

今週の話題：

＜パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルスワクチン—予防接種の専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) 会議 (2009 年 10 月) における結論と提言＞

予防接種に関する SAGE の会議は 2009 年 10 月 27 日から 29 日にスイスのジュネーブで開催され、ワクチン研究開発から予防接種の供給に至る問題点を WHO 事務局長に報告した。その領域は小児予防接種だけでなく、ワクチンにより予防可能な全ての疾患に及んだ。

SAGE はパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルスの最新の疫学情報を更新した。2009 年 10 月 17 日現在、確定診断症例が 41 万 4 千例を超え、ほぼ 5 千例の死亡が WHO に報告されている。公衆衛生システムは個人の確定診断を中止し、疾患の流行状況のモニタリングを行っているため、実際の症例数ははるかに多いと予想される。血清学的研究結果が発表されれば、軽症、無症候性を含む感染者数の割合について、より詳細な情報が得られるであろう。先進国よりも発展途上国のデータのほうが乏しい。

2009 年 7 月 7 日の SAGE の報告によると、症例の大半がティーンエイジに継続的に発生しているが、入院の割合は幼児で最も高い。1-10%の例で入院の必要があり、入院患者の 10-25%に ICU での治療が必要である。致死性転帰は入院患者の 2-9%で、妊婦は一般集団と比較して、ICU での処置が必要になる可能性が 10 倍高く、入院患者の 7-10%が妊娠 2 期から 3 期の妊婦である。喘息を含む慢性肺疾患のような基礎疾患を持つ場合に重篤化しやすい。SAGE は現時点で肥満を単独のリスクファクターとするにはエビデンスが不十分としている。大多数の国の公衆衛生システムはパンデミック (H1N1) 2009 の症例に対し対応可能であるが、ある地域で特に急性期の救急病棟や ICU が必要となる場合、相当な負担が発生している。SAGE はパンデミックワクチン接種が優先対象となる集団についての前述の提言は適正であると考えた。

現在、世界で同定されたインフルエンザウイルスの大半はパンデミック (H1N1) 2009 である。今までのところ、このウイルスの抗原性は安定しており、オセタミビルやザナミビルに対し感受性があったが、一部にオセタミビル耐性のウイルスが散発症例から報告されている。とりわけこのウイルスによって形づくられた集団全体のレベルの免疫状態がウイルスの進化を増進させる圧力をかけていることから、SAGE はウイルスの進化 (遺伝的、抗原的) は予測不能であると認識している。

南半球で実施されたモデル計算のデータから、感染率が 20-40%、複製率が 1.1-1.5 の範囲であることが示唆されている。1 回増殖する時間、潜伏期は季節性インフルエンザと類似している。ワクチン戦略のモデルは北半球の国々のように伝染の最盛期の後にワクチン接種を行う場合、感染の伝播に関与する群への接種よりも重篤化のリスク群への接種のほうが、罹患率と死亡率の軽減にはより効果的であることを示した。

SAGE はパンデミック (H1N1) 2009 ワクチンの安全性と免疫原性のデータを検討した。パンデミックワクチン (弱毒生ワクチン製剤、アジュバントワクチン製剤、アジュバントを含まない不活化ワクチン製剤) はオーストラリア、カナダ、中国、ハンガリー、韓国、ロシア連邦、米国で製造され、成人、若年、高齢者群に対して 1 回接種での使用が許可されている。ヨーロッパでは調整機関 (EMA) が当初グラクソスミスクライン社 (GSK)、ノバルティス社、バクスター社製の 3 種のパンデミックワクチンを 2 回接種での使用として認可した。しかし、GSK の AS03 アジュバントワクチンとノバルティス社の MF59 アジュバントワクチンに対する臨床研究の最近のデータは健康成人に対しては 1 回接種で充分であることを示していると EMA は述べている。

成人と 10 歳以上の青年に対するワクチン 1 回接種は国の規制当局が示した方法と一致しており、公衆衛生学的考慮からも支持されると SAGE は報告した。委員会は 2 回投与が必要と思われる免疫が不十分な患者に対する効果的な投与プログラムを研究すべきであると強調した。6 カ月以上 10 歳未満の子供の免疫原性のデータは現在ほとんど入手困難である。規制当局が 1 回接種で充分であると勧告しない限り、SAGE は子供にワクチン接種を優先させ、6 カ月以上 10 歳未満の子供にワクチンの 2 回接種を実施することを推奨している。公衆衛生の観点から言えば、ワクチン供給は出来るだけ多くの子供に 1 回目の投与を行い、供給が安定してから 2 回目の投与を行うべきである。以上の提言はより多くのデータが得られれば、更新されるだろう。

