

妊婦の百日咳予防接種の費用効果分析

研究分担者 近藤 正英 筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学
研究協力者 星 淑玲 筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学

研究要旨

【背景】百日咳は百日咳菌（*Bordetella pertussis*）によって起こる急性の気道感染症であり、DPT三種混合ワクチンの普及とともに患者数は激減してきた。罹患すると重症化し致死的になりうる定期接種年齢前の乳児を守るために、様々な対策が取られてきたが、近年では妊婦へのTdap接種が先進国で推奨されている。Tdapはわが国では承認されていないが、2016年2月に国産DTaPの製造販売承認書の変更が行われ、青年・成人層における追加接種が可能になった。今後の妊婦へのaP（精製百日咳ワクチン）含有ワクチンの適用可能性を踏まえ、定期接種前の乳児の百日咳予防戦略を構築するための参考資料を提供することを目的に、本研究は妊婦に対する百日咳予防接種の費用効果分析を行った。【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、45シナリオの接種プログラム（5レベルの発症率×9レベルの接種費用）を「接種プログラムなし」と比較した。妊婦および乳児の双方に対する接種のベネフィットを考慮し、判断樹モデルとマルコフ・モデルを用いた。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】社会的支払意思額を¥5,000,000/QALYを費用効果の基準に用いれば、45シナリオのうち29のシナリオが費用効果的であった。一方、WHOが推奨したワクチン接種の費用効果の判断基準であるGDP×3を用いると45シナリオのうち36シナリオが費用効果的とあった。【結論】我が国における妊婦に対する百日咳予防接種の効率性は新生児百日咳の発症率及び接種費用に大きく影響されるが、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。

A. 研究目的

百日咳は百日咳菌（*Bordetella pertussis*）によって起こる急性の気道感染症であり、DPT三種混合ワクチン接種の普及とともに患者数は激減してきた¹⁾。しかし、接種により獲得された免疫力が年月の経過に伴い低下するため、我が国を含めた多くの先進国で青年および成人患者の増加が報告されている。これら青年・成人患者の保菌者が乳幼児の感染源となることが各国で注目されている^{1,2)}。罹患すると重症化し致死的になりうる定期接種年齢前の乳児を守るために、乳児を世話する成人に対するTdapコクーン・ストラテジー(Cocoon strategy)、または妊婦(妊娠第3期、28～38週)へのTdap接種ストラテジー(AMV strategy)を導入する国もある¹⁾。Cocoon strategyは今世紀になり提唱された対策であるが、近年の研究ではその効果に限界がありかつ実施に困難が伴うと報告されている³⁾。一方、妊婦への予防接種は母体から移行された抗体による児の感染を予

防するという比較的新しい対策であるが、妊婦と胎児の双方における安全性と有効性に関するエビデンスは近年次々と発表された^{4,5)}。2017年現在は米国、オーストラリア、ニュージーランド、ベルギー、チェコ、アイルランド、イタリア、ポルトガル、イギリスなどの国で実施されている^{4,6)}。Tdapはわが国では承認されていないが、国産DTaPは2016年2月に製造販売承認書の変更が行われ、青年・成人層における追加接種が可能になった。わが国に於いて今後妊婦へのaP(精製百日咳ワクチン)含有ワクチンの適用可能性を踏まえ、本研究はその効率性について分析を行い、本邦における定期接種前の乳児の百日咳予防戦略を構築するための参考資料を提供することを目的に実施した。

B. 研究方法

費用効果分析の手法を用いて、評価したいプログラム(妊婦へのaP含有ワクチン接種)と比較

のために用いる「プログラムなし」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, 追加的に 1QALY を獲得するための追加費用) を用いて、接種プログラムの効率性について議論を行った。分析は社会的立場から行ったが、我が国では産休 (産前休業 6 週間と産後休業 8 週間および妊婦健康診査を受けるための時間) と育児休業 (1 歳に満たない子どもを養育する男女労働者を対象者) が法によって定められているため、予防接種または罹患に伴う生産性の損失は計上しなかった。

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・推計と設定、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) モデルの構築

