

今週の話題：

<2014～2015 年の北半球におけるインフルエンザシーズンに推奨されるインフルエンザワクチンの組成>

\* 2014 年 2 月：

毎年、WHO は 2 月と 9 月に、北・南半球のそれぞれで使用されるワクチンに含まれるように、流行が予測されるインフルエンザウイルスを勧告するための技術協議を開催している。これは、北半球において来たるインフルエンザシーズンのためのワクチンに関する報告である（2014-2015 年）。また、2014 年 9 月には、南半球のインフルエンザシーズン（2015 年）において使用されるワクチンについて勧告される。赤道周辺の国々においては、それぞれの国々や地域の当局が（2 月または 9 月の）どちらの勧告が適当であるかを判断するに際して、疫学的な知見が影響を与えている。

\* 季節性インフルエンザの活動性（2013 年 9 月～2014 年 1 月）：

2013 年 9 月～2014 年 1 月間の、アフリカ、アメリカ大陸、アジア、ヨーロッパそしてオセアニア地域におけるインフルエンザの活動性について報告された。活動性は高いものから低いものまで多様であり、インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルス、A (H3N2) ウイルス、B ウイルスが共同循環し関連していた。

北半球では、北アメリカにおけるインフルエンザ活動性は 11 月まで中等度であり、12 月から 1 月にかけて高い活動性が報告された。ヨーロッパでの活動性は一般的に低かったが、1 月に増大した。南半球では、9 月、10 月にインフルエンザの活動性が高いと報告されたオセアニア地域を除いて、活動性は 9 月から 1 月まで低く安定していた。

インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルス活動性は、アフリカおよび中央・南アメリカでは一般的に低く散発的であり、アジア、ヨーロッパ、北アメリカおよびオセアニア地域では高くなったり低くなったりと変動がみられた。アフリカでは、9 月から 10 月にかけてセネガル、11 月から 1 月にかけてエジプトで局所的な活動性が報告されている。ヨーロッパの国々では、1 月にブルガリアを含めて、フランス、ギリシア、ポルトガル、スペイン、そしてスイスに、地方から広範囲に及ぶインフルエンザの流行が報告された。オーストラリアでは 9 月と 10 月、中国と北アメリカでは 12 月と 1 月、日本では 1 月と 2 月に、それぞれ局所的もしくは広範囲に爆発的に発生した。

インフルエンザ A (H3N2) ウイルス活動性は一般的にアフリカ、南北アメリカおよびヨーロッパで低く、アジアとオセアニア地域では変動がみられた。アフリカでは、9 月中に中央アフリカ共和国、11 月中にコートジボアール、1 月中にマダガスカルで局所的な活動性が報告されている。アジアでは、9 月から 1 月にかけてシンガポールで、11 月から 1 月にかけてイラン・イスラム共和国や日本で局所的な活動性が報告された。トルコ共和国では、12 月に局所的な活動性が報告されており、1 月には地方での発生も報告されている。1 月にフランス、アイルランドそしてスペインで地方から広範囲に及ぶインフルエンザの流行が報告されている。さらに、オセアニア地域では活動性が減退する 11 月以前、9 月から 10 月にかけて地方から広範囲に及ぶインフルエンザの流行が報告されている。

インフルエンザ B の活動性はアフリカ・南北アメリカ・ヨーロッパおよびオセアニア地域では一般に低く、アジアでは変動的だった。アフリカでは、9 月に中央アフリカ共和国で、9 月と 10 月中にセネガル（11 月にはより局所的になる）、1 月にはガーナで局所的な活動性が報告されている。アジアでは、12 月から 1 月にかけて日本と韓国において局所的な活動性が報告されている。オーストラリアでは、9 月から 10 月にかけて局所的な活動性が報告されている。カンボジアでは 9 月から 12 月にかけて地方発生が報告されている。中国では、12 月から 1 月にかけて局所的な活動性が報告されている。

世界規模での季節性インフルエンザの流行範囲および型を表 1 にまとめた。

表 1：世界のインフルエンザ活動の範囲と型、2013 年 1 月末～9 月上旬（WER 参照）

\* A 型ウイルス (H5N1, H7N9, H9N2, H10N8) に起因した人畜共通インフルエンザ感染 :

