

ワクチンの疫学

ワクチンは個人の感染を防ぐばかりではありません。ワクチンを接種した個人に感染した病原体はそこで排除されるので、もしも十分な人がワクチンを受けていれば、感染症は流行することなく消え去ります。この効果を間接予防効果と呼びます。

ワクチンを接種したからといって完全に感染症から防がれるわけではありません。ワクチンの予防効果を測定するにはどうしたらよいでしょうか？ワクチンとプラシーボを用いたランダム化臨床試験を行ない、感染症の incidence を測定し下記の公式にて vaccine efficacy (VE) を求めることができます。

$$VE = (I_u - I_v) / I_u \times 100(\%)$$

ワクチンを接種した人にその感染症が全く発生しなければ $I_v=0$ となり、VE は 100% です。一方例えば $I_v=I_u$ であったとすれば、ワクチンは全く効いていないことになりませんから、VE = 0% です。

Cohort study

Haemophilus Influenzae type b (Hib) vaccine が 1988 年から 1990 年にカリフォルニア州で生まれた乳児 61,080 を対象に 3 回に分けて接種されました (Black SB, et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate Haemophilus Influenzae type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61080 children. *Pediatr Infect Dis J* 10:97-104,1991.)。この研究ではランダム化やプラシーボを用いなかった代わりに、親がワクチンを拒否した場合をコントロールとしています。20,800 人の乳児がワクチンを受け、18,862 人の乳児がワクチン接種を拒否してコントロールとなりました。18 ヶ月まで経過観察したところ、ワクチン接種群には Hib 感染症をみず、一方コントロール群には 12 人の感染症をみましました。よって VE は 100% であり、Poisson method による 95% CI は 68% からでした。しかし、ランダム化した臨床試験ではないので、ワクチン接種群に何らかの感染しにくい状態が偏っていたとすると、confounder として働き、VE を過大評価することになります。例えば社会教育レベルの高い親が子供への Hib 接種を希望し、これが confounder として働いたかもしれません。

Case control study

1990 年から翌年にかけてブラジル (Sao Paulo) にて 137 人の髄膜炎菌による髄膜炎が流行しました。1 人の患児に対して年齢と住居をマッチさせて 4 人のコントロールを選びました (De Moraes JC, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet* 340:1074-78,1992)。コントロールの選択は単純で、患児の家に立ち、左隣から患児にマッチする小児が 4 人みつかるまで探します。そしてみつからなければ右の方を探すといった方法を採用しました。ワクチン歴が曖昧だった小児 19 例は除外されました。患児のうち 68 人 (61%)、コントロールのうち 260 人 (64%) がワクチンを接種していました。

	ワクチン	なし	合計
髄膜炎	68	44	112
健康	260	149	409
合計	328	193	521

$$VE = (I_u - I_v) / I_u \times 100(\%) = 0.1$$

つまり 10%程度しか有効ではありませんでした。

しかしこのブラジルのケースの場合多くは 4 歳以降にワクチンを接種されており、そのために VE が低かったものと推論されました。

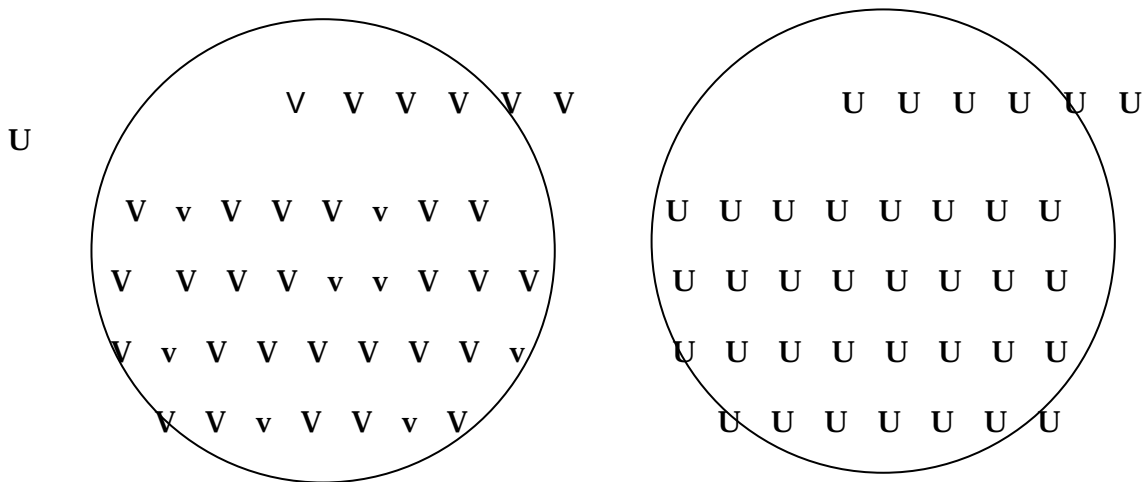
特殊ランダム化試験

ノルウエーで髄膜炎菌に対するワクチンの臨床試験が行なわれました。ランダムに個人個人を振り分けるのではなく 14 - 16 歳の小児を対象に 1,355 の学校をランダムに振り分けました(Bjung D, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. Lancet 338:1093-96,1991.)。それぞれの学校はワクチンかプラシーボを割り当てられます。学校の看護婦、生徒はワクチンかプラシーボかわからない状態にしておきました。結局 74%の生徒(保護者)が臨床試験参加に同意し、ワクチンを投与したのは 690 校、88,000 人で、12 人(11 校)に髄膜炎の発生をみました。一方プラシーボは 645 校 83,000 人で、24 人(24 校)に髄膜炎の発生をみえています。学校でランダム化を行なったため、学校を分母とします。すなわち $11/690 = 0.016$ vs. $24/645 = 0.037$ よって $VE = 1 - (0.016/0.037) = 57\%$ となります。Fisher's exact test において $p = 0.012$ で有意差を見とめています。しかし著者らは、この 57%という VE を低いと評価しています。何故ならノルウエーでは年間髄膜炎発症を僅か 200 人程度しかみとめないからです。

