

## 第 40 回日本小児感染症学会ワークショップ

## わが国における小児急性中耳炎の疾病負担と 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果

—Prevenar<sup>®</sup> は耐性肺炎球菌の抑制効果が期待できる\*—

山 中 昇\*\* 保 富 宗 城\*\* 杉 田 麟 也\*\*\*

## はじめに

急性中耳炎は幼小児期に最も頻回に罹患する感染症であり、生後 3 歳までに約 70% の小児が少なくとも 1 回の急性中耳炎に罹患するとされる<sup>1)</sup>。また、生後 2 歳までに反復する中耳炎の回数、のちの反復性のパターンの形成に関与すると考えられている。2000 年には 1,600 万人の就学前児童が中耳炎により一般医・小児科医を受診している<sup>2)</sup>。米国において 3 歳以下の小児に処方される抗生物質の 50% 以上が急性中耳炎に対するものであると報告されており<sup>3)</sup>、医療費に占める急性中耳炎診療の割合は極めて大きく、2005 年には米国の急性中耳炎の医療費は 380~570 億円で、このうち 40% が 1~3 歳までの小児に費やされている。しかも総費用の 2/3 が急性中耳炎から進展した慢性中耳炎に対するものであると報告されている<sup>4)</sup>。近年、中耳炎の罹患率の増加が報告されており、フィンランドでは過去 10~20 年間に 68% 増加しており<sup>5)</sup>、米国では 15% の増加<sup>6)</sup>、さらにオーストラリアでも過去 30 年にわたって増加傾向にあることが報告されている<sup>7)</sup>。

## I. 肺炎球菌ワクチン

米国では、2000 年より小児用 7 価肺炎球菌結合型 (7-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV7) の接種が導入され、肺炎球菌の侵襲性感染症の減少などの臨床効果が報告されている<sup>8~10)</sup>。また、PCV7 による肺炎球菌感染症の予防は、医療費削減にもつながり、医療経済学的にもその有効性が示されている<sup>11,12)</sup>。わが国では、肺炎球菌に対するワクチンとしては、莢膜多糖体抗原を用いた 23 価莢膜多糖体抗原ワクチンが広く用いられている。しかし、23 価莢膜多糖体多価コンポーネント・ワクチンは成人の肺炎、髄膜炎など全身感染症 (invasive pneumococcal infection) に対しては、予防効果を認めるものの、中耳炎をはじめとする上気道感染症などの表在性感染に対しての有効性は確立されていない。また、鼻咽腔における肺炎球菌の保菌率は低下しないとされる他、上気道感染症を反復する乳幼児、特に 2 歳以下の乳幼児に対して免疫原性が弱いことが大きな問題として指摘されている。これらの問題は、莢膜多糖体抗原が T 細胞非依存性抗原であり、B 細胞のみに反応し、メモリー T 細胞を誘導できないため免疫原性

\* Disease-burden of acute otitis media on children and cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in Japan

**Key words** : 肺炎球菌, 肺炎球菌ワクチン, 医療経済, 急性中耳炎

\*\* 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 Noboru Yamanaka, Muneki Hotomi  
〔〒 641-8510 和歌山市紀三井寺 811-1〕

\*\*\* 杉田耳鼻咽喉科 Rinya Sugita

が低く、誘導された免疫応答の持続が短い点にあると指摘されている<sup>13)</sup>。臨床的には、誘導された抗体活性は5年を境に低下し、再接種、再々接種が必要となる。加えて、産生される抗体はIgM抗体で、再度の抗原刺激にて多量の抗体が産生される効果（ブースター効果）がないというのも短所の一つである。PCV7には、肺炎球菌の4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23Fの莢膜多糖体抗原が含まれており、6歳以下の患児（菌血症、髄膜炎、中耳炎）より分離された肺炎球菌株の80%を、中耳炎より分離された肺炎球菌の約60%をカバーするものである<sup>14,15)</sup>。しかしながら、わが国においては、PCV7はまだ認可されていないが、導入された場合には欧米と同様の臨床的効果および医療経済学的効果が期待される。また、世界保健機構（WHO）は、2007年にPCV7接種を世界各国のワクチンの定期接種プログラムに組み入れることを推奨している<sup>16)</sup>。

#### 蛋白結合型肺炎球菌ワクチンの急性中耳炎予防効果

蛋白結合型肺炎球菌ワクチンについては、欧米ではすでに4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23Fの血清型に対して非病原性ジフテリア蛋白CRM197を付加した7価の蛋白結合型ワクチン（Prevenar<sup>®</sup>, Wyeth Lederle Vaccines, Pearl River, NY, USA）が認可されている。蛋白結合型ワクチンによる急性中耳炎の予防効果については、4つの大規模な臨床研究がなされている。

##### 1) 北カリフォルニアにおける大規模臨床研究（Kaiser Permanente Study）<sup>8)</sup>

急性中耳炎の発症予防効果は5.8%であり、急性中耳炎による医療施設への受診回数の減少効果も8.9%にすぎないとされる。しかし、鼓膜換気チューブ挿入の必要性は24.9%に減じており、急性中耳炎の反復の予防効果も9.5%に認められている。また、薬剤耐性菌の抑制効果も認められており、急性中耳炎の難治化・反復の予防には有効と考える。

