

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思春期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学術院
人間総合科学研究群パブリックヘルス学位プログラム
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

現在日本では百日咳に対する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。厚生科学審議会では、この接種スケジュールにDTaP接種の追加を検討しており、接種対象候補の1つに現在DT接種が行われている11-12歳児が挙げられている。本研究では、DTワクチンをDTaPワクチンへ変更したことによる、思春期児童へのDTaP追加接種案を検討した。分析モデルはワクチン未接種乳児への間接的効果も同時に考慮し、費用効果分析を用いた経済評価を実施した。これにより思春期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本研究の目的とした。思春期児童・乳児モデルを構築し、費用効果分析の手法によりDTワクチン接種とDTaPワクチン接種の2つのストラテジーを比較した。追加接種や百日咳罹患による健康状態と費用の変化より、公的医療費支払者の立場および社会の立場の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設定し、効果の単位を質調整生存年QALYsとした。分析に用いた百日咳症例数は、2019年1年間分と2020-2021年平均分の二種類である。公的医療費支払者の立場におけるICERは、2019年症例数の場合4,254,793円/QALY、2020-2021年平均症例数の場合は62,545,074円/QALYとなった。ま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。2019年症例数におけるICERは日本の社会的支払意思額の閾値500万円/QALYを下回り、思春期児童へのDTaP追加接種は費用対効果に優れると評価できる一方、2020-2021年平均症例数においては費用対効果に優れないと評価した。日本国内の百日咳流行状況および、追加接種対象年齢以降における百日咳の疾病負荷が小さいことが主要因と考えられる。

A. 研究目的

日本では百日咳含有ワクチンであるDTaP (diphtheria-tetanus-acellular pertussis) を用いた定期予防接種が、生後3か月から2歳の間に計4回行われている[1]。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、複数の接種対象候補を設けて、DTaP追加接種の検討を実施している[2]。候補は5-7歳の就学前児童、現行DT(diphtheria-tetanus)ワクチン接種対象の11-12歳の思春期児童、妊婦らが挙げられており、これらに関する国内の経済評価は既に実施されている[3-5]。しかし11-12歳児に関する経済評価について、2018年開始の百日咳症例数全数報告による

最新情報を基にしたアップデートが必要であることから、本研究では最新の疫学情報に基づいた11-12歳児への追加接種案について検討を行った。さらに、重症化率が高いとされるワクチン未接種乳児への家庭内感染を基にした発症への効果も同時に考慮し、費用効果分析を用いた経済評価を実施した。これにより思春期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11-12歳を対象としたDTワクチンの定期接種プログラムについて、DTワクチンをDTaPワ

クチンへ変更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) を推定した。効果の指標は質調整生存年 (quality-adjusted life years, QALYs) である。本研究は以下の手順で行った。

(1) 追加接種対象者の決定

現行 DT ワクチン定期接種プログラムの接種年齢 11-12 歳を参考に、本分析では DT ワクチン及び DTaP ワクチンの接種年齢を 11 歳とした。

(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) 比較ストラテジーの設定

次の 2 つのストラテジーを比較した。

- ・ DT ワクチン接種 (aP ワクチンが含まれない)
- ・ DTaP ワクチン接種

(4) 分析の視点の決定

本研究では、公的医療費支払者の立場および社会の立場の 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、思春期児童モデルと乳児モデルの 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、後者はワクチン未接種の生後 3 か月未満児を対象とし、判断樹モデルのみを用いて構築した (図 1)。乳児モデルは、思春期児童モデルの各ストラテジーに組み込まれ、DTaP ワクチン接種ストラテジーには、ワクチン接種で得られる間接的効果によって乳児の百日咳罹患率も変化する。本モデルでは、ワクチン接種年齢以降における百日咳罹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、乳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。年齢別罹患率は百日咳の症例報告数 [6] と人口推計 [7] を用いて算出した。症例報告数は 2019

年 1 年間の報告数と 2020-2021 年の平均報告数の 2 つを用い、各々の罹患率を算出した。医療費は典型症例経過に関する日数の仮定値より、2022 年 4 月現在の診療報酬点数や DPC 点数などから算出した [8-10]。生産性損失は百日咳罹患者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 13,000 円 [11] 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 [12] および Barrett ら [13] の報告から仮定を置いた。予防接種率は DT ワクチンの過去 5 年間接種率 [14] より、76.68% とした。ワクチン接種費用はワクチン製造会社への聞き取り調査により、DTaP ワクチン 1,510 円、DT ワクチン 1,300 円と設定した。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 [15-18] を参考とした。

