

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

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

月報

Vol.39 No.11 (No.465)

2018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

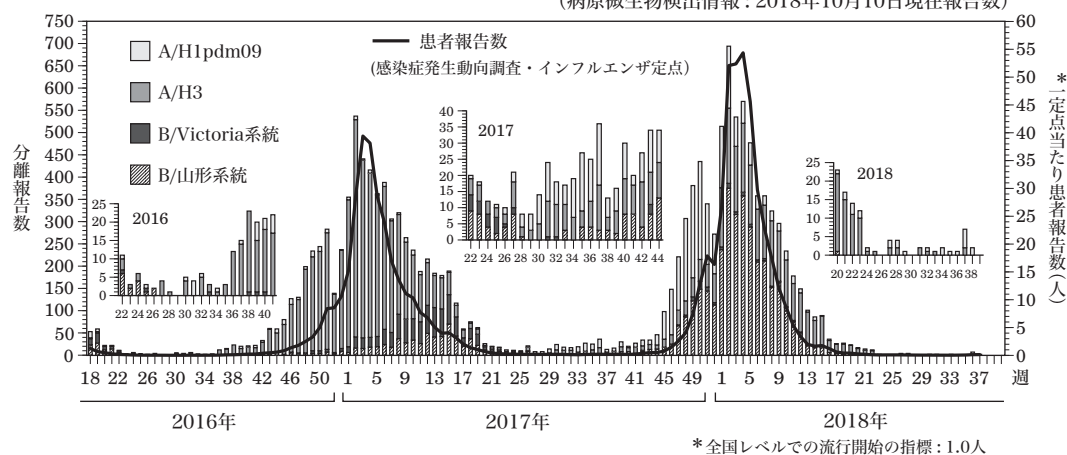
(禁、無断転載)

2017/18シーズン：インフルエンザ分離株解析4，東北地方におけるインフルエンザ流行9，インフルエンザ脳症11，改正感染症法施行以後のインフルエンザ病原体サーベイランス12，2016/17シーズンインフルエンザ予防接種状況&2017/18シーズン前インフルエンザ抗体保有状況：2017年度感染症流行予測調査13，2018/19シーズンインフルエンザワクチン株選定経過と製造過程15，6歳未満児におけるインフルエンザワクチン有効性：2013/14～2016/17シーズン17，新型インフルエンザ対策におけるプレパデミックワクチン備蓄方針変更19，鳥・ブタインフルエンザウイルスのヒト感染事例20，北半球2017/18インフルエンザシーズンの総括22，平成30年7月豪雨後尾崎市内で診断されたレプトスピラ症22，ヒトパレコウイルス3型が原因と考えられた感染性胃腸炎集団事例：大阪市23，先天梅毒児の臨床像と母親の背景情報（2016～2017年）25

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 2017/18 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，2016年第18週～2018年第38週
(病原微生物検出情報：2018年10月10日現在報告数)



2017/18シーズン（2017年第36週/9月～2018年第35週/8月）に国内で最も多く分離・検出されたインフルエンザウイルスはB型山形系統で、次いでA/H3亜型、A/H1pdm09亜型の順であった。

2017/18シーズン患者発生状況：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。2017年第47週に定点当たり報告数が全国レベルの流行開始の指標である1.0人/週を超え（図1&<http://www.niid.go.jp/niid/ja/10/weeklygraph.html>），2018年第2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2018年第5週（54.3人）で、この定点当たり報告数は、1999年4月の感染症法施行開始以降最高値であった。

定点報告をもとに全国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、累積推計受診者数約2,249万人であった（2017年第36週～2018年第17週）。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、入院患者総数は20,584人（2017年第36週～2018年第17週）となった。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（479人）のうち、インフルエンザ脳症

報告数は166人であった（2018年10月2日現在暫定数）（本号11ページ）。

2017/18シーズンは、入院については2016/17シーズン（A/H3主流）以上に多く報告されたが、脳症については2015/16シーズン（A/H1pdm09主流）ほど多くなかった。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（2017/18シーズン）」（<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/infllu/fludocol1718.pdf>）を参照。

2017/18シーズンウイルス分離・検出状況：全国の地方衛生研究所が分離・検出したインフルエンザウイルス報告総数は10,244（分離7,681，検出のみ2,563）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9,209，同定点以外の検体からの分離・検出数は1,035であった（3ページ表2）。型・亜型別ではB型が45%（山形系統96%，Victoria系統3%，系統不明1%），A/H3が32%，A/H1pdm09が23%であった（表2）。分離されたA/H1pdm09は2017年第45週から増加したが、2018年第3週からはA/H3の報告数が上回った。分離されたB型は例年より早く2017年第47週から増加し、2018年第3週以降A型を上回った（図1&3ページ図2）。地域によってはA/H3の春先の流行がみられた（図2，本号（2ページにつづく）

(特集つづき)

9 ページ)。日本を含む北半球全体でも B/山形系統株が優勢で長期間観察された (本号22ページ)。

2017/18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、全解析株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/Singapore/GP1908/2015 (2017/18シーズンワクチン株) およびワクチン株と同じく 6B.1 の代表株である A/Michigan/45/2015 に抗原性が類似していた。A/H3解析株はクレード 3C.2a, 3C.3a の 2 群に大別されるが、1 株以外は 3C.2a に属した。抗原性解析では、解析株の 5~6 割が A/Hong Kong/4801/2014 細胞分離株 (2017/18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、抗原性解析株の 9 割以上が B/Phuket/3073/2013 (2017/18シーズンワクチン株) に抗原性が類似していた。B/Victoria 系統株はすべてがクレード 1A に属した。抗原性解析株のうち、2018 年 1 月までの分離株の 9 割が B/Texas/2/2013 (2017/18シーズンワクチン株) の類似株であったが、2018 年 2 月以降になると抗原性類似株の割合は 6 割に低下した。

2017/18 シーズン分離ウイルスの薬剤耐性：国内分離 A/H1pdm09 1,538 株のうち、オセルタミビル、ペラミビル耐性株 24 株 (1.6%) が検出された。A/H3 は解析した国内分離 209 株すべて、B 型も解析した国内分離 289 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 (本号4ページ)。

2017/18 シーズン前の抗体保有状況：予防接種法に基づく感染症流行予測事業により、2017 年 7~9 月採血の血清 (4,356 検体) を用いて免疫獲得状況が調査された (本号13ページ)。抗体保有率 (HI価 \geq 1:40) はそれぞれ、A/Singapore/GP1908/2015 [A (H1N1) pdm09] に対しては 10~24 歳が 63~69% 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 78~86% で他年齢群より高く、B/Phuket/3073/2013 (B/山形系統) に対しては 15~34 歳が 61~69% 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 40~44 歳の 42% を除き、全年齢群で 40% 未満であった。

インフルエンザワクチン：2017/18 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 2,643 万本 (1mL 換算、以下同様) が製造、約 2,491 万本 (推計値) が使用された。

2018/19 シーズンワクチン製造株は、A/H1 は 2017/18 シーズンに引き続き A/Singapore/GP1908/2015 (IVR-180) が、A/H3 のワクチン株は新たに A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186) が選定された。B/山形系統は 2017/18 シーズンに引き続き B/Phuket/

3073/2013 が、B/Victoria 系統は新たに B/Maryland/15/2016 (NYMC BX-69A) が選定された (IASR 39: 102, 2018 および本号15ページ)。

6 歳未満児でのインフルエンザワクチン 2 回接種の有効性に関しては、多施設共同症例・対照研究が行われ、2013/14~2016/17 の 4 シーズンで有意な発病予防効果が示されている (本号17ページ)。

鳥・ブタインフルエンザウイルスのヒト感染例 (本号20ページ)：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は 2003 年以降 16 カ国で 860 例 (うち 454 例死亡) 確認され、A (H5N6) ウイルスは 2014 年以降中国では 21 例の報告がある (2018 年 10 月 4 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、感染者総数は 1,567 例 (うち 615 例死亡) となっている (2018 年 10 月 4 日現在)。2016 年 10 月~2017 年 9 月の第 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 32 例が報告されたが、第 6 波 (2017 年 10 月~2018 年 9 月) では、ヒト感染例の報告は高病原性ウイルスによる 3 例のみである。2018 年 2 月には 1 例の A (H7N4) ウイルスによる初のヒト感染例が中国より報告された。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のヒト感染例は、米国の農業フェア等での曝露による A (H3N2)v, A (H1N1)v, A (H1N2)v が報告されている。

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、薬剤耐性ウイルス出現、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。なお、2016 年 4 月から施行された改正感染症法においては、季節性インフルエンザの検査数と陽性率を考慮した強化が含まれている (本号12ページ)。また、国内の新型インフルエンザ対策としてのプレパランデミックワクチンの今後の備蓄方針に関する検討が政府内で進められている (本号19ページ)。

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, 2014/15~2017/18シーズン
Table 1. Isolation/detection of influenza viruses during the 2014/15-2017/18 influenza seasons

| 型 Type | シーズン* Season* | | | |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 2014/15 | 2015/16 | 2016/17 | 2017/18 |
| A/H1pdm09 | 41 (22) | 3,032 (608) | 281 (101) | 1,859 (459) |
| A/H3 | 3,701 (1,530) | 415 (217) | 5,322 (2,326) | 2,260 (996) |
| A NT | -(12) | 1 (6) | 1 (26) | -(15) |
| B/Victoria | 57 (8) | 1,174 (198) | 817 (112) | 113 (31) |
| B/Yamagata | 653 (104) | 1,526 (234) | 656 (114) | 3,403 (996) |
| B NT | 11 (39) | 2 (146) | 2 (109) | 6 (50) |
| C | 2 (1) | 22 (43) | -(1) | 40 (16) |
| 合計 Total | 4,465 (1,716) | 6,172 (1,452) | 7,079 (2,789) | 7,681 (2,563) |

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: 2018年10月10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 System: as of October 10, 2018 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, 2017/18シーズン
Table 2. Isolation/detection of influenza viruses during the 2017/18 influenza season

| 型 Type | Total (A+B) | | (A) | (B) |
|------------|-------------|-------|-------|-----|
| | (A+B) | (A) | | |
| A/H1pdm09 | 2,318 | 1,991 | 327 | |
| A/H3 | 3,256 | 2,957 | 299 | |
| A NT | 15 | 15 | - | |
| B/Victoria | 144 | 131 | 13 | |
| B/Yamagata | 4,399 | 4,012 | 387 | |
| B NT | 56 | 49 | 7 | |
| C | 56 | 54 | 2 | |
| 合計 Total | 10,244 | 9,209 | 1,035 | |

(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

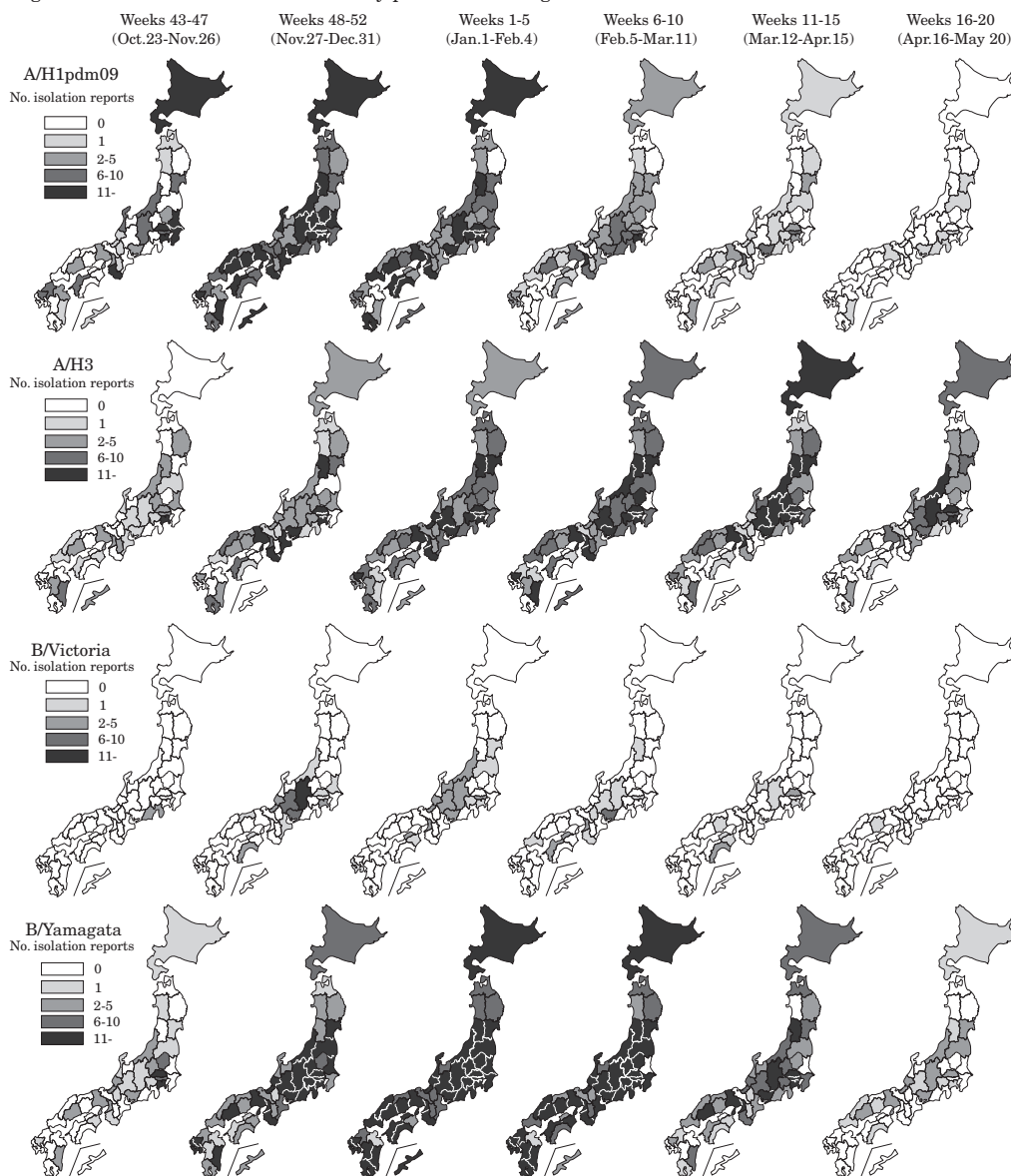
2017年9月~2018年8月に採取された検体から各地方衛生研究所で分離・検出されたウイルス報告数, -報告なし

(病原微生物検出情報: 2018年10月10日現在報告数)

Based on samples collected from September 2017-August 2018 (Infectious Agents Surveillance System: as of October 10, 2018 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, 2017/18シーズン

Figure 2. Isolation of influenza viruses by prefecture during the 2017/18 influenza season



(病原微生物検出情報: 2018年10月18日現在報告数)

[Infectious Agents Surveillance System: As of October 18, 2018 from PHIs]

<特集関連情報>

2017/18シーズンのインフルエンザ分離株の解析

1. 流行の概要

2017/18インフルエンザシーズンは、2017年第47週に定点当たりの報告数が1を超え、流行期に突入した。これは前シーズンとほぼ同様の流行入りであった。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、B型ウイルス、特に山形系統が流行の主流であった。A型ウイルスでは、2018年第1週まではA(H1N1)pdm09が多く報告されたが、第2週以降はA(H3N2)の報告数が上回った。

海外においても同様で、A(H1N1)pdm09, A(H3N2) およびB型の混合流行であったが、多くの国でB型山形系統による流行が大きかった。A型ウイルスについては、北米ではシーズンを通してA(H3N2)が流行し、後半ではB型(山形系統)も多く検出された。一方、南および西アジア、北および西アフリカではA(H1N1)pdm09の流行が大きかった。シーズン前半・後半でA(H3N2) およびA(H1N1)pdm09の流行の大きさが変化する地域もみられた。

2. 各亜型・型の流行株の遺伝子および抗原性解析

2017/18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/Singapore/GP1908/2015(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)参照〕、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(韓国, モンゴル, ミャンマー, 台湾)で分離された180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.1(アミノ酸置換:S84N, S162N, I216T, 代表株:A/Singapore/GP1908/2015)内のS74R, S164T, I295V群に属していた(次ページ図1)。またさらに、L161I, I404M群, S183P群, T120A群, P137S, I267T, I372L群などが派生した。

