

**今週の話題：****<黄熱ワクチン>**

**\*背景 - 公衆衛生側面：**黄熱(YF)はアフリカと南アメリカの熱帯地方での蚊(ネッタイシマカ)の伝播によるウイルス性出血熱である。毎年概算 20 万症例と約 3 万人の死亡が見積もられ、その約 90%がアフリカで発生し、都市型、森林型の両型がある。また、YF 発生地域への旅行者に対しても非常に危険度が高い。YF の型は伝播サイクルの差により特徴づけられる。大規模な集団発生となり頻繁に生じる都市型 YF は、人間の居住地の近隣で繁殖するネッタイシマカによって易感染者に感染し、伝播される。森林型 YF は、本来はヒト以外の霊長類のウイルス性風土病であり、特に雨季の終わりおよび乾期の初めに通常最も発生する。ナイジェリアでは、1986-1994 年の間に連続発生した 2 万症例以上(特に小児)があり、主に都市型であった。近年、ボリビアで都市型の再現がみられている。森林型は、毎年ブラジル、ボリビア、コロンビア、エクアドル、ガイアナ、ペルー、トリニダードトバゴとベネズエラで発生し続けている。

**\*病原体と病因学的診断：**黄熱ウイルスはフラビウイルス属の典型である。ウイルスのエンベロープ蛋白は、細胞の屈性、毒性および免疫に重要な役割を果たし、エンベロープ遺伝子の突然変異は、これらの機能を変異するであろう。シーケンス分析に基づいて、野生型 YF ウイルス株は少なくとも 7 つの遺伝子型に分類される(5: アフリカ、2: 南アメリカ)。遺伝子型の変異は、株の間で抗原的な相違を伴わない。したがって 17D ワクチンは、両大陸で全ての YF ウイルス遺伝子型に対して有効である。黄熱ウイルスは、脂質溶剤(エーテル、クロロホルム)、56 °C で 30 分の加温、紫外線により不活性化することができる。感染した蚊に刺されると YF ウイルスは最初にその部位で複製され、局所リンパ節、肝臓、脾臓、骨髄、心筋へ広がるが、脳へは稀である。(つまり、神経向性ではなく内臓向性の親和性をもつ)。

緊急状況では、WHO は、アルボウイルスと出血熱に対する共同センターのネットワークを通じて、伝染した国々への診断援助を組織することができる。

**\*免疫反応：**YF ウイルスに感染すると急激な免疫反応が起こる。IgM 抗体は罹患の第 1 週に出現し、第 2 週にピークになり、次の 1-2 ヶ月間で低下する。防御の主要な仲介役である特異的な中和抗体は第 1 週末に出現し、長期間残存する。中和抗体は、ウイルスのエンベロープ蛋白のエピトープに結合し、宿主の細胞膜へのウイルス付着とウイルスのインターナリゼーションの両方を妨げる。野生型株 YF ウイルスは以降の感染に対し生涯にわたる防御をもたらすが、このウイルスの感染に対する、ヒトの細胞反応に関してはほとんど分かっていない。中和抗体の存在の決定は、YF への免疫に対し唯一役立つ検査である。

**\*臨床像：**感染した蚊に刺された後、潜伏期間はおよそ 3-6 日である。一方これに続き、無症候感染、非特異的疾患、一時的なインフルエンザ様疾患、黄疸を伴う熱性疾患または致命的な出血熱を起こす。疾病発症は概して突然で、発熱、悪寒、倦怠感、頭痛、腰痛、嘔気、および眩暈によって特徴づけられる。相対的な徐脈のみならず結膜と顔面のうっ血が一般的に認められる。黄疸のない患者の平均有熱期間は 3-4 日であり、その後は完治する。しかし、症例のおよそ 15%は、発熱、嘔吐、心窩部痛、黄疸、腎不全および出血発現といった重症型へ進行する。YF ウイルスによる脳炎は非常に稀である。肝腎不全をもつ患者の約 20-50%は、大部分の症例で、発症後 7-10 日後に死亡する。致命率は幼児および高齢者で最も高い。ヒト YF の特異的な病原メカニズムは、完全にははっきりとしないままである。

