

## トリインフルエンザ抑止対策の一環として承認されたワクチン接種

(Vaccination accepted as part of an AI control strategy)

World Poultry Vol. 20 No.3 2004 P.28-30)

高病原性トリインフルエンザの根絶戦略は、感染農場を中心とした広い円内のすべてのトリを淘汰することである。アジアで起きた最近の大流行によってこれが変わってきた。FAO/WHO/OIE の専門家たちは、ローマで開催された最近の会議を受けて、現在アジアで起きているトリインフルエンザ災害を押さえ込むのに役立つ、家禽ワクチンなどの目標を絞った戦略が必要だとした。

Wiebe van der Sluis

高病原性トリインフルエンザ(HPAI)はOIE のリストA疾患である。したがって、承認されている抑止手段は「撲滅」の実施である。感染した家禽、感染の疑いのある家禽、汚染した疑いのある家禽はすべて淘汰される。これに伴い、検疫区域に指定された区域内の家禽と人間の移動、関連する産業活動が厳重に制限される。

しかし家禽の個体密度が高い地域では、こうした厳重な抑止手段であってもウイルスの拡散を囲い込むのに不十分なことがある。その例がオランダで最近あった HPAI の大流行である。2003 年 3 月 4 日から 2003 年 5 月 23 日にかけて、当初 6 か所の養鶏場で発生した大流行から、確認されただけで 255 か所にまでウイルスが拡散した。その期間中は業界内でのトリの移動を厳格に制限したにもかかわらず、そうだった。直接経費としておよそ 2 億 7000 万ユーロをかけて 3070 万羽ものトリを淘汰して、ようやく抑止が達成された。こうした大流行を抑止できるもっと効率的な対策はないのか、というのが問題になっている。

### トリインフルエンザのワクチン接種

補助的な抑止手段としてのワクチン接種は、これまでに LPAI の流行および HPAI の流行の抑止に成功してきた (1995 年米国ユタ州、2000 年イタリアと米国カリフォルニア州、2001 年香港、2002 年米国コロラド州)。2003 年 3 月にカリフォルニア州サクラメントで開かれた第 52 回西洋諸国鶏病会議において、イタリアの研究グループがダイヤグラム 1 で示したような体系を提唱した。この中では、いろいろなシナリオで抑止対策の中にワクチン接種が含まれている。

HPAI に対してのワクチン接種という考え方は、過去に激しい抵抗に遭ってきた。そうした抵抗が基づいていた論拠は、OIE や EU の抑止対策に沿ったものではなく、輸出協定にマイナスの影響を与える、とか、疾患の症状が隠蔽されるので、HPAI 初期の警告徴候である死亡鶏の増加が見られなくなる可能性がある、というものであった。

## 通商規制

リスト A 疾患(OIE)である HPAI の流行は、家禽製品の輸出禁止など通商に深刻な影響を及ぼす。国際獣疫局の「国際動物衛生規約 2002 年版 (International Animal Health Code, 2002)」の条項 2.1.14.2 には、「HPAI のない国」が次のように定義されている、

過去 3 年間その国に HPAI が存在していないことが明確に示される場合、または

ワクチン接種の有無にかかわらず「撲滅」対策を採っている国において最後に感染した動物が屠殺されてから半年経過した場合。

この無病状態の承認は、家禽群の中にトリインフルエンザウイルスの汚染がないことが実証されることで達成される。単純な血清学的検査でこの実証を行なう場合に、トリがワクチン接種されていると事態が複雑になる。

だがこれは、ワクチン未接種の個体(前哨役)を定期的に血清学的モニタリングすることで改善が可能である。また、HPAI 感染によってワクチン未接種個体(前哨役)はほぼ死亡するので、ウイルス分離が必須である。イタリアのグループ(Capura と Marangon)が提唱したもうひとつの対策手段は、複数の成分からなるワクチンを接種するというものである。「DIVA 法」と呼ばれるこの方針が最近のイタリアでのトリインフルエンザ大流行の際に採用されて功を奏し、通商禁止が撤廃された。

## ウイルス排出量の低減

ワクチン接種の利点は何か？ ワクチン接種のもっとも大きな恩恵は、感染個体からのウイルス拡散量が劇的に減少し、環境汚染の負荷量が減り、その結果、環境内のウイルス拡散が減ることである。米国のトリインフルエンザの専門家である David Swayne の論文では、1 日齢もしくは 3 週齢の SPF ニワトリに不活化全トリインフルエンザワクチン(H5N2)を接種して、その 4 週間後に HP A/Hong Kong/156/97 (H5N1)インフルエンザウイルスで攻撃した。攻撃 2 日後のワクチン接種群から攻撃株が再分離できる率は、未接種の対照群に比べて減少していることを Swayne らは示した。だが中でももっとも顕著だったのは、ワクチン接種群から再分離されたウイルスの力価が、未接種群から再分離されたものよりも有意に低かったことである。この試験の結果の概要を表 1 に示した。

