

小児肺炎球菌感染症による疾病負担と ワクチンの費用対効果*

神谷 齊¹⁾ 岩田 敏²⁾ 石和田 稔彦³⁾ 山中 昇⁴⁾

要旨 肺炎球菌感染症は世界的にも重要であり、ワクチンによる予防が最適な手段である。日本においても肺炎球菌による髄膜炎や肺炎で不幸な転帰をとる症例が報告されていることや、耐性菌の急激な増加により治療に難渋するケースが増加している。これまでのように抗菌薬に依存する感染症治療は限界にきている。海外では約10年前から、小児科領域でも肺炎球菌による髄膜炎、菌血症、肺炎、急性中耳炎に対し、7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が使用されその有効性及び医療経済性が立証されている。PCV7は日本では現在承認審査中であり、早急な審査はもちろんのこと、採用後は定期接種のワクチンとすべきであると考えらる。

はじめに

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は小児期感染症の重要な起炎菌であり、細菌性髄膜炎、菌血症/敗血症といった侵襲性疾患 (invasive pneumococcal disease : IPD) から、肺炎、急性中耳炎、副鼻腔炎などの比較的良好にみられる疾患まで、幅広い感染症の原因となる。近年、インフルエンザ菌、肺炎球菌ともに抗菌薬に対する耐性化が進み、細菌性髄膜炎と中耳炎は専門家の間でも治療が難治化していると思われる疾患の第1位、第2位にそれぞれあげられている¹⁾。このような状況の下、いうまでもなく細菌性髄膜炎などの重篤化し得る感染症をいかに予防し、またこれ以上の耐性化の

進行を抑えるかが、これからの小児医療に課せられた課題である。

成人と比べ、免疫機能が十分ではない小児を肺炎球菌などによる重篤な感染症から守るためには、ワクチンによる予防が非常に重要である。世界的にみても肺炎球菌による感染症は、ワクチンで予防できる疾患による小児の死亡原因のトップにあげられている (図1)²⁾。2歳未満の乳幼児でも十分な免疫が誘導できるワクチンとして、アメリカでは7価肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine, 7-valent : PCV7, 製品名 Prevnar) が2000年に定期接種として導入された。その後、PCV7は小児期の肺炎球菌ワクチンとして欧米・アジア地域を含む100カ国近くの国で使用

* Disease burden of pneumococcal disease in children and cost-effectiveness of vaccination

Key words : 肺炎球菌, 肺炎球菌ワクチン, 費用対効果, 医療経済, 細菌性髄膜炎

- 1) 独立行政法人国立病院機構三重病院 Hitoshi Kamiya
〔〒514-0125 津市大里窪田町357〕
- 2) 独立行政法人国立病院機構東京医療センター Satoshi Iwata
- 3) 千葉大学医学部附属病院小児科 Naruhiko Ishiwada
- 4) 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 Noboru Yamanaka

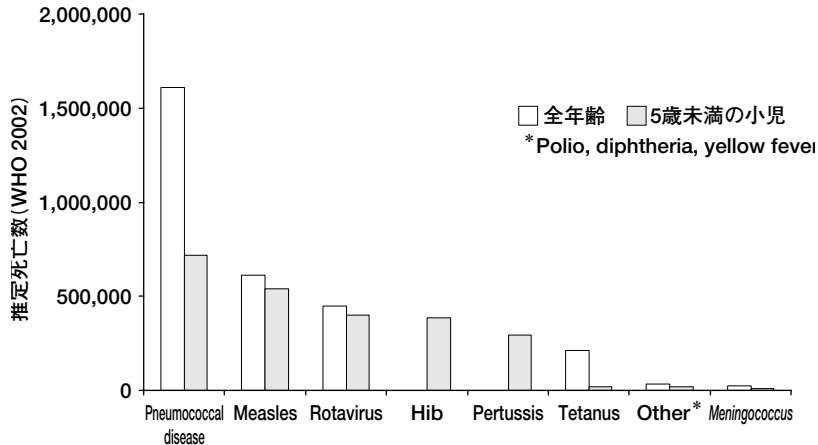


図 1 ワクチンで予防できる疾患 (VPD) (WHO 調べ) (文献 2) より引用して作成)

