

今週の話題：

<新興感染症による死亡率の減少>

ベストからコレラまで流行病の歴史を通じて、初めの公衆衛生対策は、何よりもまず個々の集団におけるその病気の拡散を減らすことが目的とされていた。患者の治療は、特に新興感染症への特定の治療法がない場合、あまり重要視されていなかった。

* 流行病のコントロール：

流行病と世界的流行病は、集団の健康に様々な影響をもたらす。二つの主要な側面が、通常考えられる。一つ目は疾患の感染と拡散力、二つ目は疾患の重症度と致命割合である。広義では、2つの主要なパラメータが、流行を規定し、対応戦略を進めるのに用いられる。伝播の基本再生産数 R_0 （最初の感染者から感染して発症する二次感染者数を指す）と、死亡の指標である致命割合である。

これらのパラメータは2つとも疾患の外部要因に影響を受けるので、状況に依存して変化する可能性がある。ある疾病の R_0 は、感染経路（空気感染、接触感染、等）や伝播に影響する要因（人口移動、社会習慣、等）によって変化する。致命割合は、年齢と他のリスクファクターによって大きく変わる。

例えば、麻疹は、12-18 の R_0 をもつ非常に感染力の高い疾患であり、これは一人の感染者が 18 人の人に伝染させることを意味している。麻疹の致命割合は、緊急事態をのぞき 0.05-6%の間で変化する。対してエボラは、1.5-2.5 の R_0 をもち、簡単に感染しないが、致命割合が特に高く、90%までに上がる。したがって流行のコントロールは、伝播を避ける対策をとるといった集団的側面と、可能な限り感染者を治療するといった臨床的側面をもつ。

* 死亡率の減少：流行病対策の、しばしば忘れられている側面：

これまで公衆衛生対策は主に流行の伝播に焦点を当ててきた。検疫、患者の隔離、国境などの境界での制御は一般的に使用される方法である。その有効性は、例えば、20世紀初頭のコレラ流行の際に証明された。これらの対策は、ワクチンや特異的な治療がない場合に感染の流行を遅らせる唯一の方法である。

歴史的に、エボラのような特異的な治療がない新興感染症への対処は、患者の治療を疾病コントロールの重要な要素と考えるとはこなかった。院内感染の恐れもあるため、医療施設が閉鎖されることもあった。感染力のある患者は、必ずしも高度な治療を行うことなしに、家族から離し伝播を減らすため、まとめて隔離施設に収容されるのが普通だった。

* 2009年のH1N1と2014年のエボラ：新興感染症に対するパラダイムシフトに向けて

2009年のインフルエンザ流行によって目覚ましい変化が起こった。ウイルスの発見からワクチンを提供できるようになるまでに半年かかったので、喘息患者や妊婦、幼児、高齢者などの合併症のリスクがある患者を治療することが重要だった。この流行は、季節性インフルエンザがよく流行する国でさえ、入院するような重篤なケースについての有効なサーベイランスが存在しないことを際立たせた。これによって、伝播を減らすことに比べ、死亡率を減少させることにはほとんど注意が払われていないことが示された。救命のために払われた努力の多くは、膜型人工肺（ECMO）のような高度な集中治療や抗ウイルス薬を用いることだった。2009年のH1N1ウイルスは実は予測よりも強毒性ではなかったが、患者への治療は、特に重症例では死亡率の減少に寄与した。

特異的な治療やワクチンがないエボラのような疾患でさえ、適切でクオリティの高い治療のような早期の症例管理は死亡率を減少させる。西アフリカでのエボラ流行中には、死亡率を90%から30%に減少できた医療施設もあった。

WHOは、患者の治療を改善する必要性に既に光を当てていた。2012年からウガンダ政府と協力し、ウイルス性出血熱が疑われる患者の治療を改善するプログラムを開発した。この経験は、思春期成人疾患統合管理/小児疾患統合管理（IMAI-IMCI）の同盟と提携し、米国国防脅威削減局によるサポートを受けて実施され、2014年に西アフリカでエボラが流行した際に必要不可欠だと証明された治療方針の開発と、感染被害国における保健従事者とその地域に集まった海外の医療チーム（16か国から40近い組織）と知識を共有する指導者プールの確立、そして治療やワクチンのない疾患を管理することへの新しいアプローチの導入につながった。

患者を治療すること、また治るといふ希望を提供することは、隔離や検疫などの公衆衛生対策の受容に寄与する。もし患者や家族ができるかぎりの治療がされていることを確信できるならば、保健機関への信頼はそれに応じて向上するだろう。

