

- テム。
http://wwwdbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2006/toukeihyou/0006087/t0135624/MC170000_001.html
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成18年簡易生命表，財団法人厚生統計協会，東京，2007
 - 3) Tajima T, Nakayama E, Kondo Y et al: Etiology and clinical study of community-acquired pneumonia in 157 hospitalized children, *J Infect Chemother* 12: 372~379, 2006
 - 4) 黒崎知道，石和田稔彦：起炎病原体別からみた小児肺炎，*日小児呼吸器会誌* 9: 124~134, 1998
 - 5) Lebel MH, Kellner JD, Ford-Jones EL et al: A pharmaco-economic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada, *Clin Infect Dis* 36: 259~268, 2003
 - 6) 小林 慎，朝野和典，河野 茂：医療経済の観点からの市中肺炎の外来治療戦略—Telithromycinをモデルとして—，*日化療会誌* 52: 186~195, 2004
 - 7) 砂川慶介，小林 慎，後藤 元他：呼吸器感染症治療におけるpanipenem/betamipronおよびcef-ozopranによる治療日数と治療費の比較検討，*日化療会誌* 54: 111~124, 2006
 - 8) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成17年患者調査，財団法人厚生統計協会，東京，2007
 - 9) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成17年社会医療診療行為別調査，財団法人厚生統計協会，東京，2007
 - 10) 厚生労働省統計情報部：賃金センサス 平成18年版，労働法令協会，東京，2006
 - 11) 河野 茂，朝野和典，小林 慎：市中肺炎の疾病負担—疫学と医療経済の国際比較—，*日化療会誌* 51: 107~114, 2003
 - 12) 中村 明：小児市中肺炎の起炎病原体についての検討，*日小児呼吸器会誌* 13: 13~19, 2002

Burden of illness of pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* in children

Naruhiko Ishiwada¹⁾, Satoshi Iwata²⁾, Hiroshi Sakata³⁾, Takashi Sakano⁴⁾, Yoshitake Sato⁵⁾,
 Takashi Nakano⁶⁾, Junichiro Nishi⁷⁾, Tsunekazu Haruta⁸⁾,
 Tadashi Hoshino⁹⁾ and Hitoshi Kamiya⁶⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University

²⁾ National Hospital Organization Tokyo Medical Center

³⁾ Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

⁴⁾ Department of Pediatrics, Hiroshima Prefectural Hospital

⁵⁾ Department of Pediatrics, Fuji Heavy Industries Ltd. Health Insurance Society, General Ota Hospital

⁶⁾ National Hospital Organization Mie Hospital

⁷⁾ Department of Pediatrics, Kagoshima University Hospital

⁸⁾ Department of Pediatrics, Kobe City Medical Center General Hospital

⁹⁾ Department of Infectious Diseases, Chiba Children's Hospital





小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果

かみやひとし いわた さとし いしわだなるひこ
 神谷 齊^{※1} 岩田 敏^{※2} 石和田稔彦^{※3}
 やまなかのぼる すぎたりんや
 山中 昇^{※4} 杉田麟也^{※5}

要 旨

目的：わが国における小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV 7) の医療経済性を推計し、PCV 7 導入によりもたらされる社会的便益について検討する。

方法：米国における PCV 7 の費用対効果分析を参考に、わが国において PCV 7 が導入された場合の医療経済効果を推計した。PCV 7 により罹患率が抑制される感染症は、肺炎球菌による髄膜炎・菌血症、臨床診断される肺炎、急性中耳炎とした。これらの感染症の罹患率と費用については、日本において発表されている文献情報から推計した。費用項目は、医療費と生産損失を対象とした。PCV 7 の感染抑制率は、米国における報告を用いた。PCV 7 の価格は、米国の価格を参考とし、生後 2 カ月目、4 カ月目、6 カ月目、12～15 カ月目の計 4 回接種されるものとした。0 歳人口を対象集団として、5 歳までの医療経済効果を推計した。

結果：0 歳人口を対象とした場合の PCV 7 の総額は、296 億円となった。PCV 7 により削減される各感染症の費用 (医療費 + 生産損失) の合計は 687 億円となり、最終的に PCV 7 により 391 億円の費用削減効果が期待される結果となった。ワクチンの効果、接種率、費用についての感度分析を実施したが、いずれにおいても費用削減効果が期待されるという結果となった。

結論：PCV 7 の導入による一時的なワクチン費用の発生は、各種感染症の発生抑制により相殺され、最終的には費用削減効果が得られることが期待できる。

[小児科臨床 61 : 2233, 2008]



KEY WORDS

肺炎球菌, 肺炎球菌ワクチン, 医療経済

はじめに

肺炎球菌は、小児における髄膜炎、菌血症、肺

炎、中耳炎といった感染症の主要な起因菌となっている。とくに、髄膜炎や菌血症といった侵襲性の肺炎球菌感染症は、頻度は比較的低いものの急

※ 1 独立行政法人国立病院機構 三重病院 (〒514-0125 三重県津市大里窪田町357番地)

※ 2 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター, ※ 3 千葉大学大学院医学研究院 小児病態学

※ 4 和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ※ 5 杉田耳鼻咽喉科

な転帰を辿り重篤化する例が多い。また、わが国における肺炎や中耳炎の発生頻度は明らかになっていないが、これらは臨床現場で頻繁にみられる疾患であり、抗菌薬に対する感受性が低下した肺炎球菌が増加していること、中耳炎の反復例が増えていることなどを考えると、大きな問題である。米国では2000年から、肺炎球菌の4, 6 B, 9 V, 14, 18C, 19F, 23Fの7種の血清型に対するワクチン(7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV 7)の接種が開始され、PCV 7導入による侵襲性感染症の減少などの臨床効果¹²⁾と同時に、医療経済的な有用性についても報告されている³⁴⁾。

わが国では、まだ PCV 7 の接種は認められていないが、導入された場合には米国と同様に、臨床的な効果と同時に医療経済的な有用性も期待される。本分析では、米国における PCV 7 の医療経済分析を参考に、わが国において PCV 7 が導入された場合の医療経済的な影響を推計することを試みた。なお、世界保健機構 (WHO) は2007年3月に、世界各国の定期接種プログラムに肺炎球菌結合型ワクチンを優先的に組み入れるべきという姿勢を発表している⁵⁾。このような医療経済分析は今後わが国において PCV 7 の定期接種化を議論する際に重要な根拠となる。

方法

1. 医療経済効果推計モデル

わが国における PCV 7 の医療経済効果を、2005年の0歳人口(105万6,800人)⁶⁾を対象として5歳まで推計した。

対象とする感染症は、肺炎球菌による髄膜炎・菌血症、臨床診断される肺炎、急性中耳炎とした。各感染症の罹患率により推計される年間発生患者数が、PCV 7 接種により減少するものとした。

肺炎球菌による髄膜炎の年齢毎罹患率(10万人あたり)は、岩田らの報告⁷⁾による5歳未満人口の平均罹患率1.9を、年齢ごとの髄膜炎発生数の報告⁸⁹⁾で配賦し、0歳から4歳までそれぞれ7.1, 1.6, 0.3, 0.3, 0とした。肺炎球菌による

菌血症の年齢毎罹患率には、坂田の報告¹⁰⁾を用いた。臨床診断される肺炎の罹患率は、年間肺炎患者数109.8万人¹¹⁾と平成17年患者調査¹²⁾から推計される5歳未満肺炎患者割合7.4%から、5歳未満人口の10万人あたり1,456.6とした¹³⁾。肺炎の罹患率については、年齢ごとのデータを得ることができなかったため、各年齢で共通の数字を用いた。中耳炎の罹患率は、山中らによる報告を使用した¹⁴⁾。

各感染症に罹患した場合の患者1人あたり費用(中耳炎は1エピソードあたり)は、各感染症の疾病負担に関する報告から引用した⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾(表1)。費用項目は、各感染症の疾病負担報告にならない、医療費と生産損失(親、子ども)の合計とした(髄膜炎は後遺症に関する費用も含む)。以下、費用項目を特定しない場合の費用とは、医療費と生産損失の合計を示すものとする。

PCV 7 はまだわが国に導入されておらず、その臨床効果に関するわが国でのエビデンスは確立されていない。しかし、これまでの報告によれば髄膜炎や中耳炎の原因となる血清型に対する PCV のカバー率は米国と類似しており¹⁵⁾、米国のモデルを利用することは可能と考えられた。そこで今回、米国における Ray ら⁴⁾の医療経済分析を参考に、わが国における PCV 7 による医療経済効果を推計することを試みた。Ray らの分析における PCV 7 の効果(感染症のリスク減少)は、肺炎球菌による髄膜炎・菌血症は0歳~4歳で、それぞれ72%, 75%, 73%, 69%, 59%であった。臨床診断される肺炎に対する PCV 7 の効果は、0歳~4歳の各年齢で6%であった。中耳炎は、中耳炎-simple と中耳炎-complex に区別した PCV 7 の効果が使用されており、中耳炎-simple の場合、0歳から4歳まで、それぞれ3.5%, 8.0%, 3.2%, 3.2%, 3.2%, 中耳炎-complex の場合は、それぞれ、14.8%, 15.6%, 16.7%, 16.8%, 16.9%であった。

