

図1 インフルエンザ入院例の年齢分布  
(三重病院：2005/06 シーズン)

表1 入院に至った主たる理由  
(三重病院：2005/06 シーズン)

入院理由	人数 (人)
異常言動	14
熱性痙攣	12
消化器症状	8
呼吸器症状	7
基礎疾患	2
その他	7
合計	50

表2 抗イ薬の開始時期

発熱から抗イ薬 投薬開始までの時間	異常言動 (人)	
	あり	なし
0～12 時間	6	14
12～24 時間	6	7
24～48 時間	1	4
48 時間以上	1	2
不明	0	4
合計	14	31

## II. 結 果

入院治療を行ったインフルエンザ 50 症例の内訳は、男児 31 例(62%)、女児 19 例(38%)であった。患者年齢は日齢 5 日から 15 歳 10 カ月に分布し(図 1)、平均 5 歳 6 カ月、中央値 4 歳 9 カ月であった。インフルエンザ迅速検査の結果は、全例 A 型が陽性であった。

入院に至った主たる理由を表 1 に示した。最も多かったものは異常言動で、14 例(28%)であった。次いで熱性痙攣が 12 例(異常言動を合併したもの 1 例を含む)、嘔吐や食欲不振などの消化器症状 8 例、咳などの呼吸器症状 7 例(うち 1 例は熱性痙攣を合併)であった。基礎疾患が入院理由となった例は 2 例で、特発性血小板減少性紫斑病(慢

性型)の増悪 1 例、重症心身障害児 1 例であった。入院期間の平均は 4.5 日であった。

インフルエンザワクチン接種歴は、接種あり 21 例(42%)、接種なし 23 例(46%)で、接種歴の不明な症例が 6 例あった。

抗インフルエンザ薬(以下、抗イ薬と略す)により治療された症例は 45 例で、オセルタミビル 43 例、ザナミビル 2 例(1 例はオセルタミビルから途中で変更)であった。5 例は抗イ薬の投薬を受けず、そのうち 4 例が 1 歳未満の症例で、他の 1 例は両親が投与に同意しなかった。抗イ薬が投与された 45 例について、発熱から抗イ薬の開始までの時間を表 2 に示した。異常言動を呈した症例、呈さなかった症例とも発熱後早期に抗イ薬の投与が開始されていた。

異常言動 14 例のうち、男児は 9 例、女児 5 例で、

表 3 異常言動の内容

症例 番号	sex	age	発熱～ 異常言動	内服～ 異常言動	発熱～ 内服	持続 時間	体温	内 容
1	M	3 y 2 m	9 h	前	<24 h	10 h	38°C 41°C 40°C	「怖い」。 ぼぉっと何かを見つめる 「怖い、怖い」
2	M	4 y 0 m	<12 h	6.5 h	<12 h	<12 h	熱あり	寝ながら「怖い、怖い」といっていた
3	F	4 y 4 m	28 h	8 h	20 h	<1 h	熱あり	前の何かにばっばっと手を何度も伸ばした
4	F	5 y 0 m	26 h	2 h	24 h	<1 h	40°C	意味不明の言動
5	F	5 y 9 m	5 h	直後	5 h	<3 h	40°C	突然「薬はどっち」「黄色が」と意味不明な言動をした
6	M	6 y 4 m	<24 h	前*	24 h	<24 h	不明 37.7°C	前に何も無いが、怖がりながら叫んでいた 奇声をあげた
7	F	7 y 2 m	40 h	前*	60 h	<18 h	38°C台 不明	突然起きて「ごめんさい」と繰り返す 「障子が倒れる」
8	M	7 y 9 m	4 h	前	15 h	3 h	熱あり	「ベッドで頭打ったから、父ちゃんもうあかんわ」 何かに向かってつばを吐いていた
9	F	8 y 1 m	24 h<	1.5 h*	<12 h	<1 h	37°C台	記憶力障害 「こんなの、こんなの」「枕カバーは何点？」
10*	M	8 y 3 m	6.5 h	3.5 h	3 h	<24 h	熱あり	「インターネットが足にぶつかる」「大きな〇〇が でてきた」「たくとさんとがってる」「草の音がする」 「足跡がたくとさんある」
11	M	9 y 3 m	18 h	前	29 h	<6 h	熱あり	「おばけがいる」「怖い」。急に泣いたり、興奮した りした
12*	M	10 y 10 m	<9 h	<6 h	2.5 h	<6 h	熱あり	「お母さんがしんじょう」「21 回まわらないと」
13	M	12 y 5 m	4 h	3 h	1 h	<12 h	不明 38.2°C 不明	突然 2 階から飛び降りた 支離滅裂のことを言った 突然家から出ていこうとした
14	M	13 y 11 m	<18 h	前	<24 h	<1 h	38°C台 40°C	「死ぬ」「殺される」 言葉を叫んで手足をばたばたさせた

\*ザナミビル使用, \*内服後もあり, \*2 回目の内服以降

男児が多かった。年齢分布を図 1 に示した。3 歳 2 カ月から 13 歳 11 カ月に分布し、平均年齢 7 歳 5 カ月、中央値 7 歳 9 カ月で、入院児全体の年齢分布より年長児が多い傾向であった。

異常言動の内容(表 3)、抗イ薬内服との時間的關係(図 2)をまとめて示した。抗イ薬内服前に認められた異常言動と内服後に認められた異常言動の間で、内容に大きな差異はなく、同一患者で内服前と内服後に異常言動が観察された症例でその内容が変化することはなかった。内容は、「死ぬ」「怖い」などという恐怖の表現を認めた例が 6 例あった(症例 1, 2, 6, 11, 12, 14)。「障子が倒れる」「おばけがいる」といった幻視(症例 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11)が 7 例、「草の音がする」といった幻聴(症例 10)も 1 例あった。意味不明の言動や

奇声をあげるなどの興奮状態も認められた。

家の 2 階から飛び降りた例が 1 例あった(症例 13)。この症例は生来健康な 12 歳男児で、19 時頃に 39°C の発熱に気づき、インフルエンザと診断され 20 時にオセルタミビルを内服した。23 時ごろ家の 2 階から飛び降りたが、幸いテラスの屋根があり外傷はなかった。翌朝 5 時にも、突然家から出て行こうとするという異常行動を認めた。異常言動の間欠期の意識は清明であった。14 時に 2 回目のオセルタミビルを内服したが、その後異常言動の再発はなかった。また本人は自分の行動を覚えていたが、なぜそのように行動したかはわからないと話していた。

