

% 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(23% vs. 21%, $p=0.815$)。

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0.62(95%CI=0.26-1.46)、肺炎球菌ワクチン接種1.34(0.48-3.78)となった(表3)。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。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。

接種パターン別の調整ORは、インフルエンザワクチンのみ接種0.76(0.30-1.92)、肺炎球菌ワクチンのみ接種2.20(0.56-8.62)、両ワクチンとも接種0.55(0.13-2.30)であった(表4)。

2. 2010-2011シーズン

平均年齢は、症例78.1歳、対照78.3歳(表5)。症例群と対照群のインフルエンザワクチン接種率(25% vs. 57%, $p=0.012$)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. 14%, $p=1.000$)。基礎疾患では高血圧が対照群で多くみられた(29% vs. 55%, $p=0.045$)。

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(0.01-0.57)、肺炎球菌ワクチン接種0.86(0.19-3.99)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。

接種パターン別の調整ORは、インフルエンザワクチンのみ接種0.07(0.01-0.67)、肺炎球菌ワクチンのみ接種1.06(0.14-8.30)、両ワクチンとも接種0.04(0.002-1.08)であった(表7)。

3. 2011-2012シーズン

平均年齢は、症例76.5歳、対照75.8歳(表8)。インフルエンザワクチン接種率(40% vs. 55%, $p=0.097$)は、症例群では対照群に比べて低いが、有意差は認めなかった。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(20% vs. 32%, $p=0.154$)。

肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種0.53(0.22-1.27)、肺炎球菌ワクチン接種0.45(0.15-

1.40)となった(表9)。インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種では、肺炎に対する調整ORはともに1より小さい値を示した。

接種パターン別の調整ORは、インフルエンザワクチンのみ接種0.50(0.18-1.40)、肺炎球菌ワクチンのみ接種0.40(0.07-2.17)、両ワクチンとも接種0.25(0.06-0.98)であった(表10)。両ワクチン接種のOR低下は、統計学的有意差を示した。

4. 2012-2013シーズン(2013.2.13まで)

平均年齢は、症例79.7歳、対照78.3歳(表11)。インフルエンザワクチン接種率(57% vs. 65%, $p=0.608$)、肺炎球菌ワクチン接種率(29% vs. 27%, $p=1.000$)は、ともに有意差は認めていない。呼吸器の基礎疾患は、症例群で有意に高値を示した(50% vs. 12%, $p=0.018$)。

肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種0.56(0.12-2.61)、肺炎球菌ワクチン接種1.53(0.20-11.7)となった(表12)。インフルエンザワクチン接種の肺炎に対するORは、1より低下した。

5. 2010.10.1から2013.2.13まで

平均年齢は、症例77.5歳、対照76.9歳(表13)。症例群と対照群のインフルエンザワクチン接種率(39% vs. 58%, $p=0.005$)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(20% vs. 26%, $p=0.332$)。基礎疾患では糖尿病が対照群で多くみられた(12% vs. 23%, $p=0.041$)。また、ADLの低い者が症例群で多かった(27% vs. 13%, $p=0.010$)。

肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種0.40(0.21-0.76)、肺炎球菌ワクチン接種0.73(0.34-1.57)となった(表14)。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ORは、1より低下した。

接種パターン別の調整ORは、インフルエンザワクチンのみ接種0.43(0.21-0.89)、肺炎球菌ワクチンのみ接種0.90(0.26-3.04)、両ワクチンとも接種0.27(0.10-0.74)であった(表15)。インフルエンザワクチンのみ接種、両ワクチンとも接種で有意なORの低下を認め、肺炎予防効果を示した。

6. 症例を「肺炎球菌性肺炎」に限定した検討

2010.10.1から2013.2.13までに肺炎球菌性肺炎症例

は22名(男性14名、女性8名)、その対照は42名(男性26名、女性16名)であった(表16)。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(5% vs. 19%, $p=0.147$)。

D. 考察

わが国の人口の高齢化は著しく、2010年に23.0%であった65歳以上の老年人口の割合は、2060年には39.9%となることが予想され、超高齢化が急速に進展している¹⁾。肺炎は、2011年に脳血管疾患にかわりわが国の死因の第3位となり、2011年の肺炎死亡者は124,652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¹⁾。

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²⁾と肺炎球菌ワクチン³⁾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⁴⁾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たが、2011年時点から接種率の伸びが止まる傾向がみられている。

23価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⁵⁾。肺炎球菌ワクチンは任意の予防接種であるが、最近、高齢者を対象とした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12月現在、全国において公費助成を行う自治体は896カ所(全国の51%)に達している⁶⁾。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推定19%になる⁶⁾。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。

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⁷⁾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⁸⁾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⁹⁾やChristensonらの研究¹⁰⁾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¹¹⁾。

今回の調査期間中にわが国においてもインフルエンザA(H1N1)パンデミックがみられ、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。

2010-2011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による肺炎予防効果は検出できなかった。両ワクチンの接種パターン別の解析において、肺炎球菌ワクチン接種単独の肺炎に対する予防効果を検出するには至らなかったが、インフルエンザワクチンに肺炎球菌ワクチンを併用することにより、インフルエンザワクチン単独よりさらにORの低下を認め、予防効果は有意であった。

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¹²⁾。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。また、高齢者の市中肺炎においても肺炎球菌が病原細菌として最も頻度が高く、インフルエンザワクチンに肺炎球菌ワクチンを併用することにより肺炎予防効果が増大したと考えられる。

肺炎球菌ワクチン単独の肺炎予防効果を検討するには、肺炎球菌性肺炎に限定した解析が必要である。肺炎球菌性肺炎に限定した場合、症例群の肺炎球菌ワクチン接種率は、対照群に比べて低いものの現時点では有意差は認めていない。肺炎球菌性肺炎は22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。

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明らかとなった。肺炎球菌ワクチン接種単独による肺炎予防効果は検出するには至らなかったが、インフルエンザワクチンに肺炎球菌ワクチンを併用することによる予防効果は有意であった。今後、対象数の蓄積により、両ワクチン的高齢者肺炎に対する有効性を検証する必要がある。

参考文献

- 1) 厚生労働統計協会：衛生の主要指標、人口静態、人口動態。国民衛生の動向・厚生指標(増刊)、59：42-72, 2012.
- 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12月.
- 7) 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
- 8) 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.
- 9) 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.

- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木幹三：在宅抗菌薬治療。今日の治療指針2012年版(山口 徹、北原光夫、福井次矢総編集)医学書院、東京、p1319-1320, 2012
- 2) 広瀬かおる、續木雅子、林 嘉光、鈴木幹三：高齢者入所施設における肺炎球菌ワクチンのインフルエンザワクチンとの同時接種及び再接種に対する認識と対応についての調査。日本公衛誌59：407-414, 2012
- 3) 鈴木幹三、矢野久子：質疑応答Q & A 公衆衛生デイサービスなど利用前の感染症検査の必要性・対応。日本医事新報 No4622：60-61, 2012
- 4) 鈴木幹三、林 嘉光、菅 栄、矢野久子：高齢者介護施設における感染管理体制。化学療法の領域 28：2349-2354, 2012

2. 学会発表

- 1) 福留元美、矢野久子、鈴木幹三、他：外来職員のウイルス感染症の免疫獲得状況と課題。第27回日本環境感染学会総会、福岡、2012.2
- 2) 長崎由紀子、矢野久子、鈴木幹三、他：中央採血室における医療関連感染予防のための職員の行動と課題。第27回日本環境感染学会総会、福岡、2012.2
- 3) 山本洋行、矢野久子、鈴木幹三、他：外来での症状・症候による感染予防のための問診票の評価。第27回日本環境感染学会総会、福岡、2012.2
- 4) 脇本寛子、矢野久子、鈴木幹三、他：外来診療に従事する医師のウイルス感染症抗体保有状況と感

染予防行動に関する知識. 第27回日本環境感染学会総会、福岡、2012.2

- 5) 木戸内清、稲葉静代、鈴木幹三、他：職業感染制御：基幹病院から医療圏への展開. 第86回日本感染症学会総会、長崎、2012.4
- 6) 鈴木幹三、鷺尾昌一、今井誠一郎、他：高齢者肺炎に対する季節性インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果に関する症例対照研究. 第86回日本感染症学会総会、長崎、2012.4
- 7) 鈴木幹三：教育講演 2 感染制御チーム (ICT) に必要な感染症関連法規. 第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会、福岡、2012.11
- 8) 鈴木範子、小野田梓生、鈴木幹三、他：特別養護老人ホームで発生したサポウイルスによる集団感染性胃腸炎の一事例. 第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会、福岡、2012.11
- 9) 太田千晴、宇佐美郁治、鈴木幹三、他：高齢者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果：症例対照研究. 第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会、福岡、2012.11
- 10) 鷺尾昌一、藤澤伸光、鈴木幹三、他：高齢者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果. 第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会、福岡、2012.11

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. 地域別登録者数 (2013.2.13 現在)

地域	2009-2010 シーズン			2010-2011 シーズン			2011-2012 シーズン			2012-2013 シーズン			全研究期間		
	症例	対照	計	症例	対照	計	症例	対照	計	症例	対照	計	症例	対照	計
関東	0	0	0(0%)	1	1	2(3)	0	0	0(0)	0	0	0(0)	1	1	2(1)
東海	15	29	44(33)	9	17	26(39)	29	57	86(66)	11	22	33(83)	64	125	189(51)
近畿	3	6	9(7)	9	18	27(41)	7	14	21(16)	0	0	0(0)	19	38	57(15)
九州	30	50	80(60)	5	6	11(17)	9	14	23(18)	3	4	7(17)	47	74	121(33)
計	48	85	133	24	42	66	45	85	130	14	26	40	131	238	369

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)	
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	37 (77)	67 (79)	0.815†
接種	11 (23)	18 (21)	
呼吸器の基礎疾患			
なし	32 (67)	52 (61)	0.528†
あり	16 (33)	33 (39)	
呼吸器以外の基礎疾患			
高血圧	21 (44)	36 (42)	0.876†
脂質異常症	4 (8)	12 (14)	0.325†
心臓病	10 (21)	20 (24)	0.721†
脳出血、脳梗塞、脳卒中	6 (13)	10 (12)	0.900†
糖尿病	5 (10)	12 (14)	0.539†
腎臓病	2 (4)	6 (7)	0.710‡
日常生活動作(ADL)			
生活自立	33 (69)	67 (79)	0.196†
準寝たきり、寝たきり	15 (31)	18 (21)	

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

表 3. 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)

	症例 (N=48) n (%)	対照 (N=85) 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	33 (69)	52 (61)	1			1		
接種	15 (31)	33 (39)	0.70	0.31 - 1.55	0.375	0.62	0.26 - 1.46	0.272
肺炎球菌ワクチン								
非接種	37 (77)	67 (79)	1			1		
接種	11 (23)	18 (21)	1.28	0.49 - 3.35	0.620	1.34	0.48 - 3.78	0.576

