

**Figure 1** (A) Seroprotection rates for three influenza strains in the RA treatment groups prior to and after influenza vaccination. Horizontal bars represent levels of prevaccination protection rates for each influenza strain. \* $p=0.006$  (TCZ vs Cont),  $p<0.0005$  (TCZ vs MTX) and  $p=0.001$  (TCZ vs TCZ+MTX). \*\* $p=0.007$  (TCZ vs Cont, TCZ vs MTX) and  $p=0.023$  (TCZ vs TCZ+MTX). (B) Seroresponse rates for three influenza strains in the RA treatment groups. \* $p=0.04$  (TCZ vs MTX). \*\* $p=0.0009$  (Cont vs MTX),  $p=0.002$  (Cont vs TCZ) and  $p=0.022$  (Cont vs TCZ+MTX). (C) Seroconversion rates for three influenza strains in the RA treatment groups. Seroconversion rates are expressed as percentages of patients with seroconversion out of seronegative patients before vaccination (antibody titres  $<10$ ). \* $p=0.032$  (TCZ vs MTX). \*\* $p=0.003$  (Cont vs MTX) and  $p=0.002$  (Cont vs TCZ+MTX). Data were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact probability test. Cont, RA control group; MTX, methotrexate group; RA, rheumatoid arthritis; TCZ, tocilizumab group; TCZ +MTX, combination therapy group.

TCZ. Uchiyama *et al*<sup>17</sup> reported that anti-TCZ antibodies are induced in monkeys receiving 30 mg/kg of TCZ weekly, suggesting that IL-6 does not play a crucial role in antibody production.

Most previous studies have shown that the use of MTX is unlikely to affect antibody response to influenza vaccine.<sup>2-4 7 18</sup> However, Gabay *et al*<sup>19</sup> have indicated that MTX significantly reduced responsiveness to AS03-adjuvanted pandemic H1N1 2009 (A/H1N1/2009) vaccine in patients with rheumatic diseases. The mechanism by which MTX impairs antibody response following vaccination is unknown, but several studies have proposed that MTX prevents proliferation of T cells and induces apoptosis in these cells.<sup>20</sup>

In conclusion, despite TCZ therapy, the immunogenicity of influenza vaccination appears to be conserved and sufficient in RA patients. MTX had a negative impact on vaccination efficacy, but adequate immune responses for protection were achieved by RA patients in the MTX and MTX+TCZ groups. Neither severe adverse effects nor RA flares were observed following vaccination. RA patients, even those receiving TCZ as monotherapy or in a combination therapy with MTX, should therefore be encouraged to receive influenza vaccination.

**Contributors** All authors contributed to study conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, and drafting of the manuscript with regard to important intellectual content.

**Funding** The study was supported by research funds from the National Hospital Organisation (NHO), Japan.

**Competing interests** None.

**Patient consent** Obtained.

**Ethics approval** The ethics committees of participating hospitals approved the protocol for this study.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERENCES

- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, *et al*. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:2287-93.
- Fomin I, Caspi D, Levy V, *et al*. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:191-4.
- Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, *et al*. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;**46**:608-11.
- Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, *et al*. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007;**34**:272-9.
- Kubota T, Nii T, Nanki T, *et al*. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;**17**:531-3.
- Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, *et al*. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:713-16.
- Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, *et al*. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;**39**:442-7.
- Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, *et al*. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNF alpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol* 2010;**134**:113-20.
- Patel AM, Moreland LV. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. *Drug Des Devel Ther* 2010;**4**:263-78.
- Muraguchi A, Hirano T, Tang B, *et al*. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J Exp Med* 1988;**167**:332-44.
- Shinoki T, Hara R, Kaneko U, *et al*. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol*. Published Online First: 11 February 2012.
- Committee for proprietary medical products (CPMP). *Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccination*. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA/CPMP/BMP/214/96). 1997:1-18.
- Kopf M, Baumann H, Freer G, *et al*. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature* 1994;**368**:339-42.
- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, *et al*. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:1162-7.
- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, *et al*. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:2817-29.
- Costelloe KE, Smith SH, Callard RE. Interleukin 6 is not required for antigen-specific antibody responses by human B cells. *Eur J Immunol* 1993;**23**:984-7.

## Clinical and epidemiological research

17. **Uchiyama Y**, Yorozu K, Hashizume M, *et al*. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorates joint swelling in established monkey collagen-induced arthritis. *Biol Pharm Bull* 2008;**31**:1159–63.
18. **Abu-Shakra M**, Press J, Varsano N, *et al*. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;**29**:2555–7.
19. **Gabay C**, Bel M, Combescure C, *et al*. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:1486–96.
20. **Wessels JA**, Huizinga TVM, Guchelaar HJ. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;**47**:249–55.



OPEN ACCESS

CONCISE REPORT

# Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy

Shunsuke Mori,<sup>1</sup> Yukitaka Ueki,<sup>2</sup> Yukihiro Akeda,<sup>3</sup> Naoyuki Hirakata,<sup>2</sup> Motohiro Oribe,<sup>4</sup> Yoshiki Shiohira,<sup>5</sup> Toshihiko Hidaka,<sup>6</sup> Kazunori Oishi<sup>7</sup>

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202658>).

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Clinical Research Center for Rheumatic Disease, NHO Kumamoto Saishunsou National Hospital, Kohshi, Kumamoto, Japan

<sup>2</sup>Rheumatic and Collagen Disease Center, Sasebo Chuo Hospital, Sasebo, Nagasaki, Japan

<sup>3</sup>Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Osaka, Japan

<sup>4</sup>Oribe Rheumachika-Naika Clinic, Oita, Oita, Japan

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Tomishiro Central Hospital, Tomigusuku, Okinawa, Japan

<sup>6</sup>Institute of Rheumatology, Zenjinkai Shimin-no-Mori Hospital, Miyazaki, Miyazaki, Japan

<sup>7</sup>Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Shinjyuku-ku, Tokyo, Japan

**Correspondence to**

Shunsuke Mori, Department of Rheumatology, Clinical Research Center for Rheumatic Disease, NHO Kumamoto Saishunsou National Hospital, 2659 Suya, Kohshi, Kumamoto 861-1196, Japan; [moris@saisyunsou1.hosp.go.jp](mailto:moris@saisyunsou1.hosp.go.jp)

Received 12 September 2012

Revised 21 November 2012

Accepted 28 December 2012

**To cite:** Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. *Ann Rheum Dis* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/annrheumdis-2012-202658

**ABSTRACT**

**Objectives** We assessed the impact of tocilizumab (TCZ), a humanised monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody, on antibody response following administration of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23).

**Methods** A total of 190 patients with rheumatoid arthritis (RA) received PPV23. Patients were classified into TCZ (n=50), TCZ + methotrexate (MTX) (n=54), MTX (n=62) and RA control (n=24) groups. We measured serotype-specific IgG concentrations of pneumococcal serotypes 6B and 23F using ELISA and functional antibody activity using a multiplexed opsonophagocytic killing assay, reported as the opsonisation indices (OIs), before and 4–6 weeks after vaccination. Positive antibody response was defined as a 2-fold or more increase in the IgG concentration or as a ≥10-fold or more increase in the OI.

**Results** IgG concentrations and OIs were significantly increased in all treatment groups in response to vaccination. The TCZ group antibody response rates were comparable with those of the RA control group for each serotype. MTX had a negative impact on vaccine efficacy. Multivariate logistic analysis confirmed that TCZ is not associated with an inadequate antibody response to either serotype. No severe adverse effect was observed in any treatment group.

**Conclusions** TCZ does not impair PPV23 immunogenicity in RA patients, whereas antibody responses may be reduced when TCZ is used as a combination therapy with MTX.

**INTRODUCTION**

*Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) infection is responsible for substantial mortality and morbidity among adults aged ≥65 years or those with underlying chronic or immunosuppressive conditions. The CDC Advisory Committee on Immunization Practice has recommended the use of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) for prevention of invasive pneumococcal disease in at-risk populations.<sup>1</sup> Patients with rheumatoid arthritis (RA) are at an increased risk of contracting infectious diseases because of immunological changes that are intrinsic to RA and that result from immunosuppressive agents, and thus it is likely that pneumococcal vaccination can benefit this patient population.

Tocilizumab (TCZ), a humanised monoclonal antibody against the interleukin-6 (IL-6) receptor, is effective and generally well tolerated when

administered either as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe RA. IL-6 was originally identified as a factor essential for B cell differentiation into antibody-producing plasma cells,<sup>2</sup> and IL-6-deficient mice had reduced antigen-specific IgG following immunisation with a T-cell-dependent antigen.<sup>3</sup> PPV23 induces serotype-specific IgG in a T-cell-independent polysaccharide antigen pathway, which can enhance pneumococcal opsonisation, phagocytosis and killing by phagocytic cells.<sup>4</sup> PPV23 immunogenicity is often impaired in certain groups of immunocompromised patients,<sup>1</sup> but evidence of PPV23 efficacy and safety is lacking in RA patients receiving TCZ.

The objective of the present study was to evaluate the influence of TCZ therapy on antibody response to PPV23 in RA patients. We determined the serum concentrations of serotype-specific IgG using ELISAs and the functional antibody activity using multiplexed opsonophagocytic killing assays (OPAs) in RA patients being treated with TCZ, MTX or TCZ and MTX, and in control RA patients who received neither drug.

