今週の話題:

<ブルーリ潰瘍:進展報告、2004-2008 年>

*序論

ブルーリ潰瘍は M. u/cerans(Mycobacter ium u/cerans)の産生するマイコラクトンという毒素により、四肢に広範囲な皮膚もしくは軟組織の潰瘍が引き起こされる疾患で、熱帯・亜熱帯を中心に分布する。致命率は低いが、深刻な症状により機能的障害を起こすことで社会的、経済的かつ発展上の慢性的な問題となっている。本症は 13 種類の「置き去りにされた熱帯病」の1つであり WHO は 1997 年から取り組んできており、2000 年には Yamoussoukro 宣言という歴史的転機を迎えるに至るなど重要な役割を担ってきた。また、本症の診断、治療および予防の新しい手法を開発すべく世界保健総会では 2004 年に更なる調査研究のために WHA57.1 決議が採択された。現在ブルーリ潰瘍に対して、流行国や NGO、調査機関などの代表が WHO のイニシアチブにより毎年会議を開き、互いの協力関係を強めている。

最近の研究では、水生昆虫より M. u/cerans が分離されたことを受けて、これが汚染された環境への 暴露により伝播する病原体であるという仮説が有力になっている。また、M. u/cerans は結核菌やらい菌 と同じグループに属するが、M. u/cerans の全ゲノム配列を分析することにより、結核菌やらい菌と遺伝 学的に近縁であるが、毒素産生を担う部分が他との相違点であることが明らかにされている。本報告は、 過去4年間の重要な進展をまとめたものである。

* 疫学:

ブルーリ潰瘍は 30 ヶ国以上で報告されており、その殆どが熱帯・亜熱帯であるがオーストラリアの温帯地域でも発生している。現在 30 ヶ国中 14 ヶ国から WHO にデータが報告されている。熱帯性気候であるにも関わらず東南アジア地域の現状は未だよく知られていない。アメリカ地域では、メキシコ、ペルー、スリナム、また近年ブラジルで報告されているが、フランス領ガイアナが依然として重要な感染地域である。アフリカではそれまで発生がなかったが、2006 年に数例ナイジェリアで報告があった。リベリアとシエラレオネでは 1984 年以来症例報告がない。現在、ベニン、コートジボワール、ガーナが最大の流行国である。西太平洋地域ではオーストラリアとパプアニューギニアが主要な流行国であった。概して、多くの国で過小報告が大きな課題であり、監視の拡大が必要とされる。

本症の罹患者の少なくとも 50%が 15 歳未満の子どもで、感染率に男女差はない。病変は約 60%が下肢に現れ、ベニンにおいては初期に骨感染を起こす割合は約 10%である。殆どの患者は潰瘍の段階で診断を受けるが、近年は保健教育の増加により、多くの患者が病変の小さい早期段階で受診している。

本症は水界の周りで群発することが多い。また発生地は局所的に分布するため、流行地と非流行地はわずか数キロメートルで隔てられている。ベニンでは図1のように流行村が分布している。したがって流行地域で生活することと、池などのそばで住むことが重要なリスク要因となる。

オーストラリアでは、ブルーリもしくは Victoria 地方東部の Bairnsdale 地域に関連する Bairnsdale 潰瘍の症例が、1930 年代から認識され、まれに発生していた。最近のほとんどのヒトにおける新症例は Victoria 中部沿岸の 250 km西側であり、Phillip Island (1992-95)、St Leonard's (1998-2002) および Point Lonsdale (2002 - 現在) において 3 つの集団発生が起こった。

オーストラリア南東部における近年の研究で、蚊 1000 匹 あたり 4.3 匹から M. u/cerans DNA が検出された。また、症例対照研究でオッズ比が、蚊に頻繁に刺されることにより上昇し、防虫剤の使用で低下した。さらに、蚊の感染源の推定地に着目した別の研究では、Point Lonsdale の約 50%のポッサムが M. u/cerans を保有することが示された。研究者たちは今、M. u/cerans 感染は蚊を介してポッサムからヒトに伝播する人畜共通感染症であるという仮説を検証している。

*コントロール:

伝播様式やワクチンの完全な解明が欠如しているので、ブルーリ潰瘍を制圧する主たる目的は、罹患率と本症による身体障害を減らすことである。制圧戦略(表 1)は早期発見および抗生物質と必要に応じて外科的手術や理学療法を組み合わせた早期治療に重点が置かれている。

潰瘍の有無という標準的な分類に加えて、(1)病変が小さければ抗生物質で治すことができ、(2)受診時の病変の大きさが健康教育の影響を反映するため、病変の大きさによる分類が導入されている。

- ・ カテゴリー1:単一の病変でサイズが直径 5cm 未満。ほとんどが抗生物質で完治する
- ・ カテゴリー2:単一の病変でサイズが直径 5cm 以上 15cm 未満。抗生物質治療で完治する例もある。
- ・ カテゴリー3:単一の病変でサイズが直径 15cm 以上。複数の病変。重要な部位(目、胸、生殖器など)の病変。抗生物質に加え外科的治療が行われるが、複数の病変や重要な部位の病変には抗生物質しか使えないことがある。

