

計畫編號：DOH91-DC-2017

行政院衛生署疾病管制局九十一年度科技研究發展計畫

疫苗之一般化成本效益模式

A Generalized Cost-effectiveness Model for Vaccination

研究報告

執行機構：疾病管制局預防接種組

計畫主持人：顏哲傑

研究人員：顏哲傑、楊淑兒

執行期間：91年1月1日至91年12月31日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

目錄

目錄.....	2
摘要.....	3
前言.....	7
材料與方法.....	10
1. 自然病史的建立.....	10
2. 以馬可夫模式建立決策樹 (Markov Decision Model).....	11
3. 直接成本、間接成本、及醫療利用度.....	12
結果.....	13
1. 流行性感冒 B 型噬血桿菌預防接種之成本效益分析模式樹狀圖.....	13
2. 決策樹狀圖中各機率點與自然病史轉移機率的建立.....	13
3. 成本估算.....	18
參考文獻.....	23
圖.....	28
圖一、B 型噬血桿菌感染之自然病史.....	28
圖二、Hib 預防決策樹狀圖.....	29
圖三、以馬可夫模式表現的 Hib 自然病史.....	30
圖四、流行性感冒 B 型噬血桿菌症預防接種之預防決策分析模式.....	31
圖五、全面性預防接種組之機率樹狀圖.....	32
圖六、具有免疫力者之馬可夫模式.....	32
表.....	33
表一、競爭死亡率.....	33
表二、Hib 侵襲性疾病年齡層發生率(hibincidence[_stage]).....	34
表三、Hib 腦膜炎轉移為嚴重神經後遺症之機率(severe[_stage]).....	35
表四、中華民國平均每人國民生產毛額 (單位：美元).....	35
表五、國家貨幣兌美元匯率.....	36
表六、折扣率 (消費者物價變動)(discount_rate).....	36
表七、工資調幅 (salary_change_rate).....	37
表八、門診醫療成本.....	37
表九、住院醫療成本與住院天數.....	38
表十、預防接種組與不進行預防接種組其個案數差異表.....	38
表十一、預防接種組與不進行預防接種組其健康效用、醫療成本、照顧者工作損失與整個世代的生產力差異.....	39

摘要

侵襲性 B 行噬血桿菌正在歐美地區一直是兒童腦膜炎的重要兇手，在 Hib 的常規性疫苗引進與施打之前，Hib 是引起五歲以下小孩疾病發生與死亡的主要致病原，且該區域嬰幼兒每年之 Hib 侵襲性疾病的發生率約為每 10 萬人中 22~109 人。雖然台灣地區相較於歐美地區，侵襲性 Hib 的發生率僅 10 萬人中 1.6~1.9 人，但侵襲性 Hib 仍是台灣地區兒童腦膜炎的重要因子，由於侵襲性 Hib 的後遺症將帶給個案家庭沈重的心理與身體負擔，因此基於社會整體經濟考量，本研究選擇以 Hib 作為本年度疫苗之一般化成本效益分析的主角。

研究之方法利用醫療決策分析方法，建立決策樹狀圖，並參考文獻以取得機率數值。研究結果顯示，一個出生世代，經過 65 年的時間，預防接種組將可以減少 37.52 個侵襲性流行性感冒 b 型噬血桿菌症、24.4 個腦膜炎個案、7.55 個長期失能（神經後遺症）與 3.8 個因 Hib 而死亡的個案。就健康效用、醫療成本、照顧者工作損失與整個世代的生產力來說，平均每個人可以增加 0.00105 個 QALY（調整過的健康人年），而在醫療成本方面（因疾病而發生的成本）可以節省 11,087,967 元，而間接成本將可節省 368,094,106 元。若以 Payer's perspective 來看，則其 cost-benefit ratio 估計為 -0.018，亦即每花一元的疫苗費用，還會浪費 0.018 元，主要原因是因為疫苗副作用所造成的醫療成本很大。而若以 Societal perspective 來看 cost-benefit ratio 則估計值為 0.589，亦即每花一元的疫苗成本，可以節省社會成本 0.589 元。全面性預防接種比不接種疫苗組每多增加一個健康人年需要多花 802,443 元，每減少一個 Hib 個案需要多花 9,831,568 元，而每減少一個死亡個案則需多花費社會成本 13,754,315。

關鍵字：流行性感冒 B 型嗜血桿菌症、成本效益分析、成本效用分析、成本效果分析、馬可夫模式

Abstract

Haemophilus influenzae type b (hib) remains an important cause of mortality and serious morbidity in children under 5 years of age in US and Europe areas. The annual incidence of invasive Hib in US is 22~109/100,000. In Taiwan, the annual incidence of invasive Hib is about 1.6~1.9/100,000. The annual incidence seems lower in Taiwan than in US. But the economic burden of invasive Hib in case family or society is serious. For this reason, we choose hib to be our research topic.

The study method including construct a cost-benefit analysis model. In this model, two groups, vaccination and no vaccination were constructed to compare the cost-benefit ration. Markov model was used to descript the natural history of invasive hib. Scientific references and the Taiwan epidemiological data were used as our parameters. The results including that vaccination strategy reduces 37.52 invasive hib cases, and 24.4 meningitis cases, and 7.55 long-term sequelae, and 3.8 death cases in a birth cohort. In utility, medical cost, work loss (cases' family) and productivity (a birth cohort) aspects, vaccination strategy save 283.3 QALYs and 11,087,967 NTD medical cost. The total indirect cost save 368,094,106 NTD. In payer's perspective, the cost-benefit ratio estimate is -0.018. It means that invest one dollar in vaccination will waste 0.018 dollar. This is because the medical cost of vaccine side effect is huge. In societal perspective, the cost-benefit ratio estimate is 0.589. It means that invest one dollar in vaccination will save 0.589 dollar societal cost. The incremental cost of save one QALY is 802,443, and the incremental cost of reduce one invasive hib case is 9,831,568, and incremental cost of reduce one death is 13,754,315.

Key words:

Haemophilus influenzae type b, cost-effectiveness analysis, cost-utility

analysis, cost-benefit analysis, Markov model

前言

嗜血桿菌這種細菌最早是在 1892 年時，在一場流行性感冒的大流行中，由 Pfeiffer 培養出來的格蘭氏陰性桿菌。之後，於 1936 年間，Magarett Pittman 發現這種細菌，它屬於革蘭氏陰性細菌，其大小約 $1 \times 0.3 \mu\text{m}$ 。在顯微鏡下看起來是呈短球桿菌狀，培養上一般血液洋菜膠培養皿對流行性感冒嗜血桿菌並不是很好的培養基，血液加熱後溶血形成之巧克力洋菜膠才是適合的培養基；在 5~10% 的二氧化碳的環境下，可使嗜血桿菌會長得更好。這種細菌可再區分為“有莢膜”與“無莢膜”兩大類，有莢膜的細菌依其獨特的血清型可分成 a~f 六型，其中有莢膜的 b 型嗜血桿菌菌株(*haemophilus influenzae* type b, Hib)常引起侵襲性疾病。嗜血桿菌的特點為明顯的多形性，且 V 因子是最重要的生長因子[Wagner DC, et al., 1993]。致病菌的主要來源是人類的上呼吸道，他們是人類口鼻咽部的常在菌，過去曾有調查報告說明甚至高達 80% 的人身上都帶有此菌，一般為無症狀的帶菌者，健康小孩的口鼻咽部的培養，約有 60~90% 可分離出無法分型之流行性感冒嗜血桿菌，約 2~5% 可分離出 Hib [蕭國銘等，1986]，主要是藉由飛沫方式感染。通常這些移生在人身上的嗜血桿菌並不造成人類的疾病、但一旦這些細菌跑到不應該出現的位置上或是人類本身免疫系統有問題時就會有疾病的產生，像腦膜炎、敗血性關節炎、會厭炎以及蜂窩組織炎，而菌血症也通常會伴隨上述疾病一起存在。Hib 感染所引起的侵襲性疾病中，腦炎佔 50% 以上、肺炎約 12~15%、會厭炎約 5~17%、蜂窩組織炎約 6~15%、單純性菌血癥約 2~11%，骨髓炎、化膿性關節炎和心包炎則較少見[Wagner DC, et al., 1993]。Hib 侵襲性疾病尤其好發於小於五歲的嬰幼兒[Cochi SL, et al., 1985]，在托兒所及幼稚園等人多密閉空間尤其容易受到感染。免疫力比較

