

PRSP 感染症の現状

われわれは2001～2003年の間に全国20施設で経験された114症例（平均年齢67.4歳）の成人における肺炎球菌性肺炎について調査しました。分離された114株の肺炎球菌はペニシリンのみならず多くの抗菌薬に対し耐性化傾向が示され、良好な感受性を有している薬剤はカルバペネム系（イミペネム）やグリコペプチド系（バンコマイシン）に限られていました。

市中肺炎症例より分離された肺炎球菌114株の各種抗菌薬に対するMIC分布

抗菌薬	MIC ($\mu\text{g/mL}$)															
	≤ 0.004	0.008	0.016	0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥ 128
ペニシリンG		1	3	26	18	11	9	5	15	25	1					
セフトリアキソン			4	6	1	22	25	23	33							
セフトレキシム ピボキシル		1	3	9	4	26	18	40	10	3						
イミペネム	9	36	15	6	5	14	28		1							
エリスロマイシン				3	10	7	2	6	13	10	3	3	1			56
クラリスロマイシン			1	6	11	7		8	12	9	2		2			56
アジスロマイシン				2		14	6	8	14	3	5		2		1	59
レボフロキサシン								3	50	59	1			1		
バンコマイシン						1	93	20								

(Qin L, Watanabe H, et al : Epidemiol Infect 134 : 1188-1194, 2006 より引用改変)

PBPsの遺伝子変異の検討では、42株(36.8%)は*pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*のすべてに変異を有し、ペニシリンGに対するMICは0.25～4.0 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC90が2 $\mu\text{g/mL}$ とペニシリン耐性を示しました。また59株(51.8%)は*pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*のう

市中肺炎症例より分離された肺炎球菌114株のPBPs変異とペニシリンGに対するMIC分布

PBPs 変異	菌株数 (%)	ペニシリンGに対するMIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		range	MIC50	MIC90
変異なし	13 (11.4)	0.01 ~ 0.13	0.03	0.13
<i>pbp 2x</i>	32 (28.1)	0.03 ~ 0.13	0.03	0.06
<i>pbp 2b</i>	2 (1.8)	0.06 ~ 0.13	0.06	0.13
<i>pbp 2x + 2b</i>	15 (13.2)	0.03 ~ 1.0	0.25	1
<i>pbp 1a + 2x</i>	10 (8.8)	0.06 ~ 0.25	0.13	0.25
<i>pbp 1a + 2x + 2b</i>	42 (36.8)	0.25 ~ 4.0	2	2

(Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, et al : Respiriology 11 : 429-436, 2006 より引用改変)

ち1つあるいは2つの遺伝子変異を有しており、遺伝子変異を全く認めなかったのは13株(11.4%)に過ぎず、そのペニシリンGに対するMICは0.01～0.13 µg/mL、MIC90が0.13 µg/mLと感性を示しました。

マクロライド耐性遺伝子についての検討では、114株の肺炎球菌中57株(50.0%)が *erm AM* 遺伝子のみを有し、次いで *mef E* 遺伝子単独保有株26株(22.8%)、遺伝子非保有株24株(21.1%)、*mef E + erm AM* 遺伝子保有株7株(6.1%)の順でした。*erm AM* 遺伝子保有株のエリスロマイシンに対するMICは0.5～128 µg/mL、MIC90は128 µg/mLで、*mef E* 遺伝子保有株(同MIC: 0.25～4.0 µg/mL、MIC90: 2 µg/mL)に比較してエリスロマイシン耐性が顕著でした。

市中肺炎症例より分離された肺炎球菌114株のマクロライド耐性遺伝子とエリスロマイシンに対するMIC分布

マクロライド耐性遺伝子	菌株数 (%)	エリスロマイシンに対するMIC (µg/mL)		
		range	MIC50	MIC90
変異なし	24 (21.1)	0.03～0.13	0.06	0.13
<i>mef E</i>	26 (22.8)	0.25～4.0	1	2
<i>erm AM</i>	57 (50.0)	0.5～128	128	128
<i>mef E + erm AM</i>	7 (6.1)	8.0～128	128	128

(Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, et al : Respiriology 11 : 429-436, 2006 より引用改変)

肺炎球菌感染症の治療

薬剤耐性菌の増加の現状を踏まえ、PRSPを念頭においた抗菌薬の選択や投与量の決定を行う必要性がある場合が多いです。また、治療成績の向上や耐性化防止などを目的としたPK(薬物動態)・PD(薬力学)理論に準じた治療を行うことが大切です。

① 成人肺炎球菌性髄膜炎の治療

1) Empirical 治療

肺炎球菌の多くが耐性菌であるため、PRSPを想定して治療します。セフトリアキソン(CTRX)点滴静注1回2g・1日2回、またはセフォタキシム(CTX)1回2g・1日4～6回にバンコマイシン(VCM)1回1g、12時間ごとを加えた2剤を併用します(後者は保険適応外)。その他、パニペナム/ベタミプロン(PAPM/BP)1回1g・1日4回点滴静注する治療法も勧められています。

2) Definitive 治療

肺炎球菌の薬剤感受性判明後は薬剤感受性に基づいた抗菌薬治療が推奨されています。

● ペニシリンG (PCG) の MIC \leq 0.06 μ g/mL の場合

PCG 1回 400万単位 4時間ごと、またはアンピシリン (ABPC) 1回 2g、4時間ごと投与します。また、第二選択として CTRX 1回 2g、12時間ごと、または CTX 1回 2g・1日 4～6回を約2週間投与します (後者は保険適応外)。

● PCG の MIC 0.12～1 μ g/mL かつ CTX/CTRX 感性の場合

CTRX 点滴静注 1回 2g、12時間ごと、または CTX 1回 2g・1日 4～6回を投与します (後者は保険適応外)。また第二選択として、セフェピム (CFPM) 1回 2g・1日 3回、またはメロペネム (MEPM) 1回 2g・1日 3回を投与します (保険適応外)。

