

妊婦に対するインフルエンザ予防接種の費用効果分析

研究分担者 近藤 正英 筑波大学医学医療系
研究協力者 星 淑玲 筑波大学医学医療系
研究協力者 庄野あい子 明治薬科大学薬学部

研究要旨

妊娠中に季節性インフルエンザに罹患すると、重症化のリスクが上がり、入院や死亡のリスクが上がる。ワクチン接種は、妊婦のインフルエンザの重症化予防に有効であるとともに、生後6ヶ月未満の児の罹患を減少させることが示されている。世界保健機関（World health organization, WHO）は、妊婦のインフルエンザワクチン接種を推奨しており、一部の先進国で費用効果分析の結果も示されている。一方、わが国においては、定期接種の対象ではなく、費用効果分析の結果も示されていない。しかし、一部の自治体は独自で妊婦に対する接種の助成を行っている。これを受けて、我々は、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の費用対効果に関する分析を行い、インフルエンザワクチンが定期予防接種助成対象に加わった場合の value for money を明らかにすることを目的とした。接種対象者は10月～翌3月までの期間中に妊娠週数が満12週またはそれ以上の20-49歳の妊婦である。判断樹モデルは、妊婦（母）と児（6か月以下）の2つのブランチからなる。それぞれに、罹患のための外来受診（のち回復）、入院（のち回復）、死亡及び受診なしの4つのヘルス・ステータスを設定した。疫学データなどの変数は二次データから引用した。その結果、接種プログラムの増分費用効果比（プログラムなしと比較する）は、¥7,779,356/QALYであった。WHOの基準（3×GDP）に基づく、費用効果的であることが示された。妊婦に対するインフルエンザ予防接種は費用対効果に優れ、将来定期予防接種に含める候補として検討する価値があると示唆された。

A. 研究目的

妊娠中に季節性インフルエンザに罹患すると、重症化するリスク、入院や死亡のリスクが上がるということが知られている¹⁾。また、児の自然流産、低体重出生、胎児死亡、早産などのリスクも上昇する¹⁾。月齢6ヶ月以下の児が罹患すると、入院のリスクが上昇する²⁾。ワクチン接種は、妊婦のインフルエンザの重症化予防に有効であるとともに、生後6ヶ月未満の児の罹患を減少させることが示されている。すなわち、ワクチン接種は、妊婦および、児への双方に利益をもたらす。故に、WHOは、妊婦をインフルエンザ罹患による高リスクグループの1つとして、ワクチン接種の高優先順位と位置づけているとともに、いずれの妊娠期においても接種することを推奨している³⁾。

米国、英国、カナダなどでは、妊婦のインフルエンザワクチン接種を推奨しており、費用効果分析の

結果も示されている^{4,7)}。一方、わが国においては、現時点において、当該ワクチン接種は、定期接種の対象ではない。また、費用効果分析の結果も示されていない。しかし、一部の自治体は独自で妊婦に対する接種の助成を行っている。これを受けて、我々は、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の費用対効果に関する分析を行い、インフルエンザワクチンが定期予防接種助成対象に加わった場合の value for money を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

費用効果分析の手法を用いて、評価したいストラテジー X と比較のために用いるストラテジー Y との費用の差を分子に効果の差を分母にし、増分費用効果比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）を求めた。本研究では効果の指標を「質を調整した生存年（Quality adjusted life year,

QALY)」として、増分費用効果比は追加的に 1 QALY を獲得するための追加費用とした。

研究は、文献レビュー、接種ストラテジーの設定、モデルの構築、データの収集と推計、増分費用効果比の推定、感度分析の順で行った。

(1) 文献レビュー

医学中央誌、厚生労働科学研究成果データベース、政府統計資料、Medline、The Cochrane Database of Systematic Reviews、Health Technology Assessment database、The NHS Economic Evaluation Database を用いてレビューを行った。

(2) ストラテジー

- 1) 接種プログラムなし
- 2) 接種プログラムあり

(3) モデルの構築

モデルは以下の仮定を置いた。1) 接種対象者は 10 月～翌 3 月までの期間中に妊娠週数が満 12 週またはそれ以上の 20～49 歳の妊婦である。2) 接種は、妊娠 12 週以降から臨月までのいずれの時期に受ける（妊婦自ら決定する）。3) 妊娠 12 週目が 10 月以降の場合は、妊娠 12 週になった時点で接種することができる。4) ワクチンは 10 月から翌年 3 月までは十分に供給されること。5) 接種者は接種後 4 週間後からワクチンの接種効果が発現する。6) インフルエンザシーズンは 10～4 月とする。7) 妊婦（のちに母親）と児（月齢 6 か月以下）へのワクチン効果は、1 シーズンのみとする。

