



Title	インフルエンザワクチンの現状と課題
Author(s)	奥野, 良信
Citation	makoto. 2007, 140, p. 2-7
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/85753
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

インフルエンザワクチンの現状と課題

(財)阪大微生物病研究会
観音寺研究所 所長

奥 野 良 信

1. はじめに

ワクチンには多くの種類がありますが、インフルエンザワクチンほど議論の多いものはありません。その一つの要因は、インフルエンザという病気の重要性が、地域、時代そして社会的背景によって大きく違って来るからです。先進国の多くは高齢化時代を迎え、インフルエンザによる高齢者の死亡数の増加は無視できなくなってきました。その分、インフルエンザワクチンに対して期待は大きくなり、接種率が年々向上しています。しかし、このワクチンの有効性、安全性等の評価が追いついていないというのが実情ではないでしょうか。現在のインフルエンザワクチンの実態とその課題について、多角的に考察してみます。

2. インフルエンザウイルスについて

ヒトでインフルンザの流行を起こすのは、インフルエンザウイルスのA型とB型の2種類です。A型は、ウイルス表面上にある2種類の糖蛋白質、ヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)の抗原性により、多くの亜型に分類されます。HAはH1からH16の16種類、NAはN1からN9までの9種類の亜型に分かれます。B型は、はっきりと区別

できる2つの系統に分かれますが、亜型に分類できるほどの大きな違いではありません。1977年にA型のH1N1亜型が出現して以降、この亜型とA型のH3N2亜型、それにB型の3種類が流行しています。

ウイルス表面抗原、特にHAに対する免疫は、感染を抑えます。しかし、一つの型、あるいは亜型に対する抗体は、別の型、あるいは亜型の感染をほとんど阻止できません。さらに、同じ亜型のウイルスであっても、大きな抗原変異を起こせば免疫は有効ではありません。インフルエンザが毎年流行し、ワクチン株を毎年選択する必要があるのは、HAの抗原性が変化するためです。抗原変異は、大きく連続変異(小変異)と不連続変異(大変異)に分けられます。同じ亜型の中で少しずつ変異を繰り返すのが連続変異で、流行を繰り返す度に起こっています。HAあるいはNAがまったく別の亜型に変わる変異は不連続変異です。すなわちこれは新型インフルエンザの出現ということで、パンデミックを心配しなければなりません。

3. インフルエンザワクチンの製造方法

米国の一部では生ワクチンが使用されていますが、日本を含め世界的には不活化インフ

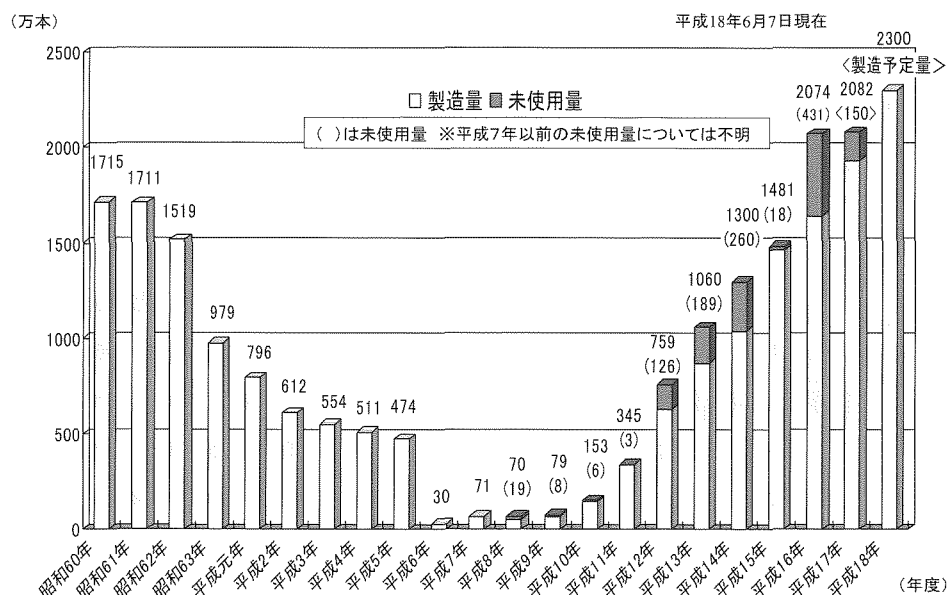
ルエンザワクチンが用いられています。どちらのワクチンも、発育鶏卵を用いて製造されます。時代とともに不活化インフルエンザワクチンの製造方法は進歩していますが、ワクチン株を発育鶏卵に接種し、増殖したウイルスを精製濃縮、不活化する基本には変わりありません。WHOが中心となって世界各国で分離されたウイルス株を収集し、これらの抗原性を比較検討してワクチンに適した株を推奨するというシステムが確立していますので、最近流行株との抗原性はよく一致しています。

