

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

月報

Vol.37 No.11 (No.441)

2016年11月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

2015/16シーズンインフルエンザ分離株解析4, 鳥・ブタインフルエンザ流行状況10, インフルエンザ脳症11, 2014/15シーズンインフルエンザ予防接種状況&2015/16シーズン前抗体保有状況: 感染症流行予測調査13, 2016/17シーズンインフルエンザワクチン株選定経過15, インフルエンザ検査体制変更に伴う検査実施状況: 埼玉県17, 長崎県新上五島町におけるA(H3N2) 亜型の分子疫学解析 (2014/15シーズン) 18, 6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効性 (2013/14&2014/15シーズン) 20, 2016/17シーズンインフルエンザ分離速報: 茨城県21, 三重県23, 松戸保健所管内麻しんアウトブレイク24, 発生動向調査麻しん発生状況 (2016年第1~37週) 26, 中南米の流行から初めてとなる国内におけるジカウイルス感染症発生例27, *Kudoa hexapunctata* が原因と疑われる有症事例: 新潟県28

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省食品安全部, 検疫所。

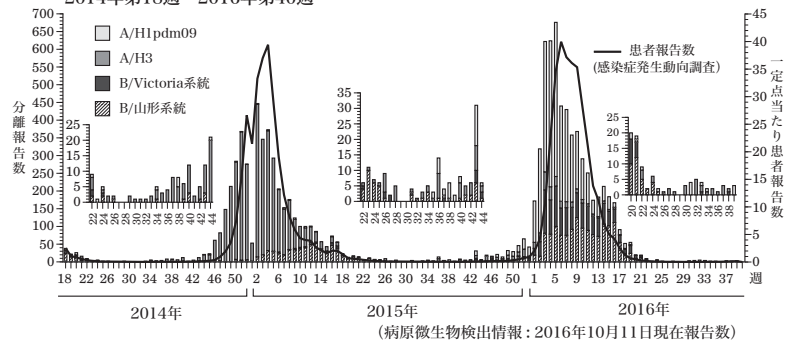
〈特集〉 インフルエンザ 2015/16シーズン

2015/16 シーズン (2015年第36週/9月~2016年第35週/8月)のインフルエンザは、国内では2シーズンぶりにA/H1pdm09が流行の主体で、2016年第6週/2月がピークであった。B型は2016年第2週から増え始め、2系統 (山形系統, Victoria系統) の混合流行であった。

患者発生状況: 感染症発生動向調査では、全国約5,000のインフルエンザ定点医療機関 (小児科約3,000, 内科約2,000) から、インフルエンザの患者数が毎週報告されている。週別定点当たり報告数の推移 (図1および <http://www.nih.go.jp/niid/ja/10/weeklygraph.html>) をみると、2016年第1週に全国レベルの流行開始の指標である1.0人を超え、2016年第18週まで1.0人以上が持続した。報告のピークは2016年第6週 (40.0人) であった (図1)。都道府県別にみると、2016年第2週に初めて沖縄県, 新潟県で定点当たり報告数10.0人を超え、2016年第5週には47都道府県すべてで定点当たり報告数10.0人を超えた。本シーズンを通しての定点当たり報告数は324.4人であった (2014/15シーズンは289.8人)。

インフルエンザ定点医療機関の報告数に基づく推計では、2015年第36週~2016年第20週 (2015年9月1日~2016年5月22日) の間に全国の医療機関を受診したインフルエンザ患者数の累計は約1,613万人であった。重症例把握を目的とする入院サーベイランスによると、2015/16シーズンの基幹定点医療機関 (全国約500カ所の300床以上の病院) 入院患者総数は2016年第20週までに12,275人となり、前シーズン同時期までの総数12,459人と比較してほぼ同規模であった。2015/16シーズンに5類感染症の急性脳炎 (脳症を含む) として届け出られた患者のうち、インフルエンザ脳症に分類された患者数は224例 (2016年7月8日現在暫定値) であり、前シーズン (105例) の約2倍であった (本号11ページ)。また、2015/16シーズンに21大都市において死亡者数の合計が明らかな超過死亡の閾値 (イン

図1. 週別インフルエンザ患者報告数とインフルエンザウイルス分離報告数の推移, 2014年第18週~2016年第40週



フルエンザの流行がなかった場合に予想される死亡者数の95%信頼区間の上限)を上回った週はなく、全体では超過死亡は発生しなかった (<http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1516.pdf>)。

ウイルス分離・検出状況: 全国の地方衛生研究所が2015/16シーズンに分離・検出したインフルエンザウイルスの報告総数は7,567 (分離6,141, 検出のみ1,426) であった (3ページ表1)。うち、インフルエンザ定点の検体からの分離・検出数は6,365, インフルエンザ定点以外の検体からの分離・検出数は1,202であった (3ページ表2)。A/H1pdm09が49%, B型が44% (山形系統56%, Victoria系統44%), A/H3が7%であった (3ページ表2)。A/H1pdm09は2016年第1週から増加し、2016年第5週にピークに達した。B型は2016年第2週から増加し、第9週以降A型を上回った (図1&3ページ図2)。A/H1pdm09は分離例中5~9歳が32%で、0~4歳が19%, 10~14歳が12%であった (次ページ図3および http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/inf3/2016_19w/innen5_1516.gif)。B/山形系統分離例では5~9歳が31%, B/Victoria系統では5~9歳が37%を占めた (次ページ図3)。

2015/16シーズン分離ウイルスの遺伝子および抗原性解析: 国立感染症研究所が国内およびアジア地域分離株の遺伝子および抗原性解析を行った (本号4ページ)。A/H1pdm09の287株はすべて遺伝子系統樹上クレード6Bに属し、抗原性解析した364株ほぼすべてが (2ページにつづく)

(特集つづき)

A/California/7/2009 (2015/16シーズンワクチン株)と同じ抗原性を持っていた。A/H3の189株の大部分は遺伝子系統樹上クレード3C.2aに属し、抗原性解析した191株の5～6割がA/Switzerland/9715293/2013 (2015/16シーズンワクチン株) (クレード3C.3a)と類似していたが、7割以上はクレード3C.2aの代表株A/Hong Kong/4801/2014と類似していた。B/山形系統148株はすべてがクレード3に属し、抗原性解析した182株中98%以上がB/Phuket/3073/2013 (2015/16シーズンワクチン株)と類似していた。B/Victoria系統173株はすべてがクレード1Aに属し、抗原性解析した170株中99%がB/Texas/2/2013 (2015/16シーズンワクチン株)と類似していた。

2015/16シーズン分離ウイルスの薬剤耐性：国内分離A/H1pdm09の2,565株のうち、オセルタミビル・ペラミビル耐性株が48株、散発的に検出された。A/H3は、国内およびアジア地域分離株224株のすべてがオセルタミビル・ペラミビル・ザナミビル・ラニナミビルに感受性であった。B型分離株は、国内外すべて上記4薬剤に対して感受性であった(本号4ページ)。

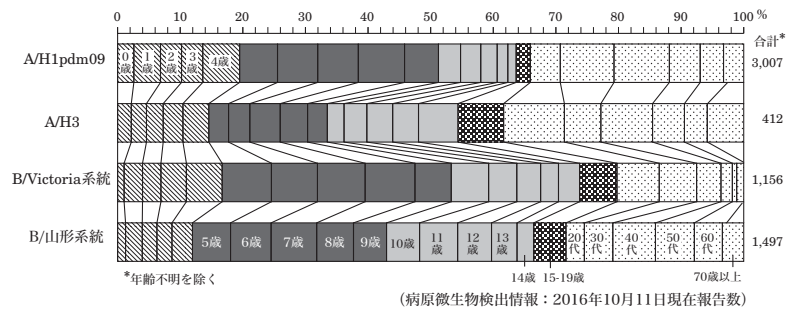
抗体保有状況：予防接種法改正により、2013年4月1日から法に基づき、予防接種による免疫の獲得状況に関する調査が行われている(本号13ページ)。2015/16シーズン前の2015年7～9月に採血された血清(6,584検体)における抗A/California/7/2009 [A(H1N1)pdm09]に対する抗体保有率(HI価 \geq 1:40)は5歳～20代が68～84%で、他の年齢群より高かった。抗A/Switzerland/9715293/2013 [A(H3N2)]に対する抗体保有率は5～14歳が61～64%で、他の年齢群より高かった。B/Phuket/3073/2013 (B/山形系統)に対する抗体保有率は20代が60%で、他の年齢群より高かった。B/Texas/2/2013 (B/Victoria系統)に対する抗体保有率は35～44歳群が32～33%で、他の年齢群より高かった。

インフルエンザワクチン：2015/16シーズンには、従来の3価ワクチンに替わりA型2株にB/山形系統およびB/Victoria系統を加えた4価ワクチンが導入され、約3,072万本(1ml換算、以下同様)が製造され、約2,565万本(推計値)が使用された。

2016/17シーズンワクチン株は、A/H1は2010/11～2015/16シーズン同様A/California/7/2009(X-179A)が選択され、A/H3はA/Hong Kong/4801/2014(X-263)に変更された。B型は2015/16シーズンに引き続きB/山形系統はB/Phuket/3073/2013が、B/Victoria系統はB/Texas/2/2013が選択された(本号15ページ)。

なお、インフルエンザワクチンの有効性に関する研究として、多施設共同症例・対照研究(test-negative design)に基づく2013/14～2014/15シーズンの分析結

図3. インフルエンザウイルスA/H1pdm09, A/H3, B/Victoria系統, B/山形系統分離例の年齢分布, 2015/16シーズン



果が示されている(本号20ページ)。

鳥・ブタインフルエンザのヒト感染例：鳥インフルエンザは、A/H5亜型高病原性鳥インフルエンザのA(H5N1)ウイルスが、2003年以降16カ国で856例(うち452例死亡)が確認され(2016年10月3日現在)、A(H5N6)ウイルスも散発的な報告がある。また、中国国内ではA(H7N9)ウイルスが家禽の中で土着しており、803例(うち316例死亡)のヒト感染例が報告されている(2016年10月20日現在)。A(H9N2)ウイルスのヒト感染例も中国やエジプトで報告されている。ブタインフルエンザは、米国における農業フェア等での曝露によるA(H3N2)v, A(H1N1)v, A(H1N2)vウイルスなどのヒト感染例や、中国でのブタインフルエンザA(H1N1)vウイルスの散発的な報告がある(本号10ページ)。

おわりに：定点、学校(インフルエンザ様疾患発生報告)、入院サーベイランス等による患者発生動向の監視、改正感染症法に基づく通年的なウイルス分離(本号17ページ)、ワクチン候補株確保のための流行株の抗原変異・遺伝子変異の解析、抗インフルエンザ薬剤耐性ウイルス出現の監視(本号4ページ)、国民の抗体保有率の監視(本号13ページ)が今後の対策に引き続き重要となっている。2015/16シーズンのインフルエンザについては、「今冬のインフルエンザについて」(<http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1516.pdf>)も参照されたい。

2016/17シーズンのインフルエンザウイルス分離・検出速報は、本号21&23ページおよび<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html>に掲載している。

注) IASRのインフルエンザウイルス型、亜型、株名の記載方法は、赤血球凝集素(HA)の分類を調べた情報を主とする場合と、さらにノイラミニダーゼ(NA)の型別まで実施された場合などの違いによるものです。

- N型別まで実施されている場合：A(H1N1)pdm09, A(H3N2), A(H5N1)など
- N型別未実施のものが含まれる場合：A/H1pdm09, A/H3など
- 株名については、主に国内の地名は漢字、国外は英語表記(例：B/山形系統, B/Victoria系統など)
- ヒト感染したブタインフルエンザウイルスはヒトの季節性インフルエンザウイルスと区別するために、variant virusesと総称し、亜型の後に“v”を表記

(特集つづき) (THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

表1. インフルエンザウイルス分離・検出報告数, 2012/13~2015/16シーズン
Table 1. Isolation/detection of influenza viruses during the 2012/13-2015/16 influenza seasons

型 Type	シーズン [*] Season [*]			
	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16
A/H1pdm09	109 (54)	2,847 (649)	41 (22)	3,027 (606)
A/H3	3,668 (1,379)	1,204 (535)	3,701 (1,530)	412 (214)
A NT	- (15)	- (4)	- (12)	1 (6)
B/Victoria	357 (28)	627 (116)	57 (8)	1,165 (197)
B/Yamagata	806 (31)	1,656 (278)	653 (104)	1,512 (228)
B NT	49 (195)	20 (272)	11 (39)	2 (132)
C	- (2)	21 (9)	2 (1)	22 (43)
合計 Total	4,989 (1,704)	6,375 (1,863)	4,465 (1,716)	6,141 (1,426)

A NT: A亜型未同定, B NT: B系統未同定
A NT: A not subtyped, B NT: B lineage not determined
*各シーズン(当年9月~翌年8月)に採取された検体から各地方衛生研究所で分離されたウイルス報告数, - : 報告なし, ()内はウイルスは分離されていないが, 遺伝子検出または抗原検出による報告数を別掲

(病原微生物検出情報: 2016年10月12日現在報告数)

* Sampling season during September through August in the following year.

(): Nos. in parentheses denote gene or antigen detection without isolation, not included in the total.

[Infectious Agents Surveillance Report: as of October 12, 2016 from prefectural and municipal public health institutes (PHIs)]

表2. インフルエンザウイルス分離・検出報告数, 2015/16シーズン
Table 2. Isolation/detection of influenza viruses during the 2015/16 influenza season

型 Type	Total (A+B)	(A) (B)	
		(A)	(B)
A/H1pdm09	3,633	3,030	603
A/H3	626	501	125
A NT	7	5	2
B/Victoria	1,362	1,120	242
B/Yamagata	1,740	1,537	203
B NT	134	116	18
C	65	56	9
合計 Total	7,567	6,365	1,202

(A) インフルエンザ定点 (小児科+内科) Reports from influenza sentinels (pediatric & internal medicine)
(B) インフルエンザ定点以外 (基幹定点+その他) Reports from sites other than influenza sentinels

A NT: A亜型未同定, B NT: B系統未同定
A NT: A not subtyped, B NT: B lineage not determined

2015年9月~2016年8月に採取された検体より各地方衛生研究所で分離・検出されたウイルス報告数

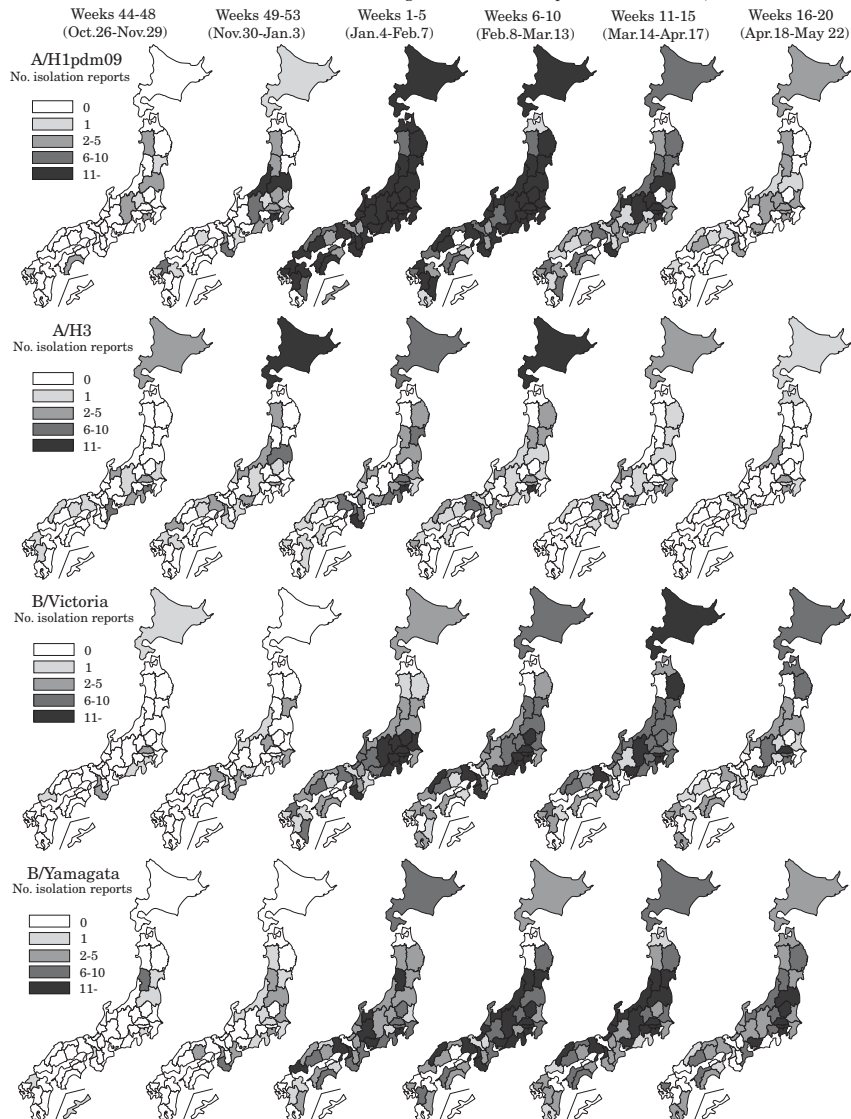
(病原微生物検出情報: 2016年10月12日現在報告数)

Based on samples collected from September 2015-August 2016.
(Infectious Agents Surveillance Report: as of October 12, 2016 from PHIs)

図2. 都道府県別インフルエンザウイルス分離報告状況, 2015/16シーズン

(病原微生物検出情報: 2016年10月11日現在報告数)

Figure 2. Isolation of influenza viruses by prefecture during the 2015/16 influenza season
(Infectious Agents Surveillance Report: As of October 11, 2016 from PHIs)



<特集関連情報>

2015/16シーズンのインフルエンザ分離株の解析

1. 流行の概要

2015/16シーズンのインフルエンザは、2016年第1週に定点当たりの報告数が1を超え、流行期に突入した。これは前シーズンより5週遅い流行入りであった。国内のインフルエンザウイルスの流行はA(H1N1)pdm09, A(H3N2) およびB型の混合流行であったが、A(H1N1)pdm09ウイルスが、2013/14シーズン以来2シーズンぶりに流行の主流であった。例年、A型インフルエンザウイルスはピークを迎えるとすぐに減少に向かうが、今シーズンは3週間(第3週～第5週)高い数で推移し、その後減少した。B型は第2週から増え始め、第3週～第16週まで増減はあるものの、ほぼ同数で推移し、第17週以降減少した。また第9週以降、B型の報告数はA型の報告数を上回った。

国内の2016年10月12日現在の2015/16インフルエンザシーズンの総分離・検出報告数7,495株(A型亜型未同定およびC型は除く)における型/亜型比は、A/H1pdm09が48.4%(3,633株)、A/H3が8.4%(626株)、B型が43.2%(3,236株)であった。B型はB/山形/16/1988に代表される山形系統とB/Victoria/2/1987に代表されるVictoria系統の混合流行で、その割合は56%と44%でやや山形系統が多かった。

海外では、多くの国でA(H1N1)pdm09が流行の主流であったが、ヨーロッパの一部の国や中国ではB型の流行も大きかった。また、オーストラリアや米国では、シーズンの後半にA(H3N2)の大きな流行がみられた。海外におけるB型ウイルスは、Victoria系統の流行が主流であった国が多かった。

2. 各亜型・型の流行株の遺伝子および抗原性解析

2015/16シーズンに全国の地方衛生研究所(地衛研)で分離されたウイルス株の型・亜型・系統同定は、各地衛研において、国立感染症研究所(感染研)から配布された発育鶏卵(卵)分離のワクチン株で作製された同定用キット[A/California/7/2009(H1N1)pdm09, A/Switzerland/9715293/2013(H3N2), B/Phuket/3073/2013(山形系統), B/Texas/2/2013(Victoria系統)]を用いた赤血球凝集抑制(HI)試験によって行われた。また、最近のA(H3N2)ウイルスは赤血球凝集活性が著しく弱いために〔今冬のインフルエンザについて(2015/16シーズン):10〕、HI試験が困難な場合はPCR法による亜型同定が行われる場合もあった。感染研では、感染症サーベイランスシステム(NESID)経由で情報を収集し、地衛研で分離および型・亜型同定されたウイルス株総数の約10%について分与を受けた。また、4病院からインフルエンザ迅速診断キット陽性臨床検体の供与を受け、感染研でウイルス分離を行った。地衛研から分与された株および供与を受け

