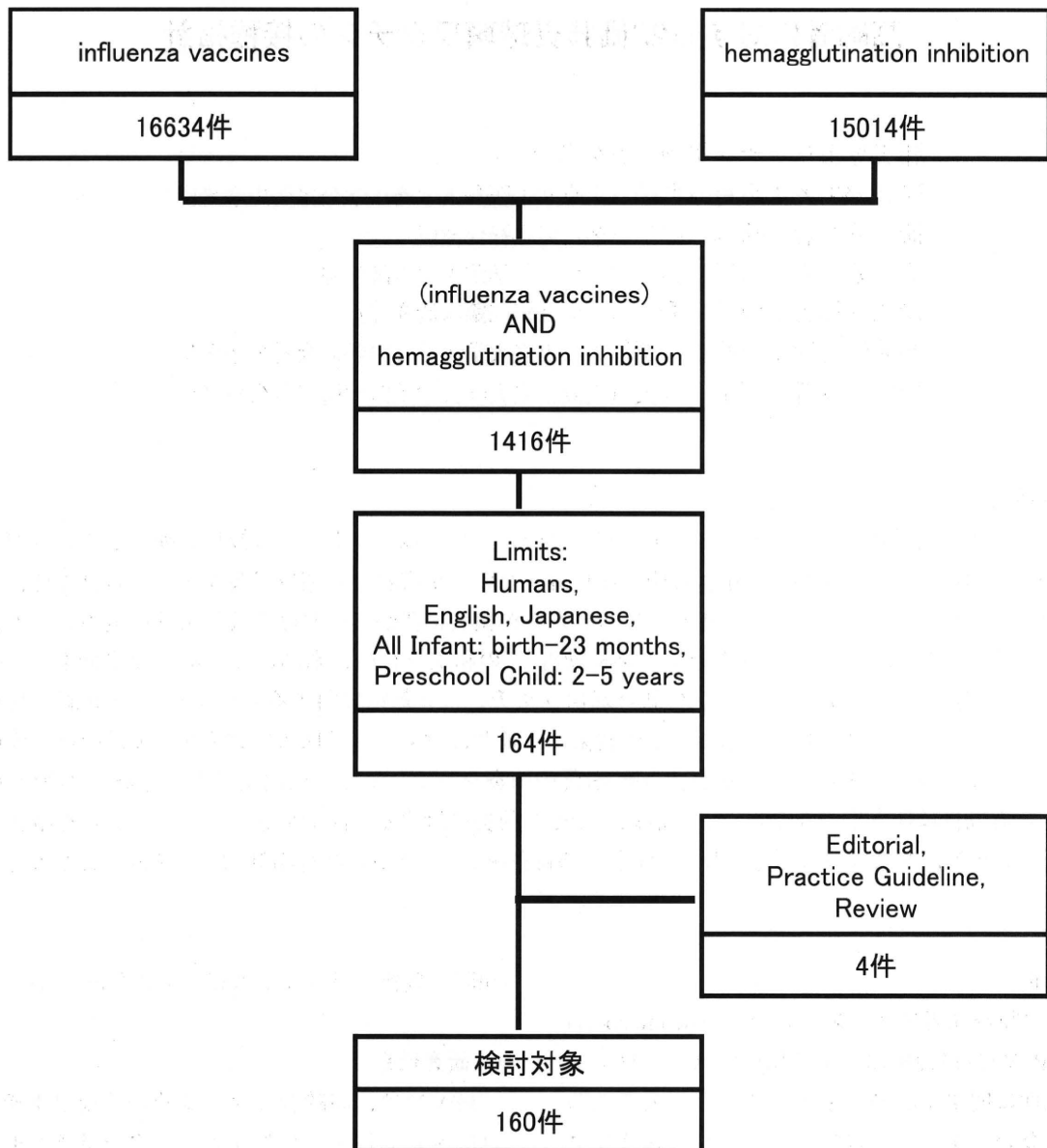


図1. 先行研究検索の流れ (PubMed 検索)



## 高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの接種指針

肺炎球菌ワクチン接種指針分科会

研究分担者：小島原典子（東京女子医科大学衛生学公衆衛生学講座）

研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市緑保健所）

研究分担者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学看護学部）

研究分担者：池松 秀之（原土井病院臨床研究部）

共同研究者：中原 薫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

### 研究要旨

欧米では、高齢者に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種を推奨しているが、我が国においてはその接種基準を含め明確な指針がない。平成21年に肺炎球菌ワクチンの再接種、インフルエンザワクチンとの同時接種を認められたこの機会に我が国における接種指針を定めるため、CDCによる1997年の肺炎球菌ワクチンの接種勧告<sup>1)</sup>の和訳を行い、米国における再接種を含めた接種指針を検討した。また、コクランの肺炎球菌ワクチンの有効性に関するレビュー<sup>2)</sup>を和訳し現状で得られるエビデンスを再評価した。その結果、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種は肺炎球菌性肺炎に対するリスクを低下させるが、全肺炎(院内肺炎を除く、全ての原因菌による肺炎)、全死亡に対する有効性は明らかでなかった。75歳以上では全肺炎に対する予防効果を認めた。これらを踏まえてわが国の臨床医家向けの「高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの接種指針(案)」を取りまとめた。

