

(つづき)

	Marginal Effect	p-value	Marginal Effect	p-value
パートタイム就業			-.08099699	0.002
自営就業			-.03622198	0.143
世帯所得 (対数)	-.03068776	0.397	-.01234655	0.094
純金融資産	.00002622	0.029	-8.692e-07	0.842
持ち家 (一戸建て)	-.22960383	0.283	-.15702306	0.014
持ち家 (マンション)	-.34483308	0.140	-.3903476	0.000
医歯薬系大学・院卒			-.0411821	0.606
非医歯薬系大学・院卒			-.00494588	0.828
短大・高専卒			.04623799	0.108
専門学校卒			-.05963823	0.008
県庁所在地	.06760491	0.551	.06264852	0.095
その他市	.25208801	0.001	.09486923	0.003
町村	-.06312272	0.477	.03256059	0.290
コンジョイント	.53597832	0.000	.23922786	0.000
標本数	1135		5455	
個人数	457		1227	
$\chi^2$ 検定確率値	<0.0000		<0.0000	
対数尤度	-521.88		-1675.1	
$\chi^2$ 検定確率値	<0.0000		<0.0000	

参考表5: 前回調査(3月下旬実施)でのワクチン需要(万本)

費用	幼児・児童(13才未満)			高齢者			成人		
	下限	中央値	上限	下限	中央値	上限	下限	中央値	上限
0	1576	1620	1636	812.8	836.1	858.6	3455	3521	3587
500	969	1084	1191	601.2	641.6	680.7	1313	1405	1501
1000	818	953	1082	570.9	616.5	660.8	1090	1184	1283
1500	730	873	1013	553.0	601.6	649.0	969	1063	1162
2000	668	815	963	540.3	591.0	640.5	888	982	1081
2500	620	771	924	530.4	582.7	633.9	829	921	1019
3000	583	735	891	522.3	575.9	628.5	782	873	971
3500	551	704	864				743	834	931
4000	525	678	840				711	801	897
4500	502	655	819				684	772	868
5000	482	635	800				659	747	842
5500	464	617	782				638	725	819
6000	448	600	767				619	705	799

単位：万本。仮想的な状況は平日、インフルエンザの流行なし、鳥インフルエンザ、SARSの国内での患者発生なし、接種回数は高齢者は1回、幼児・児童は2回、成人は90%が一回接種、10%が2回接種を仮定。中央値は推定値、上(下)限は95%信頼区間に相当。但し、費用は総額で2回接種の場合は一回あたりの2倍に相当。

参考表6: 前回調査(3月下旬実施)での日本全体でのワクチン需要(万本)

高齢者の自己負担額	予防接種一回あたり費用	下限	中央値	上限
1000	2000	1966.4	2258.3	2562.9
1000	2500	1864.3	2155.1	2462.1
1000	3000	1784.1	2073.1	2381.3
1000	3500	1718.6	2005.5	2314.1
1000	4000	1663.5	1948.2	2256.8
1500	2000	1948.5	2243.4	2551.1
1500	2500	1846.5	2140.2	2450.3
1500	3000	1766.2	2058.2	2369.4
1500	3500	1700.7	1990.6	2302.2
1500	4000	1645.6	1933.3	2244.9
2000	2000	1935.8	2232.8	2542.6
2000	2500	1833.7	2129.6	2441.8
2000	3000	1753.5	2047.6	2361.0
2000	3500	1687.9	1979.9	2293.8
2000	4000	1632.9	1922.7	2236.5

平成17年度厚生労働科学研究費特別研究事業

日本脳炎予防接種の積極的な接種勧奨の中止勧告の予防接種需要に及ぼす影響についての  
研究

分担報告書「1QALY 獲得に対する最大支払い意思額に関する研究」

主任研究者 国立感染症研究所感染症情報センター 大日康史  
分担研究者 甲南大学経済学部 後藤励  
協力研究者 国立感染症研究所感染症情報センター 菅原民枝

要約

目的:医療や公衆衛生における費用対効果分析における政策意思決定では、社会における1単位の QALY を獲得するための WTP の情報が不可欠である。日本では先駆的な調査があるが、それは直接法でされており、問題が多い。本稿では先行研究と同じ目的をコンジョイント分析を用いて行う。

対象と方法:2005 年度に全国において実施された調査における回答を分析した。調査は、772 世帯から回収を得た(回収率 88%)。分析対象者は 20 歳以上の成人 1297 人である。質問では、経済社会的属性に加えて、仮想的な費用、期間、患者数、健康状態での医療を賛成するかどうかをコンジョイント分析で行う。また、推定式における説明変数、割引率、健康状態の QOL 評価で感度分析を行う。

成績:全ての場合総費用は負で有意、獲得する QALY は正で有意である。QALY あたり WTP は、635~670 万円である。所得による QALY あたり WTP への影響は確認されない。

考察:本稿で求められた QALY あたりの WTP は先行研究よりもやや高いが、大きく変わらなかったことは特筆に値する。これは、QALY あたりの WTP がほぼ 600~700 万円であるとする根拠が頑健であることを強く示唆する。

A. 研究目的

医療資源の効率的な配分を実現するため、技術革新による医療費増加に一定の制約を課すために、特に新薬・新技術に対する保険収載・薬価決定に費用対効果分析を導入しようという動きがある。この費用対効果分析の判断基準は、増分費用効果比(incremental cost effectiveness ratio)で示され、 $C$ を費用、 $E$ を質で調整された生存年数(QALY:quality adjusted life years、以下 QALY とする)で示された効果、また添え字0を従来の標準的な薬剤や治療法、添え字1を新しい手法や薬剤を

