

流行ニュース：<スペインにおけるチクングニア熱の集団発生>

2015年8月3日にスペインの国際保健規則（IHR）担当者はバレンシア地方のガンディア市でチクングニア熱患者が発生したとWHOに報告した。スペインにおいて、チクングニア熱発生地域への旅行歴のない人にこの疾患の検査が陽性となったのは、これが初めてである。

* 症例の詳細：

患者は60歳男性。患者は7月7日にフランスで発症し、7月8日にフランスで病院を受診した。スペインに帰国後、7月11日に入院し、7月16日に退院した。7月23日に患者の血液サンプルが採取され、7月31日に酵素免疫測定法によって血清中のIgMが検出され、チクングニアが陽性であると確認された。潜伏期の可能性のあった期間と症状を発症した期間、彼はスペインのバレンシア地方および媒介蚊となるヒトスジシマカが棲息することが確認されている南フランスのラングドック・ルシヨン地方に滞在していた。

* 公衆衛生上の対応：

スペインの保健当局は、疫学調査および昆虫調査と同時に、媒介蚊の制御対策の立ち上げを始めている。フランスの国家保健当局は、患者が訪れた地域で媒介蚊の制御活動を実施する地方の保健当局に、情報を提供している。

* WHOからのアドバイス：

WHOは国々に、罹患者を発見、確認し、患者を管理し、地域社会が媒介蚊を減らすことに取り組むために社会的なコミュニケーション戦略を実行する検査および臨床の対処能力を向上させ維持することを勧めている。

今週のニュース：<チクングニア熱：急性および慢性の非定型例のための症例定義>

2015年5月20日～21日 マナグア（ニカラグア共和国）の専門家協議会の結論

Pilar Ramon-Pardo, Laurence Cibrelus, Sergio Yactayob, and the chikungunya expert group

チクングニア熱の非定型および慢性の症例に関する専門家協議が2015年5月20-21日 マナグア（ニカラグア共和国の首都）にて開催された。本報告では、非定型および慢性例の症例定義に焦点を当て、会議での議論、結論と提言をまとめた。

* アメリカ地域でのチクングニア熱再流行：

2013年12月に、WHOのアメリカ地域事務所である汎米保健機構（PAHO）は、カリブ海のサン・マルタン島において、2件のチクングニアウイルス地域内伝搬を確認し警告を出した。その後、局所的な伝播はアメリカ地域の44の州と地域で報告された。伝播は、カリブ海の国と地域から発生し、中南米やアメリカ地域のフロリダ州に連続的に広まり、2014年の終わりにはメキシコやブラジル、アンデスの国々にまで広がった。2015年の初めには、パラグアイやボリビア東部でもチクングニア熱が検出された。

伝播の発生から2015年3月までにチクングニアウイルスが自生する国々で130万以上のチクングニア熱疑い例または確実例が報告されており、平均累積発生率は10万人に182人（範囲：0.4～20,809）となっている。更にアメリカ地域ではチクングニア熱関連死が184例報告された。ウイルスの伝播は、ドミニカ共和国などで観察されたように、3-6ヵ月といった非常に短い期間で指数関数的に増加するのかもしれない。

チクングニアウイルスは全人口における感受性が高かった地域で急速に伝染した。チクングニアウイルスの媒介蚊への適応性の高さや、ウイルス量の増加が感染率を高め、更に、高温、多湿、植生、雨、そして人口密度などの環境および社会的決定因子も、感染拡大を加速させた。

チクングニア熱の流行は、致死率は低いが、ドミニカ共和国で60%以上と報告されたように高い再生産率という点で、重大な影響を及ぼし、それは母から子への垂直感染、輸血や移植などの体液による感染、重篤な異型の症例の存在や衰弱につながる、長く持続する、リウマチ様症状が優位で、多くの費用がかかる後遺症の存在により、悪化する。しかしながら、十分なデータがないため、アメリカ地域でのチクングニア熱流行の全体的な影響に関しては、正確に評価することができない。

