

今週の話題：

＜パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルスの赤血球凝集素 (HA) における D222G アミノ酸変異に関する予備的総説＞

* 概要：

パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルスが初めて発生して以来、赤血球凝集素 (HA) 蛋白における D222G 変異、ポリメラーゼ塩基性蛋白 2 (PB2) における K340N 変異を起こす明らかな突然変異が散発的に見られている。これらの変異は、軽症から致命的な重症例より得られたウイルスにおいて報告されているが、それらのウイルスは異なった系統発生的集団を形成しておらず、ウイルスの抗原性の変化とも一致していない。現在入手可能なウイルス学、疫学および臨床情報に基づき、D222G 変異は重大な公衆衛生問題を起こすようには思えない。しかしながら、WHO 世界インフルエンザサーベイランスネットワーク (GISN) とそのパートナーは、D222G およびその他のアミノ酸変異に関して、パンデミックウイルスを厳密に監視し、継続的にそれに関連するリスク評価を行っていくであろう。

* 背景：

インフルエンザウイルスは、進化速度が速くゲノム中の違った位置における点突然変異を起こす傾向があることが知られている。変異によっては、抗原性を持つ部位や、HA のレセプター結合部位のような蛋白質の中でも重要な部位のアミノ酸変異を起こし、ウイルスの抗原性や病原性に関連するような特性を変化させることが可能である。最近、D222G 変異が、致命的な症例から分離されたパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルスの HA で認められた。WHO は公衆衛生的重要性を評価するために、GISN 研究所、外部調査機関、WHO 地域事務所の専門家によるグローバルな電子会議を組織した。本総説はこれらの情報に基づいている。

* GISN による D222G 変異の検出：

D222G変異は、南北アメリカ、アジア、ヨーロッパそしてオセアニアの約20の国、地域、領域から分離されたウイルスより検出された。これらの変異は、2009年4月以降発見されているが、時間的にもしくは地域的な密集はみられていない。また、D222Gの変異は1.8%未満(2755を超えるHA配列のうち52検出)である。今日までに解析された364の重症例のうち、26症例(7.1%)にD222G変異があった。この変異に関する分析は、入院患者や重篤な患者からの検体が優先されており、このデータには潜在的なバイアスがかかっている。さらに、アトランタのWHOインフルエンザ研究協同センター(WHOCC)により行われた研究では、14の分離されたウイルスにD222G変異が見られたが、もとの臨床材料のウイルスからは認められなかった。このことは、14の分離されたウイルスはラボ内で培養後にD222G変異が起こったことを示唆し、臨床との関連性を決定づけることは困難であった。

また、D222G変異をもつパンデミックインフルエンザA(H1N1)2009ウイルスは、WHOが推薦しているワクチンウイルスであるA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)ウイルスと抗原性が類似している。D222G変異ウイルスのうち3つは、オセルタミビル抵抗性に関与するノイラミニダーゼに、H275Y変異を起こす。

* 他の変異について：

WHOは、いくつかの報告されている他の変異、HAにおけるD222EとD222NおよびPB2におけるK340N変異についてモニターしている。これらの変異の臨床的意義は不明のままである。

* 現在進行中の研究：

*in vitro*での予備実験結果により、HAにおけるD222G変異は、 α 2-3シアル酸(トリ様)細胞レセプターへの結合を増加させる可能性が示唆される。フェレットを用いた研究は、D222G変異をもつウイルスの病原性が変異を持たない野生型のウイルスと類似しており、効率よく伝播されることを示した。マウスとモルモットを用いた研究が、D222G変異を単独または他の変異も組み合わせられているウイルスにおけるレセプター結合の特異性、複製の適応度、伝播性、病原性を特徴づけるために進行中である。

＜アフリカオンコセルカ症対策計画、第6回国家対策委員会の報告、2009年10月＞

第6回国家オンコセルカ症対策委員会年次集会在、アフリカオンコセルカ症対策計画(APOC)の本拠地であるワガドゥグー(ブルキナファソ)において2009年10月26日から31日まで開催された。会議には、

アフリカにおけるオンコセルカ症対策を支援している技術的なアドバイザーや非政府組織および14カ国からの代表者が出席した。その会議で、イベルメクチンによる地域主導型治療に関するデータが更新された。

* 背景:

オンコセルカ症（河川盲目症）は回旋系状虫（*Onchocerca Volvulus*）によって引き起こされ、ヒトオンコセルカ症は感染したブユの刺咬により伝播される。オンコセルカ症は感染により失明を引き起こす世界で2番目の疾患であり、激しいかゆみ、皮膚の損傷、脱色素症の原因になる。WHOアフリカオンコセルカ症対策計画によると、疾患の流行する19のアフリカ諸国において1億200万以上の人々が回旋系状虫感染の高いリスクにさらされている。

* アフリカオンコセルカ症対策計画（APOC）:

APOC は、西アフリカにおける WHO オンコセルカ症対策計画の成功を受けて、1995 年に設立された。本計画の目的は、国主導型のオンコセルカ症を管理・掃滅させるメカニズムを 2015 年までに確立することであり、イベルメクチンによる地域主導型治療はこの目標を達成するための主要な戦略である。

* イベルメクチンによる地域主導型治療:

イベルメクチンによる地域主導型治療（CDTI）を、オンコセルカ症感染から人々を守るために 2010 年から 9000 万人に行う予定である。2008 年は、5670 万人がアフリカの 15 の流行国において治療を受け、この疾患により引き起こされる執拗なかゆみ、皮膚病もしくは失明から保護された。これらの治療は、累積数 728,008 人の地域主導型分配者、63,038 人のヘルスワーカーにより行われた。1997 年に CDTI が採択されて以来、その計画は、オンコセルカ症の流行地において蔓延している感染を減らすための戦略として使用されている。さらに、2008 年には、3000 万人以上の人々が CDTI とともに行われた保健介入（殺虫処理済みの蚊帳の配布によるマラリアの家庭管理、ビタミン A の供給、HIV/AIDS についての啓蒙活動）により恩恵をうけた。この計画によりもたらされた最近の疫学的評価の結果から、アフリカの特定地域において 10 年から 15 年の期間にわたり継続的なイベルメクチンの単独投与をすることにより、オンコセルカ症の掃滅が実行可能であることを示した。

* 2008 年の治療活動:

地図 1 はアフリカオンコセルカ症対策計画に含まれる 19 のアフリカ諸国および CDTI の優先地域である。2008 年、治療活動は流行地域の 82.8% をカバーした。全体で、流行地では 5,670 万人が治療を受け、平均治療達成範囲は、安全な地域では 68.1%、紛争後の国では 54.2% であった。

表 1 は 15 の APOC 国で達成された治療の達成率を要約している。CDTI が実行されていないガボン、ケニア、モザンビークそしてルワンダは表 1 から除外されている。9 カ国を除くすべての国で治療達成範囲が閾値である 65% を超えているが、アンゴラ、中央アフリカ共和国、リベリアおよびスーダンでは 65% 以下である（図 1）。赤道ギニアは、2007 年は 71.3% と高かったが 2008 年には 13.0% に低下した。以下にこれら諸国の状況を述べる。

・アンゴラ：2005 年にイベルメクチンによる地域主導型治療を開始。2008 年まで、2,251 のオンコセルカ症流行地に 1,222,311 人が居住。地理的到達範囲（79.4%）、治療到達範囲（39.5%）で、疾患をコントロールするための最小閾値（それぞれ 100% と 65%）以下。重大な課題は、治療活動を遂行するための地域社会を支える現場の人材が不足していること。

・中央アフリカ共和国：1999 年に始まった治療活動は 2000 年まで成功（治療到達範囲 76.1%）。政情不安定のためその後 65% 以下に低下。5,014 カ所の流行地におけるオンコセルカ症国家対策委員会と APOC の治療活動の再着手後、治療到達範囲は 2007 年の 45.2% から 2008 年には 53.5% に増加。2007 年より APOC はこれらの活動を支援するために技術的アドバイザーを提供。

・リベリア：2008 年まで 5,592,730 人が 6,778 のオンコセルカ症流行地に居住。治療到達範囲は 2004 年が 29.4%、2008 年は 59.1%。2009 年には、安定した社会政情により高い治療到達範囲が期待される。リベリア政府はイベルメクチンによる地域主導型治療の実施に対して援助拡大。

