

表5 A (H1N1) 2009ウイルススプリットワクチン\*の免疫原性 (HI 抗体)

	オーストラリア		中国	イギリス	USA	日本
	18~49歳	50~64歳	18~60歳	18~50歳	18~64歳	20~59歳
接種前						
人数	58	62	660	25	150	98
陽性率 (≥1:40)	32.8%	27.4%	4.3%	12.0%	26%	8.2%
GMT	18.3	15.0	6.9	7.1	21.9	7.9
1回接種後						
人数	58	62	660	25	145	98
陽性率	96.6%	93.5%	97.1%	63%	98%	79.6%
陽転率	77.6%	71.0%		52%	96%	73.5%
GMT	277.3	140.4	237.8	95.6	1405	73.5
変化率	15.1	9.4	34.5	13.5	64.3	9.3
2回接種後						
人数	55	62	660	25		98
陽性率	98.2%	98.4%	97.1%	74%		77.6%
陽転率	83.6%	80.6%		74%		71.4%
GMT	320.0	215.6	212.9	194.3		88.5
変化率	18.0	14.4	30.9	27.4		8.7

\*HA タンパク量15μgを接種

「Influenza A (H1N1) 2009 virus」に変更された。なお、ワクチンの臨床研究結果が報告された頃と相前後し、A (H1N1) 2009ウイルスと A ソ連型との共通抗原性が示されている<sup>11)12)</sup>。

成人での A (H1N1) 2009ワクチンの研究結果から、各国は季節性インフルエンザワクチンと同じ接種方式で国民への接種を開始した。本邦でも紆余曲折はあったが、最終的には多くの国と同様に季節性インフルエンザワクチンと同じ接種方式で接種が行われた。

#### V. 妊婦のインフルエンザワクチン接種の承認と小児のインフルエンザワクチン接種量の検討

妊婦は季節性、新型を問わずインフルエンザを発症すると肺炎を合併し、重症化するリスクが高い集団であり、欧米では積極的なインフルエンザワクチン接種が勧められている<sup>13)</sup>。一方、本邦では08/09シーズンまでは妊婦へのインフルエンザワクチン接種は認め

られていなかったが、今回のパンデミックを受け、妊婦へのインフルエンザワクチン接種が認められた。

Red Book 2009によると、妊婦へのワクチン接種については、インフルエンザ生ワクチンを含む生ワクチンは接種禁忌であるが、不活化ワクチンは原則流産などの妊娠中のトラブルが多い第一三半期を避けて接種することが勧められている<sup>14)</sup>。しかし、インフルエンザワクチンについては、妊娠時期にかかわらず接種が認められており、本邦でも季節性インフルエンザワクチンは妊娠時期にかかわらず接種が可能となった。

今回のパンデミックで話題となったのは、小児への接種量である。本邦では接種量は1歳未満0.1mL、1歳~6歳未満0.2mL、6歳~13歳未満0.3mL、13歳以上0.5mLであるが、世界では3歳未満0.25mL、3歳以上0.5mLである。現在使用されているスプリットワクチンはプライミング効果が乏しいため、免疫学的にナイーブな小児に対して确实

にプライミングさせるためには、接種量を増加させる必要がある。今後小児の接種量の検討が予定されている。

## VI. 卵アレルギー児へのインフルエンザワクチン接種

今回のパンデミックにおいて卵アレルギー児もインフルエンザワクチン接種を希望した。Red Book 2009によると、卵を食べてアナフィラキシーを起こす子どもにはインフルエンザワクチン接種は禁忌であるが、アナフィラキシーを起こさない子どもには接種が許可されている<sup>15)</sup>。理論上卵成分であるオボアルブミンを含むワクチンには、黄熱ワクチン、インフルエンザワクチン、麻疹ワクチン（麻疹風疹混合ワクチン）、ムンプスワクチンがある。ワクチン接種によりアナフィラキシーを起こすオボアルブミン量は600ng/接種量である<sup>16)</sup>。本邦の麻疹ワクチンおよびムンプスワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は1 ng/mL以下であり、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10 ng/mL以下である<sup>17)</sup>。オボアルブミン濃度から考えると、本邦の麻疹ワクチン、インフルエンザワクチンは、理論上アナフィラキシーを起こす危険性はないと推察される。インフルエンザワクチンによるアナフィラキシーの危険性が疑われる人には、まず0.05mL接種し、その後30分間観察し異常がなければ残りの0.45mLを接種する方式が提案されている<sup>16)</sup>。

## VII. インフルエンザ A (H1N1) 2009ウイルスは季節性インフルエンザウイルスになる？

1918年に出現した A (H1N1) は1956年まで季節性インフルエンザとして流行し、1957年に出現した A (H2N2) は1967年まで季節性インフルエンザとなり、1968年に出現した A (H3N2) は現在まで A 香港型

として流行を繰り返している。また1977年に再興した A (H1N1) は、再興後 A ソ連型として流行を繰り返している<sup>1)</sup>。今までの経験から、A (H1N1) 2009ウイルスは季節性インフルエンザとなり今後流行すると同時に A ソ連型は消失するが、A 香港型は消失しないと予測されている。

季節性インフルエンザウイルスの至適増殖温度は、ヒトの上気道の体温である33°Cであるが、A (H1N1) 2009ウイルスの至適増殖温度は37°Cであり、この温度は下気道の温度である（表2）。このため A (H1N1) 2009ウイルスの上気道での増殖スピードは、季節性インフルエンザと比べて遅いが、下気道に入ると増殖しやすい性格を有している。临床上、A (H1N1) 2009ウイルスの潜伏期間が季節性インフルエンザウイルスよりも長いことに、至適増殖温度の関与が疑われている<sup>18)</sup>。なお、A (H1N1) 2009ウイルスの至適増殖温度が33°Cになると上気道で増殖しやすくなり、季節性インフルエンザと同様に成人や高齢者の罹患患者数が増加し、同時に高齢者の死亡者数の増加も予測されている。

## VIII. 今後の季節性インフルエンザワクチン

2010年4月現在、本邦では A (H1N1) 2009ウイルスの流行は治まっているが、タイやマレーシアでは流行している。スペイン風邪、アジア風邪、香港風邪出現時のいずれにおいても、第二波、第三波の流行が認められている<sup>19)~21)</sup>。今までの経験から A (H1N1) 2009ウイルスも第二波、第三波の流行が予測されており、10/11シーズンの南半球および北半球の季節性インフルエンザワクチンのH1N1には、カリフォルニア系（新型インフルエンザウイルス）が採用されている。

第一波終了後 A (H1N1) 2009ワクチンの接種希望者は激減し、備蓄ワクチンがだぶついている。しかし、第二波が季節性インフ

ルエンザワクチンの接種時期である10月以前に出現したならば、現在備蓄している A (H1N1) 2009ワクチンを接種する必要がある。また、季節性インフルエンザワクチン接種開始以降に第二波が出現したとしても、毎年用意する季節性インフルエンザワクチン量は2,500万人分程度であり、この量よりも多くの人が接種を希望するならば、備蓄している A (H1N1) 2009ワクチンの接種を考慮する必要がある。

一部の人の間で、流行のはざまに現在備蓄している新型インフルエンザワクチンを接種して第二波に備えるという意見がある。この意見に対する問題点は、①カリフォルニア系から抗原性が大きく変異したインフルエンザウイルスがいつ出現するかと、②今接種して誘導された抗体が第二波の流行まで効果が持続するかである。

A (H3N2) が出現したときの経験によると、1968年株と大きく抗原性が変異した株が流行したのは4年後の02/03シーズンである<sup>22)</sup>。今回出現した株も3年間は抗原性が大きく変異しないと予測され、ウイルス変異の面からは、現在接種しても効果があると予測される。

季節性インフルエンザワクチン接種後の感染防御期間は数カ月間との意見もあるが、A 香港型出現時大きく変異したインフルエンザウイルスが出現するまで、一度罹患した人は再感染しなかった<sup>22)</sup>。罹患やワクチン接種により誘導された抗体は、変異が少なければ比較的長期間効果的に働くと予測されるが、今後のワクチン対策を考えるうえで、S-OIV 罹患後や A (H1N1) 2009ワクチン接種後の抗体持続期間の検討は必要である。



## IX. 変更された肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPSV) 接種方式

高齢者がインフルエンザに罹患すると肺炎

球菌肺炎を合併する頻度が高いため、PPSV の接種が勧められており、欧米では初回接種から5年後の再接種も認められている。本邦では昨シーズンまでは PPSV の再接種が認可されていなかったが、今回のパンデミック騒動を受け、2009年秋に PPSV の2回目の接種が認められるようになった。



