

柳州市人群甲型肝炎疫苗接种的流行病学及费用效果分析

李新华^{1,2} 徐志² Albert Hofman³ 李荣成⁴ 赵守军² 李艳萍⁴ 王克安¹

摘要 分 7 个不同的年龄组队列,比较接种甲型肝炎(甲肝)减毒活疫苗(H₂株)后 15 年每一队列人群接种与否甲肝感染及发病的差异,并根据甲肝患病及甲肝疫苗接种的医疗费用和对质量修正生命年(QALY)的影响,推算接种的费用效果比(CER)不接种情况下推算的不同年龄别人群发病率与本次研究人群的实际资料接近,说明计算模型可靠。基础假设的结果显示,每获得一个 QALY,全人口组的平均费用是 152 277.60 元,超过同期人均生产总值的 11 倍。各年龄组单位效果的费用变化范围从 113 369.30 元(10~19 岁组)到 292 138.30 元(≥50 岁组)。但对高危人群接种的分析显示,其 CER 显著改善。所以,甲肝疫苗在中等疫情的城市人群中普遍使用是不合算的;预防接种应只面向高危人群。另外,灵敏度分析显示主要参数的改变均不会改变本文的结论。

关键词 病毒性肝炎 预防接种 流行病学 费用效果分析

Epidemiology and Cost-Effectiveness Analysis of Hepatitis A Vaccination in Liuzhou City Li Xin-hua^{*}, Xu Zhiyi, Albert Hofman, et al.^{*} Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing, 100050

Abstract The changes of annual incidence rates were predicted for 7 cohorts of different ages either with or without vaccination. Cost-effectiveness ratio (CER) was estimated by the annual differences of HA incidence of the two scenarios at 15 years after inoculation, the medical costs and quality of life impact (QALY) for conditions related to the vaccination and disease. The estimated age specific HA incidence rates of the cohorts without vaccination fitted the observed age specific HA incidence rates quite well, indicating the correctness of our calculation models. Under the base-case assumptions, vaccination in general population would entail medical costs. The average CER was 153 277.6 Yuan/QALY, 11 times more than the average per-capita GNP in 1994. The basecase CERs varied from 113 369.3 Yuan/QALY in 10-19 years of age to 292 138.3 Yuan/QALY in age group 50-years. However, much better CERs are found when vaccination is directed toward a high risk population. In this case, widespread use of HAV vaccine in general population with intermediate epidemicity would not be cost-effective while it should be only focused on the high risk population. Sensitivity analysis showed that none of the basic variables might change this conclusion.

Key words Hepatitis Vaccination Epidemiology Cost-effectiveness

我国开发成功的甲型肝炎(甲肝)减毒活疫苗(H₂株),近年来已被广泛用于预防甲肝。有观点认为应在人群中普及甲肝疫苗的

接种,但缺乏费用效果方面的论证。本文结合实际调查资料和这方面的文献资料,利用费用效果分析方法,评价在不同人群中普种甲肝疫苗是否符合卫生经济学观点。

1 中国预防医学科学院 北京 100050

2 上海医科大学流行病学教研室

3 荷兰鹿特丹 Erasmus 大学医学院

4 广西壮族自治区卫生防疫站肝炎科

本项研究为中华医学基金会和九·五攻关资助项目

材料与方法

一 流行病学资料:见表 1 年龄别抗-HAV 阳性率引用全国病毒性肝炎流行病学

调查时广西的资料(内部资料)根据年龄别抗-HAV阳性率,利用SAS软件中催化模型 $P_{age} = 1 - \exp(-b \times age)$ 推算 HAV 平均年新感染率为 4.95% (95% CI 3.94% ~ 5.95%)。年龄别甲肝发病率由 1994 年该市法定传染病年报的甲肝病人数(未公开资料)除以相应人口数得到。考虑到母传抗体的作用,本研究排除 1 岁以下人口。

