

流行ニュース :<エボラ、コンゴ民主共和国—最新情報>

2012年9月15日、コンゴ民主共和国でエボラ出血熱が46例報告された。

これらの症例はOrientale州 Haut-Uele 地区の Isiro と Viadana の health zone から報告された。

積極的な疫学調査により、病気の伝播の可能性のある全ての感染経路を識別し、伝播を中断するための適切な措置を直ちに取り、流行を抑えている。

厚生省によって召集された National Task Force は流行を制御するために、国境なき医師団、国際赤十字新月社連盟、米国国際開発庁、米国疾病管理予防センター、UNICEF、WHO などの関係各所と協力して流行の制御に向けて取り組んでいる。

WHOと国際的感染症対策ネットワーク (Global Outbreak Alert and Response Network : GOARN) は流行に対応するためにコーディネーション、感染症の予防と管理、監視、疫学、情報公開と社会的動員、人類学的な分析および物流の分野のパートナーと協働するために専門家を配置することによってサポートを提供している。

WHOはコンゴ民主共和国への渡航や貿易に関する制限を推奨していない。

今週の話題 :<世界的に検出されたワクチン由来のポリオウイルスに関する情報の更新、2011年4月~2012年6月>

1988年に世界保健総会は、世界ポリオ根絶計画を開始した。弱毒化経口ポリオ生ワクチン (OPV) は、容易に経口投与ができ、新規でOPVを受けた人を野生型ポリオウイルス (WPV) 感染に対する耐性にする免疫性を腸管から付与し、持続性の体液性免疫によって麻痺性の疾病に対する長期防御効果があり、安価である。しかし、OPVの使用によってまれに免疫的に正常なOPV接種者、接種者と接触した者及び免疫不全者にワクチンに関連した麻痺性ポリオを引き起こす危険性があり、さらに、ワクチン由来ポリオウイルス (VDPV) が出現するリスクが生じる。このため、WPV伝播を阻止した後、世界的にOPVは使用されないことになっている。

VDPVはOPV接種率の低い地域で集団発生を起こし、免疫不全者の体内で長期間複製されるので、VDPVの出現を抑えるために世界的に免疫とサーベイランスを強化する戦略が必要である。

この報告書は過去のサーベイランス結果を更新し、2011年4月から2012年6月の間に世界的に検出されたVDPVについて説明している。

イエメンでcirculating VDPV (cVDPV) の新しい集団発生が確認され、二次的に分離した株がモザンビークで集団発生を起こし、cVDPVがマダガスカルで再出現した。以前ソマリアで確認された集団発生は2011年まで続いた。ナイジェリアとコンゴ民主共和国の集団発生は2012年まで続き、ニジェールには2011年にナイジェリアから新規にcVDPVが持ち込まれた。中所得国6カ国で新たに確認された12名の免疫不全者はVDPVを排泄しており、また13カ国で健康なヒトおよび環境サンプルからVDPVが発見された。2005年以降、ポリオウイルスサーベイランスの感度や研究室でのスクリーニングが向上するとともに過去3年間、毎年cVDPVの集団発生の確認数が増加してきた。VDPVの出現や拡散を防止するために、全ての国が3つのポリオウイルスの血清型すべてに対してポリオワクチン接種率を高く維持しておくべきである。

* VDPVの特性 :

VDPVは、ヒトに麻痺性ポリオを引き起こし、持続的に循環する。VDPVは生物学的にWPVに類似しており、長期にわたって複製、伝播する能力をもつ遺伝学的特性があるという点でワクチン関連性ポリオウイルス (VRPV) の大半と異なる。ポリオウイルスは毎年約1%ずつ遺伝子が進化しているため、対応しているOPV株と1%以上の核酸の塩基配列が異なるVRPVは、OPVを投与された1人以上のヒトの体内で少なくとも1年以上複製されていたと推定される。

ポリオウイルスの血清型には1、2および3型が存在する (PV1、PV2、PV3)。分離されたポリオウイルスは以下の3つのカテゴリーに分類される。3つのカテゴリーとは、(1) VRPV (1型および3型において1%未満の相違、2型において0.6%未満の相違)、(2) VDPV (対応するOPVと比較して1型および3型において1%を超える相違、2型において0.6%を超える相違)、(3) WPV (他のワクチン株から由来している遺伝学的根拠がない) である。VDPVはさらに以下のように分類される。(1) 地域社会においてヒト-ヒト伝播を起こした証拠が存在するcVDPV、(2) 免疫不全に関連するVDPV (iVDPV)。VDPV感染が長引いている原発性の免疫不全患者 (IPD) から分離されたもの。(3) 不明確なVDPV (aVDPV)。免疫不全かどうか明らかではない者から分離されたもの、あるいは汚水から分離された発生源が明らかでないもの。

