

(総合) 分担研究報告書

マルコフモデルを用いた安全器材の C 型肝炎感染予防における費用効果分析

研究協力者 坂本 史衣 聖路加国際病院医療安全管理室

インフェクションコントロールプラクティショナー

分担研究者 森本 剛 京都大学医学研究科医学教育推進センター 講師

主任研究者 新保 卓郎 国立国際医療センター医療生態学研究所 部長

研究要旨 安全翼状針および静脈留置針の導入は、短期的には費用を要するものの、翼状針の場合、医療従事者一人あたり、従来品が 5,200 円/20.30016QALY であるのに比べ、安全器材は 4,700 円/20.30032QALY となり、安全器材の方が費用が安く、効果が高いという結果が得られ、静脈留置針の場合も、医療従事者一人あたり、従来品が 20,000 円/20.29984QALY であるのに対し、安全器材は 19,000 円/20.3004QALY となり、安全器材のほうが安価で効果が高い結果となった。

これらの結果より、安全器材の利用は長期的には針刺し・切創による C 型肝炎感染予防において安価であり、医療従事者の QALY を改善することが示唆された。

A. 研究目的

抜針直後に針先を覆う機能をもつ鋭利器材(安全器材)は針刺し・切創(以下、針刺し)の発生頻度を減少させ、C型肝炎、B型肝炎、HIVなどの血液媒介病原体による感染を予防することが種々の研究により明らかにされている。しかし、安全器材は従来品に比べ高価であることと、安全器材の使用を義務化する法律等が存在しないため、導入している医療機関は限られているのが現状である。安全器材の費用効果性に関する研究はまだ少なく、針刺し後の検査費用に基づく医療機関の立場からの分析は見られるが、感染から場合により死に至るまでの医療費を含めた長期的な費用効果性の評価や感受性分析はこれまでに行われていない。本研究では、社会の立場より、安

全器材の C 型肝炎予防における費用効果性について検討した。

B. 研究方法

翼状針と静脈留置針の 2 器材について、安全器材を導入した場合としなかった場合の費用と効果を社会の立場より比較した。今回は針刺しによる C 型肝炎の予防という観点から分析を行った。図 1 に示すとおり、医療従事者 1 人あたり年間の針刺しおよび HCV 抗体陽性血液への曝露の有無を分析する決断分析モデルを構築し、肝炎発症後 30 年間の経過を、インターフェロン治療を行ったと仮定して、マルコフモデルで評価した。患者集団における C 型肝炎抗体陽性率、針刺しによる C 型肝炎感染リスクや感染後の各ステージの移行確率、効用値、診

療に関わる費用のデータは文献よりもとめた。間接費用は解析に含めていない。針刺しの確率および針の納入価格は文献で報告されているデータと聖路加国際病院のデータを基に推計した。解析には DATA 4.0 (Treeage Software, Inc., Williamstown, MA) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究はシミュレーションを用いた解析であり、倫理面の影響は皆無である。

C. 研究結果

費用効果分析および一次元感受性分析の結果を表1～4に示す。翼状針の場合、医療従事者一人あたり、従来品が 5,200 円/20.30016QALY であるのに比べ、安全器材は 4,700 円/20.30032QALY となり、安全器材の方が費用が安く、効果が高いという結果が得られた。感受性分析の結果、安全翼状針の導入が優位でなくなるのは、①安全針導入後の針刺し発生頻度の減少率が 46%以下の場合(増分費用効果 460,000 円/QALY)、②患者集団における C 型肝炎抗体陽性率が 7%以下の場合(増分費用効果 1,100,000 円/QALY)、そして③安全針のコストが医療従事者一人あたり 8,200 円/年を上回った場合(増分費用効果 4,800,000 円/QALY)であった。

静脈留置針の場合も、医療従事者一人あたり、従来品が 20,000 円/20.29984QALY であるのに対し、安全器材は 19,000 円/20.3004QALY となり、安全器材のほうが安価で効果が高い結果となった。感受性分析の結果、安全状脈留置針の導入が優位でなくなるのは、①安全針導入後の針刺し発生頻度の減少率が 80%以下の場合(増分費用効果 1,500,000 円/QALY)、②患者集団における C 型肝炎抗体陽性率が 7%以下の場合(増分費用効果 4,400,000 円/QALY)、そして③安全針のコストが医療従事者一人あたり 39,000 円/年を上回った場合(増分費用効果 340,000 円/QALY)であった。

D. 考察

本研究により、安全翼状針および静脈留置針の導入は、短期的には費用を要するものの、長期的には針刺し・切創による C 型肝炎感染予防において安価であり、医療従事者の QALY を改善することが示唆された。

感受性分析からは、安全器材のコストおよび安全器材導入後の針刺し発生頻度が費用効果比に大きく影響することが明らかになった。医療機関に対し安全器材の使用を義務化する法整備等により安全器材の使用量を増やし、針刺し予防策を強化することにより、器材のコストと針刺し発生頻度が減少すれば、安全器材の費用効果が向上すると考えられる。今後は、モデルの精密化と HIV や B 型肝炎予防の観点からの解析が必要である。

