

されたNK細胞がマクロファージの殺真菌活性を高めることで機能しているものと考えている<sup>8)</sup>。

② **NKT細胞**……NKT細胞はNK細胞の特徴をあわせもつユニークなT細胞群である。NKT細胞は、DC上のMHC class I様分子CD1dに結合した糖脂質抗原を認識することで活性化を受ける。抗CD3抗体や $\alpha$ -galactosylceramide( $\alpha$ -GalCer)によって活性化されると、きわめて速やかに、そして大量のIFN- $\gamma$ やIL-4を産生し、免疫調節機能を発揮する。

マウスの気管内にクリプトコッカスを感染させると、肺内でNKT細胞が経時的に増加した<sup>9)</sup>。遺伝的にNKT細胞を欠損したJ $\alpha$ 18KOマウスと野生型マウスを比較すると、前者において肺における真菌の排除が有意に遅延しており、この結果に一致して真菌抗原に対する遅延型過敏反応およびTh1細胞の分化誘導が有意に低下した。以上の結果から、クリプトコッカス感染においてNKT細胞が速やかに肺内に集積し活性化され、Th1細胞の分化を促進することで真菌に対する細胞性免疫が効率よく誘導され、感染防御に重要な役割を担うことが推察された(「サイドメモ」参照)。

③  **$\gamma\delta$ T細胞**…… $\gamma\delta$ 型の抗原受容体を発現するT細胞であり、 $\alpha\beta$ T細胞がリンパ節や脾のような

リンパ組織に存在するのに対して皮膚粘膜組織に多く存在している。マウスの肺内にクリプトコッカスを感染させると、3~6日目をピークに経時的な $\gamma\delta$ T細胞の増加が観察された。抗 $\gamma\delta$ T細胞受容体抗体を投与することでこの細胞を欠失させると、コントロール抗体投与マウスに比べて肺内における真菌の排除が促進した。さらに、C $\delta$ KOマウスと野生型マウスとの比較でも同様の結果が得られた。このことから、クリプトコッカス感染では $\gamma\delta$ T細胞は何らかの機序によって調節的に作用している可能性が推察された。これらの知見に一致して、C $\delta$ KOマウスでは感染局所におけるIFN- $\gamma$ の産生が野生型マウスに比べて有意に増加し、さらには所属リンパ節における真菌抗原特異的なTh1細胞の分化が同様に亢進していた<sup>10)</sup>。

④ **NKT細胞と $\gamma\delta$ T細胞による感染防御の協調的調節**……著者らの解析から、クリプトコッカスに対する肺感染防御免疫機構では、NKT細胞と $\gamma\delta$ T細胞が拮抗的な役割を果たしていることが明らかになった。すなわち、NKT細胞は感染防御的に、 $\gamma\delta$ T細胞はこれを抑制的に調節するように機能する。クリプトコッカス感染防御におけるNKT細胞と $\gamma\delta$ T細胞の役割を図1にまとめて示した。おそらく $\gamma\delta$ T細胞はNKT細胞によって方向付けられるTh1依存性免疫応答を調節することで、過剰な炎症反応の発生を抑えているのではないかと推察している。

#### サイド メモ

#### NKT細胞のリガンドは？

NKT細胞は、樹状細胞上の非古典的MHC class I分子であるCD1dに結合した脂質抗原を認識することで活性化を受ける。NKT細胞の認識抗原として最初に発見されたのは、海綿から新規抗癌剤として開発された $\alpha$ -galactosylceramide( $\alpha$ -GalCer)である。 $\alpha$ -GalCerはCD1d分子のgrooveに結合した状態でNKT細胞の抗原受容体に認識され、これを活性化する。その後、いくつかの微生物からNKT細胞による認識抗原が報告されており、結核菌由来のphosphatidylinositol mannoside、*Sphingomonas*由来の $\alpha$ -glucuronosylceramide、 $\alpha$ -galacturonosylceramide、そして*Borellia burgdorferi*由来のglycolipidなどがある。一方、微生物によってはそのような抗原をもたず、isoglobotrihexosylceramideのような内因性抗原がNKT細胞の活性化に関与するとの報告もみられる。

#### 獲得免疫

クリプトコッカスは細胞内増殖菌であり、そのために感染防御は主として細胞性免疫によって担われる。動物実験では抗体を用いてCD4<sup>+</sup>T細胞を除去することによって感染の悪化が観察される。著者らの実験でも、マウスの気管内に菌体を接種すると肺内で経時的なCD4<sup>+</sup>T細胞の増加が認められた。さらに、これらのマウスの肺から精製したリンパ球を*in vitro*で真菌抗原とともに培養すると増殖反応を示した。これらのリンパ球から抗体と補体処理によってCD4<sup>+</sup>T細胞を除去すると増殖反応がほとんど消失したことから、主要な増殖細胞はCD4<sup>+</sup>T細胞と考えられる。

液性免疫の役割については相反する報告がみら

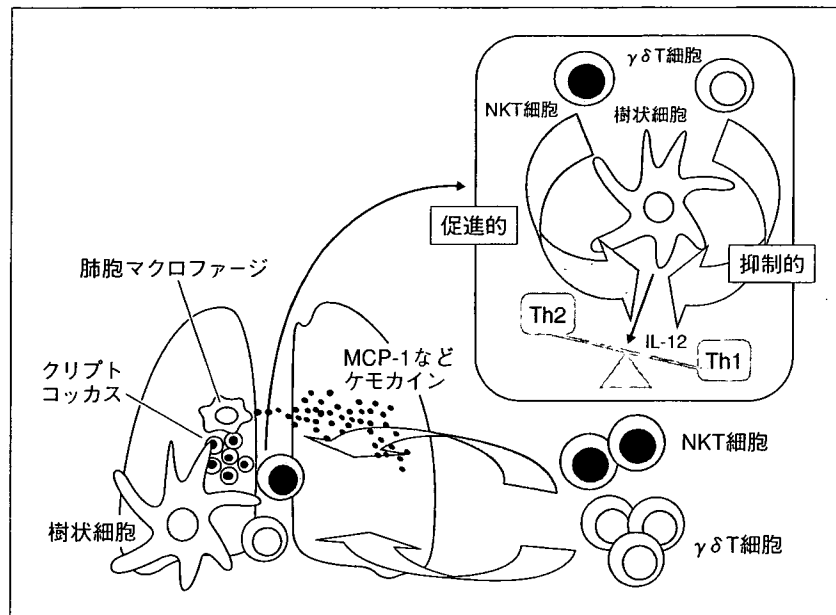


図 1 NKT細胞と $\gamma\delta$ T細胞によるクリプトコッカス感染防御の協調的調節機構

れるが、否定的な報告が多い。しかし、莢膜の主要な多糖抗原である glucuronoxylomannan に対するモノクローナル抗体が感染マウスの死亡率を有意に低下させるとの報告があり、その結果に基づいて破傷風毒素と菌体成分との conjugate vaccination の試みもなされている。

## Th1-Th2バランス

クリプトコッカス感染は、Th1-Th2 サイトカインバランスがどちらに傾くかで治癒に向かうか増悪するか大きく異なってくる。Th1 関連サイトカインが優位になると感染防御に働き、Th2 サイトカインが優位になると感染が増悪する。肺感染マウスモデルで、抗体を用いて Th1 関連サイトカインを阻害したり遺伝子を欠損させると易感染性となり、逆に Th2 サイトカインを阻害すると感染防御に傾く。また、マウスに Th1 関連サイトカインである IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12 そして IL-18 を投与すると致死的なクリプトコッカス感染を防御することができる。なかでも IL-12 の投与は、感染マウスの生存率、肺および脳における生菌数を著明に改善する<sup>11)</sup>。

### 1. Th1関連サイトカイン

クリプトコッカスを経気道的に感染させ、IL-12 を感染時より 7 日間投与したところ、肺局所への

マクロファージやリンパ球を中心とした炎症細胞の著明な浸潤が観察され、肺内での生菌数の減少および脳への播種性感染が抑制される。一方、IL-12 を投与しなかったコントロール群では肺局所で増殖しつづけたクリプトコッカスは脳へと播種し、致死性であった<sup>12)</sup>。さらに、肺での Th1 関連サイトカイン(IL-2, IL-18 および IFN- $\gamma$ )産生を mRNA レベルで検討したところ、コントロール群ではほとんど検出できなかったのに対して、IL-12 を投与することによって著明に誘導された。以上のことから、Th2 サイトカインの発現が Th1 関連サイトカインより優位になるとクリプトコッカス感染は致死的になり、IL-12 投与はそのバランスを Th1 側に傾けることで感染防御に働くと考えられる。

### 2. Th2サイトカイン

クリプトコッカス感染マウスに抗 IL-4 抗体を投与すると、生存日数の延長、肺内生菌数の減少、そして肺内での IFN- $\gamma$  産生の増加が観察されたが、IL-4 KO マウスを用いた検討でも野生型と比較して感染早期において感染治癒がみられている<sup>13)</sup>。一方、IL-10 KO マウスにクリプトコッカスを感染させたところ、野生型のマウスと比較して著明な生存日数の延長がみられている<sup>14)</sup>。以上のことから IL-4 および IL-10 は、生体の Th1-Th2

