

今週の話題：

＜疾病根絶国際特別委員会、2015年11月＞

麻疹と風疹の根絶を議論するために、2015年11月10日に第24回疾病根絶国際特別委員会（ITFDE）が米国ジョージア州アトランタ市カーター・センターで開催された。

* 麻疹の根絶：

ITFDEはこのトピックについて2009年6月に検討した。その際、アメリカ諸国で証明されたように麻疹根絶は生物学的に可能であるが、ポリオ根絶の遅れが麻疹根絶へ特別な障害になっていると結論づけた。麻疹の根絶、風疹の制圧と局地的掃滅の現状について再調査し、麻疹と風疹の根絶を同時に遂行する利点と、その進展を妨げている財源不足、政治的関与について強調した。

麻疹は最もよく知られた感染症の一つであり、感染から回復した者は生涯に渡って免疫を有する。ウイルスは飛沫感染、または感染した鼻汁や痰に直接接触れることによってヒトからヒトへと感染する。感染患者は発疹などの特徴的な症状が現れる前の4日間が最も感染性が高く、症状が現れてから更に4日間はウイルスを排出し続ける。乾燥した季節や晩冬、早春が流行のピークであり、2~4年おきに大きな流行が起こる。病原体保有動物はなく、無症候性キャリアの状態はない。麻疹ウイルスは単一型で遺伝子的には安定的であり、遺伝子組み換えの兆候はない。弱毒生麻疹ワクチンが1963年に認可される以前は麻疹により毎年、世界で推定200万人以上の子供が死亡していた。ワクチン接種率の上昇により、麻疹の死亡者数は2000年（ワクチン接種率72%）では約550,000人に、2014年（ワクチン接種率85%）では115,000人に減少した。

弱毒生麻疹ワクチンは非常に効果的であり、冷蔵保存されたウイルスを皮下注射または筋肉内注射することによって、生後12ヶ月以上の子供では95%以上が抗体陽転化する。ワクチンは生後12ヶ月未満の幼児には効果が低い（生後9ヶ月で85~90%、生後6ヶ月齢では50~60%が抗体陽転化する）。幼児は母体由来抗体の喪失と免疫学的未熟のために罹患しやすい。それゆえに一部の幼児はワクチン接種により免疫される前に、野生型麻疹ウイルスに暴露して感染する。麻疹の定期ワクチン接種は2回行われる。WHOは麻疹による幼児の死亡リスクが高い国では、生後9ヶ月で1回目の麻疹ワクチン接種（MCV1）し、低い国では生後12ヶ月にMCV1を行うことを推奨している。生後9ヶ月でMCV1を行う国では生後15~18ヶ月で2回目の麻疹ワクチン接種（MCV2）を行う必要がある。生後12ヶ月でMCV1を行う国では、MCV2を生後15~18ヶ月で行うか、学校入学時に行うかを選択できる。抗体陽転率は通常、生後9ヶ月で1回目の投与で95%以上、生後12ヶ月以上で1回目が行われた場合は99%以上である。2009年以降、WHOの政策として麻疹ワクチンを少なくとも2回接種することが、標準的な予防接種プログラムとなっている。

1994年、アメリカ地域では野生型ポリオを根絶し、すぐに2000年までに麻疹を掃滅する地域目標をたてた。運用戦略としてはワクチン接種率を90%以上に上げるために、ワクチン接種や病歴に関係なく、生後9ヶ月から14歳の全ての子供を対象として接種する大量接種を実施した（“catch-up”）。プログラムはその後、適切な定期予防接種（“keep-up”）によって、易感染性である新生児でも高いワクチン接種率を維持した。1歳から4歳の子供を対象に定期的な予防接種を逃した子供がMCV1を接種するためと、MCV1を受けた子供にMCV2を提供するために4年ごとの“follow-up”キャンペーンを追加で実施した。

