

今週の話題：

<2011年4月に開催された疾病根絶国際特別委員会>

2011年4月6日に第18回疾病根絶国際委員会が米国アトランタのカーター・センターで開催され、アフリカにおけるオンコセルカ症とリンパ系フィラリア症の感染拡大防止と掃滅について協議された。

1993年の報告によると、特別委員会はリンパ系フィラリア症の根絶が可能であると発表した最初の国際組織であり、2002年と2008年にリンパ系フィラリア症を、2001年と2007年にオンコセルカ症の掃滅状況の調査を行った。2002年に行われたカーター・センターとWHOの協議会では、世界中からリンパ系フィラリア症は掃滅されるだろうと結論づけられた。一方でオンコセルカ症はWHOアメリカ地域では掃滅されるが、イベルメクチン治療はロア糸状虫症患者に重篤な副作用をもたらすため、現行の治療法だとWHOアフリカ地域では掃滅されないだろう、とされた。

*アフリカでのオンコセルカ症、リンパ系フィラリア症、ロア糸状虫症：

オンコセルカ症はブユの媒介する回旋糸状虫の寄生による伝染病で、主要流行国であるアフリカでは、2009年末の時点で1億1200万人以上が感染リスクに瀕している(表1)。感染リスク者の70%はナイジェリア、コンゴ共和国、カメルーン、エチオピア、スーダンに居住している。アフリカオンコセルカ症制御事業(APOC)は当初、感染リスク者数を明確にするために迅速な疫学マッピング処理を用いた。マッピング処理により、触診可能な皮下結節数に基づいて、高流行地域と中度流行地域を定めた。結節の有病率が20%未満の地域はオンコセルカ症の感染リスクが低いとされ、APOCの集団治療の対象とならなかった。APOCの新たな見解では、集団治療の対象地域を罹患率の高い地域から伝染地域へと移している。新しく対象となった地域のうち、APOCによる集団薬剤投与(MDA)に適さない地域が新計画の対象となるだろう。

アフリカにおけるリンパ系フィラリア症はバンクロフト糸状虫の感染が原因である。農村地帯ではハマダラカが、東アフリカの沿岸都市ではイエカが媒介となっている。アフリカ大陸にある35カ国で風土病となっており、感染リスク者は4億500万を超える(表1)。この感染症の伝播地域は、流行国の約2/3で調査済みだが、その正確性に疑問が生じている地域がある。感染リスク者の46%はナイジェリア、コンゴ共和国、タンザニア連合共和国、エチオピアに居住しているが、スーダンと南スーダンに居住している人数は明らかでない。

ロア糸状虫症は、メクラアブを媒介とするロア糸状虫の感染症であり、熱帯性の眼虫 tropical eye worm とカラバル腫脹の原因となる。オンコセルカ症に対するイベルメクチン治療は、ロア糸状虫症感染者に深刻な有害事象をもたらす。リンパ系フィラリア症治療のためにイベルメクチンやアルベンダゾールが投与された場合も、同様に有害事象をもたらすだろう。そのため、ロア糸状虫症の感染はオンコセルカ症とリンパ系フィラリア症の集団治療において深刻な制限因子となる。

表1: オンコセルカ症とリンパ系フィラリア症に対するマッピングおよび集団薬剤投与(MDA)、殺虫処理済み蚊帳を1つ以上所有する家庭の割合、アフリカ、2009年(WER参照)

*アフリカへの介入：

・オンコセルカ症：

1974年に開始されたオンコセルカ症制御計画は、Merck&Co.がMDAにイベルメクチンを提供した1988年まで媒介昆虫の駆除のみを行っていた。2002年末までに西アフリカの11カ国において感染は掃滅され、特別伝播地域の指定はほとんどなくなった。

西・中央・東アフリカに残存する感染流行国に、MDAや健康教育、集団移動などの手段を用いた継続可能な疾病制御事業の支援を目的として、1995年にAPOCは設立された。2009年に行われたイベルメクチン治療により、オンコセルカ症感染者は大幅に減少したと考えられている。アフリカでのMDAの有効性を評価し、MDA継続における課題を検討した後に、APOCは感染の制御から掃滅へと今計画の戦略を変更した。

掃滅計画の一環として、オンコセルカ症の感染を評価し、「どの地域でいつ治療を止められるか、治療を止めるためのガイダンスの設置」を決めるために支援されている、107プロジェクトにおけるMDAの対象範囲を確認している。2012年末までに36プロジェクトが終了可能であり、2015年末までにさらに41プロジェクトが終了可能である。しかし、APOCの介入終了までに終了不可能な計画が30プロジェクトある。

現在の計画対象外の地域における、未治療のオンコセルカ症感染者数は不明である。①多くの感染流行国においてAPOCの終了後に必要な活動を想定できないこと、②APOCの現在の計画領域と正確な伝播地域が一致していないこと、③APOCの対象となる地域で未治療の人口が多いという事実(表1)をふまえ、特別委員会はAPOCの予測したMDAの下方修正した日程を表明した。

