

今週の話題：

＜ワクチン安全性に関する世界諮問委員会、2007年12月12-13日＞

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会(GACVS)は、2007年12月12-13日に、ジュネーブ(スイス)において第17回会議を開催した。委員会では、各ワクチンに特異的な問題と一般の問題が議論された。また、ワクチンに特異的な問題に関しては、現行ワクチンだけでなく新型ワクチンや開発段階のワクチンについても議論された。

## \* 一般の問題：

## ・ギラン・バレー症候群と予防接種：

ギラン・バレー症候群(GBS)は原因不明の急性末梢神経疾患である(罹患率は毎年人口10万対1-2人)が、一部は*Campylobacter jejuni*などの感染後に発病することより(感染例3千例に1例がGBSを発症)、自己免疫反応によると考えられている。また、GBSはワクチン接種時にもみられ、アジアやラテンアメリカ諸国では一部のGBS(急性運動軸索性ニューロパチー(AMAN))で抗自己ガングリオシド抗体が見られるが、欧米やヨーロッパでは関与するT細胞や抗体は発見されていない。

GBS症例に関しては、インフルエンザ、破傷風、3種混合ワクチンなど各ワクチンとの因果関係が指摘されているが、その因果関係は不明である。研究には、GBS発症率の大規模な調査が必要である。1例毎の血清サンプルの収集は、病気の型の違いや、ワクチンとの関連性の理解に役立つと思われる。これらの研究は、パンデミック時またはパンデミック前のインフルエンザワクチンに関連して起こる神経学的なワクチン接種投与後有害事象(AEFIs)を調査する際にも特に有益である。

## ・免疫不全者における予防接種の安全性：

免疫応答が低下している免疫不全者では、ワクチンの効力が低く、ワクチン投与後の有害事象(AEFI)の危険性が高い可能性がある。それぞれの状況に応じた最新の助言を提供する事の重要性を認識し、GACVSは既存のエビデンスの再調査に着手するとともに、作業団にこの事項の監視を課した。最優先事項として、HIV/AIDS感染者におけるワクチンの安全性について検討することが提案された。麻疹、黄熱、ロタウイルスに対する弱毒生ワクチンについても優先事項として検討された。HIV/AIDS感染者では、ワクチンのHIV感染の進行への影響も検討された。ワクチンの安全性に関しては、抗レトロウイルス剤を用いて治療中の患者とHIV感染未治療患者は別々に検討された。それぞれのワクチンについて、入手可能なエビデンスレベル、公衆衛生学上のリスクの重要性、追加研究の必要性が評価され、ガイダンスが提供されるであろう。

## \* 疾患特異的なワクチンに関する問題：

## ・黄熱ワクチンの安全性：

黄熱ワクチンキャンペーンは、2007年9月の地震後に、ペルーのIca地域で実施された。ある特定のロットの黄熱ワクチン接種を受けた約4万人のうち、ワクチン関連の内臓疾患による死者4例が報告された。この結果、国内当局はキャンペーンを一時中断した。このワクチンロットのワクチン関連内臓疾患の発現率は、10万人投与中約10人であったが、前回の黄熱ワクチンでは10万人投与中約0.3人であった。現在の調査には、臨床および研究室での症例の評価、AEFIの疫学的評価、製造工場のワクチン製造の調査などがある。この調査では、ペルーで使用されたロットからのワクチンサンプルの検査と、他地域で同ロットを使用してAEFIを確認したものが含まれる必要がある。調査完了後は、黄熱ワクチン接種後に起こる可能性のあるすべての重篤なAEFIに関して、専門家の諮問が必要である。

## ・B型肝炎ウイルスと関節リウマチ：

GACVSは、B型肝炎ワクチン(HBV)と関節リウマチ(RA)の関連性を検討している。2006年6月の会議に先がけ、委員会は包括的調査を命じた。会議では、特に遺伝学的問題について、最近の情報を再検討した。HBVとRAの関与は、さまざまな症例研究から報告されているが、内容は限定され、説明困難なものである。ある質の高い症例管理研究でも統計学的に有意な関連性は見られなかったが、その際、検出力および信頼区間に大きな幅のあったことから、更なる調査が求められた。ごくわずかな症例でRA発症にHBVが関与している可能性が示唆されたが、2006年6月に開催されたワクチン安全性データリンク(VSD)計画による大規模調査の予備結果などで、HBVとRAには重要な関連性は示されなかった。

GACVSは、HLA DRB1\*04の違いによるVSD症例管理研究を用いた、遺伝解析の予備結果を検討した。委員会は、RA発症に関するHBVとHLAの関連性に関する予備解析を発表した。これは、有害事象が限定的なものであるのか、あるいは特定の遺伝子に決定されたサブグループに広く起こるのかに関連する問題である。遺伝的サブグループ調査では、統計学的に有意なリスク増加の証拠はなく、HBVがRA発症に影響する可能性がないことが明らかとなり、GACVSはHBVがRAに関与する証拠はないと結論を下した。新しい知見が得られれば、この課題が再議論されるであろう。

## ・14-14-2 日本脳炎生ワクチンの安全性：

GACVSは、2002年に韓国に導入された日本脳炎の生ワクチン(JEV)株によるAEFIの頻度と重症度について検討した。推奨される予防接種方法は、1-2歳児に12ヶ月間隔をあけて2回接種、6歳児に1回追加

