

これより以下の質問は、増田小学校に通っておられるお子様(質問の対象者)のみに関するものです。
全員の方がお答えください。

質問 11 (今回の調査対象期間より前の)平成 20 年 9 月 30 日までに百日咳にかかったことはありますか?
②いいえ、③わからない、不明、の方は、この質問にご回答後に質問 14 にお進みください。

- ①はい
- ②いいえ
- ③わからない、不明

質問 12 ①はい、の方は何歳頃にかかりましたか? (例:2歳の場合、02とお答えください)

□□歳の頃

お子様の百日咳に関連するワクチン接種歴についてお教え下さい。

質問 13 お子様は百日咳成分(P)を含む DPT(三種混合)ワクチンを受けた記録がありますか?(母子手帳などお手持ちの記録を必ずご参照下さい)。⑤接種歴がない、⑥わからない、不明、の方は、この質問で終了となります。

注意: 11 歳時に接種する DT(二種混合)ワクチンは百日咳には関係のないワクチンです!

- ①三種混合ワクチン(DPT)を 4 回(あるいはそれ以上)受けた記録がある。
- ②三種混合ワクチン(DPT)を 3 回受けた記録がある。
- ③三種混合ワクチン(DPT)を 2 回受けた記録がある。
- ④三種混合ワクチン(DPT)を 1 回受けた記録がある。
- ⑤記録上では 1 回も三種混合ワクチン(DPT)を受けていない。
- ⑥記録がない、わからない、不明である。

質問 14 最終接種年齢は何歳ですか。(例:2歳の場合、02とお答えください)

□□歳

(次が最後のページで、質問はインフルエンザの罹患についてです)

以下は、インフルエンザについての質問です。全員の方がお答えください。

質問 15 この秋(2008 年 11 月)以降、お子様はインフルエンザと病院や医院で診断されたことがありますか？

いいえ

はい → 診断された日を教えてください。(□月□□日)

質問 16 お子様以外のご家族でもインフルエンザと診断された方がいましたか。

いなかった

いた(該当されるかたすべてをクリックしてください)

本人以外の子供

母

父

祖父母

その他の成人

質問 17 お子様は、学校で緑茶によるうがいをしましたか？

いいえ

はい → いつから □月□□日頃 1日およそ□回

質問 18 小学生のお子様は、帰宅時や食事の前に手洗いをしますか？(一つのみ)

必ずする だいたいする あまりしない いつもしない わからない

質問 19 お子様は、今秋以降、インフルエンザの予防接種をされましたか？(一つのみ)

①2回受けた。

②1回受けた。

③1回も受けていない。

④わからない、不明である。

ご協力頂き、真に有難うございました。ご不明な点がございましたら、国立感染症研究所感染症情報センター 一砂川富正(すながわ とみまさ: 携帯電話 080-3388-6463)までご連絡いただきますようお願いいたします。

3) 高齢者肺炎分科会

高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと 肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果に関する症例対照研究

研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市緑保健所）
研究分担者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学看護学部）
研究分担者：小島原典子（東京女子医科大学衛生学公衆衛生学講座）
研究分担者：池松 秀之（原土井病院臨床研究部）
研究協力者：近藤 亨子（大阪市立大学医学部公衆衛生学）
研究協力者：中西 洋一（九州大学大学院医学研究院）
研究協力者：藤澤 伸光（聖マリア病院）
共同研究者：田代 英樹（聖マリア病院）
共同研究者：武富 正彦（道海クリニック）
研究協力者：菅 榮（かいせい病院）
共同研究者：吉友 和夫（かいせい病院）

研究要旨

肺炎を予防することは世界有数の高齢社会であるわが国にとって大変意義のあることである。米国疾病管理センターは高齢者に対するワクチン接種の肺炎の予防効果を認め、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種を奨励している。今回、高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果を検証することを目的に全国規模の病院ベースの症例対照研究を開始したので、中間成績の解析結果を報告する。症例26例、対照50例。肺炎に対する性・年齢調整オッズ比は肺炎球菌ワクチン接種（オッズ比1.05、95%信頼区間0.33-3.39）、季節性インフルエンザワクチン接種（オッズ比0.29、95%信頼区間0.09-0.95）、新型インフルエンザワクチン接種（オッズ比0.24、95%信頼区間0.05-1.05）で、季節性インフルエンザワクチン接種は有意に肺炎のリスクを低下させ、新型インフルエンザワクチン接種は肺炎のリスクを低下させる傾向を示した。今後も本研究を継続し、対象者数を増やしてワクチンの効果を検討する予定である。

A. 研究目的

わが国の人口の高齢化は著しく、2005年には20.2%であった65歳以上の高齢者の割合は2015年には26.9%、2025年には30.5%となることが予想され超高齢化が急速に進展している¹⁾。また、肺炎はわが国の死因の4位であり、肺炎で死亡する者は約11万人で、肺炎の死亡率は高齢者で高くなっている¹⁾。このため、肺炎を予防することは高齢社会のわが国にとって大変意義のあることである。

米国疾病管理センターは高齢者に対しワクチン接種の肺炎の予防効果を認め、インフルエンザワクチン²⁾と肺炎球菌ワクチン³⁾の接種を奨励している。

高齢者に対するインフルエンザワクチン接種は発症の予防というよりも重症化の予防であり、肺炎などのインフルエンザ関連の合併症や入院を予防することを目的にしている²⁾。

わが国のインフルエンザワクチン接種は1962年以降、感受性の高い小中学生にインフルエンザワクチン接種を行い、インフルエンザウイルスの増幅の場である学校でのインフルエンザの流行を防ぎ、そこから家庭への持ち込みを防ぐことで社会でのインフルエンザの流行を防ぐという方法をとっていたが、その効果を疑問視する意見があり、1994年には予防接種法の対象疾患から除外された⁴⁾。しかし、高齢者施

設におけるインフルエンザの流行により、ハイリスク者を対象としたワクチン接種を行う必要性が認識され、2001年の改定ではインフルエンザは予防接種法の二類疾病に規定され、ワクチン費用の一部が公費で負担されるようになってきている⁴⁾。

わが国においても、Deguchiらの施設入所高齢者を対象とした研究では、ワクチン接種はインフルエンザ様疾患の発症、入院、死亡に対して予防効果を認めた⁵⁾。一方、Haraらは地域在住高齢者を対象としたコホート研究を行い、インフルエンザワクチン接種の効果を検討した⁶⁾。ワクチン接種はインフルエンザ様症状に対して予防効果を認めたが、検査確定インフルエンザや肺炎による入院や死亡についてはリスクの低下を認めたものの、統計学的に有意な結果を認めることはできなかったと報告している。

肺炎球菌性肺炎はわが国の市中肺炎の20~30%を占め、市中肺炎の原因菌の1位を占めている。わが国では肺炎球菌ワクチンは23価のワクチンがハイリスクグループや高齢者に対して認可されている⁷⁾。米国疾病管理センターでは65歳以下で接種した者については、5年以上経過した場合には再接種を認めており³⁾、わが国でも2009年10月より再接種が認められるようになった。

わが国で肺炎球菌ワクチンの効果をみた研究には松本らの肺炎球菌ワクチンの公費補助を行っている自治体の患者を対象としたアンケート調査⁸⁾があるが、接種者が非接種者に比べ、肺炎で入院した経験のある者の割合が高く、平均年齢が高いという背景は確認できたが、ワクチンの有効性については明らかにすることはできなかった。

インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用による高齢者に対する肺炎や死亡に対する予防効果については、Nicholらの研究⁹⁾やChristensonらの研究¹⁰⁾においてその併用効果が確認されている。

今回、高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果を検証することを目的に、全国規模の病院ベースの症例対照研究を開始したので報告する。

B. 研究方法

1) 研究デザイン：症例対照研究

2) 症例定義：協力医療機関において、医師により新たに肺炎と診断された60歳以上の患者。

除外基準：誤嚥性肺炎と考えられる者、悪性腫瘍を

有する者、経口ステロイドあるいは免疫抑制剤で治療中の者、摘脾の既往を有する者。

3) 対照定義：症例と同一機関を受診した患者。1症例に対し、2対照(呼吸器科1例、呼吸器以外の診療科1例)を選定。Matching conditionは、性、年齢(5歳階級)、外来受診日(症例確認後で直近)とする。

除外基準：悪性腫瘍を有する者、経口ステロイドあるいは免疫抑制剤で治療中の者、摘脾の既往を有する者。

4) 情報収集：所定の調査票により収集する。

①患者情報：医師が記入する。

A. 患者背景(症例と対照)：

- ・生年月、年齢、性別、登録機関、診療科、紹介の有無。
- ・各種呼吸器疾患の保有状況(肺気腫症、慢性気管支炎、肺線維症、その他のCOPD、気管支喘息、結核後遺症など)、免疫抑制剤の使用状況、ステロイド(内服・吸入)の使用状況。

B. 肺炎に関する疾患情報：(症例のみ)

- ・確定診断日、肺炎の定義に関連する項目(発熱、咳嗽、喀痰、胸部X線所見)。
- ・誤嚥性肺炎の有無。
- ・病原診断に関する検査結果(インフルエンザ迅速診断、肺炎球菌の尿中抗原、喀痰・血液培養での肺炎球菌の検出、喀痰グラム染色)。

C. 受診時(診断時)の血液検査結果

(症例と対照)：

(アルブミン、ヘモグロビン)。

②自記式質問票：対象者が記入する。

- ・記入日、年齢。
- ・入所、入院、在宅の状況、6歳未満の同居家族の有無。
- ・喫煙ならびに飲酒習慣。
- ・基礎疾患の保有状況(高血圧、脂質異常症、心臓病、脳出血・脳梗塞・脳卒中、糖尿病、腎疾患など)、在宅酸素療法の有無。

・ADL

自立(独力で外出できる)、ランクA(屋内では自立、介助により外出)、ランクB(屋内でも介助を要する、座位を保つ)、ランクC(一日中ベッド上で暮らす)・肺炎球菌ワクチンの接種時期(1年単位で5年前まで)。

・インフルエンザワクチン接種歴(1シーズン単位で3シーズン前まで)。

(倫理面への配慮)

1) 本研究は大阪市立大学医学部、聖マリア学院大学ならびに各研究参加施設の倫理委員会の倫理委員会の承認を得た。

2) インフォームド・コンセント

研究の趣旨については、文書により担当医が対象者(あるいは代諾者)に説明し、同意については、自記式質問票への回答をもって得られたとした。なお、参加拒否を可能とする配慮については、依頼文書中に明記した。

3) 個人情報の保護

解析に際しては、個人名は一切公表せず、調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。また、調査票は施錠したキャビネットに保管した。

C. 研究結果

症例26名は男性14名、女性12名、対照50名は男性26名、女性24名で、平均年齢は症例79.7歳、対照80.0歳であった。症例群と対照群とで、肺炎球菌ワクチン接種率に差を認めなかった(33.3% vs. 31.8%, $p=0.90$)が、症例群は対照群に比べ、季節性インフルエンザワクチン接種率(25.0% vs. 49.0%, $p=0.05$)と新型インフルエンザワクチン接種率(25.0% vs. 51.5%, $p=0.08$)が低い傾向を示した。表に示すように性年齢補正すると、季節性インフルエンザワクチン接種は有意に肺炎のリスクを低下させ(オッズ比0.29、95%信頼区間0.09–0.95)、新型インフルエンザワクチン接種は肺炎のリスクを低下させる傾向を示した(オッズ比0.24、95%信頼区間0.05–1.05)。

D. 考察

今回の症例対照研究では海外での先行研究^{9,10)}と同様に、インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用による高齢者に対する肺炎や死亡に対する予防効果の検出が期待できる。中間成績の解析結果では肺炎球菌ワクチン接種は肺炎の予防効果を示さなかったが、季節性インフルエンザワクチン接種は肺炎のリスクを有意に低下させ、新型インフルエンザワクチン接種は肺炎のリスクを低下させる傾向を示した。わが国では肺炎球菌ワクチンの再接種が認められていなかった^{7,8)}ので、5年以上経過した例ではその効果が認められなかった可能性がある。今後、症例数を増やして、肺炎球菌ワクチン接種からの年数を含めた検討を行う必要がある。また、今回の肺炎症例に占める肺炎球菌性肺炎の頻度を肺炎に関する疾患情報より確認して、肺炎球菌ワクチンの有効性を検討するかどうかを確認することが課題である。

わが国で最初にインフルエンザワクチン接種に加え、肺炎球菌ワクチン接種の公費補助を行ったのは北海道の旧瀬棚町であるが、公費補助の開始により、国保の老人医療費の減少を認めている¹¹⁾。しかし、この効果にはワクチン接種単独の効果だけではなく、ワクチン接種事業に伴う感染予防教育、健康教育などの効果も含まれていると考えられる。肺炎球菌ワクチンの公費補助が行われている自治体の高齢者入所施設では、面会の家族や出入りの業者にもインフルエンザワクチンの接種を勧めている施設が多かった¹²⁾。積極的に肺炎球菌ワクチン接種事業を行う自治体が増えてきているが、最近では国保診療所のあるような小さな自治体だけでなく、政令指定都市のような大都市でも肺炎球菌ワクチンの公費補助を行うようになっている¹¹⁾。今後は両ワクチンの高齢者肺炎に対する有効性を検証するとともに、その費用対効果についても検討する必要がある。

E. 結論

今回の中間成績の解析結果では肺炎球菌ワクチン接種の肺炎予防効果は認められなかったが、季節性、新型のいずれのインフルエンザワクチン接種も肺炎予防効果を持つ可能性が示唆された。今回は性と年齢の調整しか行っていないので、今後、対象者数を増やして、基礎疾患なども調整したワクチンの効果の検討を行う予定である。

文献

- 1) 厚生統計協会編：2編、衛生の主要指標。厚生指標55(9)：37-78、2008。
- 2) CDC: Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 57(RR-7):1-60, 2008.
- 3) CDC: Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 46(RR-8):1-23, 1997.
- 4) 田代真人、岡田晴恵：インフルエンザワクチン、日本ワクチン学会編、ワクチンの事典、朝倉書店、東京、2004、pp141-155.
- 5) Deguchi Y, Takasugi Y, Nishimura K. Vaccine effectiveness for influenza in the elderly in welfare nursing homes during an influenza A(H3N2) epidemic.

Epidemiol Infect 125 : 393-397, 2000.

