

## Aim 2 予防効果の検証

### 研究デザイン: ケース・コントロール研究

PPV23の感染防御効果の評価

### 研究期間

宮城県・山形県いずれも 2010年11月～2012年10月(2年間)

### 対象症例登録基準

- 65歳以上の高齢者におけるすべての侵襲性肺炎球菌感染症  
および肺炎球菌性肺炎の入院例
- 担癌患者や免疫不全患者は除外。
- 目標症例数: 300例  
(高齢者の肺炎発生頻度: 20例/10万人・年として)

### コントロール症例登録基準

- 登録方法: 対象症例 1に対してコントロール症例1例、年齢・性別をマッチさせた循環器疾患などの非感染性疾患入院例(入院日の前後一週間)を選択
- 担癌患者や免疫不全患者は除外。
- 目標症例数: 300例

## Aim 2 予防効果の検証

### 情報収集

- 登録基準にあった対象・コントロールそれぞれ300例まで
- 診療録から必要事項を別添用紙に記入(対照症例については、肺炎球菌に関する事項を除く)

### 評価事項

診断、転帰、併存症、ADL、PPV23接種の有無(必要であれば郵送で調査)

### 統計的検証

- McNemar検定
- 多変量ロジスティック回帰分析による交絡の調整・交互作用の検証

## Aim 2 予想される結果と分析

(マッチングのあるケース・コントロールスタディの結果の例、160ペア登録の場合)

	総数	ワクチン接種の組み合わせ				分解	PPV23		
		あり	なし	あり	なし		計		
Case	160	-	+	-	+	Case	50	110	160
Control	160	-	-	+	+		Control	80	80
ペアの数	160	60	20	50	30	※ この表では、対応の有無が分からない。			

(結果を集計する例)

宮城県	Case-No PPV	Case-PPV(+)
Control-PPV23なし	60	20
Control-PPV23あり	50	30

Odds比 = 20/50 = 0.4

→ 防御効果あり(リスク減少60%)と評価  
有意差はMcNemar検定による

数値は恣意的に仮定しています

### 身体所見、年齢による肺炎の重症度分類 (A-DROP システム)

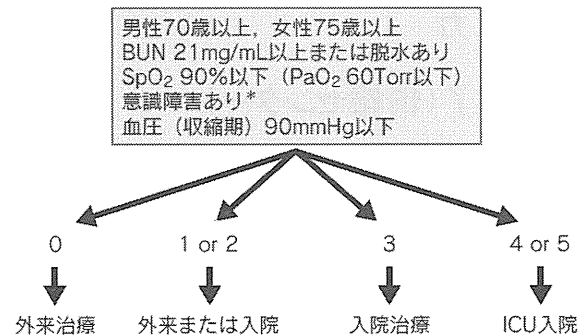
表5-1 使用する指標

1. 男性70歳以上、女性75歳以上
2. BUN 21mg/dL以上または脱水あり
3. SpO<sub>2</sub> 90%以下 (PaO<sub>2</sub> 60Torr以下)
4. 意識障害\*
5. 血圧 (収縮期) 90mmHg以下

表5-2 重症度分類

- 軽症： 上記5つの項目のどれも満足しないもの。  
 中等症： 上記項目の1つまたは2つを有するもの。  
 重症： 上記項目の3つを有するもの。  
 超重症： 上記項目の4つまたは5つを有するもの  
 ただし、ショックがあれば1項目のみでも超重症とする

図5-1 重症度分類と治療の場の関係



## ECOG パフォーマンスステータス

グレード	ECOG
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例: 軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。
5	死亡

\* Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982. に公開された通り

## スケジュール(案)

- 11月3日 Kick Off Meeting
- 11月下旬 倫理審査委員会申請書提出  
症例調査準備(各医療機関)
- 12月18日 倫理審査・施設評価委員会通過
- 1月中旬 症例記録完了・記録用紙回収(東北大学)、  
データ回収・入力
- 1月下旬 データ解析完了(情報センター)
- 2月中旬 報告書作成・印刷
- 2月末まで 研究費執行

# 「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」 研究班

キックオフ会議@仙台国際センター  
2012年11月3日

東北大学大学院医学系研究科 感染制御・検査診断学講座  
東北大学大学院医学系研究科 感染症診療地域連携講座  
東北大学病院 検査部

青柳 哲史、國島 広之、賀来 満夫

## 背景

### —震災時における感染症—

- 自然災害の後に外傷後の創部感染症、下痢感染症および呼吸器感染症特に肺炎など感染症の罹患率が上昇することが知られている。
- 2011年3月11日の東日本大震災の後も**呼吸器感染症**に関する報告が散見される。
  - 避難所でのインフルエンザウイルスのアウトブレイク事例<sup>1)</sup>。
  - 長期の避難所生活での肺炎の特徴は高齢者を中心に誤嚥性肺炎である<sup>2)</sup>。
  - 震災後、肺炎症例が増加。起炎菌は日本の市中肺炎のそれと同等だが、*M. catarrhalis* の検出頻度が増加、しかし感受性は良好<sup>3)</sup>。
  - 津波にのまれた後に、*Legionella* 肺炎<sup>4)</sup>、*Scedosporium apiospermum* による肺・脳膿瘍<sup>5)</sup>、*E. coli*肺炎に真菌性副鼻腔炎・髄膜炎合併症例<sup>6)</sup>などの報告がある。

