

今週の話題：

＜ダニ媒介性脳炎に対するワクチンについて：WHOの見解＞

WHO は主として予防接種プログラムにおけるワクチンの使用について、現在の見解をまとめた。論文はWHO内外の専門家らにより検討され、2006年からは専門家で構成された戦略諮問グループ(SAGE)によって検討、承認されてきた。これはダニ媒介性脳炎ワクチンについてWHO最初の見解論文である。ワクチンの使用に関する勧告は、2011年4月のSAGE会議で議論された。総会で発表された根拠は<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html> でアクセスできる。本稿の脚注は、結論の科学的根拠として参考となる事項を規定しており、参考文献は「Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis.」から引用している。

* 背景：

・疫学：

ダニ媒介性脳炎ウイルスは、東部、中部および北部のヨーロッパ諸国や中国北部、モンゴル、ロシア連邦における中枢神経系のウイルス感染症の大きな原因であり、ダニ媒介性脳炎は北東フランスから日本の北海道に伸びる非熱帯性のユーラシア森林帯の南部を覆う特有の地域で発症する。毎年、約10,000～12,000例が報告されているが、実際の数はずっと多いであろう。疾病は通常、特定の森の中心部に制限され、ドイツなどでは報告数に基づいた地区レベルのリスク領域を明示している。しかし、ダニ媒介性脳炎の標準的な診断基準はなく、危険領域の定義もない。現在は、バルト諸国、スロベニア、ロシア連邦の発生頻度が最も高い。

女性よりも男性に対する影響力が大きく、全ての年齢層に影響を与える可能性があるが、症例の分布は地域によって異なるであろう。気候や居住、娯楽活動の変化により、ダニ媒介性脳炎の疫学も変化している。

ヒトの疾病原因となるダニ媒介性脳炎ウイルスの亜型は、①ヨーロッパの西部、北部、中部、東部で流行している欧州型②ロシア連邦の東部や中国、日本で発生している極東型③ロシア連邦全域（しかしアジア地域においてひととき目立つ）で発生しているシベリア型の3種類がある。全ての亜型は、バルト海、ロシア連邦のヨーロッパ部分、シベリアで相互に流行している。

春や夏、秋のダニ曝露の増加が疾患の季節的発生率と一致し、ほとんどが森林地域での野外活動中にダニに刺された結果であるが、約3分の1が先行するダニ曝露について覚えていない。

欧州型はマダニ *Ixodes ricinus*、極東型やシベリア型はシュルツェマダニによって媒介される。幼ダニや若ダニ、成ダニは、吸血により病原巣動物、とりわけ小さな齧歯類からウイルスを獲得し、経卵巣伝達、齢間伝達によりダニ間で維持される。ヒトを含む脊椎動物はダニの吸血を受け、感染する。100種以上の動物がウイルスに感染している可能性があり、中には病原保有体になっている動物もあり、感染した牛やヤギ、羊の未殺菌の牛乳や乳製品から消化経路を経てヒトに感染することもある。ヒトからヒトへの感染については述べられていない。

殺虫剤や防虫剤などの化学的なダニ駆除で疾病を排除する試みは失敗した。しかし流行地では、適した衣服の着用や毎日の肌検査などの個人防護でウイルス曝露のリスクを減らすことができる。樹木で覆われていない地域や都市部に滞在する人や、未殺菌の乳製品を摂取することがない人が感染することはほぼ無い。

* ウイルス、病態、病因の診断

ダニ媒介性脳炎ウイルスは、フラビウイルス科フラビウイルス属に属する。ウイルス粒子は、コア膜とエンベロープ(E)蛋白で囲まれた一本鎖RNA分子で構成され、E蛋白は赤血球凝集反応および中和反応の抗原性遺伝子を含み、宿主の防御免疫を誘導する。ダニ媒介性脳炎ウイルス3種の亜型は、抗原性変異には関係ない。感染したダニがヒトを刺咬した後、ウイルスは皮膚細胞の中で複製し、その後、局所リンパ節や細網内皮組織の中で複製する。ウイルスは毛細血管内皮に感染した後、血液脳関門を通過し、致命的な症例では灰白脳脊髄炎を起こす。

