

上の高齢者において、菌血症を予防し、費用対効果があり、費用を削減する可能性が示唆された(83)。費用対効果に関しては、ワクチン接種はワクチン以外の標準的な予防手段と同等かそれ以上である。

### 3. ワクチンの投与

肺炎球菌ワクチンは、0.5 mL の用量を1回、筋肉内または皮下に注射によって投与される。肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンは（反対側の腕に個別に注射することにより）同時投与が可能であるが、この場合、副反応が増大したり、各々のワクチンに対する抗体反応が減弱することはない(62,84)。肺炎球菌ワクチンは他のワクチンと同時に投与することも可能である。肺炎球菌ワクチンは、ジフテリア・破傷風・百日咳の混合ワクチン(DTP ワクチン)、ポリオワクチン、その他のワクチン類と同時に接種しても副反応の程度を増大したり、抗体反応を減弱することはない(85)。

### 4. ワクチンの使用についてのガイドライン

#### 免疫正常者

ワクチンを2歳以上の免疫正常者に投与した場合、侵襲性肺炎球菌感染に対するワクチンの費用対効果と防御作用が発揮される。したがって、下記のカテゴリーに該当する全員が23価肺炎球菌多糖体ワクチンの接種を受ける必要がある(表2)。ワクチン歴が不明の場合、以下のカテゴリーに該当する者は肺炎球菌ワクチンの投与を受けなければならない。

#### 65歳以上の高齢者

本カテゴリーに該当する全員が肺炎球菌ワクチンの接種を受けなければならない。本カテゴリーに含まれるのは、過去にワクチンを接種していない者および過去5年間にワクチンを接種していない者（過去5年間にワクチンを接種しておらず、前回の接種時の年齢が65歳未満であった者）である。ワクチン接種歴が不明の者は必ずワクチン接種を1回受けなければならない(図1)。

#### 慢性疾患に罹患している2~64歳の患者

肺炎球菌による疾患のリスクが高い2~64歳の人々、あるいは同疾患に罹患して合併症が発生するリスクが高い2~64歳の人々の場合、ワクチンを接種しなければならない。重篤な疾患が発生するリスクが高い人々に該当するのは、慢性循環器疾患[うっ血性心不全(CHF)、心筋症]、慢性肺疾患(COPD、肺気腫、ただし、喘息は含まない)、真性糖尿病、アルコール依存症、慢性肝疾患(肝硬変)、CSFの漏出などの病態を呈する患者である。

一般に、50~64歳の人々は慢性疾患に罹患しており、肺炎球菌による侵襲性疾患に対しては、肺と関連するリスク因子を12%が有している。したがって、これらのリスク因子を有する50~64歳の人々はワクチンの接種を受けるべきである(86)。50歳代では、全般的なワクチンの接種状況について審査を受け、肺炎球菌ワクチンの接種を必要とするリスク因子の有無を判定してもらう必要がある(87)。青少年の場合、11~12歳の予防接種の際にワクチンの接種状況について調べておく必要がある(88)。

#### 機能的/解剖学的無脾症である2~64歳の患者

機能的/解剖学的無脾症(例:鎌状赤血球病また脾臓摘出術)である2~64歳の患者はワクチンの接種を受けるべきである。本状況に該当する者には、ワクチンを接種しても、肺炎球菌による劇症疾患に対する予防効果が保証されるわけではないこと(致死率:50%~80%)を通知しておく必要がある。無脾症患者の場合、原因不明の発熱または敗血症の症状が認められたならば直ちに医師の診察(菌血症の疑いがあるため、関連する検査と治療を含む)を受けなければならない。本状況に該当する患者には、予防的化学療法も考慮するべきである(「その他の予防法」参照)。待機的脾臓摘出術が計画されている場合、手術の2週間以上前に肺炎球菌ワクチンを接種しなければならない。

#### 特殊な環境あるいは社会的状況で生活している2~64歳の人々

肺炎球菌による侵襲性疾患またはその合併症のリスクが高い環境あるいは社会的状況で生活している2~64歳の人々(例:アラスカ先住民、特定のアメリカ先住民)はワクチンを接種しなければならない。さらに、肺炎球菌による疾患のアウトブレイクが最近報告されているため(89)、介護施設およびその他の長期療養施設の入居者について

もワクチンの接種歴を把握しておかなければならない。

デイケア施設で保育されている健康な幼児に対して肺炎球菌ワクチン接種を義務付けることを支持するデータは存在しない。中耳炎および副鼻腔炎を含む再発性上気道疾患は、肺炎球菌ワクチン接種の特異的適応ではない。

