総 説

インフルエンザワクチンの現況

—特にアジュバントワクチンを中心として—

Vaccination against influenza by adjuvant vaccine in Japan

日本医科大学衛生学教室

木 秀 夫・楯 博

Hideo Noriki, Hiroshi Tate

Department of Hygiene, Nippon Medical School

1. ま え が き

わが国のインフルエンザの流行史で、最も大きな記録は、1918～20年のスペインかぜであろう。これは、世界流行の渦の中に翻弄された訳だが、当時の記録によると、罹患率は30～50%の極めて高い数値を示し、工場、軍隊などの集団、又、医療従事者などでは、70～80%のそれを示したという。

其の後、インフルエンザは、A型、B型それぞれ抗原変異を行ないつつ、小流行を繰り返し、第二次大戦後、即ち1957年のアジアかぜとして再び全世界に拡がった。わが国では、その年の5月10日、東京都に発し、それから1ヶ月の間に、全国を蔽い、学童の患者数だけでも、推定116万4千といわれ、都市では、学童で50～60%、幼児で30～40%の罹患率を示し、流行地の住民では最低30～40%の罹患状況であったと推測されている¹⁾。

この様に、インフルエンザの流行は、一旦猛威のきざしが現われると、とどまるところを知らず舐めつくすという観があり、その予防対策は、全く不可能に近かった。

しかし、僅かの幸いは、スペインかぜの流行にみられた肺炎菌その他の微生物による合併悪化は、抗生物質を中心とした治療剤の開発によりなくなり、老人其の他の抵抗力の弱い個体以外の死亡例はなくなってきた。しかし、インフルエンザウイルスの伝播力はいささかもおとろえず、社会生活の流れを阻止する役割りは、依然として大きなものであった。この流れに対して、計画的感染対策の奇策も考えられた。そして、学校を中心としての

流行増幅の意味から、学校閉鎖、学級閉鎖の試みも行なわれている。

伝染病対策術式は、伝播源対策、経路対策、感受性ある個体、集団に対する対策である。インフルエンザの爆発的な動きに対しては、現在のところ、否当分のところ、感受性に対するワクチン対策が最善として続けられなければならないであろう。

インフルエンザワクチンの創造

有効なワクチンが研究され、それが、予防対策の一環に利用されるまでには、幾多の実験が繰返され、その実際の効果を、ワクチンそのものについて、その接種について、その副作用について、流行に対する防禦能について、更に社会的利用法と適切な利用について検討されなければならない。

特にその予防の唯一がワクチン対策であるインフルエンザについては、この問題は大きい。

現行インフルエンザワクチンの理論は、インフルエンザウイルスをそのままマウスに経鼻的に肺に注入すれば、マウスは感染して肺炎をおこすが、このウイルスを、皮下或いは腹腔内という別の経路からマウスの体内にいたのでは、マウスは感染発症をおこさない。しかしながら、そのマウスは、次にこのウイルスを経鼻注入しても、やはり感染発症しない。即ち、免疫が出来た訳である。これは、ホルマリン不活性にしておいて、マウスの皮下或いは腹腔内に注入しても同じであるということである。そして活ウイルスを用いるか、不活ウイルスを用いるかの問題が残されたが、安定と安全性から不活ウイルスとなった。しかし、実際は、活ウイルスが優位

である。そして、免疫度が、中和抗体量をもって表現せられることが証明²⁾せられてから、ワクチンの開発は進み、中和抗体の証明が、Hirst 現象とも呼称される赤血球凝集現象³⁾で、簡単に表わされることから、集団を対象としての研究も進んだ。

又、発育鶏卵を用いての大量生産術、又、インフルエンザウイルスと雞赤血球とは、低温で結合するが、37℃では完全に解離するという原理を応用してのウイルスの濃縮術も、ワクチン製造を可能とした一つである。

そして、其の後、その改良は続けられつつ目的の予防に利用されたのである。特に、アメリカでの広範囲な野外実験で、A型に対してもB型に対してもその効果が確認され^{4,5)}、20~30%の罹患率を1~3%にも下げたとの報告さえ出て来た。

ところが一方、1947年3月、アメリカの某小学校におこったA型の流行で、ワクチン接種群と非接種群に差を見出し得なかったとの報告⁶⁾があり、この時、その病原ウイルスを分離したところ、ワクチン株(A型はPR8及びWeiss株)とやや異なった抗原性をもつことがわかり、インフルエンザワクチンの問題に新しい話題を提供した。

