

I / 消毒施行者の感染防止に必要な器材

消毒施行者は、自分自身の感染防止のために、手袋や保護衣などを着用すべきである（写真 2E-1）。また、必要に応じて保護メガネ（写真 2E-2）、シューカバー（靴カバー）や腕カバー（写真 2E-3）、長ぐつカバーなども使用する。

一方、次のような感染症患者が在室する場合の室内消毒では、マスクの着用が必須である¹⁾。すなわち一類感染症のうちのペスト、二類感染症のうちのジフテリア、および五類感染症のうちの飛沫感染する感染症（インフルエンザ、風しん、百日咳、マイコプラズマ肺炎、他）などの患者がいる場合には、サージカルマスクを着用。また、一類感染症のうちのエボラ出血熱、マールブルグ病、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱、南米出血熱、および痘そう、二類感染症のうちの結核、鳥インフルエンザ、重症急性呼吸器症候群（SARS）、および麻しんや水痘では、より高性能のマスク（タイプ N95 微粒子用マスク、写真 2E-4）の着用が必要となる。

II / 消毒薬使用の際に必要な器材^{2,8)}

1) 次亜塩素酸ナトリウム（写真 2E-5）

- ①広範囲清拭に用いる場合には、塩素ガスの吸入防止のために、十分な換気または酸性ガス用マスク（写真 2E-6）などの着用が必要である。
- ②浸漬法で用いる場合には、塩素ガスの吸入防止のために、蓋付きの浸漬容器（写真 2E-7）を使用する。
- ③床上のウイルス汚染血液などの処理には、本薬をしみ込ませたガーゼでの拭き取りを行うと便利である（写真 2E-8）。

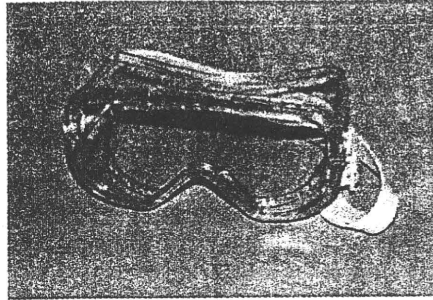
また、次亜塩素酸ナトリウムの類似物質であるジクロロイソシアヌール酸ナトリウム顆粒も有用である。血液などにふりかけて用いる（写真 2E-9）。

2) グルタルール（グルタルアルデヒド）（写真 2E-10）、フタラール（オルトフタルアルデヒド）（写真 2E-11）、過酢酸（写真 2E-12）

- ①付着すると化学熱傷が生じるので、ゴム手袋やプラスチックエプロン（写真 2E-13）を着用して取り扱う。また、眼への飛散防止のため、保護メガネ（写真 2E-2 参照）の着用が望ましい。
- ②蒸気の吸入防止のため、換気が必要である。また、蓋付きの浸漬容器（写真 2E-7）で用

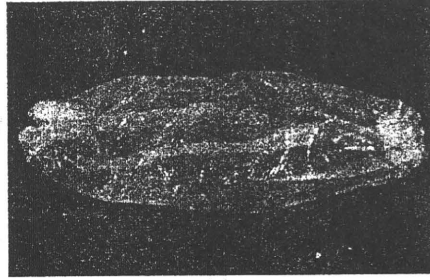
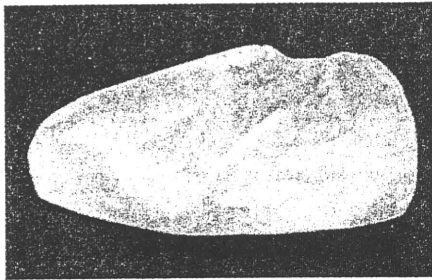


◎写真 2E-1 消毒施行者の感染防止対策
必要に応じて保護メガネやシューカバーなどを着用する。

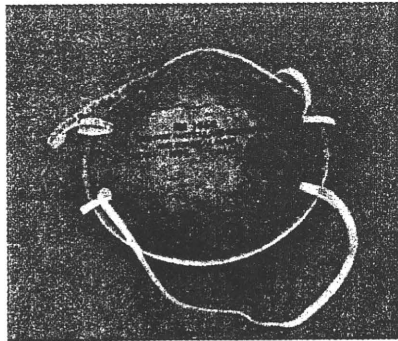


一類感染症の患者が在室する場合などでの消毒で着用する。また、グルタラール液などの飛散防止にも役立つ。

◎写真 2E-2 保護メガネ



◎写真 2E-3 シューカバー（左）と腕カバー（右）



◎写真 2E-4 タイプ N95 微粒子用マスク

0.1～0.3 μm の粒子を 95% 以上除去できるマスクである。

痘そう、結核、SARS、麻しん、および水痘患者などが在室する場合での消毒に必要である。

いる。

- ③換気の悪い場所での取り扱いでは、グルタラール用マスク（写真 2E-14）などの着用が望ましい。

3) 過酢酸（エタンペルオキシ酸）（写真 2E-12）

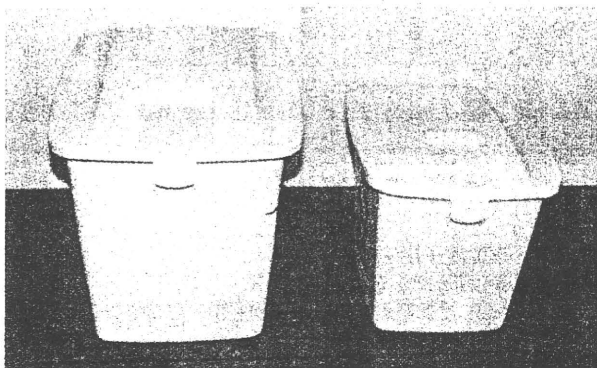
- ①附着すると化学損傷（熱傷）が生じるので、ゴム手袋やプラスチックエプロン（写真 2E-13）を着用して取り扱う。また、眼への飛散防止のため、保護メガネ（写真 2E-2）の着用が望ましい。
- ②蒸気の吸入防止のため、換気が必要である。また、蓋付きの専用容器や専用の内視鏡洗浄