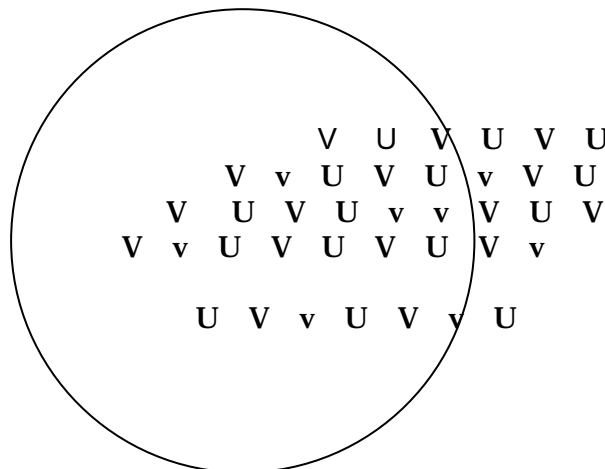
一方インドネシアでチフスに対する経口ワクチンが試され同じく $VE = 50\%$ という結果を得ました(Simanjuntak CH, et al. Oral immunization against typhoid fever in Indonesia with Ty21a vaccine. Lancet 338:1055-59,1991)。しかしインドネシアでは毎年 250,000 のチフス患者の発症があり、50%でも行なう価値があると判断しています。

ワクチンによる間接的予防効果

先に挙げたノルウェーの髄膜炎菌ワクチンのケースは間接効果という面でも興味深いと思われます。ノルウエーの軍において髄膜炎菌感染症流行時、咽頭培養を行なったところ髄膜炎菌が 50%以上に検出されました。一方非流行時でも 5%認められました。もしもワクチンを施行した学校において髄膜炎菌性髄膜炎の発症が少ないだけでなく、髄膜炎保菌者(咽頭培養陽性者)が少なくなったとすれば間接効果もあったと考えられます。



上図のように左はワクチンをした集団、右はワクチンをしていない集団だとします。左でワクチンをしたのにワクチンがつかなかった(抗体価が上昇しなかった)人を小文字のvで表しています。仮に流行性耳下腺炎が流行したとして、左は8人のワクチンが十分つかなかった生徒1人しか罹患しませんでした(12.5%)、右では38人中24人が罹患しました(63.2%)。ワクチンだろうが既感染だろうとが、ある集団で免疫された人が多ければ、感染症は彼らにブロックされて免疫のない人が病原体に暴露されるチャンスが減るので流行しにくいのです。しかしワクチンの臨床試験で上記のような場合過少評価してしまいます。



このような場合、ワクチンがつかなかった人の感染症発症頻度は増え、ワクチンを受け

なかった人の感染症発症頻度は減るはずですが。

サーベイランス

ワクチンの有効性を測る単純な方法はサーベイランスです。例えば過去ほぼ一定の頻度で発症する感染症があった場合、広域にワクチンを導入したことによってその感染症の頻度(prevalence)がどれくらい減少するかでワクチンの有効性を推論することができます。

血清学的検査

予防しようとしている感染症が比較的希な疾患である場合、ワクチンの効果を正確に測定しにくくなります。そこで、感染予防に十分な抗体価が判っている場合、これを超えたものをバイオマーカーにすれば比較的早くワクチンの有効性を知ることができます。ワクチン接種後抗体価は上昇しますが、時間とともに減少していきます。予防レベル以下に減少した時点でもう一度ブースターをかけることも考えなくてはなりません。しかし予防に必要な抗体価の閾値は必ずしも正確でなく、個人差を考慮に入れなくてはなりません。つまり、抗体価が低いからといって必ずしも感染するとは限らないということです。

ワクチンによって感染症の根絶はできるのか？

ある感染症を起こす微生物が人の体内でのみ増殖できる場合、ワクチンにより R_0 を 1 未満にすればいずれ根絶するはずですが、実際痘瘡は根絶され、ポリオの発生はアジア、アフリカで散発的に起こっている程度です。必ずしも世界の全員にワクチンをうつ必要はないのです。人に感染したら必ず感染しそして発症する、潜伏期も短い典型的感染症で体内に長期潜伏せず（キャリア）人の体内でしか生きられない微生物であれば、感染症の発生を見なくなったとき根絶したといえます。実際痘瘡は根絶されました。またポリオも根絶されつつあります。しかし、サルモネラ、蚊によって媒介される脳炎、インフルエンザなど人以外の動物や生き物の体内で生息できる微生物は宿主を全て免疫しない限り根絶することができません。

ワクチン導入により、以前小児にしかみられなかった感染症が成人にみられることもしばしば経験されます。ワクチンが十分ついていなかったが故に、成人になって麻疹になり、不明熱として扱われることもあり得ます。また制度が変わったためにある世代がワクチンを受けずに成人してしまうことがあります。特に中学生で接種していた風疹ワクチンを年少時に移行したとします。ワクチンにより風疹の流行が減少し、接種されなかった中学生は自然感染することもなく成人します。運悪く妊娠中に風疹に罹患すると先天奇形の原因になってしまいます。

痘瘡が根絶されたわけ

種痘が根絶された理由として考えられるものを挙げてみました。

- 1．痘瘡は人間だけがもち、動物その他の環境では生存できないものであったから。
- 2．感染した人は必ず発症し、しかも顔にみられるため、感染者を早期に発見し隔離することができたから。
- 3．自然感染により終生免疫を獲得できたから。
- 4．ワクチンは新生児にさえ安全かつ有効であったから。
- 5．ワクチンによる免疫は 20 年以上継続するから。
- 6．流行地域の 80% の人々がワクチンを投与されていたから。
- 7．感染後にワクチンを投与(post-exposure vaccination)しても、有効であったから。

ポリオ根絶の可能性

ポリオは感染しても 99% 無症状ですが、生ワクチンを 1 人の子供に与えると、その地域の他の子供にも感染します。そのようなわけでポリオ生ワクチンは一斉に投与します。そして現在西洋においてポリオの発生はみられなくなりました。これには PAHO の *Ciro DeQuadros* 博士の貢献が大でした。しかしアフリカやアジアでは熱帯性気候のため、ポリオのコントロールが難しいといわれています。しかし、アメリカでは年間平均 6 人の麻痺がワクチン投与後にみられているため、生ワクチンから不活化ワクチンに変更されつつあります。ヨーロッパやカナダでは既に切り替えられました。しかし、不活化ワクチンも問題があります。注射であるためウイルスの侵入場所である腸管内に免疫を作りにくく、神経系へのウイルス侵入は血中抗体で防がれるとしても、ウイルスの体内侵入を許してしまいます。アメリカではまず不活化ワクチンを 2 回投与しておいて、2 回の生ワクチンを投与する方向を考えています。しかしアメリカの場合、poor な人々が注射となると医療機関へ足を運ばないのではないかと懸念もあります。来年からアメリカでは不活化ワクチンを注射する方針になりましたが、腸管免疫が弱く、将来西洋諸国においてポリオ自然感染が再び発生することが懸念されます。

