

49歳と使用年齢が限定されていますが、自然感染に近い免疫が誘導され、ウイルスの侵入口である上気道に局所分泌型のIgA抗体ができるので、感染防御効果が期待されるワクチンです。一方、後者の注射型の不活化ワクチンは、インフルエンザウイルスをエーテルでバラバラに壊して副反応の要因となるウイルスの脂質膜を取り除いたスプリットという形状で、主にウイルス粒子表面たんぱく質のHA（赤血球凝集素）に対するIgG抗体を血中に産生させ、この抗体によって上気道や肺でウイルスが増殖するのを抑え、インフルエンザの発症と重症化を軽減する機能を持ちます。不活化ワクチンでは、上気道に局所分泌型IgA抗体ができないので、ウイルスの感染を阻止することはできません。ワクチン接種をしてもインフルエンザに罹るのはこのためで、不活化インフルエンザワクチンの限界を正しく理解し、過剰な期待から生ずる誤解は避けなければなりません。

【インフルエンザワクチン株の選定法】

インフルエンザワクチンの効果に関するこれまでの評価研究によれば、発症率を基準にした場合は、有効性は30%~70%とされています。この有効性の幅にはワクチン株と流行株の抗原性の一致の程度が大きく影響します。インフルエンザウイルスは頻繁に抗原性が変化しますので、ワクチン株は毎年見直され、国内外で流行している最新のウイルスと抗原性がマッチしたものをワクチンに採用する必要があります。ワクチンの製造、販売までには、6ヶ月以上の期間を要しますので、ワクチン株の選定は、流行が始まる7ヶ月前までに行われます。次のシーズンに流行の主流となるウイルスを正確に予想することはかなり難しいのですが、流行予測精度を高めるために、WHO（世界保健機関）は、140ヶ所のナショナルインフルエンザセンターとそれらを取りまとめる6ヶ所のWHOインフルエンザ協力センターの連携による世界インフルエンザ監視対応ネットワークを構築しています。このネットワークを駆使して、WHOでは地球規模で流行ウイルスを収集し、その変化を分析して毎年2月には北半球向けのワクチン株、9月には南半球向けのワクチン株をそれぞれ選定し、WHOワクチン推奨株として発表しています。世界各国では、そのWHO推奨株を参考にしながら、それぞれの国の流行ウイルスの分析情報と総合的に判断して、それぞれの国に最も適しているワクチン株を選定します。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は、東アジア地域を担当するWHOインフルエンザ協力センターなので、WHOがワクチン株を推奨する際には、日本や周辺諸国の流行ウイルスの情報が反映されています。このことから、日本はWHOの推奨株とほぼ同じワクチン株を採用することが多いです。

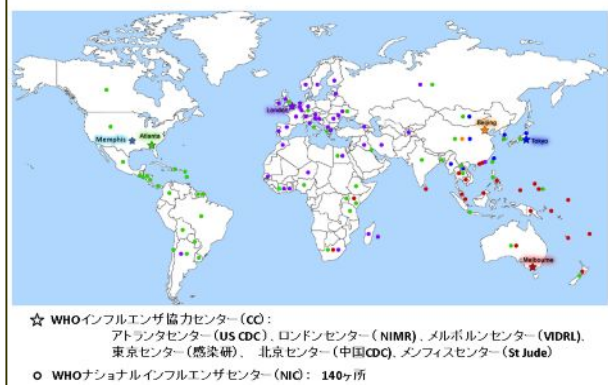
【インフルエンザワクチンの問題点】

インフルエンザワクチンには、2種類のA型（2009年のパンデミックH1N1ウイルスとA/H3N2ウイルス）ウイルスと1種類のB型ウイルスの計3種類が入っています。いわゆる3価ワクチンです。ワクチンの効果が最大限に発揮されるためには、3種類すべてのワクチン株と流行ウイルスの抗原性が一致し