ワクチン株の問題

扱、ワクチンで問題となるのは、その効果である。その免疫力については、上記の変異であろう。そして、予期する流行時における免疫度である。これは免疫力とその持続が問題となる。

即ち、ウイルス株の問題と抗体産生度と持続期間である。

本文では、アジュバントワクチンを中心とした展開ではあるが、一応ワクチン株の問題から、インフルエンザウイルスの抗原変異について概記する。

御承知の様に、インフルエンザウイルスと称されるものに、A、B、Cの3つの型がある。これ等は、血清反応抗原分析で区別することが出来る。そして、われわれの防疫対策の対象となっているのは、インフルエンザAとBとである。

又、A型には、A、A₁、A₂と区別される抗原の異なるものがあるということもわれわれは承知している。

更に、A型においても、B型においても、その流行地区で、僅かながら異なっているのをみることが出来る。第1表、第2表は、福見博士の資料から拝借したが、同じA₂型又B型で、同じ年度の分離でありながら、地区によって異なる。

第1表 インフルエンザウイルス A₂ 型株のフェレット感染免疫血清による抗原分析

抗 血 清 抗 原	フェレット感染免疫血清			
	A ₂ /足立/ 2/57 (No. 114)	A ₂ /東京/ 1/62 (No. 112)	A ₂ /村上/ 64 (No. 121)	A ₂ /村上/ 64 (No. 122)
A ₂ /足立/2/57	128	1024	64	64
A ₂ /足立/2/57	(512)	256	32	32
A ₂ /札幌/5/57	128	32	<32	<32
A ₂ /Japan/307/57	128	128	<32	<32
A ₂ /熊本/1/62	256	1024	128	128
A ₂ /東京/1/62	512	(512)	64	64
A ₂ /村上/4/64	512	128	(512)	(512)
A ₂ /観音寺/1/64	512	128	128	64

第2表 インフルエンザウイルス B型株のフェレット感染免疫血清による抗原分析

抗 血 清 抗 原	フェレット感染免疫血清			
	B/世田谷/ 3/56	B/大阪/ 8/61	B/天草/ 1/64	B/昭島/ 2/64
B/世田谷/3/56	1024	128	128	256
B/大阪/8/61	16	512	64	32
B/東京/M-27/61	64	64	128	128
B/天草/1/64	16	128	2048	64
B/昭島/2/64	64	64	64	512
B/福岡/1/64	<16	16	512	16
B/神奈川/1/64	64	64	64	1024
B/観音寺/1/64	<16	32	512	64

これは一面、抗原の進化、即ち適者生存の原理を行く抗原変異とも考えられる。

この抗原変異をはじめて実験室内で証明したのは、Archetti and Horsfall⁷⁾であるが、北山⁸⁾は、抗原変異は突然変異によるものであることを証明している。即ち、突然変異によって抗原変異が行なわれ、加えられた中和抗体によって、選択的にえらび出されて、その存在が確保されるということである。この実験室内の事象が、自然界の規模でより大きく行なわれて行くのである。更に言葉を発展させれば、変異を起こしたインフルエンザウイルスの群が、或る種の抗原に中和抗体を有する人間集団にぶつかり、或る方向に変異した株はおしつぶされ、中和抗体群の間隙をすりぬけた変異株が、悠々と拡大し注目をあびるというわけである。

しかし、このような変異が、新しい抗原獲得へと動いて行くのか、一定のインフルエンザ抗原数の中で、適当に配分されているにしか過ぎないものかは、今後の大き

な問題であろう。

1958～63 年，アメリカのインフルエンザワクチンには，A型として，PR8，A₁ 型として AnnArbor 1，A₂ 型として，Japan 305，B型として Great lake の4株が含まれていた。1963 年，A₂ 型が抗原的に変化したとの理由で，1962 年わが国で流行した Japan 170 に，Maryland の2株を加えて6株としている。

これ等の問題は，分離株の集覧を複雑にすることは当然で，命名法の統一まで考えられている。1964 年，ジュネーブで開催された WHO ウイルスセンター会議に出席の日本側委員福見氏の言葉を借りる。

……1940 年ごろ，アメリカ，イギリスの研究者が，A，B，C，D……とアルファベットに従い送るという命名規約を作った。その中に，人のウイルスだけという条が入っていた。ところが，人間と動物共通のものがあらわれたり，抗原的な変動も確認されたことから，次の様な命名法が提案された。

