と副反応の実態を明らかにすることを目的として、日本呼吸器学会、日本感染症学会の役員 989 名を対象に、アンケート調査を実施した。有効回答を得た 385 名のうち、本ワクチンの接種経験のある 290 名 (75.3%) を調査対象者とした。この 290 名中、46 名 (15.9%) に再接種実施経験があり、252 名 (86.9%) は再接種の必要性を認識していた。また、その 144 名 (49.7%) は再接種が禁忌であるが故に、患者が初回接種を控える経験をしていた。再接種の実施経験者 46 名のうち 4 名が再接種による副反応を経験していたが、いずれも軽症であった。今回の調査結果から、調査対象者の大半は再接種の必要性を認識しており、その一部は患者側の要望に応じて再接種を実施している実態が明らかになり、再接種が禁忌であることが本ワクチン接種率向上の障壁となっていることも示唆された。

キーワード：肺炎球菌ワクチン、再接種、アンケート調査

Pneumococcal polysaccharide vaccine, Revaccination, Questionnaire

緒 言

肺炎球菌は最も重要な呼吸器病原性菌であり、その菌表面は莢膜ポリサッカライドに覆われている。この莢膜ポリサッカライド (CPS) には少なくとも 91 種類の莢膜血清型が存在する。この CPS は T 細胞非依存性抗原であり、生体内では主に血清型特異 IgG2 産生を誘導し、この特異抗体による補体依存性のオプソニン活性は本菌に対する感染防御の中心的役割を担っている¹⁾。

肺炎球菌ワクチンは 23 価の CPS を含有する多価ワクチンであり、その成人における敗血症や髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症 (Invasive pneumococcal diseases : IPD) に対する予防効果から¹⁾²⁾、我が国では 1988 年に薬事承認された。この際に、米国予防接種諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practice : ACIP) が 1982 年に成人に対して 14 価肺炎球菌ワクチンを一回のみの接種を推奨したこともあり³⁾、再接種・追加接種をしてはならない旨が添付文書に記載された。しかしながら、その後の海外における 23 価肺炎球菌ワクチンの再接種に関する調査においては再接種に伴う重

篤な副反応は認められず、再接種のリスクは禁忌に該当しないとされている^{4)~6)}。また、1997 年には米国 ACIP は 65 歳未満で肺炎球菌ワクチンを接種し、その後 5 年が経過した場合には再接種を推奨している⁷⁾。我が国では、2006 年 10 月以降、肺炎球菌ワクチンは従来の製造方法が変更されたニューモバックス NP[®]として臨床の現場で使用されているが、その再接種は依然禁忌のままである。近年、国内の高齢者において肺炎球菌ワクチン接種が普及するにつれて、臨床現場では肺炎球菌ワクチンの再接種承認を求める声が高まっている。

本研究では、我が国における肺炎球菌ワクチン再接種の実施状況と副反応の実態を明らかにすることを目的として、日本呼吸器学会理事、代議員および日本感染症学会の理事、評議員を対象にアンケート調査を実施したので報告する。

対象と方法

1) 実態調査の内容と方法

我々は、日本呼吸器学会と日本感染症学会の協力のものと、日本呼吸器学会の理事、代議員、および日本感染症学会の理事、評議員の総数 989 名を対象に、平成 20 年 12 月から平成 21 年 1 月にかけて、匿名回答による郵送アンケート調査を実施した。調査内容としては、1) 肺炎球菌ワクチン再接種実施の状況、2) 再接種対象の基礎疾患、3) 再接種実施の動機、4) 再接種による副反応の有無、5) 再接種の必要性、6) 再接種禁忌の与える初回接種への影響などであった。再接種実施の動機につい

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1

¹⁾大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター

²⁾東北大学医学系研究科保健学専攻基礎検査医科学講座

³⁾国立病院機構東京病院呼吸器科

⁴⁾北里大学北里生命科学研究所・感染症学

⁵⁾東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

(受付日平成 21 年 5 月 27 日)

Table 1 Questionnaires for pneumococcal vaccination and revaccination

Questions		no. of subjects (%)
Pneumococcal vaccination at the affiliated institution	no. of total subjects; 385 no. of subjects answered yes (%) no. of subjects answered no (%) or with no answer	290 (75.3) 95 (24.7)
Negative influence of the contraindication on revaccination for the first vaccination	no. of total subjects; 290 no. of subjects answered yes (%) no. of subjects answered no or with no answer (%)	144 (49.7) 146 (50.3)
Pneumococcal revaccination	no. of total subjects; 290 no. of subjects answered yes (%) no. of subjects answered no or with no answer (%)	46 (15.9) 244 (84.1)
Necessity for approval of revaccination	no. of total subjects; 290 no. of subjects answered yes (%) no. of subjects answered no or with no answer (%)	252 (86.9) 38 (13.1)

ては、医師の推奨か、患者もしくは家族の希望かのいずれかを質問した。平成 21 年 1 月末までに回収されたアンケート調査票を解析した。

成 績

1. 肺炎球菌ワクチン再接種の実態調査

1) アンケート対象者

送付された 989 通のアンケート調査用紙のうち 401 通 (40.5%) が回収され、そのうち解析可能な調査用紙は 385 通 (有効回答率は 96.0%) であった。回答者の性別は男性が 95.3%、平均年齢は 53.1 歳 (SD : 8.5) であった。回答者の所属医療機関は、大学附属病院 38.2%、国公立病院 28.3%、私立病院 14.5%、診療所・クリニック 10.9% の順で、診療科別では呼吸器内科 54.3%、一般内科 13.8%、感染症内科 8.8% の順であった。回答者の 76.7% が内科医であった。

2) 肺炎球菌ワクチン接種状況

有効回答を得た 385 名のうち 290 名 (75.3%) は医療施設で本ワクチンの接種を実施しており、この 290 名を調査対象者とした (Table 1)。接種理由は医師の推奨が 52% であり、患者本人の希望は 48% であった。肺炎球菌ワクチン接種を実施した患者の基礎疾患は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、その他の慢性肺疾患、脾摘出・脾機能不全患者、慢性心不全、糖尿病の順であった。接種を推奨している年齢については 75 歳以上 39.3%、65 歳以上 38.7%、80 歳以上 22.1% の順であった。また、調査対象者 290 名のうち、144 名 (49.7%) から再接種が禁忌となっていることが、初回接種を控える原因となったとする回答を得た (Table 1)。さらに、これらの回答者が上記の理由から初回接種を控えたとする患者数は平

均 19 名 (SD 26.7 例) であり、報告総数は 2,344 例であった。

3) 肺炎球菌ワクチン再接種の状況と副反応

調査対象者 290 名のうち、46 名 (15.9%) の医師が再接種を実施した経験ありと回答した (Table 1)。この 46 名のうち 11 名の医師から、再接種を受けた患者 49 症例の臨床像が報告され、他の 35 名の医師からの報告は得られなかった。11 名の医師の再接種患者数の内訳は、1 名の医師がそれぞれ 15 例、8 例、7 例、5 例、4 例、3 例の患者に、2 名の医師がそれぞれ 2 例の患者に、3 名の医師がそれぞれ 1 例の患者に再接種を実施していた。再接種を受けた患者の平均年齢は 74.4 歳 (SD : 10.3) であり、その基礎疾患の内訳は、COPD を含む慢性肺疾患が 19 例 (38.8%)、慢性心不全 7 例 (14.3%) などであった (Table 2)。初回接種から再接種までの期間は、平均 63 カ月 (SD : 11.8) であった。再接種実施の動機は、43 例 (87.8%) は本人もしくは家族の希望によるものであり、医師の推奨によるものは 5 例 (10.2%) であった。また、290 名の調査対象者のうち、252 名 (86.9%) が再接種は必要との認識を示したのに対し、回答なし、もしくは必要なしと回答したのは 38 名 (13.1%) に過ぎなかった。

