

今週の話題：

<西アフリカのエボラ大流行への検査室の対応 2014~2015 年>

西アフリカのギニア、リベリア、シエラレオネでは前例のないエボラウイルス出血熱（EVD）の大流行を経験した。流行の規模を制御する、新興性高危険性病原体の検査ネットワーク（EDPLN）及び国際的感染症対策ネットワーク（GOARN）を含む19以上の検査室の試みは成功した。

EDPLNは新興感染症に対して早期発見、発生応答や診断アッセイ法の迅速な開発をサポートする23のWHO協力センターからなる高セキュリティ診断検査室のネットワークである。2008年以降、野外移動検査室は、新興性高危険性病原体の大流行に対応するためにGOARNの支援を受けて東南アジア、東地中海、アフリカ地域に展開された。2014年3月以来、WHO EDPLNは、GOARNやパートナーと共に、最も影響のあった3カ国とナイジェリアで安全で高品質の実験室診断サービスを提供するために、32の検査室を展開している。検査室の主な目的は、エボラに臨床管理（トリアージ、臨床ケア、回復）と制御管理（新規症例の特定、生存者の監視）を支援するためである。それらは遠隔地のエボラ治療関連する一時的な施設、または、都市や町の恒久的な建物内に位置していた。被災国のすべての地区、郡と県で24時間以内に検査施設へのアクセスを保証するためにWHOと現場のパートナーは農村部の医療施設からの検体搬送物流機構を開発した。

EVDのケースが疑われる国から8つの指定された、ウイルス性出血熱に対応するWHO Collaboratingセンターのうちの一つまで検体の国際移動を促進するために、エボラ輸送基金は確立された。WHOインフルエンザ輸送基金プロジェクトに類似したガイドラインに基づいて、カテゴリ-A検体を出荷するメカニズムは、確立された。需要は低かったが、限られた研究能力とバイオセーフティレベルの国へテスト能力を提供するのに、必須であった。積荷は、南東アジア、東地中海、アフリカ、南アメリカ地域の、いくつかの国から送られた。カテゴリ-A検体を運ぶだけでなく、危険物の出荷のための有効なIATA認定を受けた国立研究所のスタッフの不足のために航空会社の拒否に起因する制限に直面するいくつかの課題があった。検体の出荷に要する平均的時間は、1週（必要なすべてのドキュメントが利用可能であった）から3週にわたった。

EBOV検出の国際的な備えをさらに強化するために、EBOVウイルスの分子検出のための習熟パネルがドイツのローベルト・コッホ研究所と協力して開発された。盲パネルは、マールブルグの陽性検体と同様に、異なる希釈でEBOVの陽性検体、陰性検体の凍結乾燥上清で構成されていた。パネルは、9つのアフリカ諸国の15の検査室に配布された（シエラレオネの6つの移動野外検査室を含む）。エボラの影響を受けた国の能力を強化するに、パネルは、EVDのテスト能力が現在国際モバイル分野研究所から国立研究所へと遷移しているリベリアとシエラレオネで訓練目的のために再設計される。さらに、連続的なトレーニングはEVDのテスト能力が現在影響を受ける国内の適切な生物学的安全性レベルに維持されることを保証するために行われる。

影響を受けた3カ国で検査室試験能力を増やすために移動野外検査室を提供することに加えて、2014年10月3日に急速で使いやすいポイントオブケア診断を展開する製品開発のために、WHOはターゲットプロファイルを出した。EVDについて試験管内の診断法をチェックするために、非常用の品質保証メカニズムは、WHOによって確立された。BSL4施設の強化されたバイオセキュリティの設定の下と、フィールドで迅速診断テストと核酸テストを評価するのに、EDPLNネットワークは尽力した。2015年3月30日にPCRキット（Realstar Filovirus RT-PR kit）と迅速診断キット（ReEBOV antigen rapid test kit）がWHO調達用に承認された。WHOは、現在および将来のエボラの流行における潜在的な使用のための追加の迅速な診断を評価するためパートナーと協力し続けている。