## X. まとめ

インフルエンザ A (H1N1) 2009ウイルスの由来と今後の流行の見通し、A (H1N1) 2009ワクチンの免疫原性と今後の季節性インフルエンザワクチンについて解説した。今回のパンデミックにより本邦のインフルエンザ対策の問題点が明らかとなり、一部適切な対応が行われた。

## 文 献

- 1) Morens DM et al : The 1918 influenza pandemic : Insights for the 21<sup>st</sup> century. *J Infect Dis* 195 : 1018~1028, 2007
- 2) Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team : Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 360 : 2605~2615, 2009
- 3) CDC : Updates : Novel influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-May, 2009. *MMWR* 58 : 585~589, 2009
- 4) Hayden FG et al : Report of the 5<sup>th</sup> meeting on the evaluation of pandemic influenza prototype vaccines in clinical trials : World Health Organization, Geneva, Switzerland, 12-13 February 2009. *Vaccine* 27 : 4079~4089, 2009
- 5) CDC : Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR* 58 : 521~524, 2009
- 6) Garten RJ et al : Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325 : 197~201, 2009
- 7) 中山哲夫 : ワクチンと免疫. *小児科臨床ピクシス* 4 : 14~17, 2008
- 8) Geenberg ME et al : Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 361 : 2405~2413, 2009

- 9) Zhu F et al : A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age group. N Engl J Med 361 : 2414~2423, 2009
- 10) Plennevaux E et al : Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA : a preliminary report of two randomized controlled phase 2 trials. Lancet 375 : 41~48, 2010
- 11) Greenbaum JA et al : Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. www.pnas.org/cgi/dol/10.1073/pnas.0911580106
- 12) Krause JC et al : Naturally occurring human monoclonal antibodies neutralize both 1918 and 2009 pandemic influenza A (H1N1) viruses. J Virol 84 : 3127~3130, 2010
- 13) CDC : Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. MMWR 58, RR-8 : 1~51, 2009
- 14) AAP : Immunization in special clinical circumstances. Red Book 28<sup>th</sup> eds, Elk Grove Village, IL, p. 68~104, 2009
- 15) AAP : Influenza. Red Book 28<sup>th</sup> eds, Elk Grove Village, IL, p. 400~412, 2009
- 16) Erlewyn-Lajeunesse M et al : Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. Brit Med J 339 : 912~915, 2009
- 17) 庵原俊昭 : ムンプス (流行性耳下腺炎) ワクチン. 日本ワクチン学会編, ワクチンの辞典, 朝倉書店, p. 119~131, 2004
- 18) Lessler J et al : Outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) at a New York City school. N Engl J Med 361 : 2628~2636, 2009
- 19) Trilla A et al : The 1918 "spanish flu" in Spain. Clin Infect Dis 47 : 668~673, 2008
- 20) Miller MA et al : The signature features of influenza pandemics-implications for policy. N Engl J Med 10.1056/NEJMp 0903906
- 21) Vibound C et al : Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic : Evidence for a smoldering pandemic. J Infect Dis 192 : 233~248, 2005
- 22) Pereira MS et al : Prevalence of antibody to current influenza viruses and effect of vaccination on antibody responses. Br Med J 4 : 701~703, 1972

「小児科臨床」バックナンバー

(第62巻 2009年)		第9号	ミニ特集	小児リウマチ性疾患をどう診るか —変貌した一次医療と専門医療— …………… ¥2,415	
第1号	ミニ特集	知っておきたい消化器疾患の診断・治療 —最近の知見から—…………… ¥2,415	第10号	ミニ特集	新しいウイルス感染症とウイルス ワクチン …………… ¥2,415
第2号	ミニ特集	小児脳腫瘍・網膜芽細胞腫 の診断と治療 update—小児 科医へのメッセージ— …… ¥2,415	第11号	ミニ特集	小児で問題となる耐性菌感染症 …………… ¥2,415
第3号	ミニ特集	小児気管支喘息治療・管理ガイド ライン2008—ここがポイント— …………… ¥2,415	第12号	特集	「乳幼児健診とその周辺」…………… ¥4,620
第4号	特集	「子どもと動物—上手にふれあう ためには—」…………… ¥4,620	(第63巻 2010年)		
第5号	ミニ特集	世界に広がる母子健康手帳 —世界に届く, いのちのメッ セージ— …………… ¥2,415	第1号	ミニ特集	白血病 …………… ¥2,415
第6号	ミニ特集	腎・泌尿器疾患の診断・治療 Update…………… ¥2,415	第2号	ミニ特集	てんかんの最新治療 …………… ¥2,415
増刊号		知っておきたい日常診療に関わる法律と制度 —医療トラブルを起こさないために— ¥6,195	第3号	ミニ特集	循環器領域の診断と治療 Update …………… ¥2,415
第7号	ミニ特集	小児医薬品適正使用と治験 …………… ¥2,415	第4号	特集	「フローチャートでみる私の処方」 …………… ¥4,620
第8号	ミニ特集	内分泌・代謝疾患の診断と治療 Up- date …………… ¥2,415	第5号	ミニ特集	知っておきたい「眼疾患」 …………… ¥2,415
			第6号	ミニ特集	骨疾患の診断と治療 Update …………… ¥2,415
			増刊号		これからの小児科クリニック …………… ¥6,195
			第7号	ミニ特集	小児の脳死判定 …………… ¥2,415

ご注文は次のところにご連絡下さい。

(株)日本小児医事出版社 〒160-8306 東京都新宿区西新宿5-25-11 TEL 03-5388-5195, FAX 03-5388-5193  
URL <http://shoni-iji.com>





わが国の予防接種の現状とこれから

## 新型インフルエンザとそのワクチン

庵原 俊昭

### はじめに

歴史上、10～50年ごとにインフルエンザウイルスの不連続変異により新型インフルエンザウイルスが出現し、パンデミックを引き起こしていた(表1)<sup>1)</sup>。20世紀の終わり頃になると、1968年にA香港型(H3N2亜型)が出現して30年、1977年にAソ連型(H1N1亜型)の再興を認めてから20年経過したため、新しいインフルエンザウイルスによるパンデミックが危惧されるようになった。1997年に、高病原性トリインフルエンザウイルス(HPAIV, H5N1亜型)のヒトへの感染を香港で認め、その後繰り返しHPAIVのヒトへの感染を認めたため<sup>2,3)</sup>、新型インフルエンザウイルス出現の危惧が高まっていた。なかでも、ヒトに感染した時の病原性が高いHPAIVのヒトヒト感染がおそれられていた<sup>4)</sup>。

このような気運の中で、2009年4月にアメリカ・メキシコで、今までのAソ連型(H1N1)と抗原性が大きく異なるH1N1ウイルスが検出され、その後世界中に流行が拡大した<sup>5,6)</sup>。このウイルスは、当初はまったくの新型インフルエンザウイルスと考えられていたが、現在はA(H1N1)2009ウイルスと呼ばれている。このウイルスの特徴とこのウイルス対策に用いられたワクチンについて解説する。

表1 インフルエンザウイルスとインフルエンザワクチンの歴史 (Morensほか, 2007<sup>1)</sup>)

1932年	ヒトインフルエンザウイルス(A/H1N1)の分離
1940年	インフルエンザウイルスB型の分離
1940年代	不活化インフルエンザワクチン(全粒子)の開発
1957年	アジア風邪(A/H2N2)の流行
1962年	全粒子不活化ワクチンによる学童への集団接種の導入(接種勧奨)
1968年	香港風邪の(A/H3N2)の流行
1972年	スプリットワクチン(HAワクチン)の実用化
1976年	学童集団接種を予防接種法に規定(定期接種) アメリカでswine由来インフルエンザウイルスの出現とワクチン接種問題(高頻度のGBS発症)
1977年	Aソ連型(A/H1N1)の流行
1980年代	欧米ではハイリスク者への接種を勧奨
1987年	接種の判断は個人(保護者)の意志に委ねる(厚生省通知)
1994年	予防接種法改正により学童への接種は任意接種へ
1990後半	インフルエンザによる高齢者の死亡や小児の脳症がメディアで話題
1997年	ホンコンでA/H5N1の人への感染
2001年	高齢者と60歳以上の基礎疾患を有する人への定期接種(二類定期接種)
2007年	沈降インフルエンザワクチンH5N1の開発
2009年	A/H1N1パンデミックウイルスの出現

GBS: ギラン・バレ症候群

筆者: いはら としあき (国立病院機構三重病院院長)

