

新型インフルエンザ事前準備・緊急対応体制の再構築（概要）

国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター

田代 真人

〔鳥、ブタ、ヒトのインフルエンザ〕

〔新型インフルエンザ大流行〕

20世紀に3回起ったパンデミックと21世紀最初のパンデミック(H1N1)2009など過去の
大流行は、すべて弱毒型の鳥やブタのウイルス由来だった。それにもかかわらず、1918年
のスペインかぜパンデミックでは、当時の世界人口18億人のうち4千万～1億人が死亡し
たと推定されている。

現在鳥の間で流行中の強毒型鳥 H5N1 ウイルスに由来するパンデミックが発生した際には、
1億5千万人を超える膨大な死亡者（致死率5～15%）と社会機能・経済活動の破綻・崩壊
が懸念されている。

そこで、健康危機管理に関する基本法が必要とされ、2012年5月に新型インフルエンザ
等特別措置法が成立した。今後、本法律に従って、政府は、多分野にわたる専門家の意見
を聞きながら、具体的な実施政策を政令、省令、ガイドライン等で整備し、予算化して実
施することになる。

〔H1N1(2009)新型インフルエンザ〕

2009年4月にメキシコからインフルエンザ様患者の集団発生が報告された後、短期間の
うちに新型インフルエンザが世界中に拡大流行を起こした。新型インフルエンザのウイル
ス(H1N1 亜型)は、強毒性を示す遺伝子は見つかっていない。

今回のパンデミックでは幸いにも健康被害や社会的影響は小さかった。その理由として、
①ウイルスが季節性ウイルスと同じ弱毒型であり、その後にも病原性が増強しなかった、
②高齢者を中心に多くの人々が過去の季節性 H1N1 ウイルスに対する交差性免疫を持っていた、
③初発地が北米だったので、米国疾病予防対策センター(CDC)による早期情報共有や早期対
応が可能だった、④多くの国で H5N1 パンデミックを想定した事前準備がある程度行われて
いた、⑤抗ウイルス剤に感受性を持ち、耐性ウイルスが拡大しなかった、などが挙げられ
る。決して、行政による事前準備や緊急対応が適切で効果的だった為ではない。

しかし、今回のパンデミックによる被害が軽かったとの経験から、新型インフルエンザの
本質を誤解し、軽視する傾向が生じていることが懸念される。

〔高病原性 H5N1 鳥インフルエンザの流行〕

1997年、香港の家禽で H5N1 型鳥高病原性インフルエンザの流行があり、18名の感染患
者が報告され、6名が死亡する事態が起こった。

2003 年後半から、新たな強毒型 H5N1 鳥インフルエンザの流行が東アジアから始まった。その後、急速に、東南アジア、中国、韓国、日本、シベリア南部、中東、欧州、北アフリカへと拡大を続けている。ウイルスは超強毒性で、家禽、野鳥、ネコ、トラ、イヌ、ネズミなど多くの哺乳動物にも感染して、致死的な全身感染を起こす。

流行ウイルスは依然鳥型なのでヒトへの感染は稀だが、WHO は 16 カ国で 600 人以上の感染患者を確認している。発生国の多くが監視体制の不備な途上国なので、この数字は氷山の一角に過ぎない。

感染患者における主症状は急激に進行する重症肺炎だが、ウイルス血症によって全身感染を起こし、妊婦では胎盤から胎児感染に至る。さらに、ウイルス感染に対する宿主側の過剰防御応答(サイトカインストーム)により多臓器不全が生じ、平均致死率は約 60%である。

H5N1 高病原性鳥ウイルスによるヒト感染例の殆どは、致死的な重症全身性疾患である。

2004 年以来、この強毒型鳥ウイルスが、遺伝子変異によってヒト型に変化して大流行することが危惧されている。その場合には未曾有の健康被害と社会・経済的な影響をもたらすことが懸念されている。そのため、国連や WHO をはじめ世界各国で、新型ウイルス発生阻止のための家禽対策、パンデミックへの事前準備、緊急対応の計画が立てられて実施されているが、未だ不十分な状況にある。

[H5N1 強毒型パンデミックの可能性]

H5N1 ウイルスが遺伝子変異でヒト型に変化すると、強毒性の新型インフルエンザとして大流行し、甚大な健康被害と社会的影響をもたらす最悪のシナリオとなる可能性が高い。H5N1 鳥インフルエンザは鳥の間で流行を続けており、鳥からの偶発的なヒト感染患者も増えている。しかも、インドネシア、中国、エジプトなどでは、鳥での流行報告の無い地域での患者発生や、ヒト-ヒト伝播例も確認されている。

鳥での感染伝播が続く限り、またヒトへの偶発的感染が繰り返される限り、鳥型ウイルスがヒト型に変化する危険が増え続ける。既にヒト型への変化に対応する遺伝子変異も少なからず確認されている。

鳥型ウイルスのどの遺伝子部位がどの様に変異するとヒト型に変化するのか？ この重要な疑問に対する回答が最近発表された。また、H5N1 鳥ウイルスはヒト季節性 H1N1pdm09 ウイルスとの遺伝子交雑により、容易にヒト型ウイルスに変化する可能性も示された。

何れにしても、強毒型 H5N1 新型インフルエンザによる大流行が起こるリスクは予想以上に高いことが示され、最悪のシナリオを想定して、準備計画の再検討と前倒し実施を急ぐべきとの警鐘が鳴らされた。

[新型インフルエンザへの事前準備と緊急対応体制の整備]

新型インフルエンザ対策の目的は、①健康被害を最小に留める、②社会機能・経済活動の破綻を防ぐ、ことにある。

不確定要素の多い新型インフルエンザ等による健康危機に対しては、リスク管理の鉄則に則って、リスク評価に基づいた「最悪のシナリオ」を想定する必要がある。そして、最悪のシナリオにも対応できるように、必要十分な事前準備と緊急対応計画を立て、これらを実施しておくことが必須である。この原則に基づいた必要十分な準備を整えておけば、実際のパンデミック際には、予想される重篤度（severity）に応じて、対応レベルを下げて行くことが可能となる。しかし、その逆は絶対に不可能である。

「最悪の事態」が警告されていたにも関わらず、これらを「想定外」とする甘い被害想定を行い、それに基づいた不十分な準備しか実施しておかなかった場合には、実際に「想定外」の被害が起こった際には、担当者は「不作為の責任」を厳しく問われることになる。

