

今週の話題：

<赤道ギニアにおける母子破傷風掃滅の検証、2016>

* 背景：

破傷風は*Clostridium tetani* という細菌が産生する神経毒によって引き起こされる急性の致死性疾患である。母子破傷風 (MNT) は不衛生な中絶や分娩の結果、妊娠中の母親及び生後1ヶ月未満の新生児を冒す破傷風とされる。新生児破傷風 (NT) の感染は分娩や臍帯処置中に臍帯組織内に入り込んだ *C. tetani* の孢子が臍帯断端部で新生児の血流のついで中枢神経系に入り、神経毒を産生することで始まる。そしてこれは運動ニューロンの過剰な活動、筋緊張亢進、筋痙攣を引き起こす。呼吸筋の麻痺およびまたは吸乳不能が原因で死に至る。

MNTは特に発展途上国や後進国では妊産婦・新生児死亡の重要で予防可能な原因である。この病気はほとんどの症例が医療サービスを受ける機会の乏しい地域で起こるため、経済的社会的不公平の指標となる。MNT問題は、しばしば非衛生的な産科・出生後医療が行われる遠隔地域や破傷風トキソイド含有ワクチン (TTCV) によって免疫性をつけることのできない地域でおこる。手段が制約される環境での破傷風による致死率は、100%に近くになり得るが、経験あるスタッフによる医療ケアを受けることができれば50%にまで減らすことができる。流行のあるコミュニティに致死的事象報告のないことが多く、新生児および母親の多くは自宅で死亡するため出生も死亡も報告されないため、実際の死亡者数の程度は不明である。母子破傷風による死亡はしばしば過小報告されている。

2015年、WHOは、1980年代後半と比較して96%低下しているものの、世界的に34,019例がNTによる死亡と推定した。年間数千人の母親も妊産婦破傷風によって死亡していると推定される。

破傷風孢子は抵抗性が強く、長期間の極度の気温環境でも生き残る。病気の性質上、破傷風を撲滅することはできない。従って目標は公衆衛生上の問題としてMNTを掃滅することである。NT掃滅とは、その国のすべての地域で年間1000人の出生 (LB) に対して1例よりも少ないものと定義される。妊産婦破傷風掃滅はNT掃滅が達成されることをもって達成とされる。

母子破傷風掃滅 (MNTE) を達成するための主な策は以下の通りである。

- ・破傷風予防のため、妊娠前または妊娠中に妊娠可能年齢の女性 (WRA) に TTCVの予防接種をすること
- ・破傷風を予防した女性のもとに産まれた子も感染危険性が最も高い最初の数週間に病気から保護される
- ・出産過程における母親もしくは新生児かの感染症を確実に予防する衛生的な分娩管理
- ・新生児を危険にさらす臍帯の汚染を防ぐための適切な出生後の臍帯処置
- ・掃滅段階をモニターするのと同様、掃滅活動の影響を記録するための調査

* 世界的な母子破傷風の掃滅状況：

1988年、世界のNTによる死亡は年間787,000人と推定された。この事態に応じて世界保健総会はTTCVの接種率を高め、衛生的な分娩及び臍帯処置の推進、監視の強化により1995年までに世界的にNTを掃滅するという目標を打ち立てた。公衆衛生上のNTの掃滅とは、すべての地域において年間1000LBに対して1例未満と定義された (第3管理レベル)。1991年、第42回世界保健総会によってNT掃滅目標は再承認された。妊産婦破傷風は新生児破傷風と危険因子や予防策が同じなので、妊産婦破傷風は1999年に世界的な目標に加えられ、プログラムタイトルが妊産婦及び新生児破傷風根絶 (MNTE) イニシアチブに変更された。

2000年から2016年5月の間、エチオピア全土 (ソマリアの治安が脆弱な地域を除く) とフィリピン全土 (ムスリム・ミンダダオ自治区を除く) を含めた40の国がMNTを掃滅した。赤道ギニアを含めた19の発展途上国でMNTはまだ公衆衛生上大きな問題であり、新生児死亡の大部分を占める。掃滅目標達成のための活動はこれらの国で進行中であり、近い将来達成しそうである。