インフルエンザ関連イベントは全て 1 年以内に発生することから、判断樹モデル (Decision tree model) を用いた (図 1)。

(4) データの収集と推計

月別の出生割合は、2017 年の人口動態を用いた。ワクチンの接種割合は、前シーズンにおける予定累積供給量を用いた。接種率はプログラムなしとプログラムありがそれぞれ 27%⁸⁾ と 60%⁹⁾ であった。インフルエンザ罹患による外来受診率は、「今冬のインフルエンザについて (2017/18 シーズン)」(国立感染症研究所) と人口推計 (厚生労働省) から推定した。なお、本研究は「接種プログラムあり」対「接種プログラムなし」の ICER を用いて、接種プログラムの効率性を議論するのが目的であるため、

インフルエンザ罹患による妊婦 (母) の外来受診率は、接種 1 か月後 (効果が発現する) に直面するインフルエンザ流行期間 (x 月～y 月) の累積患者数と対応する人口から求めた。また、児の外来受診罹患率は出生後直面するインフルエンザ流行期間の累積患者数と対応する人口から求めた。外来受診者のうちの入院割合は妊婦 (母) と児がそれぞれ 2.3% と 20.0% であった^{8,10)}。ワクチン接種による効果は、Steinhoff et al. (2010)、Ohfuji et al. (2018)、Osterholm et al. (2012) を用いた^{8,11,12)}。費用効果分析における効果は、質調整生存年 (Quality adjusted life years, QALY) とし、生存者の平均寿命は年率 3% の割引率で現在価値に換算した。QALY を求めるための効用値は、O'Brien et al. (2003) 及び Srumsiri et al. (2017) の報告をベースに求めた^{13,14)}。接種費用は、2018/19 インフルエンザ予防接種全国平均価格から 3,529 円 (成人 1 回接種・公的助成なし) とした¹⁵⁾。外来、入院費用は、加地ら (2001)¹⁶⁾ と Srumsiri et al. (2017)¹⁴⁾ から引用した。分析の視点は、支払い者の視点とした。モデルに用いた変数は表 1 に示す。

(5) ICER の推定

$$\text{ICER} = (\text{費用}_{Sx} - \text{費用}_{Sy}) \div (\text{効果}_{Sx} - \text{効果}_{Sy})$$

Sx = 接種あり
 Sy = 接種なし

(6) 感度分析

モデルの安定性と各パラメーターによる結果に対するインパクトを見るため、一元感度分析を行った。

(倫理面への配慮) 本研究は、人を対象とした研究ではなく、既存の公開資料及び文献をもとにしたモデリングスタディであるため、倫理上の問題は無い。

C. 研究結果

1. 文献レビュー

文献レビューの結果、妊婦のワクチン接種に対する費用効果分析を行った論文 8 報 (原著論文) が抽出された。その内、7 報が効果を QALY としており、1 報は障害調整生存年 (disability-adjusted life year) であった。故に、QALY を効果指標としている 7 報をレビューの対象とした^{4,7,16-19)}。

2. 費用効果分析

インフルエンザワクチン接種プログラムは、プログラムなしと比較すると、増分効果は、0.00009 QALYsであった。ICERは、¥7,779,356/QALYであった（表2）。