異常言動の持続時間(間欠期を含む)は、1 時間以内が 4 例、1～6 時間が 4 例、6～12 時間が 3 例、

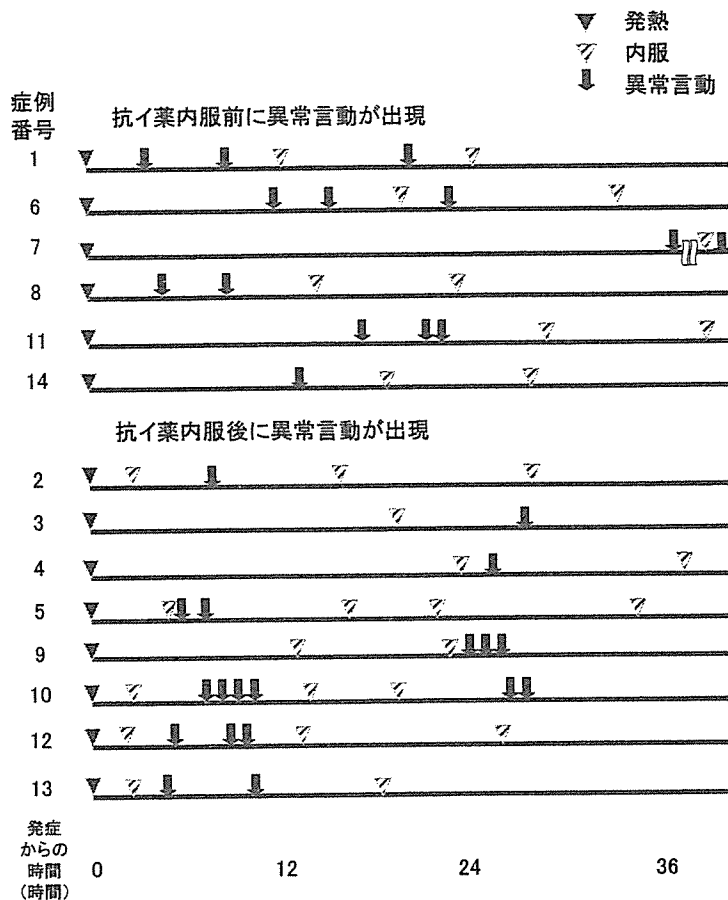


図 2 時間的關係

12～24 時間以内が 3 例であった。

抗イ薬は、結果的には 14 例全例に対して投与されたが、異常言動発現前に内服を開始していた症例は 8 例であった。12 例はオセルタミビルのみで、1 例がザナミビルのみ、1 例がオセルタミビル内服後にザナミビルへ変更された症例であった。6 例では抗イ薬開始前に異常言動を認めた。

14 例について発熱、異常言動、抗イ薬内服の時間的關係を図 2 に示した。抗イ薬投与の有無にかかわらず、インフルエンザの病初期に異常言動を呈した症例が多く、発熱 24 時間以内の異常言動初発例が 10 例 (71%) であった。抗イ薬投与前から異常言動を呈した症例 6 例のうち、内服後も異常言動の出現を認めた症例が 3 例 (症例 1, 6, 7) あった。

異常言動を呈した症例の血液検査では、電解質、

血糖値、血中アンモニア値など意識障害と関連がある検査項目に異常は認めなかった。髄液検査は 1 例でのみ施行し、正常所見であった。頭部画像検査については、5 例で頭部 CT、4 例で頭部 MRI を行ったが (うち 2 例は CT、MRI とも検査)、全例で異常は認めなかった。脳波検査は 5 例で実施した。4 例 (症例 9, 10, 12, 13) は異常言動出現後 12 時間以内に行い、全例で徐波を認めたが、徐波の局在に特異性は認めなかった。1 例は異常言動出現後約 60 時間経過した時点での脳波検査で、異常所見を認めなかった (症例 6)。徐波を認めた 4 例全例で脳波の再検を行ったが、おおむね 1 週間以内に徐波は消失した。後にてんかんを発症した症例はなかった (観察期間 4～5 カ月)。

### III. 考 察

インフルエンザ脳症は、半数以上が後遺症を残したり死亡したりする重篤な疾患である<sup>4,5)</sup>。神経症状の発現時期は、インフルエンザ発症から24時間以内が30%、48時間以内が70%以上で、インフルエンザの病初期に神経症状が発現するという特徴がある<sup>9)</sup>。インフルエンザ脳症ガイドラインでは、脳症の前駆症状としての異常言動の重要性が記されている<sup>1)</sup>。しかしその一方で、脳症の経過をとらない児においても、異常言動を呈する場合があることがこれまでも報告されている<sup>6)</sup>。特に小児では、熱せん妄、夜驚症、睡眠時遊行症、てんかんなど<sup>7,8)</sup>、インフルエンザ以外にも異常言動を認める場合が多い。

熱せん妄に関しては、過去にいくつかの報告がある<sup>2,3,9)</sup>。高橋らは、熱せん妄は1~5歳に多く、熱性痙攣の好発年齢と一致する<sup>2)</sup>と報告している。今回われわれが経験したインフルエンザに伴う異常言動症例の平均年齢は7歳5カ月で、高橋らの報告と比べて高い傾向にあった。すなわち、インフルエンザに伴い異常言動を示す症例は、熱せん妄とは別に分類される臨床病型と考えた。しかし一方で、熱せん妄時においても高い頻度で脳波の徐波化が報告されており<sup>8,9)</sup>、インフルエンザに伴う異常言動と類似する点も認められた。

異常言動と内服薬との関連が近年注目されている。これまでも異常言動の発現と、解熱剤<sup>10)</sup>や抗イ薬<sup>9)</sup>投与との可能性が指摘されている。今回の私たちのインフルエンザ罹患児の異常言動に関する検討では、異常言動の出現時期は発熱から24時間以内が多く、抗イ薬の内服開始前でも異常言動を認めた。

オセルタミビル初回内服後に2階から飛び降りた症例を経験した。オセルタミビル内服後の飛び降りや飛び出しの例は昨今注目されており、浜<sup>3)</sup>は、オセルタミビル内服後に異常行動、突然死が生じると報告している。今回の私たちの症例は、その後オセルタミビルを内服しても異常言動の再出現はなく、薬剤との直接的な因果関係はないと考えた。ただし今後、インフルエンザ罹患時にどれくらいの頻度で飛び降りたり飛び出したりする

表 4 調査協力医療機関

---

熱田小児科クリニック
伊勢谷医院
今中医院
上島小児科
上野総合病院
うめもとこどもクリニック
落合小児科医院
上津台小児科クリニック
小淵病院
坂口医院
しばた小児科
しみず小児科
白子クリニック
鈴鹿休日夜間応急診療所
すずかこどもクリニック
高野尾クリニック
津休日夜間応急診療所
津生協病院
名張市応急診療所
西川小児科医院
はくさんクリニック
浜田胃腸科内科
ますだこどもクリニック
松阪中央総合病院
吉田クリニック

---

(五十音順)

異常言動が認められるのか、薬剤内服の有無で差がないのかについて、追跡調査は必要であろう。

わが国では発症早期に迅速診断キットでインフルエンザと診断され、抗イ薬の投与が開始される場合が近年特に多い。その結果として、抗イ薬投与後に異常言動を呈する症例が目立つようになっていると考えられ、また抗イ薬初回投与後に異常言動を認めても、2回目の投与以降は異常言動を認めない場合が多かった。以上より、抗イ薬が異常言動の原因ではなく、インフルエンザ罹患により異常言動を引き起こすような脳の機能障害が引き起こされていることが示唆された。それにさらに悪影響を及ぼす各種薬剤がないかについては、今後検討を継続したい。

奥村らの報告によれば、異常言動出現時の脳波では徐波の混入があり<sup>10,11)</sup>、異常言動消失後は徐波が消失し、異常言動時に認められる脳波変化は一過性の皮質機能障害を反映している<sup>12)</sup>と考察し

ている。私たちの検討においても、異常言動の出現後 12 時間以内に施行した脳波検査では徐波を認めしたが、1 週間以内には回復した。

小児ではインフルエンザ罹患時に異常言動を呈する場合があります。発病初期に多く認められる所見である。これらはインフルエンザウイルス感染に伴う一過性の脳機能異常によるものと考えられた。

