

流行ニュース:<鳥インフルエンザ、インドネシア(更新¹)>

2006年2月6日、インドネシア保健省は、H5N1型鳥インフルエンザウイルスの新たな4症例を確認した(2例死亡)。1例目は西ジャワの22歳の男性で1月26日に死亡した。2例目は西ジャワの15歳の男児で2月1日に死亡した。この2例の周辺で鳥の死が報告された。3例目は西ジャワの9歳の女児で1月19日に入院、その後回復した。死亡した2例の隣接の村に在住していた。4例目はLampung省の5歳の男児で2005年10月に発症したが、回復した。彼は感染した鳥に接触していた。最近発症した3例は全て鳥インフルエンザウイルスの流行が報告された西ジャワに在住していた。インドネシアでは、これらの新症例が確認され、計23例(16例が死亡)となった。参照¹: No.4、2006、pp.33-34

<鳥インフルエンザ、イラク(更新¹)>

2006年2月7日、WHOのチームはイラク北部のErbilとSulaimaniyah地方で、ヒトにおけるH5N1型の感染例(1月30日死亡)を確認した。家禽におけるH5N1型の発生はこの地方で2月2日に報告された。チームは健康省と農業省の政府関係者に会い、病院、研究所および動物の状況を評価した。政府は緊急の支給品と器材が必要であると発表した。また家禽の処分を実施中である。この地方で約130万匹の家畜が飼育され、人々の収入源と食料になっている。2人の患者が退院し、現在7人の患者がこの地方の病院で治療を受けている。死亡症例に加え、調査中の2人の患者も死亡した。国の南部で1例のH5N1型疑診例が、保健省からWHOに公式に報告された。13歳の男児(Omara地方)で、2月1日に発症、5日に肺炎が重症化し入院、同日死亡した。男児からサンプルが採取され、保健大臣と国の感染症管理センターのチームが2月8日に調査のためにOmara地方を訪れた。参照¹: No.5、2006、p.42

<髄膜炎菌感染症(スーダン)>

スーダンの6州で2006年1月1日-31日、136例の髄膜炎菌感染症の疑診例と15例の死亡例が報告された。流行閾値は2つの行政地区に及んでいる。脳脊髄液標本の1つはラテックス試験により*Neisseria meningitidis*血清型A型が陽性であった。国立衛生研究所に送られた追加標本は結果待ちである。

今週の話題:

<赤痢菌ワクチンの将来の必要性と方向性>

* 会議の背景となる情報と理論的根拠

赤痢菌ワクチンの国際会議は1996年に行われ、数種のワクチンの研究開発戦略を促進し、赤痢菌による疾病負担をよりよく評価することが勧告された。本報告の目的は1996年以降の進歩を検討し、今後5-10年間の当該分野の指針を勧告することをゴールとして、現在の疾病負担と赤痢菌ワクチン候補の現況を評価することである。

* 赤痢菌に起因する疾病負担:

最近の報告では下痢性疾患の発生率は変化していないが、死亡率は減少した。死亡率推定値により、開発途上国では、4.9/1000人が5歳までに下痢症により死亡することが示された。赤痢菌による下痢症では高い死亡率となる。最近の評価では5歳以下の小児での年間に100万人の死亡が特に発展途上国において示唆されている。世界で1億6470万人の赤痢発症が推定され、そのうち幼児が69%を占めると報告された。赤痢治療を複雑にする要因は多数の抗生物質に対する耐性株が広範囲に分離され、適切な抗生物質が選択できないことにある。従って、赤痢菌による疾病および死亡を防ぐためのワクチンは有益な公衆衛生手段である。

* 現在の赤痢菌ワクチン研究:

以下に示す有望な2つの赤痢菌ワクチンを概観する。

* 弱毒化赤痢菌生ワクチン候補:

複数の弱毒化赤痢菌生ワクチン候補が存在する。1970年代の研究では弱毒化赤痢菌株の混合物で大規模な実地試験で有効性を示した。最近、SC602が野生型*Shigella flexneri*に対して有効であることが報告された。

* アメリカでのボランティアに対するSC602の臨床試験最新情報:

S. flexneri 2a ワクチン株(SC602)はパスツール研究所で細胞間浸潤に関与するicsAとiuc遺伝子を欠失させ、造られた。SC602は培養細胞には浸潤するが、細胞間を伝搬しない。SC602は現在の薬品製造規範の下で凍結乾燥ワクチン製品としてW・リード陸軍研究所で製造された。一連の臨床試験では、58人の北アメリカのボランティアはSC602の10⁴ CFUを摂取した。そのうち90%は接種7日後にワクチン株を排出、19%では短期の発熱または下痢を生じ、9%は頭痛または腸管痙攣があった。SC602の一回接種は、コントロールの6/7に対して0/7と赤痢発症を抑制した。

* バングラデシュの SC602 の臨床試験 :

成人入院患者の第 1 相臨床試験はバングラデシュの国際下痢疾患研究センター (ICDDR,B) で行われた。短期コロナイゼーションは 10^6 CFU 服用後に見られた。血清反応は、 10^6 の服用で 2/5 人のボランティアで観察された。2 回目の外来での第 1 相試験は 10^4 、 10^5 、 10^6 の CFU の服用を受けた 68 人の成人ボランティアで実施された。下痢発症や副作用はなく、SC602 はボランティアの便からは分離されなかった。第 1 相試験は、 10^4 - 10^6 CFU を服用した 8-10 歳の小児で施行され、下痢の発症や副作用はなかったが、コロナイゼーションされていない人の便から分離されまたは血清反応があった。 10^3 - 10^6 CFU の SC602 を服用した 12-36 ヶ月の小児で、第 1 相臨床研究が実行された。コロナイゼーションと下痢や発熱の発症率は、対照とワクチン接種間で差はなかった。米国成人ボランティアではワクチンの候補が有用と観察されたが、流行地の対象人口に対する効果の減弱は明らかである。

* SC599 による臨床試験の最新情報 :

SC599 はパリのパスツール研究所で造られた。ワクチン株 SC599 の安全性と免疫原性の第 1 相臨床試験はロンドンの St. George ワクチン研究所で 28 人の健康な成人ボランティアによって実行された。4 人の被験者は、順次 10^2 から 10^7 の CFU の服用を受けたが、副作用もなかった。軽い腸症状が感染直後に認められるが、服用量との関連はなかった。一般に、SC599 は毒性は十分に減弱され、 10^8 CFU までの摂取には耐薬性が認められた。

* SC602 と SC599 開発の将来 :

SC599 第 2 相試験では健康ボランティアで 10^5 と 10^7 の 2 種の投与量とプラセボの免疫原性比較が計画されている。SC602 の研究は、第一相と服用投薬量を変えていく臨床試験を成人で行い、流行地域での高用量への反応を調べる予定である。また、多価ワクチン試験は、ヨーロッパで構成株決定と安全性試験を実施し、流行地域での安全性試験が行われ、2009 年には試験が開始される予定である。

* SSRW1 の臨床試験最新情報 :

S. sonnei ワクチン株 (SSRW1、icsA 欠失) の第 1 相服用試験はイスラエルで行われた。このオープン研究はワクチン株の安全性、免疫原性と伝播性を評価するために外来患者で実行された。 10^3 10^5 CFU のワクチンを摂取した 3 群では、平均 6 日間で 60%、80%、73% で排泄された。4/15 のボランティアに熱や中等度の下痢があり、中等度の症状は 10^5 の CFU 服用の摂取後に一般的だった。LPS 特異的 ASC 反応 IgA は、3 群で 41、46、135 であった。

* 赤痢菌ワクチンの CVD シリーズの最新情報 :

Shigella. Flexneri 2a ワクチン CVD (1203(aroA と icsA 欠失)、1207(guaBA, set, sen, icsA 欠失)、1204(guaBA 欠失)、1208(guaBA, set, sen 欠失)) などが順次治験されている。

* 多価赤痢菌ワクチン :

多価赤痢菌ワクチンはさまざまな赤痢菌種に対して幅広く対応できる。

* Ty21a ベースの赤痢菌ワクチンの開発 :

赤痢菌 LPS 抗原のためのキャリアとして弱毒化チフス菌ワクチン株 Ty21a の使用が示されている。

* 他の赤痢菌ワクチン候補 :

他の赤痢菌ワクチン候補は臨床試験で可能性が示された。新しいアプローチは 0 抗原特異多糖体タンパク結合体である。他は、リボソームワクチンと全細胞ワクチンであり、以下に述べる。

* 赤痢菌に対する結合ワクチンの概念と計画 :

