

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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

高齢者肺炎におけ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

高齢者肺炎研究グループ

研究分担者	鈴木 幹三	名古屋市立大学	看護学部	
研究協力者	近藤 亨子	大阪市立大学	大学院医学研究科	
研究分担者	大藤 さとこ	大阪市立大学	大学院医学研究科	公衆衛生学
研究協力者	前田 章子	大阪市立大学	大学院医学研究科	公衆衛生学
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学	大学院医学研究科	公衆衛生学
研究協力者	武田 博明	済生会山形済生病院	呼吸器内科	
研究協力者	土田 文宏	済生会山形済生病院	呼吸器内科	
研究協力者	佐藤 千紗	済生会山形済生病院	呼吸器内科	
研究協力者	西塚 碧	済生会山形済生病院	呼吸器内科	
研究協力者	坪井 永保	坪井病院	呼吸器内科	
研究協力者	村瀬 享子	坪井病院	呼吸器内科	
研究協力者	高橋 由以	坪井病院	呼吸器内科	
研究協力者	吉村 邦彦	三井記念病院	呼吸器内科	
研究協力者	青島 正大	亀田総合病院	呼吸器内科	
研究協力者	中島 啓	亀田総合病院	呼吸器内科	
共同研究者	三沢 昌史	亀田総合病院	呼吸器内科	
共同研究者	野間 聖	亀田総合病院	呼吸器内科	
共同研究者	大槻 歩	亀田総合病院	呼吸器内科	
研究協力者	吉川 理子	三宿病院	呼吸器科	
研究協力者	叶 宗一郎	三宿病院	呼吸器科	
研究協力者	中森 祥隆	三宿病院	呼吸器	
研究協力者	菅 榮	かいせい病院	呼吸器科	
研究協力者	太田 千晴	豊川市民病院	呼吸器内科	
研究協力者	宇佐美郁治	旭労災病院	呼吸器科	
研究協力者	加藤 宗博	旭労災病院	呼吸器科	
研究協力者	山本 和英	かずクリニック		
研究協力者	岩島 康仁	岩島医院		
研究協力者	柴田 尚宏	東濃厚生病院	呼吸器内科	
研究協力者	中村 敦	名古屋市立大学病院	呼吸器・アレルギー内科	
研究協力者	足立 暁	笠寺病院	呼吸器内科	
研究協力者	児島 康浩	こじま内科小児科クリニック		
研究協力者	山田 保夫	やまクリニック		
研究協力者	川村 秀和	川村医院		
研究協力者	丹羽 俊朗	浜田・浅井医院	呼吸器科	
研究協力者	川合 淳郎	川合内科・小児科		
研究協力者	永坂 博彦	永坂内科医院		
研究協力者	宮川 浩一	みやがわクリニック		
研究協力者	伊藤 雄二	総合大雄会病院	呼吸器内科	
研究協力者	青山 恵美	総合大雄会病院	感染対策課	

研究協力者	名倉明日香	稲沢市民病院	消化器内科
研究協力者	住田千鶴子	稲沢市民病院	感染対策室
研究協力者	早川 富博	愛知厚生連足助病院	内科
研究協力者	岩本 里美	愛知厚生連足助病院	感染制御課
研究協力者	矢野 久子	名古屋市立大学	看護学部
研究協力者	村端真由美	三重大学医学部	看護学科
研究協力者	伊藤 功朗	公立小浜病院	内科
研究協力者	堀江 秀行	公立小浜病院	内科
研究協力者	白石 訓	大阪市立十三市民病院	呼吸器内科
研究協力者	南里 純代	大阪市立十三市民病院	医療安全対策室
研究協力者	中浜 力	中浜医院	
研究協力者	上田 章人	藤立病院	
研究協力者	後藤 浩之	ごとう内科クリニック	
研究協力者	宮下 修行	川崎医科大学	総合内科学 1
研究協力者	東山 康仁	北松中央病院	
研究協力者	塚本 美鈴	北松中央病院	呼吸器内科
研究協力者	宮崎 泰可	長崎大学病院	呼吸器内科
研究協力者	大島 一浩	長崎大学病院	呼吸器内科
研究協力者	迎 寛	長崎大学病院	呼吸器内科
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター：保健医療経営大学	

