

今週の話題：

＜2017年の南半球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＞

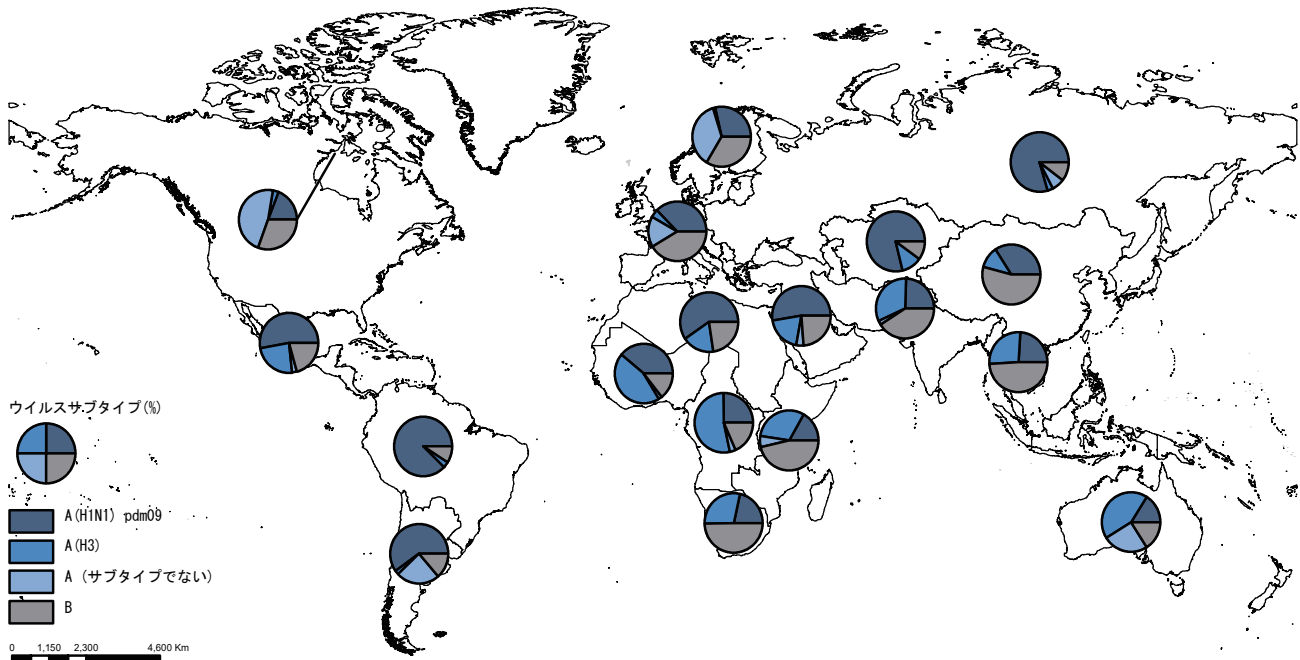
\* 2016年9月：

WHOは、南および北半球それぞれのインフルエンザ流行期に向け、インフルエンザワクチンに包含するウイルスを推奨するため、毎年2月と9月に専門協議を開催している。この推奨は来たる南半球における2017年のインフルエンザ流行期に使用するためのインフルエンザワクチンに関わるものである。北半球における2017年-2018年のインフルエンザ期に使用されるワクチンの勧告は2017年2月にされる。赤道近辺の国に関しては、個々の国家や地域の権威がどちらの推奨（2月か9月）を適切と考えるかに、疫学的考察が影響する。

\* 季節性インフルエンザの活動性、2016年1月-8月：

2016年の1月から8月の間、アフリカ、アメリカ、アジア、ヨーロッパ、オセアニアにおける主にA (H1N1) pdm09 ウイルス、B ウイルス、また、いくらかのA (H3N2) ウイルスの流行によるインフルエンザの活動性は低いと報告された。北半球では、インフルエンザの活動性は1月から4、5月の間に高く、アメリカとアジアの数か国を除き、その後低下した。南半球では、中等度から高度の活動の後、3月まで低い活動性を保ったと多くの国々から報告された（地図1）。

地図1：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サブタイプの分布、2016年1月-9月



概要を示すため同様のインフルエンザ伝染パターンは国家よりも大きな地域で示されている。この地図で使用される境界線と呼称は、国家、領域、都市やその面積のリーガルステータス、また国境や境界線の決定に関してWHO側の意向や表現は含まれない。点線は完全な合意が得られていないおよその境界線を示す。

