

## 今週の話題：

## &lt;コレラ、2009&gt;

2009年は2008年と比べ、コレラの症例数が16%増加している。

全大陸中45カ国の報告数は221,226例(4,946例死亡)であり、致死率は2.24%であった(表1)。過去20年間の世界の傾向は1990年代前半におけるアメリカでの高発生率からアフリカに変わり、アジアからは殆ど報告例が無い(図1)。但し、中央・東南アジアやアフリカの広範な地域で見られた推定500,000~700,000報告例には急性水様性下痢症は含まれていない。

世界的に死亡数は4%減少しており、その殆どはアフリカからの報告による(4946例中4883例、99%)。45カ国中20カ国が致死率1%を越えており、9カ国で1%未満、15カ国で死亡率0が報告されている。また、致死率1~1.9%の国が8カ国、2~9.9%の国が8カ国、10%以上の国が3カ国存在した(地図1)。コレラの高リスク地域での致死率は30%を越えていた。

アフリカでは8カ国で報告症例数は0、4カ国で輸入症例があり(表1参照)、総報告症例数は217,333例(世界総計の98%)、2008年に報告された179,323例(世界総計の94%)と比較して20%の増加が見られた。アジアからは1,902例(2008年より82%減少)が報告され、これに急性水様性下痢症が含まれていない。北アメリカは10例の輸入症例と2例の国内症例、ラテンアメリカは5例、オセアニアは1,957例(45例の死亡例を含む)の集団発生を報告した。欧州は2カ国のみ輸入感染症例を報告した。

2009年の間、WHOは55件の下痢症の集団発生の検証をし、異なる29カ国で起きた47件(85%)がコレラの集団発生であり、その内の38件(80%)はアフリカ、9件(19%)がアジアのものだと確認された。

世界的に、コレラ症例数の真値は遥かに高いとされており、これは過少報告の他、症例定義の不一致や標準的な言語力の不足を含む監視システムの限界による。コレラの効果的な制御のためには、症例の適切な管理、環境管理の改善、経口コレラワクチンの適切な使用など、厳格な監視システムや政策側と地域社会間での透明性のある情報の共有が必要である。

コレラは社会発展不足の重要な指標であり、安全な水の確保や衛生状態が不足しているなどの基本的な社会基盤の欠けた発展途上国における公衆衛生に関する指標でもある。多くの国では、コレラの蔓延を抑えるため、多大な努力をしているが、集団発生数とWHOへの報告数が多いことにより、コレラを制圧する活動が十分ではないことを示唆している。安全な水の確保や衛生状態の改善による集団発生予防や生活様式変化を啓蒙するための地域活動による対策から予防へと変更する必要がある。「安全な飲み水の確保、改良された衛生状態」という言葉は、WHOとユニセフの共同プログラムの最新報告による。)さらに重篤な臨床像を示す新型株の出現、抗菌薬耐性の増強、気候の変動などが重なった2005年以來のコレラ発生は、コレラが再び世界的な第一線の公衆衛生問題に戻り得ることを示唆している。

表1: WHOに報告されたコレラ症例数と死亡数、2009年1-52週、図1: 年及び大陸別のコレラ症例数、1989-2009年(WER参照)

地図1: コレラ報告国、2009年



\* 伝播と集団発生のパターン :

・ アフリカ :

2009年、アフリカ大陸の報告数は217,333例(死亡例4,883例)であり、2008年より20%増加しており、致死率(2.25%)は17%減少している。報告された症例は30カ国によるもので、8カ国での報告数は0であった(表1)。191,537例(4,336例死亡)を8カ国(コンゴ民主共和国、エチオピア、ケニヤ、モザンビーク、ナイジェリア、南アフリカ、スーダン、ジンバブエ)が占めており、報告例と死亡例の88%はアフリカ大陸のものである。致死率が1%未満であった国は6カ国あり、7カ国では死亡の報告は無かった。致死率1~1.9%の国が7カ国、2~9.9%の国が7カ国、10%を越える国が3カ国存在した。

