

流行ニュース：

## &lt;髄膜炎菌感染症、アフリカ髄膜炎地帯&gt;

2009年1月1日から3月15日の11週間で、死者1513例を含む24868例の髄膜炎菌感染症の疑診例が、アフリカの髄膜炎地帯の国々よりWHOに報告された。これらの症例中85%以上は北ナイジェリアとニジェールで起こり、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) の血清A型の優勢によって特徴づけられた。

## \*ニジェール：

ニジェール保健省は、1月1日から3月15日の間で、死者169例(死亡率3.7%)を含む4513例の髄膜炎菌感染症の疑診例を報告した。3月30日からの一週間で、死者30例(死亡率2.8%)を含む1071例の疑診例が、流行閾値を超えた10地区と警戒閾値を超えた10地区で報告されている。ポリメラーゼ連鎖反応法および/または培養によって検査された脳脊髄液検体で、髄膜炎菌 (*N. meningitidis*) 血清A型の多大な優勢が確認されている。

## \*ナイジェリア：

ナイジェリア保健省は1月1日から3月15日の間で、死者960例(死亡率5.5%)を含む17462例の髄膜炎菌感染症の疑診例を報告した。過去一週間で、流行閾値を超えた66の行政区と警戒閾値を超えた30の行政区で、171例の死者を含む4164例の疑診例が報告されている。東北の州(Bauchi, Gombe, Yobe)は、報告期間の最終週で最も影響を受けた州であった。前週と同じく、Katsina州とJigawa州も、同様に深刻な影響を受けている。脳脊髄液検体は、ラテックス検査および/または培養により、髄膜炎菌 (*N. meningitidis*) 血清A型陽性であった。大量のワクチン接種戦略が、国境なき医師団(MSF)、国連児童基金(UNICEF)、WHOの支援で、連邦保健省によって実行されている。

## \*WHOの支援：

WHOは、ナイジェリア連邦政府と国家保健省を支援している。流行性髄膜炎制御に対するワクチン供給国際コーディネーター(ICG)は、多糖類ワクチンをナイジェリアに230万投与量、ニジェールに190万投与量を放出した。ICGのパートナーは、WHO、国際赤十字連盟、赤新月協会、国連児童基金、国境なき医師団を含む。今年の流行期間のICGの備蓄は1297万投与量に設定された。緊急備蓄は、ワクチン予防接種世界同盟(GAVI)と欧州委員会人道援助局(ECHO)の援助により確立している。

## &lt;ヒト乳頭腫ウイルスワクチンにおけるWHOの見解文書&gt;

健康政策問題に関して加盟国にガイダンスを提供するための委任に従って、WHOは国際的な公共の健康に影響を持つ疾患に対して、ワクチンとワクチンの組み合わせに関して一連の定期的に更新された見解文書を発行している。大規模な免疫プログラムにおけるワクチンの使用に主に関係しているこれらの文書は、各疾患とワクチンに関する重要な背景情報を要約し、地球規模の状況におけるそれらの使用に関する現在のWHOの立場について結論づけている。文書は、WHOの内外側の数多くの専門家によって論評され、2006年4月から、ワクチンと免疫に関する専門家で構成されたWHOの戦略諮問グループ(SAGE)によって論評されて承認されている。

これは、ヒト・パピローマウイルス(HPVs)に起因する疾患に対するワクチンの初めてのWHO声明文書である。

## \*背景：

## \*HPVとHPV関連疾患の疫学：

生殖器のHPV感染は、主に性的接触により感染するが、全てが性交渉からではない。HPVは高い感染力を持ち、性的活発な男女はいつでもHPVに感染する恐れがある。ほとんどのHPV感染は一時的で良性だが、あるウイルスの遺伝子型による、永存的な生殖器への感染は、肛門と生殖器に前癌状態と癌の発生をまねく。

HPVによる疾患は、子宮頸癌・膣癌・外陰癌・陰茎癌・肛門癌、頭と頸の一部の癌、肛門と性器のイボ(疣贅)、再発性呼吸器乳頭腫症がある。2005年には世界で50万例の子宮頸癌と、それに関した26万例の死亡があった。プログラムの整った国の前癌性の異常と早期癌の発見と治療で、癌の80%は防ぐことができる。しかし、効果的な検査プログラムとスクリーニングで異常があった女性のフォローを中途半端な予算設定や低い財源で行うのは困難である。子宮頸癌の死亡率は発展途上国でより高い。

