

今週の話題：

<予防接種及びワクチン関連実施研究諮問委員会 (IVIR-AC)：結論と勧告の概要 2017年2月1、2日 会議>

テーマ：現在使用されているワクチンの障壁を最小限に抑え、接種率を改善するための研究

・セッション1: ワクチンの非特異的影響 (NSE)

## 序論

2016年2月から2017年1月までの期間、研究者によって進められたNSEに関する仮説、仮説に関連して起こりうる研究問題、そのような問題に効果的に対処出来る試験的計画を検証するため、WHO事務局は同じ専門家グループの3つの委員会を招集した。2016年6月、IVIR-ACは進行中の作業を検証し、優先研究課題の見直しとその試験的計画の進捗を確認した。2017年2月の会議では、2015年と2016年の3回の特別専門協議会を通して開発された2つの提案された試験的計画が委員会へ提示された。

## 提案

- IVIR-ACは低、中所得国における重度の小児感染症への感受性に対し、特に死因となるワクチンの非特異的影響の存在やその程度、および全国予防接種スケジュールの潜在的影響にかんし、確認あるいは反論する決定的な証拠の価値を承認した。
  - IVIR-ACは特別に実施した専門家の協議から出てきた2つの提案された試験が、検討される可能性のある研究課題と試験的計画の中で最前の選択肢であることに合意した。これらの提案をさらに発展させるためには、臨床試験の実施がすべての部門における死亡率を低下させる可能性があることを考慮して、公衆衛生上重要な小児死亡率への影響を除くための実現可能性と必要サンプルサイズのバランスを慎重に検討する必要がある。
  - IVIR-ACは、試行の必要なサイズと場所によって、実施が技術的に困難で費用がかかることになるかもしれないと指摘した。もし実施する場合には、場所と研究チームの能力の両方と試験的結果の普遍性に関して、場所の慎重な選択が重要である。これには、各国当局及び地方の利害関係者との高いレベルでの調整が必要である。
  - IVIR-ACは最終決定プロセスの間、2つの提案された計画にかんし検証とコメントをする。
- ・セッション2: 認可された Dengue 熱ワクチンに関する WHO 勧告を運用するツール

## 序論

IVIR-ACは、Dengue熱陽性率調査ガイドライン、年齢別発生率データを用いたモデル化、および伝染強度マップが有用なツールであることに合意した。しかし、委員会は血清陽性率調査実施の効率を最大限にすることの重要性を認識し、さらなる評価はこれを実施する機会になされるべきである。これらの2つの活動は、他の活動に影響を与えるため十分な調整がされなければならない。

## 提案

調査ガイドラインは、実行可能性に関連した問題と費やされた労力の価値を考慮に入れて変更または拡張すべきである。そのような問題には以下のようなものが含まれる。

- 血清検査で使用する血清学的基準が、ワクチンの臨床試験で使用するものとできるだけ同等であることを確実にすること。
- 高、中、低の有病率の基準に関するさらなる明快さ。
- 各層の血清陽性率の有益な評価を可能にする検査感度および特異度の必要レベルのより詳細な定義。
- 年齢及び学業成績以外の共変量の影響についてのより詳細な考察。
- 他の国で得られた血清サンプルの中和試験（検証目的のため）を実行するための実験室能力の特定。多くの場面で中性試験にかんする能力が不足していることを考慮すると、これは有益であろう。
- 血清学的検査の通常の実施やその国の状況に従って、参加のための選択的離脱方法の倫理的影響、ならびに個々の参加者に結果を開示及び説明する実現可能性及び有用性を考慮。

効率を向上するために、以下を考慮する必要がある。

- 麻疹や風疹のようなウイルス感染症では、唾液サンプルが血清代替として有効であることが示されている。唾液試料の検討は、研究参加を増やす手段として、またさらなる妥当性の研究を可能とする為に血清と同時に採取することは、この重大な世界的な取り組みの状況において潜在的に価値がある。
- 同様の能率を高めるための機会は、同じ年齢グループの診断実験室、または他の病原体に対する以前の血清陽性率研究の既存のバイオバンクからの残存血液サンプルの同時的な日和見的収集から生じる可能性がある。高所得国 (HIC) では、麻疹については日和見的残渣及び目的別サンプリングと同等の知見が得られている。これは、実験室試験に十分な公共的手段がある地域では適切な選択肢となり得る。
- また、採取された血液サンプルが、他の病原体に関する課題（例えば、麻疹排除の評価の部分として）に使用されたり、将来の使用のために保管されたりする場合も効果が改善される。ただしこれは同意過程に倫理的意味合いを有する。

