

A 型肝炎ウイルス（HAV）ワクチン費用対効果に関する研究

研究代表者：田中 純子¹

研究協力者：杉山 文¹、大久 真幸¹、秋田 智之¹、
中山 伸朗²、岡本 宏明³

¹ 広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学

² 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科

³ 自治医科大学医学部 感染・免疫学講座ウイルス学部門

研究要旨

我々は、これまでの研究により、本邦の 0-69 歳の 94.6%が HAV-IgG 抗体を保有していない（陰性）と推計しており⁽¹⁾、今後グローバル化が進展する中で、A 型肝炎ウイルス（HAV）感染蔓延国からの入国者や帰国者、汚染された輸入食材等によりもたらされる HAV 感染のアウトブレイクを警戒する必要があることを提示した。

一方、HAV 感染による急性肝不全は当該症例の高齢化に伴い、近年予後不良と報告されている⁽²⁾。予防対策として、HAV ワクチン接種を推進することの是非の判断に際しては、医療経済的評価が不可欠であることから、今回我々は、HAV の感染モデルを構築し HAV ワクチンの費用対効果を評価した。

その結果、以下のことが明らかとなった。

- 1) フォロアアップ期間を 5、10 年、割引率 2%とし、ワクチン接種対象者と新規感染率について複数のシナリオを設定し増分費用効果比（ICER）を算出した。
- 2) ワクチン接種対象者を全年齢、50 歳以上、65 歳以上（事前抗体検査あり）、とした場合、新規感染率が 0.5%を超えると、いずれも費用対効果は良好となったが、日本の現状の新規感染率 0.001%では ICER は 20~30 億円となり、集団全体を対象とするアプローチでは HAV ワクチンの費用対効果は見込めないことが示された。
- 3) ワクチン接種対象者を重症化ハイリスク集団とした場合、その集団における HAV 感染後の医療費・QALY 損失が一般住民より 1%高い場合は、新規感染率 0.001%（日本の現状）でも費用対効果が認められた。
- 4) ICER は「ハイリスク集団」が全体に占める割合には依存せず、一定となる。
- 5) 重症化ハイリスク集団にかかる医療費・QALY 損失の規模が、HAV ワクチン費用対効果に与える影響を検討した結果、重症化ハイリスク集団における HAV 感染後の医療費・QALY 損失が、一般住民より 0.1%高い場合は、新規感染率に依らず、費用対効果が見込めた。また、一般住民より 0.01%高い場合は、新規感染率が 0.5%以上であれば費用対効果が認められた。

以上により、

日本の現状の新規感染率では集団アプローチによる HAV ワクチンの費用対効果は見込めないことが明らかとなった。

しかし、HAV ワクチン接種の推進については、ハイリスクアプローチを検討していく可能性があり、今

回の検討から、重症化の可能性のある（ハイリスク）集団の HAV 感染後の医療費・QALY 損失規模が、一般住民より 0.1%高い場合には、費用対効果があると見込めることが明らかになった。

本研究結果は A 型肝炎ワクチンの政策を費用対効果結果を考慮にいれ検討する際には、重症化の可能性のある（ハイリスク）集団あるいは、乳児など集団を限定した A 型肝炎ワクチン導入が効果的であることを示す基礎資料となることが期待される。

A. 研究目的

我々は、これまでの研究により、本邦の 0-69 歳の 94.6%が HAV-IgG 抗体を保有していない（陰性）と推計しており⁽¹⁾、今後グローバル化が進展する中で、A 型肝炎ウイルス（HAV）感染蔓延国からの入国者や帰国者、汚染された輸入食材等によりもたらされる HAV 感染のアウトブレイクを警戒する必要があることを提示した。

国立感染症研究所がまとめている感染症発生動向調査報告では、近年わが国の A 型肝炎の罹患年齢では乳幼児や学童は稀で、高齢化していることが指摘されている⁽³⁾。

また、HAV 感染による急性肝不全については、当該症例の高齢化に伴い、近年予後不良と報告されている⁽²⁾。予防対策として、HAV ワクチン接種推進を推進することの是非の判断に際しては、医療経済的評価が不可欠であることから、今回我々は、HAV ワクチンの費用対効果を評価することを目的として本研究を行った。

B. 研究方法

本研究では、HAV の感染モデルを構築し HAV ワクチンの費用対効果を評価した。

1. 分析対象集団

2020 年の日本人推計人口 1 億 2,532 万 5 千人を分析対象集団とした。

2. 分析手法

分析対象集団に、HAV ワクチン接種を導入した場合と、導入しなかった場合を比較し、増分費用対効果（Increased cost-effectiveness ratio, ICER）を算出した。集団アプローチによる HAV ワクチン接種とハイリスクアプローチによる HAV ワクチン接種、それぞれについて複数のシナリオを設定しシミュレーションを行った。

