



Live Attenuated Influenza Vaccine (経鼻生ワクチン)

ー鼻腔噴霧生ワクチン、フルミストー

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

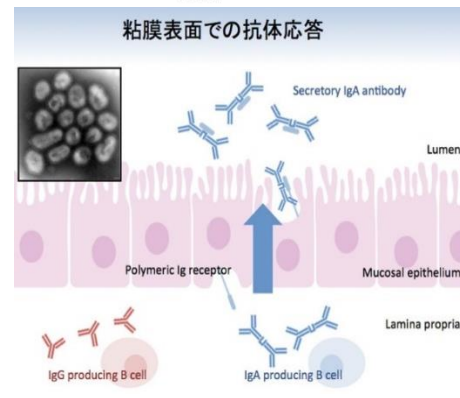
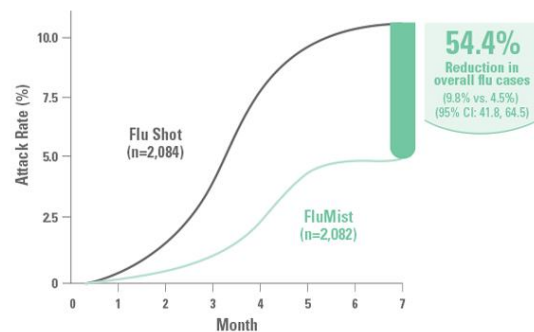
2019.1

感染対策の基礎知識

#176

【弱毒生インフルエンザワクチン LAIV live attenuated

influenza vaccine】インフルエンザウイルスは変異が多いので、前もって流行ウイルス株を予測する。予測に失敗した時や新規ウイルスの場合は無効。通常 3~4 種のウイルス株抗原を準備する。現在わが国は 4 価の不活化ワクチンの皮下注。感染防御効果は生ワクチンとは異なり**血中 IgG 抗体**のみ。生ワクチンは**分泌型 IgA**、血中 **IgG 抗体** 双方を産生。2003 年米国でフルミスト認可。FluMist は 4 価 (A 型 2 種、B 型 2 種) の経鼻噴霧生ワクチンで 2004~5 シーズンに 2~5 歳の 4166 名の小児で Flu Shot (皮下注) の罹患 9.8% に対し 4.5% とほぼ半分^{*1} の感染であった (右上図)。この生ワクチンは**低温馴化型、25℃で繁殖し 37℃で死なず**、かつ動物実験で発症しないウイルスを選別。米国では 2~49 歳までの喘息のない人に適応。しかし CDC のワクチン委員会 ACIP (advisory committee on Immunization practice) は 2016~7 と 2017~8 のシーズンの流行にはフルミストの効力がなく、接種を勧奨しないと発表^{*2}。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 2015~6 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^{*3}、接種を拡大。カナダ、フィンランドも有効と。日本では小児科医院が並行輸入、希望者に約 1 万円で接種していたため混乱が起きた。東北大は並行輸入されたフルミストの FFU (focus forming unit) 感染価は A 型については MedImmune 社公表値の 1/30~1/10、B 型は下限値、PCR の結果 A 型ウイルスは B 型の 1/10 のコピー数であったと報告^{*4}。低温馴化型生ワクチンの有効期限の設定、管理、保管方法の規制に言及。**【CDC 再度接種を推奨】**一方 CDC/ACIP は 2018/2/26、12 対 2 の票決で 2018~19 シーズンに再度 LAIV (フルミスト) の接種を勧奨^{*5}。無効の原因は H1N1 コンポーネントが無効であったため、MedImmune 社 (英アストラゼネカの子会社) がこのコンポーネントを replace したと発表。しかしフルミストは 2 シーズン市場に無く、また H1N1 ドミナントのインフルシーズンを経ていないので有効性のデータはない。CDC/ACIP は LAIV 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く、変異した場合の効果は期待できない。LAIV 生ワクチンは変異に加え、凍結での失活など生物特有の不安定さがある。注射用不活化ワクチンを鼻に直接噴霧しても免疫誘導はできない。噴霧投与用の粘膜ワクチン・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発生。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グラム陰性菌エンドトキシン (LPS) や 2 本鎖 RNA を PAMPs の例としてあげている。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添加、経鼻投与で免疫を誘導する方法を開発、2010 年より臨床研究を開始した。3 週間隔で経鼻ワクチンを 2 回噴霧して血中抗体価 4 倍以上、注射では誘導されない鼻腔洗浄液中 IgA 抗体の誘導に成功。H3N2 インフルの全粒子不活化ワクチン (生ワクでないといえるか?) をアジュバントなしで 50 名に 3 週間隔で 2 回経鼻投与、血中抗体価 4 倍以上、鼻腔洗浄液中抗体価 3 倍以上を達成し実用化が期待される。

^{*1} New England Journal of Medicine February 2007

^{*2} <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html>

^{*3} <https://www.gov.uk/government/news/child-flu-vaccine-plays-important-role-in-annual-flu-programme>

^{*4} 佐藤 他、並行輸入された経鼻インフルエンザ生ワクチンに含有されるウイルスの感染価の定量。感染症誌 89:720~726, 2015

^{*5} <https://www.aafp.org/news/health-of-the-public/20180226acipmtg-laiv.html>