

今週の話題：

＜黄熱病のワクチンとワクチン接種に関する WHO の声明書、2013 年 6 月＞

*** 背景****・疫学と病気の危険性：**

黄熱病は、アフリカや南アメリカの国においてヤブ蚊が媒介生物となり、ヒトに感染する。ヒトの生活環境に適応し、昼間にヒトを刺すため、殺虫剤処理済の蚊帳による防御効果はほとんどない。ヤブ蚊は、貯水コンテナや水たまりで繁殖するが、比較的乾燥した場所でも生息可能である。現在では、森林破壊や熱帯雨林への侵入、気候変動など生態学のおよび環境的要素の好条件により過去に掃滅した地域にも分布するようになった。南ヨーロッパ、北アフリカ、北アメリカ、アジア、オーストラリア、オセアニアで、ヤブ蚊の繁殖は黄熱病の伝染リスクとみなされている。死亡例を含む 90%以上の報告がアフリカのサハラ砂漠であり、公衆衛生上の主要な問題となっている。アフリカの流行地域では、年齢と共に免疫を獲得するので子供におけるリスクが高い。

現在、黄熱病の流行中のアフリカの 31 カ国では、総人口 610 万人中 219 万人が都市環境で生活している。南・中央アメリカでの流行は季節性であり、多雨・多湿・高温と関連し、13 カ国は流行国である。散发症例と小規模の集団発生がこれらの広い地域で報告されている。アマゾン広域においては道路改良に伴い定住者が増加した。住民の流動的移動はワクチン未接種者の流行地区への出入りをもたらした。その結果、南米では現在、過去 50 年で都市型流行のリスクが最も大きい。

*** ワクチン接種の影響：**

大規模な黄熱病のワクチン接種は非常に効果的である。しかし、ワクチン接種キャンペーンを中止した地域では、疾患が再発生し、大規模な集団発生につながる。1980 年代のナイジェリアの報告では、ワクチン未接種者のみが罹患していた。

*** 病原体：**

黄熱病ウイルスは、約 70 の異なる節足動物媒介性ウイルスを含むフラビウイルス属に属する。小さなエンベロープを持つ黄熱病ウイルスの核酸は、正極で 3 つの構造蛋白と 7 つの非構造蛋白をコード化した一本鎖の RNA を含んでいる。

*** 自然感染後の免疫獲得：**

黄熱病ウイルスは感染後一週間以内に IgM 抗体の出現と共に急速な免疫反応を誘導する。IgM 抗体のピークは翌週で、1~2 ヶ月を超えると減少し、数年間は持続する。主要な防御メディエーターである特定の IgG 中和抗体の出現は一週目の終わり頃で、少なくとも 35 年間あるいは生涯持続する。PRNT (plaque reduction neutralization test) は最も高頻度で用いられる中和抗体の有無と血清抗体価を特定する検査である。

*** 疾患：**

黄熱病ウイルスの感染による病状は、無症状や軽度症状から、出血、黄疸を伴う重度症状、最終的には死に至るなど、広範囲に及ぶ。身体症状は感染した蚊に刺されてから約 3~6 日後に出現する。ウイルスは刺入部位からリンパ種へ、肝、脾、骨髓、腎、心筋に伝わり、稀に脳に伝わる。典型的症状は、突然の高熱、筋肉痛、特有の腰痛、頭痛、震え、食欲低下、吐き気や嘔吐である。治癒までの約 3~6 日間、多くの患者はウイルス血症である。感染者の約 15%は、2~24 時間の寛解後、より重度に病気を繰り返す。症状は発熱、吐き気、嘔吐、上腹部痛、黄疸、腎不全、循環動態の不安定である。肝不全や腎不全の患者のおよそ 20~50%が発症後約 7~10 日で死亡する。黄熱病の生存患者はおそらく衰弱と疲労が長引くが、肝臓や腎臓の障害はたいてい回復し完治する。

*** 特徴：**

黄熱病は、症状の初期は臨床診断が難しい。重度症状は、マラリア、レプトスピラ症、劇症型肝炎、他の出血性熱、他のフラビウイルス（例えばテング熱）感染、や中毒と区別がつかない。黄熱病の検査診断は一般的に血液検査によってウイルス特有の IgM および中和抗体を見つけることである。黄熱病の IgM 抗体の前向き血清検査は症例を確定するには不十分である。黄熱病感染が疑わしい人には、他の一般的なフラビウイルス検査が実施され、より黄熱病に特化した検査である PRNT を用いて測定する。ワクチン接種歴は検査結果の解釈の際に考慮する必要がある。

