

今週の話題:

<日本脳炎ワクチン: WHO 声明書、2015 年 2 月>

\* 序論:

WHO は健康政策問題において、加盟国へガイダンスを提供するという使命に基づき、国際的な公衆衛生に影響を及ぼす疾患に対するワクチンやそれらの組み合わせについての定期的に更新される声明書を発行する。これらは大規模な予防接種におけるワクチンの使用に関係し、疾患やワクチンの重要な背景情報を要約し、世界のワクチン使用に対する WHO の方針を含む。

声明書は外部の専門家やWHOのスタッフにより見直され、専門家で構成された戦略諮問グループ(SAGE; <http://www.who.int/immunization/sage/en>)により検討・承認される。その方法論は利用できるエビデンスの質を組織的に査定することに使われる。ワクチンの発展についての声明書についての記述は以下のURLから利用可能である。([http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)) この声明書は予防接種を行う国立公衆衛生当局者や管理者におもに使用されることを意図する。声明書は国際基金機構やワクチン諮問グループ、ワクチン製造会社、医学界、科学メディア、公衆の興味を引くかもしれない。

この更新された日本脳炎ワクチンの声明書は 2006 年の声明書に以下の項目で更新されている、有効性・安全性・免疫原性と効果・ワクチンの防御期間に関する新しい情報に焦点が当てられている。また、最近のデータは日本脳炎の世界の罹患率と疾患の負荷、日本脳炎ワクチン予防接種の対費用効果の検討についてもまとめられている。日本脳炎ワクチン接種の推奨は 2014 年 10 月にSAGEによって議論された。議論の記録は以下のURLに(<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>)

\* 背景:

・疫学

日本脳炎は動物媒介性人畜共通ウイルス疾患である。温帯、亜熱帯、熱帯、いずれのアジア諸国でも起こり、感染した動物の輸入により新しい地域へ感染が広がる。現在は、おもに東南アジア地域や西太平洋地域の 24 の国々の約 30 億人が日本脳炎感染の危険にさらされている。

日本脳炎は主にイエカによって媒介され、豚や涉禽類を宿主として循環する。最も重要な媒介動物種であるコガタアカイエカは水池や田で育ち、主に夜間に噛みつく。動物の宿主がいるので、日本脳炎ウイルスは根絶できないが、流行地域での広い予防接種によって疾患を潜在的におさえることができた。ヒトは更なる感染を起こすほどのウイルス血症ではなく、終宿主と考えられる。

温暖な場所では、日本脳炎ウイルスの感染は 4 月か 5 月から始まり、9 月か 10 月に終わる。熱帯や亜熱帯地域では、感染はあまり季節変動しないかしくは、雨季で強まる。灌漑により、1 年中蚊が育つような地域では、乾季でさえも感染が起こることがある。

多くの国で日本脳炎の調査が十分でなく、研究も進行中なので、真のウイルスの流行範囲や疾患の負荷はよくわかっていない。有効なワクチンの普及、約 13,600~20,400 人の死亡、24 か国で 10 万人に 1.8 人の発生率があるにも関わらず、毎年 67,900 件の日本脳炎が起こると予測される。感染は一般的であるにもかかわらず、重症例は稀。しかし、高確率で後遺症が残る。

日本脳炎の年間発生率は国ごとに大きく異なる。流行国(その多くですでに日本脳炎の予防接種が行われている)では、年間発生率は年齢層によっても異なる。流行国の年間発生率は、14 歳以下で 10 万人に 5.4 人、15 歳以上で 10 万人に 0.6 人と見積もられる。これらの値は、いくつかの発生率の高い地域(中国の一部・朝鮮民主主義共和国)の若年層で 10 万人に 12.6 人という発生率があるため、報告された全地域の発生率における重要な変化が見逃される。日本脳炎は小児病と伝統的に考えられているが、全年齢層で起こりうる。特に、既存の免疫を持たない新しい地域にウイルスが広がるときに起こりうる。効果的な予防接種で小児の症例が減少したため、ワクチンを打っていない成人層にしばしば症例の多くが見られる。いくつかの国のデータは多くの大人たちが未だ感染しやすいことを示唆する。バングラデシュなどの日本脳炎ワクチンの接種がない国々では、症例の 50%以上が大人で起こっている。

日本脳炎の危険因子は田に隣接して住むことと、家族か隣人が豚を飼っていることである。日本脳炎はすべてではないが、主に地方の疾患である。症例は、地方への旅行のないカトマンズやニューデリーなどの都市でも報告された。これはおそらく、土地利用形態がベクター適応の変化により日本脳炎ウイルスの感染地域が拡大したことを示唆する。

