

Kojimahara N, Maeda A, Kase T, Yamaguchi N.	Cross-reactivity of Influenza A(H3N2) hemagglutination-inhibition antibodies induced by an inactivated influenza vaccine.	Vaccine	24	5966-9	2006
小島原典子、 山口直人	高齢糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性	感染症学会誌	5	602-6	2007
鈴木幹三	肺炎診療の実際 治療開始、効果判定、治療終了、退院時期の目安	臨床医	31(11)	1820-2	2005
Suzuki K, Hirota Y	Les mesures de lutte contre la grippe au Japon : la lumière et l'ombre.	Rev Pneumol Clin	62	213-4	2006
鈴木幹三、 林 嘉光	ワクチンの効果と問題点 1) インフルエンザワクチン.	感染と抗菌薬	9 (4)	375-9	2006
鈴木幹三、 清水 進、 青木 誠、 田中世津子、 山田純子、 小田内里利	高齢者施設に多い感染症と集団感染防止の具体策	臨床老年看護	14(3)	17-24	2007
鈴木幹三	在宅医療における感染症の管理と予防に対する今後の展望—行政の立場から—	化学療法の領域	23(9)	1456-64	2007
鈴木幹三、 森下千恵美、 田中世津子、 玉置紀代子、 小田内里利、 岩田康一、 青木 誠	新型インフルエンザ対策：防護服着脱マニュアルの作成	感染制御	3(5)	453-8	2007
林 嘉光、 水野弥一、 鈴木幹三	名古屋市厚生院におけるインフルエンザ発生事例とワクチン接種状況	厚生院紀要	31	5-8	2005
林 嘉光	介護施設高齢者の肺炎	感染と抗菌薬	9	363-9	2006
林 嘉光 鈴木 幹三 利根川 賢	高齢者施設入所者のインフルエンザワクチン接種に関する調査	感染症学雑誌	81	408-13	2007
宮川 浩一	基礎疾患の増悪と二次的合併症を予防する	Medical ASAHI	December	60-1	2007
Ozasa K, Kawahito Y, Doi T, Watanabe Y, Washio M, Mori M, Kase T, Maeda A, Hirota Y	Retrospective assessment of influenza vaccine effectiveness among the non-institutionalized elderly population in Japan.	Vaccine	24(14)	2537-43	2006

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.	Jpn J Infect Dis	58(6)	395-6	2005
加瀬哲男	ウイルスとは - その生態と検出 -	防菌防黴誌	33(10)	543-9	2005
Kwai T, Kase T, Suzuki Y, Eda S, Sakamoto T, Ohtani K, Wakamiya N	Anti-Influenza Virus Activities of Mannan-Binding Lectins and Bovine Conglutinin	J.Vet>Med.Sci	69(2)	221-4	2006
加瀬哲男	トリインフルエンザと 新型インフルエンザ	Makoto	135	2-7	2006
入江 伸、 藤枝 恵、 伊藤一弥、 石橋元規、 高見沢明久、 石川豊数、 高崎好生、 進藤静生、 横山 隆、 山下祐二、 芝尾京子、 小柳英樹、 前田章子、 廣田良夫	4歳未満児における不活化インフ ルエンザワクチンに対する免疫 応答	感染症学雑誌	81(3)	284-90	2007
Kamada M, Nagai T, Kumagai T, Igarashi M, Ihara T, Okafuji T, Ochiai H, Sakiyama H, Shimomura K, Suzuki E, Torigoe S, Miyazaki C, Miyata A, Yuri K, Ito Y, Nakayama T, Kase T, Okuno Y.	Efficacy of inactivated trivalent influenza vaccine in alleviating the febrile illness of culture-confirmed influenza in children in the 2000-2001 influenza season.	Vaccine	24(17)	3618-23	2006

Nagai T, Okafuji T, Miyazaki C, Ito Y, Kamada M, Kumagai T, Yuri K, Sakiyama H, Miyata A, Ihara T, Ochiai H, Shimomura K, Suzuki E, Torigoe S, Igarashi M, Kase T, Okubo Y, Nakayama T	A comparative study of the incidence of aseptic meningitis in symptomatic natural mumps patients and monovalent mumps vaccine recipients in Japan	Vaccine	25	2742-7	2007
鷺尾昌一、 大浦麻絵、 小笹晃太郎、 田中 隆、 長谷川伸作、 森 満	施設入所高齢者と看護・介護職員のインフルエンザワクチンの接種状況と施設内流行、北海道インフルエンザ研究	臨床と研究	82	1996-2000	2005
鷺尾昌一、 大浦麻絵、 森 満	肺炎球菌ワクチンの公費補助を行っている全国の自治体担当者に対する聞き取り調査	臨床と研究	83	720-3	2006
鷺尾昌一、 村上智彦、 大浦麻絵、 森 満	インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン—予防医学の観点から—	臨床と研究	83(6)	875-878	2006
高山直子、 鷺尾昌一	高齢者をインフルエンザから守るワクチン接種、介護予防の視点から。	コミュニティア ア	9	70-2	2007
高山直子、 鷺尾昌一、 井手三郎、 野口房子	地域在住高齢者を対象としたインフルエンザワクチン接種率向上を図る講演活動の経験。	日本老年看護学 会雑誌	12(1)	117-22	2007
高山直子、 鷺尾昌一、 井手三郎、 野口房子	地域在住高齢者のインフルエンザ予防ワクチン接種状況と接種行動に与える要因。	臨床と研究	84(10)	1399-402	2007
高山直子、 鷺尾昌一、 今村桃子、 野口房子、 小笹晃太郎、 井手三郎	地域在住高齢者のインフルエンザワクチン接種状況と接種行動に影響を与える要因	臨床と研究	85 (2)	281-32	2008

井手三郎、 児玉寛子、 高山直子、 堤 千代、 山崎律子、 丸山正人、 朔 義亮、 友田信之、 廣田良夫	施設入所高齢者における インフルエンザワクチンの 有効性および医療費削減効果の 総合評価（予備解析結果）	厚生指標	53(8)	1-5	2006
Hara M, Sakamoto T, Tanaka K.	Effectiveness of Influenza Vaccination in Preventing Influenza-like Illness among Community-Dwelling Elderly: Population-based Cohort Study in Japan.	Vaccine	24	5546-51	2006
Hara M, Sakamoto T, Tanaka K.	Influenza vaccine effectiveness among elderly persons living in the community during the 2003-2004 season.	Vaccine		in press	2007

