

201225066A

**厚生労働科学研究費補助金  
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業**

**震災地の高齢者における肺炎球菌ワクチンの  
肺炎予防効果に関する研究**

**平成24年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 大石和徳**

**平成25年(2013) 3月**

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- 震災地の高齢者における肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果に関する研究… 3  
大石 和徳

### II. 分担研究報告書

- 震災地の高齢者における肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果に関する研究… 9  
牧野 友彦、青柳 哲史、國島 広之、武田 博明、賀来 満夫、大石 和徳
- 宮城県および山形県における震災後の肺炎球菌ワクチン接種事業評価のため  
肺炎球菌感染症サーベイランスの構築…………… 24  
賀来 満夫、青柳 哲史、國島 広之、武田 博明
- 莢膜膨潤法とLatex凝集反応による肺炎球菌型別の比較解析 …………… 31  
大西 真、常 彬

### III. 資料…………… 33

- 資料 1 調査票  
資料 2 質問票  
資料 3 キックオフ会議資料  
資料 4 結果報告会資料



# I . 総括研究報告書

## 震災地の高齢者における肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果に関する研究 総括研究報告書

研究代表者：大石 和徳（国立感染症研究所感染症情報センター長）

**研究要旨** 本研究では、「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」事業が行われた被災地の宮城県と、対照としての山形県における病院ネットワークにおいて65歳以上の高齢者における肺炎球菌性肺炎（PP）および侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の罹患率を調査し、また症例対照研究のデザインにて研究を行い、以下の所見を得た。

①人口10万人年あたりPPまたはIPDの罹患率は宮城県で80.0、山形県で44.7と被災した宮城県で有意に高かった（65歳以上人口を分母として相対危険度1.789、95%信頼区間1.569～2.041）。IPDの罹患率は宮城3.81（PPまたはIPD中の割合4.77%）、山形2.69（同6.02%）。②2011年3月11日の震災後3週間内に宮城県下でPPまたはIPDが急増したことが判明した。③PPV23接種はPPまたはIPD症例の死亡リスクを有意に低下させ（年齢、性別、被災県を調整したオッズ比0.487、95%信頼区間0.247～0.961）、IPD罹患率もオッズ比0.333と減少させる傾向を認めた。

本研究において、東日本大震災の発災直後に宮城県では高齢者におけるPPまたはIPDの多発が確認され、またPPV23接種によるIPDの減少傾向が認められた。本接種助成事業は被災地支援として一定の意義があったと考えられた。

宮城県、山形県におけるIPDサーベイランスの構築を試み、検査部ベースで侵襲性肺炎球菌感染症が10万人対3.2-5.7人/年程度であることが判明した。さらに、両県の65歳以上の肺炎球菌の血液培養および喀痰培養からの検出頻度の年次推移を2009-2011年で比較した結果、同じ季節性の変化をとることが判明し、両県における肺炎球菌感染症を比較することが研究上有用であることが判明した。

病院の検査室でも簡単に行うことが可能なLatex凝集反応により血清型別を行い、膨潤法の検査結果と比較した。その結果、約90%の肺炎球菌に関して、Latex凝集反応においても正確な血清型または血清群を決定できた。血清群までしか決定出来なかったものは、抗血清がLatex凝集反応キットに含まれていないためであった。残った約10%の株の結果は膨潤法の結果との違いが見られた。以上の結果から、Latex凝集反応は肺炎球菌の血清型別のスクリーニング法として有用であるが、正確な型別を期するためには莢膜膨潤法による再確認が必要であると考えられた。

### 研究分担者

- 賀来満夫 東北大学大学院医学系研究科 教授
- 青柳哲史 東北大学大学院医学系研究科 助教
- 大西 真 国立感染症研究所細菌第一部長

- 武田博明 済生会山形済生病院 呼吸器内科
- 牧野友彦 国立感染症研究所感染症情報センター 併任

### 研究協力者

- 國島広之 東北大学大学院医学系研究科 准教授

### A. 研究目的

肺炎は我が国において死因の第3位であり、とりわけ80歳以上の高齢者の肺炎死亡が顕著になっている。成人の市中肺炎の大半は菌血症を伴わな

い肺炎であり、その起炎菌は肺炎球菌が20-40%程度を占めている。これまでに、インフルエンザワクチン接種後の高齢者における23価肺炎球菌ワクチン（以下PPV23）の予防効果および肺炎医療費の削減効果が報告されている。

2011年3月11日の東日本大震災後、被災した東北3県（宮城、岩手、福島）における高齢者の健康管理が大きな問題となったため、被災3県において「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」が日本赤十字社等により実施された。すなわち、日本赤十字社からの義援金を用いてPPV23を70歳以上の高齢者に対して無償で接種することとし、2011年10月15日から2012年3月までに48万ドースの接種が終了した。この結果、65歳以上の高齢者におけるPPV23の接種率の全国平均が約16%であるのに対し、被災3県では約50%に達したことから、被災3県における高齢者の肺炎発症頻度の低下が期待されている。

上記施策の成果を客観的に検証するため、本研究では「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」の高齢者における肺炎球菌感染症（侵襲性肺炎球菌感染症および肺炎球菌性肺炎）による入院症例数に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、地域の人口ベースでの症例把握を行うための病院ネットワークおよび検査室ネットワークによるサーベイランス体制を構築するとともに、震災および接種助成事業を含む期間の症例を疫学的に解析し、PPV23接種事業の効果を評価することを目的とした。

加えて、ワクチン是对応した莢膜ポリサッカライドの血清型を有する菌に効果を発揮するが、その有効性を評価するには血清型診断が不可欠である。現在の標準的な手法である膨潤法は血清の準備や主義の煩雑さなどに困難が伴うため、より簡便で一般的な医療機関の検査室でも血清型診断を行えるLatex凝集反応のスクリーニングとしての有用性の評価を目的とした。

## B. 研究方法

「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」の実施された宮城県と、事業実施のなかった山形県にそれぞれ、日本呼吸器学会認定施設、関連施設、および各医療圏における拠点病院からなる中核的

医療のネットワークを構築し、調査対象とした。宮城県において18医療機関、山形県において15医療機関とした。地域において侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）および肺炎球菌性肺炎（PP）に罹患した患者が受診する医療機関をカバーしていると考えられることから、本ネットワークで把握できる症例から地域の人口ベースでの罹患率を推定できるとみなした。上記の病院ネットワークにて補足された症例を後ろ向きに調査し、罹患率の変化を把握するとともに、入院症例と同時期に他の疾患で入院した対照症例についても調査し、症例対照研究を行った。

日本呼吸器学会認定施設・関連施設および各医療圏における拠点病院から構成される宮城県及び山形県の病院ネットワークを構築し、参画する医療機関において保存されている診療録および画像検査や細菌学的検査などの検査所見を用いて、IPDまたはPPを発症した該当医療機関を受診した65歳以上の症例について疫学的解析を行った。また病院ネットワークの検査部ベースでの肺炎球菌感染症症例を把握した。