### A. 研究目的

わが国の肺炎球菌ワクチン(23-valent pneumococcal vaccine; PPV23)接種率は欧米に比べて低く、ワクチンの有効性に関する評価が定まらないため公費補助も一定でない。また、再接種、インフルエンザワクチンとの同時接種が認められたが、医療現場の認識は依然低いといえる。高齢化が急速に進むわが国では、高リスク群に効率的にPPV23接種を推奨することが重要であり、欧米の接種基準を参考にその有効性を踏まえたわが国の高齢者に対する接種指針を取りまとめることを目的とした。

### B. 研究方法

わが国におけるPPV23の有効性に関する研究は、本研究班で症例対照研究を継続中のほか、近年数本の報告を見るのみである<sup>3,4)</sup>。そこで、CDCによる1997年の肺炎球菌ワクチンの接種勧告<sup>1)</sup>、コクランの肺炎球菌ワクチンの有効性に関するレビュー<sup>2)</sup>を

和訳し現状で得られるエビデンスを再評価した。

### C. 研究結果

PPV23は、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種は肺炎球菌性肺炎に対するリスクを低下させるが、全肺炎(院内肺炎を除く、全ての原因菌による肺炎)、全死亡に対する有効性は明らかでないが、75歳以上では全肺炎に対する予防効果を認めた。これらを踏まえてわが国の臨床医家向けの「高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの接種指針(案)」を取りまとめた。

### D. 考察

わが国の人口の高齢化は著しく、2005年、老年人口割合は20.2%であったが、今後急速に増加すると予想される<sup>5)</sup>。わが国における肺炎の受療率は34(外来7、入院27、人口10万対)であり(平成17年厚生労働省患者調査)、死亡率は91.6(男性99.9、女性83.7、人口10万対)、死亡順位は第4位、年間死亡者は約11

万人である(平成20年人口動態調査)。受療率、死亡率とも年齢とともに増加し、90歳以上の男性では死亡順位1位である。一般に肺炎は、原因菌が大きく異なることから発症場所別に「市中肺炎(CAP)」、「院内肺炎(HAP)」に分けられるが、近年その中間となる介護施設入所者やデイケア通所者などに発生する「医療ケア関連肺炎(HCAP)」が問題となっている。本指針では、CAPとHCAPにつき述べることとする。

*S pneumoniae*は、高齢者および基礎疾患を有する人における肺炎の原因菌の30~40%を占め<sup>6,7)</sup>、米国疾病管理センター(CDC)は、高齢者に対しワクチン接種の肺炎の予防効果および費用対効果を認め、インフルエンザワクチン<sup>8)</sup>とPPV23の接種を推奨している<sup>1)</sup>。わが国におけるPPV23接種率は依然低く、2009年10月より再接種、インフルエンザワクチンとの同時接種が認められるようになったが臨床現場での認識が低いことが問題となっている<sup>9)</sup>。また、PPV23の有効性に対する認識の違いから行政補助が一定でないまま、2010年11月現在全国において公費助成を行う自治体は385カ所に達している(MSD内部資料)。

本指針は臨床医家を対象とした、高齢者に対するPPV23接種について取りまとめたものである。2歳未満の乳幼児はPPV23の適応がなく、7価ワクチンタンパク結合型ワクチン(conjugate heptavalent vaccine; PCV7)(4,6B,9V,14,18C,19F,23F)については検討していないことを明記した。PPV23接種は肺炎球菌性肺炎を予防し、肺炎球菌性肺炎による死亡を減少させ<sup>3)</sup>、インフルエンザワクチンとの併用で75歳以上のすべての肺炎に効果が期待できることを明確にした。

## E. 結論

PPV23は、高齢者の肺炎球菌性肺炎に対する予防効果をみとめ、75歳以上に対しては全肺炎の予防効果が期待できるが、65-74歳の全肺炎、65歳以上の全死亡のリスクは低下させない。75歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチンとの同時接種の有効性の検証が必要である。

## 文献

- 1) CDC: Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 46(RR-8):1-23, 1997.

