

点であるといえます。これに伴い、予防医療の手段としてのワクチン接種について、一般の医療者においても関心が高まってきています。しかし、ワクチン接種を推進したいと思っても、その実践の際にはさまざまな課題が出てきます。注意点もないわけではありません。このようなことはすべてがエビデンスの提示だけで説明されるものではなく、このギャップ埋めるには、多くの経験を

つ医療者の意見やアドバイスを参考にしていく必要があります。本連載では、ワクチン接種の経験豊富な先生方の忌憚のない語りのなかから、「ワクチンの接種は、実際にはどうすればよいか」を引き出すために企画されたものです。本連載の内容が、実際に現場でワクチン接種に取り組まれる医療者にとって少しでも参考となり、日本におけるワクチン接種推進の一助となればと願っています。

Take home message

- インフルエンザは、高齢者や慢性疾患(肺疾患, 心疾患, 腎疾患, 肝硬変), 免疫不全患者においては、超過死亡を考慮すると重症化すると考えられるため、予防する必要がある。
- 妊婦はどの時期であっても接種が推奨される。これは妊娠初期であっても考慮される。
- 医療従事者についても、院内感染対策の観点から接種が推奨される。
- インフルエンザワクチンの接種時期は、接種から抗体価上昇まで2週間程度が必要であることを考慮すると、10月下旬から遅くとも12月までに接種することが望ましい。
- インフルエンザの接種回数は、一般的に成人は1回でよい。



参考文献

- 1) Assad F, Cockburn WC, Sundaresan TK: Use of excess mortality from respiratory diseases in the study of influenza. Bull World Health Organ, 49 (3) : 219-233, 1973.
- 2) 国立感染症研究所感染症情報センター: インフルエンザ関連死亡迅速把握システムーインフルエンザ・肺炎死亡における超過死亡について. 同ホームページより.
<http://idsc.nih.gov/disease/influenza/inf-rpd/00abst.html>
- 3) Sugaya N, Takeuchi Y: Mass vaccination of school children against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. Clin Infect Dis, 41 (7) : 939-947, 2005.
- 4) World Health Organization (WHO) : Influenza (Seasonal). WHO HP Media Centre.
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_211/en/
- 5) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : People at High risk of developing flu-related complications. CDC seasonal Influenza (Flu).
http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm

総論

ワクチンを接種する際に説明すべき内容

渡邊 浩

久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門 教授

プライマリ・ケアにおけるポイント

ワクチン接種に当たっては、受診者（あるいは保護者）に予診票を記載してもらい、体温、体調、感染症・ワクチン接種の既往、基礎疾患の有無、けいれん・アレルギー疾患の既往、女性の場合は妊娠の有無などについて確認したうえで接種可能かどうかを判断する。接種不適合者に該当する場合は、当日の接種を行うことはできないが、接種要注意者に該当する場合は、受診者の健康状態および体質を勘案したうえで、総合的に判断し接種の可否を決めることになる。受診者が複数のワクチンを希望する場合、あるいは近日中にほかのワクチン接種を予定している場合は、同時接種を含め接種間隔について説明する必要があり、ワクチンの種類、接種後の注意事項や副反応などについても説明しなければならない。

はじめに

ワクチン接種を希望する受診者が接種可能かどうかを判断するためには、さまざまな事項について確認しなくてはならない。そのうえで診察を行い接種の可否を決めることになるが、その際受診者に説明すべき内容は、ワクチン接種にかかわる

事項のほかにも、接種間隔、ワクチンの種類、接種後の注意事項や副反応など幅広い。本稿ではワクチンを接種する際に説明すべき内容についてポイントを述べたい。

I 予診におけるポイント

受診者がワクチン接種可能であるかどうかを判断するには、接種にかかわるさまざまな事項を確認しなくてはならず、予診票の活用が不可欠である。

図1に久留米大学病院の海外旅行・ワクチン外来で使用している予診票を示す。質問事項には体温、体調、感染症・ワクチン接種の既往、基礎疾患の有無、けいれん・アレルギー疾患の既往、女性の場合は妊娠の有無などがある。予防接種不適合者および接種要注意者(表1)¹⁾は予診により決められ、予診票(図1)はワクチン接種後も保管

しておく必要がある(5年間保管が望ましい)。予診票の回答欄で左側の「ある」などのところにチェックがある場合(図1)に、詳細について受診者に確認するという手順になる。各質問事項の詳細および対応は予防接種ガイドライン¹⁾や予防接種に関するQ&A集²⁾に記載されているので参照されたい。

接種不適合者に該当する場合は、当日のワクチン接種を行うことはできないが、接種要注意者に該当する場合は、受診者の健康状態および体質を

予防接種を受ける人の名前			生年月日		
保護者の氏名 (接種者が未成年の場合)		男・女	大正 昭和 平成	年 月 (満 歳)	日生
住 所		TEL	—	—	

予防接種を受ける方の状態について、次の質問事項にお答えください

質問事項		回答欄		医師記入欄
1.	現在の体温は何度ですか	度 分		全
2.	今日は、ふだんと違って具合の悪いところがありますか	あ る	な い	全
3.	最近の4週間以内に病気にかかりましたか	かかった(病名)	いいえ	全
4.	1ヵ月以内に、麻疹・風疹・みずぼうそう・おたふくかぜなどの病気の方と明らかな接触がありませんか	あ る	な い	A 狂
5.	4週間以内に生ワクチン(右記)の予防接種を受けたことがありますか	麻疹, 風疹, ポリオ, BCG, おたふくかぜ, 水痘, 黄熱	な い	全 狂
6.	1週間以内に不活性ワクチンの予防接種を受けたことがありますか	ある(予防接種名)	な い	全
7.	以下の予防接種で受けたことがあれば、○をつけてください	A型肺炎, B型肝炎, 日本脳炎, 狂犬病, 破傷風トキソイド, 黄熱病		全
8.	今までに特別な病気(先天性異常, 心臓, 腎臓, 肝臓, 脳神経, 免疫不全症, その他の病気)にかかり医師に診察を受けていますか	いる(病名・主治医コメント)	いいえ	全
9.	これまでにけいれんを起こしたことがありますか	ある(時期・回数)	な い	全
10.	これまでに予防接種を受けて具合が悪くなったことがありますか 予納接種の名前()	は い	な い	全
11.	薬や食品で、体の具合が悪くなったことがありますか	ある(医療品名・食品名, 内容)	な い	全
12.	ゼラチン含有製剤やゼラチン含有食品に対してショック, じんま疹, 呼吸困難, 口唇浮腫, 喉頭浮腫などの過敏症を起こしたことがありますか	ある(時期・回数)	な い	狂
13.	(女性の方に)妊娠していますか。また、その疑いはありますか 最終月経はいつですか(月 日~ 月 日)	妊娠している	な い	全
14.	その他, アレルギーの病気はありませんか 花粉症(ある ない) 喘息(ある ない) アトピー(ある ない) 食べ物や薬でじんま疹など(ある ない)			

記載日 _____年 ____月 ____日 医師署名欄 _____

図1 ワクチン予診票

勘案したうえで総合的に判断し、接種の可否を決めることになる。

37.5℃以上の発熱があれば予防接種不適合者になってしまうため、体温には注意する必要があるが、とくに症状がないにもかかわらず37.5℃を少し超える程度の発熱を認めることは時に経験する。このような場合、少し時間をおいて再度測定

すると体温が低下することも少なくないため、当院では受診者に説明をしたうえで2回程度までは体温の再検を行うようにしている。

一方、受診者が回答欄(図1)で右側の「ない」などにチェックをしても注意しなくてはならないのは、妊娠についての質問事項である。とくに生ワクチンは全妊娠期間を通じて接種してはなら

表1 予防接種不適合者および予防接種要注意者

予防接種不適合者
1. 明らかな発熱(通常37.5℃以上)を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 当該疾病にかかわる予防接種の成分によってアナフィラキシーを呈したことが明らかな者
4. 生ワクチンの場合は妊娠していることが明らかな者
5. BCG接種の場合は外傷などによるケロイドが認められる者
6. その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者
予防接種要注意者
1. 心臓血管系、腎臓、肝臓、血液疾患および発育障害などの基礎疾患を有する者
2. 予防接種後2日以内に発熱のみられた者および全身性発疹などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
3. 予防接種成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
4. 過去にけいれんの既往のある者
5. 過去に免疫不全の診断がなされている者および近親者に先天性免疫不全者がいる者
6. BCGについては、過去に結核患者との長期的接触がある者、その他の結核感染の疑いのある者

(文献1)より一部改変)

ないため、最終月経の確認を怠らないようにする必要がある。久留米大学病院の海外旅行・ワクチン外来では開設以来約6年間に、女性受診者が妊娠の疑いが「ない」にチェックをしているにもかかわらず、最終月経などより妊娠の可能性が完全に否定できないと判断し、生ワクチンの接種を見

合わせた症例が10数例あり、そのうち2症例で後日妊娠していたことが判明している。通常より月経不順のある女性は月経の遅れに慣れており、妊娠に関する質問事項に対し、「多分ない」のつもりで「ない」にチェックすることがあることに留意しておく必要がある。

