

今週の話題：

<ジフテリアワクチン：WHO 声明書 2017 年 8 月>

* 導入：

保健政策に関するガイドラインを加盟国に提供するために、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する一連の声明書を定期的に更新し発行している。これらの声明書は主に大規模予防接種計画でのワクチンの使用に関するものである。

その声明書は外部の専門家やWHOスタッフにより審査され、WHOの専門家で構成された予防接種に関する戦略諮問委員会（SAGE）によって審査・是認される。GRADE法は入手可能な証拠の質を統計的に評価する手法をとっている。ワクチン声明書の発展の過程の記載は以下で閲覧でき

る：http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

この声明書は主に国家の予防接種プログラムに関わる国家公衆衛生当局者と衛生管理責任者によって利用されることが意図されている。それらはまた国際的な資金調達機関や、ワクチン顧問団、ワクチン製造業者、医学会、科学メディア、そして一般大衆にも興味深いものであろう。

この声明書はジフテリアにおける最近のエビデンスを組み入れており、ジフテリアワクチンの服薬量とタイミングの最適化に関し、推奨改訂版となっている。混合ワクチンの幅広い使用の観点から、子どもの定期接種における、他の抗体ワクチンの接種とスケジュールを合わせる手引きも提供している。ジフテリアワクチンのブースター接種を後に行うことの奨励も、更新されている。ジフテリアワクチンの使用に関する勧告は、2017 年 4 月に SAGE によって議論されたが、その際のエビデンスは以下で閲覧できる：

http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/presentations_background_docs/en/

* 背景：

・疫学

ジフテリアは世界的に最も恐れられた伝染病の一つであり、子供に感染しやすい破壊的な流行を引き起こす。1880 年代にヨーロッパとアメリカ合衆国（USA）でジフテリアが大流行し、いくつかの地域では、呼吸器性ジフテリアの死亡率が 50%にまで達した。ヨーロッパでの死亡率はジフテリア抗毒素（DAT）治療の使用が広まった結果、第一次世界大戦中は約 15%にまで下がった。第二次世界大戦中にもヨーロッパでジフテリアは大流行し、1943 年に約 100 万人の症例と 5 万人の死者が生じた。ジフテリア毒素由来のワクチンはヨーロッパと北アメリカで 1940 年代後半に利用出来るようになり、大流行は抑えられた。ワクチンが広く使われるようになる前の 1970 年代では、毎年、死者 5-6 万人を含む約 100 万人の患者が低・中間所得の国々で発生した。

1974 年に、予防接種拡大計画（EPI）の設立後、6 種類の EPI ワクチンの 1 つがジフテリアワクチンであり、ジフテリアの発生は世界中で劇的に減少した。ジフテリアの症例数は 1980-2000 年の期間で 90%以上も減少した。

十分なワクチン接種のない国では、ジフテリアは重要な健康問題であり、年間のジフテリアの報告数は過去 11 年以上で変化がなかった。一番最近の予測では、世界の 86%の子供たちは乳幼児におけるワクチン接種スケジュールにおいて、ジフテリアを含んだ 3 回のワクチン接種を受けている。しかし、14%の子供たちはワクチン接種を受けていないか、不十分なワクチン接種にとどまっている。特に DAT を利用することが出来ない地域では 10%を超える症例の致死率が報告されている。

この期間における症例数の 55-99%が東南アジア地域からの報告であった。その分析は後に、アフリカ地域と東地中海地域で WHO にかんがりの過小報告がなされたことを明らかにした。

ジフテリア疫学の最近のレビューによると、年齢分布は変わり、主な患者は青年や成人で、子どもへのワクチン接種の範囲が増えたことが発生の減少に反映している。高い発症数の国々（2000-2015 年の間 3 年以上毎年 10 人以上の症例数）では症例の 40%が 15 歳以上であり、低い発症数の国々（2000-2015 年の間 3 年以上毎年 10 人より少ない）では症例の 66%が 15 歳以上であった。ほとんどの症例がワクチン接種を受けておらず、ワクチン接種が不十分な症例も少数みられた。5 回以上のワクチン接種を受けていた症例はほとんどみられなかった。

ジフテリア流行地域における子どものジフテリア予防接種の初期シリーズの導入後、2 つの疫学的段階が記述された。発症時期に関して、最初の段階では、就学前から学童期において圧倒的に割合が多い。第二段階では、主に青年期や 15 歳以上の若者にみられる。ワクチン接種を開始する前の時代では、発症の性差は観察されなかった。しかし、1940 年代の流行や、1990 年代のロシア連邦政府と他の旧ソビエト連邦での流行において、女性の症例が多く観察された。この性の不均衡は、軍隊のサービスでワクチン接種を受けた男性や、ジフテリアと破傷風の混合ワクチンをうけた男性がいたことを反映している。