#### 免疫不全患者

重篤な肺炎球菌による疾患またはその合併症のリスクを高める免疫機能の低下と関連する病態を有する患者の場合、ワクチンを接種しなければならない。免疫不全患者では、免疫正常者と同等のワクチン接種の有効性を期待することはできないが、ワクチンによって得られる効果の可能性とその安全性の観点から接種は妥当である。

ワクチン接種は以下に該当する人々に推奨される:2歳以上の免疫不全患者[HIV感染、白血病、リンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性悪性疾患、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、その他の免疫抑制と関連する病態(例:臓器/骨髄移植)の患者を含む];コルチコステロイドの長期的全身投与を含む免疫抑制化学療法を受けている患者。過去のワクチン接種状況が不明の免疫不全患者には肺炎球菌ワクチンを接種すべきである。

無症候性/症候性 HIV 感染患者には、診断の確定直後にワクチンを接種しなければならない。ある研究(68)では、肺炎球菌ワクチンの接種後、血漿 HIV 濃度が一時的に上昇することが報告されているが、他の研究ではこのような血漿 HIV 濃度の上昇はみられていない(90)。けれども、肺炎球菌ワクチン接種が患者の生存に対して悪影響を及ぼすことはない(68,90)。(例えば、ホジキン病患者または臓器/骨髄移植を予定している患者に対して) 癌化学療法もしくは他の免疫抑制療法が考慮されている場合、ワクチン接種後、少なくとも 2 週間の間隔をとって免疫抑制療法を開始しなければならない。化学療法または放射線療法の実施期間中にワクチンを接種することは回避すべきである。

#### 5. ワクチンの再接種

##### 免疫の持続期間

肺炎球菌ワクチンの接種後 5~10 年経過すると血清型特異抗体レベルが低下するが、

特に急速に低下する集団が存在する(56,57,61-63)。このことは、継続的な防御効果を確保するためにはワクチンの再接種が必要であることを示唆している。しかしながら、防御効果の血清学的相関性に関するデータは絶対的なものではないため、血清学的データだけでワクチンの再接種の適応を正確に定義することは難しい。現行の肺炎球菌ワクチンをはじめとする多糖体ワクチンは、免疫学的記憶と関連する T 細胞依存性反応を誘導しない。ワクチンを再接種すると抗体レベルが上昇するが、既往反応は発生しない(91)。高齢者の場合、再接種後の抗体レベルの全般的な上昇は、初回接種後の上昇を下回ることが判明している(92)。ワクチンの再接種を受けた人々の抗体レベルに関する長期的な追跡データは未だ報告されていない。

ある疫学的研究に基づくデータでは、ワクチンの初回接種後、防御効果は少なくとも 9 年間にわたって持続することが示唆されている(44)。ワクチン接種から期間が経つに従って期待される効果が低下することが報告されているが、その傾向は超高齢者(85歳以上の高齢者など)で顕著である(79)。

##### ワクチンの再接種後の有害事象

初期研究では、14 価ワクチンの第 1 回接種後 2 年以内に同ワクチンの第 2 回接種を受けた成人の場合、初回接種後よりも重篤な局所反応(アルツス型反応)が再接種後に認められた(20,93)。しかしながら、その後の研究では、4 年以上の間隔で再接種は、有害な副作用の発生率が上昇と関連しないことが示唆された(20,94,95)。肺炎球菌ワクチンの再接種後には重篤な局所反応の発生が予想されるが、第 2 回接種後に発生する有害事象の発生率が第 1 回接種後の率を上回ることはない。肺炎球菌ワクチンの第 2 回接種を受けたメディケアに登録されている高齢者 1,000 人を調査した結果、接種後 30 日以内に入院する可能性は、ワクチンの初回接種を受けた約 66,000 人が入院する可能性を有意に上回ることにはなかった(96)。肺炎球菌ワクチンの接種を 2 回以上受けた人々における有害事象の発生率については、データが報告されていないために推定することはできない。

##### ワクチン再接種の適応

過去に 23 価多糖体ワクチンを接種している免疫正常者の場合、ルーチンの再接種は推奨されていない。しかしながら、重度の肺炎球菌感染のリスクが最も高い 2 歳以上の

人々および肺炎球菌抗体レベルが急速に低下する可能性がある人々については、前回の接種から5年経過している場合、1回の再接種が推奨されている。ワクチン再接種時の年齢が10歳以下であり、重篤な肺炎球菌感染のリスクが最も高い小児については、前回の接種から3年経過している場合、再接種が考慮される。これらの条件に該当するのは以下の小児である：機能的／解剖学的無脾症（例：鎌状赤血球病または脾臓摘出術）の小児患者、初回のワクチン接種後に抗体レベルが急速に低下する病態（例：ネフローゼ症候群、腎不全、腎臓移植）を伴う小児患者。初回のワクチン接種後に重篤な反応（例：アナフィラキシー反応または局所アルツス型反応）が認められた人々の場合、再接種は禁忌とされている。

