



福岡医発第2536号(地)

平成27年12月22日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 松 田 峻一良
(公 印 省 略)

「病原微生物検出情報(2015年11月号)」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

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

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 田中泰之
会長 廣瀬真恵

(地Ⅲ182)

平成27年12月4日

都道府県医師会

感染症危機管理担当理事 殿

日本医師会感染症危機管理対策室長

小森 貴

「病原微生物検出情報」の送付について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、「病原微生物検出情報」の2015年11月号＜特集：インフルエンザ2014/15 シーズン＞をお送りいたしますので、ご査収の程よろしくお願い申し上げます。

なお、本病原微生物検出情報は、国立感染症研究所のホームページ (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>) に掲載しておりますので、管下郡市区医師会等に対する周知方ご高配下さいますよう、お願い申し上げます。



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>

Vol.36 No.11 (No.429)

2015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

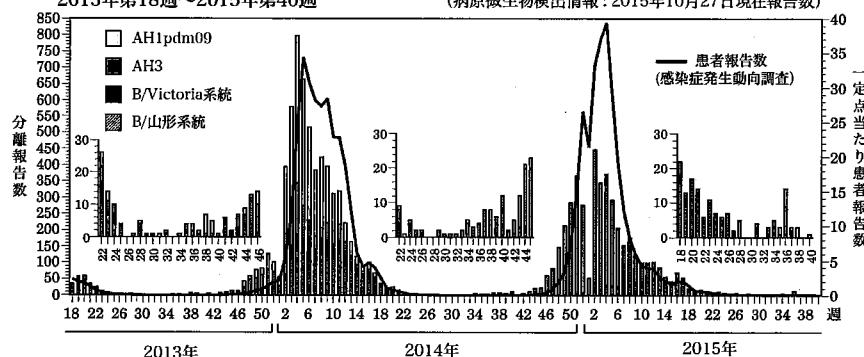
(禁、無断転載)

2014/15シーズンインフルエンザ分離株の解析4, 介護老人保健施設併設病院で発生した集団感染: 広島県9, 夏のB型による高齢者施設集団発生: 沖縄県11, 基幹定点医療機関における流行時の負荷の把握12, インフルエンザ脳症14, 超過死亡の評価15, 2013/14シーズンの予防接種状況と2014/15シーズン前の抗体保有状況: 流行予測調査16, 平成27年度インフルエンザワクチン株選定経過19, 鳥インフルエンザ流行状況22, CDCの提唱するインフルエンザのパンデミックリスクアセスメント23, 2015/16シーズンインフルエンザウイルス分離速報: 三重県25, 愛知県26, 茨城県27, EV-D68が検出された急性弛緩性脊髄炎を含む8症例: さいたま市28, アデノウイルス54型による流行性角結膜炎: 福井市29, 手足口病とヘルパンギーナ患者数推移と原因ウイルス検出結果: 鳥根県30, 乳児集団感染性胃腸炎事例からのCVB5とHPeV-1の検出: 大阪府31, 先天梅毒の動向2011~2014年32

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 2014/15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~2015年第40週 (病原微生物検出情報: 2015年10月27日現在報告数)



2014/15シーズン (2014年第36週/9月~2015年第35週/8月) のインフルエンザは、国内では2シーズンぶりにAH3が流行の主体で、2015年1月がピークであった。後半にはB型も流行し、2015年第12週にピークを迎えた。

患者発生状況: 感染症発生動向調査では、全国約5,000のインフルエンザ定点医療機関 (小児科約3,000, 内科約2,000) から、インフルエンザの患者数が毎週報告されている。週別定点当たり報告数の推移 (図1) (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/10/weeklygraph.html>) をみると、2014年第48週に全国レベルの流行開始の指標である1.0人を超え、2015年第18週まで1.0人以上が持続した。報告のピークは2015年第4週 (39.4人) であった (図1)。都道府県別にみると、2014年第48週に初めて岩手県で流行の注意報レベルである定点当たり報告数10.0人を超え、2015年第2週には47都道府県すべてで定点当たり報告数10.0人を超えた (http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/Hasseidoko/Levelmap/flu/2014_2015/trend.html)。本シーズンの定点当たり報告数/週の累積は289.8人であった (前シーズンは301.0人)。

2014/15シーズンは流行開始後間もなく、施設内集団発生事例が報告された (本号9ページ)。沖縄県では2005年以降毎年のように夏季にインフルエンザが流行したが、2013/14シーズン以降みられていない。

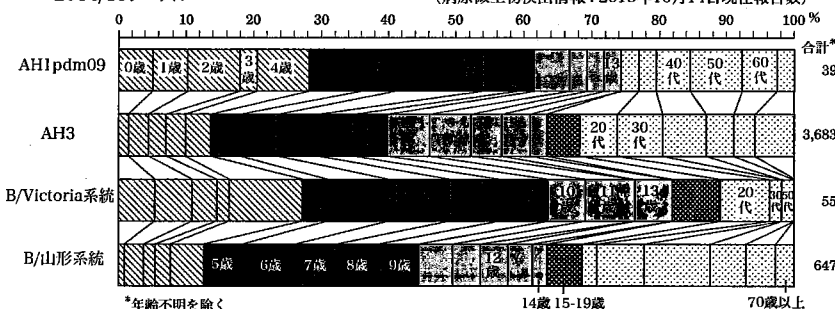
ただし、沖縄県でのみ定点当たり報告数1.00以上が継続し (2014年第47週~2015年第42週現在)、2015年7月には施設内集団発生事例があった (本号11ページ)。

インフルエンザ定点医療機関の報告数に基づく推計では、2014年第36週~2015年第20週 (2014年9月1日~2015年5月17日) の間に全国の医療機関を受診したインフルエンザ患者数の累計は約1,503万人であった。重症例把握を目的とする入院サーベイランス (2011年9月に開始) によると、2014/15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12,705人で、前シーズンの総数9,905人と比較して約28%の増加であった (本号12ページ)。2014/15シーズンに5類感染症の急性脳炎 (脳症を含む) として届け出られた患者のうち、インフルエンザ脳症に分類される患者数は101例 (暫定値) であり、前シーズン (96例) と同程度であった (本号14ページ)。また、2014/15シーズンは2015年1月に総死亡者数が閾値を上回り、5,000人程度の超過死亡が発生した (本号15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) が2014/15シーズンに分離・検出したインフルエンザウイルスの報告総数は6,170 (分離4,456, 検出のみ1,714) 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5,100, インフルエンザ定点以外の検体からの分離・検出数は1,070 (2ページにつづく)

抗体保有状況：予防接種法の改正により、2013年4月1日から法に基づき、予防接種による免疫の獲得状況に関する調査（本号16ページ）が行われている。2014/15シーズン前の2014年7～9月に採血された血清（約7,000検体）における抗A/California/7/2009 [A(H1N1)pdm09] 抗体保有率（HI価 $\geq 1:40$ ）は、10代と20代前半の年齢群では75%以上、0～4歳群および60歳以上では40%未満であった。抗A/New York/39/2012[A(H3N2)] 抗体保有率は、10～14歳が80%以上で、0～4歳群は30%未満、30歳以上群では40～60%であった。B/Massachusetts/2/2012(B型山形系統) に対する抗体保有率は10代～40代が50%以上であり、特に20代が70%

(病原微生物検出情報：2015年10月14日現在報告数)



2015/16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25～28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) (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, 2011/12~2014/15シーズン
Table 1. Isolation/detection of influenza viruses during the 2011/12-2014/15 influenza seasons

型 Type	シーズン* Season*			
	2011/12	2012/13	2013/14	2014/15
A H1pdm09	11 (4)	109 (54)	2,847 (649)	40 (22)
A H1	-	-	-	-
A H3	3,709 (1,434)	3,667 (1,379)	1,204 (535)	3,699 (1,529)
A NT	- (14)	- (15)	- (4)	- (12)
B/Victoria	1,088 (14)	357 (28)	627 (116)	55 (8)
B/Yamagata	547 (8)	805 (31)	1,656 (278)	649 (104)
B NT	82 (304)	49 (195)	20 (272)	11 (39)
C	25 (36)	- (2)	21 (9)	2
合計 Total	5,462 (1,814)	4,987 (1,704)	6,375 (1,863)	4,456 (1,714)

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: 2015年10月14日現在報告数)

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

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

[Infectious Agents Surveillance Report: as of October 14, 2015 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, 2014/15シーズン
Table 2. Isolation/detection of influenza viruses during the 2014/15 influenza season

型 Type	Total (A+B)	(A)	(B)
A H1pdm09	62	49	13
A H1	-	-	-
A H3	5,228	4,297	931
A NT	12	3	9
B/Victoria	63	55	8
B/Yamagata	753	653	100
B NT	50	42	8
C	2	1	1
合計 Total	6,170	5,100	1,070

(A) インフルエンザ定点(小児科+内科) Reports from influenza sentinel (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 sentinel

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

2014年9月~2015年8月に採取された検体より各地方衛生

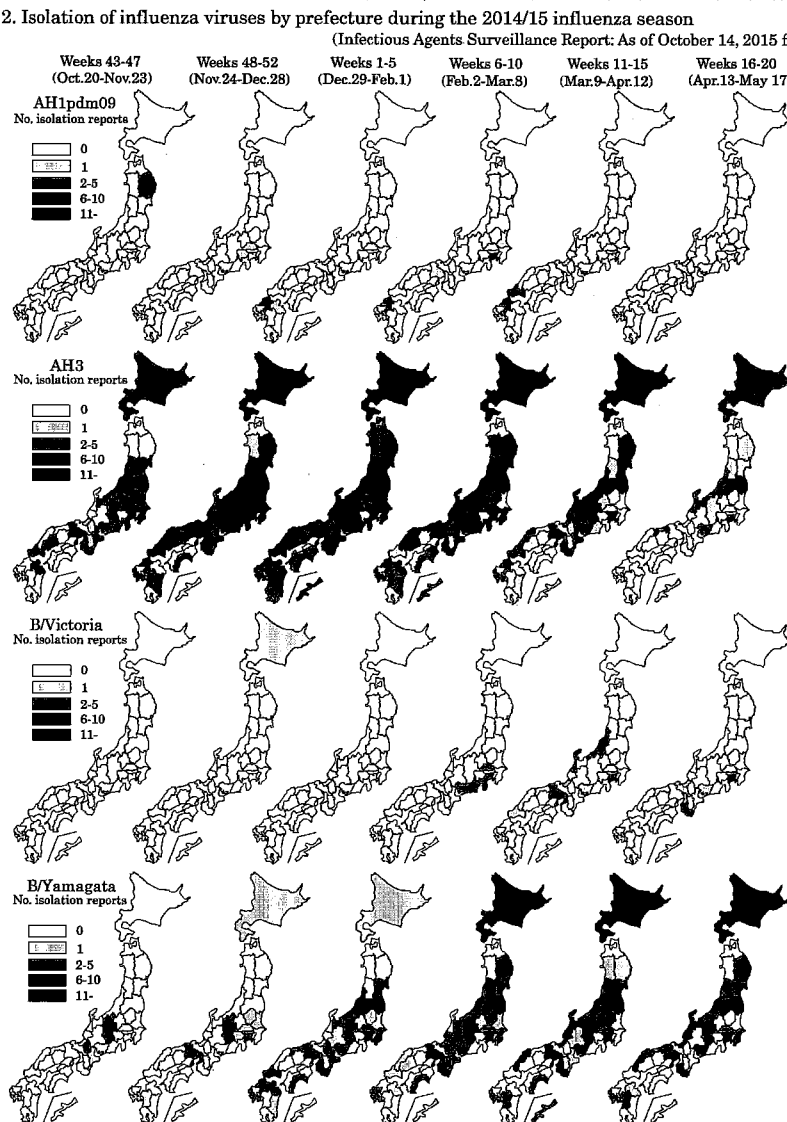
研究所で分離・検出されたウイルス報告数, -: 報告なし

(病原微生物検出情報: 2015年10月14日現在報告数)

Based on samples collected from September 2014-August 2015.

(Infectious Agents Surveillance Report: as of October 14, 2015 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, 2014/15シーズン (病原微生物検出情報: 2015年10月14日現在報告数)
Figure 2. Isolation of influenza viruses by prefecture during the 2014/15 influenza season



<特集関連情報>

2014/15シーズンのインフルエンザ分離株の解析

1. 流行の概要

2014/15インフルエンザシーズンは、2014年第48週には定点当たりの患者報告数が1を超え流行期に突入した。これは前シーズンより3週早い流行入りであった。国内のインフルエンザウイルスの亜型・型の流行は、2012/13シーズン以来A(H3N2)が主流であった。A(H3N2)の報告数は2015年第2週をピークに減少したが、B型は同週から増え始め第12週にピークとなった。またB型は、第12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、大多数の国でA(H3N2)が流行の主流であったが、一部の国(インド、ネパール、イタリアなど)ではA(H1N1)pdm09が主流であった。

2014/15インフルエンザシーズンの総分離・検出報告数6,156株(A型亜型未同定およびC型は除く)における型/亜型比は、A/H1pdm09が1%(62株)、A/H3が85%(5,228株)、B型が14%(866株)であった。B型はB/山形/16/1988に代表される山形系統とB/ビクトリア/2/1987に代表されるビクトリア系統の混合流行で、その割合は約9:1であった。海外においても山形系統の流行が主流であった国が多かった。

2. 各亜型の流行株の遺伝子および抗原性解析

2014/15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/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09, A/ニューヨーク/39/2012(H3N2), B/マサチューセッツ/2/2012(山形系統), B/ブリスベン/60/2008(ビクトリア系統)]を用いた赤血球凝集抑制(HI)試験によって行われた。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、分与を受けた。地衛研から分与された株について、HAおよび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また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: 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。国内分離株はすべてHA遺伝子系統樹上のサブクレード6B(アミノ酸置換: K163Q, A256T)に属していた(次ページ図1)。サブクレード6B内にはさらに複数の集団が形成されたが、これらのウイルスに抗原性の違いはなく、すべてワクチン株A/カリフォルニア/7/2009類似株であった(後述)。

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、ラオス、ネパール、インド)で分離された99株(国内24株、海外75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2014/15シーズンワクチン株A/カリフォルニア/7/2009に抗原性が類似していたが、台湾で分離された2株は変異株であった。この2株は、赤血球凝集素(HA)タンパク質の抗原性部位にあたる190番目アミノ酸が従来のセリンからアルギニンへと置換しており、これが抗原変異へ影響したと推察された(次ページ図1, 下線)。

2-2) A(H3N2) ウイルス

遺伝子系統樹解析: HA遺伝子系統樹のクレード3Cは、サブクレード3C.1(代表株: A/テキサス/50/2012株), 3C.2, 3C.3(代表株: A/ニューヨーク/39/2012株)に分かれる(6ページ図2)。さらにサブクレード3C.2は3C.2a(アミノ酸置換: L3I, N144S, F159Y, K160T, N255D, Q311H, D489N)を形成し、3C.3内にはA/スイス/9715293/2013株に代表される3C.3a(A138S, F159S, N225D), および3C.3b(E62K, N122D, L157S, M347K)がクレードを形成している。解析した分離株の多くは遺伝子系統樹的にはクレード3C.2aに属していたが、3C.3aおよび3C.3bに属する株も少数ながら検出された(6ページ図2)。2015年2月以降に検体採取された国内分離株の92%は3C.2aに属し、8%は3C.3aに属した。また、3C.2aはアミノ酸の変異によってさらに、Q57K群, S114T群, R142K, Q197R群, V347M群に細分化された。2015/16シーズンの流行株がどのように変化するか注意深く監視する必要がある。

