

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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

百日咳含有ワクチンの就学前児童への追加接種に関する費用効果分析

研究分担者 近藤 正英 筑波大学医学医療系
研究協力者 田中 素子 筑波大学大学院人間総合科学研究科フロンティア医科学専攻
研究協力者 大久保麗子 筑波大学医学医療系
研究協力者 星 淑玲 筑波大学医学医療系

研究要旨

日本では百日咳に対し、生後3か月～2歳間に計4回の定期予防接種が行われている。しかし近年の国内年間症例報告数は10,000例を超え、特に5～15歳の症例数が全体の6割を占めている。厚生科学審議会ではDTaP追加接種の定期化が検討され、接種対象候補の一つに5～7歳の就学前児童が挙げられている。本研究では現行DTaP定期接種プログラムに、就学前児童への追加接種を導入する案を検討した。モデルにはワクチン未接種の生後3か月未満児への集団免疫も同時に考慮し、費用効果分析を用いた経済評価を行った。これにより就学前児童への追加接種の費用対効果、および乳児重症例に対する影響を明らかにすることを本研究の目的とした。就学前児童・生後3か月未満児モデルを構築し、費用効果分析の手法を用いてDTaP追加接種無しと有りの2つの戦略を比較した。追加接種や百日咳罹患に関する健康状態と費用の変化より、公的医療費支払者の立場及び社会の立場の2つの分析の視点における増分費用効果比（ICER）を推定した。使用変数は学術文献および専門家意見を基に引用または仮定し、効果の単位を質調整生存年（QALYs）とした。ICER（1QALY獲得あたりの費用、円/QALY）は公的医療費支払者の立場では4,051万円/QALY、社会の立場では6,135万円/QALYとなった。一元感度分析の結果より、百日咳症状に関する効用値がICERに最も大きな影響を与えることが明らかとなった。算出したICERは日本の社会的支払意思額の閾値500万円/QALYを上回り、就学前児童へのDTaP追加接種は費用対効果に優れないと評価した。就学期児童における百日咳の疾病負荷が小さいことにより、追加接種に要する費用が相対的に大きくなることが主な要因と考えられる。

A. 研究目的

百日咳は *Bordetella pertussis* の感染による気道感染症であり、日本ではDTaPワクチン（diphtheria-tetanus-acellular pertussis）を用いた定期予防接種が、生後3か月から2歳間に計4回実施されている。一方で諸外国では乳幼児への接種に加え、就学期や青年期、妊婦への追加接種を定期化しているのが現状である。また2018年1月1日から開始された百日咳症例数全数報告によると、年間症例報告数は10,000例を超え、なかでも5～15歳の症例数が全体の約6割を占めている¹⁾。これらの背景を基に、現在、厚生科学審議会では乳児期における重症例の予防を主たる目的とし、複数の対象候補を設けてDTaPの追加接種の検討を行っている²⁾。本研究では複数の接種対象候補のうち、日本

小児科学会にて任意接種が推奨されており³⁾、かつ国内での経済評価が行われていない就学前児童への追加接種を導入する案についての検討を行った。また重症化率が高いとされている、ワクチン未接種の生後3か月未満児への家庭内感染を基にした集団免疫も同時に考慮し、費用効果分析を用いた経済評価を実施した。これにより就学前児童への追加接種の費用対効果、及び乳児重症例に対する影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

現行の定期接種スケジュールである追加接種プログラム無しに対し、就学前児童への追加接種プログラムを導入した場合の費用と効果の差分を用いて、増分費用効果比（incremental cost-effectiveness

ratio, ICER) を求めた。効果の指標は質調整生存年 (quality-adjusted life years, QALYs) とした。本研究は、以下の手順で行った。

(1) 追加接種対象者の決定

追加接種の対象者を小学校入学年の4月1日時点で満6歳である児童と仮定し、同時期に行われるMRワクチンII期との同時接種を想定した。

(2) 文献レビュー

医学中央雑誌、PubMedを用いて文献レビューを行った。

(3) ストラテジーの設定

- ・追加接種プログラム有り
- ・追加接種プログラム無し (現行の定期接種スケジュール)

