

今週の話題：

＜アフリカ髄膜炎ベルトの国々における髄膜炎菌性疾患、2012年以降に生じる問題点と将来的な展望＞

* 背景：

毎年、サハラ砂漠以南のアフリカ地域で細菌性髄膜炎が広範囲に流行し、その地域は「髄膜炎ベルト」として知られている。この地域は西のセネガルから東のエチオピアまで計22カ国からなり、総人口は4億人以上である。髄膜炎菌性疾患はある特定の地域に集中し、年間人口10万人当たり1000例の割合の大規模な流行が定期的に起こるので、ここでは細菌性髄膜炎の被害は深刻である。1993年から2012年の間、約10万件の死亡例を含む約100万件の髄膜炎症例が報告され、このうち80%は髄膜炎菌

(*Neisseria meningitidis*) 血清群A (*N.m.* A) が原因である。結合ワクチンが導入されるまで以下の対応策が実施されてきた。(1) 監視の強化による早期発見、(2) 適切な抗生物質による医学的な症例管理、(3) 血清群特異的ワクチンによる反応性免疫の獲得。

* アフリカでのMACVの導入：

N.m. Aに対する安全かつ有効的な結合ワクチン「MenAfriVac」が開発され、流行予防のためのワクチン接種が行われた。このワクチンは従来の多糖類ワクチンとは異なり、長期持続的な免疫性の刺激や集団免疫の獲得が期待されている。アフリカ髄膜炎ベルトで結合型A群髄膜炎菌ワクチン(MACV)が2010年に導入され始め、その後2012年末までに10カ国計約1億以上の人々に対し予防接種が行われてきた(地図1)。この予防接種キャンペーンは、26カ国の1歳から29歳の計3億人以上に対して、2016年末まで実施される予定であり、この地域の疫学や髄膜炎被害に対して重要な役割を果たすことが期待されている。予防を中心とした対策がMACVの導入により強化される一方で、新たな問題も生じた。監視は流行への対策の中心であり、監視の強化は2002年から髄膜炎ベルトにおいて定期的に行われ、集団を基盤としたアプローチである。しかし、特にMACVの及ぼす影響を調べるのが可能である症例を基盤としたアプローチにより補完される必要がある。加えて、大流行への対応は流行対策の重要な要素であるが、MACVの導入により生じた疫学的変化を考慮する必要があるのかもしれない。

* 2012年の髄膜炎流行時期：

・アフリカ髄膜炎ベルトにおける流行に対する監視：

アフリカ髄膜炎ベルトで近年生じた大規模な流行は2009年である。この時、髄膜炎症例が約8万例報告され、210の地域で流行閾値を超え、そのほとんどはナイジェリアであった。その後は穏やかに流行しただけであった。2012年の髄膜炎の流行時期でもこの傾向が確認されている。2012年のこの時期、アフリカの19カ国で1931例の死亡を含む計22673例の髄膜炎の疑い症例の報告を受けている。この髄膜炎の流行は2つの地域に集中していた。一方は西アフリカであり、ブルキナファソ、ベナンとガーナ、加えて被害は少ないがコートジボワールが主に影響を受けた。もう一方は中央アフリカ、チャドを中心としたものであった。流行閾値を超えた地域のほとんどは以下の4カ国であり、大流行の規模順に並べると、ブルキナファソ、チャド、ベナンとガーナである。カメルーン、中央アフリカ共和国、ガンビア、マリとナイジェリアのある孤立した地域において流行閾値を超えたことが、監視により得たデータからも示唆されている。ブルキナファソを除くと、この時期に報告された症例数は一カ国当たり1000例以下であった。

