

今週の話題：

＜世界ロタウイルス調査ネットワークを支えるロタウイルス研究受容力の構築＞

*** 緒言：**

2001年、世界保健機関（WHO：World Health Organization）と共同パートナーはロタウイルスワクチンの認可と導入を期待し、5歳未満の入院患者のロタウイルスの検出と遺伝子型のモニタリングを目的として、地域レベルの検査室サーベイランスネットワークを設立した。2006年、WHOの事前審査を通過した2種類の経口ロタウイルスワクチンが承認された。2回接種で有効な一価ワクチンであるロタリックスと、3回接種で有効な多価ワクチンであるロタテックである。臨床試験データ、サーベイランスネットワークからの疾病負荷データ、ワクチン影響研究からの知見に基づいて、WHOは、全国家に対し罹病率および死亡率を減少させるために、国家予防接種計画にロタウイルスのワクチン接種を含めるよう推奨している。ロタウイルスは5歳未満の下痢症状の主要な原因であり、2008年に推定45万人の死亡原因となっている。

この報告では（1）地域レベルのロタウイルス検査室サーベイランスネットワークの地球規模のサーベイランスネットワークへの拡大、（2）ロタウイルスのサーベイランス活動を支援するために、質の高い検査室データの報告を確保するためのデータ品質保証対策の実施、および（3）サーベイランスネットワークを通じて報告されたデータについて述べている。

また、時宜を得た質の高いサーベイランスデータは、国家予防接種計画へのロタウイルスワクチンの導入に関する決定を報告するためのロタウイルスの疾病負荷のベースライン推定値を示すことができるとともに、ワクチン導入が疾病動向に与える影響のモニタリングの助けとなる。

*** 背景：**

2008年、地球規模のロタウイルスサーベイランスネットワーク（GRSN：Global Rotavirus Surveillance Network）が、以下を目的として設立された。

- （1）ロタウイルスワクチン導入および継続使用を決定するための地域データを作成すること。
- （2）経時的な疾病動向および遺伝子型分布を評価しモニタリングすること。
- （3）ワクチンの有効性に関する研究の土台を開発すること。
- （4）サーベイランスデータの価値を強調し、資金調達や唱道に役立たせること。

さらに、適格国におけるサーベイランスのための GAVI アライアンス（ワクチンと予防接種のための地球同盟）の資金を用いて、地域レベルの検査室ネットワークの WHO への連携から、GRSN 内部の地球規模の検査室ネットワークへの移行が始まった。地球規模のロタウイルス検査室ネットワーク（GRLN：The Global Rotavirus Laboratory Network）は、GRSN の基盤部分の一つであり、ロタウイルスの下痢症状の質の高い診断検査を実施し、異なる国や地域で最も流行している遺伝子型の特性を把握するために設計された。2013年4月現在、このネットワークは107施設の定点病院検査室と36施設の国立検査室、9施設の地域基準検査室、および1施設の地球規模の基準検査室を含んでいる。

*** 実施：**

WHO は GRLN と GRSN 間で活動を連携させている。WHO のサーベイランスの中心職員と検査室の調整員は、参加国の保健省と密接な関係をもって活動し、初期の定点病院（SH）サイトの選定、試料やデータフローの管理、検査室の能力のモニタリング、地方での会議の計画を含むサーベイランス活動を援助している。WHO、共同パートナーに加えて、参加国では、地球規模及び地域レベルでサーベイランス結果やネットワーク開発の進行状況について議論し、優先的活動の協議事項を定めるための定例会議が行われている。