ワクチン接種による乳児への間接的効果は、ワクチン接種児と同居している乳児の百日咳発症の回避率を用いることで考慮した。Hviid ら [19] の報告を基に発症回避率は 10% と仮定し、これにより DTaP ワクチン接種ストラテジーにおける乳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

次式を用いて ICER を推定した。尚、割引率は費用および効果ともに年率 3% とし、分析期間は 9 年である。

$$\text{ICER} = \frac{(\text{費用}_{\text{DTaP 接種ストラテジー}} - \text{費用}_{\text{DT 接種ストラテジー}})}{(\text{効果}_{\text{DTaP 接種ストラテジー}} - \text{効果}_{\text{DT 接種ストラテジー}})}$$

(8) 感度分析

仮定した変数は不確実性を伴うため、一元感度分析により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およ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

ベースケース分析の結果を表 2 に示す。公的医療費支払者の立場における ICER は、2019 年症例数時で 4,254,793 円 / QALY、2020-2021 年平均症例数時で 62,545,074 円 / QALY である。社会の立場では、2019 年症例数時で 734,439 円 / QALY、

2020-2021年平均症例数時で59,345,798円/QALYとなった。

一元感度分析の結果は図2に示す。最もICERに影響を及ぼす変数は、全年齢における百日咳関連効用値であり、次に大きい変数は11歳以降における百日咳関連効用値であった。尚、2020-2021年症例数時における一元感度分析では、ICERが1,000万円/QALYを下回る変数の変動は見られなかった。

D. 考察

ベースケース分析の結果より、2019年症例数の場合は公的医療費支払者の立場におけるICERは4,245,793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/QALY[27]を下回った。したがって、思春期児童へのDTaPワクチン接種は費用対効果に優れると評価できる。その一方で2020-2021年平均症例数の場合、ICERは62,545,074円/QALYであり、費用対効果に優れないと評価できる。2つのICERに差が生じた一番の理由として、百日咳の年間症例数の差が挙げられる。また、本分析モデルにおいて、接種年齢以降における百日咳の疾病負荷の大きさもICERに大きな影響を与えていた。

ワクチン接種による乳児への間接的効果も考慮したが、本分析モデル上では大きな影響は見られなかった。また罹患回避率10%は仮定値であり、実際のきょうだい構成を考えた場合、10%という値は過大評価の可能性もある。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乳児百日咳症例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、ICERの値のみだけでなく、乳児への間接的効果の大きさにも着目したうえでの費用対効果の評価が必要であると考えられる。また2023年4月より、DTaP混合ワクチンの接種開始月齢が現行生後3か月から生後2か月へと1か月前倒しになる。この前倒しにより、乳児期における百日咳症例数や重症数の減少が生じれば、今回の分析モデルにおけるICER値は大きくなることが予想される。

2019年症例数はCOVID-19流行前の日本国内における百日咳の流行状況を反映しており、一方で2020-2021年平均症例数はCOVID-19流行下の百日咳流行状況を示している。今後、2020-2022年のような流行状況が継続することにより百日咳の疾病負荷の減少傾向が続く場合は、費用対効果が優れない状況も続くと考えられる。

E. 結論

現行DTワクチン定期接種の対象である11-12歳児へのDTaPワクチン接種は、2019年様の百日咳流行下では費用対効果に優れるという事が示された。一方でCOVID-19流行下のような百日咳流行状況では、費用対効果が優れない。さらに百日咳混合ワクチンの追加接種に対する主たる目的を乳児症例の重症化の予防とした場合、分析結果より、思春期児童への接種による乳児への間接的効果は大きくないと言える。

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

田中素子, 大久保麗子, 星淑玲, 近藤正英. 百日咳含有ワクチンの思春期児童への追加接種に関する費用効果分析. 第81回日本公衆衛生学会総会. 一般口演. (2022年10月7日-10月9日, 山梨)

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. 日本の予防接種スケジュール 2022年12月14日～. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/component/content/article/320-infectious-diseases/vaccine/2525-v-schedule.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. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08940.html
3. Tanaka M, Okubo R, Hoshi SL, Ishikawa N, Kondo M. Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination for preschool children in

