

# Monthly ワクチンinfo

提供: 田辺三菱製薬株式会社

2014年11月17日放送

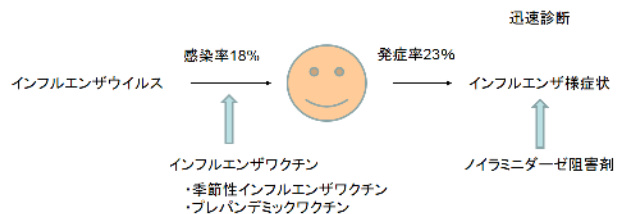
## 「インフルエンザワクチン、overview」

国立病院機構三重病院長  
庵原 俊昭

### はじめに

インフルエンザとは、インフルエンザウイルスが感染し、高熱、頭痛、筋肉痛、関節痛などのインフルエンザ様症状 (ILI) が出現した場合の病名です。毎年流行するために、顕性感染率が高いと考えられがちですが、実際は、インフルエンザウイルスが感染するのは、インフルエンザワクチンを受けていない人の 18% で、ILI を発症するのはインフルエンザウイルス感染者の 23% です。インフルエンザ対策には、予防と治療があります。予防の代表がインフルエンザワクチンであり、治療の代表がノイラミニダーゼ阻害剤です。本日は、インフルエンザワクチンの現状と課題について紹介します。

### 【インフルエンザ】



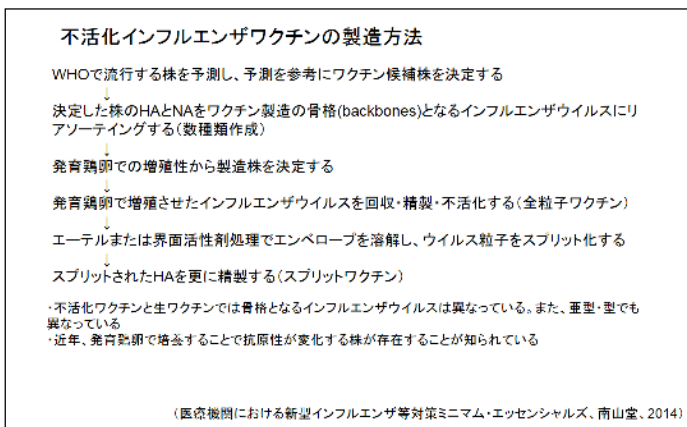
### 季節性インフルエンザワクチン

本邦では、季節性インフルエンザ対策に用いられる季節性インフルエンザワクチンと、新型インフルエンザウイルスが出現した時のパンデミック対策に用いるべく備蓄されているプレパンデミックワクチンとがあります。

まず、季節性インフルエンザワクチンについてです。季節性インフルエンザワクチンに用いられる株は、毎年世界中の研究者が相談して決められます。本邦の季節性インフルエンザワクチンの剤型は、インフルエンザウイルス全粒子をエーテルまたは界面活性剤で処理することで、ワクチン接種後の発熱に関係しているエンベロープを除去し、その後インフルエンザウイルスの感染に関係しているヘムアグルチニン (HA) を精製した

スプリットワクチンです。HA ワクチンとも呼ばれています。HA に対する抗体を誘導することで、インフルエンザウイルスが細胞に感染することを予防します。安全性は高いですが、始めて接種したときの基礎免疫を誘導する力が少し劣る欠点があります。

インフルエンザワクチンの有効率についてです。成人における発症予防効果は70～90%ですが、乳幼児や高齢者の発症予防効果は50%程度と低率です。しかし、高齢者においてはインフルエンザによる入院回避や死亡予防に対する効果は、60～80%に上昇します。乳幼児、高齢者、妊婦、慢性肺疾患や慢性神経疾患などの慢性の基礎疾患を持っている人、高齢者施設や障害者施設に入所している人、これらの人達の家族の人には毎年のワクチン接種が勧められます。また、医療機関、障害者施設、高齢者施設などの、インフルエンザに罹ると重篤化するリスクが高い人が入所している施設に勤務する人にもインフルエンザワクチンの接種が勧められます。



**不活化インフルエンザワクチンの有効率: 欧米と日本**

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 ILI	49～66*
	6歳以上	ウイルス学的 ILI	22～25 28
成人	ILI	24～40	65～78 28
	入院回避		70～90 90
高齢者	ILI	34～55	20～40
	入院回避 死亡回避		50～60 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症室診断  
 \*2回接種を受けた6～23か月児の有効率は40～58%  
 注) ワクチン株と流行株がmismatchの場合、成人では有効率が20%低下する。