### 北半球温暖地域

4、5月までにヨーロッパの多くの国々とアジアのいくつかの国において、インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルスとインフルエンザ B ウイルスの同時流行という、地域で広範囲に及ぶインフルエンザの活動性が報告された。これに加えてヨーロッパとアジア（中国含む）の2、3カ国では、その年の初期にインフルエンザ A (H3N2) の地域的な発生が報告された。北アメリカは1月から5月までは A (H1N1) pdm09 ウイルス、1月から6月まではインフルエンザ B ウイルス、3月から5月まではインフルエンザ A (H3N2) ウイルスによる高い活動性を報告した。

### 南半球温暖地域

その年の初期はインフルエンザの活動性は低かった。南アフリカでは5月以降、初期のインフルエンザ B ウイルスの優勢、続いてインフルエンザ A (H3N2) ウイルスと A (H1N1) pdm09 ウイルスの同時流行という地域的かつ広範囲に及ぶインフルエンザの活動性が報告された。南アメリカのコーノ・スールでは3月以降にインフルエンザ B ウイルスの流行、また A (H1N1) pdm09 ウイルスと A (H3N2) ウイルスの

同時流行という、地域的かつ広範囲に及ぶインフルエンザの活動性が報告された。オセアニアは3月まで低い活動性を報告した。3月のパプアニューギニアでインフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルスの高い活動、5月のフィジーでインフルエンザ A (H3N2 ウイルス) の高い活動が報告された。オーストラリアでは6月から9月にかけて、インフルエンザ A (H3N2) と B ウイルスの同時流行が報告された。

#### 熱帯、亜熱帯地域

インフルエンザの活動性は様々であったが、アフリカの熱帯、亜熱帯地域では、全体的に低い活動を示した。エジプトでは3月から5月にインフルエンザ B ウイルスが発生した。西アフリカではインフルエンザ活動性は低かったが、ガーナでは4月から7月にかけて局所的にインフルエンザ A (H3N2) ウイルスの活動が報告された。中央アフリカでは、4月から7月にコンゴ民主共和国にて、7月から9月に中央アフリカ共和国にて広範囲の活動が報告された。アメリカ熱帯地方ではインフルエンザの活動は様々であり、何カ国かの報告では3月から6月に局所的なインフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルスの活動があったとされていた。アジアの熱帯、亜熱帯地域におけるインフルエンザの活動は様々であり、1月から4月にかけてアジア熱帯地方と中東の何か国において、インフルエンザ A (H3N2) ウイルスと B ウイルスの同時流行に続き、A (H1N1) pdm09 ウイルスの発生が報告された。

季節性インフルエンザの世界的活動の範囲やタイプは表1にまとめた。

表1：世界のインフルエンザ活動の範囲とタイプ、2016年1月-9月初旬（WER 参照）

\* A (H5)、A (H7N9)、A (H9N2)、A (H1N2) v と 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：

2016年2月23日から9月26日まで、4例の A (H5N6) ウイルスに感染したヒトが中国で報告され、10例の A (H5N1) ウイルスに感染したヒトがエジプトで報告された。エジプトの症例の内、2例の疾病発症日はこの報告期間よりも前に報告された。両国において、高病原性の鳥インフルエンザ A (H5) が家禽の中に存在している。2003年12月以降、458例の死亡を含む合計870例の A (H5) 感染が16か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。

同期間に更に77人の鳥インフルエンザ A (H7N9) 感染が中国から WHO に報告された。2013年2月から、320例の死亡を含む798例が報告された。

9例の A (H9N2) 感染が同期間に報告され、そのうち8例が中国、1例がエジプトであった。死亡1例を含む中国の3例は報告期間よりも以前に発症が報告された。中国の症例は A/chicken/Hong Kong/Y280/97 系統に属するものであった。A/quail/Hong Kong/G1/97 系統ウイルスが家禽の中で流行しているエジプトのウイルスに関しては、利用できる記録はない。

同期間に4例の A (H1N2) v ウイルスが報告され、そのうち3例はアメリカ合衆国、ブラジルにて後方視的に1例であり、19例の A (H3N2) v ウイルスが報告され、そのうち18例がアメリカ合衆国、ベトナムにて後方視的に1例報告された。