**METHODS**

**Patients**

RA patients who were receiving TCZ therapy (at least the first dose of an intravenous infusion of 8 mg/kg every 4 weeks) and/or MTX (4–18 mg per week) for ≥12 weeks at our rheumatology outpatient clinics were invited to participate in this open-label study. RA patients who had been treated with bucillamine or salazosulfapyridine were also included as RA controls. All participants fulfilled the 1987 American College of Rheumatology criteria for RA diagnosis. Exclusion criteria were current prednisolone use (≥10 mg/day), current use of immunosuppressive antirheumatic drugs other than MTX (such as tacrolimus, cyclosporine, leflunomide, cyclophosphamide and azathioprine), a recent history (within 6 months) of pneumococcal infection and a history of pneumococcal vaccination. Patients who had changed treatments during the follow-up period or those who had received biological agents other than TCZ were also excluded from this study.

**Vaccine**

We used commercially available PPV23 (Pneumovax NP, Merck Sharp & Dohme Corp., Tokyo, Japan) containing 25 µg each of 23 capsular polysaccharide

## Clinical and epidemiological research

types. From October 2011 to March 2012, each patient received a single dose of vaccine (0.5 ml) subcutaneously in the upper arm. For RA patients receiving TCZ, the vaccination was performed on the same day as the TCZ infusion.

## ELISAs for serotype-specific IgG and multiplexed OPAs

Sera were collected immediately before and 4–6 weeks after vaccination and stored at  $-30^{\circ}\text{C}$  until tested. To measure serotype-specific IgG concentrations and functional antibody activity against pneumococcus serotypes 6B and 23F, we performed ELISAs and multiplexed OPAs, respectively. For detailed protocols, see online supplementary text.

## Antibody response

Fold increases relative to pre-vaccination values (post-vaccination value to pre-vaccination value ratios) were determined. Positive antibody response was defined as a 2-fold or more increase in IgG concentrations or as a 10-fold or more increase in opsonisation indices (OIs).<sup>5</sup>

## Monitoring adverse effects

Adverse events that occurred during a follow-up period of 4–6 weeks after vaccination were recorded. Systemic adverse effects included fever, headache, myalgia, asthenia and fatigue. Local adverse events included pain/tenderness, swelling/induration and erythema at the injection sites.

## Statistical analysis

To assess the PPV23 immunogenicity in patients in each treatment group, IgG concentrations and OIs before and after vaccination were transformed into logarithmic values. IgG geometric mean concentrations (GMCs) and geometric mean OIs (GM-OIs) were calculated as the exponential of an arithmetic mean of log-transformed values. For details regarding statistical analysis, see online supplementary text.

## RESULTS

## Clinical and demographic characteristics

A total of 190 RA patients were divided into four groups according to their ongoing anti-RA therapy. There was one group of 50 patients treated with TCZ as monotherapy (TCZ group), 62 patients treated with MTX alone (MTX group), 54 patients who received a combination therapy consisting of TCZ and MTX (TCZ+MTX group) and 24 patients who did not receive either drug (RA control group). Prior to participating in this study, no patients had received a pneumococcal vaccination. Patients' clinical and demographic characteristics are shown in table 1.

## Serotype-specific IgG concentrations

After vaccination, serotype-specific IgG GMCs to pneumococcal serotypes 6B and 23F in all four groups were increased significantly ( $p < 0.0005$ ; table 2). For serotype 6B, a significantly higher post-GMC was obtained in the TCZ group compared with that in the TCZ+MTX group ( $p = 0.004$ ). The TCZ group also showed a significantly greater fold increase than did the TCZ+MTX group ( $p = 0.036$ ). For serotype 23F, the TCZ group also showed a significantly higher post-GMC than did the MTX group ( $p = 0.027$ ). Increases were twofold or more in all treatment groups, and there were no statistically significant differences.

## Opsonophagocytic killing assays

After vaccination, GM-OIs for the 6B and the 23F serotypes were increased significantly in all four groups ( $p < 0.0005$ ; table 2). For serotype 6B, the post-vaccination GM-OI was significantly higher in the TCZ group compared with that in the MTX group ( $p = 0.001$ ). The TCZ group also showed a significantly higher post-vaccination GM-OI for serotype 23F compared with the MTX group ( $p = 0.001$ ) or with the TCZ+MTX group ( $p = 0.042$ ). For either serotype, there were no significant differences in fold increases among the four treatment groups.

Table 1 Clinical and demographic characteristics of RA patients prior to pneumococcal vaccination

	MTX group (n=62)	TCZ+MTX group (n=54)	TCZ group (n=50)	RA control (n=24)	p Values between treatment groups
Male/female	11/51	4/50	7/43	5/19	NS
Age, mean (95% CI) (years)	68.3 (66.6 to 70.1)	65.1 (63.1 to 67.0)	68.3 (65.8 to 70.8)	69.2 (65.3 to 73.1)	NS
RA duration, mean (95% CI) (years)	10.0 (7.8 to 12.1)	9.1 (7.3 to 10.8)	12.5 (9.6 to 15.3)	11.3 (6.0 to 16.6)	NS
MTX dose, median (IQR) (mg/week)	8 (6 to 8)	8 (6 to 8)	–	–	NS
MTX duration, median (IQR) (months)	48 (14.3 to 86.3)	48.5 (26 to 81)	–	–	NS
TCZ duration, median (IQR) (weeks)	–	56 (16 to 95)	58 (15 to 98)	–	NS
Use of prednisolone, number of patients (%)	17 (27.4)	14 (25.9)	12 (24)	1 (4.2)	0.018 (M vs C) 0.029 (T/M vs C) 0.049 (T vs C)
Prednisolone dose, median (IQR) (mg/day)	0 (0 to 2)	0 (0 to 1)	0 (0 to 1)	0 (0 to 1)	NS
Positive RF, number of patients (%)	35 (56.5)	39 (72.2)	31 (62)	8 (33.3)	0.001 (T/M vs C) 0.021 (T vs C)
Positive anti-CCP Abs, number of patients (%)	44 (71.0)	46 (85.2)	41 (82)	11 (45.8)	0.029 (M vs C) 0.0003 (T/M vs C) 0.001 (T vs C)
Lymphocytes, mean (95% CI) ( $\mu\text{l}$ )	1374 (1230 to 1517)	1651 (1420 to 1881)	1717 (1545 to 1890)	1600 (1358 to 1842)	NS
Serum IgG, mean (95% CI) (mg/dl)	1286 (1194 to 1377)	1172 (1075 to 1269)	1196 (1121 to 1271)	1394 (1258 to 1530)	NS

Data were obtained immediately before pneumococcal vaccination. p Values between treatment groups were determined using the Mann–Whitney U test, ANOVA (analysis of variance) with a Tukey's HSD (honesty significant difference) post hoc test, the Kruskal–Wallis test with a Scheffe post hoc test, the  $\chi^2$  test or Fisher's exact probability test. anti-CCP Abs, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; M, MTX group; MTX, methotrexate; NS, not significant; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor; T, TCZ group; T/M, TCZ+MTX group; C, RA control; TCZ, tocilizumab.

**Table 2** Concentrations of pneumococcal polysaccharide antigen serotype-specific IgG antibodies and opsonisation indices in the RA treatment groups before and after 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination

Serotype	MTX group (n=62)	TCZ+MTX group (n=54)	TCZ group (n=50)	RA control group (n=24)	p Values between treatment groups
IgG GMCs (µg/ml)					
6B					
Before	1.2 (1.0 to 1.5)	1.1 (0.9 to 1.3)	1.3 (1.0 to 1.7)	1.1 (0.8 to 1.6)	NS
After	2.2 (1.7 to 2.7)*	1.7 (1.3 to 2.3)*	6.1 (2.6 to 4.9)*	2.5 (1.5 to 4.4)*	0.004 (T/M vs T)
Fold increase	1.5 (1.1 to 3.0)	1.6 (1.2 to 1.9)	2.8 (1.4 to 4.4)	1.8 (1.3 to 3.7)	0.036 (T/M vs T)
23F					
Before	1.0 (0.8 to 1.2)	0.9 (0.7 to 1.2)	1.3 (1.0 to 1.7)	1.0 (0.6 to 1.5)	NS
After	2.4 (1.8 to 3.3)*	2.5 (1.8 to 3.5)*	4.6 (3.4 to 6.4)*	3.6 (1.8 to 5.7)*	0.027 (M vs T)
Fold increase	2.6 (1.4 to 4.1)	2.9 (1.0 to 6.9)	3.4 (1.5 to 6.8)	3.5 (1.7 to 5.6)	NS
GM-OIs					
6B					
Before	18.8 (18.7 to 32.1)	24.5 (14.7 to 42.1)	43.8 (22.4 to 85.6)	20.70 (7.0 to 61.0)	NS
After	115.6 (64.1 to 206.4)*	232.8 (124.0 to 437.0)*	692.3 (265.1 to 1366)*	262.4 (74.4 to 916.0)*	0.001 (M vs T)
Fold increase	4.5 (1 to 12.5)	6.8 (1.7 to 35.5)	12 (3.5 to 62.4)	8.5 (2.2 to 52.0)	NS
23F					
Before	10.1 (6.6 to 15.3)	15.5 (10.3 to 23.6)	27.9 (15.2 to 51.4)	17.6 (7.5 to 42.1)	0.018 (M vs T)
After	72.2 (39.3 to 133.0)*	124.0 (62.2 to 244.7)*	437.0 (221.4 to 862.6)*	219.2 (82.3 to 578.2)*	0.001 (M vs T)
Fold increase	7.0 (2.7 to 15.8)	5.0 (1 to 40)	18.8 (2.7 to 75.1)	11.0 (3.1 to 30.6)	NS

IgG GMCs and GM-OIs are expressed as the mean (95% CI). Fold increases are expressed as the median (IQR). Differences between pre- and post-vaccination GMCs of serotype-specific IgG and those between pre- and post-vaccination GM-OIs were assessed using a paired-sample t test. The four treatment groups were compared using ANOVA (analysis of variance) with a Tukey's HSD (honestly significant difference) post hoc test or the Kruskal-Wallis test with a Scheffe post hoc test.