リスクが最も高い人々および抗体レベルが急速に低下する可能性のある人々に該当するのは以下の通りである：機能的／解剖学的無脾症（例：鎌状赤血球病または脾臓摘出術）、HIV感染、白血病、リンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性悪性疾患、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、免疫抑制（例：臓器／骨髄移植）と関連するその他の病態を呈する患者、（コルチコステロイドの長期的全身投与を含む）免疫抑制化学療法を受けている患者。ワクチンの接種歴が不明の場合、上記のカテゴリーに該当する患者には肺炎球菌ワクチンを接種すべきである。

65歳以上の高齢者については、5年以上前にワクチン接種を受け、初回接種時の年齢が65歳未満であった場合に第2回目の接種が必要である。ワクチン接種歴が不明の高齢者には、ワクチン接種を1回実施すべきである（図1）。

肺炎球菌ワクチンの追加接種の必要性は不明であり、さらなるデータに基づいて検討されることが望ましい。肺炎球菌ワクチンを3回以上接種した場合の安全性については十分なデータが報告されていないため、第2回目の接種後の再接種は一般に推奨されていない。

#### ワクチン接種歴が不明の場合

必要以上のワクチン接種を回避するためには、ワクチン接種を受けた全員に証明書が付与しなければならない。ただし、予防接種記録あるいは完全な治療記録が存在しないために、医療従事者がワクチン接種を躊躇することがあってはならない。患者から口頭で入手した接種歴に基づいてワクチン接種の有無を判定すべきである。適応患者には、ワクチン接種歴が不明であっても接種しなければならない。

## 6. その他の予防方法

### 予防的化学療法

鎌状赤血球病の乳幼児に経口ペニシリン V (125 mg、1日2回) を投与した場合、プラセボ投与群と比べて、肺炎球菌性菌血症の発生率が84%低下した(97)。したがって、鎌状赤血球色素病の小児患者には、生後4ヵ月以前にペニシリンの予防的連日投与を開始することが推奨されている。予防的投与を停止する年齢に関しては合意に至っていない。しかしながら、ペニシリンの予防的投与を長期間にわたって受けていた鎌状赤血球貧血の小児患者（ただし、重篤な肺炎球菌感染の既往がない小児患者もしくは脾臓摘出術を受けていない小児患者）の場合、5歳でペニシリンの予防的投与を停止しても肺炎球菌菌血症または髄膜炎の発生率が上昇することはなかった(98)。

ペニシリン G またはペニシリン V の経口投与は、機能的／解剖学的無脾症の小児患者において肺炎球菌による疾患を予防する目的で推奨されている(85)。肺炎球菌感染に対する抗菌予防は、多糖体ワクチンが無効と思われる無脾症小児患者（例：2歳未満の小児患者または強化化学療法または細胞減少療法を受けている小児患者）にとくに有用である。ただし、薬剤耐性 *S. pneumoniae* の出現が抗菌予防の効果に及ぼす影響は不明である。

### 受動免疫法

免疫グロブリンの筋肉内投与あるいは静脈内投与は、重度の細菌感染を繰り返している [1年間に重度の細菌感染症（例：菌血症、髄膜炎、肺炎）を2~3回発症している] HIV感染小児患者を含む先天性／後天性免疫不全疾患小児患者において、肺炎球菌感染を予防するのに有用であると思われる(85,99)。成人の HIV 感染患者において肺炎球菌による疾患を予防する目的で免疫グロブリンを静脈内投与することに関しては、データが不十分であるためにその有用性を評価することは困難である。

## 7. ワクチンの使用に関するガイドラインを実施するための戦略

肺炎球菌多糖体ワクチンの使用については、ACIP (20,100)、American Academy of

Pediatrics (米国小児科学会) (85)、American College of Physicians (米国内科学会) (87)、American Academy of Family Physicians (米国家庭医学会) が一貫して推奨している。さらに、メディケアも 1981 年から肺炎球菌ワクチンの費用を負担し、1994 年からワクチン接種専用の請求コード(G009)を提供している。1996 年 8 月、登録者による肺炎球菌ワクチン接種費用の請求が承認された。定額償還方式はワクチン接種以外の状態に提供されるサービスを対象としており、メディケア受給者は償還制度でカバーされていないが、メディケア受給者が病院で肺炎球菌ワクチンの接種を受けた場合、同病院は別途費用を受け取ることが可能である。このような状況であるにもかかわらず、ワクチンは十分に利用されていないままである。

