

Table 1
Comparison of demographic features of enrolled subjects by vaccine group.

	PPV group (n = 391)	Non-PPV group (n = 387)	P-value
Age; mean (SD)	78.5 (7.3)	77.7 (7.2)	0.133
Male sex (n = 274)	149 (38.1)	125 (32.3)	0.133
Categories (n)	No. of subjects (%)		
Older than 75 years (n = 511)	264 (67.5)	247 (63.8)	0.291
Chronic heart diseases and hypertension (n = 503)	261 (66.8)	242 (62.5)	0.767
Chronic lung diseases (n = 130)	73 (18.5)	57 (14.5)	0.150
Chronic renal diseases (n = 102)	59 (15.1)	43 (9.1)	0.164
Prior episode of pneumonia (n = 50)	25 (6.4)	25 (6.3)	0.464
Difficulty walking (n = 128)	63 (16.1)	65 (16.8)	0.822

2.5. Statistical analysis

An interim target sample size of 658 was chosen to ensure that there would be at least an 80% chance to detect a difference of 0.05 (0.06 vs. 0.1) episodes per person per year, with a one-sided alpha level of 0.05, in the incidence of all-cause pneumonia between the PPV group and the non-PPV group. The incidence of all-cause pneumonia and admission due to all-cause pneumonia, and the total medical costs including vaccine for all-cause pneumonia for several prespecified subgroups were compared using a chi-square test. A Kaplan–Meier estimator was used to calculate the survival curve for subjects who did not acquire all-cause pneumonia during a 2-year period. A Cox's proportional hazard model for adjusting age and gender was also used to determine the effect of PPV on the incidence rate of all-cause pneumonia in the subgroups during the first year period as well as for the entire 2-year period. The effect of PPV on medical cost was estimated using a linear regression model, whereby the medical cost regressed on PPV, age and gender [22–25]. Namely, the estimation equation was as follows; (medical cost)_i = $\alpha + \beta(\text{PPV})_i + \gamma(\text{age})_i + \delta(\text{gender})_i + \varepsilon_i$; where *i* indicates a study participant. (PPV)_i indicates 0 for the non-PPV group and 1 for the PPV group. The effect of PPV on medical cost was estimated as the estimator of β . All costs were calculated in US dollars (USD) and adjusted for inflation using the 2007 consumer price index and exchange rates (1 USD = 115 yen). The costs for a single dose of PPV and two doses of IV were 61 USD and 73 USD, respectively. Data was considered to be statistically significant, when the *P* values were less than 0.05.

3. Results

The mean age \pm SD for the PPV group was 78.5 \pm 7.3 and 38% were male. For the non-PPV group, the mean age \pm SD was 77.7 \pm 7.2 and 32.3% were male. The numbers of subjects within each subgroup is summarized for the two groups in Table 1. No significant differences were found between the two groups with respect to the number of subjects older than 75 years of age, with chronic heart diseases and hypertension, with chronic lung diseases, with chronic renal diseases, with a prior episode of pneumonia, or with difficulty walking. No significant difference was found between the two groups with respect to the number of pneumonia-associated deaths (11 for the PPV group and 13 for the non-PPV group; *P* = 0.660) nor for non pneumonia-associated deaths (12 for the PPV group and 12 for the non-PPV group; *P* = 0.852) during the 2-year period (Fig. 1). The PPV group recorded 67 episodes of pneumonia, and 81 were identified in the non-PPV group. Treatment for pneumonia was performed at the inpatient clinic for 60 episodes and at the outpatient clinic for 7 episodes for the PPV group, while the non-PPV group sought treatment for pneumonia at the inpatient clinic for 76 episodes and at the outpatient clinic for 5 episodes.

No significant difference was found in the incidence of all-cause pneumonia between all subjects in the PPV group (0.086

per person year) and the non-PPV group (0.105 per person year) during the 2-year study period (*P* = 0.221, Table 2). By contrast, the incidence of all-cause pneumonia among subjects older than 75 years of age for the PPV group (0.068 per person year) was significantly lower than it was for the non-PPV group (0.134 per person year) during the first year of the study (*P* = 0.017), but not for the entire 2-year period (*P* = 0.072). This also was true for subjects with chronic lung diseases, who demonstrated a significant reduction in the incidence for the PPV group (0.096 per person year), compared with the non-PPV group during the first year (*P* = 0.035), but not for the entire 2-year period (*P* = 0.233). Furthermore, for subjects who had difficulty walking, the incidence of all-cause pneumonia for the PPV group (0.135 per person year) was significantly lower (*P* = 0.0006) than it was for the non-PPV group (0.331 per person year) for the 2-year period while no significant differences were found between the two groups among the subjects with chronic heart diseases and hypertension, chronic renal diseases, and with a prior episode of pneumonia. While no significant differences were found in the incidence of admissions for all-cause pneumonia between the two groups (Table 3), significant differences were found between the two groups for subjects older than 75 years of age (*P* = 0.039 for the 2-year period) and for the subjects who had difficulty walking (*P* = 0.005 for the 2-year period).

The mean cost of 12 subjects for medical care of pneumonia at outpatient clinics was 310 USD per episode. By contrast, the mean cost of 137 subjects for medical care of pneumonia at the inpatient clinics was higher (9195 USD per episode). For all subjects, a significant reduction in the medical cost was found in the PPV group, compared with the non-PPV group during the first year (*P* = 0.027, Table 4), but not for the 2-year period (*P* = 0.111). Significant reductions in the medical cost were also found for subjects older than 75 years of age (*P* = 0.018) and for subjects with chronic lung diseases (*P* = 0.017) during the first year. The reductions in medical cost averaged 1079 USD for subjects older than 75 years of age and 2672 USD for subjects with chronic lung diseases. It is noteworthy that a significant reduction in medical cost was found for subjects who had difficulty walking (*P* = 0.004), and this reduction averaged 2467 USD for the 2-year period.

There was a significant association recorded between the receipt of PPV and a low probability of pneumonia was found for the subjects who had difficulty walking for both the first year (*P* = 0.037) and the entire 2-year period (*P* = 0.006) (Table 5). However, none of the multivariate analyses demonstrated a significant association between any variables for all study subjects, and the probability of all-cause pneumonia in either the first year or the 2-year period. Similarly, the Kaplan–Meier survival curves for the subjects with difficulty walking who were free from all-cause pneumonia demonstrated a significant difference between the two groups (*P* = 0.0146) (Fig. 2), while no significant difference was found in the Kaplan–Meier survival curves for study subjects older than either 65 (*P* = 0.750) or 75 years of age (*P* = 0.199) who were free

Table 2
Incidences of all-cause pneumonia by vaccine group during a period of 2 years after enrollment among subjects with different categories (age and gender adjusted).

Categories (n)	Period	Incidence of all-cause pneumonia (per person years)		% Reduction in incidence of all-cause pneumonia (95% CI)	P-value
		PPV group	Non-PPV group		
All subjects (n = 778)		n = 391	n = 387		
	First year	25 (0.064)	37 (0.096)	41.70 (–6.9–69.2)	0.082
Older than 75 years old (n = 511)	Two years	67 (0.086)	81 (0.105)	24.75 (–18.5–52.8)	0.221
		n = 264	n = 247		
Chronic heart diseases and hypertension (n = 503)	First year	18 (0.068)	33 (0.134)	59.08 (14.05–82.40)	0.017
	Two years	51 (0.097)	69 (0.140)	36.58 (–4.09–61.97)	0.072
Chronic lung diseases (n = 130)		n = 261	n = 242		
	First year	18 (0.069)	12 (0.050)	–38.26 (–230.88–43.24)	0.472
Chronic renal diseases (n = 102)	Two years	41 (0.079)	34 (0.069)	–8.45 (–107.30–44.77)	0.810
		n = 73	n = 57		
Prior episode of pneumonia (n = 50)	First year	7 (0.096)	15 (0.263)	60.60 (6.32–82.63)	0.035
	Two years	25 (0.171)	33 (0.289)	31.59 (–28.26–62.23)	0.233
Difficulty walking (n = 128)		n = 59	n = 43		
	First year	4 (0.068)	5 (0.116)	55.33 (–108.74–97.13)	0.325
	Two years	14 (0.119)	10 (0.116)	17.64 (–281.91–95.97)	0.822
		n = 25	n = 25		
	First year	7 (0.280)	11 (0.440)	26.33 (–94.17–72.93)	0.539
	Two years	21 (0.420)	21 (0.420)	–20.142 (–136.03–39.12)	0.596
		n = 63	n = 65		
	First year	8 (0.127)	24 (0.369)	67.05 (17.30–88.37)	0.017
	Two years	17 (0.135)	43 (0.331)	60.91 (23.46–80.78)	0.006

from all-cause pneumonia between the two groups (data not shown).

4. Discussion

In the present study, PPV vaccination, in addition to routine IV vaccination, did not significantly reduce the incidence of all-cause pneumonia for all study subjects older than 65 years of age. In contrast, PPV vaccination significantly reduced the incidence of all-cause pneumonia compared with routine IV vaccination alone, by 59.1% for subjects older than 75 years, by 60.6% for subjects with chronic lung diseases, and by 60.9% for subjects who had difficulty walking for the first year of the study period. Furthermore, for the 2-year period, PPV vaccination in addition to routine IV vaccination resulted in significant reductions in admissions for all-cause pneumonia: by 41.5% for subjects older than 75

years of age and by 62.7% for subjects who had difficulty walking.

