

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 5 日本と米国の A(H1N1)2009pdm ウイルスワクチン接種勧告対象者

(日本)
1. インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者(救急隊員を含む)
2. 妊婦
3. 基礎疾患を有する者(1歳~小学校低学年に相当する年齢の者の接種を優先)
4. 基礎疾患を有する者(上記年齢以外の者)
5. 1歳から小学校低学年に相当する年齢の者
6. 1歳未満小児の保護者、優先接種対象者のうち身体上の理由で予防接種が受けられない者の保護者
7. 小学校高学年・中学生・高校生に相当する年齢の者
8. 65歳以上の高齢者
(米国)
1. 妊婦
2. 6カ月未満乳児の濃厚接触者(家族や保育者)
3. 保健医療・救急医療関係者
4. 6カ月以上25歳未満の者
5. 重症化のリスクである基礎疾患を有する25歳以上65歳未満の者

6 A(H1N1)2009pdmウイルスの今後と対策

スペインかぜ、アジアかぜ、香港かぜ出現時の経験から、A(H1N1)2009pdmウイルスも今後2~3年のあいだ、2009pdmウイルスと抗原性が変わらないウイルスによる流行の第2波、第3波が出現すると予測されている¹⁸⁾⁻²¹⁾。第2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2波を認めたときが、北半球での第2波対策を始める時期である。

第2波が第1波と同様に9月頃から

流行が始まるようだと、2010/2011シーズンの季節性インフルエンザワクチンにはA(H1N1)2009pdmウイルス系の株が含まれていても、供給が間に合わない危険性がある。このような場合はストックしているA(H1N1)2009pdmウイルスワクチンの接種を考慮すべきである。早めの対策を希望する人には、南半球で第2波が始まった時点でA(H1N1)2009pdmウイルスワクチンを接種するのも方法である。なお、2010/2011シーズンの季節性インフルエンザワクチンに含まれるA(H3N2)は、昨年までの株と抗原性が異なる株が用いられており、H3N2対策を考えるならば、A(H1N1)2009pdmウイル

スにかかった人も2010/2011ワクチンを接種することが望まれる。

おわりに

A(H1N1)2009pdmウイルスワクチンについて解説した。ワクチンについては種々の批判はあるが、その当時の状況を考えて批判すべきである。日頃3,000万人しか接種していないワクチンは、3,000万人用の製造ラインしか準備されていない。限りがあるなかで最善の医療を行うことが危機管理の医療である。

References

- 1) Morens DM, Fauci AS : The 1918 influenza pandemic : insights for the 21 st century. *J Infect Dis* **195** : 1018-1028, 2007
- 2) Chan PK : Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* **34** : S58-64, 2002
- 3) Uyeki TM : Human infection with highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus : review of clinical issues. *Clin Infect Dis* **49** : 279-290, 2009
- 4) Hayden FG, Howard WA, Palkonyay L, Kieny MP : Report of the 5 th 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) Dawood FS, Jain S, Finelli L et al : Emergence of a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* **360** : 2605-2615, 2009
- 6) Centers for Disease Control and Prevention(CDC) : Update : novel influenza A(H1N1) virus infection - Mexico, March-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **58** : 585-589, 2009
- 7) Centers for Disease Control and Prevention(CDC) : Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A(H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **58** : 521-524, 2009
- 8) 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** : 63-68, 2010
- 9) Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF et al : Response to a monovalent 2009 influenza A(H1N1) vaccine. *N Engl J Med* **361** : 2405-2413, 2009
- 10) Zhu FC, Wang H, Fang HH et al : A novel influenza A(H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med* **361** : 2414-2423, 2009
- 11) Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M 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** : 41-48, 2009
- 12) Liang XF, Wang HQ, Wang JZ et al : Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* **375** : 56-66, 2010
- 13) Clark TW, Pareek M, Hoschler K et al : Trial of 2009 influenza A(H1N1) monovalent MF59- adjuvanted vaccine. *N Engl J Med* **361** : 2424-2435, 2009
- 14) Roman F, Vaman T, Gerlach B et al : Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A - adjuvant : preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine* **28** : 1740-1745, 2010
- 15) 中野貴司 : 新型インフルエンザワクチンの問題点. *日本小児科医会会報* **39** : 33-38, 2010
- 16) 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* **60** : 69-78, 2010
- 17) 神川 晃 : 東京都大田区での集団接種の実施について. *日本小児科医会会報* **39** : 54-56, 2010
- 18) Trilla A, Trilla G, Daer C : The 1918 "Spanish flu" in Spain. *Clin Infect Dis* **47** : 668-673, 2008
- 19) Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L : The signature features of influenza pandemics-- implications for policy. *N Engl J Med* **360** : 2595-2598, 2009
- 20) Viboud C, Grais RF, Lafont BA et al : Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic : evidence for a smoldering pandemic. *J Infect Dis* **192** : 233-248, 2005
- 21) Pereira MS, Chakraverty P, Schild GC et al : Prevalence of antibody to current influenza viruses and effect of vaccination on antibody response. *Br Med J* **4** : 701-703, 1972

特集

パンデミックインフルエンザ H1N1 2009
— 新型インフルエンザ — 10

Key words

新型インフルエンザウイルス
インフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm ウイルス
インフルエンザワクチン
スプリットワクチン
新型インフルエンザワクチン

新型インフルエンザウイルスと ワクチン

いばら としあき
庵原 俊昭*

要旨

スプリットワクチンの成人治験、小児治験の結果から、2009年4月にメキシコで出現したA (H1N1) 2009 pdm ウイルスは、WHO が定義した新型インフルエンザウイルスには該当せず、多くの人が免疫記憶を有するウイルスであり、季節性インフルエンザワクチンと同じ接種方法で効果的な免疫が誘導された。また、スクワレン系アジュバントを含む輸入インフルエンザワクチンの免疫原性は優れており、副反応の頻度はスプリットワクチンよりも多いものの容認できる範囲と判断された。なお、今回のインフルエンザ騒動により、本邦のインフルエンザワクチンの供給体制、接種体制が見直された。

はじめに

インフルエンザウイルスは、オルトミクソウイルス科に属するエンベロープをもつ RNA ウイルスである。エンベロープ上にヘマアグルチニン (hemagglutinin : HA) とノイラミニダーゼ (neuraminidase : NA) の2種類の構造蛋白を有している。HA は細胞のレセプターに結合する蛋白であり、赤血球を凝集させる性格をもっている。NA は細胞で複製されたウイルスが細胞から遊離するときに働く蛋白で、リン酸オセルタミビル (タミフル®) などの NA 阻害薬は、インフルエンザウイルスの NA 活性を抑制し、ウイルスの増殖を抑制している。