ジフテリアのコントロールは、ワクチン接種により高い免疫を確保することによって得られる疾病初期予防が基本である。二番目の予防は、迅速な治療によって、感染予防のための確実な隔離を広げることである。

・病原体

Corynebacterium はグラム陽性好気性細菌属であり、多くの種の *Corynebacterium* 属が存在する。4種類の生物型（グラビス、マイタス、ベルファンティ、インターメディウス）をもつ棍棒型通性嫌気性細菌である、*Corynebacterium diphtheriae* がジフテリアを引き起こす。

4種の生物型は形態や生化学的パラメーターがわずかに異なるが、病気の流行や重症度での違いは発見されていない。

C. diphtheriae の最も重要な毒性因子はジフテリアの毒素である。これはβコリネバクテリアファージの *tox* 遺伝子によって符号化されている。外毒素は2つの断片（AとB）から構成される。毒のないBの断片が細胞に浸透して付着する。その後、高い毒性のある断片Aが分離して、タンパク質の合成を抑制して細胞死をもたらす。細胞の外側では、外毒素は不活性である。細菌性の外毒素に加え、OとKの抗原のような細胞壁の成分が病気の発病に不可欠である。

βコリネバクテリアファージは、ジフテリアの毒の生産や毒性の性質への転換をもたらす *C. ulcerans* と *C. pseudotuberculosis* という2種類の *Corynebacterium* の毒性のない性質をうつすことが出来る。人から人への感染はなく、人畜共通の伝染病因子である。

・病気

C. diphtheriae の感染は飛沫や身体的接触を通して人に感染する。感染は熱帯と不衛生な地域で記録されているように、伝染性の皮膚性ジフテリア病害経路でも起こる。皮膚性ジフテリアはより温かい気候や不衛生で人口が密集している地域で多い。*C. diphtheriae* は粘膜の表面で増殖するが皮膚に出現することもある。また、耳や膣、結膜や皮膚のジフテリアは症例の約2%を占める。毒性 *C. diphtheriae* による疾病率や死亡率はジフテリアの毒によってもたらされている。感受性の高い人に対する毒性のない *C. diphtheriae* による感染は、一時的な無症候性の咽頭への感染や軽い病気を引き起こす。

感染は呼吸性や皮膚性ジフテリアで生じて、稀な症例では、全身のジフテリアに発展する。呼吸性ジフテリアは普通2-5日の潜伏期間がある。呼吸器の病気は鼻や咽頭、喉頭に生じる。発病は2、3日で初期兆候がみられ、微熱と滲出性咽頭炎を特徴とする。典型的な症例では、滲出液は鼻や咽頭、扁桃、喉頭に形成される偽膜を組織化する。偽膜は気道の障害を引き起こす鼻腔や喉頭内で拮がり、稀に気管切開を必要とする医学的緊急事態となる。前頸リンパ節が著しく大きくなり、高い疾病率や死亡率となる重度な炎症や組織周囲の浮腫（ブルネック）が出現する人もいる。

血中へジフテリア毒素が流入すると、心臓や腎臓、末梢神経を損傷する。呼吸器性疾患の毒の吸収量は、感染部位や、粘膜病変の程度、未治療の期間によって変わる。

・診断

ジフテリアは偽膜の咽頭炎の有無により診断される。検査は症例に承諾を取ってから実施するべきであるが、治療は確定診断を待たずに直ぐに始めるべきである。培養は粘膜の端をスワビングして、適切な輸送媒体（アイスパックのアミーズやスチュアート培地、ドライスワブ）に置き、血液の寒天培地やチンスダール培地のようなテルライト酸塩含有の培地にすぐに植菌されるべきである。毒素を発見するために改変型エレックの免疫沈降性試験が用いられる。毒を生産する *C. diphtheriae* が陽性である培養は、病原性があるという診断になる。ジフテリアの毒性遺伝子 (*tox*) は、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を使った *C. diphtheriae* の分離菌で直接的に検出される。しかし、毒性遺伝子があっても毒が生産されているか分からない症例もある。それゆえ免疫沈降性試験によって陽性のPCRの結果を確認するべきである。

・治療

馬由来の DAT（多クローン性 IgG 抗体）を静脈や筋肉へ投薬することは高い効果がある。馬の細胞に入ってしまったジフテリア毒素は DAT による影響を受けない。そこで、重症化や死亡を防ぐ為に、DAT は病気を発症してすぐに、重症な症例においてはなるべく静脈内に、投薬すべきである。

