

今週の話題：

<2015年の南半球のインフルエンザシーズンで推奨されるインフルエンザワクチンの組成>

*2014年9月：

毎年WHOは、2月と9月に北半球・南半球のインフルエンザシーズンにおいて、使用するインフルエンザワクチンを含めてウイルスを勧告するための技術的協議を開催している。

この勧告は、来るべき南半球の2015年の南半球のインフルエンザシーズンのためのインフルエンザワクチンに関連している。2015~2016年の北半球のインフルエンザシーズンで使用されるワクチンに関しては、2015年2月に勧告されるであろう。赤道地域の国々では、疫学的な観点が2月か9月どちらの勧告が適切であるかを、地方当局が判断するのに影響している。

*2014年2月から9月のインフルエンザの活動性：

2014年2月から9月にかけて、インフルエンザの活動性は、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。それらの活動は、インフルエンザA(H1N1)pdm09ウイルス、インフルエンザA(H3N2)ウイルス、そしてインフルエンザBウイルスの循環により軽・中等度から高度に活動性が変化した。

北半球のインフルエンザの活動は、2月から4月に高くなり、少数の国々を除いて4月から減少し始めた。南半球における活動は、中等度から高度の活動が多く、多くの国から報告された時には、2月から5月まで軽度の流行が続いた。

インフルエンザA(H1N1)pdm09 viruses

インフルエンザA(H1N1)pdm09の活動は、アフリカ、アメリカ、アジア、ヨーロッパ、オセアニアでは、変化に富んでいた。地域的および広範囲の流行がアジア、ヨーロッパ、北アメリカで2月から4月の間に発生した。北半球における活動は、5月から9月まで低かった。ブラジルでは5月から8月、パラグアイでは、5月から6月にかけて地方で流行が発生した。ボリビア多民族国では、6月に広範囲で流行が発生した。オーストラリアの活動は、5月から増大し8月と9月の広範囲における流行の原因となった。ニュージーランドは、9月に地方で発生した。地域的および広範囲の流行が2月と3月に報告されたエジプトを除いて、アフリカ全般ではA(H1N1)pdm09の活動の低さが記録されている。

インフルエンザA(H3N2)ウイルス

インフルエンザA(H3N2)の活動は、アフリカの一部、アメリカ、アジア、ヨーロッパ、オセアニアで全体として中程度から高度の流行であった。

アフリカではエジプト、マダガスカル、チュニジアで2月と3月に、南アフリカでは7月と8月の間に地域的および広範囲の流行発生が報告された。アメリカ大陸では2月から3月に、カナダ、メキシコ、アメリカで地域的および広範囲の発生が報告された。一方、多くの南アメリカの国々（ブラジル、コロンビア、パラグアイ、ペルー、ボリビア多民族国）では、5月以降に地方で流行が発生した。チリでは6月から8月に広範囲で流行が発生した。アジアでは、中国、日本、韓国で2月と3月に、シンガポールでは6月、ネパールでは8月に地域的な流行の発生が報告された。日本では2月に、ジョージア州とイスラエルでは2月と3月に、コロンビアで5月から7月に広範囲な流行が発生した。ヨーロッパでは、2月から4月までA(H1N1)pdm09ウイルスの共循環によりA(H3N2)の地域的および広範囲にかけての流行発生が報告された。オセアニアでは2月から4月にかけて散発的な活動が発生した。オーストラリアでは、インフルエンザA(H1N1)pdm09とインフルエンザBウイルス両方の共循環により、5月から8月にかけて地方での流行発生が報告された。インフルエンザA(H3N2)ウイルスがオーストラリアで9月に広範囲な、ニューカレドニアとニュージーランドで地域的な流行が発生した。

インフルエンザBウイルス

一般的にインフルエンザBの活動は、2月と5月のそれぞれに地方で発生したエジプトとコンゴ民主共和国を除いて、ほとんどのアフリカとヨーロッパでは低かった。アジアでは日本で2月から5月にかけて地域的および広範囲で発生した。中国で2月と3月に、韓国で2月から4月に地方での発生が報告された。カナダで2月から5月に地域的及び広範囲にかけての活動が生じた。中央・南アメリカにおいて、パラグアイで5月から7月に、エルサルバドルで6月に、ブラジルで7月から8月に、ニカラグアで9月に地方での活動が報告された。オセアニアにおいては、オーストラリアが7月以降に地方で発生した。世界の季節性のインフルエンザ活動の範囲と型を表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、2014年1月末から9月上旬の（WER参照）

