

- 29) Kanwal F et al. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 821-831.
- 30) Fendrick AM et al. Clinical and economic impact of a combination Haemophilus influenzae and Hapatitis B vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999; 153: 126-136.
- 31) Krahn M and Detsky AS. Should Canada and United States universally vaccinate infants against hepatitis B? *Med Decis Making.* 1993; 13: 4-20.
- 32) 岡部信彦,他. B型肝炎の発生動向. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」; 班研究報告書・平成19-21年度総合研究報告書: 48-55, 2010
- 33) Takikawa Y and Suzuki K. Clinical epidemiology of fluminant hepatitis in Japan. *Hepato Res.* 2008; 38: S14-S18.
- 34) Yoshikawa A et al. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. *Transfusion Medicine.* 2009; 19: 172-179.
- 35) Chapko MK et al. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination for individuals with chronic hepatitis C. *Vaccine.* 2010; 28: 1726-1731.
- 36) Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Acute hepatitis B in Japan: Incidence, clinical practices and health policy. *Hepato Res.* 2011; 41: 39-45.
- 37) 厚生労働省：平成20年患者調査
- 38) 厚生労働省：平成19、20、21年社会医療診療行為別調査社会医療診療行為別調査

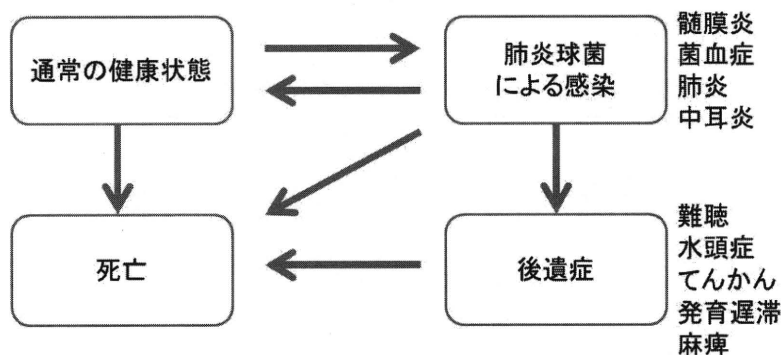


図1 肺炎球菌ワクチン（小児用）の病態推移モデル（マルコフモデル）

表1 肺炎球菌ワクチン（小児用）の費用対効果推計結果

<費用効果分析> ワクチン接種費用と医療費を考慮

支払者の立場	一人当たりとして計算			コホート全体 107.0 万人		
	(円, QALY)			(億円, QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費用	41,330	0	41,330	442.2	0	442.2
医療費	169,065	191,744	-22,679	1,809.1	2,051.7	-242.7
総コスト	210,395	191,744	18,651	2,251.3	2,051.7	199.6
QALY	29.9680	29.9675	0.0004	32,066,765.0	32,066,326.9	438.2

ICER(1 QALY を獲得するための費用) :  $(442.2 \text{ 億円} - 242.7 \text{ 億円}) / 438.2 = 4,554.6 \text{ 万円}$ 。感度分析で割引率を 0% から 5% の間で変化させた場合、ICER は 1,684 万円 ~ 7,241 万円となる。

<費用比較分析> 本人以外の生産性損失を追加

社会の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.0 万人		
	(円)			(億円)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費用	41,330	0	41,330	442.2	0.0	442.2
副反応費用	0	0	0	0.0	0.0	0.0
接種の生産性損失(家族等)	14,137	0	14,137	151.3	0.0	151.3
<b>投入費用合計</b>	<b>55,467</b>	<b>0</b>	<b>55,467</b>	<b>593.5</b>	<b>0.0</b>	<b>593.5</b>
医療費	169,065	191,744	-22,679	1,809.1	2,051.7	-242.7
看護・介護の生産性損失(家族等)	271,849	304,364	-32,515	2,908.9	3,256.8	-347.9
<b>疾病費用合計</b>	<b>440,914</b>	<b>496,108</b>	<b>-55,194</b>	<b>4,717.9</b>	<b>5,308.5</b>	<b>-590.6</b>
<b>総費用</b>	<b>496,381</b>	<b>496,108</b>	<b>273</b>	<b>5,311.5</b>	<b>5,308.5</b>	<b>2.9</b>

費用比較 投入費用合計 593.5 億円－疾病費用合計 590.6 億円＝2.9 億円増大。感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、0%では 28.6 億円の削減、5%では 19.6 億円の増大となる。

<費用便益分析> 本人の生産性損失をさらに追加

社会の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円)			(億円)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費用	41,330	0	41,330	442.2	0.0	442.2
副反応費用	0	0	0	0.0	0.0	0.0
接種の生産性損失(家族等)	14,137	0	14,137	151.3	0.0	151.3
<b>投入費用合計</b>	<b>55,467</b>	<b>0</b>	<b>55,467</b>	<b>593.5</b>	<b>0.0</b>	<b>593.5</b>
医療費	169,065	191,744	-22,679	1,809.1	2,051.7	-242.7
看護・介護の生産性損失(家族等)	271,849	304,364	-32,515	2,908.9	3,256.8	-347.9
生産性損失(本人)	207	708	-501	2.2	7.6	-5.4
<b>便益費用合計</b>	<b>441,121</b>	<b>496,816</b>	<b>-55,695</b>	<b>4,720.1</b>	<b>5,316.1</b>	<b>-596.0</b>

便益費用比：便益費用合計／投入費用合計 = 596.0 億円／593.5 億円 = 1.004

感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、便益費用比は 0.97～1.07 となる。

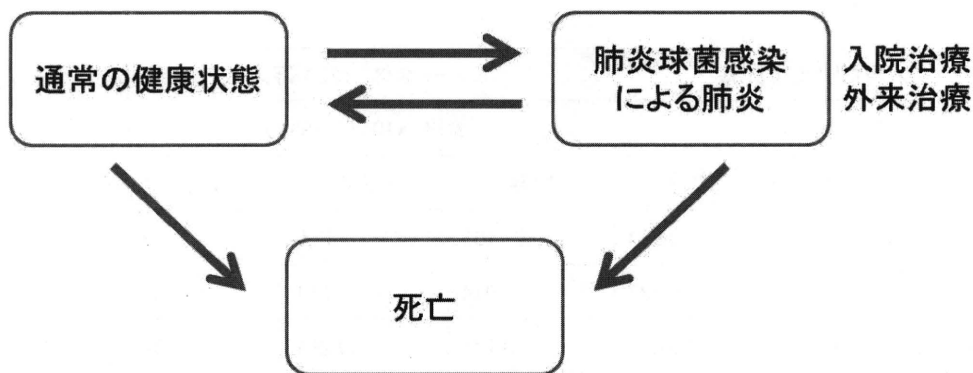


図2 肺炎球菌ワクチン（成人用）の病態推移モデル（マルコフモデル）

表2 肺炎球菌ワクチン（成人用）の費用対効果推計結果

1) 65歳コホート

	一人当たりとして計算			コホート全体 174.7万人		
	(円, QALY)			(億円, x10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費用	8,264	0	8,264	144	0	144
医療費	146,478	425,486	-279,008	2,559	7,433	-4,874
総費用	154,742	425,486	-270,744	2,703	7,433	-4,730
QALY	4.5470	4.5438	0.0032	794.3609	793.8019	0.5590

