



2015年12月2日放送

## 「高齢者における肺炎球菌ワクチンの現況」

川崎医科大学 総合内科学1 准教授  
宮下 修行

### はじめに

わが国では人口の高齢化に伴い、肺炎による死亡者数が年々増加し、2011年には死因の第3位となりました。肺炎による死亡者の多くは65歳以上の高齢者であることから、高齢者肺炎の予防推進が国策の1つとして挙げられています。

### 厚生労働省：『国民の健康寿命が延伸する社会』に向けた予防・健康管理に係る取組の推進について

#### 3. 主な取組の内容

##### I 高齢者への介護予防等の推進

- ① 介護・医療情報の「見える化」等を通じた介護予防等の更なる推進  
(※取組の推進により介護約0.6兆円の効果額を目標)  
➢ 地方自治体が地域の実情に応じて効果的・効率的な介護予防・保健事業を行えるよう、地域単位での介護・医療関連情報の「見える化」等による介護予防等の推進。
- ② 認知症早期支援体制の強化 (※取組の推進により医療費約0.1兆円の効果額を目標)  
➢ 認知症の人が住み慣れた環境で暮らし続けられるよう、医療・介護で早期支援体制の構築
- ③ 高齢者の肺炎予防の推進 (※取組の推進により医療費約0.8兆円の効果額を目標)**  
➢ 高齢者の誤嚥性肺炎の予防に向けた口腔ケア、**成人用肺炎球菌ワクチン接種の推進**
- ④ 生涯現役社会の実現に向けた環境整備等  
➢ 高齢者と地域社会のニーズの有効なマッチングの仕組みの整備等を支援、シルバー人材センターの活用

厚生労働省 『国民の健康寿命が延伸する社会』に向けた予防・健康管理に係る取組の推進について(概要) 平成25年8月30日  
<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12401250-Hokokuyoku-kyouniteikisekatasakusainshitsu/0000019922.pdf> 2013/12/13参照

高齢者肺炎の多くの原因は誤嚥と考えられ、主に口腔内の連鎖球菌や嫌気性菌、肺炎球菌が原因微生物と考えられています。また、年末年始の時期に高齢者、とくに女性を中心に侵襲性肺炎球菌感染症の増えることが報告されています。これは、年末年始は家族や親戚が集まる機会が多く、肺炎球菌の保菌率の高い小さいお孫さんなどとの接触が増えるためと考えられています。比較的健康的な人でも、こうした接触によって急に侵襲性肺炎球菌感染症を発症することがあります。同時期にはインフルエンザの流行が重なるため、侵襲性を含む肺炎球菌感染症の増加はインフルエンザ感染後の二次感染によるものと理解されていますが、乳幼児との接触が感染経路の1つとなっていることに注意

する必要があります。

## 高齢者肺炎予防の重要性

高齢者は、基礎疾患がなくても一度肺炎に罹患すると、入院をはじめとして身体機能が低下し、日常生活動作の低下する患者が多く存在します。臥床が長期化すると足腰が弱り、それまでの日常診療に戻れなくなり、肺炎治癒後も自宅に帰れず、施設に転所するケースも増加しています。また、肺炎に罹患すると認知症の発症リスクが増加することも分かっています。自力でリハビリテーションが進まず、半寝たきり状態や寝たきり状態となった場合、嚥下機能が低下し、誤嚥性肺炎を発症しやすくなります。誤嚥性肺炎は抗菌薬で治癒しますが、寝たきり状態となると肺炎を繰り返し、抗菌薬治療を繰り返すことで耐性菌が出現するリスクも高まります。すなわち、高齢者では肺炎予防が重要であるのに加え、耐性菌抑止のためにも肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されています。

## 肺炎球菌感染症のリスクファクター

慢性呼吸器疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患、慢性心疾患、糖尿病などの基礎疾患があると、侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率や死亡率が高まることが知られています。16～64歳あるいは65歳以上のいずれの年齢層においても基礎疾患によって死亡リスクが高まりますが、16～64歳に比べて65歳以上ではそのリスクが小さくなります。すなわち65歳以上という高齢者であること自体が侵襲性肺炎球菌感染症による死亡リスクであるということが間接的にいえます。免疫能は加齢に伴って少しずつ衰え、それに伴い肺炎球菌感染症に罹患しやすくなるため、医療従事者は高齢者への肺炎予防の重要性を啓蒙する必要があります。

## 肺炎球菌ワクチンの特徴

わが国では1988年に23価肺炎球菌多糖体ワクチンであるニューモバックス(PPSV23)が発売され、2014年6月に新しい成人用肺炎球菌ワクチンとして沈降13価肺炎球菌結合型ワクチンであるプレベナー13(PCV13)が承認されました。

