

日本の新型インフルエンザ対策は万全か 国民の25%を確実に治療できるタミフルの備蓄を

神奈川県警友会 けいゆう病院小児科

菅 谷 憲 夫

Key words: influenza, pandemic, oseltamivir, vaccine

要 旨

新型インフルエンザ対策の目的は、患者発生を抑えることではなく、重症化を防ぎ入院や死亡を出来る限り減らすことにある。迅速診断を実施し oseltamivir (タミフル) で治療するというインフルエンザ診療が実施できれば、入院、死亡の大幅な減少が可能である。したがって、新型インフルエンザ対策では発病者全員を治療可能なタミフルの準備は必須であり、日本政府は3,200万人を確実に治療できるタミフルの備蓄を目指すべきである。そのためには、流通在庫を考えると最低限4,000万人分のタミフルが必要である。

[感染症誌 80:8~12, 2006]

はじめに

新型インフルエンザ対策の目的は、患者発生を抑えることではなく、重症化を防ぎ入院や死亡を出来る限り減らすことにある。迅速診断を実施し oseltamivir (タミフル) で治療するという、日本で行われている最新のインフルエンザ診療が実施できれば、大幅な入院、死亡の減少が可能である。したがって、新型インフルエンザ対策では、第一に十分量のタミフル備蓄とワクチン開発が必須であり、次に新型インフルエンザ患者の治療を確実に実施するための外来の充実、入院ベッドの確保など診療体制の整備が重要となる。流行拡大の速度を遅らせるためには、イベントや大規模集会の中止、学校閉鎖なども必要となる。本論文では、主にタミフルの備蓄とワクチンの役割について、日本の問題点を検討する。

大流行 (pandemic) とは

大流行とは新型インフルエンザウイルスが出現して、世界的な大規模な流行を起こすことをいう。人類は前世紀、大流行を3回経験した。1回目は、1918年のスペインかぜで、世界で2,000~4,000万人以上が死亡した。2回目は、それから約40年後の1957年に出現したアジアかぜで、3回目は、さらに約10年後の1968年に出現した香港かぜで、これは現在も流行を繰り返している¹⁾。アジアかぜ、香港かぜ、それぞれ

の流行で、世界で100万人以上の死亡者が出たと推定されている。

世界は H5N1 インフルエンザの pandemic を警戒

2003年から東南アジアで鳥の H5N1 インフルエンザウイルスが流行し、人への感染が続いている。今までに約130名が発病し70名が死亡した。鳥 H5N1 ウイルスの人への感染は効率の低い接触感染と考えられるが、問題は発病した場合の死亡率が50%以上と極めて高いことである。

ベトナム、タイ、カンボジアなど各国は WHO と協力して、鳥インフルエンザの制圧を試みてきたが、インドネシアまで感染が拡大し、さらに中国での人の死亡例も伝えられている。東南アジアでの鳥インフルエンザ制圧は、事実上、不可能と考えられる。

最近、H5N1 インフルエンザウイルスを渡り鳥が媒介することが明らかとなり、ギリシャなどヨーロッパにまで感染が拡大してきている。世界に広がったことは、鳥の H5N1 が、ブタや人の気道で人の A 型インフルエンザと交雑を起こしたり、突然変異する機会も大幅に増えたことになる。

以上のような状況から、世界の専門家は、H5N1 インフルエンザウイルスが、人から人に容易に感染する新型インフルエンザウイルスとして、つまり空気感染する人のインフルエンザとして大流行する危険性を憂慮しているのである²⁾³⁾。日本でも、今こそ、真剣に対策を検討すべき時にきている。残念ながら、日本の新型インフルエンザ対策は万全といえる状態ではない。

別刷請求先：(〒220-0012) 横浜市西区みなとみらい3-7-3

神奈川県警友会 けいゆう病院小児科

菅谷 憲夫

Table 1. Phases of Pandemic Period

<u>Interpandemic period</u>
Phase 1--2. Animal influenza
<u>Pandemic alert period</u>
Phase 3. Human infections with a new subtype, but no human-human spread.
Phase 4. Small clusters with limited human-human transmission
Phase 5. Large clusters
<u>Pandemic period</u>
Phase 6.