季節性インフルエンザワクチンとパンデミックワクチンの同時投与の安全性と免疫原性を調査する臨床試験が実施されている。季節性、パンデミックワクチンがともに不活化の場合、または、一方が不活化、もう一方が弱毒生ワクチンの場合、SAGE は同時投与を推奨している。以上のことはワクチンの安全性を再確認することに加え、公衆衛生学的に考慮している。一方、委員会は季節性弱毒生ワクチンとパンデミック弱毒生ワクチンは同時投与すべきではないとする米国疾病管理予防センター (CDC) の提言を認めている。

医薬品安全性監視レポートの暫定的な結果によれば、SAGE は現段階で通常起こらない有害反応の徴候は見られないとしている。今まで報告されている不活化またはアジュバント不活化ワクチンによる予防

接種後の有害事象は、既知のインフルエンザワクチンの安全性の輪郭に留まるものである。これらの安全性を再確認する予備結果があるにしても、保健当局による継続した警戒と定期的な評価が必要である。メディアで報道されているワクチンの安全性に関する国民の不安を考慮して、SAGE はパンデミック (H1N1) 2009 ワクチンの安全性についての明白な声明を国民やメディアに伝えることを促している。

アジュバントを含まないワクチン、アジュバント不活化ワクチン、弱毒生ワクチンをモデル動物に使った生殖毒性試験では受精能、妊娠、胚性及び胎生の発育、分娩、生後の発育に関して直接的、間接的有害事象は示されず、アジュバントワクチンとアジュバントを含まない不活化ワクチンの適応には妊婦も含まれている。その上、弱毒化インフルエンザウイルスは体温では複製できず、ウイルス血症を生じないことから、妊婦への弱毒生パンデミック (H1N1) 2009 ワクチン使用は、このワクチンが許可された国々では禁忌ではない。規制当局や WHO による事前認可の再検討による禁忌の指示がない限りは、すべての認可されたパンデミックワクチンが妊婦に使用できると SAGE は提言した。

SAGE は今後 12 カ月間のパンデミック (H1N1) 2009 ワクチンの生産量を 45 億から 30 億ドースに下方修正した。この修正は WHO 主導のもと発展途上国にパンデミックワクチンを供給するためにも示された。低-中所得の約 95 カ国は別の方法ではパンデミックワクチンが手に入らないため (ニーズに見合った) WHO 主導の援助を受ける資格がある。リスクの最も大きい国々を保護し、保健サービスの崩壊を最小限にするため、選ばれた発展途上国各国が少なくとも医療従事者に予防接種するために十分なパンデミックワクチン (人口の 2% の) を受け取ることが 2009 年 7 月に SAGE によって提言された。WHO 事務局はまもなく供給されるワクチンを発展途上国が効果的に使用することを目指し、実施中の活動の要約を SAGE に示した。これには予防接種後の有害事象を評価するため政府への技術援助も含んでいる。

発展途上国の最初の目標 2% を満たすために 2009 年 11 月から 2010 年 2 月に十分なワクチンが効果的に配置されることが望まれる。次の目標は人口の 10% に予防接種できるワクチンをこれら 95 カ国に供給することである。WHO は全体で今後 6-12 カ月にパンデミックワクチンを 2 億ドース以上入手する必要があると試算している。SAGE は全ての国がパンデミックワクチンの使用について包括的な国家戦略を展開する必要性を強調した。

SAGE は 2010 年の使用に向け、南半球の季節性インフルエンザワクチンの組成に対する見解を再検討した。これらは、3 価ワクチン (A (H1N1) 2009 型、A (H3N2) 型、B 型)、あるいは 2 価ワクチン (A (H3N2) 型、B 型) と別途に 1 価パンデミック (H1N1) 2009 ワクチンにより構成される。SAGE は、別の 2 つの製剤 (2 価と 1 価のインフルエンザワクチン) を使用するプログラムは 3 価製剤を使用するより煩雑であるが、2 価+1 価は南半球の国で行われており、この選択はパンデミック (H1N1) 2009 ワクチン入手の可能性を増大するという利点があると認識している。アジュバントワクチンとして作成した方が非アジュバントワクチンより産生量を増やせるため、パンデミックワクチンの入手の可能性を最大限にできる。3 価と、2 価+1 価の双方を 2010 年の南半球季節性インフルエンザワクチンの組成として利用して良いと SAGE は結論づけた。SAGE は 3 価ワクチンを使用する南半球諸国に余剰の 1 価 A (H1N1) 2009 ワクチンを WHO に寄贈するよう奨励した。