バランスを Th2 側に傾けることにより細胞性免疫、さらにはクリプトコッカスに対する防御機構を抑制するもの考えられる。

### 3. Th1, Th2 サイトカインとケモカインバランス

高病原性のクリプトコッカスをマウスに感染させると、増殖した無数の真菌によって肺が嚢胞状に拡張しているのが観察されるのと対照的に、炎症細胞の浸潤はほとんど認められない。肺内白血球の解析でも好中球の浸潤は多数認めるが、感染の経過を通してマクロファージやリンパ球の増加はみられなかった<sup>15)</sup>。ケモカインは免疫細胞の炎症局所への遊走を誘導するサイトカインの一群で、CXC, CC, C, CX3C などのサブファミリーに分類される。MCP-1, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  を含む CC ケモカインおよび ELR-CXC ケモカインである IP-10 は、おもにマクロファージやリンパ球を炎症局所へ誘導する。一方、MIP-2 や KC を含む ELR<sup>+</sup>CXC ケモカインは好中球の遊走を促すが、マクロファージやリンパ球は誘導しない。クリプトコッカスを感染させた肺では MCP-1, RANTES, MIP-1 $\alpha$  の発現が mRNA レベルでも蛋白レベルでもほとんど検出できなかった<sup>15)</sup>。以上のことから、肺への炎症細胞浸潤の欠如は、CC ケモカインおよび IP-10 産生の欠如によるものである可能性が示唆された。一方、このマウスモデルに IL-12 を投与すると、これらのケモカインの発現が増加し、それに伴って肺局所への炎症細胞の浸潤がみられるようになった。病理組織学的および flow cytometry での解析で、これらの浸潤細胞はおもにマクロファージと T 細胞であった。さらに、IL-12 投与による肺局所でのケモカイン産生、それに伴う炎症細胞の浸潤は、抗 IFN- $\gamma$  抗体の投与により抑制されることから、これらの誘導には IFN- $\gamma$  が重要であることが示唆された<sup>16)</sup>。以上より Th1-Th2 バランスで産生されたサイトカインが、CC ケモカイン、IP-10 産生を調節し、それによって感染肺局所への浸潤細胞の種類が決定され、結果として感染症の予後が規定されるものと理解できる。

#### おわりに

肺内における粘膜免疫応答について、とくに自

然免疫と獲得免疫、Th1-Th2 バランスの観点からクリプトコッカス感染を例に解説した。このように、呼吸器領域においても自然免疫から獲得免疫へのダイナミクスが感染防御に重要な役割を担っていることが明らかになりつつある。しかし、これらの免疫応答機構が気道粘膜のなかでどのように連携していくのかまだ十分には理解されておらず、今後の研究の展開に期待したい。

#### 文献

- 1) Feldmesser, M. et al. : Intracellular parasitism of macrophages by *Cryptococcus neoformans*. *Trends Microbiol.*, **9** : 273-278, 2001.
- 2) Alcouloumre, M. S. et al. : Fungicidal properties of defensin NP-1 and activity against *Cryptococcus neoformans* in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37** : 2628-2632, 1993.
- 3) Walenkamp, A. M. et al. : Pulmonary surfactant protein A binds to *Cryptococcus neoformans* without promoting phagocytosis. *Eur. J. Clin. Invest.*, **29** : 83-92, 1999.
- 4) Schelenz, S. et al. : Binding of host collectins to the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans* : human surfactant protein D acts as an agglutinin for acapsular yeast cells. *Infect. Immunol.*, **63** : 3360-3366, 1995.
- 5) Mednick, A. J. et al. : Neutropenia alters lung cytokine production in mice and reduces their susceptibility to pulmonary cryptococcosis. *Eur. J. Immunol.*, **33** : 1744-1753, 2003.
- 6) Aratani, Y. et al. : Contribution of the myeloperoxidase-dependent oxidative system to host defence against *Cryptococcus neoformans*. *J. Med. Microbiol.*, **55** : 1291-1299, 2006.
- 7) Hidore, M. R. et al. : Murine natural killer cells are fungicidal to *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immunol.*, **59** : 1747-1754, 1991.
- 8) Kawakami, K. et al. : NK cells eliminate *Cryptococcus neoformans* by potentiating the fungicidal activity of macrophages rather than by directly killing them upon stimulation with IL-12 and IL-18. *Microbiol. Immunol.*, **44** : 1043-1050, 2000.
- 9) Kawakami, K. et al. : Monocyte chemoattractant protein-1-dependent increase of V $\alpha$  14 NKT cells in lungs and their roles in Th1 response and host defense in cryptococcal infection. *J. Immunol.*, **167** : 6525-6532, 2001.
- 10) Uezu, K. et al. : Accumulation of  $\gamma\delta$  T cells in the lungs and their regulatory roles in Th1 response and host defense against pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans*. *J. Immunol.*, **172** : 7629-7634, 2004.
- 11) Koguchi, Y. and Kawakami, K. : Cryptococcal infection and Th1-Th2 cytokine balance. *Int. Rev. Immunol.*, **21** : 423-438, 2002.
- 12) Kawakami, K. et al. : Activation of macrophages and expansion of specific T lymphocytes in the

- lungs of mice intratracheally inoculated with *Cryptococcus neoformans*. *Clin. Exp. Immunol.*, **96** : 230-237, 1994.
- 13) Decken, K. et al. : Interleukin-12 is essential for a protective Th1 response in mice infected with *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.*, **66** : 4994-5000, 1998.
- 14) Blackstock, R. et al. : Differential regulation of immune responses by highly and weakly virulent *Cryptococcus neoformans* isolates. *Infect. Immun.*, **67** : 3601-3609, 1999.
- 15) Kawakami, K. et al. : Chemokine responses and accumulation of inflammatory cells in the lungs of mice infected with highly virulent *Cryptococcus neoformans* : effects of interleukin-12. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, **25** : 391-402, 1999.
- 16) Kawakami, K. et al. : Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )-dependent protection and synthesis of chemoattractants for mononuclear leucocytes caused by IL-12 in the lungs of mice infected with *Cryptococcus neoformans*. *Clin. Exp. Immunol.*, **117** : 113-122, 1999.

●お知らせ●

■全人的医療を考える会「第25回 summer work shop」

日 時 : 8月17日~20日(部分参加可能)  
 場 所 : ホテル然林房(京都市)  
 内 容 : 医療に関するワークショップ, 医療従事者または学生同士の交流  
 おもなセッションテーマ:  
 「リハビリテーション~全人的復権をめざして」  
 「性同一性障害~私たちの生きる価値~」  
 「告知~人が患者になるとき~」

対 象 : 医療従事者, または医療系学校に通う学生  
 定 員 : 100名  
 応募締切 : 8月4日  
 参加費 : 29,000円(宿泊・食事・パーティー付)  
 問合せ・申込先 : zenjin\_office@yahoo.co.jp  
 全人的医療を考える会について : 25年前に医療系学生と診療内科系の医療者の勉強の場として発足し, 現在は様々な分野の学生スタッフによりワークショップや交流会などを運営しています。  
 ホームページ URL : <http://zenjin.umin.jp/>

EXPERIMENTAL MEDICINE

実験医学



別 刷

**羊土社**

〒101-0052

東京都千代田区神田小川町2-5-1

TEL 03(5282)1211 FAX 03(5282)1212

E-mail : eigyo@yodosha.co.jp

### 3. 肺炎球菌感染と肺内自然免疫 —自然免疫リンパ球による感染防御

川上和義

肺炎球菌は、市中肺炎や中耳炎、副鼻腔炎など耳鼻科的疾患の起炎菌として重要である。一方、リンパ球には、通常のT、B細胞の他に、NK (natural killer) 細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$  T細胞、B-1細胞、MZ (marginal zone) -B細胞の存在が知られている。これらの細胞群は自然免疫リンパ球とよばれ、種々の免疫反応における役割が注目されている。本稿では、肺炎球菌感染防御における自然免疫リンパ球、特にNKT細胞および $\gamma\delta$  T細胞の役割について、マウスモデルを用いたわれわれの研究結果を紹介しながら概説したい。

#### はじめに

肺炎球菌は、厚い莢膜を有するグラム陽性双球菌で、市中肺炎の起炎菌として最も頻度の高い細菌である。また、中耳炎や副鼻腔炎など耳鼻科的疾患の起炎菌としても重要である。乳幼児や高齢者、慢性呼吸器・循環器疾患や肝硬変、糖尿病、脾摘などの基礎疾患を有する患者では、重篤化し、菌血症や髄膜炎など侵襲性感染症を起こしやすい。そのため、2歳未満の

乳幼児を除くハイリスク患者には、臨床的に重要な23種類の莢膜多糖抗原を含むワクチンの接種が推奨されている。

肺炎球菌は、乳幼児期に高頻度に鼻腔・咽頭部に常在し、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎などの原因となる。下気道に吸引された本菌は、自身のホスホリルコリンやコリン結合タンパク質を介して、それぞれ気管支上皮細胞上のPAF (platelet-activating factor) 受容体やpIg (polymeric immunoglobulin) 受容体に結合し、組織内に侵入すると考えられている<sup>1)</sup>。先行するライノウイルスやインフルエンザウイルス感染は、炎症性サイトカイン産生を介してPAF受容体の発現を増強し、肺炎球菌の組織内への侵入を容易にすることが報告されている<sup>2)</sup>。