・病原体

日本脳炎ウイルスは一本鎖 RNA ウィルスで、フラビウイルス科フラビウイルス属に属する。日本脳炎ウイルスはウエストナイルウイルス、マレイ・バレー脳炎ウイルス・セントルイス脳炎ウイルスと抗原的に関連する。日本脳炎ウイルスは 5 つの遺伝子型に分類される。日本脳炎ウイルスの主要な遺伝子型は地域ごとに異なった共通部分を持つが、すべて同じ血清型であり毒性やホスト選択が似ている。3 型が主に流行している遺伝子型であったが、1 型も流行しはじめている。日本脳炎ワクチンの外皮糖タンパク質は中和抗体に認識されるエピトープを含む。

### ・疾患

ほとんどの日本脳炎感染は無症状である。重症例は 250 件のウイルス感染につき 1 件起こると見積もられる。4~14 日間の潜伏期間の後に臨床症状が現れる、そのほとんどが突然の高熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、精神錯乱、強直性発作であり、急性弛緩性麻痺がおこることもある。小児患者の 75%以上がけいれんをおこすが、大人ではそれほどおこらない。小児ではおそらく腹痛と嘔吐が初期症状である。

疾患は精神障害、全体か一部の神経異常、意識の低下を伴って速やかに重症脳炎へと進行する。患者は人工呼吸器が必要かもしれない。

重症例の場合、小児で報告される後遺症の高い確率とともに、生存患者の約 30%が神経、心理、知的かつ/もしくは身体的な深刻な障害を持つ。臨床例での致死率は約 20~30%であると予測され、10 歳未満の小児では重症例の高いリスクと高い致死率がある。

### ・自然獲得免疫

日本脳炎ウイルスへの感染は終生免疫を与えると考えられている。異なるフラビウイルスには共通の抗原があり、交差反応抗体を産生させる。データは限られるが、過去のフラビウイルスによる感染はいくつかの交差防御を起こし、日本脳炎ウイルス感染以降の後遺症の発生率や重症後遺症の発生を緩和するかもしれない。

### ・診断

日本脳炎とほかの脳炎の原因は臨床的に区別できないので、急性脳炎症候群か日本脳炎の疑いのある症例なのかは検査されるべきである。研究室レベルの推奨される方法として、WHO は、IgM 吸着 ELISA を用いて脳脊髄液か血清検体中の日本脳炎ウイルス特異的 IgM 抗体を検査することを挙げている。血清検体は入院時に採取されるべきである。早期の血清検体は抗体が産生される前に採取された可能性がある。最初の検体の日本脳炎特異的 IgM が陰性なら、2 回目の検体は退院時か発症から 10 日目(通常は入院から 7 日前後)か死後に採取・検査されるべきである。

無症状の日本脳炎ウイルス感染が多くあるような、日本脳炎が極めて流行している地域では、日本脳炎ではない急性脳炎症候群のケースでも血清中に日本脳炎特異的 IgM が存在する可能性がある。日本脳炎ウイルスが原因ではないとするために、可能であれば急性脳炎症候群患者全員の脳脊髄液検体を無菌採取し検査することが推奨されている。日本脳炎ワクチンの予防接種を受けた患者は血清中に IgM 抗体が産生されているかもしれないので、血清のみの検査は、患者が日本脳炎に感染していると誤解を招くかもしれない、それゆえ脳脊髄液の検査が重要である。

この領域で使用するのに適したほかの診断方法には、赤血球凝集抑制試験 (HI) やウイルス中和試験 (PRNT) があり、日本脳炎ウイルス特異的 IgM 抗原の上昇を証明するためにペア血清検査を行う。調査のための診断の詳しい情報は「WHO 日本脳炎ガイドライン」に記載されている。

### ・治療

日本脳炎には特異的な抗ウイルス治療はない。症状を和らげ患者を安定させるために対症療法が重要である。日本脳炎関連の主な死因は、誤嚥、発作、頭蓋内圧上昇、低血糖である。

### \* ワクチン

現在使われている日本脳炎ワクチンのほとんどすべては 3 型のウイルス株に対するものである。日本脳炎ワクチンは 4 つに分類され、マウス脳由来不活化ワクチン、ペロ細胞由来不活化ワクチン、弱毒ワクチン、組み換え型ワクチンがある。

2006 年の声明書はマウス脳由来不活化ワクチンは新世代ワクチンに次第に変わっていくべきと述べ、それらの有効性と安全性について述べた。この声明書では、国際的に入手可能な新世代ワクチンに焦点を当てる。ペロ細胞由来不活化ワクチン、弱毒ワクチン、組み換え型ワクチンの免疫原性、有効性、安全性は有用な根拠の組織的検索に基づいて評価された。

ペロ細胞由来不活化ワクチン: 不活化されたペロ細胞由来ミョウバン免疫賦活ワクチン (SA14-14-2 株を弱毒化した IXIARO と JESPECT) はマウス脳由来不活化ワクチンに劣らない免疫原性があるとして、2009 年に各国で認可された。このワクチンの生産は技術協定に従って別の製造業者に譲渡され 2012 年にインドで認可された (JEEV)、それからアジアの他の国々でも認可された。ほかのペロ細胞由来不活化ワクチンは異なるウイルス株を使っている中国、インド、日本で生産されており、これらは限定的もしくは国際的に配給されていない。