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(韓国, モンゴル, ミャンマー, 台湾)で分離された271株(国内254株, 海外17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2017/18シーズンワクチン株A/Singapore/GP1908/2015およびワクチン株と同じく6B.1の代表株であるA/Michigan/45/2015に抗原性が類似していた。

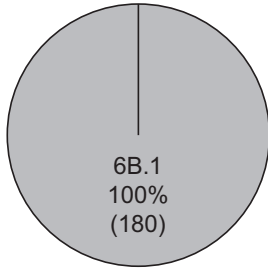
2-2) A(H3N2) ウイルス

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の2群に大別され、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であった。またクレード3C.2a内には、遺伝子変化からアミノ酸変異をとまなう3C.2a1(N121K, N171K, I406V, G484E, 代表株:A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016), 3C.2a2(T131K, R142K, R261Q), 3C.2a3(N121K, T135K, S144K), 3C.2a4(N31S, D53N, R142G, S144R, N171K, I192T, Q197H)群が形成され、3C.2a1内にはさらに3C.2a1a(T135K, G479E), 3C.2a1b(K92R, H311Q), 3C.2a1b+135K(E62G, T135K, R142G), 3C.2a1b+135N(T135N)群が形成され、多様性を示した(6ページ図2)。2017/18シーズンには解析した342株のうち341株が3C.2aに属し、1株のみが3C.3aに属した。シーズン前半は3C.2a1b+135K, 3C.2a1b+135N, 3C.2a2, 3C.2a3を中心に様々な群が流行していたが、シーズン後半は3C.2a2が流行の中心となった。2月以降に採取された株では、3C.2a2が84%, 3C.2a1b+135Kが13%, 3C.2a1b+135Nが2%, 3C.3aが1%という結果であった(6ページ図2, 円グラフ)。

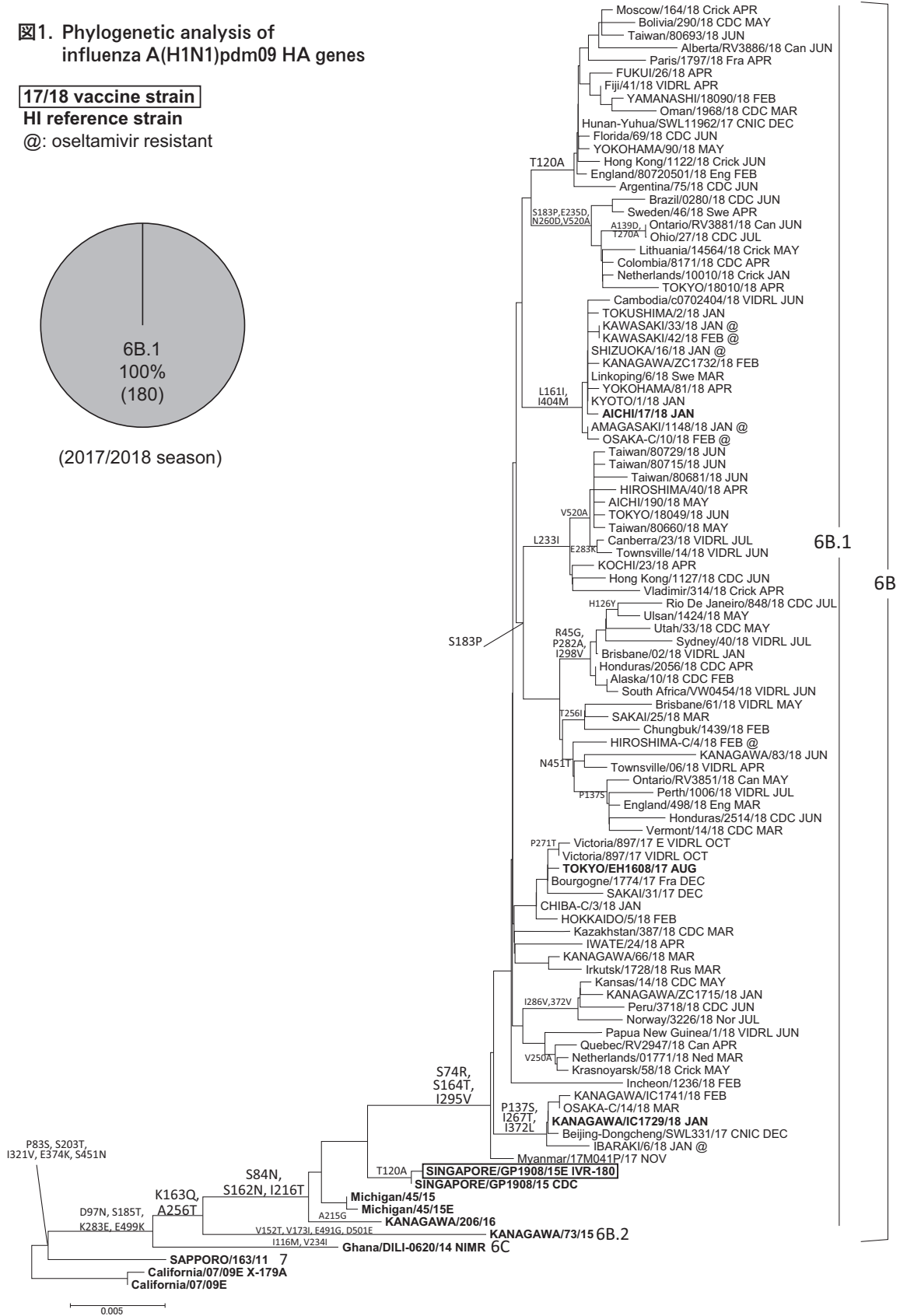
抗原性解析: 国内および海外(韓国, ラオス, モンゴル, ミャンマー, 台湾)で分離された348株(国内236株, 海外112株)について、9~11種類のフェレット感染血清を用いて抗原性解析を行った。また、最近のシーズンと同様に多くのA(H3N2)分離株は極めて低い赤血球凝集活性しか示さず、HI試験の実施が困難な場合が多かったことから、本亜型ウイルスについては中和試験法を用いて抗原性解析を実施した。その結果、HAの多様性にかかわらず、解析した分離株の5~6割は、2017/18シーズンワクチン株A/Hong Kong/4801/2014(クレード3C.2a)の細胞分離株と抗原性が類似していた。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/

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

17/18 vaccine strain
 HI reference strain
 @: oseltamivir resistant



(2017/2018 season)



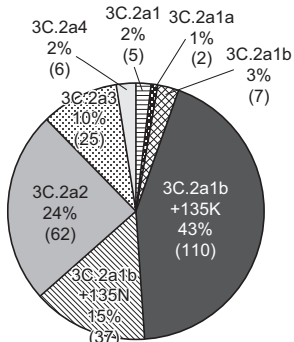
2014(X-263) からは抗原性が大きく乖離しており、これらワクチン製造株は卵馴化による抗原変異の影響を強く受けていると考えられた。

2-3) B型ウイルス
 遺伝子系統樹解析

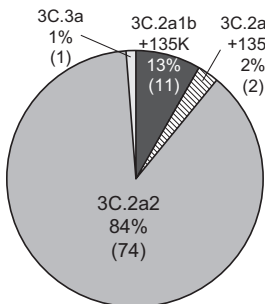
山形系統：遺伝子解析を実施した国内および海外で分離された227株はすべて、HA タンパク質にS150I,

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

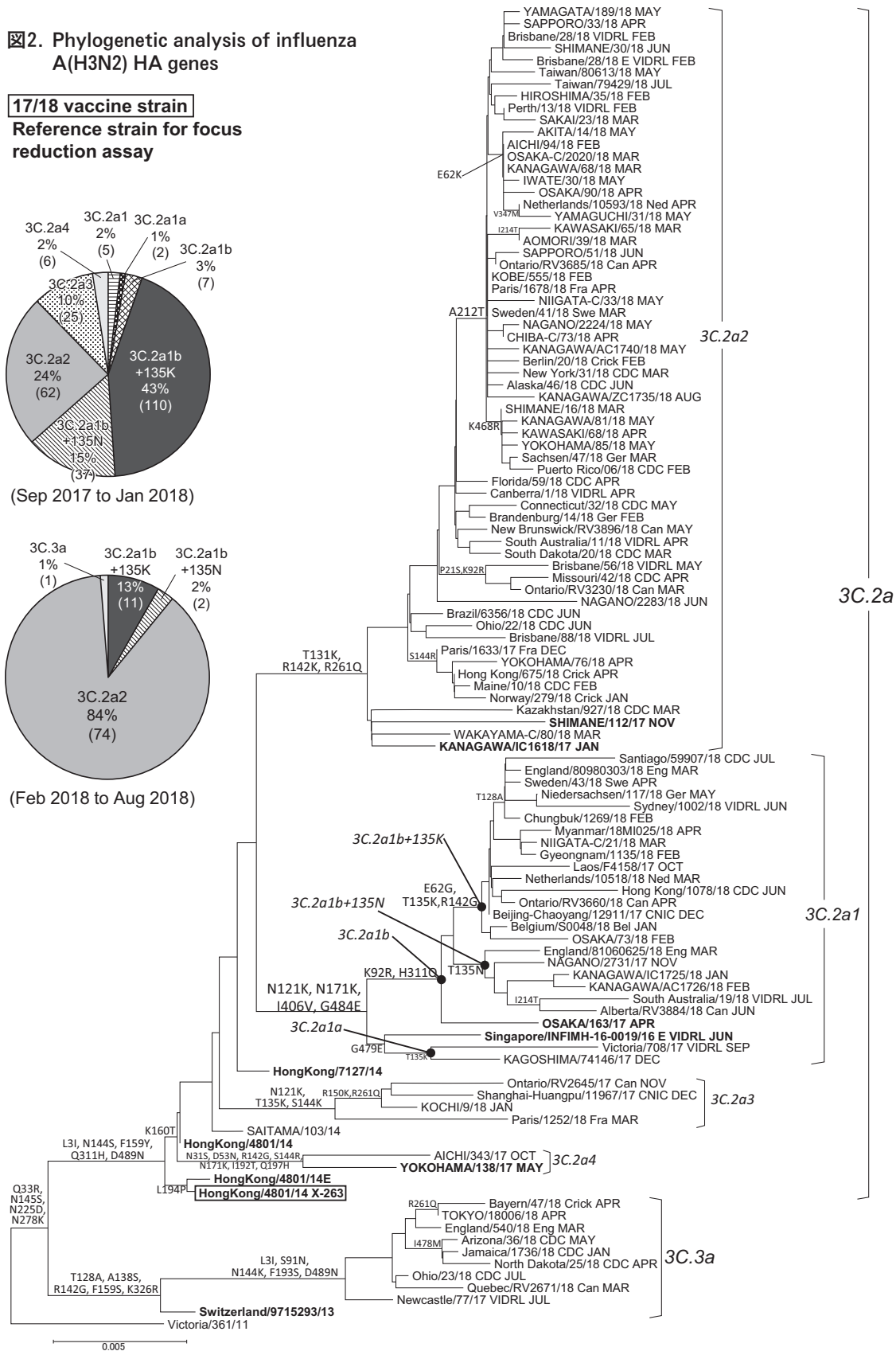
17/18 vaccine strain
Reference strain for focus reduction assay



(Sep 2017 to Jan 2018)



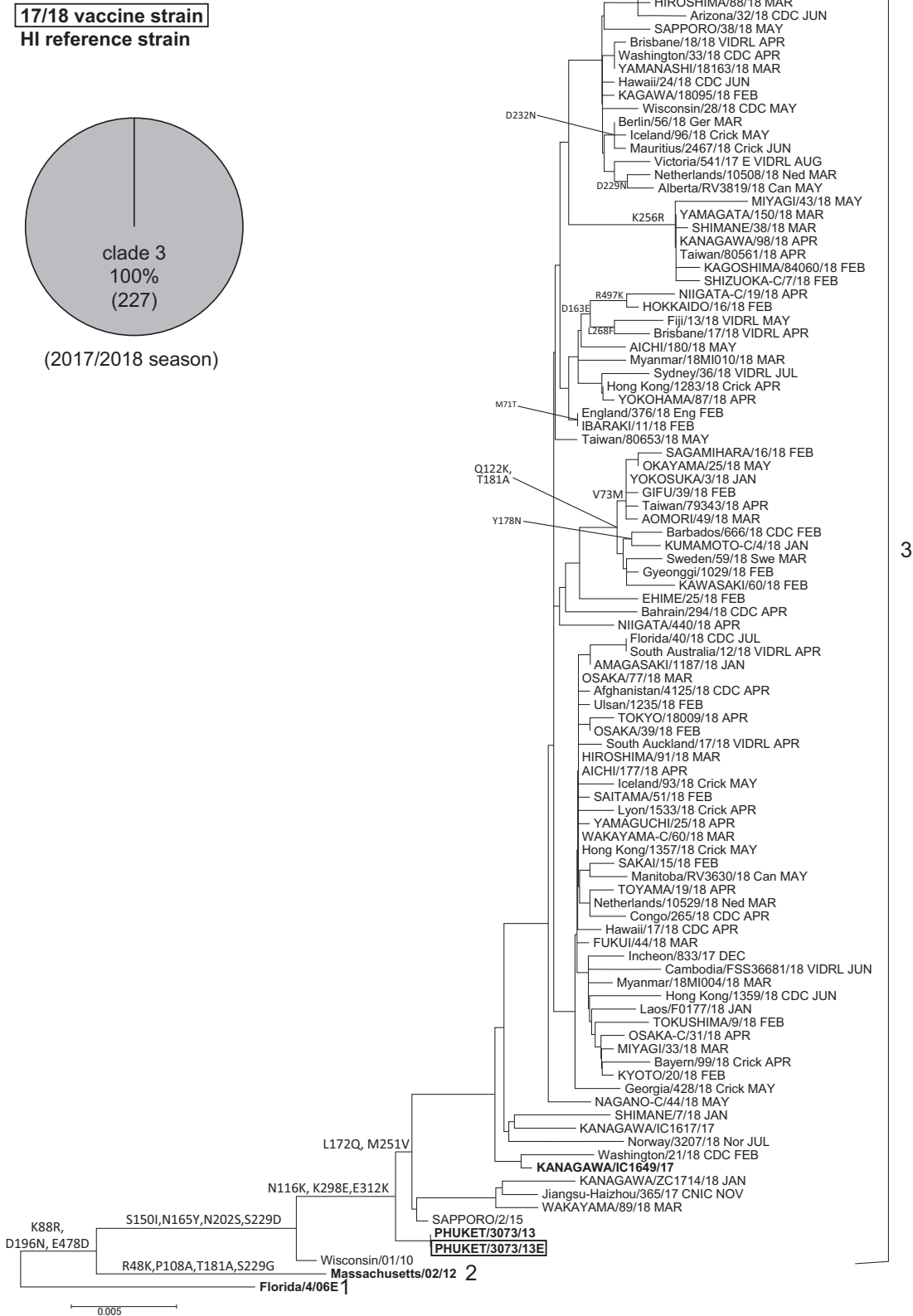
(Feb 2018 to Aug 2018)



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) 内の N116K, K298E, E312K, L172Q, M251V 群に属した (次ページ図 3)。またクレード 3 内で、共

通アミノ酸置換を持たない複数の群が形成された。
Victoria 系統: 国内および海外で分離された 62 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, HA タンパ