ICER 算出方法について以下に示す。

$$ICER = IC/IE = (C_A - C_B) / (E_A - E_B)$$

IC：増分費用、IE：増分効果、C_A：HAV ワクチン接種導入した場合の期待費用、C_B：HAV ワクチン接種導入しなかった場合の期待費用、E_A：HAV ワクチン接種導入した場合の期待効果、E_B：HAV ワクチン接種導入なかった場合の期待効果

期待効果については質調整生存年（Quality-adjusted life year, QALY）を用いて評価した。期待費用については、HAV 感染時にかかる治療費およびワクチン関連費用を対象とした。HAV 感染によって仕事や家事ができない結果生じる生産性損失などについては今回の分析には含めていない。

費用対効果分析においては、将来に発生する（あるいは得られる）費用と効果を現在価値に換算するため、一定の率で割り引くことが一般的である。年単位で割引を行ったあとの現在価値に換算された C_p は、i 年後の費用 C_i と割引率 d を用いて、以下の式で計算できる。

$$C_p = C_i / (1+d)^{i-1}$$

本研究では、費用・効果ともに年率 2%で割引を行った。

3. 分析期間

分析期間は 5 年、10 年とした。

4. HAV 感染モデル

1 年毎に健康状態が推移する HAV 感染モデルを構築した（図 1）。HAV ワクチン接種の対象者には初年度（2020 年）にワクチンを 2 回接種する設定とした。HAV ワクチンを接種した初年度の HAV 抗体獲得率は 100%とし、2 年目以降は HAV 抗体陰転化率を年率 1%とした⁽⁴⁻⁶⁾。

1) 初年度における健康状態推移

初年度の観察開始時点では人口を「感染既往による HAV 免疫あり」状態と「HAV 未感染/免疫なし」状態に分けた。

(1) ワクチン接種対象の集団における健康状態推移

- ① 「感染既往による HAV 免疫あり」状態は 1 年後も同状態とする。
- ② 「HAV 未感染/免疫なし」状態は、ワクチン接種により、1 年後は「ワクチン接種による HAV 免疫あり」状態へ 100% 推移する。

(2) ワクチン接種対象外の集団における健康状態推移

- ① 「感染既往による HAV 免疫あり」状態は 1 年後も同状態とする。
- ② 「HAV 未感染/免疫なし」状態は、HAV に感染する場合としない場合に分かれる。感染する場合、感染後の重症度別に、1 年後は「感染既往による HAV 免疫あり」状態、「肝移植後生存」状態、

「死亡」状態のいずれかに推移する。感染しない場合は 1 年後も「HAV 未感染/免疫なし」状態のまま変わらない。

2) 2 年目以降における健康状態推移

前年度末の状態別に、

- ① 「ワクチン接種による HAV 免疫あり」状態の 1% は HAV 抗体陰転化により 1 年後は「HAV 未感染/免疫なし」状態へ推移する。残りの 99% は 1 年後も「ワクチン接種による HAV 免疫あり」状態とする。
- ② 「感染既往による HAV 免疫あり」状態は 1 年後も同状態とする。
- ③ 「HAV 未感染/免疫なし」状態は、初年度と同様に推移する。
- ④ 「肝移植後生存」状態は 1 年後も同状態とする。