- 2) Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub2.
- 3) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al :Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents : double blind, randomised and placebo controlled trial. BMJ 2010;340:c1004 doi:10.1136/bmj.c1004
- 4) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al : Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. Vaccine 28: 7063-7069, 2010.
- 5) 厚生統計協会：衛生の主要指標、人口動態、死亡。国民衛生の動向・厚生指標(増刊)、56：49-61, 2009.
- 6) Saito A, Kohno S, Matsushita T, et al. Prospective multicenter study of the Causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. J Infect Chemother 2006; 12:63-69.
- 7) Ishida, Hashimoto T, Arita M, et al. A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology. J Infect Chemother 2004; 10:359-363.
- 8) CDC: Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 57(RR-7):1-60, 2008.
- 9) 鈴木幹三、広瀬かおる、林嘉光 高齢者入所施設における肺炎球菌ワクチン同時接種及び再接種に対する認識と対応についての調査 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 分担研究報告書 2009
- 10) 鷺尾昌一、今村桃子、井手三郎、他：肺炎球菌ワクチンの公費補助の目的と背景、全国の自治体の聞き取り調査より。臨床と研究 85(6): 863-866, 2008.
- 11) MSD株式会社：社内資料。
- 12) Nichol KL: The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine 17: S91-S93, 1999.

- 13) Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al: Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older; a prospective study. Lancet 357: 1008-1011, 2001.
- 14) Hung IFN, Leung AYM, Chu DWS, et al: Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: A prospective cohort study. CID 51: 1007-1016, 2010.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

---

---

## 高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの接種指針

---

---

肺炎球菌ワクチン接種指針分科会
-----------------

研究分担者	小島原典子	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学講座
研究分担者	鈴木幹三	名古屋市緑保健所
研究分担者	鷺尾昌一	聖マリア学院大学看護学部
研究分担者	池松秀之	原土井病院臨床研究部
研究協力者	中原 薫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究代表者	廣田良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

## はじめに

現行の肺炎球菌ワクチン(Pneumovax<sup>®</sup> NP、以下PPV23と略す)には、*Streptococcus pneumoniae*の23種類の莢膜多糖体抗原(血清型1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B,17F,18C,19A,19F,20,22F,23F,33F)が含まれている。この23価ワクチンは日本では1992年に承認され、ワクチンの1回接種量(0.5mL)には各莢膜多糖体抗原が25 $\mu$ g含まれる。1回の筋肉(または皮下)注射にてほとんどの高齢者において肺炎球菌感染症の発症防御レベルと言われる抗体濃度1 $\mu$ g/ml以上に上昇すると報告されている<sup>(1)</sup>。また、世界各国において薬剤耐性*S. pneumoniae* (DRSP)株が広く蔓延し、高度のペニシリン耐性および多剤耐性により肺炎球菌感染症の治療に抵抗し抗菌薬療法が困難になっているため、ワクチン接種による予防の必要性が一層強調されている。

一般に肺炎は、原因菌が大きく異なることから発症場所別に「市中肺炎(CAP)」、「院内肺炎(HAP)」に分けられるが、近年その中間となる介護施設入所者やデイケア通所者などに発生する「医療ケア関連肺炎(HCAP)」が問題となっている。本指針でいう肺炎とはCAPとHCAPとし、高齢者に対するPPV23接種について述べることとする。

参考：2歳未満の乳幼児には23価肺炎球菌ワクチンは適応がなく、7価ワクチンタンパク結合型ワクチン(conjugate heptavalent vaccine;PCV7)(4,6B,9V,14,18C,19F,23F)を用いる。

Q1

わが国の高齢者において肺炎の罹患率と死亡率はどのくらいか。そのうち肺炎球菌による感染症はどのくらいか。

A1

わが国における肺炎の受療率は34人口10万対(外来7、入院27)であり(平成17年厚生労働省患者調査)、死亡率は91.6(男性99.9、女性83.7)、死亡順位は人口10万対第4位で年間死亡者は約11万人である(平成20年人口動態調査)<sup>(2)</sup>。

受療率、死亡率とも年齢とともに増加し、90歳以上の男性では死亡順位1位である。*S pneumoniae*は、高齢者および基礎疾患を有する人における肺炎の原因菌の30~40%を占めており<sup>(3,4)</sup>死亡にも関与していると考えられる。

## Q2

### 肺炎球菌感染症のリスク因子と接種対象はなにか。

## A2

#### リスク因子 <sup>(5)</sup>

- 1 免疫抑制状態
- 2 臓器、骨髄移植
- 3 アルキル化剤、コルチコステロイドなどによる治療
- 4 慢性腎不全またはネフローゼ症候群

#### 接種対象者 <sup>(5)</sup>

- 1 65歳以上の高齢者
- 2 慢性疾患に罹患している2～64歳の患者
- 3 無脾症である2～64歳の患者
- 4 特殊な環境あるいは社会的状況で生活している2～64歳の人々
- 5 免疫不全患者

