

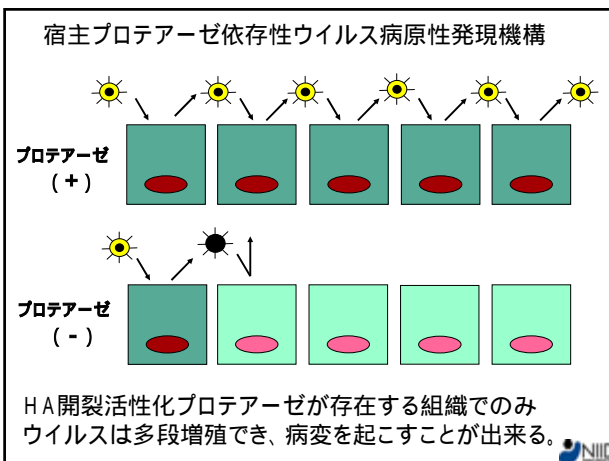
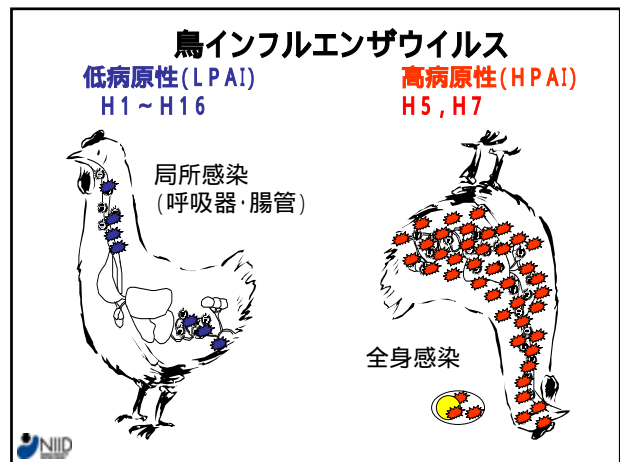
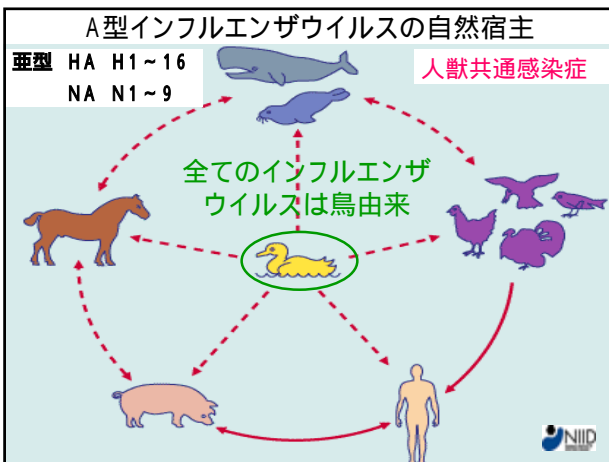
鳥インフルエンザ と 新型インフルエンザ危機管理

国立感染症研究所
ウイルス第3部
田代 真人



インフルエンザウイルス

- A型 人獣共通感染症(16亜型)
世界的大流行(新型インフルエンザ)
毎年のインフルエンザ流行
- B型 宿主はヒトのみ(亜型なし)
毎年のインフルエンザ流行
- C型 普通かぜ



鳥インフルエンザウイルス 低病原性ウイルスと高病原性ウイルスの比較

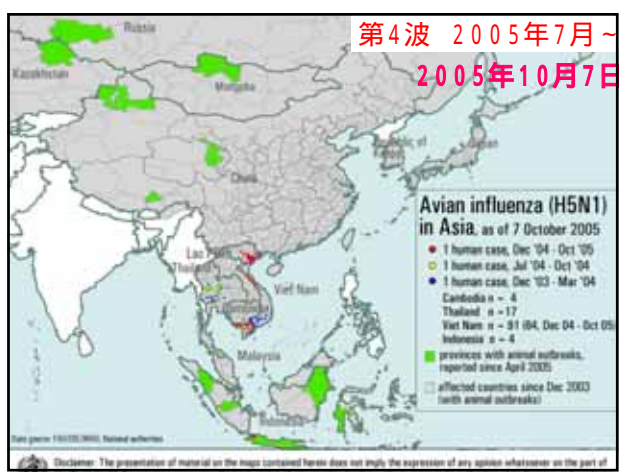
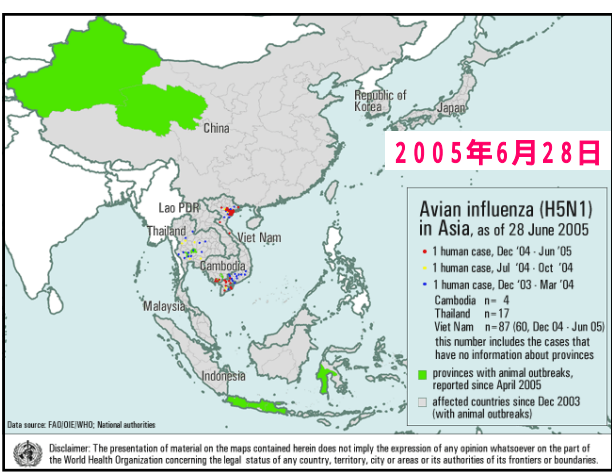
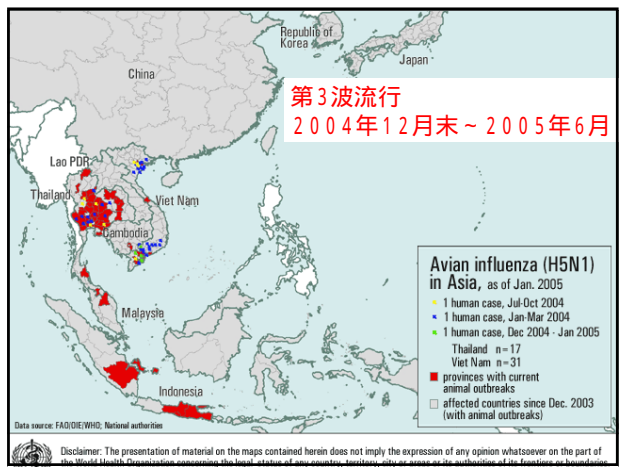
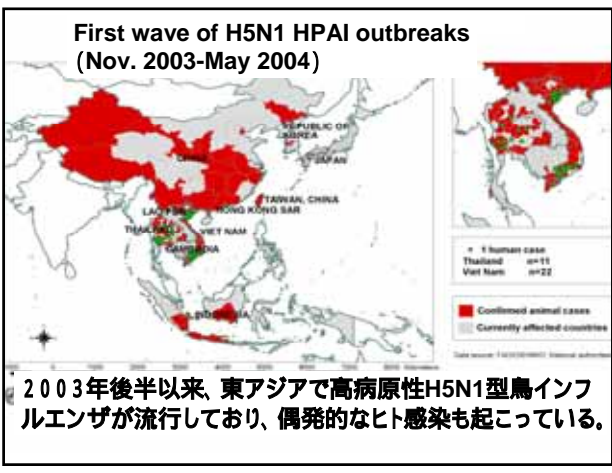
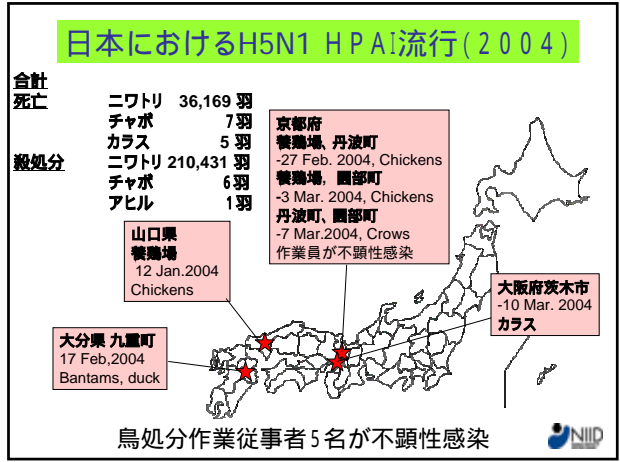
ウイルス株	親和性 (多段増殖する臓器)	ニワトリの 病原性	HAの構造	HA開裂活性化 プロテアーゼ
低病原性 (弱毒型)	呼吸器・ 消化器上皮	不顕性 (局所感染)		特異分泌プロテアーゼ トリプシン トリプターゼクラ TMPRSS2 (Xa 因子) (プラスミン)
高病原性 (強毒型)	全身器官	家禽ペスト (致死性 全身感染)		全ての細胞のゴルジ 装置内に存在する プロテアーゼ Furin (プラスミン)