感度分析で割引率を0%から5%の間で変化させた場合、総費用は4,499億円～5,115億円の削減となる。効果に関しては文献5の65歳以上の集団データを使用して推定した。

2) 70歳コホート

	一人当たりとして計算			コホート全体 132.0万人		
	(円, QALY)			(億円, x10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費用	8,264	0	8,264	109	0	109
医療費	136,950	397,400	-260,450	1,808	5,246	-3,438
総費用	145,214	397,400	-252,186	1,917	5,246	-3,329
QALY	4.4885	4.4852	0.0033	592.4820	592.0464	0.4356

感度分析で割引率を0%から5%の間で変化させた場合、総費用は2,941億円～3,599億円の削減となる。効果に関しては文献5の65歳以上の集団データを使用して推定した。

3) 75 歳コホート

	一人当たりとして計算			コホート全体 125.1 万人		
	(円, QALY)			(億円, x10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費用	8,264	0	8,264	103	0	103
医療費	245,700	580,437	-334,737	3,074	7,261	-4,188
総費用	253,964	580,437	-326,473	3,177	7,261	-4,084
QALY	4.3711	4.3660	0.0051	546.8246	546.1866	0.6380

感度分析で割引率を0%から5%の間で変化させた場合、総費用は3,909億円～4,374億円の削減となる。効果に関しては文献5の75歳以上の集団データを使用して推定した。

4) 80 歳コホート

	一人当たりとして計算			コホート全体 97.8 万人		
	(円, QALY)			(億円, x10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費用	8,264	0	8,264	81	0	81
医療費	155,829	370,556	-214,727	1,524	3,624	-2,100
総費用	164,093	370,556	-206,463	1,605	3,624	-2,019
QALY	4.1806	4.1765	0.0041	408.8627	408.4617	0.4010

感度分析で割引率を0%から5%の間で変化させた場合、総費用は1,491億円～2,162億円の削減となる。効果に関しては文献5の75歳以上の集団データを使用して推定した。

5) 85 歳コホート

	一人当たりとして計算			コホート全体 59.8 万人		
	(円, QALY)			(億円, x10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費用	8,264	0	8,264	49	0	49
医療費	226,387	344,217	-117,830	1,354	2,058	-705
総費用	234,651	344,217	-109,566	1,403	2,058	-655
QALY	3.8774	3.8743	0.0031	231.8685	231.6831	0.1854

感度分析で割引率を0%から5%の間で変化させた場合、総費用は632億円～693億円の削減となる。効果に関しては文献6の集団データ（平均年齢85歳）を使用して推定した。

表3 Hib ワクチンの費用対効果推計結果

<費用効果分析> ワクチン接種費用と医療費を考慮

支払者の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円, QALY)			(億円, QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費用	32,370*	0	32,370	348.3	0.0	348.3
医療費	0	9,900	-9,900	0	106.8	-106.8
総コスト	32,370	9,900	22,470	348.3	106.8	242.2
損失 QALY	0	0.002	0.002	0	2,201.2	2,201.2

ICER(1 QALY を獲得するための費用) : (348.3 億円-106.8 億円) / 2,201.2 = 1,100 万円  
 感度分析で割引率を 0% から 5% の間で変化させた場合、ICER は 280 万円~1,980 万円となる。

\* : 接種率 94.3%かつ接種時期によりコストを時間割引しているため 34,766 円より減額。

<費用比較分析> 本人以外の生産性損失を追加

社会の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円)			(億円)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費用	32,370*	0	32,370	348.3	0	348.3
副反応費用	0	0	0	0	0	0
接種の生産性損失(家族等)	14,120	0	14,120	152.2	0	152.2
投入費用合計	46,490	0	46,490	500.6	0	500.6
医療費	0	9,910	-9,910	0	106.8	-106.8
看護・介護の生産性損失(家族等)	0	3,400	-3,400	0	36.7	-36.7
疾病費用合計	0	13,310	-13,310	0	143.5	-143.5
総費用	46,490	13,310	33,180	500.6	143.5	357.1

費用比較 357.1 億円の増大

感度分析で割引率を 0% から 5% の間で変化させた場合、238.3 億円~392.6 億円増大となる。

\* : 接種率 94.3%かつ接種時期によりコストを時間割引しているため 34,766 円より減額。

<費用便益分析> 本人の生産性損失をさらに追加

社会の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円)			(億円)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費用	32,370*	0	32,370	348.3	0	348.3
副反応費用	0	0	0	0	0	0
接種の生産性損失 (家族等)	14,120	0	14,120	152.2	0	152.2
<b>投入費用合計</b>	<b>46,490</b>	<b>0</b>	<b>46,490</b>	<b>500.6</b>	<b>0</b>	<b>500.6</b>
医療費	0	9,910	-9,910	0	106.8	-106.8
生産性損失(本人含 まず)	0	3,400	-3,400	0	36.7	-36.7
生産性損失(本人)	0	3,710	-3,710	0	40.0	-40.0
<b>便益費用合計</b>	<b>0</b>	<b>17,020</b>	<b>-17,020</b>	<b>0</b>	<b>183.4</b>	<b>-183.4</b>

