

今週の話題：

<アフリカにおけるデング熱：デング3型ウイルス（DENV-3）の出現、コードジボアール、2008年>

## \* アフリカにおけるデング熱：

デング熱は過去30年の間に熱帯、亜熱帯地域の100以上の国、約25億人の人々に感染し、その70%以上はアジア、太平洋、アメリカ、中東、アフリカで起こっている。デング熱は血清学的に4種類のフラビウイルス属のデングウイルス（DENV）1、2、3、4型に分別され、黄熱ウイルスや西ナイルウイルスもこのウイルス属に含まれる。異なる血清型のデングウイルスに感染するとショック症状や死につながるリスクが高い。デング熱発症の増加と地理的な拡大は、飛行機旅行や貿易、人口増加、世界的な都市化現象、媒介蚊の繁殖地となる使い捨ての非分解性容器の増加などによる、4種のウイルスと媒介蚊の速い移動が後押ししている。

地図1は1948年-2008年にアフリカで起こったデング熱の報告例を示し、また1980年代のアフリカでのデング熱の流行の増加を示すものである。しかしアフリカでのデング熱の流行は死亡率の低いDENV-1と2による古典的デング熱であり、死亡率の高いマラリアやHIV/AIDSに比べその調査監視は優先されなかった。アフリカ最初のDENV-3の集団発生は1984-1985年にベンパとモザンビークで記録されている。DENV-3の感染は1993年にソマリアで集団発生したが、これはDENV-2と3が混在したものであった。2000年代では重症度の高いDENV-3は、アメリカ、アジア、中東の多くの国で集団感染を引き起こした。

デング熱やチクングニア熱、クリミア・コンゴ出血熱、リフトリバー熱、黄熱、西ナイル熱などのアルボウイルスは、西アフリカで起こっている。しかし、有効なワクチンや集団感染を防ぐワクチン接種計画が整っている黄熱を例外として、これらの疾患に対する監視計画や診断基準はすべて入手できない。

地図1：アフリカにおけるデング熱流行の報告と症例、1948-2008年（WER参照）

## \* DENV-3の警告、コードジボアール、2008年：

2008年4月、西アフリカの都市部アビシヤンで確認された黄熱の3例が報告されたとき、世界的な警告が出された。この警告を受けて、WHO、国際的感染症対策ネットワーク、厚生省は黄熱予防接種活動を実施し、血清陽性率調査を行い、宿主のサルと媒介蚊を対象とした黄熱の環境調査を終了した。

次の警告は2008年5-6月に、アビシヤンからの帰国者2名にみられたDENV-3の急性感染の診断後に出された。このウイルス分離株は、2004年サウジアラビアで流行したDENV-3の遺伝子と同類のものであった。また、パリのCentre National de Reference des Arbovirusは、2008年5月1-8月31日にアビシヤンからの帰国者でデング熱疑診例から採取した14のうち7つの標本に、anti-dengue 免疫グロブリンM (IgM) 陽性を確認した。さらにDENV-3 陽性患者が逆転写PCR (RT-PCR) 検査により確認されている。2008年にパリのthe Institut de Veille Sanitaireの報告により、コードジボアールからの帰国者にデング熱が急増していることが確認され、2006年1月1日-2008年8月31日の間に12例（2008年：8例、2007年：3例、2006年：1例）が報告された。

2008年、コードジボアールではアビシヤンとその周辺地域で黄熱ウイルスとDENV-3の同時流行がみられた。2008年9月2日-16日にWHOと厚生省は感染範囲とアビシヤンにおけるデング熱感染リスクを調査した。

しかし、厚生省の保健医療センターの監視システムは、多数の古典的デング熱疑診例を確認したが、重症例や死亡例は発見できなかった。検体は採取されず、DENV-3が第19週の通常の監視から採取された2つの標本に対するRT-PCRによって確認されたのみであった。