E. 結論

安全器材の利用は長期的には針刺し・切創による C 型肝炎感染予防において安価であり、医療従事者の QALY を改善することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) **Numaguchi-Sakamoto F, Morimoto T, and Shimbo T.** Cost-effectiveness of Safety Devices in Preventing Hepatitis C Infection due to Percutaneous Injuries in Japanese Health Care Workers - a Markov Model Analysis. *Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology* 2004 Annual Conference

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

特になし

図1 決断樹およびマルコフモデル

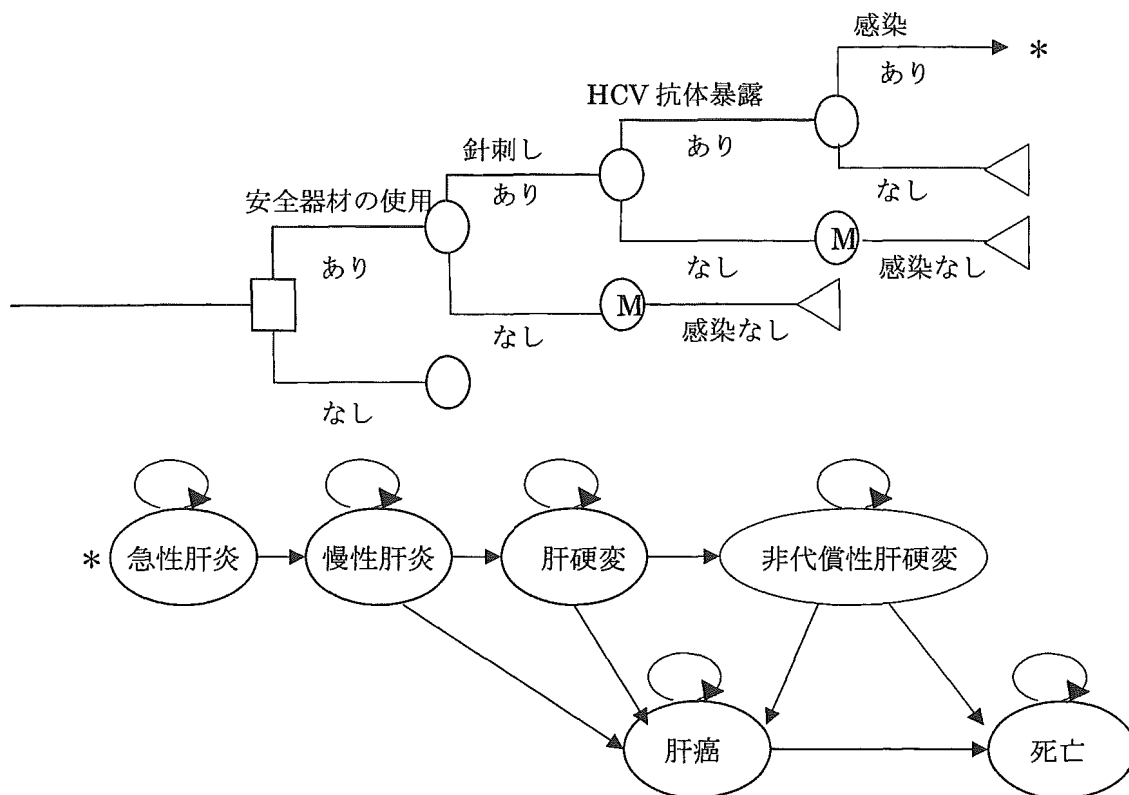


表1 安全翼状針 費用効果分析結果

Strategy	Cost	Eff	Incr C/E
安全器材	¥4,700	20.30032	
従来品	¥5,200	20.30016	(Dominated)

表2 安全静脈留置針 費用効果分析結果

Strategy	Cost	Eff	Incr C/E
安全器材	¥18,900	20.30040	
従来品	¥20,000	20.29984	(Dominated)