感度分析の結果、ICERを¥1,000,000/QALYを超える影響を示した変数は、ワクチン接種費用、児に対する外来受診を回避する予防効果であった（図2）。

D. 考察

本研究は、わが国において初めての妊婦におけるインフルエンザワクチン接種の費用効果分析であるため、国内では比較できる先行研究はなかった。QALYを効果の指標として用いた海外の7報の先行研究のうち、支払い者の視点で分析を行った3報（イギリス、ベルギー、カナダから）は、費用効果的（cost-effective）であると示している。社会の視点で分析を行った4報（すべてが米国から）では、Robertsらは、費用削減的（cost-saving）であると結論付けている（児のベネフィットを含んでいない）。Beigi et al. および Myers et al. は、cost-effectiveであると結論付けている。Xu et al. は2010-2011シーズン（罹患率はModerate）および2012-2013（同Moderately severe）においては、cost-savingであった一方、2011-12シーズン（同Mild）においては、cost-effectiveであると結論付けている。米国からの4報の先行研究のうち、インフルエンザの罹患率について、H1N1パンデミック以前のデータまたは他国のデータを用いたのが3報で、1報はCDCのサーベイランスデータを用いた。本邦においては6か月未満児または妊婦のインフルエンザ罹患率に対する報告がないため、本研究は国立感染症研究所の「今冬のインフルエンザについて2018-2019シーズン」に報告されたインフルエンザ推計受診者数を用いて罹患率を求めたが、0-4歳年齢群の患者数または20-49歳年齢群の患者数を用いて推定された外来受診率を6か月未満児または妊婦の受診率に代用することが本研究の限界となる。妊婦のインフルエンザ罹患の受診率が同年齢群の平均より高い場合、ICERは推定値より好ましくなるが、逆であればICERは推定値より大きくなるであろう。同様に、6か月未満児の受診率が0-4歳児のそれより高い場合、ICERは推定値より好ましくなるが、逆であればICERは推定値より大きくな

るであろう。

E. 結論

12週以降の妊婦の季節性インフルエンザワクチン接種は、支払い者の視点から、費用効果的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

Hoshi SL, Seposo X, Shono A, Okubo I, Kondo M. Cost-effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine (RZV) and Varicella Vaccine Live (VVL) against herpes zoster and post-herpetic neuralgia among adults aged 65 and over in Japan. *Vaccine*. 2019 Jun 12;37(27):3588-3597.

2. 学会発表

庄野あい子、星淑玲、近藤正英. 妊婦における季節性インフルエンザワクチン接種の費用効果分析に関する文献レビュー. 第78回日本公衆衛生学会総会（2019年10月24日、高知市）

3. その他

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

参考文献

- 1) Swamy GK, Heine RP. *Obstet Gynecol*. 2015; 125:212-26. Vaccinations for pregnant women.
- 2) Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006; 355: 31-40.
- 3) Vaccines against influenza, WHO position paper -November 2012
- 4) Jit M, Cromer D, Baguelin M, Stowe J, Andrews N, Miller E. The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales. *Vaccine*, 2010, 29:115-122

- 5) Blommaert A, Bilcke J, Vandendijck Y, Hanquet G, Hens N, Beutels P. Cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination in pregnant women, health care workers and persons with underlying illnesses in Belgium. *Vaccine*. 2014;32(46):6075-83
- 6) Roberts S, Hollier LM, Sheffield J, Laibl V, Wendel GD Jr. Cost-effectiveness of universal influenza vaccination in a pregnant population. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1323-9.
- 7) Skedgel C, Langley JM, MacDonald NE, Scott J, McNeil S. An incremental economic evaluation of targeted and universal influenza vaccination in pregnant women. *Canadian Journal of Public Health*, 2011,102:445-450
- 8) Ohfuji, Deguchi M, Tachibana D, Koyama M, Takagi T, Yoshioka T, Urae A, Ito K1, Kase T, Maeda A, Kondo K, Fukushima W, Hirota Y; Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. Protective Effect of Maternal Influenza Vaccination on Influenza in Their Infants: A Prospective Cohort Study. *J Infect Dis*. 2018;217(6):878-886.
- 9) Nakai A, Saito S, Unno N, Kubo T, Minakami H. Review of the pandemic (H1N1) 2009 among pregnant Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(5):757-62.
- 10) Yamada T1, Abe K, Baba Y, Inubashiri E, Kawabata K, Kubo T, Maegawa Y, Fuchi N, Nomizo M, Shimada M, Shiozaki A, Hamada H, Matsubara S, Akutagawa N, Kataoka S, Maeda M, Masuzaki H, Sagawa N, Nakai A, Saito S, Minakami H. Vaccination during the 2013-2014 influenza season in pregnant Japanese women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Mar;34(3):543-8.
- 11) Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, Arifeen SE, Raqib R, Altaye M, Breiman RF, M B B S KZ. Influenza immunization in pregnancy--antibody responses in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1644-6.
- 12) Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):36-44.
- 13) O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M. Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada. *Value Health*. 2003;6(2):116-25.
- 14) Sruamsiri R, Ferchichi S, Jamotte A, Toumi M, Kubo H, Mahlich J. Impact of patient characteristics and treatment procedures on hospitalization cost and length of stay in Japanese patients with influenza: A structural equation modelling approach. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(6):543-555.
- 15) Qlife. <https://news.mynavi.jp/article/20181025-712860/> 2019年12月15日アクセス
- 16) Kaji M, Kuno H, Oizumi K. Costs of Influenza Therapy. *Kansenshogaku Zasshi*. 2001 Jun;75(6):460-3. [in Japanese]
- 17) Xu J, Zhou F, Reed C, Chaves SS, Messonnier M, Kim IK. Cost-effectiveness of seasonal inactivated influenza vaccination among pregnant women. *Vaccine*. 2016 Jun 8;34(27):3149-3155.
- 18) Myers ER, Misurski DA, Swamy GK. Influence of timing of seasonal influenza vaccination on effectiveness and cost-effectiveness in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 (6 Suppl 1):S128-40.
- 19) Beigi RH, Wiringa AE, Bailey RR, Assi TM, Lee BY. Economic value of seasonal and pandemic influenza vaccination during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 15;49(12):1784-92.

