

ンザ陽性とした。季節性インフルエンザ陽性と判定したものは、季節性インフルエンザウイルスのHA遺伝子を検出するためのリアルタイムRT-PCRまたはコンベンショナルRT-PCRを用いて同定した。

また、抗原性をみるためにMDCK細胞を用いてウイルス分離した後、HI試験によってその血清型を同定した。

オセルタミビル耐性遺伝子の検出は、新型インフルエンザウイルスを分離した後にNA遺伝子を部分シーケンスすることによって決定した。

C. 研究結果

大阪府立公衆衛生研究所で検出されたインフルエンザウイルスの月別の結果を表1、表2に示した。5月中旬から始まった新型インフルエンザの流行の結果、行政検査では、5月134、6月53、7月790、8月232、9月58、10月82、11月47、12月21、1月15症例で新型インフルエンザが確認された。また病原体サーベイランスでは7月2、8月9、9月25、10月73、11月35、12月31、1月24症例が新型インフルエンザと確認された。なお、行政検査は7月24日までが全数把握、8月23日までがクラスターで発生したときの最低1名以上の検査と入院患者についての検査、10月28日からは入院等重症例の患者についてのみの検査となっている。病原体サーベイランスは事実上8月から始まっている。

新型インフルエンザが発生した5月は季節性インフルエンザウイルスも50症例以上認められている。そのなかでもAH3亜型インフルエンザウイルスは、今シーズンのワクチン株に採用されているA/ウルグアイ/716/2007(H3N2)とは全く抗原性が異なっていた。

6月下旬以降に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7月6、8月に2株検出されたのみであった。またそれ以後、季節性インフルエンザウイルスは検出されていない。

国立感染症研究所で実施された新型インフルエンザウイルスのHI試験による抗原性解析では、大阪府立公衆衛生研究所で分離された5株は日本で最初に分離された成田株とほとんど差違はみられなかった(データ表示せず)。

当所で検出したタミフル耐性新型インフルエンザウイルスは、104株を検査した結果4株に認められた(表3)。4例中3例はタミフルの投与を受けた患者から分

離されたもので、薬剤による選択圧の結果、ウイルスが変異したことを示している。1例はタミフル耐性ウイルスが伝播した可能性がある。

D. 考察

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流行では、5月20日に患者発生のピークをむかえ、その後減少した。この間大阪府内では5月18日から1週間全ての中学・高校で学校閉鎖を行なうなど社会的封じ込め措置がとられた。6月に入ってほぼ終息したと思われたが、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がおこったと考えられた。新型インフルエンザは7月24日以降は全数把握疾患ではなくなり、ウイルスサーベイランスもクラスター発生時の最低1名の確定検査と入院サーベイランスに変更された。一方、流行規模の推定は、確定患者から感染症発生動向調査のサーベイランス定点あたりの患者数に変更された。その結果、大阪では10月下旬に患者発生のピークを迎えた。また、患者の年齢別発生数は、10歳前後の学童が最も多く、0歳児と65歳以上の高齢者に少なかった。このことが今回流行した新型インフルエンザの最も大きな疫学的特徴であった。

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。新型インフルエンザと季節性インフルエンザは臨床的にも迅速診断キットにおいても鑑別できないため、確定診断は全てリアルタイムRT-PCRをもちいて行われた。ただし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。

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(生物活性は国立感染症研究所で実施)。タミフル耐性ウイルスの2次感染は認められなかった。大阪でみられた4例中3例は軽症であった。このことはウイルスの持つタミフル耐性が病原性とは関係ないことをあらためて示していると考えられる。

E. 結論

2009年5月から大阪では新型インフルエンザが流行しはじめ、一旦終息するかと思われたが、6月下旬から再び流行が拡大し、秋に流行のピークを迎えた。その後1月に入ってから終息に向かっている。その間ウイルスの抗原性に変化はみられなかった。また、タミフル耐性ウイルスが、一定の頻度をもって出現してきているが、タミフル耐性と病原性の直接的な関係は認められない。

G. 研究結果発表

1. 論文発表

- 1) 加瀬哲男：2009年大阪における新型インフルエンザの発生とウイルス検出状況 生活衛生 53(4)、226-230、2009
- 2) 加瀬哲男：大阪におけるオセルタミビル耐性新型インフルエンザウイルスの検出 臨床とウイルス 38(1)、94-98、2010

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1A

リアルタイム RT-PCR用プライマーおよびプローブについて
(A型同定用)
Type A M遺伝子検出用プライマーおよびプローブ:
MP-39-67For 5'-CCMAGGTCGAAACGTAYGTTCTCTATC
MP-183-153Rev 5'-TGACAGRATYGGTCTTGTCTTTAGCCAYTCCA
MP-96-75ProbeAs 5'-
(FAM)ATYTCGGCTTTGAGGGGGCCTG(MGB)
PCR産物の長さ: 146bp
(Sw H1亜型同定用)
Sw H1 HA遺伝子検出用プライマーおよびプローブ:
NIID-swH1 TaqMan Primer-F1 5'-
AGAAAAGAATGTAACAGTAACACACTCTGT
NIID-swH1 TaqMan Primer-R1 5'-
TGTTTCCACAATGTARGACCAT
NIID-swH1 Probe1 5'-(FAM)CAATRTTRCATTACC(MGB)
PCR産物の長さ:187bp

図 1B

Applied Biosystems Step One plus リアルタイムPCRシステム
(Standardモードで使用)

50°C 30min.
↓
95°C 15min.
↓
94°C 15sec.

54°C 75sec.
(Data Collection)

図 1C

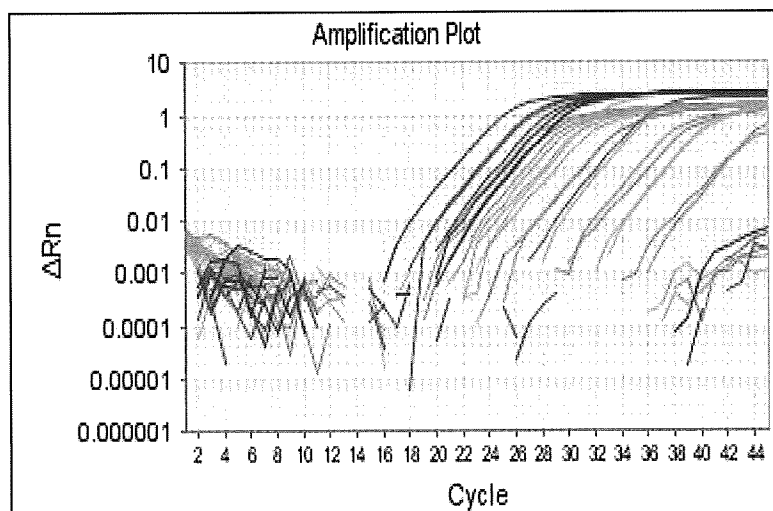


図 1 新型インフルエンザウイルスの検出のためのリアルタイム RT-PCR におけるプライマーとプローブ (1A) 反応条件 (1B) および蛍光強度表示画面 (1C)。(国立感染症研究所の新型インフルエンザウイルス検出マニュアル Ver.1 より)

