

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）  
分担研究報告書

肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎と肺炎に対する  
有効性に関する追跡調査研究

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）  
研究協力者：要藤 裕孝（札幌医科大学医学部小児科講座）  
研究協力者：堤 裕幸（札幌医科大学医学部小児科講座）

### 研究要旨

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疾患予防に対する有効性を検討した。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人が参加した（参加率40.3%）。632人の調査対象者に自記式質問票を配布して、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。両向き観察研究のデザインで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、また後向き観察研究のデザインで肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する有効性をそれぞれ検討した。

アウトカムは「急性中耳炎罹患予防に対する有効性」「肺炎罹患予防に対する有効性」とし、Cox 回帰モデルによりワクチン接種のハザード比（95%信頼区間、P値）を求めた。年齢、性別、環境因子（同胞の人数、同居喫煙者数、保育所入所時月齢）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 の多変量解析を行った結果、PCV7 接種の調整ハザード比はアウトカム「急性中耳炎罹患予防に対する有効性」に対して0.41（95%CI 0.31-0.55,  $P < 0.001$ ）、アウトカム「肺炎罹患予防に対する有効性」に対して0.26（95%CI 0.14-0.52,  $P < 0.001$ ）であった。接種群は未接種群に比して、急性中耳炎、肺炎共に罹患予防に対する有効性を示した。

### A. 研究目的

日本においても、2009年に初めて7価肺炎球菌結合型ワクチン（プレベナー（R）、以下PCV7）が認可されて以降、2013年4月からは定期接種となり、安定した接種率を維持できる環境が整ってきている。

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<sup>1)</sup>~<sup>2)</sup>、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は集団保育、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は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<sup>1)</sup>。集団保育児は保菌率も高いことが知られており<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<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60%台であるのに対して<sup>5)~8)</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。さらに前向き調査として、基礎調査から4ヶ月ごとに3年間の予定で、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を行い、全8回追跡調査予定のうち第4回追跡調査まで終了した(2013年12月現在)。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し、疾患名の確認と症状・治療・菌検査の結果等を調査する。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。今回終了している追跡調査までの解析では、ワクチン接種群と非接種群での疾病予防効果の差を、急性中耳炎、肺炎について検討した。

(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、個人情報は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

基礎調査に第1回から第4回までの追跡調査の結果を加え、生後~平成25年8月31日までの期間でPCV7の接種が急性中耳炎罹患に与える影響について、両向きコホート調査を実施した。対象とした児632人について、PCV7接種前に急性中耳炎罹患歴のある児は未接種群とした。そのため、接種歴・罹患歴の日付に不備のある7人については解析から除外した。最終的に合計625人(接種者316人、非接種者309人)を解析対象者とした。

ワクチン接種者と未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未接種群よりも接種

されていると言える(表1)。観察期間は、ワクチン接種群はワクチン接種日から観察期間終了、もしくは急性中耳炎罹患、もしくは満6歳(72か月)に達するまでとし、ワクチン未接種群はワクチン接種可能な生後2か月から観察期間終了、もしくは急性中耳炎罹患、もしくは満6歳(72か月)に達するまでとした。アウトカムは急性中耳炎罹患予防に対する有効性とし、Cox回帰モデルによりワクチン接種のハザード比(95%信頼区間、P値)を求めた。年齢、性別、同胞の人数、同居喫煙者数、保育所入所時月齢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の多変量解析を行った。その結果、PCV7接種の調整ハザード比はアウトカムに対して0.41(95%CI 0.31-0.55,  $P<0.001$ ) (表2)という結果であった。

基礎調査をもとに、生後~平成24年4月30日までの期間でPCV7の接種が肺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接種前に肺炎罹患歴のある児は未接種群とした。そのため、接種歴・罹患歴の日付に不備のある2人については解析から除外した。最終的に合計630人(接種者394人、未接種者236人)を解析対象者とした。観察期間は、ワクチン接種群はワクチン接種日から観察期間終了、もしくは肺炎罹患、もしくは満6歳(72か月)に達するまでとし、ワクチン未接種群はワクチン接種可能な生後2か月から観察期間終了、もしくは肺炎罹患、もしくは満6歳(72か月)に達するまでとした。アウトカムは肺炎罹患予防に対する有効性とし、Cox回帰モデルによりワクチン接種のハザード比(95%信頼区間、P値)を求めた。年齢、性別、同胞の人数、同居喫煙者数、保育所入所時月齢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の多変量解析を行った。その結果、PCV7接種の調整ハザード比はアウトカムに対して0.26(95%CI 0.14-0.52,  $P<0.001$ ) (表3)という結果であった。

### D. 考察

PCV7接種群では未接種群に比べて、急性中耳炎および肺炎の罹患が少なかった。急性中耳炎罹患に対する有効性(Effectiveness)  $(1-0.42) \times 100=58\%$ と肺炎罹患に対する有効性(Effectiveness)  $(1-0.26) \times 100=74\%$ 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 )<sup>9)</sup> 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<sup>10)</sup> 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 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<sup>10)</sup>。国内でも神谷齊によると、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 の急性中耳炎におけるワクチンカバー率は 62.7%であると報告されており<sup>5)</sup>、理論的には急性中耳炎全体の 19.9%に PCV7 の効果がみられると言えるが、今回の調査の結果はそれよりも高い予防効果を示した。