再接種を実施した調査対象者 46 名のうち、4 名から再接種に伴う副反応の報告があった。その内訳は注射部位の局所的腫脹が 2 例、発疹、筋肉痛、倦怠感は各 1 例であった。1 例では 10cm 以上の腫脹も経験されていたが、アナフィラキシーなど重篤な副反応の報告はなかった。

Table 2 49 reported cases with pneumococcal revaccination during last two years by the questionnaire

Demographic features	
Male sex (%)	27 (55.1)
Age, mean years (SD)	74.4 (10.3)
Duration between primary and revaccination, mean months (SD)	63 (11.8)
Underlying diseases; no. of cases (%)	
Chronic lung diseases	19 (38.8)
COPD	13 (26.5)
Other chronic lung diseases	6 (12.2)
Chronic heart disease	7 (14.3)
Diabetes mellitus	1 (2.0)
Others	19 (38.3)
Reason for revaccination; no. of cases (%)	
Request by the patient	43 (87.8)
Request by the family	1 (2.0)
Recommendation by the doctor	5 (10.2)

SD; standard deviation, COPD; chronic obstructive pulmonary disease

考 察

我が国の成人における IPD の実態はこれまで明らかでなかったが、最近になって Chiba らはその病院ネットワークからの報告において、小児 IPD 症例より成人 IPD 症例が多く、その致死率は 22% と高い実態を明らかにした⁹⁾。IPD の発生頻度は高齢化につれて顕著に増加することから⁹⁾、高齢化時代を迎えた我が国において IPD は高齢者の生命を脅かす感染症の一つと言える。一方、米国の疫学調査からその頻度が IPD の約 10 倍多いと推定される菌血症を伴わない肺炎に対する肺炎球菌ワクチン接種の予防効果には異論があるところである²⁾¹⁰⁾¹¹⁾。しかしながら、最近では本ワクチン接種後の成人肺炎の重症度や死亡リスクが低下するとの報告もみられる¹²⁾¹³⁾。このような背景から、我が国の高齢者の IPD 予防および肺炎重症化予防対策の一環として本ワクチン接種が薦められる。また、高齢者においては肺炎球菌ワクチン接種による血中特異抗体濃度および感染防御効果が 5 年以上は維持されないことから²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、初回接種後の高齢者ではその後の追加接種が必要と考えられる。

今回のアンケート調査では、肺炎球菌ワクチン接種を実施している 290 名の調査対象者のうち、再接種実施経験者は 15.9% である一方で、その 86.9% は再接種の必要性を認識していた。また、初回接種の理由については患者本人の希望が約半数であるのに対し、再接種の理由はその 89.8% が本人や家族の希望によっていた。これらの調査結果は、本ワクチンの再接種が禁忌であることを知りつつも、再接種の安全性と必要性を認識し、患者やその家族による再接種の希望に応じる医師の実態を浮

き彫りにしている。また、肺炎球菌ワクチン接種経験者の約半数が再接種禁忌であるが故に、その初回接種を控える経験をしており、結果的に我が国における本ワクチン普及の障壁となっている可能性が示唆された。

一方、再接種経験のある 46 名の調査対象者のうち 4 名は再接種に伴う副反応の経験があったが、いずれも軽症であり、重篤な副反応は発生していなかった。最近、高山らも 12 例の高齢者を対象とした再接種例のうち、1 例のみに接種部位の発赤、腫脹、疼痛などの軽症の副反応を認めたとしている¹⁶⁾。一方、海外では Jackson らが過去に肺炎球菌ワクチン接種歴のない 901 名、少なくとも 5 年前に肺炎球菌ワクチン接種歴のある 513 名の 50 歳から 74 歳までの成人を対象として、接種前の血清中特異 IgG 濃度とワクチン接種後の副反応について検討している³⁾。彼らは、接種 2 日以内の接種部位の大きな局所反応 (10.2cm 以上) の頻度は、初回接種群 (3%) より再接種群 (11%) において有意に多く、また接種前の血中特異抗体濃度と接種部位の局所反応の頻度が相関することを報告している。この接種部位の局所反応については、局所の免疫複合体形成に基づくアルサス型反応が原因と考えられている³⁾¹⁷⁾。また、これらの再接種に伴う局所反応は平均 3 日で軽快したとされる。

第二世代の ELISA 法を用いた高齢者に対する再接種による免疫原性の検討では、いずれも接種前の血清中特異 IgG 濃度 (6~7 種類の血清型) は再接種後に有意に増加することが報告されている⁵⁾⁶⁾。しかしながら、Torling らは再接種 4 週後の特異抗体 IgG 濃度のピーク (7.47 μ g/ml) は初回接種 4 週後のピーク (19.06 μ g/ml) と比較して有意に低値であったとしている⁵⁾。このよう

に、T細胞非依存性抗原の特性から、肺炎球菌ワクチンの再接種により、初回接種時と同等程度の特異抗体産生誘導は認められるが、そのブースター効果は期待できない。

本論文はアンケートによる再接種の実態調査結果であるため、その科学的証拠としては限界がある。しかしながら、本アンケート調査研究から、1) 調査対象者の大半は再接種の必要性を認識し、その一部は患者側の再接種の要望に応じていること、2) 調査対象者の約半数は再接種が禁忌であるが故に、その初回接種を控える経験をしていること、3) 再接種の実施経験者46名からの報告では、再接種に伴う重篤な副反応は認められていないことが明らかになった。今回の調査結果と国外における本ワクチンの再接種の安全性と免疫原性の成績から、我が国における高齢者に対しても再接種が早期に承認されるべきである。

謝辞：稿を終えるにあたり、本アンケート調査にご協力いただきました日本呼吸器学会理事、代議員および日本感染症学会理事、評議員各位に深甚の謝意を表します。本調査研究は厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「ワクチンの有効性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」(班長：神谷齊)により、同研究班の平成20年度事業として実施した。

引用文献

- 1) Jackson LA, Neuzil KM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, ed. *Vaccine*. 5th ed. Saunders, 2008; 569—604.
- 2) Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Eng J Med* 1991; 325: 1453—1460.
- 3) Pneumococcal polysaccharide vaccine. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee. *Ann Intern Med* 1982; 96: 203—205.
- 4) Jackson LA, Benson P, Sneller V-P, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243—248.
- 5) Torling J, Hedlund J, Konradsen HB, et al. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 2003; 22: 96—103.
- 6) Lackner TE, Hamilton RG, Hill JJ, et al. Pneumococcal polysaccharide revaccination: immunoglobulin G seroconversion, persistence, and safety in frail, chronically ill old subjects. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 240—245.
- 7) Center for Disease Control. Prevention of pneumococcal diseases: Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practice. *MMRW* 1997; 46: 1—23.
- 8) Chiba N, Mozozumi M, Sunaoshi K, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 2009.
- 9) Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294: 2043—2051.
- 10) Ortvqvist A, Hedlund J, Burman L, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351: 399—403.
- 11) Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccine in older adults. *N Eng J Med* 2003; 348: 1747—1755.
- 12) Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1093—1101.
- 13) Johnstone J, Marrie TJ, Majumdar SR, et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1938—1943.
- 14) Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J Infect Dis* 1996; 173: 387—393.
- 15) Chen M, Hisatomi Y, Furumoto A, et al. Comparative immune response of patients with chronic pulmonary diseases during the 2 year period after pneumococcal vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 139—145.
- 16) 高山直秀, 菅沼明彦, 柳澤如樹. 当院ワクチン外来における肺炎球菌ワクチン接種状況. 厚生労働科学研究費補助金岡部班・神谷班合同班会議(新予防接種研究班)平成20年度報告書. 2009; 197—198.
- 17) Sankilampi U, Honkanen PO, Pyhala R, et al. Associations of prevaccination antibody levels with adverse reactions to pneumococcal and influenza vaccines administered simultaneously in the elderly. *Vaccine* 1997; 10: 1133—1137.