表1 大阪府立公衆衛生研究所で検出されたインフルエンザウイルス(行政検査)

	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月
AH1新型		134	53	790	232	58	82	47	21	15
AH1		1	2							
AH3		50	5	6	2					
B										
A型不明		16	2	1	1	1		1	1	
陰性		197	62	102	26	23	10	7	8	2
合計		398	124	899	261	82	92	55	30	17

表2 大阪府立公衆衛生研究所で検出されたインフルエンザウイルス(病原体定点サーベイランス)

	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月
AH1新型				2	9	25	73	35	31	24
AH1										
AH3	1									
B										
A型不明				1						
その他のウイルス または陰性				1	3	12	14	7	20	5
合計	1	0	0	4	12	37	87	42	51	29

表3 大阪府立公衆衛生研究所で検出されたタミフル耐性ウイルスの疫学情報

居住地	発生状況	年齢・性	検体採取時までのタミフル投与の有無	最高体温	症状	耐性ウイルスの伝播
豊中	家族内	40代女性	あり	37℃台	上気道炎	なし
豊中	散発	30代男性	なし	37℃台	上気道炎	なし
吹田	集団	小学生女性	あり	40℃	肺炎・嘔吐	なし
豊中	集団	小学生男性	あり	38.6℃	嘔吐	なし

新型インフルエンザウイルス(AH1N1pdm)における リアルタイムRT-PCRとウイルス分離を用いた検出法の比較

研究分担者：中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課）
研究分担者：小島原典子（東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第2）
共同研究者：小林 真之（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究分担者：大藤さとし（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：森川佐依子（大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課）
研究協力者：廣井 聡（大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課）
研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課）

研究要旨

2009年に流行した新型インフルエンザウイルスの検出方法として、リアルタイムRT-PCRとウイルス分離を比較した。

凍結保存した91検体では、ウイルス分離をゴールドスタンダードにした時のリアルタイムRT-PCRの感度は100% (62/62=1.0)、特異度は72.4% (21/29=0.724)であった。全体一致率は92.2% (83/91=0.922)であった。

冷蔵保存した55検体では、ウイルス分離をゴールドスタンダードにした時のリアルタイムRT-PCRの感度は100% (4/4=1.0)、特異度は94.1% (48/51=0.941)であった。全体一致率は94.5% (52/55=0.945)であった。

A. 研究目的

2009年はいわゆる新型インフルエンザ(AH1N1pdm)（世界的にはパンデミックインフルエンザ）が、日本各地で流行した。この新型インフルエンザの検出方法としてリアルタイムRT-PCRとウイルス分離を比較して、本流行において多くの衛生研究所が採用したリアルタイムRT-PCRの有効性を検討した。

B. 研究方法

検査材料は、東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第2の協力医療機関で2009年10月-11月にかけてインフルエンザを疑った患者から採取した咽頭スワブを検体輸送培地に浸して-20℃以下で保存した91検体、および大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学の協力医療機関で2010年2月-3月にかけて、インフルエンザを疑った患者から採取した咽頭スワブを検体輸送培地に浸して冷蔵保存した55検体を用いた。

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プローブを用いた(国立感染症研究所、新型インフルエンザウイルス検出マニュアルVer.1参照)。

ウイルス分離は、MDCK細胞を用いて大阪府立公衆衛生研究所で行われている標準法に従った。

C. 研究結果

凍結保存検体についての検出結果を表1に示した。凍結保存した91検体では、ウイルス分離陽性62検体、リアルタイムRT-PCR陽性70検体でウイルス分離陰性29検体、リアルタイムRT-PCR陰性21検体であった。ウイルス分離をゴールドスタンダードにした時のリアルタイムRT-PCRの感度は100% ($62/62=1.0$)、特異度は72.4% ($21/29=0.724$)であった。全体一致率は92.2% ($83/91=0.922$)であった。ウイルス分離陽性・リアルタイムRT-PCR陰性検体はなかった。

冷蔵保存し検体について検出結果を表2に示した。冷蔵保存した55検体では、ウイルス分離陽性4検体、リアルタイムRT-PCR陽性7検体でウイルス分離陰性51検体、リアルタイムRT-PCR陰性48検体であった。ウイルス分離をゴールドスタンダードにした時のリアルタイムRT-PCRの感度は100% ($4/4=1.0$)、特異度は94.1% ($48/51=0.941$)であった。全体一致率は94.5% ($52/55=0.945$)であった。ウイルス分離陽性・リアルタイムRT-PCR陰性検体はなかった。

D. 考察

2009年発生した新型インフルエンザに対しては即応性を重視するために、確定診断方法には多くの自治体の衛生研究所は、国立感染症研究所が考案したリアルタイムRT-PCRを採用した。ただしこのリアルタイムRT-PCR法はウイルス分離などの従来法と比較することなしに採用せざるを得ない状況であった。そこで我々は10-11月の流行期と2月-3月の終息期で採取した検体についてウイルス分離とリアルタイムRT-PCR法を比較検討した。凍結保存および冷蔵保存ともにウイルス分離をゴールドスタンダードにする感度は100%で特異度は72.4%から94.1%であり、偽陰性を示すウイルス分離陽性・リアルタイムRT-PCR陰性検体はなかった。これらのことはリアルタイムRT-PCRはウイルス分離よりも高感度で有用性は非常に高く、即応性にも優れている方法であることを示している。また、信頼性も十分確保されていると思われる。ただし、ウイルス分離とは異なり抗原性解析ができないことや、感染性粒子を検出する方法ではないので病因論的に満足できるものではない。しかしながらリアルタイムRT-PCRは、今後ともこの新型インフルエンザウイルスの診断には多いに用いられることになるとと思われる。

E. 結論

2009年に発生した新型インフルエンザのウイルス学的確定診断を行うためのウイルス分離法とリアルタイムRT-PCR法を比較検討した。リアルタイムRT-PCR法はウイルス分離と比較して、その有用性は十分高いものであった。