表 1. 変数

Probabilities of receiving outpatient treatment due to influenza (conditioned on length of vaccine effectiveness; VI)		Probabilities of receiving outpatient treatment	
Pregnant women (post-partum women)		Infants	
Lengths of VE	Probabilities of receiving outpatient treatment	Lengths of VE	Probabilities of receiving outpatient treatment
Due date 4/15 (12week gestation date: 10/12)			
vaccinated in Oct	0.0131		
vaccinated in Nov	0.0156		
vaccinated in Dec	0.0180	Apr	0.0095
vaccinated in Jan	0.0090		
vaccinated in Feb	0.0024		
vaccinated in Mar	0.0023		
Due date 3/15 (12week gestation date: 9/1)			
vaccinated in Oct	0.0131		
vaccinated in Nov	0.0156		
vaccinated in Dec	0.0180	Mar-Apr	0.0108
vaccinated in Jan	0.0090		
vaccinated in Feb	0.0024		
vaccinated in Mar	0.0023		
Due date 2/15 (12week gestation date: 8/3)			
vaccinated in Oct	0.0131		
vaccinated in Nov	0.0156		
vaccinated in Dec	0.0180	Feb-Apr	0.0459
vaccinated in Jan	0.0090		
vaccinated in Feb	0.0024		
vaccinated in Mar	-		
Due date 1/15 (12week gestation date: 7/3)			
vaccinated in Oct	0.0131		
vaccinated in Nov	0.0156		
vaccinated in Dec	0.0180	Jan-Apr	0.1095
vaccinated in Jan	0.0090		
vaccinated in Feb	-		
vaccinated in Mar	-		
Due date 12/15 (12week gestation date: 6/2)			
vaccinated in Oct	0.0131	Dec-Apr	0.0913
vaccinated in Nov	0.0156		
vaccinated in Dec	0.0180		
vaccinated in Jan	-		
vaccinated in Feb	-		
vaccinated in Mar	-		
Due date 11/15 (12week gestation date: 5/3)			
vaccinated in Oct	0.0131		
vaccinated in Nov	0.0156		
vaccinated in Dec	-		
vaccinated in Jan	-		
vaccinated in Feb	-		
vaccinated in Mar	-		
Due date 9/15 (12week gestation date: 3/3)			
vaccinated in Oct	-		
vaccinated in Nov	-		
vaccinated in Dec	-		
vaccinated in Jan	-		
vaccinated in Feb	-		
vaccinated in Mar	0.0023		