◎写真 2E-5 次亜塩素酸ナトリウム



◎写真 2E-6 酸性ガス用マスク
塩素ガスや過酢酸の蒸気などの吸入防止に用いる。

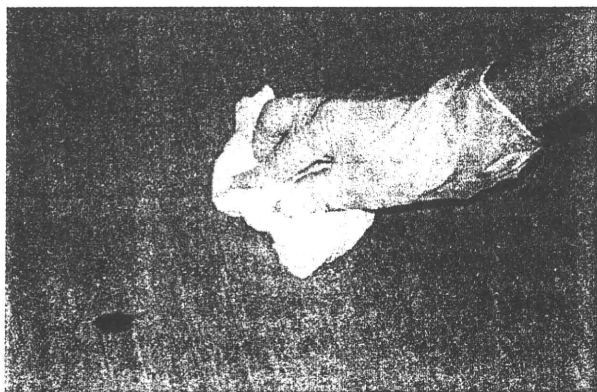


消毒薬の蒸気の吸入防止に有用である。

◎写真 2E-7 蓋付きの浸漬容器



グルタラル蒸気への曝露防止に有用である。



0.5% (5,000 ppm) 次亜塩素酸ナトリウムをしみ込ませたガーゼなどで拭き取る。

◎写真 2E-8 床上のウイルス汚染血液の消毒



ジクロロイソシアヌール酸ナトリウム顆粒をふりかけて、5分間以上放置後に処理する。

◎写真 2E-9 床上のウイルス汚染血液の消毒



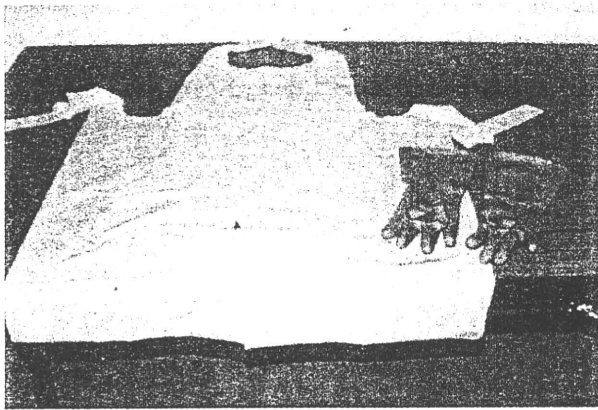
◎写真 2E-10 グルタラール



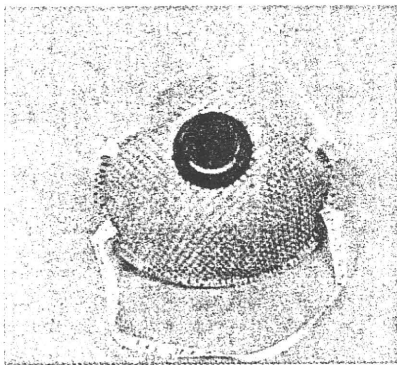
◎写真 2E-11 フタラール



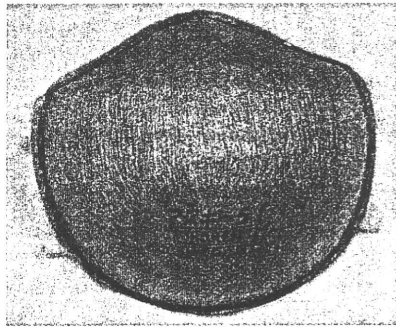
◎写真 2E-12 過酢酸



◎写真 2E-13 ゴム手袋とプラスチックエプロン
消毒薬の付着防止に用いる。特にグルタラールやクレゾール石けんの取り扱いでは必須である。



◎写真 2E-14 グルタラール用マスク
グルタラールやフタラール蒸気の吸入防止に用いる。



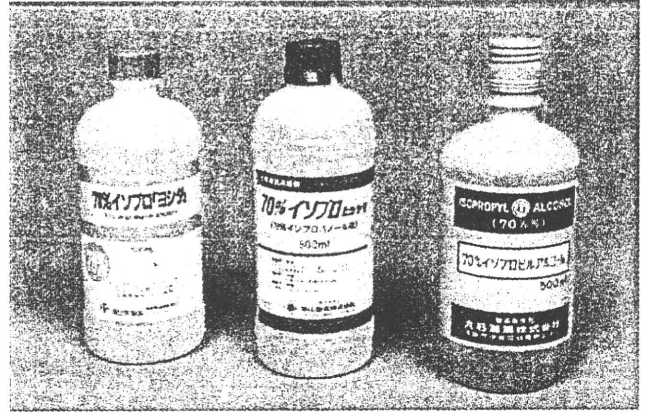
機で用いる。

③換気の悪い場所での取り扱いでは、酸性ガス用マスク（写真 2E-6）などの着用が望ましい。

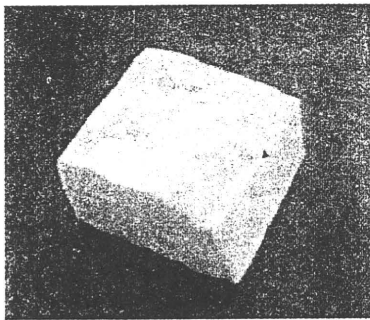
4) アルコール類（写真 2E-15）

①清拭法で用いる場合には、脱脂綿あるいはガーゼ（ハイゼガーゼ[®]、セコンダーゼ[®]など、写真 2E-16）などにしみ込ませて使用する。

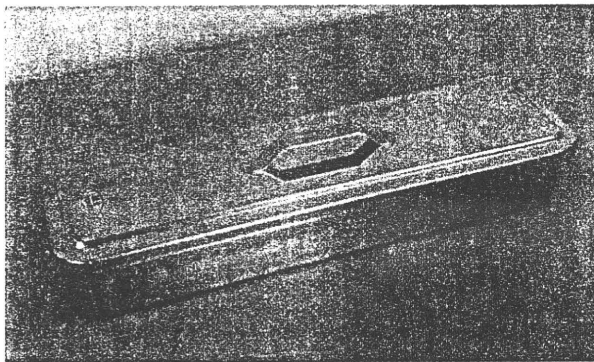
②浸漬法で用いる場合には、引火および蒸発防止のため、蓋付きの容器（写真 2E-17）で用いる。