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 加瀬哲男：ウイルス検査の意義 総合臨床 59(3)、367-371、2010
 - 2) Miyoshi-Akiyama T, Narahara K, Mori S, Kitajima H, Kase T, Morikawa S, Kirikae T. Development of an immunochromatographic assay specifically detecting pandemic H1N1 (2009) influenza virus. J Clin Microbiol. 48(3), 703-708, 2010
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1 凍結保存検体におけるウイルス分離とリアルタイム RT-PCR の比較

東京女子医大		培養		計
		+	-	
real time	+	62	8	70
RT-PCR	-	0	21	29
計		62	29	91

表 2 冷蔵保存検体におけるウイルス分離とリアルタイム RT-PCR の比較

大阪市立大学		培養		計
		+	-	
real time	+	4	3	7
RT-PCR	-	0	48	48
計		4	51	55

6) 指針等作成分科会

乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する 臨床家向け資料作成

研究分担者：入江 伸（医療法人相生会 九州臨床薬理クリニック）
研究協力者：伊藤 一弥（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：麦谷 歩（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：都留 智巳（医療法人相生会 ピーエスクリニック）
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会 九州臨床薬理クリニック）
研究協力者：真部 順子（医療法人相生会 九州臨床薬理クリニック）

研究要旨

本邦では国外に比べ、乳幼児へのインフルエンザワクチンの接種量が少なく、現行接種量に疑問が呈されている。しかし、接種量と免疫原性の関連について良好にデザインされた研究は今までにない。これら免疫原性に関するデータが整備されていないことが、インフルエンザワクチンの優先接種の対象者である乳幼児において接種率が向上しない一因となっている。そこで、過去に実施したインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究データを中心に、本邦および国外の先行研究を系統的に検討し、臨床現場で活用できる資料を作成する計画である。

A. 研究目的

インフルエンザワクチン接種は、インフルエンザウイルス感染症およびそれに起因する重篤な合併症を予防するための最も有効な方法と考えられている。米国疾病管理センター（CDC）予防接種諮問委員会（ACIP）でもインフルエンザ合併症のハイリスク者、あるいは彼らのうち、特定グループあるいは特定の年齢層に該当する者に対しては毎年ワクチン接種を受けるよう勧告している。

若年小児では、インフルエンザ流行期におけるインフルエンザ関連入院率が年長小児よりも高く、65歳以上の入院率に匹敵する。小児の間でのインフルエンザ関連死亡は多くはないが、ワクチンで予防できる死亡のかなりの部分を占める。

過去に実施したインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究データを中心に、本邦および国外の先行研究を系統的に検討し、臨床現場で活用できる資料を作成する計画である。

B. 研究方法

2005/2006と2006/2007の2シーズンに、小児科診療

所6施設（福岡県5，東京都1）において、4歳未満の乳幼児を対象に、三価不活化インフルエンザワクチンを4週間の間隔をおいて2回接種した。なお、対象者の本研究への参加については、保護者の文書による同意を得た。2005/2006シーズンには本邦規定量（1歳未満0.1mL、1歳以上0.2mL）を2006/2007シーズンには欧米規定量（3歳未満0.25mL、3歳以上0.5mL）を接種した。2005/2006シーズンのワクチン株はA/New Caledonia/20/99（H1N1）、A/New York/55/2004（H3N2）、B/Shanghai/361/2002であった。2006/2007シーズンのワクチン株はA/New Caledonia/20/99（H1N1）、A/Hiroshima/52/2005（H3N2）、B/Malaysia/2506/2004であった。血清採取は接種前（S0）、1回接種4週後（S1）、2回接種4週後（S2）の3回実施し、HI価を測定した。また、医師記入用調査票および保護者用自記式質問票を用いて対象者の基本特性データを収集した。対象者数は2005/2006シーズン259人（0歳64、1歳65、2歳64、3歳66）、2006/2007シーズン269人（0歳63、1歳72、2歳69、3歳65）であった。

GMT、幾何平均抗体価（GMT）、上昇倍数、seroprotection rate（S0、S1、S2 \geq 1:40の割合、SPR）、

seroconversion rate ($S1/S0$ 、 $S2/S1$ 、 $S2/S0 \geq 4$ の割合、SCR)を結果指標として年齢階級ごとに算出した。

本年度は、2005/2006の研究結果に基づいてSPR ($S2$)、SCR ($S2/S0$)に対するリスク因子の調整オッズ比を推定した。リスク因子は①接種前HI価、②年齢、③過去3年間のインフルエンザワクチン接種の有無、④昨シーズンの 39°C 以上の発熱を伴う呼吸器感染症の有無とした。

今後、2006/2007シーズンの研究結果に基づくリスク因子の検討、および2シーズンの比較を実施する予定である。

これらの研究結果に加えて、本邦および国外の先行研究を系統的に検討し、臨床現場で活用できる資料を作成する計画である。

(倫理面への配慮)

本研究班の主要メンバーによって過去に実施された研究については、各施設の臨床試験審査委員会において承認を得ていた。

C. 研究結果

1. 2005/2006シーズンおよび2006/2007シーズンの研究結果の検討

2005/2006シーズンに本邦規定量(1歳未満0.1mL、1歳以上0.2mL)を接種した結果、0歳児で特に低い接種後のHI価を認めたことに加え、1歳児でも接種量が等しい2歳児、3歳児に比べて接種後HI価が低かった。また、0歳児、1歳児では $S1$ のHI価上昇をほとんど認めなかったが、2006/2007シーズンに欧米規定量(3歳未満0.25mL、3歳以上0.5mL)のインフルエンザワクチンを接種したところ $S1$ のHI価上昇を認めた。また、接種量を増量した2006/2007シーズンの方が、SPR ($S2$)は全年齢階級で高くなった。しかし、接種量を増量しても0歳児、1歳児の接種後HI価は、接種量が等しい2歳児に比べて低かった。このことから、乳幼児における免疫原性の差は接種量のみでは説明できず、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子が関与していると考えられた。

本年度においては2005/2006シーズンのデータについて、多変量ロジスティックモデルを用いて年齢、接種量等のリスク因子と免疫原性の関連を評価した。

A (H1N1)株、A (H3N2)株、B株ともに年齢のSPR ($S2$)およびSCR ($S2/S0$)に対する調整オッズ比は、用量反動的に高くなった(Cochran-Armitage trend test)。

SPR ($S2$)に対する調整オッズ比は、A (H1N1)株で

は0歳/1歳0.38(95%信頼区間:0.17-0.87)、2-3歳/1歳4.17(2.05-8.79)であった。A (H3N2)株では0歳/1歳0.82(0.35-1.87)、2-3歳/1歳1.89(0.83-4.46)であった。B株では0歳/1歳0.46(0.18-1.16)、2-3歳/1歳2.20(1.07-4.64)であった。

