

201225033A

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

高病原性の新型インフルエンザ発生に対する
事前準備及び、緊急対応に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田代真人

平成 25 年(2013)3 月

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

高病原性の新型インフルエンザ発生に対する
事前準備及び、緊急対応に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田代真人

平成 25 年(2013)3 月

目次

平成 24 年度

I 総括研究報告書

- 高病原性の新型インフルエンザ発生に対する事前準備及び、緊急対応に関する研究..... P. 1
研究代表者：田代真人

II 分担研究報告書

1. ウイルスの宿主域規定要因と人への順化機構、ウイルス病原性の分子基盤の解明..... P. 24
研究分担者：河岡義裕
2. 蛍光タンパク質再構成法を用いたインフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ形成機構の解析..... P. 27
研究分担者：長谷川秀樹
研究協力者：相内章、鈴木忠樹
3. ブタ由来のインフルエンザ A(H3N2) variant ウイルスに対する日本国民の抗体保有状況に関する研究..... P. 34
研究分担者：小田切孝人
研究協力者：今井正樹、岸田典子、徐紅、藤崎誠一郎、高下恵美、伊東玲子、土井輝子、菅原裕美、金南希、佐藤彩、江島美穂
4. 鳥由来 A 型インフルエンザウイルスの亜型同定法の確立..... P. 38
研究分担者：影山努
研究協力者：高山郁代
5. 鳥型からヒト型への変異に関する分子基盤とその監視技術の開発..... P. 43
研究分担者：鈴木康夫
6. ウイルスの伝播経路の解明、鳥インフルエンザの疫学と人への感染機構..... P. 46
研究分担者：西藤岳彦
7. インフルエンザウイルス A(H1N1)pdm09 の分子進化および B 型インフルエンザウイルスの Restriction Fragment Length Polymorphism..... P. 49
研究分担者：押谷仁
研究協力者：鈴木陽、岡本道子、IronaKhandaker、岡田貴志
8. 動物インフルエンザウイルスがパンデミックウイルスに変異するメカニズムの解析..... P. 52
研究分担者：堀本泰介

III 研究成果の刊行に関する一覧表..... P. 55

高病原性の新型インフルエンザ発生に対する事前準備及び、緊急対応に関する研究

研究代表者 田代真人

国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター センター長

研究要旨 2003 年以来東アジアから北アフリカまで拡大し、東南アジアやエジプトで鳥の間で定着してしまった強毒性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスについて、パンデミックを起こす可能性、その際の病原性と健康被害、社会・経済的影響に関するリスク評価の方法論の確立を進めた。現在の強毒性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスは未だ鳥型ウイルスであるが、数カ所の遺伝子変異によって容易にヒト型に変化し、ヒトにおけるパンデミックを起こす可能性が指摘された。しかも、ヒト型への変化に必要と考えられる遺伝子変異の幾つかは、自然界において既に起こっており、何時パンデミックウイルスに変化してもおかしくない状況である。その際には、ウイルス感染はヒトにおいては上気道感染の要素が増すであろうが、基本的には強毒型に留まり、全身感染とサイトカインストームを起こす性状が維持されると想定される。その結果、未曾有の膨大な健康被害と社会機能の破綻が予想される。鳥型 H5N1 ウイルスはわずかに数カ所の遺伝子変異により容易にヒト型になり、最悪のシナリオは現実的に起こり得ると考えられる。

それに対する事前対応と事前準備、パンデミック時の緊急対応の確立が必須であるが、比較的軽微に終始した 2009 年の (H1N1) 2009 パンデミックへの誤解から、最悪のシナリオによるパンデミックへの警戒と準備が疎かになっていることが憂慮される。(H1N1) 2009 パンデミックの際の国の対応に関する法的基盤の欠如、および東日本大震災の教訓から、国は健康危機に対処する法的基盤として 2012 年に新型インフルエンザ等対策特別措置法を制定し、健康危機に関する緊急事態が生じた場合の、対応方針の再検討を行っている。しかし、H5N1 の危険性、事前対応に関する認識と方法が不十分であり、その有効性に疑問を抱かざるを得ない。

本研究では、最悪のシナリオによるインフルエンザ大流行を踏まえて、健康被害を最小限に抑え、社会機能・経済活動の崩壊を回避するための、事前計画と緊急対応計画の再構築と実施に貢献するために、①新型ウイルスの流行動向監視、出現予測、早期検知体制の確立、②ウイルスの迅速性状解析による大流行出現の可能性および被害予測に関するリスク評価法の確立、③緊急ワクチン開発・製造・供給および効果・副作用の予測とモニター、④抗ウイルス剤の備蓄と使用方法及び効果・副作用・耐性ウイルスの予測とモニター、⑤感染病理機構の解明とそれに基づいた適切な治療方法の開発など、時系列的な緊急対策・行動計画の策定と実施に必要な理論的、技術的基盤の確立、を目指して研究を進めた。

A. 研究目的

過去の新型インフルエンザ大流行では、トリ型ウイルスがブタを介してヒト型ウイルスに変化して出現し、大きな健康被害と社会・経済への影響をもたらしてきた。新型インフルエンザ大流行による健康被害を最小限に留め、社会・経済機能を維持するためには、国内外の緊急事態に即応する新型インフルエンザ危機管理体制を確立する必要がある。

2009 年に出現したブタウイルス由来の H1N1 パンデミックは多くの専門家にとって予想外であったが、その出現経過は解明されていない。新型ウイルスが弱毒型であったこと、多くの人々が新型ウイルスに対する共通防御免疫を持っていたこと等の幸運が重なって、大きな健康被害も生じず、社会的影響も軽微に終始した。そのため、従来の新型インフルエンザ事前準備と緊急対応計画と実施における問題点が十分に反省されず、必要な危機対応体制の抜本的な再構築が曖昧となっており、強毒型 H5N1 等の重大な新型インフルエンザに対する対策が後退してことが懸念されている。特に、健康危機の緊急事態において、国による行政対応に関する法的基盤が欠落していることが大きな問題であり、この解決を優先させる必要がある。

一方、2003 年以来世界で拡大中の H5N1 高病原性鳥インフルエンザは、既に東南アジアやエジプトの鳥の間に定着して流行を続けている。現在の強毒性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスは未だ鳥型ウイルスであるが、数カ所の遺伝子変異によって容易にヒト型に変化し、ヒトにおけるパンデミックを起こす可能性が指摘された。しかも、ヒト型への変化に必要と考えられる遺伝子変異の幾つかは、自然界において既に起こっており、何時パンデミックウイルスに変化してもおか

しくない状況である。その際には、ウイルス感染はヒトにおいては上気道感染の要素が増すであろうが、基本的には強毒型のままであり、全身感染とサイトカインストームを起こす性状が維持されると想定される。鳥型 H5N1 ウイルスはわずかに数カ所の遺伝子変異により容易にヒト型になり、最悪のシナリオは現実的に起こり得ると考えられる。

鳥における流行は依然制圧される見通しは無く、更にブタにおける不顕性感染も確認されており、何時でも新型インフルエンザが出現して大流行することが危惧されている。その際には、全身感染とサイトカインストームによる多臓器不全という、「インフルエンザ」の概念を超える致死的重症疾患の可能性がある。その結果、多数の患者、死亡者が出て、医療サービスの崩壊などの健康危機が危惧される。さらに、2 次的な交通・物流機構の麻痺による食糧やエネルギー供給のライフラインや社会サービスなどが低下し、社会・経済機能や治安体制の破綻、更には地球レベルの危機が懸念されている。

