

今週の話題：

＜A型肝炎に対するWHO政策方針書、2012年6月＞

健康政策問題において加盟諸国に対して方針を提案する指令に従い、WHOは、国際的な公衆衛生に影響を及ぼす疾病に対するワクチン及びワクチンの組み合わせに関して、定期的に最新の方針書を公表している。これらの方針書は、大規模な予防接種プログラムにおけるワクチンの使用に主眼を置いており、疾病とワクチンに関して、重要な背景情報を集約し、世界的なワクチンの使用におけるWHOの現在の見解を示している。

方針書は外部の専門家やWHOスタッフによって校閲され、WHOの予防接種に関する専門家で構成された戦略諮問グループ(SAGE)によって再審及び承認される。政策方針書は、主に国の公衆衛生に関する職員や予防接種プログラムの管理者、国の予防接種に関する技術諮問委員会の会員によって使用されるように作成されている。

WHOによるA型肝炎ワクチンに関する最初の見解が2000年に発表されて以来、様々な国においてA型肝炎感染症の疫学的特性に変化が見られた。つまりA型肝炎ワクチンの供給の増加、及び公衆衛生面での利益に対する新しいエビデンスが増加した。それに加えて、2010年に開催されたWHO総会において、肝炎予防と抑制に対して包括的に取り組むことを命じた、ウイルス性肝炎に関する決議が採択された。現在の文書は、2000年から更新されたものである。

* A型肝炎ウイルス感染の疫学：

A型肝炎感染症は、A型肝炎ウイルス(HAV)によるものであり、主に糞口経路を介して感染する。他の感染ルートとしては汚染された食物や水の摂取、もしくは感染者に直接接触することである。A型肝炎の発症は社会経済的指標と強い相関がある。所得が高く、清潔な水が入手しやすく、適切な公衆衛生であるほど、A型肝炎の感染は減少する。

A型肝炎と関連のある疾病負担を推定するために使用できる2つの主な情報源がある。(1)過去の感染の有病率を推定する血清学的調査、(2)急性A型肝炎の罹患率と死亡率を測定する報告システム、である。地域流行レベルは、血清陽性率に基づいて分類されている。高レベル(10歳までに免疫を持つ者が90%以上)、中等度レベル(15歳までに免疫を持つ者が50%以上、10歳までに免疫を持つ者が90%未満)、低レベル(30歳までに免疫を持つ者が50%以上、15歳までに免疫を持つ者が50%未満)、最低レベル(30歳までに免疫を持つ者が50%未満)に分類される。

血清学的罹患率調査は、抗HAV IgG抗体の検出に基づいている。年齢別血清陽性率を設定することは、年齢特異的感染率を間接的に測ることを可能にし、またその国におけるA型肝炎の状況を説明する最善の方法である。

進行中のA型肝炎の世界疾病負担の再評価に基づいたWHOの事前推定により、急性A型肝炎の数は1990年の1億7700万人から2005年の2億1200万人に増加すると示唆されている。発症数の増加は2~14歳の群と30歳を超える群においてみられると推定された。

血清学的罹患率のデータには地理的な変化がみられる。サハラ以南のアフリカや南アジアの一部などの最も低所得な地域では、国民の抗HAV抗体を有する割合は10歳までには90%を超える。そのような地域では、通常5歳までにA型肝炎ウイルスに曝露するが、多くの場合、不顕性である。その結果、感染しやすい青年や成人はあまりおらず、症状が出ることはわずかである。

高所得地域(西ヨーロッパ、オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、アメリカ、日本、大韓民国、シンガポール)では、抗HAV抗体を有する割合は非常に低い。これらの地域では、感染しやすい成人の割合が高いため、理論上では感染する可能性があるが、ほとんどウイルスの流布はなく、A型肝炎ウイルスの感染のリスクは低い。しかし、汚染された貝、甲殻類や野菜サラダの摂取など、食物経路で発生している。

アジア、ラテンアメリカ、東ヨーロッパ、中東における中間所得地域では、国民の抗HAV抗体を有する割合は、中等度レベルと低レベルが混在している。かなりの割合の青年および成人が感染しやすいこれらの地域では、しばしば、A型肝炎ウイルスが流行する。青年や成人のA型肝炎ウイルス感染は、重篤な臨床症状の割合を高めている。