\*p<0.0005 compared with pre-vaccination IgG GMCs or GM-OIs.

GMC, geometric mean concentration; GM-OI, geometric mean opsonisation index; M, MTX group; MTX, methotrexate; NS, not significant; RA, rheumatoid arthritis; T, TCZ group; T/M, TCZ+MTX group; TCZ, tocilizumab.

There was a moderate correlation between IgG concentrations and OIs for the 6B and the 23F serotypes (serotype 6B:  $r=0.623$ ,  $p<0.0005$ ; serotype 23F:  $r=0.601$ ,  $p<0.0005$ ).

#### Antibody response rates (percentages of patients with positive antibody response)

The TCZ group antibody response rates were comparable with those of the RA control group for serotypes 6B and 23F (figure 1).

For the IgG concentration specific to serotype 6B, the antibody response rate was significantly higher in the TCZ group (56%) compared with that in the MTX group (37%) and the TCZ+MTX group (24%,  $p=0.046$  and  $p=0.0009$ , respectively; figure 1A). For serotype 23F, there was no significant difference in the antibody response rate among the four treatment groups (Control: 67%; MTX: 57%; TCZ+MTX: 56%; TCZ: 72%). The percentage of patients with positive antibody response for both strains were significantly greater in the TCZ group (46%) compared with the TCZ+MTX group (20%,  $p=0.005$ ) and the RA control group (21%,  $p=0.044$ ).

For OIs specific to serotype 6B, the TCZ group showed a significantly higher antibody response rate than did the MTX group (56% vs 34%,  $p=0.019$ ; figure 1B). For serotype 23F, the antibody response rates were significantly higher in the TCZ group (58%) compared with those in the MTX group (37%,  $p=0.027$ ) and the TCZ+MTX group (35%,  $p=0.020$ ). For both strains, a higher proportion of patients in the TCZ group responded to pneumococcal vaccination compared with the patients being treated with MTX alone (34% vs 16%,  $p=0.028$ ).

#### Predictive factors for antibody response to PPV23

In a multivariate logistic regression analysis, TCZ use was not identified as the predictive factor for antibody response to

pneumococcal vaccination for either IgG concentrations or OIs. The negative association of current MTX use with antibody response was confirmed for IgG concentrations specific to serotypes 6B and 23F (for serotype 6B: OR 0.45, 95% CI 0.25 to 0.82,  $p=0.009$ ; for serotype 23F: OR 0.56, 95% CI 0.31 to 1.04,  $p=0.007$ ) and OIs for serotype 23F (OR 0.54, 95% CI 0.29 to 0.99,  $p=0.046$ ).

#### Vaccination safety

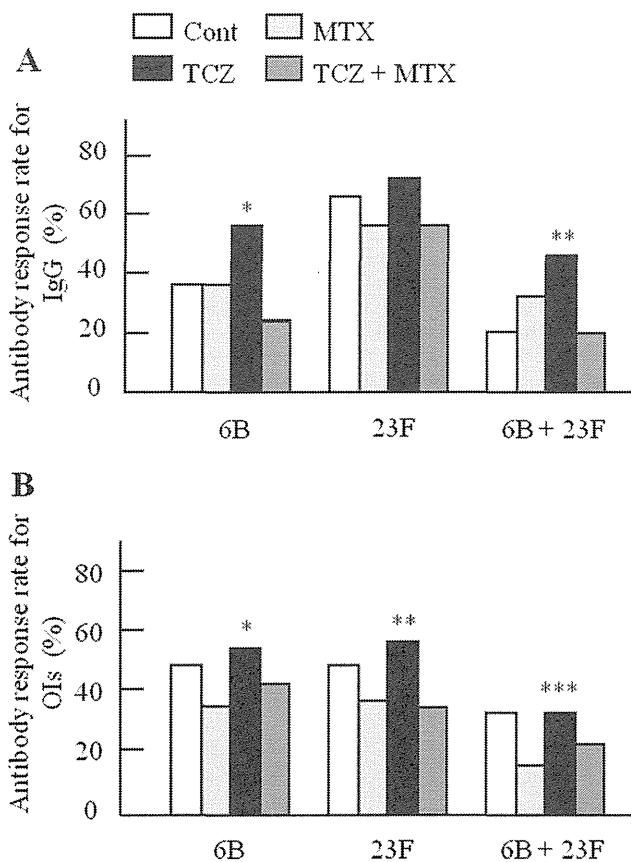
Two patients in the TCZ+MTX group had a fever. Local adverse events were observed in 12 patients (2 in the MTX group, 7 in the TCZ+MTX group and 3 in the TCZ group). All adverse effects were mild.

#### DISCUSSION

Following immunisation with PPV23, IgG concentrations and OIs for the 6B and the 23F serotypes were significantly increased in all treatment groups. Antibody response rates in the TCZ group were comparable with those of the RA control group for each serotype. Ongoing use of MTX is likely to have affected the antibody response to PPV23.

Results of the present study indicate that TCZ does not diminish T-cell-independent antibody production after PPV23 immunisation. In addition, we recently reported that RA patients receiving TCZ can produce an adequate antibody response to influenza vaccine, which are T-cell-dependent protein antigens.<sup>6</sup> These findings suggest that both T-cell-dependent and T-cell-independent antibody response pathways are conserved in RA patients who are treated with TCZ. There is an increasing awareness of lethal synergism between influenza virus and pneumococcus; influenza virus contributes to secondary pneumococcal pneumonia and can subsequently increase mortality.<sup>7 8</sup> In addition, a large-scale trial suggested that a significant

## Clinical and epidemiological research



**Figure 1** (A) Percentages of patients with twofold or more increases in serotype-specific IgG concentrations for serotypes 6B and 23F in the rheumatoid arthritis (RA) treatment groups. \* $p=0.046$  (TCZ vs MTX) and  $p=0.0009$  (TCZ vs TCZ+MTX). \*\* $p=0.005$  (TCZ vs TCZ+MTX) and  $p=0.044$  (TCZ vs Cont). (B) Percentages of patients with 10-fold or more increases in OIs for serotypes 6B and 23F in the RA treatment groups. \* $p=0.019$  (TCZ vs MTX). \*\* $p=0.027$  (TCZ vs MTX) and  $p=0.020$  (TCZ vs TCZ+MTX). \*\*\* $p=0.028$  (TCZ vs MTX). Data were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact probability test. OIs, opsonisation indices; Cont, RA control group; MTX, methotrexate group; TCZ, tocilizumab group; TCZ+MTX, combination therapy group.

proportion of viral pneumonia, including influenza, is attributable to bacterial co-infection and that this co-infection may be preventable by bacterial vaccination.<sup>9</sup> Immunisation with both influenza and pneumococcal vaccines may, therefore, provide additive benefits for RA patients compared with a single vaccination, even if they are receiving TCZ therapy.

Previous studies have shown that MTX therapy reduced the antibody response to PPV23,<sup>10–13</sup> which is in agreement with the data obtained in the present study. Although T-cell-dependent protein antigens may be more immunogenic than polysaccharide antigens in immunocompromised patients,<sup>14</sup> MTX was also reported to be a strong predictive factor for an impaired antibody response to protein-conjugate pneumococcal vaccine.<sup>15</sup> Offering PPV23 vaccination before introduction of MTX therapy may be considered in RA patients.<sup>11–16</sup> In contrast, a study by Elkayam *et al*<sup>17</sup> did not demonstrate a detrimental effect of immunosuppressive drugs such as MTX on PPV23 immunogenicity in RA patients. Coulson *et al*<sup>18</sup> have also suggested that a single PPV23 administration offers up to 10 years of protection against the development of pneumococcal pneumonia in RA patients receiving MTX therapy. Determining serotype-specific IgG concentrations after PPV23 vaccination in patients receiving MTX therapy is recommended.<sup>19</sup>

In the present study, no patients were receiving high doses of prednisolone or antirheumatic agents with immunosuppressive effects other than MTX. In addition, there were no differences in the prednisolone dose among the four treatment groups, and the median dose of prednisolone was zero among all groups. The number of prednisolone users was significantly lower in the RA control group; however, there were no significant differences or trends in antibody response to each serotype compared with the other three groups. We can, therefore, say that the influence of such agents on PPV23-induced antibody response was minimal in the present study.

One limitation of this study is the relatively small number of patients in each group and the RA control group in particular. Since most RA patients had already received one or more immunosuppressive antirheumatic drugs, as recommended by the current therapeutic guidelines, it was difficult to recruit a sufficient number of patients who had never received such drugs. Another limitation is that we determined antibody response to only two pneumococcal serotypes. We chose serotypes 6B and 23F because these are the main causative serotypes of pneumococcal pneumonia in Japan and these are representative penicillin-resistant pneumococci.<sup>20</sup> However, the immune response to PPV23 may not be consistent among the 23 serotypes. Lastly, unlike influenza vaccines, antibody levels that are protective against invasive pneumococcal disease in adults have not been clearly defined. We used a 2-fold increase in the IgG concentration or a 10-fold increase in the OI as a measure of positive antibody response to PPV23 in this study, which was also used in previous studies;<sup>5</sup> however, how this threshold may best correlate with protection against invasive pneumococcal disease remains to be determined.