本研究は、H1N1 パンデミックにおける反省・教訓に基づき、地球レベルの視点に立って、新型インフルエンザ大流行の際の健康被害を最小限にとどめ、社会機能の維持を目的として、3 年計画で研究を進めているが、特に本年度は、これまでの研究進捗状況を踏まえて、①新型インフルエンザの候補である動物インフルエンザの監視体制とパンデミック出現リスク評価方法の確立、②新型インフルエンザの可能性のある動物インフルエンザの制圧、管理方法の確立による新型インフルエンザの事前回避、③新型インフルエンザの出現予知と早期検知方法および流行動向監視方法の開発、④新型インフルエンザが発生した際には、発生局所における封じ込め、制圧の方策の開発と実施準備、⑤ウイルスの

迅速性状解析に基づく大流行の可能性・被害予測のリスク評価法の確立、⑤緊急ワクチン開発・製造・供給及び効果・副作用の予測とモニター、⑦抗ウイルス剤の備蓄と使用方法及び効果・副作用・耐性ウイルスの予測とモニター、⑧感染病理機構の解明とそれに基づいた適切な治療方法の開発、などの時系列的な緊急対策・行動計画の策定とその実施に必要な理論的、技術的基盤と実用化応用を確立すること、を目的とする。

この研究によって、新型インフルエンザ出現および大流行の可能性の予知と早期検知、健康被害の程度の推定に関する科学的なリスク評価、およびそれに基づく基本的な危機対応の実施が可能となり、限られたリソースの中で、重複や無駄を省いた必要かつ十分な事前準備と緊急対応計画の策定および実施が期待される。

研究組織

田代真人 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター長
河岡義裕 東京大学医科学研究所
分子生物学部門教授
長谷川秀樹 国立感染症研究所
感染病理学部長
小田切孝人 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター
第1室長
影山 努 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター
第2室長
鈴木康夫 中部大学生命健康学部
ウイルス学生化学教授
西藤岳彦 (独)動物衛生研究所人獣感染症
研究グループ長
押谷 仁 東北大学医学部大学院
微生物学教授

堀本泰介 東京大学農学部大学院
獣医微生物学准教授

B.研究方法

本研究は3年間の計画の2年目に当たり、全体の研究目的を達成するために、各研究分担者が協力しながら、以下の研究を並行して進めた。各研究方法の詳細については、分担研究報告に記載されている。

河岡義裕

1. 2009年から2010年にかけて、ベトナムにてヒトから分離された8株、および鳥から分離された2株、計10株のH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスを用いて、ニワトリ肺線維芽細胞(DF-1)、イヌ腎臓由来細胞(MDCK)、ヒトII型肺胞上皮培養細胞(A549)における増殖能を比較解析した。

2. ヒトの細胞で増えやすい株と増えにくい株の増殖性の違いに関与する変異を解析した。

長谷川秀樹

1. インフルエンザのポリメラーゼは、PA、PB1、PB2という3つのウイルスタンパク質で構成されるヘテロ三量体である。RNAポリメラーゼ3量体形成の分子機構を生きた細胞内で解析するために、蛍光タンパク質再構成(BiFC)法を用いてインフルエンザウイルスRNAポリメラーゼに存在するPA-PB1結合、PB1-PB2結合を生きた細胞内で可視化するバイオプローブを作成し、三量体形成をリアルタイムでモニタリングするシステムを構築した。

小田切孝人

1. 2011年に採血して感染研の血清バンクに保管されている1歳から87歳までの各年齢

層 30 名ずつの血清を用いて、2011 年米国でヒトから分離された A(H3N2)v ウイルス (A/Indiana/08/2011) に対する抗体保有状況を赤血球凝集抑制 (HI) 試験で調べた。対照として、季節性インフルエンザ A(H3N2) ウイルス A/Brisbane/10/2007 に対する抗体保有状況も同時に調査した。

影山 努

1. A 型インフルエンザウイルスの亜型同定を迅速かつ確実に行うため、シーケンス反応を利用して、1 日以内に HA 亜型および NA 亜型を同定できる方法を開発し、検証した。

2. 本方法を用いてあらたに分離された鳥由来 A 型インフルエンザウイルスの亜型同定を行った。

鈴木康夫

1. 合成シアロ糖鎖ポリマー、抗 H5 モノクローナル抗体、イムノクロマト技術によるヒトおよび鳥インフルエンザウイルスレセプターシアロ糖鎖結合特異性監視法を様々な条件で構築した。さらに様々な天然および合成化合物に付き、ヘマグルチニンおよびシアリダーゼ活性阻害評価を行った。

西藤岳彦

1. 緊急病性鑑定として、(独)農研機構動物衛生研究所での亜型同定試験、病原性推定の依頼のあった 2010-2011 年に分離された H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルス計 27 株および 2009 年以降に分離された豚インフルエンザウイルス(SIV) 1 1 株を解析に供した。

2. それぞれのウイルスの各遺伝子分節を PCR によって増幅し、増幅産物をダイレクトシーケンスすることによって、塩基配列を

解読した。

3. 解読した塩基配列と公共のデータベース (NCBI, Influenza virus resource:に登録されている遺伝子配列を用いて近隣接合法によって系統樹解析を行なった。

押谷 仁

1. 2009 年の 9 月から 2011 年の 4 月までの期間、仙台市内の小児科外来施設においてインフルエンザ様疾患患者から咽頭拭い液を採取し、MDCK 細胞によるウイルス分離を行った。2. 赤血球凝集阻止試験にてインフルエンザウイルスの同定を行った後、HA および NA 遺伝子の塩基配列を確定し、HA1(52-1029 nt)および NA(1-1395nt)遺伝子の解析を行った。

堀本泰介

1. アライグマは、わが国で急速に野生化が進み、野鳥、畜産業、人と頻繁に接触する有害鳥獣であり、インフルエンザウイルスに感受性を持つ。今回、2011 年に実際に H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスが侵入した西日本の 1 養鶏場の周辺 (半径 16km 以内) で捕獲した野生のアライグマ 38 頭から採取した血清サンプルについて、各 clade の H5N1 ウイルスあるいは他の HA 亜型ウイルスを抗原としたマイクロ中和試験法によりインフルエンザウイルス特異抗体を検索した。

C. 研究結果

各研究者の分担項目と研究結果概要は以下のとおりである。

田代真人

1. ウイルス学および疫学的パラメーター

を用いて、①ヒト型ウイルスへの変化とパンデミック出現リスク評価方法、および②健康被害と社会的影響の各リスク評価のためのツールを開発し、そのゆうようせいを検証した。

2. 大きな健康被害と社会的影響をもたらす緊急事態となる H5N1 パンデミックへの対応には、プレパンデミックワクチン事前接種による交差性免疫の賦与が必須であることを提起した

河岡 義裕

1. 2009年、2010年のベトナムの H5N1 鳥インフルエンザ罹患者について、同一患者から異なる日に得られたウイルス、あるいは同一患者の異なる部位から得られたウイルスの塩基配列解析で、感染直後に患者体内で変化した患者固有の特異的アミノ酸変異と、感染後の日数変化に伴い出現したアミノ酸変異を確認した。