A higher reduction in the incidence of all-cause pneumonia brought about by PPV vaccination for subjects older than 75 years of age compared with all study subjects could be explained, in part, by a higher incidence of pneumococcal pneumonia for these subjects [4,26]. The highest reduction in the incidence of all-cause pneumonia brought about by PPV vaccination in subjects who had difficulty walking could be explained by the fact that more than 80% of these subjects were older than 75 years of age and these subjects had comorbid illnesses, such as cerebrovascular diseases and COPD, which are known risk factors for pneumococcal infection [27–29]. Previous studies also demonstrated the role of silent aspiration in the development of CAP in the elderly [30], and a high incidence of pneumonia has been found in the elderly with basal ganglia infarction [31]. In the present study, two different analy-

Table 3
Incidences of admission due to all-cause pneumonia by vaccine group during 2 years after enrollment among subjects with different categories (age and gender adjusted).

Categories (n)	Period	Incidence of admission due to all-cause pneumonia (per person years)		% Reduction in incidence of admission due to all-cause pneumonia (95% CI)	P-value
		PPV group	Non-PPV group		
All subjects (n = 778)		n = 391	n = 387		
	First year	25 (0.064)	35 (0.090)	38.17 (–13.12–67.29)	0.120
Older than 75 years old (n = 511)	Two years	60 (0.077)	76 (0.098)	27.33 (–16.32–55.79)	0.183
		n = 264	n = 247		
Chronic heart diseases and hypertension (n = 503)	First year	18 (0.068)	32 (0.130)	57.25 (11.49–81.12)	0.021
	Two years	46 (0.087)	67 (0.136)	41.52 (2.66–65.48)	0.039
Chronic lung diseases (n = 130)		n = 261	n = 242		
	First year	18 (0.069)	11 (0.045)	–49.98 (–256.91–38.15)	0.366
Chronic renal diseases (n = 102)	Two years	36 (0.069)	32 (0.066)	0.67 (–95.08–51.03)	0.985
		n = 73	n = 57		
Prior episode of pneumonia (n = 50)	First year	7 (0.096)	14 (0.246)	58.52 (–0.59–82.24)	0.052
	Two years	22 (0.151)	31 (0.272)	33.53 (–27.14–63.55)	0.180
Difficulty walking (n = 128)		n = 59	n = 43		
	First year	4 (0.068)	5 (0.116)	55.33 (–108.74–97.13)	0.325
	Two years	14 (0.119)	10 (0.116)	17.64 (–281.91–95.79)	0.822
		n = 25	n = 25		
	First year	7 (0.280)	11 (0.440)	26.32 (–94.17–72.93)	0.539
	Two years	15 (0.300)	21 (0.420)	17.28 (–89.19–64.59)	0.570
		n = 63	n = 65		
	First year	8 (0.127)	23 (0.354)	65.09 (14.15–87.17)	0.021
	Two years	16 (0.127)	42 (0.323)	62.74 (25.71–82.14)	0.005

Table 4
The total medical costs including vaccine for all-cause pneumonia by vaccine group during 2 years after enrollment among subjects with different categories (age and gender adjusted).

Categories (n)	Period	Total medical cost (mean, US\$)		Reduction of medical cost due to all-cause pneumonia (US\$) (95% CI)	P-value
		PPV group	Non-PPV group		
All subjects (n = 778)	First year	n = 391 499	n = 387 1225	661 (17–1304) 320 (–113–753)	0.027 0.111
	Two years	1273	1978		
Older than 75 years old (n = 511)	First year	n = 264 597	n = 247 1741	1079 (136–2022) 546 (–90–1182)	0.018 0.075
	Two years	1667	2824		
Chronic heart diseases and hypertension (n = 503)	First year	n = 261 542	n = 242 383	–224 (–818–370) –20 (–482–441)	0.600 0.959
	Two years	1070	1094		
Chronic lung diseases (n = 130)	First year	n = 73 784	n = 57 3522	2672 (461–4884) 1135 (–316–2586)	0.017 0.117
	Two years	2690	5024		
Chronic renal diseases (n = 102)	First year	n = 59 584	n = 43 1292	640 (–806–2087) –104 (–1319–1111)	0.341 0.908
	Two years	2100	1957		
Prior episode of pneumonia (n = 50)	First year	n = 25 1448	n = 25 5996	4483 (–539–9506) 2372 (–166–4910)	0.083 0.070
	Two years	2936	7745		
Difficulty walking (n = 128)	First year	n = 63 1290	n = 65 5387	4032 (849–7215) 2467 (798–4137)	0.013 0.004
	Two years	2193	7193		

Table 5
Association of the receipt of PPV and the probability of all-cause pneumonia during the first one and two years (age and gender adjusted).

Period	Categories	All-cause pneumonia	
		Hazard ratio (95% CI)	P-value
First year	All subjects	0.73 (0.44–1.23)	0.251
	Age older than 75	0.55 (0.30–1.01)	0.053
	Chronic heart diseases and hypertension	1.58 (0.73–3.43)	0.247
	Chronic lung diseases	0.51 (0.21–1.19)	0.12
	Chronic renal diseases	0.56 (0.137–2.28)	0.417
	Prior episode of pneumonia	1.64 (0.63–4.21)	0.303
	Difficulty walking	0.41 (0.17–0.95)	0.037
Two years	All subjects	0.82 (0.55–1.23)	0.348
	Age older than 75	0.67 (0.42–1.06)	0.085
	Chronic heart diseases and hypertension	1.15 (0.64–2.05)	0.644
	Chronic lung diseases	0.79 (0.41–1.54)	0.501
	Chronic renal diseases	0.93 (0.29–2.88)	0.895
	Prior episode of pneumonia	1.51 (0.68–3.30)	0.303
	Difficulty walking	0.38 (0.19–0.76)	0.006

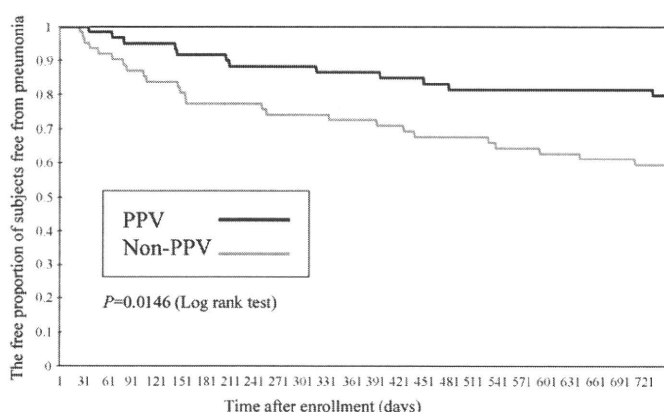


Fig. 2. Kaplan–Meier survival curve for study subjects who had difficulty walking showing the proportion of study subjects free from all-cause pneumonia between the PPV group (black line) and the non-PPV group (gray line) during the follow-up period. A significant difference in the proportion of study subjects who were free-from-all-cause pneumonia was found between the two groups ($P=0.0146$).

ses using the estimated results of Cox's proportional hazard model and the Kaplan–Meier survival curve similarly supported the significant protective effect of PPV vaccination for all-cause pneumonia in subjects who had difficulty walking.

On the other hand, the reason the effects of PPV vaccination were not found in other subgroups, such as chronic heart diseases and hypertension, chronic renal diseases and prior episode of pneumonia, may be explained, in part, by a low incidence in all-cause pneumonia for the subjects affected by such conditions in our patient sample.

The effect of PPV vaccination in the prevention of all-cause pneumonia during the first year period, but not for the 2-year period, for subjects older than 75 years of age and for those with chronic lung disease, may be explained by the kinetics of serotype-specific IgG determined by the third generation ELISA in the sera of subjects who received PPV vaccination [32]. The serum levels of serotype-specific IgG peaked at 2 months after PPV vaccination and they declined at 6 months after vaccination for most serotypes. Our previous study also showed that PPV had an effect on infectious acute exacerbation was found during the first year after vaccination, and was associated with a serotype-specific immune response

in the sera of patients with chronic lung diseases who received PPV vaccination [33].

Significant reductions in admissions for all-cause pneumonia were found following PPV vaccination, in addition to routine IV vaccination in subjects older than 75 years of age and in subjects who had difficulty walking during the 2-year period. Our data on the effects of PPV vaccination for hospital admissions for all-cause pneumonia are in agreement with the previous reports from a large cohort study of subjects older than 65 years of age in Sweden [34], and in a prospective study of the elderly in Japan [35]. A double-blind, randomized, controlled study has recently reported the efficacy of PPV in preventing pneumococcal pneumonia and reducing the mortality for pneumococcal pneumonia in nursing home residents in Japan [36]. Approximately 90% of the participants in this study were found to be older than 75 years of age, and this study also demonstrated a significant reduction in the incidence of all-cause pneumonia by PPV among the study subjects.

