

今週の話題：

＜麻疹ワクチン：WHO 見解文書＞

WHO は公衆衛生上、国際的に影響がある疾患に対するワクチンや混合ワクチンについて、定期的に最新の見解文書を発行する。

* 背景：麻疹ウイルスはヒトのみに感染し、感染性が高く、ワクチン接種導入前は、90%以上が10歳までに感染し、大多数が発症した。麻疹ウイルスは、エアロゾルや直接の接触によって感染する。潜伏期間は暴露から10-14日である。2007年では、世界的な麻疹ワクチンの初回接種の接種率は82%に達成し、2000年から2007年の間で、推定麻疹死亡数は750,000例から197,000例に減少した。しかし、依然として麻疹は健康基盤が十分でない国では死と障害の重要な原因である。

* 病原体と症状：

麻疹ウイルスは、パラミクソウイルス科 (*Paramyxoviridae*) に属する一本鎖 RNA ウイルスである。エンベロープを持ち、抗原型は一種類のみで数十年間保持されている。遺伝子は、赤血球凝集素 (H) と融合 (F) タンパクを含む8つのタンパクをコードする。感染後の終生免疫はHタンパクに対する中和抗体によるとされる。麻疹ウイルスゲノムのシーケンスは今までに23の異なる遺伝子型が明らかになっている。潜伏期の終わり頃に、高熱、咳、結膜炎の前兆症状を呈し、3-4日後、典型的な発疹が出現し始め、しばしば30-40°Cの熱を併発する。口腔粘膜には灰白色のコプリック斑がみられるようになる。通常、発疹から7-10日までには完全に回復する。麻疹ウイルスの重症度は、宿主と環境因子に依存する。

* 麻疹とビタミンA：

ビタミンAの欠乏は回復を遅らせ、高い率で麻疹発症後の合併症の一因となる。麻疹治療中のビタミンAの2回投与の有益な効果は立証されている。WHOの現在の政策は、すべての急性の場合にビタミンAを投与することを提唱している。ビタミンAはすべての重篤な麻疹の場合に与えられるべきである。

* 麻疹発症後の防御免疫：

H抗原に対する中和抗体があれば麻疹ウイルスの感染を防げるが、一度感染したならウイルスを除くために細胞性免疫が必要である。自然感染後の麻疹ウイルスの免疫記憶は、麻疹ウイルス特異的抗体と麻疹ウイルス特異的CD4+とCD8+Tリンパ球を含んでいる。抗体価は歳月を経て弱まるが、2回目感染時に液性免疫応答、細胞性免疫応答を迅速に起動する能力が感染からの防御に重要である。母親から移行した抗体の抗体価によるが、乳児は6-9ヶ月間麻疹の感染から免れる。

* 麻疹ワクチン：

単独あるいは、風疹、ムンプス、水痘との麻疹混合ワクチン (MCV) として、多くの弱毒化生ワクチンが利用できる。風疹との混合、ムンプスと風疹との混合 (MMR)、ムンプスと風疹と水痘との混合 (MMRV) で接種されるが、効果は変わらない。

* ワクチン株と性質：

ほとんどの弱毒化生麻疹ワクチンは1954年にEndersとPeeblesによって分離されたEdmonston株の麻疹ウイルスが起源である。よく知られているワクチン株は、Edmonston由来のSchwarz、Edmonston-Zagreb、AIK-C、Moraten株で、1960年代からすべての麻疹ワクチンに使用されている。有効性や副作用の点から、これらの弱毒化ワクチン間で臨床的に大きな違いはない。ワクチンはすべての遺伝子型の野生型麻疹ウイルスに対して同様に防御する。国際的に利用可能な麻疹ワクチンはどれも安全かつ有効で、予防接種事業で互いに置き換えても使用できる。麻疹ワクチン株のヒト-ヒト感染はまだ実証されていない。通常、凍結乾燥ワクチンは冷却された条件での保存が推奨されているが、-70°Cから-20°Cの間でもウイルス力価は長期間保存される。凍結乾燥ワクチンを無菌希釈液で再構成させた麻疹ワクチンは20°C、1時間後にはその効力の約50%を失い、37°C、1時間後にはほとんどすべての効力を失う。ワクチンはまた光に敏感であるため、再構成後のワクチンは2-8°Cで遮光保存し、6時間以内に使用しなければならない。麻疹ワクチンは一般的に皮下に投与されるが、筋肉内に投与されても有効である。