● PCG の MIC \geq 2 μ g/mL、または CTRX の MIC \geq 1 μ g/mL の場合

CTRX 点滴静注 1回 2g・1日 2回、CTX 点滴静注 1回 2g・1日 4～6回に VCM 点滴静注 1回 15 mg/kg・1日 2～3回を加えた2剤を併用します (後者は保険適応外)。

● CTRX の MIC $>$ 2 μ g/mL の場合

上記にリファンピシン (RFP) 600 mg・1日 1回経口追加を考慮します。

② 肺炎球菌性市中肺炎の入院治療

● PCG の MIC \leq 2 μ g/mL の場合

PCG 点滴静注 1回 200万～300万単位・1日 4回 (保険適応外)、または ABPC 点滴静注 1回 1～2g・1日 3～4回を投与します。または第二選択として CTX 点滴静注 1回 1～2g・1日 2～3回 (添付文書 最大 4g/日)、または CTRX 点滴静注 1回 2g・1日 1回 (または 1回 1g・1日 2回) (最大 2g/日)、またはレボフロキサシン (LVFX) 点滴静注 1回 500 mg・1日 1回を投与します。

● PCG の MIC \geq 4 μ g/mL の場合

CTX 点滴静注 1回 1～2g・1日 2～3回 (最大 4g/日)、または CTRX 点滴静注 1回 2g・1日 1回 (または 1回 1g・1日 2回) (最大 2g/日) を投与するほかに、第四世代のセフェム系薬であるセフォゾプラン (CZOP)、CFPM、セフピロム (CPR) それぞれ 1回 1～2g・1日 2～3回 (最大 4g/日) の投与が勧められています。また、第二選択として、LVFX、VCM およびカルバペネム系薬も推奨されています。

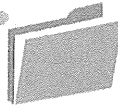
③ 小児急性中耳炎の治療 (Empirical 治療)

現時点アモキシシリン (AMPC) が第一選択薬と考えられています。中等症の場合、AMPC 40 mg/kg・1日3～4回で5日間経口投与します。耐性菌の関与が疑われる場合、AMPC 60～90 mg/kg・1日3～4回で5日間、またはクラバン酸・アモキシシリン(CVA/AMPC)(1:14 製剤)経口 96.4 mg/kg/日を分2で5日間経口投与します。また第二選択薬として、セフトレンピボキシル (CDTR-PI)、またはセフテラム ピボキシル (CFTM-PI) 9～18 mg/kg/日を分3で5日間経口投与します。改善がない場合、テビペネム ピボキシル (TBPM-PI) 8～12 mg/kg/日を分2で5日間、または小児でも安全性が認められるフルオロキノロン系薬であるトスフロキサシン (TFLX) 12 mg/kg/日を分2で5日間経口投与します。



(渡邊 浩)

Case 11



成人への肺炎球菌ワクチン

10年以上高血圧と2型糖尿病治療歴のある58歳男性の患者さんです。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ます。また20歳頃から1日20本の喫煙歴があり、最近では階段を上る時に息切れを自覚しています。ワクチンによる今後の肺炎予防について教えてください。

(主治医より)

討論者

山本 舜悟 先生
渡邊 浩 先生
大曲 貴夫 先生 司会

このケースを読む前におさえておきたいワクチン

【ワクチンの種類】 23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPV23)

【予防接種制度】 任意接種(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人)

- ①脾臓摘出患者における肺炎球菌による感染症の発症予防(健康保険適用あり)
- ②肺炎球菌による感染症の予防
 - i. 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
 - ii. 心臓・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏など基礎疾患のある患者
 - iii. 高齢者(65歳以上の方)
 - iv. 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日以上余裕のある患者

このケースの背景とねらい(論点)

【議論の背景】

肺炎球菌ワクチンは国内で2種類あり、PPV23が成人用として、PCV13が小児用として使用されている。PPV23は任意接種であるが、推奨対象は広く、実際の普及は十分ではない。

【ケースの論点】

- ・肺炎球菌ワクチンの適応について
- ・接種時期はいつ頃がよいのか
- ・再接種について

● 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上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Hugh-Jones分類

Memo ①

肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌は、小児用として7価肺炎球菌結合型ワクチン 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7)、成人用として23価莢膜多糖体ワクチン 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23)が承認されていた。2013年秋に13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)にPCV7から切り替えられて小児用として実施されている。

欧州では2011年10月、米国では2012年6月より、成人に対して有効性を認め、接種推奨とした。使用方法は、PCV13を接種し、8週以上の間隔をあけてPPV23を接種するとされている。これは、PCV7とPPV23を米国でCD4>200cells/μLと比較的免疫状態が保たれているHIV罹患患者に単独摂取した場合は、PCV7を接種した群がより肺炎球菌に対する抗体価が上昇し、両方を併用した場合は、PCV7を先行した群が有効性が高かったことによる¹⁾。

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(PPV23)、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(☐Case12参照)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、B型肝炎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(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年に肺炎が第3位になりました(図11-1)。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11-2)。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、すべての血清型をカバーするパーフェクトなワクチンではありません。国や地域によって患者さんから分離される血清型のパターンは若干異なりますが、2001～2003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