インフルエンザワクチンの形状と機能

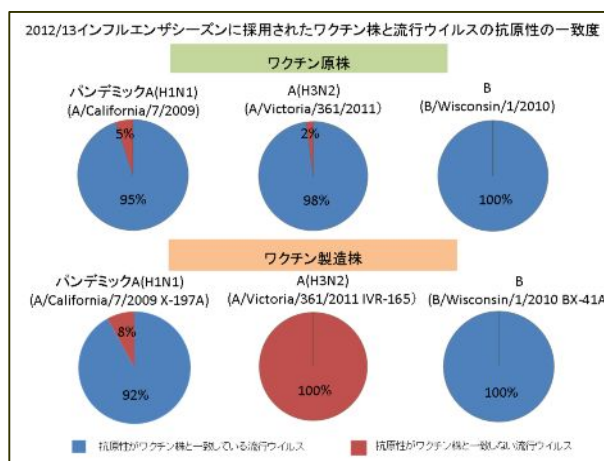
- 経鼻噴霧型生ワクチン
 - ・ 弱毒化した生きたウイルスを経鼻噴霧接種
 - ・ ワクチンによる免疫は、自然感染に近い状態で賦与される
 - ・ ウイルスの侵入口である鼻咽頭など上気道に局所分泌型IgA抗体を誘導できる。血中IgG抗体も誘導できる
 - ・ ウイルス感染阻止ができる
 - ・ 発症予防と重症化の予防と軽減
- 不活化ワクチン
 - ・ エーテル処理・ホルマリン固定によるスプリットという剤型
 - ・ ワクチン接種は皮下または筋注による。血中IgG抗体は誘導できるが、局所分泌型IgA抗体は誘導できない
 - ・ 発症と重症化の予防と軽減
 - ・ ウイルス感染阻止はできない

WHOの世界インフルエンザ監視・対応ネットワークを構成している機関



ていることが重要です。一例として、2012/13年シーズンのワクチンについてみると、H1N1 ワクチンは95%の一致率、H3N2 ワクチンは98%、B型は100%と、非常に高い一致率が得られています。このシーズンの流行の主流はH3N2 ウイルスでしたが、ワクチン接種をしたにもかかわらずH3N2 ウイルスに感染したヒトが多いシーズンでした。このため、臨床現場からは、『今年のワクチンは効いていない。抗原性がマッチしていないようだ』という声が多く聞かれました。

それではなぜ、一致率が高いのに、ワクチン効果が低かったのでしょうか。それは、インフルエンザワクチンは発育鶏卵(卵と標記)で製造されることに原因があります。ヒトからとれたインフルエンザウイルスをワクチン製造用に卵で増やすと、その過程でウイルスはヒト型の性状から卵型の性状に抗原性が変わってしまいます。すなわち、卵へのadaptationにより、抗原変異を起こします。特に、2008年以降のH3N2 ウイルスは、このadaptationによる変化が大きく、せっかく流行株と一致したワクチン株が選ばれても、ワクチン製造過程で抗原性が変わってしまうので、卵型に変化した変異株でワクチンが作られることとなります。我われの血清学的評価研究では、2012/13年シーズンのワクチンを受けたヒトの血中に誘導される抗体は、H3N2型流行ウイルスとの反応性が低く、ワクチン効果が大きく低下していたことが示され、臨床サイドの印象と一致する結果となっています。米国でのワクチン効果の評価においても、2012/13年シーズンのワクチン効果は30%程度で、例年より効果が大幅に下がっていたと言われています。



【現行ワクチンの欠点の改善の見通し】

日本国内や諸外国の大部分のメーカーで製造されるインフルエンザワクチンは、卵で製造されています。これは40年以上も前から伝統的に続いてきた製造法なので、簡単に換えることはできません。従って、製造過程でワクチン株の抗原性が変化し、ワクチン効果が低下するという問題は、世界各国に共通した深刻な問題となっています。この問題を回避するためには、世界中からできるだけ多くの卵で分離したウイルスを集めて、その中から、卵adaptationによる変化の程度が軽度のウイルスを探し出すしか方法はありません。今度の冬向けに、H3N2 ワクチン株はTexas/50/2012という新しいウイルスに変更されましたが、前シーズンのワクチン株Victoria/361より卵adaptationによる変化の程度は小さいのですが、依然として卵型の抗原変異は起こっています。このことは、卵でインフルエンザワクチンを製造する限り、根本的な解決法は無いということを意味しています。

【培養細胞を用いたワクチン製造への切り替えが必要】

そこで、インフルエンザワクチンを卵ではなく、培養細胞を用いて製造しようという流れが海外では進んでおり、欧米では数社が既に細胞培養インフルエンザワクチンの製造承認を取得して、販売を開始しています。日本でも国の資金援助のもとに3社のワクチンメーカーが細胞培養インフルエンザワクチンの製造承認の取得に向けて動いています。細胞培養ワクチンの利点は、ワクチン製造期間を短縮することが可能であることと、製造過程で起こるワクチン株の抗原変異が卵で製造するよりも小さい可能性があるということです。感染研における開発研究においても、A型ウイルスもB型ウイルスもワクチン製造用の細胞にadaptationさせても、変異が起こる頻度は低く、製造過程で抗原変異しないワクチンの製造

は可能であるという結果を得ています。

卵製造ワクチンから細胞培養ワクチンへ切り換えるためには、製造承認を取るための臨床試験の実施やワクチンの価格面の問題など、まだクリアしなければならない諸問題が残っていますが、現行のワクチンより有効性の高いインフルエンザワクチンの供給が期待されます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>