

以上、発疹は 50 個以上で多発と定義した。医療費と家族看護費用及びその合計について、接種群、未接種群で検討した。

公費補助に関する費用対効果分析は、社会的視点と財政的視点の両方で便益費用比を検討した。社会的視点は、費用には接種費用の公費補助および自己負担分の両方、接種時の家族看護負担(半日分)含み、疾病負担には医療費と罹患時の家族看護費の両方を含むとした。財政的視点では、接種費用は公費補助額のみとし、疾病負担は医療費のみとし、接種時、罹患時の家族看護の疾病負担含めなかった。ワクチンの有効率は、就学時健診での有効率を用いた。なお、接種率が、流行抑制が可能な水準以下にとどまれば、公費補助による社会防衛(流行を抑制することによる未接種者の罹患予防)の効果は考慮しないこととした。また、便益費用比が、1 を超えた場合は、政策導入に必要な費用より効果が上回っていることを意味し、1 を超えない場合は、費用より効果が下回ることを意味する。

本研究は国立感染症研究所医学研究倫理審査を受け、承認された(受付番号 132 「水痘の疫学研究」)。

3. 結果

3-1. 健康診断時調査

回収は 1 歳半健診の三豊市が 489 人、観音寺市が 441 人、3 歳半健診の三豊市が 536 人、観音寺市が 502 人、就学前健診の三豊市が 602 人、観音寺市が 564 人であった。水痘罹患状況、予防接種状況を Table 1 に示した。ワクチン有効率は、3 歳半健診時点での 76% で就学前では 63% であった。

3-2. 医師記入の調査、家族記入の調査

医師記入の調査票、家族記入の調査票の回収状況を Figure 1 に示した。家族記入の調査票は医師記入の票の 6 割程度であり、これは先行研究と同程度であった。12 月に大きな流行があった。

家族看護者と家族看護日数は、最も多いのが患者の母、ついで祖父母、父、その

他の親戚の順であった。家族日数は父が少なく、15歳以上の成人例においては、配偶者や子どもによる看護の報告であった。

Table2 に罹患期間の分布を、予防接種の有無別に示した。いずれの群でも、最頻値は5日であった。

Table 3 に、公費補助制度導入前後のワクチン接種率を示した。4月以前の接種率は、健診時の聞き取りによる。そのために、健診該当年齢である1, 3, 5歳以外の年齢では接種率が不明である。ここでは、2(4)歳児の接種率は1(3)歳児と3(5)歳児の平均と仮定した。4月以前では5歳までの平均接種率は三豊市で8.0%、観音寺市で13.0%と推測された。他方4月以降は、公費補助の請求に基づき正確に把握されている。調査時点での2008年5月までの5歳までの平均接種率は、三豊市では17.2%、観音寺市では28.9%であった。

ワクチンの接種者、未接種者の発症における軽症化の影響をTable 4 に示した。発疹については、接種群未接種群とも罹患期間の有意な差はなかった。受診回数についても有意な差はなかった。発熱については、家族票でも、医師記入の調査でも有意に接種群の方が軽症化していた。発疹についても、家族票でも、医師記入の調査でも有意に接種群の方が発疹において軽症化していた。

抗ウイルス薬の処方率は87.04%、合併症は調査していないが入院率は0.75%であった。予防接種の接種・未接種別では、接種群では抗ウイルス薬の処方率は89.74%、入院率は0%、未接種群では抗ウイルス薬の処方率は87.4%、入院率は0.58%で、両群はフィッシャー統計量で、有意な差はなかった。

3-3. 疾病負担と費用対効果分析

疾病負担をTable 5 に示した。家族看護費用は、家族看護者と家族看護日数から、家族看護費用を算出した。医療経済学における、家族が患者を看護するために日常生活を中断すると、その分の仕事、家事、育児、勉強等が滞り、その埋めあわせを同僚や家族あるいは回復後の家族看護者本人が負担するという機会費用という考えに従い、標準的な手法である人的資本アプローチから、その金銭的価値は、賃金とした。

賃金構造基本調査から全国性別正社員・パート別、年齢階層別平均賃金から、年齢に関する多項式を推定しその推定値を1日あたり賃金として、日数で算出した。家族看護費用は未接種群38690.9円、接種群30274.0円と、有意に接種群の方が費用は低かった。医療費は家族記入の調査票において接種群9698.8円、接種群9061.2円と有意に接種群の方が費用は低かった。医師記入の調査においても、差はさらに縮小するが、有意に接種群の方が費用は低かった。両者の合計である疾病負担は、接種群で9038.4円と差があり、有意に費用は低かった。

費用対効果分析の結果をTable 6に示した。有効率を就学前健診の63%とすると、2市の平均で社会的視点による総疾病負担が1167.8万円であり、医療費が218.6万円削減されたと推定された。他方、一人あたり4500円の公費補助とすると155万円の支出となった。したがって、財政的視点に立つと公費補助額に対して63.6万円の純便益を獲得し、便益費用比は1.4であった。社会的視点に立つと、純便益は771.6万円となり、便益費用比は2.9であった。

