

表 2 成人への MR ワクチン接種の推奨度別のワクチン接種に関する情報源(n=774)

	All		必ず推奨する		それ以外		p 値*
	n=774		n=209		n=522		
	n	%	n	%	n	%	
厚生労働省からの通知文章, HP	508	68.3	143	68.4	359	68.8	0.926
自治体からの通知文章, HP	391	52.6	107	51.2	280	53.6	0.550
国立感染症研究所 HP	329	44.2	105	50.2	220	42.2	0.047
日本小児科学会 HP	187	25.1	72	34.5	114	21.8	< 0.001
上記以外の国内の感染症・ワクチン							
専門機関の HP, 論文など(製薬会社を除く)	179	24.1	58	27.8	119	22.8	0.158
海外の感染症・ワクチン専門機関の HP, 論文など(製薬会社を除く)	75	10.1	36	17.2	39	7.5	< 0.001
医療系商業誌	174	23.4	45	21.5	128	24.5	0.390
医療系商業サイト	121	16.3	40	19.1	81	15.5	0.234
国内の製薬会社 HP, リーフレット	211	28.4	50	23.9	159	30.5	0.077
海外の製薬会社 HP, リーフレット	31	4.2	5	2.4	25	4.8	0.140
国内のワクチン専門団体や個人の HP, SNS	106	14.3	44	21.1	61	11.7	0.001
海外のワクチン専門団体や個人の HP, SNS	17	2.3	5	2.4	12	2.3	0.940
製薬会社の MR	219	29.4	59	28.2	158	30.3	0.586
感染症・ワクチンについての教科書	260	35.0	72	34.5	185	35.4	0.800
全国規模の学術大会・研究会	107	14.4	39	18.7	68	13.0	0.052
地域の研究会・カンファレンス	145	19.5	46	22.0	96	18.4	0.264
医療者メーリングリスト	148	19.9	51	24.4	94	18.0	0.050
同僚	115	15.5	31	14.8	83	15.9	0.719
その他	43	5.8	13	6.2	30	5.8	0.806
情報はない	12	1.6	0	0.0	12	2.3	0.027

* χ^2 検定

HP:ホームページ, SNS:Twitter などのソーシャルネットワークサービス, MR:医薬情報担当者

表3 プライマリ・ケア医が成人へのMRワクチン接種を推奨する際の障壁（複数回答）

障壁	医師側 n (%)	被接種者側 n (%)
ワクチンに関する情報の少なさ	223 (30.0)	393 (52.8)
ワクチン対象疾患の重症度が低い	34 (4.6)	—
ワクチン対象疾患が流行していない	81 (10.9)	—
ワクチン対象疾患の理解不足	—	417 (56.1)
自然免疫の方がよいとの考え	14 (1.9)	42 (5.7)
ワクチンの効果への疑問	72 (9.7)	105 (14.1)
ワクチンの安全性・副作用	150 (20.2)	245 (32.9)
接種回数が多い	13 (1.8)	23 (3.1)
健康被害時の補償	94 (12.6)	71 (9.5)
説明する時間が足りない	140 (18.8)	—
接種する診療時間が足りない	47 (6.3)	—
通院する時間がない	—	200 (26.9)
ワクチンの納入価格	60 (8.1)	—
ワクチンの在庫管理の問題	64 (8.6)	—
信条・宗教の問題	6 (0.8)	14 (1.9)
予防接種歴の把握が難しい	135 (18.2)	80 (10.8)
予防接種スケジュールが複雑	27 (3.6)	30 (4.0)
被接種者の接種費用負担	292 (39.3)	363 (48.8)
被接種者のワクチンに対する考え	187 (25.1)	—
注射するのが怖い	—	71 (9.5)
国の推奨がない	112 (15.1)	158 (21.2)
自治体による助成がない	138 (18.6)	187 (25.1)
その他	26 (3.5)	16 (2.2)
なし	39 (5.2)	12 (1.6)
無回答	18 (2.4)	17 (2.3)

6) 費用対効果分科会

乳幼児に対するムンプスワクチン接種の経済評価 —1歳児を対象として—

研究分担者：星 淑玲（筑波大学医学医療系保健医療政策学研究室）
研究協力者：大久保一郎（筑波大学医学医療系保健医療政策学教授）

研究要旨

1歳児に対するムンプスワクチン接種の臨床経済学分析を行い、接種の定期化をめぐる議論に寄与することを目的とする。ムンプスウィルスの感染によって発生する主な疾患の罹患率およびその後遺症の発現率、ワクチン効果および各種費用データを用いて、余命延長マルコフ・モデルと経済モデルを作成した。費用効果分析の手法を用いて社会全体と支払者の二つの視点から1回接種プログラム（以下1-dose programとする）と10の2回接種のプログラム（以下2-dose programとする）の経済評価を行った。定期接種化しない場合と比較した結果では、1-dose programは分析視点（支払者の視点または社会全体の視点）にかかわらず”gained more, cost less”の結果であった。一方、2-dose programについては、（1）支払者の視点からの分析では、10のプログラムは全て”gained more cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は620万円以下であった。（2）社会全体の視点からの分析では、2歳～7歳に2回目接種を行う6つのプログラムが”gain more, cost less”に転じたが、一方、8歳～11歳に2回目接種を受ける4つのプログラムは依然として”gain more, cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は550万円以下であった。本研究の分析結果から下記の結論が導かれた。1回接種の場合は支払者の立場や社会全体の立場にかかわらずQALYを獲得しながら費用を節約できる。一方、2回目の接種を2歳～11歳のいずれかの時期に受ける2回接種プログラムは費用節約にはならないが、1QALY獲得あたりの費用が社会的に受け入れられる範囲内にあり、その中でも3歳～5歳までに2回目接種を受けることがより費用対効果に優れることが示された。

A. 研究目的

ムンプスウィルスは唾液腺の腫脹・圧痛、嚥下痛、発熱を主症状として発症し、髄膜炎、脳炎、難聴、膵炎、思春期以降の睾丸炎と卵巣炎などを合併する場合がある。頻度は少ないが永続的な障害となることもある。流行性耳下腺炎には特異的治療法がなく、その合併症の治療は対症療法となる。効果的に予防するにはワクチンが唯一の方法である¹⁾。多くの国ではその予防にMMR（麻疹・風疹・ムンプス）混合ワクチンを定期接種に導入し、これらの国でムンプスの発生件数は激減した^{1,2)}。定期接種を行っている国は2009年で約120か国、うち107か国は2回接種を実施している¹⁾。一方、我が国では1981年からムンプスワクチンの任意接種ができるようになり、MMR接種の行われた1988年から1993年迄の期間を除き、ム

ンプスワクチンの単独か任意接種が行われてきた³⁾。ムンプスワクチンとしてUrabe-AM9株の無菌性髄膜炎によるMMRワクチンが使用中止された以来、再び任意接種となり、接種率は約30%と報告されている⁴⁾。そのため、ムンプスの流行が毎年見られ、2001年～2007年の年間患者数は43万人～226万人と推定されている³⁻⁵⁾。それとともに、ムンプス難聴症例の増加が報告されている⁶⁾。その対策を講じるために、日本小児科学会は2012年に「おたふく風邪ワクチン早期定期接種化についての要望書」を、厚生労働省に提出した。ムンプスワクチン接種の定期化が期待されていること⁷⁾を踏まえ、本研究は1歳児に対するムンプスワクチン接種の臨床経済学分析を行い、接種の定期化をめぐる議論に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

