

今週の話題：

<2010年のインフルエンザ流行期（南半球）に推奨されるインフルエンザワクチンの組成>

* 2009年9月：

WHOはインフルエンザワクチン組成を推奨するため、毎年2月と9月に専門機関の会合を開いている。9月の勧告は南半球のインフルエンザ流行期（2010年5月-10月）のワクチン組成に関係し、北半球のインフルエンザ流行期（2010年11月-2011年4月）のワクチンに関する勧告は、2010年2月に出版される。赤道直下の国では、疫学的考察により各国当局がいずれの勧告に従うか判断する。

* インフルエンザの活動性、2009年2月-9月：

2009年2月-9月に、インフルエンザはアフリカ、アメリカ、アジア、ヨーロッパ、オセアニアで報告された（表1）。活動性は昨年の同時期と比べ高く、季節性インフルエンザとパンデミックインフルエンザA（H1N1）2009の両者によるものであった。3月の発生からパンデミックA（H1N1）ウイルスは急速に世界中に広まり、6月11日のWHOによるパンデミックの宣言に繋がった。* 季節性インフルエンザ：北半球では2月に流行が広がり、3-4月に鎮静化した。ヨーロッパなど多くの国でA（H3N2）型、日本や北米ではA（H1N1）型とB型ウイルスが優勢であった。アフリカ、アジアなどの熱帯地域では様々な割合であった。6-8月までアジアの国々で増加が報告され、中国ではA（H3N2）型の地域的集団発生が起きた。

南半球で流行は4月に始まり、A（H3N2）型の集団発生は6月に南アフリカで報告された。アルゼンチン、オーストラリア、チリではA（H3N2）型、ニュージーランドではA（H1N1）型が優勢だった。B型の集団発生はマダガスカルとフランスに局限していた。

* パンデミックA（H1N1）インフルエンザ：

パンデミックA（H1N1）ウイルスは4月に米国で最初に発見され、3-4月のメキシコにおける集団発生の原因であることが示された。その後、集団発生は世界中で起こり、7月までにアメリカ、アジア、ヨーロッパ、オセアニアで優勢となった。北半球では、5-8月に集団発生が起こった。7-8月には鎮静化した。ヨーロッパやアメリカ各国では9月に再流行した。8月からは、アフリカやアジア各国で急速に増加した。南半球で、パンデミックA（H1N1）は急速に増加した。7月にピークがあり、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、チリ、ニュージーランドでは8-9月までに低い水準となった。それ以外の国と熱帯地域では9月にも流行が続いている。世界的な流行の程度やタイプ/サブタイプは表1に要約されている。

* インフルエンザA（H5N1）型：

2009年2月1日-9月21日に、ヒトで37例が確認され、そのうち5例は致死性だった。中国、エジプト、ベトナムでは、高病原性鳥類インフルエンザA（H5N1）は家禽に存在した。2003年12月以来、ヒトで総計440の感染例と262の死亡例が15カ国で確認されている。これまでに、ヒトからヒトへの伝播は確認されていない。

* 近年の分離株の抗原性あるいは遺伝子の特徴：

抗原性分析と遺伝子解析の組み合わせは、突発的な抗原変異の特定やワクチン組成の考慮のために用いられる。最新のウイルスとワクチンウイルスとの抗原性の関連はワクチン組成を決めるのに最も重要である。これらの関連は感染後フェレットの抗血清を使った赤血球凝集抑制（HI）テストで主に評価される。赤血球凝集素（HA）とノイラミニダーゼ（NA）遺伝子の系統発生学的分析はそれらの先祖と抗原性変異体に関する遺伝的關係や、抗原性の変動に関する分子的基盤の解明に役立つ。抗原性変異体の拡大は、疫学的に適切なワクチン候補の選択に重要な基準の一つである。

* インフルエンザA（H1N1）ウイルス：

今期ウイルスの大部分はパンデミックA（H1N1）型で、季節性A（H1N1）型の割合は減少した。HIテストとウイルスの配列解析は、パンデミックA（H1N1）ウイルスがA/California/7/2009ワクチンウイルスと抗原的、遺伝的に同種で、密接に関連していることを示した（表2）。季節性A（H1N1）ウイルスはパンデミックA（H1N1）ウイルスとは識別され、その多くは抗原的、遺伝的にA/Brisbane/59/2007と密接に関連していた。

* インフルエンザA（H3N2）ウイルス：

HIテストで、多くのウイルスは抗原的に現在のワクチンウイルスであるA/Brisbane/10/2007やA/Uruguay/716/2007と密接に関連していた。3月からのウイルスの増加は抗原的、遺伝的にワクチンウイルスと識別可能であり、A/Perth/16/2009やA/Hong Kong/1985/2009の基準ウイルスと密接に関連していた（表3）。

* インフルエンザBウイルス：

B/Victoria/2/87とB/Yamagata/16/88の両系統のウイルスが流行し、B/Victoria/2/87が優勢を保っている。HIテストで、大部分のB/Victoria/2/87系統ウイルスは抗原的にB/Brisbane/60/2008ワクチンウイルスと密接に関連していた。大部分のB/Yamagata/16/88系統ウイルスは以前のワクチンウイルス

