

今週の話題：

＜百日咳ワクチン選択の改訂指針：2014年7月＞

* 背景：

WHO は国際的な公衆衛生に影響を与える疾患へのワクチンや混合ワクチンに関して一連の見解文書を発行している。百日咳ワクチンの使用に関する最終見解文書は 2010 年に発行され、以下の声明と推奨からなる。

- ・無細胞性百日咳ワクチン (aP ワクチン) と全細胞性百日咳ワクチン (wP ワクチン) の効果は、ワクチン作成に使用された百日咳の症例によって変わる。しかし、最善の aP ワクチンは効果の低い wP ワクチンより高い効果を持つが、百日咳を抑えることにおいては、高い効果を持つ wP ワクチンよりも効果が低い可能性がある。データによると、2 歳までの aP ワクチンの 3 回の初期投与と 2 歳時の追加免疫は 7 歳以上の子供の予防には不十分であることが示唆されており、学校入学時に追加免疫を投与することが推奨される。
- ・乳幼児期における重症な百日咳への防御機構は wP や aP ワクチンの初期接種後に獲得される。
- ・局所的、全身的な副反応は一般的に wP ワクチンによって引き起こされるが、aP ワクチンと wP ワクチンの両方を含むワクチンは優れた安全性を有している。aP 配合ワクチンは wP 配合ワクチンに比べ非常に高価なので、wP から aP 配合ワクチンへの転換を考慮する多くの国では限界利益が得られない。しかし、wP ワクチンによる軽度の副作用が増加し、ワクチン接種率が低下している国においては、aP ワクチンの使用が十分な免疫力を得るためにも必要な方策である。そのような状況では国家小児予防接種プログラムの追加抗原投与だけ、あるいは接種全体を wP ワクチンから aP ワクチンへ置換する必要がある。

2012 年 11 月、予防接種における戦略諮問グループ (SAGE) はいくつかの途上国で高い aP ワクチンの接種率にもかかわらず百日咳が明らかに再流行していることを懸念していると述べている。その背景にはこの再流行と百日咳による幼児の死亡の増加とが関連していることがある。その後 SAGE は wP ワクチンから aP ワクチンへの転換を考慮する場合、新たな SEGA ガイダンスを待つか、あるいは aP ワクチンの有効性に関する最新の証拠やその切り替えが疾病のコントロールの点からそれほど好ましくない結果に結びつくかもしれないことを注意深く調査するように国々にアドバイスした。SAGE は 2014 年 4 月、百日咳研究グループを立ち上げた。

2014 年 4 月の SAGE の結論と勧告に引き続き、2010 年に定められた百日咳ワクチンの選択における WHO のガイダンスが更新されている。SAGE が最適な予防接種 (ジフテリア類毒素と破傷風類毒素を混合した) スケジュールに関する進行中の調査 (効果と安全性を含めた) を報告した後、最新の WHO のガイダンス全貌が 2015 年の早い時期に発行される予定である。SAGE の調査は 2014 年 10 月の SAGE 会議に向けて計画されている。

* 最近のエビデンス：

wP ワクチンまたは aP ワクチンプログラムにより、高いワクチン接種率に達し、効果的な疾患コントロールならびに質の高いサーベイランスデータをもつ世界中の地域のうち、19 カ国の発展途上国と先進国からの百日咳の疫学的データをもとに調査が行われた。それによると、百日咳ワクチンは *Bordetella pertussis* (百日咳菌) による疾患を減少させることには効果的である。aP ワクチンと wP ワクチン両方を用いている国においては予防接種が行われていない時代に比べ、死亡率や罹患率は大きく低下している。現在まで、百日咳の世界中での再流行についてのエビデンスはない。しかし、調査された 19 カ国のうちの 5 カ国で再流行が起こっているというエビデンスが示され、そのうちの 4 カ国では aP ワクチンのみを使用していた。可能性として、この再流行は幼児の死亡の増加につながりうる。wP ワクチンのみ使用していた国で増加がみられれば、これは wP ワクチン以外の要因が主に反映されていると考えられる。(サーベイランスの違いや、研究方法、低いワクチンの接種率等の要因)

