

今週の話題：

＜サハラ以南のアフリカにおける髄膜炎発生への対応ガイダンスの改訂＞

サハラ以南のアフリカにおける髄膜炎地帯は、アフリカ大陸をセネガルからエチオピアにかけてまたがっている。この地域では、致死率が高く、重大な後遺症が残るケースが多い髄膜炎菌性髄膜炎が大規模に流行しやすく、国や地域の公共医療サービスに多大な負担となっている。最近まで、感染の多くは *Neisseria meningitidis* serogroup A (NmA) が原因であり、以前の WHO の髄膜炎のコントロールに関する指針では、主にこれらの感染を抑制するように示されていた。この対応戦略の主要な要因は、監視の強化や病原体の識別を行うきっかけとなるレベル（警告レベル）や、ワクチン活動を始め、特別な抗生物質による治療プロトコルを使用するレベル（感染レベル）のような動作レベルを定めることに基づいていた。

2010 年から髄膜炎地帯の国々は、個々の保護や集団免疫の長期的な継続が期待される新しい meningococcal A conjugate vaccine (MenAfriVac) の導入を開始した。このワクチンの展開が成功した後、NmA による感染は次第に減少していったが、髄膜炎菌の血清学的グループである NmW や NmX、NmC は、その頻度や規模は小さいながらも、依然として髄膜炎を引き起こしていた。2000 年から髄膜炎地帯の、1 国を除くすべての国で、*Haemophilus influenzae* type B (Hib) vaccine が導入され、多くの国ではすでに *Streptococcus pneumoniae* (Spn) conjugate vaccine が導入されていた。そのため、髄膜炎菌以外の細菌性髄膜炎の発生率も改善している。これらの大きな疫学的変化を受け、WHO は 2,000 もの指針を再検討した。

* 改訂にあたり考察されたトピック：

WHO は、髄膜炎地帯での感染をコントロールするための根拠と提案を再検討するため、指針作成グループを立ち上げた。4 つのトピックが再検討するにあたって選ばれた。

(i) 大流行発生に対する調査や対応のための動作レベル：3 万～10 万人の人口における警告レベルは、1 週間に 10 万人あたり 5 人と定義されており、3 万人以下の人口においては、1 週間に 2 人、もしくは流行のない年と比較して高頻度での発生と定義されていた。また、3 万～10 万人の人口における感染レベルは、1 週間に 10 万人あたり 15 人、もしくは住民が危険にさらされている場合は 10 万人あたり 10 人と定義され、後者は現行の方式で多く使用されている。3 万人以下の人口においては、1 週間に 5 人、もしくは 3 週間での発生の倍増と定義されている。

これらのレベルは NmA の流行を発見するための感度と特異度として見積もられており、MenAfriVac の導入が行われた現在は、NmW が、主要な血清学的グループであり、髄膜炎地帯における髄膜炎の流行を管理するためのレベルが再検討される必要がある。

(ii) 大流行管理のための緊急の意思決定を支える迅速診断検査 (RDTs)：最近のガイダンスでは、RDTs は感染中の適切なワクチン使用における意思決定を補助するための確認検査として推薦されている。RDTs は髄膜炎を惹起する細菌種を識別し、*N. meningitidis* のほとんどの血清学的グループを識別することができる。疫学の変化に伴って、重要な細菌の媒介因子や髄膜炎菌性の血清学的グループの識別は、より一層重要になっている。

(iii) 感染における抗生物質の処方：推奨される細菌性髄膜炎に対する推定治療は、セフトリアキソンの最低 5 日間の服用である。髄膜炎菌性の髄膜炎の流行中において、初回の診察時に迅速で効果的な治療を保証するため、感染が疑われる 2 歳児以上の患者においては、セフトリアキソン、または油性クロラムフェニコールの単回投与と 24 時間、または 48 時間後における回復の評価が推奨されている。このプロトコルは効果的な治療を提供できることが示されており、安価で簡便である。そして、必要な抗生物質はほとんどの末端地区でも利用可能である。しかしながら、単回投与での服用は Spn や Hib のようなその他の髄膜炎を惹起する細菌性の病原体に対しては効果が得られない。NmA による髄膜炎の減少に伴い、特に Hib や Spn に対するワクチンがまだ導入されていない地域において、Hib や Spn による髄膜炎の割合が増加することが予想される。大規模な流行の減少に伴い、感染流行の間、保健医療施設が大量の患者に圧倒されることは少なくなり、単回投与による治療方針の正当性は揺らぐであろう。

(iv) 家族内接触による感染の予防：感染の流行期間外において、アフリカでは化学的予防が家族内接触によって孤発的に生じた髄膜炎菌性の疾患に対して推奨されている。感染の流行がないとしても、この方策は一般的に適応できるとは考えられていない。大規模な感染の減少に伴い、この方針について再検討するよい機会である。ヨーロッパの国々において、例えば、ヨーロッパ地域における集団発生の規模は髄膜炎地帯に比べるとかなり小規模であるにも関わらず、予防法の推奨において孤発発生と集団発生は区別されていない。