リンパ球には、通常のT、B細胞の他に、NK (natural killer) 細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$  T細胞、B-1細胞、辺縁帯 (marginal zone : MZ) -B細胞<sup>\*1)</sup>の存在が知られている。これらの細胞群は非常に速やかに活性化され、自然免疫の時期に機能するという意味で自然免疫リンパ球とよばれ、腫瘍、アレルギー、自己免疫疾

#### [キーワード&略語]

肺炎球菌, 肺, NKT細胞,  $\gamma\delta$  T細胞, 好中球, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MIP-2, 遺伝子ノックアウトマウス

$\alpha$ -GalCer :  $\alpha$ -galactosylceramide

IFN : interferon

iNKT : invariant natural killer T

KO : knockout

LMNC : liver mononuclear cell

MCP : macrophage chemoattractant protein

MIP : macrophage inflammatory protein

TNF : tumor necrosis factor

Pneumococcal infection and host defense by innate immune lymphocytes in lung

Kazuyoshi Kawakami : Microbiology and Immunology, Department of Medical Technology, School of Health Sciences, Tohoku University (東北大学医学部保健学科基礎検査学講座病原検査学分野)

患、感染症など各種免疫応答における役割が注目され、盛んに研究されるようになってきた。これらの細胞は、時間単位で速やかに初期刺激に対して反応し、種々のサイトカインを産生することで、Th1-Th2バランスなど、獲得免疫の「質」までも決定する可能性が報告されている。特に、MZ-B細胞やB-1細胞は、肺炎球菌の病原性に重要なホスホリルコリンに対する自然抗体を産生し<sup>3)</sup>、例えば、B-1細胞を欠損するCBA/Nマウスでは肺炎球菌感染が悪化することが知られている<sup>4)</sup>。

本稿では、肺内での感染防御免疫応答における自然免疫リンパ球、特にNKT細胞および $\gamma\delta$ T細胞の役割について、マウスの肺炎球菌感染モデルを用いたわれわれの研究結果を紹介しながら概説したい。

## ■ NKT細胞

### 1) 特徴

NKT細胞はNK細胞の特徴をあわせもつユニークなT細胞群である。通常のT細胞と異なり、きわめて限定されたT細胞受容体を発現している。その主要なサブセットは、マウスでは $\alpha$ 鎖がV $\alpha$ 14-J $\alpha$ 18、 $\beta$ 鎖がV $\beta$ 8.2、7、2、ヒトではV $\alpha$ 24-J $\alpha$ 18/V $\beta$ 11である。その特徴から、これらはiNKT (invariant NKT) 細胞<sup>\*2</sup>ともよばれている。その多くはCD4のみ発現するか、CD4もCD8も発現しない<sup>5) 6)</sup>。

iNKT細胞の分化は非古典的なMHCクラスI分子であるCD1dに依存しており、CD1d遺伝子を欠損したマウスはこのサブセットが消失する。CD1d分子は抗原結合部位に疎水性アミノ酸に富む2つの深いポケットを有しており、脂質の2本のアシル基との結合に適した構造となっている<sup>7)</sup>。この知見と一致して、

#### ※1 B-1細胞、辺縁帯B細胞

辺縁帯B細胞は脾臓の辺縁帯に局在するB細胞であり、B-1細胞は細胞表面にCD5を発現したB細胞で腹腔や胸腔に多く存在する。多糖体などの胸腺非依存性抗原によく反応することが知られている。通常のB細胞(B-2細胞)と区別される。

#### ※2 iNKT細胞

主要なNKT細胞の抗原受容体 $\alpha$ 鎖は、マウスでV $\alpha$ 14、ヒトでV $\alpha$ 24が用いられており、CD1dに結合した $\alpha$ -galactosylceramideを認識して活性化を受ける。NKT細胞には、他にも多くのサブセットが存在するが、これらと区別する意味で、V $\alpha$ 14陽性またはV $\alpha$ 24陽性NKT細胞はiNKT (invariant NKT) 細胞とよばれる。

iNKT細胞は糖脂質抗原を認識することが知られており、現在では、海綿から発見された $\alpha$ -GalCer ( $\alpha$ -galactosylceramide) や結核菌由来のPIM<sub>4</sub> (phosphatidylinositol mannoside)、*Leishmania* spp.のlipophosphoglycan, glycoinositol phospholipids、*Sphingomonas* spp.の $\alpha$ -galacturonosyl ceramideおよび $\alpha$ -glucuronosylceramide、*Borrelia burgdorferi*の1,2-diacyl-3-O- $\alpha$ -galactosyl-sn-glycerol、そして内因性糖脂質のiGb<sub>3</sub> (isoglobotrihexosyl ceramide) が認識抗原として知られている<sup>8)</sup>。

iNKT細胞は、抗CD3抗体や $\alpha$ -GalCerによって活性化を受けると、きわめて速やかに、そして大量のIFN- $\gamma$ やIL-4を産生することが知られており、免疫調節細胞として機能することが知られている<sup>5) 6)</sup>。産生されたIFN- $\gamma$ やIL-4は、マクロファージや好中球といった貪食細胞、樹状細胞、NK細胞、そしてB-1細胞などを活性化することで自然免疫反応をさらに増幅する。さらにiNKT細胞は、これらのサイトカインを通してTh1やTh2細胞の分化誘導を促進することで、自然免疫のみならず獲得免疫の成立過程においても重要な役割を担うものと考えられている。

### 2) 感染防御における役割

感染症におけるNKT細胞の役割については、多くの報告がなされている。病原微生物に応じてその機能が異なっており、これまでの報告から3つのグループにまとめられる(表1)<sup>8)</sup>。第1のグループは、NKT細胞の欠損あるいは機能の抑制によって感染が悪化するもので、*Streptococcus pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Borrelia burgdorferi*、*Cryptococcus neoformans*、*Plasmodium yoelii*、*Leishmania major*、*Trypanosoma cruzi*、mouse cytomegalovirusなどが報告されている。第2は感染経過にほとんど影響を受けないもので、*Mycobacterium tuberculosis*、*M. bovis* BCG、*Salmonella choleraesuis*が代表的な菌種である。第3は感染が逆に改善するもので、*Toxoplasma gondii*や*Listeria monocytogenes*が含まれる。ただ最近では、NKT細胞の欠損によって*L. monocytogenes*感染が悪化するとの報告や、 $\alpha$ -GalCerの投与によるNKT細胞の活性化によって結核感染が改善するとの報告などがあり、より複雑な機序が存在する可能性が予想されている。

表1 NKT細胞,  $\gamma\delta$ T細胞と感染防御

	NKT細胞	$\gamma\delta$ T細胞
防御的	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>L. monocytogenes</i>
	<i>Sphingomonas</i>	<i>M. tuberculosis, E. coli</i>
	<i>E. muris</i>	<i>Y. pseudotuberculosis</i>
	<i>B. burgdorferi</i>	<i>N. asteroides</i>
	RSV, HSV-1, HSV-2	West Nile virus
	EMCV-D	Herpes simplex virus type 2
	<i>C. neoformans</i>	Vaccinia virus
	<i>L. major, L. donovani</i>	Cytomegalovirus
	<i>T. cruzi, T. gondii</i>	<i>P. yoelii, P. chabaudi</i>
	<i>P. berghei</i>	<i>L. major</i>
	<i>E. vermiformes</i>	
	<i>E. cuniculi</i>	
抑制的	<i>P. aeruginosa, L. monocytogenes</i>	<i>S. choleraesuis</i>
	<i>T. gondii, P. berghei</i>	<i>P. carinii, C. albicans</i>
	<i>S. choleraesuis</i>	<i>C. neoformans</i>
	<i>S. typhimurium</i>	<i>P. species</i>
	RSV	<i>M. cortii</i>
	CV3	
影響なし	<i>M. tuberculosis, M. bovis BCG</i>	
	<i>L. monocytogenes, S. mansoni</i>	
	MCMV, LCMV	

(各細胞が欠損したマウスにおいて、「防御的」は感染が悪化、「抑制的」は改善、「影響なし」は変化がみられない)

### 3) 肺炎球菌感染防御における役割

肺炎球菌は、細胞外で増殖することから、補体や抗体によるオプソニン作用、好中球による貪食殺菌作用がその排除に重要である。われわれは、マウスを用いて肺炎球菌肺炎モデルを作製し、感染防御におけるNKT細胞の役割について解析を行っている<sup>9)</sup>。C57BL/6マウスの気管内に肺炎球菌臨床分離株を感染させ、経時的に肺内のNKT細胞に割合について検討した。NK1.1+TCR $\alpha\beta$ +細胞(広義のNKT細胞)、そして $\alpha$ -GalCerを結合したCD1dテトラマーおよび抗TCR $\alpha\beta$ 抗体の両者に反応する*i*NKT細胞は、感染3~6時間までに肺内でわずかながら増加を示した。さらには、感染後の肺内における*i*NKT細胞の増加はMCP-1遺伝子欠損(KO)マウスで強く抑制されていたこと、そして感染局所においてMCP-1の産生が*i*NKT細胞の増加に先立って観察されたことから、MCP-1が*i*NKT細胞の肺内集積に重要な役割を担うケモカインであることが明らかになった。

