今週の話題:

＜インフルエンザ抗ウイルス薬感受性のサーベイランスに関するWHO専門分科会、ジュネーブ、2013年6月＞

インフルエンザ抗ウイルス薬感受性のサーベイランスに関するWHO専門分科会（AVWG）は、地球規模のインフルエンザサーベイランス及び応答システム（GISRS）をサポートするため、2011年に結成された。この報告書は、2013年6月4～5日にジュネーブで開催された第三回AVWG会議における討議の要約である。分科会は、インフルエンザレファレンス・研究WHO協力センター（WHO CCs）や国立インフルエンザセンター（NICs)、公共健康研究所の代表者を含み、臨床ウイルス学の専門家も出席した。

GISRSは、季節性インフルエンザのモニタリングや対応、世界的流行病となり得るインフルエンザウイルスのリスク評価に関するウイルス学的データを提供している。抗ウイルス薬感受性への警戒と頑強なサーベイランスは、臨床管理や世界的流行病の準備戦略である抗ウイルス薬備蓄政策を実施する国あるいは地域を指導するにあたり、非常に重要である。AVWGは抗ウイルス薬感受性サーベイランスに対する利用可能な方法の概要を通し、GISRSに属するNICsにとって実用的なアプローチを開発した。また、GISRSに対し、実用的な抗ウイルス薬感受性サーベイランス戦略を助言し、実験における抗ウイルス薬感受性サーベイランスデータの解釈における指針を提供した。AVWGの任務は、WHOガイドライン開発の礎を提供し、抗ウイルス薬感受性のモニタリングに特化したWHOウェブサイトで閲覧可能にすることである。本会議では、前会議で遂行されたもしくは計画された任務を継続し、さらに発展させた。

＊抗ウイルス薬感受性試験能力：

標準的なノイラミニターゼ活性の50%抑制（IC_{50}）を引き起こすために必要となるノイラミニターゼ阻害薬（NAI）濃度を測定する表現型分析は、WHO CCSが選択した方法で、更なる研究を必要とするIC_{50}値をもつウイルスのノイラミニターゼ（NA）遺伝子配列の決定によって裏付けされる。またM2阻害薬に関して、M2遺伝子配列は明確な耐性評価によく用いられる。同様に、多くの研究所では臨床適用可能でNAIsにより耐性が低下する明確なマーカーを探索するため、サンガーシーケンス法、パイロシーケンス法もしくは一塩基多型（SNP）分析に基づく遺伝子型分析を開発している。

AVWG全メンバーの検査室では、オセルタミビルとザナミビルの感受性を表現型分析によって検査し、3つのWHO CCsもまたラニナミビルとペラミビルの感受性を試験している。AVWGは抗ウイルス薬原料と蛍光ベースのNAI評価で用いるMUNANA基質のような高価な試薬による検査を奨励していたが、試薬の変更は既知の感受性を持つ基準ウイルスで利用可能であることを検証する必要があり、基準ウイルスは依然として表現型及び遺伝子型評価に重要な指標である。ウイルス耐性の初期検査として用いられるNAI評価において薬物濃度を下げることによる費用削減は、ロンドンWHO CC及び中国香港特別行政区のNICで実施され、より低コスト代替審査法としてさらに研究を行うが、最初に表現型試験を設立した検査室は、本来の実験法の研究を進めることを推奨している。

＊抗ウイルス薬感受性の概要：

2012年に開催されたAVWG会議以来、M2阻害薬に感受性を持つすべてのA（H1N1）pdm09及びA（H3N2）ウイルスはS31N株と分類され、NAIsにより耐性低下を示すウイルスの比率に変化はなかった。A（H1N1）pdm9ウイルスにおいて、オセルタミビルに対する顕著な耐性低下割合を試験するとWHO東南アジア地域における0%から日本における2.4%までと幅広く、それらはNA-H275Yアミノ酸変異に関連するものがほとんどであった。検査されたウイルスで1%未満であるA（H3N2）及びB型ウイルスはNAI耐性低下を示すが、これらのA（H3N2）ウイルスにおいてNA-R292KやNA-E119Vアミノ酸変異に関連するものは少数である。A（H7N9）ウイルスに関する初期の報告では、NA-R292K（H3N2）検出に対し、低IC_{50}値と矛盾を示した。精製したNA-R292K変異ウイルスはオセルタミビル耐性低下を顕著に示した。初期ウイルス単離における野生型とNA-R292K変異との混合及びNA活性のpH最適条件の違いが低IC_{50}値を引き起こし、表現型と遺伝子型分析の結合と結合結果における臨床的評価が重要であることを示している。