- 6) Hara M, Sakamoto T, Tanaka K: Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza-like illness among community-dwelling elderly: population-based cohort study in Japan. Vaccine 24: 5546-51, 2006.
- 7) 松本慶蔵：肺炎球菌ワクチン、日本ワクチン学会編、ワクチンの事典、朝倉書店、東京、2004、pp168-182.
- 8) 松本慶蔵、神谷斎、永井英明、他：肺炎球菌ワクチン接種に公費を助成している自治体における患者を対象としてアンケート調査。化学療法の領域、24(3)：110-122、2008.
- 9) Nichol KL: The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine 17: S91-S93, 1999.
- 10) Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al: Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older; a prospective study. Lancet 357: 1008-1011, 2001.
- 11) 鷺尾昌一、今村桃子、井手三郎、他：肺炎球菌ワクチンの公費補助の目的と背景、全国の自治体の聞き取り調査より。臨床と研究 85(6): 863-866, 2008.
- 12) 鷺尾昌一、大浦麻絵、森満：肺炎球菌ワクチンの公費補助と施設入所高齢者の肺炎、北海道におけるインフルエンザシーズンの調査より。臨床と研究 85(9): 1309-1312, 2008.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木幹三：新型インフルエンザ関連用語解説(1)。在宅ケアの感染対策と消毒7：30-31, 2009
- 2) 鈴木幹三：新型インフルエンザ関連用語解説(2)。在宅ケアの感染対策と消毒7：42-43, 2009
- 3) 鈴木幹三：高齢者入所施設における感染制御。臨床検査53：1322-1326, 2009
- 4) 鈴木幹三、小椋正道、矢野久子：高齢者施設・精神科病院関連施設における感染制御。総論。感染制御JICP5：442-446, 2009
- 5) 鈴木幹三、服部修久、上田耕二、他：高齢者施設・精神科病院関連施設における感染制御。飛沫感染予防策。感染制御JICP5：547-551, 2009

2. 学会発表

- 1) 鈴木幹三：高齢者介護施設での感染対策—特にインフルエンザについて—。第20回日本老年学会東海地方会、パネルディスカッション、名古屋、2009. 10
- 2) 鈴木幹三：新型インフルエンザへの対応—行政的見地から—。第52回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第57回日本化学療法学会西日本支部総会、合同シンポジウム、名古屋、2009. 11

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表. 「肺炎」に対するオッズ比

	症例 n (%)	対照 n (%)	単変量解析		多変量解析†	
			OR (95%CI)*	p値	OR (95%CI)	p値
性別						
男性	14 (54)	26 (52)	1			
女性	12 (46)	24 (48)	0.93 (0.36 - 2.40)	0.879		
年齢(1歳毎)			1.00 (0.94 - 1.05)	0.894		
肺炎球菌ワクチン						
非接種	16 (67)	30 (68)	1		1	
接種	8 (33)	14 (32)	1.07 (0.37 - 3.09)	0.898	1.05 (0.33 - 3.39)	0.932
季節性インフルエンザワクチン						
非接種	18 (75)	25 (51)	1		1	
接種	6 (25)	24 (49)	0.35 (0.12 - 1.02)	0.055	0.29 (0.09 - 0.95)	0.041
新型インフルエンザワクチン						
非接種	12 (75)	16 (48)	1		1	
接種	4 (25)	17 (52)	0.31 (0.08 - 1.18)	0.086	0.24 (0.05 - 1.05)	0.058

* OR = odds ratio, 95% CI = 95% confidence interval

† 調整変数: 性、年齢

4) 費用対効果分科会

肺炎球菌ワクチン接種プログラムにおける費用効果的な選択肢： 自己負担額および対象年齢別の視点から

研究分担者：星 淑玲（筑波大学大学院人間総合研究科保健医療政策学 研究員）
研究協力者：大久保一郎（筑波大学大学院人間総合研究科保健医療政策学 教授）

研究要旨

高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの公費助成接種プログラムを実施する自治体が増加し、自治体間で対象年齢や公費助成額の設定に多様性がみられている。自治体が公費助成肺炎球菌接種プログラムを実施する際にどのようなプログラムデザインが効率的であるかを、経済評価の手法を用いて検討した。2002年から2007年まで公費助成接種を実施した63の自治体に対する全数調査の結果に基づいて、3つの対象年齢（65歳以上、70歳以上、75歳以上）と11の自己負担額（0円から5,000円までの500円ごと）の組み合わせからなる33通りのプログラムについて、費用効果分析を支払い者の視点から行った。余命延長を結果として推計するマルコフモデルは、人口動態統計、およびFujikiら（2007, *J Infect Chemother.*）が報告した肺炎球菌性市中肺炎の致命率、Shapiroら（1991, *JAMA*）とJohnstoneら（2007, *Arch Intern Med.*）が報告した侵襲性肺炎球菌性疾患の罹患または死亡に対する予防効果などを組み合わせて作成した。助成プログラムは開始後5年間継続すると仮定した。アウトカムの指標に救命年（years of life saved）を用いた。その結果、1救命年あたりの増分費用はプログラム間で約740万円から960万円となり、対象年齢が若いほど、自己負担額が低いほど小さい傾向にあった、すなわち、適格者の年令を65歳以上とし、自己負担額を0円としたプログラムが最も効率的であることが示された。

A. 研究目的

我が国において、肺炎は1975年以降継続して死因の第4位を占めている¹⁾。その死亡者の多くは65歳以上の高齢者であり、2006年では高齢者の割合が95%以上であった¹⁾。65歳以上の肺炎による死亡率は、年齢階級が上がるとともに高くなり、特に75～79歳以上の年齢階級で著しく高率となっている¹⁾。肺炎球菌ワクチン（23価莢膜ポリサッカライドワクチン、以下PPVとする）は、65歳以上の高齢者の侵襲性肺炎球菌性肺炎（invasive pneumococcal disease、以下IPDとする）の発症予防に有効であると報告されている^{2, 3)}。

先進国のうち、たとえば、アメリカでは65歳以上の高齢者に占めるPPVの接種者の割合（vaccination coverage）は2005年で63.7%と推定され⁴⁾、「Healthy People 2010」ではこれを90%まで引き上げることを目標としている⁵⁾。カナダでは13の州・準州のうちの11州で、2000年時点で高齢者に対する公費助成接

種プログラムを実施していた⁶⁾。イギリスでは、2003年に80歳以上、2004年に75歳以上、2005年に65歳以上、と接種対象年齢を引き下げてきた⁷⁾。オーストラリア、ドイツなども上記の国々と同様に、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種公費助成プログラムを実施している⁸⁻¹⁰⁾。

一方、わが国では、肺炎球菌性疾患は、予防接種法に基づく一類または二類の対象疾病ではないため、接種は被接種者及び医師の責任と判断によって行われ、行政的には任意接種という位置づけである。そのため、65歳以上の高齢者に対するPPV予防接種の公費助成は、高齢者におけるインフルエンザワクチン接種のように国から各地方自治体へ実施を要請されたものではなく、市町村ごとの判断によって実施されている。2001年度に旧瀬棚町（現せたな町、北海道）が65歳以上の高齢者に対し実施した例が注目され、その後、高齢者に対する公費助成接種を実施する自治体が徐々に増えた。実施経験を持つ自治体は2007年10月まで

