莢膜多糖体ワクチン

要 旨

高齢者の肺炎予防には、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンを両方接種することが重要である。近年、日本人を対象とした安全性と有効性のデータから良好な経済効果が試算され、2014年から65歳以上の高齢者に対する23価莢膜多糖体型肺炎球菌ワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine：PPSV23）の定期接種制度が開始された。定期接種の開始により急速に接種率は上昇しており、今後さらなる向上が期待されている。

丸山 貴也

〔日内会誌 104：2314～2323, 2015〕

Key words 肺炎, 23価肺炎球菌ワクチン, インフルエンザ, インフルエンザワクチン

1. 肺炎の原因微生物と予防

肺炎は日本人の死亡原因第3位を占める主要な疾患である。高齢になるにつれて肺炎を発症する頻度、重症化するリスクは高くなり、肺炎の死亡者の95%以上を65歳以上の高齢者が占めている。日本呼吸器学会の分類では、肺炎は発症環境によって、市中肺炎（community acquired pneumonia：CAP）、医療介護関連肺炎（nursing and healthcare-associated pneumonia：NHCAP）、院内肺炎（hospital-acquired pneumonia：HAP）、人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia：VAP）に分けられる。中でも、NHCAPは比較的新しい分類で、1）高齢者施設の入所者、2）90日以内に病院を退院した人、3）介護を必要とする高齢者、身体障害者、4）通院にて継続的に血管内治療を受けている患者、に発症した肺炎と定義される。高齢で高

率に基礎疾患を有するため、CAPよりも薬剤耐性菌の頻度が高く、予後不良であるとされている¹⁾。NHCAPの原因微生物は多様であるが、日本の疫学調査では肺炎球菌の頻度が最も高いことが報告されている（表1）^{2～5)}。また、スペインからの報告では、CAPよりもNHCAPで薬剤耐性肺炎球菌の頻度が高いことが報告されている⁶⁾。高齢者肺炎の大部分をCAPとNHCAPが占め、特にNHCAPでは高齢でADL（activities of daily living）が低下した症例が多いため、肺炎球菌感染のハイリスク群と考えられる。

高齢者肺炎の予防には肺炎球菌ワクチンの接種が推奨される。肺炎球菌ワクチンは最初、莢膜多糖体型肺炎球菌ワクチン（pneumococcal polysaccharide vaccine：PPSV）として1927年に米国メルク社によって開発され、1940年末に米国で6価のワクチン（肺炎球菌ワクチンの価数は、ワクチンに含まれる莢膜型の数を示す）

国立病院機構三重病院呼吸器内科

Knowledge and Strategy in Pneumococcal Vaccines for General Physicians. Topics：III. Characteristics and Differences in Pneumococcal Vaccines；1. Polysaccharide vaccine.

Takaya Maruyama：Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Mie Hospital, Japan.

表1 肺炎の原因微生物（日本）

n=445	市中肺炎 n=124 (%)	医療・介護関連肺炎* n=321 (%)	p-value
肺炎球菌	31 (25)	106 (33)	0.1
黄色ブドウ球菌	1 (0.8)	37 (11.5)	<0.001
メチシリン耐性 (MRSA)	0	22 (6.9)	0.004
腸内細菌科	3 (2.4)	25 (7.8)	0.037
緑膿菌	1 (0.8)	22 (6.9)	0.001
インフルエンザ桿菌	8 (6.5)	11 (3.4)	0.157
多剤耐性菌	1 (0.8)	49 (15.3)	<0.001
クラミドフィラ・ニューモニエ	5 (4.1)	16 (5)	0.758
クラミドフィラ・シッタシ	0	3 (0.9)	–
マイコプラズマ・ニューモニエ	11 (8.9)	12 (3.7)	0.013
レジオネラ・ニューモフィラ	1 (0.8)	0	–
インフルエンザウィルス	6 (4.8)	9 (2.8)	0.215
RSウィルス	0	4 (2.4)	0.077
パラインフルエンザ3型	1 (0.7)	3 (1.8)	0.357