Abstract

A questionnaire study on the necessity of approval for revaccination of the pneumococcal polysaccharide vaccine

Kazunori Oishi¹⁾, Kazuyoshi Kawakami²⁾, Hideaki Nagai³⁾,
Keisuke Sunakawa⁴⁾ and Akira Watanabe⁵⁾

¹⁾International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases,
Osaka University

²⁾Department of Medical Microbiology, Mycology and Immunology,
Tohoku University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Respiriology, National Hospital Organization Tokyo Hospital

⁴⁾Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University, Laboratory of Infectious Diseases

⁵⁾Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development,
Aging and Cancer, Tohoku University

To clarify the current situation of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) and the adverse effects caused by revaccination with PPV in the elderly in Japan, a questionnaire study was carried out among the 989 members of the directors and councillors of the Japanese Respiriology Society and the Japanese Association for Infectious Diseases. Of 385 evaluable respondents, 290 who had had experience giving PPV immunization were regarded as the study subjects. Of whom 46 subjects (15.9%) had had experience of PPV revaccination. However, 252 subjects (86.9%) recognized that PPV revaccination is necessary. In addition, of the 290 subjects, 114 subjects (49.7%) had experienced a patient refusing the first vaccination with PPV because of contraindications for PPV revaccination. Of 46 subjects with experience of PPV vaccination, 4 subjects found adverse effects in the recipients of PPV revaccination. The adverse effects found were not serious. The present study demonstrated that most of the study subjects recognized the necessity of PPV revaccination, and in part, those subjects implementing PPV revaccination were responding to requests by patients or their family. It was also suggested that the contraindication for PPV revaccination could prevent the increase of the coverage rate of PPV.

肺炎球菌ワクチン

—再接種の副反応と有用性—

川上健司・大石和徳*

国立病院機構長崎川棚医療センター・*大阪大学微生物学研究所/かわかみ・けんじ おおいし・かずのり

はじめに●

高齢者の死亡原因として肺炎は重要であり、肺炎球菌は主要な肺炎の原因菌である。これまでに、肺炎球菌ワクチンが成人における本菌による侵襲性感染症を予防し、肺炎患者の重症度と死亡リスクを軽減することが報告されている¹⁾。本ワクチンは、わが国では1988年の臨床承認から少しずつ普及してきて、現在65歳以上の高齢者に対する接種率は約5%程度となっている。本ワクチンの効果は5年程度とされるが、近年では初回接種から5年間以上経過した症例が増加してきており、本ワクチンの再接種が禁忌となっていることが問題となっている。本稿では、肺炎球菌ワクチンについて概説するとともに、再接種承認の必要性について述べる。

肺炎球菌ワクチンについて●

肺炎球菌は代表的な呼吸器病原細菌であり、小児、成人を含めてすべての細菌性肺炎の最も重要な起炎菌である。肺炎球菌感染症の予防には、ワクチンによる対策が重要な役割を担っており、2歳以上の成人に用いる23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) と2歳未満でも有効な多糖体—蛋白結合型ワクチン pneumococcal conjugate vaccine (PCV) が実用化されている。わが国では、1988年にPPVがニューモバックス[®] (現在はニューモバックスNP[®]) として実用化されている。その後、年間1~2万人が接種を受ける状況であったが、2002年以降は65歳以上の高齢者への予防接種が普及して、年間15万人以上が接種を受けるようになった。最近ではマスメディアで取り上げられる機会が増えたこともあり、ワクチン接種はさらに増加している。PPVの接種対象を表1に示す。ただし、保険給付の対象は「2歳以上の脾摘患者における肺炎球菌による感染症の

表1 わが国における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および患者
脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防 (脾臓摘出後の2歳以上の場合のみ保険適応)
(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、慢性髄液漏など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

発症予防」の目的で使用した場合にのみであるため、他は保険が効かず自費となる。そのため、本ワクチンの接種費用は1回8千円程度と高額であり、普及において障害となっている。公費負担制度が求められているが、国による対策がすすまないため、多数の地方自治体(2009年2月現在までに89の市区町村、一部はすでに終了)が公費助成を行っているのが現状である。

肺炎球菌ワクチンの有用性●

NicholらはPPVが慢性呼吸器疾患の肺炎による入院回数、死亡数を減少させ、医療費を減少させることを報告している²⁾。さらに、PPVはインフルエンザワクチン(IV)との併用効果が有用と報告されており、高齢者で呼吸器の基礎疾患を持っている場合にはインフルエンザワクチンと併用するのが肺炎予防に効果がある。われわれは慢性肺疾患患者を対象にPPV+IV併用接種群とIV単独群による2年間のオープンラベル比較試験を実施し、肺炎と急性増悪の予防効果について検討した³⁾。この結果、ワクチンの併用による肺炎に対する効果は明らかでなかったものの、慢性閉塞性肺疾患(COPD)において感染性急性増悪は有意に

●肺炎球菌ワクチンの再接種は副反応が少なく、今後はわが国でも適応が承認されることが期待される。

表2 米国における肺炎球菌ワクチンの再接種を含む接種対象者

接種推奨の対象	期待される有効性	再接種
65歳以上	A	接種後5年以上経過しており、かつ前回接種が65歳未満であった場合
2～64歳で慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病	A	必要なし
2～64歳で慢性肝疾患、髄液漏、アルコール依存症	B	必要なし
2～64歳で機能的または解剖学的無脾症	A	10歳以上は前回接種後5年以上経過 10歳以下は前回接種後3年
2～64歳で肺炎球菌全身感染のリスクの高い人種、民族	C	必要なし
2歳以上の免疫不全状態 ① HIV感染、② 悪性腫瘍、③ ネフローゼ症候群、慢性腎不全、④ 免疫抑制状態(臓器移植、長期にわたるステロイド治療など)	C	初回接種後5年以上経過 10歳以下は前回接種後3年

