

今週の話題：

<2016-2017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>

* 2016年2月：

WHOは、北および南半球それぞれのインフルエンザ流行期に向けてインフルエンザワクチンを含むウイルスを推奨するため、毎年2月と9月に技術会議を招集している。この推奨は、やがて来る北半球の2016-2017年のインフルエンザ流行期に用いられるインフルエンザワクチンに関係する。推奨は、南半球の2017年インフルエンザ流行期に用いられるワクチンに関しては2016年9月に作られる予定である。赤道地域の国では、各国家や地域の当局がどちらの推奨（2月または9月）を適切とみなすかに、疫学的検討が影響を与える。

* 季節性インフルエンザの活動性、2015年9月6日-2016年2月6日：

2015年9月6日から2016年2月6日までに、アフリカ、アメリカ大陸、アジア、ヨーロッパ、オセアニアにてインフルエンザの活動性が報告された。活動性は低いところから高いところまで様々であり、インフルエンザ A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B ウイルスの同時流行に関係していた。インフルエンザ A(H1N1)pdm09は、最も高頻度に検出されたウイルスであった（地図1）。

地図1：2015年9月から2016年1月までのインフルエンザ伝染地帯によるインフルエンザウイルスの亜型の分布（WER参照）

世界的には、熱帯／亜熱帯地域を除いて、インフルエンザの活動性は11月下旬／12月上旬まで低活動性を保ち、その後、活動性は増加し始めた。北半球では、11月のインフルエンザの活動性は、高活動性が報告された数か国を除いて低から中で、12月から増加し始めた。南半球では、活動性は10月から低である。季節性インフルエンザの世界的活動性の広がりや型は表1にまとめた。

表1：2015年9月から2016年1月上旬までの、世界中のインフルエンザの活動性の広がりやウイルス型（WER参照）

* A(H5), A(H7N9), A(H9N2), A(H1N1)v, A(H3N2)v ウイルスに起因した人畜共通インフルエンザ感染症：

2015年9月22日から2016年2月22日まで、5人のA(H5N6)ウイルス感染が中国で報告され、2人のA(H5N1)感染が、1人はバングラデシュ、もう1人は中国で報告された。両国において、高病原性の鳥インフルエンザA(H5)は家禽の中に存在する。2003年12月以降、449人の死亡を含む合計846人のA(H5N1)感染が、16の国で確認されている。現在まで、持続的なヒト-ヒト感染のエビデンスはない。

同期間に、さらに44人の鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルス感染が中国で報告された。2013年2月以降、286人の死亡を含む合計721例が報告されている。

6人のA(H9N2)感染が同期間に報告され、1人はバングラデシュ、5人は中国であった。1例を除くこれら全ての例に関連した病気は、軽いものであった。中国の例はA/chicken/Hong Kong/Y280/97 遺伝子系統に属するウイルスで、バングラデシュの例はA/quail/Hong Kong/G1/97 遺伝子系統に属するウイルスである。

同期間に、3例のA(H1N1)v感染、そのうち2例が中国、1例がアメリカ合衆国で報告され、A(H3N2)v感染の1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ウイルスの抗原的特徴や遺伝子的特徴：

インフルエンザA(H1N1)pdm09 ウイルス

2015年9月から2016年1月までに収集された、重症例や死亡例のウイルスを含むA(H1N1)pdm09ウイルスの抗原的特徴は赤血球凝集抑制（HI）テストにおける感染後フェレット抗血清のパネルで評価し、ウイルスの亜型はウイルス中和反応を行い調べた。HIテストおよびウイルス中和反応によると、ほとんど全てのA(H1N1)pdm09ウイルスはA/California/7/2009ウイルスワクチンに抗原性が類似しており、近い関係にあると分かった。A(H1N1)pdm09ウイルスの血液凝集素（HA）遺伝子の配列解析を行うと、クレード6Bの中に2つの新出のサブクレード（6B.1と6B.2）があることが分かった。ほとんどの国において、2015年10月から6B.1ウイルスの割合が急速に拡大し優勢となったが、中国ではサブクレード6B.2のウイルスが優勢である。サブクレード6B.1、6B.2のウイルスは現在のところ、A/California/7/2009型ウイルスから抗原的に区別することはできない。両方のクレードが継続して変化している。

