

今週の話題：

＜オセルタミビル耐性パンデミック（H1N1）2009 インフルエンザウイルス、2009年10月＞

初期に分離されたパンデミック（H1N1）2009 インフルエンザウイルスは、ノイラミダーゼ阻害薬オセルタミビルとザナミビルに感受性であるが、M2 阻害薬アマンタジンとリマンタジンに耐性であった。2009年3月にパンデミック（H1N1）2009 インフルエンザウイルスが最初に認識されてから、世界中の研究所はノイラミダーゼ阻害薬への感受性をガイドラインに沿って監視してきた。本論文の目的は、最新のオセルタミビル耐性パンデミック（H1N1）2009 インフルエンザウイルスに関する知識を要約することと耐性ウイルスの出現と伝播を最小限にする行動と勧告を明示し強調することである。

* オセルタミビル耐性症例の報告：

WHOは初めてオセルタミビル耐性パンデミック（H1N1）2009インフルエンザウイルスの報告を2009年7月に受けた。2009年10月22日の時点で、合計39症例（うち7例は調査中）が報告された。各症例は分散して発症しており、相互の関連は無い。32例の分離株の共通点は以下である。

- ・ 全てが、ノイラミダーゼ蛋白質の275番目のアミノ酸275のヒスチジンがチロシン（H275Y）に変異していた。オセルタミビルに耐性であったが、ザナミビルには感受性であった。
- ・ パンデミック（H1N1）2009インフルエンザウイルスと他のインフルエンザウイルス（季節性のH1N1 菌を含む）の遺伝子再集合（遺伝子交雑）によって生じたものではない。
- ・ とくに伝染性が著しい根拠はない。
- ・ 重度の免疫不全患者と肺炎を発症した2例の子どもを除いて、オセルタミビル耐性ウイルス感染した全患者は典型的なインフルエンザ様疾患となり、合併症なしに回復した。

32例のうち、16例（7名の免疫不全患者を含む）はインフルエンザ治療と、13例は化学予防と関係し、3例はオセルタミビル治療や予防歴がなかった。

表1：オセルタミビル耐性パンデミック（H1N1）2009インフルエンザウイルスの地理的分布、2009年10月22日

分離株	WHO地域					
	アフリカ	東地中海	ヨーロッパ	アメリカ	東南アジア	西太平洋
オセルタミビル耐性分離株の報告数	0	0	4	16	0	19
抗ウイルス薬感受性を検査した分離株または臨床検体数	71	45	2313	6160	20	3900

・ 免疫不全患者：

オセルタミビル耐性パンデミック（H1N1）2009インフルエンザウイルスの7症例（4例は米国、2例は英国、1例はオーストラリア）は、免疫不全の治療と関係していた。米国の2例は詳細が報告されている。重度の免疫不全に陥った患者への抗ウイルス治療継続による、薬物耐性ウイルス出現が報告された。

・ 化学予防：

13症例のほとんどは、散発的発症であった。米国のサマーキャンプで発症した2例は、ノイラミダーゼ遺伝子（I223V）変異とH275Y変異であったが、相互の感染は明らかでなかった。

オセルタミビル予防では、他の11症例（5例は日本、2例は米国、カナダ、中国、香港、デンマークで各1例）が分離された。オセルタミビル耐性インフルエンザウイルスと化学予防の関連性は未報告で、症例数が少ないが注目されている。

予防期間の耐性の出現と発見には2つのメカニズムが考えられる。一方は、オセルタミビルの治療中に生じた耐性ウイルスに感染した可能性がある。1症例では先行する接触者はオセルタミビルではなくザナミビルで治療していたが、他の症例では、想定されている先行する接触者にオセルタミビルは使用されていない。第2のメカニズムは、オセルタミビル予防服薬による低レベルの複製中に変異が発生したものである。低用量のオセルタミビル予防服薬（治療のために1日に1回と2回）は、以前から示唆されているように一要因の可能性がある。

先行する接触例から得られた標本（n=6）の全症例ではセルタミビル感受性ウイルスが存在することから、耐性ウイルスは感染症例群に存在する事が示唆される。

・ 治療：

32症例のうち、免疫機能のある患者の9症例（日本、ベトナムで各3例、カナダ、シンガポールで各1例。台北でも接触例が1例）がオセルタミビル治療中に発症した。

2症例で、症状が長引きサンプリングを続けた結果、オセルタミビル耐性ウイルスが発見された。

・抗ウイルス薬使用に無関係の症例：

オセルタミビル耐性パンデミック（H1N1）2009インフルエンザウイルスの3症例（1例は日本、2例は香港）は、オセルタミビルを治療や予防のために使用していない患者から検出された。最初の症例はサンフランシスコ（米国）から帰国した旅行者であった。2番目の症例はオセルタミビル治療中の患者と接触した3例のうちの1例であった。

