ISSN 0915-5813

病原微生物検出情報 月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html

Vol.38 No.11(No.453)
2017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

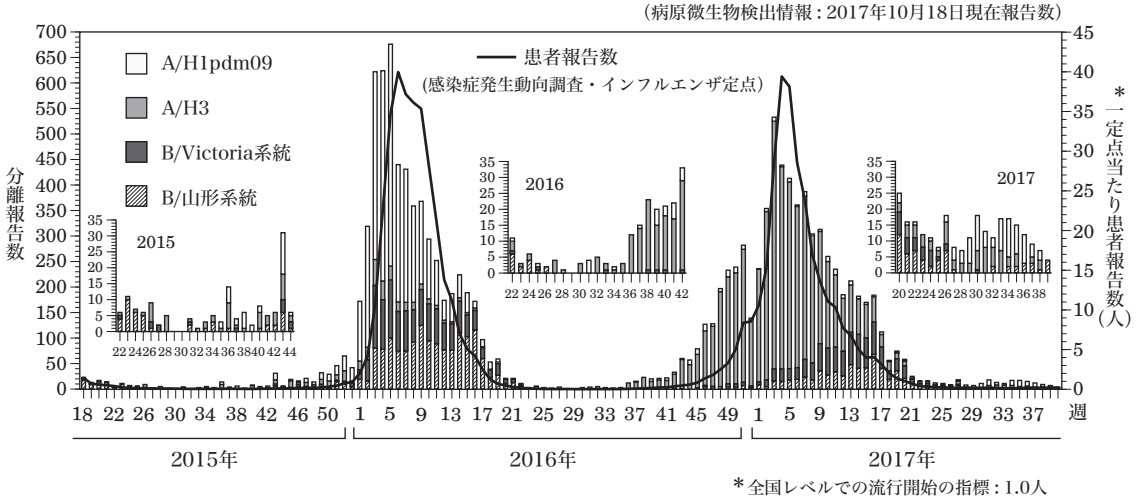
事務局 感染研感染症疫学センター
〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1
Tel 03 (5285) 1111

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，厚生労働省医薬・生活衛生局，検疫所。

＜特集＞ インフルエンザ　2016/17シーズン

図1．週別インフルエンザウイルス分離報告数とインフルエンザ患者報告数の推移，2015年第18週～2017年第40週

（病原微生物検出情報：2017年10月18日現在報告数）



＊全国レベルでの流行開始の指標：1.0人

2016/17シーズン（2016年第36週/9月～2017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/H3亜型が流行の主体で，B型は2系統が混合流行した。

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患者数が毎週報告される。2016年第46週に全国レベルの流行開始の指標である定点当たり報告数1.0人/週を超え，2017年第3週には47全都道府県で注意報レベルである10.0人/週を超えた。報告のピークは2017年第4週（39.4人）であった（図1およびhttp://www.niid.go.jp/niid/ja/10/weeklygraph.html）。沖縄県では5シーズンぶりに夏季（2017年7月）にも10.0人/週を超えた週があった（本号18ページ）。

定点医療機関からの報告をもとに全国の医療機関を受診したインフルエンザ患者数を推計すると，2016/17シーズンの推計受診者数の累積は約1,696万人であった〔2016年第36週（9/5～）～2017年第20週（～5/21）〕。基幹定点医療機関（全国約500カ所の300床以上の病院）からのインフルエンザ入院サーベイランスでは，2016/17シーズンの入院患者総数は15,405人（2016年第36週～2017年第20週）となり，2015/16シーズン同時期までの12,275人と比較して約1.25倍であった。全数把握の5類感染症である急性脳炎（脳症を含む）の届出のうち，病原体にインフルエンザウイルスの記載があった患者（インフルエンザ脳症）の報告数は，117人（2017年5月15日現在暫定数）で，2015/16シーズン（224人）の約半数であった。インフルエンザ関連死亡等については「今冬のインフルエンザについて（2016/17シーズン）」（https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1617.pdf）を参照。

ウイルス分離・検出状況：全国の地方衛生研究所が2016/17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9,578（分離6,804，検出のみ2,774）であった（3ページ表1）。うち，インフルエンザ定点で採取された検体からの分離・検出数は8,514，同定点以外の検体からの分離・検出数は1,064であった（3ページ表2）。型・亜型別ではA/H3が78%，B型が18%（山形系統44%，Victoria系統56%），A/H1pdm09が4%であった（表2）。A/H3は2016年第42週から増加し，2017年第3週にピークに達した。B型は2017年第3週から増加し，第14週以降A型を上回った（図1＆3ページ図2）。分離・検出例のうち，どの年齢群にお

（2ページにつづく）

（特集つづき）

いてもA/H3はA/H1pdm09，B型より検出割合が高かった（https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/1974-idsc/iasr-flu/7646-influ201617.html）。

2016/17シーズン分離ウイルスの遺伝子および抗原性解析：国立感染症研究所で国内・アジア地域分離株の遺伝子解析およびフェレット感染血清を用いた抗原性解析を行った（本号4ページ）。A/H1pdm09は，解析株のほぼすべてが遺伝子系統樹上クレード6B.1に属し，抗原性解析したほぼすべての株がA/California/7/2009（2016/17シーズンワクチン株）類似株であった。しかし，ワクチン接種したヒト血清を用いると，最近の流行株はクレード6B.1の代表株であるA/Michigan/45/2015に抗原性がより類似しており，ワクチン株との抗原性の違いが示唆された。A/H3は，解析株すべてが遺伝子系統樹上クレード3C.2aに属し，うち約6割がサブクレード3C.2a1に属した。抗原性解析では，解析した株の5～6割がA/Hong Kong/4801/2014（2016/17シーズンワクチン元株）と抗原性が類似していた。B/山形系統株は，すべてクレード3に属し，B/Phuket/3073/2013（2016/17シーズンワクチン株）類似株が大半であった。B/Victoria系統株は，すべてがクレード1Aに属し，抗原性解析したほとんどの株がB/Texas/2/2013（2016/17シーズンワクチン株）類似株であった。一方，米国を中心に海外ではHA蛋白のアミノ酸欠損をもつB/Victoria系統変異株が検出されていることから，国内においても，これら変異株の出現に注視する必要がある（本号4ページ）。

2016/17シーズン分離ウイルスの薬剤耐性：国内分離A/H1pdm09 238株のうち，オセルタミビル・ペラミビル耐性株3株が検出された。A/H3は解析した国内分離478株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型は，解析した国内分離360株すべてが上記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：2013年4月1日からは予防接種法に基づき，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）。2016/17シーズン前の2016年7～9月採血の血清（5,883検体）が用いられた。抗体保有率（HI価≧1:40）はそれぞれ，A/California/7/2009［A(H1N1)pdm09］に対しては5～29歳が78～90％で他年齢群より高く，A/Hong Kong/4801/2014［A(H3N2)］に対しては5～19歳が65～73％で他年齢群より高く，B/Phuket/3073/2013（B/山形系統）に対しては20代が63～64％で他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全年齢群で40％未満であった。

インフルエンザワクチン：2016/17シーズンはA型2亜型とB型の2系統による4価ワクチンとして約2,784万本（1mL換算，以下同様）が製造，約2,642万本（推計値）が使用された。

2017/18シーズンワクチン株は，A/H1はA/Michigan/45/2015類似株で，製造効率が優れるA/Singapore/GP1908/2015（IVR-180）が選定された。A/H3は昨年度のワクチン株A/Hong Kong/4801/2014（X-263）が継続して選定された。B型は2016/17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が選定された（本号17ページ）。

インフルエンザワクチンの有効性に関しては，test-negative designを用いた多施設共同症例・対照研究が行われ，6歳未満児でのインフルエンザワクチン2回接種は，2013/14～2015/16の3シーズンいずれでも有意な発病予防効果が示されている（本号15ページ）。

鳥・ブタインフルエンザのヒト感染例：家禽に対する高病原性鳥インフルエンザA（H5N1）ウイルスのヒト感染例が2003年以降16カ国で860例（うち455例死亡）確認され，2014年以降中国ではA（H5N6）ウイルスによる14例の報告がある（2017年9月27日現在）。一方，2013年から低病原性鳥インフルエンザA（H7N9）ウイルスのヒト感染例も中国から多数報告され，2016年10月～2017年9月（第5波）では最大規模の764例（うち288例死亡）となり，現在までの感染者総数は1,562例（うち608例死亡）となっている（2017年9月13日現在）。この第5波では，家禽に対して高病原性に変異したA（H7N9）ウイルスも出現し，ヒト感染例も初めて確認された。鳥インフルエンザ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ウイルスによるヒト感染例は，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ウイルスが報告されている（本号10ページ）。

おわりに：患者発生動向，通年的なウイルス分離，流行株の抗原変異・遺伝子変異の解析，耐性ウイルス出現，国民の抗体保有率等の包括的な監視が今後のインフルエンザ対策に引き続き重要である。

2017/18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19ページおよびhttp://www.niid.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ある。

- 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：A(H3N2)vなど

（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，2013/14〜2016/17シーズン
Table 1. Isolation/detection of influenza viruses during the 2013/14-2016/17 influenza seasons

型 Type	シーズン* Season* 2013/14	2014/15	2015/16	2016/17
A/H1pdm09	2,847 （ 649）	41 （ 22）	3,032 （ 608）	261 （ 100）
A/H3	1,204 （ 535）	3,701 （ 1,530）	415 （ 217）	5,154 （ 2,321）
A NT	− （ 4）	− （ 12）	1 （ 6）	1 （ 26）
B/Victoria	627 （ 116）	57 （ 8）	1,174 （ 198）	780 （ 115）
B/Yamagata	1,656 （ 278）	653 （ 104）	1,526 （ 234）	606 （ 102）
B NT	20 （ 272）	11 （ 39）	2 （ 146）	2 （ 109）
C	21 （ 9）	2 （ 1）	22 （ 43）	− （ 1）
合計 Total	6,375 （ 1,863）	4,465 （ 1,716）	6,172 （ 1,452）	6,804 （ 2,774）