判断樹モデルとマルコフ・モデルを用いて妊婦と出生した児をフォローし、分析を行った (図 1)。成人に対するワクチン効果は約 4 年間でゼロまで減衰していく報告に従い、母親の方はマルコフ・モデルを用いた。1 マルコフ・サイクルは 1 年としモデルを 4 年間回した。2 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。一方、児は生後 3 か月からは四種混合ワクチン (DPT-IPV) の定期接種が始まるため、その後の百日咳の罹患は母体から移行された抗体の有無に影響されないと考え判断樹モデルを用いた。4 万人以上の妊婦を対象にアメリカとイギリスで実施された複数の調査の結果、副作用は予防注射を受けた腕の痛みや接種した場所の皮膚が赤くなるといった軽度のものであり予防接種によって妊娠中の合併症リスクが増えることがなかった報告に基づいて、モデルには有害事象を組み込まなかった。

(3) データの収集・推計と設定

国内では 3 か月未満児の百日咳の発症率に関する報告がないため、本研究は海外の先行研究の発症率を参考に、100 ~ 500/10 万人年の幅で 5 レベルの発症率を設定した。また、Tdap は我が国では承認されていないため、接種費用は ¥2,000 ~ ¥10,000 の幅で 9 レベルの接種費用を設定した。これらの発症率と接種費用の組み合わせからなる 45 のシナリオを「接種プログラムなし」と比較した。

発症後の乳幼児は小児呼吸器感染ガイドライン (1 歳以下は原則全員入院) に基づいて 100% 入院とした⁷⁾。入院期間 (LOS) は菅らの研究に基づいて以下の 3 群に分けた。①入院期間 1 ~ 5 日 (平均 3 日) の short-LOS グループ (20.9%)、②入院期間が 6 ~ 10 日 (平均 8 日) の medium-LOS グループ (49.5%) と③入院期間が 10 日以上 long-LOS グループ (29.7%) と仮定した⁸⁾。Long-LOS グループは更に人工呼吸を要する群 (20.6%) と要しない群 (79.4%) に分けた。前者の入院期間は 26 日 (そのうちの 12.5 日は NICU または PICU に)、後者の入院期間は 10 日と仮定した⁹⁾。人工呼吸器を要する群のうち 7.14% は死亡すると仮定した¹⁰⁾。母親の百日咳の発症率は先行研究に倣って児と同様にした¹¹⁾。患者のうち 0.05% は肺炎のため入院し、35.7% は喘息または気管支喘息のために通院治療を受け、64.25% は軽~中度の患者と仮定した^{12, 13)}。軽~中度の患者のうち、80% は通院治療を受け、20% は OTC 薬を使用する (self-medication) と仮定した。妊婦のワクチン接種による 3 か月未満の児の百日咳発症減少効果は 91% (CI, 86.5%, 94.4%)^{4, 5)} を、入院減少効果は 58% (12%, 80%) を用いた¹⁴⁾。母親に対する発症減少効果は 92% (32%, 99%) で、約 4 年間でゼロまで減衰していくと仮定した^{15, 16)}。表 1 はパラメーターを示す。

(4) ICER の推定

$$\begin{aligned} \text{ICER} &= (\text{費用}_{S_x} - \text{費用}_{S_y}) \div (\text{効果}_{S_x} - \text{効果}_{S_y}) \\ &= 1\text{QALY 獲得あたりの費用 (¥)} \end{aligned}$$

S_x = 接種ストラテジー (評価したいストラテジー)

S_y = 接種なしストラテジー (比較に用いるストラテジー)

(5) 感度分析

ICER に対する各パラメーターのインパクトを知るために感度分析を行った。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% の値を、遷移確率の場合は 95% 信頼区間また

は± 20%値を用いた。

C. 研究結果

表 2 は 45 の接種プログラムの ICER を示す。1QALY 獲得あたり ¥5,000,000 を費用効果の判断基準に用いた場合 45 シナリオのうち 29 シナリオの ICER が基準に下回り費用効果的であった。一方、WHO が示したワクチン接種の費用効果の判断基準 (GDP × 3) を用いた場合、同 45 シナリオのうち 36 シナリオが基準に下回り費用効果的であった。