＊耐性低下に関連するアミノ酸変異：

耐性低下に関連するNAアミノ酸変異のリストがウェブサイト上で示されており、現在では、オセルタミビル耐性低下に関するインフルエンザB型ウイルスにI221V変異が加えられている。さらに、AVWGは変異を含めた明確な基準を設立した。それは、自然現象または患者の抗ウイルス薬治療によって生じる変異であり、抗ウイルス薬投与の有無に拘わらず、逆遺伝学や動物あるいは培養などの実験に誘導された人工的なものではない。細胞培養および孵化鶏卵培養でのウイルス単離により誘導され得る耐性変異の著明な低下に対する警告と詳述は、この中に述べられている。AVWGは培養ウイルスでそのような変異が検出されても臨床標本の結果を推奨している。

＊耐性カテゴリー基準の使用：

AVWGは、感受性の段階や、感受性の強い季節性または基準ウイルスにおいて異なる濃度でIC_{50}レベルのベースラインを比較しIC_{50}の変化点での段階付けが報告された第二回会議において、この基準の使用を評価した。この新しい用語を使用した論文がいくつか出されている。欧州連合国による欧州CDC抗ウ

イルス薬感受性データベースのために報告されている表現型及び遺伝子型データ双方における用語使用により更に普及した。AVWG は、ある環境下で予め耐性低下の緩いアミノ酸変異ウイルスの中には耐性がより低下するものがあることを認識しており、基準の厳格な適用より標準耐性を示すと考えている。これは、変異自身によって耐性低下基準を決定するのではなく、耐性低下を与える他の変異の耐性レベルを高めることをも含有する。それゆえ、明確な解釈には、特に患者治療を含む報告ならば、そのような変異及び耐性基準に関連する報告を添えるべきである。変化点を算出することで明確な標準耐性ベースラインを決定するためには、AVWG は少なくとも 15 ウイルスにおけるデータが入手できる場合に、明らかな異常値を除いた IC_{50} 中央値を利用すべきだと記載している。新型ウイルスの人への感染危機において、最新の元来特異制御ウイルスの標準耐性ベースラインを決定すべきである。透明性と一貫性のために、AVWG は変異解釈を同様の用語に含むことを決定した。

＊FluNet 開発：

現在、臨床耐性において最も高いリスクが認識されているのは、A（H1N1）pdm09 ウイルスの NA-H275Y 変異であり、GISRS は最近この変異を検出する分子方法論に重きをおいている。FluNet はこの変異のモニタリングを含めて開発され、患者設定（病院/地域/不明）とオセルタミビル暴露における詳細や週単位で標本採取されたデータを集計している。これらは 2013 年終わりまでに実践することが計画されている。

＊第 12 回 WHO EQAP におけるウイルスの試験的包括：

AVWG は、PCR による A 型インフルエンザの検出に関する第 12 回 WHO 外部品質評価プロジェクト(EQAP)パネルでの NA-H275Y 変異を伴う A（H1N1）pdm09 ウイルスの試験的包括を評価した。参加検査室は、NA-H275Y 変異を検出する分子方法を適用しているかどうかを尋ねられた。EQAP（n=158）の参加検査室のうち、約 4 分の 1（n＝44）がその変異における分子検出を実施していた。およそ 60%は SNP リアルタイム RT-PCR、40%はサンガーシーケンス法、10%はパイロシーケンス法を使用しており、複数の技術を適用する検査室もある。44 の検査室のうち、43 検査室（98%）は正確に NA-H275Y を特定していた。AVWG は NA-275Y をパネル内で維持し、しばしばオセルタミビル治療時に採取される、通常型と NA-H275Y 変異型が混在する臨床標本のシミュレーションを行うために EQAP チーム推奨している。