4. 考察

公費補助の成果を接種率で見ると、一歳児の接種率が三豊市では8.0%から17.2%、観音寺市では13.0%から28.9%上がった。しかしながらそれでもなお5歳までの平均接種率は三豊市では17.2%、観音寺市では28.9%であり、全国平均の30%に及ばなかった。水痘の感染性を考慮するとこの程度の接種率では、流行そのものを抑制する効果は期待できない¹⁰⁾。

今回のように公的補助があっても、接種率が全国平均以下であったことについては、公費補助を開始する以前の接種率が低かったためと思われる。一方で、公費補助によっても劇的に接種率が向上することはなく、半額補助であればこの程度の接種率向上につながるということが明らかになった。今後は接種率向上のための広報活動の在り方の検討を進める必要があると考える。

水痘罹患については、本研究では全数報告が行われ、年齢分布は5歳まででお

よそ 9 割を占めるが、成人例の報告が 0.4%あったことが明らかになった。これまでの感染症発生動向調査では、小児科定点による調査であるため、成人例の報告はあまりみられておらず、本調査での全数報告によって、内科、皮膚科などから、成人例の報告があった。本研究では結果的には接種率も全国平均あるいはそれ以下にしか向上していなかったため、成人例の予防は今回の検討の対象にはならなかったが、今後定期接種化等によって大幅に接種率が向上した際には、こうした成人例の予防も、その効果として評価されることが示唆された。

発症した場合の軽症化効果は、罹患期間・受診回数は、接種の有無で有意差はなかったが、発熱、発疹の多発では有意に接種群で軽症化していたことが確認された。また家族看護負担では、8242 円、医療費では 970 円、合計では 9966 円いずれも有意に減少した。

公費補助制度は、財政的視点ではわずかながら正の純便益を得た。また、便益費用比も 1.4 であり、行政的な観点からも公費補助が有効であり、地方財政を改善させたと結論付けられる。また、社会的視点では純便益も大きく、またその便益費用比も高い。したがって、公費補助によって社会が確実に豊かになると示唆された。

接種率や効果の評価に影響を与えると思われるワクチン接種時期前に罹患していた症例については、本研究では未接種罹患として扱い、また接種率の分母からは除外されていない。本来であれば既罹患者は接種の対象ではないために、接種対象者に含めるべきではないと思われるが、しかしながら、通常接種率の議論をする際には既罹患者を除外することは困難で、一般的には人口に占める接種者の割合で示される。例えば全国での平均接種率が 30%という表現も、既罹患者を除外していない。したがって、本研究においても、それに従った。

ワクチンの接種群と未接種群の両群の受診回数に差がなかったのは、初診と、治癒証明のための再診と、最低 2 回の受診が求められているのからだと思われる。

また、日本の現状では、ワクチン接種者に対しても、未接種者とほぼ同じ割合で抗ウイルス剤が投与されている。このことの影響については、ワクチン接種者は未接種

者と比較して軽症ではあるが、受診回数や抗ウイルス剤の処方内容はほぼ同様で、その意味で、ワクチン接種による軽症化による医療費の抑制は、現実の医療内容から多くを期待できない。したがって、ワクチン接種の医療経済学上の効果は、感染予防と、感染した際の軽症化に伴う家族負担の軽減に主に起因していると考えられた。

今後、水痘ワクチンの公費補助制度の費用対効果を得るためには、接種率をあげて、流行を抑えることが考えられるが、これには、限界があると思われる。流行を完全に抑制するためには 95%以上の非常に高い接種率が必要となり、また外部との交流がある以上それでも小流行は避けられないと推察される。したがって herd immunity の効果は現実的には期待できず、費用対効果も個人防御のレベルにとどまると考えられる。したがって、現実的な接種率の範囲では費用対効果が大きく改善されることはないと言われた。

謝辞

本研究は、平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」(研究代表者岡部信彦)の成果の一部である。調査に御協力いただいた三豊市、観音寺市の住民の皆様、三豊市、観音寺市の職員の皆様に深謝致します。解析およびその評価を補助していただいた東京大学大学院薬学研究科院生佐藤大作氏に感謝致します。