で63、2009年10月1日現在で165となった。PPVの公費助成接種の新規実施、または接種年齢の引き下げが多く自治体で議題としてあげられている。

保健医療資源は限られているため、公衆衛生プログラムの経済的効率性を検討することが大切である。そのため、公的なプログラムとして予防接種の実施を検討するには、効率性を踏まえた議論が望ましい。本研究は自治体が高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの予防接種を公費助成で実施する際にどのようなプログラムが効率的であるかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は経済評価の手法の一つである費用効果分析を用いた。マルコフモデルを使用し、そのモデルは我々が2007年に高齢者に対する公費助成接種を実施した63自治体を対象に調査した結果に基づいて構築した¹¹⁾。分析は支払い者(接種者、患者と第三支払い者)の立場から行った。

(プログラム)

3通りの対象年齢と11通りの自己負担額の組み合わせからなる33通りのプログラムを設定した。対象年齢は、現在実施されているプログラムの中で最も多くみられる3つの年齢: 65歳以上、70歳以上、75歳以上を、自己負担額は0円~5,000円までの500円ごとの計11のレベルを用いた。

2001年の予防接種法改正法附則第2条に、実施後5年を目途とした検討規定が盛り込まれたため、本研究は、自治体は上述したプログラムを5年間実施すると仮定した¹²⁾。33通りのプログラムのそれぞれの増分費用効果比(incremental cost-effectiveness ratio; 以下 ICER とする)は下記の式によって求められる。

$$ICER = \frac{Cost_{with_programme} - Cost_{without_programme}}{Effect_{with_programme} - Effect_{without_programme}}$$

(マルコフモデル)

マルコフモデルは4つの健康状態(Health status)、すなわち(1)接種を受けなかった健常者、(2)接種を受けた健常者、(3)IPDによる入院、のち回復する者、(4)IPDによる死亡、(5)IPDによらない死亡、の5つの状態を設定しました(図1)。ここにいう“健常”とは、IPDに罹患していないことを意味する。向こう5年間に適格者(点線に囲まれた者)となる者は基準の年齢に達した時点で随時モデルに入ることを示している。矢印は健康状態から健康状態へ移動する状況

を表す。PPV接種によって発生した副反応が少ないと報告されているため、モデルでは副反応の組み入れを省略した¹³⁾。

プログラムがスタートすると、適格者は自ら向こう3年間に接種を受けるか否かの意思決定を行う。プログラム開始2年目からは、毎年新たに適格者となる者は同様に意思決定を行う。我が国では、現在再接種は認められていないため、接種回数は1回に設定した。

ワクチンの有効期間は5年と報告されている¹⁴⁾ため、時間水平は5年とした。5年目の時点で生存している者はその時点の年齢に応じた平均余命¹⁵⁾まで生きられると仮定した。

(アウトカム)

アウトカムの指標に救命年(years of life saved; 以下 YOLSとする)を用いた。救命年は、我々の調査や二次的データから得た遷移確率で推計される。IPDは急性疾患であり、モデルには慢性的な健康状態が含まれていないことから、アウトカムの指標として「質を調整した生存年(quality-adjusted life-years; 以下 QALYとする)」の使用は考慮しなかった。

(接種率)

「接種を受けなかった健常者」と「接種を受けた健常者」の遷移確率は我々の調査結果で観察された接種率から求めた式で計算した。

$$\text{接種率}(R) = -0.00009P + 0.05207T + 0.47787$$

Pは自己負担額の水準、Tはプログラム開始後の年数(1年目=1、2年目=2、3年目=3)。年齢分布に比例して接種率の調整を行った。85歳以上の者に対し、医師はワクチン効果が期待できないと説明し接種を勧めないと仮定する。適格者から「接種を受けた健常者」への遷移確率(PHV+)は適格になった年数と自己負担額の水準によって変化する(表1)。

適格者になったが、接種を受けなかった者、すなわち、「接種を受けない健常者」への遷移確率PHV-は“1 - PHV+”となる。

助成プログラムを利用しない自主接種者はいないと仮定した。

(罹患率と致命率)

「接種を受けなかった健常者」から「IPDによる入院、のち回復する者」および「IPDによる死亡」へのそれぞれの遷移確率は、すなわち、接種を受けなかった者のIPDの年間罹患率(annual incidence rate)と致命率(case fatality rate)である。この2つの確率に関して、国内では報告がないため、本研究は大石¹⁶⁾

が提言した方法を参考に推定を行った。大石は下記の式を用いて市中肺炎球菌性肺炎の罹患率 (ISPP) を下記のように求めた：

$$ISPP = SSPP/CAP \times MP / ASPP$$

うち、SSPP/CAPは市中肺炎(CAP)に占めるSPPの割合、MPは肺炎の年間死亡率、ASPPはCAPの致命率である。この式を下記のようにさらに拡大し、接種を受けなかった健常者のIPDの年間罹患率(IIPD)を求めた：

$$IIPD = SIPD/SPP \times ISPP$$

うち、SIPD/SPPはSPPが原因の市中肺炎のうちIPDになる割合、ISPPは大石法で求めた市中肺炎球菌性肺炎の罹患率である。

マルコフモデルの1サイクルは1年としたため、その他の健康状態の遷移確率は以下の式によって求めた：

$$PcIPD = IIPD \times (1 - AIPD)$$

$$PfIPD = IIPD \times AIPD$$

うち、PcIPDは「接種を受けなかった健常者」から「IPDによる入院、のち回復する者」への遷移確率で、AIPDはIPDの致命率で、PfIPDは「接種を受けなかった健常者」から「IPDによる死亡」への遷移確率であった。

表2は年齢階級別IPD罹患率およびIPDの致命率を示している。罹患率を求めるに用いたSSPP/CAP、0.387、はIshida et al.(2004)¹⁷⁾から、MP、10万人当たり42.9(65-69歳)、100.1(70-74歳)、247.6(75-79歳)、565.5(80-84歳)、1216.3(85-89歳)は人口動態統計¹⁾から、ASPP、0.0300(65-69歳)、0.0870(70-79歳)、0.1890(80-89歳)はFujikiら(2007)¹⁸⁾から、そしてSIPD/SPP、0.0263、は大石(2005)¹⁶⁾から、AIPD、0.175(65-89歳)は坂口ら(2007)¹⁹⁾から引用した。

(ワクチン効果)

「接種を受けた健常者」から「IPD入院、のちに回復する者」へ、または「IPDによる死亡」への遷移確率はIPDの罹患率と致命率にワクチン効果を加えて算出した。ワクチンはワクチンに含まれる23血清タイプが関連するIPDにのみ効果を示したため、ワクチン効果はさらに85.4%(23の血清タイプ菌のSPPに占める割合)²⁰⁾を乗じた。罹患率の減少効果はShapiro et al.(1991)¹⁴⁾から引用した。ワクチンの死亡減少効果はJohnstoneら(2007)²¹⁾の報告、PPV接種を受けたIPD患者はICUに収容されるほどの重症化に発展しない、に基づいて100%と仮定した。割引率は3%を用いた²²⁾。

(費用)

