

流行ニュース：

## &lt;ウガンダにおけるエボラ出血熱の終焉&gt;

2008年2月20日、ウガンダ厚生省は Bundibugyo 地区でのエボラ出血熱の終焉を公表し、最後の感染者が退院したのは2008年1月8日である。この期間はエボラウイルスの最大潜伏期間の2倍以上（42日間）である。

集団発生への対応は国家特別対策本部によって調整され、本部は厚生省、WHO、国境なき医師団、アフリカフィールド疫学ネットワーク、国際赤十字・赤新月（IFRC）、米国疾病対策センター（CDC）、ユニセフと国連世界食糧計画などの専門家を含む国際協力者により構成され、国際技術活動の調整は国際的感染症対策ネットワーク（GOARN）および地域専門家と技術機構を通じてサポートされている。

ウガンダ政府、WHO と協力者は症例発見と接触者の追跡のための能動的な監視システムを構築した。地区の移動チームが現場に配置され、噂を調査し、臨床標本を手に入れ、患者を入院させ接触者を監視した。訓練された赤十字ボランティアを含む移動チームは毎日、累計 804 例の接触者を追跡した。Bundibugyo と Kikyo の病院では隔離病棟が設置され、適切な治療優先順位の選別と感染対策における訓練が医療従事者と援助スタッフに提供された。累計 75 人の患者が、両隔離病棟で治療を受けた。

疑診例の標本はウガンダの Entebbe にある CDC と UVR I 共同チームの研究所に収集され、診断、解析された。この分析で今回の集団発生したウイルスは3種のアフリカエボラウイルス種（コートジボアール型、スーダン型、ザイル型）とは異なり、新型であることが認められた。

厚生省と IFRC は危険地域でラジオや移動放送など社会活動の強化を行い、ファクトシートやパンフレット、ポスターでも危険を訴えた。

## &lt;アフリカ髄膜炎ベルトにおける髄膜炎菌感染症&gt;

2008年2月22日現在、サハラ以南のアフリカ地域に位置するアフリカ髄膜炎ベルト地帯の髄膜炎流行レベルは低度のままであった。Ouagadougou にある WHO 疾病サーベイランスセンター（Multi-Disease Surveillance Centre、MDSC）はこの地域の流行期の髄膜炎の状況を監視し、以下 13 ヶ国は季節的な監視を強化中である（ベナン、ブルキナ・ファソ、カメルーン、中央アフリカ、チャド、コートジボアール、コンゴ民主共和国、エチオピア、ガーナ、マリ、ニジェール、ナイジェリア、トーゴ）。

これらの国から1月1日-2月10日に2312例（うち324例死亡）が報告され、2007年同時期の3274例（うち413例の死亡）より29%低く、2008年の髄膜炎流行レベルの低さを示唆している。

ブルキナ・ファソ、中央アフリカ、コンゴ民主共和国の MDSC は流行シーズン開始期より集団発生を報告した。ベナン、コートジボアール、エチオピア、ガーナ、マリ、ニジェール、ナイジェリア、トーゴは地区レベルで流行閾値以下の報告があった。カメルーンとチャドでは症例報告がなかった。

ブルキナ・ファソは最も影響を受け、1422例（うち204例死亡）を1月1日-2月10日に報告した。

髄膜炎菌 A 型はブルキナ・ファソの Mangodara と Sapouy 地区で原因菌として確認され、南部の Gaoua と同様、2-29 歳を対象とした予防接種が行われた。ブルキナ・ファソの疫学的傾向は昨年と同様であるが、2007年の最初の6週間に報告された症例数のほうが多く、より多くの地区が疫学閾値に達した（2007年：8地区、2008年：2地区）。

中央アフリカ共和国の厚生省は流行閾値に達した Nana-Gribizi 県北部の地方住民の予防接種活動に着手し、髄膜炎菌 A 型に感染した5例の死亡を含む45例が6週末までに報告された。WHO や国際調整グループ（ICG）を含む国際協力隊は予防接種活動への協力を行っている。コンゴ民主共和国ではウガンダ国境の Aru 地区から17例の死亡を含む167例が2008年1月1日-2月10日に報告された。最も影響を受けた地域に Ariwaka、Aungba、Laybo などがあり 2007年の初期に Aru 地区も集団発生を経験した。

