

HB-UVの対費用効果

これまで我が国において、知る限りではHB-UVの対費用効果を検討した報告はない。そこで海外からの報告を参考にして議論を進めたい。

HB-UVの対費用効果を試算するには以下のような要因を考慮する必要があると考えられる。

- ① HBVキャリアー率が高い国と低い国
- ② 先進国と開発途上国
- ③ ワクチンの混合化
- ④ 高接種率と低接種率
- ⑤ 医療費の高低

しかしながら以下に示すように、ほとんどの報告においてはHB-UVの導入が経済的に得策であることを示している。

- Kranh M and Detsky AS: *Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? A cost-effectiveness analysis.* Med Decis Making. 1993;13:4-20.
———HB-UV は経済的に非常に魅力的である。ワクチンの価格（ここでは7ドルで試算）が下がることによりその効果は一層大きくなるだろう。米国とカナダを対象とした試算。
- Beutels P: *Economic evaluations applied to HB vaccination: general observations.* Vaccine. 1998;16: Suppl:S84-92.
———HB-UV 導入は他の医療施策に比べて費用効率上昇、さらに費用節約の利点がある。
- Fendrick AM et al.: *Clinical and economic impact of a combination Haemophilus influenzae and Hepatitis B vaccine: estimating cost-effectiveness using decision analysis.* Arch Pediatr Adolesc Med. 1999;153:126-36.
———ここでは Hib との混合ワクチンを用いた米国新生児での試算。やはり他の医療施策に比べて費用効率が高いことを説いている。
- Harris A et al.: *An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness.* Aust N Z J Public Health 2001;25:222-229.
———これも Hib との混合ワクチンを用いたオーストラリア新生児での試算。HB-UV は公共投資をするだけの価値がある医療施策であると結論している。
- Goldstein ST et al.: *A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact.* Int J Epidemiol 2005;34:1329-1339.

———全新生児に HB-UV を実施することによって HBV 感染による死亡率が 80%以上低下すると試算している。直接経済効果には触れていないが HB-UV の効果が絶大であることを示している。

- Zhang SX et al.: *Analysis on economic efficacy regarding previous strategies and current recommendations for vaccination against hepatitis B virus in China.* Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2008;29:1003-1008.

———中国での試算。新生児への HB-UV は対費用効果が認められるが、思春期以上を対象にした HB ワクチン接種はあまり効果が期待できない。

- Tu HA et al.: *Economic evaluations of hepatitis B vaccination for developing countries.* Expert Rev Vaccines 2009;8:907-920.

———経済的に豊かではない開発途上国においても HB-UV 導入は対費用効果が高いと推論している。

近年の医療費高騰は、HBV 慢性感染者および HBV 感染に起因する肝硬変あるいは肝癌の治療においても大きな影響を及ぼしている。

以下にアイルランドでの B 型肝炎およびそれに起因する疾患についての医療費試算結果を示す。

(Tilson L et al.: *Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an economic evaluation.* European Journal of Public Health 2008;18:275-282)

- 急性 B 型肝炎 (入院の必要なし : 90%) ———796 ユーロ (約 1 0 万円)
- 急性 B 型肝炎 (入院の必要あり : 10%) ———3,833 ユーロ (約 5 0 万円)
- 慢性 B 型肝炎 (キャリアー期) ———586 ユーロ (約 8 万円)
- 慢性 B 型肝炎 (活性期、非処置 : 40%) ———802 ユーロ (約 1 0 万円)
- 慢性 B 型肝炎 (活性期、有処置 : 60%) ———4,091 ユーロ (約 5 5 万円)
- 肝硬変 ———9,363 ユーロ (約 1 2 5 万円)
- 肝細胞癌 ———15,738 ユーロ (約 2 1 0 万円)

これらを一概に我が国と比較することはできないが、かなりの高額な医療費が B 型肝炎関連の疾患治療費として使われていることは間違いない。今後、経済効果の観点からも HB-UV の導入を真剣に考えるべきだろう。

結論

我が国でも HB-UV 導入の対費用効果を検証することは必須であるが、必ずしも経済的な側面からのみで HB-UV の導入を妨げる必要はない。

日本肝臓学会による HB-UV 導入の是非についてのアンケート調査

実施責任者：田中靖人（名古屋市立大学臨床分子情報医学）

対象者：日本肝臓学会評議員

回収率：～65%（139/213）実施時期：2009年2月～5月

（本資料は「肝臓」2009年9月号に特別寄稿として掲載されている）

回答者の専門分野

- 内科系：88%
- 外科系：9%
- 小児科系：2%
- 放射線科：1%

HB-UVに賛成か反対か？

- 賛成：83%
- 反対：16%
- その他：1%

ユニバーサルHBワクチン接種に賛成する主な理由

- B型急性肝炎が減少しない（実数把握が必要）：29%
- HBV genotype Aの増加とキャリア化が危惧される：38%
- 父子感染の割合が高い（実数把握が必要）：7%
- HBV再活性化予防に有効：20%
- その他（性感染予防、輸血後肝炎予防、抗癌ワクチンとしての有用性がある）：6%