表 1 流行病学基础资料

年龄组(岁)	人口数	抗-HAV 阳性率 (%)	人群发病率 (/10万)	易感者发病率* (/10万)	期望寿命 ⁽¹⁾ (年)
1~	159735	17.90	11.30	13.70	69.30
5~	172307	26.80	26.70	36.50	66.50
10~	344741	41.70	17.70	30.30	59.50
20~	368055	76.60	18.50	78.80	52.40
30~	280182	86.30	15.40	111.60	43.00
40~	165672	90.80	24.80	270.00	33.80
≥ 50	265784	93.90	13.50	221.20	19.60
全人口	1756476	68.40	17.80	56.30	48.50*

* 易感者发病率 = 病人数 / [(1 - 感染率) × 人口数]

** 全人口的期望寿命为各年龄别期望寿命与年龄别人数的乘积之和再除以总人数所获得的均数

二、医疗费用和效果:本次研究中主要变量的取值见表 2。甲肝病人和疫苗的基础资料,通过对广西的省、市、市区三级各一家医院 1994 年甲肝病人住院资料调查,以及对广西省梧州市 1994 年报告的部分甲肝病人随访而综合得出。甲肝病人的费用包括门诊费(平均为 127.10 元),住院费(平均为 3882.80 元),其他医疗费用,如自购药品费、病家消毒费等(平均为 669.10 元)。甲肝病人平均住院时间为 36.60 天,另加平均病休 41.60 天。疫苗费定为每人份 22 元,其中包括疫苗的成本费、冷链费及接种管理费。

假定 HAV 的自然感染导致终生免疫。参考甲肝死疫苗接种后体内抗体维持时间的研究^[2],把疫苗的保护期限分为 2 个阶段。第一阶段为稳定保护期,人群免疫后保护率维持在 80%。本研究中定此期为 10 年。第二阶段为失效期,随着人体内抗体滴度降至最低水平,人群免疫后保护率呈指数下降。假定 5 年内下降至原来的 5%,那么这 5 年中的每年

的保护率可参照公式 $P_n = P_0 \times 0.5493^n$ 求出。公式中 P_0 为第一阶段时的保护率, n 是进入第二阶段的年数。

表 2 变量的基础值和灵敏度分析赋值

变量名称	赋 值		
	基础值	低值	高值
疫苗费(元)	22.00	17.00	-
保护期(年)	10.00	-	20.00
保护率(%) ^[3]	80.00	60.00	90.00
贴现率(%)	5.00	0.00	10.00
病死率(10万) ^[4,5]	30.00	15.00	100.00
副反应率(%) ^[3,6]	0.15	0.00	1.00
QALY 权重 ^[7,8]			
健康	0.00	0.00	0.00
离床病休	0.40	0.40 ²	0.40 ^{0.5}
卧床病休	0.60	0.60 ²	0.60 ^{0.5}
死亡	1.00	1.00	1.00
接种率(%)	75.00	50.00	90.00
年新感染率(%)	4.95	3.94	5.95

三、计算方法:把柳州市的人群分为 7 个不同的年龄组队列。假定疫苗接种后无群体免疫的影响,接种与不接种情况下年龄别甲肝易感者的发病率维持不变。通过推算接种与不接种两情况下队列人群中甲肝易感者数,来推算年发病率的差异。在此基础上,用成本效果分析方法逐年计算接种的净费用和净效果,然后计算接种后 15 年各队列总的费用效果比(Cost-effectiveness Ratio, CER),最后通过各队列总的净费用之和与净效果之和得到全人群平均的 CER。CER 通过下式求出^[7,8]:

$$CER = \frac{\text{净费用(元)}}{\text{净效果(QALY)}} = \frac{\Delta C_{rx} - \Delta C_{morlb} + \Delta C_{se}}{\Delta E_{exp} + \Delta E_{morlb} - \Delta E_{se}}$$

净费用只考虑医疗方面的收支,包括:

ΔC_{rx} 为疫苗接种及管理费; ΔC_{morlb} 为因接种疫苗减少发病而节省的医疗费; ΔC_{se} 为治疗接种副反应费。由于接种副反应轻微,不需治疗,本次分析不考虑 ΔC_{se} 。