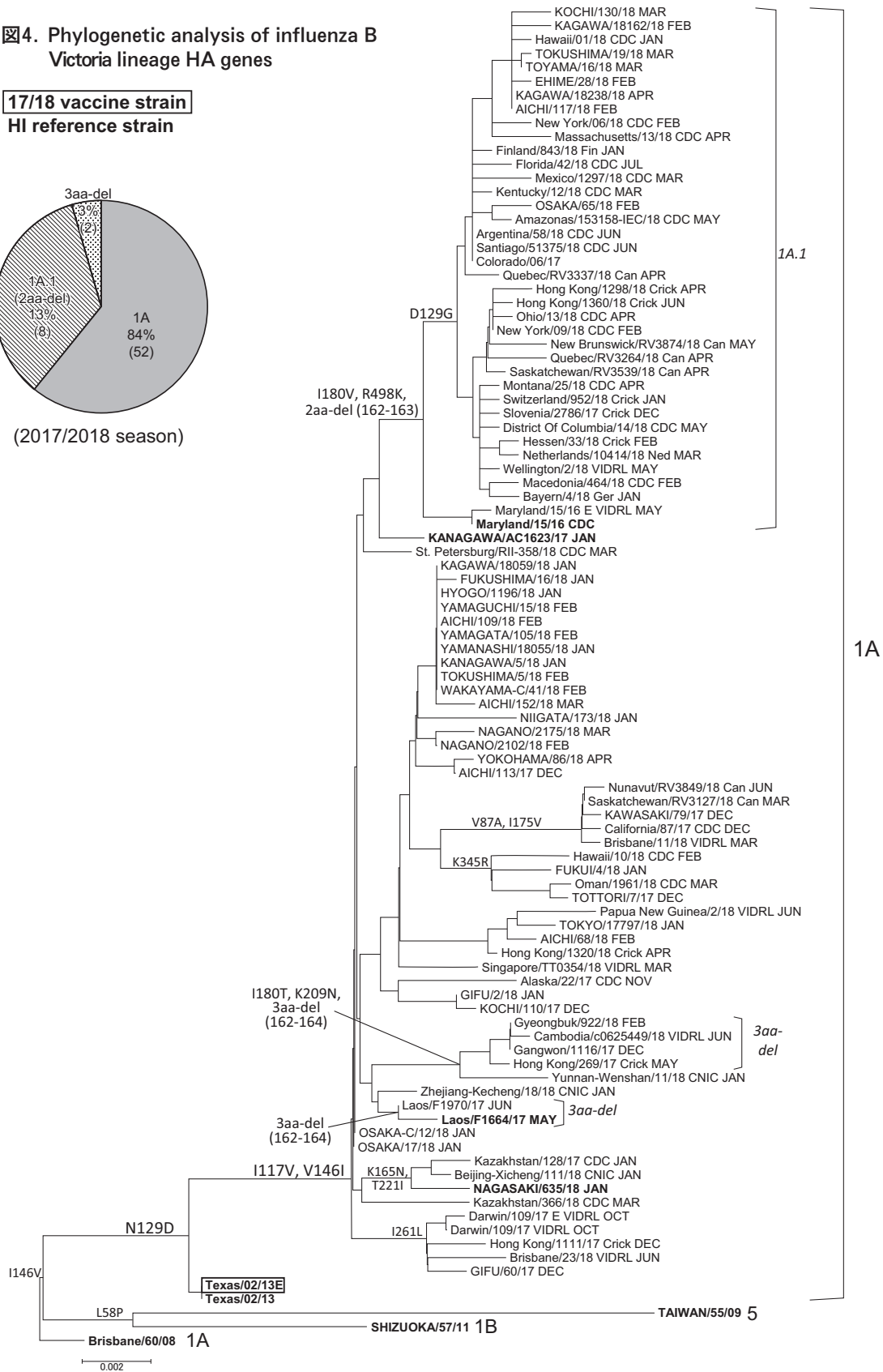
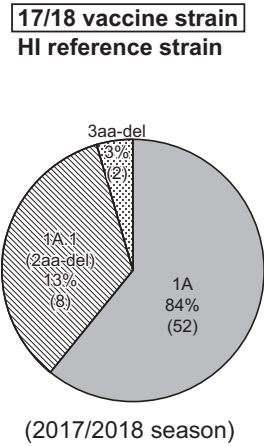
図3. Phylogenetic analysis of influenza B Yamagata lineage HA genes



ク質に共通アミノ酸置換 N129D, I117V, V146I を持つクレードに属した (次ページ図 4)。また昨シーズン、欧米を中心に検出された HA に 2 アミノ酸欠損を持つウイルス (クレード 1A.1: 162-163 アミノ酸欠損, I180V,

R498K) は今シーズンには流行がさらに拡大し、国内から 8 株 (13%) 検出された。また 162-164 番の 3 アミノ酸欠損ウイルスは韓国から分与された 2 株で (3%), これらはさらに K209N アミノ酸置換を持っていた。

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



国内では、3アミノ酸欠損ウイルスは分離されなかった。

抗原性解析

山形系統：国内および海外（韓国，ラオス，モンゴ

ル，ミャンマー，台湾）から収集した317株（国内260株，海外57株）については、6～7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9割以上が2017/18

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: Victoria 系統の61株 (国内59株, 韓国2株) については, 7~10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。Victoria 系統解析株は, 2018年1月までの分離株はHAにアミノ酸欠損を持たないウイルスであり, その9割以上が2017/18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。一方で, 2018年2月以降になると抗原性類似株の割合は6割に低下した。この現象は, ワクチン株が卵馴化を受けたためにみられたものではなく, 流行株に抗原変異がみられた結果であり, 多くは2アミノ酸欠損のウイルスであった。

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。2018年2月には新たにキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤パロキサビル マルボキシル (商品名ゾフルーザ) が承認された。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。一方, キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤は, 2017/18インフルエンザシーズン後半の2018年3月に発売されたため, 使用はまだ限定的である。したがって, 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, NA阻害剤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。キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤については, 次シーズンの本格導入に向けて, 感染研において薬剤感受性試験系を構築した。

3-1) A(H1N1)pdm09ウイルス

2017/18シーズンに国内で分離された1,538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24株 (1.6%) 検出された。耐性株は散发例であり, 地域への感染の拡大は認められなかった。

海外 (韓国, 台湾, ミャンマー, モンゴル) で分離された17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209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105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289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64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。

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
森田博子 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>

2017/18シーズンの岩手県をはじめとする東北地方におけるインフルエンザの流行の概要

2017/18シーズンの全国のインフルエンザの流行は, 2018年第5週 (2018年1月29日~2月4日) に定点当たり患者数が54.33人となり, 感染症法施行開始の

1999年4月以降最高となった。また、流行開始当初からB型が流行の主体となるなど、例年と異なる流行パターンを示していた。

岩手県における2017/18シーズンの流行状況は、2017年第48週（2017年11月27日～12月5日）に定点当たり患者数が1.22人と全県での流行開始の指標である1.0人を超え、徐々に流行は拡大し、2018年第5週に定点当たり患者数56.98人とピークを迎えた。この定点当たり患者数は、感染症法施行開始の1999年4月以降、岩手県では2011/12シーズンの58.98人に続く2番目に多い患者数であった。その後、第6週（2018年2月5日～12日）の52.07人から、第8週（2018年2月19日～25日）の23.51人までは急速に減少した。第9週（2018年2月26日～3月4日）からは、やや減少が鈍り、第15週（2018年4月9日～15日）には6.51人となったが、第16週（2018年4月16日～22日）には8.09人と増加に転じ、もう一つの小さなピークを作った。その後は増加することなく、第17週7.00人、第18週1.77人、第19週1.49人、第20週に0.55人と減少した。なお、岩手県では、2017/18シーズンに限らず、2010/11シーズンから毎シーズン、4～5月にかけて報告数が増加に転じ、もうひとつの小さなピークを作っている。

全国の流行状況と比較すると、流行入りは2017年第48週（全国第47週）、注意報レベルである定点当たり患者数10人を超えたのは2018年第1週（全国2017年第51週）、警報レベルの同30人を超えたのは2018年第3週（全国第3週）、流行のピーク2018年第5週（全国第5週）と、全国と比較して、やや遅れて流行入りし、流行のピークは同時期であった。また、警報解除となる同10人を切ったのは2018年第13週（全国第11週）と、ピークを過ぎてからは、第9週以降緩やかな減少傾向を示し、報告数は全国と比較して多く、第16週には再度増加するなど、全国の流行状況とは異なっていた（図1）。

2017/18シーズンの岩手県のウイルス検出状況は、流行の開始当初はA/H3亜型、続いてA/H1pdm09亜型、そしてB型の順に検出された。流行が拡大するに従って、A/H3亜型とB型の検出割合がほぼ同じとなり、ピークを過ぎてからはA/H3亜型が多く検出された。2017/18シーズンは全国と同様に、B型、A/H3亜型、A/H1pdm09亜型のインフルエンザウイルスが同時に流行したと考えられた。岩手県の毎シーズンにおける流行終息途中の小さなピークは、これまでは、2016/17シーズンで示されているようにB型が流行の中心となっていたが、2017/18シーズンの第16週以降の小さ

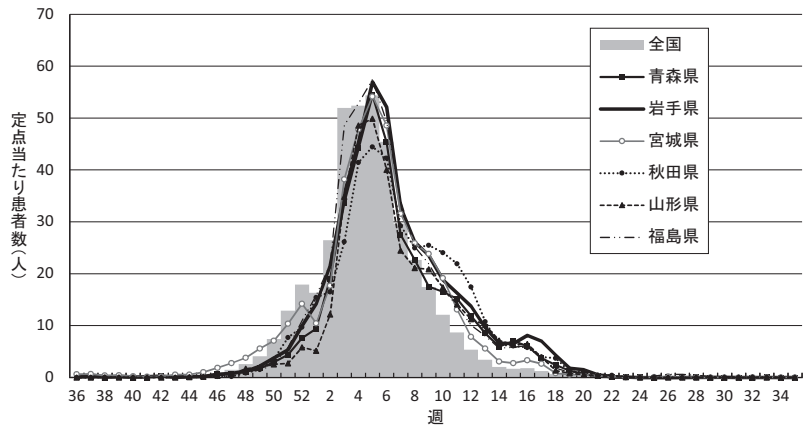


図1. 東北地方 週別インフルエンザ患者数 2017/18シーズン

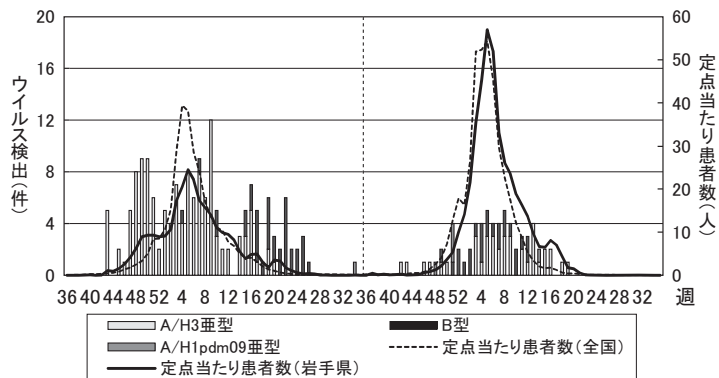


図2. 岩手県 インフルエンザ患者数とウイルス検出数 2016/17シーズン、2017/18シーズン

な流行はA/H3亜型が流行の中心となっていた（図2）。2017/18シーズンの東北地方の各県の流行状況（図1）をみると、岩手県と同様に、全国の流行からやや遅れる形で流行が始まり、流行のピークは2018年第5週と、ほぼ全国と同様であった。2018年第6週からは全国と同様に急速に減少していったが、2018年第9週前後で減少は鈍り（秋田県では再増加）、さらに、2018年第15週は青森県で、第16週には岩手、宮城、山形および福島県で増加に転じ、全国での報告数の多い都道府県に東北地方の県が多くを占めていた。その後は減少し全国に遅れて終息を迎えた。2017/18シーズンの東北6県の流行状況はほとんど同じ傾向を示していた。

学校等のインフルエンザ様疾患発生報告（厚生労働省公表）をみると、全国の報告数に占める東北地方（政令指定都市を含む）すべての報告件数（施設数）は、第15週〔2018（平成30）年4月9日～15日〕では40件中22件（55%）、第16週（平成30年4月16日～22日）では155件中52件（34%）、第17週（平成30年4月23日～29日）では95件中34件（36%）と、全国の3分の1から半分程度を東北地方が占めていた。東北地方の2018年第15、16週の報告数の増加は学校等での流行も一つの要因と考えられた。

岩手県環境保健研究センター保健科学部
 岩渕香織 川上修央 藤森亜紀子
 高橋雅輝 高橋知子 梶田弘子

<特集関連情報>

2017/18シーズンのインフルエンザ脳症について

はじめに

インフルエンザの重篤な合併症の一つに脳症がある。日本では感染症法に基づく感染症発生動向調査において急性脳炎（脳症を含む）は5類感染症全数把握疾患に指定されている。届出基準は意識障害を伴って死亡した者、または意識障害を伴って24時間以上入院した者のうち、1) 38℃以上の高熱、2) 何らかの中樞神経症状、3) 先行感染症状のうち少なくとも1つの症状を呈した場合で、熱性痙攣、代謝疾患、脳血管障害、

脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外するとされる。すなわち、届出基準は臨床診断に基づくものであり検査診断は求められていない。原因病原体が判明している場合は、病型欄に記載される。本稿では急性脳炎として報告された症例のうち病型欄にインフルエンザウイルスと記載された症例を集計し、2017/18シーズンの報告例と過去2シーズンの報告例の特徴を比較した。

2017/18シーズンのインフルエンザ脳症

2017/18シーズンのインフルエンザ脳症の報告数は166例で、2016/17シーズン（125例）より多く、2015/16シーズン（223例）より少なかった（2018年10月2日現在）。検出されたインフルエンザウイルスはA型が最も多く60%を占め、B型が33%であった（図1）。2017/18シーズンは、過去2シーズンと比較してB型の占める割合が高かった。

年齢別の報告割合では15歳未満の占める割合が69%と高かった（図2）。小児例のうち0～4歳は32%、5～9歳は26%、10～14歳は11%であり、低年齢群ほど報告割合が高かった。この特徴は比較した3シーズンで類似していたが、2017/18シーズンは5歳未満の症例割合が3シーズンの中では最も低かった。性別は男性88例（53%）、女性78例（47%）であった。

2017/18シーズン内で最も早い報告は2017年第43週（10月23日～29日）、最も遅い報告は2018年第27週（7月2日～8日）で、報告数のピークは2018年第3週（1月15日～21日）であった（図3）。2017/18シーズンは、流行の早期からB型インフルエンザによる脳症が報告され、ピークから後半にかけてB型インフルエンザによる症例が多かった過去2シーズンとは異なる特徴と考えられた。比較した3シーズンにおいて、インフルエンザ脳症報告数の推移・ピークの時期はインフルエンザ定点報告数と同様の傾向を示した。

なお、今回の集計に使用した急性脳炎サーベイランスにおいてインフルエンザウイルスの検査の実施と検査結果の記載は必須でなく、同期間に病原体不明として届出られた408例の中にインフルエンザ脳症が含まれている可能性がある。

まとめ

2017/18シーズンのインフルエンザ脳症は過去2シーズンと比較して5歳未満の症例の割合が低かった。また、流行の早期からB型インフルエンザによる症例の報告が多くみられた。

参考文献

今冬のインフルエンザについて（2017/18シーズン）

<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludocol1718.pdf>

国立感染症研究所感染症疫学センター

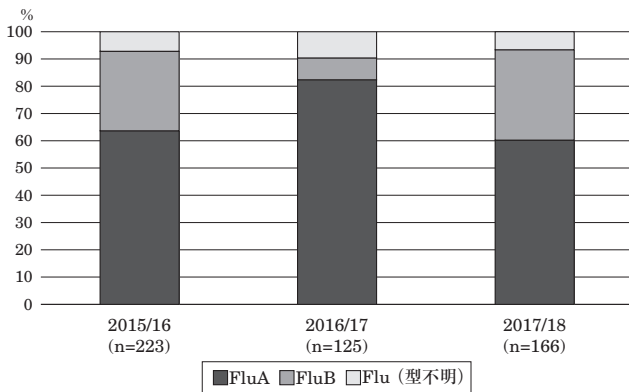
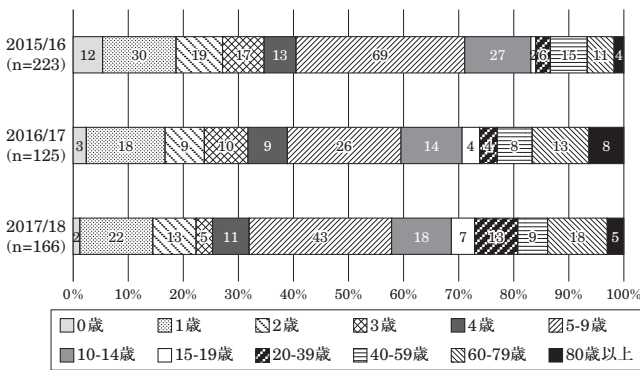


