

肺炎球菌による疾患の予防

米国予防接種諮問委員会 (ACIP) の勧告

廣田委員提出資料

肺炎球菌による疾患の予防

米国予防接種諮問委員会(ACIP)の勧告

監修：廣田良夫 / 小島原典子 / 鈴木幹三 / 池松秀之 / 鷺尾昌一 / 中原薫

1. 背景
2. 肺炎球菌多糖体ワクチン
3. ワクチンの投与
4. ワクチンの使用についてのガイドライン
5. ワクチンの再接種
6. その他の予防方法
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
8. 結合型ワクチンの開発

要約

本報告は、肺炎球菌多糖体ワクチンについて、Advisory Committee on Immunization Practices（ACIP：予防接種実施に関する諮問委員会）が行った勧告の最新版である（MMWR 1989;38:64-8, 73-6）。ACIPは、ワクチンの使用拡大を要請し、以下に該当する全員にワクチン接種が行われるように勧告する：a) 65歳以上の高齢者、b) 慢性疾患が原因で肺炎球菌による疾患に伴って何らかの病態および死亡のリスクが高い2歳以上の免疫正常者、c) 2歳以上の機能的／解剖学的無脾症、d) 疾患のリスクが高い環境にいる2歳以上の居住者、e) 感染のリスクが高い2歳以上の免疫不全患者。本報告には以下の事項に関する最新情報が記載されている：a) 肺炎球菌における抗菌薬耐性、b) ワクチンの有効性と費用対効果、c) ワクチン接種の適応、d) ワクチン再接種に関するガイドライン、e) ワクチン接種を普及させるための戦略、f) 肺炎球菌結合型ワクチンの開発。

はじめに

Streptococcus pneumoniae（肺炎球菌）は、世界中の小児と成人に感染する細菌である。肺炎球菌は乳幼児の病因の第1位であり、高齢者およびある種の基礎疾患を有する人々における病因と死因の第1位を占めている。肺炎球菌は上気道にコロニーを形成し、a) 菌血症および髄膜炎を含む播種性侵襲性感染症、b) 肺炎およびその他の下気道感染症、c) 中耳炎および副鼻腔炎を含む上気道感染、などの疾患を引き起こす可能性がある。米国では毎年、肺炎球菌性疾患数は、髄膜炎 3,000 例、菌血症 5 万例、肺炎 50 万例、中耳炎 700 万例と推定されている。(1-4)。本書では、肺炎球菌多糖体ワクチンの使用により、肺炎球菌による侵襲性疾患（菌血症、髄膜炎、その他の通常では無菌状態の部位の感染）を予防することについて報告する。肺炎球菌多糖体ワクチンは侵襲性菌血症性疾患に対して予防効果を発揮するが、既存のデータからは、その他のタイプの肺炎球菌感染症に対する予防効果は低いことが示唆されている。

1. 背景

侵襲性疾患の発生率

重篤な肺炎球菌感染症は、細菌が血流および中枢神経系に播種して発生する。地域を基盤とする研究データでは、米国における肺炎球菌菌血症の年間総発生率は人口 10 万人当たり 15~30 例と推定されており、この率は、65 歳以上の高齢者（10 万人当たり 50~83 例）および 2 歳以下の乳幼児（10 万人当たり 160 例）ではさらに高くなっている(5-9)。成人では、肺炎球菌菌血症の 60%~87%が肺炎と関連している(10-12)；一般に、乳幼児における主要な感染部位は特定されないことが多い。

米国では、白人が菌血症に罹患するリスクは、他の人種／民族（アフリカ系、アラスカ先住民、アメリカ先住民）よりも低い。アフリカ系成人の菌血症の総発生率は、白人の 3 倍から 5 倍に達している（10 万人当たり 49~58 例）(5-8)。肺炎球菌による侵襲性疾患の率は、アラスカ先住民とアメリカ先住民においてとくに高くなっている。前向きサーベイランスによれば、アラスカ先住民およびアラスカ先住民の 2 歳未満の乳幼児における肺炎球菌による侵襲性肺疾患の年齢調整年間発生は、それぞれ 10 万人あたり 74 例、624 例であった。髄膜炎および菌血症に伴う肺炎に関しては、全ての年齢においてアラスカ先住民の割合が非常に高く、米国における他の集団の 8 倍から 10 倍

に達している(13)。特定のアメリカ先住民の集団（例：アパッチ族）では、米国の各種民族間で最高の発生率が報告されている(14)。これらの集団における年間総発生率は10万人当たり156例である；同集団の1～2歳の乳幼児における発生率は、10万人当たり2,396例に及んでいる。

米国では、肺炎球菌髄膜炎の推定年間総発生率は10万人当たり1～2例である(15)。肺炎球菌髄膜炎の発生率は、生後6～24ヵ月の乳幼児と65歳以上の高齢者で最も高く、アフリカ系米国人における肺炎球菌髄膜炎の発生率は、白人およびヒスパニック系における発生率の2倍に達している。小児における *Haemophilus influenzae* type b (Hib；インフルエンザ桿菌 b 型) による髄膜炎の発生率は、結合型 Hib ワクチンを導入してから急速に低下したため、*S. pneumoniae* が米国における細菌性髄膜炎の第1の原因となっている (CDC、未発表データ)。

その他の肺炎球菌感染症

下気道感染症

S. pneumoniae は、高齢者や乳幼児に最も高頻度で発生する市中細菌性肺炎の第1の原因である。肺炎球菌性肺炎に関しては、ルーチンの診断検査法の特異度と感度が不十分であるため、その正確な発生率を把握することは難しい。しかし、米国では、1年間に少なくとも50万例の肺炎球菌性肺炎が発生しているものと推定され、*S. pneumoniae* は、入院治療が必要な市中細菌性肺炎症例の約25%～35%に関与している(16-19)。随伴性菌血症は、成人の肺炎球菌性肺炎患者の約10%～25%に発生している (17,20)。

急性中耳炎とその他の上気道感染症

S. pneumoniae は急性中耳炎(AOM)およびその他の上気道感染症（例：副鼻腔炎）の原因の多くを占める。通常、これらのタイプの感染症が進行して侵襲性疾患に至ることはないが、罹患率の上昇と医療費の増大を招く結果となる。米国では、AOMによる小児科外来が年間2400万件以上あり(21)、AOM感染症の約30%～50%が *S. pneumoniae* が原因である。(22)。AOM感染は4歳以下の幼児において最も高頻度で発生する。米国では、小児の62%が生後1年までにAOMに罹患し、約半数が3歳になるまでに3回以上罹患している(23)。