ダニ媒介性脳炎の臨床症状は比較的非特異的であり、病因診断には臨床検査による確定が必要である。神経学的症状の発現時にはウイルス抗体の正常な検出が可能であり、血清診断には酵素抗体法(ELISA)、中和反応(NT)、赤血球凝集抑制反応(HI)を用いる。黄熱病や日本脳炎の予防接種などの他のフラビウイルスの曝露が先行する症例では、ウイルス特異性免疫グロブリンGテストで抗体の交差反応による偽陽性が出ることもあり、NTが抗体の決定に必要となる。

* 疾患

潜伏期間は2～28日間（一般的なものは7～14日間）で、その後、疲労や頭痛、全身倦怠感などの非特異的な症状や38℃以上の発熱が1～8日間続く。患者の約3分の1は1～20日間の無症状期間の後、第二期に入り40℃を超える発熱や髄膜炎や脳炎（特に小脳性運動失調）、脊髄炎もしくは多発性神経根炎を併発する。脳炎患者は昏睡や錐体経路障害、肩筋肉の麻痺を併発することが多い。脳炎例の40%以下で、精神神経症や脳炎後症候群といった認知機能不全などの中枢神経系の後遺症が残る。ダニ媒介性脳炎の

特別な治療法はない。

致死率は、極東型は 20%以上、シベリア型は 6~8%、欧州型は 1~2%であり、極東型の方が欧州型よりも重篤な疾患を引き起こし、シベリア型はその中間であるように思われる。致命的な出血熱は極東型に関連しており、小児の症例を含んだ 6 カ月以上に及ぶ進行の遅い慢性疾患の症例はシベリア型で報告されている。これらの亜型に関連した矛盾は、患者の選択基準や医療サービス利用についての違い、年齢特有の曝露の違いによって、部分的に説明することができる。

* ダニ媒介性脳炎ワクチン：

1937 年に旧ソ連でマウスの脳から派生して開発された最初のワクチンは有効であったが、頻繁に有害作用を起こした。現在使用されている副作用が少なく品質の確かな不活化ワクチンは 4 種類ある。FSME-Immun と Encepur は、それぞれオーストリアとドイツで製造され、欧州型ウイルスに基づいている。TBE ワクチンと EnceVir は極東型に基づき、ロシア連邦で製造されている。中国の北部国境地域で使用されている中国ワクチンもあるが、組成や安全性、有効性、効果などの詳細はまだ国際誌で発表されていない。

免疫原性は ELISA や NT、HI で評価されるが、メーカーが異なるテストを使用しているため、異なるワクチンのデータを直接比較はできない。

* オーストリアとドイツのワクチン：

FSME-Immun (2001 年以降に導入された新しい製剤でオーストリア製) と Encepur-Adults (ドイツ製) が販売されており、小児用製剤は FSME-Immun Junior と Encepur-Children である。小児とは、FSME-Immun Junior では 1~15 歳、Encepur-Children では 1~11 歳として定義されている。FSME-Immun と Encepur は、それぞれ 1976 年と 1994 年に初めて認可された。両ワクチンとも、2~8°C で保存している場合の貯蔵寿命は 30 カ月で、成人は 0.5 mL、小児は 0.25 mL の 1 回量を筋肉内投与する。

メーカーは FSME-Immun と Encepur とも、通常は初回接種の 1~3 カ月後に 2 回目、さらに 5~12 カ月後に 3 回目の接種 (Encepur では、2 回目と 3 回目の間は 9~12 カ月) を推奨している。緊急接種について、FSME-Immun は初回接種後 14 日目に 2 回目の投与、その 5~12 カ月後に 3 回目の投与を、Encepur は初回接種後 14 日目に 2 回目の投与、その 9~12 カ月後に 3 回目の投与を推奨している。さらに、Encepur は 0、7、21 日のワクチン接種に続いて、12~18 カ月後に 4 回目の投与をすることで、緊急接種として使用することができる。両メーカーは、初回接種の 1 クール終了の 3 年後にブースターを投与し、その後 5 年毎 (50 歳超は 3 年毎、オーストリアでは 60 歳超は 3 年毎) のブースター投与を推奨している。