抗ウイルス薬の備蓄とワクチンの開発を進める時期

WHOはpandemicを6段階のphaseに分けて対策を考えているが（Table 1）、現在は、pandemic alert periodのphase 3ということになる。問題はここから、pandemic発生のphase 6までは一気に進展する可能性が高いことである。phase4は、人から人の感染が25例以下、phase5は50例以下であり、それ以上の人から人への感染が確認されるとWHOはpandemicを宣言することになる。

「新型インフルエンザがいつ出るのか」という質問を、筆者はしばしば受けるが、「いつ出るかはわからないが、phase 3まで来れば、pandemicの準備は全力で進める必要があり、今、準備しなければ、救えることが出来たはずの多数の死者や重症患者が出てしまうことになる」と答えている。日頃、ほとんどタミフルを使用していない欧米諸国が、大量の国家備蓄を開始したことに各国の危機感が表れている。

大流行による発病者を抑えることは出来ない

新型インフルエンザは、表面の赤血球凝集素が鳥由来であるから、人類全員が免疫のない状態である。数年以内に全国民100%が罹患発病するが、今までの新型インフルエンザの経験から、人口の25%が発病すると予測して対策を立てるのが、先進諸国のコンセンサスである。日本では3,200万人が発病することになる。毎年の流行でも、人口の5~10%のインフルエンザ患者が出ているので（日本では約600~1,200万人）、その約3倍から5倍という大きなインパクトを社会に与えることとなる¹⁾。重要なことは、3,200万人という莫大な患者発生を抑えることは、空気感染を起こすインフルエンザでは不可能という点である。

大流行による死亡者、入院患者

通常のインフルエンザの死亡率は0.05%から0.1%程度と思われる。そうすると、毎年の流行で600万人が発病すると、3,000人から6,000人程度の死亡者ができることになる。しかし、新型インフルエンザとなると、健康成人でも死亡率が上昇する。1957年のアジアかぜの時、英国での死亡率は0.1%から0.3%であった。新型インフルエンザ出現時、死亡率を0.3%とす

ると、日本では3,200万人の患者から9万6千人の死亡者が予測される⁴⁾。

東南アジアで猛威をふるう鳥のH5N1が、もしも人の新型インフルエンザとして流行した場合は、スペインかぜ並みの1~2%の死亡率となる可能性はあり得る。その場合は、3,200万人の患者から32万から64万もの死亡者が出ることになる。新型インフルエンザ対策の目的は、抗ウイルス薬やワクチンを使用して、いかにインフルエンザによる死亡や入院患者数を減少させるかという点にある⁴⁾。

昨年発表された新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会による報告書では、米国のモデルにしたがって、死亡者を10万6,930人、入院患者数を42万9,804人と予測してきたが⁵⁾、最近、厚労省は新たに行動計画を発表して、死亡者数を17万人から64万人、入院患者を53万人から200万人と大幅に被害予測を引き上げた。64万人の死亡とは3,200万人発病するとして、2%の死亡率で計算した数字である。

新型インフルエンザ対策では抗ウイルス薬による治療が基本

以前は新型インフルエンザ対策の根幹は、出現した新型ウイルスを分離同定しそれをワクチン株として、できるだけ早く大量にワクチンを製造することとされてきた¹⁾。ところが「できるだけ早く」としても、ワクチンが供給されるまでに、最低で半年は要する点に問題がある。ワクチンは出現した新型インフルエンザウイルスに抗原性がマッチしない限り有効性が期待できないので、原則としては前もって備蓄することはできない。新型インフルエンザが出現すると、2カ月間にわたり流行が続くが、新型用ワクチンは、最初の6カ月間は供給することはできない。したがって、新型ウイルス出現当初の抗ウイルス薬による治療体制の確立が、新型インフルエンザ対策の成否を決めることになる。