- Japan. *Vaccine* 2022;40(7):1010-1018.
4. Itatani T, Shimizu S, Iwasa M, Ohkusa Y, Hayakawa K. Cost-effectiveness analysis of a pertussis vaccination programme for Japan considering intergenerational infection. *Vaccine* 2013;31(27):2891-2897.
 5. Hoshi SL, Seposo X, Okubo I, Kondo M. Cost-effectiveness analysis of pertussis vaccination during pregnancy in Japan. *Vaccine* 2018;36(34):5133-5140.
 6. 感染症発生動向調査週報ダウンロード 2018-2022. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr-dl/2022.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 2019-2021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&tclass1=000001011679&tclass2val=0>
 8. 診療点数早見表 2022年4月版. 医学通信社.
 9. 薬価・効能早見表 2022年4月版. 医学通信社.
 10. DPC 点数早見表 2022年4月版. 医学通信社.
 11. 日本の統計2022, 第19章 労働・賃金, 19-14 産業別常用労働者1人平均月間現金給与額. 総務省統計局. <https://www.stat.go.jp/data/nihon/19.html>
 12. 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.
 13. Barrett KA, Hawkins N, Fan E. Economic evaluation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2019;47(2):186-193.
 14. 定期の予防接種実施者数 1995-2020. 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>
 15. Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA, et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA* 2012;308(20):2126-2132.
 16. Breakwell L, Kelso P, Finley C, Schoenfeld S, Goode B, Misegades LK, et al. Pertussis vaccine effectiveness in the setting of pertactin-deficient pertussis. *Pediatrics* 2016;137(5):e20153973.
 17. Zerbo O, Bartlett J, Goddard K, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Acellular pertussis vaccine effectiveness over time. *Pediatrics* 2019;144(1):e20183466.
 18. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135(2):331-343.
 19. 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;24(9):1401-1407.
 20. 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.
 21. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, et al. Critical pertussis illness in children, a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(4):356-365.
 22. 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(1):28-37.
 23. Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P, et al. Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J* 2017;63(4):456-463.
 24. 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.
 25. Kishimoto K, Tamura T, Haruta T. The risk

- factors for severe infantile pertussis: report of 46 infants hospitalized with pertussis. Japanese journal of Pediatric Pulmonology 2008;19(2):122-129. [In Japanese].
26. Nakamura M, Toida C, Muguruma T, Ide K, Isobe E. Investigation into Venovenous ECMO for respiratory failure in children. Journal of the Japan Pediatric Association 2013;117(12):1857-1862. [In Japanese].
27. 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;19(4):422-437.

表 1. 主な使用変数一覧

変数	値	参考文献
疾患関連変数		
百日咳罹患率（人口 10 万対）		6, 7
2019 年	4.19-99.72	
2020-2021 年平均	0.54-7.40	
百日咳患者の入院割合（%）		
生後 3 か月未満	100	
11-20 歳	0.089	20
生後 3 か月未満 人工呼吸器治療実施率（%）	5.3	20
生後 3 か月未満 ECMO 治療実施率（%）	8.85	21, 22
生後 3 か月未満 ECMO 治療死亡率（%）	68	23
百日咳の発症から経過までの日数（日）		24
生後 3 か月未満	73	
11-20 歳	35	
入院日数（日）		25, 26
生後 3 か月未満 人工呼吸器治療なし	7	
生後 3 か月未満 人工呼吸器治療あり	13	
生後 3 か月未満 ECMO 治療	26	
11-20 歳	7	
ワクチン関連変数		
ワクチン接種率（%）	76.68	14
初期のワクチン効果（%）	90	15-17
ワクチン効果の持続期間（年）	9	18
乳児の発症回避率（%）	10	19
費用（円）		
ワクチン費用		
DTaP ワクチン	1,510	Interviewed
DT ワクチン	1,300	Interviewed
ワクチン接種に関わる費用	3,250	8
治療費		
生後 3 か月未満 人工呼吸器治療なし	141,120	
生後 3 か月未満 人工呼吸器治療あり	279,210	
生後 3 か月未満 ECMO 治療	3,633,290	
11-20 歳 外来症例	11,060-12,000	
11-20 歳 入院症例	141,120-195,060	
1 日あたりの間接費用	13,000	11

効用値

百日咳の発症から回復まで（入院症例以外）	0.87	12
11-20 歳 入院症例	0.78	12
生後 3 か月未満 人工呼吸器治療なし	0.78	12
生後 3 か月未満 人工呼吸器治療あり	0.72	12
生後 3 か月未満 ECMO 治療	0.66	13