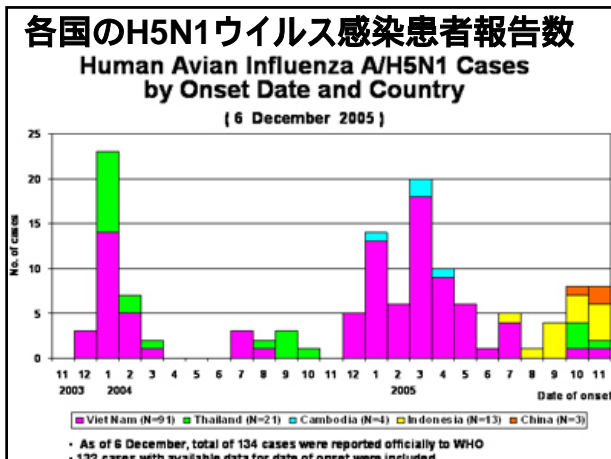
1997 香港
H5N1型 流行
18名 発症
6名 死亡

大きな衝撃
鳥ウイルスが直接ヒトに感染
高病原性ウイルスの感染
新型ウイルス出現の危機

危険因子
ニワトリとの接触

年末にニワトリ、アヒル等
140万羽を全処分

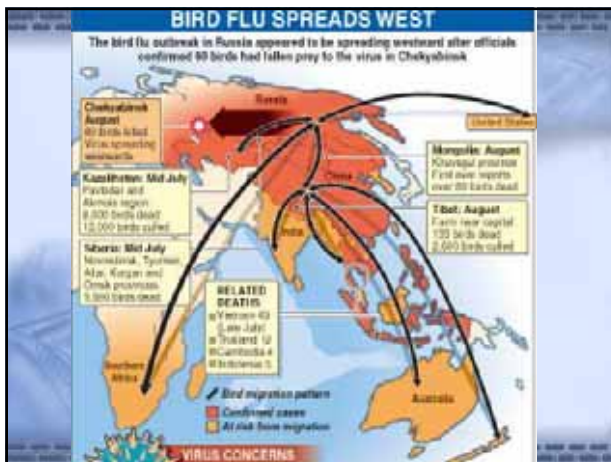




A(H5N1)感染患者確認症例 (17 Dec 2005)

	症例	死亡例
カンボジア	4 (4)	4 (4)
タイ	22 (5)	14 (2)
ベトナム	93 (68)	42 (23)
インドネシア	14 (14)	9 (9)
中国	6 (6)	2 (2)
合計	139 (97)	71 (40)
		致死率54%

() : The third wave since 28 December 2004



- ### 高病原性鳥インフルエンザ H5N1 流行 2003-2005
- 多数の国、広い地域での同時流行
 - 1億6000万羽以上のニワトリ、アヒルが死亡、処分
 - 広い宿主動物域、強い病原性(致死性の全身感染)
ニワトリ、アヒル、カモ、野鳥、トラ、ネコ、ネズミ、イヌ、フェレット、ブタ
 - 流行地域におけるヒト感染患者(重症、高致死率)の発生
 - 新型インフルエンザ(高病原性ウイルスによる)発生の可能性
 - 農業・経済上の問題
 - 情報不足(氷山の一角)
 - 対策の遅れ
- NIID

