

今週の話題：

＜オセルタミビル耐性パンデミック A (H1N1) 2009 インフルエンザウイルスの最新情報：2010 年 1 月＞
 2009 年 10 月の WER における最初の報告以来、2010 年 2 月 3 日までにオセルタミビル耐性症例が世界中で計 225 例確認された。オセルタミビル耐性株は全てノイラミニダーゼ遺伝子に同じ変異 (H275Y) を持ち、オセルタミビルに対しては耐性、ザナミビルに対しては感受性である。パンデミック A (H1N1) 2009 ウイルスと他の季節性インフルエンザ A (H1N1) ウイルスの遺伝子再集合 (遺伝子交雑) のエビデンスは無く、オセルタミビル耐性の高率発生がみられる。

オセルタミビル耐性パンデミックインフルエンザウイルスの 142 例中 56 例 (40%) は重篤な免疫不全症患者において同定され、54 例 (38%) はインフルエンザ治療に関連、16 例 (11%) は化学予防に関連した。ベトナムの 7 例を含む 16 例 (11%) は抗ウイルス薬の使用との関連は不明である。

オセルタミビル耐性ウイルスは WHO の 4 地域にわたる 20 カ国で報告されている (表 1)。パンデミック A (H1N1) 2009 についての抗ウイルス薬感受性試験は 86 カ国、20,000 例以上で行われた。以下の 3 群を除き患者の疫学的関連はほぼ無く、大半は散発的あるいは孤発的であり地域社会での流行のエビデンスはまだない。

* 重篤な免疫不全症患者におけるオセルタミビル耐性ウイルス群：

56 症例中 12 例は病棟内で発見された 2 群に関連する。1 つ目の群は、米国のノースカロライナ州ダーハムにあるデューク大学病院の 43 歳-67 歳の重篤免疫不全症患者 4 例で、男性 1 例、女性 3 例は同じ病棟であった。10 月中旬-11 月初旬にインフルエンザ疾患が発症し 3 例は死亡したが、H1N1 感染と死亡との関連は不明である。4 例中 3 例はオセルタミビル投与前に H275Y 変異が同定された。

表 1：オセルタミビル耐性パンデミック A (H1N1) 2009 ウイルスの地理的分布、2010 年 2 月

分離株の数	WHO 地域					
	アメリカ	ヨーロッパ	東地中海	アフリカ	東南アジア	西太平洋
抗ウイルス感受性検査をした分離株の数	>8000	>7500	50	66	20	>7500
オセルタミビル耐性分離株報告数	65	77	1	0	0	82
é						

インフルエンザ研究に関する WHO 協同センターに従い、国立インフルエンザセンターや国立健康機関から報告された。

2 つ目の群は、2009 年 11 月、英国のウェールズ大学病院の悪性血液疾患患者 8 例で (死亡なし)、2 例は治療により誘発され、少なくとも 4 例はヒトからヒトへの伝播により感染し、2 例は耐性確認の前後でオセルタミビル中断の治療歴があった。

重篤な免疫不全症患者では治療の間に耐性ウイルス発生リスクがより高くなることが既に知られている。WHO は、抗ウイルス治療下における重篤な免疫不全患者の抗ウイルス薬耐性の観察の重要性を繰り返し述べている。

* 健常成人におけるオセルタミビル耐性ウイルスのヒトからヒトへの伝播：

2009 年 7 月、ホーチミン市からベトナムのハノイまで電車旅行中の健常若年成人 7 人がオセルタミビル耐性パンデミック A (H1N1) 2009 インフルエンザウイルスに感染した。オセルタミビル治療前、全員の検体ウイルスに H275Y 変異があった。未確認初発患者から、ヒトからヒトへの伝播をきたした結果であるとされたが、さらなる症例の報告はない。

* 臨床管理との関連：

2009 年 8 月 WHO 発行のパンデミック (H1N1) 2009 インフルエンザウイルス感染の抗ウイルス治療のためのガイドラインでは、ウイルスが特定の抗ウイルス薬に耐性である場合が既知またはその可能性が高い場合にその薬を使用しないことを推奨している。今日明らかにされているオセルタミビル耐性ウイルスの全てはザナミビルに未だ感受性であり、ザナミビルは重症または免疫系機能低下患者にとって重要である。耐性例の約 1/3 がこれらの患者群で起きており高確率に進行するため感染予防が優先される。