1) Clin Infect Dis. 2012;54(1):e5-7., 2) J Am Geriatr Soc. 2011;59(10):1968-70.  
3) Emerg Infect Dis. 2012;18(11):1909-11., 4) Intern Med. 2011;50(19):2233-6.,  
5) J Med Case Rep. 2011;5(1):526., 6) Tohoku J Exp Med. 2012;227(3):179-84.

## 東北大学病院における感染症入院症例

感染症病名	2011年 対10万人(実数)	2010年 対10万人(実数)	p 値
呼吸器感染症	4.8(86)	1.4(21)	0.0004
肺炎	3.6(64)	0.5(7)	<0.0001
尿路感染症	0.3(6)	0.1(1)	n.s.
消化器・肝胆道系感染症	0.8(15)	0.6(9)	n.s.
皮膚・創部感染症	0.9(17)	0.4(6)	n.s.
敗血症・血流感染症	0.7(13)	0.4(6)	n.s.
その他	0.6(11)	1.6(23)	n.s.
計	8.2(147)	4.5(66)	< 0.0001

Chest. 2012 Aug 13. doi: 10.1378/chest.11-3298.

## 肺炎入院症例における検出菌

	2011年 (n=64)	2010年 (n=7)
<b>喀痰検査</b>	42 (64%)	7 (100%)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	7 (18%)	1 (14%)
Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (13%)	0 (0%)
Methicillin- susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	5 (13%)	1 (14%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3 (8%)	0 (0%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (5%)	0 (0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (5%)	0 (0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (3%)	1 (1%)
<i>Legionella pneumophila</i>	1 (3%)	0 (0%)
Others	2 (5%)	0 (0%)
Combined etiology	8 (20%)	1 (14%)
<b>尿中抗原検査</b>	44 (69%)	2 (29%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9 (20.5%)	0 (0%)
<i>Legionella pneumophila</i> serogroup 1	2 (4.5%)	0 (0%)
<b>インフルエンザ抗原検査</b>	14 (25%)	2 (29%)
Influenza A	1 (2%)	0 (0%)
Influenza B	0 (0%)	0 (0%)

Chest. 2012 Aug 13. doi: 10.1378/chest.11-3298.

# 被災3県での23価肺炎球菌ワクチン

## プレスリリース 無料接種事業

肺炎から高齢者を守る ～宮城県で無料の「肺炎球菌ワクチン」接種を開始

11/10/07

日本赤十字社と宮城県医師会は、平成23年10月15日（土）より、東日本大震災により被災した宮城県内の70歳以上の高齢者の方々に、肺炎球菌ワクチンの予防接種を実施いたします。

肺炎は、日本人の死亡原因の第4位であり、特に高齢者の罹患リスクが高い傾向にあると言われます。被災地の高齢者の方々は、長引く仮設住宅での暮らしや、急激な生活環境の変化により、抵抗力の低下等から肺炎への感染が懸念されます。