前回の後向き調査の報告では、調査対象期間が肺炎球菌ワクチン導入の過渡期に行われているため高い予防効果を示した可能性を挙げたが、今回は両向き調査としてより長期の観察が可能となり、予防効果としての数値は落ち着いてきていると考えられる。ワクチン導入後は肺炎球菌 serotype の割合に変化が起こることが報告されているが<sup>11)</sup>、前回の後向き調査研究はワクチン導入のまさに前後を検討している研究と言え、今回の両向き調査研究は今後の調査継続により、ワクチン導入前と導入後の長期的変化を捉えることができると考えられる。

さらに、今回は肺炎についても基礎調査より後向き調査の解析を行い、高い有効性を示した。それぞれの研究デザインが異なるため一概に比較はできないが、これは北カリフォルニアにおける大規模臨床研究 ( Kaiser Permanente Study )<sup>9)</sup> でも類似の傾向がみられ、対象集団の疾病特性および予防効果の傾向を裏付けるものと考えられる。

#### E. 結論

肺炎球菌ワクチンは急性中耳炎の罹患予防および肺炎の罹患予防に有効と考えられる。今後は、追跡調査の継続により可能となる両向きコホート研究において、肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎罹患率ならびに罹患予防の有効性、疾病重症化の予防効果、菌検査結果による急性中耳炎起炎菌の変化、また肺炎球菌ワクチンにおける肺炎・髄膜炎罹患率ならびに罹患予防の有効性について、より詳細な解析をすすめるために追跡調査のデータ蓄積が必要である。

#### 参考文献

- 1) 矢野寿一．保育園児に蔓延する急性中耳炎の園児間感染の実態調査と効果的予防に関する研究．THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS、2003;56:87-92．
- 2) 山中昇、他．難治化する急性中耳炎 難治化の要因とその対策．感染症誌、2003;77:595-605．
- 3) 武内一、他．保育園入園 1 年間での上咽頭培養の変化-Hib 抗体測定結果にも言及して-．小児感染免疫、2007;19:399-403．
- 4) Fireman B, et.al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-16.
- 5) 神谷齊、他．小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査．感染症誌、2007;81:59-66．
- 6) 林達也．7 価肺炎球菌結合型ワクチン導入前の小児鼻咽腔細菌叢の検討．日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌、2011;29:83-86．
- 7) 小上真史、他．急性中耳炎から分離された肺炎球菌のきょう膜血清型とワクチンカバー率の検討．日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌、2008; 26:207-210．
- 8) Hotomi M, et al. Serotype Distribution and Penicillin Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolates from Middle Ear Fluids of Pediatric Patients with Acute Otitis Media in Japan. *J Clin Microbiol* 2008 November; 46(11):3808-3810.
- 9) Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 19:187-195, 2000.
- 10) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 344:403-409, 2001.
- 11) Catherine Weil-Olivier, et al. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective. *BMC Infect Dis* 2012;12:207.

F.健康危機情報

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

G.研究発表

1.論文発表

なし

2.実用新案登録

なし

2.学会発表

なし

3.その他

なし

表1．肺炎球菌ワクチン接種者群と非接種者群の背景因子

項目	接種者群		非接種者群		P 値
年齢（平均値、標準偏差）	1.82	1.33	3.61	1.30	0.577
性別（男の人数、％）	149	50.3	147	49.7	0.349
同胞数（平均値、標準偏差）	1.67	0.72	1.91	0.80	<0.001
同居者数（平均値、標準偏差）	3.68	0.83	3.90	1.04	0.006
喫煙者数（平均値、標準偏差）	1.26	0.44	1.24	0.46	0.622
Hib ワクチン（接種有の人数、％）	295	87.0	44	13.0	<0.001
水痘ワクチン（接種有の人数、％）	119	61.7	74	38.3	<0.001
おたふく風邪ワクチン（接種有の人数、％）	141	64.4	78	35.6	<0.001

表2．肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎に対する有効性の検討

項目	ハザード比	95％CI	P-value
肺炎球菌ワクチン	0.41	0.31-0.55	<0.001
月齢	0.98	0.97-0.99	<0.001
性別	1.02	0.81-1.27	0.895
同胞（第1子）	0.66	0.38-1.17	0.158
喫煙（人数）	1.30	0.81-2.07	0.277
入所時月齢	0.99	0.98-1.00	0.052

表3．肺炎球菌ワクチンにおける肺炎に対する有効性の検討

項目	ハザード比	95％CI	P-value
肺炎球菌ワクチン	0.26	0.14-0.52	<0.001
月齢	0.98	0.96-0.99	0.009
性別	0.95	0.59-1.52	0.826
同胞（第1子）	1.91	1.14-3.19	0.013
喫煙（人数）	0.73	0.45-1.18	0.442
入所時月齢	0.99	0.97-1.01	0.442