便益費用比：便益費用合計／投入費用合計＝183.4 億円／500.6 億円＝0.366

感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、便益費用比は 0.253～0.759 となる。

\*：接種率 94.3%かつ接種時期によりコストを時間割引しているため 34,766 円より減額。

表4 水痘ワクチンの費用対効果推計—基本条件での推計結果

	任意接種	定期接種	
		1回接種	2回接種
罹患数	1,027,838	347,788	152,061
死亡数	7	2	2
後遺症数	0	0	0
水痘に係る損失 QALY	210	63	63
水痘に係る総費用 (万円)	6,245,054	2,131,586	967,710
保健医療費	1,206,705	411,267	193,137
生産性損失	5,038,349	1,720,319	774,572
接種数	284,895	1,014,133	2,000,530
副反応数	0	0	0
予防接種に係る損失 QALY	0	0	0
予防接種に係る総費用 (万円)	333,685	1,230,171	2,293,213
保健医療費	232,195	856,007	1,595,757
生産性損失	101,490	374,164	697,456
費用効果分析 (保健医療費支払者の視点)			
増分費用 (万円)	-	-171,626	349,994
罹患接種費用比	-	1.28	0.74
ICER (万円/QALY)	-	優位※	2,387.1
費用比較分析 (社会の視点)			
増分費用 (万円)	-	-3,216,982	-3,317,816
罹患接種費用比	-	4.59	2.69

基本条件：ワクチン接種費用1回8,694円、割引率 年率3%

罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

増分費用＝予防接種に係る費用増加額－罹患に係る費用減少額

※罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわり優位であるため、ICERを計算しなかった



表5 水痘ワクチンの費用対効果推計—ワクチン接種費用と割引率に関する感度分析

ワクチン 接種費用	割引 率	1回 年率	1回接種		2回接種	
			保健医療 費支払者 の視点	社会 の視点	保健医療 費支払者 の視点	社会 の視点
8,694円	3%	増分費用(万円)	-171,626	-3,216,982	349,994	-3,317,816
		罹患接種費用比	1.28	4.59	0.74	2.69
	0%	増分費用(万円)	-233,241	-3,573,996	384,176	-3,623,017
		罹患接種費用比	1.37	4.92	0.74	2.69
	5%	増分費用(万円)	-136,359	-3,008,369	330,305	-3,137,989
		罹患接種費用比	1.22	4.39	0.74	2.69
5,000円	3%	増分費用(万円)	-436,678	-3,482,034	-229,371	-3,897,181
		罹患接種費用比	2.22	6.51	1.29	3.82
	0%	増分費用(万円)	-502,621	-3,843,377	-249,580	-4,256,772
		罹患接種費用比	2.38	6.99	1.29	3.82
	5%	増分費用(万円)	-398,478	-3,270,489	-217,312	-3,685,606
		罹患接種費用比	2.12	6.24	1.29	3.83
10,000円	3%	増分費用(万円)	-77,918	-3,123,274	554,827	-3,112,984
		罹患接種費用比	1.11	4.15	0.65	2.44
	0%	増分費用(万円)	-138,002	-3,478,758	608,238	-3,398,955
		罹患接種費用比	1.19	4.46	0.65	2.44
	5%	増分費用(万円)	-43,687	-2,915,698	523,913	-2,944,381
		罹患接種費用比	1.06	3.98	0.65	2.44

罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比  
 増分費用＝予防接種に係る費用増加額－罹患に係る費用減少額

表6 おたふくかぜワクチンの費用対効果推計—基本条件での推計結果

	任意接種	定期接種	
		1回接種	2回接種
罹患数	737,242	150,623	57,455
死亡数	0	0	0
後遺症数	738	58	48
流行性耳下腺炎に係る損失 QALY	2,028	161	134
流行性耳下腺炎に係る総費用（万円）	4,472,077	794,158	335,934
保健医療費	897,722	150,408	67,345
生産性損失	3,574,355	643,750	268,589
接種数	322,490	1,014,133	2,000,530
副反応数	108	344	333
予防接種に係る損失 QALY	0	0	0
予防接種に係る総費用（万円）	322,586	1,065,790	1,979,916
保健医療費	209,331	691,626	1,282,460
生産性損失	113,255	374,164	697,456
費用効果分析（保健医療費支払者の視点）			
増分費用（万円）	-	-265,019	242,752
罹患接種費用比	-	1.55	0.77
ICER（万円/QALY）	-	優位※	128.1
費用比較分析（社会の視点）			
増分費用（万円）	-	-2,934,715	-2,478,813
罹患接種費用比	-	4.95	2.50

基本条件：ワクチン接種費用1回6,951円、割引率 年率3%

罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

増分費用＝予防接種に係る費用増加額－罹患に係る費用減少額

※罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわり優位であるため、ICERを計算しなかった

表7 おたふくかぜワクチンの費用対効果推計—ワクチン接種費用と割引率に関する感度分析

ワクチン 接種費用	割引 率	1回 年率	1回接種		2回接種	
			保健医療 費支払者 の視点	社会 の視点	保健医療 費支払者 の視点	社会 の視点
6,951円	3%	増分費用(万円)	-265,019	-2,934,715	242,752	-2,478,813
		罹患接種費用比	1.55	4.95	0.77	2.50
	0%	増分費用(万円)	-360,358	-3,439,383	230,982	-2,898,058
		罹患接種費用比	1.74	5.59	0.80	2.60
	5%	増分費用(万円)	-211,239	-2,647,774	248,409	-2,241,155
		罹患接種費用比	1.44	4.58	0.76	2.43
5,000円	3%	増分費用(万円)	-404,036	-3,073,732	-61,662	-2,783,227
		罹患接種費用比	2.18	6.09	1.08	3.06
	0%	増分費用(万円)	-500,410	-3,579,435	-101,277	-3,230,318
		罹患接種費用比	2.45	6.88	1.12	3.19
	5%	増分費用(万円)	-349,411	-2,785,946	-39,734	-2,529,299
		罹患接種費用比	2.02	5.64	1.05	2.98
10,000円	3%	増分費用(万円)	-60,759	-2,730,455	707,053	-2,014,512
		罹患接種費用比	1.09	3.88	0.54	1.95
	0%	増分費用(万円)	-154,588	-3,233,613	737,743	-2,391,298
		罹患接種費用比	1.22	4.39	0.56	2.03
	5%	増分費用(万円)	-8,215	-2,444,750	687,896	-1,801,668
		罹患接種費用比	1.01	3.60	0.53	1.90

罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比  
 増分費用＝予防接種に係る費用増加額－罹患に係る費用減少額

表8 13歳女子全体 (n=572,000)へのHPVワクチン定期接種導入(接種率85.1%)の費用へのインパクト

	ワクチン接種費用 (億円)	その他の保健医療費 (億円)	総コスト (億円)
定期接種導入あり	230.5	80.6	311.1
定期接種導入なし	0.0	138.0	138.0
接種した場合の増分	230.5	-57.3	173.1