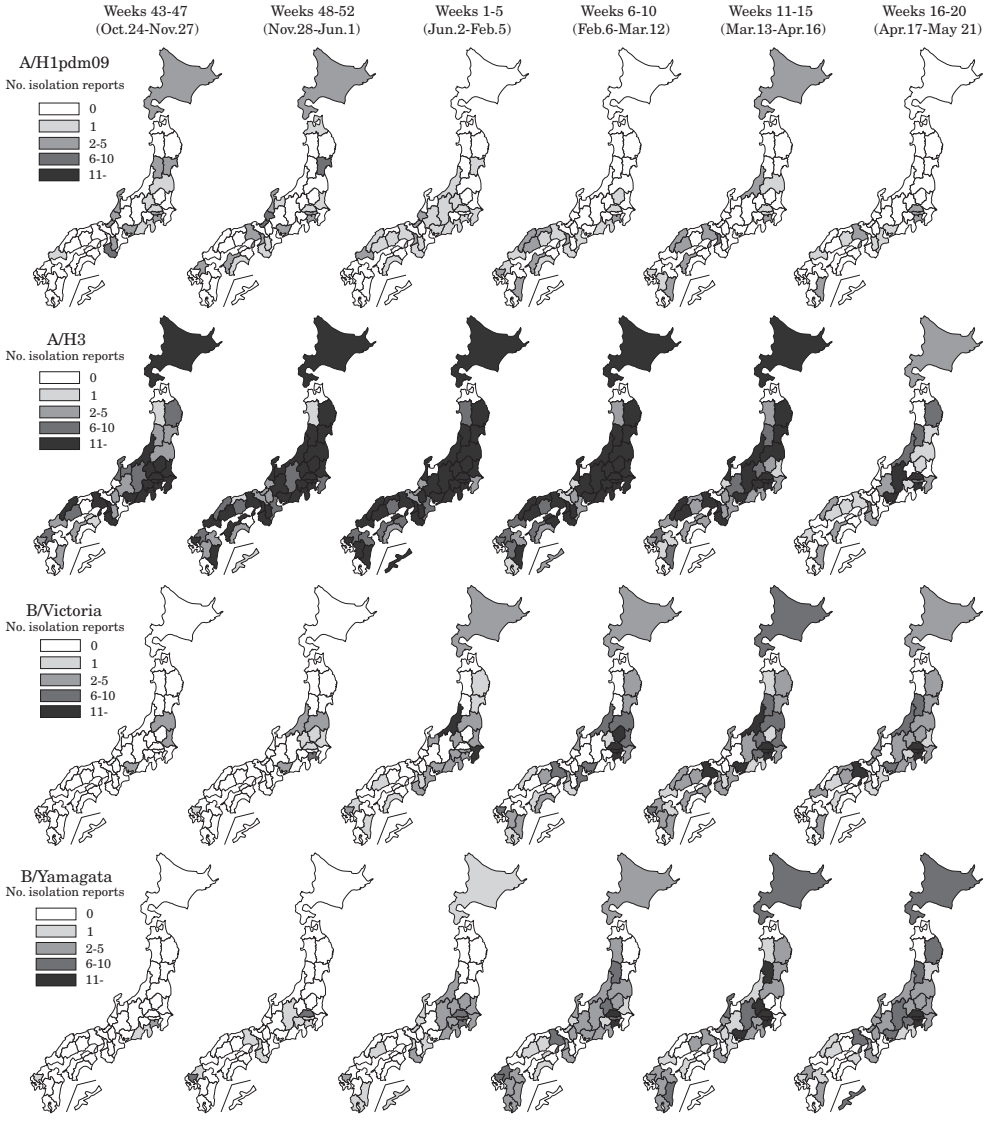
A NT: A亜型未同定, B NT: B系統未同定
A NT: A not subtyped, B NT: B lineage not determined
*各シーズン(当年9月〜翌年8月)に採取された検体から各地方衛生研究所で分離されたウイルス報告数, −報告なし, （ ）内はウイルスは分離されていないが, 遺伝子検出または抗原検出による報告数を別掲
（病原微生物検出情報：2017年10月15日現在報告数）
*Sampling season from September through August in the following year.
( ): Nos. in parentheses denote gene or antigen detection without isolation, not included in the total.
[Infectious Agents Surveillance Report: as of October 15, 2017 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，2016/17シーズン
Table 2. Isolation/detection of influenza viruses during the 2016/17 influenza season

型 Type	Total (a+b)	(a)	(b)
A/H1pdm09	361	298	63
A/H3	7,475	6,563	912
A NT	27	21	6
B/Victoria	895	856	39
B/Yamagata	708	667	41
B NT	111	109	2
C	1	−	1
合計 Total	9,578	8,514	1,064

(a) インフルエンザ定点（小児科+内科）
Reports from influenza sentinels (pediatric & internal medicine sites)
(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
2016年9月〜2017年8月に採取された検体から各地方衛生研究所で分離・検出されたウイルス報告数, −報告なし
（病原微生物検出情報：2017年10月15日現在報告数）
Based on samples collected from September 2016-August 2017.
(Infectious Agents Surveillance Report: as of October 15, 2017 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，2016/17シーズン
Figure 2. Isolation of influenza viruses by prefecture during the 2016/17 influenza season



（病原微生物検出情報：2017年10月18日現在報告数）(Infectious Agents Surveillance Report: As of October 18, 2017 from PHIs)

＜特集関連情報＞

2016/17シーズンのインフルエンザ分離株の解析

1．流行の概要

2016/17インフルエンザシーズンは，2016年第46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7週早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（H3N2）ウイルスが，2014/15シーズン以来2シーズンぶりに流行の主流であった。推計患者数は2017年第4週にピークとなり，その後速やかに減少した。B型は第3週から増え始め，増減はあるものの第16週以降減少した。また第14週以降，B型の報告数はA型の報告数を上回った。

国内の2016/17インフルエンザシーズンの総分離・検出報告数9,567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3.5％（332株），A/H3が78.4％（7,496株），B型が18.1％（1,739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44％と56％でややVictoria系統が多かった。

海外では，多くの国においてもA（H3N2）が流行の主流であったが，B型の流行も大きかった。熱帯・亜熱帯地域の国（バングラデシュ・ネパール・インド・フィリピンなど）においては，A（H1N1）pdm09の流行が大きかった。海外におけるB型ウイルスは，国や地域により主流となる系統が様々であったが，山形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

2016/17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）から配布された孵化鶏卵（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/Hong Kong/4801/2014（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184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，系統樹）。サブクレード6B内にはさらにクレード6B.1（S84N，S162N，I216T）と6B.2（V152T，V173I，E491G，D501E）が形成され，解析株の99.5％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，モンゴル，ミャンマー）で分離された232株（国内143株，海外89株）についてHI試験による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2016/17シーズンワクチン株A/California/7/2009および6B.1の代表株A/Michigan/45/2015に抗原性が類似していた。国内で2株の抗原性変異株が分離されたが，これらの2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。

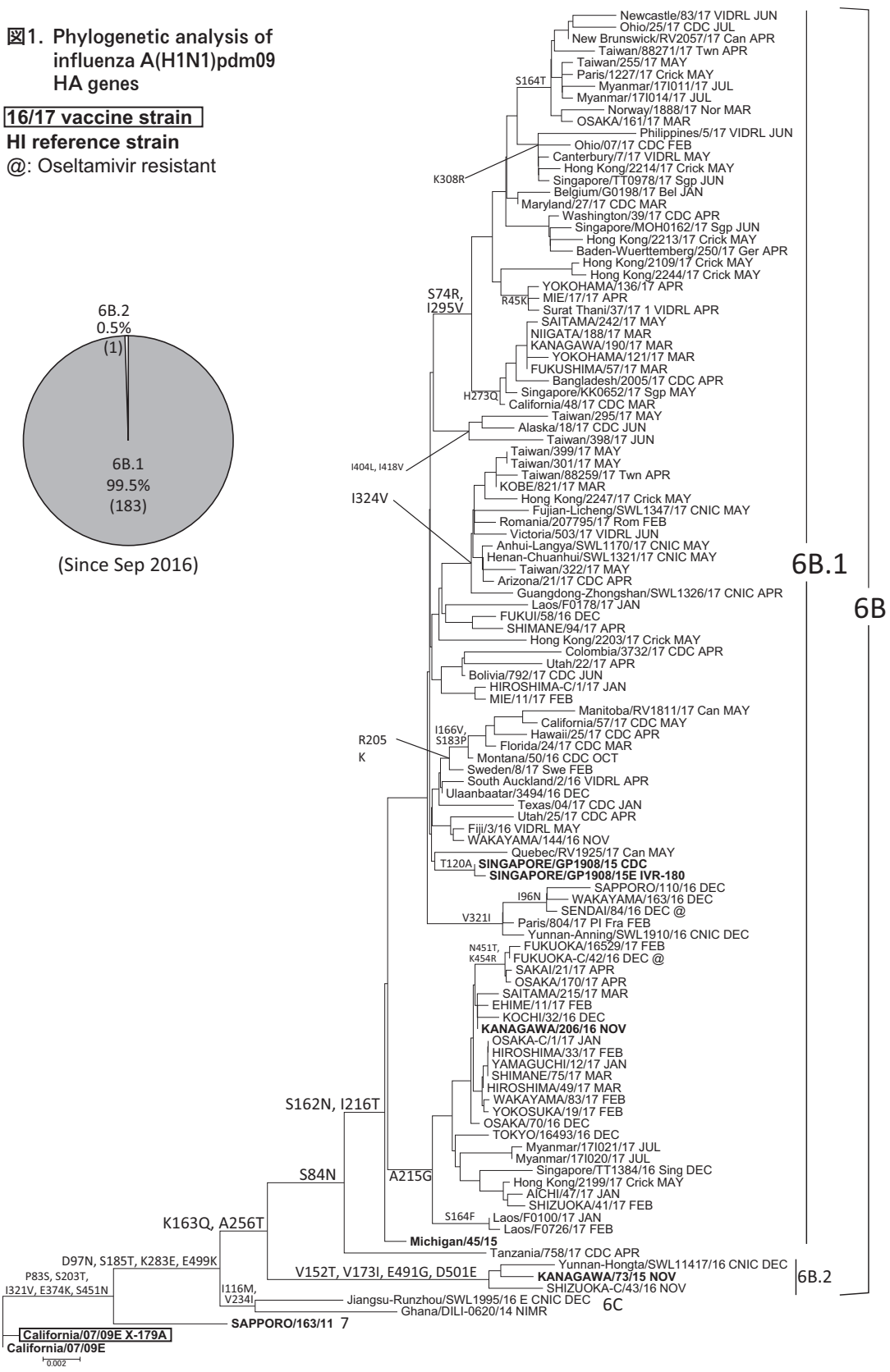
一方，A/California/7/2009（X-179A）を含むワクチンを接種した人の血清と流行株との反応性を調べたところ，ワクチン株A/California/7/2009に対する反応性と比較して，最近の流行株への反応性が低下する傾向がみられた。米国疾病管理予防センター（CDC）における解析結果も同様の傾向を示した。これらの結果は，ワクチン株A/California/7/2009に対するフェレット感染血清では，ワクチン株と流行株の抗原性の違いを識別できなかったが，ワクチン接種後の人の血清では，ワクチン株と流行株の抗原性の違いを識別していることを示唆している。

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.2a1，3C.3a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過去3シーズンの流行の主流となっており，2016/17シーズンには解析した487株すべてが3C.2aに属した。クレード3C.2a内にはサブクレード3C.2a1（N171K，I406V，G484E）が形成され，2016/17シーズンに解析した487株のうち，289株（59.3％）が3C.2a1に属した（6ページ図2，円グラフ）。

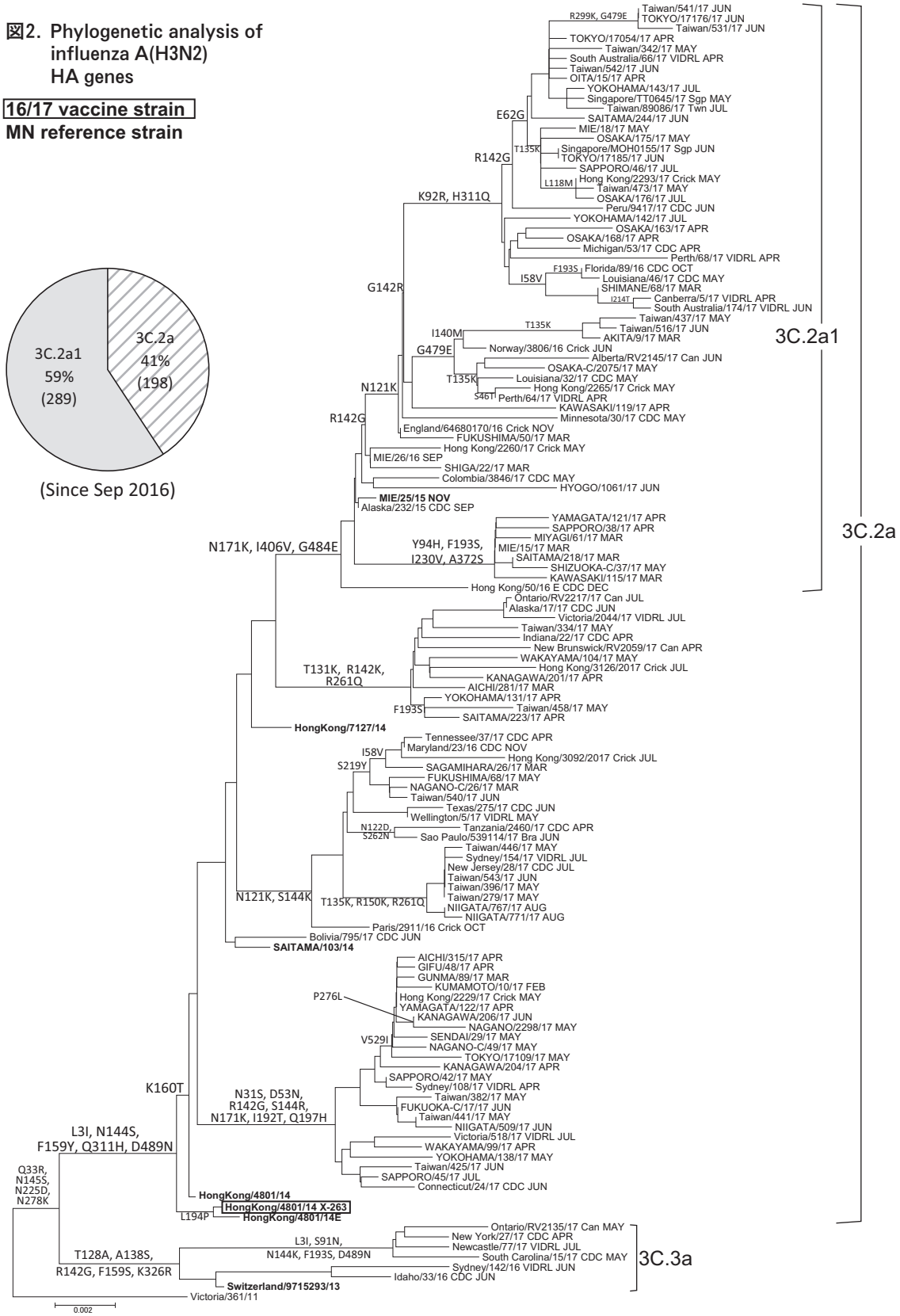
図1. Phylogenetic analysis of influenza A(H1N1)pdm09 HA genes

