

## ハイライト

### Azithromycin 1回投与によるコレラ治療 小児コレラ症における1回投与 azithromycin と 3日間12回投与 erythromycin 療法の比較 成人コレラ症治療としてのAzithromycin 1回投与

コレラ 2005

### Azithromycin 1回投与によるコレラ治療

#### 経過の概要

感染症速報メールProMED Digest June 10 2006 #271上で、“成人コレラに対するazithromycin 1回投与”の有効性結果が紹介された：Cholera & Dysentery Update 2006 (24) [3] Cholera - Bangladesh: Single-dose azithromycin therapy (Source: New England Journal of Medicine)。このProMED紹介の内容は、NEJM誌上のM. L. Bennisららの論文のAbstractの部分であった。

コレラなる感染症、往時は極めて激烈な外来急性感染症であったが、近年はかなり制御された感がある。とは云え、現在でもある特定の地域では依然として重要疾患である。コレラ対応策としては、衛生環境、ワクチン予防、体液補充、抗生剤治療というような一連の能書きがある。しかし元来コレラ流行は、社会成熟度の尺度、とも云われている。すなわち政治、社会の混乱時では上記の能書きが機能しない状態なのである。そのような状況下でコレラの治療に、抗生剤経口1回投与が確実に有効であると云うことは極めて意義ある対策である。1回というのが切り札なのである。

ProMEDで紹介された azithromycin 治療法の研究は、論文を通じて判ったことであるが、まず小児での検討 (Lancet 2002)、続いて成人での検討 (NEJM 2006) と続いて行われている。その経緯に従って、本号では両論文の内容のうち、順序が逆であるが緒言と要約、を紹介し話題提供とする。この一連の研究では統計処理が駆使され結論が出されている。

なお、本問題の素地であるコレラの現状を垣間見るため、次の項でWHO WER資料を取り上げる。

#### 小児コレラ症における1回投与azithromycinと3日間12回投与 erythromycin療法の比較：無作為抽出・二重盲検試験 Comparison of single-dose azithromycin and 12-dose, 3-day erythromycin for childhood cholera: a randomized, double-blind trial

W. A. Khan, D. Saha, A. Rahman, M. A. Salam, J. Bogaerts, M. L. Bennis  
[ Lancet 2002; 360: 1722-27 (Nov. 30, 2002) ]

#### 緒言

コレラは世界中における公衆衛生の重大問題である。2000年には本疾患による137,071症例、4,908死亡例がWHOに報告されたが、実は多くの国はコレラを少なく報告しているので、これらの数字はかなり低い集計である。 Bangladeshの例では、毎年2,000,000を越す人々が *Vibrio cholerae* に感染していると推定されるが、こんなコレラの実情はWHOに

は何ら報告されていない。

コレラが地方病となっている国では *V. cholerae* 感染の多くは小児に発生する。その場合でも若し、患者が体液補給や抗生剤によって適正に治療された時は、それらの処置は病期を縮め下痢量を半減させるので、コレラによる死亡は稀となる。

(2 ページに続く)

(1 ページから続く)

Tetracycline, doxycycline や ciprofloxacin など、抗生剤の1回投与治療法が成人に有効であるとしても、小児における有効な1回投与治療法は未だ確定されていない。小児における1回投与治療の唯一の試みは、furazolidone 7 mg/Kg体重の1回投与があるが、標準治療法に比べると無効であった。その試験においては、試験薬剤投与72時間後の水様下痢の停止、で確認された治療奏功例は、31例の中等度脱水症を示していた小児の48% にのみ得られたのであった。

1回投与の furazolidone は成人にも奏功しなかった。小児コレラの標準治療法は erythromycin, co-trimoxazole, furazolidone, tetracycline または ampicillin による3日間投与法の域を出ていない。

コレラ感染小児において、抗生剤1回投与治療がもし効果的であるとすると、様々な重要な恩恵が齎される。それには例えば、医学治療対象と見られる小児だから薬が投与できる、という治療の順守性の確認がある。このような治療法の順守は恐らく臨床症状の即時緩解を確実にし、抵抗菌を継続的に選択する作用を減らすことで、*V. cholerae* や腸内

細菌の抵抗株出現機会を遅らせることになる。加えて、治療法の順守は治療経費を削減出来そうだし、3日に亘る複数回の投薬という両親の負担を軽くするものである。1回投与治療は避難キャンプにおけるコレラ流行対策においては、特別に大きな前進である。そこでは薬剤の入手と治療法の順守が問題源なのである。

