〈原 著〉

肺炎球菌ワクチン接種の有用性

伊藤 裕司^{1,*}・田中久美子²⁾・大川 浩永³⁾・松田 雅光⁴⁾・島崎 豊²⁾

Efficacy of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Our Hospital

Yuji ITO^{1,*}, Kumiko TANAKA²⁾, Hironaga OKAWA³⁾, Masamitsu MATSUDA⁴⁾ and Yutaka SHIMAZAKI²⁾

¹⁾General Internal Medicine, ²⁾Department of Nursing, ³⁾Department of Clinical Laboratory,

⁴⁾Department of Pharmacy, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives

(*Present address; Department of Internal Medicine, Suwachuo Hospital)

(2010 年 6 月 21 日 受付・2010 年 11 月 12 日 受理)

要 旨

肺炎球菌ワクチンの有効性は死亡率減少や侵襲性肺炎球菌感染症予防について報告されているが、肺炎の発症予防については有効性が示されていない場合が多い。

本研究では、「ワクチン接種者数と感染症の推移」および「ワクチン接種の有無による予後の検討」を行った。前者は、2006 年 9 月から 2009 年 8 月までに当院で接種された肺炎球菌ワクチン数、侵襲性肺炎球菌感染症数、肺炎球菌性肺炎数の推移を検討した。後者は、2008 年 9 月から 2009 年 8 月までにワクチンを接種した群と当院総合内科に入院した群(非接種群)とで予後(死亡・肺炎発症)を評価した。

肺炎球菌ワクチン接種者数は毎年有意に増加したが、侵襲性肺炎球菌感染症・肺炎球菌性肺炎については有意な減少を認めなかった。一方、肺炎球菌ワクチンを接種した群は非接種群に比べて有意に死亡率が低下した(Hazard Ratio [HR] 0.29; 95% confidence interval [CI] 0.18–0.40)ものの、肺炎の発生を有意に抑制しなかった(HR 0.83; 95%CI 0.65–1.11)。

当院でのワクチン接種普及の取り組みによって肺炎球菌ワクチン接種者は有意差を持って増加したが、侵襲性肺炎球菌感染症は減少しているものの有意差を示すことができなかった。肺炎球菌ワクチンの接種によって死亡率の有意な低下を認めたが、肺炎の発生については有意差を認めなかった。

Key words : 肺炎球菌ワクチン, 侵襲性肺炎球菌感染症, 肺炎球菌性肺炎

はじめに

肺炎球菌ワクチンは米国のワクチン接種に関する諮問委員会(Advisory Committee for Immunization Practices)においても 65 歳以上の成人あるいは 2–64 歳までの基礎疾患をもつ患者において接種が勧められている¹⁾。近年日本環境感染学会からも、同様の推奨が出されたばかりである。当院でも 2008 年 9 月から、肺炎球菌ワクチン接種普及の取り組みを開始し、多くの方に啓発・接種を行っている。

ガイドラインでの推奨もあり、多くの地域・医療機関での接種励行が進んでいる一方で、実際の効果については懐疑的な部分も報告されている²⁾。一概に「効果がある」というだけではなく、実際にどのアウトカムに対して効果があり、どのアウトカムに対して効果がないのかを知り、対象者に対して情報を提供する必要があると考えられる。

今回、ワクチン接種普及の取り組み前後での感染症(侵襲性肺炎球菌感染症・肺炎球菌性肺炎)の推移、またキャンペーン中の接種者および非接種者での予後の違い(全死亡率・全肺炎発生率)を調査することにした。

愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院 ¹⁾総合内科, ²⁾看護部, ³⁾検査部, ⁴⁾薬剤部, (*現 諏訪中央病院内科)

対象と方法

患者は愛知厚生連海南病院(以下、当院)を受診した患者を対象とした。

本研究は、ワクチン接種者数と感染症の関係およびワクチン接種者と非接種者との予後についての検討を後ろ向きコホート研究として行った。

1. 肺炎球菌ワクチンキャンペーン

2008年9月より以下の方法でキャンペーンを行った。

- ・医師全体への啓発：医局会で資料配付、院内 Web での周知。
- ・患者への啓発：内科外来でのポスター掲示。
- ・説明方法の統一化：定型の説明文を院内 Web に掲載し、誰でも利用できるようにした。

