学会抄録

第7回国際旅行医学会議にみる感染症分野でのトピックス

木村 幹男¹・菊池 均²

平成13年8月3日受付/平成13年8月16日受理

はじめに

2001年5月27-31日にかけて、国際旅行医学会 (International Society of Travel Medicine, ISTM) の第7回大会が、オーストリアのインスブルックにて開催された。主管はドイツのミュンヘン大学であるが、インスブルックの方が風光明媚でしかも物価が安いので、あえて地元で開催せずに、他国の都市にて開催したとのことである。2002年1月からの完全な通貨の統合を控え、ヨーロッパが実質的に1つになりつつあることを感じさせるものがあった。おかげで参加者達は、休憩時間には外出して、眼前に迫る北チロルの峰々や、アルプスの尾根に源流を発し、岩を削りながら白濁して滔々と流れるイン川などに眼を休め、その後のホットなディスカッションにも集中することができた。

参加者は71カ国より約2,000名に上ったが、日本人としては、在外の日本大使館に勤務する医務官が10名ほど加わったこともあり、筆者らが把握した限りでも25名を超える参加者がみられた。内容的には、旅行医学の目指すところを反映して、種々の方面からの優れた発表が多く見られたが (表)、通常は数カ所での同時平行のため、参加できないセッションもあって残念であった。ここでは、特に感染症の分野でのトピックスに限定して、その内容を要約することにより、関係者の参考に資することを願うものである。

以下に述べる括弧内については通常、演者 (複数の場合は筆頭演者) の姓を示す。

会議形式での特徴

以前からこの学会で行われている Interactive Workshop は、この会議での目玉として定着した感がある。これは参加者がリモコンのキーパッドを手にし、中央スクリーンに示される質問に対して答えを押すと、全参加者の回答状況がスクリーンに示される。それをもとにして壇上のエキスパートが解説をし、参加者とのディスカッションを進めて行く形式である。今回はマラリアの予防と、ワクチン接種の2種類が行われたが、複数のシナリオを呈示し、例えば、特定の状況の旅行者に対してマラリア薬物予防を勧めるか否

か、勧めるとすればどの予防薬を選択するか、などがテーマとなった。事例に遭遇したときにどう対処するかについては、教科書などを熟読しても回答が得られないことも多い。このような形式のセッションに参加することは、トラベルヘルスアドバイスの実際を行う上で、非常に参考になるものと期待される。

他には、初級コースともいえる ABC ワークショップ、特定の国への旅行に関連する問題を取り上げる Destination ワークショップ、相反する意見が出されている分野に関して、賛成意見あるいは反対意見を有するエキスパートが、それぞれの根拠を述べて、その後聴衆も参加して討論する Debate of the Day、参考になる1症例を呈示してディスカッションする Case of the Day、エキスパートに対して参加者が自分の興味あるどんな点でも聴くことが出来る Meet the Professor など種々の形式のセッションが行われ、参加者がより積極的に関与できる機会を与えられた。

ワクチン

a) 同時接種

優れたワクチンが多く開発され、しかも、旅行者が出かけるまでに時間的余裕が充分でないことも増えていることから、複数ワクチンの同時接種の問題は、常に検討課題である。地理的分布が殆ど同じで、経口感染という面でも共通である腸チフスとA型肝炎のワクチンを組み合わせる方法が考えられる。前者については、注射の Typhim Vi、後者として Avaxim® を選び、両者のワクチンを dual-chamber 注射器で1カ所に、あるいは別々の注射器で別の部位に接種した成績でも、両者に対する抗体産生は充分であり、副反応の面でも特に問題とはならなかった (Overbosch)。また、腸チフス Typhim Vi と Twinrix® の組み合わせにつき、両者別々の部位への接種と両者を混合しての接種とを行い、Twinrix® についてはさらに1カ月後、6カ月後にも接種を行った。その後の腸チフス、A型肝炎、B型肝炎に対する抗体産生は充分であり、副反応でも問題は見られなかった (Pröll)。

b) 期間短縮接種

このテーマも以前から出されているが、ダニ媒介性脳炎

The Topics of Infectious Diseases Presented at the 7th Conference of the International Society of Travel Medicine (Mikio KIMURA and Hitoshi KIKUCHI)

- 1 国立感染症研究所感染症情報センター (別冊請求先: 162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1 国立感染症研究所感染症情報センター 木村 幹男)
- 2 厚生労働省成田空港検疫所