##### 2) フィンランドにおける大規模な臨床研究<sup>17)</sup>

1995～1997年にかけて行われた生後2カ月～2歳までの1,662人の小児を対象にした臨床研究で、1年間での1人当たりの急性中耳炎の罹患回数は、

コントロール群では1.24回であるのに対し、ワクチン接種群で1.16回と差を認めておらず、急性中耳炎全体（起炎菌非特異的）としての予防効果は6%であった。肺炎球菌による急性中耳炎の罹患回数は、コントロール群では414回であったのに対し、ワクチン接種群では271回と減少しており、肺炎球菌性急性中耳炎の予防効果は34%（95% CI 21～65%）に認められている。さらに、7価蛋白結合型ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌による急性中耳炎の罹患回数は、ワクチン接種群では107回であるのに対し、コントロール群では250回であり、7価の血清型に含まれる肺炎球菌による急性中耳炎の予防効果は、57%（95% CI 44～67%）に認められている。ワクチンに含まれる血清型と交差反応を示す血清型（6A, 9N, 18B, 19A, 23A）を加えた肺炎球菌による急性中耳炎に対する予防効果についても、51%（95% CI 27～67%）に認められている。また、急性中耳炎の反復性の獲得に最も関係する2歳までの急性中耳炎の初回罹患に対する予防効果は52%に認められた他、急性中耳炎の反復回数の減少は45%に、急性中耳炎の反復に対する予防効果は16%に認められている。しかし、ワクチンに含まれない血清型による肺炎球菌性急性中耳炎は、コントロール群では95回であったのに対し、ワクチン接種群では125回であり、33%（95% CI -80～1%）増加していることが注目される。また、鼓膜換気チューブ挿入の必要性は39%に減じている。

##### 3) フィンランドにおける髄膜炎菌外膜蛋白結合7価莢膜多糖体抗原ワクチンの検討

急性中耳炎全体の予防効果は認められていない。肺炎球菌による急性中耳炎の予防効果は25%（95% CI 11～37%）であり、ワクチン血清型肺炎球菌による急性中耳炎の予防効果は、56%（95% CI 44～66%）であった<sup>18)</sup>。

##### 4) インフルエンザ菌 ProteinD 結合 11 価莢膜多糖体抗原ワクチンの検討

7価蛋白結合型莢膜多糖体ワクチンとは異なり、急性中耳炎全体の予防効果は34%（95% CI 21～44%）に認められた<sup>19)</sup>。ワクチン血清型肺炎球菌による急性中耳炎の予防効果は、58%（95% CI 41～69%）であり、血清型交差反応性を含めると

66% (95% CI 22~85%) の予防効果を認めている。また、特徴的であるのは担体に用いたインフルエンザ菌蛋白により、インフルエンザ菌による急性中耳炎の 35% (95% CI 2~57%) に予防効果が認められている。

## II. わが国における急性中耳炎の疾病負担および PCV7 導入により期待される疾病負担の軽減および医療経済学的効果

近年、急性中耳炎の主要起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスにおいては薬剤耐性菌の急増が世界的に問題となっており<sup>20~25)</sup>、従来までの抗菌薬により急性中耳炎が十分に改善しない、いわゆる難治性中耳炎が増加し臨床上の問題となっている<sup>26~28)</sup>。このような背景から、急性中耳炎に対する医療費は相当額と予想されるが、わが国において疾病負担や治療の費用対効果の検討はほとんどなされていないのが現状である。また、急性中耳炎のほとんどが幼小児期に発症するため、患児に対する直接的な医療費のみでなく、保護者の生産損失も大きな問題となる。このような、日常臨床において頻回に遭遇する疾患に対しては、有効な治療法の開発のみでなく、効果的な予防法の検討が重要となる。とりわけ、感染症においては、ワクチンによる効果的な予防の導入が、疾病負担の軽減さらには医療費の削減に極めて重要となる。本稿では急性中耳炎の代表的な起炎菌である肺炎球菌に対する PCV7 をわが国に導入した場合に、どれほどの費用削減効果が生じるかについて行った検討結果を紹介する。

### 1. 急性中耳炎の治療分析モデル

8名の耳鼻咽喉科医・小児科医から構成される急性中耳炎エキスパートパネルにより、急性中耳炎の治療と予後に関する治療分析モデルを構築した。治療分析モデルの分岐確率については、Advanced treatment for otitis media study group (ATOMS) にて得られた結果より、耳鼻咽喉科(原則的にわが国における小児急性中耳炎診療ガイドライン<sup>29)</sup>に基づいている)および小児科における分岐確率を推計した。耳鼻咽喉科における治療分析モデルと小児科における治療分析モデルの基本構造は同じで

あるが、それぞれの診療科に独自の治療経過を示す。すなわち、小児科においては専門医である耳鼻咽喉科への紹介(refer to ENT)であり、耳鼻咽喉科においては、2nd line 以降の抗菌薬治療や鼓膜切開などの外科処置である。治療分析モデルには、それぞれの診療科を反映した確率を示した(図1)。また、0~4歳までの各年齢層における診療科の分布については、148名の耳鼻咽喉科医と小児科医に対してアンケート調査を行い決定した。

治療内容については、急性中耳炎エキスパートパネルにおいて検討し、表1のように設定した。さらに、2007年11月時点の診療報酬点数と薬価基準に基づき各治療において必要となる医療費を推計した。医療費項目は、初診・再診料、手術料、投薬料(薬剤費、処方料、調剤料、調剤技術基本料)を対象とし、出来高方式により医療費を計算した。また中耳炎の外来治療、入院治療の付き添いなどのために発生する親の生産損失も費用として考慮した。外来時は4時間、入院時は8時間休業するものとして、平成18年賃金センサスより計算した全労働者の平均時給1,807円により外来・入院時の生産損失を計算した。