参考文献

1. 浅野喜造:水痘・帯状疱疹ワクチン. 日本臨床 2005;63:619-624.
2. Brisson M, Edmunds WJ.The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. Vaccine 2002; 20:1113-1125.
3. Hsu HC, Lin RS, Tung TH, Chen THH.Cost-benefit analysis of routine childhood vaccination against chickenpox in Taiwan: decision from different perspectives. Vaccine 2003; 21:3982-3987.
4. Domingo JD, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A.A cost-benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. Vaccine 1999; 17:1306-1311.
5. Beutels P, Clara R, Tormans G, Van Doorslaer E, Van Damme P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. Journal of Infectious Diseases 1996; 174: S335-341.
6. Lieu TA, Cochi SL, Black SB, Halloran ME, Shinefield HR, Holmes SJ, et al.Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. JAMA 1994; 271:375-381
7. Scuffham p.Devlin N. Eberhart-Phillips J. Wilson-Salt R. The cost-effectiveness of introducing a varicella vaccination program to the New Zealand immunization schedule. Social Science and Medicine. 1999; 49:763-779.
8. 菅原民枝、大日康史、及川馨、羽根田紀幸、菊池清、加藤文英、他：水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析. 感染症学雑誌 2006 ; 80 : 212-219.
9. 松岡伊津夫、松岡明子、大日康史：水痘ワクチンによる水痘の軽症化の有効性と医療経済学的検討. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」報告書 2006.
10. 国立感染症研究所情報センター、厚生労働省結核感染症課：水痘、病原微

生物検出情報 2004 ; 25 : 318-320.

Table 1: Morbidity and Vaccination Coverage for Varicella before April 2007 from Health Check Up Survey

		Vaccinated	Unvaccinated	Unknown	Total	Efficacy Rate
At 18 month old	Infected	0	170	1	171	1.00[NA]
	Uninfected	19	704	0	723	
	Unknown	0	5	31	36	
	Total	19	879	32	930	
At 42 month old	Infected	16	533	3	552	0.76[0.63-0.85]
	Uninfected	97	366	1	464	
	Unknown	0	1	21	22	
	Total	113	900	25	1,038	
At 5 years old	Infected	46	825	1	872	0.63[0.53-0.71]
	Uninfected	107	178	0	285	
	Unknown	1	2	2	5	
	Total	154	1005	3	1162	

Figure 1: Epidemic Curve in Reports from Doctors or Family

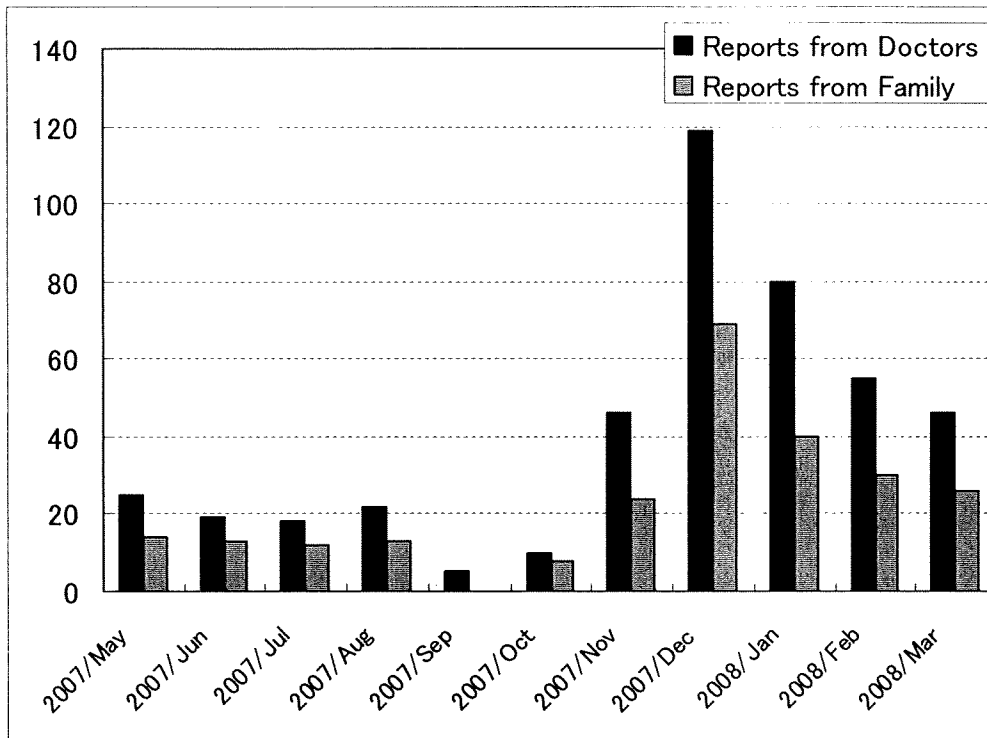


Table 2: Distribution of Duration of Illness
 Proportion of Patients (%)

Days	Vaccinated (n=32)	Unvaccinated (n=203)
<3	6	8
3	9	8
4	31	21
5	25	23
6	9	14
7	6	18
8>	13	8

Note) Duration of home care

Table 3: Vaccination Coverage Rate

	Age	n	Before April,2007	After April,2007	Until March,2008
Mitoyo City	1	502	1.9%	14.3%	16.2%
	2	519	5.8%	14.5%	20.3%
	3	510	9.7%	12.0%	21.6%
	4	542	10.7%	4.3%	15.0%
	5	537	11.7%	1.5%	13.2%
	Average		8.0%	9.2%	17.2%
Kanonji City	1	516	11.0%	26.5%	37.5%
	2	473	12.0%	27.3%	39.3%
	3	501	13.0%	15.7%	28.7%
	4	538	13.9%	9.4%	23.4%
	5	569	14.9%	2.8%	17.7%
	Average		13.0%	15.8%	28.9%

Note) Vaccination coverage rate of 2 and 4 years old before April, 2007 were estimated as average of vaccination coverage rate of one year younger and one year older.