コレラの1回投与治療法においては、azithromycin は erythromycin を超える種々の優れた点を持っている；それは胃内の低いpHで安定；食物摂取で大きく分解されず、そのため吸収は良好；半減期が長い；さらに胃腸への副作用が少ない、などである。さらに azithromycin は小児での使用が安全である。この薬剤は、chlamydia による尿道炎やトラコーマなどの他の感染症にも有効である。

われわれは試験に当り、azithromycin 1回投与による、下痢の期間の短縮とその量の減少効果、並びに *V. cholerae* の排菌効果は、erythromycin の3日間12回投与による効果と同等であろうと仮定した。後者は Bangladeshi の国際下痢症研究センター (ICDDR, B) 内治療センターにおけるコレラ小児の標準治療法である。

## 要 約

**背景：** コレラは公衆衛生の重大問題であり、小児が主に罹患する。しかし、有効な抗生剤1回投与の治療法は成人用に認められるだけである。今回の試験目的は、小児の治療用として azithromycin と erythromycin 両法の有効性の比較にある。

**方法：** Bangladesh の2つの治療センターの1つで治療中の、128名の重度脱水症コレラ小児(1-15才)において、1999年、二重盲検、無作為抽出法による試験を行った。小児達は、azithromycin 1回投与群 (20mg/Kg体重、1人最大量1g、n=65) と、erythromycin 6時間毎3日間投与群 (12.5mg/Kg、最大量500mg、n=63) に分けた。患者は5日間入院した。患者達は6時間毎に水分代謝の測定、連日直腸検体または便からの培養が行われた。われわれの基本的な成果目標は、治療法の臨床上の奏功-すなわち48時間内の水様下痢の停止、および細菌学的奏功-すなわち試験2日後での便ないし直腸検体からの *Vibrio cholerae* O1 または O139 の消失、であった。分析はそれぞれの規準に従った。

**成績：** 両群から2名づつを、さらに erythromycin 群から1名を試験から除いた。治療による臨床奏功例は、azithromycin 投与患者で48名 (76%)、erythromycin 投与患者で39名 (65%) (差11%、95%信頼限界 -5~27、p=0.244) であり；細菌学的奏功例はそれぞれ45名 (71%) と49名 (82%) であった (10%、-5~25、p=0.261)。Azithromycin 投与患者では下痢期間が短縮され (中心値24 hr 対42 hr；差12 hr、0-18 hr、p=0.019)、嘔吐頻度も減少した (1対4；差1回、0-3回、p=0.023)。

**結論：** Azithromycin の1回投与は小児のコレラ治療として、erythromycin による標準治療法と同等の効果を示し、嘔吐をさらに抑制した。

成人コレラ症治療としてのAzithromycin 1回投与  
Single-dose Azithromycin for the Treatment of Cholera in Adults  
D. Saha, M. M. Karim, W. A. Khan, S. Ahmed, M. A. Salam, & M. L. Bennish  
[New England Journal of Medicine 345:2452-2462, June 8 2006]

緒言

*Vibrio cholerae* 01または0139によって発症するコレラは、アジアおよびアフリカにおける重症脱水性下痢症の重要な原因である。抗生剤の投与は水分補充に呼応したコレラの治療であり、実質的に下痢の期間と量を減少させ、結果として体液補充の減少や入院期間の短縮に繋がっている。これらの利点は資源面に制約ある環境では特別に重大である、ここでは静脈輸液、高度な看護、病院ベッドなどが充分でなく、特にコレラ流行時期では尚更なのである。

コレラ治療における抗生剤の選択は感染菌の耐性パターンで決められる。*Vibrio cholerae* 01や0139株における耐性の出現によって、コレラ治療に歴史的に使われてきた薬剤の多くが使えなくなった。Tetracyclineやその類縁薬剤は40年間コレラ治療の主流であり、1回投与で有効であった。状況はしかし、小児や妊婦のコレラ感染では、毒性を考慮