\* 髄膜炎ベルト地帯の他国の状況：

- ・スーダン：Aerial、Bor、Jur River、Tricot を含む南スーダンからも何例かの報告がある。
- ・ウガンダ：2007年12月13日-2008年1月28日に西ナイル地域のウガンダの Aura 地区で集団発生があり、17例の死亡を含む380例が報告されたが、4週の間には予防接種が行われ、週毎に症例数の急激な減少が認められた。
- ・エリトリア、ガンビア、ギニア、ケニア、モーリタニア、セネガル：症例の報告はない。

\* ICG からのワクチン入手：

2008年現在、ICG は中央アフリカの予防接種事業のために40000本のワクチンと使い捨ての注射器を提供しており、髄膜炎流行期の集団発生対応に可能な ICG の備蓄は2価多糖類 A/C ワクチン 700 万本と3価多糖類 A/C/W135 ワクチン 330 万本である。

今週の話題：

## &lt;毒素原性大腸菌：ワクチンの研究および開発の技術的・実験的側面の進歩&gt;

毒素原性大腸菌（ETEC）は世界共通の小児急性胃腸炎の原因の1つで、発展途上国では小児の高い罹

患・死亡率に関係し、また旅行者の下痢の主な原因でもある。抗 ETEC ワクチンは旅行

者に対して開発されているが、ETEC が風土病の小児に対しては無力であり、WHO は発展途上国の子どもたちに安全で効果的な ETEC ワクチン開発の研究を優先している。

2006 年 11 月に WHO は最新の臨床現場の疫学的データ検証、潜在的な防御抗原の菌株同定と性質決定のための研究、自然史研究とチャレンジスタディーで防御に関する免疫の相互関係の検証を目的に国際協議会議を組織した。

\* ETEC の自然史と疫学：

バングラディッシュ、エジプト、ギニアビサウ、グアテマラでの小児 ETEC 疫学と自然史の最新研究は、ETEC とその菌株循環の複雑な疫学を示し、潜在的な病原性としてバクテリアの影響も示唆している。

ETEC から作られるエンテロトキシン型 (ST、LT、ST/LT) の流行は様々な地域でみられ、疫学調査は異なる毒性を示す菌株の重要性を示す。バングラディッシュやタイでは ST 型が、グアテマラでは LT 型が優勢で、エジプトでは ST 型と LT 型が共通してみられた。ギニアビサウの菌株の病原性と病気を誘発する潜在能力のオッズ比の研究では ST-ETEC 型が最も病原性を示した。

ST 分泌株はより一般的で、重症な疾病に関係しているが、LT-ETEC 株の下痢誘発や各地域で異なる毒性を与えるといった複雑な疫学多様性を示す。各地域で毒性の発現が異なるのと同様に ETEC 株のコロニー形成因子 (CFs) も異なるが、これはバクテリアにより発現する毒性も関係している。多くの LT-ETEC は CF 陰性であるが、徴候のある子どもから検出した ETEC は CF 陽性の頻度が非常に高かった。各地域で頻度が異なっているにも関わらず、CF 型で相対的に流行したのは CFA/I、CS1-CS6、CS12、CS17 であった。それゆえに ETEC 株の相対病原性の同定を異なる条件下での ETEC 株コロニー形成を用いて試みているが、ST-ETEC 株や LT-ETEC 株は入院が必要な重篤症状を起こす単一の病原とは解釈し難く、異なる地域・住民での追加分析が有用と思われる。

LT の異型と関連した自然免疫反応の比較は免疫反応での LT の役割と再暴露の防御能を理解するのに重要であると考えられ、これらの研究結果は環境と宿主因子は ETEC 株の発現の遺伝的・表現型の変化を引き起こしうることを示唆している。この分野の研究では、複雑な疫学の側面と ETEC 株の特徴を、発展途上国の人々で調査するという追加研究が必要だ。