表9 13歳女子全体 (n=572,000)へのHPVワクチン定期接種導入(接種率85.1%)の健康アウトカムへのインパクト(子宮頸がん罹患数、子宮頸がん死亡数、獲得QALY)

	子宮頸がん罹患数	子宮頸がん死亡数	獲得QALY
定期接種導入あり	3,719	703	16,896,400
定期接種導入なし	6,521	1,243	16,887,800
接種した場合の増分	-2,802	-540	8,600

表10 HPVワクチン接種の費用対効果推計—感度分析の結果

	ワースト	基本分析	ベスト
割引率	459.9	201.1	14.2
(0%-5%)	(5%)	(3%)	(0%)
ワクチン効果	272.1	201.1	152.9
(58.3%-77.3%)	(58.3%)	(67.8%)	(77.3%)
効果持続期間	375.7	201.1	201.1
(20年-生涯)	(20年で消失)	(生涯)	(生涯)
ワクチン接種費用	254.6	201.1	147.7
(37,900円-56,800円)	(56,800円)	(47,345円)	(37,900円)
検診の感度	211.8	201.1	193.3
(50%-100%)	(100%)	(68%)	(50%)
接種年齢	209.1	201.1	188.9
(12歳-16歳)	(12歳)	(13歳)	(16歳)

定期接種導入ありの導入なしに対する ICER, 単位: 万円/QALY

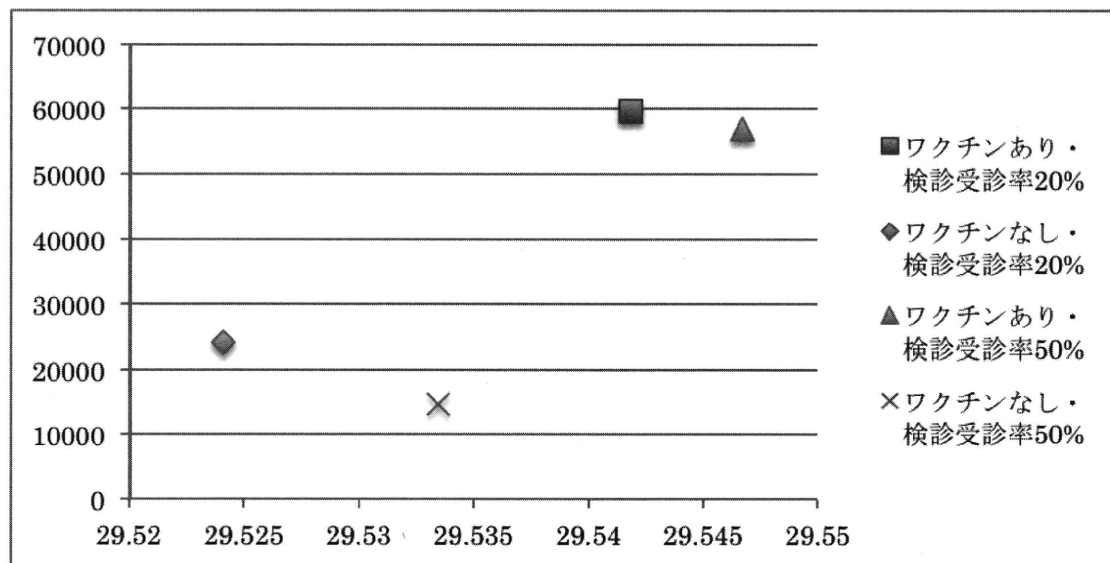


図3 定期接種導入あり・導入なしと、検診受診率に関する費用対効果平面  
(横軸：QALY、縦軸：費用（円）)

表11 13-16歳女子全体 (n=2,315,000)へのHPVワクチン定期接種導入(接種率85.1%)の費用へのインパクト

	ワクチン接種費用 (億円)	その他の保健医療費 (億円)	総コスト (億円)
定期接種導入あり	932.7	334.6	1,267.4
定期接種導入なし	0.0	573.3	573.3
定期接種を導入した場合の増分	932.7	-238.7	694.1

表12 13-16歳女子全体 (n=2,315,000)へのHPVワクチン定期接種導入(接種率85.1%)の健康アウトカムへのインパクト(子宮頸がん罹患数、子宮頸がん死亡数、獲得QALY)

	子宮頸がん罹患数	子宮頸がん死亡数	獲得QALY
定期接種導入あり	14,801	2,805	67,947,100
定期接種導入なし	25,929	4,959	67,911,200
定期接種を導入した場合の増分	-11,128	-2,153	35,900

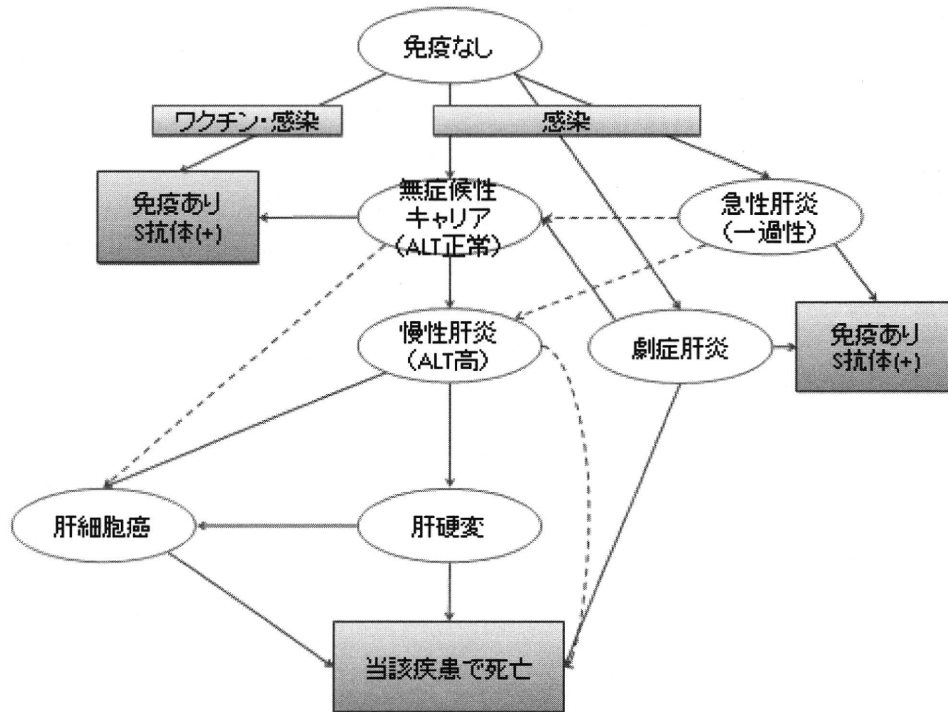


図4. B型肝炎ウイルス感染とその進展のマルコフモデル

表13 1人あたりのQALY、保険医療費、ICER

	QALY	保健医療費		計	ICER
		ワクチン等 費用	医療費		
セレクトティブ	30.97720	¥1,000	¥824	¥1,824	
ユニバーサル	30.97812	¥18,580	¥112	¥18,691	
増分	0.00092	¥17,579	¥-712	¥16,867	¥18,300,515 /QALY

