

不活性化インフルエンザ HA ワクチンの噴霧接種と インフルエンザ生ワクチン研究の現況

堺 春美 木村三生夫 太田和代 王 康雄

金 竜一 満田 るみ 東海大学小児科学教室

組橋英明 高島正和 深井孝之助 阪大微生物病研究会

吉川ひろみ 酒匂光郎 化学及血清療法研究所

1. はじめに

わが国では、アジアカゼが流行したの契機に、学童を対象とした不活性化インフルエンザワクチンの集団接種が開始された。その後、強制的な意味合いを持つ集団接種に対する批判から、現在では、保護者の意向をたしかめてから学童接種を行う方式に切り替えられている。その結果インフルエンザワクチンの接種率は、急激に低下して現在に至っている。

このような状況の下で、新しいワクチンの登場が期待されている。変異することがインフルエンザウイルスの常の姿である以上、原則として毎年接種しなければならないというのがインフルエンザワクチンの宿命である。新しいワクチンには、使いやすい、痛くない、局所あるいは、全身の重篤な反応の心配がなく、安全で安心して毎年抵抗なく受け入れられる、感作の心配をしないで、何回でも接種できる等の条件が満たされていることが望ましい。さらに以下に述べるように、ウイルスの変異に容易に対応できて、追加免疫効果があり、そして、局所抗体

産生を刺激するワクチンであることが期待される。わが国において、このような条件をかなり満足しているワクチンの実用化へ向けての準備が進んでいる。ここでは、インフルエンザとインフルエンザワクチンの特殊性を述べ、数年以内に実用化を目指しているワクチンについて、現在の研究状況について報告する。

2. 現行のインフルエンザワクチン (表1)

現在世界中で使用されているのは、すべて不活化ワクチンの皮下接種または、筋肉内接種である。不活化ワクチンには、全粒子型とサブユニット型、スプリット型がある。米国では、この3種類の皮下接種用ワクチンがすべて用いられているが、小児には、サブユニット型あるいはスプリット型の使用が推奨されている¹⁾。わが国では、成人小児共にサブユニット型が用いられている。全粒子型は、発熱などの全身反応が強いので、使用されていない。

3. インフルエンザワクチンの接種対象

わが国におけるインフルエンザワクチンの接

Recent progress in studies on intranasal application of inactivated Influenza split vaccine and the cold adapted reassortant live Influenza vaccine

Department of Pediatrics, School of Medicine, Tokai University

Harumi KUNO-SAKAI, Mikio KIMURA, Kazuyo OHTA, Yasumasa OH, Ryuichi KIM, Rumi MITSUDA

Microbial Institute of Osaka University

Hideaki KUMIHASHI, Masakazu TAKASHIMA, Kounosuke FUKAI

Chemo-Sero Therapeutic Institute

Hiromi YOSHIKAWA, Mitsuro SAKOU

Corresponding Address: Harumi KUNO-SAKAI

Department of Pediatrics, School of Medicine, Tokai University, Isehara city, Kanagawa, Japan

表1 インフルエンザワクチンの分類

	不活化ワクチン	生ワクチン
経鼻噴霧接種	HA ワクチン (プレーン) HA ワクチン (免疫賦活: コレラ毒素Bサブユニット)	弱毒生ワクチン 低温馴化変異適応遺伝子組替え生ワクチン
皮下接種	全粒子型ワクチン HA ワクチン (別名スプリットワクチン) アジュバンド添加ワクチン 人工膜ワクチン (ムラミドダイペプチドMDP)	

種対象者は、現在でも主として学童である。流行が起こった時には、流行の場となるのは、学校など集団が生活をしている所である。わが国では、流行の輪を断つという意味で学童接種を始めたわけである。この接種方式は、集団防衛の意味合いを込めたものであった。

一方、米国では、インフルエンザワクチンの接種対象者は、高齢者、呼吸器あるいは循環器疾患あるいは、糖尿病などの基礎疾患のあるもの、インフルエンザにかかりたくない人などである。すなわち米国の接種方式は、インフルエンザに罹患すると重症となりやすい人を主たる対象とする個人防衛の様相が強い¹⁾。

インフルエンザウイルスが常に変異しながら

流行することから、ヒトは、「インフルエンザ」に毎年毎年流行期になると罹患するということもあり得る。インフルエンザワクチンの接種対象は、健康な乳幼児、学童、成人、高齢者、そして、各種の基礎疾患をもつ者の集団あるいは個人のすべてである。

4. 新しいインフルエンザワクチンの条件

1) インフルエンザウイルスの多様性とインフルエンザウイルスの変異に対応できること²⁻⁵⁾

インフルエンザウイルスは、赤血球凝集素 (Hemagglutinin, HA) とノイラミニダーゼ (Neuraminidase, NA) の型により、A型とB型に大別され、A型は、3種類の亜型、Aソ連

