

病原微生物検出情報

月報
Infectious Agents Surveillance Report (IASR)
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

2013/14シーズンインフルエンザウイルス分離株解析4, 病原体サーベイランス8, 入院サーベイランス11, 沖縄県の流行12, 2013年度感染症流行予測調査14, 2014/15シーズンインフルエンザワクチン株選定経過17, 卵馴化におけるインフルエンザワクチン製造株の抗原性変化19, 鳥インフルエンザA(H7N9)21, 介護老人保健施設内で発生したAH3亜型ウイルスの性状:三重県22, 2014年第35~36週に分離されたAH3亜型ウイルス:三重県22, 西アフリカ帰国者熱帯熱マラリアの1例:24, 感染症流行予測調査ポリオ環境水調査で検出されたエンテロウイルス25, デング熱NESID報告症例26, ヒトアデノウイルス57型同定例:大阪府28, 幼稚園における麻疹集団発生事例:和歌山市28

Vol.35 No.11 (No.417)
2014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

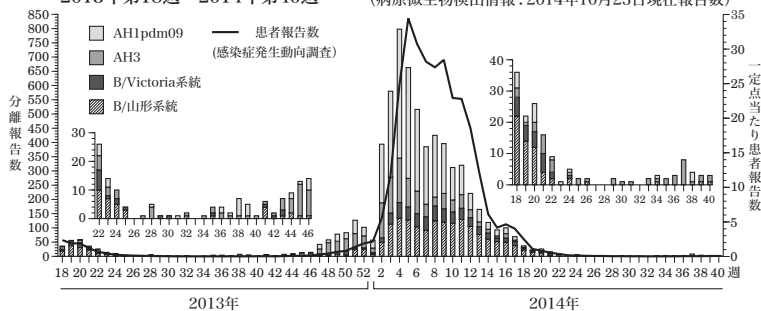
Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

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

＜特集＞ インフルエンザ 2013/14シーズン

図1. 週別インフルエンザ患者報告数とインフルエンザウイルス分離報告数の推移, 2013年第18週~2014年第40週 (病原微生物検出情報:2014年10月23日現在報告数)



2013/14シーズン(2013年第36週/9月~2014年第35週/8月)のインフルエンザは、国内では3シーズンぶりにインフルエンザウイルスA(H1N1)pdm09(以下AH1pdm09)が流行の主体で、次いでB型, AH3亜型であった。患者発生のピークは例年通り1月であった。

患者発生状況:感染症発生動向調査では、全国約5,000のインフルエンザ定点医療機関(小児科約3,000, 内科約2,000)から、インフルエンザと診断された患者数が週単位で報告されている。定点当たり週別患者数(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/10/weeklygraph.html>)は、2013年第51週以降、全国レベルで流行開始の指標である1.0人を超え、その後2014年第19週までの21週間、全国レベルで1.0人を下回ることはなかった。報告のピークは2014年第5週(34.4人)で(図1), AH3亜型が流行の主体であった前シーズン(2013年第4週, 36.4人)と同時期・同レベルであった。シーズン全体の定点当たり患者報告数の累積は301.0人であった(前シーズン239.0人)。都道府県別にみると、定点当たり患者報告数は2014年第1週に沖縄県で初めて10.0人を超えた。その後10.0人を超えたのは、2014年第3週に30都府県, 第5週に47都道府県に及び、全国的な流行となった(<https://nesid3g.mhlw.go.jp/Hasseidoko/Levelmap/flu/index.html>)。沖縄県では、2005年以降毎年のように夏季のインフルエンザ流行が観察されていたが、2013/14シーズンにはそれが観察されなかった(本号12ページ)。

インフルエンザ定点医療機関からの報告数をもとに

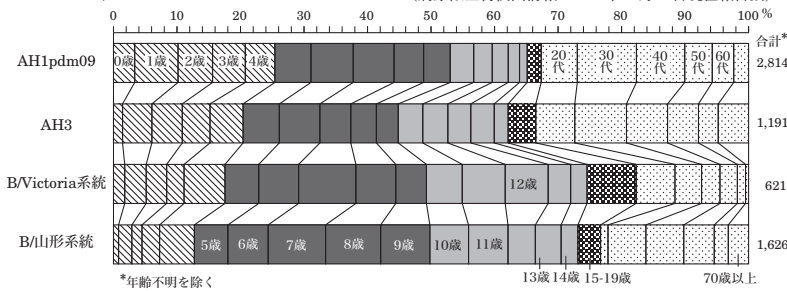
推計すると、2013年第36週~2014年第21週(2013年9月2日~2014年5月25日)に全国の医療機関を受診した患者数累計は約1,572万人であった。重症例把握を目的に2011年9月に開始された入院サーベイランスでは、2013/14シーズンの基幹定点医療機関(全国約500カ所の300床以上の病院)入院患者数は9,905人で、前シーズンの総数10,373人と比較して約5%の減少であった(本号11ページ)。

ウイルス分離・検出状況:全国の地方衛生研究所(地衛研)で2013/14シーズンに分離・検出されたインフルエンザウイルスの報告総数は8,230(分離6,345, 検出のみ1,885)であった(3ページ表1)。うち、インフルエンザ定点の検体からの分離・検出数は6,738, インフルエンザ定点以外の検体からの分離・検出数は1,492であった(3ページ表2, 本号8ページ)。型・亜型別割合はAH1pdm09が43%, AH3亜型が21%, B型が36%であった。B型のうち、山形系統とVictoria系統の割合は7:3であった(3ページ表1)。A型では2010/11シーズン以来の、AH1pdm09が主流となったシーズンであった。AH3亜型は2014年第4週がピークであったが、以後減少した。B型は2014年第10週以降、A型を上回った(図1および3ページ図2)。分離例の年齢分布をみると、AH1pdm09およびB型山形系統とも5~9歳が最も多い傾向にあった(次ページ図3, 本号8ページ)。

2013/14シーズン分離ウイルスの抗原性・薬剤耐性(本号4ページ):国内およびアジア地域から収集した分離株について国立感染症研究所で詳細な抗原性解析を行った。AH1pdm09は255株ほぼすべてがワクチン株A/California/7/2009に類似しており、国内で分離された1株のみがA/California/7/2009に対する抗原変異株であった。AH3亜型は244株すべてがワクチン株A/Texas/50/2012類似株であった。B型山形系統は163株のほぼすべてがワクチン株B/Massachusetts/02/2012類似株で、解析した分離株の28%は、ワクチン株と同じ遺伝子グループ(クレード2)に属したが、(2ページにつづく)

(特集つづき)

図3. インフルエンザウイルスAH1pdm09, AH3, B/Victoria系統, B/山形系統分離例の年齢分布, 2013/14シーズン
(病原微生物検出情報: 2014年10月14日現在報告数)



72%の分離株は2012/13シーズンのワクチン株B/Wisconsin/1/2010で代表されるグループ(クレード3)に分類された。一方, B型 Victoria 系統104株はすべて, 2011/12シーズンのワクチン株B/Brisbane/60/2008類似株であった。

国内分離のAH1pdm09の4.2%(105/2,524株)が耐性遺伝子マーカー変異H275Yを有するオセルタミビル/ペラミビル耐性株であった。2013年11月~2014年2月にかけて札幌市を中心とするH275Y耐性変異ウイルスの地域流行があり, 道内での耐性ウイルス検出率は28%と高率であった。AH3亜型およびB型の解析した国内外すべての分離株は, オセルタミビル/ザナミビル/ペラミビル/ラニナミビルに対し感受性であった。

抗体保有状況: 予防接種法の改正により, 予防接種による免疫の獲得状況に関する調査(本号14ページ)は, 2013年4月1日から法に基づく調査になった。2013/14シーズン前の2013年7~9月に採血された血清(n=6,571)における抗A/California/7/2009[A(H1N1)pdm09亜型]抗体保有率(HI価 \geq 1:40)は, 10代と20代前半の年齢群では70%以上と高かったが, 0~4歳群および50代後半以上では概ね20~30%と低かった。抗A/Texas/50/2012[A(H3N2)亜型]抗体保有率は年齢群間の差はA(H1N1)pdm09亜型ほど顕著ではなかったが, 0~4歳群および60~64歳群の抗体保有率が30%前後と低かった。抗B/Massachusetts/02/2012(B型山形系統)抗体保有率は20~24歳群をピークに15~29歳で50%以上であったが, 0~4歳群で約10%と低かった。抗B/Brisbane/60/2008(B型Victoria系統)抗体保有率は, 35~44歳群が50%前後と最も高かったが, 0~4歳群および60~64歳群では20%前後で低かった。

インフルエンザワクチン: 2013/14シーズンには3価ワクチン約3,388万本(1ml換算, 以下同様)が製造され, 約2,581万本(推計値)が使用された。

2014/15シーズンワクチン株は, AH1亜型は2010/11~2013/14シーズンに引き続きA/California/7/2009(X-179A)が選択され, AH3亜型は2013/14シーズンのA/Texas/50/2012(X-223)株から卵馴化による抗原変異の影響が少ないA/New York/39/2012(X-233A)株に変更され, B型は2013/14シーズンに引き続き山形

系統のB/Massachusetts/2/2012(BX-51B)が選択された(本号17&19ページ)。

鳥インフルエンザA(H7N9): 2013年3月下旬~2014年9月末現在, 中国での鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスのヒトへの感染報告は, 2つの波を形成した。確定患者総数は454人(うち死亡171)であり, 第2波(2013年10月以降)の感染者は318人(うち死亡

127)と, 第1波(2013年10月以前)よりも多くの患者が報告された(本号21ページ)。鳥インフルエンザ(H7N9)は, わが国では2013年4月26日に指定感染症となり, 鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルス検出マニュアルが作成され, 検査試薬(PCR試薬, プライマー・プローブ, 陽性対照等)が全国の74地衛研と16検疫所に配布され, 検査体制は整っている。

鳥インフルエンザA(H5N1): 2014年は, ヒトでの高病原性鳥インフルエンザA(H5N1)ウイルスの感染例は13例(うち死亡6)であり, 内訳はカンボジア(9例, うち死亡4), 中国(2例, 死亡0), ベトナム(2例, 死亡2)である(10月17日現在報告数)(http://www.wpro.who.int/emerging_diseases/AvianInfluenza/en/)。

国内の鳥インフルエンザ: 2014年4月, 熊本県内の肉用養鶏場において高病原性鳥インフルエンザ(H5N8亜型)が発生した。発生農場の防疫措置を実施し, その完了後21日の経過を待って移動制限区域が解除された。ウイルス遺伝子配列の解析から, 熊本県でのウイルスは韓国で分離されたH5N8亜型ウイルスとほぼ同一であり, 韓国からの由来であると推定された(http://www.naro.affrc.go.jp/publicity_report/press/laboratory/niah/051983.html)。

新型インフルエンザ等対策特別措置法: 高病原性新型インフルエンザや同様の危険性のある新感染症に対し, 国民の生命・健康を保護し, 国民生活・国民経済に及ぼす影響が最小となるようにすることを目的に「新型インフルエンザ等対策特別措置法」が2012年5月11日に公布, 2013年4月13日に施行された(<http://www.cas.go.jp/jp/influenza/120511houritu.html>)。2013年6月には政府行動計画等が取りまとめられ, 昨年度中に全都道府県で行動計画作成が終了した。

おわりに: 定点, 学校(インフルエンザ様疾患発生報告), 入院サーベイランス等による患者発生動向の監視, 通年的なウイルス分離, ワクチン候補株確保のための流行株の抗原変異・遺伝子変異の解析, 抗インフルエンザ薬耐性ウイルス出現の監視, 国民の抗体保有率の監視が今後の対策に引き続き重要となっている。2014/15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22ページおよび<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html>に掲載している。

(特集つづき)

表1. インフルエンザウイルス分離・検出報告数, 2010/11~2013/14シーズン

Table 1. Isolation/detection of influenza viruses during 2010/11-2013/14 seasons

型 Type	シーズン* Season*			
	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14
A H1pdm09	3,819 (2,438)	11 (4)	109 (54)	2,841 (654)
A H1	-	-	-	-
A H3	2,339 (1,523)	3,709 (1,434)	3,667 (1,379)	1,199 (534)
A NT	- (2)	- (14)	- (15)	- (4)
B/Victoria	1,450 (3)	1,088 (14)	357 (28)	627 (116)
B/Yamagata	33	547 (8)	805 (31)	1,637 (295)
B NT	49 (313)	82 (304)	49 (195)	20 (273)
C	- (12)	25 (36)	- (2)	21 (9)
合計 Total	7,690 (4,291)	5,462 (1,814)	4,987 (1,704)	6,345 (1,885)

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: 2014年10月14日現在報告数)

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

() : Gene or antigen detection, not included in the total

[Infectious Agents Surveillance Report: as of October 14, 2014 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, 2013/14シーズン

Table 2. Isolation/detection of influenza viruses, 2013/14 season

型 Type	Total (A+B)	2013/14 season	
		(A)	(B)
A H1pdm09	3,495	2,792	703
A H1	-	-	-
A H3	1,733	1,424	309
A NT	4	1	3
B/Victoria	743	639	104
B/Yamagata	1,932	1,637	295
B NT	293	227	66
C	30	18	12
合計 Total	8,230	6,738	1,492

(A) インフルエンザ定点(小児科+内科) Reports from influenza sentinels (pediatric & internal medicine clinics)

(B) インフルエンザ定点以外(基幹定点+その他) Other reports from hospital sentinels & clinics

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
2013年9月~2014年8月に採取された検体より各地方衛生研究所で分離・検出されたウイルス報告数, - 報告なし

(病原微生物検出情報: 2014年10月14日現在報告数)

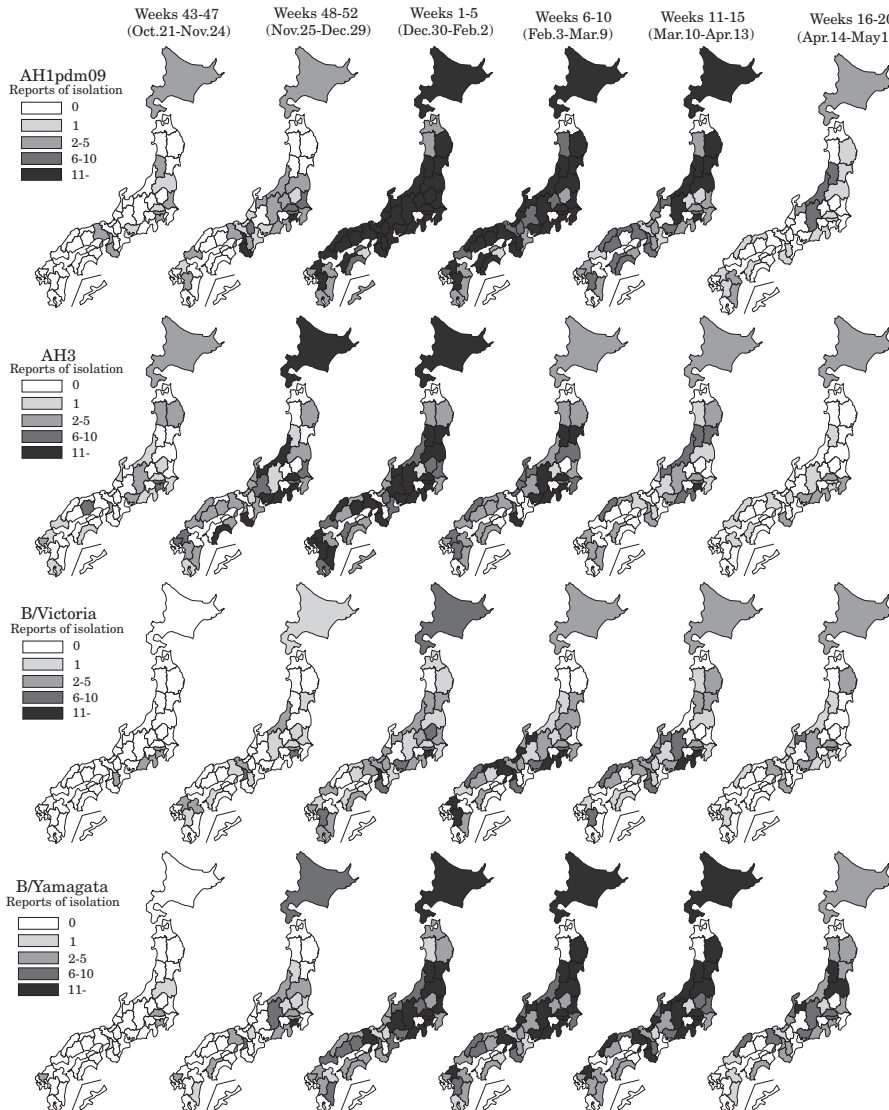
Detections from samples collected during September 2013 through August 2014.

(Infectious Agents Surveillance Report: as of October 14, 2014 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, 2013/14シーズン (病原微生物検出情報: 2014年10月14日現在報告数)

Figure 2. Isolation of influenza viruses by prefecture in 2013/14 season

(Infectious Agents Surveillance Report: As of October 14, 2014 from PHIs)



<特集関連情報>

2013/14シーズンのインフルエンザ分離株の解析

1. 流行の概要

2013/14インフルエンザシーズンは、国内では2010/11シーズン以来A(H1N1)pdm09が流行し主流となった。A(H3N2) ウイルスおよびB型も流行し、A(H3N2)の報告数は2013年第4週をピークに減少したが、B型は2013年第4週をピークに第12週までほぼ横ばいの報告数であった。またB型は、第10週以降、報告数がA型の報告数を上回った。海外においても、特に北半球ではA(H1N1)pdm09が流行の主流であった。

2013/14インフルエンザシーズンの総分離・検出報告数8,196株における型/亜型比は、A/H1pdm09が43% (3,495株)、A/H3が21% (1,733株)、B型が36% (2,968株)であった。B型はB/Yamagata/16/1988に代表さ

れるYamagata(山形)系統とB/Victoria/2/1987に代表されるVictoria系統の混合流行で、その割合は約7:3であった。海外においてもYamagata系統の割合が多い傾向がみられた。

2. 各亜型の流行株の抗原性解析

2013/14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/Texas/50/2012(H3N2), B/Massachusetts/02/2012(Yamagata系統), B/Brisbane/60/2008(Victoria系統)]を用いた赤血球凝集抑制(HI)試験によって、型・亜型・系統同定が行われた。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・同定されたウイルス株総数の約10%を無作為に選択し、

