

今週の話題：

<2015年-2016年北半球におけるインフルエンザ流行期に推奨されるインフルエンザワクチンの組成>

* 2015年2月：

WHOはインフルエンザワクチンの組成を推奨するために、毎年2月と9月に技術協議を開催している。2015年2月の勧告は北半球のインフルエンザ流行期（2015年-2016年）のワクチン組成に関して、9月の勧告は南半球のインフルエンザ流行期（2016年）に使用されるワクチンの組成に関する勧告である。赤道直下の国々では、疫学的な知見により各国当局がいずれの勧告に従うか判断することとしている。

* 季節性インフルエンザの活動性、2014年9月-2015年1月：

2014年9月-2015年1月に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、オセアニアで散発性から広範性まで報告され、インフルエンザA(H1N1)pdm09、A(H3N2)、Bウイルスの流行と関連していた。

世界的なインフルエンザの活動性は数か国で増加し始めた11月下旬から12月上旬までは低いままであった。北半球における活動性はアメリカでの蔓延を除いて11月の時点では局地的、散発性であったが12月と1月には増大した。南半球における活動性は9月と10月初めのオーストラリアでの蔓延を除いて9月から1月にかけては低いままであった。

・インフルエンザA(H1N1)pdm09型ウイルス

インフルエンザA(H1N1)pdm09型ウイルスの活動性は一般的にアジア、アフリカ、アメリカ、ヨーロッパでは散発し、オセアニアでは変動的であった。アフリカでは9月から11月にコンゴ民主共和国で広範な活動性、12月から1月にチュニジアで局地的な活動性が報告された。米州では10月にエルサルバドル、9月と11月にパラグアイで局地的な活動性が報告された、アジアでは9月から1月にかけてバーレーン、カンボジア、中国、イランで局地的な活動性が報告された。ヨーロッパでは1月にクロアチア、イタリア、オランダ、ポルトガル、スロベニアで広範囲な集団感染が発生した。オセアニアでは9月と10月にオーストラリア、ニューカレドニア、ニュージーランドで局地的から広範な活動性が報告された。

・インフルエンザA(H3N2)型ウイルス

インフルエンザA(H3N2)型ウイルスの活動性は一般的にアフリカやオセアニアでは散発的であったが、アメリカ、アジア、ヨーロッパでは局地的に蔓延した。アフリカでは、12月と1月にエジプトで広範な活動性、9月から1月にかけてマダガスカルで、9月にセネガルで局地的から広範な活動性が報告された。アジアでは、11月から1月にかけてバーレーン、カンボジア、中国、香港、イラン、イスラエル、韓国、シンガポール、タイで地方から局地的な活動性が報告された。12月と1月に日本で広範性の活動性が認められた。米州では、10月から1月にかけて北アメリカと中央アメリカにかけて局地的から広範な活動性が報告された。北アメリカにおける広範な活動性は11月から1月にかけてアメリカにより、12月にカナダにより報告された。ヨーロッパ全土における局地的から広範な活動性が1月に報告された。ベルギー、クロアチア、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、ラトビア、オランダ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、スイスおよびグレート・ブリテンおよび北アイルランド連合王国において広範な集団感染が発生した。

・インフルエンザB型ウイルス

インフルエンザB型ウイルスの活動性は一般的にアフリカ、アメリカ、ヨーロッパ、オセアニアでは散発的、アジアでは変動的であった。アフリカでは、11月から1月にかけてアルジェリアとモロッコで、9月から1月にかけてエジプトで地方から局地的な活動性が報告された。12月にマダガスカルで広範な集団感染が発生した。中央アメリカと南アメリカでは、9月と10月にブラジルとニカラグア、9月から12月にかけてパラグアイで局地的な活動性が報告された。アジアでは、9月から1月にかけてバーレーン、カンボジア、ジョルジア、イラン、ネパール、ベトナムで局地的な活動性が報告された。ヨーロッパでは1月にフランスとポルトガルで局地的から広範な活動性が報告された。11月にオーストラリア、9月にニュージーランドの局地的な活動性が報告された。

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、2014年9月-2015年1月（WER参照）

* インフルエンザA(H5N1)型、A(H5N6)型、A(H7N9)型、A(H9N2)型、A(H1N1)型、およびA(H3N2)型ウイルスによる人畜共通感染症のインフルエンザ感染：

2014年9月24日から2015年2月23日にかけて、中国において、A(H5N6)型のヒト感染例が2症例、中国およびエジプトにおいて高病原性鳥インフルエンザA(H5N1)のヒト感染例が110症例（うち1例は中国、109症例がエジプト）報告された。高病原性鳥インフルエンザA(H5)型は、両国において家禽類に存在している。2003年12月以来、合計777症例（死亡例428症例を含む）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148症例追加報告されている。カナダにおいて中国から戻ったばかりの個人旅行者より検出された2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、227症例の死亡を含め計602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) 型のヒト感染 3 症例の報告があり、中国で 2 症例、エジプトで 1 症例であった。中国の症例は A/chicken/Hong Kong/Y280/97 系統、エジプトの症例は A/quail/Hong Kong/G1/97 系統に属するウイルスの関連疾患で、ともに症状は軽かった。