麻疹はワクチンで根絶できるか？

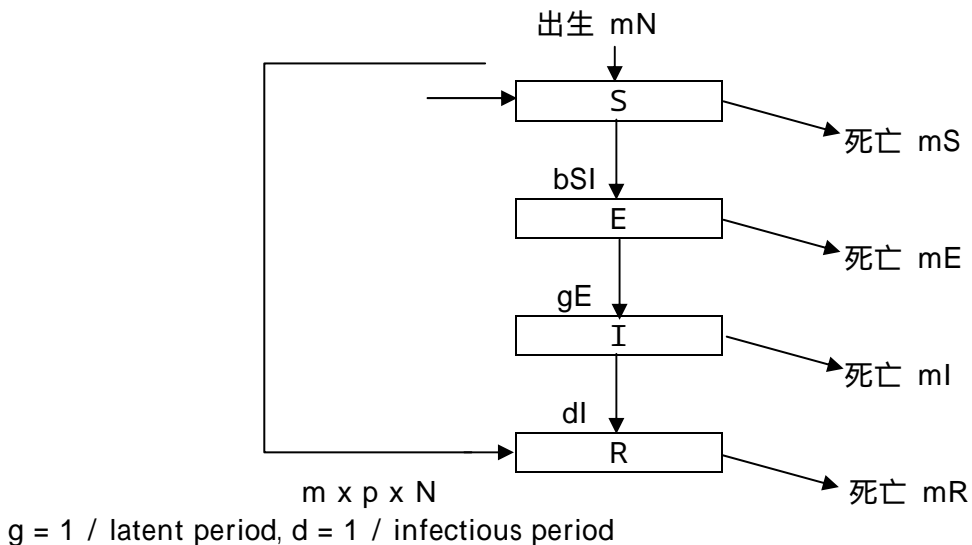
麻疹は痘瘡と同じく感染したら 90%以上が病気を発症します。しかし発展途上国における Window problem があります。1 歳前後までは母親からの麻疹に対する移行抗体の存在で乳児は麻疹から守られています。しかし、これが災いしてワクチンを施行してもその抗体の存在で十分な免疫を作ることができません。先進国では先に述べたようにワクチンにより免疫状態の子供が多く、 R_0 が低くなり、平均発症年齢が 5 歳となります。ですから母親の抗体が消失してから麻疹の好発年齢まで間(window)があるから重症合併症を減らすことができ、まだよいのですが、発展途上国ではワクチン接種率が低く、よって R_0 が高いため、麻疹の平均好発年齢が早期に訪れます。よってワクチンを接種する間(window)もなく多くの幼児が麻疹に罹患してしまいます。当然年齢が小さければ小さい程麻疹の予後が不良なため、発展途上国では麻疹により多くの子供を失います。日本も残念ながらワクチン接種率が悪く、未だに年少児における脳炎や肺炎などの重症合併症が数多くみられています。この点、日本は発展途上国に近いと言わざるを得ません。

結核

結核は何十年も継続し、しばしば診断が困難です。しかし潜伏期や感染期にあっても抗生剤で治療することができます。問題点は治療に長時間を要することです。このため世界中多くの人が抗結核薬で治療を受け、しかし中途半端な治療が横行し、多剤耐性菌を生み出す結果となってしまったのです。多剤耐性結核菌は健丈人でも 40%の致死率であり、AIDS の患者さんにおいては 100%致死적입니다。よって多剤耐性結核菌に暴露を受けた可能性のある家族や医療関係者は BCG を受ける必要があります。(後述)

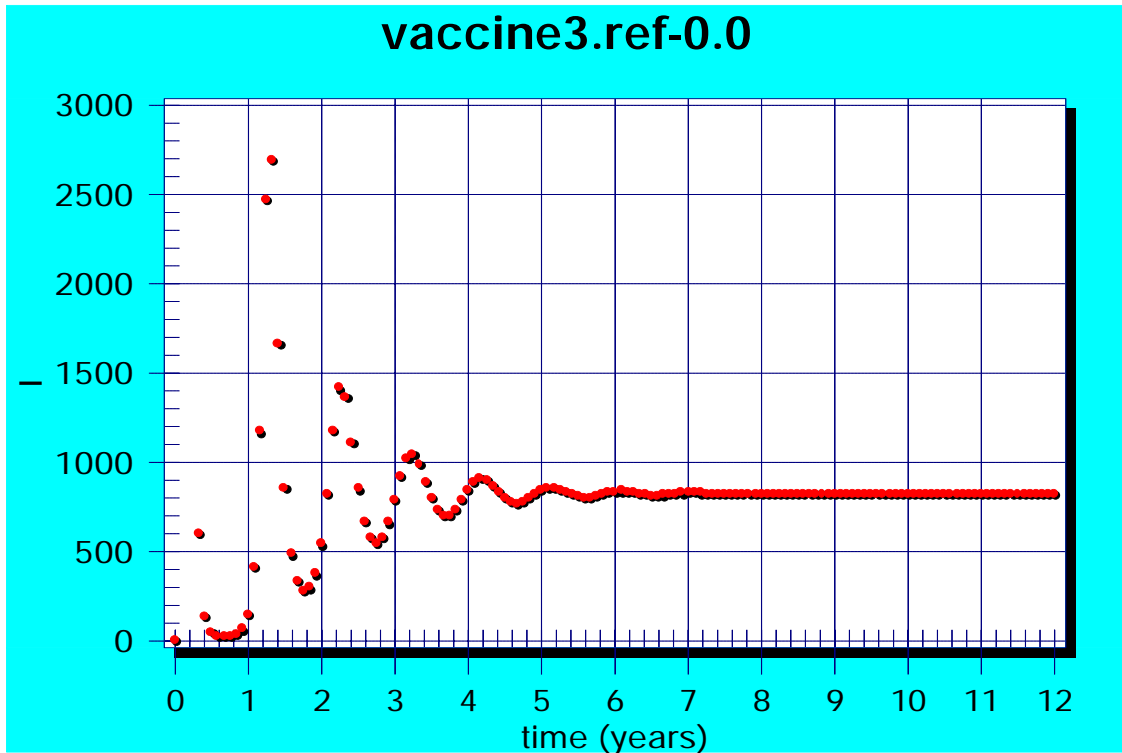
ワクチンの数学モデル

我々は R_0 を 1 未満にすれば感染症は消え去ることを知りました。ワクチンを施行することにより未感染者は latent period, infectious period を経ることなく直接 R に加わります。仮にその集団の中で未感染者の p % に対してワクチンを施行した場合、公式はどのようになるのでしょうか？