弱毒ワクチン: 弱毒化した初代ハムスター腎臓 (PHK) 細胞由来ワクチンは日本脳炎ウイルスの SA 14-14-2 株を使用しており、1988 年に認可され中国全土で使用されている (CD. JEVAX)。このワクチンは現在アジア諸国で認可・使用され、その数は増え続けている。ほかの 2 つの弱毒ワクチンは同じ弱毒化したウイルス株を使用しており、中国で生産されているが輸出はされていない。

組み換え型ワクチン: 日本脳炎の弱毒化された組み換え型ワクチンは 2010 年にオーストラリアで認可され、それからアジア諸国で認可・使用され、その数は増え続けている (IMOJEV・JE-CV・ChimeriVax-JE)。組み換え型ワクチンは、弱毒化黄熱病 17D ワクチンウイルスの膜表面とエンベロープをコードする配列

を、弱毒化日本脳炎ワクチンウイルス SA14-14-2 株の抗原決定基と類似した配列に置き換えることで作られる。そのワクチンウイルスはペロ細胞内で産生される。

・製造会社が推奨する投薬量・管理・製剤

ペロ細胞由来不活化ワクチン：ペロ細胞由来不活化ワクチン(SA14-14-2 株)による最初の予防接種には 4 週間隔の 2 回の筋肉注射が必要である。1 回目の注射をする年齢は異なる。3 歳未満への投与量は 0.25ml、3 歳以上では 0.5ml である。1 年以上前に最初の予防接種を受けた 17 歳以上の旅行者は、日本脳炎ウイルス感染中か再感染が見込まれる場合、追加接種が必要であると製造会社は述べる。現在は小児の追加接種については製造会社は推奨していない。製剤に防腐剤と安定剤は添加されていない。

弱毒ワクチン：最初の 1 回 0.5ml の予防接種は生後 8 ヶ月以降に皮下注射によって行われる。弱毒ワクチン(SA14-14-2 株)は賦形剤として、ゼラチン、ショ糖、ヒト血清アルブミン、グルタミン酸ナトリウムを含む。

組み換え型ワクチン：最初の予防接種は生後 9 ヶ月以降に行われる。18 歳未満の追加接種は 12~24 ヶ月後に行うことを製造業者は推奨する(現在は、大人の追加接種についての推奨はない)。製剤にはマンニトール、乳糖、グルタミン酸、水酸化カリウム、ヒスチジン、ヒト血清アルブミン、塩化ナトリウムが含まれる。

・保護作用の相関

日本脳炎ウイルスからの保護作用は中和抗体価が十分に高いことが必要である。免疫学的に保護するためには、50%ウイルス中和試験(PRNT50)によって血清中の中和抗体価が 1:10 以上であることが必要。血清転換は、検査時の PRNT50 力価が 10 未満でワクチン接種後が 10 以上、もしくは、検査時の 10 以上の力価から 4 倍以上の力価の上昇として定義される。免疫原性分析は細胞基質と同様に、PRNT50 で用いたウイルス株に影響する。確立された国際的な標準血清と免疫原性の定量結果が存在しないことは、ウイルス株や細胞基質の状況に応じて考慮されるべきである。

・免疫原性と効果

ペロ細胞由来不活化ワクチン：非流行地域の大人、小児、若者の多岐にわたる研究によって、ペロ細胞由来不活化ワクチンの 2 回の接種から 1 ヶ月後に、93~99%の高い抗体保有率があることが分かった。流行地域の 1~2 歳の小児では 2 回目の接種から 1 ヶ月後の抗体保有率は 95.7% (95%信頼区間 [CI]:87.3-100)であった。流行地域の大規模な研究で、適切に接種を受けた生後 2 ヶ月から 18 歳の子供 396 人の 99%以上が血清保護されていた。現在、流行地域で使用されるワクチンの有効性のデータはない。

弱毒ワクチン：予防接種を受けた生後 8~12 ヶ月の幼児では、ワクチン接種から 28 日後の抗体保有率は 90.6% (95%CI:85.3-94.4)~92.1% (95%CI:84.3-96.7)だった。べつのロットのワクチンを接種した生後 8~12 ヶ月とは異なる年齢層の小児の抗体保有率は 80.2% (95%CI:74.0-85.2)~86.3% (95%CI:79.8-91.0)だった。生後 9~18 ヶ月の小児の組み換え型ワクチンの無作為対照化試験のコントロールとして使われた時の弱毒ワクチンの抗体保有率は 97.3% (95%CI:93.1-99.2)だった。生後 12~24 ヶ月の小児では 99.1% (95%CI:95.3-100)だった。

流行地域の 1~15 歳の小児におけるワクチンの有効性は、接種後 1 週~1 ヶ月で 99.3% (95%CI:94.9-100)、接種後 1 年で 98.5% (95%CI:90.1-99.2)であることが実証された。