割引率(%) 3

表 2. ベースケース分析の結果

年	分析の立場	ストラテジー	費用 (円)	増分費用 (円)	効果 (QALYs)	増分効果 (QALYs)	ICER (円/QALY)
2019	公的医療費 支払者の立場	DT	112		60.477973		
		DTaP	242	130	60.478003	3.05383E-05	4,254,793
	社会の立場	DT	291		60.477973		
		DTaP	313	22	60.478003	3.05383E-05	734,439
2020- 2021	公的医療費 支払者の立場	DT	12		60.507523		
		DTaP	170	158	60.507525	2.53197E-06	62,545,074
	社会の立場	DT	26		60.507523		
		DTaP	176	150	60.507525	2.53197E-06	59,345,798

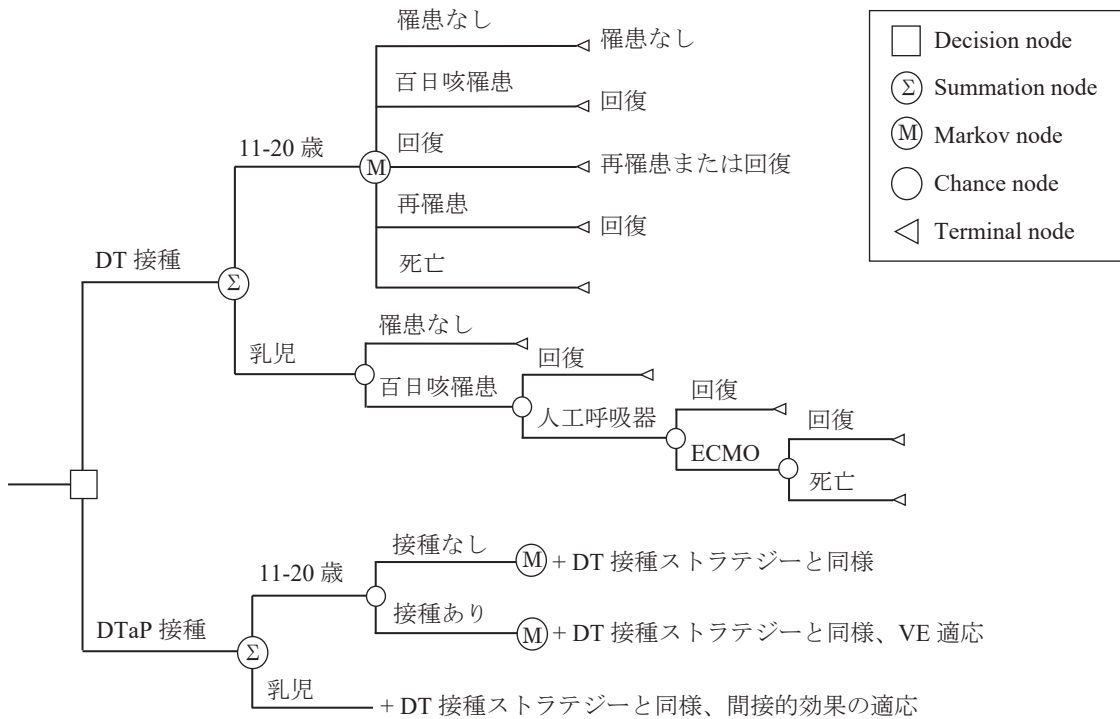
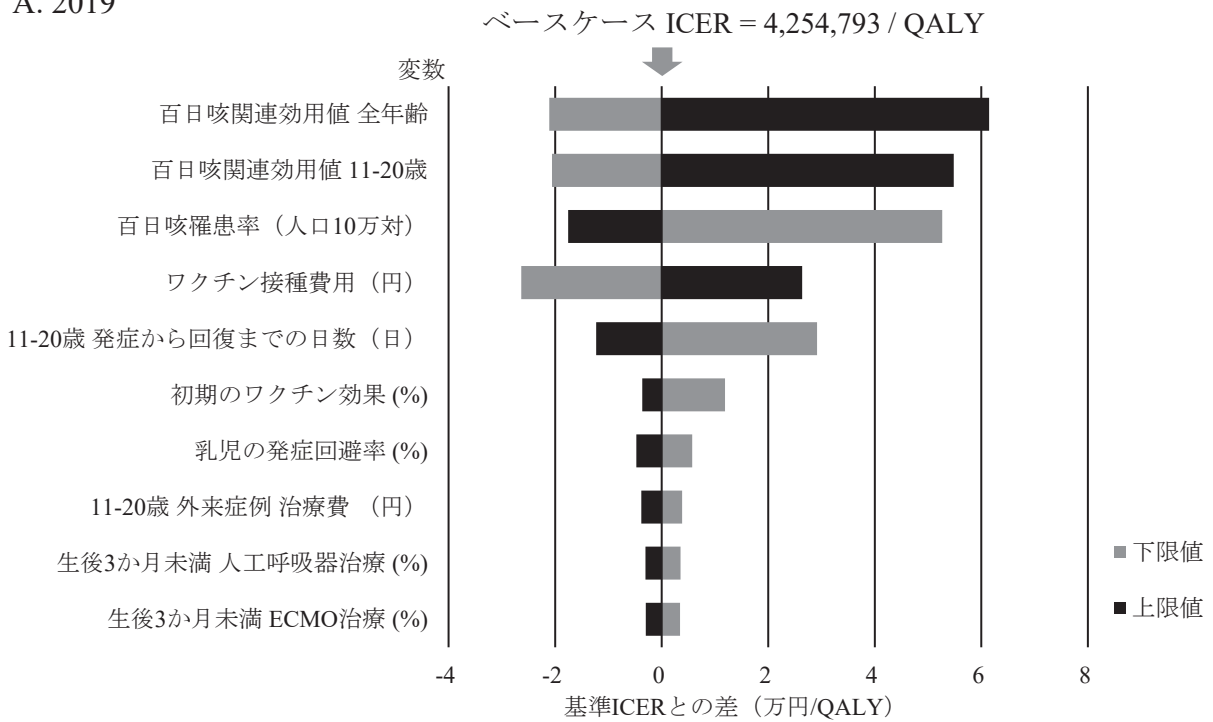