新型インフルエンザ対策は、パンデミックの発生前、発生後（拡大期、蔓延期、終息期）、終息後の3段階における対応を、事前に検討し計画を立てておくこと、さらにそれらを何時でも実行可能な状況にしておく事前準備の実施が必要である。

基本戦略は、①新型ウイルスの出現阻止、②新型ウイルス発生局所での早期封じ込め、③感染拡大の阻止・遅延と健康被害の最小化：公衆衛生的介入（検疫・渡航禁止などの水際作戦、隔離、行動自粛、行動制限など）、医学的対応（ワクチン政策、抗ウイルス剤、医療提供）、個人対応（うがい、手洗い、咳エチケットなど）。④社会機能、経済活動の破綻防止と維持：社会機能維持に不可欠な職種に対する諸要請・指示とそれに応じた感染防御対策（プレパンデミックワクチンの事前接種、先行接種を含む）。事業所等における事業継続計画（BCP）の実施。行動制限・社会活動の制限など、⑤大流行終息後の回復過程に対する事前計画と準備、等である。単一で目的を達成出来る手段は無いので、有効と考えられる全ての対応を総動員して実施することになる。

特に、社会危機管理の面からは、社会機能・経済活動を破綻させないことが重要である。入院を要する重症患者が同時に多数発生すると、まず医療サービスが破綻し、それによって多数の重症者・死亡者が無差別的に増幅され、最終的に社会機能・経済活動が麻痺する。現状の医療提供体制では、致死率2%（スペインかぜインフルエンザ程度）を超える強毒型パンデミックには対応できないとされているが、H5N1 パンデミックではこれを遥かに超えることが推定されている。

その対応策としては、流行のピークを大幅に遅らせるとともに平坦化させ、入院を要する重症患者の発生を、医療対応能力の範囲内に留めることである。それには、①医療対応体制の強化が最も直接的だが、その実施は容易ではない。②抗ウイルス薬による早期治療、予防投与も期待されるが、その効果は確実ではなく、一旦耐性ウイルスが出現すれば、全く役に立たない可能性もある。③感染拡大を抑制する効果が期待される強力な公衆衛生的介入（行動制限、活動自粛など）は、実施のタイミングが効果を大きく左右し、また実施した場合には、却って、社会機能や経済活動への悪影響は避けられない。そこで、④多くの人に予め（あるいは新型ウイルス出現後速やかに）ワクチンを接種して免疫を賦与して

おき、これによって、感染患者の重症化を防ぎ、軽症化した患者の在宅治療を可能にする戦略が考えられる。すなわち、交叉免疫の存在によって軽微に終始した(H1N1)2009 パンデミックの出現前と同じ状況になるように、予めH5N1 プレパンデミックワクチンを接種して交差免疫を賦与しておくのである。おそらく、この戦略の実施なしには、社会危機の回避は困難であろう。

[プレパンデミックワクチンの必要性]

現行の季節性インフルエンザワクチンは、ウイルス感染そのものを完全には阻止できないが、重症化や死亡のリスクを低下させる効果は証明されている。上気道の表層感染に留まる季節性インフルエンザとは異なり、強毒型H5N1 ウイルスによる全身感染には、血清抗体による重症化阻止効果も高いと考えられる。

さらに、プレパンデミックワクチン（現在の鳥型H5N1 ウイルスを用いて作製されたワクチンで、臨床試験を実施して国際基準を満たす有効性が確認されており、国による承認も得ている。原液として2000万人分が国家備蓄されている。）には、アジュバント（免疫強化剤）が含まれており、幅広い交差性免疫を誘導することが示されている。従って、実際のH5N1 パンデミックウイルスに対しても、交叉性に防御効果があると期待できる。

しかし、新型H5N1 ウイルスが出現後に、備蓄してあるワクチン原液から小分け最終製品を作るには、安全性試験を含めて2か月程度の時間が掛かる。更に、H5N1 ワクチンの場合には、全員が免疫記憶を欠如しているので、1か月間隔で2回接種する必要がある。そのため、免疫を獲得するまでには合計3ヶ月以上の時間が掛かることになる。これでは、せっかくプレパンデミックワクチンを事前備蓄しておいても、パンデミックの第1波には間に合わない可能性が高い。

一方、日本における臨床研究においては、H5N1 ワクチンを接種された人は、数年後に別の系統のH5N1 ワクチンを1回接種することによって、強い交差性の免疫応答が起こることが証明されている。海外の臨床試験においても、H5N1 ワクチンで誘導された免疫記憶は10年以上持続しており（おそらく終生持続する）、その後抗原性が異なる別のH5N1 ウイルスを1回接種しただけで、強い免疫応答が起こることが示されている。これらの成績は、H5N1 プレパンデミックワクチン接種によって誘導される免疫は、同じH5N1 亜型であれば、抗原性が多少変異した実際の新型H5N1 ウイルスに対しても、幅広く交叉性に反応して防御効果が期待できることを示している。

そこで、新型インフルエンザが出現してから接種を始めると言う、従来のプレパンデミックワクチンの備蓄政策を一步進めて、希望者（特に医療サービスや社会機能維持のために、パンデミック発生時にも業務をすることが期待されている人たち）に対して、事前にプレパンデミックワクチンを接種して、幅広い交叉性をもつ基礎免疫（免疫記憶）を賦与しておくことが、緊急時に対する事前準備として有効な戦略と考えられている。

緊急事態においては、国が医療関係者やライフラインの維持などの責務を担う多くの国

民・民間企業等に対して、社会機能維持のために必要な事業活動を継続実施することを要請・指示することになる。しかし、これらの業務継続を指示する以上、それによって生じる健康被害の補償とともに、業務従事者が感染・発症・重症化しないように、適切な措置（特にプレパンデミックワクチンの事前接種・先行接種）を執ることが前提であり、不可欠である。病原性の高いインフルエンザの感染・発症のリスクを負いながらも、社会のための重要業務に従事する人たちに対して、国は「丸腰でやれ」と言う訳にはいかない。そのために、プレパンデミックワクチンの事前接種・先行接種の実施が不可欠であろう。

さらに、多くの人が交差性の免疫記憶を獲得していれば、感染を受けても重症化を免れる患者が多数を占めることとなり、在宅治療が可能となって、入院による医療への負荷が軽減されることになる。これらは、医療提供体制の崩壊を防ぐ有力な手段となるであろう。