・検査室の監視：病原体の分布と流布：

監視の強化が行われた13カ国の2012年の報告(表2)からある2つの明瞭な特徴がわかる。1つは、MACVを導入した髄膜炎ベルトの国において*N.m.* Aの有病率の低下及び*N.m.* Aがない状態が見られる。チャドで生じた大流行はワクチン接種が行われなかった地域に局限した。もう一つは、*N.m.* W135の増加であり、これがベナン、ブルキナファソ、コートジボワール、ガンビアとガーナの大流行の原因である。4588人の脳脊髄液(CSF)を採取し、そのうち28%の1275人から細菌性病原が確認された。病原体の分布に関しては、*N.m.* W135が特異的な第一病原体であり、その多くはブルキナファソにおいて認められた(表2)。また、*N.m.* Xが二番目に多い*N.m.* 血清群であり、これはブルキナファソに限局的である。以前は大半を占めていた*N.m.* Aは6%であり、その54%はチャドで分離され、12の地区で起きた*N.m.* Aの大流行の原因である。肺炎連鎖球菌は二番目に多く検出された病原体である。

採取したCSFの多くはブルキナファソで得たものであり、それは報告があった国中から得たCSFの約60%を占めていた。マリとニジェールと同様にブルキナファソにおいて医師だけでなく認定看護師もが腰椎穿刺を行ったので、サンプルの採取は円滑に行われた。ブルキナファソにおいては、陽性サンプルの割合もまた大きかった。症例を基盤とした全国規模の監視システムは本質的な技術・経済的な支援から考えると有益であり、その監視システムをブルキナファソが採択した結果、このような結果を得ることができた。ブルキナファソにより大量の髄膜炎症例が報告されていることを合わせて考えると、上記で述べた2012年の全体的な病原体分布がなぜこの国で得られたデータにかなり由来するのかを、この監視システムにより説明できる。

WHO 協力センターは、アフリカ髄膜炎ベルトにおいて菌株の流行を監視している。分子的な監視結果を分析すると、チャドから得た *N. m.* A 系統は、1988 年から髄膜炎ベルトで観察されてきた高い流行性を持つ ST-5 複合体に属する ST-5 列型の系統であることが示唆された。ベニン、ブルキナファソとコートジボワールにおいて、ST-11 列型の *N. m.* W135 に関する報告が顕著であり、この国の大流行の原因であった。これは 2000 年から髄膜炎ベルトに広まり、2002 年にブルキナファソの広範囲に生じた大流行の原因となった。ST-2724、ST-9766 と ST-9767 は全て ST-11 複合体に属するが、それらもベナンとブルキナファソにおいて検出された。また、ブルキナファソにおいては、ST-181 に属する *N. m.* X 系統も検出された。

表 1: 髄膜炎症例、死およびアフリカの監視を強化した国の流行地区、2011~2012 年 (WER 参照)

表 2: アフリカで監視を強化した国の髄膜炎疑い例で確認した病原菌、2012 年髄膜炎流行時期 (1~26 週) (WER 参照)

・ブルキナファソにおける大流行と W135 の動態:

ブルキナファソでは 2012 年に最も大規模な流行が生じた。この流行は広範囲であるが、強度は制限された。髄膜炎ベルトにおいて用いられた警告レベルと流行閾値に従い、15 の地域が警戒状態で、13 の地域が流行下となった。そこでは、2012 年の 1 月から 7 月に 639 件の死亡を含む計 5987 件の髄膜炎性症例が報告された。同時期に、髄膜炎が流行している地域で、最も高い週間罹患率は、10 万人あたり 20.7 件だけであり、10 万人あたり 100 件以上の累積罹患率を記録した地域は 2 カ所だけであった。確認症例の大多数は *N. m.* W135 によるもので、肺炎連鎖球菌が 21%、*N. m.* X が 12%、ヘモヒルスインフルエンザ B 型が 2% であった。*N. m.* A による症例報告はなかった。2002 年の W135 大流行後の国内で記録されてきたなかでは、今回の流行は二番目に大きな流行であった。

・2012 年の流行への対応:

集団予防接種活動は髄膜炎の流行対策において重要である。罹患率、流行している血清群の優位性、ワクチンの供給量などを考慮した判定基準に従って、ワクチン接種の決定とワクチンの選択は一件ずつ慎重に行われる。International Coordinating Group on Vaccine Provision for Endemic Meningitis Control (ICG) により緊急時に備えて世界的にワクチンを貯蓄することが確立されている。髄膜炎流行に直面している国々が注射付きの質の高いワクチンをすぐに得ることができるように、ICG8 は 1997 年に設立された。各国もまた国民のために少しのワクチンの備蓄を事前にすることもかもしれない。

