

今週の話題：

< アフリカにおける髄膜炎菌性髄膜炎の拡大されたサーベイランス：過去3年間の経過 >

## \* 背景：

髄膜炎菌性髄膜炎は髄膜炎の細菌感染症の一つで、主な症状は突然の頭痛、高熱、首の硬直、光過敏性である。髄膜炎菌 (*Neisseria Meningitidis*, *Nm*) は感染者の呼吸器の飛沫を通してヒトからヒトへ感染し、無症状保菌者からも感染する。*Nm* は流行地域では常に人口の少なくとも10%の人の鼻咽頭粘膜に保菌されていて、特有の環境や免疫力低下状態でのみ感染し発症する。治療せずに放置すると致死率が50%以上にもなる。治療しても症状が現れてから48時間以内に少なくとも患者の10%が死に至り、生存者の10-20%は重度の神経の後遺症に発展する。

インフルエンザB型や肺炎連鎖球菌もまた細菌性の髄膜炎を引き起こすが、*Nm* は大規模な流行を引き起こす可能性があるため特に懸念される。*Nm* の13の血清群が同定されてきたが、A、C、W135型のみがほとんどの流行の原因となる。*Nm* の菌種における疫学遺伝性は血清群と塩基配列型で異なり、その頻度と分布の調査は、伝染病リスクの監視とあらゆる伝染病の蔓延を防ぐために不可欠である。髄膜炎菌性髄膜炎は世界的には局所的に発生し、小規模な集団発生であるが、「髄膜炎ベルト」と称された地域であるサハラ以南のアフリカでは強い活動性が集中する。この地域は髄膜炎菌の伝染病を繰り返す強度と過度の流行性に特徴づけられる。21ヶ国にわたり、患者が4億人に上る髄膜炎ベルトは、西はセネガルから東はエチオピアまで広がる。この地域では気候や生活状況、人口動態により乾季の間で罹患率が最も高く10万人あたり1000症例におよぶこともある。

過去10年間(1995-2004年)の髄膜炎ベルトにおける集団発生は約70万症例を引き起こし6万人が死亡した。最大の集団発生では1996年の25万症例で、ブルキナ・ファソとナイジェリアだけで各々4万症例と10万症例以上が発生し約25000人が死亡した。

## \* 伝染病制御のためのWHOの戦略：

髄膜炎菌性髄膜炎はワクチンで予防できるが、WHO アフリカ地域で使用できる多糖体ワクチンは受身的なワクチン接種に使われる。そのために、免疫効果が3-5年で、2歳以下の子供では免疫原性を誘導できないこと、集団ワクチン接種に効果がないという使用制限がある。そこで、現在のWHOはアフリカの髄膜炎ベルトにおける伝染病制御のため、多糖体ワクチンでの受身的な集団予防接種を重視している。その目的は集団発生の阻止、抗生物質を利用した効果的な症例管理と致死率の抑制である。現地での経験から感染件数を減らすには、受身的なワクチン接種は、伝染病の流行が始まってから2週間以内に、早期発見や早期の研究室での診断を伴って実行されるべきである。髄膜炎ベルトでの伝染病抑制のため、適切な時期の確実な疫学的監視が主な課題となってきた。

