

今週の話題：

＜2009～2013年の東南アジアと西太平洋地域における腸チフスのサーベイランスとワクチン使用＞

腸チフスは重篤な全身感染症であり、2004年の推定ではアジアにおいて年間約22,000,000例が罹患し、216,500人が亡くなっている。腸チフスの予防・感染制御には、安全な水、十分な公衆衛生、適切な人員、食品衛生、腸チフスワクチン投与が、最も効果的である。WHOは、風土病や大流行を統制し、ハイリスク集団の疾病負担を改善するため、また腸チフスのサーベイランスを強化するために有用なワクチン（経口Vi多糖類ワクチンと経口弱毒化Ty21a生ワクチン）の計画に沿った利用を2008年に推奨した。

この報告はWHO推奨改定後の5年間（2009～2013年）の東南アジアと西太平洋地域の腸チフスサーベイランスとワクチン接種計画の状況をまとめたものである。データは3つのソース（the WHO/UNICEF Joint Reporting Form on Immunization (JRF)、サーベイランスとワクチン接種計画の追加調査、公表されている報告）から得た。2009～2013年の間、東南アジアと西太平洋地域の48の国と地域のうち23か所（48%）が腸チフス症例のサーベイランスデータもしくは届出疾患データを集めており、それらのサーベイランス活動の大部分は2008年以前に設立されている。2009～2013年の間9か国（19%）が腸チフスワクチン計画もしくは推奨されているワクチン利用を実施していた。疾病負担が多いと認知されているにもかかわらず、腸チフスサーベイランスはこれらの地域で不十分であり、またワクチン接種も限られていた。東南アジアと西太平洋地域での腸チフス予防と感染制御を進展させるには、国、地方レベルの疾病負担サーベイランス、既存ワクチンの利用、WHOが事前承認した結合型ワクチンの予防接種事業への利用、ワクチン接種と水、公衆衛生、衛生基準の統合などに対し、各国政府の関与と国際的な支援が必要であろう。

* 背景：

腸チフスは腸チフス菌によって起こる急性の全身感染症である。感染は糞便-経口経路を介して伝染し、多くの症例や死亡は安全な水や十分な公衆衛生や衛生管理の欠如している場所で起こる。この疾患は特定の症状を有しておらず、同様の地域で発生するパラチフス、デング熱、マラリアのような他の熱性疾患との臨床的鑑別は困難である。腸穿孔や神経症状を含む、重篤な全身合併症がよく知られており、腸穿孔が最も致死率が高い。細菌培養（血液、骨髄、その他の無菌部位）が検査確定と抗菌薬感受性試験のゴールドスタンダードである。迅速な抗体血清検査は有用であるが（Widal test, TUBEX® TF, TyphiDot）、細菌培養よりも感度、特異度が低い。適切な抗生物質の投与は、発熱期間と細菌排出を短縮し、致死率を減少させるが、抗生物質耐性が一般的に増加する。ヒトは腸チフス菌の保菌者であり、長い保菌状態を起こす。

安全な水、十分な公衆衛生、適切な人員、食品衛生、腸チフスのワクチン投与が腸チフスを予防・統制する戦略としては最も効果がある。2つの安全で効果的な腸チフスワクチンが国際的に許可され、市販されている。2歳以上に使用される腸チフスVi抗原に基づき精製されている注射用の多糖類ワクチン（ViPSワクチン）と5歳以上に使用されるカプセルに入っている弱毒化された経口Ty21a生ワクチンがある。あるViPSワクチン（Sanofi Pasteur社製）は2011年に事前資格審査がなされており、国際連合機関のGAVI、ワクチン協定、幾つかの国際的な提供者から購入が可能である。WHOは腸チフスワクチンや風土病や伝染病を統制するViPS、Ty21aワクチンの推奨プログラム使用に関する見解文書を2008年に改訂した（ボックス1）。本報告は、最も発生率が高いと見積もられているWHO東南アジア、西太平洋地域に焦点をあて、改訂されたWHOの推奨に従った5年間の腸チフスのサーベイランスやワクチン利用の状況をまとめている。

ボックス1：WHO腸チフスワクチンの使用の推奨、2008（WER参照）

* 方法：

2009～2013年の腸チフスサーベイランス情報は、サーベイランス委員の追加調査と公表されている報告から得た。使用データはサーベイランスのタイプ、サーベイランスが行われているレベル（政府と地方）、年齢グループ、症例の定義、検査確定とした。腸チフスワクチンの情報は2009～2013年のWHO/UNICEF JRFとワクチン接種計画の管理者の調査、公表されている報告から得た。データはワクチン利用、対象集団（旅行集団を除く）、プログラム戦略に関して集められた。また、大規模での腸チフスワクチン接種計画の選ばれた見本もまとめられた。