なお他死因による死亡については、生命表死亡率（性年齢別）を用いてモデルに組み込んだ。

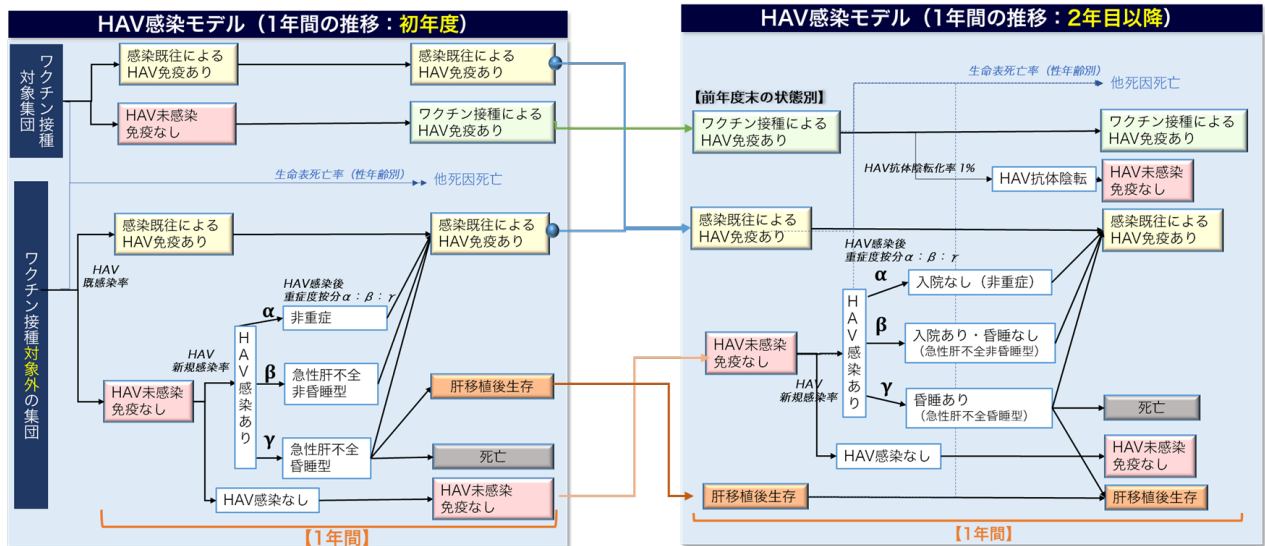


図 1. HAV 感染モデルにおける 1 年間の推移 (初年度、2 年目以降)

5. HAV 感染モデルに用いた設定

1) HAV 既感染率に関する設定

Yamamoto らが報告した性年齢階級別 HAV 抗体陽性率を用いた⁽¹⁾。

2) HAV 新規感染率に関する設定

日本医療データセンター (JMDC) が保有する大規模レセプトデータの解析によって推定した 2016 年度の HAV1 年期間有病率より、HAV 新規感染率に関する日本の現状を 0.001% (1 人/10 万人対) とした⁽⁷⁾。HAV 流行状態を 5 段階 (HAV 新規感染率: 0.005%、0.01%、0.1%、0.5%、1%) に仮定し、それぞれの条件下での ICER を算出した。

3) HAV 感染後の重症度に関する設定

HAV 感染後の重症度については、「非重症」「急性肝不全/非昏睡型」「急性肝不全/昏睡型」に分類した。これまでの報告⁽⁸⁻¹⁶⁾に基づき、重症度別の按分比を表 1 に示すとおり年代別に設定した。

表 1. HAV 感染後の重症度按分比

	非重症 α	急性肝不全 非昏睡型 β	急性肝不全 昏睡型 γ
9歳以下	90%	9.9%	0.1%
10歳～39歳	30%	69.7%	0.3%
40歳以上	30%	67.9%	2.1%

4) HAV 感染後の重症度別転帰に関する設定

- ① 「非重症」の転帰：全例「HAV 免疫獲得」とした。
- ② 「急性肝不全/非昏睡型」の転帰：厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班「急性肝不全および LOHF の全国調査」報告の結果に基づき、全例「HAV 免疫獲得」とした。
- ③ 「急性肝不全/昏睡型」の転帰
厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班「急性肝不全および LOHF の全国調査」報告の結果に基づき、64 歳以下の転帰、65 歳以上の転帰について以下のように按分比を設定した。

《64 歳以下》

生存：肝移植後生存：死亡=58:8:33

《65 歳以上》

生存：肝移植後生存：死亡=0:0:100

5) 医療費の設定

(1) HAV 感染時にかかる治療費

治療費については重症度および転帰別に、レセプトデータ解析あるいは医療機関における調査から求めた (表 2)。

① 非重症

日本医療データセンター (JMDC) が保有する大規模レセプトデータの解析によって非重症例にかかる平均保険請求点数を算出し、20 万円/人とした (図 2)。

② 急性肝不全/非昏睡型

埼玉医科大学病院において入院加療を行った急性肝不全症例 (2010-2017 年発症の非移植 51 例) の平均保険請求点数に基づき、100 万円/人とした (図 3)。

③ 急性肝不全/昏睡型 (肝移植せず生存)

②の結果に基づき、270 万円/人とした (図 3)。

④ 急性肝不全/昏睡型 (肝移植し生存)

JMDC 大規模レセプトデータ解析によって算出した肝移植症例の平均保険請求点数に基づき、肝移植後 1 年目は 1,600 万円/人、2 年目以降は 240 万円/人とした (図 2)。

⑤ 急性肝不全/昏睡型 (肝移植せず死亡)

②の結果に基づき、270 万円/人とした (図 3)。

(2) HAV ワクチン費用

ワクチン (2 回) 費用は 16,000 円とした。事前 HAV 抗体検査は 1,500 円/回とした。

6) QALY の設定 (表 2)

(1) HAV に感染した年の QALY

① 非重症

1 年間のうち 10 日間は 0.75⁽¹⁷⁾とし、残りの 355 日間は日本人一般集団年代別 QOL 平均スコア⁽¹⁸⁾を用いた。

- ② 急性肝不全/非昏睡型
1年間のうち40日間は0.5⁽¹⁷⁾とし、残りの325日間は日本人一般集団年代別QOL平均スコア⁽¹⁸⁾を用いた。
 - ③ 急性肝不全/昏睡型（肝移植せず生存）
1年間のうち40日間は0.4⁽¹⁷⁾とし、残りの325日間は日本人一般集団年代別QOL平均スコア⁽¹⁸⁾を用いた。
 - ④ 急性肝不全/昏睡型（肝移植し生存）
移植を実施した年1年間のうち3か月を0.368、3か月を0.576、6か月を0.601とし、移植を実施した翌年は0.626、移植を実施した2年後以降はすべて0.629とした^(19, 20)。
 - ⑤ 急性肝不全/昏睡型（肝移植せず死亡）
1年間のうち10日間は0.33⁽¹⁷⁾とし、残りの325日間は0とした。
- (2) HAVに感染しなかった年のQALY
日本人一般集団年代別QOL平均スコア⁽¹⁸⁾を用いた。