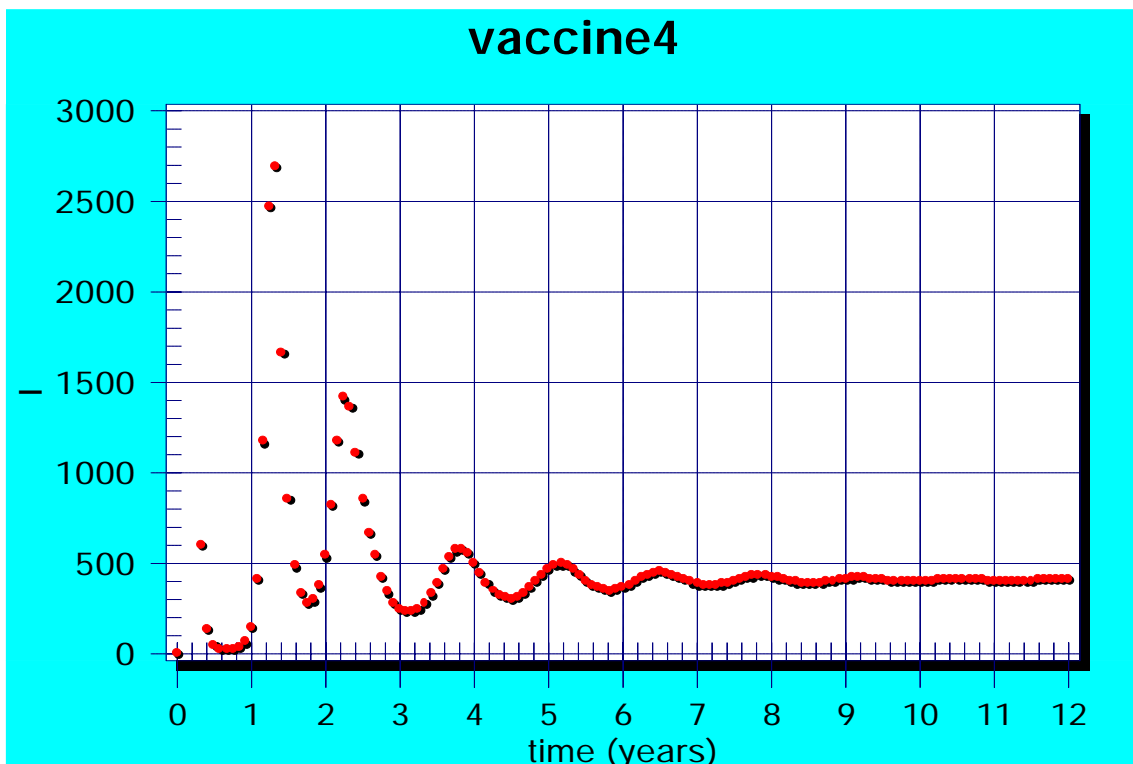


$$\begin{aligned} dS/dt &= m(1 - p)N - mS - b \times S \times I \\ dE/dt &= b \times S \times I - gE - mE \\ dI/dt &= gE - dI - mI \\ dR/dt &= mpN + dI - mR \end{aligned}$$

