

今週の話題：

<風疹ワクチン：WHOの見解>

WHO ポジションペーパーは定期的に更新される記事で外部専門家やWHO スタッフに査読され、2006年からは、予防接種の専門家で構成された戦略諮問グループ（SAGE）によっても是認されている。この記事は国際的な公衆衛生へ影響を与える疾病に対するワクチンに関するもので、大規模な予防接種プログラムでのワクチンの使用に関して最も重要なものである。

* 背景：

・疫学：

風疹は急性の一般的には軽症のウイルス感染症で、小児や若年成人が感染しやすい。公衆衛生上で重要なことは、ウイルスによって引き起こされる可能性がある催奇形性である。風疹ワクチン接種の実施を通して、発生率は多くの国で十分に減り、2009年までにアメリカの地域では風疹ウイルスの流行性伝播は阻止された。風疹は通常5～9年毎に流行するというパターンを有するが、その程度や周期性は先進国と開発途上国でバラつきが大きい。

妊娠前や妊娠初期に風疹に感染すると、流産や胎児の死や先天性風疹症候群が起こる可能性がある。先天性風疹症候群のハイリスクは、出産可能年齢の女性の風疹に対する感受性が高い国で見られている。これらの割合は国家間や国の中で大きく変化するが、疫学的、社会経済的違いや都市部と田舎の環境の対比を反映していることが多い。

過去には1964～1965年に米国で風疹の流行が起こり、脳炎、胎児死亡、先天性風疹症候群、難聴、視覚障害、精神遅滞などにより推定1250万人の小児が被害を受けた。

2008年までに風疹含有ワクチンを導入しなかった地域では先天性風疹症候群による疾病負担が大きいと推定されている。1996年にはアフリカ地域ではおよそ22,000人、東南アジア地域ではおよそ46,000人、西太平洋地域では12,634人の小児が先天性風疹症候群を持って出生した。これらの地域において、2008年までに風疹含有ワクチンを導入した国はわずかで、それゆえ、近年の先天性風疹症候群による疾病負担は1996年に推定されたものと大きく変わりなかった。一方で、1996～2008年に風疹ワクチンの接種率を高めた地域では先天性風疹症候群の発生率が減少した。実際には、多くの先進国やいくらかの開発途上国では過去10年間の大規模な風疹ワクチン接種によって、風疹あるいは先天性風疹症候群と推定される患者が大幅に減少した。

・病原体：

ルビウイルス属トガウイルス科の風疹ウイルスは、他のトガウイルスと交差反応をしない単一の血清型を持った一本鎖のRNAウイルスであり、ヒトは唯一の宿主として知られている。風疹ウイルスは呼吸器官を通して体内に入り、鼻咽頭の粘膜や局所リンパ節で増殖し、潜伏期間は平均18日である。曝露後5～7日後にウイルス血症が起こり、ウイルスが様々な臓器に移動する。風疹ウイルスは、発疹が発現する1週間前から発現後2週間まで鼻咽頭の検体から検出され、発疹発現後1～5日で脱落が起きる。妊産婦ではウイルスは胎盤感染し、胎児の発育に影響を与える。

2005年に野生の風疹ウイルス遺伝子型の系統的命名法が承認された。遺伝子型は2つの主要な系統的なグループに分けられ、これらはヌクレオチドレベルで8～10%の違いを有する。1E、1G、2Bの3つの遺伝子型は地理的に広く分布しているが、他の遺伝子型は散発、もしくは地理的に限局した分布が見られる。

・疾患：

先天的な感染とは異なり、風疹は通常幼少時代に感染する疾患である。ウイルスの曝露後2週間の内に39℃未満の発熱や倦怠感、軽度の結膜炎などの徴候が見られ、発疹が発現する5～10日前に特徴的な症状である耳後部、後頭、臀部、頸部のリンパ節腫大が起こる。斑丘性、紅斑性、掻痒性の発疹が感染者の50～80%に起こり、これは顔や首から始まり体へと広がっていき、通常1～3日続く。血清学的な研究によると、全風疹感染のうち20～50%で発疹が発現しないもの、または無症状なものがある。関節症状は通常持続期間が短い、風疹に感染した成人の女性に70%以上の確率で見られる。感染後の脳炎の発症率は低い、上昇することもあるという報告がある。

