

## 国産水痘ワクチンを用いた 65 歳以上高齢者に対する帯状疱疹予防接種の 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  
研究協力者 大久保一郎 筑波大学医学医療系

### 研究要旨

【背景】2016年3月から国産乾燥弱毒生水痘ワクチンの「効能・効果」に「50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防」が追加承認された。これを受けて、我々は、支払者の視点から高齢者に対する帯状疱疹予防接種の効率性について分析を行い、自治体が帯状疱疹予防の助成接種導入検討時の政策議論に資することを目的とした。【方法】QALY(質を調整した生存年)を効果の指標とした費用効果分析の手法を用いて分析を行った。接種年齢の異なる4つの接種ストラテジー、すなわち、①65～84歳、②70～84歳、③75～84歳、④80～84歳を設定し、「接種プログラムなし」と比較した。マルコフ・モデルには、発症なし、帯状疱疹発症後回復する、帯状疱疹から帯状疱疹後神経痛に発展後回復する、死亡の4つのヘルス・ステータスを設定し、生存対象者が100歳になるまで回した。1回接種当たりの費用は10,000円と仮定し、モデルに組み入れる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、それぞれ引用した。【結果】1QALY獲得あたりの増分費用は280万円(65～84歳)から360万円(80～84歳)であった。【結論】65歳以上高齢者に対する帯状疱疹予防接種は費用対効果に優れ、定期予防接種に将来含める候補として検討する価値があるが示唆された。

### A. 研究目的

帯状疱疹は水痘・帯状疱疹ウイルス初感染後、神経節に潜伏したウイルスが免疫力の低下に伴い再活性化され、発症する疾患である。発疹、発熱、痛みなどの症状が特徴である<sup>1,2)</sup>。発症率は年齢に伴って高くなり、50歳以上は50歳未満の2倍強と報告されている<sup>3)</sup>。抗ウイルス薬による治療は有効ですが、早期投薬のタイミングを逃す場合は重症化しやすいと報告されている<sup>3)</sup>。米国とEUは2006年から帯状疱疹ワクチン(Zostavax<sup>®</sup>)が承認され<sup>3)</sup>、既に高齢者を対象に定期接種を導入した国もある。日本ではZostavax<sup>®</sup>が承認されていないが、国産水痘ワクチンはZostavax<sup>®</sup>と同様「Oka株」であり、かつ、力価が同程度である<sup>4)</sup>。2016年3月にこの水痘ワクチンの「効能・効果」に「50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防」が追加承認された。これを受けて、我々は、支払者の視点から高齢者に対する帯状疱疹予防接種の費用効果に関する分析を行い、自治体が帯状疱疹予防の助成接種導入検討時の政策議論に資することを目的とした。

### 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(ICER, incremental cost-effectiveness ratio)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。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二次的に取扱い、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

接種年齢の異なる4つの接種ストラテジーを設定した。①65～84歳に接種する、②70～84歳に接種する、③75～84歳に接種する、④80～84歳に接種する。

## (3) モデルの構築

マルコフ・モデル(図1)には、発症なし、帯状疱疹発症後回復する、帯状疱疹から帯状疱疹後神経痛(PHN)に発展後回復する、死亡の4つのヘルス・ステータスを設定し、生存対象者が100歳になるまで回した。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、モデルは生存対象者が100歳になるまで回した。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

65歳以上高齢者の性・年齢別人口分布は人口推計から引用した<sup>5)</sup>。接種率40%は2014-15年seasonのインフルエンザの接種率を参考に設定した<sup>6)</sup>。性・年齢別帯状疱疹の発症率、帯状疱疹後神経痛へ移行する割合は、それぞれ宮崎県大規模疫学調査および小豆郡帯状疱疹疫学調査から得た<sup>7,8)</sup>。帯状疱疹及び帯状疱疹後神経痛の効用値はDroletらが報告した発症後期間別の効用値にImafukuらが報告した邦人の帯状疱疹発症から治癒までの期間とその割合を乗じて求めた<sup>9,10)</sup>。

国産水痘ワクチンの帯状疱疹に対する効果はLiらが報告したZostavax®の効果を用いた<sup>11)</sup>。Liらは2005年のShingles Prevention Study<sup>12)</sup>、2012年Short-Term persistence Sub-Study<sup>13)</sup>、および2015年のLong-Term persistence Sub-study<sup>14)</sup>などの研究結果に基づいて接種年齢別・接種後年数別のワクチン効果を推定した。1接種当たりの接種費用は10,000円と仮定した。帯状疱疹の治療費と発症後神経痛の治療費はそれぞれ15,000円と200,000円と仮定した<sup>15)</sup>。モデルに使用されるパラメーターは表1と図2に示す。