示すとして、

$$ICER = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0} < \mu$$

で示される。

よく知られているように、オーストラリアやカナダ、韓国では新薬に対する保険収載・薬価決定に費用対効果分析が実用化されている。日本においてはその実用化の動きは未だ無いが、その基礎的な研究は将来での導入、あるいはそれへの準備として必要である。具体的には、費用対効果分析を行うに当たり、ま

ず  $\mu$  の値が重要となる。例えば、アメリカでは 5 万ドル<sup>1)</sup>、カナダでは 2 万カナダドル<sup>2)</sup>、イギリスでは 3 万ポンド<sup>3)</sup>、オランダでは 2 万ユーロ<sup>4)</sup>、オーストラリアでは 36000 オーストラリアドル<sup>5)</sup>とされている。

しかしながら、これらの数値そのものが決定的に重要であるというわけではない。正確には Goldman らは、2 万ドル未満の場合は「非常に魅力的」、2~4 万ドルの場合は「魅力的」、4~6 万ドルの場合は「おそらく魅力的」、6~8 万ドルの場合は「おそらく魅力的でない」、10 万ドル以上は「魅力的でない」としているに過ぎない。実際に新薬審査に用いられているオーストラリアでも、ICER が 69000 オーストラリアドルを超すと受け入れ拒否、18000 オーストラリアドル以下だと拒否されることはなく、幅を持って運用されている。イギリスにおいても、筋萎縮性側索硬化症の治療に用いるリルゾールは 4 万ポンド以上であっても NICE (National Institute for Clinical Excellence) は勧奨している。いずれにしても、これらの数値の設定に根拠が示されているわけではない。

他方で、人的資本、あるいは生涯所得から求める考えもある。これらは、事故死の場合の賠償額や、危険を伴う仕事における割増賃金から推測され、Tolley, Kenkel and Fabian(1994)<sup>6)</sup>でのサーベイでは 7~17.5 万ドルとしている。また、Cutler and Richardson(1997)<sup>7)</sup>では 10 万ドルとしている。

いずれにしてもこの基準は、社会的な価値観、あるいは主権者である一般住民の選好によって決められるべきである。Goldman らの様に一部のエキスパートの意見のみで決定されるべきではないことは明らかである。しかし、そのためには広範な社会調査が必要である。

こうした状況において大日(2003)<sup>8)</sup>は日本において支払い意思額 (WTP: willingness-to-pay、以下 WTP とする)を用いた唯一の研究であると同時に、それにエキス

パートオピニオン以上の根拠を与えた世界で類を見ない研究である。また、人的資本、あるいは生涯所得からのアプローチとの違いを明確にし、人的資本、あるいは生涯所得からの評価が費用対効果分析の基準としては不適切であることを示した。さらにその結果はその後の医療や公衆衛生を巡る費用対効果分析において多用されている<sup>9)</sup>。

しかしながら大日(2003)<sup>8)</sup>も多くの問題を抱えている。最大の問題は WTP を直接法によって尋ねているために、それが所得の関数になってしまい、また非常に大きいあるいは小さな回答を排除できないという点である。そこで、WTP の調査法としては直接法より個人の選好を測るのにすぐれているコンジョイント分析を用いて、同じ問題の調査を行い直し、大日(2003)<sup>8)</sup>の結果の有効性を確認することを目的として本研究を行う。

## B. 材料と方法

### 1) 対象

調査は 2005 年度に、調査会社の保有するパネルから、居住地を層とする二層化抽出法により抽出し、郵送法において実施した。調査会社のパネルは、全国 22 万世帯を無作為抽出しており、居住地、人口構成は母集団を反映している。分析対象は回収された世帯に属する 20 歳以上の成人である。

調査内容は、回答者及び世帯の経済社会的属性(年齢、性別、健康状態、所得、資産等)に加えて、以下の仮想的な質問を行っている。

「従来の治療法では明日死亡するしかない疾患に対して、新しいが高価な治療法が開発されたとします。現時点では医療保険に含まれておらず全額自己負担です。この治療によって以下のように一定期間ある状態で生きることができ、そのあと死亡するとします。この治

療法を介護費用も含めて全て税金でまかなうことが検討されています。その場合税金が増加することになります。あなたはそれに賛成されますか。

(1)～(5)それぞれの場合についてお答えください。(○印はひとつずつ)

軸は、新しい治療法の費用、年間の患者発生数、延命期間、延命期間の健康状態の4種類とし、それぞれの軸における属性は、  
 新しい治療法の費用:2400万円、1200万円、600万円、300万円、150万円  
 年間の患者発生数:1人、100人、1万人  
 延命期間:10年、1ヶ月、1年、10年  
 延命期間中の健康状態:完全に健康な状態、意識はあるが寝たきり、意識不明

とする。これらを組み合わせると、180通りの設問があり得るが、回答者の負担を考慮して、一人の回答者に対して5つの状態を設定し尋ねている。また、5つの状態を5パターン作成し、回答者に無作為に割り付ける。都合25種類の状態について回答を求める。各状態での属性は、軸が互いに直交するように定める。

## 2) ベースケース

推定は、コンジョイント分析で標準的な random effect Probit 推定を用いる。被説明変数は、第  $i$  人が第  $j$  問 ( $j=1,2,\dots,10$ ) に対する回答  $Y_{ij}$  (はいを選んだ場合に1、選ばない場合  $Y_{ij}=0$  となる二値変数である。説明変数には3つの場合を想定する。