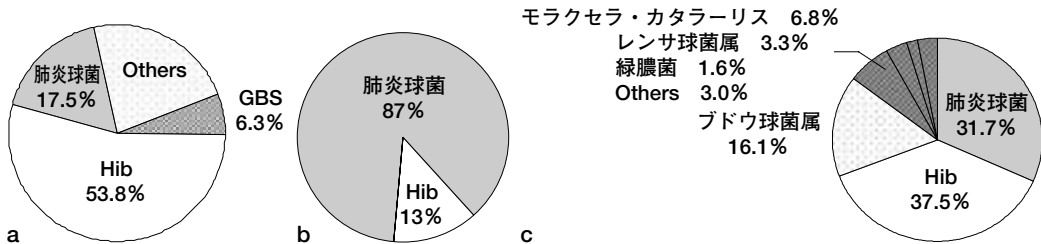


図 2 日本の小児における肺炎球菌感染症の起炎菌の割合

- a : 髄膜炎の起炎菌 (<6 歳)
 - b : 菌血症*の起炎菌 (≤3 歳) (*occult bacteremia)
 - c : 細菌性中耳炎 (<6 歳)
- (a : 文献 3) ; b : 文献 6) ; c : 文献 8) より引用して作成)

され、各国からその導入効果が報告されている。日本においては、2008 年 12 月末ようやくインフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b : Hib) ワクチンの接種が開始されたところだが、それに続く新たな小児用のワクチンとして PCV7 の導入が待たれる。そこで本稿では、日本における肺炎球菌感染症の現状、PCV7 接種の意義と、ワクチンの費用対効果について概説する。また、今後の課題についても触れたい。

1. 日本における肺炎球菌感染症の現状

1. 肺炎球菌感染症の臨床的意義

肺炎球菌は気道に常在する細菌で、飛沫感染により人から人へと感染する。重篤なものとして細菌性髄膜炎や菌血症がよく知られており、われわ

れが 1996~1997 年に実施したわが国での 5 歳未満の細菌性髄膜炎の起炎菌調査では、肺炎球菌 (17.5%) は Hib (53.8%) に続き検出頻度の高い菌であった³⁾。2005~2006 年実施の砂川らの調査などからもこの 2 つの菌の割合はほぼ同様であることが示されている⁴⁾(図 2)。肺炎球菌による髄膜炎は、頻度は Hib より少ないものの重症化する例が多くみられることが特徴であり、死亡を含む予後不良例は 50% 近くに及ぶ^{3,5)}。その他の疾患における肺炎球菌の原因菌の割合としては、菌血症ならびに occult bacteremia で 70~90%^{6,7)}、細菌性中耳炎においては 31.7%⁸⁾であることが報告されている。

社会環境が変化し、低年齢での集団保育の機会が増加している現代では、保育所の利用率が 3 歳

未満で2割、全年齢で3割に達している(2008年厚生労働省調べ)。集団生活を送る乳児の間では肺炎球菌の曝露機会が増えるわけだが、実際には上咽頭培養の変化を調査した武内らの研究からは、入園後1~2カ月でほとんどの児に肺炎球菌とインフルエンザ菌が認められると報告されている⁹⁾。保育していることが必ずしも問題ではないが、保育園は耐性菌の温床であること、また実際に保育園児は中耳炎にかかるリスクが上がるといった報告があり、十分に注意すべきである。

2. 肺炎球菌感染症の発症率

わが国における肺炎球菌感染症の疫学についてはこれまでにいくつかの報告があり、1997年の報告に基づけば、日本における肺炎球菌による髄膜炎の6歳未満の発症率は、10万人当たり2.4人と考えられる³⁾。肺炎球菌による菌血症については坂田の報告があり、5歳未満で30.9人/10万人、2歳未満で61.4人/10万人であった¹⁰⁾。また、千葉県での後方視的調査(2005年)に基づき推定された侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率は、5歳未満で13.5人/10万人、2歳未満で22.6人/10万人と報告されており¹¹⁾、だいたい一定の頻度であることがうかがわれる。

