

抗体検査を伴う風疹ワクチン接種の検討

業務責任者 西浦 博 東京大学 准教授

研究要旨

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目的に、数理モデルを用いてその対応策を検討してきた。本分担研究は、わが国で 2012-13 年に大流行を発生させた風疹に対し、そのワクチン接種方法の妥当性に関する評価が充分でない点に注目した。このたびの研究では、ワクチン接種政策の有効性を評価する手段に数理モデルを用いて、検査後接種政策の集団レベルにおける効果と便益対費用を分析することを目的とした。風疹ワクチンの接種方法は、ランダム接種と検査後接種の 2 種類を検討した。これらの比較のため、“累積罹患率”と“便益対費用比”の 2 種類の尺度を、数理モデルを用いて評価した。この結果、風疹流行前の予防接種率が低い場合は両者とも同様の高い累積罹患率を示したが、流行前の予防接種割合が上昇すると、ランダム接種より検査後接種の方が累積罹患率が低くなる、つまり流行が抑制されることが分かった。便益対費用の評価の結果、流行前の接種率が高いとランダム接種の便益対費用比は 1 に近づくため効果的とはいえないが、流行前の接種率が低い場合は高い便益対費用比が得られた。一方で、検査後接種は流行前の接種率に関わらず便益対費用比は著しく低く、医療経済的には有効とはいえなかった。わが国において風疹の流行を抑えるには、ランダム接種よりも、抗体陰性者を特定する検査後接種政策の方が効率的に集団免疫の能力を高めることができることが分かった。しかし、接種対象人口が多くなる場合は、検査コストの上昇が影響するため、ランダム接種の方が便益対費用比が相対的に高くなることも明らかとなった。医療経済を考慮した場合、抗体検査費用は無視することができない要素であるため、その時々状況によってはランダム接種も検討する価値があると考えられた。

A. 研究目的

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目的に、数理モデルを用いてその対応策を検討している。本分担研究は、わが国で 2012-13 年に大流行を発生させた風疹に対し、そのワクチン接種方法の妥当性に

関する評価が充分でない点に注目した。

風疹は、亜型を持たない一本鎖 RNA である風疹ウイルスによる感染症であり、飛沫を介して感染が伝播するが、症状は軽度であることがほとんどである。この風疹感染における最大の課題は、女性が妊娠初期に感染することで発生する「先

天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome: CRS)」であり、流産や、先天性の難聴・白内障・心疾患などを引き起こし、胎児に深刻な影響を与えることが知られている。この CRS には特異的な治療法がないため、ワクチンにより免疫を獲得して、未然に発症を予防することが最善の方策である。

風疹ワクチンには MMR ワクチンまたは MR ワクチンがあり、乳児期から学童期にかけて定期接種が実施されてきた。しかし 2012-2013 年にはわが国で風疹が流行し、CRS が 27 例生じた。これは、1979 年から 1987 年に生まれた人は、予防接種制度の変遷時期と重なるため、集団予防接種を受けていない対象が多かったためと考えられている。したがって、わが国ではこの時期に成人に対するワクチン接種が強く奨励された。ところがこのワクチン接種勧奨により、一時的にワクチン不足が懸念されたため、全ての接種希望者に抗体検査を推奨し、原則として抗体陰性者のみにワクチン接種を行うことになった。しかしこの抗体陰性者のみに対するワクチン接種政策は、希望者全員にランダムにワクチン接種する方策と比較してどの程度効果を認めるか、その評価は不十分である。

以上より、このたびの研究では、ワクチン接種政策の有効性を評価する手段に数理モデルを用いて、検査後接種政策の集団レベルにおける効果と便益対費用を分析することを目的とした。

B . 研究方法

B-1 評価方法の検討

風疹ワクチンの ランダム接種と 検

査後接種の 2 種類の施策を比較する場合に、以下の 2 種類のモデルを構築して評価することが可能である。

累積罹患率の観点より

ランダム接種と 検査後接種政策を比較する場合、最終的な感染経験者数の割合を比較することで、ワクチンの効果を評価することが可能である。

経済評価の観点より

ランダム接種と 検査後接種政策を、便益対費用の指標を構築することで、その効果を評価することができる。本研究では「CRS の減少」を便益の指標とした。

B-2 免疫のない人口の割合の算出

免疫状態により、以下の 2 つのパラメータを指定した。

p_1 : 事前に免疫がある人口の割合

p_2 : 2013 年の接種割合

この場合、ランダム接種と 検査後接種それぞれの免疫のない人口の割合は以下のように示すことができる。

ランダム接種

$$(1 - p_1)(1 - p_2)$$

	p_1	$1-p_1$
p_2	無駄打ち	
$1-p_2$		免疫なし

検査後接種

$$(1 - p_1 - p_2)$$

$$p_1 \quad 1-p_1$$

	p_2
	免疫なし

ただし, を検討する場合, 抗体検査は不完全であるため, 感度と特異度を考慮しなければならない。この過程を経たワクチン接種者とワクチンが有効な対象を示すと以下の通りである。

s^* : ワクチン接種時の感受性人口の割合 (= $1 - p_1$)