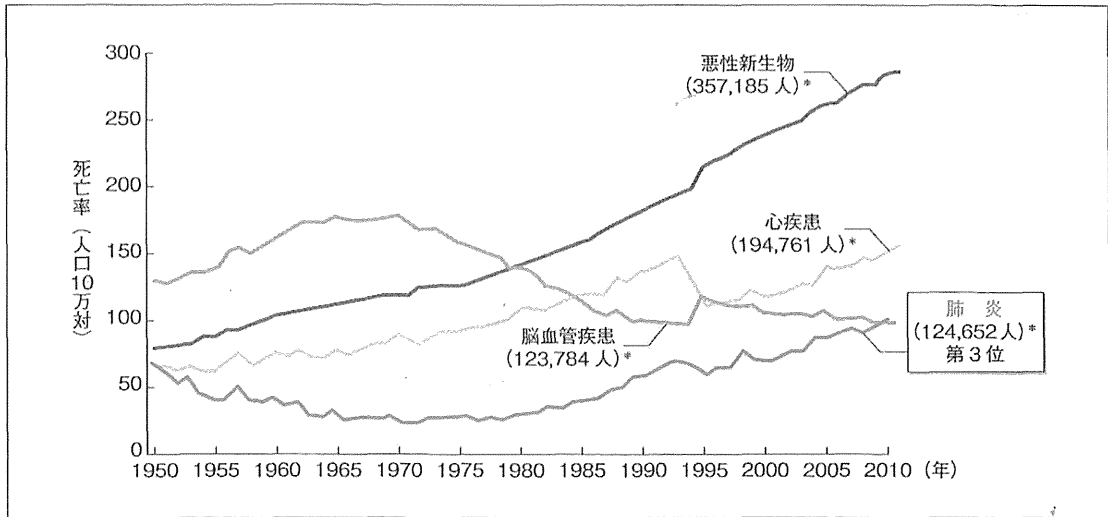


図 11-1 日本における死因別にみた死亡率の年次推移

*：()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)

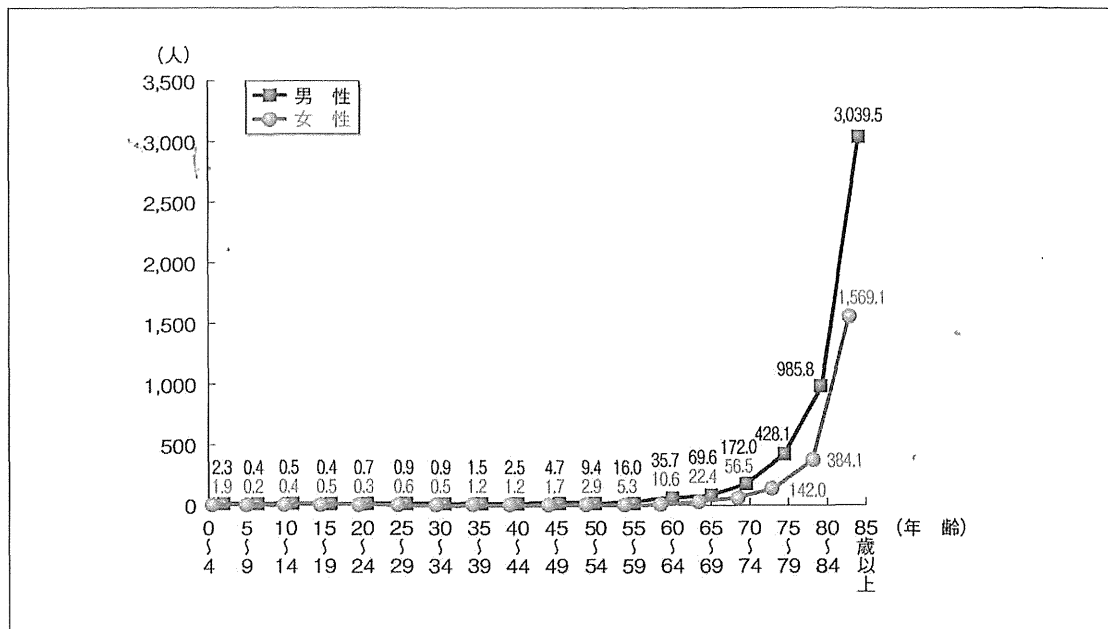


図 11-2 年齢別・性別肺炎死亡率(10万人対)

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)

いる血清型でした。

ま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、海外でも日本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毎年ワクチン接種を行い、肺炎球菌ワクチンは5年おきに接種する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

Memo ②

脾臓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、脾臓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⁾。

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。

渡邊：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待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（Case 7 参照）。

● 肺炎球菌ワクチンの保険適用
および公費助成

大曲：このワクチン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：肺炎球菌ワクチンは、成人では脾臓摘出の患者にしか保険適用されませんが、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。

渡邊：2012年8月1日現在、804カ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。

渡邊：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^{註1)}。

註1：2014年10月1日より65歳の者を対象に成人用肺炎球菌ワクチン(PPV23)が定期接種化されることとなった。60歳以上のハイリスク者(心臓、腎臓もしくは呼吸器の機能またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に障害を有する者)についても定期接種の対象となるほか、経過措置として2018年度までの間は70歳、75歳、80歳…(以下5歳刻み)の者についても定期接種の対象となる。

ただし、ハイリスク者以外のすでに肺炎球菌ワクチン(PPV23)の接種を受けたことがある者は定期接種の対象外となる。

また、予防接種にかかる費用負担の一部を支払うことが一般的な、B類疾病(p.125参照)として実施される予定であり、2014年1月現在、定期接種化のための法的な手続きが行われている。

● 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も「どのタイミングで肺炎球菌ワクチンを接種するのか」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用の観点からは摘出後でなければならないのですが、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、もっと早い段階で接種しないとイケませんよね。

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。

渡邊：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せんが、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。例えば入院していても大丈夫ということはなく、お孫さんがお見舞いに来てそこから感染してしまったり、あるいは外泊してもらってしまったりします。我々は以前、家庭の中での子から親へのそういった感染を遺伝子学的に証明したことがあります。

もちろん接種の費用については助成が得られるか、自分で全部払わなくちゃいけないかで、当然人によって大きく状況は異なってきましたが、肺炎球菌の場合は肺炎の中で一番大きい菌種であるというだけでなく、肺炎を起こす菌の中でも最も重症化するものの一つだということも合わせて考えていかなければならない

のではと思います。

大曲：術前の接種が望ましいが、急遽脾臓摘出となってしまう、術前のワクチン接種ができなかったようなケースでは、術後2週間を過ぎてからの接種がよいといわれていますね。