肺炎球菌感染防御における*i*NKT細胞の役割について調べるために、感染後の生存率および肺内生菌数を

*J $\alpha$ 18KO*マウスと野生型マウスの間で比較検討した。図1に示すように生存率、菌数ともに欠損マウスにおいて著明な感染の悪化が観察された。感染防御に重要なエフェクター細胞である好中球の肺内集積、およびその過程において必須のサイトカインであるTNF- $\alpha$ 、MIP-2の肺内における産生についても同様な結果が得られ、*i*NKT細胞がこれらの好中球に依存した肺炎球菌感染防御反応においてきわめて重要な細胞であることが推察された。このことは、*J $\alpha$ 18KO*マウスに*i*NKT細胞を20~30%程度含む野生型マウス由来の肝臓単核細胞(LMNC)を静脈投与すると低下していた反応がほぼ完全に回復するのに対して、*J $\alpha$ 18KO*マウスから得られたLMNCではそのような効果が完全に消失していたことから確認された<sup>10)</sup>。

*i*NKT細胞は活性化後速やかに大量のIFN- $\gamma$ を産生することが知られていることから、われわれはIFN- $\gamma$ が*i*NKT細胞の感染防御機構に関与している可能性を推測した。この仮説と一致して、肺炎球菌感染マウスにおける肺内でのIFN- $\gamma$ 産生は*J $\alpha$ 18KO*マウスにおいて有意に減少していた。さらにわれわれは、肺炎



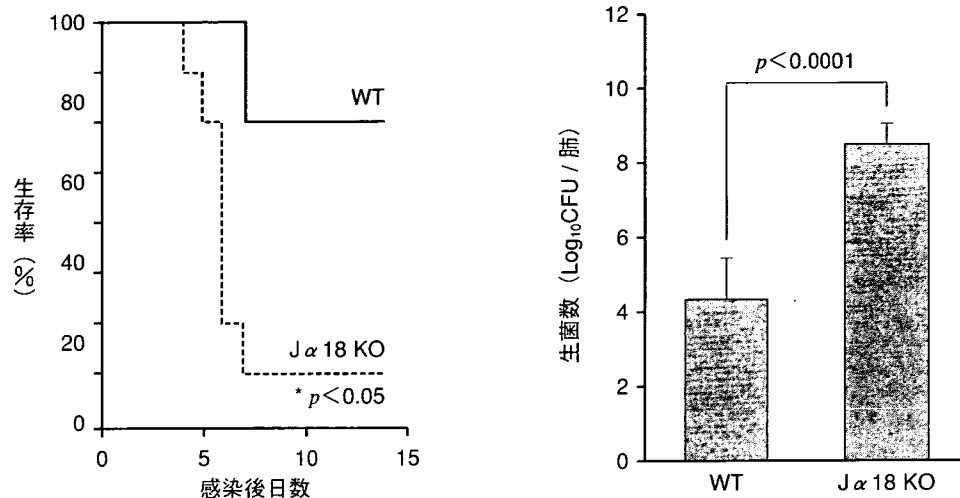


図1 *i*NKT細胞欠損マウスにおける肺炎球菌感染の悪化

*i*NKT細胞欠損マウス(Jα18KO)と野生型マウス(WT)の肺内に肺炎球菌を感染させ、生存率と5日後の肺内生菌数を比較した

球菌を感染させたJα18KOマウスにリコンビナントIFN-γを投与したところ、TNF-αおよびMIP-2の産生、好中球の肺内集積、菌の排除および生存率のすべてにおいて改善がみられた。また、LMNC投与による感染防御能の回復効果は、IFN-γ KO由来のLMNCを用いることで完全に消失した(図2)<sup>10)</sup>。

以上の結果から、*i*NKT細胞はIFN-γを産生するか、あるいは他の自然免疫細胞からのIFN-γ産生を増強することで、好中球依存性の肺炎球菌感染防御に重要な役割を担っていることが明らかになった。

## 2) γδ T細胞

### 1) 特徴

20数年前、αβ型の抗原受容体を発現する通常のT細胞の他に、異なる抗原受容体を発現するT細胞が発見され、γδ T細胞とよばれた。αβ T細胞がリンパ節や脾臓のようなリンパ組織に存在するのに対し、γδ T細胞は皮膚粘膜組織に多く存在している。γ鎖、δ鎖遺伝子は、マウスにおいて第13、14染色体、ヒトでは第7、14染色体上に位置しており、遺伝子再構成によって形成されたγδ T細胞サブセットが出生前後に各臓器に分布していく。マウスの肺では、出生時にはVγ6が唯一のサブセットであるが、出生後Vγ4、Vγ5、Vγ7が検出されるようになり、2~3カ月までにはVγ4が主要なサブセットになる<sup>11) 12)</sup>。

γδ T細胞の特徴から、その抗原受容体のレパートリーは限定されたものと推測されていた。これまでの研究から、種々の病原微生物由来の認識抗原が明らかになってきた<sup>11)</sup>。例えば、ヒトの末梢血に多く存在するVγ9/Vδ2陽性γδ T細胞は、低分子量の非タンパク性抗原である結核菌由来のprenyl pyrophosphateやnucleotide triphosphate、*Proteus morganii*由来のalkylamineをMHC非拘束性に認識する。タンパク抗原のなかでは、破傷風毒素や結核菌由来の熱ショックタンパク質がヒトVγ9/Vδ2陽性γδ T細胞やマウスのγδ T細胞によって認識されることが報告されている。

### 2) 感染防御における役割

動物モデルでの解析から、感染や慢性炎症の局所において種々のサブセットのγδ T細胞が集積していることが明らかにされ、その病態におけるγδ T細胞の役割が推測されていた。これらの細胞は、TNF-α、GM-CSF、IFN-α、IFN-β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10などさまざまなサイトカインを産生することから、さまざまな免疫調節作用を有していることが予想されている<sup>11)</sup>。

感染防御におけるγδ T細胞の役割については、動物モデルを用いてこれまでさまざまな報告がなされてきた(表1)。γδ T細胞を欠失したマウスでは、*Klebsiella pneumoniae*、*Escherichia coli*、*L. mono-*

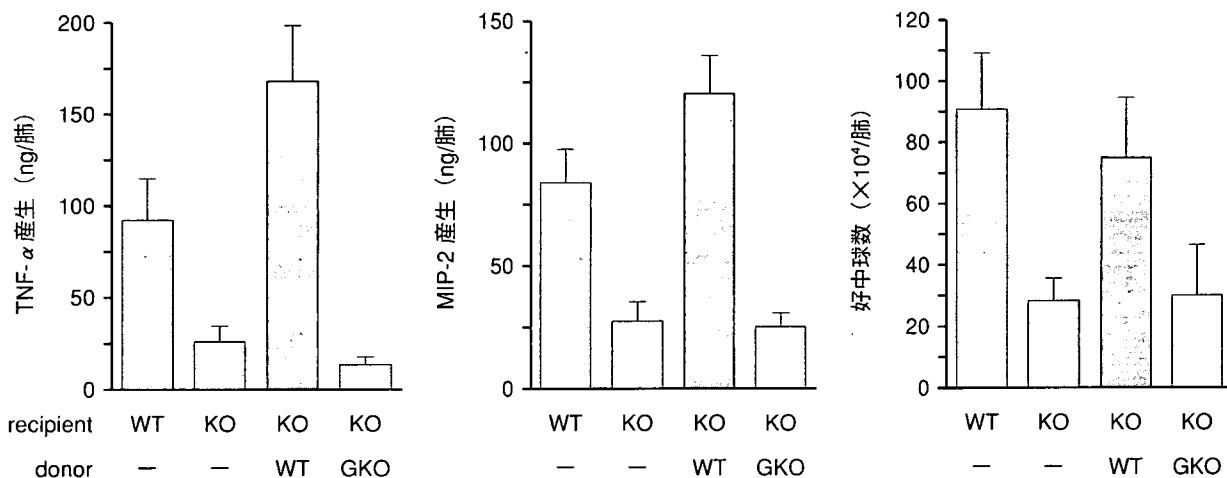


図2 *i*NKT細胞による肺炎球菌感染防御におけるIFN- $\gamma$ の役割

*i*NKT細胞欠損マウス(KO)に、野生型マウス(WT)またはIFN- $\gamma$ 遺伝子欠損マウス(GKO)由来の肝臓単核細胞(LMNC)を経静脈的に投与し、肺炎球菌を肺感染させ、3時間または6時間後の肺内TNF- $\alpha$ 、MIP-2産生、好中球数を調べた(recipient: LMNC被投与マウス, donor: LMNC採取マウス)

*cytogenes*, *M. tuberculosis*, *L. major*, *T. gondii*による感染が悪化し<sup>13)~18)</sup>、逆に、*S. choleraesuis*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii*による感染は改善することが明らかにされている<sup>19)~22)</sup>。すなわち、第1のグループでは $\gamma\delta$ T細胞が感染防御に対して促進的に、第2のグループでは抑制的に機能していることが予想される。一方、*Chlamydia trachomatis*感染では、 $\gamma\delta$ T細胞が初期には防御的に、後期には抑制的に作用すると報告されている<sup>23)</sup>。このように $\gamma\delta$ T細胞の役割は、病原微生物によって異なっており、より複雑な調節機構の存在が示唆される。

