

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

症例対照研究によるロタウイルスワクチンの有効性評価（2015 シーズン）

研究協力者 荒木 薫 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野 大学院生
研究分担者 原 めぐみ 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野 講師
研究協力者 高崎 好生 高崎小児科医院 院長
研究協力者 進藤 静生 しんどう小児科 院長
研究協力者 山下 祐二 やました小児科医院 院長
研究協力者 横山 隆人 横山小児科医院 院長
研究協力者 清松 由美 きよまつ小児科医院 院長

研究要旨

日本では、2011年よりロタウイルスワクチンが使用されているが、ワクチン導入後の一般集団における前向き調査での有効性の報告はまだない。我々はロタウイルスワクチンの有効性を対象者の特性などの交絡因子を補正したうえで評価することを目的とし、2014年より佐賀県及び福岡県内の小児医療機関12施設において、2か月以上3歳未満の乳幼児を対象に多施設共同症例対照研究（test-negative design）を実施している。急性胃腸炎症状（嘔吐、下痢、他症状として発熱、けいれんも伴うことがある）で受診した乳幼児には全例「迅速検査」を実施し、陽性の場合を症例、陰性の場合を対照とし、2015シーズンは症例420人対照627人より、自記式調査票および診療情報から性、年齢、出生体重、母乳育児の有無、基礎疾患、集団保育の有無、居住地、両親の年齢、同胞の有無、症状、ロタウイルスワクチン接種歴、ワクチンの種類、接種回数、最終接種日、胃腸炎症状（発症日、受診日、症状）、迅速検査結果、治療（外来内服治療、点滴、入院など）の情報を得た。症例群は対照群に比べて月齢、集団保育されている児の割合と同胞がいる児の割合が有意に高く、臨床症状における重症度も有意に高かった。月齢、集団保育の有無、同胞の有無、母乳の有無、重症度を説明変数として調整したワクチン有効率は81%（95% CI：73.4-86.5）であった。今後は2014シーズンと併せた解析を行いPCRに基づいたウイルスの型別やワクチンの種類別に有効率を検討する予定である。

A. 研究目的

ロタウイルスは乳幼児の急性重症急性胃腸炎の主な原因ウイルスである。世界中では5歳以下の乳幼児のうち、年間約2300万人が外来を受診し、約230万人が入院を必要としている¹⁾。また、発展途上国を中心に推定43万人が死亡している²⁾。衛生環境のよい先進国では重症脱水による死亡例はまれであるが、入院治療費などの経済的負担³⁾や、脳炎脳症⁴⁾、筋炎⁵⁾、突然死⁶⁾などの合併症が問題となっている。我が国でも6歳未満の小児のうち年間約80万人がロタウイルス胃腸炎で外来を受診⁷⁾、5歳未満の7800人が入院しており⁸⁾、家族や医療機関にとっても、その疾病負担は大きいと考えられる。

日本では、ロタウイルス胃腸炎の重症化を予防す

る目的で、2011年11月より弱毒化ヒトロタウイルスワクチン（Rotarix[®]: GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium）が、2012年7月より5価再集合体ロタウイルスワクチン（RotaTeq[®]: Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jerzy, USA）が、それぞれ開始された。販売前の臨床試験では、入院を含む重症ロタウイルス胃腸炎に対して、高い有効性（efficacy）が報告されている（79-96%）^{9,10)}。しかし、臨床試験は、管理された厳密な体制での評価であり、実際の一般集団下で得られる有効性（effectiveness）を評価することが必要である。

我々はスクリーニング法を用いて、発売直後の2011年から13年のロタウイルスワクチンの有効性を算出し、2016年4月に日本で初めてのロタウ

イルスワクチンの有効性として報告した¹¹⁾。しかし、対象者の保健行動や受診行動、基礎疾患などの交絡要因の考慮はしておらず、引き続き症例対照研究を用いた前向き調査を実施することが課題であった。

今回、test-negative design を用いて有効性の評価を行った。この手法は比較的新しい研究デザインで、諸外国のロタウイルスワクチンの有効性の評価方法としても多く見受けられる¹²⁻¹⁴⁾。流行期に嘔吐下痢症状を来し受診した患者を対象とし、全患者に迅速診断を施行し、ロタウイルス陽性者を「症例」陰性者を「対照」と分類する。これら症例と対照のワクチン接種状況を比較して、有効率を算出する。発病後の受診行動が症例・対照で似通うこと、また症状の程度に関わらず全患者に検査を行うことから、受診行動に起因するバイアスや、病原検査の適応によるバイアスを制御することができるという利点がある¹⁵⁾。

本研究の目的は、test-negative design を用いて対象者の特性などの交絡要因を補正したうえでワクチンの有効性を評価すること、および基礎疾患や感染経路、社会経済的因子などロタウイルス感染症に関連する因子を検討することである。

B. 研究方法

研究デザインは多施設共同症例・対照研究 (test-negative design) である。2015 シーズンの研究期間は、ロタウイルス胃腸炎流行期である平成 27 年 2 月 1 日から 5 月 31 日 (2015 シーズン) とした。参加施設は、佐賀県内あるいは福岡県内の小児医療機関で、本研究に同意が得られた 12 施設である。(えがしら小児科、橋野こどもクリニック、ささきこどもクリニック、古賀内科こどもクリニック、高島病院、志田病院、高崎小児科医院、しんどう小児科、横山小児科医院、やました小児科医院、きよまつ小児科医院)。対象者の基準は生後 2 か月以上 3 歳未満の乳幼児で、急性胃腸炎症状 (嘔吐・下痢・嘔吐や下痢に伴う発熱またはけいれん) で受診した者とした。対象者の保護者に対し、文書による研究の説明を行い、書面での研究参加の同意、および調査票への記入を依頼した。保護者への調査項目は、性、年齢、出生体重、母乳育児の有無、基礎疾患、集団保育の有無、居住地、両親の最終学歴、同胞の有無、症状、ロタウイルスワクチン接種歴である。また、診療情報から、性、年齢、診断名、基礎疾患、症例の発症日、受診日、臨床症状、治療 (内服、点滴、

紹介入院)、転帰を転記した。ロタウイルス胃腸炎に罹患歴のある例、最終接種日から 2 週間以内に発症した例は、本研究の対象から除外した。

急性胃腸炎症状で受診した乳幼児には、重症度や医師の判断に関わらず全例に、免疫クロマト法で糞便中のロタウイルス抗原の有無を同定した (迅速診断)。陽性の場合を「症例」、陰性の場合を「対照」とした。迅速検査キットは全施設ともイムノカード®SD ロタ・アデノを使用した。糞便検体は、原則として診療中に採取したものを使用し、残検体は -18°C (冷凍庫) で保存した。

必要サンプルサイズは、両側検定で有意水準 < 0.05 ($\alpha = 0.05$)、検出力 90% ($\beta = 0.10$)、佐賀市内のロタウイルスワクチンの接種率を 20% ~ 30%、ワクチンの有効性が 70 ~ 80% とすると、症例 : 対照 = 1 : 1 とすると、症例、対照が 64 ~ 143 ずつ必要と推計された。

統計解析は、多重ロジスティック回帰モデル (conditional model) により、月齢、調査月、調査施設、重症度を説明変数として調整したうえで、迅速診断で確定したロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種のオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI) を計算し、 $(1-OR) \times 100(\%)$ の式を用いて有効率を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は対象児の保護者に対して協力依頼をする際に、文書による説明を行い、調査票に記入することにより同意を得たものとみなした。また、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保証した。本研究計画は佐賀大学医学部倫理委員会での審査・承認を得ている。また、必要に応じて各調査施設における倫理委員会の審査・承認を得ている。