A：疫学的、臨床的に高い有効性あり、B：疫学的、臨床的に満足できる有効性あり、C：有効性は必ずしも証明されていないが、ハイリスクであり、個々における有効性を期待

減少した。さらに、PPV接種により65歳以下で低肺機能(%1秒量が40%以下)のCOPD患者においては有意に肺炎を予防できることが海外でも報告されている。

●再接種の適応について

表2に米国における本ワクチンの接種対象と再接種対象を示す。肺炎球菌ワクチンの臨床効果に基づいて、1997年に米国予防接種諮問委員会(ACIP)は肺炎球菌感染症の予防が推奨される対象について示しており⁴⁾、免疫能正常者では65歳以上の高齢者に対して明らかなエビデンスに基づくAランクの推奨をしている。米国においては、高齢者のPPV接種率は医療保険のシステムの違いも影響して70%以上に達している状況にある。肺炎球菌ワクチンの再接種について米国では「65歳以下で接種し、その後5年が経過した場合には再接種」が推奨されている。一方、わが国ではニューモバックスNP[®]の接種不相当者として「過去に、含有莢膜抗原型のいかににかかわらず多価肺炎莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により著しい副反

応(注射部位の疼痛、紅斑、硬結など)が起こるので、接種を行ってはならない。同様の理由で本剤の追加免疫や再接種を行ってはならない」と明記してある。すなわち、わが国では法的にはPPVの再接種は実施できない状況にある。

●再接種の副反応について

わが国ではこれまでPPVは重篤な副反応が少なく、安全なワクチンとして使用されている。そのため、PPVの効果が期待できないという理由から接種不相当とされているものは、前述したワクチン既接種の他に、2歳未満の場合と免疫抑制状態の場合などのみであり、妊婦を除くとほとんど禁忌はない。ワクチン接種に伴う副反応の多くは注射局所の疼痛、熱感、腫脹、発赤といったもので、5%以上の頻度で認められるが、治療を要するものは少なく、通常は3日以内で消失する。わが国では現在までにアナフィラキシーなどの重篤な副作用は認められていない。Jacksonらは50歳から74歳までの901名と5年以上前に肺炎球菌ワクチン接種歴のある501名にワクチンを接種してその副反応を比較した⁵⁾(表3)。その結果局

●再接種の有用性については抗体価の測定などの報告があるが、臨床的には今後の研究報告が待たれる状況である。

表3 肺炎球菌ワクチンの再接種時の副反応

	初回接種 n = 901	再接種 n = 513	コメント
局所反応	21%	38%	初回接種に比較して再接種で有意に多い
大きな局所反応(10.2 cm 以上)	3%	11%	初回接種に比較して再接種で有意に多い
2日以内の腕の痛み	57%	74%	初回接種に比較して再接種で有意に多い
2日以内の発熱(37.5℃ 以上)	8%	10%	有意差なし
2日以内の発熱(38.6℃ 以上)	0.4%	1%	有意差なし

再接種群は初回接種後5年以上経過。

(文献5)より抜粋引用

所反応は再接種で有意に多く、また、10.2 cm 以上の大きな局所反応の頻度も再接種群で有意に高かった。また、接種した腕の2日以内の痛みも再接種で多かった。しかし、これらの局所反応は平均3日以内に自然に消失した。さらに、全身反応としての発熱については再接種で多いということはないと報告している。Torlingらは再接種についての副反応について検討し、局所反応は63%と高率であったが、ほとんどの副反応は24時間以内に出現して48時間以内には消失した⁶⁾としている。これらの結果からは、肺炎球菌ワクチンの再接種により局所反応は強めに出るものの、再接種が禁忌になるほどの副反応は報告されていない。

●再接種の有用性について

肺炎球菌は、莢膜の抗原性から91種類以上の血清型が存在しており、おのおの血清型がワクチンのターゲットとなる。PPVは肺炎球菌の莢膜多糖体成分でできた成分ワクチンであり、23価の血清型は1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33Fである。これらの血清型は、わが国における成人の肺炎球菌性肺炎の起炎菌の85~90%程度をカバーする。本ワクチンの抗原が蛋白質ではなくポリサッカライド

であることから、ヒトにおいてはT細胞非依存性に主にIgG₂サブクラスが誘導される。この結果、ワクチンに対する免疫が記憶されず、繰り返し接種してもブースターがかからないという特性がある。血清型特異IgG抗体は莢膜と結合し、補体依存性オプソニン活性を介して、食細胞による菌貪食を促進することで、肺炎球菌感染症における主要な感染防御的役割を果たしている。

当院の慢性下気道感染症の患者11名に対して、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド(CPS)ワクチンを接種して、接種前と接種1ヵ月後の患者血清中の血清中肺炎球菌CPS特異IgGを血清型6B, 19F, 23Fに対して第三世代ELISAでIgGを測定した(第三世代ELISA:被験血清をcell wall polysaccharideと22F CPSで吸収後に測定)。その結果、本ワクチンを接種すると血清型特異的IgG抗体が産生され、ワクチンを接種して1ヵ月後に血清中の濃度がピークに達し、その後は低下して2年後には接種前の値にもどっていた。Torlingらは過去に肺炎の治療歴のある高齢者に対して、肺炎球菌ワクチンの再接種を行い、血清免疫学的応答を第二世代EIA法で測定した。彼らは6種の血清型の特異IgG濃度を測定した⁶⁾(図1)。50~68歳と69歳以上に分けたグラフに示すとおり、いずれの場合も、まず、初回ワクチ

●再接種に関するアンケート結果では再接種が必要とされていた。

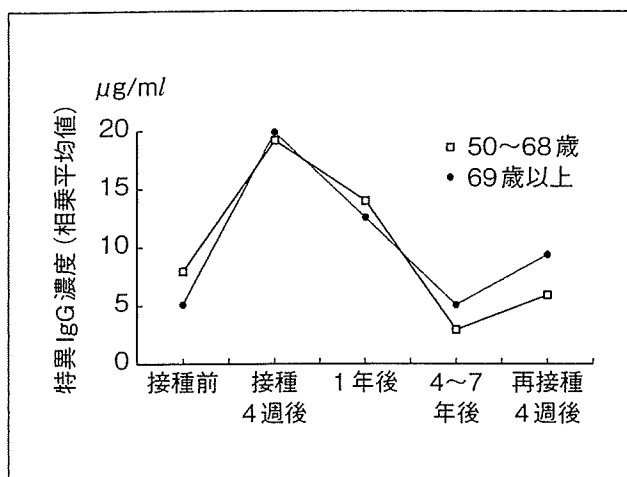


図1 肺炎球菌ワクチン接種後と再接種後の血清中特異IgG濃度の相乗平均値の推移
(文献6)より改変引用)

ンを接種後は抗体価が上昇し、その後、4~7年で接種前のレベルに低下している。再接種では抗体価の上昇を認めるものの、その抗体濃度は初回接種後よりも有意に低かった。再接種時の抗体価の上昇は初回よりも劣ると思われるが、PPV再接種による肺炎予防効果についての大規模な研究報告はなされていないため、その効果が初回と比較して劣るかどうかは不明である。

再接種に関するアンケート調査●

平成20年12月~平成21年1月にかけて、われわれは厚生労働省・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業(神谷班)の事業として、日本呼吸器学会の理事、代議員、および日本感染症学会の理事、評議員(総数989名)を対象に、PPVの再接種に関する匿名によるアンケート調査を実施した。調査対象者のほとんどが患者に対しPPVを接種した経験があり、その約4割はPPVの再接種禁忌が原因で初回接種を控えた症例を経験していた。PPV接種経験のある調査対象者のうちPPV再接種の経験者は2割弱に過