日本の不活化インフルエンザワクチンはスプリットワクチンという種類です。副反応の主な原因と考えられているエンベロープ中の脂質をエーテルで取り除き、主にHA画分を集めたものです。エーテル処理後にホルマリンを添加し、ゾーナル精製してHA画分を

採取したものがHAワクチン原液となります。この原液に保存剤、安定剤を添加し、最後にそれぞれの株（H1N1亜型、H3N2亜型、B型）を混合して最終バルクとなります。これを分注したものが最終製品となりますが、メーカー独自の自家検定と国立感染症研において国家検定を行なって、様々な基準に合格しなければなりません。国家検定に合格した小分け製品は包装され、合格証紙が貼られて出荷されます。

4. インフルエンザワクチンの製造量の推移

1994年（平成6年）に予防接種法的大幅な改正があり、それまで対象疾患であったインフルエンザが法律から外されました。そのため、インフルエンザワクチンはほとんど製造されなくなりました（図1）。その後、製造量は低迷していましたが、インフルエンザに



第10回インフルエンザワクチン需要検討会資料より

図1. 日本におけるインフルエンザワクチン製造量の推移

対する社会的関心が高まるとともに急速な増加を示し、今では1994年以前の製造量の

ピークを超えるほどになっています。ただし、1994年以前の主な接種対象者は学童、生

徒であったのに対し、現在は高齢者

がかなりの部分を占めているのが大きな違いです。2001年の予防接種法の改正で、65歳以上の高齢者のインフルエンザが対象疾患になり、高齢者の接種率が年々上昇しています。05/06シーズンには50%を超え、今後も増加が見込まれます（表1）。世界的にみても、日本のインフルエンザワクチンの供給数量はトップクラスで、03/04シーズンには、世界で4番目となっています（表2）。

表1. 日本における高齢者のインフルエンザワクチン接種率の推移

シーズン	接種対象人数	接種人数	接種率
01/02	22,219,252	6,099,099	27.5%
02/03	22,993,277	8,106,322	35.3%
03/04	24,035,872	10,706,262	44.5%
04/05	24,491,645	11,410,856	46.6%
05/06	24,882,043	12,873,093	51.7%
06/07	25,164,700 (見込)	未定	未定

第10回インフルエンザワクチン需要検討会資料より

表2. 主要国のインフルエンザワクチン供給数量

	02/03シーズン	03/04シーズン	04/05シーズン	05/06シーズン
カナダ	328	344	-	-
韓国	218	311	-	-
米国	289	286	-	-
日本	163	229	250	302
豪州	202	214	-	-
ドイツ	181	210	-	-
イタリア	170	206	-	-
英国	186	200	-	-
フランス	169	171	-	-
ロシア	136	99	-	-

(dose/1,000人)

第10回インフルエンザワクチン需要検討会資料より

5. インフルエンザワクチンの接種対象者

インフルエンザによって重症化するのは高齢者を中心とするハイリスクグループであり、ワクチンの接種対象者はこれらグループに属する人々が最優先となります。また、これら人々に接触する者も優先して接種を受けなければなりません。米国の予防接種諮問委員会では、上に述べた接種対象者以外にも、小児や妊婦に対してワクチンを推奨しているのが特徴です。妊婦がインフルエンザに罹患すると重症化しやすいことは知られていますが、米国のようにワクチンを推奨している国は多くありません。調査した56カ国中、14カ国だけが妊婦への接種を

