

今週の話題：

<妊産婦・新生児破傷風掃滅、モザンビーク 2010>

新生児破傷風 (NT) は生後 4 週間に発症する。臍帯断端組織あるいは不衛生な分娩からもたらされる破傷風菌は、中枢神経系の神経抑制を阻害する神経毒を産生し、筋緊張亢進と痙攣を引き起こす。死亡率は医療サービスの利用が困難な地域では 80%以上になることもある。2008 年に NT による新生児死亡数は世界中で 5 万 9 千人、WHO アフリカ地域では 2 万 7 千人とされる。

妊産婦・新生児破傷風 (MNT) は分娩時の清潔保持、出産後の臍帯管理、妊娠前後の破傷風トキソイド (以下 TT) ワクチン予防接種により防ぐことができる。NT 掃滅は、1 年間に新生児 1000 人に対し NT が 1 人未満と定義され、NT が掃滅された地域で妊産婦破傷風 (MT) は掃滅されたと定義される。モザンビーク共和国はアフリカ南東に位置し、約 802,000km²、人口は 2300 万人である。2009 年、モザンビークは人間開発指数で 182 国中 172 番目であり、一日の生活費が人口の 90%で 2 ドル未満である。乳幼児死亡率は 1000 人に対し 90 人、新生児死亡率は 1000 人に対し 35 人と推定される。

* 妊産婦・新生児破傷風掃滅：

モザンビークでは、NT を予防する為、妊婦への TT 予防接種拡大プログラムが 1979 年に始まった。また、TT 予防接種は、高校や仕事場、妊娠適齢期の女性へ、小学校 1、2 年生の男児・女児へ行っている。2005 年までの定期報告では、二回またはそれ以上の TT を予防接種した妊婦は 62%で、妊産婦破傷風予防接種を受けた後に出生した乳幼児の比率は 77%であった。2005 年、MNT の詳細な調査で、144 地域中 15 地域で、まだ危険性が高かった。危険性が高い地域は助産師の欠如、出産ケアの不足、予防接種サービスの欠如という特徴がある。MNT・NT 掃滅の為に、予防接種活動 (SIAs) を通して 15 地域に住む妊娠適齢期の女性が 2006-2007 年にかけて 3 回の TT 予防接種を受けた。

2009 年にモザンビーク政府は WHO と UNICEF による国家の掃滅状態の公式な評価を依頼した。

* 方法：

・データのレビューと調査地域の選定：

NT の掃滅を確認するために、最もリスクの高い地域または地域群を調査のために選定した。レビューと現地調査の結果、現地の調査資料に基づいて、チームは Chinde、Jangamo と Mecula の 3 地域を最もリスクの高い地域として特定した。

・調査手順：

調査方法はロット品質保証とクラスター抽出法を統合した WHO のプロトコールを採用した。調査開始の 4 週間以上前で 12 ヶ月間の観察期間が終了する新生児出産 1000 人あたりの NT による死亡が 1 例未満かどうかを調査した。モザンビーク独立記念日の月を調査期間とした (2009 年 7 月 1 日から 2010 年 6 月 30 日)。

新生児死亡原因が 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 による死を判断した (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)。

・サンプルサイズの推定：

単一抽出計画は、実地調査のために選定された農村地域の情報伝達や物流の制限を考慮し、策定された。サンプルサイズは WHO によって推奨される、ロット品質保証標本抽出調査の計画表を用いて決定した。1 年間の推定出生数 (2 地域で約 1 万人) に基づくと、NT による 1 新生児の死亡の最大許容数に対して、調査サンプルサイズが 1375 出生数であった。それゆえ、もし、調査によって特定された NT 死亡者数が 0 人か 1 人であったら、結果は “pass” であり (NT 掃滅)、NT 死亡者数が 2 人以上であったら、結果は “fail” になる (NT が掃滅されていない)。

・集団サイズ：

1 日に調査官が特定できる集団サイズまたは出生数は、13 人と計算された。これは、出生数の概数 (44/1000) と平均世帯人数 5 人、インタビューアーが 1 日で平均して 60 世帯を訪問できたという仮定に基づいている ($0.044 \times 5 \times 60 = 13$)。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して ($1375/13 = 106$) 決定された。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、各集団で生児出生という条件に適う最初の 3 人の母親の面接を実施し、サンプル総数 318 人の母親 ($3 \times 106 = 318$) の結果となった。

