

ン接種 0.79(95% CI : 0.50-1.25)、肺炎球菌ワクチン接種 0.76(95% CI : 0.44-1.32) となり、ともに 1 より小さい OR を示したが、有意差は認めなかった。

ワクチン接種パターンでみると、肺炎に対する調整 OR は、インフルエンザワクチンのみ接種 0.76(95% CI : 0.46-1.27)、肺炎球菌ワクチンのみ接種 0.69(95% CI:0.30-1.59)、両ワクチンとも接種 0.62(95% CI : 0.32-1.23) であった。

3. 症例を肺炎球菌性肺炎に限定した検討

肺炎症例 161 人中、肺炎球菌検査施行は 154 人(96%)、未施行は 7 人(4%) であった。未施行群と施行群の特性は、両群間で有意な差はみられなかったが、未施行群では、施行群に比べ、ADL が低く(準寝たきり、寝たきり: 未施行群 29% vs. 施行群 10%)、呼吸器科受診が少なかった(未施行群 43% vs. 施行群 71%)。

肺炎球菌性肺炎は、肺炎球菌検査施行 154 人中 41 人(27%) であった。

1) 症例と対照の特性比較(表 3)

症例(肺炎球菌性肺炎)の平均年齢は、症例 75.5 歳、対照の平均年齢は、75.3 歳であった。症例と対照のインフルエンザワクチン接種率(39% vs. 53%, $p=0.094$)は、対照群で高い傾向が見られた。肺炎球菌ワクチン接種率(12% vs. 30%, $p=0.016$)は、対照で有意に高かった。また、高血圧は対照群で有意に多かった。その他の基礎疾患、ADL および子どもとの同居は、両群で差を認めなかった。

2) インフルエンザワクチン接種および肺炎球菌ワクチン接種と肺炎球菌性肺炎との関連(表 4)

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 0.65(95% CI : 0.31-1.36)、肺炎球菌ワクチン接種 0.23(95% CI : 0.08-0.66) であり、肺炎球菌ワクチン接種の調整 OR は有意に低下した。

D. 考察

インフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンと高齢者肺炎との関連を検討した研究には、米国⁴⁾、スウェーデン⁵⁾、香港⁶⁾における大規模な観察研究があり、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの効果が示されている。これらの報告では、対象、地域、実施時期は異なるが、両ワクチンの併用接種により、肺炎とインフルエンザによる入院や死亡の

有意な減少が示されている。一方、日本人を対象として両ワクチンと肺炎の関連を検討した研究は少ない。

高齢者においては年齢が高くなるに従い誤嚥性肺炎の頻度が高くなる。誤嚥性肺炎は、インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの効果とは関連なく発生するため、除外基準に定め除外した。また、高齢者施設入所中の患者は、肺炎の病原体への暴露状況が市中に在住する高齢者とは異なるため、これらの患者も対象から除外した。したがって、本研究における高齢者肺炎は、市中肺炎と考えてよいであろう。

今回、65 歳以上の高齢者肺炎に対しては、肺炎球菌ワクチンの予防効果は明らかではなかったが、肺炎球菌性肺炎に対しては肺炎球菌ワクチンの予防効果が示唆された。本研究は、解析期間が 2010 年 10 月から 2014 年 9 月までの 4 年間であり、2014 年 10 月に肺炎球菌ワクチン(23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン)が定期接種化される直前までの成績である。2014 年 6 月に 13 価肺炎球菌結合型ワクチンが 65 歳以上の高齢者に対して適応拡大されたが、対象者の肺炎球菌ワクチン接種はすべて 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンであった。

近年、肺炎あるいは肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチン接種の予防効果を明らかに示した報告は少ない⁷⁻⁹⁾。最近、スペインで行われた大規模なコホート研究¹⁰⁾では、60 歳以上の高齢者において、5 年以内の肺炎球菌ワクチン接種は非菌血症性肺炎球菌性市中肺炎(HR : 0.52, 95% CI : 0.29 - 0.92)、すべての原因による市中肺炎(HR : 0.75, 95% CI : 0.58 - 0.98)の成績が得られ、それぞれの市中肺炎に対する予防効果を示唆している。血清中特異抗体レベルは、肺炎球菌ワクチン接種から 3 ~ 5 年で低下すると報告されており^{3,11)}、我々も過去 5 年以内に接種したものを「接種」として解析した。その結果、肺炎球菌性市中肺炎 41 人と少数例であるが、肺炎球菌ワクチンの予防効果が示唆された。今回の研究期間中に行われた多施設共同前向き研究(2011 年 9 月 ~ 2013 年 1 月)において、成人市中肺炎の喀痰から分離された肺炎球菌の血清型分布では、23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンの血清型カバー率は 62.7%であった¹²⁾。

本研究ではいくつかの制約がある。はじめに、我々は各ワクチンの接種状況に関する情報を、患者が記入した調査票より得たが、これらの情報の妥当性を

検証できなかった。いずれのワクチン接種も遠い過去の事象ではないが、不完全な記憶による情報バイアスは避けがたい。次に、解析方法では、多変量モデルの調整因子は、ワクチン接種、ワクチン接種パターン、BMI、ADL、子どもとの同居、呼吸器の基礎疾患、高血圧、および糖尿病とした。しかし、インフルエンザワクチンの有効性の評価において、交絡因子を調整した場合でも選択バイアスが存在する可能性は否定できない¹³⁾。最後に、本研究の最大の短所として、肺炎症例数が161例と少なく、肺炎球菌検査施行154例における肺炎球菌性肺炎は41人(27%)であった。肺炎球菌性肺炎に対しては、肺炎球菌ワクチンの予防効果が示唆されたが、今後、対象数を増やした検討が必要である。

E. 結論

インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種の高齢者肺炎予防効果は検出するには至らなかったが、症例を肺炎球菌性肺炎に限定すると、肺炎球菌ワクチンの予防効果が示唆された。

