

ワクチンに関するものを抜粋して表2に示した。

#### (1) フェーズ3A

現状フェーズ3Aの段階では、緊急的なワクチン接種が近未来に必要となることを想定し、プロトタイプワクチン原液を製造貯留する。“プロトタイプワクチン”とは、“対象とするウイルス株が特定されていない段階で、モデルウイルスを用いて作成されたワクチンであり、治験などの薬事承認を得るための申請データ作成にも用いるワクチン”である。

実際に現在、世界で患者が多発するH5N1型鳥インフルエンザウイルス(表1)をモデルウイルスとして、各国でワクチンが開発されている。プロトタイプワクチンは、パンデミックワクチンの供給がなされるまでの間や、パンデミックワクチンの製造量に一定の限界がある場合にも用いることが想定されており、“プレパンデミックワクチン”とも呼称される。

またこのフェーズにおいては、フェーズ4を想定して、パンデミックワクチン製造用の鶏卵確保等生産にかかる対応計画も検討する。

#### (2) フェーズ4

フェーズ4は、ヒトからヒトへ伝播する新しい亜型のインフルエンザウイルスが確認されているが、感染集団は小さく限られている段階である。通常ヒトからヒトへ感染することが確認されれば、その亜型ウイルスはすでに新型インフルエンザウイルスと特定される。その新型インフルエンザウイルス株を用いて、パンデミックワクチンの製造を開始する。

通常期インフルエンザワクチン生産時期と一致していたとしても、製造ラインを直ちに中断して新型ウイルス用に切り替えることを

含め、適切に対応する。

新型インフルエンザウイルスが確認された時点では、国内患者発生はまだ見られない段階、すなわちフェーズ4Aであったとしても、かつてのSARSの例をみれば明らかのように、流行は瞬刻間に世界各地へ伝播するであろう。

国内での患者発生が見られるフェーズ4Bに備えるためには、ワクチンを接種する集団を早期に大きく拡大する必要がある。貯留されているプレパンデミックワクチンを、緊急的に医療従事者および社会機能維持者などを対象に、状況に応じて接種を開始する。

新型インフルエンザウイルス株を用いたパンデミックワクチンは、製造され次第、国民に対して接種を開始するが、一定期間に生産されるワクチン量は限られており、接種対象者に優先順位をつける必要が生じる。

#### ワクチン接種の実際

前述したように、フェーズ4が宣言された時点で、プレパンデミックワクチンやパンデミックワクチンの接種準備にとりかかることになる。2007年3月26日に、新型インフルエンザ専門家会議策定の「新型インフルエンザ対策ガイドライン(フェーズ4以降)」が厚生労働省より発表され、その中の「新型インフルエンザワクチン接種に関するガイドライン」<sup>3)</sup>の項に、具体的事項が記載されている。

##### (1) 接種実施計画の概要

ガイドライン<sup>3)</sup>に示された実施計画の概要を表3に示した。国内患者はいなくとも、海外でヒト-ヒト感染が発生し、WHOがフェーズ4宣言をした時点で、厚生労働省は、備

表3. 新型インフルエンザワクチン接種計画の概要

(文献<sup>2)</sup>から引用一部改変)

	プレパンデミックワクチン	パンデミックワクチン
接種対象者	医療従事者、社会機能維持者など	全国民を対象、ただし製造量に一定の限界がある場合は優先順位をつける必要あり
供給と接種体制	各都府県・都道府県からの実施計画を受け、厚生労働省は接種対象者と順位を決定（フェーズ4実施後に正式決定）	厚生労働省は、パンデミックワクチン製造中に新型インフルエンザウイルスの性質に基づき、接種対象者と順位を決定する
実施主体	都道府県	市町村（医療従事者、社会機能維持者などに対しては都道府県）
接種方法	集団接種	
接種場所	保健所や保健センター（ただし、医療従事者は自らの医療機関で接種可。社会機能維持者において、当該事業所内に診察が可能な施設を有する場合は当該事業所内での接種可）	

蓄されているプレパンデミックワクチンの接種を、医療従事者および社会機能維持者に限定して開始することの是非、および接種対象者の範囲、ならびに優先順位等について専門家会議の意見を聴いた上で判断し、接種可能なワクチンの量、接種対象者の範囲ならびに優先順位を考慮し、接種を開始する。

その際、備蓄してあるプレパンデミックワクチンの原液を接種可能な状態にするまで1～2カ月を要するため、すでに国内発生が見られるフェーズ4Bから接種を開始するのは対応が遅れるおそれがあることに注意すべきである—と記載されている。

### (2) プレパンデミックワクチンの接種対象者

パンデミックワクチンの供給体制が整うまでの間、限られた資材の中で国民の生命や生活を守るために、緊急的に医療従事者および社会機能維持者等に対して接種する。接種に当たっては、対象者が実際に従事する業務内容、地域等を踏まえ、新型インフルエンザに感染する危険性が高いと考えられる者から順

に、本人の同意を得た上で接種を行う。新型インフルエンザは人類がまだ経験したことのない感染症であり、プレパンデミックワクチンの有効性、安全性については不確実な要素もあることに留意する必要があることも、ガイドラインには述べられている。

### (3) 「医療従事者、社会機能維持者等」とは具体的にどんな対象者を意味するか

新型インフルエンザが発生した場合、流行の波は複数回あると考えられており、1つの波の流行期間は約2カ月間続くとされる。その2カ月間機能停止することで、国民生活や社会機能が破綻するおそれがある者を接種対象とする。具体的には下記のように分類されている。

#### ① 医療従事者

機能低下を来した場合、国民の生命の維持に支障を来す者であり、医療従事者、救急隊員、医薬品製造販売業者などが含まれる。そして、それら職員のうち、業務を継続するために最低限必要な人員が対象となる。

また、感染症指定医療機関の職員、発熱外来の職員、救急隊員など新型インフルエンザ患者に早期に直接接触する可能性のある者は、感染の危険性が高く、優先して接種の対象となる。

#### ② 社会機能維持者

当該職種が機能低下を来した場合、最低限の国民生活や社会秩序が維持できない者が対象となり、各職種の業務を継続するために最低限必要な人員に接種する。具体的な事例を

表4. 社会機能維持者の分類と具体的職種<sup>1)</sup>

維持されるべき社会機能	従事する者の職種
治安維持	消防士、警察官、自衛隊員、海上保安官、矯正職員
ライフライン関連	電気事業者、水道事業者、ガス事業者、石油事業者、食料生産関係
国または地方公共団体の危機管理	国会議員、地方議会議員、都道府県知事、市町村長、国家公務員、地方公務員のうち危機管理に携わる者
国民の最低限の生活維持のための情報提供	報道機関、重要なネットワーク事業・管理を行う通信事業者
ライフラインを維持するために必要な物資を輸送	鉄道業者、道路旅客・貨物運送業者、航空運搬業者、水運業者

表4に示した。

国または地方公共団体の危機管理に携わる者のうち、検疫所職員、入国管理局職員、税関職員、保健所など公衆衛生従事者は、新型インフルエンザ患者に早期に直接接触する可能性が高く、感染の危険性が高いため、優先して接種の対象となる。

#### (4) バンデミックワクチンの接種対象者

新型インフルエンザウイルスが確定され、その株を用いたワクチンの供給体制が整えば、接種対象は国民である。しかし、バンデミックワクチンの製造量に一定の限界がある段階においては、まずは医療従事者および社会機能維持者に対して、新型インフルエンザに感染するおそれが高いと考えられる者から順に、本人の同意の上で接種を行う。

なお、ヒト-ヒト感染を起こすウイルスの感染予防にプレバンデミックワクチンが有効であり、バンデミックワクチンの追加接種の必要性がないことが期待される場合には、すでにプレバンデミックワクチンを接種している医療従事者・社会機能維持者は、バンデミックワクチンの対象から外れる場合もある。