死亡率

米国では、肺炎球菌感染が原因で年間 4 万人が死亡しているものと推定されており(1,2,24)、ワクチンで予防可能なその他の細菌性疾患による死亡件数を上回っている(25)。これらの死亡の約半数は、ワクチンの使用によって予防することが可能であったはずである。致死率は髄膜炎と菌血症で最も高く、高齢者と基礎疾患を有する患者の死亡率が高い。小児の場合、肺炎球菌感染による死亡は比較的稀であるが、a) 髄膜炎に罹患している、b) 免疫不全、c) 脾臓摘出術を受けて重篤な菌血症に罹患している小児の場合は例外である。適切な抗菌療法と集中的な治療を実施しても、成人における肺炎球菌菌血症の全般的な致死率はおよそ 15%~20%である。高齢患者では、この割合は約 30%~40%である(5-7,15,26-28)。最近の報告では、肺炎球菌菌血症で入院した成人のシラム地区居住者における全般的な致死率は 36%であった(12)。

リスク因子

2 歳未満の乳幼児と 65 歳以上の高齢者は肺炎球菌感染のリスクが高い。また、何らかの基礎疾患を有する患者も肺炎球菌感染を発症するリスクあるいは重篤な疾患および合併症に発症するリスクが高い。成人では、慢性心疾患（例：うっ血性心不全や心筋症）、慢性呼吸器疾患[例：慢性閉塞性肺疾患(COPD)や肺気腫]、慢性肝疾患（例：肝硬変）などでリスクが高い。糖尿病では、心血管機能不全あるいは腎不全を併発するケースが多いため、重篤な肺炎球菌による疾患のリスクが高い。アルコール依存症の結果として肝疾患に至った人々の場合も肺炎球菌感染の発生率が高い(10,20,29,30)。慢性気管支炎や肺気腫を併発していない場合、あるいはコルチコステロイドの長期的全身投与が行われていない場合、喘息で肺炎球菌による疾患のリスクが上昇することはない。

肺炎球菌感染のリスクが最も高いのは機能的／解剖学的無脾症の患者（例：鎌状赤血球症または脾摘）である。というのは、脾臓の欠損によって血流から細菌莢膜を除去することが困難になるからである。鎌状赤血球症の小児あるいは脾摘を受けた小児の場合、死亡率の高い劇症肺炎球菌性敗血症のリスクが上昇する。これらの小児にペニシリン化学的予防療法が普及する以前には、鎌状赤血球症の小児に肺炎球菌性髄膜炎が発生する確率は同疾患に罹患していない小児の 600 倍であった(24)。

肺炎球菌感染のリスクが上昇するのは、多糖体抗原に対する反応性が低下している場

合、あるいは血清抗体濃度が急速に低下している場合であり、その原因は以下の通りである。a) 免疫抑制状態（例：先天性免疫不全、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキン病、全身性悪性疾患）；b) 臓器、骨髄移植；c) アルキル化剤／代謝拮抗物質による治療、コルチコステロイドの全身投与(31)；d) 慢性腎不全またはネフローゼ症候群(20,30)。 *S. pneumoniae* は、HIV 感染者において肺炎で最も高頻度に同定される病原菌である(32)。小児の場合、肺炎球菌による侵襲性疾患が HIV 感染の最初の臨床症状である場合が多い。肺炎球菌菌血症の年間発病率は、後天性免疫不全症候群(AIDS)患者で 1%にも達している（10 万人当たり 940 例）(33)。肺炎球菌による侵襲性疾患の成人の 91%は、年齢が 65 歳以上であることを含む上記の基礎疾患の少なくとも 1 つに罹っている (6,9,24,27)。肺炎球菌による再発性髄膜炎は、先天性病変、頭蓋骨骨折、脳神経外科手術が原因で慢性的な脳脊髄液(CSF)の漏出が発生している患者に起こる可能性がある。

フィンランドで実施された症例対照研究では、2 歳未満の乳幼児の場合、肺炎球菌による侵襲性疾患の主要なリスク因子として、デイケア施設での保育が特定されている(34)。2 歳未満の乳幼児の場合、デイケア施設での保育に起因する肺炎球菌による侵襲性疾患のリスクが高く、施設での保育を受けていない乳児より有意に高かったが（36 倍）、2 歳以上の幼児（肺炎球菌多糖体ワクチンの接種で疾患を予防することが可能であった年齢の幼児群）では、肺炎球菌による侵襲性疾患のリスクに関して、デイケアでの保育の有無による有意差は認められなかった。米国で実施された調査の結果も同様であり、デイケアに行く 2 歳未満の乳幼児は、行かない乳幼児よりも感染リスクが高かった(35)。さらに、デイケアに行く乳幼児は、肺炎球菌による侵襲性疾患の集団発生が報告されている(36,37)。

抗菌薬耐性

米国および世界各国において、薬剤耐性 *S. pneumoniae* (DRSP)株が広く蔓延している(38,39)。一部の地域では、ペニシリンに中等度の耐性（最小発育阻止濃度 [MIC]=0.1 ~1.0 μ g/mL）または高度の耐性(MIC \geq 2 μ g/mL)を示す肺炎球菌分離株の割合が 35%に達していることが報告されている（CDC、未発表データ；8,40,41）。ペニシリン耐性肺炎球菌の多くが他の抗菌薬（例：エリスロマイシン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール、広域スペクトルセファロスポリン）にも耐性を示している。高度のペ

ニシリン耐性および多剤耐性により、肺炎球菌感染の管理が複雑化する 경우가多く、髄膜炎、肺炎、中耳炎が疑われる症例に対して経験的な抗菌療法を選択することが一層困難になっている(42)。非感受性細菌感染患者の治療には、高価な代替抗菌薬の使用が必要となり、入院期間は延長されて医療費が増加する結果となる。抗菌薬耐性が死亡率に及ぼす影響は明確に定義されていない。抗菌薬耐性の出現は、ワクチン接種による肺炎球菌感染の予防の必要性をより強調している。

2. 肺炎球菌多糖体ワクチン

Merck 社(Pneumovax[®] 23)と Lederle Laboratories 社 (Pnu-Immune[®] 23)が製造している現行の肺炎球菌ワクチンには、*S. pneumoniae* の 23 種類の精製莢膜多糖体抗原（血清型 1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B,17F,18C,19A,19F,20,22F,23F,33F）が含まれている。これらのワクチンは 1983 年に米国で承認され、以前の 14 価製剤（1977 年承認）に代わって使用されるようになった。23 価ワクチンの 1 回接種量(0.5mL)には各莢膜多糖体抗原が 25 μ g 含まれている。同抗原は、保存剤としてフェノール(0.25%)またはチメロサル(0.01%)を含む等張食塩水に溶解しており、アジュバントは添加されていない。ワクチンに含まれる 23 種類の莢膜型は、米国の小児および成人に侵襲性肺炎球菌感染症を惹起する血清型の少なくとも 85%~90%をカバーしている(43-45)。米国で薬剤耐性侵襲性肺炎球菌感染を最も高頻度で引き起こす 6 種類の血清型(6B,9V,14,19A,19F,23F) は 23 価ワクチンに入っている。(8,39)。