*：原著ではHCAP（医療ケア関連肺炎）として報告
(Maruyama T, et al : Clin Infect Dis, 2013)

として認可された。ペニシリンの開発により肺炎球菌感染による重症化が激減し、予防よりも治療を重視する医療情勢から、ワクチンは市場より一時撤退したが、ペニシリン耐性肺炎球菌の増加やハイリスク群の高い死亡率が指摘されるようになると、再び予防が注目されるようになる。1977年には14価へと、徐々に価数を増やし、1983年に現在のPPSV23が米国で認可された（MSD社資料より）。日本では、65歳以上の高齢者とハイリスク群を対象に、1988年現行のPPSV23が認可され、現在まで使用されている。PPSV23には23種類の莢膜型（1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F）が含まれる。日本では10年ほど前までは、ほとんど誰も接種していない状況であったが、徐々に接種率は上昇してきている。2009年にインフルエンザA(H1N1)が流行した際にみられた高齢者の重症化は、肺炎球菌を中心とする細菌の二次感染に伴うものであった。

そこでPPSV23による予防の重要性がメディアを通して一般の人にも広く知れ渡ることとなった。また、2011年の東日本大震災後には被災者の肺炎予防のため、「日本赤十字社・宮城県医師会共同事業による高齢者肺炎球菌ワクチン接種助成事業」で無料接種が実施されたことで、東北地方の接種率が急速に向上し、それに伴い、全国の接種率も上昇することとなった。2014年10月からは65歳以上の高齢者を対象とした定期接種が開始されたことで、前年度から12ポイント上昇し、33%まで上昇した。現在のところ、先進国（米国は約60%、英国は約70%）の中ではいまだ低い水準であるが、定期接種化により、さらなる接種率の向上が期待されている。

2. インフルエンザウィルスと肺炎球菌の関係

インフルエンザウィルスは気道上皮細胞を強く障害するため、二次性の細菌性肺炎を引き起こしやすく、その中でも特に肺炎球菌感染を合

併する頻度が高い。過去の世界的なインフルエンザの流行においても、インフルエンザ単独に比べて、肺炎球菌の二次感染で重症化する頻度が高かったことが判明している。1910年代のスペインかぜ、1950年代のアジアかぜ、1960年代の香港かぜによる死亡例の剖検例からの調査によると、96%が細菌性肺炎、約70%が菌血症を合併し、その原因微生物で最も頻度が高かったのが肺炎球菌であった⁷⁾。2009年にインフルエンザA (H1N1) が流行した際には、死亡が確認された患者の肺組織標本77例中、10例から

肺炎球菌が検出されている⁸⁾。また、スペインからの報告では、pdmH1N12009で肺炎を合併して入院した128例のうち、33%が細菌感染を合併しており、そのうち62%が肺炎球菌であった⁹⁾。著者らが2010年から2013年にかけて国立病院機構25施設で施行したインフルエンザの入院症例の疫学調査では1,345例を集積した。そのうち、成人例579例を解析した結果、平均年齢は70歳以上と高齢者の占める割合が高く、ワクチンの接種率はインフルエンザワクチン38.6%、肺炎球菌ワクチン3.4%と非常に低かった。2015年現在のインフルエンザワクチンの接種率は約50%、肺炎球菌ワクチンの接種率は約33%であるため、両ワクチンを接種していないことが重症化（入院）のリスクとなっている可能性がある。なお、入院症例の約40%（211例）で肺炎を合併しており、インフルエンザとの混合感染の原因微生物で最も頻度が高かったのは肺炎球菌であった（表2）。24例が死亡したが、そのうちの80%（20例）が肺炎を併発しており、多変量解析の結果、最も予後に影響を与えた因子は肺炎の合併であった。これらの結果からも、高齢者にはインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの両接種が重要であることが示唆される（表2, 3）¹⁰⁾。

