

## 綜 説

## インフルエンザワクチン

陸上自衛隊衛生学校長  
園 口 忠 男

## I はじめに

1969年10月中旬、WHO等が主催して米国アトランタ市のNCDCで開催した「国際香港インフルエンザ会議」に、福見博士と筆者が招待されて講演した際、世界各国のインフルエンザ研究の状況を知ることが出来た。その後昨年1月各演者の報告集がWHOから「香港インフルエンザ特集号」として発行された。また昨年11月中旬、米国陸海空三軍疫学審議会のインフルエンザ委員会から、筆者らのアジュバントワクチンの研究成果を発表する様要請されて出席したついでに、米、英、佛、西独、デンマーク、スウェーデン、スイスおよびイタリアを訪問して、各国の研究者と膝を交えて、主としてインフルエンザワクチンについて論議した。この2回で得られた情報と、筆者らのアジアかぜ以来の研究成果とを併せて、インフルエンザワクチンそのものと、その予防効果ならびに副作用について述べる。

## II インフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンには大別して、不活化ワクチンと生ワクチンとがある。生ワクチンを実際に大衆接種しているのはソ連である。西側では現在は不活化ワクチンが実用に供され生ワクチンは研究の段階である。

1. 不活化ワクチン：このワクチンは鶏卵の漿尿液にウイルスを接種し増殖させ、それを集めてフォルマリンで不活化、精製し、食塩水に浮遊させたものである。3、4年前までは製品中にウイルス以外、例えば卵成分等が可なり含有されていた。しかし米国でゾーナル遠心分離が行なわれる様になり、夾雑物の大部分が除去され、従つて副作用が少く接種CCAを増加することが出来る様

になつた。我国でも現在この方法が用いられているので、従来、300CCA/mlであつたワクチンが昨年から400CCA/mlとなり、本年は600CCA/mlとなることに決められた。

この様にウイルス以外の副作用物質が除去されても、ウイルス自体にも副作用をおこす成分があるから、それを除去しなければならない。そのことの理解を容易にするためにインフルエンザウイルスについて説明する。このウイルスはコイル状のヌクレオカプシド（ウイルス核酸のまきついた蛋白の紐）を皮膜の部分、すなわちエンベロープが包んでいる。そのエンベロープに血球凝集素とneuraminidaseという酵素との2種類の突起がくつついている<sup>1)</sup>。このヌクレオカプシドはインフルエンザの型（A、B、C）を識別するS抗原であり、これは変異をおこさないし、また感染にも関係しない。感染に関係のあるのはエンベロープにくつついている血球凝集素（抗原としてはV抗原）である。感染後は体内にこれに対する抗体が出来て、ウイルスの再感染を防止する。この血球凝集素がワクチンとして役立つ訳である。現在の市販ワクチンは、全ウイルスを含有している。しかし上述のヌクレオカプシドとエンベロープ中のリビッドは、副作用の原因となるのみでワクチンとしての効果はないので、これらを除去し、血球凝集素だけを含有するワクチンが理想的のものである。従つてインフルエンザ学者はこれだけを取り出して理想的なものを作る努力をしている。ところがこの血球凝集素の抗原性が流行毎に変わるので、ワクチンに用いるウイルス株と流行株と同じものにしないと予防効果がない。ついでながら、neuraminidaseは感染後に体内に、anti-neuram-

inidase 抗体を作る。これはウイルスが侵入した際、ウイルスの細胞から細胞への伝播を防止すると考えられていて、インフルエンザの疫学上、意義深いものとされている<sup>2)</sup>。

2. 生ワクチン：生ワクチンとはウイルスを接種、増殖させた漿尿液そのものであつて、それをそのまま鼻腔に接種するのである。ソ連では10数年も前から可なりのスケールで実用に供されている<sup>3)</sup>。わが国では阪大奥野教授らが、アジアかせ以来精力的に研究を続けている<sup>18)</sup>。両者の根本的な違いは、ソ連の生ワクチンは可なり発熱するし周囲の人々に伝播するが、阪大のものにはその様なことがないことである。この差は鶏卵の継代数によるという。ソ連の生ワクチンは人から分離後鶏卵を数代継代しただけのものであるが、阪大のものは100～200代継代したものである。生ワクチンの場合も、ワクチン株と流行株の抗原構造が同じでなければ効果がないのは当然である。