リスク因子のうち、免疫抑制状態とは先天性免疫不全、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキン病、全身性悪性疾患があげられる。成人では、慢性心疾患(例:うっ血性心不全や心筋症)、慢性呼吸器疾患(慢性閉塞性肺疾患(COPD)や肺気腫症)、肝硬変、糖尿病、アルコール性肝疾患などの患者で肺炎球菌感染の発生率が高い<sup>(6-8)</sup>。脾摘では、脾臓の欠損によって血流から細菌莢膜を除去することが困難になるため、肺炎球菌感染のリスクが最も高い。2歳以上の免疫不全患者、コルチコステロイドの長期的全身投与を含む免疫抑制化学療法を受けている患者も接種対象者である。ホジキン病患者または臓器／骨髄移植を予定している患者に対して癌化学療法もしくは他の免疫抑制療法が考慮されている場合、ワクチン接種後、少なくとも2週間の間隔をとって免疫抑制療法を開始する。化学療法または放射線療法の実施期間中にワクチンを接種することは回避すべきである。2～64歳の先住民、介護施設などの長期療養施設の入居者についてはワクチンの接種歴を把握しておくべきである。無症候性／症候性HIV感染患者には、診断の確定直後にワクチンを接種する。



Q3

肺炎球菌ワクチンの抗体レベルの持続期間はどのくらいか。

A3

健康な成人に接種した場合、大多数の肺炎球菌ワクチン抗原に対する抗体レベルは上昇し、少なくとも5年間は持続するとされている。

但し、高齢者、脾臓摘出術を受けた患者、透析が必要な腎疾患患者、臓器移植患者の場合一部に5年以内に抗体レベルの低下が見られる<sup>(9-14)</sup>。ホジキン病患者<sup>(15)</sup>および多発性骨髄腫患者<sup>(16)</sup>ではワクチン接種後に抗体濃度が上がりにくい、または急速に低下することがある。

**Q4****肺炎球菌ワクチンの副反応はなにか。****A4**

約半数に接種後48時間以内に接種部位の疼痛、紅斑、腫脹が発生するが重篤な全身性副反応は稀である。

一般にPPV23は、安全であると考えられている。接種後約半数に48時間以内に軽度の局所副反応(接種部位の疼痛、紅斑、腫脹)が発生する。中等度の全身性反応(発熱、筋肉痛)やより重篤な局所反応(局所硬結)が発生することは稀である。肺炎球菌ワクチン接種後に重篤な全身性副反応(アナフィラキシー反応)の発生は報告されていない<sup>(5,12,17)</sup>。

**Q5**

**肺炎球菌ワクチンの再接種が勧められる対象はなにか。  
副反応はなにか。**

**A5**

重度の肺炎球菌感染のリスクが高い2歳以上の人々、および肺炎球菌抗体レベルが急速に低下する可能性がある人々に対しては、1回の再接種が推奨される。4年未満の再接種に比べ4年以上では有害な副反応の発生は少ない。

PPV23の接種後5～10年経過すると血清型特異抗体レベルが低下するが、特に急速に低下する集団が存在する<sup>(9-14)</sup>。防御レベルを維持するためにはワクチンの再接種が必要であるが、抗体濃度のみでワクチンの再接種の適応を正確に定義することは難しい。14価ワクチンの接種後2年以内に再接種を受けた成人では、初回接種後よりも重篤な局所反応(アルツス型反応)が認められた<sup>(5,18)</sup>。その後の研究では、4年以上の間隔をおけば再接種は有害な副反応の発生率を上昇させないと言われている<sup>(5,19,20)</sup>。重度の肺炎球菌感染のリスクが高い2歳以上、および肺炎球菌抗体レベルが急速に低下する可能性がある人々に対しては、1回の再接種が推奨される(わが国では平成21年10月添付文書の改訂)<sup>(21)</sup>。65歳以上の高齢者については、5年以上前にワクチン接種を受け、初回接種時の年齢が65歳未満であった場合に第2回目の接種が必要である。ワクチン接種歴が不明の高齢者には、ワクチン接種を1回実施すべきである。PPV23の追加接種の必要性は不明であり、3回以上接種した場合の安全性については十分なデータが報告されていないため、第2回目の接種後の再接種は一般に推奨されていない<sup>(22)</sup>。必要以上のワクチン接種を回避するために、ワクチン接種を受けた全員に証明書を付与することが望ましい。ただし、記録が存在しない場合でも患者から口頭で入手した接種歴に基づいてワクチン接種の有無を判定すべきである。

