

今週の話題：

＜髄膜炎菌 A 結合ワクチンについての最新ガイダンス、2015 年 2 月＞

* 背景：

健康上の方針についてのガイダンスを加盟各国に供給するという指令によって、WHO は、国際的な公衆衛生に強い影響を与えるような疾患に対するワクチンとそのワクチンの組み合わせについて、定期的に更新される一連の方針説明書を発行している。髄膜炎菌に対するワクチンについての方針説明書は、2011 年に発行され、その中で勧告は今もなお妥当性を有している。今回の更新では、2014 年 10 月に開催された SAGE 会議での議論の後で、とくにアフリカ髄膜炎地帯に住む幼児と小児の髄膜炎菌 A 結合ワクチンの定期的予防接種に関連した過去の勧告を追加している。その会議におけるエビデンスは、http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/presentations_background_docs/en/ よりアクセスが可能である。

髄膜炎菌に対するワクチンの方針説明書の発表以来、アフリカ髄膜炎地帯に存在する 26 の国の内、17 の国において大規模な感染防止活動が行われている、あるいは現在実行されている過程であり、2 億 1700 万人もの人々が一価の髄膜炎菌 A 結合ワクチン (MenA) を受けてきた。チャドでの研究により、血清群 A の侵襲性疾患と保菌の罹患率における、MenA 結合ワクチンの有効性が証明された。以下の 2 種類の認可されたワクチンの調合方法が利用できる：(i) MenAfriVac : 1 回の投薬で破傷風トキソイドと結合した、精製 MenA 多糖類抗原 (Psa-TT) 10 μ g 含み、1 歳～29 歳までが対象年齢 (ii) 1 回の服用で Psa-TT を 5 μ g 含む MenAfriVac は生後 3～24 カ月が対象年齢である。明らかなことではあるが、この報告書では Psa-TT の総量が両方のワクチンで明確に記載されている。

* 現在の投薬計画及び投薬における実績：

1 価の MenA 結合ワクチンについて 2 つの二重盲検無作為対照研究が実施されており、ガーナにおいては健康的な 1200 人の幼児や小児に対する投薬量の範囲決定に関する研究が行われ、マリでは健康的な 1500 人の幼児や小児に対する投薬量の承認についての研究が行われた。それらの研究は、2 歳になるまでの異なる種類の抗原の投与と異なるワクチン投与スケジュールの安全性と免疫原性について評価するためにデザインされた。二つの研究によって、免疫記憶を誘導する MenA 結合ワクチンの能力を、これらの年齢グループに常用的に用いられる他のワクチンと共に投薬した時の、安全性と免疫原性が評価された。

ガーナでの研究では生後 14 週と 9 カ月の 2 回投薬するスケジュールで、3 種類の PSA-TT ワクチン、MenAfriVac 10 μ g、MenAfriVac 5 μ g、非認可の Psa-TT 製剤の投薬を、他の常用的に用いられているワクチンと共に評価した。免疫原性データは、それぞれの投与後 28 日、研究グループによるが、最後の投薬から 18～27 カ月の 2 回得られた。MenAfriVac 5 μ g と 2.5 μ g 製剤は、ウイルス抗原が陰性となり抗体が陽性となる (セロコンバージョン) という点においては、1 回目と 2 回目両方の投薬後で、MenAfriVac 10 μ g の投薬の際と相違は無かった。そして、ウサギ乳児由来の補体を用いた時の、血清中の抗体の殺菌的力価に関しても、大きな相違は無かった。