6. HAVワクチン導入対象者の設定

- (1) 一般集団をワクチン接種対象とした場合：集団アプローチ
- ① 全年齢（0-89歳）を対象にHAVワクチン接種
 - ② 50歳以上（50-89歳）を対象にHAVワクチン接種
 - ③ 65歳以上（65-89歳）を対象にHAV抗体検査と（抗体陰性者に対する）HAVワクチン接種
- ①②③それぞれについて、5年間・10年間追跡した場合のICERをHAV新規感染率（現状および流行状態5段階）別に算出した。

- (2) 重症化ハイリスク集団をワクチン接種対象とした場合：ハイリスクアプローチ
- ① 重症化ハイリスク集団の全体に占める割合がHAVワクチン費用対効果に与える影響の検討：
HAVワクチン接種の対象とする「重症化ハイリスク集団」について、HAV感染時の医療費とQALY損失が一般住民よりも1%高い集団と仮定した。その集団が全国に占める割合を、10%、33%、5%とした場合のICERをHAV新規感染率（現状および流行状態5段階）別に算出した。
 - ② 重症化ハイリスク集団にかかる医療費・QALY損失の規模がHAVワクチン費用対効果に与える影響についての検討：
重症化ハイリスク集団について、HAV感染時の医療費とQALY損失が、一般住民より1%高い場合、0.1%高い場合、0.01%高い場合のICERをHAV新規感染率（現状および流行状態5段階）別に算出した。

（倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて行われた。匿名化後既存情報の解析であることから、研究対象者に負担やリスクは原則的には生じないが、情報漏洩等がないように十分に注意した。

尚、本研究は厚労科研肝炎等克服政策研究事業（代表：田中純子）およびAMED肝炎等克服実用化研究事業（代表：岡本宏明）の一環として**共同**で実施した。

表 2. 医療費と QALY の設定

状態	医療費		QALY	
	1人当たりの医療費	算出方法	1人当たりのQALY	文献No.
非重症	20万円	JMDCレセプトデータ (2014-2016) 解析 ¹⁾	1年間のうち10日間は0.75、355日間は日本人一般集団年代別QOL平均スコア	17,18
急性肝不全非昏睡型	100万円	埼玉医科大学病院における患者集計解析	1年間のうち40日間は0.5*、325日間は日本人一般集団年代別QOL平均スコア	17,18
昏睡あり→生存 (急性肝不全昏睡型)	270万円	埼玉医科大学病院における患者集計解析 ²⁾	1年間のうち40日間は0.4、325日間は日本人一般集団年代別QOL平均スコア	17,18
昏睡あり→移植 (急性肝不全昏睡型)	1年目：1,600万円、 2年目以降：240万円	JMDCレセプトデータ (2014-2016) 解析 ¹⁾	移植を実施した年1年間のうち3か月×0.368、3か月×0.576、6か月×0.601、移植を実施した翌年は0.626、移植を実施した2年後以降はすべて0.629	19,20
昏睡あり→死亡 (急性肝不全昏睡型)	270万円	埼玉医科大学病院における患者集計解析 ²⁾	1年間のうち10日間は0.33、355日間は0	17

解析：
1) 広島大学

解析対象レセプト

❖全国の健康保険組合1,500組合、対象数3,000万人のうち日本医療データセンター (JMDC) が保有する全国出張所がある52の事業所に所属する本人、及び家族 (0歳-74歳) の診療報酬記録 <医科入院、DPC、医科入院外>
 ❖期間：3年間(2014.1-2016.12)
 ❖対象者数 (実人数)：3,462,296人 ❖全診療報酬記録 (レセプト)：7,777万3,235件

HAV感染非重症型医療費の算出

○レセプト抽出条件：
[B159：急性A型肝炎、肝性昏睡を伴わないもの]を一度でも有した患者の全傷病

○除外条件：
 > [K720急性肝不全]、[CXX悪性新生物]を一度でも有した患者
 > HBV、HCV、HEV傷病名を有する患者
 > HAV病名を7か月以上有する患者
 > HAV病名を有するレセプトに毎回他の原因疾患名 (伝染性単核球症、CMV、自己免疫性肝炎)を有する患者