SCR ($S2/S0$)に対する調整オッズ比は、A (H1N1)株では0歳/1歳0.66(0.28-1.53)、2-3歳/1歳4.86(1.93-13.3)であった。A (H3N2)株では0歳/1歳0.62(0.27-1.39)、2-3歳/1歳1.29(0.62-2.68)であった。B株では0歳/1歳0.32(0.14-0.70)、2-3歳/1歳1.60(0.81-3.20)であった。

なお、接種量による効果修飾の大きさについては次のように推定した。本邦規定量の下では、接種量0.1mL/0.2mLのオッズ比は0歳/1-3歳のオッズ比と論理的に同値であることから、接種量のオッズ比を推定することは避けた。接種量の効果修飾を受けた年齢のオッズ比(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)を(2-3歳/1歳)と比較することで、接種量の効果修飾を評価した。A (H1N1)株ではSPR ($S2$)に対する調整オッズ比0歳/1歳 = (0歳/1歳)(0.1mL/0.2mL) = 0.38であり、(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL) = $1/0.38 = 2.6 = 0.624 \cdot 4.17 = 0.624$ (2-3歳/1歳)と考えられた。同様に、SCR ($S2/S0$)に対するオッズ比(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)は2-3歳/1歳の0.3倍程度と考えられた。A (H3N2)株のSPR ($S2$)、SCR ($S2/S0$)に対する(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)は2-3歳/1歳と同程度、B株のSPR ($S2$)に対する(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)は2-3歳/1歳と同程度、SCR ($S2/S0$)に対する(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)は2-3歳/1歳の2倍程度と考えられた。

免疫原性は年齢とともに高まるが、0歳(0.1mL接種)と1歳(0.2mL接種)の間に生じる免疫原性の高進は、1歳(0.2mL接種)と2-3歳(0.2mL接種)の間に生じる免疫原性の高進には及ばないことが示唆された。すなわち、接種量による効果修飾を考慮してもなお、0歳および1歳における免疫原性は2-3歳に比べ低いといえる。この結果は、接種量を増量した2006/2007シーズンの研究結果において、0歳児、1歳児の接種後HI価は、接種量が等しい2歳児に比べて低くなった結果と整合する。

その他、昨シーズンに 39°C 以上の発熱をともなう呼吸器感染症を発症した集団のA (H3N2)株のSPR ($S2$)に対する調整オッズ比は0.50(0.25-0.95)となり、発症しなかった集団に比べ免疫原性は低くなった。一方、同因子のA (H1N1)株のSCR ($S2/S0$)に対する調整オ

ッツ比は2.13(1.04-4.45)となり、発症しなかった集団に比べ免疫原性は高くなった。

2. 先行研究の検討

PubMedをデータベースとして用い、先行研究を検討中である。乳幼児を対象とした研究は非常に限られていた。そのほとんどは年齢階級ごとの免疫原性は評価できていないか、幅広い年齢層の小児を対象とした研究の中のsubgroup analysisであった。

D. 考察

乳幼児を対象とした研究において、年齢階級ごとの免疫原性を適切に評価し得る大きさの対象集団を構成することは困難を極める。しかし、2005/2006シーズン、2006/2007シーズンに実施した前向きコホート研究では、疫学者、臨床家、測定施設ならびに調査研究コーディネーターが綿密に連携する組織を構築し、この実施困難性を克服した。4歳未満の乳幼児について、2005/2006シーズンには259人(0歳64、1歳65、2歳64、3歳66)、2006/2007シーズンには4歳未満の乳幼児269人(0歳63、1歳72、2歳69、3歳65)の免疫原性データを収集した。その結果、年齢階級ごとの対象者数は十分かつ均一となり、免疫原性の年齢階級間での比較が可能となった。これらの研究結果は臨床家にとっても、非常に貴重なエヴィデンスとなると考えられる。

E. 結論

乳幼児への接種量の検討においては、以下の点を十分考慮する必要があると考えられる。

- ・接種量による効果修飾を考慮してもなお、0歳および1歳における免疫原性は2-3歳に比べ低い。
- ・免疫原性とリスク因子の関連性はワクチン株ごとに異なる。
- ・2歳未満の乳幼児を対象とした先行研究は非常に限られている。そのほとんどは年齢階級ごとの免疫原性は評価できていないか、幅広い年齢層の小児を対象とした研究の中のsubgroup analysisである。

今後、2006/2007シーズンの研究結果に基づくリスク因子の検討、2シーズンの比較を実施する予定である。なお、本邦規定量(1歳未満0.1mL、1歳以上0.2mL)の下で実施した2005/2006シーズンと、欧米規定量(3歳未満0.25mL、3歳以上0.5mL)で実施した2006/2007シーズンのデータを比較することにより年齢と接種

量の交絡を解消し、接種量と免疫原性の関連を適切に推定することができると考えられる。

これらの知見と先行研究の検討結果に基づいて、インフルエンザワクチン接種の臨床現場で活用できる資料を作成する計画である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

高齢者における肺炎球菌ワクチンの接種指針

研究分担者：小島原典子（東京女子医大衛生学・公衆衛生学第2講座 准教授）

研究協力者：佐川まさの（東京女子医大衛生学・公衆衛生学第2講座 大学院）

研究要旨

肺炎球菌ワクチンは小児に対する髄膜炎予防のための7価ワクチンと、高齢者の肺炎予防のための23価ワクチンがあるが、本稿では高齢者に対する23価ワクチンについてのみ検討する。米国では、ACIPの勧告により、目標接種率90%に対し約60%（2008年）まで達成している肺炎球菌ワクチンであるが、わが国では、予防接種法において任意接種とされている肺炎球菌ワクチンの接種率は、メディアで注目され上がってきたとは言え、約5%（2008年）と低い。6000円から8000円と高額な任意接種ワクチンであること、公費補助も広がってきているが一部負担にとどまること、欧米のような再接種が許可されていないため接種スケジュールが組みにくいこともなどが、接種率が上昇しない原因と考えられる。

我々は、欧米の勧告やメタアナリシスの文献から科学的根拠に基づく肺炎球菌ワクチンの有効性について検討し、最終的にわが国における肺炎球菌ワクチンの接種指針をまとめることを目的に、米国予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告とCochrane Database of Systematic Reviewsの「成人に対する肺炎球菌ワクチン」に引用されている文献の吟味を行い、接種対象者、接種時期（再接種含む）ワクチン有効性について検討した。肺炎と死亡に関する様々なアウトカムについて肺炎球菌ワクチンの有効性は科学的根拠が示されたが、効率的な接種計画には、高リスク群、年齢層、インフルエンザ接種の有無などによるサブグループ解析が必要であると考えられた。