II 同時接種を含めたワクチンの接種間隔

受診者が複数のワクチンを希望する場合、あるいは近日中にほかのワクチン接種を予定している場合は、同時接種を含めワクチンの接種間隔について説明しなくてはならない。

医師が必要と認める場合には、接種部位を別にして同時に複数のワクチンを接種することはわが国でも認められているが、諸外国では一般的に行われている医療行為である。同時接種については、「①複数のワクチン(生ワクチンを含む)を同時に接種して、それぞれのワクチンに対する有効性について、お互いのワクチンによる干渉はない」、「②複数のワクチン(生ワクチンを含む)を同時に接種して、それぞれのワクチンの有害事象、副反応の頻度が高まることはない」、「③同時接種において、接種できるワクチン(生ワクチンを含む)の本数に原則制限はない」などがわかっている。また、同時接種の利点として、ワクチンの接

種率の向上、早期からの有効性、受診者および医療者の時間的負担の軽減などがあげられ、これにより日本小児科学会は、同時接種は日本の子どもたちをワクチンで予防できる病気から守るために必要な医療行為であると考えている。

同時接種でない場合には、次のワクチン接種までに、不活化ワクチンやトキソイドで6日以上、生ワクチンで27日以上の間隔を空ける必要があることを説明する(図2)¹⁾。これは不活化ワクチンおよびトキソイドの場合は、1週間経てばワクチンによる副反応がほぼなくなるからであり、生ワクチンの場合はウイルスの干渉を防止するため、4週間以上の間隔を空けることになっている。また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、ワクチンの記録は怠らず、長期間の免疫をもつために次回のワクチン接種はいつ頃にすべきかを知らせることも大切である。

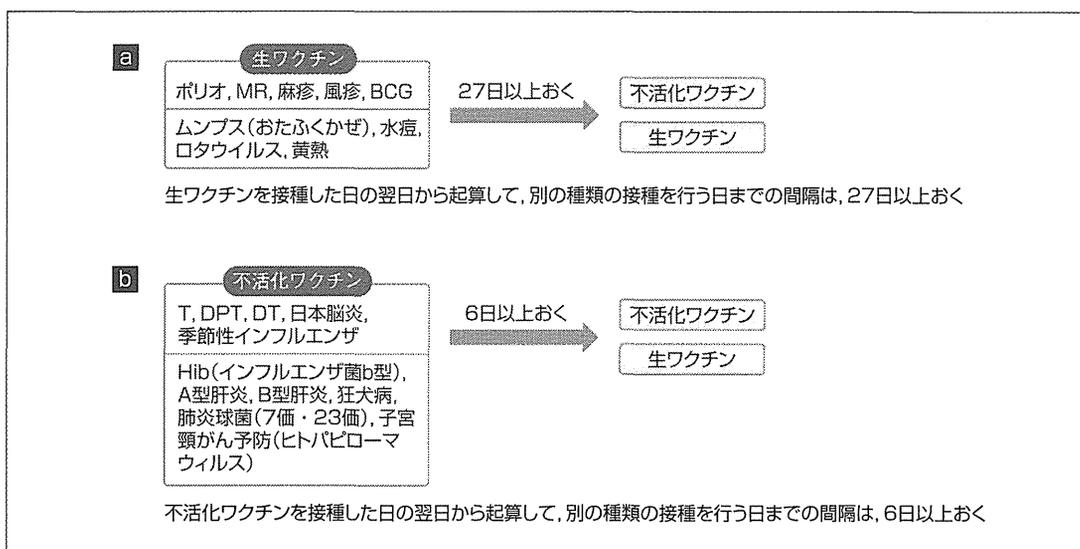


図2 ワクチンの接種間隔

(文献1)より

III ワクチンの種類

ワクチンは生ワクチン, トキソイド, 不活化ワクチンに大別され, それぞれ成分, 効果の持続期間, 長所と短所が異なるため, 状況に応じて受診者に説明する必要がある(表2).

生ワクチンは弱毒化した病原体が成分であり, 一般に免疫の持続時間は長い, まれにワクチン株による感染が起こり得る. 先にも述べたように, 通常, 生ワクチンは全妊娠期間を通じて接種できないため, 妊娠していないことを慎重に確認して接種し, さらに接種後は約2ヵ月間の避妊が必要であることを説明する.

一方, トキソイド, 不活化ワクチンの場合, 一般に免疫の持続時間は短い, 成分が無毒化し

た毒素や不活化したウイルスまたは菌体成分であり, ワクチン接種に伴う感染の危険性は低い. トキソイド, 不活化ワクチンの接種が胎児に影響を与えるとは考えられていないので, 妊娠中であっても接種可能である. ただし, 一般にわが国では妊娠初期は自然流産の確率も高い時期であることから, この時期の接種は避けたほうがよいと考えられている. しかし, 2009年に発生したパンデミックインフルエンザ2009(新型インフルエンザ(A/H1N1))の際は, 妊娠中にインフルエンザを発症した場合の重症度を鑑み, 妊娠の時期にかかわらず接種が推奨された.

表2 ワクチンの分類と特徴

ワクチンの種類	成分	効果の持続	長所と短所
生ワクチン	弱毒化した生きた病原体	長期間	免疫の持続時間が長い, まれにワクチン株による感染がある. 麻疹, 風疹, ムンプス(おたふくかぜ), 水痘, 黄熱など
トキソイド	無毒化した毒素	数年	ホルマリン処理で無毒化されるが, 単独では免疫原性が低い. 破傷風, ジフテリアなど
不活化ワクチン	不活化したウイルスまたは菌体成分	数年	無毒化されているので感染の危険性は低い, 免疫の持続時間は短い. 日本脳炎, 狂犬病, A型肝炎・B型肝炎, 肺炎球菌, インフルエンザワクチンなど

Ⅳ ワクチン接種後の注意事項や副反応

ワクチン接種後の注意事項としては、①アナフィラキシーなどの重篤な副反応がまれではあるが起こり得るため30分程度は様子を観察する、②生ワクチンでは4週間、不活化ワクチンでは1週間程度は副反応の出現に注意する、③入浴は可、④激しい運動は避ける、などを受診者に説明することが大切である。とくにワクチン接種後のアナフィラキシーショックはきわめてまれと考えられているが、起こり得る事象であることを常に認識しておく必要がある。以下に自験例を提示する。

症 例：22歳，女性，大学生。

既往歴：特記事項なし。喘息を含めてアレルギー疾患の既往なく、過去のワクチン接種での副反応はなかった。

現病歴：2週間程度ケニアの病院を訪問するため、破傷風トキソイドの接種を希望し外来を受診。診察上問題なく、体温36.7℃。左上腕に破傷風トキソイド接種約2分後、

会話途中で意識消失、顔面紅潮が出現し、喘鳴もみられた。意識は約2分で回復するも不安定な状態であり、血圧82/57と血圧低下を認めた。ワクチン接種に伴うアナフィラキシーショックと判断し、エピネフリン皮下注、ステロイド投与、酸素吸入を行い、経過観察目的で4日間の入院後、軽快退院となった。

当院ではすべての受診者に、ワクチン接種後のアナフィラキシーショックはきわめてまれではあるものの起こり得る副反応であることを伝え、接種後少なくとも15分間は診察室前のソファで様子を見るよう説明している。また、比較的よくみられる副反応としてワクチン接種部位の発赤、腫脹、疼痛や発熱などがあり、その多くは自然経過することが多いが、程度がひどい場合や持続する場合にはワクチンの記録帳に記載されている外来の連絡先に電話するよう話している。

おわりに

ワクチンを接種する際に受診者に伝えるべき内容は幅広い。受診者には丁寧な問診、診察を行い、ワクチン接種の可否を判断したうえで、受診者の状況に応じた説明をする必要がある。またワクチ

ン接種後の副反応には接種直後に起こり得る重篤なものから少し時間が経ってから出てくるものまであり、その対応についての説明を怠ってはならない。



参考文献

- 1) 予防接種ガイドライン等検討委員会(監)：予防接種ガイドライン 2012年度版，公益財団法人予防接種リサーチセンター，東京，2012。
- 2) 2012 予防接種に関するQ & A集，一般社団法人日本ワクチン産業協会，東京，2012。

ケースで学ぶ

予防接種の実例 第7回

〈編集幹事〉竹下 望 山元 佳 氏家無限
金川修造 大曲貴夫
国立国際医療研究センター国際感染症センター

本連載について

症例をベースに各領域のエキスパートが、プライマリ・ケア医の視点で予防接種についてディスカッションします。現場で経験する多くの葛藤や正解のない問題に対し、その落としどころを探っていきます(全8回)。

肺炎球菌

Case 10年以上にわたり、高血圧と2型糖尿病治療歴のある58歳男性。糖尿病コントロール不良により腎機能が低下しており、今後は血液透析の導入が検討されている。また20歳頃から1日20本の喫煙歴があり、最近では階段を昇るときに息切れを自覚している。主治医よりワクチンによる予防に関して相談を受けた。

討論者………

大曲貴夫 先生(国立国際医療研究センター病院国際感染症センター センター長)

渡邊 浩 先生(久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門 教授)

山本舜悟 先生(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻)

