

今週の話題：

## &lt;2010~2015 世界中のペスト&gt;

ペストはノミにより伝播し、主に小型ほ乳類に感染する細菌感染症である。

この感染症の地理的分布は非常に局地化している。病原体である *Yersinia pestis* は、感染したノミの咬刺によって、時々ヒトに感染する。ヒトペストは、特に敗血症型と肺症例において重篤である。肺症例は早期に治療しなければほぼ致命的な型であるが、伝染性が高く、ヒト-ヒトの直接伝播により恐ろしい流行を引き起こすことがある。このような状況において、ペストは医学的、公衆衛生学の同時の緊急事態である。

2010年1月1日から2015年12月31日の間に、3,248例のヒトペストの報告例があり、うち死亡は584例あった(表1)。

表1：2010年から2015年での世界のヒトペスト症例数(と死亡数)(WER参照)

主な保菌動物(これは地域ごとに異なるが)とその地域の社会経済状況が、疾患の疫学的特徴とヒトへの伝播の危険性を決める要因となる。ペストはアフリカ、南アメリカやインドで見られる貧困病で、それらの地域では基本的に保菌動物は共生齧歯動物であるが、他の流行地域では野外職業に関連した孤発性疾患の傾向がある。

## \*アフリカ：

アフリカでは、4つの国が未だに定期的に症例を報告している。

マダガスカルは世界で最も深刻な影響を受けている国である。監視システムは、国立パスツール研究所の支援もあり、比較的うまくいっている。従って、感染可能性例の95%から検体が採取されており、このうち55%がペスト症例として確定されている。発病率はここ2年で低下しているが、より高頻度の肺症例に関連した全体の死亡率は増加している(2015年では23%)。この重篤な疾患型の増加は、その国の近年の社会的、政治的な危機の結果として、医療システムの体制が悪化していることを示している。2014年、首都アンタナナリボで肺症例(後に致死的结果となる)が1例確認された。地域保健医療当局の迅速な対応により幸いにもペストの二次症例の発生を免れた。

コンゴ民主共和国(DRC)では近年、発症率が急激に低下しているように見えるが、これは実質的な低下を示しているようではない。国の北東に位置する、人口190万の2つの地域保健地区は紛争地域であり、そこでの監視システムは緊張が高まっている。孤発症例に加えて、その地域では定期的な流行を繰り返し多数の人々が感染している。たとえば2014年では、致死率が8.7%の腺ペスト、さらに致死率41%以上の肺ペストの流行が起こった。

ウガンダはDRCと同じペスト症例が集中し、アルア地域では毎年症例が報告されている。これらの症例の30%は検査室で確定診断される。

2014年末にタンザニア連合共和国のマニャラ州ムブル地方で腺ペストの流行が起こり、38人の感染者のうち5人が死亡した。しかし、どの症例も国際基準を用いて確定診断されなかった。

過去10年間で何回かの再興感染症の発生に見舞われた北アフリカで、症例が1つも報告されていないのは注目すべき事である。

## \*アメリカ：

ペルーは国北西部にある4地域で定期的に症例を報告しているが、そこで2013年に新種が現れた。本質的には農村地域の農業活動に関連した孤発型の腺ペストである。以前の事例に記載されていたように、2016年のエルニーニョ現象の再来はペストの再発と密に関連するかもしれない。

アメリカ合衆国(USA)西部では、田舎や半農業地域で野生の齧歯動物の間でペストが循環し、その結果毎年いくつかの症例が報告されている。ヒトは飼育動物(イヌかネコ)との接触により通常感染する。2014年に、コロラドで3名が病畜との接触による肺ペストを発症し、4番目の患者はおそらく先述の患者のひとりと接触したことにより感染した。これは、1924年以降、USAで報告されたヒト-ヒトの直接伝播の最初の可能性例となった。

## \*アジア：

ペストの起源は中央アジアと考えられており、またこの地域は未だに最も多いペストの自然疫源地域である。しかしながら、保菌動物が草原では主にアレチネズミ、山岳地域ではマーモットであるため、曝露群はこれらのブリーダーとハンターに限定される。従って、ヒトへの伝播の危険性はたいへん低く、疾患の発生はほぼ孤発型である。2名のマーモットハンターが腺ペストに罹患し、うち1名は2013年キルギスタンで、もう1名は2014年ロシア連邦で罹患した。キルギスタンは1981年以降ヒトペストの症例が無く、ロシア連邦のゴルノアルタイスクの山脈では、1961年以降初めての症例であった。モンゴルや中国も孤発的に似たような症例を報告している。