\* 近年の季節性インフルエンザの抗原的・遺伝的特徴：

#### インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルス

2016年2月から8月に収集された A (H1N1) pdm09 ウイルスの大多数は系統分類上のクレード 6B にあてはまる。最近流行しているウイルスは遺伝的にサブクレード 6B.1 に属する。世界的に少しの比率で流行するウイルスはサブクレード 6B.2 に属する。サブクレード 6B.2 ウイルスはしばしば中国で発見されるが、6B.1 ウイルスはより数が多い。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及びワクチン接種前後の小児、成人、高齢者の血清のパネルで評価された。近年のほぼ全ての A (H1N1) pdm09 ウイルスは抗原的に A/California/7/2009 ワクチンウイルスとは区別できないことをフェレット抗血清による HI テストは示した。しかし、代表的な 6B.1 と 6B.2 ウイルスはワクチン接種後の成人血清プールによってほとんど阻害されなかった (表2)。更に、いくらかの代表的な 6B.1 及び 6B.2 の A (H1N1) pdm09 ウイルスに対するワクチン接種後の小児血清 HI 滴定量の平均値は、A/California/7/2009 ワクチンウイルスに対する HI 滴定量と比較して有意に低下していた、しかし、これは成人及び高齢者血清パネルにおける観察では一貫していなかった。

表2：A (H1N1) ウイルスの赤血球凝集抑制アッセイ (WER 参照)

#### インフルエンザ A (H3N2) ウイルス

2016年2月から8月に収集された A (H3N2) ウイルスは系統分類上のクレード 3C.2 と 3C.3 にあてはまる。サブクレード 3C.2a は世界中の多くの国々において圧倒的に数が多く、これらのウイルスの大部分は、現在は 3C.2a1 とみなされるヘマグルチニン (HA) (N171K、I406V、G484E) の更なる変化がある。サブクレード 3C.3a は流行し続けているが、これらが多数であるアメリカを除いて、この観察期間中は流行しているウイルスの中で少ない割合を示した。遺伝的サブクレード 3C.3b のウイルスはめったに検出されなかった。

A (H3N2) 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 のウイルスの抗原的特徴の同定は、技術的に困難な状況が続いている。というのは、ウイルスのノイラミニダーゼによる凝集を回避するために添加されるオセルタミビルカル

ボン酸塩の存在下において、ウイルスの多くは、低い、または検出不能な赤血球凝集活性を示すからである。ウイルス中和反応アッセイはウイルスの抗原的特徴の同定の HI テストを補った。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 を含む、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. 2a1 (N121K HA 置換を加えたものを含む)、3C. 3a と 3C. 3b の大部分を阻害した。

孵化鶏卵での増殖は HA に抗原的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 ウイルスあるいは近年の卵で増殖された他のウイルスで高めた抗体値より、一般的に近年流行するウイルスをよく阻害する。

南半球において 2016 年に推奨された構成の季節性 4 価弱毒性ワクチン (A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 系統、A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) 系統、B/Brisbane/60/2008 系統、B/Phuket/3073/2013 系統) を受けた成人と高齢者の血清パネルを使用し、ヒトの血清学研究は行われた。近年代表的な A(H3N2) ウイルスに対する抗体値の HI 滴定量平均は、細胞培養ウイルスに対する HI 滴定量よりもいくらか低値であった。血清パネルとウイルスのサブセットによるマイクロ中和テストでは、近年代表的な A(H3N2) ウイルスに対する平均抗体価は、細胞培養ワクチンに対するものと類似していた。

#### \* インフルエンザ B ウイルス :

数か国において、B/Victoria/2/87 と B/Yamagata/16/88 系統インフルエンザ B ウイルスが同量程度で同時に流行したが、多くの国々では B/Victoria/2/87 が圧倒的に多数であった。

B/Victoria/2/87 系統のウイルスのほぼ全ての HA 遺伝子配列は、遺伝子クレード 1A に分類された。近年のウイルスは、細胞培養 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。B/Brisbane/60/2008 ウイルスは 2016 年-2017 年の北半球インフルエンザシーズン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た。B/Phuket/3073/2013 は 2016 年-2017 年の北半球インフルエンザシーズンの 4 価ワクチンとしての利用が推奨された。

北半球において 2015 年-2016 年に推奨された構成の季節性 4 価不活化ワクチン (A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 系統、A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) 系統、B/Phuket/3073/2013 系統、B/Brisbane/60/2008 系統、) もしくは 2016 年の南半球推奨ワクチン (A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 系統、A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) 系統、B/Brisbane/60/2008 系統、B/Phuket/3073/2013 系統) を受けた成人と高齢者の血清パネルを使用してヒトの血清学研究が行われた。近年代表的な B/Victoria/2/87 系統ウイルスのいくつかに対する HI 抗体価の幾何平均は、細胞培養された B/Brisbane/60/2008 ワクチンウイルスに対する HI 抗体価に比べて低下していた。代表的な近年の B/Yamagata/16/88 ウイルスに対してテストすると、卵で増殖された B/Phuket/3073/2013 ワクチンウイルスに対する HI 抗体価に比べて、HI 抗体価の幾何平均がいくつかのウイルスに対して低下していた。