図 2 は一元感度分析の結果を示す。発症率が 200/10 万人年、接種費用 ¥6,000 を用いた場合の ICER (¥5,939,196/QALY) を base-case にし、各パラメーターが結果に与える影響をみた結果、最も影響を与える変数は発症率及び接種費用であった。

D. 考察

本研究は定期接種前の乳児の百日咳予防戦略を構築するための参考資料を提供することを目的に、妊婦に対する aP- 含有ワクチン予防接種プログラムの費用効果分析を行った。5 レベルの発症率と 9 レベルの接種費用の組み合わせた計 45 のシナリオを用いて接種プログラムの効率性を探った。文献検索で得た 7 つの先行研究はすべて海外で行った研究であった (米国 2、オランダ 2、イギリス 1、ブラジル 1、スペイン 1)^{11,17,18-22})。Van Hoek ら (英国) は接種プログラムの効率性は発症率に大きく影響され、ICER は £ 16,856 ~ £ 42,070/QALY と報告した。Aktis ら (米国)、Satori ら (ブラジル) 及び Westra ら (オランダ) は接種プログラムはそれぞれの国で費用効果的と報告した。一方、Lugner ら (英国)、Fernandez-Cano ら (スペイン) 及び Terranella ら (米国) は、接種プログラムは費用効果的ではないと報告した。先行研究が用いた発症率 (10 万人月当たり) は、Lugner らが 10.8 (月齢 < 5)、Van Hoek らが 7 ~ 43.3 (月齢 < 3)、Satori らが 5.54 (月齢 < 12)、Fernandez-Cano らが 9.9 (月齢 < 2 m.o.)、Terranella らが 12.4 (月齢 < 1)、18.9 (月齢 < 2) と 15.3 (月齢 < 3)、Westra らが 17.7 (月齢 < 1) と 23.4 (月齢 < 2) であり、10 ~ 20/10 万人月 (≒ 120 ~ 240/10 万人年) が最も多かった。本研究の一元感度分析に用いた base-case (発症率 200/10 万人年と接種費用 ¥6000 のシナリオ) の ICER は ¥5,939,196/QALY であり、1QALY 当たり ¥500 万の WTP には上回る結果と

なるが、WHO の GDP × 3 の費用効果判断基準を用いれば妊婦への aP 含有ワクチンは費用効果的といえる。

発症率に関しては、2018 年 1 月から百日咳は 5 類感染症 (全数把握疾患) となるため、数年後は明らかになるであろう。接種費用に関しては、Tdap は本邦でまだ承認されていないため現時点では議論することはできない。しかし、全数把握によって発症率が明らかになれば、Tdap の承認については議論されるであろう。また、青年・成人への使用が可能となった国産 DTaP の妊婦への使用の可能性も考えられる。ICER に最も大きく影響するこれらの 2 つのパラメーターが明らかになった時点で再分析が必要となるが、本研究はその実現可能性に関する検討に有用な情報に資する目的として実施した。

E. 結論

我が国における妊婦に対する百日咳予防接種の効率性は新生児百日咳の発症率及び接種費用に大きく影響されるが、WHO が推奨した費用効果の基準 (3 × GDP) を用いれば、接種は費用効果的に優れ、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) World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. Wkly Epidemiol Rec. 2015; 90: 433-58.
- 2) Nakano T, Watanabe M, Saitoh A, Suga S, Oishi K, Nishimura N. Symposium report of the 17th annual meeting of the Japanese Society for Vaccinology, 2013: Bacterial vaccines: Effectiveness and issues. Vaccine. 2016; 34: 1956-7.
- 3) Wiley KE et al. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. Vaccine. 2013; 31(4):618-25.
- 4) Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, Fry NK, Miller E, Ramsay M. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. Lancet. 2014 Oct 25; 384(9953):1521-8.
- 5) Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis

- E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*. 2017; 139(5). pii: e20164091. doi: 10.1542/peds.2016-4091.
- 6) European Center for Disease and Control. Recommended immunisations for pertussis. <https://ecdc.europa.eu/en/pertussis> [accessed 2017.11.12]
 - 7) 尾内一信：小児呼吸器感染ガイドライン：小児。小児感染免疫：24(3): 297-302. 2012
 - 8) 菅 秀, 他：百日咳小児入院例の後方視的調査。厚生労働科学研究委託費委託業務成果報告 平成 26 年度報告書
 - 9) 岸本建治, 他：乳児百日咳 46 例の臨床的検討。日本小児呼吸器疾患学会雑誌 19 : 122-9. 2008
 - 10) Takeuchi et al. The incidence of pertussis hospitalization among Japanese infants: excess hospitalizations and complications? *Epidemiol Infect*. 2012; 140: 1497-1502.
 - 11) van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Miller E. Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England. *J Infect*. 2016; 73: 28-37.
 - 12) 宮下修行. 成人百日咳. 日本内科学会雑誌. 2013; 102(11): 2831-8.
 - 13) 野上裕子, 他. 成人百日咳の特徴と予後—臨床的診断例における検査による診断確定群と非確定群の比較—. 日呼吸誌 2014; 3(5): 665-70.
 - 14) Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 9-14.
 - 15) Koepke R, Eickhoff JC, Ayele RA, Petit AB, Schauer SL, Hopfensperger DJ, Conway JH, Davis JP. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand. *J Infect Dis*. 2014; 210: 942-53.
 - 16) Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, Greenberg DP, Keitel W, Barenkamp S, Bernstein DI, Edelman R, Edwards K; APERT Study Group. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13; 353(15):1555-63.
 - 17) Fernández-Cano MI, Armadans Gil L, Campins Martí M. Cost-benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine*. 2015 5; 33(19):2213-20
 - 18) Atkins KE, Fitzpatrick MC, Galvani AP, Townsend JP. Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination During Pregnancy in the United States. *Am J Epidemiol*. 2016 Jun 15; 183: 1159-70.
 - 19) Sartori AMC, de Soárez PC, Fernandes EG, Gryninger LCF, Viscondi JYK, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal maternal immunisation with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2016 Mar 18; 34: 1531-9.
 - 20) Westra TA, de Vries R, Tamminga JJ, Sauboin CJ, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clin Ther*. 2010; 32: 1479-95.
 - 21) Lugné AK, van der Maas N, van Boven M, Mooi FR, de Melker HE. Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine*. 2013; 31: 5392-7.
 - 22) Terranella A, Asay GR, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics*. 2013; 131: e1748-56.
 - 23) Lee GM, Salomon JA, LeBaron CW, Lieu TA. Health-state valuations for pertussis: methods for valuing short-term health states. *Health Qual Life Outcomes*. 2005; 3: 17

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Response to Curran and Mrkvan, Letter to the Editor: Response to publication by Hoshi SL et al.: Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. Vaccine. 2017;35(51):7080.
- 2) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. Vaccine. 2017 May 31;35(24):3264-3271
- 3) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Response to Curran and Mrkvan, Letter to the Editor: Response to publication by Hoshi SL et al.: Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. Vaccine. 2017 Dec 18;35(51):7080.