アメリカ地域でのチクングニア熱の再流行は、検査室プラットフォームや疫学調査、媒介蚊の管理、臨床的対応、患者ケア、リスクコミュニケーションを通して、地域レベルで対処されている。それにもかかわらず、その再流行は監視システムを脅かしている。チクングニア熱は届け出伝染病ではなく、特異的な監視システムも存在しなかった。急性のチクングニア熱の症例定義は、監視目的のためには存在するが、国々は、チクングニア熱を監視するために、その国々の通告・情報システムを適用させようとする傾向がある。そして、地域全体にわたり差異がある中で（例えば、疑い例が通告されているにもかかわらず、チクングニア熱と確認された症例だけを報告する国があった。）、監視戦略は、地域や、現存する監視原則や能力に合わせられてきた。

* 専門家協議：

ニカラグアでの協議には、アメリカ合衆国疾病管理予防センターから国内外の専門家と、フランス軍の熱帯医療隊、コロンビア、ベネズエラからの感染症の専門家、コロンビア、ドミニカ共和国、エクアドル、エルサルバドル、ホンジュラス、メキシコ、ニカラグア、パラグアイ、ペルーの保健省の関係者がアメリカ地域での流行に関して特徴づけや同定を洗練するため、チクングニア熱の臨床型（特に、異型、重篤型、慢性型）の理解を強化する目的で集まった。

協議では、アメリカ地域における最近の知見や研究成果、非定型性、重症急性症例の診断プロトコールと随伴するリスク因子、慢性型症例の記述や経過観察、国家間の協力の機会といったトピックについて議論された。議論の援助として、コロンビアのボゴタにあるコクランレビューセンターでは、異型で慢性型のチクングニア熱の臨床症状について、観察研究の中で広く記述されている文献のシステムティックレビューを行った。

本会議では、最新の包括的なチクングニア熱の症例定義は(i)急性（疫学監視目的で、疑い例もしくは確認された例）、(ii)非定型性、(iii)重症急性、(iv)慢性と疑われる、もしくは確認された例、の4つのカテゴリーに分類できると提唱された。(表1)

表1：2015年5月20日-21日の専門家協議で提唱されたチクングニア熱の症例定義（WER参照）

例えば検査室診断オプションまたはチクングニア熱の鑑別診断の複雑さといった他の公衆衛生問題との関連があるが、提案された標準化された症例定義は地域の協力を容易にする際に、そして、アメリカ地域でのチクングニア熱の疫学、負担と病気の公衆衛生上の影響の正確な推定を提供するのに役立つなければならない。それらはチクングニア熱の症例と流行の中心を識別することを容易にすると期待され、そのことがタイムリーで適切な介入を順次誘導する。症例定義のパフォーマンスと実現可能性は、フィールドで評価される必要があり、環境、検査室能力、同時感染など、その他の違いがあるかもしれないが、これらの定義が地域あるいは状況に特異的かどうかについて決定することも重要である。

* 結論：

アメリカ地域のチクングニア熱の最近の拡大は、以下の理由により懸念される。感染は急速に広がって、頻繁な旅行と取引が病気の蔓延を悪化させ、チクングニア熱に対して免疫のない地域に影響を及ぼす。これらの地方には黄熱病またはデング熱のような他のアルボウイルスの異常発生の歴史があり、それらはチクングニア熱と相当する生態学と伝染サイクルを共有している。これらの伝染病を診断し、抑え込むことは困難であった。アメリカ地域中で、チクングニア熱は、公衆衛生能力と人や物資における差異が著明で、準備が計画され、実行されることが考慮される必要がある地方まで広がっている。

世界のどこかでチクングニア熱再流行やアメリカ地域で起きた黄熱病やデング熱のようなアルボウイルス病から経験を重ねつつ、公衆衛生と研究コミュニティは伝染の拡大を制限して、その影響を軽くするためにアメリカ地域でチクングニア熱流行による脅威と不確実性を予測する必要がある。この観点から、地方の全域で監視を強化、標準化することは鍵となる努力である。

