

# 「6歳から64歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」

## 第2版

(2023年9月11日)

### <目次>

#### Executive Summary

はじめに

1. 小児および成人の肺炎球菌の血清型分布の動向について
2. 小児および成人におけるハイリスク者について
3. 慢性心疾患
4. 慢性肺疾患
5. 慢性腎疾患
6. 慢性肝疾患
7. 糖尿病
8. 自己免疫性疾患
9. 悪性腫瘍・臓器移植後
10. 免疫不全（主に小児）

おわりに

本稿で使用した略語

PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン)

PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (13 価結合型肺炎球菌ワクチン)

PCV15: 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (15 価結合型肺炎球菌ワクチン)

IPD: invasive pneumococcal disease (侵襲性肺炎球菌感染症)

OPA: opsonophagocytic activity (オプソニン活性)

RCT: randomized controlled trial (ランダム化比較試験)

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

RR: relative risk (相対リスク)

OR: odds ratio (オッズ比)

HR: hazard ratio (ハザード比)

CI: confidence interval (信頼区間)

IRR : incident rate ratio (罹患率比)

## Executive Summary

わが国では 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）が 65 歳以上の定期接種と 2 歳以上の任意接種に、13 価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）が 5 歳未満の定期接種と 5 歳以上の任意接種に用いられている。2022 年 9 月 26 日に 15 価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV15）が 18 歳以上を対象に薬事承認され、2023 年 6 月 26 日には 18 歳未満にも接種適応が拡大されたことを受け、本考え方の第 2 版を公表することとした。

小児への PCV13 の普及によって PCV13 血清型の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は劇的に減少した一方で、非 PCV13 血清型による IPD が増加した。一方、成人では PCV13 血清型による IPD は減少しているが、PPSV23 に固有な血清型による IPD には有意な差はみられていない。

わが国の感染症発生動向調査において IPD は 6～64 歳のいずれの年齢層でも一定の報告数がみられている。小児 IPD サーベイランス（AMED「菅班」）によると、6～14 歳の IPD 患者のうち基礎疾患を有する者の割合は 42.7%（38/89）と高率で、主な基礎疾患は、血液・腫瘍性疾患、神経疾患、髄液漏、人工内耳、染色体異常などであった。成人 IPD サーベイランス（厚生労働科学研究「大石班」）では、15～64 歳で基礎疾患を有する者の割合は 57.7%（308/534）であり、糖尿病、自己免疫性疾患、ステロイド投与、慢性肝疾患、固形癌（治療中）が多かった。また成人では菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎も IPD 以上に頻度が高いことが知られている。

したがってこれらのハイリスク者では肺炎球菌ワクチンによる予防が重要である。基礎疾患ごとの病態の特徴、肺炎球菌感染症の発生リスク、ワクチンの免疫原性、予防効果、接種推奨の要点を次ページの表にまとめた。ここに挙げた基礎疾患以外でも、患者ごとに肺炎球菌感染症のリスクを評価し、患者・保護者と医師のあいだで双方向的に 3 種類の肺炎球菌ワクチンの適応を検討することが望まれる。

表 基礎疾患ごとの肺炎球菌感染症のリスクとワクチンの効果

基礎疾患	病態の特徴	肺炎球菌感染症の発症リスク（健常者との比較）	ワクチンの免疫原性	ワクチンの予防効果	接種推奨の要点
慢性心疾患	心拡大に伴う気管支の圧迫による換気障害、肺うっ血による気道分泌物の増量および喀痰の喀出困難のため肺炎リスクが高まる	19 歳以上の慢性心疾患患者で IPD のリスクは 2.6～4.7 倍、肺炎球菌性肺炎のリスクは 7.1～15.7 倍高い（日本）	心血管疾患患者を含む 18～65 歳未満で PCV13 接種後 OPA が増加する。（日本）。慢性心疾患患者を含む 18～49 歳への PCV13/15 と PPSV23 の連続接種で IgG と OPA が上昇する（海外）。	18 歳以上の市中肺炎患者を対象とした前方視的コホート研究で、PPSV23 接種群では急性冠症候群発生率が HR 0.46 と有意に低下する（海外）。	PPSV23 単独接種の推奨が適切だが、発症した場合の生命予後が不良な場合や合併疾患のため全身的な免疫能低下が予想される場合は PCV 13/15 と PPSV 23 の連続接種も選択肢である。

慢性肺疾患	気道クリアランスの低下に伴い、末梢気道の炎症による喀痰量増加や局所免疫の低下がみられる。ステロイドや免疫抑制剤等の使用によって全身的な免疫低下をきたしている場合も多い。	慢性肺疾患患者の IPD 罹患率は 19~49 歳で 6.5 倍、50~64 歳で 12.9~21.4 倍高く、肺炎球菌性肺炎の罹患率は 19~49 歳で 5.6~8.2 倍、50~64 歳で 6.8~12.8 倍高い (日本)。	40 歳以上の COPD 患者で PCV7 と PPSV23 の免疫原性が確認され、PCV7 の方が高い傾向にある (海外)。18~49 歳の慢性肺疾患患者の PCV13/PCV15 と PPSV23 の連続接種で各血清型の IgG と OPA が上昇する (海外)。	COPD 患者を対象とした RCT における 65 歳未満の部分集団での解析で、PPSV23 の市中肺炎予防効果は 76% (海外)。平均年齢 66 歳の COPD 患者で PPSV23 は市中肺炎を減少させた (OR0.61) (海外メタアナリシス)	重症例を含む慢性肺疾患患者に対して PPSV23 接種を推奨する。5 年間隔での PPSV23 再接種および PCV13/PCV15 と PPSV23 の連続接種も可能な選択肢である。
慢性腎疾患 (CKD)	B リンパ球減少、CD4 陽性 T リンパ球減少、T リンパ球の抗原刺激に対する反応性低下、好中球の機能が低下がみられ感染症リスクが高い。血液透析ではさらに高まる。	CKD 患者の IPD による致命率は、基礎疾患のない場合に比べて OR 6.2 と高い (海外)。肺炎による入院後 30 日以内の死亡リスクは HR 1.78 と高く、原因菌は肺炎球菌が多い (国内)。	血液透析患者で PPSV23、PCV13 接種後に IgG と OPA が上昇する。PCV13 の方が有意に高い血清型が多かったが、52 週後にはいずれも低下した (海外)。免疫の持続期間は不明確。	血液透析患者において PPSV23 は全死亡を有意に減少させた (HR は米国 0.94、日本 0.62)、心疾患死を有意に減少させた (HR は米国 0.91、日本 0.36)。	わが国では CKD における PCV-PPSV23 連続接種のデータがないため PPSV23 が推奨されるが、PCV13/PCV15 と PPSV23 の連続接種も選択肢として考えられる。
慢性肝疾患	肝臓は門脈を通じて微生物の曝露を受けると高度な免疫能を備えた臓器であるが、慢性肝疾患、ことに肝硬変では免疫応答が障害され、菌血症・敗血症が起こりやすい。	慢性肝疾患患者の IPD 罹患率は 19~49 歳で 4.1 倍、50~64 歳で 11.9 倍、肺炎球菌性肺炎の罹患率は 19~49 歳で 3.9 倍、50~64 歳で 3.2 倍だった (日本)。C 型肝炎患者の IPD 発生率は C 型肝炎以外に比べて 5.8 倍高かった (海外)。	アルコール性肝硬変患者において 14 価荚膜多糖体ワクチン接種 12 週後に抗体が上昇 (海外)。肝移植前に PCV13 を接種し上昇した抗体価は移植 6 か月後にはベースラインまで低下するが、再接種で回復する (海外)。	慢性肝疾患患者を対象とした肺炎球菌ワクチンの予防効果は報告されていない。	慢性肝疾患、特に肝硬変患者は PCV13/PCV15-PPSV23 連続接種を検討することが望ましい。肝移植患者は免疫抑制状態に分類されるため、PCV13/PCV15-PPSV23 連続接種が推奨される。
糖尿病	高血糖に伴う好中球やマクロファージ機能の低下、血管内皮機能や凝固異常、神経障害、栄養障害が易感染性に関わっている。重症感染症では、炎症性サイトカイン等でインスリン抵抗性が増強し高血糖が増悪、重症化しやすい。	18 歳以上の糖尿病患者における IPD の発症リスクは 1.8~3.5 倍高い (海外)。肺炎球菌性肺炎の発症リスクは、英国では 60 歳未満で 2.03 倍、米国では 18~49 歳で 3.1 倍、50~64 歳で 3.0 倍高かった。	13 人の高齢の糖尿病患者の PPSV23 接種後に、検討した 14 種類すべての血清型の IgG が上昇した (国内)。PCV13 では 65 歳以上、PCV15 では 18~49 歳の糖尿病患者において、接種 1 か月後にすべての血清型の IgG と OPA が上昇した (海外)。	糖尿病患者を対象に肺炎球菌ワクチンの効果を検討したこれまでの報告は、幅広い集団を対象者とした研究におけるサブグループ解析であり、解析対象患者数が十分ではなく、必ずしも安定した結果は得られていない。	明確な発症予防効果のエビデンスはないが、糖尿病患者における PPSV23、PCV13、PCV15 の免疫原性が確認されており、接種による肺炎発症抑制効果が期待される。PCV13/PCV15-PPSV23 の連続接種も選択肢と考えられる。

自己免疫性疾患	疾患自体の免疫異常に加えて、ステロイド、メトトレキサート(MTX)、生物学的製剤、JAK 阻害薬などの免疫抑制剤を用いるため肺炎球菌感染症が起りやすい。	IPD の発症率は SLE で 13 倍高かった(オランダ)。肺炎球菌性肺炎の罹患率比(IRR)は関節リウマチ(RA)で 4.4、SLE で 4.3 と高かった(米国)。	PPSV23 と PCV13 の免疫原性は、少量から中等量のステロイド、TNF 阻害剤、抗 IL-6 受容体抗体の影響は少なかったが、MTX の使用によって減弱した(海外)。	MTX 投与中の RA 患者においては、PPSV23 非接種群は接種群と比べて肺炎発症の相対危険度が 9.7 と高かった(海外)。PCV7 を 1 回接種された RA または乾癬性関節炎患者で、重篤な肺炎球菌感染症の相対リスクが 45% 減少した(海外)	免疫抑制剤投与中の 65 歳以下の自己免疫疾患患者に対しては PPSV23 の接種が望ましい。PCV13/PCV15-PPSV23 の連続接種も選択肢として考えられる。
悪性腫瘍・臓器移植後	化学療法に伴う免疫不全、手術に伴う脾摘、血液腫瘍では疾患自体による液性免疫不全、移植に伴う免疫抑制剤の使用などの影響で肺炎球菌感染しやすい。	非悪性腫瘍患者と比較した IPD のリスク比は、固形腫瘍患者で 1.78、血液腫瘍患者で 9.53 と高い(海外)。19-49 歳の若年悪性腫瘍患者における肺炎球菌感染症の罹患リスクが HR 8.32 と高い(国内)。	血液腫瘍でも多発性骨髄腫や悪性リンパ腫では PPSV23 接種後の一定の抗体獲得が報告されているが、慢性リンパ性白血病では免疫原性が低く、PCV の方が優れていた。造血幹細胞移植後は著明に低下した。	19 歳以上の血液腫瘍患者で治療開始前の PCV13 接種が肺炎や敗血症による入院を有意に減少させた(OR 0.45)(イスラエル)。造血幹細胞移植後患者で、PPSV23 のみから PCV-PPSV23 の連続接種に推奨を変更したところ IPD が約 1/10 に減少した(豪)。	悪性腫瘍、固形臓器移植後患者に PCV13/PCV15-PPSV23 の連続接種を推奨。造血幹細胞移植後 3~6 か月で PCV13/PCV15 接種を開始し、1 か月間隔で 3 回接種、移植後 1 年以降に PPSV23 接種を推奨する。抗 B 細胞抗体治療後 6 か月以内の接種は推奨しない。
免疫不全(主に小児)	機能的・解剖学的無脾症、慢性髄液漏を伴う者、人工内耳装用者、補体欠損症や IRAK-4 欠損症など原発性免疫不全症、HIV 感染、悪性疾患、循環器・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、免疫抑制化学療法を受けている者、臓器移植・骨髄移植を受けたことのある者では肺炎球菌感染症が起りやすい。	血液悪性疾患、HIV/AIDS、鎌状赤血球症において、IPD のリスク比は、それぞれ 822、122、27 であった(米国)。2007 年~2014 年の 10 道県サーベイランスでは、6 歳以上の症例 58 人中 29 人(50%)が肺炎球菌感染症のハイリスクとなる基礎疾患を有していた(国内)。	小児を含む血液腫瘍疾患・骨髄移植後患者において、PCV13 接種後の血清型 1、3、5、6A、7F、19A に対する OPA の上昇と血清型 3 に対するメモリー B 細胞数の上昇が確認されている(国内)。無脾症患者の PCV7 接種による抗体価上昇は良好だが、PPSV23 単独接種では抗体保持が不十分(海外)。	基礎疾患のある小児に対する肺炎球菌ワクチンの予防効果については現状では十分検証できていない。小児病院の移植患者の IPD に関する調査では、IPD 患者 61 人中、3 回以上肺炎球菌ワクチンを接種していた人は 20 人にすぎず、ワクチン接種が不十分であった可能性がある(米国)。	これらの基礎疾患を有する小児は PCV13 未接種の場合、6 歳以上であっても PCV13/PCV15 を接種し、その後 8 週間以上の間隔をあけて、PPSV23 接種を推奨する。PPSV23 については、最終接種から 5 年以上経過した段階で 2 回目の接種を行う。

はじめに

わが国では 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (PPSV23、ニューモバックス NP®、ニューモバックス NP シリンジ®)、13 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV13、プレベナー13 水性懸濁注®) および 15 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV15、バクニューバンス®) が薬事承認されており、小児の定期接種ワクチンは PCV13、65 歳以上の定期接種ワクチンは PPSV23 が用いられている。PCV13 は 2020 年 5 月 29 日にその接種適応が 6 歳から 64 歳にも拡大されたため、日本呼吸器学会・日本感染症学会は、日本ワクチン学会と共同で、「6 歳から 64 歳のハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」について実地臨床医家を対象に提言することとした。

上記年齢のハイリスク者の基礎疾患として、慢性心疾患、慢性肺疾患、慢性肝疾患、慢性腎疾患、糖尿病、自己免疫性疾患、悪性腫瘍や臓器移植後、免疫不全等が知られている。このため、上記 3 学会以外の診療領域を専門とする 5 学会（日本循環器学会、日本腎臓学会、日本肝臓学会、日本糖尿病学会、日本リウマチ学会）に対し本提言の作成に協力を依頼し、ご助言をいただいた。その結果、日本呼吸器学会・日本感染症学会・日本ワクチン学会の 3 学会は上記 5 学会との合意のもとに、2021 年 3 月 17 日に「6 歳から 64 歳のハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」を公表した。

15 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV15、バクニューバンス®) は 2022 年 9 月 26 日に 18 歳以上を対象として薬事承認され、さらに 2023 年 6 月 26 日には接種適応が 18 歳未満にも拡大されたことを受け、「6 歳から 64 歳のハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方 第 2 版」を公表することとした。

## 1. 小児および成人の肺炎球菌の血清型分布の動向について

2010 年 11 月から 5 歳未満の小児に対する 7 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7) 接種の公費助成が拡充され、2013 年 4 月から定期接種ワクチンとなった。その後、2013 年 11 月には PCV7 は PCV13 に置き換わった。その結果、小児のワクチン血清型の侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease, IPD) は劇的に減少した一方で、非ワクチン血清型による IPD が増加した<sup>1)</sup>。2022 年の小児 IPD 症例における原因菌の血清型分布では、PCV13 タイプは 2.3%、PCV15 タイプは 9.3%、PPSV23 タイプは 30.2%であった<sup>2)</sup>。