免疫原性

肺炎球菌莢膜多糖体抗原は型に特異的な抗体を誘導する。これらの抗体は、白血球およびその他の貪食細胞による肺炎球菌に対するオプソニン作用、貪食作用、および殺菌作用を促進する。健康な若年成人の 80%以上において、ワクチン接種後 2~3 週間以内に抗原特異抗体反応（血清型特異抗体の 2 倍以上の増加）が発生する(46)；しかしながら、ワクチンに含まれる全 23 種類の血清型において免疫反応が一貫していない可能性がある。肺炎球菌による疾患に対する防御に対応する抗体レベルは明らかにはされていない。

抗体反応は、高齢者やアルコール性肝硬変、COPD、インスリン依存性糖尿病の患者に

もおこるが(20,24,46)、健康な若年成人と比べて、これらの人々における抗体濃度および各抗原に対する抗体反応は低い可能性がある。一般に、（例えば、脾臓摘出術または鎌状赤血球病に起因する）解剖学的／機能的無脾症の 2 歳以上の患者での肺炎球菌ワクチンに対する反応は、同年齢の健常者に認められる肺炎球菌ワクチンに対する反応の抗体レベルに匹敵する(47)。

通常、免疫不全患者では、肺炎球菌ワクチンに対する抗体反応は減弱しているか消失している。白血病患者、悪性リンパ腫患者や多発性骨髄腫患者では免疫不全のない患者と比べ、肺炎球菌ワクチンに対する抗体反応は著しく低い。透析を必要とする慢性腎不全患者、腎臓移植患者、ネフローゼ症候群の患者では、ワクチンに対する免疫反応が低下しており、健康な成人に比べ、低い抗体濃度を示す(24)。ホジキン病患者の場合、脾臓摘出術、放射線照射、化学療法を実施する以前にワクチンが接種された場合には、肺炎球菌ワクチンに対する抗体反応は顕著である。しかし、化学療法期間中では、既存の肺炎球菌抗体は減少し、肺炎球菌ワクチンに対する反応も消失する可能性がある(48)。AIDS 患者の場合、肺炎球菌ワクチンに対する抗体反応が低下している可能性がある(49,50)。抗体濃度の減少は免疫抑制の程度と一致しており、無症候性 HIV 感染者あるいは全身性リンパ節腫脹だけに罹患している患者については、23 価多糖体ワクチンに抗体反応を呈するケースも存在する(51)。一般に、HIV 感染患者で CD4+ T リンパ球数が $500/\mu\text{L}$ 未満の場合、CD4+ T リンパ球数が $500/\mu\text{L}$ 以上の HIV 感染患者または非 HIV 感染者と比べて、肺炎球菌ワクチンに対する抗体反応は低い(52)。

細菌の莢膜性多糖体は、主として T 細胞から独立した機序で抗体産生を誘導する。したがって、免疫系が未発達の 2 歳未満の乳幼児では、大多数の肺炎球菌莢膜型に対する抗体反応は微弱または不確実になりやすい。年齢別免疫反応も血清型によって異なり、2~5 歳の幼児では、一般的な小児肺炎の肺炎球菌血清型に関しても、一部の血清型（例：6A、14）に対する反応が低下している(53-55)。

抗体レベルの持続期間

健康な成人の場合、大多数の肺炎球菌ワクチン抗原に対する抗体濃度は上昇し、この状態が少なくとも 5 年間持続される。抗体濃度は、10 年間でワクチン接種前のレベルまで低下する人もいる(56,57)。外傷後に脾臓摘出術を受けた小児や鎌状赤血球病患児では、抗体濃度は急速（ワクチン接種後 3~5 年以内）に低下する可能性がある(58,59)。

ネフローゼ症候群の小児においても同様の速度で抗体濃度が低下する可能性がある(60)。高齢者、脾臓摘出術を受けた患者、透析が必要な腎疾患患者、臓器移植患者の場合にも抗体濃度は5～10年後に低下する(24,56,57,61-63)。ワクチン接種後も抗体濃度が低かったり、接種後に抗体濃度が急速に低下するケースは、ホジキン病患者(64)および多発性骨髄腫患者(65)にも認められる。しかしながら、このような抗体の定量的な測定値は、産生される抗体の質や機能的な免疫応答のレベルを示しているわけではない。肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を検討する場合、オプソニン貪食の活動性および産生された抗体の質（肺炎球菌抗原に対する抗体の結合活性）を評価する検査が最終的に重要性を増すものと思われる(66)。

使用上の注意と禁忌

妊娠第1期における肺炎球菌多糖体ワクチンの安全性については評価が行われていない。ただし、妊娠に気付かずにワクチン接種を受けた母親から生まれた新生児に有害事象が発生したケースは報告されていない。使用上の注意と禁忌の詳細については、ワクチンメーカーが作成した添付文書を参照すること。

副作用と有害事象

一般に、肺炎球菌多糖体ワクチンは、同ワクチンが米国で承認された1977年以降の臨床経験に基づき、安全であると考えられている。肺炎球菌ワクチンの接種を受けた人の約半数において、軽度の局所的な副反応（例えば：接種部位の疼痛、紅斑、腫脹）が発生する。通常、これらの反応の持続時間は接種後48時間未満である。中等度の全身性反応（例えば：発熱と筋肉痛）やより重篤な局所反応（例えば：局所硬結）が発生することは稀である。皮内接種が原因で重篤な局所反応が発生する可能性があるが、これは不適切な接種方法のためである。肺炎球菌ワクチン接種後に重篤な全身性有害事象（例えば：アナフィラキシー反応）が発生したケースはほとんど報告されていない(20,24)。肺炎球菌ワクチンの有効性に関する9件の無作為化比較試験を用いて、最近実施されたメタアナリシスによれば、局所反応が観察されたのは、ワクチン接種を受けた7,531人の約1/3以下であり、重篤な発熱反応やアナフィラキシー反応の報告はなかった(67)。肺炎球菌ワクチン接種に起因する神経障害（例えば：ギラン・バレー症候群）は今まで認められていない。予備的に収集されたデータでは、肺炎球菌ワクチン