本稿の内容の一部は、2006 年 11 月第 38 回日本小児感染症学会（高知）において発表した。また本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業及び医薬品機器等レギュラトリーサイエンス統合研究事業）によるものである。

謝辞；本調査にご協力いただいた医師、医療機関（表 4）にこの場を借りて深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金；新興・再興感染症研究事業，“インフルエンザ脳症研究班”。「インフルエンザ脳症ガイドライン（主任研究者，森島恒雄）」：2005 年 11 月
- 2) 高橋 寛，他：小児期高熱せん妄に関する調査。小児科臨床 49：263-266，1996
- 3) 浜 六郎：リン酸オセルタミビルによる突然死，異常言動死：その因果関係の考察。小児感染免疫 18（1）：56-57，2006
- 4) Morishima T, et al：Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 35（5）：512-517，2002
- 5) 河島尚志，他：インフルエンザ脳症の臨床と治療。小児感染免疫 13（4）：359-366，2001
- 6) 奥村彰久，他：インフルエンザに伴う異常行動の臨床的特徴。脳と発達 35：S 152，2003
- 7) 星加明徳，他：夜間の睡眠中に見られる非けいれん性異常行動。小児科 38：267-272，1997
- 8) 柏木 充，他：高熱に際しせん妄が出現した症例の鑑別診断。脳と発達 35：310-315，2003
- 9) 尾上幸子，他：高熱せん妄を呈した小児の脳波。脳と発達 35：29-35，2003
- 10) 奥村彰久：インフルエンザ脳炎・脳症の前駆症状としての異常言動と熱せん妄。小児内科 35（10）：1730-1733，2003
- 11) Okumura A, et al：Delirious behavior in children with influenza：its clinical features and EEG findings. Brain Dev 27（4）：271-274，2005
- 12) 奥村彰久，他：インフルエンザ脳症の早期診断に関する臨床的研究。厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）分担研究報告書。平成 12-14 年度総合研究報告書「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学および病態に関する研究（主任研究者，森島恒雄）」，平成 15 年 3 月

（受付：2006 年 6 月 28 日，受理：2006 年 8 月 17 日）

\* \* \*

特集 インフルエンザウイルス感染症と関連するワクチンの臨床

弱毒生ワクチンと経鼻不活化ワクチン  
—欧米における新しいインフルエンザワクチン

中 野 貴 司

別 刷

日本医師会雑誌

第134巻・第10号

平成18(2006)年1月

## 弱毒生ワクチンと 経鼻不活化ワクチン —欧米における新しい インフルエンザワクチン

中野貴司\*

粘膜免疫の誘導や免疫原性などの課題を克服するために、開発中の新ワクチンについて概説する。

### 1. 経鼻弱毒生ワクチン

2003年6月、米国で鼻内噴霧用の低温馴化3価弱毒生インフルエンザウイルスワクチン(FluMist®)が認可された。このワクチンを鼻から噴霧投与することにより、体温の高い下気道に侵入することなく、鼻腔内で限局した感染が起り、気道の局所免疫が獲得され、血中抗体も上昇する<sup>1)</sup>。小児や成人の臨床試験において80~90%台の有効率が報告されている<sup>2~4)</sup>(表1)。流行ウイルス株と抗原性が一致しなかったシーズンにおいても、80%以上の予防効果を示した<sup>5)</sup>。

副反応は軽度であったが<sup>1),5)</sup>、喘鳴の発現率が高かった5歳未満児への投与は認可されなかった。また、ハイリスクグループ(慢性疾患、免疫不全患者、高齢者など)に対しては、従来の不活化ワクチンを推奨している。

米国では5~49歳の健常小児・成人を対象として左右の鼻腔に0.25mlずつ噴霧する。9歳以上は1回投与、9歳未満の小児では過去の接種歴により1回あるいは2回投与(6~10週間隔)する<sup>1)</sup>。

### 2. 経鼻不活化ワクチン

アジュバントの添加により免疫原性を高める試みが行われているが、スイスでは大腸菌易熱性毒素(LT)添加経鼻不活化ワクチンを'00/'01流行シーズンに導入した後に、顔面神経麻痺発

表1 経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの有効性に関する研究

対象	調査人数(人)	評価項目	防御効果
健康な小児* 生後15~71か月	1,602	ウイルス分離陽性のインフルエンザ様疾患	93%
生後26~85か月	1,358	ウイルス分離陽性のインフルエンザ様疾患	87%
健康な成人** 18~45歳	103	ウイルス分離and/or抗体価上昇を伴う呼吸器症状有症者	85%

\* 2 流行シーズンにわたって実施された研究

\*\* 不活化ワクチン群、プラセボ群と合わせて無作為二重盲検で接種を行い、流行インフルエンザウイルス株曝露を行った研究  
(文献2~4を基に作成)

症のリスクが対照群より高いと報告され、使用が中止された<sup>6)</sup>。今後の有効かつ安全な経鼻不活化ワクチンの実用化に期待したい。

..... 文 献 .....

- 1) Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, *et al* : Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza. *MMWR Recomm Rep* 2003 ; 52 (RR-13) : 1-8.
- 2) Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, *et al* : The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1405-1412.
- 3) Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, *et al* : Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000 ; 136 : 168-175.
- 4) Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, *et al* : Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine* 1999 ; 18 : 899-906.
- 5) Mendelman PM, Cordova J, Cho I : Safety, efficacy and effectiveness of the influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live, cold-adapted (CAIV-T) in healthy children and healthy adults. *Vaccine* 2001 ; 19 : 2221-2226.
- 6) Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, *et al* : Use of the Inactivated Intranasal Influenza vaccine and the Risk of Bell's Palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 896-903.

\*なかの・たかし：国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室長。昭和58年信州大学医学部卒業。主研究領域/小児感染症学、国際保健医療学。

再興感染症としての百日咳  
—わが国においても対策の大切さを  
認識しましょう—

独立行政法人国立病院機構  
三重病院 臨床研究部  
国際保健医療研究室（小児科）  
中 野 貴 司

小児科臨床別刷

59：2006—7





## 再興感染症としての百日咳 一わが国においても対策の大切さを 認識しましょうー

独立行政法人国立病院機構  
三重病院 臨床研究部  
国際保健医療研究室 (小児科)

なか の たか し  
中 野 貴 司



### Ⅰ. 百日咳患者再増と社会における 伝播様式

乳児への予防接種率が良好な先進諸国においてさえ、近年百日咳患者の再増加が問題となっている。例えば米国では、1980年代以降百日咳患者、特に年長児や成人患者が増加し、2004年には11歳以上の患者が報告総数の6割を占めた(図1)<sup>1)</sup>。

百日咳の典型的な症状は、発作性の激しい咳と特徴的な吸気(レプリーゼ)である。しかし、米国小児科学会のRed Book 2003<sup>2)</sup>にも記載されているように、年長児や成人では非定型的な経過で持続する咳のみが症状ということもある。これら軽症患者は、咳が長引

いても時間の経過とともに徐々に軽快していくが、他人への感染源となることが大きな問題である。特にワクチン未接種の新生児や低月齢乳児に感染が伝播すれば、彼らは重症化し、時には致命的な経過となることさえある。免疫を有しない宿主への家族内感染率は80%(Red Book 2003<sup>2)</sup>)といわれ、要注意である。



### Ⅱ. 米国における新しいワクチンの 採用～若年者用抗百日咳混合ワ クチン(Tetanus Toxoid, Re- duced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine, Adsorbed (Tdap))