In conclusion, ongoing TCZ therapy does not preclude pneumococcal polysaccharide vaccination in RA patients; however, antibody responses may be reduced when TCZ is administered in combination with MTX.

**Acknowledgements** The authors are grateful to Michiyo Hayakawa and Yumi Hattori for technical assistance in measuring serotype-specific IgG concentrations and OIs.

**Contributors** All authors contributed to study conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, and drafting of the manuscript with regard to important intellectual content.

**Funding** The study was supported by research grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and research funds from the National Hospital Organization (NHO), Japan.

**Competing interests** TH has received lecture fees from Mitsubishi-Tanabe Pharmaceutical Co., Eisai Co. Ltd. and Abbott Japan Co. Ltd. The other authors have no financial relationships that could lead to a conflict of interest.

**Patient consent** Obtained.

**Ethics approval** The ethics committees of participating hospitals approved the protocol for this study.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Open Access** This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 3.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>

## REFERENCES

- Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1–24.
- Muraguchi A, Hirano T, Tang B, *et al*. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J Exp Med* 1988;167:332–44.
- Kopf M, Baumann H, Freer G, *et al*. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature* 1994;368:339–42.

- 4 Mond JJ, Vos Q, Lees A, *et al*. T cell independent antigens. *Curr Opin Immunol* 1995;7:349–54.
- 5 Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, *et al*. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:499–505.
- 6 Mori S, Ueki Y, Hirakata N, *et al*. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:2006–10.
- 7 McCullers JA, Rehg JE. Lethal synergism between influenza virus and Streptococcus pneumoniae: characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor. *J Infect Dis* 2002;186:341–50.
- 8 Peltola VT, Murti KG, McCullers JA. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 2005;192:249–57.
- 9 Madhi SA, Klugman KP. A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004;10:811–13.
- 10 Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, *et al*. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004;31:1356–61.
- 11 Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, *et al*. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:106–11.
- 12 Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, *et al*. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007;34:952–7.
- 13 Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, *et al*. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008;26:3528–33.
- 14 *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines*. Replacement of: TRS 927, Annex 2. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Geneva: World Health Organization, 2009:1–57.
- 15 Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, *et al*. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011;63:3723–32.
- 16 Singh JA, Furst DE, Bharat A, *et al*. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:625–39.
- 17 Elkayam O, Paran D, Caspi D, *et al*. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002;34:147–53.
- 18 Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, *et al*. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1289–91.
- 19 Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, *et al*. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1704–12.
- 20 Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, *et al*. Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology* 2006;11:429–36.

# 成人予防接種のガイドンス

日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ編著

二木 芳人<sup>1)</sup> 大石 和徳<sup>2)</sup> 川上 和義<sup>3)</sup> 谷口 清州<sup>4)</sup>

渡辺 彰<sup>5)</sup> 渡邊 浩<sup>6)</sup>

〔日内会誌 101 : 3585~3597, 2012〕

**Key words** 肺炎球菌ワクチン, インフルエンザワクチン, 麻疹・風疹ワクチン, 帯状疱疹ワクチン, 高齢者

## はじめに

感染症は今日、複雑・難治化の傾向を認め、その背景には医療の高度化や高齢人口の増大、さらには各種の新興・再興感染症の発生、薬剤耐性病原菌の増加などがあると思われます。このような感染症は時に治療は困難を極め、予後不良を招くことも高齢者や基礎疾患を有する患者では稀ならずあります。従って、可能な限りその発症や重症化を予防することが望まれます。ワクチンなどの予防接種はその一つの手段として広く応用されているものですが、わが国では欧米に比べその理解と普及に若干の遅れが指摘されてきました。しかし2009年に我々は新型インフルエンザのパンデミックを経験し、その際

に予防接種の重要性によりやく気付かされたと言っても過言ではないでしょう。

小児科領域では昨今相次いで新しいワクチンも導入され、日本小児科学会では学会の推奨する小児の予防接種のスケジュールなども公表されています。今回、日本内科学会では、現在我が国で接種可能な成人の予防接種について現在の状況をまとめ、有効性に関するエビデンスが認められ、広く一般にもコンセンサスの得られているものを一つの指針として本ガイドンスを公表いたします。

## 1. 一般に推奨される予防接種

### 1) 肺炎球菌ワクチン

1) 昭和大学臨床感染症学講座；ワーキンググループ責任者、2) 国立感染症研究所感染症情報センター、3) 東北大学大学院医学系研究科保健学専攻、4) 三重大学小児科、5) 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門、6) 久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門

Guidance for vaccination in adult.

Yoshihito Niki<sup>1)</sup>, Kazunori Oishi<sup>2)</sup>, Kazuyoshi Kawakami<sup>3)</sup>, Kiyosu Taniguchi<sup>4)</sup>, Akira Watanabe<sup>5)</sup> and Hiroshi Watanabe<sup>6)</sup> :

<sup>1)</sup>Department of Clinical Infectious Diseases, Showa University School of Medicine, Japan, <sup>2)</sup>Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Japan, <sup>3)</sup>Department of Medical Microbiology, Mycology and Immunology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>4)</sup>Department of Pediatrics, Mie University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>5)</sup>Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Japan and <sup>6)</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Infectious Medicine, Kurume University School of Medicine, Japan.



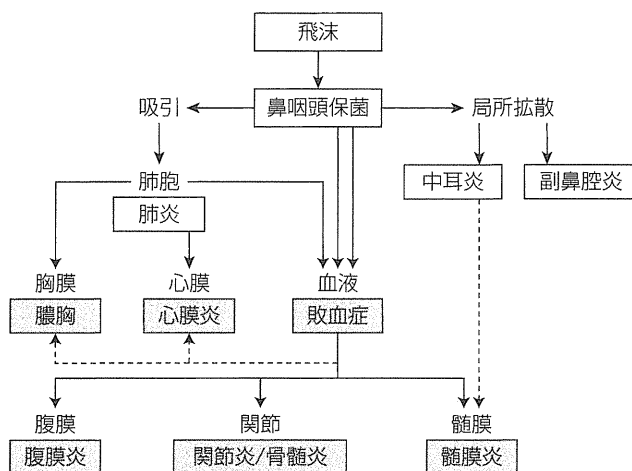


図. 肺炎球菌感染症の臨床像

小児の鼻咽頭には高頻度に肺炎球菌が保菌され、本菌は鼻咽頭から直接進展により中耳炎を発症し、また下気道への吸引により肺炎を発症することが想定されている（グレーの背景は侵襲性肺炎球菌感染症）。（文献1より引用）

#### 肺炎球菌感染症について

肺炎球菌は気道親和性のグラム陽性双球菌です。菌表層の莢膜ポリサッカライド(CPS)は最も重要な病原性因子であり、その血清型を決定する抗原です。小児の鼻咽頭には高頻度に肺炎球菌が保菌され、子供と親の間での菌伝播が知られています。本菌は鼻咽頭から直接進展により中耳炎を発症し、また下気道への吸引により肺炎を発症することが想定されます(図)<sup>1)</sup>。肺炎はわが国における死因の第3位であり、2011年には12.4万人(10万人あたり99人)が肺炎で死亡しています。とりわけ80歳以上の高齢者で肺炎による死亡率は急激に増加します。成人の市中肺炎の大半は菌血症を伴わない肺炎であり、その20~40%が肺炎球菌に起因するとされています。また、成人の肺炎球菌性肺炎は、しばしばインフルエンザウイルス感染時の二次性細菌性肺炎として発症します。

一方、本菌は血液中に侵入し敗血症、髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumo-

coccal disease : IPD)も惹起します。わが国の成人におけるIPD 303症例の解析では、敗血症と肺炎がそれぞれ38%、37%を占め、髄膜炎は18.8%でした<sup>2)</sup>。全症例の69%が基礎疾患(悪性腫瘍、糖尿病、心血管、肝疾患など)を有し、高い致死率(22%)が報告されています。

23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチンについて

#### 含有血清型

肺炎球菌感染症において血清型特異的な抗CPS抗体による補体依存性オプソニン活性が主要な感染防御機構と考えられています。このため、主要な23血清型のCPSを含有する23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PPV23)が成人用肺炎球菌ワクチンとして臨床応用されています。成人のIPDの主要血清型分布は3, 6B, 14, 23F, 19A, 4の順に多く、市中肺炎の主要血清型も3, 19F, 23F, 6B, 14の順であり、IPDと市中肺炎でほぼ同様の血清型分布となっています。従って、成人のIPD由来株と市中肺炎由来株の

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

PPV23 に含有される頻度はそれぞれ 82.7%, 82.5% と同等です<sup>2,3)</sup>.