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)，62：50-83，2015.
- 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):1-24, 1997.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, et al.; EVAN Study Group. : Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly : the EVAN-65 study. Clin Infect Dis 43 : 860-868, 2006.
- 8) 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
- 9) Dominguez A, Izquierdo c, Salleras L, et al.; Working Group for the Study of Prevention of CAP in the elderly. : Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing pneumonia in the elderly. Eur Respir J 36 : 608-614, 2010.
- 10) Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al. : Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged \geq 60 years : 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. CID 58 : 909-917, 2014.
- 11) Mufson MA, Kraus HE, Schiffman G : Long-term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine. Proc Soc Exp Biol Med 173 : 270-275, 1983.
- 12) 森本浩之輔、鈴木 基、石藤智子、他：成人肺炎球菌性肺炎の疫学．病原微生物検出情報 35 : 238-239, 2014.
- 13) Fukushima W, Hayashi Y, Mizuno Y, et al. : Selection bias in evaluating of influenza vaccine effectiveness : a lesson from an observational study of elderly nursing home residents. Vaccine 26 : 6466-6469, 2008.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木幹三、近藤亨子、廣田良夫：成人の肺炎球菌ワクチンと、インフルエンザワクチンの同時接種の安全性と効果について。まるわかりワクチンQ&A（中野貴司編）。日本医事新報社、東京、2015、p 239-240.
- 2) 鈴木幹三、足立 暁、菅 栄：成人の肺炎球菌ワクチンを複数回接種すると局所の副反応が出やすいと聞きますが、再接種の安全性について。まるわかりワクチンQ&A（中野貴司編）。日本医事新報社、東京、2015、p 241-243.
- 3) 鈴木幹三：Vaccine Epidemiology: Principles and Methods 高齢者肺炎の症例対照研究。臨床医薬 31(4)：329-334, 2015.
- 4) 脇本寛子、矢野久子、堀田法子、市川誠一、鈴木幹三：外来職員における麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘に対する免疫獲得状況とその解析。名古屋市立大学看護学部紀要 14：35-42, 2015.
- 5) 矢野久子、脇本寛子、青山恵美、堀田法子、市川誠一、鈴木幹三：外来職員のB型肝炎に対する免疫獲得状況と課題 医療職と非医療職との比較。名古屋市立大学看護学部紀要 14：43-50, 2015.
- 6) 鈴木幹三、中村 敦、太田千晴、宮下修行、青島正大、吉村邦彦、中森祥隆：これからを見据えた呼吸器感染症治療 高齢者の呼吸器感染症予防ーインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの併用接種向上への取り組みとその効果。感染と抗菌薬 18(3)：271-278, 2015.
- 7) Kondo K, Suzuki K, Washio M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Hirota Y; Pneumonia in Elderly People Study Group. : Association between monovalent influenza A (H1N1) pdm09 vaccine and pneumonia among the elderly in the 2009-2010 season in Japan: A case-control study. Hum Vaccin Immunother., 11(5), 1088-1093, 2015.
- 8) Washio M, Kondo K, Fujisawa N, Harada E, Tashiro H, Mizokami T, Nogami H, Iwanaga T, Nakanishi Y, Suzuki K, Ohfuji

S, Fukushima W, Hirota Y; Kyushu Task Force for CAP Risk in the Elderly.: Hypoalbuminemia, influenza vaccination and other factors related to the development of pneumonia acquired outside hospitals in southern Japan: A case-control study. Geriatrics and Gerontology International 16：223-229, 2016.

2. 学会発表

- 1) 脇本寛子、矢野久子、青山恵美、堀田法子、前田ひとみ、鈴木幹三：外来職員のB型肝炎ウイルスに対する免疫獲得状況と課題 予防接種プログラム構築に向けた検討、第30回日本環境感染学会、神戸、2015.
- 2) 鈴木幹三、中村 敦、鷺尾昌一、藤澤伸光、菅 栄、山本俊信、足立 暁、今井誠一郎、伊藤功朗、吉村邦彦、小澤聡子、太田千晴、宇佐美郁治、加藤宗博、宮下修行、青島正大、中島 啓、桂田直子、廣田良夫：高齢者肺炎に対する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89回日本感染症学会学術講演会、京都、2015.
- 3) 鈴木幹三、中村 敦、鷺尾昌一、藤澤伸光、菅 栄、山本俊信、足立 暁、今井誠一郎、伊藤功朗、吉村邦彦、太田千晴、宇佐美郁治、加藤宗博、中森祥雄、清田 康、吉川理子、宮下修行、廣田良夫：高齢者肺炎に対する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58回日本感染症学会中日本地方会学術集会、奈良、2015.

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. 特性比較 (N=469)

特性*	症例 (n = 161)	対照 (n = 308)	P
年齢(歳)			
平均(range)	75.5 (65-92)	75.3 (65-98)	0.690†
性			
男	111 (69)	212 (69)	0.980‡
女	50 (31)	96 (31)	
ワクチン接種			
肺炎球菌ワクチン			0.613‡
非接種	116 (72)	215 (70)	
接種	45 (28)	93 (30)	
インフルエンザワクチン			0.240‡
非接種	85 (53)	145 (47)	
接種	76 (47)	163 (53)	
接種パターン			0.626‡
両方非接種	69 (43)	113 (37)	
肺炎球菌ワクのみ接種	16 (10)	32 (10)	
インフルワクのみ接種	47 (29)	102 (33)	
両方接種	29 (18)	61 (20)	
BMI(kg/m ²)			
<18.5	36 (22)	38 (12)	0.009‡
18.5-24.9	100 (62)	201 (65)	
25-40	25 (16)	69 (22)	
基礎疾患			
呼吸器系	76 (47)	131 (43)	0.333‡
高血圧	69 (43)	171 (56)	0.009‡
脂質異常症	27 (17)	60 (19)	0.473‡
心臓病	22 (14)	61 (20)	0.098‡
脳出血、脳梗塞、脳卒中	13 (8)	21 (7)	0.618‡
糖尿病	23 (14)	84 (27)	0.002‡
腎臓病	3 (2)	11 (4)	0.399 §
日常生活動作(ADL)			
生活自立	144 (89)	286 (93)	0.203‡
準寝たきり、寝たきり	17 (11)	22 (7)	
子ども(6歳以下)と同居			
なし	149 (93)	295 (96)	0.139‡
あり	12 (7)	13 (4)	
肺炎球菌性肺炎	41 (25)		

* 年齢以外はn(%), † Wilcoxon rank-sum test, ‡ Chi-square test, § Fisher exact test

表 2. 肺炎に対するオッズ比 (N=469)

	Adjusted OR *	95% CI	P	Adjusted OR †	95% CI	P
ワクチン接種						
肺炎球菌ワクチン						
非接種	1					
接種	0.76	0.44 - 1.32	0.335			
インフルエンザワクチン						
非接種	1					
接種	0.79	0.50 - 1.25	0.314			
ワクチン接種パターン						
両方非接種				1		
肺炎球菌ワクのみ接種				0.69	0.30 - 1.59	0.382
インフルワクのみ接種				0.76	0.46 - 1.27	0.296
両方接種				0.62	0.32 - 1.23	0.171
BMI(kg/m²)						
<18.5	1.55	0.85 - 2.82	0.152	1.56	0.85 - 2.84	0.148
18.5-24.9	1			1		
25-40	0.86	0.49 - 1.50	0.594	0.87	0.49 - 1.52	0.615
呼吸器の基礎疾患						
なし	1			1		
あり	1.05	0.70 - 1.58	0.804	1.05	0.70 - 1.58	0.807
日常生活動作(ADL)						
生活自立	1			1		
準寝たきり、寝たきり	1.34	0.62 - 2.93	0.458	1.34	0.61 - 2.92	0.467
子ども(6歳以下)と同居						
なし	1			1		
あり	1.74	0.73 - 4.14	0.215	1.74	0.73 - 4.15	0.214

* モデルに含めた変数: ワクチン接種(肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン)、BMI、呼吸器の基礎疾患、高血圧、糖尿病、ADL、子どもと同居。

† モデルに含めた変数: ワクチン接種パターン(肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン)、BMI、呼吸器の基礎疾患、高血圧、糖尿病、ADL、子どもと同居。

表 3. 特性比較 (症例を肺炎球菌性肺炎に限定) (N=349)

