

## ●原 著

## 肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究

大石 和徳<sup>1)</sup> 川上 和義<sup>2)</sup> 永井 英明<sup>3)</sup> 砂川 慶介<sup>4)</sup> 渡辺 彰<sup>5)</sup>

要旨：本邦における肺炎球菌ワクチンの再接種の実施状況と副反応の実態を明らかにすることを目的として、日本呼吸器学会、日本感染症学会の役員 989 名を対象に、アンケート調査を実施した。有効回答を得た 385 名のうち、本ワクチンの接種経験のある 290 名 (75.3%) を調査対象者とした。この 290 名中、46 名 (15.9%) に再接種実施経験があり、252 名 (86.9%) は再接種の必要性を認識していた。また、その 144 名 (49.7%) は再接種が禁忌であるが故に、患者が初回接種を控える経験をしていた。再接種の実施経験者 46 名のうち 4 名が再接種による副反応を経験していたが、いずれも軽症であった。今回の調査結果から、調査対象者の大半は再接種の必要性を認識しており、その一部は患者側の要望に応じて再接種を実施している実態が明らかになり、再接種が禁忌であることが本ワクチン接種率向上の障壁となっていることも示唆された。

キーワード：肺炎球菌ワクチン、再接種、アンケート調査

Pneumococcal polysaccharide vaccine, Revaccination, Questionnaire

## 緒 言

肺炎球菌は最も重要な呼吸器病原性菌であり、その菌衣層は莢膜ポリサッカライドに覆われている。この莢膜ポリサッカライド (CPS) には少なくとも 91 種類の莢膜血清型が存在する。この CPS は T 細胞非依存性抗原であり、生体内では主に血清型特異 IgG2 産生を誘導し、この特異抗体による補体依存性のオプソニン活性は本菌に対する感染防御の中心的役割を担っている<sup>1)</sup>。

肺炎球菌ワクチンは 23 価の CPS を含有する多価ワクチンであり、その成人における敗血症や髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症 (Invasive pneumococcal diseases : IPD) に対する予防効果から<sup>1)2)</sup>、我が国では 1988 年に薬事承認された。この際に、米国予防接種諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practice : ACIP) が 1982 年に成人に対して 14 価肺炎球菌ワクチンを一回のみの接種を推奨したこともあり<sup>3)</sup>、再接種・追加接種をしてはならない旨が添付文書に記載された。しかしながら、その後の海外における 23 価肺炎球菌ワクチンの再接種に関する調査においては再接種に伴う重

篤な副反応は認められず、再接種のリスクは禁忌に該当しないとされている<sup>4)~6)</sup>。また、1997 年には米国 ACIP は 65 歳未満で肺炎球菌ワクチンを接種し、その後 5 年が経過した場合には再接種を推奨している<sup>7)</sup>。我が国では、2006 年 10 月以降、肺炎球菌ワクチンは従来の製造方法が変更されたニューモバックス NP<sup>®</sup>として臨床の現場で使用されているが、その再接種は依然禁忌のままである。近年、国内の高齢者において肺炎球菌ワクチン接種が普及するにつれて、臨床現場では肺炎球菌ワクチンの再接種承認を求める声が高まっている。

本研究では、我が国における肺炎球菌ワクチン再接種の実施状況と副反応の実態を明らかにすることを目的として、日本呼吸器学会理事、代議員および日本感染症学会の理事、評議員を対象にアンケート調査を実施したので報告する。

## 対象と方法

## 1) 実態調査の内容と方法

我々は、日本呼吸器学会と日本感染症学会の協力のもとに、日本呼吸器学会の理事、代議員、および日本感染症学会の理事、評議員の総数 989 名を対象に、平成 20 年 12 月から平成 21 年 1 月にかけて、匿名回答による郵送アンケート調査を実施した。調査内容としては、1) 肺炎球菌ワクチン再接種実施の状況、2) 再接種対象の基礎疾患、3) 再接種実施の動機、4) 再接種による副反応の有無、5) 再接種の必要性、6) 再接種禁忌の与える初回接種への影響などであった。再接種実施の動機につい

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1

<sup>1)</sup>大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター

<sup>2)</sup>東北大学医学系研究科保健学専攻基礎検査医科学講座

<sup>3)</sup>国立病院機構東京病院呼吸器科

<sup>4)</sup>北里大学北里生命科学研究所・感染症学

<sup>5)</sup>東北大学加齢医学研究所抗感染薬開発研究部門

(受付日平成 21 年 5 月 27 日)