そこで、日本赤十字社は、宮城県医師会が実施する肺炎球菌のワクチン接種の費用を助成し、対象の方々が無料で予防接種を受けられるよう支援します。

なお、本事業は、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」を財源としています。

### ■「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成」事業

1. 事業内容：肺炎球菌ワクチン接種費用を接種者に代わり日本赤十字社が全額負担

2. 対象者：令和10年に居住する70歳以上の方

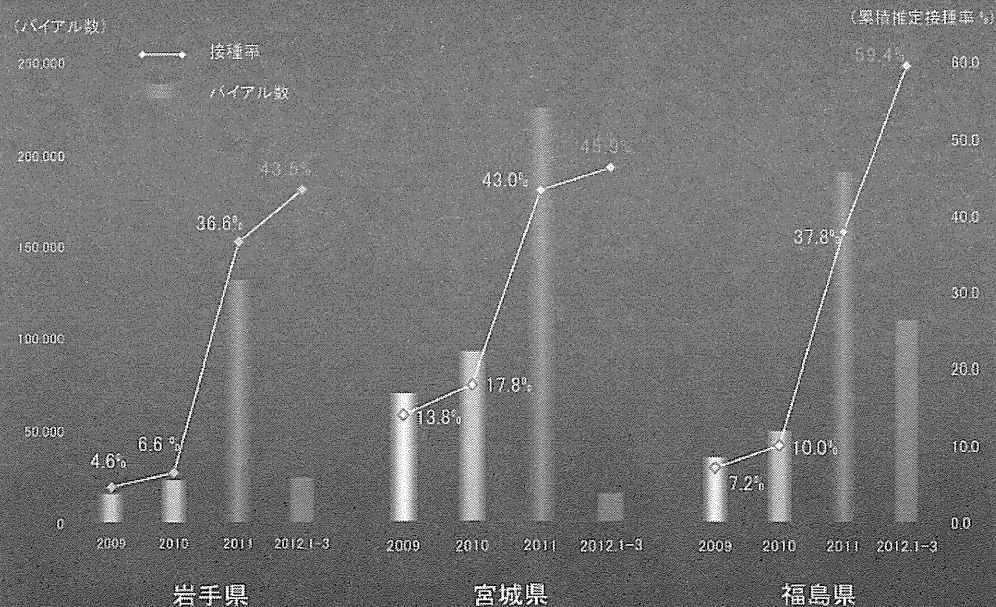
宮城県に対する助成額は16億円。  
平成23年10月15日から平成23年3月31日までに  
132,251名が接種終了。

日本赤十字社 東日本大震災復興支援推進本部 部長（かみなが）

TEL / ☎ 03-8860-7608

# 23価肺炎球菌ワクチンの接種率向上

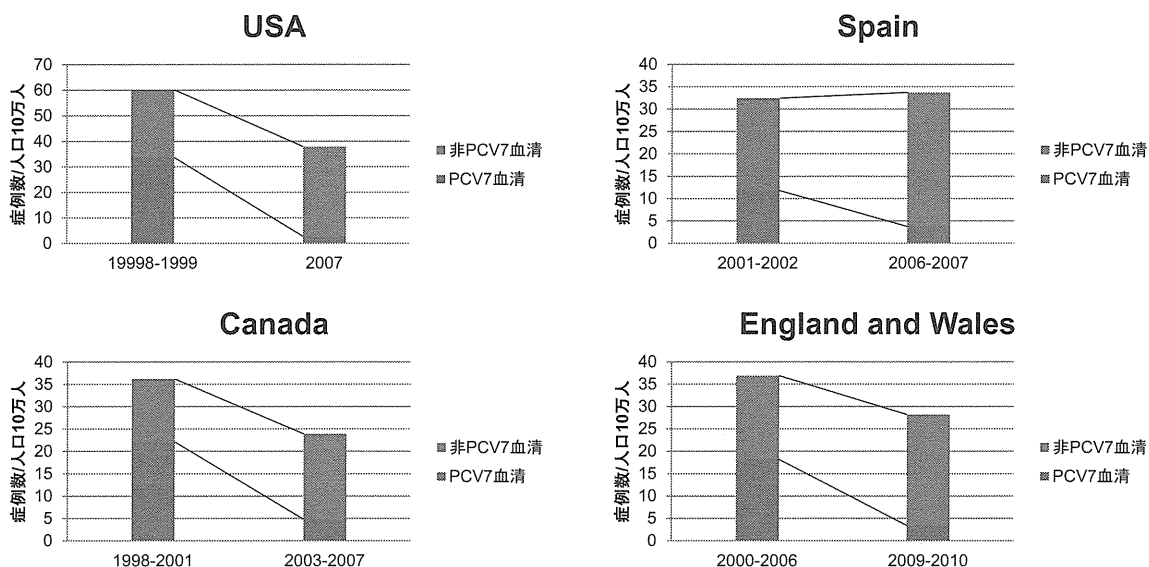
岩手県・宮城県・福島県 23価肺炎球菌ワクチン 接種推移  
(累積推定接種率：累積使用量／65歳以上人口)



※MSD(株)社内データ

# 小児PCV7肺炎球菌ワクチン接種前後の IPD肺炎球菌serotypeの変化 (成人65歳以上)

David S. Fendson スライド



J. Infect Dis 2010;201:32-41, Clin Microbiol Infect 2009; 15:1013-9, Clin Infect Dis 2009; 49:205-12, Lancet Infect Dis 2011;11:760-8.