組み換え型ワクチン：流行地域の小児と、非流行地域の大人では、組み換え型ワクチンの 1 回の接種から 1 ヶ月後に高い抗体保有率があったことが報告された。最も若い生後 9~18 ヶ月の小児の抗体保有率は 99.3% (95%CI:96.2-100)だった。これは生後 12~24 ヶ月の 100% (95%CI:96.9-100)や生後 12~18 ヶ月の 95.0% (95%CI:93.3-96.3)とも一致する。生後 36~42 ヶ月の小児の抗体保有率は 89.7% (95%CI:75.8-97.1)だった。非流行地域の 18~65 歳の大人でも高い抗体保有率を示した。現在、流行地域で使用されるワクチンの有効性のデータはない。

・保護期間

ペロ細胞由来不活化ワクチン：非流行地域の大人からのデータは 1 回目の接種から 24 ヶ月後の抗体保有率と幾何平均抗体価(GMTs)の減少を示唆する。ドイツと北アイルランドの研究は、抗体保有率が 2 年間で 97.3% (95%CI:94.4-100)から 48.3% (95%CI:39.4-57.3)まで減少したことを示した。

ヨーロッパの 198 人の大人のうち 69%は最初の 2 回の接種から 15 ヶ月後も抗体を保有していた、追加接種後では、1 ヶ月後は 100%が、12 ヶ月後は 98.5%が抗体を保有していた。小規模な研究では、最初の 2 回の接種から 6 ヶ月後もしくは 12 ヶ月後では抗体を保有していない大人の被験者は、それぞれ 11 ヶ月後・23 ヶ月後に追加接種を受けた。追加接種から 1 ヶ月後、100%が抗体を保有していた。小児の西欧旅行者への小規模な研究は、被験者(平均 14 歳)の約 90%が最初の 2 回の接種後 7, 12, 24 ヶ月後抗体を維持していた。

流行地域の小児の保護期間についてのデータは限定的である。アジアでの研究では、2 歳以上 17 歳未満の子供の 2 回の予防接種後の抗体保有率は、3 年後で 90%だった。

弱毒ワクチン：長期間の免疫原性についてのデータは限定的である。ある研究は弱毒ワクチンを1回接種した後の免疫原性を3年間追跡し、測定した。生後8ヶ月でワクチン接種を受けた小児の1、2、3年後の抗体保有率はそれぞれ、90.4% (95%CI:81.9-95.8)・81.1% (95%CI:71.5-88.6)・79.3% (95%CI:69.3-87.2)だった。生後10ヶ月でワクチン接種を受けた幼児では、1、2、3年後でそれぞれ、86.1% (95%CI:80.6-90.6)・80.7% (95%CI:74.6-85.9)・81.9% (95%CI:75.8-87.0)だった。これはタイの生後9~18ヶ月の小児から得られた、接種から12ヶ月後の免疫原性のデータと一致する。1~15歳の間にワクチン接種を受けた簡易な96の検体は接種後4・5年後の抗体保有率がそれぞれ89.9%・63.8%だった。1~15歳の子供への大規模なワクチン接種政策後の5年後の抗体保有率は96.2%だった。

組み換え型ワクチン：流行地域の小児では、長期間のデータは限定的である。ある研究は生後12~24ヶ月でワクチン接種を受けた被験者を5年間追跡した。抗体保有率は接種から5年後まで1年ごとに82.2%・80.2%・75.2%・74.1%・65.6%と減少している。入手可能なデータは5年間に限定されるが、非流行地域の18~55歳の抗体保有率は1ヶ月後で99% (95%CI:96-100)、1・2・5年後それぞれ95% (95%CI:87-99)・90% (95%CI:81-96)・93% (82-99)だった。

追加接種後、最初のワクチン接種よりもGMTsが速やかに上昇し、早い既往反応を示した。フィリピンの生後12~18ヶ月の小児345人では、追加接種は最初の接種の2年後に行われた。追加接種直前の抗体保有率は80%であり、接種後7日で96%、1ヶ月後で100%、12ヶ月後で99%だった。日本脳炎ワクチン接種を受けた345人のうち、2年後に十分な抗体を保有していなかった68人には追加接種を行った。1回目の接種時の抗体保有率15.4% (95%CI:5.9-30.5)と比べて、追加接種の7日後で82.4% (95%CI:71.2-90.5)の抗体保有率があることが分かった。28日後では、以前の89.7% (95%CI:75.8-97.1)に比べて、100% (95%CI:94.7-100)の抗体保有率があった。これらのデータは1回のワクチン接種では2年後に抗体を保有していない小児もいるが、2回目の予防接種を受けることで強い免疫を獲得できることを示唆する。

#### ・ワクチンの安全性

WHOのワクチンの安全性に関する世界諮問委員会(GACVS)は2つのペロ細胞由来不活化ワクチン、弱毒ワクチンと組み換え型ワクチンに関するデータを検討した。すべての検討されたワクチンが、許容できる安全特性があることがわかった。

