

## ●原 著

## 高齢者 COPD の急性増悪に対するインフルエンザワクチンの効果

綾部悦里好<sup>1)</sup> 金子 教宏<sup>1)</sup> 大国 義弘<sup>1)</sup> 三沢 昌史<sup>1)</sup>  
 井上 恵一<sup>1)</sup> 田辺 裕子<sup>1)</sup> 安井 大策<sup>1)</sup> 佐藤智恵子<sup>1)</sup>  
 光石陽一郎<sup>1)</sup> 中下 珠緒<sup>2)</sup> 本島 新司<sup>2)</sup>

要旨：COPD の急性増悪は予後を悪化させるためその予防は重要な問題である。我々は、高齢者 COPD 患者の急性増悪に対するインフルエンザワクチンの有効性についての検討を行った。当院呼吸器内科に通院中の 65 歳以上の患者で 1 秒率が 70% 未満の COPD 患者 289 例を対象とし、ワクチンを接種した群 189 例と接種しなかった群 100 例に分け比較検討した。喘鳴による予定外通院は、接種群では 11 例 (5.8%)、非接種群は 23 例 (23%) であり、相対リスク減少率は 74.7% であった。肺炎による入院は、接種群で 8 例 (4.2%) であり非接種群 14 例 (14%) に対して有意差をもって減少し、減少率は 69.8% であった。ワクチン接種により対象者一人当たり 91,525 円の入院医療費削減効果を認めた。インフルエンザワクチンは高齢者 COPD 患者に対して気道感染による急性増悪を減少させ、入院医療費の削減効果も認められた。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患，急性増悪，インフルエンザワクチン

Chronic obstructive lung disease, Acute exacerbation, Influenza vaccine

## 緒 言

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Lung Disease: 以下 COPD と略す) は世界的に主要な慢性疾患であり、その社会的・経済的負荷は大きな問題となっている。COPD の死亡率は増加し続けており、2020 年までには世界中で第 3 位の死因になると予測とされている<sup>1)</sup>。本邦においても COPD は慢性疾患として重大な位置を占めており、40 歳以上の有病率は 8.6% に上り<sup>2)</sup>、死亡者数も年々増加している。この COPD による死亡や生活の質の低下を招く最大原因が急性増悪である。急性増悪は予後を悪化させる<sup>3)</sup>ため、2006 年 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (以下、GOLD と略す) でも増悪の予防は重要な問題とされている<sup>1)</sup>。

急性増悪の原因としては様々な報告があるが、気道感染が最も多く、約 80% を占める<sup>3,4)</sup>。起炎菌としては細菌が約 50%、ウイルスは約 30% と言われ<sup>4)</sup>、ウイルス感染に関しては 2 次的な細菌感染を引き起こす原因であることも考慮すると、急性増悪の約 40~50% に関与しているとされている<sup>5)</sup>。急性増悪患者におけるウイルス感染で頻度の高いものはインフルエンザウイルスとライ

ノウイルスである<sup>4,5)</sup>。

そのため、GOLD でも全ての病期の COPD 患者に対してインフルエンザワクチンを推奨している。その根拠となっている報告の一つが 1994 年に発表された Nichol らの論文で、その中で慢性呼吸器疾患を持つ高齢者に対してのインフルエンザワクチンの有効性が示されている<sup>6)</sup>。しかし、高齢者 COPD 患者の急性増悪に対するインフルエンザワクチンの有効性を示した報告は少ない。そこで高齢者の多い地域で診療に従事している我々は、自分達の直面している現状を生かして、高齢者 COPD 患者に対するインフルエンザワクチンの効果について検討した。

## 研究対象，方法

当院呼吸器内科に 3 カ月以上定期通院している患者 1,454 名の内、以下の条件を満たした患者 289 名を対象とした。

- ・ 65 歳以上の高齢者
- ・ 肺機能検査を施行し、気管支拡張薬 (salbutamol sulfate 400ug) 吸入後の 1 秒率 (FEV1.0/FVC) が 70% 未満
- ・ 20 pack years 以上の喫煙歴を有する