ぎなかったが、その8割強がPPV再接種は必要との認識を示した。PPV再接種を受けた49例の患者の平均年齢は70歳代、基礎疾患は慢性肺疾患、慢性心疾患などであったが、再接種に伴う副反応は4例で報告され、いずれも軽症であった。

おわりに●

高齢者に対するワクチン接種は今後も予防医学や医療経済の観点から、ますます重要になると考えられる。わが国の高齢者人口は当分の間は増加し続ける見込みであり、これまで以上に安全で有効性の高いワクチンを簡便に安価に投与できるように公費負担制度などの拡充をすすめていく必要がある。肺炎球菌ワクチンは高齢者の健康維持のための対策として普及を推進することが必要であり、安全性を担保しつつ、PPVの再接種の早期承認が求められる。

文献

- 1) 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 83 : 373-384, 2008
- 2) Nichol, K.L. : The additive benefits of Influenza and pneumococcal vaccinations during Influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccines 17 : s91-93, 1999
- 3) Furumoto, A. et al. : Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. Vaccine 26 : 4284-4289, 2008
- 4) Centers for Disease Control : Prevention of pneumococcal diseases. MMWR 46 (No.RR8) : 1-23, 1997
- 5) Jackson, L.A. et al. : Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. JAMA 281 : 243-248, 1999
- 6) Torling, J. et al. : Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. Vaccine 22 : 96-103, 2003

《トピックス》

23 価肺炎球菌ワクチン

大石和徳

特集 呼吸器感染症 2010 — 新たな脅威と必要な新知識

臨床雑誌「内 科」第104巻 第5号〔2009年11月号〕別 刷

南 江 堂

《トピックス》 23 価肺炎球菌ワクチン

大石和徳*

要 旨

- わが国における侵襲性感染症の原因菌は血清型 12F, 3, 肺炎では 3 型, 19F の頻度が高かった。
- 75 歳以上の高齢者, 自立歩行困難者における 23 価肺炎球菌ワクチンによる肺炎予防効果, 費用対効果が示され, また慢性閉塞性肺疾患における感染による急性増悪を有意に予防した。
- しかしながら, 本ワクチン的高齢者における接種率はいまだ低く, 今後の接種率向上のためにはわが国における本ワクチンの臨床効果のエビデンスの蓄積, さらには再接種の承認が不可欠である。

はじめに○

肺炎は国民の第 4 位の死因であり, 高齢者における死亡率は 75 歳以上で顕著に増加する。肺炎球菌はもっとも重要な肺炎の原因菌である。肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PV)は, 23 価の莢膜ポリサッカライド(CPS)を含有し, わが国では成人における侵襲性肺炎球菌感染症に対する予防効果から, 1988 年に薬事承認された。

本稿では, わが国における本ワクチンの最新の情報を紹介する。

わが国における肺炎球菌感染症の疫学○

わが国における成人での肺炎球菌による肺炎, 髄膜炎を含む侵襲性感染症の実態は明らかでない。しかしながら 2006~2007 年に, Chiba らは国内 186 病院を対象とした肺炎球菌による侵襲性

感染症に関する疫学研究において, 成人の症例数(303 例)が小児の症例数(193 例)より多かったと報告している¹⁾。この研究では, 成人の侵襲性感染症の致命率は 22% と高く, 致命例のほとんどが基礎疾患を有していたとされる。侵襲性感染症の原因となった肺炎球菌の血清型は 12F, 3, 6B, 14, 23F の順であり, 23 価肺炎球菌ワクチン(以下, 肺炎球菌ワクチン)のカバー率は 85.4% であったと報告されている。また著者らは, わが国の成人での侵襲性感染症における血清型 12F の重要性を明らかにしているが, 本血清型は 23 価ワクチンに含有されることから, 本ワクチンによる成人の侵襲性感染症の予防が必要であるといえる。

一方筆者らは, 2001~2002 年に成人の市中肺炎 114 例の原因菌として分離された肺炎球菌の血清型分布を調査したところ, その 82.5% が 23 価 PV 含有の血清型でカバーされていた²⁾。市中

* K. Oishi: 大阪大学微生物病研究所。

肺炎の原因菌として分離された血清型は、19F, 23F, 6B, 3, 14 の順であった。一方、2003 年に実施された成人の市中肺炎の検討では、血清型 3 (26.9%) がもっとも多く、19F, 23F, 6B, 14 の順であったと報告されている³⁾。

二次性肺炎球菌性肺炎の重要性○

肺炎球菌性肺炎の発症機序として先行するウイルス感染は、重要である。最近 Morens らは、1918～1919 年のスペインかぜで亡くなった 58 例の患者の肺組織と 8,398 剖検例の細菌学的検討 109 論文を分析し、この 90 年間忘れ去られていた事実を明らかにした⁴⁾。スペインかぜにおける犠牲者の肺組織所見としては、二次性細菌性肺炎が高頻度であること、また肺炎球菌と連鎖球菌による混合感染が高頻度であること、肺組織中の侵襲性細菌感染が存在すること、気管支肺炎と小葉性肺炎の病変が混在することがあげられる。一方 Louria らは、1957 年のアジアかぜにおけるインフルエンザ肺炎の病型を一次性肺炎、混合型肺炎、二次性肺炎の三つに分類し、その頻度と致命率、起炎菌について報告している⁵⁾。

近年ではわが国から 84 例のインフルエンザ肺炎の報告もある⁶⁾。一次性肺炎の頻度が 20～27% であるのに対し、混合型肺炎 30～38% と頻度が高まり、二次性肺炎は 18～50% とされている。混合感染もしくは二次感染する菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌が多かった。

2009 年 3～4 月、ブタ由来インフルエンザウイルス A/H1N1 による新型インフルエンザが発生し、6 月 12 日に WHO はフェーズ 6 パンデミックを宣言している。わが国においても新型インフルエンザ H1N1 症例が 5,000 例を超えたとされるが、重症肺炎の発生はほとんど報告されていない。一方、メキシコでは成人における重症肺炎の発生が報告されているものの、その本態は一次性肺炎とされ、いまだ二次感染例の報告は少ない。

わが国において 23 価肺炎球菌ワクチンが普及しない要因○

2002 年ごろから国内の肺炎球菌ワクチンの使用量は増加し、わが国の 65 歳以上の高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種の公費補助を実施する地方自治体は、2009 年 3 月までに 92 市町村に達している。しかしながら本ワクチンは、いまだ全国の 65 歳以上の成人の 5% 程度に接種されているにすぎない。

わが国における本ワクチンの普及が遅れている理由は、①成人における侵襲性感染症の実態が十分に示されていないこと、②より頻度の高い肺炎に対する本ワクチンの臨床効果に関するわが国でのエビデンスが少ないこと、に起因すると考えられる。今後、わが国における費用対効果を含む臨床効果のエビデンスを提示することにより、本ワクチンの定期接種化も期待される。もう一点は、③世界において肺炎球菌ワクチンが認可されている国としては唯一その再接種が禁じられていること、である。肺炎球菌ワクチンの効果が約 5 年間でとされていることから、高齢者では初回接種の時期を待つ、すなわち「打ち控え」の問題が存在する。

筆者らは、平成 20 年度に実施した厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)により実施した日本呼吸器学会および日本感染症学会の役員約 1,000 人を対象として実施したアンケート調査結果により、本ワクチン接種を実施している医師の約半数が、本ワクチンの再接種が禁忌となることが理由で初回接種を控えていることを明らかにした⁸⁾。今後、このような再接種に伴う問題を明らかにし、再接種の早期承認を求めていく。