肺炎由来肺炎球菌153株の血清型別結果をLatex凝集反応法とStaten Serum Institut製血清を用いた莢膜膨潤法で比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は平成24年12月に国立感染症研究所「ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」において、承認を受けた。

## C. 研究結果

本研究調査で得られたPPまたはIPDの症例を入院ないし外来受診日にて時系列化したところ、被災地である宮城県で被災直後に患者数が急増していた。PPまたはIPDの症例のうちで、入院症例の割合、IPDの割合、死亡の割合についてそれぞれ、被災の有無（宮城県）およびPPV23接種による影響を症例内Case Control Studyとして検証した。IPDに対して、PPV23接種はオッズ比0.333（95%信頼区間0.080~1.392）と点推計で3分の1程度に抑えているが統計学的な有意差はなかった。死亡に対して、PPV23の効果はオッズ比0.487（95%信頼区間0.247~0.961）と有意にリスクを抑えたことが分かった。

宮城県における65歳以上人口から調査期間内において血液培養から肺炎球菌が検出された症例数は15-26例/年であり、10万人対3.2-5.7人/年であった。髄液培養で肺炎球菌が検出された症例数は2-5例/年であり、10万人対0.4-1.1人/年と極めて症例数は少なかった。

Latex凝集反応による血清型別では、153株の血清型または血清群が決定され、そのうち139株(90.8%)が莢膜膨潤法の結果と一致した。残った14株の結果は莢膜膨潤法との相違が見られた。

#### D. 総括的結論と考察

本研究は、被災地支援として行われたPPV23接種事業の有効性を評価することを一義的な目的としながら、我が国初の成人の市中における肺炎球菌感染症に関するPopulation Based Studyとして画期的なものである。市中での肺炎球菌感染症は年間10万対約100弱、IPDはうち5%程度と推定され、これまでの推計と一致する結果であった。本研究から確認できたもう一つの有益な所見は、PPV23の有効性については、IPDの発症予防が点推計で示唆されたうえ、年齢等で調整した結果、死亡を抑制する結果が得られたことである。PPV23接種により市中における肺炎球菌感染症においても個々の症例の重症化予防効果が示されたことは、今後のワクチン政策にも反映されるべきである。

東日本大震災後に肺炎症例が増加しているが、中でも肺炎球菌は重要な病原体のひとつであると考えられた。今回、検査部ベースのデータ収集では侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率がポピュレーションベースで判明した。肺炎球菌感染症のサーベイランスを構築することが、本研究のテーマの一つであったが、研究期間が非常に短く十分な研究体制を構築することが困難であった。

23価肺炎球菌ワクチン接種の集団的効果を検討するためには、今後継続的なサーベイランスシステムを構築することが重要であると考えられ、特に津波被害の大きい地域への研究サポート体制を構築することが急務と考えられた。

肺炎球菌の血清型別に用いる莢膜膨潤法とLatex凝集反応にはそれぞれにメリットおよびデメリットがあるため、目的によって型別の方法を

選別することが推奨される。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Miyasaka T, Tetsuji Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku K, Kawakami K. A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. *Vaccine*, 30(22) : 3304-3310, 2012
- 2) Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine*, 31 : 845-849, 2013
- 3) Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 2006-10.
- 4) Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* (in press)
- 5) 日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ編著. 二木芳人、大石和徳、川上和義、谷口清州、渡辺彰、渡邊浩. 成人予防接種のガイダンス. 日本内科学会雑誌. 101 : 3585-3597, 2012
- 6) 原田真菜、中村明日香、李翼、新妻隆広、木下恵司、大日方薫、大石和徳、和田昭仁、石和田稔彦、清水俊明. 7価肺炎球菌結合型ワクチン1回接種後に24F血清型肺炎球菌性髄膜炎を発症した1例. 小児感染免疫. 24 :

253-257, 2012

- 7) 明田幸宏、大石和徳. 肺炎球菌ワクチン  
診断と治療. 100(3) : 455-458, 2012
- 8) 田村和世、大石和徳. 話題の疾患と治療 肺  
炎球菌ワクチン. 感染炎症免疫. 42(4) : 63-  
65, 2012

## 著書

- 1) 大石和徳. 二次細菌感染対策とは？  
インフルエンザの最新知識Q&A 167-170,  
2012 医薬ジャーナル社
- 2) 朴 貞玉、大石和徳. マウス二次性肺炎球菌  
性肺炎に対するPspAワクチンの感染防御効  
果. 69-80, 2012. 医薬ジャーナル社.

## 2. 学会発表

- 1) 大石和徳. シンポジウム：抗インフルエンザ  
薬とインフルエンザワクチン. インフルエン  
ザ二次性細菌性肺炎の重症化とワクチンの展  
望. 第86回日本感染症学会総会. (長崎)、  
2012.4
- 2) 大石和徳. イブニングセミナー1。結合型肺  
炎球菌ワクチンが拓く新時代. 第86回日本感  
染症学会総会. (長崎)、2012.4
- 3) 明田幸宏、江副浩和、大石和徳. マイクロア  
レイを用いたインフルエンザウイルス感染に  
伴う二次性細菌性肺炎発症に関与する宿主お  
よび細菌性因子の網羅的解析. 第86回日本感  
染症学会総会. (長崎)、2012.4

- 4) 明田幸宏、山本倫久、濱口重人、関雅文、朝  
野和典、大石和徳. インフルエンザウイルス  
の相違による二次性細菌性肺炎の病態比較.  
第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会  
(福岡)、2012.11.
- 5) 朴 貞玉、明田幸宏、石井 健、朝野和典、  
大石和徳. Pneumococcal surface protein A  
をベースとする肺炎球菌ワクチン. 第16回日  
本ワクチン学会. 横浜. 11月17-18日, 2012
- 6) 大石和徳、田村和世、明田幸宏、Chang Bin,  
庵原俊昭. 小児侵襲性肺炎球菌感染症におけ  
る感染血清型に対する血清抗体応答. 第16回  
日本ワクチン学会. 横浜. 11月17-18日,  
2012
- 7) 大石和徳. 特別企画1 高齢者を中心とする  
呼吸器感染症ワクチンの新展開  
肺炎球菌ワクチンの定期接種化を見据えて.  
第52回日本呼吸器学会. 神戸. 4月20日-22日、  
2012年
- 8) 大石和徳. 細菌ワクチンの臨床免疫学：今後  
の定期接種化を見据えて. 日本アレルギー学  
会春季大会. 大阪5月19日、2012年

## G. 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

## Ⅱ. 分担研究報告書



## 震災地の高齢者における肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果に関する研究

研究協力者：牧野 友彦（国立感染症研究所感染症情報センター併任）  
研究分担者：青柳 哲史（東北大学大学院医学系研究科助教）  
研究協力者：國島 広之（東北大学大学院医学系研究科准教授）  
研究協力者：武田 博明（済生会山形済生病院呼吸器内科）  
研究分担者：賀来 満夫（東北大学大学院医学系研究科教授）  
研究代表者：大石 和徳（国立感染症研究所感染症情報センター長）

