

## 第 36 章 退院前の肺炎球菌ワクチン接種

### ポイント

肺炎球菌による感染症は、市中感染や死亡の原因として無視できないほど大きい問題であり、ワクチン接種の必要性が歌われている。さらに肺炎球菌感染症の入院患者には最近の入院歴が多くみられているのも、その必要性を強化している。この章では肺炎球菌の疫学、ワクチン接種の適応や効果や接種の方法について、さまざまな介入試験結果も交えながら概説したい。

### 背景

肺炎球菌は、重篤な市中感染、特に市中肺炎（合衆国で 6 番目に多い）の起炎菌であり、年間 50,000 件の菌血症と 500,000 件の肺炎を引き起こす[1-3]。

疫学的研究から入院患者に対する肺炎球菌ワクチン接種の必要性が提唱されている。重篤な肺炎球菌感染症で入院した患者の 3 分の 2 は過去 3～5 年以内に入院歴のある患者である。65 才以上の肺炎で入院した患者の 3 分の 2 は過去 4 年以内に 1 回以上の入院歴がある。病院を通院した 65 歳以上の患者が、その後 5 年以内に再入院する可能性は 7% である。従って入院は、肺炎感染症の危険性増加のマーカーであるにも拘わらず、入院患者に対する肺炎球菌ワクチンの利用率は低い[5-7]。肺炎球菌感染症のハイリスク患者に対する病院ベースのワクチン接種は米国疾病管理センター（Centers for Disease Control and Prevention：以下 CDC）及び医療財政管理局（Health Care Financing Administration：以下 HCFA）による成人予防接種の行動計画の一部である。さらに市中肺炎で入院した患者管理の国家的ガイドラインのほとんどが退院時の肺炎球菌ワクチンを勧めている[4-6]。

### 実践内容

現在の肺炎球菌ワクチンは肺炎球菌の荚膜ポリサッカライド抗原 23 種類を含む[2,9]。米国で重篤な疾患を引き起こす抗原型の 88% 以上、またペニシリン耐性菌株の抗原型の 88% がこの 23 種類に含まれる。病院ベースでのワクチン接種の勧告対象は、65 才以上の患者あるいは、慢性的な心血管系疾患、糖尿病、慢性アルコール中毒、慢性肝疾患、脾臓欠損または機能不全の慢性疾患をもつ高リスク患者である[1,3,8]。また免疫機能不全症患者（HIV、血液悪性疾患、長期ステロイド内服患者、臓器移植患者など）および市中肺炎で入院した患者も勧告対象である。ワクチンはいつ接種しても良いが、退院時に勧告することが多い。

### 対象となる安全問題の頻度と重大性

入院患者に対するワクチン接種の目的は肺炎球菌感染による菌血症や肺炎の発症を減らすことにある。CDCの推計によると、肺炎球菌による菌血症の発生率は人口10万人あたり年間15-30、65才以上だと50-83人と報告している[3]。最近の肺炎球菌に関する米国の疫学調査によると、重篤な肺炎球菌感染症の発生率は10万人あたり年間23.2人で、合計62,840件にのぼる65歳以上における発生率は59.7人/人口10万人である。全体的な致死率は10%だが、18~64歳ACIP勧告対象の致死率は12.1%である。全死亡の中で65才以上の占める割合は51.4%であった。全国推計(1998年)によると、重篤な肺炎球菌感染症が原因の死亡は6,000件以上である。正確な肺炎球菌肺炎の発生率は診断的検査の精度が悪いため推定が難しいが、少なくとも全肺炎の25~35%は肺炎球菌に関連しており、少なくとも年間に50万件にのぼる。菌血症は肺炎球菌肺炎の10~25%に合併する[3]。市中肺炎で入院した患者の死亡率は10~15%であると推定される[2]。

## 予想される影響

勧告にも拘わらず、肺炎球菌ワクチン接種はあまり施行されていない。ワクチンの高い潜在的効果は最近の疫学的研究によるエビデンスから生まれた。予測によると、重症肺炎球菌感染症の76%、さらに死亡患者の87%にワクチンの[2]。さらにペニシリン耐性株の88%が23価ワクチンに含まれる抗原型であった[9]。現在ワクチン接種は65才以上の3,000万人および、65歳未満の高リスク患者2,300万人に観光されているが[3]、1997年には65歳以上の人口の45%しかワクチンを接種されていない[3]。