C. 研究結果

2015 シーズンの対象患者は 1142 名であった。そのうち同意を得られたものが 1127 名であった。症状発症前にロタウイルス胃腸炎を既に罹患したものの 60 名を除外し、1067 名を解析対象とした。ロタウイルス迅速診断検査の結果による 420 名が (39.4%) が症例、(ロタウイルス陽性)、647 名 (60.6%) が対照、(ロタウイルス陰性) となった。医療機関ごとの参加者数は表 1 の通りであった。月別の参加状況では、症例・対照ともに 3 月に最も多かったが、症例は 3 月をピークとして大きく減少したのに対し、対照の減少の程度は小さかった (図

1)。また、月齢を6か月ごとに区切って分布を比較したところ、ロタウイルス胃腸炎のピークは18か月から24か月に認められた(図2)。表2で症例と対照の特性を比較したところ、症例群は対照群に比べて月齢、集団保育されている児の割合、同胞がいる児の割合が有意に高かった。また、現在母乳与えている児の割合は、対照の方が高かった。

臨床症状の比較を図3に示す。下痢、嘔吐、熱を呈する割合はいずれも症例が有意に高かった。受診時の下痢、嘔吐の回数は、対照より症例の方が多かったが、最高体温は対照の方が高かった。表3では、重症度をスコア化して比較したが、ロタウイルス胃腸炎が高スコアに分布した。また、有病期間を通して、点滴加療または入院加療を要したものの割合は症例の方が有意に高く、経過中に痙攣を生じた割合も高かった(図4)。

Test-negative designに基づくロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種のORを表4に示した。ワクチン接種のCrude ORは0.16(95% CI: 0.12-0.22)、月齢、集団保育の有無、同胞の有無、母乳栄養の有無で調整したORは0.16(95% CI: 0.12-0.23)、更に重症度で調整したORは0.19(95% CI: 0.14-0.27)とわずかにORの低下を認めた。また、表5に点滴、入院加療を要した症例に対するワクチン接種のORを示す。Crude ORは0.061(95% CI: 0.02-0.19)、月齢、集団保育の有無、同胞の有無、母乳の有無、重症度で調整したORは0.08(95% CI: 0.02-0.3)であった。最終モデルのORから求めたロタウイルス胃腸炎に対するワクチン有効率は81%(95% CI: 73.4-86.5)、アウトカムを点滴・入院加療とした場合の有効率は92.3%(95% CI: 74.9-97.6)であった。

D. 考察

日本におけるロタウイルスワクチン市販後のワクチンの有効性を明らかにすることを目的として、test-negative designを用いた症例対照研究を実施した。交絡因子と重症度を説明変数として調整したワクチン有効率は、発病防止に81%(95% CI: 73.4-86.5)、点滴・入院を予防するのに92.3%(95% CI: 74.9-97.6)といずれも有意な効果を認めた。本結果は日本におけるロタウイルスワクチンの有用性を支持していると考えられる。

現在の日本では、ロタウイルス胃腸炎による医療機関受診や入院についての公的なサーベイランスが

存在しない。更に、ロタウイルスワクチンは希望者のみが接種する「任意接種」という位置づけであり、各自治体で児の接種歴を網羅的に把握することも不可能である。以上より、日本でロタウイルスワクチンの有効性を評価するための疫学研究を行うことは困難を伴うものであり、本結果は日本における市販後のワクチンの有効性として貴重な報告である。

今日まで、ロタウイルスワクチンの市販後の有効性に関する研究がいくつか行われ、高い有効性を示している。ほとんどが症例対照研究で行われており、日本のように先進国かつロタウイルスワクチンが任意接種の国(スペイン^{16,17}、ドイツ¹⁸、台湾¹⁹、ポルトガル²⁰)は、定期接種化している国(アメリカ²¹、ベルギー²²)と比較し、接種率は低いものの有効性には大きな違いはない。また、既知の国内試験による有効率^{9,10})とも同程度であった。

我々は2012/13シーズンにスクリーニング法を用いて後方視的にロタウイルスワクチンの有効性を評価した¹¹)。ロタウイルス胃腸炎に対する有効性は69.5%(95% CI: 37.1-98.9)、入院に対する有効性は88.8%(95% CI: 34.3-100.0)であり、本結果をこれらと比較すると、特に発病防止効果に対して高めの結果となっている。スクリーニング法は一般集団の接種率と症例集団の接種率を用いて有効率を算出する方法であるが、2012/13シーズンは市販直後であることから一般集団の接種率が低く、有効率が過小評価されている可能性がある。また前研究では対象病院が2次・3次施設のみに限定されており軽症例の症例数が少なかった。よって、発病防止効果に対する有効率については1次施設を対象病院とした本研究のほうが、より支持できると考える。

Test-negative designは、比較的新しい概念の研究デザインであり、主にインフルエンザやロタウイルスのように発症後早い時期に受診するような感染症に対するワクチンの有効性評価において多く用いられている^{23,24})。その最大の利点は、症例と対照の受診行動によるバイアスを回避できることである。更に、ロタウイルス胃腸炎は軽症例であれば特別な治療は不要であり、臨床の現場でウイルス学的な確定診断が必ず必要な疾患ではないことを考慮すると、急性胃腸炎で受診した全患者を対象と登録し、全例に迅速便検査を行えたこと、すなわち医療者による病原検査の適応バイアスを制御できたことは、大きな強みである。しかし、ワクチン接種者と非接種者

では、感染後発症の重症度が異なり、受診行動に影響を及ぼす可能性がある。例えば、非接種者は重症なため受診しやすく診断がつきやすいことに対し、接種者は症状が軽いため受診をしないかもしれない。その結果、症例でワクチン接種率が低く、対照で接種率が高く推計されると、ワクチン有効性は過大評価される恐れがある。そのため test-negative design では、重症度を層化調整する必要があるが、今回の推計は重症度を説明変数として多変量解析において調整したものであり、更なる解析で検討していく予定である。

また、今回は下痢、嘔吐のいずれかを生じていれば「急性胃腸炎」と症例定義をしているため、嘔吐のみの症例にも便検査を行っている。下痢が生じていない時の便検査では、ウイルス量が不十分で偽陰性の可能性もあり、また接種者は症状が軽く下痢が起きにくいいため、ワクチン有効性が過大評価されてしまう。そのため、前述の重症度を層化した解析と下痢・嘔吐がともに揃う例を対象とした症例対照研究が必要となる。全対象中、嘔吐下痢ともに認めるものは 507 名（症例 295 名、対照 212 名）で全体の 48%であった。ワクチン接種の Crude OR は 0.15 で全対象の OR と比較してわずかに低下していた。今後、重症度を層化し再度検討を行う予定である。

本調査にはいくつか限界点がある。1 つ目は、重症度の比較に、独自にスコア化したものを用いた点である。ロタウイルス胃腸炎に代表される小児の急性胃腸炎の重症度を把握するものとして、Vesikari Score があり²⁵⁾、国内試験でも使用されている⁹⁾。しかし、下痢と嘔吐の持続時間がその指標となっており²⁶⁾、本研究の対象に早期に医療機関を受診し初期の時点で治療介入される例が多く含まれることを考慮すると、Vesikari Score を用いて重症度を比較するのは難しい。今回我々は、自記式調査票をもとに、受診時点で各症状の有無や回数で症例対照間に有意差を認めたものを選択しスコア化しており、十分な根拠をもつと思われる。

2 つ目は、迅速検査の結果で診断している点である。本研究に用いた迅速キット（イムノカード®SD ロタ・アデノ）の相関性試験成績は感度 100%、特異度 99.7%と診断精度は高いが、誤分類の存在も否定できない。現在 PCR による確定診断、および遺伝子型の判定を行っている。

今後は、2014 シーズンと併せた解析を行い、その中で種類回数別、接種後経年変化、遺伝子型別に

ワクチンの有効性を検討していく予定である。

E. 結論

ロタウイルスワクチンの有効性を症例対照研究 (test-negative design) で評価した。2015 年 2 月から 6 月にかけて 2 か月以上 3 歳未満の乳幼児を対象に調査を実施したところ、ロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効性は 81% (95% CI : 73.4-86.5) と推計された。点滴・入院に対する有効性は 92.3% (95% CI : 74.9-97.6) と高値であった。2014 年シーズンと併せた解析や PCR に基づいたウイルスの型別やワクチンの種類別に有効率を検討する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Araki K, Hara M, Sakanishi Y, Shimanoe C, Nishida Y, Matsuo M, et al. Estimating rotavirus vaccine effectiveness in Japan using a screening method. Hum Vaccin Immunother 2016 (in press)

2. 学会発表

1) Araki K, Hara M, Shimanoe C, Nishida Y, Matuo M, Tanaka K.