本研究は支払者の立場から分析を行うため、費用の範囲は接種者、患者および第三支払い者が支払う直接医療費(接種費用およびIPDを治療するための医療費の合計)を計上した。予防接種は既存の保健医療システムの枠内で提供されているため、接種費用は接種者が接種を受ける際の接種費用(すなわち、個人負担額と公的助成額の合計費用である)とする。1接種あたりの費用7,100は我々の調査結果であった¹¹⁾。1人当たりのIPDの医療費は、1日あたりの入院費用と平均入院日数から求めた。1日当たりの入院費用26,300円は2006年の社会医療行為別診療調²³⁾査の肺炎の「入院×老人医療」の総点数と診療実日数から求めた。平均入院日数は、接種を受けなかった患者が29日^{16,24)}で、接種を受けた患者が27日^{25,26)}、死亡した患者が38日と仮定した¹⁸⁾。割引率は3%を用いた²²⁾。

(ICERの推定方法)

効果、費用およびICERを算出する方法には「決定論的推計(Deterministic estimation)」と「確率論的推計(Probabilistic estimation)」の2つがある。前者ではイベントの平均的な発生頻度が、後者ではイベント発生の確率分布が使用される。本研究では各種確率の不確実性を加味できる後者を用いた。

ワクチンの死亡減少効果に一様分布(uniform distribution)を、その他の遷移確率と費用データに二等辺三角分布(triangle distribution)を用いて、1,000回のモンテカルロ・シミュレーション(Monte Carlo simulation)^{脚注}を行った。シミュレーションに必要な各パラメーターの上限値と下限値(表1, 2)は、ワクチンの死亡減少効果の100%-0%を除いて、その他の遷移確率と費用データはすべて「点推定値730%」を用いた。シミュレーションの結果は、(1)増分費用の、増分効果の、ICERの中央値およびそれぞれの2.5 percentile、97.5 percentile(表3)、(2)ICER分布確率累積曲線(図2)を用いて示す。割引率は3%に固定した。

脚注 モンテカルロシミュレーション：起こりうる全てのパラメーターの組合せにより検討する手法である。シミュレーションに投入するパラメーターの範囲(range)および分布(distribution)を定義し、コンピューター上で乱数を発生させ、確率分布からランダムに1セットずつのパラメーターの値を抽出し、費用効果比を計算する。この操作を繰り返し行い、得られた測定値からICERの分布を推定する。結果はICERの累積確率分布曲線に表示されるため、起こりうるICERの値の範囲や、その発生確率を分析することができる。

C. 研究結果

33のプログラムをそれぞれ「プログラムなし」と比較した結果(適格者1人当たりの増分費用、増分効果、およびICERs)を表3に示す。すべてのプログラムは“cost more and gain more”であった。

適格者1人当たりの増分費用の中央値の幅は¥881(75歳以上、自己負担額5,000円)～¥4,023(65歳以上、自己負担額0円)であった。同じ対象年齢のプログラムの増分費用は自己負担額が小さいほど大きい。同じ自己負担額のプログラムの増分費用は対象年齢が大きいほど小さい。

適格者1人当たりの増分効果の中央値の幅は0.000095 YOLS(75歳以上、自己負担額5,000円)～0.000556 YOLS(65歳以上、自己負担額0円)であった。同じ対象年齢のプログラムの増分効果は自己負担額が小さいほど大きい。同じ自己負担額のプログラムの増分効果は対象年齢が大きいほど小さい。

ICERの中央値の幅は¥7,434,517/YOLS(65歳以上、自己負担額0円)～¥9,607,345/YOLS(75歳以上、自己負担額5,000円)であった。同じ対象年齢のプログラムのICERは自己負担額が小さいほど小さい。同じ自己負担額のプログラムのICERは対象年齢が大きいほど大きい。

図2は二本の費用効果受け入れ可能曲線(cost-effectiveness acceptability curves、以下CEACとする)を示す。実線は65歳以上を対象とし、自己負担額が0円のプログラムの、点線は75歳以上を対象者とし、自己負担額が5,000円のプログラムのCEACである。残りの31のプログラムのCEACはこの二本の曲線の間にあるため、図から省略した。1救命年に対する支払意思額(willingness to pay、以下WTPとする)が500万円の場合、これらのプログラムが費用効果的に優れると言える確率は1%(75歳以上、自己負担額5,000円)～9%(65歳以上、自己負担額0円)；同1000万円の場合は55%～79%；1500万円の場合は88%～96%；2000万円の場合は97%～100%であった。

D. 考察

本研究は、PPV公費助成接種プログラムを実施する際に考えられる3つの対象年齢(65歳以上、70歳以上、75歳以上)と11の自己負担額(0円から5,000円までの500円ごと)によって組み合わせた33通りのプログラムについて費用効果分析を行った。

確率論的推定では、「プログラムなし」に比べ、

33のプログラムはすべて“cost more, gain more”の結果であった。ICERの中央値の幅は¥7,434,517/YOLS～¥9,607,345/YOLSであった。我が国では公衆衛生プログラムの経済評価におけるICERの解釈に関する判断基準、すなわちWTPについての報告がないが、Shiroiwaら(2009)²⁷⁾は医療介入のWTPは1QALY当たり500万円と報告している。この値は米国でよく用いる1QALY当たり50,000ドル²³⁾に近似している(US\$1=¥100)。これとは別に、米国のワクチン開発プライオリティ委員会(Committee to Study Priority for Vaccine Development)は社会的立場からワクチンの開発および使用に対する経済評価を行い、またはランク付けを行った際にICERを用いて費用効果分析を4つのレベルに分けることを提案している。1QALYあたり10,000～100,000ドル(約1,000,000～10,000,000円)は3つ目のレベル“favourable”とされている²⁸⁾。IPDは急性疾患であるため、アウトカムの測定にQALYやYOLSのいずれを用いても結果に大きく変化しないと考えられることから、本研究のICERの中央値は、Shiroiwaら(2009)²⁷⁾の1QALY当たり500万円の基準を上回った結果となったが、1,000万円を基準とした場合、33のプログラムは“favourable”と言える確率は55%から79%の間にある。このことから我が国における高齢者に対するPPVの公費助成接種プログラムは医療経済の視点からみれば“費用に見合う価値がある(value for money)”と考えられる。また、対象年齢が若いほどと自己負担額が低いほどICERが小さいという結果は、適格者の年齢を65歳以上とし、自己負担額を0円としたプログラムが最も効率的であることを示唆している。モデルに用いた遷移確率や費用データに含まれる不確実性は、本研究で用いた確率論的推定にすべて含まれているため、以上の結論の頑健性については肯定的と考える。

海外では高齢者に対するPPV予防接種に関する経済評価が報告されている²⁹⁻³⁴⁾。保健医療システムが異なるため、国際間の経済評価の結果の比較には注意を払う必要がある。米国の経済モデルでは、接種は費用節約的(Cost-saving)になる²⁹⁾、西ヨーロッパの経済モデルでは接種は費用効果に優れると報告している³⁰⁻³³⁾。しかし、これら研究の接種率はいずれも100%と仮定されている。イギリスからの研究³⁴⁾ではインフルエンザと同時にPPV接種を行った場合のプログラムを評価したが、用いた接種率もやはり100%であった。

一方、我々のモデルはこれらの海外の先行研究と異なり、自己負担額による接種率の変化をモデルに組み入れた。公衆衛生政策としての予防接種プログラムを考える意思決定者が直面する問題に対し、我々の研究結果はより有用であると考えられる。しかし、厳しい予算制限がある限り、意思決定は経済評価の結果のみで決められることではない。本研究で得られた結果では、対象年齢を65歳以上、自己負担額を0円のプログラムが最も高い接種率が期待できる一方、助成金の総額が最も大きくなる。これはすなわち、効率性と予算への影響の間にトレードオフの関係を示唆している。意思決定者にとって、バジェット・インパに関する分析(budget impact analysis)が待たされる。

