

今週の話題：

<インフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルス：現状とパンデミック後の推奨 >

インフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルスは 2009 年 4 月に発生して以来 1968 年以来最初の大流行になったことから、世界中に悪影響を与えた。WHO は 2010 年 8 月 10 日にパンデミック終了を宣言したが、その後も季節性インフルエンザと同様の活動性を示し、若年層における重症例の局所的な発生や流行は続く予想され、宣言時もしくはいくつかの地域ではまだ集中して伝播していた。

* 現状-2011 年 1 月：

北半球は現在、季節性インフルエンザウイルスが流行する冬であり、2010 年冬に南半球でみられたような混合パターンが見られている。北アメリカでは最初に A (H3N2) ウイルスが B 型ウイルスとともに流行した。英国では、大部分が A (H1N1) 2009 ウイルスと関係がある重症で致死的なインフルエンザ症例が報告され、集中治療用ベッドの 25% がインフルエンザ患者で占められた。

B 型ウイルスよりも A (H1N1) 2009 ウイルスによる重症例がヨーロッパ大陸や中東地域で報告が増えており、南アジアの熱帯地方の数カ国で活動性が増加していた。解析結果では、推奨三価ワクチンは有効であり、オセルタミビルへの抵抗性は稀である。

* パンデミック後に対する WHO の推奨

季節性ウイルスとしての活動性が確実に予測できないために、各国の保健省での警戒が重要である。WHO はパンデミック後のいくつかの推奨すべき事項を発行している。以下が要約である。

1. 監視：

パンデミック後の監視目的は適時に流行を検知する情報を得ること、流行ウイルスの活動性の変化を検知すること、健康政策や臨床管理の決定を知らせ、ワクチン系統の選択を指導することである。

以下の特定の前兆事象により調査が行われる。

- ・突然の予期しない重症呼吸器疾患の流行
- ・重症呼吸器疾患や肺炎の家庭、職場、社会的ネットワークでの集団発生
- ・明らかな死亡率の増加、重症インフルエンザに関連した年齢層の変化、インフルエンザ関連疾患の発症様式の変化などの予期しない呼吸器疾患や肺炎
- ・ヘルスワーカーの重症呼吸器疾患発症
- ・呼吸器疾患適用薬剤の売上高の異常増大
- ・ヒト/動物間の呼吸器疾患の関連性
- ・現時点でのヒトでの感染が知られていないインフルエンザの感染症例

調査の結果は、国際保健規則 2005 の定義基準に達すれば、24 時間以内に WHO の各拠点に報告されるべきである。

呼吸器疾患の定期的監視は、疾患の予測発症率の決定、他の疾病との関連の理解、重症疾患のリスクグループの提示に重大な役割を果たしており、健康管理計画にも役立つデータを提供してくれる。加盟国は監視に対する標準 WHO 症例定義の使用が推奨される。

定期的監視システムは少なくとも以下の疫学および臨床的データを収集すべきである。

- ・保健省で採択された監視政策に応じた監視地域で検出されたインフルエンザ様症例、重症急性呼吸器感染症、急性呼吸器感染症、肺炎
 - ・各監視地域で検出された呼吸器疾患の死亡者数
 - ・既存の呼吸器疾患と重症の割合、心臓病、糖尿病、神経疾患、肝臓病、免疫不全、妊娠を含む危険因子のデータ
 - ・上記監視地域の外来患者、入院患者の数、人口
- 加盟国はこれらのデータを共有するべきである。

2. 調査研究とウイルス学：

サンプルは定期的疫学的調査（上述）で収集し試験するべきである。ウイルスの検出、判定方法は WHO の基準による。判定、分析するための代表的な標本は WHO 共同センターに提出するべきである。

検体や共同センターに送るために分離するウイルスは以下の WHO の基準による。

- ・4-6 週以内に収集された代表的な検体または分離されたウイルス
- ・赤血球凝集抑制 (HI) 試験で期待されるよりも低力価を示す全てのウイルス
- ・サブタイプに分類されないウイルス（これらは迅速に WHO 共同センターに送られなければならない）
- ・臨床標本のサブセットや重症例や異常なアウトブレイクからの分離株

研究室において試験された結果は FluNet 世界報告システムや EuroFlu などの FluNet に接続する地域データベースを通して共有するべきである。

加盟国は A (H1N1) 2009 ウイルスの抗ウイルス剤耐性試験を続けることが推奨され、以下のような事象は WHO に報告されるべきである。

- ・集団の症例発生など、抗ウイルス剤抵抗性ウイルスのヒトからヒトへの伝播の全ての兆候

- ・定期的なウイルス学的調査結果の変化、例えば、抗ウイルス剤耐性ウイルスが通常より多く検出された場合

- ・新規突然変異や抗ウイルス剤耐性を示す遺伝子マーカーの検出

耐性が検出された症例の臨床背景などは相補的な臨床情報として文書化することが重要である。抗ウイルス剤に耐性の疑いがあるウイルスはさらに特徴を調べるためにWHO共同センターに送られるべきである。

