

- ・入所、入院、在宅の状況、6歳未満の同居家族の有無。
- ・日常生活動作(ADL)。障害高齢者の日常生活自立度判定基準に従い8段階。
- ・基礎疾患の保有状況(高血圧、脂質異常症、心臓病、脳出血・脳梗塞・脳卒中、糖尿病、腎疾患など)、在宅酸素療法の有無。
- ・呼吸器疾患の保有状況(肺気腫症、慢性気管支炎、その他のCOPD、肺線維症、気管支喘息、肺結核)
- ・肺炎球菌ワクチンの接種時期(1年単位で5年前まで)。
- ・季節性インフルエンザワクチン接種歴(1シーズン単位で3シーズン前まで)。
- ・新型インフルエンザワクチン接種の有無
- ・喫煙ならびに飲酒習慣。

## 5. 統計学的解析

解析は、シーズン毎と全期間(2009.8.10から2012.2.10)において行なった。シーズンは、以下のとおり定義した。

(1) 2009-2010シーズン：次シーズン(2010-2011シーズン)のワクチン接種が2010.10.1に開始されたことから、研究開始日(2009.8.10)から2010.9.30までとした。

(2) 2010-2011シーズン：次シーズン(2011-2012シーズン)のワクチン接種が2011.10.1に開始されたことから、2010.10.1から2011.9.30までとした。

(3) 2011-2012シーズン：2011.10.1から現時点(2012.2.10)まで。

症例と対照の特性比較では、Wilcoxon rank sum test、Chi-square test、Fisherの正確検定、Student's t-testを適宜必要な箇所に用いた。

インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎に対する粗OR、調整OR、およびそれぞれの95% CIをConditional logistic modelにより算出した。多変量モデルに含めた因子は、以下のとおりである。調整因子に用いたADLは、3段階(生活自立、準寝たきり、寝たきり)とした。

(1) 2009-2010シーズン：新型インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患、ADL。季節性インフルエンザワクチンの検討では、新型インフルエンザワクチンの代わりに季節性インフルエンザワクチンをモデルに含めた。

(2) 2010-2011シーズン：インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患、ADL。

(3) 2011-2012シーズン：インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患。例数不足の

ため、ADLをモデルに含めることができなかった。

(4) 全期間：インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患、ADL。なお、2009-2010シーズンはインフルエンザA2009(H1N1)が流行したため、インフルエンザワクチンとして新型インフルエンザワクチンを考慮した。

次に、全期間において、症例を「肺炎球菌性肺炎」に限定して、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの粗OR、調整OR、およびそれぞれの95% CIをConditional logistic modelにより算出した。多変量モデルに含めた変数は、インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患である。「肺炎球菌性肺炎」の定義は、胸部X線写真で肺炎陰影を認め、肺炎球菌の尿中抗原陽性、喀痰グラム染色にて肺炎球菌検出、喀痰培養あるいは血液培養にて肺炎球菌検出、のいずれかに該当する者、とした。

統計学的に有意なレベルは、 $p < 0.05$ とした。解析には、SAS Version 9.3(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

(倫理面への配慮)

1) 本研究は大阪市立大学医学部、聖マリア学院大学ならびに各研究参加施設の倫理委員会の承認を得た。

2) インフォームド・コンセント

研究の趣旨については、文書により担当医が対象者(あるいは代諾者)に説明し、同意については、自記式質問票への回答をもって得られたとした。なお、参加拒否を可能とする配慮については、依頼文書中に明記した。

3) 個人情報の保護

解析に際しては、個人名は一切公表せず、調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。また、調査票は施錠したキャビネットに保管した。

## C. 研究結果

### 1. 特性比較

2012年2月10日時点で、千葉県、静岡県、愛知県、京都府、福岡県の12医療機関より対象者の登録があり、肺炎症例は85名(男性51名、女性34名)、対照は153名(男性91名、女性62名)であった(表1)。

(1) 2009-2010シーズン

平均年齢は、症例78.1歳、対照77.7歳(表2)。症例群と対照群の季節性インフルエンザワクチン接種率(33% vs. 46%,  $p=0.158$ )と新型インフルエンザワクチン接種率(31% vs. 39%,  $p=0.382$ )は、症例群では対照群

に比べて低いものの有意差を認めるには至らなかった。肺炎球菌ワクチン接種率は、差を認めなかった(27% vs. 24%,  $p=0.649$ )。

#### (2) 2010-2011シーズン

平均年齢は、症例78.4歳、対照78.4歳(表3)。症例群と対照群のインフルエンザワクチン接種率(26% vs. 59%,  $p=0.013$ )は、症例群では対照群に比べて有意に低値を示した。肺炎球菌ワクチン接種率は、差を認めなかった(17% vs. 17%,  $p=1.000$ )。

#### (3) 2011-2012シーズン

平均年齢は、症例77.7歳、対照77.4歳(表4)。インフルエンザワクチン接種率(29% vs. 59%,  $p=0.062$ )は、症例群では対照群に比べて低く、境界域の有意差を示した。肺炎球菌ワクチン接種率は、症例群では対照群に比べて低いものの有意差は認めていない(29% vs. 48%,  $p=0.228$ )。

### 2. インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎に対するOR

#### (1) 2009-2010シーズン

肺炎に対する調整ORは、新型インフルエンザワクチン接種0.66(95%CI=0.28-1.55)、季節性インフルエンザワクチン接種0.40(95%CI=0.16-1.02)、肺炎球菌ワクチン接種1.43(95%CI=0.55-3.71)となった(表5)。新型インフルエンザワクチン接種では、肺炎に対するORは1より小さい値を示した。季節性インフルエンザワクチン接種のOR低下は、境界域の有意差を認めた。肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する予防効果は検出するに至らなかった。

#### (2) 2010-2011シーズン

肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種0.06(95%CI=0.01-0.56)、肺炎球菌ワクチン接種0.72(95%CI=0.15-3.52)となった(表6)。インフルエンザワクチン接種のOR低下は統計学的有意差を示した。肺炎球菌ワクチン接種では、肺炎に対する調整ORは1より小さい値を示した。

#### (3) 2011-2012シーズン

肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種0.25(95%CI=0.04-1.59)、肺炎球菌ワクチン接種0.68(95%CI=0.14-3.39)となった(表7)。インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対するORは、1より低下した。