*A(H5)とA(H7N9)とA(H3N2)ウイルスを原因とする人畜共通インフルエンザ感染症：

2014年2月18日から同年9月23日の間にA(H5N1)由来のヒトを15名確認し、うち7名は致命的であったとカンボジア、中国、エジプト、インドネシアから報告された。高病原性鳥インフルエンザA(H5N1)はそれらの国々の家禽に存在する。2003年12月以来、合計667名の症例中393名の死亡が16カ国で確認されてきた。今日まで、ヒトからヒトへの持続感染の証拠はない。加えてA(H5N6)の致命的な1症例が中国で報告された。このウイルスでヒトへの感染が報告されたのはこれが初めてであった。

この期間の間に、鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルス感染者 99 名の追加症例が中国で報告された。2013 年 2 月以来、合計 454 症例中少なくとも 171 名の死亡が確認されてきた。

死亡には至らなかったが、2 名の A (H3N2) ウイルスの症例がアメリカで報告された。A (H9N2) あるいは A (H10N8) は、この期間報告されていない。

* 近年の季節性インフルエンザウイルスの抗原性と遺伝性の特徴：

インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルス

2014 年 2 月から 9 月に集められた A (H1N1) pdm09 ウイルスの抗原性の特徴は、感染したフェレット抗血清を用いた赤血球凝集抑制試験 (HI) で評価された。HI テストにより、A (H1N1) pdm09 ウイルスは抗原的に均質性であり、ワクチンウイルス A/California/7/2009 に類似していた。A (H1N1) pdm09 ウイルスの HA 遺伝子の配列解析により、最近の循環ウイルスは抗原的に識別不能な 6 と 7 の遺伝子型に陥ることが分かった。循環ウイルスは遺伝子型 6C に属したアフリカと中国のウイルスの数が少なかった一方で、遺伝子型 6B にほとんどが属した。中国のウイルスの 1 つは遺伝子型 7 に属した。極一部のウイルスが、A/California/7/2009 様の参照ウイルスに対するフェレット抗血清を用いての HI 検査で反応性の減少を示した；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、しばしば細胞の増殖に関連した。

インフルエンザ A (H3N2) ウイルス

2014 年 2 月から 9 月にかけて集められたインフルエンザ A (H3N2) の抗原性の特徴は、HI での感染後のフェレット抗血清とウイルス中和試験によって評価された。最近のインフルエンザ A (H3N2) の多くは、A/Victoria/361/2011 や A/Texas/50/2012 のような細胞増殖型の標準ウイルス株で作成されたフェレット抗血清によって大きく増殖抑制され、卵増殖型の A/Texas/50/2012 と同様な細胞増殖型ウイルスに対する感染後のフェレット抗血清では、増殖抑制は認められなかった (表 2)。

表 2：インフルエンザ A (H3N2) ウイルスの赤血球凝集抑制反応 (WER 参照)

ウイルスの HA 遺伝子は系統発生の遺伝子型 3C. 2a や 3C. 3a に陥ったフェレット抗血清により、増殖抑制されなかった。

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 ウイルスは共に流行した。B/Victoria/2/87 系統のウイルスは、インフルエンザ B の感染が報告された全ての国々で優勢だった。B/Yamagata/16/88 系統ウイルスの HA 遺伝子は遺伝子型 2 か 3 の中で陥り、ここ数ヶ月感で大部分は遺伝子型 3 であった。中国からの遺伝子型 3 ウイルスのほとんどは、B/Victoria 系統から NA 遺伝子に運ばれた再集合体であった。それらの遺伝子型の HA 遺伝子を持つウイルスは、ある感染後のフェレット抗血清による HI 検査で抗原性の識別が可能となる。卵増殖型ワクチンウイルス B/Massachusetts/2/2012 (遺伝子型 2 ウイルス) に対する感染後のフェレット抗血清が最近のウイルスでは推奨されるが、homologous 値と比較して HI 値が 1/4 となる (表 3)。

表 3：インフルエンザ B (Yamagata 系統) ウイルスの赤血球凝集抑制反応 (WER 参照)

最近の循環ウイルスは卵増殖型 3 ウイルス (例えば B/Phuket/3073/2013) に対するフェレット抗血清により、全般的により抑制できる。

大部分の B/Victoria/2/87 系統ウイルスの HA 遺伝子配列は B/Brisbane/60/2008 遺伝子クレード 1A に属した。感染後のフェレット抗血清を用いたウイルスの HI 検査は、細胞のなかで増殖するワクチンウイルス B/Brisbane/60/2008 と抗原的に密接に関係した。

* 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、オセルタミビルとザナミビルに対する感受性があった。オセルタミビル抵抗性 A (H1N1) pdm09 ウイルスが、世界中から発見された。日本では 2.7% がオセルタミビルとザナミビルに抵抗性を示し、1 つのウイルスがザナミビルとラニナミビルに抵抗性を示した。全ての症例における抵抗性は、ノイラミニダーゼのなかのアミノ酸 275 (H275Y) で、ヒスチジンからチロシンへ置換されるためであり、ほとんどの症例が抗ウイルス薬の治療を受けていなかった。ある症例では、オセルタミビルやペラミビルによる抵抗性の結果として変化が加わり (I223R)、ザナミビルとラニナミビルに対して抵抗性を獲得した。A (H3N2) の大半と、検査された B ウイルスは、オセルタミビル、ペラミビル、ラニナミビル、ザナミビルに感受性があった。

