

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08817

研究課題名（和文）ハイリスク患者に対する肺炎球菌ワクチンの理想的な接種プログラムの確立

研究課題名（英文）Establishment of ideal pneumococcal vaccine immunization program for high-risk patients

研究代表者

石和田 稔彦（Naruhiko, Ishiwada）

千葉大学・真菌医学研究センター・教授

研究者番号：30344980

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：血液腫瘍患者を対象に、13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）接種前後での免疫原性の評価を行った。PCV13接種により、全ての患者で血清型3を除き、ワクチン含有血清型の特異抗体価の上昇を認めた。血清型3については、特異オプソニン活性とメモリーB細胞数の増加が認められた。血液腫瘍患者に対してもPCV13の良好な免疫原性が確認された。

関節リウマチ加療中の患者を対象にJAK阻害剤治療によるPCV13接種の免疫原性に与える影響について評価を行った。その結果、JAK阻害剤単独では問題ないが、メソトレキセート（MTX）併用群で抗体上昇不良例が認められPCV13接種前のMTX休薬等の必要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により肺炎球菌感染症の感染リスクの高い血液腫瘍疾患・骨髄移植患者および関節リウマチ患者に対する13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）接種の有効性（免疫原性）ならびに安全性について証明することができた。また、接種における具体的な留意点についても学術的に検証することができた。

本研究成果は、今後国内に導入される予定の新規肺炎球菌結合型ワクチン（PCV15、PCV20）のハイリスク者に対する接種スケジュールを検討する際の重要な基礎データとなり、ハイリスク患者の肺炎球菌感染症の積極的な予防に寄与することが期待される。その点からも本研究の社会的意義は高い。

研究成果の概要（英文）：We measured pneumococcal serotype-specific IgGs (Pn-IgGs) and opsonophagocytic activities (Pn-OPAs) against PCV13 serotypes in patients with hematological malignancies and solid tumors. Pn-IgGs were significantly elevated at 1 month post-vaccination against all six serotypes measured except serotype 3. Pn-OPAs and pneumococcal serotype-specific memory B cells against serotype 3 were elevated after PCV13 vaccination. PCV13 is thus safe and immunogenic, including against serotype 3, in patients with hematological malignancies and solid tumors.

To evaluate the antibody response to PCV13 in patients with rheumatoid arthritis receiving Janus kinase inhibitors (JAKIs). Positive antibody response rates were comparable between the methotrexate (MTX) group and the JAKI group but lower in the MTX + JAKI group. Although JAKIs do not impair PCV13 immunogenicity in rheumatoid arthritis patients, the combination of MTX with JAKI can reduce the antibody response in this patient population.

研究分野：感染症学

キーワード：肺炎球菌 13価肺炎球菌結合型ワクチン 免疫原性 ハイリスク オプソニン活性 メモリーB細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 肺炎球菌は、菌血症、髄膜炎などの重症感染症である侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) 及び、中耳炎、肺炎などの呼吸器感染症の原因菌として最も重要な細菌であり、乳幼児から高齢者まで幅広い年齢層に感染症を惹起する。肺炎球菌感染症は抗菌化学療法が進歩した現在においても、ときに致命的ともなるため、その対策は喫緊の課題である。
- (2) 肺炎球菌の多くは莢膜を有し、100種類以上の莢膜血清型に分類される。肺炎球菌感染症に対しては現在13種類の血清型に対するワクチン(PCV13)が開発され、2013年11月から5歳未満の小児を対象に定期接種化され、広く接種が行われている。PCV13の標準的な接種スケジュールは生後2、3、4か月に接種を行い、生後12~15か月時に1回追加接種を行う「3+1」のスケジュールである。
- (3) 肺炎球菌は、高齢者及び基礎疾患を有する全ての年齢の者の感染リスクが高い。日本国内では、高齢者に対してPCV13は任意接種ワクチンとして接種可能であるが、乳幼児と高齢者を除くハイリスク者に対して、本研究開始当初PCV13接種は適応外で認められておらず、適切な接種スケジュールも提示されていなかった。