た臨床検体から分離された株について、ヘマグルチニン(HA)およびノイラミニダーゼ(NA)遺伝子の遺伝子系統樹解析およびフェレット感染血清を用いたHI試験あるいは中和試験による詳細な抗原性解析を実施した。

2-1) A(H1N1)pdm09 ウイルス

遺伝子系統樹解析:国内および海外(台湾,ラオス,ネパール,モンゴル)で分離された287株について遺伝子解析を実施した。解析した株はすべてHA遺伝子系統樹上のサブクレード6B(アミノ酸置換:K163Q, A256T)に属していた(次ページ図1)。サブクレード6B内にはさらにクレード6B.1と6B.2が形成され、解析株の80.1%はクレード6B.1に属した(次ページ図1,円グラフ)。諸外国においても、分離されたほとんどのウイルスは、同様にクレード6B.1に属していた。

抗原性解析:7~8種類のフェレット感染血清を用いて、国内および海外(台湾,ラオス,ネパール,モンゴル)で分離された364株(国内320株,海外44株)についてHI試験により抗原性解析を行った。その結果、解析した分離株のほぼすべてが2015/16シーズンワクチン株A/California/7/2009に抗原性が類似していた。また、クレード6B.1と6B.2に属するウイルス間での抗原性の違いはみられなかった。一方、国内で分離された株のうち3株は変異株であったが、これらの3株のHAタンパク質に共通したアミノ酸置換は認められず、抗原変異の原因となるアミノ酸置換は同定できなかった。

2-2) A(H3N2) ウイルス

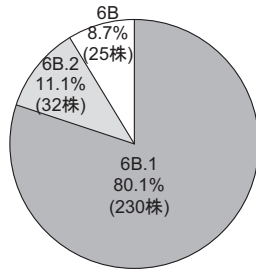
遺伝子系統樹解析:本亜型ウイルスのHA遺伝子系統樹解析では、最近のウイルスはクレード3C.2a, 3C.3aおよび3C.3bの3つの群に分けられる。その中で、A/Hong Kong/4801/2014株に代表されるクレード3C.2a(L3I, N144S, F159Y, K160T, Q311H, D489N)に属するウイルスが国内外ともに昨シーズンから流行の主流となり、2015/16シーズンにおいても解析株の98.4%が3C.2aに属した(6ページ図2,円グラフ)。さらに、2015/16シーズンのクレード3C.2a分離株は、N171K, I406V, G484E変異を持つ(サブクレード3C.2a1)傾向がみられた。一方、2015/16シーズンのワクチン株A/Switzerland/9715293/2013に代表されるクレード3C.3a(T128A, A138S, R142G, F159S)、あるいはクレード3C.3b(E62K, N122D, T128A, R142G, L157S, D225N, V347K)に属する分離株は少数で、それぞれ解析株の1.1%および0.5%程度であった(6ページ図2,円グラフ)。海外における多くの国でも、これらのクレードに属するウイルスは少数であった。

抗原性解析:国内および海外(台湾,ラオス,ネパール)で分離された191株(国内154株,海外37株)について、9~11種類のフェレット感染血清を用いて抗原性解析を行った。また、2014/15シーズンと同様

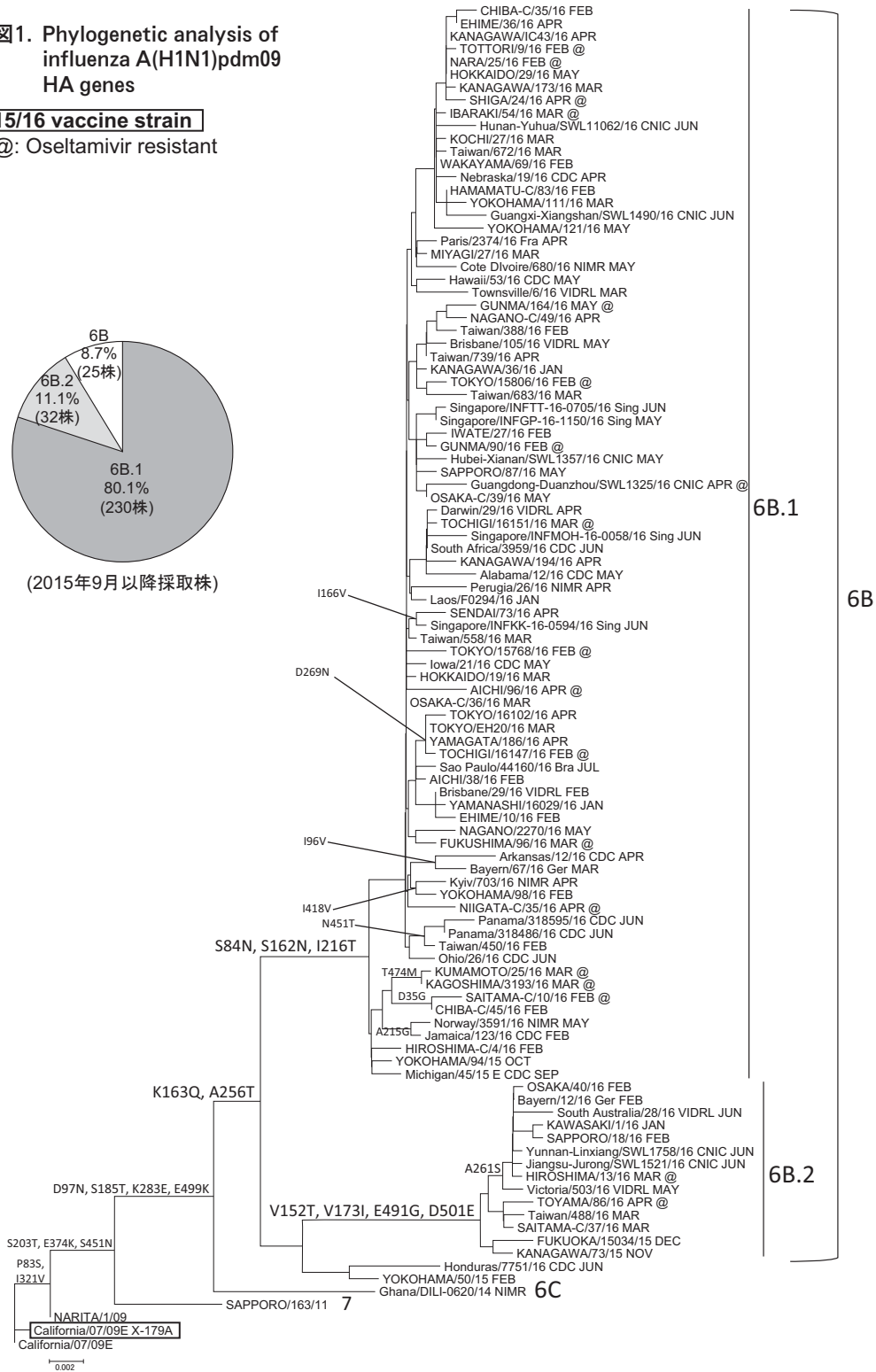
図1. Phylogenetic analysis of influenza A(H1N1)pdm09 HA genes

15/16 vaccine strain

@: Oseltamivir resistant



(2015年9月以降採取株)



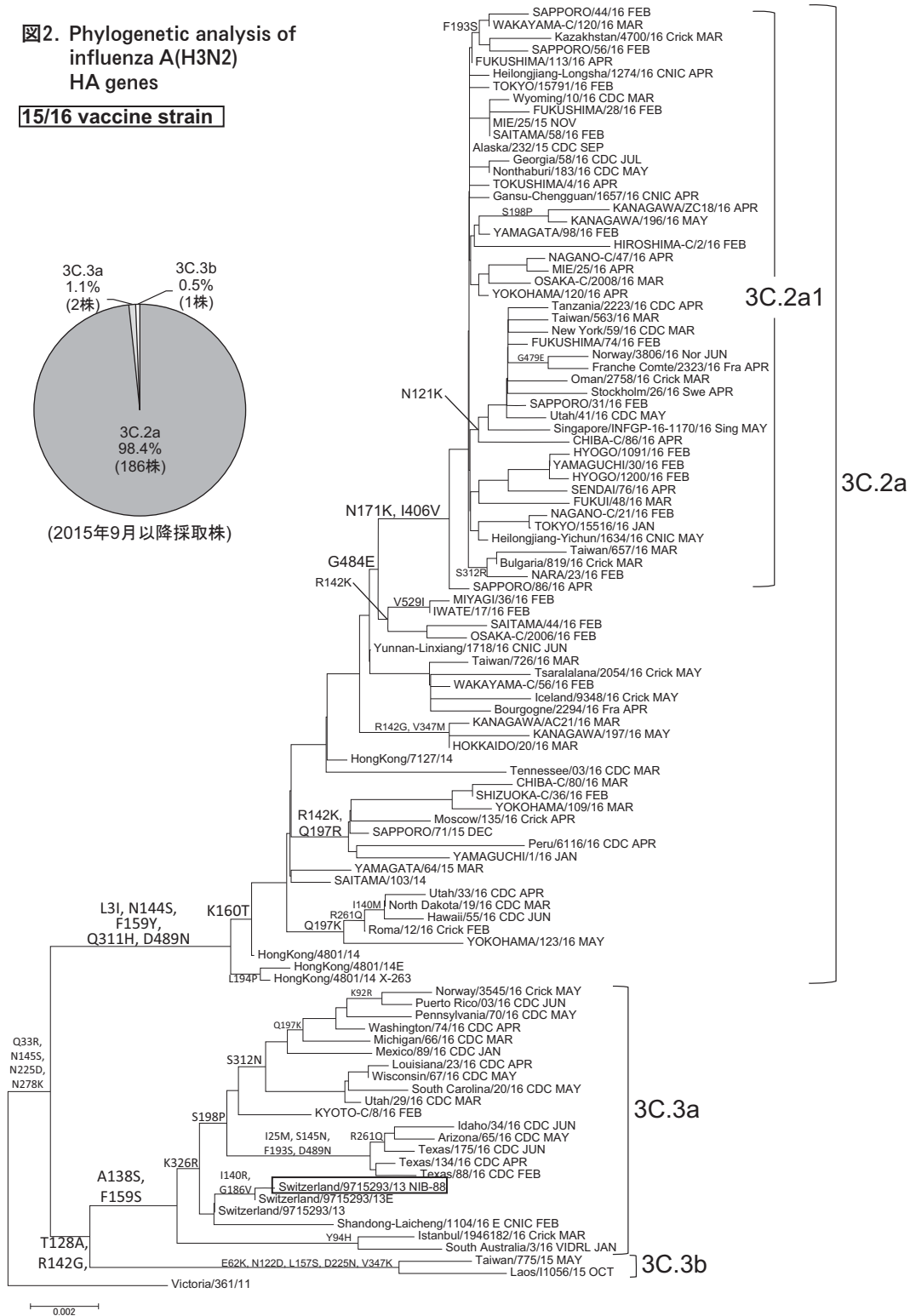
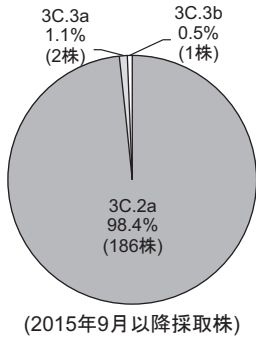
に多くの A (H3N2) 分離株は極めて低い赤血球凝集活性しか示さず, HI 試験の実施が困難な場合が多かったことから, 本亜型ウイルスについては中和試験法を用いて抗原性解析を実施した。

解析した分離株の5~6割は, 2015/16シーズンワクチン株 A/Switzerland/9715293/2013(クレード 3C.3a) の細胞分離株と抗原性が類似していた。また, 分離株の7割以上が次期 (2016/17) シーズンのワクチン株に

選定された A/Hong Kong/4801/2014(クレード 3C.2a) 細胞分離株や参照株である A/埼玉/103/2014細胞分離株と抗原的に類似していた。また, 海外分離株の多くも同様の傾向を示していた。しかし, 解析した分離株の半数以上は, ワクチン製造用卵高増殖性株の A/Switzerland/9715293/2013(NIB-88) や A/Hong Kong/4801/2014(X-263) からは抗原性が大きく乖離しており, これらワクチン製造株は卵馴化による抗原変異の

図2. Phylogenetic analysis of influenza A(H3N2) HA genes

15/16 vaccine strain



影響を強く受けていると考えられた。

2-3) B型ウイルス
遺伝子系統樹解析

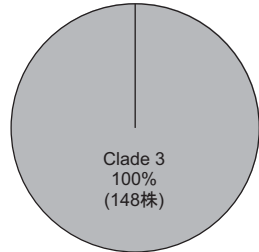
山形系統：遺伝子解析を実施した国内および海外で分離された148株はすべて、HA タンパク質にS150I, N165Y, N202S, S229D アミノ酸置換を持つクレード3 (代表株：B/Wisconsin/1/2010株, B/Phuket/3073/2013株) に属した (7ページ図3)。

Victoria系統：国内および海外で分離された173株はすべて、HA タンパク質にN75K, N165K, S172P アミノ酸置換を持つクレード1A(代表株：B/Brisbane/60/2008株, B/Texas/2/2013株) に属した (8ページ図4)。

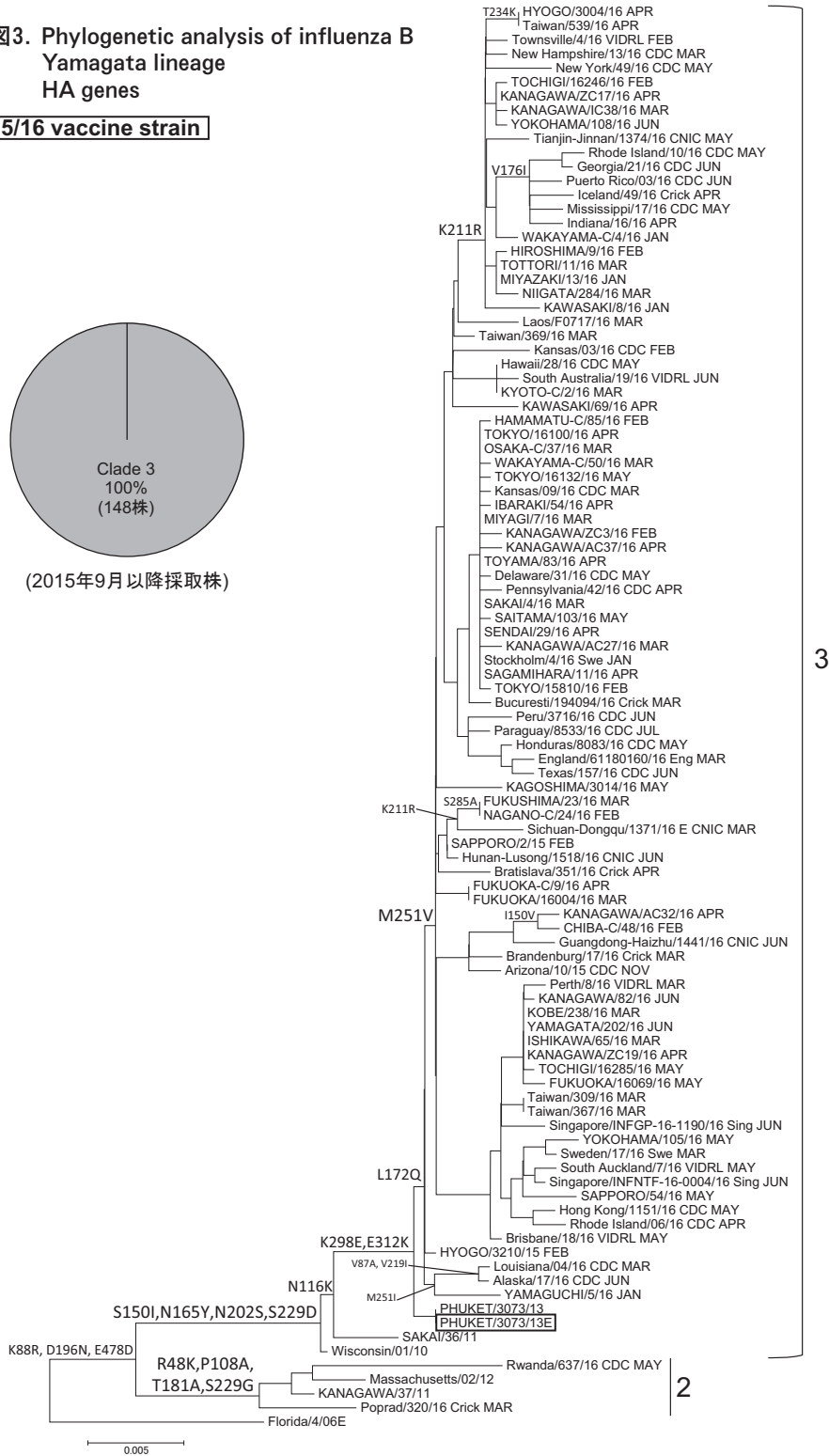
抗原性解析：国内および海外 (台湾, ラオス, ベトナム) から収集した分離株のうち、山形系統の182株 (国内160株, 海外22株) については6種類のフェレット感

図3. Phylogenetic analysis of influenza B Yamagata lineage HA genes

15/16 vaccine strain



(2015年9月以降採取株)



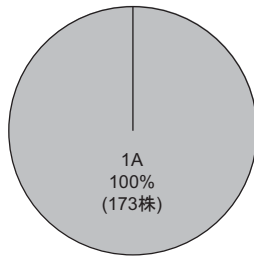
染血清を用いて、Victoria 系統の170株 (国内135株、海外35株) については7~8種類のフェレット感染血清を用いてHI試験により抗原性解析を実施した。その結果、山形系統解析株の98%以上が2015/16シーズンに採用されたワクチン株B/Phuket/3073/2013に抗原性が類似していた。一方、Victoria系統解析株は、その99%が2015/16シーズンのワクチン株B/Texas/2/2013に抗原性が類似していた。

3. 抗インフルエンザ薬耐性株の検出と性状

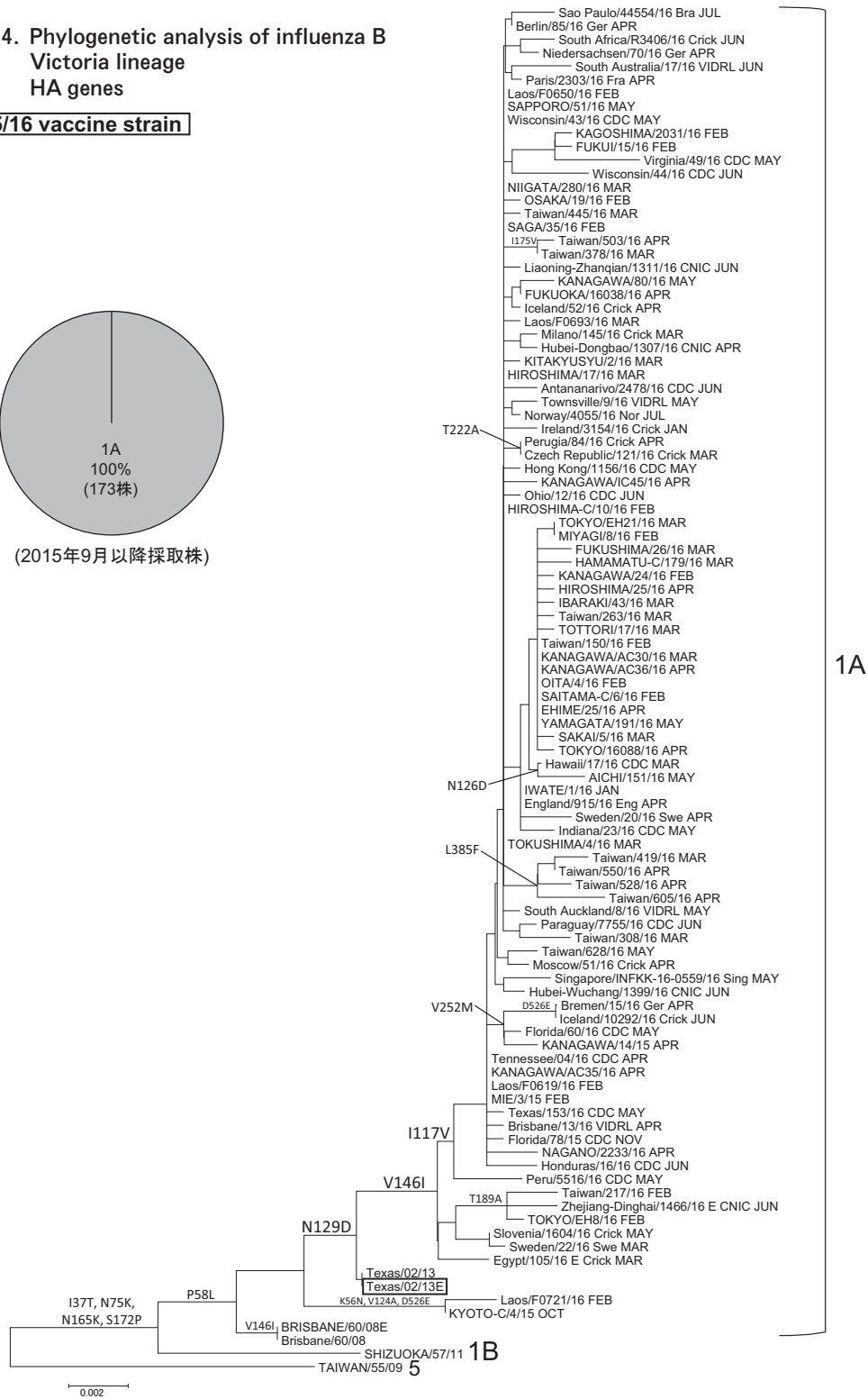
季節性インフルエンザに対する抗インフルエンザ薬としては、M2阻害剤アマンタジン (商品名シンメトレル) および4種類のNA阻害剤オセルタミビル (商品名タミフル)、ザナミビル (商品名リレンザ)、ペラミビル (商品名ラピアクタ)、ラニナミビル (商品名イナビル) が承認されている。しかし、M2阻害剤はB型ウイルスに対して無効であり、さらに現在、国内外で

