

私の歩んだ研究の道とそこからの教訓⑦—インフルエンザワクチン—

私のリサーチ歴
—インフルエンザを中心に—

武内可尚

1. 慶應義塾大学時代

1965年秋、慶應義塾大学医学部大学院2年のとき、木村三生夫先生のウイルス研究室に配属された。中村文弥教授の日本小児科学会宿題報告をひかえ、どの研究室も連日真夜中まで仕事をしていた。その結果は「予防接種に関する2, 3の実際的問題」として会頭口演された。今日のDPTワクチンなどのpracticeの基となったものである。東京上野文化会館の大ホールを埋めた聴衆の拍手が鳴りやんで、出口へと潮が引くように聴衆が出ていくのを眺めながら、えもいわれぬ感動がわき起こった。この感動こそが、その後の私のリサーチのモチベーションとなっている。

木村先生から、種痘のテーマを与えられ、種痘免疫の研究に従事することになった¹⁾。当時は、種痘に伴う合併症が大きな社会問題となっており、種痘廃止論の急先鋒であった科学朝日の梅田記者とも学会で激論を交わしたこともあった。平山宗宏先生・木村三生夫先生の厚生省種痘研究班で、局所反応・全身反応ともに強い大連株を、池田株そしてリスター株へと変更する仕事に携わった²⁾。種痘研究班で、ワクチニアウイルスの中和抗体を測定して成績を出していたのは、木村班のみであった。中和抗体の測定に、品川区大崎にあった国立予防衛生研究所（予研、現在の国立感染症研究所）ウイルス1室に通い、西村千昭室長、野村正子先生の手厚い指導をいただいた³⁾。6cmのガラスシャーレ何十枚もニワトリ胎児初代細胞培養シートを作り、寒天メディウムを重ねし、ブラックをカウントして、50%中和抗体価（ND₅₀）を求めるものである。今日の、ディスプレイ器具、マ

イクロ法を考えると、非常に贅沢な研究だった。イーグルのMEMもウイルス1室では、午前中に化学天秤でアミノ酸を計量して作り、ストックしておいてくれた。私は午後うかがって、適当な濃度に希釈して実験を始めればよかった。よく殿様実験と揶揄されたものである。関東通信病院で開かれた小児ウイルス病研究会（小児感染症学会の前身）で、再種痘が善感するか否かは、血中の中和抗体レベルとは無関係であることを示した⁴⁾。また、木村先生が種痘合併症について学生に講義した際、ワクチニア免疫グロブリン（VIG）を作るためのボランティアを募った。20数名に再種痘を実施し、400ccずつ採血させていただき、低温エタノール法でグロブリン分画を集め、わが国初のVIG Lot1を製造した。アメリカのVIGをセファデックスG200のカラムにかけたところ、中和抗体の分布は、IgG, IgM, IgA いずれにも存在した⁵⁾。木村先生、平山先生、南谷幹夫先生たちと、リスター株の臨床反応を調べるため各地に種痘をしてみわった。その間に、東京大学分院のウイルス研究室で、南谷先生、中村先生、篠崎先生たちに、いろいろ親切に教えていただいた。木村先生は、インフルエンザについても研究を継続しておられ、ワクチン接種例や罹患例について臨床的、血清疫学的に調査をされていた。私は、予研のインフルエンザ研究室に出入りさせていただき、武内安恵先生、石田正年先生などにインフルエンザウイルスHI抗体の測定法を習い、厚いガラス製プレートに、試験管代わりの穴を200穴ほど穿った独特の器具で血清希釈をして、HI抗体を測定した。希釈は、ピペットを口に加え、手際よくプカプカとやるのである。続けていると口元がくたび

れる作業であった。当時は、ニワトリの肘静脈から採血し、16HAの抗原を用いてHI抗体価を測定した。福見秀雄先生の風邪の疫学研究班で木村先生のカバン持ちとして、岩手大学の川名林二先生のウイルス研究室を見学させていただいた。松本先生がトランスファープレートを使うマイクロ法で、中和抗体を測る手技を見学した。午後私はグループと離れ、国立仙台病院ウイルスセンターの沼崎義夫先生を訪ねた。何台もある回転培養器やGibcoのディープフリーザーをうらやましく眺め、「これはRSウイルスを分離した患者の資料」などと、机の引出しにきちんと整理されている臨床データなどの説明を受けながら、臨床ウイルス研究の理想をみる思いがした。「沼崎先生が通ったあとには、ペンペン草も生えない」とあるとき篠崎立彦先生がいわれたのを今も覚えている。

II. 済生会中央病院時代

1969年5月済生会中央病院に出張を命ぜられた。小児科医長は浦野隆先生で、ウイルス研究室の先輩であった。最初の仕事は、浦野先生が東京地方会で発表したままになっていた、「Echo7ウイルス感染に合併したギランバレー症候群」のケースレポートを、英訳してPediatrics誌に投稿することであった⁶⁾。札幌の中尾先生、アメリカのFulginiti先生など、内外から200近い別刷リクエストがあった。済生会病院では、堀内光院長の肝煎りでウイルス検査室が稼働していた。ラボラントが3人いて、CF抗体、HI抗体を日常的に測定していた。堀内先生は、記者会見まで開いて小児科の臨床ウイルス研究を紹介してくださった。われわれは、自由にその検査室を研究室として使わせていただき、小児科入院患者の血清学的ウイルス診断、リンパ球幼若化現象、EBウイルスの蛍光抗体価の測定、ウイルス分離などを行った。Rotaウイルス感染で、ときどき上昇するGOTが平滑筋由来であることを、菅野剛史先生（のち浜松医科大学教授）の指導で、LDH分画などとの組み合わせで突き止めた。東京地方会に発表したままになったのは返すがえすも残念である。当時、風疹のHI抗体価の解釈をめぐり、測定方法の違いや、一定水準で妊娠中絶の可否を判断するなど、非常

な混乱が生じていた。われわれも2ME処理により急性感染か否かを判断する一方、当時年間1,000例以上のお産があった済生会中央病院産科の落合寛先生の協力を得て、妊娠が確定したとき1回目の採血をし、血清を保管、2ないし4週後に再度採血してペア血清とし、風疹HI抗体を測定することをルーチン化した⁷⁾。われわれは血清の前処理に塩化マンガンへパリン法を採用してHI抗体を測定した⁸⁾。HA抗原やガチョウ血球は、北里研究所の牧野慧先生のご厚意で分与していただいていた。東北の須藤恒久先生は、アクリノールで前処理をする方法を提唱した。須藤先生からいただいたアクリノールを用い、プロトコルに従って測定しても、うまく安定した成績が得られなかった。私の技術では、アクリノールはIgM分画を削りすぎるようであった⁹⁾。予研村山分室の臨床検査部には、分離したウイルスの同定をお願いしに何度もうかがった。甲野礼作先生、石井慶蔵先生、長谷川斐子先生には本当にお世話になった。

III. 慶應義塾大学小児科感染免疫研究室

1976年1月慶應に戻り、市橋保夫教授の許可を得てウイルス班を主宰することになった。入室第1号は、菅谷憲夫先生であった。私のもっているウイルスを扱ううえでの基本的手技を覚えてもらい、臨床材料からのウイルス分離も試みながら、予研のインフルエンザ室の根路銘国昭先生の門をたたいた。そこではまず、孵化鶏卵でインフルエンザウイルスを分離・同定する技術を学び、血清学的診断のみでなく、ウイルス分離による病原診断ができるようになった。寒天平板を用いた、放射免疫溶血反応（single radial hemolysis: SRH）とSRCFも学んだ^{10,11)}。菅谷先生は、血球凝集能をもつミクソウイルスのウイルス抗体測定法へのSRHの応用で学位を得た¹²⁾。インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼの測定も教えてもらい、HAのみならずNAも少しずつ抗原変異していることがわかった^{13,14)}。さらには、ショ糖密度勾配遠心法による、ウイルス抗原の精製もさせていただいた。乳児院のロタウイルス流行で大量の白色便を集め、バックマンで超遠心かけた。チューブの底の真っ白い厚いペレーをみたとき、こんなに

もたくさんウイルスがいるのか、と驚いた。CsCl₂で遠心密度を測定すると、4.1 となった。大方の報告では、3.8 ぐらいではなかったかと記憶している。

私のラボでは、器具の洗浄・滅菌、雑務をしてくださる方を得て、血清の整理やフィールドワークにも同道してもらえようになり、臨床ウイルス学研究にはずみがついた。浅村信二先生はロタウイルスを簡便に検出する ELISA ビーズ法¹⁵⁾、玉田耕一先生は 1 型糖尿病患児と CoxB ウイルス 4 型感染との関係で学位を得た¹⁶⁾。ガチョウも 3 羽飼って、風疹 HI 抗体の測定はルーチンに行った。予研の甲野先生から、抗体価の高い風疹のプール血清を作ってレファレンス血清として使いたいと依頼があった。フリーザーに整理保管してあった 1,024 倍の回復期血清から 0.5 ないし 1.0 ml を集めて、50 ml あまりを提供した。非常に喜んでいただけた。その血清の一部を井上 栄先生がカラムにかけ、特異抗体の分布を調べたところ、IgG、IgM 分画のみならず IgA 分画にも存在することがわかった¹⁷⁾。維持している細胞は、HeLa, LLCMK2, HEp2 などであったが、湯水のように使う PBS は自分たちで化学薬品を計量して作った。ハンクス液、イーグル液も、日水のパウダーから作った。精製水は、代謝班研究室で埃をかぶっていた、タコの足のようにつくたくさん絡んだイオン交換機を、塩酸や、アルカリで樹脂を洗い、復活させた。性能がよく、山岸 稔先生（のち産業医科大学教授）には非常におほめをいただいた。

