

今週の話題：

＜全世界の乳幼児ワクチン接種を通じた B 型肝炎予防の進展：中国、1997-2006 年＞

B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染は中国における疾病および死亡の主な原因である。

人口の約 60% に HBV 感染の既往があり、中国の 9.8% の人々は慢性的に感染しており肝疾患による早期死亡の危険にさらされている。毎年中国では約 263000 人が B 型肝炎由来の肝臓または肝硬変によって死亡すると予測され、それは全世界における B 型肝炎による死亡の 37-50% を占める。B 型肝炎感染は乳幼児期または早期小児期の間に最も起こりやすく、感染が最も慢性化しやすい時期なので、生後間もない新生児に対してワクチン接種をすることは慢性感染の予防の中心となる戦略である。

本報告では、幼児に対する B 型肝炎 (HepB) ワクチン接種率の増加と生後直後の投与 (生後 24 時間以内) の、1997 年から 2006 年の中国における進展を報告している。全国調査により測定された乳幼児に対する出生直後接種率とワクチン接種完了率は、1997 年生まれの小児よりも 2003 年生まれの小児のほうが大幅に高かった。出生直後の接種は 29.1% から 75.8% に、Hep B 種のワクチン接種完了率も 70.7% から 89.8% に増加した。さらに、西部および中部地方に住む経済的に恵まれない人々が、中国 GAVI 同盟 (Global Alliance for Vaccines) のプロジェクトの対象となり、生後直後接種率は 2004 年の 64% から 2006 年は 81% に増加し、Hep B のワクチン接種完了率は 2001 年の 52% から 2006 年は 92% に増加したと報告された。中国は 2010 年までに 5 歳未満児の慢性 HBV 感染率を 1% 以下に減少させるという目標を立てている。この目標達成には、貧困地域におけるワクチン接種率の上昇と、家庭内で出産した場合も 24 時間以内にワクチン接種を確実にさせるという公約を持続させることが必要であろう。

* B 型肝炎予防接種計画：

HepB は 1992 年に初めて中国の乳幼児予防接種で定期的に使用するよう推奨された。初回の投与は生後 24 時間以内、続いての投与は生後 1 ヶ月および 6 ヶ月とされていた。しかし、ワクチンが高価で 2002 年まではワクチン購入、接種にかかる費用を地域の保健所が親に請求していたため、乳幼児予防接種は主として東部の経済的に豊かな大都市で行われた。

2002 年初頭、幼児の HepB 予防接種は中国予防接種計画に加えられた。同じく 2002 年、中国保健省は国内の貧困地域でも Hep B 予防接種を確実に接種可能にするため、GAVI 同盟と共にプロジェクトを開始した。5 ヶ年中国・GAVI プロジェクトでは、無料で HepB 予防接種を実施し、これは毎年 12 の西部の省および政府指定の 10 の中部の省である『貧困地域』で生まれる約 560 万人の子どもを対象としている。約 36% の中国の子どもがこれらの地域に居住している。2005 年、新しいワクチン接種規定において、Hep B を含むワクチン接種にかかる全ての利用者負担制度を廃止した。

Hep B ワクチンの 3 回接種 (HepB3) および生後直後投与の接種率を調査して、ワクチン接種率のレベルに関して出生した省、場所 (例えば、病院と家庭) の影響を見るために、1999 年、2004 年に中国保健省が実施した全国調査データが再検討された。1999 年と 2004 年に、その調査期間に生まれた子供に対するワクチン接種状態の戸別訪問調査中に親にインタビューを行った。各省の調査世帯は確立比例抽出法によって抽出した。1999 年の調査では、各省は 4 つの経済層に区別され、標本抽出は経済層毎に実施された。31 省の 2173 郡において、1997 年に生まれた 25878 名の子供の親にインタビューが行われた。2004 年の調査では、各省から少なくとも 3 郡は含むようにして全国から 273 郡が無作為に選択され、標本抽出は各郡毎に実施された。2001-2003 年の間に生まれた子ども 171188 人の親にインタビューが行われた。2 つの調査で、HepB3 および生後直後の接種を受けた子どもの数をそれぞれ分けて追跡した。

中国・GAVI プロジェクトの効果の詳細を分析するために、2001-2006 年を通して予防接種報告システムの定期的なデータを再分析した。この国内報告システムでは、対象である子どもの数と、定期的なワクチンを接種している子どもの数が、予防接種を実施している各施設により収集され、省および全国の予防接種計画に報告された。ジフテリア・百日咳・破傷風 (DTP) 混合ワクチン接種人口が、ワクチン定期接種を必要とする子供の人口の局所的評価に最も確かな指標であることにより、HepB3 と生後直後接種の接種率は、DTP 混合ワクチン接種対象人口に対する Hep B 接種人口の比率で示された。2004 年まで、保健省が生後直後 HepB 接種における生後経過時間の報告収集を行っていなかったため、生後直後接種については 2004 年から 2006 年を通じた解析しか行われなかった。