抗毒素の量は2万から10万単位の内、高度の局所的病変をもつ人や発症から長期間経過した人に対しては多量に投与することが推奨される。ほとんどの製造業者が DAT の生産を止め、世界での DAT の利用が制限されている。最近では、ヨーロッパや至る所で馬由来の DAT を利用することが遅れたり、利用することが出来なくなったりしていることが報告されている。

免疫をつけるための新しいアプローチはジフテリア毒素の単クローン抗体を開発することである。遺伝子組み換えの発展が、ジフテリア毒素と結合するジフテリア毒素のレセプター分子を変えた。単クローン抗体への効果は臨床前モデルで実証された。しかし、臨床上の使用には数年以上もかかる。抗生物質（ペニシリンやエリトロマイシン）は細菌や毒素の産生を除き、さらなる感染を防ぎ、臨床的治癒後にも体内に残る菌を運ぶことを制限する。

呼吸困難や喉頭に偽膜をもつ患者の気道を確保することは重要である。急な窒息のリスクを予防する為に、気管切開や気道内の偽膜の機械的な除去、人工呼吸器の挿管、体外の偽膜組織 (ECMO) が利用出来る。

・暴露後の予防

感受性が高く暴露しやすい人に対して、ジフテリアトキソイドワクチンによって能動免疫を得ることを強く推奨する。DAT の使用は効果が制限される可能性があるため、暴露した後の予防には推奨しない。ワクチン未接種の人はジフテリアトキソイドワクチンの完全接種コースを行い、接種途中にいる人はジフテリアのシリーズを完了させるべきである。

・自然獲得免疫

病気に対する免疫はジフテリア抗毒素抗体 (IgG) の有無により決まる。一般的に、臨床的保護と血中のジフテリア抗毒素抗体のレベルには相関関係がある。毒の中和反応試験を使用して測定する場合、最低 0.01IU/ml のジフテリア抗体濃度が保護する為に必要である。0.1IU/ml 以上の抗体レベルは完全保護で、1.0IU/ml 以上の抗体レベルはジフテリアに対する長期間の予防に関連がある。

また、防御免疫は病気から回復した後では高まらない為、療養期間中にトキソイドワクチン接種を終わらせるべきである。

* ジフテリアワクチン :

ジフテリア毒素を含むワクチンは最も古いワクチンの1つである。最初の予防接種は毒素と抗毒素の混合に基づいており、1914年にアメリカ合衆国で使われていた。1923年にジフテリア毒素のワクチンはジフテリア毒素をホルムアルデヒドで無毒化することにより開発された。1926年にはより強い免疫原性であるミョウバン沈降物のジフテリア類毒素が発達した。1940年代には、ジフテリア類毒素と破傷風、百日咳の抗体がジフテリア破傷風百日咳ワクチン (DTP) となり、世界中で広く使われた。

・ワクチンの特徴、内容、適用量、管理、保管

ジフテリアワクチンは抗原性補強剤が吸収する不活発な毒素を含む。毒性の濃度はフロキュレーション (Lf) で表す。トキソイドの力価はモルモットへのチャレンジ試験や、モルモットかマウスのいずれかで血清学的試験を行うことによって決まられ、国際的単位 (IU) で測定される。WHO は、ジフテリアワクチン効能 (D) を上げる為に、6歳までの子供達に 30IU 投与することを推奨している。破傷風ジフテリア (Td, 低い投与のジフテリア毒素類) と破傷風ジフテリア無細胞百日咳 (Tdap) は、各々5歳と3歳から使用することが出来る。

小児科においては、ジフテリア毒素は DT のような破傷風毒素 (T) や破傷風と百日咳の抗原 (DTP) を利用することが出来る。

ジフテリアワクチンは 0.5ml を筋中で投与することが多い。

また、ジフテリアワクチンは 2-8°C で保存するべきである。凍結したものは、使用されるべきではない。

・抗原性と効能と効果

母親の高い抗毒素抗体のレベルはその乳幼児の免疫反応に影響するが、ジフテリアワクチンを 2 回投与すると低い免疫反応となり、3 回の投与を受けた後に乳幼児は抗体保護レベルをもつ。DTP を含むワクチンの第 1 期の後、94-100% の子供たちが 0.01IU/ml 以上の抗ジフテリア抗体レベルを持つ。DTPw-Hib ワクチンの第 1 期 3 回の投与のランダム化比較試験では、生後 6-8 週目の乳幼児に 4 週間の間隔で実施すると、抗体保有率 (0.1IU/ml 以上) は乳幼児の 93.9-100% で得られた。