医療従事者と社会機能維持者以外の対象者

表5. バンデミックワクチン接種対象者の優先順位を考える上での分類  
(医療従事者と社会機能維持者以外)<sup>2)</sup>

医学的ハイリスク者	呼吸器疾患や心臓血管系疾患を有するなど、新型インフルエンザを発症した場合に重症化するリスクが高いと考えられる者
小児	わが国の将来を担う世代である
成人	社会機能を維持するために重要な世代である [本稿前出の「医療従事者及び社会機能維持者など」を除く一般の成人である]
高齢者	インフルエンザウイルスに感染により重症化するリスクが高いと予想される世代である

については、表5に示す4つの群に分類される。彼らについては、「新型インフルエンザによる死亡者数を最小限にする」という考え方を原則として接種対象者の優先順位を決めるが、わが国の将来を守ることに重点を置き、小児の優先度を高くするという考え方もある。

そしてさらに、新型ウイルスによるインフルエンザがどの世代に最も重症者が多く出るタイプであるのかも、接種の優先順位を決定することに影響する。成人に重症者が多いタイプであれば成人の、高齢者に重症者が多いタイプであれば高齢者の、接種対象者としての優先順位が高くなる。

参考までに、1918年に流行したスペイン風邪では、成人・若年者での重篤例が多くみられ、現状のベトナムやインドネシアにおけるH5N1型インフルエンザウイルスのヒト感染例でも、成人・若年者での重篤例が多く報告されている。

バンデミックワクチン接種対象者の優先順位に関しては、いろいろ議論のあるところであり、現在も検討が続けられ、今後さらに改訂される可能性もあるが、現行のガイドライン<sup>3)</sup>における概要を表6にまとめた。



表6. パンデミックワクチンの確保量に限界がある場合、接種対象者の優先順位（フェーズ4以降）<sup>1)</sup>

	死亡者数を最小限にすることを重視する考え方の場合	わが国の将来を守ることを重視する考え方の場合
新型ウイルスが成人に重症者が多いタイプの場合*	①医療従事者・社会機能維持者 ②医学的ハイリスク者 ③成人 ④小児 ⑤高齢者	①医療従事者・社会機能維持者 ②小児 ③医学的ハイリスク者 ④成人 ⑤高齢者
新型ウイルスが高齢者に重症者が多いタイプの場合**	①医療従事者・社会機能維持者 ②医学的ハイリスク者 ③高齢者 ④小児 ⑤成人	①医療従事者・社会機能維持者 ②小児 ③医学的ハイリスク者 ④高齢者 ⑤成人

\* 新型ウイルスが成人に重症者が多いタイプの場合、成人よりも医学的ハイリスクの方が、小児よりも成人の方が重症化しやすいと仮定

\*\* 新型ウイルスが高齢者に重症者が多いタイプの場合、高齢者よりも医学的ハイリスクの方が、成人よりも小児の方が重症化しやすいと仮定

### ワクチン開発の現状

すでに日本を含むいくつかの国で、パンデミックに備えるためのプレパンデミックワクチン開発がH5N1型ウイルスを用いて行われている。新型インフルエンザがH5型と確定したわけではなく、H7型や他のウイルスとなる可能性はもちろんあり得る。しかし現状では、ヒトへの感染が各地で発生しているH5N1型に的を絞って備えることは、現実的な対応といえよう。また、H5N1型ウイルスによりパンデミックが起こった際にも、現在のウイルスから抗原性が変化している可能性は高く、ワクチン株自体は変更されるかもしれないが、製造手法は応用が可能である。さらに交差免疫性が期待できれば、現在のプレパンデミックワクチンはより有用なものとなる。

わが国では、DPTワクチンなどにも用いられる水酸化アルミニウムをアジュバントとして添加したベトナム株H5N1型ウイルスから作成した全粒子型不活化ワクチンを、3週間間隔で2回接種するという成人に対するⅡ/Ⅲ相試験がすでに実施された。観察された主な有害事象は軽度の局所反応で、重篤な副反応は認めず、有意な中和抗体獲得率が約7～8割であった。本ワクチンは2007年10月に認

表7. 認可済あるいは開発中のインフルエンザプレパンデミックワクチン（H5N1）

	主成分	1ドーズの抗原量	アジュバント
A社(海外)	スプリット抗原	3.8 μg	AS03
B社(海外)	サブユニット抗原	7.5 μg	MF59
C社(海外)	スプリット抗原	30 μg	アルミニウム
D社(海外)	全粒子	3.75-7.5 μg	アルミニウム
日本製	全粒子	15 μg	アルミニウム

可された。

今後、小児など接種対象年齢の拡大、ベトナム株以外のH5N1型ウイルスを用いたワクチン、より多数例に対する安全性や有効性の検討などの治験や臨床研究が計画されている。現在、世界で認可済あるいは開発中のH5型プレパンデミックワクチンの例を一覧にして表7に示した。

### 参考文献

- 厚生労働省：新型インフルエンザ対策行動計画（平成19年10月改訂）。  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/13.html>
- 新型インフルエンザ専門家会議：新型インフルエンザワクチン接種に関するガイドライン（平成19年3月26日）。  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya\\_kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/09-09.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya_kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/09-09.pdf)

特集

KEY WORD

高齢者の冬季感染症の現状と対策

●インフルエンザワクチン ●高齢者  
●二類疾病 ●有効率 ●副反応

## 4. 高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性

### SUMMARY

高齢者に対するインフルエンザワクチンは、わが国の予防接種法により二類疾病と規定されている。主な目的は個人予防であるが、高齢者はインフルエンザ罹患に伴う合併症の頻度や程度が高く、接種が推奨される。全国多施設共同研究の結果では、ワクチンの有効率は死亡回避 80%以上、罹患予防 30-50%台であり、米国での研究結果とほぼ一致する。副反応はおおむね軽微であり、インフルエンザ特異的な予防手段として有効に活用したい。周囲の健康成人がしっかりとワクチンを接種して、高齢者への感染源とならないように心がけることも大切である。

中野 貴司

### はじめに

各種疾病に対して予防のためのワクチンが存在するが、有効性に関する議論が頻繁に行われてきた代表格がインフルエンザワクチンである。

わが国において高齢者は、インフルエンザワクチンの接種が法律(予防接種法)で規定された唯一の対象者である。すなわち、高齢者に対しては、予防効果を期待して接種が広く行われている。その根拠となった研究結果や海外の状況も併せて概説する。

### 法律上の位置づけ

#### 1. 予防接種法における二類疾病

2001年の予防接種法改正により、高齢者へのインフルエンザワクチンは二類疾病に分類された。65歳以上の者、60歳以上で一定の基礎疾患を有する者に対して、市区町村が法律に基づいて毎年度1回の接種を実施することが規定され、公費負担も導入された(表1)。

予防接種法における「二類疾病」とは、接種の目的として「個人予防」に比重を置いた疾病である。個人の発病・重症化防止の積み重ねとしての間接的な集団予防は期待されるが、主な目的は個人予防であり、接種を希望する対象者

表1 法律で定められたインフルエンザワクチンの接種対象者

1. 65歳以上の者
2. 60歳以上65歳未満の者であって、心臓、腎臓または呼吸器の機能に自己の身の日常生活行動が極度に制限される程度の障害を有する者およびヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者

(予防接種法で規定された「二類疾病」)

に対して行うことが規定されている。

これに対して「一類疾病」には、小児期の定期接種であるDPT(ジフテリア・百日咳・破傷風混合)、ポリオ、MR(麻疹・風疹混合)ワクチンなどが分類される。一類疾病においては、「接種対象となるものは予防接種を受けるように努めなければならない」という努力義務が課せられる。

「インフルエンザワクチンは二類疾病だから、接種はしてもしなくてもよい」という意味ではもちろんない。高齢者に対する接種が法律に規定されている理由は、インフルエンザに罹ったとき、最も重症化しやすいのが高齢者だからである。予防を心がけるならば、そしてそのワクチンが安全で有効であるならば、当然接種が推奨される。

中野 貴司 (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)