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

2013/14 vaccine strain

太字 : HI reference strain

@: Oseltamivir resistant

(L): Low reactor

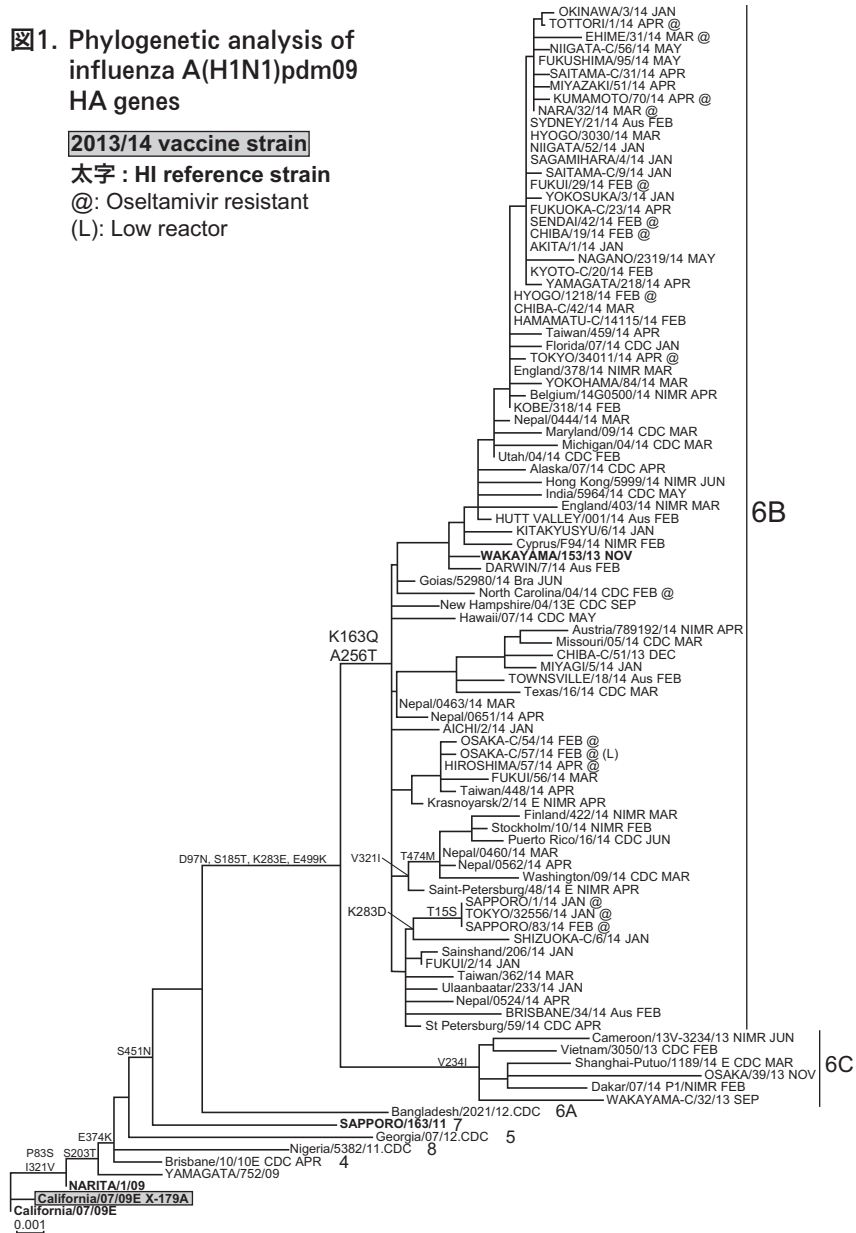
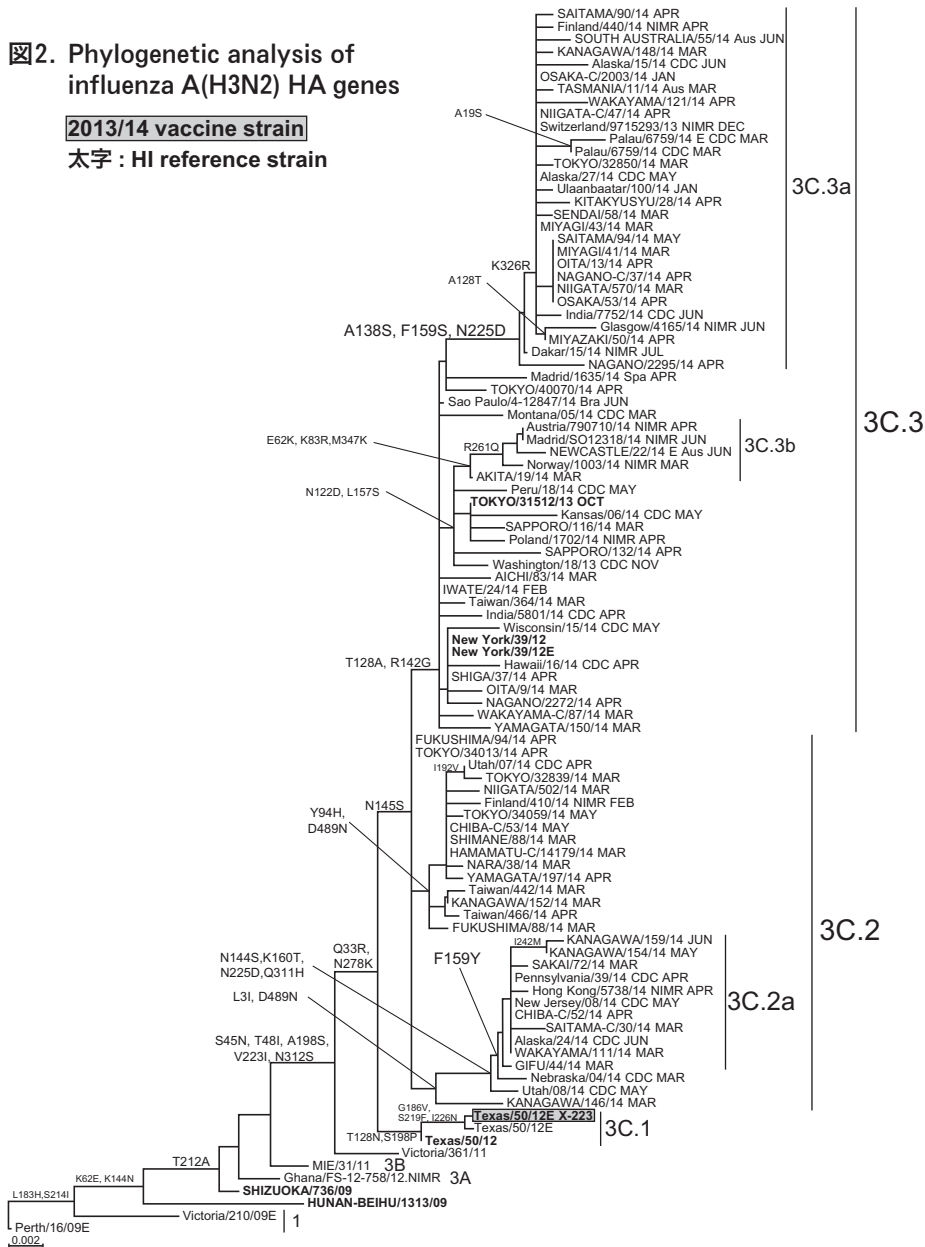


図2. Phylogenetic analysis of influenza A(H3N2) HA genes

2013/14 vaccine strain

太字 : HI reference strain



分与を受けた。地衛研から分与された株についてフェレット感染血清を用いたHI試験により詳細な抗原性解析を実施した。

2-1) A(H1N1)pdm09 ウイルス

抗原性解析 : 6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, モンゴル, ラオス, ネパール)で分離された255株について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ワクチン株A/California/7/2009に抗原性が類似しており, 国内で分離された1株のみA/California/7/2009の抗血清に対してのHI価がホモ価に比して8倍以上低下した抗原変異株であった。この抗原変異株は, 赤血球凝集素(HA)タンパク質の抗原領域Saの153-157番目にアミノ酸置換をもっていたが, 臨床検体中のウイルスからはこの領域のアミノ酸置換は検出されなかった。したがって, これらのアミノ酸置換はMDCK細胞でのウ

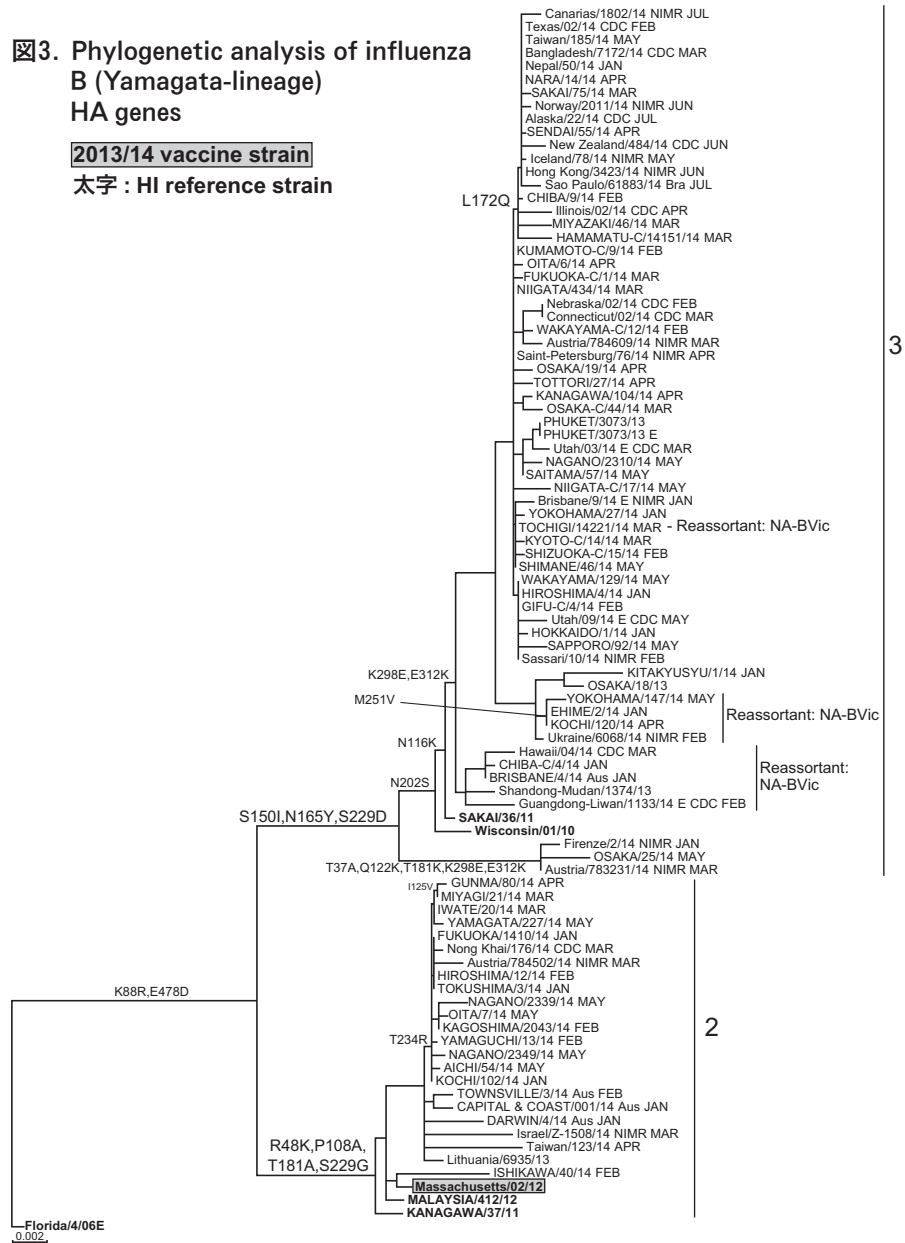
イルス分離過程にて出現, 選択されたと考えられた。

遺伝子系統樹解析 : HA遺伝子系統樹上でクレード1~8の8つに区分されており, クレード6はさらにサブクレード6A, 6B, 6Cに細分される。2013/14シーズンの国内分離株はすべてサブクレード6Bまたは6Cに属しており, 流行の主流はクレード6Bであった(前ページ図1)。これらの株は, 遺伝子的には異なるクレード/サブクレードではあるが抗原性に違いはなく, すべてワクチン株A/California/7/2009類似株であった。HI試験で抗原変異株と同定された1株は, クレード6Bに分類された。

一方, 後述するが(「3. 抗インフルエンザ薬耐性株の検出と性状」を参照), NAタンパク質にオセルタミビルおよびペラミビルに対する耐性マーカーのアミノ酸置換H275Yを有する株が全国で散見された(総検査株の4.2%)が, これらはいずれもワクチン株A/

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

2013/14 vaccine strain
太字 : HI reference strain



California/7/2009類似株であり、また、遺伝子系統樹内での特定の集団形成は認められなかった。

2-2) A(H3N2) ウイルス

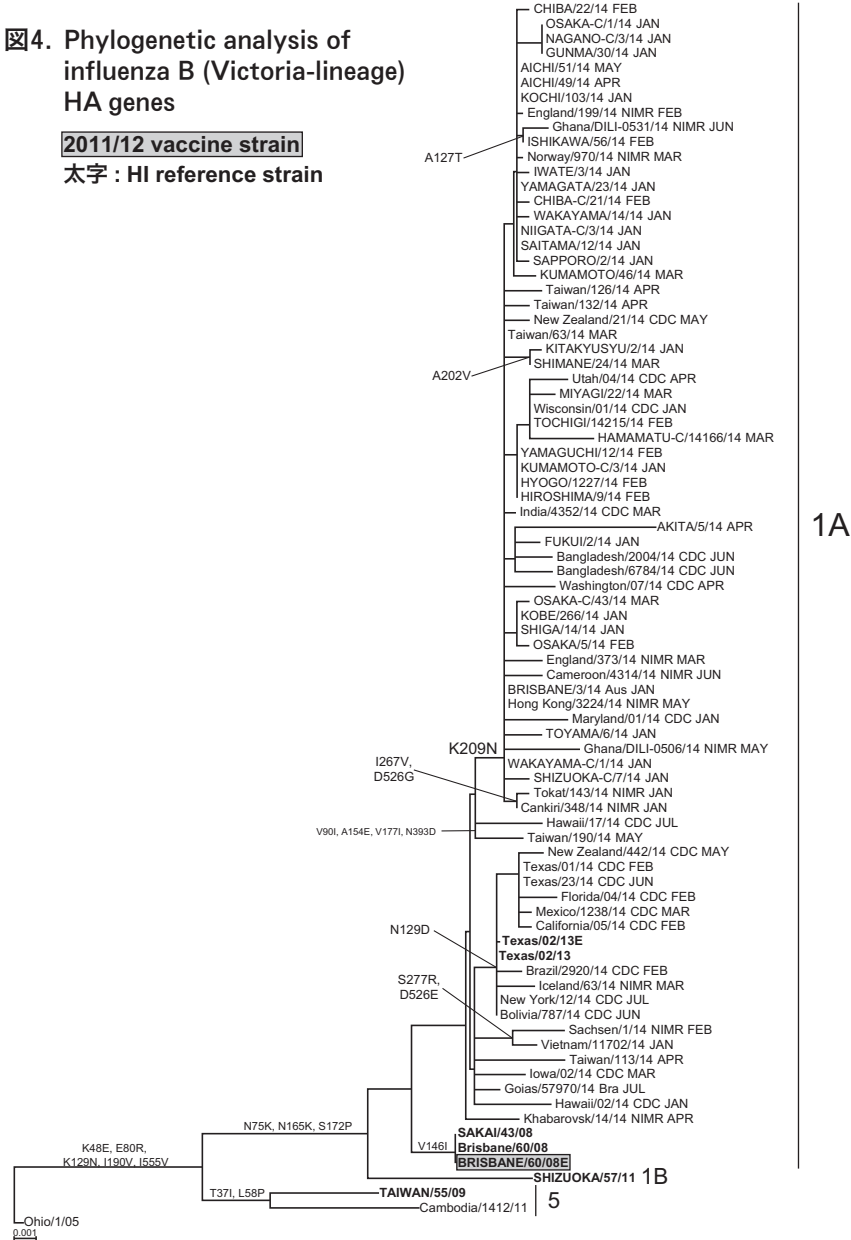
抗原性解析 : 国内および海外 (台湾, モンゴル, ラオス) で分離された244株について、8種類のフェレット感染血清を用いて抗原性解析を行った。解析した分離株は遺伝子系統樹的にはクレード3C.2および3C.3に属する (前ページ図2) が、ワクチン株A/Texas/50/2012 (クレード3C.1) の抗血清とのHI反応性がホモ価に比して8倍以上低下している株は認められなかった。一方、クレード3C.3に属するA/Tokyo/31512/2013株 (2014/15シーズンのワクチン株A/New York/39/2012の類似株) に対するフェレット抗血清とのHI反応性は、クレード3C.2および3C.3からそれぞれ派生したサブクレード3C.2aおよび3C.3a (前ページ図2, 後述の遺伝子系統樹解析参照) に属する株は、ホモ価

に対して2~8倍低下していた。これらのサブクレードに属する抗原変異株群は、2014年2月以降から増えてきており、諸外国においても広がる傾向がみられていることから、今後の動向に注意が必要と考えられる。

遺伝子系統樹解析 : HA 遺伝子系統樹においてクレード3Cはサブクレード3C.1, 3C.2, 3C.3に分かれている (前ページ図2)。国内分離株は、クレード3C.2 (アミノ酸置換 : N145S, D489N) または3C.3 (アミノ酸置換 : T128A, R142G, N145S, 代表株 : A/New York/39/2012株, A/Tokyo/31512/2013株) に属した。さらにサブクレード3C.2内には3C.2a (アミノ酸置換 : L3I, N144S, K160T, N255D, Q311H, F159Y) が、3C.3内には3C.3a (アミノ酸置換 : A138S, F159Y, N225D), および3C.3b (アミノ酸置換 : E62K, K83R, M347K) の新たな集団形成が認められた。

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

2011/12 vaccine strain
太字 : HI reference strain



2-3) B型ウイルス :

抗原性解析 : 国内および海外 (台湾, ラオス, ネパール) から収集した分離株のうち, Victoria 系統の104株については5~8種類のフェレット感染血清を用いて, Yamagata 系統の163株については8種類のフェレット感染血清を用いて抗原性解析を実施した。その結果, Yamagata 系統解析株の98%が2013/14シーズンに採用されたワクチン株 B/Massachusetts/02/2012 に抗原性が類似していた。Victoria 系統解析株はすべてが2011/12シーズンのワクチン株 B/Brisbane/60/2008 に抗原性が類似していた。

遺伝子系統樹解析 : Yamagata 系統では, 分離株は HA タンパク質に S150I, N165Y, S229D アミノ酸置換を持つクレード3 (代表株 : B/Wisconsin/01/2010株, B/Sakai/36/2011株) が主流であった (72%) (前ページ図3)。一部の株 (28%) は, R48K, P108A, T181A,

S229G アミノ酸置換を持つクレード2 (代表株 : B/Massachusetts/02/2012株, B/Kanagawa/37/2011株) に属した。クレード3に属する分離株には Yamagata 系統と Victoria 系統のリアソータント株 (HA: Yamagata 系統, NA: Victoria 系統) も散発的に検出された。クレード2, 3に明確な抗原性の違いは認められないが, クレード2に属する株は, クレード3に属する B/Wisconsin/01/2010株 (細胞分離株) 抗血清に対し2~4倍の HI 価の低下を示す傾向にあった。

Victoria 系統では, 分離株はすべて, HA タンパク質に N75L, N165K, S172P アミノ酸置換を持つクレード1に属した (図4)。クレード1は, B/Brisbane/60/2008株, B/Sakai/43/2008株を代表とするサブクレード1Aと, L58P アミノ酸置換を持つサブクレード1B (代表株 : B/Shizuoka/57/2011株) に区分されるが, 今シーズンの分離株はすべてサブクレード1Aに属した。

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種類のノイラミニダーゼ（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(H1N1)pdm09ウイルスおよびA(H3N2)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。日本はNA阻害剤を多用していることから、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、医療機関および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を行った。

3-1) A(H1N1)pdm09ウイルス

2013/14シーズンは、国内で分離された2,524株について解析を行った。その結果、105株（4.2%）がH275Y耐性変異をもち、オセルタミビルおよびペラミビルに対して耐性を示した。2013年11月～2014年2月には、札幌市を中心とする北海道内でH275Y耐性変異ウイルスの地域流行があった（IASR 35: 42-43, 2014）。すなわち、北海道内における耐性ウイルスの検出率は28%にのぼり、北海道外における検出率2.8%と比べ高率であった。また、2014年4月には広島県で、オセルタミビルおよびペラミビルに対して耐性を示し、ザナミビルおよびラニナミビルに対する感受性も低下したH275Y/I223R二重耐性変異ウイルスが1株検出されたが（IASR 35: 176-177, 2014）、それ以上の広がりには認められなかった。海外（ラオス、モンゴル、ネパール、台湾）で分離された55株については、すべての株が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。

また、M2阻害剤に対する耐性変異について国内株43株のM2遺伝子解析を行ったところ、すべての株がM2阻害剤耐性変異（S31N）をもっていた。

3-2) A(H3N2)ウイルス

国内で分離された299株および海外（ラオス、ネパール、モンゴル、台湾）で分離された46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。また、M2遺伝

子解析を行った国内株4株はいずれもM2阻害剤耐性変異（S31N）をもっていた。

3-3) B型ウイルス

国内で分離された298株および海外（ネパール、台湾、ベトナム）で分離された12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。

本研究は「厚生労働省感染症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76地衛研との共同研究として行われた。また、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、英国立医学研究所、豪WHO協力センター、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 白倉雅之 高下恵美
岸田典子 徐紅 佐藤彩 菅原裕美
土井輝子 伊東玲子 江島美穂 三浦舞
今井正樹 田代真人 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>

病原体サーベイランスからみる2013/14シーズンのインフルエンザの流行

はじめに

インフルエンザ病原体サーベイランスは、平成11（1999）年に発出された「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の施行に伴う感染症発生動向調査事業の実施について」（厚生省保健医療局長通知）に基づき実施されている。

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（小児科約3,000、内科約2,000）および基幹定点（全国約500カ所の病床数300以上の医療機関）から患者数が報告されている。基幹定点では、インフルエンザによる入院患者に限定して患者数が報告されている。全国の地方衛生研究所では、インフルエンザ定点の約10%にあたる病原体定点、基幹定点および定点以外のその他の医療機関で採取された検体から、病原体の分離・検出を行っている。検体から病原体が検出さ

れた症例 (陽性についてのみ) の情報とウイルスの型・亜型等の検査結果が感染症サーベイランスシステム (NESID) の病原体検出情報に報告されている。

目的と方法

2013/14シーズン (2013年9月~2014年8月) のインフルエンザの流行実態を把握するために、病原体検出情報を基にインフルエンザウイルス検出例の型・亜型別、定点の種類別、患者の年齢群別、症状等について過去3シーズンと比較し特徴を調べた (2014年10月10日の集計データを使用)。

結果

型・亜型別: 2013/14シーズンのA型・B型インフルエンザウイルスの報告数は7,903例であった (※A亜型未同定4例, B系統未同定293例を除く)。型・亜型別にみると, AH1pdm09亜型が3,495例 (44%) で流行の主流で, 次いでB型が2,675例 (34%) [Yamagata (山形) 系統が1,932例; 24%, Victoria (ビクトリア) 系統が743例; 9.4%], AH3亜型が1,733例 (22%) であった (表・図1)。前2シーズン (2011/12と2012/13) はAH3亜型が主流であり, AH1pdm09亜型は2010/11シーズン以来3シーズンぶりの流行であった。B型山形系統は, 2010/11シーズンには全体の検出の0.3%であったが, その割合が年々増加していた。

