

今週の話題：

<2016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>

* 2015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、ウイルスを勧告するための技術的協議会を開催している。この勧告は、今度の2016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たものである。北半球の2016年から2017年にかけてのインフルエンザシーズンで使用されるワクチンに関連する勧告は2016年2月に予定されている。赤道地域の国々では、疫学的観点から2月と9月のどちらの勧告が適切であるのかをそれぞれの政府や地方当局が判断している。

* 2015年2月から9月までの季節性インフルエンザの活動性：

2015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。その活動性は散在的から広範的まで多様で、インフルエンザA(H1N1)pdm99ウイルス、インフルエンザA(H3N2)ウイルス、インフルエンザBウイルスの循環と関連していた。

北半球では、インフルエンザの活動性は2月から4月にかけて高く、いくつかの国を除いて4月から低下し始めた。南半球では、インフルエンザの活動性は2月から中等度から高度の活動が多く、多くの国で報告された5月までは、軽度の流行が続いた。

インフルエンザA(H1N1)pdm09ウイルス

インフルエンザA(H1N1)pdm09ウイルスの活動は、アフリカ、アメリカ、アジア、ヨーロッパ、オセアニアで多様であった。アジア、ヨーロッパ、北アメリカでは2月から4月に地域的、広範的な流行が起こり、インドでは2月から7月まで広範囲な流行が発生した。北アメリカでは散在的な活動が報告された。北半球では5月から9月まで活動性は低下していた。中央・南アメリカでは、8月に地域的な流行の発生が報告されたキューバを除いて、全般的に活動は低かった。アフリカでは、南アフリカ共和国で5月から7月にかけて広範囲の流行が発生した。オーストラリアとニュージーランドでは地域的な活動が報告された。

インフルエンザA(H3N2)ウイルス

インフルエンザA(H3N2)ウイルスはアメリカ、アジア、ヨーロッパ、オセアニアで全般的に中等度から高度の活動が見られた。アメリカでは、2月に広範囲の流行の発生がアメリカ合衆国から報告された。一方、中南米ではブラジル、エクアドル、エルサルバドル、パラグアイなどの国々で地域的・広範的な流行の発生が5月あるいは6月から見られた。

アジアでは、日本で2月と3月、イスラエルでは3月に地域的・広範的な流行が報告された。香港特別行政区で6月、カンボジアで6月と7月、中国で7月と8月に地域的な流行が報告された。ヨーロッパでは、多くの国々で、2月と3月にインフルエンザA(H1N1)pdm99ウイルスとインフルエンザBウイルスとの共循環による地域的・広範的な流行が報告された。アフリカでは、2月と3月に地域的な流行が報告されたマダガスカルを除いて、インフルエンザA(H3N2)ウイルスの活動は低く、オーストラリアでは高度、ニュージーランドでは中等度であった。

インフルエンザBウイルス

インフルエンザBウイルスの活動は、アフリカ、アメリカ、アジア、ヨーロッパ、オセアニアで多様であった。2月から4月にかけて、ヨーロッパの多くの国々で中等度から高度の活動が報告された。アジアでは、カザフスタンで2月、グルジアで2月と3月に広範的な流行が発生した。地域的な流行は中国で2月と3月、日本では2月から4月にかけて発生した。

アフリカでは、コンゴ民主共和国で2月から4月、マダガスカルで2月と3月に地域的な流行の発生がそれぞれ報告された。アフリカではインフルエンザBウイルスの活動は低かった。アメリカ合衆国では2月から3月にかけて地域的・広範的な流行が報告された。南米ではパラグアイで8月に地域的な流行が報告されたが、他国では全般的に活動は低かった。オセアニアでは、オーストラリアで6月から、ニュージーランドでは7月から9月にかけて地域的・広範的な流行が発生した。

世界の季節性インフルエンザの活動の範囲と型を、表1にまとめた。

表1：2015年2月から同年9月における世界のインフルエンザの型と広がり（WER参照）

* A(H5)、A(H7N9)、A(H9N2)、A(H1N1)および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：