合計17人が抽出された

[急性A型肝炎] 傷病名を含むレセプト (月別)のみを抽出
 合計37月分レセプトが抽出された
 対象レセプトの保険点数を合計し1人当たりの平均値算出

1人当たり平均保険点数	19674.88
-------------	----------

HAV感染非重症例医療費：
20万円/人

急性肝不全昏睡型 (移植あり) 医療費の算出
 HAV肝移植症例が解析対象レセプトになかったため、「肝移植」症例の医療費とする

○レセプト抽出条件：
診療行為情報[生体部分肝移植]を一度でも有した患者の全傷病

○除外条件：
 > [CXX悪性新生物] (疑いを除く)を一度でも有した患者
 > 観察期間が2年未満の患者

合計10人が抽出された
 肝移植後1年目、2年目の全レセプト (月別)を抽出
 合計220月分レセプトが抽出された
 対象レセプトの保険点数を肝移植後1年目、2年目別に合計、1人当たりの平均値算出

	1人当たり平均保険点数
肝移植後1年目	1600198.4
肝移植後2年目	242795.6

肝移植例医療費：肝移植後1年目 1,600万円/人
肝移植後2年目以降 240万円/人

図 2. 大規模レセプトデータ解析による医療費算出

埼玉医科大学病院において入院加療を行った急性肝不全症例の
保険請求点数（平均±SD）（2010-2017年発症の非移植51例）

	生存	死亡	P値
非昏睡型	90,570±63,022 (n=24)	134,135±132,185 (n=5)	NS
昏睡型	288,377±194,899 (n=6)	261,676±198,995 (n=16)	NS
合計	130,131±127,183 (n=30)	231,309±190,504 (n=21)	P<0.05

	非昏睡型	昏睡型	P値
生存+死亡	98,081±77,712 (n=29)	268,958±193,590 (n=22)	P<0.01

HAV感染+
急性肝不全非昏睡型

100万円

HAV感染+
急性肝不全昏睡型
(移植なし)

270万円

医療費については病型別に転帰で比較すると差がなく、
非昏睡型は平均で約10万点、昏睡型は約27万点。
病型が同じであれば、死亡と生存（移植なし）の医療費は同一とする

図 3. 埼玉医科大学病院における患者数集計による医療費算出

C. 研究結果

1. 一般集団をワクチン接種対象とした場合：集団アプローチ

一般集団をワクチン接種対象とした場合の費用対効果分析結果を図4に示した。日本の現状の新規感染率（0.001%）では、HAV ワクチン接種対象者を全年齢（0-89歳）とした場合のICERは34億円、50歳以上（50-89歳）を対象とした場合は30億円、65歳以上（65-89歳）を対象としHAV抗体検査と（抗体陰性者に対する）HAVワクチン接種を行った場合は21億円（いずれも追跡期間10年間）であった。新規感染率を流行状態5段階別に変動させた推計では、新規感染率が0.5%を超えると、ワクチン接種対象年齢の設定に関わらずICERはマイナスの値となった。

2. 重症化ハイリスク集団をワクチン接種対象とした場合：ハイリスクアプローチ

現在の日本の感染状況では集団アプローチによるHAVワクチン導入に費用対効果は見込めないことから、ハイリスクアプローチについて検討を行った。

まず、重症化ハイリスク集団の全体に占める割合がHAVワクチン費用対効果に与える影響についてシミュレーションを行った。その結果、ハイリスク集団が全国民に占める割合には依存せず、ICERは一定であった（図5）。

次に、重症化ハイリスク集団にかかる医療費・QALY損失の規模がHAVワクチン費用対効果に与える影響についてシミュレーションを行った。その結果、HAV感染時の医療費とQALY損失が一般住民より0.1%、1%高い集団をHAVワクチン接種対象とした場合、日本の現状の新規感染率（0.001%）におけるICERはそれぞれ200万円、20万円（追跡期間10年間）であった（図6）。