Although a previous study reported the cost-effectiveness of PPV for preventing pneumococcal pneumonia in five European countries, their results were based on the estimated incidence of pneumococcal pneumonia and on the estimated medical costs for vaccination and for treatment after admissions in each country [19]. In this regard, it is noteworthy that a significant reduction in direct medical costs (approximately 660 USD) for pneumonia was found in study subjects older than 65 years of age who received routine influenza vaccination during the first year following the PPV vaccinations in the present study. To our knowledge, this is the first report of the cost-saving effect of PPV for all-cause pneumonia among subjects in a randomized-controlled study. Significant reductions in higher medical costs for all-cause pneumonia among study subjects older than 75 years of age, those who had difficulty walking, and study subjects with chronic pulmonary diseases, were associated with a reduced incidence of hospital admissions for all-cause pneumonia, since the cost for one episode of hospital admission for all-cause pneumonia in the present study was more than 9000 USD. A high-risk population for all-cause pneumonia, such as subjects who had difficulty walking and subjects with chronic pulmonary diseases, are likely to have a higher reduction in medical costs for pneumonia.

Since no attempt was made to blind the clinical assessors to the vaccine allocation in the present study, the possibility of bias in the clinical assessments obtained by the investigators cannot be dismissed, and this would be one limitation. Another limitation is that the preventive effects of PPV for pneumococcal pneumonia were not evaluated in the present study, because the microbiological examinations were not routinely performed for all of pneumonia cases particularly in the private clinics.

In conclusion, during the 2-year period of the present study in Japan, PPV vaccination was effective in reducing the incidence of admission for all-cause pneumonia for subjects who were older than 75 years of age, although no significant effect was found for all-cause pneumonia in all study subjects older than 65 years of age. A cost-saving effect of PPV was also found for all-cause pneumonia in all study subjects during the first year of the present study. Our present data suggest a recommendation of PPV in combination with influenza vaccine for the people who are older than 75 years of age in Japan.

Acknowledgments

We are grateful to Dr. F. Konings, International Vaccine Institute, Seoul, Korea, for his critical review of this manuscript and M.

Maekawa and K. Terumoto for their study coordination and collecting the information concerning the information medical costs of pneumonia. We are also grateful to the members of Medical Association of Higashisonogi district, Nagasaki Prefecture; Dr. T. Beppu, Dr. H. Kanazawa, Dr. H. Kohno, Dr. J. Matsuo, Dr. M. Motokawa, Dr. N. Nonaka, Dr. N. Okabe, Dr. F. Tamagawa, Dr. S. Tabuchi, Dr. N. Yamamoto and Dr. T. Yamazumi. This study was supported by a research grant "Studies on preventable vaccines for varicella, mumps, and pneumococcal pneumonia and other diseases" from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

References

- O'Brien KL, Wolfsan LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374:893–902.
- Baggett HC, Peruski LF, Olsen SJ, Thamthitawat S, Rhodes J, Dejsirilert S, et al. Incidence of pneumococcal bacteremia requiring hospitalization in rural Thailand. *Clin Infect Dis* 2009;48:S65–74.
- Brown PD, Lerner SA. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998;352:1295–302.
- Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, Watanabe K, Tanimura S, Kawakami K, et al. Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology* 2006;11:429–36.
- Jackson LM, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004;39:1642–50.
- Nelson JC, Jackson M, Yu O, Whitney CG, Bounds L, Bittner R, et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community-acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine* 2008;26:4947–54.
- Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008;47:1328–38.
- Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453–60.
- 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO Position Wkly Epidemiol Rec 2008;83:373–84.
- French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomized and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355:2106–11.
- Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complication, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;42:1093–101.
- Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007;167:1938–43.
- Jackson LA, Neuzil KM, Yu OM, Benson P, Barlow W, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747–55.
- Ortqvist A, Hedlund J, Burman L, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998;399:403.
- Garber AM, Phelps CE. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *J Health Eco* 1997;16:1–31.
- Evers SM, Ament A, Colombo GL, Konradsen HB, Reinert RR, Sauerland D, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:531–40.
- Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales. *Eur J Epidemiol* 2004;19:365–75.
- Ogilvie I, Khoury AE, Cui Y, Dasbach E, Grabenstein JD, Goetghebeur M. Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in adults: a systematic review of conclusions and assumptions. *Vaccine* 2009;27:4891–904.
- Ament A, Baltussen R, Duru G, Rigaud-Bully C, de Graeve D, Ortqvist A, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 Western European countries. *Clin Infect Dis* 2000;31:444–50.
- Lagakos SW. The challenge of subgroup analyses—reporting without distorting. *N Engl J Med* 2006;354:1667–9.
- Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine—reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med* 2007;357:2189–94.
- Manning WG, Morris CN, Newhouse JP. A two-part model of the demand for medical care: preliminary results from the health insurance study. In: van der Gaag J, Perlman M, editors. Health, economics, and health economics. Amsterdam: North-Holland Pub Co; 1981. p. 103–23.
- Duan N. Smearing estimate: a nonparametric retransformation method. *J Am Stat Assoc* 1983;78:605–10.

- [24] Duan N, Manning WG, Morris CN, Newhouse JP. A comparison of alternative models for the demand for medical care. *J Bus Econ Stat* 1983;1:115–26.
- [25] Duan N, Manning WG, Morris CN, Newhouse JP. Choosing between the sample-selection model and the multipart model. *J Bus Econ Stat* 1984;2: 283–9.
- [26] Gutierrez F, Masia M, Mirete C, Soldán B, Rodríguez JC, Padilla S, et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia cause by different microbial pathogens. *J Infect* 2006;53:166–74.
- [27] Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:2179–85.
- [28] Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000;31:1066–78.
- [29] Loeb M, McGeer A, McArthur M, Walter S, Simor AE. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern Med* 1999;159:2058–64.
- [30] Kikuchi R, Watabe N, Konno T, Mishina N, Sekizawa K, Sasaki H. High incidence of silent aspiration in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:251–3.
- [31] Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, Manabe K, Sasaki H. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med* 1997;157:321–4.
- [32] Chen M, Hisatomi Y, Furumoto A, Masaki H, Nagatake T, Sueyasu Y, et al. Comparative immune response of patients with chronic pulmonary diseases during the 2 year period after pneumococcal vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14:139–45.
- [33] Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008;26:4284–9.
- [34] Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Ortqvist A. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004;23:363–8.
- [35] Chiba H, Ohrui T, Matsui T, Fukushima T, Sasaki H. Benefits of pneumococcal vaccination for bedridden patients. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1410.
- [36] Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Moser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1004.

肺炎球菌ワクチンの複数回接種は必要か？

— 2回接種の認可で十分かを検証する

Are 3 or more doses of pneumococcal polysaccharide vaccine required?



大石和徳(写真) 永井英明

Kazunori Oishi¹ and Hideaki Nagai²

大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター¹, 国立病院機構東京病院呼吸器科²

◎23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPV23)の再接種が、わが国においても2009年10月に承認された。本ワクチンの効果が5年間程度とされることから、高齢化社会を迎えたわが国においても今後のPPV23複数回接種についての議論の余地がある。

Key word : 23価肺炎球菌ワクチン, 複数回接種, 安全性, 免疫原性

23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPV23)は、わが国において1988年に薬事承認された。この際に、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。本ワクチンが承認販売されている38カ国中、再接種が承認されていないのは日本だけであったが、この問題が2009年10月18日にやっと解決された。本稿ではPPV23の再接種承認に至った経緯、今後の複数回接種の必要性について検証する。

わが国におけるPPV23の位置づけ

肺炎球菌はもっとも重要な呼吸器病原性菌である。本菌はグラム陽性双球菌で多糖体(ポリサッカライド)からなる莢膜に覆われており、この莢膜ポリサッカライド(CPS)には、すくなくとも93の莢膜血清型が存在する。肺炎球菌感染症の病型の主体は、菌血症を伴う肺炎、髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌性感染症(invasive pneumococcal diseases: IPD)と菌血症を伴わない肺炎(non-bacteremic pneumonia)であり、成人における肺炎球菌感染症の大半は後者である。この肺炎球菌感染症に対する感染防御において、その中心的役割を果たして

いるのが血清型特異的な抗CPS IgGによる補体依存的オプソニン活性である。PPV23は成人において血清型特異的液性免疫を誘導し、肺炎球菌感染症を予防する。

65歳以上の高齢者に対するPPV23の定期接種化を実現しているアメリカではその接種率が58%に達しているのに対し(Dr. Nourti 私信, 米国CDC)、わが国における同年齢層の接種率はいまだ7.8%と低い。本ワクチンがこれまでにわが国で普及しなかった理由として、①わが国における肺炎球菌感染症の疫学情報が不十分であること、②本感染症の主体を占める菌血症を伴わない肺炎に対する臨床効果のエビデンスがなかったこと、③本ワクチンに対する公費補助がなく、任意接種であったこと、などがあげられる。

再接種承認の経緯

2002年以降、わが国においてPPV23の高齢者に対する接種率が徐々に増加するにつれて、臨床現場では本ワクチンの再接種承認を求める声が高まってきた。すなわち、本ワクチンの初回接種による臨床効果の持続期間が約5年間とされている

表 1 肺炎球菌ワクチン再接種に関するアンケート調査

質問事項		人数(%)
所属施設における肺炎球菌ワクチンの接種	総対象者数：385	
	はいと回答した数	290(75.3)
	いいえ、あるいは無回答の数	95(24.7)
再接種禁忌が理由で初回接種を差し控えたか	対象者数：290	
	はいと回答した数	144(49.7)
	いいえ、あるいは無回答の数	146(50.3)
再接種を実施したか	対象者数：290	
	はいと回答した数	46(15.9)
	いいえ、あるいは無回答の数	244(84.1)
再接種承認が必要と思うか	対象者数：290	
	はいと回答した数	252(86.9)
	いいえ、あるいは無回答の数	38(13.1)