複数の国の全域でデータを得るために、複数のデータ・ソースを照合して、リアルタイムに情報を提供する地域検査室プラットフォームが開発された。このプラットフォームは地域の疫学的状況を理解し、色々な移動野外検査室からのデータセットを融合させ分析するためにかかる時間を最小にすることに不可欠で、あることがわかった。2015年4月19日現在、シエラレオネ、ギニアとリベリア（図1）にある32の検査室からの1,600のスプレッドシートは86,154のサンプルを含むデータベースにまとめられた。まずパイロット・プロジェクトで操作上の決定に関与できる能力を示した。所用時間（図2）の分析を通して、疫学および検査室システムで、ボトルネックを確認した。ラボデータをリアルタイムに入手し分析できることは、監視システム（図1）の有効性に関する質問への回答に役立つ。ラボデータのデータ管理が将来の流行で改善されることを確実にするために、既存のシステムに基づくマルチ地域検査室データベースを発達させるには今回の学びが役に立つであろう。

流行の過程を通して、EDPLN検査室の迅速な配備と革新的なテクノロジーと技法の実施は、価値のあることだとわかった。同時に、これらの試みはEVD影響を受ける国の試験能力が向上し、影響を受けていない国でのEVD事例に対する準備改善やEVDの影響を受けた国の能力の強化や、診断能力を向上させて、データ管理と報道メカニズムを強化した。

図1: 2015年4月19日現在ギニア、リベリア、シエラレオネでエボラとされるサンプル数(WER参照)

図 2 : 2015 年 4 月 19 日現在 24 時間以内の検査の数と割合、ギニア、リベリア、シエラレオネ (WER 参照)

<世界中で型特異性ポリオ抑制に伴うポリオ根絶計画、2015 年>

1988 年に、世界保健総会 (WHA) は世界中でポリオを根絶する計画を決定した。2015 年に、アフガニスタンとパキスタンでのみ野生型ポリオウイルス (WPV) の感染を報告した。タイムリーなステップは、検査室とワクチンの製造施設で WPV と経口ポリオウイルスワクチン (OPV) /Sarbin・ウイルス物質の封じ込めが必要とされる。2015 年 5 月 25 日に、すべての WHO 加盟国は、ポリオ根絶・最終戦略計画 2013-2018 年 (the Endgame Plan) の完全な実施の WHA 決議 68.3、そして、ポリオウイルス取扱施設関連のリスクを最小限にする第 3 の世界的行動計画 (GAP III) とともに推奨した。国際的に OPV から 2 型成分を回収し、2016 年 4 月に計画されているセービン・ポリオウイルス 2 型 (Sabin2) から 2 型成分を回収される前にすべての加盟国が、2015 年末までに重要な施設で 2 型 WPV (WPV2) を封じ込める。この報告は、2 型 WPV とワクチン由来のポリオウイルス (VDPV) または OPV/Sabin ウイルスを保持しようとする重要な検査室やワクチンの製造施設そして、2016 年開始予定の「ポリオウイルス 2 型抑制期間」の時点 (Phase II) 以後も 2 型ポリオを分離する可能性がある施設が順守すべき決定的な段階を用要約する。国家当局は彼ら有する施設が GAP III に記述された抑制要求に合致することを保証する必要がある。WPV 根絶が証明された後、すべての OPV の使用は終了する;すべてのポリオウイルスの最終的な封じ込めは、ポリオの存在しない世界でポリオウイルスの再燃の危険性を最小限にするであろう。

* 背景 :

Endgame Plan は、野生型ポリオウイルスを VDPVs と同様に根絶する目標を決めた。この目標を達成することは以下のことを要求する: (i) 循環するポリオウイルスの検出と感染伝播の阻止; (ii) ワクチン関連の麻痺性灰白髄炎 (VAPP) や免疫不全人の慢性 VDPV 感染症 (iVDPV)、ワクチン由来のポリオウイルス (cVDPV) のアウトブレイクのリスクを除くため OPV の使用の停止;、(iii) ポリオのないコミュニティへ、ウイルス施設からの再燃リスクを最小限にするポリオウイルスの安全な取扱いと封じ込めための処置の実現。

