

今週の話題：

<現在蔓延している抗ウイルス剤耐性ヒトインフルエンザウイルスの世界的モニタリング（2011年11月）>

## \* 緒言：

抗ウイルス療法は、重篤または合併症を伴うインフルエンザの臨床症状のコントロールにおいて重要な治療法であり、治療の推奨には流行中のウイルスでの抗ウイルス剤耐性ウイルスの出現も考慮する必要がある。この報告では、2009年インフルエンザA (H1N1) ウイルスでオセルタミビル耐性、今ではインフルエンザA (H1N1) pdm09 ウイルスと呼ばれているウイルスについて報告されている最新の情報について言及する。また、ポストパンデミックの間の耐性について観察、報告する必要性が最もあると考える。

一般的に流行している全てのインフルエンザウイルスはアマンダジンとリマンタジンに耐性があるが、多くのインフルエンザウイルスはノイラミニダーゼには感受性がある。とはいえ、限定された散发症例では、ノイラミニダーゼに耐性を持ったウイルスも報告されている。しかしながら、最近報告されたオセルタミビル耐性A (H1N1) pdm09 ウイルスを含む集団発生は、局地的な感染の可能性も示唆しており、継続的な監視の強化が必要である。

## \* 蔓延しているインフルエンザウイルスのなかでの耐性：

WHO Global Influenza Surveillance and Response System では、関係者から絶えず報告を受けており、国際保健規則 (IHR2005) の下、国立インフルエンザセンターと WHO がインフルエンザについて言及し共同研究している機関の情報も含まれる。その他の情報では、各国政府のウェブサイト、公衆衛生機関、医療ジャーナルからの情報も含まれる。最近流行しているインフルエンザウイルスは、A (H1N1) pdm09、A (H3N2)、B型である。大部分がオセルタミビル耐性となった2009年のパンデミックより前に流行したA (H1N1) ウイルスはもはや流行していない。

## \* インフルエンザA (H1N1) pdm09：

今流行しているインフルエンザA (H1N1) pdm09 ウイルスは、アダマンタン誘導体への耐性が知られているが、一般的にはノイラミニダーゼ阻害薬には依然として感受性があるにもかかわらず、2009年4月より耐性がある散发症例が報告されている。2011年10月5日現在、計605例でオセルタミビルに耐性あるインフルエンザA (H1N1) pdm09 が報告された。それらは5つのWHO地域、32カ国で発生していた。これらのオセルタミビル耐性ウイルスは、オセルタミビルに耐性と言われている、ノイラミニダーゼ糖蛋白質中のH275Yを持っている。

オセルタミビル耐性についての臨床における報告では、605症例中468例(77%)であった。133(28%)例が重篤な免疫不全状態であった。335(72%)例では、免疫不全状態は認めなかった。免疫不全状態を認めない患者の211(63%)例が抗ウイルス薬を予防的または治療として使用していた。これらの例は、オセルタミビルやペラミビルによる治療をしている途中、またはその後起こっており、双方の例で曝露後の予防に関連している。335例中124例(37%)がウイルスへの耐性が発見される前に抗ウイルス薬を服用していなかった。これらのことより、人から人への伝染を示唆している。

さらに、前に述べたように重篤な免疫不全者におきたオセルタミビル耐性の集団発生2件、健康成人におきたオセルタミビル耐性の集団発生、そして31症例のもう1件の集団発生が2011年8月に報告された。集団の中でウイルスはザナミビルに対して感受性があるが、アマンダジンとリマンタジンへの耐性が認められた。この集団の症例は、基礎疾患がなく、検体が集められる前にオセルタミビルが処方されたのは1例のみであった。これら耐性ウイルスはオセルタミビルに感受性のある流行しているインフルエンザA (H1N1) pdm09 とは抗原性が異なっており、WHOが推奨しているワクチンの成分と似ている。