(4) 分析の視点の決定

本研究では、「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第2版」⁴⁾および「予防接種の費用対効果の評価に関する研究ガイドライン2017年3月作成」⁵⁾に準拠し、公的医療費支払者の立場を設けた。さらに社会の立場も設け、2観点における分析を実施した。費用の範囲は、公的医療費支払者の立場は医療費のみ、社会の立場には医療費と生産性損失を含めた。

(5) モデル構築

分析モデルは、就学前児童モデルと生後3か月未満児モデルの2つから構成し、前者は判断樹モデルとマルコフモデルを、後者は判断樹モデルを用いて構築した (図1, 2)。生後3か月未満児モデルは就学前児童モデルの各ストラテジーに組み込まれ、追加接種プログラム有りの場合には、ワクチン接種による集団免疫の影響により生後3か月未満児の百日咳罹患率が変化する。本モデルでは、ワクチン接種年齢以降に百日咳罹患患者は百日咳を原因とした死亡には至らないと仮定した。また、生後3か月未満児における死亡の扱いは、ECMO治療に関する死亡のみとした。

(6) 使用変数の仮定

主な使用変数の一覧を表1に示す。使用変数は、文献および専門家意見を基に値を引用または仮定し

た。年齢別罹患率は2019年1年間の症例報告数⁶⁾と人口推計⁷⁾を用いて算出した。医療費は典型症例経過に関する日数の仮定値より、2020年4月現在の診療報酬点数やDPC点数などから算出した。生産性損失は百日咳罹患児の看護に対する保護者の休業によるものとし、1日当たりの費用を16,000円⁸⁾として求めた。効果の指標QALYsの算出に必要な効用値は、Leeら⁹⁾およびBarrettら¹⁰⁾の報告から仮定を置いた。予防接種率はMRワクチンII期の過去5年間接種率¹¹⁾より、93.5%とした。ワクチン接種費用は厚生科学審議会の資料²⁾から引用し、1回接種あたり5,510円である。ワクチン効果やその持続期間は、5回目接種に関する文献調査により、海外の複数の報告¹²⁻¹⁴⁾を参考とした。また発現頻度の高い局所性反応、全身性反応、アナフィラキシーの3つのワクチン副反応についても考慮した。

生後3か月未満児に対する集団免疫は、ワクチン接種児と同居している生後3か月未満児の百日咳罹患の回避率を用いることで考慮した。Hviidら¹⁵⁾の報告より罹患回避率は11%と求められ、これにより追加接種有りのストラテジーにおける生後3か月未満児の百日咳罹患率が変化する。

(7) 増分費用効果比ICERの推定

次の式を用いて、ICERの推定を行った。尚、割引率は費用と効果ともに年率3%とし、分析期間は11年である。

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

Sx: 追加接種プログラム有り、Sy: 追加接種プログラム無し

(8) 感度分析

仮定した変数には不確実性を伴う。したがって一元感度分析を行い、各変数の変動によるICERへの影響を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は人を対象とした研究ではなく、学術文献及びオープンデータを基にしたモデル分析であるため、倫理上の問題はない。

C. 研究結果

1. 文献レビューの結果

就学前児童へのDTaP追加接種に関する費用効果分析を扱う国内文献は存在しなかった。海外の文

献は Stevenson ら¹⁶⁾と John Edmunds ら¹⁷⁾の2002年における2報が該当し、いずれもイギリスにおける文献であった。Stevenson らは4～5歳への追加接種は、接種年齢以降における症例数の減少や医療費などの費用削減をもたらすことを示し、John Edmunds らは4歳における追加接種の導入は費用対効果が良い可能性があるとして結論付けた。各研究が行われた2000年前後には、欧米諸国では既に4～6歳前後でのDTaP追加接種は定期化、あるいは導入が政府により発表されていた。