### 2. 急性中耳炎の疾病負担

わが国の小児急性中耳炎の罹患率および急性中耳炎に対する PCV7 の臨床効果についての報告はなされていないため、米国における Ray らの分析<sup>12)</sup>を参考に、わが国における急性中耳炎の疾病負担と PCV7 の費用削減効果を推計した。すなわち治療分析モデルにおいて想定されたアウトカムを、simple AOM と complex AOM の2つに分類した。Simple AOM は、鼓膜切開を併用した 1st line の抗菌薬治療で治癒した急性中耳炎を例外として、急性中耳炎を反復せず、鼓膜切開を伴わない 3rd line までの抗菌薬治療により改善する急性中耳炎とした。一方、simple AOM 以外に分類されるすべての急性中耳炎を complex AOM とした。また、急性中耳炎の罹患率は、米国における罹患率を用いた。以上の推計により、5歳未満の各年齢の人口と、simple AOM および complex AOM それぞれの罹患率および治療分析モデルより推計された急性中耳炎1エピソードごとの費用(医療費、生産損失)から、全国の5歳未満の小児を対象とした急

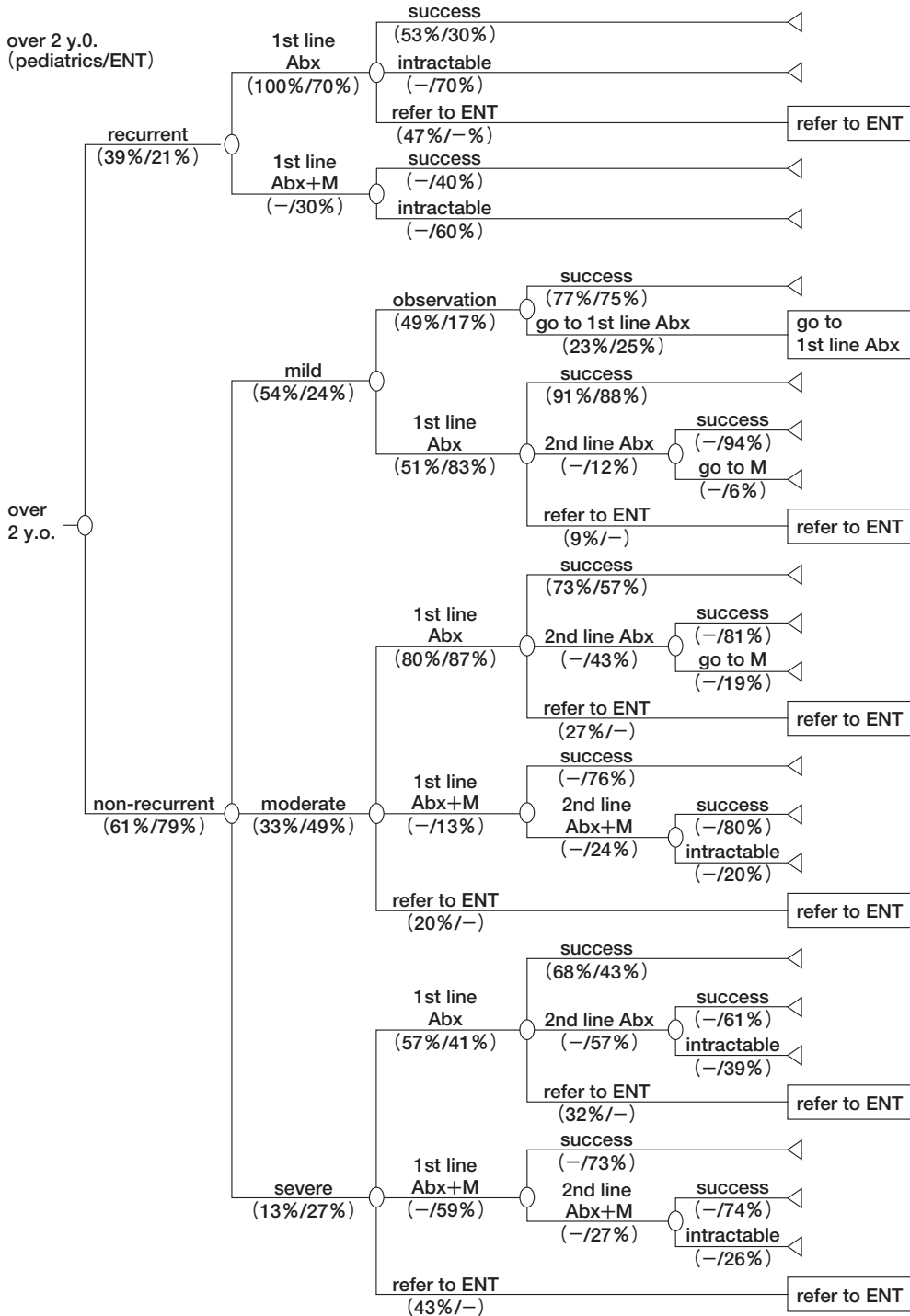


図 1 急性中耳炎ディシジョンツリー (2 歳未満および 2 歳以上)