2. 研究の目的

- (1) 本研究は「肺炎球菌ハイリスク患者に対するPCV接種はどのように行うべきか?」という問いに対して、学術的エビデンスを構築し、理想的な接種プログラムを提唱することを目的とする。
- (2) 具体的には、PCV13接種対象年齢適応外で血液腫瘍疾患・骨髄移植後などのハイリスク者、関節リウマチで加療中の患者におけるPCV13接種前後での肺炎球菌に対する免疫原性を詳細に調べることにより、理想的なPCV接種スケジュールを確立することを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 血液腫瘍疾患・骨髄移植後患者及び関節リウマチで加療中の患者の中で、PCV13接種を希望し、研究に対して文書での同意の得られた者を対象とする。
- (2) PCV13の免疫原性の評価は、PCV13接種前後の血清型特異抗体測定、オプソニン活性測定、血清型特異メモリーB細胞数測定により行う。PCV13接種後の安全性調査も行う。本研究は倫理審査委員会の承認を得て実施する。

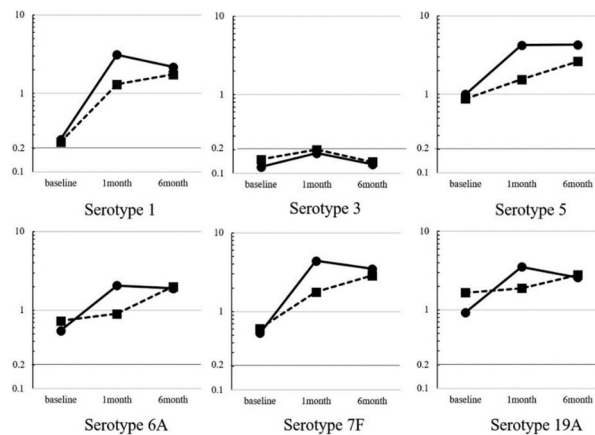
4. 研究成果

- (1) 血液腫瘍疾患・骨髄移植後患者37名に対して、PCV13を接種し、接種後1か月、6か月のPCV13の免疫原性について評価を行った。PCV13接種後の血清