してtetracycline系の薬剤は比較的に使用禁忌とされている。またtetracyclineとその類縁薬剤に対する耐性も報告されている。

Erythromycinはtetracyclineの代わりとしてコレラ治療にしばしば使用されている。Tetracyclineと違ってerythromycinでは1回投与による有効性が示されてなく、現状では3日間12回投与による治療法が推奨されている。Erythromycinに比べると、erythromycin由来のマクロライド抗生剤であるazithromycinは、*V. cholerae* に対する試験管内効力が優れ、半減期は長く、胃腸毒性は少ない。さらにそれは、小児のコレラ治療で1回投与法の有効性が示されている。本研究では、以前成人の重症コレラ症治療に有効性を示した治療法を使って、azithromycinの1回投与とciprofloxacinの1回投与の同等性を成人において検討した。

要約

**背景：**小児の重症コレラの治療としてazithromycin 1回投与は有効であったが、成人における有効性は確かめられていない。

**方法：***Vibrio cholerae* 01または0135感染重症コレラ患者195名の男性において、azithromycinとciprofloxacin (いずれも500mg錠剤2個の1g、1回投与)の効果を、二重盲検・無作為抽出法によって比較した。患者は5日間入院した。便からの培養は連日実施した。基本的な成果目標は、臨床上的奏功(投薬48時間後の水様便の停止)と細菌学的な奏功(48時間後の*Vibrio cholerae*の分離なし)であった。

**結果：**Azithromycin投与患者97名の治療では臨床効果ありが71名で(73%)、ciprofloxacin投与患者98名では26名(27%) ( $p < 0.001$ )であって、

細菌学的有効性はazithromycin投与患者97名の76名に(78%)、ciprofloxacin投与患者98名の10名(10%) ( $p < 0.001$ )に見られた。Azithromycin治療患者ではciprofloxacin治療患者より、下痢期間の短縮(平均30対78時間)、嘔吐回数の減少(43%対62%)、下痢回数の減少(平均36対52回)、下痢便量の低下(平均114対332ml/kg体重)が見られた。*Vibrio cholerae* 01の177分離株で調べたciprofloxacinの最小発育抑制濃度は $0.25 \mu\text{g/ml}$ であって、同一試験場所で前回みた調査成績より11から83倍高かった。

**結論：**成人の重症コレラの治療としてazithromycinの1回投与は有効であった。Ciprofloxacinが効果を示さなかったのは、Bangladeshで現在流行している*Vibrio cholerae* 01株に対して効力を失っている結果であろう。

## コレラ 2005

### 経過の概要

我が国でのコレラは、時に輸入コレラが騒がれる程度であるが、世界では依然として、ただし現在では極めて限定された地域で劇症感染症であり続けている。その最たる地域は今ではアフリカ、特にアフリカ中央や西部の諸国であり、本年2006初めからは、今迄空白であった別地域のSudan、Angolaなどが新たに巻き込まれている。本年6月中旬の集計では：Sudan症例16,187、死亡476；Angola症例46,758、死亡1,873が示され、さらにAngolaの8月集計では、それぞれ52,000、2,100を越し、アフリカの高い数字を更に押し上げている。

以前本話題誌v2n3においてCholera 2000 (WER) を紹介したが、その5年後のCholera 2005である。本報には世界コレラ症例数 (Fig 1) と西部アフリカ諸国症例数 (Fig 2) の1995-2005推移が棒グラフとして図示されているが、Fig 1は割愛し代わりに編集委作図の世界5大州における発症症例数、死亡数の折線グラフを提示する。また原報にある、世界コレラ発生国別地図はそのまま転載する。そこではCFR (症例死亡率) の違いが読み取れる。

報文の諸処で述べられているが、コレラ感染の実数は公式報告数を遥かに上回ると想定される。ウイルス下痢症などとの鑑別の困難さもあるろうが、社会的な思惑に流されているようでもある。何れにせよこのことは問題であり、注意を要する。

WHOはコレラ予防の本命として、経口ワクチン、特に1回接種で有効な、を期待している。これに関する記述の大部分、およびEditorial Noteは都合で省略させて頂く。

我が国でコレラが猖獗を極めるということは先ず考えられない。しかし一歩外には残念乍ら今でもコレラ流行の素地が存在している。依然として要厳戒感染症である。

### コレラ 2005

#### Cholera 2005

[Weekly Epidemiological Record No.31 Vol. 81, 4 August 2006

WHOに報告された2005年コレラ症例数には急激な上昇が見られた。131,943症例、2,272死亡が52カ国で認定され、それらは2004年報告数の30%増である。2005年は西アフリカでの一連の流行が特別に際立っている。これは14カ国を含み、世界中のコレラ報告全数の58%を占めた。報告国数は少し減少したが (56%→52%)、しかし中には数年間流行なかった国に再流行があった。全世界では死亡数は2,345から2,272に減少、全体的な症例死亡率 (CFR) は1.72%で前年の2.3%より低下している。幾つかの国では5%以上を、さらに高度危険地域の易感染グループではCFR 40%を示した。