オーストラリアやイングランド、ウェールズ、米国からの近年の数学的モデル研究および非常に人間の百日咳と似ているヒヒの百日咳のモデルからのデータは、wP ワクチンから aP ワクチンへの転換が病気の再流行に関連しているという仮説を裏付けている。特に、ヒヒモデルでは aP ワクチンは病気を防ぐが、他の動物への感染は十分に防げないことを示している。また、ジフテリア-破傷風-無細胞性百日咳 (DTaP) ワクチンはジフテリア-破傷風-全細胞性百日咳 (DTwP) ワクチンに比べ感染予防において効果が低い。これは人類以外の霊長類と同様に、DTaP ワクチンを接種した人にも無症候性の *B. pertussis* の感染が起こる可能性があり、百日咳の流行を喚起しうる。もう一つのヒヒ研究での顕著な発見は、Th1 細胞と Th17 細胞の自然感染と DTwP ワクチンへの免疫反応における役割である。それは Th1 と Th17 両方のメモリー応答が無菌状態の粘膜における免疫を生じるのに必要であることを明らかにした。aP ワクチンは異なった免疫反応を誘発し、(Th2 の反応をより誘発し、Th1 や Th17 は低い) 粘膜感染を除去するにはあまり効果的でない。このように aP ワクチンは、wP ワクチンと比較して、感染を防いだり、二次感染を減らすには効果的でない。

再流行の原因は複雑かつ国によって多様であることが明らかになっているが、aP ワクチンによる短期の予防や感染や伝染の影響を軽減しやすくなることは重要だと SAGE は結論づけている。aP ワクチンや wP ワクチンの効果によって、市中にある百日咳菌株の変化が、国レベルの再流行に影響しているかは明らかになっていない。

* WHO のワクチン使用と選択方法の更新：

百日咳ワクチン接種の大きな目的は幼児期や小児期の高い死亡率につながる重症例のリスクを軽減することである。世界中の子供に百日咳のワクチン接種をすべきで、すべての国が早期の適切なワクチン接種として 6 週以上 8 週未満の年齢において予防接種できるよう努めるべきである。そして少なくとも 3 回保証された品質の百日咳ワクチン接種を受けた子供が、90% 以上の高い接種率となるよう保つべきである。幼児期や小児期における重症あるいは致命的な百日咳への予防は健康児においては aP ワクチン、wP ワクチンどちらの初期接種でも獲得される。高い効果のワクチンを用いた 90% 以上の接種率が 5 歳以下のグループでの高いレベルの予防につながることを証明されている。全体の摂取率の低下は百日咳の増加につながる。

aP ワクチンは wP ワクチンに比べ初期効果が弱く、免疫が早期に消退し、伝染に弱い影響しか与えない可能性があることが証明されている。

wP ワクチンから aP ワクチンへの転換を検討する際、予防接種プログラムの最終目標を各国は考慮すべきである。1 歳未満における疾患関連死亡率の低下には wP または aP いずれかのワクチンを初期接種に用いることが有効である。一方年長児や大人には副作用の少ない aP ワクチンの反復追加投与が必要である。

5 回未満（3 回のみ初期投与、もしくは 3 回初期投与と一回の追加投与）の百日咳ワクチンの投与が行われている国は幼児期の初期ワクチン投与に wP ワクチンの使用を続けるべきである。サーベイランスとモデリングデータは、aP ワクチンの使用は数年後の再流行をもたらし、この再流行はワクチン接種できない生後間もない人々の死亡リスクの上昇につながることを示唆している。この再流行の規模や時期を予言することは難しい。そこにはワクチン接種率や自然免疫、ワクチンのタイプ、ワクチンの接種スケジュールのような様々な介在要因が存在するからである。このように幼児期の初期投与における wP ワクチンから aP ワクチンへの転換は多数回の投与（複数回の追加投与を含む）の国家ワクチンスケジュールへの包括が保証される場合にのみ検討されるべきである。これは aP ワクチンがかなり高価であり、さらに多くの投与量が必要となるために大きな財政的影響が生じていることによる。