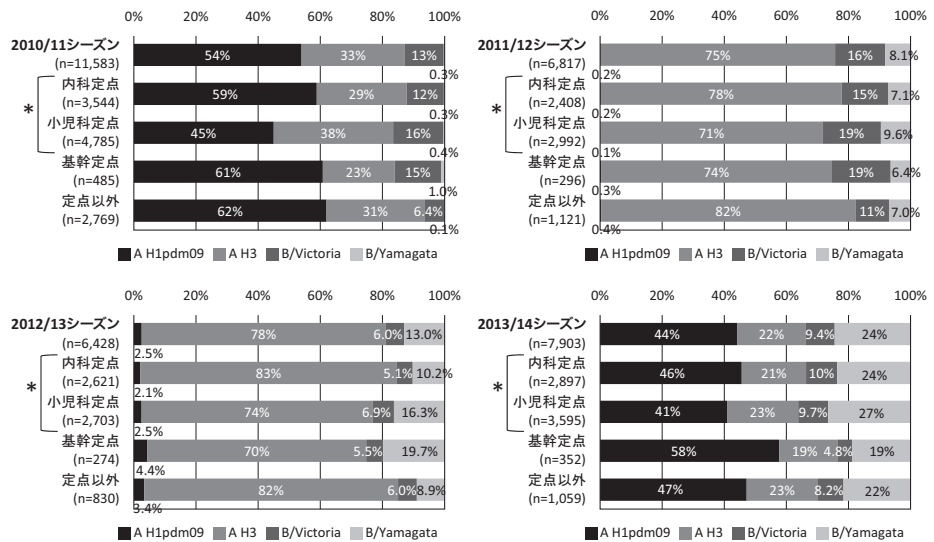
定点種別: 2013/14シーズンの検出報告の定点種別割合をみると, 内科定点から37% (2,897例), 小児科定点から45% (3,595例), 基幹定点から4% (352例), 定点以外の医療機関から13% (1,059例) であった (表・図1)。定点種別割合は, 前2シーズンとはあまり差はみられなかった [内科定点 (35~41%), 小児科定点 (42~45%), 基幹定点 (4%), その他 (13~16%)] が, 2010/11シーズンは他のシーズンに比べるとその他の割合が高かった (24%)。

表. インフルエンザウイルス検出報告*, 2010/11~2013/14シーズン

型・亜型別	A H1pdm09		A H3		B/Victoria		B/Yamagata		シーズン合計	
シーズン										
2010/11	6,251	54%	3,849	33%	1,450	13%	33	0.3%	11,583	
2011/12	15	0.2%	5,145	75%	1,102	16%	555	8.1%	6,817	
2012/13	163	2.5%	5,044	78%	385	6.0%	836	13%	6,428	
2013/14	3,495	44%	1,733	22%	743	9.4%	1,932	24%	7,903	
転帰_死亡										
2010/11	22	0.4%	10	0.3%	1	0.1%	-	-	33	0.3%
2011/12	-	-	6	0.1%	1	0.1%	-	-	7	0.1%
2012/13	-	-	6	0.1%	-	-	-	-	6	0.1%
2013/14	6	0.2%	-	0.0%	-	-	-	-	6	0.1%
臨床症状_肺炎										
2010/11	220	3.5%	51	1.3%	13	0.9%	-	-	284	2.5%
2011/12	1	6.7%	79	1.5%	12	1.1%	9	1.6%	101	1.5%
2012/13	2	1.2%	45	0.9%	4	1.0%	3	0.4%	54	0.8%
2013/14	117	3.3%	17	1.0%	5	0.7%	19	1.0%	158	2.0%
定点種別	内科定点		小児科定点		基幹定点		定点以外		シーズン合計	
シーズン										
2010/11	3,544	31%	4,785	41%	485	4%	2,769	24%	11,583	
2011/12	2,408	35%	2,992	44%	296	4%	1,121	16%	6,817	
2012/13	2,621	41%	2,703	42%	274	4%	830	13%	6,428	
2013/14	2,897	37%	3,595	45%	352	4%	1,059	13%	7,903	
転帰_死亡	7	13%	3	6%	4	8%	38	73%	52	100%
2010/11	3		1		1		28		33	
2011/12	1		2		1		3		7	
2012/13	3		-		2		1		6	
2013/14	-		-		-		6		6	
臨床症状_肺炎	130	22%	153	26%	105	18%	209	35%	597	100%
2010/11	51		59		33		141		284	
2011/12	23		32		24		22		101	
2012/13	20		17		8		9		54	
2013/14	36		45		40		37		158	

*A NT, B NTは除く

(病原微生物検出情報: 2014年10月10日集計より)



*インフルエンザ定点 (小児科定点+内科定点)

図1. 定点種別インフルエンザウイルス型・亜型割合、2010/11~2013/14シーズン (※A-NT、B-NTは除く)

さらに定点種別にインフルエンザウイルス型・亜型検出割合をみると (図1), 2013/14シーズンの基幹定点においては, AH1pdm09亜型の占める割合が58%と多く, B型の占める割合は山形系統・ビクトリア系統ともに少なかった (19%, 4.8%)。小児科定点においては, AH1pdm09亜型の占める割合は41%で, B型山形系統の占める割合が27%と多かった。2010/11シーズンも同様に, AH1pdm09亜型については, 基幹定点からの報告全体に占める割合が高かったことが特徴であった (61%)。

転帰・重症例: 2013/14シーズンには, 転帰が死亡の患者からのウイルス検出は6例 (0.1%) あった (いず

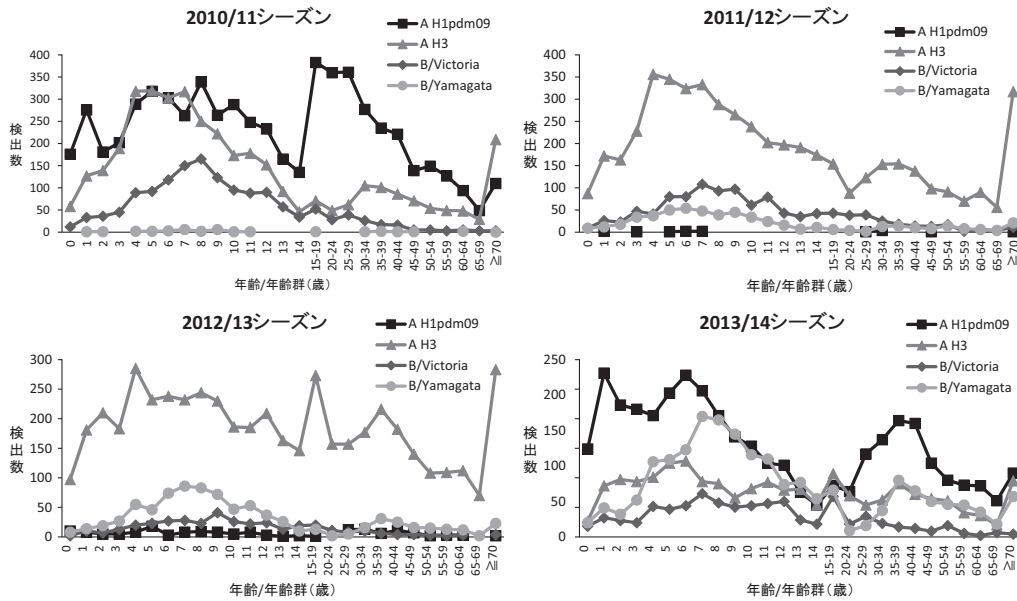


図2. 年齢/年齢群別インフルエンザウイルス型・亜型検出数、2010/11～2013/14シーズン
(※年齢不明を除く)

れも AH1pdm09 亜型) (前ページ表)。前2シーズンも6～7例の死亡患者からの検出があった(0.1%)が、2010/11シーズンは33例(0.3%)であった。死亡例全52例中38例(73%)は定点以外の報告であった。

2013/14シーズンには、ウイルスが検出された患者の臨床症状のうち、肺炎を呈していたものは158例(2.0%)で、そのうちAH1pdm09が117例(シーズン検出亜型のうちの3.3%)、B型山形系統19例(1.0%)、AH3亜型が17例(1.0%)、B型ビクトリア系統が5例(0.7%)であった。前2シーズンはシーズン全体で肺炎患者からの検出割合は0.8～1.5%であったが、2010/11シーズンは2.5%と高かった。肺炎患者全597例中、209例(35%)は定点以外から、153例(26%)は小児科定点から、130例(22%)は内科定点から、105例(18%)は基幹定点からの報告であった。

型・亜型別の年齢群：シーズンごとの各年齢群におけるインフルエンザウイルス型・亜型の検出数を図2に、型・亜型検出割合を図3に示す。2013/14シーズンは、0～7歳の小児ではAH1pdm09亜型の検出数が多く、特に0～6歳まではAH1pdm09亜型の割合も高かったが、7歳以降の小児ではその割合は減少していた。また、AH1pdm09亜型は、30代後半～40代前半にも報告数の増加がみられた。B型山形系統の検出割合は、7～14歳の小児で他の年齢群と比較し高く、また

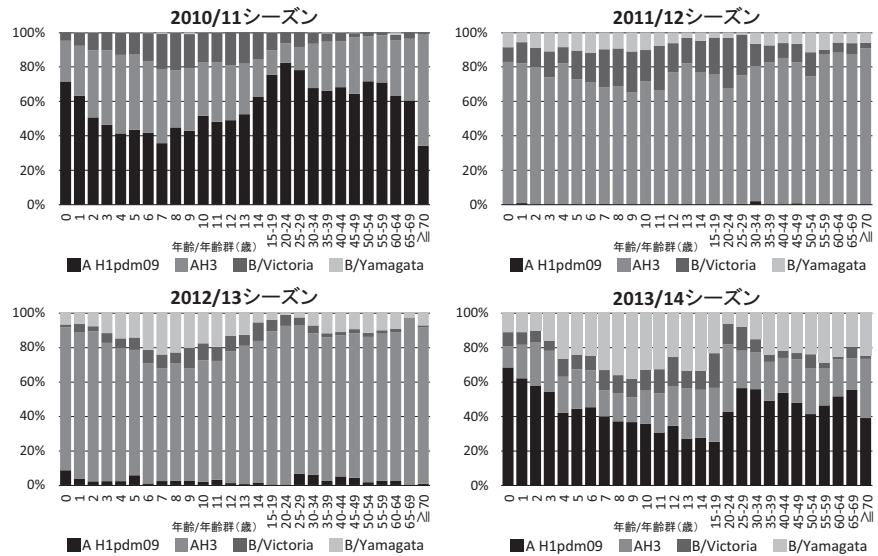


図3. 年齢/年齢群別インフルエンザウイルス型・亜型検出割合、2010/11～2013/14シーズン
(※年齢不明を除く)

成人では35～39歳にも検出数のピークがみられた。2010/11シーズンのAH1pdm09亜型は、小児全体で検出されたが、特に15～29歳群で検出数が増加していた。

B型は、山形系統・ビクトリア系統検出例ともに、また、どのシーズンでも小児では特に低年齢(0～2歳)では検出数が少なく、7～8歳に検出数のピークがみられる傾向があった。

AH3亜型は、2013/14シーズンは全年齢群で検出されていた。過去3シーズンでみられた70歳以上の高齢者でのAH3亜型検出数の増加は認められなかった。

考察とまとめ

2013/14シーズンは複数のインフルエンザウイルスが流行していたが、流行していた型・亜型は年齢群で

異なっていた。AH1pdm09亜型は0～6歳の小児および30～40代を中心に流行し、7～14歳の小児ではB型山形系統も流行していたと推測される。AH1pdm09亜型患者に肺炎症例が多い傾向がみられたが、検体サンプリングの偏りがあるのか、実際に肺炎症例数が増加していたのかは不明である。

病原体サーベイランスのデータは、各年齢群の分母数が異なり、サンプリング等のバイアスも考慮しなければいけないが、病原体サーベイランスから見えてくるインフルエンザの流行は、過去のインフルエンザ罹患歴、抗体保有状況、学校等の集団生活や児童の親の世代等の生活形態による伝播様式や、A型やB型による病態の違いなどを反映していると思われる。今後も流行の実態把握のため、患者年齢や報告定点別等も考慮しながら、インフルエンザウイルスの動向に注目したい。

謝辞：各地方衛生研究所により検査・報告された病原体情報のデータを使用させていただきました。感染症発生動向調査（患者および病原体サーベイランス）、流行予測調査等のサーベイランス業務に携わる各都道府県、衛生研究所、保健所、医療機関の関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

国立感染症研究所感染症疫学センター

<特集関連情報>

2013/14シーズンの季節性インフルエンザにおける入院サーベイランス動向の変化

入院サーベイランスの概要

インフルエンザ入院サーベイランス（以下、入院サーベイランス）は平成23（2011）年9月より開始された。インフルエンザによる入院患者の発生情報や重症化の傾向を継続的に把握するために通年で実施される。対象医療機関は基幹病院定点であり、患者を300人以上収容可能な、内科および外科を標榜する病院であり、2次医療圏域ごとに1カ所以上指定され、全国では約500医療機関が指定されている。調査項目はインフルエンザによる入院患者の性別、年齢とともに、入院時の医療・検査対応として、ICU入室、人工呼吸器の利用、頭部CT検査、頭部MRI検査、脳波検査（以下、頭部CT検査、頭部MRI検査、脳波検査の3つを頭部CT検査等と総称する。頭部CT検査等については実施予定を含む）の有無である。届出は入院時1回のみ、週ごとの報告で、人工呼吸器利用の有無は主に肺炎の傾向把握、頭部CT検査等の有無は急性脳症の傾向把握など

の重症化把握を目的としている。毎年の傾向を把握することで、季節性インフルエンザにおけるベースラインの情報を把握することができる。

方法

季節性インフルエンザによる入院や重症の状況について、入院サーベイランスで報告されたインフルエンザによる入院例を示した。また、入院の傾向を把握するため、入院サーベイランス報告週別の入院総数を、年齢群別・報告週別の入院総数、ICU入室あり、人工呼吸器利用あり、頭部CT検査等のいずれかがある報告数でまとめた。年齢群は0～14歳、15～59歳、60歳以上の3群とした。

結果

2011/12、2012/13、2013/14シーズンの入院サーベイランス報告数は、それぞれ11,427例、10,373例、9,905例であり、ピークは第6週、第5週、第5週であったが、2013/14シーズンにおいてはピーク週の報告数は前シーズンの4分の3程度であった（図1上）。年齢群別の傾向について（図1下）、2013/14シーズンの入院総数に占める各年齢群の数と割合は、0～14歳（4,590例、46.3%）、15～59歳（1,294例、13.1%）、60歳以上（4,021例、40.6%）、となり、前2012/13シーズンと比較して、0～14歳では+14.6%、15～59歳では+1.9%、60歳以上では-16.5%となり、入院患者に占める若年者の入院割合の増加が認められた。

全体の重症度の傾向として、ICU入室数はシーズンごとに変動が大きいものの（294例、322例、396例）、割合として60歳以上の群は56.1%、72.7%、56.3%と過半数を占めた。各シーズンの人工呼吸器利用においては60歳以上の割合が58.9%、72.2%、53.7%と高く、「頭部CT検査等いずれかあり」においては0～14歳の割合が62.9%、46.1%、50.0%と高かったことと対照的であった（次ページ図2）。

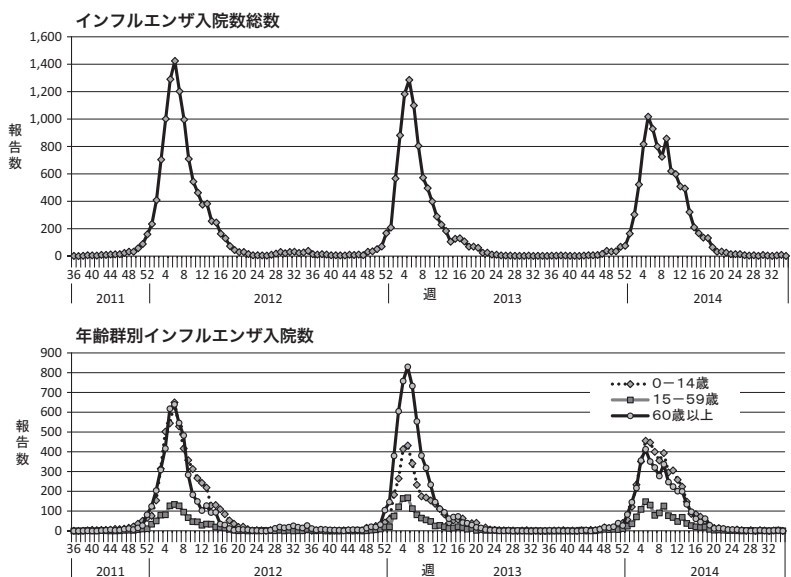


図1. 総数および年齢群別インフルエンザ入院数

2013/14シーズンの人工呼吸器利用報告数に注目すると、0～14歳と15～59歳は、2014年1～13週頃のみ多く報告されていたことに対して、60歳以上における報告は流行期間のほぼ全期間（2014年1～18週頃）にわたっていた（図2）。この傾向はICU入室ありの者と同様であった。

考察とまとめ

病原体サーベイランスによると、2011/12、2012/13シーズンはAH3亜型が主流であったのに対し、2013/14シーズンは前半にAH1pdm09の流行が検出された。また、B型は例年のシーズンよりも早くから（年明け頃から）A型とともに流行した¹⁾。そのため、入院サーベイランスにおける動向が2013/14シーズンは他のシーズンとは異なった可能性が考えられる。60歳以上の入院総数が減少し、また、流行期間の前半に0～14歳、15～59歳の、入院サーベイランスにおける「ICU入室」や「人工呼吸器利用あり」の割合が増加傾向を認めたことが特徴であり、3シーズンぶりのAH1pdm09流行との関連が考えられる。その一方で、AH1pdm09が流行した2009年には小児・若年層におけるインフルエンザ脳症の報告が増加したが²⁾、同じくAH1pdm09流行が前半に顕著であった2013/14シーズンでは、入院サーベイランスにおいては急性脳症増加の傾向を示唆すると思われる「頭部CT検査等いずれかあり」の0～14歳の動向にシーズン全体で明らかな変化を認めなかった。この疫学的な特徴について、さらに分析が必要である。

以上、入院サーベイランスの結果から、過去3シーズンの年齢群を中心とした動向変化のパターンが示された。2013/14シーズンにおいては、前・前々シーズンとの流行ウイルス株の違いから、入院患者の年齢群などに変化をもたらした可能性が示唆された。しかし、本サーベイランスでは入院患者の病原体情報は報告される仕組みとなっていないため、ウイルス型別を加味した重症化傾向が把握できない。今後の検討が必要である。

謝辞：医療機関、自治体等入院サーベイランス報告に従事されている関係者に感謝致します。

参考文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課, 国立感染症研究所. 今冬のインフルエンザの発生動向 (2013/14シーズン) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/2066-idsc/related/4522-fludoko-2013.html>
- 2) Gu Y, et al., PLoS ONE 8 (1): e54786, 2013 [doi:10.1371/journal.pone.0054786](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054786)

国立感染症研究所感染症疫学センター

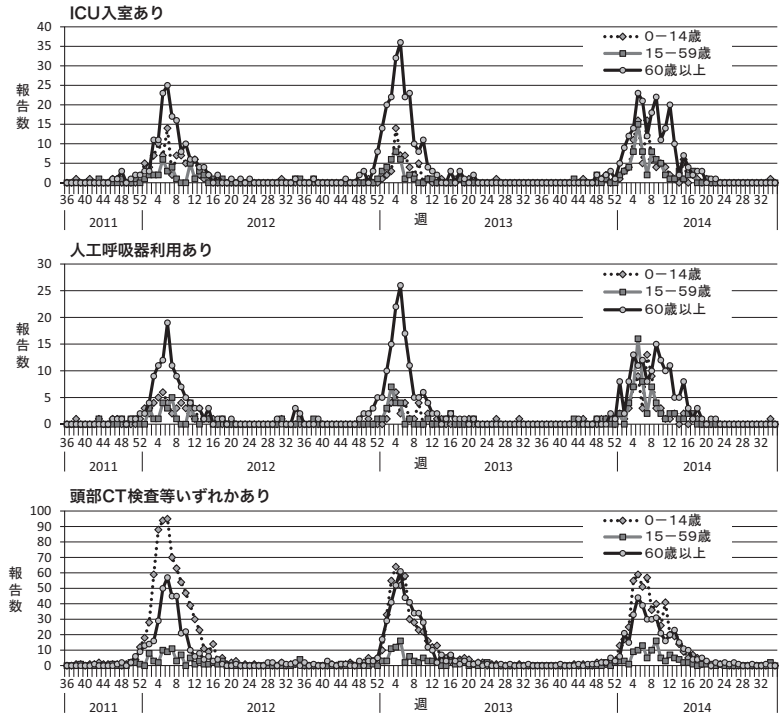


図2. 年齢群別インフルエンザ入院時処置

<特集関連情報>

2013/14シーズンにおける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)。2013/14シーズンは、冬季（1～3月）に警報レベルの流行が長期間継続し、過去10シーズンで初めてAH1pdm09, AH3亜型, B型ビクトリア系統および山形系統の4種類のインフルエンザウイルスによる混合流行が認められたことから、その概要を報告する。

患者発生状況

今シーズンの本県におけるインフルエンザ流行は、2014年第3週（1/13～1/19）に定点当たり患者報告数36.74人と警報レベルに達し、第5週（1/27～2/2）には定点当たり68.98人でピークとなった。その後、第14週（3/31～4/6）まで12週にわたって警報レベルが継続した（次ページ図1）。過去10シーズンにおいてピークは3番目に高く、警報レベルの流行はAH1pdm09が流行した2009/10シーズンの次に長期間継続した。その後、全国では第20週（5/12～5/18）に定点当たり1.0人を下回り、第32週（8/4～8/10）現在まで定点当たり0.02～0.83人の範囲で推移したのに対し、本県では第20～32週にかけて定点当たり0.72～8.05人と、全国よりも高い範囲で推移した（次ページ図1）。年齢階級別の患者報告数では、シーズン開始当初（9～12月）、1～4歳、5～9歳、10～14歳および20～30代がそれぞれ全体の12～15%とほぼ同じ割合を占め、幅広い世代で流行がみられた（次ページ図2）。冬季（1～3月）は、1