2004 05年流行のH5N1ウイルスの特徴

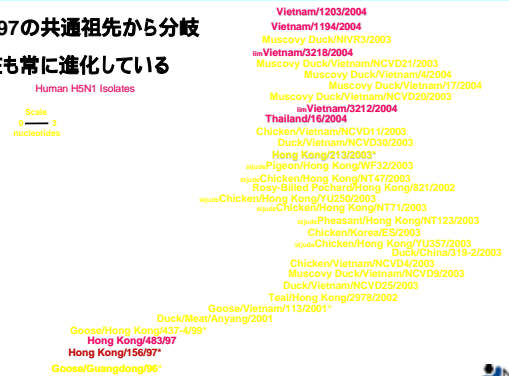
- ・ **宿主域が広く、特に病原性が強い(致死的全身感染)**
鳥類(家禽、水禽、野鳥)、ヒト、ネコ、トラ、ウサギ、ネズミ、イヌ、フェレット、ブタ、ジャコウネコ
- ・ **遺伝子系統はZ1系統**
- ・ **高病原性のトリ型ウイルスの特徴を保つ**
遺伝子分節: 全てトリウイルス由来、ヒト型との再集合なし
レセプター特異性: トリ型; HA変異(Y107F, S149A, A150V)
- ・ **強い病原性と関連する遺伝子の特徴**
HA: 解裂活性化部位に塩基性アミノ酸の連続
NA: 禿部の短縮(20アミノ酸欠失)
NS1: インターフェロン抵抗性(F92E or D)
PB2: 病原性ウイルスの特徴(E627K)
- ・ **抗原的に過去のH5亜型ウイルスとは区別**
- ・ **アマンタジン(抗ウイルス剤)耐性: M2蛋白(A31T)**
- ・ **ヒト感染例の多発**
重症、高い致死率、肺炎、ARDS、腸管感染、脳炎



アジアにおけるH5N1型ウイルスの遺伝子進化系統樹 1996-2004

HK/97の共通祖先から分岐

現在も常に進化している



マウスに対するH5N1ウイルスの病原性

Table 2. Replication and virulence of the H5N1 viruses in mice

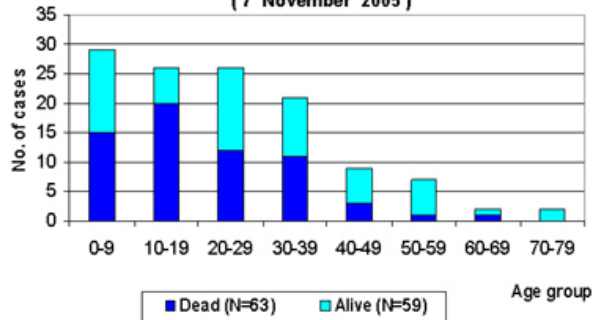
Viruses	Virus replication in organs, log ₁₀ ID ₅₀ /ml*				Seroconversion†	MLD ₅₀ log ₁₀ ID ₅₀	Pathotype‡
	Lung	Spleen	Kidney	Brain			
GS/GD/1/96	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKGX/07/99	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKFJ/19/00	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKGD/12/00	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKZJ/11/00	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKZJ/02/00	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKGX/22/01	-	-	-	-	Yes	>6.5	Non
DKGD/07/00	3.7 ± 0.1	-	-	-	Yes	>6.5	Low
DKGD/11/01	1.9 ± 0.7	-	-	-	Yes	>6.5	Low
DKFJ/17/01	1.8 ± 0.4	-	-	-	Yes	>6.5	Low
DKGX/53/02	3.2 ± 0.5	-	-	-	Yes	>6.5	Low
DKGD/40/00	3.9 ± 0.5	+	-	-	Yes	6.4	Middle
DKGX/50/01	4.9 ± 0.7	+	-	-	Yes	6.4	Middle
DKSH/13/01	2.7 ± 1.4	-	-	-	Yes	5.0	Middle
DKSH/38/01	3.4 ± 1.2	1.8 ± 0.7	-	-	Yes	5.8	Middle
DKSH/8/01	5.9 ± 0.4	1.7 ± 1.2	+	+	ND	4.7	Middle
DKGD/12/02	3.2 ± 1.0	-	-	-	ND	4.8	Middle
DKSH/37/02	4.8 ± 0.6	+	-	-	ND	5.3	Middle
DKGX/35/01	5.1 ± 2.2	1.3 ± 0.8	+	+	ND	1.5	High
DKSH/25/02	5.6 ± 0.1	+	+	+	ND	2.3	High
DKFJ/01/02	6.5 ± 0.3	2.0 ± 0.6	+	1.6 ± 0.5	ND	<0.5	High
DKFJ/13/02	6.6 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.1	+	ND	<0.5	High

H.Chen et al., PNAS 2004

H5N1ウイルスの標的臓器域と病原性は、年代とともに増強

H5N1ウイルス感染患者の年齢別分布

(7 November 2005)



小児、若年者に患者、重症例、死亡例が多い

H5N1ウイルス感染患者の特徴

- ・ **小児、若年者に患者、重症例、死亡例が多い(2003/04)**
- ・ **潜伏期**
2-4日(平均3日)
7-15日の報告もある(暴発・感染時期の特定が困難)
- ・ **感染様式**
飛沫感染が主な感染経路
ウイルス排泄期間は潜伏期から発症後2週間と長い
空気感染の証拠は無い
経口感染(感染した鳥を食べて感染した例)
糞口感染?(糞便中にもウイルスが排泄される)
- ・ **病気や死亡した鳥との接触歴**
- 家族内感染などヒトヒト感染例もある
- ニトリ業者や医療従事者には患者は出ていない?
- アヒルのいる池などで遊んだ子供が感染