*** 治療：**

特定の抗ウイルス薬あるいは他の薬物療法が黄熱病ウイルスに効果的であるというエビデンスはない。リバビリンを治療に用いている国があるが、現在、この治療の効果や安全性に関するエビデンスは不十分であり、WHO はこの治療を推奨していない。軽度症状ではパラセタモールが発熱や筋肉痛、背部痛といった症状の治療に用いられ、患者は自宅で療養可能である。胃腸出血や血小板減少リスクがあるため、サリチル酸塩酸塩は避けるべきである。重度症状では、病院での集中的治療が必要である。

*** ワクチン：**

現在市販で入手可能な黄熱病ワクチンはすべて、17D 種生株を弱毒化したものである。黄熱病ワクチ

ンは、ウイルス構造遺伝子や非構造遺伝子の多数の変異によって、弱毒化された変異型 17D が生じる。保存や取り扱いの条件は、他に明確な基準がない限り、凍結乾燥ワクチンは 2~8°C で保存する。使用前に戻し、希釈し直ちに使用する。再構成後は、冷凍状態を維持し、日光を遮断し、1~6 時間後か、ワクチン接種の終了のどちらか早いほうの時間に廃棄する。黄熱病ワクチンは単回投与で 0.5mL、製造業者は皮下あるいは筋肉内のいずれかの接種を推奨している。

* 免疫原性および有効性：

ヒトへの効果に関する研究はないが、黄熱病ワクチンは防御効果を支持するいくつかの見解があり実施されている。

(i) ワクチン接種した職員に検査に関連した感染がないこと。

(ii) ブラジルや他の南米の国々で最初にこのワクチンを用いた結果、ワクチン非接種者のみが罹患したこと。

(iii) 流行期間中に開始した黄熱病の予防接種活動において、急速な症例数の減少があったこと。

健康な人はワクチン接種後に中和抗体が合成される。臨床試験ではワクチン接種を受けた人の 80~100% が 10 日以内に中和抗体レベル (LNI：最小で 0.7) になり、99% が 30 日以内に免疫を獲得した。防御作用は少なくとも 20~35 年、おそらく生涯存続する。

* 安全性、他のワクチンとの同時接種および予防策：

臨床試験では、ワクチン接種者の 25% に頭痛、筋肉痛、微熱、注射部位の不快感、掻痒感、蕁麻疹、発疹等の有害事象が報告されている。女性は男性よりも局所の有害事象が多く、全身の有害事象は男性の方が多。ワクチン接種後の重篤な有害事象は、以下の 3 つに分類される。

1. 重度の免疫過敏あるいはアナフェラキシー反応。
2. 黄熱病ワクチン関連神経疾患 (YEL-AND)、髄膜炎が脳炎の原因となるワクチンウイルスによる中枢神経系への直接的なウイルスの侵入、またはギランバレー症候群が急性播種性脳脊髄炎のような病状を引き起こす自己免疫反応のいずれかによる神経症状群。
3. 黄熱病ワクチン関連内臓向性疾患 (YEL-ALD)、天然ウイルス同様のワクチンの複製や普及が原因である。YEL-AVD 症例の典型的発症は、多臓器不全あるいは多臓器不全であり、60% 以上の症例で致命的となる。

黄熱病ワクチンとポリオ (生および不活化)、コレラ、ジフテリア、A、B 型肝炎、インフルエンザ、腸チフス、百日咳 BCG、麻疹、流行性耳下腺炎のワクチンとの同時投与に安全性に関する懸念事項はない。しかし、データには重大な制限がある。つまり、ほとんどの研究は不十分であり、多くの研究が的確な対象集団すべてを含んでおらず、特別な集団の参加者を含んでいなかった。

黄熱病ワクチンが他のワクチンと同時に投与されるとき、免疫原性は通常影響を受けなかった。最も重要な例外は、12~23 ヶ月児に黄熱病ワクチンと麻疹・流行性耳下腺炎・風疹・(MMR) ワクチンが同時投与する試験で確認された、黄熱病、流行性耳下腺炎、風疹と同時に投与されるときに得られる血清抗体陽転率と相乗平均力価に有意な減少がみられた。麻疹の免疫反応では顕著な減少はなかった。MMR ワクチンと黄熱病ワクチンとを分離した投与の効果は 30 日までに軽減される。ある製造業者はコレラまたは腸チフスワクチンを投与する際は黄熱病ワクチンと同時に投与するべきではないということを推奨した。製造業者は熱疾患、衰弱者、および妊婦には禁忌であることも記載した。