* 新型インフルエンザワクチン

† 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(2段階)

表 4. ワクチン接種(インフルエンザワクチン*と肺炎球菌ワクチン)パターンの肺炎に対するオッズ比 (2009-2010 シーズン)

	症例 (N=48) n (%)	対照 (N=85) n (%)	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR†	95% CI	P
インフルワク、肺炎球菌ワク 両方非接種	27 (56)	46 (54)	1			1		
インフルワクのみ接種	10 (21)	21 (25)	0.77	0.31 - 1.89	0.566	0.76	0.30 - 1.92	0.561
肺炎球菌ワクのみ接種	6 (13)	6 (7)	2.18	0.57 - 8.26	0.252	2.20	0.56 - 8.62	0.257
インフルワク、肺炎球菌ワク 両方接種	5 (10)	12 (14)	0.66	0.17 - 2.58	0.548	0.55	0.13 - 2.30	0.414

* 新型インフルエンザワクチン

† 呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)で調整

表 5. 特性比較 (2010-2011 シーズン)

	症例 (n = 24)	対照 (n = 42)	P
年齢(歳)	78.1 (65 - 92)	78.3 (65 - 94)	0.948*
性			
男	14 (58 %)	23 (55)	0.779†
女	10 (42)	19 (45)	
インフルエンザワクチン			
非接種	18 (75)	18 (43)	0.012†
接種	6 (25)	24 (57)	
肺炎球菌ワクチン			
非接種	20 (83)	36 (86)	1.000‡
接種	4 (17)	6 (14)	
呼吸器の基礎疾患			
なし	13 (54)	21 (50)	0.745†
あり	11 (46)	21 (50)	
呼吸器以外の基礎疾患			
高血圧	7 (29)	23 (55)	0.045†
脂質異常症	4 (17)	7 (17)	1.000‡
心臓病	4 (17)	14 (33)	0.144†
脳出血、脳梗塞、脳卒中	4 (17)	4 (10)	0.448‡
糖尿病	2 (8)	8 (20)	0.301‡
腎臓病	1 (4)	3 (7)	1.000‡
日常生活動作(ADL)			
生活自立	15 (63)	34 (81)	0.099†
準寝たきり、寝たきり	9 (37)	8 (19)	

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

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)

	症例 (N=24) n (%)	対照 (N=42) 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	18 (75)	18 (43)	1			1		
接種	6 (25)	24 (57)	0.09	0.01 - 0.70	0.022	0.06	0.01 - 0.57	0.014
肺炎球菌ワクチン								
非接種	20 (83)	36 (86)	1			1		
接種	4 (17)	6 (14)	1.16	0.32 - 4.14	0.825	0.86	0.19 - 3.99	0.851

* 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(2段階)

表 7. ワクチン接種(インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン)パターンの肺炎に対するオッズ比
(2010-2011 シーズン)

	症例 (N=24) n (%)	対照 (N=42) n (%)	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR *	95% CI	P
インフルワク、肺炎球菌ワク 両方非接種	15 (63)	16 (38)	1			1		
インフルワクのみ接種	5 (21)	20 (48)	0.09	0.01 - 0.82	0.032	0.07	0.01 - 0.67	0.022
肺炎球菌ワクのみ接種	3 (13)	2 (5)	1.17	0.15 - 9.35	0.885	1.06	0.14 - 8.30	0.955
インフルワク、肺炎球菌ワク 両方接種	1 (4)	4 (10)	0.08	0.004-1.51	0.091	0.04	0.002-1.08	0.056

* 呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)で調整

表 8. 特性比較 (2011-2012 シーズン)

	症例 (n = 45)	対照 (n = 85)	P
年齢(歳)	76.5 (65 - 94)	75.8 (65 - 95)	0.683*
性			
男	31 (69 %)	60 (71)	0.841†
女	14 (31)	25 (29)	
インフルエンザワクチン			
非接種	27 (60)	38 (45)	0.097†
接種	18 (40)	47 (55)	
肺炎球菌ワクチン			
非接種	36 (80)	58 (68)	0.154†
接種	9 (20)	27 (32)	
呼吸器の基礎疾患			
なし	33 (73)	52 (61)	0.166†
あり	12 (27)	33 (39)	
呼吸器以外の基礎疾患			
高血圧	25 (56)	46 (54)	0.876†
脂質異常症	9 (20)	22 (26)	0.454†
心臓病	10 (22)	23 (27)	0.547†
脳出血、脳梗塞、脳卒中	3 (7)	9 (11)	0.542‡
糖尿病	7 (16)	20 (24)	0.286†
腎臓病	1 (2)	3 (4)	1.000‡
日常生活動作(ADL)			
生活自立	37 (82)	77 (91)	0.167†
準寝たきり、寝たきり	8 (18)	8 (9)	

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

表 9. 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)

	症例 (N=45) n (%)	対照 (N=85) 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	27 (60)	38 (45)	1			1		
接種	18 (40)	47 (55)	0.45	0.20 - 1.04	0.063	0.53	0.22 - 1.28	0.158
肺炎球菌ワクチン								
非接種	36 (80)	58 (68)	1			1		
接種	9 (20)	27 (32)	0.46	0.17 - 1.26	0.132	0.45	0.15 - 1.40	0.168

* 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(2段階)

表 10. ワクチン接種(インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン)パターンの肺炎に対するオッズ比 (2011-2012 シーズン)