PCV 7 の接種は米国での標準的なスケジュールに則り、生後2カ月目、4カ月目、6カ月目、12~15カ月目の計4回行われるものとし、接種率は100%と仮定した。PCV 7 ワクチン費用は、

表1 パラメーター一覧

年齢	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳
罹患率 (10万人あたり)					
髄膜炎	7.1	1.6	0.3	0.3	0.0
菌血症	43.7	79.1	22.9	3.8	7.5
肺炎	1,456.6	1,456.6	1,456.6	1,456.6	1,456.6
中耳炎 (エピソード数)					
simple	695,140	723,308	490,023	401,381	319,317
complex	394,421	519,489	259,248	203,109	150,959
各感染症の患者1人あたり費用 (円)					
髄膜炎	48,330,257	48,330,257	48,330,257	30,761,130	30,761,130
菌血症	2,435,806	2,435,806	2,435,806	1,581,195	1,581,195
肺炎	338,962	338,962	338,962	255,998	255,998
中耳炎 (1エピソード毎)					
simple	42,549	42,471	37,347	35,976	35,122
complex	175,696	157,825	371,055	290,563	276,053
PCV 7 効果 (%)					
肺炎球菌髄膜炎/菌血症	72	75	73	69	59
臨床診断される肺炎	6	6	6	6	6
中耳炎					
simple	3.5	8.0	3.2	3.2	3.2
complex	14.8	15.6	16.7	16.8	16.9

PCV 7が NIP (National Immunization Program) に含まれている米国の価格を参考に7,000円と仮定した。他のワクチンと比べて PCV 7に特異的な治療を要する重度の副作用は見られていないため、本分析では PCV 7の副作用は考慮しなかった。

本分析は、5年間という比較的短期間の推計であるため、将来価値を現在価値に換算する割引は行わなかった。

2. 感度分析

諸外国ではその効果が立証されているものの、わが国に実際に導入された際の PCV 7の効果に関するデータはまだ存在しない。そこで、PCV 7の効果を基本値の70%に減少させた場合を感度分析により検証した。

PCV 7の接種率は基本分析では100%と仮定したが、PCV 7の導入初期の接種率は低く、その後徐々に高くなっていくと思われる。そこで接種率を50%、70%とした場合の医療経済効果を検証した。

PCV 7のワクチン接種に関わる費用は、日本

における接種費用が未定のため、PCV 7が NIP に含まれている米国におけるワクチン費用を参考とし、ウェブサイトで公開されている CDC Vaccine Price List (2008年4月) を参照して7,000円として計算を行ったが、この値が変化するとワクチンの医療経済性は直接的な影響を受ける。ワクチン費用が小さくなればワクチンの医療経済性は好ましいものになることは自明であるため、任意接種の状況下でワクチン費用が大きくなった場合として10,000円を感度分析として検証した。

PCV 7には、小児から成人への肺炎球菌の伝播を妨げる間接効果 (herd effect) も報告されている²⁾。Ray らは、PCV 7導入後に米国が経験した herd effect による感染症罹患率の減少を用いて、herd effect による経済効果を報告している⁴⁾。わが国では PCV 7が導入されていないため、Ray らの報告による米国における herd effect がわが国においても同様に期待されると考えた場合の、5歳以上人口に対する PCV 7の herd effect の影響を推計した。Ray らは、髄膜炎・菌血症などの侵襲性感染症と肺炎 (入院例) に対する

表2 herd effect 推計用パラメータ

年齢区分	5～15歳	15～45歳	45～65歳	65歳以上
ワクチン非接種者の肺炎（入院）罹患率減少率（%）*				
ワクチン導入1年目	3	5	1	1
ワクチン導入2年目	4	7	3	4
ワクチン導入3年目	7	10	5	8
ワクチン導入4年目	9	10	6	8
ワクチン導入5年目	10	12	5	9
年間肺炎発症数（入院）（人）	33,909	79,121	90,424	497,329
年間肺炎死亡数（人）	40	414	3,499	103,178
肺炎患者1人あたり医療費（入院）（円）	284,370	284,370	284,370	284,370

*米国におけるワクチン接種率は70%

表3 PCV7の医療経済効果

年齢	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	合計
PCV7接種回数	3	1	0	0	0	4
年齢毎PCV7費用（億円）	222	74	0	0	0	296
PCV7による各感染症の患者減少数（人）						
髄膜炎	53.9	12.8	2.5	2.3	0.0	71.5
菌血症	333	627	177	28	47	1,211
肺炎	924	924	924	924	924	4,618
simple	24,330	57,865	15,681	12,844	10,218	120,938
complex	58,374	81,040	43,294	34,122	25,512	242,343
PCV7により削減される各感染症費用（億円）						
髄膜炎	26	6	1	1	0	34
菌血症	8	15	4	0	1	29
肺炎	3	3	3	2	2	14
中耳炎	113	152	167	104	74	610
計	150	177	175	107	77	687
総費用削減（PCV7費用－削減費用）						
	72	-103	-175	-107	-77	-391

herd effect の効果を報告しているが、わが国の成人における侵襲性感染症に関する年齢毎罹患率を得ることができなかつたため、本分析では肺炎（入院例）を対象として herd effect による医療経済的影響を推計した。PCV7 導入後の5歳以上のワクチン非接種者における入院治療を要する肺炎罹患率の減少率は、Ray らにより報告された米国における罹患率の変化と、わが国の入院肺炎例における肺炎球菌の割合（26.3%）¹⁶⁾を用いた。5歳以上人口の各年齢区分（5～15歳，15～45歳，45～65歳，65歳以上）における年間肺炎患者数（入院例）は、河野ら¹¹⁾によるわが国

の年間肺炎発症数109.8万人を、平成17年患者調査¹²⁾における肺炎の年齢区分ごとの患者数で配賦し、入院割合を70%¹¹⁾として推計した。入院肺炎患者1人あたり医療費は、河野ら¹¹⁾の報告より、284,370円とした。肺炎による死亡数は、平成18年人口動態統計¹⁷⁾より求めた。Herd effect を推計するためのパラメータを表2に示す。

結果

1. 基本分析結果（表3）

ワクチン接種率を100%，接種回数を4回とし

表4 PCV7の非接種者への効果 (herd effect)

年齢区分	5～15歳	15～45歳	45～65歳	65歳以上	合計
入院肺炎患者削減数 (人)					
1年目	1,070	4,162	951	5,232	11,415
2年目	1,338	5,618	2,854	20,928	30,737
3年目	2,497	7,699	4,756	37,931	52,884
4年目	3,032	8,115	4,994	39,239	55,381
5年目	3,389	9,780	4,756	47,087	65,012
計	11,326	35,375	18,312	150,417	215,430
入院肺炎医療費削減 (億円)					
1年目	3	12	3	15	32
2年目	4	16	8	60	87
3年目	7	22	14	108	150
4年目	9	23	14	112	157
5年目	10	28	14	134	185
計	32	101	52	428	613
肺炎死亡削減数 (人)					
1年目	1	22	37	1,085	1,145
2年目	2	29	110	4,342	4,483
3年目	3	40	184	7,869	8,097
4年目	4	42	193	8,141	8,380
5年目	4	51	184	9,769	10,008
計	13	185	709	31,206	32,113

た場合、PCV7の総費用は、296億円と推計された。

PCV7により削減される各感染症の費用は、髄膜炎、菌血症、肺炎、中耳炎でそれぞれ、34億円、29億円、14億円、610億円となり、総額で687億円の費用が避けられる結果となった。なかでも中耳炎の費用削減額が89%と最も大きな割合を占めていた。

PCV7の総費用からPCV7により削減される感染症費用の合計を引いたPCV7による総費用削減額は、391億円と推計された。

2. 感度分析

各感染症に対するPCV7の効果を基本分析で用いた値の70%に減少させた場合を感度分析により検証したが、ワクチンにより総費用が削減されるという結果は変わらなかった(総費用削減額：185億円)。

PCV7の接種率を50%、70%とした場合の総費用削減効果はそれぞれ195億円、274億円とな

り、接種率の向上に伴い、より大きな総費用削減効果が得られる結果となった。

PCV7のワクチン費用を10,000円にした場合、ワクチン費用は423億円に増加するものの、総費用削減効果は維持されていた(264億円)。総費用削減効果が維持できるワクチン費用の限界値を計算したところ、16,247円であった。

PCV7のherd effectについて、米国と同様の効果が期待できるものとした場合、5年間で613億円の肺炎入院医療費が削減される結果となった(表4)。また5年間で32,113人の肺炎による死亡を避けられる結果となった。

考 察

本分析では、わが国において小児に対するPCV7が導入された場合にもたらされると考えられる医療経済的な影響を推計した。

4回のPCV7接種のために、296億円の費用が必要となるが、PCV7による髄膜炎、菌血症、

表5 ワクチンにより削減される各感染症費用の内訳 (億円)