赤痢菌の 0 抗原特有の多糖類 LPS 領域がその毒性と免疫にとって不可欠であるので、ワクチンの開発には有効性の高いインフルエンザ菌結合ワクチンとの類似性の検討が重要である。タンパク質結合体は安全で 1-4 歳まで年齢関連性応答を誘発した。小規模の有効性試験では、基礎訓練期間に赤痢に苦しむイスラエル新兵の 74% に予防効果があった。0 抗原多糖誘導 IgG 血中濃度は、2 年間は高値であった。

* 結合体ワクチンによる臨床試験の状態 :

解毒された 0 抗原特有の多糖類タンパク質結合ワクチンは、*S. flexneri* 2a-rEPA と *S. sonnei*-rEPA として開発され臨床試験により若者への単回投与後、安全で免疫原性が高かった。抗体濃度は予防接種後 2 年まで高レベルを維持し、4、5 年後まで強いレベル (40 - 50%) を維持した。

* 不活化ワクチンによる代替計画 :

S. sonnei を含む不活化全細胞ワクチンは表面タンパク質を増加させる為にデオキシコール酸とホルマリン処理を行ったもので、ボランティアに投与し、安全性と免疫原性が確認されている。鼻腔内プロテオソーム *S. flexneri* 2a LPS ワクチンは、髄膜炎菌外膜蛋白質を複合した 1mg の LPS を含む 2 種投与量の試験が行われた。鼻閉と鼻漏の副作用があるが、耐薬性が示された。高い抗体価が示され、予防接種 4-9 週後に *S. flexneri* 2a の 500 CFU の投与を受けた被験者は、下痢や発熱の評価項目で 36% の予防効果を示した。

* 赤痢菌のためのリボソームワクチンの現況 :

赤痢菌リボソームワクチンの開発過程が提示された。バクテリアから精製されたリボソームは共有結

合した 0 抗原を有し、0 抗原は T 細胞非依存性反応を T 細胞依存性反応に変え、静脈投与後に粘膜免疫を変え。静脈投与ワクチンの生産方法は国際ワクチン研究所で開発され大量生産が可能である。発展途上国の製造業者の多くは結合ワクチンの生産能力を持ち、生産コストも低い。純度を改善する更なる研究は必要とされる。

* 勧告：

疫学、ワクチン開発および基礎研究を含む 3 つの大きな主題に関して特別勧告が行われた。：

- アフリカのサハラ以南、インドとハイチを含む地域で疾患の負担の研究に焦点を当てる。
- 異なるワクチンの開発を支援すること。
- 生ワクチンとサブユニットワクチン候補の基礎研究を奨励すること。
- 赤痢菌の病因と免疫反応についての知識を増加させること。

< ヒトアフリカトリパノソーマ症のための新しい診断検査法の開発と評価 >

FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND)) と WHO、ゲイツ財団からの研究費で、2006 年 2 月 6 日にヒトアフリカトリパノソーマ症 (HAT: 眠り病) の新しい診断検査法の開発と評価の研究を開始すると発表した。HAT を有効に治療し制御できるように疾患を診断する簡単でかつ正確、低コストな方法が必要である。

* HAT について：

処置を行わないと 100%死亡するという HAT (アフリカ睡眠病) はサハラ以南のアフリカの公衆衛生にとって大きな脅威である。初期症状は、微熱、関節痛と皮膚掻痒で、正診率は 10%に過ぎない。HAT の寄生虫は脳に侵入し、幻覚と予測不可能な破壊的挙動を生じる。この後期には激痛が生じ、死亡前に昏睡に陥る。HAT は、36 のアフリカ諸国に特有のものである。現在およそ 7 万人が感染していると推定される。

* FIND について：

FIND はジュネーブに拠点を置く非営利機関として、2003 年 5 月に世界保健総会で設立。目的は手頃な診断用製品の導入を後援することで、発展途上国の健康を支援し、促進することである。FIND は現在多数の主要な公共あるいは民間組織と協同し、結核の診断法を確立しつつある。

* ビル&メリンダ・ゲイツについて：

ビル&メリンダ・ゲイツ財団は、地球規模の衛生、教育、公立図書館、ワシントン州とオレゴン州の危機に瀕した家族の援助の 4 領域に取り組んでいる。シアトルにある財団は、地元や国家的および国際的なパートナーと共に、それらの領域を最も必要とする人々に貢献する。現在まで、財団は地球規模の衛生に 36 億ドル以上の研究費を投入している。

(嶋野広一、石川雄一、宇佐美眞)