調査期間は 2001~2002 年度におけるインフルエンザ流行期である 2002 年第 2 週から第 14 週とした。この年に流行したインフルエンザ株は A 型 H3N2 香港型で接種株と一致したために、流行はほとんど認められなかつ

〒296-8602 千葉県鴨川市東町 929

<sup>1)</sup> 亀田総合病院呼吸器内科

<sup>2)</sup> 亀田総合病院リウマチ・膠原病・アレルギー内科

(受付日平成 19 年 9 月 18 日)

たシーズンであった。調査項目として、期間内に喘鳴により予定外通院をした患者数および点滴回数、下気道感染や喘鳴により入院した患者数と死亡数、入院に要した直接医療費に関して検討した。統計学的解析は State Mate II を用いて行い、t 検定及び Fisher 法により 5% 以下を有意差ありと判定した。

## 成 績

### (1) 患者背景 (Table 1)

対象患者は総数 289 名であった。全例にインフルエンザワクチンの接種を勧めたが接種を希望した患者は 189 名 (65.4%) であった。Table 1 に接種群と非接種群の患者背景を示す。平均年齢は、接種群が 73.5 歳、非接種群が 75.3 歳であり、接種群の方が高齢であった。また在宅酸素療法施行患者の割合も接種群に多く、重症度はより高いと言える。肺機能検査の結果では両群間に有意差は認めなかった。

### (2) 喘鳴による予定外通院 (Table 2)

喘鳴による予定外通院の患者数は接種群で 11 名 (5.8%)、非接種群では 23 名 (23%) で有意差を認め、インフルエンザワクチンによる相対リスク減少率は 74.7% (95% 信頼区間 (CI) : 0.52~0.87) であった。また救急外来を含む点滴回数は接種群では 15 回で 100 人当たり 7.9 回であったが、非接種群では 48 回で 100 人当たり 48 回となり統計学的に有意差をもって接種群で低く、減少率は 83.5% (95%CI : 0.72~0.90) であった。

### (3) 入院 (Table 3~5)

喘鳴による入院は接種群では 5 名 (2.6%) で非接種群では 6 名 (6%) であった。入院率は接種群で低い傾向は認めたものの有意差はなかった。呼吸器感染症 (肺炎) による入院は接種群では 8 名 (4.2%) で非接種群では 14 名 (14%) で有意差を認め、減少率は 69.8% (95% CI : 0.32~0.87) であった。喘鳴と肺炎による総入院数で見ると、接種群は 13 名 (6.9%) で非接種群では 20 名 (20%) となり、有意差をもって相対リスク減少率は 65.6% (95%CI : 0.35~0.82) である。原因菌は肺炎による入院 22 名中 17 名に検出され、肺炎球菌が 5 名 (29.4%) と多く、その他にインフルエンザ桿菌、黄色ブドウ球菌などが検出された。死亡例は接種群で 2 名 (1.1%) 非接種群では 4 名 (4%) であり、統計学的な有意差は認められなかった。死亡原因は全例が肺炎であった。

### (4) 入院医療費 (Table 6)

入院は接種群 13 名、非接種群 20 名であった。しかし、非接種群 20 名のうち 3 名は他院に入院したため入院費の算出は困難であり、医療費に関しては非接種群の内この 3 名を除いた 97 名に関する検討とした。医療費の算出

Table 1 Patient characteristics

	Vaccinated group (n = 189)	Unvaccinated group (n = 100)	p-value
Mean age ± SD	75.3 ± 5.5	73.6 ± 5.5	P = 0.014
male/female	167/22	86/14	n.s.
FEV1.0%	50.09 ± 12.30	50.10 ± 12.24	n.s.
%FEV1.0	70.29 ± 27.70	66.54 ± 23.75	n.s.
HOT	45	9	P = 0.002