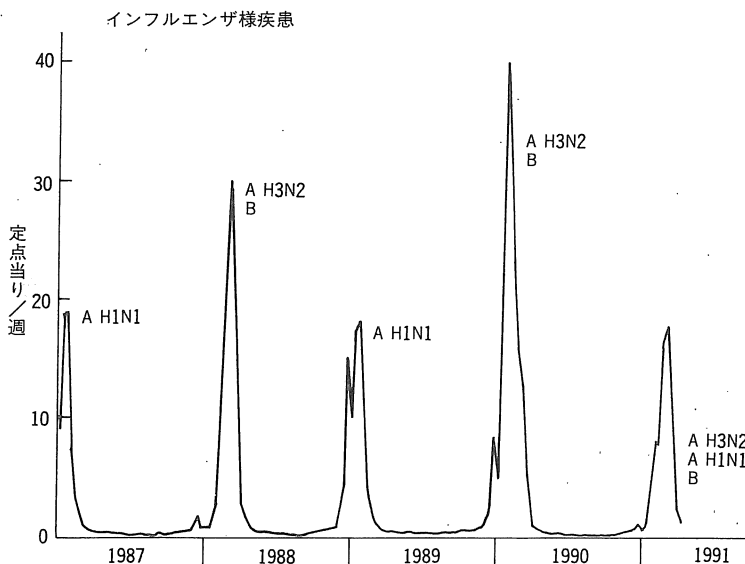


図1 インフルエンザ様疾患
—全国感染症サーベイランス—

型 (A H1N1), アジアかぜ型 (A H2N2), A 香港型 (A H3N2) に分けられる⁹⁾. 新しいA型の亜型が登場した時は、大流行を来す. このような新型登場は、Antigenic shift と呼ばれている. しかし、インフルエンザウイルスは同一亜型内でも常に変異をしていることが特徴であり、1 流行期間中でも、時期により、また、地域により、さらに、患者により、分離されるウイルスの抗原性が少しずつ異なっている.

図1に示すように、近年のインフルエンザの流行の様相が1つの型の大流行ではなく、Aソ連型、A香港型とB型の混合流行であることから、毎年ワクチンも、2～3種類のA型と1～2種類のB型のウイルスをそれぞれ不活化して混合したものを使用している. また、現行の不活化インフルエンザHAワクチンは、毎年異なった株のウイルスから作られている. それは、その年の冬に流行しそうな株を春に予測し、その株を用いたワクチンを急遽製造して、秋に接種するからである³⁻⁶⁾.

新しいインフルエンザワクチンについても、年々のインフルエンザウイルスの変異に対応できるワクチンであることが必要条件である. また、同一亜型内での有る程度の変異に対応できる位の免疫の付与が可能であることが望ましい.

2) 追加免疫効果が期待できるワクチンであること

現在のインフルエンザは、毎年流行する疾患である. ワクチンを受ける対象者は、それまでの半生の間に、毎年流行の波をかぶりつつ、その流行時の流行株の型と自分の免疫の状況に応じて、顕性あるいは、不顕性の感染を起こした経歴を持って現在まで来ている. 最近では、毎年ほとんどA、B型の混合流行であるため、乳児以外のヒトでは、全く新しい型のウイルスに出会うわけではなく、多かれ少なかれ有る程度の免疫の有る状態での感染を積み重ねている.

こういう状況でのインフルエンザワクチンの目指すところは、追加免疫効果である.

3) 局所抗体産生が期待できるワクチンであること

インフルエンザは、代表的な経気道感染症であり、ウイルスの増殖は、上気道局所に限られている. 経気道ウイルス感染症の予防には、予

防接種以外には有効な方法がない. また、局所でのウイルスの増殖を抑制し、感染者の発症の予防あるいは、感染者から他者への伝播を防止するためには、局所抗体の産生をうながすような予防接種の方法が望ましい. しかし、どのようなワクチンを用いようとも、上気道のような粘膜表面へのウイルス付着を完全に防止することを期待することができない. したがって、ワクチンが目標とするのは上気道局所のウイルスの増殖をできるだけ防止し、ウイルスの伝播を最小限度にとどめることであろう. また、病気の発症を完全に予防することを期待することも難しく、結局、インフルエンザワクチンの場合には、症状の軽減化を主たる目標とせざるをえない.

一方、かつて、スペインかぜやアジアかぜ、ソ連かぜ、香港かぜが登場した時のように、近い将来いねゆる新型が登場した時、それに対応できるワクチンが欲しいという希望もある. このような新型に対するワクチンは、上のような地味な追加免疫効果、症状の軽減化をねらうワクチンとは切り離して考えなければならないかもしれない.

5. 開発中のインフルエンザワクチン (表1)

開発中の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る. 不活化ワクチンには、アジュバントを加えた皮下接種用ワクチン (たとえば、根路銘らにより研究されている人工膜を使ったビロゾームワクチン)、プレーンの噴霧接種用ワクチン、アジュバント (例えばコレラトキシンB) を加えた噴霧接種用ワクチンがある. 生ワクチンの中では、後述の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が代表的なワクチンである. この生ワクチンの特徴は、インフルエンザウイルスの変異に容易に対応できるところである. その他の例えばA/奥田株のような弱毒生ワクチンは、同じ亜型の流行株による感染の予防の目的にしか使えないという弱点がある.