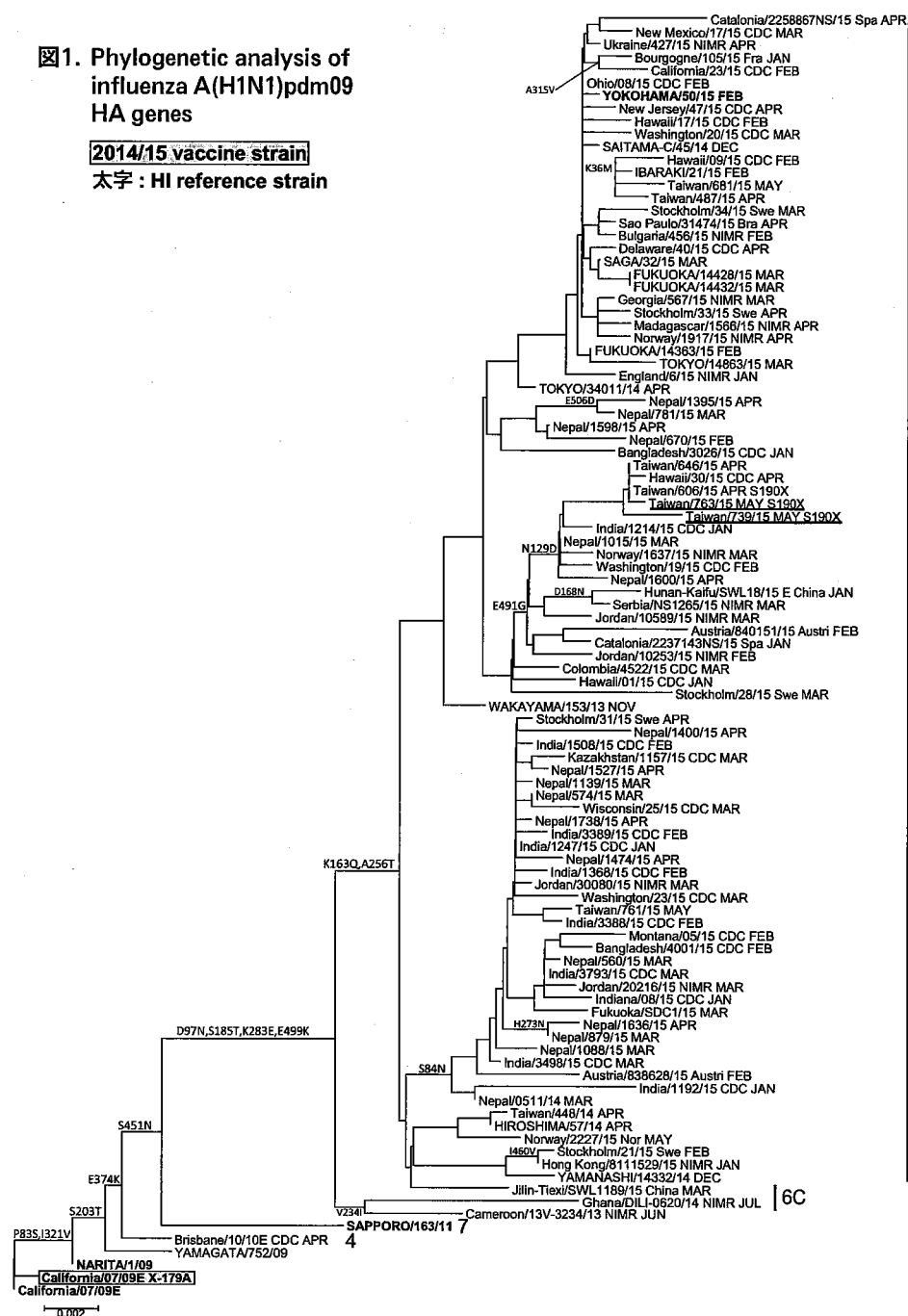
抗原性解析: 国内および海外(台湾、モンゴル、ラオス、ネパール、韓国)で分離された366株(国内311株、海外55株)について、8~11種類のフェレット感染血清を用いて抗原性解析を行った。また、最近のA(H3N2)分離株が極めて低い赤血球凝集活性しか示さず、HI試験の実施が困難な場合が多かったことから、本亜型ウイルスについては中和試験法を用いて抗原性解析を実施した。

解析した分離株の7割以上について、2014/15シーズンワクチン株A/ニューヨーク/39/2012(クレード3C.3)との抗原性の乖離が示された。一方で分離株の7割以上が次期(2015/16)シーズンのワクチン株に選定されたA/スイス/9715293/2013(クレード3C.3a)細胞分離株と抗原的に類似していた。しかし、解析した分離株の半数以上は、ワクチン製造用の卵高増殖性株であるA/スイス/9715293/2013(NIB-88)と抗原性が乖離しており、この結果は、本ワクチン製造株が卵馴化による抗原変異の影響を受けているためと考えられた。また、流行の主流を占めたクレード3C.2aに属するA/岐阜/46/2014およびA/兵庫/3054/2014の細胞分離株との抗原性解析では、分離株の7割以上がこれらと類似していることが示された。

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

2014/15 vaccine strain

太字: HI reference strain



2-3) B型ウイルス

遺伝子系統樹解析:

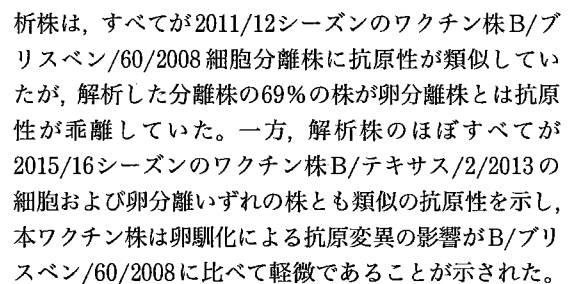
山形系統: 2015年2月以降に検体採取された国内分離株はすべて, HAタンパク質にS150I, N165Y, N202S, S229D アミノ酸置換を持つクレード3 (代表株: B/ウィスコンシン/1/2010株, B/ブーケット/3073/2013株)に属した(7ページ図3)。R48K, P108A, T181A, S229G アミノ酸置換を持つクレード2 (代表株: B/マサチューセッツ/2/2012株)に属する株は検出されなかった。また, 国内分離株の中から, 山形系統とビクトリア系統のリアソータント株 (HA: 山形系統, NA: ビ

クトリア系統)も散発的に検出された。

ビクトリア系統: HAタンパク質にN75K, N165K, S172P アミノ酸置換を持つクレード1A (代表株: B/ブリスベン/60/2008株, B/テキサス/2/2013株)にすべて属した(8ページ図4)。

抗原性解析: 国内および海外(台湾, ラオス, ネパール, モンゴル)から収集した分離株のうち, 山形系統の205株(国内151株, 海外54株)については8種類のフェレット感染血清を用いて, ビクトリア系統の39株(国内37株, 海外2株)については5~8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

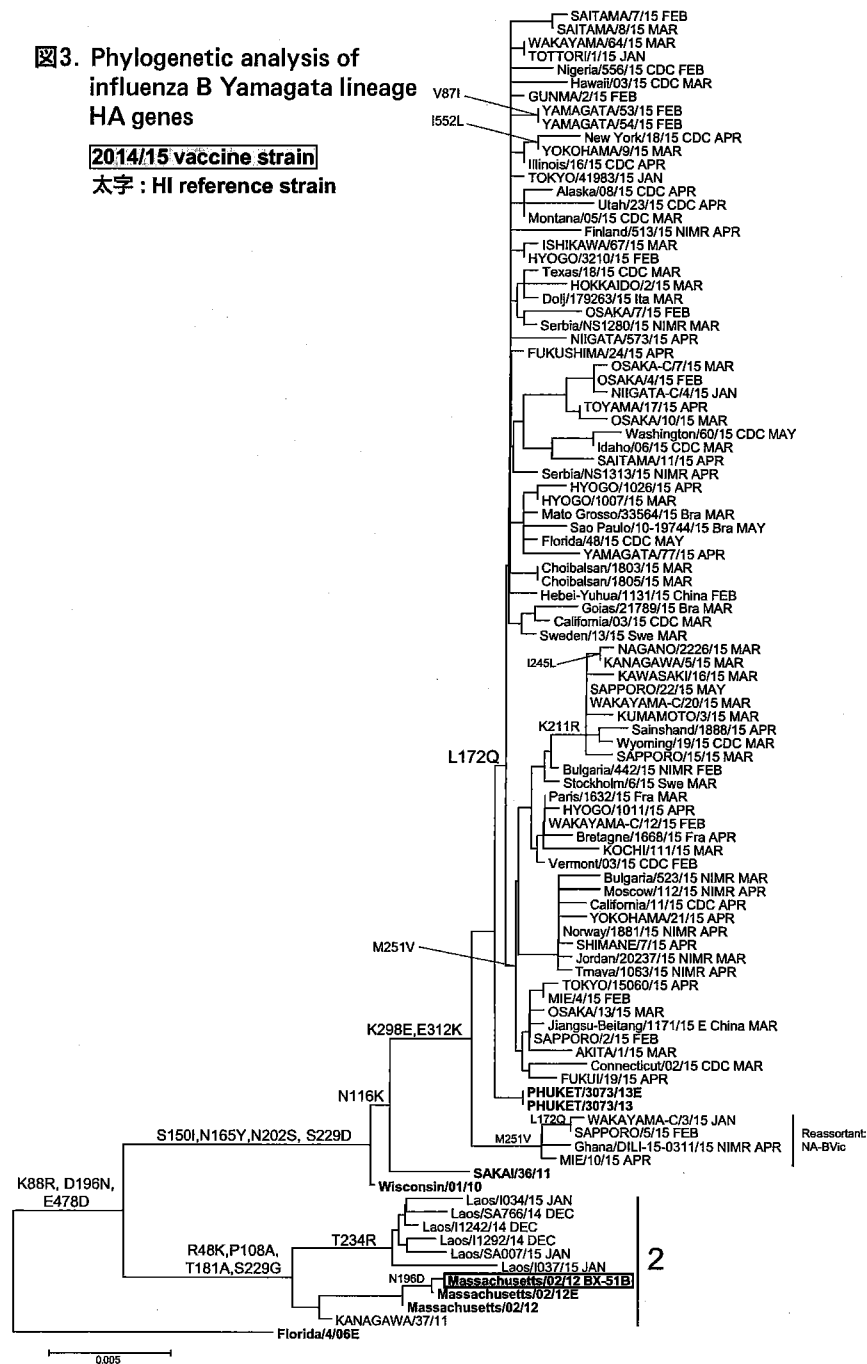
2014/15 vaccine strain
太字 : HI reference strain



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

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

2014/15 vaccine strain
太字: HI reference strain



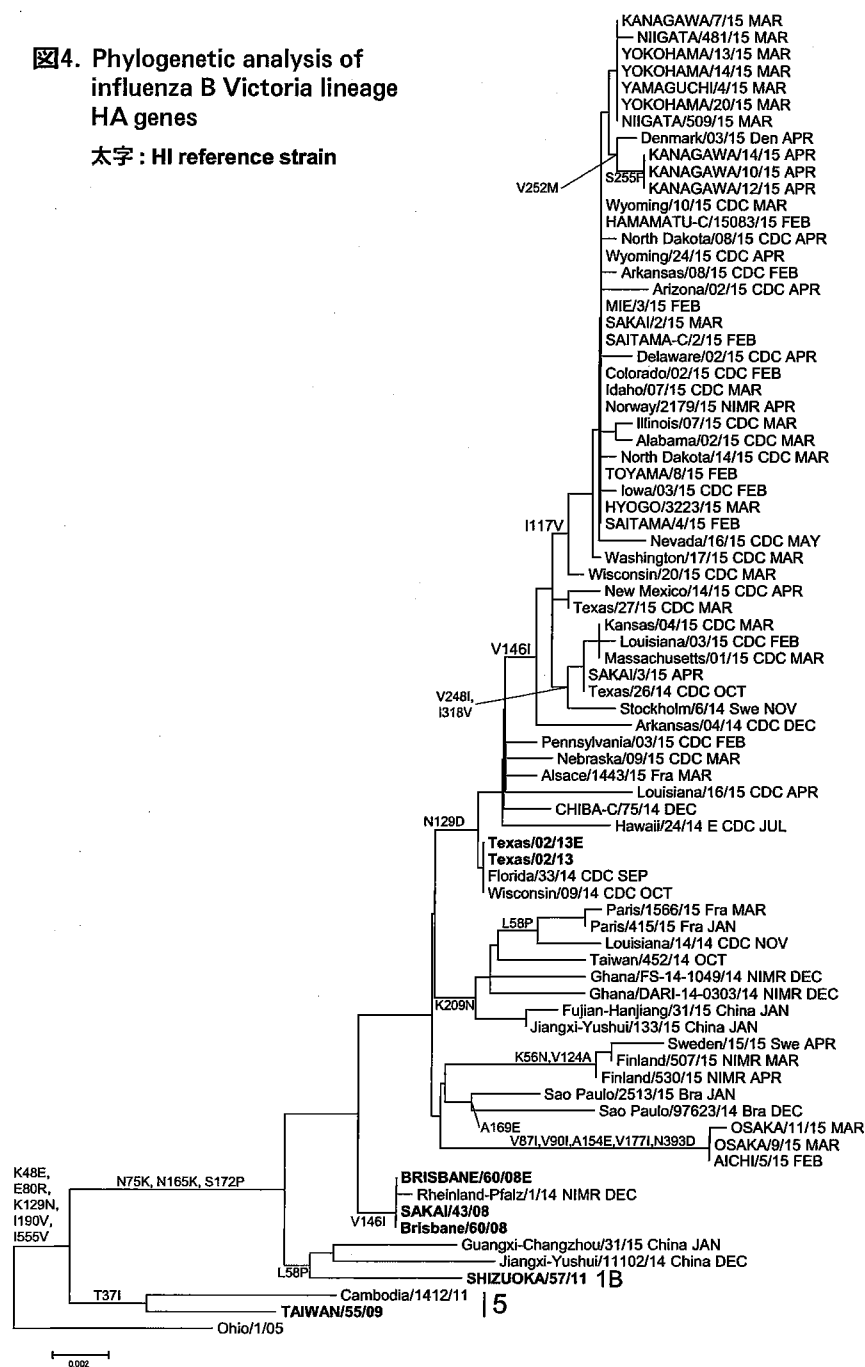
レル) および4種類のノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤オセルタミビル (商品名タミフル), ザナミビル (商品名リレンザ), ペラミビル (商品名ラピアクタ), ラニナミビル (商品名イナビル) が承認されている。しかし, M2 阻害剤はB型ウイルスに対して無効であり, さらに現在, 国内外で流行しているA(H1N1)pdm09ウイルスおよびA(H3N2) ウイルスは, M2 阻害剤に対して耐性を示すため, インフルエンザの治療には, 主にNA阻害剤が使用されている。日本はNA阻害剤を多用していることから, 薬剤耐性株の検出状況を継続的に監視し, 国や地方自治体, 医療機関および世界

保健機関 (WHO) に対して迅速に情報提供することは公衆衛生上非常に重要である。そこで感染研では全国の地衛研と共同で, 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスを実施している。

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

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

太字: HI reference strain



3-1) A(H1N1)pdm09 ウイルス

2013/14シーズン初期には、札幌市を中心とする北海道内で、H275Y 耐性変異をもつオセルタミビル・ペラミビル耐性 A(H1N1)pdm09 ウイルスの地域流行があり、2014/15シーズンも引き続き耐性ウイルスの出現が懸念された。しかし、2014/15シーズンには、国内において A(H1N1)pdm09 ウイルスの流行がほとんどなく、分離・検出報告数は62で、2013/14シーズンの報告数3,495と比べて、非常に少なかった。2014/15シーズンには、報告された62件のうち、分離株42株について解析を行った。その結果、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。海外（インド、台湾、ラオス、ネパール）で分離された81株についても、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353株について解析を行った。その結果、NA に R292K 耐性変異を持ち、オセルタミビルおよびペラミビルに対して耐性を示し、ザナミビルに対する感受性も低下したウイルスが1株検出された。ウイルスが検出された患者は、オセルタミビルおよびペラミビルによる治療を受けており、薬剤の影響によって患者の体内で耐性ウイルスが選択されたと考えられ

る。海外(韓国, 台湾, モンゴル, ラオス, ネパール)で分離された120株については, すべての解析株が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。

3-3) B型ウイルス

国内で分離された288株および海外(台湾, モンゴル, ラオス, ネパール)で分離された69株について解析を行った結果, すべての解析株は4薬剤に対して感受性を示し, 耐性株は検出されなかった。

