

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 20 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590579

研究課題名（和文） 公衆衛生プログラムとしての乳幼児に対する肺炎球菌ワクチン接種の臨床経学

研究課題名（英文） Economic evaluation of vaccination programme of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan.

研究代表者

大久保 一郎（OKUBO ICHIRO）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：40323307

研究成果の概要（和文）：本研究では、我が国が出生コホートを対象とした 7 価肺炎球菌ワクチンの定期接種の導入した場合、その公衆衛生プログラムの費用対効果を検討した。その結果、定期予防接種の実施による延命効果が示唆されたが、支払者の立場（接種費用および肺炎球菌関連疾患の医療費のみを考慮）からの分析結果では、1 QALY（質を調整した生存年）獲得あたりの費用は約 700 万円であった。この値は、WHO が推奨している cost-effective の基準（国民 1 人あたりの GDP の 3 倍以下）を下回ったものの、「極めて費用対効果に優れる」とは言い難かった。研究成果は学術誌 Vaccine に既に掲載された。

研究成果の概要（英文）：

This study aims to appraise the 'value for money' of PCV-7 vaccination program for the birth cohort in Japan. We conducted a cost-effectiveness analysis with Markov model and calculated incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of launching such program as a public health one. We found that ICERs in QALY were about ¥7,000,000 from the perspective of payers. By adopting WHO's classification that an intervention is 'cost-effective' if ICER (in QALY) is between 1 and 3 times of GDP as a criterion, PCV-7 vaccination program in Japan is concluded as "cost-effective."

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：保健医療政策学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学・公衆衛生学

キーワード：予防接種、ワクチン、肺炎球菌、費用効果分析、経済評価

1. 研究開始当初の背景

(1) 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV-7）の乳幼児の肺炎球菌感染による髄膜炎、菌血症、肺炎、急性化膿性中耳炎の発症予防に対する有効性が確立されたことと、抗菌薬耐性肺炎球菌の増加による疾患治療に難渋する症例の増加が報告されることから、世界で 30 以上の国が小児の定期予防接種に PCV-7 を組み込んでいる。これらの国で行われた PCV-7 の定期接種の導入の経済的効率性に

関する研究結果に多様性がみられ、1QALY（質を調整した生存年、Quality-Adjusted Life Year）獲得あたりは cost-saving から 100,000 ユーロと報告されている。研究開始当初(2010 年)では PCV-7 は我が国で既に承認されていたものの任意接種であり、定期接種に導入するか否かの検討がされていた。なお、2013 年 4 月からは定期接種となった。

2. 研究の目的

他のワクチンに比べ接種費用が高い PCV-7 の予防接種の公衆衛生プログラムとしての実施は、経済評価の結果を踏まえた Evidence-based decision making であることが望ましいことから、本研究は PCV-7 の定期接種化の費用対効果分析およびバジェット・インパクト分析 (Budget impact analysis) を行った。

3. 研究の方法

(1) 費用効果分析の手法を用いて支払者の視点と社会全体の視点の両方から分析を行った。

(2) 接種時の自己負担金額 (0 円または 1000 円) と接種形態 (PCV-7 の単独接種または他のワクチンと同時の接種) の組み合わせで計 4 通りの接種プログラムを設定した。自己負担なしのプログラムの接種率は、MR の接種率を参考に 80% と仮定した。一方、自己負担 1000 円のプログラムの接種率は岩下ら¹⁾の小児に対する Hib ワクチンの自己負担額別支払意思 (Willingness to Pay) に関する研究に基づいて 65% とした。接種スケジュールは各シナリオ共通で、生後 2 か月から 4 週以上の間隔で 3 回接種 (初回免疫)、12~15 か月齢に更に 1 回接種 (追加免疫) である。

(3)、支払者の立場からの分析では直接医療費 (接種費用と肺炎球菌性関連疾患に罹患した際の医療費) のみを、社会全体の立場からの分析では直接医療費のほかに care-giver の生産性損失 (接種時の受診と疾患罹患時の受診に伴うため) を、経済モデルに組み入れた。

(4) 効果の指標は「質を調整した生存年 (Quality-adjusted life year、以下 QALY とする)」を用いた。接種プログラムの効率性はプログラムなし (接種率 0% と仮定する) と比較した増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio ; ICER) を評価に用いた。