1つは、最も簡単にコンジョイントの軸である総費用  $TC_{i,j}$  と QALY  $TQ_{i,j}$  のみを説明変数とする場合である。ここで、総費用と総 QALY はそれぞれ、コンジョイントの軸である健康状態を  $Q_{i,k}$ 、期間を  $L_{i,k}$ 、患者数を  $P_{i,k}$ 、年間費用を  $C_{i,j}$  として

$$TC_{i,j} = \sum_{t=0}^{L_{i,j}} \beta_C^t C_{i,j}$$

$$TQ_{i,j} = \sum_{t=0}^{L_{i,j}} \beta_Q^t Q_{i,j}$$

とする。ここで、 $\beta_C$ 、 $\beta_Q$  はそれぞれ費用と健康状態に関する割引ファクターで  $1/\beta_k - 1$  ( $k=C, Q$ ) がそれぞれの割引率となる。ベースケースでは  $\beta_C = \beta_Q$  とし割引率を1%とする。「意識があるが寝たきり」あるいは「意識不明」での QOL はそれぞれ 0.5 と 0 とする。

2つ目は、総費用と総 QALY 以外の回答者の属性を説明変数として加えた推定である。具体的には、年齢  $A_i$ 、年齢と  $k0$  歳以上ダミーの交差項  $A_i^{k0}$  ( $k=3,4,\dots,9$ )、性別(女性の場合1、男性の場合0)  $G_i$ 、慢性疾患ダミー  $H_i$ 、世帯所得(対数値)  $I_i$ 、世帯純金融資産  $N_i$ 、持ち家(一戸建て)  $M_i^1$ 、持ち家(マンション)  $M_i^2$  を加える。推定式は、

$$Y_{i,j}^* = \alpha_0 + \alpha_C TC_{i,j} + \alpha_Q TQ_{i,j} + \alpha_A TA_{i,j} + \sum_{k=3}^9 \alpha_A^{k0} A_i^{k0} + \alpha_G G_i + \alpha_I I_i + \alpha_N N_i + \alpha_H H_i + \alpha_{M^1} M_i^1 + \alpha_{M^2} M_i^2 + \varepsilon_i$$

$$Y_i = \begin{cases} 1 & \text{if } Y_i^* > 0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

となる。

生命が正常財であれば、QALY が同じで総費用がかさむとそれを許容する割合は低下し、また総費用が同じであれば QALY が高い医療が受容される割合は増加する。したがって、総費用の係数は負、QALY の係数は正であることが想定される。

3つ目の説明変数の想定として、先行研究での主要な論点であった所得弾力性を検討

するために、総費用及び QALY と世帯所得 (対数)との交差項を含めた推定も行う。

### 3) QALY あたりの WTP

3 つの推定の、いずれの場合でも、 $Y_{i,j}^*$  は効用を表すと考えられるので、QALY の一単位の増加と無差別になる費用の増加  $\Delta C$  は、

$$\alpha_c(TC_{i,j} + \Delta TC) + \alpha_q(TQ_{i,j} + 1) \\ = \alpha_c TC_{i,j} + \alpha_q TQ_{i,j}$$

を満たすので、 $\Delta TC = -\alpha_q / \alpha_c$  となる。これが QALY あたりの WTP である。この信頼区間は、正規分布に従う確率変数同士の比であるので、一般的には困難である。その方法としてデルタ法や Fieller 法<sup>10),11)</sup>が用いられることもあるが、近年よく用いられる両者の共分散を考慮した bootstrapping 法を用いる。

### 4) 感度分析

ベースケースとして想定した  $\beta_c$ 、 $\beta_q$  および「意識があるが寝たきり」あるいは「意識不明」での QOL を様々に変化させた感度分析を行う。具体的には  $\beta_c$ 、 $\beta_q$  に関しては割引率が 3% および 5%、QOL は 0 から 1 までの 0.1 刻みで検討する。

### 5) 倫理的配慮

本研究は、感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を得ている(受付番号68)。

## C. 結果

調査は、772 世帯から回収を得た(回収率

88%)。分析対象者は 20 歳以上の成人 1297 人であった。表1に調査対象者の記述統計量がまとめられている。

表 2 は、3 種類の推定式におけるベースケースの場合の推定結果をまとめている。総費用と QALY はいずれの場合でも、それぞれ有意であり、符号も仮説と整合的であった。また、属性を説明変数に加えても加えなくても、係数には大きな影響はなかった。

属性ではまず年齢に関しては、20、30 代では年齢とともに許容する割合が低下傾向にあり、40代はほぼ横這い、50代から再び低下した。世帯所得は正で有意であった。世帯所得が 1%ポイント増加すれば、選択確率が 0.016%ポイント増加する。ただし、これは所得の WTP に対する弾力性ではないことに留意されたい。女性、慢性疾患、所在地等は有意ではない。

QALY あたり WTP は、総費用のみの推定で 650 万円、総費用と総 QALY 以外の回答者の属性を説明変数として加えた推定で 675 万円であった。先行研究よりもやや高いが大きな差はない。また、95%信頼区間も 300 万円を超えており、有意であった。

所得と総費用あるいは QALY との交差項を含めた推定では、交差項はいずれも有意ではない。したがって、QALY あたり WTP に対する所得弾力性は有意ではなかった。この場合での QALY あたり WTP は、平均的には 638 万円と交差項を含まない場合と大きな差はないが、その信頼区間は非常に大きく 0 を含んでいる。なお、他の属性(年齢、性別、健康状態等)を含めた推定でも定性的には結果が同様であったので省略する。