### 3. 将来のワクチン

(a) Split vaccine: Split vaccine というのはウイルスを破壊し、ヌクレオカプシドおよびエンペロープ中のリピッド等を除去したワクチンである。これらを除去するのにエーテル、セファデックス処理<sup>4)</sup>と、Desoxycolate 処理<sup>5)</sup>とがある。このワクチンは副作用が少く、接種CCAを多くすることが出来るので実用化されつつある。わが国でも数年来研究班を作り、福見が委員長となつて研究している<sup>23)</sup>。研究班ではウイルスをエーテルで処理して、それをSPワクチンと称している。このワクチンは抗体上昇効果も予防効果もよく、副作用は極めて少い。近く実用化される予定である。

Hobson<sup>34)</sup> は Desoxycolate で処理した後、エーテルで処理してワクチンを作ることの基礎実験に成功している。

(b) アジュバントワクチン：これはワクチンの効果を長く持続させるために、普通ワクチンに賦活剤として塩類または油を加えたものである。米国では油性アジュバントワクチンが精力的に研究されている。わが国では福見が1960年研究班を

作り研究をすすめているが、はじめは鯨物油ワクチンを用いた<sup>24)</sup>。このワクチンは少量の接種で抗体上昇、持続がよく予防効果が著明であることについては、筆者の班の経験について度々述べた<sup>19)</sup><sup>20)</sup>。米国と英国<sup>17)</sup>ではほぼ20年間このワクチンについて研究を続け、特に米国では接種者数万人について約20年、発病率(痛も含めて)、死亡率について研究しているが、対照とした一般市民との間に差はみとめられていない<sup>35)</sup>。米国の学者が鯨物油ワクチンに大きな期待をかけている理由についてはすでに述べた<sup>19)</sup>。我国の研究班では、数年来ホルモン剤等に使用されている同化性ゴマ油を、鯨物油に代えて用いている。このワクチンの効果は鯨物油ワクチンにはおよばないが、普通ワクチンより抗体上昇効果がよく、接種後硬結を作らない。米国では Hilleman がピーナツ油ワクチンを用いて長期の実験を行なつている<sup>6)</sup>。抗体上昇効果はわが研究班のものよりややよいという成績を得ている。今回、米陸軍でとり上げて、やや大がかりな実験がなされる様である。現在わが研究班では上述のSPワクチンにゴマ油を加えたワクチンを研究開発中である。

(c) 生ワクチン：生ワクチンに求められるものは、病原性なく免疫原性の強い弱毒株を得ることである。米英の学者はそれに努力を傾注しているのでそれを紹介する。

1) Tyrell<sup>7)</sup> と Beare<sup>8)</sup> は inhibitor sensitive のウイルスは病原性があり、inhibitor resistant のウイルスは弱毒であるとして、後者を用いて感染防禦実験を行なつている。2) Maassab<sup>9)</sup> は25°Cでブラックを作る株は弱毒であるとして、これを用いて感染予防の実験を続けている。3) Chanoock<sup>10)</sup> らは36°Cあるいは38°Cでブラックを作らないか、作りにくい株、すなわち温度感受性変異株は、病原性がないとして研究中である。この3実験が現在の研究方向の主流であろう。さらに Beare らと Maassab は、Maassab の低温株を用いて、inhibitor resistant にしたウイルスは、弱毒化されて免疫原性があることを筆者に説明してくれた。生ワクチンは理論的には局所の気道粘液中

の感染防禦抗体の産生を有効に刺激すること、大量生産と接種が容易であることが、不活化ワクチンよりすぐれているが、現在までのところ誰も理想的な生ワクチンを持っていない。しかし最近の研究はゴールに近いことを示唆しているとChanoock は述べている<sup>10)</sup>。

(d) 不活化ワクチンの経鼻接種：米国<sup>11)</sup>、英国<sup>12)</sup>で試みられているし、筆者らも実施したが、いずれも効果を判定するに足るほどの経験を持っていない。

(e) recombinant: 米英の学者はいろいろの型のインフルエンザウイルスを交配して、雑種を作ることに成功している。例えば Kilbourne は neuraminidase は香港型で血球凝集素は馬のインフルエンザウイルスのものをもつたウイルス (X-15HK) を作っている。別に英国の Pereira らは鳥のインフルエンザウイルスとの交配種を作っているなどである。Kilbourne<sup>13)</sup> は増殖のよいことで知られている A<sup>0</sup>/PR/8 と増殖のよくない香港株 (Aichi) との recombinant X-31 を作った。これは増殖力のよい点は A<sup>0</sup> の性質を、抗原性は香港型の性質を持っている。この X-31 はワクチン株として英国で使用され、デンマークではこれに B 型を加えて製造配布している (Von Magnus 会見談)。米国でも今度の三軍インフルエンザ委員会で Tauraso が X-31 の増殖性、抗原性をみとめ、試みにワクチン株の一つとしてとり上げられることになった。この様な recombinant をいろいろ作って保存しておく、将来流行がおこつた時直ちに、大量のワクチンを製造出来て、流行阻止に間に合うし、また安全性ある生ワクチンを作れる可能性があることを述べている<sup>13)</sup>。