図 1. 分析モデルの概略図

A. 2019



B. 2020-2021

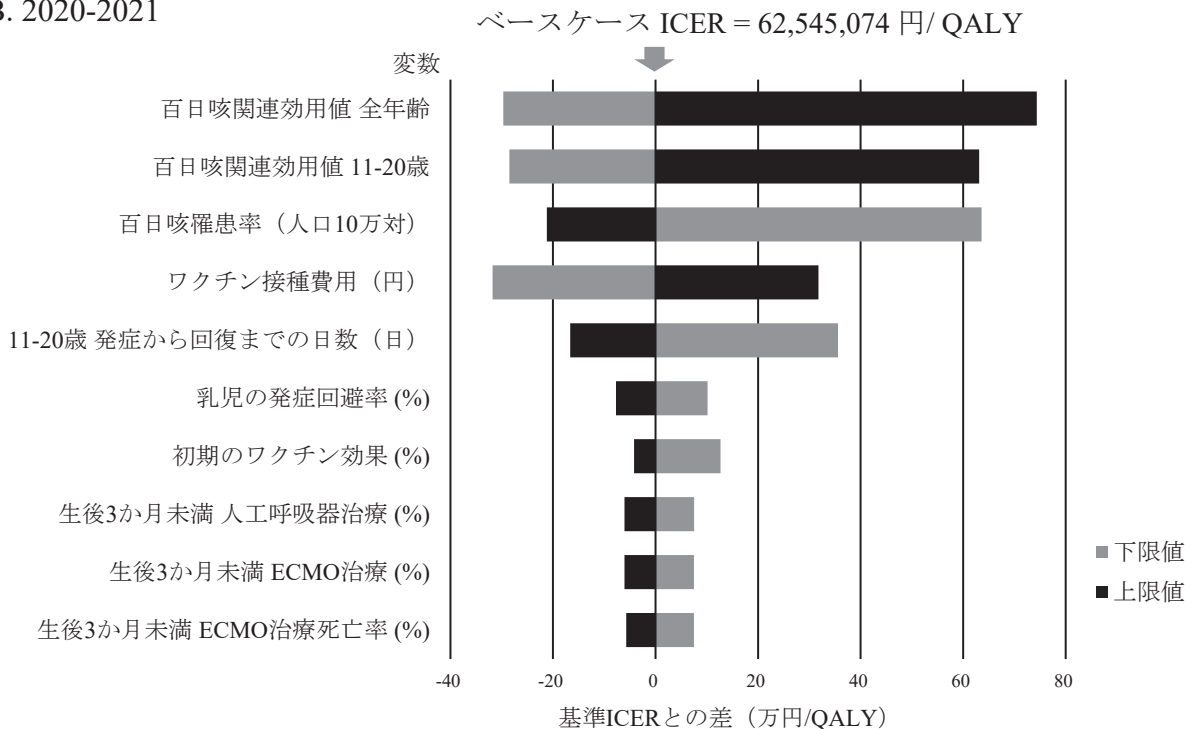


図 2. 一元感度分析の結果. 上位 10 変数を示す.