アフリカ全地域からは125,082症例数の報告で、これは2004年より31%増であり、全世界の公式報告数の95%に相当する。アメリカ全州からの報告数は前年に平行で3カ国から数例のみ。中央アジアは数回流行に冒されているが、症例は急性下痢症と報告され公式報告数に反映していない。ヨーロッパ、オセアニアは輸入例のみの報告で、世界中の輸入例数の通算は2004年より100→68へと減少した。

世界的にはコレラ症の実数は遥かに多いことが知られている；この不一致は、低めの報告や、症例定義の不明確さや標準言語の欠如による調査システムの限度による結果である。ある国々では検査で確診した例のみを報告しているが、そこにはWHOの症例定義に合致する数多くのコレラ症発生があり、しかしそれらは単に急性水様下痢症とラベルされている。

低めの報告は次の状況でも起こっている：旅行や貿易の不合理な制限への恐れ。そのため、次のような効果的な衛生面での干渉が優先される；危険地域で感染を受け易い人々からコレラ流行を閉め出すために、良好な環境管理や経口ワクチンの適宜な使用を取り入れる。

2005年において WHOは、世界中41カ国での下痢症流行64件の検証に関与した。この中で、36カ国で発生の49件をコレラによる流行と確認した。立証した流行の75%はアフリカで起こったが、中央アジアの数カ国も冒された。このうち、19流行ではCFRが1~4.9%；6では5~9.9%、他の6では10~19.9%であり；さらに1流行ではCFR 40%に達した。受け入れられそうな1%レベル以下は唯の4流行のみであった。

多くの国でコレラの拡散を封じ込める努力がなされているが、非衛生的な環境に住みコレラ流行や他の流行性下痢症に曝されている民衆で、易感染の比率が依然として増加していることに格段の注目が高まっている。立証された流行数の増加や高いCFRの報告は、コレラの対策活動、特に予防と備えの努力、が強められるべきことを示している。

加えてコレラ予防の、特に動乱期における公衆衛生手段としてのコレラ経口ワクチン (OCV) の適正使用に関連する新しい動きがあった。その結果輻輳した緊急時の、OCV使用に関する決論作りを支え  
(5 ページに続く)

(4 ページから続く)

る3段階方法が作られつつある。

### 伝搬と流行の様式

#### Africa

アフリカで公表された総症例数は2004年度に比べ31%増加し、31カ国から125,082が報告された。死亡数はやや減少して2,230で、アフリカ全土でCFRは1.8%となった。際立ったコレラ流行地は、西および中央アフリカおよびビクトリア湖地域の国々である。

西アフリカ地域からの報告は、全部で76,881症例数と1,295死亡数 (CFR 1.7%)。これは前年度より31%増で、アフリカ全土の数の61%を占めた。主な流行国は Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Mauritania, Senegal。Senegalの流行は2004年の後半に少数例が出ていたが、本年初めから急上昇、3月末の最盛期では2500~3000/週の勢いであった。流行は通年して広がり31,719症例、CFR 1.4を算した。Guinea-Bissauは前例のない規模の流行に襲われ、総計25,111症例、399死亡、CFR 1.6%という結果であった。過去10年間コレラなしであった Mauritaniaと Gambiaも流行を受け、それぞれ4,132および214の症例を報じた。症例数の明らかな減少をみたのは；Mali (1,178症例)、Niger (553症例)、Sierra Leone (6症例)であった。Maliの減少は58%であったがCFRは6.5%、Nigerは75%の減少、しかしCFRは10%。高いCFRは、被害住民が衛生支援を適期に受けることが出来なかった為と思われる。

中央アフリカ地域での国々は、数10年間コレラに冒されていなかったが、甚大な流行に襲われた。Equatorial Guineaは計6,391症例、CFR 0.5%、片やSao TomeとPrincipeは1,966例、CFR 1.7%を報じた。CameroonとChadは明らかな症例減少であったが、それでもChadで2,847、Cameroonで90症例、しかしCFRは高くCameroonで3.9%、Chadでは15%であった。2004年にはNigerの諸州で流行があったが、この年では上昇が確認され、報告数は4,477症例、174死亡 (CFR 3.9%)であった。