#### (4) 全期間

肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン

接種0.36(95%CI=0.19-0.71)、肺炎球菌ワクチン接種1.05(95%CI=0.53-2.11)となった(表8)。インフルエンザワクチン接種は、有意なORの低下を認め、肺炎予防効果を示した。肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する予防効果は明らかではなかった。

### 3. インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの「肺炎球菌性肺炎」に対するOR

全期間における肺炎球菌性肺炎症例は20名(男性12名、女性8名)、その対照は36名(男性22名、女性14名)であった(表9)。症例群と対照群の肺炎球菌ワクチン接種率(10% vs. 14%)は、症例群でやや低率であった。

「肺炎球菌性肺炎」に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種1.21(95%CI=0.35-4.24)、肺炎球菌ワクチン接種0.73(95%CI=0.11-4.98)となった(表10)。インフルエンザワクチン接種では、肺炎球菌性肺炎の予防効果を認めなかった。肺炎球菌ワクチン接種では、肺炎球菌性肺炎に対するORは1より低下した。

## D. 考察

わが国の人口の高齢化は著しく、2005年に20.2%であった65歳以上の高齢者の割合は、2015年には26.9%、2055年には40.5%となることが予想され、超高齢化が急速に進展している<sup>1)</sup>。肺炎はわが国の死因の4位であり、2009年の肺炎死亡者は112,004人で、肺炎の死亡率はとくに80歳以上の高齢者で高くなっている<sup>1)</sup>。

CDCは、高齢者に対するワクチン接種により肺炎の予防効果および費用対効果を認めるという研究結果に基づき、インフルエンザワクチン<sup>2)</sup>と肺炎球菌ワクチン<sup>3)</sup>の接種を奨励している。

わが国においては、厚生科学研究の結果<sup>4)</sup>を基に、2001年11月、予防接種法が一部改正され、65歳以上の高齢者などに対するインフルエンザワクチン接種が一部公費負担で接種できるようになった。その結果、高齢者の接種率は上昇してきており、2011年度は61%の見込みで、先進諸国の60~70%に近づいている。

肺炎球菌ワクチンは、わが国ではハイリスクグループや高齢者に対して認可されている<sup>5)</sup>。肺炎球菌ワクチンは任意の予防接種であるが、最近、肺炎球菌ワクチン接種事業を行う自治体が急増しており、2012年2月現在、全国において公費助成を行う自治体は671カ所(全国の38%)に達している<sup>6)</sup>。これまで

の肺炎球菌ワクチンの累積使用量から計算すると、65歳以上の高齢者における接種率は16%になる<sup>6)</sup>。また、わが国でも2009年10月より米国と同様に肺炎球菌ワクチンの再接種が認められるようになった。

Deguchiらの施設入所高齢者を対象とした研究では、インフルエンザワクチン接種はインフルエンザ様疾患の発症、入院、死亡に対して予防効果を認めた<sup>7)</sup>。一方、Haraらは地域在住高齢者を対象としたコホート研究を行い、インフルエンザワクチン接種のインフルエンザ様疾患に対する予防効果を報告した<sup>8)</sup>。肺炎球菌ワクチンの有効性について、Maruyamaらの老人ホーム入所者を対象とした研究<sup>9)</sup>では、肺炎球菌ワクチン接種は肺炎球菌性肺炎を予防し、肺炎球菌性肺炎による死亡を減少させることを明らかにした。また、Kawakamiらの65歳以上の高齢者を対象とした研究<sup>10)</sup>では、肺炎球菌ワクチン接種は75歳以上の高齢者においてすべての原因菌による肺炎に効果的であった。

インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用による高齢者に対する肺炎や死亡に対する予防効果については、Nicholらの研究<sup>11)</sup>やChristensonらの研究<sup>12)</sup>においてその併用効果が確認されている。香港で行われた高齢者を対象とした大規模なコホート研究により、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用効果が明らかにされ、香港政府は慢性の基礎疾患のある高齢者にインフルエンザワクチンに加え肺炎球菌ワクチンの接種費無料化を決定した<sup>13)</sup>。

今回の調査期間中にわが国においても新型インフルエンザの流行がみられ、新型インフルエンザワクチンの高齢者肺炎に対する予防効果を検討する機会を得た。新型インフルエンザワクチン接種の肺炎に対する調整ORは1より小さい値となり、高齢者肺炎を予防する傾向を示した。

2009-2010シーズン以降現在までを集計し解析した結果、インフルエンザワクチン接種はORの低下を認め、有意に肺炎の予防効果を示した。一方、肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する予防効果は、2010-2011、2011-2012シーズンにおいて軽度認められたものの、2009-2010シーズンにおいてORが1を上回っていたため、3シーズンまとめると明らかではなかった。高齢者がインフルエンザに罹患した際の肺炎合併率は8.7~28.6%と報告されている<sup>14)</sup>。インフルエンザワクチン接種によりインフルエンザの発病を予防し、そ

の結果として二次性の細菌性肺炎を抑制したものと考えられる。肺炎球菌ワクチンについては、肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの調整ORは0.73(95%CI=0.11-4.98)と低下した。肺炎症例数85例のうち肺炎球菌性肺炎は20例と少なかったため、肺炎球菌性肺炎に対する予防効果が不安定となった可能性は否定できない。また、わが国では2009年10月まで肺炎球菌ワクチンの再接種が認められていなかったため、5年以上経過した症例ではその効果が減弱していたことも推察される。肺炎球菌ワクチン接種からの年数も含めた検討も必須である。

今後、研究参加施設数を増加させることにより対象数を蓄積して、両ワクチンの高齢者肺炎に対する有効性を検証していきたい。また、費用対効果についても検討が必要である。

## E. 結論

今回の結果では、インフルエンザワクチン接種による高齢者肺炎の予防効果が示された。肺炎球菌ワクチン接種による肺炎予防効果は検出するには至らなかったが、肺炎球菌性肺炎に対してはORが1を下回り、予防しうる可能性を示唆していた。今後、対象数の蓄積により、両ワクチンの高齢者肺炎に対する有効性を検証する必要がある。

## 文献

- 1) 厚生労働統計協会：衛生の主要指標、人口動態、死亡。国民衛生の動向・厚生指標(増刊)、58：49-61, 2011.
- 2) CDC: Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 57(RR-7):1-60, 2008.
- 3) CDC: Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 46(RR-8):1-23, 1997.
- 4) 神谷 齊、鈴木幹三、廣田良夫、他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 厚生科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)総合研究報告書(平成9年~11年度)、2000、p1-10.
- 5) 鈴木幹三、山本俊信、菅 栄：市中肺炎. 総合臨床 59(3)：395-399, 2010.
- 6) MSD株式会社：社内資料、2012年2月.