特性*	症例 (肺炎球菌性肺炎) (n = 41)	対照 (n = 308)	P
年齢(歳)			
平均(range)	75.5 (66-92)	75.3 (65-98)	0.976†
性			
男	29 (71)	212 (69)	0.805‡
女	12 (29)	96 (31)	
ワクチン接種			
肺炎球菌ワクチン			
非接種	36 (88)	215 (70)	0.016‡
接種	5 (12)	93 (30)	
インフルエンザワクチン			
非接種	25 (61)	145 (47)	0.094‡
接種	16 (39)	163 (53)	
接種パターン			
両方非接種	22 (54)	113 (37)	0.057‡
肺炎球菌ワクのみ接種	3 (7)	32 (10)	
インフルワクのみ接種	14 (34)	102 (33)	
両方接種	2 (5)	61 (20)	
BMI(kg/m ²)			
<18.5	5 (12)	38 (12)	0.727‡
18.5-24.9	29 (71)	201 (65)	
25-40	7 (17)	69 (22)	
基礎疾患			
呼吸器	18 (44)	131 (43)	0.868‡
高血圧	16 (39)	171 (56)	0.047‡
脂質異常症	4 (10)	60 (19)	0.131‡
心臓病	4 (10)	61 (20)	0.121‡
脳出血、脳梗塞、脳卒中	3 (7)	21 (7)	0.752 §
糖尿病	7 (17)	84 (27)	0.162‡
腎臓病	0 (0)	11 (4)	0.375 §
日常生活動作(ADL)			
生活自立	38 (93)	286 (93)	1.000 §
準寝たきり、寝たきり	3 (7)	22 (7)	
子ども(6歳以下)と同居			
なし	37 (90)	295 (96)	0.125 §
あり	4 (10)	13 (4)	

* 年齢以外はn (%), † Wilcoxon rank-sum test, ‡ Chi-square test, § Fisher exact test

表 4. 肺炎に対するオッズ比
(症例を肺炎球菌性肺炎に限定、Unconditional model) (N=349)

	Unconditional model		
	Adjusted OR*	95% CI	P
ワクチン接種			
肺炎球菌ワクチン			
非接種	1		
接種	0.23	0.08 - 0.66	0.006
インフルエンザワクチン			
非接種	1		
接種	0.65	0.31 - 1.36	0.248
BMI(kg/m ²)			
<18.5	0.94	0.30 - 2.94	0.921
18.5-24.9	1		
25-40	1.11	0.42 - 2.91	0.836
呼吸器の基礎疾患			
なし	1		
あり	0.95	0.47 - 1.93	0.883
日常生活動作(ADL)			
生活自立	1		
準寝たきり、寝たきり	1.02	0.22 - 4.72	0.984
子ども(6歳以下)と同居			
なし	1		
あり	2.70	0.74 - 9.85	0.134

*モデルに含めた変数: ワクチン接種(肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン)、BMI、呼吸器の基礎疾患、高血圧、糖尿病、ADL、子どもと同居、マッチング変数(性、年齢)

A 町の在宅高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種の効果評価における 選択バイアス

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 大浦 麻絵 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座助教

研究要旨

2013年に北海道内A町の70歳から79歳までの全町民613人のうち、在宅で生活する町民567人を対象に、電話による補充調査を取り入れた郵送法による自記式の断面調査を行い、肺炎球菌ワクチン接種におけるConfounding by indicationとHealthy vaccinee biasという選択バイアスを検討した。2014年と2015年にも同様の断面調査を行った。文書による同意が得られ、調査に参加したのは、2013年は378人(66.7%)、2回目の2014年は299人、3回目の2015年は295人であった。肺炎球菌ワクチン接種率は、2014年10月に日本では23価莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)が定期の予防接種(B類疾病)に加えられたことにより、2015年に接種率が上昇した。Confounding by indicationに関しては、肺炎球菌ワクチン接種者には、肺炎の経験がある者が多く(2013年、2014年調査)、インフルエンザに罹患した者が多く(2013年調査)、過去1年間に入院の経験がある者が多く(2014年調査)、過去1年間に通院の経験がある者が多かった(2013年、2014年調査)。Healthy vaccinee biasに関しては、肺炎球菌ワクチン接種者には、インフルエンザワクチンを接種した者が多く(2013年、2014年、2015年調査)、介護予防事業に参加している者が多かった(2013年、2015年調査)。2015年調査では、肺炎球菌ワクチン接種におけるHealthy vaccinee biasのみが選択バイアスとして観察され、Confounding by indicationは観察されなかった。2015年の肺炎球菌ワクチンの接種率の上昇によって、2015年では選択バイアスが減少したと考えられた。

A. 研究目的

日本では2011年以降、肺炎による死亡が死因順位の第3位となり¹⁾、特に高齢者の肺炎予防が重要な公衆衛生上の課題となっている。成人用の肺炎球菌ワクチンは、23価莢膜多糖体ワクチン(以下、PPSV23)が日本では1988年に実用化されてきたが^{2,3)}、ワクチン接種率は低いまま推移していた。しかし、2014年10月に日本でもPPSV23が定期の予防接種(B類疾病)に加えられたことによって^{2,3)}、接種率の向上が期待されている。

日本での無作為比較対照試験Randomized controlled clinical trials(以下、RCT)^{4,5)}、や海外での観察研究⁶⁻⁹⁾において、PPSV23接種の肺炎罹患の予防効果が報告されている。2008年のWHOの勧告では、高齢者に対するPPSV23接種を推奨している¹⁰⁾。しかし、海外のPPV23接種のRCTをメタ分析した報告では、肺炎罹患の予防効果は明

確ではなかった¹¹⁾。

ところで、地域において高齢者を対象としたインフルエンザワクチン接種の効果を観察する場合、2つの選択バイアス、すなわち、confounding by indication¹²⁾や、healthy vaccinee bias¹³⁾に対する注意が必要であることが示されてきたが、肺炎球菌ワクチン接種についても同様のことが考えられる。われわれは北海道内A町で高齢者の健康関連要因などに関する研究を行っているが、70歳代の町民を調査対象者として、肺炎球菌ワクチン接種に関する断面研究を行って、confounding by indicationと、healthy vaccinee biasを検討した。また、肺炎球菌ワクチンの死亡、入院、入所のへの予防効果を明らかにするため、2回の前向き追跡調査研究を行った。

B. 研究方法

2013年2月から3月までに、北海道内のA町の

70歳から79歳までの全町民613人のうち、在宅で生活する町民567人を対象に、電話による補充調査を取り入れた郵送法による自記式の調査を依頼した。調査した項目は、肺炎球菌ワクチン接種の経験のほか、肺炎の経験、当該シーズンのインフルエンザワクチンの接種、当該シーズンのインフルエンザ罹患、過去1年間の入院の経験、過去1年間の通院の経験、かかりつけ医の有無、介護予防事業への参加などであり、断面研究の方法で肺炎球菌ワクチン接種の経験と関連する要因を検討した。さらに、調査に参加した者を対象として、2014年2月から3月に1回と、2015年2月から3月に1回の合計2回、初回と同様の調査項目の断面研究と、死亡、入院、入所などの状況に関する前向き追跡調査研究を行った。本調査研究は、札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。断面研究では、Studentのt検定、Pearsonの χ^2 検定を行った。前向き追跡調査研究では、Coxの比例ハザードモデルによる回帰分析によって、死亡、入院、入所のハザード比を算出した。統計学的な有意水準は5%とした。

(倫理面への配慮)

本研究は札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行った。また、インフォームド・コンセントが得られた対象者に限って、調査が実施された。

C. 研究結果

文書による同意が得られ、調査に参加したのは、初回の2013年は男163人、女215人、合計378人(66.7%)、2回目の2014年は男134人、女165人、合計299人、3回目の2015年は男130人、女165人、合計295人であった。