不好的族群，如脾臟切除者、白血病患者等，更屬於高危險群。因此，美國小兒科醫學會建議了一套疫苗注射時間表，建議為五歲以下嬰幼兒應接種疫苗。值得一提的是不具莢膜的嗜血桿菌雖然較少造成新生兒的疾病，但偶而也可造成腦膜炎以及早發性肺炎。

在歐洲及北美，於 Hib 的常規性疫苗引進與施打之前，Hib 是引起五歲以下小孩疾病發生與死亡的主要致病原，且該區域嬰幼兒每年之 Hib 侵襲性疾病的發生率約為每 10 萬人中 22~109 人[Tudor-Williams G, et al., 1989]。除此之外，約有 5% 患者死亡，即使倖存，也有 15~30% 不等的機率會產生神經性後遺症，如聽力障礙、肢體殘障、水腦等[Cochi SL, et al., 1985]。在美國，自 1991 年起建議 2 個月大的嬰幼兒施打 Hib 結合疫苗，Hib 侵襲性疾病的發生率約下降了 99% [Bath S, et al., 2002]。目前已有很多國家將 Hib 結合疫苗列為兒童之常規預防接種項目，且其對 Hib 侵襲性疾病的衝擊也被一致認定 [Heath PT, et al., 2000]。而美國 Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) 建議所有新生嬰兒應該接種 Hib 疫苗 [Fendrick AM, et al., 1999]。

美國的一篇研究報告中指出，若以 Hib polysaccharide vaccine 作為預防方法，比較預防與否的成本效益狀況，預防決策組為對 18 與 24 個月大的嬰幼兒全面性施打疫苗，其結論為預防決策組為最符合成本效益比的策略，除此之外，全面的預防接種不僅最節省成本，亦可有效減少疾病發生 [Cochi SL, et al., 1985]。瑞典亦對 Hib 結合疫苗於兒童全面施打與否進行成本效益分析，結果顯示，若計算間接成本，則疫苗施打將可節省成本(88 million Swedish Crowns annually)，除此，站在社會觀點來看，瑞典施行全面性 Hib 疫苗接種，在公共衛生上，可達到有利的成本效益結果 [Garpenholt O, et al., 1998]。法國利用流行病學資料，進行施打 Hib 疫苗計畫的成本效

益分析。Hib 疫苗加入在法國廣泛使用的四合一疫苗施打。可經由疫苗接種而避免的侵襲性 Hib 疾病所造成的永久後遺症經由加權後以決定所獲得的 Quality Adjusted Life Years。對穩定的 3,746,000 名小於五歲法國兒童族群 (1990)，進行十年的追蹤，該計畫的 cost-effectiveness ratio 為 54,084 FF per year of life added 或者 34,050 FF per QALY。計畫的 net cost 對法國健康保險系統來說為 1.02 billion FF；對病人家庭來說為 920 million FF [Livartowski L, et al., 1996]。

在台灣，B 型嗜血桿菌是最具致命性的嬰幼兒腦膜炎，好發於 1~5 歲的嬰幼兒。症狀如同一般感冒，在門診中不易判定。B 型嗜血桿菌腦膜炎，被列入通報的重症疾病。Hib 以接觸或飛沫方式傳染，雖然有抗生素可以治療，但因為台灣細菌的抗藥性高(對 ampicillin 的抗藥性為 33.3% [朱夢麟研究報告，未發表])，療效不佳。

根據上述，Hib 結合疫苗是一種預防嬰幼兒侵襲性 Hib 嚴重感染非常有效的疫苗，在台灣，Hib 的盛行率雖不如歐美地區高，但因台灣地區細菌抗藥性高，使得病患一旦感染致病後，高死亡率與後遺症造成家庭不可彌補的傷害與社會成本。因此，目前衛生署已經開放一些廠牌疫苗的進口，並鼓勵家長自費接種此疫苗。基於此，本研究欲一探在台灣目前的疾病盛行率之下，預測全面性接種 Hib 結合疫苗的可行性，藉由接種疫苗與否之成本效益分析，初估一個生世代全面性接種 Hib 結合疫苗與否，在經過 20 年後的成本效益比，並藉由決策分析模式與研究調查獲得台灣民眾對於 Hib 疫苗價格的付費意願，與提供決策者對於此症之預防策略與管理方法。

材料與方法

本研究利用 Medline 收集 Hib 特性與疫苗之有效性研究,再利用行政院衛生署統計資料、健保局數值與歷年來 Hib 相關科技計畫研究報告取得台灣 Hib 盛行率、疫苗涵蓋率、疫苗副作用與疫苗保護效力等。本研究中所使用的工具為由 treeage 公司所開發的 DATA 3.5 醫療決策分析軟體,以此軟體做為決策樹之建構與成本效益分析工具。

1. 自然病史的建立

本研究依據 B 型噬血桿菌感染之疾病發展狀況,考慮疾病狀態表現與併發症的發生,建立 Hib 疾病之自然病史圖表,如圖一所示。本研究假設所有剛出生之嬰兒均為流行性感冒 B 型噬血桿菌症之敏感族群,且均為未感染 Hib 者,且均未帶有抗體。一旦被 Hib 感染後,疾病的發展為可能與病原共生或者進展成侵襲性疾病。當發展為侵襲性疾病後,依據其是否進展為腦膜炎分成腦膜炎與非腦膜炎侵襲性疾病,其後兩種病成的發展均為死亡、長期失能或是康復三種狀態。

在決策樹的建構方面,決策點包含兩種策略,其中一個是不對 B 型噬血桿菌症進行任何預防接種措施,任由疾病在台灣的環境下自然發展,其二則對台灣所有新生兒進行全面性的 Hib 預防接種,在本研究中接種策略則以美國 ACIP 所建議之注射時間表,嬰兒兩個月大即可接種,初接種年齡為 2~6 個月嬰幼兒,應接種三劑;若為十一個月內的兒童需打三劑,十二至十四月大開始接種者要兩劑,十五個月以上者只要打一劑即可[American Academy of Pediatrics, 1993]。

本研究主要比較台灣於推動 Hib 預防注射與否，並藉以預測全面性預防接種實施後 65 年，同一個出生世代的 Hib 疾病自然發生狀態與兩種策略下之間的成本效益差。

2. 以馬可夫模式建立決策樹 (Markov Decision Model)