ニューモバックスは肺炎球菌の病原因子である

2種類の肺炎球菌ワクチンの特徴

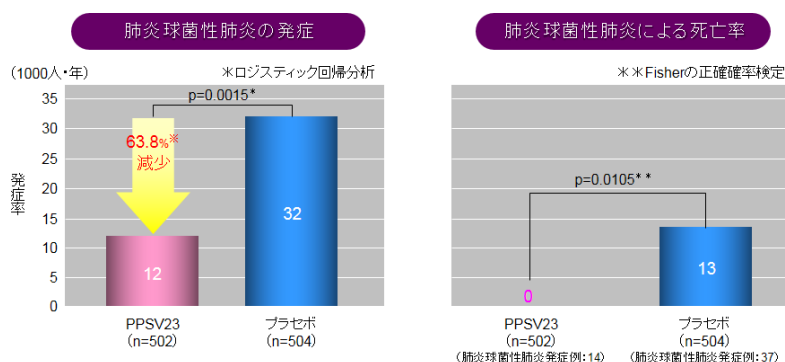
	ニューモバックスNP	プレベナー13
ワクチンタイプ	多糖体(ポリサッカライド)ワクチン	結合型(コンジュゲート)ワクチン
抗原量	荚膜ポリサッカライド575 µg	荚膜ポリサッカライド30.3 µg + CRM <sub>197</sub> 34 µg
結合蛋白	なし	CRM(クリム)197(タンパク質)
アジュバント	なし	リン酸アルミニウム125 µg
含有血清型	23血清型の肺炎球菌荚膜ポリサッカライド 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F (プレベナー13に含まれない血清型)	13血清型の肺炎球菌荚膜ポリサッカライド 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F (ニューモバックスNPに含まれない血清型)
適応年齢	2歳以上	2ヶ月齢以上6歳未満、65歳以上
保菌に対する効果	なし	保菌減少効果あり
免疫応答	T細胞非依存型免疫応答 ・B細胞を直接活性化し抗体産生 ・免疫記憶誘導なし	T細胞依存型免疫応答 ・T細胞を介してB細胞活性化し抗体産生 ・免疫記憶誘導あり

莢膜多糖体を精製して造られた「多糖体ワクチン」であり T 細胞非依存型免疫応答を誘導するのに対し、プレベナーは「結合型ワクチン」に分類され T 細胞依存型の免疫応答を誘導します。多糖体ワクチンは B 細胞を活性化させるとともに、一部が形質細胞に成熟して IgG 抗体を産生します。一方、結合型ワクチンのプレベナーは、多糖体ワクチンにキャリアタンパク（無毒化ジフテリア毒素）が結合しており、B 細胞だけでなく樹状細胞を介して T 細胞も活性化します。この B 細胞と T 細胞が相互作用することで、B 細胞から形質細胞への成熟と IgG の産生がより活性化され、優れた免疫応答を示します。さらに、活性化された B 細胞はメモリーB 細胞に成熟し、免疫記憶が確立されます。このように結合型ワクチンには免疫原性の高さや免疫記憶の確立という 2 つの特徴があります。一方、多糖体ワクチンには 23 の血清型が含まれ、カバー率は結合型ワクチンより優っています。

### PPV23 による肺炎予防効果

ニューモバックスに関しては、これまで多くの研究が実施され、エビデンスが蓄積されており、わが国でも 2 つの研究が報告されています。丸山らは、三重県の平均年齢 83 歳の高齢者施設の入所者にインフルエンザワクチンに加えニューモバックス接種群と未接種群を比較した臨床研究を実施し、ニューモバックス接種群が未接種群に比較して肺炎球菌性肺炎を約 60%、肺炎全体を約 45%抑制する結果を示しています。長崎県の川上らも、ニューモバックスとインフルエンザワクチン併用群で接種 1 年間の肺炎球菌性肺炎発症率、入院率ともに約 60%抑制する結果を示しています。ただし、接種 2 年目には有意差はみられていません。また、インフルエンザワクチン単独よりも肺炎球菌ワクチンを併用したほうが医療費も削減できたとしています。

高齢者施設入居者に対するニューモバックス(PPSV23)の効果



試験デザイン：多施設二重盲検無作為化プラセボ対照試験  
 対象：国内高齢者施設に入居中の高齢者 1,006人 試験期間：2006年3月～2009年3月  
 方法：PPSV23またはプラセボを接種後、肺炎球菌性肺炎の発症率、肺炎球菌性肺炎による死亡率を検討。  
 結果：PPSV23接種群は非接種群よりも肺炎球菌性肺炎の発症率が低く（12人 vs 32人/1000人・年；p=0.0015）、それによる死亡率も低かった（0/14 vs 13/37；p=0.0105）。  
 両群とも接種後に重篤な副反応は発現しなかった。

