

小児科診療 UP-to-DATE

2015年11月18日放送

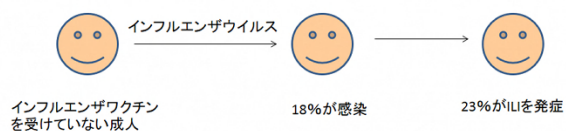
インフルエンザワクチンのトピックス

三重病院
名誉院長 庵原 俊昭

咽頭（のど）や鼻などの上気道にウイルスが感染し増殖すると、2種類の臨床像を呈します。一つは普通感冒と呼ばれるもので、38.5℃までの発熱、咳、鼻汁などの症状です。もう一つはインフルエンザ様症状(influenza like illness, ILI)と呼ばれるもので、38.5℃以上の高熱、頭痛、関節痛、筋肉痛などの症状が出現します。インフルエンザウイルスが感染し、ILIを発症したものがインフルエンザです。成人では、毎シーズン、インフルエンザワクチンを受けていない人の18%がインフルエンザウイルスに感染し、感染者の23%がILIを発症しています。小児におけるインフルエンザウイルスの感染率や、感染者の発症率は不明ですが、園や学校などで集団生活を送っているため、感染率は高いと考えられています。

インフルエンザ対策の基本は、インフルエンザワクチンで予防し、インフルエンザ流行時にILIが出現すれば抗インフルエンザ剤での治療です。今回は、インフルエンザワクチンの話題について紹介します。

インフルエンザウイルスの感染とインフルエンザ様症状の発症



1. インフルエンザワクチンの接種が勧められる人

米国では6ヶ月以上の全ての年齢の人にインフルエンザワクチン接種が勧められていますが、特に接種が強く勧められる人は、インフルエンザを発症すると重症化するリスクが高いハイリスクな人と、その人を取り巻く家族や同居者です。小児科領域では、6ヶ月～5歳未満児、気管支ぜんそく児、1型糖尿病児、神経筋疾患児、重症心身障害（重心）児などの基礎疾患を持った児、川崎病の後遺症がありアスピリンを服用している児がハイリスク児に該当します。これらの小児やこの小児の家族の人は、毎年の接種が勧められます。

児童・生徒への接種については、児童・生徒の接種率が高かったときは、高齢者の超過死亡率が低かったこと、子どもが接種している家庭では高齢者の死亡率が低いなど、集団免疫の面からインフルエンザワクチンの効果が指摘されています。

インフルエンザワクチン接種が強く勧められる人

- 6ヶ月から5歳未満(59ヶ月)までの小児
- 50歳以上の成人
- 慢性肺疾患(喘息を含む)、慢性循環器疾患(高血圧を除く)、慢性腎疾患、慢性肝疾患、慢性神経疾患、慢性血液疾患、慢性内分泌疾患(糖尿病を含む)に罹患している人
- 免疫抑制状態(ヒト免疫不全ウイルス感染者を含む)の人
- 極めて肥満(BMI \geq 40)の人
- インフルエンザ流行期間中の妊婦または妊娠すると予測される人
- 長期間のアスピリン服用をしている6ヶ月から18歳までの人
- 高齢者施設や障害児者施設に入所している人
- 医療従事者および介護施設従事者
- 家族内で5歳未満の子どもや50歳以上の人の世話をしている人(特に6ヶ月未満の子どもの世話をする人には強く接種が勧められる)
- 家族内でインフルエンザにかかると重症化するリスクが高い人(慢性疾患を基礎にもつ)の世話をしている人

インフルエンザに罹患すると重症化するリスクが高い人(ハイリスク者)と家族を含めたハイリスク者を取り巻く人は、毎年の接種が強く勧められる

2. インフルエンザワクチンの発症予防メカニズム

本邦で使用されているインフルエンザワクチンは、注射で接種するワクチンです。接種を受けると、血液中にIgG抗体が産生され、血液中の抗体が増加します。インフルエンザウイルスが上気道に感染すると、血液中の抗体が上気道粘膜に滲み出し、感染したインフルエンザウイルスを中和し、ILIの発症を予防します。HI抗体が40倍だと50%の、160倍だと90%の発症予防効果があるとされています。

IgG抗体は、抗原との結合に関しては厳密な抗体で、抗原が大きく変異すると抗原と結合しづらくなる特徴を持っています。即ち、流行するインフルエンザウイルス(流行株)がワクチン株から変異すると、インフルエンザワクチンの効果が低下します。ワクチン株で作成したフェレット血清との反応が8倍以上低下した場合、変異した株と判定しています。

インフルエンザワクチンの発症予防メカニズム

- インフルエンザワクチン接種による血中IgG抗体の上昇
- 上気道へのインフルエンザウイルスの感染
- 血中から気道粘膜に滲み出たIgG抗体によるウイルスの中和
- インフルエンザ様症状の発症予防