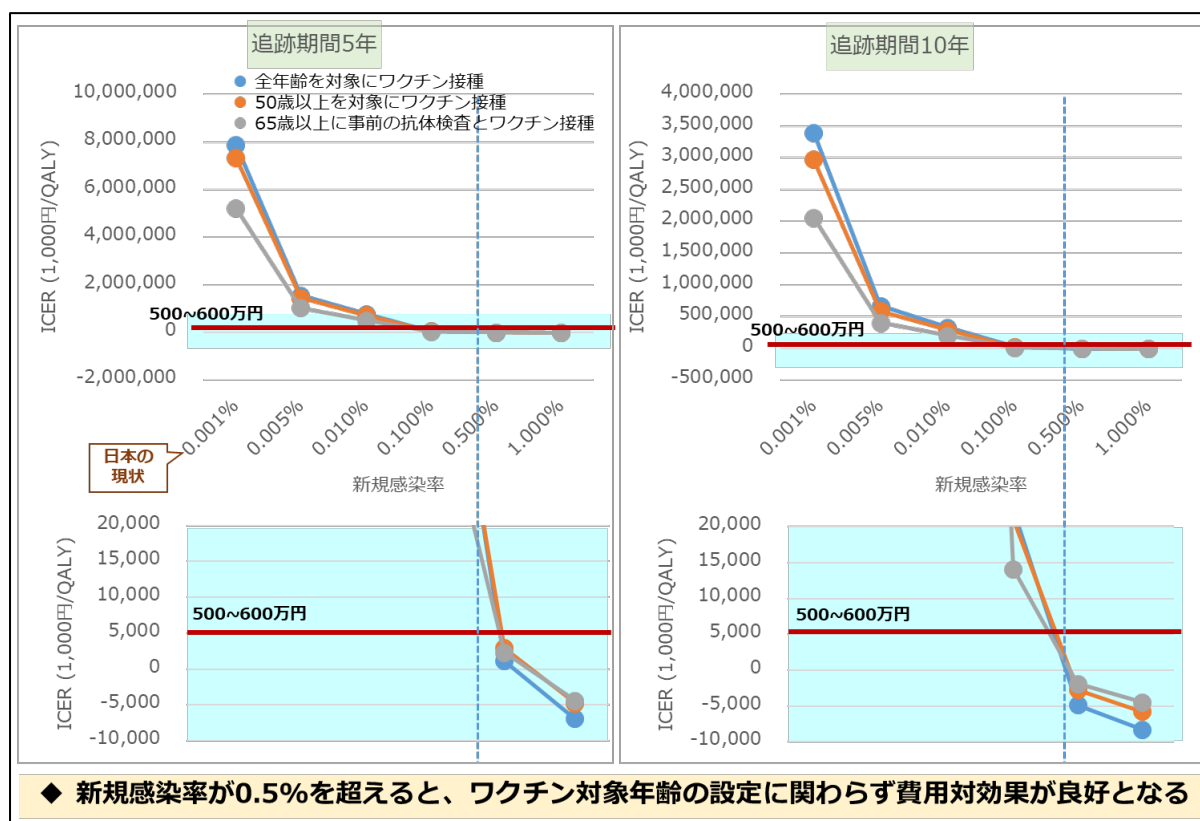


図4. 一般集団をワクチン接種対象とした場合の費用対効果分析結果（集団アプローチ）

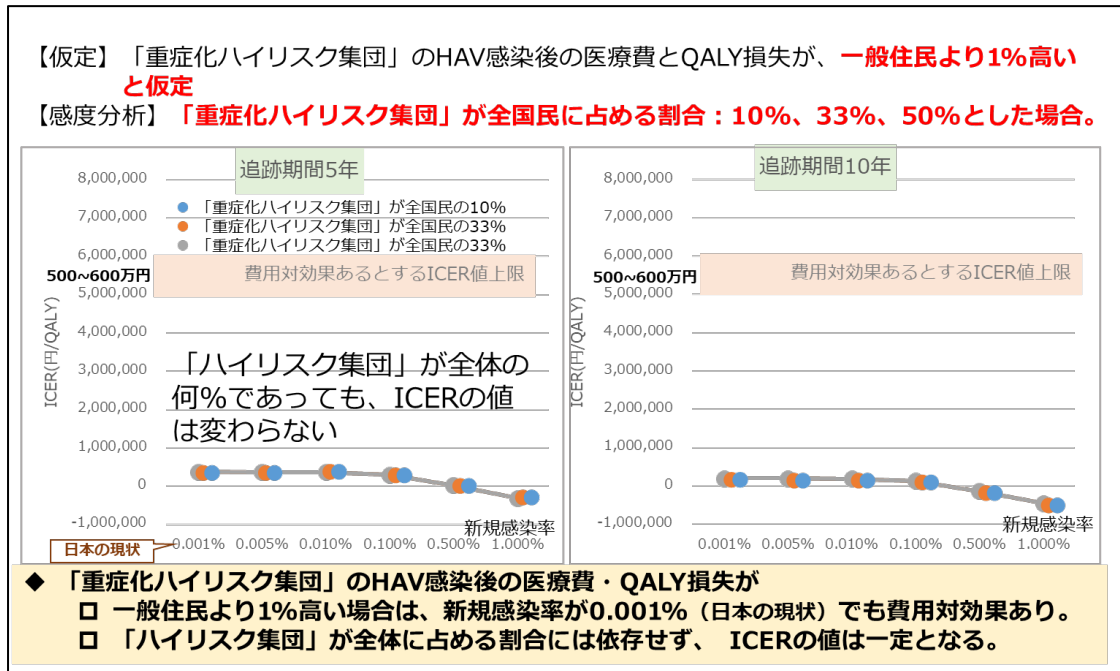


図 5. 重症化ハイリスク集団の全体に占める割合が HAV ワクチン費用対効果に与える影響

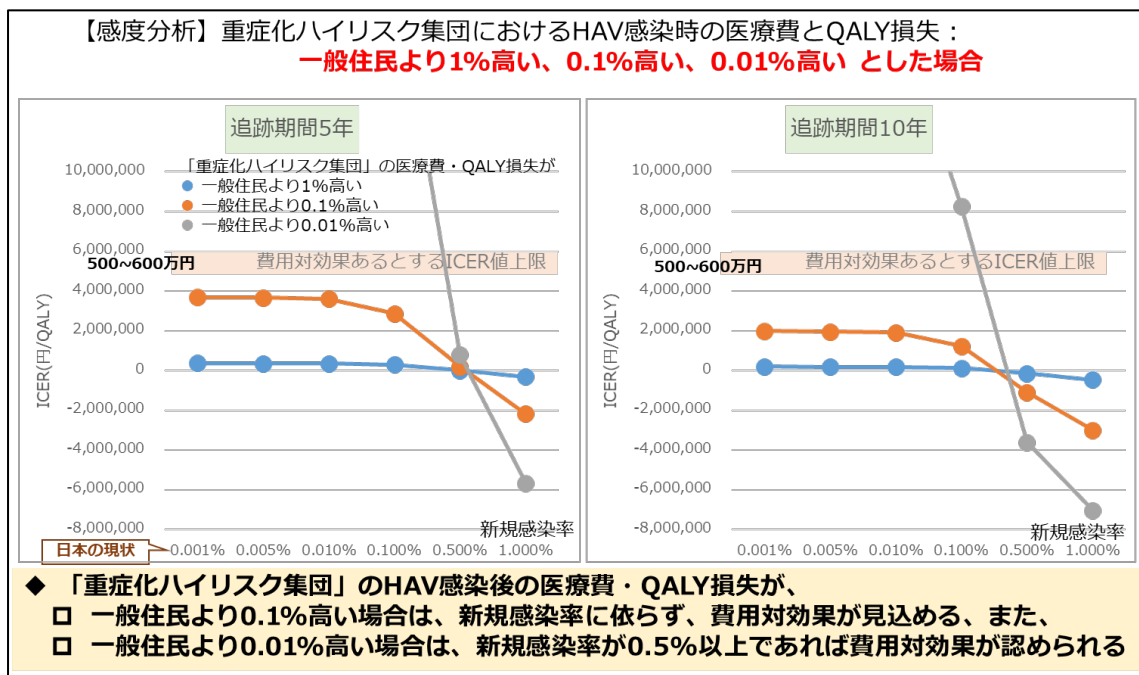


図 6. 重症化ハイリスク集団にかかる医療費・QALY 損失の規模が HAV ワクチン費用対効果に与える影響

D. 考察

本研究において算出した ICER は、HAV ワクチン接種を導入することによって得られる、国民 1 人の 1 QALY (=完全に健康な 1 年間) にかかる追加費用を意味する。一般的に、費用対効果分析に用いられる ICER の許容範囲 (上限) は国の経済状態により異なるが、日本を含めた先進国の多くでは 500-600 万円が目安とされており^(21, 22)、これを下回れば費用対効果は良好といえる。また、ICER がマイナスの値をとるときは、ワクチンを導入する方が導入しないよりも国民 1 人の 1 QALY にかかる費用が安く済むということを意味する。