・集団選択：

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ための手順により作成された。1 つの bairro (地区) が 1 集団より大きい時、bairro は、地理的に再分割され、再分割地域から集団が無作為に選ばれる。世帯リストと地図が利用できないために、最初に調査する家はインタビューアーが無作為に選択した。

・データ収集フォーム：

データ収集には WHO で推奨された質問表が使われた。質問表のフォーム 1 と 2 は、世帯情報や出生に

についての情報や補足情報を母親から収集するためにインタビューアーによって使用された。フォーム 3 は新生児死亡に関するフォームであり、医師や医療従事者によって使用された。これは、破傷風によって新生児死亡が引き起こされたのかどうかを評価するためのものであり、NT の質問に対する母親の回答に基づいて使用された。

* トレーニング :

健康省から派遣された 4 人の調査モニター担当者が、WHO のコンサルタントによって、2010 年 10 月 11-12 日の期間に Maputo で訓練された。破傷風と MT・NT 掃滅についての基本的な原則、調査方法、手順、モニター・スーパーバイザー・インタビューアーの役割と責任、NT の診断方法、データ収集とフォームの使用方法、モニターの現地調査への参加、調査の質を監視する方法のワークショップを行った。

インタビューアーとスーパーバイザーは、2010 年 10 月 17-18 日の期間で 2 地域の主要都市で調査モニターのトレーニングを受けた。このトレーニングは調査モニターのトレーニングとは対照的に、スライドでの講義はほとんどなく、実地訓練やロールプレイを行い、調査遂行の実習的側面と新生児死亡の特定に重点が置かれていた。インタビューアーは全て女性でほとんどは看護師か助産師であった。全てのスーパーバイザーはその地域か地区の医療従事者であった。

* 結果 :

調査は 2010 年 10 月 19-24 日にかけて行われた。総計 3,694 世帯 18,990 人を訪問し、1384 人の出生を記録した。36 例の新生児死亡が確認され、致死率は 1000 例に 26 例であった。破傷風による新生児死亡例は生児出生の中には同定されなかった。

318 人の出産した母親の中の 195 人 (61%) に確認の為の予防接種カードを配布した。予防接種カードまたは母親の予防接種歴のどちらかを基本とし、TT2+予防接種が行われたのは 87%であった。318 例中 199 例 (63%) の分娩が医療機関で行われ、助産師による分娩が 318 例中 204 例 (64%) であった (表 2)。臍帯断端への伝統的な物質使用は、59%であった。これには、ほとんどの場合に燃やした葉の灰が使われた。新生児死亡 36 例中 21 例で出生から 2 日以内に病気を発症し、死亡率は出生の 2 日以内が最も高かった (14 例、39%)。早期発症致死に至った多くは出生時呼吸停止 (14 例、39%) と敗血症 (6 例、17%) であった。NT の徴候や NT による死亡とする報告はなかった。

表 1: 妊産婦・新生児破傷風掃滅を証明するための集団サンプルにおける地区質的保証法の特徴、表 2: 生児出産の特徴、Chinde、jangamo 地区、モザンビーク、2010 年、表 3: 母の記憶または予防接種カードの情報を基にした生児出産の母親 318 人のサブサンプルの TT 接種率、Chinde、jangamo 地区、モザンビーク、2010 年 (すべて WER 参照)

* 編集ノート :

この調査に基づき、1382 例で NT 死亡がなかったことは、モザンビークの Chinde、Janagamo 地域で NT が掃滅されたと考えられる。Chinde、Janagamo は最も NT のリスクが高いとして選ばれた地域であり、掃滅はリスクの低い地域でも達成されたと考えられる。NT 掃滅が達成された場所では、MT もまた掃滅されたと推定できる。

TT2+予防接種が 87%に対し接種され、清潔分娩 (医療機関での出産数、医療的習熟者による分娩または両方) が 64%で行われていたことが、NT 掃滅に繋がった。