2. これらの株間には増殖性に大きな差があり、さらに、増殖に関与していると思われる新たなアミノ酸変化も認められた。感染患者の中で急速にヒト型に変化する可能性を示している。

3. 哺乳動物細胞での増殖に関与する既知のアミノ酸変異を持たず、ヒト由来細胞で高い増殖能を示す株が見つかった。本ウイルス株を解析することにより、ヒトの細胞における効率の良い増殖に関与する未同定の変異を見つけられる可能性がある。今後、増殖性の異なる株を用いて解析を進め、増殖に関わるアミノ酸変異と、ヒトへの適応の関係について解析する。

長谷川秀樹

1. 蛍光タンパク質再構成 (BiFC) 法を用いてインフルエンザウイルス RNA ポリメラ

ーゼに存在する PA-PB1 結合、PB1-PB2 結合を生きた細胞内で可視化するバイオプローブを作成し、三量体形成をリアルタイムでモニタリングするシステムを構築した。

2. これを駆使して、細胞内のポリメラーゼサブユニットの結合状況を解析し、新たな結合様式を確認した。

小田切孝人

1. H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する4つの抗インフルエンザ薬 (タミフル、ラピアクタ、リレンザ、イナビル) 感受性試験系の構築を完了した。

2. 北米ブタ由来の H3N2v ウイルスに対する抗体保有状況を1歳から87歳までの年齢群について調査し、14歳未満の小児は抗体を欠き、感染ハイリスクが高く、ワクチン優先接種群と特定した。

影山 努

1. A、B型、H1pdm、H3、H5 亜型インフルエンザウイルスのリアルタイム RT-PCR 法および RT-LAMP 法による遺伝子検出検査法の評価検討。最近の季節性インフルエンザおよび H5N1 鳥インフルエンザの流行株を高感度にかつ特異的に検出できる事を確認した。

2. 未知の亜型のインフルエンザウイルスが検出された場合でも、シーケンス法により半日以内に亜型同定が可能な診断系を構築した。

鈴木康夫

1. H5N1 鳥インフルエンザウイルスのヒト型受容体シアロ糖鎖認識変異を簡便に検出するイムノクロマトの監視デバイスを開発した。

2. H1N1pdm09 を含むヒトインフルエンザ

ウイルスの HA および NA 機能の両者を特異的に阻害する新しい化学合成シアロ糖鎖ポリマーを発見した。

3. グアバ茶の抽出成分や日本の伝統ウメエキス中に H1N1pdm09 を含む新規インフルエンザウイルス感染阻害物質を同定した。

押谷 仁

1. 社会・経済機能が破綻した東日本大震災直後の宮城県内のインフルエンザ流行動向監視を行い避難所内におけるウイルス伝播知見を収集した。
2. 薬剤耐性新型ウイルスの HA および NA 遺伝子の塩基配列を同定し、ウイルスの進化を観察した。

西藤岳彦

1. 2010～11 年に、国内で発生した HPAI ウイルスの全ゲノムを解析し、7つの遺伝子分節が 2008 年前後に韓国や日本の家禽、渡り鳥で分離された clade 2.3.2.1 のウイルスに由来し、PA 遺伝子はそれ以前に野鳥に侵入していた H5N1 の PA 遺伝子に由来することを解明。これは、H5N1 ウイルスが野鳥の間での遺伝子再集合を示す。また、ブタインフルエンザに関して、国外から導入されるブタからウイルスが分離されることを証明した。

堀本泰介

1. 2011 年に H5N1 鳥インフルエンザが発生した養鶏場の周辺に生息する野生アライグマが同じ H5N1 ウイルスに感染していた。
2. ペット犬が A 型、B 型のヒトインフルエンザウイルスに感染することを解明した。

D. 考察

[鳥、ブタ、ヒトのインフルエンザ]

A 型インフルエンザウイルスは、HA タンパクの抗原性により 16 の亜型が区別される。これらはカモなど水棲類の渡り鳥を起源とし、家禽、ブタ、ウマ、ヒト、アザラシなどを自然宿主とする人獣共通感染症である。自然界の鳥ウイルスは弱毒型であり、鳥では腸管や呼吸器の上皮に局限した不顕性局所感染にとどまる。しかし、H5 と H7 亜型のウイルスでは、ニワトリなどの家禽で伝播流行中に、HA 遺伝子の変異によって強毒型に変化する場合がある。その場合には、ウイルスは血流を介して全身感染を起こし、ほぼ 100% の家禽を殺すことになる（高病原性鳥インフルエンザと呼ばれる）。この際、もう一つの抗原タンパク NA（9 亜型が存在）の亜型は、病原性には大きく影響しない。

ブタは鳥とヒトの両方のウイルスに感染しやすく、これらに起源をもつブタ型ウイルスを維持しており、さらに、ヒトの新型インフルエンザ出現過程で中間宿主の役割を果たす。ブタの呼吸器に鳥やブタのウイルスとヒトのウイルスが同時に感染すると、両者のウイルス間で遺伝子分節の交雑が容易に起こるので、組み合わせによっては、ヒトの新型インフルエンザウイルスが産生される。1957 年のアジアかぜ、1968 年の香港かぜ、2009 年の H1N1 パンデミックの原因ウイルスは、各々ブタの中での遺伝子分節の交雑によって出現したと考えられている。

ヒトの季節性インフルエンザウイルスは、鳥由来の弱毒型ウイルスが直接またはブタを介して、遺伝子変異によってヒト型に変化し、ヒトの世界で新型インフルエンザとして大流行したものの子孫である。鳥の弱毒型ウイルスに由来するヒト型ウイルスはヒトに対して弱毒性であり、「インフルエンザ」と言う呼吸器上皮に局限した急性感染症を

起こす。

[新型インフルエンザ大流行：パンデミック]

鳥やブタのインフルエンザウイルスがヒト型ウイルスに変化すると、多くのヒトがこの新型ウイルスに対して免疫を持っていない場合には、パンデミックを起こして大きな健康被害と社会的影響をもたらす。20世紀に3回起ったパンデミックと21世紀最初のパンデミック(H1N1)2009など過去130年間の大流行は、すべて弱毒型の鳥やブタのウイルス由来だった。それにもかかわらず、1918年のスペインかぜパンデミックでは、当時の世界人口18億人のうち4千万～1億人が死亡した(致死率2～2.5%)と推定されている。当時の人口5500万人であった日本でも最低48万人が死亡したと報告されているが、最近の研究では、この数倍の死亡があったものと推定されている。

95年後の現在、同程度の病原性をもつウイルスによるパンデミックが起こった場合には、ワクチン、抗インフルエンザ薬、抗生物質、近代的医学技術の進歩等により、健康被害はかなりの程度低く抑えられると想定される。しかし、現在の地球人口は74億人(4倍)に増加しており、生活様式も大きく変化した。航空機等による高速大量輸送の発展によって、2009年のH1N1パンデミックにおいて経験されたように、パンデミックは2カ月以内に世界中に波及し、ほぼ全世界で同時流行となる。

この様な状況において、健康被害を低く想定しうる条件は、①ウイルスの伝播力や病原性が低いこと、②予め多くの人が免疫を持っていること、または、③有効で安全性の高いワクチンが新型インフルエンザ大流行のピークの前に十分量供給されること、④使用可能な抗インフルエンザ薬が有効なこと、等