## (5) ICERの推定

$$ICER = (\text{費用}_{Sx} - \text{費用}_{Sy}) \div (\text{効果}_{Sx} - \text{効果}_{Sy})$$

$Sx$  = 接種ストラテジー(評価したいストラテジー)

$Sy$  = 接種なしストラテジー(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知るために一元感度分析を行い、さら

に、確率的感度分析も行った。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

1人当たりの、接種費用、発症後の医療費、および獲得したQALYを表2に示す。接種プログラムなしに比べ、全ての接種ストラテジーにはQALYの向上と発症のための医療費の節約が見られた。しかし、接種費用が節約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。ICERの範囲は65～84歳ストラテジーの約280万円から80～84歳の約360万円であった。

一元感度分析の結果は図3に示した。ICERに最も影響を与える変数は、接種費用及び70歳以上PHN患者の効用値であった(図3)。1,000回のモンテカルロ・シミュレーションを行った確率的感度分析の結果は図4に示した。各ストラテジーのICERが500万円を下回る確率はそれぞれで97.5%(65～84歳接種)、97.4%(70～84歳接種)、91.7%(75～84歳接種)と78.3%(80～84歳接種)であった。

## D. 考察

本研究は国内における水痘ワクチンを用いて帯状疱疹に対する予防接種プログラムの初めての費用効果分析であるため、国内では比較できる先行研究はなかった。海外で報告されている高齢者に対する帯状疱疹予防接種プログラムの殆どがZostavaxの長期効果(Long-Term persistence Sub-study, LTPS)が報告される前のワクチン効果を使用されていて、すなわち、ワクチン効果は10年間にわたって一定であると仮定していた。一方、本研究は2015年に発表されたLTPSの結果を組み入れているため、ワクチン効果に関する不確実性は他の先行研究より小さいと考えられる。分析で得られたICERを米国のワクチンの開発・使用に関する委員会の基準(US\$10,000～100,000)を用いれば、65歳成人の帯状疱疹予防のための弱毒生水痘ワクチン接種はfavorableな結果が得られた。

## E. 結論

65歳以上高齢者に対する帯状疱疹予防接種は費用対効果に優れ、定期予防接種に将来含める候補として検討する価値があることが示唆された。

## 参考文献

- 1) Whitley RJ. Varicella zoster virus. In: Mandell GC, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2015. p. 1731-37.
- 2) Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med 1965; 58(1): 9-20.
- 3) Varicella and Herpes Zoster vaccines: WHO position paper position paper, June, 2014. Wkly Epidemiol Rec. 2014 Jun 20; 89(25): 265-87.
- 4) 神谷齊, 浅野喜造, 尾崎隆男, 他. 水痘ワクチンの力価と流通時のワクチン力価の安定性. 感染症誌 2011; 85: 161-5.
- 5) 総務省. 人口推計 (2014)
- 6) 厚生労働省. 定期の予防接種実施者数. <http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>
- 7) Toyama N, Shiraki K, Society of the Miyazaki Prefecture Dermatologists. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. J Med Virol. 2009; 81(12): 2053-8.
- 8) Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M, Onishi F, Yano S, Gomi Y, et al. Incidences of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Japanese Adults Aged 50 Years and Older From a Community-based Prospective Cohort Study: The SHEZ Study. J Epidemiol. 2015; 25(10): 617-25.
- 9) Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN, et al. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. CMAJ. 2010; 182(16): 1731-6.
- 10) Imafuku S, Nakayama J, Higa K, Furue M, Takahara M, Katayama I, et al. One-year follow-up of zoster-associated pain in 764 immunocompetent patients with acute herpes zoster treated with famciclovir (FAMILIAR study). Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28(12): 1716-22.
- 11) Li X, Zhang JH, Betts RF, Morrison VA, Xu R, Itzler RF, et al. Modeling the durability of ZOSTAVAX® vaccine efficacy in people  $\geq 60$  years of age. Vaccine. 2015; 33(12): 1499-505.
- 12) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al.; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med. 2005; 352(22): 2271-84
- 13) Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, et al.; Shingles Prevention Study Group. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. Clin Infect Dis. 2012; 55(10): 1320-8
- 14) Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al.; Shingles Prevention Study Group. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. Clin Infect Dis. 2015 Mar 15; 60(6): 900-9.
- 15) 池田俊也, 小川節郎, 細川豊史, 他. 末梢性神経障害性疼痛に対する Pregabalin の費用対効果分析. 薬剤疫学 2011;16(1): 1-9