マリでの研究は 2 種類の Psa-TT ワクチン、MenAfriVac 10 μ g と MenAfriVac 5 μ g を、生後 9 カ月に 1 回投与するスケジュールと、生後 9 カ月と 15 カ月に 2 回投与するスケジュールで常用のワクチンと共に投薬し、評価が行われた。免疫原性は、両方の 1 回投薬のグループで、最後のワクチン接種後 28 日および、ワクチン接種から 7 カ月まで測定された。2 回投薬を行うグループでは、MenAfriVac 5 μ g により誘導される抗体反応は、MenAfriVac 10 μ g により誘導される抗体反応とでは、相違はないことが判明した。また、最初のワクチン接種後 9 カ月後、MenAfriVac 5 μ g 投与はワクチン接種後 28 日間のセロコンバージョンに基づいて、MenAfriVac 10 μ g 投与と変わりがなかった。ワクチン接種後 7 カ月での血中への抗原出現及び、幾何平均力価 (GMTs) の割合に基づいたとしても、免疫原性に相違がないことが証明された。セロコンバージョンのエンドポイントが用いられると、MenAfriVac 10 μ g もしくは MenAfriVac 5 μ g を 1 回投薬した場合と、MenAfriVac 10 μ g を 2 回投与した場合とでも相違はない。

MenA 結合ワクチンは、生後 9～24 カ月の幼児に対して 1 回の投薬スケジュールもしくは、生後 3～9 カ月の幼児に対して 2 回の投薬スケジュールで免疫原性を持つ。最後のワクチン投与から 27 カ月を超えての免疫原性の持続に関しては、未知であるが調査を続けている。

モデル演習によって、血清群 A による髄膜炎菌感染症の継続的なコントロールのために、いくつかの可能性のあるワクチン投薬計画を比較した。つまり、(1) 1～29 歳をターゲットとした大規模なワクチン投与、(2) 1～4 歳をターゲットとした定期的な投与、あるいは、(3) 生後 9 カ月で定期的にワクチン接種を行い、1～4 歳の間に最初の追加接種を行う、(4) もしくは行わない、というものであった。結果分布には、かなりの重複が存在したが、生後 9 カ月での定期的なワクチン接種によって、対象者が 60% 以上であれば、1～4 歳の小児をターゲットとした定期的な大規模投与を行った際よりも、1 年間の平均発症率は低下するという結果を示した。1 年間の発症率は最低となり、再流行までの時間が最も長くなる方略は、生後 9 カ月に定期的に免疫性を与えるようにすることであり、ワクチン接種を行っていない

1~4歳の小児をターゲットとする追いつき研究と共に最初の大規模な投与活動から5年後に開始した。

*** 共投薬について：**

ガーナとマリでの研究ではそれぞれの一価のMenA結合ワクチンのグループ（他の常用の投薬ワクチンと一価のMenA結合ワクチン）とそれに関連したコントロールのグループ（他の常用の投薬ワクチンだけ—ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、百日咳、B型肝炎、インフルエンザ菌 type B、経口ポリオウイルス、黄熱病、麻疹、風疹等のワクチン）に免疫原性に相違が無いことは、あらかじめ決められた閾値に達する、定期的に投与される一定量のワクチン中の抗原に対する反応割合によって示された。一定量の抗原を考慮した所定の閾値での期待される反応割合より低かった、もしくは検査に用いられた血清の検体量が必要量より少なかったことによる相違が示されない比較が少ないために、コントロールグループとワクチン投与後1カ月後の1価のMenA結合ワクチンを投薬したグループ間の幾何平均力価GMTsもしくは幾何平均濃度geometric mean concentrations (GMCs)は、年齢、性別、投薬前の濃度等を調整考慮しても統計学的な有意差は見られなかった。ロタウイルス、肺炎球菌結合ワクチンと共投薬した場合の免疫原性は、評価されていない。