OPV 停止への第一段階は OPV2 の使用停止である。それは WPV2 が 1999 年に最後に報告された時から、cVDPV の 90%以上を引き起こした。三価 OPV (tOPV) を二価 OPV (bOPV) と入れ替えることによって、OPV2 撤回は達成される (定期予防接種で OPV を使用する全ての国で 1 型と 3 型に対して保護する)。少なくとも一回の不活性ポリオウイルス・ワクチン (IPV) の服用は、全 3 つのウイルスに対応する。残存する 2 型の (Phase II) が適切に封じ込めされたとき、tOPV から bOPV への転換の日としての 2016 年 4 月が予想される

* 方法 :

Endgame Plan は、OPV 株の段階的中止を含んでいる。GAP III は Endgame Plan に続いて、「ポリオウイルス 2 型の封じ込め準備」から 2015 年末に渡る (Phase I)、「ポリオウイルス 2 型封じ込め期間」各地域の WPV 除去の証明 (Phase II)、そして「最終的なポリオウイルス封じ込め」(Phase III) (図 1)。各国は Phase I を完了して、GAP III (表 1) の Phase II ポリオウイルス抑制活動に備える課題を課される。そして、以下に必要なすべての国について問い合わせる:

- ・WPV2 と OPV2/Sarbin2 の感染および潜在性感染性物質を特定する。
- ・2015 年末までに OPV2/Sarbin2 感染または感染性物質 (VDPV2 を含めた) を転換、撲滅、または封じ込める。
- ・2016 年 7 月までに OPV2/セービン 2 感染または感染性物質を転換、撲滅、または封じ込める。

GAP III に記載された規制は、現在の生物学的封じ込めにおける最良の実施基準を反映されるために発展してきた。これらの規制は、主に CEN ワークショップ合意 CWA15793 (2011) に由来する - 検査室バイオ危険管理 (最近国際標準化機構 (ISO) に入った)。GAP III は、バイオリスクと同様にポリオウイルス感染の分野における先駆者による広範囲のレビューとインプットの成果である。

* 原理 :

ポリオウイルス施設から WPV が再導入することは、ポリオウイルスの感染を再燃する深刻な危険をもたらす。OPV が使用されなくなる時、多くの国では予防接種を続ける。これらの国の一部には最適状態に及ばない IPV 適用範囲があり、そして、他国はすべての国内のポリオ免疫化活動をやめるかもしれない。施設からの OPV/セービン株の再導入は、ウイルス感染、cVDPV の復帰とポリオウイルス感染の再燃のような、まだ知られていないリスクをもたらす。

多くの国では、ポスト根絶とポスト OPV 時代にポリオウイルスを保持する必要がない。これらの国の施設関連リスクは全ての WPV、VDPV や OPV/Sarbin のストックや潜在性感染性物質を無くすことを通じて除去することができる。数か国が IPV や Sarbin-IPV の製造や一価 OPV の備蓄、ワクチンの質保証、診断の試薬生成物、ウイルス診断や機能基準の保管や製造を含む数限られたポリオウイルス施設を所持す

る。GAPⅢのコンプライアンスを保証する効果的な国家証明と国際的な検証計画の下で、コミュニティにウイルス再燃の危険性を最小限にするために、各々の重要なポリオウイルス施設は、適切にバイオリスクを管理しなければならない。世界中で更なる重要な設備の数を最小限にすることは、リスクの大きさを減らして、国家のおよび国際的な監視を促進し、世界的な根絶基準が満たされることができて、うまく維持されることができるといふ見込みを強化する。

* 方針と実施：

Phase I：ポリオウイルス 2 型の抑制に対する準備

OPV2 中止のために、Phase I は世界的な準備の一部として進行中である（図 1 と表 1）。Phase I の間で鍵となる活動は、以下の通り：（i）ポリオウイルスを保管しているまたは取り扱っている政府、機関や施設は、型特異性ポリオウイルス封じ込めに近づく必要性を知らせる；（ii）ポリオウイルスの一覧表を特定する国家検査室調査が実行される；（iii）必要とされないポリオウイルス 2 型物質の廃棄；（iv）指定された重要なポリオウイルスの施設は、封じ込めのために国家証明を得る；そして、（v）重要なポリオウイルス施設へ必要なポリオウイルス 2 型物質を移す。既知の研究または WPV2/VDPV2 で動いている商業的施設だけでなく、OPV2/Sabin2 や WPV2、VDPV2 または OPV2/Sarbin2 を含むことのできる糞便や喀出物を扱う全施設も含む。