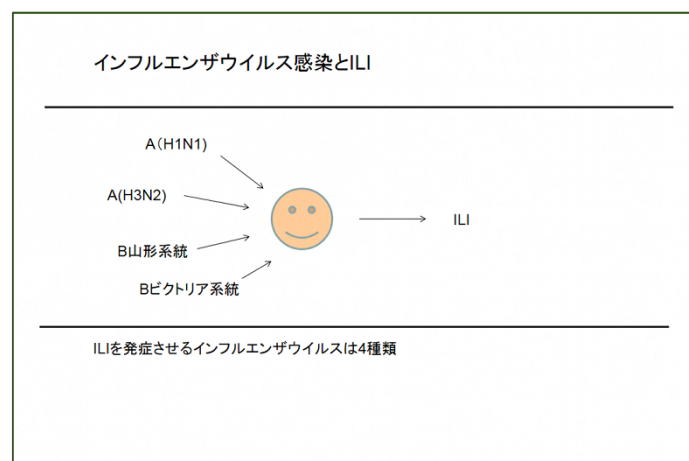
インフルエンザウイルスが上気道に感染すると、IgA抗体とIgG抗体が産生されます。IgA抗

体は、ウイルスの変異に対応できる応用性のある抗体です。IgA 抗体が誘導できる経鼻接種の生ワクチンを米国から導入する計画が進んでいますし、経鼻接種する不活化ワクチンの開発も行われています。

3. 4 価ワクチン

現在、インフルエンザを発症させるインフルエンザウイルスには、A(H1N1)亜型、A(H3N2)亜型、B 山形系統、B ビクトリア系統の 4 種類があります。A(H1N1)亜型は、2009pdm 株がパンデミック後も抗原性を変化させず、世界に広がっています。本邦でも 2013/14 シーズンに流行しました。A(H3N2)亜型は A 香港型と呼ばれているものです。B 型には抗原性が大きく異なる山形系統とビクトリア系統の 2 種類があります。2014/15 シーズン以前は、A 型 2 種類と、B 型のうち流行すると予測した 1 系統を入れた 3 価ワクチンを使用していました。しかし、10 シーズンのうち予測が当たったのが 5 シーズンであったこと、2 系統が流行するシーズンがあったことなどから、WHO は 2013 年の夏シーズン（南半球用）から B 型 2 系統を含む 4 価ワクチンを推奨するようになりました。米国やカナダでは、2014/15 シーズンから一部 4 価ワクチンが使用されるようになっていきます。

以上のような動きを受け、本邦では、2015/16 シーズンから、A 型 2 種類と B 型 2 系統を含む 4 価ワクチンを使用するようになりました。現在インフルエンザワクチンに使用される抗原量は、各株のヘマグルチニン(HA)量が 15 μ g 以上



です。3 価ワクチンから 4 価ワクチンに代わることで、インフルエンザワクチンに含まれる HA 量は 45 μ g から 60 μ g に増量し、インフルエンザワクチンに含まれるタンパク量の上限も 240 μ g から 400 μ g に引き上げられましたが、小児においては局所反応出現率の増加は認められていません。なお、4 価ワクチンに代わっても、接種する量は、3 歳未満 0.25ml、3 歳以上 0.5ml と、3 価ワクチンと同じですし、接種回数も原則 13 歳未満は 2 回、13 歳以上が 1 回です。

4. 2015/16 シーズンに使用する株

WHO は、世界中の流行株の推移から毎年使用する季節性インフルエンザワクチンの株を推奨しています。本邦は WHO の推奨を参考にし、以下に述べる条件を満たした株をワクチン製造に用いています。

即ち、本邦では規則により、インフルエンザワクチンに使用するインフルエンザウイルスは、発育鶏卵で分離した株を発育鶏卵で増殖させて使用することになっています。しかし、現在問題になっているのは、発育鶏卵で増殖させること（鶏卵馴化）で、インフルエンザウイルスの抗原性に変異する株があることです。特にA(H3N2)でこの現象が著明です。鶏卵馴化による抗原変異が少なく、かつ鶏卵での増殖効率が良い株が選択されます。

2015/16 シーズンに用いられる株は、A(H1N1)亜型は A/カリフォルニア/7/2009 で、6 シーズン連続同じ株です。A(H3N2)亜型は A/スイス/9715293/2013 で、新規の株ですし、B 山形系統も B/プーケット/3073/2013 と新規の株です。今シーズンから追加される B ビクトリア系統は、B/テキサス/2/2013 です。昨シーズン使用された 3 価ワクチンのうち、2 種類は抗原性が代わった新規株になっていること、1 種類が追加されたことから、今シーズンのインフルエンザワクチンは受けておきたいワクチンです。