<WHOの地球規模のインフルエンザ監視とインフルエンザ抗ウイルス剤感受性監視に関する応答システム専門調査委員会>

・第4回専門調査委員会概要

* 導入：

インフルエンザの抗ウイルス剤に対する感受性監視に関するWHO専門調査委員会（AVWG）は、地球規模のインフルエンザ監視及び応答システム（GISRS）の活動として、2011年に発足した。AVWGは、インフルエンザの研究の参考のためWHO保健協力センター（CCs）から1人の代表と国立インフルエンザセンター（NIC）と公衆衛生学会の5人の代表者、より幅広い科学界からの専門家、インフルエンザの治療のための抗ウイルス性の治療法の臨床使用にあたる医師から成り立っている。インフルエンザの抗ウイルス剤に対する感受性の戦略的監視のために、ジュネーブで2015年5月8日-9日開催されるAVWGの第4回の会議は、GISRSのために実際的なアプローチと指針を展開することに焦点を当てた。

* 前回以降の活動：

最近の監視データは、A(H1N1)pdm09ウイルスに対するNA-H275Y置換が伝染性のウイルス流行に最も大きな危険をもたらすことを示唆している。このように、GISRSの能力は、このアミノ酸置換の発見のための分子学的手法に重きを置いている。FluNetは、基本的な臨床情報と共に、置換ありなしでA(H1N1)pdm09ウイルスの数を照合するために、2013年に更新された。しかし、いくつかの臨床検体またはウイルス分離株がノイラミニダーゼ（NA）の位置275で多型（H/Y）であるため、そのようなサンプル報告を明白にするが必要であった。この多型の臨床的影響は明確ではないが、抵抗性を示す変異型（275Y）の割合に依存するかもしれない。つまり、もし変異型の割合が50%以上であるならば、症例はオセルタミビル抵抗性と定義され、50%以下であるならば、症例は疑い例であると定義される。275Y変異株を検知すれば、診療報告を急ぐべきであり、治療中の患者から継続的にサンプルを採取し、その割合の変動

をモニターすべきである。H275Y 一塩基多型 (SNP) の検出だけでは、ザナミビル抵抗性の有無を推測することはできない。AVWG は、もし多型な場合でも、275Y 変異株が検知された際には FluNet に報告するべきであると推奨した。

FluNet や世界で詳細な情報の報告を可能にするために、CC に報告されるデータは照会ウイルス分離株またはインフルエンザウイルス陽性標本と一致するべきと提案された。データ項目の提案された最小限のセットは、検体採取前の 14 日間の処置状態 (処置、暴露後の予防、治療を受けた家庭内の接触者の有無)、治療履歴、免疫状態、年齢、関連する根底にある健康状態、そして、結果 (回復、集中治療を要する、致命的) である。

*** 循環するインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ阻害薬感受性に関するレビュー :**

世界的に、ノイラミニダーゼ阻害薬 (NAI) 感受性の測定は表現型 (酵素阻害) 検定法が使われており、遺伝子型のスクリーニング分析 (リアルタイム・ポリメラーゼ連鎖反応 [PCR] またはピロシーケンス) と NA 塩基配列法で裏付けされている。2013 年 5 月から 2014 年 5 月の間で、WHO を認められた NIC によって集められた合

計 10,641 のウイルスは、5 つの保健協力センターのうちの 1 つにより、NAI に対する表現型を検査された。シーケンス・データ (保健協力センターや 3,206 のシーケンス・データベースから入手可能) は、NAI 感受性低下と関連したアミノ酸置換に選別された。その期間内に分析される大部分の分離株 (95%) は、西太平洋、アメリカ地域とヨーロッパの 3 つの WHO 地域 (分析される分離株の少ない順序) からであり、アフリカや、東南アジア、東地中海からのデータの不足が強調された。分離株のおよそ 2% (n = 172) は 4 つの NAI のうちの少なくとも 1 つ (オセルタミビルは共通) に対し、高い抑制の低下 (HRI) を示し、0.3% (n = 32) が抑制の低下 (RI) を示した。HRI は、NA H275Y (n = 169) による A (H1N1) pdm09、NA E119V (n = 1) による A (H3N2)、NA E117G (n = 1) による B/ビクトリア系統と NA H273Y (n = 1) による B/山形系統であった。アミノ酸位置番号付けは、A サブタイプと B タイプに特有である。以前に抗ウイルス薬への暴露のない患者からの NA H275Y 置換による A (H1N1) pdm09 ウイルスの大共同体群は、日本の北海道で見つめられた。中国とアメリカ合衆国 (USA) でも非常に多くの A (H1N1) pdm09 NA H275Y ウイルスが発見された。系統発生解析では、中国からのウイルスは日本からのウイルスと類似していた。またアメリカ合衆国からのウイルスは北海道での集団発生で見つかったウイルスから分岐していた。このことは、複数の抵抗性の発生事象を示している。

