

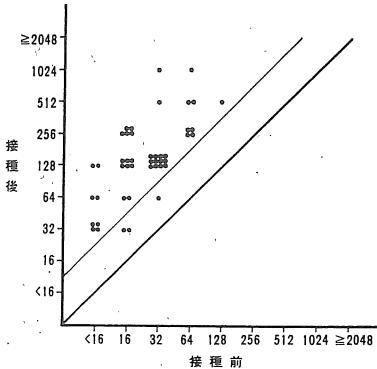
1988 - 89年	(市販品)	
A／山形／120／86 (H1N1)	200CCA/ml 相当量	
A／福岡／C29／85 (H3N2)	200CCA/ml 相当量	
A／四川／ 2／87 (H3N2)	200CCA/ml 相当量	
B／長崎／ 1／87	100CCA/ml 相当量	
1989 - 90年	(市販品) (高濃度)	
A／山形／120／86 (H1N1)	200CCA/ml 相当量	500CCA/ml 相当量
A／四川／ 2／87 (H3N2)	200CCA/ml 相当量	500CCA/ml 相当量
B／愛知／ 5／88	200CCA/ml 相当量	500CCA/ml 相当量
B／山形／ 16／88	100CCA/ml 相当量	250CCA/ml 相当量

接種後週数

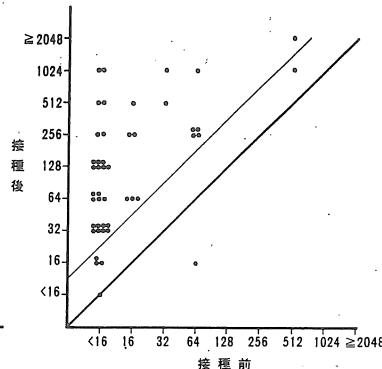
0	2	4	6	8	10	12	14	週
皮下接種	↓		↓					
経鼻接種	↓	↓	↓	↓				
採 血	●			●				
鼻汁採取	×			×				

図2 不活化インフルエンザ HA ワクチン（阪大微生物病研究会）

皮下接種



噴霧接種

図3 血清 HI 抗体価 (A/四川/2/87 H3N2)
(1988~89)

血中 HI 抗体価が用いられている。米国での最近の総説でも、ワクチンで上昇した血中 HI 抗体価が感染防御効果を発揮するという漠然とした表現がなされている。通説では、A型インフルエンザの場合、その特定の型に対する感染防御レベルは血中 HI 抗体価128倍といわれている。しかし、このレベルが、過去の類似の型による上気道への自然感染の積み重ねによって到達されたものであるのか、あるいは、皮下接種によって血中 HI 抗体価を上積みした結果をさすのか定かでない。不活化インフルエンザワクチンの上気道への投与によって上気道を経由した形での血中 HI 抗体価の上昇は、自然感染後の血中 HI 抗体価上昇の機構に近い形での上昇

であると想定される。血中 HI 抗体価の上昇がどのような手段で得られたものであるかが感染防御のレベルの設定に影響を及ぼすか否かは、簡単には結論を出すことができない。そのような難しい問題をぬきにして、ワクチンの上気道局所噴霧接種による血中 HI 価の上積みが、皮下接種による上積みに匹敵することは注目に値するであろう。

皮下接種によっては、上気道局所の特異 IgA 抗体価の上昇は全く認められないことは、既に報告したところであるが、不活化インフルエンザワクチンの上気道噴霧接種により、上気道局所特異 IgA 抗体価の著明な上昇を認めた。この際、特異 IgA 抗体価は、スタンダードを用

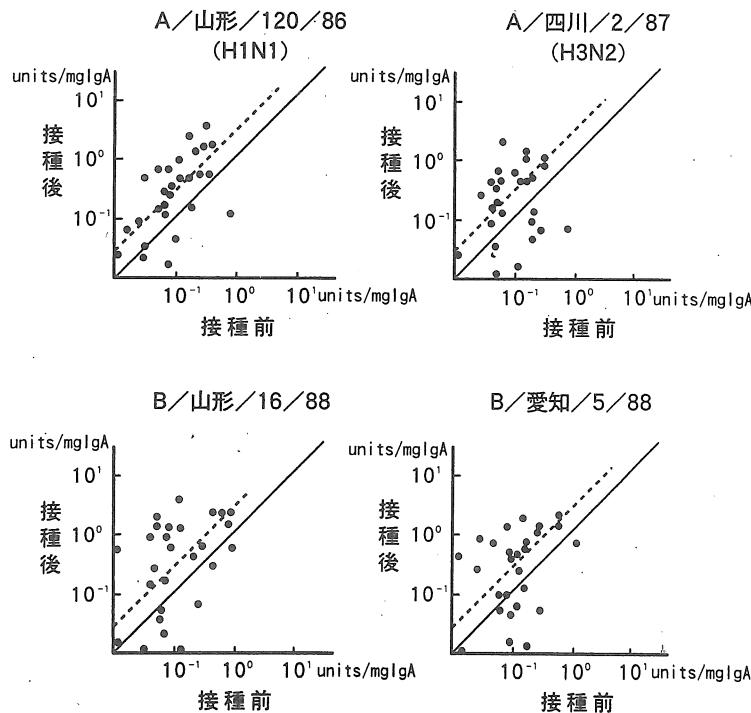


図4 不活化ワクチン噴霧接種前および接種後の鼻汁 IgA 抗体価
(1989~90)