Table 4: Vaccine Efficacy for Severeness

		Unvaccinated	Vaccinated	Difference	p-value
Report from Family	Illness Duration	5.2	5.2	0.0	0.922
	Visiting Times	2.0	1.9	0.1	0.404
	Fever(%)	59.5	34.4	25.1	0.007
	Severe Rash(%)	42.3	21.9	20.4	0.027
Report from Doctor	Visiting Times	1.9	1.9	0.0	0.939
	Fever(%)	47.5	20.9	26.6	0.001
	Severe Rash(%)	30.9	6.8	24.1	0.001

Note) Fever is defined as the body temperature is higher than 37.5°C, and severe rash is defined as more than 50.

Table 5: Disease Burden per Patients (Yen)

		Unvaccinated	Vaccinated	Difference	p-value
Report from Family	Cost for Family Nursing	38690.9	30274.0	8416.9	0.01
	Direct Medical Cost	9698.8	9061.2	637.6	0.04
	Total Cost	48499.0	39460.5	9038.4	0.01
Report from Doctor	Direct Medical Cost	11843.5	11453.7	389.7	0.00

Table 6: Cost-Benefit Analysis

Point of View	Cost (Thousands Yen)	Benefit (Thousands Yen)	Net Benefit (Thousands Yen)	Benefit-Cost Ratio
Societal	3962	11678	7716	2.9
Financial in Local Government	1550	2186	636	1.4

特集

感染症再見

死亡者数最大の感染症：肺炎①
肺炎死亡の現状と動向

大日 康史 菅原 民枝

公 衆 衛 生

第74巻 第1号 別刷

2010年1月15日 発行

医学書院

死亡者数最大の感染症：肺炎①

肺炎死亡の現状と動向

大日 康史 菅原 民枝

1899年からの人口動態統計(図1)による肺炎の死亡率を見てみると、1918年から3年間のところでの急増を除いて、結核に次いで高い水準であったが、1947年には前年度に比して半数になり、その後1972年まで低下していった。しかしながら、翌1973年より増加に転じており、2008年は91.6(対人口10万人)であった。死亡順位では

1951年から脳血管疾患が、1981年から現在まで悪性新生物が1位となっているものの、1976年より肺炎は順位を上げ、現在まで4位となっているが、近い将来には3位に浮上する勢いである。なお、1918年からの急増の理由は、2009年の新型インフルエンザ発生に伴い、お気づきの方も多と思われるが、いわゆる「スペインかぜ」であ

