

今週の話題：

<マラリアからの解放が証明されたトルクメニスタン>

2010年10月19日、トルクメニスタンはマラリア掃滅を達成した地域として公式登録簿に加えられた(表1)。

トルクメニスタンは1980年代に登録を廃止されたが、WHOが2004年に認定手続きを再開してから、リストに加えられた第3番目の国である。トルクメニスタン(2008年に人口500万人超)は、三日熱マラリア原虫と四日熱マラリア原虫 *P. malariae* など熱帯熱マラリア原虫の流行国であった。マラリアの伝播は、季節的で5~6月中に始まり10月中頃まで続く。ハマダラカの種類である *pulcherrimus* と *An. Superpictus* が主要な媒介動物であった。

トルクメニスタンには1920年代にさかのぼるマラリア制御運動の長い歴史がある。1952年までに、重大な公衆衛生問題ではなくなり、熱帯熱マラリア原虫は1950年代後期までに完全に消えた。1960年以降、三日熱マラリア原虫は国内で伝播することが知られている唯一のマラリア原虫であった。

1960~1980年の間に、トルクメニスタンで三日熱マラリア原虫 *P. vivax* の局地的伝播が散発する症例が報告された。そして、1980年代にアフガニスタン発生の輸入マラリアによる伝染が増加した。1990年代の独立後、制御活動軽視と増加した人口移動により状況は悪化した。1990~1997年の間に、三日熱マラリア原虫 *P. vivax* 79症例が登録され、そのうちの49症例が輸入によるものであった。散発的な地域特有の症例は毎年登録された。1998年にマラリアの108症例は、Mary velayat(行政区)のKushka(現在のSerhetabad) etrap(地区)で見つけられた。この集団発生を封鎖するために、衛生局は緊急対策として、未処理の屋内への殺虫剤噴霧、特定の季節でのクロロキンを用いた化学予防を実施した。

次の10年(1999~2008年)間に、合計150例のマラリアがトルクメニスタンで見つけられた。それらの大多数(118例;78.6%)はMary velayat(62例)やLebap velayat(56例)といった比較的高リスク地域で発生した。これらのvelayats(Serhetabad etrapとTagtabazar etrap)の一部はアフガニスタンの流行地域に接しており、寄生物の頻繁な輸入に対して無防備な状況を作りだしていた。トルクメニスタンにおける最後の国内発生症例が2004年に登録された。

2005年にトルクメニスタンの大統領は、マラリア制御から掃滅へ移ったというタシケント宣言を発表した。トルクメニスタンは厳重なサーベイランスを中心とした根絶戦略を実施した。局地的な伝染がなかった4年後の2009年に、根絶を認定する手続きが開始され、WHO標準実施要領によりマラリアの根絶の証明が2010年10月に与えられた。

表1: マラリア掃滅が達成された地域の公式登録簿に登録された国及び領土(WER参照)

<WHOの定量的免疫法とワクチン関連リサーチ(QUIVER)会議の概要-2010年10月->

WHO内部(例えば、健康統計と情報科学、免疫法、ワクチンと生物製剤部門)および外部(例えば、健康測定と評価の研究所)のいくつかのグループは、世界的な乳幼児期の死因別死亡率を推定する方法を有している。各々の方法は長所と短所があり、QUIVERは以下の方法を推奨している。(i)多くの複合した死因と推定値の不確実さを反映した乳幼児死亡率を推定するための方法。(ii)WHO小児健康疫学関連グループと免疫法、ワクチンと生物製剤部によって実行される乳幼児死亡率の評価に関する活動。特に、複数の死因がある時、特定の状態に起因する死と全体の死との調整(iii)推定値に関する不確実性の要因を明確化するためにWHO内外で使われる方法について独立した評価を行う。

百日咳の自然経過モデルは、病気の負担と予防接種の影響を推定するために、WHOと協力してカナダのヘルスプロテクションとヘルスプロモーションを扱うオンタリオ社によって開発されている。

疾病動向に関するデータにより麻疹の死亡負担を推定するモデルが、ペンシルバニア州立大学(米国)によって開発されている。

国際予防接種スケジュールの情報提供のためにベルン大学(スイス)が実施しているシステムティックレビューとそのモデル化運動は、QUIVERによって承認されてきた。モデル化運動は肺炎球菌感染症に焦点を当て、QUIVERはモデルの中に自然免疫と非侵襲性疾患のためにエンドポイントを取り入れることを推奨した。

*第Ⅲ相試験に入ったマラリアワクチンの共同テクニカルエキスパートグループは、第Ⅱ相有効性試験結果が2012年に利用可能になる時、モデル化研究に基づいて、WHO免疫療法専門家グループに提示するためのQUIVERとの共同方針を立案しなければならない。

ヘルスケアシステムによる麻疹根絶の影響研究と麻疹根絶の2つの費用効果分析は、熱帯公衆衛生医学ロンドンスクール(ジョンズホプキンス公的健康スクールと独立したコンサルタント)によって提示された。