**\*ワクチン・コントロールに対する正当化：**黄熱病は、熱帯アフリカや南アメリカの大部分での何億もの人々にとって、重大な疾病であり、大きな公衆衛生問題である。さらに、危険エリアへの旅行者も YF 伝染の危険にさらされている。近年、YF 症例数は劇的に増加している。しかし、YF ウイルスに対する特別な抗ウイルス治療薬はなく、ネッタイシマカの制圧は、都市では YF 症例の数を抜本的に減らすのが、ジャングル型伝播の場では実際的ではない。そのため免疫が、YF 予防の唯一の最も効果的な手段である。

**\*黄熱ワクチン：**黄熱 17D ワクチンは、YF に対する唯一の市販ワクチンであり、1927 年にガーナで分離され、弱毒化された野生型 YF ウイルス(Asibi 株)に基づいている。凍結乾燥されたワクチンは、低温流通体系の条件下で、適切な保管が要求される。そして、希釈液で戻したワクチンは氷上において、6 時間以内に使用されなければならない。

**\*有効性：**中和抗体の防御レベル(ログ中和指数: 少なくとも 0.7)は、10 日以内にワクチンを受けた人の 90%で、30 日以内に 99%で認められる。ほとんどの場合、防御は 30-35 年以上続くようである。また、YF ワクチンと他のワクチン間に干渉がないために、YF ワクチンは麻疹、ポリオ(経口ポリオワクチン)、ジフテリア - 破傷風 - 百日咳、B 型肝炎、A 型肝炎、経口コレラおよび経口非腸管ワクチンと同時に実施してよい。その際、注射器と部位は別にする。同時に投与されない時、生ワクチンは YF ワクチン接種の少なくとも 1 ヶ月前か後でなくてはならない。

**\*安全性：**約 4 億の YF ワクチンが、優れた安全性のもと世界中で接種された。しかし、頭痛、筋肉痛、倦怠感および脱力のような軽度の全身反応が、10-30%の頻度で、ワクチン接種後の最初の数日間に認められる。乳児(脳炎)と高齢者(多臓器障害)に、極稀に異常が認められる。

1. 過敏反応：重篤なアレルギー反応の割合(特にアナフィラキシー反応)は、非常に少ない。しかし、卵に不耐性や強いアレルギー反応の既往のある人は禁忌である。
2. ワクチンに関連した神経向性の疾患：1945年以降、証明されたもしくは疑いのあるワクチン接種後脳炎は少なくとも計26症例あり、そのうち16例は7ヶ月以下の乳児であった。うち、24例は、後遺症なしで回復した。3歳児の致死性1症例の脳から得られたワクチン・ウイルスは、ウイルスのエンベロープ遺伝子での突然変異を示し、動物実験でウイルス神経毒を認めた。他の症例がワクチン株の類似の突然変異に起因したかどうかは不明である。
3. ワクチンに関連した内臓向性疾患：1996-2001年に、YF ワクチンに関連した7症例の内臓向性の疾患(6例の死を含む)が発生した。この7症例の慎重な調査は、弱毒ワクチン・ウイルスのゲノム不安定性よりむしろ非定型宿主反応が、重篤な反応を引き起こすことを示唆した。

YF ワクチンの適応：全てのYF 危険地域に住む生後9ヶ月以上の者は、YF ワクチンを受けなければならない。林業や農業の労働者のような最も暴露されやすい人々、過去に集団発生があった村や町に居住する人々に最も優先的に提供されるべきである。YF 伝染地域への移民も同様である。YF の集団発生中は出来るだけ早い段階で大規模な予防接種が実施されるべきである。また、旅行者は、YF 危険地域に到着する少なくとも10日前に予防注射を受けなければならない。

