

# 百日せきワクチン作業チーム報告書

予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会

百日せきワクチン作業チーム

## 「ファクトシート追加編」

### 百日せきワクチンの費用対効果推計

#### (1) 文献レビュー

近年の研究では、成人への百日せきワクチン接種について、生存年数 (LY) あるいは質調整生存年数 (QALY) を健康アウトカム指標とする費用効果分析がなされている。

Lee ら<sup>1)</sup>は、米国での成人への百日せきワクチン接種についての費用対効果分析を実施した。ワクチン非接種・20-64歳の成人に1回のみ接種・10年ごとに接種の三つの戦略について、成人百日咳の重症度・ワクチン副反応の発生・集団免疫を組み込んで解析している。社会の視点からコストを収集し、保健医療費と生産性損失の双方を組み込んでいる。罹患率(10万人あたり)を変動させたときの結果を、以下に示す。なお「総コスト」は、ワクチン接種にかかるコストから百日咳罹患関連のコストを差し引いた金額である。

罹患率	総コスト (1回)	総コスト (10年ごと)	ICER
10	20億ドル	45億ドル	dominated
360	6.7億ドル	16億ドル	8-9,000ドル/QALY
500	4.2億ドル	11億ドル	4-5,000ドル/QALY

1QALY 獲得当たりの ICER は、罹患率 10 人の場合はワクチン非接種に対し dominated (ワクチンを接種すると獲得 QALY は減少するうえに、コストがかかる) となる。罹患率が 360 人以上の場合には、一般的な基準 (1QALY あたり 50,000 ドル) を下回っており、「ワクチン接種が費用対効果に優れる」と結論している。

Lee らは、同様の分析をドイツでも実施している<sup>2)</sup>。同じモデルを使った分析により、罹患率が 250 人以上の場合にはワクチン接種が dominant (ワクチン接種によって獲得 QALY は増加するとともに医療費は削減される) になることが示されている。

Lee らのモデルでは、非保健医療費や生産性費用をも組み込んだ上で 1QALY 当たりの ICER を計算している。本来「1QALY 獲得あたり 50,000 ドル」の閾値を用いる場合には、保健医療費のみを考慮に入れることが望ましく、とくに生産性費用を組み込むことには問題も多い。文献中では医療費のみの推計結果は示されていないため、保健医療費のみを算入した ICER の評価は困難である。

一方で、Coudeville ら (2009)<sup>3)</sup> は、米国における百日せきワクチンの費用対効果を、1) 幼児期のみ、2) 幼児期+12歳児、3) 幼児期+12歳児+新生児の両親、4) 幼児期+12歳児+新生児の両親+40歳成人単回、5) 幼児期+12歳児+成人10年ごと、の5戦略で比較しており、なおかつ保健医療費と生産性費用とを分けて算出している。生産性費用を組み込んだ場合も、保健医療費のみの場合も、戦略4が戦略1-3に対して、コストは削減されて獲得生存年数は増加する dominant となり、最も費用対効果に優れていることが示される。

近年の費用効果分析研究の結果からも、百日せきワクチンの成人への接種が費用対効果に優れるか否かは、ベースラインの罹患率に大きく依存することが示唆される。罹患率と集団免疫効果について仮定を設定した上での、日本の状況にあったモデル分析が求められる。

## (2) 厚生労働科学研究班による分析

厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班（班長 池田俊也）は、医療経済評価の指針を作成し、その指針に従い、先行研究を参考として百日せきワクチンの医療経済性を評価した。