## \*ウイルス：

HPVは外側の膜構造がなく、二重鎖のDNAウイルスで乳頭腫ウイルス科に属す。HPVゲノムはカプシド殻に覆われ、主なL1と補助的なL2のタンパク質構造から成る。

100種類以上のHPV遺伝子型が知られている。少なくとも13種類は子宮頸癌の原因となり、肛門と性器と咽頭癌に関与している。HPV16・18型の約70%が侵襲性の子宮頸癌の原因となっており、16型は強い発癌性の可能性がある。

## \*免疫学、病理学、診断：

HPV感染は粘膜の上皮層に限定され、強い免疫反応は引き起こさない。半分近い女性がHPVから生じ

る検出可能な血清抗体を持っているが、この抗体は同じ型の HPV に再感染した際に、必ずしも防御に有効なわけではない。最も良く解明され型特異的な HPV 抗体は、ウイルスの L1 タンパクに対するものである。永存的 HPV 感染は、中等度（グレード 2）や重度（グレード 3）の子宮頸部の上皮内腫（CIN）や子宮頸の腺細胞に生じる前癌性の上皮内腺癌（AIS）を引き起こす。もし、治療しなければ、CIN グレード 2-3 は、高い確率で扁平上皮癌へ、AIS は腺癌へ進行する。

HPV で引き起こされる子宮頸上皮の変化は、パパニコローテスト（Pap）として知られる、顕微鏡検査を使った剥離細胞診により、発見できる。永存的 HPV 感染は HPV の DNA の繰り返しテストにより診断できる。

\* HPV ワクチン：

現在 2 種類の HPV ワクチンが世界で広く出回っている。遺伝子組み換え技術を用い、双方とも、L1 のたんぱく質を精製し組み合わせて、HPV の型特異的な空の殻か、ウイルス様粒子（VLPs）を形成させる。ワクチンは生のウイルス産物や、ウイルス性の DNA でもないので感染力ない。HPV ワクチンは予防目的だけを意図されていて、HPV の感染状態を除けないし、HPV 関連の病気の治療にも有効でない。ワクチンが防御するメカニズムは、十分わかっていないが、細胞性免疫と IgG 型抗体の中和に関係しているようだ。

\* 4 価ワクチン：

4 価ワクチンは 2006 年に認可され、HPV6・11・16・18 型の VLP を含んでいる。

ワクチンは酵母の基質を用い、非結晶質のアルミニウムヒドロキシリン酸塩エステルを抗原性補強剤として含み、作られている。このワクチンは若い思春期の少女（いくつかの国は 9 歳以上）の、子宮頸の前癌と癌、女性の肛門と性器の疣贅を、防ぐ目的で使用認可されている。いくつかの国では、男性の肛門と性器のイボを防ぐ目的でも、同様に認可されている。

\* 2 価ワクチン：

2 価ワクチンは 2007 年に認可され、HPV16・18 型の VLP を含んでいる。ワクチンは *Trichoplusia ni* 細胞で新しいバキュロウイルスの形質発現法を使って作られる。ワクチンは 10 歳以上の若い少女の子宮頸の前癌や癌を防ぐ目的で、使用認可されている。適応の記載に、男性はない。

\* 保管、投与、スケジュール：

2 価と 4 価のワクチンのどちらも、使い捨てガラスバイアルか、プレフィルド使い捨て注射器に凍菌懸濁剤として調整された状態で供給されるが、凍らせず、2-8°C で保管しなければならない。ワクチンは 0.5ml 量を筋肉注射のみで投与される。

どちらのワクチンも性活動が始まる前（HPV 感染にさらされる前）に投与の予定である。ほとんどの国でワクチンが認可されていて、10-14 歳の少女への使用が推奨されている。

\* 免疫原性の研究：

両ワクチンは、ワクチン接種を受けた、過去に接種歴のないすべての思春期あるいは若い女性に 3 回投与後に、これらの抗原に対応する抗体を誘導した。思春期の 10-15 歳の血清抗体の幾何平均濃度（GMTs）は、より年齢が上の女性（4 価ワクチン対象の 16-23 歳と 2 価のワクチン対象の 15-25 歳）の血清濃度より高い。