2012 年の流行への対応は、MACV を初めて利用したことと W135 含有の多糖類ワクチンへの圧倒的な需要量が特徴であった。W135 大流行の規模と強度は以前生じた *N. m.* A の流行ほどではなかったが、その極端に制限された W135 含有ワクチンの世界的供給量と高価さは W135 の流行への対策をより複雑にした。計 325 万回の多糖類 ACW/ACYW ワクチンの投与を目的として、ICG は 7 種類のワクチンの申請を受け取り、その結果、計 91.9 万回の投与のため、5 種類が承認された。ワクチンは被害を受けている人々のために利用された。ベナンの 4 地区で 10 万回分の ACYE、ブルキナファソの 3 地区で 29 万回分の ACYW、コートジボワールの 2 地区で 16.3 万回分の ACW、ガーナの 3 地区で 19.5 万回分の ACYW が、それぞれ使用された。また、スーダンの大流行への対応として、ICG は 8.1 万回分の多糖類 AC ワクチンを配布した。チャドでは MACV を大流行への対応として利用したが、12 の流行地域では、その年の後半にワクチンを導入することが予定されていたからである。ICG は 74.65 万回分の MACV を配給し、提携国や近隣国からその国が得た MACV も合わせて、計 150 万回分の MACV を供給することができた。2012 年末を限りに、チャドに住む人々に対し MACV のワクチン接種を行ってきた。

・展望: 結合ワクチンの導入時の流行制御:

髄膜炎ベルトにおいて、大規模かつ急速に MACV を導入したことで、以下のような成果が得られた。

(1) *N. m.* A 症例の減少、(2) 髄膜炎症例とその大流行の総発生数の減少、(3) 髄膜炎菌の分布変化、(4) 髄膜炎流行の動態パターンの変化。これらの変化により新たな問題が生じるだろう。なぜなら、過去の流行対策は *N. m.* A の流行に対応するためのものであったからである。非 *N. m.* A 血清群による髄膜炎流行は、*N. m.* A の大流行よりも小規模な流行であることを示す根拠が増加し、それにより大流行の定義や現在の介入基準の妥当性へ疑問が生じている。さらに、比較的少ししか報告されていないにも関わらず、*N. m.* W135 と *N. m.* X の再流行は深刻な懸念材料である。

症例管理に関しては、一回の投与だけでは反応しない非髄膜炎性病変の割合が予想通り増加したことより、以下の様なことを考慮して治療手順が更新される必要がある可能性が示唆されている。(1) 長期的な治療に重点を置く、(2) 単回投与レジメンの使用基準を改定する。