費用効果分析の手法を用いて社会全体と支払者の二つの視点から1回接種プログラム(以下1-dose programとする)と10の2回接種のプログラム(以下2-dose programとする)の経済評価を行った。接種は生後12~18か月で1回目を、2回目を2歳、3歳、4歳、5歳、6歳、7歳、8歳、9歳、10歳、11歳のいずれの年に行うと仮定した。計11のプログラムはすべて現状(以下status quoとする)、すなわち定期接種化しない場合と比較した。各プログラムの接種率は、Status quoが30%⁴⁾、1-dose programと2-dose programがそれぞれ76%⁸⁾と仮定した。

効果の指標は「質調整生存年(Quality-adjusted life year, 以下「QALY」とする)」を用いた。効率性の評価は以下の式を用いて求めた。

$$ICER = \frac{Cost_{vaccination\ programme} - Cost_{status\ quo}}{Effect_{vaccination\ programme} - Effect_{status\ quo}}$$

ICER: incremental cost-effectiveness ratio (増分費用効果比)

ムンプス関連疾患の予後マルコフ・モデルは図1に示す。モデルには不顕性感染、外来受診、髄膜炎、脳炎・脳症、難聴、その他の症状(膵臓炎、心筋炎、合併症なくムンプスの重症化を含む)による入院、脳炎・脳症による後遺症、睾丸炎・卵巣炎による入院(思春期以降に感染した場合)、死亡等のヘルスステータスを設定した。1マルコフ・サイクルは1年とした。モデルの時間枠は40年とし、40年目の時点で生存している者はその時点の年齢に応じた平均余命まで生存できると仮定した⁹⁾。後遺症が残る場合の平均余命は13.9年とした¹⁰⁾。自然感染により終身免疫が獲得できると仮定した¹⁾。接種しなかった者に対する集団免疫効果は、高い接種率(88%~92%)が必要と報告されているため本モデルでは考慮しなかった¹¹⁾。

年齢階級別流行性耳下腺炎の発病割合は、永井ら⁵⁾が推定した2000年~2007年の流行性耳下腺炎全国罹患数、国立感染症研究所が公表した同期間の流行性耳下腺炎の年齢群別割合¹²⁾、および年齢階級別人口¹³⁾、の3つのデータを用いて求めた(表1)。感染しても症状が現れない不顕性感染が全感染者の15~40%を占め、かつ年齢と共に不顕性感染の割合が低下すると報告されているため^{1,14)}、本研究は2歳以下児と20歳以

上の者の不顕性感染者が全感染に占める割合をそれぞれ40%と15%にし、年齢階級の上昇とともにその割合が直線的に低下するように仮定し、推定した年齢階級別流行性耳下腺炎の発病割合とともに用いて年齢階級別不顕性感染の割合を求めた。顕性感染者の難聴発生割合(1000ケースに1人)は国内40施設で行われた前向き研究から引用した¹⁵⁾。その他のムンプス関連疾患の割合は保坂らの3年間の全国調査で得られたそれぞれの患者数から求めた¹⁶⁾。遷移確率、およびQALYを求めるための効用値(utility weight)等は表2に示す。

ワクチンの疾病罹患予防効果は海外の文献から引用した^{11,17-21)}。1回接種を69.9%、2回接種を80%とした。また、多くの研究は二次性ワクチン不全(接種経過年数に伴う免疫力の減少)を報告しているため、本研究はKonitoら²²⁾の研究結果、すなわち、20年でワクチン効果が75%を低下すると仮定し、モデルに組み入れた。

1回あたりの接種費用(技術料を含む)は6,951円とした²³⁾。モデルに定義された疾患に罹患した場合または後遺症になった場合、の医療費は菅原ら²⁴⁾、岩田ら²⁵⁾、山中ら²⁶⁾、Okuboら²⁷⁾、および医療給付実態調査²⁸⁾から引用した(表3)。

Care-giverの生産性損失は、接種や疾病罹患時の受診・看護や後遺症の介護のための休業時間に単位時間あたりの賃金を乗じて求めた。接種に伴う1回あたりのcare-giverの休業時間は、1回目(単独接種)は4時間、2回目(他の定期接種ワクチン同時接種)は0時間と仮定した。外来受診/入院に伴う1回/1日あたりのcare-giverの休業時間は4時間/8時間とした。後遺症が残る場合のcare-giverの生産性損失は1日あたり8時間とし、期間は子供が6歳まで続くと仮定した(6歳以降は就学または施設などを利用すると仮定する)。1時間の賃金は5歳以下乳幼児を持つ女性の多くを占められる25~39歳女性の平均賃金1,328円²⁹⁾とした。外来受診の回数および入院日数などの費用関連データは表2に示す。費用と効果の両方の割引率は3%を用いた³⁰⁾。

モデルに組み入れた各種変数の不確実性を検証するために一元感度分析を行った。分析に用いた各変数の下限値と上限値は表2に示す。

本調査法は二次データを用いた研究であり、特定個人を対象としたものではないため倫理規定上特別な審査は必要ではない。

C. 結果

表3に結果を示す。Status quoと比較した11の接種プログラム(1-dose programと10の2-dose programの平均増分効果は0.00054 QALY(1-dose program)~0.00095 QALY(2回目接種年齢が3歳の2-dose program)であった。いずれの接種プログラムも追加的にQALYを獲得するとともに疾病治療のための医療費を減少させるが、1-dose programを除いて減少された医療費は接種費用を相殺できないため増分費用を要する。すなわち、支払者の視点では1-dose programはstatus quoに比べ、より少ない費用でより多くのQALYを獲得できる“gain more, cost less”の優位なプログラムであった。一方、2-dose programは全て“gain more, cost more”であり、ICER(1QALY獲得するための費用)は2,406,232円~6,133,399円であった。2-dose programのICERは2回目接種の年齢によって異なり、4歳、3歳、2歳、5歳、6-11歳の順で値が大きくなった。

社会的視点からの分析(すなわち、Care-giverの生産性費用を考慮した場合)では、1-dose programと2歳~7歳に2回目接種を行う6つの2-dose programで計7つのプログラムで“gain more, cost less”の結果が見られた。一方、8歳~11歳に2回目接種を受ける4つの2-dose programは支払者の立場からの分析結果と同様、依然として“gain more, cost more”の結果であったが、1QALYあたり獲得するための費用はそれぞれ対応する支払者の視点から得られた結果より小さかった(表3)。

図2は支払者の視点から分析した11の接種プログラムの一元感度分析の結果を示す。ICERに最も大きいインパクトを与える5の変数はプログラムによって異なるが、以下の7つの変数のうちの5つからなっている。すなわち、接種費用、髄膜炎治療にかかる医療費、後髄膜炎に発展する割合、流行性耳下腺炎の発症率、1回目接種のワクチン効果、2回目接種のワクチン効果、一側性難聴の効用値である。そのうち、接種費用は全てのプログラムで共通して最も大きな影響を与える変数であった。接種費用をベース・ケースの6,972円の50%になると全てのプログラムのICERが負の値になる。これはすなわち、いずれの接種プログラムにおいてもstatus quoに比べ、“gain more, cost less”となることを示す。分析によって得られた計726のICER(66変数×11プログラム)のうち、1,000万円/QALYを上回ったのは、2-dose program(2回目接種時期>=7歳)における流行性耳下腺炎の発症率の下限値、2-dose program(2回目接種時期>=9歳)における1回目

接種のワクチン効果の下限値、2-dose program(2回目接種時期>=7歳)における接種費用の上限値、及び2-dose program(2回目接種時期>=8歳)における一側性難聴の効用値の上限値の17の変数であった。