🤔 考慮すべきワクチン

大曲：今回のケースのような患者に対して、まずはどのようなワクチンを勧められますか。

渡邊：年齢は58歳と比較的若いですが、糖尿病のコントロール不良であり、喫煙者で最近では階段を昇るときに息切れを自覚するようになったとありますから、現時点でヒュー・ジョーンズ(Hugh-Jones)分類にてⅡ度以上の労作時呼吸困難があるということになると思います。このような方が肺炎を起こしますと重症化して、場合によっては致命的になり得る可能性がありますから、やはり肺炎の重症化を予防する23価肺炎球菌ワクチン(肺炎球菌ワクチン)、それから肺炎の引き金としてのインフルエンザを予防するインフルエンザワクチンが最も推奨されるワクチンではないかと考えます。

大曲：山本先生はいかがでしょうか。

山本：渡邊先生がおっしゃった肺炎球菌ワクチン、

インフルエンザワクチンは優先順位が高いと私も考えます。あと、日本では大人への接種は少ないですが、透析導入前ということですので、HBVワクチンを考慮してもよいかなと思います。

🤔 肺炎球菌の疫学とワクチンの副反応

大曲：ありがとうございます。3つのワクチンをあげていただきましたが、そのなかで肺炎球菌ワクチン(ひとくちMEMO①)に関して、具体的にお話していきたいと思います。渡邊先生、肺炎球菌について簡単にご説明いただけますでしょうか。

渡邊：日本人の死因は悪性新生物が最も多く、次に心疾患、肺炎と続いています。少し前までは脳血管障害が3番目の死因でしたが、2011(平成23)年に肺炎が第3位になりました(図1)。肺炎は抗菌薬の臨床応用などにより、いったんは死亡率が低下したものの、近年再び増加傾向になってい

2種類の肺炎球菌ワクチン

現在日本では肺炎球菌ワクチンとして、7価肺炎球菌結合型ワクチン(7-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV7)、23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine : PPSV23)の2種類が認可されている(13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)は現在承認申請中)。海外では、PCV7、PCV13が小児用として実施されており、PPSV23が成人用として認可されている。

さらにヨーロッパでは2011年10月、アメリカでは2012年6月より、PCV13の成人に対する有効性が認められ、接種推奨とされた。使用方法は、まずPCV13を接種し、8週以上の間隔をあけてPPSV23を接種するとされている。このスケジュールの根拠となったアメリカの報告では、CD4 > 200 cells/ μ Lと比較的免疫状態が保たれているHIV罹患患者にPCV7とPPSV23を単独接種した場合には、PCV7を接種した群で肺炎球菌に対する抗体価がより上昇し、両方を併用した場合はPCV7を先行した群で有効性が高かったとされ¹⁾これによりPCV13もPPSV23より早く接種することとなったのである。

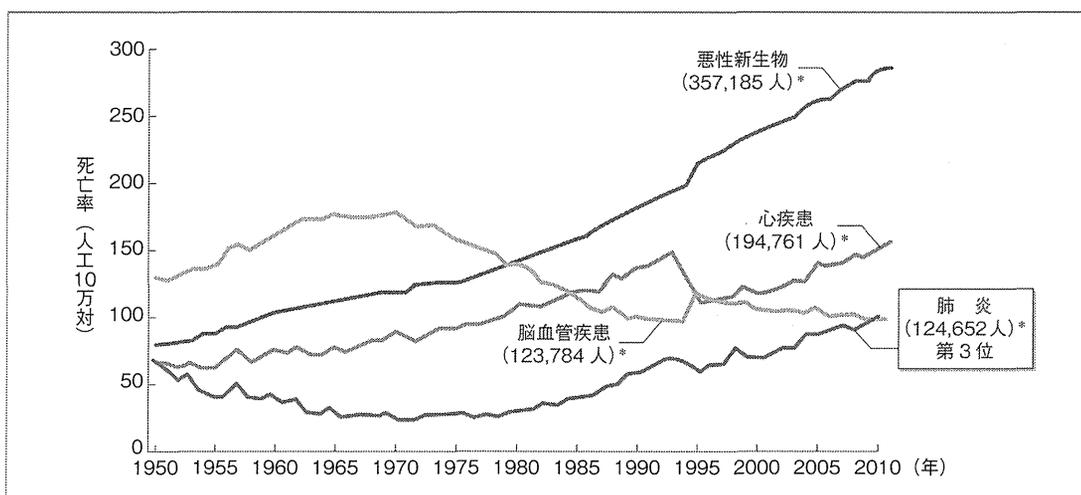


図1 日本における死因別にみた死亡率の年次推移

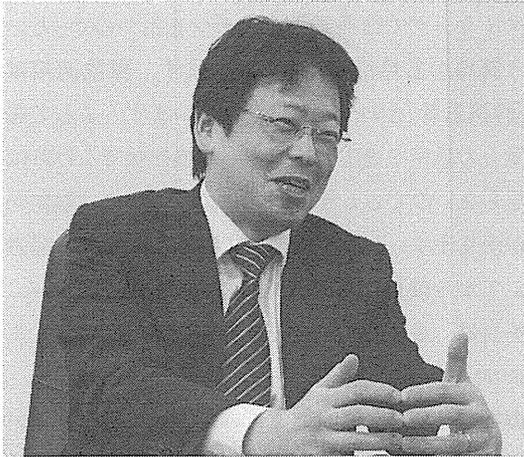
* : ()内は2011年の死亡者数。

(厚生労働省「人口動態統計月報年計(概数)の概況(2011年)」より)

ます。その原因は、肺炎の死亡者の95%が65歳以上の方ですから、高齢者の増加にあると考えられています。年齢別の肺炎の死亡率は70代以降に増加し、とくに80代以降は急速に増加しています(図2)。このように高齢になればなるほど肺炎による致死率は高くなりますから、肺炎をいかに予防するかは重要な問題です。

肺炎球菌は世界中どこであれ、市中肺炎の原因

としては最も多い細菌です。肺炎球菌ワクチンは、90種類以上ある肺炎球菌の血清型のうち23種類をカバーしていますが、2001年から2003年にかけてわれわれが行った肺炎球菌性市中肺炎の全国調査によると、市中肺炎症例より分離された肺炎球菌114株のうち94株(82.5%)は肺炎球菌ワクチンに含まれている血清型でした。インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンを併用して接種



大曲貴夫 先生
 (国立国際医療研究センター病院国際感染症センター センター長)

することで、65歳以上の肺炎の死亡率は約半数まで減少するというデータが、海外でもわが国でも報告されています。したがって、インフルエンザは流行株が毎年変わるのでワクチン接種は毎年行い、肺炎球菌ワクチンは5年おきに打つというのがよいのではないのでしょうか。

大曲：ありがとうございます。では、肺炎球菌ワ

クチンの副反応についてはいかがでしょうか。

山本：副反応として重篤なものはほとんどなく、1番多いのは注射部位の腫れや発赤など、局所の反応です。再接種の間隔が5年になった理由の1つに、4年以内に再接種すると局所の副反応が強くなるからということもあります。ですが、そのような局所の副反応の大部分は数日以内に治まるといわれています。

滝邊：それ以外に、やはりアナフィラキシーショックについても考慮しなければいけないと思います。私はこれまでワクチン接種後のアナフィラキシーショックを2回経験しています。久留米大学病院で行っているワクチンの外来では、救急セットを準備し、どんなワクチンであっても接種した後にアナフィラキシーショックが起こり得る可能性のあることをすべての患者に説明し、接種後15分間は診察室の前でまわってもらっています。アナフィラキシーショックはきわめてまれではありますが、可能性がゼロではない限り、やはり対策は講じておくべきだと考えます。

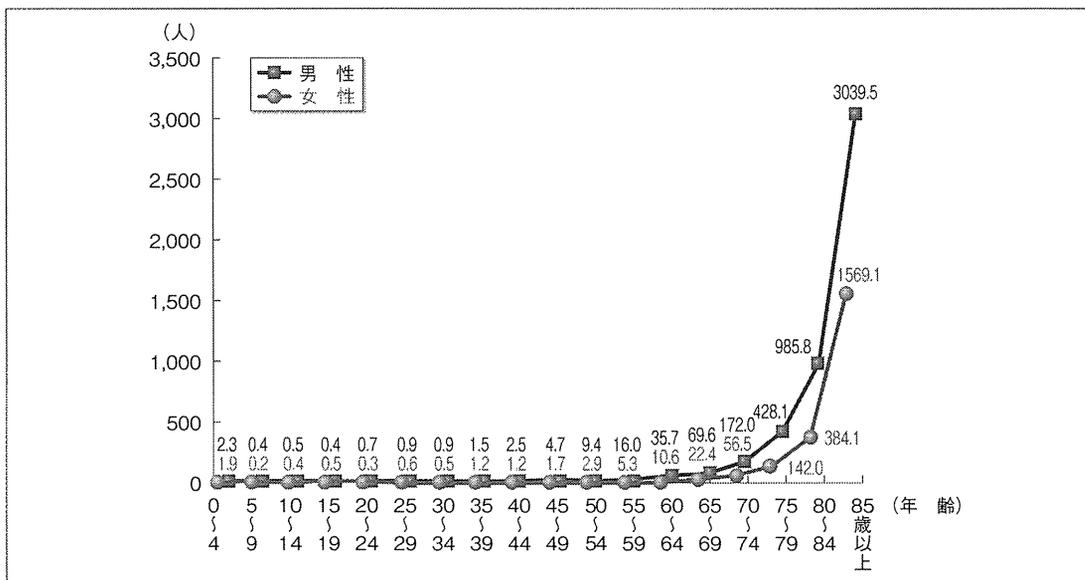


図2 年齢別・性別肺炎死亡率(10万人対)