## \*考察：

ヒトペスト症例の発生を監視するだけで、自然界における微生物循環の実態の部分的な様子と、それによるヒトへの感染危険性を理解することができる。2010年から2015年の期間に症例報告がなかった

流行地域の中で、例えばインドやカザフスタンでは定期的に計画的な昆虫学、動物学的な調査活動を行っている。しかしこの調査は費用が高く継続するには複雑であり、またヒト症例が無い点を頻りに軽視する。多くの流行地域では、自然株の状態や発生に関する詳細な知識を得るのは困難である。従って、直近の発生から 10 年たったいくつかの地域において、突如ヒトペスト症例の出現したことに対する解釈は特別な課題である。

*Y. pestis* の循環株の調査からは新たな抗生物質耐性菌の出現は示されていない。2015 年の課題として、臨床および研究検査面の両方で、ペストの早期治療と診断を確立する事である。迅速な診断検査により、さらに簡便に検査室での確定診断ができるが、この手法はまだ日常的に用いられていない。アフリカで報告された症例は確実な症例と可能性例の定義を一致させていないかもしれないが、我々が確定に使える情報が入手できない。さらに、全体の発生率が数百例を超えない場合、流行地域は非常に限局するため、特別行政地域や特別保健地域における調査のマイナーチェンジがその国や世界データにさえ有意に影響を与えうる。発生率の年変動は慎重に扱われるべきであろう。

世界の発生率は実際のペストの状態をどの程度反映しているのだろうか。

多くの国が、何十年もの疫学的静寂の後に単独の全く想定外の症例を検知し確証する能力を示した (2013 年のキルギスタンや 2014 年のロシア連邦)。いくつかの症例はとくにアフリカや南アメリカにおいて、調査を逃れている可能性はある。これらの症例が世界中の発生率に有意な影響を与えることはほばないものの、ヒトペストは、未だに稀で重篤な疾患であり、肺症例はその高い致死率のため大きく報道される流行の引き金となる。

世界規模の発生率が近年観測できるほど下降傾向であるのは事実を反映していると思われる。自然株の組織的な世界的調査なしに、この発生は微生物環境の循環方法が変化したことに関係しているということではできない。さらに、有意な予防の改善策はない。生活状況の向上は無視できないが、過去すでに見られたように自然周期的な発生であろう。

どんな説明であれ、ヒトペストの負荷は単に多数の症例数や死亡数で判断できない。過去 15 年間で、肺ペストの大流行や都市部での疾病の出現と再現は絶えず大衆を不安にし、国際社会を動かす。普遍的無意識の中で、疫学的な事情を超えて、ペストは未だに 2016 年の人類の災いと考えられている。

#### <寄生蠕虫症に対する予防的薬学療法：2014 年からの経過報告>

##### \* 背景：

予防的薬学療法 (PC) とは全人口集団に、安全で単回投与の、品質保証した薬剤を、単剤または配合のかたちで、定期的に大規模に配布するものと定義されている。WHO は次の 4 つの主な寄生蠕虫症に対する予防的薬学療法を推奨している：リンハパ系フィラリア症 (LF)、オンコセルカ症 (ONCHO)、住血吸虫症 (SCH)、土壌伝播蠕虫病 (STH)。この治療介入は失明に至るトラコーマを掃滅するための SAFE 戦略 (Surgery, Antibiotics, Facial cleanliness and Environmental improvements) の一環でもあり、食品由来の吸虫症による罹患率のコントロールやイチゴ腫の掃滅に推奨されている。