**研究要旨** 本研究では、「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」事業が行われた被災地の宮城県と、対照としての山形県における病院ネットワークにおいて65歳以上の高齢者における肺炎球菌性肺炎（PP）および侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の罹患率を調査した。診療録を後ろ向きに調査する症例対照研究のデザインにて研究を行い、以下の所見を得た。

①人口10万人年あたりPPまたはIPDの罹患率は宮城県で80.0、山形県で44.7と被災した宮城県で有意に高かった（65歳以上人口を分母として相対危険度1.789、95%信頼区間1.569～2.041）。IPDの罹患率は宮城3.81（PPまたはIPD中の割合4.77%）、山形2.69（同6.02%）。②2011年3月11日の震災後3週間内に宮城県下でPPまたはIPDが急増したことが判明した。③23価肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチン（PPV23）接種はPPまたはIPD症例の死亡リスクを有意に低下させた（年齢、性別、被災県を調整したオッズ比0.487、95%信頼区間0.247～0.961）。

本研究において、東日本大震災の発災直後に宮城県では高齢者におけるPPまたはIPDの多発が確認され、またPPV23接種によるIPDの減少傾向が認められた。本接種助成事業は被災地支援として一定の意義があったと考えられ、健康危機対策におけるワクチンの有用性が示唆された。

### A. 背景

肺炎による死亡は我が国において増加を続け、平成23年には脳血管疾患を抜いて国民の死因の第3位となった。とりわけ80歳以上の高齢者にとって肺炎死亡が顕著になっている<sup>1)</sup>。成人の市中肺炎の大半は菌血症を伴わない肺炎であり、その起炎菌は肺炎球菌が20-40%程度を占めている。侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive Pneumococcal Diseases；IPD）には敗血症、髄膜炎、菌血症を伴う肺炎が含まれ、成人では菌血症を伴う肺炎が大半である。一方、肺炎球菌性肺炎（Pneumococcal Pneumonia；PP）の大半は菌血症を伴わない肺炎（表層性感染）であり、IPDとは区別される（図1）。

これまでに、23価肺炎球菌荚膜ポリサッカライド

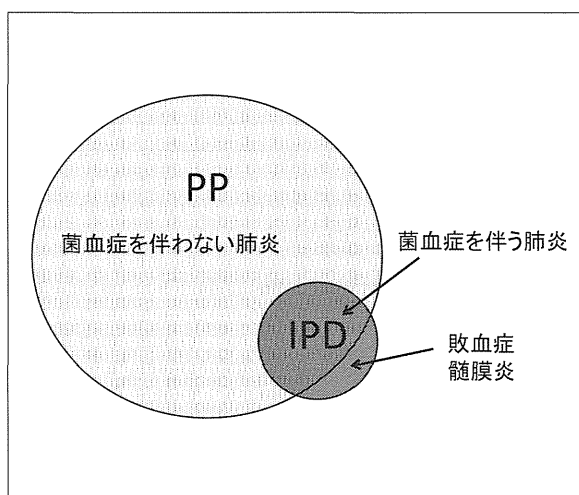


図1 侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive Pneumococcal Disease；IPD）および肺炎球菌性肺炎（Pneumococcal Pneumonia；PP）の関係

ドワクチン（以下PPV23）は免疫不全のない高齢者におけるワクチン血清型によるIPDを予防することが示されている。一方、最近の我が国の研究では、インフルエンザワクチン接種後の高齢者におけるPPV23のPPに対する予防効果および肺炎医療費の削減効果が報告されている<sup>2,3)</sup>。

2011年3月11日の東日本大震災は18,877人の多大な死者を出すとともに、東北地方太平洋沿岸に多大な被害を及ぼした<sup>1)</sup>。一時期は数十万人に及び避難者が生じ、震災から2年が経過しつつある平成25年2月15日現在も全国に約31万5千人の避難者が推定され避難所に139人が残っている（復興庁資料）。震災直後は寒さの中で集団生活を余儀なくされた方も多く、とりわけ高齢化が進むこの地域では避難所等でのインフルエンザ、肺炎を含む呼吸器疾患の増加が報告された<sup>4,7)</sup>。また、避難による移住や医療機関の被災によって、かかりつけ医によるフォローを受けられなくなったことから慢性疾患の管理も問題となった。

「津波肺（Tsunami Lung）」という病態はインドネシアでのスマトラ島沖地震の後に認識されるようになった津波直後の汚泥などの誤嚥・吸引に起因する肺炎を指すと考えられた<sup>8-10)</sup>。また、今回の大震災被災地では特に高齢者の割合が多いことから肺炎球菌性肺炎の増加も懸念された。まず気仙沼市においてMSD社から肺炎球菌ワクチン5,500ドースの無償供与が行われ、接種事業が5月から6月にかけて実施された<sup>11)</sup>。この実績をふまえて、日本赤十字社は宮城県医師会との共同事業として「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」を実施し<sup>12,13)</sup>、続いて岩手県、福島県の被災3県に拡大された。日本赤十字社が行う東日本大震災の復興支援活動のために世界各国の赤十字社を通じて寄せられた「海外救援金」を財源とし、被災3県の70歳以上の高齢者に対して2011年10月15日から2012年3月31日までに約48万ドースの接種が行われた（本事業による各県へのワクチン納入本数は宮城県133,365本、岩手県119,371本、福島県227,029本：納入本数はMSD社より提供、以下同じ）。この結果、65歳以上の高齢者におけるPPV23の接種率の全国平均が約16%であるのに対し、被災地域では約50%に達したと推定される。この効果として被災3県における高齢者のPPおよびIPDの

罹患率の低下が期待された。

現時点で、我が国の感染症発生動向調査において肺炎球菌感染症を全体としてとらえる体制にはなっておらず（髄膜炎菌を除く細菌性髄膜炎を起こした症例と、ペニシリン耐性肺炎球菌感染症が感染症法上の5類定点となっているのみ）、肺炎球菌感染症のサーベイランスが不十分な現状にある。また被災地において「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」によりPPV23の接種を受けた者をコホートとして追跡できていないことから、この事業の成果を検証できない状況にあった。この助成事業は、震災に関連した海外からの支援金を用いたものであるため、その効果について透明性を持って検証し、支援者に情報還元することは根拠に基づいた行政を実践するためにも重要である。大震災・津波後の高齢者肺炎に対するPPV23接種の予防効果については国内・国外の他の研究で未だ検証されていない。本研究では未曾有の被害をきたした震災・津波という特有な環境において、日本の高齢化が進んだ社会でのPPV23接種の予防効果を検証することから、災害医療・加齢医学と予防医学という3つの軸が交差する点で独創的である。

## B. 目的

本研究は「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」（2011年10月15日～2012年3月31日）の65歳以上の高齢者におけるIPDおよびPPによる入院症例数に及ぼす影響を明らかにすることを目的としている。被災地である宮城県と、非被災地で宮城県に隣接する山形県の2県を調査対象とした。本事業により、宮城県ではPPV23のカバー率が高まった。PPV23の効果が概ね5年続くと考え、2007年～2012年のカバー率は宮城県で約42%（218,739本納入、65歳以上人口を537,550人（2010年）と仮定）に対し、山形県で約16%（52,820本納入、65歳以上人口を334,402人（2010年）と仮定）。