Estimating rotavirus vaccine effectiveness in Japan by use of case-population method.

9th Vaccine and ISV Congress (18-20 October 2015, Seoul, South Korea)

2) 荒木薫, 原めぐみ. 症例対照研究によるロタウイルスワクチンの有効性評価. 第 19 回日本ワクチン学会学術集会 (2015 年 11 月 14 日～15 日、犬山)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565-72.
- 2) Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:136-41.
- 3) Nakagomi T, Kato K, Tsutsumi H, Nakagomi O. The burden of rotavirus gastroenteritis among Japanese children during its peak months: an internet survey. *Jpn J Infect Dis* 2013; 66:269-75.
- 4) Kawamura Y, Ohashi M, Ihira M, Hashimoto S, Taniguchi K, Yoshikawa T. Nationwide survey of rotavirus-associated encephalopathy and sudden unexpected death in Japan. *Brain Dev* 2014; 36:601-7.
- 5) Grech V, Calvagna V, Falzon A, Mifsud A. Fatal, rotavirus-associated myocarditis and pneumonitis in a 2-year-old boy. *Ann Trop Paediatr* 2001; 21:147-8.
- 6) Nakano I, Taniguchi K, Ishibashi-Ueda H, Maeno Y, Yamamoto N, Yui A, et al. Sudden death from systemic rotavirus infection and detection of nonstructural rotavirus proteins. *J Clin Microbiol* 2011; 49:4382-5.
- 7) Yokoo M, Arisawa K, Nakagomi O. Estimation of annual incidence, age-specific incidence rate, and cumulative risk of rotavirus gastroenteritis among children in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57:166-71.
- 8) Ito H, Otabe O, Katsumi Y, Matsui F, Kidowaki S, Mibayashi A, et al. The incidence and direct medical cost of hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in Kyoto, Japan, as estimated from a retrospective hospital study. *Vaccine* 2011; 29:7807-10.
- 9) Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, Okahata H, Tsutsumi H, Van Doorn LJ, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. *Vaccine* 2011; 29:6335-41.
- 10) Iwata S, Nakata S, Ukae S, Koizumi Y, Morita Y, Kuroki H, et al. Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9:1626-33.
- 11) Araki K, Hara M, Sakanishi Y, Shimanoe C, Nishida Y, Matsuo M, et al. Estimating rotavirus vaccine effectiveness in Japan using a screening method. *Hum Vaccin Immunother* 2016 (in press)
- 12) Doll MK, Buckeridge DL, Morrison KT, Gagneur A, Tapiero B, Charest H, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in a high-income, predominant-use setting. *Vaccine* 2015; 33:7307-14.
- 13) Bar-Zeev N, Kapanda L, Tate JE, Jere KC, Iturriza-Gomara M, Nakagomi O, et al. Effectiveness of a monovalent rotavirus vaccine in infants in Malawi after programmatic roll-out: an observational and case-control study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:422-8.
- 14) Patel MM, Patzi M, Pastor D, Nina A, Roca Y, Alvarez L, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia: case-control study. *BMJ* 2013; 346:f3726.
- 15) Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine* 2013; 31:3104-9.
- 16) Castilla J, Beristain X, Martínez-Artola V, Navascués A, García Cenoz M, Alvarez N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine* 2012; 30:539-43.
- 17) Bellido-Blasco JB, Sabater-Vidal S, Salvador-Ribera MeM, Arnedo-Pena A, Tirado-Balaguer MD, Meseguer-Ferrer N, et al. Rotavirus vaccination effectiveness: a case-case study in the EDICS project, Castellón

- (Spain). *Vaccine* 2012; 30:7536-40. Pediatrics 2010; 125:e1278-85.
- 18) Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, Marques AM, Lerche A, Dehnert M, et al. Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany, 2010-2011. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:e82-9.
 - 19) Chang WC, Yen C, Wu FT, Huang YC, Lin JS, Huang FC, et al. Effectiveness of 2 rotavirus vaccines against rotavirus disease in Taiwanese infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:e81-6.
 - 20) Marlow R, Ferreira M, Cordeiro E, Trotter C, Januário L, Finn A, et al. Case Control Study of Rotavirus Vaccine Effectiveness in Portugal during Six Years of Private Market Use. *Pediatr Infect Dis J* 2014.
 - 21) Cortese MM, Immergluck LC, Held M, Jain S, Chan T, Grizas AP, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2013; 132:e25-33.
 - 22) Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, Pirçon JY, Soriano-Gabarró M, Heylen E, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012; 345:e4752.
 - 23) Shinjoh M, Sugaya N, Yamaguchi Y, Tomidokoro Y, Sekiguchi S, Mitamura K, et al. Effectiveness of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Children Estimated by a Test-Negative Case-Control Design Study Based on Influenza Rapid Diagnostic Test Results. *PLoS One* 2015; 10:e0136539.
 - 24) Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013; 31:2165-8.
 - 25) Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990; 22:259-67.
 - 26) Freedman SB, Eltoroky M, Gorelick M, Group PERCGS. Evaluation of a gastroenteritis severity score for use in outpatient settings.

表1.医療機関別参加者数(2015シーズン)

No.		case	control
1	Saga (2015 2~)	68	98
2		83	109
3		54	71
4		25	76
5		34	28
6		14	34
7		3	6
8	Fukuoka (2015 3~)	18	32
9		26	36
10		44	92
11		41	41
12		12	31
計		420	647

図1.月別参加者数(2015シーズン)

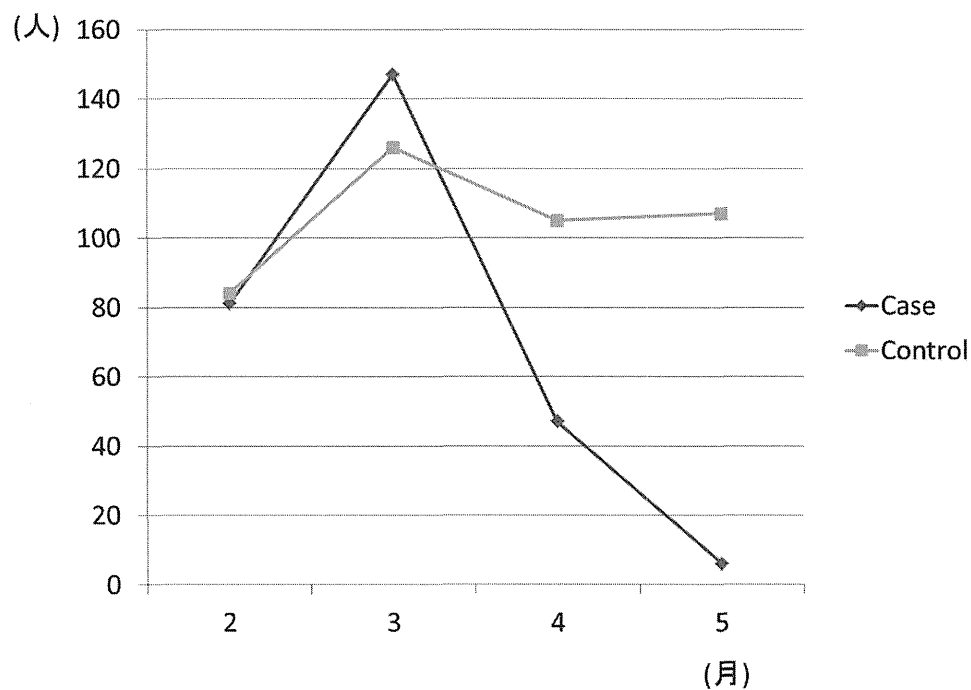


図 2.参加者月齢分布(2015 シーズン)