年長児や成人の罹患者増加に関して、小児

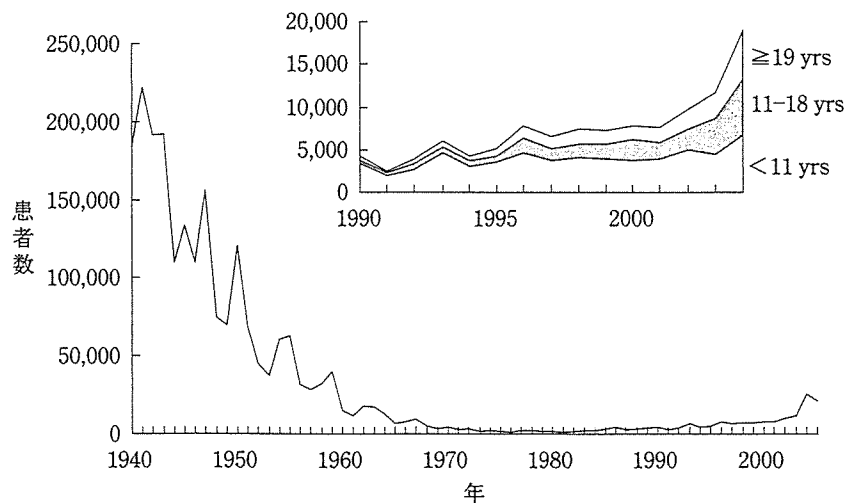


図1 米国における百日咳患者数の推移(1940年～2005年)(文献1より引用し改変)

表1 米国における若年者用抗百日咳混合ワクチン (Tdap)

- BOOSTRIX™ (Glaxo Smith Kline)
  - 2005年5月3日 認可
  - 1回投与
  - 対象年齢：10～18歳
  - 製品情報：<http://www.fda.gov/cber/label/tdapgl050305LB.pdf>
- ADACEL™ (Sanofi Pasteur)
  - 2005年6月10日 認可
  - 1回投与
  - 対象年齢：11～64歳
  - 製品情報：<http://www.fda.gov/cber/label/tdapave061005LB.pdf>

表2 各種ワクチンの成分組成；わが国と海外製品の比較（文献3，8，9，および添付文書情報より引用して作成）

使用する国	ワクチン	製品名	1回接種量	メーカー	PT(μg)	FHA(μg)	69KD(μg)	Fimbriae(μg)	D(Lf)	T(Lf)
日本	DTaP	(沈降精製)	0.5ml	阪大微研	23.4	23.4	表示なし	表示なし	≤15	≤2.5
	DTaP	(沈降精製)	0.5ml	北里	6.1	51.6	0.9	1.2	約15	約2.5
	DTaP	(沈降精製)	0.5ml	武田	3.2	34.4	1.6	0.8	約15	約2.5
	DTaP	(沈降精製)	0.5ml	化血研	8	32	含まず	含まず	≤16.7	≤2.5
	DTaP	(沈降精製)	0.5ml	デンカ生研	9	32	3	1	≤15	≤2.5
	DT	(沈降)	0.1ml	各社	/	/	/	/	約5	約1
米国, 他	DTaP	Tripedia™	0.5ml	Sanofi Pasteur	23.4	23.4	含まず	含まず	6.7	5
	DTaP	Daptacel™	0.5ml	Sanofi Pasteur	10	5	3	5	15	5
	DTaP	Infanrix™	0.5ml	Glaxo Smith Kline	25	25	8	含まず	25	10
	Tdap	Adacel™	0.5ml	Sanofi Pasteur	2.5	5	3	5	2	5
	Tdap	Boostrix™	0.5ml	Glaxo Smith Kline	8	8	2.5	含まず	2.5	5

期の定期予防接種後5～10年経過すると、いったん獲得された百日咳に対する免疫能が弱まり、青少年や成人が感受性者となる可能性が考えられている<sup>3)</sup>。そこで米国食品医薬局 (FDA) は、思春期層に対する追加免疫のワクチンとして、破傷風・ジフテリア・百日咳の3種混合ワクチン (Tdap) を2005年春に認可し、2006年より11～18歳 (推奨：11～12歳，Catch-up：13～18歳) へのブースター接種を開始した。従来行っていた Td ワクチンの代わりに Tdap ワクチンを用いて追加免疫の接種を行う<sup>3)4)</sup>。これにより青少年

の感染を予防し、さらには、百日咳から合併症を生じる危険性の高い乳幼児など他の年代への百日咳の感染伝播を減らすことを目的としている。

現在米国では、2種類の Tdap ワクチン、Boostrix® (Glaxo Smith Kline) と Adacel™ (Sanofi Pasteur) が入手可能である (表1)。乳児用の DTaP ワクチンと同じ組成成分で構成されるが、力価が低く設定されている (表2)。Adacel™ は11歳から64歳まで接種可能で、成人の百日咳追加接種用としては認可される初のワクチンとなる。なお、7～

	April					May				
	5	10	15	20	25	1	5	10	15	20
症例 1	◇			★	◎					
症例 2	◇			★	◎					
症例 3		◇	★			◎				
症例 4			◇			★	◎			
症例 5		◇			★					◎

◇：出生日  
★：発症日  
◎：三重病院受診

図 2 百日咳に罹患した新生児 5 例の出生日と発症日

9 歳および 65 歳以上に対する百日咳ワクチンは現状では認可されていない。



### III. わが国における百日咳～私たちが経験した事例より

#### 1. 新生児における集団発生

2000 年 4 月、当院で 5 例の百日咳患者を診療した<sup>5)6)</sup>。発症日齢は、生後 7 日～17 日の新生児で、全員が同一の産科医院で出生した児であった (図 2)。症例 1 は生後 2 週目ごろより軽度の咳に気付かれ、近医で数日間治療されていたが、突然無呼吸発作を来し当院へ搬送された。入院後も無呼吸は頻発し、気管内挿管、14 日間の人工呼吸管理が必要であった。他の 4 例は、咳、呼吸困難、哺乳不良が主症状で、1 例を除いて入院治療が必要であった。幸い、5 例とも後遺症なく回復した。2 例 (症例 1, 2) の鼻咽頭培養から百日咳菌が分離され、PFGE および RFLP 法による解析の結果、遺伝子的に同一株と考えられた。分離菌の抗菌薬感受性は、PIPC (0.004-0.015), CPZ (0.015-0.06), CAM (0.015-0.03), AZM (0.03), EM (0.06), LVFX (0.03-0.06), MINO (0.03-0.06) などの MIC が良好であった。菌が分離できなかった症例 3～5 は、臨床症状と血清抗体価により百日咳と診断した。無症状あるいは非定型

的な症状しか呈さない成人など同一感染源からの感染を疑ったが、特定には至らなかった。

#### 2. 家族内伝播

2004 年 4 月末、ゴールデンウィーク前のある日のことであった。1 カ月女児が咳と無呼吸発作を主訴に入院し、鼻咽頭培養より百日咳菌が分離された。本児は、両親と子 5 人の 7 人家族の末っ子であった。4 兄弟中 3 人と母は、約 1 カ月間に及んで咳が続いていた。同意を得て家族の細菌および血清学的検討を行った。母の鼻咽頭からは百日咳菌が分離されたが、他の子どもたちは培養陰性であった。血清抗体価は、細菌凝集反応、PT 抗体、FHA 抗体とも、咳を認めなかった第 2 子も含めて全員が非常に高値で、3 カ月後には抗体価が低下した。この家族の間では、3～4 月の時点で百日咳菌の伝播があったと考えられた<sup>5)7)</sup>。