* ワクチンの免疫原性および有効性

Encepur または FSME-Immun の一次免疫の免疫原性について、いくつかの報告が公開されている。最近のコクランレビューは、現在承認されているワクチン (Encepur-Children, Encepur-Adults と FSME-Immun の新しい製剤) について 4 つの無作為化比較試験を含む 11 つの臨床試験からセロコンバージョンのデータをまとめた。これらの 4 つの試験は、小児と成人の総計 5063 例に行われ、セロコンバージョンは ELISA や HI、NT によって測定され、ワクチン接種者の 92~100% で確認された。また、通常接種 (0、28、300 日目) と緊急接種 (0、7、21 日目) の両方が高い免疫原性に達した。その後の試験では、Encepur-Children もしくは FSME-Immun Junior を 2 回投与した小児 334 例中 95% 超に 10 以上の中和抗体価が現れた。

別の研究では、ブースター投与を受ける前に抗体陰性であった人や、1 回しか投与を受けていない人でさえ、最終接種からの経過時間に関係なく、初回刺激の痕跡が過半数の症例で (20 年以下) 持続していた。これは、初回と 2 または 3 回目の投与の間隔が予防接種成功の決定的なパラメータではないことを示唆している。

* 予防期間と追加抗原投与の必要性：

先行研究より、一次接種後の中和抗体の平均価は初年以降横ばいであり (縦断研究)、一次接種に加えて 1 回以上ブースターを投与することで免疫力が 5 年延長される (長期的研究)。また、一次接種単独よりも 1 回以上ブースターを投与した方が、抗体価の持続性が長くなるかもしれない (比較分析)。抗体価の減少速度は年齢と関係なかったが、若年者に比べて 50 歳以上ではブースター投与後も抗体価が低いために、血清陰性になる傾向があった。

* Encepur と FSME-Immun の安全性：

Encepur と FSME-Immun の 2001 年以前の製剤では、比較的頻繁に有害事象が起きた。現在のワクチン製剤はこの点についてかなり改善されており、安全と考えられる。

コクランレビューは、Encepur-Children、Encepur-Adults および新製剤 FSME-Immun の無作為化比較試験から得た安全性のデータを要約している。試験は小児と成人合計 5063 例に行われたが、重篤や致命的な有害事象はなかった。1~11 歳の 334 例の小児に行われた無作為化比較一重盲検法では、FSME-Immun Junior と Encepur-Children に関連した重篤な有害事象は報告されず、同様の安全面のあることがわかった。市販後研究では、これらのワクチン実施後に重度の有害事象がないことが確認された。

2002年の別の研究では、Encepur と FSME-Immun の予防接種 25,905 件の 0.41%に起きた有害事象を報告しているが、最も多い訴えは、40℃未満の軽度～中等度の発熱、注射部位の局所反応と疼痛であった。

*** ロシアのワクチン：**

TBE-Moscow ワクチンは 1982 年に成人への使用が認可され、1999 年さらに精製過程を改良し、3 歳以上の小児に使用が認可された。EnceVir は 2001 年にロシア連邦で認可を受け、3 歳以上の小児に使用する認可も受けている。TBE-Moscow と EnceVir の製造過程は、どちらも WHO の製造条件に従い、国の機関に管理されている。2～8℃で保管されたときの EnceVir の有効期間は 2 年で、TBE-Moscow は 3 年である。両ワクチンとも 9～25℃で 2 日間安定している。