対象・方法：2005年1月1日～12月31日までの間に「戸籍法」および「死産の届出に関する規程」により届け出られた出生、死亡、婚姻、離婚および死産の全数について厚生労働省大臣官房統計情報部が集計を行った。(厚生労働省「平成17年人口動態統計」より)

肺炎球菌ワクチンの保険適用 および公費助成

大曲：まずはどういう患者に対して保険適用があるかについてお話しいただけますか。

山本：肺炎球菌のワクチンに関しては、成人では脾臓摘出(脾摘)の患者にしか保険適用されません(ひとくちMEMO②)。ですが、任意接種ながらも、接種すべき対象としてはその他の免疫不全者や慢性疾患のある方があげられます。現在では65歳以上の高齢者には自治体から助成金が出る所も多いですから、積極的に接種したほうがよいと思います。

瀧邊：2012年8月1日現在、804ヵ所の自治体で補助をしていますから、公費助成を受けられるところはかなり多いです。これによって、65歳以上の接種率は20%近くまで上昇しました。

大曲：自治体の助成というのは2回目以降も毎回出るのでしょうか。

瀧邊：正確にはわかりかねますが、自治体によって対応が異なる可能性があると考えられます。2回目以降の接種をされる場合は事前に各自治体に確認されるとよいでしょう。

免疫不全者に対する肺炎球菌 ワクチンの接種時期

大曲：ところで、脾摘後の方に対して、「どの

タイミングで肺炎球菌ワクチンを打つのか」という問題が当然出てくると思います。保険適用は「脾摘患者」ということになっています。よって保険上の厳密な適応の観点からは摘出後でなければならぬのですが、免疫獲得までには時間がかかります。しかし摘出して時間があまりに経過してから接種してしまっただけでは意味がありません。本当は、もっと早い段階で打たないといけませんよね。

山本：脾摘の2週間前までの接種が望ましいといわれています。

瀧邊：こういった接種について、どこまで保険適用が認められるかについては明確には決まっていますが、久留米大学病院では、以前肺炎球菌ワクチン未接種の脾摘患者が重症の肺炎球菌性肺炎のために亡くなられたという事例がありましたので、現在では脾摘手術の日程が決まり次第、できるだけ早く肺炎球菌ワクチンを接種するように心がけています。

大曲：今回のケースは糖尿病のコントロール不良により透析導入が検討されています。透析患者に対する接種タイミングについてはいかがでしょうか。

山本：透析導入が決まったら、すぐに打ったほうがよいです。まっている間に肺炎球菌の重症感染症になってしまったら意味がありませんから、私自身、肺炎球菌のワクチンを接種して1週間以内に肺炎球菌による菌血症になって亡くなられた方

ひとくちMEMO ②

脾摘患者における侵襲性肺炎球菌感染症

脾臓は、オプソニン抗体を産生するため、莢膜を有する細菌に対して、効果的な役割を果たすことが知られている。実際に、脾摘患者が侵襲性肺炎球菌性感染症を罹患した場合、1日で死亡へ至り得る。この頻度は、脾臓がある人に比べて600倍とされている²⁾。



渡邊 浩 先生
(久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門 教授)

というのを経験したことがあります。お金の問題はありますが、それをクリアできるのであれば、早めに接種すべきだと思います。

いつ再接種をすべきか

大曲：次に、再接種をいつするかについて教えてください。

渡邊：肺炎球菌ワクチンの抗体がどれくらい持続するかについては、血清型によって、長期間もつものもあれば、数年程度で抗体価が低下してしまうものもあるといわれています。しかし、短期間で再接種すると局所の副反応が強まってしまうから、やはり5年ごとに接種するというのが妥当ではないかと思います。

ただ、私が患者に説明するときには「肺炎というのはいきなりなるのではなくて、かぜをこじらせてなるものです。一般的にかぜといわれているもののなかにはインフルエンザが含まれており、インフルエンザにはワクチンがあります。インフルエンザは毎年流行が変わりますから、インフルエンザワクチンは毎年きちんと接種し、そのうえで肺炎球菌ワクチンは5年おきに接種しましょう」と話しています。ワクチン接種後は、接種日と有

効期間の目安を書いて渡すようにしています。

大曲：以前は再接種が禁忌でしたよね。

渡邊：2009年に41年ぶりに新型インフルエンザが発生したのを契機に、肺炎球菌ワクチンの再接種が認められるようになりました。それ以前には、肺炎球菌ワクチンは1回しか打てないという状況でしたから、「65歳や70歳で打つのはまだ早い、もうちょっと先にとっておかないと……」という時期がありました。アメリカでは初回接種から5年以上経過後に1回だけ再接種ができますし、イギリスやフランスでは、日本と同様に5年おきの再接種が可能です。

免疫不全者に対するワクチン 接種率を向上させる工夫

大曲：免疫不全者に対する肺炎球菌ワクチン接種率を向上させることが推奨されながらも、現場ではなかなか実現できていませんね。

渡邊：臨床医がワクチンを必要だと思うのは、やはり重症例や死亡例を経験したときです。このような症例は1人の医師が多く経験するわけではありませんので、そのような症例経験をほかの医療従事者と共有する機会をもつというのが大切なことだと思います。大学病院などの大病院では、年に数例というレベルですが、肺炎球菌性肺炎のために重症化されたり亡くられる患者がいます。このような症例について、ワクチン専門の医師だけでなく、他科の医師やコメディカルも集めてカンファレンスなどで症例検討することで、そのような患者にどのようにワクチンを接種するのかという情報の共有化とともに、ワクチン接種意識を向上させるのがよいのではないのでしょうか。

大曲：たしかにそうですね。脾摘にかかわる可能性のある外科の先生方と話をしていると、やはり肺炎球菌ワクチンに対してあまり興味を示されない方が多いように感じます。脾摘患者が重症の肺

炎球菌感染症にかかる可能性について、「そんなことはない」と現実的に捉えていないようです。そういった意味でも、情報共有を図ってワクチンの大切さを伝えていくべきですね。

ほかに、実際にワクチン接種を担ってほしいけれども、なかなかそういった意識をもってもらえない医師にはどのような方がいるのか、そしてそのような方にはどのような対策を講ずればよいのでしょうか。

山本：やはり、開業医、家庭医のような先生たちは、患者に1番近いところで診療なさっていますから、そういった先生方にどんどんワクチン接種に取り組んでいただきたいです。感染症の専門家や小児科医に対しては、積極的にワクチンに関する啓発活動が行われていますが、そういった医師だけでワクチンを打てる数というのは限られています。やはり一般の開業医の先生方にワクチン接種の重要性を共有していただくためにも、講演会の場などで訴えていく必要があるのではないかと思います。



山本舜悟 先生
(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻)

濃邊：ただ、やはりベテランの先生の意識を変えるというのはなかなか難しいですから、学生や研修医など若いうちからワクチンの重要性について教育していくべきでしょう。

大曲：それでは、今回のケースはこれでおわります。ありがとうございました。

Take home message

- 基礎疾患がある場合、肺炎球菌性肺炎、インフルエンザの罹患および重症化のリスクが上昇する。また観血的処置の頻度が増す透析治療が必要な場合はB型肝炎ウイルス(HBV)に罹患するリスクが上昇するため、ワクチン接種を考慮する。
- インフルエンザワクチンは予防接種法で60歳以上の一部と65歳以上が対象で、肺炎球菌ワクチンは任意接種であるが、自治体からの補助があるので活用できる。
- 肺炎球菌ワクチンは、脾摘の場合に保険適用がある。しかし、ワクチンの有効性を考慮すると、摘出前の接種が望ましい。
- 肺炎球菌ワクチンは、5年の接種間隔で追加接種が可能である。

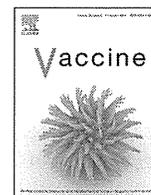
参考文献

- 1) Centers for Disease Control Prevention (CDC) : Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 61 (40) : 816-819, 2012.
- 2) Mandell GL, Bennett JB, Dolin R : Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Seventh Edition, CHURCHILL LIVINGSTONE ELSEVIER, Philadelphia, 3865-3873, 2009.