表 3 安全翼状針の一次元感受性分析結果

Variable	Baseline	Lower Bound	Upper Bound	Safety device compared with conventional device	
				Incremental Cost-Effectiveness	Cut-Off**
Probability (HCW/year)					
Percutaneous injuries with safe winged-steel needle*	0.010	0.023	0.003	¥461,400	0.014
Percutaneous injuries with conventional winged-steel needle*	0.025	0.013	0.051	¥1,460,300	0.021
Exposure to anti-HCV positive blood	0.100	0.040	0.300	¥1,099,600	0.070
Needlestick→Acute Hepatitis	0.018	0.000	0.100	Dominant	
Acute Hepatitis →Chronic Hepatitis	0.680	0.380	0.790	Dominant	
Chronic Hepatitis→Liver Cirrhosis	0.050	0.012	0.100	Dominant	
Chronic Hepatitis→Hepatocellular Carcinoma	0.017	0.013	0.051	Dominant	
Liver Cirrhosis → Decompensated Liver Cirrhosis	0.039	0.020	0.078	Dominant	
Decompensated Liver Cirrhosis → Death	0.306	0.129	0.395	Dominant	
Liver Cirrhosis → Hepatocellular Carcinoma	0.033	0.001	0.090	Dominant	
Hepatocellular Carcinoma→Death	0.300	0.015	0.600	Dominant	
Utility					
Acute Hepatitis	0.87	0.77	0.97	Dominant	
Chronic Hepatitis	0.80	0.70	0.90	Dominant	
Liver Cirrhosis	0.65	0.55	0.75	Dominant	
Decompensated Liver Cirrhosis	0.50	0.40	0.60	Dominant	
Hepatocellular Carcinoma	0.38	0.28	0.48	Dominant	
Costs(¥)(HCW/year)					
Safe safe winged-steel needle	¥8,600	¥2,900	¥19,000	¥4,775,200	¥8,200
Conventional safe winged-steel needle	¥2,900	¥1,000	¥5,700	Dominant	
Blood tests for postexposure follow up	¥40,600	¥15,200	¥50,700	¥663,600	¥23,100
Acute Hepatitis	¥1,376,200	¥843,300	¥1,538,500	Dominant	
Chronic Hepatitis	¥1,454,200	¥882,300	¥1,694,500	Dominant	
Liver Cirrhosis	¥265,000	¥132,500	¥530,000	Dominant	

Decompensated Liver Cirrhosis	¥2,500,000	¥1,250,000	¥5,000,000	Dominant
Hepatocellular Carcinoma	¥3,180,000	¥1,590,000	¥6,360,000	Dominant
Death	¥1,000,000	¥500,000	¥2,000,000	Dominant
Discount Rate, /year	0.03	0.00	0.07	¥991,200
				0.06

*聖路加国際病院における器材の年間購入数／刺入操作を行う医療従事者数×米国 Virginia 大学病院および Mt.Sinai 病院より報告されている刺入操作 1 万回当たりの針刺し発生率

** Cut-off 値を超過した場合に、安全器材の使用が Dominant ではなくなり、左記の費用効果比となる。

表 4 安全静脈留置針の一次元感受性分析結果

Variable	Baseline	Lower Bound	Upper Bound	Safety device compared with conventional device	
				Maximum Incremental Costs (¥/QALY)	Cut-Off*
Probability (HCW/year)					
Percutaneous injuries with safe I.V. catheter (stylet)	0.004	0.001	0.050	¥1,450,600	0.011
Percutaneous injuries with conventional I.V. catheter (stylet)	0.055	0.028	0.110	¥1,465,000	0.046
Exposure to anti-HCV positive blood	0.100	0.040	0.300	¥4,354,300	0.070
Needlestick→Acute Hepatitis	0.018	0.00	0.100	¥246,800	0.011
Acute Hepatitis →Chronic Hepatitis	0.680	0.380	0.790	¥94,700	0.430
Chronic Hepatitis→Liver Cirrhosis	0.050	0.012	0.100	Dominant	
Chronic Hepatitis→Hepatocellular Carcinoma	0.017	0.013	0.051	Dominant	
Liver Cirrhosis → Decompensated Liver Cirrhosis	0.039	0.020	0.078	Dominant	
Decompensated Liver Cirrhosis → Death	0.306	0.129	0.395	Dominant	
Liver Cirrhosis → Hepatocellular Carcinoma	0.033	0.001	0.090	Dominant	
Hepatocellular Carcinoma→Death	0.300	0.015	0.600	Dominant	
Utility				Dominant	
Acute Hepatitis	0.87	0.77	0.97	Dominant	
Chronic Hepatitis	0.80	0.70	0.90	Dominant	
Liver Cirrhosis	0.65	0.55	0.75	Dominant	
Decompensated Liver Cirrhosis	0.50	0.40	0.60	Dominant	
Hepatocellular Carcinoma	0.38	0.28	0.48	Dominant	
Costs(¥)(HCW/year)					
Safe I.V. catheter (stylet)	¥36,000	¥24,000	¥90,000	¥338,300	¥38,700
Conventional I.V. catheter (stylet)	¥18,000	¥12,000	¥30,000	¥97,500	¥16,000
Blood tests for postexposure follow up	¥40,600	¥15,200	¥50,700	Dominant	
Acute Hepatitis	¥1,376,200	¥843,300	¥1,538,500	Dominant	
Chronic Hepatitis	¥1,454,200	¥882,300	¥1,694,500	Dominant	

Liver Cirrhosis	¥265,000	¥132,500	¥530,000	Dominant
Decompensated Liver Cirrhosis	¥2,500,000	¥1,250,000	¥5,000,000	Dominant
Hepatocellular Carcinoma	¥3,180,000	¥1,590,000	¥6,360,000	Dominant
Death	¥1,000,000	¥500,000	¥2,000,000	Dominant
Discount Rate, /year	0.03	0.00	0.07	¥1,073,100
				0.05

*聖路加国際病院における器材の年間購入数／刺入操作を行う医療従事者数×米国 Virginia 大学病院および Mt.Sinai 病院より報告されている刺入操作 1 万回当たりの針刺し発生率