表2 インフルエンザ関連肺炎の原因微生物

	インフルエンザ 関連肺炎 n=211
肺炎球菌	26 (12.3)
黄色ブドウ球菌	23 (10.9)
MRSA	7 (3.3)
腸内細菌	17 (8.1)
緑膿菌	7 (3.3)
インフルエンザ桿菌	4 (1.9)
モラクセラ、カタラーリス	1 (0.5)
連鎖球菌属	5 (2.4)
表皮ブドウ球菌	2 (0.9)
多剤耐性菌	14 (6.6)
マイコプラズマ、ニューモニエ	1 (0.5)
不明	135 (64)

(Maruyama T, et al : CHEST, 2015)

表3 成人インフルエンザの予後規定因子～単変量，多変量Cox比例ハザードモデル～

予後規定因子	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95%CI	p 値	ハザード比	95%CI	p 値
年齢（歳）	1.019	0.993-1.045	0.158			
不適切な抗菌薬治療	7.081	2.112-23.746	0.002			
性別（男性）	2.660	1.103-6.413	0.029	2.180	0.898-5.295	0.085
疾患の重症度（A-DROP $\geq$ 3）	6.747	2.887-15.766	<0.001	3.710	1.531-8.986	0.004
栄養不良（albumin<3.0 g/dl）	6.074	2.697-13.677	<0.001	3.133	1.352-7.264	0.008
肺炎の発症	9.055	3.095-26.492	<0.001	4.485	1.441-13.960	0.010

* : n=579（30日以内の死亡n= 24 vs 生存例 n=555）

(Maruyama T, et al : CHEST, 2015)

3. インフルエンザワクチンとPPSV23の 同日接種の安全性

インフルエンザワクチンとPPSV23は、同じ日に接種しても安全性、免疫原性に問題はない。日本人を対象とした同日接種の安全性の根拠としては、前述の「日本赤十字社・宮城県医師会共同事業による高齢者肺炎球菌ワクチン接種助成事業」の中で行われた同時接種についての調査がもとなっている。同日接種を受けた4,665人に、重篤な副反応は1例も認められなかったことが報告されている¹¹⁾。この報告を受け、日本呼吸器学会は両ワクチンの接種率を向上させるために同日接種を推奨している。その理由は、インフルエンザワクチンは毎年10～12月初旬にかけて接種することから、その時期になると話題にのぼり接種が進む一方で、肺炎球菌ワクチンは季節に関係なく接種できることで、かえって接種が進まないからである¹²⁾。米国ではすでに1990年代から同日接種が推奨されている。CDC (Centers for Disease Control and Prevention) はインフルエンザワクチンの接種機会を利用して、肺炎球菌ワクチン接種の必要な患者を識別し、ワクチン接種を実施すべきであるとしている¹³⁾。同日接種により安全性と免疫原性が損われない根拠としては、単独接種群と同日接種群では一時的な局所反応を除き、副反応の発現頻度には差がなく、抗体上昇率も同様に差がないことがRCT (randomized controlled trial) により検証されている¹⁴⁾。

4. PPSV23の効果の持続期間

PPSV23の予防効果は約5年間維持されるため、初回接種から5年が経過した症例に対しては再接種が推奨される。日本人を対象とした試験では、Ohshimaらが基礎疾患として慢性の肺疾患を有する40例の高齢者に対して初回接種から平均7.7年後に再接種を施行し、6B、14、

19F、23Fに対する特異的IgGとオプソニン活性 (opsonophagocytic activity : OPA) の推移と副作用の出現頻度を評価した。初回接種より平均7.7年後にはともに低下していた特異的IgGとオプソニン活性が、再接種の結果、前者は初回接種と比較して5～20%低いものの有意に上昇、後者は初回接種と同レベルにまで上昇することが報告された (図1)。なお、自然軽快する局所反応や発熱などの軽度の副作用は再接種時に多くみられたが、重篤な副作用は初回接種時も再接種時にも認められず、再接種の必要性和安全性を支持する結果であった¹⁵⁾。

これらの研究結果から再接種の際の副反応が軽度であることは明らかであり、肺炎球菌ワクチンの予防効果の持続期間を考慮すると、初回接種より5年以上経過した症例に対して再接種が推奨される。