* 結論：

オセルタミビル耐性パンデミック A (H1N1) 2009 ウイルスの症例報告数は、パンデミックの規模の大きさ、オセルタミビルの使用の拡大、感受性の観察の拡大にも関わらず、依然として少なく循環の証拠はないが、いくつかの疫学的環境における特定のヒトからヒトへの伝播は明らかである。積極的な監視には臨床医、研究所、機関が必要であり、患者は発見次第 WHO を含め関連機関に敏速に知らせるべきである。

<ヒトペスト：地域の罹患率と死亡率の再調査、2004-2009>

* 序論：

ペストは過去のものとして見られがちだが世界中で集団発生は続いている。ペストは野生の齧歯類が感染している広大な地域に存在し、特にアフリカやアジア、アメリカで流行し、その脅威が継続している。主に農村部に見られるが、マダガスカルやタンザニア連合共和国では都市部で発生した。ペストが流行する国では、その伝染性や臨床経過の急速さ、未治療での死亡率の高さが深刻な問題である。

WHO 加盟国は WHO にヒトペストの全症例数の報告を求められていたが、2007 年 6 月に国際保健規則が改正され、この要求は変更された。改正規則では、それまで流行が報告されていなかった地域でのペスト発生のように、国際的な公衆衛生上の脅威となり得るあらゆる事象の通知を求めている。ペストは臨床症状が非特異的で確定診断検査方法も十分でないため過少報告されている。さらにヒトでの発生例がないことから監視体制を廃止した国も多くペストが根絶されたという誤解を与えかねないが、実際にはアルジェリアや、リビアのアラブ・ジャマヒリア、ペルーでは数十年の沈黙後に発生している。

迅速診断検査の開発と商品化による検査の有用性の改善と使用拡大はアフリカでより良い患者管理と監視に貢献し、他国でも同様の影響が期待されている。さらに WHO は、ペストが流行する地域ごとに監視とコントロール活動の強化を目指す特別のガイドラインを発展させた。症例の定義は、2006年、マダガスカルにおけるペストの国際会議で改正された。

本分析は、2004年に発表された分析の追跡調査として、2004-2009年の世界や国、地域におけるペストの罹患率と死亡率の傾向を示す。

* 方法：

WHO の情報や保健省からの報告、発表された研究、会議の議事録など、複数の出典から得られた情報の系統的検討に基づいて分析し、ペストの発生数、死亡数、検査、予防とコントロールのための活動についての情報を抽出した。データの図表化と記述分析は、ペストの傾向や分布の様式と同様、世界・地域・国での罹患率や死亡率の規模を測定するために実施された。

* 結果：

2004年-2009年に、アフリカ、アジア、アメリカの16カ国において、死亡843例を含む12,503例のヒトペストが報告された(表1)。世界全体で見ると致死率(CFR)は6.7%であり、この間に毎年報告があったのは4カ国(コンゴ民主共和国、マダガスカル、ペルー、アメリカ)であった。アフリカでは8カ国で死亡814例を含む12,209例と最多で、これは全世界の患者数の97.6%、全世界の死亡者数の96.6%を占める。患者数と死亡者数ではアフリカに次いでアジアに多く4カ国で死亡23例を含む149例、アメリカでは2カ国で死亡6例を含む145例が報告された。

・アフリカ：

2005年に発生が増加し、2009年に低下した。世界で最も発生率が高く年平均は2,034例である。コンゴ民主共和国とマダガスカルは最も深刻で、両国でアフリカの患者数の92.3%を占めた。しかし2009年には相当減少しアフリカのその年の患者数の減少に寄与した。累計死亡率6.3%はこの地域では異常に低かったが、死亡率は国内や国々の間で相当の変動があり、コンゴ民主共和国では死亡率が40%を超えた。