A. 研究目的

肺炎球菌ワクチンの接種の有効性を文献的に検討するため、65歳以上の高齢者に対する接種勧奨を行っている米国予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告¹⁾とCochrane Database of Systematic Reviewsの成人に対する肺炎球菌ワクチン²⁾を和訳し、その引用論文の吟味を行う。次年度（最終年度）には、本年度の科学的根拠に加え、我が国の最新の知見を検索し、わが国における接種指針を取りまとめることを目的とする。

B. 研究方法

平成21年度は、肺炎球菌による疾患の予防 米国予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告¹⁾とCochrane Database of Systematic Reviewsの成人に対する肺炎球菌ワクチン²⁾を和訳し、エビデンスに基づく接種に関する情報収集と吟味を行う。次年度（最終年度）には我が国の最新の知見を加え接種指針を取りまとめる予定であり、今年度の作業はその基礎となる。

C. 結果

1) 肺炎球菌による疾患の予防 米国予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告¹⁾の全和訳

米国における推奨される対象者や再接種対象者の考え方を吟味し、全訳をインターネット上で公開した。
<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kouei/sub11.htm>

2) Cochrane Database of Systematic Reviewsの成人に対する肺炎球菌ワクチン²⁾の全和訳

2007年までの文献について、高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの有効性を、(1) 侵襲性肺炎球菌性肺炎、(2) 全肺炎、(3) 総死亡、(4) 侵襲性肺炎球菌性肺炎（ワクチンタイプのみ）、(5) 確定侵襲性肺炎球菌性肺炎、(6) 確定侵襲性肺炎球菌性肺炎（ワクチンタイプのみ）など、アウトカムに分けてメタアナリシスを行い、おおむねすべてのアウトカムについて有効性を認めたが(4)、(6)において特に有意なワクチン有効性を検出した(表1)。さらに、文献数の多いものについては、RCTによるエビデンスと

観察研究によるものを分けて検討を行い、また収入の高い国よりも低い国においてワクチン有効性が検出しやすい傾向を認めた。基礎疾患を有するなど高リスク群で有効性が高かった。全和訳は終了し、現在内容の吟味を作業中。

D. 考察

肺炎球菌ワクチンの接種を勧奨する対象者についてはACIPの勧告¹⁾にも十分な根拠があるとはいえないため、有効性の検討を年齢層、高リスクグループなどのサブグループに分けて更に検討する必要があると考えられる。日本で用いられているニューモバックスRNP(萬有製薬、東京)は、23種の肺炎球菌莢膜多糖(1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B,17F,18C,19F,20,22F,23F,33F)を含み、臨床分離株の約80%をカバーするといわれている³⁾。しかしながら、自然界での肺炎球菌莢膜型の分布は古い資料しかなく⁴⁾、耐性菌の増加などの影響で現在はかなり変化していることが予想される。病原体からみた現状把握に関しても新しい知見が必要と考えられる。

肺炎球菌ワクチンの有効性に関する疫学研究については、Cochrane Database of Systematic Reviewsにおいて、死亡アウトカム別の有効性が検討されているが、入院アウトカムにした有効性、インフルエンザワクチンとの併用効果についてのメタアナリシスは十分とはいえない。肺炎球菌ワクチン接種後の抗体濃度は、欧米の報告にみられるとおりに⁵⁾、発症予防に有効な濃度を獲得していた。しかし、高齢者において肺炎球菌ワクチンの濃度は特に低下しやすいとも言われている^{6,7)}。わが国では現状で再接種ができないが、日本感染症学会では、前回接種から5年以上経過した65歳以上の高齢者などに再接種を推奨するガイドラインを発表している⁸⁾。わが国においても再接種が認められる方向であるが、副作用のエビデンスの検討も今後追加していきたい。

E. 結論

肺炎は、本邦の原因別死亡率の第4位に位置し、その起炎菌の約30%は肺炎球菌であるといわれている⁹⁾。特に高齢者では、侵襲性肺炎球菌感染症に進行しやすく致死的な転帰をもたらすこと、さらに市中肺炎において耐性肺炎球菌の増加が問題となっていることを考えると肺炎球菌ワクチンの重要性は今後益々高まることが予想される。限られた資源の中、効率よく予防手

段を講じるために根拠に基づいた肺炎球菌ワクチン接種指針の作成することは意義が大きいと考えられる。

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) MMWR. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 1997 / 46(RR-08) : 1-24.
- 2) Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub2.
- 3) Boctor FN, Barka NE, Apopian MS. Quantitation of IgG antibody to Streptococcus pneumoniae vaccine by ELISA and FAST-ELISA using tyraminated antigen. J Immun Methods 1998;120:167-171.
- 4) 福見秀雄、金子義徳、縣 俊彦、高柳満喜子、吉岡一、他：肺炎球菌ワクチンの臨床応用に関する研究—わが国における血清型分布。感染症誌。1983 ; 58 : 39-53:
- 5) Chiba N, Kobayashi R, Hasegawa K, et al. Antibiotic susceptibility according to genotype of penicillin-binding protein and macrolide resistance genes, nad serotype of Streptococcus pneumoniae isolates from community-acquired pneumonia in children. J Antimicrobial Chemotherapy 2005; 56; 756-760.
- 6) 斉藤若菜、永井英明、鈴木純子、益田公彦、田村厚久、他：慢性呼吸器疾患患者における23価肺炎球菌ワクチン接種前後の血清型特異抗体濃度の検討。日呼吸会誌 2005 ; 43 : 277-282.
- 7) 小島原典子、山口直人 高齢糖尿病患者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有効性 感染症学会誌 2007; 5: 602-6.
- 8) http://www.kansensho.or.jp/topics/pdf/pneumococcus_vaccine.pdf
- 9) 石田直：呼吸器感染症の起炎病原体、化学療法の領域 2000 ; 16:308-18.

