

ワクチン等に係る検討会 報告書

平成 14 年 7 月 8 日

目 次

1	はじめに.....	1
2	総論.....	2
3	各論.....	3
(1)	天然痘.....	3
ア	天然痘の脅威.....	3
イ	痘そうワクチンの特性	3
(ア)	由来・製造の概要	4
(イ)	安全性・有効性	4
(ウ)	副反応等について.....	4
(エ)	接種手技等	4
(オ)	接種後の免疫獲得（免疫産生力）.....	5
(カ)	不適当な接種対象者	5
(キ)	有効期間、貯法	5
(ク)	他のワクチンとの関係.....	5
(ケ)	その他	6
ウ	生物剤使用による天然痘への対応.....	6
エ	必要な準備等.....	7
オ	防衛庁・自衛隊における対応の医学的妥当性について.....	8
(2)	炭疽.....	9
ア	炭疽菌の脅威.....	9
イ	炭疽ワクチンについて	10
ウ	次世代炭疽ワクチン等開発の動向について.....	11
エ	防衛庁・自衛隊における対応の医学的妥当性について.....	11
(3)	ペスト.....	12
ア	ペスト菌の脅威.....	12
イ	ペストワクチンについて.....	13
ウ	次世代ペストワクチン開発の動向について.....	14
エ	防衛庁・自衛隊における対応の医学的妥当性について.....	14
(4)	ボツリヌス.....	15
ア	ボツリヌス毒素の脅威	15
イ	ボツリヌス毒素に対する予防・治療について.....	15
(ボツリヌスウマ抗毒素)	15
(ヒト型免疫グロブリン製剤)	16
(ボツリヌストキソイド)	16

ウ	次世代のボツリヌス毒素に対する予防・治療について	16
エ	防衛庁・自衛隊における対応の医学的妥当性について	16
(5)	その他の生物剤に対するワクチン等について	17
(6)	多剤対応 DNA (デオキシリボ核酸) ワクチンの開発の動向	19
ア	DNA ワクチンについて	19
イ	多剤対応 DNA (デオキシリボ核酸) ワクチンについて	19
ウ	多剤対応 DNA ワクチンに関しての防衛庁・自衛隊の対応について	20
4	今後の課題	21
5	おわりに	21
	その他の生物剤に対するワクチン等について	22
	ワクチン等に係る検討会 委員一覧	25

1 はじめに

防衛庁・自衛隊は、平成 13 年 4 月の外部の有識者からなる「生物兵器への対処に関する懇談会」の提言を踏まえ、生物兵器対処について種々検討を進めてきたところであり、平成 14 年 1 月に防衛庁・自衛隊の「生物兵器対処に係る基本的考え方」(以下「基本的考え方」という。)をとりまとめたところである。

この基本的考え方においては、生物兵器対処の 1 つの重要な柱として、各種ワクチンを用いた予防が掲げられるとともに、衛生担当参事官の私的懇談会である当検討会の設置が明記された。

当検討会では、平成 14 年 2 月の設置以来、これまで 6 回にわたり、生物兵器対処に必要な各種ワクチン等について、感染のハイリスクを有する自衛隊の活動を踏まえつつ、医学的観点から、個々のワクチンについての接種の妥当性などについて検討を行いとりまとめたところである。

検討会の開催状況は、以下のとおり。

- | | | |
|-----|------------------|---|
| 第一回 | 平成 14 年 2 月 18 日 | ・ 痘そうワクチンにかかる安全性及び接種方法について |
| 第二回 | 平成 14 年 3 月 15 日 | ・ 天然痘の対処等について
・ 天然痘によるテロ発生の際のシミュレーションについて
・ 痘そうワクチンの接種について(案)の意見とりまとめ |
| 第三回 | 平成 14 年 4 月 26 日 | ・ 痘そうワクチンの接種について(案)の最終意見とりまとめ
・ 炭疽ワクチンについて |
| 第四回 | 平成 14 年 5 月 23 日 | ・ ペストワクチンについて |
| 第五回 | 平成 14 年 6 月 7 日 | ・ ボツリヌス毒素に対する対処について
・ その他の生物剤に対するワクチン等について
・ DNA(multi-agent)ワクチンについて |
| 第六回 | 平成 14 年 6 月 28 日 | ・ 報告書のとりまとめ |

2 総論

感染症を予防するための最も有力な手段の一つは、ワクチン接種(能動免疫)である。実際に WHO (世界保健機関) は、1980 年に天然痘の全世界からの撲滅を宣言しているが、これは痘そうワクチンによるところが大きい。

ワクチン接種の判断は、PKO などの場合、活動参加国の接種状況などを参考にできるが、独自に運用する場合は、いくつかの情報を基に自ら決定しなければならない。

そのときの判定基準は、接種による期待効果と重篤な副反応などのマイナス効果とのバランスである。

一般的には、感染の危険度を r 、感染による死亡や重篤な障害を受け確率を d 、これに対してワクチンの防御効果を p とすれば、これらを相乗したものが得られるメリット、期待効果であり、それが副反応 s の確率より高ければ接種が選択される ($r \times d \times p > s$)。

感染による死亡や障害の率は、暴露後の抗生物質の使用による発症予防やその場の医療水準などにも左右される。感染の危険度とは、相手の生物剤を保持、使用する可能性とそれに遭遇する危険度、防護の不完全さなどによる。自衛隊は、感染のリスクを大きめに考える必要がある。