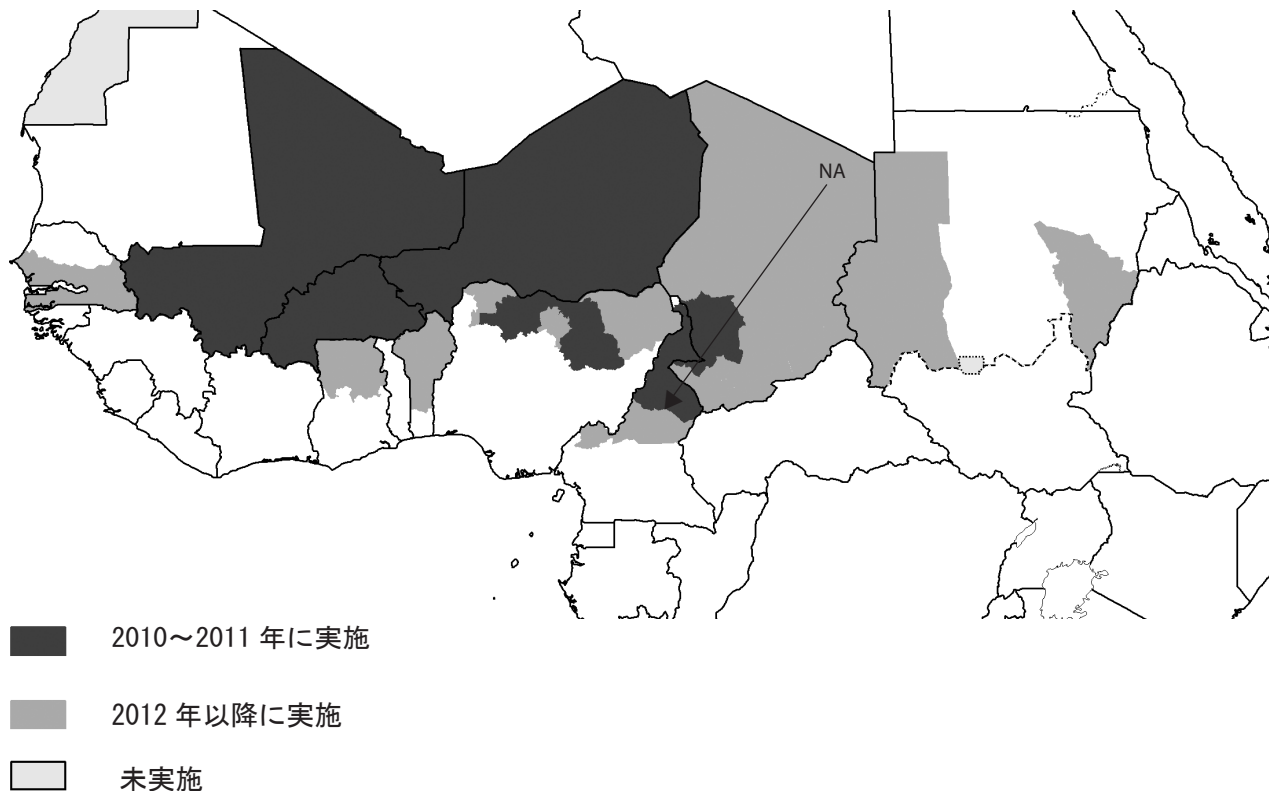
MACV の導入はワクチンの有効性を正確に分析するためだけでなく、疫学的変化の観察のために必要であろう。流行に対する監視の強化は公衆衛生の改善にかなり関与する一方で、MACV の及ぼす影響を調べる際に、その有用性は制限される。それ故に、個人レベルでより詳細な髄膜炎疑い症例に関する疫学的・微生物学的な情報を公開することと、これら 2 種類の情報を関連付けすることを目的として、監視戦略は症例中心のアプローチへと適応する必要があるだろう。高い情報価値がある一方で、症例を基盤とした監視は資源の多消費戦略であり、持続可能性や有効性の確認を慎重に行う必要ある問題が起こるか

もしれない。国特異的な症例を基盤とした監視戦略はブルキナファソ、ニジェールとマリにおいて採用され、チャドのようなその他の国においても実施されている。特定の必要性和各国の特徴によく合うように、症例を基盤とした監視戦略は全国的規模のものから定点観測調査まで多岐にわたっている。

* 結論：

アフリカ髄膜炎ベルトに位置する国では、*N. m. A* に対する新しく、そして唯一の予防手段である MACV が 2010 年から導入されはじめた（地図 1）。アフリカ髄膜炎ベルトにおいて、2012 年の髄膜炎の流行時でもその流行は穏やかであった。MACV の予防接種を実施した地域で *N. m. A* の流行は起きなかった。チャドやスーダンのワクチン接種を実施していない地域では、小規模な *N. m. A* の流行のみが生じた。アフリカ髄膜炎ベルトにおいて、*N. m. W135* が優勢な病原体であり、この病原体により西アフリカ地帯の国で大流行が生じている。アフリカ髄膜炎ベルトにおいて、2012 年の髄膜炎の流行時期に MACV を初めて使用した。2012 年の髄膜炎の流行時期において観察された疫学的変化は、MACV が及ぼす影響に対する根拠となり、現在の髄膜炎に対する対策を変化する様相に適応させる必要性が示唆される。

図 1 アフリカ髄膜炎ベルトの国における MACV の導入、2010 年～2012 年



(畑出卓哉、柱本照、白川利朗)