図1. インフルエンザ脳症報告数 — ウイルス型別報告割合 (2015/16～2017/18シーズン)



図中数字は報告数

図2. インフルエンザ脳症報告数 — 年齢/年齢群別報告割合 (2015/16～2017/18シーズン)

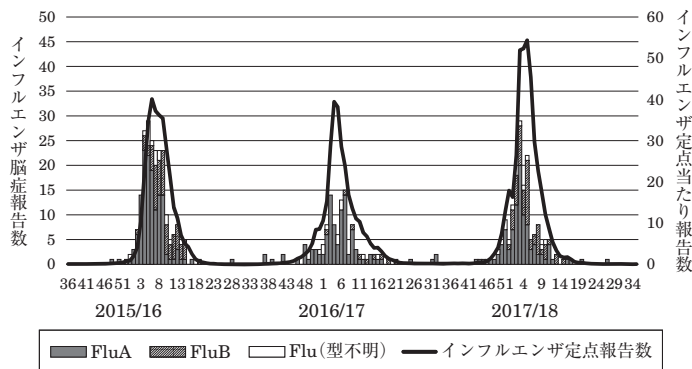


図3. 疫学週・ウイルス型別のインフルエンザ脳症報告数およびインフルエンザ定点当たり報告数 (2015/16～2017/18シーズン)

＜特集関連情報＞

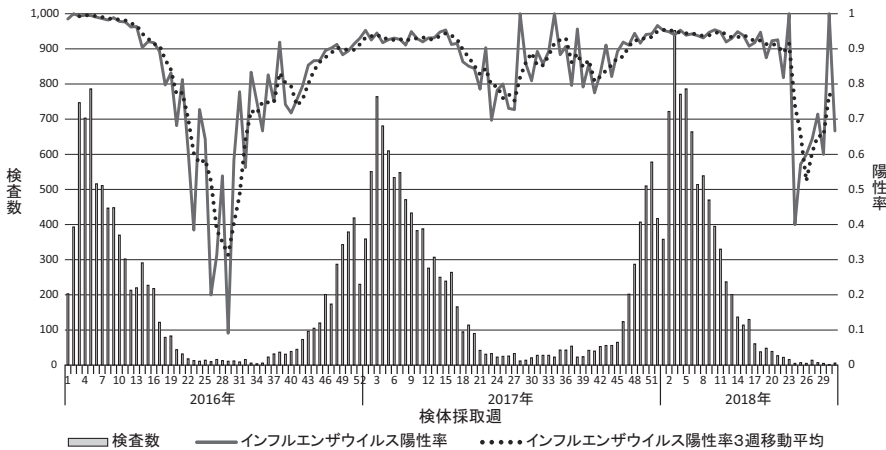
改正感染症法施行以後のインフルエンザ病原体サーベイランス：インフルエンザウイルス陽性例・陰性例の動向とその情報の有用性

2016年4月からの改正感染症法施行により、感染症に関する情報の収集体制が強化され、特に季節性インフルエンザウイルスに関する病原体サーベイランスのあり方については、検体の指定提出機関制度（インフルエンザ病原体定点）の創設により、都道府県等への検体提出、検査体制、検査結果等の国への報告基準が省令等で定められた (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000115688.html>; <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000143303.pdf>)。具体的には、指定提出機関ごとの検体等の提出基準として、季節性インフルエンザの流行期は毎週1回、非流行期は毎月1回の提出が目安となった。また、インフルエンザ流行期・非流行期を問わず、インフルエンザ様疾患 (ILI) 患者から検体の提出が可能となった。理論的に、継続して、検査対象の母集団の症状をILIとして一定に取り扱った場合には、提出された検査陽性例と検査陰性例の絶対数と相対的な関係を把握することが可能になった。本稿では、改正感染症法施行以後に焦点をあて、検査陰性とILIの情報も考慮し、全国の地方衛生研究所・保健所から感染症サーベイランスシステム (NESID) の病原体検出情報システムに報告されたインフルエンザ病原体サーベイランスデータを還元する。

2016年第1週～2018年第31週までに、大半がインフルエンザ病原体定点と考えられる医療機関から検体が提出され、NESIDの病原体検出情報システムに診断名が「インフルエンザ」で報告された検査結果の数（検査数：インフルエンザウイルス陽性例、その他病原体陽性例、陰性例の総数）の合計は28,284で、それらのうち検査結果がインフルエンザウイルス陽性（検出病

原体有）であった数の合計は26,413 (93.4%) であった（暫定）。インフルエンザウイルスが陽性であった検体採取週ごとの割合（「陽性率」）とその3週移動平均とともに、時系列的推移として示す（図A）。秋から検査数と陽性率がともに増加し、夏季にはともに減少する傾向がみられた。陽性率の推移は、定点当たりインフルエンザ患者報告数と同様な傾向であると考えられた。特に2015/16シーズンと2016/17シーズンの間の非流行期においては30%程度にまで低下したが、2016/17シーズンと2017/18シーズンの間の非流行期における陽性率は75%程度までにとどまり検査数も多かった。

同様に、2016年第1週～2018年第31週までに、診断名が「インフルエンザ様疾患 (ILI)」としてNESIDの病原体検出情報システムに報告のあった検査数〔検査数：インフルエンザウイルス陽性例、その他病原体陽性例（ヒトメタニューモウイルス、RSウイルス、ライノウイルス等）、陰性例の総数〕の合計は1,022で、それらのうち検査結果がインフルエンザウイルス陽性（検出病原体有）であった数の合計は168 (16.4%) であった（暫定）。インフルエンザウイルスが陽性であった検体採取週ごとの割合（「陽性率」）とその3週移動平均とともに、時系列的推移として示す（次ページ図B；流行期においてもILIの検査数、陽性率が低いのは、インフルエンザウイルスが陽性であった場合、診断名が「インフルエンザ」として提出される可能性が高いため等が考えられる）。次ページ図Bにおいては特に2016年4月以降、非流行期においても一定数のILI検体が採取されていること、非流行期のインフルエンザウイルス陽性率は低値を維持していること、2017年第31週のように夏季においてILIにおけるインフルエンザウイルス陽性者の検出があること、などが明らかとなった点の意義は大きい。すなわち、ILI患者からの検体の採取と提出が、通年で系統的になったことにより、わが国のインフルエンザ発生状況の把握とリスク評価体制が強化された。



図A. 病原体検出情報システムに診断名「インフルエンザ」として報告された週ごとのインフルエンザ検査結果の数(インフルエンザウイルス陽性例、その他病原体陽性例、陰性例の総数)とインフルエンザウイルス陽性率の推移(2016年第1週～2018年第31週まで)

従来から、病原体検出情報システムの課題として、「検出された病原体を報告するので、陽性例のみの情報であるため検出率は不明であり、統計的な解析には注意を要する」と指摘されていた¹⁾。実際に、わが国の感染症法に基づくインフルエンザ患者の届出基準においては (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-28.html>)、症状や所見からインフルエンザが疑われ、四つの臨床症状（突然の発症、高

熱、上気道炎症状、全身倦怠感等の全身症状)すべてを満たすか、満たさなくとも必要な検査所見を満たす(迅速診断キットによる病原体の抗原の検出)ことにより、発生動向の解釈には注意が必要であるとされていた(検査頻度や検査体制の影響を受けるため)。冬に季節性インフルエンザが

流行する米国²⁾や欧州³⁾、隣国の韓国や中国⁴⁾では、秋から検査数と陽性率がともに増加し、夏季には大きく減少する傾向がともにみられている。前ページ図Aと図Bの結果を総合すると、わが国においても同様に、秋からインフルエンザを疑って検査される数も、実際にそれらが陽性になる確率(陽性的中率)も増加し、夏には、検査を行っても陰性である確率が高い傾向が確認された。

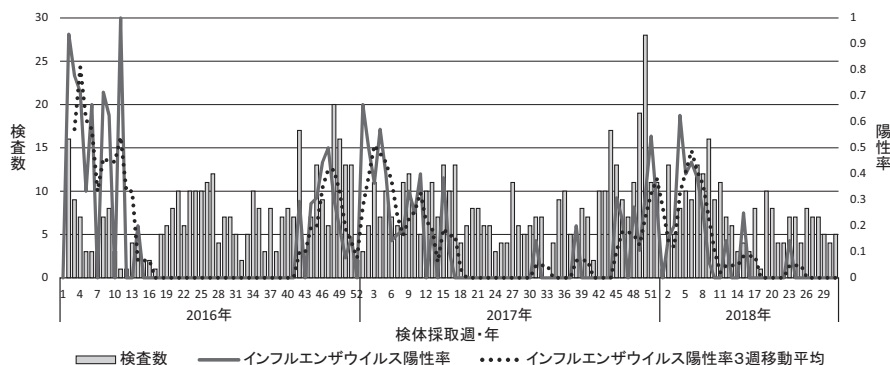
分母情報がより明確になったことにより、季節性インフルエンザにおいては、シーズン開始から流行期を通しての状況把握とリスク評価体制が強化されつつある。また、非流行期にも起こり得るパンデミックインフルエンザに対する備えとしても有用であり、検査対象者・行動に変化が生じた場合にも、検査数と陽性率も考慮した上での解釈が可能になったこともメリットである⁵⁾。一方、陰性例の情報収集はシステムへの負荷と作業量が増加するなどデメリットもあるため¹⁾、現状では、特に非流行期においては規定に準じた最低限の検体提出・検査を維持することで十分であると考えられる。今後、より精度を高め、かつ検体提出・検査実施の点でより効率的な病原体サーベイランスのあり方についても研究を進めていくことは重要である。

IASRでは、速報グラフとして、陰性例を含めたインフルエンザウイルスサーベイランスデータを継続的に還元しているので適時参照していただきたい(「診断名:インフルエンザ由来ウイルス」,「診断名:インフルエンザ様疾患由来ウイルス」: <http://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/2293-iasrgv4.html>)。

インフルエンザ病原体サーベイランスにご参加、ご協力をいただいている全国の医療機関、保健所、自治体本庁、そして地方衛生研究所の関係各位に心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター病原微生物検出情報事務局, IASR 31: 75-76, 2010
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/361/dj3613.html>
- 2) Centers for Disease Control and Prevention, Weekly U.S. Influenza Surveillance Report



図B. 病原体検出情報システムに診断名「インフルエンザ様疾患」として報告された週ごとの検査結果の数(インフルエンザウイルス陽性例、その他病原体陽性例(ヒトメタニューモウイルス、RSウイルス、ライノウイルス等)、陰性例の総数)とインフルエンザウイルス陽性率の推移(2016年第1週~2018年第31週まで)

<https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>

- 3) European Centre for Disease Prevention and Control, Weekly influenza updates

<https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/surveillance-and-disease-data/flu-news-europe>

- 4) World Health Organization, Western Pacific Regional Office, Influenza Situation Update Dashboard

<http://extranet.wpro.who.int/influenzaupdate/Seasonal>

- 5) Kato H, *et al.*, *Epidemiol Infect* 12: 1-7, 2018

国立感染症研究所感染症疫学センター

<特集関連情報>

2016/17シーズンのインフルエンザ予防接種状況および2017/18シーズン前のインフルエンザ抗体保有状況 — 2017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

2017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都道府県で各198名、合計4,356名を対象者数の目安とし、2017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

上記都道府県に加え宮城県、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。2017年度の調査株は2017/18シーズンのインフルエンザ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/Singapore/GP1908/2015 [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) 2016/17シーズンにおけるインフルエンザ予防接種状況

2017年度の調査において2016/17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、7,483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すべての年齢層で10~20%程度存在し、これら接種歴不明者を除いた6,537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52% (1回

接種者: 35%, 2回接種者: 12%, 回数不明接種者: 5%) であり、2016年度調査 (2015/16シーズン接種歴調査) の結果よりやや高かった (n=7,500, 1回以上48%: 1回31%, 2回12%, 回数不明5%)。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60~70%の者に、13歳以上では概ね50%前後の者に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、56~91%が2回接種者であり、13歳以上の年齢層 (2~41% ※13歳を除くと2~19%) と比較して高かった。

2) インフルエンザ抗体保有状況

2017年度 (2017/18シーズン前) および2016年度 (2016/17シーズン前) のインフルエンザ抗体保有状況の比較を次ページ図2に示した。

2017年度は合計で5,864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、5~54歳の各年齢群で約400~500名、55~59歳群および60~64歳群で約200~300名、65~69歳群および70歳以上の年齢群で約100名であった。

A (H1N1)pdm09 亜型について2017年度の結果をみると、15~19歳群をピークに10~24歳 (63~69%) の各年齢群はその他の年齢群より抗体保有率が高かった。5~9歳群、25~29歳群、30~34歳群は40%以上 (41~50%) であったが、0~4歳群および35~69歳の各年齢群では約20~30%程度 (18~31%) の抗体保有率であり、特に70歳以上群で10%と低かった。また、2017年度は2016年度 (A/California/7/2009) と調査株が異なることから一概に比較することはできないが、10~24歳の各年齢群およびその前後の年齢群の抗体保有率がその他の年齢群と比較して高い傾向は類似していた。

A (H3N2) 亜型について2017年度は2016年度と同じ調査株が用いられた。2017年度はすべての年齢群で2016年度より抗体保有率が上昇しており、5~19歳の各年齢群は10~20ポイント上昇の80%前後 (78~86%) を示し、その他の年齢群と比較して高い抗体保有率であった。また、それ以外の年齢群では0~4歳群 (40%) を除き、概ね50~70% (47~70%) の抗体保有率であり、2016年度と比較して14~29ポイントの上昇であった。

B 型 (山形系統) については2016年

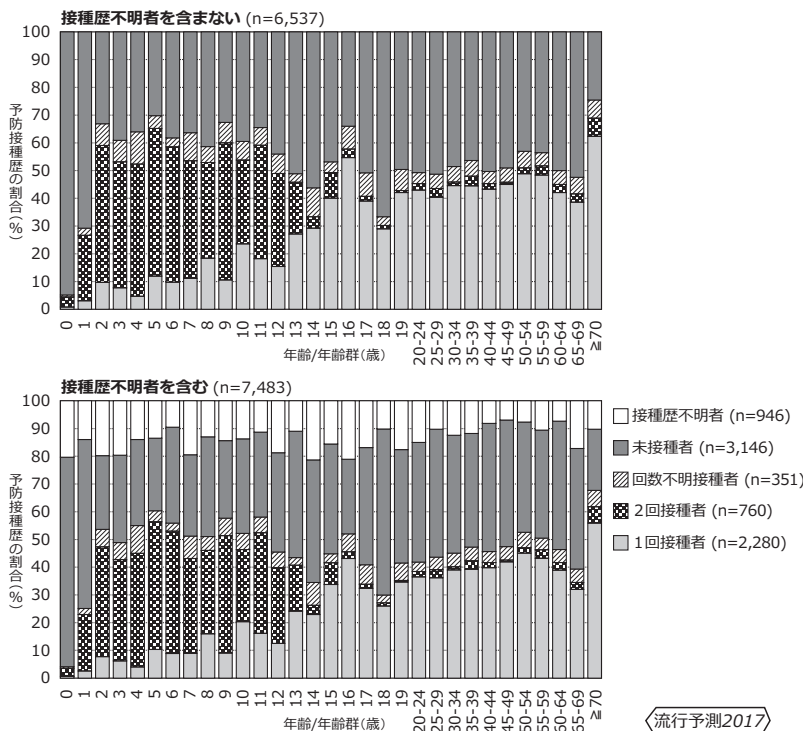


図1. 2016/17シーズンにおける年齢別インフルエンザ予防接種状況

流行予測2017

度と2017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（70歳以上群を除き±10ポイント以内）であり、全体では5ポイントの上昇であった。2017年度の調査では、2016年度と同様に15～34歳の各年齢群の抗体保有率（61～69%）がその他の年齢群より高かった。また、10～14歳群および35～59歳の各年齢群は40%前後（36～45%）の抗体保有率であったが、0～9歳および60歳以上の各年齢群は約20～30%程度（16～33%）であった。

