

今週の話題：

<根絶後の天然痘>

*天然痘の根絶：

天然痘は痘瘡ウイルスにより引き起こされる死に至る疾病である。1980年、世界保健総会（WHA）は調査研究やワクチン投与により天然痘の根絶を公表した。天然痘による水泡性の皮膚病変が確認できる最も古いものは紀元前1157年に死亡したエジプトのPharaoh Ramses 5世のミイラから発見されている。一方、紀元前1500年前の古代サンスクワットの医学書にも天然痘に似た病気が記述されていた。

1948年、世界保健機構（WHO）が創設された時には、天然痘はまだ世界的に広く拡散しており、制圧しようと試みたにも関わらず1960年代までアフリカのサハラ砂漠域、ブラジル、東南アジアの大部分の国（33ヶ国）で認められ、年間で1,000~1,500万人が発症し200万人が死亡していたと推測されている。この状況を鑑みて、1967年の20回目のWHAにおいて天然痘根絶計画を強化することを決議した。WHO主導による10年に及ぶ世界規模の努力により、1977年にソマリアにおいて最後の自然発症の事例が報告された後は、発症例はない。

痘瘡ウイルスはヒトや汚染物質との接触により伝染し、発熱や発疹などが現れる。致死率は30%にもなるといわれる。生存者には永続的な瘡痕による傷や失明が残る。しかしながら、単体のワクチン投与により生涯の防御免疫が得られる。1776年に科学者で内科医のEdward Jennerによる天然痘ワクチンの発見は医学史の発展を助けた。

20世紀のみでの全世界での天然痘による死亡者数は3億人以上であると推測されている。

1980年の天然痘の根絶の発表は、世界的な調査や大規模な国家レベルでの確認に基づいて行われた。根絶計画の成功に貢献したのは、熱安定性のワクチンと独特な二股の注射器に加えて、国家間の厳密な協力や、献身的なスタッフ、計画の評価や方策の修正のために実施した調査と疫学的研究である。結果的に天然痘根絶は、天然痘ワクチン接種の必要性をなくした。（天然痘ワクチンは天然痘ウイルスと近縁な関係にあるワクチニアウイルスをもとにしている）現在では、世界の40歳以下の大部分が天然痘のワクチンを接種しておらず、天然痘にかかったこともない。

*WHAにおける根絶後の決定：

根絶以降の期間は、最後の残存している天然痘ウイルスの破壊に焦点を当てた長く、複雑な議論が行われた（図1）。図1：歴史的業績（WER参照）

同時に、世界委員会や専門委員会によってオルソポックスウイルス感染に際して打ち出された多くの重要な対策と活動が実行された。世界委員会の天然痘根絶後の時代における推奨は以下に明示されている1980年5月のWHA33.4での決議によりWHAによって支持された

- ・天然痘ワクチンの接種は特別なリスクのある研究者を除いて中断する
- ・少なくとも1985年までは西アフリカと中央アフリカでサル痘の調査を継続する
- ・残存する天然痘ウイルスのストックとそれらの使用されている研究所の管理を強化する
- ・国際的な風評の記載と天然痘と疑わしい全ての事例の調査により有効な疫学的調査を行う
- ・WHOの管理下で国際的なワクチンの予備を維持する
- ・天然痘ウイルスを保持する研究所の安全性を監視する
- ・オルソポックスウイルスの調査計画を経て、ヒトのポックスウイルス感染症の疫学的、専門的知識を維持していく
- ・天然痘根絶の試みを全ての局面において記述し、出版し、目録にする

これらの推奨の実行は、5年の計画の一部として開始された。オルソポックスウイルス感染の専門委員会は、永久に天然痘ウイルスを根絶することを達成するために1981年に設立された。

根絶の後、大痘瘡と小痘瘡の隔離集団から成る世界の痘瘡ウイルスのストックは、WHOと天然痘や他のポックスウイルスの感染を共同研究しているアメリカのジョージア州、アトランタにあるCDCとWHOオルソポックスの診断と天然痘ウイルス系とDNAの貯蔵を共同研究しているロシア連邦のノボシビルスク州、コルツォヴォにあるSRC VB VECTORに限定された。その際、各国の持つ痘瘡ウイルスの材料とサンプルは破壊するか、指定された世界的な施設に移すことを要求された。