中間所得国家の国民は、大規模なA型肝炎ウイルスワクチンの予防接種プログラムにより最も利益を得ているであろう。A型肝炎発症のリスクがある小児科集団における予防接種の有効性は、世界中の多くの地域で証明されている。

* ウイルスと発症機序：

A型肝炎ウイルスは、ピコルナ・ウイルス科の肝ウイルスに分類される。非エンベロープ型であり、単鎖で直線状のRNAを持つウイルスである。

A型肝炎ウイルスは低pH値と、凍結温度と同様に熱(60分間60°C)に対して抵抗性を持つ。ウイルスは、長期間糞便や土壌中でも存続し続けることができる。

ウイルスは体内に侵入後、腸粘膜に浸透し、腺窩上皮細胞中で自己複製し、門脈血を介して肝臓に到

達する。A型肝炎ウイルスは特殊な肝細胞指向性をもつが、非細胞変性である。

*** 臨床兆候と病因学的診断：**

急性A型肝炎の潜伏期間は通常14～28日（最大50日以下）である。臨床転帰は年齢と強い相関がある。幼児では通常不顕性の感染である一方、年長児や成人では一般的に顕性感染である。

臨床兆候は急性ウイルス肝炎に一般的なものであり、他のウイルスによる肝炎と区別ができない。症状は、典型的には、倦怠感、疲労、食欲不振、嘔吐、腹部不快感、下痢、あまり一般的ではないが発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛などがある。肝酵素の上昇、暗色尿の出現、時には粘土色の糞便や黄疸などが急性ウイルス肝炎の特徴的な兆候である。

最終的に、A型肝炎では、臨床症例の3～20%に症状の再発がみられると報告されているものの、症例の99%超が完全に消散する。B型肝炎やC型肝炎とは対照的に、A型肝炎は慢性の肝疾患を引き起こさない。A型肝炎の推定される致死率は年齢によって様々であり、15歳未満の小児における0.1%から15～39歳における0.3%、40歳以上における2.1%にまで及んでいる。劇症肝炎は稀であるが、高い死亡率をもつ。免疫抑制患者や慢性肝臓疾患患者は、重篤な、もしくは劇症肝炎を発症するリスクが高い。

急性A型肝炎の病因学的診断の確立のためには血清学的検査（IgM型抗HAV抗体の検出）が求められる。IgM、IgG、IgA抗HAV抗体は、症状が発現するすぐ前もしくは同時に出現する。顕性感染の患者では、これらの抗体は症状の発現から5～10日以内に出現し、あるいは肝酵素の増加する初期段階で出現し、約4ヵ月間存在し続ける（30～420日間）。IgG抗体はその後増加し、それから感染後も長期間存在し続ける。

*** A型肝炎ワクチン：**

1979年の細胞培養でのA型肝炎ウイルスの増殖成功を受けて、いくつかのA型肝炎ワクチンが開発された。2種類のA型肝炎ワクチンが世界中で一般に使用されている。数カ国で生産され、世界で最もよく使用されているホルムアルデヒド不活化ワクチン、中国で製造され、他の数カ国で使用されている弱毒性生ワクチンがある。

ヒトにおけるA型肝炎ウイルス感染から保護するための閾値として抗体価10～33 IU/mLが提案されている。しかし、標準的な免疫学的測定法を使用して検出できる抗HAV抗体が欠如していても予防接種後の保護は存在していることが、臨床経験により示唆されている。全体の抗HAV抗体に対する陽性（定性）検査は、A型肝炎に対する免疫を表すと考えられる。

・ 不活化A型肝炎ワクチン：

不活化A型肝炎ワクチンの生物活性は、生体内での相対的効力検定、あるいは生体内検査と比較して、妥当性を確認した採用基準に関連する抗原の免疫化学的定量によって測定される。それぞれのワクチンで、条件に合ったユニット仕様が臨床試験において有効性が示されているレベルに基づいて設定されている。WHO国際標準ワクチンが1999年に確立された。WHOは、不活化A型肝炎ワクチンの生成と質の管理を推奨している。