＊実用的ガイダンスの資料：

NA 感受性のサーベイランスを設立/実行する NIC の実用的ガイダンスの草案が見直された。2013 年終わりまでに最終版が配布される予定である。このガイダンスは AVWG のウェブページの補足であり、その中で検査室のプロトコルが提供された。地域的活動の報告では、共通する実用訓練が有効であるとしている。トレイナー講習を含む 1 対 1 対応の訓練は、WHO CCs 及び他の GISRS の検査室によって提供される。効果的な実践には直ちに適用し、普及するための試薬や装置、詳細を教えるソフトウェアの利用が必要である。予想外の困難や実用に対処する定期的な研修者への支援は、トレーニング計画に必須であると考えられている。効果的な抗ウイルス感受性モニタリングを確立し、実施する段階的な計画は、実用的ガイダンスの一部分である。

WHO CCs は、ウイルス抗原特異性を評価しワクチン推奨の情報を提供するために大量のウイルスと標本を入手するが、これは国を単位として分布しているわけではない。また、WHO CC によって使用されている照会標本の一覧は、共有する標本がウイルス学的、疫学的及び臨床的情報が、選択されたパラメーター数やタイプにおいて幅広く異なっていることを示している。NAIs 使用の増加に伴い、抗ウイルス薬治療の状態や健康管理単位（地域・病院）、ワクチン接種状態などのデータは抗ウイルス感薬受性をモニタリングするために重要である。AVWG は照会標本の標準を探求することを決定した。

検査標本を選択するための異なる基準や、どこのウイルスが WHO CC に持ち込まれたかは、抗原性及び抗ウイルス感受性を調べる上で必要である。最新 WHO ガイダンスには抗ウイルス薬感受性モニタリングが含まれているが、国々における検査能力が考慮されていない。アメリカでは、適正規模のサーベイランスアプローチが開発され評価されている。ヨーロッパの AVWG は、実用的ガイダンスでは、国際的なネットワークで詳細な標本選択及びウイルス照会を扱うべきであると考えている。

＊将来の展望：

AVWG は推奨をより適切なものにするために検討を継続する。来年の主な焦点はガイダンス資料を仕上げることと、新 FluNet 抗ウイルス薬感受性基準を実施し、評価することである。抗ウイルス薬のデータベースの更なる充実は将来の問題である。AVWG は WHO EQAP チームと 2014 年に WHO EQAP パネルにおける抗ウイルス薬感受性評価の更なる標本包含を調査する。薬物耐性レベルの基準実施がうまくいっても、これら基準評価が、進化した季節性インフルエンザや人畜共通伝染病から生じた新型インフルエンザが流行する場合にも適用できる基準としてさらに精度を高めていく必要がある。同様に、抗ウイルス薬感受性試験法の訓練及び実施に関する問題は、AVWG の今後の課題である。最後に AVWG は季節性インフルエンザや人畜共通の可能性があるインフルエンザウイルスに対する抗ウイルス薬感受性に関する世界的規模の年間最新情報に取り組みたいと考えている。

AVWG の役割は、効果的な抗ウイルス薬感受性サーベイランスを確実にするにあたって、適切で費用対効果のある方法、及び正確なデータ解釈と均衡された適用範囲における提言を示すガイダンスと推奨の供給により、GISRS のサポートを強固にすることである。

＜世界の定期予防接種率、2012 年＞

1974 年に WHO はすべての小児が推奨されている定期予防接種を確実に受けられるように拡大予防接種計画を確立した。ジフテリア－破傷風－百日咳（DTP）混合ワクチンの接種率は 1974 年の 5%から改善されているが、2011 年までに世界の小児の約 5 分の 1 が 3 回目接種（DTP3）を完了していなかった。2012 年 5 月、世界保健総会（WHA）はすべての人へ予防接種の恩恵を広めるために、世界ワクチンアクションプラン（GVAP）を承認した。GVAP の主要な指標には、各国で DTP3 接種率 90%、すべての地区で DTP3 接種率 80%以上を達成、維持することが含まれている。2012 年に世界で推定 83%の幼児が少なくとも 3 回 DTP の接種を受けており、194 の WHO 加盟国の内、131（68%）の国が DTP3 接種率 90%以上を達成し、59（30%）の国がすべての地区で DTP 接種率 80%以上を達成したが、未だ 2,260 万人の小児が完了していなかった。世界中で定期予防接種を強化することは国家間の接種率格差を減少するために優先事項とされるべきである。

