

今週の話題:

<オンコセルカ症国際特別委員会の開催 2010年9月>

アフリカにおけるオンコセルカ症制御事業の一環として、第7回オンコセルカ症国際委員会が開催され、イベルメクチンを用いた地域主導型治療に関する最新情報の共有や制御活動、イベルメクチンの分配方法、ヘルスワーカーの養成、他の熱帯病の把握などに必要な寄付金の使い方などが話し合われた。また、オンコセルカ症の治療に関するパラダイムシフトも議論され、オンコセルカ症の制御から伝播阻止やイベルメクチン注射だけの治療による掃滅への移行が話し合われた。2010年7月から9月までの間に行われたアフリカ事業外部中間評価報告が第16回 Joint Action Forum (2010年12月)において発表され、感染拡大防止やオンコセルカ症掃滅のため各国が早期に治療達成率を65%から80%に拡大することが強く推し進められ、また疫学的評価のためジエチルカルバマジンパッチテストの使用拡大の認可を各国に求めた。

## \* アフリカオンコセルカ症制御事業:

アフリカにおけるオンコセルカ症制御事業(1995年、WHO)は西アフリカでの制御成功後に設立され、2009年時点で145,325のアフリカ固有民族、19のアフリカ諸国、20の提供国や機関、15のNGO、4つの西アフリカの制御からのメンバーで構成されている。本事業の使命は2015年までにアフリカの流行疾患であるオンコセルカ症を掃滅し、持続可能な国家主導型システムを構築することである。

## \* イベルメクチンを用いた地域主導型治療:

イベルメクチンを用いた地域主導型治療は長期にわたり効果的な保健介入で、この方法を用いて2015年までに9,000万人を越える人々をオンコセルカ症から防御するとしている。2009年には15のアフリカ流行国の6,840万人を本症による痒みや失明から守るために治療した。1998年から2009年の間に累積で898,955人の保健介入者と75,146人のヘルスワーカーがトレーニングを受けている。これらのトレーニングは108のオンコセルカ症制御プロジェクト戦略を実行するための人材を供給することを目的としている。2009年時点で15カ国において170,947人のコミュニティーメンバーが新たに保健介入者としてトレーニングを受け、336,883人が再トレーニングを受けた。加えて、12,108人のヘルスワーカーが新たにトレーニングを受け、27,110人が再トレーニングを受けている。

2007年には新たな方向性が示され、地域主導型治療戦略を保健システムに組み入れ、継続的なオンコセルカ症制御活動の一層の充実や保健システムのサポートにより多くの保健介入事業が行き届くようにした。本事業計画が終了する2015年までにこの治療戦略が広く多くの保健介入(特に放置されてきた熱帯病への介入)に取り入れられ、全人口への保健介入の実現と健康に関するミレニアム開発目標に寄与することを目標とする。

\* 2009年の治療活動: 2009年における治療実績では、感染の影響を受けた145,325地域中132,881地域(91.4%)で実践され、2008年度の120,448地域(82.8%)を上回った。総計して感染が確認された地域の6840万人(73%)が治療に至っており、平均治療達成率は未紛争国で79.2%、過去に紛争を経験した国で64.8%であった。今年のレビューでは主に現在紛争国あるいは最近紛争が終わった国に焦点が当てられた。

表1では、15カ国の治療達成度をまとめている。ガボン、ケニア、モザンビーク、ルワンダではオンコセルカ症は公衆衛生上の問題ではなかった。上記諸国では地域主導型治療は実施されておらず、表1に含まれていない。2008年12月の時点で治療達成率は感染症掃滅からの移行を加速させるため80%まで引き上げられ、2カ国(リベリア、スーダン)を除く全ての国で前回の治療達成率(65%)を超えていた。2009年においては紛争が終了した他の国において上昇することが見込まれる。

## ・ リベリア:

紛争終了国であるリベリアでは、リスク人口2,076,283人のうち1,288,496人に治療が行われた。平均治療達成率は62.1%であった。この国ではプログラムの管理者の人事異動にも拘わらず、地理的要因のために治療達成率を進展させることができなかった。