高致死率は、影響を受けやすい人々が適切な保健医療を受ける機会に恵まれないこと、適時に対応する監視システムの能力に限界があるなど不十分な保健医療制度を反映している。2009年、南アフリカでは7カ国で108,849例(3,125例死亡、致死率2.8%)が報告され、年間を通じてコレラの再増加が認められた。集団発生は地域限定的(ボツワナ、モザンビーク、南アフリカ、ザンビアの境界域)で、2008年8月中旬に始まり、4,288例の死亡を含む98,591例(致死率4.3%)であり、そのうち66,935例(68%)は2009年1月から7月の間に起きたものである。これは社会基盤や保健医療制度の脆弱化、必要な薬品や熟練した人材の危機的な不足などが原因である。モザンビーク19,679例、南アフリカ10,520例、ザンビア4,712例が報告された。モザンビークと南アフリカでは致死率は1%未満であり、ザンビアでは1.7%であった。

エチオピア31,519例(致死率1.38%)、スーダンは13,681例(致死率0.38%)、ソマリア208例が報告された。しかし、急性水様性下痢症と分類されるものはカウントされていない。

東アフリカの海岸沿いではケニヤ11,425例、タンザニア連合共和国7,700例であった。

アフリカの大湖地域では、ブルンジ355例、コンゴ民主共和国22,899例、ルワンダ67例、ウガンダ1,095例であった。

中央アフリカでは、カメルーンで804例、チャドで67例、ナイジェリアで13,691例であり、致死率は1%を越えており、カメルーンでは11%、チャドでは9%、ナイジェリアは3%であった。

西アフリカでは、ベニン72例、ガーナ1,294例、ギニア42例、リベリア1,070例、トーゴで218例発生しており、著しい減少が報告された。セネガル4例、ギニアビサウでは5例であった。致死率は、ベニンの1.35%、コートジボワールの40%を除き、全ての国で1%未満であった。

・ アメリカ :

2009年、南アメリカ(パラグアイ)でコレラ菌01の現地伝染が5例報告(死亡例無し)されており、水源汚染によるものと確認された。

北アメリカでは10例(米国)であり、うち2例は国内伝染、その中の1例は魚介類摂取が関連していた。カナダでは2例の輸入症例、カリブ海地域と中央アメリカではいずれも報告は無かった。

コレラの再発から20年間に、アメリカ大陸の全ての国が情報ネットワークを介して監視システムに報告して来たことが重要である。

・ アジア :

2008年と比較すると、アジアからの報告症例数は劇的に減少しており、世界全体の1%にも満たない。9カ国による報告は死亡例18例を含めて総計1,902例、アフガニスタン662例、カンボジア39例、中国85例、イラク6例、マレーシア187例、イエメン55例である。大メコン圏における報告は786例(タイ315例、ベトナム471例)であり、前年と比べて49%減少している。しかしアジアからの報告症例数は、高い割合でコレラ菌によって引き起こされる急性水様性下痢症の症例数が大きいこととは対照的である。

多くのアジア諸国では、監視システムに厳しい制限があるため、何十万例ものコレラ症例数がカウントされていない。ネパールでは辺境の農村地域における集団発生によって70,000例以上の急性水様性下痢症が記録された。

この集団発生における糞便サンプル158例の内82例(52%)で、コレラ菌が陽性となり、36%で多様な毒素原性大腸菌が陽性となった。2009年に、バングラデシュではコレラ菌が原因だと知られていないにも関わらず、急性水様性下痢症が200万例以上記録された。

・ ヨーロッパ :

フランス1例、英国16例の輸入症例の報告のみである。

・ オセアニア :

パプアニューギニア1,957例(45例死亡、致死率2.3%)が報告された。2009年7月から始まった集団発生は11月から12月の間にその最初のピークを迎え、2010年初頭に徐々に沈静化した。

\* 調査 :