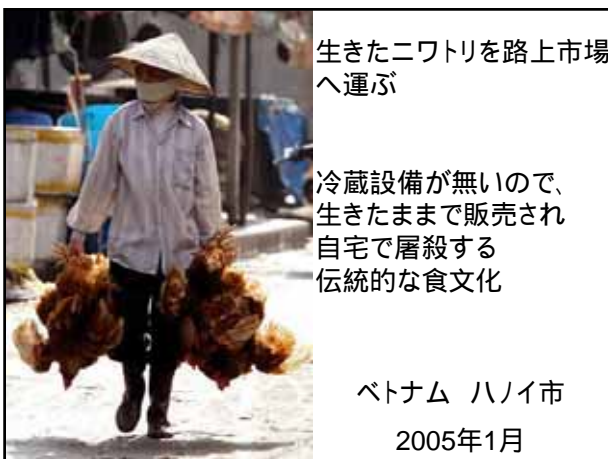
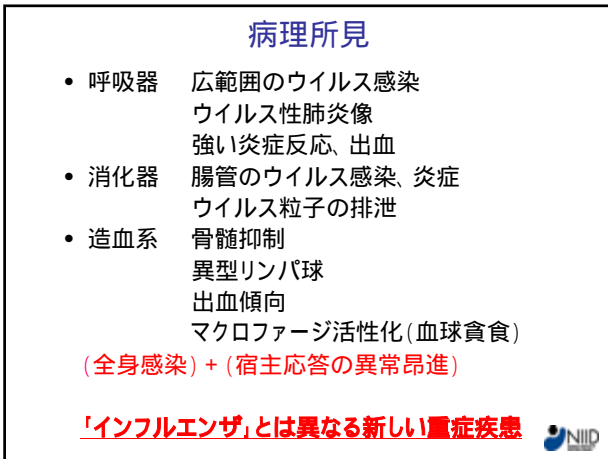
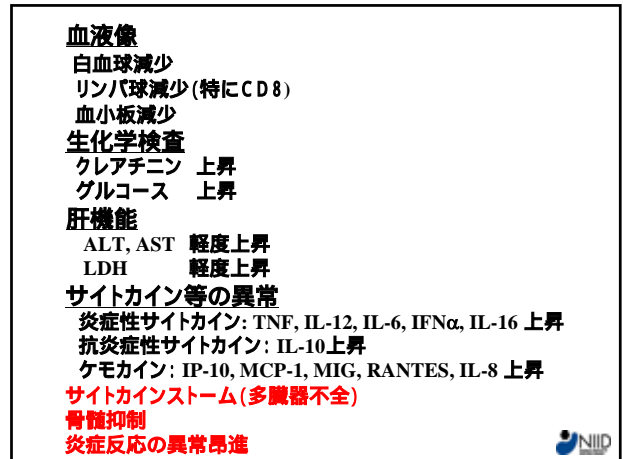
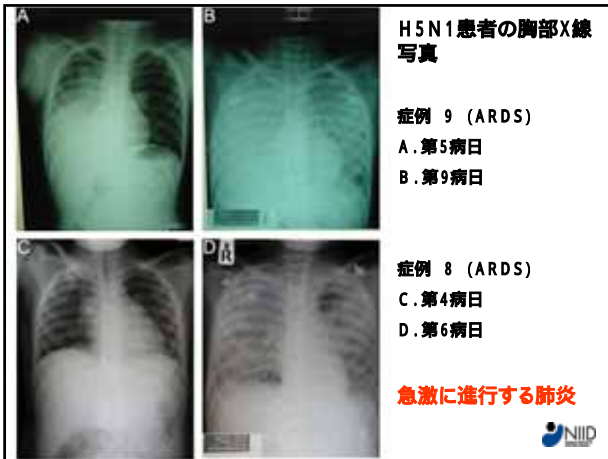
ヒトのH5N1型鳥ウイルス感染症の臨床症状

重症疾患: 通常のインフルエンザの概念を超える。

- 全身感染(鳥や動物と類似)
- サイトカインの“嵐”
- 致死率50%以上。

1. 全身症状:
発熱(38度以上)、出血傾向、多臓器不全
 2. 呼吸器症状:
軽症ARI、乾性せき、肺炎、呼吸困難、SpO₂低下
急性呼吸促進症候群(ARDS)
 3. 消化器症状:
下痢(70%、しばしば血性)、腹痛
 4. その他の症状:
脳炎、心筋炎、その他の臓器
- ・ ウイルス、ウイルス遺伝子の検出(～第14病日)
咽頭スワブ、肛門スワブ、糞便、血液(ウイルス血症)
- 不顕性感染例もある







闘鶏： 高価な闘鶏はウイルス伝播源(タイ)



小鳥の飼育は伝統的な趣味文化



大規模鶏肉養鶏場(ベトナム南部)



採卵鶏養鶏場(外部との隔壁はない)



カモなどの水禽類の渡り鳥がインフルエンザウイルスを地球全体に伝播する



渡り鳥の飛翔行路
渡り鳥が鳥インフルエンザウイルスを伝播

公衆衛生上の問題点

- 流行地域におけるヒト感染(重症疾患、高致死率)
 - 確認例が増加、流行地域の拡大
 - 診断基準、診断検査方法、治療指針、管理方法
 - 家族内集積、ヒト ヒト間の感染伝播の可能性
 - 公衆衛生上の問題としての認識が薄い
- 新型インフルエンザ大流行の可能性
 - 遺伝子再集合や突然変異
ヒト ヒト伝播力を獲得
 - H5型ウイルスに対する免疫が欠如
 - 強い病原性と高い致死率を持つ新型ウイルス?
 - 過去に例の無い大きな健康被害
 - 2次的な社会機能、社会・経済活動への影響



高病原性ウイルスによる
ヒトの
新型インフルエンザ
大流行
の可能性
(最悪のシナリオ)

新型インフルエンザ大流行

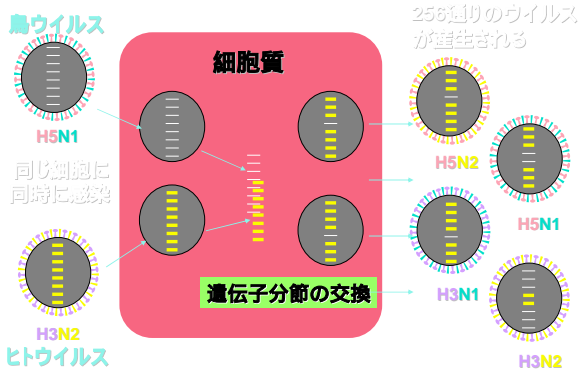
- 膨大な健康被害 (健康問題)
 - 患者数と死亡者の増加
 - 世界全体で同時に起こる
 - 社会活動・社会機能への影響
 - 医療サービス
 - 社会機能の維持に不可欠な職種
 - 生活必需ライン (エネルギー、食糧供給)
 - 社会安全保障
 - 経済的影響 (世界大恐慌)
- 危機対応と危機管理(健康問題のみでは収まらない)
外部からの支援は期待できない
国全体および国際的な対応・協力が必要



新型インフルエンザ

- 低病原性鳥インフルエンザウイルスに由来
過去の新型インフルエンザ
 - 1918 スペイン風邪インフルエンザ(H1N1)
 - 1957 アジア風邪インフルエンザ(H2N2)
 - 1968 香港風邪インフルエンザ(H3N2)
 病気: 呼吸器に局限したインフルエンザ
- 高病原性鳥インフルエンザウイルスに由来(?)
 - 過去には例は無いが、可能性が危惧されている。
 - 1997年 香港でのH5N1型
 - 2003年 香港でのH5N1型
オランダでのH7N7型
 - 2003-05年 東アジアでのH5N1型
 病気: 全身感染、重症肺炎、脳炎、多臓器不全