一方、成人の IPD サーベイランスを開始した 2013 年時点には、すでに成人 IPD の原因菌の血清型分布において原因菌の PCV7 タイプが減少していた。この結果は小児に導入された PCV の間接効果と考えられた<sup>3)</sup>。2014 年 10 月から、65 歳以上に対して PPSV23 が定期接種ワクチンとなったが、PPSV23 定期接種導入による成人 IPD の原因菌の血清型分布に対する影響は明らかではない。2013 年から 2019 年にかけて PCV13 に固有な血清型による IPD は有意に減少しているが、PPSV23 に固有な血清型による IPD には有意な差はみられていない<sup>4)</sup>。2022 年の成人 (全年齢) IPD サーベイランスの原因菌の血清型分布は、PCV13 タイプが 26%、PCV15 タイプが 29%、PPSV23 タイプが 47%であった<sup>2)</sup>。

また Ubukata K らが実施したわが国の IPD 患者由来の肺炎球菌サーベイランスでは、2016 年度の小児 IPD 由来株における PCV13 と PPSV23 含有血清型の割合はそれぞれ 12.1%と 52.5%、成人 IPD 由来株ではそれぞれ 37.7%と 71.3%であった<sup>5)</sup>。

#### 引用文献

1. Suga S, *et al.* Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2015;33(45):6054-6060. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.069
2. 小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報. <https://ipd-information.com>. Accessed Aug 3, 2023.
3. Fukusumi M, *et al.* Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):2. doi: 10.1186/s12879-016-2113-y
4. Tamura K, *et al.* Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine* 2022;40(24):3338-3344. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.04.062
5. Ubukata K, *et al.* Effects of pneumococcal conjugate vaccine on genotypic penicillin resistance and serotype changes, Japan, 2010-2017. *Emerg Infect Dis* 2018;24(11):2010-2020. doi: 10.3201/eid2411.180326

## 2. 小児および成人におけるハイリスク者について

肺炎球菌は小児、成人において、菌血症を伴わない肺炎、中耳炎等の非侵襲性感染症や髄膜炎、菌血症などの侵襲性感染症を起こす。わが国の 2018～2021 年の感染症発生動向調査における侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の報告数は 5 歳未満の小児と 60 歳以上の成人に多く、2 峰性を示している<sup>1)</sup>。6～64 歳の年齢層では定期接種の対象年齢（5 歳未満と 65 歳以上）と比較すると、IPD の報告数は少ない傾向だが、いずれの年齢層でも一定の報告数がみられている。特に 55～64 歳ではそれ以下の年齢層に比べて報告数の著明な増加が認められる。

### 1) 6～14 歳の小児における IPD の基礎疾患について

6歳以上でIPD罹患リスクが高い基礎疾患を有する小児に対しては、肺炎球菌ワクチンによる積極的な予防が推奨される。しかしながら、これまで、6歳以上の年齢のIPDハイリスク者に対してPCV13を接種することは、接種対象年齢適応外への接種となってしまうため、

積極的に接種勧奨しにくい状況にあった。実際、日本小児感染症学会会員を対象としたアンケート結果では、定期接種年齢対象外のIPDハイリスク者に対してPCV13も、またPPSV23も十分に接種されている状況ではなかった<sup>2)</sup>。

IPDハイリスク者に対して肺炎球菌ワクチン接種を積極的に推奨していくためには、国内小児のIPD罹患リスクが高い基礎疾患を明確にしておく必要がある。2014～2021年の全国10道県の小児IPDサーベイランス調査（AMED「菅班」）の結果から、基礎疾患の有無と基礎疾患の内容をまとめ表1に示す<sup>3)</sup>。この期間の小児IPD患者数は903人で、そのうち基礎疾患を有する者は145人（16.1%）だった。年齢別では、5歳までの基礎疾患がある者の割合は13.1%（107/814）であったのに対して、6～14歳では42.7%（38/89）と高率であった。

主な基礎疾患は、先天性心疾患、ネフローゼ症候群を主体とした腎疾患、神経疾患、血液・腫瘍性疾患、気管支喘息、染色体異常、早産低出生体重児、無脾症、臓器移植後、髄液漏、人工内耳、原発性免疫不全症などとなっていた。

## 2) 15～64歳のIPD患者における基礎疾患について

2013～2018年の期間に10道県で実施した成人IPDサーベイランス（厚生労働科学研究「大石班」）において1,702症例を登録し、その基礎疾患について15歳以上の全症例、15～64歳と65歳以上に分けて表2に示した。15歳以上の全年齢の基礎疾患としては糖尿病が最も多く、次に固形癌（治療中）、ステロイド投与、慢性心疾患、自己免疫性疾患等の順であった。65歳以上では基礎疾患を認める症例は72.2%だったが、15～64歳では57.7%と少ない結果であった。15～64歳の主要な基礎疾患としては、糖尿病、自己免疫性疾患、ステロイド投与、慢性肝疾患、固形癌（治療中）と続き、免疫抑制剤投与、脾摘後、先天性無脾／脾低形成、造血幹細胞移植後等が認められている。特に、65歳以上と比べて、15～64歳において頻度が高い基礎疾患は自己免疫性疾患、慢性肝疾患、脾摘後、造血幹細胞移植後等であった。

15～64歳のIPD症例（n=534）のIPD発症5年以内のワクチン接種率の調査では、PPSV23接種例は14人（2.3%）であり、PCV13接種例は1人も確認されなかった。一方、65歳以上のIPD症例（n=1,168）のうちPPSV23接種歴ありは150人（12.8%）、PCV13の接種歴ありは2人（0.2%）、PCV13・PPSV23の両方接種ありは4人（0.5%）だった。このように、15～64歳のIPD罹患患者における肺炎球菌ワクチンの接種割合は低率であった。

表1 小児 IPD の年代別基礎疾患 (2014~2021 年)

年齢グループ	年代別患者数、No. (%)		
	0~14 歳	0~5 歳	6~14 歳
患者数 (%)	903 (100)	814 (100)	89 (100)
基礎疾患あり	145 (16.1)	107 (13.1)	38 (42.7)
基礎疾患の種類			
先天性免疫不全症候群	8 (0.9)	5 (0.6)	3 (3.4)
血液疾患、小児がん	15 (1.7)	5 (0.6)	10 (11.2)
無脾症	5 (0.6)	5 (0.6)	0 (0.0)
臓器移植後	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (2.2)
髄液漏、人工内耳、頭部外傷	5 (0.6)	1 (0.1)	4 (4.5)
染色体異常	10 (1.1)	7 (0.9)	3 (3.4)
神経疾患、てんかん	21 (2.3)	16 (2.0)	5 (5.6)
心疾患	31 (3.4)	30 (3.7)	1 (1.1)
先天性心疾患	31 (3.4)	30 (3.7)	1 (1.1)
腎疾患	20 (2.2)	18 (2.2)	2 (2.2)
ネフローゼ症候群	10 (1.1)	8 (1.0)	2 (2.2)
アレルギー疾患	9 (1.0)	7 (0.9)	2 (2.2)
気管支喘息	7 (0.8)	5 (0.6)	2 (2.2)
早産児、低出生体重児	10 (1.1)	9 (1.1)	1 (1.1)
その他	23 (2.5)	15 (1.8)	8 (9.0)

表2 成人 IPD の年代別基礎疾患 (2013~2018 年)

年齢グループ	年代別患者数、No. (%)		
	15 歳以上	15~64 歳	65 歳以上
患者数 (%)	1,702 (100)	534 (100)	1,168 (100)
基礎疾患あり	1,151 (67.6)	308 (57.7)	843 (72.2)
基礎疾患の種類			
糖尿病	255 (15.0)	57 (10.7)	198 (17.0)
固形癌 (治療中)	170 (10.0)	36 (6.7)	134 (11.5)
ステロイド剤投与	124 (7.3)	39 (7.3)	85 (7.3)
慢性心疾患	123 (7.2)	12 (2.2)	111 (9.5)
自己免疫性疾患	112 (6.6)	41 (7.7)	71 (6.1)
悪性腫瘍の既往	109 (6.4)	12 (2.2)	97 (8.3)
慢性閉塞性肺疾患	98 (5.8)	9 (1.7)	89 (7.6)
慢性腎臓病	80 (4.7)	16 (3.0)	64 (5.5)
心血管障害	73 (4.3)	6 (1.1)	67 (5.7)
慢性肝疾患	72 (4.2)	39 (7.3)	33 (2.8)
免疫抑制剤投与	44 (2.6)	25 (4.7)	19 (1.6)
脾摘後	39 (2.3)	22 (4.1)	17 (1.5)
先天性無脾/脾低形成	30 (1.8)	17 (3.2)	13 (1.1)
造血幹細胞移植後	22 (1.3)	19 (3.6)	3 (0.3)
生物製剤投与	21 (1.2)	9 (1.7)	12 (1.0)



## 引用文献

1. 国立感染症研究所. IASR 44 (2023 年 1 月号) 肺炎球菌感染症 2022 年現在 図 2.  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pneumococcal-m/1372-idsc/iasr-topic/11763-515t.html>.  
Accessed Aug 3, 2023.
2. 竹下健一, 他. ハイリスク小児におけるインフルエンザ菌 b 型ワクチン、肺炎球菌ワクチン接種状況に関するアンケート. 小児感染免疫 2018;30(1):57-62.
3. 小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報. <https://ipd-information.com>. Accessed Aug 3, 2023.

## 3. 慢性心疾患

### 【病態の特徴】

慢性心疾患、特に慢性心不全で肺炎リスクが高まる理由として、心拡大に伴う気管支の圧迫による換気障害、肺うっ血による気道分泌物の増量および喀痰の喀出困難などが考えられる。また心不全下では心拍出量が低下しているため、肺炎を発症した際は通常より容易に低酸素状態に陥り心不全の急性増悪を来しやすい。さらに肺炎によって誘導される炎症性サイトカインや酸化ストレスによって動脈硬化の進展や心機能の低下が起こり、間接的に心不全の急性増悪へとつながるおそれがある<sup>1)</sup>。台湾のナショナルデータベースを用いた 13 年間の長期的コホート研究では、急性冠症候群 (acute coronary syndrome: ACS) 罹患歴のない 20 歳以上の肺炎球菌性肺炎患者 20,111 名と肺炎球菌性肺炎罹患歴のない対象患者 80,444 名を比較し、年齢に関係なく肺炎球菌性肺炎に罹患することで ACS 罹患リスクが増加し、特に 40~54 歳において罹患率比 (IRR) 3.52 (95% 信頼区間(CI) 2.32-5.35) と最も高かった<sup>2)</sup>。肺炎球菌性肺炎の患者では心房細動などの不整脈や心不全などの心疾患イベントの発症リスクが高まることも報告されている<sup>3)</sup>。

### 【肺炎球菌感染症の発生頻度】

デンマークで行われた 15 歳以上の肺炎患者 67,162 例とコントロール 671,620 例の症例対照研究では、心不全患者と非心不全患者での肺炎リスクを比較検討し、慢性心不全を有する場合の肺炎発症リスクのオッズ比 (OR) は 1.81 (95%CI 1.76-1.86) と高かった<sup>4)</sup>。

米国で実施された 2006~2010 年の医療費請求統合データベースを用いた基礎疾患別の肺炎球菌感染症の発症率に関する後方視的解析では、慢性心疾患を有する 65 歳以上の高齢者の肺炎球菌性肺炎の発症リスクは基礎疾患がない場合より 3.8 倍 (95%CI 3.8-3.8) 高かった<sup>5)</sup>。2008~2009 年に英国で実施された侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 22,298 例の解析では、致命率を並存疾患ごとに評価し、基礎疾患のない 16~64 歳は 5.4%であったのに対し、65 歳以上で慢性心不全を合併した場合は 36.2%と極めて高いことが報告されている<sup>6)</sup>。

本邦ではJMDC (Japan Medical Data Center) とMDV (Medical Data Vision) のデータベースをもとに、1,040 万人 (19 歳以上) を対象として基礎疾患と肺炎球菌性肺炎および IPD の発症リスクに関する後方視的観察コホート研究が実施されており、JMDC、MDV いずれのデータベースでも慢性心疾患を有する患者の健常人と比較した肺炎球菌性肺炎と IPD の発症リスクはそれぞれ 7.1 (95%CI 5.7-8.8)、15.7 (95%CI 8.8-28.0) および 2.6 (95%CI 2.3-2.9)、4.7 (95%CI 2.8-7.9) と高かった<sup>7)</sup>。

このように慢性心疾患では肺炎球菌性肺炎や IPD を合併しやすく、その致命率も高いと考えられる。

#### 【肺炎球菌ワクチンの免疫原性】

慢性心疾患を有する患者のみを対象とした肺炎球菌ワクチンの免疫原性に関する評価は行われていない。肺炎球菌感染症の罹患リスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴のない 6～64 歳の日本人に PCV13 を単回接種したときの安全性、忍容性および免疫原性の評価が行われている<sup>8)</sup>。この非盲検試験では合計 200 名が PCV13 を接種され、接種対象者には心血管疾患を基礎疾患に有する者が 6～17 歳で 11.3%、18～65 歳未満で 11.8%が含まれていた。免疫原性は PCV13 接種 1 か月後のオプソニン活性 (OPA) を 13 の血清型について評価し、その増加倍率 (OPA GMFR) で行われている。その結果、65 歳未満の全被験者において 13 種類の血清型すべてについて PCV13 接種前と比較して OPA の増加がみられた<sup>8)</sup>。

また 105 名の介護施設入所中の 80 歳以上の高齢者 (うっ血性心不全の患者が PCV7 接種群で 24.5%、PPSV23 接種群で 19.6%を含む) を対象とした PPSV23 と PCV7 の免疫原性の比較研究も行われている。免疫原性は IgG 抗体価 (GMC) と OPA で評価されており、いずれのワクチンでも免疫原性は認められたが、PCV7 含有血清型については PCV7 が PPSV23 と比較し高かったと報告されている<sup>9)</sup>。

慢性心疾患などの肺炎球菌感染症リスク因子を有する患者を含む 18～49 歳の成人を対象に行われた PCV13 または PCV15 と PPSV23 の 6 か月間隔の連続接種における免疫原性を評価した海外第 III 相比較試験では、PPSV23 接種前に比べて、接種 1 か月後の IgG 抗体価 (GMC) と OPA はすべての血清型で上昇していた<sup>10)</sup>。

このように慢性心疾患患者を含むハイリスク群において、肺炎球菌ワクチンの免疫原性は十分認められ、特に結合型ワクチンにおいて高く、PCV13 と PCV15 で大差はないと考えられるが、その維持期間については明確ではない。

#### 【ワクチン予防効果】

肺炎球菌ワクチンによる心疾患の増悪抑制に関するエビデンスは十分ではない。スペインで実施された 60 歳以上の高齢者 27,204 例を対象とした集団ベースの前方視的コホート研究では、34%が PPSV23 を接種されているが、ワクチン接種と心筋梗塞の発症頻度に相関性は示されていない<sup>11)</sup>。一方、米国で実施された 107,045 名の心不全を有する退役軍人を

