

# News Letter

## 自治医科大学地域医療オープンラボ

Vol.38, Nov, 2010

### 高齢者施設の入所者に対する 23 価肺炎球菌多糖体ワクチンの予防効果 ～臨床現場からの研究とは～

国立病院機構三重病院呼吸器内科 丸山 貴也 (三重県 24期)

私は三重県出身の 24 期生ですが、自治医科大学卒業後 6 年目に僻地診療所で勤務していた際、三重県内の保健所、地域の病院、高齢者施設の協力の下に臨床研究「高齢者施設の入所者に対する 23 価肺炎球菌多糖体ワクチンの予防効果 — 二重盲検無作為化比較試験 —」を開始しました。その結果、23 価肺炎球菌多糖体ワクチンの予防効果が世界で初めて無作為化比較試験で証明され、その内容は 2010 年 3 月 8 日ブリティッシュメディカルジャーナル (BMJ) へ掲載されました<sup>1)</sup>。卒後義務年限中の僻地医療での業績という事もあり、この度、地域医療オープン・ラボから執筆の機会をいただきました。



#### 【研究の概要】

65歳以上の高齢者や高齢者施設の入所者など、肺炎球菌感染症の危険因子を有する症例には、23価肺炎球菌多糖体ワクチンの接種が勧められています。しかしながら、米国では65歳以上の高齢者の約70%が接種されているにも関わらず、日本では約8%と低く、高齢者施設の入所者にいたっては、ほとんど接種されていないのが現状です。肺炎球菌ワクチンの接種率が低い一因として、今まで無作為化比較試験で予防効果が証明されておらず、その効果が懐疑的であった事が挙げられます。肺炎球菌ワクチンの無作為化比較試験を施行する事は、通常の集団では困難とされてきました。その理由は、肺炎の原因微生物の診断が難しい事と、肺炎球菌性肺炎の罹患率が低いため、莫大な母集団が必要とされるためです。市中肺炎を対象に無作為化比較試験を施行するためには、肺炎球菌性肺炎の罹患率が2人/1000人・年と非常に低いため、1年間の無作為化比較試験で予防効果を証明するためには、ワクチン群、プラセボ群合わせて44,600人、血液培養陽性例をエンドポイントすると111,200人が必要とされています<sup>2)</sup>。

私は卒後 3 年目に三重県紀伊半島南端の紀南病院へ勤務し、そこで肺炎の臨床研究を行いました<sup>3)</sup>。この地域は非常に高齢化の進行が著しく、周囲に多くの高齢者施設が設置されています。その研究の中で、高齢者施設の入所者に発症する肺炎では、肺炎球菌感染症の頻度が 41 人/1000 人・年と非常に高い事が明らかになりました。この頻度に基づいて 3 年間の無作為化比較試験に必要な症例数を統計的に計算すると、ワクチン群、プラセボ群、合わせて 700 例と極めてコンパクトな集団で試験が成立する事が判明しました。そこで我々は、この罹患率に基づいて、三重県内の 23 の高齢者施設に長期入所されている 1006 例を対象に、23 価肺炎球菌多糖体ワクチンの有効性を調査するため、3 年間の無作為化比較試験を実施しました。

方法は二重盲検無作為化比較試験で、502 例を 23 価肺炎球菌多糖体ワクチン、504 例をプラセボ (生理食塩水) に無作為に割り付け、約 3 年間追跡しました。主要エンドポイントは 1. 全ての原因による肺炎の発症 2. 肺炎球菌性肺炎の発症、副次エンドポイントは 1. 肺炎による死亡 2. 肺炎球菌性肺炎による死亡 3. 全ての原因による死亡としました。

