

3章 新型コレラの出現

平山 壽哉

東南アジアの細菌性下痢症において、近年とくにコレラに特筆すべきことが起きている。コレラは古くからガンジス川デルタ地帯を中心としたベンガル湾を囲む地域の風土病であった。しかし西欧諸国との交易が盛んになり始めた19世紀の初頭、1817年から世界各地へと広がりを見せ、1823年に第1回の世界流行が終息するまでの6年間にアジアからヨーロッパまでの広範な地域でこの疾病が流行した。コレラのこの最初の世界大流行からその後の100年間、1923年までにコレラの流行は6回を数えた(表1)。このインドのベンガル地方から

表1 コレラの世界大流行の歴史

第 1 次	1817—1823
第 2 次	1829—1837
第 3 次	1852—1860
第 4 次	1863—1875
第 5 次	1881—1896
第 6 次	1899—1923
第 7 次	1961—現在

表2 コレラ菌の生物型の鑑別

生物型	溶血性 (ヒツジ 赤血球)	ポリミキシ ン B 感受性	ニワトリ 赤血球 凝集性	V P 反応	ファー ージ IV 感受性
アジア型	-	+	**	***	+
エルトール型	+	-	+	+	-

* : 1963年以降のものは陰性、しかし、オーストラリアのものは陽性

** 例外がある

*** 時に弱い陽性がある

伝播されたいわゆるアジア型(古典型)コレラ菌による流行は、その後、大きな流行を起こすことがなかった。しかし、1961年からインドネシアのセレベス島に起源を持つ、従来のアジア型コレラ菌と異なる新種のコレラ菌(表2)、

エルトール型コレラ菌によるコレラが東南アジア、西アジア、アフリカ更には欧米へと蔓延して広がった。この第7次世界流行が現在まで続いており、1817年から今日に至るまで、アジア地域のみならず全世界がコレラに脅かされているのが現状である。1991年、これまでコレラの発生の全くみられなかった南米大陸で大流行が起き未だに年間数千人の犠牲者を出すほどの猛威を振るっている。また最近ではルワンダなどのアフリカ諸国の難民キャンプにおいて、衛生環境の悪さを反映してかコレラや赤痢の大流行を発し、すでに数万人の死者が出ていることは記憶に新しい。この章では、コレラの病態とコレラ菌の細菌学的な性状を中心述べると共に、1992年以降インドのマドラスに端を発して猛威を振るっている新型コレラ菌O139の特性などを概説する。

1 節 今も続くコレラの第7次世界流行

エルトール型コレラ菌は、1905年に Gotschlich がシナイ半島のトール検疫所で分離して報告した菌である。そのエルトール型コレラ菌がそれまでのアジア型コレラ菌に取って代わってコレラの流行を引き起こし、1961年以降インドネシアのセレベス島から全世界に広がっていったのがコレラ第7次世界流行である。表2に示すがごとく、エルトール型コレラ菌は、溶血性を示すなどいくつかの点でアジア型コレラ菌とは生物学的・生化学的性状を異にしている。溶血を示す菌によるコレラの発症はパラコレラと呼びコレラとは区別されていて、临床上コレラと区別できないこの疾病は繰り返し発生していた。とくにセレベス島ではエルトール型コレラ菌によるパラコレラが1937—38年、1939—40年、1944年、1957—58年の4回の流行が記録されている。とくに第7次世界流行は1961年1月、セレベス島南部のマカッサル地方から始まり、まもなくセレベス島の中部から北部へと拡がり5月にはジャバで患者が発生するようになった。第7次世界流行はさらに3期に分けられている。第1期は1961—62年で、セレベス島から東南アジア全域に広がった時期であり、1963—69年の第2期はアジア大陸全体にコレラの流行が広がった。更に1970年から現在に至るまでの第3期は中近東からヨーロッパ、アフリカ、アメリカ大陸に到り、コレラの流行はますます世界全域に広がっている。とくに1977年にはコレラの流行が有田

3章 新型コレラの出現

市においても発生し、それ以来毎年コレラの発生がわが国においても報告されている。同じ1977年にはオーストラリアにおいて初めてコレラ患者が報告されている。1978年の流行の特徴はアフリカ大陸でコレラが大流行したことである。1977年のアフリカ大陸のコレラ発生は12カ国8,388人であったが1978年には18カ国23,317人のコレラ患者が報告されている。またこの年にはアメリカ合衆国のルイジアナ州において北米でのコレラの流行が初めて報告されている。

1989年までコレラの発生を報告する国は約40カ国、約5万人がコレラに罹患し、コレラ患者の数もほぼ4—6万の間で推移していたが、1991年には前年の70,084人を大きく上回り、7倍以上の516,026人と再び増加した。その最も大きな理由はそれまでコレラの発生が全く報告されていなかった南米大陸において、ペルーでの大流行をきっかけに南米大陸全体に流行が拡大し、今だに続いていることにある。この南米でのコレラの発生には地球環境の変化、とくにペルー沖に出現するエルニーニョがコレラ菌の生育を促したためであるとする考えも示されているが、その詳細については今後の研究を待たなければならない。

2節 コレラ菌の種類と病態

コレラ菌 *Vibrio cholerae* はその血清型の違いから138種類に分けられているが、唯一、コレラという疾患を引き起こす原因菌はO 1 コレラ菌であり、それ以外のO 2—O 138までの血清型を示す菌は、抗O 1 血清に凝集しないことからまとめて non-agglutinable vibrio (NAG vibrio),あるいは non-O 1 コレラ菌と呼ばれている。コレラの流行地でしばしばこの non-O 1 コレラ菌が分離されているが、分類学的にも血清型以外に性状が区別できないものである。これらの激しい下痢はコレラ菌が産生するコレラ毒素によって引き起こされる。事実、患者から分離されたO 1 コレラ菌はすべてコレラ毒素を産生する。これに比して、non-O 1 コレラ菌は患者からのみならず環境からも分離され、またほとんどがコレラ毒素を産生することはない。1971年にコレラ毒素を産生する non-O 1 コレラ菌がアフリカのスーダンに小さな流行を引き起こした以外に、コレラ毒素産生 non-O 1 コレラが大規模なコレラの流行を起こし

た報告はない。わが国では、O1コレラ菌のうちコレラ毒素産生性のコレラ菌のみをコレラの原因菌として法定伝染病として取り扱い、non-O1コレラ菌によって起こる下痢は食品衛生法による食中毒として扱っている。

コレラの病態としては、通常4日以内の潜伏期間の後に腹痛を伴わずに、また通常発熱も認めない激しい水様性下痢で突然発症する。特には嘔気を先行しない嘔吐を伴うこともある。下痢に伴う細胞外液、電解質の急激な大量喪失により、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、更には電解質喪失の進行に従って腓腹筋などに筋肉痙攣を起こす。とくに重症な場合は数時間のうちに数リットルの体液が失われるために皮膚はしわが多くなり、目が落ちくぼみ頬がこけてしまうなどのコレラ顔貌を呈する。チアノーゼや呼吸促迫からついには昏睡に陥って死に至る。

3節 non-O1コレラ菌による流行と新型コレラ菌O139

non-O1コレラ菌による大きな、典型的なコレラの流行の報告はなかった。しかし、1992年10月、インド南部のマドラスにおいて、コレラ毒素産生性のnon-O1コレラ菌によるコレラ様下痢症の大流行が発生した。この流行はまたたくまに近隣に拡がり、11月にはベンガル湾沿いにカルカッタにも波及した。さらに、同年12月から翌年1月にかけては隣国のバングラデシュにおいても、同種のnon-O1コレラ菌によるコレラ様下痢症の大流行が起き、3月末までに10万人以上が罹患し、約1,500人が死亡した。前述のように、それまで*V. cholerae*の血清型は138種類報告されていたが、これらの流行株は同一の血清型ではあるものの、138種類のどれにも属さないことが明らかとなり、O139と新たに分類された。また、ベンガル湾沿いに流行が拡大したことから、Bengalという通称名が与えられ、*V. cholerae* O139 Bengal (O139ベンガル型コレラ菌)と呼ばれている。O139ベンガル型コレラ菌によるコレラ様下痢症の流行は、わずか半年余りでインド全国に拡がり(図1)、数十万人以上の患者が出たものと推察され、カルカッタの市立伝染病院のコレラを疑われた入院患者からは、一時期O1コレラ菌が全く分離されないほどであった。

コレラ様下痢症患者から分離されるO139ベンガル型コレラ菌はいずれも

3章 新型コレラの出現

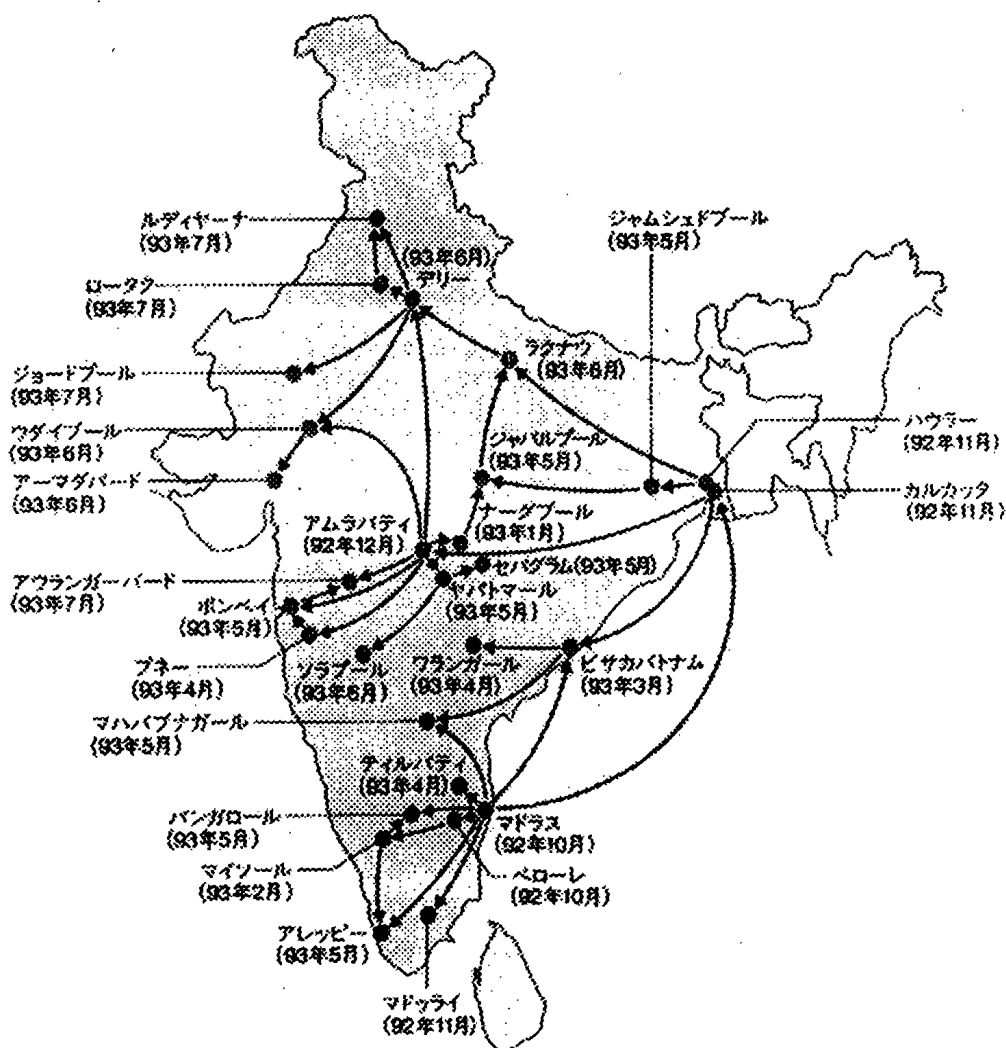


図1 インドにおけるO139ベンガル型コレラ菌によるコレラの拡大推定図

O1血清に凝集を示さない以外は全く *V.cholerae* の定義に一致する。さらにO139ベンガル型コレラ菌が産生するコレラ毒素をコードする遺伝子の解析結果は、エルトル型コレラ菌が保有するコレラ毒素遺伝子の塩基配列と同一であった。またその後の精製された毒素の物理・化学的性状分析結果もこの事実を確認した。

O139ベンガル型コレラ菌による下痢症の臨床症状は、前述のO1コレラ菌によるコレラの臨床症状と全く区別できないものであり、1993年、O139ベンガル型コレラ菌による下痢症をO1コレラ菌による下痢症と同じコレラであると結論され、O139ベンガル型コレラ菌は新型のコレラ菌と考えられることに

なった。最近のエルトール型コレラ菌の感染の場合は無症状ないし軽症のものがほとんどである。インドにおいてもその傾向は同じであり、比較的軽症で死亡者が出ることは稀であった。しかし、O139ベンガル型コレラ菌による死亡率は約3%と高かった。急性期の患者血清を調べた成績結果から、O139ベンガル型コレラ菌の患者においてはコレラ毒素やO1コレラ菌に対する抗体価が高いものの、これらの血清がO139ベンガル型コレラ菌に対する感染防御効果を示されなかったことを示唆するものであった。従って、従来からのO1コレラ菌に対する抗体はO139ベンガル型コレラ菌の感染に対しては免疫が成立せず、O139ベンガル型コレラ菌に罹患した人々が重症となり、死亡率も高い原因ともなった。

4 節 O139ベンガル型コレラ菌の流行状況

1992年11月にO139ベンガル型コレラ菌によるコレラ患者が初めて確認されて以来、急速に拡がり、O139ベンガル型コレラ菌がO1コレラ菌に置き換わってしまった。しかし、1993年7月からは再びO1コレラ菌によるコレラ患者が増えはじめ、現在、インドではO139ベンガル型コレラ菌とO1コレラ菌とが共存した状態が続いている。O139ベンガル型コレラ菌は近隣諸国にも侵入し、タイ、ネパール、パキスタン、マレーシア、ミャンマ、中国、サウジアラビア、スリランカでも分離され、確認されている。従って、今日ではO139ベンガル型コレラ菌によるコレラが、東南アジア諸国に広く蔓延していると考えられる。また、欧米などの先進諸国においても輸入感染症としての十分な注意が必要である。

5 節 O139ベンガル型コレラ菌の細菌学的課題

O139ベンガル型コレラ菌の遺伝子解析などの成績から、O139ベンガル型コレラ菌がエルトール型コレラ菌から由来したものであることがわかった。しかし、O139ベンガル型コレラ菌の特徴であるO139型の血清に反応する特異抗原の合成がどのようなものであるのかは不明である。このようなO139ベンガル

3章 新型コレラの出現

型コレラ菌の出現が如何なる原因で起きたのかも不明である。この点については、抗生物質に対抗できるようにO1コレラ菌が構造や組成を変えたという説や、宇宙放射線の影響で変異した説などがあるがその解明は今後の研究を待たなくてはならない。また、O139ベンガル型コレラ菌に対して十分な感染予防効果が期待されるワクチン開発も重要な課題である。