*** 新型インフルエンザ抗ウイルス薬の入手可能性 :**

T-705 は現在、パンデミックの場合のみ、日本での使用が認可されている。T-705 に対するウイルス感受性を評価するためのプロトコールが発達してきている。ニタゾキサニドのように、T-705 は米国では臨床試験中である。現在まで臨床試験の進捗に関する限られた情報は、他の新型インフルエンザ抗ウイルス薬を認可するために有用である。市場への新しい抗ウイルス薬の導入には、インフルエンザ監視のために新しい方法論の開発が必要である。したがって委員会ではこの状況に関して最新の議論が次の会議に必要とされると決定した。

*** ジェネリック指針を含む戦略試験のレビューおよび最新情報 :**

AVWG はデータを提示して、抗ウイルス薬と試薬のより安価なものについて議論した。よりコストが低い代替えの使用は、オーストラリアや日本、オランダの検査室で評価され、既知の抗ウイルス性の感染性プロフィールでウイルスのパネルを用いて検証された。示される結果に基づいて、化学供給会社からの NAI 有効性に関する情報と 2-(4-Methylumbelliferyl)- α -D-N-acetylneuraminic acid (MUNANA) の供給元の情報が載っている専用のページを WHO ウェブサイト上で作成するよう勧めた。限られた検査能力の検査室が半抑制濃度 (IC50) テストで NAI を使用する優先権を求めていくことが同意された。

*** 実際の指針文書と FluNet の報告 :**

NAI の感受性監視を行っている国立インフルエンザセンターのための実際の指針文書は、完成し、WHO ウェブサイト上で公開されている。試験の質と再生産可能性のための重要な要因は、推薦されている分析標準処理手順と共に、短い手順で書かれている。FluNet による H275Y 検知のための報告についても、議論された。オセルタミビル暴露によって、日付で 275Y 検知を表しているチャートは、最も役に立つと考えられる。

*** 外部による品質評価プロジェクト : 抗ウイルス性試験の包含に対する戦略 :**

2013 年の WHO 外部の品質評価 (EQA) の NA-H275Y 置換による A (H1N1) pdm09 ウイルスの包含後の実験が提示された。2013 年度のパネルはガンマ照射によって不活性化された以前の 3 枚のパネルからの変化によるベータプロピオラクトンによって不活性化された。パネル・テストに参加している 158 の検査室のうちの 44 検査室 (27.8%) は A (H1N1) pdm09 パネルサンプルとして、遺伝子型解析結果を報告しました。それら 44 の内訳は、49% が、WHO ヨーロッパ地域から、23% が西太平洋地域からで、16% がアメリカ地域から、7% が東南アジア地域から、5% が東地中海地域からであり、アフリカ地域は含まれなかった。正しい結果は、44 の検査室のうちの 43 検査室によって報告され、方法はリアルタイム一塩基型 PCR

法 (56.8%)、サンガー法 (45.5%) またはピロシーケンス (13.6%) を単独で、または、2 つの方法の組合せとして用いていた。2014 年度のパネルはこの AVWG 会議の時に議題にされようとしていた。2015 年度のパネルに向け、分子パネルに加えて、表現型検査のために 1 つか 2 つのウイルスを含むことが提案された。結果の比較のために、未補正の IC50 値や相対変化を分析することの問題が議論された。第 2 の抗ウイルス性の WHO 外部品質評価より、ヨーロッパで行われた実験は提示された。インフルエンザ試薬資源は 24 枚の抗ウイルス性のパネルを出荷し、そのうち 12 枚は国際的に出荷された。