ジフテリア破傷風液体混合ワクチン、無細胞百日咳、IPV、Hib と、DTaP-IPV/Hib ワクチンの抗原性を比較したランダム化比較試験が、生後 3 ヶ月、5 ヶ月、12 ヶ月の乳幼児に行われた。ジフテリア毒素の抗体保有率 (0.1IU/ml) の結果はそれぞれ 95.1% (95%CI : 92.1-97.2%) と 90.3% (95%CI : 86.7-93.2%) である。

DTP-HepB-Hib 混合ワクチンは、DTP-Hep B と Hib ワクチンを別々に接種した場合による得られるジフテリア抗体反応のレベルに、大きな差 (RR 0.91 ; 95% CI: 0.59-1.38) は見られなかった。

ランダム化比較臨床試験は、ジフテリアに対するジフテリア毒素の効果は評価していなかったが、ジフテリア毒素を免疫することで、呼吸性ジフテリアに対して効果があるという観察研究がある。

効力に関するエビデンスはほとんどが流行したことが背景にある。カナダのハリファックスで 1940-1941 年に流行したとき、1 ヶ月間のジフテリアの発症率は、ワクチン接種した人々は、ワクチン接種していない子供たちの約 1/7 であった。1943 年のイギリスでは、免疫のない人々はジフテリアワクチンを受けた人々よりも呼吸性ジフテリアの発症率が 3.5 倍も高く、死亡率は 25 倍も高かった。1970 年のアメリカ合衆国のテキサス州での流行では、小学生対象のワクチン接種を受けた 205 人のうち、病気にかかった人は 2 人だけであった。十分なワクチン接種をした子ども達と比べて、ワクチン接種を全くしていない子どもたちはジフテリアにかかるリスクが 30 倍も高く、ワクチン接種が不十分であった子ども達は 11.5 倍もリスクが高かった。

ワクチンの効果に関する最近のデータは、旧ソビエト連邦における 1990 年代の流行が背景にある。流行は、感染しやすい人々が集まっていたことや、移民が大多数いたというような社会的因子をもつ。しかし、ワクチンの質やワクチン供給、ワクチン提供者へのアクセスに関しての因子は十分に考慮され

ていなかった。ケースコントロールスタディでは、ジフテリア毒素の3回以上の投与は15歳未満の子供たちの95.5% (95% CI: 92.1-97.4%) に保護効果があったことを示している。また、ワクチンを5回以上投与すると、98.4% (95% CI: 96.5-99.3%) にまで上昇した。1992年ウクライナでは3回以上投与することによる効果は98.2% (95% CI: 90.3-99.9%) であったことを示しているが、1993年ロシア連邦のデータでは3回以上投与することによる効果は96.9% (95% CI: 94.3-98.4%) であり5回以上投与すると99.0% (95% CI: 97.7-99.6%) まで上昇したことを示した。

エビデンスに関する系統的レビューでは初期2回投与することは初期3回投与することよりもより低い抗毒素力価であることを示している。しかし、この差異は2年目や追加接種後では持続しない。また、2回か3回の初期投与シリーズの後の誕生2年目での追加のワクチン接種をすることは、抗毒素力価を増加させるということを示している。初期投与の間隔に関しては、より長いスケジュール(2番目と3番目の投与の間が約6ヶ月間隔である)と比べて、短いスケジュール(2, 3, 4ヶ月、3, 4, 5ヶ月、2, 4, 6ヶ月)では、3回目の投与をした後、2倍以上に低い抗体力価になるということを示している。

ワクチンは世界中のジフテリアの発症の著しい減少を牽引しており、また集団免疫の発展という意味でも責任を持つ。集団保護や地域保護を維持して感染の脅威を減らすためには、80-85%の人々にワクチン接種をするべきである。

・ 幼児期の保護期間と追加免疫の必要性

自然追加免疫がない時、データは3回投与と初期予防接種スケジュール後の免疫は時間とともに弱くなることを示している。それゆえ、保護継続を保証するためには、追加免疫投与が必要である。しかし、最適な必要追加免疫投与量と投与の間隔は不明瞭なままである。システムティックレビューから、保護効果期間およびまたは成人するまでの初期3回投与に3回追加免疫を加えたスケジュールの免疫性においては利用可能なデータは限られていることが明らかとなった。オランダの2つの大規模な代表人口研究の抗体保有期間のデータは、青年期以前の3回投与追加免疫を加えた完全な3回投与初期シリーズを使用しているが、これはこのスケジュールが結果として、39歳あるいは将来的により長くまで、基礎保護の閾値(≥ 0.01 IU/mL)を超える非常に高い血清陽性率となることを示唆している。完全保護の閾値(0.1 IU/mL)を超える37.8% (95% CI: 22.2-53.5%) の血清陽性率が35-39歳のグループで見られた。オランダでジフテリアの症例報告の数が少なく過去数年間の高いワクチン接種率から、自然追加免疫が得られる感染への暴露の機会が少なくなっていることが想定できる。観測されたレベルの高い保護免疫は、それゆえにその国で使われる6回投与予防接種スケジュールに起因する可能性がある。これらのデータは、3回投与の初期免疫に3回投与の追加免疫を加えたスケジュールに続き、中年から10年ごとに追加免疫投与の実施は必要でないかもしれないことを示している。