賛成の場合：接種時期は？

- 乳幼児期までに：49%
- 中学生までに：43%
- 大学生までに：8%

ユニバーサルHBワクチンに反対する主な理由

- 対費用効果が低い：
- 副作用が懸念される
- Escape Mutant HBV（変異ウイルス）の出現が懸念される
- 現在の母子感染予防策で十分である
- B型肝炎の浸淫度は必ずしも高くない
- HIV/AIDS対策の方が優先されるべき

日本肝臓学会評議員を対象とした「HB-UV実施は是か非か？」 アンケートへの回答及びその調査結果に対する班員の意見

[A]

1. 専門分野：産科婦人科学
2. HB-UV：賛成
3. その理由：性感染症としてのHBの蔓延が危惧される今日、HB-UV を青少年に実施することは有意義と思われる。
4. 賛成の場合UVの接種時期は？：思春期
今後、HBは性感染症としての感染形式を取られるので、性交を開始する前の思春期に学校等で実施するのが良いと思われる。
あるいは、実施効率を考慮して、早い時期に3種混合と一緒に実施するのが現実的か。

[B]

1. 専門分野：小児科、臨床ウイルス学、予防接種
2. HB-UV：賛成
3. その理由：水平感染の問題、性感染症としてのHBVの問題、血液に対する一般の人の認識の低さの問題、世界の現状、すべてを勘案して、UVを希望します。
4. 賛成の場合UVの接種時期は？：乳児期
B型肝炎ワクチンは副反応もほとんどなく、それをHB-UV導入への否定根拠にする必要はないと思います。費用対効果の研究をすることは重要と思いますが、それが無いから導入しないではなく、並行して進めていくべきものかと思います。保育所の先生方に実施したアンケートでもわかるように、一般の人は、血液を怖いと思いません。非常に無防備に血液を扱っていることが明らかになってきていますし、誰がキャリアかといった議論に繋がるよりは、みんなが免疫を獲得しておく方が、重要と感じます。性感染症としての重要性も喫緊の課題となっている現在、思春期・青年期への教育も勿論必要と思っています。乳児期の接種が望まれます。その理由は、感染後のキャリアー化率が高い乳幼児を予防することと、年長者への接種は、接種率を上げることが並大抵ではないからです。これだけ肝炎対策が問題になっている現在、また、世界では多くの国々がUVしているなか、早急に導入に向けた準備が必要と感じます。

[C]

1. 専門分野：小児科（消化器・内分泌）

2. HB-UV：賛成
 3. その理由：父子感染予防。小児期の集団生活における水平感染予防。STDの予防。将来の発癌（肝臓癌）予防。
 4. 賛成の場合 UV の接種時期は？：理想的には保育所などに入る生後3ヶ月までにワクチンを終了する（0，1，3ヶ月時接種）が望ましいが費用や現行ワクチンスケジュールに合わせることを考えると、3種混合と同時接種が現実的と考える
-
- 1) 肝臓学会の評議員のうち18%もの方々がユニバーサルHBワクチンに反対であることには驚きました。B型肝炎の恐ろしさをよく知っておられるはずの先生がたでさえこれではと落胆せざるを得ません。
 - 2) 賛成理由の7%が父子感染、というのも意外でした。小児科医はほとんど含まれていない（1%）ので内科医の間でも父子感染が結構多いということが理解されてきているということの意味しており、私たち小児科側からの情報発信の成果かとうれしく思いました。
 - 3) 接種時期については、漏れを減らし、費用も最小限に抑え、父子感染を予防するためにも乳児期早期に3種混合と一緒に打つ、以外考えられません。
 - 4) 反対理由として、費用対効果を挙げていますが、およそ世界を見渡しても、HB-UVを導入していない国の方が少ない状況であるにもかかわらず費用を理由に行わないことは、G8加入国としてありえないと思います。また、副作用についても、母児感染予防および医療従事者の接種で重大な副作用はほとんど報告されていません。軽い副作用さえ小児では経験したことがありません。B型肝炎は急性であれ、慢性であれ、多くの問題を引き起こす疾患であり、確実に防ぐ手段がありながら、水平感染を放置してよいとは到底思えません。