(厚生労働省「インフルエンザワクチン接種ガイドライン」(2014年) 南山堂、2014)

- インフルエンザワクチン接種が勧められる人**
- 6ヶ月～59ヶ月(4歳)の小児
  - 50歳以上の成人
  - 妊娠している人またはインフルエンザ流行期間中に妊娠すると予測される人
  - 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)に罹患している小児と成人
  - 免疫抑制状態の人
  - 長期間アスピリンを服用している6ヶ月～18歳の小児
  - 高齢者施設や障害児(者)施設に入所している人
  - 高度の肥満(BMI ≥ 40)の人
  - 医療従事者および介護施設従事者
  - 5歳未満の子どもや50歳以上の成人・高齢者の家族の人や同居者
  - 慢性疾患を基礎に持つなどのインフルエンザに罹ると重症化するリスクが高い人の家族や同居者
- (MMWR. 2013;62, RR 7, 1-42, 一部改竄)

### インフルエンザワクチンの副反応

インフルエンザワクチンは卵アレルギーの人には接種できないと思っている人は多いですが、日本のワクチンならば接種は可能です。人に接種してアナフィラキシーを引き起こすオボアルブミンの濃度は600ng/dose 以上です。日本の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濃度は1ng/ml 程度ですので、この濃度では理論上アナフィラキシーを起こしません。実際、2009年のパンデミック時に、国立病院機構三

重病院アレルギー科では、卵アレルギー児 41 人にインフルエンザワクチンを接種しましたが、一人もアナフィラキシーを発症しませんでした。

2011/2012 シーズンに、3～6 歳児を中心に某社のインフルエンザワクチン接種後に、アナフィラキシー発症例が増加しました。その原因としてアナフィラキシーを発症したこども達は高い抗インフルエンザワクチン IgE 抗体を有していること、保存剤として使用されていた 2 フェノキシエタノールがアナフィラキシー誘発に関与していることが示されました。翌シーズンからこのメーカーは、保存剤をチメロサルに変更し、アナフィラキシーの発症は他社と同等になりました。

米国では、乳幼児にインフルエンザワクチンと 13 価肺炎球菌結合型ワクチンを同時接種すると、熱性けいれんの頻度が高くなることが報告されています。肺炎球菌結合型ワクチンは、比較的発熱率が高いワクチンです。インフルエンザワクチンと同時接種するときは、熱性けいれんの発症リスクが高いことを伝えて下さい。

インフルエンザワクチンとギラン・バレー症候群との関係では、米国で 1976 年に使用されたブタインフルエンザワクチンは、疫学的な因果関係は認められていますが、現在使用している季節性インフルエンザワクチンは、因果関係がないとされています。

#### 【インフルエンザワクチンの重篤な副反応】

##### 1) アナフィラキシー

- ・本邦では卵アレルギーはアナフィラキシー発症に関係なし
- ・インフルエンザワクチンの抗原に対する IgE 抗体が関与

##### 2) 熱性けいれん

- ・13 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)との同時接種時

##### 3) ギラン・バレー症候群

- ・1976 年のブタインフルエンザワクチンは疫学的に関連性あり
- ・季節性インフルエンザワクチンでは関連性がない

### インフルエンザワクチンの効果を高める対策

先ほども述べましたが、インフルエンザワクチンの効果が低いのは、乳幼児と高齢者です。現在、世界各国でインフルエンザワクチンの効果を高めるために、いくつかの試みが行われています。

一つ目の試みは、現行の 3 価インフルエンザワクチンを 4 価にすることです。現行の季節性インフルエンザワクチンには、A(H1N1)、A(H3N2)、B 型 1 系統の 3 種類のインフルエンザウイルスワクチン株が含まれていますので 3 価インフルエンザワクチンと呼ばれています。現在、流行する B 型インフルエンザウイルスには、抗原性が大きく異なるヤマガタ系統とビクトリア系統があります。毎年流行る系統を予測してインフルエンザワクチンに入れる B 型ウイルスを決めているのですが、予測が当たったのは、過去 12 シーズンのうち 6 シーズンでした。このことから、WHO は 3 価から 4 価にするよう推奨しました。本邦では 2015/2016 シーズンから 4 価にするよう準備が進んでいます。