インフルエンザウイルスは血清型により A 型、B 型、C 型に分類される。ヒトに感染して 38°C 以上の発熱、頭痛、筋肉痛、関節痛などのインフルエンザ様症状 (influenza like illness : ILI) を発現させるのは、A 型と B 型である。B

型はヒトだけにしか感染しないが、A 型の自然宿主はカモであり、カモには 16 種類の HA と 9 種類の NA が存在する¹⁾。歴史上、10~50 年ごとに新しい亜型の A 型インフルエンザウイルスがヒトの間に出現し、大流行 (パンデミック) を起こしている²⁾。

2009 年 4 月に出現したブタ由来インフルエンザウイルス (swine-origin influenza virus : S-OIV, 通称ブタインフルエンザウイルス) と S-OIV 対策用ワクチン (通称新型インフルエンザワクチン) について解説する。

I 新型インフルエンザウイルス

1. 世界保健機関 (WHO) の定義

WHO の定義によると、2009 年 4 月までは、新型インフルエンザウイルスとは、「現在ヒトの間で流行している A 型インフルエンザウイルス亜型 (A (H1N1) : 通称 A ソ連型, A (H3N2) 通称 A 香港型) 以外のヒトからヒトへ効率よく感染する亜型のインフルエンザウイルス」で

* 国立病院機構三重病院小児科
〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357

あり、「いったん出現するとパンデミックを引き起こす」とされていた。その当時出現が予測されていた亜型は、トリからヒトに感染していた亜型である A (H5N1), A (H7N7), A (H9N2) と、以前ヒトの間で流行した A (H2N2) (通称 A アジア型) であった。なかでも、ヒトに感染した時の死亡率が 60% と病原性がきわめて高い A (H5N1) の出現がもっとも恐れられていた³⁾。

2. A (H1N1) 2009 pdm ウイルス

2009 年 4 月メキシコで最初の ILI 流行が検知され、その後世界各地で流行したインフルエンザウイルスは、A ソ連型と同じ亜型の A (H1N1) であった。しかし、多くのヒトでこのウイルスに対する抗体が検出されなかったため、WHO は、出現当初新型インフルエンザウイルス (novel influenza virus) と判断し、同時に世界各国で新型インフルエンザウイルス対策が行われた⁴⁾⁵⁾。また、このウイルスは、米国かメキシコでブタからヒトに感染したと考えられており、出現当初は S-OIV ともよばれていた。

S-OIV は、ヒトインフルエンザウイルス由来の RNA 分節、古典的ブタインフルエンザウイルス由来の RNA 分節、ユーラシア大陸ブタインフルエンザウイルス由来の RNA 分節などが混ざり合ったウイルスである⁶⁾。S-OIV の HA は古典的ブタインフルエンザウイルス由来である。ブタに感染するインフルエンザウイルスは、主として抗体をもたない 1 歳未満のブタに感染し、抗体によるインフルエンザウイルスの選択を受けないため、古い HA の抗原性が保たれている。今回出現した S-OIV も、1930 年頃ヒトからブタに感染し、その後ブタの間で受け継がれ、この間に他のインフルエンザウイルスと自然交雑し、2009 年になりヒトに感染できるようになったと考えられている。

II インフルエンザウイルスの変異と抗原性

インフルエンザウイルスの変異には、不連続変異 (大変異, shift) と連続変異 (小変異, drift) とがある。大変異とは、今まで流行していた A 型インフルエンザウイルス亜型以外の効率よくヒト-ヒト感染する亜型が出現する現象であり、1918 年の A (H1N1), 1957 年の A (H2N2), 1968 年の A (H3N2) の出現が該当する²⁾。一方、小変異とは、ウイルス複製時に出現する変異ウイルスのうち、ヒト-ヒト感染する間にヒトの血清抗体と反応しにくいウイルスが選択される現象である (抗体の選択圧)。ヒトのインフルエンザウイルスでは、HA の血清抗体と結合する部位に変異が蓄積しており、A (H3N2) では 4 年ごとに大きく変異したウイルスが出現している⁷⁾。なお、カモやブタに感染するインフルエンザウイルスは、抗体のないホストに感染するので、HA の抗体結合部位における変異の蓄積は認められていない。ちなみに、S-OIV の HA の抗原性は 1930 年頃のインフルエンザウイルスに類似しており、2008 年頃に流行した A (H1N1) とは大きく異なっている。

III A (H1N1) 2009 pdm ウイルスに対するワクチンの製造

1. 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、毎年接種している季節性インフルエンザワクチンと A (H5N1) 対策用に開発されたプロトタイプワクチンとがある。また、ワクチンに使用するインフルエンザウイルスの増殖方法や HA を製造する方法もメーカーにより異なっており、ワクチンに使用するインフルエンザウイルスの剤形も異なっている⁸⁾。さらに免疫原性を高めるためにアジュバントを加えているワクチンもある。なお、現在インフルエンザワクチンに使用されているアジュバントは、アルミ系か油性 (ス

表1 世界の代表的なインフルエンザ不活化ワクチン

国/メーカー	ウイルス増殖	ウイルス剤形	アジュバント	備考
1) 季節性インフルエンザワクチン				
日本	発育鶏卵	スプリット	なし	3価, HA 各 15 µg
ハンガリー	発育鶏卵	全粒子	なし	3価, HA 各 15 µg
CSL	発育鶏卵	スプリット	なし	3価, HA 各 15 µg
バクスター	発育鶏卵/Vero 細胞	スプリット	なし	3価, HA 各 15 µg
サノフィ	発育鶏卵	スプリット/ピロゾーム	なし	3価, HA 各 15 µg
ノバルティス	発育鶏卵	スプリット	なし	3価, HA 各 15 µg
ノバルティス	発育鶏卵	スプリット	MF59*	高齢者用
2) プロトタイプワクチン				
日本	発育鶏卵	全粒子	水酸化アルミ	HA 15 µg
中国	発育鶏卵	全粒子	水酸化アルミ	HA 15 µg
ハンガリー	発育鶏卵	全粒子	リン酸アルミ	HA 15 µg
CSL	発育鶏卵	スプリット	リン酸アルミ	HA 15 µg
バクスター	Vero 細胞	全粒子	なし	HA 15 µg
サノフィ	発育鶏卵	スプリット	なし	HA 90 µg
ノバルティス	発育鶏卵/MDCK 細胞	スプリット	MF59*	HA 7.5 µg
GSK	発育鶏卵	全粒子	なし	HA 15 µg
GSK	発育鶏卵	スプリット	AS03*	HA 3.75 µg