4. 2014/15シーズンのワクチン株と流行株の抗原性の一致性の評価

インフルエンザ株サーベイランスはWHO世界インフルエンザ監視・対応システム(Global Influenza Surveillance and Response System: GISRS)によって, 地球規模で実施されており, このサーベイランスの結果をもとに流行予測とワクチン株選定が行われている。しかし, 卵を用いる現行のワクチン製造には国家検定に要する期間も加えると6カ月以上を要するため, 流行予測とワクチン株の選定を前シーズンのインフルエンザの流行終息前に行わなければならない, 結果的にワクチン株と流行株の抗原性が一致しない場合もある。このような背景を踏まえて, 2014/15シーズンのワクチン株(卵またはMDCK細胞分離株)およびワクチン製造株(卵高増殖性株)と実際の流行株との抗原性の一致状況について, シーズン終了後に得られた総合成績に基づき遡って評価した。

わが国における2014/15シーズン用のインフルエンザワクチン株は, 感染研における「インフルエンザワクチン株選定のための検討会議」での検討により, A/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) が選定され, 厚生労働省健康局長に報告された(IASR 35: 267-269, 2014参照)。その後, 2014年5月14日付で決定され, 通知された(IASR 35: 157, 2014)。

A(H1N1)pdm09ウイルス: 一部の国を除き, 国内外におけるA(H1N1)pdm09ウイルスの流行は小規模であったが, 分離された流行株のほとんどが, ワクチン株A/カリフォルニア/7/2009(卵分離株)およびワクチン製造株A/カリフォルニア/7/2009(X-179A) (卵高増殖性株)と抗原性が一致していた。

A(H3N2)ウイルス: 2014/15シーズンのH3N2ウイルスは, 総分離・検出報告数の85%を占め, 流行の主流であった。そのほとんどが, HA遺伝子の遺伝系統的にはワクチン株A/ニューヨーク/39/2012(クレード3C.3に属する)とは異なるクレード3C.2aに属しており, また抗原部位におけるアミノ酸置換を有していた。このため抗原性解析された流行株の多くは, ワクチン株A/ニューヨーク/39/2012(細胞および卵分離株)ならびにワクチン製造株A/ニューヨーク/39/2012(X-233A) (卵高増殖性株)から抗原性は大きく乖離していた。

B型ウイルス: 2014/15シーズンのB型ウイルスの分離・検出報告数の割合は, 全体の14%を占め, そのうち山形系統とビクトリア系統の割合は9:1であった。2014/15シーズンのB型ワクチンは山形系統から選定されており, 山形系統の流行株はすべてワクチン株B/マサチューセッツ/2/2012(細胞および卵分離株)およびワクチン製造株B/マサチューセッツ/2/2012(BX-51B) (卵高増殖性株)と抗原性が類似していた。

本研究は「厚生労働省発生動向調査に基づくインフルエンザサーベイランス」事業として全国地方衛生研究所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, 英フランススクリック研究所, 豪ビクトリア州感染症レファレンスラボラトリー, 中国CDC)から提供された。本稿に掲載した成績は全解析成績の中から抜粋したものであり, その他の成績はNESIDの病原体検出情報システムにより毎週地衛研に還元されている。また, 本稿は上記研究事業の遂行にあたり, 地方衛生研究所全国協議会と感染研との合意事項に基づく情報還元である。

国立感染症研究所

インフルエンザウイルス研究センター第一室

・WHOインフルエンザ協力センター

中村一哉 岸田典子 藤崎誠一郎 白倉雅之

高下恵美 桑原朋子 佐藤 彩 秋元未来

三浦秀佳 小川理恵 菅原裕美 渡邊真治

小田切孝人

地方衛生研究所インフルエンザ株

サーベイランスグループ

<特集関連情報>

広島県内の介護老人保健施設併設病院で発生したインフルエンザの集団感染事例

はじめに

2014/15シーズンのインフルエンザは例年よりも早く流行が始まり, A(H3N2)型を主流とし, 高齢者施設で死亡例を含む多くの集団発生が報告された。こうした中, 広島県内の介護老人保健施設(以下老健)を併設する病院でインフルエンザの集団感染事例が発生し, 広島県の依頼を受けて積極的疫学調査を実施したので概要を報告する。

端 緒

2015年1月7日, 広島県内の病院から管轄保健所に, 病院内でインフルエンザが発生している(入院患者および職員54人)との報告があり, その後死亡例も発生したことを受け, 広島県は病院と共に記者発表を行う

とともに、アウトブレイクの原因究明のために国立感染症研究所 実地疫学専門家養成コース (FETP) に積極的疫学調査の依頼を行った。

病院は、内科、外科、整形外科、脳神経外科、泌尿器科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科、呼吸器科、消化器科、循環器科、婦人科、麻酔科および精神科を有するとともに、老健、通所リハビリテーションおよび訪問看護ステーション等を併設している。

病院は東館および西館からなり、193床 (一般急性期病棟57床、地域包括ケア病棟56床、医療療養病棟40床、介護療養型医療施設40床; 2014年12月26日現在) を有する。老健は入所定員72人 (2014年12月26日現在) で、当該建物の3階および4階に療養室を持つ。

調査における症例定義は次のように定めた。2014年12月19日～2015年1月19日に、病院および老健の入院患者、入所者および職員において、次の条件を満たした者とした。

確定例: インフルエンザ迅速抗原検査により陽性と診断された者

疑い例: 37.5℃以上の発熱を認めた者。ただし、他の明らかな発熱の原因がある場合や、発症後48時間以降にインフルエンザ迅速抗原検査陰性の場合を除く。

事例概要

確定例は98例 (15%) で、内訳は、入院患者16%、入所者27%、職員11%であった。確定例の年齢中央値は、入院患者84.5歳、入所者91歳と極めて高齢であったのに対し、職員では40歳であった。また、確定例のうち糖尿病、心疾患、呼吸器疾患等の重症化リスクを有する者の割合は、入院患者98%、入所者70%と高かった。肺炎および気管支肺炎を発症した者は7人いたが、脳症を発症した者はいなかった。一方、疑い例は60例 (9%) であった。

2014年12月23日にインフルエンザ迅速抗原検査により陽性と診断された病棟職員が初発例であると考えられた。その後、入院患者、老健入所者、老健職員等へと拡大し、2015年1月13日に診断された症例を最後に、確定例は認められなかった。

病院では、外来・病棟合わせて、毎シーズン500例前後のインフルエンザ迅速抗原検査が実施されている。2014/15シーズンは第47週に外来患者の陽性者1人が診断されたが、一部の職員の間でのみ情報共有され、病院・老健の職員全体には通知されていなかった。インフルエンザワクチン接種率は、入所者96%、職員85%と高く、早期から接種されていた。入所者については、2014/15シーズンを含め2011年以降毎シーズン9割以上のワクチン接種率を維持していたが、2014/15シーズンに初めて確定患者を認めた。ワクチン効果については、全員の接種歴が把握できた職員について検討した結果28%であり、Flanneryらが報告した米国での外来患者に対する2014/15シーズンのワクチン

効果 (25%) とほぼ同程度であった。職種別では、看護職、介護職およびリハビリテーション職 (以下リハ職) といった入院患者や入所者との接触頻度が高い職種で17%、これら以外の職種で54%であった。また、早期から感染予防策を実施していたリハ職では患者発生を認めなかったが、リハ職を除く看護職および介護職のみでは2%と低値であった。

抗インフルエンザ薬の予防内服については、2014年12月30日、インフルエンザ発症者が院内で最多であった西4病棟職員から実施され、次いで発症者と同室の入院患者、全職員、すべての入院患者および入所者へと対象が広がられたが、流行の終焉間際に実施されたこともあり、本事例からその効果を評価することは困難であった。その他の感染予防策全般については、標準予防策 (手指衛生、マスク着用、咳エチケット) に加え、ワクチン接種、予防内服等様々な対応がとられていたが、発生状況の共有がなされていなかったため対応は後手に回り、かつ、発生当初は発生した病棟のみでの限定的な対応であった。

なお、患者から採取されたウイルス株の解析については、採取した16検体のうち、リアルタイムPCR法により1検体からAH3型が検出され、遺伝子解析でクレード3C.3aに分類された。

病院での検査結果を十分に活用し、流行の早期探知を行うとともに、検査結果を施設全体で共有する体制が必要である。

考察

本事例では、職員や老健入所者で高いワクチン接種率を達成していたにもかかわらず、多くの者がインフルエンザを発症した。インフルエンザワクチンはウイルスの変異や製造過程での制約から効果が変動するため、ワクチン接種のみでのインフルエンザ予防、対策では不十分であることが示された。ただし、高齢者や基礎疾患を有するいわゆるハイリスク群が多数施設、病院内にいたにもかかわらず、合併症、死亡例が少数で抑えられた。また、高いワクチン接種率と流行初期から手指衛生やマスク着用に加え、インフルエンザ患者のリハビリ中止など対策を講じやすかったリハ職では、インフルエンザ発症者は一人もいなかった。

以上よりインフルエンザの発症を予防するためには、インフルエンザワクチンの高い接種率に加え、標準予防策、飛沫および接触予防策を流行初期から総合的に講じることが重要であると考えられた。

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース (FETP)

河端邦夫 石金正裕

同インフルエンザウイルス研究センター

小田切孝人

同感染症疫学センター

神谷 元 山岸拓也 松井珠乃 大石和徳

<特集関連情報>

夏のB型インフルエンザウイルスによる高齢者施設
集団発生事例 ― 沖縄県

2015年7月末～8月初めにかけて、これまで報告の乏しい、夏のインフルエンザB型の集団発生事例を経験した。患者はすべて高齢者施設入居者で、呼吸器疾患、腎機能異常、貧血、低栄養状態等の基礎疾患の合併の多い、ハイリスクグループであったが、今回のインフルエンザの経過で死亡に至る重篤な合併症は認めなかった。

はじめに

インフルエンザの流行には季節性があり、温帯および寒帯地域に位置するわが国の大部分の地域では冬季にインフルエンザの流行がみられる¹⁾。一方、東南アジアでは雨季にインフルエンザの流行がみられることが知られ、亜熱帯地域に位置する沖縄県でも夏季にインフルエンザの流行がみられ、その際インフルエンザB型が中心となる場合があることが報告されている²⁾。しかし、国内における夏季のインフルエンザB型の施設内集団発生事例は我々が検索し得た限り報告がなかった。そのため、今回経験した当該事例を報告するとともに、その患者背景を調査した。

インフルエンザB型集団発生の経過

沖縄県那覇市内の高齢者施設のA棟(入所者44名)において、7月24日に施設入所者2名が37.5℃以上に発熱し、診断キットでインフルエンザB型と診断され治療された。その後、入所者の発熱が相次ぎ、最終的に41名が発熱した(発症率;93%)。入居者における発症者(37.5℃以上)の状況を流行曲線(図)に示す。診断キット陽性者は最終的に計33名に上った(発症者の80%)。8月1日については、多数の発熱者が発生したため、それまでの未検査者19人全員を対象に診断キット検査を行った。その結果、発熱者16名中8名が、診断キットでB型陽性と判定された。この8名と診断キット陰性の発熱者9名に対して治療としての抗インフルエンザ薬投与を開始し、さらに未発熱の診断キット陰性者2名に対しても予防内服を行った。以後、入所者

における新規のインフルエンザ発生はなかった。なお、7月22日と23日に介護職員各1名がインフルエンザB型と診断されていた。

今回、インフルエンザ感染による入院者および死亡者は出ていない。インフルエンザの2次感染による細菌性肺炎が4例みられ、2例が入院加療を受けた(9%)。治療を行った42例に対して、オセルタミビルを37例に投与し、発症時に経口摂取が困難であった5例にペラミビルを使用した。職員への2次感染は1名のみであった。同施設内には、入所者の行き来のないB棟(入所者100人)があるが、発症者はみられなかった。

入所者のインフルエンザに対するハイリスク者の検討

入所者の患者背景について調べた。入所者は男性が25名で女性が19名の計44名で、平均年齢が83.9歳、最年少が67歳、最年長が99歳であった。基礎疾患として、気管支喘息で投薬を受けていた者が8名(18%)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)で投薬を受けていた者が1名(2%)であった。慢性循環器疾患治療者が4名(9%)であった。2015年5月29日施行の検診時の血液検査結果では、全入所者44名中、クレアチニン値が1.0以上の腎機能障害を13人(30%)に認め、ヘモグロビンA1cが6.0%以上の耐糖能異常を認めたものが5名(11%)、血清アルブミン値が4.0mg/dl以下の低栄養状態のものが38名(86%)であった。また、ヘモグロビンが男性で13.0g/dl以下、女性で12.0g/dl以下の貧血を認めたものが、計22名(50%)であった。入所者は、2014年11月に全員インフルエンザの予防接種を受けていた。

考察

インフルエンザB型の集団発生の報告は少なく、報告も冬季発生例を中心としている³⁾。今回の夏季のインフルエンザB型の集団発生は、当地が夏季にもインフルエンザが流行することが多くなってきた地理的要因が影響を与えた可能性が考えられる⁴⁾。

インフルエンザは、高齢者、腎機能障害、循環器、呼吸器疾患、糖尿病を基礎疾患とする者で重症化しやすいことが知られている^{1,5)}。今回、入所者はすべて高齢者であり、また、血清アルブミン低値の低栄養状態者、貧血等の所見を持つ者が多いハイリスクグループであった。インフルエンザB型においても重症の合併症例の報告⁶⁾もあるが、幸いにも今回の症例は、2次感染による細菌性肺炎が4例みられた以外には、死亡などの転帰をとる重篤な合併症は認めなかった。

高齢者施設では、ハイリスクグループの存在や施設内の集団生活といった特殊な環境のため、いったん、インフルエンザウイルスが持ち込まれると、集団発生対策には困難な面がある⁷⁾。施設内流行対策には、ワクチンの定期接種の実施、抗ウイルス薬の予防投与を含む早期の使用、普段からの入所者を取り巻く環境の

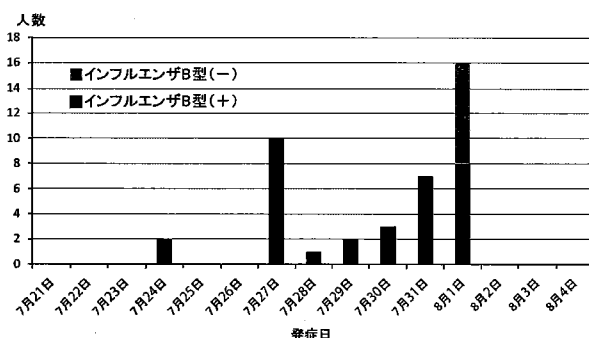


図. 高齢者施設A棟において発熱を認めた入所者の流行曲線
(2015年7月21日～8月4日)(n=41)

整備, 流行状況に関する情報収集の強化, 医療従事者や施設職員および見舞者などへの感染予防の徹底, 発症時の医療機関との緊密な連携などで総合的に対応することが必要であると思われる。

参考文献

- 1) 藤田次郎, 日本臨床内科医会誌 29: 530-540, 2014
- 2) 砂川智子, 他, 日本化学療法学会雑誌 62 Suppl: 304, 2014
- 3) 中村雅子, 他, 感染症学雑誌 81 Suppl: 223, 2007
- 4) 伊波義一, 他, 感染症学雑誌 86 Suppl: 267, 2012
- 5) CDC, MMWR 54(PR-8): 1-41, 2005
- 6) Ak Ö, et al., J Infect Chemother 18: 961-964, 2012
- 7) 山之上弘樹, 他, Clinic Magazine 42: 15-19, 2015
くばがわメディカルクリニック 久手堅憲史
琉球大学医学部附属病院長 藤田次郎

<特集関連情報>

基幹定点医療機関における季節性インフルエンザ流行時の負荷の把握

はじめに

世界保健機関 (WHO) によるパンデミックインフルエンザ危機管理の暫定ガイドライン (以下, ガイドライン) において, 各国はリスク評価に基づいた行動計画の策定を推奨されている¹⁾。そのリスク評価の指標として, 発生したパンデミックインフルエンザの1) 重症度, 2) 伝播力, 3) 医療への負荷の3つが挙げられ, 3) 医療への負荷の指標としては, 総外来患者に占めるインフルエンザ入院患者の割合, 集中治療室や人工呼吸器を利用する患者に占めるインフルエンザ入院患者の割合等が示されている。日本では, 季節性インフルエンザの流行状況を把握するサーベイランスとして, 外来についてはインフルエンザ定点医療機関, 入院については基幹定点医療機関から情報を得ている。この中で, インフルエンザ入院患者数とともに, 集中治療室や人工呼吸器の利用等は把握されているが, ガイドラインに示されている指標を求めるための, 総外来患者数や総急性期病床利用者数等の母数は把握されていない。また, ガイドラインには定められていないものの, 医療スタッフのインフルエンザ罹患状況など「医療現場での負荷」を反映する情報も重要であるが, このような情報も継続的に収集されておらず, 解釈する方法も確立していない。

