

甲型肝炎疫苗免疫的成本效益分析

陈恩富 姚军 杨介者 王振海 朱顺元 吴祖云 孟庆跃 袁长海 刘兴柱

【摘要】 目的 为提高甲型肝炎疫苗接种的经济效益和为制订甲肝疫苗免疫策略提供依据。方法 采用成本效益分析、成本效益平衡点分析和抗体水平平衡点分析等卫生经济学评价方法。结果 发现调查地嘉兴市在甲型肝炎发病率为41.15/10万的情况下,甲型肝炎疫苗接种的成本效益比为2.53,成本效益平衡点甲型肝炎的发病率应为16.26/10万,对甲型肝炎抗体阳性率50%以上的人群接种时,抗体筛选后再接种能节省费用。结论 开展甲型肝炎疫苗的大规模人群接种具有较高的经济效益,15~29岁的人群为接种的首选对象,对25岁以上人群接种前先进行抗体筛选能节省成本。

【关键词】 甲型肝炎 疫苗 成本效益分析

Cost-benefit analysis for hepatitis A vaccine CHEN Erfu, YAO Jun, YANG Jiezhe, et al. Zhejiang Provincial Health and Anti-epidemic Station, Hangzhou 310009

【Abstract】 Objective To improve economic benefits of hepatitis A (HA) vaccination and to lay a foundation for formulating an immunization strategy for it. **Methods** Health economics methods were used for analyzing the cost-benefit ratio, balance point of cost-benefit and balance point of antibody level after HA vaccination. **Results** The benefit-cost ratio (BCR) for HA vaccine was 2.53 in Jiangxing City of Zhejiang Province with an HA-specific incidence rate of 41.15 per ten thousand. Incidence rate of HA was 16.26 per ten thousand at balance point of cost-benefit of HA vaccine. Cost would be reduced if serum HA antibody was screened before vaccination in the population with more than 50% of seropositive HA antibody. **Conclusion** It indicated that more economic benefits would be gained if mass HA vaccination strategy was used. Vaccinee of choice was those at ages of 15 to 29 years. HA vaccination after antibody screening in the population aged over 25 years would be more economic than the direct use.

【Key words】 Hepatitis A Vaccine Cost-benefit analysis

甲型肝炎减毒活疫苗(H2株)的研制投产及广泛使用,使甲型肝炎(甲肝)有可能成为疫苗可预防的疾病,但存在人群接种的效益评价及接种前是否进行抗体筛选等问题,我们应用成本效益分析方法评价疫苗接种效益,比较两种免疫接种方案,为制定甲肝预防免疫策略提供依据。

资料与方法

一、有关数据和资料:通过查阅相关文献和在浙江省嘉兴市实地调查甲肝疫苗接种、抗体测定费用以及病人患病损失等获得数据。

1. 甲肝临床和流行病学数据:大多数甲肝病人预后较好^[1]。故此次计算病人费用将慢性病例、复发病例和死亡病例忽略不计。根据浙江省嘉兴市1993年甲肝血清流行病学调查结果,人群的甲肝抗体阳性率为64.06%,1996年嘉兴市甲肝发病率为41.15/

作者单位:310009 杭州,浙江省卫生防疫站(陈恩富、姚军、杨介者);嘉兴市卫生防疫站(王振海、朱顺元、吴祖云);山东医科大学(孟庆跃、袁长海、刘兴柱)

10 万。

2. 甲肝疫苗免疫效果有关数据: 目前国内使用的甲肝减毒活疫苗具有高度安全性, 接种者未见肝功能异常, 接种后 24~ 48 小时只有 0.83%~ 2.1% 的接种者局部出现弱反应, 全身弱反应也只有 5%, 且不用处理在 72 小时内消失^[2, 3]。故本次研究将甲肝疫苗接种的副反应处理费用忽略不计。接种的近期保护率达 100%^[4]。由于尚缺乏长期的考核, 参照国外甲肝灭活疫苗免后抗体维持时间的有关研究^[5], 设定此次疫苗保护期 10 年, 保护率 80%,

3. 有关经济数据: 根据 1996 年嘉兴市甲肝疫苗接种的费用统计, 甲肝疫苗每人接种成本合计为 18 元(包括每人份的疫苗价格 13 元, 疫苗的运输、冷藏和注射针筒、皮肤消毒等消耗 3 元, 接种劳务费 2 元); 测定 HAV-IgG 抗体的筛选试验的人均成本为 8 元(包括针筒、皮肤消毒、试剂消耗和劳务成本)。筛选试验的特异度和敏感度均为 95%^[6]。

