

新型インフルエンザウイルス 発生時におけるワクチンの役割

庵原 俊昭

第63回国立病院総合医学会
(平成21年10月23日 於仙台)

IRYO Vol. 64 No. 10 (671-675) 2010

要 旨

2009年4月にA/H1N1亜型であるブタ由来インフルエンザウイルス (swine-origin influenza virus : S-OIV) が出現するまでは、A/H5N1亜型である高病原性トリインフルエンザウイルス (highly pathogenic avian influenza virus : HPAIV) が新型インフルエンザウイルスとして恐れられていた。インフルエンザワクチンは、季節性インフルエンザウイルスによる院内感染対策および流行規模縮小に効果的な対策であり、新型インフルエンザウイルスによるパンデミック対策としても同様の効果が期待されていた。HPAIVによるパンデミック対策として開発されたのが沈降インフルエンザワクチンH5N1であり、水酸化アルミをアジュバントとするウイルス全粒子ワクチンである。まったく免疫のない人へのプライミング効果が優れており、プライミング2年後に追加接種を行うと効果的なブースティング効果が認められた。S-OIVが出現するまでは、A/H5N1対策として医療従事者を対象とした沈降インフルエンザワクチンH5N1のprime and boostが検討されていた。しかし、2009年にパンデミックをおこしたのは、Aソ連型 (A/H1N1) と抗原性が大きく異なるA/H1N1 2009ウイルスであり、A/H1N1 2009単味ワクチンが開発されパンデミック対策に用いられた。国立病院機構の研究により、A/H1N1 2009単味ワクチンは成人においては1回接種により効果的なブースティング効果と安全性が示され、この成果は国民に安心と安全を提供した。また、本邦でのパンデミック直後に行った国立病院機構におけるA/H1N1 2009単味ワクチン安全性の大規模研究で安全性が示され、各施設での院内感染対策と職員の安心が図られた。

キーワード 新型インフルエンザウイルス、高病原性トリインフルエンザウイルス、インフルエンザワクチン、プライミング、ブースティング

はじめに

2009年4月にAソ連型と抗原性が大きく異なる

A/H1N1亜型であるブタ由来インフルエンザウイルス (swine-origin influenza virus : S-OIV) が出現¹⁾、6月11日に世界保健機関がパンデミックを

国立病院機構三重病院 小児科

(平成22年2月25日受付, 平成22年9月10日受理)

The Role of Influenza Vaccine on the Pandemic with Novel Influenza Virus

Toshiaki Ihara, NHO National Mie Hospital

Key Words: novel influenza virus, highly pathogenic avian influenza virus, influenza vaccine, priming, boosting

