

流行ニュース：

< H5N1 鳥インフルエンザ：ヒトワクチン開発への第一段階 >

2005年8月6日、米国国立アレルギー感染症研究所の科学者らが、H5N1 鳥インフルエンザ感染に対するヒトワクチンの第一次臨床試験結果を報告した。予備の結果はこの試験用ワクチンが健常成人の小さなグループに免疫応答を引き起こすことを示した。

さらなる試験が必要であるが、この結果は H5N1 特異的ワクチンの開発の実現可能性を再確認するものである。アジアで H5N1 ウイルスが拡大・進化するにつれ、世界は次の大流行により接近しつつある。

ワクチンは、汎発性インフルエンザから個人を守る主な医学的介入である。もし迅速に、十分な質をもったものが使用されれば、罹患率や死亡率を減少させることができる。

抗原供給の制限を拡大する戦略 - ワクチン製剤にアジュバントを加える、あるいは筋肉注射より皮下注射を行うこと - が提案されている。アジュバントは、免疫応答を高めるためにワクチン製剤に加えられる物質であり、理論上抗原量が少なく済む。そのようなアジュバントを用いて抗原を少なくする戦略は、現在様々な業者で試験されている。

インフルエンザは数ヶ月以内に世界へ広がる独特の感染症であり、その結果、予防や治療措置のため全世界で需要が高くなる。そこで、現地製造能力のある国は、輸出市場での供給の自由化がされる前に、完全にワクチンや他の重要な資源の国内需要を満たすことになる。

WHO は、どの国においても大流行が始まるとワクチンの適切な供給ができなくなることを考慮して、国ごとに行いうる広範囲の準備対策に関する助言を行っている。

今週の話題：

< インフルエンザワクチン >

* WHO 見解書：

WHO は加盟国に衛生指針を提供するという任務に従い、国際的な公衆衛生に影響を及ぼす疾患のワクチンとワクチン組成に関する施策指針を順次改訂しながら公開する。見解書では、主として大規模な予防接種でのワクチン使用が扱われる。各疾患やワクチンについての必要な基礎知識を要約しており、内容は WHO 内外の専門家によって校正され、主として国の衛生施策や予防接種事業に利用されることを目指している。

* 背景：

インフルエンザ A 型、B 型ウイルスは、ともに重要な呼吸器病原体であるが、A 型ウイルスが高い死亡率を伴う大流行の主因である。インフルエンザは世界中で起こり、年間で成人の 5 - 10%、子供の 20 - 30% が罹患している。1918 年の 'スペイン風邪' が最も激しく、世界中で少なくとも推定 2 - 4 千万人の死者がでた。

インフルエンザによる最も高い感染率を示すのは 5 - 9 歳の子供である一方、罹患率・死亡率が深刻なのは、2 歳以下の子供・高齢者・肺あるいは心臓血管疾患・糖尿病などの代謝性疾患・腎不全・様々な免疫抑制状態、のようなハイリスク状態の人々である。インフルエンザは、他の呼吸器感染症と見分けがつきにくく、また最も一般的な合併症が肺炎であるため、インフルエンザの死因が肺炎であると過剰に伝達される。死亡の 90% 以上は肺炎によるものであり、高齢者やハイリスクグループで起こる。最も高い致死率を示すのは、長期ケア施設の居住者または生後 6 ヶ月以下の子供である。妊婦での研究では、特に妊娠 3 ヶ月後に重症度が増加することが示されている。

熱帯・亜熱帯地方のインフルエンザによる罹患率・死亡率は、過小評価されている。

インフルエンザは工業国においては人々に医療費・休業日数・生活への影響などの点で、かなりの経済的負担を強いる。

* 病原体と疾患：

インフルエンザウイルスはオルソミクソウイルス科に属し、数本以上に分かれた一本鎖 RNA によって特徴づけられる。インフルエンザウイルスはコアタンパク質に基づいて A 型、B 型、C 型に分類され、A 型ウイルスのサブタイプは、赤血球凝集素 (HA) あるいはノイラミニダーゼ (NA) を有するエンベロープ糖タンパク質によって決定される。これらのウイルスの高い変異率と頻繁な遺伝子再集合は、HA・NA 抗原の大きな変化に寄与する。抗原不連続変異はウイルスが免疫認識から逃れることを可能にし、結果としてインフルエンザが繰り返し流行することになる。抗原性が新たに流行する系に変化することは珍しく、動物とヒトのサブタイプ間の再集合を通して起こる。