* 結果：

腸チフスサーベイランス、ワクチン利用のデータは48の国と地域のうちそれぞれ30か所（63%）と31か所（65%）で利用できた。東南アジア地区11か国のうち7か国（64%）と西太平洋地域の37の国と地域のうち22か所（59%）の追加調査データが利用できた。

・ 腸チフスサーベイランス計画

48の国と地域のうち23か所（48%）で腸チフス症例に関するデータを集めた。これらのうち、22の報告では腸チフスは届出伝染病であり、20の報告はサーベイランス活動を行っていた（表1）。20の国

が腸チフスのサーベイランスを国家の保健医療情報システムもしくは統合された疾病サーベイランスシステムの一部と報告している。サーベイランスが始まった年の報告をしている 14 の国の中で、1 つを除くすべてが 2008 年以前から存在するシステムであった。6 つの国は地域の見張り監査を有していることを報告している。

表 1：腸チフスのサーベイランス計画の特徴、東南アジアと西太平洋地域、2009 - 2013 (WER 参照)

全体の 15 の国が標準的の症例定義を有していることを報告しており、その定義は国によって大きく異なる。調査において症例定義を示している 8 か国のうち、5 か国は“徐脈”を腸チフスの“疑い”もしくは“高可能性”として症例を分類しているが、“徐脈”は相対的に感度・特異度が低い兆候とされている。

臨床検査は 19 の国によって報告されている。17 か国は培養による確定を、10 か国は Widal 血清検査の利用を、1 か国は他の迅速検査を報告している。10 か国は臨床検査により確定された症例の中での死亡に関するデータを報告している。インドとバングラディッシュでは、腸チフス症例に関する血液培養データは、肺炎と髄膜炎の侵襲性細菌疾患 (IBD) サーベイランスから利用された。

・腸チフスワクチン接種計画

2009～2013 年の間、48 の国と地域のうち 9 か所が腸チフスワクチン接種計画もしくは推奨されているワクチンの利用を報告していた (表 2)。腸チフスワクチン接種計画、接種を報告している多くの国がハイリスク集団や食品を取り扱う人を対象として ViPS を使用していた。加えて、11 か国 (オーストラリア、カンボジア、フィジー、インド、インドネシア、ネパール、ニュージーランド、フィリピン、シンガポール、スリランカ、タイ) が民間団体での ViPS もしくは Ty21a いずれかの腸チフスワクチンの使用を報告していた。

表 2：腸チフスワクチン接種計画の概要もしくは推奨、東南アジアと西太平洋地域 (旅行者の接種を除く) 2009 - 2013 (WER 参照)

中国、インド、ネパール、ベトナムは地理的に選ばれた地区の幼児期、学童期の子供を対象とした公共部門の腸チフスワクチン接種計画を有している (表 2)。ベトナムは現在も続いている腸チフスワクチン接種計画を有しており、それは 1997 年より始まっている。2000～2013 年の間、国内生産された 5,600,000 以上の ViPS ワクチンが、選択されたハイリスク地区の 3～10 歳の子供達に投与された。中国では国内生産された 15,000,000 以上の ViPS ワクチンが、流行地での学童期の子供達と選択されたハイリスク集団を対象として使用された。現地生産された ViPS ワクチンの腸チフスワクチン接種はデリー州の定期的な小児ワクチン接種プログラムの中に含まれており、2005 年から毎年 2～5 歳の約 300,000 の子供達を対象としていた。ネパールは 2011 年にカトマンズ渓谷での学校をベースとした ViPS ワクチン実証プログラムを成功し、150,000 人の学童児を対象に ViPS を投与し、約 65% をカバーした。この試みはワクチン接種の国家委員会が推奨したように学童児と食品を扱うものへと範囲を拡大するために今も続いている。2010 年には ViPS ワクチン使用の集団腸チフスワクチンキャンペーンがフィジーにて行われ、サイクロンの影響のあった地域とハイリスク地域の 2 歳以上のすべての人へ対象を絞っている。64,000 が投与され、全フィジー人口の 7% をカバーしている。約 10,000 は同時発生の大流行に対応するために使用された。

* 編集者後記 :

腸チフスは良く知られた疾病負担にもかかわらず、東南アジアと西太平洋地域の両方で無視されている疾患である。WHO が推奨する腸チフスの報告の 2008 年の改訂後 5 年間、これらの地域では腸チフスサーベイランスとワクチン使用に関して限られた進歩しかなかった。多くの国は受動的な報告システムであり、2008 年以前に設立されたサーベイランスプログラムを通してであった。また、培養に基づくサーベイランスは半分より少ない国で行われていた。同様に、2008 年以前にこれら 2 地域の国々でいくつかの腸チフスワクチン接種計画が設立されていたが、大規模な腸チフスワクチン接種は 2008 年から 2 つしか開始されていなかった。