(5) 肺炎球菌関連疾患の予後のマルコフ・モデルは、神谷ら (2008)²⁾ の年齢階級別侵襲性肺炎球菌性疾患 (菌血症および髄膜炎) の年間罹患率、岩田ら (2008)³⁾ の髄膜炎後の後遺症の発現率、山中ら (2008)⁴⁾ の急性中耳炎の罹患率、患者調査より推定した肺炎の入院割合を用いて、さらに生命表と人口動態統計を組み合わせて作成した (図 1)。

(6) 1 マルコフ・サイクルは 1 年とする。菌血症や髄膜炎は 5 歳未満児に特に多いため、モデルの時間枠は 5 年とし、5 年目の時点で生存している者はその時点の年齢に応じた平均余命まで生きられると仮定した。後遺症が

残る場合の平均余命は Zhou et al. (2002)⁵⁾ が報告した障害者の平均余命を日米の平均余命の違いで調整した。QALY を求めるための効用値 (utility weight) は Rozenbaum ら (2010)⁶⁾ から引用した。

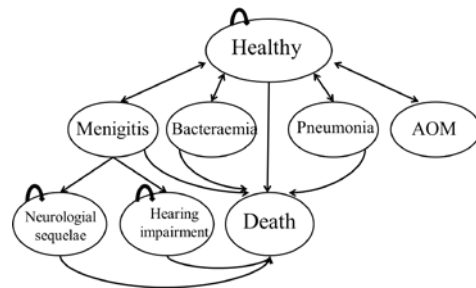


図 1 マルコフ・モデル

(7) 接種者に対する IPD と肺炎の予防効果は、Ray (2009)⁷⁾ または Cochrane review (Lucero et al 2009)⁸⁾ から引用した。ワクチン抗原タイプによる急性中耳炎の割合は耳鼻咽喉科領域感染臨床分離全国サーベランス (2009)⁹⁾ と Hotomi ら (2008)¹⁰⁾ に基づいた。

(8) 1 回の接種費用 (技術料を含む) は 10,000 円とし、接種者全員が 4 回接種を受けると仮定した。モデルに定義された疾患に罹患した場合または後遺症の場合の医療費は岩田 (2008)³⁾、神谷ら (2008)²⁾ および山中 (2008)⁴⁾ から引用した。Care-giver の生産性損失は、接種や疾病罹患時の受診や看護または後遺症の介護のための休業時間に単位時間あたりの賃金を乗じて求めた。接種や外来受診に伴う 1 回あたりの care-giver の休業時間は 4 時間とし、入院の場合は 1 日 8 時間とした。外来受診及び入院日数は岩田らの報告から引用した。後遺症が残る場合の care-giver の生産性損失は 1 日あたり 8 時間とし、子供が 6 歳まで続くと仮定した (6 歳以降は就学または施設などを利用すると仮定する)。1 時間の賃金は 5 歳以下乳幼児を持つ女性の多くを占めるとされる 25~39 歳女性の平均賃金 1328 円とした。後遺症が残る場合の本人の生産性損失は賃金構造基本統計調査から年齢階級別平均賃金を用いた (満 20 歳から発生し 65 歳まで続くと仮定した)。

(9) 費用と効果の両方の割引率は 3% を用いた。

(10) 接種費用およびワクチン効果の不確実性を検証するために一元感度分析を行った。接種費用の下限値と上限値は、それぞれ、1.1 万円と 0.9 万円を、Utility weight の上下限値は Base-case の値の ±20% を、遷移確率、

ワクチン効果およびその他の変数は Base-case の値の±50%をそれぞれ用いた。

(11) 初年度 (2012 年度) の予防接種対象者数を 1000 人に、2 年目～5 年目の予防接種対象者数を推計人口の 2012 年に対する割合で対象者数を用いた Budget impact analysis (BIA: 予防接種プログラムの実施による自治体の予算への影響を明らかにするための分析)は、費用効果分析のモデルを用いたが、接種費用と治療費用の自己負担部分は除外した。接種費用は国と自治体で各 50%を負担するため、自治体が負担する接種費用は、自己負担なしプログラムと自己負担 1000 円のプログラムでそれぞれ、3333 円/回と 2333 円/回とした。罹患受診時の医療費の自己負担割合は保護者が加入する健康保険組合によって異なるが、本分析は自治体の立場で行うため、国民健康保険加入者の医療費のみが対象となる。すなわち、自治体が負担する医療費 = 全体医療費 × (1-0.2) × 18.8% × 12.5% である。うち、0.2 は小児が治療を受ける際の自己負担割合、18.8%は国民健康保険に占める小児の加入割合、12.5% は公費負担医療費の自治体が負担する割合 (残 87.5%は国と県が負担する)。