アメリカ地域のほとんどの国は1989年から1998年の間に“catch-up”予防接種キャンペーンを、1996年以降に“follow-up”キャンペーンを実施した。さらに、ポリオ予防接種に麻疹予防接種を含めた。アメリカ地域における最後の麻疹流行事例は、2002年11月にベネズエラ共和国で発生した。最も近年には2013年12月に麻疹が流入して以降、ブラジル東部で再び15ヶ月間伝播した。2015年7月以降、ブラジルでは麻疹は流行していない。高レベルの疫学的サーベイランスと診断に加えて、“follow-up”と“keep-up”が、アメリカ諸国で麻疹の地方病的流行を防ぐために必要とされている。麻疹掃滅に成功した注目すべき要因は、高いレベルでの政治的支援と予防接種率、そしてワクチンに関する法律が予防接種の財源を国家予算から確保していることである。また、全米保健機構（PAHO）がワクチン確保に資金提供している。2003年にPAHOは2010年までにアメリカ諸国から風疹と先天性風疹症候群を掃滅するという新しい目標を立てた。そして、麻疹と風疹を含むMRワクチンを使用して2009年に掃滅が達成された。2015年4月にアメリカ諸国は風疹を掃滅した初めての地域となった。アメリカにおける経験は、定期接種と予防接種キャンペーンの両方の標準的方法としてMRワクチン（あるいはMMRワクチン）を使用することは、麻疹と風疹の伝播阻止の維持において、相互に強化しあっていることを示した。

2000年に国連総会はミレニアム開発目標（MDG）を採択し、2015年までの小児死亡率を2/3減少させると表明した（MDG 4）。そして、麻疹ワクチン接種率はこの目標に向けた進展の3つの指標の1つであるとされた。2010年、世界保健総会（WHA）は2015年までに麻疹を制御するために3つのマイルストーンを立てた：(1) MCV1を1歳児は国家レベルで90%以上、地区レベルで80%以上に上昇させること。(2) 世界の麻疹発生率を年間100万人あたり5例未満に減らすこと。(3) 2000年の推定患者数と比較して

95%以上麻疹死亡率を低下させることとした。2012年、WHAは2015年までにWHOの4つの地域で麻疹を掃滅する目標を有する世界ワクチン接種行動計画を支持した。WHOの6つ全ての地域の加入国が、2020年より前に麻疹を掃滅する目標が採択された。2000～2014年の間、年間の麻疹発生率は世界中で100万人あたり146例から40例まで73%減少した。年間の麻疹による推定死者数は546,800人から114,900人へ79%減少した。しかし、2010年以降WHAの2015年目標達成への歩みは著しく減速した。

2000年から2014年の間に、世界中でのMCV1とMCV2の摂取率の向上と、MCV1,2の接種率が低い国での補足的な予防接種活動(SIAs)により、麻疹発生率は73%、推定死亡率は79%減少した。麻疹ワクチンはこの期間に約1,710万人が死亡することを予防した。しかし、WHOの戦略諮問グループの予防接種に関する専門家は、摂取率と罹患率の現状に基づき、2015年の3つのマイルストーンと麻疹掃滅目標の達成は困難だろうと結論付けた。そのため、達成に向けて、現在の戦略とプログラム遂行を改善する試みの見直しが必要であり、麻疹掃滅の認知度を高め、接種の阻害因子を明らかにし、保健制度の強化に更なる投資を行うことが必要である。

麻疹流行は保健サービスの低い地域で起こるため、麻疹流行はその地域で保健制度の指標となる。麻疹の罹患率が高く、ワクチン接種率の低い国では、低いMCV1接種率と関連した様々な方針と行為が確認された；(1)12ヶ月児以上の子供に定期予防接種しないように勧めている。(2)子供が10人以下であれば10回分の瓶の開封を拒む。(3)麻疹ワクチンの定期予防接種のためのクリニックが月に1回しかない。(世界予防接種部門、グローバル・ヘルスセンター、疾病管理予防、未発表データ 2015) SIAsを最大限活用し、ワクチンの予防接種率を上昇させることで、麻疹感染者数、死亡者数を更に減らすことができるはずである。またSIAsとPIRIs(定期予防接種の回数増加)の提携を計画してもよい。生後2年間で訪問する予定をたてること、MCV2をその他の保健サービスと統合することは、更に減少に役立つはずである。