◎写真 2E-15 アルコール類



◎写真 2E-16 ガーゼ
消毒用エタノールなどの清拭法で用いる場合に使用する。



◎写真 2E-17 蓋付き容器
消毒用エタノールなどを浸漬法で用いる場合には必ず蓋付き容器を使用する。



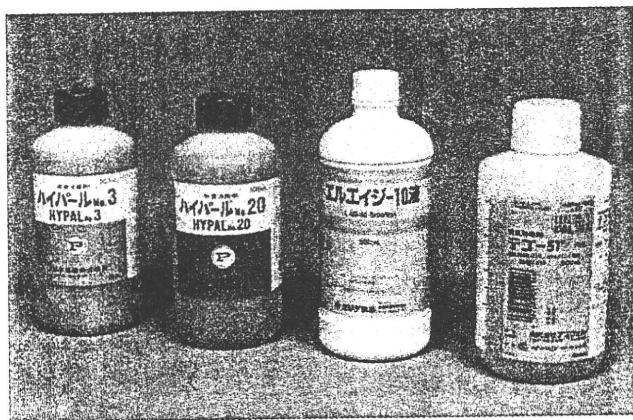
◎写真 2E-18 クロルヘキシジン



◎写真 2E-19 塩化ベンザルコニウム



◎写真 2E-20 塩化ベンゼトニウム

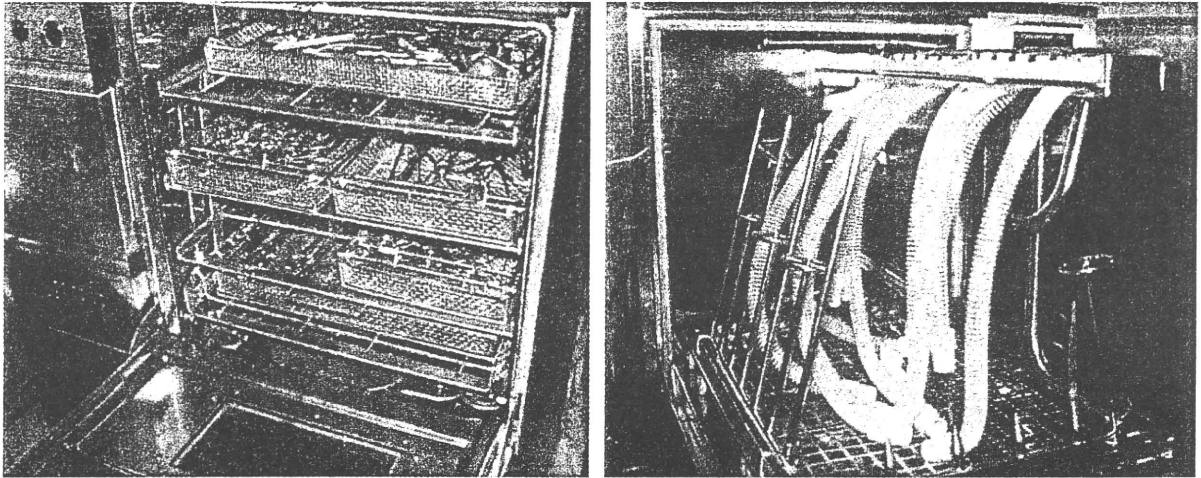


◎写真 2E-21 両性界面活性剤

5) その他

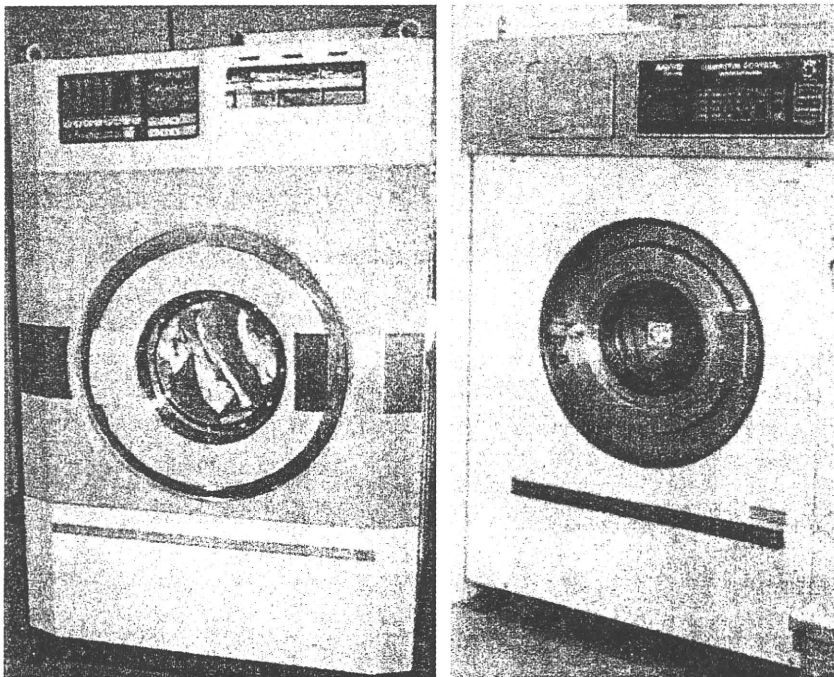
- ①クロルヘキシジン (写真 2E-18)
- ②塩化ベンザルコニウム (写真 2E-19)
- ③塩化ベンゼトニウム (写真 2E-20)
- ④両性界面活性剤 (写真 2E-21)

これらの消毒薬の使用に際しては、特別な器材は不要である。使いやすい消毒薬といえる。



鋼製小物や蛇管などの消毒に適している。80～93℃・3～10分間で用いる。

◎写真 2E-22 熱水を利用した消毒機器 (1) ウォッシャーディスインフェクター



スチーム式や電気式が発売されている。80℃・10分間などで用いる。

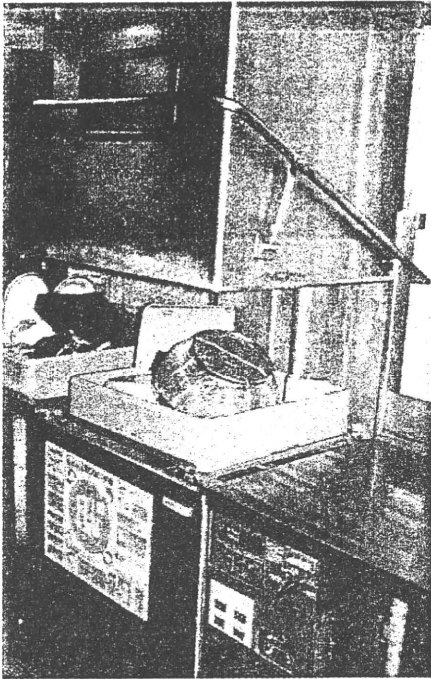
◎写真 2E-23 熱水を利用した消毒機器 (2) 熱水洗濯機

Ⅲ／熱（熱水・蒸気）消毒に必要な器材 ^{3.9-14)}

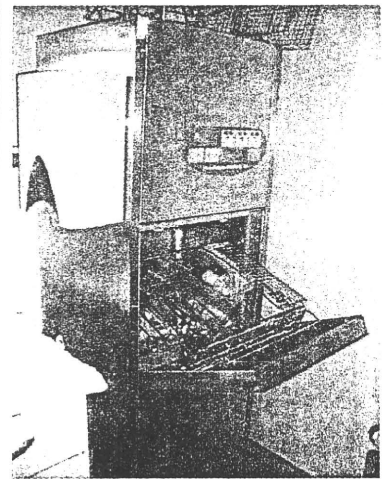
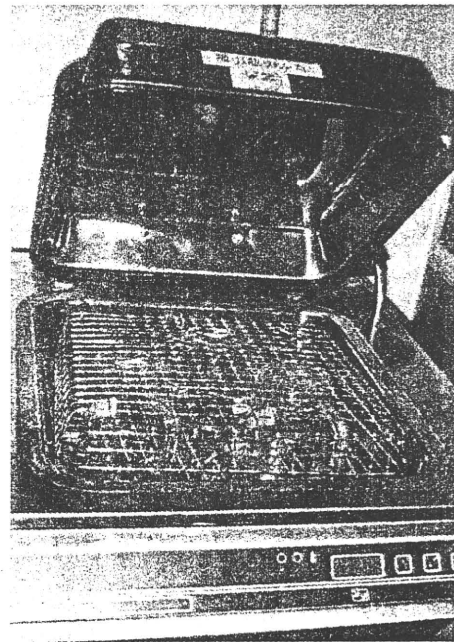
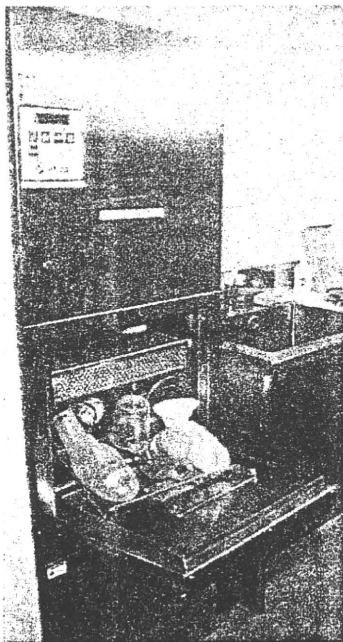
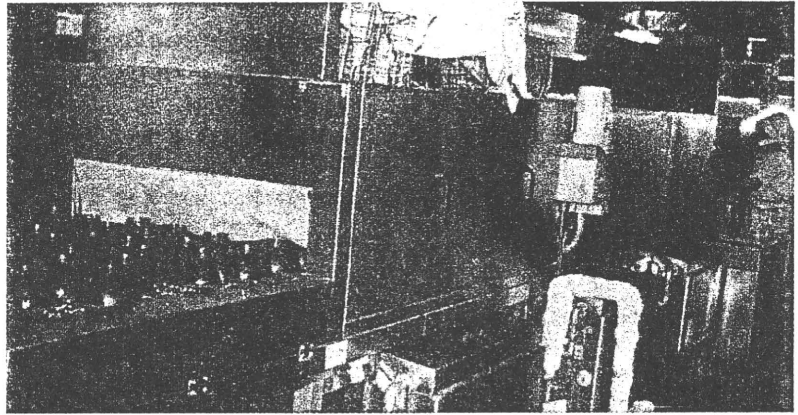
熱（熱水・蒸気）消毒に必要な器材としては、従来からの煮沸消毒器に加えて、「洗浄＋熱消毒」の工程が自動的に行える機器があげられる。熱水を利用した消毒機器を写真 2E-22～24 に、また蒸気を利用した消毒機器を写真 2E-25 に示す。