Table 2 Outpatient visits for wheezing

	Vaccinated group (n = 189)	Unvaccinated group (n = 100)	P
Number of outpatient visits, %	11 (5.8%)	23 (23.0%)	P < 0.001
		RRR 74.7% (95%CI 0.52-0.87)	
Number of treatment with Infusions per 100 persons	15 7.9/100	48 48.0/100	P < 0.001
		RRR 83.5% (95%CI 0.72-0.90)	

RRR: relative risk reduction, CI: confidence interval

方法は、病院の特殊事情が加味されないよう、食事料・室料などは含めずに、基本料・投薬料・注射料・処置料・検査料・X線料・理学料の出来高の保険点数を合計し、その 10 倍を医療費と算定した。その結果、接種群では合計 9,447,250 円で入院一人あたり 726,711 円、接種者一人あたりでは 49,985 円であった。非接種群では合計 13,726,500 円で入院一人あたり 807,441 円、対象者一人あたりでは 141,510 円であった。入院一人あたりの医療費には差がなかったが、インフルエンザワクチン接種により対象者一人あたりに換算すると 91,525 円の医療費を低下させることが出来た。

### (5) 副反応

副反応は調査可能であった 74 名中局所の発赤などの局所反応が 3 名、微熱や全身倦怠感など全身症状が 4 名で、全体では 7 名 (9.5%) に認めたがいずれも軽微なものであった。

## 考 察

急性増悪の最も重要な原因は呼吸器感染症であり、その中でもインフルエンザウイルス感染症は大きな位置を占めている<sup>3)~5)</sup>。ICU での人工呼吸器管理を必要とした重症な急性増悪患者 50 症例を対象とした Soler らの検討では、ウイルス感染症が原因となったのは 6 例 (約

**Table 3** Hospitalizations for wheezing & pneumonia

	Vaccinated group (n = 189)	Unvaccinated group (n = 100)		
admissions for Wheezing	5 (2.6%)	6 (6.0%)	n.s.	
admissions for Pneumonia	8 (4.2%)	14 (14.0%)	P = 0.005	RRR 69.8% (95%CI 0.32-0.87)
Total number of admissions	13 (6.9%)	20 (20.0%)	P = 0.001	RRR 65.6% (95%CI 0.35-0.82)

**Table 4** Causes of pneumonia in admission patients

	Vaccinated group (n = 189)	Unvaccinated group (n = 100)
Number of Admissions	8	14
<i>Streptococcus Pneumoniae</i>	2	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1
MSSA *	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1
unknown	0	5

\* Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

**Table 5** Mortality

	Vaccinated group (n = 189)	Unvaccinated group (n = 100)	
Number of death, %	2 (1.1%)	4 (4.0%)	n.s.

**Table 6** Costs of hospitalizations

	Vaccinated group (n = 189)	Unvaccinated group (n = 97)
Number of total admissions, %	13 (6.9%)	17 (17.5%)
Cost of hospitalizations (yen)	9,447,250	13,726,500
per 1 hospitalized person	726,711	807,441
per 1 patient	49,985	141,510

16%) であり、その内 5 例がインフルエンザウイルスであった。さらに、ウイルス感染症が原因と考えられた症例の約 60% に細菌による混合感染が合併していた<sup>6)</sup>。また Oliveira らの報告によれば、インフルエンザ感染症患者 35 人の内、肺炎を合併したのは 17 人 (48.5%) であり 5 人 (29%) は死亡している。さらに、インフルエンザによる肺炎は高齢者でより発症しやすい傾向であった<sup>7)</sup>。