	症例 (N=45) n (%)	対照 (N=85) n (%)	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR *	95% CI	P
インフルワク、肺炎球菌ワク 両方非接種	23 (51)	29 (34)	1			1		
インフルワクのみ接種	13 (29)	29 (34)	0.47	0.17 - 1.29	0.141	0.50	0.18 - 1.40	0.187
肺炎球菌ワクのみ接種	4 (9)	9 (11)	0.46	0.09 - 2.38	0.356	0.40	0.07 - 2.17	0.286
インフルワク、肺炎球菌ワク 両方接種	5 (11)	18 (21)	0.28	0.08 - 1.04	0.057	0.25	0.06 - 0.98	0.046

* 呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)で調整

表 11. 特性比較 (2012-2013 シーズン(2013.2.13 まで))

	症例 (n = 14)	対照 (n = 26)	P
年齢(歳)	79.7 (65 - 99)	78.3 (65 - 98)	0.671*
性			
男	5 (36%)	10 (38)	0.864†
女	9 (64)	16 (62)	
インフルエンザワクチン			
非接種	6 (43)	9 (35)	0.608†
接種	8 (57)	17 (65)	
肺炎球菌ワクチン			
非接種	10 (71)	19 (73)	1.000‡
接種	4 (29)	7 (27)	
呼吸器の基礎疾患			
なし	7 (50)	23 (88)	0.018‡
あり	7 (50)	3 (12)	
呼吸器以外の基礎疾患			
高血圧	7 (54)	20 (77)	0.164‡
脂質異常症	1 (7)	3 (12)	1.000‡
心臓病	3 (21)	6 (23)	1.000‡
脳出血、脳梗塞、脳卒中	0 (0)	3 (12)	0.540‡
糖尿病	1 (7)	7 (27)	0.222‡
腎臓病	0 (0)	1 (4)	1.000‡
日常生活動作(ADL)			
生活自立	9 (64)	22 (85)	0.234‡
準寝たきり、寝たきり	5 (36)	4 (15)	

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

表 12. 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
(2012-2013 シーズン(2013.2.13 まで))

	症例 (N=14) n (%)	対照 (N=26) 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	6 (43)	9 (35)	1			1		
接種	8 (57)	17 (65)	0.79	0.24 - 2.55	0.687	0.56	0.12 - 2.61	0.458
肺炎球菌ワクチン								
非接種	10 (71)	19 (73)	1			1		
接種	4 (29)	7 (27)	1.00	0.21 - 4.68	1.000	1.53	0.20 - 11.7	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(2段階)

表 13. 特性比較 (2010.10.1 から 2013.2.13 まで)

	症例 (n = 83)	対照 (n = 153)	P
年齢(歳)	77.5 (65 - 99)	76.9 (65 - 98)	0.694*
性			
男	50 (60%)	93 (61)	0.935†
女	33 (40)	60 (39)	
インフルエンザワクチン			
非接種	51 (61)	65 (42)	0.005†
接種	32 (39)	88 (58)	
肺炎球菌ワクチン			
非接種	66 (80)	113 (74)	0.332†
接種	17 (20)	40 (26)	
呼吸器の基礎疾患			
なし	53 (64)	96 (63)	0.866†
あり	30 (36)	57 (37)	
呼吸器以外の基礎疾患			
高血圧	39 (48)	89 (58)	0.120†
脂質異常症	14 (17)	32 (21)	0.454†
心臓病	17 (20)	43 (28)	0.199†
脳出血、脳梗塞、脳卒中	7 (8)	16 (10)	0.617†
糖尿病	10 (12)	35 (23)	0.041†
日常生活動作(ADL)			
生活自立	61 (73)	133 (87)	0.010†
準寝たきり、寝たきり	22 (27)	20 (13)	

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

表 14. 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
(2010.10.1 から 2013.2.13 まで)

	症例 (N=83) 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	51 (61)	65 (42)	1			1		
接種	32 (39)	88 (58)	0.41	0.22 - 0.76	0.004	0.40	0.21 - 0.76	0.005
肺炎球菌ワクチン								
非接種	66 (80)	113 (74)	1			1		
接種	17 (20)	40 (26)	0.70	0.34 - 1.42	0.323	0.73	0.34 - 1.57	0.413

* 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(2段階)

表 15. ワクチン接種(インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン)パターンの肺炎に対するオッズ比
(2010.10.1 から 2013.2.13 まで)

	症例 (N=83) n (%)	対照 (N=153) n (%)	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR *	95% CI	P
インフルワク、肺炎球菌ワク 両方非接種	43 (52)	54 (35)	1			1		
インフルワクのみ接種	23 (28)	59 (39)	0.44	0.21 - 0.89	0.023	0.43	0.21 - 0.89	0.023
肺炎球菌ワクのみ接種	8 (10)	11 (7)	0.94	0.29 - 3.10	0.921	0.90	0.26 - 3.04	0.859
インフルワク、肺炎球菌ワク 両方接種	9 (11)	29 (19)	0.33	0.13 - 0.87	0.025	0.27	0.10 - 0.74	0.011

* 呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)で調整

表 16. 特性比較 (症例を肺炎球菌性肺炎に限定)
(2010.10.1 から 2013.2.13 まで)

	症例 (n = 22)	対照 (n = 42)	P
性			
男	14 (64 %)	26 (62)	0.892*
女	8 (36)	16 (38)	
インフルエンザワクチン			
非接種	12 (55)	15 (36)	0.147*
接種	10 (45)	27 (64)	
肺炎球菌ワクチン			
非接種	21 (95)	34 (81)	0.147†
接種	1 (5)	8 (19)	
呼吸器の基礎疾患			
なし	12 (55)	22 (52)	0.869*
あり	10 (45)	20 (48)	
日常生活動作(ADL)			
生活自立	17 (77)	36 (86)	0.490†
準寝たきり、寝たきり	5 (23)	6 (14)	