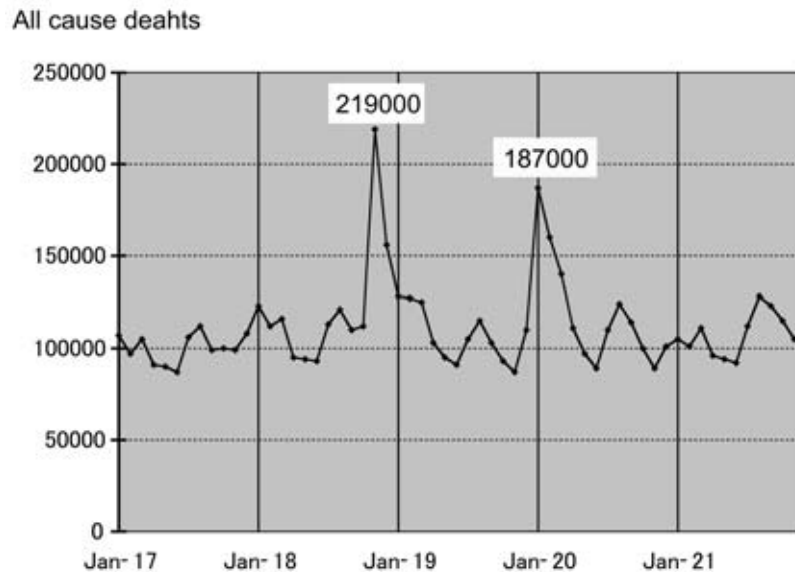
新型インフルエンザに対する抗ウイルス薬

新型インフルエンザ対策での抗ウイルス薬は、現時点ではノイラミニダーゼ阻害薬、oseltamivir（タミフル）が第一選択である。タミフルは、すべての鳥インフルエンザに有効である。つまり、すべての新型インフルエンザに有効ということになる。アマンタジンは、最近のH5N1には無効である。備蓄したタミフルは、治療に使用するのが、先進諸国のコンセンサスである⁴⁾。

タミフルの治療により死亡と入院が半減

タミフルは全ての新型インフルエンザに有効なので、前もって備蓄することが可能である。新型インフルエンザが出現して多数の患者が発生しても、十分量のタミフルにより治療ができれば、たとえH5N1のよ

Fig. 1 Deaths caused by Spanish influenza pandemic
Monthly all-cause deaths (1917-1920) From Vital Statistics of Japan.



うな強毒の新型インフルエンザに対しても、多数の生命を救うことが可能と考えられる。筆者は、入院や死亡は少なくとも3分の1に減少すると考えているが、オランダの報告では新型インフルエンザ出現時、ノイラミニダーゼ阻害薬を治療に使用すると、死亡と入院をそれぞれ50%減少させると仮定している。いずれにしても、タミフルが十分量備蓄されていれば、死亡者を数万から10万単位で入院患者を数十万から百万単位で減らすことが可能と考えられる。

世界でトップの日本のインフルエンザ診療

日本では、毎年、世界で生産されるタミフルのおよそ70-80%を使用し、迅速診断キットにいたっては、90%以上は日本が使用していると考えられる。インフルエンザが疑われたら、早めに医療機関を受診し迅速診断を受け、陽性であればタミフルで治療するという、日本では、国民の常識となったインフルエンザ診療は、実は世界ではほとんど行われていない⁴⁾。日本はタミフルを使いすぎではないかという批判もあるが、一時期、問題となった抗菌薬の乱用と混同した意見である。ほぼ100%の患者が迅速診断を受けて、確定診断の後にタミフルの治療を受けているわけで、決して乱用ではない。日本では正しい診断治療が確立しているのである。

世界のインフルエンザの専門家からも、日本のインフルエンザ診療に対する評価は極めて高く、WHOでインフルエンザ対策を担当しているDr. Stohrは「日本は毎年、世界のタミフルの生産量の4分の3を使用し、残りのほとんどは米国が使用し、わずか3%が他の世界各国で使用されている。製薬会社の抗ウイルス薬の生産体制を増強するためには、世界は日本を見習

うべきである」と述べている。また米国のDr. Haydenは「新型インフルエンザの出現前に、毎年のインフルエンザ流行でもタミフルを使用して、医師がタミフルによる治療に習熟することが望ましい」と述べている²⁾。