ある。

これらの条件が満たされない場合には、短期間に集中的な大流行を起こし、膨大な健康被害が生じて、二次的に社会機能、経済活動の停滞～破綻が起こると想定される。特に、医療サービス、交通、物流、食糧やエネルギー供給などのライフライン、国防、治安維持など、社会機能の維持が問題となる。更に、現在鳥の間で流行中の強毒型の鳥H5N1ウイルスに由来するパンデミックが発生した際には、ヒトにおいても強い病原性を示す可能性が高い。その際には、1億5千万人を超える膨大な死亡者(致死率5～15%)が出ることも推定されており、社会機能・経済活動の破綻・崩壊が危惧されている。

従って、新型インフルエンザ大流行の際の社会危機状況に対しては、最悪のシナリオを想定した、国による十分な事前準備と有効な緊急対応が必須となる。最悪の事態は起こらないとの「想定」に基づき、「想定外」に対する準備・対応を怠ってきたことは、2011年の東日本大震災・福島第1原発事故からの重い教訓である。従って、同年9月20日に閣僚会議で決定された国の新型インフルエンザ対策行動計画については、最新の科学的基盤に立ったリスク評価に基づいて、「最悪のシナリオ」とされている被害想定を再検討する必要がある。また、この想定に沿って策定された新型インフルエンザ対策ガイドラインの見直し意見書も、当時の法律や規則の範囲内で可能な対応に縛られたものであり、国による正式のガイドライン策定時には再検討されるべきである。

一方、国による対策計画を効率よく実施するためには、責任所在の明確化と、自治体や民間・諸機関に対する協力要請・指示などの実施権限に関する法的基盤が必要である。(H1N1)2009パンデミック時に生じた様々な

混乱事態の反省から、我が国にはこれらが欠落していることが明らかになった。特に、後で述べる鳥強毒型 H5N1 インフルエンザウイルスに由来するパンデミック等が起こった際には、国民生活や国民経済に重大な影響を及ぼす恐れがあるので、この様な健康危機の際の緊急対応に関する法的基盤の整備が求められた。

そこで、軍事攻撃や自然災害による国家・社会の緊急事態に対する危機対応のための国民保護法や災害対策基本法などと同様に、健康危機管理に関する基本法として、2012年5月に新型インフルエンザ等特別措置法が成立した。今後、H5N1 新型インフルエンザ大流行等のパンデミックによって、国民の生命・健康が脅威を受ける危険性や、社会・経済活動への大きな影響が危惧される際には、本法律に従って、政府は緊急事態を宣言し、健康被害と社会経済活動への影響を最小限に留めるための様々な措置が執れるようになる。その効果的な実施に向けて、現在、多分野の専門家の意見を聞きながら、具体的な実施政策を政令、新型インフルエンザ対策行動計画、新型インフルエンザ対策ガイドライン等で整備する作業が進められており、それに基づいて政策を予算化して実施することになる。

[H1N1 (2009) 新型インフルエンザ]

2009年4月にメキシコからインフルエンザ様患者の集団発生が報告された後、短期間のうちに新型インフルエンザが世界中に拡大し流行した。新型インフルエンザウイルス(H1N1; ソ連型と区別するため H1N1pdm09 と表記)は、1918年に大流行したスペインかぜウイルス(H1N1)の子孫である北米系統のブタ型ウイルス(正確には、1990年代後半に、これにヒト H3N2 型と鳥型ウイルスの遺伝子が交雑した 3 重交雑体; H1N1)に、ユーラシ

ア系統のブタ型ウイルス(H1N1)の NA と M 遺伝子が交雑して生じたものである。その結果、ヒトでの感染伝播力を獲得した。また主要抗原である HA タンパクはスペインかぜウイルスとの多くの共通性を保持していた。8本のウイルス遺伝子すべては4種類の弱毒型ウイルスに由来しており、強毒性を示す遺伝子は見つかっていない。したがって、感染患者の症状は比較的軽く、強毒型 H5N1 で見られる重症肺炎やサイトカインストームの発生は非常に稀で、全身感染は起こさなかった。

患者の大半は季節性インフルエンザ程度の軽症に留まり、死亡者数は季節性インフルエンザよりも少なかった(国内報告は300名)。日本では諸外国に比べて重症化、死亡例が特に少なく、妊婦死亡の報告も無い。公衆衛生上の対応や医療アクセスの良さ、医療機関の努力、特に抗ウイルス剤による早期治療の効果などが指摘されている。しかし、季節性インフルエンザに比べて、小児を中心に肺炎や脳症(サイトカインストームに起因)、気道アレルギー症状の発生頻度が高かった。交叉性の免疫記憶がない小児では、ある程度重症化したものと考えられるが、動物実験でも肺炎を起こしやすいので、未同定の病原性遺伝子の存在も否定できない。国内外の重症例や死亡例からは、HA タンパクに D222G アミノ酸置換(鳥型レセプターに結合しやすい)を持ち、肺で増殖し易い変異ウイルスが分離されている。これらは其々の患者の体内で、ウイルス遺伝子の突然変異で出現したと考えられるが、この様な病原性が高まったウイルスの伝播性は低く、市中での流行は起こらなかった。

新型 H1N1pdm09 ウイルスは、出現1年半後には季節性インフルエンザに移行した。3年後でも抗原変異はほとんど起こっておらず、新型ワクチンは依然として有効である。多く

のヒトが感染を受けて免疫を獲得するまでは、この傾向が続くであろう。

一方、この新型ウイルスは、抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ阻害薬に感受性であった。2007年に出現したタミフル耐性の旧季節性H1N1（ソ連型）ウイルスが急速に全世界に拡大して、たちまち100%を占めるようになった事態とは対照的であった。2009年のパンデミックでは、タミフル/ペラミビル耐性ウイルスの検出率は約1%と低く、それ以上拡大しなかった。主に免疫抑制患者に対する予防投与や長期治療中に検出されたので、耐性ウイルスの蔓延を防止するために、不必要な抗インフルエンザ薬の投与は避けるべきであろう。一方、リレンザ/イナビルに対する耐性ウイルスはほとんど報告されていない。

ブタウイルス由来の新型H1N1pdm09ウイルスは、幾つかの鳥型ウイルスの性質を保持しており、未だ完全なヒト型には変化していなかった。内部タンパクは、PAタンパクの1カ所のアミノ酸置換を除き依然ブタ型であった。HAタンパクはヒト型レセプターに結合し、また増殖至適温度はヒトの体温にあったが、一部には鳥型レセプターが存在する肺胞上皮に感染して肺炎を起こす性質を保持または再獲得した。ヒトからブタ、ネコ、イヌなど様々な動物への感染も起こったが、ブタを除いてその後は拡大せず、逆方向の伝播報告もない。

65歳以上の人は、スペインかぜウイルスの子孫として1947年まで流行し、その抗原性を保持していた過去の季節性H1N1型ウイルスによる初感染を受けており、その後も更なる子孫ウイルスの感染を繰り返し経験していたので、ブタウイルス由来の新型H1N1pdm09ウイルスに対する強い交叉性免疫を持っていた。一方、それより若い成人は、