わが国における臨床効果のエビデンス○

わが国においては、インフルエンザワクチン(IV)が 65 歳以上の高齢者に対して定期接種が実施されていたため、高齢者や慢性肺疾患患者に対

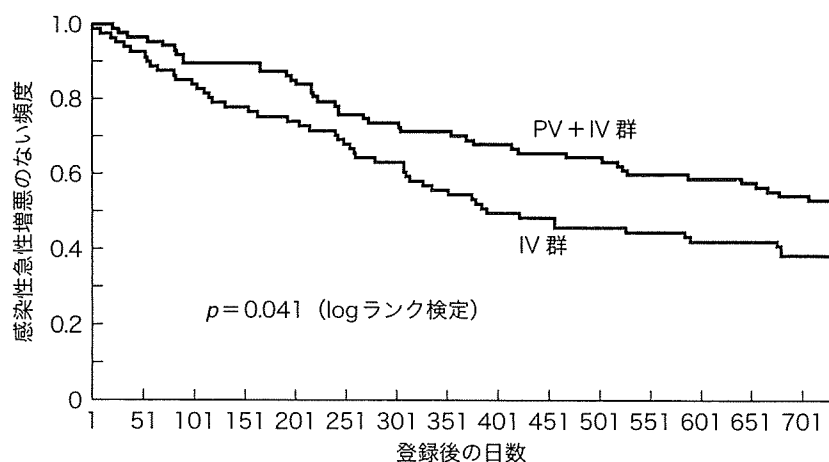


Fig. 1. COPD 患者の感染による急性増悪に対する肺炎球菌ワクチンの予防効果

PV：肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン。
 IV：インフルエンザワクチン。
 PV+IV 群：PV と IV の併用接種。
 IV 群：IV の単独接種。

する PV と IV の併用接種による臨床効果が期待される。

筆者らはこれまでに、65 歳以上の高齢者 786 例を対象として、PV+IV 併用接種群と IV 単独接種群の 2 群間でオープンラベル試験を実施し、PV 接種後 2 年間の肺炎発症頻度、肺炎による入院頻度、肺炎の医療費について全症例および層別解析を行った。全症例の解析では、肺炎頻度、肺炎による入院頻度に有意差は認められなかったが、層別解析では 75 歳以上の高齢者、自立歩行困難者において PV 接種による肺炎頻度、肺炎入院頻度の有意な減少が認められた。また、後期高齢者、自立歩行困難例でも、接種後 2 年間のワクチン費用を含む肺炎医療費の有意な削減効果が認められた。本研究の結果は、わが国における 65 歳以上の高齢者に対する PV 接種の肺炎医療費に対する有意な費用対効果を示唆している。

さらに筆者らは、慢性肺疾患患者を対象に、同様の 2 群による 2 年間のオープンラベル比較試験を実施し、肺炎と急性増悪の予防効果について検討した。この結果、PV+IV 併用による肺炎に対する効果は明らかでなかったものの、感染性急性増悪の頻度は有意に減少し、とりわけ慢性閉塞

性肺疾患 (COPD) において感染性急性増悪の予防効果は明らかであった (Fig. 1)⁹⁾。

今後、わが国における COPD 患者を対象とした本ワクチンによる肺炎、急性増悪の予防効果、医療経済性に関する検討が必要である。

おわりに○

PV には乳幼児に対する免疫原性がないため、肺炎球菌結合型ワクチン (conjugate vaccine : CV) が乳幼児に対する肺炎球菌ワクチンとして開発されている。しかしながら、CV は成人に対しても単回接種で免疫原性を示すことが判明していることから¹⁰⁾、今後は PV との組み合わせで成人用ワクチンとしてもその使用が検討されると考えられる。

文 献○

- 1) Chiba N et al : Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 19 : 1, 2009
- 2) Oishi K et al : Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology* 11 : 429, 2006
- 3) Isozumi R et al : Genotype and related factors reflecting macrolide resistance in pneumococcal pneumonia

- infections in Japan. J Clin Microbiol 45 : 1440, 2007
- 4) Morens DM et al : Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza : implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis 198 : 962, 2008
 - 5) Louria DB et al : Studies on influenza in the pandemic of 1957-58. II. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 38 : 213, 1959
 - 6) 高柳 昇ほか : インフルエンザ肺炎 84 例の臨床像. 日呼吸会誌 44 : 681, 2006
 - 7) Perez-Padilla R et al : Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 361 : 680, 2009
 - 8) 大石和徳ほか : 肺炎球菌ワクチン再接種の必要性に関するアンケート調査研究. 日呼吸会誌, 2009(印刷中)
 - 9) Furumoto A et al : Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. Vaccine 26 : 4284, 2008
 - 10) Chen M et al : Induction of opsonophagocytic killing activity with pneumococcal conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected Ugandan adults. Vaccine 26 : 4962, 2008



ホップ・ステップ! 食物アレルギー教室

編著 ● 柴田瑠美子 / 伊藤和枝

■A4判・140頁 2008.1. ISBN978-4-524-24305-1

食物アレルギー診療に信頼と実績のある福岡病院の患者教室を公開。どんな食物がアレルゲンとなり、どんな症状が出るのか、アレルゲンの特定方法、治療薬、アレルゲン除去食のメニューと作り

定価 3,360 円 (本体 3,200 円 + 税 5%)

方、幼稚園・学校との連携の方法などをわかりやすく解説。食物アレルギーとともに育つ子どもたちへ、医療スタッフが患者とその家族と手を取り合って治療に取り組むための一冊。

Immunogenicity, Reactogenicity, and Safety of Human Papillomavirus 16/18 AS04–Adjuvanted Vaccine in Japanese Women

Interim Analysis of a Phase II, Double-blind, Randomized Controlled Trial at Month 7

Ryo Konno, MD, PhD,* Kurt O. Dobbelaere, MD,† Olivier O. Godeaux, MD,‡
Shinobu Tamura, MPharm,‡ and Hiroyuki Yoshikawa, MD, PhD§

Abstract: A phase II, double-blind, controlled randomized multicenter study with human papillomavirus (HPV) 16/18 AS04 (3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A and aluminum hydroxide)–adjuvanted vaccine is ongoing in Japanese women aged 20 to 25 years. An interim analysis was performed at month 7 (1 month after the third dose of vaccine) to determine reactogenicity, safety, and immunogenicity of the vaccine and to evaluate the baseline HPV-16/18 seropositivity and DNA status of women. In the HPV-16/18 group (according-to-protocol cohort for immunogenicity analysis), 100% seroconversion was observed against HPV-16 and HPV-18 at month 6 (5 months after the second dose) and at month 7. At month 7, anti-HPV-16 geometric mean titer (GMT) was 7441.0 enzyme-linked immunosorbent assay units/mL and anti-HPV-18 GMT was 3805.4 enzyme-linked immunosorbent assay units/mL, which is, respectively, 250- and 168-fold higher than GMTs observed after natural infection with HPV-16 or HPV-18. In the total vaccinated cohort, the seropositivity rates against HPV-16 and HPV-18 at study entry were 17.3% and 15.8%, respectively. At the same time point, HPV-16 and HPV-18 DNA was detected in 6.5% and 4.0% of the women, respectively. The immunogenicity of the HPV-16/18 vaccine and the HPV prevalence before vaccination in Japanese women are in line with what was observed in other populations. Injection site symptoms and some general symptoms were reported more frequently in the HPV-16/18 group than in the hepatitis A vaccine group but had no impact on compliance with completion of the vaccination course. Overall, the HPV-16/18 vaccine had a good safety profile, was well tolerated, and is highly immunogenic in the study population of Japanese women.