青年および大人の百日せきワクチンの医療経済性については、罹患率に代表されるような疫学データが十分に整備されていないこと、ワクチン接種によって得られるメリットの多くの部分を集団免疫効果（乳幼児の発症減少）が占めていることもあり、データの不確実性が大きい。全数サーベイランスなどを用いた基礎的データの整備が待たれるところであるが、今回の解析では、海外データなどを参考にして「乳幼児死亡の削減」をアウトカム指標にとって推計した。この際の費用増加分は、ワクチン代の上乗せ分として、病院への一般的な納入価格として得られた情報（DT:1300円、DTaPはバイアルで1400円（+100円）、プレフィルシリンジで1450円（+150円））の差分から、DTaPにとって控えめな推計となる高めの150円をとり、1人あたり150円とした。オーストラリア<sup>4)5)</sup>および米国<sup>6)</sup>のデータを参考に、費用対効果の推計を実施した。データの得られた死亡新生児数減少効果ならびに獲得QALY（平均余命まで生存と仮定）を計算した。

現状のデータでは世界的に罹患率についての明確な情報がないことから、「百日咳罹患→入院→合併症発症」もしくは「百日咳罹患→入院→死亡」について明示されているオーストラリアのデータより新生児10万人あたり268としたとき、青年へのワクチン導入によって入院新生児数を185人・死亡新生児数を6.3人減少できるとともに、198QALYを獲得できる。

一方で接種費用は、DTワクチンの場合1人あたり4097円として48.9億円、DTaPワクチンの場合1人4,247円として50.7億円となる。そして新生児百日咳の入院医療費はDTワクチンの場合1.6億円・DTaPワクチンの場合は1.3億円となる。接種費用と入院医療費を合わせた総費用では、DTが50.5億円・DTaPが52.0億円となる。1QALY獲得あたりのICERは $(52.0\text{億円}-50.5\text{億円})\div 198=70.3\text{万円/QALY}$ となり、費用対効果は良好と考えられた。

なお我が国のサーベイランスデータなどから推計した罹患率として10万人あたり500人の数値を用いた場合、ICERの値は32.5万円/QALYと、さらに改善される。

一般的な費用対効果の閾値を500万円/QALYとしたとき、罹患率が10万人あたり43人以上であれば、DTaPワクチンの費用対効果は良好と考えられる（すなわち、ICERが500万円/QALY以下となる）。一方、DT→DTaPの投与変更に伴って、ワクチンやその他のコストの増加幅が異なる場合にも、それらのコストが8.4億円以下であれば（DT→DTaP変更に伴うコスト増分が、ベースライン分析の1人あたり150円から変動したとしても、 $150+700\text{円}=850\text{円}$ 未満であれば）、やはりDTaPワクチンの費用対効果は良好と考えられた。

もっとも、百日咳発症が十分に捕捉されていない現状に加え、乳幼児以外への集団免疫効果など、解析に組み込めていないデータは多い。新生児以外への効果を組み込めば、費用対効果はさらに改善することが見込まれ、全数サーベイランスなどを基本としたデータの整備が望まれる。

## 参考文献

1. Lee GM, Murphy T V, Lett S, Cortese M M, Kretsinger K, Schauer S, Lieu T A. Cost effectiveness of pertussis vaccination in adults. *American Journal of Preventive Medicine* 2007; 32(3): 186-193
2. Lee GM, Riffelmann M, Wirsing von Konig CH. Cost-effectiveness of adult pertussis vaccination in Germany. *Vaccine* 2008; 26(29-30): 3673-3679
3. Coudeville L, Van Rie A, Getsios D, Caro JJ, Crepey P, Nguyen VH. Adult vaccination strategies for the control of pertussis in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects. *PLoS ONE* 2009; 4(7):e6284.
4. Health outcomes information statistical toolkit of New South Wales Health Department.
5. Scuffham PA, McIntyre PB. Pertussis vaccination strategies for neonates -an exploratory cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2004 Jul 29; 22(21-22): 2953-64.
6. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004 Nov; 23(11): 985-9.