ただし、現在備蓄されている不活化ワクチンの皮下接種によって誘導される免疫は、ウイルスの感染そのものを阻止できない。従って、プレパンデミックワクチンの効果は決して完璧ではなく、ワクチンを接種しておけば絶対に安心というわけには行かない。

しかし、誘導される交叉性の血清抗体は、ウイルス血症の阻止には効果が期待されるので、重症化、死亡のリスクを減らすことが期待される。従って、ワクチンの事前接種によって、社会機能の維持に責任のある職種の従事者、健康被害発生の可能性が高いハイリスク群の重症化や死亡を減らすとともに、大勢の入院患者による医療への負荷を軽減するために、多くの人に対するプレパンデミックワクチンの事前接種が望まれる。

ただし、実際に流行するか否か不確定な H5N1 パンデミックに対するワクチンを多数の人に事前接種するには、十分な安全性の確保が必要であり、そのための臨床研究を積極的に進める必要がある。現在までに、臨床研究において、6000 人の健康成人に対してプレパンデミックワクチンの接種が行われ、安全性については特に問題は生じていない。しかし、実際にパンデミックが起こった際には、1 億 3000 万人の国民全員に対して、プレパンデミックワクチンと同じ製法のパンデミックワクチンを接種することになるので、より幅広い安全性の確保が必要である。そのためにも、3 年で有効期限が切れる 2000 万人分の備蓄プレパンデミックワクチンについては、希望者を対象として徐々に事前接種を進めて、安全性の確保と同時に、多くの人に基礎免疫を賦与してゆくことが現実的であろう。

新型インフルエンザ事前準備・緊急対応体制の再構築 プレパンデミックワクチンの意義と必要性

国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター長
田代 真人

[鳥、ブタ、ヒトのインフルエンザ]

A 型インフルエンザウイルスは、HA タンパクの抗原性により 16 の亜型が区別される。これらはカモなど水棲類の渡り鳥を起源とし、家禽、ブタ、ウマ、ヒト、アザラシなどを自然宿主とする人獣共通感染症である。自然界の鳥ウイルスは弱毒型であり、鳥では腸管や呼吸器の上皮に局限した不顕性局所感染にとどまる。しかし、H5 と H7 亜型のウイルスでは、ニワトリなどの家禽で伝播流行中に、HA 遺伝子の変異によって強毒型に変化する場合があります、全身感染を起こしてほぼ 100% の家禽を殺すことになる（高病原性鳥インフルエンザと呼ばれる）。

ブタは鳥とヒトの両方のウイルスに感染しやすく、これらに起源をもつブタ型ウイルスを維持しており、さらに、ヒトの新型インフルエンザ出現過程で中間宿主の役割を果たす。ブタの呼吸器に鳥やブタのウイルスとヒトのウイルスが同時に感染すると、両者のウイルス間で遺伝子分節の交雑が容易に起こるために、組み合わせによっては、ヒトの新型インフルエンザが産生される。1957 年のアジアかぜ、1968 年の香港かぜ、2009 年の H1N1 パンデミックの原因ウイルスは、各々ブタの中での遺伝子分節の交雑によって出現したと考えられている。

ヒトの季節性インフルエンザウイルスは、鳥由来の弱毒型ウイルスが直接またはブタを介して、遺伝子変異によってヒト型に変化し、ヒトの世界で新型インフルエンザとして大流行したものの子孫である。鳥の弱毒型に由来するヒト型ウイルスはヒトに対しても弱毒性であり、「インフルエンザ」と言う呼吸器上皮に局限した急性感染症を起こす。

[新型インフルエンザ大流行]

鳥やブタのインフルエンザウイルスがヒト型ウイルスに変化すると、多くのヒトがこの新型ウイルスに対して免疫を持っていない場合には、パンデミックを起こして大きな健康被害と社会的影響をもたらす。20 世紀に 3 回起ったパンデミックと 21 世紀最初のパンデミック (H1N1) 2009 など過去の大流行は、すべて弱毒型の鳥やブタのウイルス由来だった。それにもかかわらず、1918 年のスペインかぜパンデミックでは、当時の世界人口 18 億人のうち 4 千万～1 億人が死亡したと推定されている。

95 年後の現在、同程度の病原性をもつウイルスによるパンデミックが起こった場合には、ワクチン、抗インフルエンザ薬、抗生物質、近代的医学技術の進歩等により、健康被害はかなりの程度低く抑えられると想定される。しかし、現在の地球人口は 74 億人（4 倍）に

増加しており、生活様式も大きく変化した。航空機等による高速大量輸送の発展によって、2009年のH1N1パンデミックにおいて経験されたように、パンデミックは2カ月以内に世界中に波及し、ほぼ全世界で同時流行となる。この様な状況において、健康被害を低く想定しうる条件は、ウイルスの伝播力や病原性が低いこと、予め多くの人が免疫を持っていること、または、有効で安全性の高いワクチンが新型インフルエンザ大流行のピークの前に供給されること、また現在使用されている抗インフルエンザ薬が有効であること等である。

これらの条件が満たされない場合には、短期間に集中的な大流行を起こし、膨大な健康被害が生じて、二次的に社会機能、経済活動の停滞～破綻が起こると想定される。特に、医療サービス、交通、物流、食糧やエネルギー供給などのライフライン、国防、治安維持など、社会機能の維持が問題となる。更に、現在鳥の間で流行中の強毒型鳥H5N1ウイルスに由来するパンデミックが発生した際には、ヒトにおいても強い病原性を持つ可能性が高いことから、1億5千万人を超える膨大な死者（致死率5～15%）と社会機能・経済活動の破綻・崩壊が懸念されている。

従って、新型インフルエンザ大流行の際の社会危機状況に対しては、最悪のシナリオを想定した、国による十分な事前準備と有効な緊急対応が必須となる。最悪の事態は起こらないとの「想定」に基づき、「想定外」に対する準備・対応を怠ってきたことは、2011年の東日本大震災・福島第1原発事故からの重い教訓である。従って、同年9月20日に閣僚会議で決定された国の新型インフルエンザ対策行動計画については、最新の科学的基盤に立ったリスク評価に基づいて、「最悪のシナリオ」とされている被害想定を再検討する必要がある。また、この想定に沿って策定された新型インフルエンザ対策ガイドラインの見直し意見書も、当時の法律や規則の範囲内で可能な対応に縛られたものであり、国による正式のガイドライン策定時には再検討されるべきである。