*Chi-square test, †Fisher の正確検定

4) 新規ワクチン分科会

新しく導入されたワクチンの有効性とワクチンによる感染制御に関する研究

研究分担者：中野 貴司（川崎医科大学小児科学）
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）
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）
共同研究者：田中 孝明（川崎医科大学小児科学）

研究要旨

インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンによる小児の侵襲性細菌感染症の予防に関する有効性を検討する目的で、症例対照研究のプロトコルを確定し、2012年4月から全国の小児科入院病床を有する医療機関を調査施設として多施設共同研究を開始する準備が整った。しかし、緊急接種促進事業による両ワクチンの普及にともない、これら病原体による小児期侵襲性細菌感染症患者は大幅に減少した。また、インフルエンザ菌や肺炎球菌の莢膜血清型検査は、健康保険収載が無いこともあり、実施している医療機関は極めて少数であった。このような理由で、症例登録がはかどっていない。今後の定期接種化が考慮されるワクチンの候補として、水痘、ムンプス、ロタウイルスなどがあるが、これら疾患の患者数は多いものの、確定診断法の普遍性が研究計画を作成するうえで問題となる。2012年に定期接種に導入された不活化ポリオワクチン(IPV)については、互換性に関する臨床研究を実施したが、詳細は別の分担研究者より報告される。IPVに関する今後の研究課題として、免疫持続の評価と追加免疫必要性有無の検討があげられる。インフルエンザワクチン接種歴の有無による患者からのウイルス排泄期間への影響については、静岡市内の1医療機関を2010/11シーズンと2011/12シーズンの2流行期に受診した11か月齢から14歳までの患者44例を対象に調査解析した。亜型別では、AH1型患者：7例(ワクチン接種歴有り：3例、無し：4例)、AH3型患者：25例(ワクチン接種歴有り：11例、無し：14例)、B型患者：12例(ワクチン接種歴有り：3例、無し：9例)から採取した検体を解析したが、ワクチン接種歴の有無による差異を検討できるまでには至らなかった。

A. 研究目的

予防接種は国民の健康を守るために欠くことのできない手段である。特に近年は次々と新しいワクチンが導入され、わが国の予防接種を取り巻く状況は大きく変化している。新しく導入されたワクチンが、どの程度の有効性を有するのかを検証しておくことは重要であり、その結果は行政への提言として活かすことができる。本分担研究では、最近導入されたワクチンの有効性について検証した。また、学校保健安全法施行規則一部改正を機に、ワクチンによるインフルエンザの感染制御について、ウイルス排泄期間に着目して検討した。

B. 研究方法

(1) Hibワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究

わが国ではインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン(2008年)、小児用肺炎球菌ワクチン(2010年)の導入に引き続いて、緊急接種促進事業(2010年)により2011年からこれら両ワクチンの全国的な公費助成が始まった。緊急接種促進事業は近未来の定期接種化を見据えたものであり、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、2012年4月以降全国の医療機関を対象として多施設共同・症例対照研究を計画した。対象症例は、インフルエンザ

菌または肺炎球菌による侵襲性感染症(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因菌が分離された感染症)により調査医療機関に入院した5歳未満の小児とする。各対象症例に対し、性・年齢が対応する小児2人を対照として登録する。症例の原因菌、莢膜血清型、診断病名、発症日、病状経過を調査し、また症例・対照のワクチン接種状況、出生状況、基礎疾患、生活環境、栄養方法などを情報収集する。多変量解析の手法を用い、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。

(2) 不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する研究
わが国のポリオ定期接種は、経口生ポリオワクチン(oral polio vaccine, OPV)の2回接種法が長年用いられていたが、2012年9月以降は不活化ポリオワクチン(inactivated polio vaccine, IPV)の4回接種法に転換された。IPV製剤には、すでに海外で長い経験のある野生株ポリオウイルス由来の単独IPVと、わが国で開発されたセービン弱毒株由来のIPVを含有する四種混合ワクチン(DPT-IPV)がある。用いるワクチンや接種回数の変更に伴い、科学的根拠の裏付けや接種スケジュールの調整が必要となり、不活化ポリオワクチンへの円滑な移行に必要な科学的根拠の集積を行った。

(3) インフルエンザの感染制御に関する研究

2012年4月に学校保健安全法施行規則の一部改正が行われ、第2種感染症であるインフルエンザの出席停止期間の見直しが行われた。学校という集団生活の教育現場において感染の伝播を防止することが出席停止の目的である。元来ワクチンは疾患の予防に有効な手段であるが、集団免疫効果やウイルス排泄抑制効果については、インフルエンザワクチンに関する研究はあまり見当たらない。静岡市内の1医療機関を2010/11シーズンと2011/12シーズンの2流行期に受診したインフルエンザ患者から鼻咽頭ぬぐい液を経時的に採取し、ウイルス排泄期間と予防接種歴について調査した。

(倫理面への配慮)