肺炎球菌ワクチンの接種は、65 歳以上の高齢者 (約 3100 万人) および肺炎球菌による疾患のリスクが高い 65 歳未満の人々 (約 2300 万人) に対して推奨されている [U.S. Immunization Survey, 1985 (1985 年米国予防接種調査)]。Public Health Service (公衆衛生局) は 2000 年の目標として、インフルエンザと肺炎球菌による疾患のリスクを有する人々の 60%以上 (および施設に入所している高齢者の 80%) が 2000 年までにワクチンの接種を受けることを定めている (101)。肺炎球菌感染のリスクを有するとみなされている人々の多くは、毎年インフルエンザワクチンの接種も受ける必要がある。しかしながら、1993 年現在、65 歳以上の高齢者のわずか 28%が肺炎球菌ワクチンの接種を受けているに過ぎない。65 歳以上の高齢者におけるインフルエンザワクチンの年間接種率 (52%) と比べると、肺炎球菌ワクチンの接種率は非常に低い (102)。

成人における肺炎球菌ワクチンの接種率の向上を妨げているのは以下の要因である: a) 診療所、外来クリニック、病院での医療従事者による診療時において、成人にワクチンを接種する機会を設定していないこと; b) 多様な状況で成人と接触する機会を有する公共/民間セクターにワクチン接種制度が構築されていないこと; c) 患者も医療従事者もワクチン接種後に有害事象が発生するのを恐れていること; d) 肺炎球菌による疾患の重大性と肺炎球菌ワクチンの利点についての認識が患者と医療従事者の両方に欠如していること (2,103)。肺炎球菌ワクチンは、菌血症の発生率を効果的に減少させるため、ワクチンの使用は勧告に従って推進されなければならない。

#### 年齢別戦略

一般に、50~64 歳の成人は慢性疾患に罹患しており、その 12%に肺炎球菌による疾患

のリスクを高める肺疾患が存在する (86)。しかしながら、肺炎球菌ワクチンの接種を受けているのは、リスク因子を有する人々の 20%未満と推定されている。一定の年齢基準を定めることにより、リスクの高い状態にある人々におけるワクチン接種率を向上させなければならない。患者の全般的な予防接種歴を再検討するタイミングとして 50 歳という年齢を設定し、50 歳の検診時には、肺炎球菌ワクチン接種の必要性を示すリスク因子について評価することとした (86,87)。思春期 (11~12 歳) に予防接種の目的で受診する際にもワクチン接種歴について調査する必要がある (88)。この時点での受診は、肺炎球菌ワクチン接種の必要性について検討する機会となり、ハイリスクの病態を伴う青少年にはワクチンを接種しなければならない。

#### 組織的戦略

組織的戦略 (例: (医師の指示を求めめるのではなく) ワクチンの接種を受ける必要があるハイリスク患者に対して肺炎球菌ワクチンの接種を義務付けること) が、ハイリスクの人々における肺炎球菌ワクチンの接種率を上昇させるのに最も有効な方法である (104)。ニューヨークのある病院では、高齢者ならびにリスクを有する患者に対して肺炎球菌ワクチンの接種を義務付けたことにより、肺炎球菌ワクチンの接種率が 0%から 78%に上昇した (105)。同様の上昇は、ミネソタ州の地域病院におけるインフルエンザワクチンの接種率においてもみられた (106)。最近、Health Care Financing Administration (米国医療財政管理局) は、メディケア患者に対して肺炎球菌ワクチンを接種するため、義務規定の使用を許可する規則を承認した (103)。肺炎球菌ワクチンについては、介護施設や他の長期療養施設の入所者への接種も義務付ける必要がある。

ハイリスクの入院患者を対象とする肺炎球菌ワクチン接種プログラムの導入により、高いワクチン接種率が達成されるものと思われる (104)。病院を基盤とする予防接種戦略は有効であり、肺炎球菌による疾患を最も発症しやすい患者をカバーすることが可能である (106-109)。肺炎球菌による重度の疾患を伴う患者の 2/3 は、同疾患の発症前 4 年以内に入院した経験があったが、肺炎球菌ワクチンの接種を受けていた者はほとんどいなかった (109)。これらの患者の 87%に 1 つ以上のハイリスクの病態が認められた。肺炎球菌ワクチンの接種は、ルーチンの臨床医療に組み込まなければならない。入院患者に対するワクチンの接種に関しては、適応があれば、退院する前に接種し、肺炎球菌による疾患のために再度入院するのを回避しなければならない。ハイリスク集