ポルトガルで幼少期3種混合を含む完全な初期シリーズ(3回投与)、あるいは少なくとも1回の追加免疫投与を受けた(22名)女性の中では、誰も最後の投与から25年が経過する以前には感染しやすくならなかった。これらの人々は全員、少なくとも1回の投与を受けている。6回投与群(17名)では、最後の投与から38年までは、完全保護の閾値を超える抗ジフテリア抗体を持つ。イギリスのデータは、2009年に16~34歳の対象者で、抗体レベルが十分である人のほとんどは、現在推奨されている青年期に最後の投与を行うジフテリアトキソイドの5回投与を受けていることを示している(幾何平均濃度0.15 IU/mL)。シンガポールでの類似データは、6~40歳以上でジフテリアの抗体保有者が96%であることを示している。

血清学研究は、ある環境下で、高割合の成人がジフテリアに感染しやすいことを示している。しかし、幼少期の予防接種スケジュールの差、兵役中の追加予防接種、毒素生産性ジフテリア菌への自然暴露の影響が、血清学的方法の差と同様に、そのようなデータの国際間比較を困難にしている。

・ ワクチンの安全性

ジフテリアトキソイドは、利用可能なワクチンの中で最も安全なもの1つである。激しい反応が出ることは稀で、今までジフテリア構成成分によるアナフィラキシー反応は記述されていない。しかし、注射部位の局所反応はよく見られるが、その報告率は10~50%と幅広い。副作用の頻度は、予防接種歴、予防接種前のジフテリア抗毒素抗体レベル、ジフテリアトキソイドを含む混合ワクチン、トキソイドの投与量といった原因によって変わる。注射部位の局所反応や痛みは、投与回数の増加に伴い、また破傷風トキソイドあるいは破傷風トキソイドと百日咳抗原を組み合わせたとき、より高い頻度で起こる。

子供に初期及び追加免疫両方の投与を行ったときのDTwPの後の軽度副作用は、局所反応(50%)と、38°C以上の発熱と易怒性(40-75%)、眠気(33-62%)、食欲減退(20-35%)、嘔吐(6-13%)といった全身反応からなる。軽度副作用は類似しているが、無細胞百日咳抗体を含むワクチン投与後は全細胞百日咳抗体を含むワクチン投与後と比べそれほど頻繁には起こらない。より重度な副作用は稀だが、40.5°Cを超える熱(ワクチン投与者の0.3%)、熱性けいれん(10万投与に8回)、筋緊張低下(10万投与に0-291回)などが起こりうる。初期予防接種期間中、DTaP後に起こる重度副作用はDTwP後に起こるものと類似しているが、それほど頻繁には起こらない。痙攣、泣き続け、筋緊張低下、40度以上の発

熱は、一般的に DTaP では報告されない。DTaP と急性脳症の因果関係は確認されていない。

7 歳以上の対象者の予防接種では、低線量ジフテリアトキソイドの投与が推奨される。臨床試験は、幼児の初期予防接種として使われるとき、DT と DTaP が局所及び全身反応性の両方に関して類似していることを証明した。DTaP 追加免疫予防接種を受けた人の 1~2% に広範な局所反応がみられる。利用可能なデータは、破傷風とジフテリアトキソイドの両方が Td と DT の反応原性に起因することを示している。

・特別危険群

妊婦：妊娠中の予防接種は新生児をジフテリアから守るためには必要でないが、百日咳と破傷風混合のジフテリアを含むワクチンは、幼児を破傷風と百日咳から守るために使われるかもしれない。3 抗原すべてで、推奨される追加免疫投与一通りを受けていない人で、妊娠中の予防接種はまた追加免疫となり保護期間を増やす。