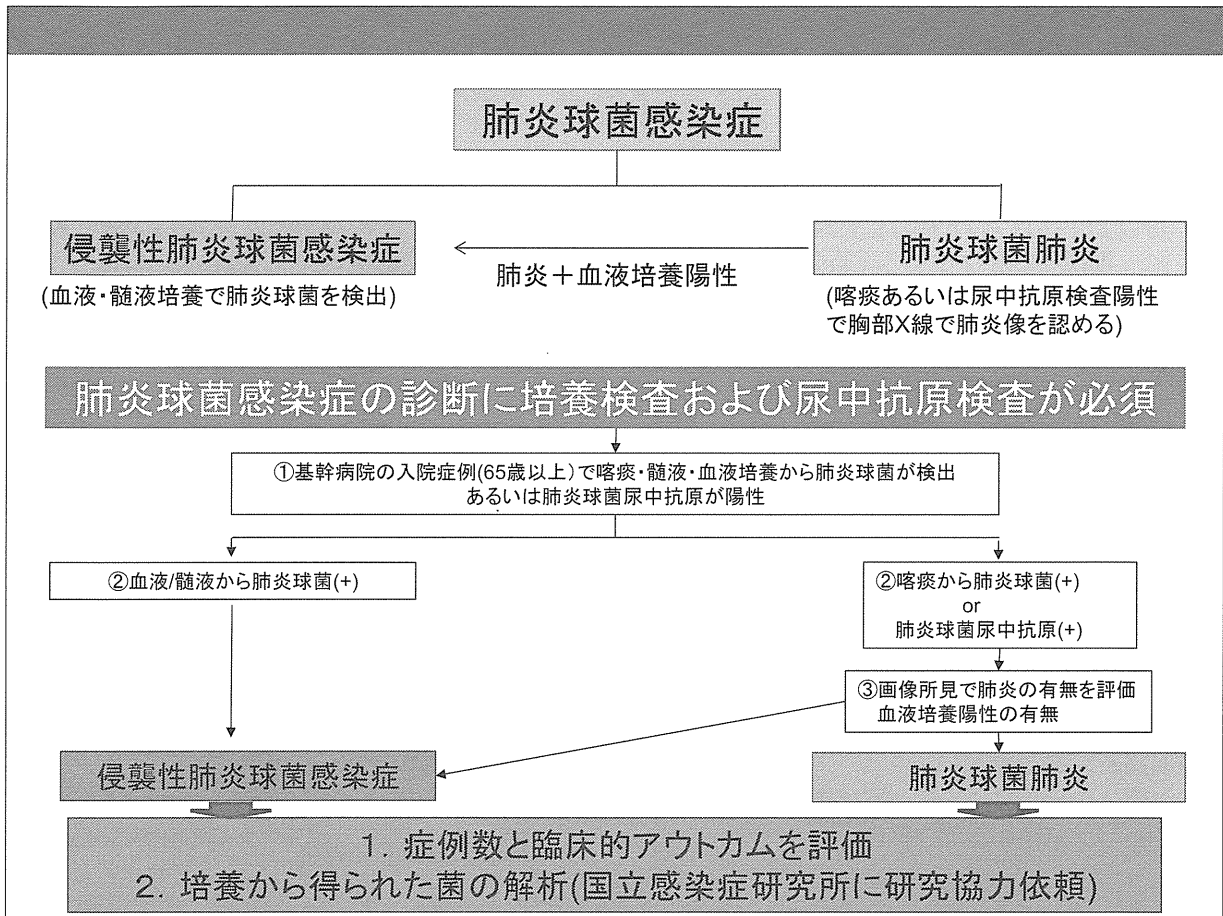
## 今後明らかにしたいこと

### ● ワクチンの臨床学的効果

肺炎球菌感染症(肺炎、侵襲性感染症)で入院を要する症例および転帰に及ぼす影響。

### ● 分離される肺炎球菌の血清莢膜型への影響

肺炎球菌感染症による入院症例の喀痰・血液・髄液から分離される血清莢膜型に及ぼす影響。  
肺炎球菌ワクチンでカバーできない血清莢膜型の菌が増えるか？



**2012年6月ー10月にかけて**

## 肺炎球菌感染症の疫学調査参加意向と菌株保存についてのアンケート調査

### 対象医療機関

- ・宮城県：22医療機関(20日本呼吸器学会認定・関連施設と2地域中核病院)。
- ・山形県：14医療機関(9日本呼吸器学会認定・関連施設と5地域中核病院)

### 内容

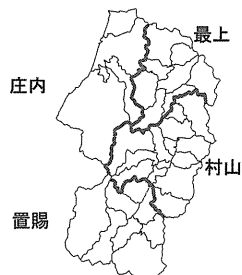
- ・2009-2011年の3年間に血液・髄液・喀痰培養の肺炎球菌検出数および肺炎球菌尿中抗原陽性例の月別推移。
- ・65歳以上の喀痰および全年齢の血液・髄液から検出された肺炎球菌の菌株保存に関する意向調査。
- ・菌株保存に参加されない場合に、データ採取に研究協力が可能か。