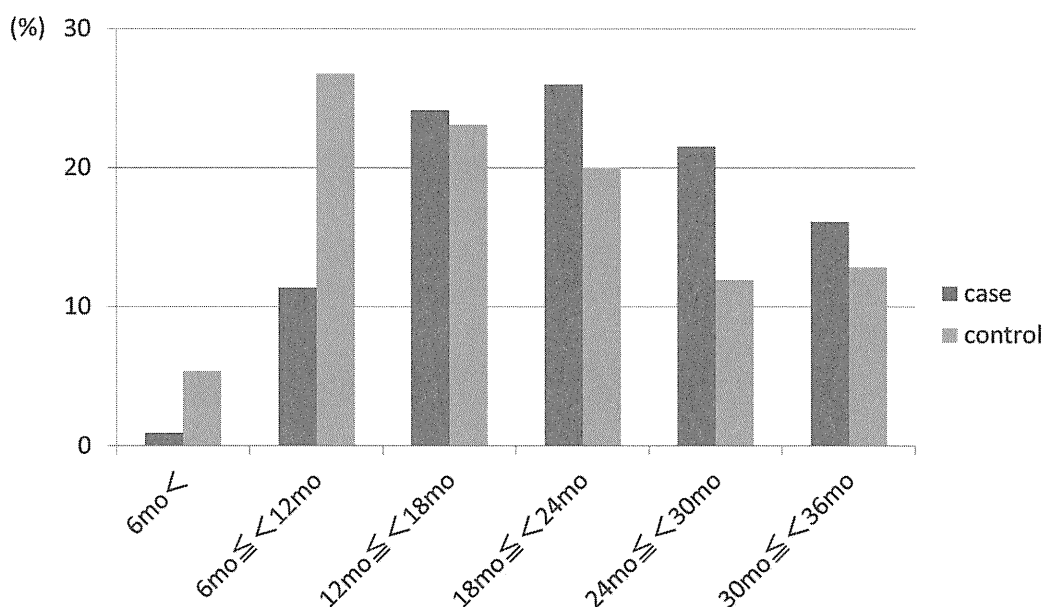


表 2.特性の比較

	症例 (n=423)	対照 (n=654)	P-value
月齢	20.7	17.3	<0.01
男児	238(56 %)	356 (54 %)	0.56
出生2500g未満	39 (9 %)	78 (12 %)	0.16
基礎疾患あり	69 (16 %)	104 (16 %)	0.79
集団保育	281 (67 %)	368 (56 %)	<0.01
母乳育児	112 (27 %)	262 (40 %)	<0.01
1週間内の外出	370 (88 %)	577 (89 %)	0.78
同胞の有無	284 (68 %)	390 (60 %)	0.01
母親の年齢	32.2	32.5	0.36
父親の年齢	34.0	34.1	0.60

図 3.臨床症状の比較

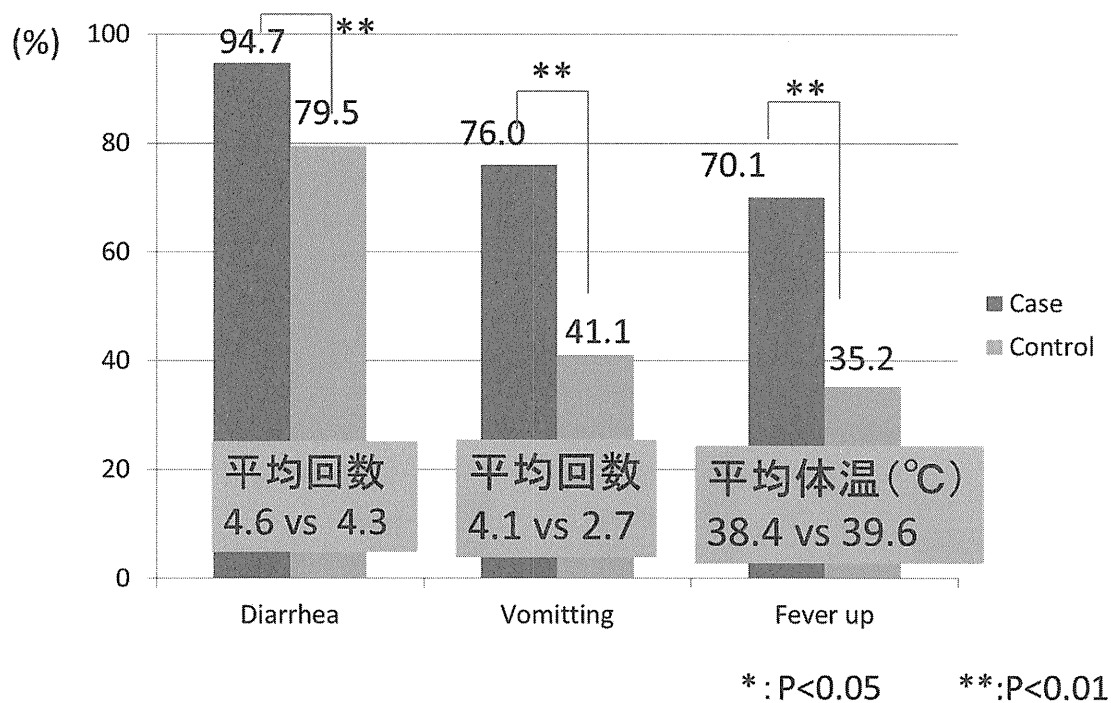


表 3.重症度の比較

重症度 (点)	症例 (n=420)	対照 (n=648)	P-value
0	26	148	<0.01
1	121	301	
2	182	177	
3	91	22	