利用馬可夫循環樹狀模式(Markov cycle tree)進行疫苗的成本效益分析，以下則敘述各實施步驟：

- 1>.定義兩決策方式：接種疫苗或不接種疫苗
- 2>.選擇”Change Node Type”建立 Markov node
- 3>.選擇經濟評估模式：
 - (1)將游標移至”Edit”並選擇”Preference”
 - (2)選擇”Calculation method”中的 cost-benefit analysis，在 payoff2 中指定成本，在 payoff1 中指定效益。
 - (3)建立數值形式。
- 4>.建立疫苗策略中馬可夫點(Markov node)及各轉移狀態。
- 5>.由步驟 3 複製”Subtree”至未接種疫苗組馬可夫點之後。
- 6>.在接種疫苗組中針對可能的轉移定義成馬可夫循環模式。
- 7>.在未接種疫苗組中針對可能的轉移定義成馬可夫循環模式。
- 8>.針對馬可夫循環模式中給定轉移機率
- 9>.將游標移至”value”並選擇”Markov termination”，鍵入”_stage>65”以停止馬可夫循環模式，表示進行 65 年追蹤。
- 10>.將游標移至”Analysis”，選擇”Roll Back”，以決定最好的策略。

3. 直接成本、間接成本、及醫療利用度

由於直接成本、間接成本及醫療利用情形會因國情不同而有差異，為了得到實證的資料，因此本研究將針對 Hib 通報個案進行電訪，問卷內容包括父母親或其他家中成員請假在家照護的天數、看病次數、父母親或其他家庭成員每月因照顧病童所損失的收入，問卷中也同時收集 Hib conjugate 疫苗的付費意願(willingness to pay)。

本研究在討論成本時主要分為直接成本及間接成本兩個部份，間接成本可定義為因疾病導致生產力損失的價值。資本方法(capital approach)主要是用來計算工作損失成本，即工作損失天數 x 每日薪資所得。若受訪者不願回答月收入，則利用國民平均收入來計算工作損失。至於成本經過折扣之後，則是用來計算個案因死亡或長期失能所造成未來的工作損失，由此估計終其一生的收入換算成現在的價值。

在直接成本部份，如同醫療資源的使用，是指直接花掉的錢。Hib 個案大部份的醫療花費在於門診及住院，其計算的方法是看病次數×金額(全民健保給付標準)。而在住院部份，則是利用過去一年中計算健保局相關腦膜炎或侵襲性疾病之平均住院花費。針對 Hib 個案引發腦炎而導致長期失能並需要長期照護的費用則是根據文獻研究取得。

本研究中以疫苗接種組與不接種組兩組代表兩個研究世代，分別模擬整個研究世代在參與及不參與預防接種，從出生到 65 歲經過 65 年的時間，疾病病程的變化與不同的發展。

結果

1. 流行性感冒 B 型噬血桿菌預防接種之成本效益分析模式樹狀圖

疫苗成本效益決策樹狀圖之建立。如圖二所示。而依據 Hib 疾病之特殊性與疾病進展，將其自然病史以 DATA3.5 軟體繪製成如圖三所示。完整的決策分析樹狀圖如圖四所示。

2. 決策樹狀圖中各機率點與自然病史轉移機率的建立

本研究 Hib 自然病史中各階段轉移機率主要來自於國內 Hib 研究文獻與國外文獻取得轉移機率。部分參數的估計依據年齡別來考慮轉移及感染的異質性(heterogeneity)，以此模擬未接種疫苗族群各年齡的感染率及侵襲率，包括感染率及可感染性比例等參數在未接種疫苗組降低的狀況，並用來評估疫苗接種的有效性。

在本研究模式中共有兩個決策點，分別為全面性預防接種組 (vaccination group) 與不進行預防接種組(no vaccination group)。兩組的參數如下列所示：

A. 全面性預防接種組中參數設定(參數代號)，此組之機率樹狀圖如圖五所示，圖五中，immunity 之後接的是以 immunity 與 death 兩種健康狀態為主的馬可夫模式 (圖六)，而 no immunity 與 no vaccination 之後所接的即為 Hib 自然病史之馬可夫模式。而圖五、六中之機率點的數值選取規則如下所述：

a. B 型流行性感冒噬血桿菌 (Hib) 疫苗接種完成率(vacoverage) :

台灣目前衛生署已經開放一些廠牌的疫苗進口，並且是以鼓勵家長自費接種的方式接種疫苗。因此台灣目前尚無 Hib 預防接種完成率之調查研究結果，而在本試驗組中是模擬 Hib 疫苗已在台灣對新生嬰兒實施三劑全面性預防接種，因此本研究擬以目前台灣之各種大規模預防接種完成率作為本數據之假設數值。本研究取麻疹疫苗、B 型肝炎疫苗、麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗(MMR)、口服小兒麻痺疫苗(OPV)第四劑與白喉百日咳破傷風混合疫苗(DPT)第四劑，1997—1999 年出生世代之上述預防接種完成率以模擬 Hib 三劑疫苗全面性大規模接種之完成率，最佳估計值為 92.84%，標準差為 2%，最大值與最小值分別為 94.83% 與 89.60%。

b. Hib 疫苗副作用發生率(side effect)

李秉穎醫師的研究報告指出施打 Hib 疫苗，在施打部位可能出現紅腫與疼痛現象，而且發生率大約佔了 25%。相關的研究也提到，疫苗的副作用包括 1—4.6% 的疫苗施打者有發燒現象與 5—30% 的疫苗施打者有紅腫與疼痛現象[Burns IT, et al., 2000]，在 Valdheim 的研究中則提出，施打 Hib 疫苗後很少會出現全身性症狀如發燒的副作用，大約都不會高於 2% 的施打者[Valdheim et al., 1990]。本研究取 2% 為 Hib 疫苗副作用發生率的最佳估計值，而最大值與最小值分別為 4.6% 與 1%。

c. Hib 疫苗之疫苗效益 (immunity)

在台灣地區，目前上市為 Merck Sharp 與 Dohme 之 Pedvax HIB 及 Pasteur Merieux Vaccines 所出產之 Act HIB。而朱夢麟教授亦指出這些

Hib 結合疫苗雖然各個抗體上升快慢有點差別，但其對於整體嬰兒來說保護力可以達到 95~100% [朱夢麟，1999]。一些於工業化國家 (Industrialized countries) 中所做的 Hib 疫苗效益，結果顯示於加州對多於 23000 個嬰兒接種三劑 HbOC 疫苗，疫苗效益可達 100% [Black SB, et al., 1991]; 在 Navajo Indians 對 4-18 月大兒童施打兩劑 Hib 疫苗 (PRP-OMP) 之疫苗效益可達 93% [Santosham M, et al., 1991]。而在 Oxford region, United Kingdom 的研究指出，對 2 3 與 4 個月大兒童施打三劑 PRP-T Hib 疫苗的疫苗效益為 95% [Booy R, et al., 1994]。在 Finland 的研究，施打三劑 HbOC 疫苗，疫苗效益為 95% [Health PT, et al., 1998]。綜上所述，本研究中之 Hib 疫苗之疫苗效益最佳估計值為 97%，而最大值與最小值分別為 100% 與 95%。

d. 競爭死因死亡率 (deathrate90[_stage])

由於各種健康狀態在自然環境下依然會因為別於 Hib 的死因死亡，如意外、遺傳疾病或是其他傳染疾病...等。因此，在模擬已經具有免疫力的個體，其健康狀態的轉移仍須將競爭死因納入馬可夫模式中。由於死亡率會隨著年齡的變化而不同，因此本數據將會依年齡而不同。在本研究中，以民國 90 年之國人年齡別死亡率作為競爭死亡率，如[表一](#)所示。

