

●原 著

慢性呼吸器疾患患者における肺炎球菌ワクチンの短期効果

綿貫 祐司 高橋 宏 小倉 高志 宮沢 直幹
中村 万里 橋爪 敏彦 小澤 聡子 田川 暁大

要旨：外来通院中の60歳以上の慢性呼吸器疾患患者1,378人に肺炎球菌ワクチン接種を勧め、希望者に2002年8月から11月に同ワクチン接種を行った。接種群647人と非接種群731人の細菌性呼吸器感染症、感染症に伴う入院、肺炎球菌性呼吸器感染症の頻度を2002年12月から2003年2月までの冬季3カ月間と前年同時期と比較検討した。慢性呼吸不全非合併の1,229人に限定すると、細菌性呼吸器感染症発症頻度は、接種群では前年度冬季7.9%が接種後の冬季は5.7%と低下したのに対し、非接種群では3.8%から5.7%に増加し、両者の差は有意であった。インフルエンザワクチン併用接種例でも細菌性呼吸器感染症の有意な減少を認めた。入院と肺炎球菌性呼吸器感染症の減少は確認できなかった。肺炎球菌ワクチンは呼吸不全を合併していない高齢の慢性呼吸器疾患患者に有用で、インフルエンザワクチンとの相乗効果も認められる。

キーワード：肺炎球菌ワクチン, 肺炎球菌, 慢性呼吸器疾患, 呼吸器感染症, 効果

Pneumococcal vaccine, *Streptococcus pneumoniae*, Chronic respiratory disease, Respiratory infection, Effectiveness

緒 言

肺炎球菌はグラム陽性の双球菌で、強毒菌であると共に呼吸器親和性が高いため、肺炎・敗血症などの重症感染症の主要起炎菌として重要である¹⁾。市中肺炎の20～35%は肺炎球菌が起炎菌であり、特に高齢者ではその比率が高い。またインフルエンザ罹患後に続発する細菌性呼吸器感染症の起炎菌としても肺炎球菌が最多である。肺炎球菌ワクチンは肺炎球菌の病原性を担う莢膜の抗原(ポリサッカライド)を23種類含み、特異抗体の産生をうながすことによって、肺炎球菌による感染症発症を予防する。特異抗体は1カ月以内に産生され5年程度持続する²⁾。

肺炎球菌ワクチンの有効性検討試験としては、肺炎球菌性肺炎の罹患率が年間数%以上と高率な鉱山労働者などを対象としたプラセボとの比較試験で1970年代に肺炎・敗血症に対する有効性が確認されたが³⁾、先進国では肺炎球菌性肺炎の罹患率が0.2%程度と低いため比較試験での有効性の証明は非常に困難である³⁾。近年ではcase-control studyや間接コホートによる手法で有効性の検討が主に行われ、高齢者(有効率:75%)、糖尿病

(84%)、心不全(69%)、慢性呼吸器疾患(65%)、脾摘患者(77%)に対する肺炎球菌性菌血症の予防効果が証明された⁴⁾。65歳以上の高齢者の約60%が同ワクチン接種済みであるアメリカ⁵⁾と比べるとわが国の接種率はまだ2%に満たず、同ワクチンの有用性の検討は千葉らが高齢者介護施設に入所中の寝たきり高齢者294人を対象に行った比較試験で発熱日数の減少を確認した報告⁶⁾があるのみで、ほとんど行われていない。

今回我々は、市中の高齢者における同ワクチンのわが国での有用性を検討するため、外来通院中の60歳以上の慢性呼吸器疾患患者を対象として同ワクチン接種前後の細菌性呼吸器感染症発症頻度を指標として、短期効果と有効性を検討した。

研究対象と方法

2002年8月第4週より8週間(8月26日から10月18日まで)にわたり、慢性呼吸器疾患で外来通院中の60歳以上の全患者に対し、肺炎球菌ワクチン接種を勧めるアンケートを行い、希望者にはワクチンを同年8月26日から11月30日までに接種した⁷⁾。

ワクチン効果は、同ワクチンを接種した群と接種しなかった群に対して2002年12月1日から2003年2月28日までの3カ月間のコホート調査で判定した。判定評価項目として、この間の細菌性呼吸器感染症、細菌性呼吸器感染症による入院、肺炎球菌性呼吸器感染症それぞれ