## 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 routine infant rotavirus immunisation programme in Japan. Hum Vaccin Immunother. 2016 Oct 20: 0. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

星淑玲, 近藤正英, 大久保一郎. 65歳高齢者の帯状疱疹に対する国産乾燥弱毒生水痘ワクチン接種の費用効果分析. 第75回日本公衆衛生学会総会 (平成28年10月27~28日, 大阪)

## 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

表 1.モデルに使用される変数

Base case					Reference
Population (*1000)					[5]
Age	Male	Female			
65-59	4,391	4,715			
70-74	3,673	4,218			
75-79	2,758	3,487			
80-84	1,938	2,916			
Age-specific incidence rates of HZ (per 1000 person)					[7,8]
Age	Male	Female			
60-69	6.36	7.78			
70-79	8.08	8.25			
80-89	7.8	7.13			
Percentage of PHN cases among HZ cases					[7,8]
Age	Male	Female			
60-69	19.4%	10.8%			
70-79	12.5%	24.7%			
80-89	34.8%	32.0%			
Utility weights					[9,10]
Ag	HZ	PHN			
65-69	0.9548	0.7900			
70+	0.9544	0.7600			
Vaccine effectiveness (%)*					[10-13]
	at age	at age	at age	at age	
	65	70	75	80	
year 1	66.0	58.9	52.3	45.7	
year 2	64.2	57.2	50.8	44.4	
year 3	61.9	55.2	49.0	42.8	
year 4	59.6	53.1	47.2	41.3	
year 5	57.3	51.1	45.4	39.7	
year 6	55.0	49.0	43.6	38.1	
year 7	51.9	46.3	41.1	35.9	
year 8	48.8	43.5	38.6	33.8	
year 9	45.7	40.7	36.2	31.6	
year 10	42.5	37.9	33.7	29.5	
year 11	39.4	35.1	31.2	27.3	
Cost per vaccine shot		¥10,000			assumed
Treatment costs					
HZ		¥15,000			[21]
PHN		¥200,000			[21]

\*Also shown on Fig. 2.

表 2. 結果

Strategies	Vaccination costs	Treatment costs	Total costs	Effectiveness (QALYs)	ICERs compared to no program
No program	0	5,581	5,581	12.96049	-
age 80-84	691	5,477	6,168	12.96065	3,643,599
age 75-84	1,580	5,324	6,904	12.96090	3,227,530
age 70-74	2,704	5,109	7,813	12.96127	2,883,491
age 65-84	4,000	4,879	8,879	12.96166	2,811,688