#### 臨床効果

これまでに免疫不全のない成人や種々の基礎疾患を有する成人において, PPV23 の IPD に対する予防効果が報告されています。一方, これまで PPV23 の肺炎予防効果は明らかではありませんでした。しかし, 最近になって, 丸山らは高齢者介護施設入所者を対象に PPV23 が肺炎球菌性肺炎の予防に有効であり, 肺炎球菌性肺炎による死亡率を減少させることを明らかにしました<sup>4)</sup>。さらに, 川上らはインフルエンザワクチン接種後の 65 歳以上の高齢者を対象に PPV23 接種を行い 75 歳以上の高齢者, 慢性肺疾患症例に対する有意な肺炎予防効果を示しました<sup>5)</sup>。また, 65 歳以上の全症例, 75 歳以上の高齢者, 慢性肺疾患症例における PPV23 の肺炎医療費の削減効果も明らかになりました。これらの研究成果から, 2011 年 3 月に厚生省予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会は, 毎年わが国の 65 歳コホート全員 (約 175 万人) に PPV23 を接種し, その効果が 5 年間持続すると仮定すると, この 65 歳コホートにおける医療費が毎年約 5,115 億円削減されると推定しています<sup>6)</sup>。

#### 接種対象者

PPV23 の接種対象は, 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個人及び患者となっています。その詳細については, 表 1 を参照ください<sup>7)</sup>。なお, 脾摘患者への接種につ

いては保険給付の対象となります。

#### 接種方法

1 回 0.5 ml を筋肉内又は皮下に接種します。生ワクチンの接種を受けた者は, 通常 27 日以上, また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は, 6 日以上間隔をおいて本ワクチンを接種します。ただし, 医師が必要と認めた場合には PPV23 とインフルエンザワクチンを同時に接種できます。この場合には, それぞれのワクチンを異なる腕に別々に注射することになります。

#### 副反応と再接種

PPV23 の副反応として, 一般に発熱, 注射部位の疼痛, 発赤, 腫脹がみられます。注射部位の局所反応は通常数日以内に軽快します。重篤な副反応としては, アナフィラキシー様反応が海外において報告されています (頻度不明)。

再接種については, 1988 年にわが国において本ワクチンが承認されて以来認められていませんでしたが, 2009 年 10 月に厚生労働省は前回接種から 5 年以上の間隔をおいて再接種できるとしました。再接種の対象者は表 1 を参照ください。具体的には, 過去 5 年以内に本ワクチンを接種されたことのあるものでは, 再接種時の副反応の発現が前回接種時よりも頻度が高く, 程度が強いとされていますので, 前回接種から 5 年以上経過後の再接種が勧められます。

アナフィラキシー様反応症状が出現した場合の対応については, 日本感染症学会ホームページ上の「肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイ

ドライン」<sup>8)</sup>をご参照ください。

文 献

- 1) Bogaert D, et al: *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 4: 144-154, 2004.
- 2) Chiba N, et al: Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 138: 61-68, 2010.
- 3) Oishi K, et al: Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology* 11: 429-436, 2006.
- 4) 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.
- 5) Kawakami K, et al: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 28: 7063-7069, 2010.
- 6) 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会: ワクチン評価に関する小委員会報告書 肺炎球菌ポリサッカライド ワクチン (成人用). 2011.3.11 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd.html>.
- 7) Center for Disease Control: Prevention of pneumococcal diseases: Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practice. *MMWR* 46 (RR8): 1-23, 1997.
- 8) 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. 日本感染症学会, 東京, 2009.10.19 <http://www.kansensho.or.jp/>.

2) インフルエンザワクチン

インフルエンザについて

インフルエンザという疾患は、オルソミクスウイルス科に属するインフルエンザウイルスA型およびB型による急性熱性感染症です。2012年4月現在では、A型ではA/H1N1pdmとA/H3N2の二つの亜型のウイルスとB型、あわせて3種類のウイルスが毎年いろいろな比率で流行しています。これらのウイルスは人の免疫から逃れるために毎年少しずつ変異しており、例えば、同じA/H3N2亜型のウイルスでも、毎年異なる抗原性を持つウイルス株が流行します。本来は自然軽快傾向の疾患ですが、毎年冬季におこる季節性の流行では、急速な感染伝播により爆発

的に患者数が増加し、高い罹患率を特徴とします。また、インフルエンザが流行すると常に、インフルエンザの合併症として、あるいは他の病態の増悪を含めた疾病の罹患と総死亡数が増加することが知られており、これもまたインフルエンザの疫学的な特徴の一つであります。特に循環器疾患、脳血管疾患、腎疾患などを基礎疾患にもつ患者においては、インフルエンザに伴う二次性の細菌性肺炎やインフルエンザの感染による原疾患の悪化で死亡することもあり、長期療養施設入所者で基礎疾患のあるヒトのインフルエンザに関連した死亡率は年間2.8%との報告もあります。インフルエンザはHIV感染症、また妊娠の第二期と第三期において重症となり、致死的となりえます。

重症ではない典型的なインフルエンザでも健康へのインパクトは無視できるものではなく、平均5~6日の生活上の制限、3~4日の臥床を伴い、3日間の仕事あるいは学校を休むことになると推定されており、学校の100人の生徒あたり、37日の学校の欠席と両親の20日の欠勤の原因となっているとも報告されています。

インフルエンザワクチンについて

ワクチンの組成

インフルエンザワクチンは、不活化ワクチンであり、ウイルスを不活化してバラバラにしたものが入っています。毎年の流行は上述のA/H1N1pdm, A/H3N2, Bの3種類が、単独、またいくつかを組み合わさったりして起こりますが、どのような組み合わせになるかはわからないので、3種類それぞれのウイルスで、次のシーズンに流行しそうなウイルス株をそれぞれ一つずつワクチンに入れます(ワクチン株)。このため世界保健機関(World Health Organization: WHO)は、毎年会議を開催し、世界中のインフルエンザのデータと専門家を結集して次のシーズンのワクチンに入れるべくウイルス株(ワクチン株)を選定しています。

### 接種方法

インフルエンザワクチンの接種量及び接種回数は一般的には次のとおりとなっておりますが、医師の判断により、(1)、(2)の場合でも確実に基礎免疫がある方では1回接種、また(3)の場合でも免疫抑制状態では2回接種とすることも可能です。一部のワクチンでは、(1)については「1歳以上3歳未満の方 1回0.25 ml 2回接種」となっています。

(1) 6カ月以上3歳未満の方 1回0.25 ml 2回接種

(2) 3歳以上13歳未満の方 1回0.5 ml 2回接種

(3) 13歳以上の方 1回0.5 ml 1回接種

一般にはインフルエンザワクチン接種後2週目ごろから5カ月間程度効果が持続するとされていますので、12月頃までに接種を完了することが望まれますが、既に流行シーズンに入っても、自分の地域での流行がなければ遅すぎると言うことはありません。

### 副反応

季節性インフルエンザワクチンで比較的多くみられる副反応には、接種した場所(局所)の発赤、腫脹、疼痛など(10~20%)、全身性の反応としては、発熱、頭痛、倦怠感など(5~10%)がありますが、通常2~3日でなくなり特別に処置をする必要はありません。

また、ワクチン接種後の重大な副作用として、ギランバレー症候群、急性脳症、急性散在性脳脊髄炎、けいれん、肝機能障害、喘息発作、紫斑などが稀に報告されますが、必ずしも因果関係が証明されるわけではありません。これも稀ですが、接種直後から概ね30分ぐらいまでの間に、アナフィラキシーショック(急性のアレルギー反応)、あるいは全身の皮膚の変化や蕁麻疹、呼吸困難などが起こることがありますので、この間は接種者が院内にいるようにしておくことが望まれます。

### インフルエンザワクチンの効果<sup>1)</sup>

現行の三価不活化ワクチンによって65歳以下の健常成人において検査確定インフルエンザを70~90%予防することが示されており、健常成人におけるインフルエンザワクチンの接種は、ワクチン株と流行株がよく合致している場合には欠勤数、医療機関への受診が減少し、インフルエンザ関連の入院を減少させる効果も報告されています。インフルエンザ合併症のリスクとなる基礎疾患をもつ65歳以下の成人では健常成人よりも検査確定インフルエンザに対する予防効果は減少しますが、観察研究においてインフルエンザに関連する入院や死亡を減少させることが示されています。

60歳以上の地域に暮らす成人における無作為比較対照試験では検査確定インフルエンザに対して58%の予防効果が、70歳以上でも57%の効果があつたとの報告が、高齢者療養施設入所者において医療機関に受診する必要がある呼吸器感染症に対する効果は20~40%との推計があります。いくつかの研究によってワクチン接種は、インフルエンザ関連死亡を80%までの範囲で予防効果があることが示されており、施設に居住しない高齢者では27~70%の肺炎あるいはインフルエンザによる死亡を予防すると報告されています。

系統的なレビュー<sup>2)</sup>とメタ解析<sup>3)</sup>による研究では、6歳以上の小児と65歳以下の健常成人では検査確定インフルエンザの予防効果を示していますが、肺炎の罹患、入院や死亡、また65歳以上や基礎疾患のある群では良質なエビデンスは限られているとの報告もあり、これには、倫理的な理由で無作為比較対照試験が困難であることも挙げられていますが、高齢者においては、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用によって入院と死亡が減少し<sup>4)</sup>、医療費も減少せうという報告<sup>5)</sup>があることも考慮して、予防接種の勧奨を行うべきであると考えられま

す。また、Charuらが、学童にインフルエンザワクチンを接種することによって高齢者における死亡を抑制していたと報告しているように、ワクチンの間接的な効果も報告されています。

#### 予防接種の対象

インフルエンザは予防接種法上、二類疾病に分類され、対象者は①65歳以上の者、及び②60歳以上65歳未満の者であって、心臓、腎臓または呼吸器系の機能により自己の身の日常生活活動が極度に制限される程度の障害を有する者及びヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者と定めています。

主に個人予防目的のために行われているものであるため、これらの対象者は自らの意志と責任で接種を希望することが基本とされていますが、この意味からは、定期接種に定められている対象者に限らず、6カ月以上の小児を含め、すべてのインフルエンザを予防しようとする方たちが対象となります。

特にインフルエンザに罹患することにより、重症化するリスクの高い医学的背景（慢性呼吸器疾患、心血管疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、神経筋疾患、代謝性疾患）のある方、免疫抑制剤により免疫機能が低下している方、インフルエンザシーズン中に妊娠中、あるいは妊娠の可能性のある方、18歳までの長期アスピリン療法を受けている方、長期療養施設に入所されている方、そしてこれらのハイリスク者と5歳未満の小児、特に6カ月以下の乳児に接する方と医療従事者においては一般的に接種を考慮すべきでしょう。

市町村や企業によっては予防接種法の定期接種に記載されている対象者以外でも、様々な助成が行われていますので、詳細はそれぞれの担当者にお問い合わせ頂くとよいでしょう。

#### 文 献

- 1) CDC: Prevention and Control of Influenza with Vaccines. : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 59(rr08) : 1-62, 2010.
- 2) Michiels B, et al : A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. Vaccine 29 (49) : 9159-9170, 2011.
- 3) Osterholm MT, et al : Efficacy and effectiveness of influenza vaccines : a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2 (1) : 36-44, 2012.
- 4) Nichol KL : The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine 17 : S91-S93, 1999.
- 5) Kawakami K, et al : Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. Vaccine 28 : 7063-7069, 2010.