それぞれの研究については(1)本研究の実施について大阪市立大学大学院医学研究科、(2)医療法人相生会、(3)JA静岡厚生連静岡厚生病院の倫理委員

会での承認を経たうえで実施にとりかかった。今後研究の進展にともない、さらに関連各施設での倫理審査が必要となれば、あわせて対応してゆく予定である。

C. 研究結果

(1) Hibワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究

国内各施設に症例登録の参加を呼びかけたところ、緊急促進事業により公費助成が普及することで接種率が上昇し、2011年にはHib・肺炎球菌とも患者数が大幅に減少したことが判明した。厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「新しく開発されたHib,肺炎球菌,ロタウイルス,HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究(研究代表者:庵原俊昭)」では、全国10道府県で小児期細菌性侵襲性感染症の全数調査が行われており、本研究報告による2011年の全国の年間発症総数推計値はHib髄膜炎177例、肺炎球菌髄膜炎111例であった。緊急促進事業が始まる前は、毎年Hib髄膜炎四百数十例、肺炎球菌髄膜炎150例以上が報告されていたのと比較すると大幅な減少であった。2012年はさらに患者数の減少が見込まれている。小児の細菌性髄膜炎の入院治療を行う医療機関は、県の人口規模にもよるが、各県に10数施設以上はあることを考えると、個々の医療機関では年間患者数が零のところも多く、実質的な症例登録は難しいことが判明した。

また、当初は対照症例の登録にはbest friend methodを用いる予定でいたが、施設外への情報持ち出しに関して各施設の制約があり、対照の登録は同施設を受診者からも登録可能とする必要が生じた。さらには、昨年度の本分担研究報告にもあるように、原因菌の莢膜血清型を特定することによって、それら原因菌specificに特異的なワクチン有効性を評価することが可能であり、これを模索する必要があるとなる。すなわち、患者から分離されたインフルエンザ菌と肺炎球菌の莢膜血清型の解析は是非とも必要であるが、健康保険収載が無いこともあり、実施している医療機関は極めて少数であった。

(2) 不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する研究

本研究については、別の分担研究者より詳細な報告が成されるが、野生株ポリオウイルス由来IPVと

セービン弱毒株由来IPVの互換性に関する研究の実施に際して研究協力を行った。また、わが国は今回初回免疫3回と追加免疫1回のIPV計4回接種で基礎免疫を付与するという定期接種スケジュールを導入したが、IPVを用いる海外諸国では4歳以降に追加接種を実施している国が多い(表1)。わが国のスケジュールにおける追加接種の必要性や、必要であるとしたらその接種時期について、今後検討する必要がある。

(3) インフルエンザの感染制御に関する研究

2010/11シーズンと2011/12シーズンの2流行期にわたって、11か月齢から14歳までのインフルエンザ患者44例から経時的に鼻咽頭ぬぐい液を採取して、ウイルス排泄の有無と亜型を決定しウイルス量を定量した。症例の内訳は、AH1型：7例(ワクチン接種歴有り：3例、無し：4例)、AH3型：25例(ワクチン接種歴有り：11例、無し：14例)、B型：12例(ワクチン接種歴有り：3例、無し：9例)であった。学校保健安全法施行規則に定める「発症後5日を経過し、かつ解熱後2日(幼児においては3日)を経過」した時点では、ウイルス排泄が陰性あるいは排泄量が大いに減じた状態になっていたが、ワクチン接種歴の有無による差異を検討できるまでには至らなかった。

D. 考察

Hibワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究では、ワクチン導入直後は接種を済ませた者と未接種の者が混在する状況が想定され、症例対照研究によるワクチン有効率の解析を計画したが、緊急促進事業によりワクチンがある程度普及したことで、登録対象となる該当症例が大幅に減少し、研究の実施が困難となった。現在の接種率は未だ十分に高いとはいえないが、これら両ワクチンは当該病原体の保菌者を減らすなどの作用による集団免疫効果も海外で報告されており、すでにワクチンによる効果が全国的に認められていると考えられた。

今後の研究の方向性として、現在は任意接種であるが今後の定期接種化が検討されている水痘、ムンプス、ロタウイルスなどのワクチンについて、その有効性を検証しておくことは有用である。これらは小児にはありふれた疾患であり、登録患者数の確保という点では実施可能と考えられる。しかし一方で、臨床症状のみでなく血清抗体やウイルスの分離同定により確定診断を行わないと、ワクチンの有効性が

正確には判定できない(表2)。日常診療の中で、全症例に血清診断や便の抗原迅速検査を行うことは困難な場合もあり、また各診断法の感度や特異度も考慮する必要がある。

IPVの互換性の研究については、ワクチンの切り替え直後から科学的根拠が必要となる事項であり、本研究によりわが国のワクチン行政への貢献ができたと考える。IPV接種後の免疫持続と追加免疫の必要性については、是非とも今後の検討が必要である。過去の事例では、細胞培養日本脳炎ワクチンについて、免疫の持続と追加免疫の有効性と安全性、過去の免疫をマウス脳由来ワクチンで行った者における互換性の研究が厚生労働科学研究で実施されたことがある。

学校保健安全法の出席停止期間については、しばしば議論される。今回その一部改正が行われたことも機に、予防接種による患者のインフルエンザウイルス排泄期間への影響、すなわち感染制御効果を検討したが、いまだ解析可能な十分な症例数には達していない。今後も検討を継続してゆく予定である。

E. 結論

Hibワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンについては、計画した症例対照研究実施以前に、そのワクチン効果により著明な患者減少が国内で観察された。その他に研究を行うべきワクチンの候補を検討したい。IPVの互換性に関する研究は予防接種行政にも貢献できたと考えられ、今後のわが国でのIPV接種スケジュール確立に寄与できるような研究を継続したい。インフルエンザについては、ワクチンによる感染制御について解析対象症例を増やして検討を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中野貴司. 肺炎球菌コンジュゲート(結合型)ワクチンの現状と将来. 松本慶蔵 監修、改訂3版 肺炎球菌ワクチンの新しい展開. 医薬ジャーナル社, 大阪. pp30-51, 2012.
- 2) 中野貴司. ポリオワクチン～生と不活化どちらがよいか. 小児科診療. 2012; 75(4): 624-630.
- 3) 中野貴司. 序(ミニ特集: 不活化ポリオワクチン). 小児科臨床. 2012. 65(11): 2277-2280.