12州における肺炎で入院したメディケア患者を対象にした調査によると、80%以上の患者で接種の機会が失われており、退院前にワクチンを接種された高齢者は0.4%であった[5]。1999年度の調査では、高齢入院患者のワクチン接種率は9%以下であった、同じ研究において退院時に肺炎と診断された患者のワクチン接種率は23.6%だが、目標の60%にははるかに及ばない[6]。また肺炎球菌感染のリスクを持つ65歳未満患者のワクチン接種に関するデータはほとんどない。

この章では2つのテーマについて述べる。

- 36.1章：肺炎双球菌ワクチン接種の効果
- 36.2章：入院患者のワクチン接種向上のための戦略評価 についてである

## 第36.1章 ワクチン効果

### 研究デザインと結果

成人における肺炎球菌ワクチン効果を検討した3つのメタアナリシス(メタ分析)がある[10,11,12]。最近の研究は、Fineらによる肺炎球菌感染リスクをもつ成人、および持たな

い成人に対するワクチン接種効果を検討した9つのランダム化比較試験を含んでいる結果はプールされ、様々なサブグループに対する効果が研究の不均一性に留意しながら分析された。次の Hutchison らによる研究は、Fine の研究では除外されていた2つの準ランダム化試験と Fine のメタ分析では、部分的に取り上げられたひとつのランダム化比較試験を含み、結果はプールされたオッズ比で表示されている[11]。3つ目の Moore らのメタ分析は、13のランダム化比較試験を含み、準ランダム化試験は除外している[12]。

ランダム化比較試験が数多く発表されているにも拘わらず、肺炎球菌の肺炎全般、双球菌肺炎など特定のアウトカムの減少効果、高リスク群や高齢者など特定の患者群に対する効果などに関しては未だに議論が分かれる[3,20]。従ってわれわれは ACIP の 1997 報告要約集3つのメタ分析は、全身的肺炎球菌感染症や肺炎球菌肺炎などレベル1アウトカムを報告している。うち2つの研究は感染症をワクチン抗原型と非ワクチン型とに分けて報告している[10,11]。また別の2つの研究で全ての原因による肺炎、気管支炎の発生率、および死亡率を報告している[10,12]。全ての研究が高齢者やハイリスク患者のデータを分離して解析していた。肺炎球菌肺炎の定義は、メタ分析にプールされた研究用で異なった。Butler らによる間接的なコホート研究は、ワクチン接種群と非接種群における特定の抗原型同定率の差に基づいて暫定的な効果を測定した[20]。

## 実践の有効性のエビデンス

Fine らと Hutchinson らによるメタ研究は、全身的肺炎球菌感染症に対するワクチン予防効果を示した[10,11]。全体的な効果は66%、ワクチン特異的抗原型に対する効果は83%[10]、Hutchinson らの研究では全体的な効果は53%、ワクチン特異的抗原型に対する効果は83%であった[11]。Fine らの研究は肺炎球菌肺炎に対して53%の効果を認めたが、しかし他のアウトカムの要約オッズ比は、全体でも高リスク患者（55歳以上の慢性疾患を有する場合、免疫不全患者）は、統計学的に有意ではなかった。しかし低リスク患者における肺炎球菌肺炎関連アウトカムに対する効果は有意であった。

Hutchison らの研究では、肺炎球菌肺炎に対する効果は31%から73%であったが、研究の不均一性のために、要約推計量が計算できなかった[11]。回帰分析でも高齢者の全身性肺炎球菌感染症に対して同様の効果を認めたが、慢性疾患患者の全身性感染症に対する決定的な効果はみられなかった。高齢者患者では、1例の肺炎球菌菌血症予防のためのワクチン接種数（NNT）は2,250件であった。