図1に、北海道A町の在宅高齢者の肺炎球菌ワクチン接種率の年次推移を示したが、全体として、2015年に接種率が上昇し、特に74歳から79歳までの上昇幅が大きかった。

表1、表2、表3に、それぞれ、北海道A町の2013年、2014年、2015年の3回の断面調査研究に基づく肺炎球菌ワクチン接種と関連する要因の検討結果を示した。2013年の調査では、表1のとおり、年齢が高いこと($P=0.002$)、肺炎の経験を有すること($P<0.001$)、当該シーズンのインフルエンザワクチンを接種していたこと($P<0.001$)、当該シーズンにインフルエンザに罹患していたこと($P=0.002$)、過去1年に通院した経験があること

と($P=0.047$)、介護予防事業に参加していたこと($P=0.032$)、が有意に肺炎球菌ワクチン接種と関連していた。

2014年の調査では、表2のとおり、肺炎の経験を有すること($P=0.040$)、当該シーズンのインフルエンザワクチンを接種していたこと($P=0.007$)、過去1年に入院した経験があること($P=0.026$)、過去1年に通院した経験があること($P=0.053$)、が有意に肺炎球菌ワクチン接種と関連していた。2015年の調査では、表3のとおり、当該シーズンのインフルエンザワクチンを接種していたこと($P<0.001$)、介護予防事業に参加していたこと($P=0.033$)、が有意に肺炎球菌ワクチン接種と関連していた。

2回の前向き追跡調査によって、死亡7人、入院・入所10人が把握された。肺炎球菌ワクチン接種の死亡に対するハザード比を表4に示したが、2.95(95%信頼区間0.36-24.49)であった($P=0.379$)。肺炎球菌ワクチン接種の死亡か入院・入所のいずれかに対するハザード比を表5に示したが、1.15(95%信頼区間0.15-8.71)であった($P=0.895$)。

D. 考察

A町は2014年まで肺炎球菌ワクチン接種への助成金の支給を行ってこなかったため、2013年と2014年の接種率は低く、助成金なしの他の市町村と同じレベルであった¹⁴⁾。しかし、2014年10月にPPV23が定期の予防接種(B類疾病)に加えられたことによって、2015年の肺炎球菌ワクチン(PPV23)接種率が上昇したことが示された。

肺炎球菌ワクチン接種効果評価の選択バイアスとしては、Confounding by indicationとHealthy vaccinee biasとが、挙げられる。前者は健康上の問題がある人ほどワクチン接種を受ける傾向にあることから生じる選択バイアスであり、後者は健康に注意を払う人ほどワクチン接種を受ける傾向にあることから生じる選択バイアスである。

Confounding by indicationに関しては、今回の結果では、肺炎球菌ワクチン接種者には、肺炎の経験がある者が多く(2013年調査、2014年調査)、インフルエンザに罹患した者が多く(2013年調査)、過去1年間に入院の経験がある者が多く(2014年調査)、過去1年間に通院の経験がある者が多かった(2013年調査、2014年調査)ことが挙げられる。

Healthy vaccinee biasに関しては、今回の結果

では、肺炎球菌ワクチン接種者には、インフルエンザワクチンを接種した者が多く（2013年調査、2014年調査、2015年調査）、介護予防事業に参加している者が多かった（2013年調査、2015年調査）。2015年調査では、肺炎球菌ワクチン接種における healthy vaccinee bias のみが選択バイアスとして観察され、Confounding by indication は観察されなかった。上記のような違いは、肺炎球菌ワクチン接種の定期的予防接種化による 2015年調査における肺炎球菌ワクチンの接種率の上昇による可能性があると考えられた。

E. 結論

肺炎球菌ワクチン接種が定期的予防接種となったことにより、2015年調査における肺炎球菌ワクチンの接種率が高くなった。2013年調査と2014年調査では、肺炎球菌ワクチン接種における confounding by indication と healthy vaccinee bias の2つの選択バイアスが観察されたが、2015年調査では、肺炎球菌ワクチン接種における healthy vaccinee bias のみが観察された。同様の調査を北海道内の他の2町でも行っているの、今後は、それらの調査を加えて、3町を統合した断面調査と追跡調査の解析を行う予定である。

参考文献

- 1) 里村一成. 後期高齢者医療広域連合による肺炎球菌ワクチン予防接種. 医学のあゆみ 2014; 250: 1061-1062.
- 2) 川上健司, 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン接種の今後の方向性. 呼吸 2015; 34: 265-270.
- 3) 柏木征三郎. 肺炎対策—インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種のすすめ—. 日本臨床内科医会誌 2014; 29: 477-482.
- 4) Kawakami K, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. Vaccine 2010; 28: 7063-7069.
- 5) Maruyama T, 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; c1004.
- 6) Hung IFN, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. Clin Infect Dis 2010; 51: 1007-1016.
- 7) Mahamat A, et al. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in the elderly. Results of a large cohort study. Hum Vaccine Immunother 2013; 9: 128-135.
- 8) Leventer-Roberts M, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital treated pneumonia among people aged ≥ 65 years: a retrospective case-control study. Clin Infect Dis 2015; 60: 1472-1480.
- 9) Johnstone J, et al. Impact of the pneumococcal vaccine on long-term morbidity and mortality of adults at high risk for pneumonia. Clin Infect Dis 2010; 51: 15-22.
- 10) WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Weekly Epidemiol Rec 2008; 83: 373-384.
- 11) Huss A, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. Can Med Assoc J 2009; 180: 48-58.
- 12) Mori M, et al. Confounding in evaluating the effectiveness of influenza vaccine. Vaccine 2008; 26: 6459-6461.
- 13) Campitelli MA, et al. Influenza vaccination and all-cause mortality in community-dwelling elderly in Ontario, Canada, a cohort study. Vaccine 2011; 29: 240-246.
- 14) Naito T, et al. Relationship between public subsidies and vaccination rates with the 23-valent pneumococcal vaccine in elderly persons, including the influence of the free vaccination campaign after the Great East Japan Earthquake. J Infect Chemother 2014; 20: 450-453.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1. 論文発表
なし
- 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