B型(Victoria系統)についても2016年度と2017年度で同じ調査株が用いられたが、両年度の抗体保有率はほとんどの年齢群で同程度（70歳以上群を除き±10ポイント以内）であり、全体では3ポイントの上昇であった。本調査株に対する抗体保有率はその他の調査株と異なり、ほとんどの年齢群で40%未満であり、10～19歳（34～39%）および35～44歳（35～42%）の各年齢群を除くほとんどの年齢群で10～20%台の抗体保有率であった。特に65～69歳群の抗体保有率は8%と低かった。

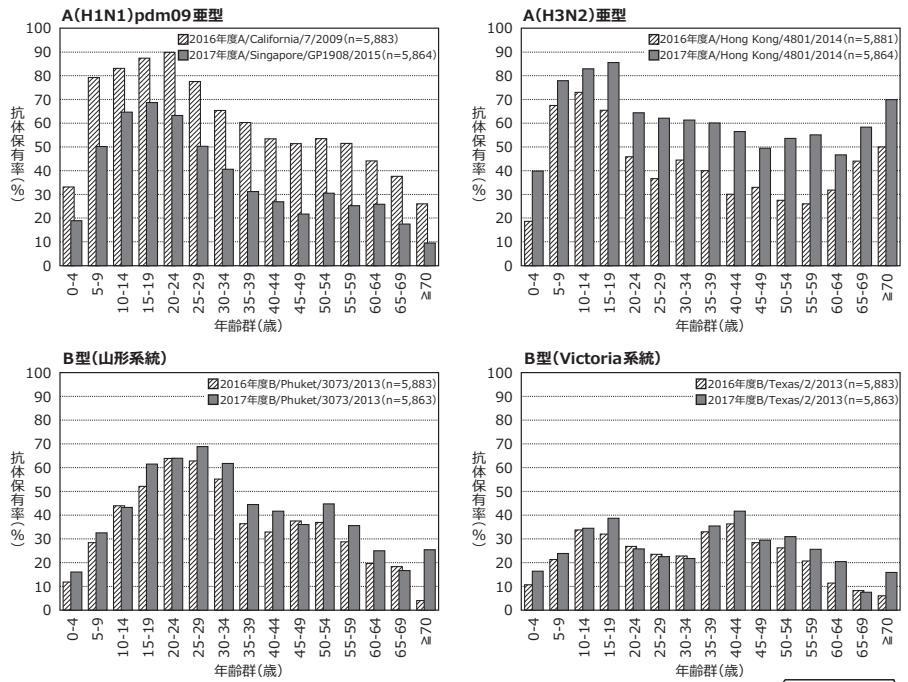
まとめ

2017年度の調査の結果、A(H1N1)pdm09亜型では10～24歳、A(H3N2)亜型では5～19歳、B型(山形系統)では15～34歳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・系統により異なっていた。また、A(H3N2)亜型を除き、0～4歳群および65歳以上の年齢群における抗体保有率は、相対的に低い傾向がみられた。

本調査結果については、2017/18シーズンの速報として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。

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、関係機関の皆様へ深謝申し上げます。

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
 2017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



※抗体保有率：HI抗体価1:40以上
 図2. 2017/18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(2016/17シーズン前)との比較
 流行予測2017

- 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>

2018/19シーズンインフルエンザワクチン株選定経過と製造過程を踏まえた状況

2017/18シーズンにおけるインフルエンザワクチン株の決定プロセスについては、IASR 2017年11月号に詳述した (IASR 38: 225-226, 2017)。そこで明らかになった課題を考慮し、2018/19シーズンに向けては、新たな株選定の枠組みを設け、その中で検討することとした。本稿では、その策定の経緯と実際の検討状況について記述する。

1. 2017/18シーズンの株選定プロセスからみた課題と対応策

2017/18シーズンのインフルエンザワクチンの供給については、当初、国立感染症研究所(感染研)が選定した株について、増殖効率が想定より著しく悪いことが判明し、ワクチン株の切替えを行ったこと等の影響により、例年より供給が遅れ、ワクチン供給関係者等への累次にわたる要請等、対応を行ってきた。昨シーズンのインフルエンザワクチンをめぐっては、株選定のプロセス、供給の実態も含め多くの報道がなされ、

国民の多くが知るところとなった。シーズンを通して、浮かび上がってきた、ワクチン株選定プロセスに関する課題は、以下の3点に集約される；

①ワクチン株選定のプロセスについて、透明性が確保されていないのではないか。

②抗原相同性の議論と供給可能量の議論を十分に勘案するべきではないか。

③製造効率に関する検討方法を見直すべきではないか。

③については、インフルエンザHAワクチンの製造方法を大まかに記載すると、発育鶏卵にウイルスを接種・培養し、感染尿膜腔液を濃縮・精製し、しょ糖密度勾配遠心によって得られた精製ウイルス液をスプリット工程で処理し、ワクチン原液を得る。製造候補株の増殖性評価方法は、これまでしょ糖クッション法によって得られた精製ウイルス液を用いて、昨年度製造株とタンパク質収量を比較して行っており、実生産ベースでのワクチン供給量と大きく乖離する結果は得られなかった。しかし、昨年の候補株とされたA/埼玉/103/2014(CEXP002)は、しょ糖クッション法での増殖性評価では、例年並みの供給量を達成できる数値であると判断されたものの、実製造ベースでの増殖効率は著しく低いことが判明した。後の検証により、スプリット化工程のエーテル処理過程(しょ糖クッション法のさらに下流の製造工程)で何らかの収率低下が起こったことが判明した。そのため、従来のしょ糖クッション法に代わる増殖性の評価方法が求められることとなった。

次年度以降、同様の状況が生じるリスクを低減するため、ワクチン株の選定・決定に関して、以下を基本的な考え方とした。

製造株の選定に当たっては、原則として世界保健機関(WHO)が推奨する株の中から、期待される有効性およびワクチンの供給可能量を踏まえた上で、双方を考慮した有益性(4種類の製造株に係る有益性の総和)が最大となるよう検討を行う。

基本的な考え方に沿って、先ほどの課題に対する対応策は、有効なものが安定的に供給できるよう、以下のような見直しを図ることとした。

①最終的に国が責任を負うワクチン株の決定について、第三者性が担保されていることを明確化すること。

②ワクチン株の選定について、抗原の類似性、ヒトで期待される効果と供給可能量を踏まえた総合的な評価を行うこと。

③ワクチン株の増殖効率について、株選定時により精度の高い考察が可能となるよう、必要な試験項目の追加等を行うこと。

①に対しては、「季節性インフルエンザの製造株について検討する小委員会」を厚生科学審議会 予防接

種・ワクチン分科会 研究開発および生産・流通部会の下に設置し、公開の審議会で選定を行うこととした。

②に対しては、抗原相同性と予想可能な供給量の両者を資料として提示し、基本的な考え方に沿って総合的に判断することとした。

③に対しては、A型の野生株または低増殖の製造候補株については、スプリット化工程も含む小生産スケールでの増殖性評価により生産性を評価することとした。

2. 第1回季節性インフルエンザの製造株について検討する小委員会について

2018/19シーズン 北半球向けのインフルエンザワクチン 世界保健機関(WHO)推奨株は以下の通りである；

A/Michigan/45/2015(H1N1)pdm09-like virus;
A/Singapore/INF16H-16-0019/2016(H3N2)-like virus;

B/Colorado/06/2017-like virus

(B/Victoria/2/87 lineage); and

B/Phuket/3073/2013-like virus

(B/Yamagata/16/88 lineage)

まず、A(H1N1)pdm09亜型については、流行ウイルスの遺伝的、抗原的性状は、昨シーズンの流行株からほとんど変化がなく、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、国内外のほぼすべての流行株は、2017/18シーズン北半球向けのWHOワクチン推奨株A/ミシガン/45/2015およびわが国でワクチン製造株に採用したA/シンガポール/GP1908/2015(IVR-180)に類似していた。

わが国においては、A/ミシガン/45/2015類似株であるA/シンガポール/GP1908/2015(IVR-180)でワクチン製造実績があり、製造効率に関しても特段の課題はない。

以上のことから、2018/19シーズンのA(H1N1)pdm09ワクチン株として、前年度と同一株であるA/シンガポール/GP1908/2015(IVR-180)を製造株として決定した。

A(H3N2)亜型については、感染研において、国内分離株のすべてを中和試験法により抗原性解析を実施した。フェレット感染血清を用いた抗原性解析では、HIおよび中和両試験において、今シーズンの流行株の87~91%は、細胞分離のA/香港/4801/2014や南半球用にWHOから推奨されたA/シンガポール/INF16H-16-0019/2016と類似していた。卵分離のA/シンガポール/INF16H-16-0019/2016株は卵卵化による抗原変異の程度はA/香港/4801/2014より軽微であった。

国内ワクチン製造所においてA/シンガポール/INF16H-16-0019/2016(NIB-104)株およびA/シンガポール/INF16H-16-0019/2016(IVR-186)株の蛋白収量を今シーズンのワクチン株A/香港/4801/2014(X-

263)と比較して、それぞれの製造効率を評価した。

その結果、NIB-104は53%、IVR-186は76%の蛋白収量であった。さらに少量スケールでの生産性をIVR-186について評価したところ、A/香港/4801/2014(X-263)に比べて68%と試算された。

以上の解析結果から、2018/19シーズンのA(H3N2)のワクチン株には、A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016(IVR-186)を製造株として決定した。

B型(山形系統)については、フェレット感染血清を用いた流行株の抗原性解析においても、昨シーズンからほとんど変化がなく、国内外の解析したほぼすべてがワクチン株B/プーケット/3073/2013類似株であった。

わが国ではB/プーケット/3073/2013は昨シーズンのワクチンとしての製造実績もあることから、2018/19シーズンのB/山形系統のワクチン株として、前年度と同一株であるB/プーケット/3073/2013を製造株として決定した。

B型(ビクトリア系統)については、2016年末頃から赤血球凝集素(HA)蛋白に2アミノ酸欠損(2del)がある変異株が米国で流行し始め、今シーズンでは米国のみならずカナダ、中南米諸国(7カ国)、欧州諸国(9カ国)、豪州でも検出され、世界中に流行拡大していることが分かっている。わが国では、2018年2月以降から愛媛県、愛知県、東京都から検出報告があり、国内でも2del変異株の流行が確認されている。

フェレット感染血清を用いた抗原性解析では、2del変異株はB/ブリスベン/60/2008およびB/テキサス/2/2013に対する抗血清とはほとんど反応しないことから、これまでのワクチン株からは抗原性が大きく異なることが示唆された。

このことから、WHOは2018/19シーズンの北半球向けB/ビクトリア系統ワクチン製造株として、2del変異株が妥当と判断し、B/コロラド/06/2017類似株を推奨した。

2del変異株のワクチン製造株候補、B/コロラド/06/2017、B/メリーランド/15/2016から開発された高増殖リアソータント株NYMC BX-69Aの2株について、検討を行った(表)。

抗原相同性については、抗原相同性とヒトでの有効性が必ずしも相関しない場合もあり、2つの候補株とも、ヒトで一定の有効性が期待できると考えられた。一方で、ワクチンの供給可能量は、2つの候補株ともに2017/18シーズンの推定使用量を上回るものの、コロラド株の最大生産量見込みは、2016/17、2014/15シーズンの推定使用量を下回る予想であった。

以上を審議いただいた結果、2018/19シーズンの候補株はB/メリーランド/15/2016(NYMC BX-69A)を製造株として決定した。

表

| 候補株 | B/コロラド/06/2017 | B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A) |
|-----------------------|----------------|-----------------------------------|
| 抗原相同性 | 97% (米国データ) | 65% (米国データ) |
| 推定最大生産量 ^{*1} | 約2,602万本 | 約2,779万本 |

^{*1}2017/18シーズンと同様に最大限製造した場合の推定値(1mL換算)今後変動がありうる

3. 2018/19シーズンのインフルエンザワクチンの供給について

2018/19シーズンのインフルエンザワクチンは、接種シーズンの開始時期である10月当初は例年並みの約1千万本の供給を見込んでいる。また、インフルエンザワクチンの供給量は約2,650万本と見込まれ、昨年の使用量である2,491万本や、昨年を除く過去5年間の平均使用量である2,592万本を上回っている。ウイルス株選定の経緯、近年の使用量等から、ワクチンを適切に使用すれば、不足は生じない状況と考えられる。昨シーズンに引き続き、インフルエンザワクチンの効率的な使用と安定供給を推進するため、今後の対応として、①13歳以上の方は原則1回注射としていただくこと、②医療機関においては、必要量に見合う量のワクチンを購入していただくこと、の2点を要請している。

厚生労働省健康局健康課予防接種室

<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：2013/14～2016/17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」という考え方が主流になっている。欧米諸国で採用されている疫学手法は、症例・対照研究の一種である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¹⁻³⁾。

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4シーズン(2013/14～2016/17シーズン)のまとめを、研究報告書から抜粋して述べる^{4,5)}。なお、2013/14シーズンと2014/15シーズンの結果は2016年のIASRでも報告しているが⁶⁾、その後のシーズンの結果も含めてまとめるにあたり、解析段階におけるデータの取り扱いを統一した⁴⁾。当該2シーズンについては、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ください。

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シーズンは予備調査として大阪府 (計4施設) で実施し, 2014/15~2016/17シーズンは大阪府と福岡県 (計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°C以上の発熱 + (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°C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。

本研究のソース集団 (研究対象者を生み出す集団)

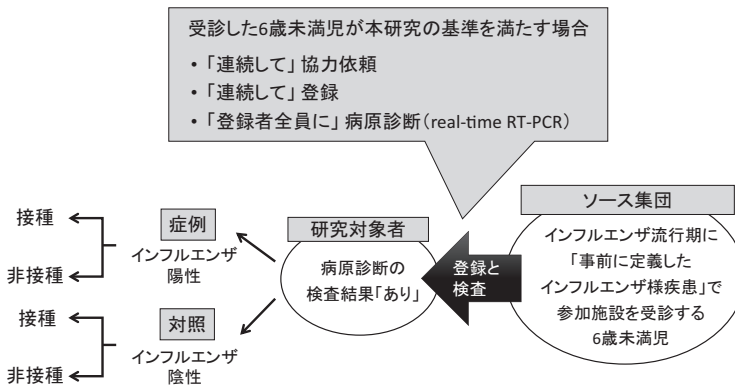


図. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

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、登録者全員に病原診断を実施した。

表. 「医療機関受診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 ^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) |
| 2016/17 シーズン (N=369) (N=638) | | | | |
| 0回 | 233 (63) | 303 (47) | 1.00 | 1.00 |
| 1回 | 30 (8) | 66 (10) | 0.55 (0.32-0.95) | 0.58 (0.32-1.06) |
| 2回 | 106 (29) | 269 (42) | 0.52 (0.37-0.72) | 0.59 (0.40-0.86) |

^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 (0-2/3-5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

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¹⁻³⁾, 「偏りない登録, 偏りない検査」を達成しうる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, 「医療機関受診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0.40~0.59, すなわち有効率は41%~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%, 2016/17シーズンはA(H3N2)型に対して37%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。各シーズンの主流行株と, 対応するワクチン製造株 (卵高増殖性株) の抗原性の合致度は, 2013/14シーズンおよび2015/16シーズンは良好であり^{7,8)}, 2014/15シーズンと2016/17シーズンは乖離していたと報告されている^{9,10)}。シーズンごとの有効率の違いは, ワクチン株と流行株の抗原性の合致度を一定程度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) Ozasa K and Fukushima W, *J Epidemiol* (in press)
- 4) 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

- 5) 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・安全性の臨床評価とVPDの疾病負荷に関する疫学研究 平成29年度総括・分担研究報告書, pp23-36, 2018
- 6) 福島若葉, IASR 37: 230-231, 2016
- 7) 中村一哉ら, IASR 35: 254-258, 2014
- 8) 中村一哉ら, IASR 37: 214-219, 2016
- 9) 中村一哉ら, IASR 36: 202-207, 2015
- 10) 中村一哉ら, IASR 38: 212-218, 2017

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・安全性の臨床評価とVPDの疾病負荷に関する疫学研究

定点モニタリング分科会長: 福島若葉 (大阪府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, 八木由奈, 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>