表2 米国で不活化インフルエンザワクチン接種が推奨される対象

1. 50歳以上の成人および高齢者
2. 6か月以上5歳未満の小児  
(2009～2010シーズンには「6か月以上19歳未満の小児」へ拡大される)
3. 慢性疾患を有する6か月以上の小児と成人
4. 介護施設入所者
5. 妊婦
6. 6か月以上19歳未満のアスピリン常用内服者
7. 医療関係者、介護従事者、保育施設勤務者、5歳未満小児の家族

## 2. 任意接種の対象者

それに対して小児や成人の接種は、予防接種法には規定されておらず、いわゆる“任意接種”の扱いである。しかし、インフルエンザは通常のカゼよりもはるかに重い病気で合併症も多い。それを被る機会を少しでも減らしたいのならば、接種を心がけるべきである。

さらに忘れてならないことは、体力のある健康成人自らは軽症で治癒しても、周囲の高齢者への感染源となることがある。医療従事者はもちろんのこと、家庭やいろいろな場所において、自らがウイルスを排出して高齢者へ感染させてしまう機会も多い。

表2は、米国で不活化インフルエンザワクチンの接種が推奨されている対象である<sup>1)</sup>。わが国の予防接種法による規定と少し意味合いは異なるが、米国はわが国に比べて「インフルエンザはワクチンで予防しよう」という積極的な姿勢が強く感じられる。50歳以上成人はすべて接種推奨の対象である。介護施設入所者や業傍従事者、医療関係者に対しても接種を推奨している。

## インフルエンザワクチンの有効性

### 1. わが国の高齢者における研究結果

高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が法制化(2001年11月)される根拠となった厚生科学研究の結果<sup>2)</sup>を紹介する。全国の老人保健施設・病院などに入所・入院している65歳以上の高齢者で、インフルエンザワクチン接種群(接種希望者に対して流行シーズン前に1回接種)と非接種群(接種を希望しなかった者)を

表3 高齢者に対する不活化インフルエンザワクチンの有効率～日米の比較

	日本	米国
死亡回避	80%以上	80%
入院回避	解析せず	50～60%
罹患予防	34～55%	30～40%

対象として、インフルエンザ流行期の罹患状況調査を多施設共同研究として実施した。比較的大きなインフルエンザ流行があった1998/1999シーズンを解析した結果、65歳以上の施設入所者では、予防接種を受けることにより、死亡のリスクが0.2以下(有効率80%以上)、発病のリスクが0.45～0.66(有効率34～55%)に減少していた(表3)。

### 2. 海外での成績

米国における高齢者に対する不活化インフルエンザワクチンの有効率は、わが国とほぼ同様の成績である。65歳以上高齢者における罹患予防効果は30～40%、死亡回避は80%とされる<sup>3)</sup>。入院回避についても解析がなされ、50～60%の有効率である(表3)。

### 3. そのほかの研究結果

最近米国において、免疫学的に正常な65歳以上の高齢者を対象とした症例対照研究の結果が報告されたり、本研究では、外来通院と入院双方を含めた市中肺炎について3シーズンにわたって検討した結果、インフルエンザワクチン接種はインフルエンザ流行期における肺炎罹患を減少させてはいなかった。

表4 インフルエンザワクチン接種後に観察された有害事象

調査年	調査対象者数	全身性の反応			接種局所の変化		
		37.5℃以上の発熱	発疹	発赤	疼痛	腫脹	
1997～1998	983	1.3%	0%	12.4%	1.3%	2.8%	
1998～1999	1,086	0.5%	0%	8.8%	2.3%	3.5%	
1999～2000	1,312	0.6%	0.6%	17.6%	3.0%	6.6%	
3年間合計	3,381	0.8%	0.2%	13.3%	2.3%	4.5%	

その一方で、インフルエンザワクチンは肺炎の予防に有効であるという報告も、これまでに数多く発表されている<sup>1)</sup>。このように、今後も本ワクチンの効果については活発な議論が展開されるであろう。

### インフルエンザワクチンの安全性

わが国の厚生科学研究<sup>2)</sup>では、接種後48時間以内の副反応について調査が行われた。その結果、37.5℃以上の発熱(0.5～1.3%)、発疹(0～0.6%)、接種局所の発赤(8.8～17.6%)、疼痛(1.3～3.0%)、腫脹(2.8～6.6%)などが観察されたが、軽度や程度とも軽微であり重篤な副反応は認められなかった(表4)。不活化インフルエンザワクチンは、高齢者においてもおおむね安全に接種できるワクチンと考えられる。

### おわりに

インフルエンザは誰もが罹患するポピュラーな疾患であるとともに、流行期の冬季はほかにも発熱性呼吸器感染症が多くみられる時期であり、研究デザインや解析手法、さらには研究実施時のインフルエンザ流行の度合いにより、ワクチ

ンの有効率に関して様々な異なる結果が導かれるのかもしれない。しかし現在広く用いられている不活化ワクチンは、多くの研究によりその有効性が確認されているインフルエンザ特異的な防御手段である。うまく活用して、高齢者の健康保持に役立てたい。

### 文 献

- 1) CDC: Influenza. Pink Book, updated 10th ed. pp235-256. CDC, Atlanta, March 2008. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/f10.pdf>
- 2) CDC: 2008 Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the ACP, Updates and Changes. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acpi/downloads/mtg-slides-feb0807-6-influenza.pdf>
- 3) 平成9-11年度厚生科学研究(新医、再興感染症研究事業)報告書、「インフルエンザワクチンの効果に関する研究」(主任研究者: 神谷賢)
- 4) Jackson ML et al: Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: a population-based, nested case-control study. *Lancet* 372: 398-405, 2008.
- 5) Foster DA et al: Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol* 136: 296-307, 1992.



特集/新型インフルエンザと季節性インフルエンザ

季節性インフルエンザ

# インフルエンザワクチンの有効性の正しい評価

中野 貴 司

## はじめに

現在わが国で使用されている不活化インフルエンザワクチンほどの程度の予防効果が期待できるのか、その議論は日本における本ワクチンの位置付けの推移が示すように、様々に変遷してきた。

インフルエンザワクチンをめぐる世論、関連法規や制度、有効性の評価法、これまでの研究成果、海外との比較などについて概説する。

### 1. インフルエンザワクチンに対する世論や制度の変遷 (表1)

#### 1. 学童集団接種と予防接種法

不活化インフルエンザワクチンの開発は1940年代にさかのぼるが、1957年アジアかぜ (H2N2)、1968年香港かぜ (H3N2) の大流行により、わが国でもインフルエンザ予防策の必要性が論議された。そして1960～70年代は「学校はインフルエンザ感染増幅の場」という考えに基づいて、小中学生を対象とした集団接種が行われた。1962年から勧奨接種、1976年以降は予防接種法に定められ実施された<sup>1)</sup>。

しかしその後、学校での集団接種を行っても地域の流行防止には役立たない、ワクチン接種者からも発病者が多いなどの問題が提起され、1987年当時の厚生省は「接種の判断は個人(保護者)の意志に委ねる」旨の通知を出した。この時点でも、学童に対するインフルエンザワクチンは予防接種法に基づいたものであったが、集団防衛の考え方は改められた。

#### 2. 小児は任意接種へ、高齢者への接種は法制化 規定の学童集団接種を行っても流行が制御され 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

なかったことに対する世論の批判もあり、1987年の厚生省通知以降接種率は低迷した。その後1991年の予防接種法改正により、学童へのインフルエンザワクチンは予防接種法から外れ、任意接種のワクチンとなった。

その頃欧米では、高齢者や基礎疾患を有するハイリスク者に対しては、個人防衛の観点から接種が推奨されるようになった。また小児への接種に対する考え方も日本とは異なり、インフルエンザによる入院や合併症の頻度が高い年齢層であり、接種推奨対象と考えられるようになった<sup>2)</sup>。