* MCV (麻疹含有ワクチン) に対する免疫応答：

麻疹ワクチンは自然感染に匹敵する液性免疫応答と細胞性免疫応答の両方を誘導するが、抗体価は通常低い。また、母親からの移行抗体の力価は、麻疹に罹患した母親由来の抗体の方がワクチン接種をした母親由来の抗体よりも高いことが分かっている。予防接種に続いて、血中に一過性に麻疹特異的IgM抗体が、粘膜の分泌物にIgA抗体が出現し、IgG抗体は何年間も血中に維持される。また、ワクチン接種は麻疹ウイルス特異的CD4+とCD8+Tリンパ球を誘導する。HタンパクやFタンパクに対する抗体はウイルスの中和に寄与し、麻疹感染に対する防御に最も関係がある。免疫系が未熟な6ヶ月未満の乳児にワクチン接種を行っても、抗体陽転を誘導することができない。世界的大規模な研究の結果、ワクチン接種した8-9ヶ月の幼児での麻疹ワクチン1回目接種の抗体陽転率の中央値は89.6%であり、ワクチン接種した11-12ヶ月の幼児での抗体陽転率の中央値は99%であった。抗体応答の高い結合活性 (アビデ

イティー)は麻疹ウイルスに対する防御免疫の発現に重大な意味を持つ。麻疹ウイルスに対する抗体の結合力は、12ヶ月時にワクチン接種した子どもと比較すると、一般的に6ヶ月または9ヶ月でワクチン接種した子どもで低い。ワクチンで誘導された抗体濃度は歳月を経て下がるが、麻疹ウイルスに特異的な免疫記憶は持続し、麻疹ウイルスに暴露するとワクチン接種したほとんどの人で防御免疫応答が生じる。

*** ワクチンの効果と防御の持続期間：**

ワクチン接種の効果は世界的に麻疹の罹患率で実証され、多くの分野で麻疹含有ワクチンの効果を証明している。ワクチン接種後の麻疹中和抗体の長期間の持続(26-33年)と麻疹に対する永続的な防御は証明されているが、麻疹暴露による自然の追加免疫なしに、麻疹ワクチン1回のみ接種は終生防御に終わるかどうかは明確に知られていない。

*** 免疫戦略：**

麻疹ワクチン接種政策と免疫戦略は国により相当異なり、初期の拡大予防接種計画では、推奨は麻疹含有ワクチン1回のみ投与であった。初回ワクチン接種は生後9ヶ月時にワクチン接種した幼児の10-15%で免疫を立ち上げることができないので、この戦略は麻疹の大規模な流行を防ぐためには不十分である。麻疹含有ワクチンの初回接種(MCV1)と2回目接種(MCV2)の免疫戦略のタイミングは国や地域で異なるが、一般的に、遅い時期に接種することを勧めている。ウイルス伝播を妨げるために開始された補足的予防接種活動(SIAs)は大規模な流行の経過に対し実質的な影響はないとされたが、最近の研究で、早期かつ広範囲の年齢でのSIAsは罹患率や伝播の減少に関連すると示された。麻疹ワクチン単独でも混合ワクチンを使用したときでも麻疹に対して同様の防御が達成される。個々の成分の抗原性と反応性は、MCVとして投与した時と他のワクチンと同時に投与したときで同じである。麻疹と黄熱や日本脳炎に対するワクチンは同時に異なる部位で投与されるが、麻疹ワクチンに対するわずかな免疫応答の減少が観察されたので、日本脳炎ワクチンとの同時投与のありうる影響についてはさらに調査するべきである。一般的規則として、生ワクチンは同時または4週間の間隔で投与するべきである。例外として、経口ポリオ生ワクチンはそれぞれのワクチンに対する応答に干渉せずに、麻疹ワクチン接種前または接種後いつでも投与することができる。