耳鼻咽喉科における治療フローと小児科における治療フローを同時に示した。各枝の確率 ( ) 内は、それぞれ小児科と耳鼻咽喉科の割合を示す。「-」はその診療科では想定しない枝を示す。

Refer to ENT : 耳鼻咽喉科への紹介, Abx : 抗生物質, M : 鼓膜切開

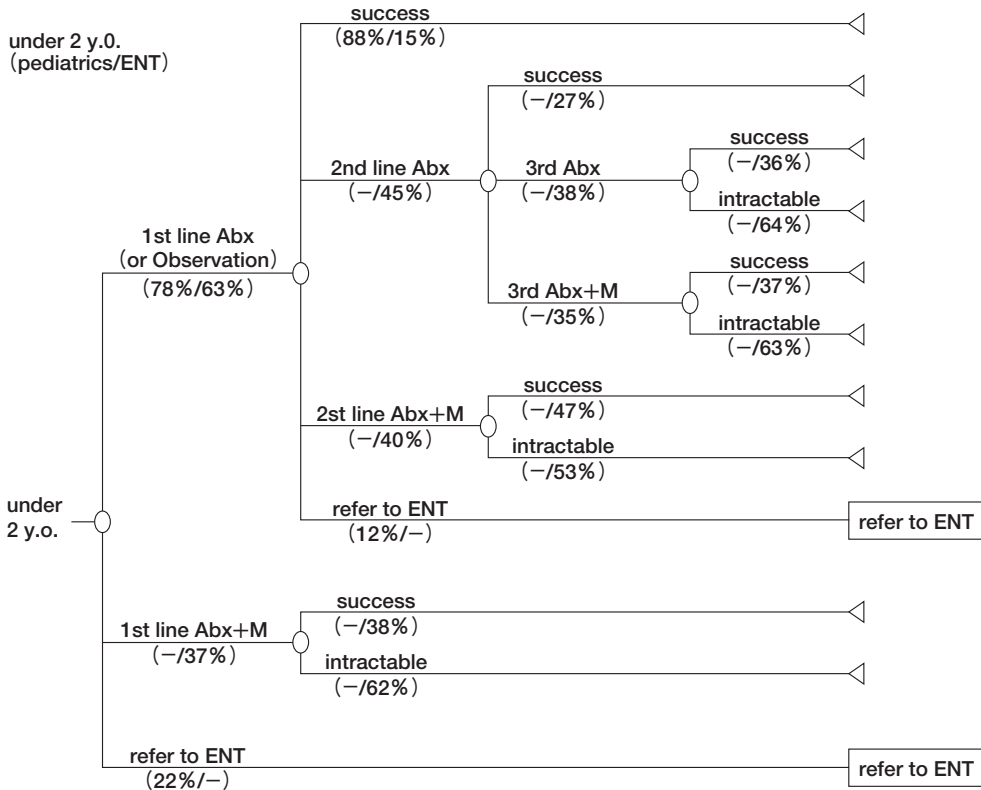


図 1 つづき

性中耳炎の疾病負担を推計した。

耳鼻咽喉科医および小児科医に対してのアンケートより、小児急性中耳炎の初診時に受診する診療科の割合を表 2 に示す。急性中耳炎の罹患率については、年齢ごとの 1 人当たりの急性中耳炎エピソード数としては、simple AOM, complex AOM はそれぞれ、0 歳では 0.66 回, 0.37 回, 1 歳では 0.68 回, 0.49 回, 2 歳では 0.46 回, 0.25 回, 3 歳では 0.38 回, 0.19 回, 4 歳では 0.30 回, 0.14 回と推測された。各年齢における人口および推定された医療費から、simple AOM および complex AOM それぞれの急性中耳炎の 1 エピソード当たりの医療費を算定した。さらに年齢ごとの simple AOM および complex AOM それぞれの医療費を算出するとともに、急性中耳炎の医療費を算定したところ、0 歳では 349 億円, 1 歳では 453 億円, 2 歳では 490 億円, 3 歳では 287 億円, 4 歳では 230 億円であり、総計 1,809 億円であった。生産

損失を合わせた場合、0 歳では 989 億円, 1 歳では 1,164 億円, 2 歳では 1,209 億円, 3 歳では 799 億円, 4 歳では 583 億円であり、総計 4,743 億円であった (表 3)。

### 3. PCV7 の費用対効果

PCV7 による急性中耳炎の発症予防より期待される医療費削減については、0 歳人口<sup>30)</sup>を対象として 5 歳までの 5 年間を推計した。PCV7 による急性中耳炎の発症予防効果は、Ray らの報告に基づき、simple AOM に対しては 0~4 歳まで、それぞれ 3.5%, 8.0%, 3.2%, 3.2%, 3.2% であり、complex AOM に対してはそれぞれ、14.8%, 15.6%, 16.7%, 16.8%, 16.9% とした<sup>12)</sup>。ワクチンの接種は、生後 2 カ月, 4 カ月, 6 カ月, 12~15 カ月の計 4 回とし、ワクチン費用は米国の価格を参考とし、ウェブサイトで開催されている CDC Vaccine Price List (2008 年 4 月) を参照し 7,000 円と仮定した。以上の推計より、先に推計された急性中耳炎の疾病