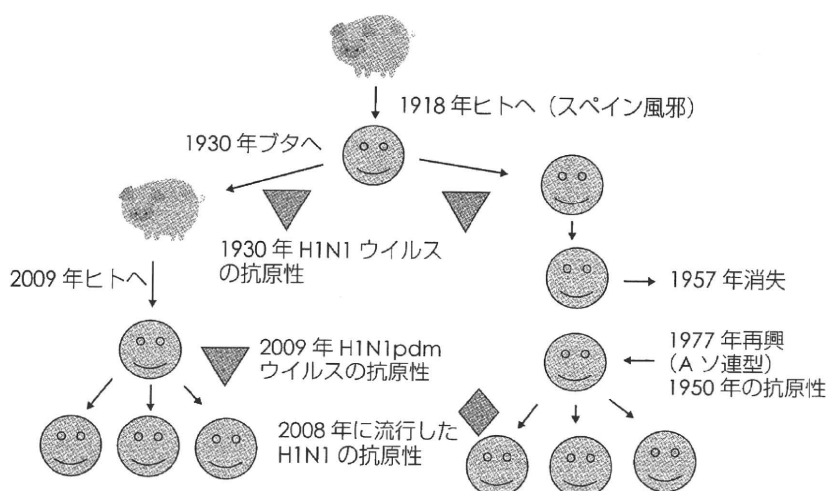


図1 インフルエンザ A (H1N1) ウイルスのヒトとブタへの感染 (Garten ほか, 2009<sup>8)</sup>)

## 1. 新型インフルエンザウイルスと新型インフルエンザ

### 1) 言葉の定義

インフルエンザウイルスの抗原性に主として関係している蛋白は、エンベロープ上に存在するヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) である。インフルエンザウイルスの自然宿主であるカモに感染するインフルエンザウイルスには、16種類のHAと9種類のNAが存在し、HAとNAの組み合わせで144種類の亜型が存在する<sup>7)</sup>。一方、ヒトの間で感染しているインフルエンザウイルスの亜型は、HAはH1, H2, H3の3種類、NAはN1とN2の種類である。2009年4月までの新型インフルエンザウイルスの定義は、現在ヒトの間で流行しているH1, H3以外の、ヒトからヒトに効率よく感染するHA亜型のインフルエンザウイルスであった。

日本では、「新型インフルエンザ」を「新型インフルエンザウイルス」と、「新型インフルエンザウイルス感染により出現した症状」の両者の意味で用いられている。ウイルスと臨床症状は区別して用いるべきであり、本稿では、「新型インフルエンザ」を新型インフルエンザウイルス感染による臨床症状で用いている。なお、新型インフル

エンザウイルスであろうと季節性インフルエンザウイルスであろうと、インフルエンザウイルスがヒトに感染した時に生じる臨床症状は、突然出現する高熱、関節痛、頭痛のいわゆるインフルエンザ様症状 (influenza-like illness: ILI) であり、新しいインフルエンザウイルス感染による新しい病型が出現したわけではない。

### 2) 新型インフルエンザウイルスの由来

2009年4月にパンデミックを起こしたのはAソ連型と同じH1N1であった<sup>5)</sup>。このウイルスはブタからヒトに感染し、その後ヒトヒト感染を起こしたので、出現当初はブタ由来インフルエンザウイルス (swine-origin influenza virus: S-OIV) と呼ばれていた。S-OIVの遺伝子検査から、このウイルスの起源は、1918年にブタからヒトに感染したウイルス (スペイン風邪ウイルス) が1930年頃にブタに感染するようになったウイルスであった (図1)<sup>8)</sup>。

インフルエンザウイルスがブタの間で感染を受け継がれるときは、抗体をもたないブタに感染するので、HAの大きな変異は認められない (1930年頃の抗原性が維持)。一方、ヒトの間で受け継がれたH1N1は、1957年のアジア風邪 (H2N2) 出現により一時消失したが、1977年になり再興

した。この再興したウイルスがAソ連型で、再興時には1950年頃の抗原性であったが、その後抗体をもつヒトの間で感染を繰り返したため、1930年のウイルスと抗原性が大きく異なるウイルスとなっている。このため、1930年以前に出生したヒトは、S-OIVに対する抗体を保有しているが、多くのヒトはこのウイルスに対する抗体を保有していないため<sup>9)</sup>、WHOの初期の定義とは異なるが、出現当初は新型インフルエンザウイルスと考えられていた。

### 3) 新型インフルエンザウイルスの病原性

新型インフルエンザウイルスがヒトに感染すると出現する症状はILIである。S-OIV出現当初は、妊婦や慢性呼吸器疾患をもっている人では重症化のリスクが高いことが示されたが<sup>10,11)</sup>、現在までのところ、日本での死亡率は100万人あたり0.2人と、病原性が低いことが示されている。今回のS-OIV感染の臨床像の特徴として、小学校高学年や中学生において、発症24時間以内の早期にインフルエンザウイルスの直接感染による肺炎が多いことが示されている。インフルエンザ肺炎においても、ノイラミニダーゼ阻害剤(NI剤)は有効であった。S-OIVにおけるインフルエンザ肺炎発症のメカニズムとして、S-OIVの至適増殖温度が37℃であることの関与が推察されている。なお、季節性インフルエンザウイルスの至適増殖温度は、ヒト上気道の温度である33℃である。

今回出現したS-OIVはオセルタミビルなどのNI剤が有効であり、世界各国で積極的にNI剤が用いられた。アメリカではオセルタミビルの1歳未満児への投与の安全性が認められている<sup>12)</sup>。

## 2. ワクチンと免疫

特異免疫をもたない人にワクチンを接種して、免疫記憶細胞や免疫実行細胞を誘導することをプライミングと呼び、免疫記憶細胞が誘導されている人にワクチンを接種して免疫力を高めることを

ブースティングと呼んでいる。不活化ワクチンでプライミングするためには少なくとも2回の接種が必要であり、ブースティングは1回の接種で十分である。一度誘導された免疫記憶は消失することがなく、免疫記憶が誘導されていると、抗体が検出されなくても1回の接種で抗体価が短期間に急速に上昇する(二次免疫応答)。

## 3. 新型インフルエンザウイルスに対するワクチン(新型インフルエンザワクチン)

インフルエンザワクチンの代表的な剤形には、ウイルス全粒子を用いた全粒子ワクチン、ウイルス全粒子からエンベロープの脂質成分を取り除いたスプリットワクチンがあり、さらに、このワクチンにアジュバントを含むものと含まないものがある<sup>13)</sup>。新型インフルエンザウイルス対策に用いられたワクチンが新型インフルエンザワクチンであり、わが国が用いた剤形は季節性インフルエンザと同じアジュバントを含まないスプリットワクチンであった(表2)。

### 1) 季節性インフルエンザワクチン

世界で広く用いられている季節性インフルエンザワクチンの剤形は、アジュバントを含まないスプリットワクチンである。A(H1N1)、A(H3N2)、B型の3種類が含まれている。成人の接種量は、各株15 $\mu$ gである。プライミング効果は乏しいが、ブースティング効果は認められている。わが国では13歳未満は2回接種、13歳以上は1回接種である。

### 2) プロトタイプワクチン

A(H5N1)パンデミック対策用に開発されたワクチンが、プロトタイプワクチンである。多くの人はH5N1に対する免疫記憶がないので、プライミング効果に優れたワクチンの開発が必要であった<sup>14,15)</sup>。日本、中国、ハンガリーで開発されたプロトタイプワクチンは、アルミ系アジュバントを加えた全粒子ワクチンである。強い免疫反応

表2 インフルエンザワクチンの種類と剤形

種類	ウイルス			アジュバント	目的	接種回数
	形	接種 HA 量 ( $\mu$ g/種類)	種類			
季節性フルワクチン プロトタイプワクチン <sup>*1)</sup>	スプリット	15	3	なし	ブースティング	1
日本・中国	全粒子	15 <sup>*2)</sup>	1	アルミ系	プライミング	2
GSK, ノバルティス	スプリット	3.75~7.5	1	スクワレン系	プライミング	2
バクスター	スプリット	$\geq 45$	1	なし	プライミング	2
新型フルワクチン						
日本・オーストラリア・ アメリカ・中国	スプリット	15	1	なし	ブースティング	1
GSK, ノバルティス	スプリット	3.75~7.5	1	スクワレン系	プライミング	1

フル：インフルエンザ，GSK：グラクソスミスクライン

※1) prime boost で接種すると強い免疫と広い交差免疫が誘導できる

※2) HA 蛋白 5 $\mu$ g を2回接種してもプライミングができる

を誘導させるためには、ワクチン製造時にウイルス抗原とアルミ系アジュバントを反応させておくことが大切である。プライミングした2年後に1回追加接種するとブースティングが認められ、高い抗体価と幅広い交差免疫が誘導された<sup>15)</sup>。

ヨーロッパのメーカーが開発したプロトタイプワクチンは、oil-in-waterであるスクワレン系アジュバントを含むスプリットワクチンである。接種時にワクチン液とアジュバントを混和しても効果的なプライミングが認められる。少ない抗原量で、プライミングもブースティングも認められ、交差免疫も認められている。