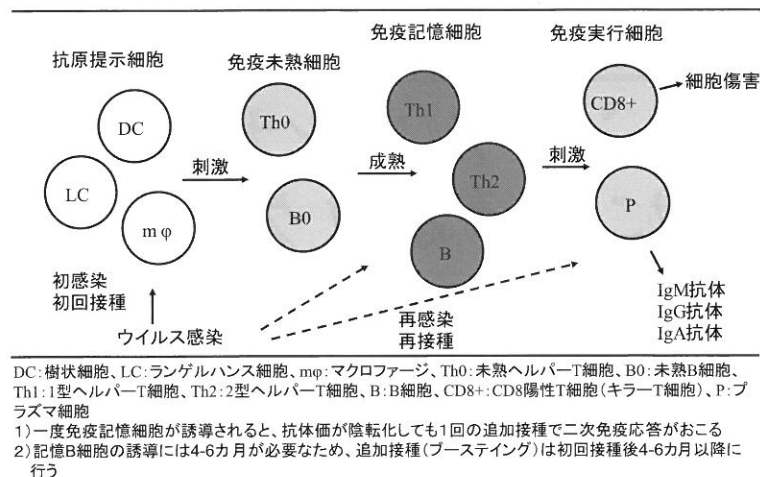


図1 ウイルス感染・ワクチン接種と特異免疫の誘導

宣言するまでは、A/H5N1亜型である高病原性トリインフルエンザウイルス (highly pathogenic avian influenza virus: HPAIV) が新型インフルエンザウイルスとして恐れられていた。インフルエンザワクチンは季節性インフルエンザウイルスによる院内感染対策および流行規模縮小に効果的な対策であり、新型インフルエンザウイルスによるパンデミック対策としても同様の効果が期待されていた²⁾³⁾。新型インフルエンザウイルス対策におけるインフルエンザワクチンの役割と、新型インフルエンザウイルス対策用インフルエンザワクチン開発の道程について解説する。

インフルエンザにおけるインフルエンザワクチン接種が推奨される人

季節性インフルエンザにおいても新型インフルエンザウイルスパンデミックにおいてもインフルエンザワクチン接種が勧められる人は、①インフルエンザ罹患者と接触する機会が多い人、②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、および③重症化するリスクが高い人と接触する機会が多い人である²⁾³⁾。医療従事者は①と③に該当し、2009年新型インフルエンザウイルスパンデミック時において、インフルエンザ A/H1N1 2009単味ワクチン優先接種対象者に位置付けされた。

新型インフルエンザウイルス対策におけるインフルエンザワクチンの役割

新型インフルエンザウイルス対策の基本的な考え

方は、「患者数の急激で大規模な増加をできるだけ抑制し、社会活動の停滞や医療提供活動への影響を低減させ、同時に医療機関の負担を可能な限り減らし、重症患者に対する適切な医療を確保」することである。医療従事者へのワクチン接種は、医療機能の維持確保に大切な対策と同時に、医療従事者からインフルエンザに罹患すると重症化するリスクが高い基礎疾患を有する人への院内感染防止に効果的な対策であり、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へのワクチン接種は、重症患者の急激な増加を抑制し、医療機関の負担を軽減させるために重要な対策である。また、有効なワクチンの存在は、国民の安心感を高めるのに効果的である。

新型インフルエンザウイルス対策用インフルエンザワクチンの開発

1. ワクチンと免疫 (図1)

ワクチンを接種するとワクチン抗原を抗原提示細胞が認識し、その情報を免疫未熟細胞に伝えと同時に活性化させ、免疫記憶細胞に分化誘導させる。誘導された免疫記憶細胞は、免疫実行細胞の数を増加させるとともに活性化させる。最終的に免疫実行細胞の中のプラズマ細胞は各種抗体を産生し、CD8+細胞は細胞傷害性Tリンパ球として働き、感染防御や感染からの回復に働いている。一度誘導された免疫記憶細胞は消失しないが、免疫実行細胞は適切な刺激が続かないと数が減少し、時に抗体が検出されなくなることがある。免疫記憶細胞が誘導されていると、1回の軽い刺激で免疫が増強される。免疫がまったくない状態 (ナイーブ) から免疫記憶