このため, 国立感染症研究所感染症疫学センター (以下, 疫学センター) および協力医療機関 (基幹定点医療機関3施設) は, ガイドラインの評価指標のうち, 医療への負荷に着目し, それぞれの医療機関での季節性インフルエンザによる医療への負荷を把握する上で適切な指標を求めるため, 2013/14シーズンよりパイ

ロット的研究を開始した。

具体的には, 入院サーベイランスで得られる情報に付加して収集すべき項目の洗い出しと, 情報収集過程における課題を明らかにすることを目的とし, 現在も進行中である^{2,3)}。

本稿では研究の概要を述べるとともに, 2013/14シーズンと2014/15シーズンの結果から得られた季節性インフルエンザの医療への負荷について記載した。

方法

まず, 探索的研究手法により情報収集方法について整理するため, 疫学センターは自治体および協力医療機関へのヒアリングを行い, 実施可能な方策を検討した。その結果, 本研究で試みる情報収集方法は, 「季節性インフルエンザの流行シーズン中, 協力医療機関の担当者が週一回, 以下の3つの情報: 1) 日毎の外来インフルエンザ患者数, 2) 日毎の入院におけるインフルエンザおよびその他の疾患における人工呼吸器利用およびICUの入室状況, 3) 1週間当たりの看護師・医師等におけるインフルエンザ罹患数を取りまとめ, メール等で自治体および疫学センターの担当者へ報告し, 情報共有すること」とした。

なお, 各医療機関で収集する情報は, 医療機関同士の比較ではなく, 同一医療機関内のベースライン設定を念頭に置いて実施することとした。そのため, 上記1) 日毎の外来インフルエンザ患者数の定義は, 抗インフルエンザ薬の処方者数, カルテ病名にインフルエンザと記載があった者の数, インフルエンザウイルス迅速検査陽性者数など, 各協力医療機関の現状に合わせて定めることとした。また, 1), 2) は, 指標算出のため, 分母情報となる総外来受診者数・総入院患者数 (急性期病床利用数), および患者隔離目的での個室利用患者数をあわせて報告することとした。疫学センターの担当者は, 各シーズンについて報告データをグラフなどにまとめ, それぞれの協力医療機関と自治体に還元した。

結果

協力医療機関A・B・Cにおける総外来患者数に占めるインフルエンザ外来患者数の割合, 急性期病床に占めるインフルエンザによる入院患者数の割合, スタッフのインフルエンザ罹患数について, それぞれピークにおける週当たりの割合とその期間を次ページ表に示す。シーズンで比較すると, 総外来患者数に占める割合・急性期病床利用に占める割合とも, 2014/15シーズンの方がピークのみられる時期が早かった。また, どちらの割合のピーク値も, すべての医療機関において2014/15シーズンの方が高かった。いずれの医療機関でも総外来患者に占めるインフルエンザ患者の割合は, 通常的外来が休みとなる土曜日・日曜日・祝日・年末年始で高くなり, ピークも同様であった。

スタッフ罹患数のピーク時期はいずれの医療機関でも2014/15シーズンの方が早く, 医療機関A・Cは2014/

表. 医療機関A・B・Cにおける総外来患者に占めるインフルエンザ患者の割合、急性病床に占めるインフルエンザ入院患者の割合、スタッフの罹患数、およびそれらのピーク(調査期間2014年1月1日～2014年3月31日、2014年12月29日～2015年4月5日)

医療機関	シーズン	(週当たりインフルエンザ患者数/週当たり総外来患者数)のピーク値(%)	外来患者数に対するピーク時期	(週当たりインフルエンザ入院患者数/週当たり急性期病床利用数)のピーク値(%)	入院患者に対するピーク時期	ピーク時の週当たりスタッフ罹患数(人)	週当たりスタッフ罹患数のピーク時期
A	2013/14	1.0% (41/4336)	2014/2/10-2/16	0.7% (23/3098)	2014/2/17-2/23	8	2014/1/20-1/26
	2014/15	10.2% (88/861)	2014/12/29-2015/1/4	1.4% (45/3305)	2015/1/26-2/1	14	2014/12/29-2015/1/4
B	2013/14	1.5% (44/2929)	2014/1/27-2/2	0.7% (25/3596)	2014/3/3-3/9	33	2014/1/27-2/2
	2014/15	1.8% (53/2945)	2015/1/12-1/18	1.4% (49/3469)	2015/1/5-1/11	20	2015/1/5-1/11
C	2013/14	4.1% (100/2442)	2014/1/27-2/2	1.9% (48/2499)	2014/1/27-2/2	9	2014/2/3-2/9
	2014/15	8.6% (254/2942)	2015/1/12-1/18	4.8% (121/2537)	2015/1/19-1/25	39	2015/1/12-1/18

15シーズンが週当たりの罹患数が多かった。医療機関Bは2013/14シーズンに職場内のアウトブレイクが確認され、週当たりの罹患数が多かった。

考 察

本研究で整理し、用いた情報収集の枠組みにより、ガイドラインに示された3) 医療への負荷を測る指標を求めるための母数と、「医療現場での負荷」の指標である医療スタッフのインフルエンザ罹患状況について、収集可能であることが示された。

今回対象とした医療機関においては、総外来患者に占めるインフルエンザ患者の割合は曜日等による患者の受診行動変化による影響を大きく受け、また、通常の外来が休みとなる週末などではどうしても急性疾患としてのインフルエンザの割合が増加していた。このため、インフルエンザ患者数の動向把握には、週ごとの分析、あるいは外来におけるインフルエンザ患者の実数に着目した方が妥当と考えられた。一方、急性期病床に占めるインフルエンザ入院患者には曜日の影響はみられなかったことから、実数ではなく割合に着目する方法が妥当と考えられる。

過去2シーズンのピークの比較では、2014/15シーズンの流行の立ち上がりが早く、その患者数が多いことが示された。これは全国の定点サーベイランスによる傾向と同様であった⁴⁾。また、入院(急性期病床)に占めるインフルエンザ患者の割合は、A～Cの医療機関すべてにおいて2014/15シーズンの方が高く、全国の入院サーベイランスで2014/15シーズンに報告が多かったことと同様の傾向であった⁴⁾。

スタッフの罹患数について、A・Cの医療機関では2014/15シーズンの方が罹患数は多かったが、B医療機関でのみ2013/14シーズンのスタッフ罹患数ピークが高かった。これはB医療機関での職場内でのアウトブレイクを反映しているものであり、アウトブレイクが発生した場合には、一定した負荷の動向を見ることが困難となる可能性が示唆された。なおB医療機関においては、その後、感染対策が徹底されたとの報告があり、本研究によって定期的に実施された院内スタッフの罹患状況把握が対策に繋がったと考えられる。

以上の結果から、A～Cの医療機関すべてにおいてインフルエンザ入院の割合ピークが高く、また時期も早く、かつスタッフの罹患数ピークの高さ(アウトブ

レイクのあった医療機関Bを例外とする)やピーク時期の早かった2014/15シーズンの方が、2013/14シーズンより季節性インフルエンザによる医療現場への負荷は高かったと推測された。

まとめ

本研究により、医療への負荷を把握するための指標について、一定の成果を得ることができた。

本研究で定義した情報収集方法によって得られる指標に基づき、各医療機関のベースラインを設定し、新型インフルエンザ等の発生時における各医療機関への負荷を把握する体制を整備するとともに、平時からのリスク評価・対策に繋げていくことが今後の課題である。

参考文献

- WHO, Pandemic Influenza Risk Management WHO Interim Guidance, 2013
- 砂川富正, 「感染症発生動向調査の改善ポイントに関する研究(3)インフルエンザのリスクアセスメントに必要な情報収集メカニズムの検討」, 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究」平成25年度報告書, 2014年
- 松井珠乃, 「新型インフルエンザ発生時リスクアセスメントに必要な情報収集のメカニズム開発に関する研究」, 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「感染症発生時の公衆衛生的対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究」平成26年度報告書, 2015年
- 国立感染症研究所・厚生労働省結核感染症課, 今冬のインフルエンザについて(2014/15シーズン)
国立感染症研究所感染症疫学センター
高橋琢理 砂川富正 松井珠乃 大石和徳
公立昭和病院感染症科 小田智三
国立病院機構熊本医療センター小児科
高木一孝
沖縄県立南部医療センター感染症内科
豊川貴生
東京都健康安全研究センター健康危機管理情報課
寺田千草 関なおみ 杉下由行
熊本県健康危機管理課 服部希世子 飴 陽子
沖縄県福祉保健部健康増進課 糸数 公

<特集関連情報>

インフルエンザ脳症について

はじめに

日本では、例年、冬季を中心にインフルエンザが流行する。インフルエンザは、重い合併症を引き起こすことで知られており、たとえば細菌性の二次性肺炎を引き起こすことで、高齢者や基礎疾患を持つ免疫不全患者では重症化することが報告されている。また、インフルエンザは、インフルエンザ関連脳症（以下、インフルエンザ脳症）と呼ばれる、重度の中枢神経症状を呈する急性脳症を発症することもよく知られている。インフルエンザ脳症に関しては、日本からの報告が多く、また、小児例が報告の中心である¹⁾。

日本では、感染症法に基づいた、感染症発生動向調査により、急性脳炎（脳症を含む、以下急性脳炎とのみ記載）の患者を診断した医師には、5類感染症として全例最寄りの保健所に届け出ることが義務付けられており、急性脳炎のサーベイランスが行われている。多様な原因病原体による急性脳炎の報告が集積されているが、その中で、インフルエンザウイルスに関連するものをインフルエンザ脳症として情報を収集することができる。ここで、急性脳炎の感染症発生動向調査にインフルエンザ脳症として届け出られた報告を収集し、インフルエンザ脳症の特徴についてまとめてみたい。

感染症発生動向調査における急性脳炎の届出基準や届出項目

感染症発生動向調査における、急性脳炎の届出基準は、a) 意識障害を伴って死亡した者、あるいは意識障害を伴って24時間以上入院した者、かつ、b) 3つの症状（38℃以上の高熱、何らかの中枢神経症状、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、と定められている（届出基準: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-03.html>）。

届出票には年齢、性別のほかに、発熱や頭痛、嘔吐、項部硬直、けいれん、髄液細胞数の増加、その他の症

状を自由に記載できる欄が設けられている。また、初診年月日や診断年月日などの日付とともに、届出時に死亡が確認されている症例に関しては死亡年月日の届出欄がある。その他、感染原因、感染経路、感染地域に関する届出欄も設けられている。

インフルエンザ脳症の報告数

過去6シーズン（2009/10シーズン～2014/15シーズン）で、計748例のインフルエンザ脳症の報告があった。図1には、各シーズンのインフルエンザ脳症の報告数と、その年齢分布を示した。2009/10シーズンにおいては、A(H1N1)pdm09の流行の影響もあり、インフルエンザ脳症の報告数自体が多かった²⁾。また、A(H1N1)pdmが流行した年齢層を反映し、2009/10シーズンのインフルエンザ脳症の年齢分布は、5～9歳がその他のシーズンと比較しても多い。2009/10シーズン以降は、毎シーズン60～100例の報告がある。また、インフルエンザ脳症は小児での報告例が多いが、20歳以上の成人例の報告も各シーズンで変動はあるものの、10～35%で認められることにも注意が必要である。

次ページ図2には、各シーズンにおける、インフルエンザ脳症報告数とインフルエンザ定点当たり報告数の比較を示した。インフルエンザ定点当たり報告数のピークの時期と、インフルエンザ脳症の報告数のピークの時期はよく一致しており、インフルエンザ自体の流行に伴い、インフルエンザ脳症の報告数も増加することがわかる。

インフルエンザ脳症の症状

届け出られた主な症状に関して、0～4歳、5～19歳、20～59歳、60歳以上の4つの年齢群に分け、その報告数と割合を次ページ表1に示した。図1でも示したように、20歳以上の成人例に比べ、0～4歳、5～19歳の報告数が多い。発熱に関しては各年齢群で88.9～95.5%と高い割合で認められており、けいれんに関しては、熱性けいれんを起こしやすい0～4歳で高い割合であった。また、5～19歳、20～59歳では頭痛や嘔吐が比較的多くみられた。20～59歳、60歳以上では小

児例と比較して、項部硬直、髄液細胞数の増加のみられる割合が多く、また、届出時に死亡と届け出られていた症例に関しては、0～4歳では6.9%、5～19歳では4.9%であったが、20～59歳では9.7%、60歳以上では15.2%であった。成人例は、小児例よりも少ないものの、症状ごとには小児例との差異もあり、重症度においては決して軽視はできないと考えられる。

急性脳炎のサーベイランスに関する制約と課題

急性脳炎のサーベイランスの結果を用いるにあたり、いくつかの制約がある。

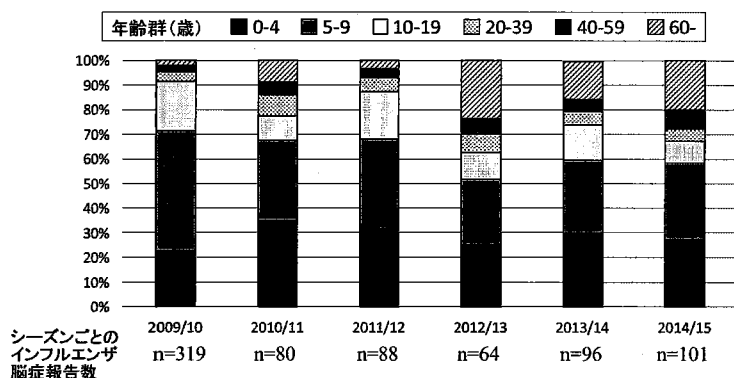


図1. シーズンごとのインフルエンザ脳症報告数の年齢群別割合 (2009/10～2014/15シーズン)

(感染症発生動向調査より 2015年10月18日現在)

まず、急性脳炎の届出基準は臨床診断であり、必ずしも正確な検査診断は求められていない。また、症状や転帰に関しては、届出時に認められたものであり、追加報告は義務ではない。そのため、たとえば、届出後に死亡した症例があった場合でも、報告がなされていないことも考えられる。

このように、サーベイランスの結果の解釈には、いくつか注意が必要であり、サーベイランスの結果のみでは確定的なことは言い難い。しかし、インフルエンザ脳症という稀な疾患の報告を全国規模で、かつ、継続的に評価できるという点では、非常に有用である。今後は、サーベイランスの結果から明らかになったインフルエンザ脳症の特徴に関して、さらに詳細な検討がなされることが期待される。

参考文献

- 1) Morishima T, *et al.*, Clin Infect Dis 2002; 35: 512-517
- 2) Gu Y, *et al.*, PLoS One 2013; 8: e54786

国立感染症研究所感染症疫学センター

<特集関連情報>

2014/15シーズンにおける超過死亡の評価

インフルエンザの社会的インパクトを評価するにあたって、インフルエンザによる患者数も重要であるが、重症化の指標として死亡者数が重要である。世界保健機関 (WHO) はインフルエンザの流行によってもたらされた死亡の増加を、インフルエンザの「社会的インパクト」の指標とする「超過死亡 (excess death, excess mortality)」の概念¹⁾を提唱している。これは直接的、間接的を問わず、インフルエンザ流行がなければ回避できたであろう死亡者数を意味する。わが国においては、日本の現状に応じたモデルとして2種類、全国と大都市 (特別区および政令指定都市) で把握され、<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flu.html> 内「インフルエンザ関連死亡迅速把握システム」にて公表されている²⁻⁴⁾。

全国における超過死亡の推定は、総死亡 (死亡理由を問わない) のみで、死亡から50日後に厚生労働省統計情報部から公表される速報値に基づいて確率的フロンティア推定法⁵⁾を用いて推定され公表されている。

他方、大都市のみにおける超過死亡の推定は、1999年度から厚生労働省健康局結核感染症課によって実施されている「インフルエンザ疾患関連死亡者数迅速把握」事業で行われている。死亡届の数段階ある死因の