D. 考察

本研究は、1歳児を対象としたに計11のムンプスワクチン定期予防接種プログラム(1-dose programと2回目の接種時期が異なる10の2-dose program)の医療経済的分析を行った。Status quo、すなわち定期接種化しない場合と比較した結果では、1-dose programは分析視点(支払者の視点または社会全体の視点)にかかわらず“gained more, cost less”の結果であった。一方、2-dose programについては、(1)支払者の視点からの分析では、10のプログラムは全て“gained more cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は620万円以下であった。(2)社会全体の視点からの分析では、2歳~7歳に2回目接種を行う6つのプログラムが“gain more, cost less”に転じたが、一方、8歳~11歳に2回目接種を受ける4つのプログラムは依然として“gain more, cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は550万円以下であった。

我が国ではShiroiwaらは医療介入のWillingness to pay(WTP)は1QALY当たり500万円と報告しているが³¹⁾、公衆衛生プログラムの経済評価におけるICERの解釈に関する判断基準、すなわちWTPについての報告はない。米国のワクチン開発プライオリティ委員会(Committee to Study Priority for Vaccine Development)は社会的立場からワクチンの開発および使用に対する経済評価を行い、またランク付けを行う際にはICERを用いて費用対効果分析を4つのレベルでおこなうことを提案している。1QALYあたり10,000~100,000ドル(約100万円~1,000万円)は“favourable”とされている³²⁾。これとは別に、WHOはGDP per capitaの3倍という公衆衛生プログラムの閾値(おおよそ¥1,100万/QALY)を示している³³⁾。これらの基準を用いれば、ムンプスワクチンは医療経済の見地から見て社会的に受容できると考えられるのみならず、支払者の視点では1-dose programが、社会的な視点ではそれに加え3-4歳に2回目接種を受ける2-dose programが費用節約的となることが示された。また、2013年に新たに定期接種となった7価肺炎球菌ワクチンの経済評価(1QALY獲得当たりの費用は約740万円)¹⁰⁾に比べ、ムンプスワクチンの費用対効果はは

るかに優れるである。

一元感度分析の結果では、計726のICERのうち、1,000万円/QALYを上回ったのは、2-dose programにおける、接種費用の上限値(2回目接種時期:7~11歳)、流行性耳下腺炎の発症率の下限値(2回目接種時期:7~11歳)、1回目接種のワクチン効果の下限値(2回目接種時期:9~11歳)、及び一側性難聴の効用値の上限値(2回目接種時期:8~11歳)の17の変数であった。そのうちの5つは接種費用の上限値によるものであった。定期接種化されたワクチンの接種費用率が自由接種時のそれより高くなり、ワクチンの流通が拡大されるため、接種費用の上昇は考えられにくいであろう。その他の12のICERはいずれも12,500,000円/QALY以下であるため本研究の結果の安定性は憂慮されるものではないと考えられる。

E. 結論

1歳児に対するムンプスワクチン接種の臨床経済的分析では、1回接種の場合は支払者の立場や社会全体の立場にかかわらずQALYを獲得しながら費用を節約できる。一方、2回目接種を2歳~11歳のいずれの時期に接種を受ける2回接種プログラムは費用節約にはならないが、1QALY獲得あたりの費用が社会的に受け入れられる範囲内にあり、その中でも3歳~5歳までに2回目接種を受けることがより費用対効果に優れることが示された。

参考文献

- 1) WHO position paper on mumps virus vaccines. Weekly Epidemiological Record . No 7, 16 February 2007.
- 2) Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. JAMA 2000;284(20):2643-7.
- 3) Nakayama T. Vaccine chronicle in Japan. J Infect Chemother 2013;19:787-98.
- 4) Infectious Agents Surveillance Report (IASR). Mumps 1993~2002. IASR 2003;24:103-4.
- 5) 永井正規、他. 感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報及び全国年間患者数野推計. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)効果的感染症サーベラスの評価並びに改良に関する研究. 東京:厚生労働省、2008;129-134.
- 6) Kawashima Y, Ihara K, Nakamura M, Nakashima T, Fukuda S, Kitamura K. Epidemiological study of mumps deafness in Japan. Auris Nasus Larynx 2005;32(2):125-8.
- 7) Sasaki T, Tsunoda K. Time to revisit mumps vaccination in Japan? Lancet 2009; 374(9702): 1722.
- 8) 牟田広実、駕海亨介、松田有紀. ワクチン接種費用と保護者の接種意思—ヒブとムンプスワクチンの比較—. 外来小児科、2012;15(1):2-12.
- 9) 厚生労働省. 第21回生命. 東京:大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課;2012.
- 10) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of vaccination programme of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan. Vaccine 2012 ;30(22):3320-8.
- 11) Deeks SL, Lim GH, Simpson MA, Gagné L, Gubbay J, Kristjanson E, et al. An assessment of mumps vaccine effectiveness by dose during an outbreak in Canada. CMAJ 2011;183(9): 1014-20.
- 12) 感染症発生動向調査(IDWR). 2010;12(19):13-5.
- 13) 総務省統計局. 人口推計:統計局;2011.
- 14) Nagai T, Okafuji T, Miyazaki C, et al. Nakayama T. A comparative study of the incidence of aseptic meningitis in symptomatic natural mumps patients and monovalent mumps vaccine recipients in Japan. Vaccine 2007;25(14):2742-7.
- 15) Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H; Kinki Ambulatory Pediatrics Study Group. An office-based prospective study of deafness in mumps. Pediatr Infect Dis J. 2009;28(3):173-5.
- 16) 保坂シゲリ、小森貴、保科清、他. ウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルス感染による重症化症例と重篤な合併症を呈した症例についての調査. 日本小児科医師会会報、2012;44:182-6.
- 17) Dayan GH, Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? Clin Infect Dis 2008;47(11):1458-67.
- 18) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2013;62(RR-04):1-34.
- 19) Poethko-Müller C, Mankertz A. Seroprevalence of measles-, mumps- and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for

- seronegativity. PLoS One 2012;7(8):e42867.
- 20) Peltola H, Kulkarni PS, Kapre SV, Paunio M, Jadhav SS, Dhere RM. Mumps Outbreaks in Canada and the United States: Time for New Thinking on Mumps Vaccin. Clin Infect Dis 2007;45(4):459-66.
- 21) Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD004407. DOI: 10.1002/14651858.CD004407.pub3.
- 22) Kontio M, Jokinen S, Paunio M, Peltola H, Davidkin I. Waning antibody levels and avidity: implications for MMR vaccine-induced protection. J Infect Dis 2012;206(10):1542-8.
- 23) 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会. おたふくかぜワクチン作業チーム. おたふくかぜワクチン作業チーム報告書、2011.
- 24) 菅原 民、他. ムンプスワクチンの定期接種化の費用対効果分析. 感染症学雑誌、2007; 81(5):555-61.
- 25) 岩田敏、石和田稔彦、坂田宏、坂野堯、佐藤吉壮、中野貴司、西順一郎、春田恒和、星野直、神谷齊. 肺炎球菌による小児髄膜炎・菌血症の疾病負担分析. 小児科臨床、2008;61(11):2206-20.
- 26) 山中昇、他. わが国における小児急性中耳炎の疾病負担と7価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果. 小児感染免疫、2009;21(1):37-48.
- 27) Okubo S, Takahashi M, Kai I. How Japanese parents of deaf children arrive at decisions regarding pediatric cochlear implantation surgery: a qualitative study. Soc Sci Med. 2008; 66(12):2436-47.
- 28) 厚生労働省. 平成23年度医療給付実態調査. 2013年5月公表.
- 29) 厚生労働省. 賃金構造基本統計調査. 東京: 厚生労働省、2010.
- 30) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.
- 31) Shirowa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? Health Econ 2010;19(4):422-37.
- 32) Vaccines for the 21st Century. A TOOL FOR DECISIONMAKING. Kathleen R. Stratton, Jane S. Durch, and Robert S. Lawrence, Editors. Committee to Study Priorities for Vaccine Development, Division of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine, National Academy Press. Washington, D.C.
- 33) World Health Organization. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. WHO Document Production Services: Geneva, Switzerland.