2. ワクチン接種者数と感染症の関係

観察期間を2006年9月1日から2009年8月31日とし、以下に示すように肺炎球菌ワクチン接種数、侵襲性肺炎球菌感染症患者数、肺炎球菌性肺炎患者数を算出した。

ワクチン接種者数は、当院に入荷された肺炎球菌ワクチン(ニューモバックス®, 万有製薬株式会社)数を月単位で算出した。

侵襲性肺炎球菌感染症を「無菌的な部位に肺炎球菌が感染を起こすこと」と定義し、血液・髄液・腹水にて検出された肺炎球菌患者数をその数とした。

肺炎球菌性肺炎については、喀痰より肺炎球菌が検出された患者数を算出した。ただし、集中治療室や新生児特定集中治療室などに入室する際に採取された検体については、画像検査により肺炎が疑われている場合のみを含めた。

ワクチン接種者数の推移、侵襲性肺炎球菌感染症例数、肺炎球菌性肺炎例数の推移を、当院外来受診患者数を基準に年単位で評価した。外来患者数は当院医事課にて算出されたものを利用した。

3. ワクチン接種の有無による予後の検討

2008年9月から2009年8月までの期間で、後ろ向きに接種群と対照群の患者を抽出して検討を行った。

接種群として、当院にて入院・外来を問わず肺炎球菌ワクチンを接種した患者を対象とした。当院医事課にて肺炎球菌ワクチン接種者を抽出し、それら全患者に対して当院オーダリングシステムおよびカルテから情報を抽出した。

対照群として、当院総合内科に入院した患者619名から Microsoft Office Excel® による乱数表を用いて上位200名を抽出した。ただし、選出された200名から60歳未満の患者、肺炎球菌ワクチン既接種者は除外し、重複して抽出された患者は1名として検討した。両群ともにカルテが参照できない場合は除外した。

2008年9月から2009年12月までの間で、患者が観

察対象となった月から観察事象が発生するまでを観察期間とした。観察期間中に状況が把握できなかった時点で、観察期間を終了とした。

プライマリーエンドポイントとして、全死亡について生存曲線を用いて評価を行った。セカンダリーエンドポイントとしては、全肺炎の発生について評価を行った。

4. 統計学的検討

ワクチン接種者数、侵襲性肺炎球菌感染症例数、肺炎球菌性肺炎例数については、全患者を当院外来受診患者数として χ^2 検定を用いて統計学的有意差を検討した。今回は p 値 <0.05 をもって統計学的に有意であると判断した。

ワクチン接種の有無による予後の検討では、基礎疾患の存在について χ^2 検定を用いて統計学的有意差を検討した。例数が少ない項目については Fisher の直接検定にて評価を行った。

ワクチン接種の有無における予後の検討においては、両群におけるアウトカムの発生率を Kaplan-Meier 曲線を用いて Log-Rank 検定にて検討し、また Cox の比例ハザードモデルを利用して相対ハザードを算出した。

結 果

1. ワクチン接種者数と感染症の関係

[ワクチン接種数]

当院での肺炎球菌ワクチン接種者数は、52名(2006年9月-2007年8月；以下「2006年シーズン」と称す)、113名(2007年9月-2008年8月；以下「2007年シーズン」と称す)、190名(2008年9月-2009年8月；以下「2008年シーズン」と称す)であった。

当院での外来患者数は371,835人(2006年シーズン)、376,147人(2007年シーズン)、377,353人(2008年シーズン)であったため、外来患者数(10万人対)を基準として年単位で比較したところ2006年シーズンと2007年シーズン間($p<0.01$)および2007年シーズンと2008年シーズン間($p<0.01$)で接種者数は有意に増加していることが分かった(図1)。

図1 肺炎球菌ワクチン接種者数

〔侵襲性肺炎球菌感染症〕

当院での侵襲性肺炎球菌感染症は、12 例(2006 年シーズン)、10 例(2007 年シーズン)、9 例(2008 年シーズン)であった。外来患者数(10 万人対)を基準としたところ、2006 年シーズンは 3.23 人、2007 年シーズンは 2.66 人、2008 年シーズンは 2.39 人となった。

