

北海道 A 町の在宅高齢者における肺炎球菌ワクチン接種と 関連する要因に関する調査研究

研究分担者 森 満 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
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

研究要旨

北海道内 A 町において、高齢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も行った。2014 年 3 月に、北海道内 A 町の 70 歳から 84 歳までの全町民のうち、在宅の 978 人を対象に、文書によるインフォームド・コンセントを得て、電話による補充調査を取り入れた郵送法による自記式調査を行った。文書による同意が得られ、調査に参加したのは、初回の 2014 年は 546 人（参加率 57.0%）であり、2 回目の 2015 年は 482 人、3 回目の 2016 年は 456 人であった。2014 年、2015 年、2016 年における北海道 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では、接種率が上昇傾向にあり、特に、75、76 歳と 85 歳以上の上昇幅が大きかった。**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有意に多く（2015 年調査）、インフルエンザに罹患した者が有意に多く（2015 年調査）、過去 1 年間に入院の経験がある者が有意に多かった（2015 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有意に多く（2014 年、2015 年、2016 年調査）、かかりつけ医のいる者が有意に多かった（2014 年、2015 年調査）。2 回の前向き追跡調査期間中の死亡者数は 21 人、入院・入所者数は 18 人であった。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は 0.70（95%信頼区間 0.21, 2.31）であったが、有意ではなかった（ $P=0.561$ ）。肺炎球菌ワクチン接種率の上昇に伴って、**confounding by indication** や **healthy vaccinee bias** の程度が変化していく可能性が示唆された。

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。しかし、2008 年の WHO の勧告では、高齢者に対する PPSV23 接

種の有効性の証拠は不十分であるとしている¹⁰⁾。そして、海外の PPSV23 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⁾。

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 indication**¹²⁾ や、**healthy vaccinee bias**¹³⁾ 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。われわれが北海道内 B 町で高齢者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** を検討した結果、**confounding by indication** の証拠として、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）。また、healthy vaccinee bias の証拠として、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）。このたび、北海道内A町で同様の方法で confounding by indication と healthy vaccinee bias を検討したので報告する。

B. 研究方法

2014年3月に、北海道内A町の70歳から84歳までの全町民のうち、在宅の978人を対象に、文書によるインフォームド・コンセントを得て、電話による補充調査を取り入れた郵送法による自記式調査を行った。調査した項目は、肺炎球菌ワクチン接種の経験のほかに、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、2015年3月と、2016年3月に1回ずつ、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。断面研究では、Student の t 検定、Pearson の χ^2 検定による解析を行った。前向き追跡調査研究では、Cox 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、文書によるインフォームド・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2014年は546人（参加率57.0%）であり、2回目の2015年は482人、3回目の2016年は456人であった。

図1に、2014年、2015年、2016年における北

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、接種率が上昇する傾向にあった。また、図2に北海道A町の在宅高齢者の年齢階級別の肺炎球菌ワクチン接種率の年次推移を示したが、特に75、76歳と85歳以上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2014年、2015年、2016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。表1のとおり、2014年の調査では、肺炎球菌ワクチン接種者はインフルエンザ・ワクチンを接種した者が有意に多く（ $P<0.001$ ）、かかりつけ医のいる者が有意に多かった（ $P=0.050$ ）。表2のとおり、2015年の調査では、肺炎球菌ワクチン接種者は年齢が有意に高く（ $P=0.024$ ）、肺炎の経験がある者が有意に多く（ $P=0.003$ ）、インフルエンザ・ワクチンを接種した者が有意に多く（ $P<0.001$ ）、インフルエンザに罹患した者が有意に多く（ $P=0.024$ ）、過去1年間に入院の経験がある者が有意に多く（ $P=0.026$ ）、かかりつけ医のいる者が有意に多かった（ $P=0.005$ ）。表3のとおり、2016年の調査では、2015年の調査では、肺炎球菌ワクチン接種者は年齢が有意に高く（ $P=0.024$ ）、インフルエンザ・ワクチンを接種した者が有意に多かった（ $P<0.001$ ）。

2回の前向き追跡調査期間中の死亡者数は21人、入院・入所者数は18人であった。表4のとおり、肺炎球菌ワクチン接種の死亡に対するハザード比は計算不能であった（ $P=0.091$ ）。表5のとおり、肺炎球菌ワクチン接種の入院・入所に対するハザード比は2.21（95%信頼区間0.60、8.08）であった（ $P=0.233$ ）。表6のとおり、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は0.70（95%信頼区間0.21、2.31）であった（ $P=0.561$ ）。