# 対象病院と地域

**山形県**  
 (人口:116万人/65歳以上人口:31万人)  
 肺炎球菌ワクチン接種率:15%

**宮城県**  
 (人口:231万人/65歳以上人口:50万人)  
 肺炎球菌ワクチン接種率:48%

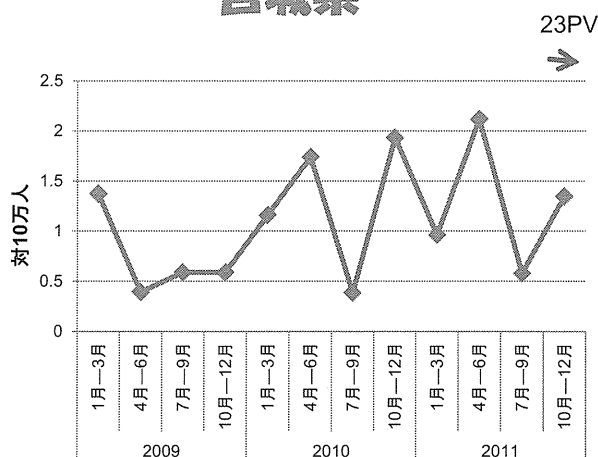
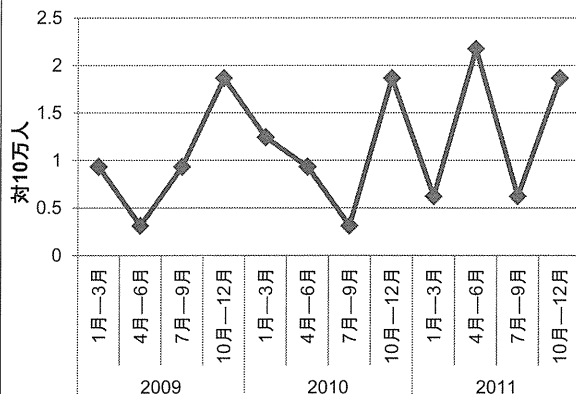


山形県		宮城県	
医療圏	ベット数	医療圏	ベット数
村山 (医療圏人口:563,300)		仙台 (医療圏人口:1,487,956)	
山形県立中央病院	660	仙台厚生病院	451
山形市立病院済生館	585	東北大学病院	1308
済生会山形済生病院	473	仙台市立病院	520
山形大学医学部附属病院	604	東北労災病院	553
最上 (医療圏人口:84,329)		仙台赤十字病院	400
山形県立新庄病院	454	仙台オープン病院	330
新庄徳洲会病院	270	東北厚生年金病院	486
		仙台医療センター	698
		坂総合病院	357
		石巻 (医療圏人口:197,603)	
		公立刈田総合病院	300
		石巻赤十字病院	452
		みやぎ県南中核病院	300