16/17 vaccine strain
HI reference strain
@: Oseltamivir resistant



クレード/サブクレードの割合に差はあるものの，海外でも同様に3C.2aおよび3C.2a1株が流行の主流であった。これらのクレード/サブクレードには，アミノ酸置換を伴ういくつかのクラスターが形成されており，遺伝的多様性がみられた（次ページ図2，系統樹）。

抗原性解析：国内および海外（台湾，ラオス，モンゴル，韓国）で分離された538株（国内438株，海外100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，前シーズンと同様に多く



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，2016/17シーズンワクチン株A/Hong Kong/4801/2014（クレードの3C.2a）の細胞分離株と抗原性が類似していた。また，国内参照株であるA/埼玉/103/2014細胞分離株とは分離株の7割以上が，A/三重/25/2015細胞分離株とは分離株の9割程度が抗原的に類似していた。海外分離株の

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

16/17 vaccine strain
HI reference strain

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9割以上は，ワクチン製造用卵高増殖性株の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。

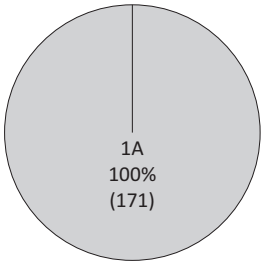
2-3）B型ウイルス

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105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

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

16/17 vaccine strain
HI reference strain



(Since Sep 2016)

3（代表株：B/Wisconsin/1/2010株，B/Phuket/3073/2013株）に属した（前ページ図3）。

Victoria系統：国内および海外で分離された171株はすべてクレード1A（代表株：B/Brisbane/60/2008株，B/Texas/2/2013株）内に形成される，共通アミノ酸置換N129D，I117V，V146Iを持つクレードに属した（図4）。2016/17シーズンには米国を中心に12カ国で162番目および163番目の2アミノ酸を欠損したウイルスが検出された（合計229株，うち米国200株）。これら2アミノ酸欠損したウイルスは，さらにR498Kおよ

びI180Vのアミノ酸置換を持つ。また香港では162番目，163番目および164番目の3アミノ酸を欠損したウイルスが3株検出された。これら3アミノ酸を欠損したウイルスは，さらにK209Nアミノ酸置換を持つ。

抗原性解析：国内および海外（台湾，ラオス）から収集した分離株のうち，山形系統の159株（国内140株，海外19株）については6～7種類のフェレット感染血清を用いて，Victoria系統の229株（国内181株，海外48株）については9～10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95％以上が2016/17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。Victoria系統解析株は，その95％以上が2016/17シーズンのワクチン株B/Texas/02/2013に抗原性が類似していた。Victoria系統の株の抗原性解析から，2アミノ酸欠損ウイルスおよび3アミノ酸欠損ウイルスは，ワクチン株B/Brisbane/60/2008およびB/Texas/02/2013と比較すると抗原的に乖離していること，また2アミノ酸欠損ウイルスと3アミノ酸欠損ウイルスの間においても抗原的に乖離していることが明らかとなっている。国内および海外の分離株の解析では，2アミノ酸欠損ウイルスおよび3アミノ酸欠損ウイルスに抗原的に類似した株は検出されなかったことから，日本および近隣国においては2アミノ酸欠損ウイルスおよび3アミノ酸欠損ウイルスは流行していないと示唆された。今冬の動向を注視する必要がある。

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，医療機関ならびに世界保健機関（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

2016/17シーズンに国内で分離された238株について解析を行った。その結果，NAにH275Y耐性変異を持つオセルタミビル・ペラミビル耐性株が3株（1.3%）検出された。耐性株は散発例であり，地域への感染の拡大は認められなかった。

海外（台湾，モンゴル，ラオス）で分離された90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478株および海外（韓国，台湾，ミャンマー，モンゴル，ラオス）で分離された110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360株および海外（台湾，ミャンマー，ラオス）で分離された74株について解析を行った。すべての国内分離株は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。

4．2016/17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ず，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，2016/17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2016/17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/Hong Kong/4801/2014(X-263)(H3N2)，B/Phuket/3073/2013(山形系統）およびB/Texas/2/2013(Victoria系統）が選定され，2016年6月7日付けで厚生労働省健康局長より通知された（IASR 37: 134, 2016）。

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。フェレット感染血清を用いた解析では，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：2016/17シーズンに解析した分離株の5～6割は，ワクチン株A/Hong Kong/4801/2014（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/Hong Kong/4801/2014（X-263）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9割以上は，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CDC，英フランシスクリック研究所，豪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　藤崎誠一郎　高下恵美
白倉雅之　岸田典子　桑原朋子
佐藤　彩　秋元未来　三浦秀佳
小川理恵　菅原裕美　渡辺佳世
渡邉真治　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ウイルスのヒト感染事例の状況について

鳥インフルエンザウイルス

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事例は2003年以降，中東，西アフリカ，ヨーロッパ，アジアの世界の16カ国で860例が確認されており，そのうち455例が死亡例である（2017年9月27日現在）[1]。2016年1月～2017年9月の間のヒト感染事例は14例（2016年は10例，2017年は4例）あり，うち5例（2016年は3例，2017年は2例）は死亡例である。これらヒト感染事例はエジプトおよびインドネシアでのみ確認され，その他の国での報告はない。2016年10月以降，家禽ではエジプト，トーゴ，ベトナム，ラオス，インドネシア，カンボジア，ミャンマー，バングラデシュ，マレーシア，インド，ネパール，イラン，ブータンにおいて流行が確認されている[2]。

近年は，NAがN1以外のA/H5亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスが世界各地の家禽や野鳥の間で蔓延している。2016年10月以降，アメリカではA（H5N2）ウイルスが野鳥の間で流行しており，多くのヨーロッパの国々ではA（H5N8）ウイルスが，一部の国ではA（H5N5）ウイルスが野鳥もしくは家禽の間で流行している。また，日本，韓国，中国，台湾，香港，ベトナムではA（H5N6）ウイルスが，多くのアフリカの国々と韓国，中国，インド，イラン，ネパール，イスラエル，クウェート，カザフスタンではA（H5N8）ウイルスが野鳥もしくは家禽の間で流行している[2]。これらNAがN1以外のA/H5亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスのうち，ヒトへの感染事例が確認されているのはA（H5N6）ウイルスのみで，2014年以降は14例のヒト感染例が確認されており，そのうち10例が死亡例で，全例が中国からの報告である。これら14例のヒト感染例のうち，2016年10月以降の報告例は2016年11月に発症した2例である[3]（2017年9月27日現在）。HA遺伝子の分子系統解析によりA（H5N6）ウイルスはclade2.3.4.4に分類されるが，NA遺伝子はA（H6N6）ウイルス，その他の内部遺伝子はA（H5N1）ウイルスのclade2.3.2.1に由来する。しかし，2015年以降にヒト感染事例を引き起こしたウイルスの中には，内部遺伝子がA（H9N2）ウイルスに由来するものも見つかっており，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頻繁に起きていたと考えられている[4,5]。現時点でヒトに感染しやすくなるような遺伝子変異は確認されていない[1]。

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2016年10月以降，A（H7N1）ウイルスが

アルジェリアの野鳥の間で，A(H7N9) ウイルス〔後述する中国で流行しているA(H7N9) とは別の系統〕がアメリカの家禽の間で，A(H7N3) ウイルスがメキシコの家禽の間で流行している[2]。A/H7亜型の低病原性鳥インフルエンザは，リビア，フランス，カンボジア，アメリカ，チリなど世界各地で散発的に発生している[2]。これらA/H7亜型の鳥インフルエンザウイルスによるヒト感染事例は，これまでのところ報告はない。

また，2013年3月に世界で初めて低病原性鳥インフルエンザA(H7N9) ウイルスのヒト感染事例が中国で報告され，2013年8月まで（第1波）の感染者は135人，死亡者は45人であった[1,6]。続く2013年10月からの第2波では感染者が318人，死亡者が130人と急増したが，以降は年間の感染者数と死亡者数は年々減少し，2014年10月からの第3波では，感染者が226人，死亡者が100人，2015年10月からの第4波では，感染者が119人，死亡者が45人となり，2016年9月までの感染者総数は798人，死亡者総数は320人となった[1,6]。このまま患者数が減少するものと思われたが，2016年10月以降の第5波では，感染者数，死亡者数がともに急増し，第4波までの感染者総数と死亡者総数に近い感染者764人，死亡者288人となり，2013年以降2017年9月13日現在までの感染者総数は1,562人，死亡者総数は608人となっている[1,3]。現在，低病原性鳥インフルエンザA(H7N9) ウイルスは抗原性の異なる2つの系統〔Yangtze River Delta Lineage（長江デルタ系統），Pearl River Delta Lineage（珠江デルタ系統）〕に分類されている[7]。

さらに第5波では，家禽に対して高い病原性を示すウイルスに変異した高病原性鳥インフルエンザA(H7N9) ウイルスのヒト感染例が，2017年2月4日に世界で初めて台湾において報告された。この事例では，1月23日にインフルエンザ様症状を発症した中国広東省在住の患者が台湾に移動した後に重症化し，2月4日に高病原性鳥インフルエンザA(H7N9) ウイルスに感染していたことが判明した[3]。中国国内でも2016年12月29日に発症した患者より高病原性鳥インフルエンザA(H7N9) ウイルスを検出した例が2017年2月18日に報告されている[3]。2016年11月～2017年6月までの高病原性鳥インフルエンザA(H7N9) ウイルスによる28例のヒト感染例および21例の環境から採取したサンプルから分離したウイルスのシークエンス解析により，これらは長江デルタ系統を起源とし，広東省内で拡がった後にHA開列部位への塩基性アミノ酸配列の挿入および，珠江デルタ系統のA(H7N9) ウイルスと中国国内で土着しているA(H9N2) ウイルスとの間のリアソータントが起こり，その後挿入された塩基性アミノ酸配列の一部が変異して出現した高病原性ウイルスであることが判明している[7]。この28例の高病原性鳥インフルエンザA(H7N9) ウイルスのヒト感染例と従来のA(H7N9) 低病原性ウイルスのヒト感染例を比べても，明らかな臨床像の違いは見出されておらず，高病原性ウイルスであってもヒトに対する病原性は変化していないと考えられている[7,8]。また，ヒトからヒトへの持続的感染を起こしやすい性質は獲得されておらず，家族間あるいは病院での感染患者と接触した医療従事者等の濃厚接触者に限られたヒトからヒトへの感染を除けば，生鳥市場などでウイルスに感染した生鳥やウイルスに汚染された環境で曝露したこととの関連性が強く，このウイルスのヒトへの伝播性は変化していないと考えられる[1]。第5波でヒト感染例数が急増した原因の一つに，生鳥市場や生鳥に関連する環境からのサンプル中のA(H7N9) ウイルス陽性率が，2016年の12月から急激に増加したことがあげられており[9]，環境中のウイルス検出数が相対的に多い地域では，感染患者数も多いことが判明している[8,9]。依然，中国国内では環境中にA(H7N9) ウイルスが蔓延している状況が続いており，特に低病原性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極めて困難な状況である。また先述したように，2016年には高病原性ウイルスが出現し流行地域も拡がりつつあり[7]，これらウイルスのヒト感染の危険性は今後も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12月以降には新たに4例が確認されているが[1,3]，いずれも症状は軽症であり死亡例の報告はない（2017年9月18日現在）。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ま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拡がる可能性もあるため，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ウイルス