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、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年と2016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（2015年調査）、インフルエンザに罹患した者が多く（2015年調査）、過去1年間に入院の経験がある者が多い（2015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（2014年、2015年、2016年調査）、かかりつけ医のいる者が多かった（2014年、2015年調査）。上記のような違いは、肺炎球菌ワクチン接種率の上昇によって変化していく可能性がある。

E. 結論

肺炎球菌ワクチン接種が定期の予防接種となったことにより、2014年から2016年までの調査によって、肺炎球菌ワクチンの接種率が上昇したことが示された。2014年から2016年までの調査によって、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、肺炎球菌ワクチン接種率の上昇によって、これらの bias の影響は変化して可能性が考えられた。

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

図1. 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 (%)

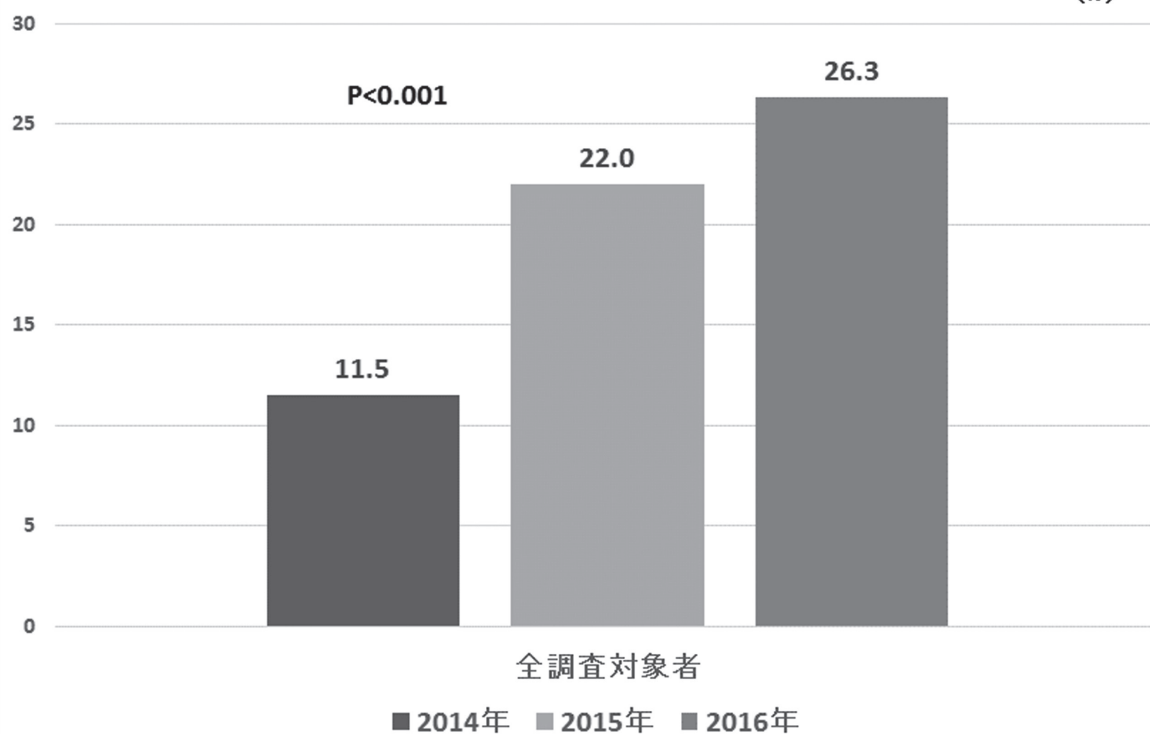


図2. 北海道A町の在宅高齢者の年齢別肺炎球菌ワクチン接種率の年次推移 (%)

