

今週の話題：

<コレラワクチン：WHO 見解文書 2017年8月>

## \* 緒言：

WHOは、健康政策上に関する指針を加盟国に示す任務に従い、国際的な公衆衛生に対して影響がある疾病のワクチンおよびワクチンの組み合わせに関して、定期的に更新される一連の見解文書を発行する。これらの文書は主として、大規模な予防接種計画におけるワクチンの使用に関係している。これらは疾病やワクチンに関する基本的な背景情報を要約し、世界中のワクチンの使用に関する現行のWHOの立場から締めくくっている。

この文書は、外部専門家とWHOスタッフによってレビューされ、予防接種に関する専門家で構成された戦略諮問グループ（SAGE）によってレビューおよび承認された。

(<http://www.who.int/immunization/sage/en>)。GRADE方法論は、利用可能な根拠の質を体系的に評価するために使用される。SAGEの意思決定プロセスは、evidence-to-recommendation テーブルに反映される。ワクチンの見解文書の作成のプロセスに関する説明は、以下を参照。

[http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)

この見解文書は、主に国の公衆衛生当局および予防接種計画の管理者による使用が意図されている。また、国際的な資金提供機関、ワクチン諮問グループ、ワクチン製造業者、医学界、科学的メディア、および一般の人々にとっても興味深い内容であるかもしれない。

この見解文書は、2010 WHOのコレラワクチンの見解文書に置換するものである。これは、コレラに関する最近の動向を盛り込んでおり、予防接種の対象集団に関して改訂された指針を提供する。コレラワクチンの使用に関する勧告は、2017年4月にSAGEによって議論された。会議で提示された根拠は、以下を参照。

[http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/presentations_background_docs/en/)

[http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/presentations_background_docs/en/)

## \* 背景：

疫学

コレラは急速に脱水が進行する下痢症であり、細菌の*Vibrio cholerae*の毒素産生性血清型群によって引き起こされる。コレラは貧困や粗末な下水設備、清潔な飲料水の不足と密接に関連している。歴史的に、コレラの壊滅的な大流行により、数百万人の感染者と数十万人の死亡を招いた。現在、コレラは多くの国々にとって依然重要な公衆衛生上の問題であり、ある地域では風土病として発生し、一部の低・中所得国（LMICs）では主要な流行病となっている。

コレラ流行地域は、過去3年間に国内感染に起因するコレラ症例が検出された地域として定義される。地域は、州、地区もしくはより小さい地域を含む、いずれかの地方の行政単位である。上記で定義した1つ以上の地方の行政単位において、流行地域を有する国は、コレラ流行国とみなされる。

コレラホットスポットは、環境、文化および/または社会経済的状況が疾病の伝播を促進し、コレラが存続または定期的に再出現する、地理的に限定された領域（例えば、都市、行政レベル2、または保健管轄区域）と定義される。ホットスポットは、コレラの他地域への蔓延において中心的役割を果たしている。

コレラの大流行は、少なくとも1つの確認されたコレラ症例の発生と国内感染の根拠によって定義される。アウトブレイクはまた、持続的な（年中）伝染が発生している地域でも起こることがあり、2週間連続で疑わしい症例が予想を超えて増加（規模またはタイミング）したものと定義され、そのうちいくつかは検査室で確認される。適切な疾病監視は、アウトブレイクの早期発見を確実にこなう上で重要である。

なお「コレラ大流行」と「コレラ流行」は、この文書では同じ意味で使用されている。

2010年から2017年にかけて、コレラはハイチとイエメンで経験したような大流行や、サハラ以南アフリカやアジア地域における風土病の急増など、世界的に重大な問題であり続けた。流行性コレラは毎年注目を集め、WHOに報告された症例の大半を占めるが、風土病コレラは、サハラ以南アフリカ、南および東南アジア、ならびにハイチの大部分に存在し続けている。アフリカのセンチネルネットワークにおける予測人口に基づくコレラのサーベイランスによると0.3 / 10000の発生率が流行時には<20/10000に増加した。コレラの疾病負担は、アフリカと南アジアで最も大きく、これらの地域における全症例の約99%を占めている。コレラの症例の空間分布は非常に異質である。

システマテックレビューでは、アフリカと世界に渡ってコレラ疫学の幅広いバリエーションが示されている。地方のコレラ疫学の完全な理解とワクチンが必要な特定地域を正確にターゲットとするコレラの予防接種キャンペーンの準備を可能にする情報を収集するためには、国による日常的な監視が必要である。

2015年には、合計172,454件のコレラ症例と1,304件の死亡者が42カ国からWHOに報告された。ほとんどの罹患国では、全コレラ死亡率（CFR）は1%以下であるが、最も脆弱な環境では5%に達するかもしれない場所もある。しかし、いくつかの理由から、報告された数は発生した症例のほんの一部ではない。過小報告は、診断設備の不足、不十分な疾病監視と報告、コレラが報告された場合の貿易と観光に与える経済的影響の恐れによるかもしれない。さらに、コレラに関連する罹患率と死亡率のリスクが非常に高い、極貧層や恵まれない人々が公共医療サービスへ十分アクセスできないことも反映されている。

流行国では約13億人がコレラの危険にさらされている。流行国では、毎年推定286万のコレラ症例（不確かさの範囲は130万～400万）が発生している。これらの症例のうち、死者は推定95,000人（不確かさの範囲は21,000～143,000）である。

コレラ症例および死亡の約半分が5歳以下の小児に発生すると推測されているが、いずれの年齢層にも発生しうる。インドのコルカタのスラム地域、モザンビークのベイラ、インドネシア北部のジャカルタのスラム地域において、予定されていたコレラの監視が実行された。2～4歳の小児について、コルカタで6.2/1000、ベイラで8.8/1000、ジャカルタ北部で1.2/1000の年間コレラ発生率を示した。これらの発生率は、全人口より2～4倍高く、2歳未満の小児において最も発生率が高かった（コルカタで8.6/1000、ジャカルタ北部で3.2/1000）。

非流行国からの旅行者にとってコレラは非常に稀な疾病であり、開発途上国では月に0.01～0.001%のリスクがある。

コレラのリスクは、人道的緊急事態においてかなり増加する。避難民が集まる場所では人の移動や集中が著しく、そのような場所では医療サービスへのアクセス、清潔な水、下水設備や公衆衛生が途絶もしくは不足していることがよくある。