その結果、全ての原因による肺炎は、ワクチン群502例のうち63例、プラセボ群504例のうち104例、肺炎球菌性肺炎はワクチン群で14例、プラセボ群で37例、発症しました。肺炎球菌性肺炎での死亡はワクチン群で0/14 (0%)、プラセボ群では13/37 (35.1%) でした。全ての原因による肺炎、肺炎球菌性肺炎の発症は、共にワクチン群ではプラセボ群より有意に低く、肺炎球菌性肺炎での死亡率はワクチン群でプラセボ群より有意に低くなりました。なお、23価肺炎球菌多糖体ワクチンは、高齢者施設の入所者の肺炎球菌性肺炎を63.8%、肺炎全体を44.8%抑制する結果となりました (表)。今回の研究により、23価肺炎球菌ワクチンは高齢者施設で発症する肺炎球菌性肺炎を有意に抑制し、死亡率を下げるという良好な予防効果が証明されたこととなります<sup>1)</sup>。

肺炎球菌ワクチンは米国では既に約 70%の高齢者が接種されていますが、日本ではたったの 8%しか接種され

ておらず、先進国の中では最低の接種率です。その原因としては、今まで予防効果が不明であった事に加えて、国の推奨、費用補助が無かった事が挙げられます。肺炎球菌ワクチンを接種する事で、肺炎球菌性肺炎の発症を抑制すれば、高齢者の医療費削減にもつながります。今後は国が政策として、高齢者施設の入所者に対する肺炎球菌ワクチン接種を推奨する事が必要と考えられます。

**[臨床現場からの研究]**

ところで、呼吸器感染症の分野では、2005年のATS（米国胸部疾患学会）とIDSA（米国感染症学会）の合同ガイドラインより、従来の市中肺炎、院内肺炎に加え、新たに医療ケア関連肺炎：Health care associated pneumonia（HCAP）が加わりました<sup>4)</sup>。昨年、その分野の中心的な人物であり、呼吸器感染症の世界的権威である Professor Michael S Niedermanのもとへ留学する機会をいただきました。その経緯から、

Professor Niedermanの協力のもと、地域の病院に協力してもらいながら新たな治療戦略を検証するための多施設共同研究をすすめています<sup>5)</sup>。このような研究は専門機関でなければ難しいと思われがちですが、自治医科大学卒業生が義務年限中に勤務するような高齢化が進行した地域の病院は、呼吸器感染症の症例を集めやすい環境にあり、実際に治療をする臨床現場からのデータが今後の診療に重要な役割を果たします。その他にも臨床研究の計画がありますので、呼吸器感染症の臨床研究に興味のある先生がみえましたら、下記の連絡先へ御連絡ください。

表. 23価肺炎球菌多糖体ワクチンの予防効果

	発症頻度 人(1000人・年)		発症の削減率 (95%信頼区間)	P値
	ワクチン群	プラセボ群		
肺炎球菌性肺炎	12	32	63.8% (32.1-80.7)	0.0015
肺炎球菌以外の肺炎	43	59	- (-4.3-52.3)	0.0805
全ての原因による肺炎	55	91	44.8% (22.4-60.8)	0.0006

統計：ロジスティック回帰分析  
Maruyama T et al. *BMJ*. 2010; 340: c1004.より作成

国立病院機構三重病院呼吸器内科 丸山貴也  
住所：三重県津市大里窪田町 357  
TEL：059-232-2531  
E-mail：takaya51116@y7.dion.ne.jp

**[参考文献]**

1. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine prevents pneumonia and improves survival in nursing home residents. -A double blind, randomized and placebo controlled trial-. *BMJ* 2010;340:c1004.
2. Spika JS, Fedson DS, Facklam RR. Pneumococcal vaccination. Controversies and opportunities. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4:11-27.
3. Maruyama T, Niederman MS, Kobayashi T, et al. A prospective comparison of nursing home-acquired pneumonia with hospital-acquired pneumonia in non-intubated elderly. *Respiratory medicine*, 2008; 102 (9) :1287-1295.
4. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171: 388-416.
5. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. Brito V, Niederman MS. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22 (3) : 316-325.

【発行】自治医科大学大学院医学研究科  
**地域医療オープン・ラボ運営委員会**  
事務局 大学事務部学事課 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1  
TEL 0285-58-7477/FAX 0285-44-3625/e-mail openlabo@jichi.ac.jp  
<http://www.jichi.ac.jp/graduate/index.htm>