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease



Kazuyo Tamura^{a,b}, Kousaku Matsubara^c, Naruhiko Ishiwada^d, Junichiro Nishi^e,
Hidenori Ohnishi^f, Shigeru Suga^g, Toshiaki Ihara^g, Bin Chang^h,
Yukihiro Akeda^a, Kazunori Oishi^{a,i,*}, the Japanese IPD Study Group

^a Laboratory for Clinical Research on Infectious Disease, International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka, Japan

^b Department of Respiratory Medicine, Allergy and Rheumatic Disease, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

^c Department of Pediatrics, Nishi-Kobe Medical Center, Kobe, Japan

^d Division of Control and Treatment of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

^e Department of Microbiology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan

^f Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, Gifu, Japan

^g National Mie Hospital, Mie, Japan

^h Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

ⁱ Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1 Toyama, Shinjyuku, Tokyo 162-8640, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 November 2013

Received in revised form

20 December 2013

Accepted 14 January 2014

Available online 29 January 2014

Keywords:

Pneumococcal vaccine

Invasive pneumococcal disease

Hyporesponsiveness

Opsonophagocytic assay

ABSTRACT

Antibody responses to the infecting serotype in children who are vaccinated with pneumococcal conjugate vaccine (PCV) after having invasive pneumococcal diseases (IPD) have not been fully investigated. Of 56 children diagnosed with IPD between October 2009 and April 2013 in whom the infecting serotype was confirmed, 17 who were vaccinated with PCV7 following IPD were tested to determine the geometric mean concentration of serotype-specific immunoglobulin G (IgG) and the geometric mean titers of opsonization indices (OIs) using paired sera obtained at the onset of IPD and after PCV doses following the resolution of IPD. The geometric mean concentrations of serotype-specific IgG for all PCV7 serotypes other than serotype 6B were significantly increased after the last PCV7 dose compared with those at the time of IPD onset ($P < 0.01$), as were the geometric mean titers of OIs for all PCV7 serotypes. In 14 children with IPD caused by PCV7 serotypes for whom both IgG and OI results were available, the OIs for the infecting serotype at the time of IPD onset were < 8 , although the IgG levels varied between from < 0.2 to > 5.0 $\mu\text{g/ml}$. After the last PCV7 dose, the OIs for the infecting serotype remained < 8 for six (43%) of 14 children. In these six children, hyporesponsiveness to PCV7 was specific for the infecting serotype. Hyporesponsiveness was found for serotypes 6B ($n = 5$) and 23F ($n = 1$). No difference was found between the responders ($n = 8$) and the hyporesponders ($n = 6$) with regard to any clinical characteristics. Our data suggest that hyporesponsiveness to the infecting serotype may occur in children vaccinated with PCV7 following IPD.

© 2014 Published by Elsevier Ltd.

1. Introduction

Streptococcus pneumoniae is a major worldwide cause of morbidity and mortality resulting from pneumonia, bacteremia, and

meningitis [1]. Antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide (CPS) and complement provide protection against pneumococcal strains with homologous or cross-reactive capsular serotypes [2]. The introduction in 2000 of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevenar[®], Pfizer) for children in the United States younger than 2 years and children aged 2–4 years in a high-risk category was effective, dramatically reducing the incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) [3,4]. The

* Corresponding author. Tel.: +81 3 5285 1111; fax: +81 3 5285 1129.
E-mail address: oishik@nih.go.jp (K. Oishi).

lowered rate of hospitalization for childhood and adult pneumonia has been sustained during the decade since the introduction of PCV7 [5].

In Japan, PCV7 was licensed in October 2009, the Japanese government began to subsidize it for children less than 5 years of age in November 2010. PCV7 for children under 5 years of age was subsequently included in the routine immunization schedule at public expense in April 2013.

Vaccine-induced protective immunity is currently estimated by measuring the concentrations of serotype-specific immunoglobulin G (IgG) using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) [6] and the opsonization index (OI) using a multiplex opsonophagocytic assay (MOPA) [7]. The World Health Organization (WHO) working group reported that antibody concentrations of 0.2–0.35 $\mu\text{g/ml}$ measured with the ELISA using serum without serum absorption with 22F polysaccharide, correlated best with an OI of 8, which in turn correlated best with protective efficacy [8]. Henckaerts et al. proposed a protective threshold concentration of 0.20 $\mu\text{g/ml}$ assessed with ELISA using serum absorption with 22F polysaccharide as a measure of the serotype-specific efficacy of the pneumococcal conjugate vaccine against IPD among infants less than 1 year of age [9], with an exception of 19F [10]. We recently reported that the OIs for the infecting serotypes in sera of children with IPD were almost undetectable **during acute phase of IPD**, although the levels of serotype-specific IgG were higher than 0.20 $\mu\text{g/ml}$ [11]. **Based on this finding, it was necessary for us to examine whether children with IPD could develop antibody response to the infecting serotype after vaccination with PCV7.**

A previous study demonstrated that most children respond to PCV7 **following resolution of IPD**, but suggested that IPD caused by particular serotypes in children could result in hyporesponsiveness to the infecting serotype [12]. However, limited information is available in regards to **the immune response in children vaccinated with PCV following IPD because the serotype-specific OIs have never been evaluated. We, therefore, conducted the present study to determine antibody response to PCV7 vaccine serotypes by measuring the OIs as well as the IgG levels in children vaccinated with PCV7 following IPD.**

2. Materials and methods

2.1. Patients

Children under 9 years of age, who had infection caused by *S. pneumoniae*, which was isolated from normally sterile body sites such as blood or cerebrospinal fluid, were enrolled in this study when their attending doctors requested the measurement of the antipneumococcal antibodies in their sera. Fifty-six children were enrolled between October 2009 and April 2013 at 41 hospitals in Japan. All of the pneumococcal isolates were serotyped at the Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases, by agglutination tests with rabbit antisera (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark). Serotype 6C was confirmed by an in-house antiserum [13]. Because the OI for the infecting serotype was assumed to be low after the onset of IPD, we determined the antibody response after vaccination with PCV7 following the resolution of IPD. Of 56 children with IPD, 21 received PCV7 vaccination following the resolution of IPD (Fig. 1). One child who died of IPD and the other 34 children did not receive PCV7 vaccination. Paired sera collected at the onset of IPD (the first blood sample) and after PCV7 vaccination (the second blood sample) were collected from 17 children of the 21

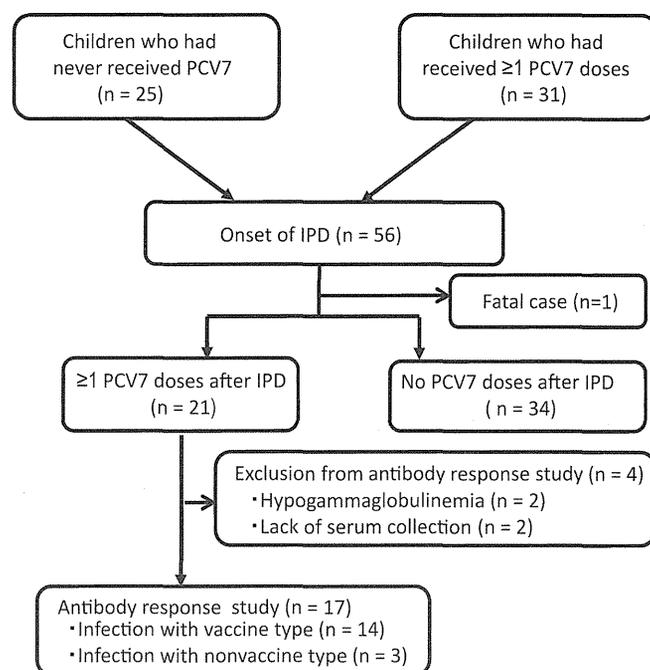


Fig. 1. Flow diagram of this study of children with invasive pneumococcal disease.

children who received PCV7 vaccination following the resolution of IPD. The other four children were excluded from this study was not collected at the time of IPD (two children) or they had comorbid **hypogammaglobulinemia** (two children). Fourteen of the 17 children were infected with a PCV7 serotype, and three were infected with a non-PCV7 serotype. As children received one to three doses of PCV7 after their episode of IPD, we defined the PCV7 dose before the second blood sampling as the last PCV7 dose. The median number of days (range) from IPD onset to the first blood sampling and from the last PCV7 dose to the second blood sampling was 0 (0–11) and 32 (27–120), respectively. The median number of days (range) from the IPD onset to the last PCV7 dose was 132 (15–633). Sera from children were submitted to the Research Institute for Microbial Diseases (RIMD), Osaka University, Japan, for determination of the IgG levels by ELISA and the OIs by MOPA.

Data collected from these patients included age at illness, clinical manifestations, outcome, comorbid conditions, and vaccination history. Clinical manifestations were divided into two categories: meningitis and non-meningitis. The non-meningitis categories included clinical manifestations of sepsis and sepsis with focal signs other than meningitis. The schedule of immunization with PCV7 was implemented according to a previous guideline [3]. The standard schedule is for infants aged 2–6 months: 3 doses as a primary series and the fourth (booster) dose at age 12–15 months. The catch-up schedules are for children aged ≥ 7 months: 2 doses as primary series and 1 dose as a booster for infants aged 7–11 months, 2 doses for children aged 12–23 months, and a single-dose for children aged ≥ 24 months. Furthermore, some of the children received more PCV7 doses than the age-appropriate schedules after treatment for IPD, if the parents or guardians agreed with **additional booster doses of PCV7**. Breakthrough infection was defined as IPD in a child who had received ≥ 1 PCV7 dose and for which the pneumococcal isolate was a PCV7 serotype, and vaccine failure was defined as the subset of breakthrough infection in which the patients had completed the vaccine schedule [3,14,15].