IV. 川崎市立川崎病院時代

1979 年 4 月、川崎病院小児科に赴任した。大学病院とは違って、急性感染症の患者が多く、臨床ウイルス研究の宝庫と考えた。驚いたことに、空調のある動物飼育室があり、前室には小手術のできる設備が整っていた。中央検査科には、それぞれ独立した広くて立派な病理検査室、血清検査室、細菌検査室が稼働しており、これらの人的、設備的資源を使わせていただけないものか、よだれの出る思いであった。小児科では、入院時の採血検査で残った血清をフリーザーに保管した。退院前の血清も一部をフリーザーに保管した。このとき

のフリーザーは、菓子メーカーから払い下げられたアイスクリーム保冷庫で、-15°C という代物であった。呼吸器感染症の患者では、保険で認められている 8 種類のウイルス血清反応をペア血清で SRL に依頼した。たちまちにして病院の外注予算を超えてしまい、院長からおしかりを受けた。血清検査室の奥の書類や道具などを収容してあった小部屋を開放してもらい、配電盤を増設、給排水設備、ガス管配置などの工事の完成に足かけ 3 年かかった。市の所有物を改造するというので、許可を取り、60 万円の予算をつけていただくのにそれだけの時間が必要だった。川崎市医師会保育園医部会会長 池田 宏先生から 250 万円の寄付をいただき、無菌箱、組織培養に必要なインキュベーター、ディープフリーザー、オートクレーブ、回転培養器などを揃えていった。池田先生は、臨床ウイルス研究で得られた成果をわれわれに教えてくれればよい。返済にはおよぼさず、といわれた。必ず毎冬流行するインフルエンザの臨床疫学的研究から始めることにした¹⁸⁾。ふ卵器は、同級生で開業していた幸 容子先生に寄付していただいた。川崎市の保育園総会、川崎市小児科医会、神奈川県下はもとより各地で何度も講演の機会を与えられ、成果について報告させていただいた。雄鶏 3 羽も飼い始めた。RS ウイルス感染症も調べたくて、HEp2 細胞も維持した。しかし咽頭拭い液からの分離率は極めて低く、しかも臨床の要請に応えられるスピードに欠けていた。RSV を検出する検体としては、咽頭拭い液は不適、Hall の推奨する鼻腔洗浄液も乳児には不適、結局鼻咽頭分泌物 (NPS) を陰圧で吸引する方法が最もリッチな RSV を得られることがわかった¹⁹⁾。富井 (由井) 郁子先生は蛍光抗体による RSV 迅速診断法で学位を得た²⁰⁾。今日の RSV やインフルエンザウイルス迅速診断キットは、すべてこの知見に基づいて検体採取が行われている。「インフルエンザ研究者交流会」でも、われわれが使っているアトム羊水吸引カテテルを示し普及を図った。RSV の A、B 亜型を区別すべく、中和抗体の作製に努めたが、コットンラッドが入手できず、モルモット、ニワトリ、フェレットでは抗体が産生されず、結局札幌の堤 裕幸先生にモノクローナル抗体を恵与していただい

た。由井先生はこれを用いて、保存してあったたくさんの方のRSVの亜型を同定し、同一患者が、亜型のいかによらず、繰り返し罹患すること、亜型間で症状に差のないことを報告した。1982年頃からは、インフルエンザウイルスが、孵化鶏卵羊膜腔では次第に分離できなくなり、MDCK細胞での分離に切り替えた。そのとき、鶏卵で分離したウイルスと同じ検体材料をMDCKにかけて分離したウイルスの性状が異なることに気づいた²¹⁾。HA抗原性が違ったのである。渡辺 淳先生はインフルエンザウイルスの宿主依存性で学位を得た²²⁾。川崎市あおぞら学園は喘息の子どもが収容されている井田小学校の分校だった。インフルエンザワクチンは危険とみなされ、接種されたことはなかった。あるとき、A型インフルエンザがもちこまれ、ほぼ全員が激しい喘息発作にみまわれた²³⁾。近藤信哉先生および阿部喜代子先生から相談を受け、生卵の汁が少しついただけで膨疹が出る子どもだけは除外し、インフルエンザワクチンを向後全員に接種することにした。B型インフルエンザがもちこまれたシーズンもあったが、A型のときのような喘息発作は誘発されなかった。少なくとも、喘息にインフルエンザワクチンが危険ではないことが証明された²⁴⁾。飼育しているニワトリからの血球が使えなくなり、モルモットを飼育しその血球でインフルエンザHI試験を実施するようにした。しかし、モルモットの血球は小さくて沈降するのに時間がかかった。渡辺先生はHI試験に自身のO型血球を使うようになった。インフルエンザシーズンだけでも、採取するウイルス分離用検体は、600を超えた。ディープフリーザーは3台に増えたが、2代継代用のチューブも増え、収納スペースもなくなった。そこで、川崎市衛生研究所にお願いにあがり、臨床材料からのインフルエンザウイルスの分離を引き受けていただけのことになった。それまでわれわれのラボでは、分離成功率が1/4くらいであったものが、50%以上にあがった。当時のウイルス検査室の春山長治先生、清水英明先生には改めてお礼を申しあげたい。三田村敬子先生が日本鋼管病院からわれわれのラボに来られるようになった。ライノウイルスを研究してもらおうべく、大船の日本ロシュ研究所の石塚

先生を訪ね、数株のライノウイルス（プロトタイプ）を分与していただいた。吉野亀三郎先生が会長で、調布市で開かれた日本ウイルス学会の折り、たまたま私が座長を務めたセッションで、石塚先生が抗ライノウイルス薬開発の成績を発表されたのがきっかけであった。16ないし20週で流産した胎児の肺をいただきに、夜中でも休日でも、連絡をくださった産科へ急行した。ヒト胎児肺細胞（HEL）を作り、ライノウイルスの分離に努めた。しかし細胞変性効果（CPE）が微細で2代継代をしてウイルス量を増やしても、亜型が100以上もあるライノウイルスを、どうやって同定するか、結局ライノウイルスの分離作業を続けることはあきらめざるを得なかった。われわれの作ったHEL細胞は25代ないし40代で駄目になった。盛岡の川名先生から、ライノウイルスのプロトタイプ数株と感受性のあるHeLa細胞をいただいて、ペア血清で中和抗体を測定して疫学研究をすることにした。2年にわたり三田村先生は、小児ウイルス病研究会で報告した。保育園児の調査では、1A、9、30型の感染が多いことがわかった。のちに、私はSRLの八王子ラボに通い、ライノウイルスのPCRを中村稔男先生から学んだ。2年にわたる調査で、ライノウイルスは、Gwaltneyの調査どおりわが国でも春と秋により多く流行すること、喘息発作を誘発することがわかった²⁵⁾。第43回ウイルス学会（岡山）で発表した。川名先生の東八幡平感染症シンポジウムにも毎夏お招きいただいた。千葉俊三教授からは胃腸炎ウイルスの国際会議に札幌のニドムにお招きいただいた。すばらしいリゾートで、Kapikianはじめ、そうそうたる専門家たちと、ワインを傾けながら、夜遅くまでお話しできたことは、小児科医として大変うれしかった。また沼崎先生の呼吸器ウイルス研究班にも加えていただき、新装なった国立仙台病院ウイルスセンターで、3年間研究発表させていただいた。このときは、RSウイルスと百日咳菌の重感染例、マイコプラズマ感染症にウイルスの重複感染、これらの診断・治療上の臨床的問題、1シーズンに2回、同じ亜型のインフルエンザウイルスに感染した例、RSウイルスの流行がインフルエンザの流行で干渉を受けることなどを発表した²⁶⁾。1980年

代の初め頃から、ウイルス感染症の迅速診断キットの臨床的検証に努め、研究費の支えになった。川崎市小児科医会の隅田展広・武藤正之両先生にそれぞれ 50 万円の援助をいただいた。

RSV の院内感染には悩まされた。百日咳では、青山辰夫先生がいい仕事をした^{27,28)}。

高橋理明先生の水痘ワクチン研究会の末席にも加えていただいた²⁹⁾。振興・再興感染症研究事業のなかで、田代真人先生の研究班にも入れていただき³⁰⁾、麻疹の免疫抑制や、血清疫学調査を実施した。2000 年、川崎病院で出産した 19~39 歳の褥婦 200 人の麻疹中和抗体を岡田晴恵先生に測定していただいた。4 人は中和抗体 < 2 倍で、罹患歴もワクチン歴もなかった。この方々の赤ちゃん 20 人余を数カ月追跡採血させていただいた。経胎盤性に移行した中和抗体は、ほとんどが生後 6 カ月で検出限界未満になること、256 倍以上の高い抗体価をもらい受けた乳児でも生後 8 カ月になるとほとんど免疫はないといえそうなことが改めて明らかになった。数年前までの麻疹罹患年齢のトップは 1 歳。2 位は乳児だったことから当然予想される結果であった。WHO は、生後 9 カ月からの麻疹ワクチン接種を推奨している。台湾などもとくにそうしている。

管理職になってからは、ラボに入り浸ることはできなくなり、ラボランチンを雇い、血清検査を手伝ってもらうようになった。インフルエンザの HI 抗体の測定法が予研法から CDC 方式に変わった頃で、Nancy Cox 女史からのメモに従って測定した。HA 抗原と血球は、デンカ生研から購入した。