5. 莢膜多糖体型肺炎球菌ワクチン (PPSV) のメタアナリシス

2013年、コクラン・レビューにおけるPPSVのRCTのメタアナリシスでは、主要アウトカムを1. IPDの抑制効果、2. 全ての肺炎に対する抑制効果、3. 全ての原因による死亡と設定しており、その中のIPDを74%抑制するという結果であった (表4)。なお、全ての肺炎と、肺炎球菌感染症の中で最も頻度が高い非侵襲性肺炎球菌性肺炎 (血液培養で肺炎球菌が検出されない肺炎) に対する抑制効果については、いずれも集計では有意な予防効果を認めたものの、それぞれの研究間では異質性が高いと評価されている¹⁶⁾。

6. インフルエンザワクチンと PPSV23の予防効果

PPSV23の予防効果は、単独接種よりもインフルエンザワクチンと併用接種することで、良

図1 ワクチン初回接種と再接種前後のオプソニン活性の推移
(Ohshima N, et al : Vaccine, 2014)

表4 IPDに対するPPSVの予防効果（全英膜型）

発表 年度	著者	国名	使用 ワクチン	対象	ワクチン 群	コン ト ロール群	オッズ比 [95%CI]
1947	Kaufman	米国	2価, 3価	高齢者施設の入所者	8/5750	34/5153	0.21 [0.10, 0.45]
1977	Riley	パプアニューギニア	14価	若年成人	2/2713	14/2660	0.14 [0.03, 0.61]
1980	Austrian	米国	12価	精神病院の入院患者	0/6782	4/6818	0.11 [0.01, 2.07]
1985	Gaillat	フランス	14価	高齢者施設の入所者	0/937	1/749	0.27 [0.01, 6.54]
1986	Klastersky	ベルギー	17価	化学療法, 放射線療法を受けた事がある カルチノーマ症例	1/26	1/21	0.80 [0.05, 13.60]
1986	Simberkoff	米国	14価	基礎疾患を有する高 齢者	1/1145	1/1150	1.00 [0.06, 16.08]
1987	Davis	米国	14価	COPD	1/50	0/53	3.24 [0.13, 81.47]
1987	Leech	カナダ	14価	COPD	1/92	0/97	3.20 [0.13, 79.47]
1998	Ortqvist	スウェーデン	23価	肺炎で入院歴のある 症例	1/339	5/352	0.21 [0.02, 1.77]
2006	Alfageme	スペイン	23価	COPD	0/298	0/298	0.0 [0.0, 0.0]
2010	Maruyama	日本	23価	高齢者施設の入所者	0/502	3/504	0.14 [0.01, 2.77]
	合計				15/18634 (0.08%)	63/17855 (0.4%)	0.26 [0.14, 0.45]

Heterogeneity : $\text{Tau}^2=0.0$; $\text{Chi}^2=7.72$, $\text{df}=9$ ($P=0.56$) ; $I^2=0.0\%$
(Moberley S, et al : Cochrane Database Syst Rev, 2013)

図2 インフルエンザワクチンと23価肺炎球菌ワクチンとの併用効果 (日本)
～オープンラベル無作為化比較試験～

インフルエンザワクチン+23価肺炎球菌ワクチン群 (n=391)

インフルエンザワクチン群 (n=387)

(Kawakami K, et al : Vaccine, 2010)

好な予防効果が各国から報告されている。スウェーデンで行われた65歳以上の高齢者258,754例を対象とした大規模観察研究では、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンを併用接種した場合、非接種群と比較し、インフルエンザ感染症、全肺炎、肺炎球菌性肺炎、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) の発症率をそれぞれ46%、29%、36%、52%低下させるとともに、肺炎による死亡率を35%低下させることが報告された¹⁷⁾。香港で行われた、65歳以上で心疾患や脳血管障害などの慢性疾患を有する36,636例を対象とした大規模観察研究では、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンを併用することにより、肺炎だけでなく、インフルエンザや肺炎球菌感染を契機として発症する脳卒中、虚血性心疾患も抑制され、ICU入院、全ての原因による死亡が抑制された¹⁸⁾。なお、香港政府はこの研究結