接種によって HIV 複製が一時的に促進される可能性が示唆されているが(68)、このような現象の重大性に関しては不明である。肺炎球菌ワクチン接種者において、同ワクチン接種が原因と考えられる死亡は認められていない。医療従事者は、肺炎球菌多糖体ワクチン接種後に生じたと疑われる有害事象を、ワクチン有害事象報告システム（VAERS : Vaccine Adverse Event Reporting Systems）に届けなければならない。

ワクチンの有効性、効果、費用対効果

肺炎および肺炎球菌菌血症に対するワクチンの有効性を評価する目的でいくつかの臨床試験が実施されている。さらに、多くの症例対照研究や血清型を用いた有病率試験により、侵襲性疾患に対する肺炎球菌ワクチンの有効性を裏付ける根拠が提供されている[表 1 (44,69-80)]。

菌血症を伴わない肺炎球菌疾患に対するワクチンの有効性

1970 年代には、承認前の臨床試験として、南アフリカの金鉱で働く健康な若年労働者を対象に数件の肺炎球菌ワクチンの有効性に関する無作為化比較試験(RCT)が実施された。同国の金鉱労働者の間では、肺炎球菌性肺炎や肺炎球菌菌血症が高頻度で発生していた。被験者集団においては、多価多糖体肺炎球菌ワクチン接種により、X線所見に基づいて診断された肺炎の発生が有意に抑制された(71,72)。肺炎球菌感染症が流行していない米国では、成人における肺炎球菌疾患の大部分は高齢者や慢性疾患患者に発生している。米国で実施された 2 件の承認後無作為化比較試験では、これらの人々における菌血症を伴わない肺炎に対するワクチンの有効性は認められなかった(74,76)。しかしながら、これらの研究に関しては、統計的検出力が不足していたため、ワクチン接種集団と未接種集団の間における検査で確認された非菌血症性肺炎の発生率の違いを検出できなかった可能性がある(81)。9 件の無作為化比較試験の結果を総合して肺炎球菌ワクチンの有効性を評価したメタアナリシスでも、ハイリスク集団の人々における非菌血症性肺炎に対するワクチンの予防効果を証明することはできなかった(67)。これらの研究では非菌血症性肺炎球菌性肺炎に対する特異度と感度を評価するための検査が行われていなかった。したがって、上記の試験にはワクチンの有効性を評価するための能力に限界があった。肺炎球菌多糖体ワクチンは小児における一般的な上気

道疾患（例えば：副鼻腔炎または急性中耳炎）には予防効果はない(82)。

侵襲性疾患に対する効果

症例対照研究における効果は、ほぼ 56%～81%の範囲であった(75,78-80)。症例対照研究は、菌血症性疾患に対する効果を証明することができなかったのは 1 件のみである(77)。サンプルサイズが小さかったこと、患者のワクチン接種歴の確認が不完全であったことを含むこの研究の限界が効果を証明できなかった原因と考えられる。さらに、症例患者群と対照群において、基礎疾患の重症度に関する同等性が確保されておらず、ワクチン効果を著しく過小評価する結果となった可能性がある(81)。

CDC の肺炎球菌サーベイランスシステムに基づく血清型を用いた有病率研究によれば、6 歳以上の小児と成人では、ワクチンと同じ血清型によって発生する侵襲性感染症に対して全体で 57% [95%信頼区間(CI)=45%～66%]の予防効果が認められた(44)。ワクチンの予防効果は特定の患者群（例えば：糖尿病患者、冠動脈疾患患者、うっ血性心不全患者、慢性肺疾患患者、解剖学的無脾症患者）においても示され、その効果は 65%～84%であった。免疫不全のない 65 歳以上の高齢者における効果は 75% (95% CI=57%～85%) であった。いくつかの免疫不全患者群（例えば：鎌状赤血球病、慢性腎不全、免疫グロブリン欠損、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫）では、ワクチンの効果が確認されなかった。しかしながら、この研究の場合、各疾患群でワクチン未接種者がほとんどいなかったため、個々の疾患群におけるワクチンの効果は正確に評価できなかった。これ以前に実施された研究であるが、鎌状赤血球病や脾臓摘出術後の 2～25 歳の小児と若年成人を対象とした研究では、ワクチン接種者は非接種者に比べ、菌血症を伴う肺炎球菌性疾患の発生率が有意に低かった(47)。9 件の肺炎球菌ワクチンに関する無作為化比較試験のメタアナリシスでは、肺炎球菌ワクチンが、低リスクの成人集団における菌血症を伴う肺炎球菌性肺炎の発生率を低下させるのに有効であると結論付けられている(67)。しかしながら、ワクチンに含まれる血清型と異なる細菌によって発生する疾患については、ワクチンによる予防効果は認められない(79)。

費用対効果

費用効果分析を行った予備的解析の結果によれば、肺炎球菌多糖体ワクチンは 65 歳以

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を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、鎌状赤血球血色素病の小児患者には、生後 4 ヶ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（米小児科学会）(85)、American College of Physicians（米内科学会）(87)、American Academy of Family Physicians（米家庭医学会）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

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

ける、免疫原性を向上させ、肺炎球菌ワクチン接種の防御効果を高めることである。多数の莢膜多糖体に対する免疫反応は、多糖体抗原がキャリア蛋白と共有結合することによって改善される(116,117)。今日の結合型ワクチン開発は、小児に感染症を最も高頻度で惹起する血清型に集中して行われている。開発および評価段階にあるワクチン製剤候補には、1種類以上のキャリア蛋白と結合する肺炎球菌多糖体の少なくとも7種類の血清型がカバーされている。7種類の最も一般的な血清型[4,6B,9V,14,18C,19F,23F および血清学的交差反応性の血清型(例:6A)]に対して防御作用を発揮する有効な結合型ワクチンは、米国の6歳未満の小児に発生する菌血症の86%、髄膜炎の83%、中耳炎の65%を予防することが可能であると思われる(45)。6歳以上では、これらの血清型が脳脊髄液および血液からの分離株の50%を占めている(44)。第I相試験および第II相試験の中間結果では、これらのワクチンは概ね安全であり、2~5歳の幼児および生後2ヵ月の乳児において、一次抗体反応と既往抗体反応を惹起することが示唆されている(118-121)。小児における急性肺炎球菌性中耳炎と肺炎球菌による侵襲性疾患に対する結合型ワクチンの有効性を評価するための多施設共同試験が進行中である。多糖体ワクチンには、小児の鼻咽頭における *S. pneumoniae* の保菌に対する抑制作用はない(122)。しかしながら、予備データによれば、結合型ワクチンの場合、ワクチンがカバーしている肺炎球菌血清型については、鼻咽頭保菌を抑制する可能性が示唆されている(123)。*S. pneumoniae* の保菌率を抑制することは、伝染を抑制して疾患発生率を低下させることにより、ワクチンの全体的な作用を強化する可能性がある。前向き無作為化試験を実施し、侵襲性肺炎球菌性感染症に対する結合型ワクチンの防御効果を証明する必要がある。これらのワクチンについては、現行の23価多糖体ワクチンが無効である成人の免疫不全患者において、肺炎球菌性疾患を予防する上で有用であるかどうかについても評価する必要がある。

文献

1. CDC. Pneumococcal polysaccharide vaccine usage, United States. MMWR 1984;33:273-6, 281.
2. Williams WW, Hickson MA, Kane MA, Kendal AP, Spika JS, Hinman AR. Immunization policies and vaccine coverage among adults: the risk for missed opportunities. Ann Intern Med 1988;

108:616–25.