2000年までの*Nm* のA型によるアフリカでの大規模な集団発生はAC型髄膜炎ワクチンにより抑制できたが、この年メッカ巡礼者間の*Nm* W135型の流行がこの地域の疫学的様相を変えた。この事態は2001年の西アフリカ地域での*Nm* W135型分離の増加に伴い、従来のワクチンが利用できない髄膜炎の集団発生に直面する危険性を強調した。2001年9月に開催されたWHOの専門協議では、疫学的監視の増進と地域における髄膜炎の集団発生に関与した血清群の研究施設での同定が重要視され、制御活動の新しい課題も加わった。拡大された監視はアフリカの3ヶ国でまず実行され、2002年のブルキナ・ファソにおいて発生したW135型によるアフリカで最初の大規模な髄膜炎の集団発生が同定された。ブルキナ・ファソにおける伝染病対策は、W135型を含む髄膜炎ワクチンが世界での生産量とコストなどの制限から使えず困難となった。国際的な共同体の努力によりグラクソスミスクラインとともに公営、私営の機関の協力で2003年の流行シーズンまでに多糖体ACW三価ワクチンが開発されたが、このワクチンはアフリカの国々専用に少量しか生産されず、使用目的はW135型の流行確認に限定されている。ワクチンの合理的な使用のため、伝染性髄膜炎の抑制のためのワクチン供給国際コーディネーター(国際赤十字社・赤新月社国際連盟、国境なき医師団、UNISEFおよびWHO)が三価ワクチンの備蓄を管理した。このワクチンの合理的な使用には菌種の同定が最重要である。2002年のブルキナ・ファソでの伝染病対策は、クロラムフェニコールの単独での使用により、抗生物質耐性も十分考慮しつつ効果的な症例管理をしなければならなかった。アフリカで広く使われたセフトリアキソンが髄膜炎ベルトにおいて新しく現れた。薬剤耐性は注意深くみられる必要があるが、こうした監視はサーベイランスの増進の重要な要素を構成する。分子の評価は特定の菌種と連結する疫学の可能性を引き出し、緊急の感染症の菌種の確認と菌種の分布パターンをより理解することに必要不可欠である。集団発生の早期発見、薬剤耐性や髄膜炎菌の菌種の伝達の監視や病原菌の同定は伝染病抑制のための主な課題である。

## \* 拡大された流行性髄膜炎のサーベイランス：

2002年からWHOは髄膜炎ワクチン計画(つまりWHOとProgram for Appropriate Technology in Healthとの提携)は髄膜炎に関するWHO協同センターと同様にアフリカ12ヶ国：ベニン、ブルキナ・ファソ、カメルーン、中央アフリカ共和国、チャド、コートジボアール、エチオピア、ガーナ、マリ、ニジェール、ナイジェリアそしてトーゴにおけるサーベイランス活動を強化してきた。強化された流行性髄膜炎

の監視は標本の適切な収集、輸送、および分析と疫学データの1週間ごとの収集、編集および解析を重視している。これは標準実施手順(SOPs)、つまり医療従事者のためのガイドラインを通じて遂行される。このガイドラインは地域ごとに特定の準備および応答手順を指図するため、事前に定められた警戒および感染の季節的な上昇と新たな髄膜炎流行の識別のために定められた流行閾値による。SOPsは抗生物質抵抗性および流行の地理的傾向を監視し、病原体および血清型を確認する研究機関の能力の強化に特別の重点を置く。さらに三価ワクチンが限られている中で発生抑制のために最適なワクチンを選ぶ細菌学の基準について記述している。WHO 多重疾病監視センター、Ouagadougou(ブルキナ・ファソ)はWHOの本部およびアフリカ支部との協議によりSOPsの実施を管理し、髄膜炎監視活動、すなわちデータ収集の標準化、地方レベルのデータの分析、研究機関の準備、医療従事者の教育などを全て調整する。得られた情報は週報として各国へ配布され、さらに髄膜炎菌の伝播はWHO共同センターの技術サポートで1年中監視される。

\* 2003 - 2005 年における流行シーズンの疫学データ :

過去3度の流行シーズンにおいて髄膜炎ベルトでの流行地域数は2003年の48から2005年の15まで減少し、髄膜炎疑診例数も2003年の22752例から2005年の7171例まで減少した(表1)。少なくとも55%がブルキナ・ファソとニジェールで見られ、2003年と2004年にはこの地域が40%以上を占めた(地図1、2)。図1は過去3年間のこれら2ヶ国の流行傾向を示している。2005年には集団発生の大部分がチャド、およびエチオピアで生じた(地図3)。致死率は2005年マリの4%から2005年ベニンの26%まで国から国へ変動したが時期は同じであった。最も高い致死率がベニン、ブルキナ・ファソおよびコートジボワールで観察された。

