新しい薬学をめざして 38, 137-143 (2009)

インフルエンザワクチンの予防接種は有用か

寺岡敦子

1 はじめに

私がインフルエンザ問題に関心をもったきっかけは，母里啓子氏の著書「インフルエンザワクチンは打たないで」を読んだことである [1)]。簡単な読後感を「めざして」のひと言欄にも投稿した。母里氏がこんなに明快にインフルエンザワクチンは無効だと解説しておられるのに，世間では毎年ワクチン接種が行われている理由は何なのかと，それ以後いくつかの著書や文献を読み比べてみた。流行前の時期にはワクチンを接種しましょうと呼びかけておられる医師にその根拠をお尋ねしたら，WHO が推奨しているからと言われたこともある。しかし WHO が推奨する根拠については説明されなかった。

わが国では今年の春ごろから新型インフルエンザ情報が席巻している。海外渡航者の感染が取り沙汰されるようになり，秋口には夏休みを終えた児童の感染が報じられ，各地で学級閉鎖などが相次いだ。今年 10 月 23 日の厚労省発表によれば，7 月からの患者数は累計で 317 万人，死者は 32 人となった。マスメディアやインターネットからも連日情報が流されている。しかしその中にエビデンスに基づくものがどれ程あるのか，おそらく専門家の間でも混迷がみられるのではなかろうか。

最近，西村秀一氏翻訳により発刊された「史上最悪のインフルエンザ」という著書 [2)] に米国人著者アルフレッド・W・クロスビーによる序文が書かれているが，そこに引用された寺田寅彦氏の 50 年前に言われたという言葉が私達に強い示唆を与えてくれる。「ものを怖がらなすぎたり，怖がりすぎたりするのはやさしいが，正当に怖がることはなかなかむつかしい」という，最近のインフルエンザ問題にぴったりの言葉である。

正当に怖がり（または安心する）には，エビデンスに基づく正確な知識や情報が必要である。インフルエンザに関しては，大別して「新型パンデミック」「ワクチンの予防接種」「治療薬：ノイラミニダーゼ阻害薬」の問題があるが，本稿に課せられたテーマは第2の「インフルエンザワクチン」についてである。

2 インフルエンザの概念と新型インフルエンザ

まずインフルエンザの概念を簡単に整理しておきたい。インフルエンザは風邪と同様，ウイルス感染による発熱・咳・咽頭痛・鼻汁・鼻閉・頭痛・筋肉痛・嘔吐・吐き気・腹痛などの症状を呈する疾患で，通常の風邪より感染力が強く，高熱が出るのが特徴とされる。一般には，風邪とは違って重症化しやすく死にも至る特殊な病気だと思われているが，母里氏によれば，インフルエンザは風邪の一種であり，従って治療も風邪と同様に自然治癒力が主体となる。浜六郎氏をはじめその説を支持する専門家も多い。

インフルエンザの原因ウイルスは内部の核蛋白複合体の抗原性の違いからA・B・Cの3型に分けられ，A 型ウイルスはその表面にあるスパイク構造の糖蛋白の種類によりさらに亜型に分けられる。今春からヒトへの感染が広がり始めた豚インフルエンザウイルスはA型（H1N1）であるが，これまでのソ連型（A 型 H1N1）とは遺伝子構造がかなり異なる。迅速診断キットでA型と診断されると，さらにPCR検査による遺伝子診断により季節性か新型かを鑑別することができる。この豚インフルエンザの感染が中高年以上の層にあまり広がらないのは，ソ連型との共通抗原部位があり，それに何度も曝されていることによる免疫ができているからだと推測される。ヒトにとっての新たなインフルエンザウイルスは新型と呼ばれ，多数の人々が抗体を持たないため一時的に大流行（パンデミック）する。10 年ほど前からヒトへの強い病原性が問題となった鳥インフルエンザウイルスはA型（H5N1）である。パンデミック終息後には新型は毎年感染を繰り返す季節性となり，ある程度弱毒化するものもある。

3 インフルエンザワクチンの製造法とその問題点

従来のインフルエンザワクチンは不活化コンポーネントワクチンである。インフルエンザウイルスをホルマリンで殺菌（不活化）し，さらにエーテルで処理して被膜部分の糖脂質を溶出させたものを抗原とする。エーテル処理のしかたにより，不活化と抗原抽出を同時に行うこともできる。これはスプリット・パーティクル（SP）と呼ばれ，被膜成分のヘマグルチニン（HA）やノイラミニダーゼ（NA）のほかウイルス粒子内部の核蛋白をも含む。