B. 不進行預防接種組 (No vaccination group) 中參數設定

在本組中，由於模擬整個國家不進行 Hib 預防接種策略，因此，整個出生世代，將都會對 Hib 具有感受性，因此每個個體將直接進入 Hib 自然病史之馬可夫模式 (如圖三) 中。而 Hib 自然病史之馬可夫模式之各個疾病狀態 (well、immunity、long-term sequelae、severe long-term sequelae 與 death) 的轉移機率選取規則如下述所示。

a. 每年由 well 轉移到 hib invasive disease 的機率(hibincidence[_stage])

依據 Forthergill 與 Wright 於 1933 年的研究發現,在三個月到三歲之間的兒童有 Hib 抗體者非常少,而小於三個月的小嬰兒因為有來自母體的移行抗體且大部分的人到五歲以後幾乎都已經有抗體了,而抗體年齡趨勢正好與 Hib 侵襲性疾病之發生成反比[Forthergill LD, et al., 1933]。因此 Hib 侵襲性疾病的發生具有很強烈的年齡偏好趨勢,因此,在此轉移機率數值的選擇上將依具年齡而改變其轉移機率,尤其是五歲以下的兒童。根據台灣本土 1992~1994 年間針對全台 86 家大型醫院所進行的研究與 1997~1997 年主動調查小於五歲的兒童,每年發生 B 型嗜血桿菌侵襲性腦膜炎疾病的盛行率約為每 10 萬人口 1.9~2.2 人[Wang CH, et al., 1996; 朱夢麟等, 1998]。本研究參考台灣學者所做的 Hib 流行病學調查結果與民國九十年之衛生統計年報中 Hib 各年齡層之 Hib 確定病例數,作為各年齡層之 Hib 侵襲性病例之發生轉移機率,因此,每年由 well 狀態轉移到 hib invasive disease 狀態的的機率如表二所示。

b. Hib 侵襲性疾病中腦膜炎發生比率 (meningitis)

根據台灣本土於 1992 1994 年間針對小於 15 歲的兒童的研究結果指出,這期間所發生的 B 型侵襲性噬血桿菌症中,有 69.5%的個案併發腦膜炎[Wang CH, et al., 1996]。而根據朱夢麟教授之衛生署研究計畫結果也顯示台灣侵襲性 B 型嗜血桿菌症中有 55 65%會併發腦膜炎[朱夢麟研究計畫]。近年來,台灣的另一篇研究報告也指出,在 33 個侵襲性 B 型嗜血桿菌症確定病例中,有 25 名患者併發腦膜炎,因此腦膜炎患者佔所有侵襲性 B 型嗜血桿菌症 75.76%[Chen MK, et al., 1999]。至於國外的研究報告,在 Oxford region, 於 1985 1988 年間對 200 名侵襲性噬血桿

菌症患者的研究指出，有 71% 的患者會併發腦膜炎[Tudor-Williams G, et al., 1989]。因此，在本研究中，擷取台灣本土之 Hib 侵襲性疾病中腦膜炎發生比率結果為參考數值。本參數之最佳估計值為 65%，最小值為 55%，而最大值為 75.8%。

c. 侵襲性腦膜炎每年死亡機率(meningdie)

由於腦膜炎的早期診斷不易，而且台灣 Hib 病原的抗藥性均很高，一旦發生腦膜炎，雖使用很有效的抗生素仍然有 3-8% 的死亡率[朱夢麟研究計畫]。而台灣另一篇針對 105 個侵襲性 Hib 個案的研究結果顯示，在 73 個併發腦膜炎的個案中，有 10 個個案死亡，亦即併發腦膜炎後的致死率為 14% [Wang CH, et al., 1996]。Steib 也指出，因為 Hib 所引起之侵襲性腦膜炎致死率約 2-8% [Stieb DM, et al., 1990]。因此，本研究對本參數的最佳估計值為 8%，最小值為 2%，最大值為 14%。

d. 侵襲性腦膜炎存活者，每年轉移為長期後遺症機率(severe[_stage], meningitislongterm)

在美國的一篇 HBV 與 Hib 結合疫苗的成本效益分析文獻中，將腦膜炎的後遺症分成嚴重的神經後遺症與輕微的神經後遺症[Fendrick AM, et al., 1999]。而在本研究中，由於考慮成本之差異，亦將長期後遺症分成嚴重(severe[_stage])與輕微(meningitislongterm)兩種狀態。根據研究顯示，兒童三歲以前發生的腦膜炎較易發展成嚴重的神經後遺症，且會隨者年齡而不同，發生率約在 9% 以下；至於輕微的神經後遺症發生率，在五歲以下的兒童約 30% [Herson VC, et al., 1977; D'Angio CT, et al., 1995]。台灣本土的研究計畫則提出，即使為 Hib 腦膜炎存活者，仍會有

20-45%嚴重程度不同的神經後遺症發生率[朱夢麟研究計畫]。而在台灣針對 105 個侵襲性 Hib 個案研究顯示，在 63 名 Hib 腦膜炎存活者中，有 17 名發生神經性長期後遺症[Wang CH, et al., 1996]。因此，本研究中嚴重的神經後遺症發生率(severe[_stage])依年齡不同而變化如表三所示，而輕微神經後遺症的最佳估計值取 27%，最大值與最小值分別為 45%與 20%。

e. 非腦膜炎之侵襲性疾病每年存活機率

台灣的研究報告，針對 105 名侵襲性 Hib 個案的研究顯示，有 32 名進展為非腦膜炎之侵襲性疾病，包括會厭炎、肺炎、蜂窩性組織炎與敗血性關節炎等。其中共有 4 名個案死亡，計死亡率為 13%，而存活率為 87% [Wang CH, et al., 1996]。以此數值為本參數之最佳估計值。

f. 非腦膜炎之侵襲性疾病存活者，每年轉移為長期後遺症機率

(invasive_to_longterm)

台灣的研究報告，針對 105 名侵襲性 Hib 個案的研究顯示，有 32 名進展為非腦膜炎之侵襲性疾病，其中共有 4 名個案死亡，存活率為 87%，其中存活的個案中，有 1 名個案轉移為神經性長期後遺症患者，估計其轉移機率為 4% [Wang CH, et al., 1996]。因此，4%作為本參數之最佳估計值。

3. 成本估算

Hib 侵襲性個案之醫療成本（直接成本）與工作損失（間接成本）估

算，是 1999 2000 年之健保資料（門診與住院醫療花費）與住院天數×平均工資作為父母親（或病患照護者）之工作損失。

a. 每年平均工資(salary_year_us)

資料來自於經濟部統計資料，如[表四](#)所示，本研究取其平均值 12985 為最佳估計值，最大值與最小值分別為 14 188 與 11 806 美元。

b. 國家貨幣兌美元匯率（一美元兌換台幣之匯率）(exchange_rate)