2013年にWHOによって初めて作製された経口コレラワクチン（OCV）の備蓄は、アウトブレイクや人道的緊急事態におけるOCVへの迅速なアクセスを保證するよう、国際調整グループ（ICG）によって管理され、流行地域における使用のためにコレラ制御のためのグローバルタスクフォース（GTFCC）のOCVワーキンググループが管理している。備蓄の構築以来、2017年4月現在で、14カ国の様々な環境（大流行地域、流行地域、人道危機など）で実施されている40以上の大規模な予防接種キャンペーンにおいて約800万回のOCVが出荷されている。

#### 病原菌

*Vibrio cholerae* (*V. cholerae*) は、グラム陰性の桿菌で、非侵襲性の主として水性の細菌である。ヒトは*V. cholerae*の唯一の既知の自然宿主である。*V. cholerae*は粘液層を貫通した後、腸の上皮内層にコロニーを形成する。*V. cholerae*の毒素産生性血清型群によって分泌されるコレラトキシン（CT）は、小腸に影響を及ぼす。CTはそのトキシン作用のために特異的受容体であるモノシアロシルガングリオシドGMIに依存する。

トキシンの結合（B）サブユニットはGMIに結合し、宿主細胞に入り、アデニル酸シクラーゼを刺激するGタンパク質を活性化する活性（A）サブユニットを放出する。この活性化は、便と嘔吐物を介して、塩化物ならびに体液、特にナトリウム、カリウム、炭酸水素塩といった電解質の大量喪失をもたらす。

体細胞（O）抗原の多糖類によって区別される*V. cholerae*の血清群は200以上ある。これらのうち、毒素産生01、0139の2つの血清型のみが流行病を引き起こす。01と0139の間に証明されている干渉効果はない。血清型01には、El Torと古典的01の2つのバイオタイプがある。これら両者のバイオタイプはさらに、2つの交差反応性の血清型、OgawaおよびInabaに分類することができる。古典的01株と比較して、El Torは、環境中でより長く生存し、無症候性もしくは軽症例の割合が高く、無症候性の症例を含め、便中でより長く、より多数排出される。古典的な菌株は、近代史におけるこれまでの6つのコレラパンデミックに関与していると考えられており、最初のパンデミックは1817年に始まった。El Torは、1961年に始まり、進行中の7番目のコレラパンデミックに関与している。1992年以降、新たな変異株がインドおよびバングラデシュ、その後南アジアの他の地域において、コレラの広範囲の流行が発生した。*V. cholerae* 0139 Bengalと呼ばれる菌株は、01生合成遺伝子が0139生合成遺伝子によって置換された、El Torバイオタイプの遺伝的派生物である。0139血清型の蔓延はアジアに限局的であり、長年の間、その発生率は、例えば中国やタイのいくつかの地区を除いて減少している。現在、0139はほとんど分離されておらず、アジアで確認される症例は散発的である。

El Tor *V. cholerae*の別の変異体は、過去10年間に出現した。この変異体はEl Torバイオタイプの遺伝的バックボーンを持つが、かつては古典的株によってのみ産生されたコレラトキシンを産生する。このEl Torの変異体は、アジアとアフリカのいくつかの地域において、元のEl Tor株と置き換わった。これらのさらなる変異株は、適切に治療されなければ高い死亡率を引き起こしうる、より重度の疾病と関連していると推察される。

## 疾病

コレラは直接的な糞口汚染もしくは汚染された水や食物の摂取によって広がる急性下痢性感染症である。

ヒトからヒトへの直接感染は、おそらく全体としての疾病負担にとってほとんど原因とはならない。*V. cholerae*に感染した人の1~25%しか症状を発症しないが、症状を呈する者の10~20%が24時間未満~5日間の潜伏期間後に、重症疾患を経験する。大半の症例では、コレラは1日もしくは数日間の、急性で多量の水様性下痢便（「米のとぎ汁様下痢便」）によって特徴付けられ、通常は嘔吐を伴って急速に脱水に至る。非常に重篤な症状では、コレラは最も速やかに死に至らしめる感染症の1つである。体液喪失は1時間あたり0.5リットルから1リットルの速さで起こり得る。直ちに治療を行わなければ、重度の脱水と腎不全やショック、低カリウム血症、肺水腫などの合併症により数時間以内に死亡する可能性がある。かねてから健康であった人は、発症後3~4時間以内に低血圧を起こし、24時間以内に死亡することがある。疾病の重症度は、摂取した*V. cholerae*の数、感染またはワクチン接種による事前暴露で獲得された免疫の不十分さ、妊娠、授乳の不足とそれによる新生児の受動免疫の欠如、栄養失調、免疫不全状態、胃酸（病原菌を中和する）の産生能の低下、および血液型のO型と関連がある。

コレラ患者の便およびしばしば嘔吐は高濃度のコレラ菌を含んでおり、それらが環境に戻ったときに水や食物源を汚染するが、それはその後、コレラのアウトブレイクを引き起こす可能性を伴う。また、ある研究では、ヒト宿主を通過すると、排出直後に維持される過剰感染状態を作り出すことによって一時的に*V. cholerae*の感染力が増加し、コレラの流行の広がりにも寄与する可能性が示されている。

## 診断

糞便からの*V. cholerae*の分離は、依然コレラ確認のための標準法である。アウトブレイクの確認には複数患者からの陽性の培養試験が必要である。実施は比較的簡単であるが、培養には熟練した人員、検査施設、検体採取から検査施設までの輸送が必要で、これらはいつも利用できるわけではない。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）のような、より正確な技術は、コレラ確認のために利用できるようになってきているが、検査室能力の向上が必要である。さらに、便検体を用いる迅速診断テスト（RDT）は半熟練者でも行うことができ、ポイントオブケア診断の選択肢を提供する。RDTは、設備の整った検査施設がない、特に医療に恵まれない地域において、迅速な検出と注意喚起を可能にする。RDTは、様々な程度の感度や特異度、商業的な準備、使用条件による精度に関して、いくつかのタイプが利用可能であるが、すべてが使用に適しているわけではない。