CSL: CSL ベーリング (株), GSK: グラクソ・スミスクライン

*: 油性 (oil in water) アジュバント

クワレン系) である。

一般に、ブースタ効果を期待する季節性インフルエンザワクチンには、一部のメーカーを除きアジュバントが含まれておらず、プライミング効果を期待するプロトタイプワクチンには、一部のメーカーを除きアジュバントが含まれている。世界の代表的なインフルエンザ不活化ワクチンを表1に示した。

ロシアや米国では季節性インフルエンザワクチンとして生ワクチンも使用されている。発育鶏卵で増殖させたウイルスを使用し、鼻腔内に噴霧で接種する。

2. A (H1N1) 2009 pdm ウイルスワクチン (新型インフルエンザワクチン) 製造戦略

A (H1N1) 2009 pdm ウイルスは、A ソ連型と同じ亜型であるが、70歳未満の多くの人で抗体が検出されなかった⁹⁾¹⁰⁾。オーストラリア、米国、中国などは、A ソ連型と同じ亜型であること、油性アジュバントを容認していないこともあり、季節性インフルエンザワクチンと同じ

組成で新型インフルエンザワクチンを製造した。一方、A (H1N1) 2009 pdm ウイルスを抗原性がまったく異なる新型インフルエンザウイルスと判断した、グラクソ・スミスクライン (GSK) やノバルティスはプロトタイプワクチン用に開発した剤形で、新型インフルエンザワクチンを製造した。

プロトタイプワクチンとして水酸化アルミをアジュバントとする全粒子ワクチンである沈降インフルエンザワクチンを開発している本邦では、沈降インフルエンザワクチンが小児に適応がないこともあり、季節性インフルエンザワクチンと同じ剤形で新型インフルエンザワクチンを製造した。

3. ワクチン接種と免疫

ワクチン免疫にかかわる細胞には、免疫記憶細胞群と免疫実行細胞群とがある。ワクチン初回接種の目的は、免疫記憶細胞群と免疫実行細胞群を誘導することであり (プライミング)、追加接種の目的は、プライミングにより誘導され

表5 国産ワクチンと輸入ワクチンの免疫原性 (HI 抗体) 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 (歳)	20~59	20~64	20~60
HA 接種量 (μg)	15	3.75	3.75
投与方法	皮下注射	筋肉注射	筋肉注射
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
有害事象			
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

* : 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

† : ワクチン接種後の HI 抗体価 40 倍以上の被験者の割合

‡ : GMR : geometric mean ratio, 接種前後の HI 幾何平均抗体価の増加倍率

表6 2009/10 シーズンと 2010/11 シーズンのインフルエンザワクチン

垂 型	製 造 株	
	2009/10 シーズン	2010/11 シーズン
季節性ワクチン		
A (H1N1)	A/ブリスベーン/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 類似株†
B	B/ブリスベーン/60/2008‡	B/ブリスベーン/60/2008
単味ワクチン [§]		
A (H1N1)	A/カリフォルニア/7/2009	

* : A ソ連型ウイルス系統

† : A/ウルグアイ/716/2007 と比べると 16 倍 (4 管) 抗原性は変異している。

‡ : 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/ブリスベーン/60/2008 はビクトリア系統

§ : A (H1N1) 2009 pdm ウイルスを用いた 1 価ワクチン (HA 15 μg). 季節性インフルエンザワクチンは 3 価ワクチン (各株の HA 15 μg)

IV 妊婦・基礎疾患のある人への 新型インフルエンザワクチン 接種

妊婦や慢性の基礎疾患を有する人は、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である。本邦では基礎疾患を有する人へのイ

ンフルエンザワクチン接種は勧奨されているが、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。今回の S-OIV パンデミックにより妊婦へのインフルエンザワクチン治験が行われ、成人と同様に効果的な抗体反応が認められた。この結果を受け、本邦でも妊婦へのインフルエンザワクチン接種が認められ

た。なお、一般に妊婦への不活化ワクチン接種は第一三半期を避けることが勧められているが、妊婦では第二三半期にインフルエンザに罹患しても肺炎の発症率が高いことから、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勧められている¹⁸⁾。

V 今後の季節性インフルエンザワクチン

1. 2010/11 シーズンの接種株

2009/10 シーズンでは季節性インフルエンザワクチンに S-OIV 対策用ワクチンが含まれていなかったため、急遽 A (H1N1) 2009 pdm ウイルスワクチンが供給され、2種類のワクチン接種が行われた。しかし、2010/11 シーズンでは、A (H1N1) 2009 pdm ウイルス系統が季節性インフルエンザワクチンに含まれ (表6)、今シーズンは季節性インフルエンザワクチン1種類が約3,000万本供給される予定である。供給開始時期は例年通り10月である。

今シーズン季節性インフルエンザワクチンを接種する際に注意すべき点が3点ある。一つは、昨シーズン世界各地で分離された A (H3N2) 亜型の抗原性が、2008/09 シーズンまでのウイルスと大きく異なっている点である (HA 抗原価で16倍の変異)。この結果から2010/11 シーズンの季節性インフルエンザワクチンには、今までと抗原性が異なる2009/10 シーズンに分離された株の系統が使用されている¹⁹⁾。A (H3N2) 対策として季節性インフルエンザワクチン接種が勧められる。

2つ目は、昨シーズン S-OIV に罹患したとしても早期に NA 阻害薬を投与された例では抗体価が低い点である²⁰⁾。このような人では、昨シーズン罹患したとしても流行前には抗体価は感染予防レベル (HI 抗体 ≥ 40 倍) 以下に低下しているリスクがあり、季節性ワクチンの接種が勧められる。

最後に、S-OIV の第2波の出現時期である。

2010年7月時点では南半球において S-OIV の大きな流行が認められておらず、流行時期の遅れが予測されている。しかし、北半球の流行パターンが南半球の流行パターンと同じかは不明である。10月よりも早期に北半球の流行が始まるならば、昨シーズンの A (H1N1) 2009 pdm ワクチンの接種を考慮する必要がある。なお、7月現在オーストラリアでは、A (H1N1) と A (H3N2) の両系統が分離されている。

