

今週の話題：

< ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS) 2002 年 6 月 20-21 日 >

GACVS は 1999 年に WHO によって設立され、委員会は基本的に年 2 回のペースで開催される。

GACVS は科学的かつ臨床的な諮問機関であり、ワクチンの安全性に関して信頼性のある独立した評価を提供することを目的とする。2002 年 6 月 20-21 日に、スイスのジュネーブにある WHO 本部で第 6 回の会議が開催され、以下の 6 つの主な結論が得られた。

\* チオマーサル含有ワクチンの安全性：

1999 年、幼児の予防接種計画における水銀の累積量が、メチル水銀に関して USA 政府機関が推薦する閾値を超過している可能性があるという予測に基づき、チオマーサル含有ワクチンの予防注射による水銀の曝露に関して、アメリカ合衆国で心配が持ち上がった。しかし、チオマーサルが含むのはエチル水銀であり、メチル水銀は含まない。

GACVS に提出された専門家のアドバイスとデータは、エチル水銀とメチル水銀の薬物動態の差異を示す。メチル水銀と比較すると、エチル水銀の半減期は短く (1 週以下) 消化器を介して積極的に排泄される。2 つの独立した疫学研究が英国で最近終了した。これらの研究は幼児における現在のチオマーサル含有ワクチンの安全性を支持する。これらに基づき、GACVS は、ワクチン接種においてチオマーサルに曝露を受けた幼児、児童、成人における水銀毒性の証拠は現在全くないと結論づけ、安全性に関して、現在の免疫実践を変える理由は全くないとした。

\* B 型肝炎ワクチンと白血病：

2002 年 4 月、American Association for Cancer Research の会議で、カリフォルニア北部の小児 334 名において B 型肝炎ワクチンと急性リンパ球性白血病間の関連性が報告され、チオマーサルが関与している可能性が示唆された。研究では、他のチオマーサルを含む児童期のワクチンと急性リンパ球性白血病間の関係は報告されなかった。

チオマーサルのようなエチル水銀は体内からの排泄が早く (約 5-6 日) 児童期に白血病の原因となるには不十分である。水銀と癌や白血病、リンパ腫、他の悪性新生物間の相関を報告したものは他に存在しない。動物実験で癌と関連があるのは、連続もしくは繰り返して曝露を受けた金属の発ガン性物質のみである。GACVS は、これらの関連の示唆は 1 論文からであり、納得できるものではないと結論づけた。委員会は、この問題は再検討すべきであると決めた。この段階で、そのリスクはたとえあっても、せいぜい試験的なものであり、B 型肝炎予防接種の利益のほうが有益であるとされた。さらなる研究が、アメリカ合衆国の疾病管理予防センター (CDC) により、Vaccine Safety Data link を用いて行われている。GACVS は証拠の再検討と評価を続ける予定である。

\* B 型肝炎ワクチンと多発性硬化症 (MS)：

B 型肝炎ワクチンは、近年、フランスで広く使用され、ワクチン接種を受けた人は 2,000 万人を越える。いくつかの症例報告により、B 型肝炎のワクチン接種が MS の発症もしくは再発と関連している可能性があることが示唆されてきた。公衆と専門家の関心に応えて、フランスの保健省は、1998 年 10 月 1 日、学校の青年期 B 型肝炎ワクチン計画を一時中断した。フランスは、一般的な幼児や特別なリスクのある成人のワクチン接種の推薦は維持し、青年期のワクチン接種のためのサポートを繰り返した。この決定は誤解を招き、B 型肝炎の禁止として解釈され、他の国々に広く心配を生み出した。

2001 までに、MS の自然な疫学分布と合致した中枢性脱髄疾患の症例が 700 以上フランス当局に報告され、その大部分は成人女性であった。最後のワクチン投与と神経学的徴候発症間の遅れは 1 日から 5 年 (平均：60 日) であった。180 万人の乳児にワクチン接種が行われていたが、25 ヶ月未満の小児の症例報告はない。これらの間のリスクを評価するための疫学研究の中で、MS と B 型肝炎ワクチン間の因果関係を支持するものはない。おそらく偶然の一致であろう。

B 型肝炎ワクチンと脱髄疾患間の関連についての United States Institute of Medicine の最近の結論もまた、これらの因果関係を支持しない。GACVS は、B 型肝炎ワクチンの一般的な幼児および青年期予防接種に関する勧告を変える理由は全くないと結論付けた。