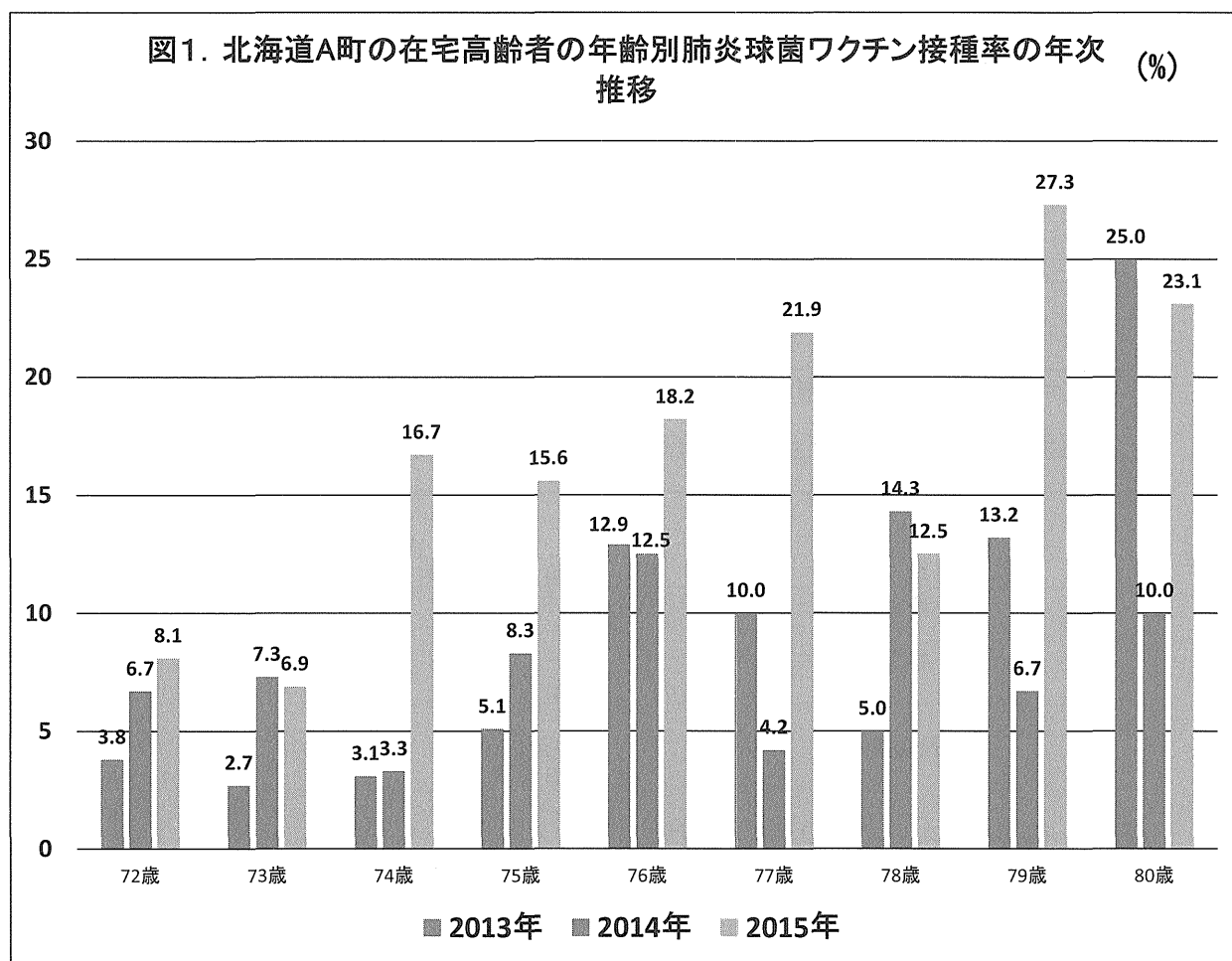


表1. 北海道A町の在宅高齢者における2013年の断面調査に基づく肺炎球菌ワクチン接種と関連する要因の検討

項目	内容	2013年2月の調査 (n=378)				差の検定 P値
		接種有り		接種なし		
		人数	%	人数	%	
年齢(歳)	平均(SD)	22	76.7(2.6)	356	74.8(3.0)	0.002
性別	男	6	27.3	157	44.1	0.122
	女	16	72.7	199	55.9	
	合計	22	100.0	356	100.0	
肺炎の経験	はい	9	40.9	47	13.2	<0.001
	いいえ	13	59.1	308	86.8	
	合計	22	100.0	355	100.0	
当該シーズンのインフルエンザワクチンの接種	はい	18	81.8	149	42.1	<0.001
	いいえ	4	18.2	205	57.9	
	合計	22	100.0	354	100.0	
当該シーズンのインフルエンザの罹患	はい	3	13.6	8	2.3	0.002
	いいえ	19	86.4	348	97.7	
	合計	22	100.0	356	100.0	
過去1年間に入院の経験がある	はい	5	22.7	55	15.5	0.365
	いいえ	17	77.3	301	84.5	
	合計	22	100.0	356	100.0	
過去1年間に通院の経験がある	はい	22	100.0	299	84.7	0.047
	いいえ	0	0.0	54	15.3	
	合計	22	100.0	353	100.0	
かかりつけ医を持っている	はい	16	80.0	295	85.0	0.544
	いいえ	4	20.0	52	15.0	
	合計	22	100.0	347	100.0	
介護予防事業に参加している	はい	4	20.0	24	6.9	0.032
	いいえ	16	80.0	324	93.1	
	合計	22	100.0	348	100.0	

SD: Standard Deviation (標準偏差)

表2. 北海道A町の在宅高齢者における2014年の断面調査に基づく肺炎球菌ワクチン接種と関連する要因の検討

項目	内容	2014年2月 (n=299)				差の検定 P値
		接種有り		接種なし		
		人数	%	人数	%	
年齢(歳)	平均(SD)	22	76.4(2.9)	276	75.7(3.0)	0.253
性別	男	9	40.9	125	45.1	0.702
	女	13	59.1	152	54.9	
	合計	22	100.0	277	100.0	
肺炎の経験	はい	6	27.3	33	11.9	0.040
	いいえ	16	72.7	244	88.1	
	合計	22	100.0	277	100.0	
当該シーズンのインフルエンザワクチンの接種	はい	17	77.3	131	47.1	0.007
	いいえ	5	22.7	147	52.9	
	合計	22	100.0	278	100.0	
当該シーズンのインフルエンザの罹患	はい	0	0.0	8	2.9	0.419
	いいえ	22	100.0	269	97.1	
	合計	22	100.0	277	100.0	
過去1年間に入院の経験がある	はい	7	31.8	39	14.0	0.026
	いいえ	15	68.2	239	86.0	
	合計	22	100.0	278	100.0	
過去1年間に通院の経験がある	はい	22	100.0	237	85.3	0.053
	いいえ	0	0.0	41	14.7	
	合計	22	100.0	278	100.0	
かかりつけ医を持っている	はい	22	100.0	240	86.6	0.067
	いいえ	0	0.0	37	13.4	
	合計	22	100.0	277	100.0	
介護予防事業に参加している	はい	3	82.8	24	89.7	0.434
	いいえ	19	17.2	253	10.3	
	合計	22	100.0	277	100.0	

SD: Standard Deviation (標準偏差)

表3. 北海道A町の在宅高齢者における2015年の断面調査に基づく肺炎球菌ワクチン接種と関連する要因の検討

項目	内容	2015年2月(n=295)				差の検定 P値
		接種有り		接種なし		
		人数	%	人数	%	
年齢(歳)	平均(SD)	49	77.4(2.9)	246	76.5(2.9)	0.036
性別	男	16	32.7	114	46.3	0.078
	女	33	67.3	132	53.7	
	合計	49	100.0	246	100.0	
肺炎の経験	はい	6	12.2	32	13.0	0.884
	いいえ	43	87.8	214	87.0	
	合計	49	100.0	246	100.0	
当該シーズンのインフルエンザワクチンの接種	はい	44	89.8	107	43.5	<0.001
	いいえ	5	10.2	139	56.5	
	合計	49	100.0	246	100.0	
当該シーズンのインフルエンザの罹患	はい	0	0.0	2	0.8	0.531
	いいえ	48	100.0	244	99.2	
	合計	48	100.0	246	100.0	
過去1年間に入院の経験がある	はい	5	11.7	27	11.0	0.909
	いいえ	43	88.3	219	89.0	
	合計	48	100.0	246	100.0	
過去1年間に通院の経験がある	はい	45	93.7	209	85.3	0.115
	いいえ	3	6.3	36	14.7	
	合計	48	100.0	245	100.0	
かかりつけ医を持っている	はい	44	89.8	209	85.0	0.376
	いいえ	5	10.2	37	15.0	
	合計	49	100.0	246	100.0	
介護予防事業に参加している	はい	10	20.4	24	9.8	0.033
	いいえ	39	79.6	222	90.2	
	合計	49	100.0	246	100.0	