\* 長期にわたる研究機関の監視 :

監視の強化と各国の努力の成果で脳脊髄液検体が過去3年で多数集められた。平均22%は疑診症例からのもので、マリとニジェールではそれぞれ平均61%および49%とより高値であった。ブルキナ・ファソとともに、これら3ヶ国で毎年90%近くが集められた。これはおそらく長期にわたる強化された監視とその地域での高い流行活動性によるものである。また検査の質は改良の余地を残す。2003 - 2005年の期間、すべての検体の平均60%は陰性あるいは汚染されていた。この確認の遅れが、過去3年間のいくつかの流行地域での抑制措置の実施をかなり遅らせた。さらに亜型を決定したものは少数であった。髄膜炎菌のためのWHO共同センターへの分離された微生物の委託の増加はきわめて重要である。

\* 病原体分布 :

表2で示すようにA型が優勢な血清型であり、W135型が髄膜炎ベルトの至る所で確認されているが、現在のところ単に2002、2003および2004年のブルキナ・ファソ、そして今年のチャドのスーダン難民キャンプでの流行の原因であった(図1-3)。また肺炎球菌は陽性の脳脊髄液サンプルの平均25%で観察された。これはさらに研究する必要があるが、より低いNmの流行の活動性に関連がある可能性がある。特にクロラムフェニコール耐性には注意して監視する必要がある。

\* 流行の伝播 :

1988年から現在までに分離された血清型A群のシーケンスタイプはST-5, ST-7およびST-2859であった。2000年からW135型、ST-11が増加し、これは2002年のブルキナ・ファソおよび他の地域での散発的な発生の原因であった。予備データはW135群ST-11がチャドで循環し続け、そしてこのシーケンスタイプが新しいW135型ST2881と共にその地域で広がり続けると予測されることを示す。これらの監視は流行の可能性の決定に不可欠である。

\* 結論 :

過去3つの流行シーズンは流行が少なかったが、流行は周期的にみられ今後数年間の大規模発生の危険は残る。ブルキナ・ファソ以外でのW135型の流行の可能性は不確かだが、至るところで継続的に検出されており血清型の監視は非常に重要である。強化された監視は髄膜炎発生の適時の検知および確認においてそれらの原因の調査と同様に過去4つの流行季節でも効果を発揮している。アフリカの国々を特に標的とした髄膜炎菌の新しいA型結合ワクチンは、髄膜炎ワクチン計画によって開発されている。結合ワクチンは幼児でも免疫を生じると知られていて鼻咽頭の保菌を減らし、また長期的な免疫効果をもたらす。予防プログラム中の新しいワクチンの使用は髄膜炎ベルトのなかで流行制御戦略の見直しをせまる可能性がある。その間に現在のワクチンの使用はその作用によって適所で最大限利用されるべきである。強化された監視は引き続き適時の応答および有効な髄膜炎流行制御の柱となるだろう。

表1 : アフリカの強化された監視で最も影響を受けた国における髄膜炎の疑診例、死亡、発生率(CFRs)および警告と流行閾値を超えている地区数、2003 - 2005年、図1 : 週間髄膜炎発生率、ブルキナ・ファソおよびニジェール、2003 - 2005年、地図1 : 強化された監視下のアフリカ諸国で流行閾値を超えている地区の主要な髄膜炎菌の血清群、2003年、地図2 : 強化された監視下のアフリカ諸国で流行閾値を超えている地区の主要な髄膜炎菌の血清群、2004年、表2 : 強化された監視下のアフリカ諸国で収集された脳脊髄液(CSF)のサンプル数と髄膜炎の疑診例から確認された病原体、2003 - 2005年、地図3 : 強化された監視下のアフリカ諸国で流行閾値を超えている地区の髄膜炎菌の主要な血清群、2005年(すべてWER参照) (笠原麻友美、吉田華奈、渡邊信、片岡陳正)