3. 予防接種：

WHOは重症な危険性が高いと認識されるA (H1N1) 2009ウイルスに対しても罹病率と死亡率を減らし、地域社会でのウイルスの伝播を減らすために、他の季節性インフルエンザの系統と同様に予防接種を強く推奨し、国家的優先課題とする。

3種全ての流行性インフルエンザウイルスに3価ワクチンは有効である。WHOは次のことから毎年の再接種を推奨している。(1)有効期間が不明瞭であり、高齢者や免疫不全患者などの高リスク群では短い可能性がある。(2)ウイルスは通常抗原性が変化し、前の予防接種が次のシーズンでは有効でない可能性がある。

3価ワクチンが使えない場所では1価A (H1N1) 2009ベースのワクチンを使用してもよいが、他の季節性流行の系統では有効でない。

4. 臨床管理：

A (H1N1) 2009ウイルスは全ての年齢層の健常者や若年層でも重症疾患や死亡を引き起こす。症例の早期の認識と治療の試みは重要で、季節性、パンデミック両ウイルスに有効な抗ウイルス剤使用のためのWHOガイダンスは継続されるべきである。特に、WHOは重症または臨床疾患が悪化した患者には迅速にオセルタミビル、重症化またはインフルエンザの合併症のリスクが高い群の合併症のない患者にはオセルタミビルあるいはザナミビルを迅速に投与することを推奨する。これらは妊娠中、分娩後もしくは授乳中の女性を含む全ての患者層に適用される。重症患者のための他のWHOガイダンスは継続されるべきである。

* 結論：

北半球での2010-11年の経験からすると、A (H1N1) 2009ウイルスはまだ流行しており、若年層に重症化を引き起こしている。継続した警戒が不可欠であり、季節性インフルエンザ系統と共に適切な監視、制御、治療の試みがパンデミック後も維持されるべきである。

<ロタウイルスワクチンの安全性：アメリカWHO地域でのワクチン導入後調査>

* 背景：

ロタウイルス感染症により世界中の5歳未満の小児毎年500,000人以上が死亡すると推定されている。1998年に米国で認可された最初の経口ロタウイルスワクチンは、腸重積のリスクがあるとして認可を取り下げられた。新規ワクチンは認可前試験の大規模コホート研究により、腸重積のリスクは十分低く安全で有効であることが示されたが、未だに副作用が起こる可能性があり、ワクチン投与後の安全性を継続的に監視する必要がある。現在使用可能なワクチンには1価ヒトワクチン (Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals) と5価ウシヒト混合ワクチン (RotaTeq, Merck & Co., Inc.) がある。

* SANEVA ネットワーク：

新規ワクチンの安全性 (SANEVA) ネットワークは汎米保健機構 (PAHO) で新規ワクチンの副作用を監視するために発展した。

ネットワーク活動の当初の目的はロタウイルスワクチンを導入し、副作用の規模と統計データを決定するために腸重積を監視することであり、加盟国はワクチン導入後調査システムの発展と他のワクチン導入時に直面した経験の進捗状況を話し合うために2008年11月にメキシコで会議を開催した。

* ワクチン導入後調査の一般原則：

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS) や専門家は特に発展途上国など、監視活動を十分に支援できない地域において標準化の取り組みを推奨している。

WHOは期間限定の能動的監視活動と同じく受動的監視の強化を提案している。データを比較するための国家間で一致した監視方法としてBrighton Collaboration (Bines JE et al. *Vaccine*. 2004) によってなされたような腸重積の標準的な症例の定義付けを使用する必要がある。積極的な取り組みは、監視地域でのケースコントロール研究やケースシリーズ研究に利用される。

* 1価ヒトワクチンの導入：

1価ヒトワクチンの導入による早期データによると多くの国で罹病率と死亡率が減少している。

2008年のメキシコでの会議の際、SANEVAは受動的監視システムにより腸重積171症例を報告したが、予防接種を受けた最初の週に発症した集団はいなかった。しかし、腸重積は稀で、潜在的に過小評価している可能性があり、継続的な監視が必要である。

* 米国における 5 価ウシ由来ワクチン :

5 価ロタウイルスワクチンは 2006 年に米国で導入された。ワクチン副作用報告システム (VAERS) は特定のワクチンやワクチン製品に関係ある副作用の詳細を収集しており、予防接種をうけて直ちに観察される反応の情報を提供している。

ワクチン安全性データリンク (VSD) プロジェクトは、8 管理医療機関の患者の発症と予防接種が記録されているコンピュータデータベースからの情報を分析し、そのデータはコホート研究にも使われる。5 価ロタウイルスワクチン予防接種による腸重積のリスクはこれら両方のシステムを用いて評価される。