平成 22 年度厚生労働科学研究「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(研究代表者 廣田良夫)

分担研究「H i b (インフルエンザ菌 b 型) ワクチン等の医療経済性の評価についての研究」

赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)

◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)

○五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)

小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)

佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)

白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)

須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)

杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)

種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)

田倉 智之 (大阪大学 医学部)

平尾 智広 (香川大学 医学部)

和田 耕治 (北里大学 医学部)

(◎班長、○百日せきワクチン担当)

## 「評価・分析編」

### 疾病・ワクチンの評価・分析

#### 1. 対象疾患の影響について

##### (1) 対象疾患の個人及び社会に対する影響

#### ①疫学状況

##### ア. わが国におけるまん延の状況

わが国では、1948年に百日せきワクチンが導入される以前は、乳幼児を中心に年間10万例以上の患者が発生し、そのうちの約10%が死亡していたが<sup>1)</sup>、ワクチンの普及とともに患者は激減し、最も少なかった2006年では1.0万人と推計された。ところが、2002年以降、小児科定点報告疾患であるにもかかわらず20歳以上の成人例の割合が年々増加し、2007年には大学などで大規模な集団感染事例が複数報告された。2007年以降は発生報告数そのものも増加に転じ、全国罹患数は2.4万人、そのうち乳児は約5000人と推計された。百日咳は、ワクチン未接種の乳幼児が感染すると重篤化し易く、わが国では罹患した約半数の乳児が呼吸管理のため入院加療となっている。症例報告された重症百日咳の多くは生後3か月未満の発症で、感染源は家族内が多く死亡例が多い。一方、成人が罹患した場合、その症状は軽く、脳症や死亡例といった重篤症例はきわめて稀である(0.1%以下)。百日咳菌の感染力は非常に強く、一人の患者が16~21人の他者に感染させると見積もられ(=R0:基本再生産数)、ワクチン未接種児では約90%が感染する<sup>2)</sup>とされている。小児が感染した場合、家族内の感染率は約5割程度とされ、そのうち14~49%が不顕性感染者と見積もられている。家族内での二次感染率は成人では12%前後、乳幼児では29%と成人より高いとする報告がある<sup>3,4)</sup>。健常成人における不顕性感染の割合は不明である。

近年見られる青年・成人層の感染増加の要因として感染が生涯免疫を誘導しえないこと、現行ワクチンの免疫持続期間は4~12年とされること、がある。青年・成人層の患者については、2週間以上の長引く咳と発作性の咳だけなど非典型的のことが多く、診断が困難なため、青年・成人保菌者が気付かないうちに乳幼児の感染源となることが問題である。乳児期早期の重症化や死亡を防ぐには、まずは全体の患者数を減少させる対策が必要である。従来 of 定期接種である乳児期の接種徹底はもちろん、検査診断体制の充実と成人層を含めたサーベイランスの強化、成人の患者数を減少させるための予防接種施策が必要である。

#### イ. 感染源・感染経路

近年では他の多くの先進国同様、症状が非典型的なことが多い青年・成人層の百日咳患者増加が新たな問題となっており、重症化しやすい乳幼児の新たな感染源となることが指摘されている。この新たな感染源に対する対応が急務である。

また百日咳菌は、患者の上気道分泌物による飛沫や直接接触により感染する(飛沫感染、接触感染)。百日咳菌が狭い空間を長時間共有するような環境に侵入すると感染は容易に拡大し、家族内感染や施設内感染を引き起こす。

#### ②対象疾患の治療法

治療はマクロライド系抗菌薬の投与が有効であり、治療開始後5日以内に菌培養検査は陰性となることが多い。乾性咳嗽が激しくなる痙咳期(3~6病週)になると

咳の改善効果は期待できないが、他者への二次感染防止を目的に抗菌薬は重要である。

わが国では2000年以降キノロン系抗菌薬に低感受性を示す百日咳菌が分離されている。今後、キノロンに対する高度耐性化が進む可能性があるため、その分離状況には注意が必要である。