*** 安全性：**

幼児および小児について：ガーナとマリでの研究で、3,315例もの1価のMenA結合ワクチンの投薬が行われた。ワクチン接種時、生後14週~15カ月の幼児および小児へ常用的に投薬されているワクチンとの共投薬を伴った、1価のMenA結合ワクチンの接種時の反応源性的分析結果については、併用された常用のワクチンの反応源性的の結果と同様であることが示された。1価のMenA結合ワクチンの注射部位の局所反応は、11%未満の幼児に見られるが、大半は軽度で、一時的なものである。他の常用ワクチンのみを投薬した場合と比較して、MenA結合ワクチンとの共投薬による全身反応において、有意な増加は見られなかった。ワクチン接種から28日以内に見られる有害事象の頻度および重症度についても、他の常用ワクチンのみと一価のMenA結合ワクチンとの共投薬の間に統計学的な有意差は見られず、これらのことから両方のワクチンの安全性は同等のものであることが示唆される。全体的には、報告された深刻な有害事象(SAEs)は、一連のワクチン接種とフォローアップの期間では常に、研究グループ間で統計学的な相違が見られなかった。

安全性についてのデータベースにより、小児への他の推奨された常用のワクチン投薬との、MenA結合ワクチン5 μ gおよび10 μ gの共投薬は同等の安全性を持つことが示され、過剰に起こり得るような特定の有害反応の兆候もなかった。両方の臨床研究により、2つのMenA結合ワクチンの製剤(5 μ gおよび10 μ g)は、十分に許容され、安全性も確保されるというエビデンスが得られた。

妊娠と乳汁分泌について：ガーナにおける観察的な研究では、大規模キャンペーンでワクチン接種を行った妊婦(1,730人)、ワクチン接種をしないことを選択した妊婦(919人)、過去ワクチン接種を行ったことがないコントロール群(3,551人)との間での妊娠への影響を比較した。本研究によって、全体的な母体、胎児、新生児の死亡率、全体的な自然流産、死産、周産期死亡、早産、出生低体重、妊娠期間の割に未熟であることの割合、および帝王切開率は、それぞれの群で有意差は無かった。授乳している女性についてはデータを得ることは出来なかった。しかしながら、細菌性ワクチンやトキソイドワクチンを授乳婦に投薬することで、発達過程にある幼児に害を与えうるという証拠はなく、MenA結合ワクチンの共投薬によって授乳が禁忌であると考えられるというエビデンスもない。

*** WHOにより更新された勧告：**

WHOは、アフリカ髄膜炎地帯にあるすべての国における、1~29歳の個人に対して、大衆向けのワクチン接種キャンペーンを完全なものにする重要性、およびそれらの国々における質の高いサーベイランスとワクチン接種プログラムを実施する必要性を強調する。次に示す勧告は2011年の方針説明書に付け加えられている。

WHOは、大規模なワクチン接種キャンペーン活動を終えた国々に、キャンペーン活動終了後1~5年以内に、MenA結合ワクチンの接種を常用の小児ワクチン接種プログラムに導入させる勧告を行った。その勧告には、最初の大規模ワクチン接種以来、出生コホートに対する一回の接種を補うキャンペーンを行っており、そのコホートは常用ワクチンプログラムがターゲットとしている世代幅に含まれていないであろうということが添えられた。MenA結合ワクチンと常用の小児用ワクチンとの共投薬の普及率が、60%未満である地域において、ワクチン接種を行っていない人々を保護するのに大衆の感染保護は不十分であるかもしれないため、定期的活動は、常用のワクチン接種を完全なものとすると考えられている。

WHOは、地域のプログラムのならびに疫学的な考え方に基づき、生後9~18カ月では大腿の前外側面に深部への筋肉内注射によるワクチン投与を行う1回投薬スケジュールを推奨している。常用のワクチン接種プログラムについての今回の勧告は、大規模キャンペーンに伴う高レベルの集団免疫、疾患の年齢構成における疫学的なエビデンス、プログラム化かつ経済的な判断に基づいている。従って推奨される年代でワクチンの接種を行うことができなかったすべての小児は、できるだけ早急にワクチン接種を行うべきである。もし生後9カ月未満の乳児が、ワクチン接種を行うべきやむを得ない特別な理由があ

るような状況では、2回に分けたワクチン接種スケジュールで、生後3カ月から接種を始め、少なくとも8週間は空けて2度目の投薬を行うべきである。この接種方法は、他の多糖類蛋白質結合ワクチンより得られるデータと、免疫学的な原理のエビデンスに基づいている。