## ・ スーダン:

紛争終了国であるスーダンでは初めて地理的な達成率が著明に拡大した(87.7%)。2009年には6プロジェクト中5プロジェクトで低水準であったが(平均治療達成率53.7%)、East Bahr El Gazal州(70.9%)やWest Equatoria州(72.6%)では以前の制御域を上回る治療達成率を成し遂げた。2008年は34.8%であった治療達成率が本年度で増加した。

## ・ アンゴラ:

イベルメクチンを用いた地域主導型治療は2005年から開始された。2004年に感染の影響を受けた6つのうち4つの事業エリアで2009年には640,587人が住んでいた。地理的達成率(76.2%)や治療的達成率(66.1%)はアフリカ事業の委託アドバイザーやイベルメクチンを分配する団体の最前線医療施設における人的資源の発展などの結果、2008年より急激に増加した。治療介入はBengo、Cuanza Norte、Uigeなどの地域では開始されていない。

・中央アフリカ共和国：

治療活動は1999-2000年に実施された（治療達成率76.0%）が、それ以降、政情不安により65%未満まで治療達成率は減少してしまっただけでなく、2009年には地理的達成率82.4%、治療達成率77.2%になったため、影響を受けた5014地域のうち4133地域において1,088,053人もの人が治療を受けた。この改善は影響を受けた地域社会、国のオンコセルカ症特別委員会、アフリカ事業からの技術顧問の間の共同努力の結果である。

・コンゴ民主共和国：

治療達成率が2008年には37.6%であったが、2009年には65.5%になり、改善が見られた。わずか3事業だけで100%の地理的達成率を実現できた2008年と比較すると、2009年には7事業で総合的に地理的達成率を実現している。2009年では治療達成率は2008年より進展しており、2008年ではわずか1事業が80%以上の治療を達成しただけであったが、2009年では4事業で推奨されるレベルに達している（Bandundu、Equateur-Kiri、Ituri Nord、Sankuru）

表1：オンコセルカ症制御アフリカ計画での治療達成率概要、15カ国、2009年

国	流行地域 合計数	治療を 受けた 地域数	地理的 達成率 (%)	影響を受けた 地域の 合計人数	治療人数	治療率 (%)
<b>紛争後の国</b>						
アンゴラ	2004	1 527	76.2	640 587	423 391	66.1
ブルンジ	368	368	100.0	1 406 983	1 044 371	74.2
中央アフリカ共和国	5 014	4 133	82.4	1 408 824	1 088 053	77.2
チャド	3 250	3 250	100.0	1 871 174	1 513 713	80.9
コンゴ共和国	40 482	34 799	86.0	27 037 104	17 704 257	65.5
リベリア	5 480	2 253	41.1	2 076 283	1 288 496	62.1
スーダン	6 503	5 701	87.7	5 605 726	3 011 429	53.7
合計	63 101	52 031	82.5	40 046 681	26 073 710	65.1
<b>紛争のなかった国</b>						
カメルーン	10 253	10 144	98.9	6 373 620	4 809 180	75.5
コンゴ	770	770	100.0	764 915	617 167	80.7
赤道ギニア	129	54	41.9	80 206	56 902	70.9
エチオピア	22 316	22 316	100.0	5 756 141	4 613 362	80.1
マラウイ	2 186	2 186	100.0	1 978 306	1 638 355	82.8
ナイジェリア	36 184	35 251	97.4	33 283 450	26 666 032	80.1
ウガンダ	4 744	4 744	100.0	3 048 975	2 328 352	76.4
タンザニア共和国	5 642	5 385	95.4	2 207 132	1 616 757	73.3
合計	82 224	80 850	98.3	53 492 745	42 346 107	79.2
総計	145 325	132 881	91.4	93 539 426	68 419 817	73.1

オンコセルカ症に対する治療の供給に加えて、地域担当者はリンパ性フィラリア症、土壌伝播蠕虫症、住血吸虫症、トラコーマなど、他の疾病の治療も提供している。また地域担当者は殺虫剤処理蚊帳の配布やマラリアの症例管理あるいは治療の提供なども実施している。これらの介入により177,000を超える地域の3,800万人を超える人々が恩恵を受けている（表2）。