IVIR-ACは、世界的な Dengue 熱伝播マップの価値を高く評価しているが、地図予測が誤解され情報に

基づいた意思決定が非生産的となる潜在的可能性がある。このリスクを最小限にするため、以下の手順を実行する必要がある。

- 地図は、理解と解釈が十分に明確であることを確認する為に試験的にテストを実施されるべきであり、一般に公開される前に適切な否認の考慮を含めるべきである。
- “方法”タブのテキストはより詳細にする必要があり、選択した各出力データの限界につき詳細な説明を表示するよう改良する。
- 各予測データの情報源を明らかにするために、地図上“ホバーテキスト”が組み込まれるべきである。(例えば、ローカル調査や他の設定からの推定など)
- データ相違の特定、国の意思決定の通知、個人によるワクチン接種の決定通知など、様々な潜在的用途のための地図の利点と限界を明確にするべきである。
- 地図上の信号機色の配色は誤解を招くかもしれないため、その使用を避けるべきである。
- 地図上での限られた精度は、各地理的単位内の血清陽性の空間的異質性のため、解釈上の課題が生じるかもしれない。これは、明確に突き止められなければならない、そのような異質性が影響予測に及ぼす影響をモデリングで調査するべきである。
- 新しいデータが得られた際には、以前の予測との近接性を、そして同時にその結果が新しいデータによってどのように変化されるかということが示されるべきである。
- 潜在的なワクチンの影響を示すことは、有用であるかもしれないが、そのような推定値が十分に断固としたものであるとみなされる場合のみ行われるべきである。
- アフリカ諸国で意図的にデータを収集/照合する必要がある。

さらに IVIR-AC は、機械学習方法を使用して地図を作成する為の計画活動のより詳細な説明を期待するであろう。委員会は同様の作業を行なっている他のグループと協力し、血清検査が利用可能になった時点で相互確認を行うことを推奨する。

テーマ：使用中のワクチンの影響評価を行うための研究

・セッション 3：麻疹死亡率モデル

序論

用いられてきた方法は、2011 年 QUIVER (IVIR-AC の前身) によって検討されたものである。それ以来、いくつかの主要な方法論的革新が取り入れられている：(i) 症例の推定に年齢構造を明確に追加する(得られた結果は、WHO によって収集された年齢別ケースデータに当てはめることができる)(ii) 集団内の感受性の割合に関連する関数を年次の発病率に変更して、群れ効果の閾値の性質をより近似する(iii) 新しいモデルの確率性は、元のモデルのようにガウス分布ではなく二項分布として表される。

提案

- IVIR-AC は、麻疹患者の年齢層に関する情報を提供している更新データが改善されていることに同意したが、入力データは事態発生時の過小報告、無症候性症例、非定型症例、および誤診などの報告バイアスにさらされ、重要な各国内の異質性があることに注意が必要である。
  - 現在のモデルで使用されている機能形式を検証して、完全に動的な SIR モデルと比較して、1 年間の疾患の広がるスピードに感受性を関連付ける作業は価値があり、実行されていない場合は、行わないことに対する正式な記述が必要である。年齢別特異性を機能的形態に組み込むことの影響を探るべきである。
  - 麻疹ワクチン接種 1 回目 (MCV1) 量、接種 2 回目 (MCV2) 量、補足的な予防接種活動と高 MCV 期間の両方の適用範囲を含む追加の接種率変数を考慮する必要がある。
  - 致死率 (CFR) は時間の経過とともに変化する可能性があり、更新された情報が利用可能になった場合には明確に考慮するべきである。
  - WHO と他のグループによる世界的な麻疹の推定値の差異の理由は重要であり、理解され、お互い協議する必要がある。麻疹の疾病負担モデルの系統的比較は有用であるだろう。
  - インドからの年齢別ケースデータ、特に地域間の異質性に関連しているデータへモデルを適合させる際に影響をおよぼすデータの限界が調査されるべきである。
- ・セッション 4: B 型肝炎ワクチンの影響モデル比較研究