V. インフルエンザ研究

インフルエンザワクチンは効かないとする風潮が医師の間でも広がっていた。前橋医師会の 5 年間の調査で、ワクチンを接種してあっても罹患するばかりか、学校でのインフルエンザ流行を阻止できなかったことで、学童への臨時接種を前橋市は中止した³¹⁾。この決定は、いわば国の施策に反旗を翻したようなもので、非常なセンセーションを巻き起こした。ワクチンは効かない、と決めつけられた。インフルエンザ増幅の場である学童に

接種することで、流行阻止の砦を築き、市中に蔓延するのを防ぐとする戦略は失敗した、とマスコミは喧伝した。あるグループに至っては、国は国民を犠牲にしてメーカーを儲けさせている、とまでいった。私は、ワクチン効果を調べる研究デザインそのものに問題があると考えていた。そこで、川崎市保育園医部会の役員の方先生方をお願いして、保育園で市販インフルエンザワクチンの効果を調べさせてほしいと懇願した。保育園こそは、市中感染症の坩堝である。インフルエンザは毎シーズン必ず保育園を襲う。いまだ十分な免疫をもたない幼児が濃密な接触をする保育園は、ウイルスにとって格好の増殖の場である。ワクチン効果を実証するのに、これ以上のフィールドはない。4 保育園の園医の方先生方から了解をいただけた。そこで根路銘先生に同道していただいて、大谷 明先生に構想を説明し、大谷先生のインフルエンザ防遏研究班に加えていただいた。市の民生局、現場の看護婦・保母さんたちとも数回会議をもち、意思統一を図った。まず 9 月に、園児の保護者に意識調査を実施した。インフルエンザの何たるかを簡単に説明した文章を書き、ワクチンを子どもに受けさせたいか否かをアンケートした。受けさせたい、受けさせたくない、わからない、がそれぞれ 1/3 であった。HI 抗体測定のための採血は、10 月にインフルエンザワクチン接種直前、4 週間隔で 2 回目のインフルエンザワクチンを接種する前と 4 週間後（流行前）、そして流行が終わって 2 ないし 4 週後の少なくとも 4 回行った。ワクチン非接種の園児は流行前と流行後の 2 回であった。事前に文書と、保育園側の口頭での説明で、保護者の了解を得た。ウイルス分離は、インフルエンザらしい園児が出たと保育園あるいは園医から連絡をいただいたとき、可及的速やかに保育園に行き、咽頭拭い液を採取した。市立川崎病院の看護婦さんのなかにはこれらの保育園にお子さんを預けている方も少なくなく、予めフィールブイオン 1.5 ml 入りのチューブを 10 本ほど各保育園に置いてあったので、自発的に拭い液を採取してもってきてくれたことも何度もあった。その成果は、水原春郎先生会頭の第 37 回小児保健学会でも報告した。要するに、1981/82 シーズンは、B 型の流行

表 1 保育園児に対するインフルエンザワクチンの効果

年	流行したインフルエンザの型および亜型	インフルエンザワクチンの接種の有無	血清学的に証明された感染者数 (%)
1982 年	B	—	24/78 (30.8)
		+	34/107 (31.8)
1983 年	A (H3N2)	—	16/35 (45.7)
		+	27/120 (22.5)
1984 年	A (H1N1)	—	14/27 (51.9)
		+	34/134 (25.4)

* $p=0.007$ ** $p=0.0061$

で、ワクチンの予防効果は証明できなかった。しかし続く 2 シーズンはそれぞれ H3 と H1 の流行で、明確なワクチン効果を立証できた (表 1)³²⁾。

1976 年以降、インフルエンザワクチンは予防接種法のもと臨時接種として、児童・生徒に毎年集団接種されるようになった。ワクチン液は、今日のような 1 ml のバイアルではなく、10 ml, 50 ml の壺に入っていた。東北大学の吉原賢治助教授のご息子が、不幸にして、インフルエンザワクチンの集団接種で重篤な神経学的後遺症を残してしまわれた³³⁾。当時は種痘合併症なども含め、いくつもの予防接種事故とされる訴訟が起こされていた。これらのことから、ワクチンは危険なもの、わざわざ痛い思いをしてまで、効くかどうか不確かなものを打ちたくない、とする風潮が広がった。バイアルのゴム栓に注射針を何回もさしてワクチン液を注射筒にとり接種した。内溶液中のエンドトキシンの量と針を刺す回数は並行する。5 ml のガラス製注射器にワクチン液を入れ、針さえ変えることなく所定量を次々と接種していくときもあった。接種会場に動員される医師は、日頃予防接種に慣れている医師ばかりではなかった。看護婦にしても同じである。医師と看護婦が初対面のこともざらであった。短時間に数 100 人に接種することもまれではなかった。このような状況で集団接種は続けられた。保護者の了解を文書で取ったうえ実施されてはいたが、学校から渡された文書を保護者にみせるのを忘れて当日を迎え、子どもが自分で署名して提出することが少なくなかった。このようにして当時は、学童のインフルエンザワクチン接種率は 80% くらいであった。1987 年、厚生省は学童に集団接種する際、保護者の印鑑が

押されていないならばインフルエンザワクチンを接種してはならない、と改めて通達した。これにより、インフルエンザワクチンの学童接種率はがたんと落ち、1993 年には 20~30% くらいになった。そして全国で起こされていた予防接種禍とされる訴訟のうち、東京高等裁判所の判決で国が敗訴した。これを受けて、1994 年予防接種法が改定されインフルエンザは対象疾病から除かれた。学童へのインフルエンザワクチンの集団接種も中止された³⁴⁾。

インフルエンザに合併する神経系合併症としては、熱性けいれんが最も高頻度に認められるが、一般に予後の良いものである。そして 1 歳児が最も多い。そのなかに、重篤なインフルエンザ脳炎・脳症がまれに混入してくる。1985 年、8 歳の女兒がいわゆるインフルエンザ脳炎で亡くなった。最終的には多臓器不全だった。剖検で、気管支、腸などから H3N2 ウイルスが分離され、根路銘先生のご配慮で、専門家に免疫化学的検索をお願いしたところ、諸臓器のインフルエンザウイルス感染が証明された。インフルエンザでは、ウイルス血症は生じないとする考えが一般的であるが、私はこの考え方に全面的には賛同できないでいる³⁵⁾。1989/90 インフルエンザシーズンには、インフルエンザ脳炎・脳症が全国的に多発した。川崎病院でも、脳炎 1 例、脳症 2 例、著明な高血圧を伴う 1 歳のギランバレー症候群 1 例を経験した³⁶⁾。桃山感染症センターにインフルエンザ脳炎・脳症が 7 例も入院し、B 型インフルエンザの例もある、そちらではどうか、と大阪府衛生研究所の前田章子先生から電話がかかってくる。川崎の例も、大阪の例も、インフルエンザワクチン未接種例ばか

りであった³⁷⁾。インフルエンザ研究者交流の会でもこの事実を報告し、基礎の先生方も興味をもってくださいるようになった。あるときなど、夜を徹して議論したこともあった。病因論については、これという決め手がないまま、中島捷久先生・渋沢枝里先生が中心となって、この問題に取り組もうということになった。しかし、大きな流行のないシーズンには、対象となる症例も少なく、あっても剖検例が得られなかった。インフルエンザワクチンは、生産量そのものが激減した。予防接種法改定前の1年間に、厚生省では小委員会を組織して、16回に及ぶ意見聴取の機会を設けた。私は、自らの経験をもとにインフルエンザワクチンの必要性を説き、反対派と対峙した。予防接種研究会会議、静岡でのインフルエンザ国際会議、バンコクでの環太平洋感染症会議、などなど機会あるごとに、予防接種法改定にかかわるキーマンといわれる方々に一生懸命訴えた^{26,38~40)}。しかし結果は変わらなかった。皮肉なことに、1994/95シーズンにインフルエンザ脳炎・脳症が全国的に多発した。長崎大学の辻 芳郎教授から電話がかかり、長崎でも11人ほど出ているとお知らせくださった。5歳以下の幼小児が大多数を占めた。私は総務省に5歳以下の正確な人口を尋ね、計算したところ、幼小児10万当たり2.5の発症率となり、死亡率0.7となった⁴¹⁾。実数はさらに多いと思われ、大変なことになった。1人としてワクチンを受けていた例はなかった。高齢者の施設や精神病院でもインフルエンザの施設内流行で死者が出た。マスコミはこれまでの主張を180度転換し、インフルエンザワクチンの不足を問題にしだした。朝日新聞の厚生省付き記者W氏から「私たちが間違っていた。自戒をこめて…」という手紙をいただいた。1995年1月17日、阪神・淡路大地震が発生、政令指定都市の幹事市(当時)であった川崎市は、13次にわたる支援ミッションを派遣した。小児科医で参加した山下行雄先生にフィールブイオンを数本渡し、避難所におられる人々の間にインフルエンザがはやっていないか調べるため、咽頭拭い液を採取してきていただいた。香港型およびB型インフルエンザウイルスが分離された。1月24日夕方、厚生省結核感染症課課長から電話がかかり、