インフルエンザウイルス遺伝子分節の再集合



鳥インフルエンザウイルスはヒト細胞に感染しにくい
HA蛋白と細胞側レセプターの相性の違い

	鳥型ウイルス		ヒト型ウイルス	
	226	228	226	228
HA (H3亜型)のレセプター 認識部位の構造	Leu-Ser-Ser		Glu-Ser-Gly	
細胞レセプターの認識特異性	SA $\alpha(2-3)$ Gal		SA $\alpha(2-6)$ Gal	
レセプターの分布	トリ細胞		ヒト細胞	
結合特異性の比率 $\alpha(2-3) / \alpha(2-6)$	5~10		0.1~0.2	

- レセプター認識特異性は絶対的なものではない、
- 初期のスペイン型(H1N1)、アジア型(H2N2)ウイルスは、トリ型レセプター認識特異性を持っていた。



鳥型からヒト型ウイルスへ変化する可能性(1)

a) レセプター特異性

- HA 蛋白の細胞レセプター結合特異性 (HA₂₂₆₋₂₂₈)
- 鳥型ウイルス (Leu-Ser-Ser) vs. ヒト型ウイルス (Glu-Ser-Gly)
- 鳥細胞レセプター α(2-3) vs. ヒト細胞レセプター α(2-6)

レセプターの壁は、比較的簡単に越えられる!

- HA のレセプター特異性は厳密ではない。
- スペインかぜ(H1N1)、アジアかぜ(H2N2)の初期ウイルスの HA は、鳥型ウイルスのレセプター結合特異性を保持していた。
- ヒトの呼吸器にも鳥型レセプターが存在する。
- 最近の H5N1 型ウイルスの HA には、レセプター特異性に影響する変化が起こっている (Y107F, S149A, A150V)。



鳥型からヒト型ウイルスへ変化する可能性(2)

b) ウイルス RNA ポリメラーゼ

宿主細胞の補助因子との適合性(相性)

鳥型ウイルス vs. ヒト型ウイルス

鳥細胞の補助因子 vs. ヒト細胞の補助因子

- スペインかぜ(ヒト型)ウイルスの PA, PB1, PB2 蛋白には、鳥型ウイルスに比べ 10 個のアミノ酸変化があった。ヒト細胞の補助因子との適合性に関連すると考えられる。
- H5N1 型鳥ウイルスにも幾つかの同じ変化があり、ヒト型ウイルスに近づいていると判断される。



H5 型新型インフルエンザウイルスは高病原性を保持するか?

- 高病原性を規定する因子
 - HA の開裂活性化部位 (HA)
 - サイトカインストームに関わる部位 (PB2, NS1)
- 大流行を起こすにはウイルスの病原性がある程度弱まる必要がある。
 - 高病原性ウイルスでは、多数の死者や重症患者が生じるため、周囲へウイルスを拡散できない。
 - ある程度弱毒化すれば、多くの軽症患者がウイルスを人の間に撒き散らすこととなる。
 - しかし、第1波よりも第2波ウイルスの方がよりヒトに適應して、伝播効率は高くなる可能性がある。

新型インフルエンザ

- 低病原性トリインフルエンザウイルスに由来
過去の新型インフルエンザ
 - 1918 スペイン風邪インフルエンザ (H1N1)
 - 1957 アジア風邪インフルエンザ (H2N2)
 - 1968 香港風邪インフルエンザ (H3N2)

ヒトでの新型ウイルス流行が始まって初めて認知される。
事前予知や事前対応は困難
- 高病原性トリインフルエンザウイルスに由来(?)
過去には例は無いが、可能性が危惧されている。
 - 2004-05年 東アジアでの H5N1 型

鳥が死亡するので、事前に察知、モニター出来る。
新型ウイルス出現を阻止・遅らせる事前対応が可能。
対応準備への時間を稼げる (ワクチン事前準備など)。

インフルエンザの影響(1)

- 例年のインフルエンザ流行
 - 地球全人口の 10~20% が感染発症
 - 300~500 万人が重症化
 - 25~50 万人が死亡
- 新型インフルエンザ大流行
 - 1918 (スペイン風邪インフルエンザ): 2~5 千万人死亡
 - 次回の大流行では?:
米国 CDC の推計(世界人口の 9% を占める先進国のみを対象、スペイン風邪、アジア風邪は検討対象とせず)
100~280 万人が入院
28~65 万人が死亡 (全世界では 10-50 倍?)
高病原性鳥インフルエンザに由来する新型の場合には?

新型インフルエンザ大流行(2)

年	1918/19	2005 #
地球人口	20	64 (億人)
交通手段	鉄道	ジェット航空機
	蒸気船	自動車
新型ウイルス世界伝播	7 - 11月	4 - 7 日
伝播パターン	徐々に拡大	同時、集中的
感染者	5 - 8	16 - 30 (億人)
発症者	2 - 5	5 - 16 (億人)
入院患者	?	5.2 - (百万人)
死亡 (低病原性ウイルス)	40 - 100	7.4 - 60 (百万人)
(高病原性ウイルス)		20 - 500 (百万人)

ワクチン、抗ウイルス剤等の準備が無い場合の最悪のシナリオ

新型インフルエンザ大流行(2)		
年	1918/19	2005 #
地球人口	20	64 (億人)
交通手段	鉄道 蒸気船	ジェット航空機 自動車
新型ウイルス世界伝播	7 - 11月	4 - 7 日
伝播パターン	徐々に拡大	同時、集中的
感染者	5 - 8	16 - 30 (億人)
発症者	2 - 5	5 - 16 (億人)
入院患者	?	5.2 - (百万人)
死亡 (低病原性ウイルス)	40 - 100	7.4 - 60 (百万人)
(高病原性ウイルス)		20 - 500 (百万人)
# ワクチン、抗ウイルス剤等の準備が無い場合の最悪のシナリオ		