・先天性風疹症候群：

受胎前や妊娠8～10週までの間に風疹に感染すると、多様な障害が高頻度で発生し、胎児の欠損や死産が起こる恐れがある。そのリスクは減少し、胎児の欠損は妊娠16週以降の母体の風疹感染では減多に起こらないが、それでも妊娠20週までは感音性難聴が起こる可能性があるとされている。先天性風疹症候群に関連付けられている欠損には眼、耳、心臓、頭蓋および顔面の欠損があり、新生児には髄膜脳炎、肝脾腫大、肝炎、血小板減少、骨端発育障害などを引き起こすと言われている。先天性風疹症候群では血小板減少の併発は致命的で、新生児期に重篤な発達障害に直面し、発育遅延のリスクが高くなり、幼児では間質性肺炎を引き起こしやすい。

・自然獲得免疫：

抗体は風疹感染後およそから14～18日後に検出され、これは発疹の出現時期と一致する。始めにIgM

とIgG抗体の力価が上がり、その後IgM抗体の力価は顕著に減退するが、IgGは8週目までは消えずに残ることが多い。風疹特異的T細胞の応答は体液性応答の1週間後に起こり、細胞性免疫が現れ、生涯を通して免疫が獲得される。再感染はまれであるが、妊娠中に再感染が起こると先天性風疹症候群を引き起こす結果になると報告されている。風疹に対するIgG抗体が10 IU/mL以上存在すると、一般的には風疹に対する免疫があると考えられている。

・検査室での診断：

風疹の診断を行うときは血清学的な検査が優先して用いられる。風疹に対するIgMの存在や、急性時の風疹に対するIgGの著しい上昇、回復期の血清のサンプルが風疹感染についての情報を提供してくれる。近年では、ELISAが風疹抗体の検査や診断時に最も多く使用されている方法であるが、初期の風疹ワクチンや血清陽性率の研究は赤血球凝集抑制試験、ラテックス凝集法、一元放射状拡散溶血反応、ブランクの中和などの方法を用いて行われていた。PT-PCR試験は高感度で特異性も高い診断ツールであるがウイルスDNAの分離は労働集約的で費用もかかり、診断ツールとして日常的に利用できるものではない。

* 風疹ワクチン：

現在認可されている多くの風疹ワクチンはヒトの二倍体の細胞で増殖させた弱毒性のRA 27/3株をベースとしたワクチンである。他の風疹の弱毒化ワクチンには日本で多く使用されているTakahashi、Matsuura、To-336株、中国で使用されているBRD-2株がある。

風疹ワクチンには一価製剤と風疹含有混合ワクチンがあり、後者が多く使用されている。風疹含有混合ワクチンにはMR（麻疹、風疹ワクチン）、MMR（麻疹、ムンプス、風疹ワクチン）、MMRV（麻疹、ムンプス、風疹、水痘ワクチン）がある。ほとんどの風疹含有ワクチンは4°Cで貯蔵すると2~3年保存できるが、特に風疹の一価製剤、MR、MMR製剤については、光を避け、2~8°Cの間で保存すべきである。希釈剤バイアルは、常温で保存することができるが、決して凍らせてはいけない。

・スケジュール：

風疹ワクチンは単回投与で高い免疫応答やワクチンの長期有効性が得られるため、ワクチンの2回接種の必要性は高くはないと考えられる。しかし、麻疹含有ワクチンとムンプス含有ワクチンの2回接種の指示に基づき、MRやMMRの2回接種が多くの国で勧められている。

風疹含有ワクチンは通常生後12~15カ月の幼児に皮下注射で接種するが、9~11歳の小児、思春期青年や成人にも接種する。多くの国では、風疹ワクチンはMRやMMRとして、麻疹の予防接種のスケジュールに合わせて接種される。すなわち、1回目の接種が生後9ヵ月もしくは12~15ヵ月、そして2回目の接種が15~18ヵ月もしくは4~6歳と予定されている。

麻疹が流行している時は、生後6ヵ月より早い段階で風疹含有ワクチンが接種されるかもしれないが、抗体出現が低いため、生後6ヵ月で投与されたワクチンを有効な投与量として数えず、国の予防接種のスケジュールに従い通常定められた通りに十分に投薬すべきである。