腸チフスシステムの設立と強化は挑戦中であり、地方毎の腸チフス発生の多様性があることも一般的である。データ入手ができた国の中で、大多数が国家の届出伝染病のサーベイランスシステムとして腸チフスサーベイランスを有していると報告しており、その中でも大部分が腸チフスは急性の熱性疾患もしくは一般的な感染症の受動的な報告の一部として含まれていた。疑い症例と高可能性症例に対する培養による確定診断は限られている。多くの国が標準的の症例定義を報告しているが、データは、使用された症例の定義とは大きく異なる事を示している。いくつかの国が“徐脈”を含んでいるが、相対的に感度と特異度が低い兆候である。感度、特異度のさらに低い症例定義を使用していることもあった。広く使用されている Widal 検査を含む血清検査は限られた感度・特異度を有する。腸チフスの臨床診断の難しさの観点から、最新のサーベイランス規格とガイドラインを早急に広める必要がある。それらは国と地域にわたる腸チフスに関する比較できる情報を集める手助けとなるだろう。培養確定は腸チフスの診断のゴールデンスタンドであり、検査能力の確立 (技能試験を含む) が疾患報告の正確性を増加す

るために、また多剤耐性（問題として大きくなり続けている）のモニタリングを促進するために必要とされている。

2001～2003 年の間、最も疲弊させる疾患プログラム（DOMI）が 5 つのアジアの国にわたって集団での組織的なサーベイランスを行った。疾病負担データと一連の腸チフスワクチン研究が世界的な政策でのワクチン利用の推奨を導くのに役立った。培養確定と複数のセッティングからの危険因子に関するデータを有する最近の質の高い疫学データは、アジアでの疾病負担を明らかにして、予防と統制活動を導くことの手助けとなるだろう。培養確定を有する検査ベースでのサーベイランスシステムで決定される腸チフス（たとえば IBD 監査）を含む診断を探索する必要がある。さらに、アフリカのサハラのような他の地域からの疾患リスクを考慮し、エビデンスを蓄積している疾病負担推計に基づき、世界的な腸チフスサーベイランスとワクチンプログラムの包括的なレビューが求められている。

大規模な腸チフスワクチン接種の研究の経験とプログラムの成功にもかかわらず、改訂された WHO の推奨に基づく腸チフスワクチンの接種は 2 地域のまとめでは限られている。大規模なワクチン接種計画を実施している国である中国とベトナムでは腸チフス発生はワクチン利用が始まってから着実に減少してきたと報告されていた。また、ベトナムでは水とインフラの衛生を改善することに伴って減少した。フィジーで、災害対策キャンペーンの調査が示していることは、ワクチン接種は実行可能であり、サイクロンの前の年と比べてその地域での腸チフス発生を減少させる役割を果たしているということである。この報告で引用されている例に加えて、パキスタンやチリでも腸チフスワクチン接種計画は効果的であると証明している。

ワクチン接種が少ない理由は完全に実証されてはいないが、いくつかの因子が寄与しているかもしれない。地域の疾病負担を確かめるため、またハイリスク集団を特定するためのデータを国は必要としており、そして推奨されているワクチン戦略を適用としている。そのようなデータの不足が腸チフスワクチン利用の優先順位をつけることに影響しているかもしれない。

新しく生成された結合型ワクチン（TCVs）が現在開発されている。これらはサブユニット注射ワクチン Vi であり、その中でカプセル多糖類抗原はその免疫原性の電位を高めるためにキャリアタンパク質と結合している。これらのワクチンは ViPS と Ty21a よりもの免疫効果が高くと保護期間が長いという利点があると期待されており、特に 2 歳以下の定期的な幼児期のワクチン接種プログラムへの組み込みの促進が期待されている。2 つの結合型ワクチンがインドの国の認可を受け、民間団体に利用されていると報告されており、また 3 つ目が中国で認可審査中である。また、前臨床開発と臨床開発の異なる段階で現在少なくとも 7 つの TCV 候補がある。進行中の試みは腸チフスの両方のタイプを予防するための二価の腸チフスワクチンを開発することを目的としている。

WHO は TCVs に関する利用可能な臨床データをまとめるために専門家諮問委員会を最近開催している。諮問委員会が結論付けたことは最新の腸チフスワクチン接種政策推奨を開発するために WHO の専門家で構成された戦略諮問グループのプロセスを開始するには現在エビデンスが十分ではないことである。しかし、よくデザインされた研究と新しく許可されるワクチンの研究をとおして、TCV の使用を支持する追加データが 2、3 年後に生まれることが期待されている。

世界的な政策に加えて、地域と国家レベルで重要な出資者やパートナーと強調する活動が必要とされている。

（村田峻輔、宇佐美眞、入子英幸）