【重症度スコア(自記式調査票による)】

	0点	1点
下痢	4回以下	5回以上
嘔吐	なし	あり
発熱	なし	あり

図 4.経過の比較

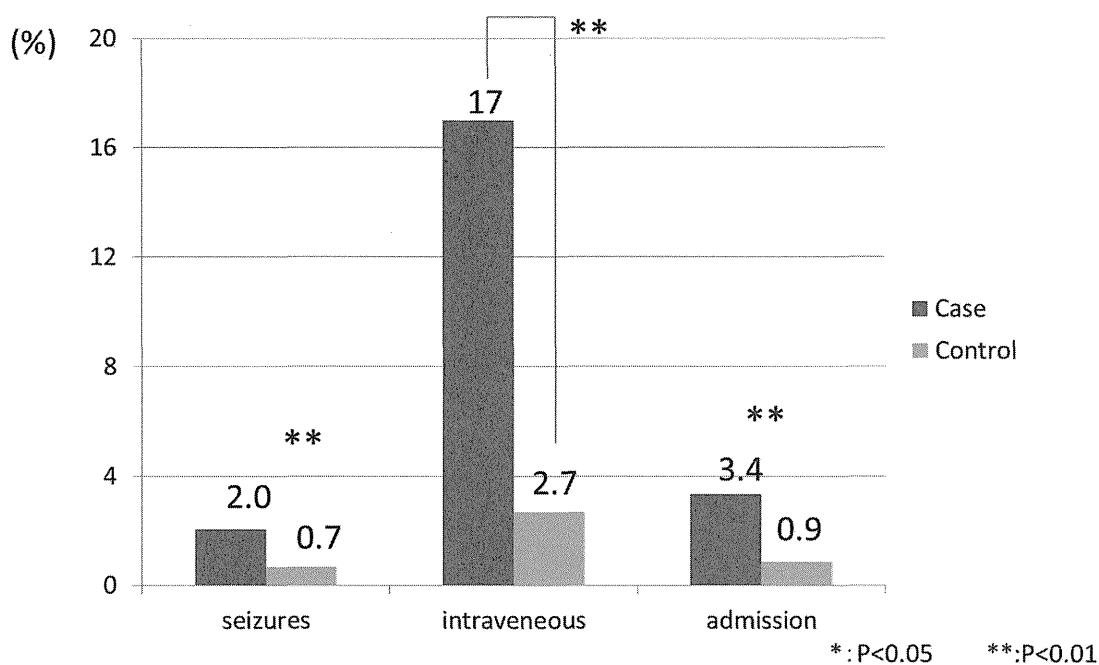


表 4.ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種のオッズ比

	症例* (n=419)	対照 (n=647)	Crude OR (95%CI)	OR** (95%CI)	OR*** (95%CI)
未接種	356	308	1.00	1.00	1.00
接種	63	339	0.16 (0.12-0.22)	0.16 (0.12-0.23)	0.19 (0.14-0.27)

* 接種歴不明の1人除外

** 月齢、集団保育の有無、兄弟の有無、母乳栄養の有無で調整

*** さらに重症度で調整

表 5.点滴治療、入院治療を要したロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種のオッズ比

	症例* (n=76)	対照 (n=916)	Crude OR (95%CI)	OR* (95%CI)	OR** (95%CI)
未接種	73	546	1.00	1.00	1.00
接種	3	370	0.061 (0.02-0.19)	0.062 (0.19-0.2)	0.08 (0.02-0.3)

- * ロタウイルス胃腸炎により、点滴・入院治療を要したもの
- ** 月齢、集団保育の有無、兄弟の有無、母乳栄養の有無で調整
- *** さらに重症度で調整

米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）勧告
「Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children:
Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice
（ACIP）：MMWR 2009；58：RR-2」の翻訳

研究協力者 荒木 薫 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野 大学院生
研究分担者 原 めぐみ 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野 講師

研究要旨

わが国において乳幼児のロタウイルス胃腸炎の予防と対策に、ロタウイルスワクチンを定期接種化するかについては、現在、検討中である。今後のロタウイルス胃腸炎の予防と対策に寄与することを目的とし、VPD 対策について世界標準である米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）が 2009 年に出したロタウイルスワクチンについての勧告を翻訳した。

ACIP は、米国の乳児へのロタウイルスワクチンの定期接種を勧告している。経口生ヒト・ウシ遺伝子再集合体ロタウイルスワクチン（RotaTeq® [RV5]）は生後 2 ヶ月、4 ヶ月、6 ヶ月に 3 回の経口接種をし、経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン（Rotarix® [RV1]）は、生後 2 ヶ月および 4 ヶ月に 2 回の経口接種をすることとし、RV5 と RV1 のどちらがより好ましいのか示していない。その他、ロタウイルスワクチン接種について、接種の最高週齢、禁忌、使用上の注意や特殊な状況について述べられている。

A. 研究目的

わが国における乳幼児のロタウイルス胃腸炎の予防と対策が、世界標準で行われることに寄与する。

B. 研究方法

米国予防接種諮問委員会（ACIP）が 2009 年に出した「Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): MMWR 2009; 58: RR-2」¹⁾、2010 年に出した「Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus Vaccine」²⁾、2011 年に出した「Addition of History of Intussusception as a Contraindication for Rotavirus Vaccination」³⁾を研究分担者と研究協力者で分担翻訳した。

C. 研究結果

ACIP は、米国内の乳児に対するロタウイルスワクチンの定期接種を推奨している。米国では、RV5 と RV1 の 2 種類のロタウイルスワクチン製剤が乳

児用として認可されているが、これらの製剤の違いは成分と接種スケジュールである。両ワクチンの安全性と有効性は認可前の臨床試験において証明されており、有効性試験では、ロタウイルスワクチンは重症ロタウイルス疾患を 85～98% 予防し、最初のロタウイルスシーズンのほぼ全期間を通してあらゆる重症度のロタウイルス疾患を 74～87% 予防することが証明されている。ACIP は RV5 と RV1 のいずれに対しても優先性を表明していない。

RV5 は 3 回シリーズで、生後 2、4、6 ヶ月に経口接種を、RV1 は 2 回シリーズで生後 2 ヶ月と 4 ヶ月に経口接種を行う。ロタウイルスワクチンの初回接種時の最少週齢は生後 6 週で、最高週齢は 14 週 6 日である。成長した乳児におけるロタウイルスワクチンの初回接種の安全性に関するデータが不十分であるため、接種は生後 15 週 0 日以降には開始しないようにする。ロタウイルスワクチンの接種間隔は最短 4 週間とする。最長期間は設定しない。すべての接種は生後 8 ヶ月 0 日までに行う。

生後 15 週 0 日以降に誤ってロタウイルスワクチンの初回接種を受けた乳児の場合、初回接種のタイ

ミングはその後の接種の安全性および有効性に影響しないため、残りのシリーズをスケジュール通りに生後8ヶ月0日までに終了する。ロタウイルスワクチンの接種シリーズ終了前にロタウイルス胃腸炎に罹患していた場合も、最初のロタウイルス感染はその後のロタウイルス疾患に対して部分的な免疫しか付与しない可能性があるため、週齢や推奨される間隔に応じてスケジュールを開始または完了する。

ロタウイルスワクチン接種前後の授乳についての制限は設けられていない。他のあらゆるワクチンと同じく、ロタウイルスワクチンは軽度の急性疾患（発熱を伴う・伴わない軽度胃腸炎や軽度上気道感染）を有する乳児にも接種可能である。ロタウイルスワクチンは、DTaP や Hib、IPV、HepB、および肺炎球菌ワクチンと同時接種が可能である。

ロタウイルスワクチンシリーズは可能な限り同一の製剤で完了するよう推奨しているが、前回接種した製剤が入手できない、あるいは不明であるという理由でワクチン接種が遅延しないよう、このような状況で提供者は入手可能な製剤を用いてシリーズを継続または完了する。シリーズ中の接種で RV5 または不明なワクチン製剤が用いられた場合は、3回接種とする。すべての接種は生後8ヶ月0日までに完了させる。

前回のロタウイルスワクチン接種後もしくはワクチン成分に対して重度のアレルギー反応（アナフィラキシー等）を呈したことがある乳児には、ロタウイルスワクチン接種を行わない。医療関係者は、免疫能変化を有する、もしくはそれが疑われる乳児の場合、ロタウイルスワクチン接種によって生じうるリスクと利益を考慮する。通常の場合では、中等症・重症急性胃腸炎を伴う乳児には状態が改善するまでロタウイルスワクチン接種は行わないようにする。しかし、軽度の急性胃腸炎を伴う乳児で、特にワクチン接種が大幅に遅れたことによりワクチンが受けられなくなるような場合（ワクチンシリーズ開始前に生後 \geq 15週0日など）には接種可能である。他のあらゆるワクチンと同様に、発熱を伴う、あるいは伴わない中等症または重症急性疾患を有する場合は、ロタウイルスワクチンの接種に注意が必要である。中等症または重症急性疾患を有する乳児には、急性期から回復後にワクチンを接種するようにする。既存の胃腸疾患（先天性吸収不良症候群やヒルシュブルグ病、短腸症候群等）を持つ乳児で免疫抑制療法を受けていない場合は、ロタウイルスワクチ

