

(B-1) 現在、アトピー性皮膚炎の治療を受けていますか？

※問に回答された方の人数をそれぞれ年齢階級別の分母、また合計の分母とし、「はい」と回答された方の人数を割り、性・年齢階級別に数値を出しました。

(B-2) 過去に医療機関などでアトピー性皮膚炎と診断されたことがありますか？

※問に回答された方の人数をそれぞれ年齢階級別の分母、また合計の分母とし、「はい」と回答された方の人数を割り、性・年齢階級別に数値を出しました。

(B-3) 現在、体のどこかに皮膚疾患(湿疹、にきび、オムツかぶれ、あせもなど)がありますか？

※問に回答された方の人数をそれぞれ年齢階級別の分母、また合計の分母とし、「はい」と回答された方の人数を割り、性・年齢階級別に数値を出しました。

(C-1) 過去に種痘(天然痘ワクチン接種)をしたことがありますか？

※問に回答された方の人数をそれぞれ年齢階級別の分母、また合計の分母とし、「はい」と回答された方の人数を割り、性・年齢階級別に数値を出しました。

※前問で「はい」とお答えの方(したことがあると回答された方)の人数をそれぞれ年齢階級別の分母、また合計の分母とし、「はい」と答えた方の人数を割り、性・年齢階級別に数値を出しました。

※前問で「はい」とお答えの方(具合が悪くなったと回答された方)の人数をそれぞれ年齢階級別の分母、また合計の分母とし、それぞれの症状に対し回答者数を割り、性・年齢階級別に数値を出しました。

(C-2) 以前、種痘(天然痘ワクチン接種)以外の予防接種で、健康に異常が認められたことがありますか？

※問に回答された方の人数をそれぞれ年齢階級別の分母、また合計の分母とし、「はい」と回答された方の人数を割り、性・年齢階級別に数値を出しました。

※前問で「はい」とお答えの方(異常が認められたと回答された方)の人数をそれぞれ年齢階級別の分母、また合計の分母とし、それぞれの異常に対し回答者数を割り、性・年齢階級別に数値を出しました。

4. 今後、天然痘ウイルスを使ったテロが起こると思いますか？

※問に回答された方の人数をそれぞれ年齢階級別の分母、また合計の分母とし、「はい」「いいえ」「わからない」、それぞれに回答された方の人数を割り、性・年齢階級別に数値を出しました。

5. 天然痘の予防には種痘が有効ですが、もしも、世界のある地域で天然痘テロが発生し、種痘(天然痘ワクチン接種)の必要性が高まった場合、どのような対応を取られますか？

※問に回答された方の人数をそれぞれ年齢階級別の分母、また合計の分母とし、回答 1～6 それぞれの回答者数を割り、性・年齢階級別に数値を出しました。

厚生労働科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）  
「天然痘ワクチンの科学的備蓄規模と使用に関する研究」  
分担研究報告書

天然痘ワクチン接種時における接種不相当及び要注意者の頻度に関する調査研究  
中野貴司（国立病院機構三重病院）

## 研究要旨

疾患根絶により、天然痘ワクチンの定期接種は中止された。これは、病気の消滅、経済効果以外に、天然痘ワクチンによる副作用の発生を無くすことができたことも大きな恩恵であった。その後時代は推移し、当初予期してなかった生物テロの脅威に対する備えが必要となってきた。米国ではその事前策として、軍人や医療関係者に対して接種を再開したが、副反応の問題がクローズアップされた。心臓に対する副反応の発現頻度は、予想を大きく上回った。現代病といわれるアトピー性皮膚炎など皮膚疾患を有する者においては、ワクチン後湿疹 *Eczema vaccinatum* の発現頻度が高いといわれ、注意が必要である。悪性腫瘍や臓器移植後など免疫抑制療法をうける者の数は増加しており、彼らは全身性ワクシニアウイルス症 *Progressive vaccinia* のリスクが高い。これらの事情を考えると定期接種としての再開は現実的ではなく、テロ発生などの非常事態でのパニックを最小限に防げるよう、実際の使用に備えての準備が大切である。本分担研究では、住民に対するアンケート調査による意識調査を行い実状の把握に努めた。そして、副反応問題を念頭においた天然痘ワクチン接種基準（案）を設定した。わが国で開発された弱毒ワクチン LC16m8 を用いて、効果的な天然痘バイオテロ対策を確立することを目指したい。

### A. 目的

生物テロ発生の可能性を想定して、米国では軍人や医療関係者に対する接種が2002年12月より開始されたが、副反応が問題となった。米国では特に心臓副反応の発現頻度が予想を大きく上回ったが、わが国での接種を想定した場合も、過去に定期接種が実施されていた頃にも増して各種副反応の発現が懸念される。現代病ともいわれるアトピー性皮膚炎を有する者では、ワクチン後湿疹 *Eczema vaccinatum* の発現頻度が高く、悪性腫瘍や臓器移植後など免疫抑制状態にある者は全身性ワクシニアウ

イルス症 *Progressive vaccinia* のリスクが高い。このような社会背景の中で、定期接種の再開は現実的ではなく、非常事態での適切な対応に備えて、準備を整えておくことがもっとも肝要である。本分担研究により、わが国における効果的な天然痘バイオテロ対策の確立に寄与することを目的とした。

### B. 対象と方法

我が国における接種不相当者や要注意者の実態、バイオテロや健康危機管理に対する住民の認識を調査する目的で、聞き取り

調査を実施した。国立病院機構三重病院及び三重県下小児科標榜 10 医院の計 11 医療機関を調査定点として、通常の予防接種目的で来院した小児の保護者に対して、2004 年 10 月からアンケート調査を行い、合計 1,035 名の回答を解析した。調査書式を添付資料に示したが、以下の内容に関して調べた。

①天然痘ワクチンに特徴的な接種除外基準であるアトピー性皮膚炎については、疑診例も含めれば、特に小児においては相当な高頻度で存在することが予想される。その頻度を調査する。

②実際の有事に際して天然痘ワクチンの使用が必要となった場合、a.感染のリスクは低いにもかかわらず接種を希望する者、b.感染のリスクが高いにもかかわらず接種を見合わせたい者、が存在することが予想される。その実態を把握する目的で、健康危機管理対策としての新ワクチンに対する住民の意識を調査する。質問項目には新型インフルエンザに関する事項も盛り込んだ。

天然痘ワクチン接種基準（案）の設定については、予防接種全般の注意事項、わが国のかつての定期接種における経験、米国の状況などについて文献的考察を行い、副反応に関する問題を念頭においた上で検討した。

### C. 結果

#### 1. バイオテロに対する住民の認識

(1) 5 年以内に天然痘バイオテロが発生する：14.8%（参考；新型インフルエンザ流行 47.7%）

(2) 非常時には天然痘ワクチンを接種したい：87.1%（参考；新型インフルエンザ

ワクチン 92.3%）

(3) 接種判断は信頼できる医師に相談：59.1%～医師やコメディカルが住民の意思決定を左右すると予想され、適切な助言指導が出来るが良い

#### 2. 各種ワクチン副反応と注意すべき身体状況

(1) ワクチン後湿疹 Eczema vaccinatum：アトピー性皮膚炎や湿疹など皮膚疾患を有する者においては、発現頻度が高いとされる。保護者に対するアンケート調査では、現在皮膚疾患を有する：26.1%、現在アトピー性皮膚炎である：8.4%、過去にアトピー性皮膚炎と診断されたことがある：6.7%、という結果であった。厚生科学研究報告<sup>1)</sup>によるアトピー性皮膚炎全国有症率調査の結果(3歳：13.2%、1歳半：9.8%、4ヶ月：12.8%であり、これらの数値は最近10年間で2倍弱の増加と報告している)も併せて推察すると、皮膚疾患による接種是非の判断が必要となる対象者は2割以上を占める。