* VDPVのウイルス学的検査 :

全ての分離されたポリオウイルスは、ポリオ研究所世界ネットワーク (GPLN) の研究室によって検査される。VDPVをスクリーニングする初期のオリジナルプロトコールは、分子的な方法と抗原的な方法を

組み合わせたものであり、VDPVの出現初期に起こった核酸の置換をターゲットとして核酸の増幅を行うリアルタイムRT-PCR法（rRT-PCR）にとって代わられた。オリジナルのrRT-PCR法の手順はOPV株が保持している配列を特異的に増幅した。新しい方法ではヒトの腸管でOPVの複製期に特異的に逆転写する配列をターゲティングすることで潜伏期のVDPVの配列を増幅する。そのrRT-PCR法は60カ所のGPLN研究室に転送された。VDPV候補ウイルスは、ルーチンのスクリーニングでVP1領域の配列決定が行われており、それ以上の解析を必要とする場合、ゲノムの全配列を決定する必要がある。

* cVDPV :

地域流行性のcVDPVが出現した国の数は前回報告の6カ国から5カ国に減少している。

ナイジェリアから隣国のニジェールに持ち込まれたcVDPVを除けば、他の全てのcVDPVは出現した国内で限定されたとみられる。モザンビーク以外の全ての国で出現したcVDPVの血清型は2型であった（地図1）。

- ・ コンゴ民主共和国：cVDPV2の循環が2012年まで継続し、2008年から計64症例が検出された。2011年4月以降、計28のcVDPV2が急性弛緩性麻痺（AFP）症例から特定された。すべてOPV接種率が低いカタンガ州で検出された。さらにAFP症例からaVDPV2がカタンガ州で検出された。独立した複数のVDPV2出現がみられた。
- ・ マダガスカル：連続して同時にVDPVの出現が報告された。最近分離されたVDPVの2つが遺伝学的に関係していたことから、循環していることが示された。
- ・ モザンビーク：この期間にAFPの子供から二次的に分離した株は以前モザンビークで集団発生したaVDPVと関連があった。
- ・ ニジェール：cVDPV2が2011年11月にAFPを発症した患者から分離された。2006年5月以降に検出され、過去にナイジェリアから持ち込まれた5例の中で、二次的に感染した症例はニジェール国内になかった。
- ・ ナイジェリア：2005年以降、cVDPV2の集団発生に関連する計378例のAFPが、北部の11州と北中部の3州で報告されている。そこではルーチンで行われる3価のOPVワクチン（tOPV）の接種率が低く、tOPVの補足的な予防接種活動（SIA）はまれにしか行われていない。2012年には2例だけであったが、北部州のカノとソコトで環境サンプルから30の遺伝学的に異なるVDPV2分離株が確認された。その集団発生は約25の独立したVDPV2出現に関連しており、そのうち少なくとも7例はcVDPV2の伝播を引き起こした。
- ・ ソマリア：2005年以降にVDPV2が検出された。2011年の4～12月の間にcVDPV2が3例のAFP患者と14例の接触者から分離された。全ての検出例は、1つのウイルス出現に由来していた。

* iVDPV :

1961年にOPVが導入されてから、β細胞に関連する免疫不全を呈する世界で約65例が、iVDPVを排出し続けていることが確認されたが、ほとんどの症例においてこのウイルスはAFPの発症後のみに検出された。

発展途上国および中所得国におけるVDPVのサーベイランスの強化と、原発性の免疫不全を呈する者に関するiVDPV排泄に関する特定の研究によって、iVDPV感染の検出力が増加したため2008年1月～2009年6月では2例だったのに対し、2009年7月～2011年6月では9例が検出され、今回の報告期間では12例が検出された（表9）。新しいiVDPV感染はOPVが使用される限り発生する可能性がある。現在、iVDPV感染に対する効果的な治療法はない。

- ・ 中国：分類不能型免疫不全症候群の女児がOPVを3回接種した後、2012年2月にAFPを発症した。その患者はiVDPV2とiVDPV3を重複感染していた。
- ・ エジプト：VDPVのサーベイランスは、PID患者のスクリーニングによって向上した。2011年4月から、2名のAFP患者と1名の非AFP患者からiVDPVの排泄が確認された。これら3名の患者は全て死亡した。
- ・ インド：最近分離されたVDPVは2型で、西ベンガルでAFPを発症した女児から確認された。
- ・ イラン：ポリオウイルスに感染するPID患者をスクリーニングするために感度の高い臨床および研究室のサーベイランスシステムを維持している。今回の報告期間では、4人のAFP患者にiVDPVの排泄が確認された。2名の患者は生存したが、残り2名は死亡した。
- ・ 南アフリカ：iVDPV3に感染した無ガンマグロブリン血症の少年が2011年9月にAFPを発症し、死亡した。
- ・ スリランカ：iVDPV3に感染した分類不能型免疫不全症候群の女児がAFPに感染した。
- ・ トルコ：分類不能型免疫不全症候群の男児がOPVを1回接種し、2011年4月にiVDPV2感染が見つかった。
- ・ ウェストバンクとガザ地区：重症な免疫不全症候群でAFPを発症していない男児がiVDPV1に感染した。免疫不全で合併症に罹り、2011年1月に死亡した。