## \* 検査室診断における技術移転：

デング熱と黄熱の同時感染や特異的な検査室診断のため、ダカールとパリのパスツール研究所は、コードジボアールの研究所に技術を移すための特別委員会を設置した。そこではデング熱と黄熱に対してのIgGやIgM抗体を検出するための道具を揃え、中和試験（plaque reduction neutralization test）やデングウイルス型別の酵素標識免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assays、ELISAs）のような方法を取り入れた。黄熱ウイルスやデングウイルスを検出する、そしてデング熱の血清型を直接決定できる方法（リアルタイム RT-PCR など）が、人と昆虫に対して行われた。研究所のプロトコールと評価方法は、2008年の流行で得られた標本を用いて確立された。ELISAとRT-PCR技術はパリのパスツール研究所から、組換え抗原やモノクローナル抗体、細胞株や他の診断および参考試薬はパリとダカールのパスツール研究所から提供された。3施設における情報交換により、2009年のコードジボアールにおけるデングウイルスの迅速な診断と診断能力を維持できそうである。しかし、アフリカでのデング熱の方が一の大流行に備え、適切な準備をすることも必要である。

<疾患撲滅国際特別委員会、2008年10月29日>

2008年10月29日、第13回疾患撲滅国際特別委員会がアトランタ（アメリカジョージア州）のカーターセンターで開催された。この会議の議題は、リンパ系フィラリア症とメジナ虫症（ギニア虫症）を掃滅す

るための世界的キャンペーンの実施、カリブ海のイスパノラ島（ドミニカ共和国とハイチを含む）からマラリアとリンパ系フィラリア症を掃滅するための最新の試みとブルーリ潰瘍制圧プログラムの最初の報告である。

**\* リンパ系フィラリア症の掃滅：**

2002年10月、疾病撲滅国際特別委員会は疾患根絶のための発議を考えた。リンパ系フィラリア症の95%はバンクロフト糸状虫の感染によって引き起こされ、ヒトに感染する他の寄生虫は、東南アジアのマレー糸状虫(*Brugia malayi*)とインドネシアのチモール糸状虫(*B. timori*)である。ヒトへの感染は、感染蚊（ハマダラカ(*Anopheles*)、イエカ(*Culex*)、ネッタイシマカ(*Aedes*)、マンソニア属の蚊(*Mansonia species*) )の刺咬を受けることにより伝播する。現在、感染リスクのある13億人中、83の感染国の4000万人を含め、1億2000万人もの方がリンパ系フィラリア症に感染し、治療を必要としている。1992年11月この疾患が根絶可能であるという特別委員会の結論が出され、1997年の世界保健総会決議(WHA50.29)の採択を促進し、世界的なキャンペーンが開始された。その目標は「公衆衛生問題」として疾患を掃滅することであり、2016年がその非公式な期限である。リンパ系フィラリア症の伝播阻止対策として2剤併用療法(イベルメクチンまたはジエチルカルバマジン[DEC]とアルベンザゾール)が、4-6年の間、年1回投与された。

リンパ系フィラリア症掃滅への世界計画の3つの主な課題は、全ての流行地域での治療レベルの向上、根拠のある感染予防対策、集団薬剤投与(MDA)中止の時期およびMDA中止後の感染再発監視のためのガイドラインの作成である。

2001-2007年に、約20億人分備蓄した治療薬を5億7000万人に提供した。2007年に提供された5億4600万はリスクのある13億人の41.9%にあたる。地域間の治療割合にはばらつきがあり、アメリカ地域の8.9%(リスク人口1100万人中98万人治療)、サハラ以南のアフリカ地域の12.3%(3億8200万人中4700万人治療)、西太平洋地域の42.3%(3760万人中1550万人治療)、東南アジア地域の56.1%(8億5900万人中4億8200万人治療)、東地中海地域の2.4%(1290万人中30万8000人治療)となっている。アフリカのいくつかの地域では、ロア糸状虫感染症が同時に流行しているためMDAのスケールアップができない(ロア糸状虫はリンパ系フィラリア症に対するMDAに禁忌である)。