- 7) Deguchi Y, Takasugi Y, Nishimura K, et al: Vaccine effectiveness for influenza in the elderly in welfare nursing homes during an influenza A(H3N2) epidemic. *Epidemiol Infect* 125 : 393-397, 2000.
- 8) Hara M, Sakamoto T, Tanaka K, et al: Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza-like illness among community-dwelling elderly: population-based cohort study in Japan. *Vaccine* 24: 5546-51, 2006.
- 9) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al :Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents : double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1004 doi:10.1136/bmj.c1004
- 10) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al : Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 28: 7063-7069, 2010.
- 11) Nichol KL: The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 17: S91-S93, 1999.
- 12) Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al: Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older; a prospective study. *Lancet* 357: 1008-1011, 2001.
- 13) Hung IFN, Leung AYM, Chu DWS, et al: Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination:A prospective cohort study. *CID* 51: 1007-1016, 2010.
- 14) 鈴木幹三：高齢者の呼吸器感染予防。老年歯科医学18(4)：301-308, 2004.
- 2) 鈴木幹三、秋山理明、岡本理恵：感染症関連法規（結核の取扱いの推移を含む）。第32回生涯教育講演会（日本呼吸器学会編・発行）、東京、p93-105, 2011
- 3) 鈴木幹三、山本洋行、矢野久子：在宅医療における感染症の管理と予防に対する今後の展望－行政の立場から－。化学療法の領域27：2533-2540, 2011

## 2. 学会発表

- 1) 福留元美、矢野久子、鈴木幹三、他：外来職員の免疫獲得の現状と感染予防に関する認識と知識。第26回日本環境感染学会総会、横浜、2011.2
- 2) 長崎由紀子、矢野久子、鈴木幹三、他：外来受付職員の医療関連感染予防のための行動と課題。第26回日本環境感染学会総会、横浜、2011.2
- 3) 山本洋行、矢野久子、鈴木幹三、他：外来での医療関連感染予防のための問診票の評価。第26回日本環境感染学会総会、横浜、2011.2

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kanzo Suzuki : Oral care and aspiration pneumonia. Manual for oral care(Nagato Natsume ed.), Quintessence Publishing Co., Tokyo, p32-34, 2011

表 1. 地域別登録者（全期間）

	症例 (N = 85)	対照 (N = 153)	計 (N = 238)
千葉	1 (1%)	1 (1)	2 (1)
静岡	1 (1)	2 (1)	3 (1)
愛知	31 (36)	61 (40)	92 (39)
京都	15 (18)	30 (20)	45 (19)
福岡	37 (44)	59 (39)	96 (40)

表 2. 特性比較（2009-2010 シーズン）

	症例 (n = 48)	対照 (n = 85)	P
年齢（歳）	78.1 (65 - 95)	77.7 (65 - 97)	0.800*
性			
男	28 (58%)	50 (59)	0.956 †
女	20 (42)	35 (41)	
呼吸器の基礎疾患			
なし	32 (67)	52 (61)	0.528 †
あり	16 (33)	33 (39)	
新型インフルエンザワクチン			
非接種	33 (69)	52 (61)	0.382 †
接種	15 (31)	33 (39)	
季節性インフルエンザワクチン			
非接種	32 (67)	46 (54)	0.158 †
接種	16 (33)	39 (46)	
肺炎球菌ワクチン			
非接種	35 (73)	65 (76)	0.649 †
接種	13 (27)	20 (24)	
日常生活自立度			
生活自立	33 (69)	67 (79)	0.376 †
準寝たきり	3 (6)	5 (6)	
寝たきり	12 (25)	13 (15)	
現在の病気			
高血圧	21 (44)	36 (42)	0.921 †
脂質異常症	4 (8)	11 (13)	0.407 †
心臓病	10 (21)	20 (24)	0.695 †
脳出血・脳梗塞・脳卒中	6 (13)	10 (12)	0.920 †
糖尿病	5 (10)	12 (14)	0.523 †
腎臓病	2 (4)	6 (7)	0.491 †

\* Wilcoxon rank sum test, † Chi-square test, ‡ Fisher の正確検定

表 3. 特性比較 (2010-2011 シーズン)

	症例 (n = 23)	対照 (n = 41)	P
年齢 (歳)	78.4 (65 - 92)	78.4 (65 - 94)	0.998*
性			
男	13 (57%)	22 (54)	0.825 †
女	10 (43)	19 (46)	
呼吸器の基礎疾患			
なし	13 (57)	21 (51)	0.683 †
あり	10 (43)	20 (49)	
インフルエンザワクチン			
非接種	17 (74)	17 (41)	0.013 †
接種	6 (26)	24 (59)	
肺炎球菌ワクチン			
非接種	19 (83)	34 (83)	1.000 ‡
接種	4 (17)	7 (17)	
日常生活自立度			
生活自立	14 (61)	33 (80)	0.230 †
準寝たきり	3 (13)	3 (7)	
寝たきり	6 (26)	5 (12)	
現在の病気			
高血圧	7 (30)	22 (55)	0.060 †
脂質異常症	3 (13)	6 (15)	1.000 ‡
心臓病	4 (17)	14 (35)	0.136 †
脳出血・脳梗塞・脳卒中	4 (17)	4 (10)	0.448 ‡
糖尿病	2 (9)	8 (21)	0.298 ‡
腎臓病	1 (4)	3 (8)	1.000 ‡

\* Student's t-test, † Chi-square test, ‡ Fisher の正確検定

表 4. 特性比較 (2011-2012 シーズン)