Table 1 Background of vaccinated and unvaccinated patients

		vaccinated	unvaccinated	p value
Total		647 (100%)	731 (100%)	(χ^2)
Age	60-69	154 (23.8)	406 (55.5)	<0.01
	70-79	375 (58.0)	253 (34.6)	
	80-	118 (18.2)	72 (9.8)	
sex	men	394 (60.9)	357 (48.8)	<0.01
	women	253 (39.1)	374 (51.2)	
Underlying disease	BA	184 (28.4)	333 (45.6)	<0.01
	CPE	142 (21.9)	81 (11.1)	
	CB	66 (10.2)	61 (8.3)	
	BE	30 (4.6)	17 (2.3)	
	DPB	4 (0.6)	4 (0.5)	
	NTM	38 (5.9)	45 (6.2)	
	OTB	99 (15.3)	83 (11.4)	
	IP	46 (7.1)	59 (8.1)	
	others	38 (5.9)	48 (6.6)	
	Chronic respiratory failure	+	100 (15.5)	
-		547 (84.5)	682 (93.3)	
bacterial respiratory infection (last year)	+	169 (26.1)	102 (14.0)	<0.01
	-	478 (73.9)	629 (86.0)	
Pneumococcal Respiratory infection (last year)	+	16 (2.5)	6 (0.8)	<0.01
	-	631 (97.5)	725 (99.2)	

BA: Bronchial asthma, CPE: Chronic pulmonary emphysema, CB: Chronic bronchitis, BE: Bronchiectasis, DPB: Diffuse panbronchiolitis, NTM: Nontuberculous mycobacteriosis, OTB: Old tuberculosis, IP: interstitial pneumonia

Table 2 Number for infections of vaccinated and unvaccinated patients

		vaccinated	unvaccinated	p value
Total		647 (%)	731 (%)	(ANOVA)
Bacterial respiratory infections	2001/02 winter	52 (8.0)	38 (5.2)	0.100
	2002/03 winter	40 (6.2)	47 (6.4)	
Hospitalization for respiratory infections	2001/02 winter	13 (2.0)	12 (1.6)	0.987
	2002/03 winter	20 (3.1)	20 (2.7)	
pneumococcal respiratory infections	2001/02 winter	5 (0.77)	1 (0.14)	0.170
	2002/03 winter	3 (0.46)	4 (0.55)	

の発症数（頻度）を調査した。細菌性呼吸器感染症は、発熱、咳嗽・喀痰の増悪、白血球増多、CRP陽性の4項目中2項目以上を満たし新たに抗菌薬が投与された状態と定義した。肺炎球菌性呼吸器感染症は細菌性呼吸器感染症の病態を満たしかつ良質の喀痰から肺炎球菌が分離された状態と定義した。コホート調査の期間は冬季のインフルエンザシーズンと重なるため、2002/03年のインフルエンザシーズン前にインフルエンザワクチンを接種した群と接種しなかった群とにわけて、肺炎球菌ワクチンとの相乗効果についても検討した。

ワクチン接種は希望者に行っており接種群と非接種群の患者背景が異なる可能性が高いため、ワクチン効果を接種群と非接種群の感染発症率の単純な比較で判定する

のは不適切であり、接種前後の感染発症率の変化で判定した。接種後の評価期間が冬季であり、呼吸器感染症罹患率は季節変動が激しいため、接種前の評価期間は前年の同時期（2001年12月1日から2002年2月28日までの3カ月間）を採用した。さらに、今回のワクチン効果判定期間は冬季のインフルエンザシーズンに一致し、細菌性呼吸器感染症の発症頻度はインフルエンザ流行の年較差に影響されるため、接種群の感染症発症頻度の変化を非接種群の感染症発症頻度の変化と比較して有意差を検定する反復測定分散分析の手法⁸⁾を採用した。

成 績

アンケート回収総数1,595例中、初診後間もない・不

Table 3 Number for infections of vaccinated and unvaccinated patients without respiratory failure

		vaccinated	unvaccinated	p value
Total		547 (%)	682 (%)	(ANOVA)
Bacterial respiratory infections	2001/02 winter	43 (7.9)	26 (3.8)	0.029*
	2002/03 winter	31 (5.7)	39 (5.7)	
Hospitalization for respiratory infections	2001/02 winter	10 (1.8)	6 (0.9)	0.709
	2002/03 winter	15 (2.7)	15 (2.2)	
pneumococcal respiratory infections	2001/02 winter	4 (0.73)	0 (0.00)	0.157
	2002/03 winter	3 (0.55)	4 (0.59)	