aP ワクチンを近年使用し、継続していく国は追加投与と百日咳の再流行による小児期の死亡予防策の必要性を考慮すべきである。

<WHO 世界ロタウイルス調査ネットワーク-過去 5 年の戦略的再調査（2008-2012）>

ロタウイルスは 5 歳未満の胃腸炎の主な原因であり、毎年、子供の死亡要因の 5% を占める。2009 年より、WHO は全国家予防接種計画にロタウイルスワクチンを加えるよう、特に子供の下痢症関連死が多い国に対して推奨している。2014 年 4 月では、WHO メンバーの 194 のうち 56 カ国（29%）がロタウイルスワクチンを導入しているが、そのうち 20 カ国（38%）が低所得国に予防接種の機会をもたらすことを増進する官民国際保健パートナーシップである GAVI アライアンスの経済支援を受ける資格がある。国がロタウイルスワクチンの導入の決断を考える上で、地域の負担、流行、疾患の年齢分布が鍵となる要因である。疾患調査システムはこのような情報を供給することにおいて鍵となる役割ができ、また、ワクチン導入に伴う影響の評価を討論する場としての役割を担う。

* 背景：

2008 年、WHO は GAVI アライアンスの資金援助のもと標準化した世界定点病院サーベイランスネットワークを確立するために、現存する地域のサーベイランスネットワークを集約した。WHO による地球規模のロタウイルスサーベイランスネットワークは、5 歳未満の急性胃腸炎症状で入院している子供の臨床的特徴やロタウイルステストデータを保健省（MoH）と WHO に報告する定点サーベイランス病院と研究室からなる。さらに管理的監視に加えて WHO は技術的支援とサーベイランス活動の経済的支援を GAVI 資金として適合する国に供給している。ワクチンを導入する前の期間におけるネットワークの本来の目的は以下のとおりである（i）疾病疫学を説明するデータを供給すること。（ii）ワクチン導入後の影響を推し量るための討論の場を確立すること。（iii）市中の菌株を同定し、菌株の分布の確認すること。ワクチン導入後の目的は以下のとおりである。（i）疾患の傾向を調査すること。（ii）市中の菌株の変化をモニタリングすること。（iii）ワクチン効果の評価のために討論の場を用いること。

2008 から 2012 年の間、WHO は地域の基準研究室と、地球規模の基準研究室の支援により定点病院と国立研究室のネットワークを確立した。加えて、WHO は参加している研究室を対象とした毎年の外部精度評価プログラムを開始し、定点病院評価のための標準化されたプロトコールを開発し、技術的アドバイスや研究必需品の供給を施設に行い、地球規模のサーベイランスや、広報を通じて半年ごとに情報の

共有を行った。2011年、WHOは世界的サーベイランスネットワークの更なる改善と標準化に向けたガイダンスを提供するために、新しいワクチンサーベイランスと研究室の技術的なワーキンググループのため、専門家からなる非公式の Technical Advisory Group (iTAG) を設立した。2008年から2012年の間、ネットワークは36カ国における131カ所から、66つのすべてのWHO地域のうちの60カ国の178カ所にまで拡大している。(それらの72%はGAVI援助対象国)

2013年、WHOは2011-2020世界ワクチン活動計画における事例に基づく質の高い疾病サーベイランスの推奨を背景に、サーベイランスネットワークの戦略的調査を指揮した。その目的は以下のとおりである。(i) 2008年の目的がどの程度達成されたか評価すること(ii) MoHのネットワークのニーズと価値の期待を評価すること。(iii) 研究室ネットワーク管理を評価すること。(iv) 現存するデータ管理システムを調査すること。(v) WHOで利用できる資源の妥当性を評価すること。(vi) ネットワークを強固にする勧告を与え、ワクチン防御可能な他の疾患のサーベイランスの討論の場としてのネットワークの有用性について評価すること。

*** 戦略的評価の構成 :**

WHOは、iTAGと技術パートナー指針に従って、2008年から2012年のサーベイランスネットワーク性能の調査のために以下の評価を実施した。(i) ワクチン導入の国内決定を支持するためのサーベイランスデータの価値に関する国レベルの専門家やMoHスタッフの意見を入手するための自己記入質問票(ii) 外部コンサルタントによる研究室ネットワークとデータ管理システムについての評価(iii) 発行された科学文献やロタウイルスサーベイランスデータの使用を評価するためのGAVIのワクチン導入適性の調査。(iv) WHOの活動と資金支出の内部会計調査。WHOは2011年と2012年それぞれに10ヶ月以上のデータを報告し、100以上の便検体を試験した定点施設のデータも分析した。これらの包括基準を満たした施設についてのデータ分析は、負荷、流行、ロタウイルス疾病の年齢構成、ロタウイルス遺伝子型分配ならびに十分なデータを備えた国におけるワクチン導入前と導入後のロタウイルスの流行の傾向からなる。