感度分析の結果は図1、2にまとめられている。

## D 考察

健康状態に関する割引率は利子率を元に設

定すべきであるとする考え方が主流であるが、他方で、健康状態は利子率と乖離する、あるいは割り引くべきではない、つまり  $\beta_Q = 1$  とする研究も少なくない<sup>12</sup>。ここでのデータで健康状態に関する割引率を0、費用の割引率は1%として推定しても、対数尤度はわずかに低下して-3189.4、QALYあたりのWTPも648とベースケースとほとんど変化がない。理論的には、健康状態に関する割引率の設定は重要であるが、QALYあたりのWTPに関しては大きな影響はない。

また、これまでの研究で論点となっていたQALYあたりのWTPにおける所得の影響は、今回は確認されなかった。換言すると、先行研究における所得とQALYあたりのWTPとの関係は、その調査方法が直接法であったため生じたと考えられる。その意味で、本稿でのコンジョイントを用いた調査方法はより適切であったと考えられる。

いずれにしても、本研究でのQALYあたりのWTPは先行研究よりもやや高いが、大きく変わらなかったことは特筆に値する。これは、QALYあたりのWTPがほぼ600~700万円であるとする根拠が頑健であることを強く示唆する。

#### E. 結論

QALYあたりのWTPを600万円として医療あるいは公衆衛生政策の費用対効果分析を行うことに強い根拠が得られた。日本においてこの分野での費用対効果分析の活用、それに基づいた政策意思決定の必要性は言われているが、実用化されているとは言い難い。今後、その活用が望まれる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 論文発表

特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

#### 参考文献

- 1) Goldman L, Gordon DJ, Rifkind BM, Hulley SB, Detsky AS, Goodman DW, Kinoshian B, and Weinstein MC(1992), "Cost and health implications of cholesterol lowering," *Circulation*. 85(5), pp.1960-1968.
- 2) Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, and Tugwell PX.(1992), "How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations," *Canadian Medical Association Journal*, 146(4), pp.473-481.
- 3) Nancy Devlin and David Parkin, Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis, *Health Economics* 13: pp.437-452, 2004
- 4) Hak E, Buskens E(2003), "Effectiveness and costs of the Dutch influenza vaccination program, *manuscript*, presented at Option for the Control of Influenza V.
- 5) George, B., A. Harris and A. Mitchell (2001), "Cost-effectiveness analysis and the consistency of decision making," *Pharmacoeconomics* 19, pp.1103-1109.
- 6) Tolley, G., D. Kenkel and R. Fabian (1994), *Valuing Health for Policy*, The University of Chicago Press.
- 7) Cutler, D. and E. Richardson (1997), "Measuring the Health of the U.S. Population", *Brookings Papers*



- Microeconomics*, pp.217-271.
- 8) 大日康史.QALY あたりの社会負担の上限に関する調査研究. 医療と社会, Vol.13 No.3, 2003.
- 9) 大日康史、菅原民枝「医療・公衆衛生分野の費用対効果分析」ファイナンシャルレビュー, 財務省, 2005年7月, pp.164-195.
- 10) Willan, A.R. and O'Brian, B.J. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an application of Fieller's theorem. *Health Economics* 1996;5:297-305.
- 11) Fieller, E.C. Some problems in interval estimation with discussion. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 1954;16:175-185.
- 12) Marthe R.G., E.S. Joanna, B.R. Louise, and C.W. Milton. Time preference cost-effectiveness in health and medicine. Oxford University: Oxford 1996.

表1:記述統計量

変数	平均	標準偏差	最大値	最小値
年齢	35.3645	23.04467	20	97
女性ダミー	.5041088	.4999906	0	1
呼吸器系慢性疾患	.0277521	.1642642	0	1
消化器系慢性疾患	.0370028	.1887715	0	1
循環器系慢性疾患	.0494912	.2168946	0	1
精神神経系慢性疾患	.0134135	.1150391	0	1
筋骨格系慢性疾患	.0712303	.2572132	0	1
泌尿器系慢性疾患	.0245143	.1546419	0	1
内分泌系慢性疾患	.0471785	.2120238	0	1
感覚器系慢性疾患	.0962072	.2948798	0	1
その他慢性疾患	.0693802	.2541035	0	1
世帯所得 (対数)	6.092122	1.476877	0	7.91972
純金融資産	-5.913497	1459.71	-4500	4450
持ち家 (一戸建て)	.6936614	.4609789	0	1
持ち家 (マンション)	.1011186	.3014902	0	1
県庁所在地	.1237882	.3293447	0	1
その他市	.3982103	.4895365	0	1

表2:推定結果(ベースケース)

	マージナル 効果	確率値	マージナル 効果	確率値	マージナル 効果	確率値
総費用	-3.153e-09	0.000	-3.553e-09	0.000	-4.756e-09	0.001
QALY	2.050e-06	0.000	2.399e-06	0.000	1.631e-06	0.000
年齢			-.01577006	0.035		
(年齢-30)・30歳以上ダミー			.00766887	0.457		
(年齢-40)・40歳以上ダミー			.01694559	0.027		
(年齢-50)・50歳以上ダミー			-.01873269	0.015		
(年齢-60)・60歳以上ダミー			.01707725	0.097		
(年齢-70)・70歳以上ダミー			-.01391215	0.316		
(年齢-80)・80歳以上ダミー			.00335111	0.867		
(年齢-90)・90歳以上ダミー			.02298172	0.769		
女性ダミー			-.01098062	0.552		
呼吸器系慢性疾患			-.04666386	0.496		
消化器系慢性疾患			.02931714	0.478		
循環器系慢性疾患			.06439006	0.101		
精神神経系慢性疾患			.04455008	0.492		
筋骨格系慢性疾患			-.00082782	0.979		
泌尿器系慢性疾患			-.03000063	0.620		
内分泌系慢性疾患			.03601322	0.340		
感覚器系慢性疾患			.00413661	0.894		
その他慢性疾患			-.01951516	0.567		
世帯所得(対数)			.01638365	0.031	.00440728	0.485
純金融資産			-9.805e-06	0.141		
持ち家(一戸建て)			-.01676435	0.502		
持ち家(マンション)			.01076301	0.769		
県庁所在地			-.04730533	0.245		
その他市			-.02524221	0.346		
町村			.00095254	0.976		
総費用・世帯所得(対数)					2.682e-10	0.248
QALY・世帯所得(対数)					5.937e-08	0.377
QALY当たりWTP	650.2		675.2		638.2	
95%信頼区間	[345, 1373]		[379, 1444]		[-510, 2145]	
標本数	6409		5401		6409	
個人数	1297		1090		1297	
$\chi^2$ 検定確率値 <sup>†</sup>	<0.0000		<0.0000		<0.0000	
対数尤度	-3187.3		-2587.5		-3180.8	
$\chi^2$ 検定確率値 <sup>‡</sup>	<0.0000		<0.0000		<0.0000	