・抗原性：

認可されている風疹ワクチンは一度の接種でおおよそ95%以上の高い確率で抗体出現を引き起こす。RA27/3株は風疹に自然感染した時に誘発される抗体と似た抗体を作り出すことができる。臨床試験で感受性のある生後12ヵ月以上の被験者にワクチンを単回投与したところ、95~100%の被験者に風疹の抗体出現が見られたが、免疫応答が遅く、予防接種を行ってから抗体出現まで6~8週間待たなければならなかった。

・効力と有効性：

国際的に認可された風疹ワクチンは、高い流行率を有する国も含めて世界中で風疹や先天性風疹症候群を予防するために十分効果のあるものと証明されている。風疹含有ワクチンに関する単一の無作為化比較対照有効性試験ではRA 27/3株のワクチンの有効性が95%であることが示され、ワクチン効果は予防接種後2~3週間で出現した。

RA 27/3株ワクチンによる有効性は、RA 27/3株を含むワクチンの予防接種率の高い達成率を維持をしている西半球やヨーロッパの国々で風疹や先天性風疹症候群が排除されたことによって証明された。

・ワクチンによる免疫誘導の持続期間と再感染の危険性：

ワクチンによって誘導された免疫は生涯続くことと推定されるが、風疹の抗体は低下することがある。再感染は抗体の濃度が既存の抗体の濃度より著明に上昇することと定義され、減多に起こらないが、以前にワクチン接種を受けた女性で、妊娠12週までの間に起こりやすいとされている。しかしこの場合、先天性感染の確率は低いと言われている。

・ワクチンの安全性と副作用：

一般的に予防接種による副作用は軽度であると言われている。よく見られる副作用は、注射部位の痛み、発赤、硬化であり、その他には微熱や発疹、痲癩、リンパ節腫脹、筋肉痛、知覚異常が多く報告されている。関節症状は小児と男性にはめったにみられないが、女性では風疹に対して感受性の強い成人

女性の25%で関節痛が、12%で関節炎が起きたとの報告がある。これらの反応は通常予防接種後7~21日後に起こり、数日から2週間持続するようである。

MR混合ワクチンでは確率は低いが、接種後に血小板減少が、MMRワクチンではワクチン接種後2週間以内に良性血小板減少紫斑病や、耳下腺炎、関節や手足の病訴、熱性けいれんが起こることがあると報告されている。また、ムンプスウイルスを含有したワクチンによってしばしば無菌性髄膜炎が、RA 27/3 ワクチンの接種後まれにアナフィラキシーが起こることも報告されている。MMRVワクチンでは、1回目の接種後7から10日以内に熱性発作が起こるリスクが過剰になることが報告されているが、2回目の接種ではそのリスクの上昇はみられていない。

・禁忌と注意：

原則、妊娠中の女性は風疹ワクチンの接種を避け、妊娠を考えている女性は風疹のワクチン接種後1ヵ月は避妊をすべきである。ネオマイシンやゼラチン、ワクチンに含まれる他の成分に対してアナフィラキシー反応を起こした経験のある人はワクチン接種をすべきではない。免疫不全に陥っている可能性のある人は風疹ワクチンの接種を受けるべきではない。

麻疹や風疹ワクチンが免疫機能を抑制するという証拠はないが、潜在性の結核を活動的にさせたり、病状を悪化させたりする恐れがあるため、活動性結核だと分かっている人は治療が確立するまでワクチン接種を控えるべきである。

MCVが含有された風疹含有ワクチンを使用するなら、ワクチン接種後の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ヵ月の間麻疹の成分効果を無効にしてしまう恐れがある。風疹の単成分のワクチンについて、血液製剤の投与を受ける人にはワクチンは少なくとも3ヵ月空けて投与すべきで、可能なら、血液製剤の接種はワクチン接種後2週間までは禁止すべきである。抗Rh免疫グロブリンの接種は、風疹ワクチンの免疫反応の妨げにはならず、産後のワクチン接種も禁忌ではない。軽度の同時感染も禁忌ではないが、患者に38.5℃以上の発熱がある場合や、重大な病気の徴候と考えられる症状が見られる場合、ワクチン接種は延期すべきである。