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

表 1. モデルに使用される変数

Probability used at each chance node	Maternal	Infant	Reference
Probability for a pregnancy woman to uptake the vaccine; %	50	-	assumed
Probability that a baby was safely delivered(perinatal mortality); %	0.26	-	平成26年人口動態調査
Probabilities of a non-vaccinated mother/infant to be hospitalised after contracting of pertussis; %	0.50	100	[7]
Probabilities of a hospitalised infant who's LOS was 1~5 days (mean 3days); %	-	20.9	[8]
Probabilities of a hospitalised infant who's LOS was 6~10 days (mean: 8days); %	-	49.5	[8]
Probabilities of a hospitalised infant who's LOS was > 10 days (mean: 15 days)	-	29.7	[8]
Probability of an infant pertussis patient with LOS>10 days, require mechanical ventilation tretment	-	20.6	[9]
Probability of an infant pertussis patient died after ventilation	-	7.14 (0-1.2*7.14)	[10]
Probabilities of a non-vaccinated mother developed asthma/bronchial asthma after contracting of pertussis; %	35.7	-	[12, 13]
Probabilities of a non-vaccinated mother ill mild-moderate after contracting of pertussis; %	80.0	-	assumed
Probabilities of a non-vaccinated mother ill mild-moderate treated herself by purchasing OCTs; %	20.0	-	assumed
Vaccine Effectiveness			
Proctating from contracting pertussis; %	92.0	91 (84-95)	[4, 5, 14-16]
Protating pertussis infant from hospitalisation; %	(waning to 0 by 4years)	58.0	
Protecting hospitaised infant from death	-	95.0	
Utility weights			[25]
Infant: hospitalised	-	0.58 (SD 0.37)	
Infant: mechanical ventilation	-	0.29	assumed
Mother: mild-moderated illness	0.85 (SD 0.26) (0.74-0.96)	-	
Mother: hospitalised	0.82 (SD 0.3)(0.68-0.96)	-	
Mother: asthma	0.81 (SD 0.30)(0.67-0.92)	-	
LOS for short-LOS group	-	5	[8]
LOS for median-LOS group	-	8	[8]
LOS for long-LOS group; need not ventilation	-	9.5 (SD 4.4)	[8]
LOS for long-LOS group; need ventilation	-	26 (SD 9.6)	[8]
Average duration of assisted ventilation	-	12.5 (SD 7.4)	[8]
Mean cough days for none vaccinated mother/their infant; days	55 (45-120)	60 (45-120)	[12, 13]
Mean cough days for vaccinated mother/their infant; days	Half of mean cough days for none vaccinated mother/their infant		
Costs			
Treatment costs			平成26年医療給付実態調査, 平成26年度診療報酬
Infant: per hospitalised day	-	¥46,010	
Infant: per NICU/PICV day	-	¥147,800	
Mother: OTC	¥10,000	-	assumed
Mother: Outpatient	¥33,901	-	
Mother: Asthma/bronchial asthma	¥100,000	-	
Mother Hospitalised due to develop of pneumonia	¥116,304	-	

表 2. 結果:各シナリオの増分費用効果比(ICER, 単位: ¥/QALY)

Costs per shot	Incidence rate of pertussis in infant and mother, respectively				
	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005
¥2,000	3,438,545	941,905	109,841	dominant	dominant
¥3,000	5,936,300	2,191,228	943,019	319,026	dominant
¥4,000	8,434,056	3,440,551	1,776,198	944,132	444,982
¥5,000	10,931,811	4,689,874	2,609,376	1,569,239	945,245
¥6,000	13,429,566	5,939,196	3,442,555	2,194,345	1,445,508
¥7,000	15,927,321	7,188,519	4,275,733	2,819,451	1,945,770
¥8,000	18,425,076	8,437,842	5,108,912	3,444,557	2,446,033
¥9,000	20,922,831	9,687,165	5,942,090	4,069,664	2,946,296
¥10,000	23,420,586	10,936,488	6,775,269	4,694,770	3,446,559