破傷風芽胞は環境から取り除かれるわけではない為に MT・NT のリスクはいつも存在する。掃滅が達成された場所では掃滅状態を保持する努力が継続され、必要に応じ拡充されなければならない。

モザンビークにおいて TT 予防接種の高接種率を保持のため、定期的な小規模 SIAs による訪問の困難な地域における TT 予防接種、予防接種による小児期の破傷風対策や MT・NT の掃滅継続が重要であろう。

出産後の清潔な臍帯管理、助産師による清潔な分娩が、MT・NT の事故や新生児敗血症や他の病原体による事故を減らすために、強化されなければならない。モザンビークにおける、産科病棟の建設、清潔分娩キットを持つ熟練した助産師の派遣、医療サービス不足地域での監視員による監視というような、先進的な国家的衛生システムが妊婦と新生児保護に効果的であった。

NT 掃滅には、信頼性のある調査による掃滅保持の検証と NT 予防活動が必要とされる地域の特定が必要不可欠である。加えて、地域社会を基盤とした報告強化、医療機関を基盤とした調査活動が効果的であろう。全ての NT 症例研究は、TT ワクチン改良、清潔分娩、臍帯管理実施が NT 発生地域に導入されるかどうかを決定するために行われるべきである。

<南半球の 2011 年冬におけるインフルエンザ報告>

この報告は 2011 年 1-9 月末までの南半球温暖地域の冬におけるインフルエンザの年代学的、疫学的、ウイルス学的な要約である。データは各国の保健省による報告と FluNet による報告から主に引用した。

* 南アメリカのコーノ・スール :

・伝播 :

南アメリカのコーノ・スールのインフルエンザ伝播は、最初、5 月中旬から 5 月末にアルゼンチンとチリの両方で記録された。伝播は 7 月中旬にアルゼンチンとウルグアイで、2 週間後にチリで、ピーク

に達した。伝播は2011年9月末までにベースラインレベルへ戻った（図1）。

コーノ・スールでのウイルス伝播は国によって異なった。チリとウルグアイでの伝播はA(H1N1)pdm09ウイルスがほとんどであった。A(H1N1)pdm09ウイルスは、最初はアルゼンチンでのインフルエンザ感染の大部分を占めていたが、8月初旬のピークまでに、A(H3N2)ウイルスが亜型ウイルスのほぼ全てを占めるようになり、A(H1N1)pdm09ウイルスは、ほとんど認められなくなった。B型インフルエンザウイルスは3カ国の中で、ごく稀に発見されるだけであった（地図1）。

・病気と致死率：

コーノ・スールにおけるインフルエンザ感染は比較的穏やかだった。シーズンを通して、アルゼンチンにおける、インフルエンザ様疾患や肺炎の累計症例数は8月末までに2010年の同時期に比べて少なかった。チリにおける、呼吸器疾患により救急救命室に運ばれた累計症例数は流行時期を通して、著しく低かった。そして、死亡症例は2009年、2010年の報告より少なかった。

チリにおいて、流行時期に12%が重症急性呼吸器感染症（severe acute respiratory infection, SARI）で入院した1495人中184人（12%）がインフルエンザウイルス陽性であった。SARI患者のウイルス亜型は、92%（140/152）がA(H1N1)pdm09ウイルスであり、SARI症例の56%（103/184）は、既往歴があり、A(H1N1)インフルエンザウイルスに感染した140例のSARI患者の4%（5例）が妊娠中であった。

重篤な症例の中でのA(H1N1)pdm09とA(H3N2)インフルエンザウイルス感染の年齢分布は様々であった。A(H3N2)インフルエンザウイルスに感染したSARIの33%（4/12）は、2歳未満の子供で、25%（3/12）が60歳より上で発症していた。A(H3N2)インフルエンザウイルスに感染した重篤な症例は15-39歳にはなかった。対照的に、60歳より上でA(H1N1)pdm09インフルエンザ感染症例は、15%（21/140）だけであったが、15-39歳で、24%（34/140）であった。研究室で確認されたA(H1N1)pdm09インフルエンザウイルス感染SARI症例の22%（31/140）は2歳未満の子供に発症していた。