今後PCV7が日本に導入された際に、その有用性を検討することを考えると、ワクチンの発売前から前方視的・経時的に疾患の流行実態を全国レベルで把握する必要がある。そこでわれわれは2007年より、1道8県(288施設)における患者発生状況の全数調査を開始している。2007年度の集計結果からは、日本における5歳未満人口10万人当たりの肺炎球菌性髄膜炎の罹患率は2.9、肺炎球菌性非髄膜炎は9.8、肺炎球菌性肺炎は2.0であった¹²⁾。また、7価ワクチンのカバー率については次項で述べるが、2007年度の調査からは90.3%であった¹²⁾。

3. 血清型分布と7価ワクチンカバー率

肺炎球菌の莢膜は、その抗原性より91種類の血清型に分類されるが、小児に細菌性髄膜炎や菌血症などのIPDを引き起こす可能性が高い血清型はいくつかに限られる。例えば、ワクチン導入前の米国では、7価ワクチンに含まれる4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23の7つの血清型が、2歳未満

の侵襲性肺炎球菌感染症の原因の83%を占めていた¹³⁾。すなわち、PCV7の血清型カバー率は83%であった。日本においても同様にこの7つの血清型が占める割合は高く、PCV7による血清型カバー率はこれまでの報告によると中耳炎で約60%⁸⁾、髄膜炎・菌血症は70~90%程度^{14,15)}と、欧米と同等であることがわかる。また、耐性菌(PRSP)のカバー率は髄膜炎で90%近く、中耳炎でも80%以上である^{8,14)}。

4. ワクチンによる予防の必要性

IPDは緊急性の高い疾患であるにもかかわらず、迅速な確定診断が困難である。また耐性菌の増加も深刻化しており、肺炎球菌による感染症の治療は困難になってきている。特に肺炎球菌が主な起炎菌である急性中耳炎は、耐性菌による難治化や遷延化が問題になっている。また、乳幼児が罹っても親が気づかず言語発達が遅れるといったケースもあり¹⁶⁾、ワクチンによる予防がますます重要視されてきている。PCV7の血清型カバー率は日本でも80%を超えており、導入されれば欧米と同等の効果が期待できる。

II. 小児用肺炎球菌ワクチンによる予防

1. 肺炎球菌結合型ワクチンとは

肺炎球菌やHibが菌体表面に有している莢膜多糖体(polysaccharid: PS)は、菌の毒力に関係している。しかし小児、特に2歳未満の乳幼児においてはPSに対する免疫応答が不良である¹⁷⁾。PS抗原は免疫学的にT細胞非依存性抗原であり、免疫機能が未発達な乳幼児では免疫原性が極めて弱い¹⁷⁾。このため現在、日本で使用されている肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンでは乳幼児に対しては効果を得られない。そこでPS成分に蛋白成分を結合させT細胞依存性とし、乳幼児に対しても免疫原性を高めることが可能な結合型ワクチンの開発が進められた。PCV7は小児感染症において分離頻度が高い4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23Fの7つの血清型と、ジフテリア菌の変異株より産生・精製した無毒化キャリア蛋白(CRM₁₉₇)を結合させた結合型ワクチンであり、2000年に米国で承認された(図3)。標準的な接種スケジュールは0歳時に3回、1歳時に追加接種1回の計4回である。