4. 病人费用测算: 根据对嘉兴市城郊区 1996 年的所有 103 例甲肝病人的调查结果。病人因患甲型肝炎的直接损失为 6 487.37 元(直接调查法)、误工损失 2 332.38 元(人力资本法) 和无形损失 5 000 元(支付意愿法)。

二、成本效益分析计算方法:

1. 成本效益值计算: 以疫苗接种所需费用为成本, 以接种疫苗后减少发病而避免损失为效益, 进行成本效益分析。

BCR 值 = 接种疫苗产生的效益(B) / 接种疫苗所需费用(C)

其中: $B = N \times P_i \times C_t \times L_p \times t$, $C = N \times$ (每人份疫苗耗费)

式中 N: 接种人数, P_i : 预期年发病率, C_t : 每例病人的因病损失费, L_p : 疫苗保护率, t: 疫苗保护年数。

2. 成本效益平衡点分析法: 计算接种疫苗的成本与效益相等时的预期发病率(I), 公式如下:

$$I = C_v / (C_b \times E_v \times t)$$

式中 C_b : 病人患病损失, C_v : 疫苗接种成本, E_v : 疫苗保护率, t: 保护期。

3. 抗体水平平衡点分析法: 如果抗体筛选后接种和直接接种两种方案的成本效益值相等, 则平衡点的抗体阳性率(p) 公式:

$$p = C_t / (C_v + C_{se})$$

用筛选试验的特异度 m 和敏感度 n 校正, 则:

$$\text{平衡点阳性率 } p' = \frac{C_t}{(C_v + C_{se}) \times m \times n}$$

式中 C_t : 筛检试验费用, C_v : 疫苗接种费用, C_{se} : 疫苗副反应处理费用。

当抗体阳性率大于该 p' 值时, 筛选方案更具成本效益, 应优先选择。

结 果

一、成本效益分析:

1. 成本效益值计算: 根据上述有关数据, 以接种 10 万人计算, 预计每年可减少发病 41.15 例, 分别计算:

(1) 接种成本总和(C): $18 \times 100\,000 = 1\,800\,000$ 元

(2) 接种产生的总效益(B): $(6\,487.37 + 2\,332.38 + 5\,000) \times 41.15 \times 10 \times 80\% = 4\,549\,461.52$ 元

(3) 成本效益比(BCR): $4\,549\,461.52 / 1\,800\,000 = 2.53$

2. 成本效益平衡点分析: 由于疫苗接种的效益与接种人群的预期发病率有关, 发病率越高, 效益越大, 二者呈正相关, 其成本效益平衡点的发病率为: 16.26/10 万。

3. 两种方案的选择: 选择抗体水平平衡点分析比较直接接种和筛选后接种两种方案, 其成本平衡点抗体阳性率为 49.25%。即可认为当接种人群的抗体阳性率大于 50% 时, 筛选后接种方案更具效益。否则选择直接接种。

4. 接种对象年龄与接种方案的选择: 由于各年龄组的甲肝发病率和抗体阳性率不同, 将不同年龄组的人群作为接种对象时比

较两种接种方案的效益(表1)。可见对发病率为41.15/10万的人群接种时,各年龄组的人群接种均具有经济效益($BCR > 1$);其中对15~29岁接种具有最大的效益,应成为接种的首选对象;对25岁以上的人群接种选择抗体筛选后再接种方案,可提高接种效益;25岁以下尤其是15岁以下组人群接种则不宜进行筛选。

表1 接种对象年龄和两种接种方案接种效益的关系

年龄(岁)	实际发病率(/10万)	预期发病率#(/10万)	抗体阳性率(%)	BCR_1^*	BCR_2^*
0~	0	16.91	20.00	1.04	0.42
5~	13.44	19.64	17.65	1.21	0.60
10~	20.38	34.30	23.08	2.10	0.98
15~	18.89	67.57	43.48	4.16	3.67
20~	49.70	93.35	48.57	5.74	5.66
25~	85.44	76.16	50.85	4.68	4.83
30~	101.26	42.64	66.15	2.62	3.52
35~	51.06	31.09	79.17	1.91	3.07
40~	34.21	29.58	88.41	1.82	3.27
45~	27.96	31.19	83.72	1.92	3.44
50~	31.19	24.95	85.71	1.53	2.66
55~	31.19	18.80	89.66	1.16	2.11
60~	18.80	18.80	89.66	1.16	2.11
合计	41.15	41.15	64.06	2.53	3.29