## 治療

コレラ患者が適切な治療を受けることができれば、死亡率は大幅に減少する。急速な水分補給はコレラの一次治療法であり、経口補水療法（ORT）もしくは重度の場合には、体液と電解質を置換するための輸液の静脈内投与（IV）のいずれかによって行われる。軽度または中等度の脱水症状を呈する患者は通常、経口補水塩（ORS）によって治療される。WHOとUNICEFは、オリジナルのORS製剤と比較して嘔吐の発生を減少させる低浸透圧溶液を推奨している。重度の脱水を起こすコレラ患者の10~20%は輸液の静脈内投与、好ましくは乳酸リンゲル液で補液をしなければならない。続いて患者が自身で飲むことができればORTを行う。補液によって救命は可能であるが、疾病の罹患期間や便中の細菌の排泄には影響しない。下痢と脱水の管理の詳しい情報、および補液療法の詳細に関しては、WHOとUNICEFのガイドラインに掲載されている。

流行の間、入院を必要とする極めて重篤なコレラ患者には年齢を問わず、抗生物質が推奨される。抗生物質療法は、下痢の量、症状の持続時間と病院で過ごす時間、ならびに病原菌が便に排泄される期間を減少させ、その結果、他者への感染の伝播のリスクが低減する。6ヶ月から5歳の小児の亜鉛補給はまた、下痢の期間を短縮し、量を減少させることができる。ドキシサイクリンは、成人、小児および妊婦を含むすべての患者の治療に推奨される第一選択薬である。シプロフロキサシンまたはアジスロマイシンは、ドキシサイクリンに耐性がある場合の代替薬である。薬剤感受性試験は、アウトブレイク中の治療の指針とするために、分離株の代表的なサンプルに対して実施されるべきであるが、個々の症例に必須ではない。第一選択薬への耐性および多剤耐性は頻繁に発生し、より重篤な疾病と高い二次感染率に関係している。薬剤耐性はコレラ流行地域で頻繁に発生し、コレラの治療を複雑にし、治療コストを増加させる可能性がある。

## 予防

きれいな飲料水への確保の改善、適切な衛生管理、良質な水と衛生プロジェクト（WaSH）の推進は、風土病コレラとコレラアウトブレイクの両方の予防の柱となっている。また、コレラ予防にとって重要なのは、食糧供給業者を含む食品産業に対する標準的な衛生法の確立と施行、石けんによる手洗いや安全な食品の取り扱いを推進するための介入である。さらに、適切な症例管理は、疾病による死亡数の減少とその蔓延を制限する上で不可欠である。コレラ予防接種は、短期から中期的に実施できる補完的な

コレラ予防策および抑制措置であり、安全な水や衛生設備などの他の一次予防策へのアクセスは世界的に改善されている。

#### 自然獲得免疫

感染とワクチン接種の両方に応答して、ビブリオ殺傷および毒素に特異的な抗体が産生され、これは幼児でも成人と同等の反応を起こすことができる。しかしながら、これらの抗体はいずれも、コレラに対する防御免疫の信頼できる予測因子ではない。分泌型免疫グロブリンA (sIgA) は、粘膜の液性免疫の重要なマーカーであると考えられている。腸の表層において、sIgAは主要な免疫グロブリンである。バングラデシュでのコレラ症例の、小児を含む家庭内の接触に関する研究では、初発症例の同定後21日間にわたって観察され、調査された*V. cholerae*抗原に特異的な3種類全てのsIgAレベルは、フォローアップの間の次の*V. cholerae* 01感染に対する予防に関連していた。コレラに対する免疫は、血清型に特異的である。*V. cholerae* 01の既往は0139に対する予防はもたらさず、逆もまた同様である。

*V. cholerae*抗原に対する免疫グロブリンG (IgG) 抗体反応は、自然感染およびワクチン接種の両者に続いて起こる。成人では、コレラトキシンBに対する血清IgGの増加は、自然感染後、少なくとも270日間検出可能である。しかし、コレラ患者の家庭との接触に関する研究では、抗原特異的IgGの血漿レベルは、その後のコレラの暴露に対する予防を予測するものではなかった。

臨床的なコレラの後、最大で10年間持続する再暴露時に頑丈で長持ちする防御ができる。

\* コレラワクチン：

2つのタイプの経口コレラワクチン (OCV) が現在入手可能である。(i) WC-rBSはコレラ毒素の組換えBサブユニットを用いた死滅全細胞一価 (01) ワクチン (Dukoral®)、(ii) WCはBサブユニットを用いずに死滅させた改良全細胞二価 (01および0139) ワクチン (Shanchol™、Euvichol®およびmORCVAX™)。3つのWCワクチンは、同じコレラ株を基に作製されている。現在利用可能な死滅全細胞OCVの特徴を以下に要約する。

一般名	WC-rBS	改良二価WC
商標名	Dukoral® (スウェーデンで初めて承認)	mORCVAX™ (ベトナムで承認)、Shanchol™ (インドで承認)、Euvichol® (韓国で承認)
ターゲット	01 (古典型, El Tor-Ogawa およびInaba) コレラトキシンBサブユニット	01 (古典型, El Tor-Ogawa およびInaba)、0139 コレラトキシンBサブユニットなし
投与計画	1~6週の間隔をあけて2回 2~5週の間隔をあけて3回	14日の間隔をあけて2回
推奨年齢	2歳以上	mORCVAX™: 1歳以上 他: 1歳以上

バングラデシュでの現地使用が期待されている死滅全細胞型OCVの別の製剤であるCholVax™については、非劣性の評価が進んでいる。いくつかの追加のコレラワクチンは、現在、異なる開発段階にあり、これらは主に、1回の接種でより長期間の予防を提供する可能性を持つ弱毒生ワクチンである。

経口弱毒生単回投与ワクチン (CVD 103-HgR) は市販されたが、商業上の理由により2003年に販売中止となった。その後、他の企業へ権利を移譲し、ワクチンVaxchora™は再開発、製造され、コレラ流行地域に旅行する18~64歳の成人への使用について米国で承認された。*V. cholerae*のフェノール不活性化株から以前に調製された接種可能な全細胞非経口ワクチンは、有効性が低く、副作用があるため、もはや使用されていない。

#### ワクチンの特徴、含有量、用量、投与、保管

・コレラトキシンBサブユニットを有する死滅全細胞一価 (01) ワクチン (WC-BSおよびWC-rBS)