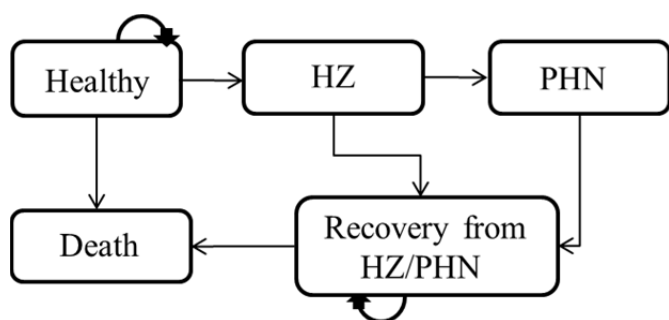


図 1. マルコフ・モデル  
 HZ : 帯状疱疹。 PHN : 帯状疱疹後神経痛

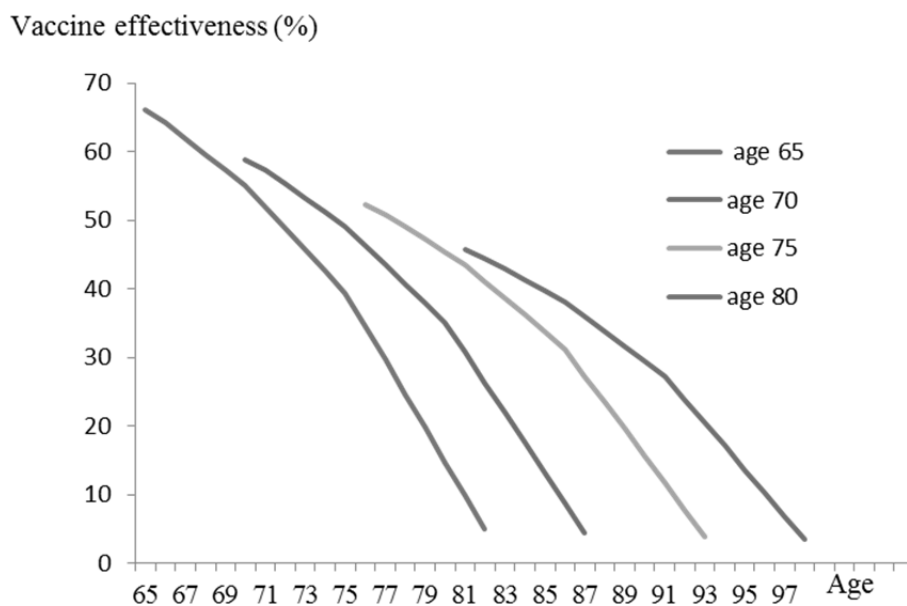


図 2. 接種年齢別・接種後年数別ワクチン効果

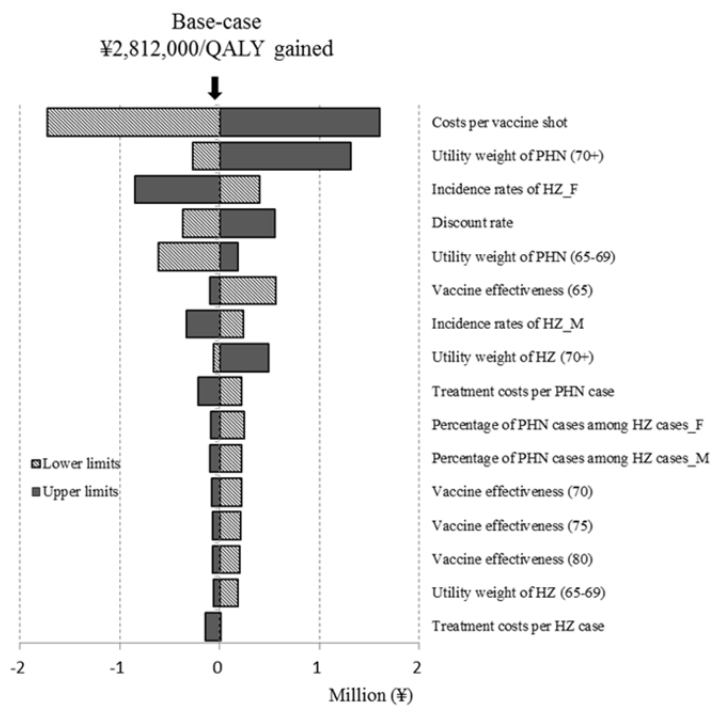


図 3. 一元感度分析の結果

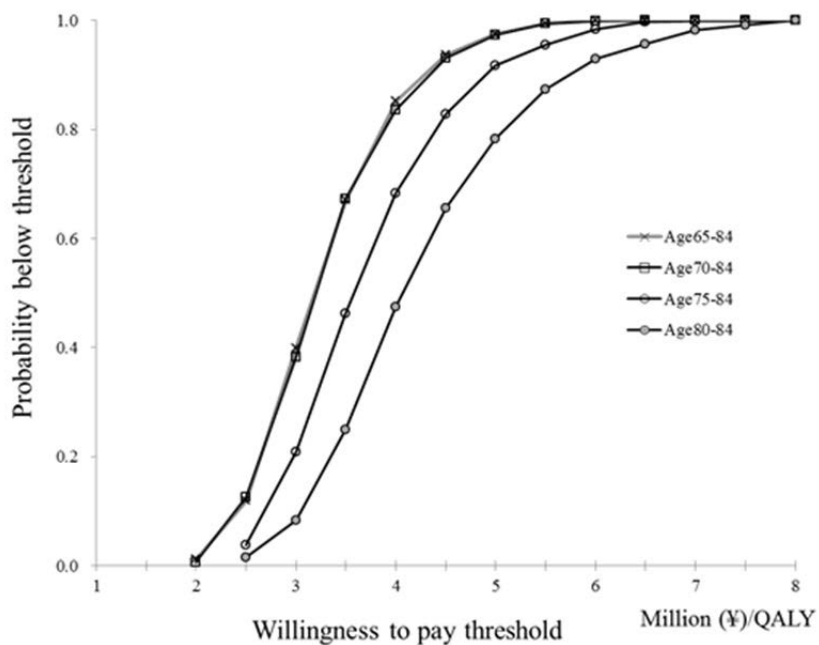


図 4. モンテカルロ・シミュレーションの結果