5. インフルエンザワクチンの効果

インフルエンザワクチンの効果は、ワクチン株と流行株の抗原性のずれが少ないほど効果が高く、抗体価が高い人ほど効果が高いです。また、インフルエンザの診断を臨床像で行うよりもウイルス学的方法で行うほどインフルエンザワクチンの有効率が高くなり、集団レベルではインフルエンザの流行規模が大きい集団ほど、インフルエンザワクチンの有効率が高くなります。

現行のスプリットワクチンは、免疫記憶細胞を誘導する効果（プライミング効果）は弱いですが、免疫を賦活する効果（ブースティング効果）は強いとされています。この結果、インフルエンザに未罹患の児が多い6ヶ月～2歳未満児では、接種後の抗体価が低いため、インフルエンザワクチンの効果は 20～30%程度と低率ですが、統計学的には効果を認めています。なお、6ヶ月から6歳未満児のインフルエンザワクチンの効果は、ウイルス学的診断方法を行いますと、50～60%です。また、児童生徒での有効率は 70%程度と上昇し、成人で

亜型/系統	ワクチン株	備考
A(H1N1)	A/カリフォルニア/7/2009	6シーズン連続
A(H3N2)	A/スイス/9715293/2013	新規
B山形系統	B/プーケット/3073/2013	新規
Bビクトリア系統	B/テキサス/2/2013	新規

B型には抗原性が大きく異なるB山形系統とBビクトリア系統とがある。過去10年間の流行予測では5シーズンしか予測と流行した系統が一致しなかったこと、両系統が混合流行するシーズンがあることから、WHOは2013シーズン(南半球)から4価のインフルエンザワクチンを推奨してきた。本邦では2014/15シーズンからインフルエンザワクチンを4価にすることが決定した。

(オリジナル)

年齢群	診断基準	有効率(%)	
		日本	欧米
小児 6歳未満	ウイルス学的	44～55	49～66*
	ILI	22～25	28
6歳以上	ウイルス学的		65～78
	ILI	24～40	28
成人	ILI		70～90
	入院回避		90
高齢者	ILI	34～55	20～40
	入院回避		50～60
	死亡回避	≥80	80

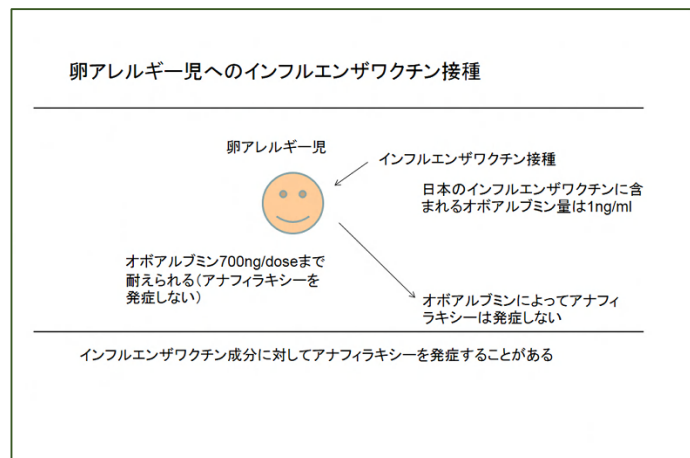
ILI: インフルエンザ様疾患、ウイルス学的診断: ウイルス分離、血清診断などを用いた実験室診断
 *2回接種を受けた6～23か月児の有効率は40～58%
 注1) ワクチン株と流行株がmismatchの場合、成人では有効率が20～30%低下する。
 注2) 小児では生ワクチンの方が不活化ワクチンと比べると有効率は高いが、成人では生ワクチンよりも不活化ワクチンの方が有効率が高い

は70～90%です。インフルエンザワクチンは集団生活を送っている小児は受けておきたいワクチンです。自宅にいる小児にとっては、自宅にインフルエンザウイルスを持ち帰るリスクがある親に接種する方法も一つの方法です。

6 か月未満児へのインフルエンザ対策として、母体にインフルエンザワクチンを接種し、移行抗体で予防する方法があります。

6. 卵アレルギー児へのインフルエンザワクチン接種

インフルエンザワクチンは発育鶏卵を用いて製造されているため、卵アレルギー児に接種する際には、ワクチンに含まれる卵成分に対するアナフィラキシーが心配されています。しかし、卵アレルギー児でもインフルエンザワクチンに含まれているオボアルブミン量が700ng/doseまではアナフィラキシーをおこさないこと、本邦のインフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は1ng/ml程度と極めて低濃度であることから、本邦のインフルエンザワクチンは、卵でアナフィラキシーを起こす卵アレルギー児に接種しても、アナフィラキシーを発症させません。なお、インフルエンザワクチンを接種してアナフィラキシーを起こす小児はいますが、その原因はインフルエンザワクチン成分に対する反応です。



以上、小児に対するインフルエンザワクチンの最近の話題を紹介しました。

「小児科診療 UP-to-DATE」

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