2008 年 8 月時点で腸重積 328 症例が VAERS により報告された。これらのデータはロタウイルス予防接種による兆候を示さなかったが、低レベルのリスクを除外するために監視は継続されるべきである。この時点で、VSD によると 5 価ロタウイルスワクチンによる腸重積のリスク増加は確認されていない。しかし、腸重積は稀なので継続的な監視が必要である。

* ブラジルとメキシコの能動的監視システム :

腸重積の能動的監視のデータはケースシリーズ研究やケースコントロール研究のような分析に使われ、受動的報告システムよりも報告のバイアスと病気の発症基準頻度に対する感度が低く、低レベルのリスクを評価することができる。2007 年から PAHO は健康省、米国疾病管理予防センター (CDC)、健康適性技術のプログラム (PATH) と協力し、ブラジル、メキシコでの定期的な 1 価ロタウイルスワクチン使用後の腸重積のリスクを評価した。2008 年 9 月に行ったデータの予備分析ではメキシコでワクチンを初回投与した 7 日間で発生した腸重積 (死亡例なし) による 18 例の入院群が確認された。これを年齢で補正すると予防接種による腸重積の割合は自然発症の 4-5 倍に相当する。ブラジルでの初回投与の群では観察されなかった。もしこれらのメキシコでの研究結果が確認されれば、100,000 人の小児に予防接種をする度に、1-2 例の腸重積入院例が増加する、また現在の予防接種の割合では世界的に年に 20-40 症例のリスクが増加する。

メキシコの様々な地域における類似の研究でも 1 価ワクチン初回投与の症例発症リスクは増加した。米国では CDC と Merck & CO., Inc. による評価の両データで 5 価ワクチンによる腸重積のリスクが増加するというエビデンスは示されなかった。しかし、メキシコにおける 1 価ワクチンの能動的監視予備分析から、5 価ワクチンを受けた小児人口への能動的監視によっても米国では、まだ十分に予防接種後 1 週間のリスクのレベルを決められないことが示唆される。

* ワクチン導入後調査システムの限界 :

予防接種による副作用の能動的監視 (又は自発報告) を基準としたシステムは感度が低いことが特徴である。パナマを除いて、腸重積症例の検出は予想した割合を下回った (4-5 症例/小児 10,000 人/年)。具体的な症例定義 (Brighton Collaboration) による監視地域での適切な監視により、症例の信頼性の高い分析が可能になり、疾患時のワクチン投与時期が分かる。

ワクチン導入後調査システムはスタッフの能力により限界があり、特にスタッフがサービス提供レベルで適切かつ一貫して、副作用を監視できるように訓練されることが必要である。一貫しない副作用のデータのやりとりと監視システムのみ限定的なフィードバックも解決すべき問題である。全加盟国は協力してロタウイルスワクチンの安全性の解決に取り組んでいるが、プログラムスタッフと監督機関の役割と責任が十分に明らかではない。

アメリカ地域を超えた地域的または国際的な構想によるロタウイルスワクチン安全性監視の協力には限界があり、定期的に地域間で情報交換をする取り組みがなされている。

* 他の WHO 地域との連携 :

PAHO により発展したモデルはこれらのワクチンを導入する全ての国で見本となる。メキシコで同定されたような低頻度の腸重積を発見した国では高出生コホートに対して能動的監視の実施が必要になることに注意することが重要である。

新規監視システムを立ち上げるには優先度を十分に評価する必要がある。特に、新規モデルの構築にあたっては、既存システムへの相乗効果が得られる可能性が考慮されなければならない。ロタウイルスワクチンの安全性を監視するために、監視地域から収集する基準データには、一貫した信頼性のある腸重積の診断が優先されるべきである。

* 今後の展開 :

SANEVA ネットワークは他の PAHO の加盟国やワクチンに広がっており、予防接種によって起こりうる事象 (ESAVI) 監視システムと同化するだろう。PAHO の最終目的は予防接種プログラムの公衆における信頼を維持するために継続的に地域や国の全安全性監視システムを強化することである。このための重要な要素は共通の方法と報告形式を共有し、また標準症例定義と処置方法を使用することである。ワクチンの副作用を検討する国際的協力を強化することが優先される。

ロタウイルスワクチンの副作用を検出するために PAHO により発展したモデルはこれらのワクチンを導入しようとする全ての国々に普及させるべきである。早期にワクチンを導入した国々で得られた重要

な教訓は、適切な計画と副作用の安全調査ができるスタッフの訓練がワクチン導入前に行われなければならないということである。ロタウイルスワクチンの安全性のために、監視地域での腸重積の発症基準頻度の規定や、ケースシリーズ研究などの疫学的研究の使用も重要である。

(上田祐丞、駒井浩一郎、宇佐美眞)