したがって、ハイリスクグループとして活動する自衛隊を適切に生物剤から防護するため、特に生物剤毎の脅威、ワクチン等の特性及び開発状況などを踏まえ、ワクチン等の取得や接種の妥当性について検討していく必要がある。

3 各論

(1) 天然痘

ア 天然痘の脅威

1980年にWHO(世界保健機関)の総会で天然痘が世界から根絶されたことが確認され、全世界の痘そうワクチン接種が廃止勧告された。

天然痘のウイルス(痘そうウイルス)は、現在、米国とロシアの最高度安全実験施設で保管されている。

日本では、予防接種法に基づいた痘そうワクチン接種が1976年に廃止されており、それ以降に出生した者には免疫がなく、また、既に接種している者でも免疫が低下していると予測される。加えて、医療従事者の天然痘に関する経験は乏しい状況にある。よって、新たな天然痘の発生は、大きな脅威であり、天然痘のウイルスを用いたテロ攻撃の危険が憂慮されるところである。

天然痘のウイルスによる上気道を侵入門戸とする感染症であり、ヒトからヒトへ感染する。

およそ12日の潜伏期の後、発熱、頭痛、筋肉痛、衰弱などの前駆症状が見られる。前駆症状の2~4日後、天然痘特有の発疹が出現する。

発疹は、紅疹 丘疹 水疱 膿疱 結痂(痂皮の形成) 落屑(痂皮の脱落)と規則正しく移行し、発疹のタイプの変化が1~2日間隔で揃って進行するのが天然痘の特徴といわれている。

患者の検体より電子顕微鏡でポックスウイルス像を確認することができれば、ほぼ診断は可能である。電子顕微鏡による検体検出所要時間は、1時間程度である。PCR(核酸増幅同定)法では、6時間程度を要する。

天然痘と鑑別を要する疾患としては、水痘、麻疹、梅毒、Stevens-Johnson症候群があげられる。

イ 痘そうワクチンの特性

取得した痘そうワクチン(販売名:乾燥細胞培養痘そうワクチン「LC16・チバ」)は、千葉県血清研究所で製造されたもので、過去に開発された痘そうワクチンの中で最も副反応の少ないワクチンの一つといわれている。その主な特性については、以下のとおりである。

(ア) 由来・製造の概要

WHO（世界保健機関）の標準株である Lister 株をウサギ腎臓細胞で低温継代培養し、3 回クローニングして得られた LC16m8 株である。

ワクチニアウイルス（LC16m8 株）を初代ウサギ腎臓細胞で増殖させ、得られたウイルス液を希釈し、安定剤を加えて、凍結乾燥させたものである。

(イ) 安全性・有効性

薬事法に基づき、一般の医薬品と同様に、効能、効果、副反応等を審査して、医薬品の製造承認を受けている。

昭和 49 年度に LC16m8 株ワクチンを接種した約 50,000 件において、問題となる副反応には遭遇しなかった。14 日以上にわたって観察しえた善感した者 8,544 人中 663 人（7.8%）に発熱が認められた。また、脳症といえるほどの重症の例はなかった。なお、免疫産生力については細胞性免疫、抗体獲得能ともに CV-1 株や Lister 株と比較して大差がなかった。

最近、成人 48 人に対して行われた LC16m8 株ワクチンによる種痘の成績では、発熱及び頭痛をきたした者が 1 人だけであった。

(ウ) 副反応等について

小児については、熱性けいれんをまれに起こすことがあり、異常が認められた場合には適切な処置が必要である。

接種後 10 日前後に全身反応として、発熱、発疹、腋窩リンパ節の腫脹をきたすことがある。

接種後 1~2 週間は何らかの副反応が起こることは否定できないので、1 週間程度は飲酒を、また 4~5 日は運動を控えるなど健康管理上の配慮が必要であるが、通常の日業務を特に制限する必要はない。

自己接種（発痘部位の痒みにより、痘疱を掻いて他の部位に発痘が生じること）を認めることがあるので、被接種者に対しては、注意を促す。

(エ) 接種手技等

二又針を用いた多刺法で接種する。

接種後、10~14 日の間に検診（善感の判定）を実施する。

(オ) 接種後の免疫獲得（免疫産生力）

初種痘（初回接種）では、ほぼ1週間、再種痘では、2~3日間で、免疫が誘導され、中和抗体が産生される。

予防接種による発病予防効果はおおよそ10年間と言われている。なお、JAMA（1999年6月号）に掲載された総説論文「生物兵器としての天然痘」には、以下の記述がある。「中和抗体は、予防効果を反映するという報告があるものの、これまで野外研究において確認されていない。中和抗体は、5~10年間で実質的には減衰するとされている。このため、推奨された小児期の1回接種では終生免疫は得られない。しかしながら、試験的に生後、8歳時、18歳時に接種されたグループについては、30年間にわたり中和抗体のレベルは安定していた。」

(カ) 不適當な接種対象者

アトピー性皮膚炎のある者

明らかな発熱を呈している者

重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

乾燥細胞培養痘そうワクチン製剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者

明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者

妊娠していることが明らかな者

び慢性の皮膚病にかかっているもので、種痘により障害をきたすおそれのある者

上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適當な状態にある者

(キ) 有効期間、貯法

薬事法では力価試験合格日から2年間である。

遮光して、5℃以下に保存する。（-20℃以下で保存した場合、6年という単位でpotencyは保たれる。）

(ク) 他のワクチンとの関係

他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、1週間以上経過した後に接種する。

他の生ワクチンの接種を受けた者は、通常、4週間以上経過した後に接種する。

(ケ) その他

溶解液で溶解した後は、直ちに使用し、余った液はその日のうちに廃棄する。

一人あたりの用量を 0.01ml とした場合、1 瓶は 50 人分である。

ウ 生物剤使用による天然痘への対応

(ア) 衛生面における総合的な態勢整備

生物剤として天然痘のウイルスが使用された場合、人口密集地では、暴露者及び接触者が多数にのぼり、かつ他地域への移動が容易なことから、短期間での感染の拡大が予想され、また、インフルエンザの流行時期などでは確定診断に、より時間を費やす恐れがある。