これらの集団例以外では、報告された症例において疫学的関連はほとんどない。症例の大部分が散発的で、局所的で、抗ウイルス薬の使用と関連しており、サーベイランスのために行ったコミュニティーベースのサンプリングからの報告は僅かである。2010-2011年に英国で採取したサンプルからオセルタミビル耐性ウイルスが著しく流行しているかもしれないが、オセルタミビルに感染しやすいといわれているウイルスの99%が依然あまり流行していない。日本、米国を含む諸国はオセルタミビルへの曝露では全く知られていない耐性症例の割合が増加していると報告している。このことは抗ウイルス性の感受性をタイムリーにコミュニティーベースで監視続ける必要性を論証している。

ザナミビルへの感受性を維持したままH275Yへ置き換わる間に、I223RNAへ置き換えられたある1ウイルスの変異体が免疫不全状態になった患者からみつかった。このウイルスはオセルタミビルとザナミビルへの感受性が低下している。さらに、変異したウイルスは、S247Nの変異であることが明らかにされた。これは、シンガポールのコミュニティーで採取された10%未満の検体と、オーストラリア北部で採取された30%未満の検体から発覚した。この変異はオセルタミビルとザナミビルへの感受性がわずかだが減少している結果である。オセルタミビルで治療した患者の一人から、H275YとS247Nの二つの変異が発見されており、結果として高いオセルタミビル耐性であった。メルボルンにあるWHO共同研究セ

ンターでは、2011年4月からS247Nを持つウイルスは検出されていない。

日本では、ペラミビルで治療した患者からH275Yと関係するペラミビルとオセルタミビルへの耐性の1症例が報告された。

\* その他の蔓延しているヒトインフルエンザウイルスについて：

その他の流行しているインフルエンザウイルスではノイラミニダーゼ阻害物質へ耐性のあるインフルエンザA (H3N2) とインフルエンザB型がまれに報告され、その全てが免疫不全状態の患者への長期の治療と関連している。オセルタミビルとペラミビルへの感受性が低下しているB型インフルエンザウイルスの集団が、米国での抗ウイルス感受性のサーベイランスから報告された。ノイラミニダーゼ中のI221Vがあるウイルスは14サンプル見つかったが、臨床的に経過観察する重要性は知られていない。コミュニティーベースで採取されたインフルエンザA (H3N2) やB型の検体からノイラミニダーゼ阻害物質への抵抗性についての報告はない。

\* 臨床的マネジメントの適用：

流行しているインフルエンザウイルスにおいてノイラミニダーゼ阻害物質への耐性の広がっている率はまだまだ低く、治療法と抗ウイルス剤の使用についてのWHOのガイドラインは依然のままである。オセルタミビルは重篤なインフルエンザでの使用が推奨され、オセルタミビルとザナミビルは免疫不全状態への患者の治療に推奨されている。WHOでは抵抗性のあると考えられるような症例には特定の抗生剤を使用すべきではないと推奨している。それゆえに、ウイルスの影響力や流行についてのウイルス学、疫学的な知識は、適切な症例管理を行う上で必要である。オセルタミビル耐性で知られている重篤なインフルエンザ患者にとって、代替治療は依然としてザナミビルである。

\* ポストパンデミックサーベイランスのための推奨：

WHOは2009年のパンデミックから、インフルエンザA (H1N1) 感染と確認された全症例のデータを収集し報告してきた。そのデータではノイラミニダーゼ阻害物質への抵抗性が最近では公衆衛生へ重大なリスクを与えるものではないという結論を示している。しかしながら、最近の症例の評価やコミュニティーベースでの症例における耐性ウイルスの検出率の増加は人々の不安をまねき、引き続き警戒する必要があることを示唆している。したがって、WHOは全ての国が先ほど述べたような抗ウイルス耐性の適切なサーベイランスを続け、状況により変化するであろうWHOの情報にも注意するよう推奨している。

1. 集団発生の事例を含む抗ウイルス耐性の人から人への伝播に関する何らかの指標
2. 抗ウイルス剤耐性発生が通常より高いときキャッチできるような定常的なウイルス学的サーベイランス結果の変化変動
3. 抗ウイルス耐性に関連した遺伝マーカーや新しい突然変異の発生の検出