年単位で比較したところ 2006 年シーズンと 2007 年シーズン間($p=0.81$)および 2006 年シーズンと 2008 年シーズン間($p=0.64$)では有意差は認めなかった。

〔肺炎球菌性肺炎〕

当院での肺炎球菌性肺炎は、102 例(2006 年シーズン)、107 例(2007 年シーズン)、121 例(2008 年シーズン)であった。外来患者数(10 万人対)を基準としたところ、2006 年シーズンは 27.43 人、2007 年シーズンは 28.45 人、2008 年シーズンは 32.07 人となった。

年単位で比較したところ 2006 年シーズンと 2007 年シーズン間($p=0.74$)、および 2006 年シーズンと 2008 年シーズン間($p=0.22$)では有意差は認めなかった。

2. ワクチン接種の有無による予後の検討

〔接種群および対照群〕

接種群は 190 名が対象となり、その内 63 名がカルテを閲覧できなかったため脱落している。一方、対照群は 200 名が対象となり、脱落した理由は 60 歳未満(27 名)、重複して選択された(25 名)、肺炎球菌ワクチン接種者(2 名)であった。重複して選択された患者は 25 名であったが、3 回以上重複している患者もあり、合計 61 名が脱落者となっている。

接種群および対照群の特徴については表 1 に示した。年齢・性別・基礎疾患について検討したところ、年齢・性別については有意差を認めなかった。基礎疾患として呼吸器疾患が接種群で有意に多く、自己免疫性疾患および肺癌を除く悪性腫瘍は対照群で有意に多かった。

表 1 患者背景

	接種群	対象群
年齢(歳)	74.9±10.1	77.7±9.1
女性(%)	36.2%	46.0%
基礎疾患 人(%)		
呼吸器疾患*	68(35.5)	19(9.5)
心疾患	4(2.1)	7(3.5)
腎疾患	9(4.7)	1(0.5)
自己免疫性疾患*	6(3.1)	18(9.0)
脾臓摘出後	2(1.1)	0(0.0)
代謝・内分泌疾患	10(5.3)	13(6.5)
肺以外の悪性腫瘍*	5(2.6)	22(11.0)
その他*	23(12.1)	59(29.5)

*は $p<0.05$

〔主要評価項目〕

接種群の 15 ヶ月目での生存率は 83.1%(平均観察期間 7.6 ヶ月)、対照群は 55.1%(平均観察期間 5.3 ヶ月)であった。Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。両群間でのイベント発生率は有意差があり($p<0.01$)、相対ハザードは 0.29 [95%CI 0.18-0.40] であった。

〔副次的評価項目〕

接種群の 15 ヶ月目での肺炎無発生率は 89.1%、対照群は 77.3%であった。Kaplan-Meier 曲線を図 3 に示す。両群間でのイベント発生率は有意差がなく($p=0.13$)、相対ハザードは 0.83 [95%CI 0.65-1.11] であった。

考 察

今回の調査によって、当院での肺炎球菌ワクチン接種者は順調に増加していることが分かった。今後も肺炎球菌ワクチンキャンペーンを継続して、必要な患者に対して適切に接種を行っていく動機付けとなる研究であった。今後、患者および患者家族が肺炎球菌ワクチン接種

図 2 接種群と対照群の全生存曲線

図 3 接種群と対照群の全肺炎に対する無イベント生存曲線

を選択する理由を調査することでさらに同キャンペーンを効率よく展開するポイントが明確になるだろう。

侵襲性肺炎球菌感染症については、一般的には有意な減少をもたらすという報告が多くみられる^{3~6)}。肺炎球菌ワクチン接種者数は増加しているものの、当院における年単位での観察では、外来患者数を考慮すると有意な減少を示すことができなかった。これは侵襲性肺炎球菌感染症の発生率の問題もあると考えるが、今後も本キャンペーンを継続し長期間での観察を行って検討を行う必要がある。肺炎球菌性肺炎については、外来患者数で標準化した後でも有意差はないもののむしろ増加する結果となった。本研究では肺炎球菌性肺炎の発生率を減少させることは期待できない結果となった。