	感染症費用 (億円)		後遺症費用 (億円)*1	計 (億円)
	医療費	生産損失		
髄膜炎	1	6	28	34
菌血症	5	24	—	29
肺炎	9	5	—	14
中耳炎	249	361	—	610
計	263	396	28	687

*1 髄膜炎のみ

肺炎、急性中耳炎といった感染症の発生抑制効果により、最終的には、391億円の総費用削減効果が期待される結果となった。PCV 7により削減される費用の内訳を見ると、医療費の削減額の大きさもさることながら、生産損失の削減額はさらに大きなものになっており PCV 7は、医療費と社会的な生産性の両方に影響が大きいことが明らかとなった (表5)。

分析で使用した主要なパラメータについては感度分析を実施し、その値が変化した場合の影響度を検証した。最も重要なパラメータである PCV 7の効果については、各感染症の発生抑制率を、基本分析で用いた値の70%に減少させた場合を検証したが、基本分析結果と同様に、総費用削減効果が得られる結果となった。さらに60%まで減少させた場合を試算したが、総費用削減効果は維持されていた。現段階では PCV 7導入前であり、わが国における PCV 7の感染症発生抑制効果に関するエビデンスは存在しないため、実際の PCV 7の効果を用いた分析が今後必要であると思われる。

長期的な医療経済分析を行う場合は、将来発生する費用や効果を現在価値に換算する割引が行われるが、本分析は、5年間という比較的短期間における医療経済効果を推計することを目的としたために、割引は行わなかった。仮に年率3%で割引いた場合を試算したところ、PCV 7による費用削減効果は360億円となった。

ワクチン接種率に対する感度分析により、ワクチン接種率が向上すればより大きな総費用削減効果が期待できる結果となった。さらに接種率の向

上に伴う感染症の罹患率や死亡率の減少を考慮すれば、臨床・医療経済の両面から、なるべく接種率を向上させてゆくことが望ましいと思われる。

PCV 7には、非接種者に対する間接的な感染症発生抑制効果 (herd effect) も報告されている。本分析では、推計に必要な年齢毎罹患率に関するデータを入手することが可能であった肺炎 (入院例) だけを対象として herd effect の影響を推計した。肺炎の入院医療費は侵襲性感染症と比較してそれほど大きくないものの、罹患率が高く、また高齢者においては死亡率も高い。肺炎は65歳以上85歳未満の死亡原因の第4位、85歳以上90歳未満では第3位、90歳以上100歳未満では第2位であり、高齢になるほど肺炎により死亡する高齢者の割合は高くなっている¹⁷⁾。そして、入院治療を要する肺炎のうち最も多くを占めるのが肺炎球菌性肺炎とされている現状を考えると¹⁸⁾、わが国において PCV 7が導入された場合に、米国と同様の herd effect による肺炎罹患率の変化がわが国でも期待できるとすれば、PCV 7導入後5年間で、医療費では613億円の削減が、臨床面からは32,113人の肺炎死亡減少が期待できることになる。PCV 7導入後5年目において避けられる肺炎死亡数10,008人は、肺炎による死亡数全体の約9%を占める数字である。以上のように、herd effect は、臨床・医療経済の両面に、極めて大きな効果をもたらす可能性がある。本分析では推計に必要な情報が得られた肺炎だけを対象として herd effect の推計を行ったが、肺炎以外の感染症に対する herd effect も報告されている。特に中耳炎は罹患数も多いため、非常に大きな医

療経済的インパクトをもたらす可能性がある。ワクチンによる臨床および医療経済効果を過小評価しないために、PCV 7の導入後は、herd effectに関するデータも継続的に蓄積していく必要があると思われる。

本分析における、PCV 7による各感染症費用削減額の推計方法は、簡略化すれば以下のような流れになる。

①各感染症の罹患率を推計→②ワクチンによる罹患率抑制を推計→③各感染症の患者1人あたり費用から感染症費用削減額を推計

上記の推計では、①各感染症の罹患率、②ワクチンによる罹患率抑制（ワクチン効果）、③各感染症患者1人あたり費用の3種類のパラメータが使用されているが、これらのパラメータの値の採用に関しては、それぞれ限界点がある。

1つ目は、各感染症の罹患率に関する問題である。

髄膜炎・菌血症の罹患率に関しては比較的多くの報告があるものの、肺炎と中耳炎については本分析で利用可能な報告はほとんど入手できなかった。肺炎については、河野らによる市中肺炎患者数推計¹⁴⁾を参考にしたが、この患者数推計では、一部に6月時点の厚労省データを使用しているため、肺炎患者数を多少過小評価している可能性があるもののその影響は小さいと考えられている。

2つ目は、ワクチンの臨床効果に関する問題である。わが国におけるPCV 7の臨床効果は報告されていないため、わが国においてPCV 7が導入された場合の各感染症の抑制効果に関しては、海外における報告を参考にするほかない。本分析では、PCV 7の感染抑制効果としてRayらが用いたデータを使用した。このデータはNorthern California Kaiser Permanenteにおいて実施された二重盲検無作為化臨床試験の結果であり、エビデンスレベルは高いと考えられる。この臨床試験では、ワクチン接種者、非接種者の予後を比較しており、Rayらは、ワクチン接種者の非接種者に対するリスク減少率を使用して医療経済分析を実施している。わが国においても同様の結果が必ず得られるという保証はないが、感度分析に

よりワクチンの効果を基本値の70%に減少させた場合でも、PCV 7による総費用削減効果は維持されていた。4回接種のワクチンの効果持続期間については、米国でPCV 7が導入されたのは2000年であるので、データは限定されたものとなるが、同じ技術を用いたHibワクチンの経験から、接種後5年は十分な免疫力が持続されると推定されている。また、将来、長期的には抗体価が減弱することがあっても、PCV 7は再接種が可能であるため、ブースター接種で再び十分な抗体価を得ることができる。以上のことから、ワクチン効果の不確実性により本分析の結論が受ける影響は小さいものと思われる。

3つ目は、費用に関する問題である。本分析では、各感染症の費用を文献情報から引用したが、これらの文献で報告されている値は、専門医に対するアンケートなどを利用して推計された値である。実際に臨床現場で発生する医療費には、合併症や併存疾患の治療によるものも含まれるが、これらのアンケートではそのような費用は考慮していない。そのため、アンケート結果に基づき推計された医療費は、実際よりも小さなものになる可能性がある。また中耳炎については、2008年4月より15歳未満の滲出性中耳炎患者を対象として耳鼻咽喉科特定疾患指導管理料として150点が請求可能となるため、中耳炎の医療費はさらに大きなものとなる可能性がある。各感染症の費用が分析に使用した値よりも大きくなるとすれば、PCV 7の医療経済効果はさらに大きなものとなるため、実際のPCV 7による医療経済効果は、本分析による推計よりもより大きなものになると思われる。

以上のように、本分析は使用したパラメータにいくつかの限界点を持つものの、PCV 7の導入により総費用削減効果が得られるという本分析における結論に与える影響は小さく、むしろPCV 7の医療経済効果を過小評価していると考えられる。

少子高齢化を背景に、わが国の国民医療費は年々増加を続け、平成17年度の国民医療費は、33兆1,289億円となっている¹⁸⁾。医療費はとかくコ

ストと見られることが多いが、とくに予防医療は投資としての性格も併せ持っていることを忘れてはならない。PCV 7は、ワクチン費用として296億円の投資が必要であるが、リターンとして社会全体としての費用削減をもたらす。この費用削減は、各感染症に関わる医療費を削減し、税収の源となる GDP を支える労働力の損失を回避することによりもたらされる。つまり、国家財政上の支出と収入の両面からのメリットが期待できることになり、大変好ましいものである。さらに herd effect の検討においては、極めて大きな医療費削減効果と同時に肺炎死亡数削減効果が得られる可能性が示唆された。以上のことから、臨床的な有用性だけでなく、医療経済的な観点からも PCV 7は非常に有用であるといえる。

わが国における現在の感染症治療における最大の問題は、疑うべくもなく原因菌の耐性化である。肺炎球菌の8割以上に耐性化がすすんでいる現在、抗菌薬に依存する感染症治療は限界にきている。耐性菌の80%~90%をカバーする PCV 7¹⁵⁾¹⁹⁾の導入は、打ち手が限られている感染症治療の最後の防波堤となりうる。PCV 7による予防は、一人一人の子どもを感染症から守るという観点から重要であるだけでなく、社会的・政策的な視点からも重要である。またワクチンの医療経済的な効果は、接種率の向上に比例して大きくなるため、導入後は接種率を向上させるための方法を検討してゆく必要がある。本分析結果を基に接種率向上のための議論がより一層進むことが望まれる。そのためには、予防医療に対する国民全体の意識の変革も求められる時代にさしかかっていると思われる。

結論

PCV 7の導入による一時的なワクチン費用の発生は、各種感染症の発生抑制により相殺され、最終的には総費用削減効果が得られることが期待できる。PCV 7の導入はもちろん、接種率向上のための議論がより一層進むことが望まれる。