どの事象でも、耐性が認められた症例の臨床的背景の情報を記録することは大切である。そのような情報は、病毒性の変化の可能性があるかまたは公衆衛生的なリスクを評価するのに大切である。それらは国立インフルエンザセンターやWHO共同機関からWHOへと報告される。そのうちに国立機関や適切な機関へのこのような情報を伝達し、WHOが抗ウイルス耐性についての報告を絶えずすることもなくなるだろう。

\* 結論：

ヒトインフルエンザウイルスの流行におけるノイラミニダーゼ阻害物質への耐性の検出率はまだまだ低い。それゆえに、臨床現場への勧告は変わっていない。しかしながら、最近の傾向を考慮すれば、警戒する必要がある。

<ポリオ根絶までの経過：インドにおける2010年1月～2011年9月>

世界のポリオ根絶運動は1988年に始まった。インドでは1995年に始まり、毎年50000人も患者がポリオにかかっていた。2006年までに、WPV (野生ポリオウイルス) の感染は、アフガニスタン、インド、ナイジェリア、パキスタンを除く全ての国で阻止されていた。2006年から2009年の間、インドでは毎年559～874例のWPVへの感染があり、その多くは北部のBihar州とUttar Pradeshである。この数はこの期間に世界中で報告されたWPV感染の43%を占めている。しかしながら、2010年にはインドでのWPV感染は42例にまで減少し、1例のWPV type1 (WPVの1型感染) への感染がインドの西ベンガル地域で確認された。インドの進展は、世界のポリオ根絶の目標を成し遂げるのに大きく影響している。ここでは最新の情報とインドにおけるポリオ根絶の進展について要約する。

\* ワクチン接種活動：

2009年からの住民主体の調査では、生後12-23カ月の子供にtOPV (3価経口ポリオワクチン) を3回接種させる割合は70%であった。2009年の調査では、2010年中に3回ワクチンを接種する幼児の割合も同じような結果であった。それによれば、BiharとUttar Pradeshで接種率は世界で最も低いほうである。JharkhandやWest Bengalでの接種率はそれよりは高い。過去数年の間、インドはWPVの伝播が根強く拡大している流行地、移住民が多い地域でSIAs (補助的ワクチン接種活動) を展開しているとき

高い注目が向けられていた。2010年1月にWPVとtype3に対抗するbOPV(2価経口ポリオワクチン)がSIAsでの使用が紹介され、多くでmPOVs(1価経口ポリオワクチン)の代わりとなった。

SIAsは2010年から2011年の間毎年行われた。6度のSNIDs(准国家的規模での予防接種週間)と4度の大規模なワクチン普及活動が行われた。2011年の西ベンガルにおけるWPV症例での反応は、翌6カ月の間bOPVを使用したSIAsごとでフォローした。収集されたデータでは、SIAsごとで不明になった子供の割合をしめしたものをを用いている。2011年の子供のモニタリングでは、Biharでは平均して0.3%、Uttar Pradeshでは1.8%、Jharkhandでは3.7%、West Bengalでは6.1%であった。Uttar Pradeshでは移民の集団での子供の消息不明率は1.3%。West Bengalでは7.3%と全ての平均値より高かった。

図1: 野生型ポリオウイルス(WPV)症例、型、発症月、補足的予防接種活動の種類別、インド、2006年1月~2011年9月(WER参照)

\* WPV サーベイランス :

・ AFP(急性弛緩性麻痺患者)サーベイランス

非ポリオ性AFPの割合は、12.7/100000(15歳以下、2010年)、2011年1月から9月までで、12.1/100000。2011年の1月9月までの間で非ポリオ性AFPの発生が高いのは、Biharで37.9% Uttar Pradesh23.9%であった。

・ 環境のサーベイランス

排水(トイレ等の下水)の調査も毎週ははじめられた。WPV1(1型ポリオウイルス)とWPV3(3型ポリオウイルス)は両方とも、2010年Delhiで排水から見つかった。WPV3はDelhiで2010年7月、WPV1は2010年8月に見つかった。最新の報告では、Mumbaiで2010年11月にWPV1が見ついている。Patnaでは排水からポリオは見つかっていない。2010-2011年の排水から分離し集められたWPV3、WPV1は、2009年Biharの中心部で流行したものと関連している。