さて、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のタイミングについてはいかがでしょうか。

山本：待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、透析導入が決まったら、すぐに接種したほうがよいです。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。

大曲：そうですね。透析導入が決まったらもう早めに接種したほうがいいんじゃないかということですよ。

渡邊：平均寿命からいうと男性の平均寿命が80歳近くになっているとはいえ、この方は今後、透析に入る上に糖尿病のコントロールが悪い、しかも進行性のCOPDもある。たばこを現在やめているかどうかはここではわかりませんが、この方の今後のためにも、いろんな努力をすることです。この方については、下手すると透析導入後、そんなに遠くないうちに今度は在宅酸素になってしまう恐れすらあると思うんですね。だから、そこはやはり禁煙や糖尿病の治療といったことと並んで、感染予防の一環としてのワクチン接種も重要になってきます。こういう方々を教育して認識させるというのはなかなか難しいかもしれないですが、医療者として努力はしないとイケないですよ。

● いつ再接種をすべきか

大曲：肺炎球菌ワクチンの場合、1回接種をしたということになると、再接種をいつするかが次に問題となってくるかと思います。次に、再接種のタイミングについて先生方のご意見をお聞かせいただけますか。

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っています。

ただ、肺炎予防という観点からは、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンをセットで考えることが大切ではないかと考えています。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、風邪をこじらせるものの中にはインフルエンザが含まれており、インフルエンザにも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、その上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(「Case 12」参照)。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回しか接種できないという状況でしたから、「65歳や70歳で接種するのはまだ早い、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が、今では5年あれば特に回数の制限なく再接種がで

きることになりました。米国では初回接種から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。

大曲：そうですね。再接種ができるようになる前は、若い脾摘患者さんに、いつ接種するのがよいか確かによく議論になっていました。

渡邊：以前から呼吸器学会と感染症学会と化学療法学会の3学会合同で再接種を認めるように要望書を出してはいたのですが、2009年の新型インフルエンザ発生が大きな契機となって、5年おきに再接種できるようになりました。

● 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。先ほど山本先生がおっしゃっていたようなワクチンを接種して1週間で重症化されたケースなど、もっと早く接種しておけば…という思いがどうしても出てきますよね。決してまれな話ではないにしても、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はありますが、肺炎球菌性肺炎のために重症化されたり亡くな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を共有し、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、肺炎球菌ワクチンに対してあまり興味を示されない方も中にはいらっしゃるようになります。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あまり現実的に捉えていないようです。ただ、その辺のギャップには、よく考えるといろいろ理由があるのかもしれません。患者さんで脾臓摘出後1～2年というのは、まだリスクは高い時期だと思いますが、ごく普通に体調が悪い時、ちょっと熱が出たとかいう時に、手術を受けた外科の先生にかかるかというところ、おそらくそうではなく、近くの内科の先生のところに行くことの方が多いと思われるので、外科の先生方は患者さんが体調を崩された状況に遭遇されることは少ないのかもしれません。そういった意味でも、情報を共有してワクチンの大切さを伝えていくべきですね。

そのほか実際にワクチン接種を担ってほしい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、患者に一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接種でき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、講演会の場合などで訴えていく必要があるのではないかと思います。

渡邊：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：私はがんセンターにいたのですが、当時、ワクチンに関していくつか悩みがありました。がんの患者さんも寛解したり、ある程度状態が落ち着いていると健康の問題をわかりつけの先生に見ていただくことが多いと思うんですけども、がんがあるということが心理的な障壁になって、そういう方々にワクチンを接種するのは怖いと思われる先生方も多いということがその一つです。肺炎球菌ワクチンやインフルエンザワクチンなどについて、お医者さんに相談したけど接種することを勧められなかったというがん患者さんは多かったです。そういった患者さんへのワクチン接種についても、もっと広くお伝えしていくべきかもしれません。

もう一つはやや特殊な状況についての話になりますが、抗がん薬治療をやっている患者さんの場合、ワクチンはどのタイミングで接種するのがよいのかということですね。白血球数が上がってから接種するのか、化学療法の間と間に接種するのか、迷っているうちに何となく接種するタイミングを逸してしまったケースもありました。

また、肺炎球菌感染症のリスクは血液腫瘍の患者さんなどでは非常に高いのですが、脾摘患者さん以外、このワクチンは保険適用外となっています。積極的に勧めようとは思いつつ、費用もそれなりに高く、また入院中の患者さんなどの場合は混合診療の問題もあり、難しさを感じていました。

渡邊：血液腫瘍については現在、骨髄移植のガイドラインにワクチンについても示されています。骨髄移植が終わって2年経てばワクチンは生でも接種可といったガイドラインが出ているので、血液内科の先生は移植後2年を過ぎた患者さんについては抗体を検査して対応してくれるようになってきました。また、最近はステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤といった薬剤

Part II 成人へのワクチン接種を巡って

が処方されている患者さんが多く、状況によってはこれらの患者さんにワクチン接種はできないことがあるので、常に薬剤部と連携し、調べてもらうようにしています。

大曲：現実には注意を払わなければいけない患者さんもいらっしゃるということですね。

渡邊：そういう方々こそハイリスクということで、ワクチンを接種しないといけないのですが、先生のおっしゃるようにリスクもある。だから自分のところで、ということになるとちょっと身構えてしまうかもしれません。地域には予防

接種センターなどもあるかと思うので、アレルギーがある方や、リスクの高い方はそういった施設に紹介してもよいのかもしれませんが。

大曲：そうですね。そういう患者さんの場合は、ご専門の先生方に助言を仰ぐ、あるいはそこにご紹介するという方法もありますね。

それでは、今回のケースはこれで終わります。ありがとうございました。

2012年10月22日 東京にて収録
2014年 2月 6日 最終更新

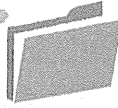
Take home message.

- 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(2014年1月現在)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 and 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, 2012; 61 (40) : 816-819.
- 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.