2013 年 9 月 24 日から 2014 年 2 月 17 日にかけて、カンボジア、カナダ、中国、インドネシアそしてベトナムにおいて、A (H5N1) のヒト感染例が 15 症例 (うち 9 症例が死亡) 確認された。高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) は、カナダを除くこれらの国々の家禽類に感染している。2003 年 12 月以来、合計 652 症例 (死亡例 387 名を含む) が 16 か国で確認された。これまでヒトからヒトへの持続感染は確認されていない。

この期間中、鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスのヒトへの感染例が 220 症例追加報告されている。マレーシアにおいて中国広東省の個人旅行者より検出された 1 症例を例外として、すべての症例が中国で発生していた。2013 年 2 月以来、112 名の死亡を含めトータル 355 症例が報告されている。

この期間において、インフルエンザ A (H9N2) 型に感染した 2 症例の報告があり、それぞれ中国、香港特別行政区で 1 症例ずつ発生した。両症例とも A/chicken/Hong Kong/Y280/97 遺伝系統に属するウイルスの関連疾患で、症状は軽かった。

この期間に中国の江西省でインフルエンザ A (H10N8) 感染が 3 症例 (うち 2 例は死亡) 報告されている。

\* 近年における季節性インフルエンザウイルスの抗原性および遺伝子の特徴

・インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルス :

2013 年 9 月から 2014 年 2 月の間に、世界的規模で検出された季節性インフルエンザ A (H1N1) ウイルスはすべて A (H1N1) pdm09 型であった。感染したフェレットの抗血清を用いた赤血球凝集抑制試験 (HI) では、大多数の A (H1N1) pdm09 ウイルス抗原は均質性があり、ワクチンウイルス A/California/7/2009 と密接に関連していることが示された。A (H1N1) pdm09 ウイルスの HA 遺伝子は配列解析により、抗原的に識別不能なくつかの遺伝的クレードに陥ることが示された。最近の大多数の循環ウイルスはクレード 6 に属し、赤血球凝集素 (HA) の D97N 置換によって定義される。ごく一部のウイルスでは、フェレットの抗血清を用いた HI 分析において A/カルフォルニア/7/2009-様参照ウイルスに対する反応性の低下を示した。これらのウイルスのほとんどは HA の 153-157 配列に対応するアミノ酸置換領域に運ばれ、しばしば細胞中で増殖する。この結果は 2009 年 5 月以来一貫している。

・インフルエンザ A (H3N2) ウイルス :

2013 年 9 月から 2014 年 1 月にかけて検出された A (H3N2) ウイルスの抗原性の特徴は、HI 試験とウイルス中和試験によって評価された。最近の A (H3N2) ウイルスの大多数は、A/Texas/50/2012 や A/Victoria/361/2011 といった細胞増殖型の参照ウイルスに対するフェレット抗血清によって阻害され、重要な抗原性変異は生じていないことが示された。卵及び細胞増殖型 A/Texas/50/2012 ウイルス感染後のフェレット抗血清で、同様の HI 力価での阻害が観察された。しかしながら、近年の細胞増殖型 A (H3N2) ウイルスのほとんどは、卵増殖型 A/Texas/50/2012 ウイルスと比較すると 8 倍以上の HI 力価の減少があった。最近の A (H3N2) ウイルスの HA 遺伝子は系統発生クレード 3C.3 (約 80%) と 3C.2 (約 20%) に属している。これら 2 つの遺伝クレードのウイルスは、HA N145S のアミノ酸置換を、また、3C.3 クレード HA 遺伝子は T128A と R142G のアミノ酸置換を有する。両方の遺伝的クレードのウイルスは、クレード 3C.1 のウイルス (A/Texas/50/2012 ウイルスを含む) と同様に、HI 分析と中和試験のいずれにおいても抗原的に識別不能であった。

・インフルエンザ B ウイルス :

B/Victoria/2/87 と B/Yamagata/16/88 系統のインフルエンザ B ウイルスは共同循環する。B 型インフルエンザ活動性が報告された国では、B/Yamagata/16/88 系統のウイルスが優勢であった。

B/Yamagata/16/88 系統ウイルスの HA 遺伝子は、遺伝的クレード 2 か 3 であり、ほぼ同数であった。これらのクレード内の HA 遺伝子を持つウイルスは、いくつかの HI 試験によって抗原性を識別すること