QUIVERは以下の点を更新した。ロタウイルスの疾病負担の推定の継続的な研究; ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの費用効果を評価する各種ツールの比較; 援助組織の詳細な計画のモデル化; デング熱ワクチンモデル化; 東南アジアでの社会的な接触調査; 麻疹と風疹に関するワクチンモデルに着手

した仕事。

ワクチンとそれらの費用効果の影響をモデル化する複雑さをサポートすることが推奨されており、QUIVER は異なるモデル化グループが共通のデータセット、典型的な母数と仮説を使うことを求めた。麻疹根絶の経験と肺炎球菌ワクチン、ロタウイルスワクチンと HPV ワクチンの出現は、種々のワクチン比較が疾病に対するより多くの洞察を提供し、政策決定に際して1つのモデルや仮説に頼らないことの重要性を示すことにつながった。

*ワーキンググループの推奨：

(i) 百日咳に関するデータ収集のための SAGE の活用 (ii) 麻疹根絶後戦略の開発 (iii) ロタウイルス死亡率の推定を更新するための方法における WHO へのアドバイス (iv) マラリア予防接種の経済面のモデル化を推進するための共同テクニカルエキスパートグループの仕事 (v) デング熱モデル化に関する WHO との連携。

<黄熱サーベイランスと集団発生への対応：症例定義の改訂（2010年10月）>

黄熱は、感染した蚊によってヒトに伝播される急性出血性ウイルス性疾患である。抗ウイルス療法が確立しておらず、死亡率は重症患者の 20~50% である。YF-17D ワクチンが非常に有効である。いくつかの異なる蚊種が、ジャングルや伝染サイクルの中で黄熱の伝染に関与しているが、ネッタイシマカは都市発生における国内のウイルス媒介動物である。黄熱は熱帯地域に特有であり、45 カ国（アフリカ 32、南アメリカ 13）の人々が危険にさらされている。1980 年代後期の黄熱の再流行後、2000 年から免疫化プログラムの適応範囲が広がった。この改善は、幼児への定期的予防接種や、国家的黄熱予防接種キャンペーンの実行による黄熱ワクチンの紹介により成し遂げられた。2001 年以降、予防接種戦略は症例ベースのサーベイランスの導入によって、アフリカの 19 カ国で行われた。

*サーベイランス・レビュー：

会議の目的：1. 黄熱サーベイランスのための重要事項のトピックスの検討、特に症例定義、検査、病気を確認し発生の宣言を要求するアルゴリズム 2. 発生対応のアプローチ検討と異なる状況に対する適切な介入の推奨 3. サーベイランスと対応を改善するための研究の優先領域の推奨

*サーベイランスの目的：

主な目的は、タイムリーで効果的な排除方法を確立するために、できるだけ早期に発生を発見することである。連続的なサーベイランスを通して、危険にさらされた人々が確認され、適切な予防戦略が計画・実行されることである。効果的な疾病サーベイランスの必要条件は、疑い症例の早期発見を可能にする診断精度の向上と疾病の病因論の確認である。黄熱を疑う初期症状の定義は、要件として出血徴候および/または死までも含む。そのような症例定義は、熱と黄疸を伴う、あるいは無黄疸性黄熱感染症として現れる大多数のより軽い症例を除外した。従って、2001 年に WHO はより感度の高い症例定義を推奨した：疑似症例は、「発症後 14 日以内に黄疸が出現した急性高熱性疾患」と定義された。黄熱は、いくつかの検査または組織病理所見のうちの 1 つによって黄熱に特有の免疫グロブリン M (IgM) 抗体の存在により確認される。「黄熱特有」という表現は、他のフラビウイルスへの最近の感染の結果として起こる交差反応の可能性をさらなるテストによって除外する必要があることを示す。

変化する状況の中でのサーベイランス

1980 年代から観察されるアフリカと南アメリカでの黄熱の再流行は、以前に影響が現れなかった地域（例えば北アルゼンチンと南ブラジル）や、数 10 年間、症例の報告がなかった地域（例えば南カメルーン地域、中央アフリカ共和国、パラグアイ）で続いた。

一方、アフリカやアメリカの地方での幼児の定期免疫化プログラムへの黄熱ワクチンの導入、予防接種キャンペーンの実行、ワクチンの世界的な備蓄により多くの国でより高い集団免疫をもたらした。2000 年以降、黄熱を定期免疫化プログラムに含む国は、12 から 36 カ国に増えた。

発見された黄熱 IgM がワクチン接種後 1 年以上の間持続することがあるという事実は、通常のワクチンの反応が野生型黄熱の感染に起因しているかもしれないという懸念に影響を与える。逆に言えば、黄熱感染症は見つけられる特定の IgM 反応に必ずしも効果がない。（特に以前他のフラビウイルスに感染した人々においては。）