ヴィクトリア湖地域からは症例数増加が報じられた：Brunei (1,309)、Uganda (4,924)など。Dem. Rep. Congoからは、数回の流行による13,430症例、244死亡が報じられ、これは2004年に比し75%の増加で、大部分の症例はKasai, Katanga, Kivuの各州からの報告であった。

南部アフリカ地域では8,853症例と96死亡の報告で、これは4倍の減少であった。Mozambiqueでは2,226症例で前年度の20,080と比べられる。しかし他には増加もあり：Malawi (1,105)、South Africa (3,503)、Zimbabwe (516)であった。

アフリカの角 地域からは症例報告無し。

#### Americas

アメリカ州からの症例報告は3カ国のみ：Brazil, CanadaとUnited States。Brazilからの5症例を除くと中央アメリカおよび南アメリカからは何らの情報もない。Canadaは輸入7例を、USAはKatrinaハリケーンに関連発生4例と輸入8例を報告した。

1990年代の初め南アメリカにコレラが最初現れ、それ以来流行レベルは著しく低下したが、調査と準備は継続すべし、という地域の強い関わり合いは維持すべきである。ここでの在来の調査システムの正確度に関しては特別の問題がある：それは、検査確認症例のみを対象とする、また、便の試料が採られていない例は除外する、などの点である。

#### Asia

アジアからの公式報告例数は2004年のそれより18%増加した。総数6,824の症例、37の死亡がアジアの9カ国から報告された。インド亜大陸はアジアの総数の46%を報告した (インドの部分は3,155症例と6死亡)。しかし東南アジアでは更に多くの症例が発生している。これらは急性水様性下痢症として報告されている。Philippinesは、地方限局の流行の結果として139症例を報告した。Indonesiaは総数1,338症例と19死亡を報告したが；2004年津波によって被害をうけた地方からの発生は皆無であった (編集委註：後出の経口ワクチンの項参照)。中央アジアにおける流行性下痢症、その中にはAfghanistanの検査確認コレラ症例33の報告も含まれるが、その出現には大きな関心が持たれている。Afghanistanは同時に、26州からの150,000以上の水様性下痢症を報告しているが；これらはWHOの定義に従えばコレラと考えられるのである。これに加えて、Islamic Republic Iranでは広範囲なコレラ流行が起こっていて、1,133の症例と11死亡例を報じている。この流行は急速に制御されたが、それは国による情報の透明化政策と政府の効率的対応の結果である。

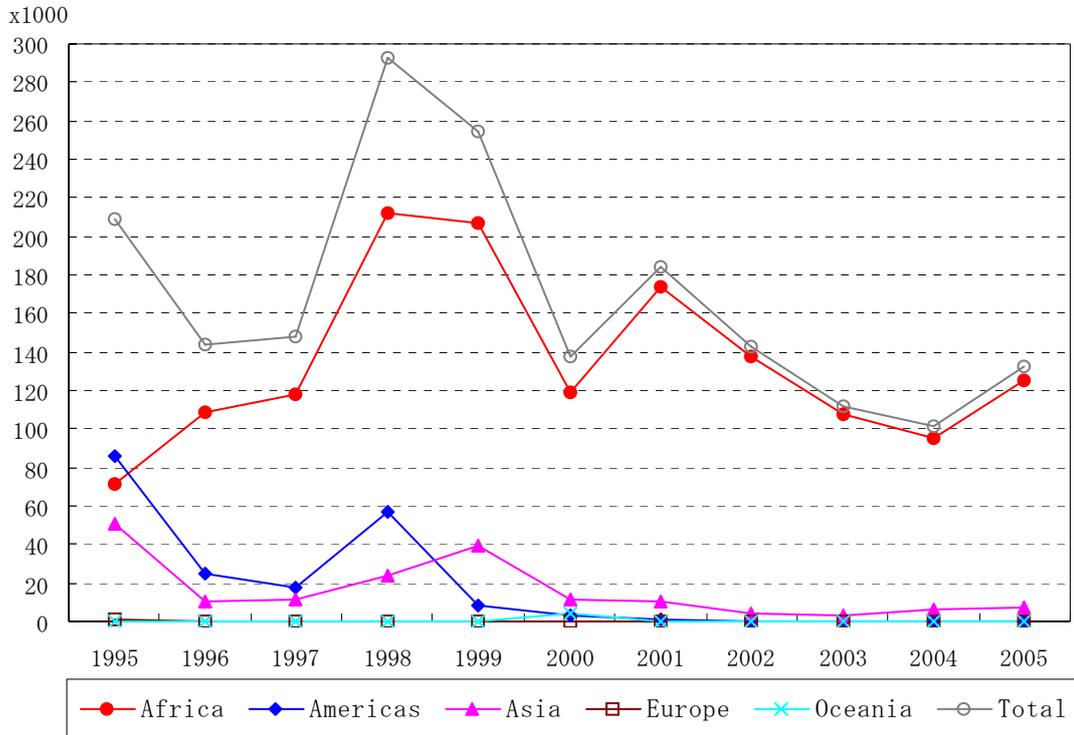
Qatarは2輸入例、Lebanonは1輸入例を報じている。日本は43症例、うち33は輸入例と報じた。