本研究には以下の限界が考えられる。(1)国内ではPPVのIPD罹患減少効果と死亡減少効果のエビデンスがないため、これらのデータは米国の論文^{14,21)}からの援用であった。ワクチン効果は保健医療制度や人種的な要素の相違により異なることが考えられる。(2)アウトカムを求める際に必要であるIPDの罹患率と致命率は、CAPの致命率、CAPに占めるSPPの割合、およびSPPに占めるIPDの割合などから間接的に推定したものである。これらのデータはすべて国内の研究によって報告された結果であるが、不確実性の存在は否めない。(3)1日当たりのIPDの入院治療費は社会保険診療行為別の「肺炎」の治療費を用いたこと。これらの限界はあるものの、本研究はできる限り、現時点で入手可能な最適データをモデル用い、かつ、確率論的推定を用いてICERを推定したため、これらの限界による影響は最低限に抑えられたと考える。

E. 結論

我が国において、高齢者に対しての肺炎球菌ワクチンの公費助成接種プログラムは概ね費用に見合う価値がると言える。予算が許せば、対象者年齢を低くし自己負担額を少なくすることによって、その効率性が一層好ましくなる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

星淑玲、近藤正英、大久保一郎：高齢者に対する公費助成肺炎球菌ワクチン接種の費用効果分析(第二報)。
日本公衆衛生学会総会抄録集68: 557.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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) 厚生労働省. 平成18年人口動態統計. 東京: 厚生統計協会; 2008.
- 2) Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine* 2004;22:927-946.
- 3) Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD000422.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza and pneumococcal vaccination coverage among persons aged ≥ 65 years-United States, 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:1065-8.
- 5) U.S. Department of Health and Human Services. *Healthy People 2010: Understanding and improving health.* 2nd ed. Washington DC: U.S. Government Printing Office, 2000.
- 6) Squires SG, Pelletier L. Publicly-funded influenza and pneumococcal immunization programs in Canada: a progress report. *Can Commun Dis Rep* 2000; 26:141-8.
- 7) Department of Health and Health Protection Agency. *Annual pneumococcal polysaccharide vaccine uptake report in 65 years old and over for England June 2008.* London: Department of Health, 2008.
- 8) National Health and Medical Research Council. *The Australian immunization handbook.* 9th ed. Canberra: Australian Government Publishing Services, 2008.
- 9) Pebody RG, Leino T, Nohynek H, Hellenbrand W, Salmaso S, Ruutu P. Pneumococcal vaccination policy in Europe. *Euro Surveill* 2005; 10:174-8.
- 10) Samson SI, M使ard Y. Overview of vaccination policies for the elderly in Western European countries. *Aging Clin Exp Res* 2009; 21:210-5.
- 11) 星淑玲, 近藤正英, 大久保一郎. 公費助成肺炎球菌ワクチン接種の費用および接種率に関する調査.

- 日本公衆衛生雑誌. (in press)
- 12) Preventive Vaccination Law, Supplementary Provisions, Extract, Pub. L. No. 116, Article 2 (November 7, 2001).
 - 13) Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:2666-77.
 - 14) Shapiro ED, Berg AT, Australian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325:1453-1458.
 - 15) 厚生労働省. 第20回生命表. 東京: 厚生統計協会; 2007.
 - 16) 大石和徳. 肺炎球菌性肺炎とその対策. *臨牀と研究* 2005; 82:1983-6.
 - 17) Ishida T, Hashimoto M, Arita M, Tojo Y, Tachibana H, Jinnai M. A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for *Streptococcus pneumoniae* in a community-acquired pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology. *J Infect Chemother* 2004; 10:359-63.
 - 18) Fujiki R, Kawayama T, Ueyama T, Ichiki M, Aizawa H. The risk factors for mortality of community-acquired pneumonia in Japan. *J Infect Chemother* 2007; 13:157-65.
 - 19) 坂口才, 石田直, 有田真知子, 他. 当院における菌血症を呈した市中肺炎の検討. *倉敷中央病院年報* 2007; 69:37-42.
 - 20) Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 2009; 19:1-8.
 - 21) Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007; 167:1938-43.
 - 22) Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996.
 - 23) 厚生労働省. 社会医療診療行為別調査2007. 東京: 厚生統計協会; 2009.
 - 24) Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, et al. Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology* 2006; 11:429-36.
 - 25) Mykietiuik A, Carratala J, Dominguez A, et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:457-62.
 - 26) Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Ortvist A. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004; 23:363-8.
 - 27) Shiroiwa 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* 2009 Apr 20. [Epub ahead of print].
 - 28) Committee to Study Priorities for Vaccine Development, Division of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine. *Vaccine for the 21st century: a tool for decision making*. Washington DC: National Academy Press, 2000.
 - 29) Sisk JE, Moskowitz AJ, Whang W, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997; 278:1333-9. Erratum in: *JAMA* 2000; 283:341.
 - 30) Ament A, Baltussen R, Duru G, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 Western European countries. *Clin Infect Dis* 2000; 31:444-50.
 - 31) Evers SM, Ament AJ, Colombo GL, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:531-40.
 - 32) Postma MJ, Heijnen ML, Jager JC. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination for elderly individuals in The Netherlands. *Pharmacoeconomics* 2001; 19:215-22.
 - 33) Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales. *Eur J Epidemiol* 2004; 19:365-75.
 - 34) Mangtani P, Roberts JA, Hall AJ, Cutts FT. An economic analysis of a pneumococcal vaccine programme in people aged over 64 years in a developed country setting. *Int J Epidemiol* 2005; 34:565-74.

Table 1 Transition probabilities to 'healthy with vaccination'

Transition		Range tested in sensitivity analysis				
1st year after the entitlement: ('healthy person not yet entitled to subsidy') to 'healthy with vaccination'						
		Age group				
		65-69	70-74	75-79	80-84	
	5,000	0.0965	0.0852	0.0685	0.0476	
	4,500	0.1514	0.1337	0.1075	0.0747	
	4,000	0.2064	0.1823	0.1465	0.1018	
	3,834	0.2247	0.1985	0.1595	0.1108	
Level	3,500	0.2613	0.2308	0.1855	0.1289	
of	3,000	0.3163	0.2794	0.2245	0.1560	
co-payment	2,500	0.3712	0.3279	0.2635	0.1831	±30%
(¥)	2,000	0.4262	0.3764	0.3025	0.2102	
	1,500	0.4824	0.4261	0.3424	0.2379	
	1,000	0.5373	0.4746	0.3814	0.2650	
	500	0.5923	0.5231	0.4204	0.2921	
	0	0.6472	0.5717	0.4595	0.3192	
2nd and 3rd year after the entitlement: 'healthy without vaccination' to 'healthy with vaccination'						
		Age group				
		65-69	70-74	75-79	80-84	
		0.0635	0.0561	0.0451	0.0313	±30%