団に該当する患者については、医師、感染管理担当者、専門看護師、臨床薬剤師によって確認される。

#### 地域を基盤とするワクチン接種プログラム

各地域の公衆衛生局がワクチン接種を推進し、ワクチンを提供する場合、接種率が上昇する。California State Department of Health Services（カリフォルニア州保健サービス局）が公衆衛生管轄区域ごとに予防接種プログラムを実施した結果、実施区域における肺炎球菌ワクチンの接種率は同プログラムを実施しなかった区域における接種率を33%上回っていた(110)。本プログラムに含まれていた介入は以下の通りであった：a) 州保健局が運営する地域福祉クリニック、保健施設・クリニック、介護施設、老人ホームにおいて肺炎球菌ワクチンの接種を推進してワクチンを提供した；b)パンフレット、ポスター、その他の資料を配布して肺炎球菌ワクチンの普及に努め、ワクチンの接種を専門とする医療機関に人々を紹介した。肺炎球菌による疾患の発生率はアフリカ系米国人、とくに社会経済的状態が悪化している人々に高いため、福祉サービスを十分に受けることができない人々、主にスラム地区の居住者を対象とする地域福祉プログラムは、これらの人々が肺炎球菌による致命的疾患に罹患するのを防止するのに有効であると思われる。

地域を基盤とする肺炎球菌ワクチン・キャンペーンは、ハワイ州肺炎球菌疾患活動の一環として実施された。同キャンペーンでは、公共部門と民間部門が協力してワクチン接種の普及に努め、65歳以上の高齢者におけるワクチン接種率の向上に成功した(111)。このような公共ワクチン接種プログラムは、多数の成人にワクチン接種を実施するための費用対効果の高い方法であり、民間医療機関におけるワクチン接種活動の推進にも貢献した。

#### 医療機関を基盤とする戦略

成人におけるワクチン接種率を向上させるのに有効であることが証明されている医療機関を基盤とする戦略としては、個々の開業医による追跡調査システムと医師による注意喚起システムが挙げられる。開業医による追跡調査システムでは、医師がリスクを有する担当患者の総数を確認し、ワクチン接種を受ける患者の比率を示すデータを保管している。インフルエンザワクチンの接種件数に関しては、この種の追跡調査シ

ステムを利用している医師の方が、利用していない医師よりも30%上回っていた(112)。医師による注意喚起システムは、診療録、コンピューター、予防・健康チェックリストで構成されている。同システムは、医師に対して、個々の患者について、肺炎球菌ワクチン接種の必要性を審査するように指示する。さらに、肺炎球菌による疾患のリスクを有する患者にワクチンを接種するように指示する。診療所、クリニック、保健機関、企業の医務室のスタッフは、ワクチン接種が必要な患者を特定し、その治療記録にラベルを貼る。予防・健康チェックリストを使用することにより、肺炎球菌ワクチン接種率が4倍上昇し(113)、5%から42%に到達した(114)。ある病院では、コンピューターによる注意喚起システムを導入し、医師が退院前に肺炎球菌ワクチン接種歴を検討することができるようになった。これに伴い、4%未満であった肺炎球菌ワクチン接種率が45%に上昇した(115)。

緊急治療または応急治療を行う施設（例：緊急治療室、救急外来）に勤務する医療従事者も肺炎球菌ワクチン接種のガイドラインを十分に理解していなければならない。このような医療環境においても、ハイリスク集団に対するワクチン接種が必要である。また、ワクチン接種を受ける理由、場所、方法について記載した資料を用意する必要がある。

#### 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

肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの適応は類似しているため、インフルエンザワクチンを投与する機会（外来診療での集団ワクチン接種等）は、肺炎球菌ワクチンの接種が必要な患者を確認して接種を行う機会として利用すべきである。しかしながら、インフルエンザワクチンは毎年接種されるが、一般に、大多数の集団において、肺炎球菌ワクチンの接種は1回に限定されている（「ワクチンの再接種」参照）。

#### 8. 結合型ワクチンの開発

とくに2歳未満の乳幼児には、長期的免疫力を発揮する追加免疫原性肺炎球菌ワクチンが必要とされている。なぜならば、この年齢集団においては、疾患発生率が高く、多糖体ワクチン抗原に対する抗体反応が乏しいからである。最も有望なアプローチは、特定の血清型に対するタンパク質・多糖体結合ワクチンを開発し、とくに乳幼児にお