2015年2月24日から同年9月21日の間に中国からA(H5N6)型の1例と、中国(3例)、エジプト(64例)、インドネシア(2例)から、確認されたA(H5N16)型の69例の、ヒト感染が報告された。高病原性鳥インフルエンザA(H5)はこれらの国々の家禽に存在する。2003年12月以来、合計844症例中449名の死亡が16か国で確認された。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、この期間に105名の鳥インフルエンザA(H7N9)感染例が中国で報告されてきた。2013年2月以来、合計667症例中275名の死亡が報告されている。

この期間に A(H9N2) のヒト感染が中国で 1 例、バングラデシュで 1 例、エジプトで 2 例の計 4 例が報告された。中国で検出された A/chicken/Hong Kong/Y280/97 に遺伝系列が属するウイルス、バングラデシュから検出された A/quail/Hong Kong/G1/97 に遺伝系列が属するウイルスによる疾病はすべて軽症であった。エジプトの症例のウイルス配列データは、先にエジプトで検出された GI-lineage A(H9N2) 鳥ウイルスのものと遺伝的に類似していた。

うち 1 例が死亡した A(H1N1) 型の 2 例と A(H3N2) 型の 2 例がアメリカ合衆国で報告された。

* 近年の季節性インフルエンザの抗原性と遺伝性の特徴：

インフルエンザ A(H1N1) pdm99 ウイルス

2015 年 2 月から同年 8 月にかけて集められたインフルエンザ A(H1N1) pdm99 ウイルスの抗原性の特徴は、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であり、ワクチンウイルス A/California/7/2009 に類似していることが示された。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のほとんどは、多様化し続ける遺伝子型 6B に属することが分かった。

インフルエンザ A(H3N2) ウイルス

2015 年 2 月から同年 8 月にかけて集められた A(H3N2) ウイルスは、系統発生の遺伝子型 3C.2 と 3C.3 に分類された。遺伝子型 3C.2a は現在、世界のすべての地域で優勢となっている。3C.3a、3C.3b ウイルスは循環し続けているが、この期間では少数例にとどまった。

A(H3N2) ウイルスの抗原性の特徴は、HI で感染したフェレットの抗血清と中和試験によって評価された。3C.2a ウイルスの多くは赤血球凝集活性が低い、または検出感度以下で、分析にウイルス中和試験と HI 変法の使用を必要とするため、ウイルスの抗原性の特徴の分析には技術的な課題が残っている。最近の A(H3N2) 3C.2a ウイルスの多くは、A/Switzerland/9715293/2013 (3C.3a) ウイルスのような細胞増殖型の株で作られたフェレット抗血清によって大きく増殖抑制されることから、3C.2a および 3C.3a ウイルスは抗原的に関連していることが示唆された。3C.2a ウイルスの細胞増殖型の株で作られたフェレットの抗血清は試験されたウイルスの大部分を増殖抑制したが、3C.3a ウイルスに対する抑制はやや弱かったことから、3C.2a および 3C.3a ウイルスは抗原的に区別できることが明らかになった。

卵増殖は、抗原性に影響し得る付加的な変異をもたらすことが知られている。このような変異は、近年の A(H3N2) ウイルスに特に問題となっている。A/Hong Kong/4801/2014 を含む 3C.2a ウイルスの卵増殖型の株で作られたフェレットの抗血清は、A/Switzerland/9715293/2013 ウイルスの卵増殖型の株で作った抗血清よりも近年、循環ウイルスを全般的によく抑制した。

表 2：インフルエンザ A(H3N2) ウイルスの抗原性分析 (WER 参照)

インフルエンザ B ウイルス

インフルエンザ B ウイルスの B/Victoria/2/87 と B/Yamagata/16/88 系統は、多くの国々で優勢であった B/Yamagata/16/88 系統と共循環した。オーストラリアとニュージーランドでは、2015 年 7 月から B/Victoria/2/87 系統のウイルスの比率が急速に増加し、同年 8 月まで優勢であった。