2007年に中国で、2008年には韓国で伝播阻止が確認された。太平洋諸島やトーゴ、ザンジバルも数年間MDAによる伝播阻止のエビデンスはある。しかし、ブルキナファソ、ガーナでは5年間のMDAを実施したにもかかわらず、高い感染率を示した。

WHOや合衆国疾病管理予防センター(CDC)などはMDA中止と治療後の監視のガイドラインを提案した。現在、ミクロフィラリア血症のヒトへの感染率を1%未満に減少させることにより伝播阻止が可能であるといわれている。治療中止の暫定的なガイドラインも示されている。これらのガイドラインは、地域の状況によっても異なるが、理想を言えば、比較しうるデータを得るために、標準化された方法を用いることが望まれる。

**\* 結論と勧告：**

1. 疾病撲滅国際特別委員会はリンパ系フィラリア症排除への世界的計画による成果を讃え、MDAが疾患の伝播阻止を可能にし、地球規模の根絶を達成できるという以前の結論を実証できたと確信する。
2. MDA中止と治療後監視のためのWHOガイドラインが緊急に必要とされ、勧告への選択枝の評価を最優先しなければならない。より良いデータが利用できるようガイドラインを改正すべきである。重要な技術的課題には、伝播と感染の監視・評価のためのより良い器具の必要性も含まれる。
3. サハラ以南のアフリカにおけるMDAの規模拡大が必要である。2007年以来リスク人口(7億5700万人)の約半数(3億3500万人)が無治療のまま居住している。ロア糸状虫流行地域での伝播を阻止する有効的な戦略の開発は、排除への鍵である。
4. 3億7700万人の無治療のリスク人口がWHO東南アジア地域に居住し、都市部における伝播阻止の有効な戦略が特に重要である。
5. リンパ系フィラリア症排除への世界計画は、究極の治療目標(全対象人口が治療の対象)への進展を、MDAを受けたリスク人口の割合の追跡から監視するべきである。

**\* メジナ虫症根絶：**

メジナ虫症は線虫*Dracunculus medinensis*(メジナ虫)から起こり、ヒト以外の病原保有宿主はない。委員会は1993年に6つの根絶可能疾患にメジナ虫症を加え、2003年に根絶キャンペーンの検討を行った。2004年に世界保健総会とメジナ虫症流行国の厚生大臣は、2009年末までに疾患伝播を阻止することを決議した。主たる介入戦略は、健康教育、布製濾過器を用いた飲料水からの寄生虫の濾過、用水路の幼虫駆除剤(ABATE)処理、患者の隔離、永久で安全な飲料水の水源などである。

1986年には、約1億2千万人がメジナ虫症の感染リスクがあり、20カ国の350万人が感染し、治療が必要と考えられた。2007年末にはアフリカ5カ国の2016の流行村から9585例のみが報告された。アジアの流行国3カ国は疾患から解放され、WHOは根絶キャンペーン開始当初の流行国20カ国中6カ国を

含む 180 カ国をメジナ虫症のない国と証明した。この報告時、2008 年 1-9 月に世界 6 カ国で 3976 例（エチオピア（40）、ガーナ（464）、マリ（330）、ニジェール（1）、ナイジェリア（37）とスーダン（3102）が報告された。2008 年 1-9 月の累積症例報告数は 2007 年同時期より 54%減少し、2007 年 1-9 月は 2006 年の同時期より 58%減少した。ガーナは今年の報告症例数を 85%、ニジェールは 90%、ナイジェリアは 14%、スーダンは 40%まで減少した。ナイジェリアの今年の全報告症例は封じ込められたが、スーダンでは 49%しか封じ込められなかった。

根絶プログラムの主な課題は主にマリに残存し、2007 年と 2008 年に 300 例を超えた。マリの集団発生制圧は、アルジェリア国境付近が治安不安定のため困難である。南スーダンでは治安不安定、物流の困難さ、脆弱なインフラが重要課題である。北部州は 2001 年に最後の国内症例を報告した。エチオピアは 2006-2008 年に連続 20 ヶ月間国内症例報告がなかったが、国内伝播を阻止していないことが判明した。2008 年にエチオピアで報告された 40 例の起源は、議論中である。WHO は流行国でメジナ虫症の無い地域の監視開発援助を開始したが、不十分な資金のために制限されている。