	症例 (n = 14)	対照 (n = 27)	P
年齢 (歳)	77.7 (65 - 90)	77.4 (65 - 90)	0.915*
性			
男	10 (71%)	19 (70)	1.000 †
女	4 (29)	8 (30)	
呼吸器の基礎疾患			
なし	9 (64)	15 (56)	0.5941 †
あり	5 (36)	12 (44)	
インフルエンザワクチン			
非接種	10 (71)	11 (41)	0.062 †
接種	4 (29)	16 (59)	
肺炎球菌ワクチン			
非接種	10 (71)	14 (52)	0.228 †
接種	4 (29)	13 (48)	
日常生活自立度			
生活自立	12 (86)	24 (89)	0.352 †
準寝たきり	1 (7)	3 (11)	
寝たきり	1 (7)	0 (0)	
現在の病気			
高血圧	10 (71)	17 (65)	1.000 †
脂質異常症	2 (14)	6 (23)	0.689 †
心臓病	4 (29)	10 (38)	0.731 †
脳出血・脳梗塞・脳卒中	1 (7)	2 (8)	1.000 †
糖尿病	2 (14)	6 (23)	0.689 †
腎臓病	0 (0)	1 (4)	1.000 †

\* Student's t-test, † Chi-square test, ‡ Fisher の正確検定

表 5. インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎に対するオッズ比： 2009-2010 シーズン ( N = 133 )

	症例 ( N = 48 ) n ( % )	対照 ( N = 85 ) n ( % )	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR	95% CI	P
新型インフルエンザワクチン								
非接種	33 ( 69 )	52 ( 61 )	1			1		
接種	15 ( 31 )	33 ( 39 )	0.70	0.31 - 1.55	0.375	0.66 *	0.28 - 1.55	0.335
季節性インフルエンザワクチン								
非接種	32 ( 67 )	46 ( 54 )	1			1		
接種	16 ( 33 )	39 ( 46 )	0.47	0.20 - 1.10	0.082	0.40 †	0.16 - 1.02	0.054
肺炎球菌ワクチン								
非接種	35 ( 73 )	65 ( 76 )	1			1		
接種	13 ( 27 )	20 ( 24 )	1.37	0.56 - 3.35	0.493	1.43 *	0.55 - 3.71	0.458

\* モデルに含めた変数：新型インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患、ADL (3段階)。

† モデルに含めた変数：季節性インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患、ADL (3段階)。

表 6. インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎に対するオッズ比： 2010-2011 シーズン ( N = 64 )

	症例 ( N = 23 ) n ( % )	対照 ( N = 41 ) n ( % )	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR *	95% CI	P
インフルエンザワクチン								
非接種	17 ( 74 )	17 ( 41 )	1			1		
接種	6 ( 26 )	24 ( 59 )	0.09	0.01 - 0.70	0.022	0.06	0.01 - 0.56	0.014
肺炎球菌ワクチン								
非接種	19 ( 83 )	34 ( 83 )	1			1		
接種	4 ( 17 )	7 ( 17 )	1.00	0.27 - 3.66	1.000	0.72	0.15 - 3.52	0.685

\* モデルに含めた変数：インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患、ADL (3段階)。



表 7. インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎に対するオッズ比： 2011-2012 シーズン ( N = 41 )

	症例 (N=14) n (%)	対照 (N=27) n (%)	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR *	95% CI	P
インフルエンザワクチン								
非接種	10 (71)	11 (41)	1			1		
接種	4 (29)	16 (59)	0.23	0.05 - 1.18	0.078	0.25	0.04 - 1.59	0.143
肺炎球菌ワクチン								
非接種	10 (71)	14 (52)	1			1		
接種	4 (29)	13 (48)	0.43	0.10 - 1.82	0.249	0.68	0.14 - 3.39	0.636

\* モデルに含めた変数：インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患。

表 8. インフルエンザワクチン\*と肺炎球菌ワクチンの肺炎に対するオッズ比： 全期間 ( N = 238 )

	症例 (N=85) n (%)	対照 (N=153) n (%)	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR †	95% CI	P
インフルエンザワクチン								
非接種	60 (71)	80 (52)	1			1		
接種	25 (29)	73 (48)	0.40	0.21 - 0.76	0.005	0.36	0.19 - 0.71	0.003
肺炎球菌ワクチン								
非接種	64 (75)	113 (74)	1			1		
接種	21 (25)	40 (26)	0.98	0.51 - 1.89	0.956	1.05	0.53 - 2.11	0.882

\* 2009-2010シーズンは、新型インフルエンザワクチン、2010-2011シーズン以降は、季節性インフルエンザワクチンとする。

†モデルに含めた変数：インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患、ADL (3段階)。

表 9. 特性比較（症例を肺炎球菌性肺炎に限定）：全期間

	症例 (n= 20)	対照 (n= 36)
性別		
男性	12 (60%)	22 (61)
女性	8 (40)	14 (39)
呼吸器の基礎疾患		
なし	14 (70)	22 (61)
あり	6 (30)	14 (39)
インフルエンザワクチン*		
非接種	10 (50)	18 (50)
接種	10 (50)	18 (50)
肺炎球菌ワクチン		
非接種	18 (90)	31 (86)
接種	2 (10)	5 (14)

\* 2009-2010シーズンは、新型インフルエンザワクチン、  
2010-2011シーズン以降は、季節性インフルエンザワクチンとする

表 10. インフルエンザワクチン\*と肺炎球菌ワクチンの肺炎球菌性肺炎に対するオッズ比：全期間（N = 56）

	症例 (N=20) n (%)	対照 (N=36) n (%)	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR †	95% CI	P
インフルエンザワクチン								
非接種	10 (50)	18 (50)	1			1		
接種	10 (50)	18 (50)	1.23	0.35 - 4.28	0.751	1.21	0.35 - 4.24	0.764
肺炎球菌ワクチン								
非接種	18 (90)	31 (86)	1			1		
接種	2 (10)	5 (14)	0.74	0.11 - 4.90	0.753	0.73	0.11 - 4.98	0.750

\* 2009-2010シーズンは、新型インフルエンザワクチン、2010-2011シーズン以降は、季節性インフルエンザワクチンとする  
†モデルに含めた変数：インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患

#### 4) 新規ワクチン分科会

## インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する 先行研究(症例対照研究)のレビュー、および症例対照研究の実施に向けた質問票の作成

研究協力者：小林 真之（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究分担者：中野 貴司（川崎医科大学小児科学）

### 研究要旨

5歳未満の小児における侵襲性細菌感染症に対するインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの有効性を評価する多施設共同症例対照研究を計画している。そこで、研究計画策定にあたって、小児における両ワクチンの有効性を評価した先行症例対照研究、インフルエンザ菌・肺炎球菌による小児の侵襲性感染症のリスク因子を検討した先行研究について、レビューを実施した。