## 2. 予防接種の効果・目的・安全性等について

### (1) 予防接種の効果

百日咳はワクチン予防可能疾患の一つであり、ワクチン接種による免疫防御が最も効果的な疾患である。家族内などの濃厚な接触では、症状は軽いもののワクチン既接種者においても二次感染が認められることがある。一般にワクチン既接種者の症状は非典型的であり、百日せきワクチンの接種は感染リスクの軽減のみならず、重症化防止と発症予防に貢献しているといえる。また、百日咳の流行防止には集団免疫が有効であり、1975～80年に見られたワクチン接種率低下に伴う患者数増加は集団免疫の必要性を指摘する。今回、導入が検討されている百日せきワクチンの直接効果は思春期層の感染防止であるが、間接的な効果として重症化しやすい乳幼児への二次感染防止に有効となる。4～12年と見積もられる百日せきワクチンの免疫持続期間から、わが国では小学校高学年で免疫効果が消失すると考えられる。事実、近年では中学校、高校、大学などで百日咳集団感染事例が散発している。11～12歳頃に百日せきワクチンの追加接種を行った場合、青年期まで免疫効果が持続することから、狭い空間を共有する学校などでの集団感染は減少するものと期待される。また、青年層から小児への感染が減少し、乳幼児、特に重症化し易い乳児の罹患を減らすことが期待できる。

### (2) この予防接種の目的

ワクチン既接種者の青年・成人も百日咳に対する感受性者であり、11～12歳頃に百日せきワクチンの追加接種を行うことで、以降の青年・成人期に至る学校などでの感染を減少させる目的がある。また、家族から致死率の高い生後3カ月未満児への直接的な感染伝播を抑制し、集団効果 (herd immunity) も期待できること、などにより、乳児期早期の重症化や死亡を防ぐ目的を達成出来る。マクロライド耐性百日咳菌への対策もその目的の一つとして考慮されるべきである。未接種の乳幼児への感染防御、医療関連感染予防のために、両親、医療従事者などの成人への追加接種による対策に向けた研究の推進も必要である。

### (3) 予防接種の安全性

現在、わが国で生後3か月から接種されている百日せきワクチンは、副反応を引き起こす菌体成分を除いた精製ワクチンであり、百日咳菌I相菌東浜株の培養上清から分離精製されジフテリア・破傷風トキソイドと混合したDTaPが使用されている。全菌体ワクチンに比較して高い安全性が確認されており、ワクチン接種後の副反応、特に発赤・発熱が著しく軽減された。過去に実施された野外臨床試験では、全菌体ワクチンによる発熱 ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) が接種者の41%に認められたのに対し、現行の精製ワクチンでは4.3～7.2%にまで減少した。アナフィラキシー反応は100万接

種に1例程度、その他重篤な副反応も数100万接種に1例以下の頻度である<sup>5)</sup>。

成人百日咳の増加に対処するために厚生労働省研究班ならびに日本ワクチン学会の主導のもとに11～12歳児へのDTaPワクチン接種における臨床研究が実施された。臨床研究では、国内で製造されたDTaPを11～12歳児551例に接種し、免疫原性と安全性について解析が行われた。接種量としてDT 0.1 mL、DTaP 0.2 mL、DTaP 0.5 mLの3群で検討され、安全性に関しては、発熱などの全身反応の出現率には接種量との相関は認められていない。なんらかの局所反応の出現頻度はDTaP 0.2 mL接種はDT 0.1 mL接種と有意差は認めなかったが、0.5 mL接種後の疼痛、熱感などといった局所反応はDT 0.1 mL接種の1.6倍出現頻度が高くなる傾向が認められている<sup>6)</sup>。

#### (4) 医療経済的評価

海外では、青年・成人向け百日咳ワクチン投与の費用対効果を評価する研究は複数報告されている。ワクチンを投与した場合としない場合において、本人への効果と乳幼児への集団免疫効果をアウトカムとして、モデル分析により評価を実施している。最終結果への影響が大きいのは、乳幼児への集団免疫効果である。研究によって、費用便益比を算出しているものと、さまざまな視点から費用効果分析を実施した上で1QALY（質調整生存年）獲得あたりの費用を算出したものの双方がある。現状では、ワクチン投与は費用対効果に優れると結論している研究が多い。ただし、分析結果は集団免疫効果の程度やベースラインの罹患率に大きく依存するため、基礎データの整備が不可欠であることが示唆されている。

厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班（班長 池田俊也）が定めた費用対効果推計方法に基づき実施した分析では、現状の11-12歳児へのDTワクチン投与をDTaPワクチンに変更することについて、海外データから罹患率を10万人あたり268人・ワクチンの費用の増加分を150円と仮定し、QALY（本人でなく感染新生児の入院減少・死亡減少によるQALY獲得を推計）をアウトカム指標として、保健医療費のみを評価する費用効果分析により比較した場合の増分費用効果比は70.3万円/QALYと、一般的な閾値である500万円/QALYを下回り、費用対効果は良好であるとの結果を得た。国内サーベイランスデータからの罹患率を組み込んだ場合の増分費用効果比は32.5万円/QALYと、さらに改善される。今後、全数サーベイランスの実施や、1歳児以降への集団免疫効果の推計等、種々のデータの整備が望まれる。

### 3. 予防接種の実施について

#### (1) 予防接種の目的を果たすためにどの程度の接種率が必要か

米国では、わが国と同じく11～12歳児に百日咳抗原を含んでいないDT二種混合ワクチンを接種していた。2005年からDTに替わり乳幼児用のDTaPワクチンからジフテリア、百日咳抗原量を減量した思春期・成人用の三種混合ワクチン（Tdap）が開発され、欧米を中心に導入されている。百日咳の流行に際し、流行前16.4%のTdap接種率を68%と接種を拡大することで流行をコントロールできたことが報告されている<sup>7)</sup>。また、百日咳流行時のTdap接種の効果を検討すると有効率は65.6%と報告されている<sup>8)</sup>。オーストラリアの一部の州においては、Tdap接種は高校生の予防接種プログラムに組み込まれ、10歳代の百日咳罹患率は減少し、有効率は78%と

報告されている<sup>9)</sup>。カナダ北西地域では2001年にTdapを14-16歳に勧奨し接種率は84-89%と上昇し実験室診断された百日咳の罹患率は導入前の7.2/10,000が2004年には0.2/10,000まで減少した。加えてTdap導入前と比較して1歳未満の患者数減少(間接効果)が認められている<sup>10)</sup>。

## (2) ワクチンは導入可能か

### ① 需給状況

青年・成人を接種対象とするTdapワクチンは国外で製造されており、米国ではADACEL (Sanofi Pasteur)とBOOSTRIX (GlaxoSmithKline Biologicals)が承認されている。一方、国内ではTdapワクチンは製造されていない。ただし、わが国では11~12歳児に接種されているDTワクチンに代わりDTaPワクチンの導入について研究が行われた。思春期層へのDTaPワクチン接種に関する臨床研究はすでに終了し、その有効性(ファクトシートにおいて述べられているように、DTaPワクチン0.2mlの接種量において十分な抗体価の上昇が認められている)と前述のような安全性が確認されている<sup>6)</sup>。DTaPワクチンを11~12歳児に定期一類疾病予防接種として導入した場合、約100万ドーズの需要が見込まれる。現在、小児用DTaPワクチンは国内4製造所(社)において製造されている。

### ② 勧奨される具体的な実施要領

現行の定期DTⅡ期をDTPⅡ期に置き換えた場合、青年・成人用DTPワクチンの接種対象者は11歳以上13歳未満の小児であり、用法・用量については、DTP 0.2 mlと0.5 ml、DT 0.1mlの臨床比較試験の結果、DTP 0.2 mlと0.5 mlは同等の免疫原性を有していることが分かっている。明らかな発熱または重篤な急性疾患が認められる者、過去にDTaPワクチンに対しアナフィラキシーを呈した者には接種を控える。年齢的には子宮頸がんワクチンとの同時接種を行う可能性が考えられる。なお、海外のようなブースター効果を狙った定期的な追加の接種のあり方については、DT0.1mlに変えてDTPワクチンを導入した後の流行状況、血清疫学データ等を考慮し今後の検討課題となる。