母の予防接種歴は不明であったが、11 歳、9 歳、5 歳児は 4 回、2 歳児は 3 回すなわち 4 人の子どもたち全員とも年齢相応規定回数の DPT 接種を済ませていた。典型的な百日咳の症状を呈さなかったのは、年長児であったことと予防接種の効果によると考えられた。予防接種率が良好な集団においても、濃厚接触者においては菌の伝播が起ること

を、本事例により再認識した。



#### Ⅳ. 今後の百日咳対策

##### 1. 迅速かつ正確な診断

###### 1) 細菌培養

患者は百日咳菌をまき散らし、他人への感染源となるので、一刻も早く見つけて適切な治療や二次感染予防対策を講じたい。典型的な症状を呈する乳児は早期に診断されることもあるが、症状が非典型的な場合の臨床診断は容易ではない。年長児や成人で、①咳が長く持続する、②咳込みが強い、③発作性に咳が出る、などの時は積極的に百日咳菌分離を試みる事が大切である。現状のわが国において、咳を主訴とする患者に対して、百日咳を念頭においた細菌培養検査が外来で行われる場合は少ない。鼻咽頭ぬぐい液が最も適切な臨床検体である。百日咳菌は、一般の呼吸器感染症菌分離培地である血液寒天やチョコレート寒天培地では生育しない。百日咳分離培養用の Bordett-Gengou 培地や Cyclodextrin Sodium 培地を用いる必要がある。

Red Book 2003<sup>2)</sup>百日咳“疫学”の項には、次のように記載されている。「患者は発作性の咳が始まる前のカタル期と、咳が出現して2週間以内に最も感染力が強い。他人への感染性を有する期間を左右する因子は、年齢、予防接種歴、既往歴、適切な抗菌剤投与、などである。例えば、ワクチン歴の無い年少乳児で無治療状態であれば、咳が始まってから6週間あるいはそれ以上の期間にわたって感染性を有する。ワクチン歴を有する無治療の青年層患者であれば、咳が始まってから2週間程度の期間感染性を有するとされる。エリスロマイシン治療は感染性を弱め、病気の拡大を阻止できる可能性がある。鼻咽頭培養では、通常治療開始後5日以内に百日咳菌陰性となる。」

###### 2) 血清診断

Red Book 2003<sup>2)</sup>百日咳“検査”の記載は、

以下のごとくである。「百日咳を診断できる単一の血清検査法は存在しない。百日咳菌感染は個体により異なる種々雑多な抗体反応を惹起し、年齢、過去の病原菌への曝露歴、ワクチン歴などに左右される。百日咳毒素などに対する IgG 抗体の測定も可能であるが、これらの方法はいまだ標準化が十分に成されておらず、測定結果を解釈するには注意が必要である。」

私たちが経験した百日咳症例においても、各種血清抗体価の推移は様々であった。例えば上述した新生児5例(図2)においては下記のごとくであった。細菌凝集素価は3例(症例1, 2, 5)で上昇していたが、山口株陽性は1例のみ(症例5)であった。PT抗体価の上昇が3例(症例3, 4, 5)、FHA抗体価の上昇が3例(症例1, 3, 5)で認められたが、陽性化の時期は発症2週目以降であった。各種血清診断は百日咳であることを確定するためのひとつの手段として有用ではあるが、“現状における診断の Gold Standard は、百日咳菌の分離”である。

##### 2. 予防接種活動とサーベイランスの充実

乳児期定期接種(第I期および第I期追加接種のDPT合計4回)のカバー率を高く維持し、基礎免疫の付与に努める。米国で問題となっている年長児や成人患者の増加は、いまだあまり問題視されていないわが国であるが、前述の新生児患者や家族内伝播の例を思えば同様の状況である可能性は十分に考えられる。わが国における百日咳サーベイランスは小児科定点のみからの患者報告であり、すべての患者が報告されているわけではない。現在の第II期定期接種(11~13歳)ではDT(ジフテリア、破傷風)でブースター免疫が行われているが、米国のように百日咳含有ワクチンを用いた接種の制度化も念頭において、疫学調査とワクチン臨床試験を進める必要があると考える。参考資料として、本邦のDPT、海外のDPT、Tdapの成分組成の比

わが国における定期接種

		年 齢													
		1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳	11歳	12歳	13歳	14歳
出生時	1か月														
	2か月														
	3か月														
	4か月														
	6か月														
	12か月														
	2歳														
	3歳														
	4歳														
	5歳														
	6歳														
	7歳														
	8歳														
	9歳														
	10歳														
	11歳														
	12歳														
	13歳														
	14歳														

□ 通常接種が行われている年齢

米国における定期接種

		年 齢														
		1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳	11歳	12歳	13歳	14歳	18歳
出生時	1か月															
	2か月															
	3か月															
	4か月															
	6か月															
	12か月															
	2歳															
	3歳															
	4歳															
	5歳															
	6歳															
	7歳															
	8歳															
	9歳															
	10歳															
	11歳															
	12歳															
	13歳															
	14歳															
	18歳															

Tdap 若年者用抗百日咳混合ワクチン

WHOによる拡大予防接種計画 (EPI)

		年 齢													
		1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳	11歳	12歳	13歳	14歳
出生時	1か月														
	2か月														
	3か月														
	4か月														
	6か月														
	12か月														
	2歳														
	3歳														
	4歳														
	5歳														
	6歳														
	7歳														
	8歳														
	9歳														
	10歳														
	11歳														
	12歳														
	13歳														
	14歳														

\* その国の経済状況、発生状況に応じて追加接種を行う

DPT 全菌体型 (whole cell vaccine) または無細胞型 (acellular vaccine) 百日咳ワクチンを含むDPT三種混合ワクチン  
日本及び米国では無細胞型百日咳ワクチンを含むDPT三種混合ワクチン

図 3 各国のDPT予防接種スケジュール (文献4, 8, 11より作成)

表3 家族や保育施設における百日咳患者との濃厚接触者に対する対策 (Red Book 2003<sup>2)</sup>より)

1. 暴露後の予防接種を実施する対象	
DPT 歴無し; 7歳未満	勧告スケジュールに基づいて接種を開始あるいは続行
DPT 歴 4 回未満; 7歳未満	勧告スケジュールに基づいて接種を開始あるいは続行
DPT 3 回接種後 6 カ月以上経過; 7歳未満	DPT 第 4 回目接種を行う
DPT 4 回接種済, その後 3 年以上経過; 7歳未満	DPT ブースター接種を行う
2. 暴露後の化学予防を実施する対象	
すべての濃厚接触者に対して;	エリスロマイシン (40~50mg/kg/day 経口投与, 分 4)
年齢やワクチン歴にかかわらず化学予防を実施*	投与期間は14日間. 1日投与量の上限は 2g とする.