Case 12



成人へのインフルエンザワクチン

高齢者施設に入所している80歳の男性で、認知症に加えてCOPDがあり通院中の患者さんです。この方のインフルエンザワクチン接種について、どのように考えるのがよいか教えてください。

(施設の嘱託医より)

討論者

山本 舜悟 先生
渡邊 浩 先生
大曲 貴夫 先生 司会

このケースを読む前におさえておきたいワクチン

【ワクチンの種類】 インフルエンザHAワクチン

【予防接種制度】

定期接種(B類疾病^{註1)})

①65歳以上

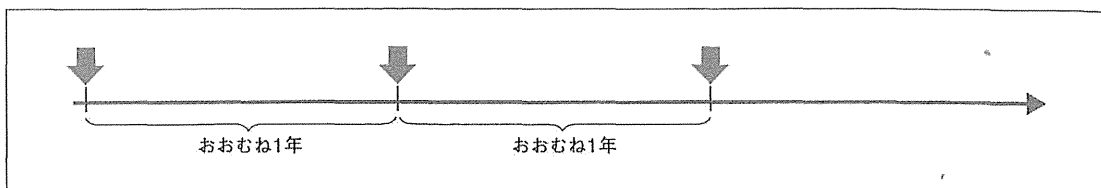
②60歳以上65歳未満で心臓、腎臓、呼吸器疾患、HIVを基礎疾患として持つ場合(おおむね、身体障害者障害程度等級1級に相当)

任意接種 上記以外の年齢

ただし、地方自治体によって上記以外の年齢(特に小児)に対して助成を設定していることもある。

【接種方法】 皮下 0.5mL 年に1回

【接種間隔】 毎年12～3月に流行するため、流行時期前に接種することが望ましい。



このケースの背景とねらい(論点)

【議論の背景】

例年、インフルエンザは季節性の流行が認められる中で、ワクチン接種の必要性が指摘される。しかし、すべての人に対してワクチン接種が定期接種として定められているわけではないため、医療者からの推奨は重要なきっかけとなる。

註1：B類疾病とは、定期予防接種の対象疾患分類であり「個人の発病又はその重症化を防止し、併せてこれによりそのまん延の予防に資するため特に予防接種を行う必要があると認められる疾病」と予防接種法に定められている(該当はインフルエンザと成人がかかる肺炎球菌感染症)。A類疾病との違いとして、個人予防に重点が置かれているため、接種勧奨や努力義務がない。また、定期接種を実施するための地方交付税の手当割合が低く、多くの場合には予防接種の費用負担があるほか、健康被害救済制度における一部の給付額が低く設定されている。

【ケースの論点】

- ・インフルエンザワクチンの成人における有効性
- ・どのような基礎疾患や健康状態の人に有効性が高いとされているのか
- ・接種時期はいつ頃がよいのか
- ・免疫不全者に対する接種回数は

● インフルエンザの疫学

大曲：インフルエンザという病気そのものはよく知られていますが、その疫学について山本先生からお話をうかがってみたいと思います。

山本：今回のケースは高齢者ですが、インフルエンザは高齢でかかると、その後肺炎を合併したり死亡につながることもある、単なる風邪とは違う病態です。疫学という点でインフルエンザによる毎年の死亡者数を正確に把握することは難しいのですが、最近では超過死亡(Memo①)^{1, 2)} といって、インフルエンザが直接の死因の原因ではなくても、その後に肺炎、慢性の心不全、慢性の呼吸不全、慢性の腎不全などの原疾患が悪化して亡くなるような人を含めると、毎年1万人を超える人がインフルエンザによって亡くなっているといわれますので、かなりインパクトのある感染症かと思います。

● ワクチンの効果

(発症・重症化に対して)・副反応

大曲：次にうかがいたいのはインフルエンザワクチンの効果の具体的な現れ方です。発症・重症化・入院といったリスクをどう変えるかといったことについて、お聞かせいただけますでしょうか。

渡邊：現在日本で認可されているインフルエンザワクチンは、注射するタイプのものになります。このワクチンは、血中に中和抗体が産生され、ウイルスが体内に入った後に効果を発揮する仕組みですから、感染そのものを完全に予防できるわけではありません。とはいえ、一定の効果があることもわかってきています。

日本では1994年にインフルエンザワクチンは接種してもかかる人が多いということで、その予防効果が疑問視され、定期接種から外れ任意接種となりました。その結果、インフルエン

Memo①

超過死亡数について

インフルエンザは、直接的な重症症例だけでなく、基礎疾患を有する人がインフルエンザを契機に重症化したり、合併症をきたして死亡することが少なくない。したがって、インフルエンザによる死亡統計では、実際のインフルエンザによる死亡者数に対する影響を図るには十分ではないとされている。このような背景を考慮して、WHOは超過死亡数という概念を提唱している¹⁾。これは、インフルエンザの非流行時に推定される死亡者と実際の死亡者数との差である。この超過死亡数が多いほど、インフルエンザの流行の影響があるということになる。国内でも国立感染症研究所によって報告されている²⁾。

ザワクチンの接種率は激減し、インフルエンザ関連の超過死亡、ことに高齢者の死亡が著しく増加しました。その後、再びワクチンの接種率が回復すると、それとともにインフルエンザ関連の超過死亡が減少するといったデータが報告され、インフルエンザワクチンの重症化予防効果が明らかとなったのです³⁾。

現行のワクチンは、理論上からも完全には感染を予防できませんし、流行予測をもとに作成されている3価ワクチンであるため、時に実際の流行株から外れてしまうというリスクはありますが、少なくとも先ほど山本先生のおっしゃった超過死亡を減らすということに関しては有効であると考えられます。国内での有効性を示すデータがあることから、インフルエンザによる重症化を予防する目的で、ワクチン接種は推奨すべきだろうと思います。