本研究実施に協力いただきましたワイズ株式会社

とクレコンリサーチアンドコンサルティング株式会社の小林慎氏に感謝いたします。

文 献

- 1) Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al : Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 348 : 1737~1746, 2003
- 2) Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W et al : Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 354 : 1455~1463, 2006
- 3) Lieu TA, Ray GT, Black SB et al : Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 283 : 1460~1468, 2000
- 4) Ray GT, Whitney CG, Fireman BH et al : Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine : Evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J* 25 : 494~501, 2006
- 5) WHO : *Weekly Epidemiol Rec*, March 23, 2007
- 6) 総務省統計局 : 平成17年国勢調査, 統計データ. <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001005118&cycode=0>
- 7) 岩田 敏, 石和田稔彦, 坂田 宏他 : 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* 61 : 2206~2220, 2008
- 8) 坂田 宏, 丸山静男 : 1994年から1998年における北海道の小児細菌性髄膜炎. *感染症誌* 74 : 339~344, 2000
- 9) 坂田 宏 : 北海道における1999年から2003年までの小児細菌性髄膜炎. *感染症誌* 79 : 680~687, 2005
- 10) 坂田 宏 : 小児における *Streptococcus pneumoniae* 菌血症の臨床疫学的検討. *感染症誌* 79 : 1~6, 2005
- 11) 河野 茂, 朝野和典, 小林 慎 : 市中肺炎の疾病負担一疫学と医療経済の国際比較一. *日本化学療法学会雑誌* 51 : 107~114, 2003
- 12) 厚生労働省大臣官房統計情報部 : 平成17年患者調査, 財団法人厚生統計協会, 東京, 2007
- 13) 石和田稔彦, 岩田 敏, 坂田 宏他 : 肺炎球菌による小児肺炎の疾病負担分析. *小児科臨床* 61 : 2194~2204, 2008
- 14) 山中 昇, 保富宗城, 杉田麟也 : 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. *小児科臨床* 61 : 2221~2232, 2008
- 15) 神谷 齊, 加藤達夫, 富樫武弘他 : 小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査. *感染症誌* 81 : 59~66, 2007

- 16) Miyashita N, Matsushima T, Oka M : The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults : an update and new recommendations. Intern Med 45 : 419~428, 2006
- 17) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成18年人口動態調査，厚生労働省統計表データベースシステム，http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2006/toukeihyou/0006087/t0135624/MC170000_001.html
- 18) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成17年度国民医療費の概況，厚生労働省統計表データベースシステム，<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/05/index.htm>
- 19) 生方公子：肺炎球菌感染症および肺炎球菌用ワクチンの基礎研究，厚生労働省科学研究費時補助金振興・再興感染症研究事業 平成15年度～17年度総合研究報告書，p. 52～55, 2006

Economic Analysis of Pneumococcal Conjugate Vaccination in Japan

Hitoshi Kamiya¹⁾, Satoshi Iwata²⁾, Naruhiko Ishiwada³⁾, Noboru Yamanaka⁴⁾ and Rinya Sugita⁵⁾

¹⁾ National Hospital Organization Mie Hospital

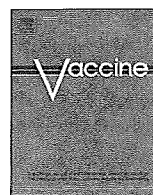
²⁾ National Hospital Organization Tokyo Medical Center

³⁾ Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University

⁴⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University

⁵⁾ Sugita Otorhinolaryngologic Clinic





Effective and safe immunizations with live-attenuated vaccines for children after living donor liver transplantation

Masayoshi Shinjoh^{a,*}, Isao Miyairi^a, Ken Hoshino^b, Takao Takahashi^a, Tetsuo Nakayama^c

^a Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

^b Department of Pediatric Surgery, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

^c Laboratory of Viral Infection, Kitasato Institutes for Life Sciences, 5-9-1 Shirokane Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 June 2008

Received in revised form 19 August 2008

Accepted 27 September 2008

Available online 16 October 2008

Keywords:

Liver transplantation

Immunization

Live-attenuated

Children

ABSTRACT

Immunizations using live-attenuated vaccines are not recommended for post-liver transplant children due to its theoretical risks. However, they will encounter vaccine-preventable viral diseases upon returning to real-life situations. We performed a total of 70 immunizations with four individual live-attenuated vaccines to 18 pediatric post-living donor liver transplant (LDLT) recipients who fulfilled a clinical criteria including humoral and cell-mediated immunity. The seroconversion rates at the first dose for measles (strain AIK-C), rubella (strain TO-336), varicella (strain Oka), and mumps (strains Hoshino) were 100% (15/15), 100% (15/15), 82% (9/11), and 82% (9/11), respectively. During observed period (–5 years 11 months), a few cases with waning immunity (antibodies were once produced but the levels fell over time) were seen except after rubella immunization. Clinical diseases after seroconversion or definite serious adverse effects due to immunization were not observed. Immunizations using selected live-attenuated vaccines were safe and effective for post-LDLT children who were not severely immunosuppressed.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Immunizations using live-attenuated vaccines are often difficult to perform in children undergoing orthotopic liver transplantation (OLT). Before OLT, the opportunity for vaccination is usually limited because children may have unstable courses of disease. Also, the vaccine immunity does not always persist after OLT [1,2], partly because of long-term immunosuppressant treatment. On the other hand, when immunizations are performed after OLT, the seroconversion rate can be lower, and theoretical risks of serious adverse effects and rejection due to live vaccine viruses exist. In practical way, therefore, all family members especially children were requested to be immunized to prevent transmission of vaccine-preventable agents.

However, these children will be exposed to vaccine-preventable diseases upon returning to real-life situations. For example, the patients who do not have antibodies against these viruses may be advised to refrain from attending schools or kindergartens for several weeks during epidemics, especially highly contagious measles and varicella because immunocompromised patients are at high risk of these diseases [3]. Measles epidemics are not rare

in Japan and reported to be an exporting country [4]. Also, varicella epidemics are common due to the low vaccination rate of 35% [5], versus the 96.5% coverage among children enrolled in kindergarten in U.S. [6]. Although post-OLT patients may not be at high risk of rubella and mumps [3], they should be protected from these diseases similarly to normal children. Thus, it is reasonable to consider immunization with these live-attenuated vaccines for post-OLT patients who are at minimal risk of having adverse effects.

A few studies examining the seroconversion rates for immunization of measles, rubella, varicella and mumps after OLT have been published [2,7–9]. We achieved safe and effective immunizations using live-attenuated vaccines on 18 patients with post-living donor liver transplantation (LDLT) since 2002, using criteria which include evaluation of their humoral and cell-mediated immunity.

2. Methods

Pediatric post-LDLT recipients who are followed-up in the Pediatric Surgery Clinic are referred to the Pediatric Infectious Disease Clinic at the discretion of the surgeon to be considered for vaccination. The pediatrician reviews the patient's history and determines whether the child meets the criteria shown below for immunization by using a "candidate checklist". An informed consent is required. Generally, blood was collected immediately prior to tak-

* Corresponding author. Tel.: +81 3 3353 1211; fax: +81 3 5379 1978.
E-mail address: m-shinjo@z2.keio.jp (M. Shinjoh).

ing immunosuppressants in order to measure the serum trough concentration of the drugs.

We investigated the response to each vaccine, duration of seropositivity as well as the rates of primary vaccine failure and waning immunity, clinical disease, booster responses and adverse effects after each immunization.

2.1. Criteria for administering live-attenuated vaccine in patients after LDLT

We established clinical criteria in order to maximize the safety and efficacy of immunizations with live-attenuated vaccines such as measles, rubella varicella and mumps after LDLT, as follows.

- (1) Negative or borderline antibody titers to one or more of the following viruses: measles, rubella, varicella or mumps.
- (2) More than 2 years after LDLT.
- (3) Liver enzyme levels, such as AST, ALT and total bilirubin, are stable, and no signs of graft rejection within the last 6 months.
- (4) No use of gamma-globulin or systemic steroids (>0.2 mg/kg/day) within the last 6 months.
- (5) Children who were not severely immunosuppressed considering the following clinical laboratory examinations;
 - Lymphocyte counts: $>1500/\mu\text{l}$ for children younger than 6 years old and $>1000/\mu\text{l}$ for children 6 years old and older,
 - CD4 counts: $>700/\mu\text{l}$ for children younger than 6 years old and $>500/\mu\text{l}$ for children 6 years old and older, CD4/8: $>$ approximately 1.0
 - Normal lymphocyte function: lymphocyte proliferation in response to phytohemagglutinin, PHA (Lymphocyte-blast transformation test using PHA): normal or high (normal range; 20,500–56,800 counts per minute)
 - Immunoglobulin G: >500 mg/dl.
- (6) Low serum trough concentration of immunosuppressants; Tacrolimus and Cyclosporine are <5 and <100 ng/ml, respectively. (No criteria were established for other immunosuppressants such as mizoribine and mycophenolate mofetil and enrollment was based on an individual basis).
- (7) All participants (the parents, surgeon and pediatrician) approve the immunization and have obtained a written informed consent. The parents wish their child to be immunized.

2.2. Measurement of titers

The antibody titers against the four viruses were evaluated in the post-LDLT children prior to immunization. Then titers were measured 1–2 months after each immunization, and twice a year thereafter. Standard laboratory cutoffs were used to determine seropositivity.