・リンパ系フィラリア症：

2009年時点で、リンパ系フィラリア症の感染リスク者のうち約18%しかMDAを受けていない(表1)。また、感染リスク者の70%以上がMDAを受けているブルキナファソ、マラウイ、マリ、トーゴは対象外

であるが、アフリカにおけるリンパ系フィラリア症の MDA は非常に遅れをとっている。流行国の約 1/3 はまだ調査されておらず、3 つの感染症が重複して治療対象となっている地域の調査が必要である。イベルメクチン治療が行われていないオンコセルカ症の伝播地域において、イベルメクチンやアルベンダゾールによる MDA は広域で必要となるだろう。ロア糸状虫症の非流行地域におけるリンパ系フィラリア症治療のスケールアップは、APOC の対象外の伝播地域において未治療のオンコセルカ症に対処できるだろう。さらに、イベルメクチンの単独治療はすでにリンパ系フィラリア症の感染を制御している可能性があるため、オンコセルカ症治療が数年間実施されている地域において、リンパ系フィラリア症を治療するか検討すべきである。

* 同時流行：

ロア糸状虫症の伝播地域において、リンパ系フィラリア症とオンコセルカ症の治療法は限られている。南東ナイジェリアで行われた研究によると、殺虫剤を塗布された蚊帳の使用によりリンパ系フィラリア症の感染制御が可能である。別の研究によると、4~8 週にわたるドキシサイクリン治療は、ロア糸状虫症感染者に副作用を生じさせることなくリンパ系フィラリア症とオンコセルカ症の駆虫が可能である。アルベンダゾールの単独治療はロア糸状虫症感染者への副作用がないため、Bill and Melinda 基金により、アルベンダゾールのみを用いたリンパ系フィラリア症の治療研究を援助している。

MDA によるイベルメクチン治療が行われている東西アフリカでは、オンコセルカ症とリンパ系フィラリア症の伝播阻止に焦点をあてた局地的な掃滅方法が用いられている。オンコセルカ症とリンパ系フィラリア症の感染率が高い地域は長期の MDA が必要であり、治療により感染が広がるリスクを減少できる。このような地域では早期介入が重要である。

ナイジェリアはオンコセルカ症、リンパ系フィラリア症、ロア糸状虫症の伝播地域が複雑に重なり合っている国である。3300 万のオンコセルカ症感染リスク者のうち 77% が 2009 年に治療を受けており、2015 年までに 27 の APOC 計画地域中 26 地域で、MDA が終了可能である。リンパ系フィラリア症感染リスク者は少なくとも 7000 万にのぼるが、2009 年時点でイベルメクチンとアルベンダゾールの治療を受けた人は内 380 万 (5.4%) である。活動の拡大により、2011 年には計 2800 万が治療を受けている。2011 年 2 月末に、64% の地方自治体でリンパ系フィラリア症の伝播地域が調査された。ロア糸状虫症のため、約 25 万 4000 人に MDA による副作用が生じる可能性があると考えられている。しかし、2009 年時点で 14% の家庭しか蚊帳を持っておらず、2011 年までに 1 世帯につき平均 2 帳の蚊帳を持つには 6320 万の蚊帳が必要となる。他のアフリカの国もナイジェリアと同様で、リンパ系フィラリア症とオンコセルカ症掃滅計画には、柔軟性と状況に合わせた戦略が必要である。

いくつかの内戦の終結により、これらの感染症へのスケールアップが可能である。イベルメクチンとアルベンダゾールによる MDA の対象範囲が広域であることに加え、マラリア制御を目的とした蚊帳の配給増加はリンパ系フィラリア症の予防にも効果があるだろう。

* 介入効果の根拠：

以前、特別委員会の協議において、1~2 回/年のイベルメクチン投与を数年間行うことでオンコセルカ症の掃滅が可能である、というさらなる根拠が出た。Diawara らにより行われた研究では、15~17 年間にわたり 1~2 回/年のイベルメクチン治療を行うことで、マリとセネガルにある 3 つの風土病多発地域においてオンコセルカ症は根絶された。その後の研究では、治療終了から 3 年経過しても再燃していないことが明らかにされた。しかし、カメルーンとウガンダでは 10~13 年間、毎年 MDA を実施したが有病率は 10% まで減少したものの根絶されなかった。ナイジェリアの南東部でも、14 年間に渡って MDA を実施したが根絶できなかったと報告している研究もある。Cupp&Cupp によると、アメリカ大陸において 2 回/年の MDA はオンコセルカ症を 6.5 年で、4 回/年なら 5 年で根絶できる。このことから、治療間隔の短縮は、アフリカでも同様に効果があるだろう。

2006 年にアブハマドの孤立した地域を対象として、スーダン政府が 2 回/年の MDA を開始した。2007 年にウガンダ政府はオンコセルカ症の根絶を目的に、2 回/年のイベルメクチン投与による MDA と媒介生物の駆除を行うと発表した。