(文献5より作図)

### PCV13 の臨床試験

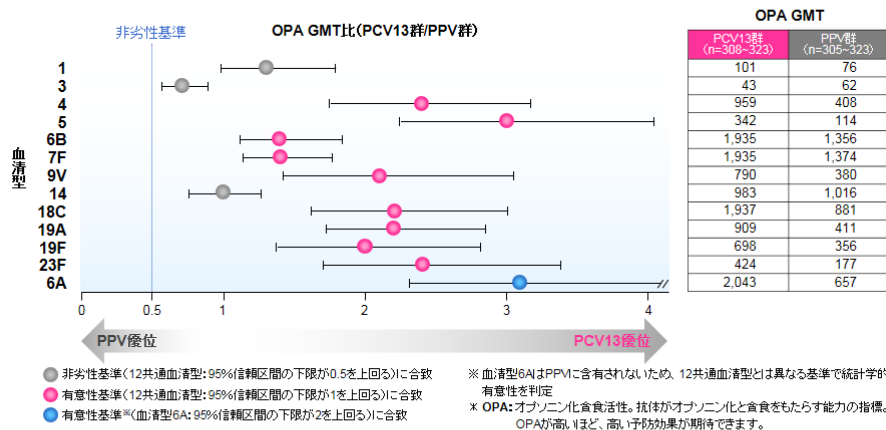
#### 1) 肺炎球菌ワクチン未接種者に対する PCV13 または PPSV23 の免疫原性

一方、プレベナーは新規参入のワクチンのため、臨床データは限られていますし、わが国のデータはありません。ワクチンの有効性を推測するため、免疫原性をニューモバックスと比較したデータがいくつか発表されています。まず国内臨床試験では、65歳以上の肺炎球菌ワクチン未接種者に対するプレベナーまたはニューモバックスの免疫原性について、オプソニン化食食活性（OPA）を指標に比較検討されています。OPAとは抗体がオプソニン化と食食をもたらし能力のことで、ワクチンによって誘導される感染症防御効果を反映することから、とくに成人におけるワクチンの有効性の評価指標として一般的に使用されています。その結果、プレベナーとニューモバックスに共通して含まれる12血清型すべてにおいて、プレベナーはニューモバックスに対する非劣性が検証され、

かつ9血清型ではプレベナーの方が有意にOPAの上昇した結果が示されています。このことからプレベナーは免疫原性が高く、免疫応答を誘導する能力に優れるとい

### 65歳以上の肺炎球菌ワクチン未接種者を対象とした プレベナー13(PCV13)の肺炎球菌多糖体ワクチン(PPV)に対する非劣性試験

●肺炎球菌ワクチン未接種者におけるワクチン血清型別OPA幾何平均力価(GMT)比(接種1か月後)



対象：肺炎球菌ワクチン未接種の65歳以上の日本人高齢者764例  
 方法：1:1比でPCV13又はPPVの2群に無作為に割り付け、いずれかのワクチン0.5mLを1回筋肉内接種した。OPAはワクチン接種1か月後に採血し測定した。  
 安全性：接種後14日間に認められた主な副反応は、PCV13群では疼痛44.5%、紅斑27.6%、腫脹21.0%などであった。またPPV群では疼痛37.6%、新規の全身性筋肉痛17.6%、上腕の可動性の低下17.5%などであった。

う特徴が、日本人においても証明されました。

## 2) 肺炎球菌ワクチン再接種者に対する PCV13 または PPSV23 の免疫原性

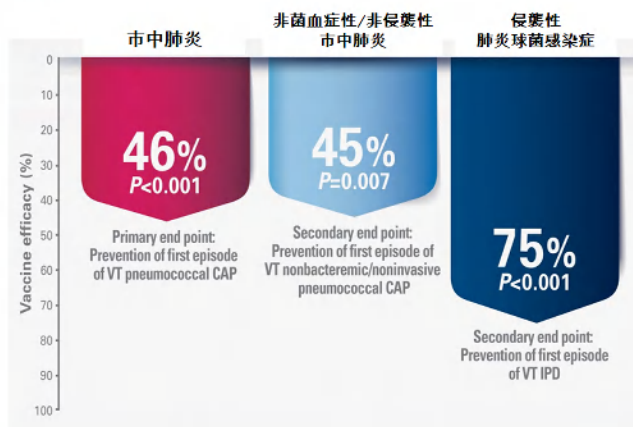
また、海外臨床試験では、60～64歳の肺炎球菌ワクチン未接種者を対象に、プレベナーまたはニューモバックスを接種し、3～4年後に再び同じワクチンを接種したときのOPAが評価されています。その結果、再接種時に1回目よりもOPAが上昇した血清型は、プレベナー群では9血清型であったのに対し、ニューモバックス群では1血清型でした。プレベナー群における再接種時のOPA上昇は、T細胞依存型の免疫応答によりメモリーB細胞が誘導されたためだと考えられています。