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

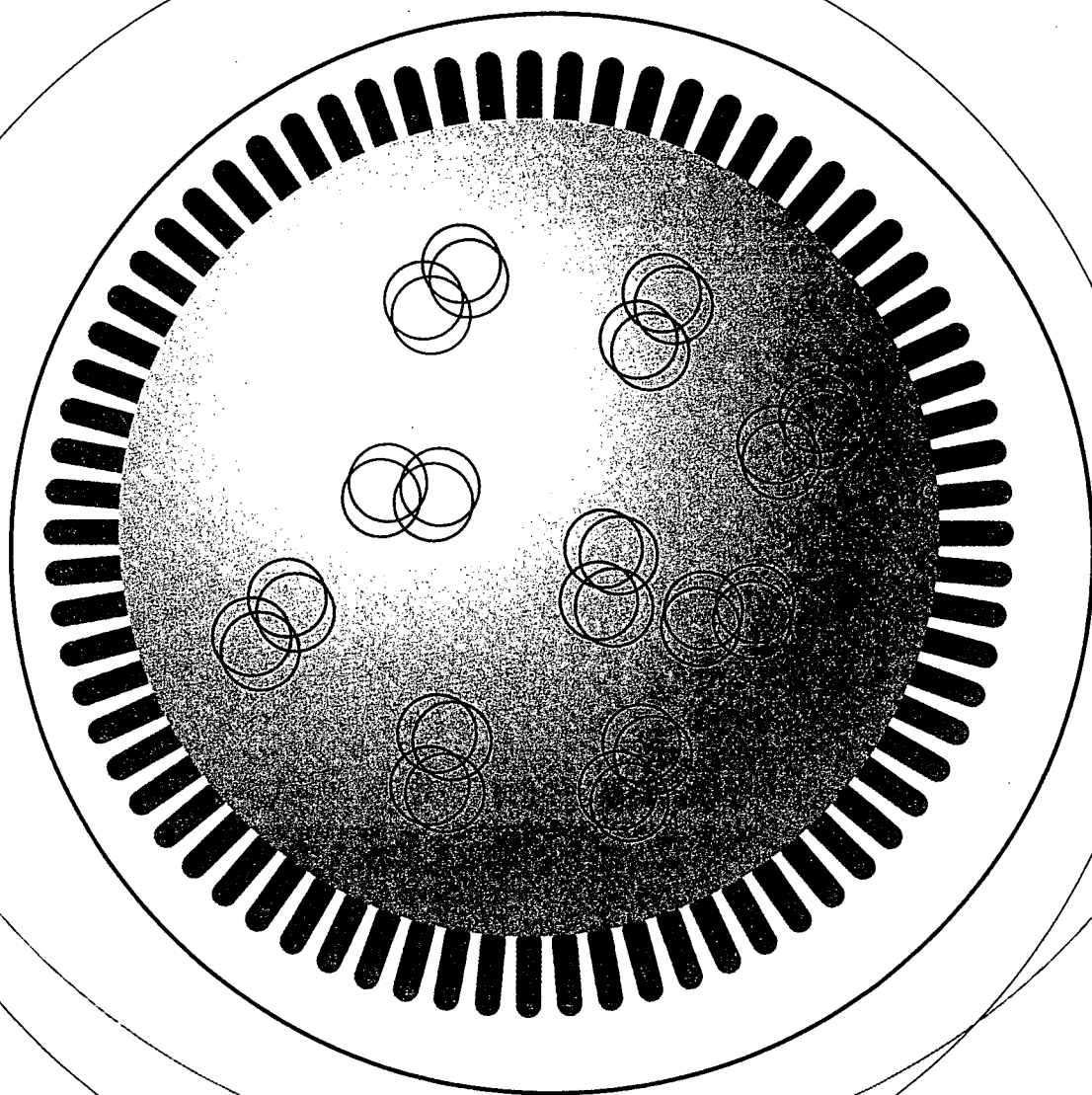
インフルエンザのすべて

— その臨床の最前線 —

編 著

国立感染症研究所
感染症情報センター長

岡部 信彦



株式会社 新興医学出版社

3. インフルエンザワクチンの評価と適応

平成6年(1994)に予防接種法が改正されるまで、幼稚園や学校などで広範にインフルエンザの予防接種が行なわれていた。その間の考え方としては、①学校などの集団が地域におけるインフルエンザ流行の増幅の場になるという、社会防衛の観点に立っていたこと、②ワクチンの有効性に関する懐疑論が、一般国民はもとより医療関係者の間にも広まったこと、③学校集団での接種率が低下するとワクチンの需要も減少したこと、すなわち高齢者などハイリスク者への接種という考え方が皆無であったこと、④インフルエンザが重要疾病であるという認識が希薄であったこと、があげられる^{1,2)}。

一方欧米諸国においては、①インフルエンザはハイリスク者において重篤な合併症や死亡をとともう重要疾病である、②インフルエンザ対策は公衆衛生上の最重要課題の一つであり、その目的はハイリスク者における重篤な合併症や死亡を予防することである、③ワクチンの有効性は確立しており、ハイリスク者における合併症や死亡を予防するためのもっとも有効な手段である、④予防接種がもっとも必要とされる対象はハイリスク者、およびハイリスク者への感染源となりえる者である、との認識が定着している^{1,3)}。

このような考え方の違いはワクチンの普及状況に大きな差をもたらしている。図38はワクチン配布用量(1 dose=0.5 ml)を人口1,000人当たりで表し、その経年変化を日米で比較したものである²⁾。米国では1993年から65歳以上の高齢者への接種費用をMedicareで負担することとなり、近年のインフルエンザワクチン接種の普及はめざましい。そして65歳以上人口の接種率は1997年には66%に達している⁴⁾。

これらインフルエンザ予防接種への対応において、日本のみに認める特殊な状況の理解に資するため、本稿ではインフルエンザワクチンの有効性に関わる論点を整理する。

A. ワクチン有効性の評価

1. 感染防止

現行の不活化ワクチンの製造体制は1950年代の後半にほぼ整備され、予防接種の普及が図られた。ところがインフルエンザは、上気道におけるウイルスの第一次増殖が直接発病に結び付くという特有の感染病理を示す。したがって、血中抗体は上昇させるが局所抗体産生にはあまり関与しないインフルエンザワクチンの場合、感染防止効果は期待できないという批判が生じ