(12) 本研究は、文献による経済モデリングであり、疫学研究の倫理指針や臨床研究の倫理指針にかかるものではない。

4. 研究成果

(1) 表 1 は自己負担なしのプログラム(接種率 80%)と自己負担額 1000 円のプログラム(接種率 65%)のそれぞれの 1 人当たりの平均増分効果および増分費用を示す。増分効果では前者が 0.0021QALY で後者が 0.0017QALY であった。いずれのプログラムもプログラムなしに比べ、追加的に QALY を獲得するとともに疾病治療のための医療費を減少させるが、減少された医療費は接種費用を相殺できないため増分費用を要する。支払者の立場からの分析(生産性損失含まない)の ICER は、自己負担額と接種形態 (単独接種または他のワクチンと同時に接種を受ける)にかかわらず 7,441,000 円/QALY であった。一方、社会全体の立場からの分析 (生産性損失を含む)の ICER は自己負担額にかかわらず、同時接種が 5,489,000 円/QALY で、単独接種が 9,065,000 円/QALY であった。同時接種では、支払者の立場の ICER は社会全体の立場の ICER を下回るが、単独接種では逆に社会全体の立場の ICER が支払者の立場のそれを下回った。

表 1. 結果

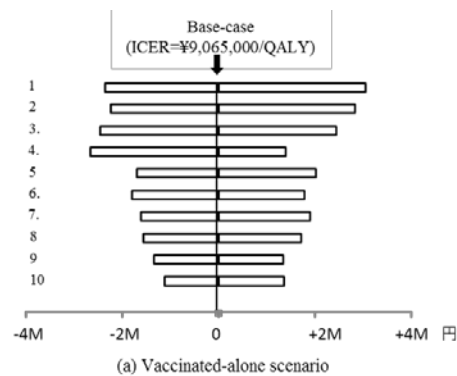
プログラム (自己負担)	費用: 円/人			
	ワクチン費用	罹患時の治療費	接種時の生産性損失	罹患時の生産性損失
プログラムなし	0	43,855	0	36,502
単独接種 (1000 円)	22,974	33,577	12,204	27,069
同時接種 (1000 円)	22,974	33,577	6,102	23,069
単独接種 (0 円)	28,276	31,205	15,020	24,892
同時接種 (0 円)	28,276	31,205	7,510	24,892

プログラムなし	増分費用効果: QALY/人	
	支払者の視点	社会全体の視点
プログラムなし	-	-
単独接種 (1000 円)	0.0017	0.0021
同時接種 (1000 円)	0.0017	0.0021
単独接種 (0 円)	0.0021	0.0017
同時接種 (0 円)	0.0021	0.0017

プログラムなし	増分費用効果比	
	支払者の視点	社会全体の視点
プログラムなし	-	-
単独接種 (1000 円)	7,441,000	9,065,000
同時接種 (1000 円)	7,441,000	5,489,000
単独接種 (0 円)	7,441,000	9,065,000
同時接種 (0 円)	7,441,000	5,489,000

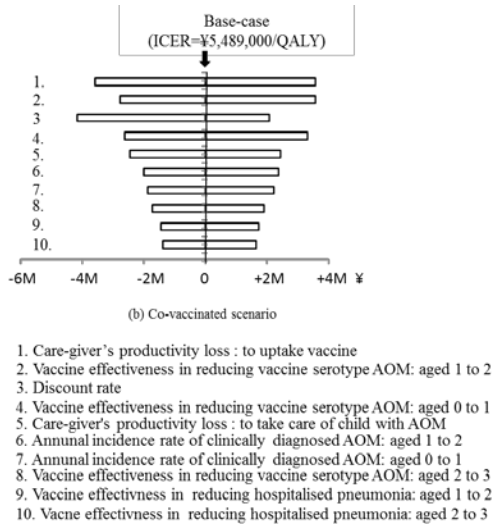
(2) 図 2-a と図 2-b は一元感度分析の結果を示す (care-giver の生産性損失を含むモデルを使用、影響の大きい 10 変数のみ表示)。ICER を最も大きく変動させる変数は、単独接種の場合は 1 歳～2 歳未満児の AOM に対するワクチン効果であり、一方、同時接種の場合は接種を伴う為の care-giver の生産性損失であった。

図 2-a 一元感度分析の結果 (単独接種)



