

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	松 田 二 三 子
論文題目	Multilateral study to control the epidemic cholera among Bangladeshi children (バングラデシュの小児における流行性コレラを制御するための多角的研究)		
(論文内容の要旨)			
コレラは公衆衛生システムが未発達あるいは崩壊している地域において健康上の大きな問題となり得るため、流行を可能な限り早く予測することは疾患の予防あるいは介入の準備をするうえで重要と思われる。また、免疫学的な弱者である小児ではコレラワクチンの効果が十分ではないことが問題になっている。本研究では、年 2 回春と秋にコレラが流行するバングラデシュにおいて、小児におけるコレラの流行を制御する方法を提案することを目的とし、流行予測モデルの作製及び経口コレラワクチンの免疫原性の増強について検討を行った。 気象条件の変化がコレラ患者数の変動に影響することが知られている。本研究では、コレラ流行の発生予測について検討するために、バングラデシュ国際下痢症疾患研究センターにて収集された過去 20 年間の日ごとの気象データ(雨量、日最高気温、日最低気温)及び、10 歳未満小児の O1 コレラ推定患者数の記録を用いて、気象データから患者数を予測するモデルの作製を試みた。その結果、現時点から 1 か月後の推定月間患者数は、以下の自己回帰モデル式で表される時に最も実測患者数との相関が高いことがわかった(相関係数=0.95)。 －56.2(2 か月前の最高気温)－23.6(4 か月前の最低気温)+0.53(3 か月前の雨量) この結果から、気温、雨量といった途上国でも比較的容易に測定できる気象データによって、コレラ患者数の推定が可能となることが示唆された。今後の検討で、O139 コレラあるいは他の年齢層等でも同様の検討は可能ではないかと考えている。 次に経口コレラワクチンの免疫原性増強を目的として、プロバイオティクス的一种である <i>Bifidobacterium breve</i> BBG-01 (以下、BBG-01) を使用した無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。バングラデシュの 5 歳未満の小児 128 名を 2 群に分け、1 群には BBG-01、他群にはプラセボを 4 週間経口投与、両群に経口不活化コレラワクチンを 2 回投与し、免疫原性 (Vibriocidal、抗コレラ毒素抗体、抗 LPS 抗体) 及び安全性の比較を行った。臨床的に問題となるような有害事象はなく、群間で有害事象の差も特に認めなかった。血液及び糞便検体中の各種抗体価の陽転者は、BBG-01 群で特に高くなるような一定の傾向はなかった。低年齢層 (生後 24～36 か月) に限定すると BBG-01 群で陽転者がやや低い項目があり、BBG-01 による粘膜免疫反応抑制の可能性も否定できない。糞便検体中の腸内細菌叢を解析した結果、BBG-01 投与群で <i>Bifidobacterium</i> の増加と <i>Enterobacteriaceae</i> の減少が認められた。以上から、BBG-01 は、バングラデシュの小児に対して安全に投与し得るプロバイオティクスであるが、コレラワクチンに対する特異免疫増強作用はほとんど期待できないと判断された。途上国小児に対する BBG-01 の有用性についてはさらに詳細に検討することが重要であると思われる。			

(論文審査の結果の要旨)			
申請者らは、バングラデシュにおいて年 2 回の周期的な流行を起こす腸管感染性疾患であるコレラの制御を目的とする 2 つの研究を行った。 第一の研究では、過去の気象データ及び O1 コレラ推定小児患者数から、患者数の予測が可能であることが、自己回帰モデル式によって示された。 第二の研究では、成人と比較して小児では経口コレラワクチンの免疫原性が低い傾向にあることに注目し、より小児に有効なワクチンとする手段としてビフィズス菌 (BBG-01) の免疫原性増強作用を臨床試験により検討した。結果、ビフィズス菌にはコレラワクチンに対する明らかな免疫増強作用は認められず、むしろ低年齢層では腸管免疫に対して抑制的に働く可能性が示唆された。 以上の研究は、コレラが流行するメカニズム、プロバイオティクス及び経口コレラワクチンの有用性の解明に貢献し途上国の公衆衛生に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 2 3 年 3 月 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			