## PCV13による肺炎予防効果

プレベナーの市中肺炎予防効果を検証するための84,496例を対象とした対象大規模

臨床試験がオランダで実施され、プレベナーの有用性が示されています。主要評価項目であるワクチン血清型肺炎球菌性市中肺炎は 45% の有効性、副次評価項目であるワクチン血清型肺炎球菌性 非侵襲性/非菌血症性市中肺炎は 45% の有効性、ワクチン血清型侵襲性肺炎球菌感染症は 75% の有効性を示しました。また、予防効果は接種後早く現れ、4 年間持続した結果となっています。

プレベナー13(PCV13)の市中肺炎予防効果を検証するための大規模臨床試験 (CAPITA)



\*いずれもワクチン血清型

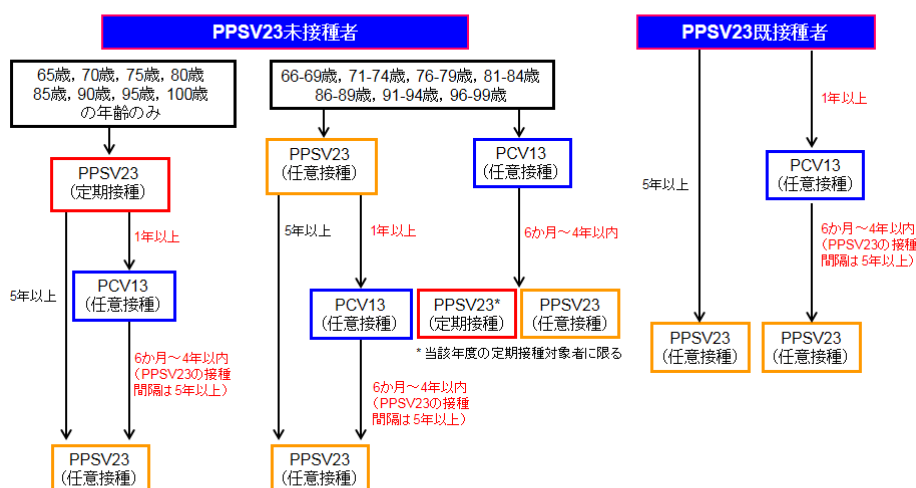
Bonten MJM, et al. N Engl J Med. 2015;372:1114-1125.

### ワクチンの使い分けは必要か？

米国疾患予防管理センターの諮問機関である米国予防接種諮問委員会では、本データを含めて 65 歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチンの接種順の推奨に関する討議が行われ、2014 年秋からプレベナーを最初に接種し、1 年後にニューモバックスを接種する方針に転換いたしました。

わが国では 2014 年 10 月からニューモバックスが定期接種化されたが、その対象は 65 歳から 5 歳区切りのため、対象年齢以外の人には定期接種制度に則って肺炎球菌ワクチンを接種するためには、最長で 4 年間接種を待たなくてはならない人もいます。また、ニューモバ

### 65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方(2015年1月) (日本呼吸器学会/日本感染症学会 合同委員会) 平成27~30年度の接種



注意  
 #1. 今回の考え方はPPSV23の定期接種措置と米国ACIPの推奨を参考に作成された。  
 #2. 定期接種対象者が、定期接種によるPPSV23の接種を受けられるように接種スケジュールを決定することを推奨する。  
 #3. PPSV23未接種者に対して同ワクチンを接種する場合には、上記を参照し、かつ、PCV13→PPSV23の順番で連続接種することが考えられる。  
 #4. PCV13とPPSV23の連続接種については海外のデータに基づいており、日本人を対象とした有効性、安全性の検証はなされていません。  
 #5. 定期接種は平成26年10月～平成31年3月までの経過措置に準ずる。  
 #6. 今回の考え方は3年以内に見直しをする。

ックスの定期接種は、今のところ一回限りとされています。ニューモバックスを任意接種した場合は定期接種年齢を迎えた時にニューモバックスの接種対象ではなくなるため、プレベナーを任意接種した場合には定期接種でニューモバックスを接種できることから、合理的な接種のしかたかもしれません。

### おわりに

肺炎球菌ワクチンの定期接種化が昨年からはじめられましたが、国民の肺炎に対する意識はまだ低いのが現状です。肺炎球菌ワクチンをどう使い分けるかではなく、接種率を向上させることが重要と考えます。医療従事者が肺炎球菌ワクチンの接種を勧めるためには、その根拠となるエビデンスの蓄積が必要で、その意義を啓発していく姿勢が重要と考えます。