

今週の話題：

< コレラワクチン > WHO 見解

* 要約と結論

コレラ菌は世界の各地で集団発生を引き起こしている。最近の広域な流行はエルトル型によって引き起こされたもので、1961年東南アジアで始まった。1992年以来、より病原性の強いエルトル型の変異体である0139型がアジアの多くの地域に広まった。致死率は感染者の20%を超えている。全世界のコレラによる死亡は毎年12万人と推測される。01型コレラ菌を不活化した非経口ワクチンの防御効果は短期間で、感染者からの伝染を防御することができないために、この非経口ワクチンは長年にわたりWHOにより推奨されてこなかった。新しい2種類の経口ワクチンの一つ(WC/rBS)は不活化全コレラ01細胞とコレラ毒素のBサブユニットの遺伝子組換え体との組み合わせからなる。このワクチンにより2歳以上での2回目の投与6ヶ月後の高いレベル(85%-90%)の防御効果が得られる。ワクチン投与時の年齢が5歳以上の者においては投与3年後の防御効果は50%程度である。もう一つは、CVD 103-HrG系コレラ菌の遺伝子操作により弱毒化した生ワクチンである。この生ワクチンの1回服用は、ワクチン投与3ヶ月後で優れた防御(60%-100%)効果が得られ、3ヶ月程度の小児においても免疫原性を有していた。しかし、いずれも2歳未満の小児における継続的な防御効果は示されていない。

* 基礎知識 公衆衛生的見地から

歴史的にコレラの集団感染は何百万の感染例と数十万の死亡例を引き起こした。最も近年の流行は1961年にインドネシアにおいて始まり、1970年代にはアフリカの国々に、1991年には南アメリカに達した。1994年までにアメリカ大陸において100万以上の感染者とほぼ1万の死亡例が報告された。サーベイランスの難しさのためだけでなく経済的および社会的結果を恐れるためにコレラの罹病率および死亡率は過小評価されている可能性がある。適切な処置により発症-死亡比(CFR)は1%を超えていないが、時折40%という高いレベルが報告された。1999年の世界的発生例数は254,000程度、アフリカ単独で全体の症例の81%を占めた。同年のCRFは4.2%に達し、全世界のコレラによる死亡の95%ほどを占めた。2000年にはオセアニアの様々な島の住民にコレラの集団感染が報告された。ヒトは知られている唯一のコレラ菌の自然宿主であり、水や食物への糞便の混入によって感染が広がる。また、コレラの地域特異性と流行性は衛生面の貧しさとも関係している。ヒトからヒトへの直接感染は稀だと考えられる。

* 病原体と疾患

コレラ菌はグラム陽性桿菌で主に一本の鞭毛で運動している。集団感染はほとんど01型により引き起こされる。エルトル型は、非病原性の系統から1905年に分離し、毒性が強く現在の流行の原因となっている。1992年にエルトル型の遺伝的誘導体がバングラディッシュで出現し、コレラ菌0139'ベンガル'と名付けられた。コレラ菌は粘液層に浸透した後腸管上皮にコロニーを形成する。コレラ毒素はアデニル酸シクラーゼ活性上昇により腸のcAMPレベルを増加し、小腸内に塩化物および重炭酸塩の分泌を招く。その結果、体内の血管内および細胞外間隙の水分を引き出し、急激に脱水を生じる。極端な場合、健康な人でも3-4時間以内に症状が出現し、低血圧を起こし、6-8時間以内に死亡することもある。一般的には、6-12時間以内にショックになり、続く18時間から数日で死に至る。コレラの診断は一般に感染者の便からの病原体の同定によってなされる。特異抗血清による凝血検査は確定診断のために使用される。

* 防御免疫反応

コレラの防御免疫は主として腸粘膜で局所的に産生され、消化管粘膜表面に分泌される抗体によって調整される。コレラ抗原に対するIgA、IgG、IgM抗体が腸管において示されたが、分泌型IgA抗体が防御免疫に最も重要である。経口ワクチンにコレラ毒素のBサブユニットを加えると分泌型IgAの粘膜で誘導を促進し、ワクチン投与後9ヶ月以上の防御効果に貢献する。同様にBサブユニットの追加は、コレラ毒素と抗原的と薬理作用が類似する病原性大腸菌(ETEC)が作る熱不安定病原毒素により引き起こされる短期間(3ヶ月)の下痢に対して交差防御作用を有する。熱安定性病原毒素しか産生しないETECに対しては防御作用を示さない。