3. Stool SE, Field MJ. The impact of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(suppl):S11–S14.

4. Jernigan DB, Cetron MS, Breiman RF. Minimizing the impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP): a strategy from the DRSP working group. *JAMA* 1996;275:206–9.

5. Istre GR, Tarpay M, Anderson M, Pryor A, Welch D, Pneumococcus Study Group. Invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* in an area with a high rate of relative penicillin resistance. *J Infect Dis* 1987;156:732–5.

6. Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, Darden PM, Darby CP. Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina: a decade later. *Arch Intern Med* 1990;150:1401–5.

7. Bennett NM, Buffington J, LaForce FM. Pneumococcal bacteremia in Monroe County, New York. *Am J Public Health* 1992;82:1513–6.

Vol. 46 / No. RR-8 MMWR 19

8. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995;333:481–6.

9. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR, Franklin County Pneumonia Study Group. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae* in adults—implications for therapy and prevention. *JAMA* 1996;275:194–8.

10. Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors, and prognosis. *Rev Infect Dis* 1985;7:133–42.

11. Kuikka A, Syrjänen J, Renkonen O-V, Valtonen V. Pneumococcal bacteremia during a recent decade. *J Infect* 1992;24:157–68.

12. Afessa B, Greaves WL, Frederick WR. Pneumococcal bacteremia in adults: a 14-year experience in an inner-city university hospital. *Clin Infect Dis* 1995;21:345–51.

13. Davidson M, Parkinson AJ, Bulkow LR, Fitzgerald MA, Peters HV, Parks DJ. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in Alaska, 1986–1990: ethnic differences and opportunities for prevention. *J Infect Dis* 1994;170:368–76.

14. Cortese MM, Wolff M, Almeida-Hill J, Reid R, Ketcham J, Santosham M. High incidence rates of invasive pneumococcal disease in the White Mountain Apache population. *Arch Intern Med*

1992;152:2277–82.

15. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV, Bacterial Meningitis Study Group. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990;162:1316–23.

16. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11:586–99.

17. Research Committee of the British Thoracic Society. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982–1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987;62:195–220.

18. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990;69:307–16.

19. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312–8.

20. CDC. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee: pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR* 1989;38:64–8,73–6. 21. Schappert SM. Office visits for otitis media: United States, 1975–90. Hyattsville, MD: United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, 1992 (Advance data no. 214).

22. Bluestone CD, ed. *Pediatric otolaryngology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 1990.

23. Teele DW, Klein JO, Rosner B, Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989;160:83–94.

24. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr, eds. *Vaccines*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1994:517–63.

25. Gardner P, Schaffner W. Immunization of adults. *N Engl J Med* 1993;328:1252–8.

26. Hook EW, Horton CA, Schaberg DR. Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal bacteremia. *JAMA* 1983;249:1055–7.

27. Mufson MA, Oley G, Hughey D. Pneumococcal disease in a medium-sized community in the United States. *JAMA* 1982;248:1486–9.

28. Campbell JF, Donohue MA, Mochizuki RB, Nevin-Woods CL, Spika JS. Pneumococcal bacteremia in Hawaii: initial findings of a pneumococcal disease prevention project. *Hawaii Med J* 1989;48:513–8.
29. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:2179–85.
30. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. Churchill Livingstone, 1994:1811–26.
31. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immunoglobulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 1993; 42(No. RR-4):1–18. 20 *MMWR* April 4, 1997
32. Keller DW, Breiman RF. Preventing bacterial respiratory tract infections among persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21(suppl 1):S77–S83.
33. Redd SC, Rutherford GW, Sande MA, et al. The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. *J Infect Dis* 1990;162:1012–7.
34. Takala AK, Jero J, Kela E, Rönnerberg P-R, Koskeniemi E, Eskola J. Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland. *JAMA* 1995;273:859–64.
35. Gessner BD, Ussery XT, Parkinson AJ, Breiman RF. Risk factors for invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae* among Alaska native children younger than two years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:123–8.
36. Cherian T, Steinhoff MC, Harrison LH, Rohn D, McDougal L, Dick J. A cluster of invasive pneumococcal disease in young children in child care. *JAMA* 1994;271:695–8.
37. CDC. Hemorrhage and shock associated with invasive pneumococcal infection in healthy infants and children—New Mexico, 1993–1994. *MMWR* 1995;43:949–52.
38. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:171–96.
39. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, Elliott JA, Facklam RR, Breiman RF. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention’s Pneumococcal Sentinel Surveillance System. *J Infect Dis* 1996;174:986–93.
40. Arnold KE, Leggiadro RJ, Breiman RF, et al. Risk factors for carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Memphis, Tennessee. *J Pediatr* 1996;128:757–64.

41. Duchin JS, Breiman RF, Diamond A, et al. High prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in a rural Kentucky community. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:745–50.
42. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. *Pediatrics* 1997;99:289–99.
43. Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, et al. Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *J Infect Dis* 1983;148:1136–59.
44. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826–31.
45. Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978–1994: Implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995;171:885–9.
46. Musher DM, Luchi M, Watson DA, Hamilton R, Baughn RE. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis* 1990;161:728–35.
47. Ammann AJ, Addiego K, Wara DW, Lubin D, Smith WB, Mentzer WC. Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle cell anemia and patients with splenectomy. *N Engl J Med* 1977;297:897–900.
48. Siber GR, Gorham C, Martin P, Corkey JC, Schiffman G. Antibody response to pretreatment immunization and post-treatment boosting with bacterial polysaccharide vaccines in patients with Hodgkins disease. *Ann Intern Med* 1986;104:467–75.
49. Ammann AJ, Schiffman G, Abrams D, Volberding P, Ziegler J, Conant M. B-cell immunodeficiency in acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984;251:1447–9.
50. Ballet J-J, Sulcebe G, Couderc L-J, et al. Impaired anti-pneumococcal antibody response in patients with AIDS-related persistent generalized lymphadenopathy. *Clin Exp Immunol* 1987;68:479–87.
51. Huang K-L, Ruben FL, Rinaldo CR Jr, Kingsley L, Lyter DW, Ho M. Antibody responses after