ワクチン等費用には、ワクチン接種費用の他に、予防プロトコールの費用が含まれている。

表 14 感度分析結果

割引率 (年率)	推定値	急性肝炎発症数		医療費	
		2,000人	2,500人	-50%	+50%
3%	¥18,300,515	¥20,966,051	¥16,625,040	¥18,686,911	¥17,914,120
0%	¥2,796,347	¥3,256,504	¥2,507,111	¥3,044,900	¥2,547,794
5%	¥51,329,839	¥58,649,032	¥46,729,207	¥51,847,199	¥50,812,479

ユニバーサルのセレクトィブに対する ICER, 単位：円/QALY

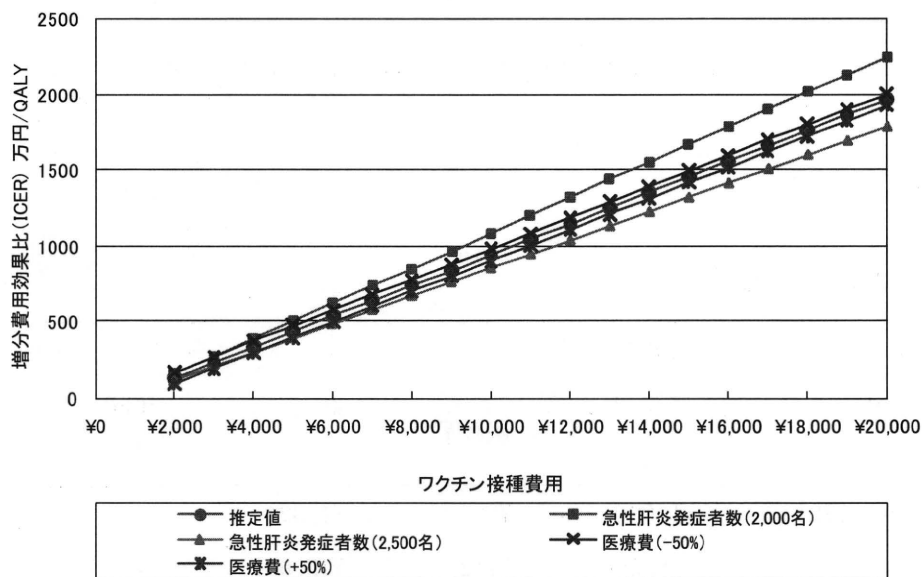


図 5 ワクチン接種費用とICER

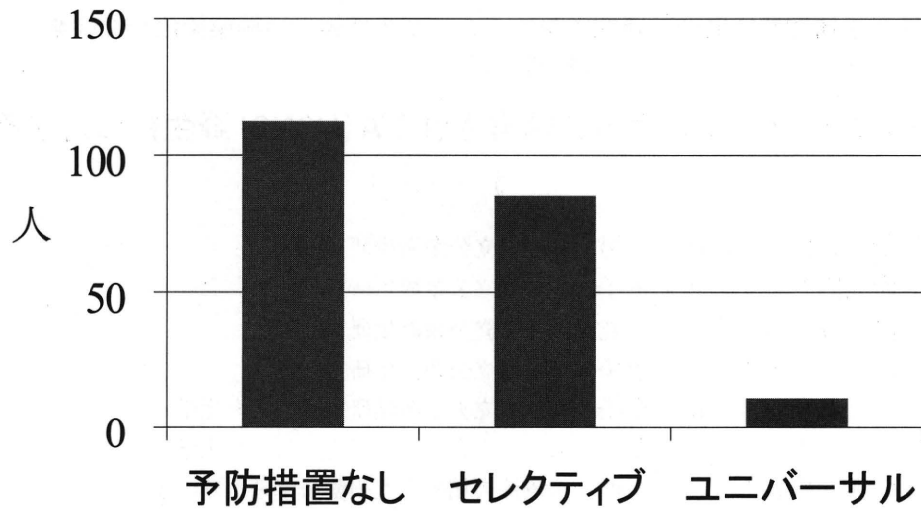


図6 出生コホート100万人を想定した場合HBVに起因する肝硬変の生涯リスク

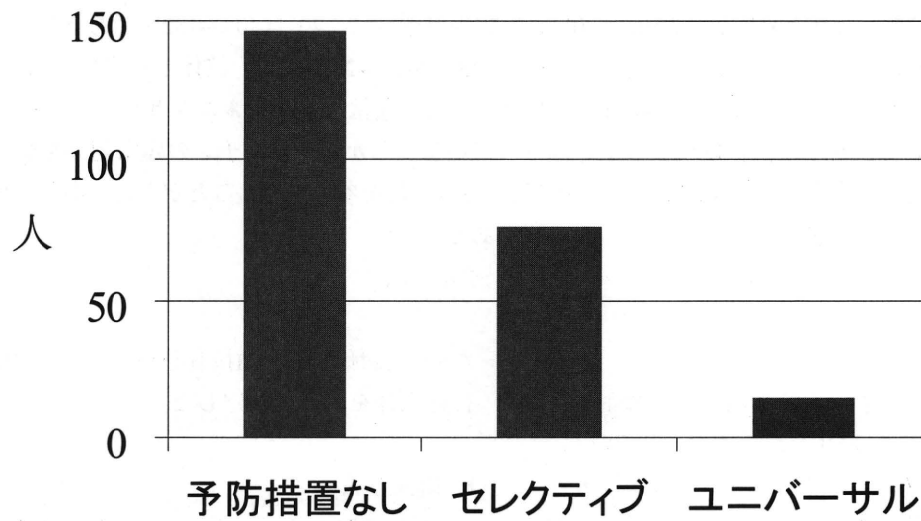


図7 出生コホート100万人を想定した場合HBVに起因する肝細胞癌の生涯リスク



## 2010/11シーズンワクチンによって誘導されたA(H3N2)野生株に対する抗体

研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所）  
研究協力者：森川佐依子（大阪府立公衆衛生研究所）  
研究協力者：廣井 聡（大阪府立公衆衛生研究所）  
研究分担者：中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所）  
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学医学研究科公衆衛生学）  
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学医学研究科公衆衛生学）  
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）  
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学医学研究科公衆衛生学）