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，これまでに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]。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[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っている[12]。また2010/11シーズンのヒトの季節性A(H3N2) ウイルスと，ブタ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おり[13]，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。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。2016年の農業フェアにおいて，ブタとの接触により感染したヒトから分離された18株のA(H3N2)v ウイルスのうち，16株が2010/11シーズンのヒトの季節性A(H3N2) ウイルス由来のHA遺伝子を持っていることが明らかとなっている[14]。2005年12月以降2017年9月現在までに422例のA(H3N2)v ウイルス，20例のA(H1N1)v ウイルス，11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[15]。

中国の状況：近年Eurasian avian-like系統のA(H1N1)ブタインフルエンザ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おり[16, 17]，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[18]。これらブタインフルエンザウイルス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おらず，2015年7月を最後に新たなヒト感染例の報告はない。

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はじめ[19]，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[20]，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[21, 22]。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, World Animal Health Information Database (WAHIS) Interface http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Wahidhome/Home
3) WHO, Situation updates-Avian influenza http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/archive/en/
4) Pan M, *et al.*, J Infect 72 (1): 52–59, 2016
5) Shen YY, *et al.*, Emerg Infect Dis 22 (8): 1507–1509, 2016
6) Zhou L, *et al.*, Emerg Infect Dis 23 (8): 1355–1359, 2017
7) Yang L, *et al.*, J Virol, pii: JVI.01277-17. doi, 2017
8) FAO, H7N9 situation update http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/H7N9/Situation_update.html
9) Lei Zhou, *et al.*, WPSAR, doi: 10.5365/wpsar.2017.8.1.001, 2017
10) Lorusso A, *et al.*, Curr Top Microbiol Immunol 370: 113–132, 2013
11) Garten RJ, *et al.*, Science 325 (5937): 197–201, 2009
12) Nelson MI, *et al.*, J Infect Dis 213 (2): 173–182, 2016
13) Rajão DS, *et al.*, J Virol 89 (22): 11213–11222, 2015
14) Bowman AS, *et al.*, Emerg Infect Dis 23 (9): 1551–1555, 2017
15) CDC, http://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-cases-us.htm
16) WHO, http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201602_zoonotic_vaccinevirusupdate.pdf?ua=1
17) Qi X, *et al.*, Arch Virol 158 (1): 39–53, 2013
18) Yang H, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 113 (2): 392–397, 2016
19) Sugimura T, *et al.*, Arch Virol 66: 271–274, 1980
20) Nerome K, *et al.*, J Gen Virol 64 (Pt 12): 2611–2620, 1983
21) Kobayashi M, *et al.*, Emerg Infect Dis 19(12): 1972–1974, 2013
22) Kanehara K, *et al.*, Microbiol Immunol 58 (6): 327–341, 2014

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予防接種状況および2016/17シーズン前のインフルエンザ抗体保有状況 ── 2016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

2016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，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，宮崎県の22都道府県から各198名，合計4,356名を対象とし，2016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，大阪府，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。2016年度の調査株は2016/17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/Hong Kong/4801/2014［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）2015/16シーズンにおけるインフルエンザ予防接種状況

2016年度の調査において2015/16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，7,500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：接種歴不明者を含まない，下段：接種歴不明者を含む）。接種歴が不明であった者はほとんどの年齢層で10～20％程度存在し，これら接種歴不明者を除いた6,526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48％（１回接種者：31％，２回接種者：12％，回数不明接種者：５％）であり，2015年度調査（2014/15シーズン接種歴調査）の結果よりやや低かった（n=6,955，全体53％：１回28％，２回14％，回数不明11％）。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70％は未接種者であった。しかし，２歳以上12歳までは約60％の者に，13歳以上では40～50％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，66～95％が２回接種者であり，他の年齢層（０～31％）と比較して高かった。

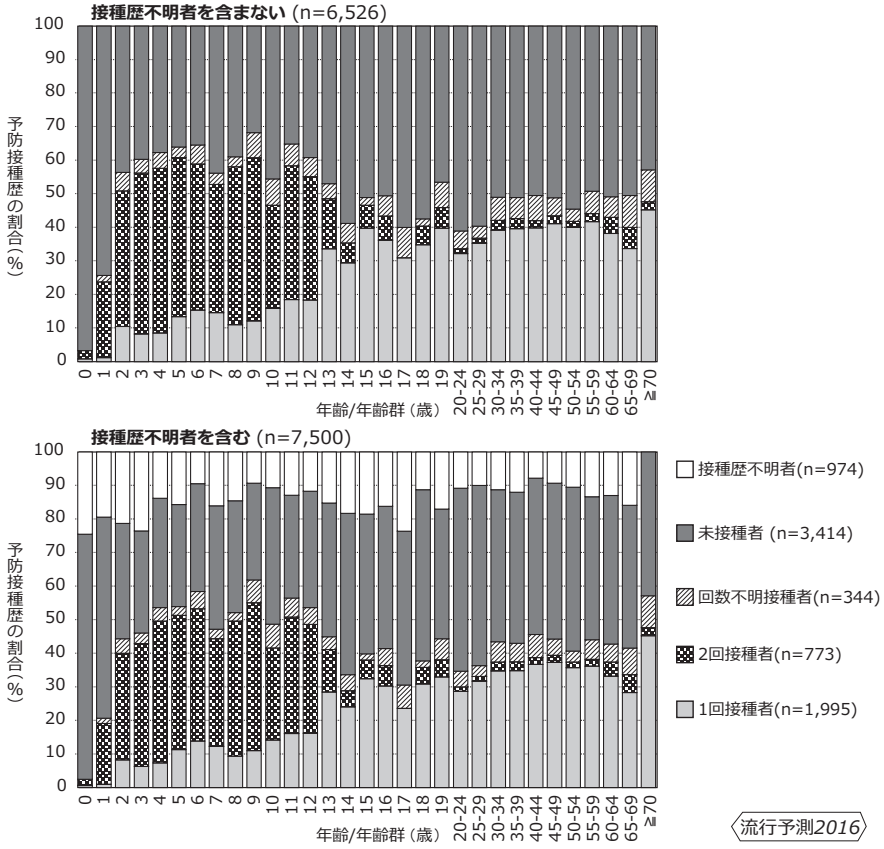
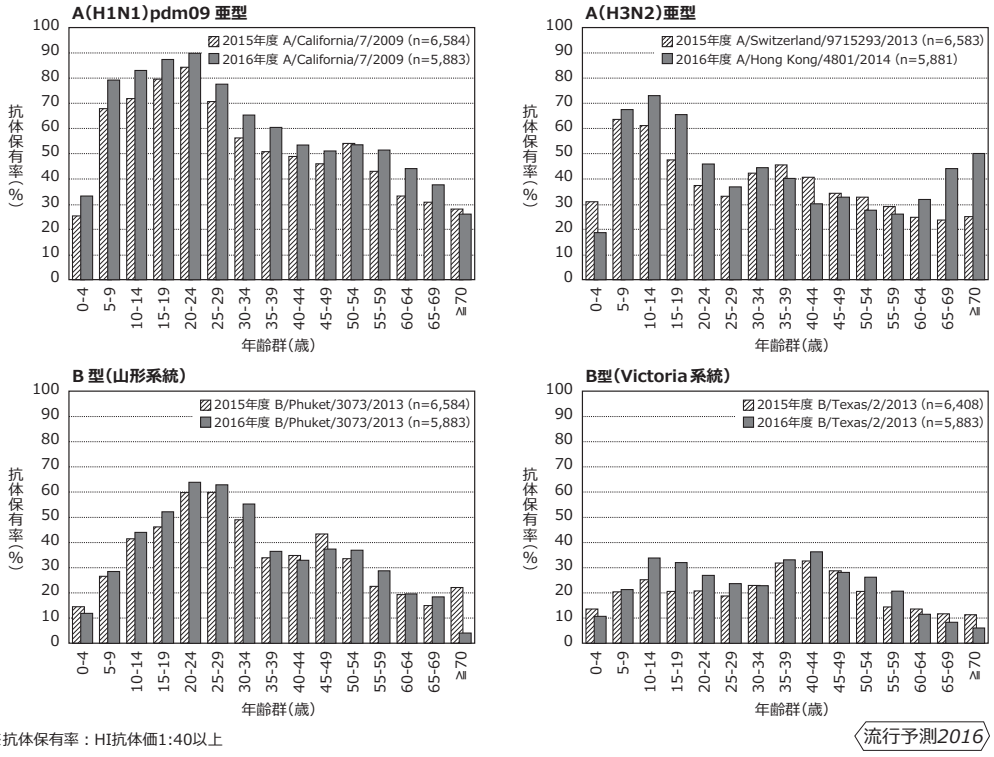


図1. 2015/16シーズンにおける年齢別インフルエンザ予防接種状況



※抗体保有率：HI抗体価1:40以上

流行予測*2016*

図2. 2016/17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(2015/16シーズン前)との比較

2）インフルエンザ抗体保有状況

2016年度（2016/17シーズン前）および2015年度（2015/16シーズン前）のインフルエンザ抗体保有状況の比較を図2に示した。

2016年度は合計で5,883名の対象者についてHI抗体価の測定が実施された。5歳ごとの各年齢群における対象者数は，0～4歳群で約700名，5歳～50代前半の各年齢群で約400～500名，50代後半～60代前半の各年齢群で約200名，60代後半および70歳以上の各年齢群で約100名であった。

A(H1N1)pdm09 亜型については2015年度と2016年度で同じ調査株が用いられた。両年度の抗体保有率を比較すると，ほとんどの年齢群で2016年度の方が高く，全体では2015年度より8ポイント高かった。2016年度の傾向は2015年度と同様に，5歳～20代の各年齢群の抗体保有率（78～90％），その他の年齢群と比較して高く，20～24歳群にピークがみられた。30～50代の各年齢群は50～60％台の抗体保有率（51～65％）であり，60代は40％前後（38～44％）であったが，0～4歳群および70歳以上群は30％前後（26～33％）の抗体保有率であった。

A(H3N2) 亜型については2015年度と2016年度で調査株が異なることから比較することはできない。2016年度についてみると，10～14歳群をピークに5歳～10代の各年齢群の抗体保有率（65～73％），その他の年齢群より高かった。20～30代および65歳以上の各年齢群は概ね40～50％の抗体保有率（37～50％）であったが，40代～60代前半の各年齢群は30％前後（28～33％）であり，特に0～4歳群の抗体保有率は19％と低かった。

B型（山形系統）については2015年度と2016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とんどの年齢群で同程度であり，全体では2ポイントの上昇であった。2016年度の調査では，2015年度と同様に20代の抗体保有率（63～64％）が他の年代より高かった。10代および30代前半の各年齢群は40～50％台の抗体保有率（44～55％）であったが，5～9歳群および30代後半～50代の各年齢群は概ね30％台（28～37％）であり，特に0～4歳群および60代以上の各年齢群の抗体保有率（4～20％）は低かった。

B型（Victoria系統）については2015年度と2016年度で同じ調査株が用いられた。2016年度の抗体保有率は2015年度と比較して10代で約10ポイント高かったが，全体では3ポイントの上昇であった。2016年度の抗体保有率は2015年度と同様にすべての年齢群で40％未満であり，多くの年齢群で30％未満であった。特に0～4歳群および60代以上の各年齢群の抗体保有率（6～11％）は低かった。