同時に、デング熱ウイルス（黄熱の媒介蚊でもあるネッタイシマカによってもたらされる）の地理的範囲は広がり、黄熱の最高リスク地域を含むサハラ以南のアフリカの地域で流行した。デング熱に曝露された人は黄熱抗体の一般試験に陽性反応を示し、その結果、診断テストでは黄熱 IgM への特異性が減少することになる。種々の環境条件で発生する他のフラビウイルス（たとえばジカウイルス）もまた、黄熱に対して免疫学的交差反応や血清学的に偽陽性を示すことになる。デング熱によって一般的に熱性黄疸は起きないが、他の臨床徴候は黄熱と共有する。

2001 年以降、疑い症例を感度良く見出す定義と酵素結合抗体免疫測定法による黄熱 IgM 検査を用いたサーベイランスを導入することにより、発生の早期発見とタイムリーな対応につながっている。しかし、

疑い症例の1~3%だけが黄熱 IgM の陽性反応を示すこともわかった；このうち、ほぼ半分は追加調査により確かめられるかもしれないが、熱性黄疸の臨床症候を呈している残りの症例の病因はまだ確認されていない。たとえば、アフリカの黄熱の危険性がある地域は、マラリアの危険でもあり、しばしば溶血から子供たちに黄疸を引き起こす。B 型肝炎ウイルスへの感染は、特に成人初期において、熱性黄疸の急速な進行を起こすかもしれない；多くの国の幼児のための B 型肝炎ワクチン導入は、新しい感染症の年齢分布が年上の年齢層に変化していることを意味する。同様に、B 型肝炎、C 型肝炎、住血吸虫症、血色素症または他の状況に起因する慢性肝疾患の中で、肝不全は無関係な疾患または毒物への暴露で発症し、黄熱の臨床特徴に似た症状を呈するかもしれない。

* 症例確認と集団発生への対応

周期的な流行と疫学的拡張の持続により、黄熱の流行は依然として危険であるため、早期発見とタイムリーな対応が必要である。黄熱の疑い症例を十分に確認し、地域の状況に適した対応が必要である。

* アフリカでの黄熱サーベイランスに関する会議の推奨：

- ・ 発生の早期発見のため、疑い症例の症例定義は、できるだけ感度が高いものでなければならない。
- ・ 誤った判断の危険を減らすため、確認症例の症例定義はできるだけ明確にしなければならない。
- ・ タイムリーかつ適切で効果的な発生対応のために、疾病の他の原因を除外する努力が必要である。
- ・ 熱性黄疸の鑑別診断と黄熱の確証検査を行う国際研究所の能力は強化されなければならない。
- ・ 黄熱サーベイランスの戦略は、シンプル、実行可能、根拠に基づく、行動思考型、入手可能でなければならない。
- ・ ワクチン接種は、まず感染しやすい個人または弱いグループを対象としなければならない。
- ・ 昆虫学的な情報による媒介動物制御は、感染の媒体動物種、密度、行動とウイルス量に基づくことが望ましい。
- ・ 研究を通して探索されなければならない：状況による危険度査定アプローチの洗練；症例発見の特性を改善するために徴候と検査所見（例えば蛋白尿）の臨床得点のパイロットテスト；異なる年齢で接種される場合の YF-17D ワクチンによる免疫持続期間の文書による証明
- ・ 黄熱または熱性黄疸症候群のどちらか、あるいは両方のサーベイランスのための迅速な診断検査法が開発されるべきである。

会議の結果

会議の目的に沿って、以下の合意が得られた。（一部）

- ・ 黄熱のための症例定義は、可能性例の概念の導入、黄熱 IgM の血清学的検査における位置づけなどを含めて修正された。
- ・ 新しいアルゴリズムは、症例確認のための黄熱の標準的血清学検査、地域の基準研究所での検査の継続が提案された。
- ・ 1 例の症例が確認されれば早期調査と介入が必要であり、可能性例の一群があれば発生原因を速やかに確認する努力が必要である。
- ・ 発生対応の方法と範囲は、予防接種範囲と昆虫学的な調査を含む高レベルのフィールド調査と危険度査定により決定されるべきである。
- ・ ワクチン非接種の都会の住民の確認症例は迅速な介入を必要とし、都市発生の緊急処置としての媒介動物制御の効果を検討し、文書化されなければならない。
- ・ 人為的に蚊を繁殖している場所（例えば廃棄されたタイヤや覆いのない水溜り）を減らす必要性についての教育は、雨季以前に行われなければならない。
- ・ アフリカの地域研究所は強化されなければならない。

表 1：黄熱の公衆衛生サーベイランスの改定された症例定義、2010 年、表 2：黄熱の症例調査と集団発生対応を指導する作業枠組み（WER 参照）

（野口まどか、宮脇郁子、松尾博哉）