

今週の話題：**＜腸チフスワクチン：WHOの見解報告＞**

腸チフスに関して改訂された最新の見解は、2007年9月に専門家で構成された戦力諮問グループ(SAGE)によって支持された。

*** 要約と結論：**

腸チフスは、腸に病原性のある‘サルモネラ菌’亜型 (serovar : Vi フェージで分類) のチフス菌によって発症する重篤な全身性感染症である。主にアジア、アフリカ、中南米からのデータは、腸チフスが学童 (5-15 歳) に異常に発症し、公衆衛生問題として続いていることを示している。WHO は、腸チフスの年間の世界的罹患者数を 2100 万例、うち死亡率を 1-4% と控えめに見積もっている。チフス菌の多剤耐性の増強により効果的な治療の選択肢が減少し、治療費が増大し、重篤な合併症や死亡の発生率が高くなっている。近年、Vi および Ty21 a ワクチンの入手や購入は非常にたやすくなった。しかし、2 歳以下の子どもに対する Vi および Ty21 a ワクチンの有効性は示されず、この年齢層へのワクチンの使用は認可されていない。

腸チフスによる健康負担や増加する抗生物質耐性の視点から、また認可されたワクチン (Vi および Ty21 a) の安全性、有効性、実効性、購入の視点から、各国は流行をコントロールするために、腸チフスワクチンの計画的な使用法を検討すべきである。計画的な使用に着手するかしないかの決定は、特定地域の疫学的状況の情報に基づくべきである。重要な情報は、特にハイリスク集団や年齢別の罹患者率に関するサブ集団のデータなどである。理想を言えば、費用効果分析がその計画過程に含まれているべきである。学童、あるいは前学童に対する予防接種は、これらの年齢層に抗生物質耐性の腸チフス菌が深刻な公衆衛生問題である地域で推奨される。ワクチン配布戦略の選択 (学校あるいは地域別の予防接種) は、年齢別の罹患者率、ハイリスク集団や就学率などの要因により、また当該国により、決定されるべきである。腸チフスワクチンは、リスクが高い地域を目的地とする旅行者、特に抗生物質耐性のチフス菌が流行している地域に 1 ヶ月以上滞在する旅行者に提供される。

全ての腸チフスワクチン接種計画は、健康教育、水質や衛生設備の改善、診断や治療の専門家の育成を含む、疾病のコントロールに対するその他の取り組み状況に応じて実行すべきである。

*** 背景情報：****・ 公衆衛生の影響：**

一般的に、腸チフス菌の感染は、患者あるいは無症候性の保菌者からの排出物で汚染された食物や水の摂取による媒介で成立する。腸チフスは主に流行性疾患とみなされるが、しばしば水供給や衛生設備システムの故障の結果として発生する。

生活環境の改善や 1940 年代後半における抗生物質の導入により、工業国における腸チフスの罹患者率や死亡率は劇的に減少したが、アジア、アフリカ、中南米のような発展地域においては依然として公衆衛生問題のままである。2004 年、WHO は世界的な腸チフス症例を毎年 2100 万例と見積もり、主に学童あるいはそれ以下の子どもにおいて年間約 216,000-600,000 人が死亡すると結論付けた。死亡率は 1-4% の幅があり、4 歳以下の子どもの死亡率は 4 歳以上の子どもの 10 倍である (4.0% 対 0.4%)。未治療患者の死亡率は 10-20% に上昇する。

腸チフスは、特に 2 歳以下の子どもでより重篤な症状を示し、高い合併症率や死亡率に関係している。さらに、治療歴のある無症候性保菌者では多剤耐性のチフス菌感染の頻度が 10 倍と報告されている。

インドにおける腸チフス入院患者 1 名の総治療費は、カルカッタの 129 US ドルからデリーの 820 US ドルと幅がありアジアの 6 地域における平均治療費は 334 US ドルである (Diseases of Most Impoverished (DOMI) プログラム)。多剤耐性のチフス菌株では有効な治療法の選択が少なく、治療費が著しく増加する。

・ 病原菌と疾病：

‘サルモネラ菌’は腸内細菌科の 1 つの属である。サルモネラ属は杆状、グラム陰性、通性嫌気性菌、周毛性鞭毛 (H 抗原) による運動性細菌である。

腸チフス菌は 5-21 日の潜伏後、患者に疲労、頭痛、腹痛、発熱を発現させる。一般に、年長の子どもの成人は便秘を、年少の子どもは下痢を起こす。腸チフスの重篤な病態では脳機能障害、錯乱、ショックを伴い、時に腸穿孔や出血も引き起こす。患者の約 1-4% は、数ヶ月から数年間、腸管や胆嚢にチフス菌が保菌し続ける (無症候性保菌者)。