まとめ

2016年度の調査の結果，A(H1N1)pdm09亜型では5歳～20代，A(H3N2) 亜型では5歳～10代，B型（山形系統）では20代の抗体保有率が他の年齢層と比較して高い傾向がみられ，抗体保有率のピークを示した年齢層は型・亜型・系統により異なっていた。また，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，A(H3N2)亜型を除き相対的に低い傾向がみられた。

本調査結果については，2016/17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。なお，2016年度は血清採取後の対象者について，当該シーズンにおける接種歴および罹患歴調査を実施しており，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現在解析中である。

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
渡邉真治　小田切孝人

2016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
福井県　山梨県　長野県　静岡県
愛知県　三重県　京都府　大阪府
山口県　愛媛県　高知県　福岡県
佐賀県　宮崎県

＜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：2013/14〜2015/16シーズンのまとめ（厚生労働省研究班報告として）

背　景

インフルエンザワクチンの有効性研究に関する最近の考え方は，「複数シーズンにわたり，統一的な疫学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。欧米諸国で採用されている手法は，症例・対照研究の亜型であるtest-negative designである。検査確定インフルエンザを結果指標としながらも，受診行動に起因するバイアスを制御できるという利点がある[1, 2]。

厚生労働省研究班（研究代表者・廣田良夫）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有効性を継続的にモニタリングしている。本稿では，調査開始以降3シーズン（2013/14〜2015/16シーズン）のまとめを，2016（平成28）年度分担研究報告書から抜粋して述べる[3]。なお，2013/14シーズンと2014/15シーズンの結果は昨年のIASRで報告しているが[4]，その後3シーズンの結果をまとめるにあたり，解析段階におけるデータの取り扱いを統一した[3]。そのため，IASR既報告分とはワクチン有効率の推定値が若干異なっていることをご了承いただきたい。

方　法

デザインは症例・対照研究（test-negative design）である。2013/14シーズンは予備調査として大阪府（4施設）で実施し，2014/15シーズンと2015/16シーズンは大阪府と福岡県（9施設）で実施した。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℃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 38.0℃以上の発熱出現後，6時間〜7日以内の受診

その他，調査シーズン9月1日の時点で月齢6か月未満の者などを除外した。

本研究のsource population（研究対象者を生み出す集団）から研究対象者（病原診断の検査結果を有する者）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[1, 2]，「受診児が本研究の基準を満たす場合，連続して協力依頼，連続して登録，登録者全員に病原診断」という系統的な手順をとった（図）。登録時，対象者の個人特性（含：インフルエンザワクチン接種歴）に関する情報収集とともに，全例から鼻汁を吸引し，real-time RT-PCR法でインフルエンザウイルス陽性の者を症例，陰性の者を対照とした。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

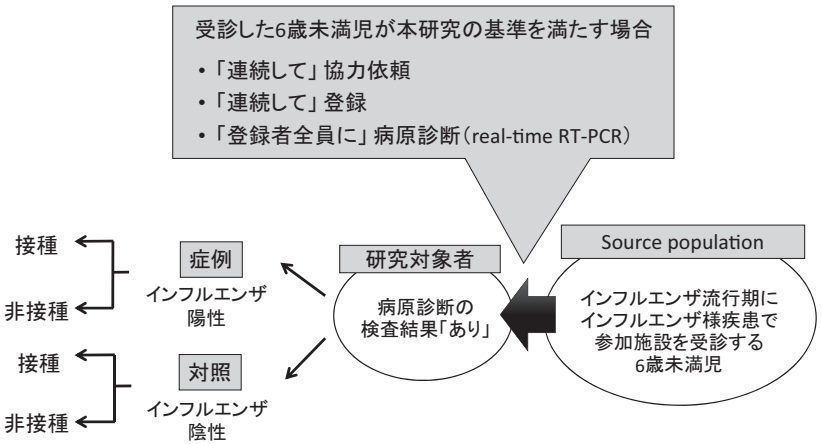


図. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

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。

表. 検査確定インフルエンザに対するインフルエンザワクチン接種のオッズ比

接種回数	n (%)		オッズ比（OR）[a]（95%信頼区間）	
	症例	対照	調整なし	調整あり[b]
2013/14 シーズン	***(N=386)***	***(N=435)***		
0 回	256 (66)	194 (45)	1.00	1.00
1 回	44 (11)	68 (16)	0.53 (0.33-0.85)	0.47 (0.26-0.85)
2 回	86 (22)	173 (40)	0.43 (0.31-0.61)	0.49 (0.32-0.77)
2014/15 シーズン	***(N=302)***	***(N=555)***		
0 回	176 (58)	241 (43)	1.00	1.00
1 回	37 (12)	79 (14)	0.65 (0.39-1.07)	0.59 (0.33-1.07)
2 回	89 (29)	235 (42)	0.52 (0.36-0.76)	0.50 (0.31-0.81)
2015/16 シーズン	***(N=424)***	***(N=490)***		
0 回	267 (63)	218 (44)	1.00	1.00
1 回	45 (11)	52 (11)	0.74 (0.44-1.24)	0.67 (0.36-1.24)
2 回	112 (26)	220 (45)	0.37 (0.27-0.52)	0.40 (0.26-0.60)

[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℃）

[b] 調整変数：性、年齢（0-2/3-5 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

（OR）を算出し，ワクチン有効率は（1－OR）×100％で推定した。

結　果

表に，インフルエンザワクチン接種のORを示す。すべてのシーズンにおいて，1回接種と2回接種の調整ORは1を下回っており，ワクチンが有効であることを示していた。2回接種の調整ORは0.40～0.50，すなわち有効率は50～60％であり，いずれも統計学的に有意であった。

2回接種の有効率を各シーズンの主流行株別にみると，2013/14シーズンはA(H1N1)pdm型に対して56％，2014/15シーズンはA(H3N2)型に対して50％，2015/16シーズンはA(H1N1)pdm型に対して65％であり，いずれも統計学的に有意であった。

考　察

6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの2回接種は，いずれのシーズンも有意な発病予防効果を示した。2014/15シーズンの有効率が最も低かったが，当該シーズンの主流行株であったA(H3N2)型の抗原性は，国内ワクチンのA(H3N2)株から大きく乖離していたと報告されている[5]。一方，2013/14シーズンおよび2015/16シーズンの主流行株であったA(H1N1)pdm型は，ワクチン株と良好に合致していた[6, 7]。シーズンごとの有効率の違いは，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た。

参考文献

1) 福島若葉, Pharma Medica 33: 47−51, 2015
2) Fukushima W, *et al.*, Vaccine 35: 4796−4800, 2017
3) 福島若葉ら, 厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）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28年度総括・分担研究報告書, pp30−44, 2017
4) 福島若葉, IASR 37: 230−231, 2016
5) 国立感染症研究所, IASR 36: 199−201, 2015
6) 国立感染症研究所, IASR 35: 251−253, 2014
7) 国立感染症研究所, IASR 37: 211−213, 2016

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）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
定点モニタリング分科会長：福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学）
共同研究者：森川佐依子，藤岡雅司，松下　享，久保田恵巳，武知哲久，高崎好生，進藤静生，山下祐二，横山隆人，清松由美，廣井　聡，中田恵子，前田章子，伊藤一弥，大藤さとこ，加瀬哲男，廣田良夫

＜特集関連情報＞

平成29年度（2017/18シーズン）インフルエンザワクチン株の選定経緯

2017/18シーズンに向けてのインフルエンザワクチン株の決定については，A(H3N2) 亜型株の選定に関して，再検討する経過をたどった。A(H1N1) 亜型株およびB型株については，当初の国立感染症研究所長からの回答に従い，その後の変更もなかったため，本稿では，A(H3N2) 亜型ワクチン株の決定に至るまでの経緯を中心に記述する。

1．製造株の当初の検討結果について

厚生労働省健康局長より国立感染症研究所長宛て，平成29年インフルエンザHAワクチン株検討について依頼したところ，下記のように回答があった。

国立感染症研究所インフルエンザワクチン株のための検討会議（議長：インフルエンザウイルス研究センター長）において，感染症発生動向調査事業で分離され，各地方衛生研究所および当所において行われた国内ウイルス株の抗原分析および遺伝子解析の結果，ならびに世界保健機関におけるワクチン推奨株検討会議の議論およびワクチン接種後のヒト血清抗体の反応性の評価を踏まえて，平成29年のインフルエンザ流行予測を行い，ワクチン製造株の選定を検討いたしました。

その結果にもとづいて，平成29年度のインフルエンザHAワクチン製造株はA型2株およびB型2株を入れた4価ワクチンとし，下記の通り選定致しましたので，回答致します。

A型株
- A/シンガポール/GP1908/2015(IVR-180)(H1N1) pdm09
- A/埼玉/103/2014(CEXP002)(H3N2)

B型株
- B/プーケット/3073/2013(山形系統)
- B/テキサス/2/2013(ビクトリア系統)

注1）インフルエンザHAワクチン製造株は，これまで，発育鶏卵を用いて分離されたウイルス株であった。一方，A/埼玉/103/2014(CEXP002) 株は，ワクチン製造にも使用可能な品質を有するNIID-MDCK細胞を用いて分離されたウイルス株を，さらに発育鶏卵により継代培養することにより得られた株である。鶏卵馴化による抗原変異は他の検討候補株より小さく，比較対象とされたA/香港/4801/2014(X-263) 株に比べ有効性の改善が期待される。

注2）A/埼玉/103/2014(CEXP002) 株に関しては，迷入ウイルス等否定試験により迷入ウイルス等が否定されていること，また，本所におけるリスク評価から，発育鶏卵を用いて分離されたウイルス株と比較してリスクが高くなることはないと結論される。なお，NIID- MDCK細胞の樹立および分離の過程で使用された原料は，生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示210号）に適合していることを確認している。

2．埼玉株の増殖効率および株再検討の依頼について

1．の決定を受けて，各製造販売業者は，A(H3N2) 亜型について，A/埼玉/103/2014(CEXP002) 株による製造について検討を開始したが，実生産規模のエーテルによるスプリット工程において，想定されていなかった大幅な収量低下が明らかとなり，その旨厚生労働省に報告があった。この段階の増殖性は，昨年のA/香港/4801/2014(X-263) 株に比して33％と判明し，インフルエンザワクチンの生産量も，昨年度比で71％程度と大幅に減少する見込みとなった。これらの状況を受け，厚生労働省は，国立感染症研究所長に宛てて，下記のようにA(H3N2) 亜型に関する再検討を依頼した。

前回回答通知により選定のあった4株のうち，A/埼玉/103/2014(CEXP002)(H3N2) については，前回回答通知別紙「平成29年度インフルエンザワクチン株選定理由」において示された通り，「昨シーズンのワクチン株A/香港/4801/2014(X-263) と比較して，約84％の蛋白収量」であることを前提に，選定がなされたと承知しています。しかしながら，今般，実際の蛋白収量（暫定値）が昨シーズンのワクチン株A/香港/4801/2014(X-263) と比較して約33％程度と大幅に低下し，最大限の生産を行った場合であっても，平成29年度インフルエンザHAワクチンの総生産量は，昨年度比で約71％程度にとどまる可能性が明らかとなりました。

仮に，最終的に上記のような生産量となった場合，希望してもワクチンの接種が困難となる事例が相当数発生し，社会的に極めて大きな混乱が生じる可能性が高いと考えられます。

そのため，上記の通り蛋白収量に係る大幅な低下の見込みが報告されていること，また，H3N2亜型以外のインフルエンザウイルスに対する効果を考慮すればワクチンを接種する機会を幅広く確保することが非常に重要と考えられることから，平成29年度インフルエンザHAワクチンのH3N2亜型に係る製造株として，昨シーズンのワクチン株であるA/香港/4801/2014(X-263) を使用することを可とすべきではないかと考えています。

つきましては，貴職において，国立感染症研究所インフルエンザワクチン株選定のための検討会議における従前の結論を見直し「A/香港/4801/2014(X-263) の使用を可」としていただくことの可否について，検討をお願いします。