わが国でも、高齢者を対象とした大規模な多施設共同研究が数年間にわたって実施された<sup>3)</sup>。その結果、65歳以上の施設入所者はワクチンを接種することによりインフルエンザによる死亡や罹患を有意に減少させることができるという結果が得られた。高齢者に対する接種は、個人防衛に主眼を置く二類定期接種として2001年11月に予防接種法の中で法制化された。本稿でも後述するが、高齢者でのワクチン有効率に関する研究結果は、わが国と米国で非常によく一致している。

#### 3. 小児とインフルエンザワクチン

インフルエンザの合併症である脳症は、わが国の小児で特に報告が多く、1990年代後半からはメディアでも頻りに取り上げられるようになった。急激に進行し死亡や後遺症に繋がるインフルエンザ脳症を、ワクチンにより予防できるかどうかは大きな関心事となった。

また、小中学校でかつて行われていた集団接種を再評価する報告<sup>4)</sup>も成された。しかしその一方で、インフルエンザワクチンの有用性は低いとする声も依然存在する。医療現場や一般国民の間では、様々な意見が混雑としているのが現状である。



表 1 不活化インフルエンザワクチンに關した制度の推移

	日 本	海 外
1910年代	不活化インフルエンザワクチン開発	
1957年	アジアで(1957)流行	
1962年	学童へのワクチン接種を勧奨	
1968年	香港で(1968)流行	
1976年	学童集団接種が、予防接種法に規定される	
1987年	〔接種の判断は個人(保護者)の意思に委ねる〕 〔学童集団接種に関する厚生省通知〕	〔1980年代前後から、欧米諸国では高齢者や基礎疾患を有するハイリスク者へのワクチン接種が推奨されるようになる〕
1994年	予防接種法改正でインフルエンザワクチンは定期接種から外れ、任意接種のワクチンに	
1990年代後半	インフルエンザによる高齢者の死亡や、小児におけるインフルエンザ脳症が「メディアではしばしば取り上げられる)	
2000年		米国では、50歳以上の者に対して不活化ワクチンの接種を推奨(それまでの接種推奨対象年齢は65歳以上であった)
2001年	65歳以上高齢者と基礎疾患を有する65歳以上ハイリスク者への不活化インフルエンザワクチン接種が、予防接種法に規定される(「追加定期接種」)	
2004年		生後6ヵ月以上2歳未満の小児に対して不活化ワクチンの接種を推奨(米国)
2006年		小児に対する不活化ワクチンの接種推奨対象を6ヵ月以上5歳未満にまで拡大(米国)
2009年(予定)		小児に対する不活化ワクチンの接種推奨対象を6ヵ月以上9歳未満にまで拡大予定(米国)

## II. ワクチンの有効率とは<sup>10)</sup>

ワクチンの罹患予防効果(有効率)は、非接種群における罹患率 $[p_0]$ と接種群における罹患率 $[p_1]$ から、表2に示す四分表を用いて計算される<sup>11)</sup>。ワクチン有効率を算出する計算式 $[(p_0-p_1)/p_0]$ は $[1-p_1/p_0]$ と変形することが出来、 $[p_1/p_0]$ は相対危険(RR, relative risk)と呼ばれる。すなわち、1から相対危険を差し引いた値がワクチン有効率である。

この計算式からわかるように、「有効率が80%である」ということは、「100人に接種すれば80人は罹患しない」という意味ではなく、「ワクチンを接種せずに罹患した人の80%は、接種をしていれば罹患を回避できた<sup>12)</sup>(図1)」ということである<sup>13)</sup>。

接種したワクチンが統計学的有意差をもって有効かどうかを論じる際には、さらに検定・区間推定・95%信頼区間の計算などが必要である。これ

表 2 インフルエンザワクチンの有効率(罹患予防効果)

		インフルエンザワクチン接種		計
		有り	無し	
インフルエンザ罹患	有り	a	b	m
	無し	c	d	n
計		m	n	N

ワクチン非接種群における罹患率:  $p_0 = b/d$

ワクチン接種群における罹患率:  $p_1 = a/m$

ワクチン有効率:  $(p_0 - p_1) / p_0 = 1 - p_1/p_0$

相対危険:  $p_1/p_0$

ら詳細については、文献<sup>14)</sup>や統計学に関するテキストを参照いただきたい。

## III. 接種対象者と有効率

### 1. 高 齢 者

施設入所中の65歳以上高齢者を、インフルエンザワクチン接種群(接種希望者に対して流行シ-



図1 「ワクチンによる罹患予防効果80%」の意味は？

ズン前に1回接種)と非接種群(接種を希望しなかった者)に登録し、インフルエンザ流行期の罹患状況調査が全国多施設共同研究として実施された<sup>1)</sup>。比較的大きなインフルエンザ流行があった1998-99シーズンを解析した結果、65歳以上の施設入所者では、予防接種を受けることにより、死亡のリスクが0.2以下、罹患のリスクが0.45~0.66に減少していた(表3)。これを有効率として表現すると、死亡回避効果80%以上、罹患予防効果34~55%となる。本研究結果を受けて、2001年11月にわが国で高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が法制化された。

米国でも、高齢者ではほぼ同様の成績が得られている<sup>2)</sup>。65歳以上での罹患予防効果30~40%、死亡回避80%で、わが国の結果と一致する。入院回避については50~60%の有効率としている(表3)。米国では50歳以上を対象として不活化インフルエンザワクチンの接種が推奨されている。

## 2. 小児

厚生労働科学研究により全国多施設共同研究が実施された<sup>3)</sup>。流行シーズン前に6歳未満児をワクチン接種群(接種希望者)と非接種群(接種者1名毎に、以降の連続した受診患児)にエントリーし、接種群には規定量のワクチンを原則4週間間隔で2回接種した。インフルエンザ流行期を通じて、児の症状(発熱、鼻汁、咳など)を調査書式ハガキ返送により毎週調査し、平成12年度2,337例、13年度2,612例、14年度2,913例を解析した。

インフルエンザワクチンによる罹患予防効果を、多変量解析でオッズ比を計算した結果、ワクチン

表3 接種対象者とインフルエンザワクチンの有効率-日本の研究結果<sup>1,2)</sup>

対象者	国名	指標	有効率
高齢者	日本	死亡回避	80%以上
		罹患予防	34~55%
高齢者	米国	死亡回避	80%
		入院回避	50~60%
65歳未満健康成人	米国	罹患予防	30~40%
		罹患予防	70~80%
6歳未満小児	日本	罹患予防	22~25%

接種によりインフルエンザ流行期における発熱リスクは0.7台(調整オッズ比0.75~0.78)に減少し、各年度とも統計学的有意差があった。すなわち、ワクチンの有効率は22~25%という結果であった(表3)。

## IV. 有効率に関する考察

### 1. 過小評価の可能性

上記の研究<sup>1,2)</sup>においては、罹患予防効果を解析する結果指標として、インフルエンザ流行期の発熱を用いている。その理由は、すべての調査対象者の発熱機会にウイルス分離や迅速診断を漏れなく実施することは現実的には不可能だからである。インフルエンザは季節・地域流行する傾向が著しい疾患であるから、流行期における発熱者を「インフルエンザ」と定義し解析したわけである。

しかし、インフルエンザが流行する冬季は、RSウイルスなど他のウイルス感染症の患者も多い。そうすると、評価に用いた「インフルエンザ

様疾患)には「冬季の非インフルエンザ性発熱疾患」が相当数含まれているであろう。すなわち、本調査で得られた結果はワクチンの有効率を過小評価している可能性があり、不活化インフルエンザワクチンの罹患予防効果はもっと高いのかもしれない。

## 2. 現行ワクチンの弱点

現在わが国では、ウイルスの赤血球凝集素(Hemagglutinin, HA) 蛋白を主成分とする注射用不活化ワクチンが使用されている。流行するウイルス株の抗原性がワクチン株と合致しない場合は効果が乏しい、注射製剤であるため気道粘膜免疫の誘導が不十分である、などワクチン自体にある程度効果の限界が存在することは以前から指摘されている。