このような状況下で発生する天然痘の拡大を効果的に抑えるためには、感染力を有する患者やその恐れのある者を一般集団からできる限り速やかに隔離することや、未発症者への予防接種などが重要な要素となる。

なお、この場合のシミュレーションにおいても、流行が終息するための条件として、追跡・隔離の成功率と患者が発症してから隔離するまでの時間が重要であるとの知見がある。

したがって、防衛庁・自衛隊においても、感染症病床の整備、隊員の発病者の早期診断、疫学的調査の実施態勢の整備、サーベイランスシステムの構築など衛生面における着実かつ総合的な態勢整備が求められる。

(イ) 接種形態等

天然痘のウイルスは、covert attack (密かな攻撃) が可能で、発症するまでの潜伏期間に感染者が移動することにより、同ウイルスが散布されたことが判明したときには、既に被害が拡大している可能性がある。

また、本年6月、米国予防接種勧告委員会(ACIP: Advisory committee on Immunization Practices) は、連邦レベルだけではなく各州最低1チームの"smallpox response team" (医療面で指導者、公衆衛生の助言者、疫学者、調査者、検査技術者、看護師、治安担当者) や天然痘患者収容指定病院内で予め指定された初期対応職員への事前接種を勧告しており、同勧告は米国政府等の今後の方針決定に大きな影響を与えるものと思われる。

また、事前の接種で全てはカバー出来ないことも想定されるが、この場合、WHO 等による全地球的な天然痘根絶の歴史的な経験による 2 つの方法が参考になるものと思われる。

特定地域別接種方式 (Mass Vaccination)

天然痘が発症した地域に一律にワクチンを接種するもので、西欧国家で用いられ、この場合、感染者の特定や接触者の把握・追跡など必要はないが、ワクチン接種の実施に際し、大量のワクチンと人員が必要となる。

輪状接種方式 (Ring Vaccination)

サーベイランスと封じ込めを行うため、天然痘発症者毎にその周囲の接触者へ輪状に接種するもので、発展途上国で用いられた方式である。この場合、接触者の把握・追跡などが充分におこなわれる必要があるとともに、積極的な疫学的調査が効率的に機能することが必要である。

ワクチン接種対象者の設定にあたっては、第 1 対応者はもちろんのこと、患者等との距離や時間を考慮した接触者の範囲や接種の既往の有無などに十分留意することが必要である。

エ 必要な準備等

実際に接種する場合は、少なくとも以下の準備等が不可欠であり、早急な対応が求められる。

(ア) 教育・研修態勢の整備

接種手技や接種後の検診などにおける注意点について、医官等に対する教育・研修が極めて重要であり、必要な教材等の整備が不可欠と思われる。

(イ) 接種計画の策定等

未接種者及び既接種者の把握

接種の既往の有無により免疫獲得期間に違いがあることから、予め個々の隊員の痘そうワクチン接種歴を把握しておくことが必要である。

接種対象者のチェック

接種対象者の選定にあたっては、医学的に接種が適当であるか否かを判断する必要がある。

接種計画における留意事項

効率的に接種するためには、一瓶あたりの容量を勘案し、一定程度のまとまった人数で接種計画をたてる配慮が必要である。

インフォームドコンセント

被接種者に対して、接種後の健康管理や起こり得る副反応等について、パンフレットなどを活用の上、説明しておく必要がある。また、本人の承諾を得ておくことも重要である。

オ 防衛庁・自衛隊における対応の医学的妥当性について

この度、防衛庁・自衛隊は一定量の痘そうワクチンを確保したが、各部隊業務のリスクを考慮して、接種等に検討を進めるとともに、少なくとも第1対応者（first responder）等には、予め接種しておくべきである。

また、痘そうワクチンの安定した供給先については、未だ確保されていないことから、今後、厚生労働省等より最新の情報を収集していくことも必要である。

(2) 炭疽

ア 炭疽菌の脅威

炭疽菌は、吸入または経口で感染した場合、極めて強い病原性を示す。また、芽胞を形成することから安定性が高く、エアロゾル化も容易であるため、最も脅威のある生物剤の一つとして認識されている。

2001年10月以降、米国において、炭疽菌事案として23例の炭疽の発生が報告されているが、そのうち肺炭疽は11例(うち死亡例は5例)、皮膚炭疽は12例(8例は確定、4例は疑い)であった。

栄養分のないところでは、酸素の存在下で芽胞となり、その大きさは、1~3ミクロンで空気中に浮遊するには適当な大きさである。炭疽は、中央アジア、中東、東南アジア、アフリカ等に多発している。特に中東地域の北部は、炭疽ベルトと言われ、炭疽の発生が多い地域である。

炭疽菌感染症は、感染経路及び臨床所見により、肺炭疽(Pulmonary Anthrax)、皮膚炭疽(Cutaneous Anthrax)、腸炭疽(Gastrointestinal Anthrax)に分けられる。