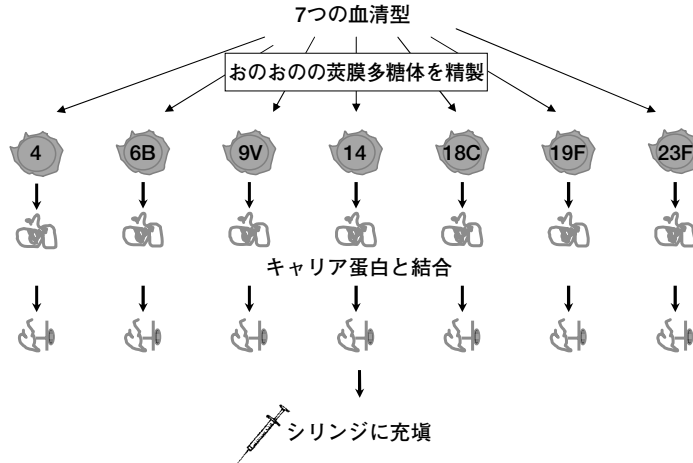


図 3 PCV7 ワクチン

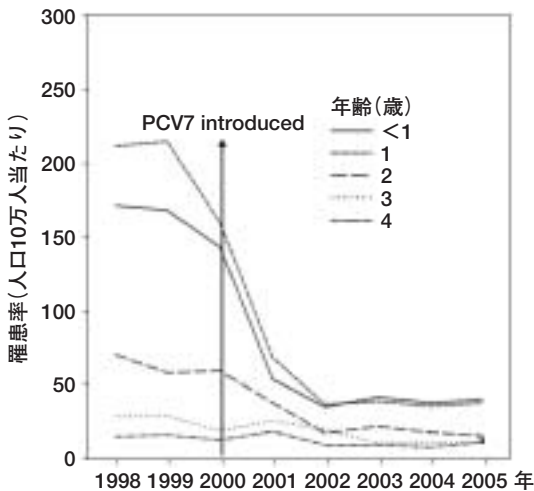


図 4 5 歳未満の IPD 頻度の変化

カリフォルニア (1 郡), コネチカット, ジョージア (20 郡), メリーランド (6 郡), ミネソタ (7 郡), ニューヨーク (7 郡), オレゴン (3 郡), テネシー (4 郡) の 8 つの州で実施の CDC ABC サーベイランスデータ (1998~2005 年). (文献 19) より引用

PCV7 は現在, 93 カ国で使用され, うち 35 カ国においてすでに定期接種プログラムに組み込まれている (2009 年 3 月現在).

2. 海外における使用成績

PCV7 導入がされた国々からは IPD 発症数の大幅な減少が報告されている. 米国ではワクチンの発売とほぼ同時に, 2 歳未満のすべての乳幼児と

IPD のリスクの高い 2 歳以上の小児に対する接種が ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices) より推奨され¹⁸⁾, PCV7 導入後わずか 1 年で 5 歳未満の IPD の発症率が 59% 減少した¹³⁾. その後, CDC (Center for Disease Control) の Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) から 5 年後のデータが報告されており, 全 IPD の減少率は 1 歳未満で最も大きく 82% であり, その他 5 歳未満の各年齢層でも大幅な減少が認められた (図 4)¹⁹⁾. この減少効果は PCV7 血清型による IPD に限ると 98% であった. その他, 二重盲検比較試験における肺炎, 中耳炎に対する PCV7 の予防効果は表に示す通りである (表 1, 2)^{20~25)}. 中耳炎に関しては特に重篤例への効果が期待できる.

さらに, PCV7 は直接ワクチンを接種していない者に対するいわゆる「間接効果 (herd immunity)」も報告されている. 2000 年の PCV7 の定期接種開始以降, アメリカでは 2003 年には 65 歳以上の高齢者においても IPD の発症率が 65% 減少した²⁶⁾. また, 年齢的に小さすぎてワクチンの適応でない新生児においても間接効果がみられている²⁷⁾.

3. Serotype replacement など今後の課題

一方で, PCV7 に含まれていない 19A による小児 IPD の発症の増加が問題視されている. Moore らは, 米国では 2000 年からすべての年齢層で 19A による IPD の発症が増加, なかでも 5 歳未満の小児と 80 歳以上の高齢者ではその増加が著しいこと

を報告している。さらに耐性 19A による IPD は、6.7% (1998 年) から 35% (2005 年) に増加している²⁸⁾。しかし、19A の増加は韓国においてはワクチン導入前から認められている現象であり²⁹⁾、19A の増加は必ずしもワクチン導入後に起こるわけではないとされる。これまでのところ、19A の増加には、PCV7 が 19A をカバーしていないこと、耐性 19A の急速な増加、クローンの出現と増加、そして莢膜の変換など複数の要因が関与していると考えられている²⁸⁾。今後サーベイランスにおける観察が求められると同時に、19A を含む次の 13 価ワクチンの導入が急務とされる。なお、13 価ワクチンには、PCV7 の 7 価に加え、1, 3, 5, 6A, 7F, 19A が含まれる。