**\* 結論と勧告：**

疾患撲滅国際特別委員会は、根絶プログラムが成し遂げたかなりの進展を賞賛している。根絶プログラムの 3 つの優先事項は、南スーダンで封じ込め率を上げ、流行国のメジナ虫症の無い地域における継続可能な監視システムの確立を援助し、最終段階の政治的、経済的支持を強化するためにカーターセンター、WHO、UNICEF などによってプログラムの支援と宣伝活動を高める事である。

**\* イスパニョーラ島におけるマラリアとリンパ系フィラリア症の掃滅：**

イスパニョーラ島（ドミニカ共和国とハイチからなる）はカリブ諸島で唯一マラリアの流行地であり、西半球全体のリンパ系フィラリア症の 90%以上を占める地域である。この島の 2 疾患の状況はリンパ系フィラリア症掃滅の世界キャンペーンと、それに伴うマラリア根絶の論議に関連する。委員会は 2006 年 5 月と 2007 年 10 月にこれらの課題を再検討し、2 国とそのパートナーらに両疾病を出来るだけ早期に島から掃滅するよう要請した。

ジエチルカルバマジン（DEC）とアルベンダゾール使用の MDA は、イスパニョーラにおいてリンパ系フィラリア症への主な介入法であるが、ハイチでは 1 つの都市で DEC 強化塩が効果的な介入法かどうかのパイロットスタディーが行われている。ドミニカ共和国は 2010 年までに 7 つの残存する感染地をなくす予定である。ハイチでは、リンパ系フィラリア症は 110/140 の共同体で流行し、2009 年には 53 の共同体で介入が進められ、78 の流行共同体で介入予定されている。

マラリアはハイチ全域、ドミニカ共和国では 83/143 の共同体で流行している。ドミニカ共和国ではマラリアの診断と治療は無料であるが、ハイチでは有料である。疾病コントロールを深刻に停滞させる状況が、特にハイチにあり、訓練が不十分なスタッフ、脆弱な公衆衛生基盤、不十分な資金に関連する。世界エイズ・結核・マラリア対策基金は 2009-2013 年の間の国内のマラリアコントロールの支援として、ハイチに 4500 万米ドル、ドミニカ共和国に 870 万米ドルを補助金として供給する事を宣言した。これは 2004-2009 年のハイチに対する 1460 万米ドルの助成金に追加するものである。両疾患コントロールへの他の国際援助は、米国疾病管理予防センター、ビル&メリнда・ゲイツ財団、汎米保健機構、Foundation Sogebank、ノートルダム大学、米国国際開発庁などから提供・支援されている。

この委員会の先の勧告のフォローアップとして、2008 年 9 月にカーターセンターは、ハイチとドミニカ共和国が統合して両疾病を掃滅する支援として、1 年間の 322,000 米ドルのイスパニョーラ・イニシアチブを宣言した。このイニシアチブは国境隣接共同体である Dajabon（ドミニカ共和国）と Ouanaminthe（ハイチ）のマラリアコントロールを 2 国で協調することを支援する。それはハイチの他の共同体におけるリンパ系フィラリア症の MDA の補足として、イエカ（リンパ系フィラリア症を媒介）に及ぼすマラリアベクターコントロール（マラリアを媒介するハマダラカを対象とする）の影響を評価する試みへの支援でもある。両国は 2008 年 10 月に初めて二国の委員会を結成した。

**\* 結論と勧告：**

- 1 委員会はドミニカ共和国のリンパ系フィラリア症掃滅への進歩を讃え、ハイチとドミニカ共和国にイスパニョーラ・イニシアチブの下、カーターセンターからの援助、世界エイズ・結核・マラリア対策基金からの 2009-2013 年の間のマラリア対策としての助成金提供を高く評価している。
- 2 委員会は、ハイチとドミニカ共和国に二国協調を強化・拡大する計画を立て、イスパニョーラから両疾患を掃滅するための先進国パートナーの援助の必要性を強調するよう促した。
- 3 委員会はハイチがリンパ系フィラリア症に打ち勝つために DEC 強化塩の有効性の研究を続けるように推奨している。