成人でのペロ細胞由来不活化ワクチン(IXIARO®)の集積された安全分析では、マウス脳由来JEワクチングループでより一般的だった局所反応を除いては、偽薬(アジュバントだけ)またはマウス脳由来不活化JEワクチンに相当する耐性と反応性であった。重篤な局所反応が3.2%(ペロ細胞由来不活化ワクチン)、3.1%(偽薬)と13.8%(マウス脳由来ワクチン)で生じた。申請すべき全身性有害事象が、参加者の同様の比率で(33%:ペロ細胞由来不活化ワクチン、29%:マウス脳由来ワクチン、31%:偽薬)、初回服用後1週間以内に起こった。4043人のワクチン接種を受けた人で最も一般的に報告された免疫化の後の有害事象(AEFIs)は、頭痛(19%)、筋肉痛(13%)、疲労(10%)、インフルエンザ様症状(9%)と吐き気(5%)であった。

生後2ヶ月から18歳までの年齢の1411人の子供で観察される安全特性が、研究(7価の肺炎球菌の多糖類接合体ワクチンと不活性A型肝炎ワクチン)において、制御ワクチンに相当するとわかった。ヨーロッパ、アメリカとオーストラリアで市場導入されてから最初の12ヶ月間の市販後のデータより、懸念(全体の25の報告では、AEFIの率は100,000服用につき10.1件で、他の新しいワクチンで報告されていると遜色ない)は安全性シグナルとはみなされなかった。最も頻りに報告されたAEFIは、発疹、熱と頭痛であった。深刻なAEFIの報告率は、100,000服用につき1.6件であった(報告された4つの深刻なAEFI:神経炎、髄膜炎、口咽頭痙攣と虹彩炎)。過敏性反応は、マウス脳由来ワクチンで報告される100,000服用につき8.4件と比較して100,000服用につき3.6件観察された。

複数の研究(一次ワクチン接種、追加免疫ワクチン接種と共同管理研究を含む)からのデータは、有効な弱毒ワクチンにおける許容範囲内の安全特性を示した。タイと大韓民国の数百の子供に関する研究で、ワクチンの安全性が調査され、軽度な局所性及び全身性反応のみが明らかとなった。生後12-23ヶ月歳の子供の発熱の2つのケース以外、深刻なAEFIまたは死はいかなる研究においても報告されなかった。中国で行われた26,239人の参加者(偽薬または制御ワクチン投与が対照群の参加者に行われなかった)での大規模で非盲検法による試験では、有害事象の率は、ワクチン接種と非接種の子供で同様であった。

20年以上の広範囲に使用するために、大量の市販後サーベイランスでのデータは、中国でのJEワクチンのために集められた。2009年から2012年の間、中国薬物評価センターによって行われた市販後サーベイランスでは、6024件のAEFIのうち70件が重篤であると報告した。重篤な症状として、熱性痙攣、血小板減少紫斑病と脳炎/髄膜炎を含んだ。9件の脳炎ケースのうち、1件はワクチン関連と考えられたが、他は偶発的疾患と分類された。4件の死が記録されたが、それらは専門家の見解ではワクチン接種に関連があるとはみなされなかった。GACVSはこれらのデータを検討して、安全性の根拠はないが、

7000 万件以上ワクチンが投与されたとすると、AEFI の報告システムに登録されたイベントの数は少なかったと言及した。

一次ワクチン接種、追加ワクチン接種と両ワクチン接種の併用の研究を含む子供と成人の様々な研究において、組み換え型ワクチンの安全特性が評価された。組み換え型ワクチンを受けている 12 から 18 ヶ月の子供において、安全特性は、他の公認のワクチン（弱毒化 JE、MMR、A 型肝炎と水痘帯状疱疹ワクチン）の安全特性に相当した。

成人では、局所副作用は組み換え型ワクチンではマウス脳由来ワクチンよりも有意に低い頻度であると報告された。それ以外の大多数の有害事象は軽度から中等度で、2、3 日以内におさまり、対応可能な耐性と反応性に相当した。2 件の深刻な AEFIs（高度な発熱、急性ウイルス病）は、6 ヶ月のフォローアップの間、ワクチン接種と非接種とも最初の 1 ヶ月以内には報告されなかった。

組み換え型ワクチンについては、遺伝子の安定性（神経向性ウイルスへの復帰の低い危険性、ワクチン接種を受ける研究対象の低レベルのウイルス血症、蚊による伝達の不足と JEV 動物ホストの複製の欠如）を確立するために、様々な非臨床的または臨床的研究が行われた。成人では、ウイルス血症は短期間では低い力価であった。子供では、JE ワクチン無感作の子供は低い力価のウイルス血症を持っていたが、JE ワクチンを刺激された子供はウイルス血症を持たなかった。