いたELISA法によって、単位表示し、スワブ液の収量の影響を除くために、スワブ液の総IgA mg当たりで表示した。なお総IgAは、レーザーネフェロメトリーにより測定した。

以上を要約すると、不活化インフルエンザワクチンの上気道局所投与により、上気道局所に免疫を付与することができ、かつ皮下接種法に匹敵する血中HI抗体価の上昇を得ることができるということになる。

局所特異IgA抗体価の感染防御レベルを定めることは、非常に興味あるテーマではあるが、非常に難しい。鼻腔スワブ液中の特異IgA抗体価は、血清抗体価のように血清1mlあたりというような簡単な表現ができない。総IgA当たりの単位で表現するのが、考えられる最も正確な方法であるが、単位表示は、研究室で作製したスタンダードを用いるので、全国あるいは世界で普遍的なものにするのは困難である。

それでも、後述のインフルエンザ生ワクチンの接種を行った際、接種前後の鼻腔局所の特異IgA抗体価を測定し、インフルエンザ生ワクチ

ンのウイルスが、鼻腔局所で増殖することのできる条件がどのようなものであるかを調べることによって、一応の局所抗体価の感染防御レベルを知ることができる。

ワクチンの臨床研究の最終的な目標は、その感染防御効果を明らかにすることであるが、インフルエンザがかぜ症候群に属する疾患であって、普通感冒との区別が困難である場合が多いこと、一般社会では、ほとんどのヒトが相当程度の免疫を持っているので、インフルエンザの流行があっても、典型的なインフルエンザの症状を呈するヒトは極く1部で、残りは罹患しないか、あるいは、罹患しても軽症に経過すること、その上、最近は流行の規模が小さいという理由も加わって、一般集団をワクチン接種群と非接種群に分けてワクチンの効果を調べようとしても、なかなかはっきりした結果が出ない。

8. インフルエンザ生ワクチン

低温馴化変異適応遺伝子組替えインフルエンザ生ワクチンは、米国において開発された生ワ

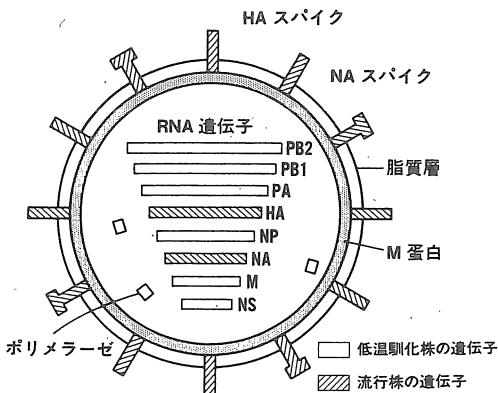


図5 低温馴化変異適応遺伝子組替え
インフルエンザ生ワクチン

クチンである⁷⁻¹¹⁾。このワクチンは、現在化血研によりわが国における第2相試験が終了し、第3相試験が始まるところである。

低温馴化変異組み替えインフルエンザ生ワクチンのウイルス株は、低温に馴化して、弱毒化したインフルエンザウイルス株と、流行株を同時に同じ細胞に感染させて作る。弱毒の性質に関しては低温馴化株のRNA遺伝子を、HAとNAに関しては、流行株のRNA遺伝子を持つ組み合った子のウイルス株である(図5)。

わが国では、4年前から、このインフルエンザ生ワクチンの接種試験が行われてきたところである。皮下接種用市販不活化インフルエンザワクチンとしてA、B型混合ワクチンが用いられているのと同じ理由で、このインフルエンザ生ワクチンもA H1N1型、A H3N2型、およびB型の3種類の生ワクチンを混合したいわゆる3価ワクチンとして接種されている。ここには、1988年に文書にて同意を得た若年者を対象として[AA-CR 125 : A/Kawasaki/ 9 /86 (H1N1) × A/Ann Arbor/ 6 /60 (H2N2), AA-CR 149 : A/Los Angels/ 2 /87 (H3N2) × A/Ann Arbor/ 6 /60 (H2N2), AA-CRB 117 : B/Ann Arbor/ 1 /86 × B/Ann Arbor/ 1 /66] (各10^{7.5}/mL) (何れもワクチンウイルス株: 流行株×低温馴化株の形で表示) の3価ワクチンを両鼻腔内に1回だけ各0.3 mLずつ耳鼻科用スプレーにて接種した際の結果の1部を示す。鼻腔スワブ液の採取は不活化ワクチンの噴霧の際と同じ方法で行った。検体採取は、接種前と接種