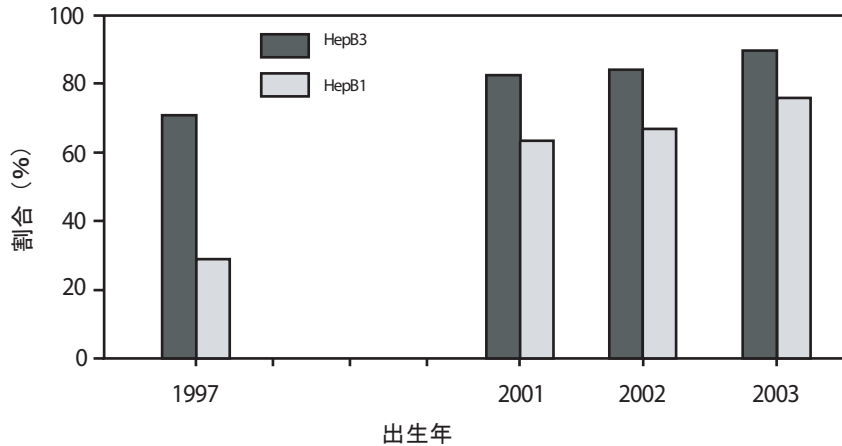
* 全国ワクチン接種率調査：

全国ワクチン接種率についての 2 調査の比較では HepB3 の接種率は全体的に大幅に増加したと評価された：1997 年生まれの子供は 70.7%、2003 年は 89.8% であった (図 1)。同様に Hep B 生後直後接種率も増加した：1997 年生まれの子供が 29.1%、2003 年は 75.8% であった (図 1)。1997-2003 年に、DTP3 の接種率は全国で 93% と安定した数字を保っていた。Hep B および DTP3 の接種率における差は 1997 年の 20% から 2003 年の 3% まで減少した。

2004 年調査では、中部の省 (HepB3 : 91.8%、出生時接種 : 72.7%)、東部の省 (Hep B3 : 94.1%、出生時接種 : 81.9%) と比較して西部の省の接種率は大幅に低いと評価された (HepB3 : 68.0%、出生時接種 : 49.5%) (図 2)。2001-2003 年に、家庭内出産児に対する生後直後接種率は院内出産の半分以下であっ

た。2004 年生まれの子供で、小規模な町の病院施設での出生時接種率は郡、省、国立病院のわずか 3 分の 2 であった。図 2 : HepB3 と HepB の生後 24 時間以内の接種 (HepB1)、地域別、中国、2001-203 年 (WER 参照)

図 1 : HepB3 の乳幼児接種率と HepB の生後 24 時間以内接種、出生年別、中国、1997 年と 2001-2003 年



* 中国・GAVI プロジェクト :

2003-2006 年に、HepB3、出生時接種の接種率はプロジェクトの対象となった 12 の西部の省と 10 の中部の省で増加した。2006 年は、DTP3 接種に対する HepB3 の接種率は 92% であった。1 回目の DTP 接種に対する生後直後接種率は 81% であった (図 3)。2003-2006 年に、プロジェクトに指定された郡に居住する約 1540 万人の子供が Hep B3 を受け、147 万の慢性 HBV 感染および 26 万 5000 の慢性感染が原因の将来的死亡を予防した。 図 3 : HepB3 と DTP3 の乳幼児ワクチン接種率の比較と生後 24 時間以内の HepB1 と初回の DTP1 接種率の比較、出生年別、中国・GAVI が資金を提供した省と郡、中国、2001-2006 年 (WER 参照)

* 考察 :

中国は全国民に対して Hep B ワクチンを適時に子供に接種し、貧困地域と豊かな地域間の格差を減少させることに大いなる進展を遂げてきた。中国・GAVI プロジェクトの支援はワクチン接種率を向上させ、子供の HBV 慢性感染予防の手助けとなった。2003-2006 年に、プロジェクトの対象の省に住む約 150 万人、全国では 420 万人の子供が Hep B ワクチンを受けた。2002 年から、中国全土に及ぶ Hep B ワクチン接種の実施では特に生後接種に焦点をあてている。生後接種率増加に向けた取り組みは以下である。