図4. Phylogenetic analysis of influenza B Victoria lineage HA genes

15/16 vaccine strain



(2015年9月以降採取株)



流行している A 型ウイルスは、M2 阻害剤に対して耐性を示すため、インフルエンザの治療には、主に NA 阻害剤が使用されている。薬剤耐性株の検出状況を継続的に監視し、国や地方自治体、医療機関並びに WHO に対して迅速に情報提供することは公衆衛生上非常に重要である。そこで感染研では全国の地衛研と共同で、抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスを実施している。

A (H1N1)pdm09 ウイルスについては、地衛研において NA 遺伝子解析によるオセルタミビル・ペラミビル耐性変異 H275Y の検出を行い、感染研において上記 4 薬剤に対する感受性試験を実施した。A (H3N2) ウイルスおよび B 型ウイルスについては、地衛研から感染研に分与された全分離株について 4 薬剤に対する感受性試験および既知の耐性変異の検出を行った。

3-1) A(H1N1)pdm09 ウイルス

2015/16シーズンに国内で分離された2,565株について解析を行った。その結果、NAにH275Y 耐性変異をもつオセルタミビル・ペラミビル耐性株が48株(1.9%) 検出された。耐性株はほとんどが散发例であり、地域への感染の拡大は認められなかった。

海外(台湾, ネパール, ベトナム, モンゴル, ラオス)で分離された72株については、すべての株が4薬剤に対して感受性であった。

3-2) A(H3N2) ウイルス

国内で分離された161株および海外(台湾, ネパール, ベトナム, ラオス)で分離された63株について解析を行った結果、すべての解析株は4薬剤に対して感受性を示し、耐性株は検出されなかった。

3-3) B型ウイルス

国内で分離された298株および海外(台湾, ネパール, ベトナム, ラオス)で分離された68株について解析を行った結果、すべての解析株は4薬剤に対して感受性を示し、耐性株は検出されなかった。

4. 2015/16シーズンのワクチン株と流行株の抗原性の一致性の評価

インフルエンザ株サーベイランスはWHO世界インフルエンザ監視・対応システム(Global Influenza Surveillance and Response System: GISRS)によって、地球規模で実施されており、このサーベイランスの結果をもとに流行予測とワクチン株選定が行われている。しかし、卵を用いる現行のワクチン製造には国家検定に要する期間も加えると6カ月以上を要するため、流行予測とワクチン株の選定を前シーズンのインフルエンザの流行終息前に行わなければならない、結果的にワクチン株と流行株の抗原性が一致しない場合もある。このような背景を踏まえて、2015/16シーズンのワクチン株(卵またはMDCK細胞分離株)およびワクチン製造株(卵高増殖性株)と実際の流行株との抗原性の一致状況について、シーズン終了後に得られた総合成績に基づき遡って評価した。

わが国における2015/16シーズン用のインフルエンザワクチン株は、感染研における「インフルエンザワクチン株選定のための検討会議」での検討により、A/California/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09, A/Switzerland/9715293/2013(NIB-88)(H3N2), B/Phuket/3073/2013(山形系統)およびB/Texas/2/2013(Victoria系統)が選定され、2015年5月8日付けで厚生労働省健康局長より通知された(IASR 36: 112, 2015)。

A(H1N1)pdm09 ウイルス: 国内および海外における多くの国でA(H1N1)pdm09 ウイルスの流行が主流であった。分離された流行株のほとんどが、ワクチン株A/California/7/2009(卵分離株)およびワクチン製造株A/California/7/2009(X-179A)(卵高増殖性株)と抗原性が一致していた。

A(H3N2) ウイルス: 2015/16シーズンの流行株のほとんどは、ワクチン株A/Switzerland/9715293/2013とは違うクレード3C.2aに属した。ワクチン株と流行株の属するクレードは異なっていたが、解析した分離株の5~6割は、まだワクチン株A/Switzerland/9715293/2013(クレード3C.3a)(細胞分離株)と抗原性が類似していた。しかしながら、ワクチン製造用の卵高増殖性株A/Switzerland/9715293/2013(NIB-88)は卵馴化による抗原変異の影響を大きく受けているため、解析した分離株の半数以上は、ワクチン株から抗原性が乖離していた。

B型ウイルス: 2015/16シーズンから4価ワクチンが導入されたことを受け、B型ワクチン株は両系統から選定された。山形系統のほとんどすべての流行株がワクチン株B/Phuket/3073/2013(細胞および卵分離株)と抗原性が類似していた。同様に、Victoria系統のほとんどすべての流行株がワクチン株B/Texas/2/2012(細胞および卵分離株)と抗原性が類似していた。

本研究は「厚生労働省発生動向調査に基づくインフルエンザサーベイランス」事業として全国地方衛生研究所(地衛研)との共同研究として行われた。また、インフルエンザ迅速診断キット陽性臨床検体について、永寿総合病院・三田村敬子先生、市川こどもクリニック・市川正孝先生、あべこどもクリニック・安倍隆先生、座間小児科・山崎雅彦先生の協力を得て供与を受けた。さらに、ワクチン株選定にあたっては、ワクチン接種前後のヒト血清中の抗体と流行株との反応性の評価のために、新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野・齋藤玲子教授の協力を得た。海外からの情報はWHOインフルエンザ協力センター(米国CDC, 英国フランシスクリック研究所, 豪州Victoria州感染症レファレンスラボラトリー, 中国CDC)から提供された。本稿に掲載した成績は全解析成績の中から抜粋したものであり、その他の成績はNESIDの病原体検出情報システムにより毎週地衛研に還元されている。また、本稿は上記研究事業の遂行にあたり、地方衛生研究所全国協議会と感染研との合意事項に基づく情報還元である。

国立感染症研究所

インフルエンザウイルス研究センター第一室・WHOインフルエンザ協力センター

中村一哉 岸田典子 藤崎誠一郎 白倉雅之
高下恵美 桑原朋子 佐藤 彩 秋元未来
三浦秀佳 小川理恵 菅原裕美 渡邊真治
小田切孝人

地方衛生研究所インフルエンザ株サーベイランスグループ

<特集関連情報>

鳥・ブタインフルエンザの流行状況について

鳥インフルエンザ

A/H5 亜型ウイルス：高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) ウイルスのヒト感染例は、2003年以降、世界の16カ国で856例が確認されており、そのうち452例が死亡例である(2016年10月3日現在)¹⁾。エジプトでは A (H5N1) ウイルスが家禽の間で定着し、家禽との接触などが原因によるヒト感染例が2014年の終わりから急増し、2015年に続き2016年も8例の感染例が報告されている¹⁾。エジプトの他には、西アフリカ、ヨーロッパ、アジアで家禽や野鳥への感染が報告されており²⁾、特にカメルーンでは、2014年以降家禽での流行が続いているが、これまでのところ西アフリカでのヒト感染例の報告はない¹⁾。

近年は、NA がN1以外の A/H5 亜型高病原性鳥インフルエンザも世界各地の家禽や野鳥の間で蔓延しているが、ヒトへの感染が確認されているのは A (H5N6) ウイルスのみで、2016年は7例のヒト感染例が報告されている。これまで A (H5N6) ウイルスのヒト感染例は中国からの報告のみであり、2014年以降のヒト感染例は累計で14例あり、うち10例が死亡例である。分子系統解析により、2014年にヒトに感染した A (H5N6) ウイルスの HA 遺伝子はクレード2.3.4.4に分類され、NA 遺伝子は A (H6N6) 鳥インフルエンザウイルス、その他の内部遺伝子は A (H5N1) ウイルスのクレード2.3.2.1に由来していた。2015年にヒトに感染したウイルスでは、HA および NA 遺伝子は2014年のウイルスと同じだが、内部遺伝子は A (H9N2) 鳥インフルエンザウイルスに由来するウイルスも見つかっており、A (H5N6) ウイルスは土着の複数の亜型の鳥インフルエンザウイルスとの間で遺伝子再集合が起こっていると考えられている^{3,4)}。現時点では、A (H5N6) ウイルスでのヒトに感染しやすくなるような遺伝子変異は確認できていない¹⁾。現在、その他 A/H5 亜型高病原性鳥インフルエンザの主な流行地は、A (H5N2) は台湾、フランス、米国、A (H5N8) ウイルスは韓国、A (H5N9) はフランスである²⁾。

A/H7 亜型ウイルス：A/H7 亜型の高病原性鳥インフルエンザは世界各地で発生しており、2016年は、メキシコで A (H7N3) ウイルスが、イタリアで A (H7N7) ウイルスが、米国で A (H7N8) ウイルスが流行している²⁾。これら A/H7 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスによるヒト感染例の報告はこれまでのところないが、今後も注視していく必要がある。

一方、2013年に世界で初めて鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスのヒト感染例が中国で報告されたが、2016年10月20日現在で803例のヒト感染例が確認されており、うち316例は死亡例である⁵⁾。毎年、冬季に感

染者数が増大するが、年間の感染患者数は年々減少しており、2015年10月以降の第4波では約120例のヒト感染例が報告されている。ヒト感染例のほとんどは、生鳥市場などで感染した生鳥や汚染環境に曝露したことと関連性があり、まだウイルスはヒトからヒトへの持続的感染を起こしやすい性質を獲得していない⁶⁾。中国国内では動物に対するサーベイランスが行われており、2016年7月の1カ月に27省、計4,242カ所から88,567血清と52,837検体を集めて調査した結果、A (H7N9) ウイルス陽性例はなかったが、57血清で A/H7 抗体陽性⁷⁾が検出されている。中国国内では A (H7N9) ウイルスが蔓延している状況が続いているが、このウイルスは家禽に対してほとんど病原性を示さないため、感染した家禽をモニターすることが難しく、感染拡大のコントロールは困難な状況にあり、今後もヒト感染への危険性はなくならないと考えられる。

A/H9 亜型ウイルス：2013年以降、鳥インフルエンザ A (H9N2) ウイルスのヒト感染例は中国およびエジプトで散発的に報告されており、2016年は新たに7例が確認されているが^{1,8)}、いずれも症状は軽症であり、これまで死亡例は報告されていない。中国国内では A (H9N2) ウイルスが家禽の中で土着しており、このウイルスに感染した家禽との接触により感染したと考えられている。

日本国内では鳥インフルエンザウイルスのヒト感染例は未だ報告されていないが、世界各地の家禽や野鳥に鳥インフルエンザが蔓延し、ヒトへの感染例も多数報告されている状況であり、ヒトからヒトへ効率良く感染する性質を変異により獲得して世界各国で大流行する可能性や、今後日本でも野鳥を介して家禽に鳥インフルエンザが広がる可能性もある。鳥インフルエンザの流行状況については引き続き注視していく必要がある。

ブタインフルエンザ

ブタは鳥・ヒトインフルエンザウイルスの両方に感染するため、ブタが交雑宿主となって遺伝子再集合により新たなウイルスを排出する可能性がある。現在世界的には、ブタの間で様々な遺伝的背景を持つ A (H1N1), A (H1N2), A (H3N2) ウイルスが循環しており、これまでも散発的にブタからヒトへの感染例が確認されてきた⁹⁾。ヒト感染したブタインフルエンザウイルスはヒトの季節性インフルエンザウイルスと区別するために“variant (v) viruses”と総称される。

アメリカの状況：1990年代後半から、それまでブタの間で循環していた Classical-swine 系統の A (H1N1) ウイルスと、鳥とヒト由来のインフルエンザウイルスとの間で遺伝子再集合が起こり、Triple reassortant ウイルスと総称される A (H1N1), A (H1N2), A (H3N2) ウイルスが循環するようになった¹⁰⁾。2009年にパンデミックを引き起こした A (H1N1) pdm09 ウイルスは、

この Triple reassortant ウイルスと Eurasian avian-like swine 系統の A(H1N1) ウイルスとの遺伝子再集合により出現したウイルスである¹¹⁾。2009年以降は、A(H1N1)pdm09 ウイルスがブタの間でも循環して、さらなる遺伝子再集合が起こり、北米大陸のブタの間で循環するインフルエンザウイルスの遺伝的背景は複雑化している¹²⁾。近年は主に農業フェアなどにおけるブタとの接触をきっかけとした、ブタインフルエンザウイルスのヒト感染例が多数報告されている。2005年12月以降2016年9月現在までに372例の A(H3N2)v ウイルス、20例の A(H1N1)v ウイルス、8例の A(H1N2)v ウイルスのヒト感染例が報告されているが、ヒトからヒトへの感染はまだ報告されていない¹³⁾。

中国の状況：近年 Eurasian avian-like 系統のブタインフルエンザ A(H1N1) ウイルスのヒト感染例が死亡例1例を含めて数例報告されている^{14, 15)}。これらのヒト感染例は地域的に離れた場所で散発的に起きており、ヒトからヒトへの感染は確認されていないが、ウイルスの受容体結合部位にヒトへ感染しやすい変異を持ち、フェレットを用いた動物実験で飛沫感染することが確認されたウイルスも見つかっている¹⁶⁾。

日本では1970年代後半から Classical-swine 系統の A(H1N1) ウイルスがブタの間で循環し始め¹⁷⁾、その後ヒトの A(H3N2) ウイルスとの遺伝子再集合により出現した A(H1N2) ウイルスが循環していたが¹⁸⁾、2009年以降は、A(H1N1)pdm09 ウイルスとの間で遺伝子再集合が起きていることが明らかとなっている^{19, 20)}。日本ではこれまでブタインフルエンザウイルスのヒト感染例は報告されていないが、ブタインフルエンザウイルスの発生状況を引き続き注視していく必要がある。

参考文献

- 1) WHO, Monthly Risk Assessment Summary, Influenza at the Human-Animal Interface
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/HAI_Risk_Assessment/en/
- 2) OIE, Update on Highly Pathogenic Avian Influenza in Animals (Type H5 and H7)
<http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/2016/>
- 3) Pan M, *et al.*, J Infect 2016 Jan; 72 (1): 52-59
- 4) Shen YY, *et al.*, Emerg Infect Dis 2016 Aug; 22 (8): 1507-1509
- 5) FAO, H7N9 situation update
http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/H7N9/situation_update.html
- 6) WHO, Human infection with avian influenza A (H7N9) virus-China
<http://www.who.int/csr/don/17-august-2016-ah7n9-china/en/>
- 7) 中華人民共和国 農業部獣医局, 2016年7月分全国

動物 H7N9 インフルエンザ観測状況

- http://www.moa.gov.cn/sjzz/syj/dwyqdt/201608/201608/t20160822_5249404.htm
- 8) ProMED mail, <http://www.promedmail.org/>
 - 9) Myers KP, *et al.*, Clin Infect Dis 2007 Apr 15; 44 (8): 1084-1088
 - 10) Lorusso A, *et al.*, Curr Top Microbiol Immunol 2013; 370: 113-132
 - 11) Garten RJ, *et al.*, Science 2009 Jul 10; 325 (5937): 197-201
 - 12) Nelson MI, *et al.*, J Infect Dis 2016 Jan 15; 213 (2): 173-182
 - 13) <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-cases-us.htm>
 - 14) http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201602_zoonotic_vaccinevirusupdate.pdf?ua=1
 - 15) Qi X, *et al.*, Arch Virol 2013; 158 (1): 39-53
 - 16) Yang H, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 2016 Jan 12; 113 (2): 392-397
 - 17) Sugimura T, *et al.*, Arch Virol 1980; 66: 271-274
 - 18) Nerome K, *et al.*, J Gen Virol 1983; 64 (Pt 12): 2611-2620
 - 19) Kobayashi M, *et al.*, Emerg Infect Dis 2013 Dec; 19 (12): 1972-1974
 - 20) Kanehara K, *et al.*, Microbiol Immunol 2014 Jun; 58 (6): 327-341
- 国立感染症研究所
インフルエンザウイルス研究センター
影山 努 中内美名 高山郁代 齊藤慎二
小田切孝人

<特集関連情報>

2015/16シーズンのインフルエンザ脳症について

はじめに

インフルエンザ罹患に伴う合併症の一つとして、インフルエンザ脳症が知られている。インフルエンザ脳症の報告は、日本を中心としたアジア諸国からの報告が多く、また、小児例が報告の中心だが、少数ながら成人例の報告もある。

日本では、感染症法に基づいた、感染症発生動向調査として、「急性脳炎」が5類感染症全数把握疾患に指定されており、診断した医師は全例最寄りの保健所へ届け出ることが求められている。報告基準は臨床症状に基づいており、必ずしも確定診断のための検査は求められていないが、病原体を規定しない急性脳炎(以下、脳症を含む)のサーベイランスを行っている国は稀であり、貴重な情報である。

急性脳炎の報告の中で、インフルエンザに関連する

と届け出られた報告を集計し、2015/16シーズンの傾向について以下に述べる。

2015/16シーズンのインフルエンザ脳症の報告数と過去2シーズンとの比較

2015/16シーズンは、計224例のインフルエンザ脳症の報告があった(2016年9月27日現在)。図1には、2013/14～2015/16シーズンのインフルエンザ脳症の報告数とインフルエンザウイルスの型別割合の推移を示している。2015/16シーズンは、過去2シーズンと比較すると、2倍以上の症例が報告されており、インフルエンザ脳症の報告が多かったことがわかる。また、型・亜型別にみると、2015/16シーズンはA型、あるいはA(H1N1)pdm09と記載された症例が60%以上を占めていたが、B型と報告された症例も約30%あった。2015/16シーズンはB型の割合が2014/15シーズンより多く、2013/14シーズンと同程度であった。

図2に2013/14～2015/16シーズンにおけるインフルエンザ脳症報告数および全国約5,000箇所のインフルエンザ定点から報告されるインフルエンザ患者報告数の週別定点当たり報告数の推移を示した。

2015/16シーズンのインフルエンザ脳症の報告数は、A(H1N1)pdm09が流行の主流でシーズン後半にB型の報告が増加した2013/14シーズンと同様の傾向がみられた。

インフルエンザ脳症の報告数のピークは、2013/14シーズンは2014年第7週、2014/15シーズンは2015年第2週、2015/16シーズンは2016年第5週であり、インフルエンザ定点当たりの報告数の増加に合わせてインフルエンザ脳症の報告数も増加していた。また、2015/16シーズンの定点当たりインフルエンザ患者報告数は過去2シーズンと比較して大きな増加は認められなかつ

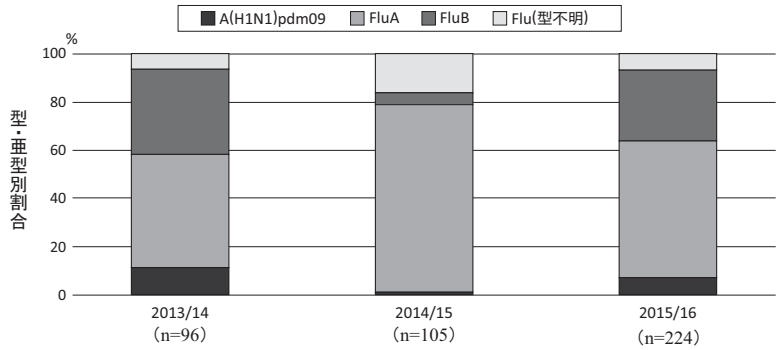


図1. 2013/14～2015/16シーズンにおけるインフルエンザ脳症報告数とインフルエンザ報告型・亜型別割合

(感染症発生動向調査: 2016年9月27日現在)