M2 阻害剤

A (H1N1) pdm09 と A (H3N2) ウイルスの M 遺伝子配列検査で、アマンタジンやリマンタジンといった M2 阻害薬への抵抗の原因として知られている M2 タンパクのアミノ酸 31 (S31N) が、セリンからアスパラジンに置換されることが明らかとなった。

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 3 価の不活化ワクチンを受けた子供、成人、高齢者の血清から最近のウイルス抗体の存在

を測定するために HI 検査が用いられた。A (H3N2) ウイルスに対しては、ウイルス中和試験が用いられた。代表的な最近の A (H1N1) ウイルスに対する抗体の HI 抗体平均値は、HI ワクチンウイルスのそれと比較して有意な減少とはならなかった。

遺伝子型 3C. 3a A (H3N2) ウイルスに対する HI 抗体の平均値は、細胞増殖型と卵増殖型 A/Texas/50/2012 ウイルスの両方に対するそれと比較して有意に減少した (3C. 3a ウイルスの平均減少と卵増殖型 A/Texas/50/2012 と比較すると : 成人 79%、高齢者 77%、子供 70%; 細胞増殖型 A/Texas/50/2012 と平均減少を比較すると : 成人 67%、高齢者 72%、子供 52%)。

遺伝グループ 2 と 3 の代表的な最近の B/Yamagata/16/88 系統ウイルスに対して、また B/Victoria/2/87 系統ウイルスに対しても同様にリンパ液パネルでテストした。代表的な最近のグループ 2 の B/Yamagata/16/88 系統ウイルスに対する HI 抗体の平均値は、ワクチンウイルスの HI 力価と比較して有意な減少は認めなかった。しかし大半のパネルテストで、グループ 3 のウイルスに対する HI 抗体の平均値で、グループ 2 のワクチンウイルスと比較して有意に減少した。予測通り B/Victoria/2/87 系列ウイルスの HI 抗体の平均値もまた減少した。

* 2015 年南半球のインフルエンザシーズンに推奨されるインフルエンザの組成 :

2014 年の 2 月から 9 月の間で、いくつかの国々で発生した A (H3N2) や B ウイルスのなかで A (H1N1) pdm09 ウイルスは共に流行した。A (H1N1) pdm09 ウイルスの大半は、A/California/7/2009 に抗原性が類似した。抗原類様の A/California/7/2009 を含むワクチンは、ワクチンウイルスや最近の A (H1N1) pdm09 ウイルスに対して類似した力価のヒト HA 抗体を誘導した。

インフルエンザ A (H3N2) ウイルスは、いくつかの国々での流行と関連した。最近の主なウイルスは、これまでのワクチンウイルス A/Texas/50/2012 と抗原的に識別でき、A/Switzerland/9715293/2013 とより密接に関連した。A/Texas/50/2012 抗原類に含まれる現在のワクチンは、A (H3N2) 遺伝子型 3C. 3a ウイルスにより反応しないヒトで抗体を誘発した。

インフルエンザ B の活動性は、様々な国で報告された。B/Yamagata/16/88 は、B/Victoria/2/87 系列ウイルス以上に優性だった。最近の B/Victoria/2/87 系列ウイルスの大半は、B/Brisbane/60/2008 に抗原的、遺伝的に密接に関連した。最近分離した B/Yamagata/16/88 系統ウイルスは、現在のワクチンウイルス B/Massachusetts/2/2012 (遺伝子型 2) と抗原的識別が可能であり、B/Phuket/3073/2013 様 (遺伝子型 3) ウイルスに、より密接に関連した。B/Massachusetts/2/2012 抗原類を含めた現在のワクチンは、B/Yamagata/16/88 系統遺伝子型 2 ウイルスに良好な反応をした反 HA 抗体を誘導した ; しかし GMT の有意な減少は、遺伝子型 3 ウイルスの検査時により頻回に観察された。

インフルエンザワクチンウイルスの候補リストは、使用できるか、開発中か、ワクチン標準化のための試薬かも含めて、WHO のウェブサイトで閲覧できる。動物由来インフルエンザウイルスのためのワクチンウイルス候補は、同じウェブサイトでも更新される。

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構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 はインフルエンザの予防勧告を公表している。

ワクチンウイルスの候補 (再集合体も含めて) や、不活化ワクチンの実験室内標準化に使用するための試薬は以下の施設から入手できる (WER 参照)。

(山口卓巳、宇賀昭二、井澤和大)