対象とした後方視的研究では、PPSV23接種によって1年後の致命率がadjusted OR 0.77 (95% CI 0.62-0.96)と有意に低下したと報告されている<sup>12)</sup>。さらにカナダで実施された18歳以上の市中肺炎患者6,171名 (平均年齢59歳)を対象とした集団ベースの前方視的コホート研究では、PPSV23接種群 (n=724)と未接種群 (n=724)で傾向スコア解析を行い、PPSV23接種群ではACS発生率がadjusted ハザード比 (HR) 0.46 (95% CI 0.28-0.73)と有意に低下した<sup>13)</sup>。肺炎球菌ワクチン接種による心保護作用 (炎症性サイトカイン制御による心不全の増悪・急性冠動脈症候群への進展防止、ワクチン接種によって誘導される肺炎球菌特異的IgM抗体の酸化LDLコレステロールへの結合とマクロファージへの取り込み抑制による動脈硬化進展の抑制) がその要因として考えられている<sup>14)</sup>。慢性心疾患に限定し肺炎球菌ワクチンの効果を検討した論文は少ないものの、肺炎球菌感染症の予防効果および心不全増悪・心血管イベント発症の抑制効果は期待できると思われる。日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン (2021年改訂版) では、心不全患者では感染症を契機に症状の増悪をきたすことが多いため、インフルエンザ (推奨クラスI、エビデンスレベルA) や肺炎球菌感染症に対するワクチン接種による予防が推奨されている<sup>15)</sup>。

#### 【肺炎球菌ワクチンの接種推奨の要点】

- 1) 慢性心疾患患者は、肺炎球菌性肺炎や IPD に罹患するリスクが高い。肺炎球菌性肺炎に罹患すると、心不全の急性増悪や虚血性心疾患を併発し生命予後が悪化する危険性があり、肺炎球菌ワクチンによる肺炎予防は重要である。
- 2) 慢性心疾患患者に限定した肺炎球菌ワクチンの肺炎球菌感染症予防効果を検証したランダム化比較試験 (RCT) は存在しないが、上記のように肺炎球菌感染症罹患に伴う心不全の増悪や虚血性心疾患の予防効果が期待でき、免疫原性からも接種が推奨される。
- 3) 慢性心疾患患者は心不全だけでなく、慢性肺疾患、慢性腎疾患、糖尿病など複数のリスク因子を有していることも少なくない。複数のリスク因子を有する場合の IPD の予後は不良であり<sup>16)</sup>、肺炎球菌ワクチンの接種が推奨される。
- 4) 19 歳から 64 歳の慢性心疾患患者に対する肺炎球菌ワクチンの接種方法について、米国 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) は PCV20 の 1 回接種 (日本では未承認)、あるいは PCV15 と PPSV23 の連続接種を推奨している<sup>17)</sup>。
- 5) わが国においては慢性心疾患患者に対する PCV13/PCV15 と PPSV23 連続接種の免疫原性や安全性、予防効果等のデータがなく、現段階では PPSV23 単独接種の推奨が適切と考えられる。しかしながら、発症した場合の生命予後が不良と考えられる場合、または慢性腎不全や重度の糖尿病を合併し全身的な免疫能低下が予想される場合は、PCV13/PCV15 と PPSV23 の連続接種も選択肢として考えられる。

## 引用文献

1. Bhatt AS, *et al.* Can vaccinations improve heart failure outcomes?: contemporary data and future directions. *JACC Heart Fail* 2017;5(3):194-203. doi: 10.1016/j.jchf.2016.12.007
2. Wang CC, *et al.* Pneumococcal pneumonia and the risk of acute coronary syndrome: a population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2013;168(4):4480-4481. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.134
3. Musher DM, *et al.* The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):158-165. doi: 10.1086/518849
4. Mor A, *et al.* Chronic heart failure and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based study. *Eur J Intern Med* 2013;24(4):349-353. doi: 10.1016/j.ejim.2013.02.013
5. Shea KM, *et al.* Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024
6. van Hoek AJ, *et al.* The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012;65(1):17-24. doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.017
7. Imai K, *et al.* Risk of pneumococcal diseases in adults with underlying medical conditions: a retrospective, cohort study using two Japanese healthcare databases. *BMJ Open* 2018;8(3):e018553. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018553
8. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. プレベナー13 水性懸濁注 審査報告書. [https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200512001/671450000\\_22500AMX00917\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200512001/671450000_22500AMX00917_A100_1.pdf). Accessed Jul 2, 2023.
9. Namkoong H, *et al.* Comparison of the immunogenicity and safety of polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: an open-labeled randomized study. *Vaccine* 2015;33(2):327-332. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.11.023
10. Hammitt LL, *et al.* Phase 3 trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine 6 months later, in at-risk adults 18-49 years of age (PNEU-DAY): A subgroup analysis by baseline risk factors. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(1):2177066. doi: 10.1080/21645515.2023.2177066
11. Vila-Corcoles A, *et al.* Clinical effectiveness of pneumococcal vaccination against acute myocardial infarction and stroke in people over 60 years: the CAPAMIS study, one-year follow-up. *BMC Public Health* 2012;12:222. doi: 10.1186/1471-2458-12-222

12. Wu WC, *et al.* Association between process quality measures for heart failure and mortality among US veterans. *Am Heart J* 2014;168(5):713-720. doi: 10.1016/j.ahj.2014.06.024
13. Eurich DT, *et al.* Pneumococcal vaccination and risk of acute coronary syndromes in patients with pneumonia: population-based cohort study. *Heart* 2012;98(14):1072-1077. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301743
14. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine* 2018;36(2):202-206. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.078
15. 日本循環器学会/日本心不全学会. 2021年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021\\_Tsutsui.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf). Accessed July 7, 2023.
16. Hanada S, *et al.* Multiple comorbidities increase the risk of death from invasive pneumococcal disease under the age of 65 years. *J Infect Chemother* 2021;27(9):1311-1318. doi: 10.1016/j.jiac.2021.04.018
17. Kobayashi M, *et al.* Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(4):109-117. doi: 10.15585/mmwr.mm7104a1

#### 4. 慢性肺疾患

##### 【病態の特徴】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）や気管支拡張症、間質性肺炎をはじめとした慢性肺疾患患者では、気道クリアランスの低下に伴い、末梢気道の炎症による喀痰量増加や局所免疫の低下がみられ、また、ステロイドや免疫抑制剤等の使用によって全身的な免疫低下をきたしている場合も多い。その結果、健常者と比較しウイルス感染や二次性の細菌感染症を起こしやすく、末梢気道の狭窄や肺胞構造の破壊による呼吸機能低下が基礎にあるため、重度の呼吸不全を合併しやすい。COPD と下気道感染症はそれぞれ世界の死亡原因の第 3 位、第 4 位とされている。

##### 【肺炎球菌感染症の発生頻度】

##### 1) 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）発生頻度

**国外データ：**米国 ABCs（Active Bacterial Core surveillance）と NHIS（National Health Interview Survey）を用いた報告<sup>1)</sup>では、1999～2000 年の成人慢性肺疾患患者における IPD 罹患率は 10 万人対 62.9 で、健常者と比較して 5.6 倍と高かった。65 歳未満においても慢

性肺疾患患者は健常者と比較して IPD 罹患率が高く、年齢別では、35～49 歳で 10 万人対 16.3、50～64 歳で 57.2 であった。同サーベイランスを用いた PCV13 導入前後の IPD 発生頻度をみた研究では<sup>2)</sup>、65 歳未満の成人慢性肺疾患患者における IPD 罹患率は 2007～2008 年 10 万人対 16.0 (健常者 7.7)、2013～2014 年 13.9 (健常者 3.9) であり、PCV13 導入後の IPD 血清型は PCV13 型が減少し、PPSV23 型や非ワクチン型が増加していた。また、米国の医療費請求リポジトリ (2006～2010 年) を用いた報告<sup>3)</sup>においても、65 歳未満の慢性肺疾患患者での IPD 罹患率は健常者と比較して高く、18～49 歳で 6.3 倍、50～64 歳で 7.7 倍であった。

**国内データ：**JMDC (Japan Medical Data Center) データベースを使用して算出した慢性肺疾患患者における 10 万人当りの IPD 罹患率は、19～49 歳で 0、50～64 歳で 19.7 であり、50～64 歳では健常者と比較して 12.9 倍であった<sup>4)</sup>。MDV (Medical Data Vision) データベースを使用して算出した慢性肺疾患患者における 10 万人当りの IPD 罹患率は、19～49 歳で 5.9、50～64 歳で 18.4 であり、健常者と比較してそれぞれ 6.5 倍、21.4 倍であった。

## 2) 肺炎球菌性肺炎発生頻度

**国外データ：**米国医療費請求リポジトリ (2006～2010 年) を用いた報告<sup>3)</sup>では、健常者と比較した慢性肺疾患患者における肺炎球菌性肺炎罹患率は、18～49 歳で 8.9 倍、50～64 歳で 9.8 倍であった。

**国内データ：**JMDC データベースを使用して算出した慢性肺疾患患者における 10 万人当りの肺炎球菌性肺炎罹患率は 19～49 歳で 51.6、50～64 歳で 143.1 であり、健常者と比較してそれぞれ 8.2 倍、12.8 倍であった。MDV データベースを使用して算出した慢性肺疾患患者における 10 万人当りの肺炎球菌肺炎罹患率は 19～49 歳で 97.8、50～64 歳で 212.1 であり、健常者と比較してそれぞれ 5.6 倍、6.8 倍であった<sup>4)</sup>。

### 【肺炎球菌ワクチンの免疫原性】

**国外データ：**台湾の成人 COPD 患者 (n=80、65 歳未満 11 例含む) に PPSV23 を接種し、6 週後に 8 種の血清型 (4、6B、7F、9V、14、18C、19F、23F) に対する特異 IgG 濃度を測定した結果、すべての血清型において 2 倍以上の IgG 濃度上昇がみられた<sup>5)</sup>。また米国の 40 歳以上の成人 COPD 患者 181 名を PPSV23 接種群 (90 人、平均年齢 64 歳) と PCV7 接種群 (91 人、平均年齢 63 歳) に割り付けて、接種 1 か月、1 年、2 年後にそれぞれ 7 種の血清型に対する特異的 IgG および特異的オプソニン活性 (OPA) を測定した結果、PCV7 群は PPSV23 群と比較して、大部分の血清型に対して特異的 IgG および OPA 値が高い傾向を示した<sup>6,7)</sup>。また、リスク因子を有する 18～49 歳の成人を対象に 6 か月間隔で PCV15-PPSV23、または PCV13-PPSV23 を連続接種した第 III 相試験のサブ解析では、慢性肺疾

患者においても安全性が確認され、各血清型に対する特異的 IgG 濃度と OPA も保たれていた<sup>8)</sup>。

**国内データ**：40 人の慢性肺疾患患者（平均年齢 77 歳）に対して PPSV23 を平均 7 年 7 か月間隔で 2 回接種し、4 種類の血清型（6B、14、19F、23F）に対する特異的 IgG 濃度と OPA を測定した結果、血清型 6B 以外においては IgG 濃度と OPA 値の上昇がみられ、さらに 2 回接種による安全性も確認された<sup>9)</sup>。

#### 【ワクチン予防効果】

12 のランダム化比較試験（RCT）を解析対象としたシステマティック・レビュー・メタアナリシスで、PPSV23 の COPD 患者（2,171 人、平均年齢 66 歳）に対する肺炎予防効果について検討した結果、PPSV23 接種群は非接種群と比較して、市中肺炎の発生が有意に減少し（オッズ比（OR） 0.61、95%信頼区間（CI）0.42-0.89）、COPD の増悪予防効果が見られた（OR 0.60、95%CI 0.39-0.93）が、肺炎球菌性肺炎の発症率には有意差は見られなかった（OR 0.26、95%CI 0.05-1.31）<sup>10)</sup>。

このメタアナリシスに含まれる論文で、596 人の COPD 患者を対象とした RCT（平均年齢 65.8 歳）における 65 歳未満の部分集団での比較では、PPSV23 接種による市中肺炎の予防効果（76%）がみられ、肺炎球菌性肺炎 5 例はすべて PPSV23 非接種群に発生していた<sup>11)</sup>。また、%FEV1.0 が 40%未満の群で市中肺炎の予防効果（91%）がみられた。

#### 【肺炎球菌ワクチンの接種推奨の要点】

- 1) 肺炎球菌感染症の発生頻度について、健常者と比較して 65 歳未満の成人では 5 倍以上の IPD と肺炎球菌性肺炎の発生リスクがある。65 歳未満の重症例を含む COPD 患者において PPSV23 接種の肺炎予防効果が確認されていることから、同年齢層の重症例を含む慢性肺疾患患者に対して PPSV23 接種が推奨できると考えられる。
- 2) 免疫原性については、ワクチン接種後に大部分の血清型について特異的 IgG 濃度が上昇し、OPA も得られている。PCV13 と PPSV23 の免疫原性の比較では、PCV13 の方がやや優れている。また、PPSV23 の 2 回接種による安全性や抗体価の再上昇も得られていることから、65 歳未満での PPSV23 の 5 年間隔での再接種は可能な選択肢である。
- 3) 65 歳未満の重症慢性肺疾患患者に対する PCV13/PCV15 と PPSV23 の連続接種についても可能な選択肢と考える。

#### 引用文献

1. Kyaw MH, *et al.* The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192(3):377-386. doi: 10.1086/431521

2. Ahmed SS, *et al.* Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With and Without Underlying Medical Conditions-United States. *Clin Infect Dis* 2020;70(12):2484-2492. doi: 10.1093/cid/ciz739
3. Shea KM, *et al.* Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024
4. Imai K, *et al.* Risk of pneumococcal diseases in adults with underlying medical conditions: a retrospective, cohort study using two Japanese healthcare databases. *BMJ Open* 2018;8(3):e018553. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018553
5. Lai CC, *et al.* Antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in Taiwanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc* 2007;106(3):196-203. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60240-0
6. Dransfield MT, *et al.* Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012;55(5):e35-44. doi: 10.1093/cid/cis513
7. Dransfield MT, *et al.* Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(6):499-505. doi: 10.1164/rccm.200903-0488OC
8. Hammitt LL, *et al.* Phase 3 trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine 6 months later, in at-risk adults 18-49 years of age (PNEU-DAY): A subgroup analysis by baseline risk factors. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(1):2177066. doi: 10.1080/21645515.2023.2177066
9. Ohshima N, *et al.* Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2014;32(10):1181-1186. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.060
10. Walters JA, *et al.* Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD001390. doi: 10.1002/14651858.CD001390.pub4
11. Alfageme I, *et al.* Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61(3):189-195. doi: 10.1136/thx.2005.043323



## 5. 慢性腎疾患

### 【病態の特徴】

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) では免疫能の低下が指摘されており、Bリンパ球の減少、CD4陽性Tリンパ球数の減少が認められ、Tリンパ球の抗原刺激に対する反応性低下、好中球の機能低下も指摘されている<sup>1)</sup>。したがって、CKD患者では感染症の併発リスクが高い。腎機能低下が進み末期腎不全、血液透析となるとさらに感染症の併発リスクが上昇し、感染症はわが国の透析患者の死因の第1位である<sup>2)</sup>。

### 【肺炎球菌感染症の発生頻度】

CKDの感染症による入院リスクについて行われた研究<sup>3)</sup>では、感染症による入院リスクは腎機能正常者 (eGFR  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) に対して、eGFR 15~29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>ではハザード比 (HR) 2.55 (95%信頼区間 (CI) 1.43-4.55)、eGFR 30~59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>では1.48 (95%CI 1.28-1.71) と高い。感染症の中では肺炎が最も多く、腎機能の低下とともに併発リスクが増し、それぞれのeGFRでHR 2.21 (95%CI 0.95-5.11)、1.44 (95%CI 1.15-1.79) であった。CKD患者の感染症による入院後の30日以内の死亡は、それぞれのeGFRでHR 3.76 (95%CI 1.48-9.58)、1.62 (95%CI 1.20-2.19) と高く、CKDにおいて感染症は予後不良因子である。

わが国の national database (NDB) を用いた肺炎による入院患者の予後研究<sup>4)</sup>でも、CKDが肺炎による死亡リスク因子であるという報告があり、CKD患者の肺炎による入院後30日以内の死亡リスクはHR 1.78 (95%CI 1.24-2.47) であった。