**Q6**

**高齢者に対する肺炎球菌ワクチンは、侵襲性肺炎球菌性感染症、全肺炎、全死亡のリスクを低下させるか。**

**A6**

(ワクチン血清型と一致する)侵襲性肺炎球菌性感染症に対する有効性は認められている、肺炎、全死亡に対する有効性は確率していない。

9件の無作為化比較試験(RCT)のメタアナリシスでは、PPV23が、一般成人集団における菌血症を伴う肺炎球菌性肺炎の発生率を低下させると結論付けられている<sup>(23)</sup>が、ワクチンに含まれる血清型と異なる型については予防効果は認められなかった<sup>(24)</sup>。わが国の老人介護施設入所者を対象とした研究<sup>(25)</sup>でも、PPV23は肺炎球菌性肺炎を予防し、肺炎球菌性肺炎による死亡を減少させることが明らかとなった。22件の研究を検討したコクランレビュー(15件48,656例のRCTと7件62,294例のnon-RCT)では、RCTのメタアナリシスの結果、PPV23は侵襲性肺炎球菌性感染症(OR 0.26, 95% CI 0.15–0.46)、全肺炎(OR 0.71, 95% CI 0.52–0.97)に対して有効であったが、全死亡症例(OR 0.87, 95% CI 0.69–1.10)に対するワクチン接種の有効性は示されなかった<sup>(26)</sup>。

**Q7**

**高齢者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用は、肺炎による入院、全死亡のリスクを低下させるか。**

**A7**

高齢者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用は、肺炎による入院、全死亡のリスクを低下させる。

インフルエンザワクチンとの併用を検討したKoivulaら<sup>(27)</sup>のRCTでは、全死亡に対するPPV23の有効性が示された。香港では、高齢者に対する大規模コホート研究によりインフルエンザワクチンとPPV23の併用効果が明らかにされた。これをもって香港政府は、慢性の基礎疾患のある高齢者にインフルエンザワクチンに加え肺炎球菌ワクチンを接種する費用の無料化を決定した<sup>(28)</sup>。日本人に対するRCT(PPV23接種群(n=394)、非接種群(n=392))では、インフルエンザワクチンを接種された75歳以上の高齢者においては、PPV23接種後2年間の全肺炎による入院を減少させたが(P=0.039)、65歳以上では減少させなかった(P=0.183)<sup>(29)</sup>。わが国では、2009年10月にPPV23とインフルエンザワクチンとの同時接種及び再接種が承認されたが、依然認識が低いことが指摘されている<sup>(30)</sup>。

## References

- (1) Kojimahara N, Yamaguchi N. Antibody levels in response to Influenza and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in elder diabetes patients. *J.J.A. Inf.D.* 2007; 81:602-6.
- (2) 厚生統計協会.国民衛生の動向・厚生指標.57,2010.
- (3) Saito A, Kohno S, Matsushita T, et al. Prospective multicenter study of the Causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother.* 2006; 12:63-69.
- (4) Ishida, Hashimoto T, Arita M, et al. A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology. *J Infect Chemother* 2004; 10:359-363.
- (5) CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR* 46(RR-8) 1997; 1-24.
- (6) Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986; 146:2179-85.
- (7) Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. Churchill Livingstone, 1994; 1811-26.
- (8) CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immunoglobulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 1993; 42(No. RR-4):1-18.
- (9) Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Long-term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983; 173:270-5.
- (10) Mufson MA, Krause HE, Schiffman G, Hughey DF. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci* 1987; 293:279-89.
- (11) Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr, eds. *Vaccines*.
- (12) Vella PP, McLean AA, Woodhour AF, Weibel RE, Hilleman MR. Persistence of pneumococcal antibodies in human subjects following vaccination. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 164:435-8.
- (13) Hilleman MR, Carlson AJ, McLean AA, Vella PP, Weibel RE, Woodhour AF. *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide vaccine: age and dose responses, safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenza vaccines. *Rev Infect Dis* 1981; 3(suppl):S31-S42.
- (14) Kraus C, Fischer S, Ansorg R, Hüttemann U. Pneumococcal antibodies (IgG, IgM) in patients with chronic obstructive lung disease 3 years after pneumococcal vaccination. *Med Microbiol Immunol* 1985; 174:51-8.
- (15) Minor DR, Schiffman G, McIntosh LS. Response of patients with Hodgkin's disease to pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med* 1979; 90:887-92.
- (16) Schmid GP, Smith RP, Baltch AL, Hall CA, Schiffman G. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with multiple myeloma. *J Infect Dis* 1981; 143:590-7.
- (17) Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:2666-77.
- (18) Borgoño JM, McLean AA, Vella PP, et al. Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978; 157: 148-54.
- (19) Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Reactivity and antibody responses of volunteers given two or three doses of pneumococcal vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984; 177:220-5.
- (20) Rigau-Perez JG, Overturf GD, Chan LS, Weiss J, Powars D. Reactions to booster pneumococcal vaccination in patients with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2:199-202.
- (21) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/10/dl/s1018-2j.pdf>
- (22) Snow R, Babish JD, McBean AM. Is there any connection between a second pneumonia shot and hospitalization among Medicare beneficiaries? *Pub Hlth Rep* 1995; 110:720-5.
- (23) Musher, D.M. et al. *J.Infect.Dis.* 201;516,2010
- (24) Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325:1453-60.
- (25) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents : double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1004 doi:10.1136/bmj.c1004
- (26) Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub2.
- (27) Koivula I, Sten M, et al. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: A randomized, single-blind populationbased trial. *Am J Med* 1997; 103:281-90.
- (28) Hung IFN, Leung AYM, Chu DWS, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination:A prospective cohort study. *CID* 51: 1007-1016, 2010.
- (29) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *vaccine* 2010; 28:7063-9.
- (30) 鈴木幹三、広瀬かおる、林嘉光.高齢者入所施設における肺炎球菌ワクチン同時接種及び再接種に対する認識と対応についての調査.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分担研究報告書.2010.

## インフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの接種政策の評価指針に関する研究

研究分担者：星 淑玲（筑波大学大学院人間総合研究科ヒューマン・ケア科学専攻保健医療政策学研究員）

研究分担者：井手 三郎（聖マリア学院大学看護学部教授）

研究協力者：佐々木八千代（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学研究員）

研究協力者：大久保一郎（筑波大学大学院人間総合研究科ヒューマン・ケア科学専攻保健医療政策学教授）

### 研究要旨

インフルエンザ・肺炎球菌ワクチンの接種政策の評価指針に関する研究の第一段階として、昨年度は「予防接種」に取り巻く世界の状況について調べるとともに、WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes (2008)の各章末にある勧告の和訳に着手した。本年度は、そのWHOの指針に沿って、インフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの接種政策の評価についての留意点をまとめた。

### A. 研究目的

予防接種の費用効果分析はその重要性から多くの研究者によって実施されてきた。その成果は諸外国の予防接種プログラムの実施に関する政策に利用され、中には効率性の関連から見送られる例もある。保健医療全般に対する経済評価の指針がすでに多数存在しているにもかかわらず、2008年12月WHOは予防接種プログラムに特化した指針を公表した。我々は、WHOの指針に基づきインフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの予防接種プログラムについて経済評価する際の留意事項をまとめた。

報告書の和訳を参照)を対応しながら、これらの接種プログラムの経済評価を行う際の留意事項をまとめる。

### B. 研究方法

PubMed (2006-2010)を用いて、インフルエンザワクチン(対象者:乳幼児~小中学生、高齢者、妊婦)、23価肺炎球菌ワクチン(対象者:高齢者)および7価肺炎球菌(対象者:5歳未満乳幼児)の費用対効果分析の文献を検索し、その内容をWHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes (2008)の各章のRecommendation(平成21年度インフルエンザおよび近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫研究 総括・分担研究報告書度の

C. 研究結果

モデルを用いてインフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチン予防接種の経済評価を行う際の留意事項

ワクチン	インフルエンザワクチン	23 価肺炎球菌ワクチン	インフルエンザワクチン	7 価肺炎球菌ワクチン	インフルエンザワクチン
接種対象者	65 歳以上高齢者	65 歳以上高齢者	乳幼児、小学生・中学生	5 歳未満乳幼児	妊婦、妊娠予定者
1. 研究の枠組					
・競合する代替案	「プログラム未実施」と「プログラム実施」と比較する。 「プログラム未実施」では接種率は 0% とする。あるいは、任意接種として実施されている場合はその実際の接種率とする。 「プログラム実施」では接種率は 100% とする。あるいは、自己負担額によって接種率が異なると想定される場合は負担額に応じた接種率を用いる。さらに可能であれば、集団免疫を考慮したプログラムを設定する。				
・評価手法	質調整生存年(QALY, Quality adjusted life years)をアウトカムとする費用効用分析(Cost-utility analysis, CUA)、または救命年(Years of life saved, YOLS)をアウトカムとする費用効果分析(Cost-effectiveness analysis, CEA)。				
・視点・立場	社会全体の視点、または、支払者の視点				
・時間枠と分析の時間水平* (*Time horizon: 主要な健康や経済的な成果を把握するに十分なほどはるか将来まで広げて捉えなければならぬ)	ワクチン効果に合わせて時間枠を 1 年とする。1 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する。	ワクチン効果に合わせて時間枠は 5 年とする。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する。	ワクチン効果に合わせて時間枠を 1 年とする。1 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する。 罹患またはワクチン由来の後遺症の時間水平は平均余命に合わす。	菌血症や髄膜炎は 5 歳未満児に特に多いため、モデルの時間水平は 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する。 罹患またはワクチン由来の後遺症の時間水平は平均余命に合わす。	ワクチン効果に合わせて時間枠を 1 年とする。1 年目の時点で生存しているものはその時点に応じた平均余命まで生きられると仮定する。 なお、母親からの受動免疫が考えられるため、生後 6 ヶ月までの乳児のインフルエンザ関連疾患を追加してモデルに組み入れることもできる。その場合、インフルエンザ罹患に起因する後遺症の時間水平は平均余命に合わす。
・モデルの種類	判断樹モデル	マルコフ・モデル	判断樹モデル(その後の後遺症に関してはマルコフ・モデル)	マルコフ・モデル	判断樹モデル(生後 6 か月までの乳幼児のインフルエンザ)