预期发病率:未来10年内的估算平均发病率;假定总发病率在未来10年内不变,某年龄组的预期发病率=(下两个年龄组实际发病率之和)/2

* BCR_1 、 BCR_2 :分别为直接接种和筛选后接种方案的成本效益比

二、敏感性分析:对影响接种效益值的接种对象预期发病率和抗体阳性率的变化已作了分析。如果不计接种疫苗的无形效益,对发病率为41.15/10万的人群接种时,则BCR值为1.61,认为在目前的流行条件下甲型肝炎疫苗接种具有稳定的经济效益。

讨 论

在欧美等一些发达国家,甲型肝炎的发病率较低,对甲型肝炎的预防策略主要是对食品制作者、幼托人员以及对去境外流行区的旅行者等重点人群采取接种甲型肝炎灭活疫苗(HAV RIX)或注射免疫球蛋白的方

法^[7],且认为对成人人群接种时,进行甲型肝炎抗体筛选后再接种能降低预防费用^[8]。由于在流行强度、流行因素、疫苗类型和价格上与国内差异较大,因此国外的接种策略并不适用于我国。

目前我国的甲肝减毒活疫苗在使用上尚缺乏统一的标准,存在着资源浪费和效益不高的问题。接种对象的选择是提高接种效益的关键,甲肝抗体阴性者为甲肝的易感者,选择易感人群和预期发病率高的人群接种,接种效益较好。按照本次研究结果,在我国应首先选择15~29岁的人群进行接种,因为这部分人群未来几年的发病概率较高。目前我国大部分地区25岁以上的成人抗体阳性率在50%以上,因此采用筛选后接种方案更能节省费用,年龄越大,筛选接种方案取得的效益越大。甲肝发病的高危人群的发病概率较高,也应首先进行接种。关于接种对象的最小年龄,由于母传抗体的存在^[9],婴幼儿发病少见,因而建议首种年龄不低于3岁。

由于传染病防治具有外延性效益^[10],如果把接种甲肝疫苗的外延性效益计算在内,则相同条件下的BCR值将显著升高。接种效益更加显著,成本效益平衡点的发病率可以降低,这样即使在预期发病概率较低的人群接种,也能取得较好的经济效益。

参 考 文 献

- 1 叶维法,钟振义主编.肝炎学大典.天津:天津科学技术出版社,1996.120-122.
- 2 张淑雅,毛江森,黄海鹰,等.甲肝减毒活疫苗(H2减毒株)在人体接种的安全性观察.中华医学杂志,1990,70:682-684.
- 3 Mao JS. Perspective on hepatitis A vaccine. In: Wen YM, et al., eds. Viral hepatitis in China: problems and control strategies. Monogr Virol Basel Karger, 1992, 19: 111-118.
- 4 陈念良,柴少爱,黄海鹰,等.甲型肝炎减毒活疫苗H2株的免疫效果.中华医学杂志,1992,72:581-583.
- 5 Van Damme P, Thoelen S, Cramm K, et al. Inactivated hepatitis A vaccine: reatogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence. J Med Virol, 1994, 44: 446-449.

- 6 Tomars G, Damme PV, Doorslaer EV, et al. Cost-effectiveness analysis of HAV prevention in travellers vaccine. 1992, 10(Suppl 1): S88- S92.
- 7 Martin SW. Hepatitis A and American traveler. J Infect Dis, 1995, 171 (Suppl): S29- S33.
- 8 CDR JP, Bryan, MU, Michael N, et al. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis

with immune globulin or hepatitis A vaccines. Arch Intern Med, 1994, 154: 663- 668.

- 9 曹品元,袁渭,季茂丰,等. 甲肝流行区新生儿母传抗体测定. 中国公共卫生, 1994, 10: 431- 432.
- 10 陈恩富. 传染病防治的外延性效益浅析. 中国卫生经济, 1998, 17: 57.