このなかで生物兵器との関連で最も重要なのは肺炭疽であるが、PKO等の活動も考えれば皮膚炭疽も念頭に置く必要がある。

病原性には、浮腫因子、防御抗原(PA: Protective Antigen)、致死因子の3種の要素が関与しており、防御抗原(PA)が存在しないと浮腫または致死を生じない。

防御抗原(PA)は、細胞の受容体に結合し、プロテアーゼにより一部が切断を受け、七量体形成後に致死因子または浮腫因子が付着して、病原性を発揮する。

暴露後、発症前に抗生物質服用を開始し、長期間継続服用することで発症予防が可能である。

イ 炭疽ワクチンについて

ヒト用の炭疽ワクチンは、以下のとおりである。

製造国	種類	投与方法等
英国	アルミニウム沈降ろ過 34F ₂ 株（死菌ワクチン）	<ul style="list-style-type: none"> ■ 0.5ml筋注を3週間隔で3回し、4回目は6ヶ月後に実施。 ■ 追加免疫は、0.5ml筋注を1年ごとに追加接種する。
中国	A16R株の生芽胞懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ■ 皮膚に20μlを滴下し乱切法にて単回接種
ロシア	STI株の生芽胞懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3週間隔で2回。追加免疫は、1年ごとに追加接種する。 ■ 皮膚に10~20μlを滴下し乱切法にて接種するか0.5ml皮下注。
米国	水酸化アルミニウム吸収ろ過 V770株（死菌ワクチン）	<ul style="list-style-type: none"> ■ 0.5mlずつ2週間隔で3回皮下注。その後、6,12,18ヶ月後に0.5mlずつ追加皮下接種。 ■ 追加免疫は、0.5ml皮下注を1年ごとに行う。

Guidelines for the Surveillance & Control of Anthrax in Human & Animals. 3rd edition. WHO より

日本では、化血研（（財）化学及血清療法研究所）が34F₂株を用いた動物用生ワクチン（生芽胞懸濁液）を製造している。

米国では、Bio Port社が炭疽ワクチン（AVA: anthrax vaccine absorbed）を製造しており、適応は、皮膚炭疽のみとなっている。

（肺炭疽に対する有効性は、確認されていない。）

米国では、警戒部隊や危険地域に展開する部隊が炭疽ワクチンの接種対象とされており、米軍（陸軍、空軍、海軍、海兵隊、沿岸警備隊）では過去に約205万回接種したとの報告がある。

炭疽ワクチンが原因で発症したと考えられる副反応は806件ある。このうち709件は軽症であり、86件は治療を要するものではないものの24時間の安静を要した。なお、安静を要した86例の内訳は、50例が接種部位の局所反応、9例が急性アレルギー反応、8例が感冒様症状、2例が胃腸炎、2例が筋肉痛、2例が化膿炎、1例が閉塞性気管支炎、1例が感覚異常、1例が羞明^{しゅうめい}、1例がリンパ節腫脹となっている。治療を必要とした11例はすべて注射部位のアレルギー反応と皮膚炎であった。

CDC（米国疾病管理センター）やUSAMRIID（米陸軍感染症研究所）の研究者は、皮下注ではなく、筋注にすれば局所反応は少なくなると説明している。

炭疽菌感染症の発症を予防するためには、60日間抗生物質を服用することが有効とされているが、ワクチンを併用することにより30日に短縮できるという報告もなされている。

ウ 次世代炭疽ワクチン等開発の動向について

防御抗原（PA）に対する免疫を付与するため、病原性を有しない細菌に防御抗原（PA）を導入し、DNA ワクチンとして利用する試みがなされているが、実現性はかなり難しいとされている。

遺伝子操作によるワクチンと経口投与可能な弱毒生菌ワクチンの開発が米国等で進められており、既に有効性を確認するための動物実験が行われているとの報告がある。

米国では、防御抗原（PA）が形成する七量体に致死因子または浮腫因子が付着するのを阻害する薬剤がコンピューター技術を活用して開発されつつある。

エ 防衛庁・自衛隊における対応の医学的妥当性について

ヒト用炭疽ワクチンについては、炭疽菌を用いた生物兵器対処の観点からは、肺炭疽に対する有効性が十分確認されておらず、また、副反応の発現率も低いとは言えない。一方、米軍では、警戒部隊や危険地域に展開する部隊を対象に炭疽ワクチンの接種を実施しているという状況もあり、ある一定の実績が存在している。

防衛庁・自衛隊としては、現在、直ちに炭疽ワクチンを接種するような状況ではなく、また、対策としては一般市民と同様な抗生物質の予防内服等であるが、テロ等の蓋然性が高まった場合や炭疽好発地域で活動する場合などには、接種しておくことは医学的に有効と思われる。

したがって、今後、炭疽ワクチンの取得を検討すべきである。

加えて、次世代の炭疽ワクチン等の開発が進められているため、常に最新の情報を入手することが必要であり、今後、優れたワクチンが開発された際には、取得を検討することが必要である。

(3) ペスト

ア ペスト菌の脅威

ペスト菌は、肺感染症を引き起こすため生物剤として使用される場合にはエアロゾルとして散布される可能性がある。

ロッキー山脈沿い、アンデス山脈沿い、ヒマラヤ、中央アフリカ、マダガスカルなどの地域で多発している他、東南アジアの山岳地帯でも散発している。1980~1994年の15年間にWHO(世界保健機関)に報告された世界の患者数は18,739人(うち死亡者は1,852人)となっている。