また，当該検討結果については，その理由を含めてご報告頂きますようお願いします。

3．国立感染症研究所からの再検討結果回答

2．の依頼に対し，国立感染症研究所長より，以下の通り回答があった。

当初のA/埼玉/103/2014(CEXP002) を選定した結論とそれに至った考え方には変わりがないものの，製造供給量の大幅な減少が見込まれ，A/H1pdm09およびB型ワクチンの供給にも影響が出るという状況を考慮すれば，厚生労働省の提案である，A/H3N2ワクチンとして「香港株（A/香港/4801/2014(X-263）の使用を可」とすることについて了承する。

4．株決定通知の発出

3．の回答を受け，厚生労働省は，平成29年度のインフルエンザHAワクチン製造株を以下のとおり決定し，健康局長通知を発出した。

A型株

A/シンガポール/GP1908/2015(IVR-180)(H1N1) pdm09

A/香港/4801/2014(X-263)(H3N2)

B型株

B/プーケット/3073/2013(山形系統)

B/テキサス/2/2013(ビクトリア系統)

厚生労働省健康局健康課予防接種室

＜特集関連情報＞

2016/17シーズン夏季に注意報が発令されたインフルエンザウイルスの流行 ── 沖縄県

沖縄県では，近年，一年を通してインフルエンザ患者の発生が報告されている（IASR 33: 242, 2012)。2016/17シーズン（2016年第3週/9月～2017年第35週/8月）は，例年よりインフルエンザ流行の立ち上がりが早く注意報レベルの流行が長期間継続し，冬季（1～3月）流行後も終息することなく7月には再び流行が認められたので，その概要を報告する。なお，沖縄県ではインフルエンザの県全体の注意報レベルを定点当たり報告数10人以上，警報レベルを同30人以上と定めている。

患者発生状況

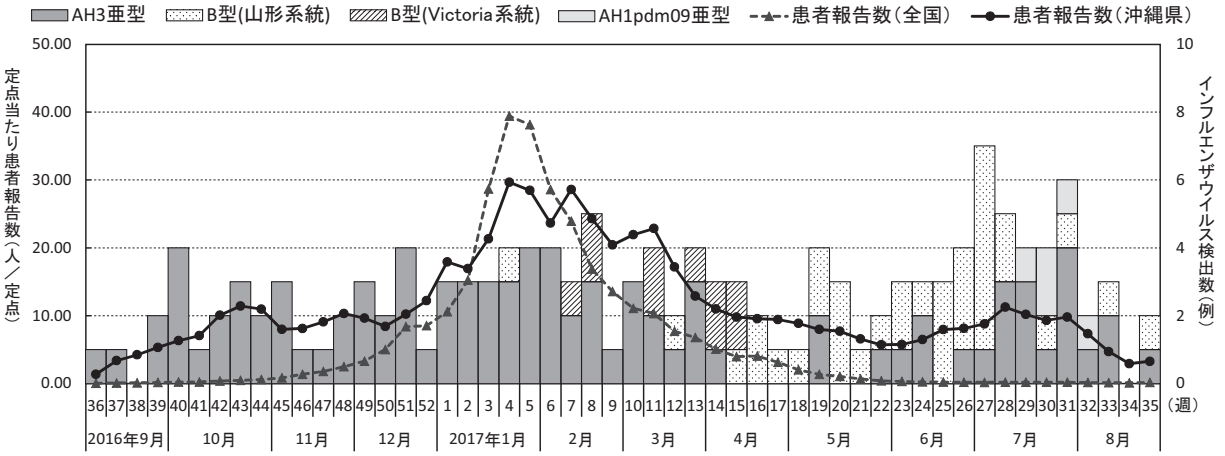
2016/17シーズンの本県におけるインフルエンザ流行は，第42週（10/17～10/23）に定点当たり患者報告数10.07人と注意報レベルに達し，第4週（1/23～1/29）には29.66人でピークとなった。その後，増減を繰り返しながらも第14週（4/3～4/9）まで16週間の長期にわたり注意報レベルが継続した（図)。その後も流行は終息することなく，第28週（7/10～7/16）の夏季にも定点当たり11.26人と再び注意報レベルに達した（図)。過去10シーズンにおいてピークは2番目に低く，一年を通して警報レベルに達しなかったのは9シーズンぶりであった。また，5シーズンぶりに夏季に注意報レベルの流行が認められた。

病原体検出状況

患者から採取された咽頭ぬぐい液156例を検査材料とし，リアルタイムPCR法によりインフルエンザウイルスの遺伝子検出およびMDCK細胞によるウイルス分離を実施した。その結果，141例（90.4%）がPCR陽性であり，このうちAH3亜型とB型Victoria系統の重複感染が1例あった。また，PCR陽性141例のうち103例（73.0%）でウイルスが分離された。

シーズン開始当初（2016年9～12月）はA/H3亜型が33例と流行の主流であり，冬季流行期（2017年1～3月）はA/H3亜型が35例，B型Victoria系統が6例，B型山形系統が2例検出された。その後はB型山形系統が33例，A/H3亜型が24例，A/H1pdm09亜型が5例，B型Victoria系統が4例検出され，4種類のウイルスによる混合流行となった（図)。2016/17シーズンのVictoria系統と山形系統の検出割合は，全国では1.6:1であったが（https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/590-idsc/7323-fludoko-2016.html)，本県では1:3.5と山形系統の割合が多かった。

抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスにおいて



図．沖縄県における2016/17シーズンのインフルエンザ定点当たり患者報告数およびウイルス検出状況

は，今シーズン検出された5例のA/H1pdm09亜型についてH275Yオセルタミビル耐性マーカーの有無を検索したところ，すべての株が感受性を示した。

まとめ

2016/17シーズンにおける本県のインフルエンザ流行は，例年より流行の立ち上がりが早く，注意報レベルの流行が長期間継続したが，ピークは過去10シーズンで2番目に低く，9シーズンぶりに一年を通して警報レベルに達しなかった。一方，冬季流行後も流行は終息することなく，夏季にも再び注意報レベルの流行が認められた。今シーズンは一年を通して警報は発令されなかったものの，インフルエンザ定点からの患者報告数は過去5シーズンで最多であった。

沖縄県においては，今シーズン一年を通して継続的に流行が認められた。その要因に関する仮説としては，まず例年よりも冬季のピークが低かったため，インフルエンザウイルスへの曝露が夏季を含めて長期間維持された可能性が考えられた。また，冬季の流行以降は4種類のインフルエンザウイルスが混合流行したため，複数の型のインフルエンザウイルスへの感染機会があったことも，流行が継続した要因の一つの可能性として考えられた。かつて2013/14シーズンにおいて，県内では冬季に警報レベルの流行が12週間にわたり継続したことがあった。その際には，4種類のインフルエンザウイルスの混合流行が認められており（IASR 35: 262-263, 2014），複数種のインフルエンザウイルスの混合流行と流行の長期化との関連が示唆された。今シーズンの流行の要因について，これらの仮説を支持する直接的な証拠は無いものの，上述のような複数の要因が可能性として考えられた。

このように，インフルエンザ患者の流行時期など，本県のインフルエンザ流行は全国とは異なる様相を呈しており，今後も引き続き通年でインフルエンザの発生動向に注視するとともに幅広い年齢層に対して感染予防の普及啓発に努めていく必要がある。

沖縄県衛生環境研究所
久場由真仁　喜屋武向子　加藤峰史
宮平勝人　柿田徹也　髙良武俊
久高　潤
沖縄県感染症情報センター
伊波善之
沖縄県保健医療部地域保健課
仁平　稔　山内美幸

＜速報＞

2016/17シーズン終盤から2017/18シーズン初めに分離されたA(H1N1)pdm09ウイルス ── 三重県

2017年7月上旬に三重県北勢地域A市の保育所でA(H1N1)pdm09ウイルスによる集団感染が発生し，さらに同地域のB市においても同ウイルスによる感染者が確認された。その後，2017年8月下旬～9月上旬（第35～37週）にかけて伊勢志摩地域で呼吸器症状を呈した患者から，A(H1N1)pdm09ウイルスが分離・検出された[1-2]。そこで，2016/17シーズン終盤から2017/18シーズン初めの本県におけるA(H1N1)pdm09ウイルスの検出状況と患者から分離・検出された同ウイルスのウイルス学的性状を報告する。

1）保育所におけるA(H1N1)pdm09ウイルス感染の集団発生事例（2017年7月上旬）

2017年7月6日に医療機関を受診した北勢地域A市の保育所に通う小児1名から，インフルエンザウイルス簡易迅速診断キットの検査によりA型インフルエンザウイルスが検出された。その後，7月7日に14名，7月10日には40名以上の園児がインフルエンザと診断された。報告を受けた管轄保健所は，これらの患者のうち3名の検体について，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鼻汁検体についてインフルエンザウイルス遺伝子検査を実施した結果，すべての検体からA(H1N1)pdm09ウイルス遺伝子が検出された。7月12日以降は新たな発症者はなく，終息までの欠席者数は園児52名，職員2名であった。A市では6月上旬～7月上旬に小中学校で少数校ではあるがインフルエンザウイルスによる有症者が確認されていた。このことから，A市内で小規模な患者発生が継続していたものと思われる。

2）A(H1N1)pdm09ウイルスの検出事例（2017年7月上旬～中旬）

2017年7月10～19日に北勢地域B市の医療機関にて，受診した小児4名からインフルエンザウイルス簡易迅速診断キットを用いた検査でA型インフルエンザウイルスが検出された。そのうち1名は，上記1）の集団感染が確認されたA市内でA型インフルエンザウイルス陽性患者との接触歴を有する患者であった。これら4名の鼻汁検体についてインフルエンザウイルス遺伝子検査による亜型同定を実施した結果，すべての検体でA(H1N1)pdm09ウイルスが同定された。

3）A(H1N1)pdm09ウイルスの検出事例（2017年8月下旬～9月上旬）

2017年8～9月（第35～37週）に，伊勢志摩地域C市の医療機関にて受診した小児5名についてインフルエンザウイルス簡易迅速診断キットを用いた検査を実施し，A型インフルエンザウイルスが検出された。これら5名の鼻汁検体を用いてインフルエンザウイルス遺伝子検査による亜型同定を実施した結果，すべての検体でA(H1N1)pdm09ウイルスが同定された。同市ではこの期間にA型インフルエンザウイルスによる保育所での集団発生および家族内感染例が報告されており，本調査結果よりA(H1N1)pdm09ウイルスによる