二つ目の試みは、経鼻接種です。経鼻接種すると、粘膜免疫が賦活され、インフルエンザウイルスの変異に対応でき、交叉免疫の幅が広がります。経鼻接種には二つの方法があります。一つは生ワクチンです。米国では 2 歳から 49 歳の人に生ワクチンの接種

が認められています。本邦でも生ワクチンを海外から導入する動きがあります。二つ目の方法は不活化ワクチンを経鼻接種する方法です。この方法の特徴は、粘膜免疫の誘導に加えて、高齢者でも高い血中抗体が誘導される点です。日本ではアカデミアとメーカーが協力して開発を進めています。

三つ目の試みは、皮内接種です。皮内には抗原を認識して情報を提示する樹状細胞の数が多いため、少ない抗原量で強い免疫が誘導されます。欧米では皮内接種するインフルエンザワクチンが使用されています。本邦でも皮内接種するインフルエンザワクチンの開発が行われています。

四つ目の試みは、高齢者や幼児に接種する HA 量を増加する方法です。欧米では通常接種量の 4 倍量である HA 量 60  $\mu$ g を接種する高齢者用高用量インフルエンザワクチンが使用されています。高齢者には、4 週間隔で 2 回接種するよりも、一度に倍量接種する方が高い抗体価が誘導できます。本邦では、カイク由来の細胞にインフルエンザウイルスの HA を作らせて、その HA を精製したリコンビナントインフルエンザワクチンの開発が行われています。このリコンビナントワクチンで接種する HA 量は、通常の季節性インフルエンザワクチンの接種量よりも多い量で接種する方向で開発が進んでいます。

3 歳未満児の接種量は日本や米国では 0.25ml ですが、カナダ、イングランド、フィンランドでは成人と同じ 0.5ml です。接種量が多いほど高い免疫が誘導できるという考えからです。副反応は 0.25ml 接種したときとほぼ同等です。

五つ目の試みは、インフルエンザワクチン株を発育鶏卵で増殖させると、時に抗原性の変異することに対する対応です。発育鶏卵の代わりに、培養細胞を用いてインフルエンザワクチンを増殖させる方法の開発が行われています。今のところ、培養細胞では発育鶏卵よりもインフルエンザウイルスの増殖効率は悪いことが課題になっています。

六つ目の試みは、乳幼児でも効果的な基礎免疫を誘導するために、スプリットワクチンではなく、全粒子ワクチンを使用する動きです。全粒子ワクチンには、内因性アジュバントが含まれていますので、アジュバントを加えずに基礎免疫が誘導できます。副反応の関係で、欧米では 2 歳未満児への生ワクチン接種は認められていません。全粒子ワクチンならば、生ワクチンの副反応問題はクリアされます。

#### 【インフルエンザワクチンの効果を高める対策】

- 1) 3価ワクチンから4価ワクチンへの変更
  - ・2系統のB型インフルエンザウイルスを加える
- 2) 経鼻接種
  - ・生ワクチン (live attenuated influenza vaccine, LAIV) の導入
  - ・不活化ワクチンの経鼻接種
  - ・粘膜免疫を誘導する
- 3) 皮内接種
  - ・皮内は抗原提示細胞の数が多いため高い免疫反応の誘導
- 4) 接種量の増量
  - ・高用量インフルエンザワクチン (高齢者用)
  - ・小児接種量の増量 (すべての年齢で 0.5ml)
  - ・接種する抗原量が多いほど高い免疫反応の誘導
- 5) インフルエンザウイルスの増殖を発育鶏卵から培養細胞へ
  - ・ワクチン株の抗原変異リスクを少なくする
- 6) 全粒子ワクチンの復活
  - ・スプリットワクチンよりも免疫原性が高い (基礎免疫の誘導)

小児へのインフルエンザワクチンの接種回数については、本邦では 13 歳未満は毎シーズン 2 回接種になっています。米国では 9 歳を越えると 1 回接種です。また、どこか

で2回接種するとその後は1回接種になっています。2010/2011年に行った本邦のインフルエンザワクチンの臨床試験結果を見ますと、3歳を越えると1回目の接種でヨーロッパ医薬品庁(EMA)のインフルエンザワクチンの評価基準を満たします。しかし、一部の人は2回目を接種すると、更に抗体価が上昇します。確実に発症予防を期待するならば2回接種でしようが、重症化予防を期待するならば1回接種でいいようです。