* 赤道ギニアにおける母子破傷風掃滅：

赤道ギニアは中西部アフリカに位置する。北はカメルーン、東と南はガボンに隣接し、5つの小さな島を含む。7つの州に分けられ、州はさらに小人口規模の地区に細分されている。全人口は約75万人。国連の2014年の人間開発指数は144位である。

2011年における出生数1000に対する幼児死亡率は65、5歳未満の死亡率は113、新生児死亡率は33であった。

赤道ギニアのEPIの歴史とMNTE初期の成果

赤道ギニア政府は、1985年にBCG、ジフテリア・破傷風・百日咳三種混合ワクチン (DTP)、はしか含有ワクチン (MCV)、破傷風トキソイド (TT) を含む予防接種拡大計画 (EPI) を妊婦対象に開始した。2014年には5価ワクチン (DTP-HepB-Hib) が導入された。DTP 3とMCVの予防接種率は1990年から1996年の間は64%に達したが、2008年と2009年を除いてそれ以降は再び50%以下に下落した (表1)。

表1：ワクチン接種率 (WER参照)

MNTE評価プロセスは幼児のDTP3接種率、分娩した女性のTT2接種率、医療施設での出産率、専門の技能を持つ分娩助産者、NT発生率に関するデータの検討を含む。危険性が高い地区はワクチン接種率が低いことはもちろん衛生的な分娩があまり行われていない地区である。もしMNT掃滅が大変危険性の高い地区で確認できれば、NTの危険性が低い地区、ひいては国全体で掃滅されたものと考えられる。しかし赤道ギニアは比較的人口が少ないため、国全体を検証単位とみなすことが決定された。

2010年10月、NTの危険性が大変高い地区を認識し、実地調査を通して国がMNTE検証の準備ができているかをより理解するために事前検証が行われた。NTの事例はほとんど報告されなかったが、サーベイランスシステムはMNTEを証明するのに十分確かなものではなかった。入手できるTT接種率データで破傷風予防が不十分な地区を識別することはできず、熟練したヘルスケアワーカーの付き添いのもとの出産割合は毎年増えているが、MNT掃滅を示すにはまだ不十分であった（<70%）。破傷風ワクチンキャンペーンは危険性が高い地区とみなされない限り必要なく、もし（i）各地区で破傷風に対する実際の予防レベルを計算するためのより信頼性できる正確な情報システムがあり、（ii）報告されたNT事例が調査され、確認されたならば、国はMNT掃滅を達成できたものと結論づけられた。

2011年の人口保健調査によって妊婦の91%が少なくとも1度は産科病院を訪れ（ANC1）、67%の妊婦が妊娠期間中に少なくとも4度は通い、72%の赤ちゃんは出生時にNTから守られ（PAB）、67%の分娩は専門の技能を持つ分娩助産者（SBA）により補助されたことが示された。

報告されたNT事例数が1/1000LB以下で、SBAに補助された分娩数も増加しているので、著名な改善があったと認められ、検証調査が2014年8月に計画された。

* 検証プロセス：

母子破傷風掃滅調査計画

集団標本における地区の質的保証 - 集団標本抽出（LQA-CS）調査は、出生数が1000近くあり、最も危険性が高いとされた地区、またはそれらの地区の組み合わせで実施された。人口規模の小さな赤道ギニアは国全体で調査を実施するという決断に至った。

LQA-CS調査はロット品質保証の原理と集団標本抽出調査論が組み合わさっている。LQA-CS法は特にNT掃滅を評価するために開発され、43の国でMNTE検証調査に使われてきており、少なくとも調査開始1ヶ月前までの12ヶ月間、出生数1000に対してNTが1例以下という掃滅閾を下回っているかを判断するために使われる。世帯調査で確認されたすべての新生児死亡は死因がNTによるかを判断するために聞き取り検死技術を用い、医師による調査が必要である。WHOの標準NT症例定義がNT死と診断するのに使われる。定義：生後2日間は正常に栄養をとって泣く新生児で、生後3日から28日の間に乳を吸うのを止めて硬直するか、痙攣を起こす。