Ⅳ／滅菌に必要な器材

滅菌に必要な器材として、高圧蒸気滅菌器（オートクレーブ滅菌器、写真 2E-26）、酸化エ



◎写真 2E-24 熱水を利用した消毒機器 (3) 食器洗浄機
小型 (左) や大型 (右) の機種がある。80℃・10 秒間～2 分間などで用いる。



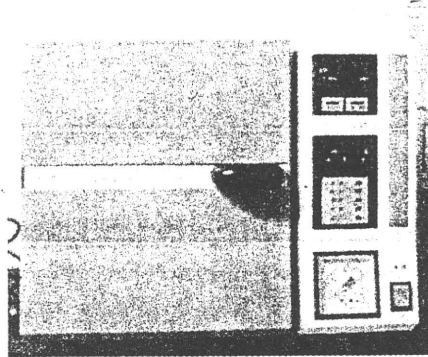
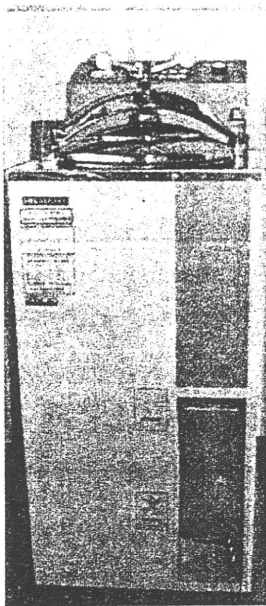
◎写真 2E-25 蒸気を利用した消毒機器；フラッシューディスインフェクター
内容物が入ったまま処理できる利点があるので、便器 (ベッドパン)、尿器、吸引びんなどの洗浄消毒に適している。90℃・1 分間などで用いる。

チレングス滅菌器 (写真 2E-27)、乾熱滅菌器 (写真 2E-28) などがあげられる。

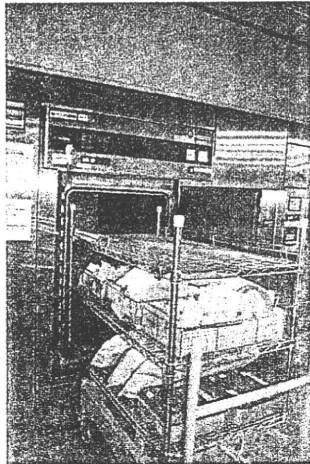
V / その他の器材

1) 使い捨てトイレ

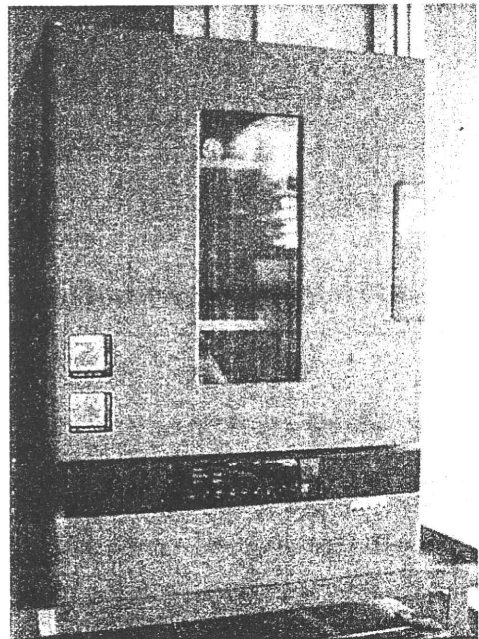
使い捨てトイレ (写真 2E-29) とは、ポータブルトイレ用の汚物処理バッグである。バッグ



◎写真 2E-26 高圧蒸気滅菌器
121℃・15分間などで用いる。
(左) 重力置換式滅菌器, (右) フラッシュ滅菌器。



◎写真 2E-27 酸化エチレン
ガス滅菌器



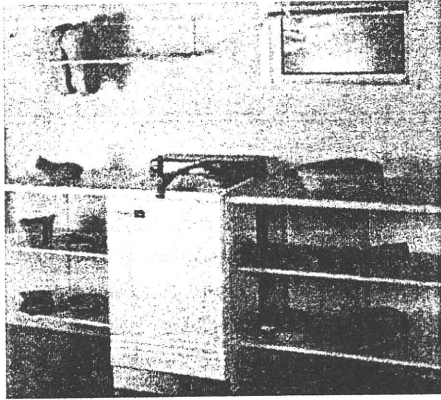
◎写真 2E-28 乾熱滅菌器
160℃・2時間などで用いる。



◎写真 2E-29 使い捨て
トイレ
ポータブルトイレ用の汚物処理
バッグである。
固型剤を加えて固型化し、焼却処
理する。

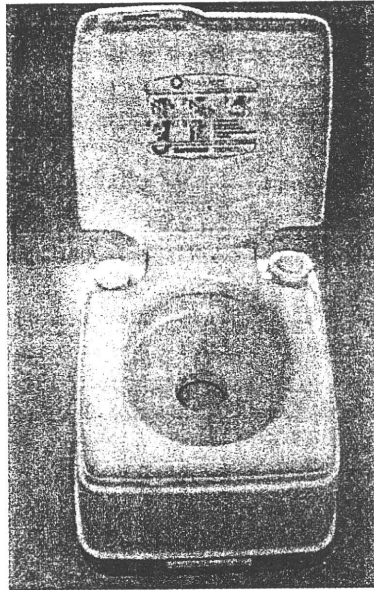


◎写真 2E-30 ベッドパン用の排便
処理袋



種々の形状の使い捨て容器（古紙を再生したベッドパン）を入れ、排便・排尿する。使用後は専用粉砕器で処理して下水に流す。

◎写真 2E-31 ディスポーザブルのベッドパン



◎写真 2E-32 化学便器 (chemical toilet) ポータブル式の簡易水洗トイレである。

内に糞尿や尿をゼラチン状に固まらせる吸収剤を入れて用いる。24時間の連続使用が可能であり、使用後は焼却処分とする。ポータブルトイレ使用時での感染性の糞便や尿の処理に有用である。

なお、この使い捨てトイレとの類似品として、ベッドパン（便器）用の排便処理袋と、ディスポーザブルのベッドパンがある（写真 2E-30, 31）。後者は古紙を再生して成形した便器で、用便をした後に専用破砕器で消毒薬を加えて細かく砕き、下水に流す装置である。

2) 化学便器 (chemical toilet)

化学便器（写真 2E-32）とは、ポータブル式の簡易水洗トイレである。もともとはキャンプなどで用いるために開発されたが、病室での使用も可能である。通常はこの汚物タンク内に防臭剤を入れて用いるが、排便や尿に感染性がある場合には消毒薬を入れるとよい。なお、防臭剤は酸性であるので、防臭剤と塩素系消毒薬（次亜塩素酸ナトリウムなど）との併用は禁忌である。

なお、建築設備的に消毒槽が設置されている場合は、その使用基準に従う。

■文 献

- 1) Garner JS : Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996 ; 17 : 53-80.
- 2) Gardner JF, Peel MM : Introduction to sterilization, disinfection and infection control. 2nd ed. Melbourne : Churchill Livingstone, 1991.
- 3) Ayliffe GAJ, Collins BJ, Taylor LJ : Hospital-acquired infection. 2nd ed. Oxford : Butterworth Heinemann, 1993.
- 4) Gannon PFG, Bright P, Campbell M, et al : Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and x ray department. *Thorax* 1995 ; 50 : 156-159.
- 5) 木村 哲, 佐藤重仁, 田島啓一, 他 : 電気メスの火花がアルコール含有消毒液およびスポンジ枕に引火し熱傷を生じた症例. *手術医学* 1995 ; 16 : 222-223.
- 6) 尾家重治, 足立タツ子, 神谷 晃, 他 : 2%グルタラルールの暴露による医療従事者の副作用. *手術医学* 1995 ; 16 : 615-618.
- 7) Rutala WA : APIC guideline for selection and use of disinfectants. *Am J Infect Control* 1996 ; 24 : 313-342.
- 8) Reynolds JEF : Martindale the extra pharmacopoeia. 31th ed. London : The Pharmaceutical Press, 1996.

- 9) Maurer IM : Hospital hygiene. 3rd ed. London : Edward Arnold, 1985.
- 10) Miles RS, Wolfe R, Malcolm-Smith N, et al : Evaluation of the draeger anaesthetic equipment washing machine (ANDA 9002). *J Hosp. Infect* 1989 ; **13** : 399-411.
- 11) Block C, Baron O, Bogokowski B, et al : An in-use evaluation of decontamination of polypropylene versus steel bedpans. *J Hosp Infect* 1990 ; **16** : 331-338.
- 12) Miles RS : What standards should we use for the disinfection of large equipment? *J Hosp Infect* 1991 ; **18** (Suppl A) : 264-273.
- 13) Nystöm B : New technology for sterilization and disinfection. *Am J Med* 1991 ; **91** (Suppl 3B) : 2645-2665.
- 14) Hobbs BC, Roberts D : Food poisoning and food hygiene. 6th ed. London : Edward Arnold, 1995.