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(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

Table 1. Estimation of incidences of symptomatic and asymptomatic cases

(1) Cases of symptomatic mumps estimated by Nagai et al.(2000-2007) [5]								
2000	1,170,000							
2001	2,260,000							
2002	1,089,000							
2003	515,000							
2004	821,000							
2005	1,356,000							
2006	1,186,000							
2007	431,000							
(2) Age distribution of symptomatic mumps cases reported by NIID [11]; %								
year	age <2	age 2 to <4	age 4 to <6	age 6 to <8	age 8 to <10	age 10 to <15	age 15 to <20	age 20 to <40
2000	5.0	22.3	36.2	20.7	8.1	5.4	0.5	1.8
2001	5.2	23.5	34.9	20.8	8.0	5.3	0.5	1.8
2002	5.1	23.0	34.9	20.3	8.7	5.7	0.6	1.7
2003	4.9	22.1	35.9	20.0	8.9	5.9	0.6	1.8
2004	5.1	24.0	36.4	19.8	7.9	4.7	0.5	1.7
2005	5.2	24.4	35.6	20.0	7.7	4.9	0.5	1.7
2006	5.0	22.6	35.0	20.3	9.1	5.7	0.5	1.8
2007	5.1	22.3	34.4	20.4	9.5	6.3	0.5	1.6
(3) Case of symptomatic mumps estimated from (1) and (2)								
year	age <2	age 2 to <4	age 4 to <6	age 6 to <8	age 8 to <10	age 10 to <15	age 15 to <20	age 20 to <40
2000	58,500	260,910	423,540	242,190	94,770	63,180	5,850	21,060
2001	117,520	531,100	788,740	470,080	180,800	119,780	11,300	40,680
2002	55,539	250,470	380,061	221,067	94,743	62,073	6,534	18,513
2003	25,235	113,815	184,885	103,000	45,835	30,385	3,090	9,270
2004	41,871	197,040	298,844	162,558	64,859	38,587	4,105	13,957
2005	70,512	330,864	482,736	271,200	104,412	66,444	6,780	23,052
2006	59,300	268,036	415,100	240,758	107,926	67,602	5,930	21,348
2007	21,981	96,113	148,264	87,924	40,945	27,153	2,155	6,896
(4) Populations [12]								
year	age <2	age 2 to <4	age 4 to <6	age 6 to <8	age 8 to <10	age 10 to <15	age 15 to <20	age 20 to <40
2000	2,342,000	2,385,000	2,393,000	2,401,000	2,425,000	6,559,000	7,502,000	35,172,000
2001	2,345,000	2,364,000	2,379,000	2,413,000	2,401,000	6,382,000	7,350,000	35,245,000
2002	2,339,000	2,338,000	2,390,000	2,391,000	2,400,000	6,245,000	7,194,000	35,195,000
2003	2,292,000	2,337,000	2,368,000	2,375,000	2,414,000	6,120,000	6,997,000	35,133,000
2004	2,241,000	2,328,000	2,335,000	2,382,000	2,388,000	6,060,000	6,762,000	34,960,000
2005	2,156,000	2,274,000	2,356,000	2,382,000	2,381,000	6,037,000	6,592,000	34,263,000
2006	2,138,000	2,213,000	2,320,000	2,366,000	2,390,000	6,008,000	6,424,000	34,243,000
2007	2,171,000	2,145,000	2,269,000	2,347,000	2,378,000	5,983,000	6,281,000	33,823,000
(5) Incidence of symptomatic mumps cases per 100,000 population (estimated from (3) and (4))								
Aged	<2	2 to <4	4 to <6	6 to <8	8 to <10	10 to <15	15 to <20	20 to <40
	2499.2	11142.0	16598.5	9438.9	3829.0	962.1	83.0	55.7
(6) Incidence of asymptomatic mumps cases per 100,000 population*								
Aged	<2	2 to <4	4 to <6	6 to <8	8 to <10	10 to <15	15 to <20	20 to <40
	1666.1	6384.8	8122.6	3909.1	1325.4	273.6	18.9	9.8

*The proportion of subclinical infection cases is assumed linearly decrease from 40% for age <2 to 15% for age 20 to <40 [1, 13].

Table 2 Variables

Variable	Base-case	Value applied on one-way sensitivity analyses		Reference
		lower-limit	upper limit	
Vaccine uptake rate				
status quo	30.0%	0		[4]
Single-dose/Two-dose immunisation programme	76.0%	-	-	[8]
Annual incidence rates per 100,000 population				
symptomatic mumps case	shown on Tab 1	-50%	+50%	see Tab 1
symptomatic mumps	shown on Tab 1	-50%	+50%	see Tab 1
Proportion of revalent mumps diseases among symptomatic mumps cases				
healingloss	0.10%	0.05%	0.15%	[14]
meningitis	2.23%	1.12%	3.35%	[15]
encephalitis	0.05%	0.02%	0.07%	[15]
orchitis (male, >=20 years old)	25.00%	12.50%	37.50%	[15]
Oophoritis (female, >=20 years old)	5.00%	2.50%	7.50%	[15]
other mumpus-related hospitalization	1.52%	0.76%	2.27%	[15]
outpatient	66.11%	33.05%	99.16%	[15]
Proportion of encephalitis cases under 20 years old resulted in neurological sequelae	0.43%	0.21%	0.64%	[15]
Proportion of hearing loss cases resulted in bilateral hearing loss	2.00%	1.00%	3.00%	assumed
Vaccine effectiveness in reducing symptomatic cases				
first-dose	69.6%	54.0%	87.0%	[11, 17, 18-21]
second-dose	87.0%	69.6%	93.0%	[11, 17, 18-21]
waning of vaccine-derived immunity	75% in 20 years	50% in 20 years	-	[22]
Life expectancy of Japanese population at age 40	41.05 male; 47.17 female			[9]
Life expectancy of neurological sequelae at age 40	13.9	-	-	[10]
Utility weight				[10, 24]
Healthy,	1	-	-	
Hearing loss, unilateral	0.9	0.720	1	
Hearing loss, bilateral	0.8	0.640	0.9	
Neurological sequelae	0.57	0.456	0.684	
Curable encephalitis	0.9768	0.781	1	
Curable meningitis	0.9768	0.781	1	
Hospitalisation other than above diseases	0.99	0.792	-	
Death	0	-	-	
Cost				[23-27]
Cost per shot	¥6,972	¥3,486	¥10,458	
Treatment cost per case				
Meningitis/Encephalitis episode	¥852,642	¥426,321	¥1,278,963	
Unilateral hearing loss	¥79,422	¥39,711	¥119,133	
Bilateral hearing loss	¥4,000,000	¥2,000,000	¥6,000,000	
Orchitis	¥171,732	¥85,866	¥257,598	
Oophoritis	¥186,905	¥93,453	¥280,358	
Hospitalised due to other than the above complications	¥233,200	¥116,600	¥349,800	
outpatient	¥10,477	¥5,239	¥15,716	
Neurological sequelae (long-term treatment cost per case per year)	¥420,464	¥210,232	¥630,696	
Discount rate	3%	0%	5.0%	
Variables related to care-giver's productivity loss				
uptake vaccine	4 hrs, if uptake alone; zero, if covaccinated with other vaccine			
Meningitis/Encephalitis episode	22.7 days			
Unilateral hearing impairment	8 hrs per day until the child is admitted to special support education system			
Bilateral hearing impairment				
Neurological sequelae				
Orchitis	4.9 days			
Oophoritis	5.3 days			
other mumps-related hospitalisation	5 days			
outpatient	5 days (schooldays suspension)			
Average hourly wage of Japanese women labourers	¥1,328			