参加国内の SH サイトでは、標準症例定義を満たす、急性胃腸炎で入院した5歳未満の子供を登録している。検査室の階層組織である GRLN は登録された子供たちから採取した便サンプルの各検査室における試験を支援している（地図1）。能力のある SH の検査室（SHL）では、便サンプル内にロタウイルスが存在しているかの試験に抗原を検出する EIA キットを使用している。参加国の国立の検査室（NL）は SHL を支援し、ロタウイルス試験や試料の貯蔵または遺伝子型決定（例：遺伝的特徴決定）のための陽性標本の選択と分配に責任をもっている。ロタウイルスの地域レベルの基準検査室（RRL）はロタウイルスの検出と遺伝子型決定方法についての専門的知識のために選択され、それぞれの地域内各国に技術支援を提供する能力があり、NL を支援している。RRL はロタウイルスの大半の遺伝子型決定に際して逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）や核酸配列決定法を実施している。しかしながら、幾つかの国、特に多くのサンプル量を持つ大国では NL や、ときには SHL でも遺伝子型決定能力を備えている。地球規模の基準検査室（GRL）は RRL に対して、遺伝子型決定方法のトレーニング、共同パートナーと品質保証/品質管理（QA/QC）システムの開発と実装、標準化された実験試薬や手順の供給、地域の能力向上への活動についての支援を、必要と要求に応じて行っている。GRL と RRL は、共に GRSN で用いられている本質的な実験方法を改良するための研究も引き受けている。

GRLNIは、集めたデータの正確性を確認し改善するため、WHOによって連携しているポリオ、麻疹、風疹の地球規模の検査室ネットワークのアプローチのいくつか（熟達度試験、検査法の標準化、検査室の評価など）を採用している。報告データの質を保証する助けとするため、公式な外部品質評価プログラムが、2011年、よく見られる遺伝子型と陰性対照からなるロタウイルス試料に関する熟達度試験（PT：proficiency testing）パネルの発足後に始まった。PTパネルは、ネットワーク内の検査室が、抗原を検出するEIAによって陽性と陰性の試料を正確に同定できるかどうか、また陽性試料の遺伝子型を決定できるかどうかの能力を試験している。各検査室は、合格するために各テストにつき80%以上の成績を修めなければならない。2011年に行われたPTの予備調査は、WHO全地域9つのRRLを含んでいた。2012年の間に、それはRRL10施設、NL16施設、17施設の地方検査室に拡大した。テストの成績を基に、WHOの検査室コーディネーターは、弱点があると認定された検査室と密接に協働し、是正措置を講じて試験成績を改善している。

WHOは2012年に、検査室ネットワークの能力を向上させ、させ重要な検査法や手順の標準化を進めるためのアプローチを開発するために、ロタウイルス検査技術ワーキンググループを設立した。標準化に向けた問題の進展には、全ての検出された株を記録するための標準的な遺伝子型データ集積様式の修正、同定不可能な株の数を減少させるアプローチの明確化、各地域で採用可能なサンプルの取り扱い、貯蔵、積み出し方法の標準手続きの開発、そして、RT-PCRによって決定される遺伝子型のサブセットを確認するための所定の手順の実装が含まれる。

個々の検査室の能力のモニタリングは、NLやRRLのために標準化された評価ツールを用いたサイト評価を通して行われる。SHLでの標準ツールは開発中である。SHLとNLの性能指標には以下のものが含まれる。ロタウイルス試験の実施最小回数、RRLが確認したテストの正確性、毎年のPT合格の達成、サンプル分析の適時性、標準的な操作手順の適用である。加えて、評価者は生物学的安全性対策や全検査室の基盤設備も評価している。サイト訪問は研究施設に問題解決について援助する機会を提供し、しばしばトレーニングにも結びつく。

GRSNを通じて報告された検査室データには入院した子供のロタウイルス陽性率やWHOのそれぞれの地域や国のロタウイルスと各遺伝子型別の有病割合が記載されている。報告国の数は2008年には44カ国であったものが、2011年には64カ国にまで増加している。同時期に参加しているSHの数は132施設から185施設に増え、登録される子供の数は年間41,414人から48,947人となった。便試料中のロタウイルス検出率の地球規模での中央値は2008年から2011年の間に36%から41%の間で変動していた。遺伝子型ごとの有病割合は2009年にデータ収集し始めた。2009年から2011年にかけて最も頻りに観察された遺伝子型はG1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]とG9P[8]の5種類の、地球規模で蔓延しているものと考えられた。しかしながら、遺伝子型別有病割合の地域間差異は明らかであり、特にWHOアフリカ地域や東南アジア地域ではそれら以外の遺伝子型がかなりの割合を構成していた（表1）。