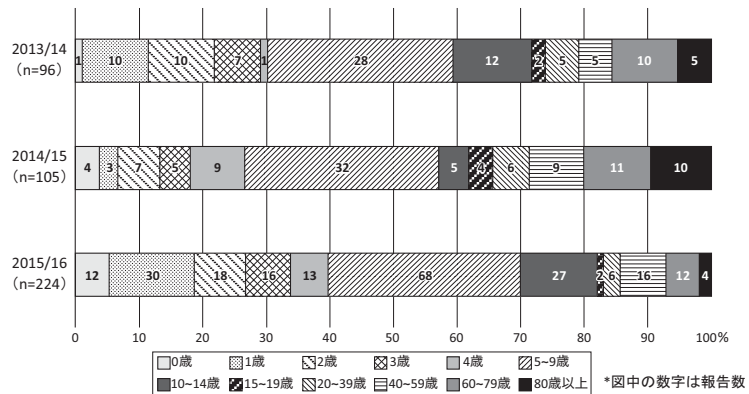


図3. 2013/14～2015/16シーズンにおけるインフルエンザ脳症年齢別報告数と割合

(感染症発生動向調査: 2016年9月27日現在)

たが、2015/16シーズンではインフルエンザ脳症の報告数は、過去2シーズンと比較して約2倍と多かった。

図3に、2013/14～2015/16シーズンにおけるインフルエンザ脳症の年齢別報告数とその割合を示した。各シーズンともに、10歳未満の症例が多く、2015/16シーズンは10歳未満が報告の70%を占めていた。2015/16シーズンは、過去2シーズンと比較してインフルエンザ脳症の報告数が多かったが、15歳以上の報告数については過去2シーズンと同程度であった。以上のことから、2015/16シーズンは、15歳未満の小児例の報告が多かったために、全体の報告数が増加したと考えら

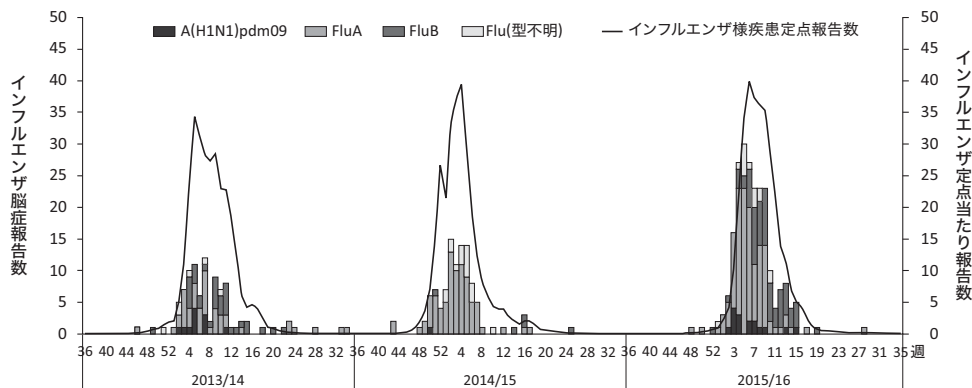


図2. 2013/14～2015/16シーズンにおける週別インフルエンザ脳症報告数およびインフルエンザ定点当たり患者報告数の推移

(感染症発生動向調査: 2016年9月27日現在)

れた。実際に、2015/16シーズンは、過去2シーズンと比較して、インフルエンザによる入院患者数が15歳未満において最も増加した¹⁾。

まとめ

2015/16シーズンは過去2シーズンと比較して、インフルエンザの定点当たり報告数には明らかな増加はなかったが、インフルエンザ脳症の報告数が多く、特に15歳未満で報告の増加がみられた。

参考文献

1) 今冬のインフルエンザについて (2015/16シーズン)

<http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1516.pdf>

国立感染症研究所感染症疫学センター

<特集関連情報>

2014/15シーズンのインフルエンザ予防接種状況および2015/16シーズン前のインフルエンザ抗体保有状況 — 2015年度感染症流行予測調査より

はじめに

感染症流行予測調査事業は厚生労働省健康局結核感染症課を実施主体とする事業であり、感受性調査(抗体保有状況調査)に関しては2013年4月から予防接種法に基づく調査となった。

毎年、健康局長通知に基づいて全国の都道府県と国立感染症研究所が協力して実施しており、そのうちの

インフルエンザ感受性調査は、インフルエンザの全国的な流行が始まる前にインフルエンザに対する国民の抗体保有状況を把握し、抗体保有率が低い年齢層に対する注意喚起等を目的としている。

対象と方法

2015年度のインフルエンザ感受性調査は、北海道、山形県、福島県、茨城県、栃木県、群馬県、千葉県、東京都、神奈川県、新潟県、富山県、石川県、福井県、山梨県、長野県、静岡県、愛知県、三重県、京都府、愛媛県、高知県、佐賀県、熊本県、宮崎県の24都道府県から各198名、合計4,752名を対象とし、2015年7~9月(インフルエンザの流行シーズン前かつワクチン接種前)の採血時期を原則として実施された(予防接種歴調査は上記都道府県の他、宮城県、山口県、福岡県でも実施された)。

インフルエンザに対する抗体価の測定は、対象者から採取された血清を用い、調査を実施した都道府県衛生研究所において赤血球凝集抑制試験(HI法)により行われた。2015年度の調査株は2015/16シーズンのインフルエンザのワクチン株として選ばれた以下の4つであり、HI法には各インフルエンザウイルスの卵増殖株を由来としたHA抗原を測定抗原として用いた。

- ・ A/California/7/2009[A(H1N1)pdm09亜型]
- ・ A/Switzerland/9715293/2013[A(H3N2)亜型]
- ・ B/Phuket/3073/2013[B型(山形系統)]
- ・ B/Texas/2/2013[B型(Victoria系統)]

なお、本稿では抗体保有率として、感染リスクを50%に抑える目安と考えられているHI抗体価1:40以上について示した。

結果

1) 2014/15シーズンにおけるインフルエンザ予防接種状況

2015年度の調査において2014/15シーズン(前シーズン)の予防接種状況について調査が行われ、7,988名の結果が得られた。図1には1回接種者、2回接種者、回数不明接種者、未接種者、接種歴不明者の割合を年齢あるいは年齢群別に示した(上段:接種歴不明者を含む,下段:接種歴不明者を含まない)。接種歴が不明であった者はすべての年齢層で1~2割程度存在し、これら接種歴不明者を除いた6,955名についてみると、1回以上の接種歴を有していたのは全体で53%(1回接種者:28%,2回接種者:14%,回数不明接種

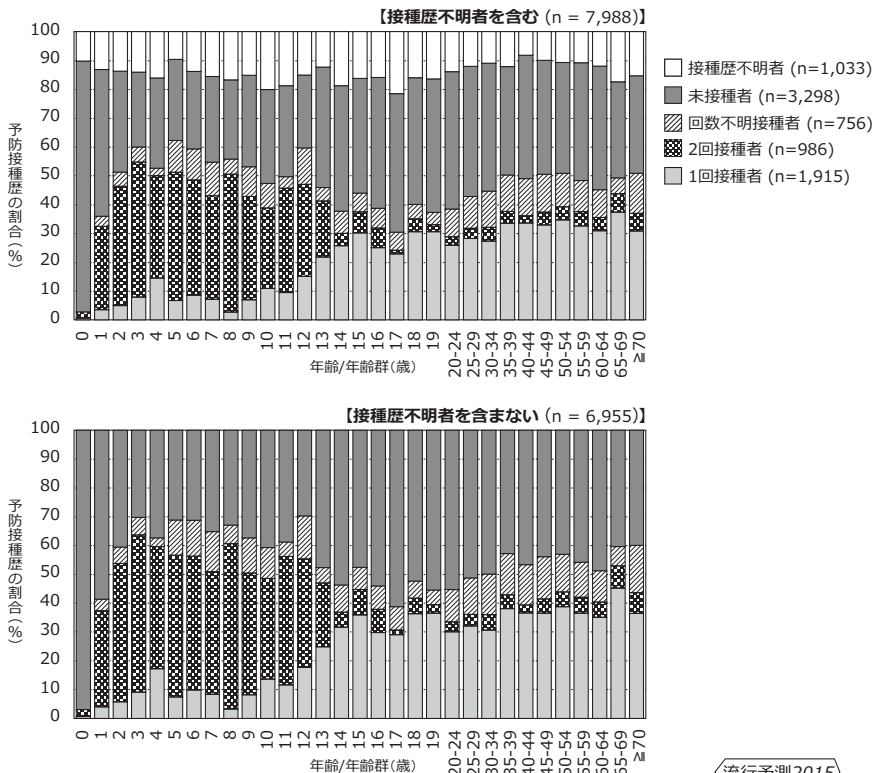


図1. 2014/15シーズンにおける年齢別インフルエンザ予防接種状況

流行予測2015

者: 11%)であり、2014年度調査(2013/14シーズン接種歴調査)の結果と同程度であった(n=6,745, 全体51%: 1回28%, 2回13%, 回数不明10%)。年齢あるいは年齢群別にみると、0歳はほとんどが未接種者であり、1歳でも約6割は未接種者であった。しかし、2歳以降は多くの年齢層で半数以上の者に1回以上の接種歴があった。また、2回の接種が推奨されている1~12歳において、接種回数が明らかな者(1回および2回接種者)のうち2回接種者の割合をみると、68~95%が2回接種者であり、他の年齢層(5~47%)と比較して高かった。

2) インフルエンザ抗体保有状況の比較

2015年度(2015/16シーズン前)のインフルエンザ抗体保有状況と前年度(2014/15シーズン前)との比較を図2に示した。

2015年度は合計で6,584名の対象者について結果が報告された。0歳以降5歳ごとの各年齢群における対象者数は、0~4歳群で約800名、5歳~30代の各年齢群で約500~600名、40代~60代前半の各年齢群で約300~400名であったが、60代後半および70歳以上の年齢群では100名前後の対象者数であった。

A(H1N1)pdm09亜型については2014年度と2015年度で同じ調査株が用いられた。両年度の抗体保有率は、ほぼ同程度の抗体保有率であった。2015年度の5歳~20代の各年齢群の抗体保有率(68~84%)は、その他の年齢群と比較して高かった。30~50代の各年齢群は概ね40~50%の抗体保有率であったが、0~4歳群および60歳以上の各年齢群は40%未満(25~33%)で

あった。

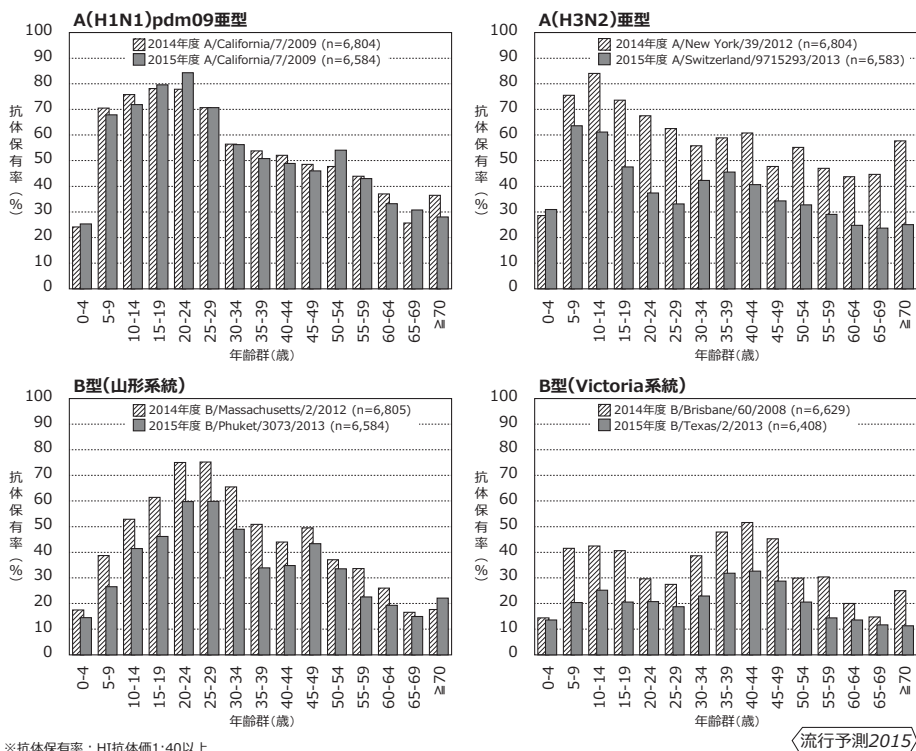
A(H3N2)亜型については2014年度と2015年度で調査株が異なっていた。2015年度は2014年度と比較して、0~4歳群以外のすべての年齢群で抗体保有率が10ポイント以上低かった。2015年度の5~14歳の各年齢群の抗体保有率(61~64%)は、その他の年齢群の抗体保有率より高かった。一方、60歳以上の各年齢群の抗体保有率(24~25%)は他の年齢群と比較して低かった。

B型(山形系統)については2014年度と2015年度で異なる調査株が用いられた。2015年度の抗体保有率は70歳以上群を除くすべての年齢群で2014年度と比較して低かった。2015年度の調査では、20代の抗体保有率(60%)が他の年代より高かった。一方、10歳未満および55歳以上の各年齢群の抗体保有率(14~27%)は他の年齢群より低かった。

B型(Victoria系統)の調査株は2014年度と2015年度で異なっていた。2015年度の抗体保有率は2014年度と比較してすべての年齢群で低かった。2015年度の抗体保有率は、35~44歳の各年齢群以外、すべての年齢群で30%未満であり、とくに0~4歳群および55歳以上の各年齢群の抗体保有率(11~14%)は低かった。

まとめ

2015年度の調査の結果、他の年齢層と比較して高い抗体保有率を示した年齢層はA(H1N1)pdm09亜型では5~29歳、A(H3N2)亜型では5~14歳、B型(山形系統)では20~29歳、B型(Victoria系統)では35~44歳であり、抗体保有率が相対的に高い年齢層は型・



流行予測2015

図2. 2015/16シーズン前の年齢群別インフルエンザ抗体保有状況および前年度(2014/15シーズン前)との比較

亜型・系統により異なっていた。しかし、0～4歳群および60代以上の年齢群における抗体保有率は、いずれの調査株に対しても相対的に低い傾向がみられた。

本調査結果については、2015/16シーズンの全国的な流行開始前に速報としてWeb上に掲載し、当該シーズンのワクチン株に対して抗体保有率が低い年齢層に対する注意喚起を行った。しかし、流行シーズン前の抗体保有率とその後の流行状況との関連等についてはさらなる検討が必要であり、今後の課題である。

最後に、本調査にご協力頂いた都道府県ならびに都道府県衛生研究所をはじめ、保健所、医療機関等、関係機関の皆様には深謝申し上げます。

国立感染症研究所感染症疫学センター

佐藤 弘 多屋馨子 大石和徳

同 インフルエンザウイルス研究センター

渡邊真治 小田切孝人

2015年度インフルエンザ感受性調査・予防接種歴調査実施都道府県

北海道	宮城県	山形県	福島県	茨城県
栃木県	群馬県	千葉県	東京都	神奈川県
新潟県	富山県	石川県	福井県	山梨県
長野県	静岡県	愛知県	三重県	京都府
山口県	愛媛県	高知県	福岡県	佐賀県
熊本県	宮崎県			

<特集関連情報>

平成28年度(2016/17シーズン)インフルエンザワクチン株の選定経過

1. ワクチン株決定の手続き

わが国におけるインフルエンザワクチン製造株は、厚生労働省(厚労省)健康局の依頼に応じて、2月中旬～4月上旬にかけて3回に分けて国立感染症研究所(感染研)で開催される『インフルエンザワクチン株選定のための検討会議』で検討され、2016年は4月6日に最終的に選定された。感染研はこの結果を4月22日に厚労省健康局長に報告し、これを受けて6月7日に健康局長から決定通知が公布された(IASR 37: 134, 2016)。

本稿に記載したウイルス株分析情報は、ワクチン株が選定された2016年3月時点での集計成績に基づいており、それ以後の最新の分析情報を含むシーズン全期間(2015年9月～2016年8月)での成績は、総括記事「2015/16シーズンのインフルエンザ分離株の解析」(本号4ページ)を参照されたい。

2. ワクチン株について

近年のインフルエンザの流行においては、A(H1N1)pdm09およびA(H3N2)ウイルスに加えてB型ウイルスは山形系統とビクトリア系統の混合流行が続いており、欧米諸国ではA型2株およびB型2株を含む4価インフルエンザワクチンの供給へと移行してきてい

る。このことから、わが国においても平成27年度より4価のインフルエンザワクチンを導入することになった。インフルエンザワクチン株選定のための検討会議では、国内外の流行株の遺伝子解析、抗原性解析、さらに2015/16シーズンのワクチン接種後に誘導されたヒト血清抗体の流行株との反応性、およびワクチン製造候補株(高増殖株)の製造効率を推定するための発育鶏卵(卵)での増殖性などを総合的に評価して、平成28年度インフルエンザワクチン株として、以下に示すA型2株およびB型2株を選定した。

A型株

A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09

A/香港/4801/2014(X-263)(H3N2)

B型株

B/プーケット/3073/2013(B/山形系統)

B/テキサス/2/2013(B/ビクトリア系統)

3. ワクチン株選定理由

3-1. A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09

今シーズンのA(H1N1)pdm09ウイルスによる流行は、国内外ともに主流であった。ウイルスの赤血球凝集素(HA)遺伝子の進化系統樹解析では、最近の流行株はグループ6Bに分類され、その中でも今シーズンのウイルスは6B.1および6B.2というサブグループに分類された。日本を含め世界の多くの国では6B.1に分類されるウイルスが主流であったが、中国は6B.2に分類されるウイルスが多かった。フェレット感染血清を用いた赤血球凝集抑制(HI)試験による抗原性解析では、サブグループ6B.1と6B.2の分離株は抗原的には違いはなく、これらはいずれもワクチン株A/カリフォルニア/7/2009類似株であった。一方、A/カリフォルニア/7/2009を含む今シーズンのワクチン接種後のヒト(小児,成人,高齢者)血清23～30名分を用いて、ワクチン株および流行株との反応性を調べた。成人および高齢者ではワクチン株A/カリフォルニア/7/2009で誘導される抗体は、流行の主流である6B.1流行株と比較的よく反応していたが、小児では6B.1および6B.2両流行株との反応性が下がる傾向がみられた。これらヒト血清による成績からは、最近の流行株はA/カリフォルニア/7/2009から抗原性が変化しつつあるのか現時点では判断が困難であった。このため、今後も血清サンプル数を増やすなどして継続的な検討を進めることとなった。また、今後の流行株の変化に備えて、今シーズンの主流クレード6B.1から高増殖株の作製が現在試みられているものの、ワクチン株選定時点ではワクチン株として使用できる状況にはなかった。以上の解析結果やワクチン製造候補株の準備状況を総合的に判断してWHOは、2016/17シーズン北半球向けワクチン株としてA/カリフォルニア/7/2009類似株を推奨した。

わが国および近隣諸国においては、解析したすべての分離株はA/カリフォルニア/7/2009およびワクチン製造株A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)と抗原的に類似していた。また、A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)は製造効率が良好で、わが国では6シーズン続けて採用されてきた実績がある。

以上のことから、平成28年度のA(H1N1)pdm09ワクチン株として、A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)株が引き続き選定された。

3-2. A/香港/4801/2014(X-263) (H3N2)

今シーズンのH3N2の流行は、一部の国を除いて、世界的に流行の規模が小さく、国内においても分離・検出報告数の約10%程度であった。HA遺伝子の進化系統樹解析から、国内外で分離されたほとんどのウイルスはクレード3C.2aに属するウイルスであり、今シーズンのワクチン株A/スイス/9715293/2013が属するクレード3C.3aあるいは、3C.3, 3C.3bに属するウイルスは少数であった。