小児に対しては、いくつかの製造業者が、成人に処方される抗原濃度のワクチンを半分の量で提供している。不活化A型肝炎ワクチンは2～8℃で冷蔵すべきであり、ワクチンは冷凍すべきではない。推奨される温度で貯蔵すると、不活化A型肝炎ワクチンの有効期限は製造会社に規定されるように24～36ヵ月となる。

不活化A型肝炎ワクチンは12月齢以上への使用が認可されている。製造業者によると、完全な予防接種計画は、2回の三角筋内への投与から成り立っている。初回と2回目の投与の期間は、通常6～12ヵ月である。しかし、投与の間隔は融通がきき、18～36ヵ月まで延長することができる。A型肝炎ワクチンは、ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ（経口及び不活化）、B型インフルエンザ菌、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、陽チフス（経口及び筋肉内）、B型肝炎、コレラ、日本脳炎、狂犬病、黄熱病に対するワクチンと同時に投与することが認められており、個々のワクチンの免疫原性、反応原性、あるいは安全性に生物学的に重大な干渉がみられない。

・ 免疫原性および有効性：

すべての不活化A型ワクチンは、高い免疫原性を示しており、一般的に明らかな免疫応答を生み出す。これらのワクチンの有効性は、1990年代初期に実施されたタイにおける二重盲検ランダム化比較試験ですでに証明されている。

1999年には、世界的に小児予防接種が導入され、18月齢の小児に無料でワクチンを提供し、24月齢に追加免疫投与を行っている。予防接種は、初回の90%と2回目の85%の範囲で達成された。プログラムの開始から2～3年後には、人口の約3%の年1回の予防接種ですべての年代においてA型肝炎ウイルス感染の比率が顕著に減少し（集団免疫を反映）、地域流行レベルは中等度レベルから低レベル（2.5例/100,000）に推移した。

ワクチンによる免疫応答の持続性を15年間追跡調査した結果、最初の不活化A型肝炎ワクチンの予防接種後、0～6ヵ月と0～12ヵ月の予防接種計画群間に抗体反応の違いはみられなかった。ピロソーム

A型肝炎ワクチンを用いて数回試行予防接種した130人の長期免疫原性を調査した他の研究では、2回目の投与後9～11年間100%の割合で血清保護が観察された。カットオフ値20mIU/mLを用いて、予想される保護期間の中央値は45年と推定された。

・単回予防接種：

不活化A型肝炎ワクチン初回接種の2～4週以内に、免疫能の正常な小児や若年成人の抗HAV IgG力価が20 mIU/mL超に達する。A型肝炎ワクチンの単回接種により、免疫記憶や、持続的な抗HAV抗体が誘導され、A型肝炎の集団発生をうまくコントロールできるかもしれない。

2003年のニカラグアにおける無作為化二重盲検試験では、6週間内の予防効果は85%（95% CI: 55%～96%）、6週間後は100%（79.8%～100%）であった。

2005年、アルゼンチンでは、生後12カ月の小児を対象とした全出生児へのHAV単回接種計画が始まり、2007年に予防接種率は95%になり、症候性ウイルス性A型肝炎の発症率は、全ての年齢群で80%超減少した。この国家規模の単回接種計画実施6年後、ワクチン接種者ではA型肝炎の発症は検出されなかったが、非接種者では何例もの発症があった。

・不活化A型肝炎ワクチンの安全性：

1～15歳未満の小児と成人に対する不活化A型肝炎ワクチンの安全性は、良好とされている。2種類の不活化A型肝炎ワクチン大規模認可前安全性試験において、成人では、注射部位の痛みや圧痛を含む局所的反応はそれぞれ56%、53%、小児では15%、17%であった。頭痛は成人の14～16%にみられたが、小児ではほとんどみられなかった。なお、ワクチン投与に関連する重篤な有害事象は起こらなかった。このワクチンは、軽度・中等度の慢性肝疾患患者、肝・腎移植患者、透析患者にも忍容性が良好である。妊娠中の安全性は確認されていないが、胎児に対する影響は低いと考えられる。

*弱毒生A型肝炎ワクチン：

H2株とL-A-1株由来の2つの弱毒生A型肝炎ワクチンは、2008年から中国で皮下適用にて1歳以上の小児に認可された。1996～1999年に中国でH2株由来ワクチンを評価するための大規模臨床試験が1～12歳の小児を対象に行われた。それから8年後、単回接種を受けた小児の72%に抗HAV抗体が検出され、初回接種後12カ月の追加接種を受けたグループでは、98%の小児に抗HAV抗体陽性が認められた。