序論

WHO の世界的な肝炎プログラム (GHP) と予防接種、ワクチン及び生物学 (IVB) 部門は、5 歳の小児における B 型肝炎表面抗原陽性率 (HBsAg) を推定する方法論的方法を比較するために IVIR-AC に共同で要請し、IVIR-AC からのコメントを求めた。影響モデル比較研究は、モデル構造と設計、仮定、データ入力の観点からの疫学およびサービス分布の推定に基づいて行われるべきである。目的は、モデル評価の変化の最も重要な要因を特定し、理解することである。

提案

- IVIR-AC は、調整されたデータセットを用いて B 型肝炎モデルの結果を検討、統合し、別の比較モデ

リング課題のために疾患の進行は考慮に入れないとする全体的な計画と方法に同意した。

●LMIC 設定や固定的なモデルにも適用可能な HICs に設定されたモデルを含むように検討は拡張されるべきであり、モデルの数が結論を導き出すのに十分であることを確認するべきである。この効果のため、対象とする期間は、現在提案されている期間(2009-2017)よりも長期のデータを包含するように徐々に拡大する可能性がある。10年以上前に出されたモデルに研究者が関心をもつか疑問であるが、含まれているモデルの数が不十分な場合には調査をする必要がある。

●5歳以上のB型肝炎罹患率の変化は二次的結果に含めるべきである。

●各モデルが開発される理由となった研究課題はデータ抽出形態に含めるべきである。

●蓄積されたモデルについては、モデルを評価し詳しく検討する為の客観的基準、及びモデルを除外する際の正当性を調べる為の“ジャックナイフ”方法の使用に関する更なる方法論的考察が必要である。

●体系的な文献レビューと関係者への呼びかけによって、関連するモデリンググループが特定され、まとめられるべきである。

●国の疫学カテゴリ(すなわち非常に頻度が低い、低い、中程度、高い風土病)に基づく層別分析が有用だろう。

・セッション5:腸チフス菌ワクチンの影響と経済モデル

序論

現在、予防接種に関するWHOの専門家で構成された戦略諮問グループ(SAGE)は、他の規制戦略との関連で高リスク集団に対して腸チフスの予防接種を推奨している。しかし、現時点では限られた摂取しかされていない。以前のワクチンと比較して、より長い予防効果のある結合型ワクチンは、幼児において免疫原性があり、最近利用可能となったが、まだ広く認可されていない。イェール公衆衛生学校とアントワール学校のモデル作成者は、ワクチンの影響モデルとコスト効果分析を開発した。これは、2017年10月にSAGEによって行われる腸チフスワクチン政策勧告の更新の際、非常に重要な役割を果たす。提案

IVIR-ACは、モデル構造の提示やデータへの適合など腸チフスのモデリング作業の明確で明快な説明を高く評価した。疫学モデリング作業は洗練され完成度が高いが、現在、伝染モデリングと経済的評価の両面でデータに限界があることが指摘された。特に懸念されるのは、古いデータ(2004年からのWHO-CHOICEコストなど)の使用、ケニアの環境へのザンジバル島の費用データの外挿、都市と農村地域でコストの差異を考慮しなかったこと、ワクチンの摂取費用として、民間部門のユーザー料金を使用するなどといった点である。

改善すべき主な問題は以下の通りである。

●モデルから得られた知見は、結合型ワクチン以外の利用可能な腸チフスワクチンや、改善された水環境、衛生設備、衛生施設(WASH)へのアクセスなどの腸チフスを制御するためのワクチン以外の介入存在下で得られたものと考慮するべきである。IVIR-ACはモデルにおける後者の分析に適切なデータが明らかに欠如していることを指摘した。更なる分析は、量的モデルにおける疾患の軽減に対する各介入の直接的な影響を解釈する潜在的な課題を認識するため、量的よりも記述的となるかもしれない。