Table 3 Results of Base-case analysis

1. From payer's perspective

Programme (age of 2nd dose)	cost or QALY per hild			QALY	Cost(¥)/QALY	
	vaccine cost ①	Diseases treatment costs ②	Total costs (①+②) ③		vs. status quo	vs. single-dose programme
status quo	2085	14786	16871	32	-	-
single-dose	5283	11405	16687	32	(338866)	-
2-dose (at 2yr)	10412	8910	19322	32	2593148	6553555
2-dose (at 3yr)	10262	8895	19158	32	2414073	6114187
2-dose (at 4yr)	10117	8994	19111	32	2406022	6247450
2-dose (at 5yr)	9977	9500	19477	32	3068695	9115444
2-dose (at 6yr)	9840	10126	19966	32	4137251	15993502
2-dose (at 7yr)	9707	10463	20169	32	4758752	23212131
2-dose (at 8yr)	9578	10855	20433	32	5653009	43050577
2-dose (at 9yr)	9453	10997	20450	32	5895956	58794520
2-dose (at 10yr)	9331	11105	20436	32	6052659	81500447
2-dose (at 11yr)	9213	11191	20404	32	6133399	112631581

2. From societal perspective

	Cost(¥)/QALY								
	Productivity loss vaccine)		(uptake	Productivity loss (disease/treatment)	Total costs	compared with no programme		compared with 1-dose programme	
	alone/alone ④	alone/co- vaccinated ⑤	⑥	alone/alone* ③+④+⑥	alone/co- vaccinated** ③+⑤+⑥	alone/alone	alone/co-vaccinated	alone/alone	alone/co-vaccinated
no	1594	1594	21511	39976	39976				
single-dose	4037	4037	16919	37644	37644	(4294767)	(4294767)		
2-dose (at 2yr)	7957	4037	13018	40297	36377	339267	(3808394)	6598671	(3151426)
2-dose (at 3yr)	7725	4037	12153	39035	35348	(993233)	(4887434)	3444226	(5684012)
2-dose (at 4yr)	7500	4037	12871	39483	36020	(529750)	(4249234)	4739333	(4185512)
2-dose (at 5yr)	7281	4037	13782	40540	37296	664600	(3156756)	9465045	(1137342)
2-dose (at 6yr)	7069	4037	14657	41693	38660	2295144	(1758708)	19750371	4958757
2-dose (at 7yr)	6864	4037	15560	42593	39766	3775950	(302532)	32991947	14149362
2-dose (at 8yr)	6664	4037	15952	43049	40422	4877741	708774	62126849	31937776
2-dose (at 9yr)	6469	4037	16355	43274	40842	5434029	1426838	87976783	49971083
2-dose (at 10yr)	6,281	4,037	16,464	43,182	40,938	5,442,937	1,633,205	120,390,192	71,609,056
2-dose (at 11yr)	6,098	4,037	16,575	43,077	41,017	5,384,608	1,806,570	164,654,331	102,201,308

*Alone/alone: both first and second dose were taken alone, i.e., not simultaneously taken with any other vaccines already on the routine vaccination schedule.

**Alone/co-vaccinated: first dose was taken alone, while second dose was simultaneously taken with any other vaccines already on the routine vaccination schedule.

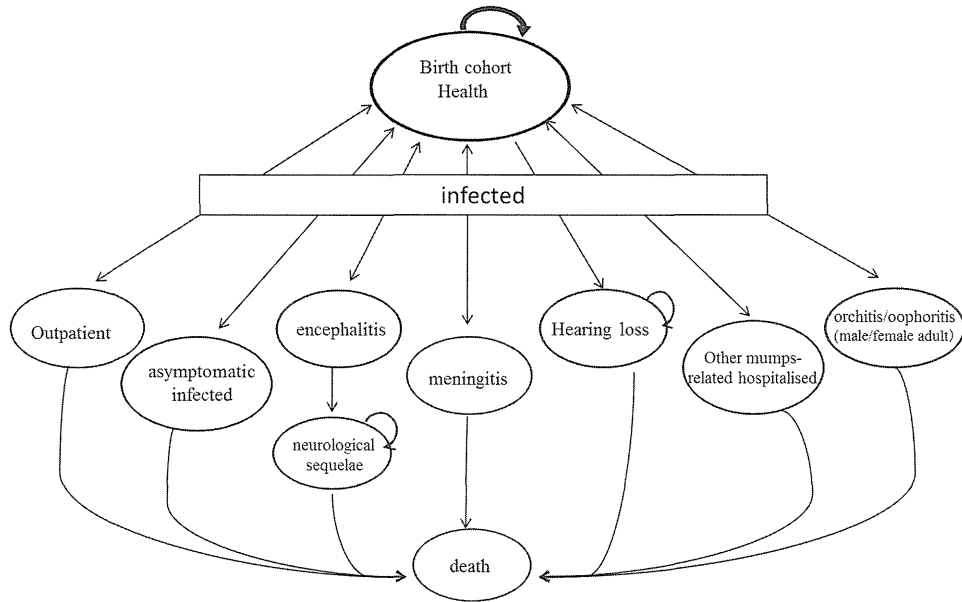


Figure 1. Markov model

Eleven mutually-exclusive health states were modeled: health, asymptomatic infected, symptomatic infected (outpatient), hospitalised due to meningitis, encephalitis, neurological sequelae due to encephalitis, hearing loss, other mumps-related hospitalisation (including pancreatitis, myocarditis, severe mumps without complication), hospitalised due to orchitis/oophoritis (male/female adult patient only), and death of or other than the related diseases.