一般にアジュバントを含むワクチンは筋注で使用するが、わが国では原則皮下接種になっている。わが国が開発したプロトタイプワクチンは筋注でも使用が可能であり、筋注の方が局所の発赤や腫脹の頻度は軽減される。

### 3) 新型インフルエンザウイルス用ワクチン（新型インフルエンザワクチン）

S-OIVはH1N1亜型である。S-OIVをAソ連型の変異ウイルスとしてとらえた国では、S-OIV用ワクチンとしてスプリットワクチンを準備し（ブースティング目的）、S-OIVをまったくの新型インフルエンザウイルスとしてとらえたヨーロッパのメーカーは、プロトタイプワクチンの剤

形で準備した。ワクチンの臨床試験を行なう前の状況では、S-OIVがまったくの新型インフルエンザウイルスならば、HA量15 $\mu$ gのスプリットワクチンでは2回接種してもプライミング効果は期待できず、ヨーロッパのメーカーのワクチンの剤形ならば、プライミング効果が期待できた<sup>15)</sup>。

臨床試験の結果は、1回の接種で二次免疫応答が認められ、多くの方がS-OIVに対して免疫記憶を有していることが明らかになった<sup>16-18)</sup>。この結果を受け、各国は季節性インフルエンザワクチンと同じ接種スケジュールで接種することを直ちに決定した。日本では決定までに紆余曲折があったが、季節性インフルエンザワクチンと同じ接種スケジュールで接種することが決定された。また、同時に妊婦への接種が認可された。

わが国で行なわれた各種新型インフルエンザワクチンの研究結果を表3に示した。アジュバントを含む輸入ワクチンの方が免疫原性は優れている。一方、局所反応出現率はアジュバントを含むワクチンの方が、頻度は高い傾向があるが、容認される範囲であった。

臨床研究の結果、多くの方はAソ連型にかかるとしてS-OIVに対する免疫記憶を有していたことが示されたが、もし免疫記憶を有していなければ、わが国が作成したS-OIV用ワクチンは無効であり、アジュバント入りワクチンを使う必要

**表3 A/H1N1 パンデミックインフルエンザワクチンの日本での成人治験結果**  
 (厚生労働省:「新型インフルエンザ対策推進室平成22年1月15日事務連絡」別紙1から作表)

	日本製ワクチン (100)		輸入ワクチン	
			GSK (100)	ノバルティス (98)
ウイルス 増殖 形状	発育鶏卵 スプリット	発育鶏卵 スプリット	MDCK 細胞 スプリット	
成人接種 HA 量	15 $\mu$ g	3.75 $\mu$ g	3.75 $\mu$ g	
アジュバント	なし	AS03	MF59	
ワクチンの性状	水様・透明	アジュバント液と混合 <sup>*1)</sup>	乳白濁	
接種方法	皮下注	筋注	筋注	
免疫 抗体陽転率	73.50%	94.00%	78.60%	
抗体保有率	78.60%	95.00%	80.60%	
GMR	9.3	26.3	12.8	
注射部位の疼痛	36%	98%	68%	
注射部位の発赤	38%	7%	17% (紅斑)	
注射部位の腫脹	18%	17%	3% (悪寒)	
発熱	1%	4%	3%	
頭痛	12%	35%	14%	

GSK: グラクソ・スミスクライン, HA: ヘマグルチニン, GMR: geometric mean ratio (幾何平均抗体価増加率)

( ) は臨床試験の対象者数.

\* 1) インフルエンザウイルス抗原液とアジュバント液を混合すると乳白濁となる.

があった。外国製ワクチンの購入については、わが国を含めた各国の臨床研究結果が出る前に決定する必要があり、後者のリスクを考えるならば、今回の決定は当時としては妥当な決定であった。

### 3. A (H1N1) 2009 ウイルスの今後と対策

今回出現した S-OIV は、ワクチンの臨床試験結果からまったくの新型インフルエンザウイルスではなく、A ソ連型と抗原性が大きく異なるウイルスとして、A (H1N1) 2009 ウイルスと呼ばれている。このウイルスの今後の行方については、スペイン風邪、アジア風邪、香港風邪出現時の経験から、今後2~3年の間に、2009 ウイルスと抗原性がかわらないウイルスによる流行の第二波と第三波が出現すると予測されている<sup>19-22)</sup>。第二波の出現時期がいつかは予測できないが、南半球の冬期に流行が起これば、北半球の冬期に流行することは確実である。南半球で第二波を認めたときが、北半球での第二波対策を始める時期である。なお、10/11 シーズンの北半球季節性インフルエ

ンザワクチンには、A (H1N1) 2009 ウイルス系の株が含まれている。

### おわりに

新型インフルエンザウイルス、新型インフルエンザウイルスの臨床像 (新型インフルエンザ)、新型インフルエンザウイルス対策用ワクチン (新型インフルエンザワクチン) について解説した。新型インフルエンザウイルスがヒトに感染したときの臨床像は ILI である。

### 文 献

- 1) Morens DM et al.: The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis*, 195 (7): 1018-1028, 2007.
- 2) Chen PKS: Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 2007. *Clin Infect Dis*, 34 (Suppl 2): S56-64, 2002.
- 3) Uyeki TM: Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues. *Clin Infect Dis*, 49 (2): 279-290, 2009.

- 4) Hayden FG et al.: Report of the 5th meeting on the evaluation of pandemic influenza prototype vaccines in clinical trials: World Health Organization, Geneva, Switzerland, 12-13 February 2009. *Vaccine*, 27 (31) : 4079-4089, 2009.
- 5) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team et al.: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*, 360 (25) : 2605-2615, 2009.
- 6) CDC: Updates: Novel influenza A (H1N1) virus infection—Mexico, March–May, 2009. *MMWR*, 58: 585-589, 2009.
- 7) 喜田 宏: 地球におけるインフルエンザウイルスのゲノムプール. *カレントセラピー*, 24 (12) : 1022-1026, 2006.
- 8) Garten RJ et al.: Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*, 325 (5937) : 197-201, 2009.
- 9) CDC: Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR*, 58: 521-524, 2009.
- 10) Jamieson DJ et al.: H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*, 374 (9688) : 451-458, 2009.
- 11) Chowell G et al.: Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med*, 361 (7) : 674-679, 2009.
- 12) Kimberlin DW et al.: Safety of oseltamivir compared with the adamantanes in children less than 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 29 (3) : 195-198, 2010.
- 13) 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 (1) : 63-68, 2010.
- 14) 庵原俊昭: わが国におけるプロトタイプワクチン臨床研究の概要. *日本医師会雑誌*, 137 (10) : 2077-2080, 2009.
- 15) 庵原俊昭: 沈降インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザ A (H1N1) 2009 ワクチンの今後. *ウイルス* (印刷中)
- 16) Geenbergh ME et al.: Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med*, 361 (25) : 2405-2413, 2009.
- 17) Zhu FC et al.: A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med*, 361 (25) : 2414-2423, 2009.
- 18) Plennevaux E et al.: Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet*, 375 (9708) : 41-48, 2010.
- 19) Trilla A et al.: The 1918 “Spanish flu” in Spain. *Clin Infect Dis*, 47 (5) : 668-673, 2008.
- 20) Miller MA et al.: The signature features of influenza pandemics—implications for policy. *N Engl J Med*, 360 (25) : 2595-2598, 2009.
- 21) Viboud C et al.: Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic: evidence for a smoldering pandemic. *J Infect Dis*, 192 (2) : 233-248, 2005.
- 22) Pereira MS et al.: Prevalence of antibody to current influenza viruses and effect of vaccination on antibody response. *Br Med J*, 4 (5842) : 701-703, 1972.



## 抗インフルエンザ薬・ワクチン研究の進歩

## インフルエンザワクチンの接種基準と留意点

庵原俊昭

## Influenza vaccination recommendations and remarks

Toshiaki Ihara

Department of Pediatrics, National Hospital Organization Mie National Hospital

## Abstract

Several types of influenza vaccine have been developed in the world. Split vaccine has been used as seasonal influenza vaccine and 2009 pandemic monovalent vaccine in Japan. Seasonal influenza vaccine should be administered annually to the health-care personnels, the higher risk persons who had suffered from influenza, and household contacts and caregivers of higher risk persons. Since 2009 pregnant women could be administered with split vaccine in Japan. Since the split vaccine in Japan contains 1–10 ng/mL of ovalbumin, children with egg-allergy could be administered safely.