本事業の前後における両県の65歳以上高齢者におけるIPDおよびPPによる入院および外来診断症例数を調査、比較するとともに、PPV23接種歴を把握し、PPV23接種によるIPDおよびPPの予防効果、および重症化抑制効果を検証する。

## C. 方法

本事業の実施された宮城県と、事業実施のなかった山形県にそれぞれ、日本呼吸器学会認定施設、関連施設、および各医療圏における拠点病院からなる中核的医療のネットワークを構築し、調査対象とした。宮城県において18医療機関、山形県において15医療機関に協力依頼した。地域においてIPDおよびPPに罹患した患者が受診する医療機関をカバーしていると考えられることから、本ネットワークで把握できる症例から地域の人口ベースでの罹患率を推定できるとみなした。

上記の病院ネットワークにて補足された症例を後ろ向きに調査し、罹患率の変化を把握するとともに、PPまたはIPDの入院症例と同時期に他の疾患で入院した対照（コントロール）症例についても調査し、症例対照研究を行った。

### (1) 調査期間

接種事業実施機関を含む2010年11月から2012年10月までの2年間。

### (2) 研究対象者

対象施設にてPPないしIPDと診断された入院および外来症例を調査対象とした。

(A) 対象症例（ケース）：新たにPPないしIPDに罹患し、入院ないし外来受診した65歳以上の症例。

〔症例定義〕

①IPD：血液、髄液などの無菌的検体で肺炎球菌が陽性となった症例。

②PP：肺炎の画像所見かつ喀痰培養陽性または尿中、喀痰抗原陽性（喀痰培養については肺炎球菌 $10^7$ cfu/ml以上、++以上で、グラム染色所見陽性）。

(B) 対象症例（コントロール）：対象症例1例に対して、年齢・性別をマッチさせた整形外科疾患、循環器系疾患などの非感染性疾患による入院例（入院日の前後一週間）を選択。但し担癌患者や免疫不全患者は除外。

### (3) 調査内容

対象症例に関しては、別添の調査用紙により、診療録から以下について可能な限り収集した：

### (A) 医療関係情報

①性別、年齢、呼吸器の基礎疾患状況、入院期間、転機、その他。

②PPおよびIPDに関する疾患情報：確定診断日、病型（PPまたはIPD）、原因菌診断、尿中肺炎球菌抗原検査、治療内容、肺炎重症度（A-DROP分類に基づく）、その他。

### (B) 患者背景に関する情報

被災後の転居の有無、避難所生活の有無と期間、PPV23接種歴と接種時期、その他。

コントロール症例に関しては、上記の肺炎球菌に関する疾患情報を除く事項を収集した。

### (C) 追加聴取情報

診療録にPPV23接種歴のない症例については、受診医療機関より患者宛てに別添の質問票にてPPV23の接種状況を聴取し、可能な範囲で診療情報の補完を行った。

## (4) 分析方法

(A) PPおよびIPD罹患率に対するPPV23接種事業の効果：研究参加医療機関が宮城県および山形県の中核的な医療機関を網羅していることから、仮想的なコホートをみなして人口・年当たりの罹患率を推定し、PPおよびIPDの動向を分析した。時系列に沿った発生動向を調べ、宮城県内での予防接種事業の前と後での罹患率の変化を調べた。加えて、事業後の宮城県と山形県とでの、PPおよびIPDの頻度を比較した。

(B) 症例内比較：PPまたはIPD症例において、重症者（入院、IPD、死亡など）とワクチン接種、予防接種事業の影響を検証した。

### (C) 症例対照研究

PPまたはIPDによる入院患者1例に対して、年齢階級、性別をマッチさせた非感染症患者1例を対照群として選び、PPV23接種の有無による差を比較してワクチンの予防効果を検証した。

## (5) 倫理面への配慮

本研究は、通常の診療の範囲を通じて得られた過去の情報をもとに行う観察研究であり、介入は行わないことから、厚生労働省の疫学研究の倫理指針（平成20年12月p10）に照らしてインフォ-

表 1 A 調査期間内に報告された宮城県内のPPないしIPD（二次医療圏ごと）と罹患率（年間10万人対）

二次医療圏	65歳以上人口 総人口	医療機関名	PP/IPD 罹患率	IPD 罹患率	IPDの割合
仙南	48,249	公立刈田総合病院	28	0	0.00%
	182,537	みやぎ県南中核病院	72	0	0.00%
			100	0	0.00%
			<b>103.63</b>	<b>0.00</b>	
仙台	289,470	仙台厚生病院	155	10	6.45%
	1,462,133	東北大学病院	41	4	9.76%
		(独) 労働者健康福祉機構東北労災病院	-	-	-
		仙台市医療センター仙台オープン病院	-	-	-
		(社) 全社連東北厚生年金病院	-	-	-
		(独) 国立病院機構仙台医療センター	17	4	23.53%
		(財) 宮城厚生協会坂総合病院	220	4	1.82%
		仙台赤十字病院	10	0	0.00%
		仙台市立病院	65	2	3.08%
	NTT東日本東北病院	40	0	0.00%	
		548	24	4.38%	
			<b>94.66</b>	<b>4.15</b>	
大崎	73,907	大崎市民病院	75	11	14.67%
	211,549		75	11	14.67%
			50.74	7.44	
栗原	24,026	宮城県立循環器・呼吸器病センター	10	1	10.00%
	75,296	栗原中央病院	-	-	-
			10	1	10.00%
			<b>20.81</b>	<b>2.08</b>	
登米	23,585	登米市立登米市民病院	54	1	1.85%
	85,304		54	1	1.85%
			114.48	2.12	
石巻	52,658	石巻赤十字病院	-	-	-
	200,915		-	-	-
			-	-	-
本吉町	25,655	気仙沼市立病院	73	4	5.48%
	84,972		73	4	5.48%
			142.27	7.80	
宮城県全域	537,550		860	41	4.77%
	2,302,706		<b>79.99</b>	<b>3.81</b>	

※ 人口データは2010年(震災前)を使用

表1B 調査期間内に報告された山形県内のPPないしIPD（二次医療圏ごと）と罹患率（年間10万人対）

二次医療圏	65歳以上人口 総人口	医療機関名	PP/IPD 罹患率	IPD 罹患率	IPDの割合
村山	160,442	山形県立中央病院	-	-	-
	563,473	山形市立病院済生館	18	1	5.56%
		(社) 恩師財団済生会山形済生病院	54	0	0.00%
		山形大学医学部附属病院	29	7	24.14%
		(独) 国立病院機構山形病院	1	0	0.00%
		東北中央病院	-	-	-
		篠田総合病院	16	0	0.00%
		至誠堂総合病院	-	-	-
		小白川至誠堂病院	-	-	-
		118	8	6.78%	
		<b>36.77</b>	<b>2.49</b>		
置賜	63,577	(財) 三友堂病院	32	1	3.13%
	226,989	公立置賜総合病院	65	7	10.77%
		米沢市立病院	25	0	0.00%
		122	8	6.56%	
		<b>95.95</b>	<b>6.29</b>		
最上	24,790	山形県立新庄病院	-	-	-
	84,319		-	-	-
				-	-
庄内	85,593	日本海総合病院	59	2	3.39%
	294,143	鶴岡市立荘内病院	-	-	-
				59	2
		<b>34.47</b>	<b>1.17</b>		
<hr/>					
山形県全域	334,402		299	18	6.02%
	1,168,924		<b>44.71</b>	<b>2.69</b>	