SD: Standard Deviation (標準偏差)

表4. 北海道A町での2013年3月から2015年3月までの2年間の前向き追跡調査に基づく2013年3月の肺炎球菌ワクチン接種が死亡に与えるハザード比

	人数	人日	死亡	死亡率(10万人日対)	粗ハザード比	95%信頼区間	P値	調整ハザード比	95%信頼区間	P値
PPSV23未接種	356	244,556	6	2.5	1.00			1.00		
PPSV23接種	21	14,046	1	7.1	2.95	0.35, 24.49	0.317	2.68	0.31, 23.38	0.373

#: 年齢と性別を調整

表5. 北海道A町での2013年3月から2015年3月までの2年間の前向き追跡調査に基づく2013年3月の肺炎球菌ワクチン接種が死亡、入院、入所のいずれかの発生に与えるハザード比

	人数	人日	死亡、入院、入所のいずれか	発生率(10万人日対)	粗ハザード比	95%信頼区間	P値	調整ハザード比	95%信頼区間	P値
PPSV23未接種	356	244,556	16	6.5	1.00			1.00		
PPSV23接種	21	14,046	1	7.1	1.15	0.15, 8.71	0.893	1.25	0.16, 9.71	0.834

#: 年齢と性別を調整

高齢者における PCV13、PPSV23 接種の肺炎予防効果に関する 分析疫学研究のレビュー

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 大浦 麻絵 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座助教

研究要旨

成人用の肺炎球菌ワクチンとして、23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine、PPSV23）と 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（13-valent pneumococcal conjugate vaccine、PCV13）があるが、これらのワクチンの有効性に関する文献レビューを行った。取込基準は、① PCV13 接種、あるいは、PPSV23 接種の効果を研究対象としていること、② 肺炎、重篤な肺炎球菌疾患、あるいは、死亡に対する予防効果に関する研究であること、③ 研究デザインが分析疫学であること、④ 65 歳以上の健常な成人を対象とした研究であること、⑤ 1998 年以降に公表された論文であること、であった。除外基準は、① 重篤な疾患を有する者を対象とした研究であること、② 心疾患罹患、脳卒中罹患など、肺炎以外の疾患に対する予防効果に関する研究であること、であった。検索の結果、全部で 16 編の原著論文があることが示された。16 編の中で、PCV13 接種の有効性の研究は 2 編であり、2 編とも有効であった。PPSV23 接種の有効性の研究は 14 編であり、9 編で有効であった。さらに、16 編中、RCT が 4 編、Cohort study が 9 編、Nested case-control study が 1 編、Case-control study が 2 編、であった。日本における研究は 2 編あり、いずれも PPSV23 接種の有効性に関する RCT で、そのうち 1 編が有効であった。以上から、米国 ACIP は 2014 年に、65 歳以上の高齢者には PCV13 接種と PPSV23 接種を連続して行うことを推奨している。日本でも今後は、PCV13 と PPSV23 の連続接種の有効性に関する分析疫学研究が必要であると考えられた。

A. 研究目的

日本では、成人用の肺炎球菌ワクチンとして、23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine、以下、PPSV23）が 1988 年に実用化された。そして、2014 年 10 月に PPSV23 が成人の定期的予防接種（B 類疾病）に追加された。また、2014 年 6 月、高齢者に対する 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（13-valent pneumococcal conjugate vaccine 以下、PCV13）が承認された。このような状況の中で、成人に対する PCV13 接種、PPSV23 接種の肺炎予防効果に関する分析疫学研究をレビューすることによって、それらの有効性と今後の課題を検討した。

B. 研究方法

このレビューの文献の検索に当たっては、Medline を含む検索システムを活用した。取込基準としては、① PCV13 接種、あるいは、PPSV23 接種の効果を研

究対象としていること、② 肺炎（pneumonia）、重篤な肺炎球菌疾患（invasive pneumococcal disease）、あるいは、死亡（mortality）に対する予防効果に関する研究であること、③ 研究デザインが分析疫学（RCT、Cohort study、Nested case-control study、Case-control study）であること、④ 65 歳以上の健常な成人を対象とした研究であること、⑤ 1998 年以降に公表された論文であること、であった。除外基準としては、① 重篤な疾患（HIV 感染、COPD など）を有する者を対象とした研究であること、② 心疾患罹患、脳卒中罹患など、肺炎以外の疾患に対する予防効果に関する研究であること、であった。

（倫理面への配慮）

文献レビューであるので、倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

表 1 のとおり、全部で 19 編が検索された。その

中で、No.11 と No.12、および、No.14、No.16、No.17 は同じ研究の切り口を変えて発表した論文であることから1編として集計した。従って、全部で16編の原著論文があることが示された。16編の中で、PCV13 接種の有効性の研究は2編であり、2編とも有効であった。また、PPSV23 接種の有効性の研究は14編であり、9編で有効であった。さらに、16編中、RCTが4編、Cohort studyが9編、Nested case-control studyが1編、Case-control studyが2編、であった。そして、日本における研究は2編あり、いずれもPPSV23 接種の有効性に関するRCTで、そのうち1編が有効であった。

D. 考察

WHO は、2008年にPPSV23 接種に関する見解を発表した²⁰⁾。それによると、65歳以上の高齢者を含めて、成人におけるPPSV23 接種は、肺炎、重篤な肺炎球菌疾患、あるいは、死亡に対する予防効果がある、という。さらに、PPSV23 接種後5年以上が経過した際の再度のPPSV23 接種を推奨している。一方、米国 Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) は、PCV13の有効性に関する大規模RCTで有意な有効性が示されたことから、2014年に、65歳以上の高齢者にはPCV13 接種とPPSV23 接種を連続して行うことを推奨している²¹⁾。

E. 結論

65歳以上の健常な成人を対象としたPCV13 接種、あるいは、PPSV23 接種の分析疫学研究をレビューした。RCT、Cohort study、Nested case-control study、Case-control studyのデザインの研究が19編、公表済みであった。しかし、日本での研究は2編と少なく、特に今後は、PCV13とPPSV23の連続接種の有効性に関する分析疫学研究が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) Bonten MJM, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-25.
- 2) Leventer-Roberts M, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital treated pneumonia among people aged ≥ 65 years: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1472-1480.
- 3) Harboe ZB, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1066-73.
- 4) Ochoa-Gondar O, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 65 years: 3 years of follow-up in CAPAMIS Study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 909-17.
- 5) Mahamat A, et al. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in the elderly. Results of a large cohort study. *Hum Vaccine Immunother* 2013; 9: 128-135.
- 6) Kawakami K, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 2010; 28: 7063-9.
- 7) Maruyama T, 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; c1004.
- 8) Hung IFN, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1007-16.
- 9) Johnstone J, et al. Impact of the pneumococcal vaccine on long-term morbidity and mortality of adults at high risk for pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 15-22.
- 10) Vila-Córcoles A, et al. Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 73.
- 11) Vila-Córcoles A, et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: The-EVAn-65 Study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:

- 860-8.
- 12) Vila-Córcoles A, et al. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J* 2005; 26: 1086-91.
 - 13) Domínguez A, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1250-7.
 - 14) Christenson B, et al. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004; 23: 363-8.
 - 15) Jackson LA, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1747-55.
 - 16) Hedlund J, et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up. *Vaccine* 2003; 21: 3906-11.
 - 17) Christenson B, 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* 2001; 357: 1008-11.
 - 18) Honkanen PO, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999; 17: 2493-2500.
 - 19) Örtqvist A, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351: 399-403.
 - 20) World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec* 2008; 83: 373-384.
 - 21) Tomczyk S, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugated vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged \geq 65 years:

recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR* 2014; 63: 822-825.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

Table 1. Publications of efficacy or effectiveness for PCV13 or PPSV23 against pneumonia, invasive pneumococcal disease, or mortality.