予防接種後 7 日以内の他の局所（紅斑、硬化）、全身（熱、頭痛、不快感、筋痛）の反応の発生は、ワクチン投与群とプラセボ投与群との間で統計学的な差はなかった。報告されている局所及び全身反応は主に軽度あるいは中等度のものであった。母親及び新生児にみられた深刻な副作用のうち、予防接種の効果によるものと判断されたものはなかった。妊娠期間、出生時体重、アプガースコア、新生児合併症において、予防接種を受けた母親とそうでない母親から生まれた子供の間には有意差はない。別のシステマティックレビューのエビデンスは、妊娠中の百日咳予防接種の推奨に基づいた妊娠第二・三期での出生前の混合 Tdap 投与は、臨床的な胎児や新生児への深刻な害とは関係はない。妊娠女性で医学的に注意する事象は予防接種群と非予防接種群で類似している。

HIV 感染者：HIV-1 陰性の子供がジフテリアトキソイド投与後 6、10、14 週後の保護抗体力価が 98.5% 向上したのに比べ、HIV-1 に感染している子供は 70.8% だった ($P < 0.05$)。HIV-1 に感染している子供は非感染児と比べジフテリア幾何平均抗体価が優位に低かった。ワクチン関連副作用はすべての子供で同様に低い。多重線形回帰分析は、最後の追加免疫までの期間や抗体評価の間隔に関係なく、HIV-1 感染女性で非感染女性よりもジフテリア抗体レベルが低いことを示している。追加投与後の平均ジフテリア抗体レベルは HIV 感染女性よりも非感染女性で高かった。

・ワクチン同時投与

DTaP、DTwP、その他の幼児期ワクチンを含むワクチンの同時投与は、いずれの関連抗原に対する抗体反応に干渉しない。これは初期予防接種にも次のワクチン投与にも適用される。

BCG、PCV ワクチン、IPV、経口ポリオ生ワクチン、麻疹、麻疹・風疹、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹ワクチン、結合型髄膜炎菌髄膜炎ワクチン、B 型肝炎ワクチン、ロタウイルスワクチン、水痘ワクチン、ヒブワクチンと、ジフテリアトキソイドを含むワクチンの同時投与は安全で、免疫原性を低下させることはない。また、Tdap 単体あるいは Tdap と IPV の併用は、いずれの免疫抗原間の臨床的に関連する免疫学的干渉を引き起こさないだろう。ヒトパピローマウイルスワクチンはジフテリアを含むワクチンとの同時投与が可能である。成人ジフテリア追加免疫製剤は三価不活化インフルエンザワクチンとの同時投与ができる。

ジフテリアトキソイドや、キャリア蛋白としてのジフテリア毒素交差反応物質を含む結合型ワクチンは、以前にジフテリア免疫を持つ人に追加免疫反応を誘導する。動物実験より、感染したことがない場合、CRM キャリア蛋白は十分なジフテリア保護抗体レベルを誘発しないことが示された。ジフテリアトキソイドと CRM キャリア蛋白を含むワクチンの同時投与は、それぞれのワクチンの免疫原性に悪影響を及ぼさないようである。CRM 結合型ワクチンの同時投与は、実際はジフテリアへの免疫反応とジフテリア予防接種後の免疫応答と持続性を高めることができる。例えば、髄膜炎菌多糖体結合型ワクチンの予防接種（CRM キャリア蛋白とともに）は、成人 Td ワクチン製剤と合同で投与されるが、これは結果として Td のみよりも高い幾何平均ジフテリア抗毒素抗体濃度（8.4 IU/mL に対して 120.0 IU/mL）が得られる。ジフテリア追加免疫反応は、イギリスの子供たちに、CRM を含む PCV7 予防接種後観察された。Tdap の前に CRM 結合型ワクチンを投与すると、Tda 後に投与するより著明に高く、より継続的な抗ジフテリア反応が誘発される。PCV13 投与前の Tdap 予防接種は、成人の 13 の肺炎球菌血清型のうち 7 つの反応を著明に減らす。それはキャリア誘起エピトープ抑制に起因する、すなわちキャリア蛋白に対する既存抗体があることにより同じキャリアに結合した抗原の免疫反応が抑制される可能性がある。

・対費用効果

ジフテリア破傷風百日咳混合ワクチンとして投与される費用有効性ジフテリアトキソイドはアメリカで評価されている。それは 1997 年、予防接種がジフテリアによる 276,750 の症例と 27,675 の死を防いだと見積もられた。DTaP と DTaP は社会と健康管理システムの点の両方から費用削減となることが判明した。さらに 2001 年、アメリカでの全定期予防接種スケジュールの一環としての DTaP 分析により、ジフテリアを防ぐことができた場合、直接費で 20 億 US \$、総費用で 240 億 US \$ の節約となることが見積もられた。

* WHO のポジション :