Table 4 Number for infections of pneumococcal vaccinated and unvaccinated patients in relation to influenza vaccination status

		Pneumococcal vaccinated	Pneumococcal unvaccinated	p value
Influenza vaccinated		275 (%)	119 (%)	(ANOVA)
Bacterial respiratory infections	2001/02 winter	28 (10.2)	5 (4.2)	0.102
	2002/03 winter	17 (6.2)	8 (6.7)	
Hospitalization for respiratory infections	2001/02 winter	7 (2.5)	2 (1.7)	0.700
	2002/03 winter	9 (3.3)	4 (3.4)	
pneumococcal respiratory infections	2001/02 winter	4 (1.45)	0 (0.00)	0.154
	2002/03 winter	1 (0.36)	1 (0.84)	
Influenza unvaccinated		372 (%)	612 (%)	
Bacterial respiratory infections	2001/02 winter	24 (6.5)	33 (5.4)	ns
	2002/03 winter	23 (6.2)	39 (6.2)	
Hospitalization for respiratory infections	2001/02 winter	6 (1.6)	10 (1.6)	ns
	2002/03 winter	11 (3.0)	16 (2.6)	
pneumococcal respiratory infections	2001/02 winter	1 (0.27)	1 (0.16)	ns
	2002/03 winter	2 (0.54)	3 (0.49)	

定期通院などの理由で前年度の感染病態などの詳細が不明であった217例を除いた1,378例(ワクチン接種群647例, 非接種群731例)を解析対象とした。

1. ワクチン接種群と非接種群の患者背景 (Table 1)

年齢では接種群は70歳以上が76.2%と多数であったのに対し, 非接種群は70歳未満が55.5%と過半数を占めた。呼吸器基礎疾患は, 両群とも気管支喘息が最多で非接種群では半数近くを占めたが, 接種群では肺気腫・陳旧性肺結核・慢性気管支炎も多数認めた。慢性呼吸不全合併例は接種群15.5%で非接種群6.7%に比べ有意に高値であった。アンケート前1年間の細菌性呼吸器感染症発症回数は接種群169回, 非接種群102回で, 肺炎球菌性呼吸器感染症に限定すると接種群16回, 非接種群6回に認められ, ともに接種群で有意に高率であった。

2. ワクチン接種群と非接種群の感染症発症頻度の変化 (ワクチン効果) (Table 2)

細菌性呼吸器感染症発症回数は, ワクチン接種群647例中, 前年(2001/02年)冬季はのべ52回感染症を発症していたのが接種後の2002/03年冬季は40回と減少

しているのに対し, 非接種群では逆に38回から47回に増加し, ワクチンが呼吸器感染症発症予防に有効であったことが示唆されたが, 有意な差ではなかった。

呼吸器感染症重症度の指標として採用した感染症による入院の頻度は両群ともワクチン接種後に増加していた。肺炎球菌性呼吸器感染症発症頻度は接種群で減少, 非接種群で増加していたが有意なものではなかった。

Tableには示していないが, 死亡数は接種群7人(1.08%), 非接種群8人(1.09%)と両群に差は認められず, うち細菌感染症による死亡は各2人であった。慢性呼吸不全合併患者での死亡は, 接種群2人(2.0%), 非接種群5人(10.2%)と高率であったが, 細菌感染症による死亡はなかった。

3. 慢性呼吸不全を合併していない症例におけるワクチン効果 (Table 3)

肺炎球菌ワクチン効果判定対象症例1,378例中, 慢性呼吸不全を合併している149例を除いた1,229例に限定してワクチン効果を検討すると, 細菌性呼吸器感染症発症頻度は, 接種群は前年度冬季には7.9%であったのが

Table 5 Number for infections of pneumococcal vaccinated and unvaccinated patients without respiratory failure in relation to influenza vaccination status