### 研究要旨

2010/11シーズンのインフルエンザワクチンによって誘導された抗インフルエンザウイルス抗体(A-H3N2亜型)を評価するため、測定抗原にワクチン株および2010年の流行野生株(3株)を用いてHI価を測定した。ワクチン株で測定した場合、抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)は、1回目接種と2回目接種で32%⇒42%、抗体上昇倍数は2.5倍⇒3.0倍、抗体保有率( $\geq 1:40$ )は80%⇒82%であった。一方、3株の流行野生株を用いた測定では、抗体応答率は、23~26%⇒28~35%、抗体上昇倍数は1.8~2.0倍⇒2.2~2.3倍、抗体保有率は28~35%⇒36~45%であった。通常、インフルエンザワクチンの抗体誘導能はワクチン株に対する抗体価によって評価されている。しかし、ワクチンの臨床効果を念頭に置いて抗体誘導能を議論する場合は、流行野生株に対する抗体価を参考にすることが重要であり、今後、本研究のような知見を継続して蓄積していく必要がある。

### A. 研究目的

インフルエンザワクチンの抗体誘導能を検討するため、国際的な評価基準(EMEA基準)が示されている。H5インフルエンザワクチンや新型インフルエンザワクチンのような新規ワクチンでは、これに基づいて抗体誘導能が評価・公表されているが、最近の季節性ワクチンでは、このような調査は十分に行われていない。更に、インフルエンザワクチンの抗体誘導能は、通常、免疫源であるワクチン株を用いた抗体測定によって評価されているが、実際の流行時における臨床効果を議論するためには、流行野生株に対する抗体が誘導されているかどうかが重要である。しかし、そのような先行研究は確認できない。

そこで、2010/11シーズンの季節性ワクチンのA/Victoria/210/2009(H3N2)株が、当該免疫抗原に対応する抗体のみならず、同シーズンに流行した野生株に対応する抗体をどの程度誘導したかを観察する

ため、接種前後のHI抗体価をワクチン株と3株の流行野生株を用いて測定した。

### B. 研究方法

対象は2010/11シーズンにインフルエンザワクチンの接種を受けた健康成人57人である。採血は、第1回目接種時、その4週間後の第2回目接種時、及びその4週間後の合計3回行った。

HI抗体価は、常法に従い、モルモット赤血球を用いて96穴マイクロプレート法で行った。血清はRDE処理した後、血球吸収したものを供した。ウイルス抗原にはワクチン株のA/Victoria/210/2009(H3N2)(デンカ生研)、流行野生株としてA/大阪67/2010(H3N2)、A/神戸/357/2010(H3N2)、A/横浜/79/2010(H3N2)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究計画については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

### ワクチン株と流行野生株の抗原性

今回用いたウイルス株の抗原性を表1に示した。

A/Victoria/210/2009 (H3N2) (デンカ生研) のホモ価1:1280に較べると、野生株であるA/大阪67/2010 (H3N2) は1:640、A/神戸/357/2010 (H3N2) は1:320、A/横浜/79/2010 (H3N2) は1:320を示し、ワクチン株とは2-4倍程度の抗原性の差を示した。

### ワクチン株に対する抗体誘導

A/Victoria/210/2009 (H3N2) に対する幾何平均抗体価は、接種前 (S0)、1回接種後 (S1)、2回接種後 (S2) の順に 28→70→85であった (表2, 図1)。また、抗体応答率 (接種前より4倍以上上昇) は、1回目接種と2回目接種で 32→42%、抗体上昇倍数は、2.5→3.0倍、抗体保有率 (≥1:40) は、80→82%であった (表2, 図2)。

### 流行野生株に対する抗体誘導

A/大阪67/2010 (H3N2) に対する幾何平均抗体価は、接種前 (S0)、1回接種後 (S1)、2回接種後 (S2) の順に 12→23→28であった (表2, 図1)。また、抗体応答率は、1回目接種と2回目接種で 26→35%、抗体上昇倍数は 1.8→2.3倍、抗体保有率は 35→45%であった (表2, 図2)。

A/神戸/357/2010 (H3N2) に対する幾何平均抗体価は、接種前 (S0)、1回接種後 (S1)、2回接種後 (S2) の順に 10→21→23であった (表2, 図1)。また、抗体応答率は、1回目接種と2回目接種で 25→31%、抗体上昇倍数は 2.0→2.2倍、抗体保有率は 32→36%であった (表2, 図2)。

A/横浜/79/2010 (H3N2) に対する幾何平均抗体価は、接種前 (S0)、1回接種後 (S1)、2回接種後 (S2) の順に 11→20→24であった (表2, 図1)。また、抗体応答率は、1回目接種と2回目接種で 23→33%、抗体上昇倍数は 1.9→2.2倍、抗体保有率は 28→40%であった (表2, 図2)。

### 指標別の抗体誘導

見方を変えて、各指標別に抗体誘導を比較すると、A/Victoria/210/2009 (H3N2) (ワクチン株)、A/大阪67/2010 (H3N2)、A/神戸/357/2010 (H3N2)、A/横浜/79/2010 (H3N2) の順に、幾何平均抗体価は、接種前 (S0) で [28, 12, 10, 11]、1回接種後 (S1) で [70, 23, 21, 20]、2回接種後 (S2) で [85, 28, 23, 24] であった。

抗体応答率は、1回目接種で [32, 26, 25, 23%]、2回目接種で [42, 35, 31, 33%]；抗体上昇倍数は、1回目接種で [2.5, 1.8, 2.0, 1.9倍]、2回目接種で [3.0, 2.3,