果を重視し、心血管系、脳血管系疾患のあるハイリスク患者に対するPPV23接種の無料化を決定した。

日本人を対象とした研究では、長崎県で786例を対象にオープンラベルでの無作為化比較試験が施行された。その結果、PPSV23とインフルエンザワクチンの併用群ではインフルエンザワクチンの単独群より、75歳以上の症例と歩行困難な症例に対し、全ての原因による肺炎の入院を抑制し、最初の1年間で全症例に対する医療費削減効果が得られた (図2)¹⁹⁾。また、著者らは三重県内の1,006例の高齢者施設の入所者を対象に、二重盲検無作為化比較試験を施行した。ほぼ全例にインフルエンザワクチンを接種したうえで502例をPPSV23に、504例をプラセボ (生理食塩水) に無作為に割り付け、約3年間追跡した。その結果、高齢者施設の入所者の肺炎球菌性肺炎を63.8%、肺炎全体を44.8%抑

表5 23価肺炎球菌ワクチンの予防効果（肺炎の抑制効果）

	発症頻度 人 (1,000 人・年)		発症の削減率 (95% 信頼区間)	P 値
	ワクチン群	プラセボ群		
肺炎球菌性肺炎	12	32	63.8% (32.1-80.7)	0.0015
肺炎球菌以外の肺炎	43	59	29.4% (-4.3-52.3)	0.0805
全ての原因による肺炎	55	91	44.8% (22.4-60.8)	0.0006

統計：ロジスティック回帰分析
(Maruyama T, et al : BMJ, 2010)

制し、死亡率を下げるという良好な予防効果が得られた（表5）²⁰⁾。これらの日本人に対する予防効果に基づいて試算された経済効果は顕著であり、2014年よりPPSV23の定期接種が開始されるに至った。

7. PPSV23の接種率の向上により、肺炎球菌感染症はどのように変化するか？

日本でも定期接種が開始されたことで、今後PPSV23の接種率が向上し、肺炎球菌感染症の減少、予後の改善、それに伴う医療費削減効果が期待されている。すでに定期接種を開始している国からは、接種率の向上に伴う肺炎球菌感染症の推移について報告されているが、その評価は様々である。

英国のイングランドおよびウェールズでは、2005年に65～74歳の全ての方に対して定期接種が開始された。人口ベースでIPDの莢膜型が経年的に精査されたが、PPSV23に含まれる血清型によるIPD患者数は減少しなかった。一方で、2006年に小児に対して7価蛋白結合型肺炎球菌ワクチン（PCV7）が定期接種化され、それ以降、65～74歳の高齢者においても、PCV7に含まれる血清型のIPD患者数が減少した²¹⁾。米国CDCからの報告（人口ベースサーベイランス）では、PPSV23の接種率向上によるIPDの減少は認めておらず、2000年に小児に対するPCV7の導入以降にIPDが減少したことを報告してい

る²²⁾。米国と英国からの報告では、IPDの減少はPPSV23の接種率向上に伴うものとは考えられておらず、小児に対するPCVの導入による間接的な予防効果であるとされている。

これらとは反対に、PPSV23による直接の予防効果が報告されている国もある。タイでは2008年10～12月に、75歳以上の高齢者に対してPPSV23を無償接種するキャンペーンが実施された。PPSV23接種群229,181例とPPSV23非接種群229,181例が追跡され、比較したところ、PPSV23群ではIPDの発症と死亡、肺炎による入院と死亡、全ての原因による死亡が有意に抑制されていた²³⁾。

カナダでは1995年にオンタリオ州トロントおよびピール地域で、65歳以上の高齢者に対するPPV23無料接種プログラムが導入された。ポピュレーションベースでIPDの発症率を追跡したところ、65歳以上におけるPPV23に含まれる血清型のIPDが53.8人/10万人から27.6人/10万人へと、49%減少していた。これは、PCV7が承認される2001年以前の結果であり、PPSV23による直接のIPDの抑制効果であった²⁴⁾。また、スペインのタラゴナ地方の60歳以上の27,204例の高齢者を対象としたポピュレーションベースサーベイランスでは、5年以内にPPSV23を接種した群（n=8,981）では、接種していない群（n=12,044）に対して、侵襲性肺炎球菌性肺炎、非侵襲性肺炎球菌性肺炎、全ての肺炎球菌性肺炎、全ての肺炎に対する予防効果が認めら

