感染症・予防接種レター（第44号）

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会では「感染症・予防接種」に関するレターを毎号の小児保健研究に掲載し，わかりやすい情報を会員にお伝えいたしたいと存じます。ご参考になれば幸いです。

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会

委員長 加藤　達夫　副委員長 岡田　賢司　庵原　俊昭　宇加江　進　古賀　伸子
住友眞佐美　多屋　馨子　馬場　宏一　三田村敬子

新型インフルエンザ対策におけるワクチンの現況

新型インフルエンザとパンデミック

現在ヒトの間で流行し，日本のような温帯地方で冬季に季節的な流行をするインフルエンザは，A型およびB型インフルエンザウイルスの感染によるものである。インフルエンザウイルスの表面にはヘマグルチニン（HA）とノイラミニダーゼ（NA）の2種類の抗原蛋白があり，A型インフルエンザウイルスは，HA16種類とNA 9種類の組み合わせにより多くの亜型に分けられる。現在ヒトで流行をくりかえしているA型インフルエンザウイルスはA香港型（H3N2）とAソ連型（H1N1）の2種類であるが，これ以外にヒトからヒトへの感染を効率よく起こすようなA型亜型が出現すると「新型インフルエンザ」と呼ばれる。インフルエンザウイルスは非常に遺伝子変異を起こしやすいだけでなく，A型は人獣共通感染症で，カモなどの水禽はすべての亜型を保有しているため，新型インフルエンザウイルスが発生するさまざまなルートが考えられる。たとえば，トリからヒトへの直接伝播，ヒトと他の動物の亜型の遺伝的再集合，以前流行したウイルスの再出現（再興）などである。新型インフルエンザに対してヒトは免疫を持たない状態なので，多くの人が感染する世界的な大流行（パンデミック）となる。多大な健康被害と社会的な影響が出ると予測され，日本では最初の流行波で人口の25％が罹患すると試算して対策を進めている。

パンデミックワクチンとプレパンデミックワクチン

新型インフルエンザに対するワクチンはパンデミックワクチンと呼ばれ，必要な時期だと判断されたらできるだけ早く多くの人々に投与することが望まれる。また，新型インフルエンザウイルスに対して基礎免疫がない人々に，プライミング効果の高いワクチンでなければならない。しかし，どんなウイルスがワクチンの対象になるのかは，新しいウイルスが出現するまで特定することはできず，現行の季節性インフルエンザのワクチンと同じ製造方法ではプライミング効果は期待できない。そこで，現行ワクチンのA香港型とAソ連型以外のA型亜型ウイルスを，仮の新型インフルエンザウイルスと想定して，世界中のワクチンメーカーによって新しい製造方法によるワクチンが研究開発されている。新型インフルエンザが発生したら，その新しいウイルスを使って同じ方法でパンデミックワクチンを製造すれば，迅速かつ確実になるわけである。これらは試作ワクチン（モックアップワクチン，プロトタイプワクチン）などと呼ばれたが，最近は，一定の性能が認められた製品が，新型インフルエンザの発生初期にパンデミックワクチンが供給可能となるまでの間のプレパンデミックワクチンとして承認されている。

日本のプレパンデミックワクチン

日本のプレパンデミックワクチン株としてはH5N1が選択されている。H5N1は，東南アジアを中心に世界中の家禽に広がりを見せている高病原性鳥インフルエンザウイルスで，ヒト感染者で多くの死者を出しており，ヒトへの感染性を獲得して新型インフルエンザとなることが最も懸念されているためである。毎年接種さ

Presented by Medical*Online

れる現行のインフルエンザワクチンはsplitワクチンでアジュバントを使用していないが，日本で開発された新型インフルエンザ用のワクチンは，免疫原性を高めるために，不活化精製したウイルス粒子を壊さずに使う全粒子ワクチンで，アジュバントとしてアルミニウムゲルを添加している。

1997年のH5N1のヒト感染以来，H5N1ウイルスは遺伝子変異を起こしており，現在承認されている2社のプレパンデミックワクチンはそれぞれ異なった株を用いている（インドネシア株と安徽株）。

日本のプレパンデミックワクチンの有効性と安全性

ヒト-ヒト感染による流行を起こしていないH5N1については，そのワクチンの感染阻止あるいは重症化防止といった臨床効果を確認することはできないので，ワクチンの有効性の判定は，接種前後の抗体価による免疫原性の評価と動物実験の結果によって評価される。通常行われる血球凝集抑制試験（HI試験）では，2回の接種によっても抗体反応は低く，ヨーロッパの基準に満たないが，H5N1ウイルスの血球凝集が弱いためだと判断され，中和抗体価で評価されている。治験Ⅱ／Ⅲ相において，「2回接種後の中和抗体価が接種前の4倍以上の上昇かつ抗体価40倍以上」を示した割合は約52～71％であった。

治験中にみられた副作用については，全身反応として頭痛や倦怠感があったものの，大多数が局所反応で，重篤な有害事象は報告されていない。

2008年度には，小児の治験の他，6,400例を目標に，2社のプレパンデミックワクチンの安全性，ブースター効果や交差免疫性などのさらに詳しい臨床研究が行われている。

海外の新型インフルエンザワクチン

海外のワクチンメーカーでは，H5N1以外の亜型のワクチン，あるいは，製造方法の違いで，全粒子ワクチンだけでなく，splitワクチンで新しいアジュバントを用いたワクチン，卵でなく培養細胞を用いたワクチンなども開発承認されつつある。HI試験によっても良好な抗体反応を示したと報告されている製品もあるが，異なるワクチンの有効性の比較は難しい。2008年度には，海外で開発されたワクチンについても国内で治験が開始されると報道されている。

新型インフルエンザワクチン接種の時期と対象

パンデミックにいたってパンデミックワクチンが供給可能となれば，希望する国民全員への接種が想定されている。製造に着手して供給されるまでに6か月以上の期間が必要だと考えられており，十分な生産ができるまでは，優先順位を定めて接種することになる。

また，ヒト-ヒト感染が広がり始めた時期に（フェーズ4以降），プレパンデミックワクチンによってプライミングし，後にパンデミックワクチンを追加するというシナリオも考えられている。この場合は，あらかじめ備蓄されていたプレパンデミックワクチンの亜型ウイルスと異なったウイルスがパンデミックとなった場合には，効果が期待できない。

世界各国の新型インフルエンザ対策では，これらのシナリオを考慮して，国家によるプレパンデミックワクチンの備蓄，あるいは，パンデミックが始まった後にパンデミックワクチンの供給を速やかに行うというメーカーとの予約契約が進められている。

日本では，2006年度から2007年度にかけて2,000万人分のワクチンが備蓄されている。現在進行中の6,400人の臨床試験の成績が良好であれば，H5N1のプレパンデミックワクチンを1,000万人に接種するという計画も取り上げられているが，ヒト-ヒト感染が起こっていないフェーズ3での大規模な事前接種は世界初の試みとなる。

おわりに

新型インフルエンザに対する医療的な対策において，ワクチンは重要なツールである。いつどんなウイルスがパンデミックを起こすのかわからないので，その準備は困難な面もあるが，いたずらに不安をあおることなく着実に進めていくことが望まれる。　（文責：三田村敬子）

Presented by Medical*Online