●抗生物質の使用と抗生物質耐性腸チフスの影響を考慮する必要がある、それが含まれていない場合には考察すべきである。

●ベースケースを含め、より現実的なワクチンの価格(1回1ドル以外)を使用すべきである。

●一人あたり1-3xGDPの固定対費用効果の閾値は、WHOが国レベルの意思決定の優先順位を設定するために推奨していないので、避けるべきである。

●入院率、入院費、年齢別CFRにおけるデータは、特に54の国のモデリングに関し改善するべきである。

●疾病伝播における慢性キャリアと無症候性/軽度の感染の役割については更に調査するべきである。間接的(群衆)の保護が対費用効果に重要な影響を及ぼさないことが判明したならば、これは腸チフスワクチン接種のコスト効果分析のための静的モデルの将来的な使用を正当化することになる。これは、静的モデルが末端使用者にとってより透過的で適応性があることもその理由である。

●情報分析の価値にとって重要であるため、パラメータ周辺の不確かさの範囲は、モデルとパラメータの不確実性を真に反映すべきである。

●腸チフスの管理コストを推定する為にマラリアのコストデータを使用することは、コストの影響を過小評価する可能性がある。

ワクチンの影響と対費用効果のモデルは、異なる環境や伝播、ワクチンの有効性、医療費といった状況下での疾病負荷に関するデータが使用可能になる度に、引き続き改善されるべきである。

・セッション6:インフルエンザワクチンの有効性に関する観察研究に関するガイドの報告

序論

観察研究は、全国予防接種プログラムにおけるインフルエンザワクチン接種を報告するために使用す

ることができる。しかし、そのような研究はバイアスの影響を受けやすい。このようなバイアスの例として、全死因死亡率に対するインフルエンザワクチンの有効性が、肺炎やインフルエンザ様の症状 (ILI) による入院をエンドポイントとした効果よりも大きいとする最近のメタ解析の知見が挙げられる。インフルエンザワクチン有効性 (VE) の観察研究のために提案された報告ガイドは、研究者および査読者にとって有用であろう。

#### 提案

●IVIR-AC はその価値を認識し、インフルエンザ VE の観察研究のための報告ガイドを作成する目的を支援する。IVIR-AC の焦点は、更なる発展を補助することと認めている。

●IVIR-AC は、この報告ガイドラインの開発は、公表を必要すると見なされていないが、優先度の階層化 (すなわち、本質的、望ましい、奨励) が適切であろうと推奨する。

●ガイドラインでは、健康を求める行動や、ILI のリスクと予防接種の可能性の両方について、混乱を招くような潜在的なバイアス要因に対処する方法を検討する必要がある。ガイドは、そのようなバイアスの調整方法を示しているかもしれない。VE の推測には、流行株の抗原適合性、ワクチン製剤、入手方法と接種場所へのアクセスの分析を可能な限り伴わなければならない、もし関連しているデータが入手出来ない場合は限界が確認される。

●最初の段階として、ガイドは VE 研究の報告に焦点をあてるべきであり、調査目的および研究者の利用可能なデータに基づいた診断陰性例研究デザインを強化することへの影響を考慮しても良いだろう。

●IVIR-AC は、他の疾病に対するワクチンの VE 研究への勧告に適切に適合し、拡大する可能性を認識している。その点で、ガイドラインを作成している他のグループとの共同作業 (例えば、疫学における観察研究報告の強化 (STROBE)) が参考になるかもしれない。

#### <ジカウイルス:疫学的更新>

アメリカ地域における 2015 年のジカ熱の流行は、比較的不明瞭で穏やかな蚊が媒介する疾患がいかに世界的に健康を脅かす非常事態になる可能性があるかを実証した。2015 年後半、WHO はブラジル保健省からジカウイルス感染症に関連する可能性のある小頭症およびその他の神経障害の異常な数の発生の報告と、2013 年、2014 年に発生した同様の発症を報告しているフランス領ポリネシアからの後方視的報告を受け取った。その結果、2016 年 2 月 1 日、WHO は国際保健規則の下で緊急委員会の助言を受け、国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (PHEIC) を宣言した。(表 1)