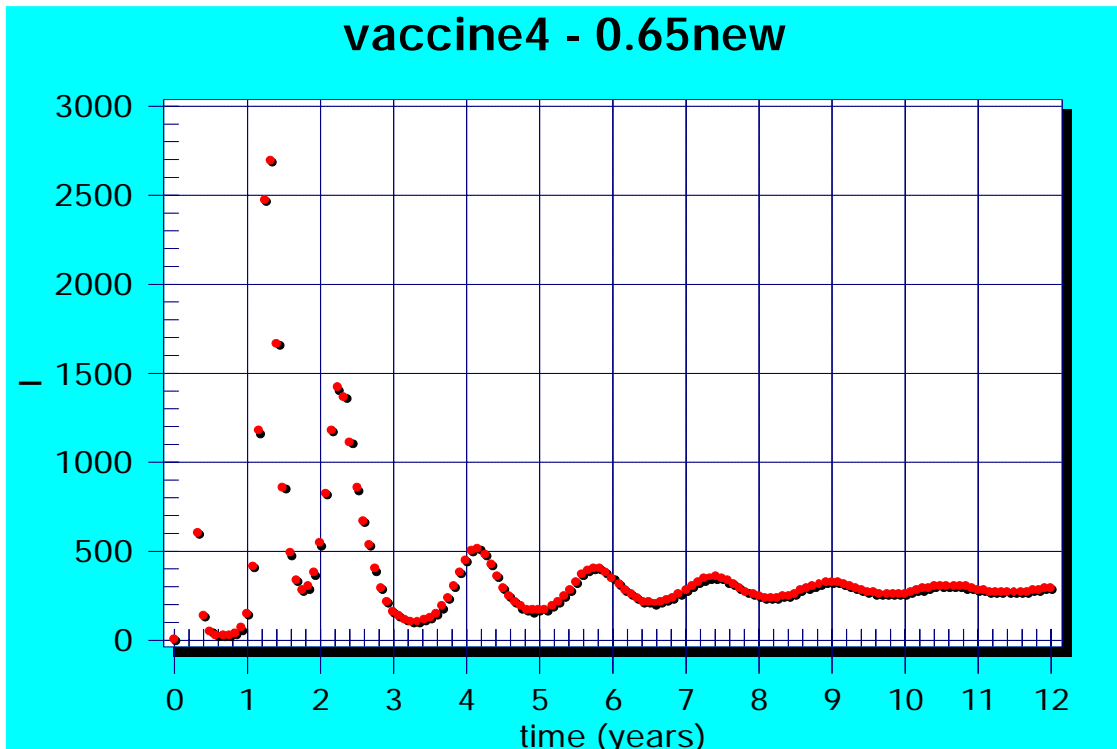
下の図は先に出したのと同じ発展途上国における SEIR model です。



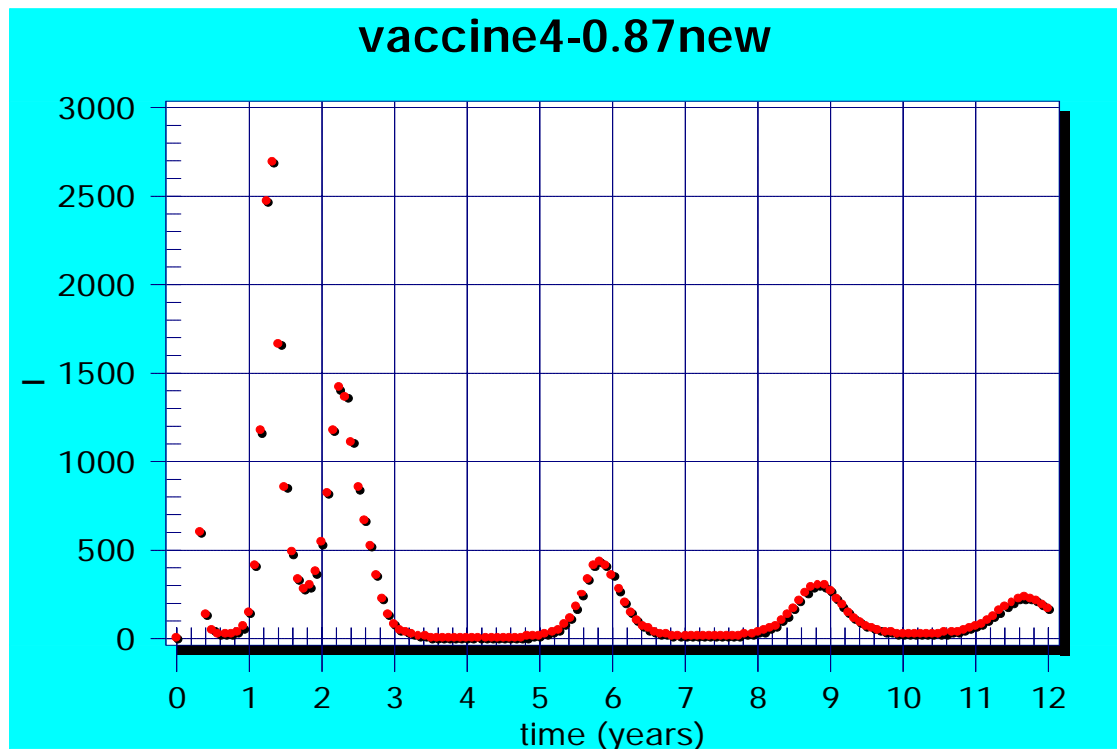
この集団に対して 2.6 年の時点でワクチンを 50%の率で接種したらどうなるでしょうか？



ワクチン接種率を 65% にアップしたらどうなりますか？



ワクチン接種率を 87% にするとどうでしょうか？



この程度まで接種率を上げると感染症を extinct の方向にもっていくことができそう

です。

最終的にワクチンを施行しなかった場合が常に感染者を 800 人程認めるのに対して、60%に接種しておくことで 320 人くらいまで減少しました。思ったより効果がないではないかと思われるかもしれませんが、しかし感染者の人数を減らすことにより病気の平均発症年齢を押し上げることができるため、年少児の合併症による死亡を減少させることができるかもしれません。つまりワクチン効果は予防だけでなく、その病気による重症合併症で評価されるべきかもしれません。

この感染症において感染症を根絶するためには、ワクチンの接種率をどれくらいに引き上げればよいのでしょうか？何人の未感染者の時に感染症は流行しなくなるのでしょうか？ $N_T = 10,000$ です。ということは 99%の人々にワクチンを投与しなくてはならなくなります。これも大変な話です。Stochastic variability を考慮して、一時的にでも感染者の人数が 5 人以下になると感染症が絶滅すると仮定するとどうでしょうか。

インフルエンザ

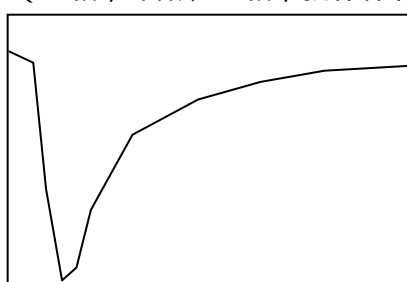
インフルエンザは老人や小児に対して合併症を惹起し、しばしば致死的です。インフルエンザが猛威をふるう理由として、毎年抗原が異なり多くの人が十分な免疫を持っていないことに加え、人口の集中なども重要な要素であると思われます。現在日本では任意接種を行っていますが、ワクチン接種の全体に対する効果は非常に弱いと考えられます。以前は学校で感染が蔓延し家族にもうつすパターンを考慮して、学校で集団接種していました。インフルエンザウイルスは人以外にも豚や鳥の体内での生存するため、根絶は不可能です。インフルエンザの予防は可能であれば人ごみを避けるに限ります。老人ホームもこの時期学級閉鎖のように一時帰宅させるのも有効でしょう(可能であればの話だが)。

風疹ワクチン

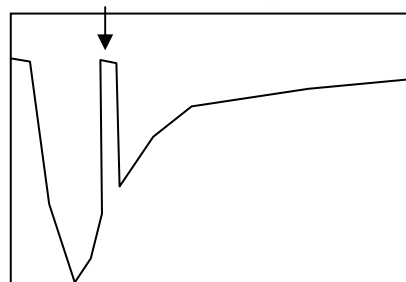
麻疹や風疹のような小児の感染症では抗体産生を促し生涯にわたって免疫を獲得します。そして我々はこれらの疾患に対して効果的ワクチンを持っています。もし単純に1歳児にワクチンを接種するプログラムを開始したとしたら、抗体保有率は毎年どのような変化をもたらすでしょうか？Anderson & May はコンピュータを用いてその予測をしています(Nature 1985, p382)。