### 3) 肺炎球菌感染防御における役割

先に述べたように、細胞外増殖菌では、肺炎桿菌、大腸菌に対して $\gamma\delta$ T細胞が防御的に作用することが報告されている。われわれは、肺炎球菌感染防御におけるこの細胞の役割について検討を行っている<sup>24)</sup>。肺炎球菌感染後の肺内において経時的な $\gamma\delta$ T細胞の増加が観察された。すべての $\gamma\delta$ T細胞を欠失しているC $\delta$ -KOマウスと野生型マウスとで肺炎球菌肺炎に対する感受性を比較検討したところ、前者において生存率と肺内生菌数で感染の著明な悪化が認められた。また、出生後の肺内 $\gamma\delta$ T細胞の主要なサブセットであるV $\gamma$ 4陽性細胞を欠失した(V $\gamma$ 4KO)マウスを用いた検討でも肺炎球菌感染の同様な悪化が観察され

(図3)、その結果に一致して肺内におけるTNF- $\alpha$ 、MIP-2産生、そして好中球の集積が有意に低下していた。RT-PCRによって野生型マウスの肺内におけるV $\gamma$ 4 mRNAの発現を調べたところ、感染3~6時間後において明らかな発現の増強、おそらくV $\gamma$ 4サブセットの増加がみられることを確認している。

現時点では、 $\gamma\delta$ T細胞が*i*NKT細胞と同様にIFN- $\gamma$ を介して好中球依存性の感染防御に関与しているのかについては明らかではないが、V $\gamma$ 4KOマウスでも肺炎球菌感染後のIFN- $\gamma$  mRNA発現が低下しないこと、 $\gamma\delta$ T細胞内に本サイトカインが検出されないこと、リコンビナントIFN- $\gamma$ の投与によってV $\gamma$ 4KOマウスで低下したTNF- $\alpha$ およびMIP-2産生が回復しないことから、その可能性は低いものと考えている。近年、感染実験において、 $\gamma\delta$ T細胞がIL-17産生を介することで好中球性の炎症反応を誘導するとの報告がみられている<sup>25) 26)</sup>が、現時点では肺炎球菌感染でもこのような機序が働いているのかは明らかではない。図4に、肺炎球菌感染防御反応における*i*NKT細胞と $\gamma\delta$ T細胞の関係をまとめて示す。

### おわりに

肺炎球菌肺炎は重症化しやすい感染症であり、特にハイリスク患者ではワクチン接種による予防が重要である。現在わが国で利用できる莢膜多糖体ワクチンは

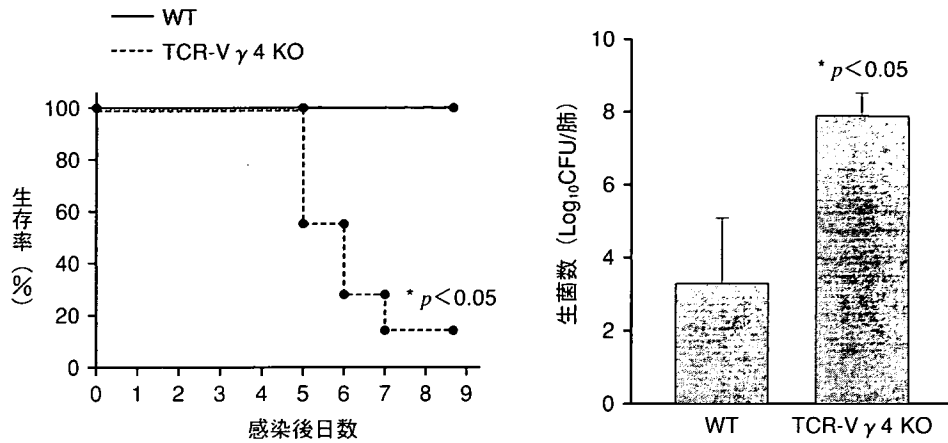


図3  $\gamma\delta$ T細胞欠損マウスにおける肺炎球菌感染の悪化  
 $\gamma\delta$ T細胞欠損マウス (TCR-V $\gamma$ 4KO) と野生型マウス (WT) の肺内に肺炎球菌を感染させ、生存率と5日後の肺内生菌数を比較した

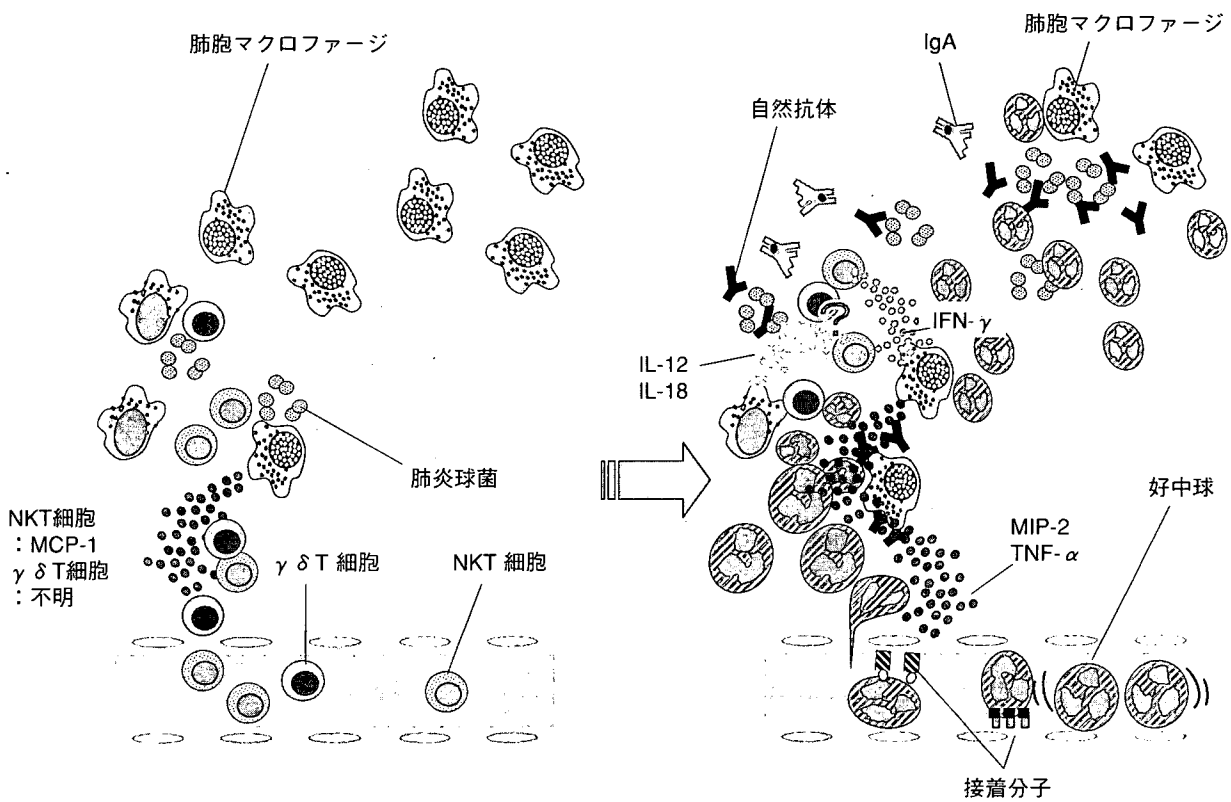


図4 肺炎球菌感染防御における*i*NKT細胞と $\gamma\delta$ T細胞の役割  
 肺炎球菌が肺胞腔内に侵入すると、肺胞マクロファージから産生されるMCP-1によってNKT細胞が、またある種のケモカインによって $\gamma\delta$ T細胞が集積する。NKT細胞は、マクロファージなどから産生されるIL-12, IL-18によって活性化され、IFN- $\gamma$ を産生することで、MIP-2, TNF- $\alpha$ 産生を増強し、感染局所への好中球の集積を促進する。 $\gamma\delta$ T細胞の作用機序は現在不明である

胸腺非依存性抗原であるために、抗体のクラススイッチやアフィニティ・マチュレーション、メモリー反応が期待できないなどの問題を抱えている。しかし、興味深いことに、マウスを用いた研究では、肺炎球菌ワクチンによる抗体産生にはNKT細胞の存在が必須であるとの報告がなされている<sup>27)</sup>。さらに、われわれの実験では、*i*NKT細胞の活性化薬である $\alpha$ -GalCerの投与によって、肺炎球菌感染を軽減化させることができる。これらのことから考えると、*i*NKT細胞を含めた自然免疫リンパ球を活性化することで、肺炎球菌ワクチンの増強効果や、あるいは重症感染症に対する化学療法へのアジュバント効果が期待できるかもしれない。このような観点から、われわれは、肺炎球菌ワクチン接種後の抗体産生における*i*NKT細胞や $\gamma\delta$ T細胞の役割について臨床研究を開始しており、その解析結果が待たれるところである。