LF や SCH、STH のコントロールと排除のために、PC 拡大を加速する世界規模の取組みの一環として、WHO は製薬業界から提供された以下の薬剤の供給を促している：LF と STH にアルベンダゾール (ALB) (グラクソスミスクラインの提供)、LF にジエチルカルバマジンクエン酸塩 (DEC) (エーザイの提供)、STH にメベンダゾール (MBD) (ジョンソン・エンド・ジョンソンの提供)、SCH にプラジカンテル (PZQ) (メルクの提供)。WHO はまた、メクチザン提供プログラムと連携し、ONCHO と LF の掃滅プログラムとしてイベルメクチンを供給している。トラコーマ掃滅プログラムではアジスロマイシンが International Trachoma Initiative を通じて提供されている。

異なるプログラム間の協調と統合を改善するだけでなく、PC 薬剤の申請、審査や報告の手続き行程を円滑にする目的で、共同メカニズムと一連の申請、報告フォームである Joint Application Package (JAP) が開発された。JAP は 3 つのフォームから構成される：(i) Joint Request for Selected PC Medicines (JRSM)、(ii) Joint Reporting Form (JRF)、(iii) PC Epidemiological Data Reporting Form (PC EPIRF)。2 年の利用の後、各国や連携者からの意見に対応して、2015 年 6 月に JAP のニューリリースを発表した。現在、JAP は 4 言語で利用可能である：英語、フランス語、ロシア語、スペイン語、そして WHO のウェブサイトからアクセスできる。WHO から PC 薬剤の提供を希望する国は年間を通じて WHO に JAP を提出することが案内されているが、PC 介入が計画される少なくとも 6~8 ヶ月前、薬剤を使おうとする年の前年の 8 月 15 日までに提出しなければならない。それは審査時間、依頼や発注、薬剤製造、その国への出荷承認を見込んでいるためである。しかしながら、各国は提出期限を待たずに PC の実施を確定しだすすぐに、JAP を提出するよう常に促されている。これは、製薬会社の生産力に負担をかける多くの同時申請の受理を避けるためである。PC 薬剤の申請手続きや報告を容易にするため、WHO は JAP のまとめ方に関する段階的説明書きの利用者ガイドやチュートリアルビデオが含まれたトレーニング材料を開発した。これらの材料は現在英語とフランス語で WHO PCT ウェブサイトで利用可能であり、まもなく

スペイン語でも利用可能になる。

#### BOX1 主な注目点

- ・ 2015 年では WHO を介して過去最高である 15 億の錠剤が要請され寄付国へ出荷された。
- ・ Joint Application Package を 2015 年 8 月 15 日の締切前に提出した国の数は 2014 年と比較してほぼ 3 倍であった。
- ・ 2014 年に、初めて、少なくとも 1 疾患に対し予防的薬療法を必要とする人々の 50% が世界全体で介入された。

#### \* 2015 年における PC 実施のための提供薬剤の世界的供給の進捗 :

2016 年配布の PC 薬剤を申請するために、各国は 8 月 15 日の設定締め切り前に JAP を提出する適時性を改善した。2015 年では、57 (80%) の申請が締め切り前に提出され、そのうち 42 (59%) が締め切りの 2 ヶ月以上前に提出された。これは、締め切り前に 2015 年の PC 実施のために、前年に薬剤申請した 20 カ国と比較して有意に増加している。2014 年では、申請した 80% の国が JAP を利用して要請を提出したのに対し、2015 年では全ての国で JAP が利用された。表 1 は 2015 年と 2016 年に PC を実施する WHO 地域から、8 月 15 日の締め切り日までに WHO に申請を提出した国を示している。

各国は標的疾患の疫学や治療計画に基づき、1 つかそれ以上の提供薬剤を申請できる。71 の申請国で、1 国あたり 1~5 の異なる PC 薬剤の範囲で、合計 165 の薬剤特異的な要請が申請された (表 2)。アフリカ地域では、異なる PC 薬剤に対する多数の要請があるが、これはこの地域における近年の総合的な PC 介入の拡大に加え、複数の疾患の型や負荷があることを反映している。

表 1 : 2015 年と 2016 年に PC を実施する WHO 地域から 8 月 15 日の締め切りまでに新生を提出した国々  
表 2 : 2016 年 PC 実施のため WHO を介して提供薬剤の要請を申請した国の数、WHO 地域による (それぞれ WER 参照)