WHOとiTAGメンバーは毎月の遠隔会議において調査方法論と前もって得られた知見について議論し、それは2013年9月の会議の間に全ての知見の包括的レビューにつながった。サーベイランスネットワークを強固にし、調査データの質をより改善する知見や企画は、2013年11月にWHOのStrategic Advisory Group of Experts on Immunization(SAGE)に提出された。

*** 戦略的評価知見の要約 :**

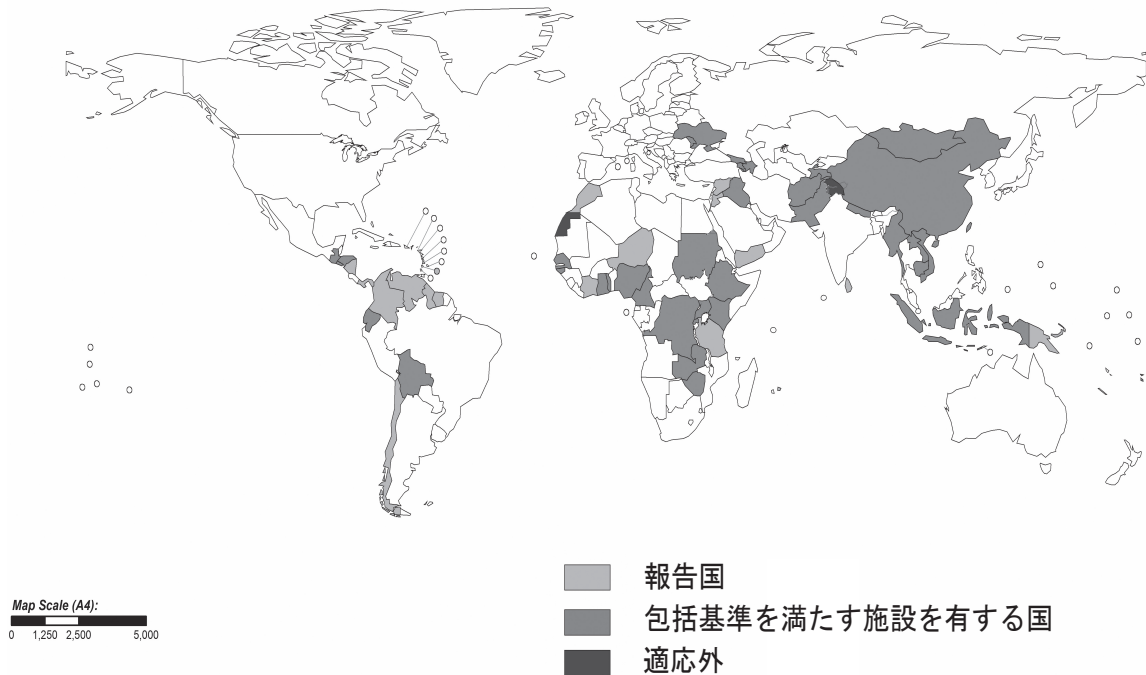
すべてのWHOの国々はロタウイルスサーベイランスの議論の場やワクチン導入決定のためのデータだけでなく、疾病負荷の推定や政策提言のためのデータを評価し、利用した。いくつかのケースでは、ワクチンのロタウイルス疾患への影響を評価する特別調査を指揮するためにサーベイランスの議論の場が国々で利用された。2011-2012年の間、55カ国の169の施設がロタウイルスサーベイランスデータをWHOに報告した。(Map1) GAVI アライアンス支援の適格国32カ国の63施設(80%)を含む37カ国の79施設(47%)がデータ分析のために報告や検査する包括基準に適合していた。