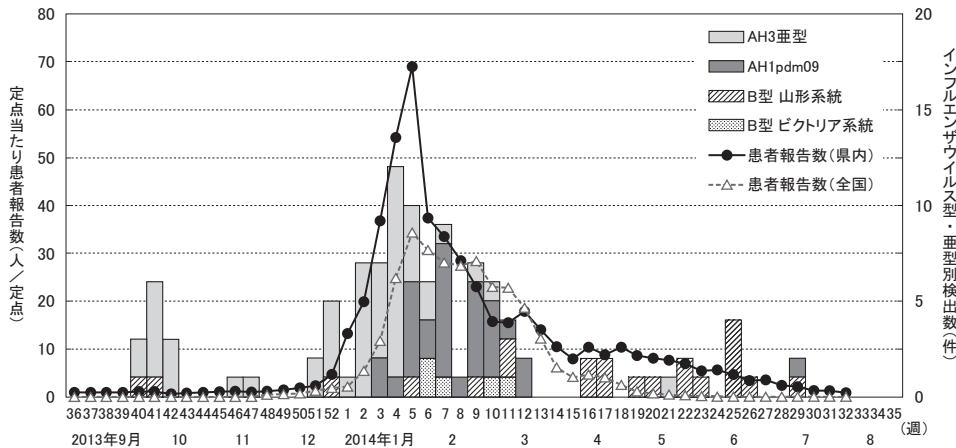


図1. 沖縄県における2013/14シーズンのインフルエンザ検出状況

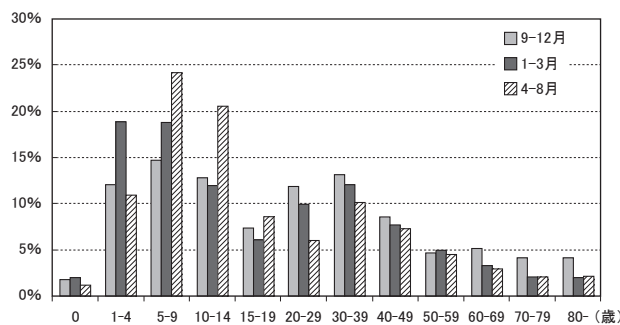


図2. 沖縄県における2013/14シーズンのインフルエンザ患者年齢階級別発生割合

～4歳と5～9歳が最も多く、それぞれ全体の19%を占め、その後4～8月は、5～9歳が最も多く全体の24%、次に10～14歳が多く全体の21%を占めており、時期によって流行の中心となる年齢群が異なっていた(図2)。一方、全国ではいずれの時期においても5～9歳が突出して多く、続いて1～4歳と10～14歳が多かった。

病原体検出状況

患者から採取された咽頭ぬぐい液を検査材料とし、リアルタイムPCR法による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。

シーズン開始当初(9～12月)はAH3亜型が18例、B型山形系統が3例検出され、AH3亜型が主流であったが、冬季流行時(1～3月)にはAH3亜型が33例、AH1pdm09が30例、B型ビクトリア系統が5例、B型山形系統が4例検出され、混合流行が認められた(図1)。しかし、その後4～8月にはAH3亜型が1例、AH1pdm09が1例、B型山形系統が16例検出され、B型山形系統が主流となった(図1)。今シーズンのビクトリア系統と山形系統の検出割合は1:4であった。

抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスにおいては、今シーズン検出された30例のAH1pdm09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

今シーズンは、AH1pdm09、AH3亜型、B型ビクト

リア系統および山形系統の4種類のインフルエンザウイルスが検出され、警報レベルの流行が12週間継続したことが特徴であった(図1)。本県では過去10シーズンにおいて、AH1pdm09(2009年以前はAH1亜型)、AH3亜型、B型単一系統の3種類のインフルエンザウイルスによる混合流行の報告はあるが

(IASR 29: 309-310, 2008 & 32: 169-170, 2011)、4種類の混合流行は今シーズンが初めてである。冬季に4種類のインフルエンザウイルスが入れ替わり流行したことが、警報レベルの流行を長期化させた要因のひとつと考えられた。

また、2010/11シーズン以前、B型は冬季流行後の春先から夏にかけて検出されることが多かったが(IASR 27: 304-305, 2006; 28: 322-323, 2007; 31: 297, 2010; 32: 169-170, 2011)、近年は冬季流行時にも検出されており(IASR 33: 242, 2012)、今シーズンも同様の特徴を示した(図1)。

このように、近年は一年を通して複数のインフルエンザウイルスが同時に流行する傾向にあり、また、時期により流行の中心となる患者の年齢群も様々であることから(図2)、年間を通してウイルス検出状況および患者発生状況の変遷に注視することが重要である。

さらに、今シーズンは2010/11シーズン以来3シーズンぶりにAH1pdm09による流行が認められた。本県では、検出されたAH1pdm09について、H275Yオセルタミビル耐性株は検出されなかった。しかし、全国では8月11日時点でノイラミニダーゼ(NA)阻害剤耐性A(H1N1)pdm09ウイルスの検出率が4.2%と過去5シーズンで最も高く(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>)、さらにH275Y耐性変異に加えI223R耐性変異をもつNA阻害剤耐性A(H1N1)pdm09ウイルスが検出されていることから(IASR 35: 176-177, 2014)、今後も引き続きウイルスの発生動向とともに、抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの検出状況にも注視する必要がある。

沖縄県衛生環境研究所

久場由真仁 喜屋武向子 高良武俊 新垣絵理

加藤峰史 岡野 祥 久高 潤

沖縄県感染症情報センター 新垣あや子

沖縄県保健医療部健康長寿課

平良勝也 大野 惇

<特集関連情報>

2012/13シーズンのインフルエンザ予防接種状況および2013/14シーズン前のインフルエンザ抗体保有状況 — 2013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として実施されてきたが、感受性調査（血清疫学調査）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、この調査は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、インフルエンザの本格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ワクチン接種の検討等の注意喚起、ならびに今後のインフルエンザ対策における資料とすることを目的として実施している。

対象と方法

2013年度の感受性調査は、北海道、山形県、福島県、茨城県、栃木県、群馬県、千葉県、東京都、神奈川県、新潟県、富山県、石川県、福井県、山梨県、長野県、静岡県、愛知県、三重県、京都府、山口県、愛媛県、高知県、佐賀県、熊本県、宮崎県の25都道府県から各198名、合計4,950名を対象として実施された（予防接種歴調査は上記都道府県に加え、宮城県、香川県、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。採血時期は原則として2013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）とした。また、HI法に用いたインフルエンザウイルス（調査株）は以下の4つであり、このうち（1）～（3）は2013/14シーズンにおけるインフルエンザのワクチン株として選ばれたウイルス、（4）は2013/14シーズンのワクチン株とは異なる系統のB型インフルエンザウイルスであるが、2009/10～2011/12シーズンにおけるB型のワクチン株として選ばれたウイルスである。

- (1) A/カリフォルニア/7/2009[A(H1N1)pdm09亜型]
- (2) A/テキサス/50/2012[A(H3N2)亜型]
- (3) B/マサチューセッツ/2/2012[B型(山形系統)]
- (4) B/ブリスベン/60/2008[B型(ビクトリア系統)]

結果

1) 2012/13シーズンにおけるインフルエンザ予防接種状況

2013年度の調査において2012/13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、7,743名の結果が得られた。図1には1回接種者、2回接種者、回数不明接種者、未接種者、接種歴不明者の割合を年齢あるいは年齢群別に示した（上段：接種歴不明者を含む、下段：接種歴不明者を含まない）。接種歴が不明であった者はすべての年齢層で1～2割程度存在し、これら接種歴不明者を除いた6,751名についてみると、

図1. 2012/13シーズンにおける年齢別インフルエンザ予防接種状況

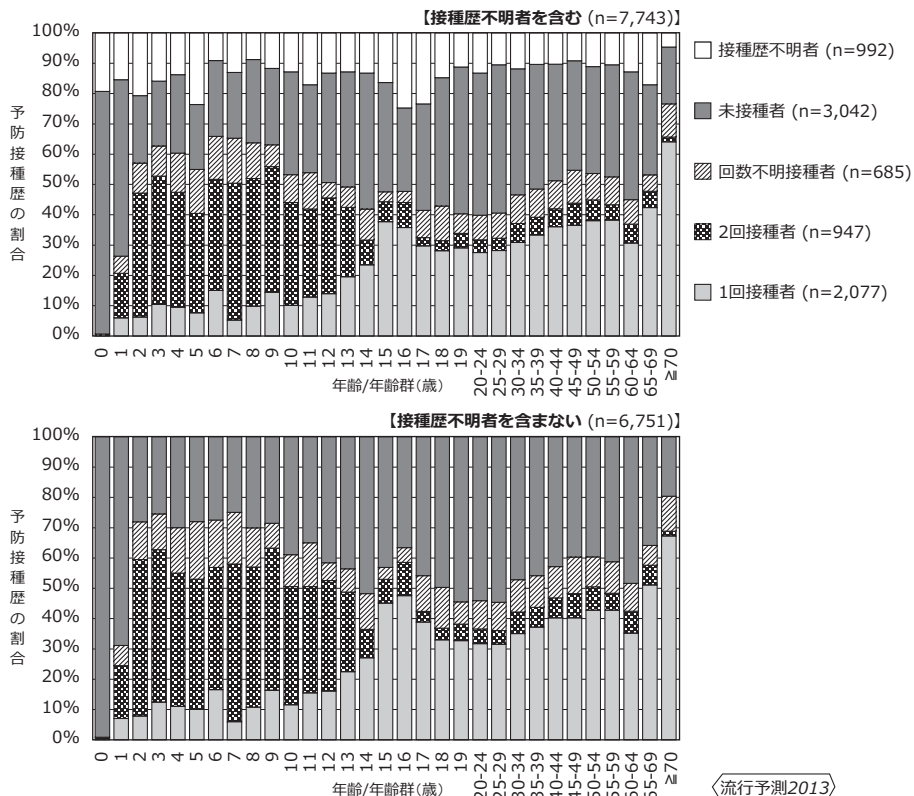
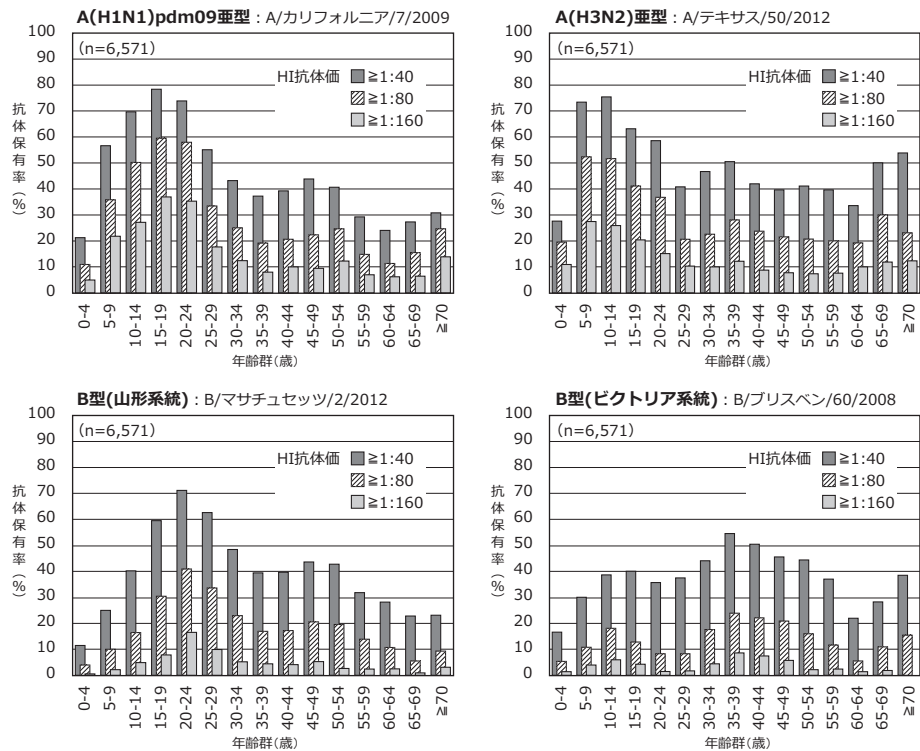


図2. 2013/14シーズン前の年齢群別インフルエンザ抗体保有状況



流行予測2013

1 回以上の接種歴を有していたのは全体で55% (1回接種者: 31%, 2回接種者: 14%, 回数不明接種者: 10%) であった。年齢あるいは年齢群別でみると, 0 歳はほとんどが未接種者であり, 1 歳で1 回以上の接種歴があった者は約 3 割程度であったが, 2 歳以降は多くの年齢層で半数以上に1 回以上の接種歴があった。とくに2~9 歳では約 7 割, 70 歳以上群では約 8 割の者に1 回以上の接種歴があった。また, 日本では13 歳未満に2 回の接種が推奨されているが, 1~12 歳の2 回接種者の割合は他の年齢層と比較して高く, 接種回数が明らかな者 (1 回および2 回接種者) の中では69~90%が2 回接種者であった (他の年齢層: 2~54%)。

2) 2013/14シーズン前のインフルエンザ抗体保有状況

2013年度は合計で6,571名の対象者について結果が報告された。対象者の年齢群別内訳は, 0~4 歳群: 815名, 5~9 歳群: 514名, 10~14歳群: 560名, 15~19 歳群: 550名, 20~24歳群: 485名, 25~29歳群: 545名, 30~34歳群: 484名, 35~39歳群: 503名, 40~44歳群: 472名, 45~49歳群: 404名, 50~54歳群: 426名, 55~59歳群: 346名, 60~64歳群: 292名, 65~69歳群: 110名, 70歳以上群: 65名であった。図2 には調査株別の年齢群別インフルエンザ抗体保有状況を示した。なお, 本稿における抗体保有率とは, 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 以上の抗体保有率とした。

A(H1N1)pdm09 亜型: A/カリフォルニア/7/2009

に対する抗体保有率を年齢群別にみると, 0~4 歳群および50代後半以上の各年齢群では概ね20~30% であり, 中でも0~4 歳群および60~64歳群は前後の年齢群と比較して抗体保有率が低かった。また, 30代~50代前半の各年齢群では概ね40%程度であったのに対し, 5~29歳の各年齢群では50%以上の抗体保有率を示した。とくに10代と20代前半の年齢群では70%以上の抗体保有率であり, 15~19歳群で最も高かった。

A(H3N2) 亜型: A/テキサス/50/2012についてみると, 5~24歳の各年齢群の抗体保有率が他の年齢群と比較して高い傾向や, 0~4 歳群および60~64歳群の抗体保有率が低い傾向は, A(H1N1)pdm09 亜型と同様であったが, 抗体保有率のピークは A(H1N1)pdm09 亜型より年少側の10~14歳群であった。また, 35~39歳群および65歳以上の各年齢群でも50%以上の抗体保有率を示し, 年齢群間の差は A(H1N1)pdm09 亜型ほど顕著ではなかった。

一方, B型についてみると, 山形系統: B/マサチューセッツ/2/2012では20~24歳群をピークに15~29歳の各年齢群で50%以上の抗体保有率であった。しかし, それ以外の年齢群では, 10~14歳群および30~50代前半の各年齢群で概ね40%程度, 5~9 歳群および50代後半以上の各年齢群で概ね20~30% であり, 0~4 歳群では約10%と低い抗体保有率であった。

ビクトリア系統: B/ブリスベン/60/2008 に対する抗体保有率についてみると, 0~4 歳群および60~64歳群では他の年齢群と比較して低い傾向がみられた

が、抗体保有率が最も高かったのは35～39歳群であり、他の調査株と異なる傾向がみられた。

3) インフルエンザ抗体保有状況の年度別比較

過去5年度分のインフルエンザ抗体保有状況について図3に示した。

A(H1N1)pdm09 亜型は2009年度から5年続けて同じ調査株が用いられ、2009年度はほとんどの年齢群で20%未満(多くは10%未満)の抗体保有率であったが、2010年度はすべての年齢群で上昇(9～62ポイント)し、とくに5～24歳の各年齢群では40ポイント以上の上昇がみられた。さらに2011年度もすべての年齢群で上昇(4～21ポイント)がみられ、2012年度以降は多くの年齢群で2011年度とほぼ同等の抗体保有率であった。

A(H3N2) 亜型については、5年で4つの調査株が用いられていることから一概に比較することはできないが、前年度と同じ調査株であった2011年度は、すべての年齢群で前年度よりも抗体保有率が上昇(3～18ポイント)していた。一方、2013年度は前年度から調査株が変更となったにもかかわらず、ほとんどの年齢群で前年度より抗体保有率の上昇(2～24ポイント)がみられた。

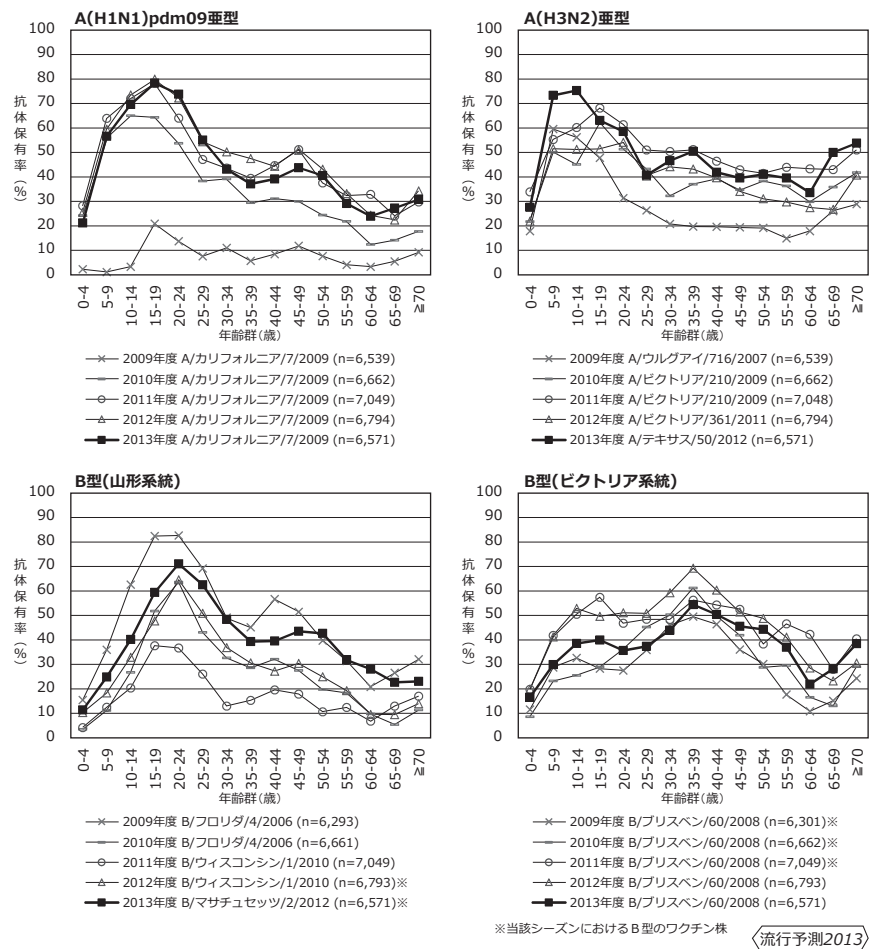
B型の山形系統は2009～2010年度、2011～2012年度でそれぞれ同じ調査株が用いられたが、前者においては2009年度より2010年度の抗体保有率がすべての年齢群で低下(-11～-36ポイント)し、後者においてはほとんどの年齢群で2011年度より2012年度の抗体保有率が上昇(3～28ポイント)していた。また、2013年度の調査株は前年度から変更されたが、すべての年齢群で抗体保有率の上昇(1～19ポイント)がみられた。

ビクトリア系統については、2009～2013年度の調査株は同じであり、2010～2011年度は多くの年齢群で前年度と比較して抗体保有率が上昇(2010年度:1～12ポイント、2011年度:3～29ポイント)し、2012年度は約半数の年齢群で抗体保有率の上昇(2～13ポイント)がみられた。しかし、2013年度はほとんどの年齢群で前年度より抗体保有率が低下(-3～-15ポイント)していた。

考察

インフルエンザの抗体保有率上昇に影響を及ぼす要

図3. 年齢群別インフルエンザ抗体保有状況(HI抗体価1:40以上)の年度別比較



因として、まずワクチン接種があげられるが、前シーズンに受けたワクチン(主に前年10～12月に接種)の効果は当該年度の調査結果(主に7～9月に採血した血清を使用)からはみられない可能性がある。また、調査以前のシーズンにおけるインフルエンザウイルスの流行状況も重要な要因の1つであり、とくに学校等の集団生活においてインフルエンザウイルスに曝露される頻度が高いと考えられる年齢層(5～24歳)では、その影響は大きいと推察される。一方、抗体保有率が低下する要因としては、近年、その型の流行がほとんどみられていないことや、ワクチン株の変更にともなう調査株の変更により、以前の流行株に対する抗体との反応性が低くなったことが考えられる。

A(H1N1)pdm09 亜型に対する抗体保有率は2010年度および2011年度の調査においてそれぞれ前年度より上昇し、とくに5～24歳の各年齢群で他の年齢群と比較して高い傾向がみられた。両年度にみられた傾向は、2009/10シーズンおよび2010/11シーズンにおける同亜型(A/カリフォルニア/7/2009類似株)の流行による影響が考えられた。しかし、同亜型の流行がほとんどみられなかった2011/12シーズンおよび2012/13シーズン後に実施された2012年度および2013年度の調査においても、多くの年齢群で2011年度と同程度の

抗体保有率であった。これは、以前の感染あるいはワクチン接種により獲得した免疫が、同じワクチン株が連続して用いられたことで増強され、抗体保有が持続していた可能性が考えられた。