H2株由来ワクチンの4年間の有効性試験によると、予防接種群ではA型肝炎発症の報告はなかったが、対照群では495例の発症があった。同様に、以前A型肝炎の発症が毎年あった中国のJiaojiang市で、1～15歳の小児に対する大規模予防接種が行われ、A型肝炎の発症は年に1例以下まで減少した。15年後、ワクチン接種者の72%～88%に抗HAV IgG抗体の存在が実証されたことは、このワクチン単回接種でA型肝炎に対する長期間の防御能が得られたことを示している。

また、他のほとんどの弱毒生ワクチンと同様に、これらのワクチンも妊婦や免疫機能が低下している患者に対する使用は推奨されない。

*A型肝炎感染のハイリスクグループ：

A型肝炎感染のハイリスクグループには、HAV曝露のリスクが高い人も含まれ、そのようなグループを標的とした予防接種を推奨する国や施設もある。ハイリスクグループに対する予防接種は、そのグループにおける接種率を高め、A型肝炎発症率の減少に効果的であるという証拠はないものの、接種を受ける人に対する利益をもたらす。

・免疫機能低下者や高齢者におけるA型肝炎ワクチンの使用：

一般的に、臓器移植により免疫反応が抑制された患者は、不活化A型肝炎ワクチンに対する免疫応答が低下している。特に移植片対宿主病（GVHD）患者では、自己防御能を失っているかもしれない。免疫抑制治療を受けていない代償性慢性肝炎を伴う患者の多くは、健康な人と同等の抗体保有率に到達するが、抗HAV抗体レベルは、肝機能不全の程度に比例して減少する。

HIV感染者における抗HAV抗体のセロコンバージョン（抗体陽転）率は52%～94%の範囲である。

若年成人に比べて、高齢者ではA型肝炎ワクチン接種後の抗HAV抗体濃度が不十分であり、不活化A型肝炎ワクチンの初回接種で、若年成人の100%に十分な抗体反応が導かれたのに対し、50歳以上では65%でしかなかった。しかし、2回目の接種により、その値はそれぞれ100%、97%になった。

・免疫グロブリンを用いた受動的予防投与：

HAV感染に対する免疫グロブリンの防御効果は、曝露前、あるいは曝露後14日以内に投与されたとき、1時間以内の予防投与効果は80～90%である。しかし、免疫グロブリンの世界的な使用は現在減少傾向にある。それは、非特異的な免疫グロブリン製剤による抗HAV IgG抗体の濃度が不十分であること、特異的なHAV IgG製剤のコストが高いこと、HAV感染に対する受動的なIgG予防投与による防御効果の持続期間が限られていること、そして、HAVワクチンの方が、初回接種後のHAVに対する素早い防御能を誘導することが示されたからである。

無作為化対照試験の結果、A型肝炎の発症がみられた症例の接触者に対して、IgG製剤、A型肝炎ワク

チンのどちらを投与しても、A型肝炎感染に対する防御能に有意な差は認められなかった。

・対費用効果：

全出生児に対する集団予防接種の50%は、質調整生存年（QALY）につき、20,000 US\$未満となり、対費用効果比増となった。A型肝炎標的予防接種よりも集団予防接種の方が対費用効果比は低い。全出生児に対する予防接種は、小児で、特に発症率の高い地域でQALYにつき35,000 US\$より低くなるため、対費用効果比が高い。標的予防接種では、対費用効果は対象とするグループの感染リスクに高く依存する。

A型肝炎の発症率とワクチン費用及び減少率は、感度分析において最も影響のあるパラメーターである。全体として、混合A/B型肝炎ワクチンの評価と、過少報告されている発症率の調整及び社会的な費用も加味された分析やより高度な方法の研究から得られた分析によると、対費用効果比にはより興味深い傾向がみられた。

* A型肝炎ワクチンに対するWHOの声明：

不活化A型肝炎ワクチンも、弱毒生A型肝炎ワクチンも、高い免疫原性があり、予防接種は成人だけでなく小児にも、A型肝炎に対する長期間あるいは一生持続する防御効果を生む。