2015 年に WHO を介して各国に提供された駆虫薬の錠剤数は 15 億を上回り、前年の錠剤数 12 億 8,000 万と比べて 17.2% 増加している (図 1、表 3)。さらに、2015 年の PC 実施のために 7 億 2,200 万以上のイベルメクチン錠がメクチザン提供プログラムによる連携で提供された。2016 年 2 月までに WHO に提出された要請に基づくと、2016 年の PC 実施のために要請された錠剤の推定数は 13 億 5,000 万を上回る。これは 2015 年の PC 実施の錠剤数と比較し 2016 年はわずかに減少しているが、これは、いくつかの PC 疾患、特にインドにおける LF 実施のための治療介入が、いくつかの地域で集団治療の中止基準を話し合った末に治療を中止したため、縮小したことによる。

図 1 : 2013 年~2015 年に PC 実施のために各国へ送達された薬品の錠剤数と 2016 年の計画錠剤数 (WER 参照)

表 3 : 2015 年に PC 実施のために各国に提供された PC 薬剤の錠剤数 (WER 参照)

#### \* PC 薬剤の適時送達 :

2015 年に PC を実施するための PC 薬剤の発注と流行国貯蔵所での引渡しに基づき、流行国への PC 薬剤の適時送達に関する予備的分析がなされた。WHO の推奨は、理想的には、PC の計画開始日の 2 ヶ月前に各流行国に薬品があることである。PC 計画日より前に地方レベルに薬品を送達するにも時間がかかるため、広大で高負荷の国々では、前もった薬剤の送達は特に重要なことである。

WHO 地域による PC 薬剤の適時な到着の情報分析により、全ての地域でかなりの遅れを生じていることが分かり、最も遅れを生じているのはアフリカ地域であった。各国による PC 薬剤申請の提出遅延を最小限に著しく改善したにもかかわらず、いくつかの要因が調達過程に関与し、それが薬剤到着の累積した遅延となっている。要因には次のものが含まれる

- ・ 流行国からの申請書提出の遅延
- ・ 申請認可の遅延
- ・ 発注書の発行遅延
- ・ 一定の月々の生産能力 (特定の月における要請の受領は除く)
- ・ 保健機構、世界税関機構での必要文章の提供遅延 (認可/輸入許可、免税証明など)
- ・ 運送業者での長い受付時間

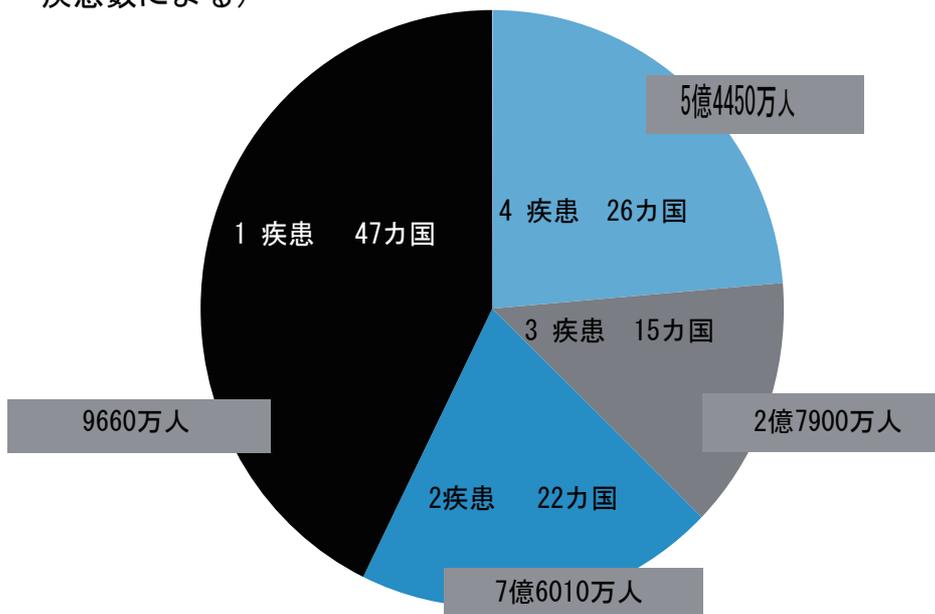
#### \* 2014 年に予防的薬療法を要請し受けた人々の推定数 :