ことから、再接種を希望する高齢者(とくに慢性呼吸器疾患患者)が増加したのであった。

このような背景から PPV23 再接種の問題を解決すべく、2008 年から厚生労働省班会議“ワクチンの有効性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究”(班長：神谷 齊)による、わが国における、①肺炎球菌ワクチン再接種アンケート調査の実施¹⁾、②再接種の安全性・免疫原性に関する医師主導の臨床研究が開始された。2009 年 8 月には「日本感染症学会肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会」名で“肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン”を日本感染症学会ホームページ上で公表した²⁾。2009 年 9 月には、このガイドラインと③肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会からの国内 3 学会の連名による厚生労働大臣への要望書を提出した。

これらの一連の問題解決に向けたアプローチから、厚生労働省は 2009 年 10 月 18 日に本ワクチンの再接種の承認を決定した。改訂された添付文書には、本剤の再接種を行う場合には再接種の必要性を慎重に考慮したうえで、前回接種から十分な間隔を確保して行うこととされている。

わが国における再接種のエビデンス

1. 再接種の実態と安全性

著者らは 2008 年度に日本呼吸器学会、日本感染症学会の評議員(代議員)以上に対し、肺炎球菌ワクチン再接種アンケート調査を実施した(表 1)¹⁾。その結果、調査対象者の医師 290 名のうち 86.9%

が再接種は必要と認識しており、その 15.9%が再接種を実施した経験があった¹⁾。また、再接種が禁忌であるという理由から、初回接種を控える経験をした医師が約半数に及んでいたことも判明した。この事実は、前述したわが国における PPV23 ワクチンの普及に影響していたと考えられる。

一方、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 10 cm 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。

さらに、前述の国立病院機構東京病院で PPV23 の初回接種後 5~6 年が経過した慢性肺疾患患者 50 症例(平均 76.4 歳)を対象として実施した“再接種の安全性・免疫原性に関する医師主導の臨床研究”(2009 年 8~11 月実施)において、12%に接種後 1 週間以内の一過性の発熱、8~65%に局所の腫脹・発赤が認められた³⁾。しかし、すべての症状・所見は無治療で、再接種 6 日以内にすべて消失した。また、アナフィラキシーショックを含む重篤な副反応は認められなかった。

2. 再接種の免疫原性

前述の臨床研究における慢性肺疾患患者 40 例の血清中の主要 4 血清型に対する特異 IgG 抗体濃度(再接種前、1 カ月後)は、血清型 6B では(1.41, 2.57 $\mu\text{g/ml}$)、血清型 14 では(4.22, 7.32 $\mu\text{g/ml}$)、血清型 19F は(2.94, 5.67 $\mu\text{g/ml}$)、血清型 23F は(1.45, 2.95 $\mu\text{g/ml}$)であった³⁾。PPV23 の

再接種 1 カ月後には、接種前に比較して有意に上昇していた。また、初回接種時と再接種時の接種前後の抗体濃度の増加比を比較したところ、再接種時の特異 IgG 抗体応答の低下は初回接種時の 3~36%にとどまることが示された。PPV23 に含まれる CPS は T 細胞非依存性抗原であることから、再接種時のブースター効果が期待できない。しかし、今回の慢性肺疾患を対象とした臨床研究から、PPV23 の再接種により初回接種にはほぼ匹敵する特異 IgG 抗体産生が期待できることが判明した⁴⁾。

PPV23の複数回接種

わが国においても、PPV23 再接種による海外の成績と同等の安全性と免疫原性に関する成績が得られた。しかし、国内外を通して PPV23 の再接種による臨床効果のエビデンスは、いまだないのが現状である。このためアメリカ ACIP は、65 歳以上の免疫能が正常で肺炎球菌ワクチン接種後 5 年以上経過し、かつ前回接種が 65 歳未満であった場合には再接種を推奨しているものの、それ以後の複数回接種については言及していない⁵⁾。

一方、肺炎球菌感染症が高頻度なアラスカ原住民においては、55 歳以上の成人に対し 6 年ごとの PPV23 の接種が推奨されており⁶⁾、イギリスでも無脾症あるいは脾機能不全、慢性腎疾患患者では 5 年ごとの再接種が推奨されている⁷⁾。また、ドイツ、フランス、オーストリア、スイスなども、ハイリスクの成人に対する複数回接種が承認されている。これらの国々では複数回接種の安全性と免疫原性より推定されるワクチン効果から、ハイリスク者の複数回接種を決定したと考えられる。わが国における平均寿命は 2007 年時点で、男性 79.00 歳、女性 85.81 歳であり、65 歳の時点からは男性で 14 年、女性で 20 年の免疫原性の維持が必要となる。初回接種による血清特異抗体の維持期間は 5 年間程度とされるが、血清型や宿主によっては 3 年未満の場合もある⁸⁾。さらに、再接種による血清特異抗体の維持期間の検討はいまだなく、わが国の高齢者において一体何回の PPV23 接種が必要かを算定することは困難である。しかし理論的には、わが国の 65 歳以上の高齢者におい

ても PPV23 の複数回接種は必要である。また、その安全性、免疫原性が確認されれば、複数回接種の承認も可能と考えられる。

わが国におけるPPV23の肺炎予防効果のエビデンス

これまでに蓄積された多くの肺炎球菌ワクチンの臨床試験において、免疫不全のない高齢者における菌血症を伴う肺炎、髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌性感染症に対する予防効果が報告されているものの、すべての原因による肺炎の予防効果は明らかになっていない⁹⁾。しかし、これまでに肺炎球菌ワクチンが成人肺炎の重症度、死亡リスクを低下させる効果が報告されており、成人の肺炎に対しては発症予防より重症化阻止ワクチンとしての意義があると考えられる¹⁰⁻¹¹⁾。

最近になって Maruyama らは、わが国における 1,006 名の高齢者介護施設入居者(ほぼ 100%がインフルエンザワクチン接種を受け、平均年齢約 85 歳)を対象とした PPV23 の臨床効果に関する二重盲検無作為コントロール試験を実施し、世界ではじめてとなる肺炎球菌性肺炎に対する発症予防効果、肺炎球菌性肺炎による死亡数の減少効果を明らかにした¹²⁾。PPV23 接種により、すべての肺炎および肺炎球菌肺炎の頻度がそれぞれ 44.8%、63.8%減少した。また、肺炎球菌性肺炎による死亡はプラセボ群で 35.1% (13/37)、PPV23 接種群で 0% (0/14)であり、両群間に有意差を認めた ($p=0.0105$)。一方、すべての肺炎による死亡には、両群間での有意差を認めなかった。

一方、著者らはこれまでに厚生労働省班会議(班長：岡部信彦)事業として、インフルエンザワクチン定期接種下の 65 歳以上の 786 名の高齢者に対する、PPV23 接種の臨床効果および肺炎医療費効果に関するオープンラベル無作為比較試験を実施した¹³⁾。この臨床研究においても、75 歳以上の高齢者、自立歩行困難な高齢者においてすべての肺炎の発症頻度、入院頻度の有意な減少を認めた。また、全研究参加者において、接種後 1 年間のワクチン費用を含むすべての肺炎の有意な医療費削減効果が明らかになった。

おわりに

わが国における PPV23 の接種率は 7.8% と低迷しているものの 2010 年 4 月までに、公費負担を行う地方自治体は 224 カ所の市区町村(全国の 12% を占める)となり、着実に増加していることも事実である。今後、わが国で明らかになった高齢者における PPV23 接種による肺炎予防効果、肺炎医療費の削減効果のエビデンスから、高齢者における PPV23 の定期接種化(公費補助)の実現が急務である。また、今後の複数回接種の承認のために、安全性・免疫原性のエビデンスを蓄積する必要がある。

文献/URL

- 1) 大石和徳・他：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。日本呼吸器学会雑誌, **48** : 5-9, 2010.
- 2) 日本感染症学会(肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会)：肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン。2009. http://www.kansensho.or.jp/topics/pdf/pneumococcus_vaccine.pdf
- 3) 永井英明, 大石和徳：23 価肺炎球菌ワクチン再接種の安全性と免疫原性に関する研究。平成 21 年度予防接種に関する医師研修会研究発表資料。2010. pp.119-121.
- 4) Torling, J. et al. : Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated with pneumonia. *Vaccine*, **22** : 96-103, 2003.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Prevention of pneumococcal disease : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.*, **46**(RR-8) : 1-24, 1997. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4608.pdf>
- 6) Walker, F. J. et al. : Reactions after 3 or more doses of pneumococcal polysaccharide vaccine in adults in Alaska. *Clin. Infect. Dis.*, **40** : 1730-1735, 2005.
- 7) Department of Health, NHS : Chapter 25 : Pneumococcal (updated 6 April 2010). In : Immunisation against infectious disease—'The Green Book'. 2010. http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_115268.pdf
- 8) Chen, M. et al. : Comparative immune responses of patients with chronic pulmonary diseases during the 2-year period after pneumococcal vaccination. *Clin. Vaccine Immunol.*, **14** : 139-145, 2007.
- 9) Jackson, L. A. and Janoff, E. N. : Pneumococcal vaccination of elderly adults : new paradigms for protection. *Clin. Infect. Dis.*, **47** : 1328-1338, 2008.
- 10) Fisman, D. N. et al. : Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complication, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.*, **42** : 1093-1101, 2006.
- 11) Johnstone, J. et al. : Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.*, **167** : 1938-1943, 2007.
- 12) Maruyama, T. et al. : Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents : double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ*, **340** : c1004, 2010.
- 13) 大石和徳・他：65 歳以上の成人における肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用効果に関する検討。厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症事業)「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書。2009. pp.85-90.