- 4) 中野貴司. インフルエンザ治療薬で早期解熱して外出すると、人に感染してしまうのでしょうか. また、新しくなった学校保健安全法のインフルエンザにおける出席停止基準について教えてください. インフルエンザ. 2012:13(3):170.
- 5) 中野貴司. インフルエンザワクチンの有用性. 臨床と研究. 2012:89(12):1662-1666.
3. その他
なし

2. 学会発表

- 1) 中野貴司. 第82回日本衛生学会学術総会(2012年3月24日 - 26日). シンポジウム11(包括的感染症制御研究会)“わが国における感染症対策の動向と課題” S11-4「ポリオとそのワクチンの動向」. 2012年3月26日. 京都.
- 2) 中野貴司. 第86回日本感染症学会総会・学術講演会. シンポジウム3“乳幼児期に接種するワクチンの現状と展望”「ポリオワクチン」. 2012年4月25 - 26日(25日). 長崎.
- 3) 中野貴司. 第3回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 教育講演11「ワクチンについて、これだけは知っておきたい!～保護者、医療者からよくある質問を中心に、あなたの疑問に答えます～」. 2012年9月2日. 福岡.
- 4) 中野貴司. 第16回日本ワクチン学会学術集会(2012年11月17～18日). シンポジウム“ポリオワクチンの臨床”「2つのポリオワクチン～生と不活化、光と影」. 2012年11月18日. 横浜.
- 5) 中野貴司. 第44回日本小児感染症学会総会・学術集会(2012年11月24～25日). シンポジウム“国際シンポジウム International Symposium-Vaccine Preventable Diseases-”「先進国での不活化ポリオワクチン導入 Introduction of inactivated poliovirus vaccine (IPV) in industrialized countries」. 2012年11月24日. 北九州.
- 6) 田中敏博、中野貴司、他. 第44回日本小児感染症学会総会・学術集会(2012年11月24～25日). 抗インフルエンザ薬による治療と鼻汁吸引液中のインフルエンザウイルス:2011/2012シーズンの調査研究より. 2012年11月24日. 北九州.

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

表 1. 海外諸国における I P V を用いた定期接種スケジュール

国名	I P V の 接 種 回 数 と 時 期						
米国	①(2ヵ月)	②(4ヵ月)		③(6-18ヵ月)	④(4-6歳)		
カナダ	①(2ヵ月)	②(4ヵ月)		③(6ヵ月) ④(12-18ヵ月)	⑤(4-6歳)		
英国	①(2ヵ月) ②(3ヵ月) ③(4ヵ月)				④(3-5歳)	⑤(13-18歳)	
フランス	①(2ヵ月) ②(3ヵ月) ③(4ヵ月)			④(12-18ヵ月)	⑤(6歳) ⑥(11歳) ⑦(16歳)		
スウェーデン		①(3ヵ月)	②(5ヵ月)	③(12ヵ月)	④(6歳)		
オランダ		①(3ヵ月) ②(4ヵ月) ③(5ヵ月)		④(12ヵ月)	⑤(4歳) ⑥(9歳)		

表 2. 有効性検討の候補となるワクチン予防可能疾患

	Hib	肺炎球菌	水痘	ムンプス	ロタ
臨床症状	髄膜炎 その他侵襲 性感染症	髄膜炎 その他侵襲 性感染症	発疹	唾液腺腫脹	胃腸炎
確定診断1	細菌培養	細菌培養	IgM抗体	IgM抗体	迅速診断 キット
確定診断2	莢膜血清型	莢膜血清型	ウイルス分 離 PCR	ウイルス分 離 その他	genotype

肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎に対する有効性に関する後向き調査研究

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：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座准教授）
研究協力者：堤 裕幸（札幌医科大学医学部小児科講座教授）

研究要旨

後向き観察研究のデザインで、札幌市の認可保育所に通う0歳から6歳までの園児に対する肺炎球菌ワクチン接種の急性中耳炎に対する疾患予防に対する有効性を検討した。2012年4月に10保育所の園児1570人を調査対象候補者として、調査研究に参加するよう依頼したところ、632名が参加した（参加率40.3%）。632人の調査対象者に調査票を配布して、過去における種々のワクチン接種と種々の疾病罹患を調査した。肺炎球菌ワクチン接種の急性中耳炎罹患に対する有効性を、性別、年齢の他、環境因子（同胞の人数、同居家族の人数、同居喫煙者数）が交絡要因となる可能性があったので、ロジスティック回帰分析によってそれらの要因を調整し検討したところ、有意に有効性が示された（肺炎球菌ワクチン接種のリスク比0.08, 95%信頼区間 0.04-0.17, $P<0.001$ ）。比較検討のため、その他の任意接種のワクチン（Hibワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチン）についても解析を行った。個々のワクチンで検討するとあたかも急性中耳炎に効果が認められるようにみえるが、その他の任意接種のワクチンも交絡要因としてロジスティック回帰分析によって調整すると、肺炎球菌ワクチン接種のみが急性中耳炎罹患予防に対する有効性を示した（肺炎球菌ワクチン接種のリスク比0.16, 95%信頼区間 0.05-0.45, $P<0.001$ ）。