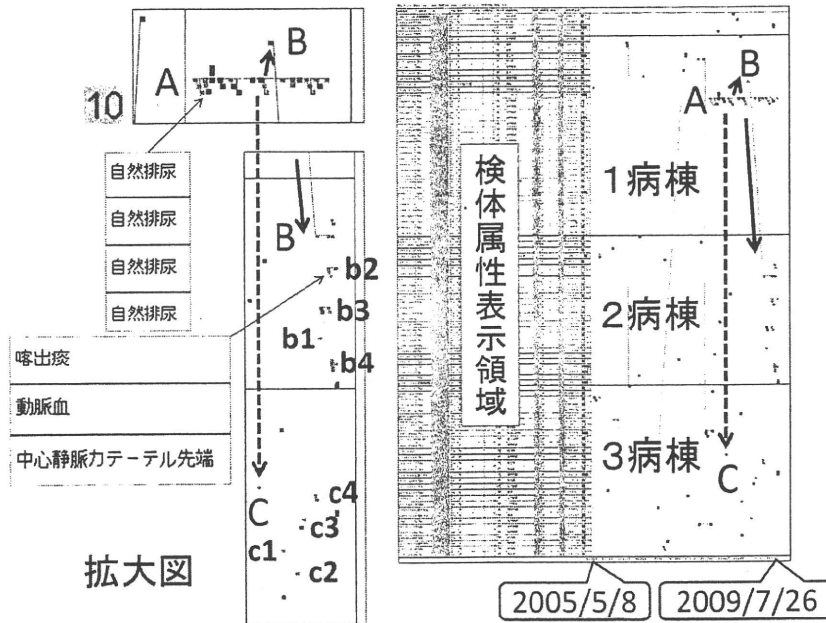


図1. 2DCM; *Proteus mirabilis* 4年間の解析

横軸は時間、縦軸は病棟。四角はアンチバイオグラムのグループを色と番号で示す(原図はカラー)。同じ患者由来の菌は線で結ばれる。2008年1月以降、グループ10の菌株が患者Aの尿から分離されるようになり、同じ病棟の患者Bに感染、Bが2病棟に移るとさらに、b1~b4の4名に感染、b2では感染症を発症。3病棟でも4名が感染したことが分かる。

たり少ない場合は、同じ株と決める根拠が弱い。そこで、その根拠となるS同士、R同士の一致の数を「しきい値」として指定できるようにした。同じ株である根拠を強く求める場合は「しきい値」に大きな値を指定し、別の株とはいえない可能性を強く求める場合は、「しきい値」を0あるいは小さな値に設定する(注1)。

2DCMの解析は分子疫学的方法に比べ分解能が低いいため、2DCMで同一グループに分類された菌株が分子疫学的方法で別の株と判定される場合が出てくる。あるいは、現在、2DCMでは主に病院内の菌株を解析しているため、感受性の良く保たれた市中流通株が複数院内に持ち込まれた場合も、それらが一つのグループに分類される場合があるなどの問題がある。それらを理解し、市中流通株の耐性パターン、患者動線などを考慮することで感染対策現場において初動を起こすために十分な根拠が得られると考える。

2011(平成23)年度よりwebアプリケーション化した2DCM-web(注2)が厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)検査部門参加機関に無料で提供される。全国の医療施設において院内感染の認知、感染対策の高精度化が進むことを期待する。

(注1) 検体、診療科、指示者によって感受性検査に用いる薬剤の組み合わせ(薬剤セット)が大きく異なる場合、「しきい値」を大きくすると、同じ薬剤セットで検査した株が同じグループに分類されやすくなるので注意が必要である。なお、2DCMの「しきい値」、最大一致薬剤数では、対象となるすべての菌株に対して同じ耐性のパターンを示す薬剤はまとめて一つと数

えている。

(注2) 2DCM-web 試用の案内 (<https://www.nih-janis.jp/2dcm/2dcmwebinfo.html>) : 2DCM-webではMICを報告している施設に対しMRSAのSIR再判定をメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)に準じて行い分解能を向上させている。

東海大学医学部

基礎医学系生体防御学 藤本修平

<特集関連情報>

JANIS 全入院患者部門

厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)全入院患者部門について

全入院患者部門は、感染症法に規定されている5種類の薬剤耐性菌(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌:MRSA, ペニシリン耐性肺炎球菌:PRSP, バンコマイシン耐性腸球菌:VRE, バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌:VRSA, 多剤耐性緑膿菌:MDRP)により感染症を発症した患者を対象とし、サーベイランスを実施している。還元情報月報として各薬剤耐性菌による感染率、罹患率、各施設における感染症患者数の推移、全国データとの比較、感染症診断名別および感染症発症患者数月別推移等について公開している。

国立病院グループの活動背景

薬剤耐性菌の増加に伴い、感染対策として全国的なサーベイランスシステムの構築が必要とされ、1998年に厚生科学研究「薬剤耐性菌による感染症のサーベイ

表1. 2009年の国立病院機構サーベイランスにおける薬剤耐性菌感染症の報告状況
JANISデータとの比較 (2009年1月～2009年12月)

	総入院患者数	感染報告数	MDRP	MRSA	PRSP	VRE	メタロ*
国立病院 グループ	559,235	2,584	40 1.5%	2,426 93.9%	114 4.4%	1 0.04%	3 0.12%
JANIS 全体	2,865,088	17,065	1.3%	88.4%	10.2%	0.02%	-

整数値は、単位 (人)

*メタロ：メタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌 (JANISでは、メタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌のデータ収集は2007年以降行っていない)

表2. 多変量ロジスティック回帰分析の結果

Factor	p value	Odds ratio	95%CI
年齢	0.0060*	1.464	1.116～1.921
膀胱カテーテル	0.0166*	1.478	1.074～2.034
中心静脈栄養	0.0281*	1.395	1.036～1.879
気管内挿管	0.0055*	1.959	1.219～3.147
経鼻カテーテル	0.9234 ^{NS}	0.981	0.669～1.440
末梢カテーテル	0.0765 ^{NS}	1.320	0.971～1.794
肺炎	0.0037*	1.558	1.155～2.101
皮膚・軟部組織感染症	0.0073*	0.474	0.275～0.818
術後感染症	0.0003*	0.390	0.233～0.653

*p < 0.05 NS; not significant 95%CI; 95% confidence interval

(n = 950)

ランスシステムの構築に関する研究 (班長：荒川宜親) が開始された。その中で、パイロット研究として、分担研究者の一人である当時の国立熊本病院院長宮崎久義 (現名誉院長) を中心に、国立病院の7施設で全入院患者を対象とする薬剤耐性菌による感染症サーベイランスが開始された。この研究成果をモデルに、現在のJANISによる全入院患者部門のサーベイランスシステムが構築された。この国立病院の研究班は現在も継続しており、国立病院機構54施設でサーベイランスを実施し、各施設からのデータをJANISへ登録するとともに、サーベイランスで明らかとなった問題解決のための研究を進めている。

国立病院グループの現状

国立病院グループにおける全入院患者部門データの年間集計 (2009年1月～12月) と、JANISのデータを比較した結果を示す (表1)。国立病院グループの年間総入院患者数559,235人のうち、前記5種の薬剤耐性菌による感染症患者は、2,584人であった。そのうちMRSAによる感染症が93.9%と最も多く、MDRPが1.5%、PRSPが4.4%、VREは0.04%およびメタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌が0.12%であり^{注)}、PRSPを除きJANISとほぼ同率の感染が報告されていた。PRSPによる感染患者の報告数がJANISより少なかったのは、国立病院グループの施設で小児疾患の治療施設が少なかったためと考えられる。これらの報告結果は、毎月各施設にフィードバックを行い、VREについては速やかに当該施設に依頼して、さらなる検査・対策を行っている。