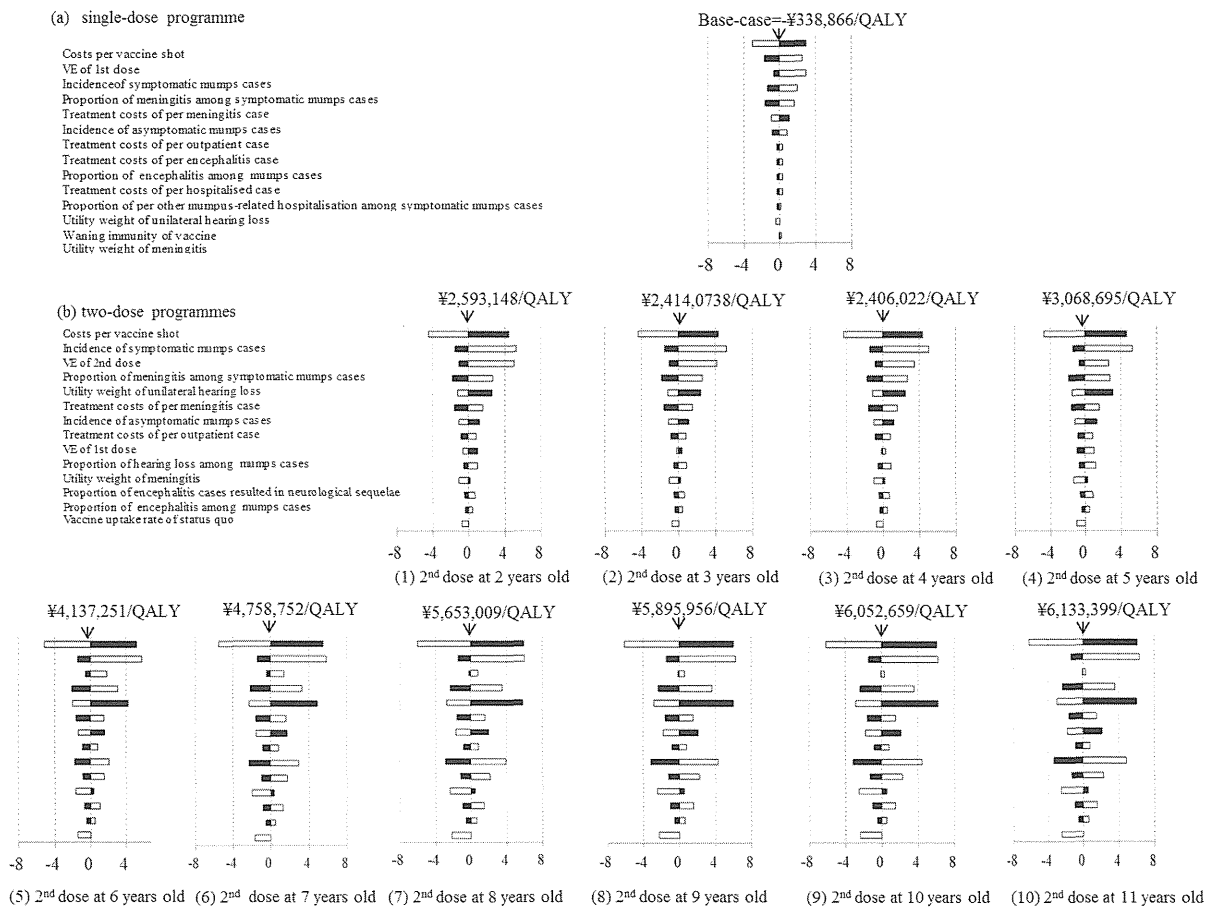


Figure 2. Results of one-way sensitivity analysis

Variables were changed one at a time when performing one-way sensitivity analysis.

地域在住高齢者のインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチン接種状況と 年間総医療費との関連性（第2報）

研究協力者：尚和 里子（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
共同研究者：北澤 一利（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
研究分担者：森 満（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）

研究要旨

在宅の高齢者個々人のインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの接種状況と年間総医療費との関連性について検討するため、断面調査を実施した。

北海道中川郡池田町において2011年2月時点で70～79歳であった在宅高齢者1,179人のうち、2012年及び2013年に実施した郵送法による自記式調査票に回答があり、国保医療費または後期高齢者医療費情報が得られた668人（男：304人、女：364人；平均年齢76.5±2.718）を解析対象とした。自記式調査票では2012/13シーズン中のインフルエンザワクチンの接種の有無、過去の肺炎球菌ワクチンの接種の有無、基礎疾患の既往歴等について質問した。総医療費については、2012年4月から2013年3月までの一年間の総医療費を調査した。

2012/13シーズンのインフルエンザワクチンの接種者の年間総医療費の中央値は、非接種者に比べて約12万円有意に高値であった（ $p<0.001$ ）。2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種は、交絡要因を調整後も、総医療費が高いことと有意に関連した（OR 2.24、95%CI 1.50-3.37）。肺炎球菌ワクチンの接種と総医療費との関連は見られなかった。

A. 研究目的

国内における急速な高齢化の進行に伴う医療費増大の抑制が各市町村自治体で課題となっている。高齢になるにつれて発症率が高くなる肺炎やそれによる死亡を予防することは、各市町村自治体の医療費増大の抑制につながると期待される。日本では、平成13年よりインフルエンザが個人予防目的に比重を置いた二類疾病に加えられ¹⁾、高齢者を対象に接種がすすめられている。また、65歳以上の高齢者や高齢者施設の入所者、基礎疾患を有する者など、肺炎球菌感染の危険性の高い者には、23価肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている²⁾。北海道旧瀬棚町では2001年に肺炎球菌ワクチンの公費助成を導入した後に町全体の老人医療費の減少が認められた³⁾ことから、近年では肺炎球菌ワクチンの公費助成を導入する自治体が増えてきている。

そこで、本研究では在宅の高齢者個々人のインフ

ルエンザワクチン（2012/13シーズン）・肺炎球菌ワクチンの接種状況と年間総医療費との関連性について検討するため、昨年引き続き断面調査を実施した。

B. 研究方法

北海道中川郡池田町において2011年2月時点で70～79歳であった在宅高齢者1,179人を調査対象とし、2011年2月、2012年2月、2013年2月に郵送法による自記式質問紙調査を実施した。2011年調査では1,179人中921人（78.1%）、2012年調査では死亡入院転出者26人を除く897人中759人（85.8%）、2013年調査では死亡、入院、転出者、本人による記入困難者23人を除く736人中693人（93.2%）から回答を得た。その後、町より2012年4月から2013年3月までの総医療費のデータが得られた668人を解析対象とした。

自記式質問紙による調査内容は、2012/13シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種の有無、過去

の肺炎球菌ワクチンの接種の有無、健康関連QOL (SF8)、ADL、受療状況、既往等である。

統計解析として、2012/13シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種や過去の肺炎球菌ワクチンの接種と総医療費との関係をMann-WhitneyのU検定を用いて検討した。次に、総医療費を全体総医療費の中央値で2分割し、高額群と低額群の2群に分けた変数を目的変数とし、年齢、性別、慢性疾患の過去1年間における治療歴、過去1年の転倒の有無、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種を説明変数として、ロジスティック回帰分析を行った。データの集計・分析はSPSS19.0を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は札幌医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。全ての対象者よりレセプトデータの使用や追跡も含め書面による同意を得ている。

C. 研究結果

表1、図1のとおり、対象者の総医療費平均額は589,832円、中央値は354,573円、最低額は0円、最高額は8,468,850円であった。2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種者は439人で対象者の65.9%、肺炎球菌ワクチン接種経験者は53人で8.0%であった。単変量解析により、2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種及び肺炎球菌ワクチン接種における総医療費を比較すると、2012/13シーズンにインフルエンザワクチンを接種した者の総医療費は、非接種者よりも中央値において約12万円有意に高値であった($P<0.001$)。さらに、肺炎球菌ワクチンの接種者の総医療費は、非接種者よりも中央値において約7万円高かったが、統計学的有意差は見られなかった。 $(P=0.42)$

表2のとおり、2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種者の特性として、女性、転倒不安のある者、BMI20から25の者、過去1年間に通院した者、かかりつけ医のある者の頻度が有意に高く、喫煙者の頻度が有意に少ない結果であった。2012/13シーズン中にインフルエンザの診断を受けた者やインフルエンザ様疾患があった者の割合に有意な差は見られなかった。

また、表3のとおり、肺炎球菌ワクチンの接種者の特性として、BMI25以上の者が少なく、過去1年間で心臓病治療や肺炎治療をした者、過去に認知症と診断されたことがある者、介護予防事業に参加してい