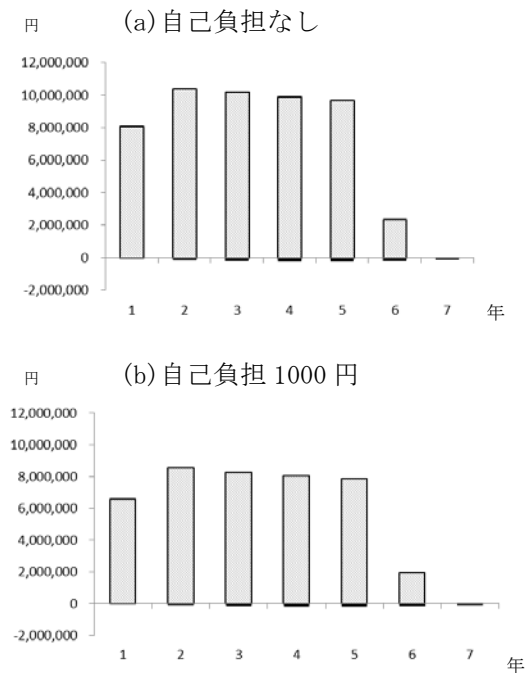
1. Vaccine effectiveness in reducing vaccine serotype AOM: aged 1 to 2
2. Vaccine effectiveness in reducing vaccine serotype AOM: aged 0 to 1
3. Care-giver's productivity loss: to take care of child with AOM
4. Discount rate
5. Annual incidence rate of clinically diagnosed AOM: aged 1 to 2
6. Care-givers productivity loss: to uptake vaccine
7. Annual incidence rate of clinically diagnosed AOM: aged 0 to 1
8. Vaccine effectiveness in reducing vaccine serotype AOM: aged 2 to 3
9. Costs of vaccination programme (per shot)
10. Vaccine effectiveness in reducing hospitalised pneumonia: aged 1 to 2

図 2-b 一元感度分析の結果（同時接種）



3) 図 3-a と 3-b は BIA の結果を示す。接種形式または接種者の自己負担の違いにかかわらず、実施から 2 年目に最大な出費が見られるが、5 年目に医療費削減が最大に達する。自治体に対する予算インパクトは自己負担なしのプログラムでは、一年目から 6 年目でそれぞれが 8,016,174 円, 10,209,664 円, 9,980,146 円, 9,649,886 円, 9,399,006 円, 2,198,562 円であった。一方、自己負担 1000 円のプログラムでは一年目から 6 年目でそれぞれが 6,513,141 円, 8,414,924 円, 8,108,869 円, 7,840,516 円, 7,636,692 円, 1,786,332 円であった。7 年目になると、いずれのプログラムも費用節約になる。

図 3 バジエト・インパクト分析の結果



文献

- 1) 岩下裕子,他。インフルエンザ菌 b 型 (Hib) 予防接種の接種意志に影響を与える要因。日本公衆衛生雑誌 2010 ; 57(5), : 381-389.
- 2) 神谷齊,他.小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果.小児科臨床 2008;61:2233-41.
- 3) 岩田敏,他。肺炎球菌による小児髄膜炎・菌血症の疾病負担分析.小児科臨床. 2008;61:2206-20.
- 4) 山中昇,他.肺炎球菌による小児急性中耳炎の疾病負担と小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果 2008;61:2221-32.
- 5) Zhou F, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV. Impact of universal Haemophilus influenzae type b vaccination starting at 2 months of age in the United States: an economic analysis. Pediatrics 2002;110(4):653-61.
- 6) Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, Jansen AG, van der Ende A, van den Dobbelsteen G, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. BMJ 2010;340:c2509.
- 7) Ray GT, Pelton SI, Klugman KP, Strutton DR, Moore MR. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: an update after 7 years of use in the United States. Vaccine 2009;27(47):6483-94.
- 8) Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RAN, Nohynek H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4), doi:10.1002/14651858.CD004977.pub2. Art. No.: CD004977.
- 9) 鈴木賢二,他.第 4 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告.日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2008;26:15-26.
- 10) Hotomi M, Billal DS, Kamide Y, Kanesada K, Uno Y, Kudo F, et al. Serotype distribution and penicillin resistance of Streptococcus pneumoniae isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. Clin Microbiol 2008;46:3808-10.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

- (1) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of vaccination programme of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan. *Vaccine*. 2012 9;30(22):3320-8. 査読有

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大久保 一郎 (OKUBO ICHIRO)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：40323307

(2) 研究分担者

星 淑玲 (HOSHI SHU-LING)
筑波大学・医学医療系・研究員
研究者番号：90506320