: 感度 (検査 (-) & 免疫なし)

: 特異度 (検査 (+) & 免疫あり)

(ここでの感度と特異度は, モデルを説明するため, 通常とは逆になっているため注意が必要である)

		免疫		
		あり	なし	
検査	+	$\beta(1-s^*)$	$(1-\alpha)s^*$	ワクチン接種の対象
	-	$(1-\beta)(1-s^*)$	αs^*	ワクチンが有効

以上より, 累積罹患率 (z) は以下の式で与えられる。

$$z = 1 - \left[\underbrace{s_u(0)}_{\text{抗体なし}} \exp(-zR_0) + \underbrace{s_v(0)}_{\text{抗体あり}} \exp(-z(1-\varepsilon)R_0) \right]$$

抗体なし 抗体あり ワクチンの効果

B-3 モデルの説明

累積罹患率の算出

この累積罹患率 (z) は, 以下の条件でそれぞれ次のように表すことができる。

①接種なし

$$(s_u(0), s_v(0)) = (1 - p_1, p_1)$$

ランダム接種

$$(s_u(0), s_v(0)) = ((1 - p_1)(1 - p_2), p_1 + (1 - p_1)p_2)$$

検査後接種

$$(s_u(0), s_v(0)) = \left(1 - p_1 - \frac{\alpha(1 - p_1)}{\alpha(1 - p_1) + (1 - \beta)p_1} p_2, p_1 + \frac{\alpha(1 - p_1)}{\alpha(1 - p_1) + (1 - \beta)p_1} p_2 \right)$$

費用対便益分析

ワクチン接種による便益を CRS の減少と考えた場合, 便益と費用は以下の式で示すことができる。

便益:

$$\begin{aligned} & (\text{ワクチンにより減少する CRS の数}) \\ & \times (\text{CRS 発生時にかかる費用}(c_1)) \end{aligned}$$

費用:

$$\begin{aligned} & (\text{検査対象人口}(qN)) \times (\text{検査費用}(c_2)) \\ & + (\text{ワクチン接種人口}(p_2N)) \times (\text{ワクチン費用}(c_3)) \end{aligned}$$

ここで c_1 と c_2 は, 既存の報告を参考にし て以下の費用が掛かると判断した。

$$c_1 = 5,000,000 \text{ JPY/CRS}$$

$$c_2 = 5,000 \text{ JPY/test}$$

$$c_3 = 3000 \text{ JPY/dose}$$

上記より, 便益対費用の比を算出し, その比が 1 を超えるとその政策は科学的に

肯定できると考えられる。

便益対費用比：

便益 / 費用 > 1

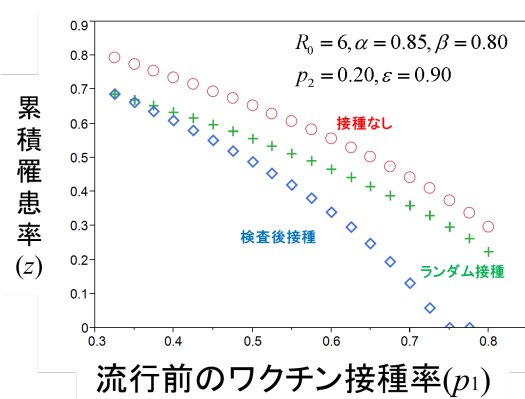
(倫理面への配慮)