ウイルスの培養には鶏卵が使われるため，卵アレルギーの人は接種を避けなければならない。この鶏卵使用は製造量効率の悪さと増殖中の抗原変異という問題も抱えているため，培養細胞を用いたワクチンも海外では開発されたが，わが国ではまだ製品化されていない。

作成されたワクチンは皮下注射されることによりIgG抗体が血中に産生されるが，ウイルスはまず鼻粘膜などに付着することが多いので，この抗体はウイルスを防ぐことができない。そのため，IgG抗体に加えてIgA抗体を全身の粘膜上に作る経鼻ワクチンも開発されつつある。米国では2003年からすでに経鼻生ワクチンが，2～49歳までの健常者に接種されている。

免疫原性を高めるためにアジュバント（免疫補助剤）を添加することもあり，わが国では 3 種混合ワクチンで安全性が確認されたアルミゲルがアジュバントとして選択されている。海外ではアルミゲル以外にスクアレンオイルをアジュバントとして使う企業もある。

また，わが国では新型インフルエンザワクチンとして一部で HA ワクチンではなく全粒子ワクチンが開発されつつあるが，免疫原性を高めるとはいえ全粒子使用によるリスクの有無については疑問が残る。

母里氏は，インフルエンザワクチンが効かない最大の理由は，ウイルスの遺伝子構造が絶え間なく変異するからだと，ウイルス学専門家の立場から強調されている。変異の速さは「インフルエンザウイルスの 1 年は人類の百万年に相当する」と言われるほどである。各国のワクチンメーカーは，毎年 WHO が挙げる流行予想ウイルス候補の中から 3 種類を選定して製造を始めるが，半年ほどかかる製造期間中も近く流行するウイルスは変異しており，感染し始めたウイルス抗原への製品の当たりはずれを免れることができない。有効なインフルエンザワクチンを作ることは，このように基本的に大きな課題を抱えているのが現状である。

4 ワクチン有効性評価の実験計画のありかた

1970 年代にインフルエンザワクチンを接種された学童に重篤な副作用や死亡事件が起こり，冒頭に紹介した母里啓子氏や高橋晄正氏 [3] をはじめとする医師・専門家による調査研究が大々的に行われた。

高橋氏はワクチン有効性評価の実験計画のありかたとして，「二重目かくしの下でのランダム割りつけによる比較試験法」でなければならないとされた。すなわちまず，ワクチン接種者と非接種者は均等な母集団であることが基本だが，非接種者群には過敏体質やそれ以外の身体的事由が通常は多いと考えられるので，それらの要因を除外した統計的解析が要求される。次に，本人にも医師にも接種者と非接種者の区別がつかないようにして心理的影響を排除しなければならないが，そのために非接種者群ににせワクチン接種をするなどの工夫が必要である。この実験計画の手法が現在，二重盲検ランダム化比較試験（RCT）と言われ，エビデンスの高い疫学の方法だとされる。

次に高橋氏は，ワクチン接種後の血中 HI 抗体価（HI 反応，すなわち赤血球凝集阻止反応を応用して測定されるウイルス抗体価）上昇を評価の指標とする手法を批判している。それは，すでに感染して血中 HI 抗体価が高くなっていると，感染による抗体の“頭打ち現象”のために感染を見逃しやすくなるという，1950 年頃のアンドリウス（英）の指摘に基づく考え方である。それよりも，中等度以上の重さのインフルエンザ様疾患の客観的な生体指標として発熱率が重要視される。さらに，学童における欠席率も軽症例を除く客観的指標となり得る。後述する疫学調査の中には，一般国民健康保険受診状況や超過死亡数［註］の増減を比較したものもある。このように高橋氏は，ワクチン有効性評価の正しい方法論を提起された。

註　「超過死亡」とは，インフルエンザ流行に伴い増加するといわれるさまざまな診断名による死亡を意味する。

注意を要するのは，ワクチン有効率 X%という表示の意味である。例えば非接種群の罹患率

が 3.4%，接種群の罹患率が 1.7%であれば有効率 50%となるが，これは罹患率 1.7%の減少に過ぎないのである。100 人の接種者中の 50 人が罹患しないという意味ではない。

5 インフルエンザワクチン有効性評価報告の実例

インフルエンザワクチンの有効性評価を試みた研究報告はいくつかあるが，前項で述べた高橋氏の提起する条件に合わせてそれぞれの報告内容を吟味する必要がある。国内のものだけであるが，年代順に報告例を列記する。