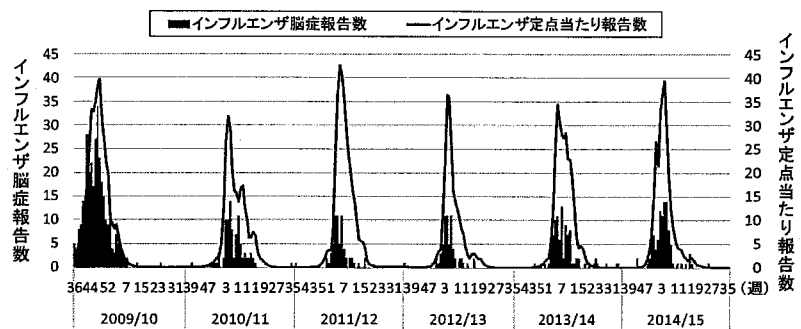


図2. シーズンごとのインフルエンザ脳症報告数とインフルエンザ定点当たり報告数の比較 (2009/10～2014/15シーズン)

(感染症発生動向調査より 2015年10月18日現在)

表1. 年齢群別届出症状割合 (2009/10～2014/15シーズン)

年齢群(歳)	総計	発熱		頭痛		嘔吐		けいれん		項部硬直	
		あり	(%)	あり	(%)	あり	(%)	あり	(%)	あり	(%)
0-4	202	189	93.6	6	3.0	18	8.9	162	80.2	2	1.0
5-19	408	367	90.0	54	13.2	74	18.1	193	47.3	12	2.9
20-59	72	64	88.9	23	31.9	13	18.1	20	27.8	7	9.7
60-	66	63	95.5	5	7.6	8	12.1	27	40.9	11	16.7

年齢群(歳)	総計	髄液細胞数の増加		届出時死亡報告	
		あり	(%)	あり	(%)
0-4	202	4	2.0	14	6.9
5-19	408	10	2.5	20	4.9
20-59	72	13	18.1	7	9.7
60-	66	5	7.6	10	15.2

(感染症発生動向調査より 2015年10月18日現在)

いずれかにインフルエンザあるいは肺炎の記載がある死亡者数が概ね週に一度、保健所の協力を得て感染症サーベイランスシステム (NESID) に登録され、その情報から超過死亡の推定、公開がなされている。概ね死亡日から2週間でHP上に公開されている。本迅速把握システムは毎シーズン12月～3月までの事業であり、4月～11月のデータは欠損している。また、実際には報告遅れが生じていることに留意されたい。

いずれの推定においても、「超過死亡」数は実際の死亡者数が、ベースライン (確率的フロンティア推定法における推定値、つまりインフルエンザ流行がなかった場合に予想される死亡者数) の95%信頼区間の上限である閾値を上回っている週 (月) における、実際の死亡者数と閾値との差、として定義される。

全国と大都市の2つの超過死亡の推定方法は、それぞれ長所・短所がある。流行中の超過死亡の把握という意味では、全国が50日後、大都市が2週間後公開であるので、大都市が圧倒的に有利である。他方、死亡の概念からは、全国は総死亡であるために網羅的で死因の定義の影響を受けないが、大都市はインフルエンザあるいは肺炎死亡であるため限定的になる可能性がある。地域性においても全国の方が優れている。したがって、両者を相補的に活用することが肝要であると思われる。また、両者は死亡の定義が異なるため、単純な比較はできず、互いに包含関係にはないことに留意が必要であると思われる。

図では全国でのシーズンごとの超過死亡者数をまとめている。シーズン中一度も総死亡者数が閾値を上回らなければ超過死亡者数は0となる。これによると1998/99シーズンで超過死亡者数は35,000人を超えているが、2004/05シーズン以降1万人を超えることはなかった。2014/15シーズンは1月に総死亡者数が閾値を上回り、5,000人程度の超過死亡が発生した。直近5シーズンでは3番目と、特別に大きな超過死亡が発生したわけではなかった。

他方で大都市では、実際の死亡者数は、2015年第3週に約680人と突出しており、過去8シーズンの中でも最も多かったが、閾値を上回った週は観察されなかったため、21大都市合計では超過死亡の発生はなかった（前述のURL参照）。

一方、都市別では、仙台市で2015年第5～6週・第13週、さいたま市で2015年第1週、東京都特別区で2014年第49～52週・2015年第2・3・5週、横浜市で2015年第1・3・5週、広島市で2015年第3週、北九州市で2014年第52週・2015年第3週にそれぞれ超過死亡が発生した。たとえば東京都特別区では2015年第3週に2007/08シーズン以来最大である50人弱の超過死亡が発生した。

以上から、2014/15シーズンは全国的には平均的な超過死亡が発生したシーズンであったが、都市別では多くの超過死亡が発生した大都市もあった、とまとめられよう。

参考文献

- 1) Assad F, *et al.*, Bull WHO 1973; 49: 219-233
- 2) 大日康史, 他, IASR 24 (11): 288-289, 2003
- 3) 大日康史, 他, IASR 25 (11): 285-286, 2004
- 4) 大日康史, 他, IASR 26 (11): 293-295, 2005
- 5) 大日康史, 健康経済学, 東洋経済新報社 2003, 86-91
国立感染症研究所感染症疫学センター
大日康史 菅原民枝 砂川富正

<特集関連情報>

2013/14シーズンのインフルエンザ予防接種状況および2014/15シーズン前のインフルエンザ抗体保有状況 — 2014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

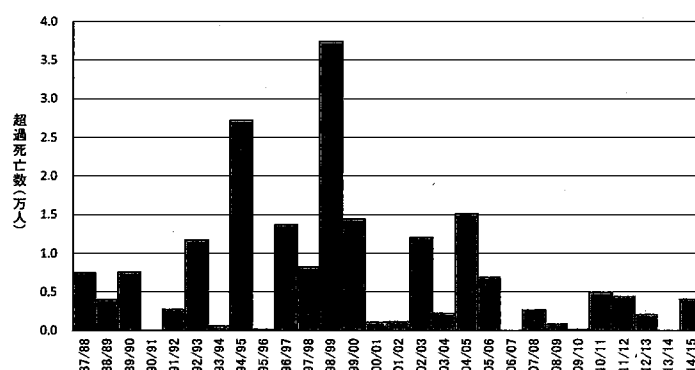


図. 感染研モデルによる各シーズンごとの超過死亡者数の推定(全国・全死亡・全年齢)

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いる。

対象と方法

2014年度のインフルエンザ感受性調査は、北海道、山形県、福島県、茨城県、栃木県、群馬県、千葉県、東京都、神奈川県、新潟県、富山県、石川県、福井県、山梨県、長野県、静岡県、愛知県、三重県、京都府、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、2014年7～9月（インフルエンザの流行シーズン前かつワクチン接種前）の採血時期を原則として実施された（予防接種歴調査は上記都道府県の他、宮城県、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。また、HI法に用いたインフルエンザウイルス（調査株）は1) A/カリフォルニア/7/2009[A(H1N1)pdm09], 2) A/ニューヨーク/39/2012[A(H3N2)], 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)]の4つであり、このうち1)～3)は2014/15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2014/15シーズンのB型ワクチン株とは異なる系統の代表として選ばれたウイルス（2009/10～2011/12シーズンのB型ワクチン株）である。

結果

1) 2013/14シーズンにおけるインフルエンザ予防接種状況

2014年度の調査において2013/14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、7,909名の結果が得られた。次ページ図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6,745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51%（1回接種者：28%、2回接種者：13%、回数不明接種者：10%）であった。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7割は未接種者であった。しかし、2歳以降は多くの年齢層で半数以上の者に1回以上の接種歴があった。また、2回の接種が推奨されている1～12歳の2回接種者の割合をみると、接種回数が明らかな者（1回および2回接種者）の中では57～91%が2回接種者であり、他の年齢層（5～45%）と比較して高かった。

2) 2014/15シーズン前のインフルエンザ抗体保有状況

2014年度は合計で6,805名の対象者について結果が報告された。0歳以降5歳ごとの各年齢群において、0歳～30代は概ね500名以上、40代～60代前半は約300～400名の結果が得られたが、60代後半および70歳以上では100名前後の結果であった。次ページ図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: 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、5歳～20代の各年齢群では70%以上と高く、特に10代～20代前半は75%以上であった。また、30代～50代の各年齢群は概ね50%前後であったが、0～4歳群および60歳以上の各年齢群は40%未満の抗体保有率であった。

A(H3N2): A/ニューヨーク/39/2012 についてみると、5歳～20代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はA(H1N1)pdm09と同様であったが、抗体保有率のピークはA(H1N1)pdm09より年少側の10～14歳群であった。また、30歳以上のすべての年齢群で概ね40～50%台の抗体保有率を示し、40%未満は0～4歳群のみであった。

B型(山形系統): B/マサチューセッツ/2/2012 では20代の75%をピークに10代～40代の各年齢群で概ね50%以上の抗体保有率であった。しかし、10歳未満および50歳以上の各年齢群は40%未満であり、特に0～4歳群および60歳以上の各年齢群は30%未満の抗体保有率であった。

B型(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、抗体保有率が最も高かったのは40～44歳群であり、他の調査株と明らかに異なる傾向がみられた。また、多くの年齢群で40%

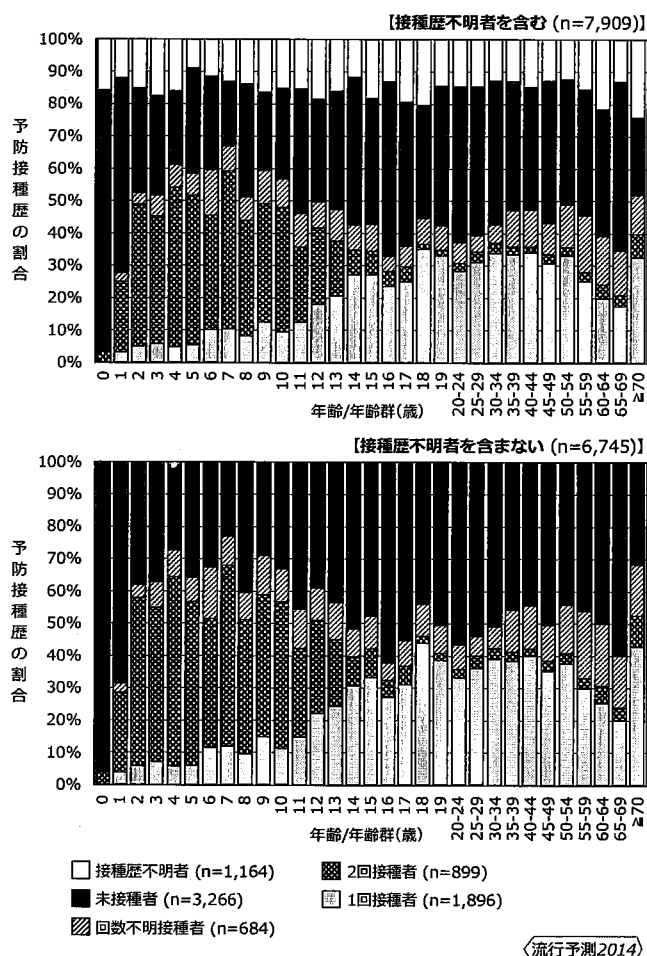


図1. 2013/14シーズンにおける年齢別インフルエンザ予防接種状況

未満の抗体保有率であり、特に0～4歳群、25～29歳群、60歳以上の各年齢群は30%未満であった。

3) インフルエンザ抗体保有状況の年度別比較

2014年度調査結果と過去5年度分のインフルエンザ抗体保有状況について19ページ図3に示した。

A(H1N1)pdm09 は2009年度から6年続けて同じ調査株が用いられた。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抗体保有率が上昇し、特に5～24歳の各年齢群では大きく上昇した。さらに2011年度もすべての年齢群で抗体保有率の上昇がみられた。2012～2013年度は多くの年齢群で2011年度の調査結果とほぼ同等であったが、2014年度は再び抗体保有率が上昇し、約半数の年齢群で前年度より上昇していた。

A(H3N2) については、6年間で5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、2012年度はすべての年齢群で前年度より抗体保有率が低下していた。一方、2013年度および2014年度はそれぞれ前年度の調査結果と比較して、ほとんどの年齢群で抗体保有率が上昇し、2014年度はほとんどの年

年齢群で2009年度以降で最も高い抗体保有率を示した。

B型(山形系統)は2年ずつ3つの調査株が用いられ、2009～2010年度にかけては抗体保有率が低下していたが、2011～2012年度および2013～2014年度では多くの年齢群で抗体保有率の上昇がみられた。

B型(ビクトリア系統)の調査株は2009～2014年度で同じであり、2012年度までは前年度より抗体保有率の上昇がみられたが、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し、2014年度は多くの年齢群でさらに低下していた。

考察

インフルエンザの抗体保有率に影響を及ぼす要因として、通常、ワクチン接種

や罹患は抗体保有率の上昇要因と考えられるが、ワクチンによる抗体持続は半年程度とされていることから、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(主に7～9月に採血した血清を使用)ではみられない可能性がある。また、調査以前に流行したウイルスと当該年度の調査に用いたウイルスの抗原性が似ている場合、罹患による抗体保有により抗体保有率は上昇すると考えられるが、同じ型(亜型、系統)であっても抗原性が異なる場合、保有する抗体と調査株との反応性が低く、結果として抗体保有率が低下する可能性もある。さらに、抗原性が似ているウイルスの流行規模や流行期間の長さなども抗体保有率の変動に影響すると考えられる。

A(H1N1)pdm09において、2010年度、2011年度、2014年度の調査で抗体保有率が前年度より上昇していたのは、それぞれ2009/10シーズン、2010/11シーズン、2013/14シーズンにみられた同亜型(A/カリフォルニア/7/2009類似株)を主流とした流行の影響と考えられた。また、2012～2013年度の調査結果は2011年度とほぼ同等であったが、これは2011/12～2012/13シーズンにおける同亜型の流行がきわめて小規模であり、抗体保有率にほとんど影響を与えなかったためと考えられた。

A(H3N2)についてみると、2011/12シーズンは同亜型を主流とする流行がみられたが、その後に行われた2012年度の調査では抗体保有率が低下していた。これは、2011/12シーズン流行株と2012年度調査株はとも

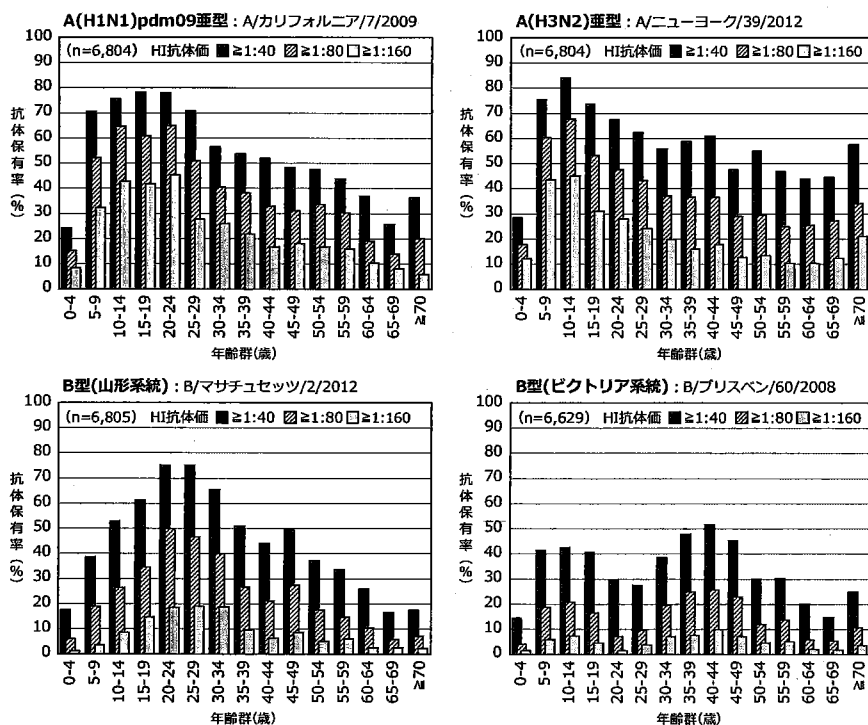


図2. 2014/15シーズン前の年齢群別インフルエンザ抗体保有状況

にA/ビクトリア/361/2011類似株であったが、卵馴化によりワクチン株由来である調査株の抗原性が変化した影響と考えられた。一方、2013年度および2014年度の調査でみられた抗体保有率の上昇は、2012/13～2013/14シーズンにおける同亜型の流行に加え、調査株の卵馴化による抗原変異の影響が小さくなったためと考えられた。