2. 費用効果分析および一元感度分析

ベースケース分析の結果、公的医療費支払者の立場におけるICERは40,512,354円/QALY、社会の立場では61,349,927円/QALYとなった(表2)。一元感度分析の結果、最もICERに影響を及ぼす変数は、就学前児童モデルにおける百日咳関連効用値であり、効用値の変動が上限値(ベースケース値の25-75%区間値を引用)の場合のICERは644,128,186円/QALYを示した(図3)。感度分析において、ICERが1,000万円/QALYを下回る変数の変動はみられなかった。

D. 考察

ベースケース分析の結果より、公的医療費支払者の立場におけるICERが40,512,354円/QALYとなり、日本の社会的支払意思額の閾値とされる500万円/QALY¹⁸⁾を上回った。したがって本研究の分析モデル上では、就学前児童へのDTaP追加接種は費用対効果に優れないと評価できる。主な要因として、接種年齢以降における百日咳の疾病負担と、追加接種に要する費用のバランスが悪いことが挙げられる。5～15歳の百日咳症例数は全体の約6割¹⁾と多い一方で、これらの年齢における主な症状は長期間続く咳嗽である。さらに入院率は5%程度^{19,20)}であることから、疾病負担はあまり大きくないと言える。そのため90%前後の高接種率の下で追加接種を行った場合、追加接種に要する費用が相対的に大きくなり、4,000万円/QALYを超えるICERが得られたと考える。

またワクチン未接種児への集団免疫を考慮したが、ワクチン未接種児の罹患回避率の効果は10%台であるため、罹患回避の大きな効果は得にくい。本研究で用いた罹患回避率11%という値は、5～7歳児と乳児の同居率が30%と仮定した場合であり、出生率が減少していく中、将来における乳児への集団

免疫の効果は現在と比較してより小さくなると考えられる。厚生科学審議会における追加接種の検討では、接種の主たる目的を「百日咳による乳児の重症化の予防」としている。この目的に重きを置いた場合、就学前児童を接種対象とするよりも、移行抗体による新生児の罹患予防が期待できる妊婦への追加接種を選択することが、費用対効果のよい結果が得られるのではないかと考える(妊婦を対象とした国内研究にて、Hoshi ら²¹⁾は915万円/QALYと報告している)。

また、COVID-19流行下において症例報告数の減少が生じており²²⁾、このような疾病負担の減少傾向が続く場合には、費用対効果がより悪くなると考えられる。

E. 結論

就学前児童へのDTaP追加接種の導入は、費用対効果に優れないということが示された。さらにこの追加接種の主たる目的を「就学前児童への追加接種による乳児の重症化の予防」とした場合、分析の結果より就学前児童への接種は集団免疫による影響が小さいと言える。今後の追加接種に関する検討では、接種の主たる目的をどこに置くのかということが重要となり、それに合わせた対象の選択が必要であろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Motoko Tanaka, Reiko Okubo, Nobuyuki Ishikawa, Shu-ling Hoshi, Masahide Kondo. Cost-effectiveness of booster pertussis vaccination for preschool children. Tsukuba Global Science Week 2020. ポスター発表. (2020年9月18日～10月18日, つくば市)
- 2) 田中素子, 大久保麗子, 石川伸行, 星淑玲, 近藤正英. 百日咳含有ワクチンの就学前児童への追加接種に関する費用効果分析. 第79回日本公衆衛生学会総会. 一般口演. (2020年10月20日～10月22日, 京都市)