一方、国による対策計画を効率よく実施するためには、責任所在の明確化と、自治体や民間・諸機関に対する協力要請・指示などの実施権限に関する法的基盤が必要である。(H1N1)2009パンデミック時に生じた様々な混乱事態の反省から、我が国にはこれらが欠落していることが明らかになった。特に、後で述べる鳥強毒型H5N1インフルエンザウイルスに由来するパンデミック等が起こった際には、国民生活や国民経済に重大な影響を及ぼす恐れがある。

そこで、軍事攻撃や自然災害による国家・社会の緊急事態に対する危機対応のための国民保護法や災害対策基本法などと同様に、健康危機管理に関する基本法が必要とされ、2012年5月に新型インフルエンザ等特別措置法が成立した。今後、H5N1新型インフルエンザ大流行等のパンデミックによって、国民の生命・健康が脅威を受ける危険性や、社会・経済活動への大きな影響が危惧される際には、本法律に従って、政府は緊急事態を宣言し、健康被害と社会経済活動への影響を最小限に留めるための措置が執れるようになる。その効果的な実施に向けて、現在、多分野にわたる専門家の意見を聞きながら、具体的な実施政策を政令、新型インフルエンザ対策行動計画、新型インフルエンザ対策ガイドライン等で

整備し、これらを予算化して実施することになる。

[H1N1 (2009) 新型インフルエンザ]

2009 年 4 月にメキシコからインフルエンザ様患者の集団発生が報告された後、短期間のうちに新型インフルエンザが世界中に拡大流行を起こした。新型インフルエンザのウイルス (H1N1 亜型) は、1918 年に大流行したスペインかぜウイルス (H1N1) の子孫である北米系統のブタ型ウイルス (遺伝子の 3 重交雑体; H1N1) に、ユーラシア系統のブタウイルス (H1N1) の NA と M 遺伝子が交雑した結果、ヒトでの感染伝播力を獲得したものである。HA タンパクの抗原性はスペインかぜウイルスとの多くの共通性を保持していた。8 本のウイルス遺伝子分節は 4 種類の弱毒型ウイルスに由来しており、強毒性を示す遺伝子は見つかっていない。したがって、感染患者の症状は比較的軽く、強毒型 H5N1 で見られる重症肺炎やサイトカインストームの発生は非常に稀で、全身感染は起こさなかった。

患者の大半は季節性インフルエンザ程度の軽症に留まり、死亡者数は季節性インフルエンザよりも少なかった (国内では 300 名)。日本では諸外国に比べて重症化、死亡例が特に少なく、妊婦死亡の報告も無い。公衆衛生上の対応や医療アクセスの良さ、医療機関の努力、特に抗ウイルス剤による早期治療の効果などが指摘されている。しかし、季節性インフルエンザに比べて、小児を中心に肺炎や脳症 (サイトカインストームに起因)、気道アレルギー症状の発生頻度が高かった。交叉性の免疫記憶がない小児では、ある程度重症化したものと考えられるが、動物実験でも肺炎を起こしやすいので、未同定の病原性遺伝子の存在も否定できない。国内外の重症例や死亡例からは、HA タンパクに D222G アミノ酸置換 (鳥型レセプターに結合しやすい) を持ち、肺で増殖しやすい変異ウイルスが分離されている。これらは其々の患者の体内で、ウイルス遺伝子の突然変異で出現したと考えられるが、このような病原性が高まったウイルスの伝播性は低く、市中での流行は起こらなかった。

新型ウイルスは、出現 1 年半後には季節性インフルエンザに移行したが、3 年後でも抗原変異はほとんど起こっておらず、新型ワクチンは依然として有効である。多くのヒトが感染を受けて免疫を獲得するまでは、この傾向が続くであろう。

一方、この新型ウイルスは、抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ阻害薬に感受性であった。2007 年に出現したタミフル耐性の季節性 H1N1 (ソ連型) ウイルスが急速に全世界に拡大して、たちまち 100% を占めるようになったこととは対照的であった。2009 年のパンデミックでは、タミフル/ペラミビル耐性ウイルスの検出率は約 1% と低く、それ以上拡大しなかった。主に免疫抑制患者に対する予防投与や長期治療中に検出されている。耐性ウイルスの蔓延を防止するために、不必要な抗インフルエンザ薬の投与は避けるべきであろう。一方、リレンザ/イナビルに対する耐性ウイルスはほとんど報告されていない。

ブタウイルス由来の新型 H1N1pdm09 ウイルスは、幾つかの鳥型ウイルスの性質を保持しており、未だ完全なヒト型には変化していなかった。内部タンパクは、PA タンパクの 1 カ所のアミノ酸置換を除き依然ブタ型であった。HA タンパクはヒト型レセプターに結合し、また増殖至適温度はヒトの体温にあったが、一部には鳥型レセプターが存在する肺胞上皮

に感染して肺炎を起こす性質を保持または再獲得した。ヒトからブタ、ネコ、イヌなど様々な動物への感染も起こったが、ブタを除いてその後は拡大せず、逆方向の伝播報告もない。

65歳以上の方は、スペインかぜウイルスの子孫として1947年まで流行し、スペインかぜウイルスと近縁な抗原性を保持していた過去の季節性H1N1型ウイルスによる初感染を受け、その後も感染を繰り返し経験していたので、ブタウイルス由来の新型(H1N1)pdm09ウイルスに対する強い交叉性免疫を持っていた。一方、それより若い成人は、このスペインかぜウイルス直近のウイルス感染を受けていないので、血清抗体は検出限界以下であった。しかし、スペインかぜ由来ウイルスの更なる子孫で1956年まで流行を繰り返した同じH1N1亜型ウイルス、またはそれが1977年に再出現したソ連型(H1N1)の旧季節性ウイルス(B細胞エピトープの30%、T細胞エピトープの70%がスペインかぜウイルスと共通)の感染を受けていた。そのために、小児を除く多くの人(特に高齢者)は、新型(H1N1)pdm09ウイルスに対しても、ある程度の交叉性免疫記憶を持っていた。これに対して、旧季節性H1N1ウイルスの感染経験の少ない小児・若年者ではこの交叉性免疫レベルが低かった。そのために、小児・若年者に比べて、成人・高齢者では新型インフルエンザ患者の発生が少なく、また1回のワクチン接種後でも十分な抗体応答が誘導されたのであろう(過去に獲得された免疫記憶が、抗原刺激により直ちに呼び戻されるブースター効果)。