このスペインかぜウイルス直近のウイルス感染を受けていないので、血清抗体は検出限界以下であった。しかし、スペインかぜ由来ウイルスの更なる子孫で1956年まで流行を繰り返した同じH1N1亜型ウイルス、またはそれが1977年に再出現したソ連型(H1N1)の旧季節性ウイルス(B細胞エピトープの30%、T細胞エピトープの70%がスペインかぜウイルスと共通)の感染を受けていた。そのために、小児を除く多くの人（特に高齢者）は、新型H1N1pdm09ウイルスに対しても、ある程度の交叉性免疫の記憶を持っていた。これに対して、旧季節性H1N1ウイルスの感染経験の少ない小児・若年者では、この交叉性免疫レベルが低かった。そのために、小児・若年者に比べて、成人・高齢者では新型インフルエンザ患者の発生が少なく、また1回のワクチン接種後でも、直ちに十分な抗体応答が誘導された（過去に獲得された免疫記憶が、抗原刺激により直ちに呼び戻されるブースター効果）。

今回のパンデミックでは幸いにも健康被害や社会的影響は小さかった。その理由として、①ウイルスが季節性ウイルスと同じ弱毒型であり、その後も病原性が増強しなかった、②高齢者を中心に多くの人が過去の季節性H1N1ウイルスに対する交差性免疫記憶を持っていた、③初発地が北米だったので、米国疾病予防対策センター(CDC)による早期情報共有や緊急対応が可能だった、④多くの国でH5N1パンデミックを想定した事前準備がある程度なされていた、⑤抗ウイルス剤に感受性を持ち、耐性ウイルスが拡大しなかった、ことなどが挙げられる。決して、行政による事前準備や緊急対応が適切で効果的だったからではない。

しかし、今回のパンデミックによる被害が軽かったとの経験から、新型インフルエンザ

の本質を誤解し、軽視する傾向が生じていることが懸念される。この間にも、強毒型 H5N1 鳥インフルエンザは、(H1N1)2009 パンデミックとは独立に鳥の間で流行を続け、ヒトの感染者も増加しており、新たなパンデミックの可能性は徐々に高まっている。WHO はパンデミック警戒レベルを第3段階のまま継続しており、強毒性の N5N1 パンデミックという最悪のシナリオを想定した事前準備と対応計画の整備を怠ってはならない。

[高病原性 H5N1 鳥インフルエンザの流行]

1997 年香港で、40 万羽の家禽に斃死をもたらした H5N1 鳥高病原性インフルエンザが流行し、これに関連した 18 名の重症感染患者が報告され、6 名が死亡する事態が起こった。強毒型鳥インフルエンザウイルスによるヒトの致死感染が初めて確認されたのである。香港では全ての家禽 140 万羽を殺処分し、家禽の輸入、飼育、販売を禁止した結果、流行は制圧された。しかし、そのウイルスの起源は不明であり、その後も中国南部の家禽や野鳥の中で維持されていたと考えられる。

2003 年初頭、中国南部を初発地として、重症急性呼吸器症候群(SARS)の流行が始まり、瞬く間に世界各地へと拡大した。伝播力と病原性が非常に強く、当初は、強毒型 H5N1 ウイルスがヒト型に変化した可能性が危惧されたが、新しいコロナウイルスが原因であることが解明された。ワクチンも抗ウイルス剤も無い強毒性ウイルスの世界的流行は、新興感染症の大流行に対する対策の必要性を強く認識させた。しかし、SARS の発生を免れた日本では、この教訓が生かされることはなく、一般に健康危機認識が低いことが問題である。

SARS が収まった 2003 年の後半から、新たな強毒型(高病原性)H5N1 鳥インフルエンザ

の流行が東アジアから始まった。ウイルスは、1997 年香港での流行ウイルスと近縁であった。その後、急速に、東南アジア、中国、韓国、日本、シベリア南部、中東、欧州、北アフリカへと拡大を続け、この間に、HA 遺伝子と抗原性は 20 のクレード(遺伝子グループ)に細分化している。ウイルスは超強毒性で、家禽や野鳥のみならず、ネコ、トラ、イヌ、ネズミなど多くの哺乳動物にも感染して、致命的な全身感染を起こしている。東南アジアとエジプトでは、ウイルスは家禽に定着してしまった。これが野鳥にも伝播して、渡り鳥によって遠隔地にも運ばれているので、制圧は困難を極めている。

流行ウイルスは依然鳥型なのでヒトへの感染は稀だが、WHO は 16 カ国で 630 人以上の感染患者を確認している。発生国の多くが監視体制の不備な途上国なので、この数字は氷山の一角に過ぎない。小児・若年成人が全患者の 90%を占め、流行地域での調査からは不顕性感染は殆どないとされている。しかし、東南アジアの養鶏業者、鶏取り扱い業者では、1~2%の抗体陽性率も報告されている。不顕性感染の実態は不明であるが、殆どのヒトが H5N1 ウイルスに対する防御免疫を持っていないと判断されている。

感染患者における主症状は急激に進行する重症肺炎だが、血流(ウイルス血症)を介して脳、肝臓、腎臓などの全身感染を起こし、妊婦では胎盤から胎児感染に至る場合もある。さらに、ウイルス感染に対する宿主側の過剰防御応答(サイトカインストーム)により多臓器不全が生じ、平均致死率は約 60%である。インドネシアなどでは、未治療の場合には 100%が死亡しているが、エジプトの小児やバングラデシュでの致死率は 10~20%と低い。これらの地域での流行ウイルスの病原性には大きな違いが無いことから、人種差ま

たは早期の治療対応が予後に影響すると考えられる。

強毒型 H5N1 鳥ウイルスによるヒト感染例の殆どは、致死的な重症全身性疾患である。ウイルスは鳥の強毒型ウイルスであり、インフルエンザウイルスに分類されるものではあるが、ヒトに対しても非常に病原性が強い。ヒトでの病気は、呼吸器上皮の局所感染（通常は鼻腔・咽頭・喉頭の上気道）に終始する通常の「インフルエンザ」の重症例とは明らかに異なるもので、特に重篤な「新興感染症」であることを銘記すべきである。

一方、中国人や日本人などのアジア人種では、欧米人種に比較して、インフルエンザの際の重症度に影響する免疫・炎症に関連する遺伝子多系統状を持つことが示され、強毒性パンデミックの際には、より大きな健康被害が出るのが危惧される。

2004 年以来、この強毒型 H5N1 鳥ウイルスが、遺伝子変異によってヒト型に変化してパンデミックを起こすことが危惧されている。その場合には未曾有の健康被害と社会・経済的な影響をもたらすことが懸念される。特に、患者の大半が小児～40 歳以下の働き盛りの若年成人と想定されるので、社会・経済機能への影響は甚大なものとなるであろう。そのため、国連や WHO をはじめ世界各国で、H5N1 新型ウイルス発生阻止のための家禽対策、パンデミックへの事前準備、緊急対応の計画が立てられて実施されているが、未だ不十分な状況にある。

[H5N1 強毒性パンデミックの可能性]

鳥型インフルエンザウイルス自身はヒトではパンデミックを起こさないと考えられる。しかし、H5N1 ウイルスが遺伝子変異でヒト型に変化すると、強毒性の新型インフルエンザとして大流行し、甚大な健康被害と社会

的影響をもたらす最悪のシナリオとなる可能性が高い。(H1N1)2009 パンデミックの間にも、H5N1 鳥インフルエンザはこれとは独立に鳥の間で流行を続け、鳥からの偶発的なヒト感染患者も増えている。しかも、インドネシア、中国、エジプトなどでは、鳥での流行報告の無い地域での患者発生や、ヒト-ヒト伝播例も確認されている。