インフルエンザA(H3N2) ウイルス

2015年9月から2016年1月に収集されたA(H3N2)ウイルスは、系統的にクレード3C.2と3C.3に分類された。サブクレード3C.2aのウイルスは世界の全ての地域で優勢である。サブクレード3C.3aのウイルスは流行し続けているが、この期間の報告においては、流行しているウイルスの中で低い割合であった。遺伝子的にサブクレード3C.3bのウイルスは散発的にしか検出されなかった。

A(H3N2)のウイルスの抗原的特徴は、HIテストでの感染後フェレット抗血清のパネルとウイルス中和反応を用いて評価された。3C.2aウイルスは、その多くが低い、または検出不可能な赤血球凝集活性のウイルスで、抗原的特徴を分析するためにはオセルタミビル存在下でのHIテストやウイルス中和反

応が必要となるため、技術的に難しい。ごく最近の A(H3N2) 3C. 2a ウイルスは、A/Hong Kong/4801/2014 あるいは A/Michigan/15/2014 などの、細胞培養により増殖されたサブクレード 3C. 2a の標準ウイルスで抗体価を高めたフェレット抗血清を用いることで、よく阻害される。これらの抗血清はサブクレード 3C. 3a や 3C. 3b のウイルスの大部分も阻害される。卵での増殖は抗原性に影響を与えうる付加的な変化をもたらすと知られている。その変化は近頃の A(H3N2) ウイルスに対しては、特に問題となる。卵で増殖された、A/Hong Kong/4801/2014 を含む 3C. 2 ウイルスで抗体価を高めたフェレット抗血清は、卵で増殖された A/Switzerland/9715293/2013 ウイルスで高めた抗血清より、一般に、近年流行するウイルスをよく阻害する。

インフルエンザBウイルス

B/Victoria/2/87 と B/Yamagata/16/88 の系統のインフルエンザ B ウイルスは、多くの国で優勢だった B/Victoria/2/87 系統のウイルスと同時流行した。

B/Victoria/2/87 系統のウイルスの全ての HA 遺伝子配列は、遺伝子クレード 1A に分類された。HI テストでは、近年のウイルスは、細胞培養で増殖された B/Brisbane/60/2008 ウイルスあるいは B/Texas/2/2013 ウイルスで抗体価を高めた感染後フェレット抗血清でよく阻害された。これらのウイルスは 2016 年の南半球インフルエンザ流行期のためのワクチンとしての利用が推奨された。

大多数の B/Yamagata/16/88 系統のウイルスの HA 遺伝子配列は遺伝子クレード 3 に分類された。HI テストでは、近年流行している B/Yamagata/16/88 系統のウイルスは、細胞培養や卵で増殖されたクレード 3 の B/Phuket/3073/2013 で抗体価を高めた感染後フェレット抗血清でよく阻害され、そのウイルス (B/Phuket/3073/2013) は 2016 年の南半球インフルエンザ流行期のための四価ワクチンとして利用が推奨された。

* インフルエンザ抗ウイルス薬に対する抵抗性 :

ノイラミニダーゼ阻害薬

この報告期間の間、5000 以上のウイルスをテストした中で、ノイラミニダーゼ阻害薬への感受性が低下したウイルスが検出されたのは、非常に稀であった。

検査を受けたインフルエンザ A(H1N1) pdm09 ウイルスは、オセルタミビルやペラミビルによる阻害を大きく低下させるノイラミニダーゼの H275Y アミノ酸置換を持っていた 5 ウイルスを除いて、全てノイラミニダーゼ阻害薬に感受性があった。5 つのうち 2 つのウイルスはオセルタミビルで治療した患者のものであった。

テストしたインフルエンザ A(H3N2) ウイルスは、1 つのウイルスを除いて全てノイラミニダーゼ阻害薬に感受性であった。その 1 つのウイルスはノイラミニダーゼに Q391K と K249E の二重アミノ酸置換を持っており、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビルによる阻害が低下していた。

検査を受けたインフルエンザ B/Yamagata/16/88 系統ウイルスは、そのうち 6 つのウイルスはオセルタミビルやペラミビルによる阻害が低下していたが、その他は全てノイラミニダーゼ阻害薬に感受性であった。それらのうち 3 つのウイルスは、D197N ノイラミニダーゼアミノ酸置換を持っていてオセルタミビルやペラミビルの阻害能が低下しており、他の 3 つのウイルスはノイラミニダーゼの H273Y アミノ酸置換を持っており、オセルタミビルの阻害能は低下し、ペラミビルの阻害能は大きく低下していた。