** Cut-off 値を超過した場合に、安全器材の使用が Dominant ではなくなり、左記の費用効果比となる。

(総合) 分担研究報告書

好中球減少症の患者に対する抗真菌薬投与法の費用効果性に関する研究

分担研究者 森本 剛 京都大学医学研究科医学教育推進センター 講師

研究協力者 野村 恭子 帝京大学医学部公衆衛生学 助手

研究要旨 急性白血病などの疾患のため入院して化学療法を受ける患者においては、基礎疾患そのものよりも、化学療法に伴う好中球減少症によって合併する各種感染症が致命的となり、またその治療に要する医療費も相当である。本研究により、好中球減少症を伴う化学療法を行う患者においては、化学療法と平行して、経口フルコナゾールを予防的に投与することで、期待余命が約 8 ヶ月延長され、それに伴う直接医療費の増加は 500 米ドルであった。この結果より期待余命を 1 年延長するのに要する費用は 652 ドルと計算され、経口フルコナゾールの予防的投与は費用効果的な感染対策であることが示された。深在性真菌感染症の発生率や死亡率の値によっては発熱後に投与するアンフォテリシン B の経静脈投与の方が有効かつ廉価である可能性も示唆された。

これらの研究結果は今後の院内感染対策の費用効果性の検討に役に立つと考えられる。

A. 研究目的

医学の進歩に伴って、新しい抗腫瘍薬が開発され、従来は治療が難しかった急性白血病を含む多くの血液悪性疾患の治療が可能となってきた。しかしながら、抗腫瘍薬を組み合わせた多くの化学療法はその効果の反面、好中球減少症を引き起こすことが多く、その結果患者は易感染状態となる。

したがって、化学療法を成功させるためには易感染状態の患者に対する感染対策が同時に重要となる。易感染状態に発生する細菌感染症に対しては多くの研究が行われ、広域抗菌薬の発熱時における投与の有効性が示唆されているが、抗真菌薬の投与方法については未だ明確な投与方法が確立しておらず、国、施設によって異なることが多い。

あらかじめ抗真菌薬を投与しておいた方が安全であろう、との考えからわが国では抗真菌薬の予防投与が一般的に行われてい

るが、必ず発症するわけではない深在性真菌感染症に対する抗真菌薬の予防投与を化学療法中の全患者に投与することの有効性は明らかでなく、加えてこの治療方針が医療費に与える影響は大きい。

本研究の目的は化学療法のために好中球減少症を併発し、深在性真菌感染症の危険性が高い患者に、最も効果的な抗真菌薬投与方法並びにその費用効果性を検討するものである。

B. 研究方法

研究デザイン

費用効果分析。

効果は期待余命 (life expectancy) を用い年を単位とした。費用は支払者の視点から見た直接医療費とし、単位は米ドルとした。

データソース

化学療法中の好中球減少症の患者における深在性真菌感染症の発生率や死亡率、各抗真菌薬投与法の有効性は MEDLINE を用いたシステマティックレビューの結果に基づいた。感受性分析には過去の報告にあった範囲を用いた。直接医療費は教育病院の血液内科に入院して治療を受けた急性白血病患者のレセプトから薬剤、検査、食事などの項目別に医療費を抽出し、平均値を求めて利用した。(表 1)

抗真菌薬投与法

- 1) 経口フルコナゾールの予防的投与
化学療法開始と同時にフルコナゾール 400mg を経口で投与する
- 2) 経静脈アンフォテリシン B のエンピリカル投与
化学療法中に 38°C以上の発熱があり、広域抗菌薬を投与しても 48 時間以上解熱しない場合に、アンフォテリシン B を経静脈投与する
- 3) 経静脈ミカファンギンの確定診断後投与
化学療法中に 38°C以上の発熱があり、抗原検査や培養で陽性となった段階でミカファンギンを経静脈投与する

対象患者

急性白血病と診断された 40 歳の患者で、初回の緩解導入療法を行う患者。

解析

DATA 4.0 を用い、直接医療費を算出し、抗真菌薬投与法ごとの期待余命及び直接医療費を検討した。変数の変化に伴う結果の差を 1 次元・2 次元感受性分析を行って解析した。

(倫理面への配慮)

本研究はシミュレーションを用いた解析であり、倫理面の影響は皆無である。

C. 研究結果

決断分岐樹を図 1 に示す。

基本解析の結果では、経口フルコナゾールの予防的投与で平均期待余命が 24.08 年と最も長く、経静脈アンフォテリシン B のエンピリカル投与及び経静脈ミカファンギンの確定診断後投与はそれぞれ 23.16 年、23.12 年と約 8 ヶ月間短いことが示された。医療費は逆に、経口フルコナゾールの予防的投与が最も高価で 5,400 米ドルであった。一方経静脈アンフォテリシン B のエンピリカル投与及び経静脈ミカファンギンの確定診断後投与は共に 25,400 米ドルであった。これらの結果より、この結果より期待余命を 1 年延長するのに要する費用が 652 ドルと計算され、経口フルコナゾールの予防的投与は費用効果的な感染対策であることが示された (表 2)。