Table 1 Questionnaires for pneumococcal vaccination and revaccination

Questions		no. of subjects (%)
Pneumococcal vaccination at the affiliated institution	no. of total subjects; 385 no. of subjects answered yes (%) no. of subjects answered no (%) or with no answer	290 (75.3) 95 (24.7)
Negative influence of the contraindication on revaccination for the first vaccination	no. of total subjects; 290 no. of subjects answered yes (%) no. of subjects answered no or with no answer (%)	144 (49.7) 146 (50.3)
Pneumococcal revaccination	no. of total subjects; 290 no. of subjects answered yes (%) no. of subjects answered no or with no answer (%)	46 (15.9) 244 (84.1)
Necessity for approval of revaccination	no. of total subjects; 290 no. of subjects answered yes (%) no. of subjects answered no or with no answer (%)	252 (86.9) 38 (13.1)

ては、医師の推奨か、患者もしくは家族の希望かのいずれかを質問した。平成21年1月末までに回収されたアンケート調査票を解析した。

## 成 績

### 1. 肺炎球菌ワクチン再接種の実態調査

#### 1) アンケート対象者

送付された989通のアンケート調査用紙のうち401通(40.5%)が回収され、そのうち解析可能な調査用紙は385通(有効回答率は96.0%)であった。回答者の性別は男性が95.3%、平均年齢は53.1歳(SD:8.5)であった。回答者の所属医療機関は、大学附属病院38.2%、国公立病院28.3%、私立病院14.5%、診療所・クリニック10.9%の順で、診療科別では呼吸器内科54.3%、一般内科13.8%、感染症内科8.8%の順であった。回答者の76.7%が内科医であった。

#### 2) 肺炎球菌ワクチン接種状況

有効回答を得た385名のうち290名(75.3%)は医療施設で本ワクチンの接種を実施しており、この290名を調査対象者とした(Table 1)。接種理由は医師の推奨が52%であり、患者本人の希望は48%であった。肺炎球菌ワクチン接種を実施した患者の基礎疾患は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、その他の慢性肺疾患、脾摘出・脾機能不全患者、慢性心不全、糖尿病の順であった。接種を推奨している年齢については75歳以上39.3%、65歳以上38.7%、80歳以上22.1%の順であった。また、調査対象者290名のうち、144名(49.7%)から再接種が禁忌となっていることが、初回接種を控える原因となったとする回答を得た(Table 1)。さらに、これらの回答者が上記の理由から初回接種を控えたとする患者数は平

均19名(SD26.7例)であり、報告総数は2,344例であった。

### 3) 肺炎球菌ワクチン再接種の状況と副反応

調査対象者290名のうち、46名(15.9%)の医師が再接種を実施した経験ありと回答した(Table 1)。この46名のうち11名の医師から、再接種を受けた患者49症例の臨床像が報告され、他の35名の医師からの報告は得られなかった。11名の医師の再接種患者数の内訳は、1名の医師がそれぞれ15例、8例、7例、5例、4例、3例の患者に、2名の医師がそれぞれ2例の患者に、3名の医師がそれぞれ1例の患者に再接種を実施していた。再接種を受けた患者の平均年齢は74.4歳(SD:10.3)であり、その基礎疾患の内訳は、COPDを含む慢性肺疾患が19例(38.8%)、慢性心不全7例(14.3%)などであった(Table 2)。初回接種から再接種までの期間は、平均63カ月(SD:11.8)であった。再接種実施の動機は、43例(87.8%)は本人もしくは家族の希望によるものであり、医師の推奨によるものは5例(10.2%)であった。また、290名の調査対象者のうち、252名(86.9%)が再接種は必要との認識を示したのに対し、回答なし、もしくは必要なしと回答したのは38名(13.1%)に過ぎなかった。

再接種を実施した調査対象者46名のうち、4名から再接種に伴う副反応の報告があった。その内訳は注射部位の局所的腫脹が2例、発疹、筋肉痛、倦怠感各1例であった。1例では10cm以上の腫脹も経験されていたが、アナフィラキシーなど重篤な副反応の報告はなかった。

**Table 2** 49 reported cases with pneumococcal revaccination during last two years by the questionnaire

Demographic features	
Male sex (%)	27 (55.1)
Age, mean years (SD)	74.4 (10.3)
Duration between primary and revaccination, mean months (SD)	63 (11.8)
Underlying diseases; no. of cases (%)	
Chronic lung diseases	19 (38.8)
COPD	13 (26.5)
Other chronic lung diseases	6 (12.2)
Chronic heart disease	7 (14.3)
Diabetes mellitus	1 ( 2.0)
Others	19 (38.3)
Reason for revaccination; no. of cases (%)	
Request by the patient	43 (87.8)
Request by the family	1 ( 2.0)
Recommendation by the doctor	5 (10.2)