※ 人口データは2010年(震災前)を使用



ムド・コンセントを必要としない研究として国立感染症研究所にて中央倫理審査を行い通過した。分担研究機関である東北大学病院でも倫理審査を通過した。医療機関研究担当者はHelsinki宣言に法り、患者の尊厳を守り、症例記録票では患者氏名は匿名化し、プライバシーの保護につとめた。

## D. 結果

### (1) 参加医療機関の報告状況

宮城県の18医療機関のうち、13施設から調査票の回答を得られた。山形県は15医療機関のうち9

施設から回答を得られた。総回答数のうち、調査期間にPPまたはIPDに罹患した65歳以上の症例は1,159症例（宮城860例、山形299例）であり、二次医療圏ごとの集計を表1A（宮城県）、表1B（山形県）に示す。二次医療圏をほぼカバーしたと考えられる宮城県の仙南、大崎、登米、吉本町および山形県の置賜の報告数から、PPまたはIPDの罹患率はおおむね人口10万人あたり年間100程度と推定できる。宮城県の沿岸部に近い吉本町（気仙沼エリア）、登米にて罹患率が高かった。

表2A 登録されたPPまたはIPD症例のDemographics

	全体		宮城		山形	P値*3
		全2年間	発災直後*1	P値*2		
総数	1,159	860	57		299	
年齢	80.84	81.02	79.05	0.051	80.32	0.182
性別(女性の数)	433	338	16		95	
割合(全症例中の女性)	37.4%	39.3%	28.1%	0.069	31.8%	0.020
入院症例数	1,092	817	57		275	
割合(全症例中の入院)	94.2%	95.0%	100.0%	0.071	92.0%	0.053
IPD症例数	59	41	3		18	
割合(全症例中のIPD)	5.1%	4.8%	7.7%	0.803	6.0%	0.396
致死数	145	112	11		33	
割合(全症例中の死亡)	13.8%	15.0%	20.8%	0.202	11.1%	0.101
入院時A-DROP分類スコア	2.19	2.20	2.46	0.107	2.15	0.514
居住場所(割合)						
自宅	80.2%	76.5%	53.8%		89.0%	
避難所	3.5%	4.8%	28.8%	0.000	0.3%	0.000
介護施設	14.6%	16.7%	15.4%		9.7%	
病院	1.7%	2.0%	1.9%		1.0%	
ADL(Mean score)*4	0.92	0.98	0.70	0.067	0.77	0.005
BMI(Body Mass Index)	19.9	19.8	20.6	0.267	20.0	0.464
PPV23接種者数	117	104.0	5		13	
割合	10.1%	12.1%	8.8%	0.407	4.3%	0.000

\*1 発災直後は2011年3月11日～3月31日の3週間とし、宮城県での症例を集計。入院日の不明な症例は除いた。

\*2 宮城県内で発災直後とそれ以外の期間を比較

\*3 宮城県と山形県を比較

\*4 ADL(Ability of Daily Living):0から3点の4段階評価の平均点

※ 接種歴に関する女:男オッズ比=1.012(P=0.954)

表2B 症例・対照研究のため登録された対照症例のDemographics

	全体	宮城	山形	P値*3
総数	398	308	90	
年齢	79.67	79.95	78.72	0.181
性別(女性の数)	156	127	29	
割合(全症例中の女性)	39.2%	41.2%	32.2%	0.123
居住場所(割合)				
自宅	89.6%	88.9%	93.6%	
避難所	0.3%	0.3%	0.0%	0.794
介護施設	6.4%	6.7%	4.3%	
病院	3.8%	4.0%	2.1%	
ADL(Mean score)*4	0.48	0.48	0.47	0.938
BMI(Body Mass Index)	22.1	22.3	21.6	0.113
PPV23接種者数	33	32	1	
割合	8.3%	10.4%	1.1%	0.005

※ 接種歴に関する女:男オッズ比=0.556(P=0.143)

## (2) 登録症例の構成

PPまたはIPD症例、および症例対照研究のために登録された対照症例それぞれについて、宮城県と山形県での患者状況を表2A及び表2Bに示す。PPまたはIPD症例に男性の割合が高い。PPまたはIPD症例のうちPPV23接種者の割合が宮城県で12.1%、山形県で4.3%であり、対照症例ではさらに接種率の数字が低い。出荷量から推計されるワクチン接種率が宮城県で約42%、山形県が16%と考えると、本研究でPPV23接種歴を捕捉できている割合は2～3割程度に留まっている。これは既存資料に基づく後ろ向き調査による課題であり、記録のない場合と未接種の場合の区別が困難であったため解析においてはまとめて未接種と扱った。

宮城県の症例については震災発生直後の3週間に別々に抽出し、宮城県全体の症例と比較検討した。2011年3月11日から3月31までに入院または外来受診した症例を震災直後の症例と定義した。この期間に死亡例の割合が20.8%と高かった（宮城県全体で15.0%）。また居住場所について震災直後は

避難所からの症例が28.8%（宮城県全体で4.8%）と高く、発災直後の避難所内での肺炎球菌の流行が懸念された。

PPまたはIPD症例では、宮城県と山形県との間で居住場所に有意な差が見られ（カイ二乗検定にてP値0.000）、宮城県では避難所からの報告が3.5%と多かった（山形県0.3%）のに対し、対照症例では居住場所の分布に有意差がなく（P値0.794）、肺炎球菌の感染リスクを避難所生活が悪化させた可能性が対照との比較においても推察された。

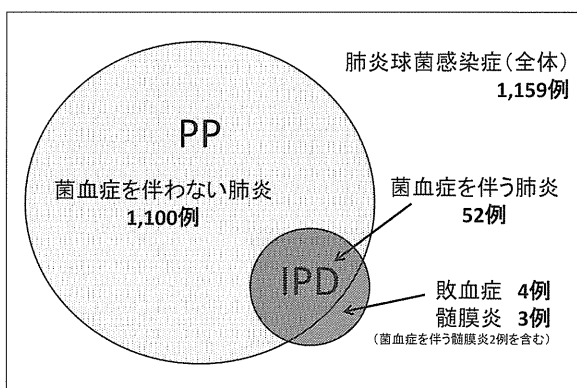


図2 本研究における対象症例

表3A 宮城県と山形県でのPPまたはIPD罹患率の比較

	総症例数	65歳以上人口	罹患率(10万人年)
宮城	860	537,550	79.99
山形	299	334,402	44.71
全体	1,159	871,952	66.46