世界中のすべての子供たちに、ジフテリアに対する免疫が投与されるべきである。最近いくつかの国でのジフテリアの流行は、ワクチン接種率が不十分であることを反映しており、幼児期の免疫プログラムで高い接種率を維持することの重要性が証明された。未免疫の人は、環境にかかわらずリスクがある。

・ 幼児の初期予防接種

ジフテリアトキソイドはほとんど他の抗原と組み合わせることのみで利用可能になるので、ジフテリア、破傷風、百日咳と免疫スケジュールを調整する必要がある。幼児への予防接種では、注射回数を減らすため、DTP を含むワクチンは、しばしば Hib、IPL、B 型肝炎など、同時に組み込まれた他の抗原を含む。

ジフテリアトキソイドを含むワクチンの初回 3 回投与シリーズは、早ければ週齢 6 週で最初の投与を行うことが推奨される。次の投与は、最低 4 週間開けてから行われるべきである。初期シリーズの 3 回目の投与は、可能であれば生後 6 ヶ月までに完了させるべきである。初期シリーズの開始あるいは終了のいずれかが遅れた場合、最低 4 週間開けたうえで可能な限り早い段階で投与されるべきである。

DPT を含むワクチンの早期幼児予防接種を行う必要性は主に、早期に百日咳への防御を確立することにある、というのも、百日咳による重度疾患や死亡のほとんどは、生後 1 週から数ヶ月の間に限られているからである。

初期の 3 回投与は、ジフテリアに対する生涯にわたる免疫を構築する基盤となる。多くの国での過去の接種率の低さを考慮すると、幼児期に初期シリーズの投与を行わなかった人に初期シリーズの投与を行うことが重要である。年齢に関係なく、ジフテリアのワクチンを接種していない人や不完全なワクチン接種を行った人は、予防接種完了に必要な投与を受けべきである。

・ 追加免疫投与

免疫プログラムは、ジフテリアトキソイドを含むワクチンの 3 回追加免疫投与が幼少期あるいは青年期に行われることが確立されるべきである。ジフテリアの追加免疫投与は、同様のスケジュールを用いて、すなわち月齢 12-23 ヶ月、4-7 歳、9-15 歳に、年齢に応じたワクチン製剤を用いて、破傷風と組み合わせられるべきである、世界的に平均余命が伸びたので、高年齢での追加投与が終生免疫を確実にするために必要であるかどうかはまだ明らかでない。

国家予防接種スケジュールは、彼らのスケジュールに合わせることができると、上記条件の年齢までに調節することができる。

世界中で学校に通う子供の割合が増加したことにより、就学児童をターゲットとした免疫プログラムはますます重要となる。2 回目の追加投与は小学校入学時に、3 回目の追加投与は小学校卒業時または中学校入学時に行われるだろう。入学時の予防接種状態スクリーニングはまた、投与されていない予防接種のキャッチアップを行う有効な機会となり、ワクチンで予防可能な疾病の学校での発生リスクを減らす。

・ 1 歳以上の子供、青年、成人のキャッチアップスケジュール

幼児期に予防接種を受けていない、あるいは不完全に予防接種を受けた人に、3 回投与のジフテリアトキソイドを含むワクチンシリーズを受けられるべきである。接種歴のない 1 歳から 7 歳の子供には、DTP を含むワクチンを使って、1 回目と 2 回目の投与に少なくとも 4 週間、2 回目と 3 回目の投与に少なくとも 6 ヶ月を開ける初期スケジュールが推奨される。Td または Tdap の混合ワクチンを使うとき、7 歳以上の子供、青年、成人は、1 回目と 2 回目の投与の間に少なくとも 4 週、2 回目と 3 回目の間に少なくとも 6 ヶ月あける初期免疫スケジュールが推奨される。Td 又は Tdap の混合ワクチンを使った、2 回の連続した追加投与を行う場合には、投与間に少なくとも 1 年の間隔が必要である。追加予防接種の反応は 25 から 30 年後も誘導されるので、追加投与が遅くなった場合も初期予防接種シリーズを繰り返す必要はない。

妊娠中に妊婦管理の上で母親及び新生児を破傷風から守るため、あるいは負傷後破傷風予防が必要な時、ジフテリアに対する免疫をさらに促進するため、TT よりも Td の使用が推奨される。予防接種キャッチアップの機会、例えば青年では HPV 予防接種のような他の予防接種と一緒にするときや兵役入隊時の定期予防接種、類似の要件を行う他施設でのジフテリアトキソイドを含むワクチン投与を含む。