コンゴ民主共和国では2004年-2009年に、死亡402例を含め累計7,811例が全て東部州から報告された(CFR5.1%)。これは年間発生数で見るとアフリカの64%、全世界の62.5%を占めた。累積致死率は5.1%と一見低いですが、2005年-2006年にはバ・ウエレとイシロ地区で肺ペストの大発生があり、死亡率は40%を超えた。コンゴ民主共和国での発生率の高さは1990年代の紛争と、それに伴う保健医療制度の破綻と人々の移動に関連していた。2005年以降の発生増加は、戦闘時の発生報告減少後に報告の改善が行われ、その後も保健医療制度を復活させる努力が進行中であることに起因する。別の要因は東部州イツリ地区での自然界のペスト存在地域の拡大である。コントロール方法の改善により、2009年の発生率は2001年以降最も低く(死亡27例を含む618例)になった。

マダガスカルでは、2004年-2009年に、364例の死亡を含む累計3,454例が報告された（CFR10.5%）。2004年の98例の死亡を含む1,214例の報告から、発生数は特に2005年以降に減少傾向がみられ、2009年は前の5年間（2004-2008年）に比べ患者数と死亡者数は最低数（死亡38例を含む289例）であった。

2009年、ウガンダで死亡1例を含む26例の散発例が、リビアのトブルクで死亡1例を含む5例の患者の発生が報告された。トブルクは自然界でペストが存在している地域だが25年以上ヒトペスト報告はなかった。2007年、ウガンダでは277例、ザンビアでは425例が報告された。アルジェリアでは2003年に発生したが、その後2008年に4例の患者と1例の死亡者が記録された。タンザニアでは4年間発生報告がなかったが、その後2008年に133例が報告された。

・アメリカ：

2004年-2009年にペルーと米国だけで毎年発生報告があり、死亡6例を含む145例が報告され（CFR 4.1%）、全世界の1.2%を占めた。2009年ペルーでは Ascope 郡で15例、全体では死亡2例を含む128例が報告された（CFR 1.6%）。米国では全体で死亡5例を含む27例が報告された（CFR18.5%）。ポリビア、ブラジル、エクアドルは自然にペストが存在する地域だがこの期間の報告はない。

・アジア：

1999年-2003年の間に比べてかなり低下し、全世界のペスト患者の1.2%を報告した（死亡23例を含む149例；CFR 15.4%）。2004年にインドのウツタルカーシー郡の Danguid 村で局地的に腺ペストが発生、2007年にインドネシアでは東ジャワ州のパスルアンという地域で死亡1例を含む71例が報告された（CFR 1.4%）。中国とモンゴルでは特に伝統的に狩猟とマーモットを食べる時期に関係した季節である夏と秋に発生が報告された。2008年には中国の林芝県（チベット自治区）で肺ペストによる死亡2例、2009年には中国西部の青海省で死亡3例を含む12例が報告された。

* 結論：

流行国のうち数カ国は死亡率が著しく低いことから、データの信頼性は国のペストの監視体制や、第一線の医療スタッフの診断能力、検査室の能力によってかなり変化することが分かる。アフリカの常在国の大部分でもまた検体が適切に採取されなかったり、検査室が脆弱で処理できなかったりするので確定診断率が最も低い。管理スタッフにどの程度の臨床経験があれば検査室の能力不足を補えるのかの予測は困難である。

ヒトペストの発生は2005年以降全世界で増加傾向にあり、年平均2,083例の患者が発生しているが1998年以降大きな変化は無い様だ。コンゴ民主共和国とマダガスカルでは発生が続き、相当数の肺ペストの発生がコンゴ民主共和国の東部州で確認されたが2009年には両国ともかなり減少した。コントロール手段の改善が続いており特にコンゴ民主共和国では継続した下降傾向となるかどうか注意されている。

リビアとペルーは両国とも長い沈黙の後にヒトペストが発生した。これは2003年のアルジェリア同様、長年発生報告がない国や地域でも安心すべきでないことを示す。発生がないのは単に自然界で流行しているペスト菌とヒトの接触の減少を意味するのかもしれない。従ってペストの常在地、特にアフリカでは監視を強化しコントロール手段の改善の努力を続ける必要がある。同時に、自然界のペストが沈静化されているうちに、予め起こりうる発生に対応するため全地域において適時に発見してコントロールする能力を十分に整えておく必要がある。