Table 2 Assumptions used in Markov Model

Assumption	Range tested in sensitivity analysis		Source				
Annual incidence rate of IPD (per 100,000 population)							
		Age group					
	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89		
	14.6	11.7	29.0	30.5	65.5	±30%	1,16-19
Case fatality rate of IPD (%)							
					17.5	±30%	19
Share of 23-valent serotypes among SPP (%)							
					85.4	±30%	20
Reduction of incidence rate of IPD by vaccination (%)							
		Age group					
	Years after vaccination	65-74	75-84				
	0-2	80	67				
	3-5	71	0				
				±30%	14		
Reduced case fatality rate of IPD by vaccination (%)							
				0	No reduction		21
Cost of one vaccine shot (¥)							
				7,100	±30%		11
Daily cost of treating IPD in hospital (¥)							
				26,300	±30%		23
Average length of hospital stay for treating IPD (day)							
				29	±30%		16,24
				27	±30%		25,26
				38	±30%		18
Discount rate (%)							
				3	0-5		22

Table 3 Results of base-case analyses and probabilistic sensitivity analyses

Age criterion	Design of programme Level of co-payment (¥)	Base-case analysis			Probabilistic sensitivity analysis		
		Incremental cost		ICER	Incremental effect		ICER
		Incremental cost (¥)	Incremental effect (YOLS)	ICER (¥/YOLS)	Median (2.5th & 97.5th percentile)	Median (2.5th & 97.5th percentile) (YOLS)	Median (2.5th & 97.5th percentile) (¥/YOLS)
65 or over	5,000	1,150	0.000207	5,557,751	1,154 (1,068 1,242)	0.000140 (0.000063 0.000235)	8,425,356 (4,947,993 18,235,596)
	4,500	1,435	0.000269	5,334,513	1,438 (1,320 1,557)	0.000181 (0.000083 0.000304)	8,144,741 (4,708,406 17,859,322)
	4,000	1,720	0.000332	5,180,397	1,723 (1,569 1,878)	0.000223 (0.000099 0.000373)	7,916,758 (4,577,286 17,291,480)
	3,834	1,815	0.000353	5,140,960	1,821 (1,656 1,983)	0.000238 (0.000108 0.000406)	7,858,815 (4,551,309 17,091,711)
	3,500	2,004	0.000395	5,074,485	2,006 (1,819 2,185)	0.000264 (0.000120 0.000450)	7,799,347 (4,488,283 17,019,337)
	3,000	2,289	0.000458	4,998,536	2,302 (2,084 2,524)	0.000307 (0.000135 0.000529)	7,672,839 (4,386,365 16,968,182)
	2,500	2,574	0.000520	4,949,729	2,571 (2,362 2,779)	0.000356 (0.000157 0.000614)	7,600,266 (4,370,019 16,656,067)
	2,000	2,859	0.000583	4,903,235	2,871 (2,562 3,160)	0.000390 (0.000176 0.000677)	7,573,129 (4,325,503 16,481,178)
	1,500	3,150	0.000658	4,787,029	3,150 (2,822 3,490)	0.000430 (0.000193 0.000744)	7,503,165 (4,292,533 16,394,136)
	1,000	3,434	0.000710	4,837,176	3,442 (3,077 3,815)	0.000473 (0.000210 0.000798)	7,481,469 (4,264,920 16,409,057)
500	3,719	0.000773	4,811,428	3,687 (3,306 4,058)	0.000508 (0.000219 0.000883)	7,449,866 (4,264,364 16,509,448)	
0	4,004	0.000836	4,789,454	4,023 (3,582 4,472)	0.000556 (0.000247 0.000943)	7,434,517 (4,248,411 16,439,610)	
70 or over	5,000	1,036	0.000187	5,538,434	1,037 (946 1,127)	0.000126 (0.000058 0.000213)	8,438,022 (4,758,606 20,253,865)
	4,500	1,296	0.000244	5,313,089	1,297 (1,164 1,425)	0.000162 (0.000072 0.000273)	8,189,817 (4,926,040 18,281,251)
	4,000	1,557	0.000299	5,208,588	1,555 (1,384 1,714)	0.000198 (0.000086 0.000339)	8,045,167 (4,747,545 17,757,926)
	3,834	1,644	0.000318	5,170,772	1,647 (1,471 1,810)	0.000211 (0.000093 0.000364)	8,033,014 (4,654,740 17,588,376)
	3,500	1,818	0.000355	5,121,336	1,813 (1,625 2,000)	0.000234 (0.000103 0.000407)	7,929,479 (4,593,790 17,604,668)
	3,000	2,079	0.000410	5,070,850	2,084 (1,843 2,310)	0.000272 (0.000116 0.000473)	7,875,284 (4,562,523 17,462,360)
	2,500	2,340	0.000466	5,020,934	2,337 (2,073 2,601)	0.000307 (0.000134 0.000532)	7,800,882 (4,474,251 17,603,809)
	2,000	2,600	0.000521	4,991,289	2,601 (2,284 2,917)	0.000343 (0.000148 0.000601)	7,781,549 (4,443,508 17,441,685)
	1,500	2,867	0.000578	4,960,830	2,853 (2,510 3,200)	0.000378 (0.000167 0.000653)	7,725,255 (4,442,680 17,266,638)
	1,000	3,128	0.000634	4,933,858	3,129 (2,757 3,529)	0.000417 (0.000180 0.000732)	7,716,981 (4,370,589 17,262,897)
500	3,389	0.000689	4,918,393	3,384 (2,986 3,805)	0.000453 (0.000185 0.000788)	7,696,219 (4,334,605 17,187,144)	
0	3,650	0.000744	4,905,874	3,671 (3,205 4,115)	0.000490 (0.000215 0.000848)	7,705,451 (4,357,660 17,273,316)	
75 or over	5,000	881	0.000144	6,116,318	881 (787 973)	0.000095 (0.000042 0.000162)	9,607,345 (5,546,165 20,849,859)
	4,500	1,108	0.000189	5,860,720	1,105 (974 1,234)	0.000122 (0.000053 0.000210)	9,324,686 (5,329,818 20,580,960)
	4,000	1,355	0.000234	5,703,429	1,329 (1,167 1,494)	0.000150 (0.000064 0.000265)	9,177,341 (5,134,493 20,603,115)
	3,834	1,410	0.000249	5,663,257	1,407 (1,227 1,575)	0.000159 (0.000063 0.000282)	9,092,626 (5,120,794 20,605,828)
	3,500	1,562	0.000278	5,617,009	1,555 (1,347 1,751)	0.000178 (0.000076 0.000321)	8,984,021 (4,978,444 20,408,554)
	3,000	1,788	0.000323	5,537,012	1,789 (1,557 2,027)	0.000207 (0.000085 0.000370)	8,894,195 (4,949,310 20,422,833)
	2,500	2,015	0.000368	5,476,579	2,009 (1,741 2,282)	0.000234 (0.000097 0.000411)	8,869,733 (4,886,116 20,500,730)
	2,000	2,242	0.000412	5,442,493	2,236 (1,929 2,576)	0.000262 (0.000104 0.000477)	8,801,189 (4,822,518 20,411,353)
	1,500	2,474	0.000459	5,390,848	2,461 (2,106 2,834)	0.000289 (0.000118 0.000529)	8,704,671 (4,806,332 20,365,586)
	1,000	2,701	0.000504	5,359,773	2,688 (2,302 3,093)	0.000317 (0.000124 0.000569)	8,683,943 (4,778,580 20,352,607)
500	2,928	0.000548	5,343,525	2,927 (2,474 3,355)	0.000347 (0.000141 0.000624)	8,713,869 (4,752,219 20,316,702)	
0	3,156	0.000593	5,321,358	3,186 (2,673 3,717)	0.000377 (0.000150 0.000677)	8,661,306 (4,758,606 20,253,865)	