資料來自於經濟部統計資料，如[表五](#)所示，本研究取其平均值 33.23 為最佳估計值，最大值與最小值分別為 35 與 31.4。

c. 折扣率（discount_rate）

本數值主要目的為削減掉因為時間所導致的通貨膨脹程度。本研究以最近 10 年內台灣之消費者物價變動表示，資料來自於經濟部統計資料，如[表六](#)所示。本研究取其平均值 1.75% 為最佳估計值，最大值與最小值分別為 4.09% 與 -0.282%。

d. 工資調幅（salary_change_rate）

由於國民所得會隨著工資調幅變動，因此本研究再探討每日所得獲每年所得時會將工資調幅記入，以配合醫療成本等其他成本的折扣率。此處資料來自於民國 81 年到 90 年為止共 10 年的調幅，如[表七](#)，再藉由 10 年資料，求得平均值以作為最佳估計值。因此本參數的最佳估計值為 3.75%，最大值與最小值分別為 12% 與 0%。

e. 醫療成本-門診部份

門診部份之醫療成本，取自健保局 1999 2000 年統計資料。共選取細菌性腦膜炎、細菌性肺炎、敗血症與其他蜂窩組織炎及膿瘍等與侵襲性 Hib 疾病相關之併發症，估算其成本，結果如表八所示。

f. 醫療成本-住院部份

住院部份之醫療成本，取自健保局 1999 2000 年統計資料。共選取敗血症、腦膜炎與肺炎等與侵襲性 Hib 疾病相關之併發症，估算其成本，住院天數，結果如表九所示。

g. 疫苗相關費用

目前台灣上市的 Hib 疫苗，在醫療院所的售價約 750 1000 元不等，在本研究中假設在大量購買的情況下，可以壓低疫苗售價至目前市價之最低點 750 元，若全面性接種疫苗計畫施行，每個兒童需接種三劑疫苗，則每個嬰兒需 2250 元疫苗成本，又接種三劑疫苗需要花費三次門診費用，每次費用約 200 元，三次共 600 元，因此若施行全面性 Hib 預防接種，則每個兒童需要 2850 元疫苗相關醫療成本。又施打疫苗可能導致施打部位紅腫或是發燒等副作用症狀，根據 Fendrick 的成本效益分析研究，其疫苗副作用所需花費的成本約 USD 150 元[Fendrick AM, et al., 1999]，而本研究亦以此作為最佳估計值。而依據 2001 年，零歲嬰兒年中人口數為 269,552 人，因此疫苗的花費為 $269,552 \times 2250 = 606,492,000$ 元。

h. 各種健康狀態效用值

在本研究中，將 Hib 的健康狀態分成六種，分別為 well, immunity, long-term sequelae, severe long-term sequelae, death。其中我們假設 well 與 immunity 的健康效用值為 1，而 death 的健康效用值為 0，而 long-term

sequelae 與 severe long-term sequelae 則介於 0 1 之間。由於因 Hib 而造成的長期後遺症往往屬於神經性或神經感覺性後遺症，因此本研究參考 Harris 之研究報告，其對於 Hib 所引起的 mild disability 的 utility 的最佳估計值為 0.8，最大值與最小值分別為 0.9 與 0.7，而 severe disability 的 utility 的最佳估計值為 0.6，最大值與最小值分別為 0.7 與 0.5[Harris A, et al., 1994]。而本研究亦以 mild disability 與 severe disability 的 utility 作為 long-term sequelae 與 severe long-term sequelae 的效用值。

4. 成本效用、成本效果、成本效益分析

利用上述數值，以預防接種決策分析模式所模擬出來的新出生世代，全面性接種疫苗與否的結果如下，一個出生世代，經過 65 年的時間，可以減少 37.52 個侵襲性流行性感冒 b 型噬血桿菌症、24.4 個腦膜炎個案、7.55 個長期失能（神經後遺症）與 3.8 個因 Hib 而死亡的個案。結果如表十。

就健康效用、醫療成本、照顧者工作損失與整個世代的生產力來說，經過 65 年的時間，平均每個人可以增加 0.00105 個 QALY（調整過的健康人年），亦即對整個世代來說全面性施打疫苗比不施打疫苗可以多獲得 283.3 個健康人年，而在醫療成本方面（因疾病而發生的成本）可以節省 11,087,967 元，而因照顧疾病患者而造成的工作損失可以節省 8,093,664 元，而對於研究世代來說，施打疫苗與否的工作生產力，全面接種疫苗比不接種疫苗的生產品力多了 360,000,442 元。結果如表十一所示。由上述結果進行成本效益分析，結果如表十二所示。若以 Payer's perspective 來看，則其 cost-benefit ratio 估計為 -0.018，亦即每花一元的疫苗費用，還會浪費 0.018 元，主要原因是因為疫苗副作用所造成的醫療成本很大。而若以 Societal perspective 來看 cost-benefit ratio 則估計值為 0.589，亦即每花一元的疫苗成本，可以

節省社會成本 0.589 元。全面性預防接種比不接種疫苗組每多增加一個健康人年需要多花 802,443 元，每減少一個 Hib 個案需要多花 9,831,568 元，而每減少一個死亡個案則需多花費社會成本 13,754,315。

5. 敏感性分析

討論

結論與建議

參考文獻

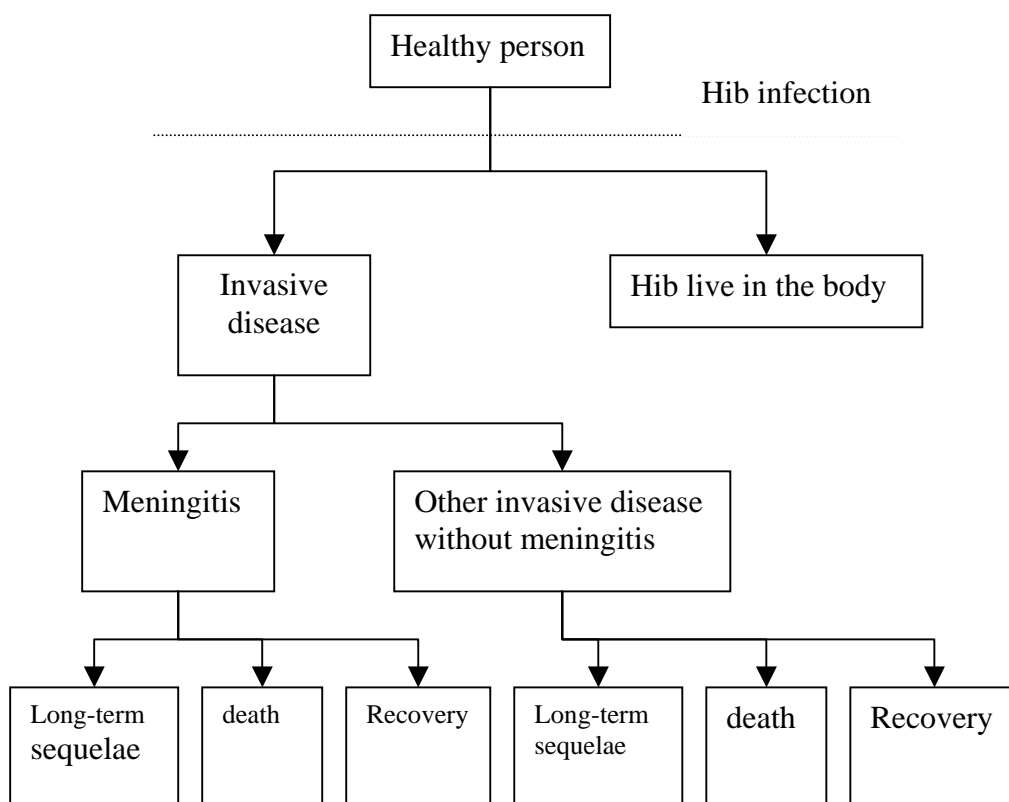
1. 朱夢麟、王志堅。台灣地區侵襲性流行性感胃噬血桿菌之抗藥性流行病學調查。154 屆，台灣兒科醫學會學術會議。1998。
2. 朱夢麟。B 行流性感胃噬血桿菌結合疫苗。台兒醫誌 1999 40 (增刊 B):12-5。
3. 蕭國銘，林奏延。侵襲性噬血桿菌感染。台灣醫誌 1986 85:1084-90。
4. American Academy of Pediatrics, Committee on infectious Disease: Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: recommendations for immunization with recently and previously licensed vaccines. *Pediatrics* 1993 92:480-8.
5. Bath S, Bisgard K, Murphy T, Shutt K. Progress toward elimination of haemophilus influenzae type b disease among infants and children-United States, 1998-2000. *JAMA* 2002 287(17):2206-7.
6. Black SB, Shinefield HR, Fireman B, Hiatt R, Polen M, Vittinghoff E. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate haemophilus influenzae type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61080 children. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:97-104.
7. Booy R, Hodgson S, Carpenter L, et al. Efficacy of haemophilus influenzae type b conjugate vaccine PRP-T. *Lancet* 1994;344:362-6.
8. Burns IT, Zimmerman RK. Haemophilus influenza type b disease, vaccines, and care of exposed individuals. *J Family Practice* 2000; 49(9):s7-13.
9. Cochi SL, Broome CV, Hightower AW. Immunization of US children with haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine. A cost-effectiveness model of strategy assessment. *JAMA* 1985;