宮城(被災)県の山形県に対するPPまたはIPD発症の相対危険度

罹患率の比*	1.788
95%CI下限	1.568
95%CI上限	2.039
P値	0.000

\* IRR: Incident Rate Ratio

表3B 宮城県と山形県でのIPD罹患率の比較

	総症例数	65歳以上人口	罹患率(10万人年)
宮城	41	537,550	3.81
山形	18	334,402	2.69
全体	59	871,952	3.38

宮城(被災)県の山形県に対するIPD発症の相対危険度

罹患率の比*	1.417
95%CI下限	0.814
95%CI上限	2.466
P値	0.215

\* IRR: Incident Rate Ratio

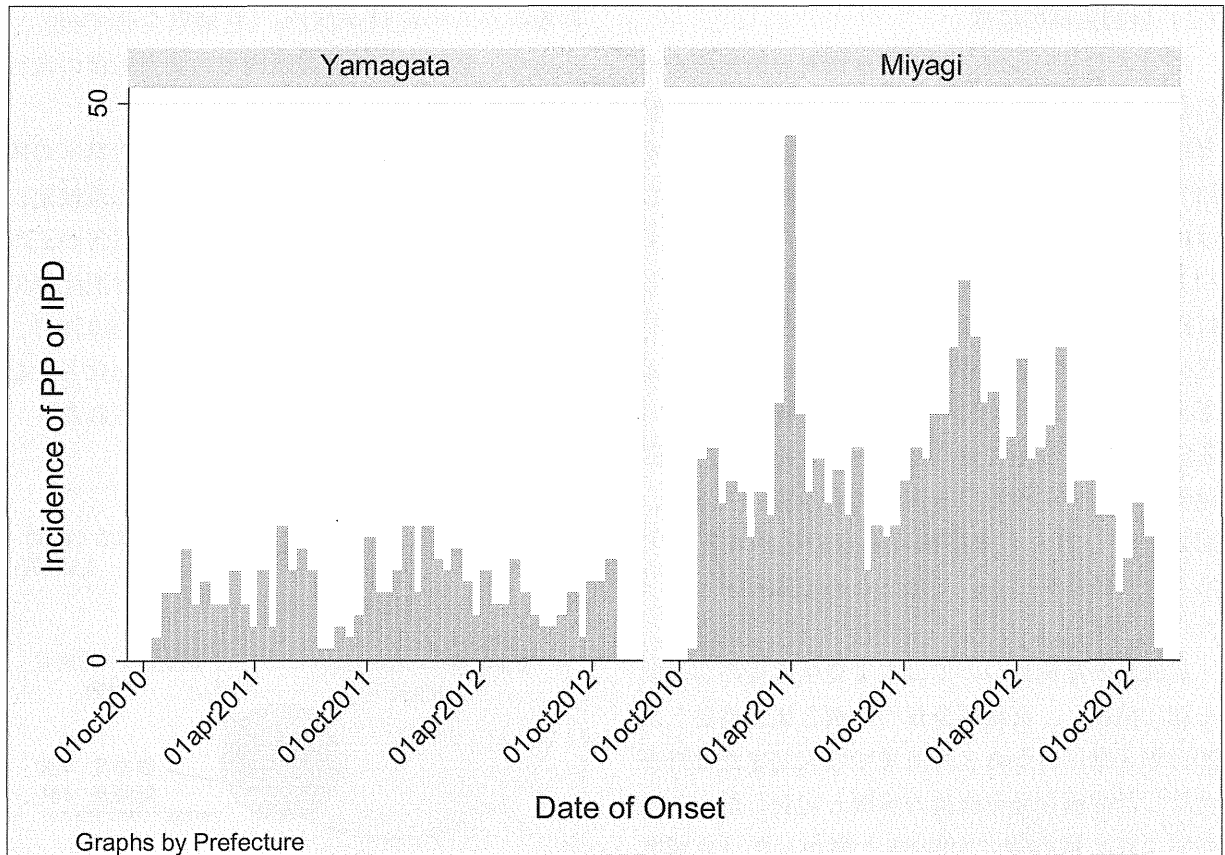


図 3 A 山形県での発症頻度（2年間、毎2週） 図 3 B 宮城県での発症頻度（2年間、毎2週）

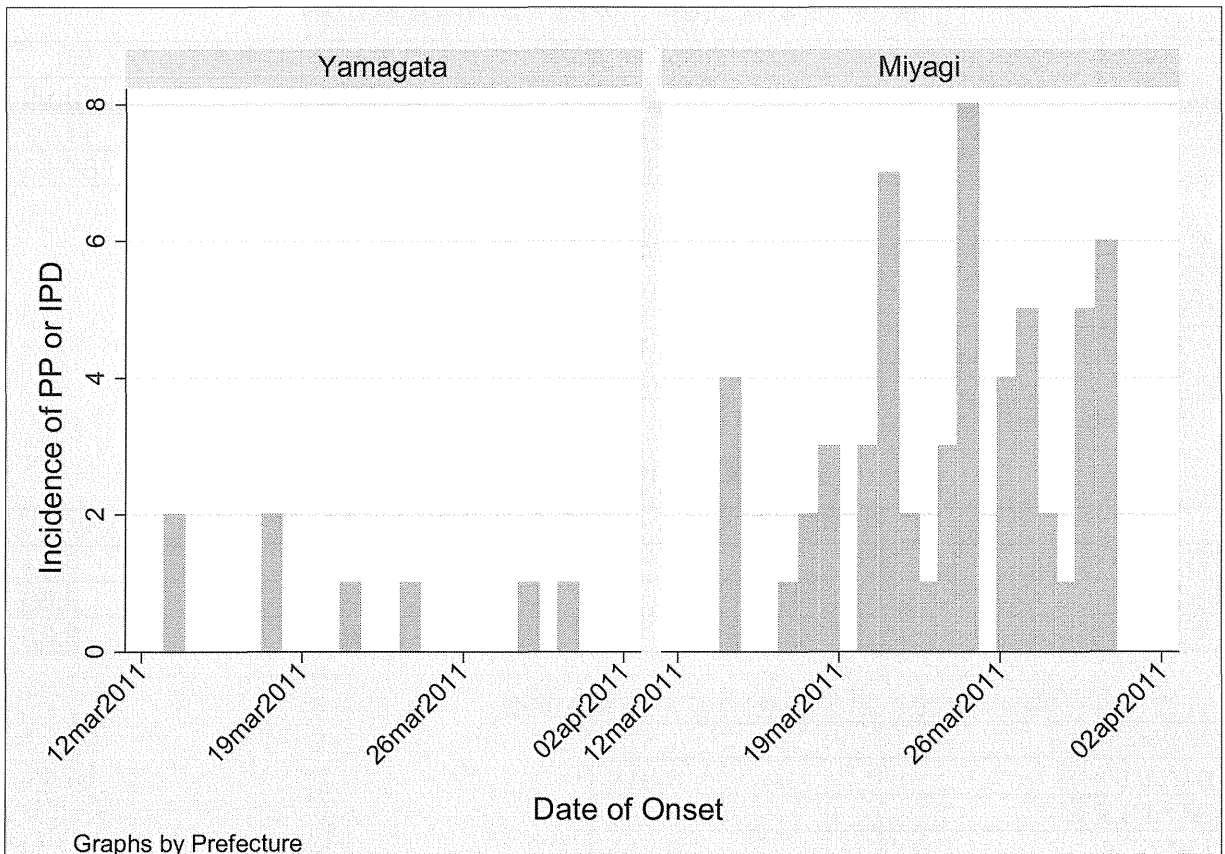


図 4 A 山形県（2011年3月11～31日、毎日） 図 4 B 宮城県（2011年3月11～31日、毎日）

PPまたはIPD症例はほとんどが入院（94.22%）。菌血症を伴わないPPは1,100例に対し、IPDは59例で全体のうち5.01%、IPDのうち肺炎を伴わないものは、敗血症4例と髄膜炎3例で、髄膜炎3例のうち2例は菌血症も伴っていた（図2）。死亡者の割合は13.8%。入院時の重症度（呼吸器内科学会の定めるD-DROP分類によるスコアの平均点）は両県で有意差なし。PPおよびIPD症例の日常生活能力（Ability of Daily Living；ADL）は宮城県において低い傾向が見られ、被災の影響がうかがえた。肥満度（Body Mass Index；BMI）は両県に有意な差なし。

人口10万人年あたりPPまたはIPD罹患率は65歳以上人口を分母として計算すると、被災県である宮城県で80.0と山形県の44.7より有意に高く、相対危険度は罹患リスク比（Incident Rate Ratio）が1.789（95%信頼区間1.569～2.041）。被災地でのPPまたはIPDの増加が示された（表3A）。IPDの罹患率は10万人年あたり宮城県3.81、山形県2.69で統計的有意差なし（表3B）。

対照症例の数が少ない点について、協力いただいた医療機関の中には症例のみ報告されたところが複数あった。症例対照研究のデザインに対する理解を求めていくことが今後必要である。

### （3）発災直後の宮城県での症例急増

東日本大震災直後に、現地の臨床家の経験として肺炎の増加が指摘されていた。本調査で得られたPPまたはIPDの症例を入院ないし外来受診日にて時系列化した（図3および図4）ところ、被災地である宮城県で被災直後に患者数が急上昇していた。図3Bにおいて2011年3月に宮城県では50症例ほどの鋭いピークが見られるものの、図3Aにおいて山形県ではこのようなピークは見られない。（2）で定義した発災直後の3週間（2011年3月11日～31日）の動向を図4B（宮城）および図4A（山形）に拡大したところ、宮城県において発災直後から3週間程度の間にPPまたはIPD患者が多く発生していることが分かる。震災発生直後から患者数が急増したわけではなく、1～2週間後に大きく増加した。

### （4）入院、IPD、死亡への被災およびPPV23接種の影響

PPまたはIPDの症例のうちで、入院症例の割合、IPDの割合、死亡の割合についてそれぞれ、被災の有無（宮城県）およびPPV23接種による影響を症例内Case Control Studyとして検証した。

PPV23接種と被災それぞれについての単変量ロジスティック回帰では、入院、IPD、死亡のいずれにおいても5%有意水準で有意な差を得られなかったものの、宮城県で入院症例が多いこと、PPV23接種によるIPDや死亡の減少が示唆された（表4A～C）。交絡因子を調整するため、年齢および性別を含めた4変数による多変量ロジスティック回帰分析を行った（表5A～C）。