米国では経鼻の噴霧タイプのワクチンがあり、これはウイルスの侵入門戸である上気道粘膜に直接免疫を誘導し、ウイルスの体内への侵入自体を防ごうというものですが、これは生ワクチンであり、生ワクチンには、一定の率で接種後にインフルエンザ様の症状が出てしまうことがあります。このため米国でも適応は2～49歳となっており、肺炎で命を落とすかもしれな

い高齢者や脳症の懸念のある小さな子どもという重症化リスクのある層には使えないのです。したがって、将来的には不活化の経鼻ワクチンを開発・導入していくべきかとは思われますが、当面は重症化を予防する効果のある、今あるワクチンを推奨していくべきだろうと思います。

大曲：ありがとうございます。副反応についてはいかがでしょうか。

渡邊：インフルエンザワクチンは鶏卵を使って作成されています。高度の精製がなされているものの、ごく微量の卵の成分が残っていますので、卵アレルギーのある方にワクチンを接種する場合は、アレルギー症状の詳細を確認し、状況によっては卵アレルギーに対する検査やインフルエンザワクチンの皮内反応を考慮すべきだと思います。ただし、インフルエンザワクチン接種あるいは卵によりアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな方は、ワクチン接種不適当者になります(〔Case 7〕参照)。

● ワクチン接種が推奨される対象は

大曲：日本の枠組みでは65歳以上がワクチン接種の対象となっていますが、科学的な観点からいえば、65歳以上の成人に限らずワクチンを勧め

Memo ②

インフルエンザ関連合併症のハイリスクグループとは

WHOはインフルエンザ関連合併症のハイリスクグループについて、2歳以下の小児と65歳以上の高齢者、慢性の心疾患、肺疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、糖尿病などの内分泌疾患と、免疫低下状態としている⁴⁾。一方、米国CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ではもう少し対象が広く、5歳以下、とくに2歳以下の小児、65歳以上の高齢者、妊婦、ネイティブ・アメリカ人と、喘息、神経変性疾患、慢性肺疾患、心疾患、血液疾患、糖尿病などの内分泌疾患、腎疾患、肝疾患、代謝性疾患、疾患または薬剤による免疫力低下状態(HIV/AIDS、がん、長期ステロイド服用など)の基礎疾患がある人と、19歳未満で長期間のアスピリン処方を受けている人、著明な肥満(BMI40以上)としている⁵⁾。

るべき患者がいると思います(Memo②)^{4,5)}。具体的にはどういった患者になるのでしょうか。

山本：高齢者以外ということになると、慢性の肺疾患、心疾患、腎疾患、肝硬変、その他免疫不全のある患者には推奨されます。これはワクチンの推奨接種者にも入っていると思います。

渡邊：感染後に肺炎を起こすと重症化するような慢性気道感染症の方も推奨になるでしょうし、本人には重症化のリスクがなくても、例えば家庭に小さな子どもや高齢の方がいて、うつすと重症化するおそれがある場合もあります。こういう人もやはり推奨を考える対象になると思います。

大曲：あとは妊婦さんでしょうか。米国では、たとえ妊娠初期であってもワクチンを接種した方がよいとされています。CDC (Centers for Disease Control and Prevention)が妊婦への接種をはっきりと推奨している唯一のワクチンです。

渡邊：現在は、日本産科婦人科学会が妊娠の時期に関係なくインフルエンザワクチン接種を推奨していますので、従来に比べて妊婦へもインフルエンザワクチンを接種しやすくなりました。妊娠初期から接種は推奨されていますが、インフルエンザに罹患した際に重症化するリスクというのは、妊娠初期の段階では普通の人とあまり変わらず、後期になればなるほど重症化リスクは高くなります。一方、妊娠初期は不安定な時期で、何か起こった場合、ワクチンが原因かもしれないと考えることになる。したがって、妊娠中期以降のほうが推奨度は高くなるという認識でいます。最終的に接種するかどうかを判断するのはご本人ですが、そのあたりのことはきちんとご説明するようにしています。

また、妊婦へのインフルエンザワクチン接種は、当院の婦人科でもやってくれているのですが、チメロサルフリーのワクチンを使っているようです。実際に含まれている水銀の量は本

当にわずかで、まず問題がないといってよいかと思うのですが、気にされる方へ配慮した結果かと思います(「Case 16」参照)。

大曲：あとはわれわれ医療従事者もですよ。

渡邊：院内感染対策として、考慮すべきだと思います。当院ではインフルエンザワクチンを医療従事者に積極的に接種しており、接種率は大体90%程度です。そして、病棟でインフルエンザ患者が発生した場合は、その周囲の感染するリスクのある患者にはタミフル[®]の予防内服を病院負担で行うことにしています。

● 3価ワクチンの実際

大曲：先ほども少し話題に出ましたが、インフルエンザワクチンは流行予測をもとに作成されている3価ワクチンです。この辺りについて、少しご解説いただけますでしょうか。

渡邊：インフルエンザは人獣共通感染症ですから人間だけ考えていけばよい話ではなく、動物が動くことによっても変わっていきます。人間のみに流行するウイルスだったら、これほど複雑な変化はないかもしれませんが、トリ、ブタ、ヒトなどが関与することで、年ごとに変わってくるでしょう。

大曲：ワクチンでその年にどの型を採用するかはどう決まっていくんですか。

渡邊：WHOが毎年予想を立てています。どういう型がどこで流行っているかを調査し、それを元に専門家が流行予想を立てて決めています。したがって、予想が外れ、その年のワクチンはあまり効かなかったということもあります。もともとインフルエンザウイルス自体いろいろな型があり、ヒトにはこれまでかかったことがない型もたくさんあり、それらも無視はできません。またそれぞれが変異しやすく、小さな変異、大きな変異があって、予想は難しいのです。

● ワクチン接種時期

大曲：一般的にワクチン接種の望ましい時期はあるのでしょうか。

渡邊：日本では四季があるため、寒い冬の方がインフルエンザの流行期となります。一般にインフルエンザの流行は気温と逆相関し、寒いと流行しやすいと言われています。一方、沖縄などの暖かい地域では、冬でもあまり気温が下がらず、年中散発的にインフルエンザの発生が見られるようです。その他の地域ではおおよそインフルエンザの流行時期が決まっているので、例年流行が始まる11～12月の前、10～11月に接種するのがよいでしょう。

