

今週の話題：

<コレラ、2011年>

2011年のコレラ菌によるコレラ発症例が、世界中で公表された（地図1）。計58カ国において、報告数は死者7,816人を含む累計589,854人、致命率（CFR）1.3%（表1）におよび、前年比85%増加であった（図1）。アフリカ大陸からの報告症例数は2年連続で全世界の報告症例数の50%未満であった（図2）。2010年と比べて全世界の症例数が増えた原因として、2010年10月にハイチで発生し、今も進行している大規模集団発生が挙げられる。先年通り、この報告での動向や年間の数値は、東南アジア及び中央アジアで「急性水様性下痢症候群」と診断された推定年間500,000~700,000の症例を除外する。

図1：コレラ報告国/地域および2000~2011年の症例報告数、図2：WHOへのコレラ症例報告数、年および大陸別、1989~2011年（WER参照）

全体として、死者数は2010年の7,543人から2011年には7,816人（CFR 1.3%）と3.5%増加している。コレラによる死者が報告された33カ国のうち、23カ国はアフリカ諸国であり、死者4,813人は全世界の53%にあたる。一方で、アメリカやドミニカ共和国、ハイチでは3,205人の死者が報告されており、これは全世界のコレラによる死者数の41%であった（表1）。

全体のCFRは非常に低く、1.3%であった。9カ国でCFRが1%未満を示した一方、7カ国でCFRが1~1.9%、11カ国で2~4.9%、5カ国で5%超であるとの範囲を示した（表1）。確定診断がついた症例のみを報告したために、CFRが40%を超える国があることも注意すべきである。

表1：WHOに報告されたコレラ症例数および死亡数、死亡率（CFR）、2011年

2011年、WHOにコレラ症例を報告した国は計58カ国であり、これは2010年と比べて16%増加している（地図1）。アフリカ諸国からは2010年よりも4カ国多い27カ国から報告があった。アジアからの報告は前年より1カ国多い15カ国であり、アメリカ大陸の国々からの報告は前年より4カ国増えて9カ国であった。輸入症例は、アメリカ大陸、アジア、ヨーロッパ、オセアニアから報告された（図1、地図1、表1）。

2011年に報告された全世界の症例のうち、61%が2010年10月末のハイチやドミニカ共和国での大規模集団発生に由来する。計188,678症例が報告されたアフリカでは、前年（115,106症例）と比べ症例数が64%増加した。このような症例数の増加が見られたにも関わらず、世界の93~98%の症例数を占めていた2001年から2009年と比べ、2011年のアフリカでの症例数は全世界の症例数の1/3であった。このアフリカでの症例数が占める割合の減少は、現在も進行しているイスパニオラ島での集団発生と関連がある。

地図1：コレラ症例報告国、2011年



症例数の増加傾向はアジアでもみられ、前年の3倍近い、38,298症例の報告があった。これは全世界の症例数の6.5%にあたる。オセアニアからは、パプアニューギニアで症例数が前年よりも減少したとの報告があった（図2）。

2011年、WHOは30カ国37の集団発生（アフリカ25、アメリカ大陸3、アジア8、ヨーロッパ1）について検証を行い、全てにおいて集団発生を確認した。中央アフリカやコンゴ共和国、ガーナ、アフリカの角、イエメンを襲った6つの集団発生では207,472症例（全世界の症例数の35%）、イスパニオラ島での集団発生では361,162症例（全世界の症例数の61%）がそれぞれ報告された。

実際のコレラ症例数は報告数よりさらに多いことが知られている。この相違は報告の不十分さや症例の定義が未確立であること、専門用語の標準化の欠如など現行のシステムでの限界と関連がある。旅行や貿易に関係する禁止措置に対する懸念が、報告の不十分さに関係し、管理方法の効率を台無しにしている可能性がある。

多くの国がコレラの拡散を抑制するために努力をしている。しかし、問題は深刻化しており、下痢症状の集団感染の危険性が高い、非衛生的な状況で生活する人の数は増加している。予防、準備および集団発生への対応は全て効果的なサーベイランスシステムに依存しており、関連し、相互に依存している。強調点を集団発生への対応から予防に移行する必要がある、安全な飲料水を確保し、衛生面を改善させ、行動変容推進のために地域住民と協働することで感染の危険を下げ、集団発生を予防できる。現在、安全かつ効果的であると証明された経口コレラワクチンが、コレラの予防・管理の包括的・多面的な統制アプローチの1つとして考えられている。