新型インフルエンザ対策におけるプレパンデミックワクチン備蓄方針の変更について

1. 新型インフルエンザ対策におけるこれまでのワクチン政策

1997 (平成9) 年, 世界で初めて, 鳥インフルエンザA (H5N1) ウイルスによる感染確定者が報告された。H5N1 ウイルス由来の新型インフルエンザが発生した場合, その病原性の高さに鑑み, 大きな健康被害が引き起こされることが想定された。新型インフルエンザが発生した際には, パンデミックワクチンを製造する計画であるが, 製造までに時間を要するため, 製造までの間に, 流行した株に有効性を確認できた場合, 特定接種の対象者に速やかに接種ができるように, 2006 (平成18) 年度よりH5N1 プレパンデミックワクチンの備蓄を行うこととなり, 2018 (平成30) 年度まで, 適宜ワクチン株の変更等を実施しながら, 継続して備蓄を行ってきた。

備蓄に係る現行の方針は, 2016 (平成28) 年10月の第19回厚生科学審議会において, (1) 近年のH5N1 鳥インフルエンザ発生の疫学的な状況, (2) パンデミック発生の危険性, (3) パンデミックが発生した際の社会への影響, (4) 発生しているウイルスとワクチン株の抗原性の4点を踏まえた上で, 検討時点で, 「危機管

理上の重要性」の高いワクチン株の備蓄を優先するとされた。「危機管理上の重要性」の高さについては, ①ヒトでの感染事例が多いこと, ②ヒトでの重症度が高いこと, ③日本との往来が多い国や地域での感染事例が多いこと, の3つの観点から, 総合的に評価し判断することとしている。

この方針に従って, 現時点では, チンハイ株 [A/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005 (SJRJG-163222) (クレード2.2)] を1,000万人分備蓄している。

2. 近年の鳥インフルエンザの状況と今後のワクチン候補株について

2017 (平成29) 年度までは, H5N1 鳥インフルエンザウイルスのチンハイ株が該当していたが, 平成29年以降はH5N1 鳥インフルエンザのヒトでの感染事例は4例にとどまった。一方, 中国で流行しているH7N9 鳥インフルエンザウイルスについては, ヒトへの感染者数が, 2013 (平成25) 年以降, 1,567人報告されており, 急激な増加が確認されていること, このうち少なくとも613人の死亡事例が報告されており, 重症度が高いこと, また, 中国は日本との往来が最も多い国であることから, 現在確認されている亜型の中で最も危機管理上の重要性は高いと考えられる^{1,2)}。さらにH7N9 鳥インフルエンザウイルスは, HA 遺伝子系統はYangtze River deltaとPearl River delta クレードに分類され, 現在の主流は前者である。また, 2016年に家禽に対して高病原性を示すH7N9 ウイルスが出現し, これらはYangtze River delta クレードの中で高病原性鳥インフルエンザ (Highly Pathogenic Avian Influenza: HPAI) サブクレードを形成し, 低病原性 (W5-1, W5-2) ウイルスサブクレードとは区別される。現在は, HPAI サブクレードからA/Guangdong/17/SF003/2016類似のワクチン候補株IDCDC-RG56Nが開発されており, フェレットで作製した抗IDCDC-RG56N血清は, 低病原性および高病原性ウイルスいずれにも広く交差反応することがわかっている³⁾。従って, 高病原性から低病原性まで広く交差性を示すH7N9株 [A/Guangdong/17SF003/2016 (IDCDC-RG56N)] を細胞培養によるワクチン製造候補株とするのが望ましいと考えられ, 平成30年6月の厚生労働審議会感染症部会で, その方針が承認された。

3. プレパンデミックワクチンの今後の備蓄方針等について

プレパンデミックワクチンの今後の備蓄方針等については, 新型インフルエンザ対策に関する公衆衛生作業班会議 (平成30年3月23日), 内閣官房新型インフルエンザ等対策有識者会議 (平成30年3月30日) において今後の備蓄の必要性についても検討すべきとの指摘を受けている。パンデミックワクチンについては, 平成30年度末を目標に細胞培養インフルエンザワクチンが新型インフルエンザ発生時には, ワクチン株

決定から6カ月以内に全国民分のワクチンを製造する計画の整備が進んでいる。細胞培養事業で整備を行っている、KMバイオロジクス株式会社(旧化学及血清療法研究所)、北里第一三共株式会社、武田薬品工業株式会社においては、それぞれ、アジュバントの有無、種類が異なり、パンデミック時に発生した株との交差免疫等に違いがある可能性があるため、細胞培養事業の整備後に各社の製造体制、パンデミックの発生からプレパンデミックワクチン、パンデミックワクチンの接種時期、接種体制等を精査し、改めてプレパンデミックワクチン備蓄の必要性について中長期的に検討する方針である。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応 (2018年6月14日更新)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2276-flu2013h7n9/a-h7n9-niid/8106-riskassess-180614.html>
- 2) 国立感染症研究所, H5亜型の高病原性鳥インフルエンザの発生状況およびヒト感染例について
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/2393-disease-based/ta/bird-flu/idsc/8108-bird-fluh-20180622.html>
- 3) WHO, WER 92 (12): 129–144, 2017
 厚生労働省健康局
 新型インフルエンザ対策推進室

<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、アフリカ、アジアなど16カ国で860例が確認されており、そのうち454例が死亡例である(2018年7月20日現在)¹⁾。2017年9月にインドネシアにてヒト感染事例の報告があったが、以降、このウイルスによるヒト感染事例は報告されていない。家禽では、2017年10月以降、カンボジア、バングラデシュ、ブータン、中国、マレーシア、ネパール、インドにおいて流行が確認されている²⁾。

近年は、NA 亜型が N2, N5, N6, N8 である A/H5 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスも世界各地の家禽や野鳥の間で蔓延しており、日本国内においても2017年11月～2018年4月の間に、野鳥や家禽から A(H5N6) ウイルスが検出されている。これら A/H5 亜型ウイルスのうち、ヒトへの感染が確認されているのは A(H5N6) ウイルスだけであり、2014年以降、中

国では21例(2017年10月以降は4例)のヒト感染事例が確認され、そのうち6例の死亡が報告されている(2018年10月4日現在)^{3,4)}。ウイルス遺伝子の分子系統解析から A(H5N6) ウイルスの HA 遺伝子は clade2.3.4.4 に分類されるが、他のウイルス遺伝子は、中国で定着している他の亜型の鳥インフルエンザウイルスとの遺伝子再集合によって置き換わっており、2017年以降に検出された A(H5N6) ウイルスは、さらにユーラシア由来の鳥インフルエンザウイルスとの間で遺伝子再集合が進んでいることが確認された^{5,6)}。なお現時点では、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2017年10月以降、A(H7N3) ウイルスがメキシコの家禽の間で流行している²⁾。これまでのところ、このウイルスによるヒト感染事例は報告されていない。

また、2013年3月に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初めて中国で報告され、第5波(2016年10月～2017年9月)以降は、家禽に対して高病原性を示すよう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事例も報告されるようになった。2013年以降のヒト感染事例は1,567例、死亡例は615例である(2018年10月4日現在)^{3,4)}。これまでに32例の高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒト感染事例が報告されているが、ヒト感染における病原性やヒトからヒトへの感染伝播性など、ヒト感染のリスクは低病原性鳥インフルエンザウイルスと変わらないと考えられている。また、第5波でのヒト感染事例数は過去最大となったものの、第6波(2017年10月～2018年9月)では、3例のヒト感染事例を確認するとどまり、2018年3月以降、ヒト感染事例は報告されていない。最近の A(H7N9) ウイルスのヒト感染事例数の急激な減少は、家禽や環境中のサンプルでの A(H7N9) ウイルスの検出率の減少に起因すると考えられている⁷⁾。

さらに、2018年2月に鳥インフルエンザ A(H7N4) ウイルスのヒト感染事例が、世界で初めて中国で報告された。患者は、冠動脈心疾患と高血圧を持つ68歳女性で、家禽との接触後に深刻な肺炎を発症したものの、治療により快復している。ウイルス遺伝子の分子系統解析の結果、野鳥由来の低病原性鳥インフルエンザウイルスに由来していることが判明し、HA 遺伝子は中国で蔓延している A(H7N9) ウイルスとは異なることが明らかとなっている^{3,7)}。この1例以外でヒト感染事例の報告はない(2018年10月4日現在)。

A/H9 亜型ウイルス: 近年、鳥インフルエンザ A(H9N2) ウイルスのヒト感染事例は中国およびエジプト、バングラデシュで散発的に報告されており、2018年は中国で新たに4例のヒト感染事例が報告され、2013年12

月以降の中国国内でのヒト感染事例は20例となった(2018年10月4日現在)⁴⁾。いずれも症状は軽症で、死亡例の報告はない。中国国内ではA(H9N2) ウイルスが家禽の中で定着しており、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事例は報告されていないが、周辺国では散発的なヒト感染事例が報告されている。また、世界各地の家禽や野鳥では鳥インフルエンザが蔓延しており、それらのウイルスがヒトに感染する可能性は十分に考えられるため、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、これまでも散発的にブタからヒトへの感染例が確認されてきた⁸⁾。ヒトに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。

北米大陸では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⁹⁾。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¹⁰⁾、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¹¹⁾。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¹²⁾、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。米国において、2005年12月以降2018年9月現在までに、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434例のA(H3N2)v ウイルス、21例のA(H1N1)v ウイルス、13例のA(H1N2)v ウイルスのヒト感染事例が報告されている¹³⁾。なお、2018年の最初のヒト感染事例は6月に報告されたが、2010/11シーズンのヒトの季節性A(H3N2) ウイルス由来のHA 遺伝子を持つA(H3N2)v ウイルスの感染であったことが明らかとなっている³⁾。現時点でこれら variant viruses の感染患者との濃厚接触による限定的なヒトからヒトへの感染事例はあるが、継続的なヒトからヒトへの感染事例は報告されていない¹³⁾。

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¹⁴⁾、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¹⁵⁾、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^{16, 17)}。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事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, Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/
- 2) OIE, Animal Health in the World, Avian Influenza Portal
<http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/2018/>
- 3) WHO, Monthly Risk Assessment Summary
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/HAI_Risk_Assessment/en/
- 4) WHO Western Pacific Region, Avian Influenza Weekly Update
http://www.wpro.who.int/entity/emergencies/ai_weekly/en/
- 5) Lee YN, *et al.*, J Vet Sci: Aug 30 (in press), 2018
- 6) Li-Hsuan Chen, *et al.*, Emerg Infect Dis 24 (6): 1147-1149, 2018
- 7) WHO, Disease outbreak news
<http://www.who.int/csr/don/archive/year/2018/en/>
- 8) Lei Zhou, *et al.*, WPSAR, doi: 10.5365/wpsar.2017.8.1.001, 2017
- 9) Lorusso A, *et al.*, Curr Top Microbiol Immunol 370: 113-132, 2013
- 10) Garten RJ, *et al.*, Science 325 (5937): 197-201, 2009
- 11) Nelson MI, *et al.*, J Infect Dis 213 (2): 173-182, 2016
- 12) Rajão DS, *et al.*, J Virol 89(22): 11213-11222, 2015
- 13) CDC, <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-cases-us.htm>
- 14) Sugimura T, *et al.*, Arch Virol 66: 271-274, 1980
- 15) Nerome K, *et al.*, J Gen Virol 64 (Pt 12): 2611-2620, 1983
- 16) Kobayashi M, *et al.*, Emerg Infect Dis 19 (12): 1972-1974, 2013

17) 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

<外国情報>

北半球の2017/18インフルエンザシーズンの総括

2017/18シーズンは、B/山形系統のインフルエンザウイルスが優勢であったことで特徴づけられる。北半球の2017/18シーズンの開始やピークのタイミングは、前シーズンと同様であったが、概して、過去に比べて、流行期間が長く、ヨーロッパや北米において、その傾向が顕著であった。前シーズンと比較して、流行期間中には、B型インフルエンザの活動性がより長期間観察され、より大きな流行となった。ヨーロッパのほとんどの国でB型インフルエンザウイルスが優勢であり、カナダや米国で検出されたウイルスの30~40%、中央アジアでは40~50%がB型インフルエンザウイルスであった。これらのB型インフルエンザウイルスは、ほとんどが山形系統であった。興味深いことに、北米においては、インフルエンザA型ウイルスの中では、2シーズン連続で、インフルエンザA(H3N2)ウイルスが優勢であり、その結果、医療機関受診者数、入院者数、流行期間の長さにおいて、より重症なシーズンとなった。インフルエンザA(H3N2)ウイルスは、依然として抗原性解析が困難であった。報告された抗ウイルス薬耐性のレベルは極めて低かった。

当該シーズン中の罹患率、死亡率は、過去のシーズンとほぼ同様であったが、いくつかの注目すべき例外事象があった。外来患者のピークレベルは、カナダにおいては5年間の平均を超え、米国においては、2009~2010年のパンデミックレベルに近かった。インフルエンザに関連した入院率・死亡率は、米国においては過去の平均を上回ったが、カナダにおいてはほぼ平均のレベルであった。デンマークや英国など、北部ヨーロッパのいくつかの国においては、インフルエンザの活動性は、過去のシーズンを上回った。インフルエンザに関連した入院率はフランスと英国において高かった。

当該シーズンのワクチン効果は、ほとんどのワクチンが山形系統を含んでいなかったにもかかわらずインフルエンザB型ウイルスに対しては、概して高かったが、インフルエンザA(H3N2)ウイルスについては、医療機関を受診する疾病の予防においては相対的に低かった。

国々に対しては、季節性インフルエンザについてのよりよい理解と対応につながるよう、多くの情報源か

らの情報収集が奨励される。様々な情報源から得られた様々な疫学的特徴を詳細に評価することは、季節性インフルエンザの重症度を理解し、それに従った対応をとるための鍵である。一つの情報源からのデータは実際の状況を反映していないかもしれない。インフルエンザ様疾患 (ILI)、重症急性呼吸器疾患 (SARI) の患者における検査確定患者の割合や、さらなるウイルスの特性の解析によって、インフルエンザウイルスの変化の探知が可能となり、これは対応方針の決定にも寄与することになる。

[WHO, WER 93 (34): 429-444, 2018]

(抄訳担当: 感染研・松井珠乃)

<国内情報>

平成30年7月豪雨後に尼崎市内で診断されたレプトスピラ症の一例

レプトスピラ症の発生は世界中で報告されており、台風や洪水のあとに流行することが知られている¹⁾。今回、2018 (平成30) 年7月豪雨後に尼崎市内でレプトスピラ症を診断した。レプトスピラ症についての尼崎市内での届出は無く、平成30年7月豪雨に関連したレプトスピラ症例も報告が無い。疫学的有用性が高いと考え、報告する。

症 例

生来健康な48歳男性。阪神地域の消防団に所属。水田に囲まれた土地で生活しており、自宅の納屋にはネズミが出ることもある。山中でランニングやバイクの練習をすることが趣味。

現病歴

2018年7月5日~7日にかけて、豪雨災害に対する消防団活動に参加。7月6日に河川氾濫防止に土嚢積みを行う。雨の中、排水溝を開ける作業なども行った。7月7日は、山中で土砂崩れ現場の確認を行った。上記期間は長袖長ズボンで活動した。7月8日昼、悪寒を自覚。夕方には悪寒戦慄で毛布をかぶっていた。7月9日より軟便、関節痛、腰痛出現。7月10日に下痢が増悪し、頭痛、嘔吐が出現。7月11日に近医を受診し、アンピシリン2gを点滴投与された。帰宅後、意識状態が急速に悪化。当院救急搬送となる。

入院時現症

JCS I-3, 収縮期血圧 60 mmHg 台, 心拍数 90/分, 体温 37.3°C, 呼吸数 30/分, 経皮的酸素飽和度 98% (室内気)

眼球結膜充血を認めるが黄染は認めず。両下腿に一部痂皮形成を伴う色素沈着や掻爬痕を認めた。

血液検査: WBC 8,500/ μ L, Hb 15.9 g/dL, PLT 102×10^3 / μ L, T-bil 1.0 mg/dL, D-bil 0.3 mg/dL, AST 178 U/L, ALT 81 U/L, LDH 532 U/L, γ -GTP 100 U/L, CK 4,036 U/L, BUN 32.8 mg/dL, Cre 2.94

mg/dL, Glu 118 mg/dL, Na 141 mEq/L, K 3.1 mEq/L, Cl 105 mEq/L, CRP 21.53 mg/dL, Lac 4.0 mmol/L
 髄液検査:白血球数0/μL(補正), Glu 74 mg/dL