・ 薬剤耐性の拡大：

1970 年代および 1980 年代における多剤耐性チフス菌株の出現により、多剤耐性が問題となった国においてフルオロキノロン類の使用頻度が増えた。1990 年代はじめの流行は、フルオロキノロン類に対する感受性が低下した細菌株がタジキスタンやベトナムで発生したことによって起こった。塩酸シプロフロキサシン耐性のチフス菌株は 2005 年に報告され、最初はカラチ (パキスタン) に、先ごろインドに、多く報告された。

- ・ 防御免疫応答：

一般に、腸チフスは終生免疫を生ずる。腸チフスに対する免疫学的防御には、細胞性と液性免疫の双方を必要とすると考えられている。自然感染に引き続き、特異的抗体が血清と腸に検出される。特異的な細胞傷害性Tリンパ球（CTL）の活性は、弱毒化経口生ワクチン予防接種の後に証明される。

- ・ 腸チフスワクチン：

現在、安全性と有効性が証明された 2 種類の腸チフスワクチン—非経口 Vi 多糖類ワクチンと経口 Ty21a 生ワクチン—が、国際市場で利用できる。

- ・ Vi 多糖類ワクチン：

この混合ワクチンは、1994 年に米国で最初に承認され、Ty2 型チフス菌株から精製された Vi 被膜の多糖類からなり、追加投与によって増加しない T 細胞非依存性性の IgG 反応を惹起する。皮下あるいは筋肉内に投与され、投与量は 25_g/人である。37°C で 6 ヶ月間、22°C で 2 年間安定である。推奨される貯蔵温度は 2-8°C である。このワクチンは、2 歳以下の子どもには十分な免疫反応を誘発しない。

- ・ スケジュール：

2 歳以上の人に認可されている。1 回投与のみでよく、ワクチン注射後、7 日後に効果がある。ワクチンの効果を維持するための再接種は 3 年毎が推奨される。このワクチンは、国際渡航者のための黄熱や A 型肝炎のワクチンのような他のワクチンや、定期的な小児予防接種計画と、同時に投与することが可能である。

- ・ 安全性：

重篤な有害事象はなく、南アフリカの 11,000 人以上の子ども、ネパールの 5-44 歳の約 7000 人、中国の 3-50 歳の約 130,000 人、アジア 5 地域の約 195,000 に対する Vi 予防接種では、局所的な副作用との関連は最小限であった。定期の小児予防接種との同時投与において十分な耐性と安全性も証明され、初回投与時から 2 年後の 9-14 歳の児童に対する再接種も安全であることが示された。このワクチン使用についての禁忌は全くみられず、HIV 感染者に対しても安全である。

- ・ 防御の程度と持続期間：

Vi 多糖類ワクチンは、成人や 2 歳以上の子どもの 85-90% に血清 IgG Vi 抗体反応を誘発する。南アフリカにおける 11,000 人以上の子どもに対する無作為二重盲試験では、21 ヶ月後に 64% の効果があり、接種 3 年後に 55% に低下した。ネパールにおける 5-44 歳の 6,900 人に対する無作為二重盲試験では、17 ヶ月後のフォローアップ時に接種者の 72% に防御が得られた。中国南西部における 5-30 歳の 131,000 人に対する無作為二重盲試験では、19 ヶ月後における防御が 69%（学童児は 72%）であった。

- ・ Vi ワクチンの有効性と影響：

中国 Guangxi 省の Guilin 市において、流行地の学童、学生、食品取扱業者、居住者における予防接種計画は 1995 年に着手され、1995-2006 年の間に、再予防接種は 3 年間ごとに施行された。学生の平均接種率は 60-70%、その他の対象グループでは 80-85% であった。一般住民の 10 万人に対して 47 人、学生 10 万人に対して 61 人の予防接種前の平均罹患率から、2006 年はすべての集団において 10 万人に対し 0.2-4.5 人に減少した。

- ・ Ty21a ワクチン：

1983 年にヨーロッパ、1989 年に米国で初めて認可されたこのワクチンは、生で弱毒したチフス菌株 Ty21a である。Ty21a カプセルは発展途上国への旅行者のために、液体懸濁剤は発展途上国の幼児のための公衆衛生プログラムに使用されている。現在、3 歳以下の子どもに対する Ty21a ワクチンの有効性を立証した臨床試験は全くない。2-8°C で貯蔵が必要であり、25°C では約 14 日間効力が持続する。

- ・ スケジュール：

カプセルは 5 歳以上の個人への使用が認可され、液体懸濁剤は 2 歳から投与することが可能である。いずれも 1 日おきに投与され、カナダや米国では 1 日 3 回または 4 回処方カプセルが、液体懸濁剤は 3 回処方が推奨された。3 回の処方において、防御免疫は最終処方から 7 日後に達成された。オーストラリアやヨーロッパでは、流行地の住民や毎年流行地へ旅行する者は、3 年ごとに投与を繰り返すことが推奨され、北アメリカでは 5 年後、カナダでは 7 年後に追加投与が推奨されている。