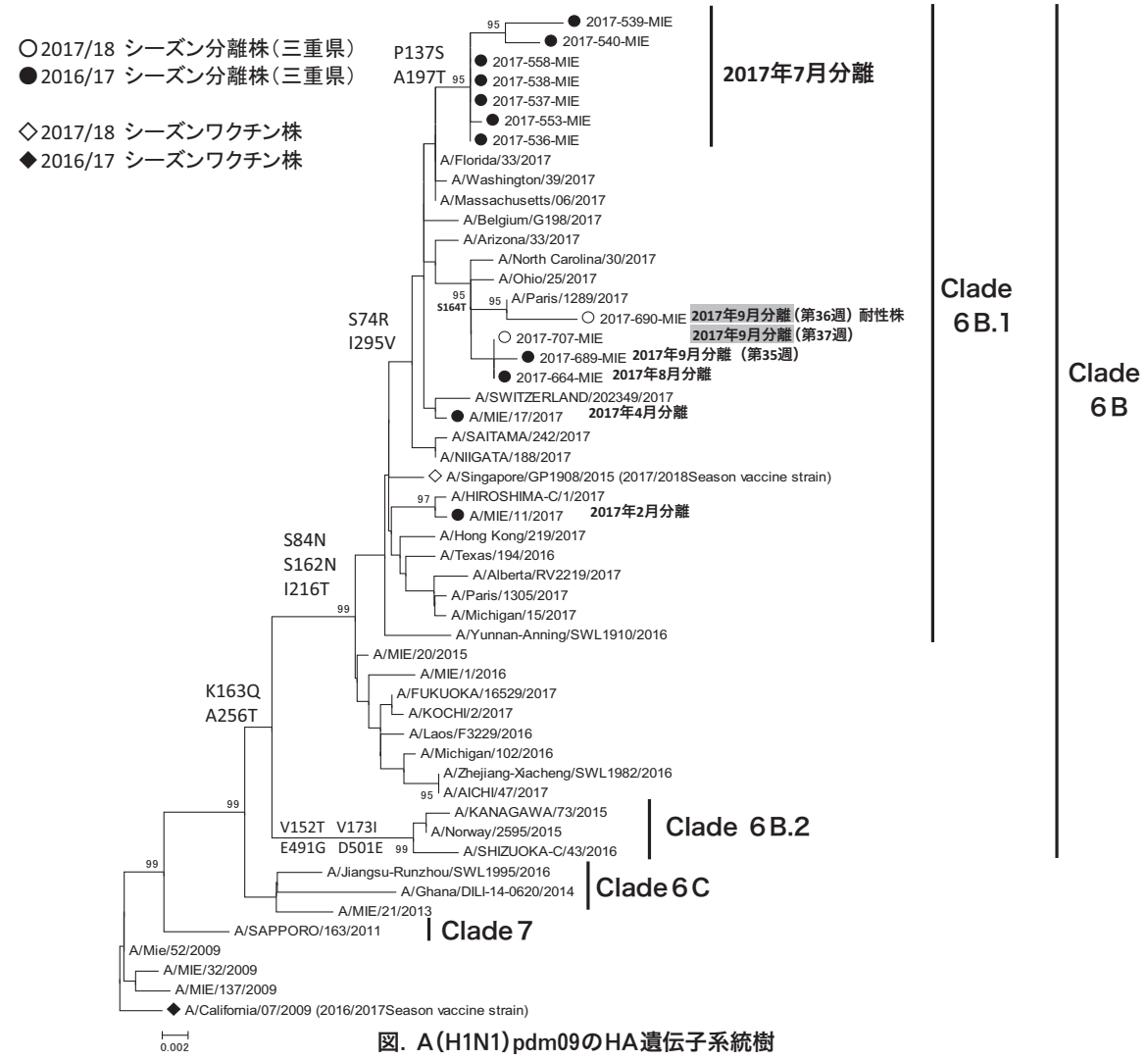


図. A（H1N1）pdm09のHA遺伝子系統樹

地域流行が推察された。

インフルエンザウイルス分離および遺伝子系統樹解析

2017年7月～9月上旬のインフルエンザ集団発生事例および散発例から採取された12検体を用いてMDCK細胞によるウイルス分離を試みたところ，2代培養までに細胞変性が認められた。

ウイルス培養上清液に対して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，すべてでHA活性が認められ，HA価は32～128を示した。そこで，国立感染症研究所（感染研）より2016年に配布された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。分離株（12株）はA/California/7/2009(H1N1)pdm09の抗血清に対してHI価320～640（ホモ価640）を示した。なお，A/Hong Kong/4801/2014(H3N2）の抗血清（ホモ価2,560），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。

今回分離した12株のA(H1N1)pdm09ウイルスについてオセルタミビル耐性マーカーであるNA遺伝子内のH275Y耐性変異の有無を調べたところ，2017年9月（第36週）に伊勢志摩地域の患者より分離された1株（2017-690-MIE）からH275Y耐性変異が検出された。確認検査のため感染研インフルエンザウイルス研究センターに薬剤感受性試験を依頼したところ，本ウイルス株はオセルタミビルとペラミビルに対して耐性を示していた。一方，ザナミビルとラニナミビルに対しては感受性を保持していた[3)]。

これらの7～9月のA(H1N1)pdm09ウイルス株の一部（11株）についてHA遺伝子系統樹解析を実施したところ，すべてHA遺伝子系統樹上のクレード6B.1（共通アミノ酸置換：S84N，S162N，I216T）に属し，さらに，アミノ酸置換（S74R，I295V）を有する集団に属していた。また，保育所での集団感染事例から分離されたA(H1N1)pdm09ウイルス株には前述のアミノ酸置換に加えて2つのアミノ酸置換（P137S，A197T）を有する特徴がみられた。一方，8月下旬～9月上旬に分離された同ウイルス株はアミノ酸置換（S164T）

を有していた（前ページ図）。

今回シーズン初期に分離されたA(H1N1)pdm09ウイルス株（クレード6B.1）と，これから国内で検出される流行ウイルス株との相同性について関心が持たれる。

今回，7月に発生した北勢地域2市における地域流行では，地域の小児科医師の情報共有によって，早期に流行把握が可能となった事例であった。このことからも各地区の医師会会員および関係者に迅速な情報提供を行うことは，地域流行の早期把握のためにも有用である。

2017/18シーズンは既に伊勢市内の小学校で9月上旬（第37週）に，今シーズン初のインフルエンザウイルスによる学級閉鎖措置[4)]がとられており，例年より早い流行期入りが懸念される。

今後，感染予防対策のためにも通年における継続的なインフルエンザウイルスの動向監視を行い，流行状況や薬剤耐性株の動向について迅速な情報提供を行うことが必要である。

謝辞：本報告を行うにあたり，貴重なご意見をいただきまし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藤崎誠一郎先生，高下恵美先生，渡邉真治先生，小田切孝人先生にお礼申し上げます。

参　考

1）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
2）三重県感染症情報センター, 2017/18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/bunrihyou1718.htm
3）抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス
https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2068-flu/flu-dr/7548-flu-r20170929.html
4）集団かぜ発生予防のための情報提供について（第1報）
http://www.kenkou.pref.mie.jp/topic/shudankaze/kaze17_18/20170911.pdf

三重県保健環境研究所
矢野拓弥　中野陽子　楠原　一
赤地重宏　天野秀臣　米川　徹
たちこどもクリニック　舘　和宏
独立行政法人地域医療機能推進機構四日市羽津医療センター
町田祐子　栗原康輔　渥美伸一郎
落合小児科医院　落合　仁
さかとく小児科　酒徳浩之
独立行政法人国立病院機構三重病院
谷口清州　菅　秀
四日市市保健所
吉澤恵美　岡部世里佳　大里奈々
上畠美佳　河合信哉
鈴鹿保健所
平岡　稔　渡邉裕伸　井上恵理
杉野愛絵　英　礁子　林　宣男
伊勢保健所
豊永重詞　水谷加奈子　三浪綾子
西川　舞　水谷　瞳　鈴木まき

＜国内情報＞

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: CRE）による院内感染事例について

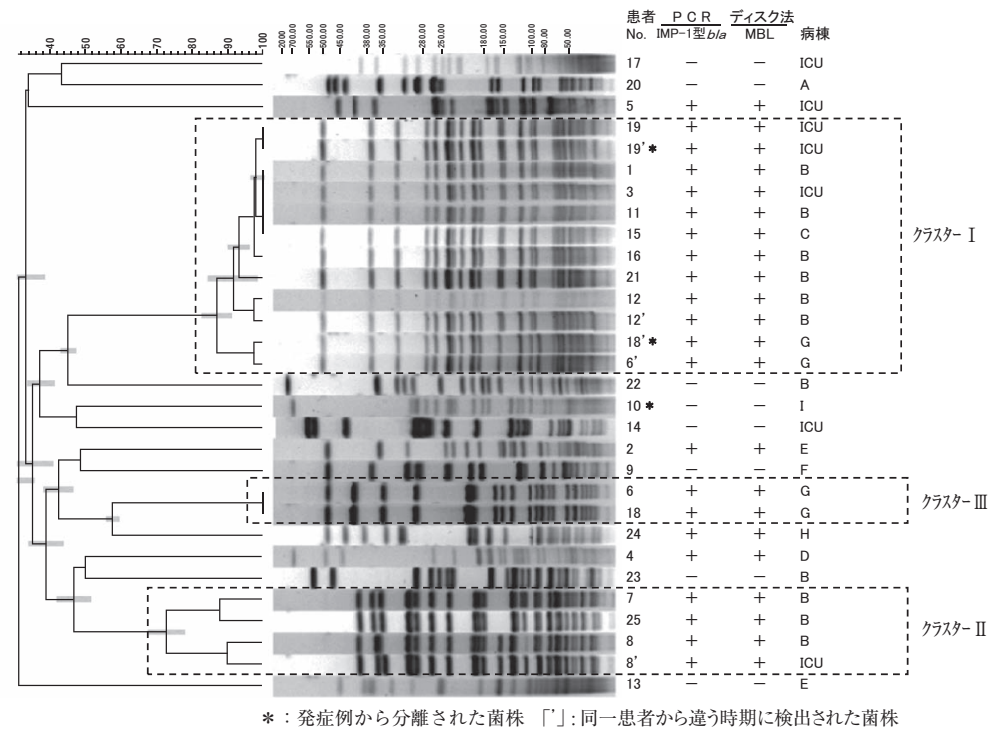
千葉市内の医療機関においてカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: CRE）の院内感染が発生し，分離菌株の遺伝学的解析を行ったので，概要を報告する。

2014（平成26）年2月～2015（平成27）年12月に25人の患者から分離された*Enterobacter cloacae*30株を解析対象とした（患者5人については2株ずつ）。30株のうち，3株は感染症例（次ページ図1の＊）から，27株は保菌者からの分離と考えられた。本医療機関でMicroscan Walkawayを使用した微量液体希釈法によって薬剤感受性試験を実施しており，30株はメロペネムもしくはイミペネムの少なくとも一方のMIC値が2μg/mL以上であった。

当所での検査は，(1) ディスク拡散法によるβ-ラクタマーゼ産生性のスクリーニング，(2) PCR法によるカルバペネマーゼ遺伝子の検出（IMP-1型，IMP-2型，VIM-2型，KPC型，NDM型，OXA-48型の6種），(3) パルスフィールド・ゲル電気泳動（PFGE）によるタイピング解析を実施した。PFGEは制限酵素*Spe*Iを使用し，BioNumericsを用いて系統樹解析を行った。

結果を次ページ図1に示す。30株のうち，22株においてメルカプト酢酸ナトリウム（SMA）による阻害を利用したメタロ-β-ラクタマーゼ（MBL）産生スクリーニング試験で陽性となり，PCR法によるIMP-1型MBL遺伝子検出結果と一致した。MBL産生スクリーニング試験陰性の8株は，PCR法を実施したカルバペネマーゼ遺伝子は陰性で，8株のうち7株は，ボロン酸を阻害剤として利用したKPC型カルバペネマーゼおよびAmpC β-ラクタマーゼ産生スクリーニング試験で陽性であった。上述のとおり，KPC型カルバペネマーゼ遺伝子はPCR法で検出されなかったことから，7株はAmpC β-ラクタマーゼ産生の可能性が考えられた。残り1株は，「イミペネムMIC値が2μg/mLかつセフメタゾールMIC値が16μg/mL以上」のCRE疑い株であったが，CREではないと思われた。

一方，30株におけるメロペネムMIC値とイミペネムMIC値を比較すると，相関性が弱く，IMP-1型MBL



＊：発症例から分離された菌株 「'」：同一患者から違う時期に検出された菌株

図1. PFGEによる系統樹解析、PCR法によるカルバペネマーゼ遺伝子の検出結果、およびディスク法によるβ-ラクタマーゼ産生性の検討結果

遺伝子検出結果はメロペネムMIC値と相関が認められたが，イミペネムMIC値とは相関が認められなかった（図2）。IMP-1型MBL遺伝子検出検査を行うためのスクリーニングには，メロペネムのMIC値を基準にする方が適していると考えられた。

PFGEの結果は，18株が3つのクラスター（I・II・III）を形成し（図1），いずれもIMP-1型MBL遺伝子陽性株であった。クラスターIに属す菌株は22カ月にわたって分離された。クラスターIII菌株が分離された患者2名（No.6と18）は，後日，同時期にクラスターIの株も分離された。さらに，IMP-1型MBL遺伝子の保有株が複数のクラスターにわたっていることから，2013年に福岡市の医療機関で発生した事例[1)]でみられた，IMP-1型MBL遺伝子を保有するプラスミドの水平伝達が，同じ*Enterobacter cloacae*間で起こった可能性も否定できない。一方，クラスターに属さない株が12株あったが，うち8株はIMP-1型MBL遺伝子非検出株であった。