#### \* 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、9000 以上のウイルス試験を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。

ノイラミニダーゼ阻害薬への感受性をテストした 4000 以上のインフルエンザ A(H1N1) pdm09 ウイルスの中で 69 が、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。これらのウイルスのうち 41 は日本で (41/1467 ; 2.8%)、16 は USA で (16/2331 ; 0.7%) 発見された。H275Y アミノ酸置換をもつ A(H1N1) pdm09 ウイルスの大多数はオセルタミビル治療を受けている患者のものであった。

試験をしたインフルエンザ A(H3N2) ウイルスは全てノイラミニダーゼ阻害薬に感受性を示した。

2 つを除いたすべてのインフルエンザ B/Yamagata/16/88 系統ウイルスがノイラミニダーゼ阻害薬に感受性を示した。ひとつは I221V ノイラミニダーゼアミノ酸置換を持っており、結果ペラミビル阻害能が低下していた一方、もうひとつのウイルスは I348T ノイラミニダーゼアミノ酸置換を持っており、オセルタミビル阻害能が低下していた。

4 つを除いたすべてのインフルエンザ B/Victoria/2/87 系統ウイルスがノイラミニダーゼ阻害薬に感受性を示した。3 つのラオス人民民主共和国産ウイルスは H134 ノイラミニダーゼアミノ酸置換、1 つのマレーシア産ウイルスは G104E ノイラミニダーゼ阻害薬アミノ酸置換を持っていた。どちらのアミノ酸置換においても、4 つの阻害能 (オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル) の低下あ

るいは著しい低下がみられた。

\* M2 阻害薬 :

A (H1N1) pdm 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と知られている M2 タンパクの中の 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。

\* 2017 年の南半球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 :

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、2016 年 2 月から 8 月までの期間にインフルエンザ A (H3N2)、インフルエンザ B ウイルスが同時流行した。

インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルスは多くの国において、アウトブレイクに関連していた。インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルスは、感染後フェレット抗血清によってでは抗原的に区別ができなかったが、ヒトのワクチン接種後血清を用いた研究では、代表的な 6B.1 と 6B.2 ウイルスが A/California/7/2009 ウイルスと区別できた。

インフルエンザ A (H3N2) ウイルスは多くの国においてアウトブレイクに関連していた。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関連していた。

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に流行した。殆どの B/Victoria/2/87 系統ウイルスは B/Brisbane/60/2008 や B/Texas/2/2013 と抗原的、遺伝子的に密接な関係であった。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、遺伝子的に密接な関係だった。

2017 年の南半球インフルエンザ流行期に使用される 3 価ワクチンは、以下を包含するものを推奨する。

-A/Michigan/45/2015 (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、上記の 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。

孵化鶏卵または細胞培養のどちらでも生産されるワクチンの使用に適したインフルエンザ候補ワクチンウイルス (CVVs) 繁殖卵の一覧、同様に細胞培養により生産されるワクチンに適した CVVs 繁殖細胞培養の一覧は WHO のウェブサイトにて利用できる。この推奨を含めたワクチンの標準化のための試薬の一覧は同様に WHO のウェブサイトにて閲覧できる。人畜共通インフルエンザウイルスの CVVs は同ウェブサイトにてアップデートされている。

過年度同様に、各国で使用されるワクチンウイルスの構成や処方国や地域の決定権者が承認する。国の公衆衛生当局はワクチンの使用に関する推奨を決めることに責任をもつ。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。

候補ワクチンウイルス (遺伝子再集合体を含む) 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. Box100、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>) ;  
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@nisc.org ;  
Website: [http://www.nibsc.org/science\\_and\\_research/virology/influenza\\_resource\\_.aspx](http://www.nibsc.org/science_and_research/virology/influenza_resource_.aspx) ;  
site: [http://www.nibsc.org/science\\_and\\_research/virology/influenza\\_resource\\_.aspx](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 : cbershippingrequests@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).

標準ウイルスの請求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 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、Web site: <http://www.cdc.gov/flu/>, email: [influenzavirussurveillance@cdc.gov](mailto: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、1 Midland Road、ロンドン NW1 1AT (tel: +44 203 796 1520 or +44 203 796 2444; website: <http://www.crick.ac.uk/research/worldwide-influenza-centre>; email: [whocc@crick.ac.uk](mailto: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](mailto: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の更新情報を提供している。その他のインフルエンザサーベイランスに関する情報は、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。

(山田莞爾、荒川高光、中澤港)