	同居家族への感染予防を考慮する場合は、結果(効果、費用、及びICER)の内訳を報告できるようにデザインする。		二次感染の予防（兄弟、両親への感染）を考慮する場合は、結果(効果、費用、及びICER)の内訳を報告できるようにデザインする。	集団免疫を考慮する場合は、結果(効果、費用、及びICER)の内訳を報告できるようにデザインする。 *接種率の変化に伴う疾病の罹患率の動的变化を捉えるため、WHO は dynamic transmission model の使用を推奨している。しかし、モデルの複雑化とそれに伴うデータの不足が予測されるため、現時点では多くの研究はダイナミックモデルを用いていない	関連疾患を追加としてモデル組み入れる場合はマルコフ・モデルを用いる。 妊婦、乳児) に対する結果(効果、費用、及び ICER)の内訳を報告できるようにデザインする。
2. モデルに組み入れる費用					
<ul style="list-style-type: none"> <li>保健医療費</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>接種費用(技術料を含む)、関連疾病に罹患した場合の医療費。</li> </ul>	左同様	<ul style="list-style-type: none"> <li>接種費用(技術料を含む)、関連疾病に罹患した場合の医療費、後遺症が残る場合の医療費(余命まで続く)。</li> </ul>	左同様	<ul style="list-style-type: none"> <li>接種費用(技術料を含む)、関連疾病に罹患した場合の医療費。 胎児に対する影響を及ぼす場合の関連する医療費、または、乳児(受動免疫が考えられる期間まで)のインフルエンザ罹患時の医療費、後遺症が残る場合の医療費(余命まで続く)を追加できる。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>生産性損失(社会全体の視点から評価を行うときに組み入れる)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>考慮すべき時間： <ol style="list-style-type: none"> <li>本人の接種および治療のために費やされる時間。</li> <li>Care-giverの時間(ケア</li> </ol> </li> </ul>	左同様	<ul style="list-style-type: none"> <li>考慮すべき時間：接種および治療・看病のために費やされる Care-giver 時間。</li> </ul>	左同様	<ul style="list-style-type: none"> <li>考慮すべき時間：治療のために費やされる時間(接種は産前検査に合わせて行うため、接種に伴う生産性損失は</li> </ul>

<p>をすためるに費やされる時間。)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・時間単価は年齢に応じた1時間の賃金(賃金構造基本統計調査から求める)。</li> <li>・計算方法: 時間×時間単価。(但し、他の費用と比べ、相対的に金小さいと考えられる場合、省略することも可。)</li> </ul>	<p>・時間単価は女性全体の、または、接種対象児を持つ女性の平均年齢に応じた1時間の賃金(賃金構造基本統計調査から求める)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・計算方法: 時間×時間単価</li> </ul>	<p>考慮しない)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・時間単価は、妊婦の平均年齢に応じた1時間の賃金(賃金構造基本統計調査から求める)。</li> <li>・計算方法: 時間×時間単価</li> </ul>
<p>対象とする疾患及びそれに関連する疾患以外の費用は含めない 異なる年度に報告された費用を用いる場合、それぞれの費用は直近の年を基準年として物価指数を用いて調整する。但し、物価指数に大きな変化がなければ、感度分析でその変化が表現されるため、省略できる。</p>		
<p>3. ワクチン効果</p>		
<p>4. 割引率</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ワクチンの効能は可能な限りシステムマチック・レビューに基づく。</li> <li>・接種に伴う有害事象が分析の結果に大きな影響を与える可能性がある場合、費用と効果の両方に有害事象を組み入れるべきである。</li> </ul>	
<p>費用も効果も3%を用いる(感度分析では0%と5%を用いる)。</p>		
<p>5. 増分費用効果の推定方法</p>		
	<p>決定論的推定(Deterministic estimation)と確率的推定(Stochastic estimation)的推定の両方を行うことが望ましい。前者はモデルに変数(確率、費用、ワクチン効果)の最適値を入れ、ICERの点推定値を示す方法。後者はモデルに変数の上限・下限値および分布を入れ、1000回またはそれ以上のモンテカルロシミュレーションを行い、ICERの統計値(平均値、中央値、2.5パーセンタイル、97.5パーセンタイル)で示す方法。</p>	
<p>6. 増分費用効果比の解釈 (Cost-effective の判断基準)</p>		
	<p>費用効果分析の結果(ICER)は予防接種プログラムの採択の有無の判断に使用される唯一の判断基準ではないが、意思決定の過程で使用される重要な判断基準である。すなわち、高いICERは直ちにその接種プログラムの実施を否定するものではないが、他の効率性の高いプログラムと比較すると採用される可能</p>	