さらに、過去にインフルエンザ罹患歴が無く、免疫機構が未成熟な年少児において、現行のワクチンで十分な防御免疫を誘導できるのかもしばしば議論される。小児を対象とした厚生労働科学研究<sup>4)</sup>において、年齢階級別に解析した結果では「2歳以上の小児ではワクチン有効率が33%であったのに対して、1歳未満児や1歳児ではワクチン接種による有効性が検出されなかった」との報告<sup>5)</sup>もあり、低年齢児での罹患予防効果については、今後さらに検証が必要であろう。

## 3. 今後の研究

低年齢児に対する有効性、健常成人を含めた各年齢層や基礎疾患の有無による有効率の差異など今後の研究課題は数多くある。本分野における研究がさらに発展することを期待するが、実施に際しては適切に計画された疫学研究の手法を用いることが大切である。その詳細については文献<sup>6)</sup>を

参照していただきたい。

## お わ り に

不活化インフルエンザワクチンは、高齢者に対して死亡回避80%以上、罹患予防30~50%の有効率であり、米国のデータとはほぼ一致する。小児に対しても統計学的に有意に罹患予防効果があるが、わが国の全国多施設共同研究では有効率20%台であった。今後さらに有効なワクチンの開発は待たれるが、現状で入手可能なインフルエンザ特異的予防手段として有効に活用したい。

## 参 考 文 献

- 1) 中野貴司: インフルエンザワクチンの効果, 小児科診療, 70: 2207-2212, 2007.
- 2) 木村三生夫, 平山宗弘, 塚春美: インフルエンザ, 予防接種の手引き 第9版, 近代出版, 東京, pp215-233, 2003.
- 3) CDC: Influenza, National Immunization Program Pink Book 10th ed., CDC, Atlanta, pp235-256, 2007.
- 4) 平成9~11年度厚生労働科学研究(新興, 再興感染症研究事業) 報告書: 「インフルエンザワクチンの効果に関する研究」(主任研究者: 神谷典)
- 5) Reichert, T. A., Sugaya, N., Fedson, D. S. et al.: *N Engl J Med*, 344: 889-896, 2001.
- 6) 中野貴司: インフルエンザワクチンの有用性, 臨床検査, 52: 53-56, 2008.
- 7) 廣田貞夫: インフルエンザワクチンの有効性一ポイント区間推定一, 小児感染免疫, 18: 283-291, 2006.
- 8) 平成12~14年度厚生労働科学研究(新興, 再興感染症研究事業) 報告書: 「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究」(主任研究者: 神谷典, 加地正郎)
- 9) Fujieda, M., Maeda, A., Kondo, K. et al.: Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine*, 24: 957-963, 2006.
- 10) Hirota, Y., Fukushima, W., Fujieda, M. et al.: Essential tools for assessing influenza vaccine efficacy in improperly conducted studies: A Japanese perspective. *Vaccine* (2008), doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.041.

## Feature article ①

概論

## 新型インフルエンザ対策 —国策としてのグランドデザイン

森兼啓太

国立感染症研究所 感染症情報センター 主任研究官

## はじめに

新型インフルエンザ発生のリスクが叫ばれるようになって少なくとも数年が経つ。新型インフルエンザ対策は様々なレベル(医療機関・地域・地方自治体など)で考える必要があるが、その基礎となるのが国の対策である。では、この数年間、日本の国策としての新型インフルエンザ対策はどのように策定され、変遷してきたのであろうか？

### 鳥インフルエンザ A/H5N1 のヒト感染、 新型インフルエンザ発生のリスクの認識

1997年の暮れに香港で H5N1 亜型の鳥インフルエンザが鳥の間で大流行し、香港中の鳥が殺処分された。この年には5月から12月末にかけて H5N1 のヒト症例も発生し、18例(うち死亡6例)が確認された。これを受け、厚生省では新型インフルエンザ対策行動計画を策定した。専門家の間でも新型インフルエンザ到来を危惧する機運が大いに高まっていた<sup>1)</sup>。

幸いにもこの後しばらく H5N1 のヒト症例は発生せず、鳥の集団発生も大規模なものとは起らなかった。厚生省の行動計画もとり

あえず策定されたものがそのままになっていた。2003年2月には再びヒト症例が発生(中国旅行から帰った香港人)した<sup>2)</sup>が、単発例であったことと、同時期にアジアを中心に SARS が流行したことにより、その際であまり注目されなかった。同年12月に韓国で鳥での集団発生、翌2004年初頭の日本の家畜での集団発生とタイやベトナムでの鳥からヒトへの感染事例発生に至って、ようやく鳥インフルエンザ H5N1 と新型インフルエンザ発生のリスクが再認識された。

### 厚生省の新型インフルエンザ対策行動計画

2003年10月、厚生省に「新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会」(委員長・大阪市立大学教授・廣田良夫氏)が設置され、対策の検討を進め、2004年8月に「新型インフルエンザ対策報告書」を取りまとめた<sup>3)</sup>。並行して鳥の集団発生に対する「鳥インフルエンザ緊急総合対策」が取りまとめられ、家畜伝染病防疫指針などが策定された。新型インフルエンザの方は、上記報告書の提言に基づき、2005年には感染症法を改正し、11月には「新型インフルエンザ対策行動計画」を策定した<sup>4)</sup>。



表1 新型インフルエンザ対策行動計画

<b>サーベイランス</b>
・症例の早期探知、集団発生情報の早期把握
<b>検疫・封じ込め</b>
・就労制限、集會制限、出国制限など ・大流行になる前のある程度有効と考えられる
<b>抗ウイルス薬やワクチン</b>
・インフルエンザの唯一の治療薬の備蓄と最大有効活用、ワクチン開発と利用可能になった場合の接種体制
<b>医療システム</b>
・診断治療や感染対策の指針、指定医療機関、医療資源の有効活用、など
<b>情報提供(コミュニケーション)</b>
・最新情報の定期的・一元的提供、不明なことも認める、対応していることを強調して説明

1997年の行動計画は非常にボリュームも小さく、おおまかな事柄を示すに過ぎなかったが、2005年に策定された行動計画は約90ページの分量で、フェーズごとに細かく分けた記載になっており、数段進歩した感じがある。行動計画は主要5分野として、「計画と連携」、「サーベイランス」、「予防と封じ込め」、「医療」、「情報提供・共有」に分けて立案している。各々の項目の概略は表1に示した。

行動計画の冒頭には対策の目標として、新型インフルエンザ発生初期のウイルス・患者侵入阻止や封じ込めと、流行時の感染拡大を可能な限り阻止して健康被害や社会経済機能への影響を最小限に抑えることが述べられている。しかし、本文では明らかに前者(発生初期)に重点が置かれている。いわゆる水際対策は詳細に規定されており、航空機内で患者が発症した場合の空港での検疫や同乗者の停留、国内・県内第1例目となった患者の搬送・入院のプロセス、その患者へ接触した者に対する積極的疫学調査や抗ウイルス薬の予防内

服などは、比較的明確かつ具体的に規定されている。このためか、地方自治体や国で行っている実地訓練も大半が国内や自治体内第1例目の患者を想定したものである。

一方、流行が始まってからの戦略である公衆衛生対応や抗ウイルス薬の最大限の活用、ワクチンや医療体制については記載が少ない。流行が開始してからの新型インフルエンザ対策の基本的な考え方は、流行を遅くし、一度に多数の患者が発生して医療体制が崩壊するのを防ぐとともに、ハンデミックワクチンの接種までの時間稼ぎをすることである。特に、流行を遅くするために有効であると考えられる、学校閉鎖などの「人の集まる機会の減少や制限」については、一応記載はあるものの表現が弱く、行おうか行わないのかがよくわからない。

この背景には、行動計画を立案する際に基本的な戦略に関する議論が十分に行われなかったという点が挙げられる。行動計画の策定は厚労省の結核感染症課が主な担当課であったが、筆者が所属する国立感染症研究所も策定への協力を求められ、同課のスタッフと議論を重ねた。しかしながら、問題点は山積しており、行動計画策定の期限までに十分に議論が尽くせなかった。例えば、入院患者があふれて病院で収容しきれなくなった場合の医療体制について、病院外の施設を設けるのか否か、設けるとすればどのような施設を利用するのか、法的根拠は、などの点は、この時点ですでに大きな問題としてクローズアップされていたにもかかわらず、3年経った今でも全く解決されていない。