CKD患者の生命予後を規定する肺炎の原因菌としては肺炎球菌が最も多く、CKD合併肺炎 (n=203) の原因菌の28.1%を占めたという報告<sup>5)</sup>がある。

基礎疾患の有無による侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) のリスクを年齢層別に検討した (2008~2009年、イングランド) 結果<sup>6)</sup>では、IPDは22,298例 (2~15歳1,507例、16~64歳9,577例、65歳以上11,214例) あり、CKD患者の死亡率は16~64歳26.1%、65歳以上44%と高く、基礎疾患のない症例と致命率を比較すると、16~64歳ではオッズ比 (OR) 6.2 (95%CI 4.8-7.9)、65歳以上ではOR 1.9 (95%CI 1.7-2.2) であった。

CKDでは肺炎球菌性肺炎やIPDを合併し、致命率も高いと考えられる。

### 【肺炎球菌ワクチンの免疫原性】

CKD患者では免疫能の低下により、ワクチンの免疫原性は低下すると考えられる。

33人のネフローゼ症候群患者にPCV7を接種し、血清型特異的抗IgG抗体を測定したところ、1か月後には抗体価の有意な上昇を認めたが、健常者と比べ抗体価はやや低値で、1年後には低下傾向であった<sup>7)</sup>。

42人の小児ネフローゼ症候群患者にPCV13を接種し、血清型特異的IgG抗体を測定したところ、3か月後には抗体価の上昇を認め、1年後にも高い抗体価を維持したという報告

もある<sup>8)</sup>。

155人の血液透析患者においてPPSV23およびPCV13接種後の血清型特異的IgG抗体、OPAを比較した前向き研究<sup>9)</sup>では、接種後4週目ではともにIgG抗体、OPAが上昇した。PCV13の方が有意に上昇した血清型は抗IgG抗体では6種類、OPAでは2種類であった。しかし、52週間後には抗体価は低下し、PCV13の方が有意に高値を示したのはIgG抗体1種類であり、OPAには差が無かった。また、PPSV23を先行して接種した群にPCV13を接種した場合、PCV13の免疫原性は低下していた。

CKDにおける肺炎球菌ワクチンの免疫原性は健常者に比べやや低下するものの十分認められる。しかし、どのくらいの期間維持されるかについては明確ではない。

#### 【ワクチン予防効果等】

CKD患者では肺炎とIPDのリスクが高いが、肺炎球菌ワクチンによる両者の予防効果についてのRCTはない。しかしながら、臨床的な有効性を示す報告がある。

肺炎で入院したCKD患者203人では、PPSV23の接種歴がある群で有意に死亡の割合が低かった(OR=0.05、95%CI 0.005-0.69)<sup>5)</sup>。ただし、死亡原因についての言及はない。

米国で2003～2005年に血液透析を開始した患者118,533人を対象にPPSV23の入院および死亡に対する効果をみた研究<sup>10)</sup>では、PPSV23は死亡を有意に減らし(HR 0.94、95%CI 0.90-0.98)、心疾患死を減らし(HR 0.91、95%CI 0.85-0.97)、菌血症・敗血症・ウイルス血症による入院を減らした(HR 0.95、95%CI 0.91-1.00)。PPSV23とインフルエンザワクチンを接種した群の死亡はHR 0.73 (95%CI 0.68-0.78)であった。

血液透析患者において2005/2006年のインフルエンザシーズンにインフルエンザワクチンとPPSV23を接種した群では全死亡が有意に減少し、両ワクチンは独立して効果を示した<sup>11)</sup>。

わが国の血液透析患者510人についてPPSV23の効果をみた研究<sup>12)</sup>では、PPSV23接種群では非接種群に比べ、全死亡が有意に減少し(HR 0.62、95%CI 0.46-0.83)、心血管疾患による入院が有意に減少し(HR 0.44、95%CI 0.20-0.9)、心疾患による死亡が有意に減少した(HR 0.36、95%CI 0.18-0.71)。しかしながら、肺炎による入院と死亡については両群に差がなく、著者らはPPSV23の心血管疾患に対する直接的な予防効果と推察している。

#### 【肺炎球菌ワクチンの接種推奨の要点】

CKDにおける肺炎球菌ワクチンの有効性を検討した論文は少ないが、上記のように心血管疾患死亡や生命予後の改善効果を期待でき、免疫原性からも接種が推奨されている<sup>12,13)</sup>。

CKD患者は腎障害だけでなく、高齢、免疫抑制剤使用、糖尿病・慢性呼吸器疾患・慢性心血管疾患の合併などの肺炎球菌性肺炎の予後不良因子を多数抱えていることがあり、その点からも肺炎球菌ワクチンの接種は必要であると考えられる。

免疫能の低下したCKD患者に対する肺炎球菌ワクチンの接種法についてはPCV13-

PPSV23 の連続接種が推奨されている。米国 CDC が 2012 年に示した推奨では 19 歳以上の免疫能低下者では PCV13 接種後 8 週間以上の間隔をあけて PPSV23 を接種するとしており、その対象疾患に CKD、ネフローゼ症候群が含まれている<sup>14)</sup>。さらに PPSV23 接種 5 年後に PPSV23 の 2 回目接種が推奨されている。この基準は変更されておらず、CKD 全病期（血液透析患者を含む）、腎移植患者において推奨されている<sup>15, 16)</sup>。しかし、PCV15 および PCV20 が使用可能となった米国では、2021 年以降、PCV20 の 1 回接種あるいは、PCV15 接種後に PPSV23 を接種する連続接種のいずれかが推奨されている<sup>17)</sup>。日本では PCV20 は導入されていないので、PCV15-PPSV23 の連続接種が選択肢として挙げられる。

ドイツにおいても CKD およびネフローゼ症候群を免疫不全者として、PCV13-PPSV23 の連続接種が推奨され（ただし 6～12 か月間をあける）、6 年ごとに PPSV23 の再接種が推奨されている<sup>18)</sup>。英国ではネフローゼ症候群、ステージ 4 及び 5 の CKD、透析患者、腎移植患者では PPSV23 の接種が推奨されており、5 年ごとの再接種が推奨されている<sup>19)</sup>。

国によってワクチンの接種法が微妙に異なるのは、血清型置換によるワクチンのカバー率の低下、費用対効果、連続接種の有効性などについて国ごとに判断が異なるからである。わが国においては CKD における PCV13-PPSV23 連続接種 の免疫原性、安全性、有効性に関するデータが現時点ではないので、CKD に対しては PPSV23 の接種が推奨されている<sup>20)</sup>。しかしながら、CKD はハイリスク群であるという点を考慮して、症例毎の臨床判断（shared decision making、共有意思決定）で PCV13/PCV15 と PPSV23 の連続接種も選択肢として考えられる。

#### 引用文献

1. Thomson D, *et al.* Chronic kidney disease and vaccinations-A practical guide for primary care providers. *J Natl Med Assoc* 2022;114(3s2):S20-s24. doi: 10.1016/j.jnma.2022.05.003
2. 花房規男, 他. わが国の慢性透析療法の現況(2021 年 12 月 31 日現在). *日本透析医学会雑誌* 2022;55(12):665-723.
3. Ishigami J, *et al.* CKD and Risk for Hospitalization With Infection: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2017;69(6):752-761. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.018
4. Igari H, *et al.* Epidemiology and treatment outcome of pneumonia: analysis based on Japan national database. *J Infect Chemother* 2020;26(1):58-62. doi: 10.1016/j.jiac.2019.07.001
5. Viasus D, *et al.* Epidemiology, clinical features and outcomes of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2899-2906. doi: 10.1093/ndt/gfq798

6. van Hoek AJ, *et al.* The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012;65(1):17-24. doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.017
7. Liakou CD, *et al.* Safety, immunogenicity and kinetics of immune response to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Vaccine* 2011;29(40):6834-6837. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.053
8. Pittet LF, *et al.* Optimizing seroprotection against pneumococcus in children with nephrotic syndrome using the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2016;34(41):4948-4954. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.08.049
9. Vandecasteele SJ, *et al.* Immunogenicity and safety of the 13-valent Pneumococcal Conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naive and pre-immunized patients under treatment with chronic haemodialysis: a longitudinal quasi-experimental phase IV study. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(1):65-71. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.016
10. Gilbertson DT, *et al.* The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2934-2939. doi: 10.1093/ndt/gfq853
11. Bond TC, *et al.* Mortality of dialysis patients according to influenza and pneumococcal vaccination status. *Am J Kidney Dis* 2012;60(6):959-965. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.04.018
12. Ihara H, *et al.* 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine improves survival in dialysis patients by preventing cardiac events. *Vaccine* 2019;37(43):6447-6453. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.088
13. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. <https://cdn.isn.or.jp/data/CKD2018.pdf>. Accessed Aug 17, 2023.
14. 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. doi:
15. Krueger KM, *et al.* Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis* 2020;75(3):417-425. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.014
16. Freedman MS, *et al.* Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(5):133-135. doi: 10.15585/mmwr.mm6905a4

17. Kobayashi M, *et al.* Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(4):109-117. doi: 10.15585/mmwr.mm7104a1
18. Robert Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 26 of January 2023 No. 4. [https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommandations/04\\_23\\_english.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommandations/04_23_english.pdf?__blob=publicationFile). Accessed Aug 16, 2023.
19. The Green book of immunisation: chapter 25 - pneumococcal. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/857267/GB\\_Chapter\\_25\\_pneumococcal\\_January\\_2020.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/857267/GB_Chapter_25_pneumococcal_January_2020.pdf). Accessed March 4, 2021.
20. 日本透析医会. 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（五訂版）. [http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/05\\_publish/doc\\_m\\_and\\_g/20200430\\_infection%20control\\_guideline.pdf](http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/05_publish/doc_m_and_g/20200430_infection%20control_guideline.pdf). Accessed Aug 16, 2023.

## 6. 慢性肝疾患

### 【病態の特徴】

肝臓は腸内細菌・ウイルスなど微生物の曝露を受けるため、高度な免疫能を備えた臓器である。慢性肝疾患、ことに肝硬変では免疫応答が障害される。門脈圧亢進症を合併した場合微生物が肝臓を通ることなく全身に広がる。こうした免疫応答の障害は肝硬変のステージが進むほど強くなる。C型肝炎の患者では感染の原因の一つとして事故・手術などによる脾摘の際の輸血が挙げられる。こうした患者は莢膜を有する細菌の感染があった場合重症化する。また、血小板低下症に対する治療として **Partial Splenic Embolization (PSE)** を受ける患者は一般に進展した肝硬変を伴っている。

肝硬変患者が肺炎球菌感染症に罹患した場合、菌血症を伴いやすく敗血症性ショックになりやすいことが指摘されている<sup>1)</sup>。また、肺炎球菌は非代償性肝硬変患者の生命予後に大きな影響を及ぼす特発性細菌性腹膜炎の原因菌となることも報告されている<sup>2)</sup>。

### 【肺炎球菌感染症の発生頻度】

日本のJMDC (Japan Medical Data Center) (2009～2014年)からの解析によると、非侵襲性肺炎球菌性肺炎は19～49歳の年齢層で、基礎疾患のない症例の発生頻度：6.3人/10万人・年に対し、慢性肝疾患の症例では24.3人/10万人・年(相対リスク(RR)：3.9)、50～64歳の年齢層では、基礎疾患のない症例の発生頻度：11.5人/10万人・年に対し、慢

性肝疾患の症例では 38.6 人/10 万人・年 (RR: 3.2) と報告されている<sup>3)</sup>。また、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) は 19~49 歳の年齢層で、基礎疾患のない症例の発生頻度: 0.3 人/10 万人・年に対し、慢性肝疾患の症例では 1.0 人/10 万人・年 (RR: 4.1)、50~64 歳の年齢層では、基礎疾患のない症例の発生頻度: 1.6 人/10 万人・年に対し、慢性肝疾患の症例では 20.4 人/10 万人・年 (RR: 11.9) と報告されている<sup>3)</sup>。

米国の Healthcare claims repositories (2006~2010 年) からの解析によると、非侵襲性肺炎球菌性肺炎は 18~49 歳の年齢層で、基礎疾患のない症例の発生頻度: 14 人/10 万人・年に対し、慢性肝疾患の症例では 90 人/10 万人・年 (RR: 6.4)、50~64 歳の年齢層では、基礎疾患のない症例の発生頻度: 25 人/10 万人・年に対し、慢性肝疾患の症例では 148 人/10 万人・年 (RR: 5.8) と報告されている<sup>4)</sup>。また、IPD は 19~49 歳の年齢層では基礎疾患のない症例の発生頻度: 1.8 人/10 万人・年に対し、慢性肝疾患の症例では 18.7 人/10 万人・年 (RR: 10.2)、50~64 歳の年齢層では、基礎疾患のない症例の発生頻度: 4.5 人/10 万人・年に対し、慢性肝疾患の症例では 28.5 人/10 万人・年 (RR: 6.4) と報告されている<sup>4)</sup>。

英国の GP records (2002 年~2009 年) からの解析によると、脾摘、脾機能不全、慢性肺疾患、慢性心疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患、免疫抑制状態、人工内耳、髄液瘻の中で、IPD の発生リスクは慢性肝疾患の症例で最も高かった<sup>5)</sup>。2~15 歳の年齢層で、基礎疾患のない症例の発生頻度: 3.9 人/10 万人・年に対し、慢性肝疾患の症例では 117 人/10 万人・年 (オッズ比 (OR): 29.6)、16~64 歳の年齢層では、基礎疾患のない症例の発生頻度: 5.2 人/10 万人・年に対し、慢性肝疾患の症例では 172 人/10 万人・年 (OR: 33.3) と報告されている。また、IPD の死亡リスクは 2~15 歳の年齢層で、基礎疾患のない症例の死亡率 1.8% に対し慢性肝疾患の症例の死亡率 11.1% (OR: 7.0)、16~64 歳の年齢層では、基礎疾患のない症例の死亡率 5.4% に対し慢性肝疾患の症例の死亡率 26.1% (OR: 10.3) であった<sup>5)</sup>。

オーストラリアのビクトリア州で実施された集団ベースのサーベイランス (2001~2017 年) によると C 型肝炎の症例は IPD 全体の 5.3% を占め、特に 45~49 歳の年齢層では IPD の 24.4% を占めていた<sup>6)</sup>。なお、C 型肝炎の症例において PCV13 の血清型による IPD は 55.3%、PPSV23 の血清型による IPD は 82.8% であった。年間の発生率は C 型肝炎以外の症例で 6.8 人/100,000 人・年に対し、C 型肝炎の症例は 39.4 人/10 万人・年 (罹患率比 (IRR): 5.8) であった<sup>6)</sup>。

これらの報告から、65 歳未満の慢性肝疾患を基礎疾患に有する症例の肺炎球菌感染症の発生リスク、死亡リスクはともに高く、肺炎球菌ワクチンによる予防が必要である。

#### 【肺炎球菌ワクチンの免疫原性】

##### 1) 肝硬変

肝硬変のなかでも臓器全体の機能に影響が及ぶのは主として Child-Pugh 分類で Grade B 以上の症例である。1980 年代に 15 例のアルコール性肝硬変群、10 例の COPD 群、10 例の健常者群、計 35 例を対象に、肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの免疫原性が評

価されている<sup>7)</sup>。全例に 14 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (PPSV23 の前型) を接種し、接種前、接種 4 週後、12 週後の免疫反応 (1 型、4 型、7F 型、8 型、18C 型に対する IgG、IgM、IgA を RIA を用いて測定) が比較された。その結果、ワクチン接種によってアルコール性肝硬変群でも健常者群と同等の抗体価の上昇が示された。また、アルコール性肝硬変群と健常者群で、ワクチン接種後の抗体価に有意な差は認められず、アルコール性肝硬変の症例に対しても莢膜多糖体型ワクチンで免疫が付与できることが示されている<sup>7)</sup>。