2. 今後の対策

本邦ではインフルエンザワクチンは、発育鶏卵で増殖させたインフルエンザウイルスを用いて製造されている。発育鶏卵を用いることでワクチンの製造量が限られ、短期間に大量の製造が困難である。また、ワクチンに用いる株を発育鶏卵に馴化させる必要があり、このときに抗原性が変わるリスクが指摘されている。このような理由で、Vero 細胞や MDCK 細胞で増殖させたインフルエンザウイルスを用いてワクチンを製造することが試みられている。世界ではバクスターが Vero 細胞で、ノバルティスが MDCK 細胞で増殖させたインフルエンザウイルスを用いてワクチンを製造している。また、HA 遺伝子をカイコ由来細胞に組み込み、この細胞を増殖させて得られる HA からサブユニットワクチンを製造する方法も行われている。

おわりに

ワクチンの接種成績から、2009年4月に出現した A (H1N1) 2009 pdm ウイルス (S-OIV) は、WHO が定義した新型インフルエンザウイルスではなく、多くの人が免疫記憶を有するウイルスであった。今回の S-OIV の流行により、本邦のインフルエンザワクチンの供給体制、接種体制が見直され、新しい方向に向かっている。

文献

- 1) 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。Curr Ther 2006；24：8-12

- 2) Morens DM et al : The 1918 influenza pandemic : Insights for the 21st century. *J Infect Dis* 2007 ; 195 : 1018-1028
- 3) 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* 2009 ; 27 : 4079-4089
- 4) 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* 2009 ; 360 : 2605-2615
- 5) Writing committee of the WHO consultation on clinical aspects of pandemic (H1N1) 2009 influenza : Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1708-1719
- 6) Garten RJ et al : Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009 ; 325 : 197-201
- 7) Russell CA et al : The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses. *Science* 2008 ; 320 : 340-346
- 8) 庵原俊昭 : パンデミックインフルエンザワクチン—プロトタイプワクチンと 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチン. *臨床と微生物* 2010 ; 37 : 233-239
- 9) Itoh Y et al : In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009 ; 460 : 1021-1025
- 10) CDC : Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR* 2009 ; 58 : 521-524
- 11) Greenbaum JA et al : Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2405-2413
- 12) Zhu F et al : A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2414-2423
- 13) 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* 2010 ; 375 : 41-48
- 14) Clark CW et al : Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2424-2435
- 15) Roman F et al : Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant : preliminary report of an observer-blinded, randomized trial. *Vaccine* 2010 ; 28 : 1749-1755
- 16) 庵原俊昭 : 新型インフルエンザウイルス (A (H1N1) 2009pdm ウイルスワクチン) について : インフルエンザ (印刷中)
- 17) Waddington CS et al : Safety and immunogenicity of AS03B adjuvanted splitvirion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months-12 years : open label, randomizes, parallel group, multicentre study. *Brit Med J* 2010 ; 340 : c2649
- 18) 国立感染症研究所感染症情報センター : 2010/11 北半球インフルエンザシーズンに推奨されるワクチン株—WHO. *病原微生物検出情報* 2010 ; 31 : 110-114
- 19) Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics : Immunization in special clinical circumstances. *Red Book 28th eds*, Elk Grove Village, IL, 2009 : 68-104
- 20) Cowling BJ et al : Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2175-2184

* * *



ワクチン歴による妊婦のインフルエンザ赤血球凝集抑制抗体の保有状況と児への抗体移行に関する検討

にいりつえ
二井立恵^{※1}

いさじまちこ
伊佐地真知子^{※1}

すがや あゆみ
菅谷亜弓^{※2}

ひらた ひろし
平田 浩^{※2}

にい しげる
二井 栄^{※2}

いはらとしあき
庵原俊昭^{※3}

まえ だかずひろ
前田一洋^{※4}

おくの よしのぶ
奥野良信^{※4}

たかはしひろあき
高橋裕明^{※5}

要 旨

乳児や妊婦はインフルエンザ流行中医療機関への受診率が高い集団であり、妊婦へのワクチン接種により乳児のインフルエンザ発症が減少することが示されている。乳児のインフルエンザ発症予防における抗体の役割を明らかにするために、109人の妊婦を対象に、妊娠中のインフルエンザワクチン接種歴と産褥期の母体血および臍帯血のインフルエンザ赤血球凝集抑制（HI）抗体との関係を検討した。HI抗体は母体の抗体レベルに応じて児へ移行し、妊娠中にワクチン接種を受けた母体血および臍帯血のHI抗体価は有意に高値であった。また、ワクチンを受けた母27人の臍帯血HI抗体価40倍以上の割合は、A/H1N1：100%、A/H3N2：73.1%、B：96.2%と高値であった。以上の結果から、妊婦へのインフルエンザワクチン接種により誘導された抗体は児に移行し、乳児期のインフルエンザ発症予防に関与していると推察された。

[小児科臨床 63：2329,2010]



KEY WORDS

妊婦, インフルエンザ, インフルエンザワクチン, HI抗体, 移行抗体

はじめに

乳児と第二三半期以降の妊婦は、高齢者と同様にインフルエンザに罹患すると重症化し、入院率が高い集団である¹⁾。インフルエンザ予防対策としてインフルエンザワクチンが用いられているが、生後6カ月未満はインフルエンザワクチンの

適応がなく、また、現行の季節性インフルエンザワクチンの剤形であるスプリットワクチンは、免疫プライミング効果が乏しく、初めて接種する乳幼児では発症予防効果が低いことが指摘されている^{2)~4)}。