#### ・他のワクチンとの共投与

健康成人において、ペロ細胞由来不活化 JE ワクチンと、A 型肝炎ワクチン、四価の髄膜炎菌接合ワクチン、不活化狂犬病ワクチンとの共投与はワクチン単独投与もしくは同時投与に相当する血清転換率を示し、安全性懸念は確認されなかった。91.8% (95% CI : 87.3-95.1) (麻疹) と 90.5% (95% CI : 85.9-94.1) (JE) の高い血清転換率で、生後 9 ヶ月での弱毒ワクチンと麻疹ワクチンとの共投与ではワクチンが同日中に投与されたか、1 ヶ月間隔で投与されたかで免疫原性あるいは安全性懸念グループ間の有意差は示さなかった。弱毒ワクチンの共投与への安全性シグナルは、市販後サーベイランスによっては確認されなかった。組み換え型 JE ワクチンについては、台湾の子供（12-18 ヶ月）の MMR 共投与による研究は 1 年では JE 血清保護率がわずかに低かったが（共投与群では 88.6%、MMR の前か後での投与群では 96.6%-98.8%）、6 週ではすべての抗原に同程度の免疫反応を示した。

共投与は別々のワクチン接種と比較して安全または反応性プロフィールに悪影響を与えず、安全性の懸念は確認されなかった。

#### ・ワクチン互換性

マウス脳由来不活化ワクチンの使用から、より新しい製品を使用へと移行するような国では、一度以上ワクチン接種を受けた人々は、複数のワクチン接種を受けている可能性がある。少数の参加者のわずかな研究に基づく限られたデータではワクチンの互換性を実証できない。しかし、入手可能なデータからは、マウス脳由来ワクチンに引き続き 3 つのより新しい JE ワクチンを以前に接種した人々に対する懸念は生じない。

マウス脳由来 JE ワクチンで免疫された人がペロ細胞由来不活化ワクチンを追加投与されたとき、強い既往反応を示し深刻な安全性シグナルは認めなかった。レシピエントが追加接種前に中和抗体を持っていたか否かを問わず、マウス脳由来不活化ワクチンを 2 もしくは 3 回の接種の後に弱毒ワクチンを接種したときも、強い既往反応が見られた。マウス脳由来不活化ワクチンの 2 回の接種後に組み換え型ワクチンを接種した際も、ワクチン関連の重篤な有害事象と安全性の懸念は確認されなかった；レシピエントの 100% は 7 ヶ月、97% は 4 年間血清保護されていた。

#### ・特別な危険グループ

限られたデータは、不活化、弱毒化、組み換え型 JE ワクチンの免疫不全者への接種に関しては利用することができる。抗レトロウイルス療法 (ART) を受けていない HIV 感染した子供での 1 つの小さな研究において、マウス脳由来不活化ワクチンを投与後に、安全性の懸念は確認されなかったが、血清保護率は HIV 感染していない子供での割合はおおよそ半分だった。参加者が ART を受けていた他の研究において血清保護は、HIV 陰性の子供に相当していた；GMTs は低かったが、許容できる範囲内であった。有害事象は、HIV 感染および非感染の参加者の間で類似していた。日本でのマウス脳由来ワクチンの 2 回投与された腫瘍性の病気の子供への以前の調査では、7 人の腫瘍性の病気の子供と健康もしくは非腫瘍性の病気にかかっていた 174 人の子供の間で類似した反応を示し、有害事象は報告されなかった。移植 2 年後以上と免疫抑制剤投与 6 ヶ月以上後に弱毒ワクチンを投与する造血幹細胞移植を対象とする研究が最近行われてきた。JE ワクチン接種の前に血清保護されていない 18 人の子供の間で、1 回投与後、9 人は血清保護力価を持ち（3 人が 12 ヶ月以上の保護を継続した）、7 人は 2 回投与後血清保護力価を持ち、2 人は反応しなかった。

妊婦でのペロ細胞由来不活化ワクチン、弱毒ワクチンまたは組み換え型ワクチンの研究はされていない。IXIARO SA14-14-2 ペロ細胞由来不活化ワクチンの臨床試験の間に不注意にワクチン接種を受けた 24 人の妊婦からの有害な報告はなかった。

### ・予防接種の影響

ブタのワクチン接種、媒介物のコントロールのための環境管理や媒介物の科学的コントロールといったヒトのワクチン接種以外での介入が JE 病の感染を軽減するという証拠はほとんどない。蚊帳は他の生物媒介物の危険性を減らすために重要であるかもしれないが、1つの調査では JE から保護することを示したが、いくつかの他の研究では、JE の危険性の減少を示さなかった。

ワクチン接種プログラムの人口影響に関するデータは、JE 症例の有意な減少を示す。疾患の危険性を有する人々への高い接種率が達成され、維持されたとき、ウイルスが流通している間の人間の JE は大幅に減少させることができる。終宿主であるヒトにおいて、ワクチン接種は人畜共通伝達サイクルに影響を及ぼさず、それゆえにほとんど症例が観察されないときでも、感受性のある人は病気の危険にさらされ続けるであろう。