・風疹ワクチンの疫学的影響：

小児に対する予防接種を導入すると、感染年齢の平均は上がるが、もし、ワクチン接種率が高ければ、全ての年齢階級で年齢別発生率は低下する。ワクチン接種率が低く、偏っている場合、ウイルスの流布は減少するかもしれないが、思春期や成人になるまで、感受性の強い小児は感染すると予想される。また数理モデルによると、このような状況では先天性風疹症候群の上昇が予想される。

一方で、予防接種の対象を思春期の少女や妊娠可能年齢の女性のみにしても、ほとんどの感染はワクチンを接種する年齢に達する前に起こるため、風疹の疫学や風疹ウイルスの流行状況は変化しないだろう。このようなアプローチでは、先天性風疹症候群の発生率は適用範囲が増えるごとに直線的に減少するが、先天性風疹症候群の排除には、全ての風疹に対して感受性の強い女性に対して効果的にワクチン接種を行うことが重要である。

・風疹予防の目標と戦略：

風疹ワクチン接種の主要な目標は、先天性風疹症候群を含む先天性な風疹の感染を防ぐことであり、それには2つの一般的なアプローチがある。1つは、思春期の少女や妊娠可能な年齢の女性、または両方の免疫による先天性風疹症候群を減少させることに焦点を当てたものである。もう1つは、風疹ウイルスの伝播を妨げることに焦点を当てたものである。後者のアプローチは風疹含有ワクチンの接種を小児期の予防接種スケジュールに加え、風疹に対して感受性の強い年上の集団のワクチン接種と結合させることである。

アメリカ地域では、2010年までに風疹と先天性風疹症候群の掃滅を目標として掲げている。広い年齢層の小児を対象とした地域の麻疹掃滅の戦略、定期的な高い予防接種率や出生コホートを対象としたフォローアップ運動の達成に加え、掃滅の達成を促進するために成人の男性と女性をMRの運動に加えた。このアメリカ地域での風疹の掃滅の達成は、風疹が世界的に根絶し得るものであることを示している。

1996年までに、国の予防接種スケジュールの中で風疹含有ワクチンを使用しているのはWHOの加盟国の内83か国のみであるが、近年は増加傾向にある。

西太平洋地域は風疹と先天性風疹症候群の予防の促進、東地中海地域では先天性風疹症候群の予防の目標を確立しているが、アフリカ地域と東南アジア地域では風疹のコントロールや掃滅に関する目標は立てられていない。実際にアフリカ地域と東南アジア地域では先天性風疹症候群の患者が多く、ワクチンの接種率が低いと推測される。

異なる国や地域で最も適切な目標や戦略を決定するには、麻疹や先天性風疹症候群の疾病負担や罹患しやすい人の年齢分布、戦略の費用効果、風疹や先天性風疹症候群の予防の医療優先度、そして経済援助の持続の問題を査定しなければならない。そして、風疹の予防接種を定期的な幼児期の予防接種の中に導入するかという決断は、定期予防接種プログラム、インフラ、予防接種のために利用可能な物資、予防接種の安全性、疾病の中での優先順位を考慮して決定すべきである。

・ 動向調査の必要性：

風疹の動向調査は麻疹の動向調査と統合して行われるべきである。風疹は妊娠中に影響を与えるため動向調査は特に必要である。先天性風疹症候群の動向調査を行う習慣がない国に対しては、風疹の流行中は積極的な動向調査を実施すべきである。先天性風疹症候群の負荷を評価する他の方法は、臨床医からの報告や病院での記録の調査、聴力障害や視力障害を持った人を調査する方法がある。

風疹コントロールにおいて、動向調査の感度と特異性を上げなければならない。可能ならば、定期的に血清陽性率を調査し、予防接種プログラムの効果の指標にするのが良いと考えられる。

・ 費用対効果：

高所得国や中所得国において、先天性風疹症候群の手当を提供することは費用がかかり、風疹ワクチンには費用効果があることが知られてきた。ラテンアメリカとカリブ諸国では、ワクチンの接種率が80%を超えており、そこでの風疹ワクチンの費用便益分析の結果、利益が費用をまさり、この地域での風疹ワクチン、特に麻疹の混合ワクチンは正当であるということが証明された。しかし、アフリカやアジアの低所得国では調査されていない。