* ワクチンコントロールの根拠

0139 ‘ベンガル’ は水中での生存能力が 01 型と同等である。戦争や政治的不安、気象変化および自然災害、人間の移住の増加そして貧しい衛生のもとで多くの人々が共同生活を行う状態においては常にコレラ感染が広がりやすい。残念ながらこのような状況はいまだ世界中の多くの地域に広がっている。一方、貧しい衛生の地区でのコレラ流行は 40 年にわたり続いており、人為的ないしは自然の災害がなくとも急速に広がることを明らかにしている。120 近くの諸国が 1991 年以来常在性のコレラ症例を報告しており、およそ半分は少なくとも過去 5 年から 8 年の報告であった。

* 候補コレラワクチン

非経口ワクチン：

最近まで唯一入手できたコレラワクチンは、フェノールで不活化したコレラ菌の全細胞から作成されたものであり、2 週間隔で 2 回投与された。その防御効果は約 50%にしか達せず、防御持続期間はほとんど 6 ヶ月を越えず、また感染源の伝播を妨げない。不活化全細胞非経口ワクチンは新世代ワクチンと生産管理条件が異なり、また一般の使用には推奨されないことから、WHO の生物製材基準専門委員会はそれらの生産の管理条件を継続しないことを 1999 年に決定した。

経口ワクチン：

不活化 WC/rBS ワクチン (Killed Whole-Cell V.cholerae 0 in combination with a recombinant B-subunit of cholera toxin) 不活化コレラ 01 細胞とコレラ毒素の B サブユニットの遺伝子組換え体との組み合わせからなるワクチン (WC/rBS) は 1990 年代早期より市場に出されてきた。2 回の経口投与により、妊婦および授乳婦においても安全性を示した。バングラディッシュでのフィールド調査では、5 歳未満を含む全年齢グループで、3 回の WC/rBS ワクチン投与 6 ヶ月後および 3 年後の防御効果はそれぞれ 85%および 50%であった。2-5 歳の小児での防御効果は最初の 6 ヶ月間で早期に低下し、ワクチン投与 3 年後までには完全に消失した。現在推奨されるスケジュールは 10-14 日間隔の 2 回投与である。ワクチン投与後最初の 3 ヶ月間は、WC/rBS は病原性大腸菌 (ETEC) に対して約 60%の効力を示し、1995 年には ETEC に適応拡大された。唯一報告されている WC/rBS ワクチン投与の副反応は、ときにみられる軽度の胃腸障害である。このワクチンに対する投与禁忌は知られていない。

弱毒化 CVD 103-HgR 生ワクチン

遺伝子操作により弱毒化した CVD 103-HgR 系コレラ菌からを含む経口生ワクチンは 1994 年から入手可能になった。HIV 感染者においても安全性が確立された。ワクチン投与後 1 週間という早期において防御効果があり、中等度から重篤なコレラにおいても高水準の防御効果 (90%超) が得られた。2 歳未満の小児への投与について防御効果が得られるかどうかは未だ明らかにされていないが、3 ヶ月程度の幼児への良好な免疫原性が示された。CVD 103-HgR はその成分に対する過敏症の可能性を除いて使用禁忌はない。妊婦についてはコレラによる高い危険性があり、かつ他に適当な治療または不活性化コレラワクチンがない場合のみ CVD 1030HgR ワクチンを使用しなければならない。

* コレラワクチンに対する WHO の見解¹

WC/rBS および CVD 103-HgR ワクチンとも安全であり重大な副作用はないことが証明されている。非経口ワクチンと比較すると、より長期間の防御持続効果がある。しかし、2 歳未満の小児においては防御効果不十分であり、国家単位の幼児の予防接種への使用から除かれる。ワクチン接種の主な適応は、集団感染地区での感染リスク予防である。費用対効果の点から、コレラワクチンは予防的使用に限られるべきで、集団感染が起こってから対処的な使用ではない。WC/rBS ワクチンはコレラ流行の切迫した危険があると考えられる住民において考慮されるべきである。しかし、1 週間以上の間隔で 2 回服用が困難な場合がある。そのような場合には CVD 103-HgR の使用が推奨されても良い。WC/rBS および CVD 103-HgR ワクチンともに高度危険地域への旅行者に対して推奨されても良い。早急な予防が重要な場合、単回投与後 7 日で防御効果があらわれる CVD 103-HgR ワクチンが選ばれるべきである。

参照¹新しいワクチンに関する WHO の見解は No.32、2000 を参照のこと

(大澤康典、高橋十郎、小西英二)