検査を受けたインフルエンザ B/Victoria/2/87 系統ウイルスは、ノイラミニダーゼの H134Y アミノ酸置換を持つためにペラミビルの阻害能が低下した 1 つのウイルスを除いて、全てノイラミニダーゼ阻害薬に感受性があった。

M2 阻害薬

A(H1N1) pdm09 ウイルスや A(H3N2) ウイルスの M 遺伝子配列決定は、アマンタジンやリマンタジンといった M2 阻害薬に耐性を示すことが知られている M2 タンパクの S31N アミノ酸置換を、解析された全てのウイルスが持つことを明らかにした。

不活化インフルエンザウイルスワクチンを用いたヒト血清学研究

北半球の 2015-16 年に推奨された構成の、季節性の 3 価 (A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 型ウイルス、A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) 型ウイルス、B/Phuket/3073/2013 型ウイルス) または 4 価 (前述の 3 つに B/Brisbane/60/2008 型ウイルスを加えたもの) 不活化ワクチンを接種した子ども、大人、高齢者由来の血清のパネルにおいて、近年のウイルスの分離株に対する抗体の存在を測定するために HI テストが用いられた。A(H3N2) ウイルスには、血清の亜型を調べるのにウイルス中和反応が用いられた。大人と高齢者からの血清の 2 つのパネルおよび子どもからの血清の 1 つのパネルは、3 価のワクチンの治験からのもので、大人と高齢者からの血清の 3 つのパネルおよび子どもからの 1 つのパネルは、4 価のワクチンからの治験のものであった。

代表的な近年の A(H1N1) pdm09 ウイルスのいくつかに対する抗体の幾何平均 HI 抗体力価は、ワクチンウイルスに対する HI 力価に比べて、特に小児の血清のパネルで顕著に低下していた。しかし、他の近年のウイルスでは力価の低下はそれほど著しくなかった。

A (H3N2) では、いくつかの代表的な近年のウイルスに対する抗体の幾何平均 HI 抗体力価は、卵で増殖されたワクチンウイルスに対する HI 力価に比べて明らかに低下していた。細胞培養で増殖された A/Switzerland/9715293/2013 ウイルスで測定したとき、近年のウイルスに対する幾何平均力価は、比較的それより高かった。血清パネルの亜型を用いた中和反応で、これらのことが確認された。

血清パネルは、近年の代表的な B/Yamagata/16/88 と B/Victoria/2/87 の系統のウイルスに対して調べられた。近年の B/Yamagata/16/88 系統ウイルスの大部分に対する抗体の幾何平均 HI 抗体力価は、ワクチンウイルスに対する HI 力価と同等であった。想像通り、B/Victoria/2/87 系統ウイルスに対する幾何平均 HI 抗体力価は、B/Victoria/2/87 系統の抗原を含まない 3 価ワクチンの治験のパネルで低かった。一方、4 価ワクチンの治験の血清パネルは近年の B/Victoria/2/87 系統ウイルスへの反応が良好であった。

* 2016-2017 年の北半球インフルエンザシーズンに利用が推奨されるインフルエンザウイルスワクチンの組成：

インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルスは、多くの国で優勢であり、2015 年 9 月から 2016 年 1 月までの期間に A (H3N2) とインフルエンザ B ウイルスが同時流行した。A (H1N1) pdm09 ウイルスの大部分は抗原性が A/California/7/2009 に類似していたが、クレード 6B の中の 2 つの新しい遺伝的に区別可能なサブクレード (6B.1 と 6B.2) が出現し、注目された。近年のサブクレード 6B.1 や 6B.2 に含まれる A (H1N1) pdm09 ウイルスは、A/California/7/2009 型ウイルスを含むワクチンを接種した個体から収集したヒト血清に反応が乏しい。

インフルエンザ A (H3N2) ウイルスは、いくつかの国で集団発生に関係していた。近年のウイルスの大部分は細胞培養で増殖された 3C.2a A/Hong Kong/4801/2014 型ウイルスに抗原的に同族であった。

B/Victoria/2/87 や B/Yamagata/16/88 の系統のインフルエンザ B ウイルスは、多くの国で優勢である B/Victoria/2/87 系統のウイルスと同時流行した。ほとんどの B/Victoria/2/87 系統ウイルスは B/Brisbane/60/2008 や B/Texas/2/2013 と抗原的、遺伝的に近い関係であった。最近の B/Yamagata/16/88 系統のウイルスの大部分は、B/Phuket/3073/2013 と抗原的にも遺伝的にも近かった。