ただし、ほかの地域が冬だけしかないかという点必ずしもそうではないと思います。確かに大流行するのは冬が多いでしょうが、ほかの時期でも調べればそれなりにはいて、海外から帰って来た人を調べても結構みつかります。

山本：ワクチンを接種してから抗体価が上昇するまで、少なくとも2週間はかかりますから、流行が始まる少し前に接種しておく必要があります。私も10月下旬～11月頃に接種しておくのがよいと思います。遅くとも12月までには接種を完了しておくことが望ましいです。

渡邊：南半球に行ったら季節が逆転しますから、海外に行かれる方の場合にはもう少し複雑です。渡航先で流行している型に関わらず、その時に在庫があるものを接種するか接種しないかということになります。だいたい10月頃その年のワクチンが入荷しますが、1年ぐらゐ使用期限があるので、そのワクチンを最後に接種する人は6月とか7月ぐらゐです。希望する方がいて、在庫があれば対応しています(Case 16参照)。

● 免疫不全者への対応

大曲：インフルエンザワクチンの接種に関して議論となる点の一つは「免疫不全がある患者に対して、ワクチンは1回でよいのか、あるいは2回打った方が一層の効果を期待できるのか」というものがあります。これが決まりというものはない状況かとは思いますが、この点について、先生方のご意見はいかがでしょう。

山本：現状では1回接種すら十分に浸透してない状況なので、とりあえずは1回接種しましょうというのが現状です。個人的には2回接種の必要性はあまり高くないと考えています。

渡邊：以前、インフルエンザワクチン接種後のH抗体を健常な成人で測ったことがあるのですが、海外でもいわれているように、1回目の接種でぐっと上がって、2回目接種後は軽度上昇あるいはあまり上がりませんでした。ほかのデータも同様で、成人に関しては1回目と2回目のワクチン接種後の抗体価はあまり変わらないことから、成人へのインフルエンザワクチンは1回接種ということになっているのだと思います。おそらく成人は、過去に何回もワクチンを打ったり、インフルエンザに実際に罹患したりしてブースターのかかる要因があるからでしょう。

ただ、子どもはそういった要因が少ないということで、現在の日本では12歳以下13歳未満は全部2回打ちとなっている。本当に12歳以下がいいのか、もっと前でもいいのかという点に関しては議論があるかもしれませんが、小学生までは2回接種ということになっています。

問題は、成人でも例えばステロイドや免疫抑制薬を服薬している方、あるいはAIDS患者さんといった、免疫不全のある人をどうするかですね。我々は状況によっては1ヵ月程度の間隔をあけて、インフルエンザワクチンを2回接種

することも考慮しています。その場合、結局は、1回接種でよいのはこんな患者さんまでという線をどこに引くかという話になるかと思いますが、我々のところでは、「ステロイドだったらプレドニンで20mg以上を3ヵ月以上服薬しているか」を一応の目安にしています。なお、その方がインフルエンザに感染した時は本当に大きな問題になるということでしたら、適宜抗体を計って対応するのも一つの考え方だと思います。

大曲：なるほど。免疫不全の患者はいろいろな科に散らばっており、山本先生ご指摘の通り接種率が十分でないといった状況もあるかと思いますが、免疫不全者に対する接種率を上げるための取り組みを、何かなさっていらっしゃいますか。

山本：「この人は免疫不全だから接種を推奨しよう」と個別に判断するのが望ましいのですが、いろいろな科の先生方が忙しい外来診療の中で個別に判断するのは正直言って難しいと思います。「免疫不全」ということだけを意識しすぎると、逆に接種率が落ちかねません。病院に定期的に通院している人は、インフルエンザのハイリスクの場合が多いです。例えば、高齢というだけでもハイリスクになります。以前勤めていた亀田総合病院では、インフルエンザのシーズン前になると外来通院患者に「インフルエンザ予防接種はお済みですか?」と書かれたリーフレットを渡したり、予定入院の患者にはできる限り入院前に接種をすませてもらうように、外来看護師からも呼びかけるなどの工夫がなされていました。手術直前や入院中にインフルエンザを発症すると手術予定が遅れてしまったり、周囲の入院患者への影響が大きいですから、ワクチンが不足していれば別ですが、供給が潤沢にあれば、外来通院患者全員に接種するというくらいの目標を立てた方がハイリスクの人の接種漏れは少なくなるのではないかと思います。

● 院内感染対策としてのワクチン

大曲：医療従事者へのワクチン接種について、その効果などは、どのくらいわかってきているのでしょうか。

渡邊：インフルエンザの場合、集団内での接種率が95%ぐらいあると、その集団内の流行をある程度防げるというデータがあったように思います。ただ、インフルエンザが病院の中で流行って、患者さんが何名亡くなったといった報道が毎年のようになされているかと思いますが、そのような場合にはその施設の医療従事者の接種率がどれぐらいかを公表することになります。したがって、医療従事者がワクチンを接種するということは、そういった実際の効果以外の、別の側面からも必要といえるかもしれません。

また、予防的な観点をいうならば、現在、我々にはワクチン以外に抗インフルエンザ薬という手段もあります。院内発生時には、抗インフルエンザ薬の予防内服というもう一つのオプションがあり、両者を組み合わせて対応することになるでしょう。

当院に関していえば、インフルエンザワクチンの医療従事者への接種率は現在90%ぐらいです。発症者が出たという情報は全部我々の所で集約し、学校保健法などの基準に準じて、その医療従事者を規定日数きちんと休ませる。そして病棟の中で発生したら、周囲の患者さんたちにタミフル[®]の予防内服を病院負担ですと決めています。