* 費用対効果：

2005 年に黄熱病のワクチンストックについて、黄熱病のリスクのあるアフリカの 23 カ国を対象とする費用対効果分析で、黄熱病の定期接種プログラムに予防キャンペーンを加えると、特にリスクの高い国が当該予防キャンペーンに重点的に取り組む場合、費用対効果があるとわかった。主なコスト推進要因は、ワクチン自体の価格よりむしろ、プログラムマネジメント、社会動員、輸送といった人的資源である。

* WHO の立場：

・黄熱病ワクチン使用のための一般目標および戦略：

黄熱病ワクチンは、以下の 3 つの理由のため実施される。

- ・大流行および流行に曝されている地域住民の保護
- ・これらの地域を訪れる旅行者の保護
- ・ウイルスを保菌している旅行者によってそのウイルスが持ち込まれるリスクを最小限にすることによって、世界的拡散を防止する。

黄熱病ワクチンは単回投与で、生涯にわたり十分な防御作用を維持するので追加投与は必要でない。黄熱病ウイルスの継続的な伝播および黄熱病ワクチン接種の効果や安全性の証明に対する見解について、WHO は全ての流行国は黄熱病ワクチンを導入するべきであり、これらを定期予防接種プログラムに導入するべきであると推奨している。

・スケジュール：

流行国

黄熱病流行国では、小児は、麻疹のワクチン接種と同時期の生後9～12ヵ月時に黄熱病ワクチンを与えることが推奨されている。黄熱病のリスクのある地域を持つ国は黄熱病ワクチンを導入し、予防プログラムに取り入れ、タイムリーに実施するべきである。大規模なワクチン接種キャンペーンは、ワクチン接種者の少なく黄熱病のリスクのある地域に推奨される。ワクチン接種は、症例が報告されている地域で生後9ヵ月以上の全ての人に提供されるべきである。ワクチン接種キャンペーン計画の際は、ワクチン供給という点も考慮する必要がある。

旅行者

ワクチンを接種していない生後9ヵ月以上のすべての旅行者である、リスク地域の出入国者に試みるべきである。ただし、ワクチン接種の禁忌グループに属している人は除く。

・特別な集団、禁忌、および予防措置：

黄熱病のワクチンは、T細胞のCD4量が $200\text{cell}/\text{mm}^3$ 以上の無症状のHIV感染者に与えられている。黄熱病は生ワクチンであることから、全ての妊婦および授乳婦に対し、リスク対効果の評価を行うべきである。黄熱病ウイルスへの感染リスクが非常に高い流行期間を除いて、ワクチンは、6ヵ月未満児に禁忌であり、6～8ヵ月児には推奨されない。他に黄熱病ワクチン接種の禁忌は、卵アレルギーに対し高い感受性がある、あるいは重度の免疫不全である。現在得られるデータに基づくと、60歳以上の人に黄熱病ワクチンを接種する際には注意が必要である。

黄熱病ワクチンと他のワクチンを同時投与する一般的なルールとして、生ワクチンは同時投与するかあるいは4週間あけるかである。ポリオの経口ワクチンは黄熱病のワクチン接種といつでも同時に投与してよい。

*サーベイランス：

黄熱病コントロールのための戦略には、黄熱病と予防接種後に続いて起こる可能性のある有害事象の両方について、十分な疫学サーベイランスを実施するべきである。

サーベイランスは、適切な診断施設によって強化され、サポートされるべきである。黄熱病ワクチン接種の安全性と免疫原性についてT細胞のCD4量が $200\text{cell}/\text{mm}^3$ 以上のHIV陽性の成人および小児における免疫の維持を含め、追加データを提供するために調査が必要である。黄熱病ワクチンとMMRなど他の生ワクチンとの同時接種を評価し、黄熱病ワクチンの妊婦や60歳以上の人における安全性および免疫原性の評価するために良くデザインされた確な検出力のある研究が必要である。

(白戸敦子、福田敦子、白川利朗)