

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市中肺炎の発症リスク因子：
全国多施設共同症例対象研究の二次解析

高齢者肺炎研究グループ

研究協力者	猪島 直樹	亀田総合病院呼吸器内科
研究分担者	中島 啓	亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	鈴木 幹三	名古屋市立大学地域包括医療学
研究協力者	丹羽 俊朗	浜田・浅井医院 呼吸器科
研究協力者	永坂 博彦	永坂内科医院
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	中浜 力	中浜医院
研究協力者	菅 榮	かいせい病院呼吸器科
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	近藤 亨子	大阪公立大学医学部・附属病院
研究分担者	大藤さとし	大阪公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	大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
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

研究要旨

高齢者肺炎における市中肺炎の発症リスク因子について検討するため、2016年10月から2019年9月の期間に実施した多施設共同・症例対照研究のデータを二次利用して解析を行った。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、外来受診日が一致する同一機関受診患者5人（可能な限り）を選定した。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した。2016年10月より2019年12月までに、全国41医療機関より834人（症例159人、対照675人）の登録があり、解析対象は、検討する変数に欠損値のない738人（症例143人、対照595人）とした。解析は、肺炎を従属変数、各因子を独立変数としたConditional logistic modelを用いて、肺炎に対する各因子の調整オッズ比（OR）および95%信頼区間（CI）を算出した。肺炎に対する調整ORは、BMI18.5未満 1.78(95%CI:1.02-3.11)、BMI25.0以上で0.55(95%CI 0.32-0.97)、小児（6歳以下）との同居で5.92(95%CI : 2.72-212/91)、日常生活動作で寝たきり・準寝たきり 2.48(95%CI 1.14-5.40)となった。また、基礎疾患別では、慢性閉塞性肺疾患 1.72(95%CI 0.94-3.15)、結核（後遺症）2.53(95%CI 0.75 - 8.54)、脂質異常症 0.80(95%CI -/47-1.37)、糖尿病 1.36(95%CI 0.84-2.18)、肝疾患 0.36(95%CI 0.10 - 1.31)、消化器疾患 0.56(95%CI 0.28 - 1.14)となった。本研究においては、BMI低値、小児との同居、ADLの低下が市中肺炎発症のリスク因子であった。

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。市中肺炎のリスク因子を評価することは、適切な予防的介入策を検討する上で参考となるだけでなく、肺炎球菌ワクチンの予防効果を評価する研究における調査項目を検討する上でも重要である。2017年のシステマ

ティックレビューでは、明確な市中肺炎のリスクファクターとして、高齢、喫煙、日常生活動作不良、COPD、肺炎の既往、小児期の肺炎の既往が報告されている一方で、小児との接触や糖尿病、悪性腫瘍など、リスク因子である可能性は指摘されているが、研究ごとに結果が異なるものや報告が少なく確定的な結論が出ていないものもみられる¹⁾。また、多く

の研究が2015年以前の報告であり^{2,3)}、近年行われた肺炎のリスク因子を評価する研究は少ないのが現状である。

我々は、先行研究で、高齢者肺炎に対する23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23)の有効性を評価した⁴⁾。本研究では、PPSV23の市中肺炎および肺炎球菌性肺炎に対する有効性が検出されず、その要因として、小児に対する13価肺炎球菌結合型ワクチン(13-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV13)導入後の肺炎球菌の血清型置換や集団免疫の影響が示唆された⁴⁾。近年、市中肺炎にかかわる疫学的状況が大きく変わってきている可能性が考えられる。本研究では、小児に対するPCV13導入後の日本における高齢者の市中肺炎のリスク因子を評価する。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

多施設共同・症例対照研究(全国41医療機関)の二次解析

(本研究班の先行研究「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に関する調査」で取得済みのデータセットを利用)

研究実施施設：大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学、医療法人鉄蕉会亀田総合病院、名古屋市立大学大学院医学研究科。

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、あるいは両方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3か月以内)とした。
- 3) 除外基準：高齢者施設入所者、誤嚥性肺炎

(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。

3. 情報収集

所定の調査票により収集した。

1) 患者情報：医師が記入した。

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の接種歴
- ・肺炎球菌ワクチンの接種歴(PPSV23 1回目、2回目、PCV13 1回目)

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)が記入した。

- ・記入日、年齢
- ・身長、体重
- ・生活場所(自宅、高齢者住宅)、6歳以下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(接種半年以内)
- ・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. 研究予定期間