連邦動物ウイルス疾患研究センターとドイツ国立インフルエンザセンターの Werner 博士による最新の未発表の仕事は、Swayne 博士による結果を追認したものであった。12 週齢のローマン・ブラウン種の雌に、不活化トリインフルエンザウイルス(H7N1)ワクチンの推奨用量の半分の量を接種し、5 週間後に Hp A/chicken/Italy/445/99 (H7N1)インフルエンザウイルスで攻撃した。Werner の場合も、ウイルスを排出するニワトリの数が減少し、同時に、感染臓器から再分離されたウイルスの力価も劇的に減少していることが示された。この試験の結果の概要を表 2 に示した。

## 抑止対策におけるワクチン接種の意義

ワクチン接種は既存の根絶手段に取って代われる万能薬ではなく、囲い込みに併せて補助的に用い、最終的には感染地域からトリインフルエンザを根絶に持っていくための手段だと考えるべきである。イタリアの科学者 Capura と Marangon が、トリインフルエンザの抑止対策に成功するために踏むべき段階について提唱している。まず最初に、初発例を急いで特定しなければならない。これは、HPAI の流行の際には難しくはないが、LPAI の流行の場合には、日常的なサーベイランス対策が備わっていなかった時期が長いために、見つけられない可能性がある。そのために、トリインフルエンザ感染のリスクがある国や地域は、トリインフルエンザが発生したらできるだけ迅速に発見することに特化したサーベイランス体制を設けることが推奨される。

次に、その地域の産業家禽集団への拡散があったかどうかを時期を逸さずに評価しなければならない。この評価は、方針決定のためには利用できるようにしておかなければならないきわめて重要なものである。そして最後に、ワクチン接種の方針が決定した場合には、これを速やかに実行しなければならない。そのためにはワクチンバンクが利用可能になっていることが必要である。これには、ワクチン接種後の効果が発現して防御が開始されるまでに 2~3 週間かかる。したがって、ワクチン接種の実施が遅れればそれだけ、トリインフルエンザウイルスがチェックされずに拡散しているリスクが高くなる。さらに、指定区域での対策も実施して、適切な抑止と、ワクチン接種した個体群の中でウイルスが循環しているかどうかの評価を行なう必要がある。このことは、輸出禁止を撤廃するためには極めて重要である。

## 野外の経験

1999/2000 年のイタリアにおけるトリインフルエンザ H7N1 型の大流行を根絶する補助的な抑止手段として、2000 年から 2002 年にかけて異種不活化トリインフルエンザワクチン(H7N3)が使用され、功を奏した。

2002 年 10 月には、イタリアの家禽集中地域でまた別の流行(LPAI の H7N3 型)が見つかり、ワクチン接種を行なうことが決定された。DIVA 法を実行するためには、野外株のウイルスとは異なる N を持つワクチンが必要である。EU にはすぐに利用できる適した製品がなかったので、ワクチン接種のキャンペーンが出遅れた。その遅れのために、感染が大きく拡大した。12 月末を迎えてようやくワクチン接種が開始された。流行の週ごとのデータの概要を図 2 に示した。

## 経費の評価

ある研究グループが、さまざまな手法で抑止された複数の LPAI 大規模流行の経費の評価を行なった。その報告によると、もっとも安価なキャンペーンともっとも高価なものとの間には 100 倍もの開きがあった(概要を表 3 に示した)。その結果を踏まえて、彼らはトリインフルエンザ抑止の新しいモデルを提唱した。このモデルは、家禽産業界の専門家と行政の専門家をして、迅速かつ高い費用効率のトリインフルエン

ザ流行抑止に協同してあたらせるものである。この研究グループは、抑止プログラムにはバイオセキュリティを厳格にし、死禽や堆肥の農場外へのすべての移動を有効に禁止することが必要であるとしている。トリ、卵、ヒト、機材の移動は、厳格に制御されなければならない。出荷可能な週齢で、売却計画が現在滞っているウイルス陰性の肉用家禽はの処理は、すべて制御下で行なうことが勧められる。もし評価に基づいて、高齢の個体にワクチンを接種することに決定された場合には、ワクチン接種はできるだけ早く行ない、接種された飼育群を検疫に置いておく必要がある。この区域内での繁殖は、新たな感染群の出現が 4 週間にわたって検出されなくなった後なら、制御下で行なってよい。すべての飼育群がウイルス陰性になったならば、その流行は終息したと考えてよいが、抗体陽性の飼育群はそのまま検疫下に置いておく。本稿は LPAI に特化した報告だが、ここに挙げた原則は HPAI の抑止にも当然あてはまると考えるべきである。