妊婦が初期風疹に罹患すると児に多発奇形がしばしばみられます(先天性風疹症候群; Congenital Rubella Syndrome: CRS)。もしも2-3歳を対象にワクチンを始めたらどうなるでしょうか？

(X軸; 年齢、Y軸; 抗体保有率)



ワクチンを行わない状態

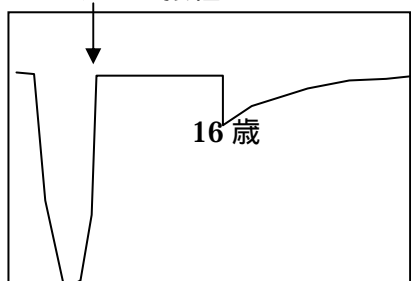


ワクチンを2歳児に施行した状態

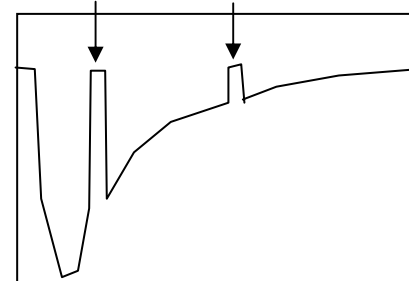
状態

最初は母親からの移行抗体により抗体価は高いが、急速に減少します。2歳台でワクチンを接種すると、2歳児の抗体保有率のみが上昇します。

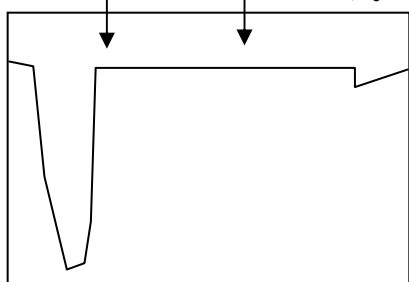
ワクチン接種



2歳児ワクチン接種を開始してから14年後は上記のような抗体保有率となります。よって我々が最もケアしたい生殖年齢の女性は未だに抗体保有率がワクチン開始前と変わらないことになってしまいます。



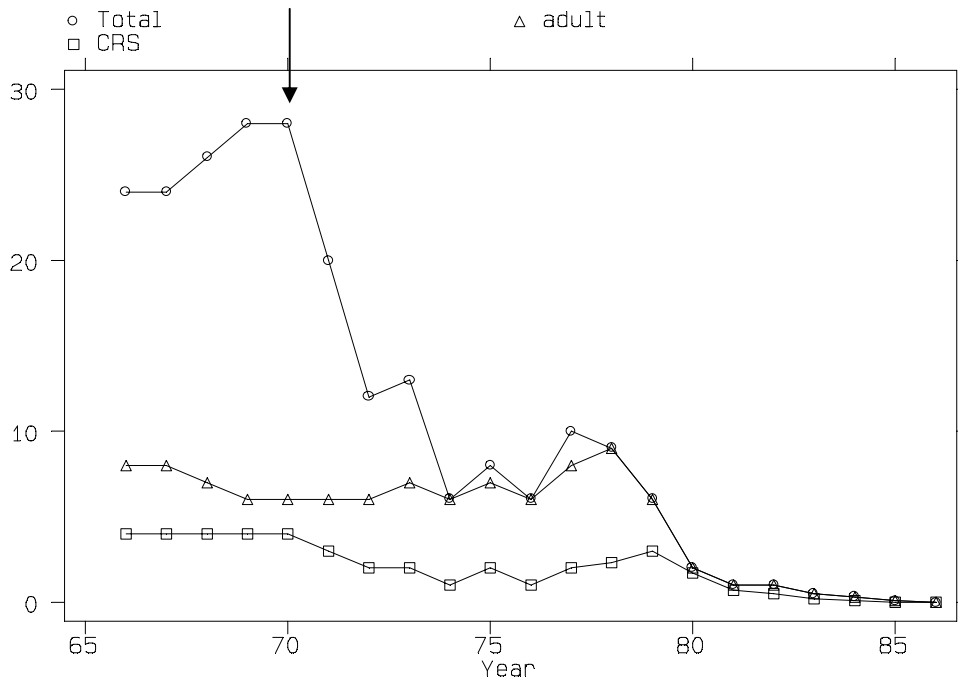
それでは2歳児と中学生女兒に風疹ワクチンを接種してみます。



2歳と14歳女児を対象に風疹ワクチン接種を行なうと14年後には2歳から28歳まで高い風疹抗体価をもつこととなります。この時点で14歳の風疹ワクチンは意味がなくなりますから2歳児のみの接種でよいこととなります。さらにこのペースでワクチン接種を継続すれば10年後には38歳までの女性の多くがワクチンで免疫させていると考えられるのでCRSは激減するはずですが。