[D]

1. 専門分野：内科系
 2. HB-UV：賛成
 3. その理由：性交感染(STD)を中心としたB型急性肝炎は、減少傾向になく、また国際化による成人感染で慢性化したHBV genotype A や海外からのHBVキャリアの移住など母子感染予防だけでは、HBV感染を完全に制圧できない状況であるため。
 4. 賛成の場合 UV の接種時期は？：乳幼児期
-
- 1) 若年男性を中心にSTDとしてのB型急性肝炎の慢性化例（遺伝子型A）や、父子感染を主体とする家族内感染など、新たなHBV感染が拡大しつつある報告が相次いでいるこ

とから、我が国においても WHO から推奨されている全出生児を対象とした HB ワクチン接種(universal vaccination : UV)の導入に対する賛成意見が多数を占めていますが、こうした近年の状況を踏まえても医療費の高騰化が背景にあるため、アンケート結果にあるようにやはり十分な費用対効果に関するシミュレーションが要求されると思われます。

- 2) 国立病院機構のデータからは B 型急性肝炎新規推定入院患者は年間 1 8 0 0 人程度、軽症を含めると 5 0 0 0 人程度と想定されていますが、感染症発症動向調査における全数把握の 5 類感染症に分類されている B 型急性肝炎の届出義務の適正化を図り、国内発症数の把握と慢性化、劇症化率との関連により費用対効果を明らかにしていくことが重要と思われます。
- 3) 今回のアンケート回答結果は小児科医の占める割合が 2 %のみであり、乳幼児期の HBV 感染実態（父子感染例、母子感染予防不成功例など）をふまえたうえでの多数の小児科医による UV の導入に対する意見も必要であると思われます。

[E]

1. 専門分野：肝臓病学、感染症学、特にウイルス肝炎。
 2. HB-UV:賛成
 3. その理由：地球上からの HBV 感染撲滅のために日本も貢献すべし。
 4. 接種時期：①20 歳代 ②小学生・中学生・高校生・これ以上 ③乳児期（手元に詳しい資料はありませんが、MMR ワクチンなどと同時期 ①②について：米国 CDC と同様、まず adolescent もカバーしなくてはいけませんので、学校単位・高卒以上は大学・企業単位で、接種の協力・実施をおこなうことになろうかと思えます。保健所経由の個人通知や啓発では、目的を達することはまず不可能です。③は、普通の家庭であれば、保健所経由で遵守されるでしょう。
-
- 1) 急性B型肝炎は、私の診療経験上、不顕性感染でおわることもあり、病院受診しない人も存在するため、仮に全数調査を徹底的に実施しても、感染実数は不明。HB c 抗体調査のほうが良いと考えます。
 - 2) B型肝炎の診療費とUVにかかるコスト（人件費やらも含め）の試算が不明。
 - 3) 未だHBVキャリア人口の多いわが国において、コストの問題を抜きにして、さらに、実際のHBV感染頻度がごく少数でもHBV完全撲滅のためのUV実施は、国際貢献上も、極めて有意義と考えます。

[F]

1. 専門分野：ウイルス肝炎の疫学
2. HB-UV：反対
3. 反対の理由：別添を参照
4. 該当せず

上記 2.「HB-UV に反対の理由」に記載した内容と重複しますが、下記の通りです。

1) HBV 感染の疫学的背景、すなわち

- (1) 世代別（出生年別）にみた HBV キャリア率
- (2) 世代別（出生年別）にみた HBs 抗体陽性率
- (3) HBV 感染の新規発生率を考慮に入れた上で HB-UV の是非を論ずるべきであると考えます。

2) HB-UV により何を予防しようとするのか、すなわち

- (1) HBV 感染の予防：一過性感染の予防か、
- (2) 将来の HBV 感染の re-activation の予防：HBV 感染既往例の累積防止か、
- (3) HBV キャリア累積の防止：母子感染、乳幼児期の感染防止か、のいずれか、または全てかを明確にした上で HB-UV の是非を論ずるべきであると考えます。

3) HB-UV の是非は、社会における HBV 感染を如何にコントロールするかという「マクロの視点」に立って論ずるべきであり、個々の症例をもととした問題（genotype A の感染、父子感染、B 型急性肝炎は減らない、等々）は、「現行の HB ワクチンの適応」の拡大、見直しの枠内で対処することが可能、あるいは対処すべきスケールの問題であろうと考えます。