推奨していました。

6. インフルエンザワクチンの有効性と安全性

インフルエンザワクチンの有効性を調べる方法は、大きく2つに分けられます。一つはワクチン接種前後に抗体価を測定し、抗体の上昇を指標とする方法です。もう一つは、ワクチンを接種したグループと接種していないグループの間で、インフルエンザの発症率を比較する方法です。後者の方法が一般的で、ワクチンの有効性を実際に反映するものですが、精度の高い調査を行うのは決して簡単ではありません。そのため、ワクチンの有効性を評価するレベルの高い研究は、ほとんどが海外（特に米国）で実施されたものです。日本と米国ではワクチンの接種量（小児において）、接種回数（1回か2回か）、接種ルート（皮下か筋肉内か）などが異なりますが、米国からの報告は日本においても参考になると思いますので紹介します。

（1）小児における有効性

最近まで、小児に積極的にインフルエンザワクチンを接種するという動きは世界的にみてもありませんでした。例外は日本で、1994年まで学童、生徒に対し、予防接種法に基づいて集団接種が行われていました。ところが米国において、乳幼児のインフルエンザによる入院率が非常に高いことを明らかにした研究があり、2002年から生後6ヶ月から23ヶ月の小児に対してインフルエンザワクチンを推奨しています。日本においても、5歳以下の小児においてインフルエンザ脳症が多発し、この疾患に対する社会的関心が高まり、ワクチン接種率が急速に高くなってきています。

生後6ヶ月以上の乳幼児でも、ワクチン接種により発症を阻止できるだけの抗体価を得ることができます。しかし、発症阻止に対するワクチンの有効性は、研究報告により大きな違いがみられます。ほとんど有効性が認められないとする報告から、90%以上の有効性を示したとする報告まで様々です。年齢が高い小児ほど効果があり、1回接種では効果が小さく、2回接種で有効性を示すというのが共通した認識です。小児の場合、インフルエンザの流行規模、流行株の抗原変異の程度、疫学調査の方法の違いなど、様々な要因が有効性に大きく影響しますので、小児に対するインフルエンザワクチンの効果を一言で言うのは困難です。

日本でも最近、国が研究班を組織して乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果を調べました。そこで得られた結論は、1歳未満児については有効性を示す確証は得られませんでした。1歳以上6歳未満児については、発熱を指標とした有効率は20～30%となりました。この値は低いようですが、この年齢層はワクチン接種後にインフルエンザ以外の感染症に罹患することも多く、実際の有効性はこの値よりも高いと考えられます。

（2）64歳以下の成人における有効性

この年齢層は過去に何度もインフルエンザに罹患し、またワクチン接種を経験していますので、インフルエンザウイルスに対する特異的な免疫記憶を有しています。したがって、ワクチン接種により強いブースター効果が得られ、ワクチンの有効性が最も期待できる年

年齢層です。ワクチン株の抗原性が流行株と一致した場合、インフルエンザワクチンは約70%~90%の発症阻止が期待できます。一致していない場合でも、50%から80%近くの有効性があったという多くの報告があります。

(3) 65歳以上の高齢者における有効性

この年齢層は、必ずしもインフルエンザに罹患しやすいということはありませんが、発症すると最も重症化し、死亡者も多く出るグループです。死亡阻止を第1の目的と考えると、ワクチンをこのグループに優先して接種するのは当然だと考えられます。

高齢者や何らかの基礎疾患を有する人達のワクチン接種後の抗体応答は、健康な成人における抗体応答よりも悪いといわれています。また、年齢が高くなるほどワクチンの発症阻止効果は弱くなると考えられています。しかし、ワクチンが高齢者の重症化阻止や死亡阻止に有効なことは多くの論文で証明されています。米国の代表的な論文をまとめると、ワクチンは発症や入院を阻止する効果は50%位ですが、死亡阻止効果は70~80%はあるとされています。

日本では10年前まで、高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種は、ほとんど禁忌でした。ところが、老人福祉施設でインフルエンザの流行が多発し、多数の高齢者が死亡したため、ワクチンの必要性が叫ばれるようになりました。そのため、国は研究班を組織し、高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性を調べる調査研究を実施しました。その結果、1回のワクチン接種で発症を34~55%阻止し、インフルエンザによる死亡を