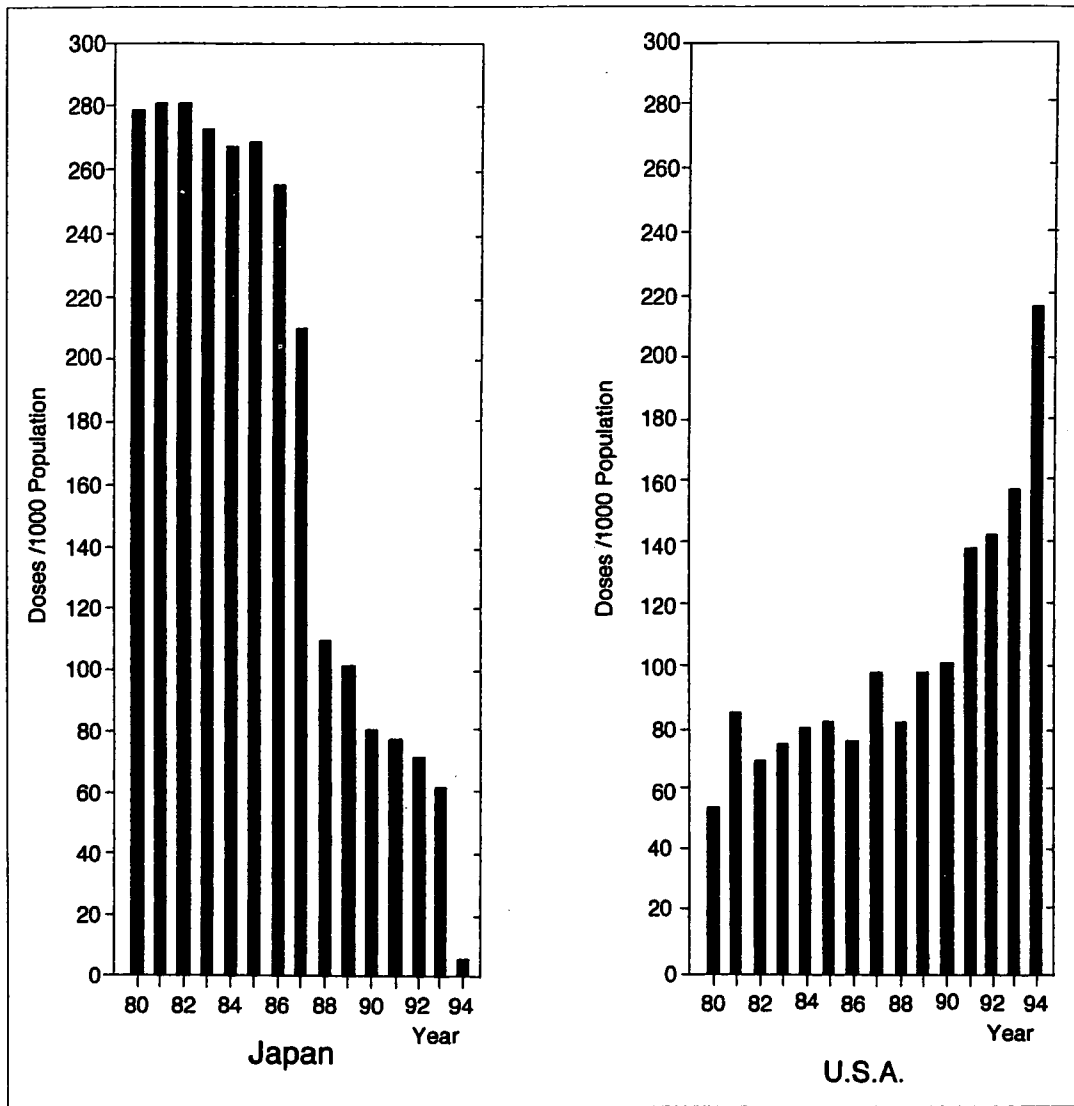


図 38 インフルエンザワクチン配布用量の日米比較 (文献²⁾より)

た。

このような批判を克服するため、1960年代および1970年代の研究は、主として接種群と非接種群の間で感染(ペア血清における HI 価 4 倍以上の上昇)の頻度を比較するという手法で行なわれた。無作為化比較対照試験も行なわれ⁵⁾、ワクチンによる感染防止効果が証明されたが、この効果もまた批判を受けることになる。すなわち、ワクチン接種によって抗体価が上昇するため、その後の感染で抗体価が上がりにくいという、“law of initial value”⁶⁾、“negative feedback”⁷⁾、日本語では“抗体応答の頭打ち”と呼ばれる現象が生ずる。このため抗体価の上昇のみでは感染を見逃してしまい (masking effect) ワクチンの有効性を overestimate する、というものである。

2. 発病防止

そこで1980年代からは発病防止効果を証明することが研究の中心となった。ただし、集団中でインフルエンザウイルス感染症を特定することは困難なため、インフルエンザ様疾患 (influenza

表 22 インフルエンザ予防接種の効果

対象	結果指標	相対危険	有効率 (%)
65歳未満健常者	発病	0.1~0.3	70~90
一般高齢者	肺炎・インフルエンザ入院	0.3~0.7	30~70
老人施設入所者	発病	0.6~0.7	30~40
//	肺炎・インフルエンザ入院	0.4~0.5	50~60
//	死亡	0.2	80

(文献⁹⁾より廣田作表)

-like illness : ILI) の頻度を測定することになる。この場合測定結果は常に非インフルエンザ (インフルエンザ以外のカゼ) によって稀釈を受けるので、ワクチン有効性は underestimate されることになる。したがって非インフルエンザをできるだけ除外して結果の稀釈を最小限にとどめることが研究の最重要ポイントになる。具体的には、① 観察期間を調査対象集団の最流行期に一致させる、② 厳しい疾病定義 (strict criteria) を適用する、③ 流行規模がある程度大きいシーズンに調査する、という3項目が必須要件となる⁹⁾。

最流行期間は学校の場合1~1.5ヵ月、老人施設などでは2~3週間が一般的である。ILIの定義としては、「流行期間中に[(鼻汁, 咽頭痛 and/or 咳) plus 発熱]を呈した者」といったように、呼吸器症状と発熱を組み合わせたものが多い⁹⁻¹²⁾。これは① 調査対象集団の最流行期で、インフルエンザウイルスへの暴露機会が多いこと、② 呼吸器感染症以外の発熱性疾患をできる限り除外すること、を目的としている。また発熱に関しては38°C以上、39°C以上など高いcut-off値を設定することにより、ILIをインフルエンザウイルス感染症にできる限り近づける、といった努力が払われている。

3. 有効性

米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) は現行不活化ワクチンの有効性を表22のように要約している⁹⁾。有効性を相対危険 (非接種者のリスクを1としたときの接種者のリスク) でみると、65歳未満の健常者では、予防接種は発病リスクを0.1~0.3に減少させる (有効率70~90%)。高齢というハイリスク状態にあり、かつウイルスへの暴露が生じやすい施設入所の高齢者では、発病リスクの減少は0.6~0.7に留まるが (有効率30~40%)、肺炎やインフルエンザによって入院するリスクを0.4~0.5に (有効率50~60%)、死亡のリスクを0.2に減ずる (有効率80%)。