更に中国とインドネシアでは、ブタでの不顕性感染も報告されている。ブタやヒトの呼吸器で、H5N1 鳥ウイルスとヒト季節性ウイルスの同時感染が起こると、両者のウイルス遺伝子分節の交雑が起こって、強毒性のヒト型ウイルスが出現することが新たな懸念材料である。既にインドネシアのブタからは、鳥の H5N1 ウイルスとヒトの H1N1pdm09 ウイルスの遺伝子交雑体ウイルスも検出されており、強毒性の H5 ヒト新型ウイルス(H5N1 に限らず、H5 と他の亜型 NA の組み合わせも含む)の出現が一層心配されている。日本でも、冬季、シベリアからの渡り鳥によって、しばしば強毒型 H5N1 鳥ウイルスが持ち込まれていることから、国内での H5 新型インフルエンザ発生の可能性も否定できない。

インフルエンザウイルスの遺伝子変異はウイルスの複製回数に比例して起こるので、鳥での感染伝播が続く限り、またヒトへの偶発的感染が繰り返される限り、鳥型ウイルスがヒト型に変化する危険が増え続ける。これまでもヒト型への変化に対応する遺伝子変異が少なからず確認されている。特に、エジプトで流行中のクレード 2.2.1 系統のウイルスは、既にレセプター結合特異性と増殖至適温度がヒト型に変化して固定しており、こちらも大きな懸念材料となっている。

鳥型ウイルスのどの遺伝子部位がどの様に変異するとヒト型に変化するのか？ この重要な疑問に対する回答が最近発表され

た。現在流行中の H5N1 鳥ウイルスの遺伝子の特定部位に、僅か数個(3~5 ヲ所、最悪の場合は 1 個)の遺伝子変異が起こると、ヒト型ウイルスに変化し、しかも基本的には強い病原性が保持される、とのフェレットでの研究結果が示された。フェレットはヒトのインフルエンザ感染の動物モデルである。このような変異の一部を持ったウイルスは既に多くの感染患者からも分離されているが、幸いにも、必要とされる変異の全てを同時に持つウイルスは未だ報告されていない。また、H5N1 鳥ウイルスはヒト季節性 H1N1pdm09 ウイルスとの遺伝子交雑により、容易にヒト型ウイルスに変化する可能性も示された。この場合には、交雑する遺伝子分節の組み合わせ次第では、病原性がある程度低下する可能性もある。インドネシアでは、鳥強毒型 H5N1 ウイルスとヒト H1N1pdm09 ウイルスの交雑体ウイルスがブタから分離されており、ヒト型への変化として懸念されていることは、既に説明したとおりである。

何れにしても、強毒性 H5 ウイルスによる新型インフルエンザ大流行が起こるリスクは予想以上に高いことが示された。一部では、H5N1 のパンデミックは起こらないとの議論がなされているが、全く根拠は無く、科学的に誤った議論である。現在の科学ではパンデミックの出現時期を予測することは不可能なので、何時でも起こりうると考えておくべきである。さらに、その際には、強い病原性が維持される可能性があり、先に述べたように、未曾有の健康被害と社会・経済機能への影響が出ると想定されている。このような最悪のシナリオを想定して、準備計画の再検討と前倒し実施を急ぐべきとの警鐘が鳴らされたのである。

【新型インフルエンザへの事前準備と緊急対

応体制の整備】

新型インフルエンザ大流行は、国民の健康・生命や国民生活が脅威に曝される非常事態の発生も念頭に置く必要があることから、国の責任による対策が必要である。しかし、行政が実施できることには限界があるので、すべてを国や自治体に任せておけば済むというものではない。国や自治体による事前準備や緊急対応を効果的に実施するには、国民個人、家庭、地域、企業、機関、団体など、様々なレベルでの理解と協力が必須である。自分自身で自分や家族を守り、また地域・社会のために協力すると言う、基本原則に基づいて、各レベルにおいて、新型インフルエンザに対する事前準備と緊急対応計画を用意しておくことが必要である。そのためには、国の新型インフルエンザ対策の確立が前提となる。

国の新型インフルエンザ対策の目的は、①健康被害を最小に留める、②社会機能・経済活動の破綻を防ぐ、ことにある。一旦発生すれば、被害をゼロにすることは不可能なので、ある程度の健康被害や社会経済への影響は覚悟しておかねばならない。被害ゼロは対策の目的とはされていない。あくまでも最小限に抑え込むことが目標となる。しかし、十分な事前計画に基づいた事前準備なくしては、その目的は到底達成できない。

不確定要素の多い新型インフルエンザ等による健康危機に対しては、危機管理の鉄則に則って、まず、リスク評価に基づいた「最悪のシナリオ」を想定する必要がある。そして、最悪のシナリオにも対応できるように、必要十分な事前準備と緊急対応計画を立て、これらを実施しておくことが必須である。この原則に基づいた必要十分な準備を整えておけば、実際のパンデミック際には、予想される重篤度 (severity) に応じて、対応レベ

ルを下げて行くことが可能となる。しかし、その逆は絶対に不可能である。

現在、国の新型インフルエンザ対策計画において想定している「最悪のシナリオ」は、1918/19年のスペインかぜインフルエンザにおける推定致死率 2～2.5%というものである。これは、当時の途上国に比較して特に低い数字であるが、最近、実際には日本でも、この数倍の致死率であった可能性が強く示唆されている。スペインかぜのウイルスは弱毒性のものであり、2次性の細菌性肺炎の併発が高い致死率の要因と考えられている。現時点では、抗生物質の投与によって、細菌性肺炎の多くは治療出来ることが期待できよう。しかし、ヒト型に変化したH5N1ウイルスは、全身感染とサイトカインストームという強い病原性を維持すると想定されており、5～15%もの高い致死率となることが示唆されている。従って、現在の国の推定は非常に甘いものと言わざるを得ない。

新型インフルエンザ対策については、国防、警察、消防、防災などの「掛け捨て保険」的な考え方と同じく、パンデミックが起こらずに、準備対応計画や事前準備が無駄に終わることが最善の事態なのである。適切なリスク評価に基づいた施策である限り、不要で無駄な予算使用であった等の結果批判は誤りである。「最悪の事態」が警告されていたにも関わらず、これらを「想定外」とする甘い被害想定を行い、それに基づいた不十分な準備しか実施しておかなかった場合には、実際に「想定外」の被害が起こった際には、担当者は「不作為の責任」を厳しく問われることになろう。

新型インフルエンザ対策は、パンデミックの発生前、発生後（拡大期、蔓延期、終息期）、終息後の3段階における対応を、事前に検討して、それらに応じた対応計画を立てておく

こと、さらにそれらを何時でも実行可能な状況にしておく事前準備の実施が必要である。さらに、新型ウイルスの病原性や伝播性などの性状、ヒトの免疫保有状況、健康被害の程度、社会機能や経済活動への影響など、パンデミックの severity レベルの違いに応じた幾つかのシナリオを想定し、それらに応じた適切な対応計画を立てておく必要がある。

パンデミックの severity の評価・予測については、パンデミック発生後に速やかに行う必要があるが、緊急時には、正確な情報が十分に得られない状況で評価・判断せざるを得ない。2009年のH1N1パンデミックの際には、初発地域であるメキシコやその後のニューヨークからの健康被害情報を無批判的に採用した初期のリスク評価が、パンデミックの被害想定を実際以上に高く見積もり、その結果、日本を含む多くの国において、不必要な緊急対応が執られて社会的な混乱をもたらしたことを教訓とすべきである。