LQA調査計画は新生児死亡率（NMR）の点推定はできないが、むしろ選択された適正な期間中その率が掃滅閾を下回りそうかを分析する。指定された大きさの標本中の指定された数より少ないNT死亡者数を発見する確率に基づいて「合格」判定が行われる。この方法論の限界は、NT症例ではなくNT死亡が評価されることである。しかし、このアプローチの妥当性は、高度医療が利用できない地域におけるNTの高い致命割合に由来する。調査によって検出された新生児死亡数は最近の民主主義的保健調査（DHS）や他の信ぴょう性のある調査からの参考数と比べられる。予測される新生児死亡の50%以下しか検出されなければ、その調査は低品質と見なされ、受け入れられないものとなる。

・ 調査標本

物流や伝達調整が二重標本抽出を行うには不十分なため、単一標本計画が選ばれた。2500適正出生数（ELB）に必要な標本数はその国における1年のLBが42,381という推定にもとづいてWHOによって推奨される標本数の表から決定された。ELBは2015年5月1日から2016年4月30日の間に生まれた子供と定義された。結果は次のように解釈された。もしNTに起因する死亡が標本中に2例以上認められれば、「失敗」とみなされるだろうが、もし標本中に2例未満ならばNTは赤道ギニアから掃滅されたと考えられる。

その調査はTTCV接種率も評価し、清潔な出産と新生児の臍帯断端処置のための伝統的な物資の使用は、各集団におけるELBの母親の二次標本から得られた情報に基づいた。

・ 集団の大きさの数

集団の大きさや集団選択は当初は25,000LB/年という推定にもとづいて2014年8月に決定された。NT死亡率調査のための集団サイズは調査者が1日平均70世帯を訪れることができるという仮定に基づいて決定された。住人1000人に対して36という推定粗出生率（CBR）と4.5人という平均世帯規模を用いて集団サイズは次のように計算された。 $0.036 \times 70 \times 4.5 = 12\text{LB/集団}$

標本として必要な標本数2350ELBを確認するために合計122集団（2350/12）がその地区で選ばれた。

しかし、最近のデータは合計LB数は年間42,000近くだと推定される。この人口での必要な標本数は2,500である。したがって、1集団につきELB数を13に増加することが決められた。

・ 集団の選択

人口の大きさに比例して系統的に選択するWHOが推奨する手順、人口集団の包括的リスト、それらに対応する推定人口を用い、リストのどこから始めるかは無作為に選択して、調査対象集団の位置が決定された。

データ収集と入力ツール

データ収集のツールと説明書はWHOによって推奨されるものが適応された。

書式1（世帯水準のデータ）は訪問した世帯数、各世帯の居住者数、妊娠可能年齢（12-49歳）女性の数、2014年5月以来妊娠したことのある女性の数とその結果（流産/妊娠中絶、妊娠継続、死産、LB）、2015年5月1日から2016年4月30日までのELB数といった情報を収集するために計画されている。

書式2（ELBの記録）はELBの詳細（出生、性別、生存状態）を記録するために計画されている。この書式は、出生地（医療施設または自宅）にいる1集団あたり3人の母親の二次サンプル、出産は訓練された介助人（医師、助産師、看護師または女性の訪問看護師—伝統的な出産介助人は除く）によって付き添われているかどうか、伝統的療法が臍帯処置に使われているかどうか、母親のTTCVの予防接種状況といった情報を記録するためにも計画された。

書式3（新生児死亡調査）は、新生児死亡の原因がNTかどうかを口頭の分析質問を用いて確定された各新生児死亡の詳細な情報を記録するために、管理者によって使用された。NT危険因子も収集された。

4つ目の書式である「管理/監視チェックリスト」は作業の質を評価し、進展を監視するために、調査の間—管理者や監視者によって用いられた。

・調査員

調査員は島部での実施のための20名、大陸部での実施のための26名を含んだ。調査員のほとんどは予防接種スタッフで、何人かは学生だった。46調査員のうち41人が女性だった。9名の管理者のうち4名が医師で残りは国立EPI協力チームからの看護師だった。2名の監視者はWHO/HQからであった。マラボで1名の調査のための国際相談員は監視支援を行った。いくつかの集団では地元のガイドが調査員に同行した。