WC-rBSワクチンは、スウェーデンで開発され、1991年に初めて認可された。現在60カ国以上で認可されており、主にコレラ流行地域への旅行者のワクチンとして販売されている。しかし、ウガンダ、スーダン、インドネシアにおける危機後やモザンビークの流行地域での実証プロジェクトでも使用されている。このワクチンは、コレラトキシンの組換えBサブユニット (rBS) と *V. cholerae* 01 (古典型およびEl Tor、InabaおよびOgawa) のホルマリン/加熱死菌全細胞 (WC) の混合物を含む。コレラトキ

シンBは、毒素原性大腸菌（ETEC）の易熱性エンテロトキシン（LT）と構造的および機能的に類似しており、これらの毒素は免疫学的に交差反応する。したがって、抗LT免疫を刺激するコレラワクチンは、ETEC感染に対しても多少の予防となりうる。

コレラトキシンのBサブユニットは、1991年まで野生株を用いて生産されたコレラトキシン（WC-BS）から精製されたが、現在は組換えDNA技術（WC-rBS）を用いて製造されている。WC-BSコレラワクチンはもう入手できない。BSとrBSは同様の免疫応答を誘発する。トキシンBサブユニットが胃酸によって変性するのを防ぐために、ワクチンには重炭酸塩緩衝液を添加しなければならない。このワクチンは、重炭酸塩緩衝液（小袋の発泡剤）と共に、3mLの単回投与バイアルで提供される。ワクチンと緩衝液は、6歳以上には150mLの飲料水に、2～6歳の小児には75mLで混合する。このワクチンの保存期間は2～8°Cで3年、37°Cで1ヶ月間安定である。

このワクチンは、2歳未満の乳児には使用が認められていない。製造者によると、2～5歳の小児では、一次免疫は少なくとも7日間（ただし6週間未満）の間隔をあけて3回経口投与を行う。成人と6歳以上の小児の場合、少なくとも7日間（ただし6週間未満）の間隔をあけて2回の経口投与が必要である。

予防接種の前後1時間は、飲食物の摂取は避けるべきである。2回目の投与が最初の投与から6週間以上あいた場合は、一次予防接種を再度行う必要がある。

*V. cholerae*感染の危険性が続いている場合は、再度のワクチン接種を推奨する。

2～5歳の小児では、製造者は6ヶ月以内の再度のワクチン接種を推奨する。前回のワクチン接種から6ヶ月以内の場合は、単回投与により予防効果が回復される。最後のワクチン接種から6ヶ月以上が経過している場合は、一次予防接種（3回）を繰り返す必要がある。6歳以上の小児および成人では、前回の投与から2年以上が経過している場合は、一次予防接種（2回）を繰り返す必要がある。最後のワクチン接種から2年未満の場合は、単回投与により予防効果が回復される。

・改良死滅全細胞ワクチン（WC）

3つの二価死滅全細胞OCVは、*V. cholerae*の血清型01と0139を基にしている。WCワクチンは、WC-rBSワクチン中に存在する細菌性のトキシンBサブユニットを含まないため、ETECの予防効果はない。細菌の細胞は、ホルマリンもしくは加熱によって不活性化される。元のWCワクチンは1997年にベトナムで承認され、主に流行地域で使用された。WHOと適正製造基準（GMP）の要件を満たすために2004年に大幅に改変され、2009年には国内使用のためにベトナムで承認された。国際的に利用できるよう、改良ワクチンの製造が移管され、インドでは2009年にShanchol<sup>TM</sup>が、2015年には韓国でEuvichol<sup>®</sup>が開発され、国際市場向けに生産された。Shanchol<sup>TM</sup>およびEuvichol<sup>®</sup>は、単回投与バイアルで、mORCVAX<sup>TM</sup>は単回および5回投与バイアルで提供されている。Euvichol<sup>®</sup>は、完全密封されたプラスチック製の化粧箱が利用可能である。製造者によれば、Shanchol<sup>TM</sup>およびEuvichol<sup>®</sup>は、1歳以上で14日間隔をあけて2回、液体経口投与行うべきである。Shanchol<sup>TM</sup>の2回投与計画の免疫原性を比較するために実施された研究では、14日間隔をあけた2回の投与と28日間隔をあけた2回の投与とでは、同等の免疫応答が観察された。Shanchol<sup>TM</sup>またはEuvichol<sup>®</sup>の再度のワクチン接種に関する製造者による勧告はない。

現在、これらのワクチンには、低温（2～8°C）での維持が必要である。ワクチンの有効期限は2年である。

しかし、熱安定性に関する新しいデータが出てきており、次のような制御された温度（CTC）条件下で、これらのワクチンが使用されている。バングラデシュで実施された研究では、Shanchol<sup>TM</sup>の安全性および免疫原性の分析結果は、42°Cまでの高温で14日間維持できることが示された。2012年のギニアのアウトブレイクに対応する予防接種キャンペーンでは、このワクチンは、保管中は低温で維持され、輸送と接種は環境の温度でなされたが、正常に使用された。

免疫原性、効能および効果

・コレラトキシンBサブユニットを有する死滅全細胞一価（01）ワクチン（WC-BSおよびWC-rBS）

これらのワクチンは、腸内で局所的に産生されるIgA抗体を含む、抗毒素抗体および抗菌抗体の両方の産生を刺激する。WC-BSワクチンおよびWC-rBSワクチンは、それぞれバングラデシュおよびペルーで無作為化、プラセボ対照、二重盲検、そして事前認可効能評価で試験された。

バングラデシュでの臨床試験（Matlab, 1985～1990）には、2～15歳の小児と15歳以上の女性の63,498人が参加した。参加者は、WC-BS、WC、またはプラセボを3回投与を受けた。臨床試験時に、El Torおよび古典的なコレラ株が対象集団の間でともに流行していた。WC-BSワクチン接種後4～6ヶ月で、2歳以上のワクチン接種者において、El Torおよび古典的なコレラに対する防御効果は85%（95%CI：56～95%）であり、1年のフォローアップ後、62%に落ちた（95%CI：46～74%）。フォローアップの2年後、3年後における各々の防御効力は、それぞれ58%（95%CI：40～71%）および18%（95%CI：-21～44%）であった。3年間にわたる2回のワクチン用量の累積有効性は、El Torおよび古典コレラに対して合わせて51%（95%CI：40～60%）で、古典コレラに対するよりもEl Torに対してわずかに低かった。