予防接種率は対象年齢集団の中でワクチン投与を受けた人の割合として算出されており、対象年齢集団に投与されたワクチンの数を推定対象人口で除することにより見積もられる。生後 12 ヵ月までの DTP3 接種率はポリオワクチンの 3 回目接種（Polio3）や麻疹含有ワクチンの 1 回目接種（MCV1）のように予防接種計画の実績を示す重要な指標である。また予防接種率は接種率調査によっても推定が可能である。その調査ではサンプルとなる家庭を訪問し、対象年齢集団の小児を確認後、予防接種カードや保護者の記憶を基に接種日が記録される。WHO と UNICEF は毎年加盟国から接種率の報告を受け、国家の接種率推定値を導いている。過去の接種率推定値の改訂や更新はウェブサイト上に公表されている。

2012 年、生後 12 ヵ月未満の小児の DTP3 接種率の国際推定値は 83%で、アフリカ地域の 72%から西太平洋地域の 97%まで幅があり、これは 1 億 1,060 万人が予防接種を受けていることに相当する（表 1）。BCG ワクチン、Polio3、MCV1 接種率の国際推定値はそれぞれ 89%、84%、84%であった。また DTP3 接種率は 34（18%）の国で 80～89%、13（7%）の国で 70～79%、16（8%）の国で 70%未満であった。

生後 12 ヵ月以内の DTP3 未接種の小児 2,260 万人の内、1,240 万人（55%）はインド（30%）、ナイジェリア（17%）、インドネシア（7%）の 3 カ国に住んでおり、1,630 万人（72%）は 10 カ国に住んでいる（図 1）。推定 1,260 万人（56%）の小児が DTP の初回接種（DTP1）を受けておらず、残りの 1,000 万人（44%）近くは DTP1 を受けているものの、DTP3 を完了していなかった。

その他の予防接種も計画に導入されつつある。2012 年末までに 181（93%）の国で幼児期の定期予防接種計画に B 型肝炎ワクチンが導入され、94（52%）の国で周産期の B 型肝炎ウイルス感染予防を目的とした、生後 24 時間以内の初回接種が推奨されている。世界の B 型肝炎ワクチン 3 回目接種率（接種を導入されていない国も含む）は 79%で、東南アジア地域、アフリカ地域の 72%から西太平洋地域の 91%まで幅があった（表 1）。またヘモフィリスインフルエンザ菌 b 型（Hib）ワクチンは 2012 年までに 184（91%）の国で導入され、世界の 3 回目接種率は 45%であり、東南アジア地域の 11%からアメリカ地域の 91%と幅があった。2012 年までに、ロタウイルスワクチンは 41（21%）の国で、肺炎球菌ワクチン（PCV）は 88（45%）の国で導入された。世界のロタウイルス接種全回終了率は 11%であるが、アメリカ地域では 69%であった。世界の PCV の 3 回目接種率は 19%であり、アメリカ地域では 77%と最も高かった。MCV の 2 回目接種（MCV2）は 146（75%）の国で推奨されているが、データの収集が困難で、WHO や UNICEF は世界の MCV2 推定接種率を算出していない。

＊編集ノート：

2012 年、世界の 1 億 1,000 万人を超える幼児が少なくとも DTP3 を受けているが、約 2,260 万人の小児が DTP1 を受けていないか DTP3 を完了しておらず、ワクチンで予防可能な疾患に感染しやすい状況に置かれている。不完全な予防接種を受けた小児の半数以上が 3 カ国（インド、ナイジェリア、インドネシア）に住んでおり、そのような国での定期予防接種システムの強化が必要とされている。

2010 年、国際保健団体は全ての人へ予防接種の恩恵を広めるために「ワクチンの 10 年（Decade of Vaccines）」を開始した。GVAP のアウトラインでは目標達成のために WHA へ予防接種の指標を毎年報告するようになっている。加盟国の 3 分の 2 が GVAP の DTP3 接種率の目標値である 90%を達成し、その一方で接種率が 80%を超えるのは各地区で 3 分の 1 より少ない程度であり、国家間の接種率格差を減少させる必要がある。