- ・ 安全性と予防策：

Ty21a は十分な持続性が明白であり、副作用の発生率が低い。プログアニルや抗菌性薬剤は生ワクチンを阻害するために、Ty21a 投与の 3 日前から 3 日後まで中止すべきである。下痢が継続しているとき効果的と思われず、妊婦に投与された場合の胎児の安全性は知られていない。HIV 陽性患者では、T 細胞数が 200/mm³ 以上の無症候者に対してのみ処方することができる。

- ・ 効果の程度と持続：

チリ、エジプト、インドネシアの子どもにおける大規模な現地試験の 3 年後、カプセルによる防御効果は 33-67% であり、液体型による効果は 53-78% であった。チリの学童における 2 回の試験において、腸溶性カプセル型は 3 年後の防御が 67%、7 年後は 62% であった。これに対し、液体型は 3 年後が

77%の防御で、7年後も同様の防御率であった。

チリのサンチャゴにおける非予防接種地域内の罹患率が、大規模な予防接種の3年間に、当初の平均罹患率の30%に減少した。

・Ty21a ワクチンの有効性と影響：

チリの学校での約50万人の子どもを含む大規模な認可前の試験で、ワクチンの実行性や受容性が証明された。同様に、6-7歳の学童に行った大規模な無作為化プラセボ対照試験で、液体型ワクチンの有効性と実用性が示された。

・不活化全細胞ワクチン：

初期の予防接種は4週の間隔で2回の皮下接種からなり、その後3年ごとの追加投与が推奨される。対照試験において、51-67%の防御効果を達成した。野外試験においては、被接種者の9-34%に発熱や全身症状がみられた。ワクチンの副作用による死亡や後遺症は報告されていない。

*3. 新ワクチンに対する一般的なWHOの見解

大規模な公衆衛生介入のためのワクチンはWHOが要求する最新の質的条件を満たすべきであり、安全ですべての対象集団で疾病に重要な効果をもつこと、乳幼児あるいは子どもに投与する予定なら、国の小児予防接種計画のスケジュールやタイミングに対応すること、同時投与する他のワクチンの作用を著しく阻害しないこと、通常の技術的制約に対応できること、と明確に述べられる。

・腸チフスワクチンに対するWHO見解：

非経口Vi多糖体ワクチンと経口Ty21a生ワクチンはいずれも、世界的な計画投与で安全性と有効性が確立した、入手可能なワクチンである。しかし、2歳以下の小児への有効性は示されておらず、この年齢層の認可ワクチンはない。

腸チフス菌の抗生物質耐性の増大や疾病の健康負荷と、2種の認可ワクチンの安全性・有効性・実行性・購入性を考慮すると、各国で流行をコントロールするため腸チフスワクチンの計画的利用を検討すべきであり、適切な場合には国の予防接種計画で実施される定期的な予防接種と調整するとよい。

学童や学童前の子どもの予防接種は、特にこれらの年齢層に抗生物質耐性の腸チフスが流行し、重大な公衆衛生問題となっている地域で推奨される。実施戦略の選択(学校あるいは地域別の予防接種)は、年齢特有の罹患率、特定のリスク集団や就学率のような要因により決定されるべきである。また、ViまたはTy21aワクチンの選択は、地方の予防接種計画の能力やその他の物流および文化的要因による。

腸チフスの伝染性の潜在および流行を阻害する予防接種の有効性の研究として、中国のある地域でViワクチンが4-5年間腸チフス流行のコントロールできることを示したものがある。

ワクチンの計画的な利用に着手するかどうかの決定は、当該地の疫学的状況の詳細な情報に基づくべきである。特に、アフリカ地域からのより多くの疫学データが必要とされる。学童前の子ども(2-4歳)や学童(5-15歳)に対する監視調査システムを強化し、流行している腸チフス菌株と関連がある抗菌薬剤の感受性に関するデータを含むことが最も重要である。

理想を言えば、腸チフスワクチンの計画的利用が検討されたとき、費用対効果の分析は計画課程に組み入れられるべきである。アジアの大都市の高い罹患率のスラム街において、子どもに対するVi予防接種は公共部門だけが負担する診療費用を考慮しても、'たいへん費用効果が高い'(DALYs (Disability adjusted life years) に対する費用は177-674 USドルを回避した)(DOMI計画)と算出された。

全ての腸チフス予防接種計画は健康教育、上下水設備の改善、診断や治療の専門家の育成を含む疾病コントロールのための尽力という観点で作られるべきである。上下水設備の改善や衛生教育は腸チフスをコントロールするための効果的な方法であるが、多くの腸チフス流行地域で実行が遅れている。

流行地域へのすべての旅行者は、特に流行地域に1ヶ月以上滞在する場合や抗生物質耐性の腸チフス菌が流行している地区に滞在する場合、潜在的リスクがある。

2歳以下にも効果があるなど、よさそうな新規ワクチンの候補はいくつかあるが、それらは今後数年以内に市場に出そうにない。その間は、流行地域は2歳以上の子どもに対するViおよびTy21aワクチンの最善の使用法を検討すべきである。

(八木範彦、中園直樹、伊藤光宏)