

## 今週の話題：

<腸チフスワクチン> WHO 見解

### \* 要約と結論

腸チフスは腸内病原体のチフス菌によって起こる重篤な全身性の感染症で、糞便—経口経路によって感染する。食品衛生や生活環境衛生が深く関係しており、学童や青少年が最も罹患しやすい。旧ソ連のアジア地域や南・東アジア、アフリカ、南米では現在でも公衆衛生的に重要な疾患で、WHOによると、毎年約60万人の死者を含む1600万人に発症している。予防接種は腸チフスの予防に最も有効な手段である。しかし、熱により不活化された全細胞のワクチンはしばしば副作用を起すので、先進諸国では新型のワクチンが使用されている。現在認可されている2つの腸チフスワクチンには副作用もなく、全細胞ワクチンに匹敵する免疫効果がある。1つはチフス菌の毒素多糖から精製された非経口ワクチン、もう1つのTy21aは経口の弱毒生ワクチンである。両者とも、接種後数年間は感染予防効力を発揮する。

### \* 基礎知識 公衆衛生的見地から

腸チフスは高い毒性を持つサルモネラ属のチフス菌によって起こる。ヒトにだけ感染し、保菌者の排泄物に汚染された食物や水を摂取すると経口感染する。WHOの推定では、腸チフスの年間発症率は0.3%で、60万人近くが死亡している。腸チフス発症のピークは5~12才である。2歳以下では、臨床症状が比較的軽く、正確な診断が難しい。1940年代後半に、生活環境の改善と抗生物質の導入により、先進諸国では腸チフスの発症と死亡率が劇的に減少したが、多くの発展途上国では未だに深刻な公衆衛生上の問題である。現在、抗生物質療法により腸チフスの死亡例はかなり減少している。しかし、有効な治療薬であるクロラムフェニコールやトリメトプリムスルファメトキサゾール、アンピシリン、テトラサイクリンなどの経口抗生物質に対して、チフス菌は次第に耐性を獲得しつつあり、この耐性は第三世代のセファロスポリンやキノロン系などの新薬にも広がっている。

### \* 病原体と疾患

サルモネラは、グラム陰性の通性嫌気性桿菌で、腸内細菌科に分類され、多くは鞭毛によって運動する(H抗原)。H抗原に加え、サルモネラ菌を特徴付ける2つの多糖表面抗原を持っている。1つは血清型に関係する細胞質性O抗原で、チフス菌は血清型Dに属する。もう1つは細胞膜性毒素K抗原で、補体が媒介する細胞溶解や側副路による補体活性化に対する抵抗性と関係している。5~21日の潜伏期を経て、疲労、頭痛、異常な痛み、発熱などの症状が現れる。年長児や成人ではしばしば便秘が起こるが、幼児では下痢することもある。重症例では、大脳の機能不全や譫妄、ショック、腸管穿孔や出血を伴うこともある。

腸チフスの最終診断には、患者からのチフス菌の分離が必要である。患者の血液や腸分泌物を培養すると早期から90%以上でチフス菌検出が陽性である。血清反応で、慢性的保菌者は毒素多糖に対する高い抗体価を持っているので、新規感染者と区別することができる。

### \* 防御免疫反応

腸チフスに一度感染すると終生免疫ができるので、再感染は稀である。腸チフスに対する免疫には、細胞性と液性の両方が必要であると考えられている。自然感染後、特異抗体は血清と腸から検出される。動物実験系では、腸内でO-抗原特異的分泌型IgAは重要な役割を果たしているらしい。特異的キラーT細胞(CLT)は、弱毒生チフス菌の経口接種によって活性化する事が証明され、腸チフスに対するCLTの役割が示された。

### \* ワクチンコントロールの根拠

腸チフスの感染源はヒトで、糞便 - 経口感染することから、食物や生活環境衛生の改善は重要である。衛生状態の改善は社会経済と深く関係しており、多くの流行地では遅れている。腸チフスの予防には患者や潜伏保菌者からの排泄物の適切な処理が重要である。このためには診療所などの医療サービス機関

が必須だが、感染地域の多くではいまだ不備の状態にある。また薬剤耐性菌の急速な拡大も重大問題である。従って、生活環境が改善されるまでは、ワクチンは腸チフスの予防に不可欠である。

この15年間に、非経口と経口の2つの新しい腸チフスワクチンが認可され、世界的に使われている。

#### \* 毒素多糖ワクチン

このワクチンは、腸チフス菌から精製された毒素多糖からなる。1回 25 $\mu$ g 程度を皮下もしくは筋肉内に接種すると、接種7日後から効果が現れる。保存温度は2~8 である。ワクチンを接種して10年後でも58%の人に、感染予防に有効とされるレベルの抗毒素 IgG が検出されている。しかし、このワクチンは、2歳以下には無効である。

免疫能を維持するために、3年毎に再接種する。毒素ワクチンは、黄熱病やA型肝炎などのワクチンと同時接種が可能である。以前にワクチンに過敏反応を示した人以外には適用可能である。またHIVの感染者にも安全である。副作用としては少数例に発熱や頭痛、接種部位の紅斑や硬結が見られる。

#### \* Ty21a ワクチン

Ty21a はチフス菌の弱毒株で、1970年代初頭に化学的変異誘発によって開発された。感染抑制効果は、ワクチンの接種回数と間隔に左右される。このワクチンを2日おきに3回接種すると、最後の接種から7日後に免疫ができる。このワクチンは6歳以上の人に、腸内で溶解するカプセルに入れて経口投与される。ポリオ、コレラ、黄熱病、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹などのワクチンと同時接種が可能である。ただし、プログニアルや抗生物質の投与は、接種前後の3日間は避けるべきである。この弱毒生ワクチンの胎児に与える影響はわかっていない。Ty21a はT細胞(CD4)の数が200個/mm<sup>3</sup>以上あれば、無症候性HIV陽性患者にも接種可能である。このワクチンは+2~8 で貯蔵する。

#### \* 熱不活化全細胞ワクチン

このワクチンは非経口的に、最初は4週間あけて2回、その後は3年毎に1回接種する。安価なためにいくつかの発展途上国では未だに使用されている。接種例の51~67%に予防効果があるが、9~34%に発熱や全身的副作用が現れ、稀にアナフィラキシー反応や死亡例も報告されている。

#### \* 腸チフスワクチンに対するWHOの見解

従来の熱不活化全細胞ワクチンは、すべてが国際規格によって製造されているわけではないが、新しい非経口毒素多糖と経口Ty21aワクチンは品質も保証され、安全である。ただし、いずれのワクチンも感染を予防する有効期間は確認されていない。主として経済的理由から、現在でも熱不活化全細胞ワクチンがいくつかの国で使用されているが、このワクチンは副作用が相当強いので、副作用の少ない新ワクチンに移行するべきである。しかし、毒素多糖ワクチンやTy21aワクチンともに、2歳以下の子供には認可されていない。

腸チフスの流行地以外の地域における小規模な接種や、流行地への短期訪問者には、2つの新ワクチン接種が勧められている。ただし、これらのワクチンも完全に感染防御するわけではないので、衛生上の注意をすべきである。

#### 流行ニュースの続報：

##### <インフルエンザ>

オーストラリア(2000年8月4日)<sup>1</sup>：シドニーの特定地域でA型インフルエンザが発生し、第2週でも、B型よりも優勢である。メルボルンでは散発的に残っている。

参照<sup>1</sup>No.31、2000、p.256

(奥山綾子、三木明德、片岡陳正)