B/Yamagata/16/88 系統ウイルスの HA 遺伝子配列は、遺伝子型 2 と 3 に分類され、大部分は遺伝子型 3 であった。HI テストでは、2015 年南半球、2015 年から 2016 年にかけての北半球のインフルエンザシーズンのワクチン使用において推奨された卵増殖型あるいは細胞増殖型の B/Phuket/3073/2013 (遺伝子型 3) 系統ウイルスに対するフェレットの抗血清により、最近循環している B/Yamagata/16/88 系統ウイルスの増殖は抑制された。

すべての B/Victoria/2/87 系統ウイルスは遺伝子型 1A に分類された。HI テストでは、B/Brisbane/60/2008 あるいは B/Texas/2/2013 系統ウイルスに対するフェレットの抗血清により、最近のウイルスはよく増殖抑制された。これらのワクチンウイルスは、2015 年から 2016 年にかけての 4 価のインフルエンザワクチンにおける使用に推奨された。

* 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

3 つのウイルスを除く全てのテストされた A(H1N1) pdm09 ウイルスは、ノイラミニダーゼ阻害薬に対して感受性があった。うち 2 つのウイルスは、ノイラミニダーゼのアミノ酸 H275Y 置換のため、オセルタミビルとペラミビルに抵抗性を示した。これらのウイルス両方ともに、ザナミビルとラニナミビルには感受性であった。もう 1 つの A(H1N1) pdm09 ウイルスはオセルタミビルに中等度の抵抗性を示したが、独自のアミノ酸置換を有していなかった。

テストされたインフルエンザ A(H3N2) ウイルスの大部分はノイラミニダーゼ阻害薬に感受性があった。しかし、7 つのウイルスが、1 つもしくは 2 つ以上のノイラミニダーゼ阻害薬に対する抵抗性を示した。これらのうち、1 つはオセルタミビル、ペラミビル、ザナミビルに抵抗性を示し、ノイラミニダーゼのアミノ酸 R292K 置換を有していた。もう 1 つはノイラミニダーゼのアミノ酸 D151A 置換に関連した、ザナミビル抵抗性を示した。5 つのウイルスはオセルタミビルに抵抗性を示し、このうち 4 つでノイラミ

ニダーゼのアミノ酸 S331R 置換を有し、1 つは E119V 置換を有していた。加えて、2 つのウイルスでザナミビル抵抗性が示されたが、オセルタミビル、ペラミビル、ラニナミビルに感受性があり、これらには両方、ノイラミニダーゼの Q136K のアミノ酸置換が見られた。

インフルエンザ B/Yamagata-like ウイルスの大部分はノイラミニダーゼ阻害薬に感受性があったが、12 のウイルスでノイラミニダーゼの D197N のアミノ酸置換が見られ、オセルタミビルとペラミビルに抵抗性を示した。2 つのウイルスでもオセルタミビルとペラミビルに対する抵抗性が見られ、これは I221T のアミノ酸置換によるものだった。さらに 2 つの B/Yamagata ウイルスは少なくとも 1 つのノイラミニダーゼ阻害薬に抵抗性を示した。1 つはオセルタミビルとペラミビルに対する抵抗性を示し、H273Y のアミノ酸置換を有していた。もう 1 つはペラミビルに対する抵抗性を示し、T146I のアミノ酸置換を有していた。

テストされたすべての B/Victoria-like ウイルスは、ペラミビルに対して抵抗性を示した 3 つを除いてはノイラミニダーゼ阻害薬に感受性があった。うち 1 つはノイラミニダーゼにおいて独自のアミノ酸置換を有していなかったが、2 つは D432G あるいは N151T にアミノ酸置換を有していた。

M2 阻害剤

A (H1N1) pdm09 ウイルスと A (H3N2) ウイルスの M 遺伝子配列分析により、調査したうちの 1 つを除いた全てのウイルスで、アマンタジンやリマンタジンといった M2 阻害剤への抵抗性の原因として知られる M2 タンパクのアミノ酸 S31N が置換されてい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ヒト血清学的研究：

季節性の 3 価あるいは 4 価の不活化ワクチンを受けた子ども、成人、高齢者の血清パネルを用いて、最近分離されたウイルス株への抗体の存在を測定するために HI テストが行われた。A (H1N1) pdm09 ウイルスと A (H3N2) ウイルスの測定には、ウイルス中和試験が使用された。成人血清の 1 パネル及び高齢者の 1 パネルは、2015 年南半球のインフルエンザシーズンで推奨された組成