B型(山形系統)において、同じ調査株が用いられた2009～2010年度にかけてみられた抗体保有率の低下は、2009/10シーズンに同系統の流行がみられず、またワクチン株がビクトリア系統であったためと考えられた。一方、2011～2012年度および2013～2014年度にみられた抗体保有率の上昇は、それぞれ2011/12シーズンおよび2013/14シーズンにおける流行の影響が考えられ、さらに近年のワクチン株が山形系統であった影響も考えられた。

B型(ビクトリア系統)でみられた2012年度までの抗体保有率の上昇は、2010/11～2011/12シーズンにおける同系統の流行やワクチン株に用いられていたことによる影響が考えられた。また、2012/13～2013/14シーズンにも同系統の流行はみられたが、規模が小さかったことや、同シーズンにおけるワクチン株が山形系統であったことが抗体保有率の低下に影響したと考えられた。

おわりに

2015/16シーズンは、これまでの3価ワクチン[A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B型(山形系統あるいはビ

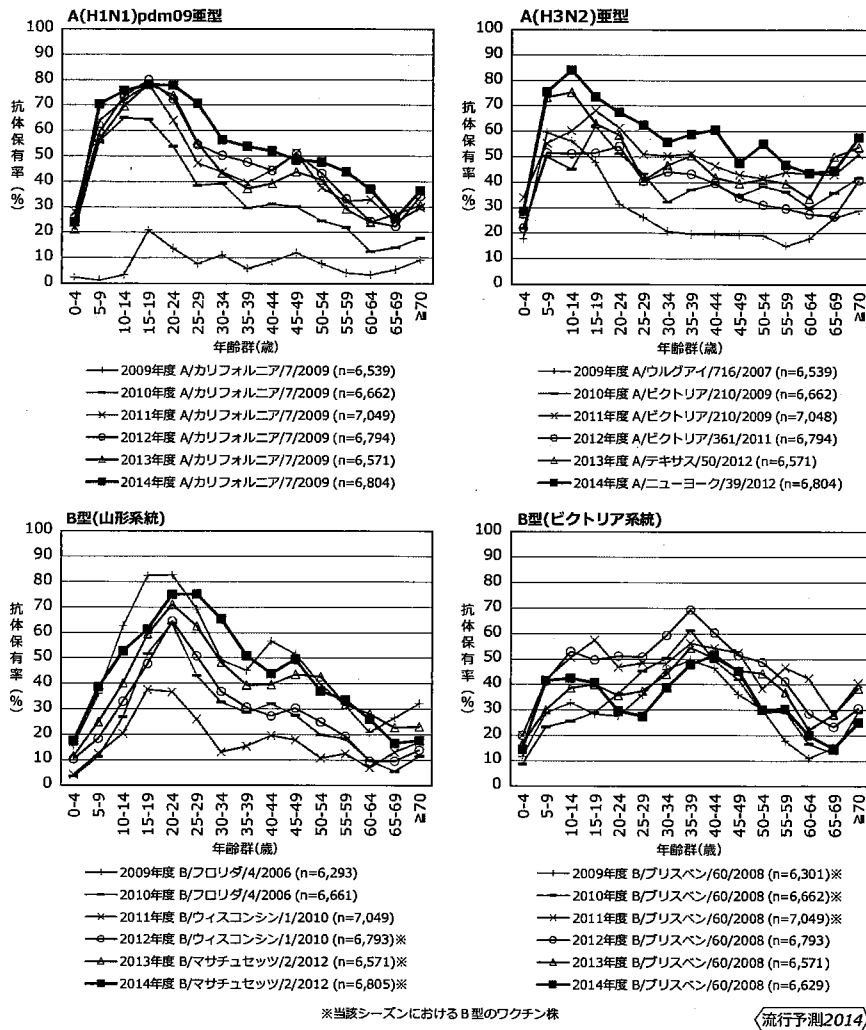


図3. 年齢群別インフルエンザ抗体保有状況(HI抗体価1:40以上)の年度別比較

クトリア系統のいずれか] から4価ワクチンに変更となり、B型は両系統がワクチンに使用されている。それぞれのワクチン株はA/カリフォルニア/7/2009、A/スイス/9715293/2013、B/ブーケット/3073/2013、B/テキサス/2/2013が選定され、2015年度はこの4つを調査株とした抗体価測定が実施されている。調査結果については速報としてWeb上 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/y-sokuhou/668-yosoku-rapid.html>) で掲載予定である(11月中旬頃)。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

渡邊真治 小田切孝人

2014年度インフルエンザ感受性調査・予防接種

歴調査実施都道府県

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

<特集関連情報>

平成27年度(2015/16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。

株決定の手続きの詳細については、IASR 35: 267-

269, 2014を参照されたい。

本検討会議で選定されたいくつかのワクチン候補株については、さらに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、ワクチン製造株としての適格性を検討した。これらの成績は、2015年2月上旬～3月下旬にかけて3回にわたり開催された上記検討会議で検討され、3月27日の会議で最終的にワクチン株を選定した。感染研はこの結果を4月23日に厚労省健康局長に報告し、それに基づいて5月8日に健康局長から決定通知が公布された (IASR 36: 112, 2015参照)。

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2015年3月末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 (2014年9月～2015年8月) での成績は、総括記事「2014/15シーズンのインフルエンザ分離株の解析」(本号4ページ) を参照されたい。

2. ワクチン株

近年のインフルエンザの流行においては、A(H1N1)pdm09およびA(H3N2)に加えてB型ウイルスの山形系統とビクトリア系統の混合流行が続いており、世界保健機関 (WHO) も2013シーズンの南半球向けの推奨会議から4価ワクチンの場合、A型2株に加えてB型2系統からそれぞれワクチン株を推奨している。また、米国においては2013/14シーズンから4価のインフルエンザワクチンが製造承認され、世界の動向は4価ワクチンへと移行してきている。このことから、わが国においても4価のインフルエンザワクチンの導入の是非がインフルエンザワクチン株選定のための検討会議において検討され、平成27年度からはA型2株とB/山形系統およびB/ビクトリア系統それぞれから1株ずつのワクチン株が選定された。これを受けて、厚労省は4価ワクチン導入を決定した。なお、インフルエンザHAワクチンの生物学的製剤基準の改正もあわせて行われた (平成27年3月30日)。

ワクチン株は以下のとおりである。

A型株

A/カリフォルニア/7/2009(X-179A) (H1N1)pdm09

A/スイス/9715293/2013(NIB-88) (H3N2)

B型株

B/ブーケット/3073/2013(山形系統)

B/テキサス/2/2013(ビクトリア系統)

3. ワクチン株選定理由

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

今シーズンのA(H1N1)pdm09ウイルスによる流行は、一部の国を除いては、わが国を含む大多数の国で小規模であった (2015年2月下旬時点における世界インフルエンザ監視応答システムに報告された数の3%)。世界中で分離されたほとんどのA(H1N1)pdm09流行

株の抗原性は、ワクチン株A/カリフォルニア/7/2009に類似しており、2009年以来抗原性はほとんど変化していない。ウイルスの赤血球凝集素 (HA) 遺伝子の進化系統樹解析では、流行株は8つのグループに分かれているが、今シーズンの流行株はグループ6Bに分類され、ここ数シーズンは変化が無い。さらに、A/カリフォルニア/7/2009を含有する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、2015/16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、47株が分離・検出報告されたが、解析した分離株はすべてA/カリフォルニア/7/2009類似株であった。

A(H1N1)pdm09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の製造効率が良好で、わが国では5シーズン続けて採用してきた実績がある。

以上のことから、2015/16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)株が引き続き選定された。

3.2 A/スイス/9715293/2013(NIB-88) (H3N2)

今シーズンのA(H3N2)ウイルスの流行は、国内外のほとんどの国で非常に大きかった。わが国での本型ウイルスの流行は全検出・分離報告数の92%を占めた。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多くの国で分離検出された流行株のほとんどは、2014/15シーズン用のWHOワクチン推奨株A/テキサス/50/2012 (国内で採用されたワクチン株はその類似株A/ニューヨーク/39/2012) を代表株とするクレード3Cに分類されたが、その中でもサブクレード3C.2aあるいは3C.3aに分類されるものが多数を占めた。これらサブクレードのウイルスは2013/14シーズン終盤の3月頃から認識され始め、南半球の2014シーズンにその割合が増加し、さらに半年後の北半球の2014/15シーズンには流行の主流となった。中国および東南アジア、東ヨーロッパやアフリカの一部の国では3C.3aが主流であったが、わが国を含む多くの国では3C.2aが流行の主流であった。

今シーズン流行の主流となったサブクレード3C.2aあるいは3C.3aに分類される流行株は、MDCK細胞で分離したワクチン株A/テキサス/50/2012およびA/ニューヨーク/39/2012からは抗原性が大きく変化していた。また、今シーズンのワクチン接種後のヒト血清抗体も3C.2aあるいは3C.3aの流行株との反応性が低下していた。したがって、来シーズン向けにはワクチン株の変更が必要であり、次期ワクチン株は現在流行の主流となっているサブクレード3C.2aあるいは3C.3aから検討することになった。

サブクレード3C.2aの代表株A/堀/72/2014, サブクレード3C.3aの代表株A/スイス/9715293/2013およびA/大阪市/2003/2014それぞれに対するフェレット感染抗血清を用いて3C.2aおよび3C.3aの流行株との反応性を中和試験で調べたところ, それぞれの代表株の抗血清は3C.2aおよび3C.3aの流行株とよく反応した。このことから, 3C.2aおよび3C.3aの流行株の抗原性には大きな違いはないと判断された。同様に, 米国CDCではA/ミシガン/15/2014(3C.2a) およびA/スイス/9715293/2013(3C.3a) に対するフェレット抗血清を用いた解析から, 感染研と同様の結論を得ており, A/スイス/9715293/2013抗血清が3C.2aおよび3C.3a両方のサブクレードの流行株と広く交叉反応することから, WHOは2015/16シーズンの北半球用ワクチン株にサブクレード3C.3aからA/スイス/9715293/2013類似株を推奨した。

現在, ワクチン製造には卵分離株を用いることになっていることから, わが国ではワクチン候補株としてサブクレード3C.2aからは卵分離株のA/ニューカレドニア/71/2014, A/キャンベラ/82/2014およびワクチン製造用高増殖株A/ニューカレドニア/71/2014(IVR-178)が検討された。一方, サブクレード3C.3aからは卵分離株のA/スイス/9715293/2013, その高増殖株A/スイス/9715293/2013(NIB-88), A/スイス/9715293/2013(X-247), およびA/南オーストラリア/55/2014(IVR-175)が検討された。サブクレード3C.2aのワクチン候補株に対するフェレット感染抗血清と流行株との反応性を調べた結果, 3つの候補株いずれも卵馴化による抗原変異の程度が著しく, 中和試験で調べた75~100%の3C.2aおよび3C.3a流行株との反応性がホモ価に対して8倍以上低下していた。このことから, 3C.2aからワクチン株を選定するのは適切ではないと判断された。

一方, サブクレード3C.3aのワクチン候補株A/スイス/9715293/2013, A/スイス/9715293/2013(NIB-88), A/スイス/9715293/2013(X-247), およびA/南オーストラリア/55/2014(IVR-175)について検討した結果, A/南オーストラリア/55/2014(IVR-175)に対する抗血清は3C.2aおよび3C.3aいずれの流行株とも反応性が極めて低く, ワクチン株としては適切でないことが示された。一方, A/スイス/9715293/2013, A/スイス/9715293/2013(NIB-88), A/スイス/9715293/2013(X-247)の3候補株に対する抗血清は, 調べた46~71%の3C.2a流行株, 37~88%の3C.3a流行株それぞれとよく反応しており, これら3つのワクチン候補株は卵馴化による抗原変異の影響は受けているものの, これらに対する抗血清の反応性は3候補株間で大きな差はみられなかった。このことから, ワクチン株は, これら3候補株から選定するのが妥当との判断に至った。

次に, A/スイス/9715293/2013, A/スイス/9715293/

2013(NIB-88), A/スイス/9715293/2013(X-247)の3候補株について, 各ワクチン製造所における増殖性, ウイルス蛋白収量など, ワクチン製造効率を検討した。A/スイス/9715293/2013は今シーズンのワクチン株A/ニューヨーク/39/2012(X-233A)に比べて, 約50%以下の蛋白収量しか見込めないこと, さらに, フィラメント状のウイルス粒子を多く産生することから, 製造工程のろ過滅菌過程で回収率が低下し, ワクチンの実製造は困難であることが示された。一方, A/スイス/9715293/2013(NIB-88), A/スイス/9715293/2013(X-247)は, A/ニューヨーク/39/2012(X-233A)に比べてそれぞれ145%, 119%の蛋白収量が見込まれ, ワクチン製造効率はA/スイス/9715293/2013(NIB-88)が一番高いという結果が得られた。

以上のことから, A/スイス/9715293/2013(NIB-88)は卵馴化による抗原変異の影響は受けているが, 現時点で使用可能なワクチン製造候補株の中では流行株に抗原性が一番近く, また製造効率も良好であることから, 2015/16シーズンのワクチン株としてA/スイス/9715293/2013(NIB-88)が選定された。

3.3 B/プーケット/3073/2013(山形系統)

山形系統の流行株は, 遺伝的には2014/15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と2013/14シーズンのワクチン株B/ウィスコンシン/1/2010および最近の代表株B/プーケット/3073/2013が入るグループ3とに区別される。これら2つのグループは混合流行しているが, 今シーズンはグループ3に入る流行株が国内外ともに主流であった。

各グループの代表株に対するフェレット感染抗血清を用いた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, 最近の流行株は国内外ともにワクチン株B/マサチューセッツ/2/2012に対する抗血清よりもグループ3のB/プーケット/3073/2013に対する抗血清に良く反応するものが多かった。WHOインフルエンザ協力センターのひとつであるロンドンセンターの成績では, グループ2とグループ3は抗原的に明確に区別できることが示されており, 最近の流行株は遺伝的にも抗原的にもグループ2からグループ3に移行しており, 国内外ともに流行株のほとんどはB/プーケット/3073/2013類似株であった。また, B/マサチューセッツ/02/2012株を含むワクチン接種後のヒト血清は流行株との反応性が低下していることから, 次シーズンのワクチン株は, 現在流行の主流であるグループ3から選定すべきとの結論に至った。このことから, WHOは2015/16シーズン北半球用B/山形系統ワクチン株としてグループ3のB/プーケット/3073/2013類似株を推奨した。

B/プーケット/3073/2013について国内ワクチン製造所において製造効率を検討した結果, 今シーズンのワクチン株B/マサチューセッツ/02/2012(BX-51B)に

対してB/プーケット/3073/2013はウイルス蛋白収量が74%で製造効率はやや落ちるものの、製造は可能との報告があった。

以上のことから、2015/16シーズンのB/山形系統のワクチン株として、B/プーケット/3073/2013株が選定された。

3.4 B/テキサス/2/2013(ビクトリア系統)

国内外ともにビクトリア系統の流行は小規模であった。HA 遺伝子の進化系統樹解析から、これらのウイルスの大部分はクレード1Aに属しており、ここ数シーズンは変化がなかった。解析したほとんどの流行株の抗原性は、WHOが4価ワクチンの場合として2014/15シーズン北半球および2015シーズン南半球用に推奨したワクチン株B/ブリスベン/60/2008およびその類似株で最近の代表株であるB/テキサス/2/2013に類似していた。このことから、WHOは2015/16シーズン北半球の4価ワクチン用にB/ビクトリア系統からはB/ブリスベン/60/2008類似株を引き続き推奨した。

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

今シーズンはビクトリア系統による国内での流行は散発例しかなく、国内分離株が少なかったことから、多数の流行株を解析している米国CDCの成績に基づいて検討した。ワクチン候補株B/ブリスベン/60/2008株およびB/テキサス/2/2013それぞれに対するフェレット抗血清と流行株との反応性を調べた結果、B/テキサス/2/2013抗血清のほうが最近の流行株により広く反応する傾向が示された。さらに、国内ワクチン製造所において増殖性、蛋白収量などの製造効率をB/ブリスベン/60/2008、B/テキサス/2/2013、B/テキサス/2/2013(BX-53C)について検討した結果、B/テキサス/2/2013がこれらの中では最も高い蛋白収量を示し、製造効率も高いことが見込まれた。