ン接種を行うべきである。腸重積症の既往歴を有する乳児において、ロタウイルスワクチン接種で生じうるリスクおよび利益について考慮する。

早期産児（在胎週数 $<$ 37週）に対してのロタウイルスワクチン接種による利益は、有害事象のリスクよりも大きいとみなしており、乳児がロタウイルスワクチン接種の週齢に達し（初回接種が生後6週～14週6日など）、乳児の状態が臨床的に安定しており、新生児集中治療室（NICU）または保育室からの退院時やそれ以降にワクチン接種が行える場合、正期産児の場合と同じスケジュールおよび使用上の注意に従って、早期産児にワクチン接種を行うことを支持している。

免疫不全疾患や免疫不全状態を伴うか、もしくはそれらが疑われる人物と同居する乳児でもワクチン接種は可能である。妊婦と同居する乳児にも、そうでない乳児と同様のスケジュールでワクチン接種を行う。

ワクチン接種中もしくは接種後に乳児が吐き戻す、吐き出す、嘔吐するなどした場合は、医療者はロタウイルスワクチンの再接種は行わない。最近ワクチン接種を受けた乳児が何らかの理由で入院する場合、院内環境下でワクチンウイルスの伝播を予防するためには、標準感染予防策以外に特に注意すべきことはない。

2010年には、ロタウイルスワクチン接種の禁忌として重症複合免疫不全を追加した。さらに、2011年には、ロタウイルスワクチン接種の禁忌として腸重積の既往を追加した。

これらにより、ロタウイルスワクチンの禁忌は現在、(1) 過去のロタウイルスワクチン接種後またはワクチン成分暴露後に重度のアレルギー反応（アナフィラキシー等）が生じた乳児、(2) 重症複合免疫不全（SCID）と診断された乳児、(3) 腸重積症の既往がある乳児としている。

D. 考察

本勧告は、ロタウイルスワクチン接種の実施における保健医療活動の指針として、学術的に参考にする価値があり、今後、わが国がロタウイルスワクチンを定期接種化するかを決定する際も、貴重な資料となると考えられる。今後、翻訳内容についての訳文チェックや編集、専門領域についての点検、監修などを本研究班の班員に呼びかけて手分けして実施し、出版まで結び付けたい。

E. 結論

米国疾病管理センター（CDC）の予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告を翻訳した。本研究はロタウイルス胃腸炎の予防と対策の標準的な手法の普及に寄与すると考えられる。

参考文献

- 1) Margaret M. Cortese, Umesh D. Parashar. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): MMWR 2009; 58 (RR02); 1-25.
- 2) Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus Vaccine: MMWR 2010; 59(22); 687-688
- 3) Addition of History of Intussusception as a Contraindication for Rotavirus Vaccination: MMWR 2011; 60(41); 1427.

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（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

7) 費用対効果分科会

13 価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV-13）が助成対象ワクチンとして追加された場合の高齢者肺炎球菌ワクチン接種の費用効果に関する分析

研究分担者 星 淑玲 筑波大学医学医療系 研究員
研究協力者 大久保一郎 筑波大学医学医療系 教授

研究要旨

2014年10月から高齢者を対象とした肺炎球菌ワクチンが定期接種になった。これは5年スパンで65歳以上の者全員がカバーされるように、各年に65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳、100歳となる者が助成対象となるものである。初年度ではこれらの対象者に加え101歳以上の高齢者も対象となっている。本研究では、「現行PPSV-23接種ストラテジー」と「PPSV-23・PCV-13選択可能接種ストラテジー」を設定し、PCV-13が定期予防接種助成対象ワクチンに加わった場合の肺炎球菌ワクチンの効率性について分析を行うことを目的とした。方法として肺炎球菌起因の侵襲性疾患（髄膜炎、肺炎を伴う菌血症と肺炎を伴わない菌血症を含む）および非侵襲性疾患の罹患率、後遺症の発現率、各種費用データを用いて、マルコフ・モデルを作成した。疫学データは国内の文献から、ワクチン効果は海外の文献から引用した。その結果、現行PPSV-23接種ストラテジーと比較した「PPSV-23・PCV-13選択可能接種ストラテジー」の1QALY獲得あたりの増分費用は約37.9万円であり、定期接種助成対象ワクチンとしてPCV-13の導入は費用対効果に優れると考えられる。

A. 研究目的

長く人々に記憶されてきた我が国の三大死因である「がん、心臓病、脳卒中」は、2011年から「がん、心臓病、肺炎」となった¹⁾。特に高齢者において肺炎が死因となる場合が多い¹⁾。肺炎を起こす病原体には、細菌・ウイルス・リケッチャ・真菌などがあるが、そのうち、肺炎を起こす細菌として多いものの一つが肺炎球菌である。この肺炎球菌による重症化等を予防するには23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（PPSV-23）と沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV-13）の二種類の肺炎球菌ワクチンがある。我が国においてPPSV-23は1988年に承認され、長い間高齢者の肺炎球菌による重症予防の唯一のワクチンであった。一方、PCV-13は2014年6月に65歳以上の高齢者の肺炎球菌による感染症の予防の効能・効果が追加承認された。PPSV-23とPCV-13では、抗体産生メカニズム、ワクチンに含まれる血清型、肺炎球菌感染症の血清型に対するカバー率、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）または非IPDへの有効性、および接種費用などの面で異なる。

2014年10月から高齢者を対象としたPPSV-23

の定期接種が開始された。5年スパンで65歳以上の方全員がカバーされるように、各年に65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳、100歳となる者が助成対象となる。初年度ではこれらの対象者に加え101歳以上の高齢者も対象となっている。本研究は、「現行PPSV-23接種ストラテジー」と「PPSV-23・PCV-13選択可能接種ストラテジー」を設定し、PCV-13が定期予防接種助成対象ワクチンに加わった場合の肺炎球菌ワクチンの効率性を推定し、PCV-13の定期接種導入検討時の政策論議に資することを目的とする。

B. 研究方法

費用効果分析の手法を用いて、評価したいストラテジーXと比較のために用いるストラテジーYとの費用の差を分子に効果の差を分母にし、増分費用効果比を求めた。本研究では効果の指標を「質を調整した生存年（QALY, Quality adjusted life year）」として、増分費用効果比を追加的に1QALYを獲得するための追加費用とした。

研究は、文献レビュー、接種ストラテジーの設定、モデルの構築、データの収集と推計、増分費用効果

比の推定、感度分析の順で行った。

(倫理面への配慮)

本研究は公表された学術論文や公的統計資料から必要なデータを2次的に取扱い、特定個人を対象としたものではないため倫理規定上は特別な審査は不要と考える。

(1) 文献レビュー

医学中央誌、厚生労働科学研究成果データベース、政府統計資料、Medline、The Cochrane Database of Systematic Reviews、Health Technology Assessment database、The NHS Economic Evaluation Database を使って行った。

(2) ストラテジーの設定

2つの接種ストラテジーを設定した。(i) 現行 PPSV-23 ストラテジー、(ii) PPSV-23・PCV-13 選択可能ストラテジー：被接種者のうち PCV-13 が用いられた割合が未知のため、その割合を10%～90%の10%間隔で計8つのレベルを用いた。

(3) モデルの構築

マルコフ・モデルには7つのヘルス・ステータスを設定した(図1)。ステータスからステータスへは遷移確率に従って移動する。1マルコフ・サイクルは1年とし、モデルは接種から15年間サイクルを回したのち、その年齢における平均余命を足した。二年目以降に発生する費用や獲得する QALY は年率3%の割引率で現在価値に換算した。