* 関連事項：

・症例の検出と調査：

疾患が長引いた患者（特に重度の免疫不全患者や、免疫抑制患者）で、抗ウイルス薬を長期間投与されたウイルステスト陽性患者では、薬物耐性のリスクが高いと考えられる。また、インフルエンザ発症者と接し続けたオセルタミビル予防投与者と、オセルタミビルを投与されたが発症した人は薬物耐性のリスクが高いと考えられる。

検査用のウイルスサンプルは、抗ウイルス治療を5日以上受けたが未治癒で症状が悪化した患者と、化学予防を受けたインフルエンザ様疾患を呈する患者のものを含むべきである。薬物耐性ウイルスが検出された場合には、WHOは、感染の原因と先行する耐性ウイルスの伝播の有無を調べるための疫学調査を推奨する。

今日までのオセルタミビル耐性ウイルスの発見は、大多数のサンプルは初期の臨床報告に基づいて採取され、治療後は少数例であるため、非常に偏ったものである。

・臨床症例管理：

一般的にWHOはパンデミック（H1N1）2009インフルエンザウイルスに対する予防的抗ウイルス薬投与は推奨しない。感染者との接触者や、症状が重症化する高リスクの人への代替の選択は、徴候を綿密に監視することと、徴候が増悪したときに即座に抗ウイルス治療をすることである。この選択は、2つの潜在的な利点があり、まずは化学予防開始時に感染していた患者への不適切な薬物投与のリスクを減らすことである。次に必要時の治療を保証することである。

WHOは、症例にウイルス耐性があると知られているか、抗ウイルス薬に耐性である傾向が高い場合、特定の抗ウイルス薬の使用を推奨しない。そのため、ザナミビルはオセルタミビルによる予防後に発症した患者に対して、またオセルタミビルの治療を受けたが症状が長引いた患者に対する治療が選択となる。パンデミック（H1N1）2009 インフルエンザウイルスがザナミビルに感受性であるため、オセルタミビル耐性パンデミック（H1N1）2009インフルエンザウイルスによって重度化している全患者の代替治療とされている。

* 結論：

パンデミック（H1N1）2009インフルエンザウイルス感染の治療における国際的経験は、抗ウイルス薬のオセルタミビルやザナミビルを早期に投与することの重要性を強調している。オセルタミビル耐性パンデミック（H1N1）2009インフルエンザウイルスの散发例の相対的少数は、密接に監視することで今まで記録されたが、現時点で公衆衛生上の脅威は生み出していない。しかし、症例ごとには明らかとなっていない感染性や病原性の変化がないか絶えず警戒する必要がある。そのため、全ての臨床医と研究室と機関にオセルタミビル耐性パンデミック（H1N1）2009インフルエンザウイルスの全症例を迅速に届け出ることと、関連する臨床および疫学的データを提供することをWHOは勧告している。

* 謝意：

WHOは、インフルエンザに関する共同センターとその他の国立インフルエンザセンターからのオセルタミビル耐性ウイルスの情報提供に感謝する。

<疾病撲滅国際特別委員会、2009年6月>

第14回疾病撲滅国際特別委員会はカーターセンターで2009年6月4日に麻疹根絶の可能性を討論するために招集された。

* 麻疹根絶：

2002年1月、特別委員会は麻疹根絶の可能性を考え、「麻疹根絶は技術的に実行可能で、望ましい最終目標である」と結論づけた。2009年6月特別委員会は、WHOの要請に従い、麻疹根絶への生物学的可能性に関して特別な注意を払い、麻疹の世界的な管理状況と地域の掃滅状況を再検討した。

・生物学的可能性：

麻疹は最も感染力のある病気の一つで、回復後は生涯免疫が続く。患者は即座に特徴的な発赤が出る4日間の前駆期間に最も感染し、発赤後4日間ウイルスを散布し続ける。感染は、1年を通して生じるが、一般的に乾燥期間や冬の終わり、春の初めにピークを迎え、主に2-4年間隔で伝染する。

麻疹の弱毒生ワクチンの承認（1963年）前には、世界で毎年2百万人以上の小児が麻疹で死亡していた。ワクチン接種率が拡大するにつれて、麻疹による死亡数は、2000年に75,000例（ワクチン接種率は72%）に減少したが、2007年には19万7千人が死亡した（ほとんど小児、ワクチン接種率は82%）。現在の目標は、ワクチン接種率を国レベルで90%以上、国の地域ごとに80%以上に増加させ、2010年までに世界的な麻疹による死亡を75,000例以下に減少させることである。ワクチン接種が導入されてからも、接種と自然のウイルス感染を逃れた感染しやすい10代と若年成人によって麻疹の疫学は複雑化している。