* * *

講座

呼吸器疾患の新治療

23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(ニューモバックス®)の新たなエビデンス

田村 和世 大石 和徳

要旨 これまで、わが国において 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(ニューモバックス®)は任意接種のままであり、また再接種承認の遅れなどにより接種率が低迷していた。しかしながら、最近になってわが国の臨床研究で本ワクチンの高齢者における肺炎発症予防効果、死亡率の低下、医療費削減効果が明らかになった。今後、高齢者の健康増進、高齢化社会に伴う医療費抑制対策として、本ワクチンの定期接種化(公費助成)の実現と飛躍的な接種率向上が望まれる。

田村 和世 大石 和徳：23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(ニューモバックス®)の新たなエビデンス、呼吸 29(10)：996-1001, 2010

キーワード：肺炎球菌ワクチン 莢膜多糖体 高齢者 予防

I. はじめに

23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(ニューモバックス®、以下 PPV23 と略す)は成人を対象とした肺炎球菌ワクチンである。米国疾病予防管理センター(CDC/ACIP)は、65 歳以上の高齢者、65 歳未満の易感染者(脾機能不全、心・呼吸器の慢性疾患、糖尿病、腎不全、アルコール依存症、慢性肝障害、脳脊髄液漏、その他 HIV 感染や白血病などの免疫不全者)に対して PPV23 接種を推奨している¹⁾。日本では 1988 年に認可されたが、高齢者に対する接種が普及している欧米と比較してわが国の接種率はいまだ約 7.8 %と明らかに低い。本稿では、PPV23 接種の対象である

New evidences for 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine

大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター、高病原性感染症研究部門

Kazuyo Tamura and Kazunori Oishi

Laboratory for Clinical Research on Infectious Diseases, International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka 565-0871, Japan

成人(特に高齢者)にとっての肺炎球菌感染症の重要性、PPV23 の免疫誘導機構や臨床効果について解説し、わが国での接種率低迷の原因について考え、今後の普及につなげたいと思う。

II. 成人における肺炎球菌感染症の疫学

肺炎球菌は肺炎、髄膜炎、敗血症といった侵襲性感染症の原因となり、特に小児と高齢者にとって高リスクである。2005 年のわが国における死亡率の病因別割合では、悪性新生物、心疾患、脳血管障害について肺炎が第 4 位を占める。さらにその 90 %以上が 65 歳以上の高齢者である(厚生労働省統計；2006 年人口動態統計)。

成人の市中肺炎の原因菌としては肺炎球菌が最も多く、わが国での報告では 20~30 %、諸外国の報告では文献により差があるが 5~58 %²⁾となっている。院内肺炎においては、市中肺炎よりも肺炎球菌肺炎のリスクは減るものの 5~20 %を占めるとされる。また、施設入所高齢者の肺炎

の原因としては肺炎球菌が18%を占めるとの報告がある³⁾。さらに、慢性閉塞性肺疾患(COPD)急性増悪の原因微生物も10~15%が肺炎球菌によるものとされる。抗菌薬が普及した現代においても、耐性肺炎球菌の増加や種々の疾患に対する免疫抑制療法の普及、高齢化などを考慮すると肺炎球菌は依然として重要な病原体であり、侵襲性感染症や肺炎の予防対策の強化が求められる。

Ⅲ. 肺炎球菌の病原性とPPV23の液性免疫誘導機構

肺炎球菌は連鎖球菌属に属するグラム陽性双球菌で、表面を多糖体からなる莢膜に覆われている。肺炎球菌を有する多くの病原因子のなかでも、最も重要とされるのがこの莢膜多糖体である。その機能として、気道の分泌粘液による物理的クリアランスに抵抗し気道上皮表面への移行を助けること、貪食細胞に莢膜多糖体を認識する受容体がないこと、貪食細胞に対する電気化学的反発力、抗細胞壁抗体や補体の細胞壁へのアクセス阻害、補体の不活化、自己融解や抗菌薬への曝露からの逃避^{4)~6)}などが判明している。

莢膜多糖体の抗原性により、肺炎球菌は現在少なくとも93種類の血清型に分けられており、PPV23はそのうち23血清型の多糖体に対するワクチンである。日本の成人における報告では、侵襲性肺炎球菌感染症患者303人から分離された肺炎球菌のうちPPV23に含まれる血清型が85.4%を占める⁷⁾。また、別の報告によると、成人肺炎球菌肺炎患者114人からの分離株のうちPPV23に含まれる血清型は82.5%となっている⁸⁾。

蛋白質抗原に対する抗体産生応答がMHC class IIを介したT細胞補助に依存するのに対し、莢膜多糖体はT細胞の補助なしにB細胞に抗体産生を起こさせるT細胞非依存性抗原(TI抗原)である。TI抗原はリポポリサッカライド(LPS)に代表されるTI-1抗原と多糖体のようなTI-2抗原に大別される。TI抗原が産生するのは主にIgMであり、免疫グロブリンのクラススイッチや親和性の成熟、免疫記憶は殆ど誘導されない。しかしTI-2抗原は次のような補助シグナルの存在によりB細胞にクラススイッチを誘導し、有効な特異抗体産生を誘導することができる(図1)。それはToll-likeレセプター(TLR)を介したシグナルや、NK細胞やマクロファージ等が産生するGM-CSF、IFN- γ などのサイトカインであることが分ってきた^{9)~11)}。肺炎球菌のように抗貪食作用を有する細菌は、貪食細胞による直接的破壊のみでなく特異的T細胞を誘導するための抗原提示も免れるため、T細胞の補助なしに迅速に抗体を大量産生する機構が重要な役割をもっていると考えられる。PPV23はこのようにして莢膜多糖体に対する血清型

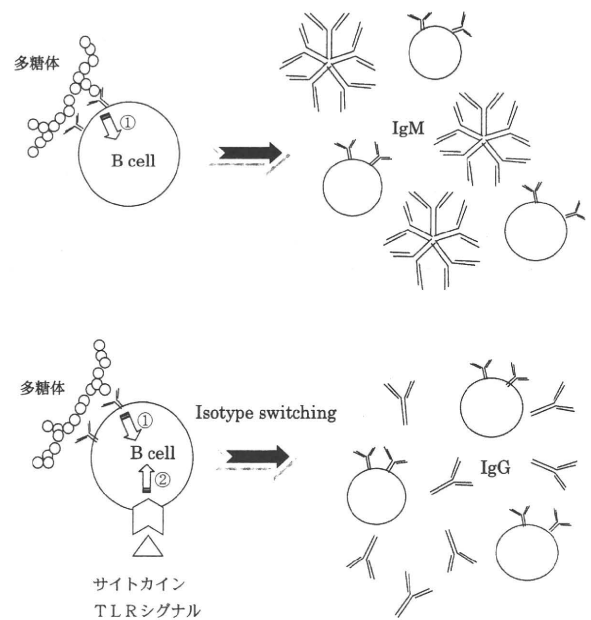


図1 TI-2抗原による免疫応答

TI-2抗原である多糖体は、それだけでは有効な抗体産生をしないが(上図)、マクロファージやNK細胞から産生されるサイトカインやTLRシグナルの補助(②)のもとで有効な抗体産生をするようになる(下図)。

特異的液性免疫を誘導し、菌体に結合した血清型特異IgG抗体は補体依存性の貪食殺菌(オプソニン)活性を示す。

Ⅳ. PPV23接種の現状

わが国では、まだ65歳以上の推定人口(2009年10月時点、2,821万人)の7.75%がPPV接種を受けているにすぎない(図2)。普及が進んでいない原因として、これまで肺炎予防効果についてのエビデンスが乏しかったこと、再接種が昨年秋まで認められていなかったため、より高齢になるまで接種を控える傾向にあったことなどが考えられる。これらについては、後述のようにわが国での臨床試験にて高齢者に対する肺炎予防効果、死亡率減少効果が証明されたこと、再接種が可能となったことの認識が広まれば改善されると思われる。しかし問題はそれだけではなく、わが国では脾摘患者の肺炎予防を除いてPPV23接種は全額自己負担となり、1回当たり6,000~9,000円の費用がかかることが高齢者にとって大きな負担となっている(米国での50%を超える高い接種率の背景には、PPV23接種がメディケアなどの民間保険で負担されている事実がある)。2010年8月11日現在では公費助成を行う自治体数は293市区町村に増加しているが、一方で地方財政の悪化などにより助成を打ち切る自治体も出てきている(図3)。



図2 23価肺炎球菌ワクチン年次別使用量の推移(1988~2009年)



図3 23価肺炎球菌ワクチン公費助成の状況(MSD株式会社社内資料より引用)