*コメント：

GRLNIはロタウイルスに関する時宜を得た疾病負荷データを提供し、そのデータにより国家の予防接種プログラムへのロタウイルスワクチン導入に関する決定をガイドする助けとなるので、GRSNIにとって無くてはならない組織である。またそれらのデータには、入院に至る重症例や遺伝子型別有病割合に対するワクチンの効果を評価するためのベースライン情報も記されている。

GRLNIの到達範囲を拡大し、標準化されたデータ収集手続きを開発し、データ収集を改善するための品質保証手続きを実装することには、かなりの進歩がみられている。ポリオ、麻疹、風疹の検査室ネットワークから学んだ教訓が、国家や地域ひいては地球規模の検査室でのロタウイルス診断と遺伝子型決定における熟練という結果をもたらした。地球規模及び地域レベルの基準検査室において用いられる決定的な検査手続きを最適化する努力は、まだ途中である。それが達成されれば、検査室間のデータの比較が容易になり、遺伝子型データの質が向上するであろう。

2009～2011年のデータは、G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]の遺伝子型が世界的に最も有病割合が高い状態にあることを示しているが、地域間や時期によっては差異が認められた。有病割合が高い株が交替することは自然にも起こるので、とくに上記した2つのワクチンは良好な交差防御性を持っているからといって、有病割合の高い株の変化をワクチン使用と関連づけて解釈することには注意が必要である。それでも、密接なモニタリングは必要だし、それはGRLNIを通して達成可能である。

WHOは、重要なパートナーと連携して、GRSNを通じて集めた過去5年間のデータと経験の詳細なレビューを開始したばかりである。このレビューによってGRSN（GRLNIを含む）の強みや弱点が明らかになり、予防接種の全関係者の必要とする情報に対してこのネットワークが責任をもつことを保証するための戦略や活動についての決定がガイドされるだろう。このレビューはまた、他の重要な胃腸の病原体と同様に、開発中のワクチンに関するサーベイランスの必要性に対してこのネットワークを使うことの潜在的な可能性に関連した推奨も提供するであろう。

表1：ロタウイルス性下痢を有する5歳未満の入院患者のロタウイルス陽性サンプルの割合（WER参照）

<WHO 予防接種対策チーム：推薦募集>

WHOのアフリカ地域事務局は予防接種対策チーム（TFI：Task Force on Immunization）の現在の空席を推薦する提案を強く求めている。推薦は遅くとも2013年6月7日までには提出される必要がある。推薦書はTFIメンバーシップの選考委員会によって念入りにレビューされる。選考委員会が推薦者の中から選考した者をWHOのアフリカ地域事務局長に承認してもらうために推薦する。

TFIはWHOアフリカ地域事務局（AFRO：Regional Office for Africa）に対するワクチンと予防接種に関する政策の開発のための主要諮問団体である。TFIはWHO/AFROの地域事務局長へ直接報告し、ワクチンと技術研究と開発から、予防接種サービスの供給と、予防接種とその他の保健介入活動との結合に至るまで地域全体の政策や戦略をWHO/AFROに助言している。その審議に付託される事項は、幼少期の予防接種に限定されたものではなく、すべての年代でワクチンによる予防が可能な全疾患にまで及んでいる。

適切な地理的な代表性や性別のバランスが確保できるように配慮される。すべてのメンバーは、それぞれの分野で傑出した功績の経歴とこの団体がカバーする予防接種の問題への理解を持った有名な専門家である。彼らはWHOに対して、TFIが委託された条項に記述された諸問題についての、質の高い十分に考慮された助言と推奨を提供する責任をもっている。