(4) データの収集と推計

モデルに使用される各種疫学データと費用データは表1に示す。65歳以上高齢者の年齢別人口分布は人口推計から引用した²⁾。肺炎および IPD の罹患率、患者の年齢分布、IPD に占める髄膜炎、菌血症などの割合、患者由来原因菌の血清型に占めるワクチン含有血清型の割合(以下、血清型含有率とする)は病原微生物検出情報(IASR)などから得た³⁻¹³⁾(表1)。PPSV-23のIPDに対するワクチン効果は smith ら(2012年)¹⁴⁾と2014年のコクランレビュー¹⁵⁾のデータを組み合わせてモデルに適用した。一方、市中肺炎(以下CAPとする)に対するワクチン効果については、コクランレビューの meta-analysis の結果に基づいて「なし」と仮定した¹⁵⁾(表2)。PCV-13のIPDおよびCAPに対する

ワクチン効果は CAPiTA study に基づいてそれぞれ75%と45%を適用した¹⁶⁾。表2はワクチン効果を示す。

(5) 増分費用効果比の推定

増分費用効果比 = (費用_{Sx} - 費用_{Sy}) ÷ (効果_{Sx} - 効果_{Sy})

Sx = PPSV-23・PCV-13 選択可能接種ストラテジー (評価したいストラテジー)

Sy = 現行 PPSV-23 ストラテジー (比較に用いるストラテジー)

(6) 感度分析

モデルの安定性と各パラメーターの結果に対するインパクトを見るために一元感度分析を行った。分析に用いた上限値と下限値は、費用データの場合はベース・ケースの±50%、遷移確率の場合は±20%を用いた。

C. 研究結果

表3は1接種あたりが8,116円(PPSV-23)と10,776円(PCV-13)、接種率50.4%として設定した場合の1人当たりの接種費用、罹病時の医療費および質を調整した生存年(QALY)を示す。現行 PPSV-23 ストラテジーに比べ PPSV-23・PCV-13 選択可能ストラテジーは、PCV-13の使用割合にかかわらず、QALYの獲得と罹病のための医療費の減少が見られた。しかし、接種に要する費用が減少した医療費を上回ったため、全体としては費用の増加(増分費用)を要することとなった。増分費用と増分効果はPCV-13の使用割合に比例しているため、1QALY獲得あたりの増分費用はPCV-13の使用割合にかかわらず378,900円であった。

一元感度分析では増分費用効果比に大きく影響を与える変数はPPSV-23の接種費用、PCV-13の接種費用、PCV-13のCAPに対する効果、及びCAPの治療費用であった(図2)。

D. 考察

本モデルでは乳幼児に対するPCV-13定期接種による集団免疫効果と肺炎球菌感染症患者由来の血清型の変化はデータが不十分なためモデルに組み入れることはできなかった。血清型の変化はワクチン効果の低下に、集団免疫効果はPCV-13とPPSV-23の効果の増減に均一に働かないことが考えられ

るため、これらの要素が経済評価の結果に与える影響の予測は難しいと考えられる。

E. 結論

現行 PPSV-23 接種戦略と比較した「PPSV-23・PCV-13 選択可能接種戦略」の 1QALY 獲得あたりの増分費用は約 37.9 万円であり、定期接種助成対象ワクチンとして PCV-13 の導入は費用対効果に優れることが示唆された。なお、本研究の結果は「PPSV-23・PCV-13 選択可能接種戦略」vs. 「現行 PPSV-23 接種戦略」による結果であり、PPSV-23 接種プログラムと PCV-13 接種プログラムの直接比較ではなことに留意を促したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic Evaluation of Immunisation Programme of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine and the Inclusion of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the List for Single-Dose Subsidy to the Elderly in Japan. PLoS One. 2015 Oct 7;10(10):e0139140.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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) 2011 年人口動態統計。
- 2) Ministry of Internal Affairs and communications. Population Estimates (October 2014). Tokyo: Statistics Bureau; 2015. Japanese.
- 3) IASR. 侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症 2014 年 8 月現在。2014;35:229-230.
- 4) Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998; 13:397-409.
- 5) Takaki M, Nakama T, Ishida M, Morimoto H, Nagasaki Y, Shiramizu R, et al. High incidence of community-acquired pneumonia among rapidly aging population in Japan: a prospective hospital-based surveillance. *Jpn J Infect Dis*. 2014; 67:269-75.
- 6) Watanabe A, Yanagihara K, Matsumoto T, Kohno S, Aoki N, Oguri T, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious in 2009: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother*. 2012; Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology 18:609-20.
- 7) Ubukata k. Juusyougata no rensa kyuujiin haiennkyuukin kannsenssyou ni taisuru sa-berannsu no koutiku to byouinn kaiseiki, sono sinnndann tiryuu ni kannsuru kennkyuu. Report of Health and Labour Sciences Research Grants. Tokyo: Ministry of Health, Labour, and Welfare; 2013;1-33. Japanese.
- 8) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Tojo Y, Tachibana H, Jinnai M. 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; 10:359-63.
- 9) Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 2012; 307,804-12.
- 10) Medical Economics Division, Health Insurance Bureau, 2013. Iryou kyuhu jitai tyousa, 2013. Tokyo: Ministry of Health,

Labour and Welfare 2013. Japanese.

11) National Health Insurance drug price scheme, Japan. 2014. Japanese.

12) Letter from Pfizer Inc. Japan to Ministry of Health, Labour and Welfare: about the price of Prevnar13®. June 24, 2014. Japanese.

13) The National Council on Social Security System. Simulation on costs of healthcare and long-term care. Prime minister of Japan and His Cabinet. Oct 23, 2008. Japanese.

14) Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate

vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. JAMA 2012; 307,804-12.

15) Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1: . Art. No.: CD000422.

16) Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med. 2015; 372:1114-25.

Table 1. Model inputs.

Variables									Reference
Age	Distribution of population among (percentage of female (%))								2
65, 66, 67, 68, 69,	6.9, 6.6, 4.1, 4.4, 5.3,	51.4, 51.5, 51.9, 52.4, 52.7,							
70, 71, 72, 73, 74,	5.1, 5.2, 5.0, 4.5, 3.9,	52.9, 53.2, 53.4, 53.8, 54.2,							
75, 76, 77, 78, 79,	4.1, 4.2, 4.1, 3.8, 3.5,	54.8, 55.3, 55.9, 56.7, 57.6,							
80, 81, 82, 83, 84,	3.4, 3.2, 3.0, 2.7, 2.5,	58.6, 59.3, 60.4, 61.5, 62.8							
85, 86, 87, 88, 89,	2.3, 2.1, 1.9, 1.6, 1.3,	63.9, 65.4, 66.9, 69.2, 71.2							
90, 91, 92, 93, 94,	1.1, 0.9, 0.7, 0.6, 0.4,	74.4, 76.3, 77.7, 78.4, 79.9							
95, 96, 97, 98, 99,	0.3, 0.3, 0.2, 0.1, 0.1,	81.1, 81.6, 83.6, 84.1, 84.8,							
100+	0.2	87.3							
Age									
	65+	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95+	
Annual incidence rate of IPD (per 100,000 population)	2.41	1.77	1.84	2.49	2.68	4.21	4.35	4.20	3
Bacteremia without pneumococcal pneumonia among IPD cases (%)	35.6	36.8	40.0	29.8	38.0	33.9	42.1	16.7	
Bacteremia with pneumococcal pneumonia among IPD cases (%)	45.8	39.5	35.5	50.7	45.1	54.8	50.0	66.7	4
Meningitis among IPD cases (%)	18.6	23.6	24.5	19.6	16.8	11.3	7.9	16.7	3
Annual incidence rate of CAP (per 1,000 population)	10.7 (aged 65-74), 42.9 (age >=75)								
CAP caused by S. pneumoniae (%)	17.2								
Bacteremia without pneumococcal pneumonia result in sequelae (%)	2.0								
Bacteremia with pneumococcal pneumonia result in sequelae (%)	7.0								
Meningitis result in sequelae (%)	30.0								
Non-bacteremia pneumococcal pneumonia result in sequelae (%)	2.7								
Case fatality rate (%)									
Bacteremia without pneumococcal pneumonia	25.0								
Bacteremia with pneumococcal pneumonia	30.5								
Meningitis	14.9								
Non-bacteremic pneumococcal pneumonia	1.9								
Sequelae	5.0								
Serotypes covering of disease caused by S. pneumococcus									
Invasive pneumococcal diseases	PPSV-23: 60.0%		PCV-13: 46.0%						3
Non-bacteremic pneumococcal pneumonia	PPSV-23: 62.9%		PCV-13: 49.3%						3
Utility weights									
Health	1								
Bacteremia without pneumococcal pneumonia	0.5								
Bacteremia with pneumococcal pneumonia	0.5								
Meningitis	0.4								
Pneumococcal pneumonia	0.5								
Sequelae	0.3								
Death	0								
Average lengths of hospital stay (day)									
Bacteremia/pneumonia	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95-99	100+	10
Meningitis	12.3	13.1	14.1	14.9	15.6	16.1	16.3	16.2	
Cost (¥)	24.5	26.3	28.3	29.9	31.2	32.1	32.6	32.4	
Cost per PPSV-23 shot	8,116								11
Cost per PCV-13 shot	10,776								12
Treatment cost per S. pneumoniae relate case									
Bacteremia./pneumonia	428,005	440,028	453,172	453,404	449,147	435,079	425,829	408,372	10
Meningitis	856,011	880,057	906,343	906,808	898,293	870,158	851,658	816,744	10
Annual cost per sequelae case	1,500,000								13