### 行動計画を具体化するガイドラインの策定

2006年に入り、これら5分野の行動計画を具体化すべく新型インフルエンザ専門家会

表2 新型インフルエンザ対策ガイドライン

- ・検疫
- ・サーベイランス
- ・積極的疫学調査
- ・発生初期における早期対応戦略
- ・医療体制
- ・医療施設における感染対策
- ・医療機関における診断検査
- ・ワクチン接種
- ・抗インフルエンザウイルス薬
- ・事業所・職場における対策
- ・個人および一般家庭、コミュニティ・市町村における感染対策
- ・情報提供・共有(リスク・コミュニケーション)
- ・埋火葬の円滑な実施

議が組織され、約30名の委員が分野別に議論を行った。しかしまずはH5N1が鳥からヒトへ飛行的に感染している現状(WHOのフェーズ3)でどう対応すべきかを明確にする必要があり、H5N1感染患者が日本で発生した際にどう対応するかなどの「フェーズ3のガイドライン」が2006年5月に策定された<sup>1)</sup>。これは、明日にも発生するかもしれないH5N1感染患者への対応に必要な最低限の内容であり、サーベイランス、診断治療、感染対策、積極的疫学調査、検疫の5種類であった。以降、東南アジアなどから帰国した人でインフルエンザ様症状を呈し、臨床的および疫学的にH5N1感染が疑われる事例が数件発生している。それらの患者への対応はこのガイドラインに基づいて行われている。幸いなことにいずれもH5N1陰性であり、現在までに日本でH5N1感染患者は発生していない。

その後、2007年3月までに、WHOのフェーズ4以降、つまり新型インフルエンザウイルスが出現してからの対策に関する13のガイドラインが策定された(表2)<sup>2)</sup>。行動計画

の各分野は、これらのガイドラインと合わせて新型インフルエンザの現時点における国の対策の骨格である。しかし、行動計画そのものに様々な課題が残されているため、ガイドラインにおいても具体性にかける記載が少なくない。ワクチンや抗ウイルス薬の投与順位などは、何案かを併記した上で「今後議論が必要である」といった論調になっている。

## 2007年度

2007年度は、これらのガイドラインを見ながら各自治体が新型インフルエンザ対策を進めていった時期であった。都道府県や大都市など各自治体レベルでは、国のガイドライン策定を受けてそれぞれのガイドラインを策定し、医療機関の病床確保などに取り組んだ。医療機関の病床確保に当たっては、新型インフルエンザが流行した際に、いずれほどの医療機関も対応しなければならないという認識が医療機関側にならぬという点が最大の確言になっている、という話を多くの都道府県新型インフル担当者から聞いた。SARSの時のように「うちは新型インフルエンザの患者を(最後まで)診ません」とする病院が少なからずあるようだが、新型インフルエンザは、一気に、あるいはゆるやかに、広く人々の間で流行し、いずれは普通の季節性インフルエンザに取って代わる疾患であり、最後まで「診ません」はありえない。一般市民よりも新型インフルのことをより良く理解していなければならないはずの医療従事者に対する知識の普及がまず必要で、国民への周知は2の次であるという思いを持った。

また、ガイドラインに沿った新型インフルエンザ対応訓練が各地で行われたが、ほとんどの訓練が県内1例目の発生を想定した訓練であり、大流行になった時の訓練は基本的

に行われていない。国が具体案を示していない部分は自治体も対応のしようが無い、という感じであった。この時期には「国が〇〇を決めてくれないと我々の計画は立案できない」という、地方自治体関係者の声を多く聞いた。

一方、国の方では専門家会議は一度も開かれず、計画策定で議論が必要な部分については置き去りにされた。しかし、プレパネミックワクチンと抗ウイルス薬の備蓄については進んだ。ワクチンは2,000万本、抗ウイルス薬は2,100万回の治療分(2億1,000万カプセル)をそれぞれ備蓄した。2008年度にワクチンをもう1,000万本製造備蓄する予算も確保した。それでも足りないという議論もあるが、限られた予算の中で国としての責務を果たすという点では評価できる。

企業のレベルでは、温度差はあるものの新型インフルエンザ大流行の際の事業継続プランを策定する動きが目立った。しかし、国のガイドラインで大筋が示されていない以上、プランを立てられないという声も目立った。

### メディアの影響力

2008年1月12、13の両日、NHKで新型インフルエンザに関するドラマが放映された。「シリーズ 最強ウイルス 第1夜 ドラマ・感染爆発〜パンデミックフルー」と題され、有名俳優が多数出演した本格的ドラマ、およびその翌日同じ時間に放送されたドキュメンタリーは、多くの国民に新型インフルエンザの流行のインパクトを認識させるものとなった。これを境に新型インフルエンザに関する各所からの情報発信が急増し、政府・与党だけでなく民主党もプロジェクトチームを立ち上げて新型インフルエンザ対策を議論しはじめた。専門家会議も頻りに開催されるよ

うになり、各部門での議論も進んだ。日本の新型インフルエンザ対策の流れを一気に変えたと言って良いこの番組は、メディアの影響力の強さを見せつけた。

### 2008年度

4月には厚労省内に新型インフルエンザ対策室ができた。フルタイムで数名のスタッフに加えて、他の部署との兼任ではあるがさらに数名のスタッフが室に常時詰め、2006年度中に策定したガイドラインのボリュームアップや新たなガイドラインの策定に奔走しはじめた。専門家会議も4月を皮切りに全体会議が2-3カ月ごとに、各部門(サーベイランス、医療など)の会議も月1回程度の高頻度で開催されている。2007年度と比べると雲泥の差であり、今年度は対策立案が急速に進んでいる。

### 厚労省の行動計画に残された課題

とはいえ、根幹となる対策に関しては未定の部分が多い。前述の通り、海外から患者あるいはウイルスが入ってくる初期の段階の対応は具体的に決まっているが、流行が始まった段階で少しでも流行を遅くし、かつピーク時の患者数を減らすための基本的な戦略において議論が不足しており、具体性に欠ける。以下、5分野それぞれについて現状と課題を述べる。

①「計画と連携」は、新型インフルに対する計画を立て、関係省庁間、国際機関と国が連携することをうたっている。しかし、その後発生している国内の鳥インフルエンザ事例への対応における公衆衛生(厚生労働省所轄)・家畜衛生(農林水産省所轄)両分野の連携が必ずしもスムーズに行っていないのを見るにつけ、この分野は「厚労省策



定の行動計画。というレベルでは限界があると言わざるを得ない。2008年に入り内閣府にも新型インフル対策の部門が置かれ、例えば主に経済産業省の所轄である事業所におけるパンデミック対策を多省市で話し合ったり、交通の遮断を国土交通者と話し合ったりするなど、省庁間の連携はかなり良くなってきていると感じる。

2 「サーベイランス」は、様々な方法が提唱されており、その手法もおおまか決まってきた。医療機関においては、例えば流行のごく早期に小集団(クラスター)を特定して公衆衛生的早期対応へつなげるサーベイランス、流行極期のおおまか患者発生数を把握するサーベイランス、などが想定されている。しかし、これらが必要なのか、新型インフル対策に役立つのかどうか、といった点が定まらず、どのサーベイランスをいつ開始していつまで続けるといった各論的議論もできない状況である。