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) 国立感染症研究所 感染症疫学センター・同細菌第二部．2019年第1週から第52週までにNESIDに報告された百日咳患者のまとめ．全数報告サーベイランスによる国内の百日咳報告患者の疫学（更新情報）－2019年疫学週第1週～52週－．国立感染症研究所．<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/9463-pertussis-20200306.html>
- 2) 第15回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会 資料1. 2020年1月17日．厚生労働省．
- 3) 日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール．公益社団法人 日本小児科学会．http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=138
- 4) 政策科学総合研究事業「医療経済評価の政策応用に向けた評価手法およびデータの確率と評価体制の整備に関する研究」班（研究代表者：福田敬）．中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第2版．国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター．2019.
- 5) 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）「予防接種の費用対効果の評価に関する研究」班（研究代表者：池田俊也）．予防接種の費用対効果の評価に関する研究ガイドライン2017年3月作成．
- 6) 感染症発生動向調査週報ダウンロード 2019年第1～52週．国立感染症研究所．<https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr-dl/2019.html>
- 7) 人口推計 第1表 年齢（各歳），男女別人口及び人口性比－総人口，日本人人口（2019年10月1日現在）．総務省統計局．https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200524&tstat=000000090001&cycle=7&year=20190&month=0&tclass1=000001011679&stat_infid=000031921670&result_back=1
- 8) 日本の統計2020, 19-14産業別常用労働者1人平均月間現金給与額 平成30年．総務省統計局．<https://www.stat.go.jp/data/nihon/19.html>
- 9) 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 Mar;3:17.
- 10) Barrett KA, Hawkins N, Fan E. Economic evaluation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2019 Feb;47(2):186-193.
- 11) 定期の予防接種実施者数．厚生労働省．<https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>
- 12) Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA, Martin SW. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA*. 2012 Nov 28;308(20):2126-2132.
- 13) Zerbo O, Bartlett J, Goddard K, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Acellular pertussis vaccine effectiveness over time. *Pediatrics*. 2019 Jul;144(1):e20183466.
- 14) McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015 Feb;135(2):331-343.
- 15) Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Andersen PH, Melbye M. The impact of pre-school booster vaccination of 4-6-year-old children on pertussis in 0-1-year-old children. *Vaccine*. 2006 Feb 27;24(9):1401-1407.
- 16) Stevenson M, Beard S, Finn A, Brennan A. Estimating the potential health gain and cost consequences of introducing a pre-school DTPa pertussis booster into the UK child vaccination schedule. *Vaccine*. 2002 Mar 15;22(13-14):1778-1786.
- 17) John Edmunds W, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of

- acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2002 Jan 31;20 (9-10):1316-1330.
- 18) Shiroya 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):422-437.
- 19) 菅 秀, 中村晴奈, 庵原俊昭, 陶山和秀, 細矢光亮, 石和田稔彦, 佐藤哲也, 藤枝幹也, 安慶田英樹, 岡田賢司. 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 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 委託業務 成果報告 (業務項目). 百日咳の発生実態の解明及び新たな百日咳ワクチンの開発に資する研究. 平成26年度研究報告書.
- 20) 監修: 尾内一信, 岡田賢司, 黒崎知道. 作成: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017. 協和企画. 2017.
- 21) Hoshi SL, Seposo X, Okubo I, Kondo M. Cost-effectiveness analysis of pertussis vaccination during pregnancy in Japan. *Vaccine*. 2018 Aug 16;36(34):5133-5140.
- 22) 感染症発生動向調査週報ダウンロード 2020年第1~53週. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr-dl/2020.html>
- 23) 予防接種後健康状況調査集計報 H24年度 (後期・累計). 厚生労働省. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/yobou-sesshu/syukeihou.html
- 24) 厚生科学審議会 第45回ワクチン分科会副反応検討部会. 資料1 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの副反応疑い報告状況について. 厚生労働省. 2020年1月. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00011.html
- 25) Lee GM, LeBaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1675-1684.
- 26) Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, Meert KL, Newth C, Berg RA, Heidemann S, Harrison R, Pollack M, Dalton H, Harvill E, Karanikas A, Liu T, Burr JS, Doctor A, Dean JM, Jenkins TL, Nicholson CE, the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN). Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 May;14 (4):356-365.
- 27) 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 Jul;73(1):28-37.
- 28) Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P, Nasr VG, Bembea MM, Rycus PT, Thiagarajan RR, the ELSO member centers. Pediatric extracorporeal life support organization registry international report 2016. *ASAIO J*. 2017 Jul/Aug;63 (4):456-463.

