

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>

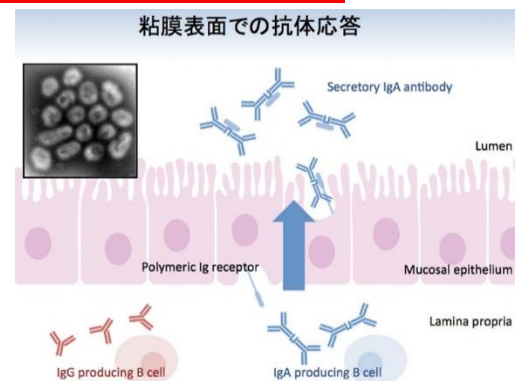
2019.1

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)】インフルエンザウイルスは変異株が多く、前もってウイルス抗原の種類を予測する。予測のはずれた時や新規ウイルスの場合は無効。通常 3~4 種のウイルス株に対する抗体を準備する。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 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。**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）かつ動物実験で発症



しないものを選別。米国では 2~49 歳までの喘息のない人に適応。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フルミストは効力がなく、接種勧奨しないとした。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。カナダ、フィンランドも有効としている。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は並行輸入フルミストの FFU (focus forming unit) 感染価について A 型は MedImmune 社公表値の 1/30~1/10、B 型は下限値（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/ACIP は 2018/2/26、12 対 2 の票決で 2018~2019 のシーズンに再度 LAIV（フルミスト）の接種を勧奨⁴。無効の原因は H1N1 コンポーネントが無効であったためで、アストラゼネカ（英）の子会社 MedImmune 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についてのデータはない。ACIP (CDC) 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いので変異した場合は効果が期待できない。LAIV 生ワクチンは凍結で失効など生物特有の不安定さがある。また注射用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。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を開発、2010 年より臨床研究開始した。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の抗体の誘導に成功した。さらに H3N2 の全粒子不活化ワクチン（生ワクチンではないといえるか？）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 倍以上を達成し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>.