近年のコレラ発生の変動（図2）、より深刻な臨床症状を引き起こす新型コレラ菌による薬剤耐性の増加や気象変動を含む要因の影響によって、コレラは再び公衆衛生の最優先課題となった。2011年、第64回世界保健総会では、コレラの再発生を公衆衛生上の重大な疾病負担であると認識し、統括的・包括的な治療をコレラ管理に対して行うことを公約とする決議WHA64.15を採択した。

* 伝播と集団発生のパターン：

・ アフリカ：

2011年、アフリカ大陸からの症例数は27カ国、188,678例（死者4,183人、CFR 2.22%、表1）で、前年より65%増加しており、これは2007～2008年に報告された症例数とほど近い（図2）。中央アフリカ、アフリカ大湖沼地域、アフリカの角の4カ国（カメルーン、コンゴ共和国、ナイジェリア、ソマリア）から、アフリカ大陸で発症した症例の77%（地図1）を占める145,164症例が報告された。

全体としてのCFRは2.2%であり、6カ国ではCFR<1%、4カ国では死者無しとの報告があった。CFRは3カ国で1～1.9%、5カ国で2～2.9%、5カ国で3～4.9%であり、4カ国で6%を超えた。ある1カ国ではCFRが12.8%に達した。

前年と比べ、2011年では東アフリカ（ケニア、モザンビーク、タンザニアから計2,295症例（前年の15%））と南アフリカ（マラウイ、モザンビーク、ザンビア、ジンバブエから計2,949症例）からの報告が減少した。しかし、大湖沼地域、アフリカの角、西アフリカでの報告数が増えた。特にアフリカの角において、顕著に症例数が増加していることが観察された。中央アフリカにおける症例数は前年と比べてほぼ同じであった。

アフリカ大湖沼地域では、2010年と比べ、報告症例数が42%増加した。この大部分は、コンゴ共和国の4州（死者436人を含む8,088症例）と5県（死者35人を含む762症例）に打撃を与えたコンゴ川沿いの大規模な集団発生によるものであり、この地域は約10年間にわたってコレラのない地域であった。近年、コンゴ東部から多く報告症例がある。この地域はコレラの流行地であり、数回の集団発生が襲っている。

2010年に発生した集団発生は中央アフリカ（カメルーン、チャド、ニジェール、ナイジェリア）において2011年も続いた。ナイジェリアは報告症例数が2010年より47%減少した。カメルーンとチャドからは、ともに前年比2倍の症例数の報告があり、中央アフリカ共和国からも症例の報告があった。CFRはカメルーン、中央アフリカ共和国、チャド、ニジェール、ナイジェリアで高値を示した。

西アフリカでは、3074症例であった2010年と比べ、2011年は16,088症例と2006～2008年の水準にまで増加した。ガーナで発生した重要な集団発生では、西アフリカの報告症例数の66%を占める10,628症例と、コートジボワール、マリ、ニジェールで症例数の増加が報告された。ベニン、ブルキナファソ、ギニア、リベリア、モーリタニア、セネガル、トーゴでも症例が報告された。CFRはブルキナファソ、マリ、モーリタニアで高値が示された。

・ アメリカ大陸：

2010年10月にハイチで発生した大規模な集団発生が2011年まで続いた（図3）。2011年12月31日までに、死者7,018人を含む計523,904症例が報告され、この内、死者2,869人を含む340,311症例（65%）は2011年に報告された。2011年12月の世界的な発病率（AR）が5.1%であった一方で、Nord-EstではAR 7%、Port-au-Princeで5.4%、Sud-Estで1.3%とハイチの各県で差異が観察された。ハイチの集団発生から14か月後に世界のCFRは減少した（2011年1月1日には2.5%だったが、2011年12月31日には1.5%になった）。CFRの変動は、2011年1月にSud-Estで13%、Port-au-Princeで0.9%であったのに対し、同年末には、Sud-Estで4.6%、Port-au-Princeは0.7%であった。2012年6月5日の

時点でハイチの集団発生は依然進行中であり、ハイチにおける症例数は、死者 7,413 人を含む計 577,858 症例 (CFR 1.3%) となった。2010 年 10 月の発生後 1 か月で国内に広まったハイチの集団発生は、地方より先に都市部を襲った。爆発的な集団発生の発生は、コレラ菌に対する免疫の欠如、安全な飲料水や基本的な衛生状態の確保が不十分であること、2010 年 1 月の地震により生じた国内の住民移動と関連する。ハイチの集団発生はドミニカ共和国にまで広がっており、32 の地域から死者 336 人を含む計 20,851 症例 (CFR 1.6%) が報告された。