弱毒化、マウス脳由来不活化 JE ワクチン接種人口への重要な影響の明らかな証拠がある；ベロ細胞由来不活化と組み換え型ワクチンで利用できるというデータはまだない。ネパールでは、高い接種率（目標人口の 94%）を成し遂げて、大規模なワクチン接種キャンペーンは、いくらかの地区では 1-15 歳の間で、そして、他の地区で 1 才以上のすべてのヒトの間で 2006 年から 2009 年に行われた。キャンペーンの後の検査確認された JE の発生率が 100,000 件につき 1.3 件であること（すなわちキャンペーンが行われなかったとき 100,000 件につき 4.6 件であった期待値より 72%低い）を、2004 年から 2009 年の調査データは示した。ワクチン接種が 1 才以上を対象としたリスクの大きい地区で、発生率で最も大きな違いが見られた。

### ・費用対効果

JE ワクチン接種の費用対効果は、弱毒化、不活化ワクチンを様々な国で評価された。回避される症例に対するコストは 1,200 ドル（中国でルーチンに導入された弱毒ワクチン）から 21,928 ドル（大規模なキャンペーンを通じて、インドでルーチン使用に導入されたマウス脳由来不活化ワクチン）にわたった。

回避される DALY に対するコストは 22 ドル（カンボジアでルーチンプログラムに導入された弱毒ワクチン）から 1,247 ドル（大規模なキャンペーンを通じて、インドでルーチン使用に導入されたマウス脳由来不活化ワクチン）にわたった。弱毒化 JE ワクチンの 1 回投与は、WHO 基準によって非常に費用対効果がよく、コストを抑えられた。

費用対効果研究が病気の発生率とワクチンの価格のようなパラメータに非常に依存しているが、様々な JE ワクチン接種戦略が費用対効果がよいもしくは非常に費用対効果がよいことを証明した。

### \* WHO 見解：

#### ・一般的勧告

JE が公衆衛生プライオリティーとして認められるすべての地域で、JE ワクチン接種は、国家免疫化スケジュールに統合すべきである。たとえ JE と診断される症例数が少ないとしても、JEV 感染の環境、すなわち動物の貯蔵所の存在やウイルスの伝染で支えとなる生態学的な状況、そして JEV 感染と知られる地域に近接する他国または他地域で、ワクチン接種は考慮されなければならない。蚊帳や蚊制御方法などの補助的な介入治療は、幼児期の JE ワクチン接種の取り組みに転用すべきでない。

JE ワクチン接種が集団免疫を誘発しないで、疾患の危険性を有する人々への高いワクチン接種率は達成され維持されるべきである。ヒトの JE 病は動物のサイクルに進行中のウイルス循環にもかかわらず実質的に排除させられる。

JE 流行地域での最も効果的ワクチン接種戦略は、地域疫学によって定義された JE ワクチンのルーチン小児期のワクチン接種プログラムへの編入（一般的に 15 歳以上の子供）という主要なキャンペーンである。キャンペーンが感受性のある個人のより幅広い年齢層で病気発生率を素早く減少することにより、このアプローチにはこれらの単なるアプローチのみよりも公衆衛生に大きな影響がある。可能な場合、高い感染に先立ってできるだけ多くの病気を防止して、脳炎ケースと予防接種の関係の疑いを減らすために、キャンペーンは高い JE 病活性の期間外でされるべきである。高齢者群の病気の負担が十分に高いならば、高齢者群への予防接種を考慮されるかもしれない。

以下のワクチン投与年齢と投与スケジュールは推奨される。流行地域での追加投与の必要性は、下記のワクチンのいずれにおいても確立されていない。

●ベロ細胞由来不活化ワクチン：主要シリーズは製造者推奨に従う、流行地域では生後 6 ヶ月以上に主要なシリーズを一般的に 4 週間の間隔をあけ 2 回投与する。

●弱毒ワクチン：生後 8 ヶ月以上には 1 回投与

●組み換え型ワクチン：生後 9 ヶ月以上には 1 回投与

好ましくは、マウス脳由来不活化ワクチンはこの声明書で議論される新世代 JE ワクチンにとってかわるべきである。マウス脳由来不活化ワクチンは JE と戦う数力国で役割を果たし続けるかもしれないが、全体として、これらの生産物は新しい JE ワクチンと比較してその反応性の増加のためにより好ま

しくない安全特性を持っている。他にも生産のばらつき・コスト・投与回数の多さ・追加投与の必要性といったものを含んだデメリットがある。

JE と他の常用ワクチンのすべての可能な組合せに対する包括的な免疫原性/有効性と安全性データの不足にもかかわらず、大規模なキャンペーンが背景にあったとしても、計画的な理由に基づいた共投与は好ましいように思われる。