*** 麻疹ワクチン接種とHIV：**

HIVに感染した子どもでの麻疹ワクチンの安全性や免疫原性の系統的な再調査とメタ分析はWHOのワクチン安全性に関する世界諮問委員会(GACVS)により遂行され、HIVに感染していない子どもと比較するとHIV陽性の子どもで重度な有害事象のリスクは示されなかった。ワクチン接種後の麻疹抗体の血清学的調査で、6ヶ月時のワクチン接種は、HIVに感染した子どもとHIVに暴露されていない子どもで同様の防御レベルを示したが、9ヶ月までに麻疹ワクチンに対して応答したHIVに感染した子どもはHIVに暴露されていない子どもよりも少なく、HIVに感染した子どもでの抗体応答は、感染していない子どもよりもより早く衰退すると提案している。

*** 副作用：**

麻疹ワクチンの副作用は、通常一過性の弱いものであり、疼痛や圧痛、あるいは39°C以上の発熱、まれに熱性の発疹を起こす。ネオマイシンなどを含むワクチン成分に対するアレルギー反応はワクチン接種後に続く。アナフィラキシー反応はまれで、100000分の1で起こる。麻疹ワクチンの単独接種と同様に、MMRやMMRVワクチンの投与後の副作用はほとんど軽症で一過性である。風疹、ムンプス、水痘のワクチンウイルスを含むMCV接種後、まれに風疹、ムンプス、水痘の特徴的な症状が現れる。

*** 効能、注意、禁忌：**

禁忌がないと確認されれば、麻疹ワクチンはすべての幼児や若い子どもに接種されるべきである。免疫グロブリンや他の抗体を含んだ血液製剤の投与は3-11ヶ月間ワクチンの効果を中和する恐れがある。麻疹予防接種の後に血液製剤のようなものを受けるのは、可能であるなら2週間は避けるべきである。高熱または他の疾患により重度の症状を呈しているような場合や妊婦への麻疹ワクチン投与は避けるべきである。HIV感染の初期段階では、麻疹ワクチン接種は禁忌でない。ワクチン成分に対してアナフィラキシー症状既往者、重度のHIV感染者、ステロイド投与中の者に対しては禁忌である。

*** 対費用効果の高い麻疹ワクチン：**

2回の麻疹ワクチン接種計画は高い対費用効果があることが分かっている。

*** 麻疹ワクチンに関するWHOの声明：**

麻疹に対する予防接種は、すべての感染しやすい子どもやワクチン接種が禁忌でない成人に推奨される。弱毒化麻疹ワクチンは、国際的に広く使用されていて安全で効果があり、長期間持続する防御を与え、安価である。弱毒化麻疹ワクチンは、予防接種事業で互換性に使用されている。定期的な2度のワクチン接種計画またはSIAsを通じて、高接種率を達成させる。すべての子どもに麻疹ワクチン2回接種を確実にするためには、接種の記録・管理システムに対する投資を増加させることを必要とする。麻疹の流行を防ぐために、集団免疫はすべての地域で93-95%以上になることが必要であるため、高い

ワクチン接種率を達成し維持することは依然として効果的な麻疹の制御の基礎である。麻疹死亡率減少の国家目標は、予防接種率は国レベルで 90%以上、それぞれの地域で 80%以上、また麻疹排除の国家目標は、それぞれの地域で 2 回接種率 95%以上を達成しなければならない。2005 年、世界保健総会で、2010 年までに世界の麻疹の死亡率を 2000 年と比較して 90%減させるという目標を設定した。世界的にみて、麻疹による負担が大きい発展途上国での麻疹制御を向上させることを優先すべきである。

*** MCV1 の至適年齢：**

幼児の麻疹死亡率が依然高いままである国では、MCV1 は 9 歳までに投与されるべきである。既定通りの MCV1 は、感染しやすい幼少期に最適な防御を確実にするために重要である。麻疹はワクチン接種をしていない 12 ヶ月以上の子どもで多く起こるため、MCV1 は 9-12 歳時の小児に制限されるべきではない。幼児の麻疹感染のリスクが低い国では、MCV1 は高い抗体陽転率が達成される 12 ヶ月時に投与される。9-12 ヶ月の MCV1 接種は合理的で望ましいが、この変更を実行する前に、実際に麻疹ワクチンを受けた幼児の年齢、年齢特異的麻疹発生率の局在性のデータなどを再検討するべきである。また、12 ヶ月時と比較して 9 ヶ月時に投与された麻疹ワクチンの病原性と有効性も再検討されるべきである。