①杉浦昭　「インフルエンザ予防接種における問題点」臨床とウイルス Vol 3 (1975 年)
高校生 446 人に対する稀少な二重盲検 RCT。血清学的指標により，ワクチンによる防御率を 80%とした。しかし臨床的発病率には有意差が認められなかった。

②母里啓子　横浜市小中学校におけるインフルエンザワクチン接種成績（1971～1980 年）
無作為抽出による集団風邪患者 820 人において，予防接種効果は認められなかった。

③米国 CDC（疾病対策センター）調査団報告（1980 年）
日本の学童への定期接種計画が，インフルエンザの伝播率・罹患率・死亡率に与える影響は不明である。

④本間守男　小学生児童における臨床的発病率調査（1982 年）
指標は風邪症状　接種者 753 名・非接種者 243 名　接種者と非接種者が同質でない。
統計学的には偶然誤差のみ認められた（ワクチン効果は 7%以下）。

⑤前橋市インフルエンザ研究班（由上脩三 班長）による調査報告（1981～1985 年）
群馬県内のワクチン接種・非接種地域（人口 10 万人）におけるインフルエンザ様疾患流行状況の比較において，発生率・受診率・死亡率ともに差がなかった。
（厳密な RCT となっていないことを自己批判）

⑥廣田良夫　800 例に対する症例対照研究（1992 年）
発熱を指標とし，38℃では摂取・非接種群に差がなく，39℃だと差があり，ワクチンが有効とした。

⑦菅谷憲夫ら　川崎市喘息小児に対する調査（1994 年）
例数が少なく，抗体価上昇を指標とするのに接種前の抗体価が未調査，集計上の誤りもあると高橋氏が指摘した。

⑧厚生科学研究費補助金（主任研究員　神谷齎）「インフルエンザワクチンの効果に関する研究」（1998～2001）年 [4)]

<u>青年に対して</u>
15～17 歳男性 377 名，接種群 199 名・対照群 178 名（破傷風トキソイドを接種）
評価指標は発熱　結果：有効率は 80%

<u>高齢者に対して</u>
65 歳以上の施設入所者・入院患者，接種群 1,198 名・非接種群 1,044 名
評価指標は発熱　結果：発熱阻止効果は 34～55%，死亡阻止効果は 80%

註　この高齢者に対する研究は5か所の地域の施設による共同研究であるが，実験計画の統一性がなく，摂取群と比べ非接種群は自立度が低いという不均衡があるため，多重ロジスティックモデル解析がされている。施設ごとにワクチン接種率にも 0～100%のばらつきがあり，治験対象者の選定基準が不明確で，実際の接種群・非接種群が上記のようにほぼ同数であったかも疑わしい。

乳幼児に対して

6歳未満の児童　2,337～2,913名（2000～2002各年度）

指標は 38～39℃の発熱　結果；ワクチン有効率は，乳児以外で 22～25%，乳児（1 歳未満）で有意差なし。

註　これも，接種者162名・非接種者102名に対する1報告例[5]の原文では，「統計学的に有意ではなく，有効性が期待できる傾向が認められた」と曖昧な表現がされている。ただし「幼稚園等への通園の有無では有意差があり，通園児に発熱が多かった」という記載もある。

⑨池松秀之ら　「インフルエンザワクチンの有効率の推移」インフルエンザ Vol9, No 1 (2008年)[6]

インフルエンザ迅速診断キットを利用した6,000～14,000名に対する症例対照研究（2001～2007 年)。各年度によりワクチン有効率は 20.5～78.6%とばらつきがある。これはワクチン株と流行株のミスマッチが原因であり，現行ワクチンに残された課題である。また HI 抗体価増減を有効性評価の指標とすることを否定する結果でもある。(上記の 2 点は母里啓子氏および高橋晄正氏がすでに指摘されたとおりのことである)

以上が国内におけるインフルエンザワクチン有効性評価の主な報告例であるが，高橋晄正氏の提唱する正しい治験の手法にそぐわないものが多く，有効性は確認されていないに等しい。今回は国内報告例に絞ったが，山本英彦氏 7）によれば，海外での信頼できる調査報告としては，1994 年のオランダにおける高齢者 1,838 名に対する RCT と，2001 年のスウェーデンにおける高齢者 10 万人規模での前方視野的研究（RCT に次ぐ精度をもつ）の 2 つだけであり，両者ともに有効性が否定された。わが国ではこれらの不十分な調査報告をもとに，2001 年から予防接種法が改正され，65 歳以上の高齢者に対して任意接種という形での予防接種が推奨されるようになった。