コレラ菌 01 の自国発生による伝播がメキシコと米国で報告された。米国やバハマ、ベネズエラ・ポリバル共和国、ブラジル、カナダ、ドミニカ共和国からは輸入感染症例の報告もあった。

カリブ諸国でのコレラ菌の伝播を考慮すると、アメリカ大陸の各国が、管理方法を的確にしながらかコレラの早期発見のサーベイランスをより強化し続けることが必要なのは確かである。

図 3：週間コレラ症例数、ハイチ、2011 年 1～12 月 (WER 参照)

・アジア：

2011 年、アジア 15 カ国において死者 426 人を含む計 38,298 症例 (CFR 1.1%) が報告された。これは 2010 年の 3 倍近い数値であり (図 2、表 1)、全世界の症例数の 6.5% を占める。イエメンから死者 134 人を含む 31,789 症例 (CFR 0.42%) との報告があった他、アフガニスタン、ブルネイ、中国、イラン、日本、韓国、ミャンマー、マレーシア、ネパール、フィリピンからも報告があった。

アジアの報告症例数は、その殆どがコレラ菌によって発症した急性水様性下痢症候群の症例数とかなりの差がある。アジアの大部分の地域において、数十万例のコレラ症例がサーベイランスシステムにおける深刻な制限のために記録されていない。バングラデシュでは、毎年 2,000,000 人以上の急性水様性下痢症候群の記録はあるが、コレラ菌による発生症例の割合は分からない。

・ヨーロッパ：

ヨーロッパの 5 カ国においてコレラの報告があった。4 カ国計 38 症例は輸入感染症例であり、ドイツ、フランス、英国、スウェーデンから報告があった。ウクライナでの集団発生は 33 人が発症したが、死者はいない。

・オセアニア：

2009 年 7 月の集団発生後、コレラは、パプアニューギニアで流行している。2011 年には死者 2 人 (CFR 0.33%) を含む 1,535 症例が報告され、オーストラリアでは輸入感染症例 6 件が報告された。

*サーベイランス：

国際保健規則 (2005) では、コレラ発生時の届出は必須となっていない。ただし、コレラの感染防止や迅速な封じ込めには、サーベイランスの改善および情報共有の促進が必要であるとしている。また、高リスク地域における感染被害を受けやすい人々を特定し、効果の高い包括的な対策を実施するためには、現地での診断技術の向上、データ収集と蓄積および分析の強化が必要である。コレラのサーベイランスは、現場レベルでのフィードバックやグローバルレベルでの情報共有を含んだ統合的な疾病サーベイランスシステムの一部に組み込まれるべきである。なお、WHO が提示する標準的症例記述要領を使用すると、より正確にコレラを評価することが可能となり、より持続的なサポートの提供が可能となる。

*海外旅行、海外との取引について：

過去の経験から、コレラ蔓延防止に向けた隔離や人・物の取引制限は、効果が低く不必要であることが示されている。コレラは伝染病であり、地域的に流行することから、医薬品の製造管理及び品質管理基準 (Good Manufacturing Practice:GMP) に沿って生産された食品に対する輸入制限は不適切である。

コレラ流行周辺国には、コレラ感染の越境に備え迅速な集団発生の特定・対応ができるよう自国でのサーベイランスや準備の強化が求められている。また、コレラ感染のリスクや症状、予防措置、症例報告のタイミングや報告先について、旅行者やコミュニティに明示しておく必要がある。

現在、入国時にコレラワクチン接種証明の提示を求める国はなく、ワクチン接種又は予防内服の国際的な証明書にはコレラに関する記載欄はない。また、WHO はコレラ流行地域からの旅行者に対してスクリーニング調査や隔離措置について勧告を出しておらず、抗生物質の予防的投与やワクチン接種証明書の提示も必須とはしていない。

*コレラ菌の種類：

ベンガル湾で 1992 年に発見されたコレラ菌 0139 の流行は、現在までのところ東南アジア地域に限定されている。2011 年には中国でのみコレラ菌 0139 の発生が報告されている。コレラ菌の診断時には 01 と 0139 の双方の検査が推奨されている。