不必要な厳しい対応はかえって社会機能を混乱させ、経済的にも悪影響を与える可能性がある。従って、パンデミックの際の緊急対応については、状況の推移に応じて、事前に立てた対応計画の弾力的な運用が必要である。

新型インフルエンザに対する基本戦略は、①新型ウイルスの出現阻止：鳥、ブタなど動物におけるウイルスの監視、パンデミック発生のリスク評価、動物インフルエンザの制圧とヒトへの感染を防御する、②新型ウイルス発生局所での早期封じ込め：ヒト感染例の早期発見、ウイルスの性状解析、早期報告（サーベイランス体制の整備）と早期封じ込め作戦（地域封鎖、住民への抗ウイルス剤予防投与など）、③感染拡大の阻止・遅延と健康被害の最小化：公衆衛生的介入（検疫・渡航禁止などの出入国管理、隔離、学校閉鎖、職場

閉鎖、外出・集会などの行動自粛、行動制限など)、医学的対応(ワクチン政策、抗ウイルス剤、医療提供)、個人対応(うがい、手洗い、咳エチケットなど)、④社会機能、経済活動の維持と破綻防止:社会機能維持に不可欠な職種に対する諸要請・指示とそれに応じた感染防御対策(プレパンデミックワクチンの事前接種、先行接種を含む)。事業所等における事業継続計画(BCP)の実施。行動制限・社会活動の制限など、⑤大流行終息後の回復過程に対する事前計画と準備、等である。

何れの段階においても、何か一つの対策を執ることで目的を達成出来るといった都合のよい手段は無いので、有効と考えられる全ての対応を総動員して実施することになる。特に、危機管理の面からは、社会機能・経済活動を破綻させないことが重要である。

最も感染を受ける危険の高い医療従事者が罹患して欠勤し、さらに入院を要する重症感染患者が同時に多数発生すると、まず医療サービスが破綻する。新型インフルエンザ患者のみならず、それ以外の通常の患者への適切な医療提供が出来なくなり、多数の重症者・死亡者が無差別的に増幅されるという悪循環に陥る。その結果、最終的に社会機能・経済活動が麻痺することとなる。現状の日本における医療提供体制では、致死率2%(スペインかぜインフルエンザ程度)を超える強毒型パンデミックには対応できないとされているが、H5N1パンデミックではこれを遥かに超えることが推定されている。

その対応策としては、流行のピークを大幅に遅らせるとともに平坦化させ、同時期に入院を要する重症患者の発生を、医療対応能力の範囲内に留めることである。それには、①医療対応体制の強化:最も直接的だが、医療従事者の育成や施設・設備の拡充には時間と

費用が掛かり、更にそれらの維持にも膨大な費用が必要なので、その実施は容易ではない。また、患者から最も感染を受けやすい医療従事者が多数罹患して重症化すれば、医療サービス提供体制はたちまち破綻する。②抗ウイルス薬による早期治療、予防投与:一定の効果は期待されるので、重要な手段であるが、100%確実ではない。また一旦耐性ウイルスが出現すれば、全く役に立たない可能性がある。抗ウイルス薬のみに頼った対策は危険である。③公衆衛生的な介入:強力な公衆衛生的介入(学校・職場閉鎖、行動制限、集会やイベントなどの社会活動自粛など)は、ある程度感染拡大を抑制することが期待できるが、実施のタイミングが効果を大きく左右する。また実施した場合には、却って、社会機能や経済活動への悪影響は避けられない。そこで、④プレパンデミックワクチン接種:多くの人に予め(あるいは新型ウイルス出現後速やかに)ワクチンを接種して免疫を賦与しておき、これによって、感染患者の重症化を防ぎ、軽症化した患者の在宅治療を可能にする戦略が考えられる。すなわち、交叉性免疫の存在によって軽微に終始した(H1N1)2009パンデミックの出現前と同じ状況になるように、予めH5N1プレパンデミックワクチンを接種して交差性免疫を賦与しておくのである。おそらく、この戦略の実施なしには、社会危機の回避は困難であろう。

[プレパンデミックワクチンの必要性と使用戦略]

現行の季節性インフルエンザワクチン(ウイルスを分解した不活化スプリットワクチン)の皮下接種は、主に血清抗体を誘導する。気道表面におけるウイルス感染そのものを完全には阻止できないが、重症化や死亡のリスクを低下させる効果は証明されている。上

気道の表層感染に留まる季節性インフルエンザとは異なり、強毒型 H5N1 ウイルスによる全身感染は主に血流を介して起こるので、血清抗体による重症化阻止効果も高いと考えられる。

さらに、プレパンデミックワクチン（現在の鳥型 H5N1 ウイルスを用いて作製された不活化ワクチンで、臨床試験を実施して国際基準を満たす有効性が確認されており、国による承認も得ている。原液として現在 2000 万人分が国家備蓄されている。）は、ウイルス粒子を丸ごと使用しており、さらにアジュバント（免疫増強剤）が含まれているので、幅広い交差性免疫を誘導することが示されている。従って、ワクチン株とは多少抗原性が異なると想定される実際の H5 新型ウイルスに対しても、交叉的に防御効果があると期待できる。

しかし、新型 H5 ウイルスの出現後に、現在備蓄してあるワクチン原液から小分け最終製品を作って出荷するには、安全性試験を含めて 2 か月程度の時間が掛かる。更に、H5N1 ワクチンの場合には、国民全員が免疫記憶（基礎免疫）を欠如しているので、1 か月間隔で 2 回接種する必要がある。そのため、免疫を獲得するまでには合計 3 ヶ月以上の時間が掛かることになる。これでは、せっかくプレパンデミックワクチンを備蓄しておいても、パンデミックの第 1 波には間に合わない可能性が高い。

この様な指摘に対して、厚労省は、原液で備蓄してある 2000 万人分のプレパンデミックワクチンの一部を最終製品化して備蓄し（毎年 65 万人分ずつ）、直ぐに接種出来るようにしている。しかし、このワクチン最終製品の使用目的、接種対象は検討されておらず、その数量の根拠も明確ではない。これによって、使用期限が 3 年間の備蓄ワクチン量は毎

年減ってゆくことになり、また最終製品の使用期限は 1 年間なので、期限切れのワクチンを次々と廃棄せざるを得ない。廃棄にも費用がかかり、予算の無駄遣いと指摘もある。

一方、国外および日本における臨床研究では、H5N1 ワクチンを接種された人が、数年後に別の系統の H5N1 ワクチンを 1 回だけ接種されることによって、強い交差性の免疫応答が起こることが証明されている。海外の臨床試験においても、H5N1 ワクチンで誘導された免疫記憶は 10 年以上持続しており（おそらく終生持続する）、その後抗原性が異なる別の H5N1 ウイルスワクチンを 1 回接種しただけで、強い免疫応答が起こることが示されている。また、H5N1 ワクチン接種で免疫記憶を賦与された動物に対して、抗原性の異なる別系統の H5N1 ウイルスを感染させると、致命的感染から防御されたとの動物実験成績もある。

これらの成績は、H5N1 プレパンデミックワクチン接種によって誘導される免疫の記憶は長期間持続し、同じ H5N1 亜型であれば、抗原性が多少変異した実際の新型 H5N1 ウイルスに対しても、速やかに、幅広く交叉性に反応して防御効果が期待できることを示している。