アメリカ地域での出現以来、ジカウイルスは最初に発見されたアフリカ地域およびいくつかのアジア太平洋地域に再び持ち込まれた。2015 年 1 月 1 日から 2017 年 2 月 1 日までに、70 カ国でジカウイルスの集団発生または症例が報告されている。これらのうち、59 症例がジカウイルス感染を初めて報告したものであり、ジカウイルス伝播についての歴史が以前にある 11 カ国では、流行発症の可能性のある症例や集団発生が報告された。症状は通常軽度で、多くの感染者は無症候性であり医療を求めている患者がいるため、国によって感染の実際の数は不明である。ブラジルやコロンビアをはじめとするいくつかの国では、大規模な流行が報告されたが、これはウイルスに対する既存免疫のレベルが低く、伝播力をもつベクターの密度が高いためと思われる。

表 1: 国際保健規則 (IHR) に基づく緊急委員会会議とジカウイルス熱とその合併症に関する結論 (WER 参照)

#### \* 背景:

ジカウイルスは、フラビウイルス科、フラビウイルス属に属する、節足動物媒介性の一本鎖、プラス鎖の RNA ウイルスである。ジカウイルスに関連するフラビウイルスには、デング熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、西ナイルウイルスおよび黄熱病ウイルスが含まれる。ジカウイルスは、主に感染したヤブカ属の蚊の咬傷を介して伝播する。ウイルスは、様々なヤブカ種、ネッタイシマカ、ポリネシアヤブカ、ヒトスジシマカ、*A. hensilli*、アフリカヌスヤブカ、*A. apicoargenteus*、*A. luteocephalus*、*A. vitatus*、および *A. furcifer* から分離されている。ネッタイシマカは、現在、伝播と最も関連した蚊の種であるが、ヒトスジシマカも関係しているかもしれない。両種は、一般的に亜熱帯および熱帯地域の都市環境でみられ、デング熱ウイルスおよびチクングニア熱ウイルスを伝播させることで知られている。

ジカウイルスはウガンダのジカ森林における黄熱病サーベイランス研究の一部であった非ヒト霊長類から 1947 年に最初に分離されたため、そのような名称となった。半世紀の間、ジカウイルスはアフリカとアジアで循環しており、ヒトへの感染は散発的であり、自己限定的で、軽度で、特徴を有しない病気を引き起こした。

#### \* 非病原菌媒介物による感染:

蚊媒介伝播に加えて、ヒトからヒトへの感染 (主に性感染や輸血感染) や実験室での汚染など他の感染経路がある。非蚊伝播、特に性感染症に起因するジカウイルス感染が確認された症例が増えている。アルゼンチン、カナダ、チリ、ペルー、アメリカ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポルトガ

ル、スペイン、イギリス、北アイルランド、ニュージーランドの 13 カ国でヒトからヒトへの感染が報告されている。感染の様式は不明であったが、性的およびベクター媒介のものは除外された 1 症例を除いて、ほとんどが性感染と報告された。

ジカウイルスは精液中で検出されたが、同時に採取された血液中には検出されなかったことから、生殖器でウイルス複製が起こっている可能性がある。性感染の証拠は、別の感染様式がウイルスが拡散する速度に寄与している可能性があることを示唆している。

**\* 臨床症状：**

ジカウイルス感染症の臨床的所見は、一般的に自己限定的で非特異的であり、他の疾患、特にデング熱やチクングニア熱と容易に混同される可能性がある。しかし、臨床的に重度な場合、胎児および成人の中枢神経系への障害を引き起こすことが報告されている。成人では、ギラン・バレー症候群 (GBS)、神経障害、脊髄炎を伴うと重症化する。胎児では、妊娠中のジカウイルス感染は、小頭症および他の重度な脳奇形を引き起こす可能性がある。

**\* 2007-2016 の地理的分散：**

ジカウイルスが公衆衛生に与える影響については 2007 年にのみ、懸念が提起された。島の人口の 3 分の 1 が感染したミクロネシア連邦国のヤップ島で大規模感染が初めて発生した。これは、ウイルス流行の可能性と太平洋諸国-それ以前に知られている地理的範囲を超えた-でのジカ熱感染の出現を示し、他の太平洋諸国にも広がる可能性を示した。