III. 肺炎球菌感染症による疾病負担と PCV7 導入による医療経済効果

1. 肺炎球菌感染症による経済的な負担

定期接種化を議論する際にはワクチン導入による医療経済学的分析が欠かせない。これまで、日本における小児の肺炎球菌感染症について、経済的な負担という観点からの研究はなかったが、2008 年に髄膜炎・菌血症³⁰⁾、肺炎³¹⁾、急性中耳炎³²⁾に関する疾病負担分析と PCV7 の医療経済効果の推計³³⁾が発表された。これらの調査・分析では、少数の専門医による検討に基づき、各感染症に基本的なディシジョンツリーを構築し、分岐点における確率値、複数の専門医に対するアンケートによる治療内容の想定を行い、医療費、外来・入院治療費、感染症および死亡に伴う生産性の損失などを計算している。生産性の損失には、子どもの通院・入院のために親が付き添う時間、感染症による子どもの死亡により損なわれる将来的な生産額(給与の総額)などが含まれる。

このようなパラメーターを各疾病のディシジョンツリーに設定し、罹患した場合に想定される患者 1 人当たりの期待医療費(確率的に期待される値)を算出すると、肺炎球菌による小児髄膜炎患者 1 人当たりの期待医療費は 3 歳未満、3 歳以上でそれぞれ 85 万 2,642 円、84 万 3,867 円、菌血症はそれぞれ 41 万 9,153 円、39 万 2,802 円と推定された³⁰⁾。同様に肺炎患者 1 人当たりの期待医療

表 1 PCV7 の肺炎に対する有効性

ワクチンの有効性	
臨床的に診断された全肺炎	6.0%
臨床的に診断された肺炎+X 線画像上の診断	8.9%
臨床的に診断された肺炎+X 線画像上の診断 (WHO 基準を用いた場合)	25.5%

(文献 20, 21) より引用して作成)

表 2 中耳炎に対する有効性 (2 歳未満)

	フィンランド (1,662 例)	米国 (37,868 例)
全中耳炎エピソード	6%	7%
反復性中耳炎エピソード	16~18%	9~26%
鼓膜チューブ留置術数	39%	24%
肺炎球菌による中耳炎エピソード	34%	—

(文献 22~25) より引用して作成)

費は 3 歳未満で 22 万 1,133 円、3 歳以上で 16 万 4,916 円と推定された³¹⁾。急性中耳炎は米国の罹患率を用い、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。その結果、疾病負担は 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、総計 1,809 億円と推計された。さらに、生産損失を合わせると、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 億円と総計 4,743 億円と報告されている³²⁾。

2. ワクチンの費用対効果

われわれは上記のデータを基に、PCV7 接種率を 100%、接種回数 4 回、1 回のワクチン代を 7,000 円とした場合の費用対効果を検討した³³⁾。PCV7 の総費用は 296 億円と推計されるのに対し、PCV7 により削減される各感染症の費用は、髄膜炎は 34 億円、菌血症は 29 億円、肺炎は 14 億円、中耳炎は 610 億円となり、総額で 687 億円という結果となった。したがって、PCV7 による総費用削減額は 391 億円(PCV7 の総費用-PCV7 により削減

される感染症費用の合計)と推計された。さらにPCV7の接種率を50%, 70%とした場合の総費用削減効果はそれぞれ195億円, 274億円となり, 接種率の向上に伴いより大きな費用削減効果が得られる結果となった。現時点ではPCV7の日本での価格が未定であるが, 任意接種の状況下で1回の接種が10,000円として計算した場合でも, 総費用削減効果は264億円となった。

IV. 今後の課題と展望

これまで述べた通り, 臨床面からみても経済性からみても, 小児の肺炎球菌感染症についてはワクチンによる予防が一番の対策である。PCV7の有効性は諸外国で十分に立証されているが, 良いワクチンであっても接種率が上がらなければワクチンの真の意義を発揮できない。米国や他国で報告されている効果は, あくまでも定期接種下でのデータであり, 接種率の向上のためには今後は日本においても定期接種として組み込まれることが望ましい。そのためには, PCV7導入前からの疫学調査が重要であり, また導入後, その有効性と安全性データ, 使用実態調査(年齢, 接種者背景, リスク因子の有無)などについて蓄積し分析することが重要である。また, 新しいワクチンの導入により, 小児期の予防接種スケジュールは大変過密になる。そこで, 今後は同時接種の積極的な実施や, 混合ワクチン化の議論もさらに進める必要がある。少子高齢化が進み, 医療費が増大する今こそ, 予防医療は投資的な側面を併せもっていることを認識し具体的に対応すべきである。何より「予防できる感染症から子どもを守る」という, 本来はあたりまえの視点でもって, 予防医療に対する国民全体の意識の変革を求めていくことが大切である。