SD; standard deviation, COPD; chronic obstructive pulmonary disease

## 考 察

我が国の成人における IPD の実態はこれまで明らかでなかったが、最近になって Chiba らはその病院ネットワークからの報告において、小児 IPD 症例より成人 IPD 症例が多く、その致命率は 22% と高い実態を明らかにした<sup>8)</sup>。IPD の発生頻度は高齢化につれて顕著に増加することから<sup>9)</sup>、高齢化時代を迎えた我が国において IPD は高齢者の生命を脅かす感染症の一つと言える。一方、米国の疫学調査からその頻度が IPD の約 10 倍多いと推定される菌血症を伴わない肺炎に対する肺炎球菌ワクチン接種の予防効果には異論があるところである<sup>2)10)11)</sup>。しかしながら、最近では本ワクチン接種後の成人肺炎の重症度や死亡リスクが低下するとして報告もみられる<sup>12)13)</sup>。このような背景から、我が国の高齢者の IPD 予防および肺炎重症化予防対策の一環として本ワクチン接種が薦められる。また、高齢者においては肺炎球菌ワクチン接種による血中特異抗体濃度および感染防御効果が 5 年以上は維持されないことから<sup>2)14)15)</sup>、初回接種後の高齢者ではその後の追加接種が必要と考えられる。

今回のアンケート調査では、肺炎球菌ワクチン接種を実施している 290 名の調査対象者のうち、再接種実施経験者は 15.9% である一方で、その 86.9% は再接種の必要性を認識していた。また、初回接種の理由については患者本人の希望が約半数であるのに対し、再接種の理由はその 89.8% が本人や家族の希望によっていた。これらの調査結果は、本ワクチンの再接種が禁忌であることを知りつつも、再接種の安全性と必要性を認識し、患者やその家族による再接種の希望に応じる医師の実態を浮

き彫りにしている。また、肺炎球菌ワクチン接種経験者の約半数が再接種禁忌であるが故に、その初回接種を控える経験をしており、結果的に我が国における本ワクチン普及の障壁となっている可能性が示唆された。

一方、再接種経験のある 46 名の調査対象者のうち 4 名は再接種に伴う副反応の経験があったが、いずれも軽症であり、重篤な副反応は発生していなかった。最近、高山らも 12 例の高齢者を対象とした再接種例のうち、1 例のみに接種部位の発赤、腫脹、疼痛などの軽症の副反応を認めたとしている<sup>16)</sup>。一方、海外では Jackson らが過去に肺炎球菌ワクチン接種歴のない 901 名、少なくとも 5 年前に肺炎球菌ワクチン接種歴のある 513 名の 50 歳から 74 歳までの成人を対象として、接種前の血清中特異 IgG 濃度とワクチン接種後の副反応について検討している<sup>3)</sup>。彼らは、接種 2 日以内の接種部位の大きな局所反応 (10.2cm 以上) の頻度は、初回接種群 (3%) より再接種群 (11%) において有意に多く、また接種前の血中特異抗体濃度と接種部位の局所反応の頻度が相関することを報告している。この接種部位の局所反応については、局所の免疫複合体形成に基づくアルサス型反応が原因と考えられている<sup>3)17)</sup>。また、これらの再接種に伴う局所反応は平均 3 日で軽快したとされる。

第二世代の ELISA 法を用いた高齢者に対する再接種による免疫原性の検討では、いずれも接種前の血清中特異 IgG 濃度 (6~7 種類の血清型) は再接種後に有意に増加することが報告されている<sup>5)6)</sup>。しかしながら、Torling らは再接種 4 週後の特異抗体 IgG 濃度のピーク (7.47 $\mu$ g/ml) は初回接種 4 週後のピーク (19.06 $\mu$ g/ml) と比較して有意に低値であったとしている<sup>5)</sup>。このよう

に、T細胞非依存性抗原の特性から、肺炎球菌ワクチンの再接種により、初回接種時と同等程度の特異抗体産生誘導は認められるが、そのブースター効果は期待できない。

本論文はアンケートによる再接種の実態調査結果であるため、その科学的証拠としては限界がある。しかしながら、本アンケート調査研究から、1) 調査対象者の大半は再接種の必要性を認識し、その一部は患者側の再接種の要望に応じていること、2) 調査対象者の約半数は再接種が禁忌であるが故に、その初回接種を控える経験をしていること、3) 再接種の実施経験者46名からの報告では、再接種に伴う重篤な副反応は認められていないことが明らかになった。今回の調査結果と国外における本ワクチンの再接種の安全性と免疫原性の成績から、我が国における高齢者に対しても再接種が早期に承認されるべきである。