注) JANISでは、メタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌のデータ収集は2007年以降行っていないが、国立病院グループでは現在も収集を継続している。

全入院患者部門サーベイランスの活用

全入院患者部門における薬剤耐性菌による感染症サーベイランスの還元情報より、「自施設と他施設の比較」ができ、自施設の感染状況の評価や、感染対策への取り組み方などの再検討が可能となる。これを継続的に繰り返すことにより、サーベイランス参加施設の感染率の軽減が行える。また、自施設の経時的な薬剤耐性菌感染症発症数を把握することで、アウトブレイクの早期発見にも寄与できる。すなわち、薬剤耐性菌感染症患者の多寡は、その施設の感染対策を総合的に反映する一つの指標といえる。

また、国立病院グループでは、集積されたデータを活用した臨床研究も行っている。本年度は、調査対象の感染症の中で最も高い割合を占めていたMRSA感染症について、診断名を独立変数とし、転帰 (回復) を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った (表2)。MRSAによる感染症では、75歳以上の高齢者、膀胱カテーテル、中心静脈栄養および気管内挿管が、有意に転帰を悪化させる要因であることが明らかとなった。疾患要因として「肺炎」は有意に転帰を悪化させると考えられた。皮膚・軟部組織感染症および手術部位感染症では有意差は認められたが、転帰を悪化させる因子ではないと考えられた。

今後の展望

各施設の薬剤耐性菌による感染症発症の状況を数値

化して客観的に評価検討を重ね、感染対策の改善に取り組むことは今後さらに重要となる。サーベイランスに参加し、他施設との比較を行うことにより当該医療施設の医療水準の向上が図れ、医療経済の立場からの改善にも有益となる。今後も、サーベイランスを継続実施していく中で、JANIS に集積されたデータを活用し、多角的な検討を行っていききたい。

参考文献

- 1) 東島彰人, 他, INFECTION CONTROL 10: 1056-1064, 2004
- 2) 河野文夫, 日本医療マネジメント学会雑誌 7 (Suppl): 103, 2006
- 3) 西野 隆, 他, 環境感染誌 24 (Suppl): 227, 2009
- 4) 清 哲朗, 三浦公嗣, 環境感染誌 24 (Suppl): 173, 2009
- 5) 山根一和, 他, 日本外科感染症学会雑誌 7: 23-28, 2010

国立病院機構熊本医療センター

河野文夫 平木洋一 宮崎久義 (名誉院長)

<特集関連情報>

本邦の SSI サーベイランスの現状

はじめに

手術部位感染 (SSI) サーベイランスは単なる調査ではなく、SSI を減少させるための積極的な感染対策の活動である。それぞれの施設での SSI 発生状況を把握するとともに、全国的な集計データと比較すると、自施設の位置付けが認識でき、具体的な対策立案の助けとなる。厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業 SSI 部門の目的は全国集計を行うことにより、継続的にベンチマークデータを提供することである。

本邦における SSI サーベイランスの経緯

米国では1970年に疾病対策センター (CDC) の主導により National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) システムが作成されて、SSI サーベイランスが開始され、毎年データが収集、集計、公表されている。

本邦でも1990年代終わりに SSI 防止に関する意識が高まるとともに、SSI サーベイランスの重要性が認識された。そこで日本環境感染学会の事業として、1999年2月より本邦初の多施設共同 SSI サーベイランスが開始された。

このような経緯の中で、国としても SSI サーベイランスの必要性を認識し、JANIS 事業に、2002年7月より新たに SSI 部門が加えられた。JANIS 事業 SSI 部門も日本環境感染学会の SSI サーベイランスシステムに基づいて行われることとなった。

なお、日本環境感染学会の SSI サーベイランスは

JNIS システムと呼ばれていたが、米国 NNIS システムが2005年に National Healthcare Safety Network (NHSN) システムに改変されたことも考慮して、JANIS 事業との名前の紛らわしさを回避するため、2008年2月 JNIS システムは JHAIS (Japanese Healthcare Associated Infections Surveillance) システムへと改称された。

JANIS 事業 SSI 部門の運用と経過

JANIS 事業は法的義務のない、200床以上の病院の任意参加型事業として行われている。SSI 部門は、

- 1) SSI サーベイランス対象手術手技は各施設がそれぞれの事情に応じて決める
 - 2) 選択した対象手術手技については全症例に関して SSI サーベイランスを行って、定められた項目のデータを収集する
 - 3) 収集データを専用入力ソフトに入力し、作成されたデータを JANIS ホームページ経由 (<http://www.nih-janis.jp/>) で提出する
 - 4) それぞれの施設の集計結果と全体の集計結果を上記ホームページ経由で受け取る
- という形態で運用されている。

集計結果は6カ月ごとの半期報と1年分の年報としてフィードバックされる。また全国集計データは上記ホームページにて一般公開されている。

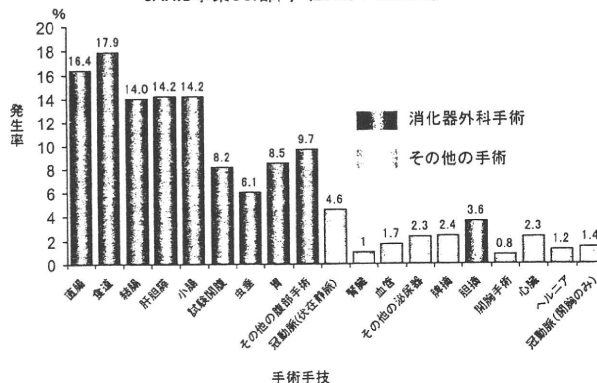
なお、JANIS 事業 SSI 部門への提出データは入力支援ソフト NISDM-SSI にて作成することも可能である。

JANIS 事業では2007年2~3月に参加施設の新たな募集を行い、SSI 部門には300以上の施設が応募した。この施設数拡大後、多数例が収集されるようになり、SSI 部門の集計結果は本邦のベンチマークとして確立することとなった。

JANIS 事業 SSI 部門の集計結果

図1に JANIS 事業 SSI 部門 (2010年1~6月) の各手術手技別 SSI 発生率を示す。消化器外科手術では腸内細菌による汚染のリスクが高く、SSI 発生率が高値なので、その減少が課題である。一方、心臓血管外科や整形外科では SSI 発生率は低い、いったん発生すると重篤化する危険が高いので、やはりその発生

図1. 手術手技別 SSI 発生率
JANIS 事業 SSI 部門 (2010/1-2010/6)





齋藤昭彦 氏



城野洋一郎 氏



柏木征三郎 氏



永井英明 氏

インフルエンザ ワクチンの効果

(2010年2月17日(水) 於・東京)

座談会

DISCUSSION

〈出席者〉

柏木征三郎

独立行政法人国立病院機構
九州医療センター名誉院長

城野洋一郎

(財)化学及血清療法研究所
第二研究部部长

齋藤昭彦

国立成育医療研究センター病院
内科系専門診療部感染症科医長

永井英明

独立行政法人国立病院機構
東京病院外来診療部長

(発言順)

柏木(司会) 新型インフルエンザ H1N1 がついに 2009 年に発生いたしました。診断、治療、流行拡大の対策などはかなり進んでおりますが、予防法としてのワクチン接種が大きな問題となりました。

わが国のインフルエンザワクチンは、従来から不活化スプリットワクチンでアジュバントは加えられていません。しかし、今回はアジュバントワクチンも使用可能となりました。このような観点から、特にアジュバントワクチンの使用のご経験のあるお二人の先生方、国立病院機構東京病院の永井英明先生、国立成育医療研究センター病院の齋藤昭彦先生にお越しいただきました。また、ワ

