

成人侵襲性肺炎球菌感染症に対する 23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性

研究分担者：福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）
共同研究者：新橋 玲子（国立感染症研究所 実地疫学専門家養成コース）
島田 智恵（国立感染症研究所感染症疫学センター）
鈴木 基（長崎大学熱帯医学研究所 臨床感染症学分野）
研究代表者：大石 和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究要旨 成人侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）に対する23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23）の有効性を評価することを目的に、2013年4月1日から2017年3月31日の期間にIPDを発症し本研究班に登録され、血清型が判明した897例についてPPSV23の有効性を評価した。

PPSV23に含まれる血清型によるIPDに対するワクチン効果（vaccine effectiveness: VE）は45%、PCV13に含まれる血清型によるIPDに対するVEは38%、PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDに対するVEは52%と算出され、いずれに対しても40-50%の有効性が示された。またサブグループ別VEの解析において、BMI正常の群はその他のBMI群と比較して有意に高いVEが示された。

また、年齢別の追加解析においては、15-64歳のIPDに対するVEは75%で有意、65歳以上のIPDに対するVEについても39%と有意であった。これらの解析から、現行の定期接種ワクチンであるPPSV23の65歳以上のIPDに対する効果が確認された。

A. 研究目的

2014年10月より65歳以上の成人、および60-64歳の心臓、腎臓、呼吸器の機能に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やヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害がある人に対して、PPSV23が定期接種として使用されるようになった。

これまで、海外におけるIPDに対するPPSV23の有効性について複数の報告があるが、本邦における同様の報告はない^{1, 2)}。

また、現行の経過措置におけるPPSV23による定期接種は2018年度までとなっており、その後の定期接種対象者をどのように設定するか、またPPSV23の追加接種の意義について、検討が予定されている。

小児に対するPCV定期接種導入後の、成人

IPDに対するPPSV23接種の有効性を評価することを目的に以下の解析を行った。

B. 研究方法

2013年4月1日から2017年3月31日の期間にIPDを発症し本研究班に登録された15歳以上の患者のうち、無菌的検体から肺炎球菌が分離され、細菌学的解析（Statens Serum Institut製抗血清を用いた莢膜膨潤法/Multiplex PCR法）により血清型が判明した症例を対象とした。

Vaccine effectiveness (VE) はBroome's methodを用いて算出した。症例をPPSV23に含まれる血清型によるIPD患者、対照をPPSV23に含まれない血清型によるIPD患者、曝露をPPSV23接種とした症例対照研究で、オッズ比（Odds ratio, OR）より $VE=1-OR$ と算出した。

血清型別VEはPCV13に含まれる血清型によ

るIPD、PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDに対するVEも算出した。また年齢群（15-64歳、65歳以上）、性別、基礎疾患（免疫不全を伴う基礎疾患あり、免疫不全を伴わない基礎疾患あり、基礎疾患なし）、BMIグループ（18.5未満、18.5-24.9、25以上）の各サブグループ別のVEを算出した。

統計学的解析に関して、症例と対照の臨床特性の比較には χ^2 乗検定、Fisherの正確検定、ウィルコクソン順位和検定を用いた。各VEの算出にはロジスティック回帰分析を用い、性別、年齢、基礎疾患、BMI、年度、シーズン（疫学週23-48週をオフシーズン、その他の疫学週をオンシーズン）を交絡因子として多変量解析を行った。（倫理面への配慮）

IPDの発生動向調査情報は、匿名化された情報であり、倫理的な問題は生じない。尚、本研究は国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

表 1. 成人IPD症例のワクチン型別の臨床特性 (2013年4月～2017年3月、n=897)