妊婦へのインフルエンザ対策として、1999年以降欧米では妊婦へのインフルエンザワクチン接種

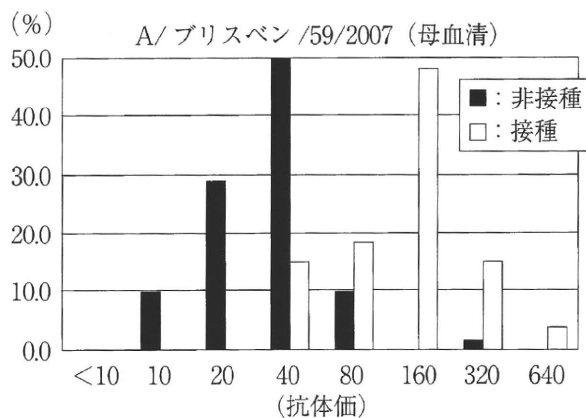
※1：白子クリニック小児科（〒510-0235 三重県鈴鹿市南江島町6-17）

※2：白子クリニック産婦人科

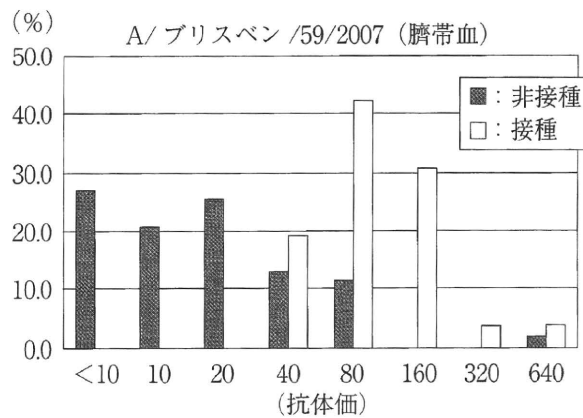
※3：国立病院機構三近病院 小児科

※4：(財)大阪大学 微生物病研究会

※5：三重県保健環境研究所

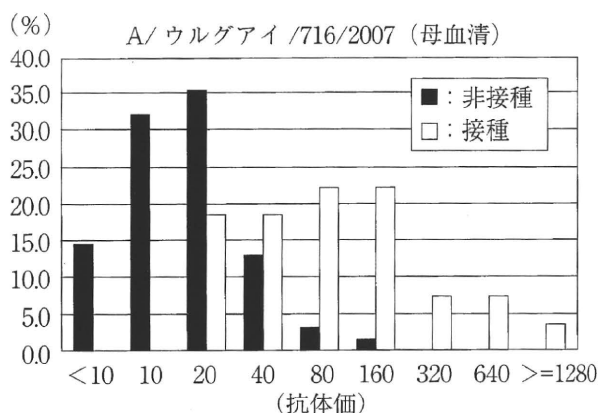


Wilcoxon の順位和検定 (U 検定) : $p < 0.0001$

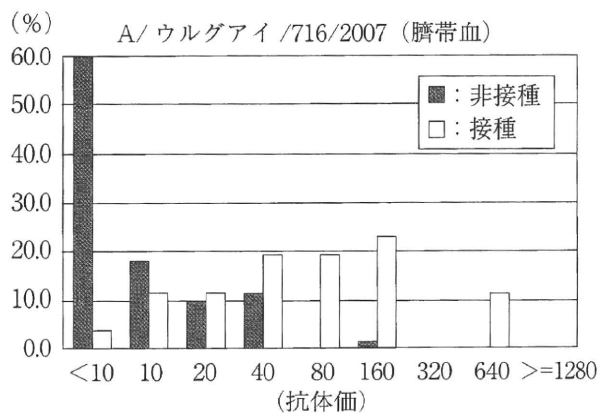


Wilcoxon の順位和検定 (U 検定) : $p < 0.0001$

図1 ワクチン接種群と非接種群の抗体の分布 (AH1: 母体血と臍帯血)

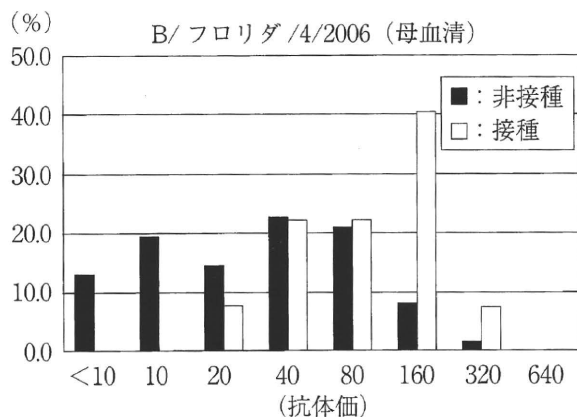


Wilcoxon の順位和検定 (U 検定) : $p < 0.0001$

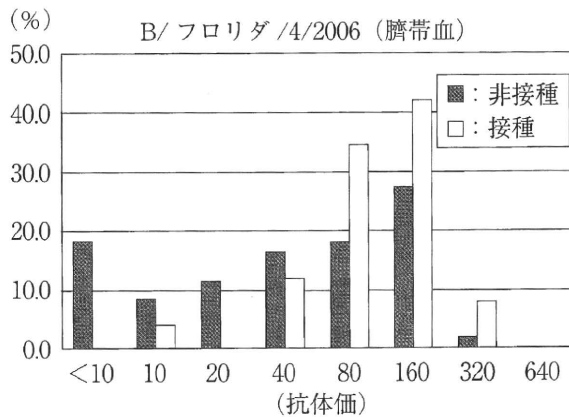


Wilcoxon の順位和検定 (U 検定) : $p < 0.0001$

図2 ワクチン接種群と非接種群の抗体の分布 (AH3: 母体血と臍帯血)



Wilcoxon の順位和検定 (U 検定) : $p < 0.0001$



Wilcoxon の順位和検定 (U 検定) : $p < 0.00149$

図3 ワクチン接種群と非接種群の抗体の分布 (B型: 母体血と臍帯血)

れ $5 \times 2^{1.65 \pm 1.444}$, $5 \times 2^{0.79 \pm 1.16}$, $5 \times 2^{2.95 \pm 1.84}$ であり、抗体価の分布は母体血と同様にワクチン接種群の方が有意に高値であった (それぞれ $P <$

0.0001 , Wilcoxon 順位和検定)。

4. インフルエンザワクチン接種歴による血清予防率 (Seroprotection rate) (図1~3)

表2 移行抗体の出生後の減衰（生後月齢）

A/ブリスベン/59/2007

	母体血	臍帯血	1	2	3	4	5	6	7	8
YH	160	80	40							
KK	160	80	160							
SO	40	20				40				
KT	80	80					20			
AM	80	80						<10		
SM	40	20							10	
HM	20	20					10			
HH	80	160								20

A/ウルグアイ/716/2007

	母体血	臍帯血	1	2	3	4	5	6	7	8
YH	160	160	80							
KK	1280	640	1280							
SO	20	20				40				
KT	20	20					<10			
AM	10	10						20		
SM	20	10							10	
HM	20	20					10			
HH	160	160								20