(A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-like, A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-like, B/Phuket/3073/2013-like) の卵増殖型 3 価のワクチン接種者に由来していた。さらに子どもの血清パネルは 2014 年から 2015 年にかけて北半球のインフルエンザシーズンで推奨された組成

(A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-like, A/Texas/50/2012 (H3N2)-like, B/Massachusetts/02/2012-like, B/Brisbane/60/2008-like) の卵増殖型 4 価のワクチンを接種者に由来していた。

最近の代表的な A (H1N1) pdm09 ウイルスに対する抗体 HI 力価は、ワクチンウイルスに対する力価と比較して有意な低下を示さなかった。

A (H3N2) ウイルスに関しては、遺伝子型 3C. 2a, 3C. 3a, 3C. 3b に属する代表的な循環ウイルスに対して血清パネルがテストされた。大部分の細胞増殖型 3C. 2a ウイルスに対する抗体 HI 力価はワクチンウイルスに対する力価と比較して、卵増殖型 A/Switzerland/9715293/2013 ウイルスに対する抗体 HI 力価を測定したときには、有意な低下が認められたが、細胞増殖型 A/Switzerland/9715293/2013 ウイルスに対する抗体 HI 力価では低下は認められなかった。検査された細胞増殖型 3C. 2a ウイルス 3 つのうち 2 つに対する抗体の幾何平均マイクロ中和力価は、細胞増殖型 A/Switzerland/9715293/2013 ウイルスに対する抗体力価と比較して有意に低下していた。

最近の代表的な B/Yamagata/16/88 系統ウイルスと少数例の 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。大部分の代表的な B/Yamagata/16/88 系統ウイルスに対する幾何平均抗体 HI 力価はワクチンウイルスに対する力価と比較して有意な低下は見られなかった。予想された通り、B/Victoria/2/87 系統ウイルスの HI 力価は、B/Victoria/2/87 系統ウイルス抗原を含まない 3 価のワクチン由来のパネル試験では低下していた。

* 2016 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ワクチンの組成：

インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルス

インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルスは、2015 年 2 月から同年 9 月の間に、A (H3N2) ウイルスおよび B ウイルスと比率を変化しながら共循環し、数カ国で流行が報告された。A (H1N1) pdm09 ウイルスの大部分は A/California/7/2009 と抗原的に類似していた。A/California/7/2009-様抗原を含むワクチンは、最近の A (H1N1) pdm09 ウイルスとワクチンウイルスに対して同様の力価を示すヒト抗 HI 抗体を誘発した。

インフルエンザ A (H3N2) ウイルス

インフルエンザ A (H3N2) ウイルスは数カ国でインフルエンザの流行に関与した。最近のウイルスの大部分は抗原的に細胞増殖型 3C. 2a ウイルスと関連していた。

インフルエンザ B ウイルス

インフルエンザ B ウイルスは、多くの国々で B/Yamagata/16/88 系統ウイルスが優勢であったのに連動して、B/Yamagata/16/88 系統ウイルスと B/Victoria/2/87 系統ウイルスが共循環した。オーストラリアとニュージーランドでは、2015 年 6 月から B/Victoria/2/87 系統ウイルスの比率が急速に増加し、同年 8 月には優勢となった。

インフルエンザワクチンの候補リストは、使用可能か、開発途上か、あるいはワクチン標準化のための試薬なのかも含めて WHO のウェブサイトで見覧可能である。また、人畜共通インフルエンザウイルスの候補ワクチンウイルスは、同ウェブサイトでも更新される。

前年と同様に、国家・地域の監督当局は各国で使用するワクチンの構成、製剤を承認する。国家公衆衛生当局は、ワクチンの使用における勧告をする責任がある。WHO はインフルエンザの予防推奨を公表している。

候補ワクチンウイルス(再集合体も含む)と不活化ワクチンの実験室内標準化の試薬は、以下の所から入手できる(WER 参照)。

(松浦有希、石川朗、三浦靖史)