流行病の死亡率減少は、一般に流行への対応を改善するものであり、伝播制御の手段とできる限り協調して進まねばならない。

<アフリカの髄膜炎帯の国々における髄膜炎菌症の制御、2014>

* 背景：

髄膜炎菌性髄膜炎は *Neisseria meningitidis* による細菌性髄膜炎の一つである。13のサブタイプや血

清型のうち *Neisseria meningitidis* A, B, C, W135 の 4 種類が流行の主な原因だとされている。血清型によって病原性や免疫原性、流行を起こす可能性が異なる。ゆえにアウトブレイクの原因となっている血清型を特定することがその抑制には重要である。

髄膜炎菌性髄膜炎は世界中で見られる。しかしながら、大規模で何度も再興する流行は、西はセネガルから東はエチオピアまでの国々を含む「髄膜炎帯」として知られる、サハラ以南アフリカの広大な地域に影響している。

血清型 A はこの地域の流行の主な原因となっている。また、より低い頻度だが血清型 W や X による流行も確認されている。

2010 以降、血清型 A に対する結合ワクチン(MACV)が、アフリカ拡大髄膜炎帯に含まれる 26 ヶ国の髄膜炎が流行しやすい地域への導入が進行したことは、血清型 A の症例数を激減させたり、この地域から血清型 A を排除するという結果をもたらした。1 - 29 歳の人々(約 3 億 1500 万人)に高い接種率があれば、アフリカのこの地域から血清型 A 髄膜炎の流行が排除されることが期待される。

2010 年以来、血清型 A の *Neisseria meningitidis* は劇的に減少したが、一方で数少ない報告ではあるが確かに血清型 A 以外の血清型 W, X, C や *Streptococcus pneumoniae* による症例の割合が増えてきている。これらの疫学的な変化は髄膜炎菌のアウトブレイクへの対応策を見直すきっかけとなった。見直された推奨対応策には、(i)強化されたサーベイランスによって早期に症例やアウトブレイクを見つけること、操作上の警告や流行の閾値の見直し、(ii)適切な抗生物質を 5-7 日間投与して治療すること、(iii)血清型に特異的なワクチンをうつことで流行地区に住む人々の免疫力を惹起させる、(iv)MACV による大規模な予防的ワクチン接種、(v)MACV を国が行う子どもの定期予防接種項目に加える、などが含まれている。

* アフリカでの髄膜炎菌に対するワクチンによる大規模予防キャンペーン :

2014 年の最終四半期にはコートジボワールとエチオピア (3 期中第 2 期)、モーリタニアとナイジェリア (4 期中第 4 期)、トーゴで予防キャンペーンが行われた。5 つの国のすべてにおいて、標準化されたリスク評価の実施により流行のリスクが高いと予め判断されていた地域に住む 1-29 歳の人々に MACV が与えられた。5 つの国のすべてで報告された接種率は 95% を超えていた。コートジボワールではワクチンの損失量が低く保たれ、負の値も報告されている (表 1)。このことのあるような説明としては、10 回分の MACV バイアルと共に提供された 6ml の希釈液のおかげで、期待される 10 人よりも多くの人にワクチン接種が可能になっているということである。

3 つの国においては、温度管理されたワクチン運搬 (CTC) アプローチ実施のために多くの地区が選ばれ、ある限られた期間内に、監視と管理を受けた条件下で、伝統的なコールド・チェーン (2°C~8°C) よりも幅広い温度範囲でワクチン接種が可能になった。これらの地区では 150 万人以上が大きな問題なくワクチン接種を受けた。このことは、この戦略の実現可能性を確認するものである。

計画済の 2014 年のキャンペーンに加えて、セネガルでは掃討予防接種活動として、モーリタニアとの国境付近のマタム州の 4 地域の 425,266 人がワクチン接種を受けた。報告された接種率は 95.8% 以上だった。当初ギニアで計画されていたキャンペーンは、2014 年に流行したエボラのために延期された。南スーダンでのキャンペーンは国内の政情不安により 2015 年まで延期された。

このキャンペーンは全体では 2014 年に 6,400 万人以上の人々に届いた。アフリカの髄膜炎帯の 15 の国々、2 億 1,700 万人以上の人々にワクチン接種がもたらされた(ベナン、ブルキナファソ、カメルーン、チャド、コートジボワール、エチオピア、ガンビア、ガーナ、マリ、モーリタニア、ニジェール、ナイジェリア、セネガル、スーダン、トーゴ)。

2015 年から 2017 年までの間に MACV によりワクチン接種を受けるべきアフリカ髄膜炎帯の国々は、ブルンジ、中央アフリカ共和国、コンゴ民主共和国、エリトリア、ギニア、ギニアビサウ、ケニア、ルワンダ、南スーダン、ウガンダ、タンザニアである。

* 髄膜炎流行の季節 2014 :