ができた。細胞増殖型プロトタイプウイルス B/Massachusetts/2/2012 (クレード 2 ウイルス) 感染後のフェレット抗血清によって、最近のウイルスの大多数は認識された。

ほとんどの B/Victoria/2/87 系統ウイルスの HA 遺伝子配列は B/Brisbane/60/2008 遺伝クレードサブグループ 1A に属していた; HI 試験において、ウイルスの大半はワクチンウイルスである B/Brisbane/60/2008 と抗原的に密接な関連があり、また、ウイルスは細胞増殖型 B/Brisbane/60/2008 と密接に関連するものだった。

\* 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:

テストされた A (H1N1) pdm09 ウイルスの大半はオセルタミビルに対する感受性があり、また、すべてにザナミビルに対する感受性があった。中国、日本、アメリカでは、少数ではあるがオセルタミビルに抵抗性を示す A (H1N1) pdm09 ウイルスが検出された。

オセルタミビルおよびペラミビルに抵抗性を示すが、ザナミビルおよびラニナミビルに対する感受性があるウイルスの地域での集団発生が日本の北海道の札幌市で報告された。アメリカ合衆国での耐性ウイルスも、同様の抗ウイルス剤感受性プロファイルを有していた。すべての症例において、HRI はノイラミニダーゼの 275 番目のアミノ酸がヒスチジンからチロシンへ置換されること (H275Y) が原因であり、大多数の症例は抗ウイルス薬による治療が行われていなかった。試験されたほとんどすべての A 型 (H3N2) と B 型ウイルスは、オセルタミビル、ペラミビルおよびザナミビルに対する感受性を示した。例外は、オセルタミビルによる抵抗性を示し、ノイラミニダーゼに E119V のアミノ酸置換を有した A (H3N2) ウイルスと、ペラミビルへの感受性が低下した B/Yamagata lineage ウイルスであった。ラニナミビルに対する感受性がテストされた少数のウイルスはすべて感受性であった。

・ M2 阻害剤:

A 型 (H1N1) pdm09 と A 型 (H3N2) ウイルスのテストされた M 遺伝子は全て、アマンタジンおよびリマンタジンといった M2 阻害剤への耐性の原因となる M2 タンパクの 31 番目のアミノ酸がセリンからアスパラギンに置換している (S31N) をもつことが明らかになった。

\* 不活化インフルエンザワクチンの血清学的研究:

季節性の三価または四価の不活性化ワクチンを受けた子供、成人および高齢者の血清からパネルに分離し、最近のウイルス感染に対する抗体を HI 分析を用いて測定した。A (H3N2) ウイルスには中和試験が用いられた。成人と高齢者から得られた血清のパネルのひとつは、南半球用 2013 年シーズンの抗原を含有するワクチンの接種者から得られた。(すなわち A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 様、A/Victoria/361/2011 (H3N2) 様および B/Wisconsin/1/2010 様ウイルス; A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 様、A/Victoria/361/2011 (H3N2) 様); 成人由来の 5 つの血清パネルと高齢者由来の 2 パネルならびに子供由来の 2 パネルは、北半球の 2013-2014 年シーズンでの推奨組成である三価ワクチンの臨床試験によるものであった (すなわち A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 様、A/Texas/50/2012 (H3N2) 様および B/Massachusetts/2/2012 様ウイルス); 成人由来の 1 つの血清パネル、高齢者由来の 1 パネル、子供由来の 1 パネルは、四価ワクチンに加えて北半球の 2013-14 年シーズンに推奨された三価ワクチン抗原 (a B/Brisbane/60/2008 様抗原) を含むワクチンの接種者から提供されたものであった。

A/California/7/2009 様抗原含有ワクチンの接種者では、代表的な最近の A (H1N1) pdm09 ウイルスに対する抗体の平均 HI 力価は、ワクチンウイルスの HI 力価と比較して有意には減少しなかった。

A/Texas/50/2012 抗原を含むワクチンは、細胞増殖 A/Texas/50/2012 を用いて測定すると、ワクチンウイルス及び代表的な最近の A (H3N2) ウイルスの大部分に同程度の平均 HI 力価をもつ抗体を惹起した。卵培養 A/Texas/50/2012 を用いた場合と比較して、細胞培養した代表的な最近のウイルス