		Pneumococcal vaccinated	Pneumococcal unvaccinated	p value
Received influenza vaccinations		229 (%)	110 (%)	(ANOVA)
Bacterial respiratory infections	2001/02 winter	24 (10.5)	3 (2.7)	0.013 *
	2002/03 winter	12 (5.2)	8 (7.2)	
Hospitalization for respiratory infections	2001/02 winter	5 (2.2)	1 (0.9)	0.448
	2002/03 winter	7 (3.1)	4 (3.6)	
Pneumococcal respiratory infections	2001/02 winter	4 (1.75)	0 (0.00)	0.151
	2002/03 winter	1 (0.44)	1 (0.91)	
Did not receive influenza vaccinations		318 (%)	572 (%)	
Bacterial respiratory infections	2001/02 winter	19 (6.0)	23 (4.0)	ns
	2002/03 winter	19 (6.0)	31 (5.4)	
Hospitalization for respiratory infections	2001/02 winter	5 (1.6)	5 (0.9)	ns
	2002/03 winter	8 (2.5)	11 (1.9)	
Pneumococcal respiratory infections	2001/02 winter	0 (0.00)	0 (0.00)	ns
	second period	2 (0.63)	3 (0.52)	

接種後の冬季は5.7%と低下したのに対し、非接種群では3.8%から5.7%に増加した。両者の差は有意であり、肺炎球菌ワクチンが細菌性呼吸器感染症発症予防に有効であることが認められた。

肺炎球菌性呼吸器感染症発症頻度も接種群で減少、非接種群で増加したが発現数が少なく有意差は認められなかった。

4. インフルエンザワクチンとの併用効果 (Table 4)

冬季の細菌性呼吸器感染症の発症頻度はインフルエンザ罹患率に大きく影響されている。肺炎球菌ワクチンの効果はインフルエンザワクチン接種との相乗効果があることが報告されている⁷⁾。今回の対象症例1,378例中、インフルエンザワクチン接種が確認できた394例に限定して肺炎球菌ワクチンの効果を検討するとTable 4に示したとおり、細菌性呼吸器感染症発症頻度は、非接種群では前年度冬季の4.2%から翌年冬季に6.7%へと増加したのに対し、接種群は10.2%から6.2%に低下が認められた。肺炎球菌性呼吸器感染症発症頻度も接種群で減少、非接種群で増加していたが共に有意差は確認できなかった。

インフルエンザワクチン接種例で慢性呼吸不全非合併の339例に限定してワクチン効果を検討するとTable 5に示したとおり、細菌性呼吸器感染症発症頻度は、肺炎球菌ワクチン接種群は前年度冬季10.5%が接種後の冬季は5.2%と低下したのに対し、非接種群では2.7%から7.2%に増加し、両者の差は有意であり、肺炎球菌ワクチンが細菌性呼吸器感染症発症予防に有効であることが認められた。肺炎球菌性呼吸器感染症発症頻度も接種群で減少、非接種群で増加していたが発現数が少なく有

意差は認められなかった。

インフルエンザワクチン非接種群では、肺炎球菌ワクチンの上乗せ効果は認められなかった。

考 察

60歳以上の慢性呼吸器疾患患者に対して行った肺炎球菌ワクチン接種群と非接種群の呼吸器感染症発症を比較した今回の検討で、全体としては有意なワクチン効果は確認できなかったが、慢性呼吸不全非合併例では、接種3~6カ月後の冬季における細菌性呼吸器感染症発症頻度の減少を認めた。さらに慢性呼吸不全非合併例の中ではインフルエンザワクチン非接種例では肺炎球菌ワクチンの効果は確認できなかったが、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンを併用接種した群では細菌性呼吸器感染症発症頻度のさらなる減少を認めた。

今回のワクチン効果の指標として肺炎球菌性肺炎とともに細菌性呼吸器感染症を採用したのは以下の理由による。①肺炎球菌ワクチン本来の目的は肺炎球菌性肺炎を予防することであるが、悪性新生物・心疾患・脳血管障害についてわが国第4の死因で全死因の8.6%を占めている肺炎を予防することも最終的な目的のひとつであるため、肺炎の発症頻度の変化をワクチン効果の指標のひとつとした。②今回対象とした慢性呼吸器疾患患者では合併する呼吸器感染症として肺炎と共に気道感染症が重要で両者の鑑別が困難な場合もあるため、細菌性肺炎ではなく細菌性呼吸器感染症を評価項目とした。③喀痰・血液培養検査と尿中抗原検査を併用した最近の検討では肺炎の38.7%は肺炎球菌が起炎微生物で、起炎菌判明例に限定すると起炎菌が肺炎球菌であったのは57.5%