表 1. ワクチンとプラセボの RCT²⁾ (一部改変)

	アウトカム	研究数	参加者数	効果の大きさ
1	侵襲性肺炎球菌性疾患	10		Subtotal のみ
1.1	すべての研究	10	35483	0.26[0.15,0.46]
1.2	i)低所得国の成人	1	5373	0.14[0.03,0.61]
	ii)慢性疾患のある高所得国の成人	5	3230	1.56[0.35,6.94]
	iii)高所得国の成人	4	26880	0.20[0.10,0.41]
2	全肺炎	13		subtotal のみ
2.1	すべての研究	13	45783	0.71[0.52,0.97]
2.2	i)低所得国の成人	4	14562	0.54[0.43,0.67]
	ii)慢性疾患のある高所得国の成人	4	3041	0.97[0.65,1.46]
	iii)高所得国の成人	5	28180	0.74[0.43,1.27]
3	総死亡	11		subtotal のみ
3.1	すべての研究	11	45609	0.87[0.69,1.10]
3.2	i)低所得国の成人	1	11958	0.79[0.62,0.99]
	ii)慢性疾患のある高所得国の成人	4	2634	1.04[0.66,1.64]
4	侵襲性肺炎球菌疾患 (ワクチンタイプのみ)	5	31223	0.18[0.10,0.31]
5	確定肺炎球菌性肺炎	10	35483	0.26[0.15,0.46]
6	確定肺炎球菌性肺炎 (ワクチンタイプのみ)	4	30561	0.13[0.05,0.38]
7	確定でない肺炎球菌性肺炎	8	19329	0.47[0.23,0.99]
8	確定でない肺炎球菌性肺炎 (ワクチンタイプのみ)	5	18568	0.27[0.08,0.87]
9	肺炎による死亡	7	28939	0.75[0.39,1.43]
10	肺炎球菌感染による死亡	3	2445	2.51[0.45,14.13]
11	肺炎球菌性鼻咽頭コロニー形成	0	0	推定できず

インフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの 接種政策の評価指針に関する研究

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）
研究分担者：井手 三郎（聖マリア学院大学看護学部 教授）
共同研究者：佐々木八千代（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生）
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

インフルエンザ・肺炎球菌ワクチンの接種政策の評価指針に関する研究の第一段階として、予防接種を対象とした経済評価の文献レビュー、WHOの予防接種プログラムに特化した経済評価のガイドラインの和訳、医薬品・保健医療技術・保健医療プログラムの経済評価に取り巻く世界の状況をまとめ、本年度の報告書とした。英国保健省のEconomic Evaluation Database (NHSEED)を用いた文献レビューでは、652件のワクチンに関する経済評価の文献が得られた。そのうちの320件が複数の代替案と比較をし、代替案の費用と結果の両者をともに評価している「完全な経済的評価(full economic evaluation)」であった。「完全な経済的評価」の70%以上は、インフルエンザ、肝炎(A, B, C型を含む)、子宮頸がん、水痘、または肺炎球菌ワクチンを研究対象としたものであった。日本人を対象とした研究は6つであった。医学中央誌の検索結果では46の論文が得られた。そのうちの8件が「完全な経済的評価」であった。WHO指針の各章末にある勧告の和訳は表として纏めた。ISPOR(国際医薬経済・アウトカム研究学会)のホームページに掲載された(2010年2月末日現在)33カ国の医薬品・保健医療技術または保健医療プログラムに対する経済評価のガイドラインの“main policy(主旨)”を調べた結果、*reimbursement*(保険給付)のため”と明記してあるのは22件であった。

A. 研究目的

資源が限られている場合、保健医療の政策決定者は介入の有効性と並んで経済面を考慮することでより役に立つ場合がある¹⁾。新しい介入が既存のサービスより多くの資源を要すれば、その資源を保健医療システムのなかから捻出しなければならない。これは、すなわち、既存サービスが新しい介入によって置き換えられてしまうことを意味する。限られた医療費で、最大限の健康改善が出来るような医療サービスの配分を検討するために、先進国、たとえばオーストラリア、カナダ、イギリス、ドイツなどでは新薬や新技術の保険給付の適用条件として、これまでの品質、安全性、効能効果に加え、第4のhurdleと呼ばれる「効率性(Efficiency)」に関するエビデンスを求める国が増えている²⁾。なかでも、イギリスの国立医療技術評価機構(National Institute for Health

and Clinical Excellence、NICE)が保健省に勧告指針を提出する目的で実施されている技術評価の結果が注目を浴びている。

予防は治療に勝ると言われており、特に一次予防である予防接種は、病気になってから治療するよりも本人や家族の負担が少ないだけでなく、社会全体の負担をも軽減できることから、予防に資源を投入することは限りある社会資源の有効利用につながる³⁾。しかし、資源の稀少性に加え、高価なワクチンが増えている今日では、効率性を理由に予防接種プログラムの実施が見送られた例も先進国で見られるようになった⁴⁾。保健医療全般に対する経済評価の指針がすでに多数存在しているにもかかわらず、2008年12月WHOが予防接種プログラムに特化した経済評価の指針⁴⁾を発行したのは効率性を求める必要性の現れである。

保健医療分野における効率性、すなわち経済評価に関する分析は我が国でも多く見られるが、その結果をエビデンスとして政策の意思決定に用いようとする具体的な動きはいまだにないと思われる。しかし、我が国としても資源は無限ではないため、エビデンスに基づく意思決定が求められる事は必至である。こうした背景から、我が国における予防接種の経済評価の指針の必要性和そのあり方を模索するために、医療の経済評価とりわけ「予防接種」に取り巻く世界状況について調べるとともに、WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes(2008)⁴⁾の各章末にある勧告の和訳に着手した。

B. 研究方法

(1) 予防接種を対象とした経済評価の実態：英文で書かれた論文はNHS Economic Evaluation Database⁵⁾(NHSEED^{脚注1}(2000～2009年)の電子的データベースを用いて検索し、レビューを行った。以下の“vaccine”、“vaccination”、“immunization”、“immunisation”、“immunize”、“immunise”を用いて検索を行った。邦文で書かれた論文は医学中央雑誌(2000-2009)の電子的データベースを用いて検索し、レビューを行った。以下の(費用OR費用効果OR費用便益OR費用効用分析OR経済評価)AND(ワクチンOR 予防接種)”を用いて検索を行った。検索結果に対して、抄録または全文を参照し、「完全な経済的評価(full economic evaluation)」の基準を満たすものを分析対象とした。「完全な経済的評価」とは、複数の代替案と比較をし、代替案の費用と結果の両者をともに評価している費用効果分析(CEA)、費用効用分析(CUA)、費用便益分析(CBA)である⁶⁾。