This study was reviewed and approved by the Ethics Committee of RIMD, Osaka University, and conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

2.2. ELISA

Antipneumococcal IgG antibodies were measured with the WHO-approved ELISA using standard reference sera (89-SF and 007sp) and absorptions with C-polysaccharide and 22F polysaccharide, as previously described [6,16]. The cutoff for the assay was 0.05 µg/ml for all serotypes. The levels of serotype-specific IgG for the infecting serotypes, comprising serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F, were determined according to the WHO protocol (available at www.vaccine.uab.edu/ELISA protocol).

2.3. MOPA

The MOPA for the infecting serotype, based on antibiotic-resistant target bacteria, was performed as previously described [7]. The quality-control serum was prepared from pooled sera of adults vaccinated with the PPV23, and this was used in each assay. The OI was defined as the serum dilution that killed 50% bacteria, and OIs were determined using opsoTiter3 software according to the WHO protocol (at www.vaccine.uab.edu/UAB-MOPA). The cutoff for all serotypes was a serum dilution of 1:4, and the value below the cutoff value was represented as <1:4. The serotypes for which we determined OIs in this study were serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F.

2.4. Statistics

Chi-square analysis was used for comparison between children who had never received PCV7 and children who had received at least one dose of PCV7. The OI was logarithmically transformed for statistical analysis. Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test was used to assess the increase in the levels of serotype-specific IgG and the OIs from pre to post vaccination. Chi-square analysis and Mann-Whitney U test were used to assess the differences in clinical characteristics between the responder group and the hyporesponder group. All the analyses were performed with SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). *P*-values less than 0.05 were considered significant.

3. Results

Of 56 the children with IPD enrolled in this study, 31 had received at least one dose of PCV7 at the time of onset of IPD, while 25 children had never received PCV7. Of the 31 patients who had received at least one dose of PCV7, only 5 (9%) had received the full standard schedule of PCV7. The median age (range) in months at the onset of illness for the 56 children with IPD was 17 (3–67). Thirteen children (23%) had comorbid illnesses including hypogammaglobulinemia (*n* = 2), asplenia (*n* = 1), Mondini dysplasia (*n* = 1), bilateral inner ear malformation with cochlea implant (*n* = 1), chronic otitis media (*n* = 1), pulmonary artery stenosis (*n* = 1), chromosomal abnormality and craniosynostosis (*n* = 1), hydrocephalus with VP shunt (*n* = 1), asplenia and single ventricle (*n* = 1), a deficit of the base of skull (*n* = 1), chromosomal abnormality and tetralogy of Fallot (*n* = 1), and deficiency of interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (*n* = 1). Only one fatality was noted: a patient with chromosomal abnormality and tetralogy of Fallot who had received one dose of PCV7 at 2 years of age.

In the 56 children with IPD, the most common infecting serotype was 6B (*n* = 15), followed by 19A (*n* = 10), 6C (*n* = 6), 23F (*n* = 4), 19F (*n* = 4), 14 (*n* = 4), and others (*n* = 13). Twenty-eight children (50%)

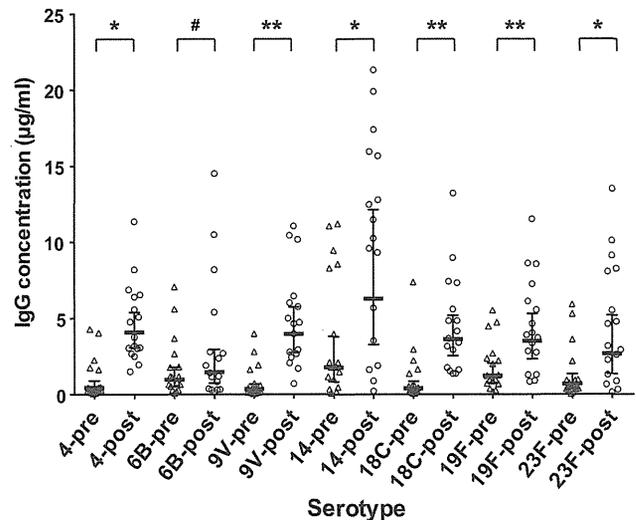


Fig. 2. Comparison of serotype-specific IgG concentrations between the time of onset of invasive pneumococcal disease (IPD) and after PCV7 vaccination in 17 children following the resolution of IPD. The IgG concentrations at the time of onset of IPD and after the last dose of PCV7 are shown as 'pre' and 'post' for each serotype. Bars indicate geometric mean concentrations (GMCs) with 95% confidence intervals. * *P* < 0.01 ('pre' vs. 'post'), ** *P* < 0.001 ('pre' vs. 'post'), # *P* > 0.05 ('pre' vs. 'post').

had IPD that were attributable to PCV7 serotype. Of the 28 children with IPD caused by vaccine serotypes, eight had received at least one dose of PCV7. Of these eight children, three (all with serotype 6B) were defined as vaccine failure, and five were defined as breakthrough infection (three with serotype 6B, two with 23F). The frequency (26%) of IPD caused by PCV7 serotypes was significantly lower in 31 patients who had received at least one dose of PCV7 than in the 25 children who had never received PCV7 (80%) (*P* < 0.001).

To investigate the antibody responses induced in children by PCV7 vaccination following the resolution of IPD, we compared the serotype-specific IgG concentrations and the serotype-specific OIs of 17 children at IPD onset ('pre') and following IPD after the last PCV7 dose ('post') (Figs. 2 and 3). This group included no patients who had been given intravenous immunoglobulin for treatment of IPD or who had a comorbid condition that might influence the antibody response after PCV7 vaccination. The geometric mean concentrations (GMCs) of IgG specific for all of PCV7 serotypes other than serotype 6B were significantly higher after the last PCV7 dose following IPD than those at the onset of IPD (*P* < 0.01, Fig. 2). The geometric mean titers (GMTs) of log₁₀ OIs after the last PCV7 dose were significantly higher than those at the onset of IPD for all the PCV7 serotypes (*P* < 0.01, Fig. 3), although the GMT of log₁₀ OI for serotype 6B was lower after the last PCV7 dose than for the other serotypes.

Of the 17 children, three were infected with a nonvaccine serotype. Therefore, we were not able to determine the serotype-specific IgG concentrations and OIs for the infecting serotype for these children. The serotype-specific IgG concentrations and OIs for the infecting serotype at the onset of IPD and after the last PCV7 dose are shown for the remaining 14 children with IPD infected with a vaccine serotype (Table 1).

Of these 14 children, four had received one or three doses of PCV7 before the onset of IPD. At the onset of IPD, the OIs for the infecting serotypes were <8 for all 14 children, although the levels of serotype-specific IgG varied between 0.17 and 5.62 µg/ml. The OIs for the infecting serotypes remained <8 after the last PCV7 dose for six (43%) of the 14 patients. Therefore, the 14 children were classified into two groups: a responder group (*n* = 8) and a hyporesponder group (*n* = 6). Six children were hyporesponsive to

Table 1
Clinical characteristics including antipneumococcal antibodies of paired serum for infecting serotype in fourteen children.

Case	Sex	Comorbid condition	Clinical category	Infecting serotype	Age (months) at IPD onset	Age (months) at which PCV7 administered		Time (days) from IPD onset to the first blood sampling	Time (days) from the last PCV7 dose to the second blood sampling	IgG concentration and OI for the infecting serotype			
						Before IPD	After IPD			At the first blood sampling		At the second blood sampling	
										IgG (µg/ml)	OI	IgG (µg/ml)	OI
1	F	None	Non-meningitis ^a	23F	11	6,7, and 8	15	0	30	0.34	<4	0.13	<4
2	M	None	Meningitis	6B	21	18	22 and 24 ^b	0	46	1.81	7	1.43	<4
3	F	None	Non-meningitis ^b	6B	31	26	35 ^b	0	120	1.18	<4	0.39	<4
4	M	None	Non-meningitis ^c	6B	30	28	34 ^b and 45 ^b	0	30	0.53	<4	0.32	<4
5	F	None	Meningitis	6B	12,13 ^f	None	13,14, and 32 ^g	0 ^g	103	0.78	<4	2.80	<4
6	M	None	Non-meningitis ^b	6B	14	None	16,18, and 20 ^h	11	32	0.22	<4	0.15	<4
7	M	None	Non-meningitis ^b	23F	12	None	13	0	27	0.36	<4	2.62	19
8	F	None	Non-meningitis ^b	6B	16	None	18 and 19	0	28	5.62	<4	2.37	562
9	F	None	Non-meningitis ^b	23F	18	None	19 and 22	0	31	0.72	<4	8.27	5491
10	M	None	Non-meningitis ^b	6B	14,17	None	31	3 ^g	37	1.78	<4	1.18	17,946
11	M	None	Non-meningitis ^b	19F	35	None	36	0	28	0.68	<4	3.73	85
12	M	None	Non-meningitis ^d	14	13,16	None	16 and 18	0 ^g	42	2.09	5	9.61	4040
13	F	None	Non-meningitis ^b	14	15	None	36	0	31	1.75	<4	3.55	5266
14	M	Mondini dysplasia	Meningitis ^e	9V	67	None	68	1	44	0.17	<4	2.65	491

OI, opsonization index; F, female; M, male.

^a Septic arthritis.

^b Bacteremia.

^c Bacteremic pneumonia.

^d Bacteremia with otitis media.

^e Meningitis with otitis media.

^f This patient had IPD at 12.0 and 13.9 months of age after the first dose of PCV7 at 13.0 months of age.