*** SIAs の間隔：**

保健システムの機能が中程度または低い国では、定期的な麻疹に対する SIAs は通例の健康サービスにアクセスしない子どもを防御するのに効果的な戦略である。SIAs は地域社会レベルで集団免疫を急速に増加させ、麻疹感染を妨げるのに有用である。麻疹の流行のリスクは、集団の中で感染しやすい人々の累積率によって決定されるため、計画は感染しやすい人々の累積率を監視するためのワクチン接種率のデータを使用し、就学前の感染しやすい子どもの follow-up SIAs を行うべきである。

*** MCV2 の導入：**

最も正確な手段によって決定された国レベルの MCV1 の接種率が 3 年連続 80%以上を達成している国では、MCV2 が通例の予防接種に加えられる。一般的に、この基準に適していない国では MCV2 を加えることよりむしろ、MCV1 接種率を改善することや高い質の follow up SIAs を行うことを優先させるべきである。感染しやすい人々の累積率は、MCV2 を導入後も監視し続け、SIA は感染しやすい子どもの就学前に行われるべきである。アメリカ地域の経験で、麻疹排除は MCV1 の高い接種率と定期的で質の高い SIAs 実行で達成することができると示しており、MCV2 の追加は麻疹排除に必要な。MCV2 の導入前に、国はこの投与に適した年齢を決定し、個人と保健システムのワクチン接種を記録する確立したシステムを決定し、タイムリーな計画を確実にするために医療スタッフを訓練しなければならない。

*** MCV2 の最適なタイミング：**

麻疹の感染が続いていて 9 ヶ月時に MCV1 を接種する国では、15-18 ヶ月時に MCV2 接種するべきであり、MCV1 と MCV2 の間隔は最短で 1 ヶ月である。MCV2 は、感染しやすい子どもの累積率や流行のリスクを減らす。麻疹の感染が低く、12 ヶ月時に MCV1 を行う国では計画的な考慮に基づいて、15-18 ヶ月時の MCV2 はそれぞれの早期の防御を確実にする。

*** follow-up SIAs 中断の基準：**

高い集団免疫の達成を定期的な SIAs に頼っている国に対して、最も正確な手段によって決定された MCV1 と MCV2 の国レベルの予防接種率が、少なくとも 3 年連続 90-95%以上のときのみ SIAs の中断は考えられる。SIAs を中断する前に、国家委員会によって国や地域レベルで MCV1、MCV2、SIAs の予防接種率の歴史的なデータ、地域間での接種率の不均一性の程度、SIAs なしでの感染しやすい人の累積率、麻疹の疫学および麻疹サーベイランスシステムの実績について再検討が行われるべきである。

*** HIV 陽性者の麻疹ワクチン接種：**

潜在的に感染しやすい無症候性の HIV 陽性の子どもや成人に対して、麻疹ワクチンは常に投与されるべきである。HIV 感染と麻疹の発生率が両方とも高い地域では、MCV1 は 6 ヶ月より早く接種される。

*** 流行時の対応：**

WHO は麻疹の大規模な流行の影響を制限するために、流行拡大のリスクや重症疾患の予後の評価し、麻疹ワクチン使用の拡大のような反応を早期に検出するためにサーベイランスを推奨している。麻疹が流行している間、ハイリスク患者を守るために、暴露の 2 日以内に麻疹の臨床経過を変えるためにワクチンが与えられる。ワクチン接種が禁忌の人では、暴露の 3-5 日以内の麻疹の免疫グロブリンの投与は同様の効果がある。

*** ワクチンの安全性サーベイランス**

安全性サーベイランスはすべての予防接種事業の鍵となる要素でなければならない。WHO は主に発展途上国に対する安全性サーベイランスシステムの計画と実行を支持するガイドラインを発表した。SIAs 実施時の安全性サーベイランスの経験は予防接種事業と同様に、その国の安全性管理を向上させる機会を提供する。

(田淵裕子、安藤啓司、法橋尚宏)