従来、予防接種の効果はもっぱら有効率で表されてきたが、近年の主要な研究報告では相対危険 (relative risk : RR) が用いられるようになってきている。この相対危険と有効率の関係を理解しやすいように、接種群と非接種群の発病率が0.3対1 (たとえば6%対20%など)であることを仮定した状況を図39に示す。この図からわかるように「有効率70%, [(20%-6%)/20%]」という表現は「非接種で発病したヒトの70%は、接種を受けていれば発病が避けられた」という意味である。しかし多くの医療関係者の間でさえ「100人の接種者のうち70人が発病しない」という意味に誤解されている。とくにわが国ではカゼとインフルエンザが混同されており、ま

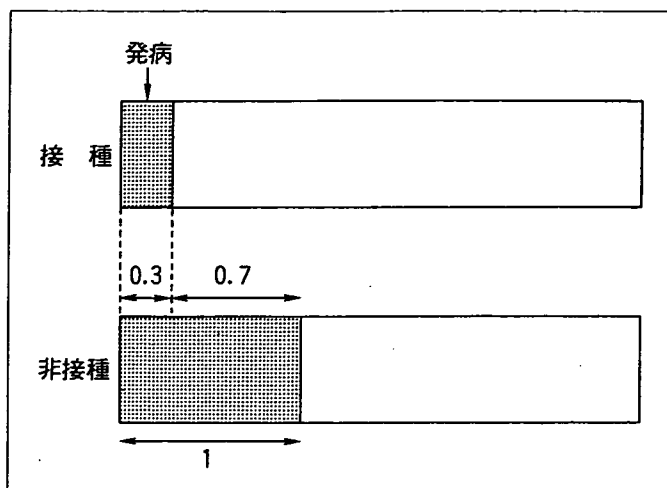


図39 ワクチンの有効率と相対危険 (廣田原図)

たカゼのシーズンにはほとんどのヒト (70~80%くらい^{12,13}) がカゼ症状を経験することから、「インフルエンザワクチンの接種を受けたけれどカゼをひいた」という誤解に結び付きやすい。一方相対危険 (6%/20%) は「インフルエンザワクチンは発病リスクを0.3に下げる」と表現されるように、きわめて解釈しやすい指標である。

このワクチン有効率に関する誤解は、わが国において深刻な影響をもたらした。かつて学校場で集団接種を実施していた時期、たとえば550人の生徒がいる学校では、接種者500人、非接種者50人といたった状況であった。前記の発病率(図39)によると、接種者のうち30人(500×0.06)、非接種者のうち10人(50×0.2)の発病者が生じることになる。養護教諭の方々や診療所の医師がそのような発病者(患者)のみを観察した場合、「40人の発病者(患者)のうち30人、実に75%がワクチン接種を受けていた」という実態をもとに、「ワクチンは無効である」と錯覚したのである。

4. 測定結果の誤分類

研究の方法論に関する詳細は他の報告に譲るが⁸⁾、わが国でこれまでに報告された調査の多くが、方法論上の不備を有しているようである。それらの調査では、結果指標として“カゼの季節”に“カゼ”、“重度のカゼ”、あるいは“カゼによる欠席”などを測定している。そのため接種群と非接種群との間で比較する結果指標がインフルエンザ以外のカゼで大きく稀釈されており、この誤分類のためにワクチンの有効性を検出できなかったと思われるものが多い¹⁴⁾。

測定結果の誤分類を示す好例として、Govaertらは地域の高齢者を対象に、疾病定義(結果指標)別・観察期間別に検出されたワクチン有効性の度合いを報告している(表23)¹⁵⁾。疾病定義としては、①血清学的インフルエンザ(感染)、②家庭医診断インフルエンザ様疾患、自己報告インフルエンザ様疾患[③オランダのサーベイランス定点(DSS)の定義、および④プライマリケア用健康障害国際分類(ICHPPC)の定義]を用いている。全流行期間(5ヵ月間)について観察すると、相対危険(RR)は各々0.50, 0.53, 0.69, 0.83となり、定義が緩くなるほど検出した効果は小さくなっている。またICHPPCによる自己報告インフルエンザ様疾患につ

表 23 インフルエンザの異なる定義および異なる観察期間によるワクチン効果の検出

疾患定義	相対危険 (95%信頼区間)	
	全流行期間 ^{a)}	最流行期間 ^{b)}
① 血清診断	0.50 (0.35~0.61)	0.39 (0.22~0.68)
② 家庭医診断	0.53 (0.39~0.73)	0.40 (0.19~0.87)
③ 自己報告 (DSS) ^{c)}	0.69 (0.50~0.87)	0.41 (0.21~0.61)
④ 自己報告 (ICHPPC) ^{d)}	0.83 (0.65~1.05)	0.74 (0.24~1.00)
①+[②, ③ and/or ④]	0.42 (0.23~0.74)	

a) 5ヵ月間 b) 10週間

c) Dutch Sentinel Station

d) International Classification of Health Problems in Primary Care

(文献¹⁵⁾より一部改変して廣田作表)

いて得られた RR は有意な低下を示していない。一方、最流行期間 (10 週間) に観察を限定すると、RR は 0.39, 0.40, 0.41, 0.74 となり、すべての疾病定義で全流行期間の観察より高い有効性を検出している。また ICHPPC 自己報告インフルエンザ様疾患についても、RR は有意な低下を示している。全流行期間の観察では、血清診断と臨床症状を組み合わせた疾病定義を用いたときに RR は 0.42 となり、最大のワクチン効果を検出している。これらはインフルエンザワクチン有効性の評価において、観察期間の設定と測定する結果指標の定義がいかに大きな影響を及ぼすかを明瞭に示している。

B. インフルエンザワクチンの適応

1. 接種対象者

前記 US-ACIP が勧告する接種対象者リストを表 24 に示す³⁾。接種を積極的に行なうべき対象者を「I. 特別接種計画の対象グループ」に位置づけている。この中では、高齢者をはじめとするハイリスク者への接種を特に強調しているが、同時にハイリスク者への伝播防止のため、医療従事者らも接種対象に含めている。わが国ではほとんどの医療従事者は予防接種に無関心であり、接種を受けるにしてもその主たる目的は患者からの伝播防止である。なおハイリスク者への伝播防止のため健常児童への接種も記されているが、この点に関しては「ハイリスク者の保護という理由によって児童に接種を行なうことが正当化されるのか」あるいは「自然感染によって長期にわたる強力な免疫を獲得する機会を予防接種が奪ってしまうのではないか」という否定的見解があるのも事実である^{16,17)}。

2. 普及状況

表 25 に現在著者らが参加して実施中の ESWI (European Scientific Working Group on Influenza) による、インフルエンザワクチン普及状況に関する 22ヵ国共同研究の結果 (1995)

表 24 米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) におけるインフルエンザ予防接種に関する勧告 (1999 年)