に対する抗体価は低下していた（細胞培養 A (H3N2) ウイルスと卵培養 A/Texas/50/2012 との比較した平均低下：成人 71%、高齢者 69%、子供 75%：卵培養 A (H3N2) ウイルスと卵培養 A/Texas/50/2012 と比較した平均低下：成人 16%、高齢者 18%、子供 19%)。

B/Massachusetts/2/2012 様インフルエンザ抗原を含むワクチンは、ワクチンウイルス及び代表的な最近の B/Yamagata/16/88 系統ウイルスの大部分に同様の平均 HI 力価を持つ抗 HA 抗体を惹起した。インフルエンザ B/Massachusetts/2/2012 様抗原を含む三価ワクチンの接種者由来のパネルでは、最近の B/Victoria/2/87 系統ウイルスに対する平均 HI 力価は低下していた（卵培養 B/Massachusetts/2/2012 様基準ウイルスの力価と比較した B/Victoria/2/87 系統ウイルスの平均低下：成人 76%、高齢者 74%、子供 69%）。B/Massachusetts/2/2012 様と B/Brisbane/60/2008 様抗原を含むインフルエンザ四価ワクチンは、B/Victoria/2/87 系統ワクチンウイルスと代表的な最近の B/Victoria/2/87 系統ウイルスに同程度の平均 HI 力価の持つ抗体を惹起した。

\* 2014-2015 年の北半球インフルエンザシーズンに推奨されるインフルエンザワクチンの組成：

A (H1N1) pdm09 ウイルスは 2013 年 9 月から 2014 年 1 月の期間中に複数の国々で流行し、A (H3N2) および B ウイルスと様々な比率で同時に流行した。A (H1N1) pdm09 ウイルスの大多数は A/California/7/2009 と抗原的に同じであった。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 A (H1N1) pdm09 ウイルスに同様の力価のヒト抗 HA 抗体を惹起した。

インフルエンザ A (H3N2) ウイルスはいくつかの国々の流行に関与していた。最近のウイルスの大部分は抗原的および遺伝的に細胞増殖した A/Texas/50/2012 ウイルスと類似していた。2013 年 9 月以来、分離されたほとんどの A (H3N2) ウイルスは A/Texas/50/2012 に対するフェレット抗血清によって抑制された。A/Texas/50/2012 抗原を含むワクチンは、細胞増殖ワクチンウイルスおよび代表的な最近の A (H3N2) ウイルスと同様の平均 HI 力価の抗体を惹起した。

インフルエンザ B の流行において検出された少数の B/Yamagata/16/88 系統ウイルスが優勢であると多くの国で報告された。最近、少数の B/Victoria/2/87 系統ウイルスの、その大部分が抗原的および遺伝的に B/Brisbane/60/2008 に密接に関連していたことがわかった。最近報告された B/Yamagata/16/88 ウイルスは HA 系統発生クレード 2 または 3 に属しており、B/Massachusetts/2/2012 様（クレード 2）ウイルスと抗原的に類似していた。

ヒトにおける B/Massachusetts/2/2012 抗原を含む現在のワクチンは、抗ワクチンウイルスおよび B/Yamagata/16/88 系統である最近のウイルスと同様の力価の抗 HA 抗体を惹起した。

2014-2015 年インフルエンザシーズン（冬季の北半球を含む）で使用されるワクチン推奨は以下の通り。

- an A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 様ウイルス；
- an A/Texas/50/2012 (H3N2) 様ウイルス；
- a B/Massachusetts/2/2012 様ウイルス。

上記の 3 つのウイルスおよび B/Brisbane/60/2008 様ウイルスを含む 2 つのインフルエンザ B 型ウイルスを含めた四価ワクチンが推奨されている。

入手可能または開発中のインフルエンザワクチンウイルスの候補リストと、この勧告を含むワクチン標準化のための試薬は、WHO のウェブサイトで見ることができる。A (H5N1)、A (H9N2)、A (H7) および A (H3N2) v ウイルスのためのワクチンウイルス候補も同じウェブサイト上で更新される。

前年同様、国や地域の監督当局は各国で使用するワクチンの組成および製剤を承認した。国立公衆衛生局はワクチン使用に関する勧告を行う責任がある。WHO はインフルエンザ予防の勧告を公表している。ワクチン候補や不活化ワクチンの標準検査に使用するための試薬は以下の施設で入手できる（原文参照）。

（細谷砂美子、千場直美、三浦靖史）