人間への感染は、80%以上がノミからの感染である。

ペスト菌(*Yersinia pestis*)は、腸炎エルシニア菌(*Yersinia enterocolitica*)や偽結核菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)のように腸管から体内に侵入するのではなく、ノミに咬まれて皮膚から体内にペスト菌が入り、その後、リンパ節内で菌が増殖し病原性を示す。

ペスト菌感染症は、臨床的所見により、腺ペスト(Bubonic plague)、肺ペスト(Pneumonic plague)、敗血症ペスト(Septicemic plague)に分けられる。

このなかで生物兵器との関連で最も重要なのは肺ペストであるが、PKO等の活動も考えれば腺ペストも念頭に置く必要がある。

ペスト菌は、他の*Yersinia*には存在しない遺伝子を持っている。そのうちの一つの遺伝子により発現するF1抗原(エンベロープ抗原)は、菌体の周囲にあるタンパク多糖体抗原で、白血球や貪食細胞からの攻撃を防御する。また、Fibrinolysinは、皮膚の結合組織などを溶かして生体内に侵入しやすくする作用がある。

WHO(世界保健機関)、CDC(米国疾病管理センター)は、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、ドキシサイクリン、クロラムフェニコールを治療薬として推奨しているが、我が国ではそれら以外にスパルフロキサシンを有効成分とする医薬品のペストに対する効能が最近承認された。

アンピシリン、クロラムフェニコール、カナマイシン、ストレプトマイシン、スペクチノマイシン、サルファ剤、テトラサイクリン、ミノマイシンに対する多剤薬剤耐性ペスト菌が、マダガスカル島で発見されたとの報告がある。

我が国では、検疫法に基づき、検疫所において外国（ペスト菌に感染する危険性が高い地域）に行こうとする者の希望により、ペストワクチン接種が実施されている。

イ ペストワクチンについて

ヒト用のペストワクチンは、以下のとおりである。

製造国	種類	投与方法等
米国	ホルマリン不活化全菌体ワクチン（195/p 株） （Greer 社製）	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3 回（初回免疫） ■ 追加免疫は、0.2ml を皮下注射 ■ FDA（米国医薬品食品局）で認可済み
日本	ホルマリン不活化全菌体ワクチン（Yreka 株） （国立感染症研究所製）	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2~3 回（初回免疫） ■ 追加免疫は、初回免疫終了後 12 ヶ月以内に 0.5ml を皮下注射 ■ 現在のところ、検疫法に基づき検疫所で使用されている
豪州	ホルマリン不活化全菌体ワクチン （連邦血清研究所製）	<ul style="list-style-type: none"> ■ 詳細については不明

現在、ホルマリン不活化全菌体ワクチンが使用されているが、副反応としては、接種部位の浮腫や硬結など軽度な局所反応のみの場合から、高熱、全身倦怠感、頭痛など重度な全身性反応まで生じる場合がある。

米国で過去使われたペストワクチンの副反応の発生率について、接種部位の浮腫や硬結など軽度の局所反応が 29%、軽度頭痛、発熱、悪心など全身性の反応が 20%であった。

ホルマリン不活化全菌体ワクチンは、腺ペストには有効であるが、肺ペストに対しては殆ど効果が認められない。その理由は、このワクチンでは、粘膜免疫が増強されないため、気道粘膜からの感染には効力を発揮しないためと考えられている。

検疫所で使われているホルマリン不活化全菌体ワクチンは、免疫持続期間は、6 ヶ月以内である。

米軍では、警戒部隊や危険地域に展開する部隊が極めて限定的であるがペストワクチンの接種対象とされている。

弱毒生菌ワクチンも存在し、動物実験では腺ペスト及び肺ペストに効果があることが確認されているが、ヒトでは有効性が確立されていない。また、完全な無毒化がされていないため、安全性が低い。

ウ 次世代ペストワクチン開発の動向について

F1 (fraction 1) 抗原や V 抗原を抽出したものをワクチンとして利用することが試みられている。特に F1 抗原と V 抗原を合わせたものは、相乗効果により効果が高く、動物実験でもその効果の高さが証明されていることから、ペスト菌の噴霧暴露に対する防護効果が期待されている。

弱毒サルモネラ生菌に F1 抗原や V 抗原遺伝子を持つプラスミドを導入した経口ワクチンも開発中である。

エ 防衛庁・自衛隊における対応の医学的妥当性について

ヒト用ペストワクチンについては、腺ペストには有効であるものの肺ペストには有効ではなく、生物兵器対処の観点からは十分な能力を有している状況ではない。

一方、米軍では、警戒部隊や危険地域に展開する部隊において、極めて限定的にペストワクチンの接種が行われているという状況にある。

防衛庁・自衛隊としては、現在、直ちにペストワクチンを接種するような状況ではなく、また、対策としては一般市民と同様な抗生物質の予防内服等であるが、ペスト好発地域で活動する場合などには、腺ペスト発症を予防するために、接種しておくことは医学的に有効と思われる。

したがって、今後、ペストワクチンの取得を検討すべきである。

加えて、成分ワクチンや弱毒サルモネラ生菌を利用したワクチンなど次世代のペストワクチンの開発が進められているため、常に最新の情報を入手することが必要であり、今後、優れたワクチンが開発された際には、取得を検討することが必要である。