幼児間のMatlabの結果は、年長の小児／成人のそれとはかなり異なっていた。ワクチン接種後 4~6 ヶ月で、2~5 歳の小児のうち、El Torと古典コレラに対する防御レベルは合わせて 100% (95%CI : 80~100%) であり、1年の終わりで 38% (95%CI : -1~62%)、2年目で 47% (95%CI : 4~71%) に落ち、その後は 0%となった。5 歳以上のワクチン接種後の防御効果は、1年で 78% (95%CI : 61~87%)、2年で 63% (95%CI : 41~77%) であった。6 歳以上の者の、WC-rBSワクチンの 2 回の投与は、3 回投与と同様に防御力があつた。Matlab試験の最初の 1 年間にワクチン接種を受けた者は、何らかの原因による致死性的または重度の脱水性下痢での入院が 33~48%減少し、15 歳以上の女性のあらゆる原因による死亡率は 23~26%減少した。

Matlab 試験と同様のワクチン効能に関する試験は、コレラ流行中の 1990 年代のペルーで WC-rBS について実施された。ワクチン接種後最初の 4~5 ヶ月間、16~45 歳の軍人中で、El Tor コレラに対して 86%の防御効果を示した。

ペルーのリマ郊外での試験では、ワクチンは 2 回の投与のうち、初回投与後の最初の 1 年間にはどの年齢層でも防御効果を示さなかったが、この研究ではフォローアップにいくつかの限界があつた。初回シリーズの 10 ヶ月後に施されたブースター投与後は、2年目でコレラに対して 61% (95%CI : 28~79%)、入院を要するコレラに対して 82% (95%CI : 27~96%) の防御効果を示した。

2003 年から 2004 年にかけて、コレラの流行地域であり、またヒト免疫不全ウイルス (HIV) の感染率が高いモザンビークのベイラで、WC-rBS のフィールド有効性が評価された。43 件の培養で確定された症例でと年齢および性別が一致する 4 つの近隣対照を含むこの症例対照研究では、ワクチン接種後 1~6 ヶ月のワクチン効果は、2 回の投与を受けた人で 84% (95%CI : 43~95%)、1 回または 2 回の投与を受けた人で 78% (95%CI : 39~92%)、1 または 2 回投与された 2~4 歳の小児で 82% (95%CI : -19~98%)、5 歳以上で 67% (95%CI : 16~86%) であることが示された。さらに、古典的なコレラ毒素を発現するコレラ菌 01 の El Tor 株がこの流行中の全ての症例の原因であつたため、WC-rBS はこの重要な El Tor 株 に対して、防御効果があることが示された。タンザニア連邦共和国のザンジバルで 2 歳以上の 23,921 人に対して行われた WC-rBS のもう 1 つの有効性試験では、ワクチンの 2 回投与が、2009 年 2 月 (集団予防接種終了後 10 日) から 2010 年 5 月にかけてのフォローアップ期間中のコレラに対して 79% (95%CI : 47~92%) の直接的な防御効果を示した。

WC-rBS は ETEC に対する交差防御反応が示されている。Matlab 試験では、2 歳以上の者の予防接種後、最初の 3 ヶ月間に、ETEC 感染に対する 67%の防御効果と、重度の脱水 ETEC に対する 86%の防御効果を示した。同様に、コレラ流行国への旅行者の調査では、ワクチンは ETEC に起因する下痢に対して 52% の短期間の防御効果をもたらし、ETEC と他の病原体 に対して合計の防御効果は、旅行中または直後で 71%であつた。

#### ・改良死滅全細胞ワクチン (WC)

1980 年代のバングラデシュの試験に含まれたオリジナルの WC ワクチンは、El Tor および古典的なコレラに対して、WC-rBS よりも短期有効性が低かつたが、2 年および 3 年後のフォローアップ時では WC-rBS と比べ、同等、または良好な防御効果を示した。ベトナムのフエ市で、1992~1993 年の El Tor の流行中に 334,000 人の住民が関与しているオープンコントロール試験で、ワクチン接種から 8~10 ヶ月後にこの改良ワクチンが評価された。すべての年齢におけるワクチンの防御効果は、2 回の投与後に 66% (95%CI : 46~79%) であり、同様の結果が 1~5 歳の小児および成人で得られた。0139 菌株の添加後、得られた二価ワクチンは、01 および 0139 感染に対して安全かつ免疫原性であることが非劣性試験で示された。

2006 年以来、インドのカルカッタのスラム地域では、66,900 人の 1 歳以上の参加者において、Shanchol™のクラスターランダム化、プラセボ対照、二重盲検第Ⅲ相試験が行われた。この試験の 2 年後のフォローアップ分析では、2 回のワクチン接種を受けた患者のうち、培養確定されたコレラに対する全体的な防御効果は 67%であつた。このワクチンは、1~4 歳の小児を含むすべての年齢層において防御的であることが判明し、防御効果は 2 年目のフォローアップにおいて低下を示さなかった。

フィールド効果はいくつかのさらなる研究で実証された。インドで実施された症例対照研究では、2 回のワクチン接種を受けた人の、調整防御効果は、2 年間の試験期間で、69.0% (95%CI : 14.5~88.8%) であつた。

3 群 (ワクチン接種のみ、ワクチン接種および行動改善または介入なし) で無作為化された被験者で行ったバングラデシュにおける対照研究では、1 歳以上のワクチン接種群では、2 回接種の全体的な防御効果は 37% (95%CI : 13~55%; P=0.005)、ワクチン接種および行動改善群では 45% (95%CI : 16.9~67%) であつた。

1 歳以上の小児で行ったハイチでの 2 つの試験では、2 回のワクチン有効性は、それぞれ、2 年で 63% (95%CI : 8~85%)、37 ヶ月間で 97.5%と推定されている。

1 歳以上を対象に、2015 年に南スーダン州ジュバで実施された Shanchol™単回投与後の有効性は、4

ヶ月間で 80% (95%CI : 61~100%) と推定された。単回投与を用いた別の実験では、1 歳以上のコレラの全事象に対して 40% (95%CI : 11~60%)、高齢者の重度脱水コレラの事象に対して 63% (95%CI : 24~82%) の有効性が示された。Euvichol®はShanchol™と同じ製剤であり、臨床試験ではShanchol™と比較して免疫学的非劣性が証明されている。