表 1 耳鼻咽喉科医における急性中耳炎の治療内容

区分	治療内容	医療費 (円)			
		2 歳未満	2 歳以上 3 歳未満	3 歳以上 5 歳未満	
1st line 抗菌薬	アモキシシリン (サワシリン) 50 mg/kg×6 日間	5,352	5,502	5,614	
2nd line 抗菌薬	セフジトレン (メイアクト) 14 mg/kg×6 日間	4,577	5,417	6,177	
3rd line 抗菌薬	アモキシシリン・クラブラン酸カリウム (クラブモックス) 90 mg/kg×6 日間	4,051	4,689	5,260	
鼓膜切開	鼓膜切開治療 1 回	13,800	13,800	6,900	
Intractable	① 鼓膜切開 頻用例 30%	治療期間 7 週間, 受診回数 7 回 (1 回/週) 鼓膜切開 3.5 回 (鼓膜切開時に抗菌薬投与) セフジトレン (メイアクト) 9 mg/kg×5 日間×4 回 投与割合 50% アモキシシリン (サワシリン) 50 mg/kg×5 日間×4 回 投与割合 50%	59,422	60,428	37,119
	② 鼓膜換気 チューブ 挿入術 60%	鼓膜換気チューブ挿入術 (局所麻酔) セフジトレン (メイアクト) 9 mg/kg×5 日間 投与割合 50% アモキシシリン (サワシリン) 50 mg/kg×5 日間 投与割合 50%	60,992	61,279	34,820
	③ OPAT (外来) 5%	受診回数 5 回 (1 回/1 日) セフトリアキソン (ロセフィン) 静注 50 mg/kg×5 日間	10,901	11,933	12,904
	③ IPARET (入院) 5%	カルバペネム (カルベニン) 点静 40 mg/kg×5 日間 投与割合 50% メロペネム (メロペン) 点静 40 mg/kg×5 日間 投与割合 50%	115,573	117,981	117,747
	Intractable の合計		60,746	61,392	38,560

表 2 初診時に受診する診療科の割合\*

	0 歳	1 歳	2 歳	3 歳	4 歳
小児科	67.4%	54.3%	39.3%	29.9%	15.9%
耳鼻科	32.6%	45.7%	60.7%	70.1%	84.1%

\*0~3 歳までの値はアンケートの集計結果, 4 歳の値は, 0~3 歳までの割合から求めた回帰式 (小児科の割合 =  $-12.75 \times (\text{年齢} + 1) + 79.6$ ) から推計される値.

負担に対しての医療費削減効果について, 医療費単独および生産損失を含めた総医療費について検討した.

PCV7 が導入された場合の急性中耳炎に対する費用対効果と検討は, 0 歳児の人口 (105.7 万人) を対象として行った. 0 歳児の人口の 5 年間での急性中耳炎による医療費の合計は, 先の疾病負担と同様に算出すると 1,724 億円であり, 生産損失も

加えた場合には 4,524 億円となる. この医療費が, 小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンによりどの程度削減されるかについて想定した. PCV7 による医療費削減は, 直接的な医療費では 249 億円, 生産損失も加えた場合には 610 億円が削減されるものと推計された. さらに, PCV7 は 4 回の接種を行うため, 1 人当たり 28,000 円, 0 歳児の人口分では 296 億円が本ワクチンの導入に必要となる. この小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの導入に必要な費用を引いた最終的な PCV7 の医療費への影響について算出したところ, 医療費については 47 億円の費用増加をきたしたが, 生産損失も加えた場合は, 314 億円の費用削減となるものと推計された.

表 3 急性中耳炎の疾病負担推計

年齢	0 歳	1 歳	2 歳	3 歳	4 歳	
人口 (人)	1,056,800	1,091,316	1,115,649	1,149,450	1,164,872	
AOM 罹患率 (1 人当たりエピソード数)						
simple	0.66	0.68	0.46	0.38	0.30	
complex	0.37	0.49	0.25	0.19	0.14	
AOM エピソード数						
simple	695,140	746,932	517,311	436,570	351,972	
complex	394,421	536,456	273,684	220,915	166,396	
AOM 1 エピソード当たり医療費 (円)						
simple	9,895	10,349	9,506	8,916	9,068	
complex	70,931	70,072	161,012	112,318	119,009	
AOM 1 エピソード当たり医療費+生産損失 (円)						
simple	42,549	42,471	37,347	35,976	35,122	
complex	175,696	157,825	371,055	290,563	276,053	
年齢ごと AOM 費用 (医療費) (億円)						計
simple	69	77	49	39	32	266
complex	280	376	441	248	198	1,542
計	349	453	490	287	230	1,808
年齢ごと AOM 費用 (医療費+生産損失) (億円)						
simple	296	317	193	157	124	1,087
complex	693	847	1,016	642	459	3,656
計	989	1,164	1,209	799	583	4,743

### III. わが国における急性中耳炎診療の特徴と PCV7 の薬剤耐性菌に対する抑制効果

#### 1. わが国における急性中耳炎の診療の特徴

欧米では小児急性中耳炎の診療は主として小児科医がプライマリケアを担当し、鼓膜切開や換気チューブ留置術、さらに手術的な治療が必要と思われる患儿が耳鼻咽喉科専門医に紹介されることが多い。しかし、わが国では耳鼻咽喉科医および小児科医が本症のプライマリケアを担当しており、表 2 に示すように幼児では小児科医を受診し、年長になるにつれて耳鼻咽喉科医を受診する傾向が認められる。さらに急性中耳炎の治療においては、診療科によりその治療法が異なる。専門診療科である耳鼻咽喉科においては、鼓膜所見の詳細な観察に基づいた重症度分類に基づいた抗菌薬選択から鼓膜切開あるいは鼓膜換気チューブ挿入といった外科処置がなされる。一方、急性中耳炎の