MenAfriVac 5 μ gの投薬は、生後3カ月から24カ月の幼児の常用のワクチン投与に用いられるべきである。MenAfriVac10 μ gの投薬は、ブリッジング試験が行われておらず、MenAfriVac5 μ gをより年齢の高いグループに投薬可能であることが証明されていない場合には、生後12カ月の幼児からであれば追いつきおよび定期的キャンペーンに用いられるべきである。ブースター投与の必要性についてはまだ証明されていない。しかし異なった解剖学的部位で、他のワクチンとの共投薬についてのデータは評価されており、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、百日咳、B型肝炎、インフルエンザ菌 type B、経口ポリオウイルス、黄熱病、麻疹および風疹に対するワクチンについては容認可能である。ロタウイルスワクチン、肺炎球菌共役ワクチン、不活化ポリオワクチンとの共投薬はエビデンスがない。ワクチンの干渉を予知する理由というものが存在しないこと、データがないことにより、共投薬とそれに関連する更なる評価については、阻止すべきではない。

うまく行われた観察に基づく研究で評価されるように、妊婦へのワクチン投薬については安全性が確保されている。それゆえ、大規模なワクチン接種キャンペーンによってターゲットとされるような世代幅に、妊婦も当然含まれるべきである。

<コートジボワールにおけるエボラへの対策：WHOのエボラに対する対応と対策サポートチーム、2014年10月>

*導入：

現在の西アフリカにおけるエボラウイルス性疾患の流行は、感染の影響を受けていない近隣の国々で病気が発生するかなりのリスクをもたらす。流行していない国々で、できるだけ効果的に潜在的エボラウイルス性疾患を見つけ、調査し、報告するのを助け、病気の発生に即座に対応できる能力を確実にするために、WHOは統合されたエボラウイルス性疾患対策チェックリストを開発し、ベナン、ブルキナ・ファソ、カメルーン、中央アフリカ共和国、コートジボワール、エチオピア、ガンビア、ガーナ、ギニア・ビサウ、マリ、モーリタニア、ニジェール、セネガル、トーゴの14カ国による対策サポートチーム(PSTs)を導入した。

コートジボワールは、エボラウイルスが広く伝播しているリベリアとギニアに隣接しているため、エボラが発生しやすい。現在まで、コートジボワールでエボラウイルス性疾患症例は見つかっていない。2014年3月以来、コートジボワールはエボラウイルスが国内に入るのを防ぐために多くの措置を行ってきた。(1)野生動物の肉の取引と消費は特に禁止された。(2)政府は手指衛生の強化とあいさつの握手やキスを避けることなどによりエボラウイルスの広がりを阻止する、一般住人をターゲットにした大規模な健康教育援助活動プログラムに着手した。(3)リベリアとギニアとの国境を閉鎖する法令規定が制定された。これらの取り組みを通じて、コートジボワールはこれまで国内でのエボラの発生を防いできた。

2014年10月27日から31日の間、WHOはコートジボワールがこれらのエボラへの対策と対応のための取り組みを築き上げるのを助けるため、国際的PSTを配置した。コートジボワールで、PSTの訪問には対策チェックリストに関する討論、エボラの広がりについての現在の理解を示す机上演習、技術ワーキンググループでのセッション、準備する取り組みを向上させるために可能性のある活動を確認するためのコートジボワールの技術主導者とのマンツーマンの協議会などが含まれていた。WHOの対策チェックリストの構成内容は、全体的調整、迅速な対応、市民の認識と地域での決まり、感染防止とコントロール、ケース管理(エボラウイルス性疾患処置センターと安全な埋葬)、疫学調査、接触追跡、そして入国にポイント観点を置いた能力強化である(表1)。