国際保健規則(2005)の下では、コレラの全症例の正式な届出は強制ではないが、規約基準に対して

コレラに関わる公衆衛生事象は常に評価されなければならない。自動的な公表に繋がる強制的届出からの移行は、コレラ流行の予防と封じ込めのための情報共有や監視の改善にもつながるはずである。

診断法の改善や地域におけるデータ収集・編集・分析能力は強化される必要があり、それによって高リスクな地域に住む影響を受けやすい集団を特定し、包括的な制圧活動を提供出来るようになるだろう。コレラに対する監視は地方レベルへのフィードバックと世界レベルの情報共有を含む統合監視システムの一部でなければならない。WHO の標準症例定義を用いることでより正確なコレラ被害の評価が可能になり、より持続的な援助が可能になる。

**\* 海外旅行と貿易 :**

輸入食品に関わるコレラの隔離症例では個人旅行者の食品所有物に問題があるのであって、通商停止はコレラの蔓延の制圧に有効でないことが明らかになっている。それゆえ、優れた製造規範の下で製造された食品に厳しい輸入制限を設けることは適切ではない。

コレラが国境付近で蔓延した場合、コレラ流行地域の近隣諸国は疾病監視や国家的対策の強化と各種の対応を勧めている。さらに、旅行者や地域に対し、潜在的危険性、兆候、回避する為の警告、いつどこで症例が報告されたかといった情報が提供されるべきである。

今日では、入国時のコレラワクチン接種証明書提出は要求されない。

**\* 菌株の変化 :**

1992 年に出現したコレラ菌 0139 はアジアの国々にも広まっており、コレラ菌による感染を診断する際の、血清型 01 と 0139 の検査が奨励されている。最近バングラデシュで発見されたエトワール型の変異株は、典型株より毒性の強い毒素を産生する。

これらの株は東アフリカとアジアの一部で既に同定されており、高い致死率をもたらす重篤なコレラ症状を引き起こすことが示されている。既にバングラデシュでは、多剤耐性株も現れている。菌株の追跡と抗菌薬感受性の持続的モニタリングは、国家・世界レベルのコレラ制圧において重要である。

**\* 経口コレラワクチンの最新情報 :**

・背景: 数種の経口コレラワクチンが開発され、安全性、免疫原性、効果が立証された。世界的に利用可能な 2 種のうち 1 種のみが WHO による審査を受けており、その結果国連機関による購入の資格を与えられている。このワクチンは WHO の援助により大規模な予防接種運動でも用いられ、コレラ集団発生の危険性が高い集団を守る新たな公衆衛生手法である。同ワクチンは数カ国で認可されており、主にコレラ流行地域への旅行者を対象としている。このワクチンの製造技術は、スウェーデンからベトナムに移転された。また、ベトナムからインドに技術移転されたワクチンが、最近インドで認可された。新ワクチンのコレラ流行国（特にアジア）での使用の可能性に期待される。両ワクチンは不活化ワクチンであり、一方は B サブユニットの組み換えがあり、もう一方には無い。

・全細胞 B サブユニット組み換えワクチン (Dukoral) : WC/rBS ワクチン (Dukoral, Crucell NL) は、不活化コレラ菌 01 と、B サブユニット組み換えコレラ毒素で構成されている。バングラデシュとペルーでの野外試験ではこのワクチンがあらゆる年代層において安全であり、4~6 カ月の予防効果が 85~90% にみられた。

このワクチンを成人と 7 才以上の小児に対して、最低 7 日間、最大 6 週間の間において 2 度投薬した。2 度目の投薬後、予防効果は 1 週間と予想された。予防効果は 6 カ月後、幼児において急速に減少したが、年長の子供や成人においては 2 年後も約 60% で持続していた。最近の再調査により、集団予防によって WC/rBS の効果は大いに増強されることが示唆されているが、更なるデータが求められる。このワクチンは 2 歳未満の幼児に対する使用が認められていない。60 カ国を超える国において使用可能である。