TBE-Moscow の製造メーカーは、1～7 カ月の期間において 2 回接種する標準 1 次予防接種スケジュールを推奨しており、EnceVir の製造メーカーは、5～7 カ月の期間において 2 回接種することを推奨している。EnceVir には、緊急事態に備えて、最初の 2 回接種の間隔が 1～2 カ月という緊急スケジュールがある。どちらのスケジュールも、2 度目の接種後、12 カ月後に追加接種が必要であり、3 年後さらに追加接種することが推奨されている。

*** 免疫原性と有効性：**

TBE-Moscow と EnceVir の比較免疫原性研究では、2001 年から 2002 年の間、赤血球凝集抑制検査を用いて行われた。どちらかの 2 回接種後の免疫反応が 200 例の成人において評価されたが、TBE-Moscow では、2 カ月後に 2 回目を受けた人の 84%と 5 カ月後に 2 回目を受けた人の 93%に 1:80 以上の抗体価が検出された。EnceVir では、2 カ月後が 82%、5 カ月後が 89%であった。

合計 290 例の成人を対象にした最近の研究では、TBE-Moscow、EnceVir、FSME-Immun 新製剤、Encepur-Adults の免疫原性を比較した。TBE-Moscow では、2～5 カ月後、接種を受けた人の 100%に、2 年後 94%に抗体が検出された。EnceVir では、2～5 カ月後が 88%、2 年後が 84%であり、FSME-Immun 新製剤では、2～5 カ月後が 88.2%、2 年後が 78.1%、そして Encepur-Adults では、2～5 カ月後に 100%、2 年後 100%に抗体が検出された。

大規模な予防接種プログラムは、1996 年スヴェルドロフスク州で始められ、ロシア製のワクチンは効果が高いことを示した。予防接種の接種率は、プログラム開始時の 35%から 2000 年に 55%、2006 年に 72%へ増加した。この州において、住民 10 万人あたりの罹患率は、1996 年の 42.1 から 2000 年に 9.7、2006 年に 5.1 へ減少した。そして 2006 年に、十分な免疫がある人々において 10 万人あたり 1.5（ワクチン未接種の人々では 10 万人あたり 13.0 の罹患率）というめざましい数値が算出された。

TBE-Moscow と EnceVir の安全性

2002 年から 2003 年の間、医学生物学的製品の標準化と管理のためのタラセヴィッチ州立研究所は、325 例の小児と 400 例の成人を含む試験で、TBE-Moscow と EnceVir を評価したが、重篤な有害事象はなかった。両ワクチンの間に有意差はなく、どちらも中等度の免疫反応性であることが分かった。しかし、2010 年と 2011 年に、EnceVir のいくつかのロットが、特に小児に（19%以下の発生）、高熱とアレルギー反応を伴った。なお、このワクチンで抗原を成人投与量の半分に配合する小児科の製剤が、開発中である。

*** 現在のワクチンの交差防御：**

Encepur による成人の免疫は、西部および極東ウイルスの亜型株に対する高い中和能を持つ抗体を生み出した。同様に、ほかのワクチンでも極東亜型に対する中和抗体を作り出す。さらに、FSME-Immun を受けて免疫獲得した人の血清標本を用いた最近の研究は、ヨーロッパ、極東およびシベリアウイルスに対する中和抗体価を明らかにした。

交差防御免疫については、分離した各種の東部ウイルスによる攻撃を防いだヨーロッパ亜型のワクチンを受けたマウスの免疫性を示した研究が支持を後押ししている。このように、いくつかの研究が、現存するワクチンは置き換えて使えることを示唆している。

*** 禁忌と予防：**

現在、製造認可されているワクチンは、ニワトリの胚細胞で作られているが、軽度の卵タンパクアレルギーは禁忌とみなされていない。防御免疫の誘発は、免疫抑制療法を受けている人々では著しく減少するかもしれない。一般に、患者に 38.5℃超の発熱やほかに重篤疾患の徴候があるならば、ワクチン接種は延期されるべきである。