表 1.主な使用変数一覧

変数	値	参考文献
就学前児童モデル		
百日咳関連変数		
百日咳罹患率（人口 10 万対）	11.6～172.5	6, 7
百日咳致死率	0%	6
患者の症状別割合		
外来症例	94.7%	
入院症例	5.30%	19
百日咳症例の経過に関する日数		
発症から回復まで	73 日	20
予防接種関連変数		
ワクチン接種率	93.5%	11
初期のワクチン効果	95.0%	12, 13
ワクチン効果の持続期間	10 年	14
ワクチン副反応の症状別割合		
局所性副反応	41.4%	23
全身性副反応	8.25%	23
アナフィラキシー	0.000189%	24
費用		
ワクチン接種費用	¥5,510	2
医療費 外来症例	¥10,950～12,153	診療報酬点数・DPC 点数 等
医療費 入院症例	¥158,910～201,075	
医療費 局所性副反応	¥0	
医療費 全身性副反応	¥0	
医療費 アナフィラキシー	¥75,187	
効用値		
百日咳の発症から回復まで（入院症例以外）	0.87	9
入院症例	0.78	9
局所性副反応	0.99	9
全身性副反応	0.96	9
アナフィラキシー	0.60	25
生後 3 か月未満児モデルでの使用変数一覧		
百日咳関連変数		
百日咳罹患率（人口 10 万対）	47.0	1, 7
人工呼吸器治療 実施率	5.3%	19
ECMO 治療 実施率	8.85%	26, 27
ECMO 治療 死亡率	68%	28
百日咳症例の経過に関する日数		
発症から回復まで	73 日	20
集団免疫 就学前児童の接種で回避可の確率	11%	15
費用		
医療費 人工呼吸器治療なし	¥158,910	診療報酬点数・DPC 点数 等
医療費 人工呼吸器治療あり	¥312,867	
医療費 ECMO 治療あり	¥3,165,540	
効用値		
百日咳の発症から回復まで	0.87	9
人工呼吸器治療なし	0.78	9
人工呼吸器治療あり	0.72	9
ECMO 治療あり	0.66	10

表 2. ベースケース分析の結果

分析の視点	ストラテジー	費用 (円)	増分費用	効果 (QALYs)	増分効果	ICER (円/QALY)
公的医療費 支払者の立場	追加接種プログラム 無し	257		10.52550		
	追加接種プログラム 有り	5,267	5,010	10.52562	0.00012367	40,512,354
社会の立場	追加接種プログラム 無し	922		10.52550		
	追加接種プログラム 有り	8,510	7,587	10.52562	0.00012367	61,349,927

費用の範囲：公的医療費支払者の立場＝医療費、社会の立場＝医療費＋生産性損失（なお、DTaP 追加接種は MR ワクチン II 期との同時接種を想定し、ワクチン接種時に生じる生産性損失は含めない。）

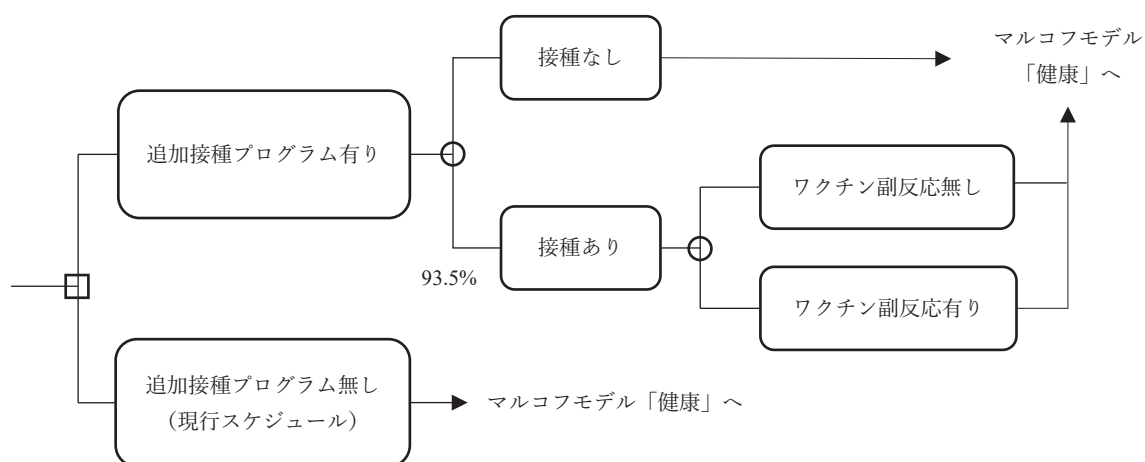


図 1-1. 就学前児童モデルー判断樹モデル. □：決定点 (decision node), ○：確率点 (chance node)

