

今週の話題：

<2009-2010年の流行シーズンにおけるインフルエンザワクチン組成の勧告（北半球の冬季）>

本勧告は、北半球でのインフルエンザ流行時期（2009年11月から2010年4月）におけるワクチンの組成についての情報である。南半球の流行時期（2010年5月から10月）に使われるワクチンに関しては2009年9月に勧告される。

* インフルエンザ流行状況（2008年9月-2009年1月）

2008年9月から翌年1月にかけてアフリカ、アメリカ、アジア、ヨーロッパとオセアニアにおいてインフルエンザの報告があった。多くの国では、昨年の同時期と比べてウイルス活動は弱かったが、ヨーロッパの中には高い国もあった。南半球では、9月から11月にかけてウイルス活動が継続して認められ、中でも9月にオーストラリアにおいてピークを迎えた。オーストラリアとニュージーランドではB型ウイルスが優勢であったが、それ以外の国では、A (H1N1)、A (H3N2) および B 型が混在し、流行パターンは国によって異なった。

北半球のほとんどの国々では、インフルエンザの活動は穏やかであったが、12月と1月に地域的なA (H3N2) 型の集団発生が特に日本、チュニジアと多くのヨーロッパ諸国で報告された。北アメリカでは、A (H1N1)、A (H3N2) と B 型が混在し、アメリカ合衆国においてはA (H1N1) 型、カナダではB型が優勢であった。世界の季節性インフルエンザの活動範囲とウイルス型動向を表1に示す。

参照1：世界的な季節性インフルエンザ流行の範囲と型、2008年9月-2009年1月（WER参照）

* 最近の分離株における抗原性と遺伝学的特徴

抗原性および遺伝学的解析は、将来の流行を引き起こす可能性のある突発的な抗原性変異型の特定およびそれらの抗原をワクチンに含むべきかを考慮する際に使用される。ワクチン組成を決定する上で現在の流行株とワクチン株の抗原性の関係性は最初に考慮すべき点である。これらの関係性は主に赤血球凝集抑制（HI）試験に基づく。HI試験は感染後フェレット免疫血清について、発育鶏卵または培養細胞由来参照株およびワクチン株に対する力価を、七面鳥かモルモットの赤血球を用いて調べる。中和試験により補足的なデータを得る。赤血球凝集（HA）遺伝子とノイラミニダーゼ遺伝子の系統的解析は、新しく現れた変異株が祖先ウイルスと比較してどのような共通項を有し、また分子的にどのように抗原性の変革が起きているのかを明らかにすることに役立つ。異なる国の集団発生時の変異株の拡散は、流行に関連のあるワクチン候補を選択するための重要な判断基準となる。

* インフルエンザ A (H1N1) 型ウイルス：

HI試験によると、大部分のA (H1N1) 型は、2008-2009のワクチン株 A/Brisbane/59/2007 に非常に関係性が強い。HA 遺伝子に関する系統解析では、最近の分離株は A/Brisbane/59/2007 と A/Hong Kong/2652/2006 に代表される2つの分岐に属する。前者の型は世界のほとんどの地域で優勢であったが、後者は中国でのみ優勢であった。この2つの分岐は、抗原的に鑑別不可能である。

* インフルエンザ A (H3N2) 型ウイルス：

HI試験によると、大部分のA (H3N2) 型の抗原性は、ワクチン株の A/Brisbane/10/2007 と A/Uruguay/716/2007 に類似し、系統的にはA/Brisbane/10/2007分岐に属する。フェレット抗血清のHI力価はワクチン株に対して低値であったが、中和試験ではワクチン株と鑑別できなかった。

* インフルエンザ B 型ウイルス：

B/Yamagata/16/88 と B/Victoria/2/87 両系統の同時流行が続いている。B/Victoria/2/87 系のウイルスが増加し、多くの国で優勢となった。

B/Victoria 系統は HA 遺伝子の解析により、B/Brisbane/60/2008、B/Townsville/2/2008、B/Hubei-Songzi/51/2008 と B/Bangladesh/4008/2008 の4つの分岐に分類される。この4系統は、以前のワクチン株である B/Malaysia/2506/2004 株とは抗原的に異なる。ヨーロッパ、オセアニア、南北アメリカの最近の分離株は B/Brisbane/60/2008 分岐に属し、B/Hubei-Songzi/51/2008 分岐に属するウイルスが中国では優勢である。

HI試験によると、B/Yamagata/16/88 系統の大部分はワクチン株の B/Florida/4/2006 と B/Brisbane/3/2007 に非常に似ている。B/Yamagata/16/88 系統の HA は抗原的に鑑別不可能な3つの分岐に分類される（表2）。