不活化ワクチンは安全と考えられているが、弱毒生A型肝炎ワクチンに対する安全性や耐性についての情報は限られている。

WHOは、急性A型肝炎の発症や地域流行性のレベルが高度から中程度に変化した場合あるいは対費用効果が考慮された場合に基づき、HAVに対する予防接種は1歳以上の小児に対する国の予防接種スケジュールに統一するべきであると勧告している。

A型肝炎に対する予防接種は、衛生学と公衆衛生の向上と集団発生の制御を含む、ウイルス性肝炎の予防と制御のための包括的な計画の一部にすべきである。

各国は、A型肝炎の国家負担を見積もるために必要な情報を集め、再調査すべきである。抗HAV IgG抗体の年齢別陽性率を評価する調査に加え、生体の記録システムと、急性疾患サーベイランス、劇症肝機能不全症例と、あるいは肝移植の原因をとらえた健康情報システムを調べる必要があるかもしれない。予防接種戦略関連の対費用効果分析を含む経済評価は、政策決定にとって、さらに有用な情報を与える。

高度の流行国では、ほとんど全ての人が小児期にHAVに無症候性に感染しており、そのことは、思春期青年や成人におけるA型肝炎の発症を防いでいる。これらの国では、大規模な予防接種プログラムは推奨されない。

社会経済が発展傾向にある国では、A型肝炎の地域流行はすぐに高度から中程度になるかもしれない。このような国では、成人人口のうち比較的大半がHAVに感染しやすく、それゆえ大規模なA型肝炎ワクチンの接種は対費用効果が高いことから奨励される。

ハイリスクグループ対象の予防接種は、地域流行が少ない状況下において、個人の健康上の利益をもたらすことを目的として考慮すべきである。

曝露前後の予防として、免疫グロブリンを用いた受動的な予防よりもA型肝炎ワクチンの使用を考慮すべきである。

集団発生地域でのA型肝炎予防接種の勧告は、地域でのA型肝炎の疫学的特徴と、広範な予防接種プログラムがすぐに実行できる可能性によって決定される。地域規模の集団発生を制御するためのA型肝炎ワクチン単回接種は、予防接種が集団発生の初期段階で始められ、様々な年代の集団を広く網羅できたとき、小規模の独立した地域で最も効果的である。予防接種に対する取り組みは、健康教育と公衆衛生の改善を伴うべきである。

現在、不活化A型肝炎ワクチンは筋肉内投与で、初回は1歳以上の小児を対象とし、2回接種のスケジュールで行う。初回と2回目の接種の間隔は通常6~18カ月である。弱毒生ワクチンは1回皮下に接種される。

国の予防接種プログラムでは、予防接種スケジュールの中に、不活化A型肝炎ワクチン単回接種を含めることを考慮した方がよい。この選択は、従来の2回接種のスケジュールと比べて、効果に関しては匹敵するよう思われるし、費用がかからず、実行しやすい。しかし、単回接種スケジュールの更なる実施が行われるまでは、A型肝炎の高リスク者や、免疫機能低下者では、2回接種が望ましい。混合A型肝炎ワクチンを含む、異なる製造業者によって作られた不活化A型肝炎ワクチンは、どちらを使用してもかまわない。

以前の接種で重度のアレルギー反応があった人を除いて、不活化A型肝炎ワクチン使用の禁忌はない。これらのワクチンは、小児予防接種プログラムや旅行時の予防ワクチンと通常同時に接種できる。不活化A型肝炎ワクチンはまた、明らかにA型肝炎ウイルス感染のリスクがある妊婦への使用も考慮されるべきである。

弱毒生A型肝炎ワクチンに含まれる成分に対して、重度のアレルギーがあれば、使用は禁忌であり、原則として、生ワクチンは妊婦や重度の免疫機能低下患者には使用すべきではない。

ワクチン導入後、サーベイランスや研究データから得られる罹患率や死亡率の情報を用いて、A型肝炎ワクチンの影響についての評価を行うことが重要である。単回と2回接種による防御効果の持続期間を、定期的に監視すべきである。特に、単回接種スケジュールの活用には、監視と評価計画を伴うべきである。

(中窪翔、福田敦子、駒井浩一郎、橋本祐実、大澤佳代、亀岡正典)