A. 研究目的

日本においても、2009年に7価肺炎球菌結合型ワクチン（プレバナー（R）、以下PCV7）が認可され、以降全国的に徐々に公費負担の地域も増え、上記ワクチンの接種率も上昇してきている。

PCV7は肺炎球菌によって引き起こされる、小児の細菌性髄膜炎等の予防に有効性が示されており、重症率が高い疾患の予防として大変重要である。しかしながら近年は、肺炎球菌の急速な耐性化がすすんでおり、耐性菌による急性中耳炎の治療に難渋する症例が多数報告され^{1,2)}、問題視されている。急性中耳炎のリスクファクターとして集団保育、同胞の多さ、同居家族の喫煙等が、急性中耳炎を反復する要因として低年齢での罹患等が知られているが、共働き世帯の増加等、社会構造の変化による集団保育児童数は今後さらに増加・低年齢化に向かうことは避けられないと予測される。国内では1年間で耳鼻科

を受診した急性中耳炎の約75%が集団保育児であるとする報告もある¹⁾。集団保育児は保菌率も高いことが知られており³⁾、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言える。

しかし、北カリフォルニアやフィンランドで行われた大規模臨床研究では、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5~6%に留まり⁴⁾、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60%台であるのに対して⁵⁻⁸⁾、実際の予防効果が低い可能性も指摘されている。

そこで、小児を対象に肺炎球菌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

札幌市内全10区より、それぞれ1区につき1保育所ずつ、区内で一番入所児童の多い施設を選定する。

全部で10か所の保育所、園児数合計1570人に調査についての説明を行い、同意を取得した632人を対象とし、質問紙による調査を施行する。基礎調査として、既往歴やワクチン接種歴などの情報を収集した。今後は前向き調査として、基礎調査から4ヶ月ごとに3年間、新たに罹患した疾患と新たに接種したワクチンに関する追跡調査も行う。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。基礎調査については、過去1年間の急性中耳炎について、医療機関への照会を実施した。

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、等を検討した。ロジスティック回帰分析によって、リスク比とその95%信頼区間(以下、95%CI)を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究計画や個人情報の管理方法などについて札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。研究対象者には、研究の内容に関する文書による説明と、文書による同意を得た。その際、データは集団として解析されるため個人名が公表されることはないこと、個人情報厳正に管理すること、不参加でも不利益はないこと、研究参加はいつでも撤回できることなどを説明した。調査票は、札幌医科大学医学部公衆衛生学教室で担当者が鍵のかかるロッカーに入れて管理し、入力した電子データはネットワークに接続したコンピューターには保存しないこととした。

C. 研究結果

基礎調査をもとに、生後～平成24年4月30日の期間でPCV7の接種が急性中耳炎罹患に与える影響について、後向きコホート調査を実施した。対象とした園児632人について、PCV7接種前に急性中耳炎罹患歴のある児は非接種群とした。そのため、接種歴・罹患歴の日付に不備のある19人については解析から除外した。最終的に合計613人(接種者301人、非接種者312人)を解析対象者とした。

ワクチン接種者と非接種者の特性比較としては、ワクチン接種者は、より年少であり、同胞数、同居者数の少ない傾向にあり、その他任意接種のワクチンについてもより接種されていると言える(表1)。

アウトカムは「急性中耳炎罹患予防に対する有効性」とし、ロジスティック回帰モデルによりワクチン接種のリスク比(95%信頼区間、P値)を求めた。年齢、性別、同胞の人数、同居家族の人数、同居喫煙者数という要因が交絡要因となる可能性を考え、それらの要因を調整した上で、PCV7の解析と、さらに比較考察のためにHibワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチンについても多変量解析を行った。その結果、PCV7接種の調整オッズ比はアウトカムに対して0.08(95%CI 0.04-0.17, $P<0.001$) (表2)、Hibワクチンについては0.13(95%CI 0.07-0.26, $P<0.001$) (表3)、水痘ワクチンについては0.27(95%CI 0.14-0.51, $P<0.001$) (表4)、おたふくかぜワクチンについては0.25(95%CI 0.133-0.47, $P<0.001$) (表5)であった。

Hibワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチンも交絡要因と考え、調整した結果、PCV7についてのみ0.16(95%CI 0.05-0.45, $P<0.001$) (表6)という有意な結果であった。

D. 考察

PCV7接種群では非接種群に比べて、有意に急性中耳炎の罹患が少なかった。その他任意接種のワクチン(Hibワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチン)についても、年齢、性別と環境因子(同胞の人数、同居家族の人数、同居喫煙者数)についてロジスティック回帰分析を用い、それらの要因を調整した上で、各々のワクチンを解析した。その結果はあたかも、どのワクチンでも急性中耳炎に効果が認められるかのように見える。しかし、Hibワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチンも交絡要因と考え、ロジスティック回帰分析によって多変量解析を行った結果、PCV7のみが急性中耳炎罹患に対して有効性(Efficacy) $(1-0.16) \times 100=84\%$ を示す結果となった。

北カリフォルニアにおける大規模臨床研究(Kaiser Permanente Study)⁹⁾では肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎全体での発症予防効果は5.8%と述べている。また、フィンランドにおける大規模臨床研究¹⁰⁾では急性中耳炎全体(起炎菌非特異的)としての予防効果は6%と報告されている。

Eskola JらによるとPCV7の血清型に含まれる肺炎球菌による急性中耳炎の予防効果は57%と述べられている¹⁰⁾。国内でも神谷齊らによると、2005年4月から2006年3月の期間で肺炎球菌が原因と考えられる急性中耳炎は31.7%であり、PCV7の急性中耳炎にお