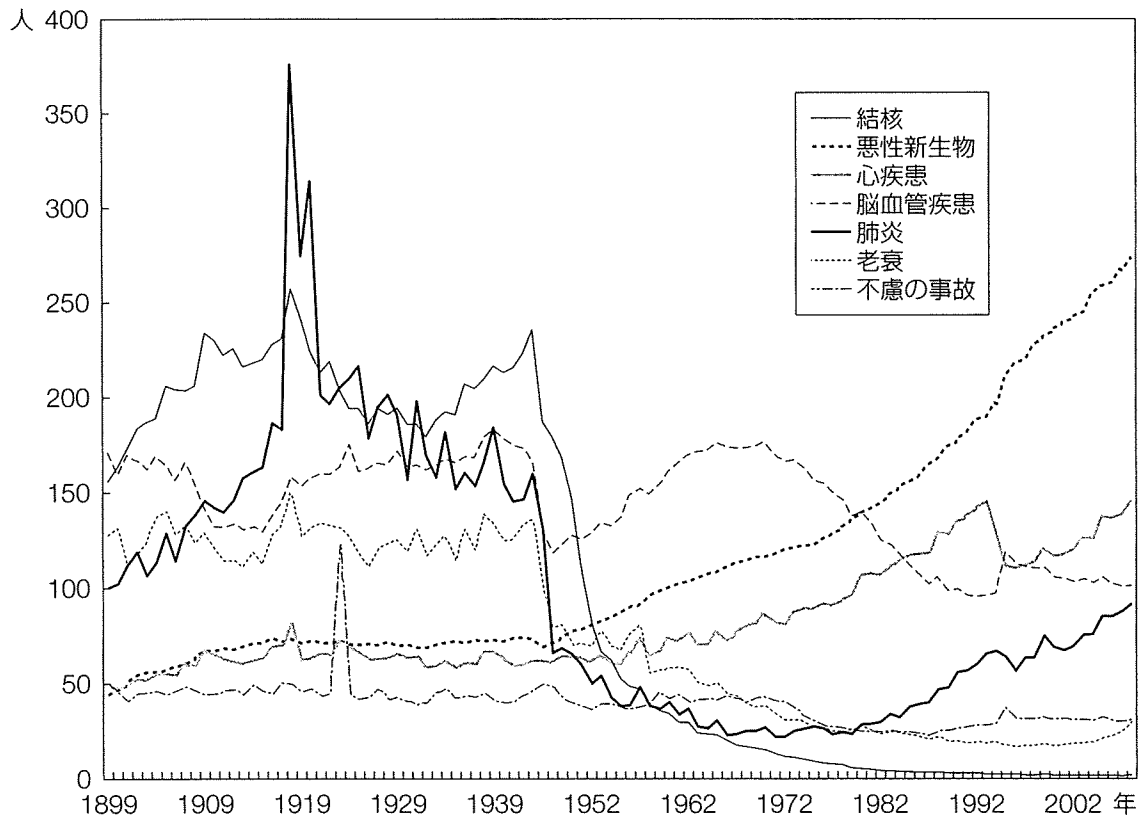


図1 死因別死亡率(人口10万対)(人口動態統計より)

おおくさ やすし、すがわら たみえ：国立感染症研究所感染症情報センター
 連絡先：☎ 162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

る。性別では、男性にやや高い傾向がある(男：女=99.9：83.7, 対人口10万人)。年齢群別では70歳以上の高齢者が99.5%以上である。

平成20年度の統計では誤嚥性や、化学物質等を起因とするものを除くと130,234名の死亡の内、病原体が臨床的あるいは検査室診断されているのは3,572名に過ぎない。病原体別では結核が1,806名と約半分を占め、ブドウ球菌(1,078名)、肺炎球菌(180名)、インフルエンザ(159名)、緑膿菌(125名)と続く。この内ウイルス性は203名で95%が細菌性である。ウイルス性肺炎の3/4はインフルエンザであるが、分離されているのはその2/3である。

これらの数字はあくまで平成20年度当時のものであり、21年度から22年度にかけては5月の新型インフルエンザの発生を受けて大きく変容する可能性がある。例えば新型インフルエンザの臨床像や管理に関する情報収集のために、昨年10月14～16日にワシントンで世界中から100名以上の研究者、臨床家、科学者、公衆衛生専門家が参加した会議が開催された(http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_clinical_features_20091016/en/index.html 参照)が、そこでの議論は、以下のようにまとめられている。

- ・一部の患者で、急速に進行する重症の肺炎を呈する。これらの患者では、しばしば肺炎と他臓器の障害や基礎疾患としてあった喘息や慢性閉塞性気道疾患が著明に悪化と関連している。
- ・原発性ウイルス肺炎が重症例で最も共通した所見で死亡の原因となる。死亡例の約30%で二次性細菌性肺炎が認められる。呼吸器不全、不応性のショックが最も多い死亡原因である。
- ・動物実験の所見も含め、病理学的な検討によって、新型インフルエンザのウイルスが直接重症肺炎の原因となっていることが確認された。
- ・重症例は、一般的に発症して3～5日に悪化し始める。悪化は急速で、多くの患者では

24時間以内に呼吸器不全に進行、ICU入室が必要となる。

- ・ウイルスによる肺炎に加えて、細菌の共感染が重症化や急速に進行する点に関与している可能性に関するエビデンスが示された。細菌として、肺炎球菌およびMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)を含む黄色ブドウ球菌が高頻度に報告された。臨床家らは細菌の共感染は当初考えられていたよりも頻度が高く、初期治療として市中肺炎に対する予防的な抗生剤治療の必要性を強調した。

国内においても2009年11月15日現在、新型インフルエンザの63例の死亡が公式に報告され、そのうち少なくとも肺炎症状を呈した事例は18例で最多である。次いで脳炎が7例、心筋炎が4例と続く。しかしながらこの死因の情報はあくまでもメディアの情報であるので、原死因についての確かな情報ではない。

インフルエンザによるウイルス性肺炎はどの程度確認されているのであろうか。前述したように平成20年度の人口動態統計では、少なくとも50名がウイルス分離をされたインフルエンザによるウイルス性肺炎である。また、ウイルス分離されていないインフルエンザによるウイルス性肺炎の死亡は109名である。ウイルス分離されていない場合にはどこまで確定的であるかは疑わしいが、少なくとも50～159名のインフルエンザによるウイルス性肺炎による死亡が報告されている。

ではそもそもウイルス性肺炎をはじめとしてインフルエンザを原死因とする死亡は、経年的にどのような状況にあるのであろうか。図2は2007年までとやや古いですが、月別のインフルエンザを原死因とする死亡者数を示している。また高齢者が圧倒的に多いために、高齢者を除いたものを図3に示している。これは月別であるので年度ではないが、例年であれば最大の月で200名前後のインフルエンザを原死因とする死亡が記録されている。前述したようにウイルス分離を問わないと平成20年度には159名のインフルエンザによるウイルス性肺炎での死亡が報告されているので、イ