A(H3N2) 亜型についてみると、2011/12～2012/13シーズンにおける同亜型の流行はA/ビクトリア/361/2011類似株が主流であり、2012年度の調査では同ウイルス株が用いられたにもかかわらず前年度から抗体保有率の上昇がみられなかった。一方、ワクチン株の変更により調査株がA/テキサス/50/2012に変更された2013年度の調査では、ほとんどの年齢群で前年度より抗体保有率が上昇していた。これは、卵馴化によるワクチン株（調査株）の抗原変異の影響と考えられ、すなわち、両シーズンの流行株（A/ビクトリア/361/2011類似株）に対する抗体との反応性が2012年度の調査株と比較して2013年度の調査株は高いことが原因として考えられた。

B型の山形系統においては、連続して同じ株が用いられた調査のうち2009年度から2010年度の抗体保有率の低下は2009/10シーズンに同系統の流行がほとんどなかったことが原因と考えられた。一方、2011年度から2012年度の抗体保有率の上昇は2011/12シーズンにみられた同系統（B/ウィスコンシン/1/2010類似株）の流行の影響が考えられた。また、2013年度も前年度と比較して抗体保有率の上昇がみられたが、これは2012/13シーズンにおける同系統の流行（遺伝子系統樹解析によりB/マサチューセッツ/2/2012に類似）が影響したと考えられた。

B型のビクトリア系統については、2010/11～2011/12シーズンにおける同系統（B/プリズベン/60/2008類似株）の流行ならびに2009/10～2011/12シーズンに同じワクチン株が連続して用いられたことが2010～2012年度の抗体保有率の上昇に影響したと考えられた。一方、2012/13シーズンは同系統の流行規模が小さく、また、同シーズンにおけるB型のワクチン株は山形系統であったことが、2013年度の抗体保有率の低下に影響したと考えられた。

おわりに

今シーズン（2014/15シーズン）はA(H3N2) 亜型のワクチン株が変更され、A(H1N1)pdm09 亜型：A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)、A(H3N2) 亜型：A/ニューヨーク/39/2012(X-233A)、B型(山形系統)：B/マサチューセッツ/2/2012(BX-51B) がワクチン株として選定され、2014年10月から接種が行われている。

2014年度の調査では、上記3株にB型（ビクトリア系統）：B/プリズベン/60/2008を加えた4つの調査株に対する抗体価測定が実施されており、速報結果は2014年11月中旬頃にWeb上（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/y-sokuhou/668-yosoku-rapid.html>）で掲載する予定である。調査の結果、抗体保有率が低い年齢層に

おいてはワクチン接種等の早めの予防対策が望まれる。

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

中村一哉 渡邊真司 小田切孝人

2013年度インフルエンザ感受性調査・

予防接種歴調査実施都道府県

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

<特集関連情報>

平成26年度（2014/15シーズン）インフルエンザワクチン株の選定経過

1. ワクチン株決定の手続き*

わが国におけるインフルエンザワクチン製造株の決定過程は、厚生労働省（厚労省）健康局の依頼に応じて国立感染症研究所（感染研）で開催される『インフルエンザワクチン株選定のための検討会議』で検討され、これに基づいて厚労省が決定・通達している。

感染研では、全国77カ所の地方衛生研究所と感染研、厚労省結核感染症課を結ぶ感染症発生動向調査事業により得られた国内の流行状況、および約8,158株に及ぶ国内分離ウイルスについての抗原性や遺伝子解析の成績、感染症流行予測事業による住民の抗体保有状況調査の成績、さらに周辺諸国から送付されたウイルス株に対する解析結果およびWHO世界インフルエンザ監視対応システムを介した世界各地の情報などに基づいて、次年度シーズンの流行予測を行い、これに対するいくつかのワクチン候補株を選択した。さらにこれらについて、発育鶏卵での増殖効率、抗原的安定性、免疫原性、エーテル処理効果などのワクチン製造株としての適格性を検討した。2月上旬～3月下旬にかけて、3回にわたり所内外のインフルエンザ専門家を中心とする上記検討会議で、上述の成績、および最新の流行株の成績を検討して、次シーズンの流行予測を行った。さらにWHOにより2月20日に発表された北半球次シーズンに対するワクチン推奨株とその選定過程、その他の外国における諸情報を総合的に検討して、3月18日に次シーズンのワクチン株を選定した。感染研はこれを厚労省健康局長に報告し、これに基づいて決定通知が5月14日に公布された（IASR 35: 157, 2014）。

本稿に記載したウイルス株分析情報は、ワクチン株

が選定された2014年3月時点での集計成績に基づいており、それ以後の最新の分析情報を含むシーズン全期間(2013年9月～2014年8月)での成績は、本号4ページを参照されたい。

2. ワクチン株*

WHOは世界140カ所のWHO国内インフルエンザセンターから収集した流行株の抗原性解析、遺伝子解析およびワクチン接種後の血清抗体との交叉反応性などを総合的に評価し、今冬(2014/15シーズン)の北半球用ワクチン株は、前シーズンの株からA/H3N2を変更した3価ワクチンを推奨した。わが国もWHOの解析成績、国内分離株の成績および厚労省流行予測事業によるインフルエンザウイルス抗体保有調査の成績などを総合的に評価して、WHO推奨株を参考にして以下の3株からなる3価ワクチンとすることが妥当であると結論づけた。

ワクチン株

A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09

A/ニューヨーク/39/2012(X-233A)(H3N2)

B/マサチューセッツ/2/2012(BX-51B)(山形系統)

(*項目1および2は、IASR 34: 336-337, 2013に掲載した特集関連情報を2013/14シーズン用に更新した。)

3. ワクチン株選定理由

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

海外においてもわが国と同様に、今シーズンはA(H1N1)pdm09ウイルスによる流行が大きく、世界的にはA型ウイルスの71%が本亜型のウイルスであった。とくに、流行が大きかった地域は、米国、欧州の一部、および中国北部であった。流行が小さかった地域も含めて世界中で分離されたA(H1N1)pdm09ウイルスのほとんどは、ワクチン株A/カリフォルニア/7/2009類似株で、2009年以来抗原性がほとんど変化していない。遺伝的には、8つのグループに分かれているが、今シーズンの流行株の多くは、グループ6Bと6Cに分類され、これらの間では抗原的な違いはみられなかった。さらに、A/カリフォルニア/7/2009ワクチン接種後のヒト血清は、最近の流行株とよく反応することから、依然A/カリフォルニア/7/2009によるワクチン効果が期待できた。このことから、WHOは、2014/15シーズン北半球向けワクチン株としてA/カリフォルニア/7/2009類似株を引き続き推奨した。

わが国では、2,000株あまりが分離され、解析した分離株のうち94%はA/カリフォルニア/7/2009類似株で、抗原変異株は散発的に検出されたのみであった。

札幌市周辺で流行したオセルタミビルおよびペラミビル耐性株には抗原性の違いは無く、A/カリフォルニア/7/2009ワクチンの効果が同様に期待できる。

一方、ワクチン製造用としては、A/カリフォルニア/7/2009の高増殖株X-179Aが、製造効率が良好で、4

シーズン続けて使用され、有効な血清抗体応答を誘導できた実績がある。

以上のことから、2014/15シーズンのA(H1N1)pdm09ワクチン株として、A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)株を選定した。

3-2. A/ニューヨーク/39/2012(X-233A)(H3N2)

A(H3N2)亜型ウイルスは豪州で流行が大きかったが、他の地域ではB型ウイルスと同程度に全体の20～30%であった国が多い。わが国でも本亜型ウイルスの流行は上記のように中程度であった。HA遺伝子の進化系統樹解析において、今シーズンの国内外の分離株の大半は、2012/13シーズンのワクチン株A/ビクトリア/361/2011および2013/14シーズンのワクチン株A/テキサス/50/2012が入るグループ3に分類され、その中でも最近の流行株はグループ3C.3に分類された。これらのほとんどは、MDCK細胞で分離したA/ビクトリア/361/2011およびA/テキサス/50/2012と抗原性が類似しており、大半の流行株は2012/13シーズンからほとんど抗原変異を起こしていなかった。

一方、A(H3N2)亜型ウイルスについては、ヒトでの流行ウイルスを孵化鶏卵(以下、卵と表記)で分離増殖させると、HAタンパクのレセプター結合部位の構造に、哺乳動物型から鳥型レセプターを認識するようにアミノ酸の置換が生じる。しかし、2008/09シーズン頃からのウイルスについて、このアミノ酸置換によって、レセプター結合部位の周辺にある抗原サイトB領域またはその近傍の構造にも大きな影響が生じるようになってきている。その結果、卵で分離増殖させたウイルスの抗原性が、MDCK細胞(哺乳動物型レセプターを持つ)で分離した流行株に比べて、著しく異なる傾向を示す。

このため、卵分離のワクチン株に対して作製したフェレット感染抗血清は、MDCK細胞で分離した流行株との反応性が大きく低下することとなった(「平成24, 25年度ワクチン株選定経過」, IASR 33: 297-300, 2012 & 34: 336-339, 2013参照)。さらに、卵分離ウイルスからワクチン製造用に開発された卵高増殖株の抗原性がさらに変化するので、ワクチン製造株に対する抗血清については、流行株との反応性がさらに大きく低下する。2012/13シーズンのワクチン製造株A/ビクトリア/361/2011(IVR-165)ではこの傾向が強くなり、その結果、本ワクチンで誘導されるヒト血清抗体は、細胞分離の流行株との交叉反応性が顕著に低く、ワクチンの有効性を低下させた可能性が示唆された。

そこで、この問題を改善するために、昨シーズンは多数の細胞分離A/ビクトリア/361/2011類似株の中から、卵馴化による変化の程度が軽度なワクチン株を検索し、卵分離のワクチン製造株A/テキサス/50/2012(X-223)が選定された(「平成25年度ワクチン株選定経過」, IASR 34: 336-339, 2013参照)。

しかし、A/テキサス/50/2012(X-223) に対して作製したフェレット感染抗血清は、2013/14シーズンにMDCK細胞で分離された74%の国内流行株に対して大きく反応性が低下しており、同様の成績は米国CDCからも報告された。このことから、ワクチン製造株のA/テキサス/50/2012(X-223) への変更により、卵馴化による抗原性の変化については幾分軽減されたものの、期待したほどの著明な改善はみられなかった。

そこで、2014/15シーズン向けに、卵馴化の程度の小さい株を世界中からさらに検索した結果、細胞分離のA/ビクトリア/361/2011およびA/テキサス/50/2012と抗原性が類似の卵分離A/ニューヨーク/39/2012、その高増殖株A/ニューヨーク/39/2012(X-233)、A/ニューヨーク/39/2012(X-233A)、さらに同じく、A/アルマティー/2958/2013およびその高増殖株A/アルマティー/2958/2013(NIB-85) がワクチン候補株としてあがり、それらを検討することになった。

これら検討株の中でA/ニューヨーク/39/2012卵分離野生株、A/ニューヨーク/39/2012(X-233) およびA/ニューヨーク/39/2012(X-233A) は、それらに対するフェレット感染抗血清を用いたHI試験では、調べた91%以上の細胞分離の流行株とよく反応し、同様の成績は米国CDCからも示された。このことから、これら3株はA/テキサス/50/2012(X-223) に比べて卵馴化による抗原変異の影響は大幅に改善されていると期待された。

国内ワクチン製造4社で高増殖株A/ニューヨーク/39/2012(X-233) およびA/ニューヨーク/39/2012(X-233A) について増殖性、抗原性、タンパク収量など製造効率について検討した結果、A/ニューヨーク/39/2012(X-233A) は、A/テキサス/50/2012(X-223) より製造効率は劣るものの、ワクチン製造は可能であるとの成績が得られた。

以上の解析結果から、A/ニューヨーク/39/2012(X-233A) は、依然として卵馴化による抗原性の変化の影響を受けてはいるものの、A/テキサス/50/2012(X-223) ワクチン株よりはる程度が小さいことから、2014/15シーズン用のA(H3N2) ワクチン株としてA/ニューヨーク/39/2012(X-233A) を選定した。

3-3. B/マサチューセッツ/2/2012(BX-51B)

2013/14シーズンの国内におけるB型インフルエンザの流行は、前シーズンに引き続きシーズンを通して山形系統とビクトリア系統との混合流行で、その比率はおおよそ7:3であった。諸外国での流行状況も同様で、山形系統の流行が多くの国で優位であった。さらに、平成25年度の流行予測事業による国民の抗体保有状況調査では、山形系統ワクチン株B/マサチューセッツ/2/2012に対する抗体保有レベルは、15~29歳台では60%以上と高いレベルを示したが、10歳未満や55歳以上ではビクトリア系統B/ブリスベン/60/2008に対す

る抗体保有レベルより低かった(本号14ページ参照)。これらのことから、2014/15シーズン向けのワクチンは引き続き、山形系統から選定するのが妥当との判断に至った。

山形系統の流行株は、昨シーズンのワクチン株B/ウイスコンシン/1/2010が入るグループ3と今シーズンのワクチン株B/マサチューセッツ/2/2012が入るグループ2に区別され、国内外の流行株はグループ3が主流を占めた。各グループの代表株に対するフェレット感染血清を用いたHI試験では、これらのグループ間での抗原性には大きな差はなかったが、最近の流行株はB/マサチューセッツ/2/2012血清に比較的良く反応する傾向が見られた。このことから、WHOは2014/15シーズン向けのワクチン株にはB/マサチューセッツ/2/2012類似株を引き続き推奨した。

一方、2013/14シーズン用のB/マサチューセッツ/2/2012株ワクチン(BX-51B) を接種後のヒト血清抗体は、2013/14シーズンの細胞分離の流行株との反応性が良好であることが確認された。さらに、BX-51Bは平成25年度のワクチン製造株としての製造実績もある。

以上のことから、2014/15シーズンのB型ワクチン株として、引き続きB/マサチューセッツ/2/2012(BX-51B) 株を選定した。

B型インフルエンザでは、ここ数シーズンは2系統(山形系統とビクトリア系統)のウイルスが混合流行しており、いずれの系統が次シーズンの流行の主流をなすか事前に予測することは極めて困難である。このため、米国では両系統のB型ワクチンを用いた4価ワクチンの導入が開始されている。WHOも4価ワクチン用としてビクトリア系統からはB/ブリスベン/60/2008株を推奨している。わが国でも、平成27年度から4価ワクチンの導入に向けて臨床試験や生物学的製剤基準の改訂が進められている。

国立感染症研究所

インフルエンザワクチン株選定会議事務局

インフルエンザウイルス研究センター

小田切孝人

<特集関連情報>

卵馴化におけるインフルエンザワクチン(製造)株の抗原性の変化および流行株との抗原性の一致性の評価

国内外の多くのサーベイランス実施機関では、流行株の分離にイヌ腎上皮細胞由来のMDCK細胞を用いている。MDCK細胞分離株はヒト由来ウイルスの抗原性をよく反映すると考えられており、流行株の抗原性解析にはMDCK細胞分離株が適している。一方、インフルエンザワクチンの製造には卵分離株を用いることになっているため、ワクチンの候補に選ばれた細胞

表1. ワクチン株およびワクチン製造株 A/California/7/2009 の抗原性に対する流行株の抗原性の一致性

流行株	ワクチン株		ワクチン製造株	
	試験数	%	試験数	%
一致	254	99.6	241	96.9
不一致*	1	0.4	8	3.1

不一致*: 抗原性が HI 価で 8HI 価以上変化したもの

表2. A(H3N2)ワクチン元株の抗原性に対する流行株の抗原性の一致性

シーズン	2012/13		2013/14	
	株	A/Victoria/361/2011	株	A/Texas/50/2012
流行株	試験数	%	試験数	%
一致	213	99.1	244	100.0
不一致*	2	0.9	0	0.0

不一致*: 抗原性が HI 価で 8HI 価以上変化したもの

分離株は、改めて元の臨床検体から卵で再分離される(ワクチン株)。さらに卵でのワクチンの製造効率をあげるために、ワクチン株は卵で複数回継代されるか、または、卵高増殖母体ウイルスとワクチン株の遺伝子再集合体(少なくとも HA と NA はワクチン株由来)が作製され、それらがワクチン製造に用いられる(ワクチン製造株; X-〇〇, IVR-〇〇 または BX-〇〇 などの記号が株名に付記される)。近年、A(H3N2) および B 型ワクチン株あるいはワクチン製造株は、卵での増殖過程で抗原部位や糖鎖付加部位にアミノ酸置換による変異が生じ、ワクチン元株(細胞分離株)から抗原性が変化する傾向がみられている(「平成24年度(2012/13シーズン)インフルエンザワクチン株の選定経過」, IASR 33: 297-300, 2012を参照)。その結果、ワクチンの効果が減弱されている可能性が懸念されている。

このような背景を踏まえて、2013/14シーズンのワクチン元株、ワクチン株あるいはワクチン製造株と流行株との抗原性について評価した。

A(H1N1)pdm09 ワクチン

2013/14シーズンのワクチン株には A/California/7/2009 が選定され、製造株としては A/California/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09(ワクチン製造株)が採用された。今シーズンに解析したほとんどの流行株はワクチン株およびワクチン製造株 X-179A と抗原性が類似していた(表1)。

すなわち A(H1N1)pdm09 ワクチンについては、ワクチン製造株 A/California/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09 は、患者から培養細胞で分離された流行株の抗原性を保持している。A(H1N1)pdm09 ウイルスは 2009 年にパンデミックインフルエンザとして出現して以来、同じ抗原性を維持しながら 5 年後の現在まで依然として流行の主流を占めており、ワクチンの有効性に影響を与えるような抗原変異を起していない。

A(H3N2) ワクチン

2012/13 シーズンに採択されたワクチン株 A/Victoria/361/2011 の元株(細胞分離株)は、そのシーズンの流行株と抗原性がよく一致していた(表2)。

表3. A(H3N2)ワクチン製造株の抗原性と流行株の抗原性の一致性

シーズン	2012/13		2013/14	
	株	A/Victoria/361/2011(IVR-165)	株	A/Texas/50/2012(X-223)
流行株	試験数	%	試験数	%
一致	0	0.0	65	26.6
不一致*	23	100.0	179	73.4

不一致*: 抗原性が HI 価で 8HI 価以上変化したもの

表4. B型ウイルスのワクチン元株およびワクチン製造株と流行株の抗原性の一致

流行株	ワクチン元株		ワクチン製造株	
	試験数	%	試験数	%
一致	159	97.5	159	97.5
不一致*	4	2.5	4	2.5

不一致*: 抗原性が HI 価で 8HI 価以上変化したもの

しかし、ワクチン製造株である A/Victoria/361/2011(IVR-165) は、調べたすべての流行株と抗原性が大きく変化しており(表3)、流行株とワクチン製造株の間に大きな抗原性の乖離が見られた。このため、ワクチン効果の低下が指摘された。そこで、2013年2月に WHO は 2013/14 シーズンの北半球向けのワクチン株として、培養細胞分離の A/Victoria/361/2011 と抗原性が類似した卵分離株 A/Texas/50/2012 をワクチン株に推奨し、これを受けてわが国ではワクチン製造株に、A/Texas/50/2012(X-223) を採用した。当該シーズンに解析したすべての流行株の抗原性は、ワクチン元株の A/Texas/50/2012 と一致しており(表2)、ワクチン株の選定は適切であった。しかし、卵に馴化したワクチン製造株 A/Texas/50/2012(X-223) に対しては、調べた流行株の 73.4% が製造株とは抗原性が違うことが示された(表3)。卵馴化に伴うワクチン製造株の抗原変異の程度は、A/Texas/50/2012(X-223) のほうが前年の A/Victoria/361/2011(IVR-165) よりも軽減されていたが、期待したほどの改善は見られなかった(表3)。

卵馴化に伴うワクチン株の抗原性の変化という問題は、従来から指摘されていた。特に、最近の A(H3N2) 亜型では、卵馴化に必要な HA タンパクのレセプター結合部位の構造変化(アミノ酸置換)が、抗原決定部位の構造にも強い影響を与え、抗原性を大きく変異させている。このような変化は、ワクチンを卵で製造する限り避けられず、程度の差はあれ毎年起こっている。現時点では、卵に馴化しても抗原性の変化の程度が小さいウイルスを、世界中の多数の分離株の中から探し出すしか対応策はない。この問題の根本的な解決のためには、抗原性の変化が少ないと期待される細胞分離株を用いた細胞培養ワクチンの開発と実用化が急務となっている。

B型ワクチン

B 型インフルエンザウイルスには、1990 年頃から、遺伝的にも抗原的にも大きく異なる 2 つの系統(山形系統と Victoria 系統)が区別されるようになってい

る。2013/14シーズンのB型ウイルスの流行は、国内外ともに両系統が混合流行しており、わが国では山形系統とVictoria系統の割合が7:3であった。2013/14シーズン用のワクチン株を選定した昨年(2013年)3月時点において、国内では山形系統が流行の主流であったことと、すべての年齢層の人で山形系統ウイルスに対する血清抗体の保有率が低かったことから、B型ワクチンとしては山形系統から選定された。

2013/14シーズン用のB型ワクチン株は、B/Massachusetts/02/2012が推奨され、ワクチン製造株としてはB/Massachusetts/02/2012(BX-51B)が選定された。2013/14シーズンにおいては、B型流行株の97.5%はワクチン元株およびワクチン製造株いずれに対しても抗原性が一致しており、B型ワクチンにおいては卵馴化による抗原変異の影響はみられなかったと考えられる(前ページ表4)。