No.	1st Author, Journal, Publication Year	Study design	Sample size	Type of vaccine	Efficacy(%), Effectiveness(%), Hazard ratio(HR), Relative risk(RR), Odds ratio(OR)
1	Bonten MJM, N Engl J Med, 2015	RCT	84,496	PCV13	vaccine-type strains, community-acquired pneumonia, 45.6% (95% CI 21.8%–62.5%); nonbacteremic and noninvasive community acquired pneumonia, 45.0% (95% CI 14.2%–65.3%); invasive pneumococcal disease, 75.0% (95% CI 41.4%–90.8%)
2	Leventer-Roberts M, Clin Infect Dis, 2015	Nested case-control	470,070 cohort 212 IPD case 23,441 HTP case	PPSV23	invasive pneumococcal disease (IPD), OR 0.58 (95% CI 0.41–0.81); hospital-treated pneumonia (HTP), OR 1.01 (95% CI 0.97–1.04)
3	Harboe ZB, Clin Infect Dis, 2014	Cohort	1,434	PCV13	invasive pneumococcal disease, HR 0.75 (95% CI 0.70–0.80)
4	Ochoa-Gondar O, Clin Infect Dis, 2014	Cohort	27,204	PPSV23	bacteremic pneumococcal community acquired pneumonia, HR 0.38 (95% CI 0.09–1.68); nonbacteremic pneumococcal pneumonia, HR 0.52 (95% CI 0.29–0.92); all-cause community acquired pneumonia, HR 0.75 (95% CI 0.58–0.98)
5	Mahamat A, Hum Vac Immunother	Cohort	68,897	PPSV23	mortality, HR 0.91 (95% CI 0.77–1.08)
6	Kawakami K, Vaccine, 2010	RCT	786	PPSV23	community-acquired pneumonia, 24.75% (95% CI –18.5%–52.8%)
7	Maruyama T, BMJ, 2010	RCT	1,006	PPSV23	all cause pneumonia, 44.8% (95% CI 22.4%–60.8%); pneumococcal pneumonia, 63.8% (95% CI 32.1%–80.7%)
8	Hung IFN, Clin Infect Dis, 2010	Cohort	36,636	PPSV23+ influenza (dual vaccinee)	mortality, HR 0.65 (95% CI 0.55–0.77); pneumonia, HR 0.57 (95% CI 0.51–0.64); acute myocardial infarction, HR 0.52 (95% CI 0.38–0.71), stroke HR 0.67 (95% CI 0.54–0.83)
9	Johnstone J, Clin Infect Dis, 2010	Cohort	2,950	PPSV23	mortality, HR 0.92 (95% CI 0.79–1.04); community acquired pneumonia, HR 1.01 (95% CI 0.79–1.30)
10	Vila-Córcules A, BMC Infect Dis, 2010	Case-control	88, 176	PPSV23	invasive pneumococcal disease, OR 0.28 (95% CI 0.15–0.54); vaccine-type invasive pneumococcal disease, OR 0.23 (95% CI 0.08–0.60)
11*	Vila-Córcules A, Clin Infect Dis, 2006	Cohort	11,241	PPSV23	hospitalization for pneumonia, HR 0.74 (95% CI 0.59–0.92); overall pneumonia, HR 0.79 (95% CI 0.64–0.98);
12*	Vila-Córcules A, Eur Respir J, 2005	Cohort	11,241	PPSV23	hospitalization for pneumonia, HR 0.81 (95% CI 0.51–1.30); overall pneumonia, HR 0.85 (95% CI 0.56–1.31); death from pneumonia, HR 0.28 (95% CI 0.09–0.80)
13	Domínguez A, Clin Infect Dis, 2005	Case-control	149 case, 447 control	PPSV23	invasive pneumococcal disease, 70% (95% CI 48%–82%)
14*	Christenson B, Eur Respir J, 2004	Cohort	258,754	PPSV23+ influenza (dual vaccinee)	hospital admission for influenza, OR 0.67 (95% CI 0.55–0.82); hospital admission for pneumonia OR 0.79 (95% CI 0.75–0.84); hospital admission for invasive pneumococcal disease RR 0.47 (95% CI 0.27–0.82);
15	Jackson LA, N Engl J Med, 2003	Cohort	359, 718	PPSV23	pneumococcal bacteremia, HR 0.56 (95% CI 0.33–0.93); hospitalization for pneumonia, HR 1.14 (95% CI 1.02–1.28); outpatient pneumonia, HR 1.07 (95% CI 0.99–1.14)
16*	Hedlund J, Vaccine, 2003	Cohort	259,627	PPSV23	hospital admission for influenza, RR 0.68 (95% CI 0.53–0.88); hospital admission for pneumonia RR 0.78 (95% CI 0.71–0.86); hospital admission for invasive pneumococcal disease RR 0.46 (95% CI 0.25–0.87);
17*	Christenson B, Lancet, 2001	Cohort	259,627	PPSV23	influenza, 46% (95% CI 34%–56%); pneumonia 29% (95% CI 24%–34%); pneumococcal pneumonia 36% (95% CI 3%–58%); mortality 57% (95% CI 55%–60%)
18	Honkanen PO, Vaccine, 1999	Cohort	26,925	PPSV23	pneumonia –20% (95% CI –50%–10%); pneumococcal pneumonia –20% (95% CI –90%–20%); pneumococcal bacteraemia 60% (95% CI –40%–90%)
19	Örtqvist A, Lancet, 1998	RCT	691	PPSV23	pneumonia RR, 0.83 (95% CI 0.58–1.12); pneumococcal pneumonia RR, 0.78 (95% CI 0.40–1.50)

6) 新規ワクチン検討分科会

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

新規に導入あるいは定期接種化されたワクチンの安全性と有効性に関する研究

研究分担者	中野 貴司	川崎医科大学小児科学
共同研究者	山本 裕子	吉備医師会
共同研究者	三宅真砂子	吉備医師会
共同研究者	上田 美子	吉備医師会
共同研究者	高杉 尚志	吉備医師会
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	伊東 宏明	亀田総合病院小児科
共同研究者	笠井 正志	兵庫県立こども病院小児感染症科
共同研究者	田中 孝明	川崎医科大学小児科学