明日神戸に行きインフルエンザの流行実態を調べてきてほしい、と依頼された。しかし、私は一介の地方公務員、その場で返事することはできない。院長を通じ、局長、助役と緊急電話連絡網で許可を取っていただき、予研所長山崎修道先生、根路銘先生と3人で翌朝6時5分東京駅発のぞみで新大阪へ向かった。大阪南港から防疫事務所のランチで神戸に渡り、林 皓三郎先生の運転で神戸市役所6階の衛生局長室に宮本包行先生を訪ねた。取材陣が取り巻くなか、宮本先生からワクチンは1,500本ようやく確保したが、具体的にマスコミに発表することはできない苦渋のご意見をうかがった。惨憺たる街中をどうにか駆け回って、須磨区の板宿小学校、東灘区の体育館など3カ所の避難所を訪問し、11本の咽頭拭い液を採取した。学校の先生の話では、インフルエンザは先週がピークで、ほとんどの小児は疎開している、とのことで、避難所には子どもの姿はみられなかった。1人だけ10歳の少女の検体を得た。翌日関空に向かう高速船のなかで、私自身インフルエンザを発症、船中で自ら採取した咽頭拭い液から、H3型ウイルスを分離した。夜中に東京駅に着いたが、そのまま山崎先生は厚生省に報告に向かい、根路銘先生は予研に戻られた。PCRで11検体すべてにインフルエンザウイルスが検出された。震災の後、コツコツと調査したある神戸の医師の話で、約600人はインフルエンザ関連死と考えられる、と伝え聞いた。京都府公衛衛生研究所の山田 明先生の研究室にインフルエンザウイルスを迅速に検出するためのRT-PCRを習いに行った。4条あたりの安ホテルに泊まり、1週間通った。石崎 徹先生は懇切に教えてくださった⁴²⁾。同僚に仕事をしてもらうのに、私がおの手技を一度も経験したことがないということではいけない、と思うからである。結果をだすのにどこのところがネックになるのか、気をつけなければならないポイントはどこか、など実際にやってみなければわからないことがたくさんある。

私は、インフルエンザ脳症で愛児を亡くされた母親の手記をコピーして、小児科外来待合室に毎年9月頃から多数部おくと同時に、生後6カ月からのワクチン接種をアピールした⁴³⁾。講演に呼ん

でくださるところには全国どこにでも行き、そのチラシも配った。川崎病院小児科外来でのインフルエンザワクチンの接種希望者が年々増え、1999年には、最多接種年齢が1歳になった。やはり、ワクチンの接種率を向上させるには、シーズン前にきちんとした情報を与えることが大切である⁴⁴⁾。マスメディアは、発達途上にある小児の生理的特性に基づく高熱時の異常言動・行動をタミフルのせいであるかのごとく報道したが、小児科医はいたずらに引きずられることなく、冷静に対処すべきである。高層マンションが住居でなければ、あるいは交通の激しい環境に住んでいなければ、あのようなセンセーショナルな事故報道にはならなかったと思われる⁴⁵⁾。

インフルエンザワクチンの効果を評価するのは簡単ではない。近年、迅速診断キットの普及で、インフルエンザのウイルス学的確定診断が容易になった。しかし、採取した臨床材料のなかのウイルス量が少なければ、キットの感度の限界 ($<10^4$ /ml) から、陰性となることが多い。この検出感度を上げようとする、偽陽性率が高くなる。免疫学的な検出法であるので、極端な言い方をすれば、感染性のない失活したウイルスであっても陽性となり得る。PCRも同じである。これに対し、ウイルス分離での診断は、生きたウイルスが存在することの証明となる。発熱から7日後でもウイルスが分離できた例を経験している。感染の広がりを防ぐために学級閉鎖をするのであれば、2~3日のそれでは不十分である。

不活化 HA インフルエンザワクチンの効果について、以前からあまたの研究報告がなされている。多くは、1シーズン限りでの検討であったり、他のウイルス感染も含まれるような、3カ月ほどの観察期間の事象を解析してみたり、母集団に交絡因子が多かったり、接種行動自体にバイアスがあったりなどなど、出てきた数字をいくら統計処理しても、もともと研究デザインそのものに欠陥があれば、残念ながら評価できないことになる。例えば、前橋研究では接種群対照に高崎市の生徒の成績を使い、前橋市のほうは同じ学校のクラスを接種群・非接種群にランダムに分けて調査したものではなかった⁴⁶⁾。ウイルス診断は、行っていない。

しかし、加地正郎先生によれば、前橋研究でも明らかにワクチンの有効性が証明できている、といわれる。大阪市立大学大学院公衆衛生学教授 広田良夫先生のインフルエンザワクチン分析疫学研究班の調査によれば、有効性の証明された報告は多数あるが、研究デザインがしっかりしていて、評価に耐える研究は内外ともに少なく、わが国では杉浦 明先生、菅谷先生などのそれに限られる、と述べられたことがある^{47,48)}。菅谷先生らは、1955~1994年までの死亡統計から、学童にインフルエンザワクチンを毎年接種していた頃の超過死亡が抑制されていたこと、そしてさらに、小児自体の超過死亡も抑制されていたことを疫学的マクロ分析で示した^{49,50)}。抗インフルエンザ薬が使用されるようになって、このような視点でワクチン効果を調査することはもはやできなくなった。かつてアメリカではインフルエンザワクチンは、高齢者やハイリスク群に勧奨され、健康な学童に法律で接種を義務づけていた日本の政策に疑問を呈していた。臨床ウイルス学の先達である Glezen 先生だけは好意的な目で日本をみていた。そして、2006年から ACIP の勧告内容が変わってきた。いまだインフルエンザにかかったことのない幼児にこそワクチンを接種すべきだ、インフルエンザウイルスのターゲットは高齢者と幼児だから、かつての日本の施策は間違っていなかった、と。2008年の ACIP では、6カ月~18歳の小児および青少年に対しても、毎年のインフルエンザワクチン接種が勧告された⁵¹⁾。

1. 抗原原罪現象 (original antigenic sin phenomenon)

3歳未満児が収容されている乳児院は、インフルエンザに unprimed の乳幼児ばかりである。外から通ってくる職員が、インフルエンザをもちこむと大変なことになる。1970年、市販のインフルエンザワクチンを1歳児に接種し、1年後の2歳時にもウイルス株が変更されたその年のワクチンを接種した。その間に、麻疹や DPT ワクチンの免疫効果を確認するための採血が何度か行われていた。たまたま5例で、1年以上にわたりシリーズ血清が揃えられたので、1度に全血清の HI 抗体を測定した。図1に示すとおり、1歳児でも4週

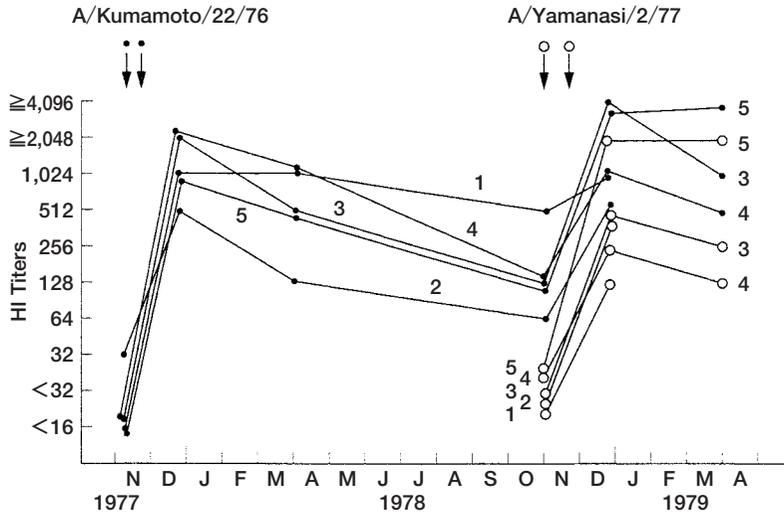


図 1 1 歳児 5 人に生まれて初めてインフルエンザワクチンを接種し 1 年以上 HI 抗体価の推移を追跡した成績

初回接種したときのワクチン株 A/熊本/22/76 (H3N2) 型ウイルスに対しては 1 年後も 128 倍前後の抗体価を維持しているが、次シーズンのワクチン株 A/山梨/2/77 (H3N2) 型ウイルスに対しては 32 倍以下となってしまう。やはり毎年接種が必要である。流行株と、ワクチン株の HA 抗原性は 8 倍ずれていた。Original antigenic sin 現象が認められる。(筆者原図)

間隔で 2 回接種により HI 抗体は上昇し、上昇した抗体価は次第に下降するものの、5 例とも 1 年後でも 64 倍以上の HI 抗体価を保持していた。HA 抗原性のずれた次年度のワクチン株で HI 抗体を測定すると、前シーズンのウイルス株では高かったにもかかわらず、検出限界未満であった。しかも、2 シーズン目のワクチンで上昇した抗体価は、前シーズンのワクチン株に対するリスポンスのほうが勝っていた (図 1)⁵²⁾。これは、priming を受けたほうの記憶が強く残っていて、1 年後の抗原性のずれた抗原刺激に対しても、より強く反応する、すなわち抗原原罪現象と思われる。

2. インフルエンザワクチンの効果は、ワクチン株ウイルスが流行ウイルスにいかにか近似しているか、にかかっている

先に述べた保育園児のペア血清を、ワクチン株で HI 抗体を測定した場合、流行前 256 倍以上の抗体を保有していた幼児では、罹患しなかった。これを流行株ウイルスで測定すると、64 倍以上で罹患を免れていた (図 2)。私の家族内でインフルエンザが出たとき、流行株 (A/東京/1/77・H3N2)

で作った研究用ワクチンを接種していた 6 歳の長男は、発症を免れることができた (表 2)²⁶⁾。インフルエンザワクチンの臨床効果を評価するには、その地域あるいはその集団でのインフルエンザがピークとなったときの前後 1 週間の罹患状況を接種例・非接種例で比べるとよい。2 週間が無理なら前後 10 日すなわち 3 週間である。要は、他の感染症の紛れ込みをなるべく避けるために観察期間を短くするのである。それと、大きな流行を迎えたシーズンのほうが、明瞭な結果が得られる。小学校の調査では、1 年生のほうが 6 年生よりもワクチン効果がはっきりと出る。