JE の集団発生の際のワクチン接種キャンペーンの価値は、研究されなかった。もし、JE ワクチン接種が導入されていない国や地域で発生したならば、集団発生の規模・反応のタイムリーさ・影響を受ける人口・プログラム能力を考慮して早急にワクチン投与を実行することで適切かどうかを評価する必要がある。保護抗体の迅速な生産のために、弱毒ワクチンや組み換え型ワクチンの1回投与は行わなければならない。集団発生に対応したワクチン接種を開始したとき、定期ワクチン接種導入の計画を進めて行かなければならない。

・特別なリスク群への勧告

#### 免疫不全者

不活化 JE ワクチンが HIV 感染した個人を含む免疫不全者で使用することができるが、免疫反応は非免疫不全者でより低い場合がある。免疫不全者は、弱毒ワクチンや組み換え型ワクチンよりも優先して、ベロ細胞由来不活化ワクチンを使用すべきである。HIV テストは、予防接種の必要条件でない。

#### 授乳中の女性

JE のリスクが妊婦のワクチン接種を正当化するのに十分であるならば、別のタイプのワクチンが入手可能だとしても、妊婦には特に生ワクチンを使用することに否定的な一般的な予防原則に基づき、弱毒ワクチンや組み換え型ワクチンよりも優先して、ベロ細胞由来不活化ワクチンを使用すべきである。妊娠テストは、JE 予防接種の必要条件でない。弱毒ワクチンや組み換え型 JE ワクチンの妊婦への不注意な投与は、妊娠中絶の適応にはならない。

#### 医療従事者

医療従事者は、通常、JE の特別なリスク群ではない。流行地域で、例えば媒介物コントロールに関係するハイリスク群医療従事者は、予防接種を受けなければならない。

#### 旅行者

JE 予防接種は、伝播シーズン間に広範囲に屋外に出て、流行地域に行く旅行者に勧められる。JE 流行地域への移住者は、予防接種を受けなければならない。旅行者の一次予防接種の後の長期の保護に関するデータは、まだ集められている。現在、非流行地域の子供の間で実施される研究から入手可能な非常に限られたデータだけが、自然の追加免疫または他の要因の影響があり得る風土病の国からデータを推定することは難しい。現在では、ベロ細胞由来不活化ワクチンと組み換え型ワクチンが、通常、非風土病の国から旅行者のために使われる。ベロ細胞由来不活化ワクチンについては、JEV への更なる暴露の危険にさらされているならば、本来の予定の後に成人で1年間追加免疫の投与をデータは支持する。組み換え型ワクチンについては、成人の現在利用できるデータは、追加免疫投与の必要を示唆していない。両ワクチンの非流行地域の子供への投与に関する一般公開されている長期のデータはない。

・サーベイランス

JE の重大さを評価し、予防接種戦略を啓発して、画期的なケースを確認しワクチンの安全性をモニターし、JE ワクチンの影響と効果をモニターし、免疫の途切れ目の追加免疫の投与の潜在的必要性の評価をするにはサーベイランスを強化する必要がある。

すべての JE 風土病の国は、JE の研究室レベルでの少なくとも歩哨監視を行うように促される。これは、JE ワクチン導入に関して意思決定にも助けとなる。包括的な JE サーベイランスシステムが推薦されるが、強いシステムがなく JE 病の発生の根拠がある国は JE ワクチンの導入を待ってはいけぬ。包括的なデータは、対象年齢層とハイリスク群を特定するために役に立つ；段階的あるいは準全国的なワクチンの導入が考慮されるならば、これは特に重要だ。国/地域に特有の費用効果分析は、JE ワクチン導入についての決定のために有益である場合がある。

AES サーベイランスは、脳炎のすべての原因を理解することにとって重要だ。JE 診断を確証するテストがない場合さえ、AES 症例の報告は、予防接種プログラムの影響を示すことの価値を示すことができる。しかし、JE 予防接種プログラムの AES への低い影響は、AES の非 JE 症例の重大さを反映するかもしれない。数カ国で成人において病気が重大視されるならば、サーベイランスシステムですべての年齢層で症例を把握することを考慮していかなければならない。

・研究プライオリティー

以下の研究のギャップと問題はこれから取り組まなければならない：

特定のデータは、若干の人々（例えば幼児旅行者の長期間のデータや成人に弱毒ワクチンの免疫原性と安全性のデータ）で、若干のワクチンのためになくなっている。記録は、妊婦や HIV 感染者にとって重要だ。

長期の免疫原性研究は長期の保護のために最適投与スケジュールに影響する。そして、場所（自然な追加免疫または他の要因に基づく）によって、それは異なるかもしれない。特により新しいワクチンにとっては、ワクチンの効果と影響研究は重要だ。

標準化された無効化分析試薬の発展が必要だ。JE 風土病の国で診断テストへの接近を確実にする機密、特定の、手頃な商用血清学的分析法の更なる開発は、進められなければならない。

（西山嵩晃、西山雄也、安田尚史、木戸良明）