表1 インドネシア株・安徽株初回接種時・追加接種時の免疫原性の評価

接種方法	ワクチン株	評価項目	初回1回目接種21日後			初回2回目接種21日後		
			V株	A株	I株	V株	A株	I株
初回接種	インドネシア株*	抗体陽転率 (%)	6.0	16.0	31.0	20.0	54.0	87.0
		平均抗体価 (GMT)	9.5	14.4	11.3	14.8	33.6	51.0
		抗体増加率 (倍)	1.3	1.3	2.1	2.0	3.1	9.4
		抗体陽性率 (%)	12.0	16.0	17.0	15.0	55.0	74.0
	安徽株*	抗体陽転率 (%)	0.0	51.0	3.0	1.0	94.0	12.0
		平均抗体価 (GMT)	5.9	16.9	5.7	7.5	60.6	5.7
		抗体増加率 (倍)	1.1	3.2	1.1	1.4	11.4	1.6
		抗体陽性率 (%)	0.0	24.0	1.0	0.0	77.0	3.0
接種方法	ワクチン株	評価項目	追加接種7日後			追加接種21日後		
			V株	A株	I株	V株	A株	I株
追加接種	インドネシア株†	抗体陽転率 (%)	59.8	76.5	75.5	94.1	96.1	96.1
		平均抗体価 (GMT)	75.8	67.5	48.7	369.1	340.2	242.2
		抗体増加率 (倍)	4.7	7.1	7.4	23.1	35.8	36.7
		抗体陽性率 (%)	78.4	71.6	65.7	97.1	95.1	92.2
	安徽株†	抗体陽転率 (%)	45.4	70.4	43.5	74.1	81.5	66.7
		平均抗体価 (GMT)	22.9	48.5	15.3	51.4	108.9	34.7
		抗体増加率 (倍)	3.4	5.3	2.9	7.6	12.0	6.7
		抗体陽性率 (%)	32.4	63.9	23.1	59.3	79.6	51.9

V: ベトナム, A: 安徽, I: インドネシア, GMT: 幾何平均抗体価, 下段は2年前に初回接種を受けた人への追加接種

*インドネシア株を100人, 安徽株を100人に接種, †インドネシア株を102人, 安徽株を108人に接種

(注記)

1) 抗体陽転率: 「接種前<10倍かつ接種後≥40倍」または「変化率が4倍以上」の割合

2) 抗体増加率 (抗体価変化率): 接種前後の幾何平均抗体価(GMT)の増加倍率

3) 抗体陽性率: 抗体価≥40倍の割合

インフルエンザワクチンの欧米の基準 (18-60歳) では, 抗体陽転率40%以上, 抗体増加率2.5倍以上, 抗体陽性率70%以上が求められている。

細胞や免疫実行細胞を誘導することがプライミングであり, 一度誘導されている免疫記憶細胞や免疫実行細胞を再度活性化させることがブースティングである。生ワクチンでは, 1回の接種で大量の免疫実行細胞を誘導することができるが, 不活化ワクチンでは最初に2または3回接種して免疫をプライミングさせ, 4-6カ月後以降にブースティングをかけて免疫力を高めることが大切である。不活化ワクチンにおいてワクチンを複数回接種して免疫を高めることを prime and boost と呼んでいる。なお, 一度免疫記憶細胞が誘導されると, 10年以上経過してもブースティング効果は認められる。

2. 沈降インフルエンザワクチン H5N1

2009年4月以前にパンデミックをおこすと恐れられていたのは, A/H5N1亜型である HPAIV である。世界中のほとんどの人はこのウイルスに対して免疫学的にナイーブなため, ワクチン接種により A/H5N1 ウイルスに対する免疫を効果的にプライミングし, その後ブースティングすることが検討された。現行の季節性インフルエンザワクチンに使用されているスプリットワクチン (ウイルス全粒子から副反応に関与しているエンベロープを取り除いたワクチン) ではプライミング効果が劣るため, 新たに本邦で開発されたのが沈降インフルエンザワクチン H5N1 であり, 水酸化アルミをアジュバントとするウイルス全粒子ワクチンである。クレードの異