- 253(4):521-9.
10. Chen MK, Wang CC, Chu ML, Pan TM. Prospective surveillance of children with invasive haemophilus influenzae disease in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32:257-60.
 11. D'Angio CT, Froehlke RG, Plank DJ, et al. Long-term outcome of haemophilus influenzae meningitis in Navajo Indian children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1001-8.
 12. Fendrick AM, Lee JH, LaBarge C, Glick HA. Clinical and economic impact of a combination Haemophilus influenzae and Hepatitis B vaccine: estimating cost-effectiveness using decision analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999 153(2):126-36.
 13. Fothergill LD, Wright J. Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of brood against causal organism. *J Immunol* 1933;24:273-84.
 14. Garpenholt O, Silfverdal SA, Levin LA. Economic evaluation of general childhood vaccination against haemophilus influenzae type b in Sweden. *Scan J Infect Dis* 1998 30(1):5-10.
 15. Harris A, Hendrie D, Bower C, Payne J, de Klerk N, Stanley F. The burden of Haemophilus influenzae type b disease in Australia and an economic appraisal of the vaccine PRP-OMP. *Med J Aust* 1994;160:483-8.
 16. [Heath](#) PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MPE, Bowen-Morris J, Griffiths H, Ramsay ME, Deeks JJ, and Richard Moxon E. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA* 2000 284(18):2334-40.
 17. Heath PT. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: a review of efficacy data. *Pediatr Infect Dis* 1998 17(9 Suppl):S117-22.
 18. Herson VC, Todd JK. Prediction of morbidity in Hemophilus influenzae

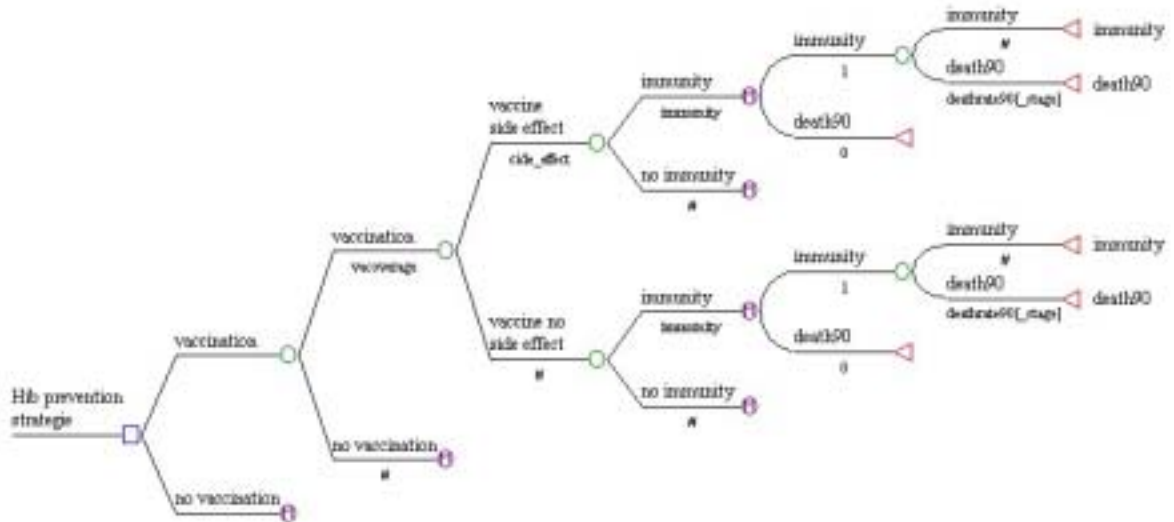
- meningitis. *Pediatrics* 1977;59:35-9.
19. Livartowski L, Boucher J, Detournay B and Reinert P.
Cost-effectiveness evaluation of vaccination against haemophilus influenzae invasive disease in France. *Vaccine* 1996 14(6):495-500.
 20. Santosham M, Wolff M, Reid R, et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of haemophilus influenzae type b polysaccharide and Neisseria meningitidis outer membrane protein complex. *N Engl J Med* 1991;324:1767-72.
 21. Stieb DM, Frayha HH, Oxman AD, Shannon HS, Hutchison BG, Crombie FSS. Effectiveness of hemophilus influenzae type b vaccines. *Can Med Assoc J* 1999 142(7):719-33.
 22. Tudor-Williams G, Frankland J, Isaacs D, Mayon-White RT, Macfarlane JA, Slack MPE, Anderson E, Rees DG, Moxon ER.
Haemophilus influenzae type b disease in the Oxford region. *Arch Dis Child* 1989 64:517-9.
 23. Valdheim CM, Greenberg DP, Marcy SM. Safety evaluation of PRP-D haemophilus influenzae type b conjugate in children immunized at 18 months of age and older: follow-up study of 30,000 children. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:555-61.
 24. Waagner DC, McCracken GH. Infection of haemophilus infection. Harrison's Principles of Internal Medicine 12edi McGraw-Hill, Inc., New York. 1993 pp735-9.
 25. Wang CH, Lin TY. Invasive haemophilus influenzae disease and purulent meningitis in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996; 95(8):599-604.