1) 症例・対照集積期間

2016年10月1日～2019年9月30日（症例）・
2019年12月31日（対照）

2) 研究実施期間

2023年10月24日～2027年3月31日

5. 統計学的解析

症例と対照の特性比較では、Wilcoxon rank-sum test、Chi-square test、Fisherの正確検定を適宜必要な箇所に用いて算出した。肺炎に対する各因子のOR、および95%CIは、Conditional logistic regression modelを用いて算出した。各接種群の粗OR、調整OR、およびそれぞれの95%CIを計算した。調整変数は、両群の特性比較で $p < 0.20$ の変数、肺炎の既知のリスク因子（慢性閉塞性肺疾患、糖尿病）、肺炎球菌ワクチン接種、インフルエンザワクチン接種を組み入れた。統計学的に有意なレベルは、 $p < 0.05$ とした。解析にはSASを用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪公立大学医学系研究等倫理審査委員会にて承認を得た（一括審査）。大阪公立大学大学院医学研究科、亀田総合病院、名古屋市立大学大学院医学研究科の倫理委員会あるいは施設長の実施許可を得た。

C. 研究結果

2016年10月より2019年12月までに、全国41医療機関より834人（症例159人、対照675人）の登録があった。解析対象は、検討する変数に欠損値のない738人（症例143人、対照595人）とした。

1. 症例と対照の特性比較（表1）

インフルエンザワクチン接種率は、症例41%、対照44%、肺炎球菌ワクチン接種率は、症例59%、対照56%で、ともに両群で差を認めなかった。基礎疾患では、慢性閉塞性肺疾患（25% vs. 14%、 $p=0.002$ ）が症例群で多く認められ、脂質異常症（19% vs. 29%、 $p=0.012$ ）が対照群で多く認められた。BMIは、症例で18.5 (kg/m^2)未満の者の割合が対照より多かった（23% vs. 11%、 $p < 0.001$ ）。6歳以下の小児と同居（15% vs. 3%、 $p < 0.001$ ）およびADLで寝たきり・準寝たきり（10% vs. 5%、 $p=0.014$ ）は、症例で有意に多く見られた。飲酒歴

や糖尿病は両群で有意な差はみられなかった。

2. 肺炎に対するオッズ比（表2）

インフルエンザワクチン接種の肺炎に対する調整ORは0.76(95%CI: 0.46-1.26)と低下したが有意ではなかった。肺炎球菌ワクチン接種の調整ORは1.30(95%CI: 0.83-2.04)であった。BMI 18.5 (kg/m^2)未満、6歳以下の小児と同居あり、およびADLが寝たきり・準寝たきりの肺炎に対する調整ORは、各々1.78(95%CI: 1.02-3.11)、5.92(95%CI: 2.72-12.91)、および2.48(95%CI: 1.14-5.40)となり有意に増加した。慢性閉塞性肺疾患は単変量解析では有意なORの上昇を認めたが、多変量解析では有意なORにはならなかった。

D. 考察

今回、65歳以上の高齢者肺炎に対する調整ORは、BMI18.5 (kg/m^2)未満、6歳以下の小児との同居、およびADLが寝たきり・準寝たきりで有意に増加した。一方で、慢性閉塞性肺疾患や喫煙歴など、既知のリスク因子として報告されているが、本研究では調整ORの有意な上昇を認めなかった。既報では、飲酒歴や肝疾患などもリスク因子と報告されているが、本研究ではリスク因子ではなかった。時代や国、地域によって肺炎リスク因子は変化しうるため、今後も継続的に肺炎のリスク因子を評価していく必要がある。

E. 結論

本研究においては、BMI低値、小児との同居、ADLの低下が市中肺炎発症のリスク因子であった。

参考文献

- 1) Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration*. 2017;94(3):299-311.
- 2) Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J*. 1999;13(2):349-355.
- 3) Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, et al. New evidence of risk factors for community-

acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1274-1284.

- 4) Nakashima K, Suzuki K, Aoshima M, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in older individuals after the introduction of childhood 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: A multicenter hospital-based case-control study in Japan. *Vaccine.* 2022;40(46):6589-6598.