(收稿: 1999- 01- 27 修回: 1999- 06- 17)

不同基因型丙型肝炎病毒混合感染者体内 丙型肝炎病毒基因型和序列的分布

宋宏彬 王海涛 唐时幸 吉保新 王天祥 张习坦

应用套式 PCR 从一例维吾尔族丙型肝炎病毒 (HCV) 感染者血清〔职业献血员, 有多次献血史, 无自觉肝炎症状, 抗-HCV (+), PCR 基因分型为 iv/①/②混合型〕中, 扩增出 C 区部分基因片段 (357bp), 将其克隆于 T 载体中进行基因型分析, 并对不同基因型的 C 区片段进行序列测定。随机挑取 15 个阳性克隆, 进行 HCV PCR 基因型分析, 结果其中有 1 株 iv 型, 13 株 ①型, 1 株 ②型。说明在一个 iv/ ①/ ②混合型 HCV 感染者体内, 三种不同基因型的 HCV 病毒滴度是不同的, 存在以 ①型 HCV 为主的“优势基因型”。将这 15 个 HCV C 区部分基因克隆的序列, 和我国 ①型 HCV 株 (HPCGENOM) 序列比较, 发现均有一些碱基发生突变, 其突变显示一定规律性, 其中有 8 株在 426 位发生 T[→]C 突变, 14 株在 498 位有 G[→]A 突变, 9 株在 540 位有 A[→]T 突变, 8 株在 564 位有 G[→]A 突变, 11 株在 573 位有 T[→]C 突变, 10 株在 601 位有 T[→]A 突变, 有 14 株在 633 位 C[→]A 突变、658 位 A[→]T 突变、685 位 T[→]C 突变, 在 15 株序列中 244 个突变位点中, G[→]A 的突变占 20.9% (51/244), 为一主要突变形式, 其次 T[→]C 的突变占 18.9% (46/244), T[→]A 的突变占 12.3% (30/244), A[→]T 的突变占 11.5% (28/244)。在 HCV 基因库中, 比较了 iv、①、②型不同株与所测核苷酸序列相同位置的同源性, 库中的 iv 型株之间为 98.5% 以上, ①型株之间

97.00% 以上(而新近发现的 ①/1c 亚型与已报道的 ①型株只有 88%~90% 同源性), ②型株之间 98.00% 以上。iv 型与 ①型、②型之间同源性分别为 90%~93%、80%~82%, ①型与 ②型之间同源性为 83% 左右。对所测的 13 个 ①型株基因序列进行比较发现, 其中有 6 株序列完全一样。可见, 在此混合型 HCV 感染者体内, 不仅存在以 ①型 HCV 为主的“优势基因型”, 还存在同一基因序列 HCV 为主的“优势序列”。

基因的高度异质性, 或者说多个病毒变种组成的某个病毒群, 通常称之为“相似株”(quasispecies)。一般认为“相似株”现象由于病毒基因复制过程中突变和宿主免疫力交互作用的结果。近来, 这一概念已广泛用于 HIV、HCV 在人群中的分布研究, 并用此概念来解释为何象 HIV、HCV 这类病毒常能逃脱宿主免疫继续在体内生存的问题。对 15 个阳性克隆进行 HCV 基因型分析显示: ①型克隆数最多, ②型其次, iv 型最少。说明在一个混合型 HCV 感染者体内确实存在“优势基因型”, 也就是说, 在该例新疆维族 HCV iv/ ①/ ②型混合感染者体内, HCV ①型是“优势基因型”, HCV iv 型的病毒滴度是很低的, 这与宏观上新疆维族人群以 ①型 HCV 分布为主是相吻合的。同时, 在随机挑选的 13 个 HCV ①型克隆中, 有 6 个(占 46.2%) 的基因序列是相同的, 证明确实有“优势序列”存在。研究 HCV 的“相似株”、“相似株”中的“优势株”以及“优势基因型”及“优势序列”, 对于研究 HCV 的变异规律、不同基因型 HCV 的免疫应答规律, 进而为研制适合国情的 HCV 诊断试剂和疫苗都具有重要意义。

本课题由中国人民解放军总后勤部卫生部“九五”指令项目资助

作者单位: 100071 北京, 军事医学科学院微生物流行病学研究所(宋宏彬、王海涛、唐时幸、张习坦); 新疆军区军事医学研究所(吉保新、王天祥)

(收稿: 1998- 12- 04)