* 再検討の過程：

根拠は、調査データ（動作レベル、抗生物質の処方）の系統的探査と系統的文献再検討（迅速診断検査、家族内接触に対する化学的予防）から集められた。根拠の質は GRADE を用いて評価した。指針作成グループは、推奨に至る前に、問題の重要性、根拠の質、利益と損失、価格と優先度、資源利用、公平

性、受容性、実現可能性について順に検討した。推奨度の草案は、外部の専門家によって見直された。

*新しいWHOの推奨と論理的根拠：

ワクチン活動を実行するまでの時間的域値

再検討を報告するためのデータは、主に2006年から2013年間のNmWについて報じられた情報から集められた。主要な結果は、様々な週間発生レベルに設定した際の発生数の推定と、ワクチン接種により予防された人数の推定であった。

応答時間を短縮することは、感染レベルを低くすることよりもワクチン接種の費用対効果の改善に大きな影響をもたらすことが結果から示された。髄膜炎菌多糖体ワクチン活動が始まるまで、感染レベルを超えてから4週間経過した人口3万人以上の地域では、1週間に10万人あたり10人という感染率において1回の流行につき17症例を予防することができたと推定される。これは、10万人あたり3人という感染率においては、1回の流行につき46症例増加させた。もしこの経過時間を2週間にまで縮めることができたならば、10万人あたり10人という感染率において1回の流行につき54症例が、10万人あたり3人という感染率においては71症例の発症が予防できたと推定される。そのため、第一に推奨されることは、ワクチン活動を実行する適時性に関連することである。感染レベルを超えてからワクチン活動を実行するまでの遅れは、最長で4週間に設定された。この期間は、4週間以上の延期はわずかな効果しかないことが推定されることから定められた。

3万人～10万人の人口において、以前に定められたように1週間に10万人あたり10人という感染レベルは継続されるが、10万人あたり15人という基準はもはや適用されない。適時性を改善するため、警告レベルは10万人あたり3人に引き下げられた。この提案は新たな介入を意味するものではないが、よい監視システムによって、感染レベルを超えた際に可及的早期にワクチン接種を行うことができる可能性を持っており、それゆえ、より多くの発症を防ぐことができる。

新たな提案に用いられたデータが有効ではなかったため、3万人以下の人口におけるレベルは変更されなかった。対応をより柔軟できるようにするためには、人々が危険にさらされていると思われる場合、すなわち、最近の有効なワクチン接種プログラムが行われていない場合、乾季の初期での発症や密集地での発症のような場合は、感染地域に隣接する地域の人々に対してもワクチン接種を行うことが推奨される。

重要なことであるが、このレベルは信頼できる保健局によって適切に判断された場合には適応されるだろう。この新しい提案は、NmW感染にまず適応される。しかしながら、実地経験と研究が新たな根拠を示すまで、これらの新しい提案は他のワクチンによって予防可能な血清学的グループ(NmCやNmY)にも適応されるべきである。

要するに、多糖類ワクチンや共役ワクチンは耐用性に優れており、重大な副作用も非常に稀であるため、指針作成グループは、地域における髄膜炎の負担の方が大規模なワクチン接種による潜在的な危険性よりも大きいと考えたのである。

動作レベルと介入に関する提案の要約は表1に記載している。

表1：髄膜炎地帯における髄膜炎流行の動作レベルの改訂と推奨される介入、2014（WER参照）

迅速診断検査

この疑問に対する文献再検討において、RDTsに関する実地評価はほとんどない。ニジェールの健康医学研究センターによって作られた迅速診断検査の感度と特異度は、NmWの実地試験において十分な性能を示した。Pastorexラテックス凝集試験の実験室性能もまた十分なものであったが、有効なNmWの実地評価は存在しなかった。それぞれの試験の現場条件におけるNmW診断の性能は、十分なものではなかった。実験室性能において、BinaxNOWはSpn診断の実験室条件において高水準の性能であった。Pastorexは、NmWとNmYを判別することができず、再検討においてNmCを検査した評価について公表されたものはなかった。この診断検査の質の評価はほとんど低いものであった。指針作成グループは、感染シグナルを発見しワクチン対応を始めるまでの時間の潜在的利益が検査の費用よりも重要であると考えている。RDTsを短時間で広域に利用できるようにすることは、周辺地域が病原菌を確認し、感染に対して素早く対応することを可能にするだろう。