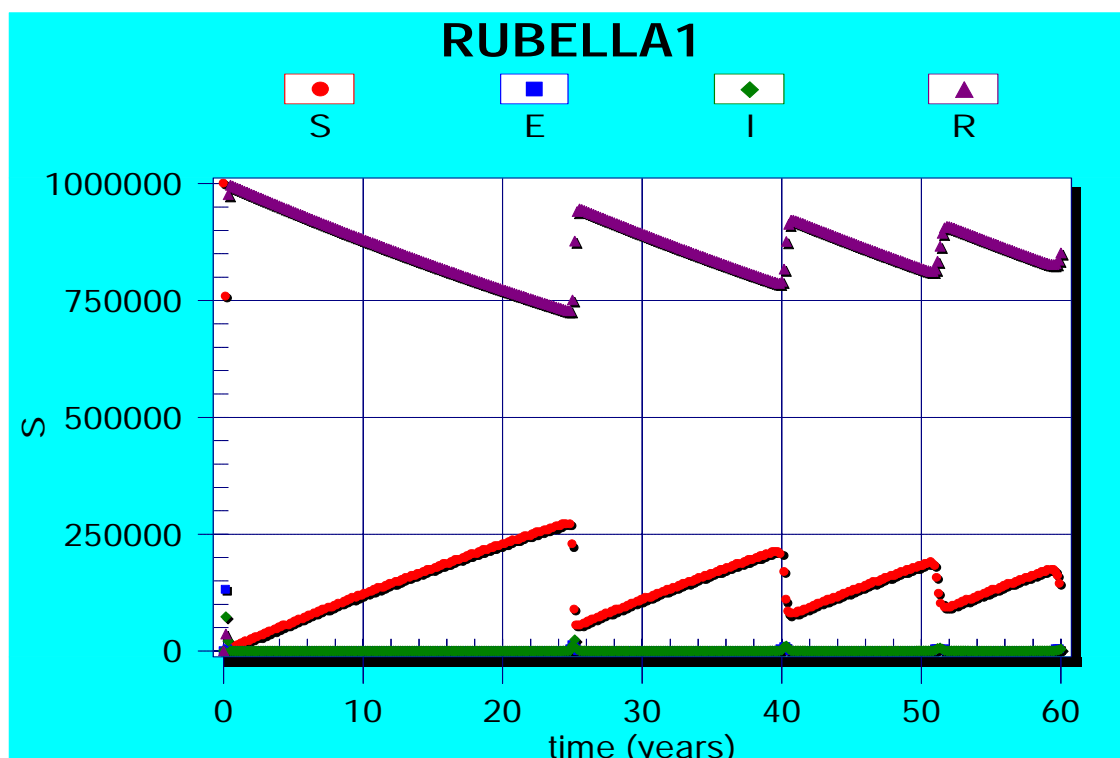
アメリカは1970年より2歳児に風疹ワクチン接種を開始しました。

2歳児ワクチン接種開始

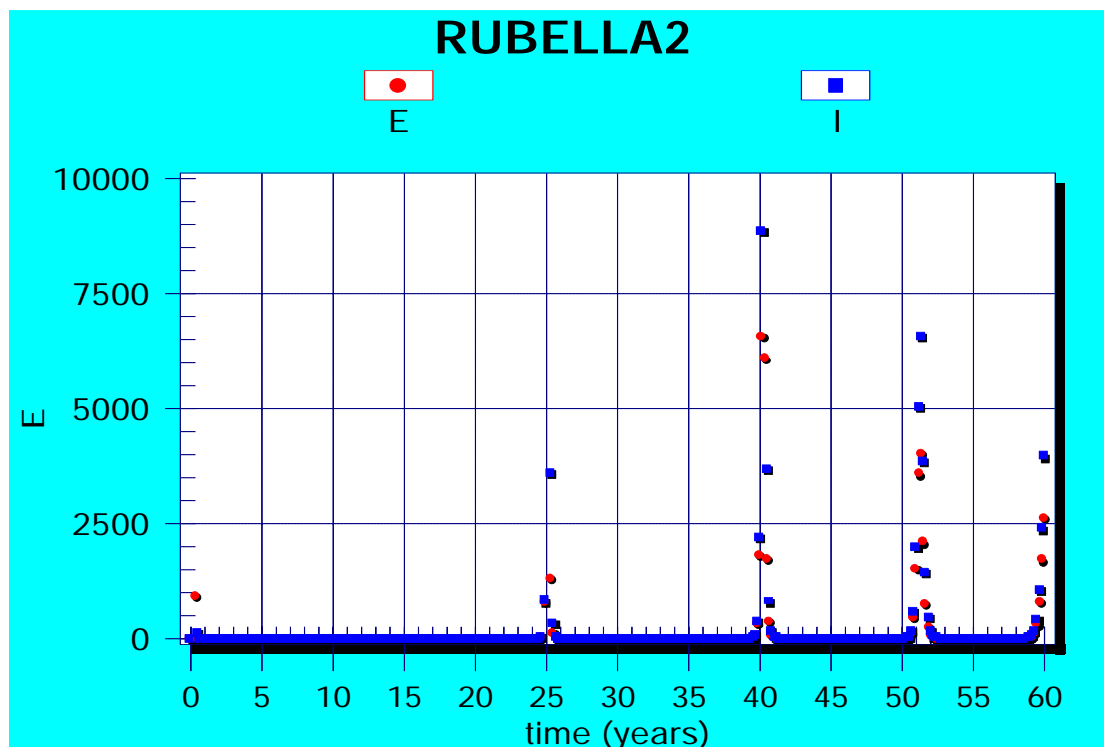


ワクチン開始により風疹罹患総数は明らかに減少していますが、15歳未満の小児の風疹罹患減少が主な理由です。実際2番目のラインである15歳以上の風疹罹患数はあまり変わっていません。むしろワクチン実施により風疹罹患年齢が押し上げられ、このことにより70年代後半風疹罹患率がむしろ上昇しています。そして1970年にワクチンを始めたのですが、CRS(先天性風疹症候群)が減少し始めるまでに10年近いtime lagを持ってしまいました。思春期女児にワクチン接種を同時に開始していればCRS減少をより早期に認めていたことでしょうか。小さい子供にワクチン接種を開始すると、その病気の平均発症年齢が発症することを忘れてはいけません。