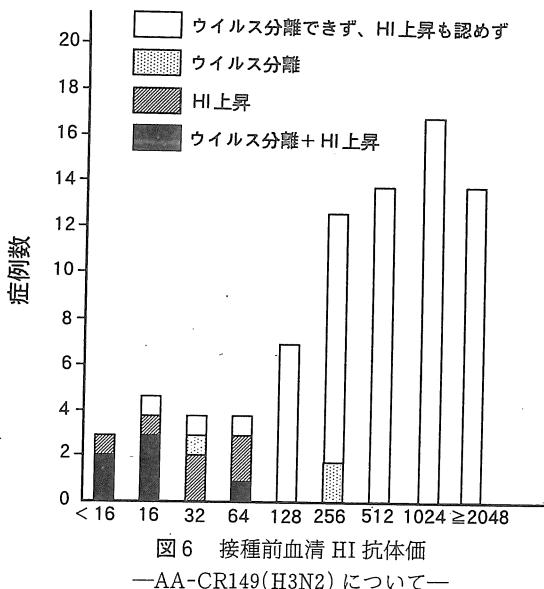


図6 接種前血清 HI 抗体価
—AA-CR149(H3N2)について—

4週後に行った。図6に示すように、接種前にAA-CR 149 (H3N2) の血清 HI 抗体価が16倍未満の3例全例、接種前 HI 抗体価が16であった5例中4例、32倍であった4例中2例、64倍であった4例中3例において、接種後に血清 HI 抗体価4倍以上の上昇を認めた。この16例中7例から、接種数日後にワクチン株インフルエンザウイルスを分離した。しかし、接種前血清 HI 抗体価が128倍以上あった60例では、血清 HI 抗体価が4倍以上上昇したものは、1例もなかった。この60例のうち接種数日後にワクチン株インフルエンザウイルスが分離されたのは、わずか2例であった。60例のうちの17例においては、局所特異 IgA 抗体価の4倍以上の上昇を認めた。これは、局所に噴霧されたウイルスが増殖しなくとも抗原刺激となったと考えれば理解できる。不活化ワクチンでも局所抗体の産生をうながすことから、当然予想できることがある。

以上のことから、インフルエンザ生ワクチン接種によって、ワクチン株が定着するかどうかは、その個体が過去に経験した各種のインフルエンザウイルス感染の結果得ている免疫(ワクチン株に対する免疫の程度)に著しく影響される。インフルエンザ生ワクチンの接種を1種の感染実験とすれば、これは、ワクチン株のウイルスによる感染の成立条件の話と考えることが

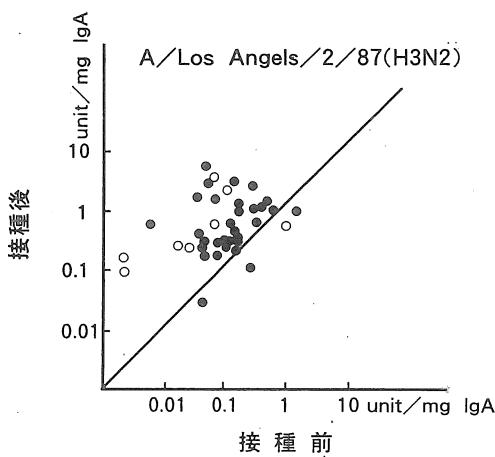


図7 インフルエンザ生ワクチン接種前および接種後の上気道局所特異 IgA 抗体価

できる。図6の結果は、インフルエンザA型について、血清 HI 抗体価128倍が感染防御レベルという一般的な通念に一致している。図7に3価インフルエンザ生ワクチン接種前および接種後の AA-CR 149 (流行株型は、A/Los Angeles/2/87 (H3N2) に対する上気道局所特異 IgA 抗体価を示す。図中白丸は、血清 HI 抗体価が4倍以上上昇した例、すなわちインフルエンザ生ワクチン株 (A/Los Angeles/2/87 (H3N2)) の感染が成立した例である。感染が成立した8例中7例は、接種前の局所特異 IgA 抗体価のレベルが0.1単位/mg IgA であった。また、接種前局所特異 IgA 抗体価が0.03単位/mg IgA であった5例中4例で感染が成立している。このことは、接種前の局所特異 IgA 抗体価が感染の成立の有無と関連していることを示している。局所特異 IgA 抗体価が低いことは、その個体が過去にそのインフルエンザウイルス株あるいはその類似株に晒されていなかったことを示すのであろう。しかし、感染の成立は、局所特異 IgA 抗体以外の特異的要素 (例えば血清 HI 抗体価) あるいは非特異的要素にも影響されるので、局所特異 IgA 抗体価の感染防御レベルはある程度の幅をもったものとなっているのであろう。