感受性分析の結果、深在性真菌感染症の発生率が低い場合や深在性真菌感染症による死亡率が高い場合においては、経静脈アンフォテリシン B のエンピリカル投与を行うことで、期待余命が最大になり、かつ医療費が廉価となる (ドミナント) ことが示唆された。それら以外の変数の変化によって経口フルコナゾールの予防的投与の優位性には変わりはなかった。(表 3)。

D. 考察

本研究により、わが国で日常行われている化学療法患者における経口フルコナゾールの予防的投与の有効性が、シミュレーションモデルながらある程度定量的に示された。さらにこの治療方針が全ての対象患者に経口フルコナゾールの費用がかかるというデメリットもそれによって得られる期待余命の延長と比較して費用効果的であることも示唆された。一方で、感受性分析の結果からは、深在性真菌感染症の発生率や死亡率という 2 つの基本的なパラメーターの値によっては有効な治療方針が異なる可能性があることも示唆されており、これらのパラメーターに関するわが国の診療に即したより信頼性の高いデータが求められる。

この研究結果によって、わが国における感染症治療や院内感染対策が、よりエビデンスに基づき、また費用効果性も勘案された形で進められることが期待される。

E. 結論

好中球減少症を伴う化学療法を行う患者においては、化学療法と平行して、経口フルコナゾールを予防的に投与することで、期待余命が約 8 ヶ月延長され、それに伴う直接医療費の増加は 500 米ドルであった。この結果より期待余命を 1 年延長するのに要する費用は 652 ドルと計算され、経口フルコナゾールの予防的投与は費用効果的な感染対策であることが示された。深在性真菌感染症の発生率や死亡率の値によっては発熱後に投与するアンフォテリシン B の経静脈投与の方が有効かつ廉価である可能性も示唆された。

普段行われている様々な院内感染対策に対しても、このように費用効果分析を行うことで、有効性や費用が定量的に評価でき、費用効果性の観点から優先的に行うべき対策を選択することができると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Nomura K, Kawasugi K, Morimoto T.** Cost-effectiveness analysis of antifungal treatment for patients on chemotherapy. *Eur J Cancer Care* 2006;15:44-50.

2. 学会発表

- 1) **森本剛, 野村恭子, 川杉和夫.** 好中球減少症を伴う化学療法中における抗真菌薬治療の費用効果性. **第7回真菌症フォーラム 2006年** 2月18日. 品川プリンスホテル, 東京

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
特になし

表 1 パラメーター

Table 1. Model parameters: Base-Case Values and Ranges used in Sensitivity Analyses

Probability variable	Baseline Value	Range for sensitivity analyses		Data Sources	
		Lower	Upper		
(a) Clinical outcomes					
Prophylactic fluconazole strategy					
Probability of fungal infection	0.076	0.023	0.089	Schaffner & Schaffner 1995 Winston et al 1993 Chandrasekar & Gatny 1994 Egger et al 1995	
Probability of adverse effect	0.019	0.023	0.032		
Death from fungal infection	0.238	0.091	1.000		
Empiric amphotericin B strategy					
Probability of adverse effect	0.147	0.000	0.667	Stein et al 1982 Walshu et al 1999 Walshu et al 1991 Eortic International Antiicrobial Therapy cooperation group 1989 Malik et al 1998 Anaissie et al 1996 Bodey et al 1994 Viscoli et al. 1996 Wolff et.al 2000	
Death from fungal infection	0.269	0.000	0.300		
No prophylaxis strategy					
Probability of fungal infection	0.157	0.028	0.205		Schaffner & Schaffner 1995 Winston et al 1993 Chandrasekar & Gatny 1994 Slavin et al 1995 Rotstein et al 1999
Death from fungal infection	0.285	0.148	1.000		
Micafungin sodium (MCFG)					
Death from fungal infection	0.238	0.000	1.000	Assumption	
Complete remission	0.606	0.358	0.700	Zittoun et al 1995	
Death	0.059	0.052	0.071	Cassileth et al 1998	
(b) Life Expectancies					
Life Expectancy with AML	3	3	4	Miyakawa et al. 1999	
Life expectancy without AML	39	33	43		
(c) Costs (US\$[*])					
Hospitalization	5093	3644	5914	Hospital Sources	
Medical procedures (including chemotherapy)	7542	5394	10600		
Laboratory services	1404	749	1729		
Medication (excluding antifungals)	1053	283	3536		
Nutrition	733	518	972		
Transfusions	8608	1338	16211		
Total of fixed cost	24433	11924	38962		
Antifungal drugs					
Oral fluconazole	884	737	1202		
Empiric amphotericin B	112	94	140		
No prophylaxis	0	0	0		
MCFG	870	444	1295		
Cost associated with death from any cause	6596	2195	16119		

*US\$ indicates dollar in the United States (1US\$=120Yen, March 2003); Baseline value and range for sensitivity analyses are based on weighted average

表 2 基本解析結果

Table 2. Cost-effectiveness of 3 strategies of anti-fungal treatment in a AML patient

Strategy	Cost per patient, US \$	Incremental costs, US \$	Mean life expectancy, years	Incremental effectiveness, YLS*	Incremental cost-effectiveness ratio†
No prophylaxis	25400		23.12		
Empiric amphotericin B	25400	0	23.16	0.04	
Prophylactic fluconazole	25900	600	24.08	0.92	652

*Years of Life Survived (YLS)

†The difference in cost divided by the difference in life expectancy for each strategy compared with the next best strategy.