YF ワクチンの禁忌：ワクチンは、6ヶ月未満の乳児に対し禁忌であり、YF ウイルス伝播の危険が高い流行時以外は6-8ヶ月の乳児にも推奨されない。また、重症の卵アレルギーや免疫機能低下(HIVなど)を有する人も禁忌である。理論的根拠により、妊娠中の17D ワクチン投与は推奨されないが、YFV 伝播の危険が非常に高い流行時には予防注射をする場合がある。

\* 新しいワクチンに関する一般的なWHOの見解：大規模な公衆衛生用のワクチンに対して、6つの注文事項(本文参照)がある。

\* 黄熱ワクチンに関するWHOの見解：1988年、UNICEF とアフリカの免疫に関するWHO 技術グループは、YF の危険にさらされた国々は国家の予防接種計画に17D ワクチンを組み込むことを推奨した。しかし、危険性のあるアフリカの国々では、定期的なYF 予防接種の普及率は低いままである。YF 伝染危険地域でYF ワクチンの使用増加を促進させる場合、顕著な安全性と有効性プロフィール、防御の長期持続、17D ワクチンの対費用効果が強調され続けなければならない。しかし最近の稀ではあるが重篤なワクチンに関連する有害事象の最近の報告は、十分に確立されたワクチンでさえ、認可後の慎重な監視が重要であることを強調している。また、適応や禁忌、妊婦やHIV感染者、外国人旅行者、高用量ステロイドまたは抗癌剤服用者に対する考え方も有している(本文参照)。

国際保健規則とWHOの国際予防接種証明書によれば、YF ワクチンの追加免疫は10年ごとに必要であるが、ほとんどが、最初のYF ワクチン接種後の防御持続期間は少なくとも30-35年であり、恐らく生涯続くと考えられている。2003年3月に、WHOはYF 専門家グループと予防接種を一回に制限すべきか否かの検討を行ったが、根拠不十分で現行のままとなった。なお、非常に稀だが潜在的に重篤な副作用があり、旅行者のためのYF ワクチンは厳格な指示の上でのみ投与されなければならない(特に高齢者)。

ワクチンの重大な国際的不足は2000年のギニアでのYSの集団発生との関連を示し、関連する国際機関はアフリカと南アメリカでの集団発生勃発のために保持されるべきYF ワクチンの緊急備蓄を補強することに合意し、600万投与分の備蓄が確保された。しかし、優先的な問題がある。将来のYFの猛烈な集団発生を回避するため、YF ワクチンは小児予防接種接種計画に導入しなければならない。小児予防接種は、YF 伝染危険地域で先制のYF 予防接種キャンペーンと組み合わせ、かつ、都市部ではネットアイシマカに対する制圧計画を増加させるべきである。主に森林型の伝播地域で、ハイリスクグループに属する人々のYF ワクチン接種が強く推奨される。YFはYF 流行国で生じる他の疾病と容易に鑑別されない可能性があり、臨床的に疑わしい症例の迅速な研究所での確定診断が緊急に必要である。WHOは、手順の安全性を改善しサンプルの収集と輸送を単純化に向け、血液採取のために濾紙法の実施拡大を推薦する。

<新しい入手可能なワクチンが、髄膜炎を阻止する - 現在、WHOは基金を懇請>

2003年9月25日、WHOは髄膜炎流行期が始まる前に何百万ものワクチンを購入するための基金募集を発した。毎年、髄膜炎は、時々10万人以上の集団発生となって、サハラ以南のアフリカで大流行する。ワクチン接種はこれらの集団発生に立ち向かう唯一有効な公衆衛生手段である。しかし、2年前にW135株の出現で手頃な価格のワクチンが無く、苦しい状況になった。新しいワクチンがGlaxo Smith Klineにより開発されたが、生産の制約は600万分を購入する資金を数日に見つけださなければならないことを示している。これは迅速な活動を強要する緊急公衆衛生状況である。

\* コンピューターネットワーク上の記者会見：コンピューターネットワーク上の記者会見は、髄膜炎ついて議論するために2003年9月25日にWHOによって開催された。(詳細：Dick Thompson。電話番号：+41 22 791 2684、電子メール thompsond@who.int.)

(坂元真由美、傳秋光、法橋尚宏)