<p>I. 特別接種計画の対象グループ</p> <p>1) 合併症を起こしやすいハイリスク・グループ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 65 歳以上の者 ・ 老人施設入所者、慢性疾患療養施設入所者 ・ 呼吸器系・循環器系の慢性疾患を有する者 (気管支喘息の小児を含む) ・ 慢性代謝性疾患 (糖尿病を含む)、腎機能異常、異常血色素症 (hemoglobinopathy)、および免疫低下状態 (医療に起因する者を含む) により、過去 1 年間に定期的追跡検査や入院を要した者 ・ 長期のアスピリン投与を受けている 6 ヶ月～18 歳の者 (ライ症候群との関連で) ・ 妊娠第 2 三半期以降 (14 週 0 日から分娩まで) にインフルエンザシーズンを迎える妊婦 <p>2) ハイリスク者にインフルエンザを伝播する者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療施設の医師、看護婦、およびその他の医療従事者 ・ 老人施設や慢性疾患療養施設の従業員 ・ ハイリスク者の在宅看 (介) 護に従事する、看護婦やボランティアなど ・ ハイリスク者の同居家族 (子供を含む) <p>II. その他</p> <p>1) HIV 感染者</p> <p>2) 授乳中の婦人</p> <p>3) 海外への旅行者</p> <p>熱帯 (1 年中) および南半球 (4～9 月) への旅行者 (特にハイリスク者)</p> <p>4) 一般人</p> <p>接種希望者、地域にとって必須な活動に従事する者、学生、共同生活をしている者 (寮など)、など</p>
--

(文献²⁾より廣田作表)

を示す^{18,19)}。人口 1,000 人当たりのワクチン配布用量は、日本は米国の 1/30、韓国と比べても 1/10 以下である。予防接種対象者に関する国レベルでの勧告 (official national recommendation) の有無をみると、高齢者については 16 カ国が勧告している。呼吸器系・循環器系の慢性疾患など基礎疾患を有する者については 21 カ国 (日本を除くすべて)、老人施設入所者については 17 カ国が勧告している。また保健医療従事者をも対象者リストに含めている国は 10 カ国に及んでいる。

この調査以降、イギリスでは 1998 年に 75 歳以上の高齢者を追加勧告している。また日本では、1997 年 1 月に、65 歳以上の高齢者と上記基礎疾患を有する者に対するワクチン接種、および社会福祉施設 (児童を対象とする施設を除く) の入所者への接種とその費用負担について、厚生省より都道府県・指定都市宛に通知が出されている。

まとめ

英語圏では “flu” と “cold” という言葉があり、「flu はひどい cold ではない」という認識のもとに、インフルエンザ対策の重要性を国民一人一人に浸透させる努力が行なわれている²⁰⁾。一方日本では「インフルエンザはカゼの一種」としてとらえられており、カゼがあまりにも身近な疾患 (群) 名であるために、一般大衆のみならず医療関係者においてもインフルエンザの重要性が十分には認識されていない。またこのカゼとインフルエンザの混同が、ワクチン有効性の調査において実施する研究者のみならず、結果を評価する研究者をも混乱に導き、ワクチンの有効性を否定的にとらえるという不幸な事態に陥ったといえよう¹⁴⁾。

現在諸外国では、「ハイリスク者にインフルエンザワクチンの接種を勧めることは医師の義務

表 25 先進 22ヵ月におけるインフルエンザ予防接種対象者についての勧告の有無と費用負担 (1995 年)

国	ワクチン配布用量 (人回千対)	接種対象				国または社会保険による費用負担
		高齢者 (≥65)	基礎疾患 有 (a)	老人施設 入所者	保健医療 従事者	
米国	239	○	○	○	○	○(b)
スペイン	170	○	○	○	—	○
カナダ	150	○	○	○	○	○
アイスランド	148	○(c)	○	○	○	—
イタリア	136	○	○	—	○	○
フランス	119	○(d)	○	○	—	○
オーストラリア	117	○	○	○	—	○
オランダ	114	—	○	—	—	○
ポルトガル	110	○	○	○	—	○
ベルギー	105	○(c)	○	○	○	○
ノルウェー	105	○	○	○	—	○
イギリス	102	—	○	○	—	○
フィンランド	96	—	○	—	—	○
韓国	95	○	○	○	○	—
ドイツ	80	○	○	○	○	○
スイス	64	○	○	○	○	—
ニュージーランド	64	○	○	○	○	—
スウェーデン	63	—	○	—	—	—
デンマーク	56	—	○	○	—	—
オーストリア	54	○	○	○	○	—
アイルランド	48	○	○	○	—	—
日本	8	—	—	—	—	—

(a) 呼吸器系・循環器系慢性疾患, 慢性代謝性疾患, 免疫低下状態など

(文献^{18,19}より廣田作表)

(b) 1993 年より高齢者の接種を Medicare で負担

(c) 60 歳以上

(d) 70 歳以上

である」とまでいわれる状況になっている。科学的知見に基づいた高水準の議論が展開されることを期待したい。

文 献

- 1) 廣田良夫: インフルエンザ対策の国際動向: pandemic と予防接種. 日本公衛誌, 43: 946-953, 1996
- 2) Hirota Y, Fedson DS, and Kaji M: Japan lagging in influenza jabs. Nature, 380 (6569): 18, 1996
- 3) Center for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza: part 1, Vaccines-recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 48 (RR-04): 1-28, 1999
- 4) Center for Disease Control and Prevention: Influenza and pneumococcal vaccination levels among adults aged >65 years-United States, 1997. MMWR, 47: 797-821, 1998
- 5) Sugiura A, Yanagawa H, Enomoto C, et al.: A field trial for evaluation of the prophylactic

effect of influenza vaccine containing inactivated A 2/Hong Kong and B influenza viruses. *J. Infect Dis*, 122 : 472-478, 1970

6) Voth DW, Feldman HA, Steinschneider A : Comparative responses of elderly persons to aqueous and depot influenza vaccine. *Arch. Environ. Hlth.*, 13 : 576-585, 1966

7) Hobson D, Baker FA, Curry RL : Effects of influenza vaccines in stimulating antibody in volunteers with prior immunity. *Lancet*, 2 : 155-156, 1973

8) 廣田良夫, 加地正郎 : インフルエンザ疫学研究の原理と方法 : 特にワクチン有効性の評価との関連で. *感染症誌*, 68 : 1293-1305, 1994

9) Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. : Efficacy of influenza vaccine in nursing homes : Reduction in illness and complications during an influenza A (H 3 N 2) epidemic. *JAMA*, 253 : 1136-1139, 1985

10) Mast EE, Harman MW, Gravenstein S, et al. : Emergence and possible transmission of amantadine-resistant viruses during nursing home outbreaks on influenza A (H 3 N 2). *Am. J. Epidemiol.*, 134 : 988-997, 1991

11) Foster DA, Talsma A, Furumoto-Dawson A, et al. : Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am. J. Epidemiol.*, 136 : 296-307, 1992