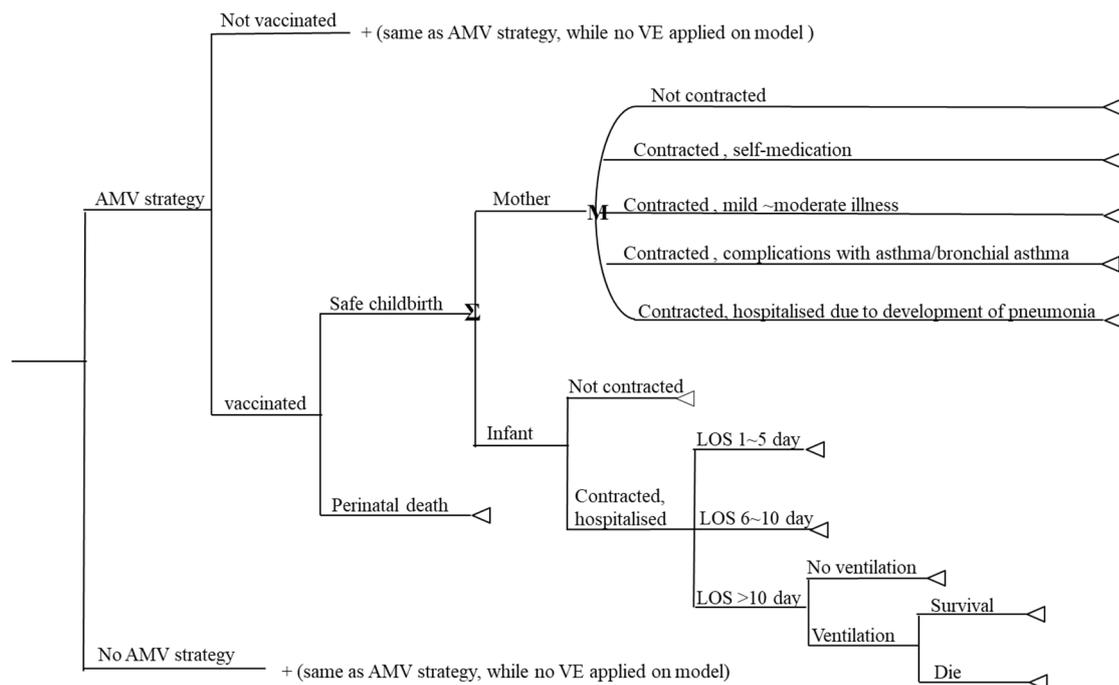


図 1. マルコフ・モデル

M: Markov model; Σ: Sum of both mother's and infant's results; LOS: Length of stay (in hospital)

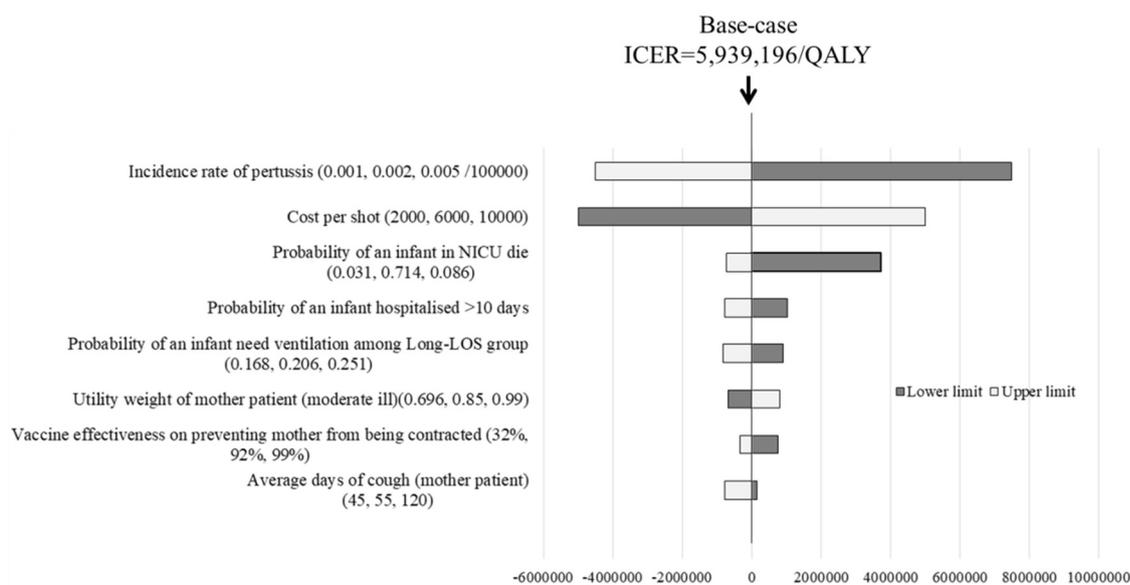


図 2. 一元感度分析の結果 (Base-case:発症率=200/10 万人年, 1 接種あたりの費用=¥6,000)