A/Hu-O/WS/33

A/Hu-1/FM/47

A/Hu-2/Singapore/1/57

A/SW-1/S/15/31

即ち，今までの A（一狭義の一）に A₀ を与え A/Hu-

O 即ち人の A₀ 型とした。そして最後に分離年，そして，分離場所及び株名を表わして統一を図っている。Swine は，今のところ，A/SW-1 の1株のみ，馬のインフルエンザは，EQ-1，EQ-2 の2株，鳥は，アヒルとかニワトリとかに分けることなく Avian として，現在4株あるから，A/Av-1，A/Av-2，A/Av-3，A/Av-4 と命名する……。

現行水性ワクチンについて

適切なウイルス株が選択され，ワクチンが完成される訳であるが，接種ウイルス量の増加が抗体産生をより多くするという理論は，人体の反能度の限界以前に，その副作用の出現によって，打ち切られる場合が多い。又，市販ということになると，費用の点も取り上げられよう。

そこで，副作用（毒力）と抗原性との分離処理の問題，防禦に必要な生体内抗体の下弦の問題が出て来るわけである。

インフルエンザワクチンの株の製造が，鶏卵を基盤に行なわれるので，卵アレルギーの問題がある。そのアレルギー症は少なく，又その中で事故を起こす機会も少ないであろうが，健康者を対象とするワクチン防疫対

第1図 水性ワクチンの (150 CCA) 各時期における HI 値の分布

策には充分考慮されねばならない。

扱, 現行ワクチンであるが, 成人 0.5m/2 回法の水性ワクチンである。1.0m/1 回法で, 仕事への支障 25~30% という副作用をもつため, 2 回法となっている。副作用は発熱を除いたインフルエンザ自然感染初期症状に, 局所の圧痛発赤が加わる。鼻症状も, わずかであるが, 出現する場合もある。

扱, 問題は, その効果である。一般にワクチンは, 接種後2週間あたりに急上昇を示し3ヶ月~4ヶ月と維持或いは上昇しつつ半年~1ヶ年保ちつづける。追加免疫によって, それを次々と保持させる場合と, 更に数年或いは, 一生の効果をもつ場合など予期せざる病原体の侵襲に対しての防禦体勢を保持させる。

現行水性インフルエンザワクチンで, 上記の副作用下で期待される抗体上昇については, 既に多くの実験が繰返されているが, その一例として, われわれの成績を示すと, 第1図の如くである。

その効果を 64X 以上の HI 価 (鶏赤血球凝集価) でもって現わされるならば, 接種3ヶ月あたりまでは一応期待出来るようだが, それ以後は, ワクチン効果を期待するには恥かしい。しかも, 1ヶ月後を頂として, 減少していることが気にかかる。

このことは, 予想される流行時を決定しての接種時期の選択を必要とすることを意味していよう。

残念ながら完全なワクチンとはいえない。

アジュバントについて

より長期間, その抗体を維持させようとの作業がなされたのは当然である。1943 年, Henle は, インフルエンザアジュバント・ワクチンの人での実験⁹⁾ が初めてなされ, 1951 年, Salk らの Freund Adjuvant による好成績を示す実験^{10~12)} が続けられた。

1959 年, わが国では, 文部省科学研究費による「インフルエンザの予防に関する委員会」という研究班が出来, 水性ワクチンを中心としてその改善を検討していたが, これは解散された。その後, 同好の研究者によってインフルエンザ・アジュバント・ワクチンの問題に入ったのは1961年である。其の後, 毎年討論会が開催され, ようやく, わが国の予防ワクチンも固まりつつある。

われわれも, その研究会の野外実験班の一斑を編成しているので, その成績を中心として述べて行く。

扱, 問題のアジュバントであるが, この模様を, 「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」(第1回) 1961 年一の千葉県血清研究所の越後貫博所長

の言葉を借りる。

……アジュバントワクチンをここでとりあげたのは, オイルアジュバント。そのほか, よくウイルスがつくということで, 磷酸カルシウム, 又, アメリカでは, 同様理由で, アルミニウムホスフェート, 又, アルミニウムハイドロオキシサイトなどやったのですが, 結局オイルアジュバントがよいことになりました。その作り方は, パイオールFとアラセルAを9対1の割合で混合, 高压滅菌しています。このミネラルオイルは, 無菌的といいますが念の為やっています。これにワクチン原液を等量加えます。そしてホモジナイザーで3分間攪拌する。