今回のパンデミックでは幸いにも健康被害や社会的影響は小さかった。その理由として、①ウイルスが季節性ウイルスと同じ弱毒型であり、その後にも病原性が増強しなかった、②高齢者を中心に多くの方が過去の季節性H1N1ウイルスに対する交差性免疫を持っていた、③初発地が北米だったので、米国疾病予防対策センター(CDC)による早期情報共有や緊急対応が可能だった、④多くの国でH5N1パンデミックを想定した事前準備がある程度行われていた、⑤抗ウイルス剤に感受性を持ち、耐性ウイルスが拡大しなかった、ことなどが挙げられる。決して、行政による事前準備や緊急対応が適切で効果的だった為ではない。

しかし、今回のパンデミックによる被害が軽かったとの経験から、新型インフルエンザの本質を誤解し、軽視する傾向が生じていることが懸念される。この間にも、強毒型H5N1鳥インフルエンザは、(H1N1)2009パンデミックとは独立に鳥の間で流行を続け、ヒトの感染者も増加しており、新たなパンデミックの可能性は徐々に高まっている。WHOはパンデミック警戒レベルを第3段階のまま継続しており、強毒型H5N1パンデミックという最悪のシナリオを想定した事前準備と対応計画の整備を怠ってはならない。

[高病原性H5N1鳥インフルエンザの流行]

1997年、香港の家禽でH5N1型鳥高病原性インフルエンザの流行があり、18名の感染者が報告され、6名が死亡する事態が起こった。強毒型鳥インフルエンザウイルスによるヒトの致死感染が初めて確認されたのである。香港では全ての家禽140万羽を殺処分し、家禽の輸入、飼育、販売を禁止した結果、流行は制圧された。しかし、そのウイルスの起源は不明であり、その後も中国南部の家禽や野鳥の中で維持されていたと考えられる。

2003年後半から、新たな強毒型H5N1鳥インフルエンザの流行が東アジアから始まった。

ウイルスは、1997年香港での流行ウイルスと近縁であった。その後、急速に、東南アジア、中国、韓国、日本、シベリア南部、中東、欧州、北アフリカへと拡大を続け、この間に、HA 遺伝子と抗原性は20のクレードに細分化している。ウイルスは超強毒性で、家禽や野鳥のみならず、ネコ、トラ、イヌ、ネズミなど多くの哺乳動物にも感染して、致死的な全身感染を起こしている。東南アジアとエジプトでは、ウイルスは家禽に定着してしまい、これが野鳥にも伝播して、渡り鳥によって遠隔地にも運ばれているので、制圧は困難を極めている。

流行ウイルスは依然鳥型なのでヒトへの感染は稀だが、WHOは16カ国で600人以上の感染患者を確認している。発生国の多くが監視体制の不備な途上国なので、この数字は氷山の一角に過ぎない。小児・若年成人が全患者の90%を占め、流行地域での調査からは不顕性感染は殆どないとされている。しかし、東南アジアの養鶏業者、鶏取り扱い業者では、1~2%の抗体陽性率も報告されている。不顕性感染の実態は不明であるが、殆どのヒトがH5N1ウイルスに対する防御免疫を持っていないと判断されている。

感染患者における主症状は急激に進行する重症肺炎だが、ウイルス血症によって全身感染を起こし、妊婦では胎盤から胎児感染に至る。さらに、ウイルス感染に対する宿主側の過剰防御応答(サイトカインストーム)により多臓器不全が生じ、平均致死率は約60%である。インドネシアなどでは、未治療の場合には100%が死亡しているが、エジプトの小児やバングラデシュでの致死率は10~20%と低い。これらの地域での流行ウイルスの病原性には大きな違いが無いことから、人種差または早期の治療対応が予後に影響すると考えられる。

H5N1 高病原性鳥ウイルスによるヒト感染例の殆どは、致死的な重症全身性疾患である。起因ウイルスは鳥強毒型ウイルスであり、インフルエンザウイルスに分類されるものではあるが、ヒトに対しても非常に病原性が強い。ヒトでの疾患は、呼吸器上皮の局所感染(通常は鼻腔・咽頭・喉頭の上気道)で終始する通常の「インフルエンザ」とは明らかに異なるもので、特に重症な「新興感染症」であることを銘記すべきである。

2004年以来、この強毒型H5N1鳥ウイルスが、遺伝子変異によってヒト型に変化してパンデミックを起こすことが危惧されている。その場合には未曾有の健康被害と社会・経済的な影響をもたらすことが懸念される。特に、患者の大半が小児から40歳以下の働き盛りの若年成人と想定されるので、社会・経済機能への影響は甚大なものとなるであろう。そのため、国連やWHOをはじめ世界各国で、H5N1 新型ウイルス発生阻止のための家禽対策、パンデミックへの事前準備、緊急対応の計画が立てられて実施されているが、未だ不十分な状況にある。

[H5N1 強毒型パンデミックの可能性]

鳥型インフルエンザウイルス自身はヒトではパンデミックを起こさないと考えられる。しかし、H5N1ウイルスが遺伝子変異でヒト型に変化すると、強毒性の新型インフルエンザとして大流行し、甚大な健康被害と社会的影響をもたらす最悪のシナリオとなる可能性が高い。(H1N1)2009パンデミックの間にも、H5N1鳥インフルエンザはこれとは独立に鳥の間

で流行を続けており、鳥からの偶発的なヒト感染患者も増えている。しかも、インドネシア、中国、エジプトなどでは、鳥での流行報告の無い地域での患者発生や、ヒト→ヒト伝播例も確認されている。更に中国とインドネシアでは、ブタでの不顕性感染も報告されているので、ブタやヒトにおいて、H5N1 鳥ウイルスとヒト季節性 H1N1pdm09 ウイルスとの同時感染が起これば、両者のウイルス遺伝子分節の交雑が起これば、強毒型のヒト型ウイルスが出現することが新たな懸念材料である。インドネシアでは、既に、ブタの中で、鳥型 H5N1 ウイルスとヒトの H1N1pdm09 ウイルスの遺伝子交雑体ウイルスも検出されており、ヒト型の H5N1 新型ウイルスの出現が懸念されている。日本でも、冬季、シベリアからの渡り鳥によって、しばしば強毒型 H5N1 鳥ウイルスが持ち込まれていることから、国内での新型インフルエンザ発生の可能性も否定できない。