罹患率の高い（10 万人年あたり 5 例を超える）地域に住む妊婦には、ワクチンが使われるべきである。罹患率が中程度か低い（10 万人年あたり 5 例未満）地域では、ワクチンのもたらす危険性と利益を考慮して（たとえば、医療専門職者は、妊婦が病気になるリスクを高めるような野外活動に参加するかどうかを見極めて）使われるべきである。

ダニ媒介性脳炎ウイルスのほかにフラビウイルスに曝されている人々は、交差反応が強く起こることがあるために、ワクチン接種後の血清学的反応が妨げられるかもしれない。

*** 曝露後の予防処置：**

西ヨーロッパでは、予防接種をしていない患者がダニに刺された後の予防処置は推奨されていない。対照的に、免疫グロブリンについてのロシアの経験値に関する最近の報告は、曝露の初期にロシア製免疫グロブリン調剤を投与するといくらか防御効果があったと示している。

* 予防接種の対費用効果：

ダニ媒介性脳炎が流行している所では、特にその病気でしばしば起こる長期的な神経学的後遺症によって、個人にとっても社会にとっても費用がかかる。1991年から2000年にオーストリアで行われた免疫活動は、患者のケア・生産力の損失・早すぎる引退に関連してかかる費用の8千万USドル相当を節約したと見積もられた。

対費用効果については、ワクチンの値段および対象の母集団がどれだけ明確に定義されるかによって強く影響されるといわれている。

* ワクチン使用についてのWHOの政策：

免疫化は、ダニ媒介性脳炎に対する最も効果的な防御である。現在のワクチンは、アジアとヨーロッパの特有の地域に伝播しているすべてのウイルスの亜型に対して防御性を現す。

ダニ媒介性脳炎の罹患率は、地理的な地域間でも地域の内部においてさえもかなり異なるので、公的な免疫戦略は、国や地域、地方の水準で導かれたリスク評価に基づいてその場所特有の状況に適していなければならない。

病気がかなり流行している地域（予防接種前の罹患率平均が10万人年当たり5例以上）では、個人の感染リスクが高いため、WHOは小児を含むあらゆる年齢層にワクチンが提供されることを推奨する。予防接種前の罹患率が中程度か低いところ（5年間の年平均が10万当たり5未満）や特定の地理的位置や一定の野外活動に限られているところでは、免疫化は最も深刻に影響を受けた集団にいる個人を対象にするべきである。非感染地域から流行地域に旅行する人々は、もし旅行で広範囲の野外活動をするのであれば、予防接種を受けるべきである。

病気に対する予防接種は、3回接種が基本である。危険な状態にいることが続きそうな人は、おそらく1回以上の追加接種をするべきである。

オーストリアとドイツで製造されたワクチンは、最初の2回接種の間隔は1~3カ月で、2回目と3回目の間隔は5~12カ月が推奨されている。もし、緊急に必要なときは、最初の2回接種の間隔を1~2週間に短縮するかもしれない。ロシア連邦で製造されたワクチンでは、最初の2回接種に推奨される間隔は1~7カ月であり、2回目と3回目の間隔は12カ月である。曝露の危険性が続く人々に対しては、3年毎の追加接種が推奨されている。

追加接種の適切な頻度と回数について最終的な勧告とするにはまだ証拠が不十分である。そのため、もっと決定的な情報が手に入るまで、各国は地域の病気の疫学と現在のスケジュールに従ってワクチンを使うよう推奨し続けるべきである。

ダニ媒介性脳炎のサーベイランスは、管理の効果を記録するほか、その疫学を特徴づけ、疾病負担を測り、ハイリスク地域と新しい病気の活動地域を特定するために重要である。標準化は、ダニ媒介性脳炎の後遺症を明らかにする調査過程と臨床症例の定義や報告のために必要である。そして、検査結果を研究所間で比較できるようにするための標準試薬が必要である。

すべての流行地域においては、入手できる予防手段と同様、病気の媒介動物と伝播様式についての情報を、たとえば学校や医院、旅行案内所のリーフレットで読んで利用できるようにするべきである。

（小倉理恵、寺岡歩、齋藤いずみ、宇佐美眞）