#### ワクチンの安全性

・コレラトキシンBサブユニットを有する死滅全細胞一価 (01) ワクチン (WC-BSおよびWC-rBS)

事前認可試験と市販後サーベイランスのいずれにおいても、WC-rBS は、妊婦や HIV 感染者、その他の免疫不全患者に使用される場合を含め、良好な安全性プロファイルを有することが示されている。参加者約 240,000 人を対象とした臨床試験では、有害事象は、プラセボ投与群より、ワクチン接種者に多くみられることはなかった。有害事象は、主に軽度の腹部不快感、痛みまたは下痢であり、そのすべては主に両群に与えられた緩衝液に起因するものであった。1992 年から 2003 年にかけて、スカンジナビアで販売されたワクチンの 100 万回以上の投与に対して 63 件の副作用が関連したのみであった。

・改良死滅全細胞ワクチン (WC) ( ) 認可された全てのWCワクチンは、安全性の面で優れている。バングラデシュとインドおよびエチオピアで実施されたShanchol™の 1 回または 2 回投与による大規模臨床研究では、介入群と比較群との間に重大な有害事象の差はなく、介入群とプラセボ群の間でも深刻な有害事象はみられなかった。安全上の重大な問題の兆候は、どの大量ワクチン接種キャンペーンからも報告されていない。

フィリピンのEuvichol®とShanchol™を比較した無作為化非劣性試験では、成人 (Euvichol® : 4.4%vs Shanchol™ : 6.9%、P=0.12) および小児 (Euvichol® : 5% vs Shanchol™ : 7%、P=0.36) において、2 つのワクチンの有害事象の頻度に有意差はないことが判明した。

#### 防御効果期間

コレラトキシンBサブユニット (WC-BS および WC-rBS) を有する死滅全菌体一価 (01) ワクチンについて、防御効果の期間は成人で 2 年、2~5 歳の子供では 6 ヶ月のみと評価されている。

改変された二価の死滅全菌体のみのワクチン (WC) は、ワクチン接種後 5 年までの防御効果が証明されている。5 年間のShanchol™の累積防御効果は 65% (95%CI : 52~74% ; P<0.0001) であった。年齢層間で差異が観察された : 1~4 歳で 42% (95%CI : 5~64%) ; 5~15 歳で 68% (95%CI : 42~82%) ; 15 歳以上で 74% (95%CI : 58~84%) であった。2 歳以上の者では、ワクチン接種から 3~5 年後のmORCVAX™の有効性は 50% (95%CI : 9~63%) であった。

システマティックレビューは、WC-BS および WC-rBS ならびに改変 WC ワクチンが、ワクチン接種を受けていない幼児の保護を含む、相当な集団防御効果をもたらすことを実証した。

バングラデシュでの 1 つの試験では、WC-rBS または WC ワクチンの接種後 1 年に、ワクチン接種率が 51% 以上ある地域に住むプラセボ受診者のコレラ発生率は 1.47/1000 であり、ワクチン接種率が 28% 未満のところでは 7/1000 の発症率であった。推計学的なコレラ感染モデルを用いてこれらのデータを分析したところ、バングラデシュの人口のわずか 50% にワクチン接種をすると全人口で 93% のコレラ発生率が減少すると予測され、ワクチン接種者の直接的な防御効果とワクチン非接種者の集団免疫の両方が説明できる。タンザニア連邦共和国の観察研究では、集団防御効果は、ワクチン接種者の増加につれ、ワクチン非接種者のコレラの発症リスクが減少したことにより示された。

クラスター無作為化の二重盲検、プラセボ対照研究の空間回帰分析においても、集団防御効果を示した。

#### 特定の集団

HIV感染者 : HIV感染がコレラ感染の感受性およびOCVに対する免疫応答にどのように影響するか？に関するデータは限られている。モザンビークで行われた 2005 年のコレラ流行の研究は、HIVに感染していない人よりもHIV感染者の方が高い発症率を示唆している。これはコレラが風土病のままにあるHIV陽性率の高い地域で重大である。モザンビークにおけるWC-rBSワクチンの有効性を評価する症例対照研究では、高いHIV有病率設定 (20~30%のHIV有病率) において、ワクチンは 78% (95%CI : 39~92%) の防御を示した。HIV感染の有無に関わらず、ハイチのShanchol™を用いた成人の免疫原性試験では、HIV陰性群の両方の血清型に対する 91%セロコンバージョンと比較し、HIV陽性成人の猪葉血清型に対するセロコンバージョン 74%、小川血清型に対するセロコンバージョン 65%が示された。低下した反応は、HIV感染者の中で、主にCD4 が最少数の群で見られた。HIV感染者の間で観察されるより低い免疫反応性は、コレラのリスクと、これら集団への追加投薬計画の潜在的必要性を考慮して、さらなる評価が必要である。

妊娠中の女性 : 妊娠中の OCV 使用に関する十分に統制された研究データは限られている。4 つの研究で、妊娠時の OCV 使用の安全性が体系的に記載されている。ザンジバルでは WC-rBS ワクチン (2010 年)、ギニア (2012)、マラウイ (2015)、バングラデシュ (2013) では WC ワクチンを用いた検討である。OCV キャンペーン中の研究は、妊娠の結果に影響を与えるかどうかを十分に同定するほどの検出力はないも

の、妊娠中に誤って予防接種を受けた女性の間で、不良な妊娠や胎児の予後は報告されていない。前方視的な妊娠の予後に関する研究は、2015年のマラウイでのOCVキャンペーン中に、最近完了したばかりである。その結果は、OCVsが妊娠中に使用することが安全であるという結論を支持する。

刑務所やその他の閉鎖された施設の人々：1800年代以降、刑務所でのコレラ流行が世界中で報告されている。これらの流行の原因は、驚くほど高いCFRsが記録されている場合もあるが、新たに入った囚人が、コレラ菌を排出し、食物や水を汚染する。受刑者は、過密で不十分な衛生設備、衛生対策や社会的疎外、不十分な医療サービス、迅速かつ長期にわたる感染を促進してしまうような隔離措置により特に劣悪な状態にある。