クチン製造の専門家である化学及血清療法研究所の城野洋一郎先生にもご出席いただいて種々お話をお聞きしたいと思います。

インフルエンザワクチンの 種類と接種量

柏木 従来からアジュバントの加えられていないワクチンには、全粒子やスプリット、サブユニットなどといわれているものがありますが、城野先生、これを少し解説していただけますでしょうか。

城野 全粒子ワクチンは、ウイルス粒子を精製

座談会

DISCUSSION

して、それをホルマリンなどで不活化したものをそのまま用いています。粒子の格好がそのまま保たれているので、全粒子ワクチンと呼びます。

柏木 全粒子ワクチンと、スプリットやサブユニットは違うわけですね。

城野 全く違います。もとは一緒なのですが、精製したウイルスを不活化してそのまま使うのが全粒子ワクチンです。今回の H5N1 ウイルスのワクチンはこの剤型です。

1970 年以前に使われたワクチンも全粒子ワクチンでした。全粒子ワクチンについては、小児において発熱や局所反応が強いという副反応がありましたので、それを緩和するために考えられたのが、エーテルスプリットワクチンというものです。これは、エーテルという有機溶媒で精製したウイルス粒子を処理すると、ウイルス粒子の外側に脂質の膜がありますので、それを溶かすことでバラバラになります。スプリット(split)というのはバラバラにするという意味ですが、そのような処理をしたものをワクチンとして使うと、全粒子ワクチンでみられたような副反応が軽減されるということで、1970 年代から今に至るまで使われています。

日本の季節性インフルエンザワクチンは、エーテルスプリットワクチンです。外国ではエーテルのかわりに界面活性剤処理でスプリットする方法もありますが、基本的には一緒に、ウイルス粒子の脂質の成分を除去するというものです。

さらにそこから感染防御に関係するヘマグルチニンとノイラミニダーゼを精製したものがサブユニットワクチンと定義されます。

柏木 サブユニットのなかには、HA と NA が入っているわけですね。

城野 はい。

柏木 しかし、スプリットにも入っているのですよね。

城野 はい。スプリットはただバラバラにしただけです。感染防御抗原以外の成分も若干含まれています。

免疫原性については、全粒子、スプリット、サブユニットの順で弱くなっていきます。全くナイーブな対象に対しては、この順番で弱くなっていくのですが、通常はごく幼い子ども以外は、すでにインフルエンザの既往歴がありますので、そういった基礎免疫がある人では、全粒子も、スプリットも、サブユニットも大して免疫原性は変わらないといわれています。

柏木 HA ワクチンとは、HA だけを取り出したものですか。

城野 いえ、HA ワクチンというのは、日本のスプリットワクチンの通称で、日本でいう HA ワクチンとはスプリットワクチンのことを指します。

柏木 それには NA も入っているわけですね。

城野 はい、入っています。

柏木 免疫原性は全粒子が一番強く、それからスプリット、サブユニットの順になるわけですね。

城野 ナイーブな対象についてはそのとおりです。しかし基礎免疫があれば、大きく変わりません。したがって、新型インフルエンザの場合は、基本的に免疫がないので、全粒子の使用やアジュバントが必要になってくるということになります。

柏木 日本の HA ワクチンは、なぜか諸外国に比べて効きが悪いといわれてきました。ワクチンに含まれている蛋白量が足りないのではないかと以前からいわれていたのですが、現在はどのようなのですか。

城野 わが国のワクチンの効きが悪いという直接的な証拠はありません。トータルの蛋白量の上限については、日本では 240 μg で、WHO の基準では 300 μg です。そう大きくは変わりませんし、そのなかの主成分であるヘマグルチニンの量は 15 μg 以上と決められており、single radial immunodiffusion (SRID) という免疫沈降反応を使った方法で測定します。世界的に共通の試薬ですから、今のワクチンは外国も日本も同じ物差しでみることができますし、入っているものも一緒

です。したがって、外国のワクチンと、日本のワクチンで効き目が違うということはおそらくないと思います。

柏木 それならば、成人では同じ量を接種していると考えてよいわけですね。

城野 そうですね。

柏木 小児では接種量が少し足りないという話もありますね。

城野 そうですね。日本の場合は、1歳未満0.1mL、1歳から6歳未満0.2mL、6歳から13歳未満0.3mLを接種します。外国の場合は3歳未満と以上で、0.25mLと0.5mLに分かれていますので、日本の子どもたちは少ない量を打れることになります。

現在、日本式で接種した場合と外国式で接種した場合の比較を国立病院機構で行っていき、子どもでのH1N1ワクチンの免疫原性をみる試験と並行して、量も検討されています。もうじき、その量的な影響については結果が出てくると思います。

柏木 齋藤先生は、やはり小児のインフルエンザワクチンを接種するときに量が足りないと思われることはあったのですか。

齋藤 海外に比べると、確かに小児の量は少ないと思います。国立病院機構三重病院の神谷齋先生が出されているデータは、それを裏付けるものです。

また、接種回数も米国ではルールが違っていて、9歳以下で初回の場合は2回、一度接種すると、そのあとはもう1回でよいのです。国内では2回接種が原則になっていますので、その違いにギャップを感じていました。

柏木 小児では接種量が足りない可能性があるのですね。

城野 日本の少ない量では抗体価が上がりにくいことを示唆するデータが出ましたので、これはきちんと評価しないといけないということになり、欧米式と日本式で、H1N1も含めて試験が進んでいるところですね。じきに結果が明らかになると思



柏木征三郎 氏

います。

柏木 少し安心しました。

アジュバントの種類と働き

柏木 私は40年近くインフルエンザワクチン接種を行っているのですが、すべてアジュバントのないスプリットワクチンを使っていました。今度いよいよアジュバントワクチンが使えるようになります。城野先生、アジュバントについて説明していただけますでしょうか。

城野 アジュバントは免疫増強剤と訳されます。ワクチンは病原体の抗原を体に入れて、それに対する免疫応答を惹起するものですが、たとえば先ほどいいましたように、サブユニットにすると、少し免疫原性が落ちてくるという現象がみられますので、それを補うために加える物質のことをアジュバントといいます。

柏木 アジュバントにはいろいろな種類がありますね。

城野 今ではいろいろなものがありますが、基本的にヒトで使えたものは、長らくアルミニウムゲル、Alumというアジュバントだけでした。日本でも3種混合ワクチンやB型肝炎ワクチンなどで長く使われていますが、外国でも同じ状況が

続いていました。ごく最近になって、オイル系のアジュバントが使われるようになってきたという状況です。

インフルエンザでも当然免疫増強剤を使おうという話は以前からありました。1970年代には、福見秀雄先生を中心とするインフルエンザワクチン研究会がありまして、アルミニウムゲルをはじめ、ゴマ油や鉱物オイルなど、オイル系のアジュバントもいろいろ使われました。しかし、すでに基礎免疫がある対象については、アジュバントを入れてもあまり効果がなかったということと、オイル系では副反応が強かったということもあり、日本ではそれ以上検討されずじまいということになっていました。

柏木 今回のアジュバントとしては、ASO3やMF59が主流なのですか。

城野 そうですね。MF59というのが最初に出まして、これは欧州でもう10年以上前に高齢者用のインフルエンザワクチンとして認可されて、ずっと使われてきたものなのです。スクワレンという、サメの肝臓の脂を主体とするoil-in-waterです。水中油滴型といわれるemulsionの白濁したアジュバントです。ASO3というのは、似たようなアジュバントなのですが、最近になって出てきたもので、スクワレンとビタミンEを加えており、これも同じようにemulsionの白濁したアジュバントです。この2つが最近主流で使われているものです。