表1 WHO地域別麻疹と風疹の掃滅状況(WER参照)

麻疹の死亡率低下は、(肺炎、下痢とマラリアの減少とともに)全体的な子供の死亡率低下とMDG4前進への主要要因である。資金提供者としてのGAVI同盟(GAVI)の撤退を主因とする2008年から2012年までの期間の資金の減少と、麻疹ワクチン接種に関する政治的約束の揺れに関する大きな懸念が、麻疹と風疹イニシアチブパートナーでのレビューにより表明された。GAVIの資金提供が2012年に復活して、2016年から2020年までの期間中に麻疹、風疹の予防接種のために、6億米ドルから8億2000万米ドルに増額したことは励みになる。ポリオ根絶のインフラと資産を麻疹と風疹の根絶に移行することは以下に示す通り、理にかなった措置である。(1)類似した戦略－サーベイランス、高いワクチン接種率の達成と維持し、未接種児への定期的な予防接種キャンペーン。(2)ポリオ対策資産は、予防接種システムが脆弱で摂取率が低い国に集中されるが、これらの国は麻疹症例数および死亡者数にも課題がある。(3)麻疹や風疹対策に資産を振り向けることは、ポリオ根絶に関連した機能の維持に役立つ。

医療経済学で麻疹・風疹掃滅への投資に関連する研究によれば、(1)根絶が可能なら「強い制圧」は費用対効果がよくない。(2)根絶の成功は人類としても経済的な視点からも長期的には制御するよりも費用がかからないと考えられ、より良い健康と経済的な選択を代表する。(3)流行は非常に医療費がかかり、事態を制御し収束させることは予算不足である。間もなく達成されるポリオ撲滅とともに、風疹と麻疹の掃滅を世界ワクチン行動計画の中で最優先事項に据える機会がある。この意味で、WHOは各国内でポリオと麻疹・風疹掃滅の強化と連携の促進を果たす必要がある。

* 風疹の根絶：

風疹ウイルスは通常子供と大人に軽い熱と発疹を引き起こす。妊娠初期の感染では流産、胎児死亡、死産、または先天性風疹症候群(CRS)として知られている先天性奇形の原因となる。風疹ウイルスは、ワクチンにより予防できる先天性障害の主因である。風疹含有ワクチン(RCV)を導入していない低所得国では毎年、100,000以上の新生児がCRSとして出生している。2011年にWHOは、生後9ヶ月～15歳までの子供を対象とした初回ワクチン接種政策を含むRCVを定期予防接種スケジュールに導入した。風疹ワクチンによって誘導された免疫は、終生続くと言われている。2012年WHAが支持した世界ワクチン行動計画と2012年イニシアチブパートナーにより発行された世界麻疹・風疹戦略計画(2012年-2020年)は、2015年までに少なくとも2つの地域、2020までに5つの地域で風疹とCRSを掃滅させることを目標としている。2014年12月現在、RCVは140ヶ国(72%)(2000年の99ヶ国(51%)から上昇)に導入されたと報告されている。風疹は2000年に102ヶ国で670,894例、2014年は162ヶ国で33,068例であり、95%減少したと報告されたが、報告は一貫性がない。2020年の世界ワクチン行動計画の風疹とCRSの掃滅目標を達成するために、RCV導入を継続する必要がある。2012年以降、GAVIはGAVI適格国へ風疹ワクチン導入のために、5億米ドル以上を約束することでRCVの導入が加速した。WHOの基準を満たす国でRCVを導入する必要がある。RCVが国による予防接種予定にない54ヶ国の内、42ヶ国(78%)は資金援助の対象である。