別添

1. HBV キャリア率について

- 1) HBV キャリア率は、年齢が若年化する（出生年が現在に近づく）につれて低率となっていること。
- 2) 特に HBV の母子感染防止事業が軌道に乗った 1986 年以降に出生した集団では極めて低率となっていること。
- 3) 近年（1990 年代以降）のわが国の献血者集団（これを通常の社会生活を営んでいる集団とみなした場合）では、HBV の新規感染は極めて低率（10 万人年あたり 0.9～2.7 人程度）に止まっていること。

上記 1)～3)より、現時点における中～高齢層における比較的高い HBV キャリア率は、過去におこった HBV キャリア化をきたす HBV 感染の悪循環の結果を反映していると考えられます。

2. HBV 感染既往例（HBs 抗体、HBc 抗体陽性例）について

- 1) HBV 感染既往率（HBs 抗体陽性率）は年齢が若年化する（出生年が下がる）につれて低率となっていること。
- 2) 特に 1980 年代以降に出生した集団では低率となっており、母子感染防止事業が軌道に乗った 1986 年以降に出生した集団では、HBs 抗体陽性者の集団内に占める HBc 抗体陽性率（HBV の自然感染率）も目立って減少していること。

上記 1、2 に述べた HBV 感染の疫学に関する evidence をもとに考えれば、現在のわが国では HB-UV の導入は「非」となる。

3. では、HB ワクチンはどのように活用すべきか

- 1) HB ワクチンの安全性は極めて高いことは既実証済みであり、価格も「妥当」の範囲内にあり HB ワクチンの安全性、価格などは HB-UV の導入の阻害要因とはならない。
- 2) しかし、HB ワクチンは、その国の HBV 感染の疫学的背景（HBV キャリア率、HBV 感染の既往率、HBV 感染の新規発生率等々）を考慮してそれぞれの国が活用法を決めるべきものであり、単純な“世界標準”は存在しない。
- 3) “性感染症”としての HBV 感染を前面に出して普及啓発を行い、HB-UV を導入した場合、“性感染症”一般の予防に有効との誤解を生み、HIV 感染の拡大に寄与するという思いがけない“副作用”を生み出しかねないことも考慮に入れておくことが必要である。

- 4) HB ワクチンは HBV 感染のリスク集団を対象としてその有効性が十分に発揮されるような使い方をすべきである、すなわち、
- (1) 時代の変化に即応したリスク集団の見直しを行い、必要に応じた適応範囲の拡大を図る
 - (2) 現在、抗体獲得率の低下、獲得した抗体価の低下などの問題点が目立つようになってきたことから、原点に戻って正しい接種法の周知徹底を図る。
 - (3) 接種対象集団の HBV 感染リスクの多寡により獲得した抗体価の推移の追跡スケジュールの基準、および追加接種の基準を設定提示する。
- 5) 肝臓学会評議員を対象としたアンケート結果の中の「HB-UV に賛成」の理由にみられる a.~d.の項目は、上記(1)のリスク集団の見直しの際に参考にすべきものであり、また、Recommendations for the use of the vaccine from UK guidance も参考にすべきであると考えられる。

参考資料 (HBV 感染の疫学データ)

厚生労働省「ウイルス肝炎の疫学」研究班報告書

- 1) 田中純子 他 献血者集団における HBV 感染・HCV 感染の新規発生率 平成 18 年度報告 p13~18
- 2) 柚木久雄 他 核酸増幅検査 (NAT) により見出された HBV DNA 陽性献血者の特性 平成 18 年度報告 p19~22
- 3) 田中純子 他 肝炎ウイルス検診受診者(2002.4~2007.3 受診群)を対象とした解析 平成 19 年度報告 p1~6
- 4) 田中純子 他 初回献血者集団(1995~2000 年献血群、2001~2006 年献血群)を対象とした解析 平成 19 年度報告 p7~9
- 5) 小山富子 他 岩手県における B 型肝炎ウイルス感染状況 平成 20 年度報告 p27~39

まとめ

近年になり、以下に示すように HB-UV 導入の是非に関する議論が、様々な学会において非常に活発となっている。

- 第 44 回日本肝臓学会総会 (2008.6.6) ワークショップ 9 「B 型肝炎ウイルスワクチンの今日的課題 (司会: 溝上雅史、小池和彦)
- 第 45 回日本肝臓学会総会 (2009.6.4) ワークショップ 5 「ユニバーサル HB ワクチン: 是か非か?」 (司会: 小池和彦、田中靖人)
- 第 57 回日本化学療法学会総会 (2009.6.5) シンポジウム「ワクチン戦略をめぐる諸問題」 (座長: 岡部信彦)
- 第 13 回日本ワクチン学会学術集会 (2009.9.26) ワークショップ「B 型肝炎ワクチン (HB ワクチン)」 (座長: 神谷 齋、渡辺 博)
- 第 13 回日本肝臓学会大会 (2009.10.16) 特別企画 2 「本邦における HB ワクチン戦略はいかにあるべきか?—アジア諸国との比較」 (司会: 藤澤知雄、四柳 宏)