6. 実用化の最も近い2つのワクチン

ウイルスの変異に容易に対応でき、局所免疫の付与も期待でき、かつ受け入れられやすいワ

クチンとして、最も実用化に近いワクチンが2種類ある。1つは、噴霧接種用不活化インフルエンザワクチンであり、他の1つは低温馴化変異適応遺伝子組換えインフルエンザ生ワクチンである。それぞれに特徴があり、接種対象もそれにしたがって別々に規定される。

7. 不活化インフルエンザワクチンの噴霧接種

インフルエンザワクチン研究会（班長福見秀雄元予研所長，細菌製剤協会主催）では，30年間にわたってインフルエンザワクチンに関する研究を全国的な規模で行ってきた。本研究班には，わが国の7社のワクチン製造所が積極的に参加し，基礎的な研究を行っている。また，臨床側では，木村三生夫 東海大学教授，加地正郎 元久留米大学教授，神谷齊 三重病院長，南谷幹夫 三鷹保健所長他が参加している。この30年間，毎年，市販ワクチン皮下接種前後の血清 HI 抗体価の検討（対象人数は，毎年約千名）を行ってきたが，約10年前より，新しい研究主題として，木村三生夫のグループにより全国的な規模で不活化ワクチン噴霧接種法が研究されてきた。この方法は，スプレーによってプレーンの不活化インフルエンザ HA ワクチン（市販不活化インフルエンザ HA ワクチンを高濃度としたもの。アジュバントは加えていない）を上気道に噴霧接種する方法である。局所における副反応を避け，局所あるいは全身のアレルギー反応の可能性を最小限度に留め，その他の全身的な反応が起こる可能性も極力避けたいということと，毎年でも繰り返して接種できるようなワクチンでなければならないという条件を考えた時，アジュバントを加えないプレーンのワクチンの噴霧接種法が最も好ましい方法と考えられた。この方法でどこまでの効果が得られるのかを検討するために，過去10年間，全国的な接種試験が行われてきた。上気道局所のインフルエンザ特異 IgA 抗体の測定法および上気道のスワブ液中の総 IgA 濃度の測定法の確立により，インフルエンザワクチンの局所噴霧接種前後の局所抗体を綿棒で採取した鼻腔表面のわずかな粘液（約20 μ lくらい）を生理的食塩水に懸濁したもの（以下スワブ液と略す）を材料として測定することが可能となった。毎年の

総検体数（上気道スワブ液）は，約1,500から2,000に達し，各検体について4ないし5種類の特異 IgA 抗体価を測定するので，1シーズンの総測定数は，8,000近くに達している。当初は，アジュバントを加えない市販の皮下接種用のワクチンを文書にて同意を得た人を対象に2週間間隔で2回耳鼻科用スプレーにて両鼻腔に接種する方法をとっていた。鼻腔スワブ液と血液の採取は，接種前と接種後4～6週に行った。その後，接種後の抗体価の上昇を十分にす目的で，1週間間隔で4回接種する方法に切り替えた。1988年以来，阪大微研が試作した噴霧接種用高濃度不活化ワクチンについて接種試験を行っている。1990年の冬には，噴霧接種用ワクチンの実用化に向けての具体的な研究へ進み，接種回数の2回法と4回法の比較，接種器具の耳鼻科用スプレーとデイスボーザブルチップをつけたデイスボ注射器の比較を行った。

ここに，これまでの研究の一部を紹介する。1988年から89年の流行期には，市販不活化 HA ワクチン [A/山形/120/86 (H1N1)，A/福岡/C29/85 (H3N2)，A/四川/2/87 (H3N2)，B/長崎/1/87] を，1989年から90年の流行期には噴霧接種用に高濃度（市販皮下接種用の2.5倍）とした不活化インフルエンザ HA ワクチン [A/山形/120/86 (H1N1)，A/四川/2/87 (H3N2)，B/山形/16/88，B/愛知/5/88] をそれぞれ，成人を対象として，両鼻腔内に耳鼻科用スプレーを用いて，0.3 ml ずつ1週間間隔で4回接種した（図2）。図3に1988～89年度にA/四川 (H3N2) についての接種前と接種後6週の血中 HI 抗体価を比較したものを示す。左側に同じ年に皮下接種を行った同じ年齢群の接種前後の血清 HI 抗体価を示す。噴霧接種群では，皮下接種群と同等の血清 HI 抗体価の上昇が見られることがわかる。

図4に1989～90年度（噴霧接種用高濃度ワクチン使用年）の噴霧接種前後の ELISA にて測定した上気道局所特異 IgA 抗体価を示す。噴霧接種後に局所 IgA 抗体価の4倍以上の上昇を認めた症例はA/山形 (H1N1) については52%，A/四川 (H3N2) については37%，B/山形については41%，B/愛知については44%であった。一般的に感染防御の指標としては，