チリで2011年の1-9月末でA(H1N1)pdm09インフルエンザウイルス感染した13の死亡症例が56歳を中心とする年齢（19-89歳の範囲）で報告された。性別がわかっている10例中6例は、女性に発症し、11症例で一つ以上の合併症歴があった。ウルグアイでSARI発症により入院した患者数は、7月末にピークとなり、全ての入院患者数の4%となった。これは、インフルエンザウイルスが同定されたピークに一致している。集中治療が必要な入院患者の16%に達し、呼吸器疾患死亡者の8%に達した。これらのデータは2010年データと比較し、僅かに高かった。（それぞれ4%、10%、5%）

図1：インフルエンザウイルスの週間検出数、アルゼンチン、チリ、パラグアイ、ウルグアイ、南アフリカ、オーストラリア、ニュージーランド、2010年10月（WER参照）

* 南アフリカ：

・伝播：

南アフリカで活発な伝播は最初、5月上旬に記録された。インフルエンザに関連したインフルエンザ様疾患を含む呼吸器疾患、SARI、肺炎の外来患者は、2011年6月上旬にピークを迎えた。そして、2011年8月下旬に第二の小さなピークがあった。伝播は2011年の9月末に低水準に戻った。2011年8月末までA(H1N1)pdm09ウイルスが主流であった。第二のピークはA(H3N2)とB型インフルエンザウイルス感染が主に関係していた。

・疾患と致死率：

2011年入院したインフルエンザ関連患者は、主にA(H1N1)pdm09インフルエンザウイルスであった。A(H3N2)とB型インフルエンザウイルスは少なかった。

2011年の南アフリカでインフルエンザウイルス陽性となった入院症例の小規模な予備分析で8患者が死亡し（致死率3%）、その中で、5症例がA(H1N1)pdm09インフルエンザウイルス、1症例がB型インフルエンザウイルスで1症例がA(H3N2)インフルエンザウイルスであった。そして、1症例はA(H1N1)pdm09とA(H3N2)の二重感染であった。これはSARI症例の主流がB型インフルエンザ感染症であった2010年より致死率が下がったことを示している。2011年に研究所でインフルエンザウイルス陽性と確認された症例で、HIV感染を除く、潜在的なリスクファクター（15%）が報告されている。喘息は症例の6%で、それに糖尿病（3%）、慢性閉塞性肺疾患（2%）が続く。

* オーストラリアとニュージーランド：

・流行：

オーストラリアで、インフルエンザの伝播は、7月から始まり、8月上旬にピークを迎えた。伝播はこの報告の時、わずかに増加し続けていたが、ベースラインレベルに戻ってきているようだった。

ニュージーランドの伝播の時間経過はオーストラリアと似ていたが、一方、インフルエンザ様疾患率は、国全体でごく僅かだけ季節ベースラインを上回っていた。

2カ国で通常発見されるインフルエンザウイルスは異なる。2011年9月16日までにオーストラリアの研究所で確認されたインフルエンザは22303例であり、オーストラリアで主要ウイルスは、A(H1N1)

pmd09 インフルエンザウイルスで、低頻度で B 型インフルエンザウイルス感染症が見られるが、地域によって異なる。対照的にニュージーランドでは、B 型インフルエンザウイルスで、インフルエンザウイルスの主流となっていた。