(4) ボツリヌス

ア ボツリヌス毒素の脅威

ボツリヌス毒素は、細菌が産生する毒素の中で最も毒性がある物質の一つとして知られており、生物剤として使用される可能性の高いものである。

ボツリヌス毒素は、*Clostridium botulinum*(ボツリヌス菌)が産生する毒素で、A,B,C,D,E,F,G型がある。

ボツリヌス菌は、土壌、水、動物や魚の腸管に存在する。

ボツリヌス毒素は、神経筋接合部の神経末端に働き、アセチルコリンの放出を阻害することにより、毒性を発揮する。神経末端に結合した毒素は、簡単に離脱せず、症状が遷延する。

ボツリヌス毒素は塩素に弱く、塩素濃度 0.3ppm の水道水では直ちに毒素が失活することが実験的にわかっている。

エアロゾル化された毒素は、2 日以内に不活化すると言われている。

一般的に食餌性ボツリヌス症の潜伏期は、12~72 時間程度である。臨床的には、食餌性ボツリヌス症、乳児ボツリヌス症、創傷性ボツリヌス症に分類される。

ソーセージやオリーブなどの瓶詰めその他、レトルト食品が食餌性ボツリヌス症の原因となることがある。

毒素は、エアロゾルで散布される他、食料品や注射薬等に混入させるなどの方法が想定される。

診断は、臨床症状に加え、診断用ボツリヌス抗毒素血清による中和試験、筋電図検査などにより行う。

人工呼吸管理を要する例においては、自発呼吸ができるまでに2~3 ヶ月間の人工呼吸管理を要することもある。

イ ボツリヌス毒素に対する予防・治療について

(ボツリヌスウマ抗毒素)

ボツリヌスウマ抗毒素は、ボツリヌス食中毒の治療用に厚生労働省の管理下で国家備蓄されている。

早期に使うことで、症状の進行を抑えることができる。

標的細胞(神経末端部位)に結合した毒素を中和する能力はない。

アナフィラキシー反応や血清病などの副反応が生じることがある。

ウマを免疫して抗毒素を得るため、容易に増産できないので、大量に入手することは極めて困難である。

(ヒト型免疫グロブリン製剤)

多価ボツリヌス毒素で免疫した正常人により得られた IgG であり、現在、米国にて治験を行っているところである。

ヒトから採取したものであるため、血清病の発生は少ないものの、ウイルス感染の危険性もある。

(ボツリヌス毒素)

部分精製毒素を無毒化した毒素をヒトに接種することによりボツリヌス毒素に対する免疫を獲得させるものである。

日本では、毒素は認可されていないが、国立感染症研究所で自施設職員用に毒素を製造・使用している。また、海外では米国等で軍用に製造されており、国外には輸出していない。よって、毒素を取得するのは困難な状況である。

ウ 次世代のボツリヌス毒素に対する予防・治療について

(ヒト型モノクローナル抗体)

多価ボツリヌス毒素で免疫した正常人により得られた末梢血 B リンパ球とヒト培養骨髄腫細胞を融合することにより、ヒト型モノクローナル抗体を作成することも試みられている。これは、大量生産が可能であり、ウイルス感染の問題もないものである。

エ 防衛庁・自衛隊における対応の医学的妥当性について

ボツリヌスウマ毒素については、食中毒治療用に国家備蓄されているだけであり、エアロゾルによる暴露を受けた場合に自衛隊が利用するには必ずしも十分な量とは言えない。

よって、ボツリヌスウマ毒素を独自に取得することについて、検討を行うことは重要である。

また、ボツリヌス毒素による発症を予防するには、毒素による免疫獲得が医学的に有効であると思われるところであるが、現在のところ、入手することが極めて困難な状況である。

今後、毒素の取得のための情報収集を積極的に行うとともに、取得の可能性がある場合には、取得を検討することが必要である。

(5) その他の生物剤に対するワクチン等について

その他の生物剤に対するワクチン等については、以下のとおりである。

(別表参照)

ア ブルセラ

利用可能なヒト用ワクチンはない。

治療には抗生物質を用いるが、化学療法が困難な感染症の1つである。

イ コレラ

国内では、検疫所で小川型及び稲葉型のホルマリン不活化ワクチンが使われている。

免疫効果は、絶対的なものではなく、50%程度の効果しかない。

ウ 鼻疽・類鼻疽

利用可能なワクチンはない。

エ 野兔病

北米や北部及び中部ヨーロッパに広く発生が知られている。

利用可能なワクチンはないが、弱毒生菌ワクチンが米国で治験中である。

オ Q 熱

主にヨーロッパから中近東、アジア、アフリカ諸国、南北アメリカ大陸、オーストラリアなどで発生している。

オーストラリアで認可されているホルマリン不活化全菌体ワクチンが存在する。米国にも同様なものが存在するが、治験薬として利用できる。

カ ウマ脳炎ウイルス

利用可能なワクチンはない。(現在、米国にて治験中のものが存在する。)

キ 出血熱ウイルス

利用可能なワクチンはない。

ク ハンタウイルス

ハンタウイルス感染症としては、腎症候性出血熱とハンタウイルス肺症候群がある。

腎症候性出血熱は、中国東北部や朝鮮半島に好発し、重症例は、DIC (播種性血管内凝固) やショック状態に陥る。

ハンタウイルス肺症候群は、米国、カナダ、南米等に好発し、間質性肺炎や呼吸不全の症状を呈する。

ホルマリン不活化げっ歯類脳ワクチンが韓国に存在する。

ケ ブドウ球菌性腸毒素（腸管毒）B
利用可能なワクチンはない。

コ リシン
利用可能なワクチンはない。

野兔病については、ワクチンの実用化の可能性が比較的高いこと、また、Q熱、コレラ、ハンタウイルスについては、感染する機会に遭遇する可能性があることから、今後とも注視していく必要がある。また、その他のワクチンについても開発状況等を踏まえ、最新の情報を収集しておくことが必要である。