#### まとめ

HPAI 対策にワクチン接種を含める利点：

- 感染鶏からのウイルス排出量が顕著に減少する

そのおかげで、ニワトリに接触するヒトに及ぼされるリスクが小さくなる。これはアジアで現在流行している H5N1 の場合には重要である。

- 健康な家禽群を大量に淘汰する必要性が最小限になる

- 高価値な家禽群および自家用 / 趣味用の家禽群にも使用できる

- 養鶏産業界に及ぼされる経済的損失が小さい

認識されている欠点：

国際通商規制を順守していない。ワクチン接種を抑止手段として認めているのは OIE である(国際獣疫局の「国際動物衛生規約 2002 年版」条項 2.1.14.2)。

ワクチン接種された家禽群は、トリインフルエンザの症状を示さない。各飼育群あたりに、トリインフルエンザ陰性が明らかである前哨役個体を 60 個体配置することで、この問題は対処できる。

#### 【キャプション】

ワクチン接種は、家禽を守り、ウイルス排出量を最小限にする。

#### 【表 1】

1 日齢もしくは 3 週齢時に、市販の H5 不活化トリインフルエンザワクチンを接種し、ワクチン接種の 4 週間後に HP 156/97 で攻撃したニワトリにおける反応 (Swayne et.al. 2001)

群	ワクチン接種	発病(発病数/総数)A	死亡(死亡数/総数)AB	攻撃2日後のウイルス分離	
				(陽性数/総数)AC	
				口腔咽頭	クロアカ
未接種	1日齢	10/10a	10/10a(2.4)	10/10a(6.1)a	10/10a(4.1)a
AI ワクチン接種	1日齢	0/10b	0/10b	8/10a(2.6)b	0/10b( 0.9)b
未接種	3週齢	10/10a	10/10a(2.7)	10/10a(6.3)a	10/10a(3.7)a
AI ワクチン接種	3週齢	0/10b	0/10b	4/10b(1.2)b	0/10b( 0.9)b

A 上付の小文字は、AI ワクチン群と擬処置群との間に有意差があったことを示す (Fisher の精密検定)。B 括弧内は死亡までの平均期間(日数)。C 括弧内:力価対数をELD50/mlで表した。統計学計算に際しては、ウイルスの回復なしのすべての分離を、 $10^{0.9}$  ELD50/ml の直とした。データは正規分布をしていない。口腔咽頭への綿棒とクロアカへの綿棒(Kruska-Wallis 検査)の力価についての有意差 ( $P < 0.05$ )を示した。それぞれの上付小文字は、有意差があったことを示している (Dunn の多重比較検定、 $P < 0.05$ )。出典:Werner, 2003

【表2】

攻撃ウイルス(HP A/chicken/Italy/445/99)の排出と、咽頭およびクロアカからの再分離

群	個体数	陽性/群			個体数	陽性数/総数	サンプル数	陽性数/総数
		2	3	6				
ワクチン接種群	1/10	1/10	0/10	2/9	1/10	4/10	4/49	
対照群	10/10	6/6	NA			10/10	16/16	

NA: 該当なし、対照群の全個体が死亡

出典:Werner, 2003

【ダイアグラム 1】

トリインフルエンザ感染に対する緊急ワクチン接種の適用に関するガイドライン (Capura and Maragon 2003)

【1 段目】ウイルスの病原性

HPAI/LPAI (H5+H7 血清型)

【2 段目】初発例

自家用/趣味用の家禽      コマーシャル家禽群

【3 段目】コマーシャル家禽群への拡大の証拠

あり      なし      あり

【4 段目】家禽の個体密度

高      低      高      低      高

【5 段目】推奨される抑止方針

ワクチン接種      淘汰      ワクチン接種

【表 3】

LPAI の大規模流行に伴う経費 (Halvorson et al. 2003)