# 65歳以上の血液培養陽性例 対10万人

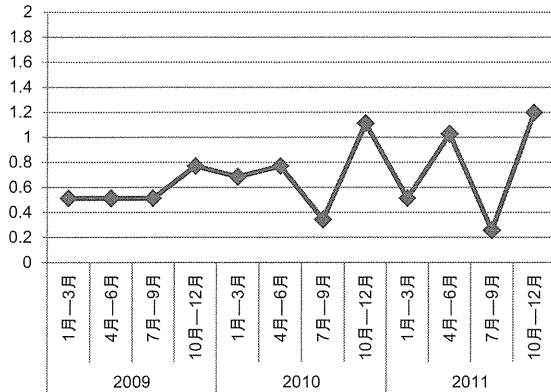
**山形県**

**宮城県**

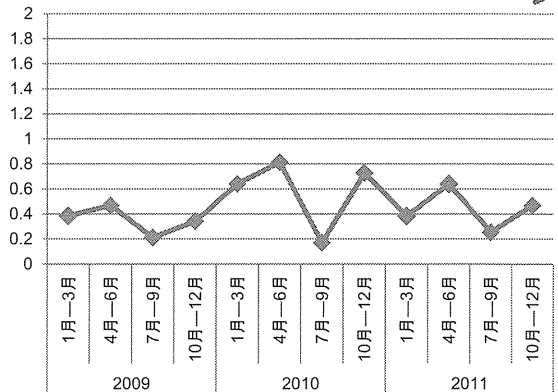


# 全年齡の血液培養陽性例 対10万人

## 山形県

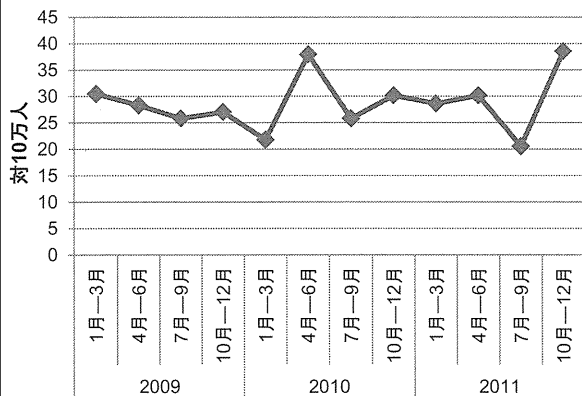


## 宮城県

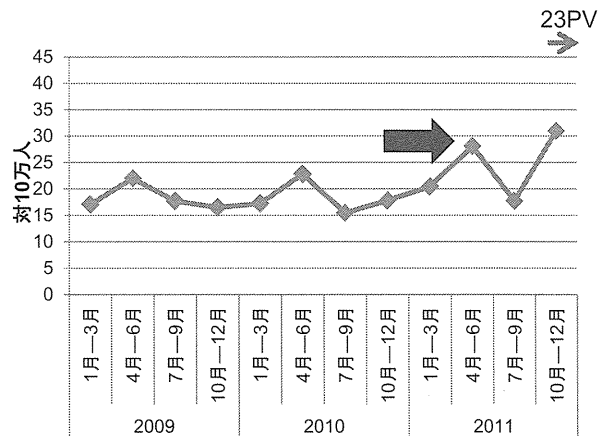


# 65歳以上の喀痰培養陽性例 対10万人

## 山形県



## 宮城県



## まとめ

- 先行研究として、血液・喀痰培養検査から肺炎球菌分離検出率のトレンドは、気候・風土の似ている宮城県・山形県で同様であった。
- 震災時に宮城県で、肺炎球菌の分離頻度が増加したが、山形県では増加を認めなかった。



宮城県における23価肺炎球菌ワクチン緊急接種による地域での接種率の向上がもたらす臨床学的・細菌学的影響を山形県を対照とすることで、比較検討することが可能であると考えます。

今後とも皆様のご理解・ご協力よろしくお願い申し上げます。

2013年2月9日  
 結果報告会（於：仙台）

## 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（H24-新興一指定）

### 結果報告

 青柳哲史、國島広之、賀来満夫  
 東北大学大学院医学系研究科

 武田博明  
 済生会山形済生病院

 牧野友彦、大石和徳  
 国立感染症研究所・感染症情報センター


## 概要

東日本大震災（2011年3月11日）への支援として、日本赤十字社「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」（海外からの震災支援金）

期間：2011年10月15日～2012年3月31日

対象：被災3県の70歳以上の高齢者

成果：PPV23を48万ドース提供、接種率50%（全国平均17.5%）

### 検証事項

地域間、接種前後で事業により発症率が減少

地域間、接種前後で事業により重症化が低下

ワクチン接種者の発症頻度が減少

ワクチン接種者の重症化が低下

※重症化の指標：侵襲性感染症、予後（死亡）、A-DROPスコア



# スケジュール

11月3日	キックオフ会合
11月下旬	倫理審査委員会申請書提出 症例調査準備（各医療機関）
12月18日	倫理審査・施設評価委員会通過
1月中旬	症例記録完了・記録用紙回収（東北大学） データ回収・入力
1月下旬	データ解析完了（情報センター）
2月上旬	成果報告班会議
2月中旬	報告書作成・印刷
2月末まで	研究費執行

# 肺炎球菌感染症 報告症例数

宮城県				山形県			
二次医療圏	医療機関名	PP+IPD	IPD	二次医療圏	医療機関名	PP+IPD	IPD
仙南	公立刈田総合病院	28		村山	県立中央病院	-	
	みやぎ県南中核病院	72			市立病院済生館	-	
仙台	仙台厚生病院	155	10	置賜	済生会山形済生病院	54	
	東北大学病院	42	4		山形大学病院	29	7
	(独)労働者健康福祉機構東北労災病院	-			(独)国立病院機構山形病院	1	
	仙台市医療センター仙台オープン病院	-			東北中央病院	-	
	(社)全社連東北厚生年金病院	-			篠田総合病院	16	
	(独)国立病院機構仙台医療センター	17	4		至誠堂総合病院	-	
	(財)宮城厚生協会坂総合病院	164	3		小白川至誠堂病院	-	
	仙台赤十字病院	10			三友堂病院	32	1
大崎	仙台市立病院	65	2	最上	公立置賜総合病院	73	9
	NTT東日本東北病院	40			米沢市立病院	25	
栗原	大崎市民病院	75	11	庄内	山形県立新庄病院	-	
	宮城県立循環器・呼吸器病センター	10	1		日本海総合病院	60	3
登米	栗原中央病院	-			市立荘内病院	-	
石巻	登米市立登米市民病院	54	1				
本吉町	石巻赤十字病院	-					
	気仙沼市立病院	-					
宮城県全域		732	36	山形県全域		290	20