^g Patient who had two episodes of IPD. Serum was obtained during the first episode of IPD.

^h Additional booster dose of PCV7.

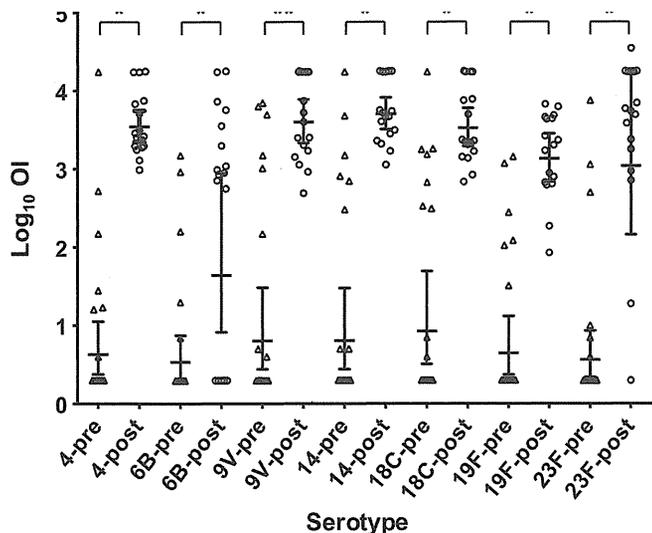


Fig. 3. Comparison of serotype-specific opsonization index (OI) between the time of onset of invasive pneumococcal disease (IPD) and after PCV7 vaccination in 17 children following the resolution of IPD. The log₁₀ OI at the time of onset of IPD and after the last dose of PCV7 are shown as 'pre' and 'post' for each serotype. Bars indicate the geometric mean titers of log₁₀ OIs with 95% confidence intervals. **P* < 0.01 ('pre' vs. 'post'), ** *P* < 0.001 ('pre' vs. 'post').

serotypes 6B (*n* = 5) and 23F (*n* = 1). **Five children (Cases 2, 3, 4, 5 and 6) remained hyporesponsive to the infecting serotype although they received one or two additional booster doses of PCV7.**

To clarify whether the hyporesponsiveness was specific to the infecting serotype, the levels of serotype-specific IgG and OIs are shown for all the PCV7 serotypes at the time of IPD onset and after the last PCV7 dose in the six hyporesponsive children (Table 2). In these six children, the serotype-specific IgG levels and OIs increased for most of the noninfecting PCV7 serotypes, so the hyporesponsiveness was specific to the infecting serotype. Although we compared the clinical characteristics of two groups (responder and hyporesponder) within 14 children with IPD, no significant difference was found for the frequency of female sex (*P* = 0.64), meningitis (*P* = 0.35), presence of comorbid conditions (*P* = 0.37), age at the onset of IPD (*P* = 0.70) or at the first PCV7 dose (*P* = 0.15), **and days from the IPD onset to the last PCV7 dose (*P* = 0.25).**

4. Discussion

This study included 56 children with IPD in whom the infecting serotype was confirmed. As this study included a period of 1 year before the Japanese government started to subsidize the PCV7 (in November 2010), 25 (45%) of the children **had never received PCV7** at the time of IPD onset. The significant difference found in this study in the frequency of IPD with PCV7 serotypes between children who had received at least one dose of PCV7 and PCV7-naïve children is in agreement with a recent report by Harboe et al. [17]. In 17 children who were vaccinated with PCV7 following the resolution of IPD, a significant increase was found after the last PCV7 dose in the level of IgG for all the PCV7 serotypes except serotype 6B and in the OIs for all the PCV7 serotypes.

In all 14 children who had IPD caused by PCV7 serotypes, the OIs to the infecting serotype were <8 at the time of IPD onset, although most patients had IgG levels >0.20 µg/ml (Table 2). This finding is consistent with results of our previous study [11]. Importantly, here we found that six (43%) of 14 children remained hyporesponsive

Table 2
Serotype-specific IgG concentrations and opsonization indices (OIs) of six children who were unresponsive to PCV7 for the infecting serotype.

Case	Infecting serotype	Age (months)	IPD onset	PCV7 doses	Blood sampling	Serotype-specific IgG concentration (µg/ml) and OI for PCV7 serotype												
						4	6B	9V	14	18C	19F	23F	IgG	OI	IgG	OI	IgG	OI
1	23F	11	11	6,7,8,15	11	4.04	149	1504	3.97	11.22	701	7.37	1816	5.53	121	0.34	<4	
2	6B	21	21	18,22,24	16	4.77	1914	5698	5.76	21.34	1709	7.32	2176	11.53	1724	0.13	<4	
3	6B	31	31	26,35	25	4.29	17496	1.81	7	6319	4785	1.66	1771	2.69	1177	2.19	10	
4	6B	30	30	28,34,45	39	1.96	3191	1.43	<4	17496	3136	1.76	2287	5.55	2021	5.52	945	
5	6B	12,13	12	13,14,32	46	1.77	2564	0.39	<4	1499	11.04	2.94	1533	2.22	1438	5.30	7550	
6	6B	14	14	16,18,20	21	0.48	28	0.53	<4	1.68	2515	17.42	2220	2.84	673	10.10	2403	
						2.68	5251	0.32	<4	4.73	813	4.83	2362	3.90	623	4.79	1801	
						0.28	<4	0.78	<4	<4	<4	0.27	<4	0.72	<4	0.98	<4	
						6.89	1979	2.80	<4	10.18	4621	1.35	1688	4.04	6307	3.17	17496	
						0.10	<4	0.22	<4	0.18	<4	0.09	<4	0.36	<4	0.15	<4	
						5.59	2901	0.15	<4	0.71	2028	1.62	688	4.64	6788	4.62	17496	

The values in the gray columns are those after the PCV7 dose.

(OI < 8) to the infecting serotype after the last PCV7 dose, although the other eight children showed variable responses to the infecting serotype based on increased OIs (OI = 19–17,946). We could not identify any clinical characteristic of the six children that was associated with their specific hyporesponsiveness to the infecting serotype after the last PCV7 dose.

A lack of a significant increase in IgG specific for serotype 6B after PCV7 vaccination in 17 children with IPD could partly be explained by the relatively weak immunogenicity of serotype 6B. Previous studies have demonstrated no marked increase in anti-6B IgG in children after one or two doses of PCV [18–20]. As the hyporesponsiveness found in this study in children vaccinated with PCV7 following the resolution of IPD was specific to the infecting serotype, nonspecific immunosuppressing factors or genetic factors of the host are unlikely to contribute to this phenomenon.

Borrow et al. reported that eight of 107 children with IPD failed to develop an IgG response to their infecting serotype [12]. For all of these children, the IgG levels for the infecting serotypes were less than 0.35 µg/ml (range: 0.01–0.34 µg/ml). The authors speculated that this phenomenon could be explained by an immune paralysis because of a large load of pneumococcal polysaccharide during the episode of IPD and/or to a potential genetic basis for hyporesponsiveness to individual serotypes. In contrast, in our study, the IgG levels for the infecting serotypes ranged from 0.13 to 2.80 µg/ml in the six children in our study who were hyporesponsive to the infecting serotype after the last PCV7 dose. Although the IgG levels exceeded 0.35 µg/ml for three of these six children, the OIs for all six were less than 8. Therefore, an OI < 8, but not an IgG level < 0.35 µg/ml, is a sufficient criterion to define children who are hyporesponsive to PCV7.

Recent studies reported that pneumococcal carriage in the nasopharynx of children resulted in serotype-specific hyporesponsiveness to PCV [21,22]. The hyporesponsiveness following pneumococcal carriage may be attributable to the binding of the circulating pneumococcal polysaccharides to serotype-specific B cells in the marginal zone of the spleen in infants where CD21-expressing cells are scarce [23]. Furthermore, a recent study has demonstrated that B cell receptor crosslinking with a T cell-independent type II antigen (TI-2 Ag) does not activate IgG+ memory B cells, but rather induces tolerance of these cells [24]. This may support the hypothesis of immune paralysis to the infecting serotype proposed by Borrow et al., because a pneumococcal polysaccharide is known to be a TI-2 Ag.

Hyporesponsiveness to serotype 6B after PCV7 immunization lasted for more than 1 year in two children in our study (Cases 4 and 5). Dagan et al. similarly demonstrated that hyporesponsiveness lasted for several months, and was only partially overcome by the 12-month booster [21]. Follow-up of the hyporesponders is necessary to determine whether their hyporesponsiveness can be overcome with time.

Two previous studies demonstrated that children unimmunized against polyribosylribitol phosphate-tetanus protein conjugate vaccine (PRP-T) developed a low or undetectable PRP antibody after invasive *Haemophilus influenzae* type b infection, and that additional doses of PRP-T conjugate vaccine were required to elicit a protective immune response in these children [25,26].

The limitations of our study are the small number of IPD cases examined and the variable periods between the onset of IPD and the last PCV7 dose and between the last PCV7 dose following IPD and the second blood sampling. Another limitation is that children with IPD were enrolled from 41 hospitals when their attending doctors requested the measurement of the antipneumococcal antibodies in their sera, which may have resulted in a selection bias.