またアメリカ合衆国において A (H1N1) 型および A (H3N2) 型の感染がそれぞれ 1 症例ずつ報告された。

* 近年の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 型ウイルス

2014年9月から2015年1月の間に検出された A (H1N1) pdm09 型ウイルスの抗原性の特徴は、感染後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。各 A (H1N1) pdm09 型ウイルスの抗原性は類似しており、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 型ウイルスの HA 遺伝子の配列解析により、最近流行しているウイルスのほとんどがクレード 6B に属していることが判明した。

・インフルエンザ A (H3N2) 型ウイルス

2014年9月から2015年1月の間に採取された A (H3N2) 型ウイルスは、系統発生的クレード 3C.2 と 3C.3 に分類された。その中でもサブクレード 3C.2a のウイルスは世界の多くの地域で蔓延し、同じく 3c.3a のウイルスは中国を除くアジア、東ヨーロッパの一部およびアフリカで蔓延した。加えて、クレード 3C.3 とサブクレード 3C.3b に属するウイルスは未だ流行していた。

A (H3N2) 型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。しかしながら、抗原性変異のために特にサブクレード 3C.2a のウイルスは技術的に測定が難しくさらに多くの施設での調査が必要であった。よって、H3N2 ウイルス、特に 3C.2a ウイルスを解析するためには改良された HI 試験と中和試験が必要であった。近年の A (H3N2) 型ウイルスの大半が、卵および細胞増殖型 A/Texas/50/2012 (クレード 3C.1) ウイルスに対するフェレット抗血清でほとんど阻害されなかった。ほとんどのウイルスが細胞増殖型 A/Switzerland/9715293/2013 (3C.3a) と代表的な 3C.2a ウイルスに対するフェレット抗血清で十分に阻害されたことから、クレード 3C.2a と 3C.3a のウイルスの抗原性に関連があることが示唆された。

卵による増殖法は抗原性に影響を及ぼす可能性のある変化が生じることが知られている。そのような変化は近年の A (H3N2) 型に対して特に問題とされてきた。卵増殖型 A/Switzerland/9715293/2013 ウイルスに対するフェレット抗血清 (2015 年の南半球で推奨されたワクチンウイルス) は近年流行しているほとんどのウイルスに対して効果的であった。2 種類の卵増殖型クレード 3C.2a ウイルスに対する抗血清は、流行中のウイルスに対して様々な反応性を示した。

・インフルエンザ B 型ウイルス

B/Victoria/2/87 と B/Yamagata/16/88 系統のインフルエンザ B 型ウイルスは同時に流行するが、B/Yamagata/16/88 系統ウイルスの方が優勢であった。

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 に分類され、ほぼ大半がクレード 3 であった。近年流行しているウイルスは卵増殖型ウイルス B/Phuket/3073/2013 に対するフェレット抗血清で十分に阻害された。このウイルスは 2015 年のインフルエンザシーズンに南半球ワクチンとして使用することが推奨された。

ほとんどの B/Victoria/2/87 系統ウイルスが B/Brisbane/60/2008 と B/Texas/2/2013 系統ウイルスに対する抗血清で十分に認識された。

* インフルエンザ抗ウイルス薬への抵抗性：

・ノイラミニダーゼ阻害薬

2 株を除くテストされた A (H1N1) pdm09 型ウイルスは、すべてノイラミニダーゼ阻害薬に対する感受性を有していた。オーストラリアの一つのウイルスとアメリカの一つのウイルスは、オセルタミビルとペラミビルへの感受性の低下を示したが、ザナミビルやラニナミビルへは感受性がみられた。どちらの例においても、ノイラミナーゼ中のアミノ酸 275 (H275Y) がヒスチジンからチロシンへ置換されることで感受性が減弱した。

テストされたインフルエンザ A (H3N2) 型ウイルスのほとんどがノイラミニダーゼ阻害薬に感受性があった。中国で検出された 3 種類のウイルスはザナミビルに対して抵抗性が減弱したが、オセルタミビルに対する感受性を示した。オーストラリアで検出されたウイルスの 1 つはザナミビルに対して抵抗性が減弱したが、オセルタミビル、ペラミビル、ラニナミビルに対しては感受性があった。これらの 4 種類のウイルスはノイラミニダーゼの 136 番目のグルタミンをリジンへ置換した (Q136K)。アメリカの 1 種はオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビルとラニナミビルへの感受性の低下が認められた。このウイルスはノイラミニダーゼの 142 番目のアスパラギンをセリンに置換した (N142S)。