臨床経過

当院搬送時ショック状態であり、集学的治療を行ったところ、受診後約1時間で意識状態の改善とショック状態からの離脱を認めた。病歴、身体所見、検査結果からレプトスピラ症あるいはリケッチア感染症を疑い、セフトリアキソンとミノマイシンで加療開始した。第1病日は全身管理目的に集中治療室へ入室したが、第2病日には呼吸循環動態は安定し、経口での食事摂取が可能となる。自覚症状を覚醒後に聴取したところ、全身倦怠感と両肩の筋肉痛の訴えを認めたが、背部や下肢の自発痛、圧痛、把握痛は明らかでなかった。第3病日に一般病棟へ転棟。同日には両肩の筋肉痛が消失していた。第7病日には結膜充血の改善を認めた。セフトリアキソン、ミノマイシンとともに7日間投与を行った。第11病日に退院となる。

レプトスピラ感染について、尼崎市保健所を通じて国立感染症研究所に行政検査を依頼した。第1病日の血清検体でレプトスピラ鞭毛遺伝子 *flaB* の増幅を認めたが、髄液や尿検体では認められなかった。また、第1病日と第17病日のペア血清において、レプトスピラの複数の血清型に対する抗体の陽転化を認めた。以上より、本症例をレプトスピラ症と確定診断した。

考察

レプトスピラ症は人獣共通感染症であり、げっ歯類を中心とした野生動物や家畜(ウシ、ウマ、ブタなど)、ペット(イヌなど)の腎臓に保菌されている。その尿に汚染された水や土壌、あるいは尿そのものとの直接的な接触によって、経皮的・経口的にヒトへ感染する¹⁾。日本では毎年沖縄県を中心として報告されている。2007年1月～2016年4月末では各年15～42例報告があり、散発的な発生は全国各地で確認されている²⁾。尼崎市保健所管内の過去12年を検索したが届出はなかった。レプトスピラ症は台風や洪水のあとに流行することが報告されているが、本症例も豪雨災害時の発症症例であった。レプトスピラの一般的な潜伏期間は5～14日であるが、実際は2～20日と幅広い^{3,4)}。本症例の場合、災害現場での消防団活動から発症までの期間は2日と比較的短く、納屋に出没するネズミとの接触歴や、入山歴もあるため、豪雨災害が契機となったかどうかの特定は困難であった。

本症例は前医でアンピシリンの先行投与歴があり、その数時間後から全身状態が急激に増悪したこと、翌日には速やかに改善したことから、レプトスピラによる Jarisch-Herxheimer 反応(抗菌薬投与後にみられる、破壊された菌体成分の放出により引き起こされる急性炎症反応、ライム病や回歸熱、梅毒などでも認められる)を来たしたものと考えられた。

レプトスピラ症の治療にはペニシリン、セフトリアキソン、ドキシサイクリンが推奨される⁵⁾。また、リケッチア症の診断にはダニ咬傷歴や刺し口の存在が重要になるが、それらが判然としない症例もある。経過や曝露歴からは両疾患の鑑別が困難な場合があり、確定診断には時間を要するために、場合によっては両疾患ともに治療することも検討すべきと考える。本症例においても行政検査結果が判明するまではリケッチア症の否定が困難であり、治療を完遂した。

参考文献

- 1) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition, Saunders, 2014
- 2) 国立感染症研究所, IASR 37: 103-105, 2016
- 3) Katz AR, *et al.*, Clin Infect Dis 33 (11): 1834-1841, 2001
- 4) Levett PN, Clin Microbiol Rev 14 (2): 296-326, 2001
- 5) Bharti AR, *et al.*, Lancet Infect Dis 3 (12): 757-771, 2003

兵庫県立尼崎総合医療センター ER 総合診療科

伊藤 渉 生方綾史 吉永孝之

兵庫県立尼崎総合医療センター感染症内科

松尾裕央

尼崎市保健所 鈴木啓史

<国内情報>

ヒトパレコウイルス3型が原因と考えられた感染性胃腸炎集団事例, 2018年 — 大阪市

ヒトパレコウイルス (HPeV) は主に小児の感染性胃腸炎や呼吸器疾患患者から検出されるウイルスである。19の型¹⁾が確認されているが、わが国では1型 (HPeV-1) と3型 (HPeV-3) の検出が多い²⁾。HPeV-1と比較すると、HPeV-3は感染性胃腸炎患者の占める割合が低いことが観察されているが^{3,4)}、一方で新生児や早期乳児における敗血症様疾患、髄膜炎、脳炎などの重症感染症との関連が多数報告されている。わが国においては、2年あるいは3年ごとの夏季を中心にHPeV-3の流行がみられる。2018年7月、大阪市の保育施設でHPeV-3によると考えられた感染性胃腸炎集団事例が発生したため、本稿ではその概要を報告する。

大阪市内にある保育施設(園児92名、職員30名程度、合計120名程度)において、2018年7月上旬にヒトヒト感染が疑われる感染性胃腸炎集団事例が発生した。検査に供した糞便5検体すべてはノロウイルスに対するリアルタイム RT-PCRにおいて陰性であった。そこで、サポウイルス・アストロウイルス・HPeVを標的としたマルチプレックスリアルタイム RT-PCR⁴⁾を実施したところ、4検体がHPeV陽性となり、サポ

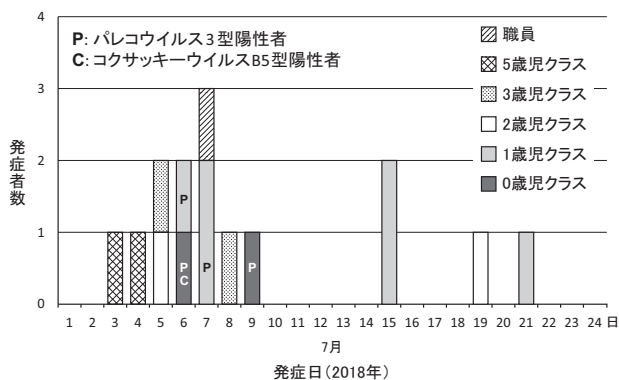


図. 大阪市の保育施設で2018年7月に発生したパレコウイルス3型によると考えられた感染性胃腸炎集団事例における患者発生の推移

ウイルスならびにアストロウイルスはすべて陰性であった。続けてロタウイルスAおよびC, 腸管アデノウイルス, エンテロウイルスを抗原検査あるいは遺伝子検査にて探索したところ, 1検体でコクサッキーウイルスB5型 (CV-B5) 陽性 (HPeV との二重陽性) となったものを除き, すべて陰性であった。検出されたHPeVは, VP1領域を標的としたRT-PCRならびにダイレクトシーケンス解析⁵⁾によりすべてHPeV-3に分類され, それらの塩基配列 (703塩基) は互いに100%一致した。次に, 5検体すべてについてRD-18S細胞, Vero細胞, ならびにLLC-MK2細胞を用いたウイルス分離を試みた。先の抗原/遺伝子検査でHPeV-3単独陽性であった3検体中2検体よりHPeV-3が分離された (LLC-MK2細胞)。一方, HPeV-3およびCV-B5の二重陽性であった1検体からはCV-B5のみが分離された (Vero細胞およびLLC-MK2細胞)。抗原/遺伝子検査にて陰性だった1検体はウイルス分離検査も陰性であった。結果として, ウイルス検査に供した5検体中4検体 (0歳児クラス2名, 1歳児クラス2名) がHPeV-3陽性であり, うち1検体 (0歳児クラス) はCV-B5との二重陽性であった (図)。ウイルス検査陰性となったのは職員の検体であった。以上をもって, 当該保育施設における胃腸炎集団事例はHPeV-3感染による可能性が高いと結論付けた。

7月上旬に発生した本感染性胃腸炎集団事例は7月21日の発症者を最後に終息し, 最終的な有症者は15名 (0歳児2名, 1歳児6名, 2歳児2名, 3歳児2名, 5歳児2名, 職員1名), 発症率は低年齢のクラスほど高かった (表)。有症者15名全員が下痢 (水様4名, 軟便11名) の症状を呈し, うち2名 (13%) は嘔気あるいは嘔吐を伴った。

小児の感染性胃腸炎患者からHPeV-3を検出することはそれほど珍しくはないが, それらは散発的な症例であり, 調べ得る限りHPeV-3が一施設の感染性胃腸炎集団事例の原因であったとする報告はない。HPeV-3感染が引き金となるのは発熱, 呼吸器症状, 胃腸炎, 発疹, 筋痛症/筋炎, 神経症状など多岐にわたることから,

表. 大阪市の保育施設で2018年7月に発生したパレコウイルス3型によると考えられた感染性胃腸炎集団事例における発症率 (発症した職員1名を除く)

| クラス | 総児童数 | 発症者数 | 発症率 (%) |
|--------|------|------|---------|
| 5歳児クラス | 23 | 2 | 9 |
| 4歳児クラス | 21 | 0 | 0 |
| 3歳児クラス | 18 | 2 | 11 |
| 2歳児クラス | 15 | 2 | 13 |
| 1歳児クラス | 12 | 6 | 50 |
| 0歳児クラス | 3 | 2 | 67 |
| 計 | 92 | 14 | 15 |

本事例のような下痢・嘔吐のみを呈する集団感染は極めて稀であると考えられるが, 感染性胃腸炎集団事例の原因究明の際にはHPeV-3も考慮すべきウイルスであることが示された。今回検出されたHPeV-3株が特に胃腸炎と関連しているか否かを検討するにはさらなる症例の蓄積ならびに解析を要する。2018年はHPeV-3の流行年にあたると思われる, 新生児や乳児の重症例の発生にも注意が必要である。また, ちょうど10年前にHPeV-3関連筋痛症/筋炎の流行が初めて山形県において確認されて以降^{6,7)}, この重症疾患に成人が罹患した複数の症例では, それに先んじてその子供が発熱や呼吸器症状, 胃腸炎等を呈していたことが報告されていたことも含め^{4,8,9)}, 新生児から小児のHPeV-3感染を疑う際には保護者への情報提供および注意喚起も合わせて行うべきであろう。

本事例に関して疫学調査等の情報収集にご協力いただいた関係保健福祉センター各位, LLC-MK2細胞を分与くださった新潟県保健環境科学研究所ウイルス科・田村 務先生ならびに五十嵐智里先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) http://www.picornaviridae.com/parechovirus/parechovirus_a/parechovirus_a.htm
- 2) 伊藤 雅ら, モダンメディア 53: 329-336, 2007
- 3) Ito M, *et al.*, J Clin Microbiol 48: 2683-2688, 2010
- 4) Yamamoto SP, *et al.*, J Med Microbiol 64: 1415-1424, 2015
- 5) Pham NT, *et al.*, J Clin Microbiol 48: 115-119, 2010
- 6) Mizuta K, *et al.*, Emerg Infect Dis 18: 1787-1793, 2012
- 7) 栗村正之ら, 神経内科 86: 307-314, 2017
- 8) Mizuta K, *et al.*, J Clin Virol 58: 188-193, 2013
- 9) Tanaka S, *et al.*, Infect Dis (Lond) 49: 772-774, 2017

大阪健康安全基盤研究所微生物課
山元誠司 江川和孝 馬場 孝
平井有紀 改田 厚 久保英幸
阿部仁一郎 小笠原 準

大阪市保健所

春見 真 藤森良子 藤原遥香
岡田めぐみ 桑原 靖 村中康一

＜国内情報＞

先天梅毒児の臨床像および母親の背景情報に関する研究報告 (2016～2017年)

はじめに

近年本邦では20代を中心とした女性の梅毒患者報告数が増加し¹⁾、それに伴い先天梅毒の報告数も増加し²⁾、2016年に15例、2017年に9例が報告された(2018年3月8日現在)。我々は先天梅毒の発生予防対策に資することを目的に、2016年3月以降に感染症発生動向調査に届出られた先天梅毒児の主治医および母親に対し、自治体と医療機関の協力を得て質問紙調査およびインタビュー調査を実施した(背景、方法等に関しては、<https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-iasrd/7142-445d01.html>³⁾および⁴⁾を参照)。今回、参考文献3)の続報として、2017年10月までに報告された先天梅毒17例のうち調査協力の同意が得られた13症例の結果を報告する。

結果

1. 先天梅毒児の臨床像(表)

全例が月齢2か月までに診断された。診断時、9例は多彩な症状・所見を認め、無症状の4例は妊娠・分娩時に梅毒と診断された母親から出生したため梅毒検査が実施された。診断は主に *Treponema pallidum* を抗原とする IgM (FTA-ABS IgM) 抗体検査でなされ

た。月齢1か月での診断例は早産、低出生体重児(36週, 2,120g)で出生後、1か月健診で体重増加不良、活気・顔色不良、肝腫大、膿性鼻汁、口唇周囲の放射状の亀裂等の症状を認めたため精査され診断に至った。月齢2か月での診断例は正常産で出生後、2か月時に肝脾腫、貧血、血小板減少、白血球増多を認め、白血病を疑われ精査され先天梅毒の診断に至った。治療は、11例がベンジルペニシリン(PCG)経静脈的投与でなされた(投与期間:10日間5例,12日間1例,14日間4例,35日間1例,うち1例は外来加療への移行のためアジスロマイシン内服を併用)。1例はアンピシリン(ABPC)治療で再燃し、PCG10日間の追加治療がなされた。他の2例はABPC14日間の経静脈的投与で治療が完遂された。治療薬の選択は米国疾病管理予防センターのガイドライン⁵⁾の推奨に基づきPCGが選択された一方で、新生児への使用経験や症例報告に基づきABPCが選択された。転帰は全例が生存であった。長期的予後を主治医へ聞き取った結果、13例中7例で回答が得られ、2例で後遺症を認めた〔調査時点の月齢の中央値19.5か月(範囲5-24か月,不明1例)〕。後遺症の内訳は1例が慢性肺疾患、気管軟化症、未熟児網膜症、黄斑形成不全であり、1例は発達遅滞であった。主治医からは先天梅毒の診療において日本語のガイダンス/ガイドラインの不足が課題として挙げられた⁴⁾。

表. 先天梅毒の児と母親の臨床情報 (n=13)

| 先天梅毒児 | | 症例数(%)あるいは中央値(範囲) | 備考 |
|------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 性別 | 男児 | 7(54) | |
| 診断時の月齢 | 0か月 | 11(85) | |
| | 1か月 | 1(8) | |
| | 2か月 | 1(8) | |
| | なし | 4(31) | |
| 診断時の症状 | あり ^{a)} | 9(69) | |
| | なし | 4(31) | |
| 出生週数 | | 中央値35週(範囲28-40週) | 不明3例 |
| 出生体重 | | 中央値2,208g(範囲677-2,956g) | 不明1例 |
| 診断方法(重複あり) | FTA-ABS IgM抗体 ^{b)} 陽性 | 11(85) | |
| | 胎盤PCR検査陽性 | 1(8) | |
| | 児の血清RPR抗体価が母親の同抗体価に比して4倍以上高値 | 3(23) | 不明2例 |
| | | | |
| 調査時点の転帰 | 生存 | 13(100) | 調査時点の月齢中央値3か月(範囲1-12か月) |
| 母親 | | | |
| 年齢 | | 中央値25歳(範囲18-40歳) | |
| 国籍 | 日本 | 12(92) | 不明1例 |
| 婚姻状況 | 未婚 | 8(62) | |
| | 既婚 | 5(38) | |
| 性産業従事歴 | あり | 4(31) | 不明2例 |
| 生活保護受給歴 | あり | 2(15) | 不明2例 |
| 最終学歴 | 高卒 | 7(54) | 不明5例 |
| | 大学・大学院卒 | 1(8) | |
| | | | |
| 妊婦健診受診歴 | 未受診 | 3(23) | |
| | 不定期受診 | 3(23) | 妊娠中期または後期に初診 |
| | 定期受診 | 7(54) | |
| 他の性感染症の合併 | あり | 5(38) | クラミジア感染症4例、クラミジアと淋菌感染症の合併1例 |
| | なし | 4(31) | 不明4例 |

a: 症状詳細;肝脾腫、腹水、肝機能障害、腎機能障害、黄疸、貧血、血小板減少、播種性血管内凝固症候群、紫斑、炎症反応高値、低血糖、遷延性肺高血圧症、脳室拡大、骨軟骨炎等

b: *Treponema pallidum* を抗原とするIgM抗体

2. 母親の背景情報 (前ページ表)