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

渡邊真治 中村一哉 藤崎誠一郎 白倉雅之
高下恵美 岸田典子 徐 紅 佐藤 彩
菅原裕美 土井輝子 伊東玲子 江島美穂
三浦 舞 今井正樹 田代真人 小田切孝人

<特集関連記事>

鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルス感染症の第2波について

2013年3月下旬に発表された中国での鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスのヒトへの感染(実際の初発は2013年2月19日)は、これまでに2つの感染の波を形成した。すなわち、2013年2月19日に初発が確認され4月中旬に感染報告のピークを迎えた第1波(IASR 34: 342-343, 2013)と、10月に再び感染報告があり2014年2月にそのピークを迎えた第2波である。

2014年9月時点、8月の感染確定報告以降、新しい感染は確認されていない。初発以来、感染確定患者総数は454人(死亡者数は171人)である¹⁾が、そのうち第2波(2013年10月以降)での感染者は318人(死亡者数は127人)に上り²⁾、第2波での感染規模は第1波より大きかった。中国国内での感染地域は、第1波、第2波ともに中国東部から南部が中心であったが、第1波は2市8省からの報告であったのに対し、第2波では2市11省と感染者数だけでなく地域も拡大していた³⁾。特に広東省では、第1波では感染者は確認されなかったが、第2波では100人以上の感染が報告された³⁾。また、中国本土以外での感染は、第1波では台湾(1例)のみであったが、第2波では香港(10例)、台湾(3例)、マレーシア(1例)であった。いずれも中国本土で感染した人がそれぞれの国・地域に渡ったことが判明している³⁾。

第2波での感染者の特徴は、第1波のそれとよく似ていた。すなわち、感染者は5か月齢~88歳と幅広く感染が確認されているが、年齢中央値は57歳で中高齢者への感染が多数を占めた。症状も若年層では比較的軽度であったが、中高年層では重度であることが多かった。また性別は男性218人、女性100人で男性が女性よりも多かった²⁾。

感染経路についても第1波、第2波同様であり、約80%の感染者が家禽との接触や生鳥市場への訪問歴がある。また、感染者から分離されたウイルスと家禽や市場の環境から分離されたウイルスの遺伝的な類似性から、家禽や環境からのヒトへの感染と考えられている。懸念されているヒト-ヒト感染は、第1波、第2波をあわせて14例の家族内クラスターの感染が報告されているが、そのほとんどが家族内の2名までの感染に留まっており、効率のよいヒト-ヒト感染はまだ起こっていないと思われる⁴⁾。

ウイルスの特徴としては、2つの大きな感染の波を通して抗原的な変化はみられていない。しかしながら、多数のウイルスの遺伝子解析から、H7N9ウイルスは遺伝的には複数の遺伝子タイプを含むことが明らかとなった⁵⁾。すなわち、元々1ないしは2種類ほどの遺伝子タイプ(クレード)の野鳥由来のインフルエンザウイルスが、家禽へ伝播しながら、変異を獲得あるいは様々な遺伝子タイプ(クレード)の家禽のウイルスとの遺伝子交雑を経て、ヒトに感染しやすいウイルスが出現したと考えられる。第2波でヒトから分離されたいくつかの株の遺伝子解析の結果から、哺乳動物への感染を効率よく起こすと考えられている遺伝子マーカーは、第1波で分離されたウイルスのそれらと大きく変わっておらず、いまだ馴化の過程にあるのかもしれない。しかしながら、現在アジア、中東、ヨーロッパ等で問題になっているH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスは、2003年以降、約10年近くの年月で感染確定数が約650名であるが、本H7N9ウイルスは、発生から約2年ですでに感染者が400名を超えている。つまり、このウイルスはH5N1ウイルスと比べて、よりヒトに感染しやすいと考えられる。

また、本ウイルスは、H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスと違い、鳥類に対しては低病原性であるため、感染しているかどうか見た目には判断できない。したがって野鳥を介して知らないうちにこのH7N9ウイルスが日本に入ってくる可能性を否定できない。また、近況ではこのH7N9ウイルスのヒトへの感染は収まっているようであるが、北半球では一般的に冬季にインフルエンザが流行することを考えると(実際、第2波は2013/14シーズンであった)、今後の中国での発生状況を注視することが重要であり、日本国内に感染が飛び火してくる可能性を考慮に入れておく必要がある。

参考文献

- 1) <http://www.who.int/wer/2014/wer8942.pdf?ua=1>
- 2) <http://www.flutrackers.com/forum/showpost.php?p=489904&postcount=1>
- 3) Communicable Diseases Watch Vol.11, Number 12, Week 22-23 (May 25-June 7, 2014)
- 4) http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/riskassessment_h7n9_27june14.pdf?ua=1
- 5) Wang D, *et al.*, Euro Surveill. 18, 20453, 2013

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

渡邊真治 藤崎誠一郎 小田切孝人

<速報>

介護老人保健施設内で発生したAH3亜型インフルエンザウイルスの性状, 2014年8月 — 三重県

2014年8月中旬に介護老人保健施設から管轄保健所に施設内でのインフルエンザ集団発生の通報があり、当研究所でウイルス学的検査を実施した結果、AH3亜型インフルエンザウイルスであることが判明したので、その概要について報告する。

2014年8月16日に介護老人保健施設(入所者97名, 通所者47名, 職員102名)において当該施設の職員1名がインフルエンザウイルスA型に感染したと診断され、その後、入所者および通所者計22名, 職員5名の合計28名が発症した。発症者のうち、2014年8月19日に3名の患者(入所者2名, 職員1名)から採取された咽頭ぬぐい液が当研究所に搬入された。これらの検体を用いてインフルエンザウイルス遺伝子検査(conventional RT-PCR法, real-time RT-PCR法)を実施したところ、3名中2名(入所者1名, 職員1名)からAH3亜型インフルエンザウイルスが検出された。MDCK細胞によるウイルス分離においても、2名から2代培養で細胞変性が認められた。これらの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、両株ともHA価は16倍を示した。そこで国立感染症研究所より2013年に配布された2013/14シーズンインフルエンザウイルス同定キット(ウサギ免疫血清)にて0.75%モルモット赤血球を用いた赤血球凝集抑制(HI)試験による同定試験を行った。これらの2株はA/Texas/50/2012(H3N2)の抗血清に対するHI価は640(ホモ価2,560)を示した。なお、A/California/7/2009(H1N1)pdm09の抗血清(同1,280), B/Massachusetts/02/2012(山形系統)の抗血清(同640), B/Brisbane/60/2008(Victoria系統)の抗血清(同640)に対するHI価は10未満であった。分離株のHA遺伝子系統樹解析を行ったところ、本県で2014年1~3月に分離されたウイルスと同じアミノ

酸置換(S45N, T48I)を有するVictoria/208クレードのサブクレード3Cに属していたが、さらに異なるアミノ酸置換(L3I, A128T, G142R, N144S, F159Y, K160T, N225D, Q311H等)を有していた(次ページ図参照)。

集団発生があった当該施設では入所中の罹患者は個室や感染部屋にて隔離対応を行った。未罹患の利用者および職員においても、他のフロアへの移動を制限するなどの感染拡大防止の措置が行われた。その他の対応は入所, ショートステイおよび通所リハビリの受け入れ制限を行い、面会者にはマスク, 手指消毒が義務付けられた。抗インフルエンザ薬の予防投与はショートステイを含む入所者および全職員を対象に行われた。2014年8月27日以降、新たな発症者は認められておらず、同年9月1日に本事例は終息したものと判断された。当該施設の迅速かつ適切な感染拡大防止対応によって小規模な施設内流行にとどまったものと考えられ、初動対応の重要性が明らかとなった事例である。インフルエンザ流行期には、特に高齢者や乳幼児の重症化には警戒が必要で、感染拡大防止の徹底が重要であると思われた。

今回、2013/14シーズン終盤のインフルエンザ非流行期に検出されたAH3亜型インフルエンザウイルスは、昨シーズン(2013/14シーズン)のワクチン株(A/Texas/50/2012)とは異なるアミノ酸置換を有しており、次シーズン(2014/15シーズン)の流行ウイルスとなり得る可能性があるため、今後のインフルエンザウイルスの動向および抗原性状に注視が必要である。

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、小田切孝人先生にお礼申し上げます。検体採取および情報提供にご協力いただいた関係機関の諸先生方および関係各位に深謝いたします。

三重県保健環境研究所

矢野拓弥 赤地重宏 前田千恵 山寺基子

松野由香里 永井佑樹 楠原 一 小林章人

小林隆司 福田美和 奈良谷性子 中川由美子

高橋裕明 山内昭則 天野秀臣 西中隆道

津保健所 原 有紀 植嶋一宗 中山 治

独立行政法人国立病院機構三重病院 庵原俊昭

<速報>

2013/14シーズン後半から2014/15シーズン初め(2014年第35~36週)に分離されたAH3亜型インフルエンザウイルス — 三重県

2014/15シーズンの三重県内のインフルエンザ定点(内科, 小児科)医療機関における迅速診断キット測定結果より、2014年第36~37週にA型インフルエンザウ

表. 患者情報

症例	検体番号	年齢	性別	発症日	採取日	臨床症状	受診時発熱(°C)	備考
1	2014-533	13歳	女	2014/8/29	2014/8/30	上気道炎、気管支炎、咳	38.6	祖母の入所する老人介護施設内で2014年8月中旬にインフルエンザ施設内発生あり
2	2014-536	5歳	男	2014/9/2	2014/9/3	上気道炎、気管支炎	38	父親の職場(通所介護施設)で2014年8月下旬にインフルエンザ施設内発生あり 父:発熱37°C、咳症状 母:発熱37°C、リレンザ投与 妹:咳症状

イルス23件と、B型インフルエンザウイルス1件の検出が報告された¹⁾。今回、三重県感染症発生動向調査事業において2014年第35~36週(8月第5週~9月第1週)に検査依頼のあった患者検体から分離された2株のAH3亜型インフルエンザウイルス(AH3亜型ウイルス)の抗原性状等について報告する。

患者情報: 2014年8月30日および9月3日に呼吸器症状を呈した患者(2名)が三重県A市の医療機関を受診し、インフルエンザ迅速診断キットにてインフルエンザウイルスA型陽性と診断された。症例1は、A市と隣接する県内B市の患者家族(祖母)の入所する老人施設内で2014年8月中旬~下旬にかけて発生したインフルエンザ集団発生との関連が推測された²⁾。症例2は症例1と同じB市の通所介護施設内におけるインフルエンザ集団発生事例で、施設職員(父親)が感染し、その後、家族(患児、母親、妹)においてもインフルエンザ症状が認められた事例であった(表)。

なお、二つの老人介護施設は直線距離で約6kmであったが、管轄する保健所の聞き取り調査では両施設の感染ルートの関連性は明らかにならず、疫学的リンクは不明であった。

インフルエンザウイルス遺伝子検査および

赤血球凝集抑制同定試験: 両患者から採取された臨床検体(咽頭ぬぐい液)を用いてインフルエンザウイルス遺伝子検査(conventional RT-PCR法, real-time RT-PCR法)を実施したところ、両患者検体ともにAH3亜型ウイルスが検出された。

また、MDCK細胞を用いてウイルス分離を試みたところ、どちらの臨床検体からも2代培養で細胞変性が認められた。これらの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、両ウイルス株とも16倍のHA価を示した。そこで国立感染症研究所より2013年に配布された2013/14シーズンインフルエンザウイルス同定キット(ウサギ免疫血清)を用いて赤血球凝集抑制(HI)試験による同定試験を行った。これらの2株はA/

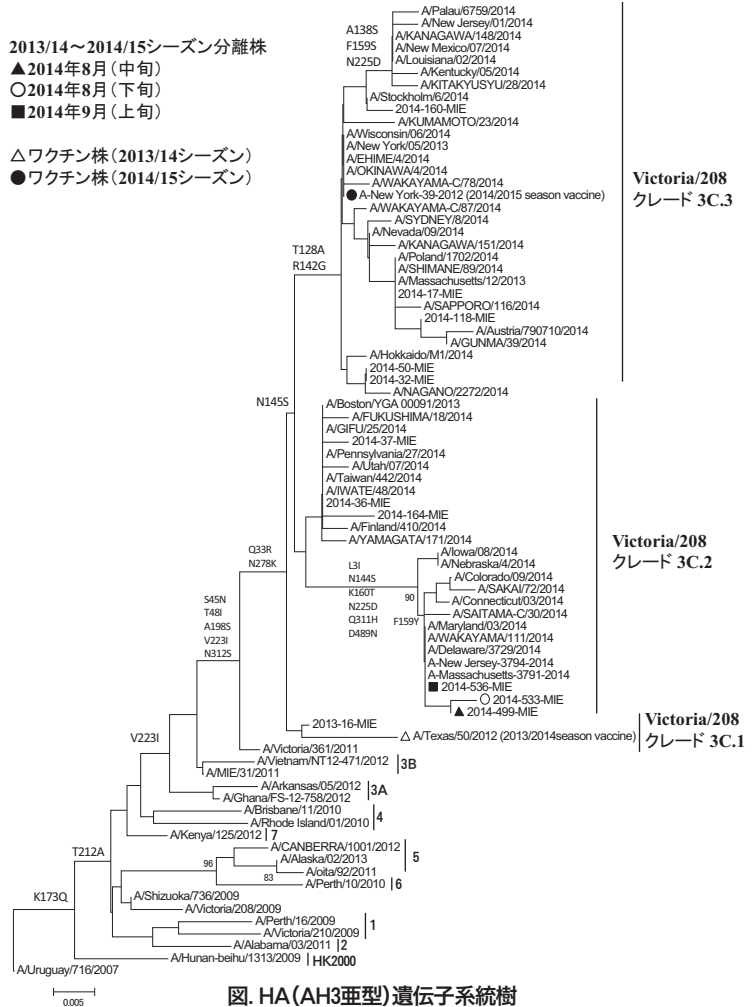


図. HA(AH3亜型)遺伝子系統樹

Texas/50/2012(H3N2)の抗血清に対するHI価は640(ホモ価2,560)を示した。なお、A/California/7/2009(H1N1)pdm09の抗血清(同1,280)、B/Massachusetts/02/2012(山形系統)の抗血清(同640)、B/Brisbane/60/2008(Victoria系統)の抗血清(同640)に対するHI価は10未満であった。

HA 遺伝子系統樹解析: 分離したAH3亜型ウイルス株についてHA遺伝子系統樹解析を実施したところ(図)、2株ともにVictoria/208クレード内でアミノ酸置換(Q33R, N278K)を有するサブクレード3Cに属していた。現在、本クレードはサブクレード3C.1~3に細分化されており、2014/15シーズンのワクチン株であるA/New York/39/2012(H3N2)はサブクレード3C.3に属している。今回分離されたAH3亜型ウイ

ルス株はサブクレード3C.2に属しており、さらに、アミノ酸置換(L3I, N144S, F159Y, K160T, N225D, Q311H, D489N)を持つ集団に属していた。

今回分離されたAH3亜型ウイルスと同一のアミノ酸置換を有したAH3亜型ウイルスによる集団発生が、2014年8月中旬に本県の介護老人保健施設で確認²⁾されている。このことから、今回分離されたウイルスが今シーズンの流行の主流となり得る可能性が推察された。また、AH3亜型ウイルス流行時には、高齢者や乳幼児の重症化に警戒する必要がある、特に施設内での発生時には迅速かつ適切な初動対応が感染拡大防止には重要である。今シーズン初め(2014年9月8～11日)の各都道府県からのインフルエンザ様疾患発生報告³⁾によると、早くも7自治体で防疫措置(休校、学年閉鎖、学級閉鎖)がとられている。本格的な流行期に向けて本県での流行ウイルスの動向監視および抗原性状を早期に把握し、インフルエンザ予防対策に繋げていきたいと考えている。

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、小田切孝人先生にお礼申し上げます。

参考文献

- 1) インフルエンザ 保健所管内別・週別患者届出数 (三重県)

<http://www.kenkou.pref.mie.jp/topic/influ/influhyoumenu.htm>

- 2) 矢野拓弥, 他, IASR 35: 272, 2014

- 3) インフルエンザ様疾患発生報告(第2報)平成26年9月19日

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou01/houdou.html

三重県保健環境研究所

矢野拓弥 赤地重宏 前田千恵 山寺基子
松野由香里 永井佑樹 小林章人 楠原 一
小林隆司 福田美和 中川由美子 高橋裕明
奈良谷性子 山内昭則 天野秀臣 西中隆道
鈴鹿保健所 太田茂治 坂井温子
津保健所 原 有紀 植嶋一宗 中山 治
駒田医院 駒田幹彦
独立行政法人国立病院機構 三重病院 庵原俊昭

<速報>

一般市中病院に来院した西アフリカからの帰国者における熱帯熱マラリアの1例

2014年3月以降に西アフリカ(リベリア, ギニア, シエラレオネ)およびコンゴ民主共和国にてエボラウイルス病(Ebola virus disease: EVD)が流行している。

9月には米国入国後の発症例も報告され、日本の医療機関においてもEVDへの対応が現実味を帯びている。そのような感染症は感染症指定医療機関で対応することとなるが、その患者すべてが指定医療機関を受診するとは限らない。しかし、多くの感染症病床を有しない医療機関に所属する医療関係者は、自らがその診療の当事者となることは想定していないであろう。

西アフリカからの帰国者の診療においては、頻度、重症化リスクの観点から、熱帯熱マラリアを含む多くの熱帯感染症も忘れてはならない。詳細な渡航歴からEVDのリスクを考慮した上で、これらの熱帯感染症の診断も適切に行われるべきである。

今回、感染症病床を有しない市中病院に西アフリカからの帰国者が発熱を主訴に受診し、熱帯熱マラリアと診断された症例を経験した。EVD流行地からの帰国者に対する一般病院における対応の参考になるかと考え、初診から搬送までの経過を報告する。

症例は高血圧症を治療中である60代男性であり、出張で約10カ月間リベリア共和国に滞在後に帰国した。帰国後10日目に発熱が出現し、検疫所から保健所に連絡するよう説明を受けていたことを認識しておらず^{注1)}、かかりつけの医院を受診し抗菌薬が処方されたが、改善しなかった。その後全身状態が悪化しているとのことで、帰国後13日目に当院時間外外来を受診した。この時点では帰国者の発熱という認識はされていなかった。

来院時は血圧131/73 mmHg, 脈拍数113回/分, 体温37.6°C, 呼吸数40回/分, SpO₂ 93% (室内気下)であり、努力様呼吸であった。発熱と著明な倦怠感の他には嘔吐、嘔気、下痢、腹痛などの消化器症状を認めなかった。診察を担当した当直医の病歴聴取により、リベリアからの帰国歴が分かったため、感染性疾患を考慮し一般的な個室(独立換気)に移動し、標準予防策のみで対応がなされた。

その後、血液検査、胸部X線検査等を施行し、来院から約3時間経過したところで感染症内科へ引き継ぎとなった。同時点での病歴からは熱帯熱マラリアの可能性を最も疑ったが、再度病歴を確認し、EVD患者への曝露歴や動物との接触歴、森林地域への移動歴がないことを確認した。また、ワクチン接種は黄熱ワクチンのみであること、マラリアの予防内服を行っていないことなどを確認した。

上記からマラリアの可能性が高いと考え、特別な感染対策は行わずに標準予防策のみでの診察、検査を継続した。当初検査室より血液塗抹標本のギムザ染色(pH6.6)でのマラリア原虫ははっきりしないとの報告があり、検査キットや治療薬のある地域拠点病院へ転院での精査・加療の依頼をした。本症例は軽度頭痛・血小板減少・軽度黄疸・肝酵素上昇・肝脾腫は認められたものの貧血はなく意識レベルは保たれており、マ

ラリアによる発熱が最も疑われた。しかしながら、症例がEVDの流行地からの渡航者でもあるため先にマラリアの検査を実施するため検体を送るよう指示を受けたため、保健所にも一報を入れたうえで検体を搬送した。当院で受診4時間後の血液塗抹標本のギムザ染色 (pH7.2) を再確認したところ、熱帯熱マラリア原虫の輪状体を確認した。

その後、地域拠点病院での血液塗抹標本の検鏡と迅速抗原検査で熱帯熱マラリアの診断が確定したとの連絡を受け、当院受診から約7時間にて地域拠点病院へ当該患者の転院搬送となった。

本症例は、EVD流行地からの帰国者における熱帯熱マラリアの症例であった。地域拠点病院ではなく、行える検査や、治療にも限りがあったが、幸い本人の意識状態が良好であったため、十分な病歴を聴取することができたのが、迅速な診断、転院搬送に至ったと思われる。

しかし、いくつか問題点も認められた。

①来院時は渡航者との認識がされず、対応した事務員や問診をとった看護師、当直医がEVDを念頭に置いたフルのPPE (Personal Protective Equipment) 装着をせずに患者に接触している。

②受診時にはEVDが鑑別に挙がっていなかったため、検査室への検体 (血液) 運搬や検査時に、通常血液検体として扱っていた。検体を介した感染拡大のリスク因子となりえた。

③病歴からは初期から熱帯熱マラリアが濃厚に疑われたが、リスクマネジメントとして確定診断されるまでは接触・飛沫感染対策を想定したPPE装着での診療を行うべきであった。

④搬送先の病院が受け入れる準備をするまでは、自施設にて対応する必要があるため、どこで (陰圧室など) 待機するか、だれが患者ケアを行うかなど具体的に決めておく必要がある。

海外渡航が身近になっている現在では、本患者が初めに訪れた医院や当院のように、感染症指定医療機関でなくても渡航者が来院する可能性がある。その中にはEVDのように、感染性のある重篤な疾患が含まれるかもしれない。日頃からの発熱患者に対するトリアージや感染対策が重要である。