## 4. 総合的な評価

わが国を始め多くの先進国で百日咳の再興が青年・成人層に認められている。青年・成人百日咳は不顕性感染からWhoopを伴う遷延性咳嗽、肋骨骨折の合併等の重症例まで幅広い臨床症状を呈しており、潜在的にさらに多くの患者が存在するものと想定される。国外では新たな百日咳対策として青年層へのTdapワクチン接種が実施されている。Tdapの導入により国外では百日せきワクチンは20歳までに5~6回接種されているのに対し、わが国では2歳までに4回接種されるにすぎず、接種回数が欧米と比較して1~2回少ない現状も考慮すべきである。既に、11歳から13歳を対象として、DTP 0.2 mlと0.5 ml、DT 0.1mlの臨床比較研究が行われ、DTP 0.2 ml接種は、DTP 0.5 mlと同等の免疫原性を有する一方、局所反応は小さいという結果が得られている。わが国でも青年・成人に至る年代の免疫強化が望まれることから、具体的には以下を提言する。

(1) 青年・成人層における百日咳の流行が制御できていないことを踏まえ、青

年・成人層における百日咳の流行をコントロールするとともに、青年・成人層から乳幼児への感染を減少させるため、11歳以上13歳未満の小児を対象として、DTPの接種を導入する。

- (2) 思春期層以外に、百日咳の保菌者となり易い乳幼児の両親ならびに医療従事者へのワクチン導入体制にむけた研究の推進が必要である。
- (3) 百日咳の全体像把握、ワクチンの有効性および医療経済性に関する知見を収集・解析するために、サーベイランスの全数化が必要である。同時に、臨床家が利用可能な精度の高い診断系の構築・普遍化も必要である。

## 参考文献

1. 厚生省伝染病統計・人口動態統計
2. WHO. Weekly epidemiological record 80: 31-39, 2005.
3. P.N. Baptista, V. Magalhães, L.C. Rodrigues The role of adults in household outbreaks of pertussis. *Int Infect Dis* 14 (2010), pp. e-111-4.
4. De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Déry P, Douville Fradet M, Rochette L, Halperin SA. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *Int Infect Dis* 14 (2000)182:174-9.
5. Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine* 2007; 25: 570-6.
6. Okada K, Komiya T, Yamamoto A, Takahashi M, Kamachi K, Nakano T, Nagai T, Okabe N, Kamiya H, Nakayama T. Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers. *Vaccine* doi:10.1016/j.vaccine.2010.09.050.
7. CDC: Use of mass Tdap vaccination to control an outbreak of pertussis in a high school—Cook County, Illinois, September 2006—January 2007. *MMWR* 2008;57:796-799.
8. Wei SC, Tatti K, Cushing K, Rosen J, Brown K, Cassidy P, Clark T, Olans R, Pawloski L, Martin M, Tondella ML, Martin SW. Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis. *Clin Infect Dis* 2010;51:315-321.
9. Rank CR, Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:152-153.
10. Kandola K, Lea A, White W, Santos M. A comparison of pertussis rates in the northwest territories: Pre- and postacellular pertussis vaccine introduction in children and adolescents. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:271-274.

## 作成担当者（五十音順）

五十嵐 中 東京大学大学院薬学系研究科 助教  
岡田 賢司 国立病院機構福岡病院 総括診療部長  
蒲地 一成 国立感染症研究所 細菌第二部室長

砂川 富正 国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官  
中山 哲夫 北里生命科学研究soウイルス感染制御学研究室 I 教授  
原 めぐみ 佐賀大学医学部 社会医学講座予防医学分野 助教