Note:「意識があるが寝たきり」のQOLを0.5としてQALYを評価している。<sup>†</sup>:推定モデルと定数項のみとが同じ説明力を持つとする帰無仮説に関する尤度比検定の確率値。<sup>‡</sup>:推定モデルとrandom effectを除いたモデルとが同じ説明力を持つとする帰無仮説に関する尤度比検定の確率値。

図1:属性を含まない推定におけるQALYあたりのWTP

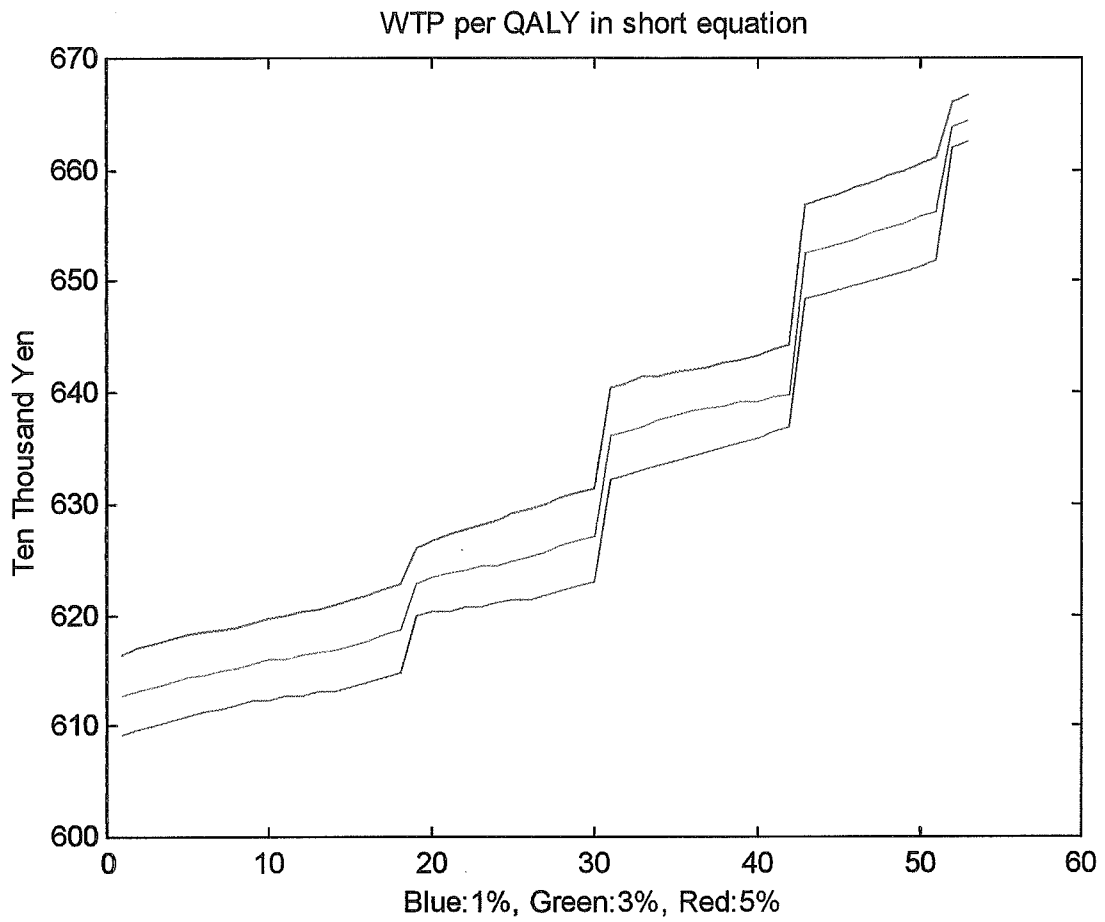
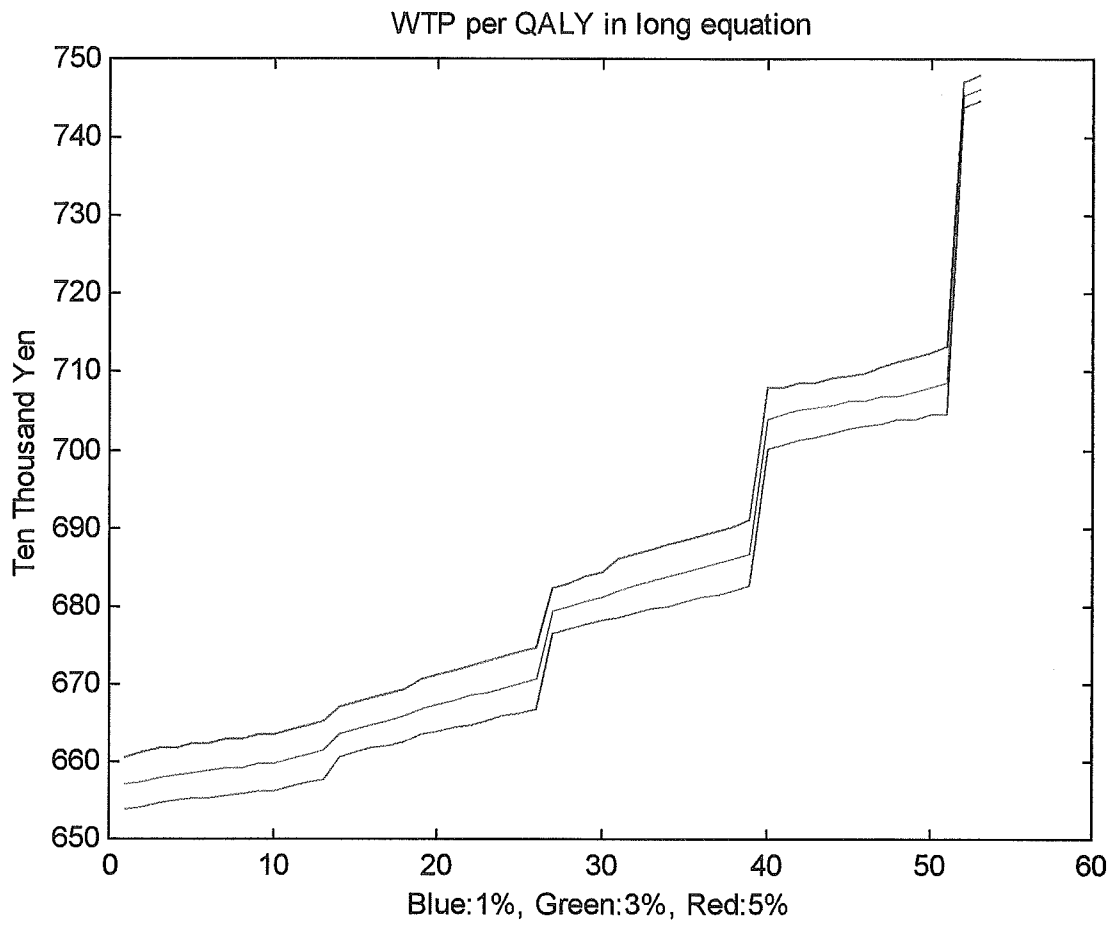