3. 不活化インフルエンザワクチンの皮下もしくは筋肉注射で血中の抗体価を上げること、どうして上気道の粘膜免疫に効果があるのか

抗体は、口腔粘液の中にも検出できる。鼻咽頭粘膜から分泌される抗体は、Tomasi のいう戦略的に配置されているプラズマ細胞から産生された 7s の特異抗体 (IgA) に transport piece がくっついて 11s となったものとされる。IgG に含まれる特

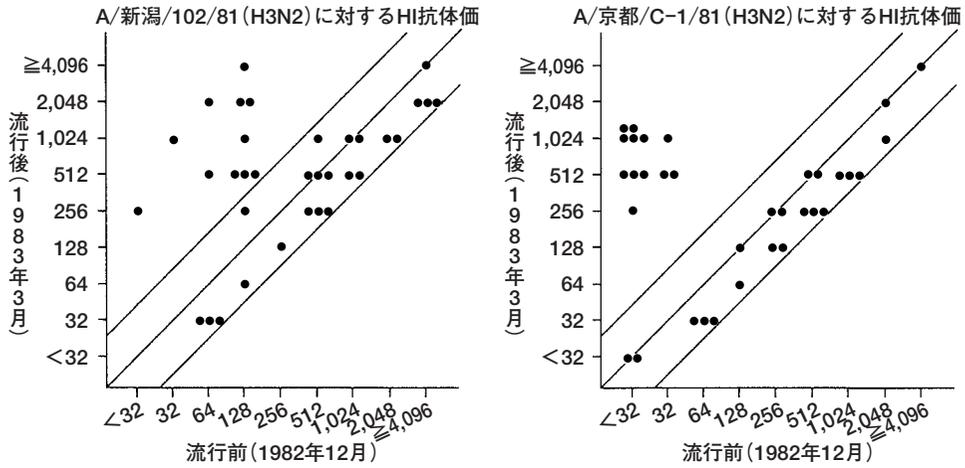


図 2 保育園におけるインフルエンザワクチン接種後すなわち流行前のワクチン株と流行株ウイルスに対する HI 抗体価と感染防御効果 (川崎市立川崎病院小児科)
 流行株に対する HI 抗体価が 64 倍以上であれば、保育園のような濃密な接触環境でも、インフルエンザにかからない。

表 2 一家庭にみるインフルエンザワクチン効果 (1977/78 シーズン)

症例	使用抗原	HI 抗体価		臨床症状とウイルス分離			HI 抗体価 1/18/78	
		5/15	12/3/77	12/27	12/28	12/29		
4 歳・F	A/熊本/22/76 (H3N2)	<32	<32	市販ワクチン	嘔吐, 頭痛 脊部硬直 38.8°C (A/東京/1/77) 型 分離		<32	
	B/神奈川/3/76	<32	<32				↓	<32
	A/USSR/92/77 (H1N1)	<32	<32					<32
6 歳・M	A/熊本	<32	<32	A/東京/1/77 ワクチン	咳嗽	咳嗽 (ウイルス分離) 陰性	512	
	B/神奈川	512	128				↓ ↓	4,096
	A/USSR	<32	<32					<32
9 歳・F	A/熊本	1,024	512	市販ワクチン	嘔気	38.6°C	4,096	
	B/神奈川	1,024	512				↓ ↓	1,024
	A/USSR	<32	<32					<32
母・34 歳	A/熊本	<32		咽頭痛 筋肉痛 38.8°C (A/東京/1/77) 型 分離	腰痛 39.3°C (A/東京/1/77) 型 分離	腰痛 38.0°C	128	
	B/神奈川	1,024						2,048
	A/USSR	64						64
父・39 歳	A/熊本	32	256				256	
	B/神奈川	128	128				128	
	A/USSR	64	128				128	

流行株でワクチンを作ることができれば、限りなく発症を免れることができる。

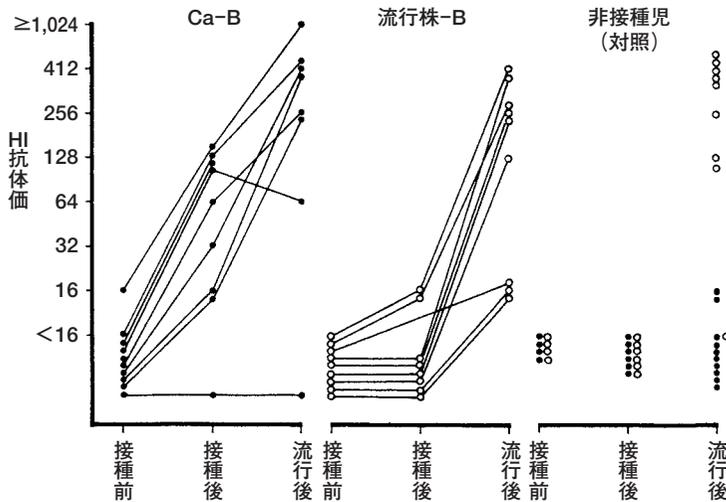


図3 低温馴化組換えワクチン経鼻接種後のB型インフルエンザ

Ca-B：経鼻接種に用いたワクチン株を抗原として測定したHI抗体価を●で表示、流行株-B：保育園で流行したウイルスを抗原として測定したHI抗体価を○で表示、低温馴化インフルエンザ生ワクチン(CAIV)を経鼻接種しても、感染を免れることはできない。抗原性がずれば、インフルエンザには何度でも自然感染することを考えれば、当然といえば当然である。

異抗体は存在しないのであろうか。否である。われわれの鼻咽頭、口腔粘膜には、さまざまな刺激で血中成分が染み出している。まして、炎症部位では、血漿が滲み出す。したがって、血中抗体価を上昇させておくことは極めて大切である。特に下気道の免疫ではIgGが大きな働きをしている。

4. 経鼻噴霧によるインフルエンザ生ワクチンは万能か

マウスでは、上気道にウイルスを噴霧すると、H2、H3といった亜型をも超越した免疫効果が得られるという。上気道周辺に分布しているNALTが強力な免疫を作り出すようである⁵³⁾。2007年、アメリカでは、低温馴化したインフルエンザウイルスを遺伝子再集合により作製した生ウイルスを、噴霧により経鼻接種するインフルエンザワクチン(FluMist[®])が5歳以上を対象に認可された。ACIP 2008年の勧告では、妊婦を除く2~49歳にFluMistは適応拡大された。ミシガン州のMassaab先生は、1960年代から、低温馴化したB型およびH2N2ウイルスに、別のインフルエンザウイルスのHAとNAとを組み込んだrecombinantウイルスワクチンを作製し、臨床的有用性、安全性を長い間調べてきた。わが国では、1986年頃、化血研を通じ試作ワクチンを輸入し、トライアルが行われた⁵⁴⁾。このとき、3シーズンだけ私もトライアルに参加させていただいた。痛みがなく、好評であった。しかし、AH3に罹患する小児も出て、

予防効果については、マウスの経鼻接種の場合のようにはいかないことを実感した。数年前、Belshe教授がインフルエンザ生ワクチンFluMistの紹介のために来日された。乳児院にB型インフルエンザがもちこまれたとき、経鼻生ワクチンが全くprotectできなかったことを私はデータで示し、生ワクチンでもHA抗原性が流行株と乖離している場合には、効果が落ちるのではないかとコメントした。彼は黙っていたが、Gruber教授は、イライラを隠さなかった(図3)⁵⁵⁾。Massaab先生ご夫妻には、CairsでのOption for the Control of Influenza III(1996年)で、植田浩司先生のご厚意で夕食に招かれたときにお目にかかることができた。私自身は、生ワクチンの経鼻接種は、乳幼児のprimingに適していると考えている。インフルエンザには、同じ亜型ウイルスに何度も罹患することを考えれば、経鼻生ワクチンで得られる免疫に過大な期待を寄せるのは無理というものである。なお、市販の不活化インフルエンザワクチンを経鼻接種しても血中のHI抗体は上昇する⁵²⁾。

5. インフルエンザ患者の喉は赤いか

インフルエンザウイルスを分離した小児のカルテを調べて、咽頭拭い液採取時の咽頭発赤がどうであったか調査した。私自身は、これほどの高熱や全身症状を説明できる咽頭所見に乏しい、それこそがインフルエンザである、と思ってきた。機会あるごとに、「インフルエンザの咽頭所見はシ

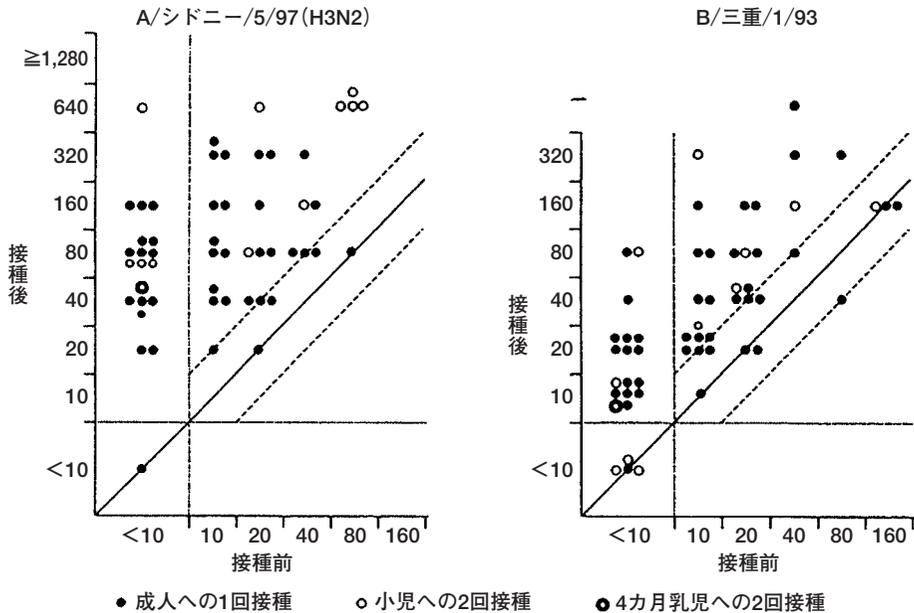


図 4 平成 10 年度用インフルエンザワクチン接種者の HI 抗体反応 (川崎市立川崎病院小児科)