年齢中央値は25歳で、10代の若年妊婦は2例であった。妊娠時に未婚や、性産業従事歴、生活保護受給歴、梅毒以外の性感染症の合併を有した母親を認めた。妊婦健診は未受診が3例、不定期受診が3例、定期受診が7例であった。未受診の3例は、飛び込み分娩や墜落分娩時の血液検査で梅毒と診断された。不定期受診の3例中1例は、妊娠中期に妊婦健診を初診し梅毒スクリーニング検査が実施されたが、まもなく早産で分娩に至り治療開始が間に合わなかった。他の2例はそれぞれ妊娠中期と後期に初診し梅毒スクリーニング検査で梅毒と診断され、アンピシリン、もしくはアセチルスピラマイシンの内服治療が開始されたが、妊娠中の治療経過が不良であった(内服状況不明)。定期受診の7例中4例は、妊娠初期の梅毒スクリーニング検査は陰性で、妊娠中に梅毒に感染したと考えられた。うち3例は妊娠中に早期梅毒症状と考えられる咽頭炎、発疹、陰部症状等を認め医師の診察を受けたが梅毒の診断には至らなかった。他の3例は梅毒の既往歴があり、いずれも妊娠初期の梅毒スクリーニング検査が実施されていたが、1例は活動性の判断に至らなかった例、1例は非活動性の結果であったが妊娠35週に病院独自の方針で再検査され活動性の梅毒感染が判明した例、1例は初期に梅毒の診断に至りアモキシシリンの内服治療が開始されたが、妊娠悪阻による内服困難が継続し治療経過不良であった例であった。母親からは、妊娠中の性感染症の予防知識、梅毒の母子感染による胎児への影響や再感染のリスクに関する情報の不足が課題として挙げられた⁴⁾。

まとめ

若年妊娠、未婚、性感染症の既往・合併、性産業従事歴、妊婦健診の未受診もしくは不定期受診等の妊婦の背景要因は、近年においても先天梅毒発生のリスクに関連しうる。一方、妊婦健診を定期受診していた妊婦からも先天梅毒が発生していたことは、梅毒が流行する近年における新たな課題である。

個人(妊婦とパートナー)においては、定期的な妊婦健診の受診や、妊娠中の性感染症の予防知識の不足が課題であった。これらの重要性を啓発することにより、妊娠中の梅毒感染の予防と妊婦梅毒の早期診断に繋げることが重要と考えられた。医療従事者・医療体制においては、妊婦梅毒の適切な診断や、妊娠中の内服治療管理、パートナー健診の徹底が課題であった。これらの課題に対しては、妊婦梅毒や先天梅毒の診療に関する指針を構築し、医療従事者へ情報提供を行うことが求められると考えられた。特に、妊婦の背景要因や感染機会の有無を考慮に入れ、妊婦に症状が出現した場合に梅毒を鑑別すること、梅毒の既往歴がある妊婦においては再感染も考慮に入れ慎重に梅毒スクリーニング検査結果を解釈すること、妊娠中期・後期

の梅毒スクリーニング検査体制を検討することの必要性が本結果から得られた重要な知見であった。これらの知見も踏まえ、2018年6月に日本性感染症学会より「梅毒診療ガイド」が発出された⁶⁾。今後さらなる先天梅毒の発生を予防するために多方面からの対策実施が望まれる。

謝辞：本研究にご協力いただいた患者様ご家族、医療機関および自治体の関係者様に深謝致します。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 日本の梅毒症例の動向について (2018年7月4日現在)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m/syphilis-trend.html>
- 2) Takahashi T, *et al.*, Sex Transm Dis 45 (3): 139-143, 2018
- 3) 金井瑞恵ら, IASR 38: 61-62, 2017
- 4) Kanai M, *et al.*, Sex Health, 2018 Sep 21
- 5) Centers for Disease Control and Prevention, 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines
<https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>
- 6) 日本性感染症学会梅毒委員会梅毒診療ガイド作成小委員会, 梅毒診療ガイド
http://jssti.umin.jp/pdf/syphilis-medical_guide.pdf

国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース

(現大阪市保健所感染症対策課) 金井瑞恵

国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース

(現細菌第一部協力研究員) 錦 信吾

同 感染症疫学センター

有馬雄三 山岸拓也 島田智恵 砂川富正

高橋琢理 松井珠乃 大石和徳

国立国際医療研究センター国際感染症センター

国際感染症対策室 堀 成美

東京医科大学病院渡航者医療センター

多田有希

国立感染症研究所細菌第一部 大西 真

訂正のお詫びとお願い

IASR 掲載記事中に誤りがありました。

以下のように訂正くださいますよう、お願い申し上げます。

* Vol. 39 No.9 p.3 左段 本文上から4~5行目
誤: 1985年の調査開始以降…

↓

正: 1984年の調査開始以降…

* Vol.38 No.9 p.3 左段 本文上から9行目
誤: 1985年に調査が開始されて…

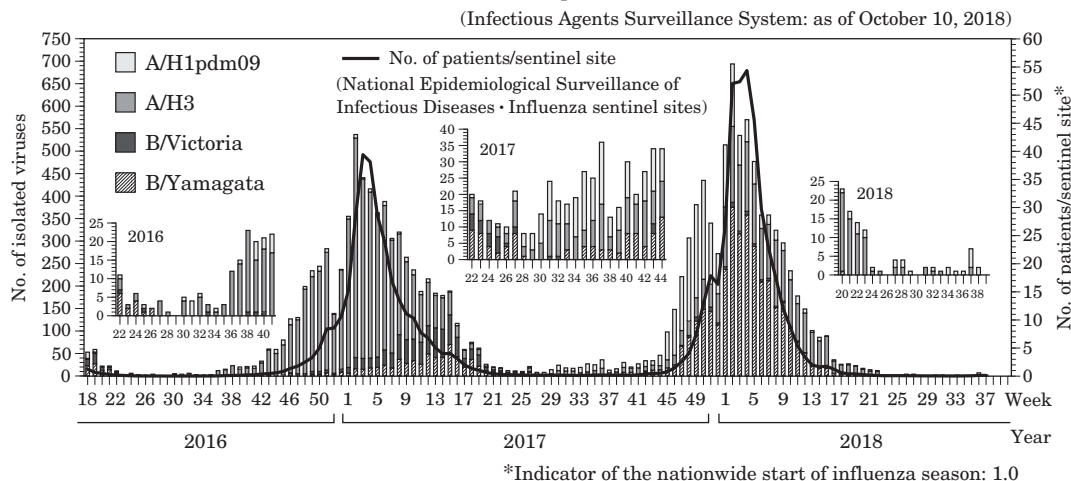
↓

正: 1984年に調査が開始されて…

| | | | |
|--|-----|--|-----|
| Analysis of influenza viruses isolated in the 2017/18 influenza season, Japan | 184 | in the 2018/19 season, Japan—description of the selection process and situation based on the manufacturing process | 195 |
| Summary of influenza activity in the Tohoku region for the 2017/18 season | 189 | Effectiveness of influenza vaccine among children younger than 6 years: summary from the 2013/14 to 2016/17 influenza seasons (report from the MHLW-funded study group)..... | 197 |
| Influenza-associated encephalitis/encephalopathy in the 2017/18 season, National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases | 191 | Changes in the strategy for stockpiling pre-pandemic vaccine against pandemic influenza..... | 199 |
| The infectious agents surveillance system for influenza following the revision of the Infectious Diseases Control Law: trends in influenza virus positive/negative results and the usefulness of this information..... | 192 | Update on avian and swine influenza virus infections among humans..... | 200 |
| Influenza vaccination coverage in the 2016/17 influenza season and seroprevalence of influenza before the start of the 2017/18 influenza season, Japan—FY 2017, National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases..... | 193 | A case of leptospirosis diagnosed in Amagasaki City following heavy rains, July 2018 | 202 |
| Candidate vaccine viruses for the influenza vaccines to be used | | An outbreak of gastroenteritis possibly due to human parechovirus type 3 in Osaka City, July 2018..... | 203 |
| | | Report on sociodemographic characteristics and clinical description of congenital syphilis patients and their mothers in Japan (2016-2017)..... | 205 |

<THE TOPIC OF THIS MONTH> Influenza 2017/18 season, Japan

Figure 1. Weekly number of isolated influenza viruses and reported influenza patients/sentinel sites from week 18, 2016 to week 38, 2018, Japan



The 2017/18 influenza season (from week 36 in September 2017 to week 35 in August 2018) was characterized by the predominance of the influenza B/Yamagata lineage, followed by A/H3 and A/H1pdm09 subtypes.

Epidemiology of the 2017/18 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 47 of 2017 (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 2 of 2018. The peak was in week 5 of 2018 with 54.3 patients/sentinel, which was the highest since April 1999 when the Infectious Diseases Control Law was implemented.

Based on the reported sentinel surveillance data, the estimated number of influenza patients who visited medical facilities from week 36 of 2017 to week 17 of 2018 was 22,490,000. 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 20,584. Among 479 patients diagnosed as “acute encephalitis” (a category V notifiable infectious disease), 166 were reported as cases whose causative pathogen was influenza virus (as of October 2, 2018) (see p. 191 of this issue).

The 2017/18 influenza season was characterized by a greater number of influenza-associated hospitalizations than the 2016/17 season (when influenza A/H3 subtype predominated) and fewer cases of influenza-associated encephalitis/encephalopathy than the 2015/16 season (when influenza A/H1pdm09 predominated). Other information, such as excess mortality data, are reported in the 2017/18 annual influenza season report (<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1718.pdf>, in Japanese).

Isolation/detection of influenza virus in the 2017/18 season: Prefectural and municipal public health institutes (PHIs) reported the isolation/detection of 10,244 influenza viruses (7,681 isolations and 2,563 detections without isolation) (Table 1 in p. 183). Among them, 9,209 were reported from the influenza sentinel sites and 1,035 from non-sentinel sites (Table 2 in p. 183). Influenza type B comprised 45% (Yamagata lineage 96%, Victoria lineage 3%, and unknown lineage 1%), A/H3 comprised 32%, and A/H1pdm09 comprised 23% (Table 2). Although isolations of A/H1pdm09 began increasing from week 45 of 2017, it was surpassed by those of A/H3 from week 3 of 2018. Isolation of influenza type B began increasing from week 47 of 2017, earlier than usual, and

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

surpassed that of type A from week 3 of 2018 (Fig. 1 and Fig. 2 in p. 183). In some regions, circulation of A/H3 was reported in the early spring of 2018 (Fig. 2 and p. 189 of this issue). During the 2017/18 season in the northern hemisphere, including Japan, influenza B/Yamagata lineage was predominant and detected for a long period of time (see p. 202 of this issue).

Genetic and antigenic characteristics of 2017/18 isolates: The National Institute of Infectious Diseases (NIID) conducts genetic and antigenic analyses of isolates from Japan and other Asian countries. For the antigenic analysis, the sera obtained from infected ferrets were used (see p. 184 of this issue). All A/H1pdm09 isolates analyzed belonged to genetic clade 6B.1. The majority of isolates tested were antigenically similar to A/Singapore/GP1908/2015 (the vaccine strain used in Japan for the 2017/18 season) and A/Michigan/45/2015 (WHO recommended vaccine strain for the 2017/18 season). All A/H3 isolates analyzed belonged to genetic clade 3C.2a or 3C.3a, and all but one isolate were 3C.2a. Antigenic analysis indicated that 50-60% of isolates tested were antigenically similar to the cell-grown reference virus A/Hong Kong/4801/2014 (original vaccine strain for the 2017/18 season). All B/Yamagata lineage isolates analyzed belonged to genetic clade 3, and more than 90% of the isolates tested were antigenically similar to B/Phuket/3073/2013 (the vaccine strain for the 2017/18 season). All B/Victoria lineage strains tested belonged to genetic clade 1A. Among the isolates analyzed, although 90% were antigenically similar to B/Texas/2/2013 (the vaccine strain for the 2017/18 season) until January 2018, the antigenic similarity dropped to 60% from February 2018.

Resistance to antivirals among 2017/18 isolates: Among 1,538 A/H1pdm09 isolates from Japan, 24 (1.6%) isolates were resistant to both oseltamivir and peramivir. All A/H3 isolates from Japan (209 isolates) and all influenza type B isolates from Japan (289 isolates) were sensitive to oseltamivir, peramivir, zanamivir, and laninamivir (see p. 184 of this issue).

Seroprevalence among the Japanese population prior to the 2017/18 season: Based on seroprevalence surveys conducted under the National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases program, the seroprevalence levels were measured from 4,356 serum samples collected from July to September 2017 (see p. 193 of this issue). The age groups with the highest seroprevalence (measured as HI antibody-positive, titer $\geq 1:40$) were 10-24 year olds (63-69%) for A/Singapore/GP1908/2015 [A(H1N1)pdm09], 5-19 year olds (78-86%) for A/Hong Kong/4801/2014 [A(H3N2)], and 15-34 year olds (61-69%) for B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage). The sero-positivity for B/Texas/2/2013 (B/Victoria lineage) was less than 40% for all age groups except for 40-44 year olds (42%).

Influenza vaccine: The tetravalent vaccine for the 2017/18 season contained antigens of two type A and two type B strains. Approximately 26,430,000 vial-equivalent doses (estimated on the assumption that 1 vial contained 1 mL) were produced in the 2017/18 season, of which an estimated 24,910,000 vials were used.

For the 2018/19 season, the A/H1 strain selected was A/Singapore/GP1908/2015 (IVR-180), as in the 2017/18 season. The newly selected A/H3 strain was A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186). The B/Yamagata strain selected was B/Phuket/3073/2013, as in the 2017/18 season, and the newly selected B/Victoria strain was B/Maryland/15/2016 (NYMC BX-69A) (see p. 195 of this issue).

The multicenter case-control study conducted in the 2013/14 to 2016/17 seasons demonstrated that, for each respective season, two doses of vaccination to children under 6 years of age was significantly associated with protection against symptomatic influenza (see p. 197 of this issue).

Human infection with avian and swine influenza virus (see p. 200 of this issue): Since 2003, 860 confirmed human cases (454 fatal cases) of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection have been reported from 16 countries, and since 2014, 21 confirmed human cases of avian influenza A(H5N6) virus infection have been reported from China (both as of October 4, 2018). Additionally, since 2013, China has reported many human cases of low pathogenic avian influenza A(H7N9) virus infection, with a total of 1,567 human cases (615 fatal cases) as of October 4, 2018. During the fifth epidemic (from October 2016 to September 2017) of this virus, highly pathogenic A(H7N9) viruses emerged and were also detected in 32 human cases. During the sixth epidemic (from October 2017 to September 2018) of this virus, only three human cases, all of which were due to a highly pathogenic virus, were reported. In February 2018, a human case of A(H7N4) virus infection was reported from China for the first time. Human cases of avian influenza A(H9N2) virus infection have been sporadically reported from China and Egypt.

Regarding swine influenza viruses, human cases of A(H3N2) variant (v), A(H1N1)v, and A(H1N2)v virus infections, associated with exposure at agricultural fairs in the United States, have been reported.

Conclusion: The response to influenza will continue to 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 the emergence of drug-resistant strains, and monitoring of seroprevalence levels. Based on the revised Infectious Diseases Control Law implemented in April 2016, virological surveillance for influenza has been strengthened, including considerations for the number of tests conducted for seasonal influenza and positivity (see p. 192 of this issue). Furthermore, as a preventive measure against pandemic influenza in Japan, discussions regarding the future strategy for stockpiling pre-pandemic vaccines are ongoing at the national government level (see p. 199 of this issue).

Note: For IASR reporting, influenza nomenclature is based on the virus information available. Influenza viruses are classified by type, subtype, and strain based on 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).
- The strain name is represented by the location of isolation; in the case of isolation in Japan, the location is written in Japanese kanji, and in the 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 Act on the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients with Infectious Diseases, 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