2009年12月にチュニジア；チュニスで開催された第15回Session of Joint Action Forumでは、アフリカオンコセルカ症制御事業に関する様々な活動、特に紛争後の国における事業の発展が報告された。Joint African Forumではプロジェクトによるオンコセルカ症の排除に向けてアフリカ事業の効果を確認し、その効果がこれからも継続できるように奨励した。オンコセルカ症掃滅の効果に伴うその他の保健介入の分配も同様にこれらの地域で発展し、新たな中間外部報告2010年の12月の第16回フォーラムにおいて討論されることであろう。

表2：地域薬剤提供者によって分配されたオンコセルカ症に対するイベルメクチンに加えた複数の保健介入による利益を受けた地域および人数、図1：オンコセルカ症流行国15カ国におけるオンコセルカ症に対するイベルメクチン治療の達成範囲、アフリカ、2009年（WER参照）

<母親と新生児破傷風の掃滅、バリおよびジャワ、インドネシア 2010年>

1980年代、毎年約800,000人の新生児が新生児破傷風（NT）あるいは生後28日の間に生じる破傷風により死亡していた。NTは分娩時に清潔に保つこと、無菌臍帯管理、母親の妊娠前後に破傷風トキソイド（以下TT）ワクチン予防接種により予防することができる。1989年に世界保健総会が1995年までのNT掃滅を目的にして招集された。2000年には妊産婦破傷風（以下MNT）の掃滅が、2005年をtarget dateとしたMNT、NT掃滅の国際イニシアチブに加えられた。NT掃滅は各地域に1000人の生児出産あたり1症例未満にすることを明示し、MNTはNTの掃滅がなされた時点で同時達成できるものとみなされた。2008年の最新のNTによる死者数は全世界で59,000人と推測され、1989年初期から92%減少している。

インドネシア共和国はアジアでも最もNT発症が高い国の一つであり、地域ごとのNT死亡率の調査は1980年代初期より実施され、新生児1000人中6-23人の割合であった。様々な調査をもとにインドネシアの年間死亡率は1980年代初頭では71,000人であったと推測される。

NT掃滅のためTTを用いた妊婦に対する予防接種による組織的な運動が1979年に導入された。破傷風予防として母子に3段階の予防接種が実施された。

Short-term：妊婦にはルーチンに予防接種あるいは妊娠期間のケアサービスの提供。また、婚約中あるいは最近結婚した女性に対して実施。

Long-term：EPIを通して幼児に3種混合（DTP3）ワクチンを接種。小学1年生を対象にジフテリア-破傷風（DT）ワクチンの接種。小学2、3年生にTTの追加投与。三種混合ワクチンの接種率は1996年に70%以上となっているため（図1）、小学校へ入学する男女合わせて90%を超える児童に接種している。この戦略は20歳以上の若年成人の破傷風予防にもなっている。

Acceleration：3段階目の補足的な予防接種（以下SIAs）はTT予防接種や分娩時の無菌管理が施されていなかった15-39歳の妊娠可能年齢の女性を対象としている。これらは1996年からNTのリスクが高いとされている324地区中の105の地区で開始された。

TT予防接種と並行して、1988年からインドネシアでは母子保健サービスを強化する妊婦保護プログラムが実施されている。2000年にMaking Pregnancy Safer Initiativeが導入され、妊婦、新生児死亡率減少のため、訓練を受けた分娩助産者の派遣や新生児ケアの訪問、その他の介入の必要性を訴えた。2010年には医療的な訓練を受けた助産師が合計80,014人になった。これらのプログラムを実施した20年間で無菌分娩の割合は倍以上に増加した。（表1）

2000年には、TTを2回あるいはその後も接種している妊婦の割合は81%に達し、Protection at birth（PAB）：妊婦予防接種により破傷風から守られた新生児は82%に達し、破傷風による死亡率は大幅に減少した（表1）。NT監査の感度が改善されたにもかかわらず、1998年から2002年の平均報告数は146件で、1990年の1427件に比べると90%の減少であった。推定の総罹患数は1990年の28500例から2000年の3700例まで減少した（表1、図1）。インドネシアにおけるMNT、NT掃滅の進展を評価するために、また、低リスク、中リスク、高リスクと分類する採点システムにて評価するために、11の地域ごとにNTによる死亡率の調査が2001年2月に実施された。その結果、全ての低リスク地域、ほとんどの中リスク地域でNTが掃滅されたとし、10%ほどの地域で追加的な努力が必要とされた。