<麻疹の死亡率の世界的減少 (2000-2008) と麻疹の再発>

麻疹はヒトで最も伝染しやすい疾患の一つである。1980 年、麻疹のワクチン使用が広まる以前、全世界で麻疹による死は 260 万例と推定された。ミレニアム開発目標 4 (Millennium Development Goal 4) の目的は子供の死亡数を 1990 年と比較して 2015 年までに全体の 2/3 に減少させることである。子供の死亡率を減少させる麻疹ワクチン接種の能力と、麻疹予防接種の普及率が小児保健サービスへのアクセスの指標であることが認識されており、定期的な麻疹予防接種の普及率はこのゴールへ向かう進展の指標として選択された。2008 年の第 61 回世界保健総会で全加盟国は 2000 年と比較し 2010 年までに麻疹の死亡率を 90% 削減する義務を再確認した。

WHO-UNICEF (国際児童基金) は麻疹による負担が最も大きい 47 カ国に焦点を絞り、麻疹による死亡率を削減する戦略を進めた。

戦略は下記を目標にしている。

- (i) 定期サービス、補足的な予防接種活動 (SIAs) で提供される麻疹含有ワクチン (MCV) の 2 回接種の高い普及率 (全国で 90% 以上、各地域で 80% 以上) を達成、維持する。
- (ii) 効果的な研究室支援による疾患サーベイランスを実施する。
- (iii) 麻疹症例に対し、適切な臨床的な管理を提供する。

この報告書では、以前に発表された報告書を改定し、2008 年の麻疹死亡率削減のために行った活動の詳細を報告し、世界的な麻疹死亡率削減について政治的および財政的関与を減らすことの潜在的な効果について評価している。2000 年から 2008 年までの間に、全世界の麻疹による死亡率は 78% 低下し、2000 年の推定 73 万 3 千の死亡から、2008 年には 16 万 4 千になったが、2007 年以降、麻疹の死亡率の減少は横ばいである。

* 予防接種活動：

WHO と UNICEF は 1 歳児への麻疹含有ワクチンの初回投与 (MCV1) の普及率を投与記録と調査データによって推定し、SIAs は供給量を対象人口で割って達成率を推定する。

全世界の MCV1 の定期的な普及率は 2008 年に 2007 年から 1% 増の 83% となった (表 1)。2008 年、MCV1 定期予防接種を受けなかった 2,270 万の乳幼児の 58% が、インド、ナイジェリア、コンゴ、パキスタン、エチオピアの 6 大国に居住している。

2000-2008 年の間に、47 カ国のうち 46 カ国 (インドを除く) に 2 回目の麻疹ワクチン接種がなされ、SIAs によって、9 カ月から 14 歳の約 6 億 8600 万人にワクチンが接種された。2008 年に 16 カ国 (34%) で約 1 億 900 万の小児に対し SIAs が行われ、幼児生存率を改善するために 13 カ国では麻疹の SIAs と同時に別の介入も行っている (表 2)。

表 1: 定期的な予防接種サービスにより 1 歳の小児に投与された麻疹含有ワクチンの初回投与の普及率、および麻疹による死亡の推定数、WHO 地域別、2000 年と 2008 年

WHO 地域	2000		2008		麻疹による死亡数の減少、2000-2008 年	地域または優先国における麻疹死亡数の世界的な推定減少数の割合 (%)
	麻疹含有ワクチン初回投与の接種率 (%)	麻疹による死亡の推定数	麻疹含有ワクチン初回投与の接種率 (%)	麻疹による死亡の推定数		
アフリカ	56	371 000 (270 000-483 000)	73	28 000 (19 000-40 000)	343 000 (92)	60
アメリカ	92	<1000	93	<1000	NA	NA
東地中海	72	101 000 (75 000-131 000)	83	7 000 (5 000-10 000)	94 000 (93)	17
ヨーロッパ	91	<1000	94	<1000 ^d	NA	NA 19
東南アジア	61	234 000 (169 000-309 000)	75	126 000 (90 000-168 000)	108 000 (46)	
西太平洋	85	25 000 (17 000-35 000)	93	2 000 (1 000-4 000)	23 000 (92)	4
合計	72	733 000 (530 000-959 000)	83	164 000 (115 000-222 000)	569 000 (78)	100
47 の優先国	58	709 000 (517 000-925 000)	74	160 000 (112 000-215 000)	549 000 (81)	96