* インフルエンザ A (H5N1) 型ウイルス：

2008年9月から翌年2月にかけて、カンボジア、中国、エジプト、インドネシア、ベトナムにおいて21例のA (H5N1) 型によるヒト感染が確認されたが、感染者の多くは、生きた鳥を扱う市場へ出向き、病気になるかまたは死んだ鳥と接触していた。2003年12月以降、15か国で406のヒト感染例が確認されたが、これまでヒト・ヒト感染の証明はされていない。WHOのインフルエンザパンデミック準備レベルは変わらずフェーズ3のままである。

表 2 : 感染後のフェレット血清を用いたインフルエンザ B Victoria 系統の HI 試験結果

	B/Malaysia/2506/2004	B/Brisbane/60/2008	B/Brisbane/33/2008
抗原			
B/Malaysia/2506/2004	320	160	320
B/Brisbane/60/2008	160	640	1280
B/Brisbane/33/2008	160	640	1280
最近の分離株			
B/SouthAustralia/263/2008	20	320	1280
B/Sakai/14/2008	10	160	640
B/Wellington/21/2008	20	160	640
B/England/457/2008	80	320	1280
B/Berlin/42/2008	20	160	640
B/Belgium/G086/2008	40	160	640
B/Florida/31/2008	10	160	640

* 抗ウイルス薬に対する抵抗性 :

・ ノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤 :

NA 阻害剤であるオセルタミビルに対して抵抗性のある H1N1 型は世界中で猛威を奮った。抵抗性は A/Brisbane/59/2007 の NA 遺伝子上の H275Y 変異による。最近の分離株である A/Hong Kong/2652/2006 はオセルタミビルに感受性で、オセルタミビル抵抗性の A (H3N2) や B 型は報告されていない。またザナビビル抵抗性のウイルスも報告されていない。

・ M2 阻害剤 :

ほとんどの A (H3N2) 型はアマンタジンやリマンタジンに抵抗性である。A (H1N1) 型の中では A/Hong Kong/2652/2006 分岐の大部分は抵抗性を示すが、A/Brisbane/59/2007 分岐のウイルスは感受性を示す。

* 不活化インフルエンザワクチンに関する研究 :

近年分離されたウイルスの HA に対する抗体の有無が不活化 3 価ワクチンを接種した小児、成人、高齢者のパネル血清を用いて HI 試験にて確認した。HI 試験は研究室間で変動はあるが、以下のような結論に至った。

- ・ A/Brisbane/59/2007 (H1N1) 抗原を含むワクチンによって誘導された分離株に対する HI 力価はワクチン株に対する HI 力価と比較して低かった (平均低下率: 子供: 51%、成人: 56%、高齢者: 42%)。
- ・ A/Brisbane/10/2007 (H3N2) 様の抗原を含むワクチンが誘導した分離株に対する HI 力価はワクチン株と同等であり、中和試験でも同様であった。
- ・ B/Florida/4/2006 様の抗原を含むワクチンより誘導される分離株に対する HI 力価はワクチン株と B/Yamagata/16/88 系統と同等であった。しかし、ワクチン株と比較して最近の分離株 B/Victoria/2/87 に対する HI 力価は低かった (平均減少率: 子供: 35%、成人: 67%、高齢者: 56%)。

* 2009-2010 年の流行シーズンに推奨されるインフルエンザワクチンの組成 (北半球の冬季) :

2008 年 9 月から翌年 1 月にかけて、A (H1N1)、A (H3N2) と B 型が多く、多くの国で循環していた。

A (H1N1) の集団発生は複数の国で報告された。最近の分離株は抗原性がワクチン株の A/Brisbane/59/2007 に似ている。

A (H3N2) 型は多くの国の集団発生に関与している。最近の分離株は抗原的にワクチン株の A/Brisbane/10/2007 と A/Uruguay/716/2007 に似ている。

B 型の集団発生は多数の国で報告されている。B/Victoria/2/87 と B/Yamagata/16/88 系統のウイルスが同時に流行しており、B/Victoria/2/1987 系統が優勢であった。近年の B/Victoria/2/87 の分離株は抗原的に B/Brisbane/60/2008 に似ている。最近の B/Yamagata/16/88 系統の分離株は抗原的に B/Florida/4/2006 に似ている。

国家当局がそれぞれの国において特異的なワクチン株を認可するべきである。WHO はインフルエンザ予防の勧告を発表した。殆どの方が A (H1N1)、A (H3N2)、B 型に感染したことがある。結論として、幼児を除く全ての人に不活化ワクチンを 1 回接種する必要がある、ワクチン未接種の子供には最低 4 週間隔で 2 回接種する必要があると定めている。

2009-2010年の流行シーズン(北半球の冬季)に使用するワクチンは下記のものを含むよう推奨する。

- ・ A/Brisbane/59/2007 (H1H1) 様ウイルス*
- ・ A/Brisbane/10/2007 (H3N2) 様ウイルス**
- ・ B/Brisbane/60/2008 様ウイルス#