#### 3) 一般に推奨される予防接種

##### 麻疹・風疹ワクチン

麻疹 (measles) は麻疹ウイルスの感染による発熱、発疹を主徴とする疾患で、空気感染、飛沫感染、接触感染のいずれでもヒト-ヒト感染が起こります。10~12日の潜伏期の後に、眼球結膜の充血、上気道のカタル症状が出現し、二峰性の発熱を呈します。この時期には口腔内頬粘膜にKoplik班を認める。発疹は融合し色素沈着を残して軽快します<sup>1)</sup>。最近の成人麻疹の検討によれば、患者の大半は麻疹ワクチン未接種、麻疹の既往が無かったとされています<sup>2)</sup>。また、小児例と比較して、脳炎、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の中枢神経系合併症が多いとされています。1978年に弱毒生麻疹ワクチンが定期接種に導入されましたが、ワクチンの接種率が低く4~5年ごとに大規模な国内流行が発生していました。2001年の流行では、全国で約28.6万人が麻疹を発症したと推計されています。さらに、最近では2007年に麻疹の大規模な流行があり、10~20代の若者が多く発症したため、多数の大学や高校が休校になりました。この事態を受けて、2008年か

ら「麻疹に関する特定感染症予防指針」が厚生労働省から告示され、これまで感染症法の5類感染症定点報告疾患であった麻疹と風疹の届出は同5類感染症全数報告疾患となりました。麻疹あるいは風疹を診断した医師すべてに対して、診断後可能な限り24時間以内（風疹は7日以内）の保健所への届出は法律で義務づけられています。また、2008年から2012年までの措置として第3期（中学1年）、第4期（高校3年）の麻疹・風疹ワクチン（MRワクチン）の定期接種が開始されました。全数報告開始初年度の2008年も引き続き大規模な国内流行が発生し、ワクチン未接種あるいは1回接種の10～20代に加えて、ワクチン未接種の乳幼児も多く発症しました。2009年～2011年にかけて麻疹報告数は著明に減少しています。成人、小児を問わず、麻疹に対する免疫がない、あるいは免疫が不十分な人が麻疹ウイルスに暴露されると麻疹あるいは修飾麻疹を発症します。従って、麻疹の罹患歴がなく、麻疹ワクチンの接種歴がない成人にはMRワクチンの接種が勧められます。ただし、妊娠している人、免疫機能に異常がある人、免疫抑制剤による治療を受けている人などは接種禁忌です。

風疹（rubella）は、発熱、発疹、リンパ節腫脹を特徴とするウイルス性発疹症です。飛沫によりヒト-ヒト感染します。14～21日の潜伏期の後に、発熱、発疹、リンパ節腫脹がみられます。発熱は風疹患者の約半数にみられ、発疹は顔面から出現し、頸部、体幹、四肢へと広がります。合併症としては、一過性の関節炎が年長児や成人でみられます。また、免疫のない女性が妊娠初期に風疹に罹患すると、風疹ウイルスが胎児に感染して、出生児に先天性風疹症候群（CRS）を引き起こすことがあります<sup>1,3)</sup>。2004年以降には国内での報告数は減少傾向でしたが、2011年～2012年にかけて再び報告数が増加しています。とくに、2012年の5～6月に報告数が急速に

増加し、とりわけ20～40歳代の男性が約60%を占めていました。このことは、1977年～1994年にわが国で女子中学生にのみ風疹ワクチンの接種が実施されていたことに起因しています。また、2011年度の感染症流行予測調査によれば、30歳代～50歳前半の男性の約20%は風疹に対する抗体がないことから、これまでに風疹の罹患歴のない、あるいは風疹の予防接種を受けたことがない成人では、MRワクチンの接種が推奨されます。なお、成人女性の場合は妊娠していない時期にワクチン接種を行い、その後2カ月の避妊が必要です。

#### 文 献

- 1) 多屋馨子：小児臨 65:335-346, 2012.
- 2) 高山直秀, 菅沼明彦：感染症誌 77:815-821, 2003.
- 3) IASR 32:250-252, 2011.

#### 4) 今後応用可能な予防接種

現在、内科領域の今後応用可能なワクチンとして以下の2つのワクチンが挙げられます。

##### 成人用13価肺炎球菌結合型ワクチン

現在、成人用肺炎球菌ワクチンとして23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（PPV23）が使用されています。PPV23は免疫学的メモリーを誘導できないため、二回目以降の接種によって初回接種以上の特異抗体を誘導できません。また、PPV23は免疫低下状態にある成人に対しては、髄膜炎、敗血症などの侵襲性肺炎球菌感染症に対する予防効果が不十分です。このような背景から、欧米では小児に使用されている免疫学的メモリーの誘導が可能な13価肺炎球菌結合型ワクチン（コンジュゲートワクチン：PCV13）が50歳以上の成人を対象とした肺炎球菌ワクチンとして承認されています。これまでに、7価PCV（PCV7）のHIV感染成人におけるワクチン含有血清型と血清型6Aによる侵襲性肺炎球菌感染症に対する予防効果が示されています<sup>1)</sup>。しかしながら、PCV13の成人の肺炎に対する臨

床効果は未だ明らかではありません<sup>2)</sup>。現在、わが国における65歳以上の高齢者に対するPPV23の推定接種率は17%まで高まっていることから、今後の高齢者におけるPPV23とPCV13との使い分けについて十分な議論が必要です。

#### 帯状疱疹ワクチン

水痘・帯状疱疹ウイルスの初感染により水痘を発症した後にウイルスは神経節に潜伏感染します。帯状疱疹はその後のストレス、加齢、抗がん剤治療、日光などの刺激によりウイルスの再活性化が起こることで発症します。わが国における帯状疱疹の罹患率は年間4.14/1,000人とされています<sup>3)</sup>。米国メルク社は水痘ワクチンのウイルス力価の約10倍を含む帯状疱疹ワクチンを開発しています。Oxmanらは米国で大規模な無作為二重盲検試験を実施し、帯状疱疹ワクチン接種後の帯状疱疹の罹患率がプラセボに比較し51.3%減少し、帯状疱疹発症後の神経痛は66.5%減少したと報告しています<sup>4)</sup>。一方、わが国でも2004年に微研研究会製の水痘ワクチンの免疫賦活効果とその用法に追加されて、同社は帯状疱疹ワクチンとしての開発を進めています。また、GlaxoSmithKline社はリコンビナント帯状疱疹ワクチンの臨床開発を進めています。

#### 文 献

- 1) French N, et al: A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Eng J Med* 362: 812-822, 2010.
- 2) Musher DM, et al: The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? *Clin Infect Dis* 52: 633-640, 2011.
- 3) 神谷 齊, 他: 帯状疱疹とその予防に関する考察. *感染症誌* 84: 694-701, 2011.
- 4) Oxman MN, et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Eng J Med* 352: 2271-2284, 2005.

## 2. 特定の集団、機会に推奨される予防接種

### 1) 高齢者への予防接種～集団居住施設を含めて～

#### 高齢者では予防接種がなぜ重要か？

高齢者では、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種が特に重要です。なぜでしょうか？肺炎はわが国の死因統計で第3位を占めています。近年増加しており、90歳以上では悪性新生物、心疾患を抜いて第1位を占めるようになります。肺炎の死亡数の95%以上は65歳以上で占められており、高齢化が急速に進んでいるわが国では肺炎への対処が重要であることが理解できます。さらに、インフルエンザに罹患すると、高齢者ほど細菌性肺炎を併発しやすく、死亡につながり易いこともよく知られています。肺炎を起こしてから治療も勿論重要ですが、肺炎を起こさないように予防する方がより効果的であり、医療経済上もメリットのあることが最近知られるようになりました。

#### 高齢者の肺炎をどう抑えるか？どう予防するか？

肺炎への対処は、早期診断と早期治療が肝要であり、日本呼吸器学会の市中肺炎診療ガイドライン<sup>1)</sup>等はその骨子が述べられていますが、それ以上に効果があるのは肺炎を予防することです。肺炎の予防には種々の方法があり、それらを組み合わせることが重要です。生活習慣の適正化、食事栄養の確保、寒冷への対処などは基本的な対策であり、肺炎を起こし易い要因を一つ一つ抑えることが大事です。

肺炎を起こし易い要因として種々の基礎疾患(心疾患、呼吸器疾患、糖尿病、腎臓病、その他)の存在やインフルエンザの罹患などがあり、これらの疾患の治療並びにコントロールが重要です。また、虫歯や歯槽膿漏などの口腔疾患の治