表1：ヒトペスト、世界で報告された症例数（及び死亡数）、1987-2009年（WER 参照）

<ハンセン病の情報シート（2010年2月改訂）>

* 重要事項：

- ・バシラス属の *Mycobacterium leprae* という細菌により起こる慢性疾患である。主にアフリカ、東南アジアの地域で213,000例以上、2008年には新しく約249,000例がWHOに報告されている。
- ・*M. leprae*の潜伏期間は5年で、症状が現れるのに20年かかることもある。
- ・感染力は高くない。未治療のヒトと密接かつ頻繁に接触すると鼻や口から小滴を介して感染する。
- ・未治療では肌や神経、手足、眼に進行性の永続的な障害を生じる。早期診断や多剤併用療法による治療はハンセン病根絶のために重要である。

* 今日のハンセン病：

ハンセン病は簡単に診断、治療ができる。既存の一般的な医療サービスのコントロールを十分に統合させようとする努力は高リスクの貧困者にとっては特に重要である。

121の国や地域では、2009年初頭に213,036例の流行が報告された。2008年は249,007例で、2007年と比べて新しい患者数は世界中で9,126例（4%）減少した。

アンゴラ、ブラジル、中央アフリカ共和国、コンゴ民主共和国、インド、マダガスカル、モザンビーク、ネパール、タンザニア連合共和国には高い発生率の地域性が残っており、ハンセン病の根絶やコントロール活動を続けている。

* 病気と治療の歴史

ハンセン病は中国やエジプト、インドの古代文明で既に知られ、紀元前600年の文書に最初の記録があり、歴史を通じて地域社会や家族によりしばしば排斥されてきた。過去には別の方法で治療されたが、病気の進行を止めるダブソン（ジアフェニルスルホン）という薬の開発により1940年に最初の突破口が出来た。しかし治療の期間は長く一生かかることさえあり患者には継続が困難であった。1960年代には当時唯一抗ハンセン薬として知られていたジアフェニルスルホンに *M. leprae* が耐性を持ち始め、リファンピシンとクロファジミンの2剤を含む多剤併用療法が発見された。

1981年に WHO はジアフェニルスルホン、リファンピシン、クロファジミンの3種で構成された多剤併用療法を推奨し、1995年から最初は日本財団による基金を通して、2000年からは環境維持開発のためにノバルティスとノバルティス財団による多剤併用療法寄付金を通して、全てのハンセン病患者に無料で多剤併用療法を供給した。

* 一般的な健康問題としてのハンセン病の掃滅：

1991年に世界保健総会は、2000年までにハンセン病を人口10,000人当たり1人以下に掃滅しようと決意表明し期限内に達成した。多剤併用療法の使用が広く普及したことで病気による負担が激減した。

- ・ 過去20年間で1400万人以上が治療され、2000年以降の患者数は約400万人になった。
- ・ 有病率は1985年の21.1人/1万人から、2000年の1人以下/1万人に90%低下した。
- ・ 全世界の患者は1985年に520万例、1995年に805,000例、1999年終わりに753,000例、2008年終わりに213,036例と劇的に減少した。
- ・ 1985年にはハンセン病を一般健康問題としていた122カ国中、119カ国で掃滅した。
- ・ 今日まで多剤併用療法に対して耐性の報告はされていない。
- ・ 未だ流行地の国々でハンセン病を根絶することに現在は焦点を当てて努力している。

* 要求される活動と資源：

全患者にハンセン病治療が行き届くように、一般的な医療サービスに統合することが鍵となる。さらにハンセン病が一般的な医療問題である国には、政治的な支えやヒトや金融資源の利用を保障し続ける必要がある。

長年の問題点は自己申告や早期治療である。ハンセン病のイメージは、世界、国、地域において変化してきた。患者があらゆる機関に診断、治療に進んで来るような、新しい環境を作るべきである。

* ハンセン病根絶のための戦略：

ハンセン病掃滅のために行われている活動の一部である。

- ・ 患者に優しい配送システムを通じた多剤併用療法の利用の確保。
- ・ ハンセン病コントロールサービスを一般的な医療サービスに統合することや、一般医療者にハンセン病治療能力を形成することによる多剤併用療法の維持の保証。
- ・ 社会での意識の改革やハンセン病のイメージを変えることによる自己申告や早期治療の推奨。
- ・ 国家的な監視システムを通じた多剤併用療法サービスの進展、患者の治療の質、掃滅の進行の監視。

（井上瞳、塩澤俊一、川又敏男）