12) Hirota Y, Takeshita S, Ide S, et al. : Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *Int. J. Epidemiol.*, 21 : 574-578, 1992

13) Hirota Y, Kaji M, Ide S, et al. : Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*, 15 : 962-967, 1997

14) Hirota Y, Kaji M : Scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan. *Lancet*, 344 : 408-409, 1994

15) Govaert Th ME, Thijs CT MCN, Masurel N, et al. : The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo controlled trial. *JAMA*, 272 : 1661-1665, 1994

16) Imperato PJ : A perspective on influenza control. *Lancet*, 1 : 728-730, 1986

17) Gill PW, Cunningham AL, Murphy AM : Should healthy children be vaccinated against influenza? *Lancet*, 1 : 1440-1441, 1987

18) Fedson DS, Hannoun C, Leese J, et al. : Influenza vaccination in 18 developed countries, 1980-1992. *Vaccine*, 13 : 623-627, 1995

19) Fedson DS, Hirota Y, Shin HK, et al. : Influenza vaccination in 22 developed countries : an update to 1995. *Vaccine*, 15 : 1506-1511, 1997

20) UK Department of Health : What should I do about flu? H 34/016/502 3 RP 100 k Jan' 97 (08), 1997

(廣田 良夫)

STANDARD
TEXTBOOK

標準公衆衛生・社会医学

編集 岡崎 勲 豊嶋英明 小林廉毅

医学書院

A

新興再興 感染症

emerging and re-emerging infectious diseases

Standpoint

「感染症は解決済みの過去の疾患」という誤解のなかで、1980年代から再び重要視され始め、新興再興感染症という概念が確立された。このような状況が生じた要因や代表的疾患の概要を学ぶ。

1. 感染症の変遷

1970年代初頭には、従来世界を席卷した感染症の発生が急減したため、「感染症の時代は終わった」と認識されるようになり、事実、世界保健機関(World Health Organization; WHO)は1980年に天然痘根絶を宣言するに至った。WHOの最大の業績とされる天然痘の根絶と、それに続くポリオ根絶に向けての取り組みの中で、保健医療関係者の多くが「感染症は近い将来克服される」という希望を抱き始めた。

これと相前後して、WHOは1977年に「多くの新興再興感染症が、しかもなかには不治の感染症が、世界中に広がりつつある」と警告した。そして1996年に「我々は今や、地球的な規模で感染症による危機に瀕している。もはやどの国も安全ではない」と世界保健報告で述べるに及んだ。

●新興感染症 emerging infectious diseases

最近約30年間(1970年以降)に、新たに確認・分類された感染病原体によって惹起され、地域的あるいは国際的に公衆衛生上問題となっている感染症の総称である。1970年代から現在までに、30種類以上の新興感染症が出現している(表4-1)。

●再興感染症 re-emerging infectious diseases
既知の感染症で、発生数が減少して公衆衛生上ほとんど問題とされなくなっていたが、近年再び出現または増加している感染症の総称である。近い将来克服されると考えられていた古い感染症が再び猛威を振るい始めており、インドにおけるペストの流行や東欧諸国におけるジフテリアの流行など、局地的な問題が多い。一方、結核の再流行は、わが国のみならず欧米諸国でも大きな問題となっている(表4-2)。

●薬剤耐性病原体

その他、新興感染症に含めて議論されることもある、薬剤耐性病原体の問題がある(表4-3)。感染症の基本的治療方策は特異的な抗微生物化学療法であるが、その欠点として、①宿主への副作用(肝腎障害、造血障害など)、②抗微生物薬耐性病原体の出現、③環境汚染、などが挙げられる。特に抗微生物薬耐性・抵抗性病原体による感染症に対しては、有効な抗微生物薬が存在しない。このような病原体による感染症対策としては、医療における抗微生物薬の適正使用(正確な病原診断、薬剤感受性試験の実施、適切な抗微生物薬の選択など)に留まらず、食品産業(畜産、養鶏、養魚など)における抗微生物薬使用の制限なども必要と考えられている。

2. 新興再興感染症の 発現要因

新興再興感染症の発現要因は、病原体・宿主・生活環境の3つに分けられる。

a. 病原体

病原体側の要因には、①新たな病原体の出現、②抗微生物薬耐性・抵抗性病原体の出現、③高病原性の獲得、が挙げられる。またマラリア媒介蚊のDDT耐性といった現象も本要因に含まれる。

表 4-1 新興感染症

発見年	病原体	種類	疾病
1969	ラッサウイルス	ウイルス	ラッサ熱
1973	ロタウイルス	ウイルス	幼児下痢症
1975	パルボウイルス B 19	ウイルス	慢性溶血性貧血における低形成性発作
1976	クリプトスポリジウム・パルブム	原虫	急性および慢性下痢症
1977	エボラウイルス	ウイルス	エボラ出血熱
1977	レジオネラ・ニューモフィリア	細菌	レジオネラ症
1977	ハンタウイルス	ウイルス	腎症候性出血熱
1977	キャンピロバクター・ジェジュニ	細菌	下痢
1980	成人 T 細胞白血病ウイルス	ウイルス	成人 T 細胞白血病 (HTLV-1)
1980	D 型肝炎ウイルス	ウイルス	D 型肝炎
1981	TSST 毒素産生黄色ブドウ球菌	細菌	毒素性ショック症候群
1982	大腸菌 O 157 : H7	細菌	出血性腸炎, 溶血性尿毒症症候群
1982	成人 T 細胞白血病ウイルス 2	ウイルス	ヘアリー細胞白血病
1982	ボレリア・バルグドルフェリ	細菌	ライム病
1983	ヒト免疫不全ウイルス (HIV)	ウイルス	エイズ
1983	ヘリコバクター・ピロリ	細菌	消化性潰瘍, 胃癌
1984	リケッチア・ジャポニカ	細菌	日本紅斑熱
1985	エンテロサイトゾーン・ピエヌーシ	寄生虫	持続性下痢症
1986	プリオン	分類不能	ウシ海綿状脳症, クロイツフェルト・ヤコブ病
1986	サイクロスポラ・カヤタネシス	原虫	持続性下痢
1988	ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)	ウイルス	突発性発疹
1988	E 型肝炎ウイルス	ウイルス	経口感染性非 A 非 B 肝炎 (E 型肝炎)
1988	サルモネラ・エンテリティディス菌	細菌	大腸炎
1989	エールリッヒア・シャーフェンシス	細菌	ヒトエールリッヒア症
1989	C 型肝炎ウイルス	ウイルス	非経口感染性非 A 非 B 肝炎 (C 型肝炎)
1991	グアナリトウイルス	ウイルス	ベネズエラ出血熱
1991	エンセファリトゾーン・ヘレム	寄生虫	結膜炎, 播種性疾患
1991	パベシアの新種	寄生虫	非定型的パベシア症
1992	ビブリオ・コレラ O 139	細菌	伝染性コレラの新種
1992	バルトネラ・ヘンセラ	細菌	ネコひっかき病: 細菌性血管腫症
1993	シン・ノンプレウイルス	ウイルス	ハンタウイルス肺症候群
1993	エンセファリトゾーン・クニクリ	寄生虫	播種性疾患
1994	モーピリウイルス	ウイルス	肺炎, 脳障害
1994	サビアウイルス	ウイルス	ブラジル出血熱
1995	ヒトヘルペスウイルス 8	ウイルス	エイズ患者のカポジ肉腫に関連
1997	トリ型インフルエンザ (H5N1)	ウイルス	新型インフルエンザ
1998	トリ型インフルエンザ (H9N2)	ウイルス	新型インフルエンザ
1999	ニパウイルス	ウイルス	脳炎
	ウエストナイルウイルス*	ウイルス	ウエストナイル熱, ウエストナイル脳炎
2003	コロナウイルス (coronavirus)	ウイルス	重症急性呼吸器症候群 (SARS)
2003	トリ型インフルエンザ (H7N7)	ウイルス	新型インフルエンザ