今回の報告が診療の一助になれば幸いである。

注1) 平成26 (2014) 年10月21日以降、リベリア共和国を含むエボラ出血熱の流行国からの全ての帰国者は、発症の可能性がある期間、検疫法に基づき体温等の健康状態について毎日の報告を求められる健康監視の対象となっている。また、同年11月11日以降には、健康監視中に直接医療機関を受診しないよう指示を行う体制となっている (平成26年11月11日現在)。

社会医療法人敬愛会 中頭病院

感染症・総合内科 大城雄亮 新里 敬

<速報>

平成25年度感染症流行予測調査事業ポリオ環境水調査期間中 (2013年4~12月) に検出されたエンテロウイルスについて

わが国は平成25 (2013) 年度感染症流行予測調査事業感染源調査にてポリオ環境水サーベイランスを開始した。ポリオウイルス感染のほとんどは不顕性であるため、ウイルスがヒト集団中に侵入した場合、効率よく探知する必要がある。本調査は経口生ポリオワクチン (OPV) に代わり、平成24 (2012) 年9月以降、定期接種を開始した不活化ポリオワクチン導入に合わせ、今後想定される輸入ポリオウイルス監視のために開始した。

環境水サーベイランスは、流入下水を材料とするため、ヒト集団に循環する腸管系ウイルスを、顕性、不顕性にかかわらず検出できる。従ってポリオウイルス以外にエンテロウイルス他、各種腸管系ウイルスも検出される。

平成25年4月前後から、8地方衛生研究所 (地衛研) (青森, 岩手, 福島, 富山, 愛知, 岐阜, 和歌山, 福岡) は流行予測調査事業として、5地衛研 (横浜市, 浜松市, 大阪府, 堺市, 宮崎県) は調査研究として、順次環境水調査を開始した。各自治体の下水処理場を定点 (1~3カ所) として定め、流入下水を月1回採水し、ウイルス分離を行った。なお、下水利用人口は延べ約450万人である。平成26 (2014) 年8月現在、上記13カ所でポリオウイルスは検出されていない。本調査はポリオウイルスの有無を調べるものだが、(1) ポリオ以外のウイルス、(2) 調査対象期間外 (ポリオ環境水調査事業は通知発出後6カ月を想定)、に関しては各地衛研独自の調査研究である。今般、副次的に検出されたエンテロウイルスについて、調査研究の概要を報告する。

方法: 平成25年度感染症流行予測調査事業実施要領¹⁾に基づき、下水流入水 (500ml~1l) を、4℃で3,000rpm、30分間粗遠心後、上清に塩化マグネシウムを添加 (最終濃度0.05M)、pH3.5に調整後、陰電荷膜を用いてろ過 (ウイルス吸着)、吸着後、膜より3%ビーフエキストラクト存在下でウイルス誘出を行い50~100倍濃縮液を得た。大阪府は約200mlの下水を用いポリビニルピロリドンによる濃縮 (20倍) を行った。

濃縮産物をウイルスに対する感受性の異なる3~6種類の培養細胞に0.05~0.1mlずつ接種した。分離株はL20Bに再接種し、ポリオの有無の確認を行った。非ポリオウイルスは中和試験法 (EP95プール抗血清、デンカ生研エンテロ抗血清)、VP4-VP2あるいはVP1領域PCR-ダイレクトシークエンスにより同定した。

結果と考察: 平成25年4~12月までの調査で環境水より検出されたウイルスの種類と時期を次ページ図に示す。代表的なものとしてコクサッキーウイルスB3型

図. 平成25年度環境水調査によって検出されたエンテロウイルス

	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	
北海道・東北・新潟	A	CB3	CB3	CB3	CB3		CB3	CB3	CB5	CB5 E11
	B	E7	E7		CB3	CB3	CB3	CB3 CB5 E7 E18		E7
	C						E30 CB3	CB3		E11
関東・甲信・静	D (2)	CB3 E3 E6	CB1 E6	CB1 CB3 CB5	CB3 CB5	CB3 CB5	CB1 CB3 CB4 CB5 E3 E6	CB1 CB3 CB4 CB5 E6	CB1 CB3 CB4 CB5 E6	CB3 CB4 CB5 E6
	E				CB4 CB5	CB5 E6	CB5 E6	E7 E11	E7 E11	E19 NPEV
東海・北陸	F						CB3 CB3 CB5 CB6	CB3 CB3 CB4 CB5	CB1 CB3	
	G	E6		CB4	CB3 CB4	CB3 CB5	CB3 CB3 CB5	CB3 CB3	CB3 CB4 CB5	E11
	H			CB3 CB4	CB3 CB4	CB3 CB5	CB3 CB3	CB3 CB3	CB3 CB5	
	I (2)	E6			E6	E6	E6	E11	E11	E11
近畿	J	CB3	CB3	CB1 CB3	CB1 CB3	CB3	CB3	CB3 CB4 CB5	CB1 CB3 CB5	CB3
	K (3)	CB3	CB3	CB1 CB3 CB5 E6	CB3			CB5	CB5	E6
	L (2)			E30	CB2 CB3	CB2 CB3 E18	CB2 CB3 E18	CB2 CB3	CB2 CB3	CB3
九州	M		CB4	CB4			E30		E19 E30	CB4
			NPEV	NPEV				NPEV	NPEV	

イニシャルA~Mは自治体を示す
()の数字は下水定点数。2カ月以上連続して検出されたウイルスは灰色で示した
CA=コクサッキーウイルスA群、CB=コクサッキーウイルスB群、E=エコーウイルス、
NPEV=非ポリオエンテロウイルス

血清型	検出地点数	血清型	検出地点数	血清型	検出地点数
CA6	1	E25	3	CB4	7
CB2	1	E3	3	E6	7
CB6	2	E7	4	CB5	9
E19	2	CB1	5	E11	9
E18	3	E30	5	CB3	13

(CB3) は全13カ所にて検出, CB5, エコーウイルス11型 (E11) は9カ所, CB4, E6は7カ所より検出された。また, 2カ月以上同一地点で検出されたウイルスはCB1, CB2, CB3, CB4, CB5, E6, E7, E11, E18, E25であった。複数箇所検出, あるいは2カ月以上検出されているウイルスは, 前者が広域伝播, 後者は地域内流行している可能性を示唆する。

ただし, エンテロウイルス調査は独自の調査研究で

あるため, 検査対象, 用いる細胞, 開始時期等は地衛研で異なり, 図で示したウイルスの種類, 期間等のデータは慎重に解釈する必要がある。また非ポリオエンテロウイルス (NPEV) の同定は, 必須としていないため, 未同定のはNPEVとして図に示している。

エンテロウイルスのゲノム解析は各地衛研で実施中の方法 (中和法, VP4-VP2部分領域あるいはVP1領域) に基づいたため, ゲノム情報の全国的な比較は行っていない。GenBankに登録されている海外のエンテロウイルスの情報の多くはVP1領域である。このため国内外の伝播解析を行うために, VP1共通領域の配列を調べてゆく予定である。

謝辞: 調査開始にあたり関係自治体, 保健所, 下水処理場のご協力をいただいている。厚くお礼申し上げます。本報告は厚生労働科学研究費補助金による支援を受けた。

参考

1) 平成25年度感染症流行予測調査実施要領

<http://www.nih.go.jp/niid/images/epi/yosoku/AnnReport/2013-99.pdf>

- 愛知県衛生研究所 伊藤 雅
- 宮崎県衛生環境研究所 岩切 章
- 堺市衛生研究所 内野清子
- 横浜市衛生研究所 小澤広規
- 福島県衛生研究所 北川和寛
- 岐阜県保健環境研究所 葛口 剛
- 和歌山県環境衛生研究センター 下野尚悦
- 浜松市保健環境研究所 神保達也
- 岩手県環境保健研究センター 高橋雅輝
- 富山県衛生研究所 板持雅恵
- 青森県環境保健センター 筒井理華
- 福岡県保健環境研究所 濱崎光宏
- 大阪府立公衆衛生研究所 山崎謙治 中田恵子
- 国立感染症研究所ウイルス二部 吉田 弘

<国内情報>

デング熱報告例に関する記述疫学 (2014年1月~9月)

2014年8月, 約70年ぶりに国内で感染したデング熱症例が報告され, その後も国内感染の症例が報告されている。2014年第1~39週までに感染症発生動向調査システム (NESID) に報告されたデング熱症例について, 報告内容をまとめた。

デング熱症例は計292例, うち国内感染例 (以下, 国内例) は149例, 国外感染例 (以下, 国外例) は143例であった (2014年10月1日現在)。診断週に基づく国内例の報告例は第35週に始まり, 第36週で最多の62例となったあと減少傾向となり, 第39週では6例となった。感染推定地域は, 149例中東京都が147例 (99%)

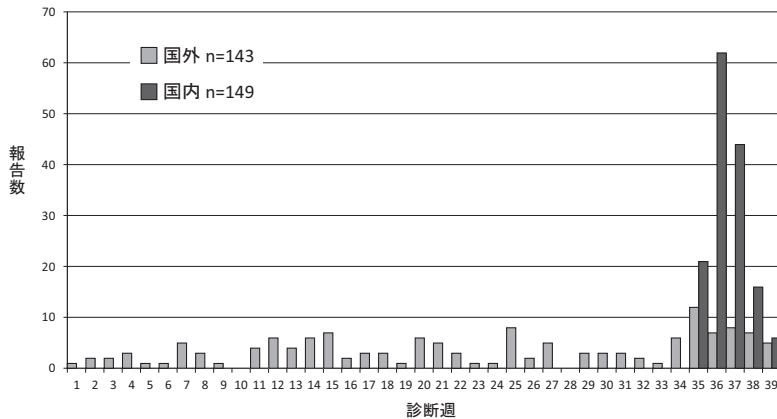


図1. 感染地別診断週別報告数(2014年第1~39週、n=292)

(感染症発生動向調査より:2014年10月1日現在)

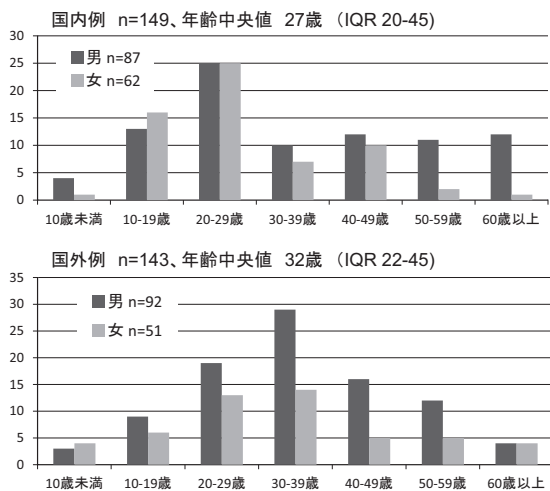


図2. 年齢群別性別報告数

(感染症発生動向調査より:2014年10月1日現在)

で、千葉県1例、都道府県不明1例であった。感染推定地域について、「東京都渋谷区」よりも詳細に「代々木公園関連」とする記載があった症例は、東京都内を感染推定地域とする147例のうち91例であり、同集計期間に厚生労働省より発表された代々木公園関連124例¹⁾、という内容と大きな差があった。なお、報告数自体の差については、報告例のNESIDへの登録や集計に係る時間差などによる。報告自治体については、東京都を中心に18都道府県にまたがっており、報告例の多い自治体は、東京都99例(66%)、神奈川県11例(7%)、埼玉県10例(7%)などであった。一方、国外例は第1週より、週当たり4例程度で継続的に報告されており、最多は第35週で21例であった(図1)。推定感染国は、アジア・中南米の21カ国であった。年齢・性別をみると、国内例の年齢中央値は27歳〔四分位範囲(IQR)20-45〕、国外例では年齢中央値は32歳(IQR 22-45)、国内例に比べ10~50代で男性が多い傾向があった(図2)。報告された臨床・検査所見を表1に示す。病型は国内例ではデング熱148例、デング出血熱1例(0.7%)で、国外例ではデング熱136例、デング出血熱7例(5%)であった。臨床所見は国内・国外例ともにほぼ全例に

表2. 感染推定日-発症-診断-報告までの日数

	国外	国内
感染推定日から発症	n=58	n=100
中央値	5日	6日
IQR	3、8	4、7
範囲	0-13	0-12
発症から初診	n=134	n=141
中央値	3日	3日
IQR	2、5	1、5
範囲	0-13	0-23
初診から診断	n=143	n=149
中央値	3日	2日
IQR	1、7	0、4
範囲	0-79	0-21
診断から報告	n=143	n=149
中央値	0日	0日
IQR	0、1	0、0
範囲	0-23	0-5

(感染症発生動向調査より:2014年10月1日現在)

表1. 感染地域別臨床所見の比較(複数回答あり)

	国外 n=143 n (%)	国内 n=149 n (%)
病型		
デング熱	136 (95)	148 (99)
デング出血熱	7 (5)	1 (1)
臨床所見		
発熱		
2日以上続く	115 (80)	132 (89)
上記以外の発熱	28 (20)	16 (10)
なし	0	1 (1)
頭痛	81 (57)	109 (73)
全身の筋肉痛	24 (17)	32 (21)
骨関節痛	25 (17)	27 (18)
全身の筋肉痛および骨関節痛	23 (16)	37 (25)
発疹	85 (59)	70 (47)
Tourniquetテスト陽性	8 (6)	6 (4)
胸水	2 (1)	0
腹水	2 (1)	1 (1)
ショック	1 (1)	0
死亡	0	0
検査所見		
血小板減少		
10万/mm ³ 以下	70 (49)	76 (51)
それ以外	28 (20)	42 (28)
なし	45 (31)	31 (21)
白血球減少	82 (57)	116 (78)
血清蛋白の低下	14 (10)	11 (7)
ヘマトクリットの上昇*	1 (1)	3 (2)

*補液なしで、同性・同年代の正常値の20%以上の上昇

(感染症発生動向調査より:2014年10月1日現在)

発熱を認め、次いで頭痛、発疹の頻度が高かった。国外例でショックとなった症例が1例あったが、両群で届出時点での死亡例はなかった。診断方法に関しては、国内例では多くの症例で非構造蛋白抗原(NS1)の検出(74%)で診断されており、国外例では、52%がPCR法、42%がNS1で診断されていた(重複あり)。血清型が報告された症例は、国内例24例で、全例が1型、国外例は59例で、うち1型が26例(44%)、2型が17例(29%)、3型が10例(17%)、4型が6例(10%)であった。感染推定日から報告までにかかった日数を表2に示す。国内・国外例ともに発症から約7日以内に報告されていた。

報告数は第37週以降、減少傾向にある。国外例において10~50代で男性が多い理由は、デング熱流行地への渡航者数が男性の方が多い、渡航先での行動に差があるなどの可能性が考えられた。症状に関して国内・

国外例ともに死亡例はなかったが、届出時点の報告であるため、届出以降に重症化した症例や死亡者などが届けられておらず、過小評価している可能性がある。感染推定日と発症日が明らかな症例から算出された潜伏期間は、最長で13日、さらに国内・国外例ともに約25%の症例が7日以上となっており、これは発症前の行動歴を聴取するにあたり考慮すべきことと思われた。

主な制約として、複数の理由による過少報告が挙げられる。まず、国内例の1例目以前に発症した症例では Dengue 熱についての認知度が低く、診断されていない可能性がある。また代々木公園周辺への訪問歴がない症例では Dengue 熱を疑われなかった、もしくは検査対象にならなかった可能性がある。さらに、Dengue 熱は発症しても自然治癒する疾患であるため、発熱のみ等の軽症例はそもそも医療機関を受診していない可能性がある。NESID への届出内容に関しては、現在の病型では Dengue 出血熱と届けられた症例が2009年の WHO のガイドラインで示されている重症 Dengue であるのか判断できないこと、感染推定地域に関する詳細な情報が欠けている症例が多いことが課題として挙げられる。国内例が報告された際、複数の症例の行動歴の共通性等から、感染推定地域を絞り込むことは感染拡大防止対策を立てる上で重要である。発症前の行動調査をできるだけ詳細に行い、疫学情報を集約できるようにしておくことが望ましいと考えられた。

謝辞：感染症発生動向調査にご協力いただいている地方感染症情報センター、保健所、衛生研究所、医療機関に感謝申し上げます。

参考文献

- 厚生労働省 デング熱の国内感染症例について（第二十報）平成26年9月26日
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou19/dl/20140926-02.pdf>
 国立感染症研究所
 感染症疫学センター
 実地疫学専門家養成コース（FETP）
 ウイルス第一部

<国内情報>

過去の分離株がヒトアデノウイルス57型（HAdV57）と判明した1例 — 大阪府

2005年6月に採取された検体より分離されたアデノウイルスで、当時は難中和株として、ヘキソン蛋白コード領域の遺伝子配列の解析により6型と同定されたが、今回、国立感染症研究所（感染研）にて再度詳細に遺伝子配列を解析した結果、ヒトアデノウイルス57型であったことが判明したので、その概要を報告する。

検体は、2005年6月に、咽頭結膜熱と診断された女児より採取された咽頭ぬぐい液で、南河内ブロックの

病院から提出された。検体情報として、38.0°C以上の発熱・上気道炎症状があり、アデノウイルス迅速診断キット（チェックアデノ）は陽性との記録があった。分離株は、HEp-2細胞に接種後、1週間ごとに継代し、3代目で分離された。

分離培養上清についてアデノウイルス中和用抗血清（デンカ生研）を用いて中和試験を行ったが、アデノウイルス1型、2型、6型、37型のいずれか判別できなかった。そこで、当時のヘキソン領域遺伝子配列の解析により6型と同定された。

今回、感染研にて再度詳細に遺伝子配列を解析した結果、ヒトアデノウイルス57型であったことが判明した。ペントン、ヘキソン、ファイバーをコードする領域がそれぞれ1型、57型、6型であるので、PHF表記法によるとP1H57F6であった。

HAdV57はアデノウイルスC群に属し、近年新たに分類されたウイルスである。その検出報告は非常に少ないため、病原性等は不明である。

アデノウイルス6型のヘキソン遺伝子が組み換えられているため、抗血清を用いた中和試験では、不完全ながらもアデノウイルス6型抗血清にて細胞変性が抑制されるという報告がある¹⁾。本邦では島根県にて2014年に分離された報告があり²⁾、以前に分離され6型と同定された分離株にHAdV57が混在している可能性があることが指摘されていた。

今回の解析にて、少なくとも2005年には本邦にHAdV57が存在していたことが明らかとなった。同様の株を解析することで、本邦への導入時期や病原性など、詳細が明らかとなると考えられる。

参考文献

- Alexander NL, *et al.*, J Gen Virol 89: 380-388, 2008
- 辰巳智香, 他, IASR 35: 222-223, 2014
 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課
 森川佐依子 廣井 聡 加瀬哲男
 国立感染症研究所感染症疫学センター
 花岡 希 小長谷昌未 大石和徳 藤本嗣人

<国内情報>

幼稚園における麻疹の集団発生事例について — 和歌山市

はじめに

感染症発生動向調査（2014年7月2日現在）において、和歌山県は都道府県別人口百万人あたりの麻疹報告数が25.9と突出し¹⁾、和歌山市の患者報告数が大半を占めていた。和歌山市衛生研究所では、2014年1～6月までに麻疹疑い患者123人の咽頭ぬぐい液121検体、血液108検体、尿43検体を検査し、22人から麻疹ウイルス遺伝子を検出した。そのうち2014年3月に発

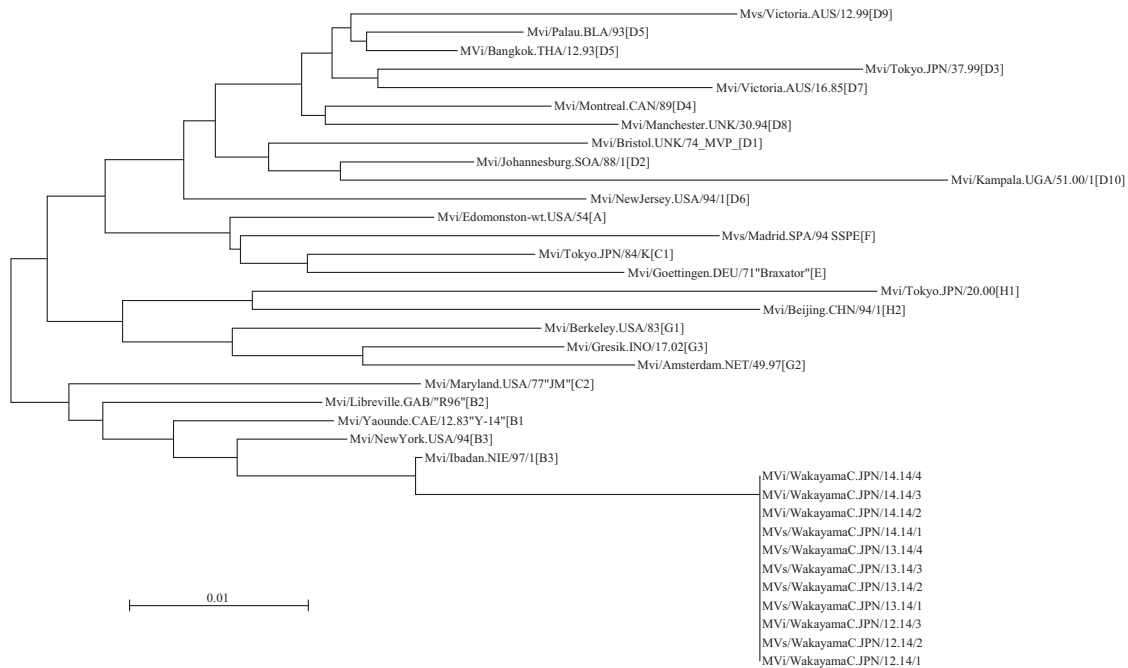


図1. 麻疹ウイルスN遺伝子の系統樹解析

表. 患者の年齢、性別、ワクチン接種歴、発症日、検体採取日、症状および検査結果

患者	年齢	性別	検体採取日	発症日	遺伝子検査結果			ワクチン接種歴	発疹	発熱	その他症状
					咽頭ぬぐい液	血液	尿				
A	1	女	2014/3/19	2014/3/15	+	+	△	未接種	○	39.5°C	咳、鼻汁、コプリック斑、目脂
B	6	男	2014/3/22	2014/3/17	+	+	+	MR1期	○	38.6°C	咳
C	5	女	2014/3/23	2014/3/21	+	+	△	MR1期	○	38.2°C	咳、鼻汁
D	5	男	2014/3/24	2014/3/17	+	+1	+	MR1期	○	39°C	咳
E	4	女	2014/3/24	2014/3/19	+	+	△	MR1期	○	39.3°C	咳、鼻汁
F	3	女	2014/3/25	2014/3/21	+	+	△	MR1期	○	40.4°C	咳、鼻汁
G	5	男	2014/3/26	2014/3/19	+	+1	△	MR1期	○	39.5°C	咳、鼻汁
H	4	女	2014/3/31	2014/3/27	+	+	+	MR1期	○	39°C	咳、鼻汁
I	4	女	2014/4/2	2014/4/2	+	+1	△	MR1期	○	38.4°C	咳、鼻汁
J	5	女	2014/4/6	2014/4/5	+	+	△	MR1期	○	38°C	咳、鼻汁
K	7	男	2014/4/8	2014/4/8	+	+	△	MR1期・2期	○	39.4°C	咳