今まで、HIV 感染した個人における、HPV 予防接種への免疫反応の報告は、アメリカの 7-11 歳 120 名の調査に限られる。この子供の 99.5%以上が 4 価ワクチンで免疫を与えられ、HPV6・11・16・18 型に対する抗体が増加した（ウェインベルグら、2008 年 未発表データ）4 つの型すべての GMTs は、同じ年の HIV に感染していないコントロール群より低いが、統計学上優位な違いは HPV6・18 型のみであった。若年者の HIV 感染者に対する、2 価のワクチンの免疫原性のデータは、まだ明らかでない。

\* 臨床的有効性と予防の継続期間：

ワクチン防御の免疫学的な相互の関連は知られていないが、子宮頸癌の進行が HPV 感染の何 10 年後に起こるかもしれないので、監督機関は、侵襲的な子宮頸癌の代わりに、ワクチン有効性試験における、臨床的エンドポイントとして CIN のグレード 2 か 3（CIN2-3）と AIS の使用を受け入れている。

複数の医療機関で無作為的に、臨床的エンドポイント CIN2, CIN3 または AIS を調べた 二重盲検法でフェーズ II とフェーズ III の試験が、4 価のワクチンに対して 15-26 歳の女性で、2 価のワクチンに対して 15-25 歳の女性で行われた。4 価ワクチンのフェーズ II とフェーズ III の試験は、同様に、15-26 歳の女性の肛門と性器の疣贅と外陰と膣の上皮内腫瘍形成の臨床的エンドポイントも調べられた。

\* 4 価ワクチン：

16-24 歳の、5455 名の女性の調査で HPV16 と HPV18 による CIN2 や CIN3 と AIS の 4 価ワクチンの防御効果を調査した。3 回目の予防接種後、1 ヶ月まで、HPV16 と HPV18 未接種である女性に、これらのエンドポイントに関して防御効果は、平均 3 年間のフォローで 100%（95%信頼区間 [CI] 94-100%）であった。ほかのフェーズ III の研究で、HPV16 と HPV18 による CIN2 や CIN3 と AIS に対し効果が、最初の予防接種から平均 3 年間のフォローした 15-26 歳の女性に 98%（95%CI, 86-100%）みられた。フェー

ズⅡの研究では登録後5年延長され、HPV6・11・16・18型におけるCIN1-3に対するワクチンと肛門と性器の疣贅に対しての、241名の未接種女性への効果は100% (95%CI, 12-100%) だった。

ワクチン未接種の男性のHPV予防接種の報告で、4価のワクチンが永存性の感染への防御に、86% (95% CI, 75-92%) の効果がみられ、ワクチンに関係がある HPV の型による外部の病変にも 90% (95% CI, 69-98%) 有効であった。

**\* 2 価ワクチン:**

ワクチンに関する HPV 型を防御する 2 価の HPV ワクチンの効果は、15-25 歳の 18644 名を含むフェーズⅢの研究で CIN2-3 が評価された。平均 14.8 ヶ月のフォローの後、ワクチンの HPV16 型や 18 型による CIN2-3 の防御効果は 90% (95%CI, 53-99%) であった。

長期のフェーズⅡの研究は、15-25 歳の女性 776 名を、最初の予防接種後 6.4 年追求した。HPV16 型と HPV18 型による CIN2-3 に関して、少なくとも 1 回予防接種を受け、基本的に HPV 型に関して未接種である女性で、100% (95%CI, 51-100%) の効果があった。また、HPV16 型と HPV18 型による CIN2-3 に対しての高いワクチン効果があることは、基本的に 14 の発癌性 (HPV16 型と HPV18 型も含む) に未接種な 15-25 の女性で報告された。

**\* ワクチンの全身反応性と安全性:**

臨床試験で、注射の部位にできる、軽い一過性の局所反応 (紅斑・痛みや腫れ) が、コントロール群より現行の HPV ワクチンを接種した人に 10-20% 多く見られるが、HPV の免疫が原因となる全身の有害な反応は報告されていない。データは限られるが、HIV の子供の 4 価ワクチン免疫による重篤な有害報告はない。

2007 年 6 月にワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS) は両方のワクチンは安全であるとの結論を下した。