### III 予防効果

日英米では不活化ワクチンでインフルエンザを予防している。ソ連では生ワクチンを使用しているがソ連の学者<sup>3)</sup>も、インフルエンザの予防には現在では、不活化および生ワクチン以外にないと述べている。

ワクチンの予防効果があるためには、1) ワクチン株と流行株の抗原構造が一致していること、

2) 接種量が十分であることが必要条件である。不活化ワクチンでこの条件に合致して予防効果が上つた例は、Francis<sup>36)</sup> のワクチン製造以来の多数のデータや、アジアかぜ以来の我々のデータ<sup>19)20)</sup>、また今回の香港かぜにおける筆者ら<sup>14)21)</sup>、Manto<sup>15)</sup>、Schoenbaum<sup>16)</sup>等のデータでも明らかである。しかしワクチンを接種しても効果のない場合が4つ考えられる。(1) ワクチン株と流行株の抗原の不一致の場合、その例は A<sup>0</sup> から A<sup>1</sup> へ変化した1947年、A<sub>1</sub> から A<sub>2</sub> へ変化した1957年と、A<sup>2</sup> から A<sup>2</sup> 香港型に変化した1968年 (Schoenbaum<sup>16)</sup>、その他)であつた。(2) 型が同一であつて効果がなかつたのは、多くの場合、接種量が不足している場合である。筆者は特に 0.2 ml、0.5 ml では効果が不十分であることは度々述べたが、香港かぜでもそれを確認した<sup>21)</sup>。また 1.0 ml の接種でも自然感染ほど抗体上昇効果がないので、1.0 ml 以上の接種をしなければ予防効果は期待しにくい。(3) ワクチンを接種しても、見かけ上効果がない様に見えることがあるが、これはインフルエンザの流行時には、同時に他のウイルスによる感冒が、臨床診断だけでインフルエンザと誤診されるためである<sup>20)</sup>。(4) さらに、流行の規模が小さい時には効果がみられていない。これは感染率あるいは罹患率が少なすぎて比較しにくいからである。以上のことについては再三述べた<sup>19)20)</sup>。

数年前米国の学者が実験室内研究の結果、インフルエンザウイルスを中和するのは IgA であり、IgG でないこと、IgA は鼻汁中に存在する抗体で流血中にはなく、そこには IgG しかないこと、また不活化ワクチンの接種によつては、鼻汁中に IgA は出来ないことを発表した。わが国ではその一部を追試して動物に生ウイルスを感染させ IgA を検出して、それだけで不活化ワクチンは効果がないと言つている研究者もいたが、これだけでは IgA 論であり、感染論、感染防止論とはいえない。上述の Francis から筆者らのデータまで不活化ワクチンの効果が厳然として存在する事実は否定出来ない。また米国の不活化ワクチン

否定論者のデータを見ても、抗体価の高いものは感染を防止している。これらの詳細についてはすでに述べた<sup>20)</sup>。今回 Stuart-Harris と会つて彼等のデータを見ると、不活化ワクチン接種後血中の抗体価の高いものの喀痰中には IgA が検出されている。このことから考えると鼻汁中にも極少量の IgA が生産されて、それが予防効果に役立つことも推定される。技術が進歩して鼻汁中の極微量の IgA が検出されるならば、実際と理論が合致することとなる。

筆者らは血中の H I 価が 1 : 64 の人々はウイルスに暴露しても 90~95% は感染しないことをアジアかぜ以来の経験値として知つたが、香港かぜでも確認出来た<sup>21)</sup>、杉浦らも同じ成績を得ている。また香港かぜ 2 年目の 1969~70 年の自衛隊のデータでは、ワクチン接種者で感染したものは全て 1 : 32 のもので 1 : 64 以上のものは感染していなかつた。

B 型については 1961 年の B 型の流行時、発病したものの急性期と回復期に H I 価を測定して、抗体価が 4 倍以上上昇したものはほとんど  $< 1 : 64$  であつた<sup>22)</sup>。また香港かぜの流行と同時に B 型の流行が練馬部隊におこつたが、この時流行前後の血清について検査されたものが 159 名いたが、流行後 H I 価が 4 倍以上上昇したものは、1 : 64 では 11% (3/26) で、1 : 128 では 0/36、1 : 256 では 1/27 であつた他はすべて 1 : 32 以下であつた。以上のことから B 型についても 1 : 64 が疫学上の Clitical point と考えてよいと思う。