図2:属性を含む推定におけるQALYあたりのWTP



### Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

#### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡部信彦	日本脳炎ワクチン問題:その背景	ワクチン	第55巻 第2号	303-305	2005
Ohkusa.Y, and S.Tamie	Cost-effectiveness analysis and its application for policy evaluation for medicine or public health	Public Policy Review	vol.2, no. 1	45-75	2006
Ohkusa.Y	Policy evaluation for the subsidy for influenza vaccination in elderly	Vaccine	vol.23	2256-2260	2005
Ohkusa Y., K.Taniguchi,et al.	Prediction of Outbreak in Smallpox and Evaluation of Control Measure Policy in Japan, by using Mathematical Model	Journal of Infection and Chemotherapy	vol.11 no.2	71-80	2005
Ohkusa.Y, M.Shigematsu, K.Taniguchi, N.Okabe	An Experimental OTC Surveillance in Japan	MMWR	vol.54,s uppleme nt	47-52	2005
大日康史	パンデミックプランニングの最先端:数学的モデルの政策への応用	季刊インフルエンザ	vol.6, no.1	61-69	2005
大日康史	インフルエンザの流行状況把握システム	季刊インフルエンザ	vol.6, no.1	51-60	2005
大日康史、西村龍夫	Hibワクチン導入の医療経済学	外来小児科	vol.8, no.2	198-200	2005
大日康史、菅原民枝	医療・公衆衛生分野の費用対効果分析	ファイナンシャルレビュー,財務省	2005年7 月	164-195	2005
大日康史、重松美加、谷口清州	2004/05シーズンのインフルエンザ流行のインパクト	病原微生物情報	vol.26,n o.11	7-9	2005.11
後藤励、小林恭、光森健二	マルコフモデルを用いた前立腺がん検診の費用 効果分析ー最適な検診の設計ー	医療経済研究	vol.17	21-41	2005

## IV 研究成果の刊行物・別刷



# 日本脳炎ワクチン問題 その背景

岡部 信彦

国立感染症研究所感染症情報センター

日本ウイルス学会

## トピックス：日本脳炎ワクチン問題

## 3-1. その背景

岡部 信彦

国立感染症研究所感染症情報センター

我が国における日本脳炎は1950年には年間5000名以上の患者が報告されていたが、1992年以来年間10人以下の発生となり現在に至っている。しかし、ブタの血清抗体調査では、依然我が国には日本脳炎ウイルスは常在していることがわかる。我が国に於いて日本脳炎ワクチンは第一種定期接種として行われていたが、平成17(2005)年5月、日本脳炎ワクチン接種後に発したADEM例について厚生労働大臣が健康被害認定を行ったことをきっかけとし、厚生労働省は「厳格な科学的証明はない」としながらも、マウス脳由来ワクチンからよりリスクの低いワクチンに切り替えられるまで、日本脳炎ワクチンの積極的勧奨を差し控える」とした。近年日本脳炎ワクチン接種後に生じたADEM例の被害救済請求例がやや増加したこともその背景にある。また平成17(2005)年7月、現状の日本脳炎の疫学状況、日本脳炎ワクチンの接種状況等から、日本脳炎ワクチンの定期接種を再開した場合には基礎免疫および2期追加接種の必要性はあるが、3期中止は可能であるとの判断を厚生労働省が行った。本文ではこれら日本脳炎ワクチンの最近の動きの背景について述べる。