In conclusion, a significant increase in the serotype-specific IgG for PCV7 serotypes, except for serotype 6B, and in the OIs for all PCV7 serotypes was found in sera from 17 children who

were vaccinated with PCV7 following the resolution of IPD. Of 14 children with IPD caused by PCV7 serotypes, six were identified on the basis of the OI to be specifically hyporesponsive to the infecting serotype after PCV7 vaccination. Although the precise mechanisms of hyporesponsiveness to the infecting serotype remain uncertain, the clinician should be aware of possible hyporesponsiveness to the infecting serotype in children who were vaccinated with PCV following IPD. **Because of a small number of IPD cases in the present study further studies for hyporesponsiveness to the infecting serotype after the resolution of IPD are required.**

Acknowledgements

The authors are grateful to Yumi Hattori and Michiyo Hayakawa for technical assistance in the measurement of the serotype-specific IgG levels and OIs, to Yasuyo Uemura for analyzing the clinical and laboratory data, and to Yoshimasa Takahashi, National Institute of Infectious Diseases, for helpful discussion. This work was supported by research grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

In addition to KT, KM, NI, JN, HO, SS, TI, BC, YA, and KO, the members of the Japanese IPD Study Group are Kenji Okada (Fukuoka Dental College), Hideki Akeda (Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center), Masako Habu (Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital), Eri Yamaguchi (Chidoribashi Hospital), Kei Komiya (Japanese Red Cross Wakayama Medical Center), Shinji Kido (Toyota Memorial Hospital), Takahiro Niizuma (Tokyo Rinkai Hospital), Masato Arao (Saitama Medical University), Fumie Ishiwada (Chiba Kaihin Municipal Hospital), Mai Kubota (Shizuoka Children's Hospital), Kenji Furuno (National Fukuoka-Higashi Medical Center), Yoshio Yamaguchi (National Hospital Organization Tochigi Medical Center), Kaoru Obinata (Juntendo University Urayasu Hospital), Mikiyo Yoshioka (KKR Sapporo Medical Center), Tomomi Naito (Saiseikai Kawaguchi General Hospital), Manabu Kojika (Fujiyoshida Medical Center), Takahiro Tanabe (Kousei General Hospital), Takashi Kusunoki (Shiga Medical Center for Children), Kaoru Sato (University of Occupational and Environmental Health), Tomohiro Oishi (Niigata University Medical and Dental Hospital), Kazutoyo Asada (Mie National Hospital), Yosuke Fujii (Okayama University Hospital), Shunsuke Kimura (Japanese Red Cross Narita Hospital), Akira Tada (Iida Municipal Hospital), Takahiro Arai (Japanese Red Cross Takayama Hospital), Noboru Igarashi (Toyama Prefectural Central Hospital), Kazuhiko Matsuhashi (Showa University Hospital), Hideki Yajima (Showa University Fujigaoka Hospital), Tadashi Hoshino (Chiba Children's Hospital), Keita Matsubara (Hiroshima Prefectural Hospital), Toru Uchimura (Yokohama City University Medical Center), Tetsuya Sato (Kochi University Hospital), Akito Kitano (Kitano Pediatric Clinic), Jun Yatsuyanagi (Akita Research Center For Public Health and Environment), Atsumi Tsuji (Kawaguchi Municipal Medical Center), Takahisa Mizuno (Gunma Chuo General Hospital), and Toaki Kohagura (Naha City Hospital).

Conflict of interest statement: The authors have no financial conflict of interest.

References

- [1] O'Brien KL, Wolfsan LJ, Watt JP, Henkle E, Deioria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than years: global estimates. *Lancet* 2009;374:893–902.
- [2] Musher DM, Chapman AJ, Goree A, Jonsson S, Briles D, Baughn RE. Natural and vaccine-related immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1986;154:245–56.
- [3] American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:362–6.

- [4] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennet NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737–46.
- [5] Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013;369:155–63.
- [6] Concepcion NF, Frasch CE. Pneumococcal type 22F polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:266–72.
- [7] Burton RL, Nahm MH. Development and validation of a fourfold multiplexed opsonization assay (MOPA4) for pneumococcal antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:1004–9.
- [8] World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Tech Rep Ser 2005;927(2):64–98.
- [9] Henckaerts I, Goldblatt D, Ashton L, Poolman J. Critical differences between pneumococcal polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assays with and without 22F inhibition at low antibody concentrations in pediatric sera. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:356–60.
- [10] Henckaerts I, Durant N, De Grave D, Schuerman L, Poolman J. Validation of a routine opsonophagocytosis assay to predict invasive pneumococcal disease efficacy of conjugate vaccine in children. *Vaccine* 2007;25:2518–27.
- [11] Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, et al. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 2013;31:845–9.
- [12] Borrow R, Stanford E, Waight P, Helbert M, Balmer P, Warrington R, et al. Serotype-specific immune unresponsiveness to pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Infect Immun* 2008;76:5305–9.
- [13] Chang B, Otsuka T, Iwaya A, Okazaki M, Matsunaga S, Wada A. Isolation of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 6D from the nasopharyngeal mucosa of healthy Japanese children. *Jpn J Infect Dis* 2010;63:381–3.
- [14] Centers for Disease Control, Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Updated recommendation from the advisory committee on immunization practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), in children aged 24–59 months who are not completely vaccinated. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:343–4.
- [15] Park SY, Van Beneden CA, Pilishvili T, Martin M, Facklam RR, Whitney CG. Active Bacterial Core surveillance team. Invasive pneumococcal infections among vaccinated children in the United States. *J Pediatr* 2010;156:478–83.
- [16] Wernette CM, Frasch CE, Madore D, Carlone G, Glodblatt D, Plikaytis B, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clin Vaccine Immunol* 2003;10:514–9.
- [17] Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Ingels H, Rasmussen JN, Andersen PHS, Bjerre CC, et al. Pediatric invasive pneumococcal disease caused by vaccine serotypes following the introduction of conjugate vaccination in Denmark. *PLoS One* 2013;8(1):e51460.
- [18] Russel FM, Balloch A, Tang MLK, Carapetis JR, Licciardi P, Nelson J, et al. Immunogenicity following one, two, or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2009;29:5685–91.
- [19] Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. Immunogenicity of alternative regimens of the conjugated 7-valent pneumococcal vaccine. A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:756–62.
- [20] Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Richmond P, Burdidge P, Tasevska J, et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:312–9.
- [21] Dagan R, Givon-Lavi N, Greenberg D, Fritzell B, Siegrist C-A. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* shortly before vaccination with a pneumococcal conjugate vaccine causes serotype-specific hyporesponsiveness in early infancy. *J Infect Dis* 2010;201:1570–9.
- [22] Väkeväinen M, Soininen A, Lucero M, Nohynek H, Auranen K, Mäkelä PH, et al. Serotype-specific hyporesponsiveness to pneumococcal conjugate vaccine in infants carrying pneumococcus at the time of vaccination. *J Pediatr* 2010;157:778–83.
- [23] Timens W, Boes A, Rozeboom-Uiterwijk T, Poppema S. Immaturity of the human splenic marginal zone in infancy. Possible contribution to the deficient infant immune response. *J Immunol* 1989;143:3200–6.
- [24] Haniuda K, Nojima T, Ohya K, Kitamura D. Tolerance induction of IgG+ bearing memory B cells by T cell-independent type II antigen. *J Immunol* 2011;186:5620–8.
- [25] Kaplan SL, Duckett T, Mahoney Jr DH, Kennedy LL, Dukes CM, Schafer DM, et al. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type-b polysaccharide vaccine in children with sickle hemoglobinopathy or malignancies, and after systemic *Haemophilus influenzae* type b infection. *J Pediatr* 1992;120:367–70.
- [26] Berthet F, Prehn A, Suter R, Ethevenaux C, Segar RA. Protective immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine in children who failed to respond to prior invasive *H. influenzae* type b disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:156–60.



OPEN ACCESS

CONCISE REPORT

Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy

Shunsuke Mori,¹ Yukitaka Ueki,² Yukihiro Akeda,³ Naoyuki Hirakata,² Motohiro Oribe,⁴ Yoshiki Shiohira,⁵ Toshihiko Hidaka,⁶ Kazunori Oishi⁷

Handling editor Tore K Kvien

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

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

²Rheumatic and Collagen Disease Center, Sasebo Chuo Hospital, Sasebo, Nagasaki, Japan

³Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Osaka, Japan

⁴Oribe Rheumachika-Naika Clinic, Oita, Oita, Japan

⁵Department of Internal Medicine, Tomishiro Central Hospital, Tomigusuku, Okinawa, Japan

⁶Institute of Rheumatology, Zenjinkai Shimin-no-Mori Hospital, Miyazaki, Miyazaki, Japan

⁷Infectious 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@saisiunsou1.hosp.go.jp

Received 12 September 2012
Revised 21 November 2012
Accepted 28 December 2012
Published Online First
23 January 2013

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.¹ 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,² and IL-6-deficient mice had reduced antigen-specific IgG following immunisation with a T-cell-dependent antigen.³ PPV23 induces serotype-specific IgG in a T-cell-independent polysaccharide antigen pathway, which can enhance pneumococcal opsonisation, phagocytosis and killing by phagocytic cells.⁴ PPV23 immunogenicity is often impaired in certain groups of immunocompromised patients,¹ 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.