\* 新生児へのエリスロマイシン投与は、肥厚性幽門狭窄症のリスクについて前もって説明が必要。

較を表 2 に示した<sup>8)9)</sup>。同時に免疫される D, T 含有量も比較参照するため, わが国の沈降 DT トキソイドも併せて表に記載した。

平成17年度, 予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令 (平成17年厚生労働省令第127号) により, D や T の単抗原トキソイド, DT トキソイドを用いて DPT 定期接種を行う関係規定が削除された<sup>10)</sup>。その理由は, ワクチンの流通状況に照らし, すべての市町村で接種体制を確保することが適当ではないということであるが, 結果的に百日咳既往のある乳児に対して, DT トキソイドが定期接種として使用できなくなってしまった。任意接種として対応はできるが, 公費負担や万一の健康被害補償を考えると接種者, 被接種者双方とも消極的になってしまう可能性がある。きちんと病院に罹った患者と, 正確な百日咳診断を行った医療者による共同の成果が, その後 DT に関して法に基づいた予防接種を受けられないことに繋がるのは不条理を感じる。また, 予防接種法施行令には「当該疾病にかかっている者又は罹ったことのある者 (インフルエンザにあっては, インフルエンザにかかったことのある者を除く) は法に基づいた接種の対象から除く」という記載もあるが, 最近の科学的エビ

デンスと比較して現実的ではない。CDC の刊行物<sup>1)3)4)</sup>や Red Book 2003<sup>2)</sup>に様々な場合を想定した予防接種対応が詳細に記載されていると比較すると, 日本は予防接種や予防医学に関していまだ発展途上の段階といわれても仕方がない。今後の改善が望まれる。

BCG がツベルクリン反応なしの生後 6 カ月までの直接接種となり, 子どもたちが生後最初に接種されるワクチンは BCG であるケースが増えた。これにより DPT の接種開始年齢が遅れることは避けなければならない。百日咳が特に重症化するの, 新生児や低月齢乳児である。現行のわが国の DPT 定期接種開始年齢は生後 3 カ月で, 米国や WHO 拡大予防接種計画のスケジュールよりもすでに 1 カ月遅いことを, 忘れてはならない (図 3)。

### 3. 暴露者対策

Red Book 2003<sup>2)</sup>には, 家族や保育施設などで百日咳患者と濃厚接触した者に対する対策が明確に記載されている。その内容を表 3 にまとめた。過去の接種歴がないか不十分な者に対しては, 勧告スケジュールに則った接種を促す。7歳未満児を対象としているが, Tdap の採用により次版の Red Book では内容が改訂されることであろう。化学予防は,

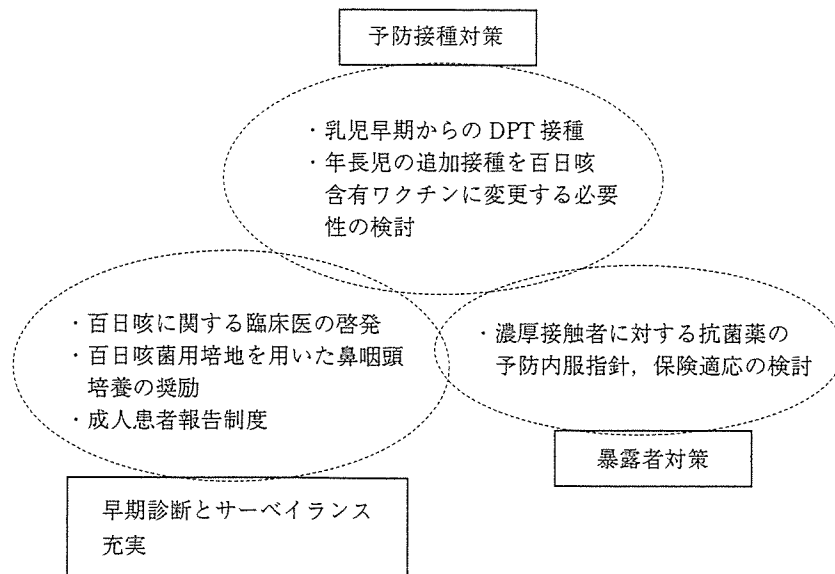


図4 子どもたちを百日咳から守るために……

すべての濃厚接触者に対して、年齢やワクチン歴にかかわらず、エリスロマイシンの投与を勧告している。クラリスロマイシやアジスロマイシンなども有効としている。すべての濃厚接触者に対して化学予防を行う理由は、過去の感染やワクチン歴は感染防御免疫として確実に機能するかどうかは証明されていないからとしている。

私たちが経験した家族内伝播の例において、入院した1カ月児はいまだ予防接種該当年齢に達しておらず、本児の罹患を未然に防ぐ方法としては、咳が遷延した家族に対する早期診断と本児に対する抗菌薬の予防内服が考えられた。しかしわが国には、Red Book 2003<sup>29)</sup>に記載されている予防内服勧告のような化学予防指針は存在せず、健康保険適応もない。

## V. 結 語

再興感染症として世界的に話題となっている百日咳、わが国において今後必要な制御対策(図4)について概説した。典型的な症状を呈する例は別として、百日咳の診断は決して容易ではない。臨床医は迅速かつ的確な診

断を行い、適切な診療に心がけたい。実験室診断に裏付けられた臨床研究は不可欠である。予防接種や化学予防など予防医学的観点からの体制整備も望まれる。

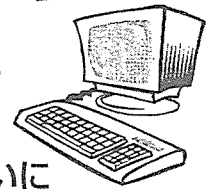
## 文 献

- 1) CDC : Chapter 7 ; Pertussis. In National Immunization Program Pink Book 9th ed. Atlanta : CDC ; January 2006. <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/pert.pdf>
- 2) American Academy of Pediatrics : Pertussis. In ; Red Book 26th ed. p.472~486, 2003 (日本版 ; 岡部信彦監修 : R-Book 2003. 26th ed.-小児感染症の手引き. p.472~486, 2004年10月. 日本小児医事出版社.)
- 3) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) : Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adolescents : Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccines. MMWR Early Release. 2006 Feb 23 ; 55. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr55e223.pdf>
- 4) CDC : Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule-United States, 2006 Harmonized Childhood and Adolescent Immunization Schedule, 2006. MMWR. 2006 Jan 6 ; 54(52) : Q1-Q4. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5451-Immunizational1.htm>
- 5) 中野貴司, 庵原俊昭, 神谷 齊 : 百日咳集団発

- 生事例；病原微生物検出情報 Infectious Agents Surveillance Report (IASR) ～特集：百日咳。第26巻，第3号。p.64～66，国立感染症研究所，厚生労働省健康局結核感染症課。2005年3月，東京
- 6) 中野貴司他：同一時期に発症した新生児百日咳5例に関する検討（第75回日本感染症学会総会学術講演抄録）。感染症学雑誌 75：156，2001
- 7) 中野貴司他：百日咳の家族内伝播に関する検討（第79回日本感染症学会総会学術講演抄録）。感染症学雑誌 79：787，2005
- 8) 木村三生夫，平山宗宏，堺 春美：百日咳，ジフテリア，破傷風。予防接種の手びき；第9版。p.137～160，近代出版。2003年10月，東京
- 9) 神谷 齊，神谷 元，中野貴司，庵原俊昭，岡田賢司：アメリカにおける百日せきの現状と日本の現状の比較。厚生労働科学研究，ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究，研究班総会資料。p.164～170，予防接種リサーチセンター。2006年3月
- 10) 新 俊彦：予防接種制度の課題並びに予防接種法施行令の一部を改正する政令及び予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令について。週刊保健衛生ニュース，第1327号。p.14～29，2005年10月
- 11) WHO. Pertussis vaccine. <http://www.who.int/vaccines/en/pertussis.shtml>

## 出版のおすすめ

- 患者さんの啓蒙・教育・宣伝に
- 退官・退任の記念に
- 大学・専門学校の教科書として
- 各種受賞の記念に
- 講演会・講習会のテキストに
- 還暦や喜寿のお祝いに



お忙しくて原稿を書く時間がない先生方には、  
ライターによる取材・執筆も承ります。

**お見積り無料  
お気軽にご相談  
ください**

**ご相談・お申込みは**

医学書「小児科臨床」60年の経験のある

**日本小児医事出版社**

〒160-8306 東京都新宿区西新宿5-24-18 TEL. 03-5388-5195

Eメールアドレス：shoni-ijied@wakodo. co. jp



## 特集

## インフルエンザ再考—昨冬の評価と今冬にむけて—

## ワクチンの開発\*—新型インフルエンザへの対応は?—

中野 貴司\*\*  
中根 美幸\*\*\*

**Key Words** : influenza vaccine, avian influenza, pandemic, control measures, H5N1

## パンデミー対策とワクチン

2005年8月, WHOにより新型インフルエンザパンデミー対策に関する各国政府への勧告が出された<sup>1)</sup>. ①パンデミー発生前, ②新型パンデミーウイルス出現時, ③地球規模での感染拡大時, の3段階別に対策を提言している(表1). その中でワクチンは, もっとも有効な防御手段の一つと位置づけられている.