(2) WHO指針各章末にある勧告の和訳：分担研究者と協力研究者が担当する。

(3) 国別経済評価指針の発行状況および「主旨」のレビュー：ISPOR(国際医薬経済・アウトカム研究学会)のホームページから情報を得る。

脚注1 NHSEEDは英国保健省によって整備されているCentre for Reviews & Dissemination(CRD、レビュー・普及センター)により作成されるデータベースであり、世界中から収集した医療(医薬品、医療機器、診断技術、処置、および健康増進を評価対象)の経済的評価を品質の面から評価すると同時に、それぞれの長所・短所をコメントしている。2010年2月7日までに24,000の医療経文献の抄録を掲載されている、うち7,000以上は研究の質に関する評価が終え、コメントが掲載されている。

C. 研究結果

(1) 予防接種を対象とした経済評価の実態

NHSEEDデータベースから652件の文献が得られた。本文またはCRDの評価抄録^{脚注1}をレビューした結果、「完全な経済的評価」に合致する文献が320件であった。全体の70%以上は、インフルエンザ、肝炎(A、B、C型を含む)、子宮頸がん、水痘、または肺炎球菌ワクチンを研究対象としたものであった(図1)。高所得国の住民を対象とした分析が70%以上を占めていた。なかでも米国の108件が全体の約33%を占めていた。その他には、イギリスの27件、カナダの18件、イタリアの17件、オーストラリアの11件、オランダの11件、フランスの9件、ドイツの8件、スペインの7件、日本の6件がある。

評価に用いる手法別では、CEA(CUAを含む)が250件で、CBA単独が28件で、CBAとCEAの両方を用いたのが9件であった。CEAが大部分を占めていた。ヘルスアウトカムとして、「生存年」または「質を調整した生存年」が増加傾向で、「回避されたケース」が減少傾向であった。

日本人を対象とした6本の論文のうち5本が費用効果分析であった。ヘルスアウトカムとして、「生存年」を使用したのが2件で、DALY、「回避されたケース」、1抗体陽転あたり、がそれぞれ1件であった。

医学中央誌の検索結果では46の論文が得られた。「完全な経済的評価」に合致する文献が8件であった。評価に用いる手法別では、CEAが2件で、CBAが6件であった。

(2) WHO指針各章末にある勧告の和訳

“WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes”は9つの章から構成されている：(1) Introduction、(2) Economic evaluation of health care、(3) Framing the analysis、(4) Assessing the cost of a vaccination programme、(5) Assessing the effects of the vaccination programme、(6) Modelling、(7) Discounting、(8) Estimating、(9) Presenting and interpreting cost-effectiveness data。章末に勧告があるのは第3章～第8章である。その和訳は表1に示す。

(3) 国別経済評価の指針の現状

2010年2月末日現在、ISPORのホームページに33カ国の医薬品・保健医療技術または保健医療プログラムに対する経済評価のガイドラインが掲載されている(表2)。そのうち、“main policy(主旨)”に“reimbursement(保険給付)のため”と明記してあるのは22件であった。

D. E. 考察および結論

予防接種政策に対する評価においては、ワクチン導入前の効能効果に対する評価は勿論のこと、普及に当たっては接種プログラムの経済評価に関する議論が増加している。我々はインフルエンザ・肺炎球菌ワクチンの接種政策の評価指針に関する研究の着手段階として、文献レビュー、WHOの予防接種プログラムに特化した経済評価のガイドラインの和訳、医薬品・保健医療技術・保健医療プログラムの経済評価に取り巻く世界の状況をまとめ、本年度の報告書とした。今後はわが国におけるインフルエンザ・肺炎球菌ワクチンに焦点を絞り、経済評価を行う、または関連文献を利用する際の注意点を纏めていく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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) Lavis J, Davies H, Oxman A, Denis JL, Golden-Biddle K, Fergie E. Towards systematic reviews that inform health care management and policy-making. *J Health Serv Res Policy* 2005;10 Suppl 1:35-48.
- 2) Oliver A. Health economic evaluation in Japan: a case study of one aspect of health technology assessment. *Health Policy* 2003;63:197-204.
- 3) 高石昌弘、大澤清二、奥山輝明、小林修平、近藤健文、鈴木庄亮、高野陽、村山正博(2000) 予防医学研究連絡委員会報告：次世代の健康問題と予防医学の将来展望。日本学術会議会第17期9月号。
- 4) World Health Organization. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. 2008 Geneva, Switzerland.

- 5) Centre for Reviews and Dissemination. NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) [internet]. York: Centre for Reviews and Dissemination, University of York;[cited 2010 Feb]. Available from: www.crd.york.ac.uk/crdweb/
- 6) 大久保一郎. 臨床経済学の基礎(3). 日本公衆衛生雑誌 2007; 54(9):653-5.

表1. WHOガイドライン各章末のRecommendationの和訳

章	勧告内容
<p>3: Framing the Analysis (研究の枠組)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究課題は読者が直面する問題に関連し、かつ、明確に定義し、解答可能な形式で記述すべきである。 ・ 競合する代替案は明確に記述すべきである。新しいワクチンと比較される代替案として、既存の治療法が最もよく用いられる。既存の治療法より費用対効果に優れた他の代替案があれば、それを分析に入れるべきである（例えば、最も使われる治療法、最も廉価な治療法、「何もしない」など）。 ・ 経済評価の手法は明確に記述し、かつ正当化すべきである。CUA（DALYs または QALYs でアウトカムを示す）が最も好まれる評価手法であるが、ワクチン特異的な自然単位でアウトカムを測定するCEAも推奨される。 ・ 誰が利益を受けるか、または、誰が支払ういかにかわらず、関連する効果と費用を全て計上する社会的立場で分析を行うのが理想的である。しかし、様々な立場の意思決定者が判断を下すことを助けるため、例えば、提供者（ドナーまたは政府）、患者とその家族、および他の者が負担する費用は可能であれば分割して示すべきである。 ・ 研究を支援する個人や団体を明記すべきである。 ・ 時間枠と分析の時間水平を明記すべきである。時間枠と分析の時間水平は、評価の対象となるワクチン、介入の種類、対象者、および用いるモデルの種類に依存する。
<p>4: Assessing the Cost of a Vaccination Programme (ワクチンプログラムの費用の評価)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 費用の測定に用いる方法は明確に記述すべきである。 ・ それぞれの代替案に使用される資源の名目と単位あたりの費用は簡潔に示すべきである。この中には費用の計算に用いた仮定条件を具体的に提示することを含む（例えば、代替案の有無によって使用される医療サービスの内容と量の変化、代替案の利用率、それぞれの見積りの実際・潜在的範囲を示す）。 ・ 完璧な原価計算は、非常に正確な見積りが必要であり、かつ、そのために追加的に費やす努力に見合う価値があると考えられる場合にのみ実施すべきである。さもなければ、標準化されたWHO-CHOICEの見積りまたは、国別データの使用を推奨する。 ・ 患者とその家族によって生じる費用（生産性損失を含む）は別々に報告すべきである。本指針では、生産性損失に関する評価法を複数挙げているが、分析者は採用した方法について、正当化をし、かつ、当該方法の使用によって生じる損得について述べるべきである。 ・ 将来に発生する費用は含むべきでない。推定する際に伴う技術上の困難が考えられるほか、含むことで収入の格差によって生じる概念的/倫理的な問題にかかわるためである。 ・ 費用は現地の通貨で報告すること。地域または国際的な比較が目的であれば、直近の年を基準年とし、現地通貨を用いて計算する。その後、法定為替レートを用いて同じ基準年の米ドルに変換し、さらに購買力平価(PPP)を用いて国際通貨に変換する