## 文献

- 1) Bogaert, D. et al. : Lancet, Infect. Dis., 4 : 144-154, 2004
- 2) Ishizuka, S. et al. : J. Infect. Dis., 188 : 1928-1939, 2003
- 3) Benedict, C. L. et al. : Immunity, 10 : 607-617, 1999
- 4) Yother, J. et al. : Infect. Immun., 36 : 184-188, 1982
- 5) Taniguchi, M. et al. : Annu. Rev. Immunol., 21 : 483-451, 2003
- 6) Kronenberg, M. & Gapin, L. : Nat. Rev. Immunol., 2 : 557-568, 2002
- 7) Godfrey, D. I. et al. : Immunol. Today, 21 : 573-583, 2000
- 8) Tupin, E. et al. : Nat. Rev. Microbiol., 5 : 405-417, 2007
- 9) Kawakami, K. et al. : Eur. J. Immunol., 33 : 3322-3330, 2003
- 10) Nakamatsu, M. et al. : Microbes. Infect., 9 : 364-374,

- 2007
- 11) Hayday, A. C. : Annu. Rev. Immunol., 18 : 975-1026, 2000
- 12) Lahn, M. : J. Mol. Med., 78 : 409-425, 2000
- 13) Moore, T. A. et al. : J. Immunol., 165 : 2643-2650, 2000
- 14) Takano, M. et al. : Infect. Immun., 66 : 3270-3278, 1998
- 15) Hiromatsu, K. et al. : J. Exp. Med., 175 : 49-56, 1992
- 16) Ladel, C. H. et al. : Eur. J. Immunol., 25 : 2877-2881, 1995
- 17) Rosat, J. P. et al. : J. Immunol., 150 : 550-555, 1993
- 18) Hisaeda, H. et al. : J. Immunol., 155 : 244-251, 1995
- 19) Emoto, M. et al. : Infect. Immun., 63 : 3736-3738, 1995
- 20) Wormley, F. L. Jr. et al. : Infect. Immun., 69 : 7162-7164, 2001
- 21) Steele, C. et al. : Infect. Immun., 70 : 5208-5215, 2002
- 22) Williams, D. M. et al. : Infect. Immun., 64 : 3916-3919, 1996
- 23) Uezu, K. et al. : J. Immunol., 172 : 7629-7634, 2004
- 24) Nakasone, C. et al. : Microbes. Infect., 9 : 251-258, 2007
- 25) Umemura, M. et al. : J. Immunol., 178 : 3786-3796, 2007
- 26) Shibata, K. et al. : J. Immunol., 178 : 4466-4472, 2007
- 27) Kobrynski, L. J. et al. : J. Immunol., 174 : 1787-1790, 2005

## <著者プロフィール>

川上和義：1983年長崎大学医学部卒業。'85～'89年熊本大学大学院医学研究科にてマクロファージに依存したT細胞の活性化機序について研究。'90～'91年米国マサチューセッツ大学医学部分子遺伝微生物学教室に留学し、ヘルパーT細胞に依存したB細胞活性化機序について研究。'93年琉球大学医学部附属病院助手。'98年同講師。2002年同助教授。'05年より現職に至る。研究テーマは、感染症の免疫分子病態の解明。特に、真菌および肺炎球菌感染防御における自然免疫の役割を中心に研究を進めている。

# 医学と薬学

第57巻第1号 2007年1月25日発行  
(毎月1回25日発行)  
昭和55年7月24日 第3種郵便物認可

# 1

Jan. 2007  
Vol.57 No.1

Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science  
Jpn J Med Pharm Sci

ISSN 0389-3898  
JICST (F0597BAL)

## 特集 インフルエンザの診断・治療・予防

インフルエンザウイルスの構造と機能

本郷 誠治 山形大学

インフルエンザの診断と抗原検出試薬

原 三千丸 原小児科

インフルエンザの治療と問題点

加地 正英 久留米大学医療センター

抗インフルエンザ薬の現状と展望

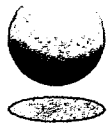
中島 捷久 名古屋市立大学

インフルエンザの予防と対策

廣田 良夫 大阪市立大学

自然科学社

<http://www.shizenkagaku.com/>



## 特集◇インフルエンザの診断・治療・予防

# インフルエンザの予防と対策

廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

**Key words** : ハイリスク者, ワクチン, 接種対象

### はじめに

インフルエンザは毎年流行を繰り返し、高齢者などハイリスク者に対し重大な健康被害を与えている。高齢者におけるインフルエンザ関連死亡は、1,000人あたり0.3~1.5に達すると推定されている<sup>1)</sup>。また、2003年からアジアを中心に家禽でのH5N1流行が生じ、ヒトの感染例も次々と報告されるようになったため、一挙にパンデミックに対する危機感が高じた。これまでのヒトにおける健康被害は(2006年11月29日現在)、感染例が10カ国258人、うち154人の死亡が確認されている。

パンデミック時に最善の対応ができるか否かは、平常時のインフルエンザ流行に適切に対応できる体制を有しているかどうか依存する。したがって本稿では、インフルエンザ予防の中心であるワクチン、インフルエンザ対策における役割が期待されている抗インフルエンザ薬、およびその他の予防対策について、新型インフルエンザへの対応をも含めて、公衆衛生の観点から概説する。

### I. ワクチン

インフルエンザは極めて感染力が強いため封じ込めが困難であること、また一般健康人は発

病しても1週間程度で治癒することから、対策の目的は「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」に置かれている。ワクチン接種の目的も同様であるが、ハイリスク状態の特定と、ハイリスク状態によって異なる予防接種の効果に関してはいまだ研究途上であり、接種対象について毎年検討が加えられている。

#### 1. ワクチンの接種対象と優先接種

米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)による接種対象勧告(2006年)を表1に示す<sup>2)</sup>。

2005年には「何らかの神経・筋症状を呈する基礎疾患(認知障害、脊髄損傷、痙攣性疾患、その他の神経・筋障害)を有しており、そのため呼吸障害をきたしたり、気道分泌物を喀出できなくなる恐れがある、あるいは誤嚥性肺炎を起こす恐れがある、成人および小児」と「保健医療従事者」が追加された。

また2006年には「月齢24~59カ月の小児」が新たに追加された。これは一見、従来の「月齢6~23カ月の乳幼児」という対象を59カ月児まで年齢延長したかのようにみえるが、当該勧告を熟読すれば微妙に趣旨が異なっていることが読み取れる。両者の背景には、「月齢6~23カ月の乳幼児」は合併症により入院リスクが高いこと、「月齢24~59カ月の小児」は罹患により

表1 米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) 勧告によるインフルエンザ予防接種の対象 (2006)

\* 不活化インフルエンザワクチンは月齢6カ月以上の者に適用する

## I. 特別接種の対象

### 1) 合併症を起こし易いハイリスク・グループ

- ・月齢6～23カ月の乳幼児
- ・長期のアスピリン投与を受けているため、インフルエンザに感染したらライ症候群を起こすリスクが高い、6カ月～18歳の者
- ・妊娠中にインフルエンザシーズンを迎える妊婦
- ・呼吸器系・循環器系の慢性疾患（気管支喘息を含む）を有する成人および小児（高血圧はハイリスク状態とみなさない）
- ・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）、または免疫低下状態（投薬に起因する者や HIV 感染による者を含む）により、過去1年間に定期の通院、あるいは入院を要した成人および小児
- ・何らかの神経・筋症状を呈する基礎疾患（認知障害、脊髄損傷、痙攣性疾患、その他の神経・筋障害）を有しており、そのため呼吸障害をきたしたり、気道分泌物を喀出できなくなる恐れがある、あるいは誤嚥性肺炎を起こす恐れがある、成人および小児
- ・老人施設入所者、慢性疾患長期療養施設に入所する全年齢層の者
- ・65歳以上の者

### 2) インフルエンザに罹患すると診療所、救急外来、病院を受診するリスクが高い者

- ・月齢24～59カ月の小児
- ・50～64歳の者（ハイリスク状態を有する者が多い：34%）

### 3) ハイリスク者にインフルエンザを伝播する者

- ・保健医療従事者  
病院や診療所などの医師、看護師、およびその他の保健医療従事者。救急医療従事者（救命救急士、救護員、その他の補助者を含む）。
- ・ハイリスク者との接触者  
ハイリスク者の生活支援施設などの従業員、ハイリスク者の在宅看（介）護に従事する者、ハイリスク者の同居家族（小児を含む）
- ・月齢0～59カ月の小児と接触する者  
同居家族、それらの小児を家庭外で世話する者。特に月齢0～5カ月の乳児と接触する者（6カ月未満児はインフルエンザワクチンの適用外であるため）

## II. その他の対象

- ・HIV感染者
- ・海外への旅行者（特にハイリスク者）  
熱帯（一年中）および南半球（4～9月）への旅行者、世界中から参加者が集まる大規模団体旅行参加者（一年中）
- ・一般人  
接種希望者（ワクチン供給状況にもよる）、必須の公共サービス従事者、学生およびその他の集学的環境（寮など）にいる者

（文献<sup>2)</sup>より廣田作表）

受診リスクが高いこと、という差がある。「月齢24～59カ月の小児」の追加により、「ハイリスク者との接触者」という立場から、「月齢0～59カ月の小児と接触する者」に年齢幅が変更された。