ハイチは、大流行の予防のために、囚人の中で先行OCVキャンペーンを実施した最初の国の一つである。2014年に全国キャンペーンが実施された後、残りのOCV投与量は、2014年11月から12月に、16の刑務所で、受刑者、または、可能なときはスタッフに対し、2回投与された。需要は高く、ワクチンを拒否した人はほとんどいなかった。高いワクチン接種率が達成された。最初のワクチンが既に配布された後収監された人のために、刑務所の医療スタッフによって追加ワクチン接種が提供された。そして、2回のワクチン接種後の流行が報告された：症例と死亡例が全国的に増加したにも関わらず、刑務所の死亡者はわずか3人であった。この結果は、OCVの使用が実現可能であり、潜在的に刑務所に入っている者にとって影響力の強い介入であることを示した。

刑務所と同様に、閉鎖された他の機関も、コレラが発生しやすい地域での予防対策に特別な注意を払う必要がある。2008年10月、ウガンダのカンパラにある国立精神委託病院では、114人の患者のうち18人の症例がいて、5人が死亡したと報告した。現時点で、ウガンダではOCVが利用できなかったため、責任当局は患者の接触に抗菌薬の予防を提供した。

栄養失調の集団でのコレラの大量ワクチン接種についての実証はない。

#### 同時投与

弱毒化生ワクチンを含む複数のワクチンの同時投与は、安全かつ効果的である。理論上のリスクはあるものの、同時投与された経口ポリオワクチン(OPV)とOCVの安全性と免疫原性を裏付けている証拠は限られている。

#### 費用対効果

改善された水供給システムとコレラ予防接種コミュニティベースのプログラムへの投資の費用便益比較は、改善された給水介助と標的コレラ予防接種プログラムが、コミュニティベースの予防接種プログラム単独よりも好ましい費用便益効果をもたらす可能性が高いことを示した。

ジンバブエでの2008年～2009年のコレラ流行の例を用いて、後方視的費用対効果分析により、反応型経口コレラワクチン接種の有無にかかわらず、健康および経済的負担が計算された。主なアウトカム指標は、障害調整生命年(DALY)当たりの費用が避けられたことである。基本的な仮定(2歳以上、上限年齢制限なし、50%のワクチン接種率)では、反応性ワクチン接種は1,320人の死亡と23,650 DALYsを避けることができた。集団免疫を考慮すると、対応する値は2,920人の死亡、52 DALYsは避けられたであろう。総ワクチン接種費用は、それぞれ5米ドルおよび1米ドルのワクチン接種価格あたり、約7,400万米ドルおよび2,100万米ドルと推定された。集団免疫を仮定すると、対応する費用は、ワクチン価格5米ドルで回避されたDALYあたり980米ドルであり、このプログラムは、1米ドルのワクチン価格でコスト削減を実現した。この研究では、反応型ワクチン接種は、高リスク国でコレラ流行を抑えるための費用対効果の高い措置である可能性があると結論している。

インドのOdishaにある既存の公衆衛生社会基盤を使用し、Shanchol™による大規模予防接種の組織、ワクチン接種率、および送達率を説明している最近の研究では、資源の乏しい国々におけるワクチンの手頃さと配送コストについて示している。市場価格(約1.85米ドル/回)でのワクチン費用が最も高価だった。ワクチン配送費用は、投与量あたり0.49米ドル、または、1歳以上のワクチン接種者あたり1.13米ドルであった。コレラ発生率のデータなしでは、Odisha特異的ワクチンの費用対効果を見積もることはできなかったが、結果はインドの他の高リスク集団の発生率推定値を用いたコレラワクチン接種経済モデルから引用された。

#### \* WHO 見解 :

コレラのリスクがある地域や風土コレラが存在する地域では、コレラの予防と管理が優先されるべきである。死滅全菌体OCVsの現在の入手可能性、およびコレラ感染集団における安全性、有効性、フィールド有効性、実現可能性、影響および受容性に関するデータを考慮すると、これらのワクチンは、コレラを患う地域、コレラのリスクが高い人道的危機状況、およびコレラの流行中に使用されるべきである。ワクチンは、常に他のコレラ予防および管理戦略と併せて使用すべきである。

予防接種は、コレラ流行を制御または予防するための他の優先度の高い健康施策の提供を混乱させるべきではない。適切な症例管理、WaSH介入、サーベイランスおよび地域社会の動員は、コレラ管理の基盤となっている。ワクチン接種は、他の予防および管理対策を補完するものであり、包括的なコレラ管



理戦略の一環として、または他の活動が展開されている間、関連する環境で実施されるべきである。

あらゆる状況に対して、ワクチン接種の決定を導くための一連の基準を考慮する必要がある。

－ 標的集団の中のコレラのリスクおよび地理的な広がりへのリスク：

－ ワクチンを受ける対象者となる対象地域に居住する人（例えば、使用するワクチンに応じて、1歳以上または2歳以上の人）を可能な限り多くカバーするプログラム能力；

－ 以前の OCV キャンペーンの実施。前回のキャンペーンでのワクチンの不十分な接種率や人口の大幅な移動に起因する継続的な感染によって正当化されない限り、同じ集団で過去3年間にキャンペーンを実施した場合、コレラ予防接種は行うべきでない。

コレラのリスクにさらされている人のために、緊急時の使用および風土病的状況での使用のための OCV 備蓄への公平なアクセスが確保されるべきである。すべての状況において、要請は備蓄管理の確立された仕組みに従うべきである。OCV 備蓄にアクセスする国と機関は、モニタリングと評価を体系的に実施し、WHO GTFCC に結果と付随データを提供し、ワクチンの最適な使用に関する知識を前進させるべきである。

ワクチンの集団接種キャンペーンは、幅広い年齢層をターゲットにする必要があるため、OCV を提供するための最も実用的な選択肢とされている。学校、宗教施設、その他の地域社会の環境は、固定場所を使用したワクチン接種キャンペーンに適した場所である。出張サービス活動を組織化することもできる。コレラ予防接種を他の日常的なワクチン接種活動と組み合わせることは、コレラ流行国の高リスク地域および集団における OCV 使用のための集団キャンペーンに、代替または補完的な戦略となり得る。

#### ・管理とスケジュール

一次免疫：製造業者の規定に従って、OCV は、特定のワクチンの使用許諾期間および年齢制限を使用して経口投与されるべきである。WC-rBS ワクチンの場合、2～5歳の小児には3回、6歳以上の小児および成人には2回、投与し、どちらも1～6週間の間隔で投与する。WC ワクチンの場合、1歳以上では、14日間隔で2回投与するべきである。