- influenza and pneumococcal immunization in HIV infected homosexual men. *JAMA* 1987;257:2047–50.
52. Rodriguez-Barradas MC, Musher DM, Lahart C, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1992;165:553–6.
53. Koskela M, Leinonen M, Häivä V-M, Timonen M, Mäkelä PH. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:45–50. Vol. 46 / No. RR-8 MMWR 21
54. Leinonen M, Säkkinen A, Kalliokoski R, Luotonen J, Timonen M, Mäkelä PH. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:39–44.
55. Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, Hansman DJ. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983;148:131–7.
56. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Long-term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;173:270–5.
57. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G, Hughey DF. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci* 1987;293:279–89.
58. Giebink GS, Le CT, Schiffman G. Decline of serum antibody in splenectomized children after vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides. *J Pediatr* 1984;105:576–84.
59. Weintrub PS, Schiffman G, Addiego JE Jr., et al. Long-term follow-up and booster immunization with polyvalent pneumococcal polysaccharide in patients with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1984;105:261–3.
60. Spika JS, Halsey NA, Le CT, et al. Decline of vaccine-induced antipneumococcal antibody in children with nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1986;7:466–70.
61. Vella PP, McLean AA, Woodhour AF, Weibel RE, Hilleman MR. Persistence of pneumococcal antibodies in human subjects following vaccination. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980;164:435–8.
62. Hilleman MR, Carlson AJ, McLean AA, Vella PP, Weibel RE, Woodhour AF. *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide vaccine: age and dose responses, safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenza vaccines. *Rev*

Infect Dis 1981;3(suppl):S31–S42.

63. Kraus C, Fischer S, Ansorg R, Hüttemann U. Pneumococcal antibodies (IgG, IgM) in patients with chronic obstructive lung disease 3 years after pneumococcal vaccination. *Med Microbiol Immunol* 1985;174:51–8.

64. Minor DR, Schiffman G, McIntosh LS. Response of patients with Hodgkin's disease to pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med* 1979;90:887–92.

65. Schmid GP, Smith RP, Baltch AL, Hall CA, Schiffman G. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with multiple myeloma. *J Infect Dis* 1981;143:590–7.

66. Romero-Steiner S, Pais L, Holder P, Carlone GM, Keyserling H. Opsonophagocytosis of *Streptococcus pneumoniae* as an indicator of functional antibody activity in adults vaccinated with a 23-valent polysaccharide vaccine [Abstract]. Program and Abstracts of American Society for Microbiology. 98th Annual Meeting, Washington, DC, May 21–25, 1995.

67. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666–77.

68. Brichacek B, Swindells S, Janoff EN, Pirruccello S, Stevenson M. Increased plasma HIV-1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1191–9.

69. MacLeod CM, Hodges RG, Heidelberger M, Bernhard WG. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945;82:445–65.

70. Kaufman P. Pneumonia in old age: active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide—results of a six year study. *Arch Intern Med* 1947;79:518–31.

71. Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976;89:184–9.

72. Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, Koornhof HJ, Hilleman MR. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977;238:2613–6.

73. Riley ID, Tarr PI, Andrews M, et al. Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine. *Lancet* 1977;1:1338–41.

74. Broome CV. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *Rev Infect Dis* 1981;3(suppl):S82–S96.

75. Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann Intern Med*

1984;101:325–30.

76. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1986;315:1318–27.

77. Forrester HL, Jahnigen DW, LaForce FM. Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am J Med* 1987;83:425–30.

22 *MMWR* April 4, 1997

78. Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, King LR, Zwick WC, Schwartz JS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988;108:653-7.

79. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453–60.

80. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995;155:2336–40.

81. Spika JS, Fedson DS, Facklam RR. Pneumococcal vaccination—controversies and opportunities. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:11–27.

82. Klein JO, Teele DW, Sloyer JL, et al. Use of pneumococcal vaccine for prevention of recurrent episodes of otitis media. In: Weinstein L, Fields BN, eds. *Seminars in infectious disease*. New York: Thieme-Stratton Inc, 1982;305–10.

83. Lin JD, Sisk JE, Moskowitz A, Fedson DS. The cost effectiveness of pneumococcal vaccination [Abstract]. *Abstracts of the American Public Health Association 124th Annual Meeting and Exposition*. New York, NY, November 17-21, 1996, p. 328.

84. DeStefano F, Goodman RA, Noble GR, McClary GD, Smith SJ, Broome CV. Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines. *JAMA* 1982;247:2551–4.

85. American Academy of Pediatrics. 1994 Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 1994:371–5.

86. CDC. Assessing adult vaccination status at age 50 years. *MMWR* 1995;44:561–3.

87. American College of Physicians Task Force on Adult Immunization, Infectious Diseases Society of America. *Guide for adult immunization*. 3rd ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians, 1994;107–14.

88. CDC. Immunization of adolescents: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics, the American Academy of

- Family Physicians, and the American Medical Association. *MMWR* 1996;45(No. RR-13).
89. CDC. Outbreaks of pneumococcal pneumonia among unvaccinated residents in chronic-care facilities—Massachusetts, October 1995, Oklahoma, February 1996, and Maryland, May-June 1996. *MMWR* 1997;46:60–2.
90. Katzenstein TL, Gerstoft J, Nielsen H. Assessments of plasma HIV RNA and CD4 cell counts after combined Pneumovax and tetanus toxoid vaccination: no detectable increase in HIV replication 6 weeks after immunization. *Scand J Infect Dis* 1996;28:239–41.
91. Garner CV, Pier GB. Immunologic considerations for the development of conjugate vaccines. In: Cruse JM, Lewis RE, eds. *Conjugate vaccines*. Basel, Switzerland: Karger, 1989;11–7.
92. Mufson MA, Hughey DF, Turner CE, Schiffman G. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991;9:403–7.
93. Borgoño JM, McLean AA, Vella PP, et al. Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;157:148–54.
94. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Reactivity and antibody responses of volunteers given two or three doses of pneumococcal vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984;177:220–5.
95. Rigau-Perez JG, Overturf GD, Chan LS, Weiss J, Powars D. Reactions to booster pneumococcal vaccination in patients with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:199–202.
96. Snow R, Babish JD, McBean AM. Is there any connection between a second pneumonia shot and hospitalization among Medicare beneficiaries? *Pub Hlth Rep* 1995;110:720–5.
97. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1986;314:1593–9.
98. Faletta JM, Woods GM, Verter JI, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1995;127:685–90.
99. Mofenson LM, Moye J, Bethel J, et al. Prophylactic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of $0.20 \times 10^9/L$ or more: effect on viral, opportunistic, and bacterial infections. *JAMA* 1992;268:483–8.
100. CDC. Update on adult immunization: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991;40(No. RR-12):42–4.
101. U.S. Department of Health and Human Services. *Healthy People 2000: National health*