流行の主流を占める3C.2aの分離株はレセプター結合部位近傍に糖鎖が付加されており、そのためHA活性が非常に弱く、従来抗原性解析に用いてきたHI試験が困難であった。このため国内分離株についてはすべて中和試験法により抗原性解析が実施された。一般的にHI試験法と中和試験法の結果は、相関があると言われており、海外のWHOインフルエンザ協力センターではHA活性がある分離株については従来どおりHI試験で、それ以外の分離株については、中和試験を併用して解析が行われた。

流行の主流である3C.2aに属する分離株とワクチン株A/スイス/9715293/2013で代表される3C.3aの分離株では、抗原性に大きな違いはないが、3C.2a分離株はA/スイス/9715293/2013に対する抗血清より、3C.2aの代表株A/香港/4801/2014やA/ミシガン/15/2014抗血清とよく反応し、抗原的にはこれら代表株により近いと判断された。さらに、A/スイス/9715293/2013株を含むワクチンを接種した人(小児, 成人, 高齢者)の血清と流行株との反応性を調べたところ、3C.2aの流行株との反応性が低下する傾向がみられた。特に細胞分離の3C.2a流行株との反応性は低く、この傾向は小児の血清でさらに顕著であった。このことから、WHOは2016/17シーズン北半球向けのワクチン株に3C.2aの代表株A/香港/4801/2014類似株を推奨した。さらに、国内流行株についても同様の解析結果が得られたことから、わが国での2016/17シーズンのワクチン株はA/スイス/9715293/2013から変更し、流行の主流クレードの3C.2aから選定するのが妥当と判断した。

WHOのワクチン推奨株A/香港/4801/2014の類似株としてA/香港/7127/2014, A/ニューカレドニア/71/2014およびA/ビクトリア/673/2014が挙げられ、そ

れぞれの株から高増殖株が作製されており、国内のワクチン製造候補株として、A/香港/4801/2014から3株(X-263, X-263A, X-263B), A/香港/7127/2014から2株(X-261, NIB-93), A/ニューカレドニア/71/2014から1株(X-257A)およびA/ビクトリア/673/2014から1株(NIB-92)が検討された。また、高増殖株ではないがA/香港/4801/2014類似株であるA/埼玉/103/2014野生株も検討された。

それぞれの検討株に対するフェレット感染血清を作製し流行株との反応性を調べた。検討株のうち、A/ニューカレドニア/71/2014(X-257A)およびA/ビクトリア/673/2014(NIB-92)については、解析した流行株はすべて、ホモ抗体価から16倍以上反応性の低下がみられ、これらは卵馴化による抗原変異が著しく、流行株から大きく抗原性が乖離していることから、それ以降の検討から除外された。

A/香港/4801/2014の高増殖株3株(X-263, X-263A, X-263B), A/香港/7127/2014の高増殖株2株(X-261, NIB-93)については、米国CDCで解析した成績も参考にして検討した。また、並行してワクチン製造効率の参考となる卵増殖後のウイルス蛋白収量についても検討した。各高増殖株に対する抗血清と流行株との反応性およびウイルス蛋白収量の結果から、ワクチン株としての適性を考慮して検討株の絞り込みを行った。その結果、A/香港/7127/2014の2株(X-261, NIB-93), A/香港/4801/2014の2株(X-263A, X-263B)は、ワクチン製造候補株としては適当ではないと判断された。一方、A/香港/4801/2014(X-263)抗血清は、流行株との反応性が感染研成績では22%, CDC成績では41%であり、卵馴化による抗原変異の影響を受けているが、蛋白収量は今シーズンのワクチン製造株A/スイス/9715293/2013(NIB-88)の約65%であり、検討した株の中では最も良かった。このことから、高増殖株からはA/香港/4801/2014(X-263)が最終候補となった。

一方、野生株A/埼玉/103/2014は、ワクチン種株作製用に品質管理された培養細胞として感染研が新規に開発したイヌ腎上皮細胞由来のNIID-MDCK細胞で分離され、その後卵で継代された株である。この卵継代8代目(E8)株に対する抗血清は約70%の流行株と良好な反応性を示したことから、厚労省規制担当部局からこのような継代歴を持つウイルスをワクチン製造に使用しても問題ないとの確認が取れたこと、さらに、本株由来の高増殖株は現在作製中であり、当面供給される見込みがない、などから、野生株での検討となった。A/埼玉/103/2014(E8)は、増殖性、蛋白収量ともに極めて低いため、さらに卵で20代まで継代したA/埼玉/103/2014(E20)について詳細な検討が行われた。本株に対するフェレット感染血清(3種類)は、調べた65~69%の流行株と良く反応した。しかし、蛋白収量はワクチン株A/スイス/9715293/2013(NIB-88)の

約47%と増殖効率は極めて低く、また、野生株であるため粒子形状が紐状のものも含まれているため、製造の濾過工程での回収率が低く、製造効率も落ちる可能性が指摘された。加えてこの株を用いるとワクチン供給量の減少と供給時期が1～2カ月遅延することが問題視された。さらに、蛋白収量が悪いワクチン株では、メーカーでの精製過程で卵由来の夾雑物を除ききれない可能性があり、これによる副反応も例年より多くなる可能性が懸念された。

以上、高増殖株A/香港/4801/2014(X-263) および野生株A/埼玉/103/2014候補株のワクチン株としての適性についての総合的評価から、平成28年度のA(H3N2)のワクチン株としてA/香港/4801/2014(X-263)が選定された。

3-3. B/プーケット/3073/2013(B/山形系統)

近年B型ウイルスは山形系統とビクトリア系統の混合流行が続いており、最近2年間は山形系統の流行が優位であったが、今シーズンはビクトリア系統がやや優位であった。今シーズンの山形系統の流行株は、HA遺伝子の進化系統樹解析では国内外ともにほとんどすべての株が、ワクチン株B/プーケット/3073/2013が属するグループ3に属した。

流行株の抗原性解析では、ほとんどすべての流行株がワクチン株B/プーケット/3073/2013に対する血清とよく反応しており、B/プーケット/3073/2013類似株であった。またB/プーケット/3073/2013を含むワクチン接種者(小児, 成人, 高齢者)の血清と流行株との反応性は良好であった。

2016シーズンの南半球および2016/17シーズンの北半球用の3価ワクチンとしては、WHOはB型からビクトリア系統を推奨し、4価ワクチンとしてはさらに山形系統からB/プーケット/3073/2013類似株を推奨した。

国内においては、流行株のほとんどはB/プーケット/3073/2013類似株であり、またB/プーケット/3073/2013株は今シーズンのワクチンとしての製造実績もある。このことから、平成28年度のB/山形系統のワクチン株として、B/プーケット/3073/2013株が引き続き選定された。

3-4. B/テキサス/2/2013(B/ビクトリア系統)

今シーズンのビクトリア系統の流行規模は国内外ともに山形系統よりやや大きかった。HA遺伝子の進化系統樹解析から、ビクトリア系統のウイルスはすべて今シーズンのワクチン株B/テキサス/2/2013で代表されるクレード1Aに属していた。解析したほとんどの流行株の抗原性は、ワクチン株B/テキサス/2/2013またはその類似株B/ブリスベン/60/2008に類似していた。またB/テキサス/2/2013またはB/ブリスベン/60/2008を含むワクチン接種者(小児, 成人, 高齢者)の血清と流行株との反応性は良好であった。このことから、WHOはビクトリア系統のワクチン株としてB/

ブリスベン/60/2008類似株を推奨した。

今シーズンの国内でのビクトリア系統の流行株について、細胞分離のB/ブリスベン/60/2008株およびB/テキサス/2/2013それぞれに対するフェレット感染血清との反応性を調べた結果、どちらの血清も流行株とよく反応した。一方で、卵分離のB/ブリスベン/60/2008株およびB/テキサス/2/2013それぞれに対するフェレット感染血清との反応性を調べたところ、B/テキサス/2/2013に対する血清との反応性は、B/ブリスベン/60/2008に対する血清との反応性より良かった。これは卵分離のB/ブリスベン/60/2008は卵馴化の影響*)を大きく受けているためと考えられた。

以上の成績から、平成28年度のB/ビクトリア系統のワクチン株としてワクチン製造実績のあるB/テキサス/2/2013が選定された。

*)B型ウイルスにおいてもH3N2亜型ウイルスと同様卵馴化により、ビクトリア系統はHA蛋白の197-199番目のアミノ酸に卵継代による置換が入り、それによって糖鎖が欠落して抗原性変異を起こすことが知られている。卵分離のワクチン候補株B/ブリスベン/60/2008およびB/テキサス/2/2013も例外ではないが、その変異の程度はA(H3N2)亜型ウイルスより小さいことが感染研および米国CDCの解析から示されている。

国立感染症研究所

インフルエンザワクチン株選定会議事務局
インフルエンザウイルス研究センター

小田切孝人

<特集関連情報>

インフルエンザ検査体制の変更に伴う検査実施状況 — 埼玉県

2016(平成28)年4月から、改正感染症法が完全施行され、インフルエンザの検体採取が法的に定められた。これを受け、埼玉県では、埼玉県感染症発生動向調査事業実施要綱を改正、さらに埼玉県病原体サーベイランス実施要領を新たに策定し、病原体情報収集体制を強化した。改正法完全施行から6カ月が過ぎ、埼玉県衛生研究所への検体の搬入状況に例年に比べ大きな変化がみられている。本稿では、インフルエンザに限定して、平成28年4月からのウイルス検査状況を報告する。なお、検体数には中核市からの依頼検査分も含み、さいたま市分は除いている。

平成28年1月～9月までのインフルエンザ検体数およびインフルエンザウイルスの亜型別検出数の推移を患者報告数の推移とともに次ページ図1に示した。改正感染症法施行前の1月～3月(第1週～第12週)の検体数は、患者報告数の推移に沿って増減していくという、例年通りの推移であった。例年であれば、流行

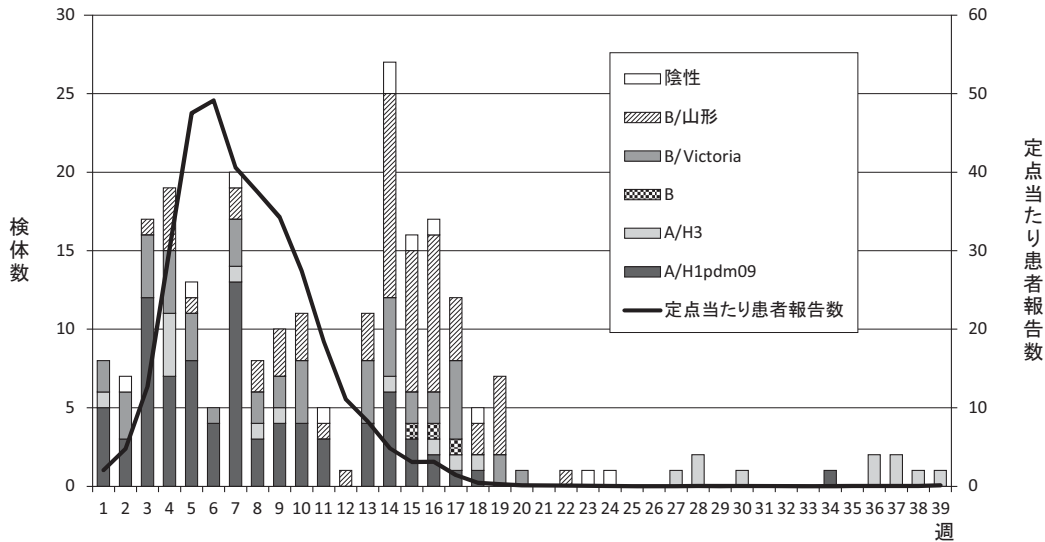


図1. 埼玉県における週別インフルエンザ検体数・検出ウイルスおよび定点当たり患者報告数の推移、2016年

が4月にまでずれ込んでも、採取される検体数は漸減する傾向であったが、平成28年4月（第13週～第17週）は、患者報告数の推移とは逆に、3月よりも検体数が増加した。法改正により患者報告数が1以上の流行期には、指定されたインフルエンザ定点医療機関は週に少なくとも1検体を提出することになり、第17週まで患者報告数が1以上で、4月は依然としてインフルエンザ流行期であった埼玉県では、検体数が増加したものと考えられた。

平成28年4月～9月までに採取された検体を患者年齢階級別にみると、0-9歳が36%と最も多く、10-19歳が18%、20歳以上が46%であった（図2）。小児だけでなく成人からの検体採取も問題なく行われたと考えられた。

非流行期となった5月～9月の検体搬入状況を見ると、5月前半（第18週、第19週）は、検体搬入があったが、5月後半以降は、ほとんど検体搬入はなかった。非流行期には医療機関でインフルエンザを疑う患者がなかったということであり、患者情報とも一致している。病原体サーベイランスについては発生動向調査事業実施要綱でインフルエンザにはインフルエンザ様疾患も含む、とされているが、インフルエンザ様疾患の症例定義が明確にされていないため、積極的な検体採

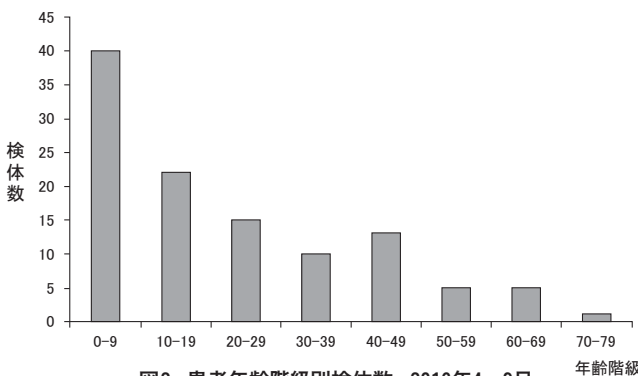


図2. 患者年齢階級別検体数、2016年4～9月

取はなされなかったと思われる。しかし、インフルエンザ様疾患の定義を、発熱と呼吸器症状がひとつあればよい、等とかなり広くすると、たとえばRSウイルス感染症を疑ったが迅速キットが陰性であったもの等も含まれることになる。インフルエンザの中に症例定義の異なる疾患が混在することになり、解析する上で混乱を招く恐れがある。一方、定義を狭くすると、非流行期に感染症発生動向調査事業実施要綱の規定に準じた検体数の収集が困難となる。非流行期のインフルエンザ検体採取については、全国データとして解析が行われるという前提を考慮し、症例定義、検体採取基準等の検討が必要である。また、今後、患者報告数が1以上になった流行期間においても、恒常的かつ計画的な検体数が採取されることが、解析上重要であり、関係機関との連携は一層必要となってきた。

埼玉県衛生研究所

篠原美千代 内田和江 岸本 剛

<特集関連情報>

2014/15シーズンの新上五島町におけるインフルエンザA(H3N2) 亜型の分子疫学解析

はじめに

季節性インフルエンザの原因ウイルスの型・亜型は、A(H1N1)（以下A/H1）、A(H3N2)（以下A/H3）およびB型であり、その中でもA/H3は抗原性を変えながら、毎シーズンのように流行を繰り返している¹⁾。2014/15シーズンも本邦ならびに世界各国において、A/H3が主流の流行亜型であった²⁾。これまで国内では、感染症発生動向調査を中心とした医療機関で採取された検体でのインフルエンザのウイルスサーベイランスは行われているものの、詳細な分子疫学解析を行った報告は少ない。さらに、本邦の島嶼部における本疾患の疫学には不明な点が多いと思われる。このよ

うな背景から、今回、我々は長崎県の五島列島・新上五島町において検出されたA/H3の分子疫学解析を行った結果、若干の知見を得たので以下に報告する。

対象および方法

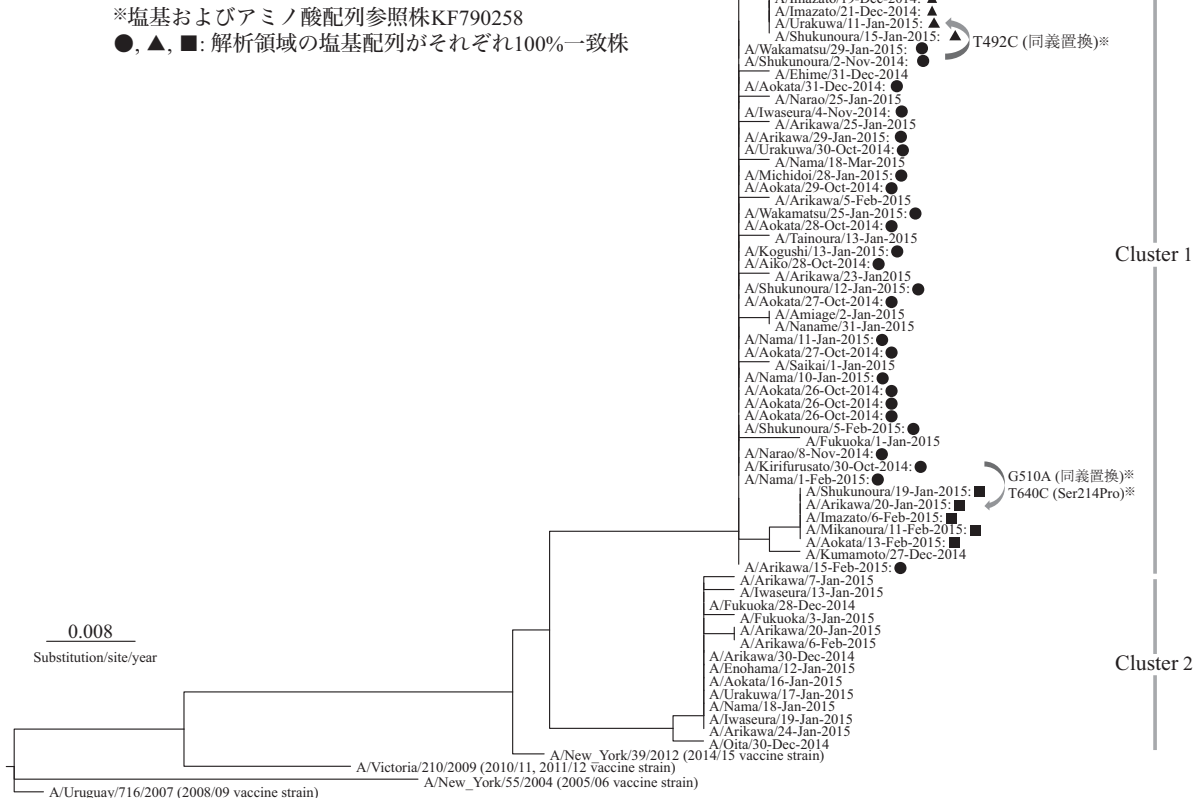
新上五島町は、九州最西端の長崎港から約100kmに位置する五島列島の中通島・若松島とその周囲の島を町域とし、面積214km²、約2万人の人口を有する。今回の調査においては、同町・中通島の中央部に位置する長崎県上五島病院を2014/15シーズンに受診し、簡易キットあるいは臨床所見により、インフルエンザと診断され、本研究の同意を得られた患者を対象とした。対象は、985名〔男性476名、女性509名、30.0±24.4歳(平均±標準偏差)〕であった。疫学情報として、鼻咽頭ぬぐい液採取日、年齢、性別、住所、職業などに加え、本疾患患者接触歴を含めた情報を収集した。これらの情報を基に、インフルエンザB型および同一地域・集団での2日以内の発症例を除外し、既報に従い、*HA1* 遺伝子 (363bp) を対象にRT-PCRおよびシーケンシングを行った³⁾。結果として、237名の検体のRT-PCRおよびシーケンシングを行った。シーケンス後、A/H1および100%塩基配列が一致した株113株を除外し、最終的に64名(男性34名、女性30名、25.3±24.6歳)の解析株が得られた。得られた解析株に参照株として、過去国内で使用されたワクチン株を加え、最尤法(ML法)による分子系統樹解析を行った(塩基置換モデル: HKY85-Γ)。また、塩基配列が