(2) 全身性ワクシニアウイルス症 Progressive vaccinia：ステロイド投与や免疫抑制療法を受けている「免疫不全宿主」では、本副反応の発現頻度が高い。問診で確認することが大切である。接種除外基準としては「HIV陽性者、寛解でない悪性腫瘍患者、先天性免疫不全症、ステロイドをプレドニゾロン換算で2mg/kg以上内服中の者、免疫抑制剤の内服や注射を使用中の者」と定義することを提案する。

(3) 接種後脳炎 Post-vaccinal Encephalitis：1歳未満児の初回接種時に発生する頻度が高い<sup>2)</sup>。CDCは1歳未満、ACIP, Advisory Committee on

Immunization Practice は 18 歳未満小児には、接種を勧告していない<sup>3)</sup>。日本のかつての定期接種第 1 期は生後 2 ヶ月から接種していた。

(4) 心筋炎・心外膜炎 Myo/pericarditis 1950 年代から欧州を中心に報告があり、重症な死亡例から、回復例、心電図変化のみの例まであった。発生頻度については、スウェーデン軍隊における接種後の無症候性 T 波変化を指標とした検討 (1970 年代) では 2-3% という高頻度のものもあったが、およそ 1 万人接種あたり 1 例という発生頻度であった。また、基礎疾患として冠動脈疾患や循環器系疾患を有する者ではリスクが高いとする報告もあった。米国ではこれまで、心臓合併症について記載された論文はほとんどなく、New York City Board of Health strain (Dryvax; Wyeth Laboratories, Marietta, Pennsylvania) は、ヨーロッパやオーストラリアの株と異なり心毒性が低いのであろうとも考えられていた<sup>4)</sup>。しかし、2002 年 12 月以降米国で 50 万人程度の接種が実施されたところ、約 7000 接種に 1 例程度という高い頻度で心筋炎/心外膜炎の副反応が報告された<sup>5, 6)</sup>。初回接種者、男性、白人、などのリスクファクターが指摘されている<sup>5)</sup>。臨床経過については<sup>7)</sup>、発症時期は接種後 10.4 ± 3.6 日 (3-25 日)、年齢 26.6 ± 5.2 歳 (18.8-43.0 歳)、心電図で ST 上昇を認めた例が 57%、入院時の平均 troponin 値が 11.3 ± 22.7 ng/ml で、心逸脱酵素の最高値は 8 時間以内に認められた、としている。本報告<sup>7)</sup>では、1 ヶ月以内に臨床症状や検査所見が回復した症例が多かった。

### 3. LC16m8 ワクチンに関する過去の成績

### と今後の臨床研究

LC16m8 弱毒株ワクチンは、1974 年にわが国の小児約 5 万名に対して接種が行なわれ、問題となるような副反応の出現は無かったと報告された<sup>2)</sup>。うち約 1 万例 (0 歳 : 0.1%、1 歳 : 7.2%、2-4 歳 : 71.3%、5 歳以上 : 21.4%) に対しては詳細な臨床的観察が行なわれ、善感率 95.1%、接種後 4 日~2 週間の発熱率 7.7%、ワクチン後湿疹 1 例、自己接種 9 例、種痘疹 8 例、熱性痙攣 3 例、副痘 28 例、であった。HI&NT 抗体価は上昇し、追加接種による効果も認められた。これら調査結果からは、効果、副反応出現頻度の両面から有用なワクチンであると期待される。現在、自衛隊で実際に接種が行なわれており、十分な調査対象数を用いての解析結果の検討が待たれる。無症候性心電図異常などについても、フォローアップが望ましい。

### 4. バイオテロ発生時のわが国における天然痘ワクチン接種基準 (案)

わが国における予防接種法に基づいた実施基準である「予防接種ガイドライン<sup>8)</sup>」、バイオテロ発生時の対応指針である「天然痘対応指針<sup>9)</sup>」を参考にして、上記 1, 2, 3 の研究結果をもとに表 1 のような接種基準 (案) を作成した。

暴露の有無による感染リスク別に、①天然痘患者と明らかな接触あり、②接触不明、③接触なし、と分類し、バイオテロ発生時の初動体制要員者は①に含めるとした。

天然痘ワクチンに特徴的な副反応の出現しやすい宿主要因として、①アトピー性皮膚炎など皮膚疾患、②心/循環器疾患 (心筋梗塞の既往、狭心症の既往、心不全、心筋症、重症の高血圧)、③年齢、には特に配慮した。

#### D. 考察

天然痘ワクチン接種に際しては、アトピーや皮膚疾患の有無が副反応出現に関連するため注意が必要となるが、それらに該当する者は相当数存在すると考えられた。また、医療の進歩に伴い、臓器移植後や免疫抑制剤を内服しながら日常生活を送っている者の数は、過去と比べて大いに増加している。接種適否を判断するに際しては、忘れてはならない注意事項である。

天然痘バイオテロの発生を身近に感じる者の数は、新型インフルエンザに比べれば少なかったが、非常時にはワクチン接種を希望する者が多数を占めた。そして、接種に際しては「医師に相談して決める」という意見が目立ち、医療従事者の意見は非常に大きなウエートを占めることを再認識し、有事に備えて知識や技術の研鑽を積んでおくことが不可欠である。

わが国で開発された弱毒ワクチン LC16m8 は、その効果と安全性において優れたワクチンであることが期待できる。副反応問題も念頭においた天然痘ワクチン接種基準を設定し、本ワクチンを用いた効果的な天然痘バイオテロ対策の確立を目指したい。

#### E. 結論

国民の豊かな未来を守るため、生物テロ対策は不可欠な研究課題であり、今後もさらに検討を続けることが望ましい。

#### F. 健康危害情報

今回の研究中に報告なし

#### G. 参考文献

1. 河野陽一：小児アトピー性皮膚炎の患者数の実態調査に関する研究. (平成 13 年度厚生科学研究 20010796;アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究. 主任研究者：山本昇壮). 2002 年 4 月.
2. 山口正義、木村三生夫、平山宗宏：種痘研究班報告書. 臨床とウイルス 3 (3), 269-279, 1975.
3. CDC : Recommendations for using smallpox vaccine in a pre-event vaccination programme; Supplemental Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR 52(RR-7), April 2003.
4. Cassimatis DC, Atwood JE, Engler RM, et al : Smallpox vaccination and myopericarditis : A clinical review. J Am Coll Cardiol, 43 (9), 1503-1510, May 2004.
5. Arnes MK, Eckart RE, Love SS, et al : Myopericarditis following smallpox vaccination. Am J Epidemiol, 160 (7), 642-651, Oct 2004.
6. CDC: Cardiac and other adverse events following civilian smallpox vaccination -United States, 2003. MMWR, 52 (27), 639-642, July 2003.
7. Eckart RE, Love SS, Atwood JE, et al : Incidence and follow-up of inflammatory cardiac complications after smallpox vaccination. J Am Coll Cardiol, 44 (1), 201-205, July 2004.
8. 厚生労働省健康局結核感染症課監修：予

防接種ガイドライン. 2003年11月改訂版.

9. 厚生労働省健康局結核感染症課：天然痘  
対応指針（第5版）. 2004年5月.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

表 1. バイオテロ発生時のわが国における天然痘ワクチン接種基準（案）

○：接種      ×：非接種

	① 天然痘患者と明らか かな接触あり	② 接触不明	③ 接触なし
37.5℃以上の発熱	○	×	×
重篤な急性疾患	○	×	×
天然痘ワクチン液に アナフィラキシー歴	×	×	×
妊娠中	○*	×	×
免疫不全宿主	○	×	×
アトピー性皮膚炎を 現在有する	○	×	×
アトピー性皮膚炎の 既往歴がある	○	○	×
心/循環器疾患	○	○	×
生後2ヶ月未満	○**	×	×
2ヶ月以上1歳未満	○	○	×
1歳以上28歳未満***	○	○	○
28歳以上65歳未満	○	○	×
65歳以上	○	×	×

\* 母体の保護に鑑み接種するが、胎児への影響については説明が必要。

\*\* 生後2ヶ月未満児に対する、わが国にける過去の接種データはないことを説明する。

\*\*\* 28歳未満は、現在における天然痘ワクチン未接種世代である。

平成 16 年度 厚生労働科学研究費（厚生科学特別研究事業）  
「天然痘ワクチンの科学的備蓄規模と使用に関する研究」  
分担研究報告書

天然痘（痘そう）ワクチン接種効果の疫学統計に関する検討  
LC16m8、MVA・BN の天然痘感染防御効果についての文献的比較研究  
～Calf Lymph ワクチンの防御効果を標準として～

分担研究者 齋藤智也 慶応義塾大学医学部熱帯医学寄生虫学教室

研究要旨：

バイオテロ対策の一環として、特に天然痘に対する備えとして、ワクチン備蓄が重要な課題となっている。天然痘根絶期に使われたウシ皮膚で生産されたワクチン(Calf lymph ワクチン)は、防御効果は明らかであるものの、重篤な副作用の発生率が高く、天然痘によるバイオテロ発生リスクと比して、許容しがたいものである。また、その製造方法は品質管理面で現代の生産基準では受け入れられるものではない。よって、副作用の少ない弱毒株の細胞培養生産ワクチンの開発が進められており、我が国は国産の LC16m8 ワクチンを備蓄ワクチンして採用している。しかしながら、これらの弱毒株ワクチンは天然痘根絶後に出現したワクチンであり、ヒトにおける天然痘感染防御の実績がない。また、今後もヒトにおいてその効果を見る実験の実施は倫理的に不可能であり、ヒトに対する天然痘感染防御効果について直接的な証拠は得ることが出来ない。

今回、現在入手可能な弱毒株ワクチンである Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA) ワクチンおよび LC16m8 ワクチンの防御効果について、その遺伝学的側面、液性免疫・細胞性免疫の惹起性および複数のモデル動物による感染防御実験の結果を文献より検討し、その天然痘感染防御効果、および我が国の備蓄ワクチンとしての妥当性を検討した。結果、これらの弱毒株ワクチンは、Calf lymph ワクチンと同等にヒトにおいて天然痘ウイルスに対する防御効果を発揮しうる、と考えられた。LC16m8 ワクチンに関しては、ヒトおよび動物における特異的細胞性免疫の誘導能力についても確認することが、よりその防御効果に対する強固な証明となるだろう。実際の運用にあたっては、LC16m8 ワクチンに関しては、免疫不全者に対して運用可能であるかの確認が今後必要である。

初動対応要員に対する接種には LC16m8 ワクチンが強く推奨されるが、確実に防御効果を得られる Calf lymph ワクチンの選択オプションが必要な状況も予想される。今後 Calf lymph ワクチンの新規生産は困難であるため、現在保有する Calf lymph ワクチンの維持および緊急時の運用体制の整備も同時に行うべきである。

A. 研究目的

天然痘は 1980 年に世界保健機関により地球上からの根絶が宣言され[1]、天然痘ウイル

スは、アメリカおよびソ連の研究所に保管されているのみであった。しかし、1992 年、旧ソビエト連邦より亡命した科学者 Ken Alibek 氏が、ソビエトにおいて天然痘のエア



ロゾル散布を計画していたことを証言[2]して以来、バイオテロのエージェントとして利用される可能性が認識されるようになった。世界情勢が不安定な中、バイオテロの危機は高まりつつあり、特に天然痘に対する備えとして、ワクチンの備蓄が大変重要な課題となっている。我が国では天然痘ウイルスによるバイオテロに備え、国産ワクチンであるLC16m8株の備蓄を開始している。LC16m8株は世界で初めて開発された、細胞培養で生産可能な弱毒性の天然痘ワクチンである。

天然痘根絶以前に使われていたワクチンに、New York City Board of Health strain (NYCBH株; Dryvax®, Wyeth laboratories, PA, USA) および、Lister株がある。これらのワクチンは、動物(ウシ、羊、ウサギなど)皮膚にワクチン株を接種し、滲出液より抽出されて得られたワクチン(Calflymphワクチン)であった。そのため、Calflymphワクチンは、ウイルス株の混在、外来ウイルス・細菌の混入の可能性、近年では特にプリオンの混入の危険性、および多くの添加物が必要であるという欠点がある[3]。また、一定の割合で重篤な副作用が生じている。根絶前のデータでは、100万例に種痘後脳炎が17例、死亡が1~2例[4, 5]報告されている。現在はアトピー性皮膚炎患者、免疫不全者などワクチン接種不適当者も以前に比べ格段に増加しており、副作用発生数の拡大が予想される。よって、このような観点から、より弱毒化された株による細胞培養ワクチン開発が進められてきた。各種開発された弱毒株の中でも実用化の可能性が高い弱毒ワクチン株はModified Vaccinia Virus Ankara株(MVA)およびLC16m8株である。

MVA株は西ドイツのSticklらのグループらがAnkara株をニワトリ胚線維芽細胞で572代継代して作製した株である[6]。MVAは宿主範囲を決定づける遺伝子や宿主免疫反

応を回避する遺伝子を含む約15%の遺伝子を欠損しており、ほ乳類細胞ではその増殖性が著しく減少しており、宿主細胞間での伝播が起こらないという特徴がある[7-9]。よって、MVAは免疫抑制者においても利用できると考えられている。免疫抑制動物モデルにおいても、病変の進行やウイルスの増殖を認めることはなかった[10, 11, 12, 13]。免疫抑制マウスへの血管内接種によっても病変を生じることではなく、しかも特異抗体を産生し、ワクシニアウイルスの実験接種に対しても防御能を示した。1970年代には12万人に接種が行われ、合併症の頻度の高い集団も含まれていたが、深刻な副作用は報告されていない[14]。ワクシニアウイルスの毒性の最大の問題は神経毒性であるが、マウスの接種実験では認められておらず、また、MVA接種後のマウスでは増殖性のワクシニアウイルスを接種しても神経毒性を認めることはなかった。[11, 15]。

LC16m8は、天然痘根絶対策で用いられたLister株を、初代ウサギ腎臓細胞で30℃で継代培養し、その中から40.8℃以上では増殖しない温度感受性株として樹立されたLC16株をさらに継代培養し、ポックサイズが極めて小さい株として樹立された。その特徴は、神経毒性が極めて低いことである[16]。ウサギの脳内接種実験において中枢神経での増殖が親株より極めて弱く、また、サルの脳内接種により中枢神経病原性を検討した結果、当時世界で用いられていた4種類のワクチン株と弱毒株とされていた3種類の株の中で、LC16株はもっとも軽い病変を示し、他株に比べ著しく病原性が低いことが確かめられた[16]。また、マウスの実験で末梢から中枢神経に侵入増殖する性質が弱いことも確かめられている[17]。また、厚生省種痘研究班によると[18]、種痘後に見られる脳波の一過性異常所見が、LC16m8株接種後では見られなかった。1975年に日本で製造承認が下り、約12・13万人に

接種されたとされるが重篤な副作用は報告されなかった[19]。

これらのワクチンは、安全性の高さは Calf lymph ワクチンと比べて明らかであるが、共に天然痘根絶後に開発されたワクチンであり、実際のヒトにおける天然痘感染防御の実績がないという欠点がある。そのため、複数のモデル動物を利用した液性免疫・細胞性免疫の誘導および感染防御実験が行われ、ワクシニアウイルスに対する免疫反応について知見が積み重ねられ、ヒトにおける対天然痘防御効果について検討が行われてきた。

今回我々は、現在入手可能な弱毒株である MVA および LC16m8 について、これらのワクチンの対天然痘防御効果を文献的に比較検討したので報告する。

## B. 方法

MVA ワクチンおよび LC16m8 ワクチンについて以下の項目について文献的に比較し、ヒトにおける天然痘感染防御効果について検討する。

- 1) 遺伝子情報から抗原遺伝子の存在を明らかにし、その免疫原性を検討する。
- 2) 各種モデル動物を利用した感染防御実験の結果を比較し、その防御効果を検討する。
- 3) ヒトに対する免疫原性について、中和抗体の誘導性、細胞性免疫の誘導性を指標として比較検討する。

## C. 結果

### 1) 遺伝子情報から予想される免疫原性

天然痘感染防御に必要と考えられている抗原遺伝子の保存性を、各ワクチン株において検討した。

序文でも述べたように、MVA は宿主範囲を決定づける遺伝子や宿主免疫反応を回避する遺伝子を含む約 15%の遺伝子を欠損して

いるが、中和抗体を惹起すると考えられている B5R,H3L,A17L,A27L,L1R といった構造遺伝子を保存している[20-22]。さらにヒト CD8<sup>+</sup>細胞傷害性 T 細胞によって認識される、天然痘ウイルスとワクシニアウイルスに共通に保存されたエピトープの存在が見いだされている[23, 24]。

一方、LC16m8 は、遺伝子の欠失は唯一 B5R 遺伝子のみであり、ヒト CD8<sup>+</sup>細胞傷害性 T 細胞によって認識されるエピトープは MVA 株同様保存されていると考えられる。B5R 遺伝子はエピトープの一つと考えられているウイルスのエンベロープを構成するタンパクをコードしている[25]。しかし、精製した B5R タンパクでウサギを免疫するとワクシニアウイルスに対する中和抗体が誘導されるが、自然感染やウイルス粒子で免疫すると B5R タンパクに対する抗体は産生されず[21]、また、近年、B5R 遺伝子を完全欠失させた LC16m8 株ワクチンが、マウスにおいて防御効果を示すことが確認されており[26]、感染防御に必須のものではないと考えられている。

### 2) モデル動物を利用した防御実験

オルソポックスウイルスは、宿主特異性が高いため、ヒト以外の動物実験は、天然痘ウイルスではなく、その動物が感受性のあるウイルス、例えばマウス/エクトロリアウイルスまたはワクシニアウイルス Western Reserve 株、ウサギ/ラビットポックスウイルス、サル/モンキーポックスウイルスの攻撃誘発によって防御効果が判定される。また、Calf lymph ワクチン接種時の免疫反応と同等な免疫反応が得られることが、同等の免疫原性を示す証拠の一つとなる。近年行われたモデル動物における感染防御実験について表 1 にまとめた。

## MVA ワクチンによる感染防御実験

MVA ワクチンの動物モデル実験は 1970 年

代にいくつか行われており、その免疫誘導および感染防御効果について、ウサギモデル[27, 28]およびサルでの天然痘ウイルス感染モデルで効果があったという報告[28]がある。また、ヒトにおいて他の増殖性ワクシニアウイルスの感染防御に効果があったという報告もある[14]。

近年の報告では、マウスモデルおよびサルモデルでの報告がある。Drexler の報告[24]では、マウスにおいてワクシニアウイルス Western reserve 株 (VVWR) による経鼻接種による攻撃誘発を行った場合、Dryvax®接種群と同様 MVA ワクチン接種群では全例生存し、体重減少および臨床症状は接種量と比例関係にあった。Wyatt ら [13] および Belyakov ら [29] も同様に、マウスにおいてワクシニアウイルス Western reserve 株 (VVWR) による経鼻接種による攻撃誘発を行った場合 Dryvax®接種群と同等の効果を報告している。Earl らの報告[30]では、サルにおいては、MVA ワクチン筋肉内 2 回接種後、抗体の結合と中和力価ならびに T 細胞応答は Dryvax®単独投与によって誘導される値と同等もしくは高かった。サル痘ウイルスの血管内投与により攻撃誘発したあと、非免疫動物は 500 以上の膿疱性皮膚病変を発症し、重篤な状態に陥るかもしくは死亡した。一方、ワクチン接種した動物は MVA のみで免疫した動物において一過性の少数(1~36)の皮膚病変が見られたほかは、健康で無症状だった。

#### LC16m8 ワクチンにおける感染防御実験

LC16m8 に関しては、動物における感染防御実験の報告は近年までなされていなかったが、最近マウス、ウサギ、サルを利用した実験が行われその成果が報告された。

Vaxgen 社 (VaxGen, Inc., CA, USA) の報告によると、ウサギでの経皮膚、マウスでのエアロゾル攻撃誘発による感染防御実験では、Dryvax®と同等に 100%の防御効果を示した [31, 32]。また、中和抗体の測定では、共に

Dryvax®よりも高い中和抗体価を示している。また、マウスについては、Dryvax®接種群においては 10 匹中 3 匹に症状を呈したのに対し、LC16m8 ワクチン接種群は 9 匹全て症状は見られなかった。

森川ら [33] も同様に、マウスにおいて、ワクチン皮下接種後、VVWR の経鼻攻撃誘発試験で 100%の防御効果を示したことを報告している (比較 Lister 株ワクチン)。しかし、攻撃誘発時の中和抗体価は検出限界レベル以下であった。Kidokoro らの報告[26]では、中和抗体産生は Dryvax®と同等であり、マウスにおいて防御効果があったことを示している。西條ら [34] の報告では、LC16m8 ワクチンの二股針を利用した多圧法での接種群では、サル痘ウイルスの経鼻接種後サル痘症状が確認されなかった。

#### 3) ヒトにおける免疫原性

ヒトにおける感染防御実験の実施は倫理的に難しい。しかし、ワクシニアウイルス特異的な免疫誘導が Calf lymph ワクチンと同等に起こることを示すことは、人における免疫原性の存在を示すと共に、感染防御効果の一つの指標となりうる。一般的に免疫による防御能力は、液性免疫については中和抗体価、細胞性免疫については特異的 T 細胞の反応性が主な判断材料となる。また、「善感」がワクチン接種成功の指標の一つとされているが、近年善感の有無とウイルス特異的 T 細胞反応および IFN- $\gamma$  産生 T 細胞の増加、B 細胞反応が善感の有無と関連していることが示されており [35]、善感の有無も免疫誘導の指標の一つと考えられる。

#### MVA ワクチン

Mayr ら [15] によると、接種方法を変えて (皮下、皮内、筋肉) 接種が行われたがどの方法でも中和抗体を惹起したことが報告されている。また、MVA ワクチン接種後の Calf lymph ワクチン接種による局所反応は減弱

しており、免疫原性を示す指標の一つと考えられる[14, 36]。MVA 株を親株として作製されたワクチン IMVAMUNE™(旧名称：MVA-BN®) を製造する BAVARIAN NORDIC 社 (Bavarian Nordic A/S, Denmark) は、1 回の接種で 94% の被験者に中和抗体産生が見られ、抗体価は Dryvax® と同程度であったことを報告している[37]。ヒト接種時の細胞性免疫の惹起に対する評価は報告されていない。

### LC16m8 ワクチン

厚生省種痘研究班によると[18]、1973 年から 1974 年にかけて 10,578 人に接種が行われ、善感率は 95.1%、中和抗体価の上昇もリスター株接種群と差を認めなかった。細胞性免疫の惹起に対する評価は行われていない。

### D. 考察と提言

天然痘には未だ効果ある薬剤が無く、ワクチンによる感染予防、又は感染後早期のワクチン接種による発症予防が重要となる。しかしながら、天然痘根絶期に使われたワクチン株 NYBOC 株(Dryvax®)、Lister 株は共に防御効果は明らかであるものの、重篤な副作用の発生率が高く、天然痘によるバイオテロ発生のリスクと比して、許容しがたいものである。また、その製造方法は、外来性のウイルスや不純物の混入の可能性がある、無菌性を保証できず、近年ではプリオンの混入の危険性も指摘され、品質管理面で現代の生産基準では受け入れられるものではない。よって、副作用の少ない弱毒株の細胞培養生産ワクチンの開発が重要な課題であった。

しかしながら天然痘は、現在根絶状態にあり、今後ヒトにおいて天然痘ウイルスによる攻撃誘発、感染防御実験の実施は倫理的に不可能であるため、ヒトにおける天然痘ウイルスに対する防御効果について最も直接的な評価は行うことが出来ない。よって、分子生

物学的側面、免疫学的側面からの解析、およびモデル生物による感染防御実験の結果を多面的に総合的に評価し、その防御効果に関して評価を行う以外に方法がない。

### ＜弱毒ワクチンによる天然痘感染防御効果について＞

MVA ワクチンは、接種後他種のワクチン株においてみられる善感のみならず、またヒトでの中和抗体産生能力が低かったため、ワクチン株には不相当と見られ、主に Calf lymph ワクチン使用前の前処理的役割が期待されるのみであった[38]。しかし、近年、遺伝子解析により、CD8<sup>+</sup>細胞傷害性 T 細胞によって認識される、天然痘ウイルスとワクシニアウイルスに共通に保存されたエピトープの存在が見いだされて、細胞性免疫の惹起能力も確認された。中和抗体の誘導も、他のワクチン株の通常接種量に対し 1000 倍多い  $1 \times 10^9$  pfu のウイルス量が必要ではあったものの、サルでは Calf lymph ワクチンと同等以上の抗体価を示し、また、マウス、ウサギ、サルを用いた感染防御実験でも、感染防御効果が示された。

LC16m8 ワクチンは、ヒトにおける中和抗体の惹起能力が高く、善感率も高いことは知られていたが、抗原遺伝子の一つとして知られる B5R 遺伝子を欠失しているため、実際の感染防御効果に不安が呈されていた。しかし、近年マウス、ウサギ、サルの感染防御実験でその効果が示され、また、B5R 遺伝子の欠失が感染防御効果に影響しないことが示された。

中和抗体価や細胞性免疫の誘導など定量的な評価にはばらつきがあるが、両者で特に重要であるのは、モデル動物における感染防御実験において、Calf lymph ワクチンと同等に特異的な免疫応答があり、かつ感染防御効果が定性的に示されていることである。各種動物において、他種オルソポックスウイルス接

種でもその他のオルソボックスウイルス感染を防御することが知られており[5]、また、天然痘流行時に牛痘ウイルスやワクシニアウイルスがワクチンとして防御効果を上げていた[5]ことから分かるように、オルソボックス属ウイルスでは交差防御の存在が古くから知られている。オルソボックス属に属する天然痘ウイルス、サル痘ウイルス、ワクシニアウイルスは、およそ200のタンパクのほとんどが類似している[39]ことも、これらのオルソボックス属ウイルスで交差防御が起きる訳を説明している。今回両者に示された動物モデルにおける感染防御実験の結果は、これらのワクチンが、ヒトにおいて「天然痘防御効果を発揮する」と考えるに十分な結果といえよう。両弱毒性ワクチンを比較すれば、MVAとLC16m8の防御効果について、実験的評価に大きな差はないといって良い。

ヒトにおける免疫原性に関しては、両ワクチンとも中和抗体の産生に関する報告があり、細胞性免疫反応に関する評価はなされていない。いくつかの動物モデルでの研究では、液性免疫および細胞性免疫共に感染防御に必要であるが、特異抗体の産生がより重要である、とする研究結果[29, 40]が報告されており、特に中和抗体が必ず必要であるという報告[21, 41]もあり、中和抗体産生がまず必須であると考えられており、必要条件是満たしている。しかし、どちらかの免疫能に障害があったヒトはワクチニアウイルス感染をコントロール出来なかった、という報告があり[4]、感染防御には共に重要である、という認識がなされており、今後細胞性免疫反応についても評価が行われることが望まれる。(但し、天然痘流行時にCalf lymph ワクチンにより惹起される免疫反応と防御効果の関連について、細胞性免疫反応などを指標とした定量的評価はまだ行われておらず、感染防御のためにどの程度の反応が必要であるかは明らかではない。)

しかし、LC16m8 ワクチンは接種後に高率に「善感」が見られる。これは、天然痘根絶以前に最も信頼されていた免疫誘導の指標であり、先にも述べたように細胞性免疫反応の誘導の指標の一つと考えられる。これらをあわせて検討すれば、ヒトについては中和抗体の誘導性、善感率の高さからLC16m8の信頼性がより高い。ヒトにおける細胞性免疫の応答性についても研究がなされると、ヒトにおける防御効果についてより信頼性が高まると考えられる。

#### <MVA ワクチンと比較したLC16m8 ワクチンの長所と短所>

MVA ワクチンと比較したLC16m8の長所は、その免疫惹起性がより強いと考えられる点である。LC16m8株は宿主細胞内での増殖性があり、その免疫効果の持続性、抗原の供給量がより多いと考えられるだろう。動物実験ではCalf lymph ワクチン接種群と比較して中和抗体産生がより高く、ヒトにおいても中和抗体価はCalf lymph ワクチンと同等である。善感がLC16m8 ワクチンでは明らかに見られることも、細胞免疫惹起のより強固な証明となりうるし、免疫能獲得の明確な指標となる。サルにおける実験でMVA ワクチン接種群ではサルに非特異的な一過性発疹が出たのに対し、LC16m8 ワクチン接種群では無症状であったことも考慮に入れるべきである。

短所としては、免疫不全者に対する安全性が明らかではないことである。MVAは、ヒト細胞で増殖不可能であり、また、免疫不全動物に対する安全性の報告がされており[12]、同時に免疫不全動物に対する接種においても効果を示している[13]。24人のHIV感染者に対する接種(IMVAMUNET™)においても安全性が確認されている[37]。よってMVA ワクチンは免疫不全者に対しても利用しうるワクチン、と評価できる。LC16m8 ワクチンについては、免疫不全者に対して安全

性を示すデータはまだ無い。

#### <今後の LC16m8 ワクチン研究推進の重要性>

モデル動物を利用した感染防御実験の結果を検討すると、LC16m8 ワクチンの効果は明らかである。今後細胞性免疫の誘導能力についても評価を行うと、よりその使用効果に関する証拠が強固となるだろう。善感も見られることから皮膚での細胞性免疫誘導が起きていることは明らかではあるが、天然痘感染防御に関して、細胞性免疫または液性免疫が如何に作用しているかについてはまだ議論の余地のあるところではあり、広範囲から免疫原性について評価が行われることが望ましい。加えて、免疫不全モデル動物を利用した評価の実施が望まれる。免疫不全者は近年増加しており、免疫不全者に対する接種が必要である事態を鑑みれば、免疫不全動物モデルにおける LC16m8 ワクチンの安全性の評価を行っておく必要がある。あるいは、MVA ワクチンの備蓄を検討する必要があるだろう。

一般的にオルソポックスウイルスは、宿主特異性があるため、動物モデルについては、各動物に感受性のオルソポックスウイルスを利用して防御効果の判定を行っているが、近年サルを利用した天然痘ウイルス感染モデルが開発された[42]。このような実験動物モデルの利用もヒトにおける防御効果の証明により強固な証拠を与えてくれるだろう。

#### <日本におけるワクチン備蓄に関する提言>

備蓄ワクチンとして、培養細胞で生産された弱毒株ワクチンの必要性は先に述べたように明らかである。また、今回比較考察したように、遺伝的側面、免疫原性、動物モデルにおける感染防御実験の結果を併せて判断すれば、LC16m8 ワクチンに天然痘防御効果がある、と考えるのが妥当である。しかしながら、LC16m8 ワクチンは、ヒトに対する天然痘ウイルスの防御効果について最も直接的な

証明がなされていない事も事実である。ワクチン接種の実施の判断には、常にリスクとベネフィットの駆け引きが要求される。特に平時においては、ワクチンには安全性が最も要求される。Calf lymph ワクチンの安全性を考慮すれば、初動対処要員に対する接種用として、弱毒株ワクチンを使うのは当然の判断である。しかし、仮に、実際に天然痘患者が発生した際に、天然痘ウイルスに接触が明らかな患者に対し「発症予防薬」としてワクチン接種をすべき状況では、Calf lymph ワクチンと LC16m8 ワクチンのどちらを選択すべきであろうか。そのような状況下では Calf lymph ワクチンの使用を考慮している国もある。Calf lymph ワクチンの副作用で死亡するリスク以上に、弱毒株ワクチンが防御効果を示さず天然痘を発症し死亡するリスクが不安視される状況は十分想定しうる。弱毒株ワクチンを第一選択としても、危機管理上万が一効かなかったときの場合を考える「フェイル・セーフ」の発想が必要である。弱毒ワクチンでは効果がなかった際のバックアップとしても防御効果は確実に証明されている Calf lymph ワクチンの備蓄は必要である。

しかし、Calf lymph ワクチンを新たに製造し入手することは現在困難である。理由として、現行の GCP 基準を満たさないこと、また、生産に時間と手間を要し、製造法を熟知した技術者がいない、といった点が上げられる。根絶以前に使われていたワクチン株 NYCBH(New york City Board of Health strain, Dryvax®) をクローン化・選別し、細胞培養で生産されたワクチンも開発されつつあるが[43-45]も開発されたが、このワクチンでさえ、天然痘ウイルスに対する防御効果に関する証明がない点では同様である。よって、重要なことは、現在保管している 20 年以上前に生産された Calf lymph ワクチンを使用可能な状態に保つことである。安定した保存条件の整備および力価の安定性を常に把

握すると同時に、薬事法上は使用期限が定められているが、緊急時には使用可能であるよう法整備を行う必要がある。また、諸外国の備蓄についても同様に、メンテナンスの確認、および緊急時の融通について協定を結ぶなどの努力も必要であると考えられる。

さて、Calf lymph ワクチンを使用する状況があり得るとするならば、LC16m8 ワクチンで事前接種した初動対応者に Calf lymph ワクチンを再接種する状況も想定できるだろう。MVA ワクチンには MVA ワクチン事前接種後の Calf lymph ワクチン使用に関して、動物モデルでその効果が示されている [30]。LC16m8 ワクチンについても同様に、LC16m8 ワクチンによる事前接種後の Calf lymph ワクチン使用効果についても検討しておくことが推奨される。

バイオテロリズム対策の国家備蓄として、諸外国または外国企業にその供給を依存する

#### 参考文献

1. World Health Organization., *Declaration of global eradication of smallpox*, in *Weekly Epidemiological Record*. 1980. p. 148.
2. Alibek, K., *Biohazard*. 1999, New York: Random House.
3. Bonilla-Guerrero, R. and G.A. Poland, *Smallpox vaccines: current and future*. *J Lab Clin Med*, 2003. 142(4): p. 252-7.
4. Lane, J.M., et al., *Complications of smallpox vaccination, 1968*. *N Engl J Med*, 1969. 281(22): p. 1201-8.
5. Fenner F, H.D., Arita I, Ladnyi ID., *Smallpox and its eradication*. 1988, Geneva: World Health Organization.
6. Mayr A, H.-M.V., Stickl H., *Passage history, properties, and applicability of the attenuated vaccinia virus strain MVA*. *Infection*, 1975. 3: p. 6-14.
7. Meyer, H., G. Sutter, and A. Mayr, *Mapping of deletions in the genome of the highly attenuated vaccinia virus MVA and their influence on virulence*. *J Gen Virol*, 1991. 72 (Pt 5): p. 1031-8.
8. Blanchard, T.J., et al., *Modified vaccinia virus Ankara undergoes limited replication in human cells and lacks several immunomodulatory proteins: implications for use as a human vaccine*. *J Gen Virol*, 1998. 79 (Pt 5): p. 1159-67.
9. Antoine, G., et al., *The complete genomic sequence of the modified vaccinia Ankara*

のは危険である。国産の安全性に優れたワクチンである LC16m8 ワクチンの防御効果についてより強固な証拠を得て、かつ十分な運用体制を整えておくことが望ましい。このような準備態勢を各国に示していくことがバイオテロリズムの抑止効果の上でも重要である。

#### E. 健康危険情報

特記事項なし

#### F. 研究発表

特記事項なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特記事項なし

- strain: comparison with other orthopoxviruses. Virology, 1998. 244(2): p. 365-96.*
10. Mayr, A. and K. Danner, *Vaccination against pox diseases under immunosuppressive conditions. Dev Biol Stand, 1978. 41: p. 225-34.*
  11. Werner, G.T., et al., *Studies on poxvirus infections in irradiated animals. Arch Virol, 1980. 64(3): p. 247-56.*
  12. Stittelaar, K.J., et al., *Safety of modified vaccinia virus Ankara (MVA) in immune-suppressed macaques. Vaccine, 2001. 19(27): p. 3700-9.*
  13. Wyatt, L.S., et al., *Highly attenuated smallpox vaccine protects mice with and without immune deficiencies against pathogenic vaccinia virus challenge. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(13): p. 4590-5.*
  14. Stickl, H., et al., *[MVA vaccination against smallpox: clinical tests with an attenuated live vaccinia virus strain (MVA) (author's transl)]. Dtsch Med Wochenschr, 1974. 99(47): p. 2386-92.*
  15. Mayr, A., et al., *[The smallpox vaccination strain MVA: marker, genetic structure, experience gained with the parenteral vaccination and behavior in organisms with a debilitated defence mechanism (author's transl)]. Zentralbl Bakteriol [B], 1978. 167(5-6): p. 375-90.*
  16. Morita, M., et al., *Comparative studies of several vaccinia virus strains by intrathalamic inoculation into cynomolgus monkeys. Arch Virol, 1977. 53(3): p. 197-208.*
  17. 橋爪壯. 新しい弱毒痘苗株 LC16m8 株の基礎. 臨床とウイルス, 1975. 3: p. 229-235.
  18. 山口正義, 木村三生夫, 平山宗広, 種痘研究班報告書-厚生省特別研究: 種痘後副反応および合併症の治療に関する研究. 臨床とウイルス, 1975. 1975(3): p. 269-279.
  19. 橋爪壯. 天然痘 (痘瘡) ワクチン. 感染炎症免疫, 2002. 32(2): p. 142-143.
  20. Wolffe, E.J., S. Vijaya, and B. Moss, *A myristylated membrane protein encoded by the vaccinia virus L1R open reading frame is the target of potent neutralizing monoclonal antibodies. Virology, 1995. 211(1): p. 53-63.*
  21. Galmiche, M.C., et al., *Neutralizing and protective antibodies directed against vaccinia virus envelope antigens. Virology, 1999. 254(1): p. 71-80.*
  22. Moss, B., *Poxviridae: the viruses and their replication, in Field's virology*, H.P. Knipe DM, Editor. 2001, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 2849-83.
  23. Terajima, M., et al., *Quantitation of CD8<sup>+</sup> T cell responses to newly identified HLA-A\*0201-restricted T cell epitopes conserved among vaccinia and variola (smallpox) viruses. J Exp Med, 2003. 197(7): p. 927-32.*
  24. Drexler, I., et al., *Identification of vaccinia virus epitope-specific HLA-A\*0201-restricted T cells and comparative analysis of smallpox vaccines. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. 100(1): p. 217-22.*
  25. 倉根一郎. 平成 14 年度厚生労働科学特別研究事業 「細胞培養痘そうワクチンの有効性等に関する研究」 . 2002.
  26. Kidokoro, M., M. Tashiro, and H. Shida, *Genetically stable and fully effective smallpox vaccine strain constructed from highly attenuated vaccinia LC16m8. Proc*



- Natl Acad Sci U S A, 2005.
27. Hochstein-Mintzel, V., H.C. Huber, and H. Stickl, [*Oral and nasal immunization with Poxvirus vaccinia*. 3. Animal experiments]. Zentralbl Bakteriol [Orig B], 1972. 156(1): p. 30-96.
  28. Hochstein-Mintzel, V., et al., [*An attenuated strain of vaccinia virus (MVA)*. Successful intramuscular immunization against vaccinia and variola (author's transl)]. Zentralbl Bakteriol [Orig A], 1975. 230(3): p. 283-97.
  29. Belyakov, I.M., et al., *Shared modes of protection against poxvirus infection by attenuated and conventional smallpox vaccine viruses*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. 100(16): p. 9458-63.
  30. Earl, P.L., et al., *Immunogenicity of a highly attenuated MVA smallpox vaccine and protection against monkeypox*. Nature, 2004. 428(6979): p. 182-5.
  31. C.Empig, M.Perrent-Gentil., T. Dermody, S. Issacs, E. White, A. Rice, R.Moyer. *The Attenuated Vaccinia-Lister Vaccine LC16m8 Protects Rabbits from Lethal Rabbitpox Challenge*. in National Foundation for Infectious Diseases 7th Annual Conference on Vaccine Research. 2004.
  32. C.Empig, J.S., R.M.L. Buller. *The Attenuated Vaccine-Lister Vaccine LC16m8 Protects Mice from Aerosolized Ectromelia Challenge*. in National Foundation for Infectious Diseases 7th Annual Conference on Vaccine Research. 2004.
  33. 森川茂, 長谷川秀樹, 西條錐 K, 前田秋彦, 倉根一郎, 尾崎泰子, 佐多徹太郎, 倉田毅, 小島朝人. ワクチニアウイルス LC16m8 株の有効性と遺伝子構造の解析. in 第42回日本ウイルス学会学術集会. 2004.
  34. 西條政幸, 網 康至, 永田典代, 須崎百合子, 緒方もも子, 福土秀悦, 水谷哲也, 長谷川秀樹, 岩田奈緒子, 佐多徹太郎, 倉根一郎, 倉田毅, 森川茂. LC16m8 株痘そうワクチンによるカニクイザルにおけるサル痘発症予防効果. in 第52回日本ウイルス学会学術集会. 2004.
  35. Frey, S.E., et al., *Dose-related effects of smallpox vaccine*. N Engl J Med, 2002. 346(17): p. 1275-80.
  36. Schroter, W., et al., [*MVA-vaccine in primovaccination against smallpox after the age of three (author's transl)*]. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [B], 1980. 171(4-5): p. 309-19.
  37. Vollmar J., K.A., Handley A., Chaplin P. *Clinical Experience with the 3rd Generation Smallpox Vaccine MVA-BN*. in ASM Biodefense meeting. 2005. Baltimore, USA.
  38. 北村敬, *痘瘡ワクチン改良の努力*. 臨床とウイルス, 1996. 24(1): p. 41-47.
  39. Shchelkunov, S.N., et al., *Analysis of the monkeypox virus genome*. Virology, 2002. 297(2): p. 172-94.
  40. Xu, R., et al., *Cellular and humoral immunity against vaccinia virus infection of mice*. J Immunol, 2004. 172(10): p. 6265-71.
  41. Kempe, C.H., et al., *The use of vaccinia hyperimmune gamma-globulin in the prophylaxis of smallpox*. Bull World Health Organ, 1961. 25: p. 41-8.
  42. Jahrling, P.B., et al., *Exploring the potential of variola virus infection of cynomolgus*

- macaques as a model for human smallpox*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(42): p. 15196-200.
43. Weltzin, R., et al., *Clonal vaccinia virus grown in cell culture as a new smallpox vaccine*. Nat Med, 2003. 9(9): p. 1125-30.
44. Monath, T.P., et al., *ACAM2000 clonal Vero cell culture vaccinia virus (New York City Board of Health strain)-a second-generation smallpox vaccine for biological defense*. Int J Infect Dis, 2004. 8 Suppl 2: p. S31-44.
45. Greenberg, R.N., et al., *Safety and immunogenicity of new cell-cultured smallpox vaccine compared with calf-lymph derived vaccine: a blind, single-centre, randomised controlled trial*. Lancet, 2005. 365(9457): p. 398-409.

表1 MVAワクチンおよびLC16m8ワクチンによるモデル動物感染防御実験の比較

接種ワクチン	文献	免疫動物	チャレンジウイルス	感染経路	ワクチン接種経路	比較ワクチン	中和抗体	T細胞応答
MVA	[24]	マウス	VV WR <sup>1)</sup>	経鼻	筋肉	Dryvax <sup>®</sup>	検討無し	検討無し
	[29]	マウス	VV WR <sup>1)</sup>	経鼻	筋肉	Dryvax <sup>®</sup>	<Dryvax <sup>®</sup>	検討無し
	[13]	マウス	VV WR <sup>1)</sup>	経鼻	筋肉	Dryvax <sup>®</sup>	=Dryvax <sup>®</sup>	>Dryvax
	[26]	マウス	VV WR <sup>1)</sup>	経鼻	皮下	Dryvax <sup>®</sup> LC16m	<Dryvax <sup>®</sup> <LC16m 8	検討無し
	[30]	サル	サル痘	静注	筋肉	Dryvax <sup>®</sup>	>=Dryvax <sup>®</sup>	>=Dryvax
LC16m8	[32]	マウス	エクトロメリア (マウスボックス)	経鼻	皮下	Dryvax <sup>®</sup>	>Dryvax <sup>®</sup>	検討無し
	[33]	マウス	VV WR <sup>1)</sup>	経鼻	皮下	Lister	検出限界以下	検討無し
	[26]	マウス	VV WR <sup>1)</sup>	経鼻	皮下	Dryvax <sup>®</sup> MVA	=Dryvax <sup>®</sup> >MVA	検討無し
	[31]	ウサギ	ラビットボックス	皮内	多圧法	Dryvax <sup>®</sup>	>Dryvax <sup>®</sup>	検討無し
	[34]	サル	サル痘	経鼻	多圧法	Lister	検討無し	検討無し

1) VVWR: Vaccinia Virus Western Reserve

平成 16 年度厚生科学研究費補助金厚生科学特別研究事業  
「天然痘ワクチンの科学的備蓄規模と使用に関する研究」

分担研究報告書

天然痘発生時のパニック対策に関する調査研究

～天然痘アウトブレイク発生時における天然痘ワクチンの使用方法に関する研究～

分担研究者 谷口清州 国立感染症研究所感染症情報センター

研究協力者 大日康史 国立感染症研究所感染症情報センター

要約

2001 年 9 月 11 日のアメリカにおける同時多発テロ、炭疽菌事件以降、バイオテロによる脅威が現実化しており、世界各国で公衆衛生当局による事前準備が進められている。特に、すでに地球上から根絶されワクチン接種が行われなくなって久しい天然痘は、ヒト-ヒト感染を起こすこともあって、万が一テロに使用された際にはその公衆衛生学的インパクトは計り知れぬものがある。しかしながら、天然痘ワクチン自体は依然として存在しており、実際の発生時にはこれを対策に使用することができる。本報告では、これまでに行われた数理モデルによる天然痘アウトブレイクのシナリオから、対策時に必要な天然痘ワクチンの使用方法と必要量を検討するとともに、Crisis communication の視点から国民の感情も考慮にいれて、現実的に必要となるワクチン量について検討を行った。数理モデルを使用した検討から、追跡接種か、集団接種のいずれが有効であるかは、最初に曝露を受けた患者数が多いほど、 $R_0$  が高いほど、また、曝露から公衆衛生当局からの対応が開始されるタイミングが遅れるほど、集団接種の方がより有効となる。その際に、集団接種の場合には 2000 万人分前後のワクチン接種が必要となる。一方で追跡接種の場合での必要なワクチン接種は少ないが、最初に曝露を受けた患者数が多く、 $R_0$  が高く、曝露から公衆衛生当局からの対応が開始が遅れた場合には、1000 万人以上のワクチン接種が必要となる場合もある。これらに、医療従事者および公衆衛生対応者に対する必要分が加えられるが、現実的には一般国民は、集団接種を理想とする傾向があり、十分な啓発が必要であるが、パニック予防のためにも十分なワクチン量を提示することも考慮する必要があると考えられる。

A 研究目的

2001 年 9 月 11 日のアメリカにおける同時多発テロ、炭疽菌事件以降、バイオテロによる脅威が現実化しており、世界各国の公衆衛生当局による事前準備が進められている。バイオテロに使用される可能性のある病原体の一つである天然痘ウイルスはすでに地球上から根絶

されており、そのワクチン接種は廃止されているため、現状で日本国民の約 43%は接種経験がなく、今後も未接種世代は増加し続ける。しかしながら、万が一天然痘によるバイオテロが発生した場合にとりうる対策は、患者隔離と接触者の行動制限、そして感受性者へのワクチン接種であり、いかに有効にワクチンを使用

するかは大きな問題である。

ワクチンの使用方法には大きく分けて、感受性者すべてに接種を行う集団接種と接触者を特定してこれらに接種する追跡接種とがある。今回の研究では、これまでの数理モデルによる検討結果と Crisis communication の視点から、どのような接種方法がより有効であるか、またそれらの場合どのくらいのワクチンが必要となるかを検討し、天然痘ウイルスによるバイオテロ発生時に効果的なワクチンの使用について提言を行うことを目的とする。

## B 研究方法

バイオテロも含めた感染症に対する対策立案及びその事前評価、さらには実際にアウトブレイクが発生した際の事後的な評価には数理モデルの活用が不可欠である事は広く知られており、これまでインフルエンザのパンデミック・プランニング<sup>1)</sup>や SARS 対策<sup>2)</sup>、あるいは予防接種の効果<sup>3)</sup>、<sup>4)</sup>に適用されている。バイオテロで想定される天然痘においても同様で、既に欧米を中心に研究が進められている<sup>5)~8)</sup>。

今回天然痘によるバイオテロが発生した際に、その対応として天然痘ワクチンをどのように使用することが効果的か、あるいはそのためにはどのくらいのワクチンが必要とされるのかを検討するために、これまでの数理モデルによる検討結果をレビューし、われわれがこれまでに行ったより現実的な数理モデルによる検討結果、すなわち、公衆衛生当局が動員できる資源(マンパワー)という制約を明示的にかけて、どのような使用方法が適当か、その場合どのくらいのワクチンが必要となるかに関する検討結果、そしてこれらに対して、最近の SARS やトリインフルエンザに対する対応経験で得られた、

これらの破滅的な感染症アウトブレイク発生時の一般国民の反応を Crisis communication の視点から検討し、どのようなワクチンの使用方法が効果的で、かつどのくらいのワクチンが必要となるかを検討した。

## C 研究結果

これまでの天然痘アウトブレイクに対する対応の数理モデルによる検討における主要な論点は、感染者の接触者を追跡し、その隔離をおこなう追跡接種か、地域の感受性者に対して集団接種のいずれが有効に天然痘を抑制するか、である。これに関しては意見が対立しており、かなりの高い確率で集団接種の方がより有効であるとする研究<sup>7)</sup>がある一方で、全く逆の結論、つまり追跡接種の方が有効であるとする研究<sup>8)</sup>も報告されている。

しかしながらそのいずれにおいても、公衆衛生当局が動員できる資源(マンパワー)の制約を明示的に考慮していない。他方で、そうした制約を明示的に考慮した理論的な研究<sup>9)</sup>がなされている。これが念頭に置いているのは HIV であり、また感染による死亡も考慮されていないので天然痘のモデルではない。

まず、以前に別の研究事業で行われた、公衆衛生当局が動員できる資源(マンパワー)という制約を明示的にかけて、数理モデルによる検討結果を示す<sup>10)</sup>。基本モデルでは、全ての場合で追跡接種の方が流行を抑制できる。その際に、集団接種の場合には 2000 万人分前後のワクチン接種が必要となる。一方で追跡接種の場合での必要なワクチン接種は少ないが、最初に曝露を受けた患者数が多く、 $R_0$ が高く、曝露から公衆衛生当局からの対応が開始が遅れた場合には、1000 万人以上のワクチン接種が必要となる場合もある。結果を表 1