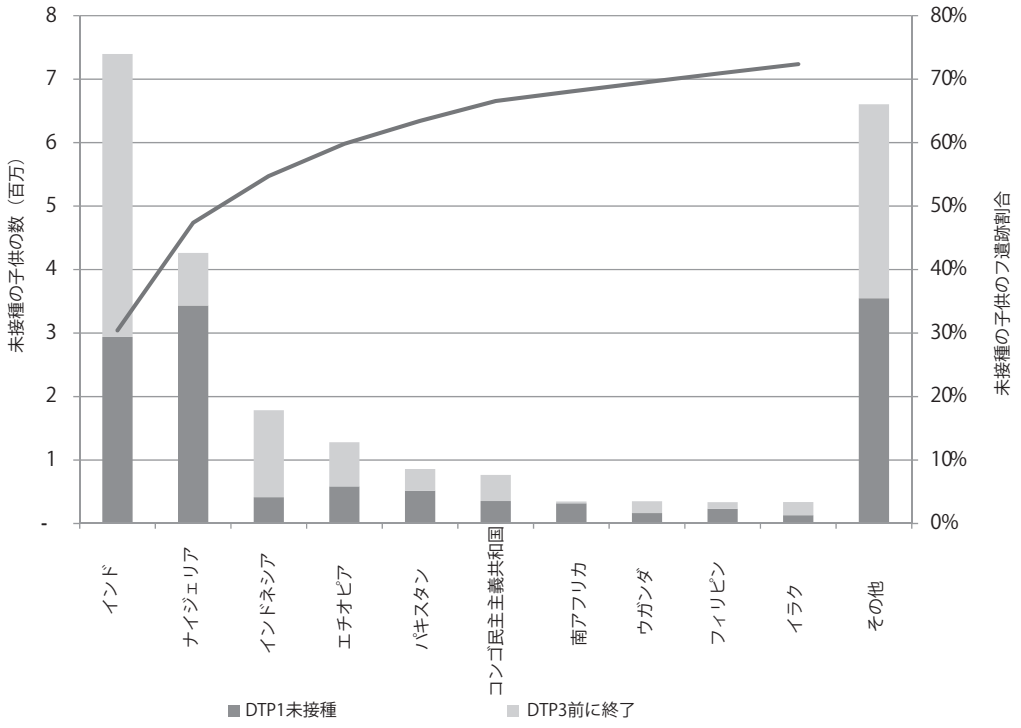
接種率の推定値は便利で時期を得たものであるが、もし分子（投与量）や分母（人口データ）に誤りがあれば、過大あるいは過小に評価される可能性がある。それとは対照的に接種率調査は対象年齢人口やその他の情報源に依存していないが、費用がかかり、十分に時期を得た情報を提供していない。加えて複数回接種に関する調査結果は予防接種カードの保有率の減少や母親の記憶次第で大きく偏る。

この報告における予防接種率の推定値は生後12ヵ月未満の小児に投与された量に基づいている。GVAPは生後12ヵ月以降の予防接種率推定値の必要性が今後増加すると考えている。麻疹ワクチンの2回目接種（MCV2）率を究明することは麻疹を撲滅していく上でより重要であり、特にその他のヘルスサービスや予防接種を普及するためのプラットホームとして利用されてくることが考えられる。麻疹ウイルスの感染率が高い国では生後15～18ヵ月でのMCV2が推奨されており、感染率が低い国では接種率が高い年齢での接種が推奨されている。MCV2定期予防接種が推奨されている国では2～3歳の時に40%、3～7歳の時に54%、7歳を超えると6%が接種を受けている。集団における予防接種年齢の変動、1歳を超える小児の予防接種カード保有率低下、年長集団における人口推定の誤りなどが接種率推定値を算出する際に大きな問題となる。

世界の予防接種が不完全な小児の中で、840万人近くが少なくともDTP1を受けているが、DTP3を完了しておらず、さらに1,400万人（62%）がDTP1さえ受けていなかった。予防接種を受けるのと受けないのではそれぞれ関係する要因が異なる。例えば、予防接種制度の脆弱性（例：不十分なワクチン供給、医療従事者の能力や知識の欠如、不十分な政治的、財政的支援）は一般的に予防接種率と強く関係しており、予防接種に対する親の考え方や知識が未接種の小児の間で重要な役割を果たすように思える。世界的に予防接種率を改善するためには不完全な予防接種が多い国で、多角的かつその国に合った戦略が必要とされている。

