

流行ニュース：<鳥インフルエンザ、インドネシア¹>

2006年1月14日、インドネシア厚生省はH5N1型鳥インフルエンザウイルスによる新たなヒトにおける症例を確認した。当症例はジャカルタ病院産科病棟で働く助産師の29歳の女性であった。2005年12月31日に発症、1月2日に入院、1月11日に死亡した。職場や家族への感染は認められていないが、接触者へのモニタリングが最大潜伏期完了まで続けられる。インドネシアでは計17例が発症、内12例は死亡した。 参照¹：No.2,2006,p.2

<鳥インフルエンザ、トルコ（更新¹）>

*2006年1月16日：

アンカラのトルコ国立インフルエンザセンターで実施された検査によりH5N1型鳥インフルエンザウイルスによる新たなヒトにおける2症例を確認した。症例はAgri郡Dogubayazit地区の5歳の少年であり、現在入院中で状態は安定している。その少年の14歳の姉が1月15日に感染による呼吸疾患で死亡した。トルコでは計20例が発症、内4例は死亡した。20例中18例は4歳から18歳までの子供であった。鳥における高病原性のH5N1型鳥インフルエンザの集団発生が81郡中12郡で確認され、さらに19郡での発生について現在調査中である。 参照¹：No.2,2006,pp.13-15

*ヒトウイルスの配列：

2006年1月、トルコで実施された検査にて新たな2症例のサンプルより鳥インフルエンザウイルスH5亜型が確認された。ヒトにおける症例は81郡中9郡より報告されている。現在Van郡とアンカラで国際チームが鳥インフルエンザの疫学やヒトからヒトへの感染の可能性などを調査しているが、今のところ、ヒトからヒトへの感染が確認されたというエビデンスはない。アジア同様、感染した鳥との接触が感染の主要因である。

*ヒトウイルスの遺伝子配列情報：

2006年1月12日、Mill Hill（ロンドン、イギリス）にあるMRC National Institute for Medical Researchでのインフルエンザに関するWHOリファレンス・リサーチ協力センターはトルコで発生した2症例のウイルスの遺伝的分析、抗原分析を完了した。このウイルスはトルコで鳥から分離されたH5N1ウイルスと非常に似かよっていた。この分析よりトルコでのウイルスはオセルタミビルとアマタジンを含む抗ウイルス薬に感受性がよいことが示された。オセルタミビルはWHOにより推奨される第1選択薬となっている。

現在のWHOパンデミック警戒レベルはphase 3であり、新ウイルス亜型によるヒトへの感染は発生しているが、その大部分が動物より直接感染したものである。

今週の話題：

<ジフテリアワクチン>

*WHO見解文書：

WHOは加盟国向けのガイダンスとして国際的に公衆衛生学的に影響の強い疾患に対するワクチンおよび混合ワクチンに関する最新版見解文書を定期的に発行している。見解文書では代表的な疾患やワクチンに関する背景についての情報やその使用に関する現在のWHOの見解が要約されている。

*要約と結論：

ジフテリアは外毒素産生 *Corynebacterium diphtheriae* により引き起こされる急性疾患であり、バクテリア毒性により上部呼吸器や心筋などに損傷が生じ死に至る。*C. diphtheriae* 感染のほとんどが無症候性あるいは比較的緩やかな臨床症状であるが、最近の流行においても高致死率（10%以上）が報告されている。

ジフテリア、破傷風、百日咳の混合ワクチン(DTP)が1974年以来WHO拡大予防接種計画(EPI)に含まれており、幼児期の予防接種が必要である。ジフテリアの発生は国家的な小児予防接種計画の不十分さを反映しているため、予防接種の達成範囲の改善が必要である。また、ワクチンの効果は平均10年であり、免疫を持続させるためにも10年毎の成人への再予防接種も必要である。ジフテリア流行を早期に確認するための疫学的サーベイランスが適切に実施されるべきであり、各国の研究施設の整備も必要である。さらに、治療のためのジフテリア抗毒素薬の適切な量の確保も必要である。

*背景：

歴史を通してジフテリアは最も恐れられた幼児期疾患の1つである。1880年代のヨーロッパやアメリカ合衆国での大流行では致死率は50%にも達した。ヨーロッパでの致死率は抗毒素治療により15%にま

で低下した。第二次世界大戦中の 1943 年にヨーロッパでジフテリアの流行があり、100 万症例・5 万例の死亡をもたらした。1980 年代にジフテリアトキソイドが流通するまでは発展途上国では 5-6 万人の死亡者を含む年間約 100 万症例が発生していた。近年も流行地域では 10%以上の致死率が報告されている。

ヒトは *C. diphtheriae* の唯一の自然宿主であり、飛沫および身体接触によってのみ感染する。ジフテリアの流行国では就学前・後の児童に影響が見られる。ほとんどの先進国ではジフテリアはまれになっているが、幼児期・成人の両方における高いワクチン接種率を維持することが重要である。

* 病原体と疾患：

C. diphtheriae はグラム陽性桿菌で *gravis*, *mitis*, *belfanti*, *intermedius* の 4 純型が存在する。ジフテリア外毒素は局所的・組織的破壊をもたらす。*C. diphtheriae* の感染は皮膚や粘膜から生じやすく、皮膚ジフテリアや呼吸器ジフテリアの原因となる。1-5 日の潜伏期後、症状が現れ、緩やかな経過と微熱が特徴的である。1890 年代に抗毒素薬が導入されるまで、致死率は 50%を超えていた。先進国では抗毒素薬や気管切開集中治療室などの進歩により致死率は劇的に減少したが、開発途上国では致死率はまだ高い。診断では典型的な偽膜咽頭炎に基づく臨床診断が非常に信頼性がある。合併症や死亡を減少させるためには緊急治療が不可欠である。