RCVを導入により地域での風疹とCRS掃滅目標の設定と達成の機会が生じた。2012-2014年の期間、

西太平洋地域で風疹掃滅の目標を設定し、東南アジア地域で風疹と CRS の制御を掃滅への第一歩として目標に掲げた。アメリカ地域では、2015 年 4 月に風疹の伝播阻止が成し遂げられたことから、幼児の予防接種スケジュールに RCV を導入することと、幼児から 15 歳、場合によっては最長 39 歳までを対象とした予防接種キャンペーンにより、風疹と CRS の掃滅が達成されることが証明された。しかし、風疹掃滅達成の鍵となる困難な点は、市民の不安（東部地中海地方）、低い予防接種率の原因となる弱い保健システム（アフリカおよび東南アジア地域）、低い受容率（ヨーロッパ地域）である。アメリカ地域での定期予防接種サービスは、他の地域よりも強いことが認識されている。

高品質の風疹と CRS のサーベイランスは、風疹ワクチン接種プログラムの効果を監視し、風疹と CRS の掃滅達成できるかを検証するために必要である。風疹の CRS の監視ガイドラインと、風疹掃滅を検証するための枠組みが公開されている。国は CRS を監視し、風疹と CRS のケースを少なくとも毎月 WHO に報告する必要がある。風疹や CRS を報告する国が減少しており、継続的な監視、掃滅目標達成の懸念となっている。麻疹、風疹、CRS の掃滅には、MRCV と MCV の高い接種率を継続して達成し、麻疹・風疹の監視ができるワクチン運搬システムが基盤として必要である。WHO が RCV の使用を世界に提言することで、RCV を導入した国におけるワクチン使用の最適化を支援できる。提言は以下のとおりである：、医療従事者を対象とした定期予防接種サービスでの麻疹ワクチン接種時に RCV を追加する。対象となる年齢範囲を決定するために、麻疹と風疹の疫学を再検討する、加えて RCV 使用の監視活動の改善と、麻疹と風疹の共同ワクチン予防接種率の調査と分析を行う。分析は免疫が不十分で流行するリスクが高い集団を地域を特定するために重要である。これにより予防接種キャンペーンや制御対策をリスクの高い集団に向けて行うことができる。

予防接種と監視活動は、風疹の制御と掃滅、CRS の予防と掃滅、世界ワクチン行動計画の目標達成するための基盤である。地域の目標を達成するために、すべてのレベルで国が WHO の 勧める RCV の導入、定期予防接種サービスの強化、監視を改善する必要がある。