る者、2012/13シーズンにインフルエンザワクチンを接種した者の頻度が有意に高い結果であった。

次に、表4のとおり、総医療費を、全対象者総医療費中央値354,573円で2群(高額群、低額群)に分け、医療費高額・低額を従属変数としたロジスティック回帰分析を行った。年齢、性別、過去1年間の既往歴(糖尿病、高血圧、心臓病、脳卒中、がん、肺炎)、過去1年間の転倒、かかりつけ医、身体的健康感(PCS)、「何もつかまらずに立ち上がれる」、過去1年間の入院有無、過去1年間の通院有無で調整したインフルエンザワクチン接種の非接種に対するオッズ比は2.24(95%信頼区間1.50-3.37, $P<0.001$)となり、インフルエンザワクチン接種は非接種と比較して総医療費高額との有意な関連が認められた。肺炎球菌ワクチン接種は、同様に調整した結果、総医療費高額に対するオッズ比は1.24(95%信頼区間0.63-2.44)で有意な要因とはならなかった。

D. 考察

今回の調査では、インフルエンザワクチン接種は年間総医療費が高いことと有意な関連があることが示された。この結果は昨年度の同町における調査と同様の結果であった。先行研究では、慢性の病気で通院治療中の者、インフルエンザにかかりやすいと考えている者、インフルエンザにかかった場合に重症化すると考えている者等にワクチン接種者(予定者)の割合が多かった⁴⁾とする報告がある。今回の調査で新たに、かかりつけ医の有無や通院の有無を自記式質問紙にて調査したところ、先行研究と同様にインフルエンザワクチン接種群にはかかりつけ医のある者と通院した者が有意に多い結果であった。そのため、医療機関への接触がある者ほどインフルエンザワクチンを接種することが多いため、インフルエンザワクチン接種者において総医療費が高い傾向が見られたと考えられる。

肺炎球菌ワクチンの接種と総医療費との関係については、今回の調査で関連が見られなかった。昨年度の同町における調査では、肺炎球菌ワクチン接種者は非接種者よりも中央値において約12万円有意に高かったが、今回の調査では肺炎球菌ワクチン接種の有無と総医療費との関連で有意な差は見られなかった。この結果の違いには、対象者のうちの肺炎球菌ワクチン接種者が昨年度の5.6%(40人)から8%(53人)に増えたことや、肺炎球菌ワクチン接種者にはイン

フルエンザワクチンを接種した者が有意に多かったこと、かかりつけ医のある者、通院した者、入院した者の割合には有意な差が見られなかったことが影響している可能性が考えられる。

池田町では平成25年度より肺炎球菌ワクチンの公費助成が導入されたため、結果に変化が現れるかどうかについて比較するとともに、各ワクチン接種と総医療費の変化との関連について検討していく予定である。

E. 結論

インフルエンザワクチン接種への公費助成があり、肺炎球菌ワクチン接種への公費助成のない北海道中川郡池田町における、在宅高齢者の2012/13シーズンのインフルエンザワクチンの接種者は439人(65.9%)、肺炎球菌ワクチン接種経験のある者は53人(8.0%)であった。

2012/13シーズンのインフルエンザワクチンの接種者の総医療費は、非接種者に比べ、約12万円有意に高値であった。2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種者は、交絡要因を調整した結果でも、総医療費が高いことと有意に関連した。肺炎球菌ワクチンの接種と総医療費との関連は今回の調査では見られなかった。

参考文献

- 1) 国民衛生の動向2012/2013. 厚生省の指標、2012;59(9):1-504.
- 2) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン、2007.
- 3) 村上智彦. 肺炎球菌ワクチンによる肺炎予防対策の実践. 保健師ジャーナル、2004; 60(5): 490-493.
- 4) 高山直子、鷲尾昌一、今村桃子. 臨牀指針 地域在住高齢者のインフルエンザワクチン状況と接種行動に影響を与える要因. 臨牀と研究、2008;85(2):281-284.

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(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 各ワクチン接種と総医療費

		対象人数(%)	総医療費(円)		p値
			平均値±標準偏差	中央値	
全体		668(100)	589,832±856,970	354,573	
2012/13 インフルエンザワクチン接種	有り	439(65.9)	602,649±714,745	407,550	<0.001
	無し	227(34.1)	568,407±1,083,937	289,520	
肺炎球菌ワクチン接種歴	有り	53(8.0)	682,487±1,125,028	425,490	0.421
	無し	612(92.0)	583,804±832,020	351,975	

※独立したサンプルによる Mann-Whitney の U 検定

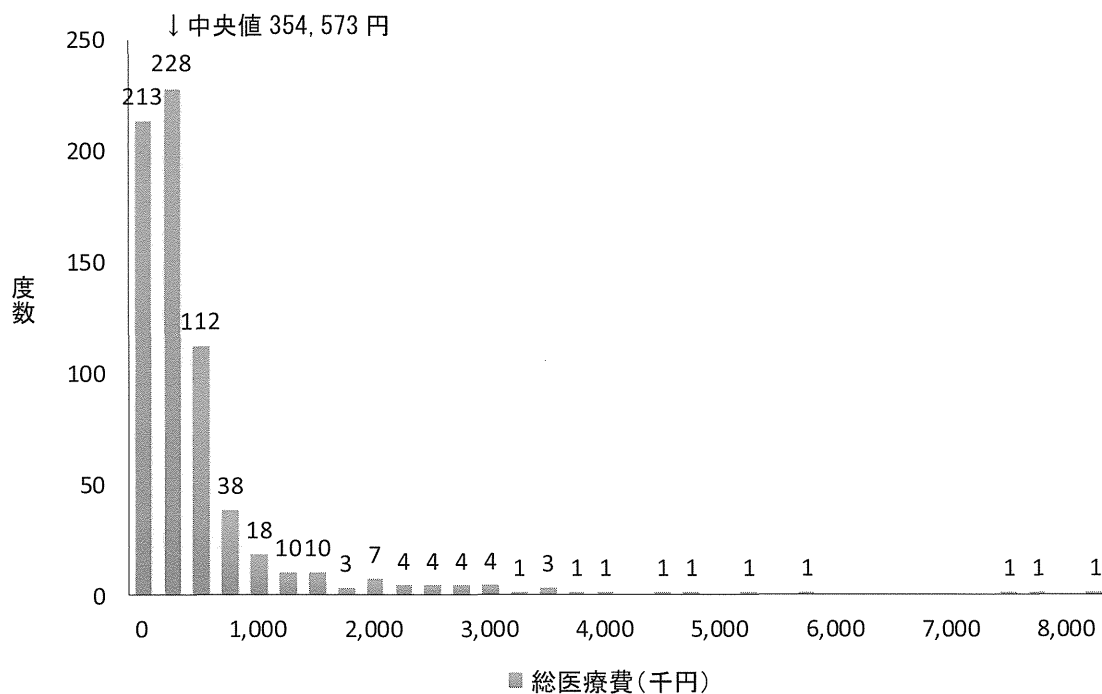


図1 2013年度総医療費の度数分布

表 2 2012/13 シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種群の特性

	非接種群 N=227 (34.1%)		接種群 N=439 (65.9%)		P 値
	人数	割合	人数	割合	
女性	105	46.3%	257	58.5%	0.003
転倒不安あり	88	38.9%	217	49.7%	0.009
喫煙中	31	13.7%	28	6.4%	0.002
BMI 20未満	38	16.7%	35	8.0%	0.002
20-25	119	52.4%	264	60.7%	
25以上	70	30.8%	136	31.3%	
通院した	184	81.4%	405	92.7%	<0.001
かかりつけ医あり	170	75.2%	404	92.4%	<0.001
インフルエンザ診断受けた	0	0.0%	6	1.4%	0.086
インフルエンザ様疾患あり	14	6.3%	25	5.7%	0.779