謝辞: 本研究のまとめについてご協力いただきましたワイズ株式会社ならびにクレコンリサーチアンドコンサルティング株式会社小林慎氏に深謝いたします。なお本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業, ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究費の援助を受けた。

文 献

- 1) 佐藤吉壮, 他: アンケート調査による小児感染症への注射用抗菌薬の治療実態と今後への期待. 小児感染免疫 20: 115-122, 2008
- 2) WHO Global Immunization Data, 2004
- 3) 加藤達夫, 他: わが国における全身型 Hib 感染とワクチン導入の必要性. 小児感染免疫 10: 209-214, 1998
- 4) 砂川慶介, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2005~2006). 感染症誌 82: 187-197, 2008
- 5) 砂川慶介: 小児の細菌性髄膜炎の動向. 病原微生物検出情報 23: 33-34, 2002
- 6) 西村龍夫, 他: 小児科開業医で経験した occult bacteremia 23 例の臨床的検討. 日児誌 109: 623-629, 2005
- 7) 西村龍夫: 小児科開業医で経験した血液培養陽性例 25 例の臨床的検討. 日児誌 112: 1534-1542, 2008
- 8) 神谷 齊, 他: 小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査. 感染症誌 81: 59-66, 2007
- 9) 武内 一, 他: 保育園入園 1 年間での上咽頭培養の変化—Hib 抗体測定結果にも言及して—. 小児感染免疫 19: 399-403, 2007
- 10) 坂田 宏: 小児における *Streptococcus pneumoniae* 菌血症の臨床疫学的検討. 感染症誌 79: 1-6, 2005
- 11) Ishiwada N, et al: The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan (2003-2005). J Infect 57: 455-458, 2008
- 12) 神谷 齊: 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業. ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究に関する研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 2007
- 13) Whitney CG, et al: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348: 1737-1746, 2003
- 14) Ubukata K, et al: Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999-2002. Antimicrob Agents Chemother 48: 1488-1494, 2004

- 15) 砂川慶介：厚生労働科学研究費補助金 新興・再興性感染症研究事業。新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と診断・治療法に関する研究 II 肺炎球菌 平成 19 年度全国疫学研究のまとめ, 2007
- 16) 小田島葉子：幼児期の難聴と聴力検査に関する研究。岩手医誌 47：431-440, 1995
- 17) Rijkers Ger T, et al：Responsiveness of infants to capsular polysaccharides：implications for vaccine development. Rev Med Microbiol 7：3-12, 1996
- 18) Advisory Committee on Immunization Practices：Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 49：1-35, 2000
- 19) Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998-2005. MMWR 57：144-148, 2008
- 20) Black SB, et al：Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. Pediatr Infect Dis J 21：810-815, 2002
- 21) Hansen J, et al：Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia：updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. Pediatr Infect Dis J 25：779-781, 2006
- 22) Eskola J, et al：Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. New Engl J Med 344：403-409, 2001
- 23) Palmu AA, et al：The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. Pediatr Infect Dis J 23：732-738, 2004
- 24) Black S, et al：Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis 19：187-195, 2000
- 25) Fireman B, et al：Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. Pediatr Infect Dis J 22：10-16, 2003
- 26) Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003. MMWR 54：893-897, 2005
- 27) Poehling KA, et al：Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 295：1668-1674, 2006
- 28) Moore MR, et al：Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. J Infect Dis 197：1016-1027, 2008
- 29) Choi EH, et al：*Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. Emerge Infect Dis 14：275-281, 2008
- 30) 岩田 敏, 他：肺炎球菌による小児髄膜炎・菌血症の疾病負担分析。小児科臨床 61：2206-2220, 2008
- 31) 石和田稔彦, 他：肺炎球菌による小児肺炎の疾病負担。小児科臨床 61：2194-2204, 2008
- 32) 山中 昇, 他：肺炎球菌による小児急性中耳炎の疾病負担と小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果。小児科臨床 61：2221-2232, 2008
- 33) 神谷 齊, 他：小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果。小児科臨床 61：2233-2241, 2008

* * *