1996年、オルソポックスウイルス感染の専門委員会の助言により、WHAは保持しているこれら2つの貯蔵を含む現存する痘瘡ウイルスを1999年までに全て破壊することを決断した。しかしながら、1999年の52回目のWHAにおいて即時に痘瘡ウイルスを破壊することについての合意はされず、公衆衛生の保護に必要なさらなる調査を可能にするため2002年までそのストックを一時的に保持することが決定された。専門家のグループは、医学的な対応策の発展と天然痘の活動を確証、監視するためにACVVRを設立した。これは、2つの施設のバイオセーフティーの監視、痘瘡ウイルス隔離集団のウイルス性ゲノムのシーケンシング、生きた痘瘡ウイルスのDNAを特別なルールの下で他の研究者に分配することをおこなった。

アメリカの2001年9月11日の事件の直後、注意的なのは研究所の事故による危機からバイオテロによ

る故意のウイルス放出の可能性へと向いた。その可能性から、今度は、さらにいいワクチンと薬、生きたウイルスを用いた研究の継続が必要になり、この理由から痘瘡ウイルスのストックの破壊のさらなる延期が決定した。この状況が続き、55、60、64 回目の WHA 全てで最終的には破壊するという原則のもとでの同意により残存ストックの破壊の延期が決定した。

2007 年の 60 回目の WHA において次のような主要で包括的な概説が試みられた：

- (1) 研究の結果
- (2) 現在実行中の調査
- (3) 世界の公衆衛生の目的のためにさらなる本質的な調査のための計画とツール

これらは 64 回目の WHA で現存する痘瘡ウイルスのストックの破壊のタイミングへの総意を得るための ACVVR による推奨の記述に組み込まれた。その概説は 6 つの領域におよぶ：天然痘ワクチン、検査診断学、痘瘡ウイルスゲノム学、痘瘡ウイルスの WHO の 2 つの貯蔵の状態、動物モデル、抗ウイルス薬。この課程の一部として、痘瘡ウイルスの領域とは独立した他の領域の専門家-AGIES-による天然痘調査計画の見直しがおこなわれた。まとめると、その報告は 1999 年から 2010 年の痘瘡ウイルス調査の科学的概説となり、その後の AGIES による概説が以下のような WHO の賛助により進展した。

- ・ 様々な痘瘡ウイルスの異なる系統を特徴づける
- ・ 別の作用機序をもつ 2 つの抗ウイルス薬の開発
- ・ 新規の天然痘ワクチンの開発（認可を受け、候補となるワクチン）
- ・ 痘瘡ウイルスと他のオルソポックスウイルスの診断検査の開発
- ・ 痘瘡ウイルスと他のオルソポックスウイルスの動物モデルの開発。

2011 年の 64 回目の WHA において、ACVVR による結果の報告と同様、AGIES の報告による概説は再検討された。保健総会は、残存する痘瘡ウイルスを破壊すべきであるという以前の総会における決断を決定的に再び断言した。それと同時に、WHA は痘瘡ウイルスのストックを破壊する新しい日程は、調査の結果が突然の発生に対する公衆衛生の対応をより改善することができるほどになった時とした。AGIES は 2013 年に、2 度目の集会を開き、さらなる調査に生きた痘瘡ウイルスを使う必要はあるか、あるいはないかの公衆衛生評価を以前の天然痘調査の状態の評価に基づいておこなった。AGIES の大部分はさらなる診断学の調査、追加のゲノムシーケンス、動物モデルの使用、またはさらなるワクチンや抗ウイルス薬の開発に生きた痘瘡ウイルスを保持しておく必要はないという決断を下した。これは ACVVR の 15 回目の集会で決断された、生きた痘瘡ウイルスは天然痘に対抗する抗ウイルス薬の開発に必要であるということとは異なっている。これら 2 つの専門家のグループは生きた痘瘡ウイルスは、もはやワクチンや診断学の開発に必要ではないという点では一致している。

2014 年、WHA は遺伝子シーケンスに基づく生物を創り出す合成生物学の技術の最新の評価を提供し、天然痘への準備と対抗策の発展への潜在的効果を評価するために WHO に専門家のグループを召集することを要求した。科学作業グループは 2015 年の 4 月に技術的、科学的予備知識を、2015 年 6 月に召集された IAG の審議に提供するために集まった。IAG は天然痘の再発の危険性は全体的に高まっていると結論を下した。彼らは DNA シーケンスによる情報を用いることで痘瘡ウイルスを創造することは将来的に簡単で安価にできるようになり、ウイルスを扱うにはバイオセーフティーやバイオセキュリティが不十分な小さな研究施設でも可能になるということを確認した。従って IAG は次のようなことを推奨した：