**\* 禁忌と予防措置:**

HPV ワクチンは、過去のワクチン接種やワクチンの成分に重症アレルギー反応を経験した者には与えるべきではない。いくつかの国は重症急性疾患の人には HPV ワクチン接種を遅らせるようにしている。HPV ワクチンにより、失神のリスクが高くなるという根拠はないが、認可後、予防接種後の調査結果はワクチンを受けた思春期の失神の発生が増えているという見解がある。ワクチン注射後 15 分間の観察の管理が推奨されている。

HPV ワクチンの妊婦への使用は推奨されていない。これまでのデータで安全に関する問題は示されていないので、4 価の HPV ワクチンは、授乳中の女性に投与されるかもしれない。

授乳中の女性の安全データは 2 価のワクチンも有効ではない。

**\* HPV ワクチン接種の影響と費用効果に関する模範的な計画:**

接種率が高く (70% を超える) ワクチン防御効果が 10 年以上継続する場合、若い青年期の女性 (10-13 歳の幅とざっと定義された) の予防接種予測モデルは、ワクチンに関する HPV 型の子宮頸癌の発病率を有意に減少させる。HPV-16 と HPV-18 に関連する膣、外陰、肛門、頭と首の癌の発生頻度が減少することが期待される。

モデルは、子宮頸癌のスクリーニングがされないか、制限される低-中所得国で子宮頸癌の発生率と死亡率の減少が最大になることを見積もった。

HPV ワクチンは予防薬であるため、高齢女性よりも、最初の性交前の若い思春期の少女で接種率が高いほうが予防接種の影響が大きくなることが期待される。

ほとんどのモデルの予測はいずれのワクチンでも、男性の HPV 予防接種は子宮頸癌の発症の影響に限界があることを示唆している。

いくつかのモデルで、品質のスクリーニングが十分に行われていない低-中所得国での HPV ワクチンの使用は、接種を受けた少女一人当たりのコスト (3 回のワクチン接種とプログラムのコスト) は 10-25 米ドル以上になり、現在の高所得国のコストよりかなり低いことが示された。

**\* HPV ワクチンに関する WHO の見解:**

WHO は、子宮頸癌と他の HPV 関連疾患の重要性を世界的な公衆衛生問題として認識している。そして、定期的な HPV ワクチン接種は、「子宮頸癌や他の HPV 関連疾患の予防が公衆衛生の優先事項になっている」、「ワクチン導入が計画的に実行される」、「持続可能な資金調達確保されている」、「国や地域でのワクチン接種戦略の出費の有効性が考慮される」ならば、国家および地域の免疫プログラムに含まれるべきだと勧告している。

ワクチン関連 HPV 型に未感作の女性では、HPV ワクチンは最も有効である。したがって、最初のターゲット人口は、学校、医療施設、または地域に密着した設定を通して、性活動の開始年齢、若い青春期の少女に達する実行可能性に関するデータに基づいて選択されなければならない。最初のターゲット人口は、年齢が 9 か 10 歳から 13 歳までの少女となりそうである。

子宮頸癌を予防する為のプログラムの第一のターゲット人口にはまず若い思春期の少女にしなくて

はならない。第二のターゲット人口は、実行可能で、安価で、費用効率が高く、第一のターゲット人口の予防接種または効果的な子宮頸がんのスクリーニング計画から資源を転用しない場合、また、かなりの割合でワクチンを未接種である場合のみ、年齢の高い思春期の女性または若い女性となる。男性の HPV ワクチン接種は推奨されない。妊婦への HPV ワクチン接種は避けるべきであるが、妊婦中の HPV ワクチン接種の安全性に関するデータは限られているが、妊娠中のワクチン摂取による、母親または子供での有害事象は観察されていない。また、授乳女性への 4 価 HPV ワクチン投与後に起こっていないが、2 価のワクチンに対しては不明である。

投薬または疾患のために免疫力が低下している人々における HPV ワクチンの安全性と免疫原性に関する有用な情報はほとんどない。免疫原性と有効性は減じるかも知れないが、HIV 感染女性にもワクチン接種の潜在的な利点はある。HIV 感染の可能性のある女性の安全性や有効性減少の懸念が、大規模な HPV 免疫の開始を延期してはならない。HIV 検査は、定期 HPV 免疫の前の必要条件であってはならない。