## 1. ワクチン株の選定

高病原性トリインフルエンザウイルスH5N1のヒトへの感染が初めて報告(1997年, 香港)されて以来, WHOは83か国112か所のインフルエンザ専門研究所と4か所のWHO協力センターのネットワークを通じて, ウイルス抗原性や遺伝子変異を注意深く監視してきた<sup>2)</sup>. パンデミーに備えるためのワクチン株の選定, ワクチンプロトタイプ株の開発が着手されており, プロトタイプ候補株はワクチン製造を目的として業者に提供される. 2005年には, H5ウイルスのHA遺伝子タイプが2004年に選ばれたワクチン開発用プロトタイプ株と変化していることがわかり, HA抗原性にも変異があることが確認された<sup>3)</sup>. 新型パンデミー

に有効なワクチンを開発するためには, インフルエンザウイルスに関する専門研究室レベルでのサーベイランスを常に継続する必要がある.

現在, 日本を含む約10か国でパンデミー用ワクチンの開発研究が行われ<sup>4)</sup>, すでにヒトへの臨床試験の段階に入った国もある. 2005年8月の米国国立アレルギー感染症研究所(NIAID)による第一次臨床試験では, H5N1ワクチンの健康な成人への免疫反応が確認された<sup>5)</sup>.

H5N1ウイルスは鶏卵での増殖性が低く, 増殖良好なワクチン株の確保が大切な研究課題である. リバースジェネティクス遺伝子操作法(以下, RG法と略)を用いてウイルスを弱毒化し, ワクチンに適した株を作成する努力が続けられている. 日本やEUでは, プロトタイプウイルスから作ったワクチンが臨床試験に用いられる段階に近づいている.

## 2. ワクチンの製法

限られた供給量の抗原を最大限に活用するために, 免疫原性を高めるアジュバントを含むワクチンの開発をWHOは推奨している. パンデミー時のワクチン生産時間の短縮と大量生産を目指して, 組織培養ワクチンの開発も試みられている.

## 3. ワクチンの投与方法

ワクチンの投与回数や1回接種量, 投与経路(注射, 経鼻など)に関する研究も必要である.

\* Immunization strategies and development of new vaccines -preparedness for influenza pandemic.

\*\* Takashi NAKANO, M.D.: 国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室(〒514-0125 津市大里窪田町357); Department of International Health and Pediatrics, Institute for Clinical Research, National Mie Hospital, Tsu 514-0125, JAPAN

\*\*\* Miyuki NAKANE, B.A.Sc.: 財団法人国際保健医療交流センター

たとえば、現在使用されている不活化インフルエンザワクチンは、1回接種量や接種回数には年齢による差異があり、日本と米国で同一ではない(表2)。新型ワクチンでは、科学的エビデンスに基づいた国際基準の統一が望まれる。

もし新型インフルエンザが流行すれば、住民は接種会場に殺到し大パニックが予想される。多人数への一斉投与を想定した迅速な接種法、たとえば、注射器を使わない方法などの技術開発も推奨される。

#### 4. ワクチンの供給と予防接種体制の確保

インフルエンザウイルスには抗原変異があり、ワクチン株と流行株の抗原性の隔たりが大きいと免疫効果を期待できず感染防御に有効でない。その理由から、パンデミー用ワクチンを事前に備蓄することは不可能である。実際に大量生産を始めるには、流行ウイルス確認後3~6か月を要するとされる。WHOは、ワクチン製造能力を高め、迅速に供給できる体制を確立するよう各国政府に指導している。ワクチン許認可機関が迅速に承認の手順を踏めることや、業者による市場への出荷や流通がすみやかに偏りなく行われることも大切である。なおWHOは、パンデミー発生時にはどの国においても十分なワクチンの供給が得られないことを想定して、ワクチンだけではなく広い範囲のパンデミー対策を準備するよう勧告している。

パンデミー時には多数の接種者が殺到する。医療機関と行政は協力し、地域ごとに接種場所と接種担当スタッフを十分に確保する必要がある。1961年、わが国におけるポリオ生ワクチン一斉投与時の経験やバイオテロ対策としての天然痘ワクチン

表1 新型インフルエンザパンデミー対策に関するWHO勧告

- |                         |
|-------------------------|
| I. パンデミー発生前             |
| 1. ヒトへの感染を予防する。         |
| 2. 早期警告システムを強化する。       |
| II. 新型パンデミーウイルス出現時      |
| 1. 感染拡大を封じ込める、または、遅らせる。 |
| III. 地球規模での感染拡大時        |
| 1. 罹患、死亡率を減らす。社会混乱を防ぐ。  |
| 2. 対応策を研究する。            |

接種指針が参考になる。新型ワクチン接種により、副反応が発生する可能性がある。紛れ込み事故や、時には風評による有害事象報告の多発にも備えなければいけない。副反応をモニタリングできる体制も整備する必要がある。

#### 5. 国際協力

現在のワクチン製造能力は、通常のインフルエンザ三価ワクチンで、年間世界で3億ドース程度であり、パンデミーの際に必要な量には足りない。いったんパンデミーが起これば、数か月以内に世界の隅々まで流行が広がり、ワクチンの需要が全世界で高まる。インフルエンザワクチンの製造能力の9割は欧州や北米に偏っており、ほとんどの途上国ではパンデミーの際にワクチンを入手することはできない。WHOは途上国におけるワクチン開発、製造を支援するとともに、国際社会に対してワクチン生産能力の拡大、他国への技術移転、低価格ワクチンの提供を呼びかけている<sup>4)</sup>。

#### 6. パンデミーとワクチン

パンデミー対策において、ワクチンによる制御策の確立は不可欠である。ワクチン開発促進のためのWHO戦略<sup>1)</sup>を表3に示した。また、ワクチンを用いてパンデミーに対処するに際して

表2 現行の不活化インフルエンザワクチン一接種量と接種回数、日米の比較

国	使用ワクチン	年齢	1回接種量	接種回数
日本	HAワクチン	1歳未満	0.1ml	2回
		1~6歳未満	0.2ml	2回
		6~13歳未満	0.3ml	2回
		13歳以上	0.5ml	1回または2回
米国	Splitワクチン	6か月~3歳未満	0.25ml	1回*または2回
		3~9歳未満	0.5ml	1回*または2回
		9歳以上	0.5ml	1回