※ PP：肺炎球菌性肺炎、IPD：侵襲性肺炎球菌感染症。PPのうちIPDも起こしたものはIPDと表記。

※ 宮城県は症例数のみ報告いただいたNTT東日本東北病院、登米市民病院を含む。以降の解析ではこの症例を含まない。

# 人口あたり患者数の地域比較

宮城県					山形県				
二次医療圏	総人口	65歳以上	報告総数	罹患率※	二次医療圏	総人口	65歳以上	報告総数	罹患率※
仙南	182,537	48,249	100	207.3	村山	563,473	160,442	100	62.3
仙台	1,462,133	289,470	493	170.3	置賜	226,989	63,577	130	204.5
大崎	211,549	73,907	75	101.5	最上	84,319	24,790	0	0
栗原	75,296	24,026	10	41.6	庄内	294,143	85,593	60	70.1
登米	85,304	23,585	54	229.0					
石巻	200,915	52,658	0	0					
本吉町	84,972	25,655	0	0					
宮城県全域	2,302,706	537,550	732	136.2	山形県全域	1,168,924	334,402	290	86.7

※ 調査期間（2年間）に亘る発生総数を、65歳以上人口で除したも（人口10万人あたり）。  
報告を得られなかった医療機関に関する補正は行っていないため、未報告機関の多い地域では過小評価となる。

# 全体像

症例	宮城	山形	p値
性別（女性の割合）	36.5%	32.1%	0.207
年齢	80.5	79.4	0.067
BMI	19.7	19.9	0.500
ADL	0.97	0.77	0.009
PPV23接種歴	15.0%	4.8%	0.000
総数	638	290	

対照	宮城	山形	p値
性別（女性の割合）	41.0%	31.6%	0.150
年齢	79.8	78.4	0.178
BMI	22.3	21.4	0.079
ADL	0.47	0.58	0.504
PPV23接種歴	10.3%	1.3%	0.010
総数	310	76	

症例、対照とも宮城県のPPV23接種率は高かった。  
※ 症例と対照が均一にとられていることの確認）。

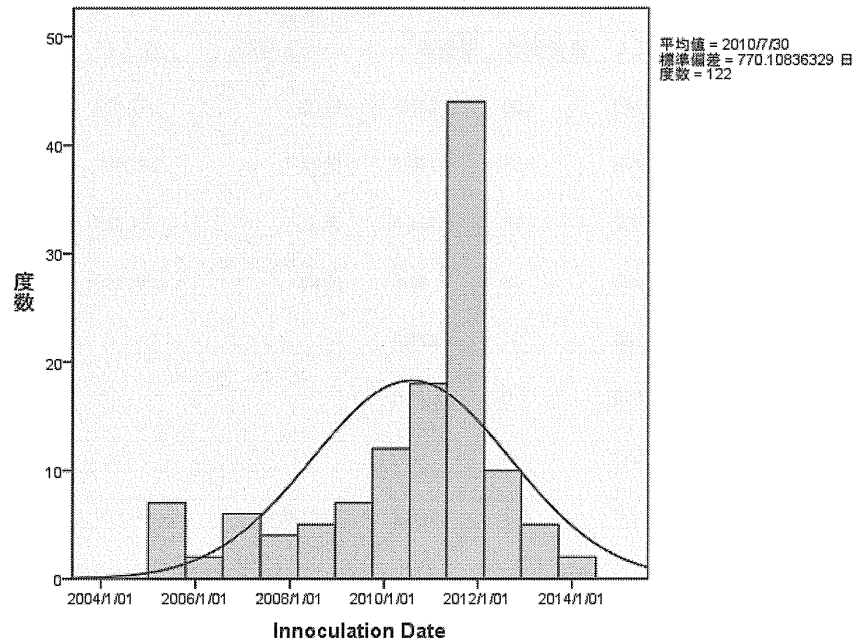
接種事業から推計される接種率は宮城県で約50%、山形県は全国平均で20%弱とすると、本研究でワクチン接種歴を補足できている割合は20~30%とかなり低い。

対照症例のほうがBMIが高く、入院疾患の違いが入院時の体型を反映している可能性あり。

肺炎球菌性肺炎の発症は男性に多く、60~70%。

# PPV23接種時期

ヒストグラム



# 症例の解析（接種の影響）

	症例	IPD	PP*	死亡	生存	A-DROP (平均)
PPV23接種歴あり	110	2	108	10	100	2.19
PPV23接種歴なし	818	53	765	116	702	2.15
合計	928	55	873	126	802	

\* PP: 肺炎球菌性肺炎

外来は44例 (4.74%)、IPDは55例 (5.93%)