乳幼児へのインフルエンザワクチン接種による抗体価の変化

年齢群	項目	A(H1N1)		A(H3N2)		B	
		1回接種後	2回接種後	1回接種後	2回接種後	1回接種後	2回接種後
1歳未満	抗体陽転率(%)	1.2	31.8	16.5	68.2	0	11.8
	抗体陽性率(%)	1.2	31.8	17.6	70.6	0	11.8
	抗体変化率	1.1	3.61	2.55	8.41	1.04	1.93
1歳<3歳未満	抗体陽転率(%)	45.1	70.4	53.5	74.6	32.4	59.2
	抗体陽性率(%)	46.5	70.4	53.5	74.6	32.4	59.2
	抗体変化率	4.3	7.49	6.35	11.48	3.07	6.15
3歳<6歳未満	抗体陽転率(%)	69.4	80.3	68.1	81.7	55.6	67.6
	抗体陽性率(%)	75	85.9	83.3	90.1	63.9	73.2
	抗体変化率	7.83	8.62	6.15	7.6	5.41	6.11
6歳<13歳未満	抗体陽転率(%)	75	78.6	66.1	73.2	33.9	37.5
	抗体陽性率(%)	83.9	85.7	94.6	98.2	60.7	64.3
	抗体変化率	7.61	7.89	5.77	6.22	3.67	3.78

・大文字はヨーロッパ医薬品庁(EMA)の基準を満たすもの  
 ・H抗体40倍以上を抗体陽性とし、抗体陽転率とは、H抗体が<10倍では40倍以上に、≥10倍では4倍以上に上昇した症例の割合、抗体陽性率とは、H抗体が40倍以上の割合、抗体変化率とは、接種後の平均抗体価を接種前の平均抗体価で割った比率、EMAの基準は、抗体陽転率>40%、抗体陽性率>70%、抗体変化率>2.5倍である。このシーズンはビクトリア系を接種。

(医療機関における新型インフルエンザ等対策ミニマム・エッセンス・マニュアル、南山堂、2014より作成)

## プレパンデミックワクチン

次に新型インフルエンザウイルス対策に準備されているプレパンデミックワクチンについてです。新型インフルエンザウイルスとは、多くのヒトで発症予防レベル以上の抗体価が検出されないインフルエンザウイルスのことであり、一旦登場するとパンデミックをおこす危険性があります。

A(H1N1)、A(H3N2)由来の新型インフルエンザウイルスでは、多くの人は基礎免疫がありますので、使用するインフルエンザワクチンの剤型は、季節性インフルエンザワクチンと同じスプリットワクチンで効果が期待されます。一方 A(H5N1)、A(H7N9)などの亜型が新型インフルエンザウイルスとなると、多くの人はワクチン接種によって基礎免疫から誘導していく必要があります。小児でも成人でも基礎免疫が誘導できるように本邦で開発されたのが、ウイルス全粒子にアルミをアジュバントとして加えた沈降インフルエンザワクチンです。A(H5N1)亜型を用いて開発されたので、沈降インフルエンザワクチン H5N1 と呼ばれています。

季節性インフルエンザワクチンとパンデミックインフルエンザワクチンの特徴

	季節性インフルエンザワクチン	パンデミックインフルエンザワクチン*
対象者		
基礎免疫	ほとんどの人はあり	多くの人はなし
ワクチン		
目的	追加接種(ブースター)	基礎免疫の誘導
ウイルスの剤型	スプリットワクチン	全粒子ワクチン
アジュバント	なし	アルミニウム

\*: A(H1N1)、A(H3N2)以外の亜型が出現したとき  
 ・プレパンデミックワクチンとは新型インフルエンザウイルスに備えて準備しておくワクチンであり、パンデミックワクチンとは、パンデミックを起こした株を用いて製造されるワクチンのことである。本邦ではA(H5N1)のパンデミックに備えて、沈降インフルエンザワクチンH5N1を3000万人分備蓄している。

インフルエンザパンデミック時に急いでインフルエンザワクチンを製造しても、多くの人が接種できるようになるまでに6ヶ月以上かかるため、本邦ではパンデミックに備えて沈降インフルエンザワクチンを備蓄しています。プレパンデミックワクチンと言わ