	合計、n (%)	PPSV23 type IPD, n (%)	Non-PPSV23 type IPD, n (%)	P 値
性別				0.178
男性	544 (61)	354 (59)	190 (64)	
女性	353 (39)	245 (41)	108 (36)	
年齢中央値 (IQR)	71 (20)	76 (17)	68 (19)	0.928
基礎疾患				0.000
免疫不全を伴う基礎疾患	263 (29)	147 (25)	116 (39)	
その他の基礎疾患	374 (42)	253 (42)	121 (41)	
基礎疾患なし	214 (24)	167 (28)	47 (16)	
不明	46 (5)	32 (5)	14 (5)	
病型				0.000
肺炎	541 (60)	395 (66)	146 (49)	
髄膜炎	131 (15)	70 (12)	61 (20)	
肺炎+髄膜炎	7 (1)	4 (1)	3 (1)	
その他	218 (24)	130 (22)	88 (30)	
5年以内のPPSV23接種歴				0.002
あり	79 (9)	44 (7)	35 (12)	
なし	635 (71)	446 (74)	189 (63)	
不明	183 (20)	109 (18)	74 (25)	

PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; IPD: invasive pneumococcal disease; IQR: interquartile range

表 2. 成人IPD症例の各血清型別VE (2013年4月～2017年3月、n=897)

	症例、n (%)	対照、n (%)	Crude VE (95%CI)	Adjusted VE (95%CI)
PPSV23 血清型	599 (67)	298 (33)	47 (14 to 67)	45 (6 to 67)
PCV13 血清型	329 (52)	298 (48)	42 (0 to 66)	38 (-14 to 67)
PPSV23, 非PCV13血清型	122 (29)	298 (37)	56 (28 to 74)	52 (17 to 72)

PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine ; PCV: pneumococcal conjugate vaccine ; VE: vaccine effectiveness; Adjusted VE: 性別、年齢、基礎疾患、BMI、年度、シーズンで調整

C. 研究結果

対象期間に本研究班に登録された成人IPD症例は910例で、そのうち905例が原因菌の分離により診断された症例、5例が*lytA* 遺伝子を標的としたPCR法により診断された症例だった。診断時に原因菌が分離された905例中、893例で菌が回収され、抗血清によるQuelling反応で血清型が決定された。また、PCRにより診断された5例中4例においてMultiplex PCR法により血清型が決定された。結果的に897例で血清型が判明し、前述の解析を行った。

PPSV23に含まれる血清型によるIPDとPPSV23に含まれない血清型によるIPDの臨床特性の比較を表1に示した。年齢・性別に有意差を認めなかった。基礎疾患に関して、免疫不全を伴う基礎疾患を有する割合はPPSV23に含まれる血清型によるIPDで低く、基礎疾患を有さない割合はPPSV23に含まれる血清型によるIPDで高かった。また病型分類では、PPSV23に含まれる血清型によるIPDは肺炎の割合が高く髄膜炎の割合が低い傾向がみられた。IPD発症5年以内のPPSV23接種率は、PPSV23に含まれる血清型によるIPDで7%とPPSV23に含まれない血清型のIPD (12%) に比較して低かった。

各血清型別のVEを表2に示した。PPSV23に含まれる血清型によるIPDに対するVEは45%、PCV13に含まれる血清型によるIPDに対するVEは38%、PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13

表 3. 成人IPD症例の各サブグループ別VE (2013年4月～2017年3月、n=897)

	症例、n	対照、n	Crude VE (95%CI)	Adjusted VE (95%CI)	p-value
年齢群					0.200
15-64歳	188	92	78 (24 to 94)	75 (10 to 93)	
65歳以上	411	206	39 (-4 to 64)	39 (-7 to 65)	
性別					0.646
男性	354	190	41 (-6 to 67)	46 (-10 to 73)	
女性	245	108	56 (-1 to 80)	46 (-20 to 75)	
基礎疾患					0.883
免疫不全を伴う	148	116	59 (5 to 82)	54 (-30 to 84)	
免疫不全を伴わない	254	121	40 (-19 to 69)	41 (-9 to 68)	
基礎疾患なし	165	47	37 (-241 to 88)	49 (-203 to 92)	
BMI グループ					0.001
18.5未満	140	66	21 (-109 to 70)	21 (-114 to 71)	
18.5~24.9	266	143			
25以上	85	49	77 (52 to 88)	76 (54 to 88)	
			-103 (-689 to 48)	-95 (-849 to 60)	