\*米国においては、9歳未満の小児でも過去にインフルエンザワクチンの接種歴があれば1回の接種でよいと規定されている。

表3 パンデミー用ワクチン開発促進のためのWHO戦略

- I. パンデミーウイルスの出現からワクチン生産開始までの時間を短縮する
1. ワクチンの質, 安全性, 有効性の国際基準を定め, ワクチン供給の均一化を図る
  2. 安全性試験や有効性の臨床評価の技術問題および規制問題を解決する
  3. 新ワクチンの製造承認のための要件を国際的に調和させる
  4. 新ワクチン使用時, 安全性の問題を迅速に発見するモニタリングを実施する
  5. 限られた供給量の抗原を最大限に活用するワクチン生産方法の研究を支援する
- II. インフルエンザワクチン供給量を増加させる
1. ワクチン製法の開発など, パンデミー時に必要量を供給できる生産体制を確保する
  2. すべての国のワクチン製造業者に協力を促す
  3. ワクチン開発・生産のための技術移転など, 途上国を支援する
  4. ハイリスクグループのインフルエンザワクチン接種を高め, 国際的な関心を高める

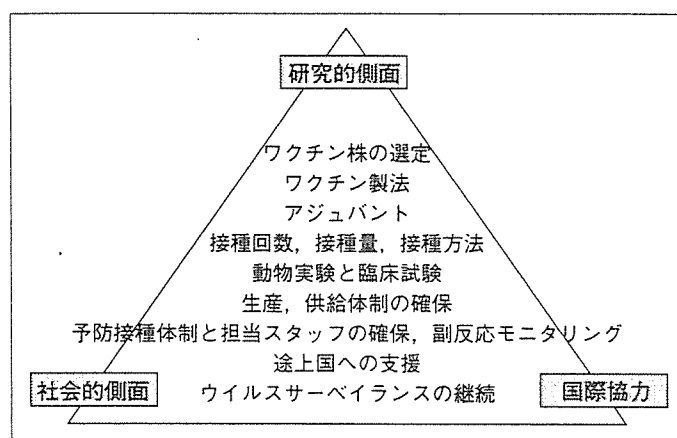


図1 インフルエンザパンデミー対策のためのワクチン戦略

は, 上述したようにさまざまな側面からのアプローチが必要になる(図1).

### わが国での新型ワクチン開発の現状<sup>6)</sup>

#### 1. ワクチン株の選定と製法

この数年来, アジア各国ではH5N1ウイルスの家禽でのアウトブレイクやヒトへの感染事例が発生している. この点から, 現状のわが国におけるパンデミック対策として, まずはH5N1ウイルスに対するワクチンの開発に取り組む必要がある.

RG法を用いて1997年および2003年に香港で流行したH5N1ウイルスに対する試作ワクチンが開発されたが, 臨床第I相試験ではヒトに対する免疫原性が低く, 現行の不活化HAワクチンや, かつてわが国で使用されていた全粒子型ワクチンでは効果が期待できない可能性が指摘された. この対処策として, 免疫賦活剤としてすでにヒト用ワクチンにも使用されているアルミアジュバント(沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワ

クチン, 沈降B型肝炎ワクチンに使用されている水酸化アルミニウムゲル)を添加した不活化全粒子ワクチンの開発を念頭に, WHO基準に基づいた弱毒ウイルスが作製された(表4).

#### 2. アジュバント添加H5N1不活化全粒子ワクチン

2004年にベトナムのヒト患者から分離されたA/VietNam/1194/2004(H5N1)株をRG法で弱毒化したNIBRG-14株[英国National Institute for Biological Standards and Control(NIBSC)より分与]を用いて, 国内4メーカー(化学及血清療法研究所, 阪大微生物病研究会, 北里研究所, デンカ生研)のうち3メーカーにおいて各社共通の計画書によりマスターシード候補を作製し, 北里研究所のものが選定された. これをもとに試作ワクチン原液が製造された.

NIBRG-14株を用いたワクチン株はspecific pathogen free(SPF)卵でのウイルス増殖性が低く, 卵1個あたりの抗原出来高は現行ワクチン

表4 わが国における現行の不活化インフルエンザワクチンと開発中の新型インフルエンザ用ワクチンの比較

	現行インフルエンザワクチン	新型インフルエンザ用ワクチン(予定)
含有するウイルス抗原タイプ	H1N1, H3N2, B	H5N1
含有するウイルスの性状	不活化HAワクチン	不活化全粒子型ワクチン
アジュバント	含有せず	水酸化アルミニウムゲル
ウイルス抗原変異対策	毎年ワクチン株を更新	国際的サーベイランス

表5 三価弱毒経鼻生インフルエンザワクチンの有効性

対象人口	対象者数	評価項目	結果 防御効果%(CI)
健康な小児 生後15~71か月 <sup>11)</sup>	1,602	ウイルス分離陽性インフルエンザ	93.4(87.5, 96.5)
生後26~85か月 <sup>12)</sup>	1,358	ウイルス分離陽性インフルエンザ	87.1(77.7, 92.6)
健康な成人 18~45歳 <sup>13)</sup>	103	抗体価上昇and/orウイルス分離陽性インフルエンザ	85(28, 100)

表6 弱毒経鼻生ワクチンと注射用不活化ワクチンの比較

	弱毒経鼻生ワクチン	注射用不活化ワクチン
・投与経路	経鼻噴霧	注射(米国では筋注)
・ワクチンウイルス株	毎年更新	毎年更新
・接種時期	毎年, ワクチン製品化後	毎年, 流行シーズン前
・インフルエンザによる合併症の危険がある者*への投与	×	○
・重度の免疫不全症患者やインフルエンザの合併症の可能性が高い者の家族や接触者への投与	×	○

\*インフルエンザによる合併症の危険がある者：慢性疾患を有する者(気管支喘息などの呼吸器疾患, 慢性心不全, 先天性心疾患などの循環器疾患, 糖尿病, 腎不全, 免疫能の低下した者, ほか), 高齢者, 低年齢小児など。

と比較して1/5~1/10程度である。製剤化の際には、アルミアジュバントが添加される予定である。なお、すべての過程は臨床試験実施および製造承認の取得を目的とし、厳密に優良試験所基準(Good Laboratory Practice ; GLP), 製造管理及び品質管理規則(Good Manufacturing Practice ; GMP), 医薬品の臨床試験の実施の基準(Good Clinical Practice ; GCP)に準拠した施設と方法にのっとって実施されている。

### 3. 新型ウイルスサーベイランス

国立感染症研究所とベトナムのホーチミン市にあるパスツール研究所の間では、インフルエンザ患者からのウイルス分離とH5N1遺伝子診断に関する共同研究が実施されている。これにより、流行ウイルスの抗原性と遺伝子変異を継続して監視することができる。2005年3月の時点で、ベトナムで流行中のウイルスの性状に大き

な変化はなく、開発中のワクチン製造株変更の必要はないとされている。

### 4. 国際貢献

わが国で開発中のアジュバント添加ワクチンは、抗原量を1/10まで節約できる期待がある。製品化されれば大量生産が可能となり、海外へもワクチンを提供できる可能性がある。

国内全メーカーが参加し成績を共有するという、欧米メーカーとは異なる危機管理のための開発体制は、世界からも注目される。今後、新型ワクチン実用化に向けて研究が順調に進むことを祈念したい。

## 注射用不活化ワクチン以外の製剤の開発

### 1. 新しい製剤について

注射用不活化ワクチンは50年以上の期間、世