多くは、感冒などの上気道感染症に引き続いて発症することや、乳幼児では発熱を主訴とするだけで、急性中耳炎に特徴的な耳痛などの臨床症状を訴えないことがしばしばあり、うまく伝えることができないために、親が初診の診療科として耳鼻咽喉科ではなく、小児科を選択するケースがしばしばあるものと思われる。

耳痛、耳閉塞感、耳圧迫感、耳漏、耳鳴、難聴をはじめとする耳症状は、急性中耳炎の約 74% に認められる特徴的な症状であり、発熱、啼泣、不機嫌、感冒様症状などの副症状と合わせれば 100% の急性中耳炎が診断可能とされる。しかし、耳痛と耳漏は急性中耳炎に最も特徴的な臨床症状の一つであるが、耳痛は急性中耳炎の約 70% に認められ急性中耳炎を診断するうえで重要な症状であるのに対し、副症状である感冒様症状は急性中耳炎の 90% に認めるものの、急性中耳炎に特徴的な症状でない<sup>31,32)</sup>。発熱も同様に急性中耳炎の診断に

表 4 肺炎球菌ワクチンの急性中耳炎に対する費用対効果

年齢	0 歳	1 歳	2 歳	3 歳	4 歳	
人口 (人)	1,056,800	1,056,800	1,056,800	1,056,800	1,056,800	
ワクチン価格 (円)	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	
ワクチン接種回数	3	1	0	0	0	
年齢ごとワクチン費用 (億円)	222	74	0	0	0	
年齢ごと AOM 費用 (億円)						
医療費						
simple	69	75	47	36	29	
complex	280	364	417	228	180	
医療費+生産損失						
simple	296	307	183	144	112	
complex	693	820	962	590	417	
Vaccine efficacy (Ray GT)						
simple	3.5%	8.0%	3.2%	3.2%	3.2%	
complex	14.8%	15.6%	16.7%	16.8%	16.9%	
Vaccine により削減される AOM 費用 (医療費) (億円)						
simple	2	6	1	1	1	
complex	41	57	70	38	30	
total	43	63	71	39	31	
Vaccine により削減される AOM 費用 (医療費+生産損失) (億円)						
simple	10	25	6	5	4	
complex	103	128	161	99	70	
total	113	153	167	104	74	
総 Vaccine 費用-削減された AOM 費用 (医療費) (億円)						計
						47
総 Vaccine 費用-削減された AOM 費用 (医療費+生産損失) (億円)						
						-314

特徴的な症状ではないが急性中耳炎の重症度を決定するうえで重要な症状となる。このようなことから、わが国における急性中耳炎の疾病負担の算出においては、年齢別にみた小児科、耳鼻咽喉科の受診割合を加味した検討が必要である。

## 2. 急性中耳炎の重症度—simple AOM と complex AOM

急性中耳炎に対する医療費は、その臨床経過により異なる。Ray らは、急性中耳炎の臨床経過を simple AOM と complex AOM の 2 種類に分類した検討を行っている<sup>12)</sup>。今回、わが国における急性中耳炎の臨床経過については、わが国における

小児急性中耳炎診療ガイドライン<sup>29)</sup>に基づいた急性中耳炎の診療検討結果を基準とした分析モデルを作成した後に、想定されているアウトカムを simple AOM と complex AOM に分類した。Ray らの分類基準では、1~2 回の通院で治療終了するものを simple AOM、それ以外 (3 回以上の通院や鼓膜切開/鼓膜換気チューブ挿入など) を complex と定義している。しかし、欧米とわが国では診療形態が大きく異なるため、通院回数による分類はわが国においては適当でないとする。われわれの分析では、米国と日本における診療形態の違いを考慮して、simple AOM は、急性中耳炎を繰り返さ



表 5 肺炎球菌ワクチンの急性中耳炎から分離された薬剤耐性肺炎球菌のカバー率

肺炎球菌 ワクチン	年齢別分離頻度 (%)					
	2 歳以下		3 歳以上		合計	
	PRSP (n=34)	Total (n=107)	PRSP (n=12)	Total (n=68)	PRSP (n=46)	Total (n=175)
7 価	30 (88.2)	73 (68.2)	10 (83.3)	33 (48.5)	40 (87.0)	106 (60.6)
10 価	30 (88.2)	74 (69.2)	10 (83.3)	34 (50.0)	40 (87.0)	108 (61.7)
13 価	33 (97.1)	92 (86.0)	11 (91.7)	53 (77.9)	44 (95.7)	145 (82.9)

(文献 34) より引用)

ず、鼓膜切開を伴わない 3rd line の抗菌薬治療までで治癒する急性中耳炎と分類し、それ以外の急性中耳炎を complex AOM とすることにより、わが国における急性中耳炎の臨床経過を反映した臨床分類とした。これらの想定により、小児急性中耳炎に対する疾病負担は医療費総額では 1,809 億円、生産損失を合わせた場合には 4,743 億円であった。先に述べたように、急性中耳炎は日常診療において最も頻回に遭遇する細菌感染症であり、その医療費は大きく、ワクチンによる予防および医療費の削減が重要と考える。