圖一、B 型噬血桿菌感染之自然病史

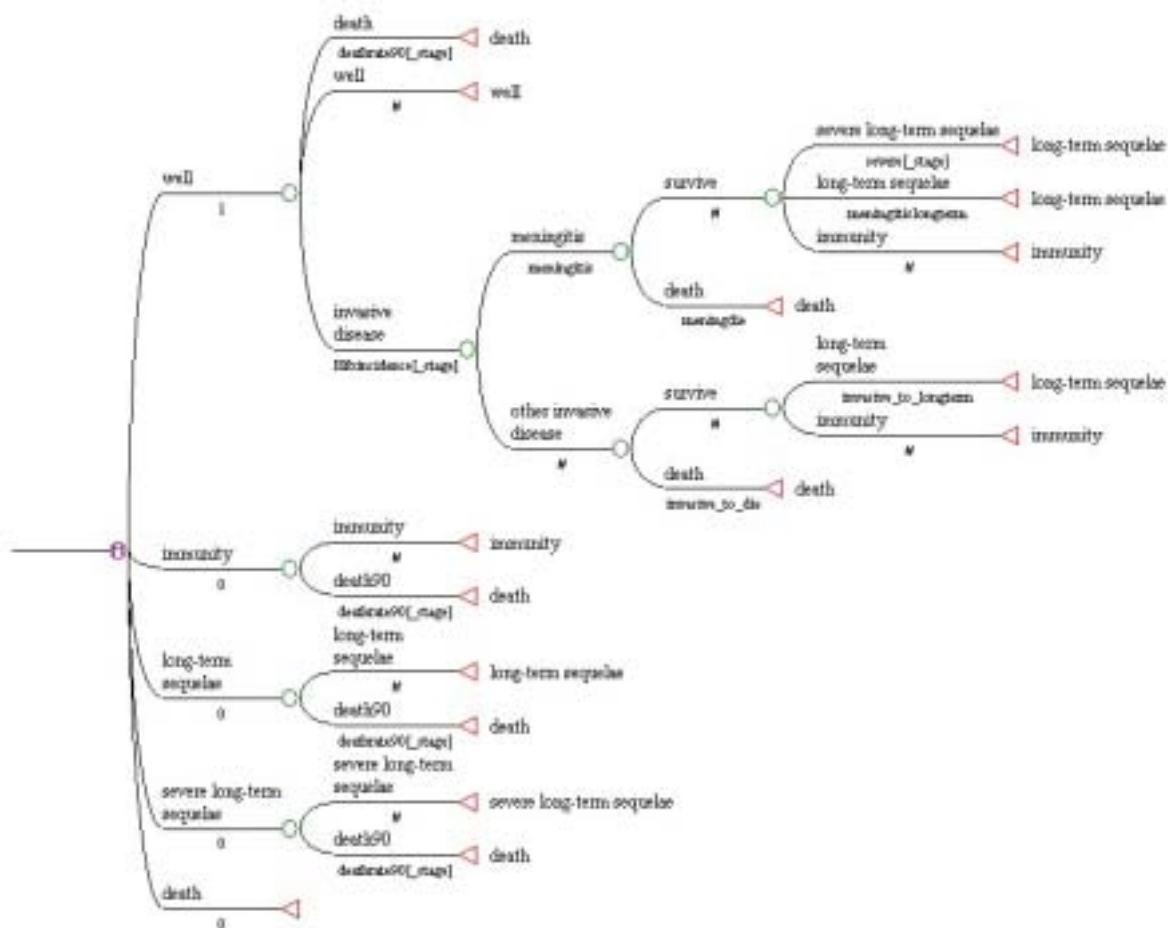


圖二、Hib 預防決策樹狀圖



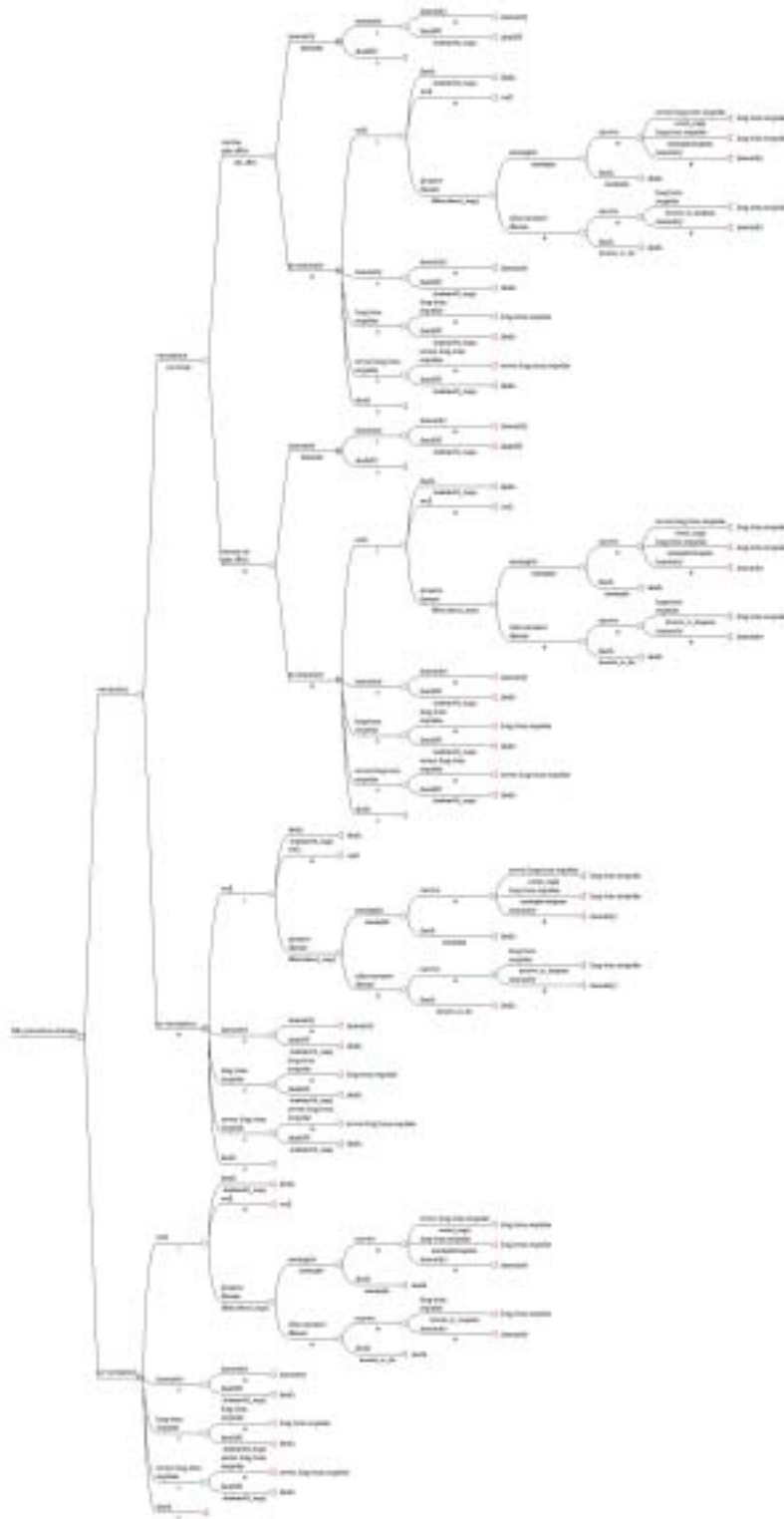
圖二之決策樹狀圖中，方形符號表示決策點，綠色圓形符號表示機會點，而紫色圓形符號則表示其後的路徑是以馬可夫模式進行，紅色三角形符號表示終點。

圖三、以馬可夫模式表現的 Hib 自然病史

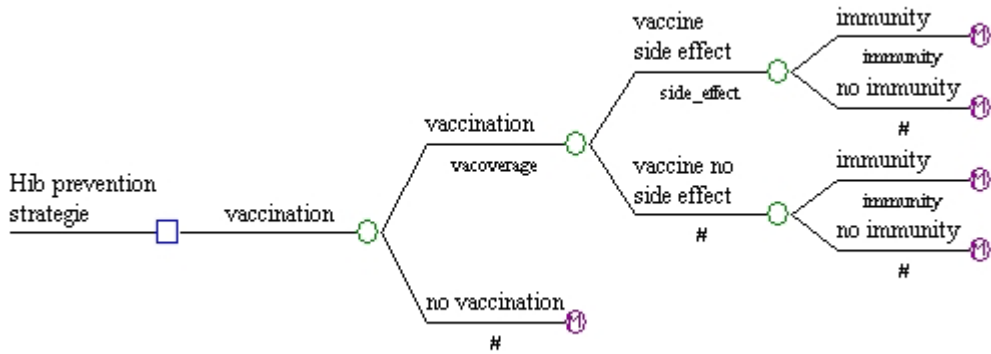


在本研究中，將 Hib 疾病共分成五種疾病狀態，分別為健康、具有免疫力、長期失能、嚴重長期失能與死亡。並將這五種疾病狀態設定為馬可夫模式中的起始狀態，並規定起始狀態中，第一個 stage“健康”的機率為 1，其餘為 0，亦即本模式為從“健康”出發。