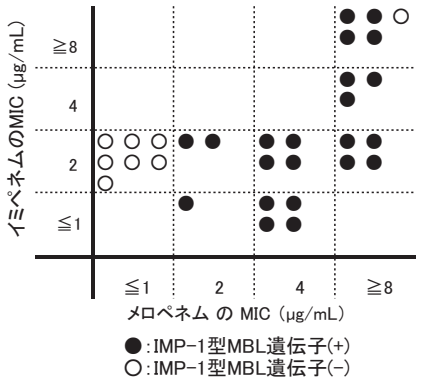


図2. 薬剤感受性試験とIMP-1型MBL遺伝子検出状況

30株は10の病棟（ICUおよびA病棟～I病棟）の入院患者から分離されたが，クラスターを形成した株は，ICU，B病棟，G病棟入院患者分離株に集中しており，ICU，B病棟，G病棟を中心に複数のCRE菌株が拡がったと考えられた。

第三者機関の支援調査等により，医療機関において，アクティブサーベイランスによる保菌者の把握，接触感染対策（手指衛生の徹底・診察を介助する医療職員の設置等），環境衛生管理（清掃・医療器具のゾーニング等），抗菌薬の適正使用等の結果，院内感染は終息した。

検査法および解析をご指導くださった国立感染症研究所の松井真理先生，鈴木里和先生に深謝いたします。

参考文献

1）安部朋子ら，IASR 35: 289-290, 2014

千葉市環境保健研究所
北橋智子　篠田亮子　鈴木信一　大木旬子
元吉まさ子　都竹豊茂　山本一重
千葉市保健所
飯島善信　早川克実　舘岡恭子　大山照雄
大塚正毅　山口淳一

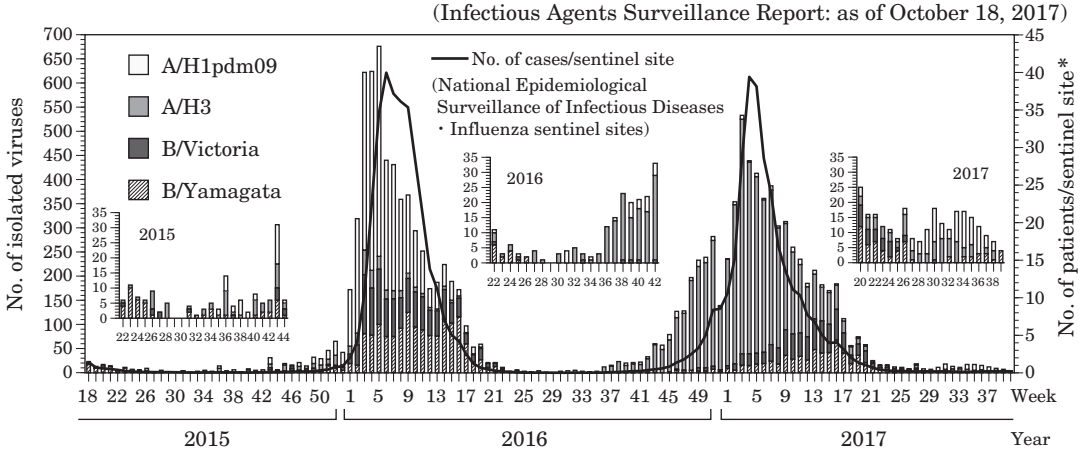
ISSN 0915-5813

IASR Vol. 38 No. 11 (No. 453) November 2017
Infectious Agents Surveillance Report
https://www.niid.go.jp/niid/en/iasr-e.html

National Institute of Infectious Diseases and Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health, Labour and Welfare

<THE TOPIC OF THIS MONTH>
Influenza 2016/17 season, Japan

Figure 1. Weekly number of isolated influenza viruses and reported influenza patients/sentinel site from week 18, 2015 to week 40, 2017, Japan
(Infectious Agents Surveillance Report: as of October 18, 2017)



*Indicator of the nationwide start of influenza season: 1.0

The 2016/17 influenza season (from week 36 in September 2016 to week 35 in August 2017) was characterized by the predominance of the A/H3 subtype, with a smaller contribution by both the Yamagata and Victoria lineages of influenza type B.

Epidemiology of the 2016/17 influenza season: Under the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) system, approximately 5,000 influenza sentinel sites (approximately 3,000 pediatric and 2,000 internal medicine health facilities) report patients diagnosed as influenza on a weekly basis. The number of patients reported per sentinel exceeded 1.0 (indicator of the nationwide start of influenza season) in week 46 of 2016 (Fig. 1) (http://www.niid.go.jp/niid/en/10/2096-weeklygraph/2572-trend-week-e.html) and exceeded 10.0 (indicator for the alert level, used at the prefectural level) in all 47 prefectures by week 3 of 2017. The peak was in week 4 of 2017 with 39.4 patients/sentinel. In Okinawa Prefecture, for the first time in the past five influenza seasons, there was a week in July when influenza reports exceeded 10.0 patients/sentinel (see p. 226 of this issue).

Based on the reported sentinel surveillance data, the estimated number of influenza patients who attended medical facilities from week 36 of 2016 to week 20 of 2017 (from September 5, 2016 to May 21, 2017) was 16,960,000. According to hospitalized influenza patient surveillance (data from approximately 500 designated sentinel hospitals with ≥300 beds), the number of hospitalized influenza patients during the same period was 15,405, which was 1.25-fold greater than that in the 2015/16 season (12,275 patients). Among patients diagnosed as "acute encephalitis" (a category V notifiable infectious disease), 117 were reported as cases whose causative pathogen was influenza virus (as of May 15, 2017), which was about half of that reported in the previous season (224 in the 2015/16 season). Other information, such as excess mortality data, are reported in the 2016/17 annual influenza season report (https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1617.pdf, in Japanese).

Isolation/detection of influenza virus: In the 2016/17 season, prefectural and municipal public health institutes (PHIs) reported a total of 9,578 isolations/detections of influenza viruses (6,804 isolations and 2,774 detections without isolation) (Table 1 in p. 211 of this issue). Among them, 8,514 were reported from the influenza sentinel sites and 1,064 from non-sentinel sites (Table 2 in p. 211). A/H3 made up 78%, influenza type B 18% (Yamagata lineage 44%, Victoria lineage 56%) and A/H1pdm09 4% (Table 2). The number of A/H3 isolations began increasing from week 42 of 2016 and peaked in week 3 of 2017. Influenza type B isolations increased from week 3 of 2017 and surpassed that of influenza type A after week 14 of 2017 (Fig. 1 and Fig. 2 in p. 211). In all the age groups, A/H3 was found more frequently than A/H1pdm09 or type B (https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/1974-idsc/iasr-flu/7646-influ201617.html).

Genetic and antigenic characteristics of 2016/17 isolates: The National Institute of Infectious Diseases (NIID) conducts

(Continued on page 210′)

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

genetic and antigenic analysis of isolates from Japan and other Asian countries. For the antigenic analysis, the sera obtained from infected ferrets were used (see p. 212 of this issue).

Almost all the A/H1pdm09 isolates analyzed belonged to genetic clade 6B.1. While isolates tested antigenically resembled A/California/7/2009 (2016/17 season vaccine strain), when human post-vaccination sera were used, recent A/H1pdm09 isolates more closely resembled A/Michigan/45/2015 (the representative strain for clade 6B.1), suggesting antigenic difference between the circulating viruses and the vaccine strain.

All A/H3 isolates analyzed belonged to genetic clade 3C.2a, and 60% of them to subclade 3C.2a1. Antigenically, 50-60% of isolates tested resembled A/Hong Kong/4801/2014 (the vaccine strain for the 2016/17 season).

All B/Yamagata lineage isolates analyzed belonged to genetic clade 3, and most of isolates tested antigenically resembled B/Phuket/3073/2013 (the vaccine strain for the 2016/17 season). All B/Victoria lineage strains belonged to genetic clade 1A and most of them tested antigenically resembled B/Texas/2/2013 (the vaccine strain for the 2016/17 season). In the 2016/17 season, antigenic variants possessing amino acid deletions in hemagglutinin (HA) protein were detected among B/Victoria lineage isolates from the US and other countries; it will thus be important to maintain vigilance also in Japan (p. 212 of this issue).

Resistance to antivirals among 2016/17 isolates: Among 238 A/H1pdm09 isolates from Japan, resistance to both oseltamivir and peramivir was found in 3 isolates. All A/H3 isolates, from Japan (478 isolates), were sensitive to oseltamivir, peramivir, zanamivir and laninamivir. All the 360 influenza type B isolates from Japan were sensitive to these antivirals (see p. 212 of this issue).

Seroprevalence among the Japanese population: Under the Preventive Vaccination Law, since April 1, 2013, seroprevalence surveys have been conducted to monitor immunity levels (see p. 221 of this issue). The data were obtained from 5,883 serum samples collected ahead of the 2016/17 season (i.e. from July to September 2016). The age groups with the highest seroprevalence (measured as HI antibody positive, titer ≥1:40) were 5-29 year olds (78-90%) for A/California/7/2009 [A(H1N1)pdm09], 5-19 year olds (65-73%) for A/Hong Kong/4801/2014 [A(H3N2)], and 20-29 year olds (63-64%) for B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage). The sero-positivity to B/Texas/2/2013 (B/Victoria lineage) was less than 40% for all age groups.

Influenza vaccine: The tetravalent vaccine for the 2016/17 season contained antigens of two type A and two type B strains. Approximately 27,840,000 vial-equivalent doses (estimated on the assumption that 1 vial contained 1 mL) were produced in the 2016/17 season, of which an estimated 26,420,000 vials were used.

For the 2017/18 season, the A/H1 strain selected was A/Michigan/45/2015-like A/Singapore/GP1908/2015(IVR-189), which had high production efficiency; the A/H3 strain selected was A/Hong Kong/4801/2014 (X-263) as in the 2016/17 season; and the B/Yamagata and B/Victoria strains selected were B/Phuket/3073/2013 and B/Texas/2/2013, respectively, as in the previous season (see p. 225 of this issue).

The multicenter test-negative design case-control studies conducted in the 2013/14 to 2015/16 seasons demonstrated that, for each respective season, two vaccine shots to children under 6 years of age was significantly associated with reduced occurrence of symptomatic influenza infection (see p. 223 of this issue).

Human infection with avian or swine influenza virus: As of 27 September 2017, 860 confirmed human cases (455 fatal cases) of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infections have been reported from 16 countries since 2003. And, since 2014, China has reported 14 human cases of A(H5N6) virus infections. In addition, since 2013, China has reported many human cases of low pathogenic avian influenza A(H7N9) virus infections, with a total of 1,562 human cases (608 fatal cases) as of 13 September 2017. During the fifth epidemic wave (October 2016 to September 2017) of this virus, 764 human cases (288 fatal cases) were reported; in addition, highly pathogenic A(H7N9) viruses recently emerged and were also detected for the first time from human cases. Cases of human infections with avian influenza A(H9N2) virus have been sporadically reported from China and Egypt.

As for swine influenza viruses, sporadic transmissions of the virus from pigs to humans have been reported from agricultural fairs in the United States [e.g. A(H3N2) variant (v), A(H1N1)v, and A(H1N2)v viruses] (see p. 218 of this issue).

Conclusion: Response to influenza will require sustained, comprehensive monitoring. Important activities include monitoring of trends in the occurrence of influenza patients, isolation of influenza viruses, analysis of the antigenic and genetic properties of circulating strains, vigilance against emergence of drug-resistant strains, and monitoring of seroprevalence levels. Preliminary data on the isolation and detection of influenza viruses in the 2017/18 influenza season are available in p. 227 of this issue and at http://www.niid.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 hemagglutination (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).
- Strain name is represented by location of isolation; in case of isolation in Japan, the location is written in Japanese kanji, and in case of isolation in foreign countries, in English.
- To distinguish swine influenza viruses recovered from humans from seasonal influenza viruses, the term“variant virus” is used with a letter “v” added after the subtype name [e.g. A(H3N2)v].

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 Environmental Health and 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