Moore らの最近のメタ分析によると、21,100人の免疫能健全者を対象にしてワクチン接種の効果を検討した3研究とにおいて[12]、ワクチンはあらゆる原因による肺炎（相対リスク0.56、95%信頼区間：0.47 - 0.66）、肺炎球菌肺炎（相対リスク0.16、95%信頼区間：0.11 -

0.23)、肺炎による死亡(相対リスク 0.70、95%信頼区間:0.50 - 0.96)、菌血症(相対リスク 0.18、95%信頼区間:0.09 - 0.34)のリスクを減少させた。しかし 24,000 例の高齢者と免疫不全患者を対象としてワクチン接種の効果を検討した研究ではいずれの臨床アウトカムにおいても、ワクチン接種による便益はみられなかった。高齢者や高リスク患者におけるワクチンによる肺炎菌血症の相対リスクは 0.53 (95%信頼区間 0.14 - 1.94)であった。

Christenson らのスウェーデンのコホート研究は、65 歳以上の患者からなる 2 つの大きなコホート(各 100,000 人以上)を比較した。一群は双球菌ワクチンあるいは、インフルエンザワクチンワクチンのいずれかあるいは両方の接種を受け、もう一群(同一地域同一年齢でマッチング)はいずれのワクチンも接種されなかった[21]。ワクチン接種群で肺炎(全肺炎、肺炎球菌肺炎)による入院は有意に減少し、全体的な死亡率も 57%減少(95%信頼区間 55 - 60%)した。臨床研究に参加する患者は治療と独立して予後が良い傾向があるので、この研究にバイアスが存在する可能性もあるが、この研究でみられた 57%の全死亡率の減少は患者の研究参加の決定のみに起因するものとは考えにくい。

## 第 36.2 章 ワクチン接種の普及方法

### 研究デザインと結果

ワクチン接種適応がある外来および入院患者のワクチン接種率を向上させる方法に関する研究は多い[26,27]。今回のレビューは、入院患者に対する介入に関する研究に限定した。1994 年の系統的レビューは入院患者を対象にした 3 研究と介護施設を対象にしたひとつの研究を分析している[26]。1999 年の系統的レビューは、94 年のレビューに含まれた研究およびその後行われたの研究結果についてコメントしている[27]。2 つのレビューは少し異なる介入の定義を用いているが、双方が効果的な戦略(standing orders)についてコメントしているという点では一致している。ワクチン接種普及法について検討した研究はすべてワクチン接種率を効果指標としている。ランダム化比較試験はほとんどなく、大部分が前後比較研究である。我々は可能な場合ワクチン接種率の蓄積推定値を報告し、最も硬化性が高いと考えられる介入を検討した研究についてコメントした。臨床的アウトカムを検討した研究は存在しなかった。

### 実践の有効性のエビデンス

医師に銘記させる方法によるワクチン接種の絶対的増加率は 7.5 - 17%で(表 36.2.1)、カルテを用いた銘記法の効果を検討した前後研究によると、ワクチン接種率の増加は 0 - 28.8%であった[28]。最も効果が大いなのはシステムを変更させる介入であり、ワクチン接種率を 45 - 51%増加させた。とりわけ効果的なのは standing orders の施行であり、通常のケ

アより 69 - 81%接種率が増加した[26-28]。肺炎のクリニカルパスでは、双球菌ワクチン接種率に対する効果がみられなかった[7]。

### 潜在的な害（肺炎球菌ワクチンによる副反応）

Fine らの研究によると[10]、皮膚発赤はワクチン接種群で 30.6 - 35.1%、対照群で 1.7 - 3.5%であった。発熱はワクチン接種群で 2.0%、対照群で 1.2%であった。致死の有害事象はなかった[10]。Moore らの報告によると[12]、発熱に加えて、上腕に腫脹や疼痛が接種群で多かった。理論的には以前ワクチンを接種されていることを患者や医師が誤認するために、不適切に再接種される恐れがある。初回ワクチン接種と 5 年後再接種の安全性に関する報告によると、ワクチン再接種により局所反応が増加したが、( 相対リスク 3.3、95%信頼区間 2.1 - 5.1 ) 重篤な副反応はみられなかった。初回から 5 年以内の再接種による副反応の報告はほとんどない[29]。