表2 A/H1N1 2009単味ワクチン15 μ g 接種による HI 抗体の変化

1 回目接種	1 回目接種後抗体価									
	<10倍	10倍	20倍	40倍	80倍	160倍	320倍	640倍	1280倍	合計
接種前抗体価<10倍	8	4	8	12	19	9	0	1	0	61
10倍	0	0	1	4	2	10	1	1	0	19
20倍	0	0	0	1	2	3	2	2	1	11
40倍	0	0	0	0	0	1	1	0	1	3
80倍	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
合計	8	4	9	17	24	24	4	4	2	96
2 回目接種	2 回目接種後抗体価									
	<10倍	10倍	20倍	40倍	80倍	160倍	320倍	640倍	1280倍	合計
接種前抗体価<10倍	6	2	0	1	0	0	0	0	0	9
10倍	0	1	3	0	0	0	0	0	0	4
20倍	0	1	6	1	0	0	0	0	0	8
40倍	0	0	3	10	2	1	0	0	0	16
80倍	0	0	0	6	16	1	0	0	0	23
160倍	0	0	0	0	5	11	1	0	0	17
320倍	0	0	0	0	0	8	7	0	0	15
640倍	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3
1280倍	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3
合計	6	4	12	18	23	21	9	3	2	98

1 回目接種前後の抗体価が測定できた96例（上段）および2 回目接種前後の抗体価が測定できた98例（下段）の接種前後の抗体価。各数字は例数を表している。

なるインドネシア株（クレード2.1）と安徽株（クレード2.3）を、成人それぞれ100例に2回接種し、接種前後の抗体価を測定したところ、接種した株に対する抗体価は、欧米のインフルエンザワクチンの評価基準をみたとおり、いずれの株も優れたプライミング効果が認められた（表1上段）。また、ベトナム株（クレード1）によるプライミングを行った2年後に、インドネシア株を102例に、安徽株を108例に1回追加接種を行ったところ、接種7日後には接種した株だけではなく、接種した株以外のクレードの異なる株に対する抗体価が有意に上昇し、有効なブースティング効果と広い交差免疫性が認められた（表1下段）⁴⁾。S-OIVが出現するまでは、A/H5N1対策として医療従事者を対象とした沈降インフルエンザワクチンH5N1のprime and boost が検討されていた。

3. インフルエンザ A/H1N12009単味ワクチン

2009年にパンデミックをおこしたのは、Aソ連型（A/H1N1）と抗原性が大きく異なるA/H1N1 2009ウイルスであり、小児への接種も可能なスプリットタイプのA/H1N1 2009単味ワクチンが

パンデミック対策に用いられた。A/H1N1 2009単味ワクチンを用いた国立病院機構の研究によると、季節性インフルエンザワクチンに用いられているHAタンパク量である15 μ gを96人に1回接種したところ、HI抗体陽性者（HI抗体価 $\geq$ 40倍）は接種前5人（5.2%）から接種後75人（78.1%）に増加し、成人においては1回接種により効果的なブースティング効果と安全性が認められた（表2上段）。次に、初回接種3週後に2回目の接種をし、接種前後の抗体価が測定できた98人では効果的な免疫賦活は認められなかった（表2下段）⁵⁾。この結果から、多くの成人はA/H1N1 2009ウイルスに対する免疫記憶を持っており、1回の接種で効果的なブースター効果が認められるため成人は1回接種で十分であること、および備蓄量から多くの国民に国産ワクチンが接種できることを示し、国民に安心と安全を提供した。また、本邦でのパンデミック開始直後に行った国立病院機構におけるA/H1N1 2009単味ワクチン安全性の大規模研究で安全性が確認され、同時に各施設の職員に接種することで院内感染対策と職員の安心が図られた。

ま と め

新型インフルエンザウイルスパンデミック時におけるワクチンの役割と、パンデミック対策用ワクチンの開発に果たした国立病院機構の役割について報告した。本稿で報告した以外に国立病院機構は、2009年度には10歳未満小児への A/H1N1 2009 単味ワクチンの免疫原性と安全性の研究も行っていることを追記する。

〔文献〕

- 1) Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325:197-201, 2009.
- 2) CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. *MMWR* 58 RR-8:1-51, 2009.
- 3) CDC. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. *MMWR* 58 RR-10:1-7, 2009.
- 4) 庵原俊昭. 沈降インフルエンザワクチン H5N1 の開発と今後. *インフルエンザ* 11:63-8, 2009.
- 5) 伊藤澄信. 新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会 (平成21年11月11日), 資料 1.