・変異全細胞 B サブユニット組み換えワクチン (mOrvac と Shanchol) : これら 2 ワクチンは、スウェーデンからインド・ベトナムへの技術移転によって製造された。共に血清型 01 と 0139 をもととしており、B サブユニットの組み換えを含まないため、緩衝液を要しない。ベトナムに運ばれたオリジナルのものを再処方して製造しており、第 II 相臨床試験後、mOrvac はベトナム (ベトナム国立衛生疫学研究所) で、Shanchol はインド (シャンタ・バイオテクニクス社) にて認可を受けている。

・経口ワクチン使用の可能性 : WHO はコレラワクチンの予防接種が集団発生の危険のある地域やコレラ流行地域において、適切な管理基準下での使用を推奨し、経口ワクチンによる介入を支援している。ワクチンは、高リスク地域に住む人々に対する短期の選択肢となり得る。経口コレラワクチンを非常時に投与する場合、WHO が推奨するのは学際的手法を用いることである。政府やその他の機関が経口コレラワクチンの使用方針を決定するのを支援するために、WHO が開発した危険評価手順が公表された。評価には 3 段階の手法、(1) 集団発生の危険性、(2) 起こりうる集団発生を阻止するための能力、(3) 与えられた状況下での経口ワクチンを使用する集団予防接種活動の実行可能性、を用いている。

**\* 編集ノート :**

コレラが世界的に過少報告されるため、コレラの制圧努力に悪影響を及ぼしている。コレラは、深刻な公衆衛生被害に加え、社会的・経済的混乱を引き起こし、隔離、菌分離や予防的薬学療法の過剰をも

たらしかねない。これらの不適切な対応は政府、保健当局、メディア、大衆などへの適切かつ適時な情報提供によって回避でき、集団発生予防や早期発見への合理的な手法を促進する。

コレラの制圧：

- ・コレラ集団発生に対する現行の対応は、非常事態に対するものであり、死亡を防ぐことはできるが、発生を防ぐことはできない。
- ・コレラの制圧にはより迅速な医療措置が要求され、効果的な監視システムによる防止、準備、対処活動を組み合わせることで、集団発生の予防、緩和と致死率の減少がもたらされる。
- ・協調した学際的手法、安全な水の確保、衛生教育、適切な衛生設備に対する強力な地域社会の協力があれば、簡単かつ効率的な方法で病気の発生を減らす事が出来る。
- ・国境を越えた国家的、地域的な活動計画を進展させ、学際的予防、準備、対処活動を増強していく。
- ・旅行と貿易の制限は、コレラ発生国における負担を増加するだけである。

監視問題：

- ・コレラの監視は、世界的なレベルでの情報共有を含む統合された監視システムに組み込まれるべきである。現在開発中の迅速診断検査は実地でのコレラ識別を容易にする。
- ・菌株の追跡と微生物学的疫学調査結果の情報共有は、新たな集団発生株に対して適時な警戒を発動出来、コレラ制圧への介入に重要である。
- ・正確な報告と確実な資料を収集するための感度の良い監視は、経時的な流行パターンと傾向を特定する助けとなり、集団発生の可能性予測ができ得る。
- ・地域のデータ収集、分析、解釈に対する能力は、地域における伝染パターンと傾向を理解し、高リスク地域に住む人々を特定するために強化されるべきである。

ワクチン問題：

- ・危機状況下で経口ワクチンを用いるのは、WHO の 3 段階の意思決定手順を用いた上で熟考される必要がある。

\* 今後の課題：

コレラや他の流行傾向にある下痢症は公衆衛生上の大きな問題であり、それを踏まえて認識・対処するべきである。水分供給の改善、衛生学、衛生設備の普及、予防と制圧のための新たな戦略を模索するための助力、多額の資金援助などが発展途上国における環境管理の普及と増強に必要とされる。新型株の出現とコレラ発生の増加を考慮した上で、効果的な制圧政策を実行する努力に結び付けられるべきである。

(大口広喜、大澤佳代、宇佐美眞)