6 インフルエンザワクチンによる健康被害

第 4 項で述べたように，1970 年代にインフルエンザワクチン接種による学童の健康被害が多発した背景には，1962 年から小学校でインフルエンザワクチンの集団接種が始まり，1976 年の予防接種法改正により 3～15 歳までの児童に予防接種が義務化されたという経緯がある。これは，学校でのインフルエンザ感染を最少限に食い止めることにより，社会全体をインフルエンザから守ろうとする「学童防波堤論」に基づくものである。

インフルエンザワクチン接種による副作用としては，発熱・頭痛・倦怠感・めまい・嘔吐・

下痢・関節痛・筋肉痛・過敏症（発疹・湿疹・紅斑・掻痒など）・局所症状（発赤・疼痛・腫脹・しびれ感）などがあり，重篤なものとして，ショック-アナフィラキシー様症状・ギラン-バレー症候群・急性散在性脳脊髄炎・けいれん・肝機能障害・喘息発作などもある。これらは厚生省の公文書にも記載されている。

1972 年にリスク低減のため HA ワクチン（第 3 項参照）に切り替えられた後も被害は続き，被害者による訴訟が起こされた結果，国の過失責任が認められた。厚労省により認定された死亡・重度障害者は，1960～1993 年の 30 余年間に 188 名にも上ったが，実際はこれよりはるかに多いと言われる。このため，1994 年に予防接種法再改正により小中学生への接種義務が廃止され，集団接種が中止された。

今も厚労省からは毎年インフルエンザワクチン接種による副作用報告が出されており，昨年度で死亡 2 人を含む 121 人が報告された。ワクチン接種者総数は年間約 4,000 万～5,000 万人である。また，今年開発された新型インフルエンザ用ワクチンを約 2 万人の医療従事者に接種したところ，4 人に重篤な副作用が発生したと報道された。発熱などの軽い副作用も報告が寄せられている。新たにワクチンが開発されれば，その有効性と副作用に関して検討され，そうした情報が正しく公開されなければならない。

7 関連法整備と社会の対応

今年 5 月に新型インフルエンザが発生した大阪府茨木市の某中学校高等学校の関係者に対して，さまざまな誹謗・中傷がなされたと言う。これは，新型インフルエンザの実態とかけ離れて恐怖心を煽り過ぎる行政対応や報道による風評被害であり，行政のとるべき政策は患者の人権にも配慮しながら正しい情報を国民に伝えることである。古い体質を引き継ぐ検疫法や，グローバル化時代の実態に合わない感染症法の見直しも必要である[8)]。

さらにワクチン開発と供給体制の国際的な不均衡について，看過できない問題がある。すなわち新型インフルエンザワクチン開発のため WHO が各国に分離ウイルスを送るよう要請しているが，これに対し鳥インフルエンザからヒトへの感染が起きている途上国から，ウイルスを提供しても自国ではワクチン製造の力がなくその恩恵を受けられないとして，強い不満の声が出ている。真に有効なワクチンが開発されることになれば，その供給についても世界的視野で考える必要があろう[9)]。

8 おわりに

以上で稿を終えるが，インフルエンザに関してはまだ進行中の問題を多く抱えていて，明快な結論を出すことは難しい。ただ一つ言えることは，科学的に正しい知見が公開され，一般国民にも効率よく周知させてほしいということである。私たちはそれによって正当な判断をし，正当に怖がり，また安心することができるのではないだろうか。

参考資料

1) 母里啓子：インフルエンザワクチンは打たないで，双葉社，2007 年。

2) アルフレッド・W・クロスビー著　西村秀一訳：史上最悪のインフルエンザ，みすず書房，2009 年。
3) 高橋晄正：危険なインフルエンザ予防接種，農村漁村文化協会，1987 年
4) 厚生科学研究報告書（神谷齎主任研究員）：インフルエンザワクチンの効果に関する研究，1997～1999 年度，厚生労働科学研究報告書（同主任研究員）：乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究，2000～2002 年度。
5) 大熊和行ら：乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性，三重保環研年報， No. 47，2002 年。
6) 池松秀之ら：インフルエンザワクチンの有効率の推移，インフルエンザ，Vol 9，No 1 2008 年。
7) 山本英彦：打ってはいけない！インフルエンザ予防接種，日本消費者連盟，2001 年
8) 特集　新型インフルエンザ　今，何がおきているのか，大阪保険医雑誌，No 515，2009 年 10 月。
9) 押谷仁：グローバルな視点からみた新型インフルエンザ，臨床検査，Vol 52，No 1，2008 年。