参照* : A/Brisbane/59/2007 は現在のワクチンウイルスであり、A/South Dakota/6/2007 (A/Brisbane/59/2007 様ウイルス) は弱毒化生ワクチンで使用されている現在のワクチンウイルスである。

参照** : A/Brisbane/10/2007 と A/Uruguay/716/2007 (A/Brisbane/10/2007 様ウイルス) は現在のワクチンウイルスである。

参照# : B/Brisbane/33/2008 は B/Brisbane/60/2008 様ウイルスである。

<H5N1 型ウイルスの抗原性および遺伝的特徴と有望なヒト用ワクチンのウイルス候補、2009年2月>
2003年の再興以来、H5N1型はいくつかの国で流行し、家禽類での集団発生や散発性のヒト感染が継続している。次のパンデミックがH5N1によるのか、H5N1クレードのいずれかのウイルスによるのかは不明である。しかし、H5N1によるパンデミックが起こる可能性があり、かつ重篤な症状をもたらすことが予測されるために、全世界的パンデミックを阻止するため、WHO指導の下、H5N1の代表的なウイルスワクチンを開発する必要がある。

クレード1および2のウイルスを使用したH5N1ワクチン開発が続けられている。臨床試験は様々な国で実施中であるが、多くの国でクレード1とクレード2のウイルスワクチンの備蓄が確保されている。異なるウイルスを用いた臨床試験も交差免疫などの新しい知見が得られるため、今後も続ける必要がある。

開発会社は、各国当局と討議し、疫学情報やウイルス分布を基にワクチン株を決定することが推奨される。

H5N1ワクチン株の候補は免疫原性や交差反応性や新しく登場するH5N1との関係性について比較され、情報はWHOにより定期的に更新される。

* H5N1 型ウイルスの分子疫学 :

H5N1のHA遺伝子配列に基づき、国際連合食糧農業機関(FAO)、国際獣疫事務局(OIE)、WHOがウイルスを分類した(図1)。鳥類で循環している大部分のH5N1型ウイルスのHA配列は多数の異なるクレードに分類される。クレード1ウイルスは循環を続けていて、近年もカンボジア、タイやベトナムの家禽類から分離されている。ヒトでのクレード1ウイルスの感染は近年カンボジアに限定されているが、以前は香港、タイやベトナムで分離されている。クレード2.1のウイルスは家禽類の中で循環を繰り返し、インドネシアにおいてヒト感染を起こした。クレード2.2のウイルスは最も多様な分布域を示し、トリでの集団発生をアフリカ、アジアやヨーロッパなど60カ国以上で起こし、アゼルバイジャン、バングラデシュ、中国、ジブチ、エジプト、イラク、ナイジェリア、パキスタンとトルコにおいてヒト感染も起こした。クレード2.3.2と2.3.4ウイルスはアジアにおいてトリの中で循環を繰り返し続けている；クレード2.3.4ウイルスは中国、ラオ人民共和国、ミャンマーとベトナムにおいてのヒト感染の原因である。クレード7を含む他のクレードからのウイルスはアジアにてトリから検出される。

* H5N1 型ウイルスの抗原性の特徴 :

現行のワクチン候補は現在入手可能なH5N1ウイルスとその対応するクレード間に渡って有効な免疫原性を有することが示されている。さらに、最近のデータによると、クレード2.1ウイルスのA/duck/Hunan/795/2002は抗原的にA/Indonesia/5/2005と類似している。しかし、クレード1、2.1、2.2、2.3.2、2.3.4と7のいくつかのウイルスは抗原的・遺伝的な異種性を示している(表1、図1)。クレード2.3.4のA/chicken/Hong Kong/AP156/2008様のウイルスは参照株とは抗原的に異なる(表2)。クレード7においてもこの多様性は観察され、A/chicken/Vietnam/NCDV-03/2008はクレード7参照株A/chicken/Vietnam/NCDV-016/2008の抗血清に対する反応性が低下している。最近のヒトからの分離株は同じクレードのウイルスとは異なる遺伝子の特徴を有しているため、ワクチン株とするにはさらなる性状解析が必要である。

* 有望なH5N1型ワクチンウイルス :

表3に有望なH5N1型ワクチンウイルス株を示す。H5N1型ウイルスの地理的分布、疫学、抗原性や遺伝性の特性に基づき、国家当局は1つ以上のワクチン株を用いてワクチン開発、臨床試験を行い、ワクチンの備蓄などの国家方策を勧告すべきである。

図1 : 利用可能なワクチン株を示すH5N1型ウイルスの系統関係、表1 : H5N1型ウイルスの抗原的特性、表2 : H5N1型ウイルスのクレード2、3、4の抗原的特性、表3 : H5N1型ワクチン開発の状況、2009年2月現在(すべてWER参照)

(宮川優子、野田和恵、三浦靖史)