表1 日本のナースিংホーム居住者の23価肺炎球菌荚膜多糖体ワクチン接種群とプラセボ群における肺炎罹患率、死亡率の比較

	罹患頻度(1,000人/年)		罹患減少率(%) (95%CI)	p値
	ワクチン接種群 (n=502)	プラセボ群 (n=504)		
肺炎球菌肺炎	12	32	63.8 (32.1~80.7)	0.0015
非肺炎球菌肺炎	43	59	29.4 (-4.3~52.3)	0.0805
すべての肺炎	55	91	44.8 (22.4~60.8)	0.0006

	死亡率(%)		p値
	ワクチン接種群 (n=502)	プラセボ群 (n=504)	
肺炎球菌肺炎	0/14(0)	13/37(35.1)	0.0105
非肺炎球菌肺炎	13/49(26.5)	13/67(19.4)	0.3632
すべての肺炎	13/63(20.6)	26/104(25.0)	0.5181

23価肺炎球菌荚膜多糖体ワクチン接種群では肺炎球菌肺炎、すべての原因の肺炎においてプラセボと比較して優位に罹患頻度が減少し、予防効果が示された。また、肺炎球菌肺炎における死亡率を有意に減少させた。
(Maruyama K, *et al*¹⁶⁾. *BMJ* 340:2010より引用)

V. PPV23の臨床効果

1993年から14年間にわたり、米国CDCの協力のもと行われた追跡調査の結果、PPV23の含有株に対する肺炎球菌感染症が基礎疾患を有する易感染性患者において証明された¹³⁾。その後成人肺炎については、PPV23接種による生存率の改善効果や重症化予防効果が報告¹⁴⁾されたが、肺炎発症予防効果としては65歳以下のCOPD患者あるいは予測1秒量40%以下の高度な気流閉塞を伴うCOPD患者¹⁵⁾という限られた集団でのものであり、肺炎発症予防効果のエビデンスは乏しかった。最近になって、日本の1,006人の高齢者介護施設入所者(平均年齢85歳)を無作為にPPV23接種群(502人)と非接種群(504人)に割りつけ、肺炎、肺炎球菌肺炎の発症および死亡について二重盲検試験で3年間比較検討した結果が報告された(表1)¹⁶⁾。これによると、PPV23接種群では肺炎球菌肺炎のみならず、すべての肺炎に対する予防効果が認められ、PPV23は肺炎球菌肺炎の死亡率を有意に減少させた。

一方、国内のインフルエンザワクチン定期接種を受けた65歳以上の高齢者786人を対象として、PPV23接種群(391人)と非接種群(387人)の2群に割りつけたオープンラベル無作為比較試験の結果も報告されている¹⁷⁾。本研究において、65歳以上の高齢者全体では両群に肺炎の発症、

肺炎による入院頻度に有意な差は認められなかったものの、75歳以上の高齢者では1年間の肺炎発症リスクがPPV23接種群で有意に減少し、歩行困難者においては2年間の肺炎発症リスクがPPV23接種群で有意に減少した。また75歳以上の高齢者、歩行困難者とも2年間の肺炎による入院頻度がPPV23接種により有意に減少した。さらに、65歳以上の高齢者全体においてPPV23接種群ですべての肺炎による医療費も有意に削減された(1年間、1人当たり76,000円)(表2)。

このように、わが国における大規模な無作為比較試験により国内外で高齢者における肺炎予防効果、死亡率の低下効果、医療費削減効果が示されたことから、少なくとも75歳以上の高齢者に対する本ワクチン接種が推奨される。

VI. PPV23の副作用

PPV23の副反応として、一般に発熱、注射部位の疼痛、発赤、腫脹がみられるが、注射部位の発赤、腫脹は数日以内に軽快し、生命予後に影響する重篤な副作用は報告されていない。一方、PPV23の再接種は2009年10月になってようやく承認された。初回接種から5~6年が経過した慢性肺疾患患者に対しPPV23を再接種した場合に、12%に接種後1週間以内の発熱、8~65%に局所の腫脹・発赤が認められたが、これらの副反応は無治療で再接種6日以

表 2 日本の高齢者に対する PPV23 接種群と非接種群におけるすべての肺炎による入院頻度, 医療費削減効果の比較

すべての肺炎による入院頻度の減少効果(2年間)				
	入院エピソード数		減少率(%)(95% CI)	p 値
	ワクチン接種群	ワクチン非接種群		
65 歳以上	60	76	41.2(2.7~65.5)	0.183
75 歳以上	46	67	41.5(2.7~65.5)	0.039
歩行困難例	16	42	62.7(25.7~82.1)	0.005

すべての肺炎による医療費削減効果(1年間)				
	医療費(円)		削減額(円)(95% CI)	p 値
	ワクチン接種群	ワクチン非接種群		
65 歳以上	57,385	140,875	76,015(1,955~149,960)	0.027
75 歳以上	68,655	200,215	124,085(15,640~232,530)	0.018
歩行困難例	148,350	619,505	463,680(97,635~829,725)	0.013

[Kawakami K, *et al*¹⁷⁾. *Vaccine* : 2010(in press) より引用]

内に改善している¹⁸⁾。

VII. 予防接種法改正の動向と PPV23

現在, 厚生労働省は厚生科学審議会予防接種部会において, その委員の任期満了(平成 24 年 3 月)までに, 予防接種法の定期接種の対象疾患の追加について検討を進めている。具体的には 9 つのワクチン(Hib ワクチン, PPV23, 7 価肺炎球菌コンジュゲートワクチン, ヒトパピローマワクチン, 水痘ワクチン, ムンプスワクチン, B 型肝炎ワクチン, ポリオワクチン, 百日咳ワクチン)が検討対象になっているが, 成人のみを対象とするワクチンは PPV23 のみである。

一方, 予防接種法改正の動向を受けて, 日本医師会と予防接種推進専門協議会は, PPV23 を除く 8 ワクチンが小児において定期接種化されることを目指して「小児ワクチンキャンペーン」を展開中である。このような国内のワクチン行政の動向から, 筆者ら内科医(呼吸器内科医, 感染症内科, 一般内科を含む)にとって明確なアピールをすべき時期に差しかかっていると思われる。わが国で示された高齢者に対する PPV23 の効果のエビデンスを軸に成人用肺炎球菌ワクチンキャンペーンを加速させる必要がある。

文 献

- Center for Disease Control and Prevention : Prevention of pneumococcal disease : recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMMR Recomm Rep* 46 : 1—24, 1997
- Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *The Lancet Infectious Diseases* 4 : 112—124, 2004
- El-Solh AA, Sikka P, Pamadan F, *et al*. Etiology of Severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 163 : 645—651, 2001
- Nelson A, Roche AM, Gould JM, *et al*. Capsule enhances pneumococcal colonization by limiting mucous-mediated clearance. *Infect Immun* 75 : 83—90, 2007
- Hammerschmidt S, Wolff S, Hocke A, *et al*. Illustration of pneumococcal polysaccharide capsule during adherence and invasion of epithelial cells. *Infect Immun* 73 : 4653—4667, 2005
- Bogaert D, de Groot R, Hermans R. Streptococcus pneumoniae colonization : the key to pneumococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 4 : 144—154, 2004
- Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, *et al*. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 138(1) : 61—68, 2010
- Qin L, Watanabe H, *et al*. Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of Streptococcus Pneumoniae isolated from patients with community-acquired pneumonia and molecular analysis of multidrug-resistant serotype 19F and 23F strain in Japan. *Epidemiol Infect* 134 : 1188—1194, 2006
- Snapper CM, Mond JJ. A model for infection of T cell-independent humoral Immunity in response to polysaccharide antigens. *J Immunol* 157 : 2229—2233, 1996
- Echichannaoui H, Frei K, *et al*. Toll-like receptor 2-deficient mice are highly susceptible to Streptococcus Pneumoniae meningitis because of reduced bacterial clearing and enhanced inflammation. *J Infect Dis* 186 : 798—806, 2002
- Koedel U, *et al*. Toll-loke receptor 2 participates in mediation of immune response to Experimental pneumococcal meningitis. *J Immunol* 170 : 438—444, 2003

- 13) Butler JC, Breiman RF, *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy—an evaluation of Current Recommendations. *JAMA* 270 : 1826—1831, 1993
- 14) Fisman DN, *et al.* Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Inf Dis* 42 : 1093—1101, 2006
- 15) Alfageme I, Vazquez R, *et al.* Clinical efficacy of antineumococcal polysaccharide vaccination in patients with COPD. *Thorax* 61 : 189—195, 2006
- 16) Maruyama K, Taguchi O, *et al.* Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 340 : c1004—1011, 2010
- 17) Kawakami K, Ohkusa Y, *et al.* Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* : 2010 (in press)
- 18) Oishi K, Nagai H. Are 3 or more dose of pneumococcal polysaccharide vaccine required? *医学のあゆみ* 234 : 213—216, 2010

肺炎球菌ワクチン

大石和徳 大阪大学微生物病研究所 感染症国際研究センター

〔論文要旨〕

肺炎球菌感染症は侵襲性感染症と菌血症を伴わない肺炎とに大別され、その多くは菌血症を伴わない肺炎である。わが国における小児の肺炎球菌による侵襲性感染症の原因菌の主要な血清型は6B, 19F, 24, 23Fなどである。一方、成人における侵襲性感染症の原因菌の主要血清型は12F, 3, 6B, 14, 4, 23Fであるのに対し、市中肺炎の原因菌では19F, 23F, 6B, 3, 14であり、血清型分布が病型により異なる。