* : ウイルス分離は 1937 年。1990 年代中頃から流行が始まり, 1999 年から北米・ロシアなどで流行。

b. 宿主

宿主側の要因としては, コンプロマイズド・ホスト (compromised host; 易感染性宿主・抵抗減弱宿主) の問題が重要である。このような宿主は,

健康人であれば通常無害な微生物によって感染・発病し, あるいは重症化する。これを日和見感染 (opportunistic infection) と言い, カンジダ症, レジオネラ症, エイズ患者におけるカポジ肉腫などがよく知られている。日和見感染を起こす病原体を日和見病原体 (opportunistic pathogen) と言

表4-2 代表的な再興感染症

病原体	感染症
細菌	劇症型A群溶血性連鎖球菌感染症、ペスト、ジフテリア、結核、百日咳、サルモネラ症、コレラ、髄膜炎菌性髄膜炎、性感染症(クラミジア)、ツツガムシ病
ウイルス	狂犬病、デング熱・デング出血熱、ハンタウイルス肺症候群、黄熱病、日本脳炎、性感染症(ヘルペスウイルス)
寄生虫・原虫	マラリア、住血吸虫症、リーシュマニア症、トキソプラズマ症、エキノコックス症、ランブル鞭毛虫症

表4-3 代表的な抗微生物薬耐性・抵抗性病原体

- メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)
- ペニシリン中等度耐性肺炎球菌(PISP)
- ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)
- バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VISA)
- バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)
- 薬剤耐性緑膿菌
- 薬剤耐性淋菌
- 薬剤耐性 HIV
- 抗マラリア薬(クロロキン)耐性マラリア
- 多剤耐性結核菌(MDR-MTB)
- 多剤耐性サルモネラ(*Salmonella Typhimurium* DT 104)
- 多剤耐性肺炎球菌

い、カポジ肉腫の場合はヒトヘルペスウイルス8型(HHV 8)が該当する。コンプロマイズド・ホストには、未熟児や高齢者、がん、糖尿病、AIDS、臓器移植患者などが含まれる。これらは宿主の特性自体が免疫低下状態にある場合と、放射線治療、免疫抑制療法など医療によって免疫機能の低下を生じた場合とがあり、特に後者は今後ますます増加すると考えられる。その他、公衆衛生の向上によってヒトが病原体に曝露される機会が少なくなり、感染防御免疫を獲得できない状況も宿主要因に挙げられる。

c. 生活環境

生活環境の変化も新興再興感染症の出現に大きく影響しており、中でも国際間の人の動きと食材流通の活発化が最大要因に挙げられる。1993年

のWHOの推計によると、熱帯・亜熱帯の開発途上国へ旅行する人の数は、1年間に欧州から1700万人、米国とカナダから2700万人、日本・オーストラリア・ニュージーランド3国から550万人にのぼっている。また最近10~20年間に食材の動きは飛躍的に増大し、わが国の食材自給率は現在40%に留まっている。このようなヒトや物の国際間移動によって、一部の地域に限局していた感染症(デング熱、コレラ、黄熱病など)が世界各地に広がった。その他、人口の増加や都市化による人口の集中・過密、貧困、地球環境問題・温暖化などにより、感染症の伝播が容易になってきている。気候の変化でネズミなどの動物宿主が増加し、ハンタウイルスが流行しやすくなったことはその一例である。

これらの要因に加え、わが国を含めた先進諸国では、感染症を解決された過去の疾患と錯覚して、対策を怠ってきたことも影響を与えたと考えられる。

3. 代表的な新興再興感染症

a. 後天性免疫不全症候群 acquired immunodeficiency syndrome, AIDS, エイズ, HIV 感染症

●病原体

1981年に、初めての症例が米国で報告された。病原体はヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus; HIV)である。

●感染源・感染経路

精液、血液、母乳などの体液を介して感染する。伝播様式は性行為、静脈注射、キャリアの母親からの母子感染(胎盤感染、産道感染、母乳感染)などである。感染原因としては、①男性同性愛、②異性間性的接触、③静脈注射による麻薬・覚醒剤などの濫用、④血液凝固因子製剤の使用、⑤輸血などが挙げられる。

●症状

感染者の10～20%は発熱、リンパ節腫脹、筋肉痛など一過性の初発症状を呈するが、大多数は無症状に経過する。徐々に全身のリンパ節腫脹、発熱、全身倦怠感、肝・脾腫、下痢、体重減少などが現れ、なかには認知症、脊髄症など神経症状を呈する例もある。この病態をエイズ関連症候群(AIDS-related complex; ARC)と言う。

免疫不全状態が進行すると日和見感染を起こし、ニューモシスチス・カリニ肺炎(4分の3に発症)、サイトメガロウイルス感染症(3分の1に発症)、クリプトスポリジウムによる下痢症、トキソプラズマ症などを発症する。その他、ウイルス(単純ヘルペス、带状疱疹など)、細菌(結核、非定型抗酸菌症など)、真菌(カンジダ症など)による全身感染、および悪性腫瘍の発生も認める。特にカポジ肉腫(Kaposi's sarcoma)の発生は特徴的である。この病態をエイズと言う。

●潜伏期

感染から一過性の初発症状までは数週間、エイズ発症までは2～10年であるが、小児ではこれより短い。抗体陽性者は5年以内に20～50%がARCとなり、10～30%がエイズになると言われているが、近年抗ウイルス薬などの普及によりこの期間は延長傾向にある。エイズ発症後5年以内の致命率は95%である。