\* アルミニウム含有ワクチンとマクロファージ性筋膜炎 (MMF)：

フランスで、三角筋の生検の中に、壊死を伴う微量な炎症性病巣の存在、MMF がみられる症例があり、損傷部位にアルミニウム塩が含まれた。この三角筋の損傷部位はワクチンの注入部位と一致する。さらに、Groupe d'études et de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD) の科学者は、ワクチン接種と局所的な MMF 損傷は多系統疾患と関連している可能性があることを示唆してきた。WHO は、GACVS のアドバイスに基づいて 1999 年の 9 月に、この問題についての広範囲な会議を始めた。なぜマクロファージ性炎症がワクチン接種後の患者に持続するのか、また、これが一般的な症状の原因かどうかの決定は重要である。1999 年に、WHO は、局所的な MMF

損傷と一般適な疾患間の関連の有無を立証するための研究を奨励した。この研究は現在進行中である。動物実験では、MMF が注入部位でのアルミニウムの長期間の持続とそれに対する炎症反応を示すワクチン接種のマーカーになるだろうという考えをさらに支持する。最新のデータは、アルミニウム含有ワクチンの投与が健康上のリスクを引き起こすと結論付ける、もしくは現在のワクチン接種実践を変える理由は全くないことを示唆する。この問題は、現在進行中の疫学研究の結果が利用可能になれば、さらに考慮されるだろう。

\* 鼻腔内ワクチン接種後のベル麻痺：

研究の結果から、新しく開発されたインフルエンザワクチンによる鼻腔内ワクチン接種後に、ベル麻痺発症リスクの有意な増加が示された。このワクチン（LT アジュバンドに由来する E.Coli での virosomal 形成におけるインフルエンザ抗原の成分）は、2000 年 10 月、スイスで認可された。ベル麻痺発症の報告後、会社は今後ワクチンを市場に出さないことを決めた。このワクチン接種後のベル麻痺発症リスクの増加は、特別なワクチン成分か、鼻腔内の投与ルートが原因であろう。ワクチン投与によるこのような合併症は、また、他の鼻腔投与型のワクチンにも該当する可能性がある。GACVS はそれゆえ、鼻腔投与型の新たなワクチンは、認可前に大量の被験者で検査をすべきで、市場に出してからも積極的な監視研究を行うべきであることを勧告する。この新たなワクチン接種後からベル麻痺発症までの平均期間は 60-90 日程度であるから、GACVS は臨床研究でのフォローアップ期間をワクチンの投与後 3 ヶ月に延長するべきことを勧告した。

\* 児童の生存に関する日常のワクチン接種の潜在的で有害なインパクト：

2000 年 12 月、British Medical Journal で発行された Guinea-Bissau での研究は、幼児の生存に影響する日常のワクチン接種の非特異的な効果を示唆した。死亡率の増加が、ワクチン接種後 6 ヶ月に DPT のワクチン接種を受けた児童で報告された。女性は、結果の修飾因子として示唆された。GACVS は、この問題を検討し、異なる国々からのデータで仮説の検証を行うよう WHO に要求した。その後、WHO はバングラディッシュ、Burkina Faso、インドネシア、パプアニューギニアで研究の資金援助を行った。それらの研究は全て、すべてのワクチン接種を受けた児童に死亡率の減少を示し、男女間の差はなかった。GACVS に提出されたデータで、DPT ワクチンに関して Guinea-Bissau からの観察を確証づけるものは全くなかった。GACVS は、この証拠はワクチン接種後に非特異的な死亡率が増加するという仮説を却下するに十分であると結論付けた。

< インフルエンザ流行期におけるワクチン及び抗ウイルス剤の使用に関する WHO ガイドライン草稿 >

\* 導入：

インフルエンザは突然に流行するために避けることができない。20 世紀には地球規模の危機を引き起こした。その流行は高死亡率や高疾病率を引き起こし、ヘルスケア財政に大きな負担となるであろう。流行は地球規模のものであり、影響を受けない国はほとんどない。特にヘルスケア財政がひっ迫し、一般人口へのヘルスケアが乏しく、栄養状態の悪い発展途上国ではその影響は非常に大きい。流行が始まってからでは流行を最小限に留めるための活動を行うには遅すぎる。この草稿ではインフルエンザ流行時のワクチンや抗ウイルス剤優先使用計画原則やオプションのガイドラインを以下のとおり述べる。