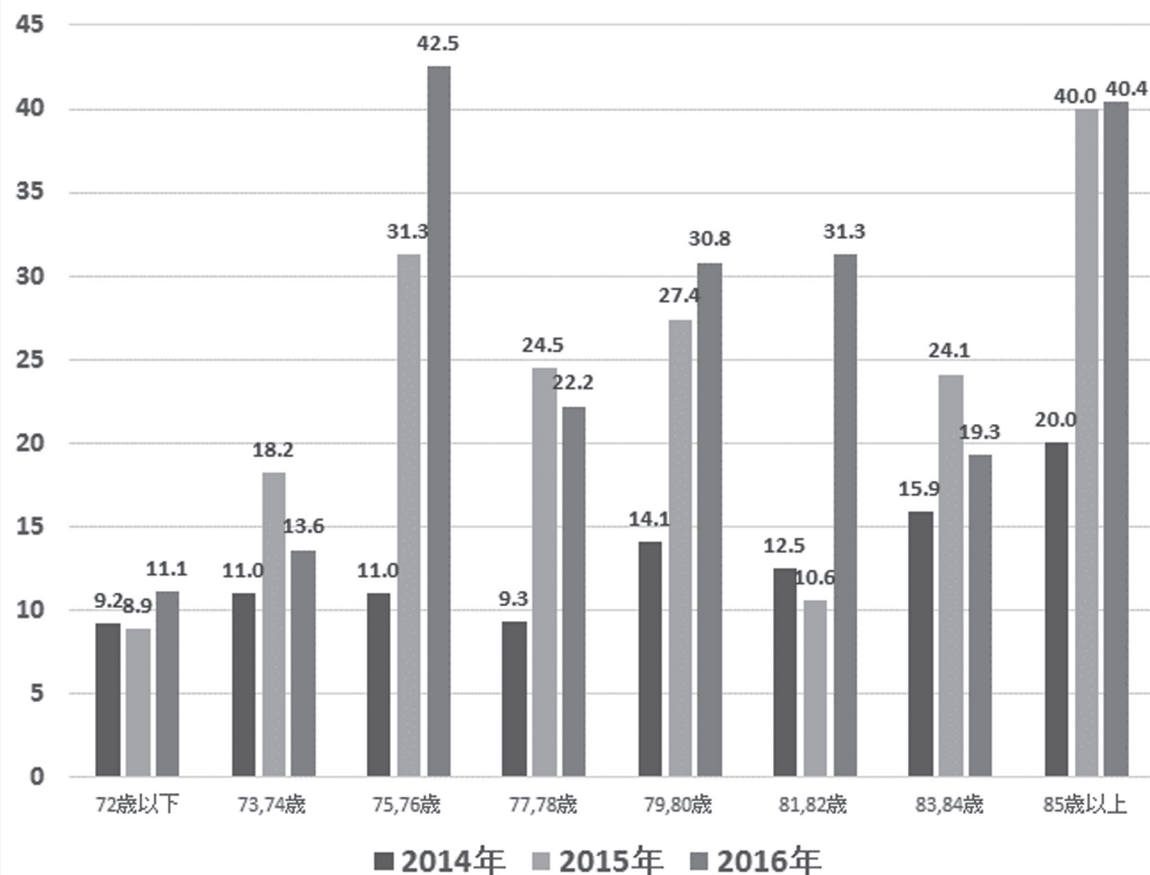


表1. 北海道A町の在宅高齢者における2014年3月の断面調査(N=546)に基づく肺炎球菌ワクチン接種と関連する要因の検討

項目	内容	接種有り		接種なし		差の検定 P値
		人数	%	人数	%	
年齢(歳)	平均(SD)	63	77.8(4.4)	482	76.9(4.2)	0.106
性別	男	25	39.7	210	43.6	0.558
	女	38	60.3	272	56.4	
	合計	63	100.0	482	100.0	
肺炎の経験	はい	8	12.9	44	9.2	0.347
	いいえ	54	87.1	436	90.8	
	合計	62	100.0	480	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	54	85.7	311	64.5	<0.001
	いいえ	9	14.3	171	35.5	
	合計	63	100.0	482	100.0	
当該シーズンのインフルエンザ罹患	はい	3	4.8	11	2.3	0.253
	いいえ	60	95.2	463	97.7	
	合計	63	100.0	482	100.0	
過去1年間に入院の経験がある	はい	16	25.4	102	21.4	0.474
	いいえ	47	74.6	374	78.6	
	合計	63	100.0	476	100.0	
過去1年間に通院の経験がある	はい	54	87.1	371	80.0	0.180
	いいえ	8	7.9	93	20.0	
	合計	62	100.0	464	100.0	
かかりつけ医を持っている	はい	58	93.6	398	84.1	0.050
	いいえ	4	6.5	75	15.9	
	合計	62	100.0	473	100.0	
介護予防事業に参加している	はい	13	20.6	82	17.3	0.510
	いいえ	50	79.4	393	82.7	
	合計	63	100.0	475	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2015年3月の断面調査(N=482)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	接種有り		接種なし		差の検定 P値
		人数	%	人数	%	
年齢(歳)	平均(SD)	106	78.6(4.1)	376	77.7(4.4)	0.024
性別	男	49	46.2	161	42.8	0.532
	女	57	53.8	215	57.2	
	合計	106	100.0	376	100.0	
肺炎の経験	はい	21	19.8	35	9.3	0.003
	いいえ	85	80.2	341	90.7	
	合計	106	100.0	376	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	93	87.7	218	58.1	<0.001
	いいえ	13	12.3	157	41.9	
	合計	106	100.0	375	100.0	
当該シーズンのインフルエンザ罹患	はい	4	3.8	3	0.8	0.024
	いいえ	102	96.2	372	99.2	
	合計	106	100.0	375	100.0	
過去1年間に入院の経験がある	はい	24	23.1	75	20.3	0.026
	いいえ	80	76.9	294	79.7	
	合計	104	100.0	369	100.0	
過去1年間に通院の経験がある	はい	90	86.5	282	78.3	0.065
	いいえ	14	13.5	78	21.7	
	合計	22	100.0	360	100.0	
かかりつけ医を持っている	はい	100	94.3	313	83.5	0.005
	いいえ	6	5.7	62	16.5	
	合計	106	100.0	375	100.0	