\* ETEC に対する防御の要因：

ETEC 下痢の免疫防御反応を起こす重要な主要抗原はコロニー形成因子と LT であることが判明、他抗原は O 菌体抗原を含め異なる外膜タンパク質と鞭毛タンパク質と考えられる。小 ST ペプチドは自然 ETEC 感染中に免疫反応がないため重要な抗原と認識されていない。

免疫防御反応研究グループはワクチンや自然史研究に適切な免疫学的アッセイの必要性を広めている。ETEC は非浸襲性の粘膜病原体で、腸での局所抗体反応が最も免疫防御を反映していると考えられているため、腸管液内の IgA 抗体の反応は糞便の抽出液、腸洗浄など異なる粘膜細胞で測定されるが、相対的に非感受性であるので実質的に評価し難く、相互関係や代理の測定方法が模索されている。この中で粘膜免疫反応の代理指標の抗体分泌細胞 (ASC) 反応は自然 ETEC 感染反応の解析と ETEC ワクチン試験に使用され、LT と同様に特異的 CFs に対するものとして測定される。リンパ球上清抗体 (ALS) 反応も ETEC 病原体または不活化された生ワクチン候補への細菌の粘膜暴露を測定している。自然 ETEC 感染と経口 ETEC 生ワクチン候補の ASS と ALS アッセイの一致が示された。

血清反応と防御との関係が研究において確認され、血清学的反応は CFs に特異的に現れ、血清 IgA・IgG は毒素に対して現れた。腸管免疫反応の直接的測定は適切だったが、反応はフィールド研究に適さなかった。免疫反応の研究促進のため、防御反応との相互関係を見つけることがより重要である。

ETEC に対する記憶反応の評価がさらに必要であり、血中のリンパ球の活性マーカーの同定の検査や反応研究をするために実験室の装置と試薬が開発、調和される必要がある。

自然感染防御と予防接種後の相互関係として血清学的アッセイは有望であるようにみえるが、異なる状況、年齢グループ、ETEC の初回感染者と陰性者間の差を実証や追加免疫投与に対する免疫反応の頻度や規模の解析など更なる研究が必要である。

ALS は ETEC 毒素と CF 抗原に対する初期粘膜免疫反応の研究に最適である一方で、防御の相互関係がある血清学的反応は更に試す必要がある。臨床研究などから血清抗 CFA/I、抗 CS3、抗 LT 抗体レベルは ETEC 感染の防御の関係が示唆され、細胞性免疫で伝統的手法の Cell-ELISA は、ETEC 抗原に対する記憶反応のため評価される必要がある。機能的抗体アッセイ (毒性中和もしくは CF 付着阻害) はさらに開発され、ETEC 防御免疫の可能性のある相互関係のあるものとして評価される必要がある。

\* ETEC に対する検査室診断法：

ワークショップの主な目的は ETEC 診断の複雑な分野について最近の進展と問題を見直すことで、検査室では分子生物学的手法とともに、動物モデル、組織培養アッセイ、特異的モノクローナル抗体を利用する酵素免疫アッセイといった様々な生化学的手法を行う。Gothenburg 大学では、CFs を検出するドットプロット免疫アッセイと同様にマッコンキー寒天培地でのラクトース発酵する大腸菌コロニーを

モノクロナール抗体 ELISA による毒素のために分析する系統立ったプロトコルを持っている。MultiplexPCR 法と DNA-DNA 間ハイブリダイゼーションは様々な大学施設で開発されている。診断学グループは ETEC が下痢を誘発する最も重要なバクテリアであると認識する疫学・微生物学的研究が早急に必要と考え、この認識不足は研究室が先進国や後発国など ETEC を検出し特徴づけることができる基盤がないためとしている。地域・地方に遺伝子型・表現型手法を使用して ETEC と診断する研究室設立が重要であり、また、現場や実験施設がない地域での素早い ETEC 診断キットが必要である。

Gothenburg 大学は最近、WHO から指定を受け、ETEC 診断方法の質のコントロールとともに毒素と CFs の異なる型を持つ ETEC 株の処置・試薬・問い合わせの中核となった。

(佐藤僚子、山本直美、片岡陳正)