表1：世界の予防接種率、ワクチン別およびWHO地域別、2012年（WER参照）

図1：DTP3未接種の子どもの数が多い上位10ヵ国における生後1年間にDTP3を受けていない小児の推定人数、国別、未接種の小児の累積割合、2012年



＜予防接種とワクチンに関連した実施調査（IVIR、旧QUIVER）に関するWHO諮問委員会：第7回会議の要旨報告＞

IVIR諮問委員会（IVIR-AC）の第7回会議が2013年6月26～28日にスイスのジュネーブで開催された。IVIR-ACはWHO予防接種とワクチンの定量評価に関する研究（QUIVER）の諮問委員会から展開し、その権限は実施調査まで拡大している。この報告はその会議で至った主な結論を要約している。会議報告書の完全版はhttp://www.who.int/immunization/documents/research/en/index.htmlで閲覧することができる。

＊B型肝炎：

WHOはB型肝炎やその予防接種、感染基準に関する最新のデータを提供するための計画に資金提供をしている。改定案を考慮に入れるよう忠告があったものの、その計画はIVIR-ACによって高く評価されており、2つの委員会はその計画に参加することを合意している。

＊マラリアワクチン：

熱帯熱マラリア原虫（RTS,S/AS01）に対するマラリアワクチンはサハラ以南のアフリカの小児を対象

に行った第3相試験の12ヵ月以上にわたる追跡調査でその効果が明らかになっている。5つのモデルグループが予備試験のデータを用いてマラリアワクチンの影響と費用対効果を調査中で、試験は2014年末頃に終了し、全ての結果が明らかになる。IVIR-ACは健康の経済学と医療制度の専門家に問題点に関する助言を求めている。さらにIVIR-ACはそのモデルの中で低中所得国（LMICs）の変化に関する対処法のガイドラインをSAGEに提案する予定である。

＊麻疹撲滅：

2012年、IVIR-ACからの勧告を受け、麻疹撲滅に関する研究モデルが見直された結果、国レベルで解析が行われた。しかしそのモデルは接種率と感染に関する国内の格差を十分に反映していないとIVIR-ACは懸念を示しており、この問題に取り組む更なる動きが国、地域、地球規模で重要となる。モデル作成グループは地方格差に関する項目をモデルに組み込むことに合意しており、麻疹根絶に関するIVIR-ACのサブグループにこのことを提示する予定である。

＊黄熱：

アフリカ地域の黄熱に関する問題を再評価するためにモデルが構築された。アフリカ地域では黄熱ウイルスの感染者数は約85～200万人で毎年8.5～20万の人が感染し、3～7万人が死に至っている。この死亡率は以前見積もられた値よりも高い。それ以外の地域ではワクチン予防接種世界同盟による投資の対象から外れた国々に問題が集中している。IVIR-ACはアフリカ地域の黄熱の発生に関する全アフリカを横断した評価モデルとして適切であるとみなした。

＊疱疹：

LMICsの疱疹予防接種に関するSAGEの勧告を知らせるためにモデルが構築された。IVIR-ACはそのモデルが血清陽性率、死亡率、罹患率の推定値に関するデータの不確かさを明確にすることにより改善されるが、現段階でも十分なレベルに達していると考えている。そのモデルを用いて世界の疾患問題を推定するためにはLMICsの疾患発生率と転帰に関するより良いデータが必要とされる。疾患問題の推定が可能な範囲で、予防接種の費用対効果を算出する取り組みを拡大することは優先事項の決定に役立つであろう。

＊実施調査の優先事項の決定：

実施調査の課題を作成し優先事項を決めるための活動がWHOにより実行されている。その課題は専門家の提案書や公表されている研究の批評あるいは関連する諮問委員会からの報告書を基に生み出され、臨時専門委員により優先順位付けされている。IVIR-ACは実施調査の課題の優先順位付けをより体系的なものにする試みを支持しており、その評価の手法も全体的には良くデザインされていると結論している。しかしながら優先順位を決定する際に調査結果のみを判断材料としないこととしている。地域、世界の区別以外に異なるレベルの利害関係者からの情報取集は、調査結果の応用の明確化や実行の評価に有益である。

（南木あゆみ、安藤聡志、三木明徳、白川利朗、安田尚史、柱本照）