予防効果といつてもこれを、1) 集団の流行防止、2) 個人の発病防止、3) 細胞、組織の感染防止に分けて考えなければ混乱をまねく。1 : 64 を clitical point というのは、流行防止のことを言つているのであつて、集団の 70% 以上の人々が 1 : 64 の H I 価を持つ様にワクチンを接種すれば、その集団には散発はあつても流行はおこらず、業務は平常に行なわれると言つているのである<sup>20)</sup>。個人の感染防止には 1 : 128 が clitical point と考える。

しかし米国の CDC の Dowdle は、杉浦<sup>37)</sup>の成

績に必ずしも賛成せず、ウイルスを分離して論ずべきであるという意見を持つているということである(杉浦談)。もつとも  $\geq 1 : 128$  のものに少量のワクチンを再接種しても、抗体価が 4 倍以上上昇しないこともあるので、 $\geq 1 : 128$  のものが感染しても H I 価は 4 倍以上上昇しないものもあることは考えられる。従つて理想論(全員についてウイルス分離を行なうことは不可能)としては一応うなずけるが、逆に  $\geq 1 : 128$  のものでも感染して 4 倍以上上昇する事実も筆者らは希に経験しているので、Dowdle の意見には賛同しがたい。筆者らはあくまで probability を言つているのである。

ついでに述べれば、抗体を持つていれば 1 : 16、1 : 32 のものでも再感染しても発病しないことも度々経験している<sup>20)</sup>。従つて流行防止効果を臨床的罹患率で調べる場合には、一部についても、抗体測定をしなければ、真の流行、真の予防効果を見失うおそれがある。

#### IV 副作用

アジアかぜ直後のワクチンには副作用が可なり見られたが<sup>19)</sup>、その後製造技術もすすみ、副作用は漸次少なくなつた。上述の研究班員東大、藤井<sup>52)</sup>らの 1968 年の研究では、乳児に普通ワクチンを接種した群からは、若干発熱したものが出ているが、他の症状はなく、また 2~6 才の幼児 100 名の中、普通ワクチン接種群から 1 名だけが 38°C 以上熱を出しているにすぎない。同年の慶大、木村<sup>26)</sup>の接種成績でも、1 才未満のものには発熱者が見られたが、1 才以上になると発熱者が少なくなつている。1969 年に藤井<sup>27)</sup>らは従来 A<sup>2</sup> と A<sup>2</sup> 香港型の普通ワクチン、S P 水性ワクチン、S P ゴマ油ワクチンを 6 カ月~3 才児 70 名に、3~6 才児 80 名に、7~17 才のもの 90 名に接種しているが、いずれも発熱していない。同年の木村<sup>28)</sup>の成績では、S P 水性ワクチンで 8%、S P ゴマ油ワクチンで 0/27、香港型普通ワクチンで 8% 発熱しているにすぎない。同年の成人に対する接種では九大、加地<sup>29)</sup>によると、従来 A<sup>2</sup>型 300CCA/ml 0.5ml の接種ではほとんど副作用はみられな

かつたが、香港型の同量の接種では発熱感19.4%、悪感7.6%、頭痛9%、不快感15.6%、腰関節痛1.9%、下痢1.9%、局所痛55%、発赤23%、硬結15.3%であつた。足田<sup>80)</sup>が成人に同ワクチン1.0ml接種した成績では、38°C以上の発熱0%、37°C台4%、だるさ35%、かぜ気味14.5%、頭痛35%、局所痛82.6%、かゆみ42%、発赤50%となつており、従来のA<sup>2</sup>型も香港型もほぼ同じ割合に出ている。1970年の試験(ワクチン株は香港ウイルス)では、乳幼児に対する藤井<sup>81)</sup>の成績では、前年より発熱者が多いが、2回接種後の副作用は1回目より少ない。木村<sup>82)</sup>は99名の乳幼児に4種類のワクチンを0.1~0.2 ml接種しているが、第1回目の接種で37°C以上発熱したものが約10%で第2回目の接種では発熱していない。関東通信病院、北山<sup>83)</sup>の看護学院生徒に、S P水性ワクチン0.5 ml接種後の副作用は、発熱2.5%、倦怠感5%、局所発赤>10mm 5%、>6 mm 15%、疼痛10%で、S Pワクチンの副作用は少ない。藤井、木村の成績にみられる第1回目の接種が第2回目のそれより高いことは、アジアかぜ以来筆者らが度々経験したことである<sup>19)</sup>。