再接種：コレラ菌感染の継続的なリスクがある場合、WC ワクチンを使用するならば、3年後に再ワクチン接種が推奨される。WC-rBS ワクチンを2～5歳の子供に使用する場合は、製造業者は6ヶ月以内に再ワクチン接種を勧めている。前回のワクチン接種から6ヶ月未満の場合は、1回投与で予防効果が更新される。前回のワクチン接種から6ヶ月以上経過している場合は、初回からのワクチン接種（3回接種）を繰り返す必要がある。6歳以上の小児および成人の場合、以前のワクチン接種から2年以上経過している場合は、初回からのワクチン接種（2回接種）を繰り返す必要がある。前回投与から2年未満の場合には、1回投与で予防効果が更新される。

#### ・同時投与

コレラワクチンは、他の注射または経口投与ワクチン（例えば、OPV）と同時投与することができる。

#### ・風土病コレラのコントロール

コレラ流行国では、全人口の予防接種が（リスクに関係なく全国的に）通常は保証されていない。

予防接種の方針と戦略は、コレラのリスクの評価とコレラのホットスポットの標的化によって導かれるべきである。疾病のリスクが高い特定の年齢層を対象とした戦略を検討することができる。

流行地域でのコレラ予防接種は、コレラ予防と管理の長期計画の一環としての多部門介入を条件とし、関連省庁によって地方レベルと国レベルで承認され、政府によって予算化されるべきである。

#### ・コレラ流行の管理

コレラの人々の適切な治療、清潔な水と衛生状態の提供、地域社会の動員は、流行中の主要な予防手段として残すべきである。現在の流行が新しい地域に広がるのを防ぐために、コレラ予防接種が考慮されるべきである。ワクチン接種を実施するかどうかの判断は、現在および過去の疫学的状況の徹底的な調査と、標的とされる地理的地域および集団の明確な同定だけでなく、予防接種キャンペーンの実施の可能性の評価（例えば、地方インフラ）をもって行うべきである。

WC ワクチンによって与えられる短期間の予防に関する証拠に基づいて、ワクチンを使用する単回投与戦略は、コレラ流行に遭った地域で考慮されるべきである。予防期間に関する証拠は限られているため、コレラのリスクが持続する場合には長期的な予防を確実にするために追加の一次予防接種が必要になることがある。

#### ・人道上の緊急事態におけるコレラの管理

コレラのリスクを伴うが、現在のコレラ流行のない状況での人道上の緊急時には、現地インフラ（ワクチン接種キャンペーンを編成する能力）に応じて、OCV ワクチンを、流行防止のための追加の準備措置として考慮する必要がある。ワクチン接種の決定は、現在および過去の疫学的状況、コレラの実際のリスク評価、標的とされるべき地域および集団の明確な同定を徹底的に調査することによって導かれるべきであり、人道上の緊急事態にワクチンの使用に関する枠組みを適用する。

既知のコレラシーズンに先立ってワクチン接種を確実に実施するためのキャンペーン計画を実施す

る必要がある。ワクチンが影響を受けた地域で利用可能になるとすぐにワクチン接種が開始されるように、社会的動員を含むキャンペーンの準備を早期に実施する必要がある。

・特定の集団

妊娠中および授乳中の女性および HIV 感染者

これらのグループは、OCV キャンペーンに含める必要がある。高い潜在的利益があり、リスクも最小限であることが実証されている。

国際労働者と旅行者

国際労働者とコレラ罹患国への旅行者は、感染リスクを軽減するための衛生措置に関する予防策を遵守する必要がある。OCV は、特にコレラ患者や汚染された食物や水に直接曝される可能性のあり、医療施設へのアクセスが不十分な地域の、高リスク（緊急／救援隊員）の旅行者に考慮されるべきである。

コレラ感染国への長期または短期旅行者には、ワクチン接種は一般的に推奨されていないが、特定の旅行リスクの指導を受けるべきである。

医療従事者

OCV は、コレラ患者や汚染された食物や水、特に医療施設へのアクセスが悪い地域に滞在している人々に、直接曝される可能性のある救急や救援隊員にとって考慮されるべきである。他の保健医療従事者は、一般的にコレラの特別なリスクはない。

・研究と評価

公衆衛生上の利益を高めることができる、改善された新世代の OCVs（例えば、小児への効能が高く、予防期間が長く、移送が容易）の開発が奨励されている。

ワクチン接種後のモニタリングと評価（カバレッジ調査など）は、OCV キャンペーンの全体的なインパクトとコスト効果を改善するための重要な情報を提供する。OCVs は、世界中の複数の設定で広く使用されており、安全であることが証明されている。国レベルの政策に基づく予防接種後の有害事象の受動的サーベイランスは、体系的に実施されるべきであり、新たな服用戦略や新世代のコレラワクチンが入手可能になると、アクティブサーベイランスが確保されるべきである。

OCV キャンペーンが実施された異なる環境で、施策費用、費用対効果および費用対利益を解析するために、体系的な経済分析を行うことが重要である。

投与回数、最適な投与間隔（用量間隔）、および異なる状況における予防期間に関連する問題をよりよく報告するためには、さらなる研究が必要である。1～5 歳の小児の有効性については、より多くの情報が必要である。年齢別の集団予防およびワクチンの熱安定性のさらなる評価も必要である。

適切な比較グループをよりよく定義し、地理的エリアおよび背景全体にわたって標準化された指標を特定することによって、ワクチン接種の影響を評価する方法論についてのさらなる研究が必要とされている。自己内服、低温輸送以外の輸送、OCV と他の健康施策との関連づけなど、代替的なワクチン提供戦略は、多種多様な条件でさらに評価されるべきである。

栄養失調の子供のコレラワクチン接種の有効性を判断するためには追加データが必要である。

<メジナ虫症症例に関する月報、2017 年 1 月～6 月>

メジナ虫症根絶に向けて達成された進捗状況を監視するために、地区指向のサーベイランス指標、症例のラインリスト、症例の村のラインリストが国際なメジナ虫症根絶プログラムによって WHO に送られる。以下の情報は、これらのレポートから要約されている。

報告された世界中のメジナ虫症症例数、2013 年－2017 年（WER 参照）

（福岡知也、水野絵里子、宮脇郁子、古和久朋、井澤和夫）