麻疹の弱毒生ワクチンは高い効果を示し、生後12ヶ月以降の子どもの抗体陽転率が95%以上に及んでいるが、皮下注射をし、ワクチンは冷蔵しないとイケない。生後12ヶ月未満の乳児（抗体陽転は9ヶ月児で90%、6ヶ月児で70%である）ではワクチンの効果が弱い。他方、母親からの移行抗体の損失と免疫系の未熟さのため感染し易い。初回のワクチンに反応しなかった子どものほとんどは、2度目のワクチンに反応し、抗体陽転は9ヶ月の時にはじめの接種をすると2度目は95%以上に、12ヶ月以降に初めて受けたものは99%以上になる。全ての子どもへの2回の麻疹ワクチン接種は、全ての国立ワクチン接種プログラムの標準である。

細胞性と体液性免疫は、麻疹予防に重要である。今まで主要な問題とされなかったが、HIV感染によって免疫系が低下し、麻疹ワクチンに反応の乏しい人たちの有病率が高いことに関心が向けられている。

・サーベイランス：

症例数が減った国では、臨床症例の報告を集めることから、より集中的な症例ベースのサーベイランスに変わる。

麻疹特異的免疫グロブリン（IgM）抗体が初回受診時に採取された患者血清試料で検出されることにより、疑診例の確認が最初に行われるので麻疹のサーベイランス検査は、ポリオのサーベイランスより簡単である。

麻疹と風疹の世界的な研究所のサーベイランスはポリオ研究所世界ネットワークに似た組織構造の一つの研究所ネットワークに集約されている。WHOの麻疹と風疹の世界的な研究所ネットワークは2001年には80の国や地域の関与と78カ国の世界的に特化した研究室から、2007年には164カ国679研究室まで成長した。

・アメリカ地域：

1994年、WHOのアメリカ地域は国内発生の子どもの解放を証明され、即座に2000年までに麻疹掃滅の地域目標を立てた。活動可能な戦略は、最初に生後9ヶ月から14歳までを対象に彼らの接種歴や病歴に関係なく、ワクチン接種率を速やかに95%に増加させるために麻疹予防接種のcatch-upキャンペーンを行った。プログラムは、定期的な接種サービスを十分に提供することで、感染しやすい子どもの新たな出生が続く際の高いワクチン接種率を目標とした。これらの取り組みは、4年ごとにfollow-upキャンペーンを行い、1-4歳の子どもを対象として定期的なサービスから逃れた小児への麻疹ワクチン初回接種の管理と、一度接種した小児への2度目の接種を保証した。

他の対象地域での成功は、高レベルの政治主導の保証、比較的高い定期的な接種、国家予算によって接種のための検討要件を保証するワクチン法の制定、汎米保健機構によって麻疹ワクチンを獲得し、その時に設立されたワクチン獲得の回転資金の設置を含む。2003年から汎米保健機構は風疹と先天性風疹症候群を2010年までに掃滅するという新しい目標のために風疹接種と継続する麻疹接種を組み合わせることを構成国に推進した。

・その他地域：

麻疹の疾病負担とアメリカ地域の成功によって刺激され、WHOの他の全ての地域で、麻疹掃滅と麻疹による死を減らすための目標データを確立した。

・ アフリカ地域は、2009年までに麻疹による死のレベルを2000年の90%まで減らす目標を2006年に立て、2007年には89%まで減少した。大きな課題はいくつかの国（毎年100万人の幼児が定期的なワクチン接種に失敗するエチオピア、毎年200万人以上の幼児が失敗するナイジェリアのような国）に残ったままである。

・ 1997年に、東地中海地域は2010年までに麻疹掃滅を目標とした。

・ 2002年に、ヨーロッパ地域は2010年に麻疹掃滅を目標にした。この地域では2007年までに0.6/100000の低い出現率になった。残る特別な課題は、麻疹は軽い病気であるという誤った認識を正す必要とフランス、ドイツ、スイス、ウクライナと英国の一部で麻疹を含むワクチンについて誤った恐怖を与えたことによるワクチン接種の抵抗に打ち勝つことである。

・ 2005年に、東南アジア地域は2010年までに麻疹による死亡のレベルを2000年の90%に減らす目標を採用し、2007年には42%まで減少した。最も重要な課題は毎年約850万人の幼児が初回の麻疹ワクチンを接種できず、約2億400万人の子どもがワクチン接種の追加を必要としているインドに残っている。