2.2, 2.2倍]；抗体保有率は、1回目接種で [80, 35, 32, 28%]、2回目接種で [82, 45, 36, 40%] であった。

### 接種前抗体価およびワクチン被接種者の年齢の影響

インフルエンザワクチンによる抗体誘導については、接種前抗体価が高い程、抗体が上昇しにくいことが既に報告されている (抗体応答の頭打ち、negative feedback、law of initial value)。今回の結果でも、ワクチン株と野生株の両方で、接種前抗体価が高い程抗体上昇倍数と抗体応答率が低い傾向を認めた。また、接種前抗体価が、<1:10および1:10-1:20の2つのレベルでは、何れにおいても、1回目・2回目接種とも、ワクチン株に対する抗体応答は流行株に対する抗体応答より、検討した総ての指標で優位な値を示した (表2)。

対象者を40歳未満と以上に分けて誘導される抗体価を比較したが、この年齢区分では有意差は認めなかった (表2)。

## D. 考察

2010/11シーズンの季節性インフルエンザワクチンは、国際的な評価基準 (EMEA基準) を満たす抗体誘導を示した。これまで抗体誘導の評価に際しては、免疫源と同じウイルス抗原を用いることが当然視されてきており、EMEA基準も同様である。しかし、インフルエンザウイルスは抗原変異して毎年流行を繰り返すため、ワクチン株に対して誘導された抗体の意義に関し長いこと議論が繰り返されてきた。これは、ワクチンが最大の臨床効果を発揮するには、ワクチン株と流行株の抗原性が同一であることが理想であることに疑う余地がないからである。

2010年のA/H3N2亜型流行株の多くは、A/Perth/16/2009 (H3N2) 類似株であり、ワクチン株であるA/Victoria/210/2009 (H3N2) と大きく抗原性が異なるものではない。今回使用した流行野生株もワクチン株とはHI試験で2-4倍異なるが、どちらかといえば抗原性は類似していると考えられる。

ワクチン株を用いた抗体測定では、2010/11シーズン季節性ワクチンは1回接種 (現行規定) で、抗体応答率が32%、抗体上昇倍数が2.5倍、抗体保有率が80%とEMEA基準を満たすが、必ずしも優れた抗体誘導を示していない。(参考：A/California/7/09 (H1N1) pdm ワクチン、中高生への1回接種の結果：抗体応答率91%、抗体上昇倍数11.9倍、抗体保有率79%)。

一方、流行野生株で抗体測定した場合、1回接種 (現

行規定)で、3株の臨床分離株に大差なく、抗体応答率は、23~26%、抗体上昇倍数は1.8~2.0、抗体保有率は28~35%であった。これら流行野生株に対して誘導される抗体価は明らかにワクチン株よりも低値である。

従って、2010/11季節性ワクチン(AH3N2亜型)がより高い力価を有していたら、野生株に対してより高い免疫応答が得られた可能性は十分考えられる。

なお、これまでインフルエンザワクチンの抗体誘導能を評価する際、測定抗原にはワクチン株を用いており、流行株を用いた評価は過去に例をみない。従って、流行株を用いて測定した抗体応答指標の数値にEMEA基準をそのまま当てはめることはできない。

血行性伝播あるいは肺炎のように抗体が直接ウイルスを中和する場合は1:40未満の抗体で十分と考えられる。しかし、呼吸器粘膜上での感染防御に関与するためには血中での比較的高い抗体価が要求されるかもしれない。

しかしながら、従来、ワクチン株に対するHI価1:40以上を防御レベルとする前提に立って評価基準が設定され、その基準を満たしたワクチンについて臨床的効果が検証されている。このことは、ワクチンによって誘導された流行株に対するperfectly-matched antibodyは、1:40未満でも臨床的予防効果を十分発揮する、との解釈も可能である。

今回の結果において、ワクチン株と流行野生株に対する抗体の最も大きな差違は接種前抗体価である。ワクチン株に対する接種前抗体価が1:10未満の者は1.8%であったが、A/大阪67/2010(H3N2)に対しては22.8%、A/神戸/357/2010(H3N2)に対しては31.6%、A/横浜/79/2010(H3N2)に対しては36.8%であった。これらのことは、ワクチン接種前にワクチン株に対しては98%のヒトが1:10以上の抗体を有していたが、野生株に対しては64-77%のヒトしか1:10以上の抗体を有していなかったことになる。フェット血清を用いたHI試験では、A/Victoria/210/2009(H3N2)と流行野生株の抗原性は比較的類似していると考えられるので、接種前抗体価に大きな差違を認めることは理解し難い。フェット血清とヒト血清では抗原認識部位が異なるのかもしれない。この結果は、接種前血清における抗AH3N2亜型ウイルス抗体の保有割合が、ワクチン株と流行野生株とで大きく異なることを示している。現在流行しているAH3N2亜型ウイルスは2009年に大きく抗原変異した。この時インフルエンザ(H1N1)

2009が大きな流行を起こし、AH3N2亜型ウイルスの日本でのactivityは非常に低く、浸淫度も低いと思われる。従って、ヒト集団におけるウイルス浸淫度を反映する指標としては、流行野生株を用いた測定結果の方が、信頼性が高いかもしれない。

現行ワクチンは成人では1回接種が基本である。我々は試験的に2回接種を行っているが、ワクチン株を用いた測定でも、流行野生株を用いた測定でも、2回接種は1回接種に比べて、全ての指標で改善されている。しかしながら、2回接種を勧奨するほどの著しい抗体価上昇は認めないので、接種回数に関しては現行の規定で支障ないと思われる。

インフルエンザの感染防御に関して現在行われている研究は、ほとんどが臨床分離株の抗原性および遺伝子解析とワクチン株に対する抗体価測定をもって行われている。我々の結果は、この方法では臨床的効果に繋がる評価を十分できない可能性を示唆している。

## E. 結論

インフルエンザワクチンの抗体誘導能を検討するため、接種前後のHI価をワクチン株と流行野生株を用いて測定したところ、ワクチン株を用いた場合と比べて、流行株で測定した抗体価は明らかな低値を示した。このことは、臨床効果を念頭に置いてワクチンの免疫原性を評価する場合は、ワクチン株に対する抗体誘導能と流行株に対する抗体誘導能の差を踏まえる必要がある可能性を示唆している。

## F. 健康危険情報

なし

## 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

表1 ワクチン株と流行野生株の抗原変異 (HI抗体価)