**Key words:** seasonal influenza vaccine, split vaccine, egg allergy, pregnancy, pandemic

## はじめに

2009年4月メキシコでAソ連型(A/H1N1)と抗原性が大きく異なるA/H1N1亜型のインフルエンザウイルスが出現した<sup>1,2)</sup>。ウイルス遺伝子の解析から、出現当初はブタ由来インフルエンザウイルス (swine-originated influenza virus: S-OIV) と呼ばれていたが、2009年6月11日世界保健機関 (World Health Organization: WHO) がパンデミックを宣言したことを受け、このウイルスは新型インフルエンザウイルス (novel influenza A/H1N1 virus) と呼ばれるようになった。しかし、S-OIV に対する血清疫学の検討やインフルエンザ A/H1N1 2009 ワクチンの研究から、このウイルスは全くの新型インフルエンザウイルスではなく、抗原性が大きく変異した A/H1N1 ウイルスととらえられるよう

になり、現在はインフルエンザ A/H1N1 2009 ウイルスと呼ばれている<sup>3-5)</sup>。

インフルエンザ A/H1N1 2009 ウイルス出現時からパンデミック対策にインフルエンザワクチンの重要性が指摘された。本稿では現行インフルエンザワクチンの特徴、優先接種対象者、接種時の留意点について概説する。

## 1. インフルエンザワクチンの特徴

## a. インフルエンザウイルス増殖方法

以前はインフルエンザウイルスの増殖に発育鶏卵が用いられていたが、近年サル腎臓由来 Vero 細胞やイヌ腎臓由来 MDCK 細胞がインフルエンザウイルス増殖に用いられるようになった。インフルエンザ A/H1N1 2009 ウイルス対策として輸入されたノバルティスファーマのワクチンは、MDCK 細胞を用いて増殖させたウ

表1 季節性インフルエンザワクチン接種が勧められる人(米国:6カ月-18歳)

- ・6カ月-18歳のすべての子どもは毎年インフルエンザワクチンを受けるべきである。
- ・特に下記のインフルエンザ罹患時に症状が重篤になる子ども(ハイリスク児)には、接種を勧める努力をする。
- 1) 生後6カ月-4歳未満(59カ月)児
- 2) 慢性呼吸器疾患(喘息を含む)、慢性心疾患(高血圧を除く)、慢性腎疾患、慢性肝疾患、認知機能障害、神経筋疾患、血液疾患、代謝性疾患(糖尿病を含む)
- 3) 免疫機能が抑制されている人(薬剤による免疫不全、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者を含む)
- 4) 長期間のアスピリン治療を受けている子ども(インフルエンザ罹患時にReye症候群を発症するリスクが高いため)
- 5) 長期間障害者をケアする施設に入居している子ども
- 6) インフルエンザ流行時期に妊娠する可能性がある思春期の人

(注)6カ月未満の子どもはインフルエンザワクチンを受けることができないので、兄弟姉妹を含め6カ月未満の子どもの家族や6カ月の子どもをケアする人は、インフルエンザワクチンを受けるべきである。

(文献<sup>8)</sup>より改変)

イルスを用いている。

#### b. インフルエンザワクチンの剤形

世界で使用されているインフルエンザワクチンには、不活化ワクチンと生ワクチンがあり、不活化ワクチンは全粒子ワクチン、スプリットワクチン、サブユニットワクチン、ビロゾームワクチンに分類される。不活化したウイルス全粒子を精製したワクチンが全粒子ワクチンであり、スプリットワクチンやサブユニットワクチンよりも免疫原性は優れているが、局所反応などの副反応の出現率が高いという欠点がある。全粒子ワクチンの副反応に関与しているエンベロープ中の脂質層を取り除いたのがスプリットワクチンである。サブユニットワクチンは、感染防御抗原であるヘマアグルチニン(HA)を分離精製したワクチンであり、ビロゾームワクチンとは、ビロゾームに構造タンパクであるHAとノイラミニダーゼ(NA)を吸着させたワクチンである。

#### c. インフルエンザワクチンとアジュバント

ブースター効果を中心とする季節性ワクチンには、アジュバントを含まない不活化ワクチンが使用されている。しかし、プライミング効果が必要なA/H5N1対策用ワクチン(プレパンデミックワクチン)にはアジュバントが含まれている。我が国、中国などで開発されたワクチンにはアルミ系アジュバントが、グラクソスミス

クライン(GSK)やノバルティスファーマが開発したワクチンにはスクワレン系のアジュバントが含まれている。

#### d. 2009年パンデミック対策

2009年パンデミックウイルスを、A/H1N1の変異ウイルスとしてとらえた米国、オーストラリア、我が国などは、アジュバントを含まないスプリットワクチンで、新型インフルエンザウイルスとしてとらえたGSKやノバルティスファーマは、アジュバントを添加したスプリットワクチンでインフルエンザA/H1N1 2009単味ワクチンを製造した<sup>6,7)</sup>。

## 2. ワクチン接種が勧められる人

季節性インフルエンザにおいても2009年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、インフルエンザ患者と接触する機会が多い人、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、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。09/10シーズンにおいて米国で接種が勧められる人を表1(小児版)と表2(成人版)に示した<sup>8,9)</sup>。

我が国ではインフルエンザワクチンは二類定期接種であり、定期接種該当者は65歳以上の人と、60歳以上65歳未満の人で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

- young children in Japan—with special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine* **27**: 7031–7035, 2009.
- 12) Erlewyn-Lajeunesse M, et al: Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. *Br Med J* **339**: b3680, 2009.
  - 13) 庵原俊昭：ムンプス(流行性耳下腺炎)ワクチン. ワクチンの辞典(日本ワクチン学会編), p119–131, 朝倉書店, 2004.
  - 14) 多屋馨子：インフルエンザウイルス. 産婦人科の実際 **55**: 473–477, 2006.
  - 15) Zaman K, et al: Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infant. *N Engl J Med* **359**: 1555–1564, 2008.

# A(H1N1)2009pdmウイルスワクチンの免疫原性と今後の行方

独立行政法人国立病院機構 三重病院  
院長 庵原 俊昭

## はじめに

2009年4月までの新型インフルエンザウイルスの定義は、現在流行しているA(H1N1)とA(H3N2)以外の、効率よくヒト-ヒト感染するインフルエンザウイルス亜型であり、ひとたび出現するとパンデミックするリスクが指摘されていた。当時、出現が予測されていた亜型はA(H5N1)とA(H2N2)であった。

しかし、メキシコ、アメリカでブタからヒトに感染し、パンデミックを起こしたインフルエンザウイルスの亜型はA(H1N1)であった。出現当初はブタ由来インフルエンザウイルス(S-OIV)と呼ばれ、多くのヒトで血清抗体が検出されなかったため、新型インフルエンザウイルスと考えられていた<sup>1)2)</sup>。その後、遺伝子レベルの研究結果やワクチン後の血清抗体反応結果から、このウイルスは厳密な意味で新型インフルエンザウイルスではないと結論され、専門家の間ではA(H1N1)2009pdmウイルス(pdm:パンデミック)と呼ばれているが、本邦では依然として新型インフルエンザウイルスと呼ばれている。

「新型インフルエンザウイルス」という語を用いると、A(H5N1)ウイルス、S-OIVのどちらなのか混乱を招くため、本稿では2009年4月に出現したインフルエンザウイルスをA(H1N1)2009pdmウイルスまたはS-OIVと表記する。

## 不活化ワクチンと特異免疫 (prime and boost)

特異免疫に関与する細胞群には、抗原提示細胞、免疫未熟細胞、免疫記憶細胞、免疫実行細胞がある。不活化ワクチンを接種すると、抗原提示細胞が抗原を認識し、各種サイトカインを分泌するとともに抗原を提示し、免疫未熟細胞が免疫記憶細胞に成熟する。成熟した免疫記憶細胞は各種サイトカインを分泌するとともに抗原を免疫実行細胞に提示し、免疫実行細胞が抗体を産生する(図1)<sup>3)</sup>。免疫未熟細胞を成熟させ、免疫実行細胞が抗体を産生するまでの過程が免疫プライミングであり、抗体測定によりプライミングを確認する。免疫プライミングするためには、通常3~8週間隔で2回以上

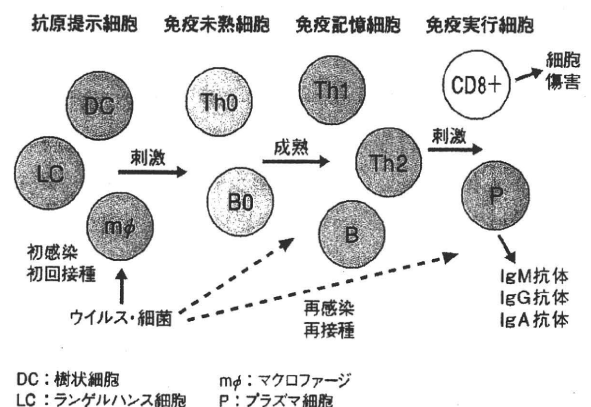
の強い抗原刺激が必要である。一度免疫記憶細胞・免疫実行細胞が誘導されると、その後は軽い1回の刺激で特異免疫が賦活される。この過程がブースティングである。