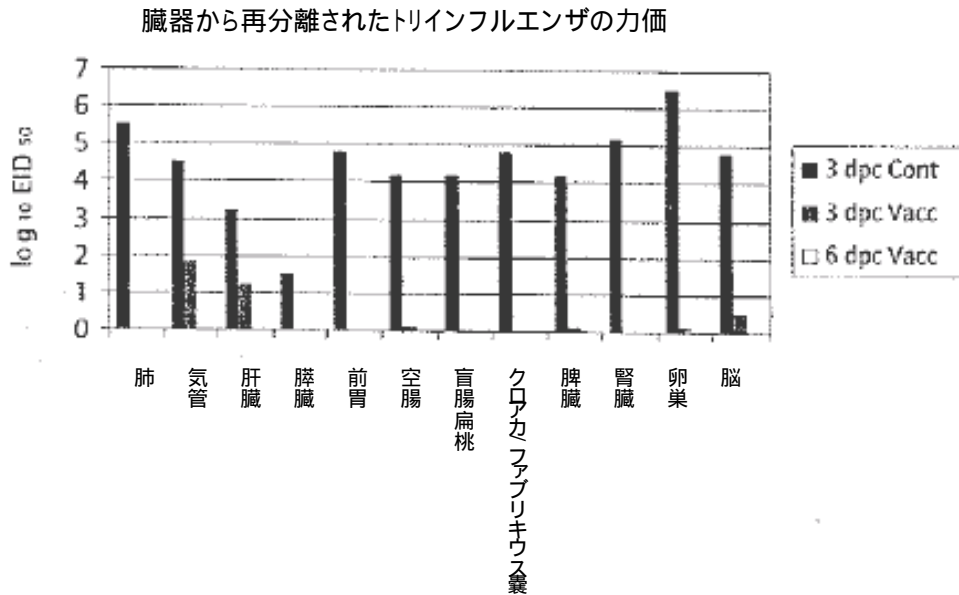
流行	年	血清型	飼育群数	経費*	抑止**
ミネソタ	1978	H6N1	141	1390 万ドル	CM
ミネソタ	1988	H2, H9N2	258	510 万ドル	CM
ミネソタ	1991	複数	110	130 万ドル	CM
ミネソタ	1995	H9N2	178	740 万ドル	CM
ユタ	1995	H7N3	220	260 万ドル	Vac & CM
イタリア	2000		88	1030 万ドル	Dec & CM
			586	260 万ドル	Vac & CM
カリフォルニア	2000	H6N2	NA	NA	Vac & CM
バージニア	2002	H7N2	197	1 億 4900 万ドル	Dec & CM
コロラド	2002	H8N4	NA	NA	Vac & CM

\* 2002 年のドル換算

\*\* すべての流行においてバイオセキュリティがあるとする。CM=統制下での売買、Vac=ワクチン接種、Dec=淘汰、NA=該当なし、経費が未算出

【図 1】

攻撃ウイルス(HP A/chicken/Italy/445/99)の攻撃 3 日後および 6 日後における臓器からのウイルス再分離率



3 dpc Cont=攻撃の 3 日後に対照群から分離されたウイルスの力価

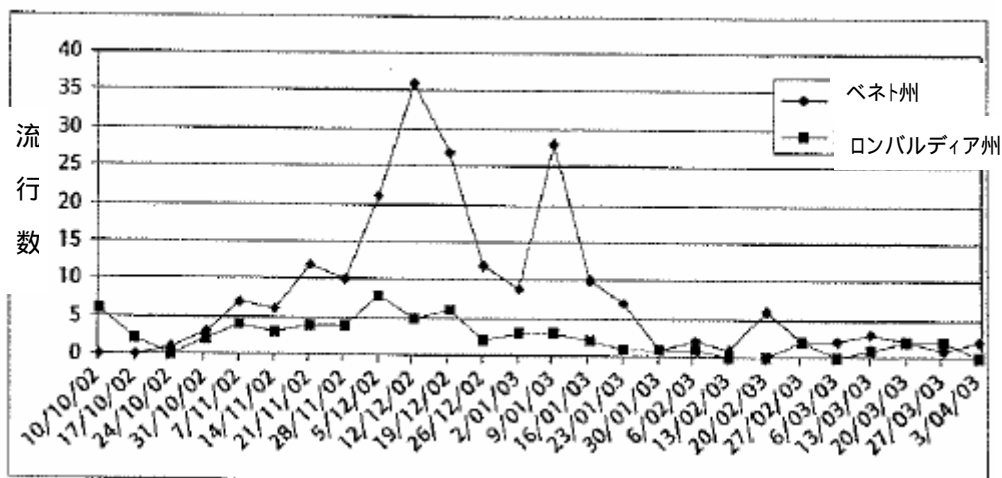
3 dpc Vacc=攻撃の 3 日後にワクチン接種群から分離されたウイルスの力価

6 dpc Vacc=攻撃の 6 日後にワクチン接種群から分離されたウイルスの力価

攻撃の 6 日後までに対照群は全個体が死亡

【図 2】

イタリアにおける LPAI (H7N3)流行の週間分布(地域あたり)



(出典:ベネト州獣疫学地域センターの Web サイト)