

今週の話題：

＜予防接種による有害事象の世界的監視に関する WHO 会議、2006 年 1 月 9 日－10 日＞

WHO のワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS) は、2005 年 6 月の会議において、国際薬剤監視に関する WHO 共同センターである Uppsala Monitoring Centre (UMC) の活動を承認した。しかし、GACVS は UMC へのワクチンの安全性に関する報告が少なく、ワクチン安全性監視の限界を示した。そこで GACVS は、WHO が世界的規模でのワクチン安全性に関する情報の報告と分析を向上させるための手段を討議する国際的専門家による徹底した会議を召集するよう奨励した。国の医薬品安全対策センターの 2005 年 9 月年次会議への参加者は、この発議を支持し、この会議中審議されるべき多くの問題を提唱した。2006 年 1 月 9－10 日ジュネーブでの会議では、とりわけ、患者の安全性のより大きな政治的関心状況、予防接種計画でのワクチン接種とワクチン安全性の関連性への高まる認識、公衆衛生計画への医薬品安全対策の重要性、予防接種後の有害事象の監視グループと国家レベルでの薬剤副作用監視グループとの共同が多く、状況において最適でないということの認識などを強調した。

会議は、WHO の各局が中心となり、WHO の専門家、選ばれた国の医薬品安全対策の代表者、薬物規制当局、予防接種とワクチン安全性の専門家、Brighton Collaboration のメンバー、製薬会社代表、GACVS が共同して活動を開始した。

会議の全体的な目標は、予防接種による有害事象について最新の状況を明らかにし、質の高い世界規模の監視システムを構築することを提言することであった。

現在、192 の加盟国の 35%、および 165 の非工業国の 25%に、予防接種後の有害事象を監視するための適切に機能しているシステムがある。ワクチンの安全性確保のための最新情報を入手するために、WHO のワーキンググループである国際医科学機構評議会 (CIOMS) や国際医薬品監視局およびブライトンコラボレーションの共同活動により、監視ネットワークを整備し、世界規模でのモニタリング態勢を導入した。

予防接種の有害事象を調査する場合、1 国において大学関係者や公的機関などの複数系列が混在するなど、共同した活動やデータ共有の必要性についての認識が欠如していることがある。予防接種の有害事象については更に豊富な情報が必要となるため、情報共有に対する認識を是認する必要がある。会議では、UMC のデータベースを基に、予防接種による有害反応と医薬品有害事象情報の両者を報告し、比較する形が提示された。

* 主な勧告：

・ 予防接種に関連した有害事象の UMC への報告の改善：

(i) 各国は、国の監視医薬品安全対策センターを通じて予防接種後の有害事象を報告することを奨励する。(ii) 国家が予防接種後の有害事象と他の薬剤副作用を報告するために分離したシステムを維持することが必要であれば、予防接種に関連した有害事象に対する監視センターが UMC の追加の報告センターとして奨励されるかもしれない。(iii) 予防接種に関連した有害事象に対する監視センターのような国の医薬品の安全対策センターが無いところでは、UMC に報告書を送るよう構築されるべきである。このような状況下で、国は薬剤安全性の報告のすべての面をカバーするよう監視を拡大することが奨励される。(iv) 予防接種に関連した有害事象を報告する決定因子を探求するために更なる活動が必要とされる。

・ 情報の強化および報告と分析の方法：

(i) Vigibase online (薬剤副作用を報告するための web データベースサービス) は、国が予防接種に関連した有害事象の報告を向上させるために利用可能にするべきである。(ii) ワクチンに関連した報告は、国の医薬品安全対策センター (国内データ) と UMC (世界規模のデータ) で確認されるべきである。(iii) ワクチンの安全性の監視で使用させる専門用語を更に発展させ、一致させる。特にブライトンコラボレーション症例定義の使用が、CIOMS のガイダンスと同様に奨励されるべきである。(iv) 質の低い報告であっても、将来の分析の発展と他の分析方法の開発を待ち、データベースから除外しない。(v) シグナル探知方法はワクチンに対して明確に開発される必要がある。(vi) UMC 調査委員会はワクチンの安全性に関するより多くの専門家を導入すべきである。(vii) 合同訓練活動が予防接種後の有害事象や薬剤副作用を監視する人々に対し、医薬品安全対策および予防接種後の有害事象世界的な訓練ネットワークのコースに対する奨励されるべきである。(viii) ATC 分類システムは結合、多糖類・無細胞・全細胞・単価ワクチン・多価ワクチンの型を区別できるようになるべきである。ワーキンググループはこれらの問題に取り組むようにまとめるべきである。