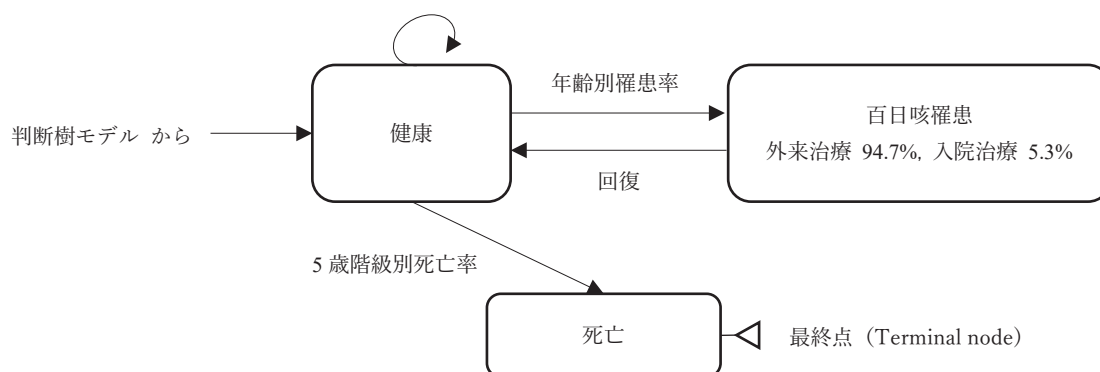


図 1-2. 就学前児童モデルーマルコフモデル

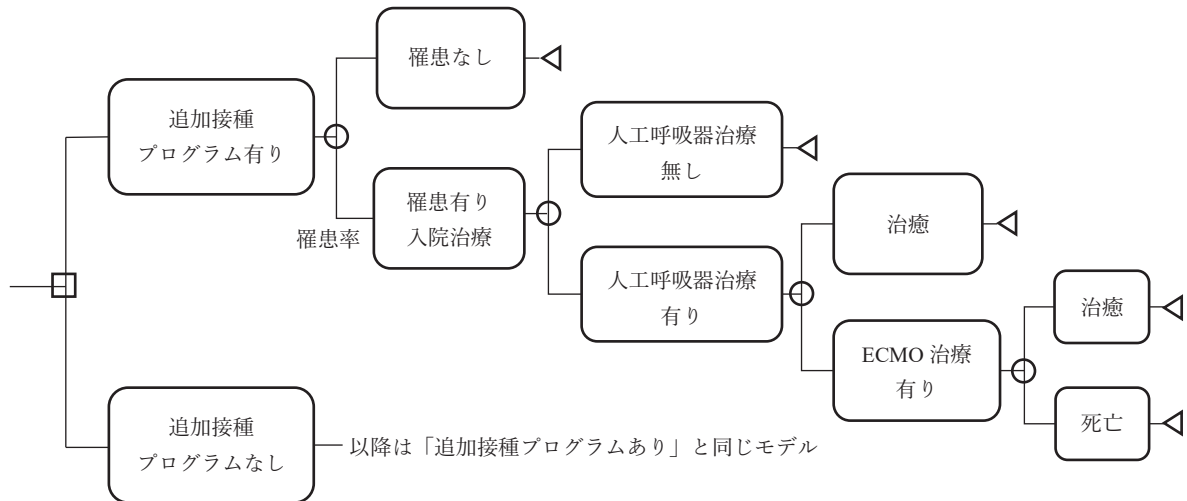