抗原	抗血清	
	A/Victoria/210/2009(H3N2) フェレット感染血清 (感染研分与)	
A/Victoria/210/2009(H3N2) (デンカ生研)	1280	
A/大阪/67/2010(H3N2) MDCK2	640	
A/神戸/357/2010(H3N2) MDCK x	320	
A/横浜/79/2010(H3N2) MDCK4	320	

表2 2010/11季節性インフルエンザワクチンによる抗体誘導 (測定抗原別、接種前抗体価別、年齢別)

Category	N	幾何平均抗体価 <sup>a</sup>			上昇倍数 <sup>a</sup>		1回接種後 <sup>b</sup>		2回接種後 <sup>bc</sup>	
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1)	2回接種後 (S2) <sup>c</sup>	S1/S0	S2/S0 <sup>e</sup>	≥4 fold rise n (%)	≥1:40 n (%)	≥4 fold rise n (%)	≥1:40 n (%)
<b>A/Victoria/210/2009 (Vaccine strain)</b>										
Entire sample	57	28	70	85	2.5 (P<0.001)	3.0 (P<0.001)	18 (32)	45 (80)	23 (42)	45 (82)
Prevaccination titer										
<1:10	1	5	20	80	4.0 (P=1.000)	16.0 (P=1.000)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
1:10-1:20	32	17	50	57	2.9 (P<0.001)	3.3 (P<0.001)	12 (38)	21 (66)	15 (50)	20 (67)
≥1:40	24	60	116	143	1.9 (P<0.001)	2.4 (P<0.001)	5 (21)	24 (100)	7 (29)	24 (100)
			(P=0.002)	(P=0.005)	(P=0.066)	(P=0.183)	(P=0.079)	(P<0.001)	(P=0.064)	(P=0.006)
Age (years)										
<40	32	31	75	87	2.4 (P<0.001)	2.8 (P<0.001)	10 (31)	26 (81)	12 (39)	27 (87)
40+	25	26	64	82	2.5 (P<0.001)	3.2 (P<0.001)	8 (32)	19 (76)	11 (46)	18 (75)
		(P=0.353)	(P=0.610)	(P=0.869)	(P=0.793)	(P=0.711)	(P=0.952)	(P=0.630)	(P=0.595)	(P=0.304)
<b>A/大阪/67/2010</b>										
Entire sample	57	12	23	28	1.8 (P<0.001)	2.3 (P<0.001)	15 (26)	20 (35)	18 (33)	25 (45)
Prevaccination titer										
<1:10	13	5	15	19	3.1 (P=0.002)	3.8 (P<0.001)	7 (54)	3 (23)	7 (54)	3 (23)
1:10-1:20	37	13	20	25	1.6 (P<0.001)	1.9 (P<0.001)	7 (19)	10 (27)	10 (29)	15 (43)
≥1:40	7	59	88	119	1.5 (P=0.500)	2.0 (P=0.063)	1 (14)	7 (100)	1 (14)	7 (100)
			(P<0.001)	(P<0.001)	(P=0.005)	(P<0.001)	(P=0.024)	(P=0.004)	(P=0.053)	(P=0.002)
Age (years)										
<40	32	14	27	33	1.9 (P<0.001)	2.3 (P<0.001)	7 (22)	14 (44)	8 (26)	17 (55)
40+	25	11	19	23	1.8 (P<0.001)	2.2 (P<0.001)	8 (32)	6 (24)	10 (42)	8 (33)
		(P=0.314)	(P=0.116)	(P=0.088)	(P=0.986)	(P=0.945)	(P=0.389)	(P=0.121)	(P=0.214)	(P=0.112)
<b>A/神戸/357/2010</b>										
Entire sample	57	10	21	23	2.0 (P<0.001)	2.2 (P<0.001)	14 (25)	18 (32)	17 (31)	20 (36)
Prevaccination titer										
<1:10	18	5	13	13	2.5 (P<0.001)	2.6 (P<0.001)	6 (33)	3 (17)	6 (33)	2 (11)
1:10-1:20	34	12	23	27	1.9 (P<0.001)	2.2 (P<0.001)	8 (24)	10 (29)	11 (34)	13 (41)
≥1:40	5	61	70	80	1.1 (P=1.000)	1.3 (P=0.500)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5 (100)
			(P<0.001)	(P<0.001)	(P=0.002)	(P=0.003)	(P=0.149)	(P=0.004)	(P=0.341)	(P<0.001)
Age (years)										
<40	32	11	23	26	2.1 (P<0.001)	2.3 (P<0.001)	9 (28)	12 (38)	11 (35)	13 (42)
40+	25	10	18	21	1.8 (P<0.001)	2.1 (P<0.001)	5 (20)	6 (24)	6 (25)	7 (29)
		(P=0.966)	(P=0.346)	(P=0.302)	(P=0.504)	(P=0.388)	(P=0.480)	(P=0.277)	(P=0.404)	(P=0.329)
<b>A/横浜/79/2010</b>										
Entire sample	57	11	20	24	1.9 (P<0.001)	2.2 (P<0.001)	13 (23)	16 (28)	18 (33)	22 (40)
Prevaccination titer										
<1:10	21	5	14	16	2.8 (P<0.001)	3.2 (P<0.001)	8 (38)	4 (19)	10 (48)	7 (33)
1:10-1:20	33	14	22	27	1.6 (P<0.001)	1.9 (P<0.001)	5 (15)	9 (27)	8 (26)	12 (39)
≥1:40	3	101	101	101	1.0	1.0	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (100)
			(P=0.003)	(P=0.005)	(P<0.001)	(P<0.001)	(P=0.032)	(P=0.037)	(P=0.041)	(P=0.128)
Age (years)										
<40	32	12	23	26	2.0 (P<0.001)	2.2 (P<0.001)	7 (22)	12 (38)	9 (29)	13 (42)
40+	25	9	17	21	1.8 (P<0.001)	2.2 (P<0.001)	6 (24)	4 (16)	9 (38)	9 (38)
		(P=0.611)	(P=0.254)	(P=0.397)	(P=0.873)	(P=0.993)	(P=0.850)	(P=0.085)	(P=0.507)	(P=0.739)

<sup>a</sup> Wilcoxon signed-rank test for intra-category comparisons, and either the Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test for inter-category comparisons.

<sup>b</sup> Sero-response rate (≥4 fold rise) and sero-protection rate (post vaccination titer ≥1:40);  $\chi^2$  test between two categories and the Mantel-extension method for trend test among three categories.

<sup>c</sup> The results of 55 study subjects who were obtained the serum sample after second vaccination