* 結論と提言：

1. 今世紀の初めでは麻疹により毎年約 546,800 人の子供が死亡する、5 大主要死因のひとつであった。麻疹と風疹イニシアチブの支援により、2014 年には死者が 114,900 人となり 79% 減少した。しかし、この死亡数は、有効で安価なワクチンが 50 年以上あるなかでは容認できない。
2. 風疹ウイルスは感染症が引き起こす先天性障害の主要な原因である。発展途上国でこのワクチンの使用を導入した結果、風疹と CRS の報告数は減少した。予防接種率は 2000 年の 99 ヶ国（51%）から 2015 年には 140 ヶ国（72%）に上昇した。そしてアメリカ地域での風疹流行は 2009 年以降、阻止されている。
3. 麻疹と風疹の掃滅、制御は 2000 年以降徐々に加速しているが、世界ポリオ根絶計画（GPEI）の財源の大きさと政治的コミットメントにより影を薄くされている。しかし、ポリオ根絶が間近となったことから、麻疹と風疹の掃滅に大きな関心が示される絶好のチャンスである。2012 年以降、GAVI は資金調達窓口を広げ、SIAs をフォローアップし 2016-2020 年の期間で GAVI の対象国に、8 億 2000 万米ドルの提供を約束した。
4. 麻疹・風疹を制御することで、麻疹および先天性風疹症候群の死亡者数は大幅な減少が達成されたが、根絶するためにはパラダイムシフトが必要である。
5. 全 6 つの WHO 地域で麻疹、風疹の両方を掃滅する合意はまだないが、遅くとも 2020 年までには麻疹を掃滅することには同意し、2 つの地域では風疹も掃滅する目標が決定した。ITFDE は麻疹、風疹掃滅の実現可能性と全世界的な達成の時期に関する議論を促している。
6. ITFDE は麻疹と風疹の根絶は技術的に可能と考えている。しかし、麻疹の高い感染性が課題であり、継続的な世界的な関与と信頼できるフレームワークが必要である。
7. ポリオ根絶のイニシアチブを縮小することと麻疹と風疹に対する介入を拡大することの、両方の利益が最大になるように慎重に考慮しなければならない。各国はポリオの根絶のためのインフラや資源を麻疹と風疹に転用する必要がある。
8. 麻疹と風疹の掃滅のために、個々の国や地域によって、現地の状況や能力、文化に適した戦略と計画を開発しなければならない。また各国で高い予防接種率、迅速なケース報告を行えるように地域社会を関与させなければならない。
9. 麻疹は感染性が高いため、定期的予防接種の強化が必要である。麻疹掃滅のために新生児のワクチン接種は、天然痘またはポリオ根絶よりも更に必要である。麻疹流行は定期予防接種サービスの指標となり、また予防接種率改善が必要とされる地域を特定する手段としても使用できる。ポリオ根絶プログラムにより、通常の定期予防接種運動では見過ごされていた子供たちに接触する方法を学んだため、この知識を使用する必要がある。
10. 麻疹根絶には、予防接種、診断、および迅速な免疫検査の改善、ワクチンの輸送と同様に、監視と報告を改善するオペレーションの研究、を含む迅速で優先された研究アジェンダへのサポートが必要で

ある。麻疹と風疹のワクチン輸送のための熱安定性マイクロニードルパッチは有望で革新的であるが、臨床テストのために緊急の資金提供が必要である。

11. 医療経済的に制御よりも根絶するほうが費用対効果がよい。
12. MR ワクチンを使用することで、低価格で麻疹よりも風疹を早く掃滅できると考えられる。
13. 人口あたりの発生率または死亡数減少ではなく、発生数を目標とすべきである。
14. 麻疹と風疹の根絶のための支援運動改善のために
 - a. 根絶のための投資の強化。
 - b. 根絶の重要性を認識すること。
 - c. 根絶を世界健康安全保障アジェンダに結びつけること。
 - d. 根絶の緊急性を意思決定者に通知するために強力な戦略を確立すること。
 - e. 根絶のための推進者、特に感染の負荷が大きい国において決めること。

<5ヶ国におけるワクチン由来ポリオウイルス 2014年-2015年>

2015年、野生型ポリオウイルス (WPV) の感染がアフガニスタンとパキスタンのみで確認された。弱毒化経口ポリオワクチン (OPV) の広域使用はポリオ根絶において重要である。OPVは、とりわけ、予防接種率が低い地域では、麻痺を引き起こす可能性があるワクチン由来ポリオウイルス (VDPV) の出現は非常に低リスクであるものの関連がある。VDPVsは遺伝的にワクチンウイルスと異なり、予防接種率が低い地域で流行する可能性がある。流行型ワクチン由来ポリオウイルス (cVDPVs) は流行が確認されたVDPVsである。起源のわからないVDVPsは不明瞭ワクチン由来ポリオウイルス (aVDVPs) に分類され、これも麻痺を引き起こす。3種類のWPVの中で、タイプ2は掃滅されたとWHOが宣言した。cVDPV症例の90%以上は、タイプ2 cVDPVs (cVDPV2) によって引き起こされていた。そのため、2016年4月に世界でOPVを使用している国はタイプ2セービンワクチンの使用を中止すると同時に、三価OPV (タイプ1、2、3) から二価OPV (タイプ1、3) へ変更した。WHOは最近、cVDPVsの定義を1.5年以上の流行を引き起こしたすべてのVDPVにまで広げた。VDPV2感染 (VDPVまたは変異したVDPVにより麻痺が引き起こされたケース) が起こった際には、詳細な調査とその地域でのワクチン接種を行うべきである。cVDPV2検出された場合、SIAsを行ない、aVDPVとの判定は調査後に行うべきである。2005年以降、1年間に1~8度のcVDPV、3~12度aVDPVの流行が発生した。現在、マダガスカル、ギニア、ウクライナ、ラオス人民民主共和国 (LPDR)、ミャンマーで5つのcVDPV流行と、他に4つのVDPV流行が起きている。