2003年から2004年の間、出産可能年齢の女性を対象としてTTのSIAsが2001年の調査で高リスクとされた地域で2回実施された。2006年の国の予防接種率のその後の調査によるとPABが77%であることが分かった。2008年の地区レベルでのリスクレビューでは、27地区でTTのSIAsの必要性が新たに特定され、そのうち23地区で実施完了した。合計して200万人もの女性が2003年から2009年のSIAsで2回以上のTTを受けた。

2009年、インドネシア保健省、WHO、UNICEFによるレビューによるとでは、インドネシアにおけるMNT、NTはインドネシアの手の行き届かない最東の地域のわずかな人口を除いておそらく掃滅されたと結論を下した。今回の結果は、2007年インドネシア人口統計調査に示された無菌分娩が79%で実施されているという報告と同様に、学校や妊娠中にSIAsや結婚前にTTワクチンの接種が徹底されてことによるものである。

2010年に保健省のEPI、母子保健、WHO、UNICEFによる第二回査察委員会はインドネシアの人口が多いこと、文化の多様性、保健サービスの発展レベルなどの理由から、MNT、NTが除去されたかどうかを判定するののための検証プロセスは、現在インドで進行中の各州ごとに検証プロセスを設けるという方法で実施すべきだということを決定した。その結果、検証に適するとして4つの領域に分割された。【(1)バリ、ジャワ、(2)スマトラ、(3)カリマンタン、ヌサトゥンガラバラット、ヌサトゥンガラティムール、(4)マルク、パプア】査察員会は(1)と(2)の地域ではMNT、NTの掃滅ができており、確認調査の準備に入っていることに同意した。以下のレポートは(1)の領域で実施された調査について説明する。

表1：母子破傷風掃滅に対する進展、インドネシア、1982-2009年、破傷風トキソイドワクチン2回以上接種（TT2+）の接種率、新生児破傷風の症例数、WHO-UNICEFによる接種率の評価、ジフテリア-破傷風-百日咳ワクチンの3回接種の報告、インドネシア、1980-2009年（WER参照）

\* 方法 :

・ データの検証

NT 掃滅を確認するため、調査地区として最も高リスクの地区を選定しなければならない。最も高リスクの地区で掃滅が確認できたら、リスクの低い地区においても NT 掃滅がなされたと判断でき、したがって全体での掃滅がなされたとみなすことができる。

2010 年共同査察委員会はバリ、ジャワの地区レベルのデータを評価した。NT の症例と罹患率の報告、1 と 3 回の DTP 投与があると報告されたワクチン接種率の報告、小学 1 年生におけるジフテリア TT ワクチン接種、小学 2、3 年生での TT の接種、妊娠期間中の TT の接種や SIAs での TT の接種、1 回以上、4 回以上妊娠期間中に訪問ケアを受ける女性の割合、医学的に管理された助産師の訪問の割合などの評価を行った。このデータは必要な時には地域の査察関係者の報告や地方機関との電話会議などにより補われた。ジャワのバンテン州は予防接種サービスや、小学 1 年生時の母子健康サービスが不足していると判定された。バンテン州の中でも Lebak 地区での実施率は低く、従って NT の高リスク地区であり、査察調査の最適地区であると選定された。

・ 調査プロトコル :

調査方法は WHO プロトコルより適合されたロット品質保証とクラスター抽出法を統合した方法をとった。調査の開始から 4 週間以上前に終了した 12 カ月間で 1000 人の生児出産あたりの NT による死亡が 1 例未満かどうかを調査した。新生児の死亡原因が NT であったかどうかは医師による聞き取り調査により行った。WHO の標準的な診断基準により NT による死を判断する。(生後 2 日間は通常に食事し、泣くが 3 日から 28 日間ではおしゃぶりを止め、硬直あるいは痙攣を起こす。また出産適齢期の(以下で述べる)母親のサブサンプルの為に、母親の TT ワクチン歴、清潔な分娩割合、臍帯断端に使用する伝統的な物質により調査する。