本研究の結果、ワクチン接種対象者を全年齢、50 歳以上、65 歳以上 (事前抗体検査あり)、とした場合、日本の現状の新規感染率 0.001% では ICER は 20 億~30 億円となり、集団全体を対象とするアプローチでは HAV ワクチンの費用対効果は見込めないことが示された。一方、新規感染率が 0.5% のような流行状態であれば、ICER はマイナスの値となり、HAV ワクチン接種を集団全体に導入する方がむしろ安く済むことが示された。

WHO は HAV 抗体保有率に基づき、国や地域の HAV 感染の蔓延レベルを設定し、各レベル別に HAV ワクチン接種に関する推奨を行っている⁽⁹⁾。日本を含む先進諸国のように 30 歳未満の HAV 抗体陽性率が 50% 未満である低蔓延国では、ハイリスクグループを対象とした HAV ワクチン接種プログラムが推奨されている。日本ではすでに、感染蔓延地域に長期 (1 か月以上) 滞在する人、特に 60 歳以下の渡航者に対しては HAV ワクチン接種を推奨している⁽²³⁾。本研究では、日本国内において HAV 感染が重症化する可能性のある (ハイリスク) 集団をワクチン接種対象とした場合の費用対効果について、検討を試みた。その結果、ICER は「ハイリスク集団」が全体に占める割合には依存せず、一定となることが示された。すなわち、ワクチン接種の対象とするハイリスク集団を検討する際には、その集団の人数規模は費用対効果分析の結果には影響しない。費用対効果に影響