100%一致した株についても、各地域・集団での初発および最終例は解析から除外せず、感染伝播についての検討も行った。

結果および考察

図に*HA1* 解析領域の分子系統樹を示す。系統樹上、上五島町で検出されたA/H3は2つのクラスター(Cluster 1および2)に分類され、多く検出された株はCluster 1であったことが推定された。次に、疫学情報および系統樹から、感染伝播に関する検討も行った。その結果、今回の対象のうち、初発患者は、本土での会合出席2日後より発症(発症日10月21日)しており、今回の調査における上五島町でのインフルエンザ流行の始まりは、他の地域からの持ち込みが発端であると考えられた。さらに、この初発患者から検出された株(図、A/Aokata/26-Oct-2014株、以下青方株)と100%塩基配列が一致した株が検出された本疾患患者の発生地域を時系列的に調査した。その結果、2014年10月末に中通島西部の上五島地区にある青方郷から青方株の検出が始まり、11月にかけて北部の新魚目地区・浦桑郷、さらに南東部の奈良尾地区・岩瀬浦郷、南西部の若松地区・宿の浦郷と全島にわたり、この株が検出された。また、12月中旬には、東部の有川地区・有川郷で、青方株の塩基配列に1塩基変異(T492C)が生じた株が検出され(図、A/Arikawa/12-Dec-2014)、西部の上五島地区今里郷、奈摩郷、北部の浦桑郷および南西部の宿の浦郷で検出された。さらに、12月下旬

図. A(H3N2)亜型*HA1*遺伝子分子系統樹(363bp)



～翌年2月にかけて、再び青方株と同じ塩基配列を有するA/H3が西部の青方郷から島全域にわたって検出された。また、12月下旬から、Cluster 2のA/H3が東部の有川郷で検出され、1月にかけて北部の浦桑郷、西部の奈摩郷・青方郷、南東部の岩瀬浦郷と全島にわたって検出された。さらに、1月下旬以降は、青方株の塩基配列に2塩基置換(G510AおよびT640C)が加わったA/H3が(前ページ図, A/Shukunoura/19-Jan-2015, 宿の浦株)も全島で検出された。以上のことから、本研究により、2014/15シーズンにおける五島列島・上五島町でのA/H3の分子疫学の一部が明らかになったと思われる。今後、本研究で得られた株のさらなる詳細な遺伝学的な解析を行い、インフルエンザウイルスの伝播様式およびHAI遺伝子の分子進化を明らかにしていく予定である。

参考文献

- 1) Wright PF, *et al.*, Fields Virology, sixth ed.: 1186-1243, 2013
- 2) 中村一哉ら, IASR 36: 202-207, 2015
- 3) Saitoh M, *et al.*, Intervirology 51 (6): 377-384, 2008

長崎県上五島病院

小森一広 岸川孝之 八坂貴宏

長崎県環境保健研究センター

松本文昭

国立病院機構長崎医療センター

山崎一美

国立感染症研究所感染症疫学センター

長澤耕男 高橋琢理 大石和徳 木村博一

<特集関連情報>

6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効性: 2013/14および2014/15シーズン(厚生労働省班研究報告として)

はじめに

インフルエンザワクチンの有効性に関する最近の考え方は、「複数シーズンにわたり、統一的な手法で継続的に有効性をモニタリングする」というものである。欧米諸国で実施されている有効性モニタリングプロジェクトでは、症例・対照研究の亜型であるtest-negative designが採用されている^{1,2)}。当該デザインの長所は、検査確定インフルエンザが結果指標であることに加え、発病後の受診行動が症例・対照間で似通うため、「受診行動に起因するバイアスを制御できる」という点である^{3,4)}。

厚生労働省研究班「ワクチンの有効性・安全性評価とVPD(vaccine preventable diseases)対策への適用に関する分析疫学研究」では、test-negative designにより、6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの

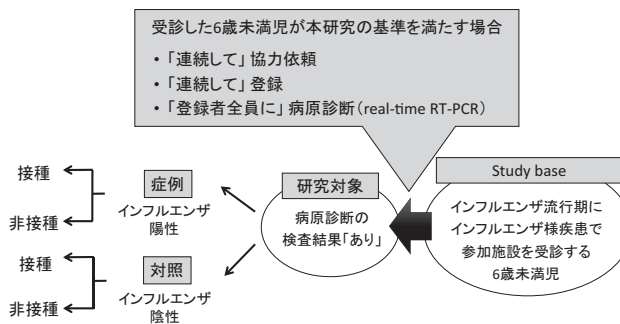


図. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

毎週、各施設で任意の数日間を「登録日」として設定し、1日のある時点(例:午前診療の開始時)以降、発熱と呼吸器症状で受診した6歳未満児の保護者すべてに問診票の記入を依頼した。本研究の基準を満たす者については、連続して研究への協力を依頼した。対象者数が1日あたりの目標人数に達するまで連続して登録し、全例について病原診断を実施した。

有効性を継続的にモニタリングしている。本稿では、2013/14シーズン(予備調査)と2014/15シーズン(本調査)の結果を、報告書から抜粋して述べる^{5,6)}。

方法

デザインは多施設共同症例・対照研究(test-negative design)である。2013/14シーズンは大阪府で実施し(5施設が参加)、2014/15シーズンは大阪府と福岡県で実施した(9施設が参加)。研究期間は、各地域におけるインフルエンザ流行期である。

対象者の適格基準は下記の通りである。

- ①研究期間に、インフルエンザ様疾患(ILI)(38.0°C以上の発熱plus[咳、咽頭痛、鼻汁and/or呼吸困難感])で参加施設を受診した小児
- ②受診時の年齢が6歳未満
- ③発症から受診まで7日以内(ただし、2014/15シーズンは「38.0°C以上の発熱出現後、6時間～7日以内の受診)

以下の基準に1つ以上合致する者は、本研究の対象から除外した。

- ・調査シーズンに、型にかかわらず検査確定インフルエンザの診断既往を有する者(ただし、2014/15シーズンはこの除外基準を撤廃)
- ・調査シーズン9月1日の時点で、月齢6か月未満
- ・インフルエンザワクチンの接種後、アナフィラキシーを呈した既往を有する者
- ・今回のILIに対して、すでに抗インフルエンザ薬を投与されている者
- ・今回のILIが入院中に出現した者
- ・施設に入所中の者
- ・大阪府外あるいは福岡県外に居住する者

本研究のstudy base(研究対象者を生み出す“source population”)から研究対象者を選定する過程で、選択バイアス(selection bias)が生じることを回避するため、系統的手順による登録を行った(図)。登録時、保護者に自記式質問票への記入を依頼し、同胞数、通園有無などの情報を収集した。当該シーズンのインフルエンザワクチン接種歴については、対象者が参加施設

表. インフルエンザワクチン接種のオッズ比

接種回数	n (%)		OR ^a (95%CI)	
	症例	対照	Crude	Adjusted ^b
2013/14 シーズン	(N=387)	(N=438)		
0回	257 (66)	195 (45)	1.00	1.00
1回	44 (11)	68 (16)	0.53 (0.33-0.85)	0.49 (0.27-0.90)
2回	86 (22)	175 (40)	0.43 (0.30-0.60)	0.49 (0.31-0.76)
2014/15 シーズン	(N=298)	(N=555)		
0回	174 (58)	241 (43)	1.00	1.00
1回	36 (12)	79 (14)	0.63 (0.38-1.05)	0.69 (0.37-1.28)
2回	88 (30)	235 (42)	0.52 (0.35-0.75)	0.59 (0.36-0.97)

OR: オッズ比, CI: 信頼区間

^a条件付きロジスティック回帰モデル。層化変数: 参加施設、登録週、最高体温 (38.0-38.9/≥39.0°C)^b調整変数: 性、年齢 (0-1/2-3/4-5歳)、発症～受診の日数 (0-2/≥3日)、同胞有無、通園有無、基礎疾患による通院、過去1年間の医療機関受診回数 (0-4/5-9/≥10回)、前シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および前シーズンの医師診断インフルエンザ歴

設で接種を受けた場合、診療録の情報を担当医が転記した。その他の施設で接種を受けた場合は、担当医が母子健康手帳の記録を転記するか、保護者に自宅で母子健康手帳の記録を転記してもらい返送を依頼した。

登録時に全例から鼻汁を吸引し、共同研究機関の大阪府立公衆衛生研究所でreal-time RT-PCR法 (以下、PCR法) による病原診断を行い、インフルエンザウイルス陽性の者を症例、インフルエンザウイルス陰性の者を対照 (test-negative control) と分類した。条件付き多重ロジスティック回帰モデルにより、検査確定インフルエンザに対するワクチン接種の調整オッズ比 (OR) を計算した。ワクチン有効率は (1-OR) × 100 (%) として推定した。

結果と考察

表に、インフルエンザワクチン接種の調整ORを示す。2013/14シーズンの1回接種と2回接種の調整ORはいずれも0.49と有意であった (有効率51%)。当該シーズンの主流株であったA(H1N1)pdm型 (症例387人中184人で陽性) に対する有効率は、1回接種37%、2回接種56%であり、2回接種で有意であった。2014/15シーズンの1回接種と2回接種の調整ORは0.69と0.59 (有効率: 31%と41%) であり、2回接種で有意であった。なお、2014/15シーズンで解析対象となった症例は、すべてA(H3N2)陽性であった。

以上より、6歳未満児における検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率 (2回接種) は、いずれのシーズンも有意な効果を示した。2014/15シーズンの有効率の方が低かったが、当該シーズンの主流株であったA(H3N2)型は、海外ワクチンあるいは国内ワクチンのA(H3N2)株から大きく抗原変異したと報告されている。一方、2013/14シーズンの主流株であったA(H1N1)pdm型は、ワクチン株と良好に合致していた。2シーズンの有効率の違いは、ワクチン株と流行株の合致度を反映していると考えられる。

おわりに

Test-negative designは、インフルエンザワクチン有効性研究におけるこれまでの課題を解消する手法

である。一方で、まだ歴史の浅いデザインであるため、潜在するバイアスに注意を払いながら、そのようなバイアスを極力排除する努力をすべきと考える。厳密な計画の下に実施されたtest-negative designからの論拠を積み重ねることにより、わが国においてもインフルエンザワクチン有効率の“abstract universal statements (要約された普遍の見解)”を導くことができるだろう。

参考文献

- 1) Treanor JJ, *et al.*, Clin Infect Dis 2012; 55 (7): 951-959
- 2) Kissling E, *et al.*, Euro Surveill 2009; 14 (44)
- 3) Jackson ML, Nelson JC, Vaccine 2013; 31 (17): 2165-2168
- 4) Foppa IM, *et al.*, Vaccine 2013; 31 (30): 3104-3109
- 5) 福島若葉ら, 厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) ワクチンの有効性・安全性評価とVPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究 平成26年度総括・分担研究報告書, pp15-26, 2015
- 6) 福島若葉ら, 厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) ワクチンの有効性・安全性評価とVPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究 平成27年度総括・分担研究報告書, pp15-26, 2016

大阪市立大学大学院医学研究科
公衆衛生学 福島若葉

<速報>

2016/17シーズン初めのインフルエンザの動向 — 茨城県

2016/17シーズン第36週～第40週にかけて、県内ではインフルエンザの集団感染が相次いで発生したので、それらの状況について報告する。

2016年9月2日～6日に、県南地域の幼稚園で風邪症状の集団感染があり、3歳児クラス17名中11名がイ

ンフルエンザ A と診断されたため、9月8日および9日(第36週)に今シーズン県内で初となる学級閉鎖措置が取られた。その後幼稚園全体で計15名の発症が報告された。入院者および重症者はおらず、16日には終息した(事例1)。シーズン初発事例であったため管轄保健所により検体が採取された。

搬入された鼻かみ液5検体(8日採取)について国立感染症研究所(感染研)「インフルエンザ診断マニュアル」に基づきリアルタイム RT-PCR を行ったところ、5検体すべてから A/H3 ウイルス遺伝子が検出された。また、MDCK 細胞を用いたウイルス分離の結果、4 検体で CPE が確認された。感染研より配布された2015/16シーズンインフルエンザウイルス同定キットを用いて HI 試験を行ったところ、4 検体は A(H3N2) : A/Switzerland/9715293/2013 ウサギ免疫血清に対し HI 価80 (ホモ価640) であった。また、A(H1N1) pdm09, B/山形系統および Victoria 系統抗血清に対しては HI 価10未満であったため、A/H3 ウイルス分離株と同定された。この4株の A/H3 ウイルスの HA 遺伝子領域の塩基配列を決定したところ、配列は完全に一致した。さらに感染研インフルエンザウイルス研究センターの系統樹解析¹⁾を参考に解析を行った結果、サブクレード 3C.2a に分類された(図)。

次いで第37週、県南地域の幼稚園4歳児クラス34名中10名がインフルエンザを発症し、15、16日に学級閉鎖措置がとられた。この幼稚園全体では計26名のイン

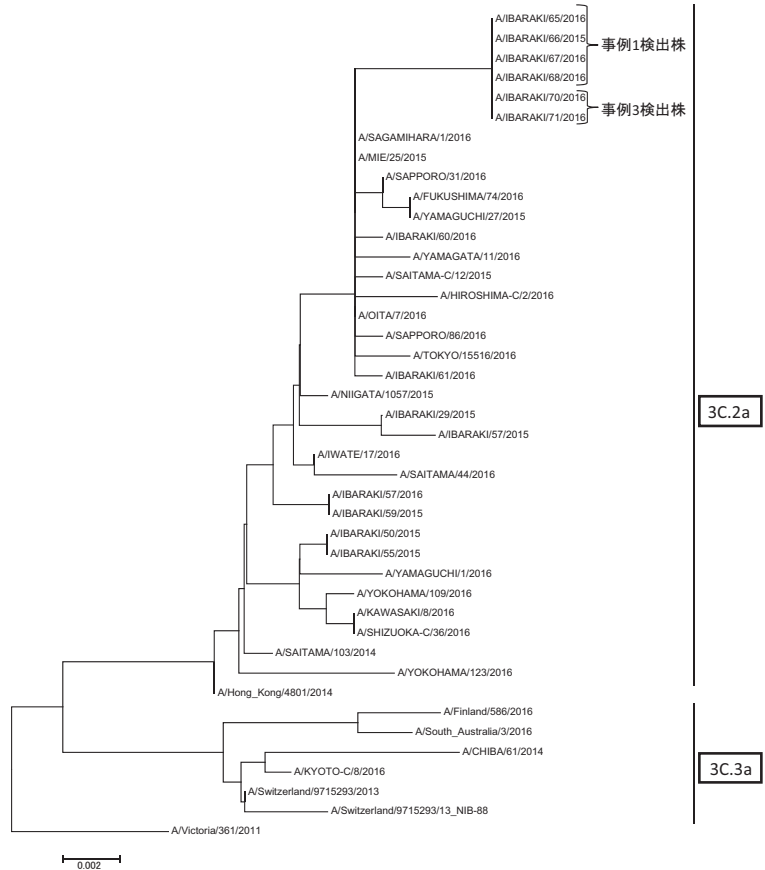


図. A/H3ウイルスHA 遺伝子系統樹

フルエンザによる欠席が報告された(事例2)。衛生研究所には14日に採取された鼻かみ液8検体、うがい液6検体(10名分)が搬入された。事例1と同様に検査を行ったところ、鼻かみ液7検体、うがい液1検体(8名分)から A/H1pdm09 ウイルス遺伝子が検出された。ウイルス分離の結果、CPE が確認されたのは鼻

表. 事例1～3の検体および検査結果

	No.	年齢(歳)	性別	最高体温(°C)	鼻汁の自覚	発症から検体採取までの日数(日)	検体(液)	リアルタイム RT-PCRによるウイルス分離遺伝子検出
事例1 第36週 県南地域・幼稚園	1-1	3	男	40.0	○	6	鼻かみ	A/H3 ○
	1-2	40代(職員)	女	40.7	○	5	鼻かみ	A/H3 ○
	1-3	3	女	39.7	○	5	鼻かみ	A/H3 ○
	1-4	3	男	39.4	○	4	鼻かみ	A/H3 ○
	1-5	4	男	40.0		5	鼻かみ	A/H3 ×
事例2 第37週 県南地域・幼稚園	2-1	5	男	40.3		2	鼻かみ うがい	不検出 不検出
	2-2	5	男	39		5	うがい	不検出
	2-3	5	男	39.8	○	5	鼻かみ うがい	A/H1pdm09 × 不検出
	2-4	4	男	39.2	○	1	鼻かみ	A/H1pdm09 ○
	2-5	4	男	40.4	○	5	鼻かみ うがい	A/H1pdm09 × 不検出
	2-6	4	男	38.5	○	5	鼻かみ うがい	A/H1pdm09 × 不検出
	2-7	5	女	39.6	○	5	鼻かみ	A/H1pdm09 ×
	2-8	5	女	39.2		4	うがい	A/H1pdm09 ×
	2-9	4	女	36.9	○	1	鼻かみ	A/H1pdm09 ×
	2-10	5	男	40.1	○	6	鼻かみ	A/H1pdm09 ×
事例3 第38週 鹿行地域・小学校	3-1	11	男	39.5		4	鼻かみ	A/H3 ○
	3-2	11	女	37.8		4	鼻かみ	A/H3 ○
	3-3	12	男	38.9		4	うがい	不検出
	3-4	12	男	38.3	○	4	鼻かみ	A/H3 ×
	3-5	12	男	39.2		6	鼻かみ うがい	A/H3 × A/H3 ×
	3-6	11	女	39.6		4	鼻かみ	A/H3 ×
	3-7	11	女	38.4		5	鼻かみ うがい	不検出 不検出

かみ液1検体のみであった。HI試験を行ったところ、A(H1N1)pdm09:A/California/7/2009ウサギ免疫血清に対するHI価は1,280(ホモ価1,280)、その他の抗血清に対しては10未満であったことからA/H1pdm09ウイルス分離株と同定された。また、抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスに基づき分離株のNA上のH275Y耐性マーカーを検索したところ、マーカーは認められなかった。さらに、HA遺伝子領域系統樹解析ではサブクレード6B.1に分類された。昨シーズンは全国および県内の流行の主流はA/H1pdm09ウイルス²⁾であり、系統樹解析では県内検出株はすべてクレード6B、そのうち7割程度がサブクレード6B.1に分類されており、今回の検出株は昨シーズンの流行株の類似株と推察された。

また、第38週には鹿行地域の小学校でも集団感染による学級閉鎖があり、A/H3ウイルスが検出された(事例3)。事例1と発生市町村は隣接しており、また疫学的リンクがあること、分離された株の塩基配列が一致したことから、この2つの事例は同一ウイルスによるものであった可能性が示唆された。

茨城県ではインフルエンザの流行状況の把握のため、各保健所管内で学校等における集団初発事例の検体を採取し検査をしている。従来は検体としてうがい液を用いてきたが検出率が低く、3シーズン前より鼻かみ液を導入している(鼻汁が出ないもしくは鼻をかめない場合はうがい液で対応)。鼻かみ液は今回の3事例から計19検体の提出があり、そのうちRT-PCRによりウイルスが検出されたのは17検体(89.4%)であった。また、自覚症状として鼻汁が出ると答えた人は全22名中12名おり、この12名の鼻かみ液からはすべてRT-PCRでウイルスが検出された。鼻かみ液からのウイルス分離率は鼻腔ぬぐい液と比較すると低い³⁾、集団初発例等の検査に用いるには有効な検体であると考えられる。今回事例1~3で採取された検体については前ページ表のとおりである。

その後、第40週に県央地域の病院で、第41週に同地区の中学校で集団感染(ともにA/H3検出)が発生した。さらに第40週には散発事例のインフルエンザ脳症(A/H1pdm09検出)が発生するなど、県内では現在流行期前であるが、A/H1pdm09およびA/H3ウイルスが混在しながらも感染が拡大していく兆しがある。これらの状況をふまえ、今後発生の動向には注視していく必要があるものとする。

参考文献

- 1) NESID感染症サーベイランスシステム
- 2) 今冬のインフルエンザについて(2015/16シーズン)
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flu.html>
- 3) 茨城県衛生研究所年報第53号
<http://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/eiken/kikaku/annualreport/2015.html>

茨城県衛生研究所

土井育子 黒澤美穂 梅澤昌弘 後藤慶子
本谷 匠 永田紀子 小林雅枝

茨城県竜ヶ崎保健所

松本綾香 宮崎彩子 塚野 孝 緒方 剛

茨城県つくば保健所

児玉麻里 黒江悦子 本多めぐみ

茨城県潮来保健所

益子真衣 大森葉子 石田久美子

<速報>

2016年9月上旬にシンガポールへの渡航歴のある患者から分離されたAH3亜型インフルエンザウイルス — 三重県

2016/17シーズンの三重県内のインフルエンザ定点(内科,小児科)医療機関における迅速診断キットによる測定結果により、A型インフルエンザウイルスの検出が2016年第36週に2件、第39週に1件、第40週に11件報告¹⁾されている(第40週現在)。今回、三重県感染症発生動向調査事業において2016年第35週(9月)にシンガポールへ渡航歴のある患者検体から分離されたA/H3亜型インフルエンザウイルスの遺伝子系統樹解析について報告する。