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. 知的財産の出願・登録状況

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

特性	症例 (N = 143)	対照 (N = 595)	P*
年齢			
平均 (range)	75.5 (65-90)	75.5 (65-91)	0.969
性別			
男性	80 (56)	314 (53)	0.494
女性	63 (44)	281 (47)	
ワクチン接種			
肺炎球菌ワクチン	84 (59)	335 (56)	0.548
インフルエンザワクチン	59 (41)	262 (44)	0.548
基礎疾患			
呼吸器疾患			
慢性閉塞性肺疾患	35 (25)	82 (14)	0.002
間質性肺炎	6 (4)	24 (4)	0.930
気管支喘息	23 (24)	73 (12)	0.247
結核(後遺症)	5 (4)	9 (2)	0.118
高血圧症	68 (48)	319 (54)	0.192
脂質異常症	27 (19)	174 (29)	0.012
慢性腎臓病	9 (6)	54 (9)	0.285
心臓病	19 (13)	103 (17)	0.245
脳出血、脳梗塞、脳卒中	6 (4)	27 (5)	0.859
糖尿病	36 (25)	137 (23)	0.586
肝疾患	3 (2)	28 (5)	0.163
消化器疾患	13 (9)	84 (14)	0.110
BMI(kg/m ²)			
< 18.5	33 (23)	64 (11)	<0.001
18.5 - 24.9	87 (61)	372 (63)	
>25.0	23 (16)	159 (27)	
小児(6歳以下)と同居			
なし	122 (85)	579 (97)	<0.001
あり	21 (15)	16 (3)	
日常生活動作 (ADL)			
生活自立	129 (90)	568 (95)	0.014
寝たきり・準寝たきり	14 (10)	27 (5)	
飲酒歴			
全くしない	89 (62)	373 (63)	0.861
時々する	27 (19)	102 (17)	
毎日する	27 (19)	120 (20)	
喫煙歴			
なし	75 (53)	343 (58)	0.117
既喫煙者	49 (34)	205 (34)	
現喫煙者	19 (13)	47 (8)	

*年齢以外はn (%).

†P値の算出は、Wilcoxon rank-sum test, Chi-square test, or Fisher's exact testを適切に使用.

表2 肺炎に対するオッズ比 (N=738)

	Crude OR (95%CI)	P	Adjusted OR* (95%CI)	P
肺炎球菌ワクチン				
非接種	1		1	
接種	1.17 (0.79–1.75)	0.435	1.30 (0.83–2.04)	0.259
インフルエンザワクチン				
非接種	1		1	
接種	0.81 (0.52–1.27)	0.351	0.76 (0.46–1.26)	0.288
BMI (kg/m ²)				
<18.5	2.13 (1.30–3.48)	0.003	1.78 (1.02–3.11)	0.041
18.5-24.9	1		1	
≥25.0	0.56 (0.33–0.95)	0.032	0.55 (0.32–0.97)	0.038
6歳以下の小児と同居				
なし	1		1	
あり	6.54 (3.16–13.55)	<0.001	5.92 (2.72–12.91)	<0.001
日常生活動作(ADL)				
自立	1		1	
寝たきり・準寝たきり	2.12 (1.04–4.33)	0.039	2.48 (1.14–5.40)	0.021
喫煙歴				
なし	1		1	
既喫煙者	1.18 (0.70–2.01)	0.539	1.07 (0.59–1.94)	0.831
現喫煙者	2.00 (0.98–4.07)	0.056	1.58 (0.73–3.40)	0.248
慢性閉塞性肺疾患				
なし	1		1	
あり	2.00 (1.19–3.37)	0.009	1.72 (0.94–3.15)	0.077
結核 (後遺症)				
なし	1		1	
あり	2.68 (0.86–8.31)	0.087	2.53 (0.75–8.54)	0.134
脂質異常症				
なし	1		1	
あり	0.59 (0.35–0.97)	0.039	0.80 (0.47–1.38)	0.427
消化器疾患				
なし	1		1	
あり	0.58 (0.30–1.12)	0.104	0.56 (0.28–1.14)	0.111
糖尿病				
なし	1		1	
あり	1.06 (0.69–1.63)	0.786	1.36 (0.84–2.18)	0.209
肝疾患				
なし	1		1	
あり	0.41 (0.12–1.43)	0.164	0.36 (0.10–1.31)	0.167
高血圧症				
なし	1		1	
あり	0.77 (0.52–1.15)	0.201	0.87 (0.56–1.35)	0.529

*表に示した全ての変数をモデルに含めた。