圖四、流行性感冒 B 型噬血桿菌症預防接種之預防決策分析模式

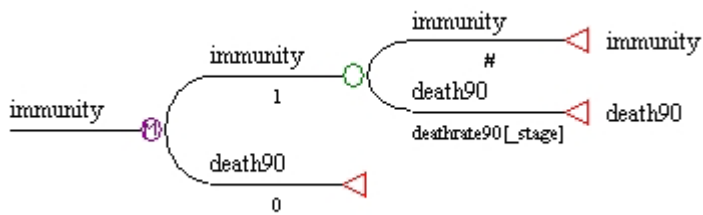


圖五、全面性預防接種組之機率樹狀圖



本圖中，immunity 之後接的是以 immunity 與 death 兩種健康狀態為主的馬可夫模式（圖六），而 no immunity 與 no vaccination 之後所接的即為 Hib 自然病史之馬可夫模式。

圖六、具有免疫力者之馬可夫模式



表

表一、競爭死亡率

競爭死亡率 deathrate90[_stage]			
年 齡 別	死亡數	每十萬人口死 亡率	死亡率
總 計	126,667	566.97	0.0056696799
0 歲	1,559	578.37	0.0057836707
1 ~ 4 歲	523	44.01	0.0004400697
5 ~ 9 歲	319	19.73	0.0001972715
10 ~ 14 歲	312	19.41	0.0001940990
15 ~ 19 歲	1,065	58.46	0.0005845690
20 ~ 24 歲	1,442	72.21	0.0007220542
25 ~ 29 歲	1,474	81.72	0.0008171592
30 ~ 34 歲	2,220	118.84	0.0011884254
35 ~ 39 歲	3,426	175.91	0.0017590556
40 ~ 44 歲	4,657	251.76	0.0025176157
45 ~ 49 歲	5,916	356.03	0.0035602801
50 ~ 54 歲	6,105	520.30	0.0052030201
55 ~ 59 歲	6,573	812.15	0.0081215326
60 ~ 64 歲	9,349	1200.47	0.0120046740
65 ~ 69 歲	12,546	1908.04	0.0190803822
70 ~ 74 歲	17,854	3041.65	0.0304165020
75 ~ 79 歲	18,720	4819.74	0.0481973620
80 ~ 84 歲	15,859	7998.12	0.0799812390
85 歲 以 上	16,748	14422.39	0.1442238967

表二、Hib 侵襲性疾病年齡層發生率(hibincidence[_stage])

年齡層	年中人口數	Hib incidence rate	Hib incidence per 100,000
總計	22341120	0.0000021	0.2148505
0 歲	269552	0.0000445	4.4518312
1 ~ 4 歲	1188448	0.0000185	1.8511538
5 ~ 9 歲	1617061	0.0000031	0.3092029
10 ~ 14 歲	1607427	0.0000000	0
15 ~ 19 歲	1821855	0.0000000	0
20 ~ 24 歲	1997080	0.0000000	0
25 ~ 29 歲	1803810	0.0000000	0
30 ~ 34 歲	1868018	0.0000000	0
35 ~ 39 歲	1947636	0.0000021	0.2053772
40 ~ 44 歲	1849766	0.0000000	0
45 ~ 49 歲	1661667	0.0000000	0
50 ~ 54 歲	1173357	0.0000000	0
55 ~ 59 歲	809330	0.0000000	0
60 ~ 64 歲	778780	0.0000026	0.2568119
65 ~ 69 歲	657534	0.0000000	0
>70 歲	1289796	0.0000023	0.2325949

表三、Hib 腦膜炎轉移為嚴重神經後遺症之機率(severe[_stage])

年齡層	轉移機率(severe[_stage])
0 歲	0.09
1 歲	0.05
2 歲	0.03
>3 歲	0

表四、中華民國平均每人國民生產毛額（單位：美元）

年份	平均每人生產毛額
1994 年	11 806
1995 年	12 686
1996 年	13 260
1997 年	13 592
1998 年	12 360
1999 年	13 235
2000 年	14 188
2001 年	12 756

表五、國家貨幣兌美元匯率

年月底)	新 台 幣 兌 1 美 元 匯 率
82 年	26.63
83 年	26.24
84 年	27.27
85 年	27.49
86 年	32.64
87 年	32.22
88 年	31.40
89 年	32.99
90 年	35.00
91 年	34.52

表六、折扣率 (消費者物價變動) (discount_rate)

年份	消費者物價年增率 (%)
82 年	2.94
83 年	4.09
84 年	3.68
85 年	3.07
86 年	0.90
87 年	1.68
88 年	0.18
89 年	1.26
90 年	-0.01
91 年	-0.282

表七、工資調幅 (salary_change_rate)

年代	基本工資 (USD)	調幅(%)
81 年	12 365	12.00
82 年	13 350	7.96
83 年	14 010	4.94
84 年	14 880	6.21
85 年	15 360	3.23
86 年	15 840	3.13
87 年	15 840	0.00
88 年	15 840	0.00
89 年	15 840	0.00
90 年	15 840	0.00

表八、門診醫療成本

acode_icd9_1	疾病名稱	個案數	平均成本	標準差	最小值	最大值
038	敗血症 細菌性	3051	4548.57	5486.32	50	98032
320	腦膜炎 細菌性	306	1345.92	2375.49	207	28132
482	肺炎 蜂窩組織炎	4350	832.5314	1115.82	100	28117
682	及膿瘍	23	1740.43	1935.38	207	7028

表九、住院醫療成本與住院天數

icd9cm_code	疾病名稱	變數	平均	標準差	最小值	最大值
038	敗血症	急性病房天數	11.25	18.82	0	59
		慢性病房天數	0.67	2.31	0	8
		醫療費用	62074	94879.50	5597	290343
3229	腦膜炎	急性病房天數	10		10	10
		慢性病房天數	0		0	0
		醫療費用	31515		31515	31515
482	細菌性肺炎	急性病房天數	2	1.83	0	4
		慢性病房天數	1.25	2.50	0	5
		醫療費用		4542.15	2036	12608

表十、預防接種組與不進行預防接種組其個案數差異表

個案數	Hib cases	long-term sequelae	death	meningitis
預防接種組	4.15	0.84	0.27	2.70
不進行預防接種組	41.67	8.38	4.04	27.09
個案數差異	37.52	7.55	3.77	24.39

表十一、預防接種組與不進行預防接種組其健康效用、醫療成本、照顧者

工作損失與整個世代的生產力差異

整個世代來說	utility(效用 QALYs)	醫療成本 (NTD)	照顧者之工作 損失(NTD)	生產力(NTD)
預防接種組	17,006,848.5	1,397,007.2	1,066,333.2	7,722,634,180,621.2
不進行預防接種 組	17,006,565.3	12,484,974.8	9,159,996.9	7,722,274,180,178.8
個案數差異	-283.3	11,087,967.6	8,093,663.8	- 360,000,442.3

表十二、成本效益分析表

	預防接種組	不進行預防接種組	Difference
直接成本			
疫苗成本	606,492,000	0	606,492,000
醫療成本	1,397,007.2	12,484,974.8	-11,087,968
間接成本			
照顧者工作損失	1,066,333.2	9,159,996.9	-8,093,664
生產力	7,722,634,180,621	7,722,274,180,179	360,000,442
效益、效果、效用			
QALYs	17,006,848.5	17,006,565.3	283
Hib cases	4.15	41.67	-38
death	0.27	27.09	-27

Payer's perspective cost-benefit ratio estimate -0.018

Societal perspective cost-benefit ratio is estimate 0.589