現在、世界の複数の地域でエルツール変異型という古典型に比べ毒性が強い新たなコレラ菌が報告されている。バングラデシュで初めて発見された後は、アフリカやアジア、イスパニオラ島で報告されている。新たなコレラ菌は、より深刻な症状を引き起こし、高い致死率をもたらしている。

また、バングラデシュでは薬剤耐性を持ったコレラ菌も発見されている。

分子疫学、抗菌剤感受性の継続的なモニタリング、菌株の追跡は、国やグローバルレベルのコレラ対

策を検討する際のデータ収集手段として大変有用である。

*** 経口コレラワクチンの状況：**

・ 背景：

これまで、複数のコレラワクチンが開発され、その安全性、免疫原性、効果が証明されているが、現在では2つのワクチンのみが市場で取引されている。うち1つは、WHOが支援する幾つかの大規模予防接種活動で使用され、コレラの集団発生の危険性が高い地域における公衆衛生手段としてその効果が示されている。このワクチンは、旅行者がコレラ流行地域を訪れる際に使用できるよう複数の国で認可されている。また、本ワクチンの製造技術は、スウェーデンからベトナムを経由してインドへ伝えられ、結果的に2つ目のワクチンがインドで認可された。この新しいワクチンは0-1、0-139の2価ワクチンであり、サブユニットBの組換えがないため、希釈して使用する必要がなく、特にアジアで地域的な流行を呈する国において使用の可能性が広がった。2つのワクチンは全細胞不活化ワクチンで、1つはBサブユニット組換え遺伝子であり、もう一方は異なる。両者ともに数量が限られている上にWHOによって事前審査されるため、国連機関がその購入先となっている。

非経口コレラワクチンは防御効果が限定的（3か月で45%）であり、公衆衛生手段としてはそぐわないため、WHOは使用を推奨していない。以前に認可されていた経口弱毒生1回投与ワクチン(CVD 103-HgR)は現在製造されていないが、再度製造されるよう働きかけが行われている。

・ Bサブユニット組み換え全細胞コレラワクチン (Dukoral)

Bサブユニット組換え全細胞 (WC/rBS) ワクチン (Dukoral, Crucell, Leiden, Netherlands) は不活化コレラ菌 01 型の全細胞と毒素の B サブユニットが組換えられ、精製されたものがそれぞれ 1.5dL の重炭酸にて希釈されている。

成人および6歳超の小児には2回の服用、2歳超から6歳未満の小児には3回の服用が定められている。どちらも、ワクチン服用の最短間隔は7日間、最長間隔は6週間としている。

バングラデシュおよびペルーでのフィールド研究では、ワクチンの安全性と、全ての年齢群で4~6ヵ月間の防御率は85~90%であることが示された。年齢の低い小児の防御効果は6ヵ月後に急激に低下するが、成人や年齢が高い小児では効果は2年後も60%のままであった。また、コレラ伝播の統計確率モデルを用いたバングラデシュでの調査データを再分析したところ、WC/rBSの効果は集団防御により大いに強化されたが、これは他の地域での検証が必要である。なお、このワクチンは2歳未満の小児への使用は認可されていない。

・ Variant WC/rBS (mOrVAC and Shanchol)

これらの関連する2つのワクチンは、前述したとおり WC/rBS ワクチン技術がスウェーデンからベトナムを経由してインドに伝えられたことによる成果であった。どちらのワクチンも0-1型、0-139型の血清型をベースにしており、Bサブユニットの組み換えを有しておらず、希釈して使用する必要もない。これらは臨床試験の後、ベトナムではハノイの国立衛生疫学研究所により“mOrvac”として認可され、インドではハイデラーバードの hantha Biotechnics により“Shanchol”として認可された。Shanchol は2011年9月にWHOより事前認定を受けた。

*** 経口ワクチン使用の奨励：**

WHOによる経口ワクチンの使用方針では、経口ワクチンは流行が発生する地域や集団発生のリスクが高い地域で、他の予防対策と並行して使用すべきであるとしている。

大規模な人道的危機中のコレラの集団発生に対する統合的な対策に向けたWHOの臨時専門家会議において、コレラワクチンは他の介入を効果的に行うことが出来ない地域で、致死率を低下させる目的で使用すべきとの合意がなされた。ワクチンは高リスク地域における短期的なオプションの一つとして提供されなければならない。飲み水や衛生状態の改善といった長期的な取り組みも継続的な状況改善のためには必要である。

WHOの支援で経口コレラワクチンを用いた幾つかの公衆衛生介入が実施されているが、一方でリスク評価の改善、対象人口の設定の難しさ、大規模キャンペーンにおける複数回投与ワクチンの供給等、大きな課題も残っている。