今回肺炎球菌ワクチンが及ぼす予後への影響について検討を行った。死亡率(全死亡・肺炎球菌関連死亡)と各感染症の発生率(侵襲性肺炎球菌感染症・肺炎球菌性肺炎)について検討を行うことが望ましかったが、前医での抗菌薬投与など微生物学的検体の信頼性が一定しなかったため本研究では全死亡と全肺炎発生率を検討した。

以前より肺炎球菌ワクチンでは死亡率の減少は認めるものの肺炎自体の発症率は減少させないと、様々な論文で報告されている^{3~6)}。これは菌血症を伴った病態について肺炎球菌ワクチンが予防あるいは軽症化させるためであると考えられる。当院における15ヶ月間の観察期間でも同様の結果が得られた。本研究においては、観察開始時における患者特性の違いが両群間で認められており、必ずしも同等の予後を持った群を比較できていない可能性がある。そのため、主要評価項目として全死亡を検討したが、肺炎球菌ワクチン自身による効果がどこまで影響しているのかという点に関しては、今後のさらなる研究が必要である。

一方で、副次的評価項目については、対照群の方が予後の悪い群であった可能性を考慮すると、肺炎球菌ワク

チンが全肺炎の発症を予防しないという従来の多くの研究を追従する結果であった。近年、本邦より発表された肺炎球菌ワクチンの有効性についての報告⁷⁾では、肺炎球菌性肺炎の発症も予防する可能性が示唆されており、今後のさらなる報告を待つ必要がある。

利益相反について：利益相反はない。

文 献

- 1) Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997; 46(RR-8): 1-24.
- 2) Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(1): 48-58.
- 3) Dominguez A, Salleras L, Fedson DS, Izquierdo C, Ruiz L, Ciruela P, *et al.*: Effective of Pneumococcal Vaccination for Elderly People in Catalonia, Spain: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1250-7.
- 4) Artz AS, Ershler WB, Longo DL: Pneumococcal Vaccination and Revaccination of Older Adults. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(2): 308-18.
- 5) Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Bariow WE, Adams AL, *et al.*: Effectiveness of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1747-55.
- 6) Musher DM, Rueda-Jaimes AM, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC: Effect of Pneumococcal Vaccination: A Comparison of Vaccination Rates in Patients with Bacteremic and Nonbacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1004-8.
- 7) Maruyama T, Taguchi O, Niedeman 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.

〔連絡先〕〒391-8503 長野県茅野市玉川 4300
組合立諏訪中央病院内科 伊藤裕司
E-mail: yitou-ngy@umin.ac.jp

Efficacy of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Our Hospital

Yuji ITO^{1,*}, Kumiko TANAKA², Hironaga OKAWA³, Masamitsu MATSUDA⁴ and Yutaka SHIMAZAKI²

¹*General Internal Medicine,* ²*Department of Nursing,* ³*Department of Clinical Laboratory,*

⁴*Department of Pharmacy, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives*
(*Present address; *Department of Internal Medicine, Suwachuo Hospital*)

Abstract

Many studies have shown that Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV) may reduce mortality and prevent invasive pneumococcal diseases, but may not prevent pneumococcal pneumonia. “The relationship between PPV immunization and occurrence of pneumococcal diseases”, and “the effect of the vaccine on the prognosis” were evaluated. Cases of PPV immunization, invasive pneumococcal diseases, and pneumococcal pneumonia were retrospectively identified from September 2006 to August 2009. PPV immunization had significantly increased, but cases of invasive pneumococcal diseases and pneumococcal pneumonia had not significantly diminished. A retrospective cohort study was conducted from September 2008 through August 2009, which included a Vaccine group (127 cases) and Control group (139 cases) containing patients who had not received PPV. PPV was associated with significant reduction in all-cause mortality (Hazard Ratio [HR] 0.29; 95% confidence interval [CI] 0.18–0.40). However, the Vaccine group showed no significant reduction in the incidence of all-cause pneumonia (HR 0.83; 95%CI 0.65–1.11). PPV immunization had significantly increased during the campaign, but the incidence of invasive pneumococcal diseases did not significantly diminish. PPV immunization might reduce all-cause mortality, but did not reduce all-cause pneumonia.

Key words : Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, invasive pneumococcal disease, pneumococcal pneumonia