わが国では、成人用23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPV23) と小児用7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン (PCV7) が臨床承認されている。また、現在PCV13の小児、成人に対する臨床応用が検討されている。これらのポリサッカライドベースのワクチンの免疫原性について、ELISAによる血清型特異IgG測定とOpsonophagocytic assay (OPA) による血清型特異的なオプソニン活性の評価が可能である。今後、小児、成人における特異IgG定量のみならずオプソニン機能の評価が必要と考える。

PCV7の導入以来、欧米諸国における乳幼児の侵襲性感染症に対する劇的な予防効果が示され、また肺炎や中耳炎に対する予防効果も明らかになった。さらには、小児におけるPCV7のカバー率が90%に達する条件下では、65歳以上の高齢者における侵襲性感染症が減少するという、集団免疫効果も明らかになった。しかしながら、PCV7に含有されない血清型による侵襲性感染症の増加とこれらの血清型にペニシリン非感受性菌が増加していることも報告されている。また、この効果は先進国以上にアフリカをはじめとする発展途上国における乳幼児に対する効果が期待されている。このような背景から、わが国においても厚生労働省は小児に対するPCV7の公費助成の方針を2010年10月に決定した。

一方、PPV23はこれまで成人における侵襲性感染症に対する臨床効果が明らかにされていたが、高齢者における肺炎に対する効果が明らかでなかった。しかしながら、最近になってわが国における高齢者に対する肺炎球菌性肺炎、すべての肺炎に対する予防効果、肺炎球菌性肺炎による死亡率の低下、また肺炎による医療費削減効果が明らかになった。今後、高齢者に対するPPV23の定期接種化の実現が望まれる。

1. はじめに

肺炎球菌は1881年に初めて分離培養され、1980年代には大葉性肺炎の主要な原因菌であることが判明した。その後、1904～1910年には免

疫血清によるオプソニン活性、血清型特異的免疫応答が明らかになり、1911年には南アフリカにおいて、全菌体ワクチンの臨床試験が開始されている。現在、成人に臨床応用されている23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPV23)

Pneumococcal Vaccine

Kazunori OISHI, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University 3-1 Yamadaoka Suita city, Osaka-fu, 565-0877, Japan

別刷請求先：大石和徳 〒565-0877 吹田市山田丘3-1 大阪大学微生物病研究所 臨床感染症学研究グループ
Tel : 06-6879-4253 Fax : 06-6879-4255

はわが国では1988年に承認された。一方、小児用7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(PCV7)は2009年10月にわが国で承認された。本稿では、PPV23とPCV7を中心とする肺炎球菌ワクチンの免疫原性、特異抗体検査、臨床効果および医療経済効果、今後の臨床応用の展開について概説する。

2. 肺炎球菌の保菌と肺炎球菌感染症の疫学

肺炎球菌は気道親和性のグラム陽性双球菌であり、乳幼児の約20~40%が鼻咽頭に肺炎球菌を保菌している¹⁾。一方、高齢者では保菌の頻度は3~5%とされている²⁾。小児、成人において本菌は鼻咽頭から直接進展により中耳炎を発症し、また下気道への誤嚥により気管支炎、肺炎を発症する(図1)。一方、血液中に侵入し敗血症、髄膜炎などの侵襲性感染症を惹起する³⁾。一般に、小児、成人いずれの年齢層においても、菌血症が髄膜炎より頻度が高い。わが国における5歳未満の小児における侵襲性感染症の罹患率(10万人あたり・年)は21.7~23.6とされている。一方、成人における市中肺炎の罹患率(1,000人あたり・年)は65歳以上の高齢者で高くなり、わが国における高齢者入所施設においては90(1,000人あたり・年)と高頻度であることが報告されている⁴⁾。また、わが国では成人の市中肺炎の大半は菌血症を伴わない肺炎であり、菌血症を伴う肺炎は10%未満である。また、市中肺炎は定型細菌、非定型細菌、ウイルスなど多様な微生物によって惹起される。成人における肺炎球菌の病因の20~40%が

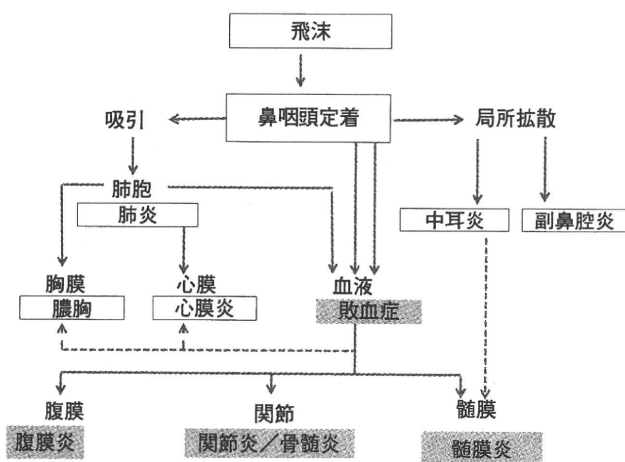


図1 肺炎球菌感染症の臨床病像 (文献3より改変)

肺炎球菌に起因するとされている。

3. わが国における肺炎球菌の血清型分布

肺炎球菌の血清型はその菌表層の莢膜ポリサッカライド(CPS)により決定され、現在までに少なくとも93血清型が存在する。表1には血清型と亜型、PPV23、PCV7、PCV13に含まれる血清型を示した。また、地域、成人・小児の別、疾患によってその血清型分布は異なっている。図2にはわが国の小児における侵襲性感染症の血清型分布、図3にはわが国における成人の侵襲性感染症と肺炎由来の血清型分布を示した⁵⁾。わが国の小児の侵襲性感染症においては、その主要血清型は6B、19F、14、23Fであり、PCV7含有血清型は75.4%、PCV13含有血清型は93.7%であった。一方、成人の侵襲性感染症の主要血清型分布は12F、3、6B、14、4、23Fなどであり、とりわけ、侵襲性感染症由来の12Fについては国内における単一のクローン株の伝播によることが示されている⁶⁾。一方、市中肺炎の主要血清型は19F、23F、6B、3、14などであり、成人における侵襲性感染症における分布とはかなり異なることが判る。また、市中肺炎由来株のPPV23の含有血清型は、6Bの交差免疫抗原である6Aも含めると、82.5%であった⁷⁾。

4. 肺炎球菌ワクチンの免疫原性とその評価法

1) 特異抗体産生誘導

PPV23を構成するCPS抗原はT細胞非依存性抗原であり初回接種で抗体応答が認められる

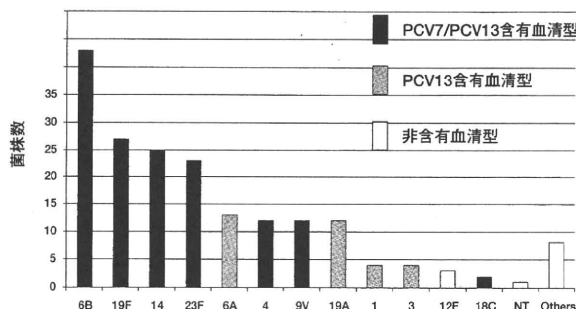


図2 わが国における小児の侵襲性感染症197症例の原因菌血清型分布

PCV7含有血清型は75.4%、PCV13含有血清型は93.7%とされている。(文献5より改変)

表1 肺炎球菌の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
2				
3		3		3
4		5	4	4
5				5
6	6A, 6B, 6C, 6D	6B	6B	6A, 6B
7	7F, 7A, 7B, 7C	7F		7F
8				
9	9A, 9L, 9N, 9V	9N	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
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	19F	19F	19A, 19F
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。

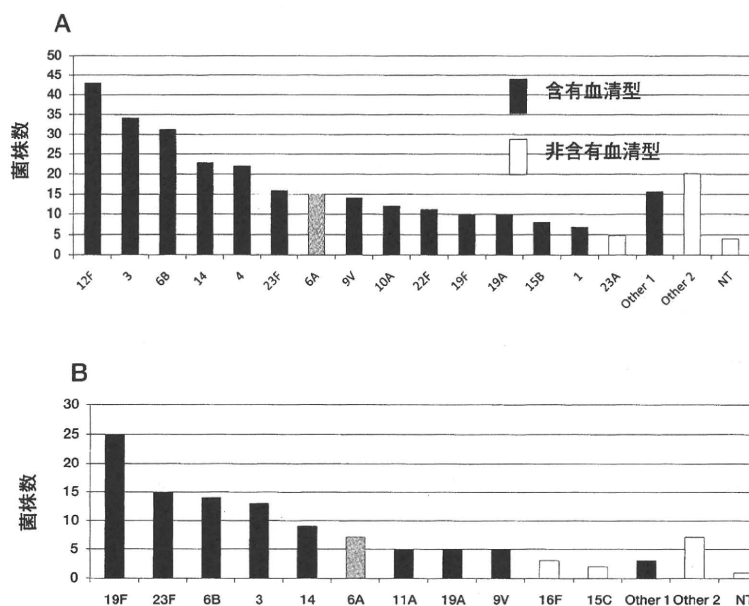


図3 わが国における成人の侵襲性感染症303症例(A)と市中肺炎114症例(B)の原因菌血清型分布

侵襲性感染症の原因菌のPPV23含有血清型は85.4%で、市中肺炎の原因菌のPPV23含有血清型は82.5%であった。血清型6A(グレー)は6Aの交差免疫抗原(文献5, 6より改変)