エジプトで行われたリンパ系フィラリア症の研究では、ジエチルカルバマジンとアルベンダゾール投与による治療を 5 年間行ったところ、全ての流行地域で伝播が根絶したことがわかった。トーゴではイベルメクチンとアルベンダゾール投与による MDA を 1 回/年、6 年以上行い、ほぼ根絶したと考えられている。しかし、ナイジェリアのプラトー州とナサラワ州では、イベルメクチンとアルベンダゾールによる MDA を 1 回/年、6~10 年間にわたり行われたが、5/10 の村でしか根絶されなかった。

表 1：オンコセルカ症、リンパ系フィラリア症に対する集団薬剤投与 (MDA)

* 研究のニーズと現在の研究：

- ・ 2007 年の特別委員会会議と 2002 年のカーター・センターと WHO による協議では、オンコセルカ症根絶に駆虫が有効で効果的であるとされた。
- ・ オンコセルカ症とリンパ系フィラリア症の掃滅計画は、1 回/年のイベルメクチンとアルベンダゾ

ールによる MDA である。これは薬の組み合わせ方と年に 2 回投与する試験と比較される。

- ・ 抗ボルバキアコンソーシアムは、カメルーンで 4~6 週間毎日継続して行う、大規模な駆虫におけるドキシサイクリンの効果を調査している。
- ・ アメリカ大陸でのオンコセルカ症の根絶計画は、ブラジル、メキシコ、ベネズエラで行われた 4 回／年のイベルメクチンによる MDA の結果を元にしてしている。
- ・ MDA の計画通り遂行させる方法や、2001 年の WHO ガイドラインに沿った MDA の終了基準、MDA 終了後の再発調査について議論された。ロア糸状虫症感染者に対する、イベルメクチンによる重篤な副作用の特徴と臨床的治療法についてのさらなる研究が認可された。

* 結論と勧告：

1. アフリカ大陸の 74% で実施されたオンコセルカ症の MDA に対し、リンパ系フィラリア症は感染リスク者の 18% に留まっている。しかし、特別委員会は 2020 年までにリンパ系フィラリア症を掃滅する、という目標を掲げている。目標の達成には、2013 年までにリンパ系フィラリア症の流行地域を解明し、2015 年までに全流行地域で MDA をスケールアップさせるか他の介入を行うことが必要である。マラリア予防の蚊帳の増加もまた、リンパ系フィラリア症の予防効果がある。
2. 特別委員会はオンコセルカ症掃滅における APOC の方針転換をよしとしているが、2015 年までに目標を達成することは不可能だと考えている。2020 年までにオンコセルカ症を掃滅するという目標は達成可能だろうが、以下の課題もある。ロア糸状虫症流行のためイベルメクチン治療が行えない地域において、オンコセルカ症を阻止する方法の発見、治療が行われず伝播が続いている地域の調査、MDA を安全に行える伝播地域での治療。MDA 未実施の伝播地域では可及的速やかに優先的に治療を行う必要がある。
3. アフリカにおけるリンパ系フィラリア症とオンコセルカ症の掃滅という 2 つの取組みは、より密接に連携して行わなければならない、と考えられている。リンパ系フィラリア症掃滅計画とマラリア制御計画は同時に実施すべきである。これら 3 つの計画は可能な限り早急に、同時に開始される必要がある。リンパ系フィラリア症とオンコセルカ症に対する、イベルメクチンとアルベンダゾールによる MDA と蚊帳の配給は、リンパ系フィラリア症とオンコセルカ症、そしてマラリアに有効な、費用対効果の高い介入である。これらの介入はまた、土壌伝播蠕虫にも効果がある。
4. APOC とリンパ系フィラリア症の掃滅計画は、感染症リスク患者が多いアフリカの 4~6 カ国に対し、優先的かつ迅速に介入するべきである。
5. リンパ系フィラリア症とオンコセルカ症、さらにロア糸状虫症が流行している場所を明らかにすることは、リンパ系フィラリア症とオンコセルカ症掃滅計画を立案するにあたり、有益であろう。
6. 特別委員会には、アフリカにおけるオンコセルカ症の感染を減少させる計画がある。しかし、APOC による治療域が 70% 未満である国家がある。未治療の地域では、長期間介入されている地域に追いつくため、1 回／年以上の治療を直ちに開始するべきである。
7. リンパ系フィラリア症とオンコセルカ症に対する MDA の効果を比較するために、有病率のベースライン、MDA の実施範囲、MDA 終了後の感染率、そして昆虫学的・疫学的な所見を知る必要がある。
8. 会議の参加国は、オンコセルカ症調査における最優先事項として、実用的な駆虫法の開発と成虫を検出するための効果的な診断ツールの開発をあげた。
9. 特別委員会は、医薬品の寄付により、オンコセルカ症とリンパ系フィラリア症の掃滅を著しく前進させた Merck&Co. と GlaxoSmithKline に対し謝意を表している。

(植村弥希子、杉元雅晴、小西英二)