れている²⁵⁾。

国際的には肺炎球菌感染症の減少効果は、「PPSV23の接種率の向上による直接効果」よりも、「小児に対するPCV（PCV7，PCV13）の間接効果」との見解が一般的であるが、PPSV23の直接効果をポピュレーションベースで報告している国があることも事実である。日本では、2013年から厚生労働省班研究（大石班）で1道9県を対象にIPDについて発症率と莢膜型を中心に人口ベースで調査されている。小児のPCV13と高齢者のPPSV23の接種率は急速に向上しており、今後も追跡調査が必要である。

まとめ

高齢者の肺炎予防には、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンを併用接種することが重要である。2014年10月から65歳以上の高齢者に対してPPSV23の定期接種制度が開始されたことで、接種率の向上、肺炎球菌感染症の減少、予後の改善、医療費削減効果が期待されるが、その効果を追跡調査する必要がある。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：丸山貴也；講演料（MSD），寄附金（ファイザー）

文献

- 1) 日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン作成委員会：医療・介護関連肺炎診療ガイドライン．日本呼吸器学会，2011．
- 2) Ishida T, et al : Clinical characteristics of nursing and healthcare-associated pneumonia : a Japanese variant of healthcare-associated pneumonia. *Intern Med* 51 : 2537–2544, 2012.
- 3) Miyashita N, et al : Clinical features and the role of atypical pathogens in nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP) : differences between a teaching university hospital and a community hospital. *Intern Med* 51 : 585–594, 2012.
- 4) Shindo Y, et al : Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 188 : 985–995, 2013.
- 5) Maruyama T, et al : A new strategy for healthcare-associated pneumonia : a 2-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy. *Clin Infect Dis* 57 : 1373–1383, 2013.
- 6) Carratalà J, et al : Health care-associated pneumonia requiring hospital admission : epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 167 : 1393–1399, 2007.
- 7) Morens DM, et al : Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza : implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 198 : 962–970, 2008.
- 8) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58 : 1071–1074, 2009.
- 9) Cillóniz C, et al : Bacterial co-infection with H1N1 infection in patients admitted with community acquired pneumonia. *J Infect* 65 : 223–230, 2012.
- 10) Maruyama T, et al : Outcomes and prognostic features of patients with influenza requiring hospitalization and receiving early antiviral therapy : A Prospective Multicenter-Cohort Study. *Chest* 2015. doi : 10.1378/chest.14-2768. [Epub ahead of print]
- 11) 清野正英, 他 : 高齢者における23価肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの同時接種の安全性. 感染と抗菌薬 15 : 401–409, 2012.
- 12) 日本呼吸器学会 : ストップ肺炎. 2013.
- 13) Prevention of pneumococcal disease : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 46 : 1–24, 1997.
- 14) De Stefano F, et al : Simultaneous Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines. *JAMA* 247 : 2551–2554, 1982.
- 15) 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* 32 : 1181–1186, 2014.
- 16) Moberley S, et al : Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1 : CD000422, 2013.
- 17) Christenson B, et al : Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 23 : 363–368, 2004.
- 18) Hung IF, et al : Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination : a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 51 : 1007–1016, 2010.
- 19) 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.
- 20) Maruyama T, et al : 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine prevents pneumonia and improves survival in nursing home residents : double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ* 340 : c1004, 2010.

- 21) Andrews NJ, et al : Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 30 : 6802–6808, 2012.
 - 22) Pilishvili T, et al : Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 201 : 32–41, 2010.
 - 23) Tsai YH, et al : The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine is effective in elderly adults over 75 years old—Taiwan's PPV vaccination program. *Vaccine* 33 : 2897–2902, 2015.
 - 24) Rudnick W, et al : Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 1995-2011. *Vaccine* 31 : 5863–5871, 2013.
 - 25) Ochoa-Gondar O, et al : Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years : 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis* 58 : 909–917, 2014.
-