療も重要であり、それに関連して普段からの口腔ケアが求められます。高齢になるほど多い誤嚥性肺炎の発症と重症化を抑えることが出来ます。

これらの基本的な対策に次項のワクチン接種を加えることで予防の効果が上がります。

予防接種で高齢者の肺炎をどれだけ予防できるか？

インフルエンザでは、その重症化をワクチンで抑えられることが既によく知られていますが、肺炎ではどうでしょうか？これまでも、免疫不全のない成人や種々の基礎疾患を有する成人における成人用23価肺炎球菌ワクチン（PPV23）の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）に対する予防効果が報告されています。ところが、肺炎そのものに関しては、PPV23の予防効果は、わが国ではこれまで明らかではありませんでした。

しかし、最近、先にも述べたように丸山ら<sup>2)</sup>、川上ら<sup>3)</sup>の勝れた臨床試験成績が報告され、2011年の厚生省予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会の「医療費の大幅な削減を図ることが可能」という試算の根拠の1つとなりました。

海外では、この2つのワクチンの併用接種が有用であるとする報告は多数あり、たとえば高齢者で増加する慢性呼吸器疾患保有者では、それぞれのワクチン単独でもインフルエンザや肺炎による入院及び死亡を有意に減少させ得るが、2つのワクチンの併用では入院と死亡がさらに減少するという報告<sup>5)</sup>などがあります。

以上より、高齢者ではインフルエンザワクチンの接種と共に、肺炎球菌ワクチンを併用接種することが望まれます。成人用23価肺炎球菌ワクチンは2歳以上が対象ですが、その添付文書の適応対象の最初に「65歳以上の高齢者」が記載されています。なお、海外と同様、平成21年10月からはわが国でも肺炎球菌ワクチンの再接種、およびインフルエンザワクチンとの同時接種が可能になりました。

高齢者集団居住施設におけるインフルエンザと肺炎の予防

最近、わが国で発行された医療・介護関連肺炎診療ガイドライン<sup>6)</sup>でも、高齢者に多い医療・介護関連肺炎（Nursing and health-care associated pneumonia：NHCAP）の予防に関して、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種が重要であることが強調されています。わが国では、高齢者集団居住施設が増加していますが、そのような施設における肺炎球菌感染症の集団発生は、ワクチン接種率が居住者の5%以下の場合に発生しています<sup>7-9)</sup>。しかし、新たに居住者へのワクチン接種を行ったところ、肺炎の発生が抑えられ、多剤耐性肺炎球菌の保菌者も減少した、との報告があります<sup>9)</sup>。高齢者施設へ初めて入居する際に接種するのが実際のかつ効果的と言えます。

高齢者集団居住施設では、ワクチン接種を励行していてもインフルエンザの集団発生が見られることがあり、さらに、肺炎の続発などで死亡する例の見られることがあります。ワクチン接種による予防効果は100%ではないからです。そのような流行的な発生に直面した場合には、抗インフルエンザ薬を予防投与するのが効果的です。わが国でも、感染症関連の学会から抗インフルエンザの予防投与に関するガイドラインが発行される予定ですから、参照して頂きたいと思います。

予防接種の費用負担

インフルエンザワクチンは現時点では、65歳以上の高齢者と基礎疾患のある60～64歳の方を除けば任意接種の扱いとなり全額の自己負担が必要ですが、多くの自治体が高齢者の接種費用の一部負担を行っていますので、詳細は各医師会あるいは各自治体に問い合わせてください。

一方、肺炎球菌ワクチンも現時点では、任意接種のワクチンであるため全額の自己負担が必要ですが、近年、全国の自治体が公費助成を拡



大しています。2012年11月1日現在、全国の1,742の自治体中、882(51%)の自治体が接種費用の一部あるいは全額分の公費助成を行っていますが、助成を受けられる年齢や助成の方法、助成額、その他がそれぞれ異なりますので、詳細は各医師会あるいは各自治体に問い合わせてください。

#### 文 献

- 1) 日本呼吸器学会：呼吸器感染症に関するガイドライン：成人市中肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会，東京，2007，1-86。
- 2) 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: p.c1004, 2010.
- 3) Kawakami K, et al: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 28: 7063-7069, 2010.
- 4) 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会：ワクチン評価に関する小委員会報告書 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）。2011.3.11 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd.html>.
- 5) Nichol KL: The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 17: S91-S93, 1999.
- 6) 日本呼吸器学会：医療・介護関連肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会，東京，2011，1-39。
- 7) Quick RE, et al: Underutilization of pneumococcal vaccine in nursing home in Washington State: report of a serotype-specific outbreak and a survey. *Am J Med* 94: 149-152, 1993.
- 8) CDC: Outbreaks of pneumococcal pneumonia among unvaccinated residents of chronic-care facilities- Massachusetts, October 1995; Oklahoma, February 1996; and Maryland, May-June 1996. *MMWR* 46: 60-62, 1997.
- 9) Nuorti JP, et al: An outbreak of multidrug-resistant pneumococcal pneumonia and bacteremia among unvaccinated nursing home residents. *N Engl J Med* 338: 1861-1868, 1998.

#### 2) 職業感染対策としての予防接種

##### 医療関係者

医療機関では院内感染としてさまざまな感染症が起こるため、適切な感染対策が求められま

す。医師、看護師、薬剤師などの医療従事者は患者と直に接触することから、十分な免疫をもたない感受性者は感染を受ける危険性が高いと考えられます。逆に、感染性病原菌を保有する医療従事者は患者や周囲の職員へ感染を拡げる可能性があります。

このような感受性者に対する感染対策としてワクチンは有効な方法です。ワクチンの接種対象者には、医療従事者はいうまでもなく、事務員や清掃などの委託業者、実習生など患者と接する可能性のあるすべての医療関係者が含まれます。

対象となるワクチンには、B型肝炎、インフルエンザ、麻疹、風疹、水痘、流行性耳下腺炎などがあります。日本環境感染学会は、医療関係者へのワクチンを混乱なく適切に接種できるようにすることを目的として、2009年「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」を作成しました<sup>1)</sup>。本ガイドラインは、前述の6疾患について、ワクチンの基本的事項、接種対象者、接種方法、効果、副反応などについてわかりやすくまとめています。また、2011年に米国CDCは、医療関係者へのワクチン接種に関するACIP（予防接種諮問委員会）の推奨についてわかりやすく解説しています<sup>2)</sup>。ここでは、ワクチン接種に関するポイントをまとめて表2に示します。

医療関係者へのワクチンは、強制力をともなうものではなく、あくまで任意接種ですが、自らの感染予防と自らが患者や周囲の職員への感染源とならないために、そして欠勤などによる病院の機能低下を招かないためにも、医療機関による積極的な取り組みが重要であると考えられます。

##### その他の職業

救急救命士、消防士、警察官、高齢者施設職員、小学校・幼稚園教諭、保育士などは職業感染対策としての予防接種が望ましいと考えられます。明確な指針はないようですが、上記のワ

クチンの中でそれぞれの職業に応じたワクチンの接種が望まれます。

#### 文 献

- 1) 日本環境感染学会 ワクチン接種プログラム作成委員会：院内感染対策としてのワクチンガイドライン. 日環境感染会誌 2009;24 (Suppl). [http://www.kankyokanse.n.org/modules/publication/index.php?content\\_id=4](http://www.kankyokanse.n.org/modules/publication/index.php?content_id=4).
- 2) Immunization of health-care personnel: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP):MMWR 60:1-45, 2011. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6007.pdf#search>.

### 3) 海外渡航時のワクチン

近年わが国の海外渡航者数は増加し、年間1,500万人以上になっています。渡航先や形態にも変化がみられ、仕事のため家族連れで長期間途上国に赴任する場合や、冒険旅行などの様に従来とは異なる地域に足を踏み入れる場合も多くなっており、海外渡航者が様々な感染症に罹患する危険性が増加しています(表3)<sup>1)</sup>。

海外渡航時のワクチンは、①麻疹やポリオなど自らの感染予防のみならず周囲への感染を防止するため主に小児期より定期接種するもの、②黄熱ワクチンのように入国時などに予防接種証明書を要求されることがあるもの、③A型肝炎、破傷風、狂犬病など渡航先で流行している感染症で、わが国では存在しないか、感染する危険性が少ない病気を予防するという個人防衛の意味があるものの3種類があります。ワクチンによって接種回数、効果の持続期間が異なるので、常にワクチンの記録は怠らず、次回の接種はいつ行うかを知っておくことが大切です。

現在、わが国では海外で通常で使用されているワクチンの多くが国内で未承認であり、狂犬病ワクチンやA型肝炎ワクチンなどの国産ワクチンの品薄が慢性的に持続している。ワクチンを接種できる医療機関が十分に整備されていない、また海外渡航者に対するワクチンの必要性の啓発が十分にできておらず、渡航者が海外ほど積

極的にワクチン接種を行わないなどの問題があり、海外渡航者のためのワクチン接種の環境が十分に整っているとは言えない状況です。

日本渡航医学会は、2010年海外渡航者にとって本来必要なワクチンを大きな支障なく接種できるようにすることを目的として「海外渡航者のためのワクチンガイドライン2010」を発刊しました<sup>2)</sup>。本ガイドラインには各ワクチンの解説だけでなく、接種法についてのわが国と国際基準の比較、法律的事項、ワクチン基礎講座も示されています。ワクチン実施機関は厚生労働省検疫所のFORTH海外で健康に過ごすために(<http://www.forth.go.jp/>)や日本渡航医学会のホームページ(<http://www.travelmed.gr.jp/>)などで検索ができます。日本渡航医学会は、2011年よりいまだ我が国では数少ないトラベルクリニックを全国に普及させることを目的としたトラベルクリニックサポート事業を開始しました。