+: HA遺伝子、N遺伝子検出 +1: N遺伝子のみ検出 △: ウイルス分離検体

生した和歌山市内の幼稚園児とその家族における集団発生事例について報告する。

概要

2014年3月15日、39.5°Cの発熱、発疹、咳、鼻汁、目脂、コプリック斑の症状を示した1歳女児(患者A)の咽頭ぬぐい液、血液から麻疹ウイルスの遺伝子が検出された。和歌山市保健所は、この患者の発生を受け、直ちに管内医療機関に向けFAX等で情報提供を行った。その直後、患者Aの兄が通う幼稚園の園児が、3月17日(患者B、D)、19日(患者E、G)、21日(患者C、F)に麻疹を発症し、その後も3月27日(患者H)、4月2日(患者I)、5日(患者J)に麻疹を発症した。さらに4月8日に患者Hの兄である小学生(患者K)が麻疹を発症し、幼稚園児9人と家族2人の合計11人による集団感染が発生した。

検査方法

国立感染症研究所の麻疹検査マニュアル(第2版)に準じて、患者11人の咽頭ぬぐい液11検体、血液11検体、尿3検体を用いて、麻疹ウイルスのH遺伝子およ

びN遺伝子のRT-Nested PCRを実施し、さらにVero/SLAM細胞を用いてウイルス分離を行い、検体またはウイルス分離株のN遺伝子のNested PCR産物を用いて、ダイレクトシーケンス法により456bpの塩基配列を決定し、NJ法により系統樹解析を行った。

検査結果

遺伝子検査の結果、N遺伝子は患者11人のすべての検体から検出されたが、H遺伝子は咽頭ぬぐい液11検体、血液8検体、尿3検体から検出され、血液3検体から検出されなかった。ウイルス分離の結果、咽頭ぬぐい液5検体のみからウイルスが分離された。また、N遺伝子の系統樹解析の結果はすべてB3型であった(図1)。

考察

患者11人の年齢、性別、ワクチン接種歴、発症日、検体採取日、症状および検査結果を表に示した。ワクチン未接種者では、39.5°Cの発熱、発疹、鼻汁、咳、コプリック斑、目脂の麻疹患者の典型的な症状があったのに対し、ワクチン接種者は、発熱、鼻汁、咳、軽度の発

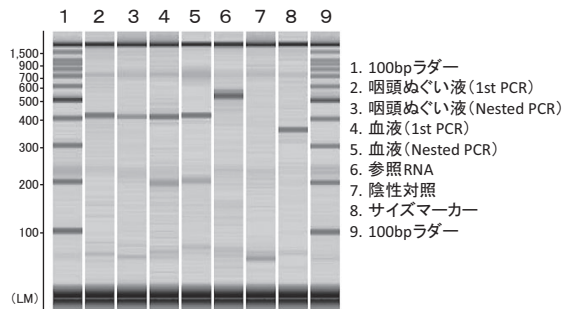


図2. 麻疹ウイルスH遺伝子の遺伝子検査結果

疹で、高熱の患者もいたが、ほとんどの患者が軽症であった。遺伝子検査では、H 遺伝子の Nested PCR 産物は、検出されたすべての検体において349bpでなく1st PCR とほぼ同じサイズの約400bpであった(図2)。B3型ではMHR2プライマーとの相同性が低いとの報告がある通り²⁾、本事例のH 遺伝子についても semi-Nested PCR となり約400bpにバンドが確認されたと考えられる。N 遺伝子は採取した検体すべてから検出され、検体種別やワクチン接種歴の有無、発症から検体採取までの期間による差はなかった。ウイルスが分離された5人はワクチン未接種者1人、ワクチン接種者4人で、咽頭ぬぐい液からのみウイルスが分離され、血液、尿からは分離されなかった。そのうちワクチン接種者4人では、発症日から2日以内に検体を採取していたことから、ワクチン接種者のウイルス分離に用いる検体は、発症から2日以内の咽頭ぬぐい液が有効であると考えられた。

疫学調査において、幼稚園の園児は3～6歳が349人、2歳(週2回保育)が64人の合計413人であり、そのうちワクチン未接種者は1人で、接種率は99.8%であった。接触のあった3～6歳の園児の発症率は、349人中9人で、わずか2.6%であった。患者KはMRワクチンを1期と2期に接種していたが、検体採取時(発症日)の抗体保有状況は、IgM 0.13, IgG 2.3であった。患者11人の感染は、発症日から患者A～Gの7人が、ほぼ同一時であったと考えられる。また、患者H, Iは幼稚園での接触、患者Jは患者Bの妹であり、それぞれ2次感染が考えられ、さらに患者Kは患者Hの兄で3次感染であると考えられる(図3)。同一時に感染したグループから遡ると、感染は3月初め頃と考えられ、この期間に幼稚園では雛祭りやお別れ会等の行事が行われており、園児以外も幼稚園に出入りしている。園児でない患者Aもこの期間に幼稚園に出入りしているため、この期間において幼稚園での感染が疑われたが感染源を特定するまでに至らなかった。

和歌山市保健所は、園児における麻疹の発生を受け、全園児と教職員のワクチン接種歴調査、ワクチン未接種者への接種勧奨、有症状時の受診勧奨を実施した。さらに患者Hの同居接触者である小学生(患者K)の発症を受け、小学校に対しても同様の協力を依頼した。

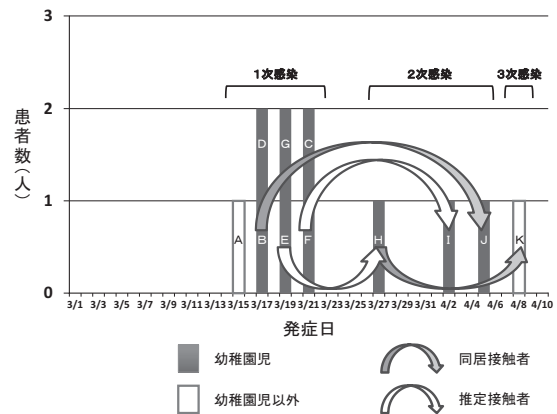


図3. 患者A～Kにおける発症日別発生状況

この期間中、幼稚園と小学校付近の医療機関には重点的に情報提供を行った。このような保健所の対応がサーベイランス強化となり、ワクチン接種歴のある軽症患者10人を確認することができた。

おわりに

麻疹患者の発生を受け、和歌山市保健所の積極的な疫学調査と和歌山市衛生研究所の迅速な対応により、通常見逃す恐れがあった軽症患者(ワクチン接種者)10人を確認したが、幼稚園におけるMR1期ワクチンの接種率が99.8%と高率であったため、感染拡大は限定的であった。

和歌山市では、本事例以外にも家族内感染3事例が3～5月に発生し、合計11人から麻疹ウイルスの遺伝子を検出した。患者11人のワクチン接種歴は、接種者3人、未接種者6人、不明2人であり、ウイルス分離では、接種者1人(発症日から2日以内に採取された咽頭ぬぐい液)と未接種者6人からウイルスが分離され、不明2人からは分離されなかった。また、N 遺伝子の系統樹解析の結果はすべてB3型であった。

今回の集団事例を経験して、麻疹対策においては、保健所と衛生研究所の連携を密にするとともに、医療機関の協力を得て、早期対応することが重要であると思われた。

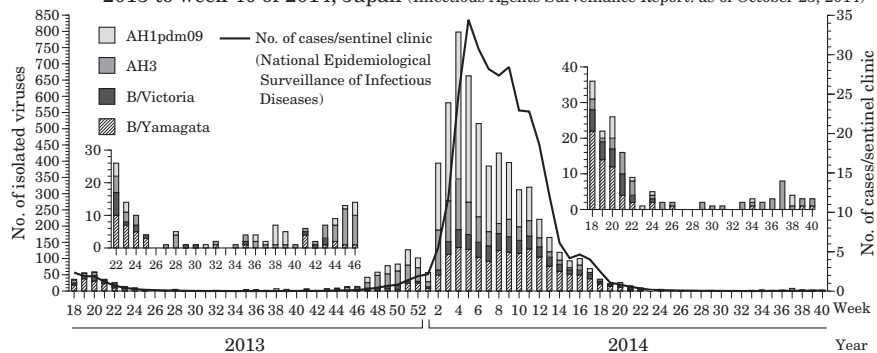
参考文献

- 1) 感染症発生動向調査: 都道府県別人口百万人あたり麻疹報告数 2014年 第1～26週 (2014年7月2日現在)
<http://www0.nih.go.jp/niid/ja/idsc/idwr/diseases/measles/measles2014/meas14-26.pdf>
 (Accessed 7/2, 2014)
- 2) IASR 34: 201-202, 2013
 和歌山市衛生研究所
 江川秀信 金澤祐子 太田裕元 廣岡真理子
 西山貴士 森野吉晴
 和歌山市保健所
 丹生哲哉 藤井広子 神戸千佐 岩田ゆかり
 松浦英夫 永井尚子

Analysis of influenza virus isolates in the 2013/14 season, Japan.....	254	Properties of the AH3 subtype influenza isolates from an outbreak in a nursing home for the elderly, August 2014–Mie Prefecture	272
Trends of influenza epidemic of the 2013/14 season according to the pathogen surveillance, Japan.....	258	Characteristics of subtype AH3 influenza virus isolated from the latter half of the 2013/14 season to the beginning of the 2014/15 season (week 35-36 of 2014)–Mie Prefecture	272
Trends of the seasonal influenza epidemic according to the hospitalization surveillance in the 2013/14 season, Japan.....	261	A falciparum malaria case who visited a community hospital after returning from West Africa.....	274
Epidemic of influenza virus in the 2013/14 season–Okinawa Prefecture	262	Enteroviruses detected from the environmental water in April to December in 2013 through the National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases: Environmental surveillance of poliovirus	275
Prevalence of the influenza antibody positives prior to the 2013/14 season, Japan–FY 2013 National Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases	264	Descriptive epidemiology of dengue cases in Japan–January to September, 2014	276
Process of selection of influenza vaccine strains for the 2014/15 season, Japan	267	A virus isolate in the past, which turned out to be adenovirus 57 (HAdV57) –Osaka Prefecture.....	278
Antigenicity of influenza vaccine strains, which was altered through the virus adaptation to the egg and matching of its antigenicity to the epidemic strains.....	269	Measles epidemic in a kindergarten, March to April, 2014 –Wakayama City.....	278
The second wave of avian influenza A (H7N9) epidemic in the mainland China	271		

<THE TOPIC OF THIS MONTH> 2013/14 influenza season, Japan

Figure 1. Weekly cases of influenza and isolation of influenza viruses from week 18 of 2013 to week 40 of 2014, Japan (Infectious Agents Surveillance Report: as of October 23, 2014)



In the 2013/14 season (from week 36/September of 2013 to week 35/August of 2014), influenza A(H1N1)pdm09 (AH1pdm09) became the main strain for the first time in past 3 seasons; other epidemic strains were influenza virus type B followed by the subtype AH3. The number of patients reached the peak in January as usual.

Incidence of Influenza patients: Under the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID), 5,000 influenza sentinels (3,000 pediatric and 2,000 internal medicine clinics) report influenza cases at weekly basis (<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/34/405/de4051.pdf>). The number of patients/week/sentinel (epidemic index) exceeded 1.0 in the national level (a sign of start of the epidemic season) in week 51 of 2013 and the level was maintained for 21 weeks till week 19 of 2014 (<http://www.nih.go.jp/niid/en/10/2096-weeklygraph/2572-trend-week-e.html>). The epidemic reached its peak in week 5 of 2014 with the incidence of 34.4 cases/sentinel (Fig. 1), whose level was the same as that of the previous season (36.4 per sentinel in week 4 of 2013). The total number of patients per sentinel for the whole season was 301.0 (239.0 in 2012/13 season).

In prefecture levels, the epidemic index exceeded 10.0 first in Okinawa in the 1st week of 2014. The number of prefectures with the epidemic index exceeding 10.0 increased to 30 in week 3 of 2014 and to 47 all prefectures in week 5, and then the influenza epidemic expanded nationwide. In 2013/14 season, Okinawa Prefecture didn't experience the summer season influenza that occurred every year since 2005 (see p. 262 of this issue).

The total number of influenza patients visiting medical institutions, which was estimated from sentinel reports, was about 15,720,000 from week 36 of 2013 to week 21 of 2014 (September 2, 2013–May 25, 2014).

The hospitalization surveillance started in September 2011 for estimating number of severe influenza cases. According to its report, total 9,905 patients were hospitalized in about 500 “designated hospital sentinels with ≥ 300 beds” in this season. The number of hospitalized patients was 5% less than in the previous season (10,373 in 2012/13) (see p. 261 of this issue).

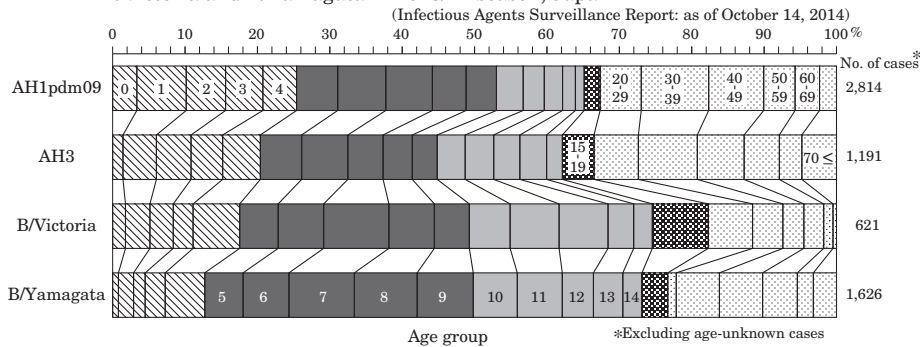
Isolation/detection of influenza virus: In 2013/14 season, the prefectural and municipal public health institutes (PHIs) reported total 8,230 isolation/detections (6,345 isolations and 1,885 detections without virus isolation) (Table 1 in p. 253 of this issue). Among them, 6,738 were reported from influenza sentinels and 1,492 from elsewhere (Table 2 in p. 253, see p. 258 of this issue).

Influenza virus isolated/detected in the 2013/14 season consisted of AH1pdm09 (43%), subtype AH3 (21%) and type B (36%). AH1pdm09 became dominant for the first time since 2010/11 season. Among type B viruses, ratio of Yamagata lineage to Victoria lineage was 7:3 (Table 1 in p. 253). The subtype AH3 reached the peak in week 4 of 2014, and then declined. Type B exceeded type A in week 10 of 2014 (Fig. 1; Fig. 2 in p. 253). The peak age was 5-9 years both for AH1pdm09 and type B Yamagata lineage (Fig. 3 and see p. 258 of this issue).

Antigenic characteristics of the 2013/14 season isolates and their drug resistance (see p. 254 of this issue): National Institute of Infectious Diseases conducted detailed antigen analysis of isolates from Japan and other Asian countries. All of the 255 AH1pdm09 isolates, except one antigen variant, were antigenically similar to the vaccine strain A/California/7/2009. All of the 244

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 3. Age distribution of cases with isolation of influenza virus AH1pdm09, AH3, B/Victoria and B/Yamagata in 2013/14 season, Japan



subtype AH3 isolates were antigenically similar to the vaccine strain A/Texas/50/2012. All of the 163 Yamagata lineage isolates were all antigenically similar to vaccine strain B/Massachusetts/02/2012; among them 28% of the isolates belonged to the clade 2 genetic type (same as 2013/14 season vaccine strain), and 72% to the clade 3 genetic type (represented by B/Wisconsin/1/2010, a 2012/13 season vaccine strain). All of the 104 Victoria lineage isolate were antigenically similar to the vaccine strain B/Brisbane/60/2008.

Among 2,524 AH1pdm09 isolates in Japan, 105 isolates (4.2%) had the H275Y mutation, a marker of the oseltamivir/peramivir resistance. Sapporo City in Hokkaido experienced a local epidemic of the H275Y mutant from November 2013 to February 2014; as a consequence, the mutant occupied 28% of all the isolates in Hokkaido. So far tested, subtype AH3 and type B isolated in Japan were all sensitive to oseltamivir, zanamivir, peramivir, and laninamivir.

Immunological status of Japanese population (see p. 264 of this issue): According to the sero-surveillance conducted under the National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (FY2013), among 6,571 sera collected before the 2013/14 season (from July to September in 2013), the HI antibody positives ($\geq 1:40$) to A/California/7/2009[A(H1N1)pdm09] were $\geq 70\%$ in the population in their teens and early twenties, and 20-30% among population younger than 4 years or older than 55 years. The population HI antibody positive to A/Texas/50/2012 [A(H3N2)] was around 40-50% or more in all the age groups except age group <4 years and 60-64 years whose antibody positive rate was relatively low ($\sim 30\%$). Antibody positives to B/Massachusetts/02/2012 (B Yamagata lineage) occupied $>50\%$ among population aged 15-29 years (highest among 20-24 year olds) and $\sim 10\%$ among the population younger than 4 years. The percentage of the antibody positives to B/Brisbane/60/2008 (B Victoria lineage) was the highest ($\sim 50\%$) among population aged 35-44 years, and $\sim 20\%$ among <4 year and 60-64 year aged groups.

Influenza vaccine: The quantity of trivalent vaccines produced for 2013/14 season was 33,880,000 vials (1ml/vial), of which estimated 25,810,000 vials were used.

The vaccine strain selected for 2014/15 season for the AH1 subtype was A/California/7/2009pdm09 (X-179A) which was the same as for 2010/11-2013/14 seasons, whereas the vaccine strain for AH3 was changed to A/New York/39/2012 (X-233A) strain. The vaccine strain for type B was B/Massachusetts/2/2012 (BX-51B) (Yamagata lineage) as in 2013/14 season (see pp. 267 & 269 of this issue).

Avian influenza A(H7N9): In China, influenza virus A(H7N9) broke out late in March 2013. So far, total 454 confirmed cases including 171 deaths have been reported. The epidemic consisted of two waves, the second wave (since October 2013) being larger in scale than the first (before October 2013). The number of patients in the second wave was 318 and that of deaths 127 (see p. 271 of this issue).

The avian influenza H7N9 was classified as "designated infectious disease" on 26 April, 2013 in Japan. Its laboratory diagnosis is now possible in 74 PHIs and 16 quarantine laboratories in Japan. All the laboratories have already received the H7N9 detection manual and the test kits (reagents for PCR tests, primers, probes, and a positive reference, etc.).

Avian influenza A(H5N1): In 2014, total 13 cases including 6 deaths (9 cases including 4 deaths in Cambodia; 2 cases and zero deaths in China, and 2 cases including 2 deaths in Vietnam) were reported (as of 17 October) (http://www.wpro.who.int/emerging_diseases/AvianInfluenza/en/).

Avian influenza in Japan: In April 2014, there was an outbreak of the highly pathogenic avian influenza in a meat poultry farm in Kumamoto Prefecture. On the 22nd day after the completion of the preventive measures, the setting of the movement restriction area has been released. The genotype of the virus was identical to that H5N8 subtype isolated in the Republic of Korea suggesting its Korean origin.

Act on special measures against the new type influenza: The act was issued on 11 May 2012 and enforced on 13 April 2013 with the objectives of protecting life and health of Japanese citizens and minimizing the adverse effects on the daily life and economy. The Japanese government produced a government action plan and all the prefectures in Japan completed prefecture level action plan in June 2013.

Additional comments: Trends of influenza outbreaks should be monitored continuously by sentinel surveillance, school outbreak surveillance, hospitalization surveillance and other possibilities. The virus isolation should be conducted throughout the year and the antigenic and genetic changes of the epidemic strains should be monitored so as to secure vaccine candidate strains. Monitoring of the resistance to anti-influenza drugs among isolates and the antibody level of Japanese population should be continued for risk management in future.

Flash reports on the isolation and detection of influenza viruses in 2013/14 season are found in see p. 272 of this issue and <http://www.nih.go.jp/niid/en/iasr-inf-e.html>.

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