入院に対して（表5A）、宮城県に入院者の頻度が高い（オッズ比1.570）が統計学的有意差なし。津波による全般的な健康影響や家屋の喪失などが入院を高めた可能性を考慮することができる。PPV23接種の方が入院に対してオッズ比3.286と高かったが、統計学的な有意差はなかった。

IPDに対して（表5B）、PPV23接種はオッズ比0.333（95%信頼区間0.080～1.392）と点推計で3分の1程度に抑えているが統計学的な有意差はなかった。

死亡に対して（表5C）、PPV23の効果はオッズ比0.487（95%信頼区間0.247～0.961）と有意にリスクを抑えたことが分かった。単変量ロジスティック回帰ではオッズ比0.550（95%信頼区間0.281～1.079、P値0.082）と統計学的有意差が得られなかったが、多変量回帰により交絡因子を調整したことで点推計値もより強く示され、有意差も得られた。被災による影響が、有意差はないもののオッズ比1.472と死亡リスクを上昇させる傾向にあった。

年齢の上昇は入院および死亡にはリスクを高める方向に、IPD発症にはリスクを低める方向に5%有意な影響を与えていた。

### （5）宮城県症例への接種事業の影響

日赤による被災地支援事業の効果を調べるため、宮城県において接種事業の前後における症例の状況を分析した。実際、PPV23の接種に関してカルテの記載がないなどの理由で捕捉が十分でない可能性があり、今回の調査におけるPPV23接種率は、

表4A 入院の割合に対するワクチン接種と被災の影響（単変量ロジスティック回帰分析）

	オッズ比	95%CI下限	95%CI上限	P値
PPV23接種(あり)	3.825	0.924	15.831	0.064
被災県(宮城)	1.658	0.988	2.783	0.056

表4B IPDの割合に対するワクチン接種と被災の影響（単変量ロジスティック回帰分析）

	オッズ比	95%CI下限	95%CI上限	P値
PPV23接種(あり)	0.301	0.072	1.247	0.098
被災県(宮城)	0.831	0.467	1.479	0.529

表4C 死亡の割合に対するワクチン接種と被災の影響（単変量ロジスティック回帰分析）

	オッズ比	95%CI下限	95%CI上限	P値
PPV23接種(あり)	0.550	0.281	1.079	0.082
被災県(宮城)	1.412	0.933	2.136	0.102

表5A 入院の割合に対する多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%CI下限	95%CI上限	P値
PPV23接種(あり)	3.286	0.789	13.694	0.102
被災県(宮城)	1.570	0.930	2.653	0.091
年齢(1歳上昇)	1.052	1.019	1.087	0.002
性別(女性)	0.715	0.426	1.200	0.204

表5B IPDの割合に対する多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%CI下限	95%CI上限	P値
PPV23接種(あり)	0.333	0.080	1.392	0.132
被災県(宮城)	0.831	0.467	1.479	0.529
年齢(1歳上昇)	0.951	0.919	0.984	0.004
性別(女性)	1.288	0.742	2.234	0.369

表5C 死亡の割合に対する多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%CI下限	95%CI上限	P値
PPV23接種(あり)	0.487	0.247	0.961	0.038
被災県(宮城)	1.472	0.969	2.238	0.070
年齢(1歳上昇)	1.039	1.014	1.064	0.002
性別(女性)	0.909	0.622	1.330	0.623

出荷量から推測される接種率の2～3割程度と低い。そこで、個別の接種歴ではなく、接種事業の対象であったかどうかを曝露要因と見做して罹患率や入院、IPDや死亡の割合を検証した。