・訓練

3段階の訓練が行われた。

1) 第一のトレーニングはマラボで2016年6月9日-10日に訓練をうけた7名の管理者と一緒に行われた。参加者はNTという病気とその掃滅についてや、調査の計画と実行についての基本理念を紹介された。データの収集と書式の使用は役割確認をしつつ詳細に議論された。NTの臨床徴候や診断、新生児死亡を調査するための書式3の使用についてと同様に監督のための実践的なツールについても議論された。擬似的な調査演習は、調査に含まれていない近隣地域で2日目に行われた。

2) 第二の2日間トレーニングが2016年6月11日-12日にマラボで開かれ、島部の調査のための20名の調査員によって行われた。1日目、調査実施について特に方法論（どのようにして最初とその次の世帯を見つけるか）や書式の使用に焦点を当てて議論された。2日目、擬似調査演習のためにチームは4群に分けられた。その後その体験が議論された。

3) 第三の2日間トレーニングが2016年6月17-18日にバタで開かれ、大陸部の調査のための26名の調査員のうち残っている5名の管理者と4名の新しい管理者によって行われた。

・調査の実行

マラボ島における調査は2016年6月13-15日に行われた。すべてのチームは書式を再確認し、誤りを訂正するために毎晩、戻ってきた。計画通り島部分の51集団が3日間で完了した。アノボン島の集団は2016年6月17日-20日に1名の管理者によって調査された。

大陸の144集団は2016年19-24日の6日間、調査された。管理者らは調査地域のチームにおかれた。4チームだけが調査結果の見直しのために定期的にバタに戻ってきた。

各集団における第一世帯の選択は、無作為な出発点を保証するための標準的な手順に従った。つまり、集団が属する地域の中心で、聞き取り員が空中にペンを投げて、そのペスが地面に落ちた時に指し示した方向に従って、最初に調査する世帯を決定した。調査員はペンの方向にある家を村の中心から端まで全て数え、何番目の家を第一に調査するかは、紙幣の通し番号を使って無作為に選択された。聞き取り員は村の中を進み、合計で13ELB（2015年5月1日から2016年4月30日までの間の出生）が標本抽出されるまで、訪問したばかりの世帯に最も近い世帯を訪問した。もし選択された村で13ELBが得られなければ、そのすぐ近くで別の、集団に属していない村を必要なLBが確認されるまで調査した。

管理者は調査者が調査手順に従い、新生児死亡調査を行う責任を負った。管理者は二次的管理と技術的補強を提供した。

3集団が新しく無作為に選択された集団に変更しなければならなかった。1つの地域は訪れるのがとても難しく、残り2つはもはや存在しない入植地だった。

調査の質が低く、11 集団が繰り返されなければならなかったため、6 月末までで、3 集団が完了せず残った。すべての結果は最終的に 10 月に得られた。

データは MS Excel シートに入力され、集団の標本抽出計画の効果を修正した点推定量とそれぞれの 95%信頼区間を計算することによって分析された。

*** 結果 :**

全体として本調査で 39,529 世帯者を含む 7,341 世帯を訪問した (1 集団につき平均 65 世帯 : 1 集団につき最小 16 世帯、最高 131 世帯)。平均の世帯サイズは 5.4 だった。ELB の 588 人の母親の二次標本に最後の出産や臍帯処置の詳細について尋ねた。結果は表 2、表 3 に示す。

表 2 : 特徴と重要な所見 (WER参照)

表 3 : 調査分析結果 (WER参照)

調査標本中の CBR は参考値よりも高かった。これはおそらく、調査者が調査プロトコルを厳格に守らず、子供を持つ世帯を訪問していたからだろう。

合計 43 の新生児死亡が検出され、これは予想数 (84) の 51%で調査結果の質保証に十分である。この国の 2011 年の DHS で発見された LB1000 につき新生児死亡 33 という新生児死亡率が参考値に使われた。