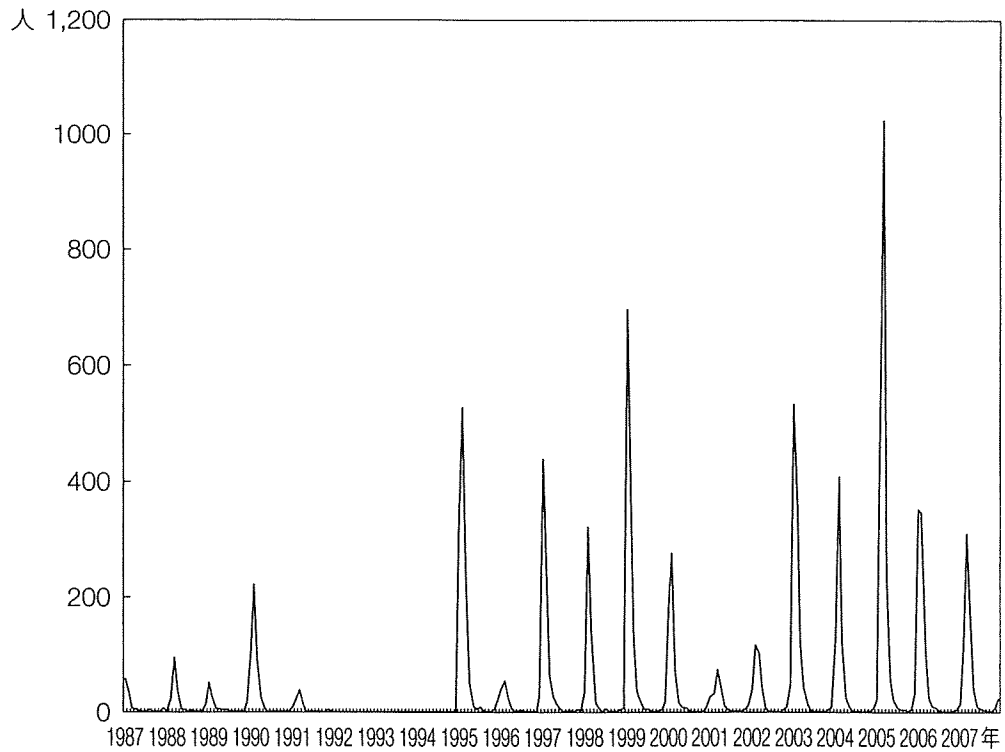


図2 インフルエンザが原死因である死亡(出典：人口動態統計)

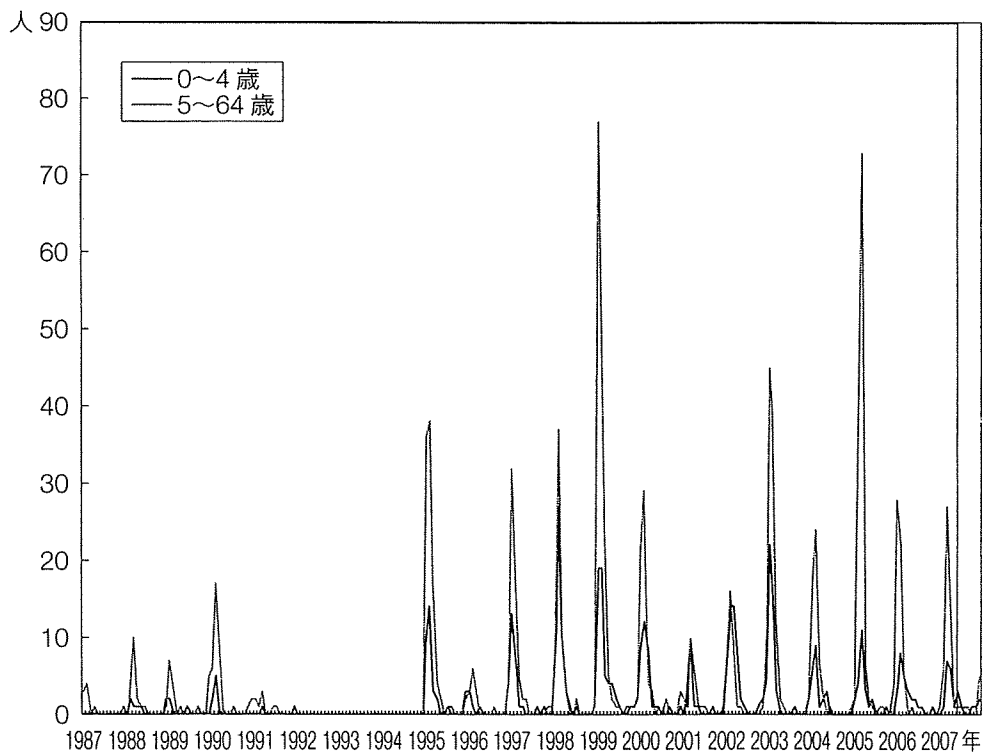


図3 インフルエンザが原死因である死亡(高齢者除く)(出典：人口動態統計)