その37カ国のうち、13カ国は国家的にロタウイルスワクチンを導入し、1カ国は一つの州で準国家的にロタウイルスワクチンを導入していた。分析された施設において、サーベイランスに登録された適格な子供の割合は、毎月の中央値で93%であった。検査された75353人の子供のうち、ロタウイルスが発見されたのは36%で、6-11ヶ月の子供が(42%)最も大きな割合を占めた。2009年から2012年にかけて最も頻回に観察された遺伝子型は5種類(5種類)の地球規模で蔓延しているもの(G1P [8]、G2P [4]、G3P [8]、G4P [8]、G9P [8])と考えられているが、地域間の差はある。

戦略的評価チームは、分析に加わった施設が病気の存在を記録し、疾病疫学について記述し、いくつかの国での特別調査のための議論の場としてサーベイランスを利用し、データを政策決定に用いるという2008年の目標を達成したと結論づけた。多くがGAVI支援の適格国であり、一貫して経済的支援を受けている施設は募集、検査、報告における目標指針を満たした。評価チームは、ネットワークが全てのレベルで責務を保証する強化された管理から利益が得られると考えた。そして標準化されたデータフォーマットが無いことや臨床ならびに研究室のデータの不完全な連携により、リアルタイムな作業監視や分析を保証するネットワークの能力を制限していることを指摘した。世界的なネットワークを十分に支援するためにはさらなる人的、経済的資源が必要で、管理、データ処理ならびに分析に対する全てのレベルでの支援が必要であり、推奨された施設の訪問評価が必要である。そのうえ、GAVI支援の資格を持たない国々の支援も必要である。

短期的な、年度ごとの資金により、長期のプログラム計画や全てのネットワークレベルでの投資が妨げられていた。

地図1 報告国と、包括基準を満たす施設を有する国, WHO-世界ロタウイルス調査ネットワーク, 2011-2012



*** SAGE が支持する知見と推奨 :**

2013年11月、SAGEは戦略的評価の知見を支持し、ネットワークの最初の5年の経験は今後のサーベイランスのニーズを形成するはずだということを認めた。また、調査データはいくつかの国の長期のロタウイルスワクチン国家基金を保証するために不可欠で、現存するデータを反映しない疫学的背景へのワクチンの影響を示すことが重要となるであろうとしている。SAGEが支持する主な推奨は以下のようである。

i、現代および未来におけるワクチン導入の展望により近づくようにするためのサーベイランス目的の改訂。

ii、すべてのレベルにおいて臨床および検査室のデータをリンクし、サーベイランスシステムをリアルタイムに追跡できる体制下で、説得力のある十分に定義されたデータを確実に作成できる更なる標準化。

iii、すべてのレベルにおいて標準化された、症例に基づいたデータの共有；

臨床と研究の結果をつなぐための指標の使用；報告がないのか、症例がないのかを区別するための zero/negative 報告。；編集、検証能力といったソフトウェアの使用を含むデータ管理能力の進歩

iv、性能評価の開発と合意事項の展開：(i) ネットワークでの進行中の参加に対する見張り施設の適格性 (ii) 施設視察、専門的な検査の指導、および研究室精度管理のためのすべての施設からの系統的な検体サンプルの検査からなる標準研究室の基準 (iii) ネットワークのサポートにおける WHO の役割

v、ネットワーク強化のための人的、財政的資源の追加、技術的補助へのアクセスの増加、研究所品質保証もしくは管理プロセス、データ管理システム、学びの交換、および協同。

*** コメント :**

世界ロタウイルス調査ネットワークは、ロタウイルスの病的負担を証明し、政策決定を形成する有用なデータを提供する当初の目的を達成した。しかし、ネットワークはさらに強化することが可能であり、すべての予防接種関係者の情報ニーズの変化に答えるための継続的な作業監視が必要となる。今後、WHOは iTAG と技術的予防接種協同者のもとで、戦略的評価推奨を実行し、四半期毎に定点病院施設や研究室の遂行能力をモニターするように機能するであろう。WHOは実施活動やスケジュールを明確にする管理フレームワークを作り上げた。戦略的評価推奨の実施は、他のサーベイランスでの議論の場と統合するため、ネットワークの性能や能力を改善するであろう。そしてワクチン導入やワクチン接種プログラムの持続性に関する決定に利用されるより品質の高い調査データを提供するだろう。

(木村裕治、白川卓、秋末敏宏)