表 2: 47 の WHO-UNICEF 優先国で実施された麻疹の補足的な予防接種活動、2008 年 (WER 参照)

* サーベイランス活動：

効果的な麻疹のサーベイランスとは、疑いのある全患者を調査し、確定診断された集団発生の一部ではない麻疹症例全ての検体を検査するとともに、個々の集団発生時に初期 5-10 例の患者の検体を検査して、症例ベースのサーベイランスを行うことである。2008 年、WHO 加盟 193 カ国のうち 173 カ国 (90%) が症例ベースのサーベイランスを行っている (2004 年 120 カ国 (62%))。WHO 麻疹・風疹研究所ネットワークは 2008 年に 183 カ国 (95%) に標準化された質の高い検査法を提供した (2000 年 71 カ国 (37%))。2008 年には 180 カ国 (94%) が WHO と UNICEF に年次共同報告書を通して報告している (169 カ国 (88%)、2000 年)。全世界で麻疹の報告数は 2000 年の 852,937 例から 2008 年の 278,358 例となり 67% 低下した。最も減少した地域はアメリカ地域 (99.9% 減少) とアフリカ地域 (93%) で、減少率が小さかった地域は東南アジア地域 (3.6%) であった。コンゴ共和国 (報告症例 12,461)、ナイジェリア (9,960)、エチオピア (3,511)、ニジェール (1,317) では 2008 年に大規模な集団発生がみられた。

* 2008 年の死亡率の概算：

麻疹のサーベイランスと報告では世界的に進展がみられるものの、多くの国、特に負担の大きい地域で正確な麻疹による死亡数が報告されていない。麻疹の死亡率を推定するため、WHO は最近の人口データで更新した自然歴モデルを使った。

麻疹による死亡の推定削減率はアフリカ地域が 90% で世界の削減率の 60% を占め、東地中海地域では世界の 17%、大西洋地域では世界の 4% の削減率を占める。麻疹の死亡率は東南アジア地域では今年 46% 削減され、これは世界の削減率の 19% を占める。アメリカ地域、ヨーロッパ地域は 2000 年には麻疹の死亡率はすでに低レベルであった。2008 年、東南アジア地域は世界の麻疹による全死亡数の 77% を占めた。

2000-2008 年に約 1270 万の麻疹による死亡が予防接種活動により予防できた。2000 年の予防接種普

及率を維持することで推定 840 万（66%）の死亡が避けられる。2000 年以來の定期的な予防接種の普及と麻疹 SIAs の結果として、推定 430 万（33%）の死亡が避けられた。

図 1：2000—2008 年の世界の推定麻疹死亡数、世界の麻疹による死亡数の再燃の可能性（WER 参照）

* 世界の死亡率の推定（2009—2013）：

2008 年以來、麻疹制圧活動資金が減少している影響に関心が寄せられている。麻疹イニシアチブへの資金援助は 2007 年の 1 億 5000 万 US ドルから、2009 年には 5000 万 US ドル強に減少した。その上、多くの優先国は SIAs の運営資金の 50% を調達できていない。

資金不足の影響を評価するため、2 つのシナリオによる自然歴モデルが 2009—2013 の世界の麻疹死亡数の推定に用いられた。最悪のシナリオは 47 の優先国で MCV1 の普及が 2008 年のレベルのままで、2010—2013 の間に SIAs が全く実施されていないと想定した。現状のシナリオは定期的な MCV1 の普及は 2008 年に普及率が 90% 未満の優先国で年 1% 増加し、46/47 の優先国で 2010—2013 年に SIAs が実施されると想定した。インドは 2 回目の接種を実施する時期と範囲が不確定であるため、2 番目のシナリオから除外された。両シナリオとも優先国以外の全ての国々が現在の MCV1 の普及率を増加させ、質の高い SIAs を定期的に行うと想定している。

以上の推定からの結論は、47 の優先国が 2010—2013 年に現在提唱されている戦略を維持できない場合、麻疹による年間死亡数は再び増加して、2013 年だけで死亡数が 50 万を超える約 1700 万の麻疹関連死が生じることを示唆している（図 1）。インドを除く優先国が質の高い SIAs を実施し、MCV1 を普及し続ける場合、2010—2013 年の世界推定死亡数は 08 年の現状維持、すなわち 60 万の麻疹関連死となる（図 1）。

（半井千晶、三浦靖史、中園直樹）