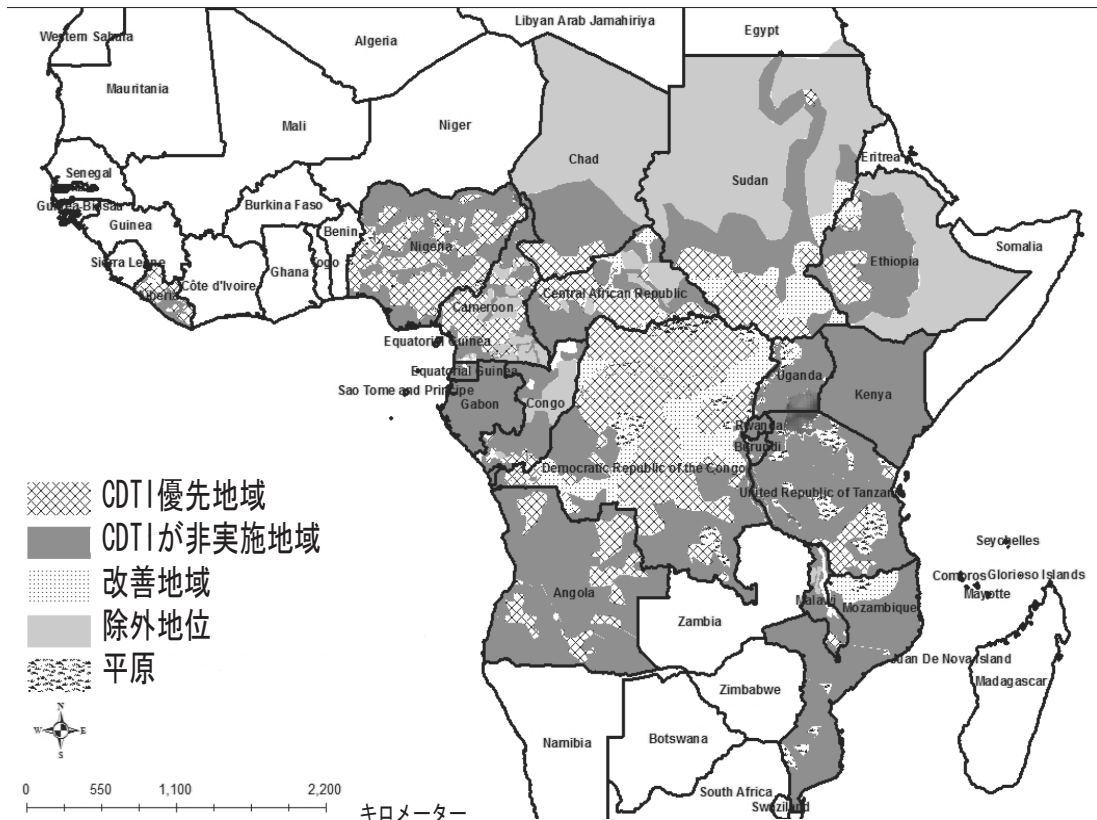
・スーダン：5,498,783 人が 10,270 のオンコセルカ流行地で居住。地理的到達範囲は 2005 年の 38.5% が 2008 年には 70.0% に上昇。治療到達範囲は、2008 年は 38.5% と低いが、2009 年には地域主導型分

配者と技術的アドバイザーの貢献により上昇が期待される。

- ・ ロア系状虫とオンコセルカ症が共に流行することの影響：特にアンゴラ、コンゴ民主共和国およびスーダンではさらなる課題である。

表1：アフリカオンコセルカ症対策計画の15カ国における治療範囲の概要、2008年、図1：アフリカの流行国15カ国のイベルメクチン治療範囲、2008年（WER参照）

地図1：アフリカのオンコセルカ症流行域及び流行国（イベルメクチンによる地域主導型治療（CDTI）を含む）



*** 結論：**

2008年、アフリカオンコセルカ症対策計画は、5,670万人への地域主導型治療により成功をおさめた。それにより、アフリカの農村部でさらされている失明のリスクを取り去り、病苦を軽減させた。APOCとそのパートナーは、19カ国において公衆衛生的または社会経済的な問題であるオンコセルカ症の掃滅を大いに前進させた。本計画のトレードマークである地域主導型介入を拡大させるためには、2015年の本計画の終結を過ぎても、医療専門家が必要量確保できるようにアフリカの医学校、看護学校に、地域主導型介入のカリキュラムを組みこむことである。本計画が終了後も継続し成功することは、薬の供給、官・民のパートナーシップ、国際的な公衆衛生労働者、非政府組織、Merck & Co., Inc.そしてその他の出資者、特に流行地の地域社会と行政に大いにかかっている。

（山尾直輝、鴨志田伸吾、橋本健志）