## 日本脳炎の推移

日本脳炎は、我が国においては1946年から伝染病統計として報告患者数が集計され、1950年には5,196名の患者が報告されている。1960年代前半まで年間2000-4000人の報告数があったが1970年代より激減し、1980年代の年間患者数はおおむね20-40、1992年からは年間10人以下の報告となっている。1999年に「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)」が施行されるにともない日本脳炎は四類感染症全数報告疾患として規定され、感染症発生動向調査(感染症サーベイランス)による患者数の把握が開始された。平成15年11月5日の感染症法改正後も同じく四類感染症全数報告疾患とされている。感染症法に基づいた1991年以降ではこれまでに年間1桁代の発生数となっている。1982年から2003年までの結果を集計すると、日本脳炎患者報告数は九州地方が最も多く、ついで

で近畿地方、関東地方からも患者が報告されている。1982年～1990年は、小児と高齢者の2群で患者発生が認められるのに対して、1991年～2003年の報告では、高齢者群でのみ発生が確認されている。

韓国も日本脳炎ワクチン接種の導入とともに、患者発生は極めて少なくなったが、全世界で毎年35,000～50,000人の日本脳炎患者と10,000人以上の死者が発生している。そのほとんどはアジア地域からの報告であるが、急性脳炎のサーベイランスは不十分である国が多く、またさらにその病原診断が可能である地域は限られており、正確な状況は不明である。WHOなどへの報告など、知られている範囲では中国・タイ・インドシナ半島ことにベトナム・インド大陸などでは多くの日本脳炎の発生がみられる。

国内に於いて患者数は減少したが、ウイルスの感染を受けているブタは北海道・東北地方を除いては数多く、ことに西日本以南ではブタの感染状況は調査対象の80-90%に達している地域が多いことが明らかになっている。また、ヒトの間で日本脳炎として発病はしていないものの、ウイルス感染を受けている不顕性感染者のあることが報告されている。

## 日本脳炎ワクチン

ワクチンの詳細は倉根によって別に述べられるが、我が国では1954年から中山-予研株を用いた日本脳炎ウイルス

## 連絡先

〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1  
 国立感染症研究所感染症情報センター  
 TEL: 03-5285-1111  
 FAX: 03-5285-1129  
 E-mail: okabenob@nih.go.jp

不活化ワクチンが実用化されている。当初、マウス脳内接種によって増殖させた日本脳炎ウイルスを精製後ホルマリンなどで不活化し、これをワクチンとして使用していた。しかし、ウイルス生成後も微量に含まれるマウス脳由来成分によると思われるアレルギー性脳脊髄炎のリスクが報告され、更に高度に精製する技術が1965年から導入され、現在では副反応の低い日本脳炎不活化ワクチンが用いられている。1989年から、中和抗体価の上昇が優れている北京株に変更されている。平成6年の予防接種法改正以降は定期接種として小児に接種が勧奨され、平成17年7月の改正までの接種スケジュールは1期初回生後6カ月以上90カ月未満のものに対して1～4週の間隔で2回（標準的な接種年齢3歳、接種量は3歳未満1回0.25ml、3歳以上1回0.5ml、以下接種量は初回と同様）、1期初回終了後概ね1年をおいて（標準的な接種年齢4歳）追加1回、2期9歳以上13歳未満（標準的な接種年齢小学校4年生）で1回、および3期14歳以上15歳以下（標準的な接種年齢中学2年生）で1回、である。平成15年における我が国の予防接種実施率（接種人数/接種対象人口×100）は、1期初回92.6%、2回89.6%、1期追加75.3%、2期67.6%、3期51.5%である。

### 予防接種副反応の届出

わが国における予防接種副反応に関する届け出システムは、平成6年の予防接種法改正により予防接種後健康状況調査および予防接種後副反応報告として全国規模で実施されている。これらは定期予防接種後に起こった健康状況の変化、副反応を全国的に調査するもので、任意接種のワクチンは含まれていない。またこれらの報告はいずれも健康被害救済と結びつくものではなく、救済措置の給付を申請する場合には、認定手続きを行い、国による審査会を経て、その健康被害に対して救済が行われるかどうか厚生労働大臣によって決定される。

予防接種後健康状況調査は、ポリオ生ワクチンは接種後35日間、BCGは接種後4か月間、日本脳炎ワクチンを含むそれ以外の定期接種ワクチンについては接種後28日間の健康状況が調査されるもので、被接種者または保護者が予防接種を受けたのちに健康状況調査用の往復ハガキに記入して医療機関あるいは市町村に返送してもらう方法で行われている。この調査により、ワクチン接種後によく見られる反応の頻度が明らかとなる。

予防接種後副反応報告は、予防接種との因果関係の有無に関係なく予防接種後に健康状況の変化をきたした場合に、一定の基準に基づいて、接種医、主治医、本人または保護者、自治体等が市町村長に報告するもので、予防接種後健康状況調査よりは比較的重症な症例が報告される。