(6) 多剤対応 DNA (デオキシリボ核酸) ワクチンの開発の動向 ア DNA ワクチンについて

外来の遺伝子がヒトに与える影響については、未だ解明されておらず、安全面については未知であるが、次のようなことが期待される。

開発が短時間でできる可能性がある。

危険な微生物を扱うことなく、遺伝子操作だけで開発ができる。細胞性免疫と液性免疫の両方を刺激することによって強力な免疫を惹起できる可能性がある。

若年者や免疫不全者にも利用できる可能性がある。

ワクチンの設計を工夫すれば、一回の接種で多くの病原体をカバーできる可能性がある。

感染症予防だけでなく、アレルギーや癌などの各種疾患にも応用が期待されている。

イ 多剤対応 DNA (デオキシリボ核酸) ワクチンについて

発想としては、バクテリアの DNA 自体が脊椎動物の DNA と性質が異なり、バクテリアの DNA を投与することによって、特異的な免疫を誘導できなくても全体的な免疫を増強させることが可能であることにより、ワクチン効果を発揮させようとするもの。

特に CpG-DNA 配列¹が免疫活性を惹起できることが研究でわかりはじめており、CpG-DNA 配列を DNA ワクチンに組み込むことによって、この塩基配列が、アジュバント (免疫系を非特異的に活性化させる物質) 的に働き免疫惹起効果が得られるというものである。

免疫の領域では、Toll like receptor が注目されているが、CpG-DNA 配列により活性化するのは Toll like receptor 9 であることがわかりはじめています。

動物実験では、CpG-DNA 配列を含む DNA ワクチンで事前に免疫しておけば、エボラ出血熱、炭疽、野兔病などで防御効果が得られたという研究結果もある。

現在までに動物実験では副反応が認められていないが、ヒトに応用する場合には、安全面において慎重に検討していく必要がある。

¹ シトシンとグアニンの二塩基配列を含む短い DNA 配列のことで、細菌由来であってメチル化を受けていない (非メチル化) オリゴヌクレオチド

- ウ 多剤対応 DNA ワクチンに関する防衛庁・自衛隊の対応について
あらゆる生物剤(遺伝子操作された生物剤を含む)に対する医学的防護は容易ではない。今後、幅広い防護能力を有したワクチン獲得のため、少なくとも国内外における DNA ワクチンの開発状況等について常に最新の情報を入手しておく必要がある。
- また、多剤対応 DNA ワクチンについては、作成そのものには全く生物剤を用いないことから、今後、防衛庁・自衛隊において、着手可能な研究があれば、積極的に研究を推進していくことが重要である。
- なお、これらの研究は、生物兵器のみならず、国民全体の感染症予防や癌等の各種疾患の予防にも役立つものと思われる。

4 今後の課題

(1) 継続的な情報収集

この分野は日進月歩であり、副反応情報も含め、今後も最新のワクチン等に関する継続的な情報収集・分析が望まれる。

(2) ワクチン等の確保・備蓄

生物剤への危険度の増大は予測しがたい面があり、仮に接種が必要と判断されても直ちに入手することは困難なことから、安定的な入手経路の確保を図るとともに、入手可能なワクチンについては、できるだけ早期に所要量の確保、備蓄に努めることが望まれる。

(3) 研究の推進

各種ワクチンについては、国内外の感染症研究機関等で研究が進められているが、今後、防衛庁・自衛隊において、各種ワクチンの疫学的研究やDNAワクチン等に関する研究に着手する場合には、部隊運用の視点にも留意しながら、これら先進的な国内外の関係機関との連携・協力を得つつ実施することが望まれる。

(関係機関については、国外では、WHO(世界保健機関)、CDC(米国疾病管理センター)、USAMRIID(米陸軍感染症研究所)、DERA(英国国防評価・研究庁)など、国内では、試験研究機関など)

(4) 対処部門の充実

上記対応事項を総合的に企画・調整するために、専門的な人材を確保するなど、ワクチン等に関する生物兵器対処部門の充実が望まれる。

5 おわりに

この度、生物兵器対処への観点から各種ワクチン等について、現時点における知見についてレビューしたところであるが、衛生面における生物兵器対処としては、ワクチン等の活用等の他に、感染症病床の整備、隊員の発病者の早期診断、疫学的調査の実施態勢の整備、サーベイランスシステムの構築など衛生面における着実かつ総合的な態勢整備を推進していくことが重要であることは言うまでもない。