両ワクチンに対する臨床的有効試験は、予防が少なくとも 5 年間は続くと証明している。追加免疫の必要性は確認されていない。

両 HPV ワクチンの選択は、「普及している HPV 問題（子宮頸癌、他の肛門・性器癌または肛門・性器疣贅）の規模」、「ワクチン使用が承認された集団（9 歳か 10 歳から 13 歳までの少女、またはより年をとった女性、婦人および／または男性）」、「配送戦略」、「HPV 関連疾患に対するワクチンの有効性に関するデータ」、「ワクチン接種に適する特定の部分母集団での安全性」を含む数多くの因子のアセスメントに基づくべきである。

いくつかの配送戦略が、可能である。各国は、配送の基礎施設とコールドチェーン（低温流通体系）の収容能力に関して互換性を持ち（共用でき）、手頃で、経済的で、持続可能であり、非常に高い接種率を達成する手法を使用すべきである。国によっては、学校に拠点を置いた配送は、有望に見える。

HPV ワクチンは、子宮頸癌と他の HPV 関連疾患を予防するために調整された戦略の一部として導入されるべきである。この戦略は、HPV 感染リスクを増す行動を減らすことと、前癌病変と癌の診察と治療に関する情報についての教育を含まなければならない。また、HPV ワクチンの導入は、子宮頸癌のための効果的なスクリーニングプログラムからの財源を侵食・流用してはならない。16 型や 18 型以外の HPV 型は子宮癌の全症例の 30%を引き起こすので、HPV ワクチン接種は最初の予防手段であって、生涯後期のスクリーニングの必要性を除くものではない。

HPV ワクチン接種プログラムが導入されたあと、個人や年齢や地域による接種率は評価され、この記録は長期間保管されなければならない。各国は、HPV 型の流行に関するワクチン接種の影響、子宮頸部異常と前癌病変の発生率、浸潤癌の発生率と死亡率、そして、肛門・性器の疣贅の発生率、をモニターするために、見張りのサーベイランスを確立することを検討しなければならない。前癌病変と子宮頸癌に関するワクチン接種の影響を測定することは、何十年ものモニターを必要とする。

教育的メッセージと通知、承認、または患者または両親の同意は、ワクチン接種の対象者、彼らの両親または保護者、教育者、コミュニティ・リーダー、そして健康管理の医療提供者を含んで、現地の文化的状況とさまざまな聴衆の必要情報に合わせて調整されなければならない。メッセージは、「HPV ワクチンが癌を治さない」、「HPV ワクチンはいくつかの HPV に関連した癌を予防するが全てではない」、「性活動の開始の前に与えられる時、HPV ワクチンは最も効果的である」、「HPV ワクチンは、3 回の投与を必要とする」、「HPV ワクチンは、妊娠した女性に推奨されない」、「HPV ワクチンは HIV 感染、他の性感染症または妊娠を予防しない」、と強調しなければならない。

ワクチン接種を受けた人は、将来の子宮頸癌スクリーニングを受けるように勧められなければならない。子宮頸癌と HPV についての地域社会の教育キャンペーンはワクチン受け入れを増加させるために戦略として推薦される。

<予防接種に関する WHO の専門家で構成された戦略的諮問グループ：推薦の要請>

WHO は「予防接種に関する専門家で構成された戦略的諮問グループ（SAGE）の現在と将来の欠員に対する推薦」の申し出を要請している。すべての地域からのメンバーに対する推薦は、2009 年 5 月 30 日までに提示されなければならない。推薦は特に WHO のアフリカ、東南アジア、ヨーロッパ地域から要請される。SAGE は WHO のワクチンと予防接種のための、WHO に対する主要な諮問グループである。SAGE は「ワクチンと技術研究開発」から「免疫法の配送とその他の衛生介入による連鎖」までにわたり、直接長官に報告し、全体的な地球規模の方針と戦略に関して WHO を助言する。メンバーは各自の分野で顕著な業績を有し、委員会でもカバーされた免疫問題に理解のある、認められた専門家である。推薦のための説明は、以下のリンクで利用できる。

[http://www.who.int/immunization/sage\\_nominations/en/index.html](http://www.who.int/immunization/sage_nominations/en/index.html)

（岩切理華、傳秋光、三浦靖史）