- ・ 2005年に、西太平洋地域は麻疹掃滅を2012年の目標にした。2007年までに、6.3/100000の割合に達した。大きな課題は毎年約100万人の幼児が初回の麻疹ワクチンを接種できず、出稼ぎ労働者のなかで麻疹が続き、成人の症例割合が増加している中国にある。

・ 実施課題：

プログラムはいくつかの課題に直面している。麻疹の臨床調査と報告は未だ乏しい。会議では、ブルキナファソはワクチン接種を受けていない子ども達に高い割合で麻疹が発症し、その数がワクチン接種率の報告と矛盾があり麻疹の数が復活した国の例として引用された。

他の活動課題は、多くの国の保健制度の基盤の弱さと人材が不十分であることを含む。特にアフリカでは、不適切なワクチン接種プログラムのスタッフを監督すること、資金と政府の支持が不十分である。しかし、いくつかの国は、集団麻疹ワクチン接種キャンペーンを、ポリオのワクチン接種、蚊帳とビタミンAカプセルと錠剤の配布などの乳幼児死亡率減少への介入システムに追加して実施した。会議で、ポリオと麻疹のワクチン接種は、インドとナイジェリアで同時に行われるように勧められたが、何人かの代表者からは基金が異なる2者を同時に行うことへの困難性が述べられた。

アメリカ大陸の対象地域での麻疹掃滅の成功とこの7年間の他の地域での高い行動力の達成は、長期間の検討結果と考えられる。得られた教訓と世界的な麻疹根絶への関与が強調されるべきである。参加者はアメリカ大陸の対象地域で成功したが、他の地域で解決すべき計画の必要性にも合意した。しかし、密集した都市移住域（ブラジルのサンパウロやメキシコのメキシコシティのような）と、南アフリカでのHIV感染の高い有病率地域では、ワクチン接種が伝染を防ぐ障壁にはならない事実も承認された。

麻疹ワクチン接種とそれに対する最近の予算減少に大きな関心が向けられた。

* 結論と勧告：

1. 麻疹死亡率の減少と伝染の掃滅はアメリカ地域や一部のアフリカや他の地域で2002年以来、多く成功してきた。
2. 特別委員会は7年前より大きな信頼性を持って、麻疹根絶は現在使用している薬剤により生物学的に可能であると結論づけた。これはアメリカ地域によってすでに証明済みであるが、他の5地域では課題が残っている。
3. ポリオ根絶の遅れは、世界的な麻疹根絶の特別な障害であり、インドとナイジェリアにおける深刻な課題である。
4. 麻疹プログラムに毎年約1億ドルの予算が世界的に不足しており、2010年が問題となるであろう。予算不足により、既に減少した地域で病気が再発し、その結果生活費や医療費が上昇するリスクが高まる。
5. 他の地域はアメリカ地域で実行されたプログラムの準備を考慮すべきである。そのプログラムは掃滅に予算を配分すること、特にワクチン獲得のための回転資金の確立である。
6. 高いワクチン接種率を維持する効果的で定期的なサービスの役割に特別な注意が必要である。
7. サーベイランスを改善するため、また正確で、タイムリーなワクチン接種の知識と各国固有かつ年齢固有の免疫能データを得るために、追加的な活動が必要（情報不足を減らす）である。
8. 多くの国や地域が、症例を基礎としたサーベイランスを始めるにあたっての追加の支持には、WHOの麻疹と風疹の研究所ネットワークの容量を広げる必要がある。
9. WHOは流行している麻疹ウイルスの遺伝子型を記録するデータベースを設置したが、麻疹と風疹の研究所ネットワークによって管理された分子疫学的な調査を支持するため世界的な配列データベースが緊急に必要となる。
10. 2回接種出来る麻疹ワクチン冷蔵保存、幼若児に有効なワクチン接種法、簡便迅速な検査法といった新しい手法の研究は、麻疹根絶に大いに貢献するであろう。
11. 麻疹根絶と通常治療のコストの比較研究は、最近WHOに支持され、ビル・ゲイツ財団の資金を得て行われている。
12. ポリオ根絶の経験は、北インドと北ナイジェリアでの麻疹根絶が挑戦すべき課題であることを示唆している。
13. サーベイランスが必要な他の潜在的な生物学的障害としては、麻疹へのHIVの流行による影響とHIV感染者への麻疹ワクチンの耐用性が含まれる。

<メジナ虫症感染の月次報告2009年1-8月> (WER 参照)

2004年の第57回世界保健会議でメジナ虫症が流行している各国の保健省の大臣が2009年の末までに阻止することを誓った。

(山本将之、米田稔彦、宇佐美眞)