VE: vaccine effectiveness; BMI: body mass index; Adjusted VE: 性別、年齢、基礎疾患、BMI、年度、シーズンで調整

に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDに対するVEは52%と算出された。これらのPPSV23接種の成人IPDに対するVEは先行研究の結果と矛盾しなかった。

年齢群、性別、基礎疾患、BMIグループの各サブグループ別のVEを表3に示した。

年齢群別VEでは、15-64歳の年齢群のAdjusted VE (95% CI: confidence interval) は75% (10, 93)と有意であったが、65歳以上の年齢群のAdjusted VEは39% (-7, 65)で有意ではなかった。また、男女間、基礎疾患別でVEの有意差を認めなかった。BMIグループについて、BMIが正常な群 (18.5-24.9) のVEはその他のBMIグループのVEと比較して有意に高かった。

このため、2017年4月～12月までのIPD症例を追加し、1,125例を対象としたAdjusted VEについて解析した。その結果、15-64歳の年齢群のAdjusted VEは60% (21, 79)と有意であり、また65歳以上のAdjusted VEも39% (1, 63)で有意であった。

D. 考察

小児に対するPCV導入後の成人IPDに対するPPSV23接種の有効性について評価した。

PPSV23に含まれる血清型によるIPD、PCV13に含まれる血清型によるIPD、PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDのいずれに対しても40-50%の有効性が示された。これまでに報告された、IPDに対するPPSV23の有効性をBroome's methodで評価した先行文献では、PPSV23に含まれる血清型によるIPDに対するVEは40-70%と報告されており、今回の結果と一致していた^{1, 2, 4, 5, 6, 7)}。またサブグループ別解析では若年群、BMIが正常な群でより高いVEが示され、サブグループ別に解析を行うと有効性の評価が異なる可能性が示唆された。年齢が高齢になるほどVEが低下する、また免疫不全を有している群では免疫不全を有さない群と比較してVEが低下する報告がこれまでにされており、今回のBMIグループによるVEの差は免疫能によるものと考えられた^{4, 5, 7)}。今後も症例を蓄積し同様の解析を行っていくことが重要と考えられた。

制約として、今回の解析に使用した登録数 (910例) は感染症発生動向調査における10道県の報告数の48% (910/1,881; unpublished data) であり、代表性に影響している可能性がある。また、回答が得られないか不明の項目が複数あり、結果に影響している可能性が考えられた。

E. 結論

成人IPDに対するPPSV23接種の有効性について評価し、PPSV23に含まれる血清型によるIPD全体に対して中等度の有効性が示された。年齢群別VEでは、15-64歳の年齢群のVEは75% (10, 93)と有意であったが、65歳以上のVEは39% (-7, 65)で有意ではなかった。このため、追加解析をした結果、15-64歳のVEは60% (21, 79)と有意であり、65歳以上のVEも39% (1, 63)で有意であった。これらの解析から、PPSV23の65歳以上のIPDに対する効果が確認された。

参考文献

- 1) Gutierrez Rodriguez MA, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008-2011. *Eurosurveillance*. 2014; 19
- 2) Andrews NJ, et al. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012; 30
- 3) Suzuki M, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17
- 4) RJB Singleton, et al. Invasive pneumococcal disease epidemiology and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska native adults. *Vaccine*. 2007; 25
- 5) SJ Bliss, et al. Invasive pneumococcal disease among White Mountain Apache adults,

1991-2005. Arch Intern Med. 2008; 168

- 6) S Moberley, et al. Failure to vaccinate or failure of vaccine? Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine program in indigenous adults in the Northern Territory of Australia. Vaccine. 2010; 28
- 7) JC Butler, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. JAMA. 1993; 270

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし