

图 1. Phylogenetic analysis among hemagglutinin (HA) genes from human H3N2 viruses. Viral isolates collected in Nagasaki, Japan, Hanoi and Ho Chi Minh City, Vietnam in 2005, and selected strains in genetic database were included in the analysis. HA clade shown as "Am" with virus names underlined possessed S31N mutation in M2 protein conferring amantadine resistant. Virus names in boldface denote WHO recommended influenza vaccine strains for H3N2 in Northern Hemisphere in 2005/06. Phylogenetic trees were inferred from 900 nt sequences by the neighbor-joining method. Bootstrap values > 70%

インフルエンザウイルスパンデミックに対する危機管理体制と国際対応に関する研究

分担研究者：鈴木康夫（静岡県立大学薬学部教授）

研究要旨

高病原性トリインフルエンザウイルスとヒトの間で流行しているインフルエンザウイルスの間でそれらの受容体シアロ糖鎖認識が大きく異なることを見出した。その成果を基に、高病原性トリインフルエンザウイルスがヒト-ヒト間伝播を始める変異を簡便、高感度かつ迅速に測定する方法を考案した。これを利用してベトナムで兄から感染し、予防的にタミフルを投与された妹から分離された高病原性トリインフルエンザウイルスを調べた結果、分離クローンの一部は、タミフル抵抗性となっていること、さらに、受容体認識特異性がヒト受容体へより親和性が高く変異していることを見出した。また、中国福建省の少年から2003年に分離された高病原性トリインフルエンザウイルスも同様にヒトへの感染を可能とする変異がレセプター認識レベルで起こっていることを明らかにした。今後、この方法は、高病原性トリインフルエンザウイルスがヒト-ヒト間流行を始める変異を監視する上で有用であり、新型パンデミック株出現サーベイランスに極めて有効であると考えられる。

A.研究目的

トリインフルエンザウイルスがヒトへ伝播し、ヒトの間で流行するためには、様々な要因があるが、まず、ウイルスの受容体認識特異性の変異が必須である。現在、ロシア、ヨーロッパにも伝播し、アジア各国に居着いている高病原性 H5N1 ウイルスは、①家禽の中で流行している過程で、②偶発的にヒトへ伝播し、ヒトの体内で、sialyl α 2-3Gal 認識型(トリ型)から sialyl α 2-6Gal 認識型(ヒト型)へ変異する可能性がある。今後、仮に高病原性トリインフルエンザウイルスの受容体認識特異性がトリ型からヒト型へ変異し、これが major population になった場合、数週間以内に世

界のヒトへ伝播し、スペイン風邪のようなパンデミックになる可能性は否定できない。しかし、もしこの兆候を事前にキャッチ出来れば、ワクチン製造、抗インフルエンザ薬の備蓄など、防疫対策が可能となる。現在、高病原性トリインフルエンザウイルスに関する情報は、遺伝子、抗原性などの情報に限られ、レセプター認識特異性に関するフェノタイプ情報は極めて少ない。また、遺伝子情報だけでは、実際に高病原性トリインフルエンザウイルスがヒト型のレセプターを認識できるようになる変異を確定できず、この変異を簡便に測定する方法が必要である。今回、高病原性トリインフルエンザウイルスがヒト-ヒトへの感染

を可能とする変異をレセプター認識レベルで事前に監視する方法を確立し、実際にこれをベトナムおよび中国でヒトから分離された高病原性トリインフルエンザウイルスの監視に応用した結果、既にヒトへ伝播できる変異を遂げつつあることを見出した。

B. 研究方法

トリ、ヒトインフルエンザウイルスの受容体認識特異性の解析：我々が開発した Neu5Ac2-3Gal および Neu5Ac2-6Gal 構造を含むシアロ糖鎖ポリマーおよび糖脂質を用いるウイルス結合特異性検出法によった。インフルエンザウイルスへの結合特異性などを指標とした。

C. 研究結果

1) 高病原性トリインフルエンザウイルス (H5N1 亜型) およびヒトインフルエンザウイルスの受容体シアロ糖鎖識別：我々は、以前から、カモやニワトリから分離されるウイルスは Neu5Ac2-3Gal1-4(3)GlcNAc 結合を、ヒトから分離されるウイルスは Neu5Ac2-6Gal1-4(3)GlcNAc-1 結合を認識することを明らかにしてきた。そこで、これらの糖鎖をグルタミン酸ポリマー上に発現している人工ムチンを酵素化学手法により合成した。これらの分子は、効率的にトリインフルエンザウイルスおよびヒトインフルエンザウイルスと結合し、本物質が、高病原性トリインフルエンザウイルス (H5N1 亜型) とヒトから分離されるインフルエンザウイルスとを識別する上で非常に有用であることを見いだした。これを用いて、2003 年に福建省で高病原性トリインフ

ルエンザウイルス(H5N1 亜型)に感染した少年から分離されたウイルスは、トリウイルスとは異なり、ヒトへ感染可能な変異を (トリよりもヒトやマウスなどの低温動物で増殖可能な変異、およびヒト型レセプターを認識する変異) 遂げていたこと、すなわち、Neu5Ac2-6Gal と Neu5Ac2-3Gal の糖鎖のいずれにも結合性を持つことを明らかにした。さらに、ベトナムにおいて予防薬的に抗インフルエンザ薬であるリン酸オセルタミビルを投与された少女から分離されたウイルス株の中に、Neu5Ac2-6Gal 認識性を獲得し、リン酸オセルタミビルに抵抗性をもつウイルスが出現したことを初めて見出した。これらの発見は、高病原性トリインフルエンザウイルスはヒト-ヒト間伝播可能な変異を遂げつつあり、いつかヒトの間で高病原性を維持したまま世界的流行 (パンデミック) を始める可能性を示した。2) トリインフルエンザウイルスがヒト-ヒト間伝播を可能とする変異を高感度で監視する新しい簡便法の開発：上記の事実を背景に、トリインフルエンザウイルスがヒト型へ変異する兆しを簡便かつ高感度に監視する新しいシステム構築に関する実験を開始し、ほぼ完成の域に達した。すなわち、ヒトインフルエンザウイルスに対する主要レセプター分子およびトリインフルエンザウイルスに対するレセプター分子と予想される糖鎖構造を模倣した人工糖鎖ポリマーおよび組換え体糖転移酵素を用いて創製した人工糖タンパク質を作成した。これらの物質を用いて、トリとヒト由来のインフルエンザウイルスの結合特異性を定量化する測定方法を開発した。

D. 考察

今回、Neu5Ac α 2-3Gal β 1-4(3)GlcNAc β 1-構造は、トリインフルエンザウイルスと、Neu5Ac α 2-6Gal β 1-4(3)GlcNAc β 1-構造はヒトインフルエンザウイルスと結合し、両者はトリおよびヒトインフルエンザウイルスの受容体認識特異性を決定する上で有用なプローブとなることを見いだした。さらに、両者を用いた簡便・迅速・高感度な高病原性トリインフルエンザウイルスのヒト型への変異（新型インフルエンザウイルスの発生）の監視システムをほぼ構築した。本測定システムは、ヒトへ直接感染したトリインフルエンザウイルスのヒトからヒトへの感染を予測するための測定法、測定キットの開発につながるものと期待される。次年度以降、実用化を目指す。今後、これらの糖鎖の大量合成法を確立し、高病原性トリインフルエンザウイルス(H5N1亜型)のヒト-ヒト間伝播可能なウイルスへの変異をサーベイする試薬合成を遂行することが重要である。

E. 結論

高病原性トリインフルエンザウイルスとヒトの間で流行しているインフルエンザウイルスの間でそれらの受容体シアロ糖鎖認識が大きく異なることを見出し、その成果を基に、高病原性トリインフルエンザウイルスがヒト-ヒト間伝播を始める変異を簡便、高感度かつ迅速に測定する方法を考案した。その結果、中国、ベトナムでヒトから分離された高病原性トリインフルエンザウイルスはヒト-ヒト感染を可能とする変異を遂げつつあることを見出した。本法は、新型パンデミックインフルエンザウイルス

株の発生を監視する上で極めて有益であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Q. Mai Le, Maki kiso, Kazuhiko Someya, Yuko T. Sakai, T. Hien Nguyen, Khan H. L. Nguyen, N. Dinh Pham, Ha H. Ngyen, Shinya Yamada, Yukiko Muramoto, Taisuke Horimoto, Ayato Takada, Hideo Goto, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Yoshihiro Kawaoka: Isolation of drug-resistant H5N1 virus Nature, 437, 1108 (2005).

2. Kyoko Shinya, Masato Hatta, Shinya Yamada, Ayato Takada, Shinji Watanabe, Peter Halfmann, Taisuke Horimoto, Gabriele Neumann, Jin Hyun Kim, Wilina Lim, Yi Guan, Malik Peiris, Makoto Kiso, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Yoshihiro Kawaoka: Characterization of a human H5N1 influenza A virus isolated in 2003. J. Virol., 79, 9926-9932 (2005).

3. Yasuo Suzuki: Sialobiology of influenza. Molecular mechanism of host range variation of influenza viruses (Review). Biol. Pharm. Bull. 28, 399-408 (2005).

4. Kazuya I.P.J. Hidari, N. Horia, T. Murata, D. Miyamoto, T. Suzuki, T. Usui, Y. Suzuki: Purification and characterization of a soluble recombinant human ST6Gal I functionally expressed in *Escherichia coli*. Glycoconjugate J., 22, 1-11 (2005).

2. 学会発表

1. Yasuo Suzuki: Glycobiology of influenza virus hemagglutinin and its application to develop anti-hemagglutinin agents. The XIII International Congress of Virology (San Francisco) Abstract book, July 24, 2005

2. Kyoko Shinya Masato Hatta, Shinya Yamada, Ayato Takada, Shinji Watanabe, Peter Halfmann, Taisuke Horimoto, Gabriele Neumann, Jin Hyun Kim, Wilina Lim, Yi Guan, Malik Peiris, Makoto Kiso, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki and Yoshihiro Kawaoka: Characterization of a Human H5N1 Influenza A Virus Isolated in 2003

The XIII International Congress of Virology (San Francisco) Abstract book, pp.41 July 24, 2005

3. Shinya Yamada, Kyoko Shinya, Ayato Takada, Hideo Goto, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Taisuke Horimoto and Yoshihiro Kawaoka: Adaptation of a duck influenza A virus in quail.

The XIII International Congress of Virology (San Francisco) abstract book, pp.35 July 24, 2005

4. Shotaro Iwamoto, Kazuya Hidari, Masami Okumura, Rieko Mizuno, Kazuhiro Yoshida, Yoshiki Yamaguchi, Koichi Kato, Kazuo Kon, Susumu Ando, Ikuo Kawashima, Tadashi Tai, Chao-Tan Guo, Tadanobu Takahashi, Yuichi Sakano, Takashi Suzuki, Daisei Miyamoto and Yasuo Suzuki: Binding properties of influenza viruses to gangliosides isolated from chicken allantoic membrane.

第 78 回日本生化学会大会 (神戸)、抄録集 77、pp.113、2005 年 10 月 21 日

5. Daisei Miyamoto, Shogo Sato, Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Kazuya I-P Jwa Hidari, Chao-Tan Guo, Yuichi Sakano, Yasuo Suzuki: Entry of Influenza A viruses into host cells could be controlled by p38 MAPK inhibition

第 78 回日本生化学会大会 (神戸)、抄録集 77、pp.942、2005 年 10 月 21 日

G. 知的所有権の取得状況

1. 知的所有権

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究者 菅谷憲夫 神奈川県警友会けいゆう病院小児科部長

研究要旨 日本では1960年代から約30年間にわたり、インフルエンザワクチンの学童集団接種が実施されていた。流行増幅の場である小中学校でのインフルエンザ流行を抑えることにより、社会全体でのインフルエンザの影響(死亡、入院)を軽減することが目的であった。学童集団接種中止前後の1-4歳幼児の超過死亡を調査したところ、1990年代に学童集団接種中止に伴い、約800名がインフルエンザにより死亡したことが明らかとなった。その多くは脳症を併発したと考えられ、インフルエンザ脳症が多発した原因は学童集団接種中止であったと推測された。2000年代に入り幼児の超過死亡はみられなくなったが、これは幼児でのインフルエンザワクチン接種率の上昇とノイラミニダーゼ阻害薬普及によるものと考えられた。

A. 研究目的

日本では1960年代から約30年間にわたり、学童集団接種に基づいたインフルエンザ対策が実施されていた。学童集団接種が実施されていた1970年代、1980年代のインフルエンザに関連した死亡者数(超過死亡)は、1990年代に比べて低く、集団接種の中止以降、インフルエンザの死亡者が増加していることが明らかにされた(N Engl J Med 2001;344:889-96)。死亡例の多くは高齢者と考えられ、学童集団接種により高齢者の死亡が抑えられていたことになる。

東京都内の小学校で学級閉鎖の頻度を調査した報告によると(慶応保険研究2002;20:45-50)、学童集団接種中止以降、学級閉鎖が大幅に増加した事が明らかにされた。集団接種を実施しても学級閉鎖が生じるために、インフルエンザワクチンは無効であると報じられたこともあったが、実際には学童自身も集団接種によりインフルエンザから守られていたことになる。

一方、学童の弟や妹である幼児は学童集団接種中止の影響を受けていたかどうか、超過死亡を調査することにより検証した。

B. 研究方法

幼児(1-4歳)の超過死亡は、人口動態統計に発表されている毎月の総死亡

(all-cause deaths)と、肺炎とインフルエンザによる死亡(pneumonia & influenza deaths)をもとに算出した。小児の超過死亡は、12月の死亡者数をベースにして、翌年の1-3月間の死亡者数から引いて算

出した。1995年1月の総死亡は阪神大震災の死亡者数を除いて計算した。

C. 研究結果

図1には、1972年から2003年までの、日本の1-4歳幼児の毎月の総死亡と肺炎とインフルエンザによる死亡の推移を示した。毎年、1-4歳の年齢層の人口は変動するので人口10万人あたりに換算した。1990年代に入ってから、突然、1月の死亡者数が増加していることが明白である。特に、1990年、1993年、1995年、1997年、1998年(2月)、1999年には高いピークがみられ、多くの幼児が冬季に死亡したことを示している。

1990年から突然出現した幼児総死亡の1月のピークは、肺炎とインフルエンザによる死亡ピークと一致した(図1)。また定点でのA香港型インフルエンザ流行のピーク、および高齢者死亡のピークとも一致した。したがって、1-4歳児の1月の死亡のピークはA香港型インフルエンザ流行によるものと考えられた。

図2には、1975年から2003年までの日本の幼児の超過死亡と日本のインフルエンザワクチン供給量を示した。1994年に学童集団接種は中止されたが、実際には1988年から接種率は大幅に減少している。接種率の低下に一致して、早くも1990年には1-4歳の人口10万あたり1.5人の超過死亡がみられている。この年齢層の人口に換算すると77名が死亡したと

推定される。その後、1993年、1995年、1997年、1998年、1999年と超過死亡がみられ、1-4歳幼児の1990年代の超過死亡は約800名となる。再び、ワクチンの供給量が増加するに従い、2001年以降、超過死亡は消失した。

D. 考察

超過死亡からみると、学童集団接種の中止に伴って、約800名の1-4歳幼児がインフルエンザで死亡したことになる。大半の死亡は脳症の合併によるものと考えられ、インフルエンザ脳症の多発は、学童集団接種の中止が原因となったと推測される。その後、ワクチン接種率の上昇とともに、超過死亡は検出されなくなった。特に2003年はA香港型福建株の大きな流行があったにもかかわらず、幼児の超過死亡はみられない。対照的に、米国では、福建インフルエンザの流行で多数の小児が死亡し大きな社会問題となった。

E. 結論

1990年代のインフルエンザ脳症多発の原因は学童集団接種の中止であったと考えられる。2000年代に入り、幼児でのインフルエンザワクチン接種率上昇とノイラミニダーゼ阻害薬の普及により、幼児の超過死亡はみられなくなったと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sugaya N, Takeuchi Y. Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. *Clin Infect Dis.* 2005;41:939-47.

田村大輔, 三浦琢磨, 菊池 豊, 上原里程, 菅谷憲夫. 0歳児および1歳児におけるインフルエンザワクチン接種後の血清抗体価の推移と接種量に関する研究. *感染症誌* 2005;79:427-32.

2. 学会発表

Sugaya N, Mitamura K, Hatakeyama S, Kiso M, Kawaoka Y. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against

influenza B infection. The second European Influenza Conference, Malta, 11-14 September, 2005.

図1 1-4歳幼児の毎月の総死亡と肺炎インフルエンザによる死亡

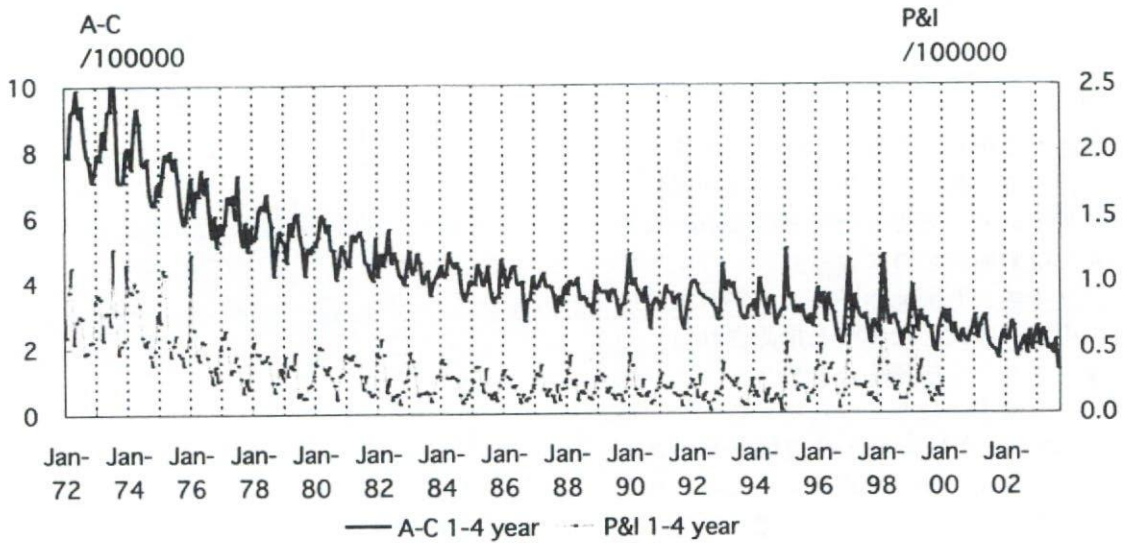
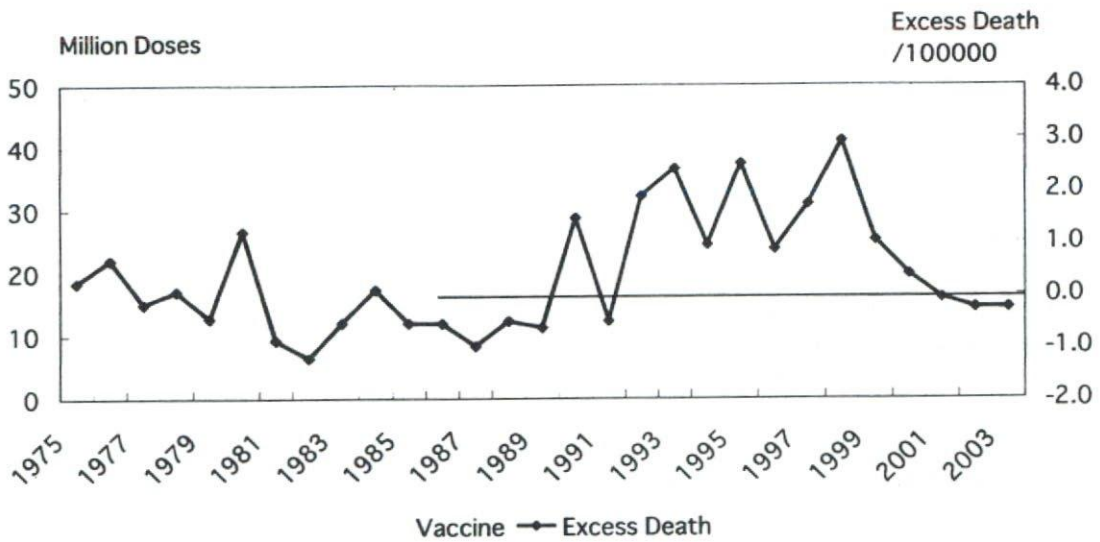


図2 幼児の超過死亡と日本のインフルエンザワクチン供給量



地方におけるインフルエンザパンデミック対策の現状と課題（3） —大阪府における新型インフルエンザ対策—

分担研究者 奥野良信 大阪府立公衆衛生研究所副所長兼感染症部長

研究要旨：鳥インフルエンザの流行拡大やヒトへの感染例が増加し、世界レベル、国レベルでの対策が急務となってきた。地方においても地域の特性に応じた新型インフルエンザ対策が必要となり、大阪府では新型インフルエンザ対策行動計画を策定した。具体的な対策については十分に記述できていないが、新型インフルエンザの全体像は把握でき、関係者のみならず一般府民の意識向上に役立つと考えられた。

A. 研究目的

1997年、香港においてH5N1の鳥インフルエンザに感染した住民が6名死亡し、世界中に大きな衝撃を与えた。その後、東南アジアを中心に、この型による家禽類の被害と、それに接触した住民の一部が感染し、死亡する例が頻繁に報告されるようになってきた。最近では中国から中央アジアに被害が及び、2006年に入ってからトルコでも死亡者が出て感染拡大が加速してきている。

H5N1は高病原性鳥インフルエンザで、このウイルスが新型インフルエンザとして出現した場合には、その被害は計り知れないほど大きいと考えられる。以前よりWHOが中心となって世界レベルでの新型インフルエンザ対策が実施されてきたが、ここに来て各国で具体的な行動計画が立案されてきている。わが国でも厚生労働省より新型インフルエンザ行動計画が策定され、各フェーズに合わせた多角的な対応が提示された。

各都道府県においても独自の新型インフルエンザ対策行動計画を策定する必要が生じてきた。大阪府では、これまでのSARSやノロウイルス対策で培った経験を生かし、新型インフルエンザの府内での流行に備えるための方策を検討した。行動計画案は作成できたが、この中で様々な問題が浮上してきたので、これらについて考察し、地方レベルでの新型インフルエンザ対策の課題を明らかにすることを目的としてこの研究を実施した。

B. 研究方法

新型インフルエンザ対策を具体化する第一歩として、行動計画を策定するための委員会が設置

された。大阪府健康福祉部健康づくり感染症課が事務局を担当し、府の医務、薬務、危機管理、消防、保健所の関係者、大阪市の感染症対策の専門家、近畿厚生局及び府立公衆衛生研究所の専門家が委員となり、新型インフルエンザ対策検討会議を立ち上げた。尚、座長は奥野が務めた。

会議は平成17年3月から10月の間に5回開催され、大阪府新型インフルエンザ対策行動計画（案）が作成された。12月16日に広域的且つ多分野から成る大阪府新型インフルエンザ対策推進会議が開催され、上記案について討議された。若干の修正が加えられた案は、大阪府新型インフルエンザ対策行動計画（第1版）として完成した。

この行動計画を作成する過程で生じた様々な問題点を洗い出し、将来出現するであろう新型インフルエンザに備えるため、大阪府として何をすべきかを多角的に解析した。

C. 研究結果

（1）大阪府新型インフルエンザ対策行動計画

内容は総論と各論に分け、総論では新型インフルエンザの解説と大阪府独自の対策についてまとめた。各論では厚生労働省の行動計画に準じ、各フェーズの具体的な取り組みについて表形式で示した。

WHOや国の対策指針では、現在流行しているH5N1の鳥インフルエンザが新型インフルエンザになることを想定したものとなっているが、大阪府の行動計画では、H5N1以外の亜型の流行も念頭に置いている点が特徴である。そのため、スペインかぜ、アジアかぜ、香港かぜを代表とする流行タイプによる社会影響についても記述した。

(2) 抗インフルエンザ薬

討議の中で、最も時間を費やしたテーマである。最初はタミフルだけでなく、リレンザ、アマンタジンの備蓄についても話し合ったが、最終的にはタミフル一本になった。国は都道府県でタミフルを備蓄するようにという指示であったが、財政的に府が必要量を備蓄するのは困難で、府の財政に要求していこうということになった。しかしその後、鳥インフルエンザがヨーロッパにまで拡大し、各国が競ってタミフルを備蓄する方向に向かったため、事態は一変した。国は、国と各都道府県が半分ずつ負担してタミフルを備蓄する方針を打ち出した。これに従い、大阪府では72万人分を備蓄することとなった。

(3) 医療体制

パンデミック時に最も混乱するのが医療機関であり、患者の受け入れ体制について協議した。具体的にはSARS対策において構築された医療体制で、流行初期の少人数の患者だけに対応できるものであった。患者数が若干増加して来た時には結核専門病院を活用する案も示されたが、病院側の協力が得られるかどうかは不透明である。府下の一般病院の協力体制についての具体的な話はなく、今後、理解を得るためには相当の努力が必要と思われた。

(4) 連携

患者発生時には国に報告し、専門家チームの派遣を要請する。必要に応じて「近畿ブロック感染症危機管理協議会」(事務局：近畿厚生局)を通じ、関係機関との情報協力に努める。航空機による感染拡大を防ぐため、関西空港検疫所等と緊密な連携を図る。府内の保健所設置市および他府県等と密接に連携を図るため、「SARS等感染症に関する府県市連携会議」を活用する。

(5) サーベイランス

大阪府全体で実施している感染症発生動向調査事業を基本とする。集団発生の早期発見のため集団発生監視(クラスターサーベイランス)や、疾病罹患状況の異常を早期に検出するため症候群サーベイランスを実施する。

(6) 検査体制

新型インフルエンザが疑われる患者が発生した場合、患者の検体は医療機関、あるいは保健所を通して当研究所に搬入される。当研究所ではウイルス分離とPCR法により亜型を同定する。検体の一部は国立感染症研究所に送付され、確定診

断を行う。

D. 考察

大阪府では新型インフルエンザ対策の第一歩として、行動計画案の作成のための準備会を立ち上げた。委員の間で新型インフルエンザに対する認識を共有するため、勉強会を数回開催した。その後、大阪府の実情に即した新型インフルエンザ対策について議論を重ねたが、具体的な方策を立てるのに非常に困難な課題だと感じた。

いつ、どこで、どの型が新型インフルエンザとして登場してくるのかは誰にも分からず、パンデミックが起こった時の影響を予想するのも難しい。現時点ではH5N1が新型インフルエンザとして出現する可能性が最も高く、高病原性鳥インフルエンザということで、スペインかぜかそれ以上の被害が出るものとして対応すべきだと考えた。総論的な部分は、過去のインフルエンザやSARS等の流行状況を参考にして、常識的な行動計画案で落ち着いた。しかし、常識的という意味は、我々が予測できる範囲ということで、実際にパンデミックが起こった時には、まったく予想外であったということも十分にあり得る。この行動計画案が役に立つか立たないかは、あくまでも結果論である。

今回のパンデミック対策の立案に際し、一番感じたのは誰もがパンデミックの本質を良く分かっていないということである。当然であるが、関係者でスペインかぜを経験した人は誰もいなく、当時のことは本で知るのみである。残念ながら、SARS、鳥インフルエンザと新型インフルエンザをオーバーラップして考えている人がほとんどである。新型インフルエンザによるパンデミックは、SARS、鳥インフルエンザと全く別物であるという概念を早く国民に植え付ける必要があると感じる。パンデミックを阻止するという考えは捨て、パンデミックは必ず起こるものであり、被害を最小限にするには何をするのがベストかを考えなければならない。出来る限りの対策を準備し、流行状況に応じて臨機応変に対処することが必要な感染症であろう。インフルエンザウイルスがどのように変異するのかは誰も予測できないのであるから。大事なことは、新型インフルエンザが出現した時に国民がパニックに陥らないよう、パンデミックの本質をよく伝え、事前の心構えが必要なことを訴えることであると考えます。

E. 結論

大阪府は新型インフルエンザ対策行動計画を策定し、府下でパンデミックが発生した場合の対応指針とした。具体的な行動計画についてはほとんど言及できていないが、パンデミックの全体像が把握できるものである。鳥インフルエンザの世界的な流行状況を勘案しながら、随時改定する必要があると考えた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. Nakagawa, N., Kubota, R., and Okuno, Y. Variation of the conserved neutralizing epitope in influenza B virus Victoria group isolated in Japan. *J. Clin. Microbiol.*43:4212-4214. 2005.
2. Kase, T., Morikawa, S., Okuno, Y., Ito, F., Taniguchi, K. Isolation of influenza virus type AH3 from a traveler returning from Vietnam in July 2005 in Osaka, Japan. *Vietnam in July 2005 in Osaka, Japan. JJID* 58(6):395-396. 2005.
3. 奥野良信：世界のインフルエンザ—何が変わってきたのか。総合臨床、54(2)：234-238、2005
4. 奥野良信：インフルエンザウイルスについて。チャイルドヘルス、8(11)：4-6、2005
5. 高橋和郎、奥野良信：インフルエンザワクチンの効果と新しいワクチン。医薬ジャーナル、41(12)：124-128、2005
6. 高橋和郎、加瀬哲男、森川佐依子、岡本健治、浜本芳彦、馬場宏一、奥野良信：A型、B型の鑑別が可能なインフルエンザ迅速診断キット改良型「ポクテム インフルエンザ A/B」の評価。 *Systemex Journal Web* Vol.6 No.3 1-11, 2005

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究年度終了報告書

沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした2重盲検群間比較試験の準備
現行ワクチンの使用状況

分担研究者 神谷 齊 国立病院機構三重病院 名誉院長

研究要旨

我々は5年以上にわたって18家族38例について抗体価の推移とインフルエンザ感染状況を観察検討した。不活化ワクチンは初回免疫は現在の接種量で行う限りにおいて十分な抗体価は得にくいことを症例で示した。また継続接種により抗体価の維持はある程度可能であり、2回接種をしてゆけば相対的には少しずつ積み重なり上昇するが、年によりワクチン抗原が変化するので必ずしも積み上げにはならない。しかし一旦罹患するとその後の接種では抗体価の上昇はA型、B型とも比較的に見られることもわかった。初回免疫の付け方が重要である。この結果をパンデミックワクチンにどのように反映するかはなかなか難しく慎重に検討することが必要である。

研究協力者 庵原俊昭¹⁾、中野貴司¹⁾、
二井立恵²⁾、大熊和行³⁾、矢野 拓弥³⁾、
秋山正尊⁴⁾

- 1) 国立病院機構三重病院
- 2) 白子クリニック
- 3) 三重県科学技術振興センター保健環境研究部
- 4) (財)大阪大学微生物病研究会

A. 研究目的

新型インフルエンザウイルスの出現の可能性が高まり、出現の際には広く国民に重大な健康被害を及ぼすインフルエンザパンミックに至る可能性が懸念されている。新型ウイルスに対するワクチンは、感染拡大を防止し健康被害を最小限にするだけでなく社会、経済機能を破綻に至らせない等

の効果が期待されている。私どもは当面治験用ワクチンがワクチン会社から供給されるのを待って第Ⅱ相、第Ⅲ相の治験を日本医師会のネットワークを活用して実施する準備を進めているが、ワクチンが手に入らない現在、臨床としては現行のワクチンの効果や問題点に付き検討を加えていくことが必要と考え、本年は現行ワクチンの効果について分析することを目的とした。

B. 研究方法

現行のインフルエンザワクチンの接種量は我が国の場合予防接種施行規則により年齢によって異なる。1歳未満は0.1ml、1歳以上6歳未満は0.2ml、6～13歳未満0.3mlを2回接種13歳以上は0.5mlを1回接種である。このルールに従って我々は18家族計38人に付きインフルエンザワクチンを

毎年接種し、その前後の抗体価を測定して経過を観察しその推移と症状につき報告と診察によって記録したので報告する。経過については代表 3 例に付きまとめた。なお抗体価の測定はワクチン株については三重県保健環境研究部、ワクチン株以外については(財)大阪大学微生物病研究会にて測定していただいた。

なお結果については個人が特定できないように配慮し、採血と結果については主治医より家族、本人にも説明し了解を得た。

C. 研究結果

集積した症例は 1993 年から始まっているがほとんどの症例は 1999 年以降である。全体的にみて感染防御が確実に出来ると思われる IgG 抗体価は HI で 160 倍以上である。又それ以上抗体価のある症例は 6 歳以上であれば我々の経験では 1 回接種で十分であり 2 回接種しても抗体価の上昇はみられなかった。すなわち 160 倍以上の抗体価があると、ほとんどブースターはかからないので、接種しても抗体価の上昇はないということが経過のフォローアップから確認できた。内容を理解しやすくするため、各年度の使われたインフルエンザ株を表 1 に示した。以下に代表的な 3 家族 6 症例の経過とワクチンの関係をしめた。

症例 1 (症例番号 19380) 3 歳 2 ヶ月男児 兄弟例で症例番号 26336 は弟である。

抗体価の測定はその年のワクチン株以外についても測定をした。症例 1 のごとく初年度はワクチンを 2 回接種したにもかかわらず抗体価の有意な上昇はなし、2000 年の接種後ワクチン株 A パナマが 40 倍に上昇した。2001 年インフルエンザ罹患他院に入

院、2002 年 1 月になって採血のみ来院しワクチン株の B ヨハネスブルグのみが 80 倍に上昇していた。2002 年 12 月はまた接種に来院したがワクチン関連抗体の上昇なかった。2003 年 1 月に本人発熱 A パナマに罹患抗体価も 320 倍に上昇した。2003 年のワクチン接種でパナマ以外にもワイオミングが上昇、ワクチン含有の B 山東も 40 倍になった。2004 年の接種後はワクチン株の A ワイオミングは 320 倍、A ニューヨークも 80 倍になったがワクチン株ではない。B 上海(ワクチン株)は 80 倍に上昇した。2003 年以降はインフルエンザ罹患はない。毎年接種していても罹患しないと抗体価の満足な上昇はなかった症例である。

症例 2 (症例番号 26336) 1 歳 8 ヶ月 男児

2000 年 pre から観察開始した。ワクチン接種は毎年やっているが、毎年インフルに罹患している。2000 年はワクチン接種はしたが抗体価の上昇はなし。2001 年 5 月にインフルエンザ罹患し、その後 2001 年 12 月 pre で B ヨハネスブルグが 40 倍ワクチン接種で追加免疫がかり 320 倍まで上昇した。2002 年 2 月に本人と母がインフルエンザ A に罹患し、2002 年 A ニューカレドニアは 160 倍に上昇、ワクチン株の A パナマ、B 山東のほか A ニューカレドニア、B 上海も同時に上昇した。2003 年は 1 月に発熱と全身倦怠感があり A 型に罹患した。2003 年は 1 月にインフルエンザ罹患 3 月の抗体価測定で A パナマ 640 倍その後抗体価があったにもかかわらず幼稚園の流行で A パナマ罹患、抗体価は再度 640 倍へ上昇。2004 年は罹患なく A ニューカレドニア、A ワイオミング、B 上海のワクチン 3 抗原とも上昇した。この症例は毎年ワクチン接種をしてい

たが、残念ながらインフルエンザに毎年罹患し保護者から不満があった症例である。症例 3 (症例番号 1 4 2 6 9) 4 歳 11 ヶ月より経過観察、男児、症例 22584 とは兄弟例

1999 年 5 月にインフルエンザ罹患 (B の可能性大) 1999 年 12 月 pre では B 山梨 160 倍、1999 年ワクチン接種で A 北京 A ニューカレドニア 160 倍 A パナマ 320 倍 B 山東 160 倍、B 山梨 2560 倍、B 上海 1280 倍に上昇この結果からはおそらく 1999 年 5 月の感染が B 山梨で追加免疫として上昇したものと思われた。その後 2004 年までの追跡中罹患歴はないが毎年ワクチン接種をしており、ワクチン内容が反映して A ニューカレドニア、A パナマ、B 山東、B 上海の上昇が見られる。この例はワクチンの追加が良くかかった例で接種の効果があったと判断できる例である。

症例 4 (症例番号 2 2 5 8 4) 2 歳 1 ヶ月より経過観察、男児

1999 年 12 月から観察開始、初年度はワクチン後も抗体価上昇せず。2000 年 1 月 15 日に 39°C の発熱ウイルス分離はされていないがその後 A ニューカレドニアが上昇それ以後は 2004 年まで罹患歴はなくワクチン接種によって抗体価は維持され、また 2004 年以降はワクチン株のワイオミングの上昇も見た。B についてもワクチン接種によって徐々に上昇している。その後 B 型も流行しているが本人は罹患歴はない。この兄弟はワクチン効果があったと判断できる症例である。

症例 5 (症例番号 23138) 女性 1 歳 10 ヶ月時より経過観察 症例 32435 の姉

初回ワクチン接種は 2000 年 12 月でワク

チンにはニューカレドニアを含有 2 回接種で 40 倍に上昇、しかし含有していた A パナマ、B 山梨は抗体は上昇はなし。2001 年以降は保護者の希望により 1 回接種を毎年続けた。その後は 40 倍以上上昇は A ニューカレドニアのみで A パナマも反応はあったが 20 倍どまりであった。2003 年になって A ワイオミングが 80 倍になったが本人は罹患した症状はなく軽くかかったのかもしれない。それと 1 回のみの接種では毎年 pre は抗体が下がっている。2004 年は接種後 A ニューヨーク (ワクチン含有株) は 40 倍まで上がったが 2005 年 3 月に母が A 型に罹患本人も罹患した。

症例 6 (症例番号 32435) 1 歳 5 ヶ月女性

初回ワクチン接種は 2002 年であるがその時は採血できず、2003 年 A ニューカレドニア 320 倍、A パナマ 160 倍と上昇 B 山東も 80 倍に上昇含有株全体の上昇を見た。2004 年接種後は A ワイオミングは 320 倍まで上昇していたが母の罹患でこの症例も A 型に感染した。母のウイルス分離はしていないがこの年は三重県は AH3 の流行であったが罹患後の抗体価測定はしていない。

D. 考察

我々の 18 家族 38 症例の 5 年以上にわたる経過観察からワクチンの効果についての分析は難しいことを説明した。それは症例差があること、今まで定説となっている 40 倍以上の HI 抗体価が存在すれば感染防御が出来るということが果たして正しいかどうかである。抗体価の測定もその年の分はまとめて測定しているが、年度をまたぐ比較となると必ずしも同一レベルの比較と言にくいこともある。しかし毎年ワクチン

接種を続け採血に協力してくれている保護者、子供たちに対してこの結果を理解できるように説明することはなかなか困難である。この種の研究はつらい仕事でもある。

今回の代表例の検討から言えることは症例 1、2、4、5 で見えるように初回接種では十分な抗体価が獲得できない症例が多く存在すること、接種回数を重ねるごとに抗体価の上昇は見るが必ずしも一定した傾向を示さず、HI 抗体価が 160 倍以上あっても大量のウイルス暴露（たとえば家族内感染やクラス内感染）があると必ずしも防御できないことがある。これは症例 6 が示している。また 6 年間ワクチン接種をしてきても閉鎖集団で感染があると症例 2 のように罹ってしまうこともありうる。このような状況を考えると基本的には例外はあるが抗体価は 160 倍以上ないと感染防御は難しいかもしれない。しかし一旦罹患するとその後は 3、4 のように抗体価は維持され感染も少ないと思われる。やはり上気道の粘膜免疫がしっかり成立することが肝要であると思われる。その意味では一般に言われているように初回免疫は罹患または生ワクチンで免疫をつけることが必要のように感じられる。この提示した症例でもワクチン接種以外に抗体価の変動はあり本人がインフルエンザと自覚せず、はなかなかに経過している症例もあると考えられ、その意味では現行方式でも悪くないとも考えられる。

パンデミックワクチンのこれからの治験に際してこれらのデータをもとに生かしてゆけるかが一番問題であるが、当面生ワクチンは考えられないが今回の新型対応ワクチンは HA ワクチンでなく全ウイルス粒子を不活化し精製したものであり、今

までとは反応が違う可能性もあり興味深い。パンデミックワクチン開始に際しては継続した採血の協力を得て、抗体価の推移を数年にわたってよく見極めないといけないし、継続した観察によりいつまで抗体価が持続するかもしっかり検討すべきである。今回の結果から一定以上の I g G 抗体価が存在しても、必ずしもプロテクトできない点はインフルエンザワクチンそのものの研究を進める必要性を痛感した。

E. 結論

ワクチン接種後の抗体価の推移について 5 年以上にわたり検討した。代表例を示したがワクチンはオールマイティではないこと、継続接種が抗体価維持には有効であること、罹患を阻止するエンドポイントは 40 倍では難しい症例も散在すること等を述べた。今後パンデミックワクチンの利用に際しこの経験がデータとして何らかの形で生きることが願っている。

F. 健康機器情報

該当なし

G. 研究発表

1. 大熊 和行、松村 義晴、神谷 齊：2002/2003 年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性. 小児感染免疫 17(1)3-16, 2005
2. 神谷 齊：わが国の予防接種の現状と問題点. 臨床と微生物 32(5)431-435, 2005
3. Akihisa Okumura, Takashi Nakano, Yukiko Fukumoto, Kazuo Higuchi, Hitoshi Kamiya, Kazuyoshi Watanabe,

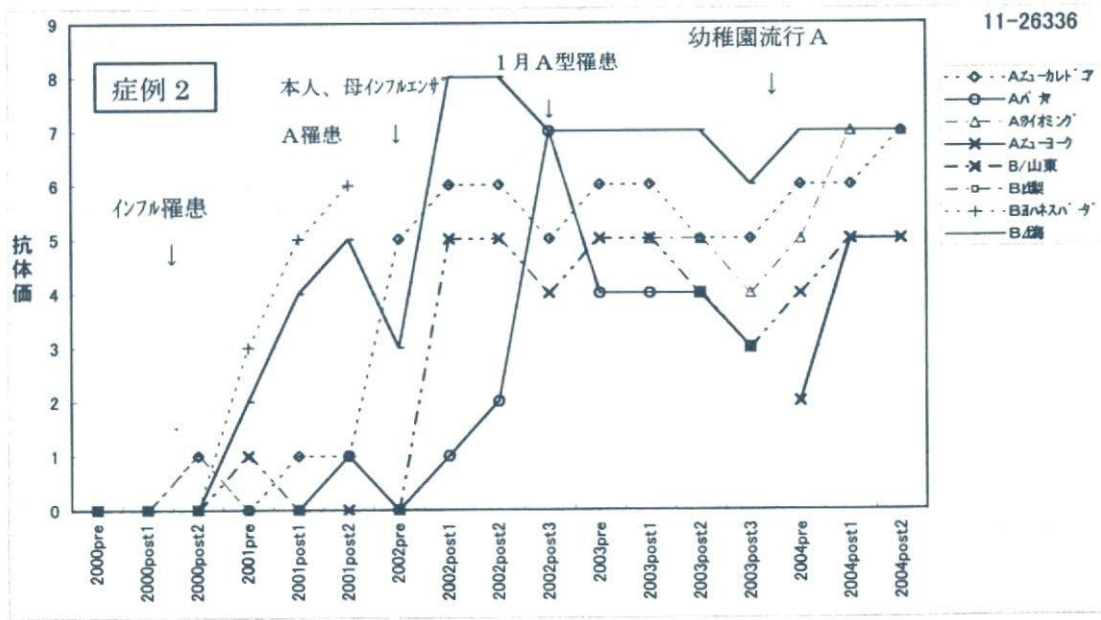
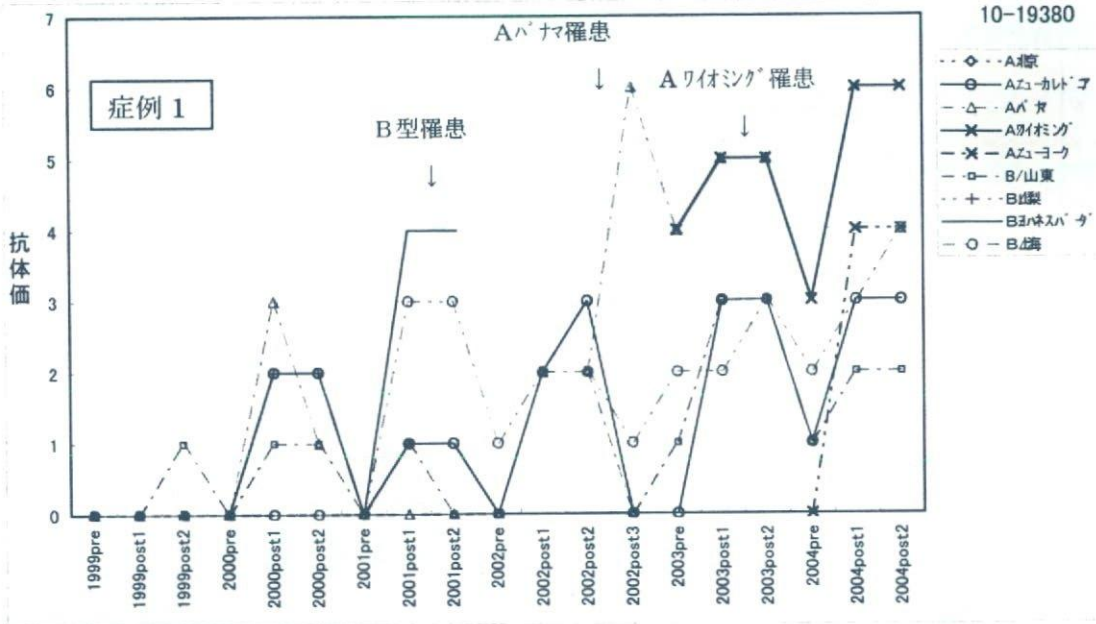
Tsuneo Morishima : Delirious behavior
in children with influenza : its clinical
features and EEG findings.

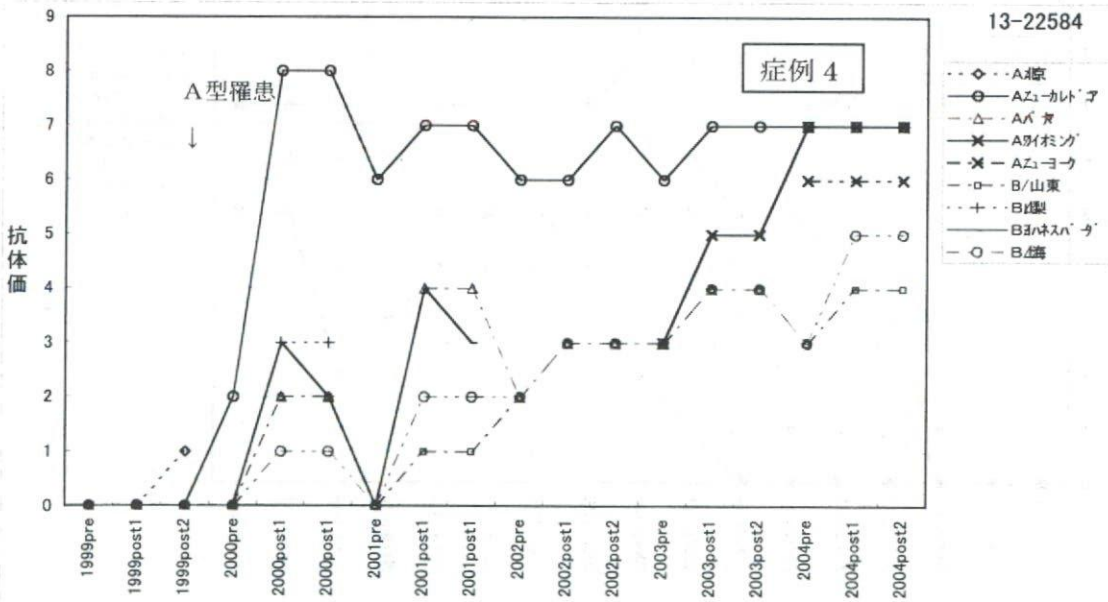
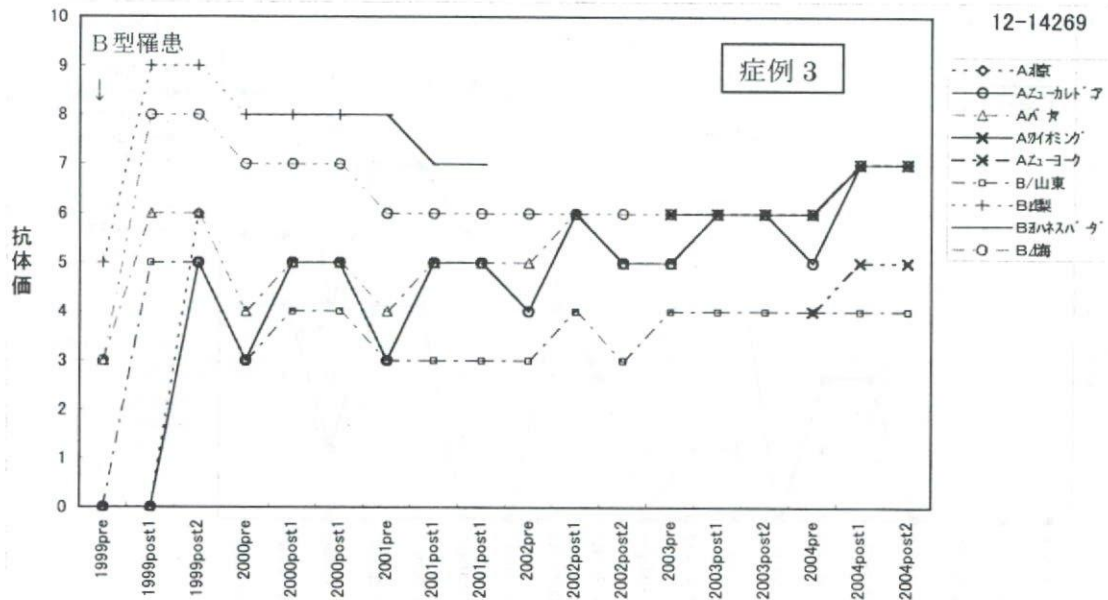
Brain&Development 27、271-274.2005

4.神谷 齊 : これからの予防接種.小児感
染免疫 17 (4) 335-340.2005

H.知的財産権の出願

なし





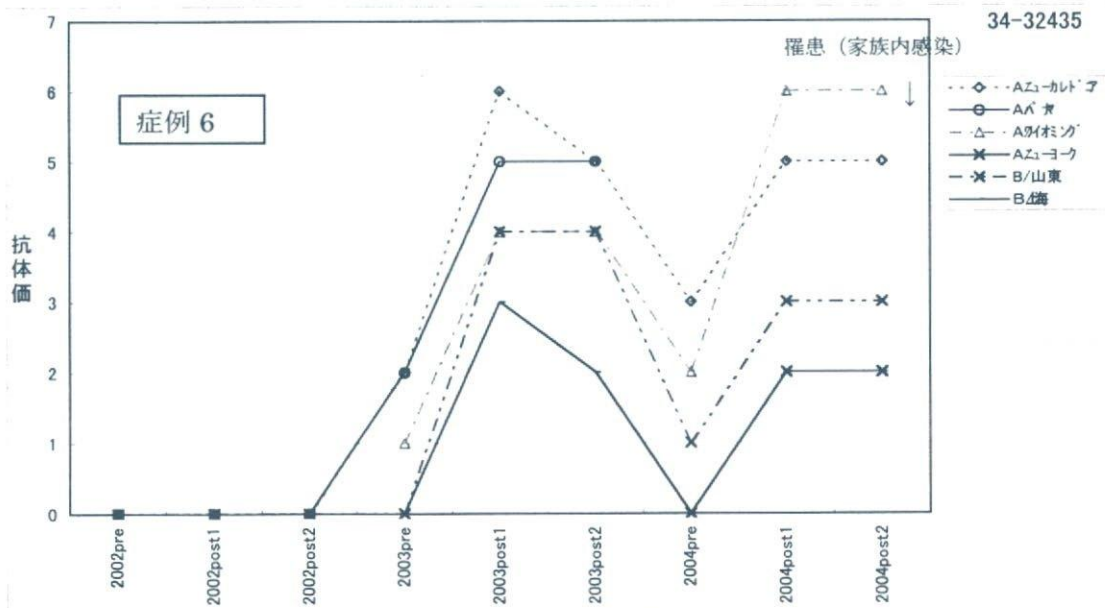
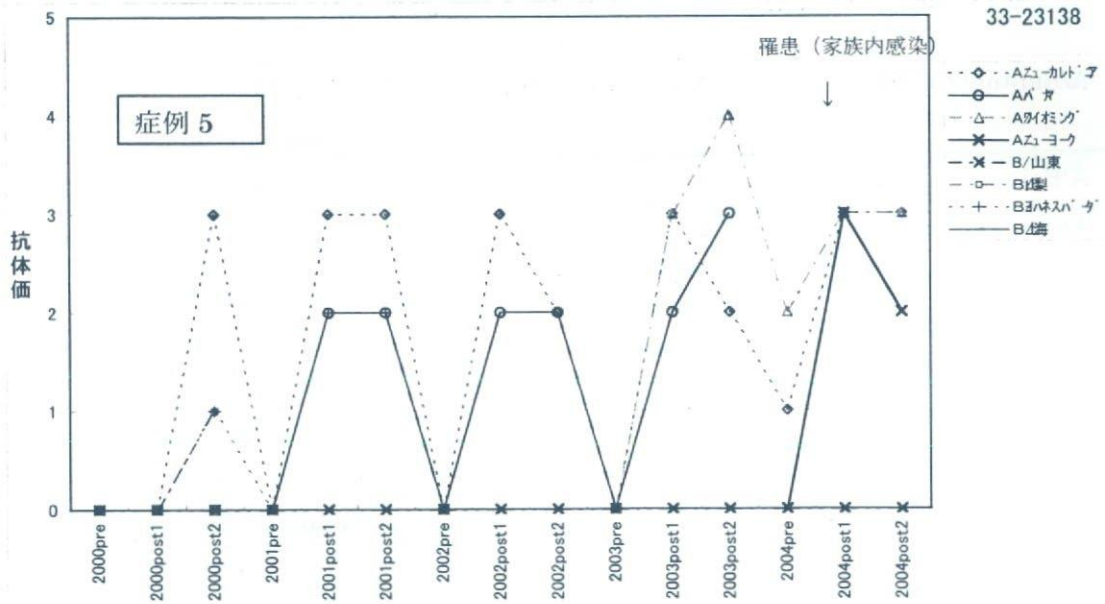


表1 インフルエンザワクチン株 (1997/98～2005/06)

シーズン	ワクチン株		
	AH1	AH3	B
1997/98	A/Beijing/262/95	A/Wuhan359/95	B/Mie/1/93 B/Guangdong/05/94
1998/00	A/Beijing/262/95	A/Sydney/5/97	B/Mie/1/93
1999/00	A/Beijing/262/95	A/Sydney/5/97	A/Beijing/164/93(山形系統株)
2000/01	A/New Caledonia/20/99	A/Panama/2007/99	B/Yamanashi/166/98(山形系統株)
2001/02	A/New Caledonia/20/99	A/Panama/2007/99	B/Johannesburg/5/99(山形系統株)
2002/03	A/New Caledonia/20/99	A/Panama/2007/99	B/Shandong/7/97(Victoria 系統株)
2003/04	A/New Caledonia/20/99	A/Panama/2007/99	B/Shandong/7/97(Victoria 系統株)
2004/05	A/New Caledonia/20/99	A/Wyoming/3/2003	B/Shanghai/361/2002(山形系統株)
2005/06	A/New Caledonia/20/99	A/Newyork/55/2004	B/Shanghai/361/2002(山形系統株)