今後、本検討会の検討結果を踏まえ厚生労働省はじめ関係省庁との連携の下、着実な推進を図ることが期待される。

その他の生物剤に対するワクチン等について

	種類等	免疫効果	有効期間	副反応・禁忌	治療法等	その他
ブルセラ	動物用生ワクチンのみ商用化されており、利用可能なヒト用ワクチンはない			試験的にヒトへワクチン接種を行ったところ一部に不快な副反応があった。	ドキシサイクリン、リファンピシンの2剤併用療法で、6週間)の投薬を行う	リファンピシン、テトラサイクリン、アミノグリコシドの長期間3剤併用療法は、ブルセラによる髄膜炎や心内膜炎を伴う患者に用いられる。
コレラ	Wyeth-Ayerst Vaccine が米国では利用可能 日本では、小川型及び稲葉型のホルマリン不活化ワクチンが検疫所で使われている	効果は絶対的なものではなく、約50%程度の防御効果しかない。	約6ヶ月以内	全身症状として、悪寒、発熱、頭痛、倦怠感を認めることがある。	補液、抗生物質投与など	日本でのワクチン製造は、社団法人北里研究所で行っている。
鼻疽・類鼻疽	利用可能なワクチンはない				アモキシリン・クラバン酸、テトラサイクリン、サルファ・トリメトプリムなどが有効とされている。	
野兔病	弱毒生菌(LVS株)ワクチンがあるが、米国で治験中 現在、利用可能なワクチンはない	3週間~2ヶ月で免疫を獲得	接種後3週間~数ヶ月	重大な副反応なし	ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン等が有効	暴露前の予防として、シプロフロキサシンやドキシサイクリンの服用が有効。 暴露後24時間以内にシプロフロキサシン、ドキシサイクリン、テトラサイクリンのいずれかを2週間服用することで予防できる。

	種類等	免疫効果	有効期間	副反応・禁忌	治療法等	その他
Q 熱	ホルマリン不活化全菌体ワクチンがあるが、米国では治験薬として利用できる。 豪州では認可されている。	95%以上防御可能	少なくとも5年間	接種部位に局所の硬結、無菌性膿瘍、壊死を生じることがある。	テトラサイクリンやドキシサイクリンが有効	ワクチンの安全性や効果の点で改良の余地あり。
ウマ脳炎ウイルス ベネズエラウマ脳炎など	下記のワクチンが米国で治験中であり、利用可能なワクチンはない (ベネズエラウマ脳炎ワクチン) ・ TC-83VEE 弱毒生ワクチン ・ C-84 ホルマリン不活化ワクチン (東部ウマ脳炎ワクチン) ・ EEE 不活化ワクチン (西部ウマ脳炎ワクチン) ・ WEE 不活化ワクチン				特異的な治療法はない。	実験動物ではインターフェロン やインターフェロン誘導薬 poly-ICLC がベネズエラウマ脳炎の暴露後の感染予防に高い効果があることが証明されている。
出血熱ウイルス エボラ出血熱 マールブルグ病 ラッサ熱 など	利用可能なワクチンはない アルゼンチン出血熱ワクチンとリフトバレー出血熱不活化ワクチンは治験中(米国)				リバビリンは、フィロウイルスに対しては十分な活性化がない。 アレナウイルスとブニヤウイルスに有効であるとの報告がある。 FDA で承認されている出血熱ウイルス治療用の抗ウイルス薬はない。	

	種類等	免疫効果	有効期間	副反応・禁忌	治療法等	その他
ハンタウイルス	ホルマリン不活化齧歯類脳ワクチン(韓国)がある。遺伝子組換え技術を用いたワクチンが開発されている				嚴重な安静 対症療法	
ブドウ球菌性腸毒素(腸管毒)B	利用可能なワクチンはない				対症療法のみ 重篤な場合、人工呼吸管理、輸液管理を要する	
リシン	利用可能なワクチンはない(開発中)				肺水腫の治療を含め 対症療法	

(参考資料・文献)

- 生物剤死傷者の医学的管理ハンドブック：米陸軍感染症研究所 第4版 2001年
- 検疫所で行う予防接種実施要領：厚生省生活衛生局食品保健課検疫所業務管理室 1999年3月
- ワクチンの基礎：社団法人 細菌製剤協会 2001年
- Textbook of Military Medicine Part 1; (MEDICAL ASPECTS OF CHEMICAL AND BIOLOGICAL WARFARE)
- Tolerance of the human brucellosis vaccine and the intradermal reaction test for brucellosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1994 Feb;13(2):129-34.
- Immunogenicity of a new lot of Francisella tularensis live vaccine strain in human volunteers. FEMS Immunol Med Microbiol. 1996 Mar;13(3):205-9.
- Cell-mediated and humoral immune responses induced by scarification vaccination of human volunteers with a new lot of the live vaccine strain of Francisella tularensis. J Clin Microbiol. 1992 Sep;30(9):2256-64.
- Aerogenic immunization of man with live Tularemia vaccine. Bacteriol Rev. 1966 Sep;30(3):532-8.
- Safety and immunogenicity in human volunteers of a chloroform-methanol residue vaccine for Q fever. Infect Immun. 1993 Apr;61(4):1251-8.
- Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. JAMA. 2002 May 8;287(18):2391-405.

ワクチン等に係る検討会 委員一覧

(基本委員){ は座長 }

倉田 毅 国立感染症研究所 副所長

志方 俊之 帝京大学法学部 教授

四ノ宮 成祥 防衛医科大学校 微生物学講座 助教授

白濱 龍興 自衛隊中央病院 院長

仲村 英一 (財)結核予防会 理事長

堀内 清 前 千葉県血清研究所 副所長

(ゲストスピーカー)

蟻田 功 (財)国際保健医療交流センター 理事長

橋爪 壮 (財)日本ポリオ研究所 理事長

徳永 章二 九州大学大学院医学研究院 予防医学 助手

牧野 壯一 帯広畜産大学獣医学部獣医科家畜微生物学 助教授

渡邊 治雄 国立感染症研究所 細菌部長

高橋 元秀 国立感染症研究所 細菌二部 細菌製剤第三室長