ウガンダの HIV に感染した成人を対象にした最近の研究によると、ワクチン接種により重篤な肺炎球菌感染症および全肺炎球菌感染症の発生率が増加した。( ハザード比 1.89、95%信頼区間 1.1 - 3.2 ) [19]。この研究は HIV 感染者に対する肺炎球菌ワクチンの効用への疑問を引き起こした[19]。

### コストと実践

肺炎球菌ワクチンの肺炎球菌感染アウトカム減少効果が不明であるため、病院ベースの肺炎球菌ワクチン接種の費用効果性を確定するのは困難である。米国の全高齢患者に対するワクチンの費用効果性分析によると、ワクチン効果や予防効果期間の決定により結果が大きく変化する[30]。ベースケースでは、ワクチンは一接種患者あたり 8.27 ドル費用を節減し、1.21QALY 質調整獲得年数を獲得した。

生存者にかかる将来の医療コストを含めると、65 歳以上の高齢患者すべてにワクチン接種した場合の 1 QALY あたりのコストはワクチン効果を最大限に見積もった場合 9,600 ドルで、最低限に見積もった場合 1QALY あたり 51,661 ドルであった。

Cochrane ワクチン分野による系統的レビューは、肺炎球菌ワクチンの費用効果性の評価は不確定要素が多すぎるため現時点では困難であり、ワクチン効果に関するコクランレビューが完成するまで経済的分析を進めるべきでないとしている[31]。

### コメント

肺炎球菌ワクチンは、低リスク患者の重篤な肺炎球菌感染症減少効果をもつ。ひとつのメタ分析及び複数の症例対照研究、CDC の抗原型分布研究によると、ワクチン接種は高リ

スク患者や高齢者の重症感染症を減少させる傾向をもつが、他の 2 つのメタ分析によると高齢者や高リスク患者に対する効果が全くみられなかった。またワクチンは低リスク患者の肺炎球菌肺炎減少効果をもつようであり、またひとつのメタ分析によると高齢者の肺炎の予防効果を示したが、他の研究では全くこの効果はみられなかった。死亡率減少を示した研究はなかった。このように病院ベースのワクチン接種のターゲットとなるべき高齢者やハイリスク患者における効果は不明である。

しかし効果が仮にあるとしても、肺炎球菌による菌血症を一例防ぐには、2,500 人以上に対するワクチン接種が必要である。抗生剤耐性細菌の増加、人口の高齢化、高齢者の肺炎双球菌感染症にかかる多数の費用を考慮すると、ワクチンが効果的なら、接種率の向上が明確な目標となる。現在最も効果的なワクチン接種率向上のための戦略はシステムの変更（standing orders）である。しかしワクチン接種率が増加したとしても、ワクチンの効用性が確定していないために行政レベルでの退院時ワクチン接種率増加計画のあり方に疑問がなげかけられている。当初は行政レベルでの肺炎球菌ワクチン接種が熱心に導入されたが、効果に関するデータはこの政策をあまり支持していない。

表 36.1.1 肺炎双球菌ワクチン効能\*

研究内容	研究デザイン アウトカム	結果（95%信頼区間）
9 のランダム化比較試験のメタ分析  ワクチンの抗原型 6-17 種類（高リスク、低リスク患者を対象にした研究[10]、国際研究を含む。	レベル 1 A  レベル 1	肺炎球菌肺炎  オッズ比：0.34（0.24 - 0.48） リスク差：4/1000(0-7)  ワクチンと同じ抗原型の菌による双球菌肺炎  オッズ比：0.17（0.09 - 0.33） リスク差：8/1000(1-16)  肺炎球菌によると推定される肺炎  オッズ比：0.47（0.35 - 0.63） リスク差：13/1000(- 21 - 47)  全ての原因による肺炎  オッズ比：0.90（0.77 - 1.04） 死亡率：OR 1.02（0.90 - 1.14）  層別化分析の結果、高リスク患者ではいずれ