図2: 野生型ポリオウイルス(WPV)症例(N=17)、型、発症月、補足的予防接種活動の種類別、インド(選択した地区)、2010年1月~2011年9月(WER参照)

\* WPVの疫学 :

2010年、42例のWPVがインドの7州17の区域から報告された。最近報告された症例では、2011年1月13日ワクチンを拒絶している地域の子供からWPV1が発生、WPV3は、2010年10月22日にJharkhandで発生した。2010年中は、JharkhandとWest Bengalの境界周辺で感染していたが、Howrahで発生したポリオはJharkhandとWest Bengalの境界周辺で感染していたポリオウイルスとは遺伝子的に関連はなく、2010年にDelhiと同様2009年にBiharで発生したものと遺伝子的に関連があり、2010年から2011年に報告されたWPVの43症例中、2歳以下が70%、OPV接種は14%が1-3回、26%が4-7回、56%が7回以上、2%が不明であった。

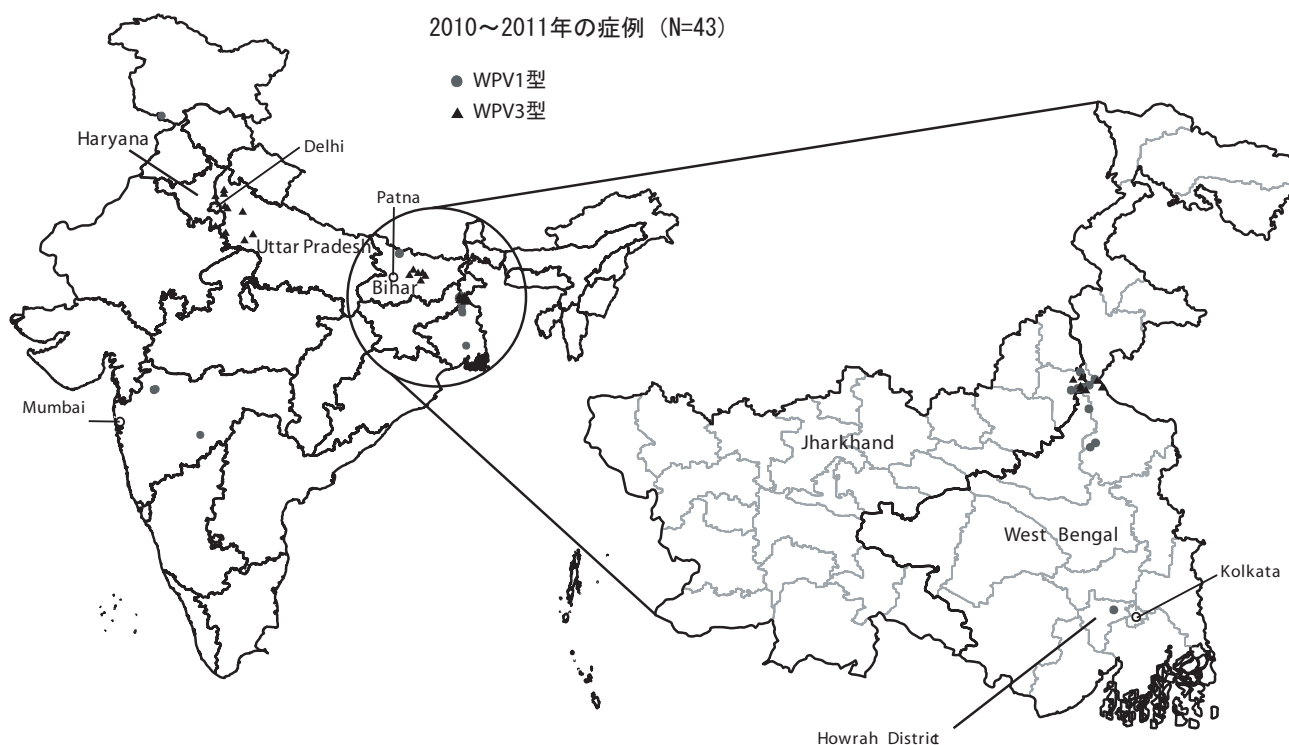
\* 編集ノート :