柏木 研究されているのはそのほかにもたくさんあるのですか。

城野 サポニン系のものやlipid A由来のもの、あるいは核酸系のものなどがありますが、実用化に至っているのは、今のところこの2つしかないと思います。

柏木 アルミニウムゲルは日本で使われていますが、まだ一般化されていないのですか。

城野 そうですね。アルミニウムゲルの場合は、わが国でB型肝炎や3種混合で使われてきたのですが、それを今回のH5N1の全粒子ワクチン

に応用しました。外国でも中国やオーストラリアなどのいくつかの国で、H5N1のワクチンと組み合わせ使っています。

インフルエンザワクチンの感染予防効果

柏木 今回の新型H1N1のワクチンに関する厚生労働省の資料をみると、「目的」の項目に感染予防とは書いていないのです。重症化を予防することによって医療従事者を確保するというような目的になっています。

先生方は、感染予防を考えてインフルエンザワクチンを接種しているわけではないのですか。

永井 今回の新型インフルエンザワクチンに関しては、おっしゃるように重症化予防ということしかメインにうたっていないのですが、季節性インフルエンザに関してはさまざまなデータがすでに出ており、発病を予防する効果は認められていると思います。新しいワクチンなのでそのような言葉が出ているのでしょうけれども、季節性から類推すれば、やはり発病予防ということは当然期待されてよいと思います。

柏木 齋藤先生はいかがですか。

齋藤 小児は成人に比べると抗体価の上がり方が悪いのですが、成人と同様、予防効果は十分期待できると思います。

柏木 ワクチン製造者として城野先生はいかがですか。

城野 製造側としてはなかなか難しいご質問なのですが、インフルエンザの場合はいろいろな対象がありますので、一概にはいえないとは思いますが、たとえば非常に高齢の方に対しては、やはり重症化予防ということになるとは思いますが、健康な成人ではさまざまな臨床試験のデータをみても、感染防御は確認されています。

永井 臨床内科医会のデータをみてもワクチン株が一致しているときは、必ず発病を少なくしていますね。

柏木 先生方の意見をお聞きして少し安心いたしました。そもそも感染予防効果のない重症化防止だけのウイルスワクチンはあるのですか。

城野 あまりないと思いますが、たとえばロタウイルスのワクチンですね。麻疹や風疹のワクチンに比べればそのような側面があるかもしれません。重症の下痢を抑えるといううたい文句があったと思います。

新型インフルエンザ ワクチンの免疫原性

柏木 次に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性についてお聞きしたいと思います。城野先生は日本国内の成人のデータはもっておられるのですか。

城野 はい、公表されています。

柏木 それについてご説明いただけますでしょうか。

城野 1回投与でほとんど上昇します。結果は70数%だったと思います。

柏木 70数%はHI値が上がるのですか。外国では90%以上に上がるという報告もあるようです。先生方はどう思われるかわかりませんが、これはやはり基礎免疫があるのではないですか。

城野 そのとおりだと思います。

柏木 それでは、新型とはいえないのではないですか。

城野 ただ、非常に難しいのですが、年齢によってもっている基礎免疫が違っていると報告されていて、今回のH1N1ウイルスの場合、HAは1918年に発生したスペインインフルエンザウイルスの抗原性に非常に近いといわれています。

1918年から1930年ぐらゐまでに生まれた方は、スペインインフルエンザウイルスの末裔に感染したことがあると思われまゝ。そういう人は今回のH1N1ウイルスに反応するような抗体をもっています。

しかし、それ以降に生まれた方は全くそのよう



城野洋一郎 氏

な反応はないのですが、不思議なことに1回接種ただけで抗体価が上がります。ですから、B細胞でみた基礎免疫と、もう1つはT細胞エピソードでみた基礎免疫というものが重要ではないかと考えられています。おそらくスペインインフルエンザウイルスの末裔に接触していない人は、季節性のソ連型インフルエンザウイルスに対する既往歴で、これはHAでみると今回の新型H1N1ウイルスともかなり離れているのですが、T細胞のエピソードの共通点から、1回投与で抗体価が上がるのだらうと想像しています。

柏木 私も全く同じ意見です。このデータをみて基礎免疫ができていると思えました。18歳から64歳の成人に対して、アジュバントなしの1回接種で90%に抗体価の上昇がみられるので、基礎免疫はできていると考えられます。全年齢層でみるとやはり小児が一番上がっていません。齋藤先生はどう思われますか。

齋藤 基礎免疫があるという論文を最近読みました(Proc Natl Acad Sci USA 106:20365-20370, 2009)。やはり、既存のB細胞、T細胞機能が今回の新型H1N1に存在することが成人で示されています。皆様のご意見に賛成です。

柏木 永井先生はいかがですか。

永井 B細胞系のtiterでみると、城野先生が

座談会

DISCUSSION

おっしゃったように、1918年以前に生まれた人は日本人でもある程度の割合で基礎免疫をもっているようです。

柏木 河岡先生のデータですね。

永井 データをみると、基礎免疫があるのは明らかなのですが、測れない部分での免疫の記憶という意味では、やはりT細胞系が関与していないと説明がつかないと思います。

柏木 世界的に高齢者ほど加齢とともに新型インフルエンザの罹患率が下がっています。

城野 現在、マウスで実験をやってもらっているところなのですが、季節性のプリズベンというワクチンを免疫したマウスから血清をとって、別のマウスに移入するものと、細胞成分のリンパ球をとって移入するものに分け、その後新型ワクチンを接種するとどうなるか調べています。まだ途中なのですが、抗体を入れると逆に障害がかかるのです。

少なくとも細胞全部を入れれば既往歴は移りますので、想像しているようなT細胞が働いているのか、あるいはB細胞がAPCになって、抗原提示を活性化している可能性も否定できませんので、B細胞を入れたり、T細胞にしてみたりという実験をやっているのですが、まだ明確な結果が出ていません。

柏木 着眼点は非常によいと思います。T細胞が一般にはあまり理解できないのですね。

城野 そうですね。

柏木 しかしT細胞が働いているから、アジュバントのないワクチンでも1回接種で抗体価が上がるというわけですね。

城野 既往にはそれがあると思うのですが、ただ、それだけで本当に1回でボンと上がるかというのも説明がつかないかもしれません。やはりB細胞も全く違うわけではないのかもしれませんが。

柏木 相同性は何%ぐらいですか。B細胞は少なかったですね。

齋藤 B細胞で31%、CD8で69%です。

柏木 大阪のデータでは18%に不顕性感染が

ありました。不顕性感染は基礎免疫があるということの根拠の1つではないかと思ったのですが、いかがでしょうか。

城野 どうなのでしょうね。今回のようにきちんと調べられたことが今まであまりなかったのではないかと思います。季節性インフルエンザで不顕性感染がどれだけあるかというのは、よくわかっていないのではないかと思います。

柏木 新型インフルエンザ出現という現在の状況では、非常に解釈が難しい事象が起こってきます。B細胞かT細胞かという話はぜひ城野先生に動物実験で解決していただきたいと思います。

城野 われわれのような企業の人間がやる仕事ではないのかもしれませんが、最近では、インフルエンザの免疫を研究されているところも多くはありませんので……。

柏木 それは問題ですね。

お二人の先生方は日本で初めてアジュバントワクチンを経験されたわけですが、成人の免疫原性はどうですか。

永井 1回接種で抗体の陽転率は94%ですし、抗体の保有率も95%で、非常によい反応を示しています(表1)。

柏木 非常によいですね。

永井 ただ、アジュバントなしでも非常によい反応を示しています。

柏木 そのようですね。アジュバントのよさは、小児に現れると思うのですが、いかがでしょうか。

齋藤 そうですね。われわれの施設でも6カ月～17歳までと、かなり幅広い年齢層におけるワクチンの治験を行いまして、先ほど永井先生がおっしゃられたのと同様に、どの年齢層においても抗体陽転率は95～100%、抗体保有率は21日後のデータで100%です。きわめて高い抗体陽転率、保有率を示しております。

柏木 アジュバントワクチンは6カ月からの子どもに接種すると非常に効果が高いのですね。

城野 特に3歳以下の小さな子どもの場合、アジュバントが入っていないワクチンでは1回投与