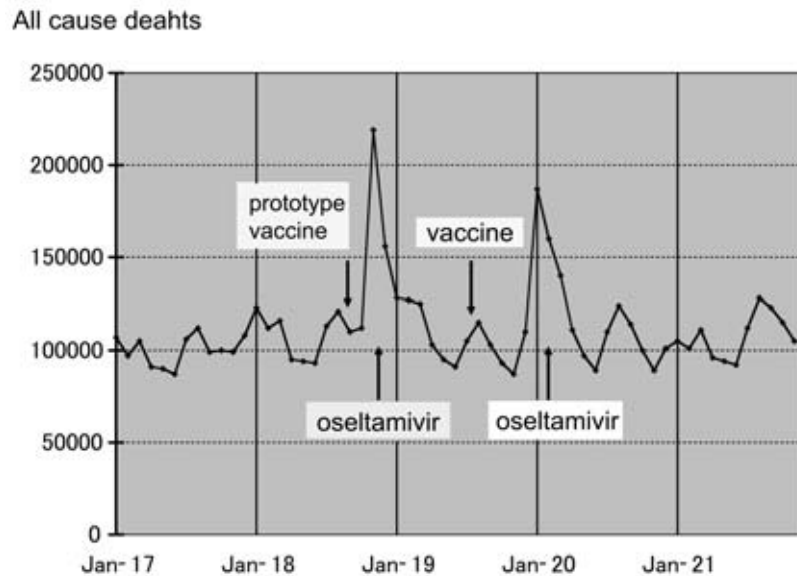
欧米で進むタミフルの備蓄

毎年のインフルエンザ流行で、タミフルをほとんど使用していない欧米諸国も、H5N1インフルエンザの危険性が浮上した2005年初頭から、タミフルの国家備蓄を積極的に開始した。欧米諸国では、タミフル備蓄を危機管理対策と考えているので対応は迅速である。英国、フランス、ドイツなど欧米諸国では、人口の20-40%の国民がインフルエンザに発病しても、全員を治療可能なタミフル備蓄を目指して、すでにスイスのロッシュ社に発注した。英国は人口の25%、1,460万人を治療可能なタミフルを2006年末までに備蓄する予定である。米国はやや遅れたが、2006年末には2,000万人分、2007年夏までには国民の25%にあたる8,100万人分を備蓄予定である。世界各国では、タミフルは1人当たり10カプセルで備蓄を計画している。欧米諸国は最近さらにタミフル備蓄予定量を増加させており、フランス、オランダ、ノルウェー、ニュージーランドなどは人口の50%を目標としている。

日本は2,500万人分の備蓄予定

厚労省の行動計画では、国が1,050万人分、地方が1,050万人分、合計2,100万人分を備蓄することが発表された。それに加えて、400万人分の製薬会社の在庫を合わせて、合計2,500万人分(5日間の治療、10カプセル)のタミフルでpandemicに備えるという。中外製薬は、毎年、流行前の12月には1,200万人分のタミフルを用意する。冬季のインフルエンザ流行で

Fig. 2 Oseltamivir use and influenza vaccination during a pandemic



使用されるので在庫は流行後の春には大幅に減少するが、最低限400万人分は常に残ると考えられるので、国の2,100万人に加えて2,500万人のタミフルが準備できると計算している。

日本の備蓄は当初から不足

新型インフルエンザが出現した場合に国民の25%が発病すると推定されるので、日本では3,200万人の患者が出ることになる。行動計画で明らかにされた2500万人分の備蓄であれば、当初から700万人分のタミフルが不足することになる。

厚労省の外来受診者数の予測が2,500万人であり、そのために、タミフル備蓄量が2,500万人と計画しているが、厚労省の外来患者数の予測は米国CDCのソフトを利用したものである。欧米では、インフルエンザに罹患しても、原則として、水分補給、市販薬の内服などを行い、自宅で安静にして他人との接触をさけるように指導している。日本では、インフルエンザと考えたら、病院を受診し迅速診断を受けて、タミフル等の治療を受けることが国民の常識となっており、厚労省の外来受診者の予測は現実離れしたものである。新型インフルエンザが出現し3,200万人の患者が発生すれば、インフルエンザ患者は全員受診するし、不安感からそれを上回る外来患者が受診すると考えられる。

欧米諸国の備蓄状況と比べると、中外製薬の在庫分を加えた2,500万人分でも人口の19.5%と最低レベルであり、国家備蓄2,100万人分（人口の16.4%）は余りに少ない。

3,200万人を確実に治療できる備蓄を

3,200万人をタミフルで治療使用する場合には、流

通（市場）在庫のことを考える必要がある。例えば、ある病院で100人のインフルエンザ患者を治療しようと予定した場合、欠品する危険があるから最低限120から130人分のタミフルを在庫しなくてはならない。薬剤の卸問屋では1,000人分のタミフルの需要を予定した場合は、やはり最低限1,200から1,300人分のタミフルの在庫が必要となる。したがって、日本全体とすると、3,200万人を確実に治療するためには約4,000万人分のタミフルが必要となる。厚労省の2,500万人分のタミフルでは、おそらく、2,000万人程度しか治療できないであろう。これでは、新型インフルエンザが流行する兆しがあれば、タミフルを求めて国民がパニックに陥ることは明白である。

第2波の問題

新型インフルエンザが出現すると、国民の25%が発病するが、それから半年から1年後には、2回目の大きな流行が起きて、再び国民の25%が発病することが知られている。これを第2波, second waveという。Fig. 1には1918年のスペインかぜ流行時の総死亡を示した。当時は日本全体で大体月に10万人が死亡していることがわかる。1918年の11月に突然、総死亡数が増加し21.9万が死亡した。ベースラインを10万人とすれば、この月だけで約12万人が死亡したと考えられる。これがスペインかぜ流行による死亡である。翌年の1919年には特に死亡のピークはないが、1920年の1月から3月にかけて再び総死亡のピークが見られる。これが第2波である。新型インフルエンザ対策を考える場合は常に第2波のことを考慮すべきである。