3 「予防と封じ込め」は、前述の通り水際対策に主眼が置かれており、国内で一旦流行が始まった後の流行を遅らせる対策については具体性に欠ける。この分野は多くの公衆衛生的介入やワクチン・抗ウイルス薬の使用も含めた新型インフル対策の基本戦略とも言える部分であるが、この分野での計画策定の遅れが日本の新型インフル対策の遅れを決定づけている。特に、行動計画には「場合によっては国民の社会活動の制限(例：不特定多数の集まる活動の日曜勤告、新型インフルエンザ様症状が見られた者の出勤停止・受診勧告等)を実施する」とあるが、学校閉鎖も含めた「人が大勢集まる場所や機会をできるだけ少なくする」ことは流行遅延のための対策として世界の常識であり、これが明確になっていた

い点行動計画の最も大きな問題点であろう。もっとも、学校閉鎖は文部科学省の権限、企業活動の制限は経済産業省の所轄、という省庁間の壁の問題も大きい。「計画と連携」の項でも述べたが厚労省だけの問題ではもはやなくなっているにもかかわらず、関係省庁の話し合いは事実上今年になってようやく動き出したところである。それだけでなく、省庁間の壁が関係しない対策についても決まっていないことが多い。プレパンデミックワクチンをいつどのよう形で打ち始めるか、優先度をどうするか、備蓄している抗ウイルス薬の配分の優先度をどうするか、などがその代表である。さらに、接触者に対する予防内服は行うのか、行くとすればいつ中止するのか、水際対策をどこまで徹底してやるか、徹底するなら留め置き海外からの帰国者の一時滞在場所をどのように確保するのか、航空便の運行をどの時点で停止し、それを誰が決断するか、など、「予防と封じ込め」の分野で決めなければならないことは山ほどある。

4 「医療」については、患者数が少数の段階では封じ込めも含めた早期対応の一環として軽症患者であっても入院勧告に基づく入院治療が提供される。各都道府県では、感染症指定医療機関を初めとして初期の新型インフルエンザ患者受入施設を確保すべく動いている。しかし、流行が進んだ段階ではもはや患者を入院させる意味はなく、外来診療と自宅加療を中心とする医療体制に移行していく。医学的に入院加療が必要な患者のみ入院させることになる。それでも、入院患者が増え、ピーク時にはベッドが足りなくなることが想定されるが、その場合の臨時の入院・入所施設としてどのような



場所が適しているのか、そのような場所での療養を行う法的問題はどうか、医療保険制度をどう適用するか、など、実際はこれを行おうとした場合には問題が山積している。また、「発熱外来」という場所での療養を行うことが想定されているが、これがどのような役割を果たすのか明確ではない。発熱外来のイメージが人によって異なるため、具体的な議論すらできない状態である。

5. **情報提供・共有** はいむゆるリスクコミュニケーション(リスクコミ)である。問題は行政担当者がリスクコミに慣れていないことであり、いざ新型インフル発生(流行)という時に様々な情報発信を適切に行えるのか、という心配はつきない。

#### おわりに

これまでの日本の方針では、初発例から流行がある程度進むまでとされている入院勧告の時期が比較的長い。軽症者を入院させる意義は社会からの隔離であり、それは公衆衛生的介入の観点からはごく早期にしか意味をなさない。むしろ軽症者は病院を受診せずに自宅加療とする方が流行を抑制または遅延させることができる、という考え方がアメリカのパンデミックプランの根幹である。患者は自宅に居させて抗ウイルス薬を治療投与、同居家族には予防投与、という対応である。日

本もこれに準じるべきである、という意見もある。

日本人の受診行動からして、たとえ軽症であっても新型インフルエンザ罹患が疑われる状況では、病院に来るなどと言われてもおそろく来てしまうであろう。したがって日本では、副熱に感染を届けたいようにして病院まで来てもらい、抗ウイルス薬を処方して自宅に居てもらおうという対策が現実的かもしれない。その場合、都市では電車やバスなどを使わないですむよう、徒歩圏内に新型インフルエンザ専用外来を設ける必要があり、場所としてはこの時点で公衆衛生対応としてすでに閉鎖(休校)されていることが想定される小学校が候補に挙げられている。一方、地方ではクルマを使えばよく、新型インフルエンザ専用外来もそれほど多く設ける必要はないし、様々な施設が利用可能であろう。ドライブスルーなどの形態も想定されている。

ここ数か月、ようやくこういった議論が盛り上がり始めてきて、国としての基本戦略を策定できる段階にきている。日本以外の国の新型インフルエンザ対策については詳細に述べなかったが、日本は遅れている。しかし今急速に追い付いていくこととしている。パンデミックはいつやってくるかわからないが、それは悲観的になることもないかもしれない。

#### Reference

- 1) 厚生省・国立感染症研究所・病原菌・検出状況調査(JASO) 10: 277-278, 1998
- 2) 厚生省・国立感染症研究所・病原菌・検出状況調査(JASO) 21: 67-68, 2003
- 3) 新型インフルエンザ発生報告書 <http://www.mhlw.go.jp/mpges/2004/09/tp00011.html> (2008年8月18日アクセス)
- 4) 新型インフルエンザ対策行動計画 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/3.html> (2008年8月18日アクセス)
- 5) インフルエンザ(H1N1)に関するガイドライン(新型インフルエンザ専門家会議, 2006年6月5日) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/09.html> (2008年8月18日アクセス)
- 6) 新型インフルエンザ発生ガイドライン(フェーズ4以降)(新型インフルエンザ専門家会議, 2007年3月26日) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/09.html> (2008年8月18日アクセス)



# アデノウイルス感染症の診断 —免疫クロマトキットを中心に—

藤本 嗣人

国立感染症研究所 感染症診断センター 東京都新宿区戸山1-23-1 TEL 152-8640

**Key Words** アデノウイルス、免疫クロマトキット、ウイルス診断法、迅速診断

## はじめに

近年、インフルエンザウイルス、RSウイルスなどの呼吸器系ウイルス、ロタウイルス、ノロウイルスなどの腸管系ウイルスとともにアデノウイルスの迅速診断が臨床現場で実用されている。アデノウイルスの特徴すべき点は、呼吸器感染症、腸管系感染症および眼感染症、さらに泌尿生殖器系感染症と多彩な感染症を引き起こすことである。アデノウイルス感染症を臨床症状だけで診断することは通常困難であり、その診断に免疫クロマトキット（以下 ICキット）が多用されている。本総説では、ICキットを中心にアデノウイルスの診断法について解説する。

## アデノウイルスの構造

アデノウイルスは、直径70～100nmの正二十面体構造を持ち（図1）、ウイルスの表面蛋白としてヘキソン、ペントンベース、ファイバーの3種類を持つ。アデノウイルス検出用のICキットおよびELISAキットは、ヘキソン蛋白に対するモノクローナル抗体を利用している。3種類の表面蛋白のうち、ヘキソンは1つのウイルス粒子に240個あり、ペントンベースおよびファイバーがいずれも12個であるのと比較して数が多い。ウイルス表面の20面体が252個の細かい粒子によって構成され、12個の頂点がペントンベースと、そこからアンテナのように突き出したファイ

バーであり、残りの240粒子がヘキソン蛋白である。ヘキソンおよびペントンベースから成る蛋白の殻の中に長さ約35,000塩基対の2本鎖DNAを持つ。



図1. アデノウイルスの構造

ウイルス粒子は正二十面体で直径70～100nm、240個のヘキソン（図の○）と12個のペントンベース（図の頂点の●）からなる。内部に二本鎖DNA（約35,000bp）を持つ。ペントンはペントンベース●からファイバー（図の突起）が突き出した形状である。

Web公開日：2007年9月26日

## ■ アデノウイルスの複製

アデノウイルスは、細胞表面のレセプターにファイバーで結合して、細胞内取込みにより細胞内に入る。細胞内に入ると、蛋白の殻は除かれ、アデノウイルスDNAは細胞の核に入る。核内でDNAの複製、構造蛋白(ヘキソン、ペンテンペース、ファイバー)の過剰な複製、ウイルス粒子の組み立てが行われ、ウイルス粒子は細胞の核内で結晶化する<sup>1)</sup>。アデノウイルス粒子の組み立ての際、新たに合成されたウイルスDNAおよびウイルス蛋白の約10%が成熟したウイルス粒子になるとされ、ヘキソン蛋白が大過剰に合成される<sup>2)</sup>ことは、ICキットおよびELISAキットによる検出の際、有利に働く。また、ウイルスDNAが過剰に形成されることは、PCR法などのウイルスゲノムを検出する手法が、ウイルス分離よりも高感度である理由の一つと考えられる。