		のアウトカムにおいても便益がみられなかった
13 のランダム化比較試験および準ランダム化試験のメタ分析  ワクチンの抗原型 2-17 種類 高リスクおよび、低リスク患者を対象にした研究[11]、国際研究を含む。	レベル 1 A レベル 1	ワクチン株と同じ抗原型の菌による全身感染症  オッズ比：0.17 (0.09 - 0.31) すべての抗原型の菌による全身感染症 オッズ比：0.27 (0.13 - 0.49)) 肺炎球菌肺炎 (抗原型) オッズ比：0.24 - 0.69、 3 研究で有意な結果 双球菌肺炎 (ワクチンと同じ抗原型) オッズ比：0.08 - 0.85、 9 研究中 8 研究でリスク減少、6 研究で有意な結果  層別化分析の結果、高齢者で便益性、慢性疾患患者では一定しなかった
13 のランダム化比較試験のメタ分析  最近のメタ分析後に施行された 3 研究を含む	レベル 1 A レベル 1	全肺炎 (健常人) 相対リスク：0.56 (0.47 - 0.66) NNT29 (24 - 36) 全肺炎 (高リスクの高齢患者) 相対リスク：1.08 (0.92 - 1.27) 肺炎球菌肺炎 (健常人) 相対リスク：0.16 (0.11 - 0.23) NNT38 (33 - 45) 肺炎球菌肺炎 (高リスクの高齢患者) 相対リスク：0.88 (0.72 - 1.07) 肺炎球菌菌血症 (健常人) 相対リスク：0.18 (0.09 - 0.34) NNT32 (26 - 44) 肺炎球菌菌血症 (高リスクの高齢患者) 相対リスク：0.53 (0.14 - 1.94)

		<p>但し 3 試験 927 例による</p> <p>肺炎関連死亡 ( 健常人 )</p> <p>相対リスク : 0.70 ( 0.50 - 0.96 )</p> <p>NNT213 ( 114 - 1660 )</p> <p>肺炎関連死亡 ( 高リスクの高齢患者 )</p> <p>相対リスク : 0.93 ( 0.72 - 1.20 )</p>
<p>前向き比較研究</p> <p>100,242 人のスウェーデンの患者 ( 65 歳以上 ) を対象にしたインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンのいずれかあるいは両方を接種された患者と同年齢同地区の非接種住民を比較</p>	<p>レベル 2</p> <p>レベル 1</p>	<p>すべてのワクチンによる接種患者の結果をブール</p> <p>全ての肺炎全般による入院減少 : 29% ( 24 - 34 )</p> <p>肺炎球菌肺炎入院減少 : 36% ( 3 - 58 )</p> <p>重症肺炎による入院減少 : 52% ( 1 - 77 )</p> <p>死亡率減少 : 57% ( 55 - 60 )</p>

\*OR : オッズ比 ; RD : リスク差 ; RR : 相対リスク

表 36 . 2.1 ワクチン普及

研究内容	研究デザイン アウトカム	結果
<p>1980 ~ 97 年までのワクチン接種率向上手段に関する研究の系統的レビュー</p> <p>様々な入院施設、外来施設における様々なワクチン ( インフルエンザ、肺炎球菌、肝炎ワクチン ) 接種率を向上させるための方法をレビューしたが、入院患者に対する双球菌ワクチン接種に重点を置いている</p>	<p>レベル 2A ~ 3A</p> <p>ワクチン接種率 ( レベル 2 )</p>	<p>医師の銘記を促進する方法では、ワクチン接種率が 17% ( 1 - 67% ) 増加</p> <p>standing order では、平均ワクチン接種率の絶対的増加率は 51% ( 30 - 81% )</p> <p>肺炎球菌ワクチンに限定すると、ワクチン接種率上昇は 69 - 81% ( 入院患者、介護施設 )</p>



<p>1979～92年までの研究の系統的レビュー</p> <p>様々な施設における様々なタイプのワクチン</p>	<p>レベル2A～3A</p> <p>ワクチン接種率（レベル2）</p>	<p>医師を対象とした介入によりワクチン接種率が7.5%（3.4 - 11.6%）増加した</p> <p>システムを対象とした介入により、ワクチン接種率が45.5%（37.2 - 53.7%）増加</p>
--	--------------------------------------	--