* aVDPV :

2011年6月～2012年6月の間にaVDPVが12カ国で特定されている（表1）。OPV株と最も遺伝子が相違して

いるaVDPVは、ポリオワクチン接種率の高いフィンランドとイスラエルの汚水サンプルで過去に検出された系統の継続であった。対応するaVDPVに感染した者は確認されなかった。ポリオワクチン接種率の低い国では、aVDPVの検出はcVDPV出現の兆候と考えられ、サーベイランスの能力が低い可能性がある。一部のaVDPVは、一回のワクチン接種者や接触者においてOPVウイルスの拡散が制限されることや、OPVの遺伝子相違に上限があることを表しているかもしれない。

- ・ アルゼンチン：2011年5月に麻痺がありOPVを2回接種している女兒からaVDPV1が特定された。最終診断はボツリヌス中毒で、その子供は現在VDPVを排泄していない。
- ・ コンゴ民主共和国：2011年12月に免疫不全の見られないAFP患者からaVDPV1が特定された。
- ・ フィンランド：相違の大きいaVDPV2が2011年7月に採取した汚水サンプルから分離された。これは同じ汚水サンプルから頻りに検出されるaVDPV1及びaVDPV3と共進化していた以前に検出されたaVDPV2との関連が認められ、おそらく全て一回のtOPV接種に由来している。
- ・ インド：2011～2012年の間に遺伝的に異なるaVDPV2が免疫不全のみられないAFP患者から分離され、aVDPV3が別のAFP患者から分離された。さらに、aVDPV1とaVDPV2の両方がムンバイ、西ベンガル、ビハールの汚水サンプルから分離された。
- ・ イスラエル：汚水サンプルから遺伝的相違の大きいaVDPV2の2グループが検出された。グループ1は1998年、グループ2は2006年に初めて特定された。今回、グループ1のウイルスは2011年9月に検出された。グループ2のウイルスは2011年3月の時点で検出されなかった。
- ・ マダガスカル：上述のcVDPV2とは遺伝的に異なるaVDPV2が、マダガスカル南部でOPVワクチンを接種していない健康な子供から特定された。
- ・ ナイジェリア：2つのaVDPV2がニジェールとエド州（それぞれナイジェリア中部と南部）で2011年11月と2012年5月にOPV接種をしていないAFP患者から分離され、cVDPV2出現が続く兆候であると考えられる。cVDPV2と関連のない2つのaVDPV2が2012年5月と6月にソコトの汚水で検出された。
- ・ ペルー：aVDPV21が2011年4月に免疫不全のみられないAFP患者から分離された。
- ・ 南スーダン：aVDPV2が2012年2月にAFP患者から分離された。
- ・ スーダン：aVDPV2が2012年4月にAFP患者から分離された。
- ・ イエメン：2つの遺伝的に異なるaVDPV2が2011年9月と2012年2月にイエメンの2カ所の離れた地域でAFP患者から特定された。これらは新しいcVDPV2の出現の兆候と考えられる。また、2012年4月にaVDPV3がAFP患者から分離された。

* 編集ノート：

WHOはVDPVに関する現在の理解を評価するため、2012年5月に会議を招集した。

ナイジェリアとコンゴ民主共和国におけるcVDPV2の大規模な集団発生 of 長期化、これらの国や他の国でのcVDPV2系統の複数出現、マダガスカル、モザンビーク、イエメンでの新しいcVDPVの集団発生、発展途上国におけるiVDPV感染検出の増加、この報告書や既報のcVDPVやiVDPVに類似したaVDPV検出の継続などの理由で会議は開かれた。会議では下記の重要なポイントについて再確認した。