PC を要請している人々の推定数は、介入対象とされるそれぞれの疾患 (LF と ONCHO、SCH、STH) に対して定期的に更新されている、これは監視活動により生み出された最新の疫学情報とプログラムの評価活動および、人口増加率を反映した人口統計情報に基づく。PC の対象となる異なる疾患の地理的な重複を確定する分析が行われている。関連疾患のため PC を要請している国の状況や、それぞれの疾患に対し PC を受けた人数のデータが WHO PCT のデータバンクに発表されている。

2013年更新となっているPC実施の以前の報告が2015年4月に発表されてから、2013年のさらなる報告がいくつかの国からWHOに提出された。これら報告遅延のデータを含めると、2013年に少なくとも1つの疾患に対しPCを受けた人の総数は791,157,826人に増加し、全体のPC範囲の43.7%にあたる(以前の報告は39.6%であった)。

全体で17億7,600万の人々が少なくとも1つの疾患に対するPCを必要とすると推定され、2014年は2013年と比較して、この数が5.4%減少した。これは主に目標達成した国でLF掃滅プログラムの規模を縮小し、全体的または部分的な介入とPC標的疾患の分布から得られた最新の結果を中止したためである。各国からWHOに報告されたデータ(2016年2月5日現在)によると、2014年には110の国で16億8,000万の人々が少なくとも1つの疾患に対するPCを必要とすると推定され、地理的に同じ地域の共通した地方的流行のため、37%の国は3つ以上の疾患の、20%は2つの疾患のPCを要請した(図2)。

図2 2014年においてPCを必要としている国と人の割合(PCを必要としている疾患数による)



共通の地方的流行の程度は地域によって異なる：

- ・ アフリカ地域では、41/44 (93%) の国が2つ以上の疾患のためにPCを必要とし、24/44 (55%) が4つ全ての疾患のためにPCを必要とした。2014年、この地域でのPC要請国の状況が修正され、モーリシャスはSTHに対しPCを必要としない国に分類された。
- ・ アメリカ地域では、20/25 (80%) の国で、1疾患のみのPCを必要とした。例外はドミニカ共和国とガイアナ、ハイチで2疾患に対し、ベネズエラ・ボリバル共和国は3疾患に対し、ブラジルは4疾患の対しPCを必要とした。2014年に提出された最新のデータに基づき、スリナムはSTHに対しPCを必要としない国に分類された。
- ・ 東地中海地域では、5/8 (63%) の国は1疾患のみのPCを必要とした。例外はソマリア (2疾患)、イエメン (3疾患)、スーダン (4疾患) であった。2014年に、チュニジアはSTHに対しPCを必要としない国に分類された。
- ・ ヨーロッパ地域では、5カ国が1疾患のみのPCを必要とした (STH)。2014年には3カ国 (モンテネグロ、セルビア、マケドニア旧ユーゴスラビア共和国) で、最新の利用可能な疫学情報に基づき状況が修正され、STHに対しPCを必要とする国のリストから除外された。
- ・ 東南アジア地域では、7/8 (88%) の国が1つもしくは2つの疾患のPCを必要とした、例外はインドネシアのみで、3疾患のPCを必要とした (LF、STH、スラウェシ島のとても小さな集落でSCH)。
- ・ 西太平洋地域では、18/20 (90%) の国が1つもしくは2つの疾患に対する治療を必要とした。例外はラオス人民民主共和国とフィリピンで、それぞれ3疾患に対してであった (LF、STH、SCH)。

2014年では、4疾患のうち少なくとも1疾患に対してPCを必要としている人口比率が最も高いのは東南アジア地域で (49%)、続いてアフリカ地域 (36%)、東地中海地域と西太平洋地域 (6%)、アメリカ地域 (3%)、ヨーロッパ地域 (1%以下) であった。

2014年に、72カ国がWHO調整機構を介してPC薬剤の少なくとも1つを受け取った。WHOは53(74%)の完了報告、9(12%)の部分的報告を受けた(表4)、10(14%)カ国は2014年のPC実施報告をしなかった。その上、2014年のPC実施報告を提出した10カ国はWHOを介した提供の一環ではないPC薬剤を用いてだった。