表1 対策チェックリスト構成要素

| 構成要素 | 課題の記述 | 準備を整える必要がある理由 |
|-------|--|---|
| 全体的調整 | これらは共有された目標のもとでの対策活動において、国家機関と国際的パートナーの役割や責任をはっきりさせる取り組みである。 | これは取り組みの重複を最小にし、限られた資源から最大の効果を確認可能なものにする。 |
| 迅速な対応 | 迅速な対応チームは、待機していて、どの地域でも24時間以内に到着しうる専門家のグループで構成されている。彼らの活動は、アウト | 国々は、どの地域で最初の症例がでてくるのか正確に知ることはできないので、迅速な対応チームはいったん疑わしい症例が報告されれば、 |

| | | |
|-----------------|---|---|
| | ブレイクを早急に阻止するのを助け、最初の症例を調査し、中央医療施設を設置し、その地域と連携して感染予防と管理対策を実施することを含むかもしれない。 | 即座に行動できることが重要である。チームはアウトブレイクのもっとも初期の段階における、最初の安定した手助けとして活動するだろう。 |
| 市民の認識と地域での決まり | これらは、エボラの危険性のある地域社会の理解を促進し、エボラウイルス感染の疑いがある患者の治療や効果的な調査を妨げる偏見に対処する取り組みである。 | 現在、感染がみられる国々では、一部の人々が感染を非常に恐れ、疾患についての誤った噂が広まったために医療施設が攻撃されている。 |
| 感染防止と管理 | これは、医療施設内の安全な作業環境を確保するために、最適な感染予防および管理能力を開発することである。 | 西アフリカで継続している流行は多くの医療従事者の死を引き起こしている。感染予防と管理、安全な作業環境は緊急医療を提供するにあたって重要な構成要素である。 |
| ケース管理とエボラ治療センター | これらは、少なくとも 15 人の患者を治療できるエボラ治療センターとして医療施設を展開し開発、再利用する取り組みである。これは、エボラウイルス性疾患に対処するスタッフの能力とともに物理的基盤も含む。 | 流行初期における機能的エボラ治療センターがないと、制御不能な小さなアウトブレイクにつながりうる。それ故、最初の症例が発生するよりも前に少なくとも 1 つ、十分にエボラの治療が行える施設を有していることが重要である。 |
| ケース管理と安全な埋葬 | これらは地域の習慣や宗教を考慮した安全な埋葬を確立するための取り組みである。 | エボラの犠牲者の安全でない埋葬は、これまでの流行でかなりのコミュニティ感染を引き起こした。 |
| 疫学調査 | これは、エボラウイルス性疾患の疑いがある症例を迅速に検出し対応するための全国的な警告・通知システムである。 | 流行を制御する主要な柱の一つは、タイムリーで正確な地域に基づいた調査である。 |
| 接触追跡 | これらは病気の感染の連鎖を確認、追跡するために必要な取り組みである。 | 迅速な接触追跡は病気の感染を止めるために必要不可欠である。 |
| 研究所の能力 | これらは、エボラウイルス性疾患が疑わしい症例からの検体が迅速に採取され、エボラの緊急の検査を行うことができる適切な施設へ輸送されるのを確実にする取り組みである。 | 症例の迅速な確認が、アウトブレイクの阻止に重要である。 |
| 入国にポイント置いた能力強化 | これらは、エボラ感染が発生したときにいつでもそれらに対処する準備ができている入国にポイントを置いた取り組みである。これは、国境を越えた感染を防ぐため、スタッフの能力並びに施設の準備も含む。 | 入国時の効果的なスクリーニングは、感染症が国境を越えて移動するのを防ぐのに役立つだろう。 |

PST は、コートジボワールが対応できる状態に移行する援助をした（表 2）。審議は国内での次の対策活動に焦点を当てた：入国時の管理、健康に関するアドバイスを通じた市民の認識の向上、エボラウイルス性疾患を管理し防ぐためにヘルスワーカーやボランティア、その他の人々を助ける組織的なトレーニング、進歩した多部門の活動などである。さらなる機会があったが、コートジボワールは全ての国が同期して活動することの必要性への弾みと関心を生み出した。