以上のことから、2015/16シーズンのB/ビクトリア系統のワクチン株にB/テキサス/2/2013が選定された。

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>

鳥インフルエンザの流行状況について

高病原性鳥インフルエンザA(H5N1)ウイルスのヒ

ト感染例は、2003年以降、世界の16カ国で感染者844人、死亡者449人となっている(2015年9月4日現在, http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/)。特にエジプトでは2014年の終わり頃から感染例が急増(2015年以降、感染者136人、死亡者39人)したため、ヒトからヒトへ容易に感染する変異ウイルスの出現も懸念されたが、ウイルス遺伝子配列を解析した結果、ヒトからヒトへ感染が生じやすくなることを示唆する変異は見当たらず、感染者の大多数は自家飼養家禽との接触歴があり、患鳥と接触する人が増えたことが、ヒト感染例急増の原因と考えられている(<http://www.oie.int/for-the-media/press-releases/detail/article/egypt-uptake-in-h5n1-human-and-poultry-cases-but-no-change-in-transmission-pattern-of-infection/>)。それ以外に2015年以降は、中国では感染者5人、死亡者1人、インドネシアでは感染者2人、死亡者2人が報告されている。

A(H5N1)ウイルスは、1996年にはじめて中国広東省のガチョウ農場で確認されて以来、東アジア・東南アジア・ヨーロッパ・アフリカなどの国々で流行を繰り返して抗原変異が進む一方、近年は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が起こり、A(H5N2)、A(H5N3)、A(H5N6)、A(H5N8)等の様々な亜型のH5亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスが世界各地で確認されるなど、流行状況は多様化、複雑化している。

韓国では2014年1月にアヒル農場を中心にA(H5N8)ウイルスによる高病原性鳥インフルエンザが発生し、2015年9月現在もこのウイルスによる高病原性鳥インフルエンザの発生がまだ続いている状況である。

日本では2014年4月に熊本県の養鶏場でA(H5N8)ウイルスによる高病原性鳥インフルエンザが発生し、その後、2014年12月～2015年1月にかけて宮崎県、山口県、岡山県、佐賀県の養鶏所でも同じA(H5N8)ウイルスによる高病原性鳥インフルエンザが発生している。また、2014年11月～2015年2月にかけて、島根県、千葉県、鳥取県、鹿児島県、岐阜県では野鳥や環境から同じA(H5N8)ウイルスが検出されている。2014年11月以降、日本で流行したこれらのウイルスは、ウイルス遺伝子配列の解析結果より、韓国の家禽に残存しているウイルスとは同じクレードに属するが異なる系統であることが判明しており、A(H5N8)ウイルスは様々な系統に多様化していることがうかがえる(http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/tori/pdf/150909_h26win_hpai_rep.pdf)。

台湾では、以前はA(H5N2)ウイルスによる低病原性鳥インフルエンザが流行していたが、今回のA(H5N8)ウイルスが侵入して遺伝子再集合が起こり、さらには低病原性鳥インフルエンザA(H5N3)ウイルスとの

遺伝子再集合も起こって、2015年以降は、A(H5N2)、A(H5N3)、A(H5N8) ウイルスによる高病原性鳥インフルエンザの発生が確認されている。また、中国(香港を含む)では、A(H5N1)、A(H5N2)、A(H5N3)、A(H5N6)、A(H5N8) ウイルス、欧州ではA(H5N1)、A(H5N8) ウイルス、北米ではA(H5N1)、A(H5N2)、A(H5N8) ウイルスによる高病原性鳥インフルエンザが家禽や野鳥で検出されるなど、H5亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスの流行は多様化・複雑化している。なお、A(H5N1) ウイルス以外のH5亜型ウイルスでヒト感染例があるのはA(H5N6) ウイルスのみで、最近では2015年6月に中国雲南省でA(H5N6) ウイルスの感染者が報告されている。その他のH5亜型ウイルスのヒト感染例はこれまで報告されていない。

野鳥や家禽に感染しても病原性を示さないA(H7N9) ウイルスのヒト感染例が2013年3月に世界で初めて中国で報告され、2013年3月～2015年7月まで、中国、香港、台湾における感染者(海外で検出された輸入感染例を含む)は677人、死亡者は275人となった。中国本土における第3波(2014年11月～2015年6月)では、感染者は222人(広東省72人、浙江省45人、福建省41人、江蘇省22人、安徽省13人、上海市7人、新疆ウイグル自治区7人、江西省3人、湖南省2人、北京市1人、山東省1人、貴州省1人、湖北省1人、香港3人、カナダ輸入感染例3人)と報告され、内陸部における感染者は非常に少なく、感染者のほとんどは大陸沿岸部に集中している(http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/Risk_Assessment/en/, http://www.chp.gov.hk/en/guideline1_year/29/134/332.html)。

第3波においてもウイルスの抗原的な変化はみられず、これまでに家族内感染を除いてヒト-ヒト感染した例は報告されていない。中国農業部における9月の調査で、23省の2,480カ所の農場の家禽から集めた23,116検体と57,171血清を調査した結果、ウイルスは見つからなかったが、河南省の異なる11カ所の農場において、29羽の鶏が血清学的調査でH7抗体陽性となっている(http://www.moa.gov.cn/sjzz/syj/dwyqdt/jczt/201510/t20151010_4860021.htm)。このことから、中国では依然として家禽の間でA(H7N9) ウイルスの流行が続いていると考えられ、2015年9月には浙江省で2例のヒト感染例も報告されている(<http://www.nhfpc.gov.cn/jkj/s3578/201510/6a9c4c7df6964ad18c10fc0d6b26c30e.shtml>)。これまでのシーズンと同様、今シーズンもA(H7N9) ウイルスのヒト感染例が中国で多く発生すると予想され、日本においても野鳥を介して家禽にA(H7N9) ウイルスが侵入することも考えられる。また今後、効率良くヒト-ヒト感染するように変異すれば、日本のみならず世界各国で流行する可能性がある。今後は日本国内で感染が拡がる可能性も

考慮しつつ、中国での流行状況を注視していく必要がある。

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2室

・WHOインフルエンザ協力センター

影山 努 小田切孝人

<特集関連情報>

米国疾病予防管理センター(CDC)の提唱するインフルエンザウイルスのパンデミックリスクアセスメント

1. 背景と概要

パンデミックインフルエンザはいまだに大いなる脅威となっており、様々な対策がここ数十年でなされてきた。しかし、2009年に世界で流行したA(H1N1)インフルエンザや、ヒトで重篤な感染症を引き起こすA(H5N1)やA(H7N9)の鳥インフルエンザなど、近年多くの新しいインフルエンザウイルスが見つかっており、ワクチン等の効果的な対策の導入を困難にしている。そのため、より客観的、体系的、そして分かりやすい、インフルエンザウイルスのパンデミックリスクアセスメント法が求められた。そこで、米国疾病予防管理センター(CDC)によって、専門家の意見を体系的に統合する枠組みとしてInfluenza Risk Assessment Tool (IRAT)が開発された。従来のリスクアセスメントの過程と概要は共通しているが、IRATでは個々のウイルスの評価とその優先順位の設定に焦点を置いている。IRATにより、パンデミックを予測することはできないが、限られたパンデミック対策資源の割り当てに根拠を与えることができる。

2. 2つの評価分野

IRATには、ヒト-ヒト感染持続の可能性(emergence)とヒト-ヒト感染が持続した際の公衆衛生へのインパクト(public health impact)という2つの評価分野があり、それぞれについてリスク評価が行われる。

3. 10のリスク評価項目

IRATには、ウイルスの特性、宿主の特性、ウイルスの生態系と疫学の3つのカテゴリーがあり、そのうちのいずれかに10のリスク評価項目を組み込んだ(次ページ表)。それぞれの評価項目において、低(1～3点)・中(4～7点)・高(8～10点)リスクという3つの評価基準が定義されており、専門家が個々のウイルスを1～10点で評価する補助となる。

各評価項目は、各評価分野における重要度に応じて順位付けされ、surrogate weighting法で重み付け指数が算出された。10項目の重み付け指数を合計すると1となるように設定されている。

4. 最終評価

それぞれの評価項目に詳しい数人の専門家が1～10

表. IRATリスク評価項目 (Emerg Infect Dis, August 2015; Vol.21, No.8より改変)

カテゴリー	リスク評価項目	内容
ウイルスの特性	ゲノムの多様性	- ゲノムの多様性の指標としての変異や遺伝子再集合 - 病原性を示す分子マーカーの存在
	宿主レセプターへの結合能	鳥でみられるα-2,3結合によるシアル酸への結合能と比較してヒトでみられるα-2,6結合によるシアル酸への結合能が高い
	実験動物における感染力	1種以上の確立された動物モデルにおける動物由来インフルエンザの接触感染または(接触感染のない)飛沫感染伝播
	抗ウイルス薬への感受性・耐性	(ヒトに対する使用が)認可された抗ウイルス薬で、効果が予測または確認される
宿主の特性	ヒト集団の免疫	(全ての年齢層において)過去の感染やワクチンによって獲得された交差性のある血清中抗体の検出
	疾患の重症度	ヒトまたはヒト感染症モデルの実験動物への感染時の重症度
	ウイルスの既存ワクチンとの抗原類似性	該当ウイルスや既存のワクチン、レファレンス株を接種したフェレットの抗血清を用いたHI法や中和法によって測られる抗原類似性
ウイルスの生態系と疫学	ヒトへの感染	ヒトへの感染の発生やその頻度、そしてヒト-ヒト感染の程度
	動物への感染	自然界における動物への感染力や感染する動物種の数や多様性、それらの集団における持続的な感染力、そしてヒトとそれらの動物との潜在的な接触の程度
	(動物における)世界的な分布	- 動物におけるウイルスの時間的・空間的な分布 - 家畜生産・管理体制が、動物集団内での感染拡大やヒトへの曝露の可能性へどう影響するか

点の評価を行い、各評価項目の専門家の平均が取られる。その平均に重み付け指数を掛けたのち、10項目の点数が足されて総スコアとなる。

5. リスクアセスメントの不確実性の考慮

従来のリスクアセスメント同様、IRATにおいても不確実性を考慮する必要がある。まず、それぞれの専門家が評価する際に、評価点数とともに評価点数の上限と下限範囲を提示する。さらに、専門家はそれぞれの評価点数とともに信頼点数を提示することでリスクアセスメントに利用した現存するデータに対する信頼性を示す。また、専門家は専門的な観察や経験、主要な引用文献やデータなどの評価根拠を提示する。最後に、各評価項目の重み付けを操作することで、感度分析を行う。これらの不確実性の指標は、最終報告書に組み込まれる。IRATの総スコアは半定量的であり、総スコアという量的な結果から誤解され得る根拠のない正確性に注意すべきである。

6. IRATを用いたA(H3N2)変異型(A(H3N2)v)とA(H7N9)のリスクアセスメント

IRATを用いて、A(H3N2)vとA(H7N9)のリスクアセスメントが行われた。

2011年、米国CDCは米国内でA(H3N2)vというインフルエンザウイルスを探知した。その年に12症例の情報をもとにIRATを用いた暫定的なリスクアセスメントが行われ、総スコアは2つの評価分野ともに5以上であった。しかし、2012年に集団のA(H3N2)vに対する免疫に関するデータが収集され、20～50歳の年齢層の人々が交差性のある抗体を保持していることが判明した。ヒト-ヒト感染も限られていることから、

2013年のリスク再評価では、症例数が309に増加していたにもかかわらず、評価点数が減少した。

また、2013年3月に中国でA(H7N9)が発生しており、同年4月にIRATを用いてリスクアセスメントを試みたところ、暫定的な総スコアは5.2であったが、実験動物における感染力に関する情報が欠けていることがわかった。同年5月には、実験動物における感染力に関するデータが出たため、リスク再評価が行われ、その結果、暫定的な総スコアは6.2と上昇した。この再評価では、信頼点数が上昇しており、新しいデータが出るたびにリスクが再評価される必要性が強調される結果となった。

7. 総括

IRATは、現時点ではヒト-ヒト感染持続が認められないインフルエンザウイルスの、ヒト-ヒト感染持続の可能性と公衆衛生へのインパクトの潜在性を各評価項目の専門家が評価するものである。A(H3N2)vとA(H7N9)の評価例で示したように、IRATは情報のギャップや不確実性を捉え、世界的なキャパシティ・ビルディングの方針決定にも使用できる。ただし、IRATは発展途上であり、技術の進歩とともに進化していくものである。このツールが、世界中の関係機関にとって、新しいインフルエンザウイルスの潜在的なリスクに関する知識や認識、そして解釈を広げるのに柔軟で有用と証明されることを期待する。

出典: Trock SC, *et al.*, Emerg Infect Dis, August 2015; Vol. 21, No. 8: 1372-1378

参考文献: Influenza Risk Assessment Tool (IRAT), CDC, <http://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/>

tools/risk-assessment.htm

抄訳担当：国立感染症研究所感染症疫学センター
新城雄士 有馬雄三

<速報>

2015年9月上旬に上海への渡航歴のある患者から分離されたA(H1N1)pdm09ウイルスの遺伝子解析 — 三重県

2014年12月以降(2014/15シーズン)、インドではA(H1N1)pdm09ウイルスの流行¹⁻³⁾により多数の死亡例が報告されている。本県での同時期におけるA(H1N1)pdm09ウイルスの分離状況は、2015年4月中旬に1株のみで、全国的にも検出報告数は少数であった^{4,5)}。今回、今シーズン(2015/16シーズン)の初期に上海へ渡航歴のある患者からA(H1N1)pdm09ウイルスを分離した。この株について、遺伝子解析を実施したので報告する。

本患者は2015年9月6～10日にかけて上海に渡航しており、9月10日に発熱症状がみられた。帰国後の9月11日(第37週)に本県A市の医療機関を受診した。受診時には呼吸器症状、発熱(38.7℃)および関節痛を呈しており、医療機関で実施されたインフルエンザウイルス簡易迅速診断キットによる検査にてA型インフルエンザウイルスが検出された。

医療機関より報告を受けた管轄保健所は、当研究所にインフルエンザウイルスの亜型同定を依頼した。医療機関で採取された鼻汁検体を用いてインフルエンザウイルス遺伝子検査を実施した結果、A(H1N1)pdm09ウイルスが検出された。MDCK細胞を用いてウイルス分離を試みたところ、初代培養で細胞変性が認められた。ウイルス培養上清液に対し0.75%モルモット赤血球を用いた赤血球凝集試験を行ったところ、力価は128を示した。そこで、国立感染症研究所より配布された2014/15シーズンの同定試験用抗インフルエンザウイルス血清と、0.75%モルモット赤血球を用いて赤血球凝集抑制(HI)試験を行った。本ウイルス株はA/California/7/2009(H1N1)pdm09の抗血清に対するHI価は640(ホモ価640)を示した。なお、A/New York/39/2012(H3N2)の抗血清(同2,560)、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320)に対するHI価は10未満であった。これらHI試験の結果および鼻汁検体のPCRによる亜型同定の結果から、分離されたウイルスはA(H1N1)pdm09ウイルスであることが明らかとなった。

遺伝子系統樹解析

Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) EpiFlu database (<http://platform.gisaid.org>) からインドを含む国内外のA(H1N1)pdm09ウ

イルス株の遺伝子配列データをダウンロードし、遺伝子系統樹解析を行った。本ウイルス(A/Mie/20/2015株)はヘマグルチニン(HA)遺伝子系統樹解析により、HAタンパク質にD97N, S185Tのアミノ酸置換を持つクレード6に分類された。さらに、2013/14～2014/15シーズンに国内外で検出されたA(H1N1)pdm09ウイルス株と同様のアミノ酸置換K163Q, A256T, K283E, E499Kを有するサブクレード6Bに分類された。加えて本ウイルス(A/Mie/20/2015株)にはアミノ酸置換S84Nを有する特徴がみられた(図1: <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/graph/Vol.36/graph/pf42851.gif>参照)。ノイラミニダーゼ(NA)遺伝子系統樹解析では、アミノ酸置換V264I, N270Kを有し、さらにアミノ酸置換V13I, I314Mを有する集団に属した(図2: <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/graph/Vol.36/graph/pf42852.gif>参照)。本ウイルスのHAおよびNAタンパク質は、インドで流行しているウイルス株と同様のアミノ酸置換を有していた。一方、2015年4月に本県で分離された同亜型ウイルスA/Mie/15/2015株はHAタンパク質にS84N、およびNAタンパク質にV13I, I314Mのアミノ酸置換を有していないことから、A/Mie/20/2015株は国内流行株とは異なるグループに入ることが分かった。