\* ワクチンと抗ウイルス剤の使用のガイドライン

ゴールと優先順位の設定：

ゴールと優先順位の設定には、乏しい供給を割り当てるための物流的、倫理的、道徳的、文化的、合法的な事項への配慮が必要である。それゆえに国家健康機関が公衆衛生を担う他のグループと綿密な協力体制を持つことが不可欠である。国家はゴールや優先順位設定、ワクチンや抗ウイルス剤の供給改善に関するテクニカル・アドバイザー委員会の設立を考慮すべきである。テクニカル委員会はまず限られた資源で理想的に達成できるゴールをリストアップしなければならない。例えば、死亡率・罹患率の削減、社会混乱の制限、ヘルスケアシステムのメンテナンス、社会インフラの保全、経済損失の削減などである。

ゴールを設定時、流行対応時に重要な役割を担う医療人員、救急隊員、リーダー等の優先的保護を考慮することも有用である。しかしゴール設定時には各国で公平かつ不可欠な方法が検討されなければならない。

ワクチンや抗ウイルス剤の供給は乏しいので、同時にすべてのゴール満たすことは難しい。政策決定者などはゴールの優先順位をつけなければならない。優先ゴールを達成する戦略は、流行が広まり、疾病の疫学が明らかになるにつれて強く影響されるであろう。ゴールを定義し優先化するためには病人数（年齢とリスクグループ）やその疾患の社会的・経済的影響（治療の医療資源、治療コスト、生産・社

会機能損失)を含む流行によるインパクト評価を必要とする。そのような評価は流行に関する計画と処置の資源を分配するとき重要である。たとえばインフルエンザ患者の平均コスト(生産損失価値も含む)やワクチンや抗ウイルス剤の分配と投与のコストなどの評価に必要なデータ収集の必要性がある。またインパクトのシナリオや潜在的利益を生む数学的なモデルを利用するのも有用である。そのシナリオでは誰が病気にかかり、何がその患者に起こり、そのインパクトがどのように緩和したかが述べられるべきである。先進国にはそのようなシナリオが少しはあるが、発展途上国には適切なシナリオはまだない。

全国的流行期間におけるワクチン使用に関するガイドライン:

ワクチンはインフルエンザ予防の主要な方法である。流行の初期ではワクチン供給は限定されている。これは流行が予想できず、またワクチンの備蓄が不可能で、その生産も流行ウイルスが確定してからしか開始できないからである。

流行時のワクチンに関する一般的考察は以下の通りである。

- ・ 理想的には十分なワクチンがすべての人々に供給されるべきである。しかし、ワクチン供給は限られているため優先順位を流行前に確立する必要がある。
- ・ 流行と流行の間におけるワクチンの生産と使用について、ワクチン生産と管理のインフラ整備を向上させ、インフルエンザワクチンに精通することが必要である。
- ・ 様々な疫学的シナリオ(次の流行を含む)やワクチン入手に対応する柔軟な戦略が必要である。
- ・ 優先グループの人口統計やサイズを評価すべきである。(職業別やハイリスクグループ別による)
- ・ 流行地域では一人につき2回のワクチン投与が予防のために必要である。国家は2倍のワクチンが必要であるという計画をたてなければならない。
- ・ 国家はあらかじめワクチンの製造方法を確定すべきである。
- ・ 効果的にインフルエンザワクチンを輸送し、その安全性や効力をモニタリングする事前のシステム確立が必要である。

ワクチン供給の確保や優先順位設定のためのガイダンスは次の通りである。

現在のインフルエンザワクチン生産能力は世界人口の5%をカバーするにすぎないためワクチン供給の優先グループの確立が必要である。

- ・ ヘルスケアワーカーを含む必要不可欠な医療サービス供給を維持する。
- ・ 死亡や合併症のハイリスクに面しているグループへのワクチン投与により死亡率と罹患率の予防と削減を目指す。
- ・ 健康成人や子供などの合併症リスク要因のない人々へのワクチン投与により罹患率の予防と削減を目指す。

ハイリスクグループと健康なグループの両グループにおける入院治療や死亡率を削減するために高齢者や重篤な病人への人数以上の大量のワクチンが必要である。最終的な分析では、健康なグループへのワクチン投与はワクチンの適切な供給があるかにより決定される。

全国的流行期間における抗ウイルス剤使用のガイドライン:

一般的考察

- ・ 抗ウイルス剤は、インフルエンザ対策としての予防接種を補助する重要な薬品である。
- ・ 抗ウイルス剤の備蓄を確保し、流行期間中の需要に対して対応する必要がある。
- ・ ワクチンが使用できなくても、抗ウイルス剤は死亡や罹患を下げる有効な手段となりうる。
- ・ 抗ウイルス剤の生体防御は急速で、不活性化したワクチンに対して干渉しない。
- ・ 流行期間中の抗ウイルス剤の使用は、疫学的な解釈を行なう必要がある。
- ・ 流行期間中の抗ウイルス剤の使用は、調査データによって導かれる必要がある。
- ・ 流行期間を操作するための子供への大規模な予防接種は、あまり勧められない。
- ・ 入手可能な薬剤の薬効などの情報は、薬剤を選択する際に利用されるべきである。

その他に抗ウイルス剤の利用できる量により、いろいろなオプションをとることができる。すなわち予防や治療に、ゴールと優先順位に従って使用する。

\* 勧告:

ワクチン:

国家機関、ワクチン製造業者に対する勧告

- ・ ワクチン生産能力を高めるために流行期間と流行期間の間のワクチンの使用を拡大すること。
- ・ 現在、ワクチン生産のない国においてワクチン生産の確立を検討する。
- ・ ワクチンの供給とモニターシステムを確立する。
- ・ 流行時のワクチン供給に関し、医療当局とワクチン製造業者間に国家的また国際的な合意を得る。

- ・ 副作用の可能性のある新ワクチンを使用しての集団予防接種における責任問題に取り組む。
- ・ 新しい技術の導入に伴う相互の責任問題を検討する。
- ・ 新ワクチンや予防接種の新しい法に対し、使用許可や試験の迅速な手順を開発する。

#### 国際的な協力に対する勧告

- ・ 全ての国に対し、ワクチン供給を向上させるために国際的もしくは地域的な連携を支援する。  
(技術供与や共同購入、ワクチン調達に対する資金なども含まれる。)

#### リサーチに関する勧告

- ・ 公共機関は、様々な赤血球凝集サブタイプから準備したワクチンを使用して、様々な種類のワクチンや予防接種の戦略に対する評価を支援すべきである。
- ・ 様々な赤血球凝集サブタイプからの安全で豊富なワクチンウイルスの開発のための遺伝子学の技術の評価する。
- ・ 様々な赤血球凝集サブタイプから試薬のライブラリーを準備する。
- ・ より適切で免疫効果のある新しい予防接種の方法を評価する。(例えば、大量接種に有効な針なし注射など)

#### 抗ウイルス剤：

##### 国家機関に対する勧告

- ・ 国家は抗ウイルス剤利用を確実にする計画の開発を考慮すべきである。
- ・ 流行期間中のワクチン応答として、抗ウイルス剤の在庫確保を考えなければならない。
- ・ 抗ウイルス剤を効率化するために、メカニズムと処方が開発されなければならない。インフルエンザ種に対する抗ウイルス剤感受性についても監視されなければならない。

##### リサーチに関する勧告

- ・ 予防もしくは治療期間と最小投与量
- ・ 抗ウイルス剤の使用がインフルエンザの重篤な合併症である肺炎と入院の減少につながるか。
- ・ M2 阻害剤 (アマンタジン) とノイラミターゼ阻害剤 (オセルタミビル) との効果の比較。
- ・ 選択的にハイリスクな人々に対する副作用と適切な投与量。
- ・ 抗ウイルス剤の投与が弱体化したインフルエンザワクチンへの反応を鈍らせるか。
- ・ 両薬剤の抗ウイルス剤のメカニズムと抵抗性の生物学的評価。
- ・ 抗ウイルス剤と製造物の有効期限。

#### \* 監視：

加盟国は、国および国家間のインフルエンザ監視強化を勧め、強くサポートすべきである。WHO 全世界的インフルエンザのネットワークの強化は、ウイルスの初期危険性の注意喚起に対して重要である。動物のインフルエンザ監視および人間に対する統合的監視は、動物性インフルエンザに晒された人間の危険性に対し重要である。迅速な検査と流行性ウイルスへの特徴付けは、ワクチン製造を促進し、ワクチンと抗ウイルス剤の発明戦略に必要な情報を供給するだろう。

(八田京子、浅井剛、井上順一郎、三木明德、石川雄一)