表 2：コートジボワールでの対策活動

| 活動 | 運用 or 操作上の準備状態につながる具体的貢献 |
|--------|-------------------------------------|
| 入国時の管理 | 政府の、空港における入国スクリーニング手順（症状チェックリストの調査、 |

| | |
|---|---|
| | <p>伝染性の疾患の可能性を伴う、病気の旅行者を見つけ出すための体温スキャンとモニタリング観察)の導入と隣国との輸送入口の国境閉鎖方針はエボラウイルス性疾患や、その疾患に接触した可能性のある旅行者を見つけ出すのに役立っている。早い段階でのこれらの措置の実施、指導を通して徐々に強化、国から国境管理、税関、出入国管理、輸送に関わるすべての関係者への指導の拡張は感染拡大を阻止するのに役立っている可能性がある。強力で、持続的な政治的リーダーシップを発揮する継続的な取り組みは、全ての部門、パートナーを含み、広範囲にわたる国際的パートナーやネットワーク、機関から学んだ知識を共有する。</p> |
| <p>健康に関してアドバイスする情報を通じた市民の認識の拡大</p> | <p>電気通信の取り組みはコートジボワールの対応計画の手段だった。コートジボワールは政府の集中情報通信 (CICG) を設置したため、彼らは公共のアナウンスサービス、テキスト (SMS)、対話式メッセージ (IVR)、エボラに関する公共の教育ポスターを広めた。CICGは国営のコールセンターになり、活動時間を拡大し、電話、インターネット、テレビ、ラジオなどの技術を用い、一般市民と特定の視聴者観衆のために、エボラウイルス性疾患の新しい情報を更新するためにスタッフを配置して、その機能性を拡大していった。CMが一日中放送され、地域社会のリーダーを通して予防対策メッセージを広めるためにラジオにより公共の宣伝として配信された。</p> |
| <p>エボラウイルス性疾患を管理し防ぐためにヘルスワーカーやボランティア、その他の人々が備える手助けとなる組織的なトレーニング</p> | <p>本質的な感染予防と管理、症例管理、エボラ治療センターの設立を拡大し続ける。エボラウイルス性疾患の予防と治療への本質的な介入から人々が恩恵を受けているのであれば、全てのレベルの健康サービスへのユニバーサルなアクセスは不可欠である。疑わしい症例の認識について医療従事者の教育を続け、地域や集団レベルでエボラウイルス性疾患を予防、管理するためにエボラウイルス性疾患のサポートをする運用上の準備能力を拡大する。NGO とともに国際協力と調整を促進する。長期戦略の目的を共有する、対策活動における国家機関と国際的パートナーの役割と責任の明確化。</p> |
| <p>多部門の活動の向上</p> | <p>コートジボワールは PST の介入に関わった関係者を雇用する取り組みを拡大し、代表グループでの情報共有のためのフォーラムを開催している。多部門の小委員会グループ (疫学的、研究的調査、コミュニケーション、水と公衆衛生管理、金融、治療システム、精神的ケア、ロジスティクス、人道的取り組み、防御と保安) は週 1 回のペースで集まり、エボラの流行への対応としてどのような行動・役割がなされたかを政府へ報告する。議論はエボラウイルス性疾患対策のための活動のマルチパートナー計画の準備 (新しい問題を確認し、解決を目指す) を考慮に入れている。</p> |

感染がみられない国々でのエボラウイルス性疾患のアウトブレイクに備えるための調整されたアプローチは、混乱と医療システムや社会への影響を減らすのに役立つだろう。このレポートは、コートジボワールでの対策を展開するための WHO の PST の取り組みをまとめたものである。エボラの蔓延を防止する重要な要素には、強力な政治的リーダーシップ、早期発見と対応、啓発キャンペーン、提携組織からの強力なサポートが含まれる。

(丹後元太郎、中彩乃、林敦子、松尾博哉)