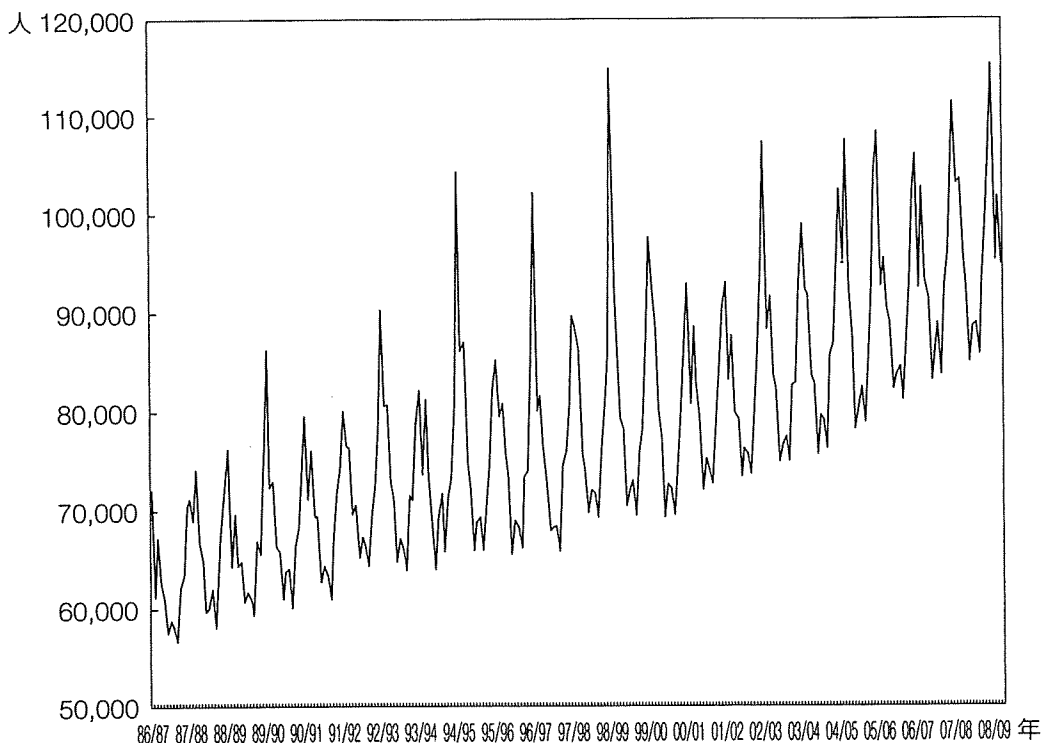


図4 総死亡者数(死因問わず)(出典：人口動態統計)

インフルエンザを原死因とする死亡の多くは、ウイルス性肺炎によるものと推定される。

さて、インフルエンザの社会的インパクトを評価するにあたって、インフルエンザによる死亡者数が重要である。その際に先に見たような原死因がインフルエンザの記載のあるものは、インフルエンザの影響の死亡という大きな氷山のごくわずかな一角に過ぎない。むしろ、より広くインフルエンザが直接間接に影響し、インフルエンザ流行がなければ回避できたであろう死亡(超過死亡)として定義し、その対策を検討評価する考え方が国際的に行われている。例えばアメリカにおいては、これまで季節性インフルエンザでの死亡者数は例年3万人と推定されており、またその増加をもって流行の目安とされている。前述の人口動態統計の死因分類は、原死因、つまり死亡届における最も下に記載される最も根本的な死因によって分類されているのに対して、超過死亡は直接間接の影響を把握するものである。その意味で原死因を特定化するのではなく、むしろ逆に原死因でなくとも、あるいは死因として明記されていなくとも、

インフルエンザ流行が直接間接に及ぼした影響を評価するものである。

例えば、日本での月別総死亡者数(死因問わず)の動向は図4に示されている。図から明らかなように、緩やかな増加傾向をベースにしながら毎年規則正しい季節性を示している。一方で、冬季に異常に高くなるシーズンがしばしば散見される。もちろん冬季には心筋梗塞や餅による窒息死をはじめ、死亡が増加することはよく知られたことであるが、それがあつた年だけ急増することはインフルエンザ以外には考えられない。したがって、まずインフルエンザが流行していない場合の死亡の動向をベースラインとし、その信頼区間を上回る死亡が観察された場合には、通常の季節性では説明できない部分であり、そこが超過死亡に相当する。それを識別するためには、推定が必要となる。各国はそれぞれの事情に応じた統計モデルを開発して評価しているが、日本では「感染研」モデルが用いられている。