スである B/Florida/4/2006 や B/Brisbane/3/2007 と密接に関連していた。

表 1 : 世界におけるインフルエンザの活動性の範囲と種類、2009 年 2 月-8 月、表 3 : 感染後フェレット血清を用いたインフルエンザ A (H3N2) 型の赤血球凝集抑制 (HI) テストの結果 (WER 参照)

表 2 : 感染後フェレットの抗血清を用いたパンデミック A (H1N1) ウイルスの赤血球凝集抑制 (HI) テストの結果

	A/California/7/2009	A/Narita/1/2009	A/Brisbane/59/2007
抗原			
A/California/7/2009	2560	2560	10
A/Narita/1/2009	2560	5120	40
A/Brisbane/59/2007 ^a	5	5	1280
最近の分離株			
A/Argentina/08/2009	2560	2560	10
A/Chile/7109/2009	2560	2560	10
A/Denmark/528/2009 ^b	1280	5120	10
A/England/195/2009	1280	2560	20
A/Florida/12/2009	5120	5120	20
A/Haiti/89/2009	2560	2560	20
A/Kenya/31/2009	1280	1280	10
A/Kobe/91992/2009	2560	5120	10
A/Laos/1294/2009	2560	5120	10
A/Mexico/4108/2009	2560	ND	40
A/Myanmar/60/2009	2560	5120	10
A/New Zealand/876/2009	2560	2560	20
A/Panama/4264/2009	2560	2560	10
A/Paraguay/912/2009	5120	5120	40
A/Sichuan/sw11/2009	2560	ND	10
A/Uruguay/706/2009	5120	2560	20

ND=未定

a 季節性 A (H1N1) 型ワクチンウイルス

b オセルタミビル耐性

* 抗インフルエンザウイルス薬への抵抗性 :

・ ノイラミニダーゼ阻害薬 :

パンデミック A (H1N1) ウイルスの大部分はノイラミニダーゼ阻害薬であるオセルタミビルとザナミビルに感受性がある。パンデミック A (H1N1) ウイルスでオセルタミビル耐性をもつものは予防内服や治療に関係している。オセルタミビル耐性を持つ A (H3N2) 型や B 型ウイルスの報告はないが、季節性 A (H1N1) ウイルスの大部分はオセルタミビル耐性である。ザナミビル耐性ウイルスは報告されていない。

・ M2 阻害薬 :

全てのパンデミック A (H1N1) ウイルスと多くの A (H3N2) ウイルスは M2 阻害薬、アマンタジン、リマンタジンに耐性があるが、季節性 A (H1N1) ウイルスの大部分には感受性がある。少数の季節性 A (H1N1) ウイルスはオセルタミビルと M2 阻害薬の両方に耐性がある。

・ 不活化インフルエンザウイルスワクチンを用いた研究 :

最近のウイルス分離株の HA 抗体の存在は、季節性の三価不活化ワクチンを接種した若年成人と高齢者から採取した血清の 8 パネルでの HI テストによって決められた。また、パンデミック A (H1N1) ワクチンの臨床試験に参加している被験者からの血清の 2 パネルが分析された。A/California/7/2009 様抗原を含むワクチンは、ワクチンウイルスと最近のパンデミック A (H1N1) 分離株に同等の HI 価の相乗平均値を持つ抗 HA 抗体を刺激した。HI 価の相乗平均値はワクチンウイルスよりも最近の季節性 A (H1N1) ウイルスの方が低かった (平均減少率 : 83%)。A/Brisbane/10/2007 (H3N2) 様抗原を含むワクチンは、抗 HA 抗体を刺激し、その HI 価の相乗平均値はワクチンウイルスよりも最近の分離株の方が低かった (平均減少率 : 若年成人 67% ; 高齢者 70%)。B/Brisbane/60/2008 様抗原を含むワクチンは、ワクチンウイルスと最近の B/Victoria/2/87 系統分離株に対して同等の HI 価の相乗平均値を持つ抗 HA 抗体を刺激した。しかし、HI 価の相乗平均値はワクチンウイルスよりも、最近の B/Yamagata/16/88 系統ウイルスの方がやや低かった (平均減少率 : 若年成人 52% ; 高齢者 69%)。

* 2010 年インフルエンザ流行期に用いるインフルエンザワクチンの推奨される組成 :

2010 年インフルエンザ流行期 (南半球の冬期) のワクチンは下記のものを含むことが推奨される。

- A/California/7/2009 (H1N1) 様ウイルス
- A/Perth/16/2009 (H3N2) 様ウイルス
- B/Brisbane/60/2008 様ウイルス

パンデミック A (H1N1) ウイルスは 3 月に発生し、世界的に広まった。季節性 A (H1N1) 型、A (H3N2) 型や B 型ウイルスは 2009 年 2 月-9 月の間、低い割合であった。パンデミック A (H1N1) ウイルスは抗原的、遺伝的に A/California/7/2009 様ウイルスに類似している。A/California/7/2009 抗原を含むワクチンは、ワクチンウイルスと最近のパンデミック A (H1N1) ウイルスに対する同等の力価を持つ抗 HA 抗体を刺激した。