型特異抗体価は、測定した6つの血清型（1、3、5、6A、7F、19A）において血清型3を除き、全例で上昇が確認された（図1）。

図1

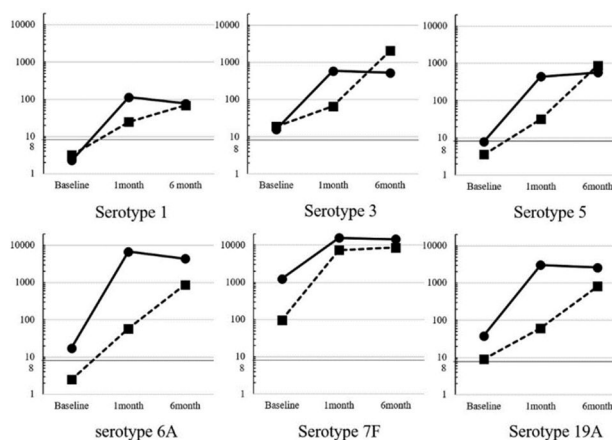
PCV13 接種前後での血清型特異抗体価の推移



(2) 一方、オプソニン活性については、血清型3を含むすべての血清型で上昇が確認された。（図2）

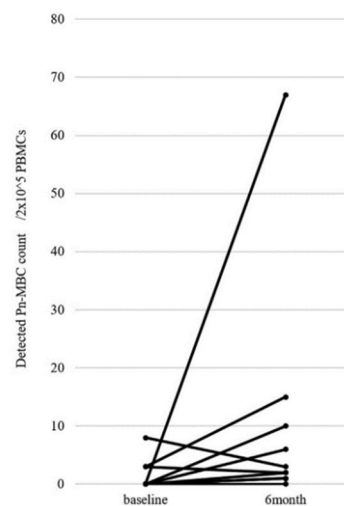
図2

PCV13 接種前後での血清型特異オプソニン活性の推移



(3) また、血清型3特異的メモリーB細胞数もPCV13接種後増加した（図3）。

図3 PCV13 接種前後での血清型3特異メモリーB細胞数の推移



- (4) 対象者の中で PCV13 接種により重篤な有害事象を認めた者はいなかった。以上の結果から PCV13 接種は、血液腫瘍疾患・骨髄移植後患者において 1 回の接種でも十分な免疫が誘導されることが確認できた。
- (5) 関節リウマチ加療中の患者 53 名に対して、PCV13 を 1 回接種し、接種前後での PCV13 含有血清型に対する特異抗体価測定を行った。その結果、メソトレキセート (MTX) 単独治療群 10 名中 9 名 (90%) の抗体上昇が認められた。また、JAK 阻害剤 (JAKI) 単独使用群 20 名中 19 名 (95%) で抗体上昇が認められた。一方、MTX + JAKI 併用治療群では、抗体上昇が認められたのは、23 名中 12 名 (52.2%) であった (表 1)。

表 1 関節リウマチ患者に対する治療群による PCV13 抗体レスポンスの比較

	MTX group (n = 10)	JAKI group (n = 20)	MTX + JAKI group (n = 23)	P-values between treatment groups ^a
IgG GMCs, U/ml (95% CI)				
Before	0.92 (0.40–2.13)	1.21 (0.74–1.98)	2.02 (1.35–3.03)	0.10
After	8.58 (6.55–11.25) ^b	7.69 (5.53–10.59) ^b	6.30 (4.48–8.85) ^b	0.45
GMFIs, fold increase (95% CI)	9.30 (3.90–22.20)	6.36 (4.48–8.85)	3.46 (2.08–4.66)	0.020 ^c
Positive antibody response, number (%)	9 (90)	19 (95)	12 (52.2)	0.020 ^d

- (6) 対象者の中で PCV13 接種により重篤な有害事象を認めた者はいなかった。以上の結果から、関節リウマチ患者に対して PCV13 接種を行う場合、有効な免疫を引き出すためには、治療薬の休薬などの処置をとる必要性が示唆された。

引用文献

- 1) Takeshita K, Ishiwada N, Takeuchi N, Ohkusu M, Ohata M, Hino M, Hishiki H, Takeda Y, Sakaida E, Takahashi Y, Shimojo N, Hamada H. Immunogenicity and safety of routine 13-valent pneumococcal conjugate vaccination outside recommended age range in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Vaccine*. 2022;40(9):1238-1245.
- 2) Mori S, Ueki Y, Ishiwada N. Impact of Janus Kinase Inhibitors on Antibody Response to 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Mod Rheumatol*. 2022 Mar 26:roac029.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takeshita K, Ishiwada N, Takeuchi N, Ohkusu M, Ohata M, Hino M, Hishiki H, Takeda Y, Sakaida E, Takahashi Y, Shimojo N, Hamada H.	4. 巻 40
2. 論文標題 Immunogenicity and safety of routine 13-valent pneumococcal conjugate vaccination outside recommended age range in patients with hematological malignancies and solid tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 1238-1245
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vaccine.2022.01.056.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshita K, Takeuchi N, Takahashi Y, Fukasawa C, Hishiki H, Hoshino T, Ishiwada N, Shimojo N.	4. 巻 17
2. 論文標題 Pneumococcal serotype-specific IgG and opsonophagocytic activity in young Japanese patients with asplenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hum Vaccin Immunother	6. 最初と最後の頁 3687-3691
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/21645515.2021.1943989.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshita K, Ishiwada N, Takeuchi N, Takahashi Y, Fukasawa C, Hishiki H, Hoshino T, Shimojo N.	4. 巻 26
2. 論文標題 Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide antibody levels in Japanese young patients with hematological malignancies and asplenia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 959-962
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2020.04.021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mori S, Ueki Y, Ishiwada N.	4. 巻 33
2. 論文標題 Impact of Janus kinase inhibitors on antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol .	6. 最初と最後の頁 312-317
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/mr/roac029.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takeshita K , Ishiwada N , Takeuchi N , Ohkusu M , Ohata M , Hino M , Hishiki H , Takeda Y , Sakaida E , Shimojo N , Hamada H
2. 発表標題 Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with hematological malignancies who were outside recommended ages for routine vaccination
3. 学会等名 The 3rd Asian Pneumococcal Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	竹下 健一 (Takeshita Kenichi)		
研究協力者	竹内 典子 (Takeuchi Noriko)		
研究協力者	大楠 美佐子 (Ohkusu Misako)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------