*Vibrio cholerae* 0139感染 (1992年ベンガル湾に出現)の発生情報は中国からのみである。2005年コレラ症例を報告した19省のうち、15省で*Vibrio cholerae* 0139検査確認症例がみられたが、この0139株は便検査確認コレラの35%相当であった。0139血清型株は次の大流行を起こす潜在力を持っているので、WHOは東南アジアの国々に*V. cholerae*の血清型診断時には01と0139両検査を勧奨している。

#### Europe

ヨーロッパの6カ国から、2004年度の50%減の  
(8 ページに続く)

WHOに報告のコレラ症例数 経年推移



WHOに報告のコレラ死亡数 経年推移

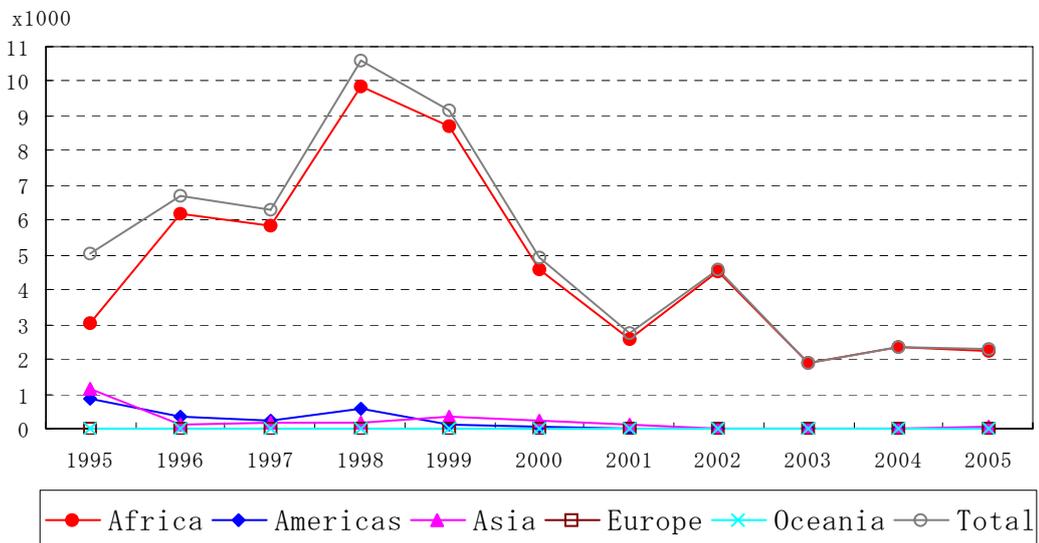
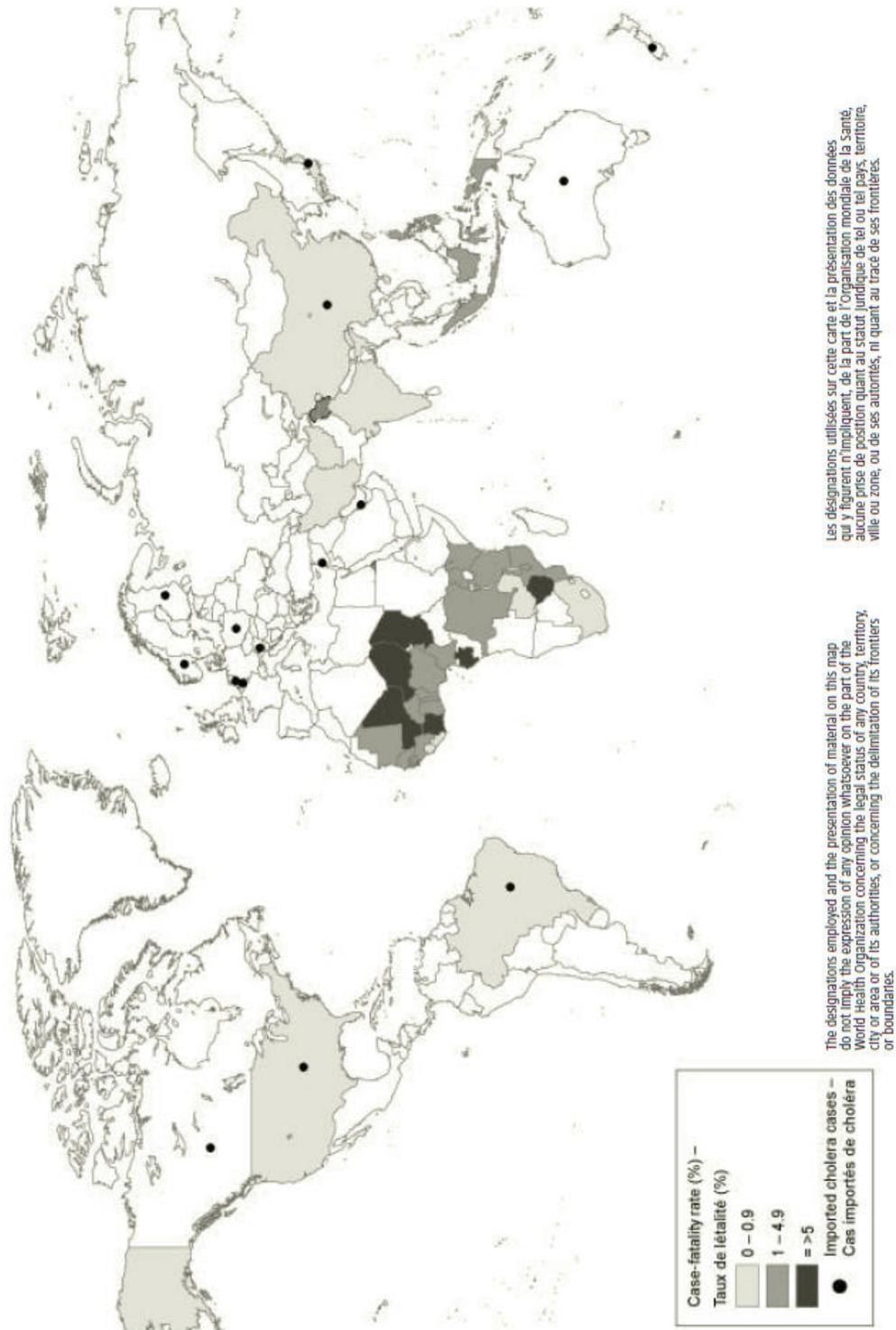


図. 世界5大州毎に集計されたコレラ感染症例と同死亡数の経年推移図。

WERの資料をもとに編集委で作成した。症例には輸入例を含む。図の初めの数年には、1991年に勃発した南米の大流行の余韻が残っている。その後のコレラ流行における、アフリカの占める大きさは極めて異常である。（本話題誌 v2n3 の‘Cholera 2000, WHO’の図参照）

Map 1 Countries/areas reporting cholera cases in 2005  
Carte 1 Pays/territoires ayant déclaré des cas de choléra en 2005



Les désignations utilisées sur cette carte et la présentation des données, qui y figurent, n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé, aucune prise de position quant au statut juridique de tel ou tel pays, territoire, ville ou zone, ou de ses autorités, ni quant au tracé de ses frontières.

The designations employed and the presentation of material on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

(5 ページから続く)

10輸入例が報告された。症例報告国は、Austria、Belgium、Finland、Netherlands、Norway および Poland。

**Oceania**

Australiaから2輸入例、New Zealandから1輸入例が通年成績として報告された。

**更新：経口コレラワクチン (OCVs)**

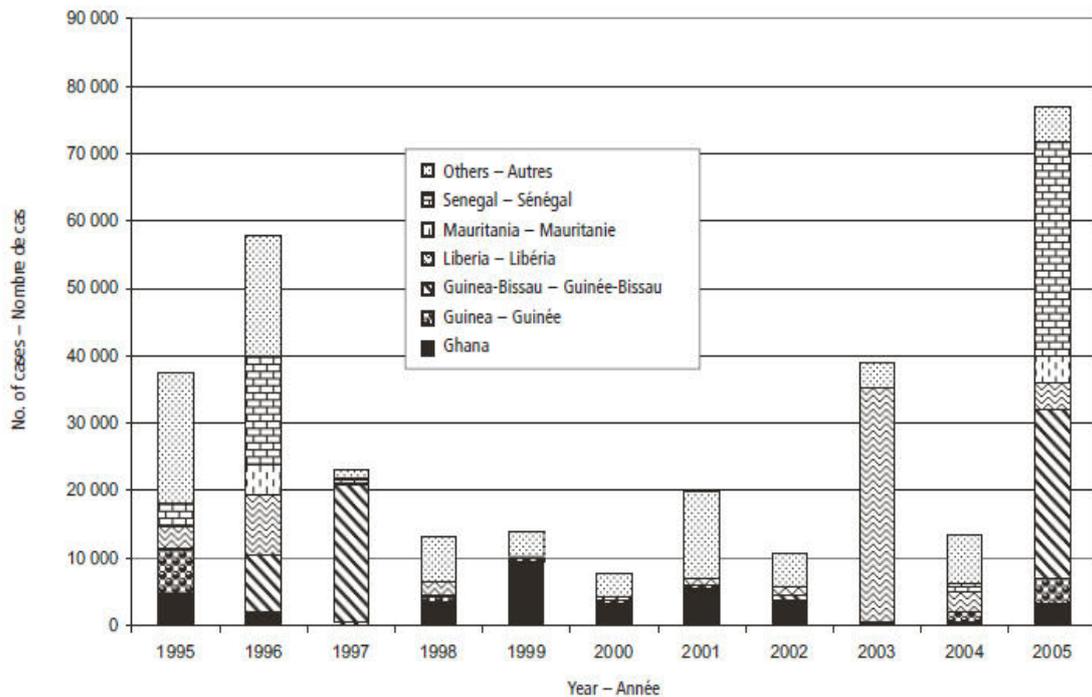
背景 省略  
OCVsの効果的使用 省略  
自然災害時のOCVsの使用

2004年12月26日大地震による津波発生に当り、Indonesia政府はコレラ流行を予見し避難民への集

団ワクチン接種活動を導入した。接種活動はWC/rBS ワクチンの経口2回接種を採用した。2005年4月から同年8月までの間で、コレラ感染の危惧ありと判断された78,870の人々のうち、計54,627人の国内避難民が、予防効果を確実にすべくワクチン2回接種を受けた。結果としてワクチン接種率は約69.3%。接種活動の実施は錯綜し、協力や立案への異義で遅れ；さらに瀬回の地震後揺れを含めた安全性、および人的並びに資源の欠乏などの問題で、物資補給方法の作製にも更なる困難があった。この集団ワクチン接種活動で得た教訓から、動乱時におけるワクチン2回接種法の限界が浮き出て来た。

編集ノート 省略

Fig. 2 West Africa cholera cases by country and by year, 1995-2005  
Fig. 2 Cas de choléra recensés en Afrique de l'ouest, par pays et par année, 1995-2005



**編集後記**

トリフルーは平穏化か、と思われましたが、トリでの流行が諸処でぶり返しているようです。またヒト感染も小規模乍ら東南アジア数カ所から報告されています。しかしヒト→ヒトの気配は現れてないようです。

本号はコレラ号になりました。社会混乱の際、ワクチン接種にせよ薬剤投与にせよ、対象者の腕をつかんで実施、が「確実な実施」であり「確実な効果」の前提でしょう。その場合1回で有効と云うことは極めて優位です。複数(n)回では、最も簡単に実施出来たととしてもn倍の接種努力を必要とし、それは更に混乱時では(n)<sup>x</sup>と限りなく増大するものです。経口1回ということは正に理想的と云えましょう。コレラ問題の解決には未だ途遠しですが、協力態勢での前進が望まれます。

編集委員 万年和明、三舟求真、大友信也