インフルエンザウイルスの遺伝子変異はウイルスの複製回数に比例するので、鳥での感染伝播が続く限り、またヒトへの偶発的感染が繰り返される限り、鳥型ウイルスがヒト型に変化する危険が増え続ける。既にヒト型への変化に対応する遺伝子変異も少なからず確認されている。特に、エジプトで流行中のクレード 2.2.1 系統のウイルスは、レセプター結合特異性と増殖最適温度がヒト型に変化して固定しており、特に懸念されている。

鳥型ウイルスのどの遺伝子部位がどの様に変異するとヒト型に変化するのか？ この重要な疑問に対する回答が最近発表された。現在流行中の H5N1 鳥ウイルスの遺伝子の特定部位に、僅か数個(3~5 ヶ所、最悪の場合は 1 個)の遺伝子変異が起これば、ヒト型ウイルスに変化する可能性があり、しかも基本的には強い病原性が保持される、とのフェレットでの研究結果が示された。フェレットはヒトのインフルエンザ感染の動物モデルである。この様な変異の一部を持ったウイルスは既に多くの感染患者からも分離されているが、幸いなことに、必要とされる変異の全てを同時に持つウイルスは未だ報告されていない。また、H5N1 鳥ウイルスはヒト季節性 H1N1pdm09 ウイルスとの遺伝子交雑により、容易にヒト型ウイルスに変化する可能性も示された。この場合には、交雑する遺伝子分節の組み合わせ次第では、病原性がある程度低下する可能性もある。インドネシアでは、鳥強毒型 H5N1 ウイルスとヒト H1N1pdm09 ウイルスの交雑体ウイルスがブタから分離されており、ヒト型への変化として懸念されていることは、既に説明したとおりである。

何れにしても、強毒型 H5N1 新型インフルエンザによる大流行が起こるリスクは予想以上に高いことが示された。現在の科学ではパンデミックの出現時期を予測することは不可能なので、何時でも起こりうると考えておくべきである。その際には、先に述べたように、未曾有の健康被害と社会・経済機能への影響が出ると想定されている。この様な最悪のシナリオを想定して、準備計画の再検討と前倒し実施を急ぐべきとの警鐘が鳴らされたのである。

[新型インフルエンザへの事前準備と緊急対応体制の整備]

新型インフルエンザ対策の目的は、①健康被害を最小に留める、②社会機能・経済活動の破綻を防ぐ、ことにある。一旦発生すれば、被害をゼロにすることは不可能であり、対

策の目的とはされていない。あくまでも最小限度に抑え込むことが目標となる。しかし、十分な事前計画に基づいた事前準備なくしては、その目的は到底達成できない。

不確定要素の多い新型インフルエンザ等による健康危機に対しては、リスク管理の鉄則に則って、リスク評価に基づいた「最悪のシナリオ」を想定する必要がある。そして、最悪のシナリオにも対応できるように、必要十分な事前準備と緊急対応計画を立て、これらを実施しておくことが必須である。この原則に基づいた必要十分な準備を整えておけば、実際のパンデミック際には、予想される重篤度（severity）に応じて、対応レベルを下げて行くことが可能となる。しかし、その逆は絶対に不可能である。

国防、警察、消防、防災などの「掛け捨て保険」的な考え方と同じく、パンデミックが起こらずに、準備対応計画や事前準備が無駄に終わることが最善の事態なのである。適切なリスク評価に基づいた施策である限り、不要で無駄な予算使用であった等の結果批判は誤りである。「最悪の事態」が警告されていたにも関わらず、これらを「想定外」とする甘い被害想定を行い、それに基づいた不十分な準備しか実施しておかなかった場合には、実際に「想定外」の被害が起こった際には、担当者は「不作為の責任」を厳しく問われることになるだろう。

新型インフルエンザ対策は、パンデミックの発生前、発生後（拡大期、蔓延期、終息期）、終息後の3段階における対応を、事前に検討して、それらに応じた対応計画を立てておくこと、さらにそれらを何時でも実行可能な状況にしておく事前準備の実施が必要である。さらに、新型ウイルスの病原性や伝播性などの性状、ヒトの免疫保有状況、健康被害の程度、社会活動への影響など、パンデミックの severity レベルの違いに応じた幾つかのシナリオを想定し、それらに応じた適切な対応計画を立てておく必要がある。

パンデミックの severity の評価・予測については、パンデミック発生後に速やかに行う必要があるが、緊急時には、正確な情報が十分に得られない状況で評価・判断せざるを得ない。2009年のH1N1パンデミックの際には、初発地域であるメキシコやその後のニューヨークからの健康被害情報を無批判的に採用した初期のリスク評価が、パンデミックの被害想定を実際以上に高く見積もり、その結果、日本を含む多くの国において、不必要な緊急対応が執られて社会的な混乱をもたらしたことを教訓とすべきである。

不必要な厳しい対応はかえって社会機能を混乱させ、経済的にも悪影響を与える可能性がある。従って、パンデミックの際の緊急対応については、状況の推移に応じて、事前に立てた対応計画の弾力的な運用が必要である。

新型インフルエンザに対する基本戦略は、①新型ウイルスの出現阻止：鳥、ブタなど動物におけるウイルスの監視、パンデミック発生のリスク評価、動物インフルエンザの制圧とヒトへの感染を防御する対応。②新型ウイルス発生局所での早期封じ込め：ヒト感染例の早期発見、ウイルスの性状解析、早期報告（サーベイランス体制の整備）と早期封じ込め作戦（地域封鎖、住民への抗ウイルス剤予防投与など）実施。③感染拡大の阻止・遅延と健康被害の最小化：公衆衛生的介入（検疫・渡航禁止などの出入国管理、隔離、学校閉

鎖、職場閉鎖、外出・集会などの行動自粛、行動制限など)、医学的対応(ワクチン政策、抗ウイルス剤、医療提供)、個人対応(うがい、手洗い、咳エチケットなど)。(4)社会機能、経済活動の破綻防止と維持:社会機能維持に不可欠な職種に対する諸要請・指示とそれに応じた感染防御対策(プレパンデミックワクチンの事前接種、先行接種を含む)。事業所等における事業継続計画(BCP)の実施。行動制限・社会活動の制限など、(5)大流行終息後の回復過程に対する事前計画と準備、等である。

何れの段階においても、何か一つの対策を執ることで目的を達成出来るといった都合のよい手段は無いので、有効と考えられる全ての対応を総動員して実施することになる。特に、社会危機管理の面からは、社会機能・経済活動を破綻させないことが重要である。