ワクチンが不足したり緊急接種が必要な状況下では、接種対象をさらに選別した究極の優先順位が適用される。米国で適用されている優先順位を表2に示す<sup>3)</sup>。第1～3段階に分かれており、最も優先度が高い第1段階はさらにA～Cに3区分されている。同じ第1段階でもAの優

先度ははるかに高いが、通常A～Cの対象者には同時に接種が行われる。日本では妊婦への接種はほとんど議論されていないが、段階1-B)に位置づけられている。

米国では2005年9月に、ワクチンが市場に出る時期と量が不明であったため、10月末までは第1段階を接種対象とするよう勧告が行われた<sup>4)</sup>。また9月には、ハリケーン・カトリーナの被災者に対し、第1段階の対象へのインフルエンザワクチン接種を徹底するよう勧告された。

表 2 不活化インフルエンザワクチン接種の優先順位 (US-ACIP, 2005)

段階	優先グループ
1-A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>基礎疾患を有する 65 歳以上の人</li> <li>長期療養施設入所者</li> </ul>
1-B)	<ul style="list-style-type: none"> <li>基礎疾患を有する 2~64 歳の人</li> <li>65 歳以上の人</li> <li>月齢 6~23 カ月の乳幼児</li> <li>妊婦</li> </ul>
1-C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>保健医療従事者</li> <li>月齢 6 カ月未満児の同居家族、およびそれらの乳幼児を家庭外で世話する者</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>インフルエンザ合併症のハイリスク者の同居家族</li> <li>50~64 歳の健康人</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>ハイリスク状態を有しない 2~49 歳の人</li> </ul>

(文献<sup>3)</sup>より廣田作表)

日本では 2004 年 10 月の新潟県中越大地震の折、被災地において高齢者を中心に接種が行われたが、基本的には希望者全員が接種対象であった。

わが国ではワクチン不足があまり深刻にならない。これは、ワクチン不足に備える役割を主にワクチンメーカーに負わせてきたからである。その結果、毎年かなりの量のワクチンが未使用のまま廃棄されてきた。パンデミック時のワクチン供給能力を確保するために、平常時のワクチン製造体制を強化しておくという観点からは、この対応は必ずしも否定されるべきではないかもしれない。しかし、このような背景が、わが国でハイリスク者へのワクチン接種の重要性を看過させてきたとも考えられる。

## 2. 乳幼児におけるワクチン有効性

前記 US-ACIP の接種対象勧告に「月齢 6~23 カ月の乳幼児」が含まれるに至った経緯は以下のとおりである。

月齢 23 カ月までの乳幼児は、インフルエンザ罹患時に重篤化しやすく入院頻度が高いため(死亡頻度は高齢者ほど高くない)、2002 年から奨励接種 (encourage) の対象に位置づけられた。ただし、この年齢層におけるワクチン有効

性は必ずしも確立していないため、乳幼児へのワクチン接種を奨励しつつも、これら乳幼児にインフルエンザを伝播する者(接触者)への接種を強調し、特にインフルエンザワクチンの適用外である月齢 0~5 カ月児との接触者に関してはその重要性を喚起した。

2003 年の勧告では、その後のデータの蓄積を待って奨励接種から勧告接種 (recommendation) への格上げを検討することとなっていた。しかし、米国では 2003 年の秋に乳幼児におけるインフルエンザ関連の重症例や死亡例の報告が相次いだため、同年 11 月に急遽 2004/05 シーズンから月齢 6~23 カ月児への接種を勧告接種に格上げすることが決定された。同時に月齢 6~23 カ月児をハイリスク者とみなし、その接触者も勧告接種の対象とした。この判断については当該勧告の起草委員の説明が参考になる<sup>5)</sup>。

実際に若年小児を対象とした研究は少ない。引用されるデータの多くは、もともと幅広い年齢層の小児を対象とした研究の中の subgroup analysis であり、結果の信頼性は低い。

月齢 6~24 カ月児を対象とした 2 年間にわたる無作為化試験では、ウイルス分離陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は、1 年目が 66% (95%信頼区間: 34~82%)、2 年目が -7% (-247~67%) であり、発病率が低い 2 年目には有効性を検出していない<sup>6)</sup>。また、月齢 24~64 カ月児を対象とした無作為化試験では、インフルエンザ感染 (血清診断) に対するワクチン有効率は 45% と報告されている<sup>7)</sup>。Subgroup analysis ではあるが信頼性の高い研究が最近発表された。全対象 (6 カ月~8 歳) 29,726 人のうち月齢 6~23 カ月児 5,139 人について行った解析で、臨床診断インフルエンザに対して有効率 25% という結果を報告している (わずかの差で有意差を認めるには至っていない<sup>8)</sup>)。若年小児に関するワクチン有効性のデータは非常に少ないが、その限られたデータから、年長小児に比べて有効性はかなり低いと考えられている。



表 3 新型インフルエンザ流行時のワクチン接種優先集団

集団 A	医学面からみた対象 インフルエンザに罹患すると経過も重く、死亡率が高い集団
集団 B	罹患すると重症化しやすい集団への感染源の立場からみた対象 罹患すると重症化しやすい集団に該当する者にインフルエンザを伝播する集団
集団 C	社会機能の維持の立場からみた対象 社会の基本的サービスを提供しており、インフルエンザに罹患することによって社会機能の麻痺を招く恐れのある集団
集団 D	幼児、児童（小学生）

(厚生労働省 新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会, 2004)<sup>9)</sup>

### 3. パンデミック・ワクチン

平常時の流行に対するワクチンの場合は、毎年一定の季節に流行するという特性から、ワクチンを事前に製造し準備しておくことができる。また、どのような集団がハイリスクであるかすでにわかっているので、接種が必要な者へあらかじめ注意を喚起しておくことができる。インフルエンザ予防にワクチンが最も重要であることに変わりはないが、新型インフルエンザの場合は状況が全く異なってくる。

パンデミック・ウイルスが確認された後、早期に通常の 3 価のワクチンの製造を中止し、1 価のパンデミック・ワクチンの開発製造にとりかかることになるが、ワクチンが供給されるまでには 3~6 カ月以上の期間を要する。

現在、世界中のワクチン製造能力は 3 価のワクチンで 3 億回接種分である。単純に考えると 1 価のワクチンに切り替えることによって製造量は 3 倍に増すことになる。しかし十分な免疫原性を得るためには抗原量の増量が必要になるかもしれないし、加えて、2 回接種が必要になるであろう。このような観点から、アジュバントの使用が中心的な関心事となっている。ワクチン製造能力を有する国はごく一部でしかない。そして世界人口は 60 億人を超えているので、世界のほとんどの人は接種を受けられないことになる。

限られたワクチンを最大限の人々に接種するには、実施体制の面からも準備しておかねばならない。わが国におけるパンデミック時の接種

優先集団を表 3 に示す<sup>9)</sup>。日本に限らず、現在のパンデミック計画では、通常のハイリスク者(高齢者など)を中心的な対象として接種を計画している。しかし、この優先順位はパンデミック・ウイルスの病原性により、大きく変更する必要が生じるかもしれない。平常時の段階から、接種の目的と優先接種の考え方について、理解を深めておく必要がある。

## II. 抗インフルエンザ薬

抗インフルエンザ薬については、本特集の別の著者により詳述されているので、本項ではインフルエンザ対策の中での位置づけという観点から述べる。

### 1. 抗インフルエンザ薬の適用

わが国では、M2 イオンチャンネル阻害剤(アマンタジン、リマンタジン)の使用は限られており、ノイラミニダーゼ阻害剤(ザナミビル、オセルタミビル)のうちオセルタミビルが先進諸国に比べて圧倒的に多用されている。このオセルタミビルの普及には迅速診断検査の普及も後押ししたと思われるが、インフルエンザに対する考え方が諸外国と基本的に異なる点を理解しておく必要がある。

諸外国においては、インフルエンザ対策の目的は「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」と明確に認識されている。ところが抗インフルエンザ薬の効果は、合併症を併発していない通常のインフルエンザ患者(uncomplicated)で、有病期間を 1~2 日程度短

縮するものと理解されている。そして、重篤な合併症（細菌性・ウイルス性肺炎など）のリスクを低下させるかどうかについては有効性が必ずしも確立していない。また副作用が十分に明らかにされていないため、ハイリスクである妊婦や乳幼児への定型的使用は推奨されていない<sup>2)</sup>。医療費との関連も多分にあるが、以上が諸外国において日本ほどオセルタミビルが使用されない理由である。

近年、ノイラミニダーゼ阻害薬が抗生物質の使用を減少させたり、合併症や入院の予防に有効であるとの報告もある<sup>10)11)</sup>。また、オセルタミビル投与は1~12歳の小児で呼吸器合併症の入院リスクを91%、総入院リスクを50%減少させること、肺炎リスクを53%、肺炎入院リスクを43%減少させることなどが報告されている<sup>12)</sup>。ハイリスク者における合併症や死亡に対する有効性が確立すれば、秩序ある使用が普及することになるであろう。現在の日本の状況は、諸外国からは無定見な使用とみられている向きもあるが、パンデミック時のことを考えれば、流通量を増加させたという見方もできよう。いずれにせよ、「抗インフルエンザ薬はワクチンの役割を代替できるものではない」ことを肝に銘じておかねばならない。