The big pandemic of 1918

スペイン風邪インフルエンザの被害は再来するか？
高病原性ウイルスによる大流行がおこったら？

新型インフルエンザ大流行

- 膨大な健康被害 (健康問題)
 - 患者数と死亡者の増加
 - 世界全体で同時に起こる
- 社会活動・社会機能への影響
 - 医療サービス
 - 社会機能の維持に不可欠な職種
 - 生活必需ライン (エネルギー、食糧供給)
 - 社会安全保障
 - 経済的影響 (世界大恐慌)

危機対応と危機管理(健康問題のみでは収まらない)
外部からの支援は期待できない
国全体および国際的な対応・協力が必要

H5N1 新型インフルエンザ準備対応計画

目的

- 大流行の予防阻止・発生遅延・発生リスクの最小化
- 健康被害 (患者発生、死亡) を最小限度に抑える
- 社会活動・社会機能を維持する

行動計画 (健康問題に関連する問題)

- 鳥インフルエンザ流行を制圧する
- 感染源となる鳥との接触を断ち、鳥からの感染を防ぐ
- ヒトと動物のサーベイランス (新型ウイルスの早期検出)
- 公衆衛生上の介入
- ワクチン政策
- 抗ウイルス剤
- 医療サービスの維持・確保
- 情報提供 (風評、パニックを防止)

新型インフルエンザ計画

社会の危機対応・危機管理問題

- 大流行が起こる可能性を減らす、遅らせる
- 健康被害を最小限に抑える
- 社会・経済機能を維持する

国家パンデミック委員会による統一的指導
地方、各分野、機関等でのパンデミック委員会

1) 事前準備計画

- 大流行以前に大流行(準備・対応)計画を作成
- 大流行以前に事前準備計画を実行
- 大流行時の対応行動計画を実施可能にしておく

2) 新型インフルエンザ出現時の対応計画

- 流行の進展に応じてリスク評価・予測、リスク管理
- 対応行動計画の実施時期・実施項目の判断と実施

遅滞なく、必要かつ十分な対応
無駄な対応の防止

新型インフルエンザ準備対応計画

- 計画指針
- 具体的事前準備計画と大流行時の対応行動計画

各レベル間の連携、統一指揮体制と自身体制

- 国際レベル (WHO, G7 + 1, APEC など)
 - WHOパンデミック計画、計画作成指針、チェックリスト
- 国レベル
 - 国家パンデミック委員会の設立 (省際連携、統一指揮系統)
 - 国家パンデミック準備・行動計画の確立
 - インフルエンザ特定感染症予防指針
- 地方レベル
 - 各自治体における新型インフルエンザ対策計画
- 各事業所、機関等のレベル
 - 第一線における具体的準備・対応計画

WHOパンデミック準備計画(2005改定)	
パンデミック間期	
Phase 1. ヒトでは新亜型ウイルスは検出されていない。ヒトに感染を起こす亜型ウイルスが動物に存在するかもしれない。もし動物に存在していても、ヒトへの感染や発症のリスクは低いと考えられる。	インフルエンザ大流行準備を、地球レベル、地域レベル、国家レベル、国内レベルで強化する。
Phase 2. ヒトでは新亜型ウイルスは検出されていない。しかし、流行中の動物インフルエンザ亜型は、ヒトの病気に対する本質的なリスクを持つ。	ヒトへの伝播のリスクを最小限度に留める。もしこのようなヒトへの伝播が起こった際には、直ちに検知して報告する。

パンデミック警戒期	
Phase 3. 新亜型ウイルスによるヒト感染が起こる。しかし、ヒト-ヒト感染は起こっていない。あっても、濃厚接触者への稀な伝播例のみ。	迅速な新亜型ウイルスの性状解析と、他の症例の早期検出、報告、対応を確実にしておく。
Phase 4. 限定されたヒト-ヒト伝播の小さな集積例が起こるが、拡散は非常に限局されている。ウイルスは未だヒトにはよく馴化していない。	新型ウイルスの拡散を局所に留めるか、拡散を遅らせる。この間に、ワクチン開発などの準備手段を実施する。
Phase 5. より大きな集積例が起こるが、ヒト-ヒト伝播は依然限局されている。ウイルスは徐々にヒトにより馴化しつつあるが、未だ十分な伝播性を持っていない。 (大流行へのリスク)	拡大を封じ込め、遅らせる努力、大流行を防ぐ努力、大流行対応手段実施のための時間を稼ぐ努力を最大限に尽くす。

パンデミック(大流行)期	
Phase 6. 大流行が拡大し、一般社会への伝播が引き続き継続する。	大流行の被害を最小限度に留める。
大流行終息期	

新型インフルエンザ対策行動計画 平成17年11月14日

政府内の責任担当部局

- 新型インフルエンザ対策関連省庁連絡会議 (内閣府)
- 新型インフルエンザ対策推進本部(厚労省)
- 高病原性鳥インフルエンザ対策本部(農水省)
- 鳥および新型インフルエンザ対策推進本部(外務省)
- 新型インフルエンザ対策本部(文部科学省)

新型インフルエンザ対策行動計画

- 計画と連携
- サーベイランス
- 予防と封じ込め
 - 公衆衛生上の介入
 - 抗インフルエンザウイルス剤
 - ワクチン
- 医療
- 情報伝達と共有 (国際協力)

1) 計画と連携

対応組織の全体像

- 国(内閣府)
- 厚労省、外務省、農水省、文科省 その他
- 地方自治体(実施主体)
- 第一線の現場
- 各企業、団体
- 個人

指揮命令系統とバックアップ体制

地方における自立、自給自足体制

2) サーベイランス

早期発見

早期情報伝達、共有

早期判断(リスクアセスメント)

早期対応

ジレンマ: 拙速による誤判断の恐れ

正確さを追及すると判断の遅れ

診断基準

全身感染、新しい疾患、症例定義、報告基準

迅速診断キットの限界

ウイルス学的検査

迅速、高感度、正確、簡易、安価

新型インフルエンザ対策行動計画

平成17年11月14日

政府内の責任担当部局

- 新型インフルエンザ対策関連省庁連絡会議(内閣府)
- 新型インフルエンザ対策推進本部(厚労省)
- 高病原性鳥インフルエンザ対策本部(農水省)
- 鳥および新型インフルエンザ対策推進本部(外務省)
- 新型インフルエンザ対策本部(文部科学省)