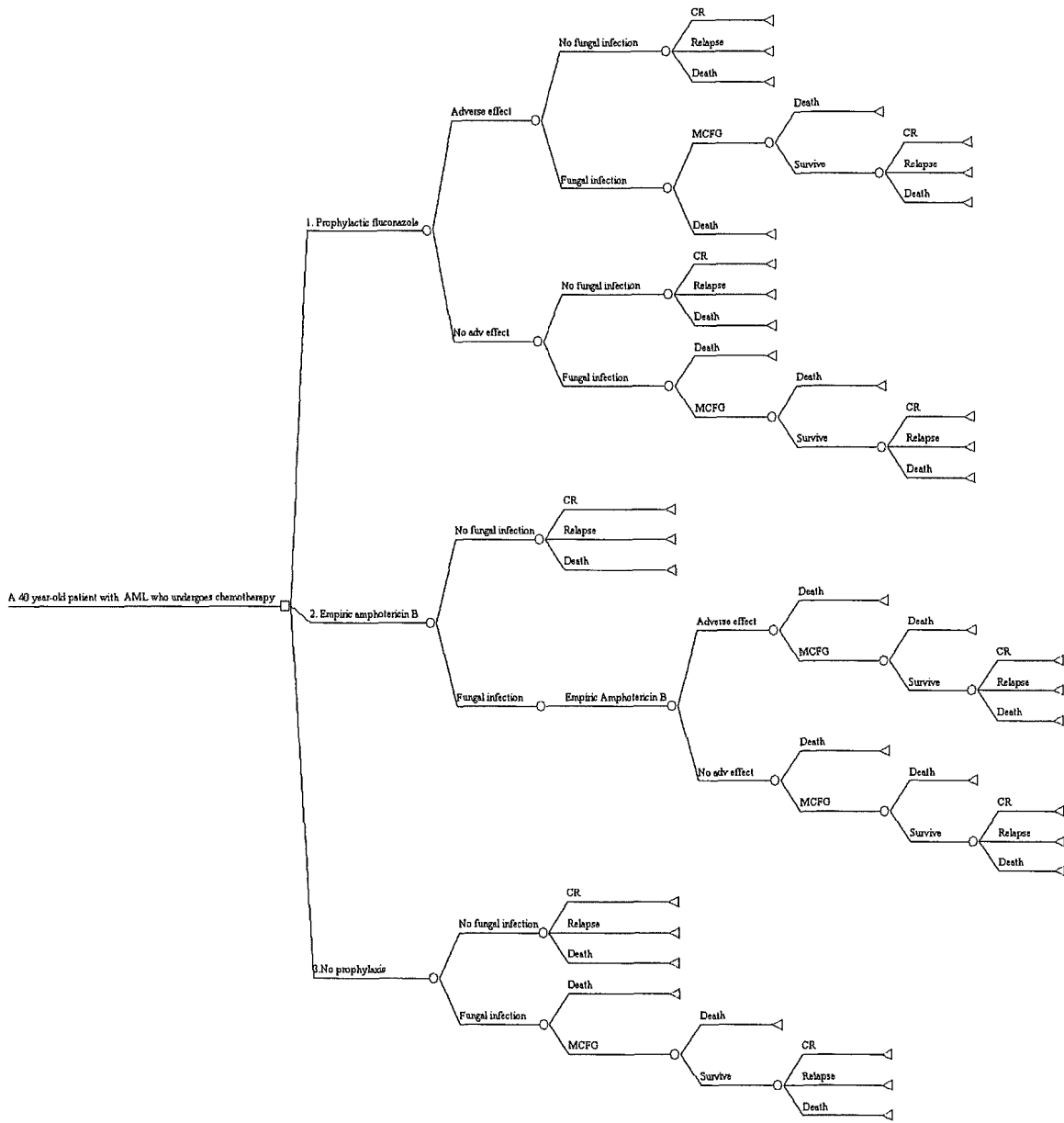
表 3 感受性分析結果

Table 3. Sensitivity Analyses

Variable	Sensitivity Analysis					
	Base-Case Value	Sensitivity Analysis Values	Strategy with the longest life expectancy (US\$ and years)	Strategy with the second longest life expectancy	The effectiveness of fluconazole strategy (years)	Incremental Cost-Effectiveness Ratio of fluconazole, \$/YLS*
Probability of fungal infection						
No prophylaxis	0.157					
		0.028	amphotericin B (\$24,921 and 24.58 years)	No prophylaxis	24.11	Dominated by amphotericin B
		0.205	fluconazole (\$25,539 and 22.62 years)	amphotericin B	—	283
Death from fungal infection						
Prophylactic fluconazo	0.238					
		0.091	fluconazole (\$25,902 and 24.29 years)	amphotericin B	—	468
		1.000	amphotericin B (\$25,371 and 23.15 years)	No prophylaxis	23.00	Dominated by amphotericin B