<アフリカ髄膜炎帯の疫学調査>

髄膜炎の症例やアウトブレイクは、強化された髄膜炎疫学調査の一部として見つかった。参加国はこの調査によって地域レベルの発生データをワガドゥグーにある WHO 西アフリカサポートチームに毎週送っている。サポートチームは、それらのレポートを集積し分析し、週報でデータを広報している。

2014 年に髄膜炎帯に含まれる 19 の国が、この強化された髄膜炎調査を実施した。過去 10 年で症例数や流行度が最も低かった 2013 年の流行減少傾向が 2014 年でもなお確認された。2014 年の流行シーズン (1 月 1 日から 6 月 29 日、疫学週報の 1~26 週)において、上記 19 の国で 1,304 人の死亡者を含む 14,317 人が髄膜炎の疑いがあると報告された (致命割合は 9.1%, 表 2)。その流行度は比較的低かった。これらの国のうち、流行の閾値を超えていた地域は 12 あった。これらの流行地域が報告されている国はベナン、エチオピア、ガンビア、ガーナ、ナイジェリアであり (表 2)、一方でギニアでは流行が小区域レベルで起こっていた。これは、2003 年に強化された調査が実施されるようになってから、流行の閾値を

超えた地域はないとブルキナファソが報告した初めての流行シーズンである。

<検査室調査：病原体の分布と循環>

2014年の検査室の結果が、調査を強化した19の国々のうち13の国々から報告された。その2014年の検査室の結果によると髄膜炎帯の血清型Aによる髄膜炎症例が劇的に減少していることが分かり、特にMACVを導入した国々でその劇的減少が確認された。(表3、地図1)

全体で3387もの脳脊髄液(CSF)検体がサンプルとして集められ、そのうち860検体(25%)中から細菌性の病原体が見つかった。*Streptococcus pneumoniae*が主な病原体として、860検体のうち505検体(59%)から分離された。2010年以降の症例においてずっとそうだったように、最も優占している髄膜炎菌の血清型はW135であり、384の髄膜炎確定診断症例のうち231例(81%)から分離されている。血清型Cの髄膜炎菌による12症例は3つの国で確認され、そのうち8例はナイジェリアからであった。5例しかない血清型Aの髄膜炎菌による髄膜炎症例はすべてギニアで見ついている。

報告されている病原体分布の解釈には、国間でサーベイランスの水準や報告の違いに付きものの偏りがあるので注意すべきである。ブルキナファソで集められるCSF検体数や分離される病原体数が髄膜炎帯から集まる全体数の大部分を占め(検体数は全体の56%、病原体数は68%)、その割合は増加し続けている。ブルキナファソのCSF陽性割合は31%とサンプルを得たすべての国の平均の25%よりわずかに高い。検査室サーベイランスにおいて克服しなければならない問題が残っている一方で、主要な進歩もみられ、特にブルキナファソでは疑い例のそれぞれについて検査室で確定診断した疫学情報を集めて結びつけることを目指す、症例ベースのサーベイランスに向かって移行してきた。このサーベイランスにおける進歩は、MACVの導入に続いて起こった。なぜならこのワクチンの影響評価にはワクチンの有効性を詳細に監視し、疫学的傾向を知る必要があるからである。迅速に髄膜炎の流行を検出し、原因となる髄膜炎菌の血清型を確定診断することが迅速な対応を可能にするために必要である。このことは、改訂版の髄膜炎アウトブレイク時の推奨対応に明記されている。

<2014年の流行時対応>

アウトブレイクが起こった時の、反応的な大規模なワクチン接種キャンペーンを通じた対応は、髄膜炎のコントロールには今なお重要な柱になっている。緊急時に備えた地球規模のワクチン備蓄が、流行性髄膜炎コントロールに対するワクチン備蓄についての国際協力グループ(ICG)によって確立されている。ICGは、髄膜炎の流行に直面している国々が質の高いワクチンや注射資材に迅速にアクセスできることを確実にするために1997年に発足した。個々の国は前もって小規模な自国向けのワクチン備蓄をすることも推奨されている。

2014年、大規模なワクチン接種対応は、2ヶ国3地域に限られていた。ICGはウガンダとギニアからの要請に基づき、大規模ワクチン接種を承認した。151症例、11人の死亡者を出した血清型Wの髄膜炎菌によるアウトブレイクへの対応として、全部で66,830回分のACWポリサッカライドワクチンがウガンダに与えられた。ワクチン接種キャンペーンは、アジュマニ県の難民キャンプの人々を含むザイピ(Dzaipi)とアドロピ(Adropi)県の髄膜炎の影響を受けた人々を対象として行われた。2歳から30歳までの人を対象とした反応的ワクチン接種キャンペーンが、2014年3月21日から24日まで保健省によって行われた。ワクチン接種率の最初の推定値が低かったため、追加の掃討活動が難民キャンプの人々に対して行われ、そこでは最終的な接種率は90%に達した。しかしまだ全体の接種率は47%にしか達しなかった。

