

Live Attenuated Influenza Vaccine - フルミスト -

ー鼻腔噴霧生ワクチン、フルミストー

<https://l-hospitalier.github.io>

2019.1

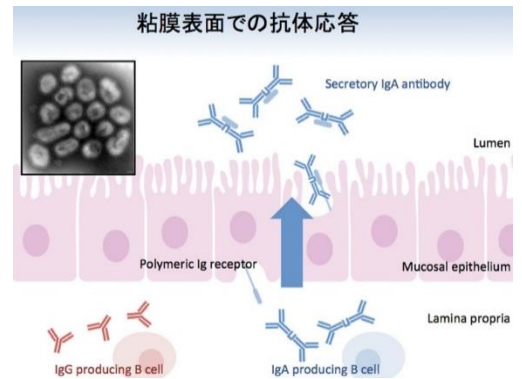
感染対策の基礎知識

#176

【弱毒生インフルエンザワクチン live attenuated

influenza vaccine (LAIV)】基本的にインフルエンザウイルスは変異株が多く、前もってどの種類のウイルス抗原に対処するかを予測する。予測のはずれた時や新規ウイルスの場合は全く無効。通常 3~4 種のウイルス株に対する抗体を準備する。現在わが国は不活化ワクチンの皮下注。感染防御能は生ワクチンとは異なり IgG 抗体のみ。生ワクチンは IgA、IgG 抗体を産生。2003 年米国でフルミストが認可。4 価（ウイルス株 A 型 2 種、B 型 2 種）のワクチン、25℃で繁殖、37℃で死なず（低温馴化型）、動物実験で発症しないものを選別してある。米国では 2~49 歳までの喘息のない人に適応がある。CDC のワクチン委員会 ACIP (advisory committee on Immunization practice) は 2016~17 と 2017~18 のシーズンについて効力がないので接種勧奨をしないとした。CDC が歴史記録のため公表しているサイト²では 2015~2016 年の予防効果の成績（2 歳~17 歳対象）でフルミストの有効性が 3%（95%信頼区間は-49%~37%）に対し不活化ワクチン（注射）の有効性は 63%（95%信頼区間は 52%~72%）であったため。しかし英 PHE（Public Health England）は 2015~16 シーズンも LAIV（商品名はフルエンズ・テトラ）の有効性を認め²、接種を拡大した。カナダ、フィンランドも有効と。日本では小児科医院が¥1 万（自費）で並行輸入、希望者の子どもに接種をしていたため混乱が起きた。東北大³は並行輸入のフルミストの FFU (focus forming unit) 感染価は A 型については公表値の 1/30~1/10 で、B 型については下限値（PCR では A 型ウイルスのコピー数は B 型の 1/10）であったと報告、低温馴化型生ワクチンの有効期限、管理、保管方法の公的規制に言及。【再度接種を推奨】一方 CDC の ACIP は 12 対 2 の票決で 2018/2/26 に 2018~2019 のシーズンには再度 LAIV（フルミスト）接種を勧奨⁴。原因は H1N1 コンポーネントが無効であったがアストラゼネカ（英）の子会社メドイムネ社がこのコンポーネントをリプレースとアナウンス。しかしフルミストは 2 シーズン市場になく、しかも H1N1 ドミナントのインフルのシーズンを経っていないので、有効性についてのデータはない。ACIP (CDC) は生ワクチンの妊婦と免疫不全者への投与を禁ずるとともに不活化ワクチン、リコンビナントワクチンの有効性にも言及。【感染予

防効果を持つ不活化インフルエンザワクチンの開発】インフルエンザウイルスは変異が激しい。ワクチンのウイルス株は 1 年前に予測し、はずれたとき、変異した場合は効果には期待できない。新型インフルは予防できない。LAIV には生物特有の不安定さがあり、注射用の不活化ワクチンを鼻に直接噴霧しても免疫を誘導できない。粘膜ワクチンアジュバント（補助剤）として菌毒素が使われたことがあったが治験で顔面神経麻痺があった。Janeway の提唱する PAMPs は Toll 様受容体 (TLR) に結合、自然免疫を活性化する分子配列でエンドトキシン (LPS) や 2 本鎖 RNA が良く知られている。国立感染症研究所の長谷川は合成 2 本鎖 RNA を不活化ワクチンに付加、経鼻投与で免疫を誘導する方法が開発。2010 年より臨床研究。3 週間あけて経鼻ワクチン 2 回の噴霧で血中抗体価 4 倍以上、注射では誘導されない鼻腔洗浄液中の抗体が誘導に成功。H3N2 の全粒子不活化ワクチン（生ワクチンでないといえる？）をアジュバントなしで 50 名に 3 週間あけて 2 回経鼻ワクチン投与で血中抗体価が 4 倍以上、鼻腔洗浄液中抗体価も 3 倍以上を達成。実用化が期待される。



Volunteer study for A/H3N2 intranasal vaccination Summary of HI titers					
	欧州医薬品庁 (EMA) の基準	HI 抗体価			
		血清		鼻腔洗浄液	
		(Day 0)	(Day 42)	(Day 0)	(Day 42)
幾何平均抗体価 (GMT)	No std	16.2	68.8	12.4	38.8
抗体変化率 (post-GMT/pre-GMT)	> 2.5		4.25		3.13
抗体陽転率 (≥ 4-fold increase)	> 40%		20/46 43.5% (28.5 - 58.4)		-
防御率 (titer ≥ 1:40)	> 70%	13/46 28.3% (14.7 - 41.8)	35/46 76.1% (63.2 - 88.9)	-	-

¹ <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html>.

² <https://www.gov.uk/government/news/child-flu-vaccine-plays-important-role-in-annual-flu-programme>.

³ <http://journal.kansensho.or.jp/Disp?style=abst&vol=89&mag=0&number=6&start=720>.

⁴ <https://www.aafp.org/news/health-of-the-public/20180226acipmtg-laiv.html>.