最も感染を受ける危険の高い医療従事者が罹患して欠勤し、さらに入院を要する重症感染患者が同時に多数発生すると、まず医療サービスが破綻する。新型インフルエンザ患者のみならず、それ以外の通常患者への適切な医療提供が出来なくなり、多数の重症者・死亡者が無差別的に増幅されるという悪循環に陥る。その結果、最終的に社会機能・経済活動が麻痺することとなる。現状の日本における医療提供体制では、致死率2%(スペインかぜインフルエンザ程度)を超える強毒型パンデミックには対応できないとされているが、H5N1パンデミックではこれを遥かに超えることが推定されている。

その対応策としては、流行のピークを大幅に遅らせるとともに平坦化させ、同時期に入院を要する重症患者の発生を、医療対応能力の範囲内に留めることである。それには、(1)医療対応体制の強化が最も直接的だが、医療従事者の育成や施設・設備の拡充には時間と費用が掛かり、更にそれらの維持にも膨大な費用が必要なため、その実施は容易ではない。(2)抗ウイルス薬による早期治療、予防投与も期待されるが、その効果は確実ではなく、一旦耐性ウイルスが出現すれば、全く役に立たない可能性もある。(3)感染拡大を抑制する効果が期待される強力な公衆衛生的介入(学校・職場閉鎖、行動制限、集会やイベントなどの活動自粛など)は、実施のタイミングが効果を大きく左右し、また実施した場合には、却って、社会機能や経済活動への悪影響は避けられない。そこで、(4)多くの人に予め(あるいは新型ウイルス出現後速やかに)ワクチンを接種して免疫を賦与しておき、これによって、感染患者の重症化を防ぎ、軽症化した患者の在宅治療を可能にする戦略が考えられる。すなわち、交叉免疫の存在によって軽微に終始した(H1N1)2009パンデミックの出現前と同じ状況になるように、予めH5N1プレパンデミックワクチンを接種して交差免疫を賦与しておくのである。おそらく、この戦略の実施なしには、社会危機の回避は困難であろう。

[プレパンデミックワクチンの必要性と使用戦略]

現行の季節性インフルエンザワクチン(ウイルスを分解した不活化スプリットワクチン)の皮下接種は、主に血清抗体を誘導するので、気道表面におけるウイルス感染そのものを完全には阻止できないが、重症化や死亡のリスクを低下させる効果は証明されている。上気道の表層感染に留まる季節性インフルエンザとは異なり、強毒型H5N1ウイルスによる全

身感染は主に血流を介して起こるので、血清抗体による重症化阻止効果も高いと考えられる。

さらに、プレパンデミックワクチン（現在の鳥型 H5N1 ウイルスを用いて作製されたワクチンで、臨床試験を実施して国際基準を満たす有効性が確認されており、国による承認も得ている。原液として現在 2000 万人分が国家備蓄されている。）は、不活化したウイルス粒子を丸ごと使用しており、さらにアジュバント（免疫強化剤）が含まれているので、幅広い交差性免疫を誘導することが示されている。従って、ワクチン株とは多少抗原性が異なることが想定される実際の H5N1 新型ウイルスに対しても、交叉的に防御効果があると期待できる。

しかし、新型 H5N1 ウイルスが出現後に、現在備蓄してあるワクチン原液から小分け最終製品を作って出荷するには、安全性試験を含めて 2 か月程度の時間が掛かる。更に、H5N1 ワクチンの場合には、全員が免疫記憶（基礎免疫）を欠如しているので、1 か月間隔で 2 回接種する必要がある。そのため、免疫を獲得するまでには合計 3 ヶ月以上の時間が掛かることになる。これでは、せつかくプレパンデミックワクチンを備蓄しておいても、パンデミックの第 1 波には間に合わない可能性が高い。

この様な指摘に対して、厚労省は、原液として備蓄してある 2000 万人分のプレパンデミックワクチンの一部を最終製品化して備蓄し（毎年 60～100 万人分ずつ）、直ぐに接種出来るようにしている。しかし、このワクチン最終製品の使用目的、接種対象は検討されておらず、その数量の根拠も明確ではない。この政策によって、使用期限が 3 年間の備蓄ワクチン量は毎年減ってゆくことになり、また最終製品の使用期限は 1 年間なので、期限切れのワクチンを次々と廃棄せざるを得ない。廃棄にも費用がかかり、予算の無駄遣いと指摘もある。

一方、日本における臨床研究においては、H5N1 ワクチンを接種された人に対して、数年後に別の系統の H5N1 ワクチンを 1 回接種することによって、強い交差性の免疫応答が起こることが証明されている。海外の臨床試験においても、H5N1 ワクチンで誘導された免疫記憶は 10 年以上持続しており（おそらく終生持続する）、その後抗原性が異なる別の H5N1 ウイルスワクチンを 1 回接種しただけで、強い免疫応答が起こることが示されている。これらの成績は、H5N1 プレパンデミックワクチン接種によって誘導される免疫の記憶は、長期間にわたって持続し、同じ H5N1 亜型であれば、抗原性が多少変異した実際の新型 H5N1 ウイルスに対しても、速やかに、幅広く交叉性に反応して防御効果が期待できることを示している。

そこで、新型インフルエンザが出現してから接種を始めると言う従来のプレパンデミックワクチンの備蓄政策を一步進めて、希望者（特に医療サービスやライフライン等の社会機能維持のために、パンデミック流行時にも業務を続けることが期待される人たち）を主な対象として、事前にプレパンデミックワクチンを接種して、幅広い交叉性をもつ基礎免疫（免疫記憶）を賦与しておくことが、緊急時に対する事前準備として有効な戦略と考え

られている。現時点では、その対象は強毒性の H5N1 パンデミックである。

H5N1 ウイルスに対する交叉性の免疫記憶を賦与（プライミング）してあれば、新型 H5N1 ウイルスが出現した際に、1 回のワクチン追加接種で強い免疫応答（ブースター効果）が期待でき、その結果、重症化や死亡のリスクが大幅に軽減されると予想される。これはプライム・ブースト戦略と呼ばれている。また、たとえ新型ワクチンの追加接種が間に合わなくて新型 H5N1 ウイルスの感染を受けたとしても、その抗原刺激によって直ちに免疫記憶が甦って強い免疫応答が起こるので、重症化、死亡に至る可能性は軽減されるであろう。

