Editorial

肺炎球菌ワクチンの過去・現在・未来

渡辺 彰

〔日内会誌 104：2297～2300, 2015〕

Key words pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal vaccine

1. なぜ今、肺炎球菌が重要なのか？

最初の抗菌薬ペニシリンGの実用化(1941年)以前の肺炎原因菌は、内外とも肺炎球菌が極めて多かった。新潟医科大学の柴田は1940年の第37回日本内科学会 宿題報告¹⁾で、173例中166例(95.9%)の原因菌が本菌であると報告し、同時代の大阪帝国大学の今村内科の同様の成績(肺炎260例中240例[92.3%]が本菌)も紹介している。抗菌薬が進歩した現代でも市中肺炎原因菌の最多は肺炎球菌であり、インフルエンザ流行時や大震災後にさらに増加する。我が国の高齢者肺炎の死亡が増加している現在、肺炎球菌感染症の治療と予防は重要であり、とりわけワクチン接種が重要である。

2. 肺炎球菌ワクチンの黎明期

肺炎球菌は1886年にFränkelが発見し、フレ

ンケル氏双球菌とも呼ばれた。さて、病原微生物による感染症にワクチンで対峙しようという試みは18世紀末のEdward Jennerの種痘から始まった。肺炎球菌ワクチンの歴史も古く、1910年頃には熱やホルマリンで不活化した複数の全細胞型肺炎球菌ワクチンが研究されている。1914年のLancet誌には臨床に応用して肺炎球菌感染を防ぐ試みが報告され、発症者の治療には効果を示さなかったが、あらかじめワクチンを接種した群は非接種群に比し、肺炎の発症率や死亡率が最も良いものでほぼ1/2になるという複数の成績が記されている²⁾。

3. 肺炎球菌ワクチンの確立

その後の研究は、全細胞型から莢膜多糖体型のワクチンに移行した。莢膜多糖体の90種類以上ある血清型のうち、ヒトに高い病原性を示す30種類の血清型を目標に開発が進み、第二次世

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発寄附研究部門

Knowledge and Strategy in Pneumococcal Vaccines for General Physicians. Editorial : Pneumococcal vaccine—past, present and future.

Akira Watanabe : Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Japan.

図 日本における成人用肺炎球菌ワクチンの歴史

現行の2つのワクチンはそれぞれ米国から導入され、現時点でのPPV23の65歳以上の推定累積接種率は30%前後と目される。

界大戦後の米国で6価の莢膜多糖体ワクチンが2つ認可された。しかし、当時は多数の抗菌薬が開発された時代である。肺炎球菌に有効な薬剤も次々に実用化されてワクチンへの関心は次第に薄れ、結局は2つとも市場から消滅してしまった。

しかるに1960年代以降、抗菌薬に耐性を示す病原細菌が報告され、肺炎球菌においてもペニシリン耐性菌が出現した^{3, 4)}。ワクチンによる予防に再び関心が高まり、1977年には米国で1接種あたり各莢膜多糖体50 µgを含む14価肺炎球菌ワクチンが認可され、1983年に1接種あたり各莢膜多糖体25 µgを含む23価肺炎球菌ワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPV23) に切り替わった。

その後、B細胞を介した免疫応答を誘導する莢膜多糖体ワクチンに対し、莢膜多糖体にキャリア蛋白を結合してT細胞をも介した免疫応答

の誘導で免疫原性を高める結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine: PCV) が開発された。米国では、7つの血清型の肺炎球菌をカバーするPCV7の5歳以下の小児への適応が2000年に承認されたが、その後の7年間で当該小児の集団で敗血症や髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症の有意な減少とともに、このワクチンを接種していない65歳以上の集団でもこのワクチンの有する7つの血清型による同感染症が有意に減少するという間接的集団予防効果が確認されるに至った⁵⁾。

4. 日本における肺炎球菌ワクチンの歩み

図は、成人を主とする我が国の肺炎球菌ワクチンの歩みである。PPV23は1988年に導入され、1992年には脾摘患者での保険適用が承認された。2001年以降、全国の自治体で高齢者の接

種に対する公費助成が始まり、2009年には先進国で唯一未承認だった再接種が承認されたが、その背景には関係諸学会からの厚生労働省への2006年と2009年の要望もあった。

2010年には、我が国の高齢者における無作為化比較試験が2報発表されて肺炎発症と死亡の有意な抑制⁶⁾、および肺炎医療費の有意な節減⁷⁾が示され、内外で高く評価された。2014年10月からは65歳以上の高齢者（ハイリスク患者は60歳以上）を対象に予防接種法上のB類疾病用ワクチンとしての定期接種が始まったが、この背景にも関係諸学会からの厚生労働省への要望がある。

一方、PCVの我が国への導入は小児領域が先行した。定期接種化への動きも小児領域が先行して実現したが、2014年6月には適応追加の形でPCV13の65歳以上の高齢者への接種が承認された。ただ現在、高齢者ではPPV23のような定期接種は適用されていない。

5. 現行の肺炎球菌ワクチンの問題点と将来像

現行の肺炎球菌ワクチンにはいくつかの問題がある。中でも、ワクチン接種の恩恵が大きい集団とその範囲、および莢膜血清型に依存しているための有効範囲の減少の問題が大きい。

PPV23を主な対象とした多数のRCT

(randomized controlled trial) をメタ解析した2013年のCochranレビュー⁸⁾は、優れた予防効果が認められた侵襲性肺炎球菌感染症では予防ワクチンとして推奨する一方、非侵襲性肺炎球菌性肺炎と全ての肺炎では集計上の予防効果はあるものの、各RCT間の異質性が高いため、信頼性は低いとして判断を保留した。Cochranレビューの結果が教えるのは、このワクチンの接種対象・範囲を明確にすべきということであり、その意味で我が国の丸山らや川上・大石らが行ったRCT^{6,7)}をさらに高く評価したい。

もう1つの問題は、莢膜血清型に依存するワクチンの普及につれて、当該血清型の肺炎球菌による感染症が減少し、非該当の血清型の肺炎球菌による感染症が漸増していることである。将来は血清型に依拠しないワクチンが必要であり、肺炎球菌の有するpneumolysinやpneumococcal surface adhesin A (PsaA), pneumococcal surface protein A (PspA) などに基づくワクチンが研究されている。例えばPspAは、全ての肺炎球菌の表層に存在するコリン結合蛋白質であり、PspAにより誘導される特異抗体は異なる血清型の肺炎球菌にも交差活性を示す。現在、ハイリスクの乳幼児や高齢者を目標にPspAに適した粘膜アジュバントが開発中である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：渡辺 彰；講演料 (MSD, ファイザー)

文献

- 1) 柴田経一郎：宿題報告，肺炎の臨牀. 日本内科学會雑誌 28 : 553-644, 1940.
- 2) Wright AE, et al : Observations on prophylactic inoculation against pneumococcus infections, and on the results which have been achieved by it. *Lancet* 1 : 87-95, 1914.
- 3) Hansman D, Bullen MM : A resistant pneumococcus. *Lancet* 290 : 264-265, 1967.
- 4) Appelbaum PC, et al : *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 2 : 995-997, 1977.
- 5) Pilishvili T, et al : Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 201 : 32-41, 2010.
- 6) Maruyama T, et al : Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents : double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ* 340 : c1004, 2010. doi : 10.1136/bmj.c1004.
- 7) Kawakami K, et al : Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 28 : 7063-7069, 2010.
- 8) Moberley S, et al : Vaccines for preventing pneumococcal infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1 : CD000422, 2013. doi : 10.1002/14651858.CD000422.pub3.