B/フロリダ/4/2006

	母体血	臍帯血	1	2	3	4	5	6	7	8
YH	80	80	40							
KK	160	160	320							
SO	40	80				10				
KT	<10	<10					<10			
AM	10	20						10		
SM	40	40							<10	
HM	160	160					10			
HH	80	80								<10

季節性インフルエンザワクチンにおいて、接種後のHI抗体40倍以上の割合70%以上がワクチン有効性の指標の一つになっている⁸⁾。ワクチン歴による母体血の血清HI抗体価40倍以上の割合は、非接種群ではA/H1N1:61.3%, A/H3N2:17.7%, B:53.2%であったのに対し、ワクチン接種群ではA/H1N1:100%, A/H3N2:81.5%, B型:92.6%と有意に高率であり(それぞれP<0.0001, P<0.0001, P=0.0002, χ^2 検定とFisher直接確率検定)、ワクチン接種の有効性を

示していた。また、臍帯血においても、非接種群ではA/H1N1:25.8%, A/H3N2:12.9%, B:62.9%であったのに対し、ワクチン接種群ではA/H1N1:100%, A/H3N2:73.1%, B型:96.2%と有意に高率であり(それぞれP<0.0001, P<0.0001, P=0.0005, χ^2 検定, Fisher直接確率検定)、またいずれの型に対する抗体予防率も70%以上を示していた。

5. 出生後の移行抗体の減衰(表2)

生後1カ月では移行したHI抗体価の減衰は認

cord bloods. We demonstrated that the HI titers were significantly higher in 27 vaccinated mothers than in unvaccinated mothers, and that HI antibodies were directly transferred to infants from their mothers. The seropositive rates to A/H1N1, A/H3N2, and B in cord bloods obtained from the vaccinated mothers were 100%, 73.1%, and 96.2%, respectively. These results suggest that the high rates of transferred antibodies from vaccinated mothers contribute to influenza prevention during early infancy.

学会案内

日本小児精神神経学会ホームページ：

<http://www.jsppn.jp/index.html>

【第104回日本小児精神神経学会】

会 長：橋本俊顕（徳島赤十字ひのみね総合療育センター：園長）

会 期：平成22年11月13日（土曜）～14日（日曜）

会 場：徳島県郷土文化会館あわぎんホール <http://www.kyoubun.or.jp>

テーマ：これからの小児精神神経学：バイオマーカーを求めて

第104回事務局長：森 健治

第104回事務局：〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座小児医学分野

Fax：088-631-8697

E-mail：moriken@clin.med.tokushima-u.ac.jp

【第105回日本小児精神神経学会】

会 長：遠藤太郎（新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野：助教）

会 期：平成23年6月18日（土曜）～19日（日曜）

会 場：朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター <http://www.tokimesse.com/>

第105回事務局長：田村 立

第105回事務局：〒951-8510 新潟市旭町通1-757

新潟大学医歯学総合研究科精神医学分野

FAX 025-227-0777

E-mail：105jsppn@gmail.com

【第106回日本小児精神神経学会】

会 長：山崎知克（浜松市発達医療総合福祉センター：センター長）

会 期：平成23年11月26日（土曜）～27日（日曜）

会 場：アクトシティ浜松 中ホール <http://www.actcity.jp>

（〒432-8023 静岡県浜松市中区鴨江2丁目11-1）

第106回事務局長：内山 敏

第106回事務局：〒434-0023 静岡県浜松市浜北区高菌775-1

浜松市発達医療総合福祉センター

Fax 053-586-8808

E-mail：jsppn106@gmail.com

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) が出現し¹⁾、6月11日に世界保健機関がパンデミックを

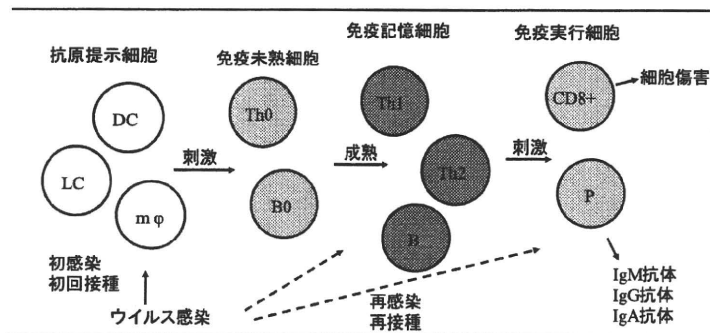
国立病院機構三重病院 小児科

(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



DC:樹状細胞、LC:ランゲルハンス細胞、mφ:マクロファージ、Th0:未熟ヘルパーT細胞、B0:未熟B細胞、Th1:1型ヘルパーT細胞、Th2:2型ヘルパーT細胞、B:B細胞、CD8+:CD8陽性T細胞(キラーT細胞)、P:プラズマ細胞

- 1)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回の追加接種で二次免疫応答がおこる
- 2)記憶B細胞の誘導には4-6カ月が必要なため、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

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る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 \geq 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 \geq 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しており、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.

A(H1N1)2009pdm ウイルス騒動が 教えるもの

い ほん とし あき
庵原 俊昭 国立病院機構三重病院院長

2009年4月、ブタ由来のインフルエンザウイルス (swine-origin influenza virus:S-OIV) がメキシコで発見され、新型インフルエンザウイルス (novel influenza virus) の出現と世界が沸き立ちました。その当時、多くの人々がもっていた新型インフルエンザウイルスのイメージは、「新型インフルエンザウイルス=現在流行しているA型インフルエンザウイルス以外の亜型のウイルス=死亡率の高い(60%)インフルエンザウイルス」でした。そのため、多くの人達は新型インフルエンザウイルスに対する心配・不安におののき、メキシコ・米国以外の国は検疫の強化を図りました。

5月から冬のインフルエンザ流行を迎えるオーストラリアでは、マスコミは高病原性トリインフルエンザウイルス (HPAIV) と新型インフルエンザウイルスの違いがわからず、国民の不安をあおり立てていました。当時の行政関係者が行った重要な新型インフルエンザウイルス対策は、国民の不安をいかに抑えるかでした。また、オーストラリアの各病院のICT (感染対策チーム:infection control team) が最初に行ったインフルエンザ対策は、医療従事者の不安解消でした。