### 3. 肺炎球菌血清型と PCV7 の予防効果

ワクチンによる肺炎球菌感染症の予防を考えた場合には、血清型の分離頻度が重要となる。米国では、PCV7 による侵襲性肺炎球菌感染症に対する予防効果の検討は、1995～1998 年にかけて北カリフォルニアにおいて 37,868 人の小児（生後 2 カ月～2 歳）に対する大規模な臨床研究（Kaiser Permanente Study）が行われている。この研究では、侵襲性肺炎球菌感染症の予防効果は、89.1～97.4% に認められている<sup>8,33)</sup>。ワクチン接種後のその後の経過（2000 年 12 月まで）では、90 例のワクチン接種血清型肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症、24 例のワクチン非接種血清型肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症が発症しているが、ワクチン接種群においてワクチン接種血清型肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症が発症したのは 4 例にすぎなかった。一方、出生後 38 週までの乳児期および 2,500 g 以下の低出生体重児に対する肺炎球菌感染症の予防効果は、侵襲性肺炎球菌感染症が発症したのはすべて非ワクチン接種児であり、ハイリスク群の小児においても肺炎球菌感染症の予防に有効であったとされる<sup>8)</sup>。

わが国における急性中耳炎の肺炎球菌血清型の検討では、2006 年 2 月～2007 年 6 月の全国調査で採取された急性中耳炎患児 175 例の中耳貯留液からの肺炎球菌分離株の血清型および薬剤感受性を図 2 に示した<sup>34)</sup>。すなわち、わが国では、3 (9.1%)、6A (9.1%)、6B (11.4%)、14 (11.4%)、19F (19.4%)、23F (14.9%) が主要な血清型であり、PRSP 株では 19F および 23F が最も多かった。わが国の肺炎球菌の血清型分布は欧米の報告と類似しており、PCV7 の導入により欧米と同様の急性中耳炎の予防効果が期待されると考えられる。

今回の検討では、herd effect については考慮していない。すなわち、急性中耳炎の多くは乳幼児～幼小児期に発症し、集団保育や家庭内における起炎菌の伝播が急性中耳炎の発症に関与すると考えられている。小児期に PCV7 を導入することで、このような伝播を予防することが可能であり、急性中耳炎の予防につながると考える。また、今回の検討では難治性中耳炎に対する医療費については、一律の医療費として算出した。しかし、難治性中耳炎の多くは、急性中耳炎の頻回の再発による頻回の受診さらには抗菌薬治療や外科処置が必要となることから、われわれが想定したより多くの医療費を要すると考える。

### 4. PCV7 の薬剤耐性肺炎球菌に対する抑制効果

近年、世界的に薬剤耐性菌の増加が問題となっており、特にペニシリン耐性肺炎球菌がわが国をはじめアジアにおいて急増している<sup>22,23)</sup>。耐性肺炎球菌の血清型は主に 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F 型であり、PCV7 がこれらの血清型をカバーすることから、PCV7 によりペニシリン耐性肺炎球菌の検出率が低下すると報告されている<sup>35,36)</sup>。わが国においては小児急性中耳炎から検出される

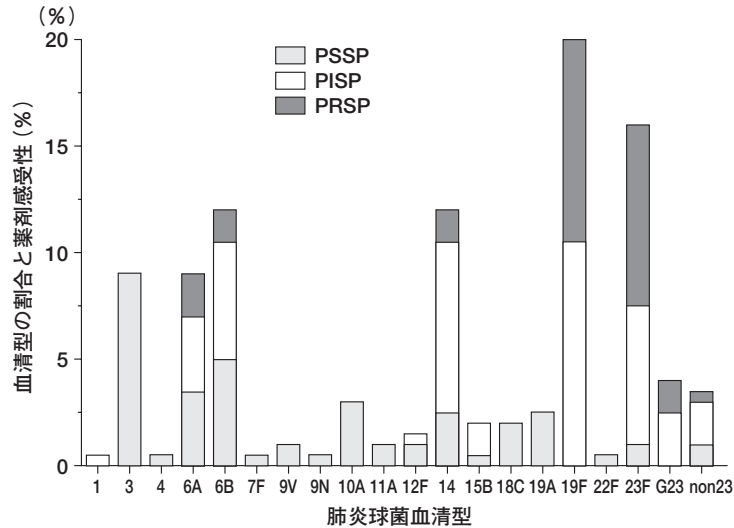


図 2 急性中耳炎患者から分離された肺炎球菌血清型およびその薬剤感受性 (文献 34) より引用)

肺炎球菌は 50~80%が薬剤耐性化をきたしており<sup>24,34)</sup>、中耳炎の難治化に大きく関与していると考えられている。PCV7 はこれらのわが国で分離される薬剤耐性肺炎球菌の 87%をカバーしており、特に 3 歳以下の小児から分離される耐性株の大半をカバーしていることから、わが国における PCV7 の導入がペニシリン耐性肺炎球菌感染症発症率を減少させる可能性が大きいと考えられる<sup>34)</sup>。さらにこれらの耐性菌が小児の間<sup>37,38)</sup>のみならず、小児から成人、高齢者へと広く伝播することが報告されており、早期の PCV7 の導入により、疾病負担の軽減さらには医療費の削減のみならず、わが国において大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌の抑制効果が期待できると考えられる。

#### IV. 結 論

PCV7 の導入による一時的なワクチン費用の発生は、急性中耳炎の発症抑制により相殺され、最終的には総費用削減効果が得られることが期待できる。PCV7 の早期導入はもちろん、接種率向上のための政策や定期接種化への議論がより一層進むことが望まれる。