*Years of Life Survived (YLS)

図 1 決断分岐樹



(総合) 分担研究報告書

1 歳未満の乳児に対するオセルタミビルの安全性に関する研究

分担研究者 森本 剛 京都大学医学研究科医学教育推進センター 講師
研究協力者 岡本 茂 京都大学大学院医学研究科臨床疫学 研究生

研究要旨 わが国ではインフルエンザ脳炎の発症率が諸外国に比べて高く、またインフルエンザ脳炎の患者の多くが 5 歳以下の小児であることから、オセルタミビルは乳児を含めた小児に対しても多く処方されてきた。2003 年に動物実験の結果から 1 歳未満の乳児に対するオセルタミビルの処方を避けるように製造者からの通知があったが、わが国では既に多くの乳児に処方がされていた。本研究の結果、京都市内の 2 教育病院の外来で 1 シーズンにオセルタミビルが処方された 1 歳未満の乳児に脳炎や死亡などの致死性有害事象は認められなかった。このことは、オセルタミビルが必要と考えられる乳児に対して、必要があれば、処方が可能であることを示唆しており、入院中にインフルエンザを発症した乳児に対しても処方が可能であることが示唆され、院内での感染の拡大の阻止に役に立つ可能性が高い。

これらの研究結果は今後の有効な院内感染対策の導入に役に立つと考えられる。

A. 研究目的

インフルエンザは自然に治癒する疾患であるが、インフルエンザを発症した患者が入院することも多く、インフルエンザシーズンにおいては、インフルエンザの院内感染が重要な問題となる。

また、稀ではあるが、脳炎を発症することもあり、その死亡率は 32% と非常に高い。また、わが国ではインフルエンザ脳炎の発症率が諸外国に比べて高く、またインフルエンザ脳炎の患者の多くが 5 歳以下の小児であることが報告されている。

これらの理由から、わが国ではオセルタミビルは乳児を含めた小児に対しても多く処方されてきた。

しかし、オセルタミビルの投与を受けた乳児ラットの脳に 1500 倍ものオセルタミ

ビルが検出され、ラットが死亡することが実験で示されたことから、オセルタミビルの製造者は 1 歳未満の乳児に対するオセルタミビルの処方を避けるように 2003 年に警告通知を出した。

わが国では 2003 年の警告通知の前に、既にオセルタミビルが多くの乳児に処方されており、本研究の目的は過去のデータから 1 歳未満に投与されたオセルタミビルの安全性を評価することである。

B. 研究方法

研究デザイン

ヒストリカルコホート研究。

対象患者

京都市内の 2 中核病院の外来で 2002 年

11月から2003年3月にかけてオセルタミビルが処方された1歳未満の全乳児。

調査方法

対象患者について、オセルタミビル処方時の所見をカルテレビューにて調査した。インフルエンザ脳症は通常1週間以内に発症するため、オセルタミビル処方後1週間以上、脳症の発症や死亡がないことが確認できれば、イベントはなしと判定した。カルテレビューで1週間以降の健康状態が確認できない患者に対しては、電話インタビューを行った。電話インタビューで健康状態が確認できない患者については2回のはがきによる郵送予後調査を行った。

解析

記述統計を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は対象施設の倫理委員会で承認を受けた。介入のないヒストリカルコホート研究であるため、カルテレビューについてはインフォームドコンセントは免除された。電話インタビュー及び郵送予後調査では、口頭もしくは書面でインフォームドコンセントと得た。

患者データは個人が同定されない形で処理され、個人情報保護には厳重に注意を払った。研究終了後に全てのデータを破棄した。

なお、本研究については疫学研究に関する倫理指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号)および臨床研究に関する倫理指針(平成15年厚生労働省告示第255号)に則って施行された。

C. 研究結果

対象研究期間中に103人の1歳未満乳児がオセルタミビルの処方を受けた。そのうち、11ヶ月の男児のフォローアップデータが入手できなかった。

解析対象となった患者背景を表1に示す。

男児が53%と男女比はほぼ同じであり、平均月例は7.5ヶ月であった。初診時の平

均体温は38.9°Cであった。オセルタミビルの平均処方日数は約4日で、体重1kgあたり4mgの処方であった。抗生剤が約20%の患者に同時に投与されていた。

追跡調査が可能であった103人の患者のうち、インフルエンザ脳症が発症したり、死亡した患者は無かった。

D. 考察

本研究により、1歳未満の乳児に対して、オセルタミビルの投与は必ずしも致死的な副作用を引き起こすとは限らないことが示された。

わが国における0歳から4歳の乳幼児におけるインフルエンザの発症率は2000年のデータで10万人あたり26,250人であり、インフルエンザ脳症の発症率は10万人あたり、0.271人である。これらのデータを元に計算すると、インフルエンザを発症した乳幼児におけるインフルエンザ脳症の発症率は0.00001と推定される。本研究でフォローアップデータを入手できなかった1人が万が一、脳症を発症していたとすると、その発症率は0.0097〔95%信頼区間0.0017~0.053〕と推定される。しかし、今回の研究対象となった2病院は地域の小児救急の機関病院であり、脳症を発症した場合に他の医療機関を受診することは考えにくく、おそらくこの値は0に近づくものと考えられる。