テストされた B 型ウイルスの 4 種類以外はすべてノイラミニダーゼ阻害薬に感受性があった。中国で検出された 3 種類の B/Yamagata ウイルスはオセルタミビルとザナミビルに対して感受性が低下してお

り、ノイラミニダーゼの 197 番目のアスパラギン酸をアスパラギンに置換されていた (D197N)。シンガポールで検出されたインフルエンザ B/Victoria ウイルスの一つはペラナミビルに対する感受性が低下していたが、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビルに対して感受性があった。このウイルスはノイラミニダーゼの 151 番目のアスパラギンがトレオニンに置換されていた (N151T)。

・ M2 阻害薬

A (H1N1) pdm09 型と A (H3N2) 型ウイルスの M 遺伝子の配列決定によって、全ての株が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 番目のセリンがアスパラギンに置換されている (S31N) ことが明らかになった。

* 不活化インフルエンザワクチンを用いたヒト血清学的研究 :

季節性の 3 価または 4 価の不活化ワクチンを受けた子供、成人および高齢者の血清パネルにおける、近年のウイルスに対する抗体の有無を HI 分析を用いて測定した。

A (H3N2) 型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 3 つの血清パネルと子供から得られた 1 つの血清パネルは、2014 年-2015 年の北半球で推奨された組成の卵増殖型 3 価ワクチンの接種者のもの (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) であった ; 成人および高齢者由来の 2 つの血清パネルおよび子供由来の 1 つの血清パネルは、B/Brisbane/60/2008 抗原を添加した卵増殖型 4 価ワクチンの接種者のものであった。

テストされたパネルの大半において、ワクチン接種者の、近年代表的な A (H1N1) pdm09 型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への HI 力価と大差無かった。

近年代表的に流行している A (H3N2) 型のクレード 3C.3a と 3C.2a に属するウイルスに対して血清パネル試験が行われた。これらの代表的なウイルスの大多数に対する抗体の平均 HI 力価は、卵あるいは細胞増殖型 A/Texas/50/2012 様ウイルスに対する HI 力価と比較して有意に低下していた。

近年代表的に流行している B/Yamagata/16/88 系統ウイルスの 3 つの遺伝子グループおよび数少ない B/Victoria/2/87 系統ウイルスに対して血清パネル試験が行われた。これらの代表的な B/Yamagata/16/88 系統ウイルスのほとんどに対する抗体の平均 HI 力価は、ワクチンウイルス (B/Massachusetts/2/2012) の HI 力価と比較して有意に低下していた。

予想される通り、B/Victoria/2/87 系統ウイルスに対する平均 HI 力価は、B/Victoria/2/87 系統ウイルス抗原を含んでいない 3 価のワクチン接種者の血清パネルにおいても低下していた。

* 2015 年-2016 年インフルエンザ流行期 (北半球) に推奨されるインフルエンザワクチンの組成 :

A (H1N1) pdm09 型ウイルスは 2014 年 9 月から 2015 年 1 月の期間に複数の国々で流行し、A (H3N2) 型および B 型ウイルスが様々な割合で混ざって同時に流行した。A (H1N1) pdm09 ウイルスの大多数は A/California/7/2009 と抗原性が類似していた。A/California/7/2009 ウイルス様抗原を含むワクチンは、ワクチンウイルスと近年の A (H1N1) pdm09 ウイルスに対して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) 型ウイルスは複数の国々の流行に関与していた。近年のウイルスのほとんどが A/Switzerland/9715293/2013 ウイルスと抗原性において関連していた。

インフルエンザ B 型の活動性は多くの国々において報告された。B/Yamagata/16/88 系統ウイルスは B/Victoria/2/87 系統ウイルスよりも優勢であった。近年の B/Victoria/2/87 系統ウイルスの大多数は抗原性や遺伝学的に B/Brisbane/60/2008 系統ウイルスと密接に関連していた。また、検出された B/Yamagata/16/88 系統ウイルスのほとんどは抗原性において B/Phuket/3073/2013 (2015 年に南半球で推奨されたワクチンウイルス) と密接に関連していた。

2015 年-2016 年インフルエンザシーズン (冬季の北半球を含む) で使用するワクチン推奨は以下の通り。

- A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 様ウイルス ;
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) 様ウイルス ;
- B/Phuket/3073/2013 様ウイルス ;

上記の 3 つのウイルスと B/Brisbane/60/2008 様ウイルスを含む、すなわち 2 つのインフルエンザ B 型ウイルスを含んだ 4 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、この勧告に含まれる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) 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され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的検査に使用するための試薬は以下の施設で入手できる (WER 参照)。(増田勝久、千場直美、三浦靖史)