ワクチンは第2波に重要

Fig. 2に、スペインかぜ流行時の総死亡のグラフに、ワクチンとタミフルの役割を示した。最初の流行時、第1波には、ワクチンは間に合わず、タミフルの治療しかない。スペインかぜの時に、もしもタミフルがあれば、この死亡数が少なくとも半減したであろう。半年後からはワクチン接種が可能となる。第1波で罹患しなかった人々にワクチンが接種されれば、第2波の患者数も死亡者数も半減することが期待される。第2波でもタミフルの治療は重要であり、さらに死亡者数は減少することが期待される。

新型インフルエンザ用ワクチン

新型インフルエンザワクチンは、時間の節約と安全性の面から、reverse geneticsで弱毒化してseed virusを作成する。また緊急に大量に製造する目的で、細胞培養での作成も考えられているが、日本では、鶏卵の使用が予定されている。日本には4社のワクチンメーカーがあり、現在でも、2,000万本のワクチンを生産しており、新型インフルエンザとなれば、単味ワクチン（1種類のインフルエンザのワクチン）となるので、その3倍、6,000万本の製造は可能である。したがって、新型インフルエンザ出現後、6か月から1年たてば十分量のワクチン供給は可能と考えられる。

新型インフルエンザワクチンは、すべての人が免疫がないので、抗体上昇が低いが、特にH5N1インフルエンザでは抗体反応が悪いので、アジュバントを加えることになる。したがって、新型インフルエンザワクチンは毎年のワクチンよりも効果が低い可能性と、アジュバントによる副作用が問題点として残る。

プロトタイプワクチン

これは2003年にベトナムで分離された鳥のH5N1インフルエンザからseedを作成しワクチンとしたものである。H5N1ではアジュバントを加えて製造をする。基本的には、新型インフルエンザが出現したときに、迅速にワクチンを製造するために、前もってライセンスをとるための試作品である。

このワクチンを新型インフルエンザの出現が必至となった段階、たとえばWHOのphase 5で、医療関係者などに接種しようとする計画もある。プロトタイプワクチンは抗原変異を考えれば、効果は低いと予想される。さらに、基本的に鳥のインフルエンザであり、

アジュバントとともに副作用が懸念される。試作ワクチンを人に接種することは、病毒性の強いH5N1インフルエンザが出現した場合の緊急避難的な対策である。

おわりに

日本は毎年の流行で、世界のタミフル生産量の70～80%を使用し、日本国民は、新型インフルエンザが出現した場合でも、十分量のタミフルが供給されるものと安心していているようである。ところが、いざ新型インフルエンザ出現となると、最高の条件であっても、人口の19.5%、2,500万人分の治療量しかない。一方、欧米諸国は、日頃はタミフルを使用していないにもかかわらず、危機管理対策の一環として、人口の20～40%の備蓄を開始した。新型インフルエンザ出現が憂慮される今こそ、日本政府は3,200万人を確実に治療できるタミフルの備蓄を目指すべきである。そのためには、流通在庫を考えると、最低限4,000万人分のタミフルが必要である。

ロッシュ社は2006年には1億5,000万人、2007年には3億人以上のタミフルを生産予定である。欧米諸国はすでにロッシュ社に大量の発注をしたが、日本は依然として発注していない（2005年12月現在）。しかし、2年後にはタミフルの生産が大幅に増加するので、タミフルの発注が遅れていることは大きな問題ではない。世界各国で新型インフルエンザへの不安感からタミフルの買い占めが問題化しているが、日本でも、国家の備蓄が十分ではないことを国民が知ればいつ買い占めが起きてもおかしくない。そのような不安感を払拭するためにも、政府は大量の備蓄計画を発表すべきである。さらに、新型インフルエンザが出現時、東南アジア諸国へのタミフルの援助も必要となる。

文 献

- 1) 菅谷憲夫：新型インフルエンザ対策：ワクチンと抗ウイルス剤。ウイルス 1997；47：25—35。
- 2) Aldous P, Tomlin S：Avian flu special：avian flu：are we ready？Nature 2005；435（7041）：399。
- 3) Osterholm M：Preparing for the next pandemic。N Engl J Med 2005；352：1839—42。
- 4) 菅谷憲夫：日本の新型インフルエンザ対策は遅れている。国民の25%を治療可能なリン酸オセルタミビル（タミフル）の備蓄を。日医誌 2005；134：1297—301。
- 5) 新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会：新型インフルエンザ対策報告書。厚労省、2004年。

The Issue in Japanese Pandemic Preparedness Plan Stockpiling of Oseltamivir to Treat 25% of Japanese Population

Norio SUGAYA
Keiyu Hospital

〔J.J.A. Inf. D. 80：8—12, 2006〕

感染症学雑誌 第80巻 第1号