新型インフルエンザ対策行動計画

- 計画と連携
- サーベイランス
- 予防と封じ込め
 - 公衆衛生上の介入
 - 抗インフルエンザウイルス剤
 - ワクチン
- 医療
- 情報伝達と共有(国際協力)

1) 計画と連携

対応組織の全体像

国(内閣府)

厚労省、外務省、農水省、文科省 その他

地方自治体(実施主体)

第一線の現場

各企業、団体

個人

指揮命令系統とバックアップ体制

地方における自立、自給自足体制

2) サーベイランス

早期発見

早期情報伝達、共有

早期判断(リスクアセスメント)

早期対応

ジレンマ: 拙速による誤判断の恐れ

正確さを追及すると判断の遅れ

診断基準

全身感染、新しい疾患、症例定義、報告基準

迅速診断キットの限界

ウイルス学的検査

迅速、高感度、正確、簡易、安価

3) 予防と封じ込め

A. 鳥インフルエンザへの対応

早期発見

早期対応(感染源、感染経路)

処分、移動禁止、経済補償

野鳥、家禽等で発見された際の対応

ヒトへの感染予防、感染阻止

B. 一般的注意

衛生環境の整備、習慣づけ

清潔、手洗い、うがい、マスク(高性能)

人ごみ、集会等への外出自粛

大流行への準備

最小限の食糧備蓄、行動計画

3) 予防と封じ込め

C. 公衆衛生上の介入

渡航制限、国境閉鎖
隔離、検疫
入院勧告
接触者：登校禁止、出勤禁止、
受診、入院制限、自宅待機
学校、職場閉鎖、出勤制限
不要不急の集会の自粛
交通遮断

効果 vs. 損失
人権問題、プライバシー

3) 予防と封じ込め

D. 抗インフルエンザウイルス薬

事前備蓄（数量、場所、方法、予算）
使用方針、供給計画
優先順位
適正使用、一般の使用制限
効果の限界（未知の分野）
タミフル、リレンザ、アマンタジンの比較
副作用、耐性
異常行動、幻覚の報告
不必要な投与をしない（特効薬ではない）
偽薬問題（インターネット購入などに注意）
副作用、効果のモニター、評価体制

3) 予防と封じ込め

E. ワクチン（ハードとソフト）

効果予測、効果の限界
緊急開発
HPAIでは、事前にウイルスを分離して、
先回りしたワクチン開発がある程度可能
開発技術、臨床試験、製造承認（事前準備）
緊急増産（施設、発育鶏卵供給、従業員確保）
接種方針、計画（任意接種、勧奨、集団）
平等供給（緊急時、不足時における公平性）
接種優先順位（法的根拠、整備）
副作用、効果のモニター、評価体制
国外への供給（国際問題）

3) 予防と封じ込め

F. 社会機能の危機対応

医療サービスの確保
社会機能、ライフラインの確保

運輸、物流体制の確保
エネルギー供給
食糧供給
交通、通勤手段の確保

社会機能維持に不可欠な職種
バックアップ体制
危機管理計画

4) 医療

医療従事者の確保、バックアップ
医療施設、ベッドの確保
特定病院； 隔離、措置入院； 一般病棟
患者救急搬送体制
新型インフルエンザ患者の治療
一般患者への医療提供の確保
不急医療の制限、延期
医薬品、医療器材の供給確保
抗インフルエンザウイルス薬、抗生物質
PPE 器材、呼吸補助装置、酸素
院内感染対策
給食
環境衛生、廃棄物処理

5) 情報提供と共有

リスクコミュニケーション

目的：危機対応策（健康被害の最小化、社会機能維持）
の効果的実施と社会秩序、安全の確保。

要素：正確、迅速、透明性、
準備：政府、自治体における責任者の指定
メディアの協力、国民の理解と信頼
多元的情報収集

迅速、正確な情報解析と判断
一元的な情報発信（錯綜、混乱を避ける）

ポイント：情報不足、不信感から風評が広がる
パニックを防ぐためには、普段から情報共有が不可欠
適切な解説、解釈が必要（俄か専門家の続出）
状況、見通し等に関する悪い情報も適切に伝える
（気休め情報は逆効果）

1. サーベイランス

- 新型インフルエンザの早期検知
- 緊急危機対応への情報収集
- リスク評価
- リスク管理
- 患者サーベイランス
- ウイルスサーベイランス



新型インフルエンザの可能性評価

- リスク評価とリスク管理のための必要事項
 - ・迅速、正確な情報の入手
 - ・科学的根拠の裏づけ
- 新型インフルエンザでは緊急判断が要求される
 - ・不十分な情報しか得られない
 - ・不正確な情報も含まれる
 - ・最悪のシナリオも考慮する必要。

判断の際のジレンマ

- ・正確な情報や科学的根拠を待っているのは手遅れ。
- ・誤った判断は大きな社会的影響をもたらす。
- ・誤判断や後からの批判は避けられない。

原則：健康問題 >> 経済問題



大流行発生時における対応行動計画

2. 公衆衛生上の介入

- 検疫
- 隔離
- 分別
- 旅行制限 (国外、国内)
 - 出発地、到着地でのコントロール
- 学校、職場等の休止・閉鎖
- 集会、劇場、交通機関の中止、閉鎖
- 個人防護手段 (PPE), マスク着用
- 大流行の進展状況に応じて対応
- SARSとは異なり、効果には疑問視も



公衆衛生上の介入

考慮すべき点

- 対策の効果
- 対策による損失
- 効果・費用 (経済以外も) のバランス評価
- 法律上の問題
- 倫理上・人権・プライバシーの問題
- 国際的・国内的な理解と事前同意
- ロジスティックとインフラ
- 経済補償

原則：健康問題 > 経済問題



3. 新型インフルエンザワクチン政策

新型インフルエンザ大流行対策の鍵を握る

- 効果は100%ではない
- 供給開始には時間がかかる
- 供給量には限界がある



リバーシジェネティクスを利用してH5N1 インフルエンザウイルスを弱毒化

高病原性ウイルスはワクチン製造には使用不可
・発育鶏卵を殺すので、ウイルス増殖の効率が悪い
・従業員に感染した際の危険性

ニワトリ病原性を規定するHAの開裂部位を改変する

T 強毒型 PCRERRRKKR/GL
弱毒型 PC-----RETR/GL

NA遺伝子は流行ウイルス由来

その他の6内部蛋白遺伝子は、ヒト弱毒ウイルスPR8株由来



免疫増強剤(アジュバント)の添加

- ・H5N1型ワクチンの免疫原性を高める
- ・ワクチンに含まれる抗原量を節約して、より多くの供給量を確保する

Alum, MF59など

最適な製品の規格

効果、安全性

臨床試験と製造承認

国際協力



H5N1 ワクチン開発(日本, 2004~)