利用可能でワクチン標準化のための試薬であるインフルエンザワクチンウイルスの候補の一覧は、推奨に用いられるものも含めて、WHO のウェブサイトで見つけられる。人畜共通インフルエンザウイルスのためのワクチンウイルスの候補は、同ウェブサイトがアップデートされている。

過年度と同様に、各国で使用されるワクチンウイルスの構成や処方 は国や地域の決定権者が承認する。国の公共保健機関はワクチンの使用に関して推奨する役割を果たす。WHO はインフルエンザの予防に関する推奨を発表してきた。

2016-2017 年の北半球インフルエンザシーズンに使用される 3 価ワクチンは、以下を含むものを推奨する。

- A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 型ウイルス
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) 型ウイルス
- B/Brisbane/60/2008 型ウイルス

2 つのインフルエンザ B ウイルスを含む 4 価ワクチンには、上記 3 つのウイルスと、B/Phuket/3073/2013 型ウイルスを含むことを推奨する。

候補のワクチンウイルス (遺伝子再集合 (遺伝子交雑) ウイルスを含む) や不活化ワクチンの実験用標準化に用いられる試薬は、次のところより得られる。

(i) 免疫生物学、研究所支店、医療機器・製品品質部門、Therapeutic Goods Administration, P. O. Box 100, Woden ACT, 2606 オーストラリア (fax: +61 2 6232 8564, email: influenza.reagents@tga.gov.au; website: <http://www.tga.gov.au>)

(ii) ウイルス学部門、国立生物学的製剤研究所、医薬品・医療製品規制庁 (MHRA)、Blanche Lane, South Mimms, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 3QG イギリス (fax: +44 1707 641050, email: enquiries@nibsc.org;

Website: http://www.nibsc.org/science_and_research/virology/influenza_resource_.aspx)

(iii) 製品の生物学的標準と品質管理の部門、生物学的製剤評価研究センター、アメリカ食品医薬品局、10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring, Maryland, 20993, アメリカ合衆国 (fax: +1 301 480 9748), email: cbshippingrequests@fda.hhs.gov)

(iv) インフルエンザウイルス研究センター、国立感染症研究所、208-0011 東京都武蔵村山市学園 4-7-1、日本 (fax: +81 42 561 6156); email: flu-vaccine@nih.go.jp)

標準ウイルスの依頼は次のところに申し込めばよい。

(i) インフルエンザレファレンス・研究WHO協力センター、VIDRL、ピーター・ドハティー研究所、792 Elizabeth Street, Melbourne, Victoria 3000, オーストラリア (fax: +61 393 429 329, website: <http://www.influenzacentre.org>, email: whoflu@influenzacentre.org)

(ii) インフルエンザレファレンス・研究 WHO 協力センター、国立感染症研究所、208-0011 東京都武蔵村山市学園 4-7-1、日本 (fax: +81 42 561 6149 or +81 42 565 2498, email: whocc-flu@nih.go.jp)

(iii) インフルエンザ調査疫学管理 WHO 協力センター、疾病管理予防センター、1600 Clifton Road, Mail Stop G16, Atlanta, GA 30329, アメリカ合衆国 (fax: +1 404 639 0080, website: <http://www.cdc.gov/flu/>, email: influenzavirussurveillance@cdc.gov)

(iv) インフルエンザレファレンス・研究 WHO 協力センター、フランシスクリック研究所、ミルヒル研究室、The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, イギリス (fax: +44 208 906 4477; website: <http://www.crick.ac.uk/research/worldwide-influenza-centre>; email: whocc@crick.ac.uk)

(v) インフルエンザレファレンス・研究 WHO 協力センター、国立ウイルス疾患管理予防研究所、中国疾病予防コントロールセンター（中国 CDC）、155 Changbai Road, Changping District, 102206, 北京、中華人民共和国 (tel: +8610 5890 0851, fax: +8610 5890 0851; email: whocc-china@cnic.org.cn; website: <http://www.cnic.org.cn/eng/>)

WHO は 2 週に 1 回、世界のインフルエンザの活動性をアップデートしている。その他のインフルエンザ調査に関する情報は、WHO 国際インフルエンザプログラムウェブサイトで見つけられる。

(土田悠加、秋末敏宏、法橋尚宏)