The titers are measured using a hemagglutinin inhibition (HI) test, IgG (Enzyme immunoassay, EIA) and/or neutralizing antibody (NT) for measles, HI and/or IgG (EIA) for rubella, and IgG (EIA) for varicella and mumps.

HI test for measles and rubella was considered negative if titers were less than 1:8. NT for measles was considered negative for a titer of less than 1:4. Measles, rubella, varicella and mumps IgG measured by EIA, were reported as positive (EIA index of 2.0 or more), borderline (1.0 to less than 2.0), and negative (less than 1.0).

HI and NT only have "positive" or "negative" titers. However, IgG (EIA) has "positive", "borderline" and "negative" titers. Negative antibody titers for NT even with "positive" or "borderline" IgG (EIA) titer are regarded as "negative" for measles. We used the kits produced by Dade Behring Marburg GmbH for IgG (EIA).

2.3. Immunization and vaccine strains

Children were generally immunized at his or her second visit to the Pediatric Infectious Disease Clinic. Each patient was immunized with one vaccine strain at a time, in order to monitor the adverse effect for each strain, and because MMR (Measles–Mumps–Rubella) vaccine has not been approved in Japan. The vaccine strains that have been used to date were AIK-C for measles, TO-336 for rubella, Oka for varicella, and Torii or Hoshino for mumps. Since the Torii strain for mumps was not able to raise the antibody titers sufficiently, we later replaced the Torii strain with the Hoshino strain. Patients with negative antibody titers and who fulfill the criteria were then immunized with each vaccine subcutaneously (0.5 ml) at an interval greater than 4 weeks or more. Patients who have had a history of severe allergy to food or medications were considered at risk for allergic reactions from vaccine components. These patients received an intradermal skin test using one hundredth of the vaccine dose (0.05 ml of 1:10 diluted vaccine) and were observed for 15 min for skin reactions. Erythematous skin reactions greater than 10 mm or control reactions to 0.05 ml of saline were considered positive and excluded from immunization. Adverse effects were interviewed at the next visit.

2.4. Primary vaccine failure, waning immunity and re-immunizations

Primary vaccine failure means that antibodies were not produced within 2 months (HI $<1:8$, NT $<1:4$ or IgG (EIA) <2.0) when first immunized, and waning immunity means that antibodies were initially produced but the levels fell over time (HI $<1:8$, NT $<1:4$ or IgG (EIA) <1.0). We simply judged waning immunity by loss of antibodies, not by loss of cellular immunity (even for varicella) as shown in Weinberg et al. [9]. Re-immunizations were performed when one of the following criteria had been met (1) primary vaccine failure, (2) waning immunity, (3) antibodies titers fell down to low positive (NT=4) or to "borderline" titers, and the family wishes the child to be re-immunized. The maximum dose was 3 times for each strain.

2.5. Booster responses

We defined booster responses as significant elevation of viral titers after >3 months post immunization. Significant elevation for measles and rubella is defined as greater than 4 fold elevation of HI or NT. For varicella and mumps, since the coefficient of variation (CV, standard deviation/average of the data) of IgG (EIA) for varicella and mumps was calculated as 4.5–9.6% in our institute (data not shown), we defined booster responses as elevation of IgG (EIA) points of more than 40% ($>4\times$ maximum CV).

3. Results

A total of 70 immunizations were performed on 18 post-LDLT patients who fulfilled the criteria, regardless of their prior immunization status. Clinical profiles of the immunized patients are shown in Table 1. The median age at the time of LDLT and the first vaccine after transplantation was 10-month-old (range 5–135) and 55-month-old (range 34–225), respectively. The median time between the LDLT and the first immunization was 43 months (ranged 27–133). The ratio of females to males was 12 to 6. The underlying liver diseases were biliary atresia in 17 cases and fulminant hepatitis in one case (Patient 3). All but one patient (Patient 2) was immunized during the immunosuppressant treatment. Patient 5 did not receive the full measles vaccine dose at first time because of a positive intradermal skin test to the vaccine.

Table 1
Clinical profiles of the immunized patients after LDLT.

No	Sex	Liver disease	Age at LDLT		Age at first vaccine post-LDLT		Interval between LDLT and first vaccine		Primary immuno-suppressive agent	Immunized live-attenuated vaccine	
			Y	M	Y	M	Y	M		pre-LDLT	post-LDLT
1	Female	BA	1	10	4	2	2	4	Tacrolimus	Me	Me, R, V, Mu
2*	Female	BA	1	1	4	4	3	2	Tacrolimus	ND	Me, R, Mu
3	Male	Hepatitis	1	5	3	9	2	3	Tacrolimus	ND	Me, R, V, Mu
4	Female	BA	2	7	5	2	2	7	Tacrolimus	Me	R, V, Mu
5**	Male	BA	0	5	2	10	2	5	Tacrolimus	ND	Me, R, V
6	Female	BA	0	8	3	1	2	4	Cyclosporine	ND	Me, R, V
7	Female	BA	0	10	4	5	3	6	Cyclosporine	Me, V	Me, R, V, Mu
8	Female	BA	0	7	4	4	3	8	Cyclosporine	ND	Me, R, V, Mu
9	Male	BA	0	10	5	0	4	1	Tacrolimus	Me, V	Me, Mu
10	Male	BA	11	3	17	10	6	7	Tacrolimus	Me, R, Mu	Me, R, Mu
11	Male	BA	0	6	8	2	7	7	Tacrolimus+ Mizoribine	ND	Me, R
12	Female	BA	0	11	4	3	3	4	Cyclosporine	ND	Me, R, V, Mu
13	Male	BA	0	8	3	4	2	8	Cyclosporine	ND	Me, R, V, Mu
14	Female	BA	1	6	5	5	3	11	Cyclosporine	Me, V	Me, R, V, Mu
15	Female	BA	0	8	11	10	11	1	Tacrolimus+ Mizoribine	Me, V	R, Mu
16	Female	BA	8	3	18	9	10	6	Tacrolimus	Me, R, V, Mu	Mu
17***	Female	BA	2	4	8	9	6	4	Cyclosporine+ Mizoribine+ PSL	Me, R, V	Me, V
18	Female	BA	0	8	10	4	9	8	Tacrolimus	ND	Me, R

LDLT, living donor liver transplantation; BA, biliary atresia; Me, measles; R, rubella; V, varicella; Mu, mumps; ND, not done.

* No immunosuppressants were taken at the time of immunization.

** Received one hundredth of the measles vaccine dose (0.05 ml of 1:10 diluted vaccine) at first time.

*** Immunosuppressants including low dose (2 mg/day) of PSL is used but repeated immunity tests revealed normal.

Table 2
Seroconversion rates for each vaccine.

Vaccine	Strain	N total vaccinees	% Seroconverted at first time/total vaccinees	% Seroconverted/total dose*
Measles	AIK-C	15	100 (15/15)	100 (19/19)
Rubella	TO-336	15	100 (15/15)	100 (15/15)
Varicella	Oka	11	82 (9/11)	87 (13/15)
Mumps	Torii	3	0 (0/3)	43 (3/7)
Mumps	Hoshino	11	82 (9/11)	86 (12/14)

* Some patients received two or more doses except for rubella as shown in Table 3 and Fig. 1.

The cell-mediated immunity was checked twice for some of the patients when the serum concentration of the Cyclosporine-A was low (trough) or high (several hours after intake). Patient 8 had test results indicative of normal cell-mediated immunity regardless of whether serum concentration of the Cyclosporine-A was as low as 38 ng/ml (trough) or as high as 241 ng/ml; lymphocyte counts were 2030 and 1880/ μ l, CD4 positive cells were 669 and 658/ μ l, and lymphocyte proliferation in response to PHA was 53,685 and 63,000 counts, respectively. Similarly, for Patient 17, lymphocyte counts were 2425 and 1890/ μ l, CD4 positive cells were 1091 and 832/ μ l, and lymphocyte proliferation in response to PHA was 60,800 and 44,600 counts, when the serum concentration of Cyclosporine-A was 93 and 149 ng/ml, respectively.

The overall seroconversion rates for each vaccine are shown in Table 2. The rates for measles (strain AIK-C) and rubella (strain TO-336) were 100%, varicella (strain Oka), and mumps (strains Hoshino) were greater than 80%. Since the seroconversion rate for mumps (strain Torii) was rather low, we then used the Hoshino strain.

The occurrences of primary vaccine failure and waning immunity are shown in Table 3, and the duration of seropositivity for each patient is shown in Fig. 1. Primary failure did not occur for measles and rubella. Waning immunity did not occur for rubella. Waning immunity for measles, varicella and mumps occurred 9–38 months after immunization (Fig. 1).

Patient 5, who had received only one hundredth of the measles vaccine dose had persistent titers for more than 2.5 years but was re-immunized since the level of the NT titer fell down to low positive and the family wished to be re-immunized (Fig. 1).

Clinical diseases after seroconversion were not observed. One patient (Patient 5) who did not seroconvert (0.0 to 0.0 for IgG (EIA)) after varicella immunization, developed varicella 18 months later, but only 10 vesicles were observed during 5 day course of oral acyclovir treatment and he required no admission. The IgG titer increased from 0.0 to 54.0 by IgG (EIA).