両ワクチンの有効性を評価した報告の多くでは、ワクチンに含有されている菌の血清型(serotype)による髄膜炎または侵襲性感染症を症例の定義としており、そのような研究においては概して高いワクチン有効率が報告されていた。一方、他の細菌によるものも含めた市中肺炎を症例と定義したHibワクチン有効性研究、ワクチンに含有されないserotypeも含めた肺炎球菌による侵襲性感染症を症例として解析した小児用肺炎球菌ワクチン有効性研究では、統計学的に有意なワクチン有効性を示せなかった研究もあった。対照の選定においては、全ての研究で年齢が、一部の研究では性別、出生地、居住地がマッチングに使用されていた。また、リスク因子としては、早産・非母乳栄養・通園状況・基礎疾患・受動喫煙・社会経済学的因子などが報告されていた。

### A. 研究目的

先進諸外国と比し10～20年の遅れをとったものの、わが国でもHibワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンが導入、そして接種費用の公費助成が全国的に実施され、接種率の向上、さらに小児における侵襲性細菌感染症の減少が期待される。これを機に、本研究班の班員・研究協力者およびその他の協力者の参加により、小児におけるインフルエンザ菌・肺炎球菌による侵襲性感染症について、両ワクチンの有効性およびその他の発病に関連する因子について検討する多施設共同症例対照研究を計画している。

今回、調査の実施要領や質問票の作成にあたって、小児における両ワクチンの有効性を評価した先行症例対照研究、インフルエンザ菌・肺炎球菌による侵襲性感染症のリスク因子を検討した先行研究のレビューを実施した。

### B. 研究方法

PubMedを用いた文献検索を行った。有効性研

究については、Hibワクチンで(Hib vaccine)AND (effectiveness)AND(case control study)、肺炎球菌ワクチンで(pneumococcal conjugate vaccine)AND (effectiveness)AND(case control study)で検索し、Englishで制限した。リスク因子に関する研究については、(Haemophilus influenzae)AND(invasive disease)AND(risk factor)、および(Streptococcus pneumoniae OR pneumococcus)AND(invasive disease)AND(risk factor)で検索し、Englishで制限した。

(倫理面への配慮)

本研究はすでに論文報告された先行研究のレビューであり、倫理面で問題となる事項はない。

### C. 研究結果

系統的レビューにより抽出された論文のうち、小児におけるワクチン有効性を評価した該当症例対照研究はHibワクチンについて7編、小児用肺炎球菌ワクチンについて4編であった。小児における侵襲性感染症のリスク因子に関する研究は、インフルエンザ

菌について15編、肺炎球菌について11編であった。

表1にHibワクチン有効性を評価した症例対照研究8編を概説する<sup>1-7)</sup>。ほとんどの研究で、インフルエンザ菌b型による髄膜炎、肺炎、侵襲性感染症に対する高いワクチン有効性が報告されている。一部の研究で、統計学的に有意なワクチン有効性を検出できていないが、他の細菌によるものも含めた市中肺炎を症例の定義に用いていることや、sample sizeの不足が主要な原因となっているものと考察される<sup>6,8)</sup>。対照は、隣人から登録されているものが多かったが、出生登録、病院受診者等から選定している研究もあった。年齢は全ての研究においてマッチング項目とされていたが、その他に性別、出生地、居住地をマッチさせている研究もあった。

表2に小児用肺炎球菌ワクチン有効性を評価した症例対照研究4編を示す<sup>9-12)</sup>。全ての研究でワクチンに含有される7つの菌の血清型(serotype)の肺炎球菌による侵襲性感染症に対する高いワクチン有効性が報告されている。しかしserotypeを限定しない侵襲性感染症に対する有効性の解析においては、統計学的に有意なワクチン有効性を検出し得なかった研究もある<sup>11)</sup>。対照は病院受診者、出生登録、健康保険登録より選定されており、マッチングの項目はHibワクチンに関する先行研究と同様であった。

表3にレビューによって抽出されたインフルエンザ菌による侵襲性感染症のリスク因子を示す<sup>13-27)</sup>。防御因子として母乳栄養など、リスク因子として通園・通園開始時期、他の小児との同居、最近の同胞の罹病状況、受動喫煙、低世帯収入、中耳炎・喘息・アレルギーの既往などが報告されていた。

表4にレビューによって抽出された肺炎球菌による侵襲性感染症のリスク因子を示す<sup>25,28-37)</sup>。防御因子として母乳栄養、リスク因子として早産および低出生体重、同胞あり、通園・通園開始時期、受動喫煙、基礎疾患、喘息、鎌状赤血球症、急性リンパ性白血病などが報告されていた。

#### D. 考察

新規研究計画の立案に際して、関連先行研究を系統的にレビューした。Hibワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンとも、ワクチンに含有されるserotypeに起因する侵襲性細菌感染症について、ほとんどの先行研究で高い有効性が報告されていた。一方、他の細菌によるものも含めた市中肺炎を症例と定義したHibワ

クチン有効性研究、ワクチンに含有されないserotypeも含めた肺炎球菌による侵襲性感染症を症例として解析した肺炎球菌ワクチン有効性研究では、統計学的に有意なワクチン有効性を示せなかった研究もあった<sup>6,11)</sup>。今回計画中の研究についても、原因菌のserotypeを特定することが望ましいと考えられた。対照は、隣人、病院受診者、出生登録、健康保険登録等から選定されていたが、本邦における実行可能性を考慮し、研究計画の立案にあたっては慎重に考慮する必要があると考えられた。年齢は全ての先行研究でマッチングされており、その他、性別、出生地、居住地をマッチングの項目に加えている研究もあった。

また、小児におけるインフルエンザ菌、肺炎球菌による侵襲性感染症の関連因子について、先行研究より抽出し、これを参考に新規研究において使用する調査票を作成した。

#### E. 結論

新規研究計画の立案、調査票の作成にあたって、先行研究のレビューを実施し、調査項目や研究実施上の問題点について論拠を得た。今後、調査医療機関の拡大、対象者の登録に着手する。

#### 参考文献

- 1) Fleming JA, Dieye Y, Ba O, et al. Effectiveness of haemophilus influenzae type B conjugate vaccine for prevention of meningitis in Senegal. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:430-2.
- 2) Lee EH, Lewis RF, Makumbi I, et al. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine is highly effective in the Ugandan routine immunization program: a case-control study. *Trop Med Int Health* 2008;13:495-502.
- 3) Lee EH, Corcino M, Moore A, et al. Impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine on bacterial meningitis in the Dominican Republic. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24:161-8.
- 4) Baqui AH, El Arifeen S, Saha SK, et al. Effectiveness of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine on prevention of pneumonia and meningitis in Bangladeshi children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:565-71.
- 5) Shapiro ED. Case-control studies of the effectiveness of vaccines: validity and assessment of potential bias. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:127-31.