インフルエンザ A・B 型のみがヒトの疾患への原因となる。インフルエンザウイルスのアニマルサブタイプは、哺乳類への事前順応あるいはヒトウイルスの再集合なしではヒトへ感染するには十分ではない。アニマルサブタイプが直接ヒトの疾患原因になると致死率が高くなる。病原性の高い H5N1 のようなトリ・ヒト間の再集合あるいは変異は、ヒト間で効果的に伝播する能力を獲得する。実際 1997 年香港で H5N1

が18名に感染し、6名が死亡した。

インフルエンザウイルスは主に感染者の呼吸器分泌物により飛沫感染し、潜伏期は平均 2 日である。乳児や幼児では、ウイルス散布は疾患発症後 2 週間持続する。保育園や学校に通う子供は、社会における主なインフルエンザ伝播者である。二次的な細菌性肺炎は、特に高齢者や慢性疾患患者で起こる。

抗ウイルス剤の M2 (アマンタジン、リマンタジン) 阻害剤と NA (オセルタミビル、ザナミビル) 阻害剤はともに化学予防に効果的であるが、耐性ウイルス変異が起きる。大規模な集団発生発生時のそのような薬は、インフルエンザに対する第一予防方法としての予防接種の役割を浮き彫りにする。

* 防御免疫応答：

臨床疾患に対する防御は主に血清抗体によって与えられる一方、粘膜 IgA 抗体は感染抵抗性に寄与する。HA は中和抗体の主要な抗原対象である。赤血球凝集抑制 (HAI) 抗体の血清濃度は、感染や疾患に対する防御に関連がある。インフルエンザ抗体は数ヶ月あるいは数年持続する。しかしハイリスクグループでは、予防接種後 2 - 3 ヶ月で抗体濃度が減少する。

ある特定のサブタイプによって引き起こされる抗体の防御効果は、抗原連続変異の結果、減少あるいは失われる可能性がある。

* インフルエンザウイルスワクチン：

現在不活化ワクチンと弱毒化ワクチンがあり、A 型の H3N2、H1N1、および B 型の 1 つが国際的に認可されている。

・ 3 価、不活化ワクチン：

不活化ワクチンには、ウイルス全体・ウイルスのフラグメント・ウイルスにサブユニットに向けられたワクチンがある。多くの国で後 2 者が優先的に使用され、さらに免疫力を増加させるために 3 価不活化インフルエンザワクチン (TIVs) にはアジュバントが含まれている。

TIVs は三角筋あるいは大腿部へ注射されるが、これらは生後 6 ヶ月以下の子供へ行うべきではない。また、6 - 36 ヶ月の子供は成人量の半量で行う。以前にワクチン接種を受けていない 9 歳以下の子供は 2 度、少なくとも 1 ヶ月はあけて接種する。不活化ワクチンは DTP あるいは他の幼児期に受けるワクチンを阻害しない。

TIVs は 6 歳以上の子供で高い有効性を示すが、2 歳以下の子供には効果に乏しい。防御効果の平均持続期間は 4 - 6 ヶ月と見積もられている。

TIVs はとても安全であるが、反応性の点で異なる。一時的な全身性反応が予防接種後 6 - 12 時間以内に起こることもある。ウイルス成分ワクチンやサブユニットワクチンは全ウイルスワクチンに比較して子供と成人の両者において全身性反応が減少する。

インフルエンザシーズン中の TIVs ではギラン・バレー症候群の頻度が成人においてやや高くなる。アナフィラキシー反応を別にすれば、生後 6 ヶ月以上でのこれらのワクチンの使用は禁忌ではない。

・ 弱毒化生ワクチン：

数年間、ロシアでは弱毒化生ワクチンを鼻に外用薬として使用することに成功している。このワクチンは、成人または 3 歳以上の子供において安全で一度の投与で高い効果があると報告されている。

2003 年、遺伝子組換え技術をもとに同様の生ワクチンがアメリカで承認された。この低温適応インフルエンザワクチン (CAIV-T) は WHO が勧める系統由来の HA、NA 遺伝子を含む。予防効果の点では、それは TIVs に匹敵する。しかし CAIV-T は 5 - 49 歳の健常人でのみ承認されており、5 歳以下では気道過敏症が増加する。また高齢者では予防効果が不十分であるとされている。

CAIV-T の禁忌は、卵のアナフィラキシー反応、ギラン・バレー症候群の既往、長期アスピリン療法を受けている 18 歳未満の患者、妊娠第 1 期の妊婦、様々な免疫抑制状態者である。