A booster response to a particular virus was observed 16 times (Table 4); once for measles in Patient 3, twice for rubella in Patients 3 and 10, 6 times for varicella in Patients 1, 3 and 6, 7 times for mumps in Patients 4, 7, 9, 10 and 13. For example, Patient 6 experienced 3 varicella epidemics at kindergarten after immunization and had elevation of varicella IgG (EIA) titer each time without any clinical symptoms.

No serious adverse effects or rejections were seen due to immunization. In addition, none of the immunized patients experienced re-transplantation. One patient (Patient 9) had transient parotid swelling 3 weeks after mumps immunization. Patient 12 was admitted for several days because of a fever without a focus 2 weeks

Table 3
Occurrence of primary vaccine failure and waning immunity.

Vaccine	Strain	Total vaccinees	Primary vaccine failure	Waning immunity
Measles	AIK-C	15	0	2
Rubella	TO-336	15	0	0
Varicella	Oka	11	2	2
Mumps	Torii	3	4*	2
Mumps	Hoshino	11	2	2

* Patient 3 experienced primary vaccine failure twice.

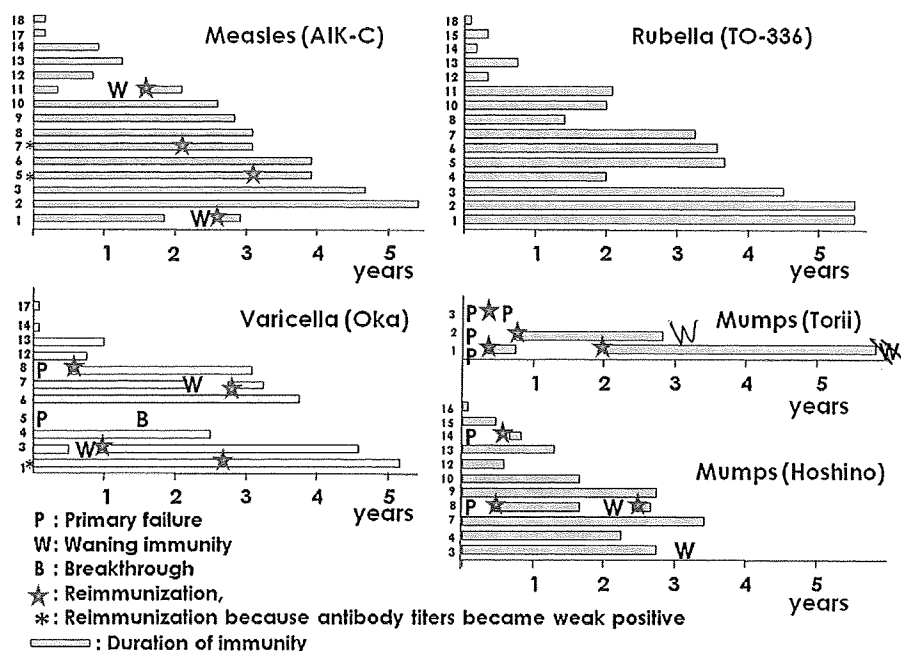


Fig. 1. Duration of immunity after immunization for measles, rubella, varicella and mumps.

Table 4
Occurrence of booster responses.

Vaccine	Strain	Patient number	Methods	Antibody titers (years and/or months after immunization)		Comments
				Before booster response	After booster response	
Measles	AIK-C	3	NT	<4 (4 years 3 months)	8 (4 years 9 months)	NT was 8 at 3 years 1 month after immunization
Rubella	TO-336	3	HI	256 (3 years 6 months)	1024 (3 years 11 months)	HI was 256 at 1 month after immunization
		10	HI	64 (5 months)	256 (10 months)	
Varicella	Oka	1	IgG (EIA)	1.2 (6 months)	5.2 (7 month)	IgG (EIA) was 20.0 at 1 month after immunization
		3	IgG (EIA)	6.7 (1 year 8 months)	11.0 (2 years 1 month)	
		3	IgG (EIA)	3.0 (3 years 3 months)	4.7 (3 years 9 months)	
		6	IgG (EIA)	1.3 (5 months)	10 (7 months)	IgG (EIA) was 3.6 at 2 months after immunization
		6	IgG (EIA)	1.9 (1 year 7 months)	9.3 (1 year 9 months)	
		6	IgG (EIA)	1.6 (2 years 7 months)	3.4 (2 years 11 months)	
Mumps	Hoshino	4	IgG (EIA)	9.2 (5 months)	69.0 (8 months)	
		7	IgG (EIA)	1.7 (4 months)	2.9 (5 months)	IgG (EIA) was 4.6 at 1 month after immunization
		7	IgG (EIA)	1.7 (6 months)	3.5 (9 months)	
		7	IgG (EIA)	2.4 (1 year 9 months)	4.2 (2 years 4 months)	
		9	IgG (EIA)	2.7 (1 year 2 months)	5.0 (1 year 10 months)	
		10	IgG (EIA)	6.3 (6 months)	36.0 (8 months)	IgG (EIA) was 9.4 at 2 months after immunization
		13	IgG (EIA)	28.0 (4 months)	54.0 (7 months)	

after measles immunization. The etiology of the fever was unclear but the patient defervesed (diagnosis for the patient was not made because no cultures were collected before antibiotic use by the attending doctor). The patient could continue other immunizations without any adverse effects thereafter.

4. Discussion

In our study, high seroconversion rates after immunizations in selected post-LDLT patients were observed for the measles, rubella, varicella and Hoshino strain of mumps. Previous reports have demonstrated various rates of seroconversion [2,7–9]. First, Rand et al. [7] immunized 18 children, aged 6–26-month-old at OLT and 15–73-month-old at immunization with measles vaccine between 1.5 and 65 months after OLT. The seroconversion rate was 41% (7/17), but only 29% (4/14) remained seropositive 6 months after immunization. Second, Kano et al. [2] immunized 13 children, aged 9 months to 17 years old at OLT, with four live-attenuated vac-

cines more than a year after OLT. The seroconversion rates were 85% (11/13) for measles, 100% (2/2) for rubella, 71% (5/7) for varicella, and 100% (6/6) for mumps. Third, Khan et al. [8] immunized 42 children, aged 0–73-month-old at OLT and 12–218-month-old at immunization with MMR or varicella vaccine 4–201 months after OLT. The seroconversion rates were 73% (19/26) for measles, 64.5% (20/31) for varicella. Fourth, Weinberg et al. [9] immunized 15 children, aged 13–76 months old at immunization with varicella vaccine more than 257–2045 days after OLT. The seroconversion rate was 87% (13/15). In our study, a larger number of children were analyzed for rubella and mumps vaccine than in these reports. The seroconversion rates, especially for measles, in our study were also generally higher than previous reports. This may be because of the more stringent criteria we established which included the immunological studies of the recipient. However, waning immunity was observed in all vaccine types except for rubella TO-336 strain during the observed period. Therefore, periodical measurement of each antibody is required. The seroconversion rates were

similar to those for healthy population except mumps Torii. It is not clear why the seroconversion rate for the Torii strain of mumps was particularly low, since the expected rate of seroconversion for recipients of the Torii strain had been reported to be greater than 90% for the healthy population [10].

The 16 episodes of booster responses in the absence of any clinical symptoms were likely due to subclinical infections. Subclinical infections after seroconversion are expected to lead to sustained protective immunity. Children who had seroconverted had no clinical disease and often had booster responses demonstrating the effectiveness of the vaccines. Although seroconversion had not been seen after varicella immunization in Patient 5, it is likely that he had partial immunity (including cellular immunity) given the mild clinical presentation of varicella, which occurred 1.5 years after immunization.

No definite adverse effects were seen in our study. The relationship between the measles immunization in Patient 12 and the fever was unclear. It is common to experience transient fever 7–10 days post immunization in healthy children, although infection secondary to transient immunosuppression by the measles vaccine might have occurred. Transient parotid swelling after mumps immunization have been seen in general population at the rate of 3.5% for this strain [11], thus this phenomena seen in one patient (Patient 9) in our study may not be due to immunosuppression. Rand et al. [7] reported no serious adverse effects had been seen except for one episode of acute rejection that had occurred 3 weeks after immunization in a patient who had OLT. However, the authors stated that the rejection and immunization were not related because the patients did not show any symptoms of measles. Weinberg et al. [9] reported that four children developed fever and four developed rashes at non-injection site (three were treated with oral acyclovir) as adverse events but all were transient. Also, Kano et al. [2] and Khan et al. [8] reported that no serious adverse effects or rejections had been seen. Therefore, immunization with live-attenuated vaccine appears to be safe among the selected post-OLT patients.

Although the trough serum concentrations of the immunosuppressants in our study were low, there may be concerns that cell-mediated immunity may be suppressed at the time of peak serum concentrations. However, we have confirmed that cell-mediated immunity (lymphocyte counts, CD4 counts, and lymphocyte proliferation in response to PHA) was within the criteria even at the high concentration of Cyclosporine in Patients 8 and 17. Furthermore, these patients did not have clinical history suggestive of immunodeficiency.