生後 28 日未満に死亡した 43 新生児の養育者に管理者が行った詳しい調査の結果から 9 人 (21%) がはじめの 2 日間で死亡し、22 人 (51%) が 3 から 14 日目に死亡、12 人 (28%) が 15 から 28 日目に死亡したことがわかった。新生児死亡の推定原因には感染症 (40%)、胎児仮死 (28%)、未熟児 (26%)、先天異常 (4%)、出血症 (2%) を含み、NT に起因する新生児死亡はなかった。

結果から、母親のうち 17 名 (40%) は ANC を訪れたことがなく、26 名の母親 (60%) は 2 回またはそれ以上 ANC を訪れていた。10 名の母親は TTCV を接種したことがなく、5 名は 1 度だけの接種だった。残りの 28 名の母親 (65%) は 2 回以上の TTCV 接種により MNT に対して抵抗性があった。調査された ELB の 588 名の母親の標本群において、79% が医療施設で分娩し、80% が保健専門家の有資格者のもと立ち会いのもと分娩していた。74% の母親が赤ちゃんの臍帯処置に主に唾液と塩 (33%)、塩 (20%)、唾液 (20%)、植物 (10%)、ヤシまたはオリーブオイル (8%)、灰 (3%)、牛乳、メンソレータムまたはワセリン (6%) といった伝統的なものを使っていた。

588 名の母親のうち、31% が予防接種カードを持っていた。カードに基づいて、68% の母親が少なくとも TTCV を 2 回以上接種しており 12% が 5 回の TTCV 接種により妊娠可能期間を通して予防されていた (表 4)。しかし何人かの調査者は、以前の妊娠やその他の機会を含め、今まで受けたことがある TCV 接種回数について、予防接種カードを持っていない母親を見つけた時に尋ねていないことが判明したので、TT 接種率は報告されたものよりも高そうである。

CBR と NMR に加え品質指標は参考品質基準に従った。施設された家の割合は 10% 以下で、LB 数は ELB 数より高かった。

表 4 : 予防接種調査結果 (WER参照)

*** 結論 :**

調査エリアにおいて確認された ELB のうち NT のケースは見つからなかった。これは、調査に含まれる期間の間 NT が赤道ギニアで掃滅されていることを示す。

この結論は実際にはもっと高いだろうが 68% の TT2 接種率と組み合わせて 80% の SBA という高い割合によって支持される。

*** MNTE を維持するための提案 :**

破傷風の胞子は環境中に存続するので、MNT の危険性は続くだろう。従って、その国において MNT に対する危険性が低い状態を確実に維持するため、すべての適切な計画を実行する必要性を強調することは重要である。この点についての提案は次の通りである。

1. 国家レベルで赤道ギニアは、MNTE を維持に是正処置を必要とする地域を確認するために地域水準データの年 1 回の再調査を行うべきである。是正処置の例として地域奉仕活動を通して、妊娠可能年齢の女性に TTCV を提供することがある。
2. WHO の方針説明書によると、破傷風に対する予防接種が必要な時は TT 単独よりもむしろジフテリアトキソイドと破傷風トキソイドを含む混合ワクチンを使用すべきと指摘されている。
3. 男女共、幼少期から成人期を通して破傷風から守るために国の予防接種計画の修正を考慮し、WHO の推奨に従って学校で追加予防接種を行う。
4. 低温流通機能を維持し、投与される TTCV の品質を保証する。
5. DHS2011 と赤道ギニア中間調査によると ANC1 の割合は 90% 以上で、ANC4 は 60% である。ANC を訪れる間にすべての妊婦に TTCV を提供することによって、すべての地域で TT2+ の割合を少なくとも 80% に高める。これは、機会を失わないように強調すべきである。
6. ANC の間、適切な臍帯処置のため保健情報を提供する。これは臍帯に何も塗らず、乾燥させるか、クロルヘキシジンを使うことを意味する。

7. SBAの助けもとの分娩の数を増やすための継続的な努力。
8. 他のワクチンで予防可能な病気の調査との効果的な統合を確立することを通してNTの調査システムを強化する。

(井上佳歩、齋藤いずみ、森正弘)