●発生の概況

WHOとUNAIDS(The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 国連合同エイズ計画)によると、2002年末の世界中のHIV感染者およびAIDS患者は、成人が3860万人(うち女性1920万人)、15歳未満が320万人である。2002年の1年間に発生したHIV感染者は500万人、AIDS死亡は310万人である。感染者および患者の分布は、アフリカ地域65%、南・東南アジア地域18%、アメリカ地域8%、欧州地域5%、西太平洋地域3%、東地中海地域1%である。

感染症法による5類感染症であり、感染症発生動向調査の全数把握疾患となっている。わが国では、2003(平成15)年3月末までに患者2,624人・感染者5,286人の報告があり、感染経路の

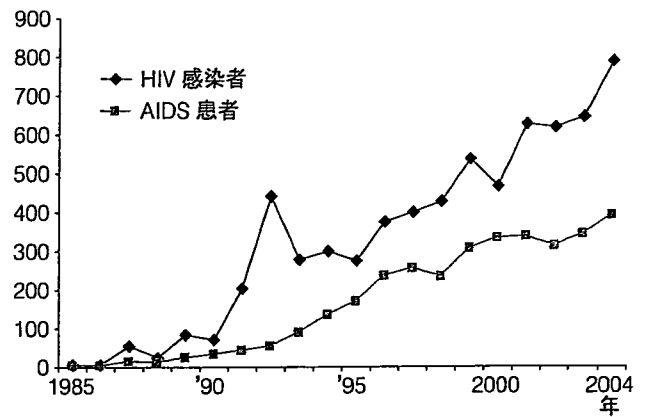


図4-1 HIV感染者/エイズ患者報告数の年次推移 (2005年4月25日現在)

(厚生労働省エイズ動向委員会：2004(平成16)年エイズ発生動向年報, 2005(平成17)年4月25日による)

87%は性的接触、感染地の77%は日本国内である(凝固因子製剤による感染者1,432人は本集計に含まれない)。先進諸国では抗ウイルス薬などの使用の普及により1990年代半ばから患者数が減少し始めた。一方、わが国の患者数は2000(平成12)年まで増加し、その後横ばい状態で推移している。2001(平成13)年以降は若年層で感染者が急増している(図4-1)。

b. 性感染症 sexually transmitted diseases; STD

性感染症(STD)とは、1975年ごろから国際的に提唱されるようになった疾病概念であり、性的接触により皮膚や粘膜を介して病原微生物が感染して生じる疾患を指す。このうち特に下記の疾患が、再興感染症として関心を集めている。

1) 性器クラミジア感染症(陰部クラミジア, 非淋菌性尿道炎など)

●病原体

病原体はクラミジア・トラコーマ(*Chlamydia trachomatis*)である。従来、眼疾患(トラコーマ, 慢性角結膜炎)や鼠径リンパ肉芽腫の病原体として知られていたが、近年、陰部クラミジア, 非淋菌性尿道炎などの病原体としても関心を集めるようになった。

●潜伏期

潜伏期は10～12日。

●感染経路・症状

男性では尿道から感染して急性尿道炎を起こし、透明白色膿の分泌、排尿時の痛み、尿道の痒み・不快感などを示すが、症状は淋病よりも軽い。前立腺炎・副睾丸炎を起こすこともある。

女性では、子宮頸部に感染して子宮頸管炎を起こし、感染が波及すれば子宮内膜炎・卵管炎を生じる。骨盤腹膜から肝臓の皮膜にまで感染が広がれば、付属器炎・肝周囲炎を起こす。また、子宮外妊娠・不妊・流産・異常分娩の原因にもなる。

妊婦が感染している場合は、産道感染により生後5～12日の新生児に結膜炎を生じさせたり、1～2か月の乳児に無熱性肺炎を引き起こすことがある。

●発生の概況

感染症法による5類感染症であり、感染症発生动向調査の定点把握疾患となっている。2002(平成14)年の届出数は累積で43,524例、定点当たりでは47.57例である。性感染症の中で最も頻度が高く、届出数は淋菌感染症の約2倍である。非淋菌性尿道炎の30～50%がクラミジア感染症であり、淋菌性尿道炎の10～30%はクラミジアとの混合感染である。成人男女の数が無症候性キャリアであり、妊婦の約5%にクラミジアが検出される。抗体が産生されていても感染が持続している場合があり、感染防御免疫は期待できない。いったん治癒しても再感染が起こり得る。

2) 性器ヘルペスウイルス感染症(陰部ヘルペス、陰部疱疹)

●病原体

病原体は単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus; HSV)である。生殖器周辺に発症したものを性器ヘルペスと言い、口腔周辺に発症したものを口唇ヘルペスと言う。単純ヘルペスウイルスには1型と2型があり、1型は口唇・眼・顔面に多く、2型は陰部に多いが、どちらも性器ヘルペスを起こし得る。

●感染源

1型は主に唾液を介して乳幼児期に感染し、成人の70～90%が抗体を保有する。2型は主に陰分

泌液と精液を介して思春期以降に感染し、成人の約20%が抗体を保有する。HSVは症状消失後も神経節(1型は三叉神経節、2型は仙骨神経節が多い)に潜伏し、外傷・発熱・感染・ストレスなどを誘引とした免疫機能低下時に再発する。

●症状

性器ヘルペスには、ウイルス曝露による初感染と、仙椎神経内の潜伏ウイルスによる再発の2つの場合がある。

(1) 初感染：約1週間で外陰部に小水疱が多発する。病変部位は、男性では陰茎、女性では陰唇、陰前庭、子宮頸部であるが、肛門性交を行っている場合は肛門や直腸にも波及する。小水疱は破れて浅い潰瘍となり、2～4週間で自然治癒するが、誘因があると再発を繰り返す。

(2) 再発疹：外陰部のほか、臀部、大腿にも生じる。女性では初感染による急性型があり、強い炎症症状と激痛を訴えるが、急性型は再発性とはなりにくい。

なお、分泌液中へのウイルス排出のため他人に感染させる可能性があるのは、初感染発症の場合は7～12日間、再発の場合は4～7日間である。新生児への産道感染は、母親からの移行抗体による発症予防が困難なため重篤化しやすく、致命的となることもある。

●発生の概況

感染症法による5類感染症であり、感染症発生动向調査の定点把握疾患となっている。2002(平成14)年の届出数は累積で9,598例、定点当たりでは10.49例である。性感染症の中で、男性では性器クラミジア感染症・淋菌感染症に次いで3番目、女性では性器クラミジア感染症に次いで2番目に多い。届出数は淋菌感染症の約2分の1である。

3) ジアルジア症(ランブル鞭毛虫症)

●感染源・感染経路

原虫の一種であるジアルジア(ランブル鞭毛虫)の嚢子が経口的に摂取され、十二指腸から小腸上部の粘膜上皮に吸着・寄生して下痢症を生じる。ジアルジアは世界中に分布しており、感染者は3000万～4000万人と推計されている。特に10歳