2004~ : 厚生労働省による国の計画

試験ワクチン A/Vietnam/1194/2004(H5N1)

NIBRG-14 (WHO標準ワクチン株)

RG-modified HA + NA; 6 genes from A/PR/8

不活化全粒子ワクチン

(15, 5, 1.75 ug HA + Alumアジュバント)

非臨床試験; 2005年3月~

安全性

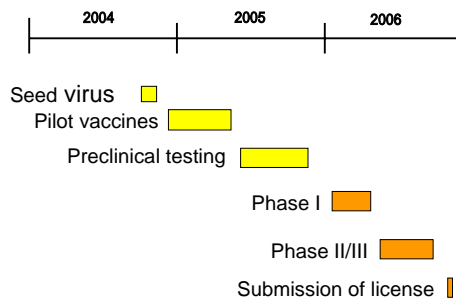
免疫原性

臨床試験(第1相+第2相) 2006年前半

製造承認申請 2006年後半



H5N1ワクチン開発計画



新型インフルエンザワクチンの問題点

1. 製造問題

- 緊急開発
 - 開発技術, 知的所有権, 安全性と有効性, 臨床試験, 製造承認, 抗原変異

- 製造能力

- 設備, 発育鶏卵の供給, 費用負担

2. ワクチン供給, 接種問題

- 初期には供給量は不足
- ワクチン接種対象の優先度
- 限られた量のワクチンの公平配分
- ワクチン接種体制の確立
- ワクチン備蓄の可能性

3. ワクチン効果

- 完全ではない



4. 抗ウイルス剤の使用政策

- 新型インフルエンザ出現時には、早期のワクチン大量供給は不可能
- 抗インフルエンザ薬の使用は不可欠
- 緊急増産、緊急輸入は不可能
- 事前備蓄が不可欠
- 備蓄方法、使用方法を予め策定しておくことが必要
 - 優先投与対象群
 - 投与方式
 - 備蓄量
 - 予算措置



インフルエンザ大流行における抗ウイルス剤使用

- ワクチン供給までは、抗ウイルス剤の活用は必須
- 効果: **特効薬ではない!** 死亡予防? 新型ウイルス、薬剤感受性
- 製造能力の限界, 緊急製造・供給は不可能
- **事前備蓄が必要**

何を? 経口ノイラミニダーゼ阻害剤、(アマンタジン)

如何に? 国家備蓄・地域備蓄・国際備蓄

費用、法的問題、保存方法、場所、保存期間

備蓄量? 製造量、予算、供給量、必要量(使用方法)

価格? 製造メーカーとの協議

費用負担? 国、自治体、保険機関、個人

使用方法? 早期治療 > 予防投与

優先順位、供給体制、法的問題

モニター体制? 感受性、効果、副作用、耐性ウイルス

- 他の国からの供給依頼への対応?



我が国の抗ウイルス剤政策
 ノイラミニダーゼ阻害剤(Osetamivir)
 年間輸入量 1500万人分
 年間使用量 600万人分
 備蓄量(カプセル) 2500万人分(人口の20%)
 国家(地方自治体) 500万人分 ⇨ 2400人分
 市場流通備蓄 2000万人分 ⇨ 400人分
 優先投与対象
 医療従事者 100万人
 使用方法
 治療投与; 早期治療
 (予防投与; 長期投与, 暴露後予防投与)
 モニター体制
 耐性ウイルスの出現
 効果, 副作用
 備蓄期間; 5年間; 10年以上も可能
 価格: 長期計画に基づく値引き



5. 医療提供の維持・確保

医療サービス最は最も破綻しやすい

- 多くの重症患者が医療機関に押しかける
- 院内感染が起こりやすい
- 医療従事者が最も感染を受ける危険がある
- 医療従事者の休業は医療サービスの破綻に直結する
- 他の医療機関による支援は期待できない
- 患者の転送は困難
- 物流の停滞により、医薬品、機材、酸素等の供給不足
- 救急医療、救急搬送の停滞、破綻
- 入院患者への給食、廃棄物処理、環境整備サービスの破綻



医療提供体制の維持・確保

医療サービスの確保は必須である

- 大流行時には最も重要事項
- 第一線医療機関における対応計画の作成:
事前準備と対応計画
- 調整と支援、補填・予備計画の整備と準備
- 医療従事者の確保
ワクチン、抗ウイルス剤の優先投与対象
ボランティアの活用
非勤務有資格者、医学生、看護学生、獣医師等
- 医薬品、機材、必要物資の備蓄、確保
- ベッド、病室の確保 (非医療施設の転用も考慮)



新型インフルエンザ大流行の可能性

高病原性ウイルスのみではない
 低病原性ウイルスによる可能性も高い
 H9, H6, H2 など
 導火線は刻一刻短くなっている

新型インフルエンザ大流行の影響

- ・膨大な健康被害と社会的・経済的影響
- ・最悪の事態を想定した準備が必要
- ・大流行以前に準備計画と行動計画を立て、実施しておくことが必要
- ・国民への情報提供・共有、理解と同意



新型インフルエンザ計画

社会の危機対応・危機管理問題

- ・大流行が起こる可能性を減らす、遅らせる
- ・健康被害を最小限に抑える
- ・社会・経済機能を維持する

国家パンデミック委員会による統一的指導

地方、各分野、機関等でのパンデミック委員会

事前

- 1) 大流行以前に大流行(準備・対応)計画を作成
- 2) 大流行以前に事前準備計画を実行
- 3) 大流行時の対応行動計画を実施可能にしておく

新型インフルエンザ出現時

- 4) 流行の進展に応じてリスク評価・予測、リスク管理
 - 5) 対応行動計画の実施時期・実施項目の判断と実施
- 遅滞なく、必要かつ十分な対応
 無駄な対応の防止



最悪の事態に備えて十分な準備を!

- ・大流行以前に準備計画と行動計画を立てる
- ・計画を実施しておくこと
- ・国民への情報提供・共有、理解と同意を得る