研究要旨

本分担研究では、新規に導入あるいは定期接種化されたワクチンについて検討を行うが、本年度は水痘ワクチン普及の効果について、後向きおよび前向き観察研究（地域調査）の結果を報告する。岡山県総社市では、H 26 年 10 月の水痘ワクチン定期接種化に先立ち、H 25 年 4 月から 5 歳未満児に対する公費助成が開始された。その前後の水痘患者数、年齢、予防接種歴、重症度など、および保育園幼稚園小中学校での水痘による出席停止者数を調査し、ワクチン普及による効果を検討した。H 27 年 3 月末の時点で、1～5 歳児で最低 1 回のワクチン接種歴がある者は 80.9%であった。水痘患者数は H 24 年度の 342 人から H 26 年度には 171 人と減少し、なかでも 5 歳未満児の患者数は H 24 年度 217 人、H 25 年度 135 人、H 26 年度 69 人と有意に減少していた。保育園の出席停止者数も有意に減少した。一方、年長児の患者数や出席停止者は減少しなかった。ワクチンを 1 回接種済みの児においては水痘の軽症化が明らかに確認されたが、患者 415 人のうち 1 回接種歴のある者が 157 人（37.8%）を占め、1 回接種による発症予防効果は十分ではなかった。1 回の接種歴を有する水痘患者のうち、0.9%は接種後 3 ヶ月以内、7.0%は接種後 3～6 ヶ月、16.7%は接種後 6～12 ヶ月で水痘を発症していた

A. 研究目的

わが国では 2013 年 4 月に予防接種法が一部改正され、予防接種に関する新たな評価・検討組織である厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会が発足した。諸外国と比較すると、過去約 20 年は公的に接種される定期接種や承認されたワクチン製剤が少なく「ワクチン・ギャップ」と呼ばれる状況にあったわが国だが、近年その溝は急速に埋まりつつある。予防接種に関する変化がめまぐるしい昨今の状況の中で、新規に導入あるいは定期接種化されたワクチンの有効性や安全性について検証することは重要であり、その結果を予防接種行政への提言として活かすことを目的とした。本年度は水痘ワクチン普及の

効果について検討した。

B. 研究方法

総社市は岡山県南西部に位置する人口約 68,000 人の地方都市であるが、定期接種化に先立ち、平成 25 年 4 月から水痘ワクチンの公費助成が開始された。対象は 1 歳以上で当該年度に 1 歳～4 歳となる 4 学年にある者であり、過去の接種歴にかかわらず、水痘ワクチン 1 回の接種費用のうち 4,000 円が助成された。本研究は、総社市の小児科を標榜する 4 医療機関を受診した水痘患者を対象として実施した。定期予防接種の予診票の回収率より、これら 4 医療機関で総社市在住小児の 80%強を診療してい

ると推測した。また、総社市の認可保育園 14 園と総社市立の 18 幼稚園、15 小学校、4 中学校に在籍する小児、毎年約 8400 人を対象として、水痘と診断されて出席停止となった者の人数調査が、総社市保育協議会、総社市教育委員会の協力により可能であった。

具体的な研究方法としては、(1)公費助成対象者の年齢群別接種率を総社市の集計結果から入手した。(2)平成 16 年 4 月(平成 16 年度)から、吉備医師会の小児科を標榜する医療機関では疾患別に週間感染症患者数調査を実施しており、その集計から毎年の水痘患者数の推移を検討した。(3)公費助成開始 1 年前の平成 24 年 4 月(平成 24 年度)以降は、水痘と診断された患者の診療録よりリストを作成し、月別患者数、患者年齢を比較した。(4)公費助成が開始された平成 25 年度以降は、水痘の予防接種歴、接種から発症までの期間、重症度、の項目を加えて調査した。重症度の基準は、永井等の重症度スコア(小児科臨床 1997 ; 50 : 273-9)を参考として、外来診療時に迅速に評価できるように表 1 のように設定した。水痘の予防接種歴については、緊急接種後 3 週間以内の発症例と 1 回目接種後 3 週間以内の発症例は未接種群に、2 回目接種後 3 週間以内の発症例は 1 回接種群に含めた。(5)総社市内の認可保育園、幼稚園小中学校における水痘による出席停止者数の集計は、平成 20 年度から平成 26 年度までのデータが入手可能であった。統計学的解析は χ^2 検定により行い、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に際しては、川崎医科大学倫理委員会の承認を得た(受付番号 2066)。

C. 研究結果

平成 25・26 年度の公費助成および平成 26 年 10 月以降の定期接種の対象となった年齢層における水痘ワクチンの接種率を表 2 に示した。公費助成に際しては、総社市に在住する児の水痘罹患歴や任意接種による接種歴も調査、登録したために年齢群別の詳細な情報が入手可能であった。各年齢群において、水痘の既往歴を有する者は分母から除外して、最低 1 回の水痘ワクチン接種歴を有する者の割合(接種率)を算出した結果、1 歳児 : 75.6%、2 歳児 : 86.1%、3 歳児 : 86.0%、4 歳児 : 82.9%、5 歳児 : 72.7%であり、1~5 歳児全体の平均は 80.9%であった。2~4 歳児では 5 歳児と比べて接種率が高く、

それまでの 4,000 円の公費助成から全額公費負担の定期接種となった平成 26 年 10 月以降に接種者が増加していた。

平成 16 年度から実施している週間感染症患者数統計による水痘患者数の年度別推移を図 1 に示した。集計開始以来、毎年 300 人前後の水痘患者の報告があったが、平成 26 年度には 167 人に減少した。

次に、公費助成前の平成 24 年度から助成後の平成 26 年度までの年齢群別の患者数の推移を図 2 に示した。全年齢の水痘患者数は、平成 24 年度は 342 人、平成 25 年度は 244 人であったが、平成 26 年度には 171 人と減少した。そのうち公費助成の対象を含む 0~4 歳の患者数は、助成前の平成 24 年度は 217 人であったが、助成後 1 年目の平成 25 年には 135 人、助成後 2 年目で定期接種化が実施された平成 26 年度には 69 人と有意に減少していた。 $(p < 0.001)$ 一方、公費助成や定期接種の対象外である年長児については、平成 25 年度、平成 26 年度とも有意な患者数の減少は認められなかった。

水痘の診断による出席停止者数の年度別推移を表 3 に示した。認可保育園 14 園、幼稚園 18 園、小学校 15 校、中学校 4 校における平成 20~26 年度の集計である。平成 25 年度の在籍者数は、保育園 1450 人、幼稚園 993 人、小学校 3954 人、中学校 1995 人、合計 8392 人であった。平成 26 年度の保育園における出席停止者数は 42 人であり、平成 20~25 年度の各年に比し有意に減少していた。 $(p < 0.001)$ 一方、小学生の平成 26 年度の出席停止者数は 87 人で、その割合は平成 20~25 年度の各年に比し有意に増加し $(p < 0.001)$ 、過去 6 年間で最大の数となった。出席停止者数を学年別に集計すると、平成 25~26 年度には低年齢層の出席停止者数は漸減していたのに対して、年長児の出席停止者数は微増していた(表 4)。平成 26 年度は、各学年の中で、小学校 2 年生の出席停止者数が 38 人と最も多かった。

予防接種歴の有無による、水痘の重症度の比較を図 3 に示した。水痘ワクチンの接種歴が無い群(N=210)と 1 回の接種歴を有する群(N=141)で重症度を比較した結果、未接種群では重症 5.2%、中等症 56.2%、軽症 33.4%、不明 5.2%であったのに対して、1 回接種済群では重症 0.7%、中等症 15.6%、軽症 81.6%、不明 2.1%で、1 回接種済群では軽症者の占める割合が有意に高かった $(p <$