オーストラリアでは自国の流行状況や新型インフルエンザウイルスの臨床像(死亡率0.01%)がわかると、国民は落ち着き、医療従事者も仕事に積極的に取り組むようになり、ICTはやっと院内感染対策に取り組めるようになりました。その対策とは、日頃行っている飛沫感染予

防策です。

オーストラリアの新型インフルエンザウイルス対策の特徴は、①季節性インフルエンザ対策では用いなかったタミフル®やリレンザ®を積極的に使用したこと、②流行当初は積極的に行った学級閉鎖や学校閉鎖を流行拡大期には行わなかったこと、③国民はマスクを着用しなかったこと、④A(H1N1)2009pdmウイルスワクチンはまだなかったこと、などです。結果はどうなったでしょう。不顕性感染者を含め約20%の人が感染して、流行は8月はじめに収まりました。

一方、日本ではどうでしょう。5月にA(H1N1)2009pdmウイルスが日本に到着してから、マスコミや一部の「いわゆる」専門家が新型インフルエンザウイルスに対する国民の不安をあおっていました。流行すると、流行が収まるまで長期間タミフル®の予防投与が必要だと唱える人まで出現しました。

多くの人々が新型インフルエンザウイルスに罹患したことで国民の不安は少し解消しましたが、学級閉鎖は続きました。マスク着用者も多数いました。オーストラリアの対策と日本の対策を比べたとき、本当に学級閉鎖や学校閉鎖がインフルエンザ対策に効果があったか、マスク着用がインフルエンザ対策に効果があったか再検討すべきでしょう。冷めた目で物を見つめる力が必要です。

新型インフルエンザウイルスは本当に「新型インフルエンザウイルス」なのでしょうか。

現在、新型インフルエンザウイルスはA(H1N1)2009pdmウイルスと表現され、「新型」ということばは用いられなくなっています。2009年に出現したインフルエンザウイルスの亜型はH1N1であり、新しい亜型ではありません。多くの人が免疫をもたないから「新型」だという意見もありますが、多くの人は1回のカリフォルニア株ワクチン接種で効果的な免疫応答を示しました。この現象は、多くの人がA(H1N1)2009pdmウイルスに対する免疫記憶をもっていたことを示しています。A(H1N1)2009pdmウイルスは現在流行しているAソ連型ウイルスと共通抗原性をもつ変異ウイルスです。本当に「新型インフルエンザウイルス」なのでしょう。

A(H1N1)2009pdmワクチンの接種回数を考えるとき、このウイルスが新型であるか、A(H1N1)変異ウイルスであるかによって考えかたが異なります。米国やオーストラリアでは、季節性インフルエンザワクチンと同じ組成で作られたA(H1N1)2009pdmワクチンの接種成績をみて、季節性インフルエンザワクチンによる反応と同じであり、A(H1N1)2009pdmワクチンは季節性インフルエンザワクチンと同じ対応でよいと判断しました。一方ヨーロッパでは、H5N1用に開発したワクチンを用いてA(H1N1)2009pdmウイルス対策を計画していたので、H5N1ワクチンの接種回数(2回)の呪縛から抜け出すのに時間がかかりました。

さて、日本ではどうでしょう。妊婦や高齢者、子どもや中学・高校生の成績がでるまで接種回数を決めることができませんでした。

“evidence”がないと何も決定できないのでしょうか。各国の成人へのA(H1N1)2009pdmワクチン接種データ、各年齢層や基礎疾患をもった人への季節性インフルエンザワクチンの接種データなどから、成人以外のグループへのA(H1N1)2009pdmワクチンの接種回数を演繹することができないのでしょうか。

迅速な危機管理を行うためには、豊富な知識と柔軟な思考が必要です。臨床の現場では“evidence”のない事例に時に遭遇します。“evidence”がないから治療できないでは困ります。病態を考えながら類似疾患の治療方法を演繹し治療方法を選択するのが、臨床現場の危機管理です。これが臨床能力です。インフルエンザウイルスの知識、ワクチン免疫の知識などからくだされる科学的判断は国民の不安を解消するでしょう。なお、この判断に対する評価(臨床研究)は必須です。

今、若手の医師は、臨床研究から導かれた“evidence”を盲目的に信じているようです。先人のことばを盲目的に信じていては、「川崎病」は見つからなかったでしょう。“evidence”を信じる医師は専門医にはなれますが、考える臨床医にはなれないでしょう。日頃の臨床の中から疑問をもち、その疑問を解決する手法が臨床研究であり、臨床研究の成果が新しい“evidence”です。ムンプスでは耳下腺が腫れきると、唾液からウイルスは分離されなくなります。耳下腺腫脹が消失するまで学校を休ませることは必要でしょうか。冷静な目でもものを見つめる臨床医、臨床研究ができる臨床医が育ってほしいと思っています。

LETTER

Lack of antibody response to Guillain-Barré syndrome-related gangliosides in mice and men after novel flu vaccination

During a mass vaccination campaign in the USA in 1976, there was a statistically significant increased risk of developing Guillain-Barré syndrome (GBS) following receipt of the A/NJ/1976/H1N1 'swine flu' vaccine.¹ Because the currently circulating pandemic A (H1N1) flu virus is partially of swine origin, there has been concern about a similar association of GBS with the novel flu A (H1N1) vaccine. Preliminary analysis showed an elevated, statistically significant association between 2009 H1N1 vaccination and GBS.² If confirmed, the increased risk of GBS associated with 2009 H1N1 vaccine of 0.8 cases per 1 million vaccinations would be comparable with the risk described previously for some trivalent seasonal flu vaccine formulations.

GBS is divided into two major subtypes, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP) and acute motor axonal neuropathy (AMAN).³ AMAN, but not AIDP, is significantly associated with IgG antibodies against GM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a and GD1b. It is not known if the 1976 flu vaccine was associated with AIDP or AMAN. A recent report, however, demonstrated that the 1976 swine flu vaccines, seasonal flu vaccines from 1991-1992 and 2004-2005, and recombinant haemagglutinin proteins derived from high pathogenic avian H5N1 viruses A/HK/156/97 and A/Vietnam/1203/04 induced IgM and IgG anti-GM1 antibodies in mice.⁴ Here, we report our assessment of the pandemic 2009 A (H1N1) and H5N1 vaccines' ability to induce antiganglioside antibodies in mice and humans, providing information as to the possible risk of developing AMAN following these vaccinations.