## 2. パンデミック時の使用

パンデミック時に抗インフルエンザ薬を使用する最も重要な目的は、初期の限局した範囲内で感染伝播を抑え込み、そこからの地域的な拡大を阻止することである。すなわち、最初の発生地で流行を抑えることである<sup>13)</sup>。WHOは抗インフルエンザ薬の国際的な備蓄を実施しているが、その目的は、最初にパンデミックが発生した国に対してこの備蓄分を供給し、その国での集団発生を遅らせ、あるいは封じ込めることである。

わが国は2,500万人分という大量の備蓄を計画しており、これは感染発病した国民全員をカバーできる量かもしれない。さらに、より多くの患者発生を想定して、備蓄量を増加すべきとの意見もある。十分量の抗インフルエンザ薬を

準備できれば、これほど幸せなことはないであろう。しかし、予算や流行規模などに起因して、抗インフルエンザ薬の供給量が需要を満たさない状況が生じることは十分あり得る。混乱に陥らないためにも、パンデミック時における抗インフルエンザ薬の詳細な使用方法（優先使用）を検討しておく必要がある。多くの先進諸国は、ワクチンの供給が始まる前に抗インフルエンザ薬を使い尽くしてしまう恐れを抱えているのが現状である。

薬物動態の観点から、ザナミビルとオセルタミビルの備蓄割合に関する議論もある。パンデミック・ウイルスが、全身感染を起こして中枢神経系や消化管にも病変を及ぼすならば、そのような部位でも十分な薬物濃度を達成しなければならぬ。この場合、ザナミビルは予防には有効かもしれないが治療には無効であり、オセルタミビルのみが有効ということになる<sup>14)</sup>。ただし、パンデミック・ウイルスがオセルタミビルに耐性を獲得することも考えておかねばならない。

## III. パンデミック時の主要な予防対策

ここでは、通常の流行期に常識的な予防方法として考えられている、うがい、マスク、手洗い、といった一般的方法については触れず、パンデミック時の公衆衛生対策について述べる。

### 1. パンデミックまでの段階

WHOはパンデミックの計画と系統的危機管理を進めるために、リスクレベルに応じたperiod(期間)とphase(段階)を定めている(表4)<sup>15)</sup>。

Periodを、①動物の亜型ウイルスによるヒト感染を認めない、パンデミックとパンデミックの間の平常時(interpandemic period, パンデミック間期)、②限定的なヒト感染を認める状態(pandemic alert period, パンデミック警戒期)、③広範なヒト感染が生じて大流行に至った状態(pandemic period, パンデミック期)の3つに分け、さらに全体を6 phaseに分けている。

表4 世界保健機関：パンデミックに係わる period (期間) と phase (段階)

Interpandemic period (パンデミック間期)：ヒト感染なし
1. 動物の亜型ウイルスがヒトに感染するリスクは低い
2. 動物の亜型ウイルスがヒトに感染するリスクは、かなり高い。
Pandemic alert period (パンデミック警戒期)：限定的なヒト感染あり
3. 時折あるいは稀にヒト-ヒト感染発生
4. ヒト-ヒト感染の小さな集積あり
5. ヒト-ヒト感染の大きな集積を認めるが、なお限局した状態
Pandemic period (パンデミック期)：広範なヒト感染あり
6. 地域での感染伝播が持続

(文献<sup>15)</sup>より廣田作表)

現在は pandemic alert period の中の phase-3 であり、数は少ないが散発的にヒト-ヒト感染が生じている状態である。家族内、医療施設内などで密接な接触によりまれにヒト-ヒト感染が生じているが、基本的にウイルスはヒト-ヒト感染を起こすほど適合していない。次の phase-4 は、ヒト-ヒト感染の小さな集積を認めるが、ウイルスはいまだヒトに十分適合していない状態である。

Phase-3 と phase-4 はともに pandemic alert period にあるが、この移行は極めて重要である。Phase-3 におけるヒト-ヒト感染は、1人のヒトから1人のヒトへ感染するものであるが、Phase-4 になると1人のヒトから複数のヒトに同時に感染することを意味するからである。

Phase-4 では感染拡大を防ぐため、抗インフルエンザ薬による早期治療や、症例との密接な接触者に対する予防投与を行う。そして phase-5 は感染拡大を封じ込める、あるいは遅延させるための最後の介入機会となる。Phase-4 における情報伝達の遅延を考慮すると、phase-5 への移行は短期間で生じることになるであろう。

以上を総合すると、新型ウイルスに対しては、①出現時期を正確に予知することは困難、②出現を阻止することは困難、③出現した場合の完全な封じ込めは困難、と結論される。また、新型インフルエンザ対策の目的は、時宜を得た適切な介入により、①感染拡大を可能な限り防止

する、②健康被害を最小限に留める、③社会経済機能を破綻に至らせない、ことと結論される。

## 2. 主要な公衆衛生対策

多くの先進諸国では、新型インフルエンザが他の発生国から持ち込まれることを想定して、水際で阻止することを考えている。

SARS 流行時には多くの国がサーモメータで入国者をスクリーニングした。各国の実施数を集計すると、約3,500万人の体温をスキャンし、1万人の発熱者を発見している。うち実際に体温計で発熱を確認できたのは4,000人であったが、SARS は1例も確認されなかった<sup>16)</sup>。つまり、入国者を監視するより、感染が生じた国において、発症している人の出国を制限するほうが有効と考えられている。

パンデミック初期には quarantine (停留) が有効である。これは、暴露を受けた経験があり、現在は無症状だが今後症状が出る可能性がある者に対し、移動を制限するものである。具体的には、新型インフルエンザの患者と同じ飛行機に乗っていた旅行者が未発症の場合、その旅行者の移動を制限するといった方法である。感染が広がってしまうと効果は期待できなくなる。

患者に対して隔離や移動制限を強制するのは実行性が低く、むしろ voluntary isolation のほうが有効である。これは、発症者に対して、自宅に留まることで他の人への感染を防ぐことができるということの理解を促し、自発的に自宅にいてもらうものである。

また, social distance と呼ばれる方法がある。これはたくさんの人が一カ所に集まらないようにするという対策であり, 具体的には, 学校を休校にするとか大人数が集まる集会を延期するというようなことである。パンデミック期には必要な措置である。

### 3. その他

パンデミック期間には, ワクチンや抗インフルエンザ薬が集中的に大量使用されることになるので, 安全性や有効性, 薬剤耐性などの監視を行わねばならない。また, 患者医療に関しては, 抗インフルエンザ薬に関心を奪われすぎる傾向にあるが, 二次感染に対する抗菌剤の準備, 重篤な呼吸障害を起こした場合の人工呼吸器の整備なども怠ってはならない。医療提供サイドとしては, 既感染の医療従事者を適所に配置することにより, 診療能力の維持・活性を図ることも有用な手法である。

パンデミック極期には, 死体の保管能力 (霊安施設)・埋火葬能力といった死体管理も重要になる。そしてパンデミック後には, 被害を受けた家族への社会的・精神的支援の提供, 経済的損失を評価して被害を受けたグループに経済的支援を実施するなど, 迅速な国家復興を進める中で, 幅広い施策を講じる必要がある。

### おわりに

インフルエンザパンデミックは健康問題にとどまらず大きな社会問題になるであろう。その対応を検討する際, パンデミックのためだけの縦割りの孤立したシステムを作るのではなく, 公衆衛生そのものの基盤を改めて強化する方向に向かうべきと考えられている。

一方, 保健医療に関わる個人としては, まず, 「新型インフルエンザ対策は平常時のインフルエンザ対策の延長上にある」ということを理解しなければならない。そして, インフルエンザ対策の目的は「ハイリスク者における重篤な合併症や死亡を予防する」ものであることを, 常に念頭に置いておかねばならない。

### 文 献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Influenza and pneumococcal vaccination levels among adults aged  $\geq 65$  years—United States, 1997. *MMWR* 47(38) : 797-802, 1998.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza : Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 55(RR-10) : 1-42, 2006 (日本語版「インフルエンザの予防と対策」, (財)日本公衆衛生協会).
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Tiered use of inactivated influenza vaccine in the event of a vaccine shortage. *MMWR* 54(30) : 749-750, 2005.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention. Update : Influenza vaccine supply and recommendations for prioritization during the 2005-06 influenza season. *MMWR* 54(34) : 850, 2005.
- 5) <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kouei/flulec/fukuda/fukuda01.pdf> ; <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kouei/2003flufukuda/2003%20word%20fukuda.pdf> ;
- 6) Hoberman A, Greenberg CP, Paradise JL et al : Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children : a randomized controlled trial. *JAMA* 290 : 1608-1616, 2003.
- 7) Hurwitz ES, Haber M, Chang A et al : Studies of the 1996-1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care : Immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness. *J Infect Dis* 182 : 1218-1221, 2000.
- 8) Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S et al : Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of ages, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics* 116 : 153-159, 2005.
- 9) 厚生労働省 新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会 : 新型インフルエンザ対策報告書, 平成16年8月. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/09/tp0903-1.html>
- 10) Kaiser L, Keene ON, Hammond JM et al : Impact of zanamivir on antibiotic use for respi-