最も長いcVDPVの流行は2014年9月29日にマダガスカルで始まり、ソフィア地方で流行が始まって以来、合計11のタイプ1cVDPV (cVDPV1) が出現した。もっとも新しい患者は2015年8月22日にシュッド・ウエスト州で発症した。分離株はタイプ1セービンワクチン株と比較して20から27塩基の変異があり、SIAsは2014年12月に開始された。

ウクライナのザカルパッチャ州で2つのcVDPV1ケースが確認された。最初の患者は2015年6月30日、2人目は2015年7月7日に発症した。これらの患者からの分離株はタイプ1セービンワクチン株と比較して20から26塩基の変異があった。両方の患者の麻痺は完全に回復し、SIAsは2015年10月21日に開始された。

ギニアのカンカン省の子供が2015年7月20日に発症した。彼はマリのバマコ地域に移動し、そこで、2015年9月4日に受領した便サンプルから、タイプ2セービンワクチン株から25塩基の変異があるcVDPV2が分離された。これは遺伝的には2014年8月に現れたギニアでのcVDPV2事例と関連があった。地域別ワクチン接種日 (SNIDS) は2015年9月16日にギニアで始まった。マリでは全国ワクチン接種日 (NIDS) がある。ギニア、リベリア、シエラレオネでのエボラ流行のピークの間、急性弛緩性麻痺の患者から収集されたほとんどの糞便サンプルがテストされていない。ギニアからのサンプルテストは、セネガルの研究施設で再開され、3例の新しいcVDPV2が確認された。

LPDRでは、タイプ1セービンワクチン株から最大30塩基異なる9症例のcVDPVが分離された。2015年9月7日にポリカムサイ州で最初の感染例が発症した。2016年1月11日、最後に認められた感染例がヴィエンチャン州であり、SIAsが2015年10月9日に開始された。

ミャンマーのラカイン州で2015年10月5日に発症した子供から、タイプ2セービンワクチン株から15塩基異なるcVDPV2が分離された。このケースは2015年4月16日、同じ州で発症されたcVDPV2ケースと遺伝的に関連しており、SIAsが2015年11月11日に開始された。

コンゴ民主共和国、ナイジェリア、パキスタンと南スーダンで更なるタイプ2aVDPVの流行が継続している。cVDPVsも2015年前半にナイジェリアとパキスタンで報告された。

WPVは根絶間近であるが、SIAsと定期予防接種の強化、継続により、免疫を持たない人口を減らすことが必要である。cVDPV流行はOPV予防接種率が低い地域で起こる可能性がある。タイプ2cVDPVs流行のリスクは2016年4月に三価OPVから二価OPVへ世界的な転換することによって、著しく変化すると考えられる。cVDPV2の発生の危険性は切り替え後12ヶ月の間は継続するが、このリスクはその後、非

常に低いレベルに低下するはずである。WHO 国際旅行衛生マニュアルではポリオの影響を受けた地域へ旅行する人は、ポリオの予防接種を受けることを推奨している。

(長尾卓、小瀧将裕、三浦靖史)