本患者(男性;58歳)は2016年8月27~30日にかけてシンガポールに滞在したのち、帰国後の9月1日に症状を呈し、9月2日(第35週)に本県A市の医療機関を受診した。受診時には発熱(38°C)、関節痛と筋肉痛を呈しており、当初、シンガポールで発生が確認されたジカウイルス等の蚊媒介性感染症が疑われたが、医療機関で実施されたインフルエンザウイルス簡易迅速診断キットによる検査でA型インフルエンザウイルス抗原が検出された。

医療機関より報告を受けた管轄保健所は、当研究所にインフルエンザウイルスの亜型同定を依頼した。医療機関で採取された咽頭ぬぐい液検体を用いてインフルエンザウイルス遺伝子検査(リアルタイムRT-PCR)を実施した結果、A/H3亜型インフルエンザウイルス遺伝子が検出された。MDCK細胞を用いてウイルス分離を試みたところ、2代培養で細胞変性が認められた。ウイルス培養上清液に対し0.75%モルモット赤血球を用いた赤血球凝集(HA)試験を行ったところ、力価は64であった。そこで、国立感染症研究所(感染研)より配布された2016/17シーズンの同定試験用抗インフルエンザウイルス血清と、0.75%モルモット赤血球を用いて赤血球凝集抑制(HI)試験を行った。最近のA/H3亜型インフルエンザウイルスは、ノイラミニダーゼ(NA)タンパク質の151番目のアミノ酸に置換が生じると、NAタンパク質がHA活性を呈する。このため、従来のHI試験では抗原性の差異が正確には測定

できず参考値となるが、本ウイルス株はA/Hong Kong/4801/2014(H3N2) 抗血清に対してHI価160(ホモ価5,120)を示した。なお、A/California/7/2009(H1N1)pdm09の抗血清(同640)、B/Phuket/3073/2013(山形系統)の抗血清(同640)、B/Texas/2/2013(Victoria系統)の抗血清(同640)に対するHI価は10未満であった。後日、感染研インフルエンザウイルス研究センターへ中和試験による抗原性解析を依頼したところ、本ウイルス株は今シーズンのワクチン株(A/Hong Kong/4801/2014: H3N2)に抗原性が類似していたことが判明した。

前述のHI試験の結果および、咽頭ぬぐい液検体について実施した遺伝子検査による亜型同定の結果から、分離されたウイルス株(A/三重/26/2016)はA/H3亜型インフルエンザウイルスであることが明らかとなった。今回の検出事例は帰国する間に発熱症状を呈していることから、シンガポールでの滞在時にA/H3亜型インフルエンザウイルスに罹患し、国内に持ち込まれたと推測される。なお、咽頭ぬぐい液、血液、尿の検体を用いてジカウイルス、デングウイルス、チクングニアウイルスを対象とした遺伝子検査を試みたが、これらのウイルス由来遺伝子は検出されなかった。

遺伝子系統樹解析

Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) EpiFlu database (<http://platform.gisaid.org>) から国内外のA/H3亜型インフルエンザウイルス株の遺伝子配列データをダウンロードし、遺伝子系統樹解析を行った。ヘマグルチニン(HA)遺伝子系統樹解析により、本ウイルス(A/三重/26/2016株)はHAタンパク質にL3I, N144S, F159Y, K160T, Q311H, D489Nのアミノ酸置換を持つクレード3C.2aに分類された。A/三重/26/2016株にはさらに、アミノ酸置換N171K, I406V, G484Eを有する特徴がみられ、昨シーズンから流行しているウイルス群の一つに属することが明らかとなった(図)。また、2016年4~8月に本県で検出および分離された同亜型ウイルス株も同様のアミノ酸置換を有していたが、2016年10月上旬に本県で検出されたA/H3亜型インフルエンザウイルス²⁾はクレード3C.2aに属したものの、アミノ酸置換N171K, I406V, G484Eを有しておらず、アミノ酸置換R142Kを保持していた。

今冬の流行期に国内で分離されるA/H3亜型インフルエンザウイルス株(クレード3C.2a)との相同性について注視するとともに、2016年に米国や豪州等で検出されているクレード3C.3aに属するA/H3亜型インフルエンザウイルスの動向について関心が持たれる。

謝辞: 本報告を行うにあたり、貴重なご意見をいた

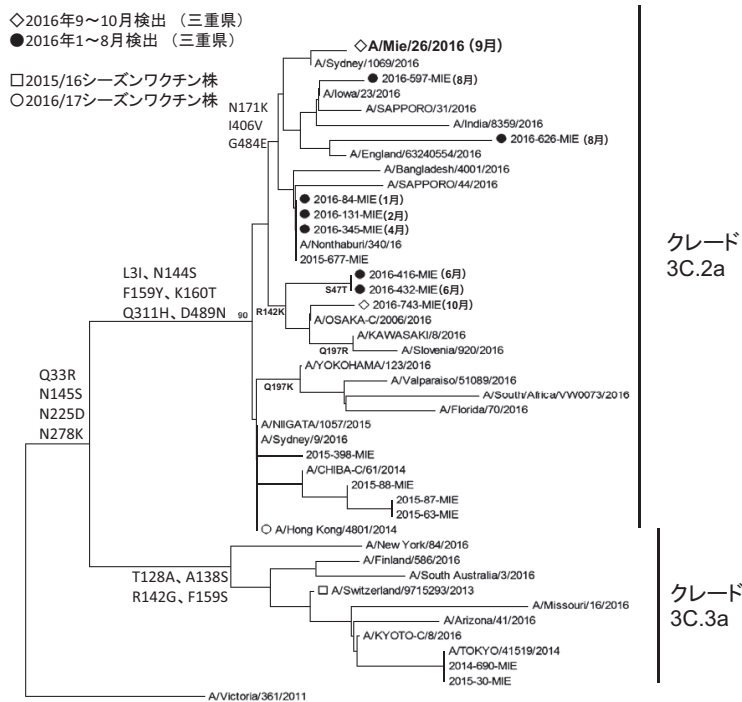


図. A/H3亜型インフルエンザウイルスHA遺伝子系統樹

だいた国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターの中村一哉先生、岸田典子先生、藤崎誠一郎先生、渡邊真治先生にお礼申し上げます。三重県感染症発生動向調査事業の検体の収集等を担当された職員の方々、関係各位に深謝いたします。

参考文献

- 1) 三重県感染症情報センター インフルエンザ定点(内科, 小児科)における迅速診断キット測定状況2016/17シーズン
<http://www.kenkou.pref.mie.jp/topic/influ/kit/infkit1617.htm>
- 2) 三重県感染症情報センター 2016/17シーズンのインフルエンザウイルス分離・検出状況
<http://www.kenkou.pref.mie.jp/topic/influ/bunri/bunrihyou1617.htm>

三重県保健環境研究所

矢野拓弥 前田千恵 楠原 一 赤地重宏
天野秀臣 米川 徹
桑名保健所 大川智子 紀平由起子 長坂裕二
独立行政法人国立病院機構 三重病院
谷口清州 菅 秀

<速報>

松戸保健所管内における麻しんのアウトブレイク
~概要と保健所における対応について~

千葉県松戸保健所の管内において、2016年7月26日に遺伝子検査で確定した症例を発端とした麻しんのアウトブレイクが発生し、疫学的接点のある合計13例の

表. 症例リスト(n=13)

症例	年齢・年齢群	性別	発症日* (発熱or発疹)	遺伝子型	ワクチン 接種歴
1	30代	女	7月12日	D8	無
2	0歳	男	7月20日	D8	無
3	4歳	男	7月29日	D8	無
4	1歳	男	8月8日	D8	無
5	20代	女	8月10日	D8	不明
6	0歳	男	8月11日	D8	無
7	0歳	男	8月11日	D8	無
8	1歳	男	8月12日	D8	無
9	15~19歳	男	8月13日	-	2回
10	5~9歳	男	8月14日	D8	無
11	1歳	男	8月21日	D8	無
12	5~9歳	女	8月23日	D8	無
13	5~9歳	女	8月24日	D8	1回

*発症日は患者行動調査によって更新されたものを含む

麻疹症例が確認された(表)。保健所と関係機関は継続した接触者調査やワクチン接種勧奨など感染拡大防止策を実施し、新規症例の発生の減少を認め、終息に至っている。本アウトブレイクは、遺伝子型D8の麻疹ウイルスによるものであり、ほぼ同時期に発生した関西国際空港職員等における麻疹症例の集積は、遺伝子型H1の麻疹ウイルスによるものと発表されている。

事案の概要

2016年7月26日、松戸保健所管内で2例(症例1, 2)が同時に遺伝子検査で麻疹と確定された。症例1は、発症から診断までに時間がかかり、診断時には既に症例2が家族内感染で発症していた。なお、症例1には渡航歴は無く、感染経路は不明である。8月4日に3例目(症例3)が確定した。症例3の患者行動調査や接触者調査から症例2との地域の催しでの接点が推定された(症例2と症例3は互いに面識はない)。遺伝子検査は、県衛生研究所においてreal-time RT-PCRを実施した。陽性検体については、RT-PCRを実施しダイレクトシーケンス法により、N遺伝子のうち450bpの塩基配列を決定し、系統樹解析により遺伝子型を決定した。この結果により遺伝子型D8であることが確定した。

症例3の接触者から、家族内感染1例(症例4)と医療機関等の受診時における二次感染による6例の麻疹

症例(症例5~10)が発生した。症例5, 症例10からはさらに1例ずつ家族内感染が発生した。また、症例9の医療機関受診時の接触者1名が麻疹を発症した。症例9はRT-nested PCR法で遺伝子増幅産物が得られなかったため、遺伝子型は確認できなかったが、発症した接触者から検出された麻疹ウイルスは、遺伝子型D8と確認された(図)。

この13例のほか、周辺自治体含め本事例と関連が疑われる麻疹症例の報告はない。患者行動調査および接触者調査により13例の感染経路は把握されており、8月24日発症の症例発生以降は新規の症例を認めなかった(図)。

保健所の対応

最初の症例の発生届受理後、患者行動調査および接触者調査を実施し、PCR検査で確定した当日に医療機関や一般向けに管内での麻疹発生の情報提供を開始した。医師会、医療機関、松戸市等の関係機関と協力し、ワクチン接種勧奨や接触者の健康観察を実施するとともに、有症状時の外出自粛や早期の医療機関受診、保健所と医療機関へ事前連絡をした上での受診等の対策を実施した。8月17日には本アウトブレイクの共有と拡大防止のため、管内医療機関関係者、教育関係者、周辺自治体の公衆衛生部局の担当者等を招き、麻疹対策会議を開催した。加えて同日に国立感染症研究所の実地疫学専門家の派遣を要請し、感染拡大防止の協力を得た。積極的疫学調査の結果、接点が不明な症例は認めておらず、最終の接触者が発生した8月27日から4週間が経過した9月24日をもって、本アウトブレイクは終息したと判断した。

千葉県松戸健康福祉センター(松戸保健所)

古賀晴美 小林真奈美 白井順子 佐藤千里
影山育子 青山均 新玲子

国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース

蜂巢友嗣 小林祐介

国立感染症研究所感染症疫学センター

福住宗久 森野紗衣子 砂川富正 松井珠乃
多屋馨子 大石和徳

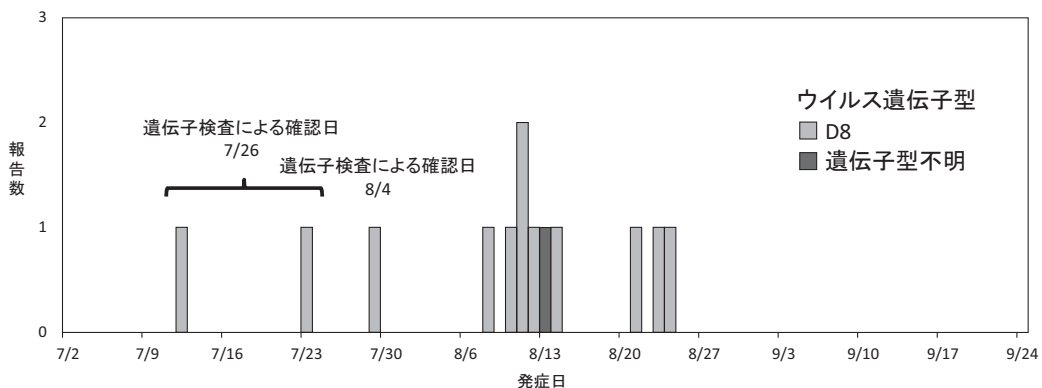


図. 流行曲線(2016年9月24日現在 n=13)

<速報>

発生動向調査における麻疹発生状況, 2016年第1~37週 (9月21日集計)

わが国では2007年12月に「麻疹に関する特定感染症予防指針 (以下, 指針)」が告示され, 麻疹排除に向けて対策が強化された。これにより, 2008年には11,013例であった報告数は激減し, 日本で長年流行がみられていた遺伝子型D5の麻疹ウイルスも2010年5月を最後に検出されなくなった。このような状況のもと, 2015年3月27日に, WHO 西太平洋地域事務局により, 日本は麻疹の排除状態にあることが認定された。

2016年第1~37週までの麻疹患者報告数は, 計130例であり, 流行曲線 (図) をみると, 第33週 (診断週) 以降に急増していることがわかる。第33週の報告例13例のうち, 千葉県から6例の報告があった。6例から検出された麻疹ウイルスの遺伝子型はD8であり, 管轄保健所による疫学調査により, それら6例は疫学的関連を持つことが推定された (本号24ページおよび <http://www.nih.go.jp/niid/ja/measles-m/measles-iasrs/6797-441p01.html>)。千葉県以外から報告された7例については, 異なる自治体から1例ずつの報告であり, 推定感染地域は国外4例 (それぞれ異なる国), 国内2例, 国内または国外1例であった (<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/diseases/measles/measles2016/meas16-33.pdf>)。国内感染が推定された2例のうち1例は関西国際空港内で勤務していた。また, 千葉県以外から報告された7例のうち5例から検出された麻疹ウイルスの遺伝子型はH1であることが判明した。報告例の中にはこれまでH1型が報告されていない国への渡航歴のあるものが含まれていたことから, 報告自治体に対して積極的疫学調査の結果について情報提供を依頼した。その結果, 5例のうち4例で, 7月31日に関西国際空港での勤務歴 (上記) または利用歴があること, 麻疹ウイルスの遺伝子型

(さらに詳しい遺伝子配列まで) が全例で一致したことが分かり, 同空港で麻疹ウイルスの感染機会があったと推定された (<http://www.nih.go.jp/niid/images/epi/measles/20160902.pdf>)。

さらに, 8月31日には同空港の事業所内において前述の空港内勤務者が発端と考えられる集団感染が報告された。大阪府の発表によると, 9月29日現在, 同空港事業所内における麻疹患者は計33例であり, 麻疹ウイルスの遺伝子型が判明している29例はすべてH1型であった。今回の同空港事業所内における集団感染は, 2015年に麻疹排除が認定された後では最大の規模となった (<http://www.pref.osaka.lg.jp/iryu/osakakansensho/mashinsyudan.html>)。

アジア, アフリカ, ヨーロッパ等では, 現在も麻疹患者が多数発生している国が存在するため, 今後も日本への輸入例は発生すると思われる。定期接種対象者 (1歳および小学校入学前1年間の者) は勿論のこと, 海外に渡航する者 (厚生労働省検疫所FORTHホームページ: <http://www.forth.go.jp/useful/vaccination.html>), 医療関係者, 児童福祉施設等の職員, 学校等の職員等で, 麻疹の罹患歴がなく, 麻疹の予防接種を2回接種していない者は予防接種を積極的に受けることが望ましい。また, 麻疹患者が1例でも発生した場合には, 積極的疫学調査により, 患者の家族, 職場の同僚などの接触者での感受性者を特定し, 予防接種を推奨することも含めた対応を強化することが必要である。

近年, 日本では麻疹の予防接種を2回接種した者の割合が上昇し, 麻疹患者報告数は激減した。また, 感染症流行予測調査によると, 予防接種歴が2回の者の抗体保有率は約99%で一定している。一方, 2016年第1~37週までの麻疹患者報告例の予防接種歴 (記録に基づかないものを含む) をみると, 2014年以前と同様に, 2回接種歴のある患者も一部含まれていた (<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/diseases/measles/measles2016/meas16-37.pdf>,

<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/2016/04/434tf03-1.gif>)。

予防接種歴があっても免疫の獲得が不十分であったり, いったん獲得した免疫が減衰してきた者については, 麻疹ウイルスに曝露されると麻疹を発症することがあるが, 接種歴の有る者と無い者を比較すると, 接種歴有りの者では典型的な麻疹の症状 (発熱, 癒合傾向のある全身性の発疹, カタル症状のすべてがそろ) を認める割合は低い傾向にある¹⁻³⁾。このことから, 定期接種対象年齢になったら速やかに接種を開始し, 必要な回数 of 接種を完了することが, 発症予防・重

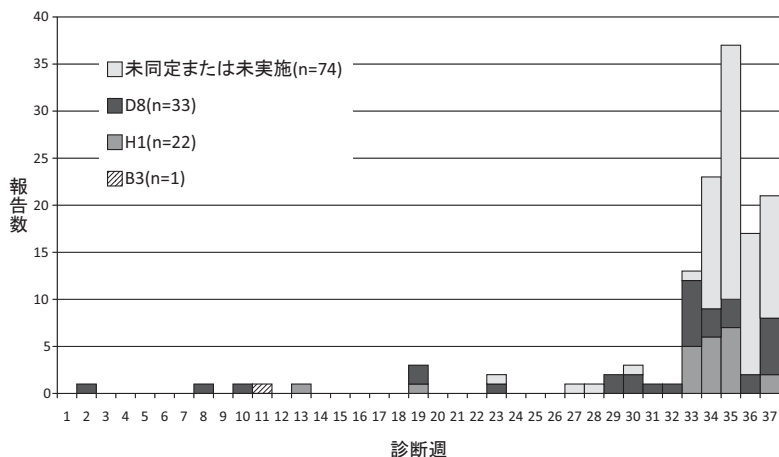


図. 遺伝子型別麻疹報告数* (2016年第1週~第37週, n=130)

*2016年9月21日現在のNESIDへの報告に基づく

症化予防の観点から重要であると考えられる。

また、医療機関では、患者の予防接種歴を「記録」で確認した上で、麻しん患者との接触歴を丁寧に問診することが大切である。自治体では、麻しんの早期診断に資するため、患者の発生状況を迅速に医療関係者等と共有し、麻しん患者との接触者に対しては、接触後21日までの健康観察を依頼するとともに、麻しんの症状や経過について説明し、麻しんの発症が疑われた時の医療機関受診時の注意点や、症状出現の前日から解熱後3日を経過するまでは周りへの感染力があることを伝え、発症した場合には、人が多く集まる場所へ行くことを避けるなど、具体的な説明が必要となる。日本は麻しんの排除状態にあると認定されたとはいえども、麻しんの排除状態の維持に向けて、引き続き、指針に沿った麻しん対策を進めて行くことが重要である。

謝辞：診療、発生動向調査、積極的疫学調査、検査診断に従事し、ご協力いただいた医療関係者や自治体の関係者の皆様に深謝いたします。

引用文献

- 1) Gershon AA, Measles Virus, Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition, Elsevier Saunders, 2014; p1967-1973
- 2) Rota JS, *et al.*, J Infect Dis 2011; 204 (suppl 1): S559-563
- 3) Rosen JB, *et al.*, Clin Infect Dis 2014; 58 (9): 1205-1210

国立感染症研究所
 感染症疫学センター
 ウイルス第三部

<国内情報>

中南米における流行から初めてとなる、国内におけるジカウイルス感染症の発生例

ジカウイルス感染症は発熱や発疹などを引き起こす蚊媒介感染症である。わが国において、4類感染症として位置づけて以来初めてとなるジカウイルス感染症患者の発生例を経験したため報告する。

症例は、10代後半、男性。2016年2月下旬、顔面、体幹、上肢の皮疹を主訴に、当院皮膚科外来を受診した。発症11日前から発症直前までブラジルに滞在し、帰国途中の航空機内で、37.8℃の発熱があった(第0病日)。翌日(第1病日)の帰国時には発熱はなかったが、第2病日の夜に家族が体幹の皮疹に気がついた。当科外来受診時(第3病日)、体温は36.3℃で、咳症状、結膜充血、口腔粘膜疹、頸部リンパ節腫脹、関節痛はなかった。顔面・頸部に融合性の淡紅色紅斑、体幹、上肢に淡紅色の不整形紅斑、丘疹が散在多発していたが、かゆみなどの自覚症状はほとんど認められなかつ