二重抽出法は、今回の計画に関連した潜在的効率があるため選ばれた。全サンプル数は 3,000 人で、Lebak では年間 27,000 人の新生児が誕生するという推測から設定した。NT による死亡が 0 である最大許容量として 1,000 人の新生児を最初のサンプルとした。2 つの併合見本のため 3 人の NT による死亡を最大許容量として 2,000 人の新生児を 2 番目のサンプルとした。もし最初のサンプルで NT による死亡が特定されなければ、結果は「pass」(NT 掃滅)となり、もし 4 人以上の死亡が見つければ結果は「fail」(NT 未掃滅)となる。もし最初のサンプルから 1-3 人の NT による死亡が確認されたなら、結果は不確定であり、2 番目のサンプルが必要となる。その場合最終結果の解釈は以下のとおりである。もし 2 つの併合サンプルで 3 人以下の NT に伴う死亡であれば、NT は掃滅されたと考えられる。もし、併合サンプルで 4 人以上の NT に伴う死亡が確認されれば、NT は掃滅されていないと推測される。2009 年 6 月から 2010 年 5 月に誕生した新生児だけが対象となった。

1 日で調査官が特定できる集団サイズあるいは出産数は 11 と計算された。これは、出生率の概数 (0.021/1000)、平均世帯人数 4 人、インタビュアーが 1 日で 130 の家庭を訪問できたという仮定に基づいた ( $0.021 \times 4 \times 130 = 11$  名)。調査に必要な集団の総数は要求されたサンプルサイズを集団サイズで除すること ( $3000/11=273$ ) で決定された。91 集団はサンプル 1 で調査された。必要であれば残りの 182 集団は 2 番目のサンプルで調査された。個々の集団選択は WHO が推薦する人口サイズに比例した集団選択の為の手順により作成された。分娩、臍帯管理、TT 接種歴を調査される 250 人以上の母親のサンプルを入手するためにサンプル 1 のそれぞれの集団の出産に適した母親のインタビューを実施した、273 人の母親のサンプル結果となった。

調査の為に開発されたアンケートは、他の国で実施された同様の調査の為に WHO から推薦されたものである。最初のフォームは世帯データを記録するために使用された。2 番目はそれぞれの出産情報の為のフォーム。3 番目は NT を特定するため標準化された言語調査を含み、医師による出生時に検出された新生児死亡を記載したフォームである。3 つのフォーム全てがインドネシア語に翻訳されている。

調査前に、調査モニターのための 2 日間のワークショップが WHO のコンサルタントとインドネシア大学(調査提携している)のヘルスリサーチセンターのメンバーにより行われた。調査モニターは保健省、ヘルスリサーチセンター、WHO、UNISEF より派遣された。モニターは 2 日間の聞き取り調査と指導の為にワークショップをインドネシア語で受けた。インタビュアーは女子学生と地域文化や専門語に詳しい La Tanza 助産師学院の卒業生であった。スーパーバイザーは医師や非医学的な専門家をジャカルタより呼んだ。スーパーバイザーが医師ではない地域では地域の診療所の医師が指導を受け、NT による死亡の調査を実施した。両ワークショップは調査集団地域として選択されていない周辺の地域でも活動をした。

\* 結果 :

調査は 2010 年 7 月 30 日から 8 月 5 日まで実施された。1 番目のサンプルから 1 例の NT による死亡が確認されたので、2 番目のサンプルも行われた。表 2 は調査の特徴をまとめたものである。出生児の特徴は表 3 に表記。出産に適した母親の TT 予防接種の報告は表 4 に表記。特定された 25 の新生児死亡の

中に、ほとんどの場合で発病が出生時から生じていた。(17例：73%) 死亡率は生後2日以内が最も高かった(16例：64%)。早産と死亡率は一致していて、ほとんどの死亡が早熟、出生時窒息、先天性奇形(19例：76%)のためであった。2例の死亡例でNTの定義と徴候、症状が一致していた。