- ・病院内での出産率を増加させること。
- ・病院および小規模施設におけるワクチン確保率を改善すること。
- ・分娩における協力 (母子保健プログラムと産科プログラムのような) および病院と地域の保健センター間の予防接種サービスに関わる協力 (例えば、予防接種プログラムと小児科領域など) を確立させること。
- ・提供側と親側の間で生後予防接種の重要性を認識させること。
- ・小規模な町村の保健労働者の養成、監督、管理の強化。
- ・ワクチン供給のために村の医師に政府交付金を支給すること。

地域、出産場所の違いによるワクチン接種率の格差は存続している。GAVI プロジェクトの活動にもかかわらず、1997-2006 年に、東部の省の子供は西部および中部の省と比較して接種率が大幅に高く、同様に病院で生まれた子供の接種率は家庭で生まれた場合より高かった。収入水準は中国東部の省で最も高く、西部の省で最も低い状態が続いている。東部の省の居住者は、一般に出産に関わる病院でのケアを含む健康管理の費用にあてる財力を持っている。病院で生まれた子供は大概予防接種を受ける機会があり、出生後 24 時間以内の接種も可能である。中国西部では、子供は人里離れた山地に居住する傾向があり、病院での分娩や予防接種を受けることが困難である。中国保健省は国中で保健施設の産科領域を拡大・改善させ、病院内出産には奨励金を支給することによって全国的に病院内出産を増加させる計画も実行している。

中国での慢性 HBV 感染予防は感染による疾病負担の減少を目的とした国際的発言権のために不可欠である。1992 年、世界保健総会は WHO 参加国に対して、実現可能な国家的予防接種計画に Hep B を含むコスト効率のよい新ワクチンを組み込むように呼びかけ WHA45. 17 を議決した。同じ年に、WHO は全世界の子供の定期予防接種計画に HepB ワクチンを組み込むように推奨した。2000-2006 年に、GAVI 同盟が 51 の発展途上国 (一人当たり国民総所得 1000 ドル以下) の加盟国に Hep B 普及支援を行ったところ、諸国は各々の計画に Hep B ワクチンを組み入れることで明らかな進展をみせた。

2005 年以降、192 の WHO 加盟国のうち 154 ヶ国 (80%) が Hep B ワクチンを乳幼児定期予防接種計画に組み入れたと報告した。WHO 地域の 2005 年接種率は様々であるが (東南アジア 27%、アフリカ 39%、東地中海 74%、ヨーロッパ 76%、アメリカ 85%、西太平洋 87%)、全体としての HepB3 の接種率は 2001 年の 32% から 2005 年には 55% に増加した。出生時 HepB ワクチン導入及び接種率の進歩により、各国および WHO 地域は HBV 感染排除の目標を導入した。WHO の西太平洋地域は 5 歳以下の子供の HBV 感染を 2012 年までに 2% 以下に減らすことを委任された。

中国の HepB ワクチン接種率および出生後接種率の進歩にも関わらず、2010 年までに 5 歳未満の子供の HBV 慢性感染を 1%以下到達させるという課題は存続する。この目標達成には Hep B3 の接種率を DTP3 の接種率と同率まで引き上げ、全地域で出生後接種率を 90%まで上げることが必要である。最も大きな課題は子供が家庭で生まれた場合の生後接種を増加させることである。全体で、3 省 (Guizhou、Tibet、Yunnan) と中国・GAVI プロジェクト地域の 42%では未だ出生後接種率は 75%以下であり、介入の必要性が最も大きい。病院で生まれた子供に対する出生後接種率は現在 95%を超えるが、低体重児および医学的に不安定な状態で生まれた場合などでも出生後接種時期を遅らせないといった誤った禁忌を起ささないという保証が必要とされている。また、家庭内出産において同様の検討が必要である。これらの進歩により、中国での B 型肝炎による負担を大幅に減らすことができるに違いない。

<野生型風疹ウイルスの標準命名法の最新情報>

* 導入 :

風疹ウイルスにおけるウイルス学的監視は風疹撲滅に向けた進歩の追跡、症例分類の補助、感染経路の立証に利用される。2004 年、WHO の全世界的な麻疹および風疹研究所ネットワークの代表が、野生型風疹ウイルスの標準命名法を決定するために集まった。そこでは 7 つの認識遺伝子型と 3 つの暫定的な野生型風疹ウイルスの遺伝子型が発表された。