In our study, we included the humoral and cell-mediated immune status in the criteria for post-transplant immunization.

Past studies do not necessarily support the need for immunological studies from a safety standpoint [2,7–9]. However, our study suggests that documenting immunological status within the criteria may account for a better seroconversion rate. Children who do not meet our criteria and have compromised immunity are at high risk for viral infection where management strategies are limited. The appropriateness of live vaccinations in this population needs to be made on an individual basis by weighing the risk of each vaccine with the risk of acquiring the infection in the community.

To sustain good antibody titers against these pathogens, special attention must be paid to the selection of the strain, timing and the number of immunizations. Also, more clinical data should be collected to evaluate the effectiveness and safety of immunizations with live vaccines for children after OLT.

Acknowledgements

This work was supported by Health Labour Sciences Research Grant, Japan, between 2003 and 2005, and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) KAKENHI(18790735), Grant-in-Aid for Young Scientists (B), Japan, between 2006 and 2008.

References

- [1] Donati M, Zuckerman M, Dhawan A, Hadzic N, Heaton N, North-Lewis P, et al. Response to varicella immunization in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 2000;70(9):1401–4.
- [2] Kano H, Mizuta K, Sakakihara Y, Kato H, Miki Y, Shibuya N, et al. Efficacy and safety of immunization for pre- and post-liver transplant children. *Transplantation* 2002;74(4):543–50.
- [3] Lopez MJ, Thomas S. Immunization of children after solid organ transplantation. *Pediatr Clin N Am* 2003;50(6):1435–49.
- [4] Takahashi H, Saito H. Measles exportation from Japan to the United States, 1994 to 2006. *J Travel Med* 2008;15(2):82–6.
- [5] Kamiya H. Varicella vaccine. *Virus Report* 2007;4(2):66–73 [In Japanese].
- [6] Centers for Disease Control Prevention (CDC). Vaccination coverage among children in kindergarten – United States, 2006–07 school year. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(32):819–21.
- [7] Rand EB, McCarthy CA, Whittington PF. Measles vaccination after orthotopic liver transplantation. *J Pediatr* 1993;123(1):87–9.
- [8] Khan S, Erlichman J, Rand EB. Live virus immunization after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2006;10(1):78–82.
- [9] Weinberg A, Horslen SP, Kaufman SS, Jessor R, Devoll-Zabrocki A, Fleckten BL, et al. Safety and immunogenicity of varicella-zoster virus vaccine in pediatric liver and intestine transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6(3):565–8.
- [10] Shishido R, Hayami M, Hishiyama M, Isomura S, Kimura K, Horiuchi K, et al. Research on development of live-attenuated mumps vaccine (Torii strain). *Clin Virol* 1981;9(3):108–14 [In Japanese].
- [11] Nagai T, Okafuji T, Miyazaki C, Ito Y, Kamada M, Kumagai T, et al. A comparative study of the incidence of aseptic meningitis in symptomatic natural mumps patients and monovalent mumps vaccine recipients in Japan. *Vaccine* 2007;25(14):2742–7.

Basic ①

医療環境とワクチン予防可能疾患

中野貴司

独立行政法人国立病院機構 三重病院 臨床研究部 国際保健医療研究室長

はじめに

他人への伝播が危惧される感染症を患っていても、受診時にそれを認識できない場合はしばしばである。例えば熱性けいれんで受診した小児が、コプリック斑や発疹が出現する以前のカタル期であれば、麻疹の診断は誰にもできない。しかし、他人への感染力は強力である。

一方、基礎疾患や治療薬の影響により感染症が重症化しやすい受診者は多くいる。例えば、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を使用中の者が麻疹や水痘に罹患すれば、生命にかかわることもしばしばである。医療施設内での交差感染は何とか避けなければならない。

医療従事者が感染源となる場合もある。スタッフが発端者となり健康弱者である患者へ感染症が伝播した場合の影響は多大なものとなり、管理責任や法律的問題に発展することもある。

人同士が密に接し、感染源と易感染性者が共存する医療環境において、感染症伝播を完全にゼロに抑えることは極めて困難である。しかし、ワクチン予防可能疾患に対しては、①日常の備えとしての予防接種、②患者発生

後の曝露後予防、の2つの手段がある(図1)。本稿では、今回の特集で扱う麻疹、風疹、水痘、ムンプス、インフルエンザについて概説する。

日常からの備え

■接種歴、抗体価のチェック

医療従事者採用の時点で、各疾患に対する防御免疫の有無をチェックし、免疫を有しない感受性者に対してはワクチンを接種しておくことが望ましい。感染症が蔓延していた数十年前は、誰もが成人する以前に麻疹や水痘の洗礼を受け、免疫を有しない大人はほとんどいなかったが、昨今は事情が変わった。感染症患者の減少により、ワクチンという予防手段を講じていない者でも、病原体に曝露されずに成人を迎える場合がある。彼ら感受性宿主は、自らの疾病罹患により感染源となる可能性がある。

また、小児期にワクチンを接種しても、年月を経て免疫が減衰し、罹患することもある。昨今の年長児や成人における麻疹や百日咳の流行には、このような者が含まれている。ワクチンで獲得される免疫は、その強度・持続ともに自然感染よりも弱いことは事実であ

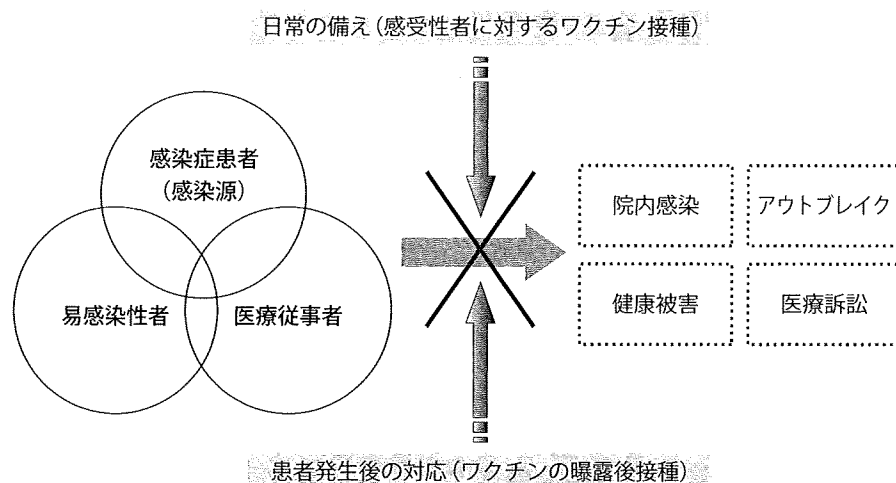


図1 医療環境とワクチン予防可能疾患～感染伝播の制御を！

る。しかしここで注意すべき点は、社会人になってから小児期感染症に罹患する者は、ワクチン接種後の免疫が減衰した者よりも、罹患歴も予防接種歴も無いことを自らは認識していない者の方が多い。その点でも、職員採用時に過去の接種歴や罹患歴を確認する意義は大きい。

各疾患に対する免疫の有無をスクリーニングする方法は、血清抗体の測定である。健康診断において、ワクチン予防可能疾患に対する抗体価検査を合わせて実施する規定や予算措置のできる事が望ましい。

抗体価の検査法

抗体価測定に際しては、どのような方法で測定するかが大切である。例えば補体結合 (Complement Fixation ; CF) 法は、感度が低く、感染後早期に抗体が陰性化するので、個体の防御免疫を評価する方法としては適切ではない。すなわち、医療従事者のワクチン予防可能疾患に対する免疫能を評価するために、CF法で抗体を測定してはいけない。中和 (Neutralization ; NT) 法は、当該ウイルス

に対する中和抗体を測定するという点で感染防御にかかわる本質的な測定法であり、型特異性も高い。しかし、ウイルスの種類ごとに異なる培養細胞が必要であり、手技は煩雑で結果を得るまでに時間を有する。酵素抗体 (Enzyme Immunoassay ; EIA) 法は、グロブリン分画別の抗体価を測定することが可能で、IgG抗体は防御免疫の有無を反映する。測定操作が比較的簡便、多数検体の処理も可能で、感度・特異度とも良好である。ただし、感度が極めて鋭敏であるために、ごく低値のウイルス特異 IgG抗体も検出され、どの程度のIgG抗体を有すれば個体が感染防御能をもつかの評価が困難な場合もある。また、測定に有する費用が高価な点、キットごとにカットオフ値が異なり測定値の絶対値が標準化されていない点などの短所がある。赤血球凝集能をもつウイルスについては、赤血球凝集抑制 (Hemagglutination Inhibition ; HI) 法による抗体価測定が可能である。本法はNT法に比して手技が簡単、EIA法よりも安価であるなどの利点はあるが、感度に劣り、例えば麻疹抗体検査としてHI法を用いると、抗体陰

性と判定された者の中に相当数の偽陰性者が含まれる。医療従事者は麻疹罹患を是非とも回避したい対象であり、抗体を有する者に接種したからといって副反応が増強するわけではない。したがって、接種対象を広く選定するという意味では有用かもしれないが、高価なワクチンを多数消費することになる。また、HI法の測定に用いる血球の入手は、近年は困難となってきている。