そこで、新型インフルエンザが出現してから接種を始めると言う従来のプレパンデミックワクチンの備蓄政策を一步進めて、希望者（特に医療サービスやライフライン等の社会機能維持のために、パンデミック流行時にも業務を続けることが期待される人たち）を主な対象として、事前にプレパンデミックワクチンを接種して、幅広い交叉性をもつ基礎免疫（免疫記憶）を賦与しておくことが、緊急時に対する事前準備として有効な戦略と考えられている。現時点では、その対象は強毒性の H5 パンデミックである。

H5N1 ウイルスに対する交叉性の免疫記憶を賦与（プライミング）してあれば、新型 H5 ウイルスが出現した際に、1 回のワクチン追加接種で強い免疫応答（ブースター効果）が期待でき、その結果、重症化や死亡のリスクが大幅に軽減されると予想される。これはプライム・ブースト戦略と呼ばれている。また、たとえ新型ワクチンの追加接種が間に合わなくて新型 H5 ウイルスの感染を受けたとしても、その抗原刺激によって直ちに免疫記憶が甦って強い免疫応答が起こるので、重症化、死亡は軽減されるであろう。

新型インフルエンザ等対策特別措置法では、緊急事態においては、国や自治体が、医療関係者やライフラインの維持などの責務を担う多くの国民・民間企業等に対して、社会機能維持のために必要な事業活動を継続実施することを要請・指示できる。しかし、これらの業務継続を要請・指示する以上、それによって生じる健康被害の補償とともに、業務従事者が感染・発症・重症化しないように、適切な措置を講じることが前提とされている。それには、特にプレパンデミックワクチンの事前接種・先行接種が不可欠となろう。病原性の高いインフルエンザの感染・発症のリスクを負いながらも、社会のための重要業務に従事する人たちに対して、国は「丸腰でやれ」と言う訳にはいかない。同様に、各企業・団体等の責任者も、従業員に対してリスクを背負ったままで業務継続を命ずることは、社会的にも倫理的にも許されないことであろう。

さらに、多くの人が、パンデミック発生前に交差性の免疫記憶を獲得していれば、感染を受けても重症化を免れた軽症患者が多数を占めることとなる。その結果、多くの患者は在宅治療が可能となって、重症患者の受診や入院による医療への負荷が軽減されるこ

とになる。これらは、医療提供体制の崩壊を防ぐ有力な手段となるであろう。

ただし、先に述べたように、現在備蓄されている H5N1 プレパンデミックワクチンは不活化ワクチンであるので、皮下接種によって誘導される免疫は、ウイルスの感染そのものを阻止できない。従って、プレパンデミックワクチンの効果は決して完璧ではなく、ワクチンを接種しておけば万全というわけには行かない。従って、ワクチン以外にも、抗インフルエンザ薬や公衆衛生学的な介入、個人的防御など、感染防御、発症阻止、重症化防止に有効と考えられる全ての手段を総動員する必要がある。

H5N1 プレパンデミックワクチンは、H5 亜型以外のウイルスに効果が期待できない。従って、H5 以外のウイルスによるパンデミックが起こった場合には、事前接種も先行接種も役に立たない可能性が高い。しかし、大きな健康被害と社会経済機能への影響をもたらす、新型インフルエンザ等対策特別措置法による緊急事態宣言が必要となる様な新型インフルエンザは、現在のところ強毒性 H5 のみである。それ以外の亜型ウイルスによるパンデミックが起こる可能性はあるが、その場合には病原性の低い新型ウイルスであると考えられる。従って、新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく緊急措置発動の必要性は低く、従来のパンデミック対策に準じた対応で対処できると考えられる。従って、プレパンデミックワクチンのプライム・ブースト戦略においても、現時点では H5 のみを対象としておけばよいと判断される。

2004 年以來、WHO は強毒性 H5N1 パンデミックの発生を危惧して、H5N1 プレパンデミックワクチンの緊急開発と備蓄を勧告してきた。しかし、現在の製造能力と費用の限界から、世界人口 7 億 6 千万人分のプレパンデミ

ックワクチンの製造や備蓄さらに事前接種は不可能である。そこで、鳥 H5N1 インフルエンザ流行地の家禽農家や業者など、鳥からの感染リスクの高い職種に限って事前接種を勧めている。それ以外の医療従事者、社会機能維持者や一般人は接種勧告の対象とはしていない。その大きな理由は、WHO が多数を対象とした H5N1 プレパンデミックワクチンの事前接種を勧告しても、世界の大多数を占める途上国では、これに対応できない現状にある。このような状況下で WHO が事前接種を勧告した場合には、実際に H5 パンデミックが起こった際に、事前接種を実施していなかった多くの国の政府は厳しく指弾されることになる。そのため、WHO は実施不可能な勧告を出すわけにはいかず、途上国を含めた全ての国が対応可能なレベルまで、敷居を下げざるを得ない事情がある。従って、プレパンデミックワクチンの事前接種対応が可能な我が国において、WHO が勧告していないことを理由に、プレパンデミックの事前接種は実施すべきではない、との議論は誤りである。

繰り返すが、ワクチン接種で誘導される交叉性の血清抗体は、H5 ウイルス感染の際のウイルス血症の阻止には効果を示し、重症化、死亡のリスクを減らすことが期待される。従って、ワクチンの事前接種によって、社会機能の維持に責任のある職種の従事者や、健康被害発生の可能性が高いハイリスク群の重症化や死亡を減らすことが期待される。さらに、多くの人にプレパンデミックワクチンを事前接種して免疫記憶を賦与しておけば、パンデミック発生の際に、入院を必要とする重症患者数を減らせるので、医療への過剰負荷を軽減することとなる。これらの結果、社会機能や経済活動への影響を大幅に減らすことが期待できることを強調しておきたい。

[プレパンデミックワクチン事前接種の条件]

しかし、実際に流行するか否か不確定な H5N1 パンデミックに対するワクチンを、多数の人に事前接種するには、事前に十分な安全性の確保が必要であり、そのための臨床研究を積極的に進める必要がある。現在までに、国内での臨床研究において、6000 人の健康成人に対してプレパンデミックワクチンの接種が行われ、安全性については特に問題は生じていない。しかし、実際にパンデミックが起こった際には、1 億 3000 万人国民のほぼ全員に対して、プレパンデミックワクチンと同じ製法のパンデミックワクチンを接種することになるので、より幅広い安全性の確保が必要である。そのためにも、3 年で使用期限が切れる 2000 万人分の備蓄プレパンデミックワクチンについては、希望者を対象として徐々に事前接種を進めて、安全性に関するより幅広いデータを収集すると同時に、多くの人に基礎免疫を賦与することにより、パンデミックの際の健康被害と社会経済への影響を極力軽減しておくことが、現実的な解決法であろう。

これとは別に、H5 パンデミックの際に大きな健康被害が生じると予想される小児、若年者、さらに慢性基礎疾患患者や妊婦、高齢者に対する、パンデミックワクチンの安全性、有効性の検証は、事前に必ず実施しておかねばならない。万一、現在のワクチンの安全性や有効性に問題が明らかになった際には、新たなワクチンの開発が必要となるからである。

パンデミック出現時に初めて多数の人に接種されるパンデミックワクチンについては、特にこの点が問題となる。1976 年米国で、スペインかぜインフルエンザ再来が懸念されて実施された、ブタ H1N1 ウイルスに対す