## 2) 肝移植

肝疾患の終末期には肝移植が治療の選択肢となる。肝移植待機者は末期肝不全による免疫低下状態であり、肝移植後は免疫抑制剤の使用によって免疫全般、ことに細胞性免疫が障害される。肝移植後の症例に関して、ELISA を用いて PPSV23 の免疫原性 (血清型特異的 IgG、IgM、IgA) を評価した 1 編の非ランダム化比較試験 (non-RCT)<sup>8)</sup> と ELISA とフローサイトメトリーを用いて PCV7/PPSV23 群と PPSV23 群の免疫原性 (特異的 IgG 濃度、オプソニン活性 (OPA)) を比較した 1 編の RCT<sup>9)</sup>、さらに肝移植前に PPSV23 を接種した群と、肝移植前に PCV13、肝移植から 6 か月後に PCV13 を接種した群の免疫原性 (ELISA、OPA) を比較した RCT<sup>10)</sup> の計 3 報が報告されている。

45 例の肝移植群と 13 例のコントロール群、計 58 例を対象とした non-RCT では、全例に PPSV23 を接種し、3 型と 23 型の免疫応答 (ELISA を用いた IgG、IgM、IgA) が測定された。その結果、肝移植群で IgG は有意に低く、IgM、IgA は早期の減衰が確認された<sup>8)</sup>。

肝移植後の 113 例を対象とした RCT では、PCV7/PPSV23 群 (PCV7 を接種後、8 週間あけて PPSV23 を接種) と、PPSV23 群 (プラセボを接種後、8 週間あけて PPSV23 を接種) の 2 群で PCV7 含有血清型の特異的 IgG 濃度と OPA が比較されたが、特異的 IgG、OPA とともに両群で有意な差は認められず、同等であった<sup>9)</sup>。

17 例の肝移植前に PPSV23 を接種した群 (PPSV23 群) と、19 例の肝移植前に PCV13、肝移植から 6 か月後に PCV13 を接種した群 (PCV13/PCV13 群) を比較した計 36 例の RCT では、移植前の接種 1 か月後の時点で PCV13/PCV13 群の方が PPSV23 群よりも ELISA に関して 6A、7F、23F、OPA に関して 4、6A、6B、23F で有意な上昇を認めたが、肝移植から 6 か月後には両群ともにワクチン効果はベースラインまで減衰し、カットオフ値 (ELISA cut-off  $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ , OPA  $\geq 8$ ) を超えた症例の割合は同等であった<sup>10)</sup>。なお、PCV13/PCV13 群では肝移植から 6 か月後に PCV13 を接種することで、接種 1 か月後には免疫原性が回復したことが報告されている。

### 【ワクチン予防効果】

現在のところ慢性肝疾患の症例を対象とした肺炎球菌ワクチンの予防効果は報告されて

いない。

#### 【肺炎球菌ワクチンの接種推奨の要点】

65歳未満の若年者において、慢性肝疾患、ことに肝硬変の症例は肺炎球菌感染症の発症頻度、死亡率が高いため、ハイリスク者としてPCV13/PCV15-PPSV23による連続接種を検討することが望ましい。肝移植患者については免疫抑制状態の症例に分類され、PCV13/PCV15-PPSV23による連続接種が推奨される。これらのハイリスク者においては、その感染リスクを考慮してPCV13/PCV15接種後1年以内のPPSV23接種を検討することも考えられる<sup>11)</sup>。

現在のところ慢性肝疾患（肝移植患者を含む）を対象としたPCV13/PCV15とPPSV23の連続接種のPPSV23単独接種に対する有意な免疫原性、予防効果は報告されておらず、今後の検討が必要である。

#### 引用文献

1. Viasus D, *et al.* Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(2):110-118. doi: 10.1097/MD.0b013e318210504c
2. Kim T, *et al.* Clinical features and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis caused by *Streptococcus pneumoniae*: a matched case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(22):e3796. doi: 10.1097/md.0000000000003796
3. Imai K, *et al.* Risk of pneumococcal diseases in adults with underlying medical conditions: a retrospective, cohort study using two Japanese healthcare databases. *BMJ Open* 2018;8(3):e018553. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018553
4. Shea KM, *et al.* Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024
5. van Hoek AJ, *et al.* The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012;65(1):17-24. doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.017
6. Gibney KB, *et al.* Incidence of Invasive Pneumococcal Disease Higher Among People Notified With Markers of Hepatitis C Virus Infection: Population-based Surveillance in Victoria, Australia, 2001-2017. *Clin Infect Dis* 2021;72(9):e319-e325. doi: 10.1093/cid/ciaa1110
7. Pirovino M, *et al.* Pneumococcal vaccination: the response of patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatology* 1984;4(5):946-949. doi: 10.1002/hep.1840040527
8. McCashland TM, *et al.* Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *J Infect Dis* 2000;181(2):757-760. doi: 10.1086/315245



9. Kumar D, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the prime-boost strategy for pneumococcal vaccination in adult liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2008;47(7):885-892. doi: 10.1086/591537
10. Eriksson M, *et al.* A randomized, controlled trial comparing the immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination to a repeated dose 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in adult liver transplant recipients. *Vaccine* 2021;39(17):2351-2359. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.063
11. Matanock A, *et al.* Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68(46):1069-1075. doi: 10.15585/mmwr.mm6846a5

## 7. 糖尿病

### 【病態の特徴】

糖尿病患者では、高血糖に伴う好中球やマクロファージ機能の低下、血管内皮機能や凝固異常、神経障害、栄養障害など多くの因子が易感染性に関わっている。また重症感染症においては、炎症性サイトカインやインスリン拮抗ホルモンの上昇によって、インスリン抵抗性が増強し高血糖が増悪、さらに感染症が重症化する。

カナダにおいて実施された糖尿病患者と非糖尿病患者各513,749例を比較した後方視的コホート研究では、糖尿病患者の感染発症リスクは1.21倍で、感染症関連の入院リスクは2.17倍、感染症による死亡リスクは1.92倍であった<sup>1)</sup>。オーストラリアにおいて実施された糖尿病患者1,294例と非糖尿病患者各5,156例を比較した観察研究（平均12年間）では、糖尿病患者の感染症関連入院の独立したリスク因子が高齢、男性、感染症関連入院の既往、肥満、アルブミン尿、網膜症、先住民であった<sup>2)</sup>。その他、多くの大規模研究で糖尿病患者は非糖尿病患者と比較してさまざまなリスク（感染症発症、入院、重症化、死亡など）が上昇することが判明している。

### 【肺炎球菌感染症の発生頻度】

わが国の糖尿病患者の死因に関するアンケート調査（2001～2010年、45,708例）では、感染症による死亡は第2位（17.0%）で、中でも肺炎の頻度が最も高く11.6%、結核0.3%、その他5.1%であった<sup>3)</sup>。糖尿病患者における市中肺炎発症のリスクは、コホート研究でハザード比（HR） 1.0～1.9、rate ratio 1.6～3.1、症例・対象研究でオッズ比（OR） 1.0～1.4、HR 1.1と報告されている<sup>4-6)</sup>。

わが国の市中肺炎ならびに医療・介護関連肺炎の原因微生物で最も頻度の高いのは肺炎

球菌であり、糖尿病患者における肺炎球菌性肺炎発症のリスクは、補正相対危険度が2.3 (95%信頼区間 (CI) 1.55-2.65) と報告されている<sup>7)</sup>。年齢別に検討した後方視的コホート研究では、英国でrate ratiosが60歳未満で2.03 (95%CI 1.55-2.65)、60歳以上で1.54 (95%CI 1.32-1.79) の報告<sup>4)</sup>と、米国でrate ratiosが18～49歳で3.1 (95%CI 2.9-3.3)、50～64歳で3.0 (95%CI 2.6-3.1)、65歳以上で2.8 (95%CI 2.7-2.9) との報告がある<sup>5)</sup>。

糖尿病患者における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の発症リスクを検討した研究を以下にまとめた。

- ① 米国の18歳以上を対象とした集団ベースのサーベイランス研究で補正OR 1.4 (95%CI 1.0-2.0) <sup>8)</sup>
- ② スウェーデンの18歳以上を対象とした症例・対象研究でOR 1.7 (95%CI 1.5-1.9) <sup>9)</sup>
- ③ 英国の後方視的コホート研究でrate ratiosが60歳未満で2.06 (95%CI 1.33-3.14)、60歳以上で1.50 (95%CI 1.12-2.01) <sup>4)</sup>
- ④ 米国の後方視的コホート研究でrate ratiosが18～49歳で3.0 (95%CI 2.4-3.7)、50～64歳で2.6 (95%CI 2.3-2.9)、65歳以上で2.5 (95%CI 2.2-2.9) <sup>5)</sup>
- ⑤ IPDで入院した患者におけるリスク因子の疫学検討ではORが16～64歳で4.6 (95%CI 4.2-5.0)、65歳以上で2.3 (95%CI 2.2-2.5) <sup>10)</sup>
- ⑥ 米国の18歳以上を対象とした症例・対象前方視研究でORが単変量解析で1.7 (95%CI 1.0-2.9)、多変量解析で1.5 (95%CI 0.8-2.6) <sup>11)</sup>
- ⑦ 英国の2つの後方視的コホート研究でrate ratioがOxford Record Linkage Study 2で3.30 (95%CI 2.07-5.07)、英国で3.90 (95%CI 3.55-4.28) <sup>12)</sup>
- ⑧ 米国の後方視的コホート研究でrate ratiosが18歳未満で2.3 (95%CI 0.9-5.5)、18～64歳で3.5 (95%CI 3.2-3.9)、65歳以上で2.5 (95%CI 2.2-2.9) <sup>13)</sup>
- ⑨ 血糖コントロール不良の場合、肺炎球菌性肺炎による入院が増加する<sup>14)</sup>。

#### 【肺炎球菌ワクチンの免疫原性】

糖尿病患者を対象とした肺炎球菌ワクチンの免疫原性を評価した研究は、きわめて限られている。PPSV23に関しては唯一、わが国の高齢者糖尿病患者で抗体濃度の推移を検討した報告がある<sup>15)</sup>。13人のPPSV23接種前後の肺炎球菌莢膜特異的IgG濃度の変化を同時期のPPSV23非接種者と比較したところ、検討した14種類 (1、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、12F、14、18C、19F、23F) すべての血清型に対してワクチン接種後に有意な特異的IgG濃度の上昇がみられた。

PCV13接種1か月後の基礎疾患別の血清型特異的IgGおよびオプソニン活性 (OPA) の幾何学的平均値 (GMT) を検討した研究では、糖尿病患者を含め健常者、心疾患患者、呼吸器疾患患者、喘息患者、2つ以上の基礎疾患保有患者など、すべての対象者において13の血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F) の有意な抗体濃度上昇がみられた<sup>16)</sup>。たとえば血清型1では、ワクチン接種前のOPA GMTが10 (95%CI 9.5-11.5)

に対し1か月後には91 (95%CI 68.4-121.4)、12か月後には30 (95%CI 23.6-38.6)、24か月後には19 (95%CI 15.7-23.7) と、健常者と同じ値で推移していた。

PCV15接種後1か月後のリスク因子のある18～49歳成人を対象に血清型特異的IgGの幾何平均抗体濃度 (GMC) およびOPA の幾何平均抗体価 (GMT) を検討した研究では、糖尿病患者を含め喫煙者、アルコール多飲者、慢性肺疾患患者、慢性心疾患患者、慢性肝疾患患者、2つ以上のリスク因子保有者など、すべての対象者において15の血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F、33F) の有意な抗体濃度上昇がみられた<sup>17)</sup>。本研究では、6か月間隔でのPCV15-PPSV23連続接種の免疫原性も検討しており、PPSV23接種1か月後に15血清型のIgG GMCおよびOPA GMTの上昇が確認されている。

#### 【ワクチンの予防効果】

糖尿病患者を対象に肺炎球菌ワクチンの効果を検討したこれまでの報告は、幅広い集団を対象者とした研究におけるサブグループ解析のデータであり、解析対象となる糖尿病患者の数が十分ではない場合が多く、必ずしも安定した結果は得られていない<sup>16, 18-24)</sup>。しかし、成人に対するPPSV23の効果をまとめたメタアナリシスでは、全死亡やすべての原因による肺炎に対する予防効果についてのエビデンスは得られていないものの、IPDに対しては74% (95%CI 55-86) の予防効果を示している<sup>25)</sup>。

#### 【肺炎球菌ワクチンの接種推奨の要点】

わが国における高齢者を対象とした研究において PPSV23 接種による肺炎球菌性肺炎および IPD の予防効果が示されている<sup>26, 27)</sup>。一方糖尿病患者においては上述のとおり肺炎球菌ワクチンの効果に関する明確なまたは大規模なデータがないのが実情である。しかしながら糖尿病の存在によって市中肺炎発症リスク、肺炎球菌性肺炎発症リスク、IPD リスクが上昇することが複数の研究から示唆されている。また、糖尿病患者における PPSV23 および PCV13/PCV15 接種による特異抗体価の上昇が実証されていることから、糖尿病患者を対象とした肺炎球菌ワクチン接種による肺炎発症抑制効果が期待される。さらに一般人口において肺炎球菌ワクチン接種は高齢者が対象と考えられているが、65歳未満の糖尿病患者においても肺炎発症リスクの増加が指摘されている。このため、65歳未満の糖尿病患者に対して PCV13/PCV15-PPSV23 の連続接種も選択肢と考えられる。糖尿病患者における肺炎球菌ワクチン接種の推奨年代に関しては今後の研究結果が待たれるところである。

#### 引用文献

1. Shah BR, *et al.* Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(2):510-513. doi: 10.2337/diacare.26.2.510

2. Hamilton EJ, *et al.* Incidence and predictors of hospitalization for bacterial infection in community-based patients with type 2 diabetes: the fremantle diabetes study. *PLoS One* 2013;8(3):e60502. doi: 10.1371/journal.pone.0060502
3. 中村二郎, 他. 糖尿病の死因に関する委員会報告 アンケート調査による日本人糖尿病の死因 2001~2010年の10年間、45,708名での検討. *糖尿病* 2016;59(9):667-684.
4. Seminog OO, *et al.* Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people hospitalized with diabetes mellitus: English record-linkage studies. *Diabet Med* 2013;30(12):1412-1419. doi: 10.1111/dme.12260
5. Shea KM, *et al.* Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024
6. Vinogradova Y, *et al.* Identification of new risk factors for pneumonia: population-based case-control study. *Br J Gen Pract* 2009;59(567):e329-338. doi: 10.3399/bjgp09X472629
7. Jacups SP, *et al.* The epidemiology of community acquired bacteremic pneumonia, due to *Streptococcus pneumoniae*, in the Top End of the Northern Territory, Australia-- over 22 years. *Vaccine* 2011;29(33):5386-5392. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.082
8. Flory JH, *et al.* Socioeconomic risk factors for bacteraemic pneumococcal pneumonia in adults. *Epidemiol Infect* 2009;137(5):717-726. doi: 10.1017/s0950268808001489
9. Inghammar M, *et al.* Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(12):1148-1154. doi: 10.1111/1469-0691.12182
10. van Hoek AJ, *et al.* The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012;65(1):17-24. doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.017
11. Watt JP, *et al.* Risk factors for invasive pneumococcal disease among Navajo adults. *Am J Epidemiol* 2007;166(9):1080-1087. doi: 10.1093/aje/kwm178
12. Wotton CJ, *et al.* Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health* 2012;66(12):1177-1181. doi: 10.1136/jech-2011-200168
13. Weycker D, *et al.* Rates and costs of invasive pneumococcal disease and pneumonia in persons with underlying medical conditions. *BMC Health Serv Res* 2016;16:182. doi: 10.1186/s12913-016-1432-4
14. Rueda AM, *et al.* Hyperglycemia in diabetics and non-diabetics: effect on the risk for and severity of pneumococcal pneumonia. *J Infect* 2010;60(2):99-105. doi: 10.1016/j.jinf.2009.12.003