\*編集ノート：

調査を行った12カ月間、3,004人の出生時の中、2例のNTによる死亡例があったとの調査報告に基づいて、ジャワのLebak地区のNTは掃滅されたと考えることができる。Lebak地区はNTの高リスク地区として選出された。同じ時期に低リスクであったバリとジャワの地区と同等のレベルにまで掃滅された。また掃滅が達成された所では、MNTの掃滅が達成されたとみなされる。2010年に、バリとジャワの総人口140,454,570人あるいはインドネシアの総人口の59%にMNT、NTの掃滅効果があるとし、1エリアでの達成は重要なことである。掃滅は2回以上のTTの接種を受けた出産適応の母親が78%であったということが後押ししていた。52%の分娩では医学的に訓練を受けた人員によって行われた。潜在的に感染の恐れがある伝統的な物質は25%以下の出生時の臍帯管理において使用されていた。3回以上のTT接種を受けている母親では記録よりも55%高かった。新生児死亡が死亡した母親25人の73%(18人)が3回以上のTT接種をしており、48%(12人)が5あるいは6回の接種をしていた。(全体の母親に比べ予防接種や母子健康サービスを受けた数は少ないグループ) MNT、NT掃滅を有効なものとするために実施された他の調査では、ある調査員が2回のTT接種を受けた母親を特定すると、継続してその後も接種したか特定するため質問するわけではないということがわかった。全てのTT接種を調べると、新生児死亡の調査はより完全なものであるかもしれないが。

今回の調査でわかった8/1000という新生児死亡率は2007年のインドネシア人口健康調査時の25/1000よりも少なかった。全ての要因による新生児死亡率とNTによる新生児死亡率から割り出された新生児死亡数の予測値は必ずしも一致しないことが過去にも示されている。把握できなかった死亡の理由はインタビュー不足、早期の新生児死亡の誤分類(死産)、子供の死を話すことに対する文化的な制圧、リコールバイアス、死亡率を調査する時期、地域の過大評価された新生児死亡率の適応割合などに原因があると考えられる。

Lebakでの調査期間中、調査は密に行われており、聞き取り技術は良好で、母親は明らかな躊躇もなく妊娠や乳児の死亡に関して話していたことをモニターは確認していた。予想していたよりも新生児死亡が少ないことに関して、3つの可能性がある。最初に調査期間中、医師は死産と話す母親に再質問し、死産として誤分類される早期の新生児死亡を特定した。しかし、そのような再調査は遠い地区ではできないため、いくつかの早期の新生児死亡は誤分類されそうであった。2番目に、集団地域の2つの小区域で収穫期であったため、これらの地区の30%の家庭で聞き取りができなかった。もし収穫に従事している家庭の新生児死亡率の聞き取り調査が可能であった家庭よりも高ければ、調査に含まれるべきであった可能性がある。しかし、収穫の影響を受けた集団の全体に対する割合は低く(およそ3%)、収穫期の新生児死亡率検出における大きいバイアスはなかった。最後にLebakにおける真の新生児死亡率は不確定である。バンテン州における新生児死亡率の矛盾は2003年と2007年の人口健康調査の間に生じ、その地域の予想新生児死亡数を見積もるのに使用される基準値がより高かった可能性がある。したがって検出された新生児死亡数の不足分は過大評価されるかもしれない。

破傷風菌芽胞は土や動物の糞に通常含まれているため、破傷風への暴露を根絶することはできない。バリとジャワのMNT、NTの掃滅を継続するために、インドネシアはTT予防接種や母子健康のための包括的なプログラムを継続、拡大し、掃滅状況をモニターし、将来補足的に掃滅活動を必要とするかもしれない地域を特定するために継続的で高品質な監視をする必要がある。

表2：新生児破傷風掃滅を確認するための集団サンプルにおける地区質的保証の特徴、Lebak地区、インドネシア、2010年、表3：母子破傷風の掃滅を確認するための調査で明らかになった生児出産の特徴、Lebak地区、インドネシア、2010年、表4：Lebak地区で調査された273人の母親のサブサンプル間の破傷風トキソイド接種状況、Java、インドネシア、2010年(すべてWE R参照)

(井口祥平、三木明德、小西英二)