と高率である⁹⁾。しかし日常臨床では呼吸器感染症の原因菌の厳密な検索は困難で肺炎球菌感染症全てを診断するのは不可能であるため、確定診断の困難な肺炎球菌性肺炎に代えて細菌性呼吸器感染症をワクチン効果の指標のひとつとした。④確定診断できる肺炎球菌性肺炎の罹患率は年間0.2%程度と低いいため肺炎球菌性肺炎の発症頻度を比較する試験ではワクチンの有効性を証明することは非常に困難であり、発症頻度のより高い細菌性呼吸器感染症を指標としたほうが有意差の得る可能性が高い。

以上の通り、細菌性呼吸器感染症の発症頻度を第一の評価項目とした。ついで肺炎球菌ワクチンの効果を検討した海外の多くの報告が感染症重症度の指標としている呼吸器感染症による入院頻度を評価項目とした¹⁰⁾¹¹⁾。さらに肺炎球菌性呼吸器感染症の発症頻度も本来のワクチン効果の指標として検討した。

肺炎球菌ワクチン接種はアンケートの勧めに応じて希望者に行われたため、ワクチン接種群と非接種群の間にはTable 1に示したとおり、年齢・性別・慢性呼吸不全合併率・前年度の呼吸器感染罹患率に有意な差を認めた。これは高齢で、呼吸器基礎疾患が重症で、前年度に呼吸器感染症に罹患した人ほどワクチン接種に積極的であったことを示している。前年度(2001/02年)冬季に限っても、細菌性呼吸器感染症発症頻度は接種群8.0%、非接種群5.2%と開きがあり、ワクチン接種後の感染発症頻度を接種群と非接種群で単純に比較するだけではワクチン効果の判定は困難であった。実際、接種後の2002/03年冬季の細菌性呼吸器感染発症率は接種群6.2%、非接種群6.4%とほぼ同率で一見ワクチン効果がないことを疑わせる所見であった。

冬季の呼吸器感染症罹患率はインフルエンザの流行度に大きく影響され、国立感染症研究所感染情報センターの報告によると前年度(2001/02年)冬季は定点あたりの週間報告数の最高値が20であり流行は軽度であったのに対し接種後の2002/03年冬季にはこの値は42と高く中等度以上の流行が確認されている。非接種群の細菌性呼吸器感染症、感染に伴う入院などの指標が2001/02年冬季に比べて2002/03年冬季には全て20%以上増加しているのは、加齢に伴う感染症発症頻度の経年的増加にしては大きく、インフルエンザの流行の差が関与していると考えられた。これらは感染症発症頻度の経年的変化を、接種群と非接種群で比較してワクチン効果を検討する方法の妥当性を示唆するものである。

細菌性呼吸器感染症の発症頻度のワクチン接種前後の変化は、慢性呼吸器疾患全体としてはワクチン接種群で前年度冬季の8.0%から接種後の冬季は6.2%に低下したのに対し、非接種群では5.2%から6.4%に増加し、

ワクチン効果を示唆したが有意な差ではなかった。しかし、慢性呼吸不全を合併していない症例に限ると、接種群は7.9%から5.7%と低下したのに対し、非接種群では3.8%から5.7%に増加し、両者の差は有意であった。これは、慢性呼吸不全合併例はグラム陰性桿菌による気道感染反復例が多く、肺炎球菌ワクチンの感染予防効果が期待しにくいのに対し、呼吸器基礎疾患が比較的軽微な症例の呼吸器感染は肺炎球菌による肺炎や気管支炎の頻度が高いため、同ワクチンが有用であったと考えられた。

インフルエンザワクチンとの併用効果は、慢性呼吸器疾患全体としてはワクチン効果の確認はできなかったが、インフルエンザワクチンを接種した慢性呼吸不全非合併例に限ると、肺炎球菌ワクチン非接種群では2001/02年冬季2.7%が2002/03年冬季に7.2%へ増加したのに対し、肺炎球菌ワクチンも併用接種した群では前年度冬季10.5%が接種後の冬季は5.2%と有意に低下し、減少率も50%と高率であった。これは、慢性呼吸不全非合併例では、肺炎球菌ワクチンはインフルエンザワクチンとの併用接種で細菌性呼吸器感染症予防効果をさらに増強させることを示している。