- 6) de Andrade AL, de Andrade JG, Martelli CM, et al. Effectiveness of Haemophilus influenzae b conjugate vaccine on childhood pneumonia: a case-control study in Brazil. *Int J Epidemiol* 2004;33:173-81.
- 7) Jafari HS, Adams WG, Robinson KA, Plikaytis BD, Wenger JD. Efficacy of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines and persistence of disease in disadvantaged populations. The Haemophilus Influenzae Study Group. *Am J Public Health* 1999;89:364-8.
- 8) Bower C, Condon R, Payne J, Burton P, Watson C, Wild B. Measuring the impact of conjugate vaccines on invasive Haemophilus influenzae type b infection in Western Australia. *Aust N Z J Public Health* 1998;22:67-72.
- 9) Domínguez A, Ciruela P, García-García JJ, et al. Effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study. *Vaccine* 2011;29:9020-5.
- 10) Deceuninck G, De Wals P, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine using a 2+1 infant schedule in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:546-9.
- 11) Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;44:1436-41.
- 12) Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006;368:1495-502.
- 13) Clements DA, Weigle KA, Gilbert GL. A case-control study examining risk factors for invasive Haemophilus influenzae type b disease in Victoria, Australia 1988-90. *J Paediatr Child Health* 1995;31:513-8.
- 14) Arnold C, Makintube S, Istre GR. Day care attendance and other risk factors for invasive Haemophilus influenzae type b disease. *Am J Epidemiol* 1993;138:333-40.
- 15) Petersen GM, Silimperi DR, Chiu CY, Ward JI. Effects of age, breast feeding, and household structure on Haemophilus influenzae type b disease risk and antibody acquisition in Alaskan Eskimos. *Am J Epidemiol* 1991;134:1212-21.
- 16) Takala AK, Eskola J, Palmgren J, et al. Risk factors of invasive Haemophilus influenzae type b disease among children in Finland. *J Pediatr* 1989;115:694-701.
- 17) Cochi SL, Fleming DW, Hightower AW, et al. Primary invasive Haemophilus influenzae type b disease: a population-based assessment of risk factors. *J Pediatr* 1986;108:887-96.
- 18) Istre GR, Conner JS, Broome CV, Hightower A, Hopkins RS. Risk factors for primary invasive Haemophilus influenzae disease: increased risk from day care attendance and school-aged household members. *J Pediatr* 1985;106:190-5.
- 19) Wolff MC, Moulton LH, Newcomer W, Reid R, Santosham M. A case-control study of risk factors for Haemophilus influenzae type B disease in Navajo children. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:263-6.
- 20) Muhlemann K, Alexander ER, Weiss NS, Pepe M, Schopfer K. Risk factors for invasive Haemophilus influenzae disease among children 2-16 years of age in the vaccine era, Switzerland 1991-1993. The Swiss H. Influenzae Study Group. *Int J Epidemiol* 1996;25:1280-5.
- 21) McVernon J, Andrews N, Slack M, Moxon R, Ramsay M. Host and environmental factors associated with Hib in England, 1998-2002. *Arch Dis Child* 2008;93:670-5.
- 22) Vadheim CM, Greenberg DP, Bordenave N, et al. Risk factors for invasive Haemophilus influenzae type b in Los Angeles County children 18-60 months of age. *Am J Epidemiol* 1992;136:221-35.
- 23) Ramakrishnan M, Moisi JC, Klugman KP, et al. Increased risk of invasive bacterial infections in African people with sickle-cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;329-37.
- 24) Pereiro I, Diez-Domingo J, Segarra L, Ballester A, Albert A, Morant A. Risk factors for invasive disease among children in Spain. *J Infect* 2004;320-9.
- 25) Petersen GM, Silimperi DR, Rotter JI, et al. Genetic factors in Haemophilus influenzae type b disease susceptibility and antibody acquisition. *J Pediatr* 1987;110:228-33.
- 26) Olowokure B, Spencer NJ, Hawker JI, Blair I, Smith RL. Invasive Haemophilus influenzae disease: an ecological study of sociodemographic risk factors before and after the introduction of Hib conjugate vaccine. *Eur J Epidemiol* 2003;18:363-7.

- 27) Takala AK, Clements DA. Socioeconomic risk factors for invasive Haemophilus influenzae type b disease. J Infect Dis 1992;165 Suppl 1:S11-5.
- 28) Hjuler T, Wohlfahrt J, Simonsen J, et al. Perinatal and crowding-related risk factors for invasive pneumococcal disease in infants and young children: a population-based case-control study. Clin Infect Dis 2007;1051-6.
- 29) Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. Pediatrics 1999;103:E28.
- 30) 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.
- 31) Pilishvili T, Zell ER, Farley MM, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children in the era of conjugate vaccine use. Pediatrics 2010:e9-17.
- 32) Haddad MB, Porucznik CA, Joyce KE, et al. Risk factors for pediatric invasive pneumococcal disease in the Intermountain West, 1996-2002. Ann Epidemiol 2008;139-46.
- 33) Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. N Engl J Med 2005;2082-90.
- 34) Pereiró I, Díz-Domingo J, Segarra L, Ballester A, Albert A, Morant A. Risk factors for invasive disease among children in Spain. J Infect 2004;48:320-9.
- 35) Venetz I, Schopfer K, Muhlemann K. Paediatric, invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985-1994. Swiss Pneumococcal Study Group. Int J Epidemiol 1998;27:1101-4.
- 36) Siedler A, Reinert RR, Toschke M, Al-Lahham A, von Kries R. Regional differences in the epidemiology of invasive pneumococcal disease in toddlers in Germany. Pediatr Infect Dis J 2005;1114-5.
- 37) Meisel R, Toschke AM, Heiligensetzer C, Dilloo D, Laws HJ, von Kries R. Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2007;457-60.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 中野貴司. 7価肺炎球菌コンジュゲート(結合型)ワクチン. 医薬ジャーナル. 2011: 47(2):761-767.
- 2) 中野貴司. 肺炎球菌, Hib, ロタウイルス. 保健師ジャーナル. 2011: 67(12):1086-1093.
- 3) 中野貴司. 肺炎球菌予防戦略の展開～結合型ワクチンの中耳炎予防効果は?. 小児耳鼻咽喉科. 2011: 32(3):297-304.