下図は先進国でワクチンを行なわなかったときの風疹罹患数の推移を SEIR モデルで予測したものです。

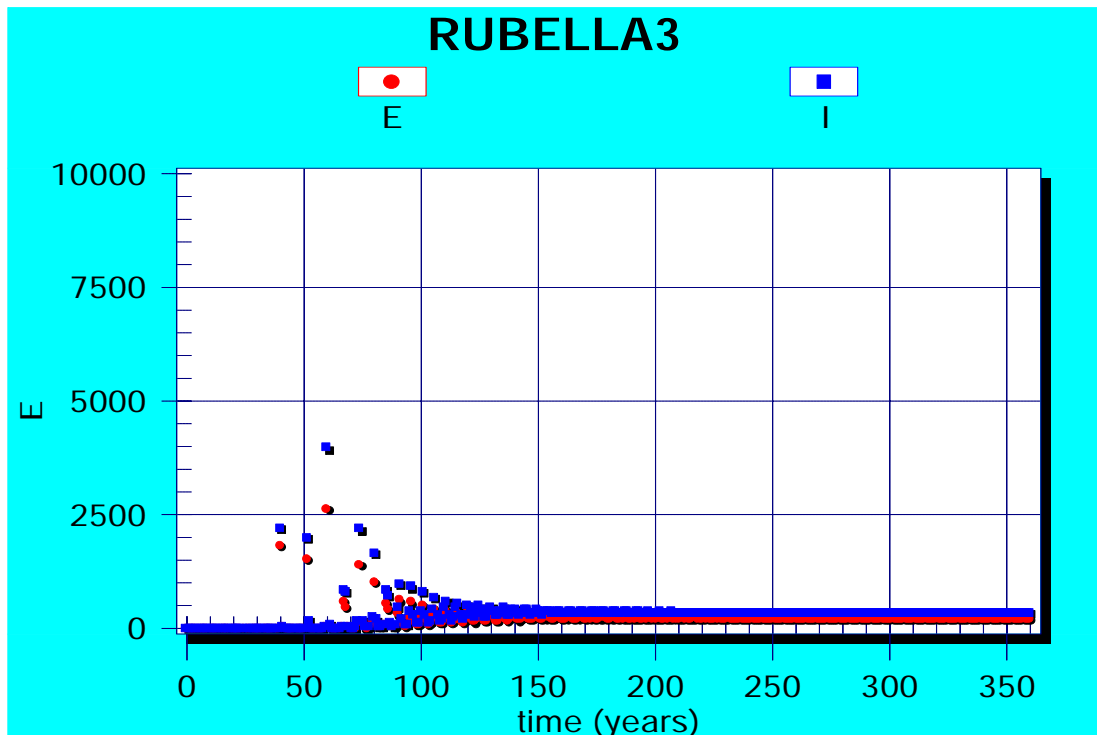


下の図は上の図のレンジを変えただけのものです。



風疹の流行は 25 年から 8 年の周期で見られています。(N=1000000, b=0.00025/Y, m=0.013/Y, g=52/Y, d=33/Y)。

同じ条件でもっと長い時間みてみましょう。



やがては平衡状態になります。平衡状態に達するまでに約 100 年を要しており、風疹感染者は年間 400 人です。この状態での風疹平均発症年齢は 11.7 歳と計算されます。

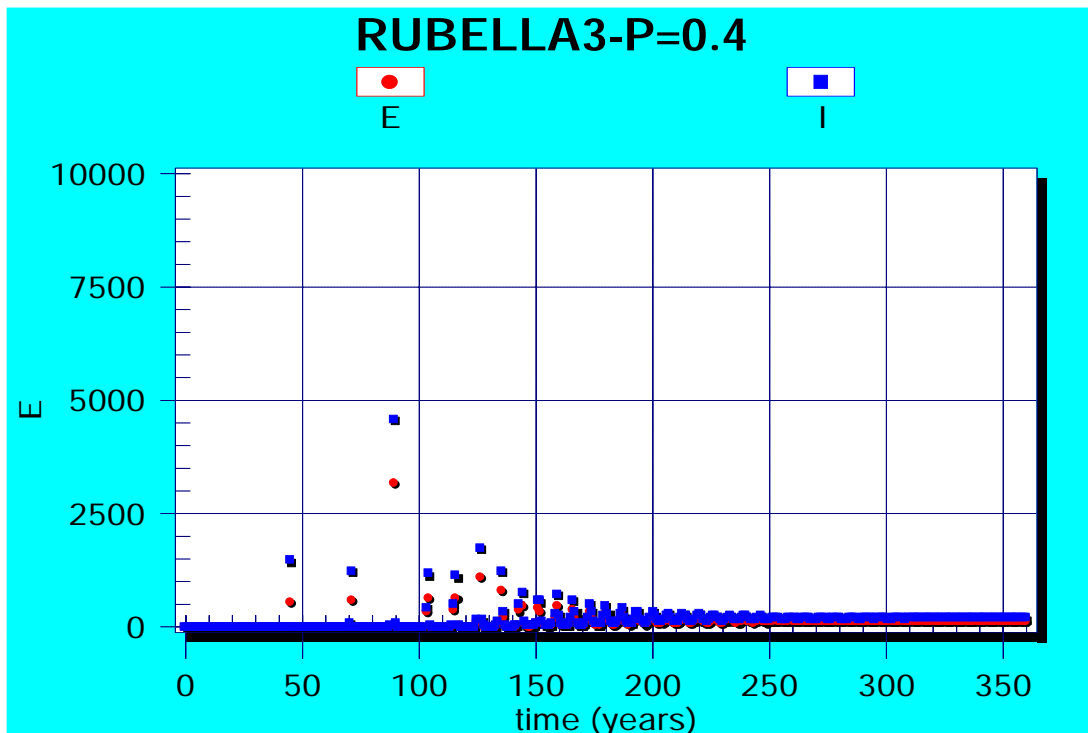
$$R_0 = bN/(m+d) = 0.00025 \times 1000000/(0.013 + 33) = 7.57$$

$$I^* = N[m/(d+m)][1 - 1/R_0] = 1000000[0.013/(33+0.013)][1 - 1/7.57] = 341.76$$

$$I_d = bI^* = 0.00025 \times 341.76 = 0.085$$

$$A = 1/I_d = 11.7$$

さてこの 100 万人の集団に対して 2 歳の子供に風疹ワクチン接種を開始しました。ワクチン接種率が 40% だったとした場合が下図です。上の公式で N を $N(1-p)$ として ($p = 0.4$, ワクチン接種率) 計算しますと、平均発症年齢は 13 歳まで上昇しました。つまりワクチン接種により平均発症年齢が上がっています。この点については先にも触れましたが、2 歳児へのワクチン接種により妊婦がむしろ CRS の危険にさらされたこととなります。麻疹の場合はなるべく小さい子供を麻疹にかからないようにすることが重要でした。一方風疹では通常罹患しても大きな合併症もなく自然に軽快することが多いため、小児ではなくむしろ妊婦を風疹から避けることが重要なのです。我々はワクチンの目的をしっかりと見据えて政策を打ち出さなくてはなりません。下図はワクチン接種率を 40% としたときのモデルです。



仮に平均発症年齢に対して1SD(標準偏差)が3年だとしますと、15歳以上はワクチン接種政策前で47人、接種政策後で77人と、接種する方が高校生以上の風疹罹患患者を倍近く押し上げることになります。