謝辞：稿を終えるにあたり、本アンケート調査にご協力いただきました日本呼吸器学会理事、代議員および日本感染症学会理事、評議員各位に深甚の謝意を表します。本調査研究は厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「ワクチンの有効性向上のためのエビデンス呼び方策に関する研究」（班長：神谷齊）により、同研究班の平成20年度事業として実施した。

#### 引用文献

- 1) Jackson LA, Neuzil KM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, ed. *Vaccine*. 5th ed. Saunders, 2008; 569—604.
- 2) Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Eng J Med* 1991; 325: 1453—1460.
- 3) Pneumococcal polysaccharide vaccine. Recommendation of the immunization Practices Advisory Committee. *Ann Intern Med* 1982; 96: 203—205.
- 4) Jackson LA, Benson P, Sneller V-P, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243—248.
- 5) Torling J, Hedlund J, Konradsen HB, et al. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 2003; 22: 96—103.
- 6) Lackner TE, Hamilton RG, Hill JJ, et al. Pneumococcal polysaccharide revaccination: immunoglobulin G seroconversion, persistence, and safety in frail, chronically ill old subjects. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 240—245.
- 7) Center for Disease Control. Prevention of pneumococcal diseases: Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practice. *MMRW* 1997; 46: 1—23.
- 8) Chiba N, Mozozumi M, Sunaoshi K, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 2009.
- 9) Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294: 2043—2051.
- 10) Ortvist A, Hedlund J, Burman L, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351: 399—403.
- 11) Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccine in older adults. *N Eng J Med* 2003; 348: 1747—1755.
- 12) Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1093—1101.
- 13) Johnstone J, Marrie TJ, Majumdar SR, et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1938—1943.
- 14) Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J Infect Dis* 1996; 173: 387—393.
- 15) Chen M, Hisatomi Y, Furumoto A, et al. Comparative immune response of patients with chronic pulmonary diseases during the 2 year period after pneumococcal vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 139—145.
- 16) 高山直秀, 菅沼明彦, 柳澤如樹. 当院ワクチン外来における肺炎球菌ワクチン接種状況. 厚生労働科学研究費補助金岡部班・神谷班合同班会議（新予防接種研究班）平成20年度報告書. 2009; 197—198.
- 17) Sankilampi U, Honkanen PO, Pyhala R, et al. Associations of prevaccination antibody levels with adverse reactions to pneumococcal and influenza vaccines administered simultaneously in the elderly. *Vaccine* 1997; 10: 1133—1137.

**Abstract****A questionnaire study on the necessity of approval for revaccination of the pneumococcal polysaccharide vaccine**

Kazunori Oishi<sup>1)</sup>, Kazuyoshi Kawakami<sup>2)</sup>, Hideaki Nagai<sup>3)</sup>,  
Keisuke Sunakawa<sup>4)</sup> and Akira Watanabe<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases,  
Osaka University

<sup>2)</sup>Department of Medical Microbiology, Mycology and Immunology,  
Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Respiriology, National Hospital Organization Tokyo Hospital

<sup>4)</sup>Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University, Laboratory of Infectious Diseases

<sup>5)</sup>Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development,  
Aging and Cancer, Tohoku University

To clarify the current situation of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) and the adverse effects caused by revaccination with PPV in the elderly in Japan, a questionnaire study was carried out among the 989 members of the directors and councillors of the Japanese Respiriology Society and the Japanese Association for Infectious Diseases. Of 385 evaluable respondents, 290 who had had experience giving PPV immunization were regarded as the study subjects. Of whom 46 subjects (15.9%) had had experience of PPV revaccination. However, 252 subjects (86.9%) recognized that PPV revaccination is necessary. In addition, of the 290 subjects, 114 subjects (49.7%) had experienced a patient refusing the first vaccination with PPV because of contraindications for PPV revaccination. Of 46 subjects with experience of PPV vaccination, 4 subjects found adverse effects in the recipients of PPV revaccination. The adverse effects found were not serious. The present study demonstrated that most of the study subjects recognized the necessity of PPV revaccination, and in part, those subjects implementing PPV revaccination were responding to requests by patients or their family. It was also suggested that the contraindication for PPV revaccination could prevent the increase of the coverage rate of PPV.