## ■ アデノウイルスの感染経路

アデノウイルスの感染経路はアデノウイルスの種類および血清型によって異なる。アデノウイルスは51種類の血清型が正式に認められ、それらはA～Fの6つの種のいずれかに分類される。

アデノウイルスは、呼吸器からの飛沫や接触で伝播することも多いが、主に腸管(糞口)感染により感染すると考えられている。呼吸器による感染は、BおよびF種で多い。C種は後述のとおり小児の糞便中に長期間排泄され、糞口感染により感染する。F種は糞口感染でのみ流行すると考えられている。眼にウイルスが入る様々な経路が考えられているが、D種では汚染されたタオル、指あるいはプール水などにより感染すると考えられている。D種の19および37型は性行為によって性器にも感染することが知られている。なお、アデノウイルス感染症の潜伏期は、呼吸器系で2～14日であり、腸管系では3～10日である。

## ■ アデノウイルスの消毒と治療

アデノウイルスの消毒には、塩素消毒が有効である。アデノウイルスはプール水を介して流行することが

ある。そのため、アデノウイルスの代表的な疾患である咽頭結膜熱はプール熱と呼ばれることがある。アデノウイルスは眼、鼻・咽頭粘膜にウイルスを含んだ水が接触することで感染するため、プール水を消毒する必要がある。そのため、プール水は遊離残留塩素濃度が0.4mg/L以上、1.0mg/L以下となるように消毒を行うことと規定されている。我々は、有効残留塩素が規定以下のプールを介したアデノウイルス4型の流行を経験し、塩素濃度の適正化によって流行が終息したことを報告した<sup>3)</sup>。プール水においては、塩素濃度が適正に維持されることが重要である。

アデノウイルスはエンベロープを持たないDNAウイルスであり、消毒剤への抵抗性が強い。器具等の消毒には、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、フェノールなどの変性剤が有効である。しかし、これらは毒性があり、器具等をいためる可能性がある。アルコールはアデノウイルスに無効とする記載が見られることがあるが、アルコール系消毒剤であるウエルバス(丸石製薬)には、薬理効果としてアデノウイルス8型を30秒で99%不活化すると記載されている。ウエルバスは手指消毒用の薬剤として市販されている。次亜塩素酸ナトリウムによる消毒は、有効であり推奨できる。ただし、使用目的による濃度と有効期限に注意する必要がある。

アデノウイルス感染症に対する抗ウイルス剤はない。そのため、アデノウイルス感染症の治療は対症療法による。例えば8型による流行性角結膜炎は適切な症状の治癒がなされなければ眼に後遺症を残すことがあるので、眼科医の指示に従って適切な治療を受ける必要がある。そのため、抗アデノウイルス薬の早期の開発が望まれる。

アデノウイルス感染患者は、血清中和抗体価が上昇する発症10日目頃まで周囲に感染させる恐れがある。ただし、アデノウイルス(特にC種)は無症候で数週間から数ヶ月にわたって糞便中に排泄されることがあるので、糞便を介した感染を防止するため手洗いの励行、タオルを共有しないなどの対策が考えられる。糞口感染を防止するための対策は、アデノウイルスだけでなく、ノロウイルス、エンテロウイルスなど他のウイルス性疾患の予防にも有効である。

## アデノウイルスによる疾患と その検査検体

アデノウイルスの種による疾患はだまかに、A種(胃腸炎)、B種(呼吸器感染症、咽頭結膜熱、出血性膀胱炎)、C種(上気道感染症、咽頭結膜熱)、D種(流行性角結膜炎)、E種(呼吸器感染症、咽頭結膜熱)およびF種(胃腸炎)である。これらのうちA種(血清型12, 18および31型など)は検出頻度が低い。以下に他の種について概説する。

B種の3型および7型による肺炎は重症になることが多く、時に致死的にされる<sup>1)</sup>。Kim Y.-J.ら<sup>2)</sup>の韓国における調査で、7型肺炎の致死率は18.0% (9/50例)で、3型の致死率は3.6% (1/28例)である。西村<sup>3)</sup>の日本における7型感染症に関する医療機関へのアンケート調査では、12.4% (11/89例)が呼吸不全(9例)、多臓器不全(1例)により死亡(1例は未記載)し、27.0% (24/89例)に後遺症が残っている。11型は出血性膀胱炎の病原体として重要である。14型は多くのウイルス学の教科書に咽頭結膜熱の起因病原体として記載されているが、日本での検出は非常にまれである。B種は、咽頭ぬぐい液の検査により検出可能である。ただし、出血性膀胱炎では尿検体の検査が必要であるが、ICキットで尿検体適用となっているものがない。尿にICキットを適用した場合は正確な検査はできないので、尿検体ではウイルス分離あるいはPCR検査等により検出する。ウイルス分離をする際、尿検体を凍結すると分離率が下がるので、注意が必要である。尿検体では、凍らない程度の低温で保存して、すみやかにウイルス分離検査を実施するのが良い。

C種アデノウイルス(1, 2, 5, 6型)は、小児に感染して数ヶ月～数年に渡って糞便中に排出される(機序は明らかでない<sup>4)</sup>)。したがって、C種アデノウイルスを糞便から検出した場合、その病原体としての意義は慎重に判断する必要がある。C種は扁桃炎等の上気道炎を引き起こし、咽頭ぬぐい液からICキットにより検出可能である。

D種アデノウイルスは、流行性角結膜炎の病原体として重要で、8, 19, 37型がその病原体として報告されている。8型による場合は特に重症であると

される。眼用のICキットによる迅速診断が可能である。また、院内感染を起こしやすい。

E種アデノウイルスは、4型のみであり、呼吸器感染症と眼感染症を引き起こす。

F種アデノウイルスは、40および41型の2つの型を含み、下痢症等の胃腸炎を引き起こす。糞便検体のICキットで検出可能であり、F種に対するモノクローナル抗体を用いたELISAキット(アデノクローンE: テイエフビー社)を用いて糞便を検査すれば、検出と同時にF種アデノウイルスの同定が可能である。

なお、D, E, F種の主な検体採取場所は、おおまかにD種が眼、E種は咽頭および眼、F種は糞便である。

## 検査検体の採取時期

堤ら<sup>5)</sup>によると、発病から1～4日目のICキットの検出感度は咽頭検体(アデノウイルス性呼吸器感染症が疑われた患者)で、培養細胞によるウイルス分離に対して80.4% (45/56件)で、5～11日目では61.5% (24/39件)であった。これらは、 $\chi^2$ 試験において $P < 0.05$ で有意差があり、正確な咽頭検体の試験のためには、発病4日目以内にICキットで試験することが必要であることを示す。淵府寺ら<sup>6)</sup>によると、アデノウイルス咽頭炎患者の咽頭中アデノウイルス量は $10^7 \sim 10^8$ コピー(アデノウイルスDNA)/mLであり、発熱後3～4日後をピークに徐々に減少し、10日を過ぎると $10^4$ コピー程度(アデノウイルスDNA)/mLにまで減少した。我々の検討<sup>7)</sup>で免疫クロマトキットの検出限界は約 $10^4$ コピー(アデノウイルスDNA)/mLであることから、咽頭検体では発症後10日目が免疫クロマトキット陽性となる限界の日数であると推定された。

理論上は、10日目でも検出できる可能性があるが、確実な結果を得るために、発症後4日以内の検体を用いることが重要である。検査結果の解釈をする際、しばしば指摘されている検体採取手法によって免疫クロマトキットの結果が左右される点を、考慮に入れる必要がある。眼検体においても発症後4日以内の検体を用いることが重要である。

糞便検体の場合、前述<sup>4)</sup>のとおりC種アデノウイルス