・ 支持と共同の改善

(i) ワクチン安全性の監視に関する文書はさらに改善され、各国に提供されるべきである。(ii) GACVS および WHO の医薬品安全性に関する会議に関する薬剤とワクチンの専門家の合同任命が維持され、可能であれば拡大されること。(iii) UMC と他の国際ワクチン安全性グループ間の共同を構築するための段階が取られるべきである

<ベトナムにおける新生児破傷風の排除の確認>

新生児破傷風 (NT) 排除は世界的な目標である。排除は、国内の全地区で生児出産 1,000 人に対して 1 症例未満であると定義されている。ベトナム保健省 (MOH) は 2005 年 12 月から 2006 年 1 月の間、WHO と UNICEF との共同により、NT が排除されたかどうか調査した。調査は NT の危険度が他地域よりも高い 3 地域で行われた。

* 背景 :

NT の発生率は、リスクの感染リスクの高い地域で補足的な予防接種活動 (SIAs) が実施されてから、近年確実に減少している。ベトナムでは、NT 監視にはゼロの報告、新生児死亡の調査、地区レベルでの NT の発症例監視も含まれている。

ベトナムでは、国の破傷風トキソイド (TT) 予防接種計画は、WHO が推奨している間隔で、すべての妊婦が接種されることを規定している。一部地域では 15 歳から 35 歳までの妊娠していない女性にも接種する。1995 年以降、少なくとも 2 回の TT 投与 (TT2+) を 80% 以上の妊婦が実施し、最近の報告では 90% 以上と言われている。また、国内では、出産に際して母親の免疫状態をチェックすることで子供に対するジフテリア・破傷風・百日咳の予防接種の状況を定期的にモニターしている。2004 年には、新生児の 88% が破傷風から保護されていると確認されている。

その後も予防接種活動を充実させた。2002 年には全妊婦の 70% が少なくとも 1 回の妊産婦検診会に参加した。同年、出産の 85% は訓練された医療従事者によって行われ、79% は保健医療施設での出産であった。しかし、全国規模で見ると、いまだサービスを受けていない人が存在しており、それらの地域に対して破傷風から保護するために、1993 年から TT による SIAs が実施された。1400 万人から 400 万人の女性をターゲットとしてこの方法が年 1 回行われた。最初は、出産適齢女性 (CBAW: 15 歳から 35 歳) に実施されたが、その後、15 歳と 16 歳の年齢層にのみ実施するようになった。1993 年から 2004 年までの 12 年間で TT の少なくとも 2 回の投与対象となる女性 2770 万人の 93% に対して実施した。2002 年から 2005 年にかけて破傷風危険地域に対して新生児及び母親の破傷風を排除する計画がなされ、UNICEF により 71 地区に対して SIAs の TT を 3 回実施した。表 1 に SIAs についてのまとめを記す。

表 1 UNICEF 支援による破傷風トキソイド (TT) を接種する補足的な予防接種活動 (SIAs) の要約 (ベトナム、2002-2005)

SIAs の年	対象とされた地区数	対象とされた年齢群	対象とされた女性の数	TT を 3 回接種した女性の割合 (%)
2002-2003	23	15-35	179 249	73
2003-2004	20	15-35	146 609	100
2004-2005	28	15-35	191 789	92

ベトナムにおける日常業務としての SIAs と追加して行われた免疫活動の結果、NT の症例数減少と清潔な分娩数の評価が行われた。

* 方法

MOH、WHO、UNICEF の代表者により、各地域のデータを分析し、NT 排除を分析するための体制が整備された。単一の指標に基づいたデータによる報告は信頼性が低いため、必要とされる指標は NT の危険因子の増加についての見込みを反映するように多くの可能性を考慮して選んだ。2002 年から 2004 年の間の指標は、NT 発生率、監視の質の評価 (全国レベルと地域レベルでの新生児死亡数の割合の比較)、妊婦の TT2 接種率と SIAs 施行時の TT3 の実施状況についてであった。評価データは表計算ソフトにより地区ごとにまとめられた。全 667 地区についてはスコアリングシステムを用いて次の 4 つの基準により割り当てた。① 3 年間連続して NT 発症率が生児出産 1000 人に対して 0.1 人以上、② 2004 年において質の低い監視システムまたは不明な監視システムの存在、③ 年度内 TT2 接種率が 70% 以下またはデータなし、④ SIAs による TT3 が 80% 以下 (SIA による TT3 が 70% 以下であれば 2 点とみなす。)

表 2: 接種率の最も悪い 7 地区、NT 評価システムを使用した調査、ベトナム、2002-2004 年 (WER 参照)