インフルエンザ生ワクチンの接種は、接種方法も含めてインフルエンザの自然罹患を模倣しているので、接種によって得られた免疫も自然罹患によるものと非常に近いものであろうと想

定される。

図6、図7に示すように接種前にある程度の免疫のある個体においては、ウイルスは増殖しない。生ワクチンは、その株 (あるいは類似株) に感染したことのない個体に有効である。ワクチンがもともと必要でなかったヒトには無効で、ワクチンが必要であったヒトには有効であるということになる。健康人の集団で、免疫の程度の低いものの免疫の度合をあげ、集団としての防御能を上げる目的にかなうワクチンであることを意味している。

9. おわりに

一般的にワクチンに要求される条件は非常に厳しいものである。完全な感染防御効果と十分な安全性が大前提である。インフルエンザワクチンについては、この両方の条件を十分に満足するワクチンは、残念ながら世界中どこを探してもない。しかし、ここで述べたわが国で実用化間近い2つのワクチンは、現在世界にあるワクチンの中では、最も有望なワクチンである。

インフルエンザワクチンの接種対象者は、多種多様である。それぞれの集団には、それぞれ最も適したワクチンを使用することが望ましい。不活化ワクチンの皮下接種は、副反応の点では全く問題のないワクチンであり、近年流行する株の予測が正確になったおかげで、以前よりは高い効果が期待できる。不活化ワクチンの噴霧接種は、接種前の免疫の程度の影響を受けずに局所の抗体産生と、血中 HI 抗体の産生をうながすことができる。過去の多数の症例を対象とした接種で副反応は全くなかった。この接種法は、健康人、基礎疾患のある者、高齢者のすべてを接種対象とすることができます。低温凍化変異適応遺伝子組替えインフルエンザ生ワクチンは、1シーズンに1回の接種で済む利点があり、さしあたり、健康な小児または、成人の個人あるいは集団が対象となるであろう。

インフルエンザの予防は、その予防が必要であると社会一般が認識することがその第1歩と考える。その上で、新しく実用化されるワクチンを皮下接種と併用しつつ、ワクチンの接種率を上げて行くことによって、着実に効果が上がっていくこと期待する。

本論文の要旨は第32回日本臨床ウイルス学会(1991年6月、東京)で発表した。

稿を終るにあたり本研究に全面的にご協力下さった細菌製剤協会および北里研究所、細菌化学、武田薬品、千葉血清研究所、デンカ生研の各社に対して深謝致します。

参考文献

- 1) Anonymous : Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) MMWR 40(RR-6) : 1-15, 1991
- 2) 堀 春美、木村三生夫：特集・小児の臨床ウイルス学—予防接種の展望と問題点. インフルエンザワクチン. 小児科診療 54(4) : 1025-1032, 1991
- 3) 堀春美：日常診療における健康小児科学—インフルエンザ. 小児科診療特大号 53(10) : 2326-2330, 1990
- 4) 堀 春美：インフルエンザ. 変異に対応できる有効なワクチンへ. モダン・メディシン 9(7) : 31-34, 1990
- 5) 堀春美：インフルエンザワクチン. 小児内科 21(12) : 62-65, 1989
- 6) Anonymous : A revision of the system of nomenclature for influenza viruses : a WHO Memorandum. Bull WHO 58 (4) : 585-591, 1980
- 7) Maassab HF : Adaptation and growth characterization of influenza virus at 25°C. Nature 213 : 612-614, 1967
- 8) Maassab HF, Monto AS, DeBorde DC, Cox NJ, Kendal AP : Development of cold recombinants of influenza virus as live virus vaccines. In : Nayak DP, Fox CF (eds.) Genetic Variation Among Influenza Viruses. Academic Press, New York, 1981
- 9) Maassab HF, DeBorde DC, Donabedian AM, Smitka CW : Prospects for influenza type B live attenuated virus. In : Kendal AP, Patriarca PA (eds.) Options for the Control of Influenza. Alan R. Liss, Inc, New York, 1986
- 10) Clements ML, Betts RF, Murphy BR : Advantages of live attenuated cold-adapted influenza A virus over inactivated vaccine for A/Washington/80(H3N2) wild-type virus infection. Lancet 1 : 705-708, 1984
- 11) Maassab HF, Lamontagne JR, DeBorde DC : Live influenza virus vaccine. In : Stanley AP, Edward AM (eds.) Vaccines. Harcourt Brace Jovanovich, Inc. 1988