*1

Due date 8/15 (12week gestation date: 1/31)						
vaccinated in Oct	-	-	-	-	-	-
vaccinated in Nov	-	-	-	-	-	-
vaccinated in Dec	-	-	-	-	-	-
vaccinated in Jan	-	-	-	-	-	-
vaccinated in Feb	0.0024	Mar-Apr	-	-	-	-
vaccinated in Mar	0.0023	Apr	-	-	-	-
Due date 7/15 (12week gestation date: 12/31)						
vaccinated in Oct	-	-	-	-	-	-
vaccinated in Nov	-	-	-	-	-	-
vaccinated in Dec	-	-	-	-	-	-
vaccinated in Jan	0.0090	Feb-Apr	-	-	-	-
vaccinated in Feb	0.0024	Mar-Apr	-	-	-	-
vaccinated in Mar	0.0023	Apr	-	-	-	-
Due date 6/15 (12week gestation date: 1/22)						
vaccinated in Oct	-	-	-	-	-	-
vaccinated in Nov	-	-	-	-	-	-
vaccinated in Dec	0.0180	Jan-Apr	-	-	-	-
vaccinated in Jan	0.0090	Feb-Apr	-	-	-	-
vaccinated in Feb	0.0024	Mar-Apr	-	-	-	-
vaccinated in Mar	0.0023	Apr	-	-	-	-
Due date 5/15 (12week gestation date: 10/31)						
vaccinated in Oct	-	-	-	-	-	-
vaccinated in Nov	0.0156	Dec-Apr	-	-	-	-
vaccinated in Dec	0.0180	Jan-Apr	-	-	-	-
vaccinated in Jan	0.0090	Feb-Apr	-	-	-	-
vaccinated in Feb	0.0024	Mar-Apr	-	-	-	-
vaccinated in Mar	0.0023	Apr	-	-	-	-
Probability of being hospitalised among outpatient patient						
pregnant woman (post-partum woman)	2.3%					[10]
infant	20.0%					[8]
Probability of an infant dies of influenza	0.28 per 100,000					*2
Life expectancy of surviving infant (3% discount), years	34.42					
Vaccine effectiveness (VE)						
pregnant/post-partum women	61%					[8]
infant	50%					[11, 12]
Utility weights						[13, 14]
no influenza	1					
outpatient	Pregnant/post-partum woman: 0.9934; infant: 0.9930					
hospitalisation	Pregnant/post-partum woman: 0.9892; infant: 0.9880					
death	0					
Costs per vaccination						
Costs for outpatient treatment/case	¥3,529					[15]
	Pregnant/post-partum woman: ¥15,000					[16]
	Infant: ¥10,000					Estimated
Costs for hospitalisation treatment/case						
	Pregnant/post-partum woman: ¥609,186					[14]
	Infant: ¥286,339					

*1 「今冬のインフルエンザについて(2017/18 シーズン) (国立感染症研究所) と人口推計 (厚生労働省) から推定した。

*2 厚生労働省。日本におけるインフルエンザ A (H1N1) の死亡者の年齢別内訳死亡例まとめ(平成 22 年 3 月 30 日現在)

表 2 結果

Strategy	Cost (¥)	Incremental cost (¥)	Effectiveness (QALY)	Incremental effectiveness (QALY)	ICER (¥/QALY)
Without program	2,915	-	36.06006	-	-
With program	3,623	708	36.06015	0.00009	7,779,356

Strategy	Cost (¥)	Incremental Cost (¥)	Effectiveness (QALY)	Incremental Effectiveness (QALY)	ICER (¥/QALY)
Without program	2,915	-	36.06006	-	-
With program	3,623	708	36.06015	0.00009	7,779,356