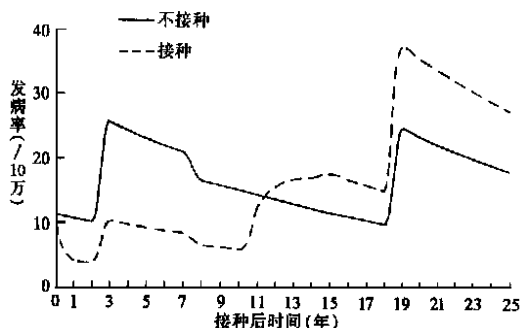
以质量调整生命年(quality adjusted life year, QALY)评价疫苗效果。由以下指标折算: ΔE_{exp} 为因接种疫苗减少病死所获期望寿命; ΔE_{morlb} 为因接种疫苗减少发病所致

生命质量改善; ΔE_{se} 为因接种副反应所影响的生命质量。

四、灵敏度分析: 对每队列人群采用一维灵敏度分析法对表 2 所列参数进行分析。每一次改变参数, 都能获得一个全人口平均的 CER

结 果

一、各队列接种与不接种情况下人群发病率的变化: 总的趋势是, 在疫苗有效保护期内, 各队列接种情况下人群甲肝发病率较不接种的低, 但随着时间的推移, 疫苗产生的免疫力消失, 接种人群中甲肝易感者增加, 发病率便逐年上升, 超过不接种的情况。附图显示 1~4 岁组队列接种及不接种情况下人群发病率的逐年变化。考虑到该队列人群平均年龄为 2.5 岁, 故在接种后第 1~2 3~7 8~17 年分别引用 1~4 岁、5~9 岁和 10~19 岁年龄别易感者平均发病率。第 3 8 18 年发病率曲线的骤升(降)是由于引入不同的年龄别易感者发病率。在不接种状况下, 1~4 岁组队列第 5 年和第 12 年的估算发病率分别代表该队列 5~9 岁与 10~19 岁时的年龄别人群平均发病率。估算的发病率(分别为 24.43/10 万和 14.99/10 万)与本次研究的实际资料(26.70/10 万和 17.69/10 万)接近



附图 1~4 岁组人群接种和不接种情况下的年发病率变化

二、费用效果比 (CER): 基础值的费用效果分析结果见表 3 结果显示人群普种 HAV 疫苗, 对于每一年龄组的人群来说, 都需要增加医疗保健的投资, 每获得一个 QALY, 以

10~19 岁组的费用最少, 为 113 369.3 元而 50 岁以上人群所需最多, 每获得一个 QALY, 净费用近 30 万元。

表 3 HAV 疫苗接种费用效果分析 (基础值结果)

年龄组 (岁)	净费用 (元)	净效果 (QALY)	CER (元/QALY)
1~	2054586.00	15.70	130865.40
5~	2309228.20	14.30	161484.50
10~	4262684.90	37.60	113369.30
20~	4876044.20	30.80	158313.10
30~	3650550.80	24.50	149002.10
40~	2134162.60	14.80	144200.20
≥ 50	3827012.10	13.10	292138.30
全人口	23114268.80	150.80	153277.60

三、灵敏度分析: 总体上表 2 所列 9 个参数的改变均不能使全人口组平均 CER 降至 80 000 元/QALY 以下, 不能从根本上改变本文的结论。影响最小的是副反应率和年新感染率; 最大的是 QALY 权重。CER 与接种率的改变无关

讨 论

从经济角度看, 在中等疫情的城市人群中普种甲肝疫苗是不合算的。理由之一, 青州市 1993 年资料显示, 每 4 至 6 年有一次 HA 发病率的周期性升降^[9]。柳州市 1994 年人群甲肝发病率与青州市 10 年间疫情的中位数 (19.20/10 万) 接近。其甲肝病毒的年新感染率与山东姜宝法报道的 5.1% 接近。本研究调查的甲肝平均医疗费用与江苏王茜丽的报道 (5 061.8 元) 一致。另有研究显示, 我国城市甲肝的漏报率很低, 尤其自 1990 年以来, 漏报率在 1% 左右。这说明所选用的资料能真实代表这些城市的平均水平。理由之二, 1993 年我国城市年人均生产总值为 10 008.08 元^[10], 考虑到经济增长因素, 有理由认为如果每增加一个 QALY, 所需费用超过 11 000 元人民币, 那么这项医疗保健措施至少在经济上是不合算的。本次研究结果显示, 对普通人群接种甲肝疫苗, 每获得一个 QALY, 至少要花费 11 万元, 是年人均生产总值的 10 倍。附图还显示, 只推算接种后 15