15. 小島原典子, 他. 高齢糖尿病患者における肺炎球菌ワクチン接種による抗体濃度の推移. 感染症学雑誌 2007;81(5):602-606. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.81.602
16. van Deursen AMM, *et al.* Immunogenicity of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older Adults With and Without Comorbidities in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). Clin Infect Dis 2017;65(5):787-795. doi: 10.1093/cid/cix419
17. Hammitt LL, *et al.* Phase 3 trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine 6 months later, in at-risk adults 18-49 years of age (PNEU-DAY): A subgroup analysis by baseline risk factors. Hum Vaccin Immunother 2023;19(1):2177066. doi: 10.1080/21645515.2023.2177066
18. Simberkoff MS, *et al.* Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986;315(21):1318-1327. doi: 10.1056/NEJM198611203152104
19. Butler JC, *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. JAMA 1993;270(15):1826-1831. doi:
20. Bolan G, *et al.* Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. Ann Intern Med 1986;104(1):1-6. doi: 10.7326/0003-4819-104-1-1
21. Benin AL, *et al.* Effectiveness of the 23-valent polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in Navajo adults. J Infect Dis 2003;188(1):81-89. doi: 10.1086/375782
22. Gilbertson DT, *et al.* The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2011;26(9):2934-2939. doi: 10.1093/ndt/gfq853
23. Kuo CS, *et al.* Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. Medicine (Baltimore) 2016;95(26):e4064. doi: 10.1097/MD.0000000000004064
24. Huijts SM, *et al.* Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. Vaccine 2017;35(34):4444-4449. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.071
25. Moberley S, *et al.* Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;2013(1):Cd000422. doi: 10.1002/14651858.CD000422.pub3
26. 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(3):313-321. doi: 10.1016/s1473-3099(17)30049-x

27. Shimbashi R, *et al.* Effectiveness of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine against Invasive Pneumococcal Disease in Adults, Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis* 2020;26(10):2378-2386. doi: 10.3201/eid2610.191531

## 8. 自己免疫性疾患

### 【病態の特徴】

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) は、複数の遺伝的要因と環境要因が発症に関与している自己免疫疾患の一つであり、国内の患者数は70~90万人と推計されている。関節リウマチは60歳台が発症のピークがあるのに対して膠原病では発症年齢は低い(全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) 20代、多発性筋炎/皮膚筋炎 50代、強皮症 50代)<sup>1,2)</sup>。手指関節を初めとする全身の関節に滑膜炎を来とし、無治療の場合は関節破壊・変形をきたす。関節外症状として間質性肺炎・血管炎に伴う臓器病変を認めることもある。血液検査では、炎症反応の上昇に加え、RAに特異的な抗CCP抗体が検出される。RAの診断は関節症状・所見に加え、これら検査値異常などの項目からなるACR/EURAのRA分類基準でなされ、RAの活発性評価にはDAS28などの複合的指標が用いられる。

RAの治療は目標達成に向けた治療 (Treat-to-Target: T2T) の考えに基づいて、1~3か月ごとにRAの疾患活動性を評価し、寛解あるいは低疾患活動性を目標に欧州リウマチ学会 (The European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) の治療ガイドラインに準じて行われる。まず治療の最初の段階(フェーズ1)ではメトトレキサート (MTX) で代表される従来型合成抗リウマチ薬 (csDMARDs) で治療を開始し、治療目的を達成できない場合は次の段階として(フェーズ2)、生物学的製剤、あるいは分子標的型合成抗リウマチ薬 (tsDMARDs) であるJAK阻害薬を用いて治療を行うことが推奨されている。

### 【肺炎球菌感染症の発生頻度】

自己免疫疾患においては疾患自体の免疫異常ならびに使用中の免疫抑制剤の影響のため様々な感染症のリスクは高く、予防可能な感染症に対するワクチン接種が推奨されている。特に肺炎球菌性肺炎および侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) は一般人口と比較しての発症率が高く<sup>1)</sup>、肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。米国の診療レセプトデータを用いた報告では肺炎球菌性肺炎の罹患率比 (IRR) は健常人と比較してRA、SLEでそれぞれ4.4、4.3と高値であった<sup>3)</sup>。オランダのSLE患者における研究では一般人口と比較してIPDの発症率が13倍高いと報告されている<sup>4)</sup>。またSLE患者における同様の検討では、一般人口と比較して肺炎球菌関連感染症に関連した死亡率が高かった<sup>5)</sup>。

### 【肺炎球菌ワクチンの免疫原性】

自己免疫疾患患者に対するワクチン接種の際には、疾患自体の免疫異常と使用中の免疫抑制剤によるワクチンの免疫原性に対する影響に注意が必要である。理想的には自己免疫疾患患者に対するワクチン接種は免疫抑制剤投与開始前に行われることが望ましいとされている<sup>6)</sup>。特にリツキシマブによる B 細胞除去療法に関してはワクチン接種による抗体価の上昇を強力に抑制するとされている<sup>4)</sup>。しかし原疾患の症状が強い場合、ワクチン接種の施行のために免疫抑制療法が遅れるべきではないとされており<sup>6)</sup>、実臨床では原疾患の症状が強く免疫抑制療法をワクチン接種前に行わなければならない、免疫抑制剤投与下にワクチン接種を行うケースも多い。よって実地臨床家は免疫抑制剤によるワクチンの免疫原性への影響を熟知している必要がある。

PPSV23 の免疫原性に関しては、RA や SLE の報告で十分な免疫応答が報告されている<sup>7)</sup>。また、自己免疫疾患における各免疫抑制剤による PPSV23 の免疫原性に対する影響も多くの検討がなされている。2019 年に *systematic literature review*<sup>8)</sup>が行われており、少量から中等量のステロイド（プレドニゾロン換算 20mg/日以下）や TNF 阻害剤、抗 IL-6 受容体抗体である tocilizumab (TCZ) は PPSV23 の免疫原性への影響は少ないとし、メトトレキサート (MTX) は PPSV23 の免疫原性を減弱するとしている。また T 細胞活性化阻害剤である abatacept (ABT) は免疫原性を軽度減弱させる可能性があるとされている。また近年使用頻度が増えている JAK 阻害剤 (tofacitinib) に関しては、RA 患者に対して tofacitinib 20mg/日を投与開始 4 週間経過した時点で PPSV23 を接種し、PPSV23 接種 5 週間後に 12 種類の肺炎球菌血清型に対する特異的 IgG 抗体価が評価されているが、十分な効果（6 種類以上の血清型について 2 倍以上の抗体価の上昇）がみられた割合は tofacitinib 投与群では 45% (tofacitinib 非投与群 68.4%) と低く、特に MTX 併用群では 31.6%とその傾向が顕著であったと報告されている<sup>9)</sup>。さらに、自己免疫疾患患者への PPSV23 の接種において、5 年以内の再接種の場合や MTX 投与中の場合には有意な抗体価が得られていないとする報告もみられる<sup>10)</sup>。

PCV13 の免疫原性に関しても十分な免疫応答が報告されている<sup>11)</sup>。免疫抑制剤の PCV13 の免疫原性への影響は PPSV23 と比較して少数であるが検討されている。MTX が使用されている RA 患者において PCV13 接種 4 週間後に 2 つの莢膜多糖体抗原 (6B、23F) に対する抗体価が検討されているが、十分な抗体価の上昇（接種前の抗体価と比較して 2 倍以上の上昇）がみられた患者の割合は 10% (MTX 未投与群 40%) であった<sup>12)</sup>。また別の検討では、TNF 阻害剤による PCV13 の免疫原性に対する影響は少ないとされている<sup>13)</sup>。ABT、TCZ 投与中の RA 患者における検討では、TCZ ではコントロール群 (NSAIDs が使用されている脊椎関節炎患者) と比較して同等の抗体価の増加を認めたのに対して、ABT 投与下では抗体価の上昇が減弱している<sup>14)</sup>。また JAK 阻害剤に関しては baricitinib 投与中の RA 患者 (89%の症例が MTX を併用されている) の検討では 68%の症例で PCV13 接種 5 週間後十分な反応がみられたとされている<sup>15)</sup>。また tofacitinib 投与中の乾癬性関節炎の患者の

検討では十分な抗体価の上昇がみられている<sup>16)</sup>。最近では国内から、JAK 阻害剤、MTX および JAK 阻害剤と MTX を併用している患者において、抗体陽性率がそれぞれ 95%、90%、52.2%であり、JAK 阻害剤と MTX の併用群では有意に抗体価の上昇が阻害されたことが報告された<sup>17)</sup>。

PCV15 の安全性と免疫原性を比較した第 III 相、多施設プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>18)</sup>では、自己免疫疾患の患者は含まれておらず、今後の国内外での自己免疫疾患患者での免疫原性のデータの蓄積が待たれる。

近年 PCV13-PPSV23 の連続接種がさまざまな免疫不全患者に推奨されているが、一般集団や HIV 患者を対象にした検討を基にしたエキスパートオピニオンであり、自己免疫疾患における連続接種のエビデンスは不十分である。しかし 2017 年報告では csDMARDs (MTX 投与例が 91%)、bDMARDs (リツキシマブ [RTX]、TNF 阻害剤、IL-6 受容体拮抗薬、abatacept を含む) を使用中の RA 患者に PCV13-PPSV23 の連続接種を行い 4 週間後の 12 の莢膜多糖類抗原 (1、3、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F) に対する抗体価を評価しているが、それぞれ 87%と 94%の患者で十分な反応 (6 つ以上の抗原に対する抗体価がベースラインから 4 倍以上の上昇もしくは 0.35 mg/L 以上に上昇) がみられたとしている<sup>19)</sup>。さらに 2020 年には、RTX、abatacept、csDMARDs 使用中の RA 患者において PCV-PPSV23 連続接種群と PCV 単剤投与群の接種 4~8 週間後の抗体価の評価が行われ、PCV 単剤投与群と比較して連続接種群の場合、abatacept、csDMARDs、コントロール群では十分に抗体価が上昇した抗原数が有意に多かったとされ自己免疫疾患における連続接種の有効性が示されている<sup>20)</sup>。一方で関節リウマチや乾癬などを含む免疫抑制剤が投与されている患者での PCV13-PPSV23 の通常の連続接種では 12 か月後の抗体価低下が顕著であるため、PCV13 の用量追加やさらに広い血清型を含むワクチンの必要性を示唆する報告<sup>21)</sup>や SLE 患者の PCV13-PPSV23 の連続接種では PPSV23-PCV13 の連続接種に比べてより高い抗体価が得られたとする報告もみられた<sup>22)</sup>。

さらに 2022 年 1 月に米国 CDC は 65 歳以上の全ての成人に加えて、PCV を未接種あるいは接種歴が不明な 19~64 歳の慢性疾病のある成人に対して、PCV15-PPSV23 の連続接種または国内未承認の PCV20 の接種を推奨した<sup>23)</sup>。対象疾患には、長期間のステロイド剤を含む免疫抑制剤が必要な自己免疫疾患も含まれている。また、最近国内から報告された 65 歳以上を対象とした PCV13-PPSV23 の連続接種の間隔が半年と 1 年の場合の比較研究では、副反応の頻度には差はなく、半年より 1 年の接種間隔のほうがより高いブースター効果を獲得できることが示されている<sup>24)</sup>。

一方で米国では、免疫抑制剤が必要な自己免疫疾患を含む 6~18 歳のハイリスク患者は PCV13 接種後 8 週以後の PPSV23 接種が推奨されており<sup>25)</sup>、感染リスクを考慮して PCV13/PCV15 接種後 1 年以内の PPSV23 接種を検討することも考えられる。

今後本邦でも自己免疫疾患における PCV13/PCV15-PPSV23 連続接種のエビデンスの構築が必要である。



### 【ワクチン予防効果】

自己免疫疾患におけるワクチン接種の効果は、抗体価の上昇や抗体のオプソニン活性（OPA）で評価されることが多く、自己免疫疾患で PPSV23 と PCV13 の臨床的な肺炎球菌性肺炎に対する予防効果を示したランダム化比較試験（RCT）はみられない。しかし MTX 投与中の RA 患者における長期的な臨床効果を検討した観察研究では、PPSV23 接種群と比較して非接種群では肺炎発症の相対危険度は 9.7 と高かった<sup>26)</sup>。またスウェーデンからの観察研究の報告では、RA または脊椎関節症患者に PCV7 を接種することで観察期間中の肺炎球菌性肺炎を含む重篤な感染症の相対リスクが約 45%減少したとしている<sup>27)</sup>。さらに、PCV7 を 1 回だけ接種された RA もしくは乾癬性関節炎患者を 10 年間観察したところ、重篤な肺炎球菌感染症発症の相対リスクは 45%減少し、その有効性は 10 年間変わらなかったとする報告もみられる<sup>28)</sup>。今後 PCV15 についても自己免疫疾患でのエビデンスが待たれる。

### 【肺炎球菌ワクチンの接種推奨の要点】

- 1) 免疫抑制剤投与中の 65 歳以下の自己免疫疾患患者に対しては PPSV23 の接種が望ましい。また、免疫抑制剤投与中の 65 歳以下の自己免疫疾患患者に対しては PCV13/PCV15-PPSV23 の連続接種も選択肢として考えられる。
- 2) 連続接種の場合の接種間隔は原則 1 年が望ましいが、その感染リスクを考慮して PCV13/PCV15 接種後 1 年以内の PPSV23 接種を検討することも考えられる。
- 3) 免疫抑制剤が肺炎球菌ワクチンの免疫原性を減弱する可能性に注意が必要である。

### 引用文献

1. Ohta A, *et al.* Age at onset and gender distribution of systemic lupus erythematosus, polymyositis/dermatomyositis, and systemic sclerosis in Japan. *Mod Rheumatol* 2013;23(4):759-764. doi: 10.1007/s10165-012-0733-7
2. Kojima M, *et al.* Epidemiological characteristics of rheumatoid arthritis in Japan: Prevalence estimates using a nationwide population-based questionnaire survey. *Mod Rheumatol* 2020;30(6):941-947. doi: 10.1080/14397595.2019.1682776
3. Shea KM, *et al.* Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024
4. Shigayeva A, *et al.* Invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: implications for vaccination programs. *Clin Infect Dis* 2016;62(2):139-147. doi: 10.1093/cid/civ803

5. Luijten RK, *et al.* Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus* 2014;23(14):1512-1516. doi: 10.1177/0961203314543918
6. Furer V, *et al.* 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
7. Kivitz AJ, *et al.* Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol* 2014;41(4):648-657. doi: 10.3899/jrheum.130945
8. Rondaan C, *et al.* Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* 2019;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035
9. Winthrop KL, *et al.* The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(4):687-695. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191
10. Rasmussen SL, *et al.* Antibody response in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease after pneumococcal polysaccharide prime vaccination or revaccination. *Scand J Rheumatol* 2023;52(2):174-180. doi: 10.1080/03009742.2021.2008602
11. Rakoczi E, *et al.* Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine* 2016;83(6):675-679. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.017
12. Kapetanovic MC, *et al.* Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine* 2017;35(6):903-908. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.068
13. Kapetanovic MC, *et al.* Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):3723-3732. doi: 10.1002/art.30580
14. Kapetanovic MC, *et al.* Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15(5):R171. doi: 10.1186/ar4358
15. Winthrop KL, *et al.* Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term