川崎市立川崎病院の職員に 1 回，小児には 2 回インフルエンザワクチンを接種したときの HI 抗体反応。4 倍以上の抗体反応を示さないノンレスポンドーもいる。その一方で，生後 4 カ月でも，4 倍以上の抗体反応を示した乳児もいる。

レットとしている」，「水ぬれ様」などと口演してきた⁵⁶⁾。患者のライフスタイル，周辺のインフルエンザ流行状況，熱があるのにほとんど何もない咽頭所見の患者をみたら，まずインフルエンザに間違いない，と述べてきた。北九州の小児科医佐久間孝久先生が，私の主張に興味をもってくださり，インフルエンザ患児の見事な咽頭カラー写真を撮って送ってくださるようになった。私の主観的表現におおむね賛成して下さっている。これは AH3 ウイルスを分離したときの喉，AH1 のはこれ，といった具合である。佐久間先生は，咽頭カラー写真と分離ウイルスを症例ごとに掲載した *Atras SAKUMA* を出版された⁵⁷⁾。

6. 川崎病院職員に対するインフルエンザワクチン接種

院内感染防止対策は，病院の危機管理として極めて重要である。どの病院も立派なマニュアルを作ることがはやったが，その費用があれば，インフルエンザワクチンは導入できるはずである。市当局は予算をつけてくれないので，乏しい小児科

の研究費からワクチンを購入し，職員に呼びかけた。ワクチン効果の調査にも協力してもらうことにした。すなわち，インフルエンザワクチン接種時と 4 週後の採血である。罹患した場合は，ウイルス分離をさせていただくことにした。評判を聞いて，市のおえら方も来られた。奥さん連れだったり，菓子折をもってこられる方もいた。ワクチン液が足りないときは，何本かのバイアルの底に残っているワクチン液を集め，1 人分とした。0.25 ml でも <10 から 320 倍に上昇した (図 4)⁵⁸⁾。また，心身障害者なるがゆえに，インフルエンザワクチンは危険だと考えられてきたため，中年になるまで一度も接種しないうえに，1 回接種したところ，何ら副反応もなく，抗体反応も極めて良好であった⁵⁹⁾。

7. 接種液量と免疫反応

わが国の実施要領では，乳児は 0.1 ml，1~5 歳は 0.2 ml，6~12 歳は 0.3 ml，13 歳以上成人は 0.5 ml となっている。接種回数は，0.5 ml の対象年齢の他は 1~4 週間隔で 2 回となっている。一方ア

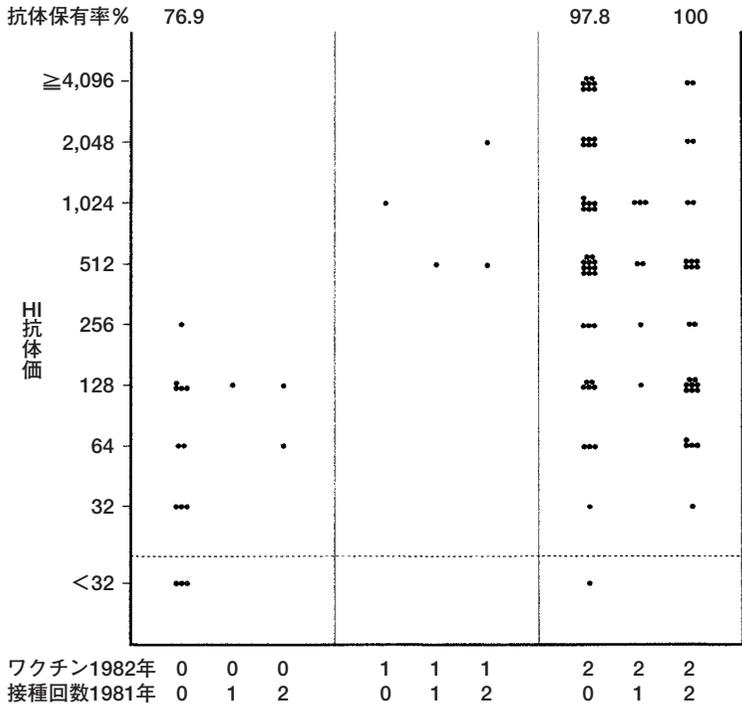


図 5 インフルエンザワクチン接種回数別のA/新潟/102/81(H3N2)に対する HI 抗体価分布(1982年 12 月)
 保育園児 (3~6 歳) にインフルエンザワクチンを毎年接種したときの, HI 抗体反応.

アメリカの予防接種諮問委員会 (ACIP) のインフルエンザワクチン実施要領では, 6 カ月~<3 歳 0.25 ml, 少なくとも 1 カ月以上あけて 2 回, 3~8 歳 0.5 ml / 2 回, 9 歳以上成人は 0.5 ml / 1 回である. しかも前シーズンに接種歴があれば, 乳幼児でも 1 回でよいとなっている⁶³⁾. 以前乳児院で 0.3 ml を 2 回接種したことがあった. みるべき副反応もなく, 全例 4 倍以上の抗体反応を示した⁶⁰⁾. 先に述べた川崎市の保育園における 3 年間の観察でも, 前シーズンにワクチンを接種してあった幼児は, 今シーズン 1 回でも 2 回接種した例と遜色なく HI 抗体反応を認めた (図 5). 2007 年だったか, アメリカのワクチンメーカーのイギリス工場で作られたインフルエンザワクチン 5,000 万人分が, 不都合があって使用できなくなった. 国策の失敗であるとして, Bush 大統領は一時窮地に立たされたことがある. すでに述べたように, 少なくとも成人には所定の半量のワクチン液を接種すればよいわけで, あわてる必要はなかった. これが practice というものである.

8. 透析患者へのインフルエンザワクチン接種

腎不全患者にとってインフルエンザはハイリスクである. 腎不全で毎週 2~3 回の血液透析を受けている平均年齢 83 歳の方々に, インフルエンザワクチンを接種して抗体反応を追跡した. 毎シーズンおよそ 100 例であったが, ワクチンの副作用は認められなかったものの, 全般的に抗体反応が不良で, 3~4 カ月後には低下していく傾向が認められた. 高齢者のワクチン効果に疑問を呈する情報もあるが, 全体的な生命活動の衰えに加えて, 透析そのものの影響も考えられる結果であった (図 6)⁵⁸⁾.

9. HI 抗体とは何か

HI 抗体は, ウイルス表面のヘムアグルチニン (hemagglutinin : HA) に対する抗体であって, 血球を介して認識できる抗体である. 直接ウイルスをターゲットとして不活化あるいは中和する抗体ではない. 液性免疫の主役はあくまでも中和抗体である. ではなぜ HI 抗体を使うのか. 測定術式が簡単だからである. 一応, 中和抗体価と HI 抗体価はパラレルである⁶⁶⁾. そのため, 技術, 時間,

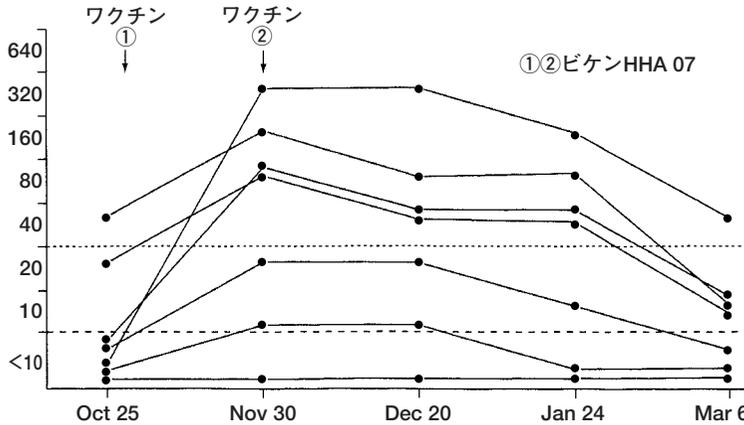


図 6 腎透析患者のインフルエンザワクチンによる HI 抗体反応 (A/シドニー/5/97, 1999/2000 シーズン) (川崎市立川崎病院小児科) 透析患者にみるワクチン抗体反応の推移。

費用のかかる中和抗体の代理として簡便に測定できる HI 抗体を、免疫反応の指標として用いている。HI 抗体価の 40~80 倍を感染防御水準とするのが一般的であるが⁶⁷⁾、注意すべきは、そのシーズンに用いられたワクチン株ウイルスを抗原として測定した HI 抗体価を表している。シーズン中も、インフルエンザウイルスは HA 抗原性を変化させながら流行しているので、流行前の HI 抗体価が 160 倍あったからといって絶対的な数字と考えるべきではない。この水準があれば、罹患しにくい、臨床的にワクチンの有用性を評価する際に有意差が出るレベル、と考えるべきである。Cox 女史にインフルエンザウイルスの中和抗体はどういう方法で測定しているのか尋ねたことがある。デイスポの 16 穴のシャーレに、MDCK の単層培養を作り、ブラック減少法で測定している、と詳細なプロトコールも後で送ってくださった。2000 年、川崎病院が 14 階建てに新築された。しかし医師のための研究室は一切認められず、私はなんとか霊安室の横に 6 畳ほどのスペースをもらったものの、もはや厳密な無菌操作の必要な研究はできなくなってしまった。したがって、インフルエンザウイルスの中和抗体を測定した経験はない。