感染の流行における抗生物質の処方

この疑問に対する再検討では、11のNmWとNmX両方もしくはいずれか1つの流行と11のNmAの流行が解析された。NmAの流行では約13%がNmAによるものであるのに対して、NmWとNmXの流行においては、約9%の事例がSpn、もしくはHibによるものであった。この違いは統計的に有意なものではなかった。高齢者における病原菌の割合もNmW/NmXとNmAの流行で同様であった。指針作成グループは、SpnやHibによる髄膜炎による死者数と後遺症が長期的な投薬計画による費用と副作用を上回ると考えた。そのため、現在では長期的な投薬計画が死亡率と罹患率を減少させるための手段として推奨されている。流行中にすべての髄膜炎患者に5日間の治療コースが与えられるなら、在院日数は有意に増加するだろう。しかしながら、MenAfriVacの導入後の髄膜炎菌性髄膜炎の流行の減少と集団発生の規模の縮小に伴

い、長期的な投薬計画の実行は容易になった。長期的な投薬計画の選択は、流行中に無償で治療することを政府が約束し続ける限りは家庭に受け入れられるだろう。

大規模な感染の流行において、非常に離れた地域やインフラ整備が十分でない地域では、すべての症例で5日間の治療コースを実施することは実現できないだろう。そのため、髄膜炎菌による感染であることが確認された場合には、単回投与による治療プロトコルが実行されるだろう。そのような状況において、セフトリアキソンの単回投与が24時間と48時間後の再評価とともにされるべきである。

家族内接触に対する予防

この疑問に対する文献再検討では、髄膜炎菌症例の家族内接触による二次的な髄膜炎発症リスクの際の化学的予防（4件の観察研究）とワクチン接種（1件の準ランダム化試験）の有効性に関するわずかな根拠が得られた。化学的予防を行わない場合と比較して、30日以内に化学的予防を受けることで家族内接触による二次的な髄膜炎菌性の疾患に罹患するリスクは84%減少することがデータから示された。全体的にみると、根拠の質は非常に低く、アフリカ髄膜炎地帯で行われた研究は1つもなかった。ワクチン接種に関しては、アフリカで行われた1件の試験が、暴露後にワクチン接種を行うことで家族内接触による感染リスクを91%減少させると示唆しているが、リスクのバイアスと不正確さにより研究の質は低いものだった。

指針作成グループの総意は、アフリカ髄膜炎地帯での抗生物質の予防的投与の恩恵は不明確であるが、家族内接触のためにシプロフロキサシンの単回投与を行う費用と副作用はともに少なく、絶対的な効果が少なかったとしても、恩恵が損失を上回るということである。（BOX1 参照）

しかしながら、改善された症例管理やワクチン接種プログラムが行われている場合には、家族内接触に対して化学的予防に、感染が流行中の地域に対して更なる効果があることを示唆する情報は見当たらない。集団予防接種に先立って、流行期の家族内接触に対する予防対策としてのワクチン接種に関して、指針作成グループは、実施困難なこともあり、更なる効果は少ないと考えている。

Box1

髄膜炎地帯における髄膜炎菌性疾患の家族内接触に対する化学的予防（2014）

- (1) 抗生物質の処方、感染が流行していない時期の全世代の家族内接触に対する予防法として推奨されるが、感染が流行している時期には推奨されない。
- (2) シプロフロキサシンが第1選択予防薬である。シプロフロキサシンが禁忌となる場合における他の選択枝としてセフトリアキソンが推奨される。
- (3) リファンピシンは予防薬としては推奨されない。
- (4) ワクチン接種は家族内接触に対する予防法としては推奨されない。

* 国家レベルと地球規模での関わり：

修正された髄膜炎に対する対応の実施は、世界規模（WHO とパートナー）と国家レベルの両方での一連の行動を必要とする。（BOX2 参照）

Box2

髄膜炎感染流行に対する対応の改訂推奨案の意味

- 改善を要する地域を識別するための対応の適時性の監視と評価
- 統合された疾病調査と対応指針の髄膜炎要素を含む新しい推奨案に合致した、地域または国家規模の指針と告示の改訂と発信。
- 迅速な対応のために国内のワクチン貯蔵を検討する。一方で、保存期間を考慮した潜在的な必要性や貯蔵容量、世界的な供給量を調整する。
- 国家的な診断能力を高める。
- 感染流行季初期にあるべき医療対策を量的に整えておく。
- 特に人口10万人以下のレベルでは、Nmの感染流行と病原菌分布の動向に関する調査データを監視し分析する。
- 推奨される抗生物質が状況に応じて適切で、必要に応じて適応されることを確かめるため、抗生物質抵抗性の発現を密に監視する。
- 熱安定性 RDTs の開発の推進。
- 一次予防としての多価髄膜炎共役ワクチンの開発と導入の推進。

さらにこの提案を実行することを支援するため、WHO とパートナーはその有用性と実現性についてのモニタリングを保証する必要があるだろう。

（田中孝平、森正弘、駒井浩一郎）