まず、本研究が人口ベースでの罹患率を捉えていると見做し、宮城県の65歳以上人口（震災前の2010年データ）を母数とし、2010年11月～2011年10月を事業前、2011年11月～2012年10月を事業後と仮定したところ、接種事業後にPPまたはIPDの罹患率は1.17倍（信頼区間10.23～1.346）と若干

上昇し、統計学的に有意差を認めた（表6A）。

今回調査を行った65歳以上の高齢者のうち、接種事業対象者は70歳以上であった。接種事業の効果が70歳以上に現れていないかと考え、接種事業対象者（70歳以上）と対象外（65～70歳）を分けて患者数を事業前後で比較したところ、70歳以上において接種事業後に若干上昇（オッズ比1.261）していたが、有意差はなかった（表6B）。

事業対象であった70歳以上に限定して、接種事業の前後での入院、IPD、死亡の割合を比較した。



表 6 A 宮城県でのPPまたはIPD数、接種事業前後の比較

	症例総数	65歳以上人口	罹患率(10万人年)
事業前(1年間)	392	537,550	72.92
事業後(1年間)	460	537,550	85.57
総調査期間(2年間)	852	537,550	79.25

※ 被災のデータ収集状況に考慮し、65歳人口は2010年データを使用

事業後の事業前に対するPPまたはIPD発症の相対危険度

罹患率の比(IRR*)	1.173
95%CI下限	1.023
95%CI上限	1.346
P値	0.020

\* IRR: Incident Rate Ratio

表 6 B 宮城県での年齢層ごと(65~70歳、70歳以上)患者数、接種事業前後の比較

	65~70歳	70歳以上	症例総数
事業前	41	351	392
事業後	39	421	460
総調査期間	80	772	852

オッズ比	1.261
95%CI下限	0.795
95%CI上限	1.999
P値	0.323

表 7 A 宮城県内の70歳以上のうち、入院の割合に対する多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%CI下限	95%CI上限	P値
接種事業(事業後)	0.798	0.399	1.598	0.525
年齢(1歳上昇)	1.045	0.991	1.101	0.106
性別(女性)	0.576	0.283	1.173	0.129

表 7 B 宮城県内の70歳以上のうち、IPDの割合に対する多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%CI下限	95%CI上限	P値
接種事業(事業後)	0.643	0.314	1.316	0.226
年齢(1歳上昇)	0.935	0.884	0.990	0.022
性別(女性)	1.208	0.563	2.594	0.627

表 7 C 宮城県内の70歳以上のうち、死亡の割合に対する多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%CI下限	95%CI上限	P値
接種事業(事業後)	0.674	0.441	1.033	0.070
年齢(1歳上昇)	1.048	1.014	1.083	0.005
性別(女性)	0.870	0.549	1.377	0.551

年齢および性別を調整した多変量ロジスティック回帰分析により、接種事業後は入院についてオッズ比0.798、IPDについてオッズ比0.643、死亡についてオッズ比0.674と点推計で抑制効果が示唆されたが、いずれも統計学的有意差はなかった(表

7 A~C)。

#### (6) 症例対照研究によるPPV23の影響

PPまたはIPDの罹患に対してPPV23接種の与える影響を検証した。他の疾患を対照群とした症例対照研究でPPV23接種によるPPまたはIPDの

表 8 A PPまたはIPD罹患へのPPV23接種効果 (単変量ロジスティック回帰)

	オッズ比	95%CI下限	95%CI上限	P値
PPV23接種(あり)	1.242	0.829	1.861	0.294

表 8 B PPまたはIPD罹患へのPPV23接種効果 (被災県、年齢、性別を調整し多変量ロジスティック回帰)

	オッズ比	95%CI下限	95%CI上限	P値
PPV23接種(あり)	1.240	0.824	1.866	0.302
被災県(宮城)	0.822	0.626	1.080	0.159
年齢(1歳上昇)	1.021	1.006	1.037	0.006
性別(女性)	0.870	0.683	1.107	0.256

リスクはオッズ比1.242 (95%信頼区間0.829～1.861) と統計的に有意でないものが高まっているように見えた (表 8 A)。年齢、性別および被災県で調整した多変量ロジスティック回帰分析 (表 8 B) も同様の結果であり、統計学的有意差なし。

## E. 考察

本研究は、震災後の被災地支援として行われたPPV23接種事業を評価することを一義的な目的として行われた、高齢者の市中におけるPPおよびIPDに関するPopulation Based Studyとして我が国初の画期的な研究である。東日本大震災後の宮城県でのPPまたはIPDは年間10万対約80弱、IPDはうち4%程度と推定され、これまでの推計と同等であるものの、沿岸部に近い気仙沼や登米、また周辺の医療機関が機能不全に陥ったため多くの急性期疾患患者を受け入れたといわれる坂総合病院での頻度が際立って高く (表 1 A)、地震ならびに津波の影響としてPPおよびIPDが疾病負荷として深刻であることが改めて浮き彫りとなった。

震災直後の肺炎の急増は被災地の医療に携わった多くの臨床家の経験に沿うものであり、「津波肺」として注目を集めていた。これを裏付ける気仙沼地域における疫学調査では、発災後の週単位の入院される肺炎罹患率は5.7倍、肺炎に関連した死亡率は8.9倍にも上昇すると示された<sup>14)</sup>。我々の研究は非被災地も含めた広範な人口ベースの肺炎球菌に関する疫学研究であり、同時期の非被災地域との対比 (図 2 及び図 3) から、発災直後のPPまたはIPDの急上昇が確認でき、気仙沼の所見とも矛盾しない新たな発見である。災害時の医

療における感染症の新たな見地として非常に有意義である。

本研究から確認できたもう一つの重要な所見は、PPV23の有用性である。PPV23が高齢者施設でのPPによる死亡を有意に下げることがすでに示されているが、本研究においてもPPまたはIPD症例の死亡のリスクをPPV23接種が有意に下げ、また統計学的有意差はないもののIPDのリスク低下が点推計で示唆された<sup>2)</sup>。本研究においては血清型診断が行われていないため、PPV23の接種の有無との関係を調べるにとどまっているが、今後の研究において血清型診断が行われれば、ワクチンタイプの血清型に対して統計的に有意なIPDの抑制効果が得られるかもしれない。PPV23接種により市中におけるPPまたはIPDの死亡リスク減少が示されたことは、今後の全般的なワクチン政策においても考慮されるべきである。

一方、被災地支援事業としてのPPV23接種の評価としては、結果の解釈には困難を伴う。罹患率は接種事業を行った宮城県の方が多く、宮城県内でも接種事業後のほうが多くの症例が見られた。また症例対照研究では、ワクチン接種によってPPまたはIPD全体のリスクが変わらない結果となった。接種事業によりPPまたはIPDの罹患率が変わらなく見えることについては種々の交絡の要因を考える必要がある。気仙沼での調査からわかったように、被災地における肺炎の罹患及び死亡のリスクは非常に高まっており、避難所での集団生活、震災による社会インフラの喪失による衛生環境や物流の悪化、医療提供体制の変化などが健康状態の悪化に結びついたことは想像に難くない。被災地域にPPV23が無償で提供され、本来もっと大きかった肺炎球菌による疾病負荷が軽減