が、メモリー B 細胞が誘導できないために 2 回目以降の接種によるブースター効果はない。血清型特異抗体のうちその主要な役割を果たすのは IgG2 サブクラスであり、その感染防御能は補体依存性オプソニン活性として示される。一方、PCV は CPS 抗原に無毒化ジフテリアトキソイド CRM₁₉₇ などの蛋白質を結合させ T 細胞性依存性にし、乳幼児における血中血清型特異 IgG 抗体産生を誘導し、そのサブタイプは IgG1 が主体である。

2) ELISA IgG

現行の血清型特異 IgG 抗体測定は、Frash CE らが開発したサンドイッチタイプの第三世代 ELISA である。血清中の肺炎球菌の共通抗原 (cell wall polysaccharide と 22F CPS) に対する抗体を吸収後に、ELISA プレートに固層化した個々の血清型の CPS 抗原と結合する IgG 抗体を定量的に測定する⁸⁾。図 4 A には乳幼児における PCV 接種前、1 回目接種後、2 回目接種後、3 回目接種後の血清型 23F に対する特異 IgG 抗体濃度の推移を示している⁹⁾。このように、初回接種では明らかな特異 IgG 抗体の増加は明らかでないが、2 回目、3 回目の接種によりブースター効果が認められる。一方、図 4 B には慢性肺疾患患者における PPV23 接種前、接種後 2 年間の血清型 23F に対する特異 IgG 抗体濃度の推移を示している¹⁰⁾。PPV23 接種後、応答者においては接種後 1 月後に血中濃度のピークを示し、少なくとも 2 年間は接種前にベースラインより高い血中濃度を維持している

ことが判る。50 歳以上の成人に対する PPV23 の初回接種および再接種により、4, 6B, 8, 9V, 12F, 14, 23F に対する特異 IgG 抗体は、2 ~ 5 年間未接種者のそれより高いレベルを保つことが示されているが、血清型 3 に対する特異 IgG 抗体は 2 年までにベースラインレベルに低下するとされている¹¹⁾。

3) OPA

アラバマ大学の Nahm M は、肺炎球菌ワクチン接種後の血清型特異抗体の機能評価のために、複数の血清型に対するオプソニン活性を測定を可能にする OPA (MOPA) を開発した (<http://www.vaccine.uab.edu/>)⁸⁾。図 5 A には血清型 23F の肺炎球菌に対する特異 IgG 抗体の補体依存性のオプソニン (OPK) 活性を図示した。図 5 B には、PPV23 接種前 (1041-1) および接種 1 ヶ月後 (1041-2) の血清の OPK 活性の結果を示している。このように PPV23 接種前 (125) から接種後 (1611) に血清中 OPK 活性が増加していることが判る。

また、Nahm らは肺炎球菌ワクチン接種後の若年者と高齢者の血清中 ELISA IgG レベルと OPK レベルの蓄積分布曲線を示し、両グループの ELISA IgG レベルはほぼ同等であるのに対し、OPK レベルは高齢者に比較して若年者が高いことを報告している¹²⁾。これらの結果から、ワクチン接種後の高齢者の血清オプソニン活性は若年者に比較して減弱していることが明らかになった。一方、著者らもワクチン接種前の東アフリカ、ウガンダの成人において、血清

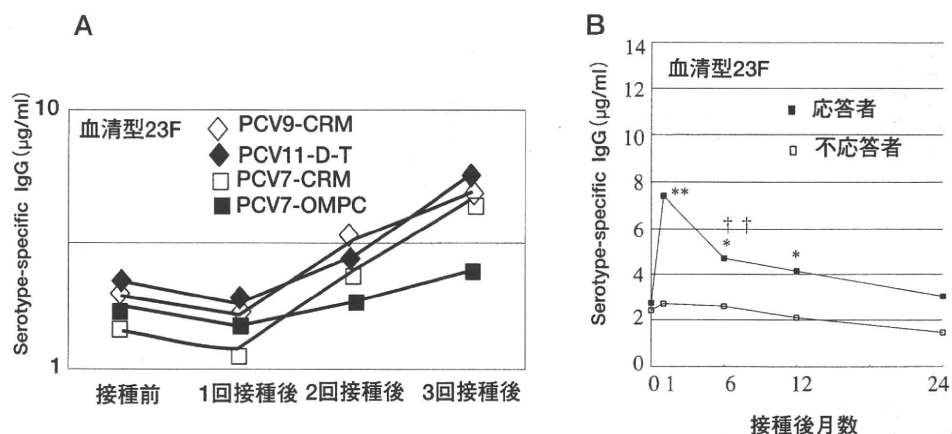


図4 肺炎球菌コンジュゲートワクチン (A) と肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (B) 接種後の血清中抗23F 特異 IgG 抗体の推移。(A は文献9, B は文献10より改変)

A

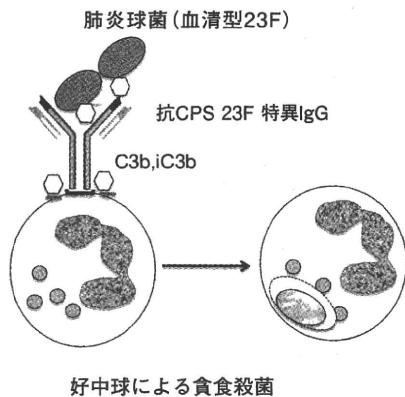
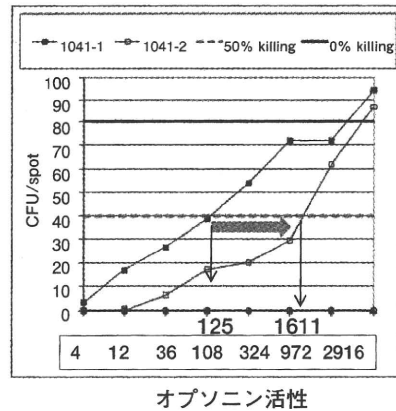


図5 血清型特異 IgG 抗体の機能の模式図 (A) と23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン接種前, 接種1ヶ月後のOPAによる血清オプソニン活性の推移

OPK タイター: 補体存在下で接種菌数(ここでは80cfu/spot)を50%殺菌できる血清希釈倍数の逆数で表現.

B



特異 IgG 抗体のオプソニン活性が減弱していることを報告している¹³⁾. これらの結果から, 少なくとも成人においては ELISA IgG のみの評価は不十分で, OPK 活性の評価が必要と考えられる.

5. 小児における PCV の効果

米国カリフォルニア州で行われた37,868人の乳幼児を対象とした二重盲検試験において, PCV7の3回以上接種または3回接種と追加接種1回(PP解析)により侵襲性感染症が97.4%減少した(表2)¹⁴⁾. また, 1回以上の接種(ITT解析)では侵襲性感染症を93.9%減少した. その後, 米国でPCV7は2000年に小児に対する定期接種として導入された. 図6にはPCV7の定期接種導入後, 米国8州における2005年までの1歳未満, 1歳の乳幼児における侵襲性感染症罹患率の劇的な減少を示した¹⁵⁾. さらに, 最近の報告では5歳未満の小児における侵襲性感染症の罹患率は導入前の81.9人/10万人・年から2006~2007年には0.4人/10万人・年まで減少したとされている¹⁶⁾. また, 小児におけるPCV7の定期接種のカバー率が90%まで達した状況下で, 65歳以上の侵襲性感染症の罹患率が減少する事実が示され¹⁶⁾, 集団免疫効果と考えられている. しかしながら, PCV7の定期接種導入によってワクチン非含有血清型である19A, 15A, 35B, 23A, 6C等の非ワクチン血

清型による侵襲性感染症が増加し, さらには19Aのみならず15A, 23A, 35A, 6Cにおけるペニシリン非感受性菌の頻度が増加している問題がクローズアップされている¹⁷⁾.

一方, 前述の米国カリフォルニア州で行われた二重盲検試験において, PCV7接種によりWHO基準による胸部X線所見で診断した肺炎がPP解析で30.3%, ITT解析では25.5%減少した(表2)¹⁸⁾. さらに, フィンランドで実施された1,662人の乳幼児を対象とした二重盲検試験において, PCV7接種によりワクチン含有血清型による中耳炎は57%減少した(表2)¹⁹⁾. このように, PCVは乳幼児の侵襲性感染症に対する高い予防効果, 肺炎や中耳炎に対しても予防効果を示した.

PCV接種により米国では10万人あたり6人の死亡を減らすのに対しアフリカのガンビアでは10万人あたり700人の死亡を減らすことが期待される²⁰⁾. また, 総年収US\$1,000以下のGAVI支援該当72ヶ国を対象とした乳幼児に対するPCV接種した場合, その生後3~29ヶ月の小児の死亡379万人の7%にあたる約26万人の死亡を予防できることも予測されている²¹⁾. これらの予測から, アジア, アフリカの途上国の乳幼児に対するPCVの定期接種化が期待されている. わが国においても, 2010年10月に厚生労働省は小児におけるPCV7の定期接種化の方針を決定した.