緊急時の経口コレラワクチンについては、集団発生のリスク、起こりうる集団発生に対する抑止力、大規模なワクチン接種キャンペーンの実施可能性などを考慮しつつ、公衆衛生上の優先順位をより広く捉えた上でその使用を決定すべきである。

*** 編集ノート：**

世界的に不十分なコレラの報告がその対策を遅らせている。コレラ対策の改善や疾患に伴うスティグマを軽減させるためには、コレラ発生に関するオープンな情報交換が必要である。コレラは公衆衛生上の被害だけでなく甚大な社会的、経済的被害をもたらす。集団発生はパニックを引き起こし、結果として強制的な隔離や大量の化学予防法の使用といった分別のない対応につながる可能性がある。これらの不適切な対応は、政策立案者、意思決定者、メディアや一般の人々に情報を適切かつ迅速に提供するこ

とで避けることができる。適切な情報開示は、コレラの解明だけでなく予防、準備、早期発見、集団発生時の早期対応に向けた適切なアプローチにつながる。

- ・コレラのコントロール：
 - ・現在のコレラの集団発生に対する主な対策は、発生時の緊急対応が主である。これはコレラの死亡率の低下にはつながるが、発生予防にはつながらない。
 - ・コレラの抑制のためには、迅速な治療よりも適切なサーベイランスシステムの下、予防や準備および発生時の対応が重要である。
 - ・効果的なコレラ封じ込めのためには、学際的なアプローチや積極的なコミュニティ参加の下、安全な飲料水の供給や衛生教育、適切な衛生設備といったシンプルかつ効果的な活動が重要である。
 - ・学際的な予防活動や準備、感染発生時の対応を強化していくためには、国境を越えた協同を含む国や地方レベルの行動計画を開発する必要がある。
 - ・旅行や貿易の制限は、コレラ流行国への負担をより悪化させるだけである。
- ・サーベイランスにおける課題：
 - ・コレラのサーベイランスは、グローバルレベルでの情報共有を含む国の総合的な疾病サーベイランスシステムの一部に含まれるべきである。
 - ・信頼性の高い迅速診断を活用することで、現場でのコレラ特定を促し、迅速な対応が可能となる。
 - ・分子疫学におけるコレラ菌株の追跡や情報共有は、コレラの対策のツール及び手段の決定や新たにパンデミックを引き起こす菌株が出現した際に大変重要となる。
 - ・オープンな報告に加えて信頼性の高いデータを収集している高精度のサーベイランスは、伝播パターンと経時的な傾向を明らかにし、流行発生リスクの予測を可能とする。この種のサーベイランスは、流行の影響を受けやすい人々に対する経口ワクチンの使用を含むコレラ対策全体を向上させるための基盤となる。
 - ・現地での感染パターンや傾向を迅速にとらえることができるよう、また影響を受けやすいグループを特定できるよう、現地のデータ収集・分析・解析力が強化される必要がある。
 - ・WHO は、コレラ発生を報告する際の標準専門用語の統一性（一貫性と忠実性）を担保するため、WHO による標準的な症例記述要領を使用することを奨励している。検査で確認された症例を報告しているだけでは、実際のコレラによる疾病の実態を表すことはできない。
- ・ワクチンの課題：
 - ・包括的なコレラ対策の一環として経口コレラワクチンを使用することは、流行地域や高リスク地域に住む影響を受けやすい人々に対して効果的な戦略といえる。コレラ発生時に先制的に経口ワクチンを使用するかどうかは、公衆衛生上の優先順位をより広く捉えた上で検討する必要がある。
 - ・コレラ発生による大規模な人道的危機にあり、他の適当な対策を講じることが難しい場合は、非常に初期の段階におけるコレラワクチンの使用を検討するべきである。
 - ・経口ワクチンの大規模キャンペーンには慎重な計画、準備が必要であり、その場しのぎの対策としては実施されるべきではない。リスク評価の向上、脆弱性に起因した対象人口の特定、供給・環境・財務面で大きな課題が残されている。
 - ・コレラ経口ワクチンの製造及び品質管理に関する WHO のガイドラインには、新しいワクチンの有効性を検討し保証するため国際的に受け入れられた手法が示されている。正しい使用方法により、対象人口における防御免疫を誘導することができる。

(小野玲、川又敏男、杉島かほり、小寺さやか、松尾博哉)