・ 特別リスク群

ジフテリアトキソイドを含むワクチンは、免疫反応は免疫応答性が十分な人に比べて劣るが、HIV 感染者を含む免疫が低下した人に使うことができる。すべての HIV 感染者は一般に推奨されるワクチンに続いてジフテリアに対する予防接種を受けべきだ。HIV 感染者やその他先天性、後天性免疫不全を持つ人への追加免疫投与の必要性は確立していない。

・ ワクチン同時投与

他の幼児期ワクチンと一緒にジフテリアトキソイドを含むワクチンの最初の 3 回の投与は、初期と追加予防接種のいずれの他の抗原への反応を干渉しない。子供の以前の予防接種歴と一致するすべて

のワクチンは一度に投与できる。特にジフテリアトキソイドを含むワクチンは、BCG、HPV、IPV、OPV、ロタウイルス、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹ワクチン、結合型髄膜炎ワクチンとの同時投与が可能である。結合型 CRM ワクチン (Hib、肺炎球菌、髄膜炎菌ワクチンなど) は定期予防接種プログラムの中で、ジフテリアトキソイドを含むワクチンと同時、およびその前に投与することが可能であるが、後に投与することはできない。2 つのワクチンを一度に投与する時、異なる四肢に注射すべきである。同じ四肢への注射は、少なくとも 2.5cm 以上離すべきである。

- ・医療従事者

職業上ジフテリア菌への暴露があるかもしれない医療従事者に免疫を付けさせることには特に注意を払うべきであり、すべての医療従事者は国家免疫スケジュールで推奨されているように最新式の予防接種を受けるべきである。

- ・旅行者

旅行者には、流行国や発生地域に旅行に行かない限り、一般的にジフテリアの特別なリスクはない。

- ・サーベイランス

有効な国家サーベイランスや報告システムは、地区レベルのデータ分析とともに、多くの国で非常に重要である。国家はすべての統制された疾患サーベイランスと回答データベースからのデータを含めた利用可能なジフテリア症例のデータを報告すべきである。

ジフテリアの集団発生の早期発見を保證する感染症サーベイランスはすべての国で適切な場所に置かれるべきである。すべての国で毒素生産性 *C. diphtheriae* の同定を確証するため研究施設が利用できるべきである。研究収容力は必要に応じ強化されるべきである。

- ・研究

免疫ギャップは免疫が漸減するため高齢者群で起こるが、利用可能なデータでは、これらの群にジフテリア予防接種を世界的に推奨するには不十分である。高齢者群における保護免疫期間や追加免疫回数の必要性に関する情報を得るために、血清サーベイランスを含む更なる研究が必要である。

<WHO アフリカ地域予防接種技術顧問グループ：指名の募集>

アフリカの WHO 地域事務所は、地域予防接種技術顧問グループ (RITAG) で現在のワクチンの推奨の提案を募集している。推奨は、遅くとも 2017 年 9 月 4 日までに提出される必要がある。

提出された推奨の提案は、RITAG 会員選抜委員会により慎重に審議される。

RITAG はワクチンと免疫の戦略的指針のためのアフリカの WHO 地域事務所の主要顧問グループとしての機能を果たす。RITAG はアフリカの WHO 地域理事に直接報告し、ワクチンや技術研究、開発から予防接種サービスの運搬、予防接種と他の健康介入との関連に至るまで、総合的な地域指針や戦略の助言を行う。その権限は、幼児期の免疫に限らず、すべての年齢層で同様にすべてのワクチンで予防可能な疾患に及ぶ。

全会員は WHO に、付属の委託事項について記述した内容の、質の高い、熟慮された助言と勧告を与える責任がある。

RITAG 会員は、所属や主要専門分野の代表である。

会員は、RITAG の目標を達成するのに貢献する資格、経験、そして能力に基づいて選択される。RITAG 会員の任命は、選抜委員会の提案の上で、アフリカの WHO 地域理事により行われる。

RITAG は通常は年に 2 回、コンゴのブラザヴィルとその地域の国の WHO 地域事務所で開催して集まる。さらに、会員は RITAG の作業部会を手伝うよう頼まれるかもしれない、そして各ミーティングの準備には少なくとも従事するだろう。

電子メールで、ritag@who.int まで推薦状と合わせて申請してください。第三者の個人や機関からの推薦のほか、自己推薦も受理されるだろう。指名された人は RITAG の一員として働くための興味、有効性、公約の確認を頼まれ、履歴書を提出するため、事前の志望動機、RITAG に貢献できる最重要点、完成した利益の供述宣言のフォームが選抜委員会によって考慮される。

この要求を、このグループの会員として働く人の推薦に興味がある方に共有してください。

(木村友紀、松田真依、野田和恵、鞆千恵)