季節性 A (H1N1) ウイルス分離株の数は、8 月までに有意に減少した。最近のウイルスの大部分は抗原的、遺伝的にワクチンウイルス A/Brisbane/59/2007 と類似であった。最近の A (H3N2) ウイルスの大部分は抗原的、遺伝的にワクチンウイルス A/Brisbane/10 /2007、A/Uruguay/716/2007 と識別可能であり、A/Perth/16/2009 様の基準ウイルスと密接に関連していた。A/Uruguay/716/2007 を含んでいる現在のワクチンは、最近の A (H3N2) ウイルスに対して一貫して低い力価を持つ抗 HA 抗体を刺激した。

B 型では B/Victoria/2/87、B/Yamagata/16/88 の両系統のウイルスが同時流行しており、B/Victoria/2/87 が優勢である。最近の B/Victoria/2/87 系統のウイルスの大部分は抗原的、遺伝的に B/Brisbane/60/2008 と密接に関連する。最近の B/Yamagata/16/88 系統ウイルスの多くは抗原的に B/Florida/4/2006 と密接に関連する。B/Brisbane/60/2008 抗原を含んでいる現在のワクチンは、ワクチンウイルスと最近の B/Victoria/2/87 系統に対して同等の力価（最近の B/Yamagata/16/88 系統のウイルスに対しては一貫して低い）を持つ抗 HA 抗体を刺激した。

昨年同様、各国の管理当局が国内で使用されるワクチンの組成や割合を承認する。国立公衆衛生局はワクチンの使用に関する勧告を行う責任がある。WHO はインフルエンザの予防に関して勧告を公表してきた。ワクチンウイルス（遺伝子交雑ウイルスを含む）と不活化ワクチンの標準化に使用される試薬の入手先、抗原分析のための基準ウイルスの照会依頼は WER. P431-432 参照。最新の疫学情報は WHO のウェブサイト (<http://www.who.int/influenza>) で利用可能である。

<インフルエンザ A (H5N1) ウイルスの抗原的、遺伝子的特徴およびヒトワクチン用に開発されたワクチンウイルス候補>

* 2009 年 9 月 :

2003 年に再発生後、A (H5N1) ウイルスは家禽での集団発生と散発性にヒトの感染を生じており、人畜共通感染症とパンデミックの恐怖は続いている。H5N1 ウイルスは遺伝子的、抗原的に多様化し続けており、多種類のワクチンウイルスの候補が必要となっている。WHO の H5N1 のワクチンウイルス候補の開発は、パンデミックへの準備に向けて、全世界に必要不可欠である。本要約は H5N1 ウイルスの特徴に関する最新情報と、H5N1 ワクチンウイルス候補開発の現状を紹介する。

H5N1 ワクチンウイルス候補の免疫原性や、新たに発生する H5N1 ウイルスとの関連の比較は進行中であり、WHO によって定期的に更新される。H5N1 ワクチンの臨床試験の最新情報は下記 URL で利用可能である。

http://www.who.int/vaccine_research/diseases/influenza/flu_trials_tables/en/index.html

* 2009 年 2 月 - 9 月のインフルエンザ A (H5N1) の活動 :

A (H5N1) ウイルスはアフリカとアジアで鳥から検出されている。ヒトの感染は、中国、エジプト、ベトナムで報告されている（表 1）。* 抗原的、遺伝子的特徴 :

H5N1 ウイルスの HA 遺伝子における系統発生的関連についての命名は、食糧農業機関 (FAO)、国際獣疫事務局 (OIE)、WHO との協議でなされる。この命名法は新たな遺伝子分岐群が発生した時に更新され、下記 URL で見つけることができる。

http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/nomenclature/en/index.html

* A (H5N1) ワクチンウイルス候補 :

現在、新たな A (H5N1) ワクチンウイルス候補はない。利用可能な H5N1 ワクチンウイルス候補は表 3 にリストされている。国内当局は、これらの一つかそれ以上の使用を勧告する可能性がある。

H5N1 ウイルスが進化し続けるため、補足的なワクチンウイルス候補が開発される可能性があり、それらが利用可能になったときに発表される。ワクチンウイルス候補の提供を望む研究所、企業、その他のパンデミックワクチン開発に関心のある組織は WHO 世界インフルエンザ計画、もしくは、WHO のウェブサイト公表される研究所にコンタクトを取るべきである。

表 1 : 2009 年 2 月から 9 月に報告されたインフルエンザ A (H5N1) 型の流行、図 1 : ワクチン株の利用可能性を示す H5N1 ウイルス赤血球凝集素遺伝子の系統遺伝学的関係、表 2 : 感染後フェレット血清を用いた A (H5N1) ウイルスの赤血球凝集素抑制 (HI) テストの結果、表 3 : H5N1 型ワクチンウイルス開発の状況 (2009 年 9 月) (すべて WER 参照)

(植谷欣也、川又敏男、伊藤光宏)