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表1. Hibワクチン有効性に関する症例対照研究

Ref. no.	Country	Age	Disease of case	Serotype	Control	Maching	Vaccine Effectiveness (95%CI)
1	USA	1.5-23m	meningitis	Hib	neighbourhood	age, residence	95.8(67.9-99.4)%
2	Uganda	3-59m	meningitis	Hib	neighbourhood, hospital	age	99(92-100)%, 96(80-100)%
3	Dominica	<5y	meningitis	Hib	neighbourhood	age	94(60-100)%
4	Bangladesh	<2y	meningitis, pneumonia	Hib	community, hospital	age, sex, pace	89(28-100)%, 93(53-100)% against meningitis
5	USA	>1.5y	invasive disease	Hib	birth registry	date and town of birth	88(57-97)%
6	Brazil	≤2y	community acqired pneumonia	bacterial	neighbourhood	age	31(-9-57)%
7	USA	2-18m	invasive disease	Hib	bith certificate	date and county of birth	86(16-98)%
8	Australia	2-59m	invasive disease	Hib	midwife's notification	age, sex, residence	75(-266-98%)

表2. 小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する症例対照研究

Ref. no.	Country	Age	Disease of case	Serotype	Control	Maching	Vaccine Effectiveness (95%CI)
9	Spain	7-59m	invasive disease	vaccine serotypes	hospital	age, sex, etc.	93.7(51.8-99.2)%
10	Canada	2-59m	invasive disease	vaccine serotypes	health insurance registy	age	92(83-96)%(60% for any serotype)
11	Spain	<5y	invasive disease	vaccine serotypes	hospital	birth date and hospital	88(9-98)%(38% NS for any serotype)
12	USA	3-59m	invasive disease	vaccine serotypes	birth certificate	age, zip code	96(93-98)%, 81(57-92)%



表3. インフルエンザ菌による侵襲性感染症のリスク因子

Ref. no.	Protective factor	Risk factor
13		通園、同居家族数、最近の同胞の罹病、母の出生地
14	母乳栄養	通園、6歳未満児2人以上との同居、同居家族数、喫煙暴露、低世帯収入、アフリカンアメリカン
15	母乳栄養	同居家族数
16	6ヶ月以上の母乳栄養	通園(およびその1ヶ月目)、7歳未満の同胞、中耳炎の既往、入院の既往
17	母乳栄養	通園(2~5ヶ月で最大)、同居家族数、黒人
18	母乳栄養	通園
19	母乳栄養	2歳未満児との共同ケア、木材による暖房、齧歯類、家畜
20	通学	喘息、アレルギー
21		頻繁な抗菌薬の使用、片親
22		2人以上の喫煙者との同居、6人以上との同居、母が黒人
23		鎌状赤血球症
24		喫煙暴露、4人以上との同居
25-27		人口密度、小児の人口密度、遺伝的素因

表4. 肺炎球菌による侵襲性感染症のリスク因子

Ref. no.	Protect	Risk factor
28		早産・低出生体重(6ヶ月未満において)、年長の同胞あり(5ヶ月未満において)、通園(開始後2ヶ月以内)
29	現在の母乳栄養	基礎疾患、3カ月以内の通園
30	母乳	集団ケア、家族内に喫煙者あり
31		男性、基礎疾患、集団ケア、健康保険なし
32	母乳	慢性基礎疾患、鼓膜チューブ手術
33		喘息
34		15歳未満の同胞あり(2歳未満において)、通園(2歳未満において)
23,35-37		鎌状赤血球症、通園、頭蓋骨骨折の既往、急性リンパ性白血病

## インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの 有効性に関する症例対照研究

研究分担者：中野 貴司（川崎医科大学小児科学）  
共同研究者：田中 孝明（川崎医科大学小児科学）  
共同研究者：笠井 正志（長野県立こども病院総合小児科）  
共同研究者：田中 敏博（JA静岡厚生連静岡厚生病院小児科）  
共同研究者：福島 慎二（東京医科大学病院感染制御部）  
研究協力者：小林 真之（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

### 研究要旨

小児における侵襲性細菌感染症に対するインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの有効性を評価する多施設共同症例対照研究の研究計画を策定した。「インフルエンザ菌または肺炎球菌による侵襲性感染症によって調査医療機関に入院した、5歳未満の小児(原因菌が確定された者)」を症例とし、症例の友人から年齢と性別がマッチした対照を登録する(場合によっては調査医療機関の外来受診者より登録することも考慮する)。担当医より疾病に関する情報(原因菌や診断病名など)、対象者(保護者)よりワクチン接種状況(接種回数、接種日、ロット番号を母子手帳等で確認)、身体因子、基礎疾患、既往歴、生活環境・習慣(通園状況、母乳栄養、同居家族数、受動喫煙、同胞の通園・通学状況、両親の年齢・教育歴、等)についての情報を収集する。これらより、Hibワクチン、肺炎球菌ワクチンの有効性を推定し、侵襲性細菌感染症罹患についてのワクチン以外の関連因子についても検討する。

### A. 研究目的

先進諸外国と比し10～20年の遅れをとったものの、わが国でもHibワクチン・小児用肺炎球菌ワクチン接種の公費助成が全国的に実施され、接種率の向上、さらに小児における侵襲性細菌感染症の減少が期待される。これを機に、本研究班の班員・研究協力者およびその他の協力者の参加により、小児におけるインフルエンザ菌・肺炎球菌による侵襲性感染症について、両ワクチンの有効性およびその他の罹患に関連する因子について検討するため、多施設共同・症例対照研究を実施する。