- promotion and disease prevention objectives. Washington, DC: Public Health Service, 1991.
102. CDC. Influenza and pneumococcal vaccination coverage levels among persons aged ³65 years. *MMWR* 1995;44:506–7, 513–5. Vol. 46 / No. RR-8 *MMWR* 23
 103. CDC. Increasing pneumococcal vaccination rates—United States, 1993. *MMWR* 1995;44:741–4.
 104. Gyorkos TW, Tannenbaum TN, Abrahamowicz M, et al. Evaluation of the effectiveness of immunization delivery methods. *Can J Public Health* 1994;85(suppl):S14–S30.
 105. Klein RS, Adachi N. An effective hospital-based pneumococcal immunization program. *Arch Intern Med* 1986;146:327–9.
 106. Crouse BJ, Nichol K, Peterson DC, Grimm MB. Hospital-based strategies for improving influenza vaccination rates. *J Fam Pract* 1994;38:258–61.
 107. Schwartz B, Breiman R. Pneumococcal immunization: from policy to practice [Editorial]. *JAMA* 1990;264:1154–5.
 108. Fedson DS. Improving the use of pneumococcal vaccine through a strategy of hospital-based immunization: a review of its rationale and implications. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:142–50.
 109. Fedson DS, Harward MP, Reid RA, Kaiser DL. Hospital-based pneumococcal immunization. Epidemiologic rationale from the Shenandoah study. *JAMA* 1990;264:1117–22.
 110. CDC. Pneumococcal immunization program—California, 1986–1988. *MMWR* 1989;38:517–9.
 111. Campbell JF, Donohue MA, Nevin-Woods C, et al. The Hawaii pneumococcal disease initiative. *Am J Public Health* 1993;83:1175–6.
 112. Buffington J, Bell KM, LaForce FM, et al. A target-based model for increasing influenza immunizations in private practice. *J Gen Intern Med* 1991;6:204–9.
 113. Cheney C, Ramsdell JW. Effect of medical records' checklists on implementation of periodic health measures. *Am J Med* 1987;83:129–36.
 114. Cohen DI, Littenberg B, Wetzel C, Neuhauser D. Improving physician compliance with preventive medicine guidelines. *Med Care* 1982;20:1040–5.
 115. Clancy CM, Gelfman D, Poses RM. A strategy to improve the utilization of pneumococcal vaccine. *J Gen Intern Med* 1992;7:14–8.
 116. Baltimore RS. New challenges in the development of a conjugate pneumococcal vaccine

[Editorial]. JAMA 1992;268:3366–7.

117. Robbins JB, Schneerson R. Polysaccharide-protein conjugates: a new generation of vaccines. J Infect Dis 1990;161:821–32.

118. Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H, et al. A randomized comparison of three bivalent *Streptococcus pneumoniae* glycoprotein conjugate vaccines in young children: effect of polysaccharide size and linkage characteristics. Pediatr Infect Dis J 1994;13:368–72.

119. Käyhty H, Ahman H, Rönnerberg P-R, Tillikainen R, Eskola J. Pneumococcal polysaccharidemeningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is immunogenic in infants and children. J Infect Dis 1995;172:1273–8.

120. Leach A, Ceesay SJ, Banya WA, Greenwood BM. Pilot trial of a pentavalent pneumococcal polysaccharide/protein conjugate vaccine in Gambian infants. Pediatr Infect Dis J 1996;15:333–9.

121. Anderson EL, Kennedy DJ, Geldmacher KM, Donnelly J, Mendelman PM. Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants. J Pediatr 1996;128:649–53.

122. Douglas RM, Hansman D, Miles HB, Paton JC. Pneumococcal carriage and type-specific antibody. Failure of a 14-valent vaccine to reduce carriage in healthy children. Am J Dis Child 1986;140:1183–5.

123. Dagan RR, Melamed M, Muallem L, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. J Infect Dis 1996;174:1271–8.

表1: 肺炎球菌ワクチンの有効性に関する試験

発表者、年(文献番号)	対象被験者	試験デザイン	研究された肺炎球菌感染のタイプ	ワクチンの効果(%) (95%信頼区間)
MacLeod, 1945 (69)	若年の米国軍隊入隊者	臨床試験: 4価ワクチン	肺炎	100 (79-100)
Kaufman, 1947 (70)	ニューヨーク市内の長期療養施設入居者 (80%が60歳より高齢)	臨床試験: 3価ワクチン 3価ワクチン	肺炎	92 (72-98)
			菌血症	93 (45-100)
Austrian, 1976 (71)	南アフリカの金鉱労働者(若年成人)	臨床試験: 13価ワクチン 13価ワクチン	肺炎	79 (65-88)
			菌血症	82 (66-92)
Smit, 1977 (72)	南アフリカの金鉱労働者(若年成人)	臨床試験: 6価ワクチン 12価ワクチン	肺炎	76 (52-89)
			肺炎	92 (49-100)
Riley, 1977 (73)	バプアニューギニア、南ハイランド州の住民 (年齢>10歳)	臨床試験: 14価ワクチン	菌血症性肺炎	86 (<0-99)
Austrian,未発表 [§] (74)	サンフランシスコの外来患者(年齢>45歳)	臨床試験: 12価ワクチン 12価ワクチン	肺炎	15 (<0-52)
			菌血症	100 (<0-100)
Shapiro, 1984 (75)	Yale-New Haven病院に入院してきた患者	症例対照研究	侵襲性感染 [¶]	67 (13-87)
Simberkoff, 1986(76)	慢性的基礎疾患のために肺炎球菌感染のリスクを有する退役軍人	臨床試験: 14価ワクチン	肺炎/気管支炎	<0 (<0-45)
Forrester, 1987 (77)	Denver Veterans Administration Medical Centerに入院してきた患者	症例対照研究	菌血症	<0 (<0-35)
Forrester, 1987 (77)	ひよ	間接コホート研究	菌血症	<0 (<0-55)
Sims, 1988 (78)	ペンシルベニア州東部の5参加施設のうち の1施設に入院してきた患者	症例対照研究	侵襲性感染 [¶]	70 (37-86)
			侵襲性感染 [¶] 全患者	56 (42-67)
Shapiro, 1991 (79)	コネチカット州の11参加施設のうち の1施設に入院してきた患者	症例対照研究	免疫不全患者 ^{**}	21 (<0-60)
			免疫不全のない者 ^{††}	61 (47-72)
			65~74歳の高齢者 ^{§§}	80 ^{§§} (51-92)
Shapiro, 1991 (79)	コネチカット州の参加施設における侵襲性 肺炎球菌感染 [¶] 患者	間接コホート研究	侵襲性感染 [¶] 全患者	48 (3-72)
			免疫不全患者 ^{**}	<0 (<0-64)
			免疫不全のない者 ^{††}	62 (24-81)
Butler, 1993 (44)	全米肺炎球菌サーベイランス参加施設に おける肺炎球菌性菌血症および髄膜炎患 者	間接コホート研究	菌血症および/または 髄膜炎	57 (45-66)
			全患者	49 (22-67)
			免疫不全患者 ^{¶¶}	49 (23-65)
			免疫不全のない者 ^{***}	75 (57-85)
Farr, 1995 (80)	2歳以上の肺炎球菌菌血症・慢性疾患患 者/65歳以上の高齢者	症例対照研究	菌血症	81 (34-94)