	<p>ことが理想的である。</p>
<p>5: Assessing the Effects of the Vaccination Programme (ワクチンプログラムの効果の評価)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 病原体の生物学的特徴を考慮し、また、その感染性の特徴を臨床試験から推定される効能にどのような影響を及ぼしうるか組み入れて、ワクチンの効能は可能な限り文献のシステムマチック・レビューに基づくべきである。 ・ ワクチン効果 (effectiveness) は効能 (efficacy) *に接種率 (接種プログラムタイプ別の関連資源に基づく) を乗じて見積もるほか、温度による力価の損失などのデータが入手できれば、それについて調整を行う。 ・ 接種に伴う有害事象が分析の結果に大きな影響を与える可能性がある場合、費用と効果の両方に有害事象を組み入れるべきである。結果に対する影響の大きさは、有害事象が接種の結果として起こりうる確率と重篤さの両方に依存する。 ・ データの入手可能であれば、最初に自然単位を用いて疾病負担を報告すること。自然単位とは、ケース数、死亡数、失った生存年 (YLL)、障害を伴う生存年 (YLD) (データの入手が可能であれば質を害した生存年-DALYに変換すべきである (効用値が入手できればQALYに変換する))。 ・ DALYで疾病負担を報告する際に、年齢で加重するとしないの両方の結果を提示すべきである。
<p>6: modelling (モデルの作成)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 構造が透明であり、構築に用いた条件 (implicit or explicitを含め) は全て明確に記述されるべきである。 ・ 感受性を有する者に対する病原体の感染力が接種によって変化しない場合、または、集団免疫から生じた接種の外部性が結果に不都合をもたらす可能性がないという前提で保守的な推計を行う場合、モデルは静的 (static) とすべきである。 ・ 感受性を有する者に対する病原体の感染力が接種によって変化し、かつ、静的モデルではその変化が捉えきれない場合、あるいは、静的モデル保守的な結果では意思決定者に納得してもらえない場合、モデルは動的 (Dynamic) とすべきである。 ・ 伝播の過程でチャンス(偶然)が重要な役割を果たすなら、モデルは確率論的 (Stochastic) とすべきである。 ・ 可能な限りあらゆる面から検証 (検証、校正、表面的妥当性、予測的妥当性) を行う。少なくとも検証はすべきである。
<p>7: Discounting (割引)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ まずは、当該国の利率で費用と効果の割引を行い (現地の意思決定者への情報提供を目的とする研究の場合は)、その後、3%の割引率を使用する (WHO-CHOICE と DCP2との整合性を取るため)。 ・ 開発途上国のRisk-free 資本コスト (リスク負担に対する高い報酬) を反映するため、0%、0%に近い、5%、10%の割引率を用いて感度分析を行う。 ・ 効果が介入のかなり後に現れる場合 (例えば、HBV、HPV)、または、効果が例外的に長い時間に続く場合 (例えば、polioの根絶) は、変動的な割引率 (緩やかな減少) を考える必要がる。
<p>8: Estimating,</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 他の代替案より費用が高くて、効果が少ない“劣位”のオプションがあれば、それを提

<p>Presenting and Interpreting Cost-effectiveness Data</p> <p>(費用効果データの推計・表示・解釈)</p>	<p>示し、その後の比較から除外することを最初に報告すべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも、以下の変数の一元感度分析は行うべきである: 割引率、接種の有効性(不明た不確実性が考えられる)、疾病の発生率(関連する合併症を含む)、致命率、ワクチン費用。 費用と効果の両方からの不確実性が考えられるため、点推定**の結果を用いて費用対効果に優れるか否かについて判断するべきではない。 分析者はWHOが署名したマクロ経済と保健委員会(Commission on Macroeconomics and Health)が推薦した基準に沿って、評価結果を‘highly cost-effective’、‘cost-effective’、‘cost ineffective’に分類する。 <ul style="list-style-type: none"> ICER < GDP/人 ‘highly cost-effective’ 1GDP/人 < ICER < 3GDP/人 ‘cost-effective’ ICER > 3GDP/人 ‘cost ineffective’ 分析者はより広い文脈の自分の調査結果を置くために、自らの分析結果を自国または近隣国の他の経済評価の結果(インフレを調整したのちに比較を行い)と比較すべきである。
<p>* Efficacy は薬剤または治療の効果を最大限に発揮できる、理想的な条件を設定し、検証を行うことである。一方、Effectiveness は、Efficacy の「理想的な」条件に対して、「通常の」上程でその効果を検証することである。</p> <p>**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 (Stochastic)」の2つがある。前者ではモデルに変数(確率、費用、ワクチン効果)の最適値を入れ、ICER の点推定値を推定する。後者ではモデルに変数の上限・下限値および分布を入れ、1000回のモンテカルロシミュレーションを行い、ICER の平均値及び2.5%、97.5%を推定する(訳者注)。</p>	

表2 国別経済評価の指針の現状

Eastern Europe	Hungary, Poland, Russian Federation, Slovak Republic,
Western Europe	Austria, Belgium, France, Germany, The Netherlands, Switzerland
Northern Europe	Baltic (Latvia, Lithuania, Estonia), Denmark, England & Wales, Finland, Ireland, Norway, Scotland, Sweden
Southern Europe	Italy, Portugal, Spain
Northern America	Canada, United state*
Asia	Thailand, China Mainland, South Korea, Taiwan*, Israel*
Oceania	New Zealand, Australia*
Latin America	Brazil, Cuba, Mexico
<p>1. *は Submission Guidelines としての位置づけである。</p> <p>2. 提出が義務化されている国: Belgium, Norway, Portugal, The Netherlands, Slovak Republic, Thailand.</p> <p>3. 提出が推奨されている国: Canada, France, Hungary, New Zealand, England & Wales, China Mainland, Austria, Brazil, Cuba.</p>	