新型インフルエンザ等対策特別措置法では、緊急事態においては、国や自治体が、医療関係者やライフラインの維持などの責務を担う多くの国民・民間企業等に対して、社会機能維持のために必要な事業活動を継続実施することを要請・指示することになる。しかし、これらの業務継続を要請・指示する以上、それによって生じる健康被害の補償とともに、業務従事者が感染・発症・重症化しないように、適切な措置を執ることが前提とされている。それには、特にプレパンデミックワクチンの事前接種・先行接種が不可欠となる。病原性の高いインフルエンザの感染・発症のリスクを負いながらも、社会のための重要業務に従事する人たちに対して、国は「丸腰でやれ」と言う訳にはいかない。同様に、各当該企業・団体等の責任者も、従業員に対してリスクを背負ったままで業務継続を命ずることは、倫理的にも許されないことであろう。

さらに、多くの人々が、パンデミック発生前に交差性の免疫記憶を獲得していれば、感染を受けても重症化を免れる患者が多数を占めることとなる。その結果、多くの軽症化した患者の在宅治療が可能となって、入院による医療への負荷が軽減されることになる。これらは、医療提供体制の崩壊を防ぐ有力な手段となるであろう。

ただし、先に述べたように、現在備蓄されている H5N1 プレパンデミックワクチンの皮下接種によって誘導される免疫は、ウイルスの感染そのものを阻止できない。従って、プレパンデミックワクチンの効果は決して完璧ではなく、ワクチンを接種しておけば万全というわけには行かない。従って、ワクチン以外にも、抗インフルエンザ薬や公衆衛生学的な介入、個人的防御など、感染防御、発症阻止、重症化防止に有効と考えられる全ての手段を総動員する必要がある。しかし、ワクチンの接種で誘導される交叉性の血清抗体は、H5N1 感染の際のウイルス血症の阻止には効果を示し、重症化、死亡のリスクを減らすことが期待される。従って、ワクチンの事前接種によって、社会機能の維持に責任のある職種の従事者や、健康被害発生の可能性が高いハイリスク群の重症化や死亡を減らすことが期待される。さらに、入院を必要とする重症患者が多数発生することによる医療への過剰負荷を軽減するためには、多くの人に対するプレパンデミックワクチンの事前接種が望まれる。

H5N1 プレパンデミックワクチンは、H5N1 亜型以外のウイルスに効果が期待できない。従って、H5N1 以外のウイルスによるパンデミックが起こった場合には、事前接種も先行接種も役に立たない可能性が高い。しかし、大きな健康被害と社会経済機能への影響をもたらす、新型インフルエンザ等対策特別措置法による緊急事態宣言が必要となる様なパンデミ

ックは、現在のところ H5N1 のみである。それ以外の亜型ウイルスによるパンデミックが起る可能性はあるが、その場合には病原性の低い新型ウイルスであると考えられる。従って、新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく緊急措置発動の必要性は低く、従来のパンデミック対策に準じた対応で対処できると考えられる。プレパンデミックワクチンのプライム・ブースト戦略においても、現時点では H5N1 のみを対象としておけばよいと判断される。

しかし、実際に流行するか否か不確定な H5N1 パンデミックに対するワクチンを多数の人に事前接種するには、事前に十分な安全性の確保が必要であり、そのための臨床研究を積極的に進める必要がある。現在までに、国内での臨床研究において、6000 人の健康成人に対してプレパンデミックワクチンの接種が行われ、安全性については特に問題は生じていない。しかし、実際にパンデミックが起こった際には、1 億 3000 万人の国民全員に対して、プレパンデミックワクチンと同じ製法のパンデミックワクチンを接種することになるので、より幅広い安全性の確保が必要である。そのためにも、3 年で有効期限が切れる 2000 万人分の備蓄プレパンデミックワクチンについては、希望者を対象として徐々に事前接種を進めて、安全性に関するデータを確保すると同時に、多くの人に基礎免疫を賦与して、パンデミックの際の健康被害と社会経済への影響を極力軽減しておくことが現実的であろう。

これとは別に、H5N1 パンデミックの際に大きな健康被害が生じると予想される小児、若年者、さらに慢性基礎疾患患者や妊婦、高齢者に対する、パンデミックワクチンの安全性、有効性の検証は、事前に必ず実施しておかねばならない。万一、現在のワクチンの安全性や有効性に問題が明らかになった際には、新たなワクチンの開発が必要となるからである。

パンデミック出現時に初めて多数の人に接種されるパンデミックワクチンについては、特にこの点が問題となる。1976 年米国で、スペインかぜインフルエンザ再来が懸念されて実施された、ブタ H1N1 ウイルスに対するワクチン接種後の神経疾患 (Guillain-Barre 症候群)、2009 年に主にヨーロッパで使用された H1N1 パンデミックワクチン (新規アジュバントを含有した一部の製品のみ) の接種後に生じた神経疾患 (ナルコレプシー「居眠り病」) などは、小規模の臨床試験では検出できなかった発生頻度の低い副作用が、多数の人に接種された際に発生したのである。このような事態を少しでも減らすためにも、プレパンデミックワクチンの拡大事前接種は重要な情報を提供することになる。さらに、いたずらに備蓄を続けて、使用期限が切れたワクチンを廃棄して更新するという無駄も解消できよう。

一方、新型インフルエンザの出現後には、この原因ウイルスに基づいた本格的な新型ワクチンの開発・製造が行われることとなる。現行の発育鶏卵を用いたインフルエンザワクチン製造方法では、最初の供給までに最短でも 4 ヶ月を要し、当然第 1 波には間に合わない。さらに、国民全員分のワクチン供給には、発育鶏卵の供給次第では、最悪で 1 年半もかかる。現在、これを半年に短縮するために、国家プロジェクトとして、緊急大量製造が可能な細胞培養を用いた新規ワクチンの開発が進められており、平成 25 年度の実用化を目指している。細胞培養ワクチンは、現行の鶏卵ワクチンと比較して多くの優位点があり、

パンデミックワクチンとしてより望ましいものである。しかし、この様な新しいワクチンが実用化されたとしても、新型インフルエンザ発生後に新型ワクチンの開発・製造を開始するのであれば、最初の供給は3~4ヶ月後になり、パンデミックの第1波への対応は難しい。従って、細胞培養ワクチンが導入された場合においても、H5N1 パンデミック出現のリスクがある限り、プレパンデミックワクチンの備蓄と事前・先行接種というプライム・ブースト戦略は必要である。