Table 2. Data used to estimate vaccine effectiveness (VE) and VEs used in the model

Data used to estimate vaccine effectiveness (1-3)*

1. Vaccine effectiveness of PPSV-23 and PCV-13 in preventing IPD used in Smith et. als study [14] (%)

years post vaccination	PPSV-23						PCV-13		
	aged 65-79			aged 80 and over			aged 65 and over		
	base-case	low	high	base-case	low	high	base-case	low	high
1	80.0	60.0	90.0	67.0	20.0	85.0	85.0	60.0	95.0
3	73.0	50.0	83.0	53.0	0.0	83.5	80.0	45.0	90.0
5	58.0	30.5	80.0	32.0	0.0	75.0	70.0	30.0	87.0
7	33.0	13.0	48.0	10.0	0.0	30.0	60.0	22.5	77.5
10	0.0	0.0	10.0	0.0	0.0	10.0	50.0	15.0	68.0
15	0.0	0.0	10.0	0.0	0.0	10.0	33.0	0.0	60.0

2. Vaccine effectiveness of PPSV-23 in preventing IPD (in high income countries) based on Cochrane database of systemic review [15]

vaccine type	IPD	82.0	69.0	90.0
--------------	-----	------	------	------

3. Vaccine effectiveness of PCV-13 in preventing IPD and non-bacteremic CAP based on CApiTA study) [16] (%)

Reduced non-bacteremic vaccine type	CAP	45.0
Reduced vaccine-type	IPD	75.0

VE in preventing IPD used in current study (%) (Based on 1, 2, and 3)

years post vaccination	PPSV-23						PCV-13					
	aged 65-79			aged 80 and over			aged 65-79			aged 80 and over		
	base-case	low	high	base-case	low	high	base-case	low	high	base-case	low	high
1	82.0	69.0	90.0	68.7	23.0	85.0	75.0	52.9	83.8	62.8	17.6	79.2
3	74.8	57.5	83.0	54.3	0.0	83.5	70.6	39.7	79.4	51.2	13.2	75.0
5	59.5	35.1	80.0	32.8	0.0	75.0	61.8	26.5	76.8	34.1	8.8	72.5
7	33.8	15.0	48.0	10.3	0.0	30.0	52.9	19.9	68.4	16.0	6.6	64.6
10	0.0	0.0	10.0	0.0	0.0	10.0	44.1	13.2	60.0	0.0	0.0	56.7
15	0.0	0.0	10.0	0.0	0.0	10.0	29.1	0.0	52.9	0.0	0.0	50.0

VE in preventing non-bacteremic vaccine type CAP used in current study (%) (Based on 1, 2, and 3)

years post vaccination	PPSV-23						PCV-13					
	aged 65-79			aged 80 and over			aged 65-79			aged 80 and over		
	base-case	low	high	base-case	low	high	base-case	low	high	base-case	low	high
1	-	-	-	-	-	-	45.0	31.8	50.3	37.7	26.6	42.1
3	-	-	-	-	-	-	42.4	23.8	47.6	30.7	17.3	34.6
5	-	-	-	-	-	-	37.1	15.9	46.1	20.4	8.8	25.4
7	-	-	-	-	-	-	31.8	11.9	41.0	9.6	3.6	12.4
10	-	-	-	-	-	-	26.5	7.9	36.0	0.0	0.0	0.0
15	-	-	-	-	-	-	17.5	0.0	31.8	0.0	0.0	0.0

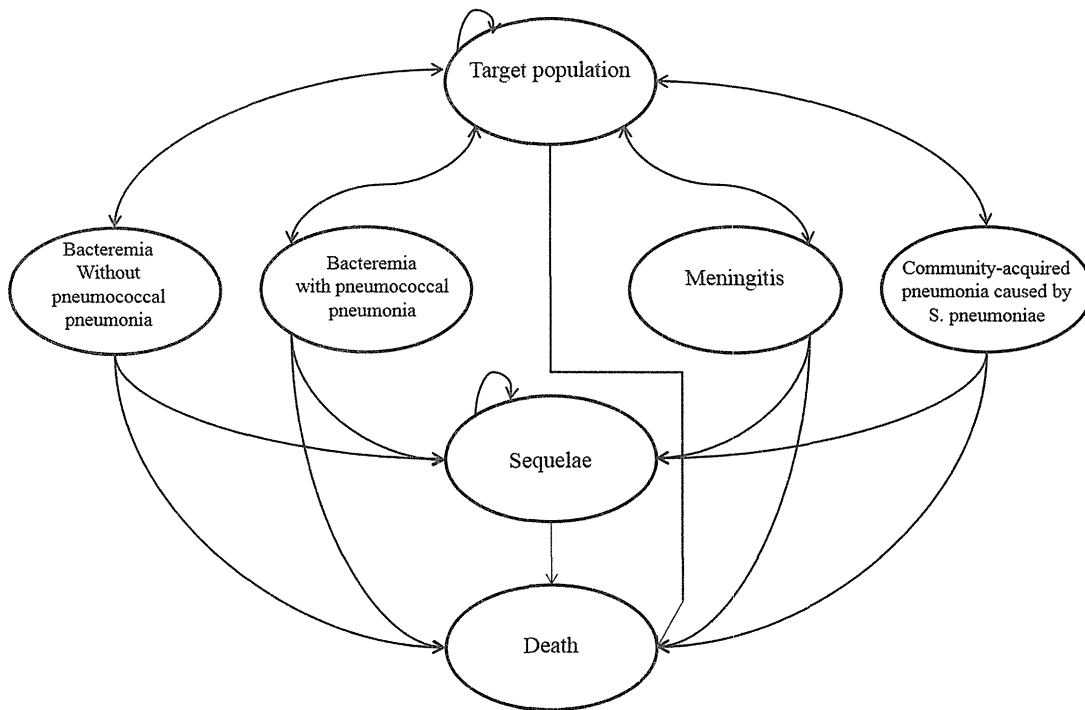


図1. ストラテジーと余命延長マルコフ・モデル