大曲：いいですね。

渡邊：ほかの感染症と比べても、インフルエンザはよく知られているので、特に冬季の流行期になれば関心は高くなります。また2009年に新型インフルエンザが発生して以来、特に病院の医療従事者の意識が一段と高くなっているよう

に感じます。

大曲：インフルエンザはありふれた疾患であり、インフルエンザワクチンの接種についても一般の方はよくご存じです。しかしインフルエンザワクチンの効果については意外と知られていません。よく「ワクチンが効く」、「効かない」と議論されますが、そもそも感染そのものを完全に予防できるわけではなく、重症化を防ぐものであることを理解しておくべきです。また、誰がワクチンの推奨接種者であるのかを考慮する必要もあります。これは、単に行政の指導に基づ

いて年齢で適応を判断するのではなく、罹患した場合の重症化のリスクを鑑みて決めていくのが望ましいです。さらに、免疫不全者への接種をどうするかも大きな課題です。インフルエンザワクチンは接種対象者が多いからこそ、このような検討を迫られる機会も多いワクチンです。

今回は本当に勉強になりました。ありがとうございました。

2012年10月22日 東京にて収録
2014年 2月 6日 最終更新

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, 1973; 49 (3) : 219-233.
- 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—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. 2005; 41 (7) : 939-947.
- 4) World Health Organization (WHO) : Influenza (Seasonal). WHO IIP 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

A Bivalent Vaccine Based on a Replication-Incompetent Influenza Virus Protects against *Streptococcus pneumoniae* and Influenza Virus Infection

Hiroaki Katsura,^a Zhenyu Piao,^b Kiyoko Iwatsuki-Horimoto,^a Yukihiro Akeda,^b Shinji Watanabe,^{c,d} Taisuke Horimoto,^e Kazunori Oishi,^{b,f} Yoshihiro Kawaoka^{a,c,g,h}

Division of Virology, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan^a; Laboratory of Clinical Research on Infectious Diseases, International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka, Japan^b; ERATO Infection-Induced Host Responses Project, Japan Science and Technology Agency, Saitama, Japan^c; Laboratory of Veterinary Microbiology, Department of Veterinary Sciences, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan^d; Department of Veterinary Microbiology, Graduate School of Agriculture and Life Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan^e; Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan^f; Department of Pathobiological Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin, USA^g; Department of Special Pathogens, International Research Center for Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan^h

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae is a major causative pathogen in community-acquired pneumonia; together with influenza virus, it represents an important public health burden. Although vaccination is the most effective prophylaxis against these infectious agents, no single vaccine simultaneously provides protective immunity against both *S. pneumoniae* and influenza virus. Previously, we demonstrated that several replication-incompetent influenza viruses efficiently elicit IgG in serum and IgA in the upper and lower respiratory tracts. Here, we generated a replication-incompetent hemagglutinin knockout (HA-KO) influenza virus possessing the sequence for the antigenic region of pneumococcal surface protein A (PspA). Although this virus (HA-KO/PspA virus) could replicate only in an HA-expressing cell line, it infected wild-type cells and expressed both viral proteins and PspA. PspA- and influenza virus-specific antibodies were detected in nasal wash and bronchoalveolar lavage fluids and in sera from mice intranasally inoculated with HA-KO/PspA virus, and mice inoculated with HA-KO/PspA virus were completely protected from lethal challenge with either *S. pneumoniae* or influenza virus. Further, bacterial colonization of the nasopharynx was prevented in mice immunized with HA-KO/PspA virus. These results indicate that HA-KO/PspA virus is a promising bivalent vaccine candidate that simultaneously confers protective immunity against both *S. pneumoniae* and influenza virus. We believe that this strategy offers a platform for the development of bivalent vaccines, based on replication-incompetent influenza virus, against pathogens that cause respiratory infectious diseases.

IMPORTANCE

Streptococcus pneumoniae and influenza viruses cause contagious diseases, but no single vaccine can simultaneously provide protective immunity against both pathogens. Here, we used reverse genetics to generate a replication-incompetent influenza virus carrying the sequence for the antigenic region of pneumococcal surface protein A and demonstrated that mice immunized with this virus were completely protected from lethal doses of infection with either influenza virus or *Streptococcus pneumoniae*. We believe that this strategy, which is based on a replication-incompetent influenza virus possessing the antigenic region of other respiratory pathogens, offers a platform for the development of bivalent vaccines.

Streptococcus pneumoniae is a Gram-positive aerobic bacterial species for which there are more than 90 serotypes based on the chemical and serological features of its capsular polysaccharides. *S. pneumoniae* is a common cause of community-acquired pneumonia, and its colonization of the nasopharynx always precedes infections such as otitis media, sinusitis, pneumonia, and meningitis (1–4). Pneumococcal carriage is an important source of the horizontal spread of this pathogen within the community, because pneumococcal diseases do not occur without preceding nasopharyngeal colonization (1).

The pneumococcal conjugate vaccine can induce serotype-specific antibodies in children and is thought to reduce the nasopharyngeal carriage of vaccine-type pneumococci in children (5, 6). The introduction in 2000 of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine for children in the United States younger than 2 years, as well as children aged 2 to 4 years in a high-risk category, was effective, dramatically reducing the incidence of invasive

pneumococcal disease (7, 8). However, although several studies have demonstrated the protective efficacy of pneumococcal conjugate vaccines, they are ineffective against invasive pneumococcal disease caused by serotypes that are not included in the vaccine. Therefore, efforts are ongoing to develop a vaccine that is effective regardless of serotype. Several proteins that are expressed on the

Received 29 April 2014 Accepted 2 September 2014

Published ahead of print 10 September 2014

Editor: D. S. Lyles

Address correspondence to Kazunori Oishi, oishik@nih.go.jp, or Yoshihiro Kawaoka, kawaoka@ims.u-tokyo.ac.jp.

H.K. and Z.P. contributed equally to this work.

Copyright © 2014, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

doi:10.1128/JVI.01205-14