2013 年後半から 2014 年には、フランス領ポリネシアで、ジカ熱とデング熱の感染が同時に発生した。さらに、これらの同時発生と時間的に関連する GBS 症例の予期しない高い発症例数が報告された。さらに、同時期に、クック諸島、イースター島 (チリ)、ニューカレドニア、バヌアツを含む地域でのさらなる感染が報告された。

2015 年ブラジルの北東部で、アメリカ地域でのジカウイルスの出現が起こり始めた。いくつかの州保健局は後方視的に、2015 年 2 月に始まった急性の発疹疾患を報告し、2015 年 5 月までにアルボウイルスの全国基準検査所でジカウイルスを確認した。2015 年 10 月、コロンビアの保健省はポリバル州でジカ感染の発生を報告しており、その後、他の州にも伝染した。2015 年後半から 2016 年は、さらに 46 カ国で自然性ジカウイルス循環が報告され、ラテンアメリカとカリブ海諸国で劇的な地理的広がりが見られた。

2015 年までアフリカ地域では、散発的なジカウイルス感染が報告されていた。しかし、2015 年 11 月にカーボベルテ保健省は発生報告をした。カーボベルテではネッタイシマカの発生が多く、また 2009 年にはデング熱の大感染 (>17000 件) が発生したことは注意しておくべき事である。

アメリカ地域でジカウイルスが発生したことによってサーベイランスが強化されたため、2015 年、2016 年に、アジアと太平洋地域のいくつかの国々 (アメリカ領サモア、フィジー、インドネシア、マレーシア、モルディブ、マーシャル諸島、ミクロネシア、ニューカレドニア、パラオ、フィリピン、サモア、シンガポール、タイ、トンガ、ベトナム) では、発生と症例が報告された。デングウイルスがそれらの国々でも風土病であることは、注目すべき事である。

ジカウイルスの風土地域または流行地域から戻る旅行者の中でジカウイルスに関して、2013 年の早々に、アメリカ、アジア、ヨーロッパ、太平洋地域の多くの国々が輸入症例を報告している。これらの輸入感染は、伝播能力を有するベクターが存在する地域にウイルスが拡散する危険性を高め、地元でのヒト-蚊-ヒト感染を引き起こる可能性がある。

**\* 結論：**

デング熱、チクングニア熱、黄熱病、ジカ熱、その他のアルボウイルスの出現や再出現は、世界中の公衆衛生上の問題となっている。出現または再出現の要因には、人口の増加、都市化、気候条件の変化、グローバリゼーション、効果のない病原菌媒介物制御対策などが含まれる。ジカウイルスの新しい臨床パターンや異なる伝播様式について引き続き研究されている。またその流行の可能性や毒性を説明する遺伝的变化についても同様に研究対象となっている。ジカウイルスの疫学的パターンは、都市部でヒトを増幅宿主としているデング熱やチクングニア熱に似ているが、時間とともに変化している；同じ蚊のベクター (ネッタイシマカやヒトスジシマカ) が関与しており、大規模な流行を引き起こす可能性がある。ジカウイルス感染は新生児及び成人に重大な神経学的影響を与えた可能性があるため、このウイルスは世界的な公衆衛生上の重大な問題となっている。

2016 年 11 月に PHEIC の状態は解除されたが、WHO は引き続き潜在的な公衆衛生上の影響を認識している。予防と管理の主な課題を対処するためには、以下のような世界的なアルボウイルス戦略が必要である：

●国または地域特異的な環境上および疫学的状況に応じて、既存のベクター媒介疾患および、検査サーベイランスシステムの強化。

●実験診断、ベクター制御装置、環境決定因子、ワクチン、免疫における研究への奨励、強化。

- エフォートと資源を効率的かつ迅速に結びつける新しい国際的連携の形成。
- 複数の疾病からその軽減を目指して効果の可能性のある介入方法の集結。

(絹谷果歩、古和久朋、鞠千恵)