性が低くなる。

1. WHOは評価結果を各国のGDPを用いて、ICERの解釈基準を次のように示している。

'highly cost-effective'

ICER < 1人当たりGDP

'cost-effective'

1人あたりGDP < ICER < 1人当たりGDPの3倍

'cost ineffective'

ICER > 1人当たりGDPの3倍

2. 米国のワクチン開発プライオリティ委員会 (Committee to Study Priority for Vaccine Development) はICERを用いて費用効果分析を4つのレベルに分けることを提案している。

Level I Most favorable

saved money and QALYs

Level II More favorable

cost < US\$10,000 per QALY saved

Level III Favorable

cost > US\$10,000 and < US\$100,000 per QALY saved

Level IV Less favorable

cost > US\$100,000 per QALY saved

3. 我が国では公衆衛生プログラムの経済評価におけるICERの解釈に関する判断基準、すなわちWillingness to pay (以下WTPとする)についての報告がないが、Shiroiwaら(2009)は医療介入のWTPは1QALY当たり500万円と報告している。

#### D. E. 考察および結論

2008年12月にWHOは予防接種プログラムに特化した指針を公表した。我々は、このWHOの指針に基づきわが国における高齢者・小中学生・妊婦のインフルエンザワクチン接種、高齢者の23価肺炎球菌ワクチンの接種、および乳幼児の7価肺炎球菌ワクチン接種に焦点を絞り、経済評価を行う際、または関連文献を利用する際の留意点をまとめ報告書とした。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 参考文献

- 1) World Health Organization. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. 2008 Geneva, Switzerland.
- 2) Jit M, Cromer D, Baguelin M, Stowe J, Andrews N, Miller E. The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales. *Vaccine*. 2010 Nov 2.
- 3) Roberts S, Hollier LM, Sheffield J, et al. Cost-Effectiveness of Universal Influenza Vaccination in a Pregnant Population. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1323-9.
- 4) Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM et al. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination in children. *Emerg Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1548-58.
- 5) Luce BR, Nichol KL, Belshe RB, Frick KD, Li SX, Boscoe A, Rousculp MD, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness of live attenuated influenza vaccine versus inactivated influenza vaccine among children aged 24-59 months in the United States. *Vaccine*. 2008 Jun 2;26(23):2841-8.
- 6) Heini Salo<sup>a</sup>, Terhi Kilpi, Harri Sintonen, Miika Linna,

Ville Peltola and Terho Heikkinen. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine* 2006; 24(23):4934-41.

- 7) Marchetti M, Künel UM, Colombo GL, Esposito S, Principi N. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccin*. 2007 Jan-Feb;3(1):14-22.
- 8) Esposito S, Marchisio P, Bosis S, Lambertini L, Claut L, Faelli N, Bianchi C, Colombo GL, Principi N. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. *Vaccine*. 2006 Jan 30;24(5):629-35.
- 9) Salleras L, Navas E, Domínguez A, Ibáñez D, Prat A, Garrido P, Asenjo MA, Torner N. Economic benefits for the family of inactivated subunit virosomal influenza vaccination of healthy children aged 3-14 years during the annual health examination in private paediatric offices. *Vaccine*. 2009 May 26;27(25-26):3454-8.
- 10) Navas E, Salleras L, Domínguez A, Ibáñez D, Prat A, Sentí J, Garrido P. Cost-effectiveness analysis of inactivated virosomal subunit influenza vaccination in children aged 3-14 years from the provider and societal perspectives. *Vaccine*. 2007 Apr 20;25(16):3233-9.
- 11) Committee to Study Priorities for Vaccine Development, Division of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine. *Vaccine for the 21st century: a tool for decision making*. Washington DC: National Academy Press, 2000.
- 12) Shirowa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ*. 2010 Apr;19(4):422-37.