1999年Nicholは慢性呼吸器疾患で施設に入所中の高齢者1,898人を対象としたコホートスタディで、肺炎球菌ワクチンは肺炎による入院・死亡をそれぞれ27%、34%減少させ、さらにインフルエンザワクチンと併用すると63%、81%減少させたと報告している¹⁰⁾。また、Christensonらは65歳以上の高齢者259,629人を対象としたコホートスタディで肺炎球菌ワクチン・インフルエンザワクチン両方を接種した群では入院数で肺炎は29%、肺炎球菌性肺炎は36%、侵襲性の肺炎球菌感染症は52%減少させ、死亡数も57%減少させたと報告している¹¹⁾。これらの報告は今回の結果に合致するもので、肺炎球菌ワクチンがインフルエンザワクチンと併用することにより呼吸器感染症発症予防に有用であることを示している。

今回の検討の問題点としては、①ワクチン接種後の短期効果しか検討できていない、②ワクチン接種時期と効果判定時期が連続しているため、一部のワクチン接種症例では肺炎球菌に対する抗体価の上昇が不十分な時期に効果判定が行われている、③接種群と非接種群の背景が異なるため通常と異なる解析を要した、④肺炎球菌ワクチン接種群と非接種群には、インフルエンザワクチン接種率に差があり、これが細菌性呼吸器感染症発症頻度に影響している可能性がある、⑤評価項目のうち有意差は細菌性呼吸器感染症でのみ認められたが、入院や肺炎球菌性呼吸器感染症発症頻度では確認できていない、があげられる。

肺炎球菌ワクチンの効果は抗体価上昇の持続性と関係し、健常者では、接種4週以内に最高となり、平均抗体濃度は4年後で接種4週後の90%、5年後で76%に維持され¹²⁾、5年以上のワクチン効果があるとされている。しかし、高齢の慢性呼吸器疾患患者では接種後3年以内に抗体価は低下するとの報告¹³⁾もある。今回の検討ではワクチン接種後3~6カ月の短期間の効果しか検討できていないため、調査をさらに継続し中長期の効果を検討する必要がある。

ワクチン効果の判定は、十分に抗体価が上昇するワクチン接種4週以降に開始することが必要である。今回の検討では冬季(12月1日から)の早期効果を調べることを優先したため、2002年8月26日から11月30日までにワクチン接種した接種群647人のうち29人は11月1日以降の接種者で、肺炎球菌に対する抗体価上昇が不十分な時期と効果判定時期が重なってしまった。この29人中5人は12月1日から翌年の2月28日の間に細菌感染症を発症したものの、中4人は抗体価の上昇が期待できるワクチン接種後4週間以上経過した時期での発症であった。残り1例は緑膿菌持続感染病態にある気管支拡張症患者がワクチン接種14日後に感染増悪したもので、原因菌は緑膿菌で抗菌薬(BIPM)の投与で軽快した。以上のとおり、今回の検討では幸い肺炎球菌に対する抗体価上昇が不十分な時期には肺炎球菌感染は発症しなかったものの、ワクチン効果判定時期に問題が残るものであった。

わが国では、肺炎球菌ワクチンの接種率は極めて低率であり、欧米のように肺炎球菌性感染症患者を対象としたcase-control studyは困難である。また比較試験での有効性の証明も非常に困難で、有効性証明のためには接種群・対象群とも2万人以上の検討が必要とされている³⁾。今回の検討では接種群と非接種群の背景が異なり、効果判定期間がインフルエンザ流行期と重複したため通常と異なる解析を要しており、結果を他のワクチン有効性検討試験と単純には比較できない難点がある。

インフルエンザワクチン接種例では、肺炎球菌ワクチン接種群は非接種群に比べて細菌性呼吸器感染症発症頻度は低下するものの、インフルエンザワクチン非接種例に限ると、肺炎球菌ワクチンの効果は不十分で有意な差は認められなかった。これは、肺炎球菌ワクチン単独では細菌性呼吸器感染症抑制効果はわずかで、インフルエンザワクチンと併用接種することで初めて感染症抑制効果が表れるのかもしれない。

評価項目のうち細菌性呼吸器感染症でのみ有意差を認めた。高齢の慢性呼吸器感染症では細菌性呼吸器感染症の合併頻度が高く、今回の症例群では年間のべ19.7%に細菌性呼吸器感染症を発症し、冬季に限っても6.3%