免疫実行細胞が減少し血清抗体価が検出されなくても、一度誘導された免疫記憶細胞は消失しないため、免疫プライミングされていると1回の軽い刺激で血清抗体価が上昇する。血清抗体陰性の場合、免疫プライミングされていないで血清抗体価が検出されない状態と、免疫プライミングはされているが血清抗体価が検出されない状態とが存在する。1回ワクチン接種し、その後の血清抗体反応をみることでどちらの状態か診断が可能である。

## インフルエンザワクチンの種類

インフルエンザワクチンには、ウイルスを増殖させる方法(発育鶏卵、MDCK細胞、Vero細胞)、ワクチンに用いるウイルスの剤形、アジュバントの添加の有無により様々な種類が存在する<sup>4)</sup>。代表的なインフルエンザワクチンの種類と免疫原

図1. 感染・ワクチンと特異免疫の誘導



- 1) ウイルス増殖量が多いほど症状が重く、強い特異免疫力を誘導。
- 2) 一度免疫記憶細胞が誘導されると、抗体価が陰転化しても1回の接種で二次免疫応答が起こる。
- 3) 記憶B細胞の誘導には4~6カ月が必要のため、追加接種(ブースティング)は初回接種後4~6カ月以降に行う。

性を表1に示した。多くの国で用いられている季節性インフルエンザワクチンは、アジュバントを含まないスプリットワクチンであり、ブースティング効果は優れているが、免疫プライミング効果が劣る欠点がある。

A (H5N1) 対策用に本邦で開発されたインフルエンザワクチンは、水酸化アルミをアジュバントとする全粒子ワクチンで、沈降インフルエンザワクチンと呼ばれており、優れた免疫プライミング効果とブースティング効果を有している。一方、ノバルティス、グラクソ・スミスクライン (GSK) が開発したA (H5N1) 対策用インフルエンザワクチンは、スクワレン系アジュバントを含むスプリットワクチンであり、少ないウイルス抗原量で免疫プライミング効果とブースティング効果が認められている<sup>3)4)</sup>。

今回のパンデミック騒動において、S-OIVを、同じA (H1N1) であるソ連型系統と共通抗原性があると考えた国は、季節性インフルエンザワクチンと同じ剤形で、全くの新型インフルエンザウイルスと考えた一部メーカーは、A (H5N1) 対策用に開発したインフルエンザワクチンと同じ剤形で、A (H1N1) 2009pdmウイルスワクチンを製造した。

### 亜型による各種インフルエンザワクチン接種による免疫反応

A (H5N1) インフルエンザワクチン開発時の経験から、①免疫のないナイーブなヒトに免疫をプライミングさせるためには、

表1. 代表的なインフルエンザワクチンの種類

ウイルスの剤形	アジュバント	免疫効果		備考
		プライミング	ブースティング	
スプリット	なし	弱い	あり	季節性ワクチン
スプリット	アルミ系	あり	あり	H5N1ワクチン*
スプリット	スクワレン系	あり	あり	H5N1ワクチン**
全粒子	なし	やや弱い	あり	一部季節性ワクチン†
全粒子	アルミ系	あり	あり	H5N1ワクチン††

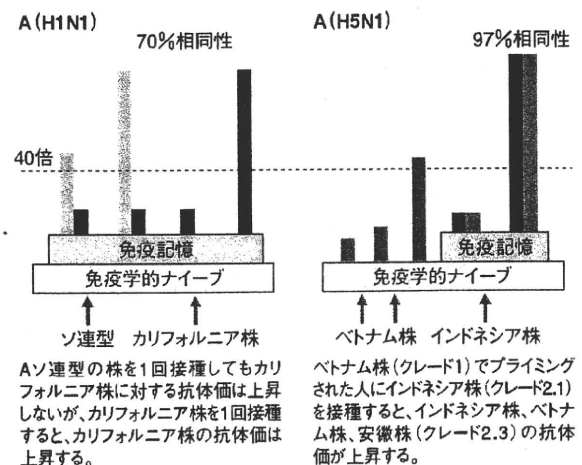
・アルミ系アジュバント：水酸化アルミ、リン酸アルミ  
 ・スクワレン系アジュバント：MF59 (ノバルティス)、AS03 (GSK)  
 ・日本、オーストラリア、中国、米国などでは季節性ワクチンの剤形で製造したA (H1N1) 2009pdmウイルスワクチンを使用。  
 \*：オーストラリアでA (H5N1) 対策用に開発。  
 \*\*：ノバルティスとGSKがA (H5N1) 対策用に開発した剤形。ノバルティスとGSKはこの剤形でA (H1N1) 2009pdmウイルスワクチンを製造。  
 †：スプリットワクチンが開発されるまで使用、現在はハンガリーで製造。  
 ††：日本、中国でA (H5N1) 対策用に開発、日本では沈降インフルエンザ H5N1ワクチンと呼ばれている。

季節性インフルエンザワクチンで用いられているヘマグルチニン (HA) タンパク量15 $\mu$ gのスプリットワクチンでは不可能であり、アジュバントの添加が必要なこと、②一度プライミングされると、プライミング時と異なる株による1回の追加接種で効果的な特異免疫が誘導され、しかもブースターで誘導された抗体価は高く、広い交叉免疫性が認められることが示されている (図2)<sup>3)4)</sup>。なお、ベトナム株 (クレード1)、インドネシア株 (クレード2.1)、安徽株 (クレード2.3) のHAは97%の相同性がある。

A (H1N1) 2009pdmウイルスは、1930年頃にヒトからブタに感染し、その後ブタの間で継代され、2009年になってブタからヒトに感染したウイルスである<sup>5)</sup>。このウイルスに対しては、①1930年頃に生存していた高齢者では血清抗体価が検出されること、②昨シーズン以前の季節性インフルエンザワクチン接種では、A (H1N1) ワクチン株に対する抗体価は上昇するが、A (H1N1) カリフォルニア株に対する抗体価は上昇せず、2009年以前のA (H1N1) 株とカリフォルニア株の交叉免疫性が低いこと、③Aソ連型とカリフォルニア株とは70%の共通抗原性があることが示されており<sup>2)</sup>、Aソ連型で誘導された免疫記憶が、A (H1N1) カリフォルニア株ワクチン接種によってブースターがかかるかどうかの問題であった。

このため、A (H1N1) 2009pdmウイルスワクチンの成人研究では2回接種が行われたが、アジュバントの有無にかかわらず1回の接種で効果的な免疫応答が認められ、Aソ連型

図2. 亜型による成人でのワクチン後の免疫反応



で誘導された免疫記憶は、70%の相同性があるウイルスに対しても二次免疫応答を起こすことが示された<sup>3)4)</sup>。また、同時に行われた妊婦、小児への臨床研究結果をあわせ、多くの国では季節性インフルエンザワクチンと同じ接種スケジュールでアジュバントを含まないスプリット型A (H1N1) 2009pdmウイルスワクチン接種が行われた。なお、スクワレン系アジュバントを含むA (H1N1) 2009pdmウイルスワクチンは、臨床研究の結果を受け、本邦では表2の接種量と接種回数が決められた<sup>4)</sup>。

### 今後のA (H1N1) 2009pdmウイルスの流行予測と2010/11シーズンの季節性インフルエンザワクチン

スペイン風邪(H1N1)、アジア風邪(H2N2)、香港風邪(H3N2)出現時の経験や、現在もA (H1N1) 2009pdmウイルスは熱帯や亜熱帯地域で流行が持続していることから、第2波は必ず出現し、その後、季節性インフルエンザウイルスとしてヒトの間に定着すると予測されている。この予測を受け、10/11シーズンの南半球および北半球の季節性インフルエンザワクチンのA (H1N1)にはカリフォルニア株が採用されている(表3)。なお、香港風邪出現時の経験から、出現した株と抗原性が大きく異なる株が流行するのは4年後であり<sup>6)</sup>、09/10シーズンにカリフォルニア株系統のウイルスに罹患し、典型的な症状が出現したヒトは、抗原性が大きく異なるA (H1N1)ウイルスが出現するまではA (H1N1)に罹患しないと予測されている。

この予測から、昨年A (H1N1)に罹患したヒトは季節性インフルエンザワクチンの接種は不要と考えられるが、昨年度局地的に流行したA (H3N2)は、昨シーズンまでのワクチン株と抗原性が大きく異なり、今年度の季節性ワクチンのA (H3N2)は、局地的に流行した株(A/パース/16/2009)が採用されている。A (H3N2)対策もあわせて考えるならば、昨年度のインフルエンザ罹患にかかわらず、医療従事者やハイリスク者には今シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種が勧められる。