日本人が以前より気軽に海外渡航するようになり、渡航地に存在する感染症に罹患する機会は今後も増加することが予想されます。楽しい旅をするには渡航前に観光、ショッピングなどのみならず、健康や安全への備えが大切です。ワクチンで全ての病気を防ぐことはできませんが、少なくとも渡航地に存在し、罹患率の高い疾患、重症化しやすい疾患あるいは致死率の高い疾患でワクチンにより予防可能な疾患については事前のワクチン接種を検討すべきと思われます。今後わが国における海外渡航者のためのワクチンの環境整備が向上するとともに、海外渡航者が事前に渡航地の感染症情報を収集し、必要な感染症対策を準備する習慣をもてるよう啓発していくことが大切です。

#### 文 献

- 1) 海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究班：海外旅行者の予防接種Q&A. 厚生労働科学研究費補助金・新興再興感染症研究事業, 2008.
- 2) 海外渡航者のためのワクチンガイドライン2010作成委員

表 2. 医療関係者のためのワクチン接種

	対象者	不適応者	接種時期	方法	効果	全身性副反応	備考
B型肝炎	医師、看護師、臨床検査技師など患者の血液・体液及びこれらが付着した環境表面に触れる可能性があるすべての医療関係者(事務員、委託業者、実習生などを含む)でHBs抗原、HBs抗体陰性者	・明らかな発熱者 ・重篤な急性疾患の罹患者 ・本剤のアナフィラキシー既往者	就業(実習)前に1シリーズのワクチン接種を終了していることが望ましい	・0.1,5~6カ月の3回接種(1シリーズ) ・3回目接種1~2ヶ月後にHBs抗体検査 ・抗体陽性にならなかった場合はもう1シリーズの接種を考慮	・初回の1シリーズで85~95%で抗体陽性化(>10 mIU/ml) ・追加の1シリーズで再接種者の30~50%で抗体陽性化 ・2シリーズでも抗体陽性化しない場合はそれ以上の追加接種は推奨されていない	・発熱、全身倦怠感 ・ショック、アナフィラキシー様症状(まれ)	・環境中でも7日以上感染性がある ・応答者では経年的な抗体価の低下にもかかわらずワクチン効果が持続するため欧米では追加接種は不要とされているが、まだ議論の分かれるところである
インフルエンザ	すべての医療関係者(事務員、委託業者、実習生などを含む)	・明らかな発熱者 ・重篤な急性疾患の罹患者 ・本剤のアナフィラキシー既往者	流行期の前までには接種を完了することが勧められる	・通常毎年1回接種	・効果が現れるまで約2週間程度かかり、約5ヶ月間効果が持続する ・65歳以下の健康成人での発症予防効果は70~90%	・発熱、頭痛、悪寒、倦怠感 ・ショック、アナフィラキシー様症状(まれ)	・過去に接種歴がない場合、2回接種した方がより抗体価が上昇するとの報告がある
麻疹	患者と接触する可能性のある医療関係者で、血清抗体価が基準を満たさない者(詳細は「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」を参照)	・明らかな発熱者 ・重篤な急性疾患の罹患者 ・本剤のアナフィラキシー既往者 ・明らかな免疫低下者 ・妊婦	就業(実習)前にワクチン接種を終了していることが望ましい	・麻疹と風疹は混合ワクチンと単独ワクチンがある ・1回または2回接種(詳細は「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」を参照)	・1回接種で95%以上の免疫獲得が期待される	・発熱、発疹、全身倦怠感 ・ショック、アナフィラキシー様症状(まれ) ・脳炎(まれ)	・免疫のない成人は重症化する可能性がある ・ワクチン接種記録、罹患記録を医療機関と本人の両方で保管する
風疹	患者と接触する可能性のある医療関係者で、血清抗体価が基準を満たさない者(詳細は「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」を参照)	・明らかな発熱者 ・重篤な急性疾患の罹患者 ・本剤のアナフィラキシー既往者 ・明らかな免疫低下者 ・妊婦	就業(実習)前にワクチン接種を終了していることが望ましい	・麻疹と風疹は混合ワクチンと単独ワクチンがある ・1回または2回接種(詳細は「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」を参照)	・1回接種で95%以上の免疫獲得が期待される	・リンパ節腫脹、関節痛 ・ショック、アナフィラキシー様症状(まれ)	・免疫のない成人は重症化する可能性がある ・ワクチン接種記録、罹患記録を医療機関と本人の両方で保管する
水痘	患者と接触する可能性のある医療関係者で、血清抗体価が基準を満たさない者(詳細は「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」を参照)	・明らかな発熱者 ・重篤な急性疾患の罹患者 ・本剤のアナフィラキシー既往者 ・明らかな免疫低下者 ・妊婦	就業(実習)前にワクチン接種を終了していることが望ましい	・単独ワクチン ・1回または2回接種(詳細は「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」を参照)	・1回接種で95%以上の免疫獲得が期待される	・発熱、発疹、水疱 ・ショック、アナフィラキシー様症状(まれ)	・免疫のない成人は重症化する可能性がある ・ワクチン接種記録、罹患記録を医療機関と本人の両方で保管する
流行性耳下腺炎	患者と接触する可能性のある医療関係者で、血清抗体価が基準を満たさない者(詳細は「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」を参照)	・明らかな発熱者 ・重篤な急性疾患の罹患者 ・本剤のアナフィラキシー既往者 ・明らかな免疫低下者 ・妊婦	就業(実習)前にワクチン接種を終了していることが望ましい	・単独ワクチン ・1回または2回接種(詳細は「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」を参照)	・1回接種で95%以上の免疫獲得が期待される	・発熱、耳下腺腫脹・無菌性髄膜炎、難聴、精巣炎(まれ) ・ショック、アナフィラキシー様症状(まれ)	・免疫のない成人は重症化する可能性がある ・ワクチン接種記録、罹患記録を医療機関と本人の両方で保管する

参考文献：日本環境感染学会「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」日環境感染症誌Vol.24 Suppl., 2009 ([http://www.kankyokansen.org/modules/publication/index.php?content\\_id=4](http://www.kankyokansen.org/modules/publication/index.php?content_id=4))

表 3. 海外でかかりやすい感染症

感染経路	生活上の注意	感染症	主な流行地域	主な症状	予防接種の有無
飲食物から感染	・ミネラルウォーターを飲む ・加熱した料理を食べる	旅行者下痢症	発展途上国	下痢, 嘔吐	
		A型肝炎	発展途上国	発熱, 黄疸, 全身倦怠感	○
		ポリオ	南アジア, アフリカ	発熱, 手足の麻痺	○
		腸チフス	発展途上国(とくに南アジア)	発熱, 腹痛	○*
		細菌性赤痢	発展途上国	発熱, 腹痛, 下痢, 血便	
		コレラ	発展途上国	水様性下痢, 脱水症状	○*
患者の飛沫などで感染	・手洗いやウガイ ・人ごみを避ける	インフルエンザ	全世界	発熱, 咽頭痛	○
		結核	発展途上国	咳・たん, 体重減少	○
		流行性髄膜炎	西アフリカなど	発熱, 意識障害, 頭痛	○*
蚊に媒介	・皮膚を露出しない ・昆虫忌避剤を塗る ・殺虫剤を散布する	マラリア	発展途上国(熱帯・亜熱帯)	発熱, 悪寒	
		デング熱	東南アジア, 中南米	発熱, 発疹	
		日本脳炎	アジア	発熱, 意識障害	○
		黄熱	熱帯アフリカ, 南米	発熱, 黄疸	○
性行為で感染	・行きずりの性行為を控える ・医療行為にも注意	B型肝炎	アジア, アフリカ, 南米	発熱, 黄疸, 全身倦怠感	○
		梅毒	発展途上国	性器潰瘍, 皮疹	
		HIV感染症	全世界(とくに発展途上国)	発熱, リンパ節腫脹	
動物から感染	・動物に近寄らない	狂犬病	全世界(とくに発展途上国)	恐水発作, けいれん	○
傷口から感染	・傷口を消毒する	破傷風	全世界	口が開かない, けいれん	○

\*腸チフス, コレラ, 流行性髄膜炎には予防接種はあるが日本では認可されていない。

(海外旅行者の予防接種Q&A, 厚生労働科学研究費補助金・新興再興感染症研究事業 海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究班より引用, 一部改変) MMWR Vol.60 No.7, 2011 (<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6007.pdf#search>)

会：海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010. 日本渡航医学会, 2010.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：二木芳人：講演料(アステラス製薬, MSD, グラクソ・スミスクライン, 塩野義製薬, 第一三共, 大正富山医薬品, 大日本住友製薬, バイエル薬品, ファイザー), 研究費・助成金(アステラス製薬), 寄付金(武田薬品工業, ファイザー), 寄付講座(アステラス製薬, 科研製薬, 杏林製薬, 塩野義製薬, 第一三共, 大正製

薬, 大日本住友製薬, 大鵬薬品工業, 富山化学工業, Meiji Seikaファルマ), 大石和徳：講演料(MSD), 寄付金(MSD) 渡辺彰：講演料(アボットジャパン, MSD, 大塚製薬, グラクソ・スミスクライン, 塩野義製薬, 第一三共, 大正富山医薬品, 大日本住友製薬, 田辺三菱製薬, 富山化学工業, バイエル薬品, ファイザー), 原稿料(協和企画, ユニオンエース), 寄付金(アステラス製薬, 第一三共), 寄付講座(杏林製薬, 塩野義製薬, 第一三共, 大正製薬, 大日本住友製薬, 大鵬薬品工業, 富山化学工業, Meiji Seikaファルマ)