してくるのは日本国内における新規感染率と、ワクチン接種対象とするハイリスク集団にかかる余剰医療費・QALY 損失の規模である。今回の検討の結果、一般住民より 0.1% 医療費・QALY 損失の規模が大きい場合は、現状の日本の新規感染率でも費用対効果があると見込めることが示された。

HAV 感染後に重症化する可能性のある (ハイリスク) 集団としては糖尿病患者⁽²⁾、HIV 患者⁽²⁴⁾などがこれまでに指摘されており、HIV 患者についてはすでに HAV ワクチン接種はガイドライン上推奨されている。今後の研究によって明らかになるその他のハイリスク集団も含め、その集団にかかる医療費・QALY 損失の規模を推計することで費用対効果を評価することが可能である。本研究結果は A 型肝炎ワクチンの政策を費用対効果結果を考慮にいれ検討する際の基礎資料となることが期待される。

E. 結論

本研究では、HAV の感染モデルを構築し HAV ワクチンの費用対効果を評価した結果、日本の現状の新規感染率では集団アプローチによる HAV ワクチンの費用対効果は見込めないことが明らかとなった。

しかし、HAV ワクチン接種の推進については、ハイリスクアプローチを検討していく可能性があり、今回の検討から、重症化の可能性のある (ハイリスク) 集団の HAV 感染後の医療費・QALY 損失規模が、一般住民より 0.1% 高い場合には、費用対効果があると見込めることが明らかになった。

本研究結果は A 型肝炎ワクチンの政策を費用対効果結果を考慮にいれ検討する際には、重症化の可能性のある (ハイリスク) 集団あるいは、乳児など集団を限定した A 型肝炎ワクチン導入が効果的であることを示す基礎資料となることが期待される。

F. 参考文献

1. Yamamoto C, K Ko, Tanaka J, et al. Very low prevalence of anti-HAV in Japan: high potential for future outbreak. *Sci Rep.* 2019;9(1):1493.
2. Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, et al. Deteriorated outcome of recent patients with acute liver failure

- and late-onset hepatic failure caused by infection with hepatitis A virus: A subanalysis of patients seen between 1998 and 2015 and enrolled in nationwide surveys in Japan. *Hepatol Res*. 2019;49(8):844-52.
3. NIID 国立感染症研究所:
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2303-iasr/related-articles/related-articles-419/5323-dj4198.html>.
 4. 遠藤修. 不活化 A 型肝炎ワクチン接種後の抗体価の長期観察. *臨床とウイルス*. 1997;25(1):43-7.
 5. 化血研. 第 III 相臨床試験 化血研集計.
 6. 藤山重俊. HA 抗体価より見た人免疫グロブリン、不活化 A 型肝炎ワクチンの有効性. *日本臨床 (0047-1852)*. 1995;53 巻増刊 分子肝炎ウイルス病学 下:884-91.
 7. 田中純子. 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服実用化研究事業 (肝炎等克服緊急対策研究事業) 「経口感染によるウイルス炎性肝 (A 型及び E 型) の感染防止、病態解明、治療等に関する研究」 (代表: 岡本宏明).
 8. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*. 2010;28(41):6653-7.
 9. World Health Organization. WHO Fact Sheet <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>.
 10. Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, Swanson JE, Maynard JE. Hepatitis A in day-care centers. A community-wide assessment. *N Engl J Med*. 1980;302(22):1222-7.
 11. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol*. 1985;122(2):226-33.
 12. Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14(3):605-15.
 13. Prevention CfDca. Viral Hepatitis Surveillance: United States, 2013. US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA 2016. .
 14. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology*. 2006;44(6):1589-97.
 15. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;338(5):286-90.
 16. Hollinger FB TJ. *Fields Virology*. 3rd ed. Hepatitis A virus. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
 17. O'Connor JB, Imperiale TF, Singer ME. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A vaccination strategies for adults. *Hepatology*. 1999;30(4):1077-81.
 18. 田中純子. 疫学班報告書 国民調査.
 19. Ratcliffe J, Young T, Longworth L, Buxton M. An assessment of the impact of informative dropout and nonresponse in measuring health-related quality of life using the EuroQol (EQ-5D) descriptive system. *Value Health*. 2005;8(1):53-8.
 20. Luyten J, Van de Sande S, de Schrijver K, Van Damme P, Beutels P. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination for adults in Belgium. *Vaccine*. 2012;30(42):6070-80.
 21. 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.
 22. 厚生労働科学研究費補助金 (政策総合科学研究事業) 「医療経済評価の政策応用に向けた評価手法およびデータの標準化と評価のしくみの構築に関する研究」 班 (研究代表者: 福田敬) .中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン
 23. 厚生労働省検疫所 FORTH.
<https://www.forth.go.jp/useful/vaccination.html>.
 24. 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (エイズ対策政策研究事業) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. <https://www.haart-support.jp/guideline/index.htm>.
- G. 健康危険情報**
特記すべきことなし
- H. 研究発表**
なし
- I. 知的財産権の出願・登録状況**
なし