IPD発症へのワクチン接種の影響：

オッズ比 **0.267** (95%CI: 0.064~1.113) P値=0.052

致死率への事業の影響：

オッズ比 **0.605** (95%CI: 0.609~1.461) P値=0.181

入院時A-DROPスコアへの事業の影響：

平均 0.034ポイント軽減 P値=0.126 (平均値に有意差なし)

## 宮城県 接種前後の比較

	症例	人口
事業前 (2011年10月以)	311	2,302,706
事業後 (2011年11月以)	327	2,302,706

リスク比 1.05  
(95%CI: 0.96~2.16)

P値=0.5265 ( $\chi^2$  test)

※ 宮城県人口全員をコホートと仮想  
※ 点推計で接種後に増加、有意差なし

	PPV23接種	未接種
事業前 (2011年10月以)	30	281
事業後 (2011年11月以)	66	261

オッズ比 2.369  
(95%CI: 1.490~3.764)  
P値=0.000

接種事業により、患者の中でも予防接種率が倍以上に増えたことを確認できた。供給量から推計すると接種率は全国平均の3倍程度であるのに対して、症例の中で接種歴のある者は2倍程度の伸びにとどまっていることから、ワクチンは発症を食い止めたと類推可能か？

## 宮城県 接種前後の比較

	症例	IPD	PP*	死亡	生存	A-DROP (平均)
事業前 (2011年10月以前)	311	21	289	47	264	2.32
事業後 (2011年11月以降)	327	14	312	47	280	2.12

\* PP: 肺炎球菌性肺炎

IPD発症への事業の影響：

オッズ比 **0.618** (95%CI: 0.308~1.237) P値=0.116

致死率への事業の影響：

オッズ比 0.943 (95%CI: 0.609~1.461) P値=0.824 (ほとんど同じ)

入院時A-DROPスコアへの事業の影響：

平均 **0.203**ポイント軽減 (95%CI: 0.013~0.394) P値=0.037



## 症例・対照研究

	症例	対照	
PPV23接種	110	33	143
PPV23未接種	818	353	1171
	928	386	1314

オッズ比 1.44  
(95%CI 0.96~2.16)

症例のほうが、より多くPPV23の接種歴があるという点推定。

※ 肺炎球菌患者の場合、より積極的にワクチン接種歴を患者が想起したり、受診時に確認するという情報バイアスの可能性。

多変量ロジスティック回帰にて性別、年齢を調整

	Exp(B)	p値
PPV23接種歴	1.406	0.103
性別	0.811	0.102
年齢	1.011	0.125

オッズ比 1.41

※ 5%統計的有意差なし

## 結果

我が国初の成人の肺炎球菌感染症に関するPopulation Based Study。  
市中での肺炎球菌感染症は10万対約10弱、IPDはうち5%程度と推定。

◆人口あたり罹患率は接種事業のあった宮城の方が多かった。

宮城：68.1 山形：43.4（年間・人口10万人あたり）

◆宮城県内にて、接種事業の前後で発症数に変化はなかった。

○患者のうち、PPV23接種歴は宮城県が山形県の約3倍。

○宮城県内の患者では、接種事業後に接種歴は約2.5倍。

○PPV23接種により症例がIPDを発症するリスクは約1/4に減少。

△致死率も点推計で減少しているが、統計的有意差なし。

△入院時の重症度（A-DROPスコア）にPPV23は影響なし。

○宮城県内の症例では、接種事業後にIPDの頻度とD-DROPが減少。

◆肺炎球菌感染症の症例は、コントロール症例に比してPPV23接種歴がある頻度が約1.4倍と高かった。

## 考察

- PPV23接種により個々の症例の重症化予防効果、および集団（宮城県内）での重症化予防効果は示唆された。
- 接種事業により、実際にワクチン接種を受けた者の割合は増加（宮城県のほうが山形県よりも多く、宮城県内でも接種事業後に接種歴がある者が増えた）。
- しかし、接種事業により肺炎球菌感染の発症頻度が減少したとは言えない。
- 接種事業のあった宮城県が山形県に比して人口当たり発症数が多くなってしまったのは、接種事業により肺炎球菌診療に対する意識が高まり、十分な診断が行われるようになったという選択バイアスの可能性がある。
- 肺炎球菌感染症の症例のほうが、コントロール症例よりもPPV23接種歴が高く出たのも、肺炎球菌感染と診断されたことにより主治医がワクチンの接種歴を患者に十分問診するようになったなどの情報バイアスの影響が考えられる。
- 今後の課題：
  - 予防接種歴の把握および接種時期の問題（5年以上経過で血清抗体が低下）
  - 侵襲性感染の補足が施設間でばらつきあり、今後の発生動向調査での報告に向けて要改善。

ご協力ありがとうございました。



牧野 友彦

国立感染症研究所  
感染症情報センター

makino@nih.go.jp