「感染研」モデルは、全国の月別総死亡者数(死因問わず)を確率的フロンティア推定法により推

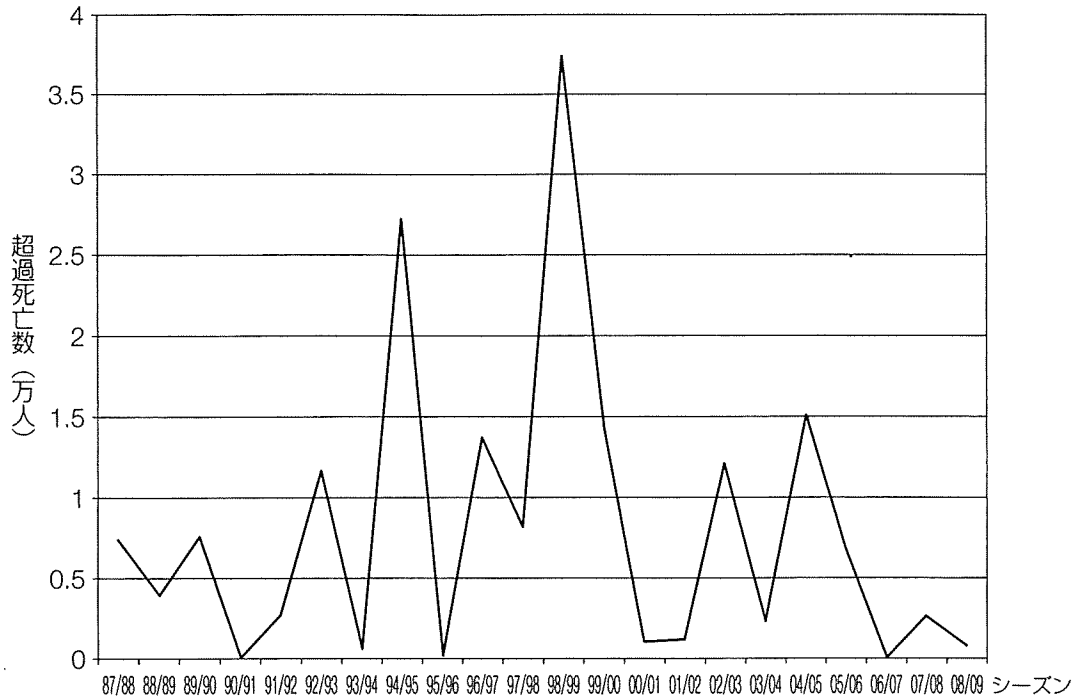


図5 超過死亡(シーズン)

定している。統計学的な詳細は別稿¹⁾に譲るが、推定された結果をシーズンごとに集計した結果が図5に示されている。これによると、最大では3万人以上、最低では0人、平均的には1万人の超過死亡が観察される。インフルエンザを原死因とする死亡が例年200人程度であったことを考えると、原死因では1/50の氷山の頭を見ているにすぎないことがわかる。この内容は随時更新され、国立感染症研究所のホームページ(HP)、<http://idsc.nih.gov.jp/disease/influenza/inf-rpd/index-rpd.html>での「過去の全国での超過死亡の推移(感染研モデル)」ボタンから公表されている。

このことから、今回の新型インフルエンザにおいても患者数は、季節性インフルエンザの3倍程度と見込まれることから、単純に考えても超過死亡は3万人、あるいはそれ以上が見込まれる。極論ではあるが昨年5月の神戸・大阪の流行においても、確かに新型インフルエンザを原死因とする死亡は確認されていないが、超過死亡の意味で死亡者が出ていないとは断言できない。冬季においても1か月間の死亡は13万人程度であるので、その上に3万人が乗ると、無視できない社会的な

負担になると思われる。超過死亡の場合には基礎疾患を有する高齢者が中心となるので、社会機能への影響は大きくないと予想されることが不幸中の幸いと言えるかもしれない。他方で、スペインかぜの例を引くまでもなく、新型インフルエンザの病原性が増加する可能性も0ではない。そうした病原性の変化を注意深く観察し、それを認めた場合には、現状の対策を一層強化する必要がある。

しかしながら「感染研」モデルは、そのデータとして人口動態統計を用いているために数か月遅れることが欠点である。つまり、流行の進行中にその評価を行い、場合によっては対策を変更することはできない。そこで、東京都特別区および政令指定都市においては、「インフルエンザ疾患関連死亡者数迅速把握」事業で、超過死亡の迅速把握が行われていた。この事業は1999年度から厚生労働省健康局結核感染症課によってインフルエンザ・肺炎死亡数の把握のために継続的に実施されており、死亡届の数段階ある死因のいずれかにインフルエンザあるいは肺炎の記載がある死亡者数が概ね週に一度、保健所の協力を得てNESID