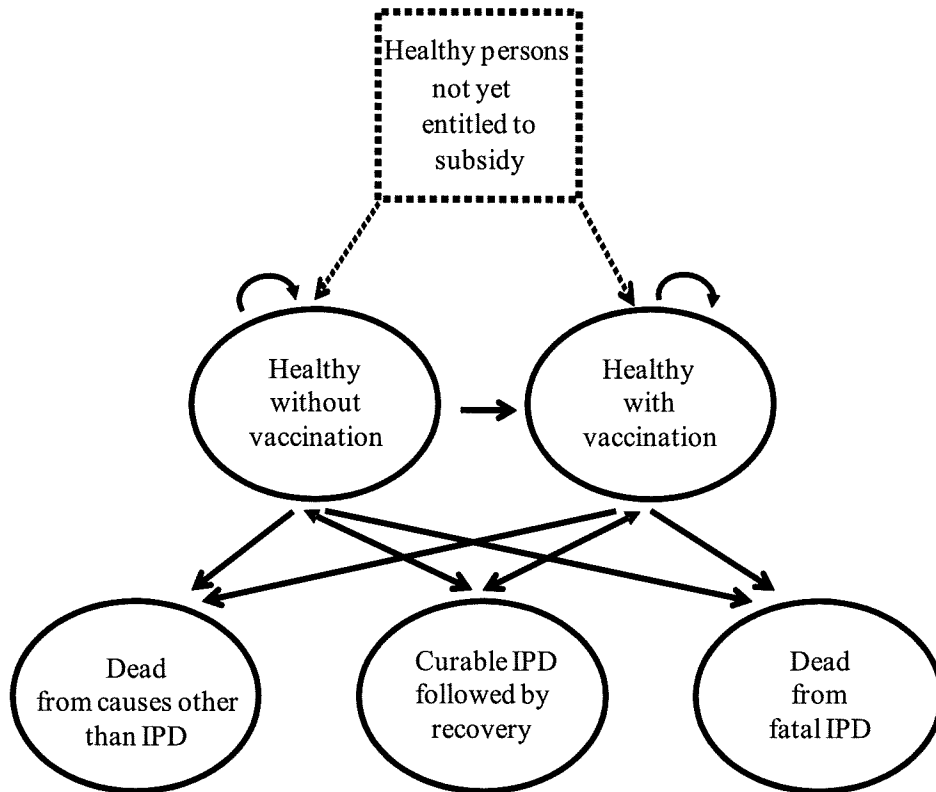


Fig. 1 Markov model

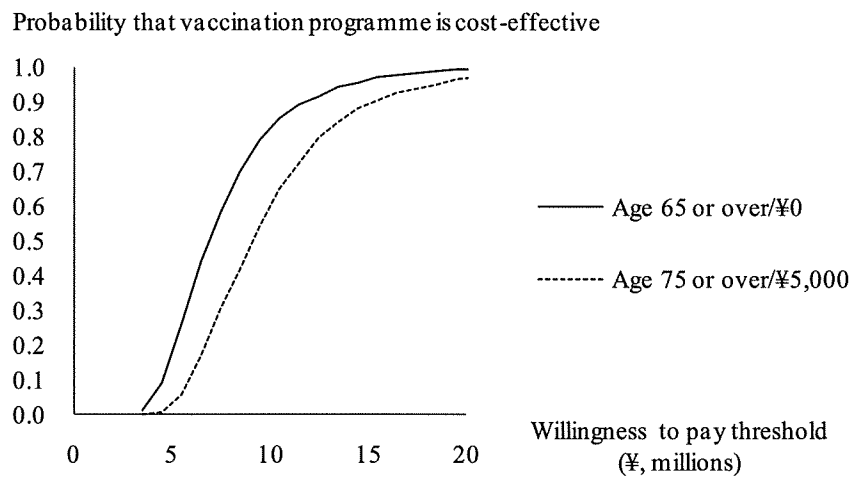


Fig. 2 Cost-effectiveness acceptability curves

5) 微生物検索・病原診断分科会

2009年大阪で検出された新型インフルエンザウイルス（AH1N1pdm）について

研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：森川佐依子（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：廣井 聡（大阪府立公衆衛生研究所）
研究分担者：中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所）

研究要旨

5月中旬の大阪府北部のA高校および中河内の小学校を中心とした新型インフルエンザの流行は、5月20日に患者発生のピークをむかえ、その後減少し、6月に入ってほぼ終息した。しかしながら6月下旬から大阪府南部を中心に患者発生が目立つようになり、7月には府内全域に感染拡大するようになった。その後大阪府では本格的な流行拡大がおり、10月下旬に流行のピークをむかえ冬期に終息した。

新型インフルエンザの発生がみられた中で5月中旬は季節性インフルエンザも同時に少なからず存在した。季節性インフルエンザの大部分はAH3亜型インフルエンザであった。しかし6月下旬以降の流行では検出されるウイルスはほとんどが新型インフルエンザウイルスとなり、季節性インフルエンザウイルスは検出されなくなった。新型インフルエンザウイルスは本流行期間中は抗原性に変化がみられなかった。

オセルタミビル（商品名タミフル）耐性ウイルスは大阪府立公衆衛生研究所では4株確認されている。これらのウイルスは全てH275Yの変異を示し、タミフルには耐性であるがザナミビル（商品名リレンザ）には感受性を示した。タミフル耐性ウイルスの2次感染は認められなかった。

A. 研究目的

2009年はいわゆる新型インフルエンザ（世界的にはパンデミックインフルエンザ）が、大阪をはじめとして日本各地で流行がおこった。この新型インフルエンザのウイルス学的、疫学的特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

患者検体は大阪府内（大阪市、堺市を除く）で新型インフルエンザが疑われ、保健所において行政検査が必要と判断されたもの、あるいは感染症発生動向調査において病原体検索のために指定された定点病院から送付されたものを用いた。

ウイルス検査用材料としては、咽頭または鼻腔スワブを検体輸送培地（ハンクス氏液に牛血清アルブミンとファンギゾンを加えたもの）に浸したものを用いた。

検体からのウイルスRNAはプレジジョンシステム

サイエンスのMagtration-MagaZorb RNA Common Kitを用いての核酸自動抽出装置（Magtration[®] System 12GC PLUS）にて抽出した。リアルタイム RT-PCRは、反応試薬としてはQuantiTect Probe RT-PCR kit（キアゲン社）を用いて、核酸増幅検出装置にはアプライドバイオシステムズ社の StepOnePlus[™]リアルタイムPCRシステムを用いた。ウイルス検出系としてA型インフルエンザウイルスを検出するためのM遺伝子を検出するプライマーとTaqManプローブおよび新型インフルエンザウイルスのHA遺伝子を検出するためのプライマーとTaqManプローブは図1Aに示した。反応条件は図1Bに示し、リアルタイム RT-PCRの結果は、図1Cに示すようにコンピューターにより自動補正されてグラフ化され、有意に蛍光強度を発しているものを陽性とした。

M遺伝子陽性、プタインフルエンザHA遺伝子陽性を新型インフルエンザ陽性とし、M遺伝子陽性、プタインフルエンザHA遺伝子陰性を季節性インフルエ