* 風疹ワクチンに関するWHOの見解：

WHOは、世界の国々に風疹含有ワクチンを導入し、麻疹のコントロールと掃滅の活動を促進するように勧めている。麻疹のワクチンを接種することは、同時に風疹や先天性風疹症候群の掃滅に関しての相乗効果となりうる。

風疹含有ワクチンを導入しようとしている国は、風疹に関する疫学や、先天性風疹症候群の疾病負荷を検討し、風疹や先天性風疹症候群の予防策を確立すべきである。幼年時代の予防接種プログラムに風疹ワクチンを導入し、十分な予防接種率の達成と維持を確立し、先天性風疹症候群の発生率の減少を維持し、さらには、風疹と先天性風疹症候群の掃滅を確実にするためには長い期間がかかると予想される。また、風疹や先天性風疹症候群の掃滅に対して強い政治的な確約や、ワクチン接種や動向調査に関して財政状況が持続可能かということは幼年時代の予防接種プログラムに風疹ワクチンを導入する前に検討する必要がある。

先天性風疹症候群の縮小の計画に取りかかっている国は、思春期や成人女性を保護するためにこれらの女性にワクチン接種を行うべきである。しかし、この効果は対象とする年齢の集団や適用範囲によって制限を受け、新生児や幼児にはワクチンは到達しにくいので、風疹は流行し続けることになる。

風疹と先天性風疹症候群の掃滅に取りかかっている国はMRワクチンやMMRワクチンを広い年齢層を対象として接種し、定期的なプログラムに導入することを優先すべきである。通常、1回目の風疹含有ワクチンの投与は生後9ヵ月か12ヵ月に行われ、その後、MRワクチンやMMRワクチンを引き続き実施する必要がある。また、出産可能年齢や思春期の女性にこの予防接種が到達するように努力すべきである。

新生児や幼児の風疹の予防接種率が低いことは、風疹に対して感受性が高い出産可能年齢の女性の増加や先天性風疹症候群の危険性が増加につながっている。しかし、ワクチン接種率が十分に高ければ、風疹の伝播は著しく減少し、妊婦が風疹に感染する恐れも減少する。潜在的な先天性風疹症候群の危険性の上昇を避けるためには予防接種率を80%以上にし、それを維持すること、もしくは、風疹含有ワクチンを少なくとも1回かそれ以上接種するようにすべきである。風疹の感染性は麻疹ほど強くないことや、生後9ヵ月の時期に風疹含有ワクチンを1回投与すると95%以上の効果があるということから、ワクチンの高い接種率が達成できれば、1回のワクチン投与でも風疹の排除が可能であると考えられる。

病院等の保健機関で流行が起こった場合、従業員も感染してしまう恐れがあるため、保健従業者がワクチン接種を受けることは重要である。また、風疹に対して免疫のない人が、風疹が流行していると考えられる国へ旅行する時にはワクチン接種を行う必要がある。

風疹含有ワクチンは不活化ワクチンと共に接種できるが、生ワクチンは同時か少なくとも4週間開けて接種すべきである。経口のポリオウイルスのワクチンは例外で、混合ワクチンの接種の前後いつでも接種できる。妨害作用はMMRと黄熱病のワクチンを幼児に同時に接種した時に起こる可能性があるため、定期予防接種で、MMRと黄熱病のワクチンの同時投与を避けることが賢明である。ワクチン接種後1ヵ月の間は輸血を行うことは望ましくないため、思春期や成人を広く対象とした風疹ワクチンの接種活動の結果、血液の供給の減少が起こる恐れがある。血液供給を維持するために、ワクチン接種適応年齢以外の人に輸血の必要性を理解してもらうことが重要である。

風疹に対する免疫については、血清学的検査によって確かめることができる。出産前の血清学的なスクリーニングは実用的な方法であるが、血清の検査は高価で予防接種の接種率のモニタリングや麻疹や先天性風疹症候群の調査の実施時に補足的に行われるべきである。

(堀内沙央里、福田敦子、白川利朗)