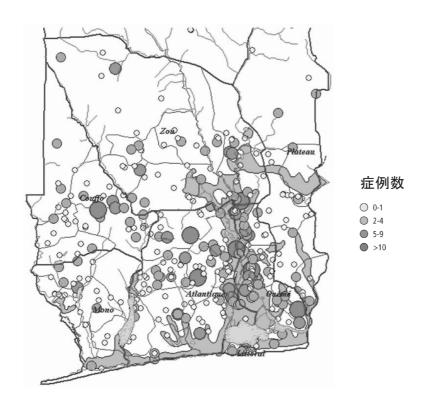
2004 年に抗生物質治療が導入されたことは革命的であった。それまで外科手術が全ての患者に推奨されていたが、設備やコストの問題で多くの患者が治療を受けられずにいた。しかし現在 30-50%の患者が抗生物質のみの治療を受けており、治療は受け易くなった。現在の外科手術は、主に大きな潰瘍の治療を早めるための移植目的で行われている。過去 4 年間で、本症の治療において障害予防が重要視され

るようになってきた。

本症の制圧戦略は十分な医療を受けられない隔絶した村などに対して保健サービスを提供するなど保健サービスの強化に力を入れている。図2のように、NGOは設備面や知識および技能を活かした活動など、多岐にわたり本症に対する活動に貢献している。しかしNGOによる研究の支援は限られている。

図 2: 非政府組織からの支援を受ける戦略上重要な領域 (n=33) (WER 参照)

図1:ベニン南部のブルーリ潰瘍の分布、疾患の局所的性質と大きな川沿いの症例の群発、2006年



* 研究:

研究は Global Buruli Ulcer Initiative の活発な部門の一つであり、図 3 に示すように様々な研究機関が参加している。毒素(マイコラクトン)の精製および特性評価、水生昆虫と本症伝播の関係、抗生物質治療や M. ulcerans のゲノム解析などが本症研究における大きな成果である。

図3:研究の優先される分野に関わる研究施設(n=40)(WER参照)

* 伝播:

 $\it M. u/cerans$ 感染の伝播についての研究で特筆すべきは、 $\it M. u/cerans$ が初めて培養されたことである。さらに、大規模な土地利用特性の現状解析、水生植物や無脊椎動物の分布、 $\it M. u/cerans$ の水系食物網での維持状態、環境中の自然宿主の同定(アメーバなど)に基づいて、 $\it M. u/cerans$ およびヒト症例の両方を環境から予測できるようになった。

大規模な調査により、ヒトを刺す水生昆虫が M. u/cerans の主なベクターとして働いていない可能性 や、さらに調査研究が必要ではあるが、M. u/cerans の存在は本症感染者の分布よりも広いことが明らか にされた。オーストラリア南東部では、ポッサムと蚊による伝播経路の可能性や、河川流域に着目した 研究により、流行地では水生動植物の生息地に限って M. u/cerans が検出されるといった内容の研究が 行われている。

ジュネーブの WHO 本部で 2008 年 3 月 31 日から 4 月 2 日に開催された会議では、本症の伝播様式に関する今後の研究には次の 7 つの要素が必要であることが勧告された。

- 疑われる無脊椎動物ベクターがどの動物を吸血しているかの分析
- ・ ベクターの伝播能力の研究
- ・ 人獣共通感染症の可能性を示唆するさらなる病原体保有生物などの研究
- ・ 環境の観点からのコッホの原則の適用
- ・ 環境中で得られたサンプルから迅速かつ特異的に病原体を検出する方法の開発
- ・ 量的な生態学をヒトの行動や活動に統合
- ・ 環境から得られたサンプルをポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) で同定するための国際的な品質管理また は保証プログラムの実践

*診断:

外科手術が治療の中心であった以前はほとんど行われていなかった研究室での検査は、2004年の抗生物質による治療の導入を境に必要性が高まった。確定診断は通常、流行地で経験を積んだヘルスワーカーによる臨床所見に基づくが、治療中に採取された標本や組織を用いる確定診断法として、直接鏡検法、M. u/cerans の培養法、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法、組織病理学的方法の 4 つがある。

組織標本は従来より潰瘍部位から綿球、もしくは術中に生検材料として採取されているが、非潰瘍部位については、最近新しい手法としてパンチ生検と穿刺吸引法が利用されている。ヘルスワーカーが最も必要としているのは迅速且つ簡便な検査法の開発であり、現在特異抗体検出および特異タンパク検出という2つの主要なアプローチで研究されている。

* 抗生物質治療:

抗生物質治療は本症に対する取り組みが始まって以来、10年間の主たる進歩の一つである。この研究は 1990年代にマウス実験から始まり、リファンピシンとアミカシンもしくはストレプトマイシンの組み合わせが最も効果的という結果を基に、2002年にはガーナで初期段階の患者に対し試験的に用いられた。2004年に WHO が使用を推奨すると、数ヶ国で抗生物質単体使用により 30-50%の治癒率や、外科処置の併用を必要とする症例もあったが、抗生物質により病変サイズを縮小させることで手術範囲を最小化できるなど、抗生物質使用を推奨する結果が得られた。最終目標は経口投与薬の開発であり、実現を目指して現在研究が進められている。