- extension trial substudy. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):102. doi: 10.1186/s13075-019-1883-1
16. Winthrop KL, *et al.* T-cell-mediated immune response to pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) and tetanus toxoid vaccine in patients with moderate-to-severe psoriasis during tofacitinib treatment. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(6):1149-1155 e1141. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.076
  17. Mori S, *et al.* Impact of Janus kinase inhibitors on antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2023;33(2):312-317. doi: 10.1093/mr/roac029
  18. Platt HL, *et al.* A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine* 2022;40(1):162-172. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.049
  19. Nguyen MTT, *et al.* Initial Serological Response after Prime-boost Pneumococcal Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Rheumatol* 2017;44(12):1794-1803. doi: 10.3899/jrheum.161407
  20. Nived P, *et al.* Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):36. doi: 10.1186/s13075-020-2124-3
  21. Garcia Garrido HM, *et al.* Immunogenicity of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Followed by the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23) in Adults with and without Immunosuppressive Therapy. *Vaccines (Basel)* 2022;10(5). doi: 10.3390/vaccines10050795
  22. Rezende RPV, *et al.* Combined 13-valent pneumococcal conjugate and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine regimens for adults with systemic lupus erythematosus: Does the sequence of pneumococcal vaccination affect immunogenicity responses? A single-center cohort study in Brazil. *Lupus* 2023;32(5):694-703. doi: 10.1177/09612033231153535
  23. Kobayashi M, *et al.* Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(4):109-117. doi: 10.15585/mmwr.mm7104a1
  24. Azuma M, *et al.* Safety and immunogenicity of sequential administration of PCV13 followed by PPSV23 in pneumococcal vaccine-naïve adults aged  $\geq 65$  years:

- Comparison of booster effects based on intervals of 0.5 and 1.0 year. *Vaccine* 2023;41(5):1042-1049. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.12.060
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(25):521-524. doi:
  26. Coulson E, *et al.* Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1289-1291. doi: 10.1136/ard.2010.144451
  27. Nagel J, *et al.* The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2015;44(4):271-279. doi: 10.3109/03009742.2014.984754
  28. Nagel J, *et al.* Reduced risk of serious pneumococcal infections up to 10 years after a dose of pneumococcal conjugate vaccine in established arthritis. *Vaccine* 2023;41(2):504-510. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.11.075

## 9. 悪性腫瘍・臓器移植後

### 【病態の特徴】

抗がん治療の進歩に伴い、従来の殺細胞性化学療法に伴う免疫不全に加え、ワクチン効果に大きな影響を与え得る分子標的薬も日常的に使用されている。胃癌や膵癌、大腸癌などでは手術の際に脾摘を行うこともある。骨髄増殖性疾患やリンパ系悪性腫瘍では疾患そのものによる液性免疫不全に加え、脾摘や脾照射を行う場合もあり高度の液性免疫不全をきたしうる。造血幹細胞移植後は液性免疫の回復に最低でも 1~2 年程度を要するとされるが、自家造血幹細胞移植後中央値 7 年の患者 56 例全例で肺炎球菌に対する抗体価が不十分であったとの報告もある<sup>1)</sup>。固形臓器移植では移植後の免疫抑制剤の長期使用が肺炎球菌感染症のリスクとなる。

### 【肺炎球菌感染症の発生頻度】

小児への PCV 接種導入により成人の悪性腫瘍患者でも侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) が減少したが<sup>2)</sup>、悪性腫瘍患者や移植患者は IPD の罹患リスクや致死率が高いことが知られている<sup>3)</sup>。デンマークの大規模データベース研究報告では非悪性腫瘍患者と比較した IPD のリスク比は固形腫瘍患者で 1.78 (95%信頼区間 (CI) 1.70-1.87)、血液腫瘍患者で 9.53

(95%CI 8.85-10.27) と高く、なかでも多発性骨髄腫や急性リンパ芽球性白血病などのリンパ系腫瘍ではリスク比は 35 を超えると報告された<sup>4)</sup>。また、肺炎球菌肺炎は血液腫瘍患者における市中肺炎の 9%を占め、重症化リスク因子である(オッズ比(OR) 10.24 [95%CI 3.48-30.1]) ことがオランダから報告されている<sup>5)</sup>。その一方で、IPD の致命率は血液腫瘍より固形腫瘍の方が高いとする報告も複数ある<sup>3,4)</sup>。IPD の罹患リスクは悪性腫瘍診断後や移植後 2 年以内が最も高いが、多発性骨髄腫や非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病のように診断後 10 年を経過しても非悪性腫瘍患者とのリスク比が高い疾患もある<sup>4)</sup>。

国内のデータベース研究では、64 歳以下でも 19~49 歳の若年悪性腫瘍患者における肺炎球菌感染症の罹患リスクが健常人と比較して特に高いこと(ハザード比(HR) 8.32 [2.23-31.1])などが示されている<sup>6,7)</sup>。また、55~64 歳の IPD 罹患患者の 26.6%が悪性腫瘍を基礎疾患としており、抗がん剤治療による免疫不全が IPD における死亡のリスク因子(HR 2.4 [95%CI 1.0-5.2]) との報告もある<sup>8)</sup>。造血幹細胞移植患者では移植後数年経過していても発症後 1 週間以内に死亡するような IPD を合併し得る<sup>9)</sup>。このように、悪性腫瘍患者、移植後患者では 65 歳未満であっても予防対策が重要となる。

#### 【肺炎球菌ワクチンの免疫原性】

悪性腫瘍患者や移植後患者におけるワクチン効果に関する研究の多くはワクチン接種後の血清免疫応答で評価されている。血液腫瘍でも多発性骨髄腫や悪性リンパ腫などである一定の有効抗体獲得効果が報告されているが、慢性リンパ性白血病では PPSV23 の有効抗体獲得率は著しく低い<sup>10-12)</sup>。慢性リンパ性白血病や造血幹細胞移植後、固形臓器移植後患者では、PCV の方が PPSV23 より免疫原性において優れることが示されている<sup>13-15)</sup>。固形臓器移植患者を対象とした血清免疫応答の研究のシステマティックレビューでは PPSV23 と PCV7 を合わせて 83% (95%CI 83-93%、 $I^2=81%$ ) の効果が示されたが、高い不均一性を示しており効果が過大評価されている可能性がある<sup>16)</sup>。

造血幹細胞移植後の成人ではワクチン非接種者として小児期のワクチンを接種し直すことが推奨されており、小児と同様に PCV13 の 3 回接種が推奨される<sup>17)</sup>。国内で PCV13 の 3 回接種と 4 回接種のランダム化比較試験(RCT) も行われたが同等の免疫原性であった<sup>18)</sup>。PCV13 接種開始時期を移植 3 か月後と 9 か月後で比較した RCT では同等の免疫原性であり<sup>19)</sup>、移植後 3~6 か月後にワクチン接種を開始することが可能と考えられている。しかし慢性 GVHD やステロイド投与が PPSV23 接種の効果を減弱させることが知られており、移植 1 年以降の PPSV23 接種時にステロイドを要する慢性 GVHD がある場合には PPSV23 ではなく PCV を接種することが推奨される。

#### 【ワクチン予防効果】

診断後 5 年以上生存した 75 歳以上の悪性腫瘍患者を対象とした PPSV23 接種の効果を評価した研究では肺炎による入院事例を有意に減少させた(調整罹患率比(IRR) 0.695

[95%CI 0.501-0.965]) が、全生存時間は改善させなかった<sup>20)</sup>。75 歳以上の前立腺癌や大腸癌、肺癌患者を対象とした検討では PPSV23 接種によって肺炎関連入院に加え全生存率も有意に改善させた<sup>21, 22)</sup>。ただし、これらの PPSV23 研究は RCT ではなく、いずれも台湾におけるデータベース研究である点に注意が必要である。

血液腫瘍患者において治療開始前の PCV13 接種が肺炎や敗血症による入院を有意に減少させたというイスラエルの報告がある (OR 0.45 [95%CI 0.246-0.839])<sup>23)</sup>。また、造血幹細胞移植後患者において、PPSV23 のみから PCV と PPSV23 の連続接種に推奨を変更したところ IPD が約 10 分の 1 に減少したというオーストラリアの報告がある<sup>24)</sup>。

米国感染症学会<sup>17)</sup> や米国 CDC<sup>25)</sup>、The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン、European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL)<sup>26, 27)</sup> は、悪性腫瘍患者や移植後患者などの免疫不全者には PCV と PPSV23 の接種を推奨している。ヨーロッパ諸国のガイドラインでは 2016 年時点で 60% 以上の国々で、血液腫瘍や固形臓器移植患者への肺炎球菌ワクチンが推奨され、その約 6 割のガイドラインで PCV13 および PPSV23 の両方の接種を推奨している<sup>28)</sup>。

リツキシマブなどの抗 B 細胞抗体治療を行なった場合には、投与から 6 か月以内ではインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンなどの不活化ワクチンの効果が著しく低いことが知られており、抗 B 細胞抗体治療後 6 か月以内の投与は推奨されない。CD19 標的 CAR (chimeric antigen receptor) -T 細胞治療の場合はさらに長期間ワクチンの効果が得られない可能性がある<sup>29)</sup>。

悪性腫瘍患者など免疫不全者における肺炎球菌ワクチン接種率は低い<sup>4)</sup>。国内でのアンケート研究でも慢性肺疾患や糖尿病、慢性心疾患などと比較すると悪性腫瘍患者の PPSV23 接種率は低い傾向が示されているが、医師からの推奨が接種に有意に関連する因子 (調整 OR 50~59 歳: 126.68、60~64 歳: 23.48、65 歳以上: 4.09) として抽出されている<sup>30)</sup>。海外でも同様の報告があり、医師からの適切な情報提供や接種推奨が重要と考えられる。

2022 年に国内でも PCV15 が承認された。健常者における PCV15-PPSV23 と PCV13-PPSV23 の連続接種 (接種間隔は 12 か月) の RCT では 13 血清型において同等の免疫原性が示されており、22F、33F (PCV15 に含まれ、PCV13 に含まれない血清型) では PCV15-PPSV23 群が高かった<sup>31)</sup>。同種造血幹細胞移植患者を対象とした PCV13 と PCV15 を比較したランダム化比較試験でも、共通の血清型では同等の免疫原性、22F と 33F では PCV15 接種群の免疫原性が高かった<sup>32)</sup>。2023 年 5 月時点では米国やイタリアなど悪性腫瘍患者への推奨が PCV13 から PCV15 (もしくは PCV20) へ変更された国も散見される。最近の国内の疫学データでも 22F、33F による IPD が約 5% 程度を占め、肺炎球菌髄膜炎では約 10% を占めるとの報告があり、海外でも 22F、33F による IPD が 1~2 割を占めるとの報告も多い。本合同委員会で公表した「65 歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方 第 4 版」でも PCV15 は PCV13 と同等と考えられ、同様に推奨されている。このため、悪性腫瘍患者においても同様の推奨とする。

#### 【肺炎球菌ワクチンの接種推奨の要点】

- 1) 悪性腫瘍患者、固形臓器移植後患者には PCV13/PCV15-PPSV23 の連続接種が推奨される<sup>17, 25, 26)</sup>。この場合、接種間隔は少なくとも 8 週間あける。PPSV23 をすでに接種している場合は PPSV23 接種 1 年以降に PCV13/PCV15 を接種する。
- 2) 造血幹細胞移植後 3~6 か月で PCV13/PCV15 接種を開始し、1 か月間隔で 3 回接種することが推奨される。加えて移植後 1 年以降に PPSV23 の接種が推奨されるが、この時に慢性 GVHD を合併している場合には PPSV23 の代わりに PCV13/PCV15 を用いる<sup>17, 27)</sup>。
- 3) 抗 B 細胞抗体治療後 6 か月以内のワクチン接種は推奨しない<sup>17, 26)</sup>。

#### 引用文献

1. Colton H, *et al.* Long-term survivors following autologous haematopoietic stem cell transplantation have significant defects in their humoral immunity against vaccine preventable diseases, years on from transplant. *Vaccine* 2021;39(34):4778-4783. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.07.022
2. Lee YJ, *et al.* Trends in invasive pneumococcal disease in cancer patients after the introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a 20-year longitudinal study at a major urban cancer center. *Clin Infect Dis* 2018;66(2):244-253. doi: 10.1093/cid/cix739
3. Shigayeva A, *et al.* Invasive Pneumococcal Disease Among Immunocompromised Persons: Implications for Vaccination Programs. *Clin Infect Dis* 2016;62(2):139-147. doi: 10.1093/cid/civ803
4. Andersen MA, *et al.* Differences and Temporal Changes in Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Adults with Hematological Malignancies: Results from a Nationwide 16-Year Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021;72(3):463-471. doi: 10.1093/cid/ciaa090
5. Certan M, *et al.* Incidence and predictors of community-acquired pneumonia in patients with hematological cancers between 2016 and 2019. *Clin Infect Dis* 2022;75(6):1046-1053. doi: 10.1093/cid/ciac005
6. Imai K, *et al.* Risk of pneumococcal diseases in adults with underlying medical conditions: a retrospective, cohort study using two Japanese healthcare databases. *BMJ Open* 2018;8(3):e018553. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018553
7. Fukuda H, *et al.* Risk factors for pneumococcal disease in persons with chronic medical conditions: Results from the LIFE Study. *Int J Infect Dis* 2022;116:216-222. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.365

8. Hanada S, *et al.* Multiple comorbidities increase the risk of death from invasive pneumococcal disease under the age of 65 years. *J Infect Chemother* 2021;27(9):1311-1318. doi: 10.1016/j.jiac.2021.04.018
9. Okinaka K, *et al.* Clinical characteristics and risk factors of pneumococcal diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants in the late phase: A retrospective registry study. *J Infect Chemother* 2023;29(7):726-730. doi: 10.1016/j.jiac.2023.04.015
10. Lindström V, *et al.* Antibody response to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine after conjugate vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(12):2910-2913. doi: 10.1080/21645515.2019.1627160
11. Sinisalo M, *et al.* Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2001;114(1):107-110. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02882.x
12. Hartkamp A, *et al.* Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2001;19(13-14):1671-1677. doi: 10.1016/s0264-410x(00)00409-6
13. Svensson T, *et al.* Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. *Vaccine* 2018;36(25):3701-3707. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.012
14. Takeshita K, *et al.* Immunogenicity and safety of routine 13-valent pneumococcal conjugate vaccination outside recommended age range in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Vaccine* 2022;40(9):1238-1245. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.01.056
15. Cordonnier C, *et al.* Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009;48(10):1392-1401. doi: 10.1086/598324
16. Eckerle I, *et al.* Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. *PLoS One* 2013;8(2):e56974. doi: 10.1371/journal.pone.0056974
17. Rubin LG, *et al.* 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):e44-100. doi: 10.1093/cid/cit684
18. Okinaka K, *et al.* Immunogenicity of three versus four doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients: a multicentre, randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2023;29(4):482-489. doi: 10.1016/j.cmi.2022.12.007



19. Cordonnier C, *et al.* Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009;48(10):1392-1401. doi: 10.1086/598324
20. Chiou WY, *et al.* Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on elderly long-term cancer survivors: a population-based propensity score matched cohort study. *BMJ Open* 2018;8(5):e019364. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019364
21. Li CY, *et al.* Impact of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination on the frequency of pneumonia-related hospitalization and survival in elderly patients with prostate cancer: A seven-year nationwide matched cohort study. *Cancer* 2021;127(1):124-136. doi: 10.1002/cncr.33203
22. Chiou WY, *et al.* Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on elderly patients with colorectal cancer: A population-based propensity score-matched cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(50):e18380. doi: 10.1097/md.00000000000018380
23. Draliuk R, *et al.* Association between PCV13 pneumococcal vaccination and risk of hospital admissions due to pneumonia or sepsis among patients with haematological malignancies: a single-centre retrospective cohort study in Israel. *BMJ Open* 2022;12(4):e056986. doi: 10.1136/bmjopen-2021-056986
24. Roberts MB, *et al.* Clinical Effectiveness of Conjugate Pneumococcal Vaccination in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.10.006
25. Kobayashi M, *et al.* Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(4):109-117. doi: 10.15585/mmwr.mm7104a1
26. Mikulska M, *et al.* Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19(6):e188-e199. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30601-7
27. Cordonnier C, *et al.* Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19(6):e200-e212. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5
28. Bonnave C, *et al.* Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38(4):785-791. doi: 10.1007/s10096-019-03485-3