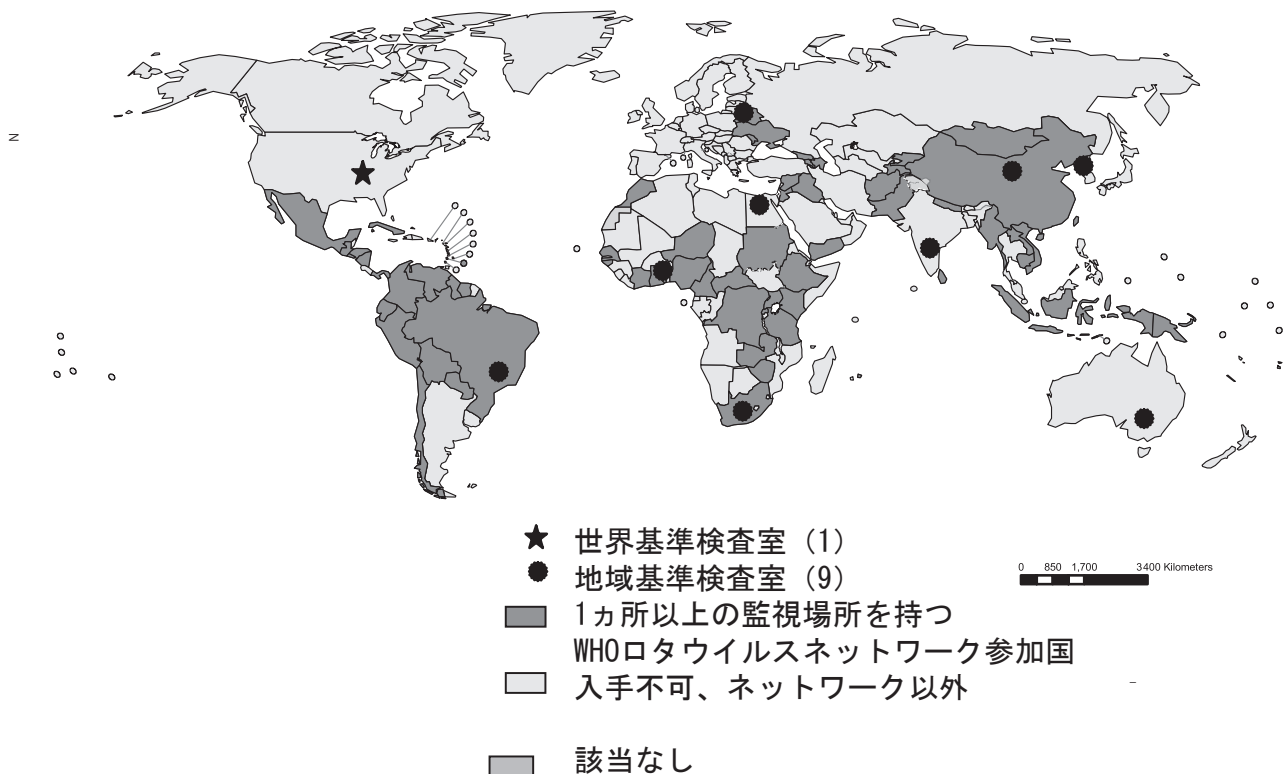
TFIのメンバーは以下の3つについて代表性をもつべきである。

- ・広い範囲に帰属する専門家（即ち、学術研究機関、医師、研究機関、国家予防接種プログラムを含む行政機関、公衆衛生部局や規制当局）
- ・主要専門分野（即ち、インフルエンザ対策、下痢症、呼吸器疾患、研究、生物製剤や安全性）
- ・予防接種に関連したWHOの仕事の3つの主要な戦略領域（即ち、技術革新の加速、品質及び安全性の保持、他の保健介入へのアクセスとつながりの最大化）

メンバーは、認定資格とTFIの目的達成に貢献する能力に基づいて選ばれる。TFIメンバーの任命は、選考委員会の提案に基づいて、WHO/AFRO地域事務局長によってなされる。TFIメンバーは初め3年の任期を与えられ、一回だけ更新可能である。通常、TFIは年に2回会合が開かれる。それに加えて、メンバーはTFIワーキンググループへの貢献を求められることがあるし、会合の準備のためにはフルに拘束されることになる。

（訳注：以下はこの募集の具体的な宛先と広報依頼であるため省略した）

地図1：世界ロタウイルス研究ネットワーク、2013、WHO/IVBデータベース



（内田健作、藤野英己、中澤港）