### B. 研究方法

#### 他施設共同・症例対照研究

##### 1. 対象

(症例) インフルエンザ菌または肺炎球菌による侵襲性感染症\*により調査医療機関に入院した、5歳未

満の小児(原因菌が確定された者)。

##### \* 侵襲性細菌感染症

血液、髄液、関節液など、本来は無菌環境である身体内部から採取した検体から起原菌が分離された感染症

(対照) 各症例に対し、性・年齢が対応する小児を2人、症例の友人から選出し、対照とする。年齢は①3ヵ月～6ヵ月未満、②6ヵ月～1歳未満、③1歳児、④2歳児、⑤3歳児、⑥4歳児の6区分で対応。この方法で対照が登録できない場合、一般小児科外来(乳児健診を含む)受診者から登録する。対照については、インフルエンザ菌・肺炎球菌による侵襲性感染症の既往がある者、また罹患中およびその明確な疑いのある者を除外する。

##### 2. 方法

①症例について、医師記入用調査票により、原因菌(可

能であれば血清型 (serotype) も)、診断病名、発症日、入院日、合併症、転帰等、疾病について情報収集する。

②症例・対照について、保護者記入用調査票により、ワクチン接種状況 (接種回数、接種日、ロット番号を母子手帳等で確認)、接種・未接種理由、人口動態学的特性、出生状況、身体因子、基礎疾患、既往歴、生活環境・習慣 (通園状況、母乳栄養、同居家族数、受動喫煙、同胞の通園・通学状況、両親の年齢・教育歴、等) について、情報収集する。

③多変量解析の手法を用いて、背景特性を調整した侵襲性感染症罹患に対するワクチン接種のオッズ比 (OR) を算出し、ワクチン有効率 ( $[1-OR] \times 100\%$ ) を推定する。また、ワクチン以外の関連因子について検討する。

(倫理面への配慮)

今後最終的にプロトコールを確定し、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理委員会での審査・承認を経たうえで本研究の実施にとりかかる予定である。また、必要に応じて各調査施設における倫理委員会の審査・承認を得る。

## C. 研究結果

本研究は計画段階である。

## D. 考察

個人レベルにおける両ワクチンの有効性について検討した研究は多くはなく、本邦においては本研究が初となると考えられる。全国的に公費助成が開始されたことにより、両ワクチンの接種率向上が見込まれるが、本研究によって推定されるワクチン有効率は、集団免疫効果のため、人口集団における接種率の影響を受けることを理解しておく必要がある。また、原因菌の血清型 (serotype) を特定することによって、vaccine serotype に特異的なワクチン有効性を評価することが可能となる。

## E. 結論

各調査施設において分離菌の血清型を特定する方法を含め、検討事項を残すものの、新規研究計画を示した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 中野貴司. 7価肺炎球菌コンジュゲート (結合型) ワクチン. 医薬ジャーナル. 2011; 47(2): 761-767.
- 2) 中野貴司. 肺炎球菌, Hib, ロタウイルス. 保健師ジャーナル. 2011; 67(12): 1086-1093.
- 3) 中野貴司. 肺炎球菌予防戦略の展開～結合型ワクチンの中耳炎予防効果は?. 小児耳鼻咽喉科. 2011; 32(3): 297-304.

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 肺炎球菌ワクチン・Hibワクチンの小児疾患に対する 有効性に関する前向き調査研究（研究計画）

研究分担者：森 満（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座教授）  
研究協力者：堤 裕幸（札幌医科大学医学部小児科学講座教授）  
研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座講師）  
研究協力者：伏木 康弘（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座非常勤講師）  
研究協力者：長谷川 準子（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座兼任助教）

### 研究要旨

小児を対象にワクチン接種に関する有効性、特に肺炎球菌ワクチン・Hibワクチンの疾患予防に対する有効性を検討するため、コホート研究を実施する。

### A. 研究目的

日本においても、2007年にHibワクチン（アクトヒブ(R)）が、2009年に肺炎球菌ワクチン（プレベナー(R)）が認可されることとなった。以降全国的にも徐々に公費負担の地域が増え、上記ワクチンの接種率も上昇してきている。肺炎球菌、インフルエンザ菌によっておこる細菌性髄膜炎は重症率が高く、症状が急速に悪化して死に至るケースも少なくない病気であり、早い段階での治療開始が重要である。しかしながら、現代医学でも早期発見は難しいため、ワクチンの効果が期待される場所である。さらに近年は、肺炎球菌、インフルエンザ菌の急速な耐性化がすすんでおり、急性中耳炎の治療にも難渋する症例が多数報告され<sup>1,2)</sup>、問題視されてきている。

また、共働き世帯の増加による集団保育児の件数は今後さらに増加・低年齢化に向かうと予想されている。集団保育児は肺炎球菌、インフルエンザ菌等の保菌率も高く<sup>3)</sup>、ワクチン接種による感染予防対策は非常に重要な課題となってくる。しかし、一部の研究で、例えば肺炎球菌ワクチン接種による急性中耳炎全体の予防効果は5~7%に留まり<sup>4)</sup>、急性中耳炎における全肺炎球菌に対するワクチンカバー率が62.9%であるのに対して<sup>5-7)</sup>、実際の予防効果が低い可能性も指摘されている。そこで、小児を対象にワクチン接種に関する有効性、特に肺炎球菌ワクチン・Hibワクチンの疾患予防に対する有効性を検討

するため、コホート研究を実施する。

### B. 研究方法

札幌市内15か所の幼稚園・保育園に通う児童1,000人を対象として、コホート研究を行う。対象者に対する説明を行い、同意を取得した後、質問紙による調査を行い、既往歴やワクチン接種歴などの情報を収集する。ワクチン接種の効果を判定するため、基礎調査から4か月ごとに3年間、新たに罹患した小児疾患と新たに接種したワクチンに関する追跡調査を行う。追跡調査は質問紙を郵送で回収する調査を基本とするが電話による聞き取り調査も行う。罹患した疾患の中で医療機関を受診したものについては、その受診医療機関へ照会するものとする。

これら総ての情報はコード化を実施し、解析に付す。解析では、①ワクチン接種群と非接種群での疾病予防効果の差、②ワクチン接種群と非接種群の疾病重症化率の差、③集団保育開始前にワクチン接種が開始されている群と集団保育後にワクチン接種が開始されている群との疾病予防効果の差、等を検討する。（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）および疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）を遵守して施行される。実施者は、本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、試験内容について十分説明した上で、本申請書に添付