2010-2011年にかけて、インドはポリオ撲滅のためかなりの進展を遂げた。WPV3が最後に報告されてから1年がたち、WPV1が報告されてからは9カ月以上がたっている。その後、どの下水からもWPVの報告はなく、それゆえにWPVの伝播は断絶できたと考えられる。Uttar Pradeshでは17カ月以上、Biharでは12カ月以上WPVは確認されていない。2012年の流行期にWPVウイルスが発生しなければ、インドはポリオフリーと認められるだろう。そうなればインドが属しているWHO東南アジアが早くても2014年にはポリオフリーと認証されることになる。2010年1月から始まったSIAsにおけるbOPVの導入により、WPV1、WPV3両方を同時に実質上減少させる見込みがある。以前のSUAsでは、主にmOPVtype1を使用し、時々mOPVtype3を使用していた。臨床試験では、bOPVはtOPVより優れており、mOPV1とmOPV3と同様にWPV1とWPV3への効果があると立証された。過去3年間に、ハイリスクな特定地域にいる子供や、移民の子供への予防接種を集中して増やし、WPVの伝播を食い止めるために必要な集団免疫レベルを維持させた。この迅速で集中したSIAsはWPVs(野生ポリオウイルス株)を検出し阻止するだけでなく、Howrah地区やWest Bengalで見つかったWPVの伝播を食い止めるきっかけとなった。人や金の資源をしっかりと流通させ、小区域のSIAの作戦計画を詳細まで修正し、ワクチン接種に携わる人や監視員を教育し直し、地域の福祉を拡大し、流行地域のモニタリングを強化した政府と政府のポリオ根絶委員によってこの結果はもたらされた。州が毎月SIAsや大規模での掃討作戦で予防接種キャンペーンを何度も行っていた過去数年間、BiharとUttar Pradeshの双方で通常の予防接種の改善が行われた。2005年からAFPサーベイランスの質を示す指数は大部分の州や地域で目標に到達もしくは上回っていた。継続的な警戒により、全ての州と同盟地域でサーベイランスの指数が目標に到達し、全ての移民はWPVの流行を阻止するために要求される高い感度に到達しなければならない。サーベイランスネットワーク上で指摘することが十分にできるようになる必要性もある。排水採取はMumbai、Delhi、Patna(Bihar)で継続的に行われており、遅くとも2011年にはKolkata、West Bengalでも始まる。2011年1月からインドでWPV発生例はないにもかかわらず、Biharの中心部や西部のUttar Pradeshのハイリスク地域、または移民がいる他の地域に住んでいる住民や移民にはWPVの蔓延の可能性はいまだにある。West Bengalではあ

る特定の小集団の移民の家族は、移民の家族やその他の州の2歳以下の一般人より予防接種を受けた子供の割合を高く維持させている。インドは近隣諸国と一部地域の国々へWPVを持ち込む病原巣の恐れがあり、ポリオがある他の地域からのWPVを持ち込んでしまう可能性もある。近隣の中国での2011年8月終わりにキャッチされた発生はパキスタンからのWPVの渡来の結果で、全ての州において特に移民において高い免疫性を維持するために継続的警戒が必要である。

インドのSIAsとサーベイランス計画は他の国の手本になる。インドからポリオを撲滅することは最も挑戦的なことである。WPVは阻止することができることを証明することは大きな成果である。それはインドからポリオフリーの国々へのWPVの伝播の脅威を払拭し、2012年末までに世界的に全てのWPV伝播を阻止するという目標に励みを与えるだろう。

地図1：野生型ポリオウイルス(WPV)症例 (N=43)、型別、インドの選択された州、2010～2011年



(伊藤理紗、中園直樹、白川利朗)