アラセルAは, 分散剤ですが, パイオールFは, ミネラルオイルです。石油から精製してとり出されたもので, このほかに, ドラケオールとか, クリアロールがあり, 無色透明無臭の油で, 非常に精製してあるわけですから。

これらは, usp の薬局法に規定されています。日本薬局法には流動パラフィンとして規定されていると思います。医薬としてはコスメチック・ヘアオイルとかに使っているようです。とにかく, 注射して直接の刺戟はないようです。

……0.1cc の皮下という方法は, 私自身もやってみましたが, 針をさす痛みはない。なにか針に油がついていて, スルッと滑る。それから, 普通ワクチンをさすと, 直後いやな感じがしますが, それはない。数時間たって, ポチポチ痛みがする。しかし, それはおだやかです。

……しかし, 注射器で吸う場合は大変である。ネットしてなかなか入らない。これは, 今後の問題です……。

アジュバントの効用については, 現在まで多くの仮説がたてられている。一応, Mc Kinney and Davenport でまとめたものをみると, 抗原が徐々に遊離されるとか, 抗原が保護されるとか, アジュバントが, なにか特別に抗体産生に能率のよい機能を作り出すとか, 色々云われているが, それらがすべて考えられることだといっている。

特にわれわれの局所の病理学的検討でも, 局所のグレースローマのところに, プラズマ細胞の大量の進出を認めていることは, 何かアジュバントが, 局所のリンパ組織の中に入って, 抗体産生能を刺戟するのではないかととも考えられないことはない。

野外実験の成績から

アジュバントワクチンとしてのインフルエンザワクチ

第2図 各ワクチンの抗体価分布の変動比較

(正規確率紙による)

ン効果について, 先ず問題となるのは, 水性ワクチンで期待出来ない抗体の長期持続保有の問題である。

1 A型及びB型での成績

A₁/大町/1/53, A₂/足立/2/57 及び B/世田谷/1/56 について, 水性ワクチン 1.0 cc 皮下 (100 ccA) アジュバントワクチン 0.5 cc 皮下 (25 ccA) 0.25 cc 皮下 (12.5 ccA) 接種し, その3週後及び 24 週後の成績をみると, 第2図の様である。その接種量 $\frac{1}{8}$ のものでも, 水性ワクチンのそれに, 劣らない。特に, 水性ワクチンで期待出来

なかった抗体持続が認められている。

2 ウイルス量の決定

初, 免疫効果に必要なウイルス量の検討のため, 0.1 cc 皮下法で, それぞれ, 20 ccA, 15 ccA, 10 ccA, 5 ccA, 2 ccA 及び 1 ccA とウイルス量を接種してみた。その成績は, 第3図である。

これによると, B/世田谷株は, やや抗体上昇は劣るけれども, 一応 10 ccA の点で充分満足すべき結果が出ている。

第3図 接種ウイルス量による抗体価分布の変動

第4図 インフルエンザ株7混合アジュバントワクチン接種前後の HI 価の変動

A Swine / 31

A / PR / 8 / 34

A₁ / 大町 / 1 / 53

A₂ 足立 / 2 / 57

B・Lee / 40

B・世田谷 / 3 / 56

B・台湾 / 4 / 62

第5図 近年流行株アジュバントワクチン接種前後の HI 価の変動

A₂ / 足立 / 2 / 57

A₂村上 / 4 / 64

B昭島 / 2 / 64

B天草 / 1 / 64

3. 多数混合株のワクチンについて

インフルエンザ防疫の為のワクチンとして、流行株との関係は、すでに述べた。今後も、単株ワクチンについては、余り期待出来ないのなら、アジュバントワクチンに於いても、多数の株の混合下での問題を解決しなければならない。上記の成績から、株あたり 20 ccA を考え、A 型 4 株、即ち A-Swine, A-PR8, A₁-大町及び A₂-足立又 B 型 3 株 B-Lee, B-世田谷及び B-台湾の計 7 株を混合したワクチンについて検討した。接種量 0.1 cc の中には、140 ccA のウイルス量が含まれていることとなる。第 4 図にその成績を示したが、いずれも効果を認めた。尚、更に、最近流行株についても同様な成績を示した (第 5 図)。

副作用について

効果ある抗体産生とその持続を示しているが、次に問題となるのは副作用である。同じ研究員である藤井良知氏、加地正郎氏は、小児或いは肺結核患者を対象として、慎重な実験を行ない、インフルエンザに対する無防禦のこれ等特殊群に対するアジュバントワクチンの効果を積極的に報告している。