これらの点を総合すると、免疫の有無を評価するためにはEIA法でIgG抗体を測定するのが最も有用であるが、費用の点で問題もある。そこで、麻疹に対してはゼラチン粒子凝集 (Particle Agglutination ; PA) 法、水痘に対しては免疫粘着血球凝集反応 (Immune Adherence Hemagglutination ; IAHA) 法などの方法を用いることがある。風疹抗体は、麻疹と比較するとHI法の感度は優れている。ムンプス抗体に関してはEIA法を代用できる測定法が見当たらない(表1)。

表1 ワクチン予防可能疾患と抗体検査法

	個体防御免疫有無の判定に用いる抗体検査法
麻疹	EIA (IgG 抗体), NT, HI, PA
風疹	HI, EIA (IgG 抗体)
水痘	IAHA, EIA (IgG 抗体)
ムンプス	EIA (IgG 抗体)

インフルエンザは、ウイルスが気道粘膜へ局所感染した直後に発症し、防御免疫に関して血清抗体のもつ意味合いが他の4疾患とは少し異なる。ワクチン効果や急性感染の有無を判定するにはペア血清によるHI抗体価の変化を調べるが、個体がインフルエンザに対する防御免疫能を有するかに関して、抗体価測定で評価することは困難である。

③抗体価の評価とワクチン接種

それぞれの疾患について、どれだけの抗体価を有すれば感染を100%防ぐことができるかというデータは現状では存在しない。抗体価は低くても、病原体の体内侵入に際して、不顕性感染あるいはそれに近い症状のみを呈し、免疫のブースター効果が得られる場合がある。その一方で、修飾麻疹のように、症状は軽症でも他人への感染源となることもある。医療従事者の感染症罹患は、本人の問題だけでなく、院内での感染源として大きな影響を及ぼすことは前述した。したがって、ワクチンで防げる病気に対しては、積極的な予防策を実践することが求められる。ワクチン接種のための抗体価閾値レベルの明確な基準は未だ存在しないが、我々は三重大学医学部と共同で、実習開始前の医学部生に対しては表2に示す基準で院内感染予防策を実施して

表2 実習開始前の医学部学生へのワクチン接種基準

(三重大学医学部, 国立病院機構三重病院)

麻疹	HI 抗体価 8 倍未満の場合、EIA-IgG を再検査し、EIA-IgG8.0 未満の者に対して麻疹ワクチン (MR ワクチン) を接種する。 EIA-IgG による再検査を行わない場合は、HI 抗体価 8 倍未満の者に対して麻疹ワクチン (MR ワクチン) 接種を行う。
風疹	HI 抗体価 8 倍未満、8 倍、16 倍の者に対して風疹ワクチン (MR ワクチン) を接種する。
水痘	IAHA 抗体価 2 倍未満、2 倍の者に対して水痘ワクチンを接種する。
ムンプス	EIA-IgG 抗体価 4.0 未満の者に対してムンプスワクチンを接種する。

いる。なお本基準での接種に際して、抗体価は SRL (株) による測定値を用いた。

インフルエンザについては、前述したように医療従事者に対して防御免疫能を調べる目的で抗体検査を実施する適応はほとんどない。それよりも、毎年流行シーズン前にできるだけ高い接種率で全員に近いスタッフがワクチンを完了し、自らの発症により健康弱者である患者への感染を発生させぬよう心がけることが大切である。

■ 医療従事者への予防接種時に考慮すべき宿主要件

該当者にワクチンを接種する際には、小児の定期接種ワクチンに準じた考え方で接種を実施することが不適当な対象者でないか、接種に際して注意を要する者でないかを判断した上で、接種の可否を判断する(表 3)。予防接種ガイドライン¹⁾を参考にするとよい。

医療従事者は成人であるため、小児への接種と異なり注意を要する点は、女性への接種に際しての妊娠の有無の間診である。これは麻疹・風疹・水痘・ムンプスなど生ワクチン

接種時に適用される。接種時に妊娠していないことの確認と、接種後 2 カ月の避妊の必要性を説明する。ただし、これは生ワクチン株が妊婦体内で増殖し経胎盤感染するといった胎児への影響に関する理論的リスクによる注意事項である。実際に、妊娠と気づかず接種した例、接種後に妊娠した例においても、現状では奇形などの発生率を増加させるというデータは無い²⁾。不活化インフルエンザワクチンについては、米国では妊婦に対する接種が推奨されている³⁾。

患者発生後の対応(ワクチンの曝露後接種)

■ ワクチンの曝露後接種により期待される予防効果

① 麻疹

「麻疹に感受性で免疫学的に正常な 1 歳以上の小児・成人に対しては、感染源曝露後 72 時間以内に麻疹生ワクチンを接種すれば、発症予防が期待できる」というのが、米国小児科学会の見解²⁾である。わが国の麻疹ワクチン・MR ワクチンの添付文書には曝露後予防の指針に関する記載が無いが、国立感染症研

表 3 接種不適当者と接種要注意者

A. 接種不適当者(接種を受けることが適当でない者、これらの者に対しては接種を行わない)

- ・ 明らかな発熱(通常 37.5℃以上を指す)を呈している者
- ・ 重篤な急性疾患に罹っていることが明らかな者
- ・ 当該ワクチン液の成分により、アナフィラキシーを呈したことが明らかな者
- ・ ポリオ、麻疹、風疹の接種対象者では、妊娠していることが明らかな者
- ・ BCG の接種対象者では、ワクチンや外傷によりケロイドが認められる者
- ・ その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

B. 接種要注意者(接種判断に際して注意を要する者、接種時の健康状態や体質を勘案し接種の可否を判断する)

- ・ 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害などの基礎疾患を有する者
- ・ 前回予防接種後 2 日以内に発熱のみられた者、または全身性発疹などアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- ・ 当該ワクチン液の成分に対して、アレルギーを呈する可能性がある者
- ・ 過去にけいれんの既往がある者
- ・ 過去に免疫不全と診断されている者、先天性免疫不全の家族歴を有する者
- ・ BCG については、結核患者との長期接触など感染の疑いがある者

(文献 1 より抜粋)

表4 各疾患に対する曝露後免疫

	麻疹	風疹	水痘	ムンプス	インフルエンザ
ワクチン (能動免疫)	感染源との接触後 72時間以内であれば、 効果が期待できる可能性あり	曝露後免疫の有効性は明らかでない	感染源との接触後72時間以内であれば、効果が期待できる可能性あり	曝露後免疫の有効性は明らかでない	曝露後免疫の有効性は明らかでない
免疫グロブリン製剤 (受動免疫)	感染源との接触後6日以内であれば、 発症予防や軽症化が期待できる可能性あり	曝露後免疫の有効性は明らかでない	感染源との接触後96時間以内であれば、 発症予防や軽症化が期待できる可能性あり*	曝露後免疫の有効性は明らかでない	曝露後免疫の有効性は明らかでない

*わが国では水痘高力価免疫グロブリン製剤は認可されておらず、免疫不全宿主などに対応する際には通常のガンマグロブリン製剤を用いることになる。また、保険適用未収載である。

(文献2, 4と新添付文書より引用して作成)

研究所感染症情報センターのホームページに掲載されている「医療機関での麻疹対応ガイドライン」⁴⁾には、曝露後3日以内の接種であれば効果が期待できる可能性が記載されている。

また、能動免疫ではなく受動免疫による予防であるが、曝露後6日以内に免疫グロブリン製剤を投与すれば、発症予防あるいは軽症化効果を期待できる。これはワクチンが接種できない免疫不全宿主に対しても可能な手段である。ただし、わが国で保険適用が認められているのは、筋注用免疫グロブリン製剤のみである。

② 風疹

感受性者に対する曝露後の生ワクチン接種により、発症予防効果があるとは限らない。しかし、今後の免疫保持を考えるならば、曝露後免疫のメリットはある。

③ 水痘

米國小児科学会は、「水痘に感受性で免疫学的に正常な1歳以上の小児・成人に対しては、感染源曝露後72時間以内に水痘生ワクチンを接種すれば、発症予防が期待できる」

としている²⁾。わが国の水痘ワクチン添付文書にも、接触後72時間以内の曝露後免疫が用法として記載されている。

米国では水痘高力価免疫グロブリン製剤が認可されており、曝露後96時間以内の投与は、発症予防あるいは軽症化効果を期待できるとされる²⁾。しかしわが国では、水痘高力価免疫グロブリン製剤は認可されていないので、免疫不全宿主などに対応する際には通常のガンマグロブリン製剤を用いることになる(保険未収載)。

④ ムンプス

感受性者に対する曝露後の生ワクチン接種により、発症予防効果があるとは限らない。しかし、今後の免疫保持を考えるならば、曝露後免疫のメリットはある。

⑤ インフルエンザ

曝露後免疫の有効性は明らかでない。毎年、流行期前に確実に接種を済ませておくことが大切である。

表4に各疾患に対する曝露後免疫についてまとめた。