介護予防事業に参加している	はい	25	23.6	66	17.9	0.193
	いいえ	81	76.4	302	82.1	
	合計	106	100.0	368	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2016年3月の断面調査(N=456)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	接種有り		接種なし		差の検定 P値
		人数	%	人数	%	
年齢(歳)	平均(SD)	120	79.7(4.3)	336	78.5(4.5)	0.010
性別	男	55	45.8	144	42.9	0.573
	女	65	54.2	192	57.1	
	合計	120	100.0	336	100.0	
肺炎の経験	はい	19	15.8	36	10.7	0.139
	いいえ	101	84.2	300	89.3	
	合計	120	100.0	336	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	97	80.8	199	59.2	<0.001
	いいえ	23	19.2	137	40.8	
	合計	120	100.0	336	100.0	
当該シーズンのインフルエンザ罹患	はい	1	0.8	2	0.6	0.784
	いいえ	119	99.2	333	99.4	
	合計	120	100.0	335	100.0	
過去1年間に入院の経験がある	はい	16	13.3	41	12.3	0.764
	いいえ	104	86.7	293	87.7	
	合計	120	100.0	334	100.0	
過去1年間に通院の経験がある	はい	103	85.8	270	80.4	0.182
	いいえ	17	14.2	66	19.6	
	合計	120	100.0	336	100.0	
かかりつけ医を持っている	はい	105	88.2	284	84.5	0.323
	いいえ	14	11.8	52	15.5	
	合計	119	100.0	246	100.0	
介護予防事業に参加している	はい	24	20.0	51	15.2	0.222
	いいえ	96	80.0	285	84.8	
	合計	120	100.0	336	100.0	

SD: Standard Deviation (標準偏差)

表4. 北海道A町の在宅高齢者における2014年3月から2016年3月までの2年間の前向き追跡調査に基づく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	総死亡数	死亡率(10万人日対)	性と年齢を調整したハザード比	95%信頼区間	P値#
PPSV23未接種	483	359,125	21	5.8	1.00		
PPSV23接種	63	11,833	0	0.0	\$	\$	0.091

\$: 計算不能 #: χ^2 検定

表5. 北海道A町の在宅高齢者における2014年3月から2016年3月までの2年間の前向き追跡調査に基づく肺炎球菌ワクチン接種が入院・入所に与えるハザード比

	人数	人日	入院・入所数	死亡率(10万人日対)	性と年齢を調整したハザード比	95%信頼区間	P値
PPSV23未接種	483	359,125	15	4.2	1.00		
PPSV23接種	63	11,833	3	25.4	2.21	0.60, 8.08	0.233

表6. 北海道A町の在宅高齢者における2014年3月から2016年3月までの2年間の前向き追跡調査に基づく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、入所のいずれかの人数	発生率(10万人日対)	年齢と性を調整したハザード比	95%信頼区間	P値
PPSV23未接種	356	351,925	36	10.2	1.00		
PPSV23接種	61	46,687	3	6.4	0.70	0.21, 2.31	0.561