表4: 2014年のWHOを通じて各国に送達された提供薬剤の比較とPC実施報告、WHO地域による(WER参照)

表5はWHO地域によって、2014年に少なくとも1つの疾患に対しPCを要請し受け取った国のPCに関する世界データを疾患別に要約したものである(2016年2月5日現在完了データ)。この要約は各国から提出された最新の情報を示しており、いくつかの疾患に対して治療を受けた人数に関する以前の発表データが適宜更新されている。

表5: 2014年に少なくとも1つの疾患のPCを要請し受け取った国のPC世界データの要約、WHO地域(WER参照)

2014年には、全体で82/110(75%)の国が少なくとも1つの疾患に対する処置範囲のデータを報告した。これらの国々の中で、54/82(66%)の国がその国で処置を必要とするあらゆる疾患に対するPCを実施し、13/26(50%)が4疾患を対象に、7/15(47%)が3疾患、9/22(41%)が2疾患、25/47(53%)が1疾患を対象に実施した。報告した82カ国のうち、41/82(50%)の国が2つ以上の疾患を対象とする総合的なPC介入を実施した。2014年では、36カ国でPCを受けた人数が2013年と比較して減少したと報告、または報告なしであり、51カ国はPCを受けた人数の増加を報告した。

2014年では559,370,228名の人々がLFの、441,273,602名がSTHの(うち397,158,766名はSTHに対するPCを必要とする地域に住んでいる)、61,635,963名がSCHの(うち53,709,783名はSCHに対するPCを必要とした)、112,474,866名がONCHOの治療を受けた。これらの治療が多く地域で複数の疾患を標的としていることを考慮した場合、一体的かつ協調的な方法で同じ人々が複数の疾患に対しPCを受けていると想定すると、少なくとも1つの疾患に対する治療からなる一体的なPCを受けた人を最も控えめに見積もった人数は853,171,536名である。これは、2013年と比較して少なくとも1疾患に対しPCを受けた人の数が6,200万人増加していることを表している。2014年には、制御プログラムが制定されてから初めて、全体のPC介入範囲が少なくとも1疾患に対しPCを必要とする人口の50%に到達した。

予防的化学療法は110カ国で要請されているが、治療が必要な人のほとんどは数少ない高負荷国に集約している。およそ10カ国がPCを要請する世界人口の約70%を占めている(処置を必要とする人数の順に記載されている)。表6は2014年の高負荷国上位10カ国のPCの状況を示したものである。2014年では、これらの国は全世界でPCを受け取った人々の71%を占めている。

表6: 2014年の高負荷国上位10カ国のPCの状況(WER参照)

2014年間の実施データの報告はほとんどの国で完了している。さらなる報告がWHOへ提出される場合は、そのデータはPCTデータバンクにて発表されるだろう。

\*考察:

JAPは協調報告と全国統合NTD-PCプログラムの計画を促進するために2013年に発足された。その時からWHOは手法の改善を目的として各国や連携者から、JAPの利用に関する意見を収集してきた。JAPのニューリリースは2015年6月に4ヶ国語で発表された。2015年には、すべての国が2016年配布のPC薬剤をJAPを利用して申請しており、有意な進歩として8月15日の締め切り前にJAP提出を折りよく済ませることを達成した。2014年にはPCを受けた人数の大幅増加が報告された。また2014年には、初めて少なくとも1つの疾患に対する予防的化学療法を要請している人々の50%が世界的にカバーされ、出荷錠剤数が相当増加した。

各国のJAP提出の適時性が大幅に改善したにもかかわらず、その国の貯蔵庫へ薬剤を適時に配達することの課題が特にアフリカ地域において、いくつか残されている。タイムリーな技術的審査や申請認可、各製薬会社への発注措置、正確な要請予測に基づいた薬剤の適切な安定供給は、すべてみなPC薬剤のその国へのタイムリーな出荷を確実にするために必要なことである。国のプログラムは薬剤の受取りと保管、更にはPC薬剤を貯蔵庫から地方レベルの使用場所まで配給する準備ができていなければならない。この行程の成功は全ての関連機関や組織を含む連携した、迅速な取り組みにかかっている。

(田中颯、鞆千恵、駒井浩一郎)