接種率の最も悪い 7 地区 (5 地区が 6 点、2 地区が 5 点) のうち、SIAs の TT 接種率が低く報告されていた BaoYen、BaoThang、PhuocLong の 3 地区については細部調査を実施した。細部調査は、WHO の基準に従い、集団サンプルにおける地区質的保証を用いた。調査では NT による死亡率が最近 12 ヶ月に 1/1000 よりも少ないかどうかを評価するものである。調査のために作られたアンケートは、他国で実施された

同様の調査のために WHO によって推薦されたものに基づき、質問事項、フローチャート、インフォームドコンセントが記載されていた。質問事項には、世帯人数、最近 12 ヶ月間の妊娠歴、妊娠後期における流産または死産、出産場所、出産時付添人、新生児死亡の情報、最初の 5CBAW における TT 免疫状態であった。調査は 2005 年 12 月 27 日から 2006 年 1 月 2 日まで 3 地区で実施した。

* 結果 :

全 5782 世帯を訪問した。世帯あたり 4.5 人が居住し、居住者合計は 26,091 名であった。調査期間中の出生数は 937 人であり 1,000 人あたり 35.9 人の粗出生率であった。937 人中の男子は 472 人 (50.4%) であった。死亡した子供は 5 人であったが、そのうち 3 名は新生児であった (新生児死亡率 3.2/1,000)。新生児破傷風による死亡は確認されなかった。9 人の死産と 3 例の妊娠後期流産 (1,000 中 9.6 人) が記録された。出産の 83% (299/360) の人がヘルスワーカーによる援助を受けており、74% にあたる 268 人は保健医療施設を利用していた。詳細は表 3 を参照。妊娠適齢期 (15-35 歳) の母親の TT 破傷風予防接種と CBAW は表 4 のとおり。出産をした人のうちの 90% が TT2 による予防接種を受けており、そのうち CBAW の 75% が TT2+ を接種していた。

表 3 : Bao Thang、Bao Yen および Phuoc Long 地区の 973 の生児出産の特徴、ベトナム、2005 年 12 月 27 日-2006 年 1 月 2 日、表 4 : 生児出産可能な母親および妊娠適齢期の女性の間の破傷風トキソイドの推定接種率、Bao Thang、Bao Yen および Phuoc Long 地区、ベトナム、2005 年 12 月 27 日-2006 年 1 月 2 日 (WER 参照)

* 編集ノート :

新生児が NT の高い危険因子に暴露されていると考えられたベトナムのある地域を選択して調査が実施された。NT を原因とする新生児死亡が調査時にはなかったため、NT は既に排除されているという仮説を支持するものであった。

調査では、3 地区が選択され、TT2 接種の母親が 2004 年で平均 70.2% であったのに比べ、今回は 90% と増加していた。その要因は予防接種活動 (SIAs) による追加投与によるものであると思われる。また 83% がヘルスワーカーによる分娩支援を受けていた。これらのデータは新生児破傷風が無くなったとする主張を明確に支持している。

2000 年に WHO が行ったベトナムにおける新生児死亡率の調査 (15/1,000) と比較すると、今回の調査 (3.2/1,000) は低い結果となった。NT による死亡はしばしば新生児死亡より低い割合で見積もられるが、その理由はいまだ不明である。アフリカのエリトリアで類似した調査が行われ、新生児死亡率は低く、死産や妊娠後期での流産が予想よりも高い結果となったが、新生児死亡を後期流産や死産として報告されていたのではないかと推察される。このことは今回のベトナムの研究においては確認されていない。2000 年に WHO が行った報告 (死産 24/1,000) に比べて、死産率が 9.5% であり、妊娠後期も同様に低く報告されているため新生児死亡を妊娠後期の流産や死産として報告したことはありそうもない。新生児死亡率が低い他の理由として、出産を伴う世帯の選択時点での偏りや、不適切な質問、それに新生児を死亡させた母親がそのことを語ることに抵抗を示したことも影響されると考えられる。残念ながら新生児の死亡に関して正確な情報は得ることができない。

予想よりも低い新生児死亡率が示されるという問題は、NT 発生率を調査する他の研究でも発生している。ベトナムにおいて 1989 年に実施された調査は、3 地区の新生児死亡率が 7.6/1,000 であった。そのうち 40% が新生児破傷風に帰するものであり、非破傷風死亡率は 4.6/1,000 であった。

ベトナムにおける母親と新生児破傷風予防の 10 年計画の開発は、すでに高いレベルにあり、CBAW の TT 対策により学齢期の子供の破傷風・ジフテリアの抗体を高く維持することに努めている。特に十分なサービスを受けていない地区において衛生的な分娩を高率に維持すべきである。今後は予防接種の監視のさらなる改良により、適切な対象者の選定に貢献できるだろう。

(田邊浩文、長尾徹、宇賀昭二)