これらの議論においては、HB-UV 導入に賛成の意見が大多数を占めている。しかしながら少数ではあるが、HB-UV に反対する意見もある。その主な理由としては前述したように、母子感染対策が成功し、HBV 新規感染者が激減している現状では HB-UV は対費用効果が望めないこと、および、HIV 対策に比較しての優先順位の低さなどが挙げられている。しかし、本提言において述べてきたように、HB ワクチンの確かな効果、高い安全性、そして国内での HBV 感染経路が母子感染から水平感染へと変遷している現状を鑑みると、今後我が国でも HB-UV の導入に向けた行政の推進が強く望まれる。従って、今回提言した 5 つの検討項目について速やかに議論を始めることが必須である。そのためには肝臓専門の内科医を中心として、特に産婦人科と小児科医師との連携によって、HBV 母子感染予防策のさらなる徹底をはかること、HBV 水平 (性感染のみならず、父子間、乳幼児間を含め) 感染の実態調査の実施、感染症法の徹底による急性 B 型肝炎患者数の実態把握、など課題は目の前に山積している。決して拙速ではなく、十分な議論のうえで、HB-UV 導入についての我が国としての方向性を決定して欲しい。

最後に長崎医療センター名誉院長 矢野右人先生の御意見(「肝臓」2009.9 月号特別寄稿より)から以下に抜粋させていただくことにする。

「ウイルスは新しく姿を変えて次々に人類に襲い掛かる。予防法が確立している重大疾病の撲滅に取り組まないのは肝臓病に携わる研究者にとっては怠慢である。HBV 感染は最高裁でも判決されたごとく後世に責任を追及される事例ともなりうる。世界中の国が HBV Universal Vaccination で地球上より HBV 感染を撲滅しようとしている今、日本はこれを無視して良いであらうか。注目を喚起したい。」

謝辞

本提言の作成にあたっては、以下に掲げる班員以外の多数の先生による御高閲を賜り、また貴重な御意見を頂くことができましたことを深謝いたします。

藤澤知雄（済生会横浜市東部病院・こどもセンター）

乾あやの（済生会横浜市東部病院・こどもセンター）

田中靖人（名古屋市立大学臨床分子情報医学）

溝上雅史（国立国際医療センター国府台病院・肝炎免疫研究センター）

矢野右人（長崎医療センター名誉院長）

白木和夫（鳥取大学名誉教授）

井廻道夫（昭和大学消化器内科）

伊藤敬義（昭和大学消化器内科）

菅原敬信（化血研・菊池研究所）

宮村達男（国立感染症研究所）

脇田隆字（国立感染症研究所）

石井孝司（国立感染症研究所）

山口一成（国立感染症研究所）

小池和彦（東京大学医学部消化器内科）

四柳 宏（東京大学医学部消化器内科）

吉澤浩司（広島大学名誉教授）

田中純子（広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学）

（敬称略、順不同）

參考資料

- Mackie CO et al.: *Hepatitis B immunization strategies: timing is everything*. CMAJ 2009;180:198-202.
- Zanetti AR et al.: *The global impact of vaccination against hepatitis B: A historical overview*. Vaccine 2008;26:6266-6273.
- Amanna IJ et al.: *Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens*. N Engl J Med 2007;357:1903-1915.
- Dorner T and Radbruch A: *Antibodies and B cell memory in viral immunity*. Immunity 2007;27:384-392.
- Shepard CW: *Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination*. Epidemiol Rev 2006;28:112-125.
- Shouval D: *Hepatitis B vaccines*. J Hepatol 2003;39:70-76.
- Slifka MK: *Immunological memory to viral infection*. Curr Opin Immunol 2004;16:443-450.
- JH Kao and DS Chen: *Global control of hepatitis B virus infection*. The Lancet Infect. Dis. 2002;2:395-403.
- Alter MJ: *Protecting future generations through immunization against hepatitis B*. Ann Intern Med 2001;135:835-836.
- Marshall E: *A shadow falls on hepatitis B vaccination effort*. Science 1998;281:630-631.

- World Health Organisation, Department of Immunisation Vaccines and Biologicals. Introduction of hepatitis B into childhood immunisation services. (2001): <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www613.pdf>.
- CDC. Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination, 2003. MMWR 2003;52:868--70.