現在ではさらに細分化され、9 つの認識遺伝子型 (1B、1C、1D、1E、1F、1G、2A、2B、2C) および 4 つの暫定遺伝子型 (1a、1h、1i、1j) で表されている (表 1)。その順番はクレード 1、および 2 として指定された関連するウイルスグループを示している。そして暫定的遺伝子型を表す小文字を用いてクレード範囲内の遺伝子グループを示している。

* 系統発生的解析の標準データにおける移り変わり :

認識遺伝子型のための参照ウイルスがリスト化され、ウイルスの構造タンパク質をコードする 3192 ヌクレオチドシーケンス用の新規採用ナンバーが表 1 に示されている。さらに暫定遺伝子型のための候補参照ウイルスおよび少なくとも 739 ヌクレオチド以上のシーケンス用に加えられたナンバーが各ウイルスにリスト化されている。

* 新暫定遺伝子型および現状の移り変わり :

・1G、1h、1i : 遺伝子型 1g に属する多くのウイルスは 2004-2006 年に同定された。それらのウイルスからの新しいシーケンス情報に基づき、3 つの異なるサブグループとサブグループ 1 の遠い親戚である 1 つのウイルスがイスラエルから同定された。最初のサブグループはアフリカおよびヨーロッパの系統から成っており、遺伝子型 1G にアップグレードされた (図 1)。同一遺伝子型は 3 つの参照ウイルス間で 1.7-3.4%異なり、同一クレードは 3.6-6.7%異なる。

アジアとヨーロッパ系統から成る 2 つめのサブグループは暫定遺伝子型を与えられた (1h)。1 の候補参照ウイルスからの 3192 ヌクレオチドシーケンスが得られて (AM258953)、2 つめの候補参照ウイルス (DQ454161) から 3192 ヌクレオチドが得られることが見込まれている。1h のクレード内の違いは 1G の参照系統のそれと似ている (3.9-6.6%)。

3 つめのサブグループは 1986-1994 年にヨーロッパ諸国からの系統からなり、暫定遺伝子型 1 とされた。この暫定遺伝子型は新遺伝子型を含む分岐パターンを示す。参照ウイルスは 1h または 1i には利用できないので、両遺伝子型は暫定として区別される。

・1j : 2001-2004 年に日本で分離された計 17 の新ウイルスが 2005 年に行われた第 3 回世界的研究ネットワークで報告された。その会議で報告された系統発生的分析では 1D に関連しているが、区別できる新暫定遺伝子型を含む分岐パターンを示した。この暫定遺伝子型内に構成される新規の日本のウイルスが報告されている。この新暫定遺伝子型は日本に限定されるものではない。1j ウイルスは 2002 年にフィリピンからアメリカに渡った。表 1 は 1j の 2 の候補参照系統を示す。

・2C : 2C 遺伝子型の 4 種のウイルスはロシア連邦で発見された。全部で 2 つのウイルスは完全にシーケンスされた。(表 1) その 2 つのウイルスの 3192 ヌクレオチドシーケンスは参照ウイルスの基準を満たす。そして、この遺伝子型は遺伝子型 2C と認識されようとしている。

* その他の遺伝子型 :

・2B : 野生型風疹ウイルスの標準命名法が採用されたとき、遺伝子型 2B に適用できる 10 の配列が有意な多様性を示した (遺伝子型内参照ウイルス多様性 : 4.9%)。この遺伝子型の更に細かい多様性は提言されなかった。2B のシーケンス数は伸びてきているが多くは推奨される 739 ヌクレオチドよりも短い。

・1a : 暫定遺伝子型 1a は高度な多様性があり、このウイルスグループの歴史的な重要性のために一部において暫定遺伝子型として指定された (例えば RA27/3 ワクチン系列はこの遺伝子型に属する)。ワクチンウイルスは野生型ではないが、ワクチンウイルスが迅速に同定されるために参照配列として含んでいる。この暫定遺伝子型のウイルスは 2004 年から発見され、遺伝子型 1a は暫定性を保っている。この遺伝子型の参照ウイルスがしばしば多彩なグループ内で集落となるが、そのグループが他の遺伝子型とは

異なるという点は特筆すべきことである。(図1)

・1B および 1D: 認識された遺伝子型 (1B および 1D) の 2 番目の参照ウイルスのための 3192 ヌクレオチドシーケンスは多くのコンピュータにおける系統発生解析プログラムの 80%信頼基準を満たしていない。これらの遺伝子型用に加えられた 3192 ヌクレオチドシーケンスが用いられる。両遺伝子型は分子疫学において使われてきており、遺伝子型は保持し続けられている。

* データ報告:

風疹ウイルスの世界的データベースは研究ネットワーク中において遺伝情報の適時なシェアが可能であることが確立されている。そのデータによって集団感染が地域固有の流通か外来種によるものかを国内および地域の調査プログラムが決定付ける際や、異なる遺伝子型の風疹ウイルス流通の世界的分布図作成に手助けとなる。研究所は毎月、WHO の報告を通じて風疹ウイルスの遺伝情報を報告するように推奨されている。

図1: 表1でリストされた、739 ヌクレオチド (8731-9469) 風疹ウイルス参照シーケンスの系統樹、表1: 野生型風疹ウイルスの遺伝子解析に使用される参照株、2007年 (WER 参照)

<アフリカの改良された髄膜炎ワクチンは最終目標へ>

2007年6月8日、髄膜炎ワクチンプロジェクト (MVP) は、西アフリカの子供に向けた髄膜炎ワクチンの性能に関して新データを公開した。WHO と米国のシアトルにある PATH は A 型リン菌に対する新ワクチンを作り出すためにワクチン生産者、SILL と提携している。彼らの予備研究の結果、第2相ワクチン試験ではついに 21 のサハラ以南のアフリカ諸国として知られている『髄膜炎ベルト』における流行を頭打ちにしたということを明らかにした。ワクチンは A 型リン菌による感染を防御すること、集団免疫やワクチン接種していない全人口に対して予防を拡大させることが期待されている。ワクチンが公衆衛生の武器となれば、アフリカにおける 100 年以上続いたリン菌感染症の根絶が期待できるだろう。

ガンビア・マリの 12-23 ヶ月齢の子供に実施された試験により、このワクチンが安全かつ産生される抗体価はポリサッカライドによるワクチンに比べて 20 倍も高いことが示された。このことは、A 型リン菌の感染防御が数年に渡って持続するというを意味している。この重要な研究は何千もの子供や青少年の生命が予防接種により守られ、拡大している疾患被害や社会経済的混乱を防げるという希望を与えている。

A 型リン菌ワクチンを広く使用すれば根絶は今後数年で可能となりそうである。1-29 歳であれば、1 回の予防接種で防御されるだろう。大規模な予防接種を行えば集団免疫を生み出し、最終的に根絶が期待できる。

第2相臨床試験の予備試験の結果、SILL と MVP は大規模予防接種の一番の対象である 2-29 歳の人々に対してフェイズ 2/3 試験を開始するだろう。試験はガンビア・マリと少なくとも一つのアフリカの国で実施されるだろう。追加臨床試験はこの夏にインドで計画されている。インドは世界中の貧困な国々のために安全かつ効果的で手ごろな価格のワクチン開発に専念している。新複合ワクチンは幼い子供にとって安全であり、免疫学的にポリサッカライドワクチンよりも優れている。

複合ワクチンは蛋白と共にリン菌の糖成分を含み、免疫細胞を活性化する。するとこれらの細胞はリン菌にたいする抗体を産生し、個体を感染から防御する。CVD-Mail は調査に参加した家庭のうち、いくらかの家庭は髄膜炎菌感染により家族を失っていることを報告した。

Bamako には臨床研究と新規ワクチン開発のサポートが多く存在する。ムンバイにある研究機関である iGATE Clinical Reserch International はデータマネージングサービスを提供している。

未来への展望は壮大である。第2相を成功させ、さらに資金が確保されれば翌年には、将来的にワクチンが国家規模で行われるであろう感染流行地域において 1-29 歳の住民に対してデモとしての予防接種が行われるだろう。すべてがうまくいけば、1 単位あたり US40 セントの新ワクチンが 2、3 年以内にはアフリカで実用化されるだろう。

髄膜炎はたとえ抗体投与をしても最低 10%の患者は死亡し、20%の患者には知的障害、難聴、てんかんもしくは下肢切断に至るネクロシスなどの後遺症を残す。

最も強力なグループは髄膜炎球菌 A、B、C、Y そして W135 である。グループ A、B、C が世界中の大多数を占める一方で、グループ A はアフリカで爆発的な感染を 8-10 年周期で引き起こす。東部のセネガル、ガンビアから西部のエチオピアに渡るこの流行発生地帯は「髄膜炎ベルト」として知られ 4 億 3000 万人が危険にさらされる。これまでに最大の感染流行は 1996-1997 年期の流行で 25 万を超える感染者が発生し、25000 人が死亡した。

近年アフリカは比較的感染流行は治まっていたが、昨年 41526 例、今年の 1 月 1 日-5 月 6 日までに 47925 例の患者が発生して、サハラ以南のアフリカに新たな感染流行が始まったのではないかと危惧されている。

(木村まどか、塩谷英之、田村由美)