と高率であった。一般高齢者の肺炎をワクチン効果判定の指標とした最近の報告¹⁴⁾では肺炎罹患率は年間2%台であり、今回検討の対象が1,378人と小規模ながら有用性が証明できたのは慢性呼吸器疾患に高頻度に合併する細菌性呼吸器感染症を効果判定の指標としたためと考えられた。肺炎球菌ワクチンの効果を検討した海外の多くの報告では重症度の指標として入院治療を採用しており、今回の検討でも入院頻度を比較したものの有意差は確認できず、同ワクチンが呼吸器感染症合併予防には有用であるが重症化防止には不十分である可能性を示唆するものであった。しかし、入院数のカウントは呼吸器感染症に伴う入院に限定しているが、明確な入院基準はなく、感染重症度から注射用抗菌薬の投与を要する場合のほか、呼吸器感染症に伴う脱水などで補液を要する場合や呼吸不全の増悪に対し治療を要する場合なども含んでいるため、入院を感染重症度の指標とするのには無理があったと考えられる。肺炎球菌性呼吸器感染症発症に対する予防効果も証明できなかった。これは肺炎球菌性呼吸器感染症発症頻度が効果判定期間の3カ月間では1%未満と低率であったため、対象例数を10倍以上確保するか、効果判定期間を3年以上の長期にする必要がある。

肺炎球菌ワクチンは呼吸不全には至っていない高齢の慢性呼吸器疾患患者の細菌性呼吸器感染症発症予防に有用で、インフルエンザワクチンと併用接種することでその効果は増強される。

引用文献

- 1) 松本慶蔵:肺炎球菌感染症. 化学療法の領域 1994; 10:611-614.
- 2) CDC:Prevention of pneumococcal disease—Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP)—.MMWR 1997;46 RR-8:1-23.
- 3) 島田 馨:肺炎球菌ワクチンの概要. 日胸 2001; 60:873-878.
- 4) Bultier JC, Breiman RF, Campbell JF, et al:Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy, An evaluation of current recommendations. JAMA 1993; 270:1826-1831.
- 5) CDC:Public health and aging:Influenza vaccination coverage among adults aged ≥ 50 years and pneumococcal vaccination coverage among adults aged \geq years-United States, 2002. MMWR 2003; 52:987-992.
- 6) Chiba H, Ohru T, Matsui T, et al:Benefit of pneumococcal vaccination for bedridden patients. J Am Geriatr Soc 2004; 52:1410.

- 7) 綿貫祐司, 高橋 宏, 吉池保博, 他: 慢性呼吸器疾患患者における肺炎球菌ワクチンの認知度と接種状況. 日呼吸会誌 2005; 43: 209—215.
- 8) 長田 理: 反復測定分散分析. 多変量解析入門. オームエス出版, 埼玉, 2001; 41—47.
- 9) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al: A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology. *J Infect Chemother* 2004; 10: 359—363.
- 10) Nichol KL: The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccines* 1999; 17: S91—S93.
- 11) Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al: Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1008—1011.
- 12) Mufson M, Krause H, Sciffman G: Long-term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983; 173: 270—275.
- 13) Sankilampi U, Honkamen PO, Bloigu A, et al: Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in elderly. *J Infect Dis* 1997; 176: 1100—1104.
- 14) Jackson L, Neuzil K, Yu O, et al: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Eng J Med* 2003; 348: 1747—1755.

Abstract

Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older patients with chronic respiratory diseases

Yuji Watanuki, Hiroshi Takahashi, Takashi Ogura, Naoki Miyazawa, Mari Nakamura, Toshihiko Hashizume, Satoko Kozawa and Akihiro Tagawa
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Diseases Center

To evaluate effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine, we recommended 1378 outpatients aged over 60 with chronic respiratory diseases to be vaccinated from August to October 2002, and 647 patients were vaccinated from August to November 2002. In the 1229 patients without respiratory failure, the incidence of antimicrobial treatment for bacterial respiratory infections in 547 vaccinated patients significantly decreased from 7.9% in the 2001/02 winter season to 5.7% in the 2002/03 winter season, although that in the 682 unvaccinated patients increased from 3.8% to 5.7%. The incidence of antimicrobial treatment for bacterial respiratory infections in 229 vaccinated patients with pneumococcal and influenza vaccines together significantly decreased from 10.5% in the 2001/02 winter season to 5.2% in 2002/03 winter season although that in 110 subjects vaccinated with influenza vaccine only increased from 2.7% to 7.2%. These findings suggest the effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine for the prevention of bacterial respiratory infections and the additive effectiveness of pneumococcal and influenza vaccines together.