カンカン(Kankan)地域のシギリ(Siguiri)地区とマンディアナ(Mandiana)地区のいくつかの県での主に血清型Aの髄膜炎菌による髄膜炎のアウトブレイクに対応するため、ICGは521,050回分のMACVをギニアに放出した。この反応的ワクチン接種キャンペーンは、これら2地区全体の1歳から29歳までの人々を対象に2014年6月9日から15日まで行われた。105%というワクチン接種率が得られた(行政記録による)。

髄膜炎帯に含まれる国々のうち、他の地区でも流行閾値を超えたところがいくつかあった。ベニン(1地区)、エチオピア(3地区)、ガンビア(1地区)、ガーナ(1地区)、ナイジェリア(6地区)である。ベニンとガンビア、ガーナのアウトブレイクは短期間だったので、対応は計画されなかった。髄膜炎の影響を受けた地域の保健省は、サーベイランスの強化、症例管理、集団の感作を含む予防とコントロールの手段を実施した。

ナイジェリアでは6地区での流行が血清型Cの髄膜炎菌が原因だと確認された。この流行のダイナミクスは、症例数の急速な変動をもたらし、ワクチン接種キャンペーンの潜在的影響力がその時点では不確かだと示したことになり、それによりワクチン接種キャンペーンが行えなくなってしまった。この不確か性は、血清型Cの髄膜炎菌のアウトブレイクについての知識と経験の欠乏に根ざしている。それ以来、WHOはアフリカ髄膜炎帯での血清型Cの髄膜炎のアウトブレイクをレビューし、国々や協力機関に対して、適切なアウトブレイク対応戦略についてのガイダンスを提供してきた。

* 結論：

2013年同様に2014年の流行シーズンはマイルドさによって特徴付けられ、全部で14,317の疑い例が19の国々から報告された。これはサーベイランスを強化している12の国々で13,132の疑い例が見つかった2005年の流行シーズンとのみ匹敵する低さである。2009年のナイジェリアとニジェールに主に影響した大規模な流行に続く2010年以来、流行は減少傾向が観察され続けている。

2010年以来、アフリカ髄膜炎菌帯の26ヶ国のうち15ヶ国でMACVの導入が行われた。A型髄膜炎菌による流行は、MACVによるワクチン接種が実施された地域では起こっていない。これらの国々ではA型髄膜炎菌による症例が全体として劇的に減少し続けている。これらの疫学的変化を記述することは、MACVの影響力や髄膜炎コントロール戦略の改訂のために本質的に重要である。この目的のため、さらに多くの国々でサーベイランスの強化を拡大させ、サーベイランスの質向上と症例ベースのサーベイランスの導入を進めていくことが本質的に重要である。

* 髄膜炎の情報源：

髄膜炎についてのさらなる情報は次にあげる出版物や情報源から入手可能である。

- ・ 髄膜炎ウェブサイト
- WHO — 髄膜炎菌による疾病
- 地球規模の健康観察データ (WHO データと統計 — 髄膜炎菌性髄膜炎)
- ・ 髄膜炎ガイドンス出版物 (すべてウェブサイトもある)
- サハラ以南アフリカにおける髄膜炎アウトブレイク対応。WHO ガイドライン
- サハラ以南アフリカにおける髄膜炎アウトブレイク対応の改訂版ガイドンス
- 髄膜炎菌, 肺炎球菌, インフルエンザ菌に起因する髄膜炎の診断のための検査法
- 髄膜炎菌ワクチン。WHO ポジションペーパー (WHO 疫学週報 2011 年)
- 髄膜炎 A 型結合ワクチン: 2015 年 2 月更新ガイドンス
- ・ 毎週の疫学的状況
- 髄膜炎週報 (WHO AFRO / IST 西アフリカ) (ウェブサイト)
- ・ 緊急備蓄
- ICG (ウェブサイト)

表 1: MACV、予防的ワクチン接種キャンペーン 2014 年 各国の結果

表 2: 2014 年、アフリカのサーベイランスを強化している国々における、髄膜炎の症例数、死者数、流行閾値を超えた地区の数

表 3: 2014 年の髄膜炎シーズンにおける、アフリカのサーベイランスを強化している国々において、髄膜炎疑い例からの脳脊髄液サンプルの数と同定された病原体の数

地図 1: 2010 年-2014 年におけるアフリカ髄膜炎帯の国の A 型髄膜炎結合ワクチンを導入状況 (すべて WER 参照)

(森田愛梨、矢野雅也、秋末敏宏、中澤港)