表 3 過去における肺炎球菌ワクチンの接種群の特性

	非接種群 N=612 (92%)		接種群 N=53 (8%)		P 値
	人数	割合	人数	割合	
BMI 20未満	67	11.0%	5	9.4%	0.007
20-25	342	56.3%	41	77.4%	
25以上	199	32.7%	7	13.2%	
心臓病治療あり	95	15.5%	14	26.4%	0.040
肺炎治療あり	34	5.6%	7	13.2%	0.037
認知症診断あり	5	0.8%	5	9.4%	0.001
介護予防事業参加	36	5.9%	10	18.9%	0.002
インフルエンザワクチン接種した	392	64.2%	47	88.7%	<0.001

表 4 2012/13 インフルエンザワクチン接種と肺炎球菌ワクチン接種歴の有無の総医療費 (2 群) に対するオッズ比

	総医療費 †				OR ‡	95%CI	p
	高額群		低額群				
2012/13 インフルエンザワクチン							
非接種	87	(26.1%)	140	(42.0%)	1		<0.001
接種	246	(73.9%)	193	(58.0%)	2.24	(1.50-3.37)	
肺炎球菌ワクチン接種経験							
なし	304	(91.3%)	308	(92.8%)	1		0.532
あり	29	(8.7%)	24	(7.2%)	1.24	(0.63-2.44)	

† 総医療費を、全対象者総医療費中央値 354,573 円で 2 群 (高額群、低額群) に分けた。

‡ 年齢、性別、過去 1 年間の既往歴 (糖尿病、高血圧、心臓病、脳卒中、がん、肺炎)、過去 1 年間の転倒、かかりつけ医、身体的健康感 (PCS)、「何もつかまらずに立ち上がる」、過去 1 年間の入院有無、過去 1 年間の通院有無で調整したオッズ比

7) 微生物検索・病原診断分科会

2012/13シーズン、インフルエンザワクチンの流行野生株に対する抗体応答

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）
研究協力者：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：菅野 恒治（菅野小児科医院）
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

2012/13シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種によって誘導された抗インフルエンザウイルス抗体(AH3N2亜型)を評価するため、測定抗原にワクチン株A/Victoria/361/2011(H3N2)および2012/13シーズン流行野生株(A/大阪/12/2013(H3N2)、A/大阪/24/2013(H3N2))を用いて、被検者として健康成人32人のワクチン接種前後のHI抗体価を測定した。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、6.3%、抗体上昇倍数は1.5倍(幾何平均抗体価35→53)、1:40倍以上抗体保有率は59→81%となった。一方、2株の流行野生株を用いた測定では、抗体応答率は、0~9.4%、抗体上昇倍数は1.1~1.3倍(幾何平均抗体価14~19→18~20)、抗体保有率は13~22→25%となった。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、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(EMA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必要である。我々は昨年の報告で2年連続同じワクチン接種を受けた時の野生株に対する抗体応答を報告した¹⁾。その結果は、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、6%、抗体上昇倍数は1.3倍(幾

何平均抗体価51→68)、抗体保有率($\geq 1:40$)は81→89%となった。一方、2株の流行野生株を用いた測定では、抗体応答率は、17~21%、抗体上昇倍数は1.4~1.8倍(幾何平均抗体価14~30→25~42)、抗体保有率は19~57→43~72%となった。2012/13シーズンは、ワクチン株には、A/Victoria/361/2011(H3N2)が選定された²⁾。インフルエンザは当然流行株も毎年変わるため、各シーズンにおいて、流行株に対する抗体誘導が問題となる。

そこで、2012/13シーズンも、季節性ワクチンのA/Victoria/361/2009(H3N2)株が、当該免疫抗原に対応する抗体のみならず、2012/13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2株の流行野生株を用いて測定した。

B. 研究方法

対象は2012/13シーズンに季節性インフルエンザワクチンの接種を受けた22歳以上の健康成人32人(年齢22-73歳、中央値44歳)である。採血は、ワクチン接種時およびその3-5週間後に行った。

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(デンカ生研)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/361/2011(H3N2)(デンカ生研)、流行野生株としては、MDCK細胞を用いて分離したA/大阪/12/2013(H3N2)、A/大阪/24/2013(H3N2)を用いた。

C. 研究結果

ワクチン株に対する抗体誘導

A/Victoria/361/2009(H3N2)に対する幾何平均抗体価は、接種前(S0)、接種後(S1)、の順に35→53であった(表1)。また、抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)は、6.3%、抗体上昇倍数は、1.5倍、ワクチン接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は、81%であった(図1、図2、表1)。

流行野生株に対する抗体誘導

A/大阪/12/2013(H3N2)に対する幾何平均抗体価は、接種前(S0)、接種後(S1)の順に19→20であった。また、抗体応答率は、0%、抗体上昇倍数は1.1倍、ワクチン接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は25%であった(図1、図2、表1)。

A/大阪/24/2013(H3N2)に対する幾何平均抗体価は、接種前(S0)、1回接種後(S1)、順に14→18であった。また、抗体応答率は、9.4%、抗体上昇倍数は1.3倍、ワクチン接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は25%であった(図1、図2、表1)。

D. 考察

2012/13シーズンの季節性インフルエンザワクチンは、ワクチン株に対して1:40倍以上抗体保有率が81%となり国際的な評価基準(EMA基準)を満たす抗体誘導したことを示した。しかしながら、ワクチン接種前の1:40倍以上抗体保有率が59%であるので、もともとこの集団では、本シーズンワクチン株に対しては抗体保有率が高かった。幾何平均抗体価の抗体価上昇倍数は1.5(35→53)、4倍以上抗体応答率は6.3%であり、2012/13シーズン季節性インフルエンザワクチンのワクチン株に対する抗体誘導能は特段高い

ものではなかった。

流行野生株に対する抗体誘導は、接種後幾何平均抗体が18および20(抗体上昇倍数1.1または1.3)、4倍以上抗体応答率が0または9.3%、1:40倍以上抗体保有率が25%となり、いずれもかなり低い値を示している。

2010年から2013年の3シーズンで流行野生株に対する抗体誘導能を比較すると、本シーズンの成績が最もよくない。この流行野生株に対して抗体が検出されないレベル(1:10倍未満)の被検者は3%および6%であり、ほとんどの被検者は、流行シーズン前であるにもかかわらず、少なくとも1:10倍以上の抗体を有していた。また、2012/13シーズンは2シーズン連続した昨シーズンとは異なったワクチン株が採用されているが、大きな抗原変異はおこしていない³⁾。すなわちすでにプライミングは終わっている状態でブースターがかかっていない結果だと思われる。これは、本シーズンの流行野生株に対するワクチン接種前の接種後幾何平均抗体は14および18、1:40以上抗体保有率は、13および22%であることから、接種前抗体が十分に存在するためにブースターがかからないといういわゆる頭打ち現象では説明できない。

流行野生株に対して、有効性を示す血清HI抗体価が1:40倍以上とするかどうかは、今後の課題である。2012/13シーズンの場合は、抗体保有者($\geq 1:10$ 倍)は、接種前で94~97%、接種後は100%である。インフルエンザの場合、血清抗体が粘膜面感染防御にどの程度寄与しているかは、未だに不明な点が多いが、ウイルス性肺炎等の制御には、血中抗体や細胞性免疫が重要な役割を果たすと考えられており、1:10倍以上の抗体価があれば、ウイルス血症が起こればウイルスを中和する能力は存在すると思われる。ただし、1:10倍以上の抗体を保有しウイルスを直接攻撃することによって、ウイルス性肺炎など制御していると考えれば、過去に複数回の抗原提示を受けている健康成人ならワクチン接種前でも感染制御が可能ということになる。今後は1:40倍未満の抗体がどの程度、感染制御あるいは重症化防止に貢献しているかを調査していく必要があると思われる。

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、EMA基準も同様である。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ものの、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、