Key Words: Human papillomavirus, HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine, HPV infection, Cervical cancer, Immunogenicity

(*Int J Gynecol Cancer* 2009;19: 905–911)

*Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical University, Saitama Medical Center, Saitama, Japan; †Global Clinical Research and Development Department, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium; and ‡Vaccine Clinical Development, GlaxoSmithKline K.K., Shibuya-ku, Tokyo, and §Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan. Received September 16, 2008, and in revised form February 16, 2009. Accepted for publication February 22, 2009.

Address correspondence and reprint requests to Ryo Konno, Jichi Medical University, Saitama Medical Center, 1-847, Amanuma, Omiya-ku, Saitama, Saitama 330-8503, Japan. E-mail: kryo772007@yahoo.co.jp.

This study (104798, NCT00316693) was funded and coordinated by GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart, Belgium) and GlaxoSmithKline K.K. (Tokyo, Japan).

Copyright © 2009 by IGCS and ESGO

ISSN: 1048-891X

DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a23c0e

Cervical cancer is the most important complication of genital human papillomavirus (HPV) infection and is the second most common cancer in women worldwide; each year, approximately 500,000 women newly develop this type of cancer, and approximately 270,000 die of it.¹ In Japan, each year, approximately 8000 and 7000 women are newly diagnosed with cervical cancer and carcinoma in situ, respectively, and approximately 2500 women die of it.^{2–4} Both incidence and mortality of cervical cancer have been reported to elevate in young Japanese women, over the last years.^{2–4}

The causal role of oncogenic HPV types in cervical carcinogenesis has been clearly demonstrated. Those oncogenic HPV types can be detected in virtually all cervical cancers.⁵ Extensive investigation has established that persistent infection in the cervical epithelium with oncogenic HPV type is the necessary cause of cervical cancer, resulting in malignant transformation of the epithelial

basal cells.⁶ In cervical cancer, HPV-16 is the most frequently detected type (54.4%), followed by HPV-18 (15.9%), and together they account for more than 70% of the cervical cancers worldwide.¹ Detection rates of HPV-16 and HPV-18 in Japanese women are 44.8% and 14.0%, respectively, and both types are detected in 58.8% of patients.⁷ However, HPV-16 and HPV-18 are particularly predominant and account for 80% of cervical cancer among women in their 20s and 30s.⁸ Of importance, HPV-18 is the most frequently detected HPV type in adenocarcinoma, which is difficult to detect in cancer screening programs.^{8,9} The duration from primary HPV infection to the development of cervical cancer is different among HPV types, with HPV-18 being more aggressive and having a more rapid progression than other types.^{8,9} In addition, the cervical cancer with HPV-18 has a significantly poorer prognosis than that with HPV-16.⁸ In an epidemiological survey in Japan, the HPV infection rate among the general female population was 10.6%, but much higher (23.1%) in women in their 20s.¹⁰ Oncogenic HPV infections indeed occur more frequently in the sexually active age group, and this has been observed in other countries too.¹¹⁻¹⁴ Overall, HPV prevalence in Japan is similar to that in overseas countries.¹⁰⁻¹⁴

The most promising approach for prevention of cervical cancer is considered to be prevention of oncogenic HPV infection in young women by vaccination. Epidemiological evidence clearly

indicates that primary prevention of cervical cancer through immunization against oncogenic HPV infection with a prophylactic vaccine could drastically reduce the disease burden of cervical cancer.^{1,15-21} The HPV-16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium), adjuvanted with AS04 (3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A [MPL] and aluminum hydroxide), is known to enhance immune responses, resulting in longer persistence of high antibodies and on the longer term possibly in a prolonged prophylactic efficacy.¹⁵⁻²¹ In a previous study, the antibody titers against HPV-16 and HPV-18 showed 1.5- to 2.1-fold increase, and the frequency of immunologic memory B cells against HPV-16 and HPV-18 showed 2- to 3.6-fold increase in women who received the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine, as compared with those who received a vaccine formulated with aluminum salt alone.¹⁵ The vaccine has shown up to 100% protection against HPV-16/18 infection and development of precancerous lesions, and its efficacy was sustained for up to 6.4 years against persistent infection with HPV-16 and HPV-18 at the time of this publication.²¹ The efficacy of the vaccine was demonstrated in prevention against not only persistent infection caused by HPV-16 or HPV-18,¹⁸ but also other oncogenic HPV types such as HPV-31, HPV-45, or HPV-52.¹⁸ When these HPV types are added to HPV-16 and HPV-18, they account for more than 80% of cervical cancer case worldwide, and 71% of these cases in Japan. Thus, broader