謝辞：本研究実施において協力いただきました Advanced Treatments for Otitis Media Study Group (ATOMS) のメンバーの諸先生方およびクレコンリサーチアンドコンサルティング株式会社の小林慎氏に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Teele DW, Klein JO, Rosner B : Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston : a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 160 : 83-94, 1989
- 2) Advisory Committee on Immunization Practices : Preventing pneumococcal disease among infants and children : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Rep* 49 : 1-35, 2000
- 3) Finkelscein JA, Merlay JP, Davis RL, et al : Antimicrobial use in defined populations of infants and young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154 : 396-400, 2000
- 4) Brixner DI : Improving acute otitis media outcomes through proper antibiotic use and adherence. *Am J Manag Care* 11 (Supl.) : S202-S210, 2005
- 5) Joki-Erkkila VP, Laippala P, Pukander J : Increase in paediatric acute otitis media diagnosed by pri-

- mary care in two Finnish municipalities-1994-5 versus 1978-9. *Epidemiol Infect* 121 : 529-534, 1998
- 6) Fried VM, Makuc DM, Rooks RN : Ambulatory health care visits by children : principal diagnosis and place of visit. *Vital Health Stat* 137 : 1-23, 1998
  - 7) Charles J, Pan Y, Britt H : Trends in childhood illness and treatment in Australian general practice, 1971-2001. *MJA* 180 : 216-219, 2004
  - 8) Black S, Shinefield H, Fireman B, et al : Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 19 : 187-195, 2000
  - 9) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al : Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 348 : 1737-1746, 2003
  - 10) Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al : Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 354 : 1455-1463, 2006
  - 11) Lieu TA, Ray GT, Black SB, et al : Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 283 : 1460-1468, 2000
  - 12) Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, et al : Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine : Evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J* 25 : 494-501, 2006
  - 13) O'Brien KL, Steinhoff MC, Edwards K, et al : Immunologic priming of young children by pneumococcal glycoprotein, but not polysaccharide, vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 15 : 425-430, 1996
  - 14) Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, et al : Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease : implications for conjugate vaccine formulation and use. Part I. *Clin Infect Dis* 30 : 100-121, 2000
  - 15) Hausdorff WP, Bryant J, Klock C, et al : The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations : implications for conjugate vaccine formulation and use. Part II. *Clin Infect Dis* 30 : 122-140, 2000
  - 16) WHO : *Weekly Epidemiolo Rec*, March 23, 2007
  - 17) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al : Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 344 : 403-409, 2001
  - 18) Kilpi T, et al : Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children : randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis* 37 : 1155-114, 2003
  - 19) Pymula R, et al : Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* : a randomized double-blind efficacy study. *Lancet* 367 : 740-748, 2006
  - 20) Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, et al : Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 33 : 757-762, 2001
  - 21) Casey JR, Pichichero ME : Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J* 23 : 824-828, 2004
  - 22) Dowel SF, Butler JC, Giebink GC, et al : Acute otitis media : management and surveillance in an era of pneumococcal resistance a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 1-9, 1999
  - 23) Hotomi M, Yamanaka N, Shimada J, et al : Factors associated with clinical outcomes in acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113 : 846-852, 2004
  - 24) Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, et al : Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media. *Eur J Pediatr* 164 : 3-8, 2005
  - 25) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 侑, 他 : 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌* 22 : 12-23, 2004
  - 26) 山中 昇編 : 変貌する急性中耳炎, 金原出版, 東京, 2000, 53-68
  - 27) 山中 昇, 横田俊平編 : 薬剤耐性菌による上気道・下気道感染症に対する治療戦略, 金原出版, 東京, 2002, 1-8
  - 28) 山中 昇, 保富宗城 : 小児中耳炎のマネジメント,

- 医薬ジャーナル社, 大阪, 2006, 125-162
- 29) 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会：小児急性中耳炎診療ガイドライン. 日本小児耳鼻咽喉科学会会誌 27 : 71-107, 2006
  - 30) 総務省統計局：平成 17 年国勢調査, 統計データ (<http://www.stat.go.jp/data/kokusei/2005/kihon1/00/zuhyou/a00411.xls>)
  - 31) Niemela M, Uhari M, Jounio-Ervasti K, et al : Lack of specific symptomatology in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 13 : 765-768, 1994
  - 32) Kontiokari T, Koivunen P, Niemela M, et al : Symptoms of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 17 : 676-679, 1998
  - 33) Black S, Shinefield H : Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine : evidence from northern California. *Eur J Pediatr* 161 (Suppl 2) : S127-S131, 2002
  - 34) Hotomi M, Billal DS, Kamide Y, et al : Serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. *J Clin Microbiol* 46 : 3808-3810, 2008
  - 35) Jacobs MR : Prevention of otitis media : role of pneumococcal conjugate vaccines in reducing incidence and antibiotic resistance. *J Pediatr* 141 : 287-293, 2002
  - 36) Fireman B, Black SB, Shinefield HR, et al : Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 22 : 10-16, 2003
  - 37) Yano H, Suetake, Kuga A, et al : Pulsed-field gel electrophoresis analysis of nasopharyngeal flora in children attending a day care center. *J Clin Microbiol* 38 : 625-629, 2000
  - 38) Shimada J, Yamanaka N, Hotomi M, et al : Household transmission of *Streptococcus pneumoniae* among siblings with acute otitis media. *J Clin Microbiol* 40 : 1851-1853, 2002