### まとめ

A (H5N1)ワクチンとA (H1N1) 2009pdmウイルスワクチンの違い、今後の季節性インフルエンザワクチンの動向につ

表2. パンデミックインフルエンザワクチンの接種量と接種回数

	年齢	接種量	接種回数	接種方法
国産ワクチン	6か月～11か月	0.1mL	2回	皮下注
	1歳～5歳	0.2mL	2回	皮下注
	6歳～12歳	0.3mL	2回	皮下注
	13歳以上	0.5mL	1回	皮下注
	妊婦	0.5mL	1回	皮下注
GSK <sup>†</sup>	高齢者・基礎疾患患者	0.5mL	1回*	皮下注
	6か月～9歳	0.25mL	1回	筋注
ノバルティス	10歳～成人	0.5mL	1回	筋注
	3歳～17歳	0.25mL	2回	筋注
	18歳～49歳	0.25mL	1回	筋注
	50歳以上	0.25mL	2回	筋注

\*：著しく免疫反応が抑制されている者は2回接種も考慮。

†：本邦では妊婦、高齢者には接種が勧められていない。

(注1) 製剤の容量：GSKは5mL(成人10回分)、ノバルティスは6mL(成人17回分)

(注2) 保存可能期間：GSKは調製後24時間、ノバルティスは初回の薬液吸引後6時間、国産は初回の薬液吸引後24時間。

表3. 09/10シーズンと10/11シーズンのインフルエンザワクチン

亜型	製造株	
	09/10シーズン	10/11シーズン
季節性ワクチン		
A (H1N1)	A/ブリスベン/59/2007*	A/カリフォルニア/7/2009
A (H3N2)	A/ウルグアイ/716/2007	A/パース/16/2009
B	B/ブリスベン/60/2008 <sup>†</sup>	B/ブリスベン/60/2008
単味ワクチン <sup>‡</sup>		
A (H1N1)	A/カリフォルニア/7/2009	

\*：Aノ連続型ウイルス系統

†：B型インフルエンザウイルスにはビクトリア系統とヤマガタ系統があり、B/ブリスベン/60/2008はビクトリア系統である。

‡：A (H1N1) 2009pdmウイルスを用いた1価ワクチン。季節性インフルエンザワクチンは3価ワクチン。

いて解説した。もし今シーズンの季節性インフルエンザワクチン供給時期よりも第2波の流行が先に始まるならば、昨シーズンインフルエンザに罹患しなかったインフルエンザハイリスク者や医療従事者には、現在ストックしているA (H1N1) 2009pdmウイルスワクチンの接種が勧められる。

### 文献

- 1) Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 360:2605-15, 2009
- 2) CDC: Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR* 58:521-524, 2009
- 3) 庵原俊昭：沈降インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザA (H1N1) 2009ワクチンの今後。ウイルス(印刷中)
- 4) 庵原俊昭：パンデミックインフルエンザワクチン-プロタイプワクチンと2009インフルエンザA/H1N1ワクチン。臨床と微生物 37(3):233-239, 2010
- 5) Garten RJ, Davis T, Russell CA, et al: Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325:197-201, 2009
- 6) Pereira MS, Chakraverty P, Schild GC, et al: Prevalence of antibody to current influenza viruses and effect of vaccination on antibody responses. *Br Med J* 4,701:703, 1972



## 新型インフルエンザウイルスワクチン (A(H1N1)2009pdm ウイルスワクチン) について

庵原俊昭

IHARA Toshiaki/独立行政法人国立病院機構三重病院院長(小児科)

新型インフルエンザウイルスを、Aソ連型ウイルスと共通抗原性があると判断した国では、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を用いて、全くの新型インフルエンザウイルスと判断したメーカーは、H5N1 パンデミック対策用に開発したアジュバント入りワクチンを用いてパンデミック対策を行った。成人では、スプリットワクチンもアジュバント入りワクチンも、1回の接種で効果的な免疫誘導が認められた。ワクチンの供給体制や接種体制について種々の批判はあるが、今後第2波の流行が予測されており、第2波に向けてのワクチン供給体制と接種体制の構築が大切である。

### KEY WORDS

- 新型インフルエンザウイルス
- A(H1N1)2009pdmウイルス
- 新型インフルエンザワクチン
- 国産ワクチン
- 輸入ワクチン

### はじめに

歴史上ヨーロッパでは10~50年ごとにインフルエンザパンデミックを認めている<sup>1)</sup>。1968年にA香港型が出現してから30年、1977年にAソ連型が再燃してから20年経過した1997年にA(H5N1)のヒトへの感染を認めたことから<sup>2)</sup>、世界保健機関(WHO)は新型インフルエンザウイルスのパンデミックを警戒していた。当初WHOは、ニワトリで高病原性を示す高病原性鳥

インフルエンザウイルス(HPAIV, H5N1 亜型)によるパンデミックを警戒していたが<sup>3)4)</sup>、2009年4月にメキシコ・米国で出現し、世界中でパンデミックを起こしたウイルスは、2008年まで流行していたA(H1N1)亜型であるソ連型と抗原性が大きく異なるA(H1N1)亜型であった<sup>5)6)</sup>。

出現当初は、ブタ由来であったのでブタ由来インフルエンザウイルス(S-OIV)とも、Aソ連型と抗原性が大きく異なることから新型インフルエンザウイルス(novel influenza virus)とも

呼ばれていた。しかし、S-OIV ワクチンのヒト臨床試験の結果から、多くの人はこのウイルスに対する免疫記憶を有していることが明らかとなり、WHO は現在このインフルエンザウイルスを A(H1N1)2009pdm ウイルス (pdm: パンデミック) と呼ぶようになっているが、本邦では A(H1N1)2009 pdm ウイルスは、依然として新型インフルエンザウイルスと呼ばれている。本稿では、A(H1N1)2009pdm ウイルスワクチン (通称: 新型インフルエンザワクチン, A(H1N1)単味ワクチン) の現状と今後について概説する。

## 1 新型インフルエンザウイルスと新型インフルエンザワクチン

2009 年以前の WHO の定義によると、新型インフルエンザウイルスとは、ヒトのあいだで流行している A(H1N1) および A(H3N2) 以外の、効率的にヒト-ヒト感染する A 亜型インフルエンザウイルスのことであった。しかし、2009 年 4 月に出現したのは、A ソ連型と抗原性が大きく異なる A(H1N1) ウイルスであり、WHO の定義と異なっていたが、多くの人でこのウイルスに対する抗体が検出できなかったことから<sup>7)</sup>、出現当初は新型インフルエンザウイルスと呼ばれていた。

インフルエンザとはインフルエンザウイルスに感染したヒトに出現する臨床像であり、病名である。新型インフルエンザウイルスがヒトに感染したときの臨床像はインフルエンザであったが、本邦では新型インフルエンザウイルス感染の臨床像を新型インフルエンザと呼び、季節性インフルエンザと異なる臨床像と捉えていた。また、新型インフルエンザウイルス対策用のワクチンが新型インフルエンザワクチンであり、世界では A(H1N1)2009pdm ウイルスワクチンまたは A(H1N1)単味ワクチンと呼ばれている。

## 2 A(H1N1)2009pdm ウイルスワクチン開発の考え方

本邦のインフルエンザワクチンには、季節性インフルエンザ対策に用いるインフルエンザ HA ワクチンと、A(H5N1)対策に用いるために開発された沈降インフルエンザワクチンとがある (表 1)<sup>8)</sup>。本邦では出現した株が A(H1N1)であること、沈降インフルエンザワクチンの小児への免疫原性および安全性が確立されていないことから、新型インフルエンザウイルス対策用ワ

クチンを、季節性インフルエンザワクチンと同じ組成のアジュバントを含まないスプリットワクチンで作成した。米国、オーストラリア、中国も日本と同じ組成のワクチンで新型インフルエンザウイルス対策を行った<sup>9)-12)</sup>。

一方、欧米のワクチンメーカーであるグラクソ・スミスクライン (GSK) とノバルティスは、今回の新型インフルエンザウイルスは、免疫プライミングが必要な全くの新型ウイルスと捉え、A(H5N1)対策用に開発したスクワレン系アジュバントを含むスプリットワクチンを導入した<sup>13)14)</sup>。GSK とノバルティスのワクチンが輸入ワクチンと呼ばれるものであり、その特徴を表 2 に示した<sup>15)</sup>。なお、ノバルティスのワクチンは、インフルエンザウイルスを MDCK 細胞で増殖させており、卵蛋白を含まないので、卵を食べてアナフィラキシーを起こす人にも接種可能である。