図 2. 生後 3 か月未満児モデル

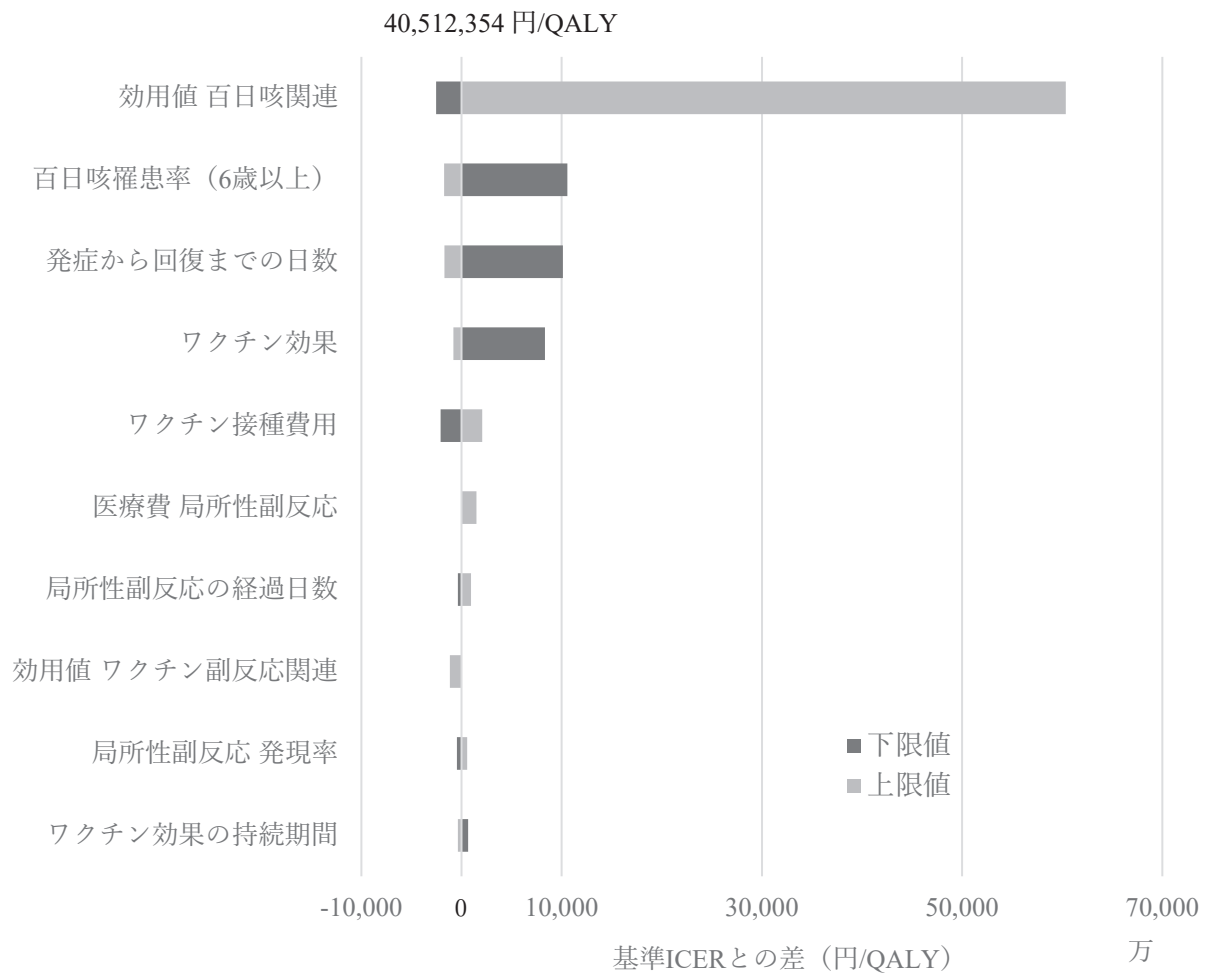


図 3. 一元感度分析の結果 (Tornado diagram) . 上位 10 項目を示す.