年的费用效果,对疫苗失效后的负效应是低估的。

开发甲肝疫苗的意义在于对高危人群的保护。在阈值分析中,我们推算了各年龄组人群接种的 CER与 OR值之间的关系,结果显示 HAV 疫苗接种一旦面向高危人群,单位效果的费用即大幅度下降。美国的研究显示,常在市区吃饭的人与其邻居比较,甲肝发病的相对危险度为 4.0^[11]。我国最近的研究认为该指标在 4.5左右(私人资料)。本文根据 OR= 4.5推算了高危人群的费用效果比。除 50岁以上年龄组人口外,对其他各年龄组人群接种 HA疫苗均经济合算;在 10~19岁队列,每增加一个 QALY,甚至能获 4 194.7元净效益。基于这些研究结果,在目前的国情下,虽然我国是甲肝的高流行区,预防甲肝的策略应该与发达国家的一样,即只对高危人群实施疫苗预防。相对 11 000元/QALY的标准,不同年龄组有其不一样的阈值,这一参数的获得,便于指导高危人群的免疫策略。根据结果,10~19岁组应作为甲肝预防接种最优先考虑的对象,而一般不提倡对 50岁以上的人接种。

各队列不接种情况下推算的年龄别人群发病率与本次研究的实际人群资料较吻合,说明计算可靠。由于本次研究只推算整个人群平均的甲肝病毒年新感染率,致使在低年龄组和高年龄组人群中该指标的估算有偏差,推算的人群发病率可能略偏高或低。

(本项研究在上海医科大学完成;得到广西壮族

自治区卫生防疫站和梧州市卫生防疫站的热心支持,龚健、农艺、黎焯森等医生为现场调查付出了辛勤的汗水,特表衷心感谢)

参 考 文 献

- 1 《中国统计年鉴》编委会. 中国统计年鉴 1986. 北京: 中国统计出版社, 1986. 447.
- 2 Van Damme P, Thoelen S, Cramm M, et al. Inactivated hepatitis A vaccine: reactivity, immunogenicity, and long-term antibody persistence. *J Med Virol*, 1994, 44: 446.
- 3 江世平, 黄金诚, 陈俊民, 等. 柳州市大规模人群甲肝减毒活疫苗流行病学效果考核. *中华流行病学杂志*, 1995, 16: 140.
- 4 姚光弼. 1988年上海甲肝研讨会的总结发言. *上海医学*, 1989, 12: 106.
- 5 Tilzey AJ, Banatvala JE. Hepatitis A: Changing prevalence and possible vaccines. *BM J*, 1991, 302: 1552.
- 6 Xu ZY, Li ZH, Wang JX, et al. Ecology and prevention of a shellfish associated hepatitis A epidemic in Shanghai, China. *Vaccine*, 1992, 10(Suppl. 1): s67.
- 7 Willems JS, Sanders CR, Riddiough MA, et al. Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med*, 1980, 303: 553.
- 8 Willems JS, Sanders CR. Cost-effectiveness and Cost-benefit analysis of vaccine. *J Infect Dis*, 1981, 144: 486.
- 9 董国强. 青州市甲型肝炎 10年流行病学分析. *中国公共卫生*, 1993, 9: 83.
- 10 国家统计局. 中国统计年鉴 1994. 北京: 中国统计出版社, 1994. 296.
- 11 Rosenblum LS, Mirkin IR, Allen DT, et al. A multifocal outbreak of hepatitis A traced to commercially distributed lettuce. *Am J Public Health*, 1990, 80: 1075.

(收稿: 1997-05-10 修回: 1997-07-25)