*結論と勧告:

2004 年から 2008 年の進展に基づき次の 5 つの結論と勧告が得られる。

- 1. 着実な進展は制圧行動の実施により可能となる。流行国では、制圧戦略実施のために政府やパートナーによりサポートされるべきであり、国際的な監視チームによる進展のチェックとサポートがなされるべきである。
- 2. 抗生物質の導入は重大な進歩をもたらしたが、フィールドにおける綿密な監視が必要であり、科学的な確定診断に裏づけされなければならない。
- 3. 調査は進められてきたが、BU01 および 02 形式を用いて症例報告を確たるものとするには、さらなる取り組みが必要である。
- 4. 研究において素晴らしい進歩があった。今後の研究は、伝播形式の解明、迅速診断の開発、そして抗生物質療法の単純化など、鍵となる優先事項に焦点を当てて進められていくべきである。
- 5. 現在ブルーリ潰瘍はよく知られるようになった。他の置き去りにされた熱帯病や貧困による疾病のなかで、はるかに関心が高まることで、さらなる援助や資源動員が活発になるかもしれない。

表1:ブルーリ潰瘍コントロールのための WHO の戦略の主な要素 (WER 参照)

流行ニュースの続報: <インフルエンザ>

本報告は第 14-15 週のインフルエンザの流行を要約したものであり、ヒトにおける鳥インフルエンザ についての情報は含まない。ヒトにおける鳥インフルエンザの情報は含まない。ヒトにおける鳥インフルエンザの情報は http://www.who.int/csr/disease/avian_inß uenza/fr/index.html で入手可能である。

第 14-15 週のインフルエンザの流行は世界的に低下している。カナダを除く北半球では活動低下が報告されているが、ヨーロッパではB型が主流であり、A型(H1N1型が優位)も検出された。

- ・カナダ:局所的もしくは広範囲な活動が報告されていたほとんどの州で、第 14 週のインフルエンザの流行レベルは低下した。広範囲に及ぶインフルエンザの流行は 2 つの州で、局所的な流行は 25 地域で(今のところ今季最高である)報告された。6 つの地域では活動がなく、20 の地域では散発的な活動が報告された。ウイルス型は A (ほとんどが H 1) と B がほぼ同じ割合で検出された。
- ・クロアチア:局地的な活動から散発的な活動へ弱まった。B型が検出された。
- ・ルクセンブルグ:局地的な活動から散発的な活動へ低下し、B型が優位である。
- ・オランダ:活動は広範囲なままである。A型よりもB型が優位である。
- ・ノルウェー:局地的な感染爆発が報告されており、ほとんどのウイルスはB型である。
- ・ロシア連邦 : 局地的な活動から散発的な活動へ弱まった。A 型 (H1 および H3) と B 型が流行している。
- ・スロバキア:局地的な感染爆発が報告されており、ウイルス型はBである。
- ・アメリカ合衆国:第14週に局地的な感染爆発が報告された。活動は6つの州で広範囲、11の州で地域的、23の州で局所的、10の州とコロンビア地区で散在性であったと報告された。ウイルス型はA(H3)とBが共に流行していた。
- ・その他:第14から15週の間で散在的な活動が報告されたのは、ベルギー(A, B)、カメルーン(H1)、中国(B, H3, H1)、チェコ共和国(B)、デンマーク(B)、エストニア(B)、フランス(B)、ドイツ(B)、ギリシャ(B)、ハンガリー(A)、香港(B, H1, H3)、アイルランド(B)、イラン(B)、イタリア(B)、日本(H3)、ラトビア(B, H3, H1)、メキシコ(B)、ポーランド(A, B)、ポルトガル(B, H1)、ルーマニ

(B)、セルビア(B)、スペイン(B)、スリランカ(A, B)、スウェーデン(B)、スイス(B)、ウクライナ(B, H1) およびイギリス(B) であった。

オーストラリア、ブルガリア、リトアニア、モンゴル、ニューカレドニア、スロベニア、南アフリカではインフルエンザの活動は報告されていない。

<マラリア、バハマ>

渡航者への注意

2008 年 1 月から 3 月の間に、バハマの Great Exuma を訪れた旅行者に *P. falciparum* の症例が 2 例報告されている。

バハマではマラリアのベクターであるハマダラカの分布は非常に低く、マラリアはこの島で流行していなかった。しかし、過去2年にGreat Exumaで数例報告されている。

保健省は、WHOのアメリカ地方局のサポートを受け、診断と治療を目的として現在徹底的な活動調査を行っている。

WHOは2008年1月以降にGreat Exuma を訪れた旅行者にマラリアの検査を受けることを勧告している。 その地域を発って3ヶ月以内に発熱を起こしているはずである。

さらに Great Exuma に一晩滞在する旅行者は、蚊に刺されぬよう自衛すべきである。

(小西麻由、小西英二、法橋尚宏)