表 1 国産 H1N1 ワクチンと沈降インフルエンザワクチン H5N1

	H1N1pdm ワクチン	沈降インフルエンザワクチン
ウイルス増殖	発育鶏卵	発育鶏卵
ウイルスの剖形	スプリット	全粒子
亜型	H1N1	H5N1
アジュバントの添加	なし	水酸化アルミニウム
接種目的	ブースティング	プライミングとブースティング
成人 1 回接種 HA 量	15 μg	15 μg
成人接種量と回数	0.5 mL / 1 回	0.5 mL / 2 回 (プライミング) 0.5 mL / 1 回 (ブースティング)
接種方法	皮下注	筋注または皮下注
性状	透明〜わずかに白濁	透明沈濁*
製剤の容量	1 mL (2 回分)	1 mL (2 回分)

pdm: パンデミック。\*: 接種前にバイアルをゆっくりと転倒混和させる。

# 新型インフルエンザウイルスワクチン(A(H1N1)2009pdm ウイルスワクチン)について

表2 国産ワクチンと輸入ワクチンの概要

	国産 H1N1 ワクチン	GSK	ノバルティス
ウイルス増殖	発育鶏卵	発育鶏卵	MDCK 細胞*
ウイルスの削形	スプリット	スプリット	スプリット
アジュバントの添加	なし	AS03	MF59
成人1回接種 HA 量	15 μg	3.75 μg	3.75 μg
成人接種量と回数	0.5 mL/1回	0.5 mL/1回	0.25 mL/1回
接種時の留意点	混合は不要	アジュバント液と混合	混合は不要
性状	透明～わずかに白濁	調整後は乳濁	乳濁
製剤の容量	1 mL (2 回分) 10 mL (18 回分)	5 mL (10 回分)	6 mL (17 回分)
包装単位	メーカーにより異なる	1箱5バイアル	1箱10バイアル
保存可能期間	薬液吸引後 24 時間	調整後 24 時間	薬液吸引後 6 時間

AS03, MF59 ともに油性アジュバント (oil in water).  
GSK: グラクソ・スミスクライン, HA: ヘマグルチニン.  
\*: 卵を食べてアナフィラキシーを起こす人にも接種可能.

表3 国産ワクチンと輸入ワクチンの免疫原性と安全性

	国産 H1N1 ワクチン	GSK	ノバルティス
臨床試験の対象者数	100	100	98
対象年齢	20～59 歳	20～64 歳	20～60 歳
投与方法	皮下注	筋注	筋注
抗体陽転率*	73.0 %	94.0 %	78.6 %
抗体保有率*	78.0 %	95.0 %	80.6 %
GMR*	9.3	26.3	12.8
副反応			
注射部位の疼痛	35 %	98 %	68 %
注射部位の発赤	38 %	7 %	17 %
注射部位の腫脹	20 %	17 %	3 %
全身倦怠感	20 %	46 %	3 %
頭痛	12 %	35 %	14 %
関節痛	—	14 %	2 %
筋肉痛	—	44 %	2 %

\* 1: HI 抗体価が接種前 10 倍未満で接種後 40 倍以上, または接種前 10 倍以上で接種後に 4 倍以上に増加した被験者の割合 (欧州医薬品庁 (EMA) の基準:  $\geq 40\%$ ).  
\* 2: ワクチン接種後の HI 抗体価 40 倍以上の被験者の割合 (EMA の基準:  $\geq 70\%$ ).  
\* 3: GMR (geometric mean ratio), 接種前後の HI 幾何平均抗体価の増加倍率 (EMA の基準:  $\geq 2.5$  倍).

## 3 国産ワクチンと輸入ワクチン

各国で行われた臨床試験によると、インフルエンザワクチンの削形にかかわらず、成人では1回の接種で二次免疫応答が認められ、多くの人がS-OIV に対して免疫記憶を有していることが明らかになった<sup>9)~14)</sup>。この結果を受け、各国は季節性インフルエンザワクチンと同じスケジュールで接種することをただちに決定した。日本では決定までに紆余曲折があったが、季節性インフルエンザワクチンと同じスケジュールで接種することが決定された。また、同時にインフルエンザのハイリスク者である妊婦へのインフルエンザワクチン接種が認可された。

本邦で行われた各種ワクチンの研究結果を表3に示した<sup>15)</sup>。アジュバントを含む輸入ワクチンのほうが、少ない抗原量で効果的な免疫反応を認めているが、局所反応や全身反応出現率はアジュバントを含むワクチンのほうが高い傾向であった。

国産 H1N1 ワクチンおよび輸入ワクチンの臨床研究は、成人だけではなく小児にも行われ、その結果を受け承認された年齢群別の接種量を表4に示した。小児治験の結果、本邦では13歳以上は1回接種で効果的な免疫応答を誘導できることが明らかとなった。なお、国産 H1N1 ワクチンの13歳未満児の接種量と接種回数は、本邦季節性インフルエンザワクチンの接種量に準じている。

臨床研究の結果、多くの人はAソ連型にかかることでS-OIV に対する

表4 パンデミックインフルエンザワクチンの接種量と接種回数

	年齢	接種量	接種回数	接種方法
国産ワクチン	6カ月～11カ月	0.1mL	2回	皮下注
	1歳～5歳	0.2mL	2回	皮下注
	6歳～12歳	0.3mL	2回	皮下注
	13歳以上	0.5mL	1回	皮下注
	妊婦	0.5mL	1回	皮下注
GSK <sup>1)</sup>	高齢者・基礎疾患患者	0.5mL	1回 <sup>2)</sup>	皮下注
	6カ月～9歳	0.25mL	1回	筋注
ノバルティス	10歳～成人	0.5mL	1回	筋注
	3歳～17歳	0.25mL	2回	筋注
	18歳～49歳	0.25mL	1回	筋注
	50歳以上	0.25mL	2回	筋注

\* 1: 著しく免疫反応が抑制されている者は2回接種も考慮。

\* 2: 本邦では妊婦、高齢者には接種が勧められていない。

(注1) 製剤の容量: GSKは5mL(成人10回分), ノバルティスは6mL(成人17回分)。

(注2) 保存可能期間: GSKは調整後24時間, ノバルティスは初回の薬液吸引後6時間, 国産は初回の薬液吸引後24時間。

免疫記憶を有していたことが示されたが、もし免疫記憶を有していなかったならば、本邦が作成したスプリットワクチンはプライミング効果に乏しく、アジュバント入りワクチンを使う必要があった<sup>16)</sup>。外国製ワクチン購入については、各国の臨床研究結果が出る前に決定する必要があり、後者のリスクを考えるならば、今回の決定は当時としては妥当な決定であった。

## 4 ワクチン接種勧告対象者と供給体制

パンデミック時には多くの方がワクチン接種を希望するが、インフルエンザワクチンの製造能力には限界があること、パンデミックが始まってからパ

ンデミック株を用いて製造を開始すること、パンデミックワクチンの有効性および安全性を保証するための国家検定が必要なことなど、一度に大量のワクチンを供給することは不可能である。この限界を踏まえ、しかも多くの国民がパニックに陥らないために、各国とも、①医療機能を維持する、②ハイリスク者を予防する、③流行拡大を予防する、④血清疫学を参考にする、の視点で接種対象者を選択し、供給されるワクチン量に応じて接種順位を決定した。日本は主として①と②の視点で、米国は主として①、③、④の視点で接種対象者を選択した(表5)<sup>15)</sup>。

本邦では2009年10月19日からインフルエンザワクチン接種が開始された。開始当初はA(H1N1)2009pdm

ウイルスが流行していたときであり、希望者が殺到して医療機関は対応に困惑したが秩序ある接種が行われた。なお、本邦ではタイムスケジュールによって優先接種者が決められていたが、多くの都道府県では優先接種者の年齢を考慮せずに、ワクチンを均一に診療所に配布した。このため小児科などの医療機関は接種希望者の対応に混乱した。今後、かかりつけ医での接種を目指すならば、優先接種者の年齢に応じて医療機関にワクチンが供給される体制が期待される。

## 5 ワクチン接種体制

今回のパンデミックワクチンには10mLバイアルも供給された。多くの人にワクチンを供給するためには、ロスが大きい小分けのバイアルよりも大きなバイアルのほうが優れている。10mLバイアルが供給された背景が理解されず、使いにくさのみが話題になったが、日頃から予防接種外来を運用している医療機関では、曜日を決めて10mLバイアルを使用し、できるだけロスが少なくなるよう努力が行われた。

今回のパンデミック時、一部の地域で10mLバイアルのロスを少なくすることも含め、予診をつくした集団的個別接種が行われた<sup>17)</sup>。今後もパンデミック時には10mLバイアルが供給される可能性がある。10mLバイアル供給を視野に入れた接種体制の検討が必要である。