研究要旨

超高齢社会となったわが国において、高齢者肺炎の予防は重要な課題となっている。全国の 30 医療機関において、高齢者を対象に肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの市中肺炎予防効果を検討するために、症例対照研究を実施中である。研究デザインは多施設共同・症例対照研究、研究期間は、2016 年 10 月から 2018 年 12 月。症例は協力医療機関において新たに肺炎と診断された 65～90 歳の患者、対照は、症例と性、出生年度、外来受診日が対応する同一機関受診患者 5 人（可能な限り）を選定する。情報は、医師記入用調査票および患者記入用調査票により収集する。解析には Conditional logistic model および Unconditional logistic model を用いて、全肺炎および肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチン接種とインフルエンザワクチン接種のオッズ比（OR）および 95%信頼区間（CI）を算出する。2018 年 1 月時点での登録数は、症例 80 人（男 43 人、女 37 人、平均年齢 76 歳）、対照 353 人（男 182 人、女 171 人、平均年齢 76 歳）である。肺炎球菌性肺炎は 80 人中 19 人（24%）であった。肺炎球菌ワクチン（23 価）は 2014 年 10 月に高齢者に定期接種化されたため、先行研究で得られた両ワクチンの有効性に関して、実施要領を一部修正、調査地域を追加して検証する。

A. 研究目的

超高齢社会となったわが国において、高齢者肺炎の予防は重要な課題となっている。2014 年 6 月に肺炎球菌ワクチン（13 価）が高齢者に対して適応拡大され、同年 10 月より肺炎球菌ワクチン（23 価）が高齢者を対象としてインフルエンザワクチンと同様に定期接種化された。わが国では、高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン

の両方の予防効果を検討した研究は少ない。そこで、先行研究で得られた両ワクチンの有効性に関して、実施要領を一部修正、調査地域を追加して検証する。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

多施設共同・症例対照研究。

2. 対象

- 1) 症例：協力医療機関において、医師により外来で新たに肺炎と診断された 65～90 歳の患者。肺炎の診断は、臨床症状（発熱、咳嗽、喀痰）、胸部 X 線所見、白血球数、CRP 値に基づいて行われた。「肺炎球菌性肺炎」の定義は、胸部 X 線写真で肺炎陰影を認め、肺炎球菌の尿中抗原陽性、喀痰培養で肺炎球菌検出、のいずれかに該当する者とした。
- 2) 対照：症例確認後に、症例と同一機関を受診した患者。1 症例に対し、5 対照（可能な限り）を選定。Matching condition は、性、出生年度、外来受診日（症例確認後で直近）とした。
- 3) 除外基準：老人ホーム入所者、明らかな誤嚥や嘔吐を契機とした肺炎（症例）、悪性腫瘍、経口ステロイドあるいは免疫抑制剤で治療中、摘脾の既往（症例、対照共通）。

3. 情報収集

所定の調査票により収集する。

- 1) 患者情報：医師が記入する。
 - ① 患者背景（症例と対照）
 - ・生年月、年齢、性別、医療機関名、診療科
 - ・呼吸器疾患の保有状況（慢性閉塞性肺疾患（COPD）（肺気腫症、慢性気管支炎）、間質性肺炎、気管支喘息、肺結核（後遺症）、その他）
 - ・血液検査（総タンパク質、血清アルブミン、ヘモグロビン）
 - ・インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの接種歴
 - ② 肺炎に関する疾患情報（症例のみ）
 - ・確定診断日、肺炎の診断に関連する項目（発熱、咳嗽、喀痰、白血球数、CRP 値）
 - ・病原診断に関する検査結果（インフルエンザ迅速診断、肺炎球菌の尿中抗原検査、喀痰培養での肺炎球菌の検出）
- 2) 自記式質問票：対象者（または代諾者）が記入する。
 - ・記入日、年齢
 - ・身長、体重
 - ・生活場所（自宅、高齢者住宅）、6 歳未満小児との同居の有無、配偶者の有無
 - ・日常生活動作（ADL）：障害高齢者の日常生活自立度判定基準に従い 8 段階

- ・基礎疾患の保有状況（高血圧、脂質異常症、心臓病、脳出血・脳梗塞・脳卒中、糖尿病、腎疾患、肝臓病、消化器疾患、その他）、在宅酸素療法の有無
- ・呼吸器疾患の保有状況（慢性閉塞性肺疾患（COPD）（肺気腫症、慢性気管支炎）、間質性肺炎、気管支喘息、肺結核（後遺症）、その他）
- ・インフルエンザワクチン接種歴（1 シーズン単位で 3 シーズン前まで）
- ・肺炎球菌ワクチンの接種時期
- ・喫煙ならびに飲酒習慣
- ・嗜好品（コーヒー、紅茶、緑茶）の飲用習慣