表 テーマ別演題数

		PL	SY	DOD	WS	FC	PO	ST
旅行医学の実践	トラベルヘルスアドバイス			1		6	12	
	トラベルクリニックの実践, 活動		3		2	6	19	
	旅行後相談・医療				2		18	
対象者・活動	冒険旅行・ボランティア		15		3			
	軍隊				1		11	
	難民・移民・移住・国際結婚	3			2	6		
	職業				1		10	
	女性・小児		3		1			
	特殊疾患・状態				2		7	
	腸管感染症・旅行者下痢症		3		2	3	12	4
疾患	マラリア				2	12	23	5
	寄生虫症 (マラリア以外)		3			3		
	その他の感染症	3	3		1	6	33	4
	航空性疾患		3				7	
	外傷・救急・搬送					5	2	
	その他 (皮膚, 昆虫)				2			
感染症予防	ワクチン		3	1	2	12	16	8
	予防薬・迅速診断	3	3	1	1			9
対策・旅行の影響	流行・アウトブレイクサーベイランス		6					
	旅行受入国		3				2	
その他	最新の話題		4					
	Case of the Day				3			
	Destination of the Day				3			
	Meet of the Professor				3			
	Meet the History				3			
	その他				1	6		
合 計		9	52	3	37	65	172	30

PL: プレナリー, SY: シンポジウム, DOD: ディベート, WS: ワークショップ, FC: 口頭発表,
PO: ポスター発表, ST: サテライトシンポジウム

ワクチン (Encepur[®]) の 0-7-21 日接種を行い, その後 15 カ月での追加接種の後, さらに 12 カ月後までの抗体を測定したが, 低下しつつあるとはいえ, 防御レベルを維持していた (Beran)。

狂犬病ワクチンでは, 暴露前免疫としては 0-7-21 あるいは 28 日接種方式が定着したが, 暴露後免疫としては 0 (2 倍量)-7-21 日のザグレブ方式が, コンプライアンスの良さから好まれる向きもある (Wiedermann)。

c) HIV 陽性者の接種

HIV 感染症治療の進展により, 多くの HIV 陽性者が海外旅行をするようになったが, ワクチン接種での免疫原性や副反応の検討が必要である。A 型肝炎ワクチン (Havrix[™] 1,440 EU) を 0, 6 カ月に接種し, 9 カ月での抗体価を調べたところ, CD4 リンパ球 $>200/\mu\text{l}$ では陽転化が 68%, それ以下の場合には僅かに 9% であった。今後の検討が必要とされる (Kemper)。17D 黄熱ワクチンで調べると, 対象は CD4 リンパ球 $>400/\mu\text{l}$, viral load の中央値 1,400 (範囲 50-33,000) の HIV 陽性者 10 例であったが, 全例良好な抗体獲得を示し (1/20-1/80), 副反応の問題もなかった。し

かし, より病状が進行した例 (CD4 リンパ球 $200-400/\mu\text{l}$) での検討もなされなければならない (Djossou)。

d) 髄膜炎菌ワクチン

トラベルワクチンとしても, 小児の定期接種のワクチンとしても注目を浴びている。非結合型ワクチンは 2 歳以上に 3-4 年間有効で, それ以下の小児には無効とされている。結合型ワクチンについては, 英国で 1999 年に C 群の結合型ワクチンが, 小児定期接種に導入された。A, Y, W-135 群の結合型ワクチンに関しても, 近々入手可能となる。旅行者に関しては, 短期の観光旅行やサファリ旅行などでは勧める必要はなく, 長期滞在, 地元民との密な接触がある場合 (援助ワーカー, 教師, 伝道者), 貧乏旅行などの場合に適応となる (Cartwright)。

以前には 2 価 (A/C) のものを使用していたが, サウジアラビアのメッカ巡礼での W-135 群菌によるアウトブレイクにより, 4 価 (A/C/Y/W-135) のものに変更せざるを得なくなっている。最近 (2 週間-6 カ月前) 2 価ワクチンを接種したばかりの人に, 4 価ワクチンを接種した場合の副作用を検討したら, 特別高いものでないことが示さ

れた (Wilder-Smith)。

e) 狂犬病ワクチン

欧米では狂犬病暴露前免疫として、ヒト二倍体細胞由来ワクチン (HDCV) 0.1 ml の皮内注射が行われるが、この場合に暴露後のワクチン接種を行うときには、抗体上昇が遅いので、暴露前接種を行っていない扱いをすべきであるとの意見が、出されたことがある。これに対して、そのような皮内接種を12-24カ月前に受けた例に、HDCV 1 ml の筋肉注射を1回行ったところ、93%ではその5日後に十分な抗体上昇が見られており、残りの例でも4週、6週後にはそのレベルに達した (Gherardin)。

日本では国産の狂犬病ワクチンを使用しており、その免疫原性に問題がある可能性を指摘されたことがある。通常の暴露後免疫での抗体価を中和抗体で見ると、初めから国産ワクチンを接種した群 (13/13)、初めに海外のワクチンを接種してから、国産のワクチンを接種した群 (23/23) の両者において、4回の接種後には全例0.5 IU/ml 以上に達していた。暴露前免疫については、通常の0-28-180日で接種を行った群については、3回目の後には全例防御レベルに達していたが (19/19)、2回目の後では全例が達するまでには至らなかった (16/21)。今後注意すべき点である (Kimura)。

f) 日本人での問題

1999年の調査にて、日本人での海外長期滞在者で、トラベルワクチンを接種している人は半数以下であったが、1998年の調査に比べるとわずかに増加していた。ワクチンとしては、A型肝炎、B型肝炎、破傷風などが多く、髄膜炎、腸チフスなどのワクチン接種は非常に少なかった (Hamada)。

g) 将来の腸管感染症ワクチン

細菌性赤痢に対して、経口生、注射不活化の2種類が開発された。ヒトボランティアで安全性と免疫原性が調べられ、今後期待が持てる結果であった。ソンネ赤痢菌に対する注射ワクチンは結合型ワクチンであり、約70%において少なくとも3カ月間は血清型特異的な防御が得られる (Svennerholm)。

毒素原性大腸菌に関しては経口不活化ワクチンが開発され、ボランティアでの治験で安全性は高く、かぎとなる防御抗原 (易熱性エンテロトキシン, colonization factor antigen: CFA) に対して強力な粘膜免疫を賦与する。南アメリカへ行く米国人旅行者を対象に治験が行われ、80%の防御能が得られている (Svennerholm)。

マラリア

a) 診断

熱帯熱マラリア原虫の特異抗原 HRP-2と、4種の原虫が共通に持つ抗原を検出する、簡易迅速検査キットが話題になっているが、治療後における共通抗原の陰性化は早いのに、HRP-2の陰性化が遅く、治療効果の判定には適しない。また、HRP-2を遺伝的に欠損する原虫が、2-3%ある

ことが示されている (Grobusch)。TropNetEurop (後述) のデータによると、感度は90%に満たないものであり、熟練した microscopist には及ばないものであることが再確認された (Jelinek)。

問題は簡易迅速検査キットを、一般の旅行者に使用させるのが可能かどうかである。消極論者は、感度や特異度が十分とはいえないこと、旅行者が説明書に従って検査を行っても、手技や解釈の間違いが起きやすいこと、メーカーが一定していないために品質が不安定であり、ロット間の差がみられることなどを論拠とする (Magill)。積極論者は、顕微鏡法での間違いがあること、流行地の医療機関での、マラリアの診断が信頼できるものでないこと、手技や解釈の間違いについては、旅行者に前もって練習を行ってもらうことにより改善されること、品質の不安定については、購入する人が増えれば、安定してくるはずであることなどを論拠としている (Hess)。

マラリア原虫検査が不可能な場合には、症状や理学的所見、一般検査でどの程度診断に近づけるかは、しばしば話題とされる。熱帯地域からの帰国者で、発熱、倦怠感を生じて受診した者を対象に検討したところ、脾腫と血小板減少 ($<150 \times 10^3/\mu l$)、あるいはヘモグロビン値 $<12 \text{ g/dl}$ と血小板減少の組み合わせでは positive predictive value が100%であり、逆に薬物予防のコンプライアンスあり、発汗なし、腹痛ありの組み合わせでは negative predictive value が100%であった (D'Acremont)。しかし、マラリア原虫検査以外の方法で、マラリアの疑いをおき、抗マラリア薬を投与することに関しては慎重であらねばならない。

b) 治療

下痢があるときのマラロン™ の効果について、文献のレビューを行ったところ、副作用で下痢を生じた群での治療、あるいは予防効果は、下痢のない群での効果と同じであった (Beerahce)。ただし、服用前から下痢がある例でのマラリアに対する効果については、別途検討が必要と思われる。

アーテミスニン誘導体である、アーテメーターとルメファントリンとの合剤である co-artemether (Riamet®) を用いて、タイにおいて合併症のない熱帯熱マラリアの治療を行ったが、4回投与での治癒率83.3%に比して、6回投与を3日間で行う場合96.6%、5日間で行う場合99.1%と治癒率が高く、神経系や心臓の副作用は見られなかった。コンプライアンスを考えると、3日間での6回投与 (総量アーテメーター9.6 mg/kg+ルメファントリン57.9 mg/kg) を選択すべきであると思われる (van Vugt)。

c) 予防

メフロキンについては、今でもその精神神経系副作用の評価が問題となる。メフロキンの2種類、すなわちラリアム®、メファキン®の250 mg 投与群と偽薬群とを比べたところ、精神神経系副作用は、2種類のメフロキンの場合にやや多かったが、脳波は全て問題がなかった (Juven)。今までラリアム®の予防内服者は、2,000万人に上ると推測されている。その製造元であるロシュ社の薬物安全性データ

ベース（1985-2000年6月）での検討では、うつ状態を呈した人が141人（62%が女性）で、そのうち24%には関連する精神疾患などの既往がみられた。また、自殺を図った人は8例であり、3例には精神疾患の既往が見られた。全体的に母数を考えると、さほど多い数値とも考えられず、バックグラウンドとしての自殺率として、これらラリアムによるものよりも、高い数値も出されている。また適切に処方することにより、それらの副作用を、さらに減らすことができると思われる（Schlagenthauf）。

マラローン™による予防効果については、2001年にLancetに掲載された論文にて、non-immuneを対象にしてクロロキン/プロゲアニルと比較し、効果・副作用をみたところ、優れている事が示されている。さらに、コロンビア兵士を対象として、同様に無作為割付、二重盲検、さらに偽薬対照も入れた試験も行われた。効果に関する結論は、間もなく出される予定である（Soto）。副作用に関しては、メフロキンやドキシサイクリンなどに対して、いずれもマラローン™の方が受け入れは良かった（Kain）。三日熱マラリアについては、インドネシアとコロンビアでの治験が行われたが、インドネシアでは予防効果が84%であった。しかし、再発に関しては評価が行われていない（Baird）。この薬剤の適応については、今のところ短期の旅行者でリスクの高い者に限るべきであろう（Kain）。

将来の予防薬として望まれるのは、服用が簡単であることである。古典的な薬剤であるプリマキンが30 mg 塩基/日の連日服用で予防効果が示されているが、毎日服用するのはコンプライアンスの低下につながる。しかし、プリマキンと同じ8-アミノキノリンであるtafenoquineは、プリマキンに比べて10倍効果があり、毒性は1/10である。1997年から、アフリカや東南アジアでの治験が行われ、現在メフロキンを対照薬とした治験が、東チモールに派遣されたオーストラリア軍兵士を対象にして、行われている。通常は週1回の服用が行われているが、恐らくそれより低頻度で十分であると思われる。200 mgあるいは400 mgを3日間連続投与するloading doseのみでも、3カ月間効果があると考えられる。また、この薬剤は生殖母体も殺滅するので、マラリア流行阻止対策に期待される（Shanks）。

d) 日本での特徴

日本ではマラリアの扱いに、いくつかの特徴があり、国際空港検疫所でのマラリアチェック、献血の際の旅行歴によるスクリーニングの強化、優れた診断手段の開発（アクリジン・オレンジ法、PCR-MPH法）などが挙げられる。さらに、オーファンドラッグ研究班による、国内未承認抗マラリア薬の導入、独自のアンケート調査によるマラリア症例や、その治療内容の把握などは、特筆すべきことである（Suzaki）。

旅行者下痢症（TD）

下痢原性大腸菌のなかで、腸管凝集性大腸菌EAECは、その性格が余り明らかにされてなく、毒性因子の相違につ

いては、最近明らかにされたばかりである。小児あるいは旅行者での下痢を生ずる、新興の起炎菌として注目されているが、世界の種々の地域で罹患したTDの20%を占める起炎菌であることが示された（Jiang）。

TDを生じた赤痢菌（ほとんどはソクネ赤痢菌と、フレキシナー赤痢菌）について、抗菌薬に対する薬剤感受性を検討したところ、テトラサイクリン（76%）、トリメトプリム（74%）、アンピシリン（64%）などに対する耐性が多く見られた。アンピシリン耐性には、 β -ラクタマーゼ産生、トリメトプリム耐性には、ジヒドロ葉酸還元酵素の変異が関係していた（Navia）。

TDの治療において、抗菌薬以外に腸管分泌抑制剤があり、ロペラミドと同等の効果が示され、副作用は非常に少ない利点がある（DuPont）。抗菌薬療法では、カンピロバクターのフルオロキノロン耐性が問題になりつつある。アジスロマイシンの500 mg、あるいは1,000 mg単回投与が行われたが、フルオロキノロンと同等な効果、安全性であった。フルオロキノロン耐性カンピロバクターの分布地域、小児におけるTDなどに勧められる（DuPont, Adachi）。

Rifaximinはリファマイシン系統の抗菌剤であり、経口投与での吸収率は1%未満である。TDを生ずる種々細菌のなかで90%以上は平均としてMIC値32 $\mu\text{g/ml}$ を示すが、3日間経口投与をしたときの糞便中濃度は、その250倍に達する（DuPont）。特にメキシコ、ジャマイカ、グアテマラ、ケニアなどへの旅行者を対象に600-1,800 mg/日（分2-3）での無作為割付、二重盲検試験が行われたが、全体的に効果に関してはST合剤よりも優れ、シプロフロキサシンと同等であり、副作用全体に関しては偽薬との差はなかった（Steffen）。

ダニ媒介性脳炎（TBE）

ヨーロッパ型ダニ媒介性脳炎は、ヨーロッパにおいて局地的にみられ、特に中央ヨーロッパでは、ほとんどの国にみられる。また旧ソ連邦諸国では、ロシア春夏脳炎としてみられる。毎年報告される入院患者だけでも10,000例を超えており、旅行者でのリスクも高まっている。ドイツでは、そのような地域の森林や野原で戶外活動をする者には、公式にワクチン接種が勧められている（Süss）。ドイツ人症例での分析では、症例の2/3以上は6-8月に集中しており、ダニ刺咬の記憶があるのは67%のみであった。臨床的には、2相性の経過が74%にみられ、髄膜炎が47%、髄膜脳炎が42%、脳脊髄炎が11%であり、致死率は1%で、高齢者で重症化する傾向があった。また、神経学的後遺症も無視できない（Kaiser）。診断には既にELISAでIgM抗体を検出することが一般的であり、受診時には陽性の例が多い。他のフラビウイルスとの交差反応が問題の時には、中和抗体の測定が勧められる。まれにワクチン既接種者での発症が疑われるときには、髄液中の抗体測定が勧められる（Haglund）。

旅行者疾患のサーベイランス

a) GeoSentinel

ISTM の活動の一貫として、米国 CDC の協力を得て1995年に開始された、旅行者疾患のサーベイランスであり、旅行者での感染症の特徴や病原体の傾向を把握するとともに、それらの疾患でのリスク因子を解析し、さらには旅行者疾患を通じて、新興再興感染症を把握することも目標としている。米国内の、あるいは国際的な団体との相互提携を結び、必要な場合には ISTM 会員に“alert”を配信することも行っている。現在、全世界で25カ所の定点を有し、最近の6カ月間で見ると15,000を超える旅行者と、200を超える旅行目的国、500に達する疾患を扱った実績がある。ボルネオで行われた、耐久レース参加者に発生したレプトスピラ症に関しては、このサーベイランスがいち早く把握をした。また、ニパウイルス脳炎、Haj に関連した髄膜炎菌感染症、ウェストナイル脳炎などの時には、さらなる症例を集めることに寄与をした (Freedman)。

b) TropNetEurop

一方ヨーロッパでは、1999年に開始されたTropNetEuropが、32カ所を定点としてサーベイランスを行い、年間約45,000例の旅行者をカバーしている。特にマラリア、住血吸虫症、デング熱などの傾向を把握することに努めている。1999年には、サントドミンゴ（ドミニカ）での熱帯熱マラリア、2000年にはギリシャでの三日熱マラリア、中国からの移民におけるマラリアの把握などに貢献している (Matteelli)。

おわりに

今回取り上げた発表内容としては、熱帯性感染症に関する事項が中心となった。マラリアの予防における、マラロンTMの評価が確立しつつあり、tafenoquine も次の世代の予防薬として、期待が持てるものになりつつある。マラリアの簡易迅速検査キットは、一般旅行者が自ら使用するのには、未だ問題を抱えている。旅行者下痢症の治療では、未だフルオロキノロンが中心であるが、アジスロマイシンの使用も考慮すべき時期に来ており、非吸収性薬剤 rifaximin も今後期待される。特にヨーロッパでは、TBE は旅行者の疾患として対策が重要視されている。旅行者疾患のサーベイランスが開始されており、成果を出しつつある。

旅行医学は、国境を超える人の移動に伴う健康問題を全て扱う分野であり、対象としては航空機による問題、高山病、救急疾患なども扱い、トラベルヘルスアドバイス、教育や啓蒙に関する問題、難民における問題なども扱う、幅広い学問である。旅行医学を真に専門とする人ばかりでなくとも、それに一部関係する人も加わり、旅行者の健康をテーマとしている、学際的な分野である。今回の学会でも、その特徴がよく示されていた。