インフルエンザ接種後の副作用、特に発熱は、接種当日か2日以内に多く、接種後数日経過して発熱するのは、ワクチンによるものではない。

#### V おわりに

1969年「国際香港インフルエンザ会議」に出席して、各国のワクチン研究の状況を知りさらに昨年欧米数カ国の学者と直接情報を交換した結果、わが国のインフルエンザ不活化ワクチンの研究は、米英以外の国よりすぐれていることがわかつた。現在わが国ではワクチンの精製法がすすみ、副作用も少なくなり、本年から1 ml 中 600 C C A (A B 各 300 C C A) 含有されることになつたので、1 ml 以上接種すれば予防効果は期待出来る。現在ではV抗原のみをとり出してワクチンを作る研究と、油性アジュバントワクチン研究が米英ですすめられている。わが国でもこの兩者についての研究がすすめられているが、その成果もま

とまりV抗原を含むゴマ油アジュバントワクチンが、実地に使用されるのも間近い。

米国では recombinant をワクチン株とするこゝも研究され、英国その他でその株がワクチン株として実用に供されている。

生ワクチンの接種はソ連では実施されているが、米英の学者は慎重で、弱毒株を見出す方法、その maker 探しに熱中している現況で、直ちに実施されるとは考えられないが、わが国でもこの面の基礎研究を推進することが必要であろう。

#### 文 献

- 1) Blough, H.A.: Bull. WHO. (1969) 41, 487.
- 2) Shulman, J.L.: Bull. WHO. (1969) 41, 647.
- 3) Smorodincev, A.A.: Bull. WHO. (1969) 41, 585.
- 4) Brandon, F.B. et al.: Bull. WHO (1969) 41, 629
- 5) Warburton, M.F.: Bull. WHO. (1969) 41, 639
- 6) Hilleman, M.R.: Bull. WHO. (1969) 41, 623
- 7) Tyrell, D.A. and Beare, A.S.: Bull. WHO. (1969) 41, 581
- 8) Beare, A.S.: Bull. WHO. (1969) 41, 595
- 9) Mazassaazb, H.F., et al.: Bull. WHO. (1969) 41, 589
- 10) Mills, J. et al.: Bull. WHO. (1969) 41, 599
- 11) Waldman, R.H., et al.: Bull. WHO. (1969) 41, 543
- 12) Beare, A.S., et al.: Bull. WHO (1969) 41, 549
- 13) Kilbourne, E.D.: Bull. WHO (1969) 41, 643
- 14) Sonoguchi, T.: Bull. WHO. (1969) 41, 517
- 15) Monto, A.S., et al.: Bull. WHO. (1969) 41, 537
- 16) Schoenbaum, S.C., et al.: Bull. WHO (1969) 41, 531
- 17) Stuart-Harris, C.H.: Bull. WHO. (1969) 41, 617
- 18) 奥野ほか: 日本医事新報, 1964, 2121, 15.
- 19) 園口 : 同上, 1964, 2121, 9.
- 20) 園口 : 同上, 1969, 2335, 21.
- 21) 園口ほか: 同上, 1969, 2383, 7.
- 22) 園口 : 胸部疾患, 1962, 11502.
- 23) 福見ほか: インフルエンザのアジュバントワクチンに関する討論会, 1967~1970, 6~9, 細菌製剤協会.

- 24) 福見ほか：同上，1961～1970，1～9，以上.
- 25) 藤井ほか：同上，1968，7，18，同上.
- 26) 木村ほか：同上，1968，7，39同上.
- 27) 藤井ほか：同上，1969，8，27，同上.
- 28) 木村ほか：同上，1969，8，74，同上.
- 29) 加地　　：同上，1969，8，116，同上.
- 30) 疋田　　：同上，1969，8，49，同上.
- 31) 藤井ほか：同上，1970，9，同上近刊予定.
- 32) 木村ほか：同上，1970，9，同上近刊予定.
- 33) 北山ほか：同上，1970，9，同上近刊予定.
- 34) Hobson, D.: *Brit. J. Exp. Path.* (1966) 47, 257
- 35) Beebe, G.W., et al.: *Commission on Influenza*, Nov. (1970)
- 36) Francis, T., Jr.: *Viral and Rickettsial Infection of Man* (1959) 3rd Ed. 633, Lippincott
- 37) 杉浦：第17回日本ウイルス学会講演，1969，札幌.