4. 調査期間

2016 年 10 月から 2018 年 12 月。

5. 統計学的解析

肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチンの肺炎に対する調整 OR、および 95%CI は、Conditional logistic regression model を用いて算出する。次に、症例を肺炎球菌性肺炎に限定して、インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの肺炎球菌性肺炎に対する調整 OR、および 95%CI を Unconditional logistic regression model により算出する。

統計学的に有意なレベルは、 $p < 0.05$ とする。解析には、SAS Version 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いる。

（倫理面への配慮）

- 1) 本研究は名古屋市立大学看護学部、ならびに各研究参加施設の倫理委員会あるいは施設長の承認を得た。
- 2) インフォームド・コンセント
研究の趣旨については、文書により担当医が対象者（あるいは代諾者）に説明する。調査参加への同意は、「同意の内容・情報の提供に関する記録」に担当医師の記載をもって得たものとする。なお、参加拒否を可能とする配慮については、依頼文書中に明記した。
- 3) 個人情報の保護
解析に際しては、個人名は一切公表せず、調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。また、調査票は施錠したキャビネッ

トに保管した。

C. 研究結果

2018年1月時点での登録数は、症例80人（男43人、女37人、平均年齢76歳）、対照353人（男182人、女171人、平均年齢76歳）である。症例80人中62人（78%）は5対照が選択された。肺炎球菌性肺炎は80人中19人（24%）であった。

D. 考察

2014年6月に肺炎球菌ワクチン（13価）が高齢者に対して適応拡大された。肺炎球菌ワクチン（23価）は、同年10月に高齢者に定期接種化されてから接種率が上昇している。近年、わが国において高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性を検討した報告はいくつかみられる^{1) 2) 3)}。しかし、高齢者肺炎に対して肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性を同時に検討した研究は少ない。先の研究では、高齢者において肺炎球菌ワクチン接種とインフルエンザワクチン接種の市中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検出できた⁴⁾。今回の研究では、実施要領を一部修正、調査地域を追加し、先行研究で得られた結果を検証する。現在、症例80人（肺炎球菌性肺炎19人）、対照353人が登録されているが、対象数をさらに増やして解析する必要がある。

E. 結論

高齢者の市中肺炎に対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの予防効果を検討するため、多施設共同・症例対照研究を2016年10月から実施中である。方法は、肺炎球菌ワクチン（23価）が2014年10月に高齢者に定期接種化されたため、先行研究における実施要領を一部修正したものにした。2018年1月現在、症例80人（肺炎球菌性肺炎19人）、対照353人が登録され、今後集計・解析を行う。

参考文献

- 1) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010; 340: c1004.
- 2) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, Tanaka T, Koyama K, Harada Y, 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(43): 7063-9.
- 3) Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(3): 313-21.
- 4) 鈴木幹三, 鷲尾昌一, 福島若葉, ほか: 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. 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）ワクチンの有効性・安全性評価とVPD対策への適用に関する分析疫学研究. 平成27年度 総括・分担研究報告書, 81-91, 2015.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakashima K, Aoshima M, Ohfuji S, Suzuki K, Katsurada M, Katsurada N, Misawa M, Otsuka Y, Kondo K, Hirota Y: Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in patients with lung cancer undergoing anticancer chemotherapy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017; 13(3): 543-50.
- 2) Kondo K, Suzuki K, Washio M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and seasonal influenza vaccine for pneumonia among the elderly -selection of controls in a case-control study. *Vaccine* 2017; 35(36): 4806-4810.

- 3) 前田章子, 鈴木幹三, 加瀬哲男 (アドバイザー): 2016年版 米国予防接種諮問委員会 (ACIP) 勧告「インフルエンザの予防と対策」(廣田良夫, 葛西 健監修, 小笹晃太郎, 入江 伸, 福島若葉, 大藤さところ, 伊藤一弥編). 日本公衆衛生協会, 東京, 2017, p1-86.
- 4) 鈴木幹三, 太田千晴, 丹羽俊朗: 64 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 第 2 版 (中野貴司編). 日本医事新報社, 東京, 2017, p261-262.
- 5) 鈴木幹三, 中村 敦, 永坂博彦: 65 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 第 2 版 (中野貴司編). 日本医事新報社, 東京, 2017, p263-265.

2. 学会発表

- 1) 鈴木幹三, 中村 敦, 鷺尾昌一, 藤澤伸光, 菅 栄, 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, 山本俊信, 青島正大, 中島 啓, 桂田直子, 宮下修行, 廣田良夫: 高齢者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果: 症例対照研究, 第 91 回日本感染症学会学術講演会, (平成 29 年 4 月, 東京).

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