### 日本脳炎とADEM

日本脳炎ワクチンは、マウス脳を原材料とするその製造

方法から極めて稀ながら、急性散在性脳脊髄炎（Acute disseminated encephalomyelitis: ADEM）を生ずる理論的リスクがある、といわれている。ADEMは、感染症、あるいはワクチン接種を誘因として自己免疫性の機序で発症するのではないかと考えられている、小児に稀に生じる原因不明の炎症性脱髄性疾患である。診断後はステロイドによる治療が行われるが、その予後は比較的良好とされている。最近の全国レベルでの調査（宮崎、多屋、岡部らによる厚生科学研究班の中間報告）では、我が国に於けるADEMの発症頻度は年間50-60例程度、15歳以下の小児人口100万人あたり年間2-3人の発生であると推計されている。宮崎らによる94-95、99-01、01-02年に於けるAND（小児急性神経系疾患）調査では、国内約10地域より59例のADEM（ほとんどは原因不明）の報告があり、発症のピークは6歳前後で、全治19%、軽快66%で死亡例はなかったと報告されている。

先の予防接種後副反応報告によれば、平成6年度からこれまでに21例のADEMの報告がある。平成15年度は6例、平成16年度には3例の報告であり、近年平均数を上回る傾向がある。

一方日本脳炎ワクチン関連で生じた可能性が否定できないとして健康被害が認定され、被害救済の対象となった例（「予防接種と疾病との因果関係について肯定する明確な根拠はないが通常の医学的見地によれば肯定する論拠がある」などとして）は平成元年度以降これまでに14例（うち重症例5例）であり、年間およそ1例以下の認定となる。ただし、この2年間で救済を求めた件数は、6件に増加している。

### 日本脳炎ワクチンに関する行政対応

平成15年度に日本脳炎ワクチン接種後に生じたADEMが6件報告されたことにより、地域性、ロット差等について調査が行われた。これらについて問題点は見られなかったが、日本脳炎の現状とワクチンに関する専門家ヒヤリング会議が厚生労働省により開催された（平成16年7月23日 議事録：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/07/txt/s0723-5.txt>）。この時には、我が国における日本脳炎ワクチン継続の必要性と同時に、ADEMと日本脳炎ワクチンの直接の因果関係は不明であるが、理論的リスクを払拭するためには現在我が国において開発中の組織培養型日本脳炎ワクチンの早期導入が望まれるとの意見が強かった。

そのような背景の中、平成17年5月、疾病・障害認定審査会（予防接種健康被害認定審査会 分科会長・岡部信彦）は、日本脳炎ワクチン接種後に発症が見られた重症ADEM例について、「予防接種と疾病との因果関係について肯定する明確な根拠はないが通常の医学的見地によれば肯定する論拠がある」ので認定が妥当であるとの答申を出し、厚生労働大臣はこの事例について因果関係の認定をした（本

事例は前述の ADEM 認定 14 例の中に含まれる)。これを受け厚生労働省は、これらはいずれも厳格な科学的証明ではないとしながらも、「これは日本脳炎ワクチン接種と健康被害との因果関係を事実上認めるものであり、日本脳炎ワクチンでは 14 例の救済例があり、そのうち、5 例目の重症な事例が認知された状況においては、よりリスクの低いことが期待されるワクチンに切り替えるべきであり、現在のワクチンについては、より慎重を期するため、積極的な接種勧奨を差し控えるべきと判断する」として、平成 17 年 5 月 30 日「現時点では、より慎重を期するため、定期予防接種として現行の日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨は行わないように」との通知を、各市町村に対し行った。

この背景には、薬害の副作用問題で厳格証明のない段階でも予防的措置として手を打つという趣旨の当時の厚生労働大臣答弁（153 - 衆 - 厚生労働委員会 平成 13 年 11 月 16 日）がある。答弁は次のように行われている。「予防的措置として、もし学問的結論が出なかったとしても疑いのあるときにはストップすべきである、その考え方を導入していく以外にない。なぜはっきりしないものをそんなことをするのかという非常に手厳しい御意見のあることも事実である。しかし、それによって障害者を出さない、あるいはまた被害者を出さないということを中心に考えれば、私はやむを得ざることだと思っている」

一方、予防接種に関する検討会（平成 16 年 10 月 15 日第 1 回、現在まで継続中 座長・加藤達夫教授）においては、日本脳炎ワクチンについても検討された（第 7 回検討会 平成 17 年 3 月 23 日）。厚生労働省からは、論点として よ

り安全性の高いワクチン開発の必要性（組織培養ワクチンの導入）、予防接種法の位置づけ（予防接種法一類疾病としての妥当性）、2 期および 3 期の予防接種の見直し（スケジュール変更）が出された（議事録：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/txt/s0323-3.txt>）。

検討会においては、種々の意見が出され、ことに予防接種法上の位置づけおよびスケジュール変更については更なる議論を重ねることが必要であるとされながらも、「ワクチンスケジュールについて、日本脳炎発症防止の観点から現在の接種スケジュールが望ましいとの意見がある一方、日本脳炎はヒトからヒトへの直接伝播ではないこと、患者数が激減していること、3 期の接種率は 50 % 前後に留まっていることなどから、3 期接種を除外して差し支えないとする意見が多数を占めた」とした中間報告書がまとめられた（<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/03/dl/h0331-7a.pdf> 平成 17 年 3 月）。

以上の論議を参考に行政判断をした厚生労働省は、平成 17 年 7 月 29 日公布の予防接種法施行例改正にあたり、「日本脳炎にかかる定期の予防接種の第 3 期予防接種を平成 17 年 7 月 29 日公布の日より廃止する」とした。

#### おわりに

日本脳炎ワクチン問題に関する背景を述べた。筆者自身すべてに納得がいつているわけではないが、問題の流れについて示すため、個人的な意見は控えた。

詳細については、文中に引用したホームページアドレスより資料をダウンロードすることができるので、ご覧いただきたい。