2003年にオセルタミビルの製造者が警告通知を出した際に、これまでオセルタミビルを1歳未満の乳児に処方していた小児科医の中には、乳児に対する処方が実質的に禁忌になるのではないかと、との危惧が発生した。それを受けて日本小児科医会が厚生労働省に問い合わせたところ、厚生労働省医薬食品安全局安全対策課からは“リスクとベネフィットを十分考慮し”、“同意を得た上で、慎重に投与すべき”との回答がなされた。本研究は症例数が少なく、結論的な結果ではないが、現在入手できる最大限のデータを提供し、この厚生労働省の回答の一つの根拠になるものと考えられる。

また、院内感染対策の視点で考えれば、

インフルエンザに罹患し、高熱や脱水症状のために入院させる必要のある1歳未満の乳児に対して、慎重にオセルタミビルを投与することで、インフルエンザウイルスの感染性を早期に終結させることで、院内でのインフルエンザの拡大を抑制できる可能性がある。

E. 結論

インフルエンザに対してオセルタミビルを投与されたわが国の1歳未満の乳児103人においては、インフルエンザ脳症や死亡などの重篤な合併症は発生せず、必要であれば、1歳未満の乳児に対してもオセルタミビルが投与可能であることが示された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, Shimakawa T, Fukui T, Morimoto T.** Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:575-576.

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

特になし

表 1 患者背景

Variables	N or mean	% or 95% Confidence
Intervals		
Male	54	53
Age, months	7.5	6.9-8.0
Weight, kg	8.1	7.8-8.4
Ambulatory	102	99
Hospitalization	1	1
Temperature, C°	38.9	38.7-39.0
Oseltamivir		
Duration, days	3.9	3.7-4.2
Dose, mg/kg	4.0	3.9-4.2
Antibiotics		
Use	22	21.4
Not use	81	78.6

感染症流行の周期性

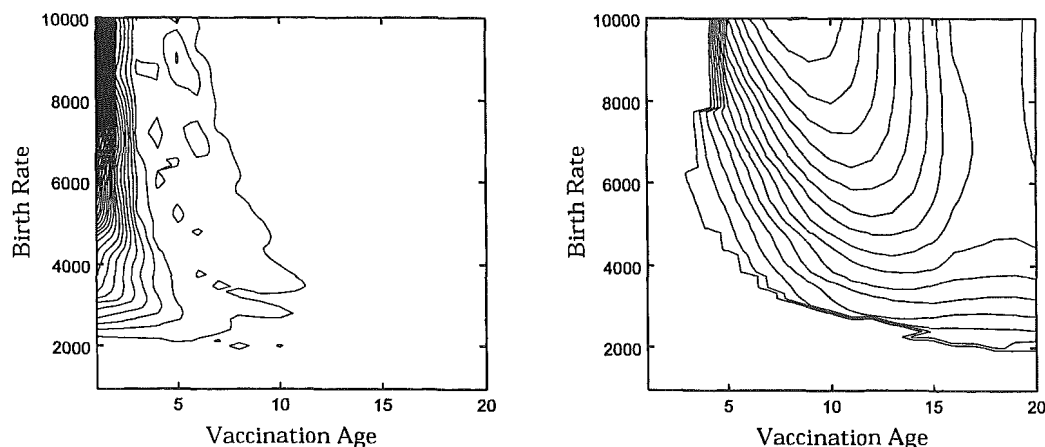
国立国際医療センター研究所 尾又一実、山本健二、新保卓郎

Periodicity of the Epidemic of Infectious Diseases

International Medical Center of Japan

Kazumi Omata, Kenji Yamamoto and Takuro Shimbo

感染症に対するワクチン接種効果と、接種開始後の感染症発生率の周期性を調べるために、Kermack-McKendrick 型のモデルに基づく理論的研究を行った。具体的な感染症として風疹を取上げ、先天性風疹症候群 (CRS: Congenital Rubella Syndrome) の発生率の時間変化を調べた。計算された発生率に対してモード解析を行うと、周波数の大きな振動モード (モード I) と緩やかな減衰モード (モード II) があることがわかる。2つのモードのパワースペクトル強度を、ワクチン接種年齢 b と出生率 x_0 で張られる2次元空間上に等高線で示したものが下図である。この図から、モード I は b が小さい領域で、モード II は b が大きい領域でスペクトル強度が大きくなることがわかる。また、 $x_0 < 2000$ の領域は両モード共にスペクトル強度が小さいが、これはワクチン接種の効果が小さいこと意味しているのではなく、CRSの発生率が急激に減少するため、パワースペクトルの中に現れなくなることを示している。



図：モード I (左図) とモード II (右図) に対するパワースペクトル強度の等高線。