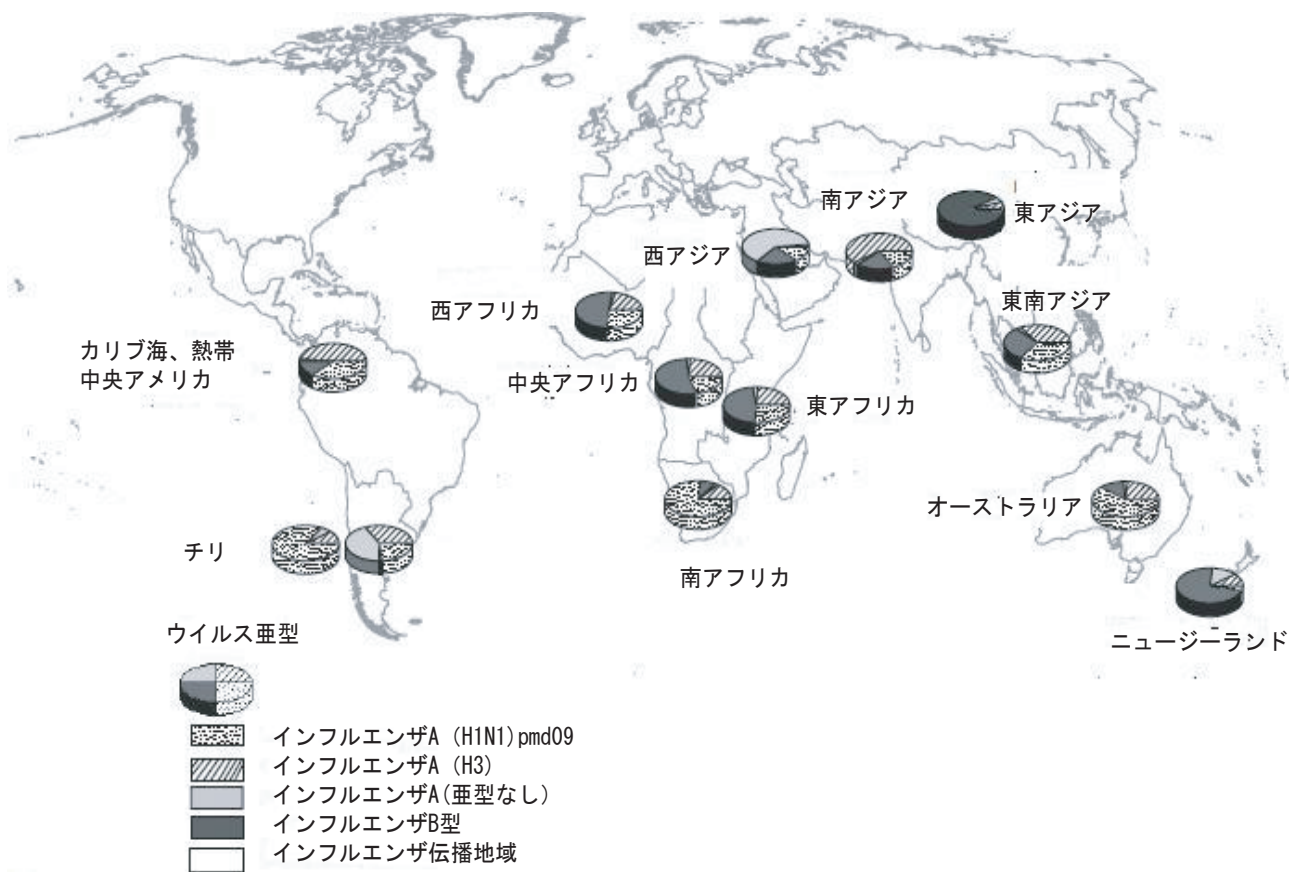
・疾患と致死率：

2011 年のオーストラリアにおけるインフルエンザ伝播は穏やかなものだった。インフルエンザ合併症定点病院システム (FluCAN) は、2011 年 5 月 1 日から 9 月 16 日の期間で 155 のインフルエンザ入院患者 (ICU 入室 20 例を含む) を報告した。入院の 53% と ICU 入室例の 60% が、A (H1N1) pm09 インフルエンザウイルスに関連したものであり、平均年齢は 49 歳である。オーストラリアはまた、2011 年 7 月 1 日から 9 月 20 日の間で、17 人の ICU 入室例を含む 15 歳以下の 36 人の子供が、重症インフルエンザ合併症で入院したと報告した。2011 年インフルエンザに関連した死亡例は 11 例で、年齢の中央値は 45 歳であった。11 例中 8 例が A (H1N1) pm09 インフルエンザウイルスに感染し、2 例が B 型インフルエンザで他の症例は A 型インフルエンザ (亜型は、不明) と報告された。

ニュージーランドにおける 2011 年のインフルエンザシーズンは穏やかであった。近年に比較して、それがインフルエンザ様疾患の週の低受診率に反映されていた。2011 年にインフルエンザ様疾患監視データが、1992-2010 年期間のデータと比較して 2011 年の人口 10 万人当りの累積受診率は 4 番目に低かった。加えて、2011 年の 10 万人当りのピーク受診率は 2 番目に低く、インフルエンザ入院率は 6 番目に低かった。