* ワクチンに対する一般的な WHO の見解：

大規模な公衆衛生介入のためのワクチンは、現在の WHO 品質要求事項を満たし、全ての対象人物において安全で、その疾患に対して有意な影響を与えるべきである。

また、同時に受ける他のワクチンでの免疫応答を著しく阻害するべきでない。そして、異なる市場でも適切に値段がつけられるべきである。

* インフルエンザワクチンに関する WHO の見解：

インフルエンザワクチン(以下特に断らない限り不活化ワクチンを指す)の主な目的は、重篤な感染およびその合併症を避けることにある。以下に示すグループが重篤な病態や早死を減少させるための予防接種の対象者になる。

1. 高齢者あるいは障害者で、長期ケア施設の居住者
2. 例えば心肺障害・糖尿病・腎不全など慢性疾患をもち、施設には住んでいない高齢者
3. 上記に示す状態の人で、成人または生後 6 ヶ月以上の子供
4. 他の危険因子に関係なく国際的に定められた年齢に該当する高齢者

5. 国家的資料に基づいて決定されたその他のグループ、例えば 6 - 23 ヶ月の子供と同様、ハイリスクグループと接触するヒト、妊婦、医療従事者、社会でキイとなる役割をもつヒトなど。

妊婦におけるインフルエンザ予防接種は安全であり、流行期には全ての妊婦に推奨される。この勧告は、妊娠期の重症化の可能性だけでなく、乳児に対しても適用される。

発展途上国におけるインフルエンザの脅威は未知であるが、インフルエンザは貧困な社会で大きな公衆衛生問題になる可能性がある。このため WHO は、貧困な国で予防接種の影響を評価するための計画を実施するよう強く勧めている。

インフルエンザの予防接種は世界中で増加しているが、完全にはワクチン勧告を実施しておらず、富裕な国でもインフルエンザによる合併症が後をたたない。WHO はインフルエンザとその合併症およびインフルエンザ予防接種の有効性について、国民の意識を高めることの重要性を強調したい。

子供は感染の伝播に重要な役割を担っているが、小児へのワクチン接種の効果が接種を受けていない集団にもよい影響を及ぼしていることが米国・ロシア・日本で明らかになっている。このため、全国予防接種計画におけるインフルエンザワクチンの安全性や、費用対効果のさらなる調査が正当化される。

WHO の全国インフルエンザ調査ネットワークは 85 ヶ国に及び、114 の共同研究所と 4 つの WHO 共同センターを含む。しかし多くの国はこのネットワークに含まれていない。また調査は、宿主となるような動物とヒトが近接に住む地方で特に重要である。

多くの国にとって、有効かつ安全な TIVs はインフルエンザ予防接種が基本的に必要である。最近ロシアやアメリカで承認された弱毒化生ワクチンは安全で効果的であり、不活化ワクチンよりも長い持続効果をもたらすかもしれない。鼻腔投与は、幼児における大規模な使用で明らかな実用上の利点を与えている。インフルエンザワクチン分野のさらなる重要な開発の中には、細胞培養に基づくワクチン、アジュバントの改良、皮内免疫によるワクチンの節約、逆遺伝学技術の使用がある。

製造業者の数は少ないにもかかわらず、インフルエンザワクチンの生産は年率約 5% 上昇しており、最近是需要を満たしていると考えられる。製造許容量は、新しいインフルエンザ流行における大きな関心事となっている。

< サウジアラビアは、ポリオ感染国からの 15 歳以下の旅行者に対し、ポリオの予防接種を受けるよう義務づけている >

サウジアラビア厚生労働省は、ポリオウイルスが報告されている国からサウジアラビアへ旅行してくる 15 歳以下の人は、入国するにはポリオに対する予防接種を受けなければならない、としている。

以下に示す国から旅行してくる 15 歳以下の人はサウジアラビアに入国するためのビザを得るために、有効で最新の予防接種を受けたという証拠を示すことが義務付けられている。(アフガニスタン、アンゴラ、ブルキナファソ、カメルーン、南アフリカ共和国、チャド、コートジボアール、エジプト、エリトリア、エチオピア、ギニア、インド、インドネシア、マリ、ニジェール共和国、ナイジェリア、パキスタン、スーダン、イエメン) さらに、以前予防接種を受けたかどうかに関係なく、上記に示した国へ向かう 15 歳以下の人に対してのポリオ予防接種が、サウジアラビア国境地点で義務づけられている。

アフリカ、中東・東南アジアへのポリオウイルスの国際的拡大を踏まえて、WHO は海外旅行者が WHO の予防接種勧告 (<http://www.who.int/ith/en/>) を守ることの重要性を、改めて表明している。

(吉田幸祐、塩澤俊一、田村由美)