Inactivated A/H1N1pdm split vaccines (without adjuvant) used during the Japan 2009-2010 vaccination programme (A/California/7/2009 NYMC X-179A) were supplied by Kitasato Institute (Tokyo, Japan) and Denka Seiken (Tokyo, Japan). Inactivated, aluminium hydroxide-adjuvant H5N1 whole vaccines (A/Indo/05/2005-PR8-IBCDC-RG2, A/Anhui/01/2005-PR8-IBCDC-RG5 and A/Viet Nam/1194/2004-NIBRG-14) were provided by Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University (Biken) (Kagawa, Japan) and Kitasato Institute (Tokyo, Japan). Trivalent seasonal split vaccine (without adjuvant) of the Japan 2008-2009 vaccination programme (A/Brisbane/59/2007, A/Uruguay/716/2007 and B/Florida/4/2006) was supplied by Denka Seiken (Tokyo, Japan). Additional trivalent vaccine preparation used during the US 2004-2005 vaccination programme (A/New Caledonia/20/99, A/Wyoming/03/2003 and

B/Jiangsu/10/2003) was kindly provided by Irving Nachamkin (University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia). The 1976 swine flu vaccines were not available to study.

Mice lacking the functional gene for (*N*-acetylneuraminyl)-galactosylglucosylceramide *N*-acetylgalactosaminyltransferase (GalNAcT^{-/-} mice) do not express complex gangliosides and are naïve hosts against ganglioside. In these mice, ganglioside-like lipo-oligosaccharide of a *Campylobacter jejuni* strain from AMAN elicits high titres of antiganglioside antibodies.⁵ As previously described,⁴ 7- to 10-week-old GalNAcT^{-/-} mice were intramuscularly injected with the recommended adult human dose (0.5 ml, equivalent to 15 µg of haemagglutinin) of vaccine 3 weeks apart, whereas 9-week-old C3H/HeN mice were subcutaneously injected (box 1). Serum samples were obtained before each immunisation and 2 weeks after the second immunisation. Experimental protocols were approved by Animal Care and Use Committees.

Neither IgM nor IgG antibodies against GM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GT1a and GQ1b were detected in GalNAcT^{-/-} mice vaccinated with A/H1N1pdm vaccine (Denka Seiken) (n=10), H5N1 vaccines (A/Indo/05/2005-PR8-IBCDC-RG2 (n=5), A/Anhui/01/2005-PR8-IBCDC-RG5 (n=5) and A/Viet Nam/1194/2004-NIBRG-14 (n=5)), trivalent seasonal vaccines from Japan 2008-2009 (n=5) and the US 2004-2005 vaccination programmes (n=5). No antiganglioside antibodies were induced in C3H/HeN mice inoculated with A/H1N1pdm vaccine (Denka Seiken) (n=5), H5N1 vaccine (A/Indo/05/2005-PR8-IBCDC-RG2) (n=5) or trivalent seasonal vaccines from Japan 2008-2009 vaccination programme (n=5), whereas serum haemagglutination inhibition titres increased from <10 to 80±49 after inoculation of A/H1N1pdm vaccine. Despite the use of the same seasonal 2004-2005 flu vaccine and C3H/HeN mice,⁴ we could not confirm earlier observations that these flu vaccines elicit an antiganglioside antibody response. Moreover, no antiganglioside antibodies were induced in the naïve mice. The previous study did not describe whether optical densities of GM1-free wells were subtracted from densities of GM1-coated wells,⁴ raising the possibility that non-specific IgM and IgG responses were shown.

A total of 200 eligible subjects underwent randomisation to receive 15 µg of haemagglutinin antigen (A/H1N1pdm split vaccine, Kitasato Institute) subcutaneously or 30 µg intramuscularly. They had previously received two doses of the assigned vaccine 3 weeks apart in 2009 (box 1). A total of 121 eligible subjects were administered 15 µg of haemagglutinin antigen (whole H5N1 vaccines; A/Viet Nam/1194/2004-NIBRG-14, Biken or A/Anhui/01/2005-PR8-IBCDC-RG5A, Kitasato Institute) adjuvanted with alum, who previously received two subcu-

Box 1

(A) Mouse immunisation

- ▶ GalNAcT^{-/-} mice 15 µg im, 3 weeks apart
- ▶ C3H/HeN mice 15 µg sc, 3 weeks apart.

(B) Human vaccination

- ▶ A/H1N1pdm split vaccines.
 - 15 µg sc, two doses, 3 weeks apart in 2009 (n=100).
 - 30 µg im, two doses, 3 weeks apart in 2009 (n=100).
- ▶ Whole H5N1 vaccines.
 - 15 µg sc, two doses, 3 weeks apart in 2008 (n=121).
 - 5 or 15 µg im, two doses 3 weeks apart in 2006 and 15 µg im, one dose in 2008 (n=137).

taneous doses of the assigned vaccine 3 weeks apart in 2008. Serum samples were obtained from each subject before each vaccination, 3 weeks after the second vaccination or 6 months after the first vaccination. A total of 137 eligible subjects were administered 5 or 15 µg of haemagglutinin antigen (whole H5N1 vaccine; A/Indo/05/2005-PR8-IBCDC-RG2, Biken) intramuscularly 3 weeks apart in 2006, then received 15 µg of haemagglutinin antigen (whole H5N1 vaccines; A/Viet Nam/1194/2004-NIBRG-14 or A/Anhui/01/2005-PR8-IBCDC-RG5A) in 2008. Serum samples were obtained before the second vaccination, and 1 and 3 weeks after the second vaccination. Informed written consent was obtained from each subject.

IgM anti-GM1 antibodies and low-affinity IgG anti-GM1 antibodies are induced in non-diseased rabbits sensitised with GM1 or in AMAN rabbits before the onset.³ This raises a possibility that such low-affinity anti-GM1 antibodies were induced in some of human subjects, although none of those developed GBS. Both IgM and IgG antibodies against GM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GT1a and GQ1b were undetectable in sera from the 200 subjects who received A/H1N1pdm vaccine twice, whereas they obtained high titres of neutralising antibodies against the vaccine-strain flu virus as well as haemagglutination inhibition (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/inful_iken-koukan1111.html). The aforementioned antiganglioside antibodies were also not induced in 258 subjects who received H5N1 vaccine, although the neutralising antibodies and haemagglutination inhibition activities against the vaccine virus were present (Ihara, Ito, Kobayashi and Kamiya, in preparation).

The flu vaccines studied here elicited no antiganglioside antibody response in mice