**\* ブルーリ潰瘍プログラム再検討：**

委員会は、WHO とカーターセンターが初のブルーリ潰瘍プログラムの再検討会を開催し、ベニン、コートジボワール、ガーナ、トーゴ（ナイジェリアのオブザーバーと）の代表者が参加し、成功したことに満足している。再検討の要約は 2009 年 2 月 6 日付けの WER に公表された。参照：2009 年 No. 6pp. 43-48

### <タイカンボジア国境の抗マラリア薬耐性>

抗マラリア薬の効能を各国で監視するための WHO 支援の監視システムと調査研究は、多剤耐性種の熱帯性マラリアに用いる調剤アルテミシニン耐性の寄生原虫がカンボジアとタイ国境付近に出現したという新しいエビデンスを提供している。

マラリアは重要な感染症の1つであり、世界人口の半分にリスクを与え、毎年 100 万人超の死者を出している。「マラリア地図」は、マラリア流行の地理的地域であり、過去 50 年間でかなり減少したが、伝播が激しい地域の掃滅対策は停滞している。

過去 10 年間は地球上のマラリアの被害の減少に重要な進歩を遂げてきた。数カ国の強固なマラリア対策は感染率低下に貢献している。アルテミシニンを主体とした混合治療法 (Artemisinin-based Combination Therapies, ACTs) は功の無かった薬剤治療から、症例の 90%超の治療に成功した。ACTs 耐性は今、タイカンボジア国境に沿って出現している。耐性のパターンはまずクロロキン、次いで数年前にマラリア対策に使用されたサルファドキシシン・ピリメタミン、そしてメフロキンと続いた。

マラリア対策の障害は、疾病を起こす寄生原虫の薬剤耐性、媒介蚊の殺虫剤への抵抗性、環境要因および偽薬などである。薬剤耐性は、単一薬剤療法、特にアルテミシニンの単剤やその誘導剤から増加する。単剤療法は、同時に調剤を下されるよりも寄生原虫が適応しやすく、障壁となる単剤に打ち勝つことも容易であり、抵抗性を助長する。単剤が市場から排除されることは非常に重要である。WHO は合併症のない熱帯熱マラリア症例すべてを ACTs で治療するよう勧めている。

ビル&メリンダ・ゲイツ財団は、アルテミシニン耐性マラリア原虫の拡大を阻止する WHO の支援に対して 2250 万米ドルを譲与した。WHO は National Center for Parasitology, Entomology and Malaria Control (カンボジア保健省)、Bureau of Vector-Born Disease (タイ公衆衛生省)、熱帯医学科 (マヒドール大学、バンコク)、パスツール研究所 (カンボジア)、MAHIDOL Oxford Tropical Medicine Research Unit (バンコク)、および Malaria Consortium などの重要なパートナーと協調して進めていく。

助成金は以下の目的のために使用される。

- 対象地域の全てのマラリアを検出し、有効な治療を確保し、アルテミシニン耐性寄生虫を掃滅する。
- マラリア原虫のアルテミシニン暴露を削減し、耐性発現を制限する。
- アルテミシニン耐性寄生虫の伝播を蚊の対策と個人防御で予防する。
- 人口流動によるアルテミシニン耐性寄生虫の拡大を制御する。
- 包括的な行動様式変化、情報伝達、コミュニティー単位の移動と提言を通してアルテミシニン耐性寄生虫の封じ込め及び掃滅を支持する。
- 基礎的調査や数理分析を知識の差を埋めるために行い、戦略はエビデンスに基づくようにする。
- 有効な管理、監視および調整を迅速で高品質の作戦が実行できるように提供する。

(上野隆司、橋本ひとみ、山本直美、中西泰弘、小西英二)