2011 年、インフルエンザの流行は、世代差が大きく、子供 (0-19 歳) と青年 (20-34 歳) が他の年齢群より多かった。

地図 1：選択したインフルエンザ伝播地域または国のインフルエンザウイルス亜型の分布図、2011 年 5-9 月



* 抗原性試験：

WHO 世界インフルエンザサーベイランスと対応システムによって、抗原性から特徴づけられた A(H1N1) pm09 と A (H3N2) インフルエンザウイルスのほとんどが、2011 年シーズン用の三価季節インフルエンザワクチンに含まれるウイルスと関連があった。また、2011 年 3 月から 8 月の間に WHO 指定研究協力セ

ンターは、B型インフルエンザの72%がB/Victoria種由来であると分析し、28%がB/Yamagata種由来と分析した。抗原性の分析の結果から、インフルエンザB/Victoria分離株は南半球での2011年シーズン用のインフルエンザワクチンの構造とほぼマッチングしており、いくつかのウイルスは低い反応性を示すことが示された。

* 抗ウイルス感受性テスト :

2011年5-8月にオーストラリアのNew South Wales州Hunter New England区で、オセルタミビル耐性インフルエンザであるA(H1N1)pmd09インフルエンザウイルスの感染が29症例で確認された。症例から分離されたインフルエンザウイルスは、H275Y置換を認めた。これらのウイルスは、ザナミビル感受性を示したが、アマンタジンとリマンタジンには耐性を示した。さらに、2つのオセルタミビル耐性A(H1N1)pmd09インフルエンザウイルスが発見された。これらは区外部への最近の旅行歴がない人物からHunter New England区の外部で発見された。オセルタミビルに治療抵抗性を示した29症例のうち、3症例が妊婦で6症例は入院していた。

地域の監視調査によって、A(H1N1)pmd09インフルエンザウイルスの約99%はオセルタミビル感受性であることが明らかになった。オセルタミビル治療抵抗性のA(H1N1)pmd09インフルエンザウイルスの一部分は、医学的予防や治療のためにオセルタミビルを過去に使用したことと関連があった。しかしながら、日本やイギリスやアメリカなどのいくつかの国と特にオーストラリアの1集団において、オスタミビルの未使用者の中にもオセルタミビル治療抵抗性の患者はいた。すべての症例において、薬剤抵抗性は、ノイラミニダーゼのH275Y置換に由来していた。ウイルスはザナミビルに対する感受性は保っていた。オセルタミビルとザナミビルどちらにも抵抗性を示すA(H3N2)インフルエンザウイルスの報告はない。

主なB型インフルエンザウイルスはノイラミニダーゼ阻害剤に感受性がある。しかしながら、2、3のウイルスで感受性が低下していた。

・ 結論 :

南半球における2011年インフルエンザシーズンは穏やかであった。9月末にまだインフルエンザ報告があったオーストラリアとニュージーランドを除いて、5月に始まり、大部分は9月末までに終了した。南半球の多くの地域で共通してA(H1N1)pmd09インフルエンザウイルスが見つかったが、インフルエンザウイルス型と亜型は国によって多様であり、隣国間や国内管轄地域の間でさえも様々であった。

A(H1N1)pmd09インフルエンザウイルスの抗ウイルス薬剤抵抗性のものは低いレベルに留まったが、抗ウイルス薬剤が投与されていないのに抵抗性を持つ症例が増加する傾向があった。オーストラリアNew South Wales州で発見されたオセルタミビル抵抗性A(H1N1)pmd09インフルエンザウイルスが1集団に感染したことより、抗オセルタミビル種の感染の出現が危惧されている。2012年に南半球へのワクチンの構造に関するWHO協議会は、南半球2012年インフルエンザ流行期間におけるインフルエンザワクチンを使用するウイルスを以下のように推奨した。

- ・ A/California/7/2009 (H1N1) pm09 様ウイルス
- ・ A/Perth/16/2009 (H3N2) 様ウイルス
- ・ B/Brisbane/60/2008 様ウイルス

(田中稔、林祥剛、橋本健志)