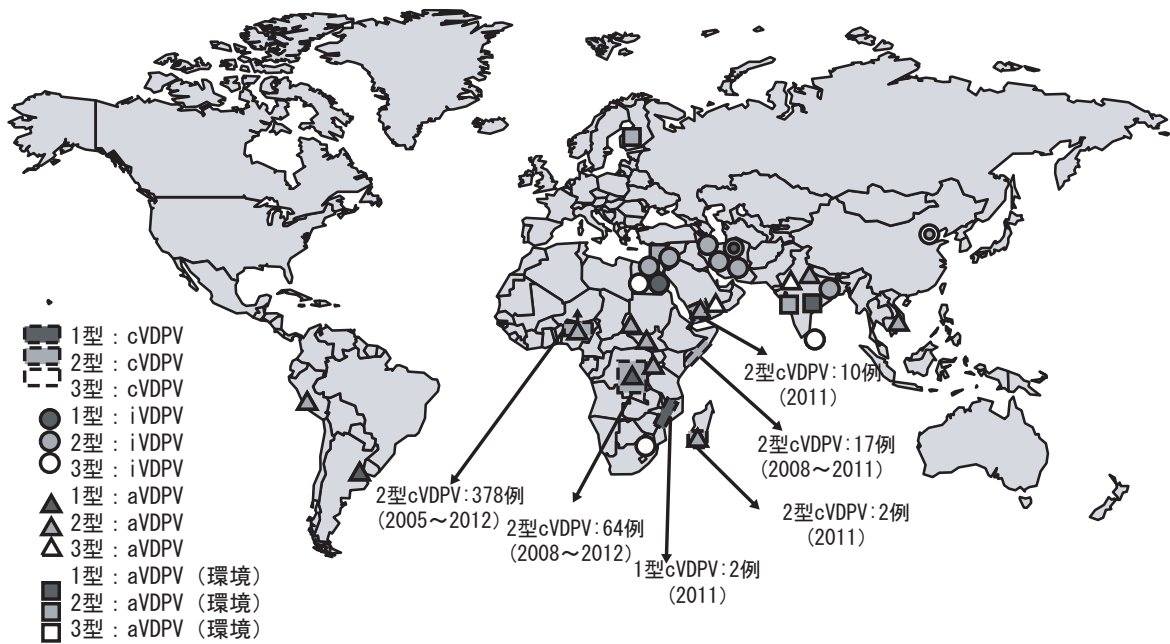
1. VDPVとWPV感染に関連する麻痺の臨床兆候と重篤さは区別ができない。
2. CVDPIにはWPVと同じ公衆衛生上の脅威があるため、同じ制御策を必要としている。
3. WPVとVDPVのサーベイランスは強化されるべきである。
4. VDPVとWPV感染を検出するための環境サーベイランスは多くの場面で、AFPのサーベイランスに対する重要で、感度の高い補完になりうる。
5. iVDPV感染が長引いている人は他の者にポリオウイルスを伝播する可能性があり、対応するポリオウイルス血清型の免疫を持つ人々が少ない場面では、VDPV循環のリスクが高くなる。
6. iVDPV排泄の長期化は、OPVに曝露された原発性免疫不全症候群（PID）の者にはあまりみられない。
7. しかし、長期間iVDPVを排泄している者の有病率は原発性免疫不全者のサーベイランスによって示唆されているものよりも高い。

長期iVDPV感染治療の発展は個々の感染に対する検出とアクセスを促進するかもしれない。

密接な接触者でない別の個人から遺伝的に関連したVDPVを検出することは、感染者がAFPでなかった場合でも、マダガスカルに関して記載したように、VDPV循環の証拠となる。そのようなイベントが起きた時はAFP患者からVDPVが検出されたり個人や環境からWPVが検出された時と同様の対応を促すべきである。cVDPVの出現と拡大における重要な危険因子は（1）ポリオワクチン接種率が低いことから生じる免疫性の差異の拡大、（2）対応するWPV血清型の事前掃滅、（3）補足的な予防接種活動（SIA）で一価のOPV（monovalent OPV：mOPV）や2価のOPV（bivalent OPV：bOPV）を積極的に使用して、ルーチンでのtOPVワクチン接種率の低いこと、（4）AFPサーベイランスの感度が低いことである。これらの因子の多くは、不安定な地域に存在している。このような背景から、VDPV2出現が最も脅威をもっていることがわかる。ルーチンの予防接種を強化すべきであり、近い将来、定期的なSIAでtOPVを使用することによって免疫性の差異をなくすことが重要である。

2型に関して1999年以来ポリオの全例はtOPVの使用（主にポリオワクチン接種率が低い状況）に関連していたので、世界ポリオ撲滅計画（GPEI）を推進した専門家で構成された戦略諮問グループはルーチンの予防接種とSIAの両方でtOPV使用を世界的に同時に中止し、すぐに安全なbOPVに切り替えることを奨励した。切り替えのための前提条件として、感度の高いポリオウイルスサーベイランス、全地域での集団免疫の高率維持、3つの血清型すべてに対する免疫を維持するための不活化ポリオワクチンの幅広い使用、OPV備蓄と維持の戦略的展開、世界的ポリオウイルスのサーベイランス強化に基づいた、全てのcVDPV2伝播の中止という強い根拠を含んでいる。

地図1：世界で検出されたワクチン由来ポリオウイルス（VDPV）、2011年4月～2012年6月



(高橋宏昌、細名水生、橋本健志)