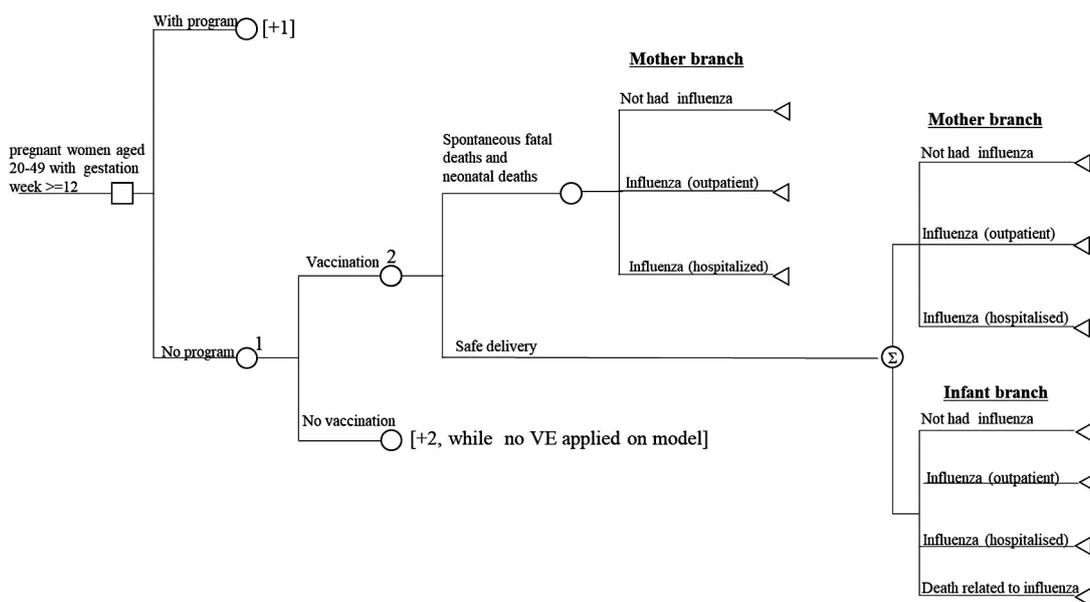


図 1 判断樹モデル

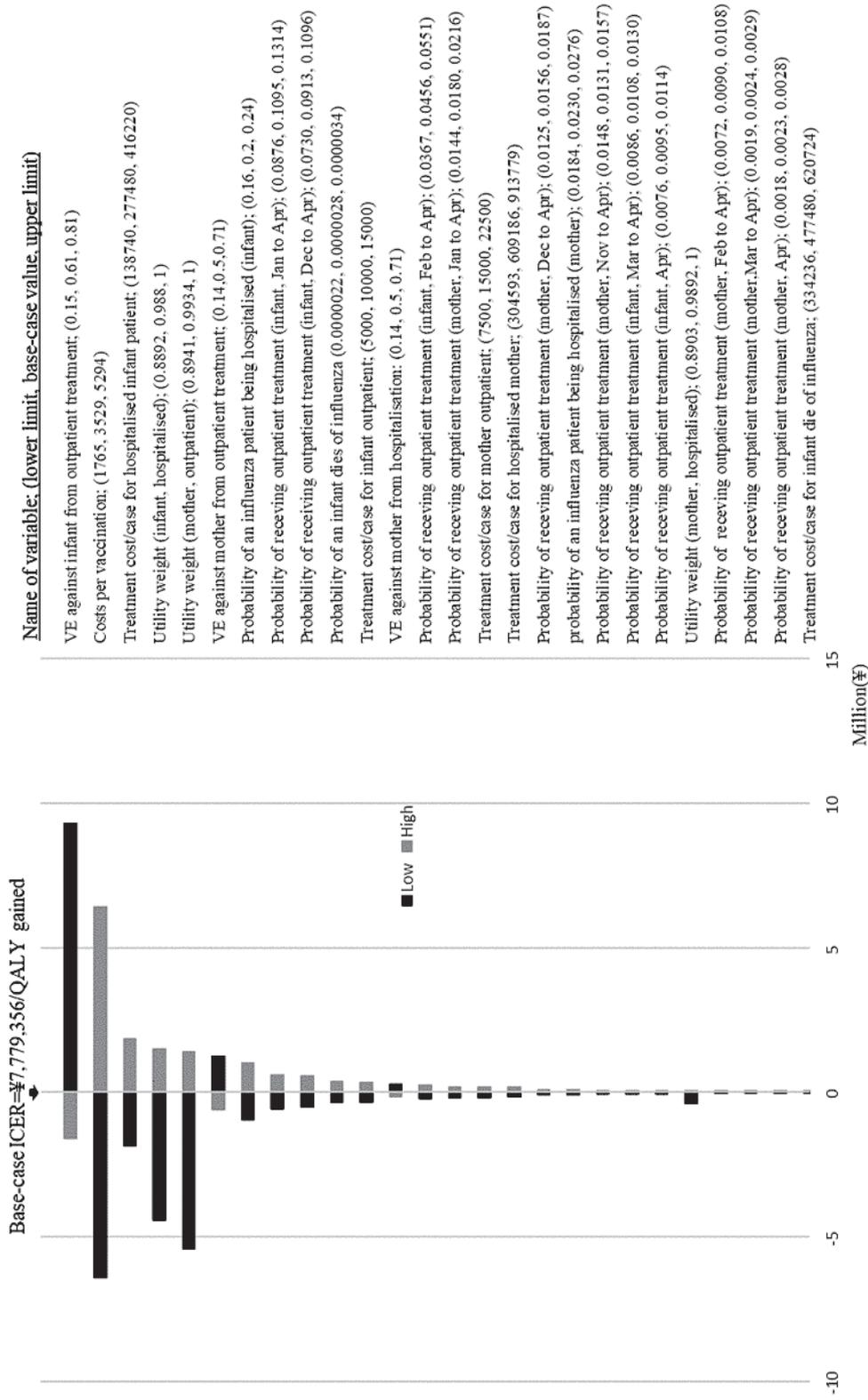


図 2. 一元感度分析