10. インフルエンザワクチンの副反応

インフルエンザワクチンを皮下接種した場合、局所の発赤、腫脹、硬結、疼痛などが認められるが、通常数日以内に消退する。しかし、筋注すれば局所反応はあまり発現しない。能書に皮下接種とあるのは、かつて抗生剤をはじめさまざまな薬

剤が静脈内に投与できなかつた頃、乳児に繰り返し筋注したことが原因で、その部位の筋肉の正常な発達が阻害され、いわゆる筋拘縮症と呼ばれる後遺症を残すことになったことを教訓としたものである。外国では、わが国のワクチン関係のレポートが皮下接種となっていることを不思議がって、その理由を質問されたこともあった。私自身は原則として、上腕三角筋に接種するが、皮膚面には垂直に針を刺すようにしている⁶¹⁾。ワクチンの副作用としての局所反応を評価する場合、接種の仕方によって差が出てくるので、数字だけで判断するのは危険である。

11. ワクチン禍あるいは薬剤禍の見方

予防接種や薬剤によるとされる健康被害を考えるうえで、極めて大切なことがある。普段にベースとなる接種人数や服用している人数をできるだけ把握するようしておくしなければならない。大まかには、とりえず出庫数でもよい。何か事故が起きると、分母のない分子の数字だけが、メディアで報じられる。その結果、得べかりし利益を大勢の人が失うことになるかもしれない。私は、おおよそには、10 万接種・摂取に 1 を超える場合はクロだと考えることにしている。1973 年のミシガン州での B 型インフルエンザの流行で、ライ症候群が多発した。幸いミシガン州では前年ライ症候群を報告義務のある疾病に指定していたので、母集団の人数から、アスピリンとの因果関係を統計処理できた。このときのインフルエンザ・アスピリン・18 歳以下という組み合わせで、ライ症候群

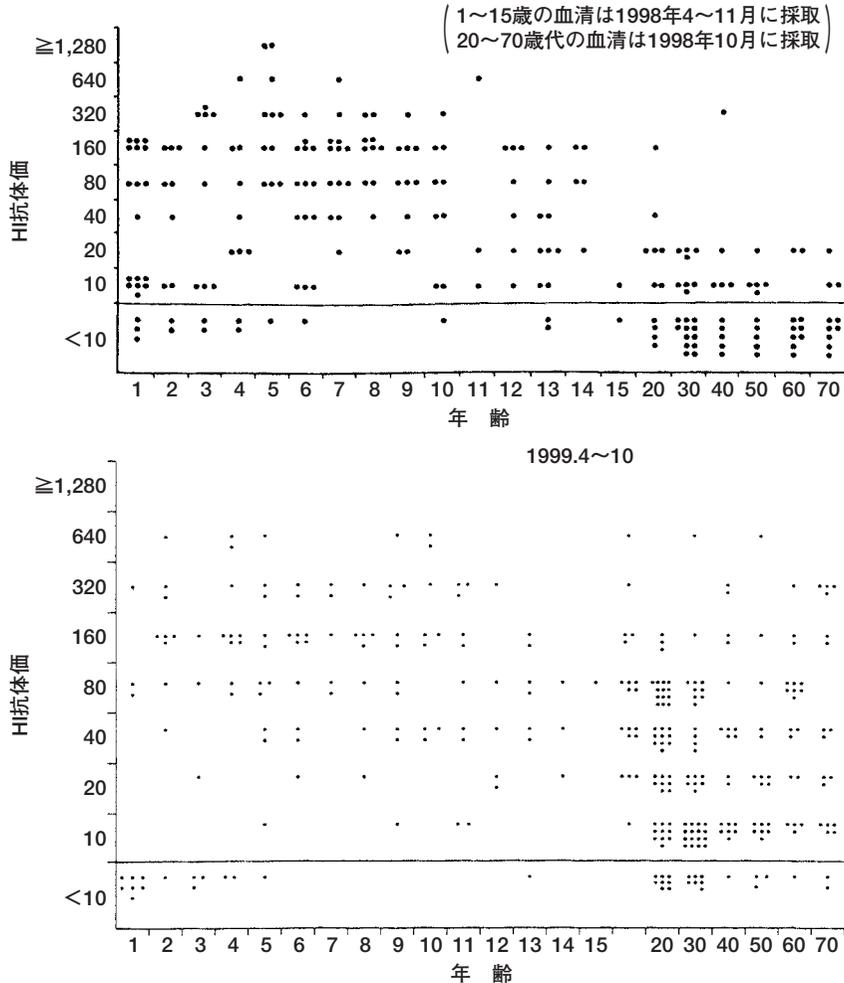


図 7 A/シドニー/5/97 (H3N2) 型ウイルスに対する年齢別 HI 抗体価 (川崎市立川崎病院小児科)

A/シドニー/5/97 (H3N2) に対する年齢別インフルエンザ HI 抗体保有状況. 流行前 (1998) と流行後 (1999). 1997/98 シーズンには, もっぱら小児が A シドニータイプに罹患した. 次のシーズンには, 免疫のない成人高齢者が罹患した.

の発症頻度は 10 万人当たり 30~40 となった. アスピリンの中止勧告後, 発症頻度は 10 万人当たり 0.以下に下がった⁶⁰⁾.

1976 年の A/NewJersey/76 (Hsw₁N₁) ウイルスが FortDix で人に感染し死者が出たことから, スペイン風邪の再来かと恐れた連邦政府は, Ford 大統領を先頭に, このグタ型インフルエンザ用のワクチン接種を大々的にキャンペーンした. あろうことか, そのワクチンを受けた人々の間にギランバレー症候群の多発をみて, 急遽ワクチン接種は

中止された. 時間がたってから, 厳密に整理してみると, 当時の発生頻度は 10 万接種当たり 2~3 に落ち着いたようである. 種痘脳炎の発症頻度は, 100 万接種当たり 20 を超えていた⁶³⁾. これらのことから, 私は, 10 万事例当たり 1 を超えた場合, クロだと認識することになっている. それ以下の場合, 個々の事例については判断が難しく, 当事者にはお気の毒であるが, Fulginiti 先生のいうように, その人にたまたま locus minoris があつたとしかいいようがない^{61,62)}.

13. 抗体保有状況の調査

インフルエンザの流行予測では、シーズン前の血清疫学調査は非常に大切でワクチン政策に生かすべきである。A/シドニー/5/97 (H3N2) 型ウイルスが、1998/99 シーズンに流行したが、流行前の調査で 50 歳以上の 75% の人々はこのタイプに対して免疫がなかった。そのため、インフルエンザワクチンを接種していなかった高齢者に多数の犠牲が出た (図 7)⁴¹⁾。

14. 感染症は病原診断が大切

小児科の臨床では、一般状態をトータルに評価できる臨床眼が必要である。感染症では、病原因子を検出することが大切である。小児科外来に受診する患児の 90% は風邪であり、その病原体の 90% はウイルスである。しかるに、病原体を確定することは日常の外来診療ではできないので、大半がウイルス感染症であるにもかかわらず、無難に広域抗生物質を処方する傾向が蔓延した。その結果が常在菌の耐性化である。風邪に抗菌薬は基本的には必要ない。幸い、インフルエンザウイルス、RS ウイルス、アデノウイルス、溶連菌については簡便な迅速診断キットが開発され、病原診断が臨床現場でできるようになった。画期的なことである。これらのキットを活用し、除外診断をしながら自分の臨床眼を涵養することができる。ポピュラーなウイルスの流行疫学と、患児の生態を組み合わせることで、かなりの精度で病原を想定することができる (図 8)⁶⁵⁾。

おわりに

まだまだいっぱい書きたいこと、こだわっていることがある。しかし冗長になるのでこの辺でやめる。なんと大勢の方々にお世話になってきたことか。物心両面でタイムリーに援助してくださった方々がいたおかげである。そして、私の考えに共感してくれた同僚の協力があつたればこそである。私は病院の職員に「リサーチマインドをもて」と常々いつてきた。メディカルだけでなくコメディカルに対してもである。現在の医学教育は、数字を読む力があればいいような教育しかなされていないのではないかと思われることがある。私は、アナログ派である。極めて生物学的である。した

がって、デジタル派にはなかなか勝てない。しかし、その数字がどうやって出てきたのか、出されたのか、その過程を知らないでどうして鵜呑みに信用できるのか、そう思う。セイビンワクチンから始まり、いろいろのワクチンの実用化に関係させていただいたが、私の子どもや孫たちも常に n に加えた。家内が布団の上で押さえつけ、私が採血した。家族に感謝する。本当にありがとう。