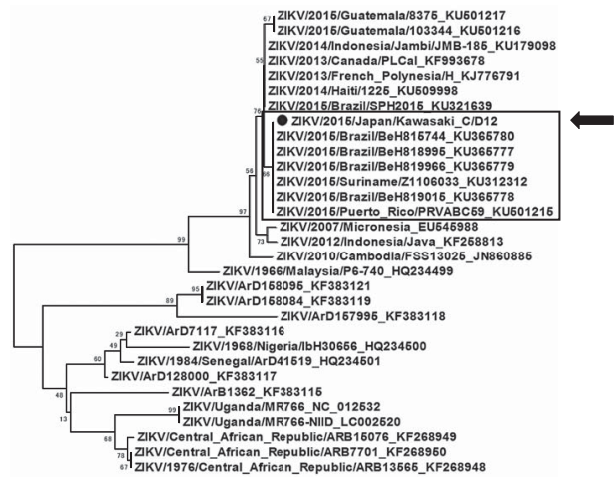


図. ジカウイルス系統樹解析

た。渡航歴、および臨床経過よりジカウイルス感染症を疑い、管轄保健所に連絡し、ジカウイルス感染症の診断目的にて、尿検体を採取した。血液検査は採取できなかった。川崎市健康安全研究所で実施したZIKV1082/1162cプライマーセットとZIKV1107プローブを用いたreal-time reverse transcription PCR (RT-PCR)ならびにcFD2/MAMDプライマーセットを用いたconventional RT-PCRで、尿検体からZika virus (ZIKV) RNAが検出され¹⁾、さらに遺伝子配列解析²⁾を行ったところ、ブラジルで流行しているウイルス株と100%相同性があることが判明した(図)。同時に、国立感染症研究所で施行されたreal-time RT-PCRにおいても同様の結果が得られたため、ジカウイルス感染症と診断した。第3病日の午後37℃台の微熱、夜間に皮疹が下肢に拡大したが、第4病日には36℃台に解熱し、体幹の皮疹はほぼ退色、下肢に淡い紅斑が残存していた。第5病日の診察時、皮疹は消退しており、後遺症なく治癒した。

2015年以前に国内で報告された3例はすべて海外感染例で、いずれも国立国際医療研究センターで診断された³⁻⁶⁾。3例とも血清もしくは尿検体のPCR検査が陽性であり、1例のみ血清ZIKV IgM抗体も陽性であった^{5,6)}。いずれも後遺症なく治癒した。

ジカウイルス感染症は、一般的に2~12日(多くは2~7日)の潜伏期の後に発熱、発疹等で発症する。顕性感染は約20%とされ、大半の患者においては重症化することなく数日程度(2~7日間)で回復するが、感染した母体から胎児への垂直感染により、小頭症などの先天性障害を来すことがあるとされている。ZIKVは、血清よりも尿からの方が長期間検出される。発症後7日以降には、血液検体からZIKVは検出されなくなるが、尿検体からは発症後10日以降でも検出される⁷⁾。また、発症181日後の患者の精液からZIKVが検出されたとの報告もあり⁸⁾、性行為による感染も問題視されている。さらに、子宮頸管にはウイルスが長期に残

存し、増殖する可能性も示唆されている⁹⁾。今後も、媒介蚊の生息する地域においては、輸入例を発端としたジカウイルス感染症の地域流行も懸念される。流行地からの帰国者に、軽度の発熱や頭痛、関節痛や結膜炎、発疹等が現れた場合には、本疾患を疑うことが大切である。ジカウイルス感染症では発症時に発熱がみられないこともあり、また、帰国の時点ですでに解熱している可能性があることも念頭に置く必要がある。

最後に、本例の届け出にあたって種々の調査、調整にあたられた、管轄保健所ならびに川崎市健康福祉局健康安全部健康危機管理担当の皆さま、ジカウイルス検出のダブルチェックをしていただいた、国立感染症研究所ウイルス第一部、に深謝いたします。

参考文献

- 1) Lanciotti RS, *et al.*, *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1232-1239
- 2) Scaramozzino N, *et al.*, *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1922-1927
- 3) 上村 悠ら, *IASR* 35: 45-46, 2014
- 4) Kutsuna S, *et al.*, *Euro Surveill* 2014; 19 (4): pii=20683
- 5) 篠原 浩ら, *IASR* 35: 243-244, 2014
- 6) Shinohara K, *et al.*, *J Travel Med* 2016; 23: pii=tav011
- 7) Gourinat AC, *et al.*, *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 84-86
- 8) Barzon L, *et al.*, *Euro Surveill* 2016; 21(32): pii=30316
- 9) Nadia P, *et al.*, *The Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1000-1001

日本鋼管病院皮膚科 石橋正史
日本鋼管病院呼吸器内科 宮尾直樹
国立国際医療研究センター
国際感染症センター 忽那賢志
川崎市健康福祉局健康安全研究所
松島勇紀 駒根綾子 清水英明
三崎貴子 岡部信彦

<国内情報>

***Kudoa hexapunctata* が原因と疑われる有症事例の発生 — 新潟県**

*Kudoa hexapunctata*はクロマグロ（特に若魚のメジマグロ）に寄生する粘液胞子虫で、2014年に横山ら¹⁾が、キハダマグロなどに寄生する *K. neothunni*とは異なることを明らかにし、新種として提唱されたものである。

鈴木ら²⁾は、マグロの喫食による下痢発症の70%以上が6月～9月に発生しており、残品のマグロから高率に *K. hexapunctata* を検出し、また、*K. hexapunctata* の

Caco-2細胞に対する毒性も確認したと報告している。

2016年に新潟県で *K. hexapunctata* が原因と疑われる有症事例が2件発生したので、その概要を報告する。2事例（A, B事例）は6月下旬と7月上旬に発生した。発症者はA事例で2グループ13名中8名、B事例は1グループ4名中3名で、いずれも下痢と嘔吐を主徴としていた。発症までの平均潜伏時間はA事例で11.2時間、B事例で8.7時間と近似していた。2事例の患者と調理従事者の検便で、既知の食中毒起因細菌およびウイルスは検出されなかった。この他に2事例に共通するものとして、冷凍されていないメジマグロが刺身や寿司として喫食されていた。提供されたメジマグロの残品はなかったため、患者便について *K. hexapunctata* 特異的リアルタイムPCR¹⁾により検査を実施したところ、A事例では6検体中4検体、B事例では検査した3検体すべてが陽性となり、喫食されたメジマグロに *K. hexapunctata* の寄生があったと推定された。また、B事例では調理従事者3名が、残ったメジマグロを賄い食として喫食しており、このうち2名の便でも陽性を確認したが、同様の症状はなかった。

2事例は、マグロ関連下痢症の頻発時期に発生し、発症状況などからも *K. hexapunctata* が原因である可能性はあったが、*K. hexapunctata* は食中毒の病因物質に指定されておらず、喫食されたメジマグロの *K. hexapunctata* 胞子数や喫食量も不明であったため、原因不明有症事例としての判断に至った。また、ヒラメへの *K. septempunctata* の寄生率（算出値で0.06%）³⁾ に比較して、メジマグロの *K. hexapunctata* の寄生率は64%²⁾ と高率であることも、食中毒の原因として判断が難しい点である。今後もメジマグロが関連する下痢症については注視し、事例や情報を集積していく必要があると考える。

参考文献

- 1) Yokoyama H, *et al.*, *Parasitol Int* 63: 571-579, 2014
- 2) Suzuki J, *et al.*, *Int J Food Microbiol* 194: 1-6, 2015
- 3) 寄生虫評価書 ヒラメの *Kudoa septempunctata*, 食品安全委員会, 2015

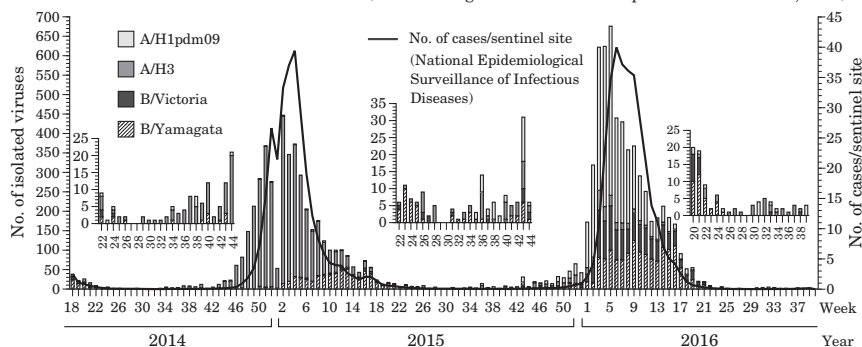
新潟県保健環境科学研究所

川瀬雅雄 猪又明日香 木村有紀
白幡祐子 紫竹美和子
新潟県福祉保健部生活衛生課
食の安全・安心推進係
岡田 涼 安齋久恵

Analysis of influenza virus isolates from the 2015/16 influenza season, Japan	214	Influenza situation during the early 2016/17 influenza season – Ibaraki Prefecture	231
Current epidemiology of avian and swine influenza viruses	220	Genetic analysis of A/H3 influenza virus isolated from a patient who returned from Singapore in early September 2016 – Mie Prefecture	233
Influenza encephalopathy during the 2015/16 influenza season – National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID)	221	A measles outbreak in Matsudo City health center jurisdiction – summary and response by the health center, July to September 2016	234
Influenza vaccination coverage in the 2014/15 influenza season and seroprevalence of influenza prior to the 2015/16 influenza season, Japan – FY 2015 National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases	223	Measles situation from week 1 to 37 of 2016 (as of September 21, 2016) – National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID)	236
Selection process of candidate influenza vaccine strains for the 2016/17 influenza season, Japan	225	The first imported case of Zika virus infection in Japan from Latin America following the outbreak in Latin America, February 2016	237
Laboratory testing practices following the influenza laboratory testing protocol reform in April 2016 – Saitama Prefecture	227	Two gastroenteritis outbreaks suspected to be due to foodborne <i>Kudoa hexapunctata</i> infection, June to July 2016 – Niigata Prefecture	238
Molecular epidemiology of A(H3N2) influenza virus detected in the 2014/15 influenza season in Shinkamigoto, Nagasaki Prefecture	228		
Influenza vaccine effectiveness among children younger than 6 years of age, 2013/14 and 2014/15 influenza seasons (report from the MHLW study group)	230		

<THE TOPIC OF THIS MONTH> Influenza 2015/16 season, Japan

Figure 1. Weekly number of reported influenza cases/sentinel site and isolated influenza viruses from week 18, 2014 to week 40, 2016, Japan
(Infectious Agents Surveillance Report: as of October 11, 2016)



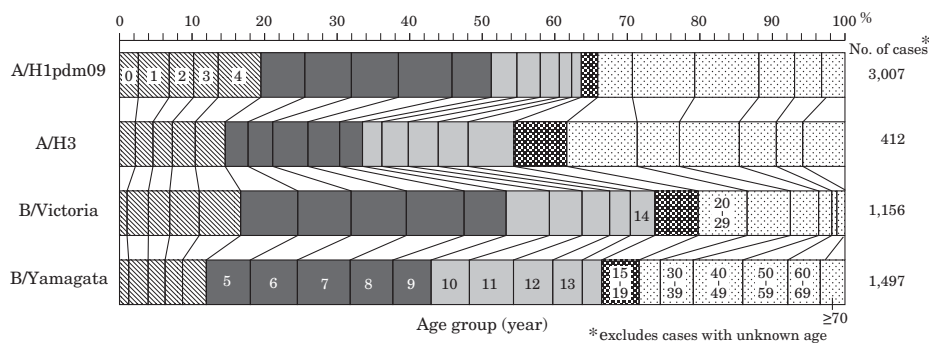
The 2015/16 influenza season (from week 36 in September 2015 to week 35 in August 2016) was characterized by the return of A/H1pdm09 as the predominant strain after being relatively absent in the previous season. Influenza virus B, consisting of both Yamagata and Victoria lineages, started increasing from week 2 of 2016.

Epidemiology of the 2015/16 Influenza season: Under the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID), approximately 5,000 influenza sentinel sites (approximately 3,000 pediatric and 2,000 internal medicine healthcare facility sites) report patients diagnosed as influenza on a weekly basis (see <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/34/405/de4051.pdf> for the notification criteria). In the 2015/16 season, the number of patients reported per sentinel in Japan exceeded 1.0 (indicator of the nationwide start of influenza season) in week 1 of 2016 and it remained at or above that level until week 18 of 2016 with the peak occurring at week 6 of 2016 (40.0 patients/sentinel) (Fig. 1) (<http://www.nih.go.jp/niid/en/10/2096-weeklygraph/2572-trend-week-e.html>). The prefectures that first attained the level of 10.0 patients/sentinel/week were Okinawa and Niigata in week 2 of 2016. In week 5 of 2016, all 47 prefectures were above the level. For the 2015/16 season, cumulatively there was a total of 324.4 influenza patients/sentinel (289.8 in the 2014/15 season).

Based on the reported sentinel surveillance data, the estimated number of influenza patients who attended medical facilities from week 36 of 2015 to week 20 of 2016 (from September 1, 2015 to May 22, 2016) was 16,130,000. According to hospitalized influenza patient surveillance, which collects data from 500 designated sentinel hospitals with ≥ 300 beds (initiated in September 2011), the number of hospitalized influenza patients during the same period was 12,275, which was similar to the 2014/15 season (12,459 patients). The number of influenza encephalopathy cases (among acute encephalitis, category V notifiable infectious disease) was 224 as of July 8, 2016, which was almost twice as high as that in the previous season (105 in the 2014/15 season) (see p. 221 of this issue). None of the twenty-one large cities in Japan reported a mortality rate exceeding the upper 95% confidence limit of the expected mortality rate in the absence of influenza (<http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1516.pdf>).

Isolation/detection of influenza virus: In the 2015/16 season, prefectural and municipal public health institutes (PHIs) reported a total of 7,567 isolations/detections of influenza viruses (6,141 isolations and 1,426 detections without isolation) (Table 1 in p. 213). Among them, 6,365 were reported from the influenza sentinel sites, and 1,202 from non-sentinel sites (Table 2 in p. 213). A/H1pdm09 occupied 49%, influenza B 44% (Yamagata lineage 56%, Victoria lineage 44%) and A/H3 7% of the total isolations/detections (Table 2 in p. 213). A/H1pdm09 began increasing from week 1 of 2016 and peaked in week 5 of 2016. Influenza B increased from week 2 of 2016. In week 9, the level of influenza B surpassed that of influenza A thereafter (Fig. 1 and Fig. 2 in p. 213). Among the A/H1pdm09 isolations/detections, 32% were from patients 5-9 years of age, 19% from those 0-4 years of age, and 12% from those 10-14 years of age (Fig. 3 in p. 212 and http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/inf3/2016_19w/innen5e_1516.gif). Among the type B isolations/detections, those 5-9 years of age occupied 31% of the Yamagata lineage and 37% of the Victoria lineage.

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 3. Distribution of influenza cases by age and influenza type in the 2015/16 influenza season, Japan
(Infectious Agents Surveillance Report: as of October 11, 2016)

Genetic and antigenic characteristics of 2015/16 isolates: The National Institute of Infectious Diseases (NIID) conducts genetic and antigenic analysis of isolates from Japan and other Asian countries. All the 287 A/H1pdm09 isolates belonged to clade 6B, and almost all 364 isolates examined for antigenicity was A/California/7/2009 (2015/16 season vaccine strain). Majority of the 189 A/H3 isolates belonged to clade 3C.2a. Among the 191 A/H3 isolates, while 50-60% of them had antigenicity resembling A/Switzerland/9715293/2013 (clade 3C.3a) (2015/16 season vaccine strain), more than 70% resembled A/Hong Kong/4801/2014, the representative strain of clade 3C.2a. All 173 isolates of the B/Yamagata lineage belonged to clade 3, and among the 182 isolates examined for antigenicity, 98% or more had antigenicity similar to that of B/Phuket/3073/2013 (2015/16 season vaccine strain). All 148 isolates of the B/Victoria lineage belonged to clade 1A, and more than 99% of the 170 isolates examined for antigenicity were similar to that of B/Texas/2/2013 (2015/16 season vaccine strain) (see p. 214 of this issue).

Antiviral resistance of 2015/16 isolates: Among 2,565 Japanese A/H1pdm09 isolates, resistance to both oseltamivir and peramivir was found sporadically in 48 isolates. The 224 A/H3 isolates from Japan and other Asian countries were all sensitive to oseltamivir, peramivir, zanamivir and laninamivir. Influenza B isolates from Japan and abroad were also sensitive to these antivirals (see p. 214 of this issue).

Immunological status of the Japanese population: Under the Preventive Vaccination Law, since April 1, 2013, seroprevalence surveys have been conducted to monitor immunity levels acquired through routine vaccinations (see p. 223 of this issue). According to data obtained from 6,584 serum samples collected before the 2015/16 season (i.e. from July to September 2015), seroprevalence (measured as HI antibody positive, titer $\geq 1:40$) for A/California/7/2009 [A(H1N1)pdm09] was highest among 5-20 year olds (68-84%). For A/Switzerland/9715293/2013 [A(H3N2)], it was highest among 5-14 year olds (61-64%), for B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage), it was highest among 20-29 year olds (60%), and for B/Texas/2/2013 (B/Victoria lineage), it was highest among 35-44 year olds (32-33%).

Influenza vaccine: In the 2015/16 season, the trivalent vaccine, which had been used till the 2014/15 season, was replaced by a tetravalent vaccine, which contained antigens from two type A and two type B strains. The antigen that was newly added was that of the B/Victoria lineage. Approximately 30,720,000 vial-equivalent doses (estimated on the assumption that 1 vial contained 1 ml) were produced in the 2015/16 season, of which an estimated 25,650,000 vials were used. For the 2016/17 season, the A/H1 strain selected was A/California/7/2009 (X-179A) and the A/H3 strain selected was A/Hong Kong/4801/2014 (X-263). The B/Yamagata strain selected was B/Phuket/3073/2013 as in the previous season and for B/Victoria, B/Texas/2/2013 was selected (see p. 225 of this issue).

Concerning the effectiveness of influenza vaccines, results from the multicenter test-negative design case-control study for the 2013/14 to 2014/15 seasons is found in this issue (see p. 230 of this issue).

Human infection with avian or swine influenza virus: Human infections of the highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus has been reported since 2003 from 16 countries; 856 cases have been confirmed, including 452 fatal cases (as of October 3, 2016). Sporadic human infections of avian influenza A(H5N6) virus has also been reported. In China, A(H7N9) virus has become endemic in the poultry population, and 803 human cases including 316 fatal cases have been reported (as of October 20, 2016). Human infections with avian influenza A(H9N2) virus has been reported from China and Egypt. As for swine influenzas, sporadic transmission of swine influenza virus from pigs to humans has been reported from agricultural fairs in the United States [e.g. A(H3N2) variant(v), A(H1N1)v, and A(H1N2)v viruses], or as sporadic cases of swine A(H1N1)v virus in China (see p. 220 of this issue).

Conclusion: Trends in influenza activity should be monitored continuously by sentinel surveillance, school closure surveillance, hospitalized influenza patient surveillance and other systems. Isolation of influenza virus throughout the year, based on the revised Infectious Diseases Control Law, should be conducted (see p. 227 of this issue). Analysis of the antigenic and genetic properties of circulating strains is crucial for selecting vaccine candidate strains. Antiviral resistance of isolates and influenza seroprevalence levels in the Japanese population should be monitored. The epidemiology of the 2015/16 influenza season is described in detail in the "Annual influenza season report" (<http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1516.pdf>), and isolation and detection of influenza viruses in the 2016/17 season are described in pp. 231 & 233 of this issue and <http://www.nih.go.jp/niid/en/iasr-inf-e.html>.

Note: For IASR reporting, influenza nomenclature is based on the virus information available. Influenza viruses are classified by type, subtype and strains, based on the hemagglutinin (HA), neuraminidase (NA) and other information:

- When both HA and NA typing have been performed, names are listed fully [e.g. A(H1N1)pdm09, A(H3N2), A(H5N1)].
- When NA typing has not been performed, only HA information is listed (e.g. A/H1pdm09, A/H3).

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infections, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases
Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111