WPV2/VDPV2 ウイルスを含むかもしれない臨床検体を保管する検査室は、Phase II a の前のそれらを廃棄もしくは封じ込めなければならない。OPV2/Sabin2 ウイルスを含むかもしれない臨床検体（OPV が使用中の時の糞便や喀出物が回収されていたり、置いてあったりする）を保管する検査室は Phase II a の前のそれらを廃棄もしくは封じ込めなければならない。潜在的にポリオウイルスを含んでいる臨床材料の歴史的なコレクションを保持することを望んでいるが、GAPⅢで記述されるポリオウイルス根絶案を実行する予定になっていない検査室は、ポリオウイルス研究と安全な取扱い・保管を行う施設として認められるための選択肢を要求される。

Phase II：ポリオウイルス 2 型抑制期間

OPV2 中止の世界的な準備の基準が満たされるとすぐに Phase II は始まり、そして、世界的な WPV 根絶が証明されるまで続ける：

- ・ 重要なポリオウイルス施設は、ポリオウイルスを扱い、さらに保存し続けるために GAPⅢ条件を満たすことになっている
- ・ 封じ込めに対して責任を所有する国家当局は、GAPⅢ基準に従って重要な施設を保証することになっている
- ・ 国際的な監視メカニズムは、抑制確認への国際的に調和する取組を確実にさせる（現在 GAPⅢ抑制認定模式図が開発されている）。

この時期は 2 つからなる（図 1 と表 1）そして、WPV2/VDPV2 と OPV2/Sabin2 の封じ込めについて述べる：Phase II a—保証された重要なポリオウイルス施設ですべての WPV2 と VDPV2 の封じ込めに取り組む；Phase II b—保証された重要なポリオウイルス施設の OPV2/Sabin2 ポリオウイルスの封じ込め。OPV2 を中止して（tOPV-bOPV のスイッチ）3 ヶ月以内に Phase II b は始まる。WPV2 または OPV2/Sabin2 の物質を取扱い及び保管している保証された重要なポリオウイルス施設は Phase II において実行し、認可され、そして、「WPV2 抑制」案を実行するために一次および二次の保護を含んで定期的に再評価されるべきである（表 2）。「WPV2 抑制」のために正式な国家証明を受けていなかった施設では、Phase II の時点でもはや WPV2 物質を取り扱ったり、貯蔵したりさせないであろう。

Phase III：最終的なポリオウイルス抑制

この時期も、2 つの役割を持つ。全 6 つの WHO 地域が WPV 根絶の証明を完了したとき、WPV の最後の隔離の少なくとも 3 年後には Phase III a が始まる。Phase III a（図 1 と表 1）の始まる時点で、どのような WPV または VDPV 物質を取扱い、貯蔵している証明された重要なポリオウイルス研究所や IPV 製造施設が「全 WPV の最終的な封じ込め」一次、二次、三次安全装置（表 2）を含む準備を実行しなければならない。Phase III においては、正式な国家証明を受けたわけではない施設は、少しの WPV 物質も取り扱って、貯蔵することはもはや許されない。世界的な bOPV 中止は、WPV 根絶の世界的な証明の 1 年後の予定である。Phase III b は、世界的な bOPV 中止の 3 ヶ月後に始まる（図 1 と表 1）。Phase III b の始まる時点で、OPV/Sarbin 物質（WPV だけでなく）を取扱い、保管している認定された重要なポリオウイルス研究所と Sarbin-IPV 製造施設は、「すべての OPV/Sarbin・ポリオウイルスの最終的な抑制」準備（一次および二次安全装置を含む）を実行しなければならない（表 2）。最終的なすべての OPV/Sarbin・ポリオウイルスの抑制で正式な国家証明を受けたわけではない設備は、OPV/Sarbin 物質を取り扱って、保管することはもはや許されない。6 ヶ月の bOPV 停止の範囲内で、「すべての OPV/Sarbin・ポリオウイルスの最終的な抑制」の必要条件が満たされたことを確認している証拠書類を、すべての国は提出しなければならない。