* ワクチンでカバーされている肺炎球菌血清型に起因する感染の防止。

† 発表されている報告書に記載されていない場合、Epi-Info Ver. 5.01a (CDC/World Health Organization, Atlanta, GA)を用いて95%信頼区間を算出した。

§ 文献74に要約されている未発表試験。

¶ 通常、無菌の身体部位から採取したS. pneumoniae。

** 解剖学的/機能的無脾症、ガンマグロブリン異常症、血液悪性疾患、転移性癌、全身性エリテマトーデスのいずれかに罹患している患者が含まれる。

†† 慢性肺疾患、アルコール依存症、糖尿病、慢性腎不全、うっ血性心不全のいずれかに罹患している患者、および基礎疾患のない55歳以上の成人が含まれる。

§§ ワクチン接種直後の3年間における有効性。

¶¶ 鎌状赤血球病患者、解剖学的無脾症患者、ガンマグロブリン異常症患者、血液悪性疾患患者、慢性腎不全患者、ネフローゼ症候群患者、臓器移植患者、全身性エリテマ

*** 慢性閉塞性肺疾患、喘息、アルコール依存症、糖尿病、冠動脈疾患、うっ血性心不全、肝硬変のいずれかに罹患している6歳以上の小児と成人、および基礎疾患のない65

††† 基礎疾患のない65歳以上の高齢者や冠動脈疾患、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、喘息、糖尿病のいずれかに罹患している65歳以上の高齢者が含まれる。

表2:肺炎球菌ワクチンの使用に関するガイドライン

ワクチン接種が推奨される集団	推奨レベル*	再接種†
免疫正常者 §		
65歳以上の高齢者	A	患者が5年以上前にワクチン接種を受け、接種時の年齢が65歳未満の場合には第2回目の接種を行う。
2～64歳の人々(慢性循環器疾患¶、慢性肺疾患**,あるいは真性糖尿病を伴う患者)	A	推奨されない。
2～64歳の人々(アルコール依存症、慢性肝疾患††、あるいは脳脊髄液の漏出を伴う患者)	B	推奨されない。
2～64歳の人々(機能的／解剖学的無脾症の患者 § §)	A	患者が10歳を越える年齢である場合、前回の接種から5年以上経過して1回のみ再接種を行う。患者が10歳以下の場合、前回の接種から3年後に再接種を考慮する。
2～64歳の人々(特殊な環境あるいは特殊な社会的状況で生活している者¶¶)	C	推奨されない。
免疫不全患者 §		
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、あるいはネフローゼ症候群を伴う患者;免疫抑制化学療法を受けている患者(コルチコステロイドの投与患者を含む);臓器／骨髄移植を受けた患者]	C	初回接種から5年以上経過している場合、1回のみ再接種を行う。患者が10歳以下の場合、前回の接種から3年後に再接種を考慮する。

*以下のカテゴリーは、ワクチン接種を推奨する場合の根拠となるエビデンスの強度を示している;

A: 強力な疫学的エビデンスおよび顕著な臨床的効果により、ワクチン使用が明確に推奨される。

B: 中等度のエビデンスにより、ワクチン使用が推奨される。

C: ワクチン接種の効果は証明されていないが、疾患のリスクが高いことおよびワクチンに予想される利点および安全性を考慮すると、ワクチン接種が正当化される。

†ワクチン再接種の全条件のエビデンスとしての強度は“C”である。

§ ワクチン接種歴が不明の場合、本グループに該当する患者には肺炎球菌ワクチンを接種する必要がある。

¶うつ血性心不全および心筋症が含まれる。

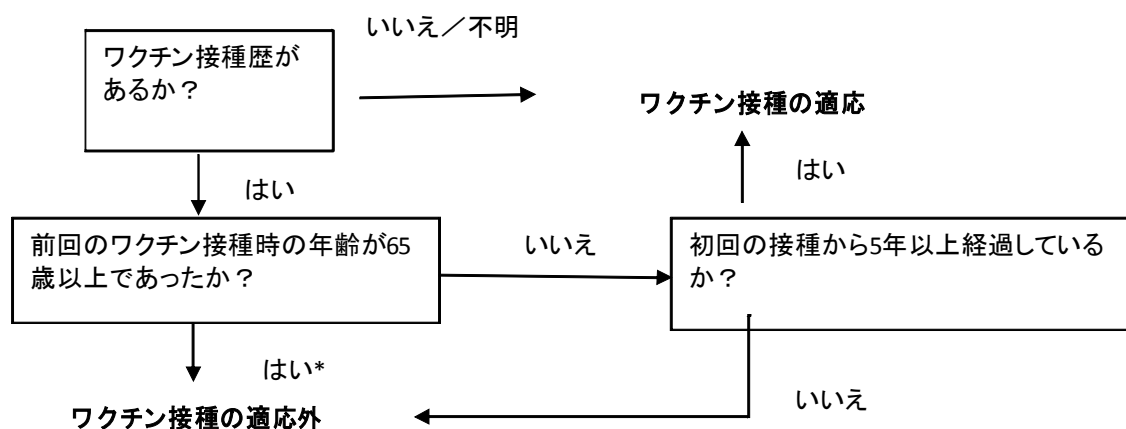
**慢性閉塞性肺疾患と肺気腫が含まれる。

††肝硬変が含まれる。

§ § 鎌状赤血球病と脾臓摘出術が含まれる。

¶¶アラスカ先住民とある種のアメリカンインディアンが含まれる。

図1: 65歳以上の高齢者にワクチンを接種する場合のアルゴリズム



*注) 65歳以上で肺炎球菌ワクチンの接種を受けた者は、再接種の適応外である。