このように、インフルエンザウイルス感染症とそれに関連する合併症は、特に高齢者において問題となる。米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) のまとめによれば、1990 年~1999 年における米国での年間死亡者数は、8,000~68,000 人 (平均 34,000 人) であり、その 90% が 65 歳以上の高齢者である<sup>9)</sup>。そのため、特に高齢者に対するインフルエンザワクチンの有効性は関心を集め、いくつかの報告がある。例えば、1994 年に発表された Nichol らの論文は 3 年間にわたる prospective な優れた研究である<sup>8)</sup>。対象は 65 歳以上の高齢者であり、慢性呼吸器疾患等の基礎疾患を有する患者も含まれており、インフルエンザワクチンの接種は肺炎およびインフルエンザの診断による入院を 48~57% 低下させるとされる。しかし、この研究は COPD 患者に限定したのではなく、高齢の COPD 患者を対象としてインフルエンザワクチンの有効性を示

した報告は少数である。The Cochrane library<sup>10)</sup>によると、COPD 患者を対象としたインフルエンザワクチンに関する randomized control study は 6 編だけであり、そのうち 1 秒率を用いて COPD を確認している論文は 3 編である<sup>11)</sup>。2004 年に Wongsurakiat らは 125 名の COPD 患者を対象とした randomized control study を発表した。その中で呼吸器疾患に罹患した患者は、プラセボ群で 100 人当たり 28.1 人、インフルエンザワクチン接種群では 6.8 人であり、有効率は 76% とされている<sup>11)</sup>。

そこで、今回我々は高齢者 COPD 患者に限定しインフルエンザワクチンの有効性について検討した。本来ならば我々も placebo control trial の手法を用いた方がよいのだろうが、GOLD の中で既に全ての COPD 患者にインフルエンザワクチンを推奨している現状において、高齢者の COPD 患者に対して placebo control trial を行うことは倫理的に不可能と考え、患者本人の意志でインフルエンザワクチンを接種しなかった群を control 群とした。

COPD 患者はインフルエンザウイルス感染症および関連する肺炎に対して危険性が高い患者群であり、インフルエンザ感染症を抑制することの意義が非常に大き

い。今回の結果では、インフルエンザワクチンの肺炎に対する予防効果は入院に関して69.8%であり、Nicholらの報告と比較してやや高い値であり<sup>8)</sup>、また総入院数に関しても抑制効果は65%であり、これもWongsurakiatらの報告より高い値となった<sup>11)</sup>。対象患者の年齢や合併症による違いが理由と考えられるが、結果に大きな差は認めていない。インフルエンザによる肺炎の原因菌としては、肺炎球菌(29~48%)と黄色ブドウ球菌(7~40%)の頻度が最も多く、次いでインフルエンザ桿菌が挙げられる<sup>7)</sup>。我々の検討での病原微生物検出率は高く、肺炎球菌が最も多くLouriaらの報告と一致する<sup>12)</sup>。死亡に関しては全例が肺炎であり、インフルエンザワクチン接種群の方が非接種群より少数であったが有意差は認められなかった。

COPDと喘息との関連に関しては多くの議論がなされている。Barnesは、COPDの約10%に喘息の合併があると述べている<sup>13)</sup>。しかし、現時点ではCOPDの急性増悪時に起こる喘鳴とCOPDに合併した喘息発作かを臨床的に区別することは困難である。インフルエンザウイルス感染症は、気道過敏性を亢進させ<sup>14)</sup>、喘息の増悪因子としても重要であるとされている<sup>15)</sup>。そこで本研究では、急性増悪時に喘鳴を呈した症例に関する検討も行った。その結果、喘鳴による入院に関しては統計学的な有意差は認められなかったが、予定外通院を必要とした喘鳴を呈する症例に関しては74.7%の相対リスク減少率があり、点滴回数に関しては100人当たり約40回の点滴を減少させる効果が期待できると言える。

この分野における医療費に関する報告は日本ではない。我々の結果では、入院の直接医療費は入院一人当たりの医療費に大差はなかったが、入院人数を減少させることによりインフルエンザワクチン対象者一人当たり91,525円の医療費の削減効果が認められた。インフルエンザワクチン自体の医療費を考へても十分な医療費削減効果が期待できる。加えて外来での点滴にかかる費用を考慮するとその効果はさらに大きいと考えられる。