しかし、ワクチンのすべてに通用する副作用について調査してみると、第 3 表の如くで、必ずしも少ないとはいえない。

特に、油性の為の硬結は問題で、われわれのところでは、数例摘出手術を行なっている。又佐野一郎氏の下でも、良性ではあるが、腫瘍形成をみている。

1953 年、Francis は、Vaccination against influenza の報告で、アジュバントワクチンとその癌原性について取り上げ、われわれも、硬結の組織変化からこれを慎重にとりあげている。

極言するなら、硬結の問題さえなければ、アジュバントワクチンは、有効適切に採り上げられるであろう。

新 し い 開 発

アジュバントワクチンの効果は、水性ワクチンで期待出来ないものを可能とした。しかし、その一般的使用には尚問題が残されている。

1. 油性なるための接種の問題
 2. 硬結と細菌汚染の問題
 3. ミネラルオイルの癌原性の問題
- などである。

この為、アジュバントの新しい開発、即ち鉱物油から植物油への展開も始まっている。又、その基本的な考

第 3 表 インフルエンザワクチンの副作用
接種後 2~3 日目の体調

	対 象 自 衛 隊 員			
	アジュバントワクチン群			普通ワクチン群
	体質異常なし	鶏卵アレルギーあり	その他のアレルギーあり	区分せず
対 象 人 員	596	43	76	70
注射部位が赤くはれあがった	287 (48.2)	2 (4.7)	29 (38.2)	11 (15.7)
注射部位が硬くなった	153 (25.7)	14 (32.6)	29 (38.2)	27 (38.6)
注射部位が赤くはれ硬くなった	81 (13.6)	0 (—)	10 (13.2)	1 (1.4)
体がだるかった	100 (16.8)	19 (44.2)	20 (26.3)	18 (25.7)
かぜ気味だった	121 (20.3)	7 (16.3)	10 (13.2)	27 (38.6)
注射部位がかゆかった	126 (21.1)	7 (16.3)	17 (24.3)	7 (10.0)
体がかゆかった	18 (3.0)	1 (2.3)	12 (15.8)	1 (1.4)

3 ヶ月後の硬結の状況

	対 象	硬 結 あ り	内径 10mm 以下 以上
体質異常なし	596	51 (8.6)	22<29
接種直後赤くなった	287	27 (9.4)	13≒14
接種直後硬くなった	153	26(17.0)	11<15
接種直後赤く硬くなった	81	11(13.6)	5≒6
鶏卵アレルギー群	43	0 (—)	
その他のアレルギー群	76	4 (5.3)	1<3

えに戻って、弱毒活ワクチンによる吸入方式による効果も希望的な軌道に走っている。

最 後 に

現在のわが国のインフルエンザワクチンについて、アジュバントワクチンを中心として述べて来た。

確かに、インフルエンザの唯一の防禦対策であるワクチンについて、各方面よりの改善が行なわれつつあるが充分ではない。しかし、その改善のため、わが国では一つの地道な組織が出来上がり、一つの方向に進んでいる。そして、その中心が今のところは、アジュバントワ

クチンとなっている。

いずれもが、その優秀性を認めてはいるが固執していない。そして、一般に有効に利用されるであろうワクチンの前段階にそれがあると考えている。

文 献

- 1) 公衆衛生, インフルエンザ特集 21 (12) 1957
- 2) 山本繁夫, 福見秀雄: 日本医学 (3418号) 11, 1948
- 3) Hirst, G.K.: Science 94; 22, 1941
- 4) Magill, T.P.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 45; 162, 1940
- 5) Magill, T.P.: and France, 94; 22, 1941
- 6) Siegel, M. M., Shaffer, F. W., Kirber, M. W., Light, A. B. and Henle, W.: J. A. M. A. 136; 437, 1948
- 7) Archethi, I. and Horsfall, F. L.: J. Exp. Med., 92; 441, 1950
- 8) 北山徹: 日本細菌学雑誌 10; 113, 1955
- 9) Henle, W., Henle, G. and Stokes, J. Jr.: J. Immun., 46; 163, 1943
- 10) Salk, J. E. and Laurent, A. M.: J. Exp. Med., 95; 429, 1952
- 11) Salk, J. E., Bailey, M. L. and Laurent, A. M.: Am. J. Hyg., 55; 439, 1952
- 12) Salk, J. E., Bailey, M. L. and Laurent, A. M.: Am. J. Pub. Health 41; 669, 1951