29. Lee D, *et al.* Pneumococcal Conjugate Vaccine Does Not Induce Humoral Response When Administrated Within the Six Months After CD19 CAR T-Cell Therapy. *Transplant Cell Ther* 2023;29(4):277 e271-277 e279. doi: 10.1016/j.jtct.2022.08.011
30. Kawakami K, *et al.* A Japanese nationwide survey of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine (PPSV23) coverage among patients with chronic medical condition aged 50 and older. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(7):1521-1528. doi: 10.1080/21645515.2019.1690332
31. Platt HL, *et al.* A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine* 2022;40(1):162-172. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.049
32. Wilck M, *et al.* A phase 3 randomized, double-blind, comparator-controlled study to evaluate safety, tolerability and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients (PNEU-STEM). *Clin Infect Dis* 2023. doi: 10.1093/cid/ciad349

## 10. 免疫不全（主に小児）

### 【肺炎球菌感染症が重症化しやすい基礎疾患】

肺炎球菌感染症が重症化しやすい基礎疾患としては、まず機能的／解剖学的無脾症があげられる。無脾症患者は細菌の濾過機能と好中球の貪食機能が低下するため、先天的な無脾症や鎌状赤血球症のほか、脾臓摘出術を受けた者も含めて肺炎球菌感染症が重症化しやすい。慢性髄液漏を伴う者や人工内耳装用者も肺炎球菌性髄膜炎のリスク因子となる。また、補体欠損症など原発性免疫不全症も重症化しやすい基礎疾患としてあげられる。原発性免疫不全症の中には、肺炎球菌感染症に対して特異的に易感染性が認められる自然免疫系の異常であるIRAK-4欠損症なども見つかっている。このほか、HIV感染、悪性疾患、循環器・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病や、免疫抑制化学療法を受けている者、臓器移植、骨髄移植を受けたことのある者も肺炎球菌感染症のハイリスク者である。

米国の2007～2009年PCV13導入前の小児侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）サーベイランスデータによると、6～18歳の小児例において、IPDの49%がPCV13含有血清型、23%がPPSV23含有血清型（PCV13含有血清型を除く）であり、血液悪性疾患、HIV/AIDS、鎌状赤血球症の健常児に対するリスク比は、それぞれ822、122、27とされる<sup>1)</sup>。また、マサチューセッツ州からの2002年～2014年の小児IPDのサーベイランス報告によると18歳未満の症例の中で、22.1%が基礎疾患を有しており、最も多かったのが免疫不全状態（32.7%）、慢性呼吸器疾患（22.4%）であったと報告されている<sup>2)</sup>。

英国からの2006～2014年の報告では、PCV7/PCV13血清型の小児IPDの22%に基礎疾患があり、悪性疾患、免疫不全状態が主体であったとされる<sup>3)</sup>。また、カナダからの2009～2018年（10年間）のハイリスク小児IPD 94症例に関する後方視的検討によると、IPD罹患者の基礎疾患は、悪性疾患、臓器・骨髄移植患者、鎌状赤血球症の順であり、34%の症例が免疫抑制剤を使用していた<sup>4)</sup>。

一方、国内では2007～2014年における全国10道県の小児侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランス調査（AMED「菅班」）では、6歳以上の症例は58人あり、そのうち、29人（50%）が肺炎球菌感染症のハイリスクとなる基礎疾患を有していた。2014～2021年の期間の結果については、2の表1にまとめた。

また、これまでの国内での小児の肺炎球菌感染症報告例のレビュー論文によると、小児IPDでは、慢性心疾患、慢性肺疾患、慢性腎疾患、髄液漏、無脾症、ダウン症候群、早産低出生体重児、悪性疾患がリスク因子となっていた<sup>5)</sup>。

#### 【肺炎球菌ワクチンの免疫原性】

PPSV23はB細胞の発達が未熟な2歳未満の乳幼児では十分な免疫が誘導できず予防効果は得られない。一方、PCV13/PCV15は、T細胞依存性抗原であるジフテリア変異蛋白を結合させたことによって、乳児（日本では生後2か月から接種）にもB細胞とT細胞の相互作用により優れた免疫応答を誘導できるとともに、メモリーB細胞を誘導出来るため、複数回接種によるブースター効果も期待できるワクチンである。

実際、小児の鎌状赤血球症（5歳～17歳、PCV13/PCV15 単回接種）、HIV感染症患者（6～17歳、PCV13/PCV15単回接種8週間後、PPSV23接種）を対象としたPCV15とPCV13接種の免疫原性と安全性について比較検討した第3相多施設プラセボ対照二重盲検比較試験において、両群とも安全性に問題はなく、免疫原性に関しては、PCV15はPCV13に対して、共通する13血清型については非劣性を示した。一方、PCV15はPCV13に対し、22F、33Fの2血清型に関して優位性を示した<sup>6,7)</sup>。

国内で小児を含む血液腫瘍疾患・骨髄移植後患者に対するPCV13接種前後での免疫原性について検討した報告によると、PCV13接種後、血清型 1、3、5、6A、7F、19Aに対するオプソニン活性（OPA）の上昇と血清型3に対するメモリーB細胞数の上昇が確認されている<sup>8)</sup>。

無脾症・脾臓摘出患者に対する肺炎球菌ワクチンの免疫原性に関しては、無脾症・脾臓摘出患者のPCV7接種による抗体価上昇は良好であり、PPSV23単独接種は抗体保持が不十分で、PCV7+PPSV23の方がより抗体獲得率が高いとされる<sup>9-11)</sup>。また、PCV10（小児対象）、PCV13（成人対象）に関しても抗体獲得は良好と報告されている<sup>12,13)</sup>。

慢性髄液漏を伴う者や人工内耳装着者は、基礎疾患として免疫不全症がない場合には、肺炎球菌ワクチンに対する免疫原性は健常者と変わらない。

原発性免疫不全症患者においては、肺炎球菌ワクチンの免疫原性は低下することが予想

されるが、不活化ワクチンは合併症への危険性はないので、有効性があると考えられる疾患（補体欠損症、IgGサブクラス欠損症、IRAK-4欠損症など）に対しては、積極的に接種を行うことが推奨される<sup>14)</sup>。なお、いずれの疾患においても長期的な免疫原性については明らかになっていない。

#### 【ワクチン予防効果】

6歳以上で基礎疾患を有するPCV13未接種者に対して、米国CDCは、機能的または解剖学的無脾症、HIV感染症、髄液漏、人工内耳、その他の免疫不全状態の6歳以上の者に関しては、PCV13あるいはPCV15を1回接種し、その後8週間以上の間隔をあけてPPSV23を接種することを推奨している<sup>15)</sup>。ハイリスク小児に対するワクチンの予防効果に関して、米国の8つの小児病院からの報告によると、PCV13導入後、2014～2017年の小児IPD患者495人のうち、227人に基礎疾患が認められ、PCV13含有血清型による感染症は全体の23.9%を占めていた。基礎疾患を有する小児では、有意に非PCV13血清型による感染症が多かったとされる<sup>16)</sup>。また、同じ8つの小児病院の移植患者のIPD罹患状況に関する調査（2000～2014年）結果報告によると、IPD患者に占める移植患者の割合は増加しており、ワクチン接種歴の明らかなIPD患者61人中、1回以上PCV接種を受けていた者は30人、そのうち3回以上受けていた人は20人とワクチン接種が不十分であったとされる<sup>17)</sup>。

国内でも日本小児科学会はPCV13未接種の定期接種年齢対象外の肺炎球菌感染症ハイリスク小児患者に対して同様の接種を推奨している。しかしながら、日本小児感染症学会で会員を対象にアンケートを実施したところ、定期接種年齢対象外のハイリスク者に対してPCV13接種を勧めている施設は、無脾症・摘脾・脾機能不全者で69%、血液腫瘍疾患、原発性免疫不全症、臓器移植後患者ではそれぞれ53%、50%、42%と限定的であった<sup>18)</sup>。そのため、基礎疾患のある小児に対する肺炎球菌ワクチンの予防効果については現状では十分検証できていない。なお、前述した国内10道県における小児IPDサーベイランスでは、2022年1月～12月の1年間に認められた43症例の中で、PCV13含有血清型は1例（血清型19A）、PCV15のみに含まれる血清型22Fが3例であった<sup>19)</sup>。

#### 【肺炎球菌ワクチン推奨の要点】

- 1) 無脾症、慢性髄液漏を伴う者、人工内耳装用者、補体欠損症などの原発性免疫不全を基礎疾患として有する場合、肺炎球菌感染症が重症化しやすい。PCV13の定期接種対象年齢は5歳未満（全小児への接種対象年齢は6歳未満）であるが、これらの基礎疾患を有する小児に対してはPCV13未接種の場合、6歳以上であってもPCV13/PCV15の接種を行うことが望ましい。
- 2) 上記ハイリスク者に対しては、より多くの血清型のIPDに対する予防が可能となるため、PCV13/PCV15接種後、8週間以上の間隔をあけて、PPSV23接種を推奨する<sup>19)</sup>。
- 3) PPSV23については、最終接種から5年以上経過した段階で2回目の接種を行う。

- 4) PPSV23を1回以上接種している者に対しては、最後のPPSV23接種から1年間以上あけてPCV13/PCV15の接種を行う。PPSV23 1回既接種の者にPCV13/PCV15を接種した場合には、2回目のPPSV23接種は初回のPPSV23接種から5年以上あける。
- 5) 他の肺炎球菌感染症ハイリスク小児患者（慢性肺疾患、慢性心疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患、糖尿病、自己免疫性疾患、悪性疾患・臓器移植）に対する方針は、各項目の方針に準じて行う。

#### 引用文献

1. CDC. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(25):521-524.
2. Yildirim I, *et al.* Vaccination, underlying comorbidities, and risk of invasive pneumococcal disease. *Pediatrics* 2015;135(3):495-503. doi: 10.1542/peds.2014-2426
3. Oligbu G, *et al.* Characteristics and serotype distribution of childhood cases of invasive pneumococcal disease following pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales, 2006-2014. *Clin Infect Dis* 2017;65(7):1191-1198. doi: 10.1093/cid/cix418
4. van Warmerdam J, *et al.* Invasive Pneumococcal Disease in High-risk Children: A 10-Year Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J* 2023;42(1):74-81. doi: 10.1097/inf.0000000000003748
5. Ishiwada N. Current situation and need for prevention of invasive pneumococcal disease and pneumococcal pneumonia in 6- to 64-year-olds in Japan. *J Infect Chemother* 2021;27(1):7-18. doi: 10.1016/j.jiac.2020.09.016
6. Quinn CT, *et al.* Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study. *Blood Adv* 2023;7(3):414-421. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008037
7. Wilck M, *et al.* A phase 3 study of safety and immunogenicity of V114, a 15-valent PCV, followed by PPSV23, in children living with HIV. *Aids* 2023;37(8):1227-1237. doi: 10.1097/qad.0000000000003551
8. Takeshita K, *et al.* Immunogenicity and safety of routine 13-valent pneumococcal conjugate vaccination outside recommended age range in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Vaccine* 2022;40(9):1238-1245. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.01.056

9. Mikoluc B, *et al.* Immune response to the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in 30 asplenic children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(10):923-928. doi: 10.1007/s10096-008-0523-5
10. Smets F, *et al.* Randomised revaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2007;25(29):5278-5282. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.05.014
11. Meerveld-Eggink A, *et al.* Response to conjugate pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b vaccines in asplenic patients. *Vaccine* 2011;29(4):675-680. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.11.034
12. Szenborn L, *et al.* Immunogenicity, safety and reactogenicity of the pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in 2-17-year-old children with asplenia or splenic dysfunction: A phase 3 study. *Vaccine* 2017;35(40):5331-5338. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.08.039
13. Nived P, *et al.* Vaccination status and immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals. *Vaccine* 2015;33(14):1688-1694. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.02.026
14. Bonilla FA, *et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(5):1186-1205 e1181-1178. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049
15. CDC. Pneumococcal Vaccination: Summary of Who and When to Vaccinate. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html>. Accessed July 10, 2023.
16. Kaplan SL, *et al.* Invasive pneumococcal disease in children's hospitals: 2014-2017. *Pediatrics* 2019;144(3). doi: 10.1542/peds.2019-0567
17. Olarte L, *et al.* Invasive pneumococcal infections in children following transplantation in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Transpl Infect Dis* 2017;19(1). doi: 10.1111/tid.12630
18. 竹下健一, 他. ハイリスク小児におけるインフルエンザ菌 b 型ワクチン、肺炎球菌ワクチン接種状況に関するアンケート. *小児感染免疫* 2018;30(1):57-62.
19. 小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報. <https://ipd-information.com/>. Accessed July 10, 2023.

## おわりに

肺炎球菌性肺炎や IPD のリスクとなる主な基礎疾患ごとに、6 歳～64 歳のハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチンの予防効果と推奨の要点を記載した。この他に、神経筋疾患や脳卒中などの神経系疾患でも肺炎球菌感染症が起りやすいことが海外から報告されており<sup>1)</sup>、わが国の 6～64 歳の IPD の基礎疾患の検討でも明らかになっている<sup>2)</sup>。ここに記載した基礎疾患以外でも、患者ごとに肺炎球菌感染症のリスクを評価し、3種類の肺炎球菌ワクチンの適応を検討することが望まれる。

任意接種である 6 歳から 64 歳までの肺炎球菌ワクチンの適応は、基礎疾患の種類、その重症度、生活環境、患者の価値観などによって異なるため、臨床的共有意思決定 (shared clinical decision making)<sup>3,4)</sup>の考え方に基づいて、患者・保護者と医師のあいだで双方向的・相互作用的に検討する必要がある。今回の「考え方 第 2 版」がその際の参考になれば幸いである。

## 引用文献

1. Shea KM, *et al.* Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024
2. Hanada S, *et al.* Multiple comorbidities increase the risk of death from invasive pneumococcal disease under the age of 65 years. *J Infect Chemother* 2021;27(9):1311-1318. doi: 10.1016/j.jiac.2021.04.018
3. Matanock A, *et al.* Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68(46):1069-1075. doi: 10.15585/mmwr.mm6846a5
4. 藤本修平、他. 共有意思決定<Shared decision making>とは何か? インフォームドコンセントとの相違. *日本医事新報* 2016(4825):20-22.

2023年9月11日

日本呼吸器学会感染症・結核学術部会ワクチン WG／日本感染症学会ワクチン委員会／日本ワクチン学会・合同委員会

大石和徳\*、西順一郎\*\*、岡田賢司\*\*\*、岩田 敏、神谷 元、川名 敬、関 雅文、多屋馨子、朝野和典、永井英明、中野貴司、中村茂樹、丸山貴也、宮下修行、迎 寛、渡辺 彰

\*日本呼吸器学会感染症・結核学術部会ワクチン WG 委員長、\*\*日本感染症学会ワクチン委員会委員長、\*\*\*日本ワクチン学会理事長

日本循環器学会（筒井裕之）、日本腎臓学会（西 慎一）、日本肝臓学会（四柳 宏）、日本糖尿病学会（戸辺一之）、日本リウマチ学会（右田清志）

執筆協力者

石和田稔彦、沖中敬二、菅 秀、山本和子