* NAI による HRI とウイルスの世界的な発生率と地理的分布の最新情報：コンセンサス戦略の開発：

この会議の時には世界的に最新情報が提唱され、2012 年の 21 週から 2013 年の 20 週の期間に集められた標本から WHO 保健協力センターのデータを取り入れることで、最終的な草案の段階にあった。

原稿は 5 つの WHO 保健協力センターから出され、補正 IC50 データに基づくプール解析を提示して、分析されるウイルスの 0.5% が少なくとも 1 つの NAI で HRI 表現型を示している。すべてのインフルエンザ・データを共有する地球規模のイニシアティブ (GISAID) からの結果のデータと国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) のデータが分析され、期間以内の収集日付で提出される結果の 80% は WHO 保健協力センターからであった。これらの調査結果は、その後出版された。2013 年 21 週から 2014 年 20 週の間で集められるサンプルからデータをとっている次の出版で、年間ベースでこの分析を実行することが決定された。

* 疾病発生時の AVWG の役割：

感染症が発生した状況で機能する仕組みを確立するために、AVWG の役割が議論された。AVWG の主要な役割は、開発に先んじてガイドラインを提供することと考えられた。既知のものと未知のものを分けて、伝染病の発生状況に応じて AVWG 電子会議を招集することが可能であると考えられた。そこで、情報を公に共有するためのウェブサイト、そして、グループ内で情報またはデータを共有するための EZCollab (調節あるいは解放された土台としてのプラットフォーム) を適切に利用することが役に立つと同意された。

* 抗ウイルス剤使用方針と監視所見を結びつける：

NAI の試験データのkokランレビューは、第 4 回の AVWG 会議の前の週に発表された。2014 年のレビューからの主な調査結果と結論はグループに提示され、いくつかの重要な組織 (例えば疾病管理予防センターと WHO) によって提供される現在のインフルエンザ抗ウイルス剤治療と予防指針に関係があった。kokランレビューは、すべてのオセルタミビルとザナミビル試験データのレビューから、限定的な効果と結論しました。しかし、これらの試験は、合併症を起こすリスクの少ない健康な人を対象に行われた。ほとんどの組織団体の治療指針は、合併症リスクの高いグループと入院患者に対して治療する利点に焦点を当てて、経験的に NAI を用いることでより早く治療を始められることを示唆している。これらの提言は単にランダム化臨床試験だけでなく観察研究によって行われたのである。

* 今後の方針：

来たる年の AVWG のための主要な配布は出版であろう。2012 年から 2013 年のデータは更新し、その後、2013 年から 2014 年のデータ作成と出版が続く。WHO の AVWG ウェブサイト上のガイダンスと査読されたジャーナルの公表は、2014 年から 2015 年につなげるために優先して行う。臨床医が患者の治療結果を改善するために実験データを解釈するのを手助けする文献も作成される。狙いは、AVWG 分類基準 (NI/RI/HRI) に関する監視データの意味と、これがどのように臨床結果に結びつくかについて解かっていることについて情報提供することである。

AVWG の役割を訓練に拡大することが議論された。新しい技術を教えるための wetlaboratory ワークショップの価値は疑問視され、1 対 1 の訓練 (twinning) がより貴重であると考えられた。現在では、1 対 1 の訓練は WHO 保健協力センターにて管理、実行することができる。訓練の要請が増えれば、AVWG がそれに関わることができる。AVWG が isirv-抗ウイルス剤研究グループとともに働き、補うことができるかどうかという議論があった。

前回の会議の後、NAI 感受性に影響を及ぼしているすべてのアミノ酸置換をまとめた表が作成された。このテーブルの短縮版は、WHO の AVWG ウェブサイトで発表された。逆遺伝学分析のような検査室研究のデータからのものではなく、臨床で、もしくは監視から見つかった置換だけを提示することが決定された。この会議では、広い包括的な表が参考ガイドとして有効であると議論された。しかし、現在はデータ不足のため、表には季節に関係のないヒトサブタイプに関する情報を含められないであろう。また、表のデータが膨大であるため、N1、N2、FluB NA の 3 つそれぞれの表に分けらるであろう。

(澤田ありさ、入子英幸、森正弘)