(1) 天然痘の再発が広く起こりうるような危険性を早期に発見し、すぐに対応するための準備をより強化すること。

(2) バイオセーフティーとバイオセキュリティのルール上での特別な観点による WHO の痘瘡ウイルスの扱い方の見直しと、合成生物学技術による拡散によって起こる研究所の事故の危険性を最小限になるように制御すること。

* WHO 天然痘事務局と準備の作業：

最近の WHO 天然痘事務局の役割と義務：世界の天然痘ワクチンの維持と管理；毎年 ACVVR の集会の開催；ACVVR 科学小委員会を通じた調査の概説のまとめ；特別なルールの下で 2 つの施設における生きた痘瘡ウイルスの DNA の記録、処理、監視を研究者に求める；2 つの世界的痘瘡ウイルスの貯蔵を 2 年ごとにバイオセーフティー検査する；(WHO と天然痘を共同研究している) 2 つの施設との関係の管理；天然痘根絶計画の WHO 図書館への保管の監督；毎年 WHO 理事会の掲示板と WHA への報告。加えて、抑制と対応の方策、検出と診断の研究所ネットワークを含んだ対応策を実行する様々なツールと手引きの開発のために、事務局はこれらの活動ならびに合成生物学の協議会のような専門委員会への基金の管理と動員をおこなっている。

2013 年、WHO 天然痘事務局は、議題の一つとして SAGE に WHO の天然痘ワクチンの備蓄を再審査することを要請した。SAGE は以下のことを推奨した

- ・ 必要であれば初代のワクチンも使用するが、2 代目か 3 代目に認可されたワクチンを使用することが望ましい

- ・各国から寄付されるワクチンは備蓄しているものと同種類がよい
- ・発生制御へのワクチン接種の実施は患者、研究員、最初の応答者と密接な関係にある者だけを対象とする
- ・現在の WHO ワクチンの備蓄（240 万個はスイスに、3,200 万個は寄付した国にある）と全世界の備蓄の合計は 6 億から 7 億個であり、これは流行への対応には十分な量である。

WHO 天然痘事務局はワクチンの備蓄の利用と配置を構成する機能を果たすまで発展した。

* 将来の展望：

2 つの施設の痘瘡ウイルスのストックが破壊されることや、偶発的な放出、自然な再発生、悪意ある輸入といった様々な種類の天然痘の事件に対応する準備には世界的、国家的な注意が必要である。さらなる加盟国の準備を強める段階として、衛生管理職員への天然痘の特異な診断における特別教育；痘瘡ウイルスの検知のための研究所の診断機能とネットワークの強化；研究施設のバイオセーフティーとバイオセキュリティ領域での専門技術の向上；各国でのバイオセーフティー制御レベルの強化などをおこなう。WHO はこの目的のために、ACVVR の情報についての合成生物学の協議に次いで痘瘡ウイルス DNA の分布、扱い、統合について推奨を更新している。最近の医学的対抗策については表 1 で述べている。最後に、天然痘発生への公衆衛生の測定を他の全ての危険な病原体へと広く応用するべきである。最近の出来事が示しているように、新興の伝染病に対するこのレベルでの世界的準備には全ての加盟各国においてさらなる投資が必要である。

表 1：天然痘研究と医療的対抗策の現状

| 最新の状態 | |
|----------|--|
| ゲノム学 | 50 種類近くの痘瘡ウイルスの隔集団のゲノムシーケンスが完了しており、十分な DNA シーケンスの結果ごくわずかなゲノムの相違を発見した。 |
| 診断学 | 核酸ベースアッセイと血清検査は規制調査を通して認可、実証された；タンパク質ベーステストはポリメラーゼ鎖反応テストよりも低感度で特異的である。 |
| 動物モデルと病原 | ヒト天然痘のモデルとなる動物モデルは存在しない；動物のポックスウイルス感染代理モデルは規制上の認可の必要のために研究されている。 |
| ワクチン | 初代ワクチンに加えて、さらに反応性のある 2 つの認可ワクチン：ACAM2000（2 世代目）と LC16m8（3 代目） |
| 抗ウイルス薬 | 認可進行段階にある CMX001 と ST-246 は EUA の US 食&薬品管理「アニマルルール」で使用されている。 |

* 著者の所属：

スイス、ジュネーブ、WHO、発生と健康危機部門、世界流行疾患科

（前田拓寛、藤野英己、上杉裕子）