れるものです。ニワトリだけではなく、人に対しても病原性が高いA(H5N1)が新型インフルエンザウイルスとして出現することを想定して、沈降インフルエンザワクチンH5N1を3000万人分備蓄しています。薬事法上の沈降インフルエンザワクチンH5N1の有効期間は3年間ですので、毎年ニワトリの間でのA(H5N1)の流行状況をみながら製造株を決定し、1,000万人分ずつ製造しています。

なお、パンデミック時に使用されるワクチンがパンデミックワクチンです。パンデミックを起こした株を用いて製造されます。

### プレパンデミック・パンデミックワクチンの問題点

プレパンデミックワクチン、パンデミックワクチンに対してもいくつか問題点があります。一つ目は、今まで人で流行したA(H1N1)、A(H2N2)、A(H3N2)以外の亜型がパンデミックを起こすかという問題です。この問題については、結論は出ていませんが、WHOはいつ出現するかはわからないが、出現すると想定して対応を図るよう各国に勧告しています。

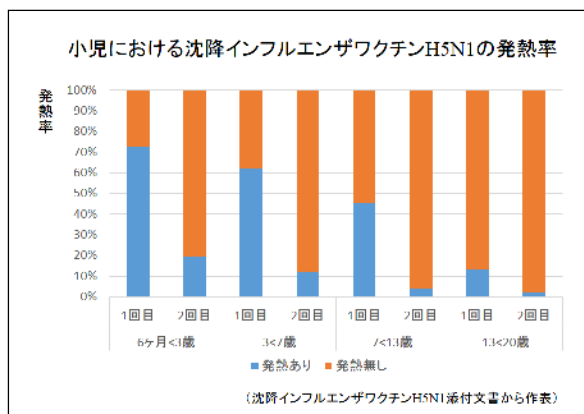
二つ目は、プロトタイプワクチンの位置づけです。プロトタイプワクチンとは、いずれの亜型が新型インフルエンザウイルスとして出現するか未知ですので、亜型に関わらず、パンデミックを起こした亜型を用いて、パンデミック時にパンデミックワクチンを製造することが認められたインフルエンザワクチンの総称です。本邦では、現在、細胞培養で製造された全粒子ワクチンが承認されており、他社の開発も進んでいます。

A(H5N1)亜型を用いて開発されましたが、その他の亜型を用いて製造されたワクチンを、パンデミック時以外に臨床使用する時には、薬事法上の承認が必要とされています。

三つ目は、パンデミックワクチンの製造に発育鶏卵を用いると、製造に時間がかかる点です。季節性インフルエンザワクチンのところでも触れましたが、培養細胞で効率よくインフルエンザウイルスを増殖させる方法の開発が行われています。

四つ目は、沈降インフルエンザワクチンH5N1を小児に接種すると発熱率が高い点です。年齢が小さい子どもほど発熱率が高く、しかも年齢に関わらず、1回目の方が2回目よりも発熱率が有意に高率です。自然免疫が関係する反応であり、発熱群の方が高い抗体が誘導されます。

プレパンデミックワクチン・パンデミックワクチンの問題点	
1) A(H1N1)、A(H2N2)、A(H3N2)以外の亜型がパンデミックを起こす危険性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・理論的にはパンデミックを起こす危険性はある</li> <li>・probabilityは不明</li> </ul>
2) プロトタイプワクチンの位置づけが不明	<ul style="list-style-type: none"> <li>・亜型ごとに承認が必要か？</li> </ul>
3) ウイルスの増殖に培養細胞の使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発育鶏卵の準備が不十分なため短期間に製造できる</li> <li>・現在のところ増殖効率が悪い</li> </ul>
4) 小児では沈降インフルエンザワクチンの発熱率が高い	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自然免疫による反応</li> <li>・発熱が高い群ほど高い抗体が誘導される</li> </ul>



小児への沈降インフルエンザワクチン接種に関しては、パンデミック出現時にリスクベネフィットを考慮して対応することになっていますが、小児において発熱率が低いワクチンの開発が待たれます。

以上、季節性インフルエンザワクチン、プレパンデミックワクチンの現状と課題について紹介しました。季節性インフルエンザワクチンは、今後大きな動きがあり、欧米と同様に多種類のインフルエンザワクチンが市場に出てくることが予測されます。