文 献

- 1) 木村三生夫, 武内可尚: 種痘に関する最近の進歩. 小児科診療 30: 1286-1296, 1967
- 2) 武内可尚, 木村三生夫, 浦野 隆, 他. 池田株, リスター株痘苗による初種痘の比較—皮膚反応連日観察, 中和抗体価および希釈痘苗による比較検討—. 小児科診療 34: 607-613, 1971
- 3) Nishimura C, Nomura M, Kitaoka M, et al: Complement requirement of the neutralizing antibody appearing after immunization with smallpox vaccine. Japan J Microbiol 12: 256-259, 1968
- 4) 武内可尚: 再種痘に関する免疫学的考察. 日児誌 73: 1617-1626, 1968
- 5) 武内可尚, 木村三生夫, 浦野 隆: ワクチニア免疫グロブリンに関する研究. 感染症学会雑誌 44: 156-163, 1970
- 6) Urano T, Kawase T, Takeuchi Y, et al: Guillain-Barre syndrome associated with ECHO virus type 7 infections. Pediatrics 45 (2), 1970
- 7) 浦野 隆, 武内可尚, 池田信彦, 他: 妊婦が風疹患児と接触したときの対策—今次流行が妊婦に及ぼした影響—. 臨床とウイルス 4: 379-382, 1976
- 8) 武内可尚, 浦野 隆, 原 宏, 他: 塩化マンガンへパリン血清処理法によるマイクロメソッドでの風疹 HI 抗体測定経験. Clinical Report—基礎と臨床—4: 356-369, 1970
- 9) 武内可尚, 松田良三, 菅谷憲夫, 他: 風疹 HI 抗体測定のための血清処理法の小検討. 臨床とウイルス 5: 202-204, 1977
- 10) 菅谷憲夫, 武内可尚, 石田正年, 他: インフルエンザの新しい抗体測定法. Single Radial Hemolysis 試験の改良についての基礎的実験. 臨床とウイルス 5: 401-404, 1977
- 11) 武内可尚, 渡辺 淳, 富井郁子, 他: インフルエンザ SRCF プレートの有用性について. 臨床とウイルス 11: 150-154, 1983

- 12) 菅谷憲夫：Single Radial Hemolysis (SRH) によるインフルエンザ，ムンプス，パラインフルエンザウイルスの抗体測定とその臨床的応用. 日児誌 84：427-440, 1980
- 13) 武内可尚，菅谷憲夫，木村慶子，他：今季流行した B 型インフルエンザウイルス. 医学のあゆみ 102：602-607, 1977
- 14) 武内可尚，浅村信二，木村慶子，他：A 型インフルエンザウイルスの抗原構造—1977～1978 年流行期に分離された—. 日本医事新報 2891：46-49, 1979
- 15) 浅村信二：ガラスビーズを用いた ELISA 法によるヒトロタウイルスの検出. ウイルス 32：66-72, 1982
- 16) 玉田耕一：インスリン依存性糖尿病患児血清におけるコクサッキー B 群を中心としたウイルス学的検討. 日児誌 87：2462-2474, 1983
- 17) Inoue S, Kono R, Takeuchi Y：Oligomeric immunoglobulin A antibody response to rubella virus infection. J Clin Microbiol 8：1-6, 1978
- 18) Takeuchi Y：Epidemiological and clinical features of influenza and respiratory syncytial virus infections among children in Japan. Acta Paediatr Jpn 30：231-239, 1988
- 19) 由井郁子，浅村信二，渡辺 淳，他：Respiratory Syncytial Virus の迅速診断についての検討. 臨床とウイルス 14：237-242, 1986
- 20) 由井郁子：蛍光抗体法による Respiratory Syncytial (RS) ウイルス感染症の迅速診断法についての研究. 日児誌 93：2721-2731, 1987
- 21) 由井郁子，武内可尚，渡辺 淳，他：EIA 法による RS ウイルス感染症迅速診断. 臨床とウイルス 15：391-396, 1987
- 22) 渡辺 淳：宿主制御による B 型インフルエンザウイルスの選択変異. 日児誌 93：814-821, 1989
- 23) Kondo S, Ito M, Saito M, et al：Progressive bronchial obstruction during the acute stage of respiratory tract infection in asthmatic children. Chest 106：100-104, 1994
- 24) 武内可尚，渡辺 淳，由井郁子，他：喘息患児へのインフルエンザワクチン接種と罹患調査. 臨床とウイルス 15：537-542, 1987
- 25) 武内可尚：ウイルス感染症の検査診断 各論 呼吸器系感染症. 臨床病理 特集 108：43-48, 1998
- 26) 武内可尚：インフルエンザワクチン. 臨床と研究 69：2075-2083, 1992
- 27) Aoyama T, Takeuchi Y, Iwai H, et al：Pertussis in adult. AJDC 146：163-166, 1992
- 28) Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, et al：Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. J Pediatr 129：761-764, 1996
- 29) 高橋理明：水痘生ワクチン（岡株）の開発と臨床応用. 小児感染免疫 19：433-447, 2007
- 30) Okada H, Kobune F, Sato TA, et al：Extensive lymphopenia due to apoptosis of uninfected lymphocytes in acute measles patients. Arch Virol 145：905-920, 2000
- 31) 由上修三：インフルエンザワクチン集団接種 前橋市はなぜやめたか. モダンメディスン 16：90-95, 1987
- 32) 渡辺 淳，武内可尚：インフルエンザ対策 保育園児への接種. INFECTION CONTROL 7：1414-1420, 1998
- 33) 吉村賢治：私憤から公憤へ—社会問題としてのワクチン禍—, 岩波新書, 1975
- 34) 武内可尚：学童集団接種中止の経緯. 診断と治療：2255-2258, 2000
- 35) 武内可尚，中村 満，白井泰生，他：B 型インフルエンザに合併したひふく筋炎の 4 例. 感染症学雑誌 55：916-923, 19
- 36) 武内可尚，渡辺 淳，服部春木，他：インフルエンザ神経系合併症の 3 例. 川崎市医師会小児科医学会誌 8：1-7, 1991
- 37) 前田章子，加瀬哲男，峯川好一：1989-1999 年大阪府下でのインフルエンザの流行—脳症の多発—. 臨床とウイルス 20：13-18, 1992
- 38) 武内可尚：かぜの予防とワクチン. からだの科学 174：63-69, 1993
- 39) 武内可尚：予防接種施行の実際. インフルエンザ. 小児科診療 49：1729-1733, 1986
- 40) 武内可尚：予防接種を見直す ワクチンの問題点 インフルエンザ. 日医会誌 111：1535-1541, 1994
- 41) 武内可尚：インフルエンザの最近のトピックス. 高崎医学 50：52-56, 2000
- 42) 石崎 徹，山田 明，喜多正和，他：PCR 法によるインフルエンザウイルス遺伝子の検出. 臨床とウイルス 23：169-172, 1994
- 43) ZOOM UP 特別企画：インフルエンザが襲った嵐—インフルエンザと闘った船川大輔くん，最後の 3 日間. INFECTION CONTROL 7：1386-1389, 1998

- 44) 武内可尚, 池田 宏: 川崎市保育園児保護者へのインフルエンザワクチンに対する意識調査. 臨床とウイルス 22 : 165-167, 1991
- 45) 武内可尚: インフルエンザ治療の実際と問題点 小児. Progress in Medicine 27 : 2283-2288, 2007
- 46) 蓑輪真一, 若島八重子: インフルエンザ予防接種の有効性について. 群馬県医師会報 354 : 30-33, 1978
- 47) Sugiura A, Yanagawa H, Enomoto C, et al : A field trial for evaluation of the prophylactic effect of influenza vaccine containing inactivated A2/HongKong and B influenza vaccine. J Infect Dis 122 : 472-478, 1970
- 48) Sugaya N, Nerome K, Ishida M, et al : Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type and well-matched type B. JAMA 272 : 1122-1126, 1994
- 49) Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al : The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med 344 : 889-896, 2001
- 50) Sugaya N, Takeuchi Y : Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza associated mortality rate among children in Japan. CID 41 : 930-945, 2005
- 51) CDC : Recommended immunization schedules for persons aged 0-18 years—United States, 2008. MMWR Jan 11, 2008
- 52) 武内可尚: インフルエンザワクチンの弱点. 病態生理 14 : 785-791, 1995
- 53) 田村慎一, 倉田 毅: 粘膜免疫とインフルエンザ. インフルエンザ 3 : 175-183, 2002
- 54) Yamane N, Ueda K, Miyazaki C, et al : Five-season evaluation of cold-adapted live influenzavirus vaccines among Japanese volunteers against natural epidemics. 32th ICAAC, (405) Anaheim, 1992
- 55) 武内可尚: 現行ウイルスワクチンの課題. インフルエンザワクチン (臨床の立場から). 臨床とウイルス 19 : 221-228, 1991
- 56) 武内可尚: インフルエンザ・インフルエンザ様疾患—臨床と診断—. 小児科診療 57 : 367-376, 1994
- 57) 佐久間孝久: ATRAS Sakuma, (株) メディカル情報センター, 福岡, 2005
- 58) 武内可尚: インフルエンザの予防・診断・治療. 新薬と治療 50 : 22-24, 2000
- 59) 武内可尚: 注射法—小児. meditina 23 : 2388-2392, 1986
- 60) 武内可尚: ライ症候群 Reye Syndrome. 臨床と研究 73 : 2729-2933, 1996
- 61) Fulginiti VA : A pertussis vaccine myth dies. AJDC 144 : 860-861, 1990
- 62) 武内可尚: アッラー・アクバル, 臨床医の嘆き. インフルエンザ 9 : 9-10, 2008
- 63) Committee on Infectious Diseases : American Academy of Pediatrics Influenza in Red Book, 26th ed, p387, 2003
- 64) 平山宗宏: 種痘研究の経緯—弱毒痘苗を求めて—. 小児感染免疫 20 : 65-71, 2008
- 65) 武内可尚, 浅村信二, 菅谷憲夫: 乳幼児へのインフルエンザワクチン接種と抗体反応—Single Radial Hemolysis 法による—. 日本医事新報 2834 : 43-48, 1978
- 66) Groothuis JR, Levin MJ, Rabalais GP, et al : Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split product influenza vaccine. Pediatrics 87 : 823-828, 1991
- 67) Hirota Y, Kaji M, Ide S, et al : Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. Vaccine 15 : 962-967, 1997

* * *