本研究は 2 次データと数理モデルを利用した理論疫学研究であり，個人情報扱う倫理面への配慮を必要としない。

C . 研究結果

累積罹患率の比較の結果

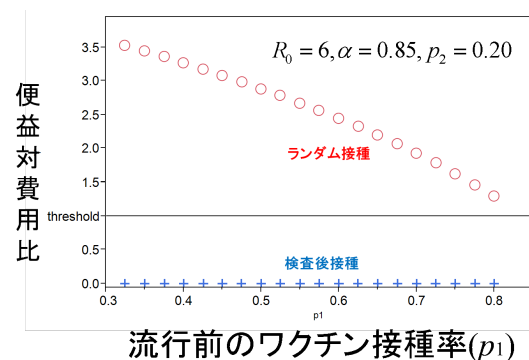
モデルより，X 軸に流行前のワクチン接種率，Y 軸に累積罹患率 (z) を与えて図示すると以下ようになる。前述の通り，①接種なし，②ランダム接種，③検査後接種を実施した場合に分けてシミュレートを行った結果，と のいずれも，流行前の接種率が 0.3 付近では累積罹患率は 0.7 を示したが，流行前のワクチン接種率が上昇すると，検査後接種割合の方が累積罹患率は低くなる傾向を示した。



便益対費用分析の結果

同様に，モデルより X 軸に流行前のワ

クチン接種率，Y 軸に便益対費用比を与えて図示した。ランダム接種は流行前接種率が高いほど，その便益対費用比が 1 に近づくが，逆に流行前の接種率が低い場合は，高い便益対費用比が得られた。例えば，流行前の接種率が 0.3 であれば便益対費用効果比は 3.5 となるが，接種率が 0.8 の場合その比は約 1.2 まで低下した。一方，検査後接種の場合は検査費用が影響するため，流行前のワクチン接種率に関わらず便益対費用比は常に 1 を下回り，極めて低い値を示した。



D . 考察

本研究では，数理モデルを用いて，風疹ワクチンのランダム接種と検査後接種の評価を行った。その結果，風疹の流行を抑えるためには検査後接種の方が優れ，一方で流行前のワクチン接種率が低い場合はランダム接種の方が便益対費用比が高く医療経済的には有用であることが示された。

現在，わが国の予防接種行政では，幼児期から学童期の風疹ワクチンは義務化されているため，その接種率は高い。したがって，この高い接種率を維持する限りは，風疹の流行は起きないと考えられる。引き続き，わが国における風疹の流行の予防のためには，永続的な風疹ワク

チンの接種政策が求められる。しかしこの維持状態が崩れたのが、わが国における 2012-13 年の風疹の大流行であった。過去に、短期間であっても予防接種割合の低下している世代があると、永続的な流行の抑制は期待できない。風疹の予防接種政策は、流行の抑制を第一の目的とすることに異論はなく、一度開始すると途中で中断することは危険である。これはギリシアの例にもあるように、一度中断すると、感染者の平均年齢が上昇することと CRS の増加という社会的問題を引き起こすことになる。

この問題に対して、わが国では成人への予防接種に取組み、免疫率の増加を図った。そこで本研究では、流行時におけるワクチン接種の方法について数理モデルを用いて評価することとした。わが国の予防接種割合が少し低い世代に対しては、流行抑制という観点では、検査後接種が適切であることが示された。これはワクチンの無駄打ちを防ぎ、薬品や労力などの医療資源の節約に貢献することが期待される。わが国の現状に照らし合わせ、風疹の流行がもし発生した際は、このたびの施策と同じく検査後接種を推進することが望ましい。しかし諸外国においてはこれまでの風疹ワクチンの実施割合がわが国と同じく高い水準で維持されているとは限らない。便益対費用比を確認した結果、明らかに流行前の予防接種割合が低く、かつワクチンの確保が十分可能な場合は、ランダム接種を推し進めることが適切であると考えられた。つまり検査費用などのトータルの医療経済を考慮した場合において、ランダム接種が妥当であることが示された。

E . 結論

本研究の結果、風疹に対するワクチン接種政策を数理モデルを用いて評価することができた。わが国において風疹の流行を抑えるには、ランダム接種よりも、抗体陰性者を特定する検査後接種政策の方が効率的に集団免疫の能力を高めることができることが分かった。これは、ワクチンの無駄打ちを防ぎ、必要とされる対象を選択して効率的に免疫を与えることができるためと考えられた。わが国で風疹の流行が発生した際は、今後も検査後接種が効果的であることが示された。しかし一方で、諸外国のように接種対象人口が多くなる場合は、検査コストの上昇が影響するため、ランダム接種の方が便益対費用比が相対的に高くなることも明らかとなった。医療経済を考慮した場合、抗体検査費用は無視することができない要素であるため、その時々状況によってはランダム接種も検討する価値があると考えられた。以上より、本研究の結果が、わが国だけでなく世界規模で、風疹に対するワクチン接種政策の一助となることが期待される。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし (本分担研究は初年度である)

2 . 学会発表

なし (本分担研究は初年度である)

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