82%阻止するという、欧米での調査研究と極めて近い成績を得ることができました。因みに、我々は接種回数の影響を担当し、1回接種でも2回接種でも抗体応答にほとんど差のないことを明らかにしました。この研究が基となり、2001年の予防接種法の改正の折に、65歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチンが定期接種2類疾病と位置付けられ、一部公費負担で接種できることとなりました。

(4) ワクチン接種後の副反応

インフルエンザワクチンの接種後に起こる副反応には、接種部位に認められる局所反応と、発熱、全身倦怠感などの全身反応があります。また、ワクチン接種後、偶然に別の感染症に罹患して発症し、ワクチンの副反応と紛らわしい症例もしばしば経験されます。これを紛れ込み事故と呼び、ワクチン接種後に発熱や呼吸器疾患を呈した場合には、鑑別診断が重要となります。接種直後の局所反応（接種部位の疼痛、発赤、腫脹）は高い頻度（10~64%）で発生しますが、ほとんどは軽症で、2日以内に消失します。

全身症状として、発熱、全身倦怠感、筋肉痛などが起こります。接種6~12時間後から始まり、1~2日間持続します。わが国で使用されていますスプリットワクチンは全身症状を起こしにくく、発生頻度はコントロールグループとほとんど差は認められないとする報告も多くあります。

接種直後、稀にアレルギー反応（じんましん、血管浮腫、アレルギー性喘息、アナフィラキシー）が現れます。ワクチンに含まれている成分が原因と考えられ、残存している卵

由来の蛋白の可能性があります。現行の鶏卵を材料としたインフルエンザワクチンにはごく微量の鶏卵蛋白が含まれ、卵アレルギーのあるヒトへの接種は注意を要します。特に、卵を食べた後にジンマシンや口唇が腫れる、あるいは呼吸困難に陥ったという経験のあるヒトは、予防接種の専門医を受診することを薦めます。現在は予防、治療に有効な抗インフルエンザ薬が使用できるので、これらの人にあえてワクチンを接種する必要がないのかもしれませんが。

7. 新型インフルエンザワクチン

高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) によるヒトへの感染事例がこの数年急速に増加し、新型インフルエンザによるパンデミックが危惧されています。現段階での具体的な対策として、タミフルの備蓄と新型インフルエンザワクチンの開発が挙げられています。日本でもH5N1のワクチン株を用いたプレパンデミックワクチンが製造され、備蓄が始まっています。

プレパンデミックワクチンの製造方法は現行のワクチンと基本的には同じですが、スプリットワクチンではなく全粒子型ワクチンです。また、水酸化アルミニウムなどのアジュバントを加えています。これは、免疫原性が弱いH5N1ワクチンの効果を増強するための措置です。H5N1の抗原性は刻々と変化しており、現在の流行ウイルスの抗原性はすでにプレパンデミックワクチンの製造株の抗原性

とかなりの違いが認められています。パンデミックが起これば、その時の流行ウイルスと同じ抗原性を持った製造株でパンデミックワクチンを製造することになりますが、発育鶏卵の確保から製造の終了まで約1年はかかると考えられています。限られた量のワクチンを、流行のどの時点で誰に接種するのか、十分に議論しておく必要があります。

8. おわりに

インフルエンザワクチンの有効性に関しては様々な意見がありますが、インフルエンザの重症化阻止や死亡阻止に有効なことは疑いのないところです。しかし、感染阻止や発症阻止に関しては、必ずしも満足できるほど有効でないのも事実です。この点を良く理解しないで議論すると、間違った結論が出されます。いままで日本におけるインフルエンザワクチンの評価は不当に低かったように思いますが、このワクチンの本質を理解した上で議論されていたかどうか、疑問が残ります。インフルエンザワクチンは局所感染症であり、局所感染症に対して有効なワクチンを開発することは大変難しいのは良く知られています。局所免疫を強く誘導するアジュバントの研究、生ワクチンやリコンビナントワクチンなどの開発が進んでいますので、将来は今まで以上に有効なインフルエンザワクチンが登場するものと期待されます。