図 1：施設のタイプによる段階的なポリオウイルス封じ込めの概略図（2014-2021 スケジュールによ

る) (WER 参照)

表 1 : ポリオウイルス封じ込めの段階的なフェーズ (WER 参照)

表 2 : 封じ込めの概要、GAPⅢ (WER 参照)

* 考察 :

現在野生株ポリオウイルス 2 型を保持している施設の数が世界中でおよそ 500 であるが、ポリオウイルス抑制の目標の 1 つは大幅にこの数を減らすことになっている。GAPⅢ抑制基準を満たす指定された『重要な施設』だけは、ポリオウイルスを保管して、取り扱う。

感染性であるか潜在的に感染性のポリオウイルス 2 型物質をもつポリオ診断研究所は、上記のスケジュールに従って GAPⅢに應ずるための準備を開始しなければならない。GAPⅢに対応するようになることを要求される施設が相当な投資と技術的な能力を要することを考慮すると、ポリオウイルス物質を持つ大部分の診断および検査室が GAPⅢ対応である検査室にそれを譲渡するかそのような物質を廃棄すると予想される。

同様に、収集の時に tOPV が使用中だった地域で集められた糞便または喀出物を、かなりの数の施設は維持している。ポリオウイルス関連リスクを管理するため、そのようなサンプルの操作時に人間へ暴露する危険性を減らし、必要なバイオセーフティを実施することを要求している。

GAPⅢに従って診断、調査またはポリオウイルスの製造の目的でポリオウイルスを扱い保持している重要な施設であるということをホストが明示した国々の国家当局は WHO によって支援される。

IPV の製造は産業規模で野生型ポリオウイルスを増殖させる。このような施設の危険性を減らすよう最大限の対策が要求される。WHO は IPV 産業にすべてのポリオウイルスの抑制への段階的なアプローチを知らせており、ポリオウイルス 2 型から始めた。適切な危機管理と最終的に完全な GAPⅢ遵守を保証するために、WHO は国家当局とワクチンのメーカーとともに動いている。

WHO は、GAPⅢの適応性を促進するため国家当局重要な検査室とワクチンのメーカーの管理者への技術協力と訓練の供給に関する規定を予定した。

ポリオウイルスのタイプに特有な抑制のために GAPⅢで記載されている計画の時間割は短い。しかし、ポリオワクチン製造の継続、監視と重要な研究活動は、重要で続けなければならない。このように、管理する現実的な挑戦を援助するために、重要な施設を封じ込めの実行と関連させ、封じ込め状態について仮の証明が導入される。これは方法を体系化し、制御する封じ込めの最終段階で実施される計画が延期することは、緊急のスケジュールの範囲内で完全な抑制の必要条件を満たすことと関係している。施設が必要とされる変化をもたらす間、提案されたメカニズムはいくらかの柔軟性を提供し、そして、国と他の本体は証明計画を実行する能力と必要とされる能力を高める。

すべての感染性の物質とポリオウイルス 1 型と 3 型を含む WPV/VDPVs の最終的な封じ込めも近づいている。PVS2 を含む最初のプロセスは、すべてのポリオウイルスの抑制がどのように最も成し遂げられることができるかについて学ぶ機会でもある。WPV 感染が止まった後、一旦すべての OPV 使用が段階的に廃止されるならば、最終的な封じ込めがポリオのない世界で再燃のリスクを最小限にする。痘瘡ウイルスに関しては、世界的な決定がすべての残留しているウイルスを廃棄し、どんな新規の合成でも禁止されるまでに、封じ込めの要求が定期的に評価し、維持されなければならない。

(上野真波、安藤啓司、亀岡正典)