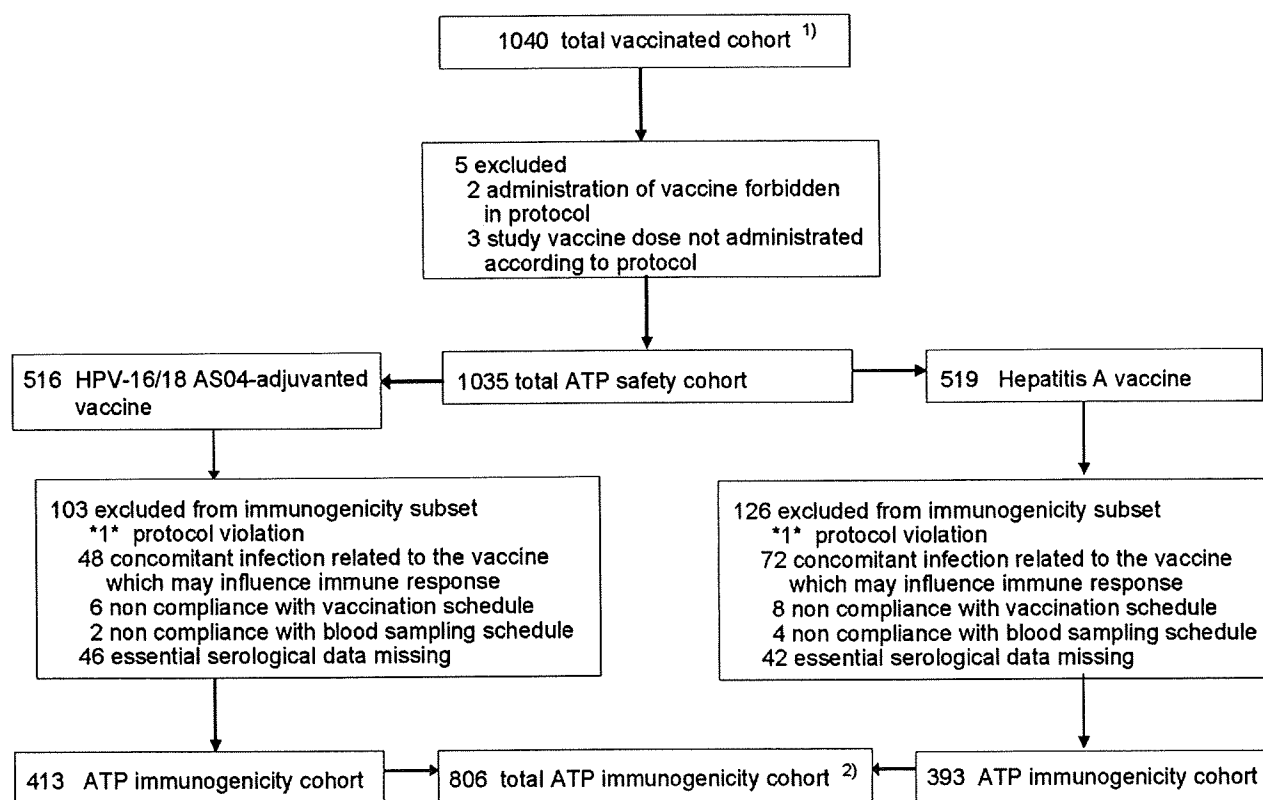


FIGURE 1. Description of study cohorts for analysis of end points. 1) TVC includes all women who received at least 1 vaccine dose. Seropositivity, HPV status at study entry, and safety (solicited AEs and SAEs) were assessed in all women in TVC. 2) ATP immunogenicity cohort includes women who met eligibility criteria, complied with protocol procedures, have received all 3 vaccine doses, and had results for antibodies against at least 1 vaccine antigen. **Aimuggen* is a registered trade mark of the Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute. N* = N cases reported in 1 group and none in the other group. Those cases remain blinded as this study is ongoing.

protection of cervical neoplasia against non-vaccine-type HPV homologous to HPV-16 and HPV-18 can be expected.

The vaccine is already implemented for 10- to 18-year-old girls as part of routine vaccination programs in many countries under national policy to protect women against cervical cancer.²²

This phase II clinical study is being conducted to assess the prophylactic efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against persistent infection of HPV-16 and/or HPV-18 in Japanese healthy women aged 20 to 25 years. Because persistent infection with oncogenic HPV is the necessary cause of cervical cancer and a reliable clinical end point with high reproducibility, it is important to evaluate the vaccine efficacy in preventing oncogenic HPV persistent infections.^{16,17}

METHODS

Women

Japanese women were recruited for the phase II, double-blind (observed-blind), controlled randomized multicenter study (104798, NCT00316693) between April and October 2006 in 13 centers. Inclusion criteria were to be a Japanese healthy woman aged 20 to 25 years at the first vaccination, to have a negative urine pregnancy test, to agree to adequate contraception over the vaccination period, and to have an intact cervix. Exclusion criteria were limited to women with a history of vaccination with HPV vaccine or hepatitis A vaccine (HAV), MPL administration, hepatitis A infection and various clinically significant diseases, or previous colposcopy examination to evaluate abnormal cervical cytology.

All participants provided written informed consent. All recruitment materials, informed consent, protocols, and amendments were approved by independent institutional review boards.

Procedures

Women were randomized in a 1:1 fashion to receive either HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine (containing 20 µg each of HPV-16 L1 VLP and HPV-18 L1 VLP adjuvanted with 50 µg MPL and 0.5 mg aluminum hydroxide) or licensed HAV Aimmugen (Chem-Sero-Therapeutic Research Institute, Kumamoto, Japan) containing 0.5 µg inactivated hepatitis A antigen as the control. Both vaccines were administered intramuscularly according to a 0-, 1-, and 6-month schedule.

Blood samples were collected at 0, 6, and 7 months for assessment of immunogenicity. Serological testing for antibody to HPV-16 and HPV-18 VLPs was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).¹⁶ Anti-HPV-16 and HPV-18 seropositivity was defined as an anti-HPV-16 antibody titer 8 ELISA units (EU)/mL or more and as an anti-HPV-18 antibody titer of 7 EU/mL or more, respectively.

TABLE 1. Summary of demographic characteristics (TVC)

	HPV (n = 519)		HAV (n = 521)		Total (n = 1040)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age, y	22.4	1.7	22.5	1.6	22.5	1.7
Race—Japanese	100%		100%		100%	
Height, cm	158.8	5.0	158.9	5.2	158.9	5.1
Weight, kg	51.8	6.8	51.8	7.1	51.8	7.0

HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine group (HPV).

TABLE 2. Seropositivity status at baseline (TVC)

	HPV (n = 519)	HAV (n = 521)	Total (n = 1040)
HPV-16 and HPV-18 positive	6.4%	6.2%	6.3%
HPV-16 and HPV-18 negative	70.2%	75.7%	72.9%
HPV-16 positive	18.7%	15.9%	17.3%
HPV-18 positive	17.1%	14.4%	15.8%
HPV-16 and/or HPV-18 positive	29.5%	24.2%	26.8%

Two samples were missing for the HPV-16 data, and 7 samples were missing for the HPV-18 data.

% = n / no. of women with available results × 100; positive = positive for anti-HPV antibody by ELISA; negative = negative for anti-HPV antibody by ELISA.

HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine group (HPV).

Investigator obtained cervical specimens with a cervical brush for cytology and HPV DNA testing at 0 and 6 months. Cytology was assessed with liquid-based cytology (ThinPrep; Cytoc Corp, Marlborough, Mass) using a central laboratory (Quest Diagnostics, Teterboro, NJ). Cytology results were reported using the 2001 Bethesda Classification System.

Human papillomavirus DNA isolated from the cytology specimens was detected by the polymerase chain reaction (PCR) SPF₁₀-LiPA₂₅ system, assessing 14 oncogenic HPV genotypes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68).¹⁸ If the sample was negative for HPV-16 or HPV-18 DNA by the SPF₁₀-LiPA₂₅ system, type-specific PCR for HPV-16 or HPV-18 was done.

Women were asked to record local symptoms (pain, redness, and swelling) and systemic symptoms (arthralgia, fatigue, fever, gastrointestinal symptoms, headache, myalgia, rash, and urticaria) experienced during the first 7 days after vaccination on diary cards with a 3-grade scale of symptom intensity. In addition, they were to record any other adverse events (AEs) occurring within 30 days after vaccination. Information on serious AEs (SAEs) and pregnancies is collected throughout the study. The grade of each AE was assigned to one of the following categories by each investigator: mild: an AE that is easily tolerated by the subject, causing minimal discomfort and not interfering with everyday activities; moderate: an AE that is sufficiently discomforting to interfere with normal everyday activities; severe: an AE that prevents normal everyday activities (eg, prevent attendance at work/school and would necessitate the administration of corrective therapy). Each investigator determined the causality to use clinical judgment, and natural history of the underlying diseases, concomitant therapy, other risk factors, and the temporal relationship of the event to the investigational product were considered and investigated. The central assignment of grade was not performed in the study.

The primary objective was to assess vaccine efficacy against persistent cervical infections with HPV-16 and/or HPV-18 in women who are seronegative for the corresponding HPV type at 0 month and negative for the corresponding HPV DNA by PCR at 0 and 6 months. The secondary objectives include efficacy against incident cervical infections with HPV-16 and/or HPV-18, cervical lesions that are associated with HPV-16/18 or other oncogenic HPV types, immunogenicity, and safety.

Statistical Analysis

The secondary end points for immunogenicity and safety were evaluated at the present interim analysis. No efficacy analysis was done. All women who had completed the visit at month 7 by July 13, 2007, were included in the interim analysis. An