* 予防接種反応：

重篤な局所および全身疾患に対する免疫は主に IgG 型抗毒素抗体の存在如何にかかっている。循環抗毒素レベルが 0.01 IU/mL 以下では予防にならないが、抗体濃縮が 0.01 IU/mL ではいくらかの予防になる。0.1 IU/mL 以上であれば十分予防になると考えられている。1.0 IU/mL 以上であれば長期免疫となる。胎盤経由の抗毒素も出生後数カ月は受動的な免疫となる。ジフテリア毒素皮下注後少なくとも 1 cm の紅斑と硬結が通常現れる (Schick テスト)。この皮膚テストは現在では検査機関での分析が必要な血清マーカーに変更されている。

* ジフテリアワクチン：

WHO 推奨によると子供の免疫のために使用されるジフテリアワクチン力価は 1 人あたり 30 IU 程度である。より低い力価のワクチンが 7 歳以上の児童や成人の免疫として使用されているが、抗体反応を得るには十分であり、接種時の副作用を最小限にする。一部の国では、チオマーサルを含まないワクチンが製造されている。

WHO 拡大予防接種計画 (EPI) によるとジフテリア、破傷風、百日咳の混合ワクチンを 3 回投与、生後 6 週から始め、4 週間の間隔をおいて実施する。さらに、可能なら 2 歳と 4-7 歳に追加免疫接種を実施する。予防接種未実施の 1-7 歳の児童に対する推奨スケジュールは 2 カ月間隔で 2 回投与、6-12 カ月後に 1 回投与実施する。高学年児童や成人に対する推奨スケジュールは 1-2 カ月間隔で 2 回投与、6-12 カ月後に 1 回投与を実施する。

* 予防持続期間：

ジフテリアは加齢に伴い感受性が増加する傾向があり、ほとんどの先進国では成人の約半数がジフテリアに罹患する危険性がある。先進国では幼児期におけるジフテリアワクチン高接種の成人 (70%以上) でのジフテリア流行は比較的まれである。しかし、不十分な初期予防接種、ワクチンの免疫原性減少、毒性予防期間の内限界により比較的高い幼児期予防接種達成範囲においても流行が見られる。

* 有害事象：

ジフテリアトキソイドは最も安全なワクチンの 1 つである。重篤な反応はまれであるが注射部位の局所的な反応は一般的である。現在までアナフィラキシー反応は報告されていない。有害事象の頻度はワクチン歴、ジフテリア抗毒素のワクチン前レベル、トキソイド接種量により様々である。また、局所反応は破傷風や百日咳などの混合接種の増加により頻度が高くなる。重篤な局所反応はジフテリア・破傷風・百日咳 3 種混合ワクチン接種では 1-2%に見られる。

* ワクチンに関する WHO 一般見解：

大規模な公衆衛生学的介入のために用いるワクチンは WHO 品質要求を満たさなくてはならない。つまり、安全かつすべての対象に有効であること、幼児や児童に適応する際には国際児童予防接種計画のスケジュール・タイミングを考慮すること、他のワクチンの免疫反応の障害とならないこと、共通の技術的リミテーションを規定すること、保冷・保存・適正価格を考慮すること。

* ジフテリアワクチンに関する WHO 見解：

ジフテリアトキソイドは上述のすべての WHO 一般要求に適応している。ジフテリアトキソイドは最も古いワクチンの 1 つであるが、世界的に製造されており、製造過程も比較的容易で低価格である。局所的反応は見られるもののリスクより恩恵が上回っている。しかし、現在推奨されている投与回数の増加に伴い、副作用は増えてきている。トキソイドに存在する異質タンパク除去によりこの問題は改善され

るが、最適な将来的なジフテリアワクチンは、予防持続期間の延長とより少ない接種回数を提供する必要がある。

流行ニュースの続報:(インフルエンザ)

カナダ：第50週から51週まで Alberta にて広範囲に及ぶ流行が報告されたが、52週には鎮静化した。

香港：A(H1)型とB型が2006年第1週に緩やかに増加した。

日本：A(H3N2)型が第1週に局地的に報告された。

マダガスカル：第50週から51週までA(H1)型が局地的に報告された。

モンゴル：第50週にA(H3N2)型が局地的に報告された。

チュニジア：第50週より局地的に報告されている。大部分のウイルス型はA(H1)型である。

アメリカ合衆国：第50週より増加傾向にある。第1週には7州での広域流行、11の局地的流行が報告された。第40週よりウイルスの96%がA型、4%がB型であった。亜型の内99%がA(H3)型、1%がA(H1)型であった。

第50週から第1週まで、感染力の弱いインフルエンザ流行がオーストリア(A型)、ベラルーシ(A型、B型)、ブラジル(B型)、フランス(H1型、A型、B型)、ギリシャ(B型)、アイスランド(A型)、イラン(H1型、B型)、イタリア(H3型)、ラトビア(H3型、B型)、メキシコ(H3型、A型、B型)、モロッコ(B型)、ノルウェー(H1型、H3型、A型、B型)、ロシア連邦(H1型、H3型、B型)、スロベニア(B型)、スウェーデン(A型、B型)、ウクライナ(B型)、イギリス(H1型、H3型、B型)で見られた。アルゼンチン、チリ、クロアチア、デンマーク、ドイツ、ペルー、フィリピン、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スペイン、スイスでのインフルエンザ流行は報告されていない。

(井上順一郎、田中恵子、石川雄一)