## まとめ

以上より、65歳以上のCOPD患者に対して、インフルエンザワクチン接種は肺炎による入院を69.8%減少させ、喘鳴による予定外通院を74.7%、それに伴う点滴回数を100人あたり40回減少させる効果があり、直接入院医療費に関しては対象者一人当たり91,525円の削減効果が期待できる。したがって、高齢COPD患者に対するインフルエンザワクチン接種をより広く普及させるための努力が必要である。

## 引用文献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report, updated 2005. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, 2005. GOLDWkshp05Clean.pdf. Available at: [www.goldcopd.com/download.asp?intID=231](http://www.goldcopd.com/download.asp?intID=231). Accessed June 28, 2006.
- 2) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M. Chronic obstructive lung disease in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004; 9: 458—465.
- 3) Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959—967.
- 4) Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380—385.
- 5) Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618—1623.
- 6) Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498—1505.
- 7) Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia: a descriptive study. *Chest* 2001; 119: 1717—1723.
- 8) Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778—784.
- 9) Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. *Morbidity & Mortality Weekly Report* 2007; 56 (RR06): 1—54.
- 10) Poole PJ, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD002733.
- 11) Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125: 2011—2020.
- 12) Louria DB, Blummenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies

- in the pandemic of 1957-1958: III. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959; 38: 213–265.
- 13) Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest* 2000; 117: 10S–14S.
- 14) Laitinen LA, Elkin RB, Empey DW, et al. Bronchial hyperresponsiveness in normal subjects during attenuated influenza virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 358–361.
- 15) National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2006. Available from: <http://www.ginasthma.org>.

### Abstract

#### The efficacy of influenza vaccine for acute exacerbation of chronic obstructive lung disease in elderly patients

Eriko Ayabe<sup>1)</sup>, Norihiro Kaneko<sup>1)</sup>, Yoshihiro Ohkuni<sup>1)</sup>, Masafumi Misawa<sup>1)</sup>, Keiichi Inoue<sup>1)</sup>, Yuko Tanabe<sup>1)</sup>, Daisaku Yasui<sup>1)</sup>, Chieko Sato<sup>1)</sup>, Yoichiro Mitsuishi<sup>1)</sup>, Tamao Nakashita<sup>2)</sup> and Shinji Motojima<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pulmonary Medicine, Kameda Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Allergy and Rheumatic Diseases, Kameda Medical Center

**Objective:** Acute exacerbations adversely affect the quality of life and prognosis of patients with chronic obstructive lung disease (COPD). Prevention of future exacerbations is extremely important, especially for elderly patients. In this study, we evaluated the efficacy of influenza vaccine for acute exacerbation of COPD in elderly patients. **Methods:** A prospective cohort study was conducted among 289 patients over 65 years of age with COPD ( $FEV_1/FCV < 0.70$ ) during the 2001–2002 influenza season. Background data, outpatient visits for wheezing and hospitalizations were compared between the vaccinated group ( $n = 189$ ) and the unvaccinated group ( $n = 100$ ). **Results:** The number of patients who visited hospital for wheezing was 11 of 189 (5.8%) in the vaccinated group and 23 of 100 (23%) in the unvaccinated group (RRR: relative risk reduction 74.7%, 95%CI: confidence interval 0.51–0.87). The number of hospitalizations for pneumonia was 8 of 189 (4.2%) in the vaccinated group and 14 of 100 (14%) in the unvaccinated group (RRR 69.8%, 95%CI: 0.32–0.87). The costs of hospitalization were lower in the vaccinated group with direct savings of 91,525 yen per patient. **Conclusions:** For elderly COPD patients, influenza vaccine decreases acute exacerbation due to pneumonia and bronchoconstriction, and also may minimize the costs of hospitalization.