接種である。不活化マウス脳 JEV が国内の予防接種プログラムに使用されている。民間セクターでは AEFI の監視に加わっていないので、2002 年から使用されている 170 万回分の生 JEV についての安全性に関するデータは得られていない。国の新薬導入時の条件は、600 人の有害事象調査であり、接種された 673 人の子供を対象とした追跡調査では、163 人に 318 件が報告されたが、ほとんどの AEFI は比較的軽度のものであったため、生 JEV に関する安全性再調査は 2008 年で終了予定である。

また委員会は、フィリピンで実施された、生 JEV とともに麻疹ワクチン(MV)を同時投与する調査について再検討した。223-228 人の幼児(9-11 ヶ月)からなる 3 グループは、MV 投与 1 ヶ月後に JEV 投与する群、JEV 投与 1 ヶ月後に MV を投与する群、同時に投与する群に分かれている。目的は同時与時に MV に対する免疫反応が低下しないかどうかを調査することである。すべてのグループでワクチン接種の 1 ヶ月後に、血清防御は非常に高いものであった。同時投与群では、MV 後に血清防御が完成した幼児の割合(96%)は、MV 単独投与群での割合(100%)と比較してわずかに低かった。さらに、抗体価は、MV 単独投与群と比較して、同時与群で有意に低値を示した。1 ヶ月以内に血清防御を獲得した人々で、1 年間の抗体価追跡調査を実施した結果から、干渉は一時的なものであり、同時投与が容認されることが示唆された。

GACVS は調査の結果、生ワクチンの短期成績は信頼できるものであり、9 ヶ月児に麻疹ワクチンと共に用いることができると結論を下した。しかし、低頻度の有害事象(特に神経疾患)が発生しないことを確認するためには更なる調査が必要で、現在、アジアでは多くの子供に対して生 JEV 使用後の追跡調査キャンペーンを実施しており、さらなる調査報告が求められる。

・ B 群髄膜炎菌ワクチンの安全性 :

GACVS はキューバ、フランス、ニュージーランドやノルウェーでの使用法をもとに、髄膜炎菌 B 群ワクチンの安全性に関するデータを発表した。AEFI を検出するために様々な調査が行われたが、ワクチン接種が原因とみられる証拠は見いだされなかった。

また委員会は、ワクチン接種法が考案されたノルウェーで、ワクチンの安全性を検討した。髄膜炎の懸念のため、ノルウェーではワクチン接種は非定期的であったが、十代の若者にはよく用いられ、年代によっては 40% に接種されていたが、慢性疲労症候群を含めて懸念されていた AEFI は報告されなかった。ノルウェーで慢性疲労症候群の症例管理研究が実施された。この際、ノルウェーの主要 2 病院で診断された 273 例のうち 1972-1977 年に生まれた 201 例が対照とされ、一般からの無作為抽出による 889 例の対照例と比較されたが、両グループとも 45% が、髄膜炎菌ワクチンを接種していたが、この研究からは、相対危険率 1.06 とワクチンが ME 発症リスク増加に関与する証拠は見出されなかった。

フランスの一部の地域で髄膜炎発症の危険性を考慮して、ノルウェー型ワクチンが接種 3 回のスケジュールで 12 ヶ月から 5 歳までの小児に実施されたが、小児では初めてのため、経過が詳しく調査され、9 例の重篤な紫斑性の副作用が報告された。ITP が 1 例見られたが因果関係は判明しなかった。

最も広く使用されている B 群髄膜炎菌ワクチンはキューバで製造され、20 年間、キューバやラテンアメリカ諸国で 5500 万回分が投与されたが、10 万人以上を対象とした第 3 相試験において、重篤な AEFI はなかった。委員会は、新しい髄膜炎菌ワクチンが開発され、ニュージーランドで使用されたワクチンと似た種類であるが、有意の AEFI の報告はなく、以前ニュージーランドとノルウェーで行われた調査と同じ結果であるとしている。

・ ロタウイルスワクチンと川崎病 :

委員会は米国やヨーロッパ諸国でのロタウイルスワクチン接種と川崎病(KD)との関連性に関する最新情報を発表した。KD は、5 日以上続く発熱、および発疹、頸部リンパ節腫脹(直径 1.5cm 以上)、両側眼球結膜の充血、口腔粘膜病変および四肢末端病変のうち 4 つを満たすものと定義されるが、不全型であっても発熱に冠動脈病変を伴うものも本症に入る。

こうしてワクチンと KD との関連性は Rotateq™ ワクチンの承認前試験において、投与例に 5 例、対照例に 1 例の KD が見られたことから疑われ始めたが、2007 年 6 月から 10 月 14 日までに、16 例の KD の発症が、米国ワクチン有害事象報告システム(VAERS)に報告されたが、ワクチン接種と発症時期に関しても、関連パターンは見られず、因果関係は指摘されなかった。ワクチン安全性データリンクでは、Rotateq™ のその後の投与では、ワクチン接種後(12 万 5 千件以上の投与)に KD の確定症例はなかった。さらに調査が計画されるべきではあるが、Rotarix™ が承認され使用されている欧州でも、600 万人に投与して KD の報告はなされていない。委員会は、因果関係を示唆する証拠はなく、危惧する必要はないと結論を下した。しかし、緊急性はないが、種々の臨床研究において、KD も考慮されるべき状況で、必要な調査がしばしば実施されていないことは問題であると思われる。

\* 委員会の取り組み方法と追加情報 :

委員会のサブグループの活動が GACVS のウェブサイト [http://www.who.int/vaccine\\_safety/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/en/) で見ることができる。

(里中智沙子、塩沢俊一、宇佐美眞)