なお、本ウイルス(A/Mie/20/2015株)のNA遺伝子からはオセルタミビル耐性マーカーであるH275Y変異は検出されなかった。

今回の検出事例は帰国する間に発熱症状を呈していること、またHAおよびNA遺伝子の系統樹解析結果から、上海での滞在時にインド地域で主流行していたA(H1N1)pdm09類似ウイルスに罹患し、国内に持ち込まれたと推測される。今後、国内で分離されるA(H1N1)pdm09ウイルスとインド由来株との相同性について関心がもたれる。

既に2015年9月には国内各地で、集団発生事例および散发事例における検出報告がされており、感染予防対策のためにも通年における継続的なインフルエンザウイルスの動向監視を行い、さらには薬剤耐性ウイルスの発生状況の把握に努め、迅速な情報提供を行うことが、公衆衛生上重要である。

謝辞：本報告を行うにあたり、貴重なご意見をいただきました国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターの藤崎誠一郎先生、高下恵美先生、渡邊真治先生、小田切孝人先生にお礼申し上げます。

検体の収集等を担当された四日市市保健所の職員の方々、関係各位に深謝いたします。

参考文献

- 1) Bagchi S, India tackles H1N1 influenza outbreak, Lancet 2015; 385: e21
- 2) Mishra B, 2015 Resurgence of Influenza A (H1N1) 09: Smoldering Pandemic in India?, J Glob Infect

Dis 2015; 7: 56-59

3) D'Silva J, Swine flu: how well did India respond?, BMJ 2015; 350: h2286

4) 三重県感染症情報センター, インフルエンザウイルス分離・検出状況

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

5) 国立感染症研究所感染症疫学センター, シーズン別ウイルス検出状況, 由来ヒト: インフルエンザ&その他の呼吸器ウイルス, 2005/06~2015/16

<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/iasr/Byogentai/Pdf/data95j.pdf>

三重県保健環境研究所

矢野拓弥 前田千恵 赤地重宏 小林隆司

天野秀臣 西中隆道

三原クリニック 三原貴照 三原武彦

独立行政法人国立病院機構三重病院

谷口清州 菅 秀 庵原俊昭

<速報>

2015/16シーズン初めに保育園集団かぜから分離された AH1pdm09 インフルエンザウイルス — 愛知県

2015年9月に岡崎市内の保育園においてA型インフルエンザの集団感染が発生し, AH1pdm09 インフルエンザウイルスが分離されたので報告する。

愛知県岡崎市内の保育園で9月2日にインフルエンザ患者が10名認められ, 同市より報道発表がなされた¹⁾。患者は全員が園児で医療機関において迅速診断キット等でA型インフルエンザと診断された。上記を含む同保育園の園児9名(男5, 女4)から9月2~3日に採取された検体(うがい液)が搬入された。MDCK細胞にてウイルス分離を実施したところ, 9名中4名の検体接種細胞において細胞変性効果(CPE)が観察された。このウイルス培養上清液に対して0.5%ガチョウ赤血球を用いた赤血球凝集(HA)試験を行ったところ, HA価は16倍を示したため, 国立感染症研究所より配布されている2014/15シーズンインフルエンザウイルス同定キットにて赤血球凝集抑制(HI)試験による型別同定を行った結果, 分離された4株は抗A/California/7/2009pdm血清(ホモ価640)に対してHI

価320を示した。一方, 抗A/New York/39/2012血清(同1,280), 抗B/Massachusetts/2/2012血清(同1,280), 抗B/Brisbane/60/2008血清(同2,560)に対してはすべての分離株がそれぞれHI価10未満を示し, 分離された4株はすべてAH1pdm09インフルエンザウイルスと判定された。表にウイルスを検出した患者の情報を示した。

分離株についてHA遺伝子の塩基配列を決定し, GISAIDデータベースからBLAST検索を行ったところ, 100%の相同性を示す株は報告されていなかった。相同性の高い株を含め系統樹解析を実施したところ(図: <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/graph/Vol.36/graph/pf42911.gif> 参照), 分離株は2013/14シーズン国内流行²⁾と同じクレード6B(K163Q, A256T)に分類され, 2014/15シーズンにインド, ネパール等から報告されている株に存在するS84N変異を持っていた。加えて, S162NとI216T変異も有していた。

分離株4株のNA遺伝子の薬剤耐性マーカー(H275Y)の検索を行ったところ, すべて感受性(275H)の配列であった。また, M遺伝子解析からM2タンパク質にはS31N置換があり, アマンタジン耐性変異が認められた。

2015/16シーズンの岡崎市におけるインフルエンザ定点医療機関からの患者報告数をみると, 2015年第36週に1.00, 第37週には同1.55まで上昇したが, 第39週には同0.09に減少しており³⁾, 一時的, 地域的に感染が広がったと考えられた。今回の集団かぜは2009年のパンデミックを経験していない年代(3~5歳)で起こっており, 低年齢層に感受性者が蓄積している可能性も考えられた。2014/15シーズンには愛知県ではAH1pdm09ウイルスは検出されなかったが, 2015/16シーズン初期において同亜型が既に検出されたことから, 今後本格的に同亜型ウイルスが流行するか注視する必要がある。

参 考

1) 岡崎市報道機関発表資料(2015年9月2日発表)

http://www.city.okazaki.aichi.jp/1100/1107/1146/p015463_d/fil/20150902influsyuudann.pdf

2) IASR 35: 254-258, 2014

3) 岡崎市「インフルエンザ, 集団かぜの発生状況」(2015年10月1日現在)

表. インフルエンザウイルスを検出した患者の情報

症例	年齢 (歳)	性別	発症日	採取日	臨床症状	迅速診断	タミフル使用 の有無
1	5	女	2015.8.28	2015.9.2	発熱、咳、頭痛、 嘔吐	A型(+)	無
2	4	男	2015.8.30	2015.9.3	発熱、咳、頭痛	未実施	無
3	5	男	2015.8.31	2015.9.3	発熱	A型(+)	有(9/1)
4	4	女	2015.8.31	2015.9.2	発熱、咳、嘔吐	A型(+)	無

<http://www.city.okazaki.lg.jp/1100/1107/1146/p015469.html>

愛知県衛生研究所

安井善宏 尾内彩乃 小林慎一

山下照夫 皆川洋子

岡崎市保健所

土屋啓三 深瀬文昭 有賀みはる

片岡 泉 糟谷慶一 片岡博喜

<速報>

2015/16シーズン初めに分離されたインフルエンザウイルス ― 茨城県

茨城県では、2015年9月(2015/16シーズンの初め)にインフルエンザウイルスによる集団発生および散発事例が確認された。今回、これらの事例についての発生状況およびウイルスの検査状況について報告する。

事例1: AH3ウイルスによる集団発生

2015年9月、県南部にある社会福祉施設で発熱・鼻汁・咳を主な症状とする集団発生があり、そのうち数名が医療機関にて迅速診断キットによりインフルエンザA型と診断された。施設は入所者数50名、職員数28名(計78名)で、約2週間にわたり発症者が確認され、最終的には入所者35名、職員4名の計39名が発症した。患者は20代~70代にかけて発生し、入院患者および重症患者は確認されなかった。本事例は今シーズン県内初のインフルエンザ集団発生のため、当所においてウイルス検査を実施した。発症者の中から7名(表)の検体(咽頭・鼻腔ぬぐい液および鼻かみ液等)が当所に搬入され、国立感染症研究所(感染研)「インフルエンザ診断マニュアル」に基づき検査を行ったところ、リアルタイムRT-PCRにより7名全員からAH3ウイルスが検出された。また、これら7検体についてMDCK細胞を用いてウイルス分離を試みた結果、継代培養3代目までに6検体において細胞変性効果(CPE)が認められた。これらの分離培養上清について、リアルタイムRT-PCRによる分離確認および亜型同定を行った結果、6検体ともAH3ウイルスと同定された。

分離されたAH3ウイルス株6株についてシーケンズ解析を行ったところ、解析領域において6株の遺伝子配列はすべて一致したことから、本事例は同一ウイルスによる集団感染事例であったことが示唆された。また、インフルエンザウイルス研究センターの解析を参考にHA遺伝子系統樹解析を行ったところ(図: <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/graph/Vol.36/graph/pf42931.gif> 参照)¹⁾、この6株はサブクレード3C.2aに分類された。昨シーズン(2014/15シーズン)のAH3県内分離株を同様にHA遺伝子解析したところ、解析株の約8割がサブクレード3C.2aに分類されたことから、このサブクレードに属する株は全国同様県内でも流行の主流であったと考えられ、本事例も同様のウイルスによるものであったと考えられる²⁾。

事例2: AH1pdm09ウイルスの散発事例

県南部のインフルエンザ定点医療機関より、9月1日に上気道炎の症状を呈し受診した患者が迅速診断キットによりインフルエンザAと診断されたため、検体(鼻腔ぬぐい液)が搬入された。患者に海外渡航歴はなく、家族内に発症者がいた。この検体について事例1と同様にウイルス検査を行ったところ、リアルタイムRT-PCRによりAH1pdm09ウイルスが検出され、MDCK細胞によりウイルスが分離された。また、分離株はAH1pdm09ウイルスと同定された。この分離株について、感染研プロトコールに従いTaqMan RT-PCR法によりNA遺伝子上のH275Y耐性マーカーの有無を確認したところ、耐性変異は認められなかった(275H)。

当所における昨シーズンのインフルエンザウイルスの検出状況は、ウイルスが検出された168件中、AH3ウイルスが146件(86.9%)、AH1pdm09ウイルスが6件(3.6%)、B型ウイルスが16件(9.5%)であった(AH1pdm09ウイルスの検出は、集団発生1事例からの検出のみ)。昨シーズンは全国的にAH1pdm09ウイルスの分離・検出報告は全体の0.9%と少ない状況であった²⁾。

一方、今シーズン全国において、これまでに報告された28件のうち、AH3ウイルスが15件、AH1pdm09ウイルスが10件、B型ウイルスが3件であり、その報

表. 検体情報等

検体番号	性別	年齢(歳)	入所者/職員	症 状	検査検体	遺伝子検査結果	ウイルス分離
1	男	69	入所者	発熱(38.6℃)、咳、鼻汁	咽頭ぬぐい綿棒 鼻かみ液	不検出 AH3	— 分離されず
2	男	55	入所者	発熱(38.9℃)	咽頭ぬぐい綿棒	AH3	分離(A/IBARAKI/50/2015)
3	男	29	職員	発熱	鼻かみ液	AH3	分離(A/IBARAKI/51/2015)
4	男	77	入所者	発熱(37.6℃)	咽頭ぬぐい液	AH3	分離(A/IBARAKI/52/2015)
5	男	22	入所者	発熱(37.9℃)、鼻汁	鼻腔ぬぐい液	AH3	分離(A/IBARAKI/53/2015)
6	女	38	入所者	発熱(38.3℃)、鼻汁、くしゃみ、咳	鼻腔ぬぐい液	AH3	分離(A/IBARAKI/54/2015)
7	女	45	入所者	発熱(38.8℃)、鼻汁	鼻腔ぬぐい液	AH3	分離(A/IBARAKI/55/2015)

告地域は全国に散在している(2015年10月22日現在)³⁾。県内においては、第42週における定点当たり報告数は0.08(全国0.08)⁴⁾と報告数の増加はみられていないが、第36週に報告のあった事例1の社会福祉施設における集団事例をはじめ、第41～43週にかけて県央および県南地区の小中学校でも集団発生による学級閉鎖の報告があり、当所に搬入された検体からはいずれもAH3ウイルスが検出されている。

今後、本格的な流行シーズンに入るため、その動向をより注視していく必要がある。

参考文献

- 1) NESID感染症サーベイランスシステム
- 2) 今冬のインフルエンザについて(2014/15シーズン)
<http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1415.pdf>
- 3) インフルエンザウイルス分離・検出情報
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/1974-idsc/iasr-flu/5925-iasr-influ20150910.html>
- 4) 茨城県感染症情報センター
<http://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/eiken/idwr/index.html>
茨城県衛生研究所
土井育子 黒澤美穂 梅澤昌弘 後藤慶子
本谷 匠 永田紀子 高村浩亮
茨城県感染症情報センター
渡邊美樹 深澤亜季子 藤島和則
高木 英
茨城県竜ヶ崎保健所
松本綾香 武藤章代 茂手木甲壽夫

<速報>

エンテロウイルスD68型が検出された、急性弛緩性脊髄炎を含む8症例——さいたま市

エンテロウイルスD68型(EV-D68)は、2014年秋に米国で呼吸器疾患1,153例(2014年8月中旬～2015年1月15日)のアウトブレイクへの関与で注目されているウイルスである¹⁾。米国では同時期に急性弛緩性脊髄炎が120例(2014年8月～2015年7月)と多発し、その一部の呼吸器検体からEV-D68が検出され、関連が疑われている²⁾。2014年秋は欧州でも呼吸器検体からEV-D68を検出した急性弛緩性脊髄炎3例が報告された³⁾。

日本では2010年に山形で発症した1例(咽頭ぬぐい液検体)⁴⁾、2013年に広島で発症した1例(気管内吸引液検体)⁵⁾、EV-D68を検出した急性弛緩性脊髄炎の報告があった。急性弛緩性脊髄炎は頻度の少ない合併症だが、発症すると麻痺が残存する。

2015年9月には東京都での4例(気管内分泌物検体

2例、鼻咽頭ぬぐい液検体2例)⁶⁾をはじめ、呼吸器症状を伴うEV-D68の流行が全国的に確認された⁷⁾。当院でも8例の咽頭ぬぐい液検体からEV-D68を検出した。うち1例が急性弛緩性脊髄炎のため、呼吸器症状の7例と合わせて報告する。なお、以下の気管支喘息の発作について、大発作とは自らの呼吸努力のみでは呼吸を維持できず入院加療が必要な重篤な状態、小発作とは身体症状が軽度で外来加療で済む状態を指す。

症例1: 11か月男児。急性弛緩性脊髄炎で入院

不活化ポリオワクチン1期3回目まで接種済みで、独歩を獲得していた。

9月6日から発熱(39.1℃)、7日からポリオ様の右弛緩性麻痺が出現して同日紹介受診し、原因検索のため入院した。9月9日～10日にかけて左下肢も弛緩性麻痺が進行して対麻痺となった。中枢神経症状・膀胱直腸障害はなかった。入院時の髄液では蛋白・細胞数が上昇し、脊髄MRIでは下部胸髄の右前角にT2高信号、同じ断面の両側前根に造影効果を認めた。神経伝導速度では右で最大刺激でも活動電位を検出できなかった。9月10日から免疫グロブリン、ステロイドパルス療法3クールで治療した。9月10日で麻痺の進行が止まったが、改善は緩徐だった。退院時には左下肢の筋力が回復傾向だが、右は完全麻痺が残った。入院時の咽頭ぬぐい液からEV-D68を検出したが、髄液・便からは検出しなかった。随伴症状は下痢(最大1日9回の水様便)のみ。気道症状は皆無。

症例2: 4歳女児。気管支喘息大発作で入院

8月中旬から鼻汁・咳嗽があり、23日夜から咳嗽が増悪した。24日深夜に起坐呼吸・多呼吸で覚醒し、入眠困難だった。翌25日朝にかかりつけ医から酸素投与下に救急搬送され、同日から7日間入院した。発熱なし。入院後に下痢(最大1日6回の軟便)あり。

症例3: 3歳女児。気管支喘息大発作で入院

8月29日から咳嗽があり、夜間には発熱(37.9℃)・喘鳴・陥没呼吸が出現した。翌30日朝にかかりつけ医から酸素投与下に救急搬送され、同日から6日間入院した。入院後に下痢(最大1日3回の軟便)あり。

症例4: 5歳女児。気管支喘息大発作で入院

9月4日から小紅斑、7日から咳嗽が出現し、12日午後から呼吸困難・発熱(39.2℃)があった。同日紹介受診し、活気不良・喘鳴・頻呼吸を認めたため同日から7日間入院した。下痢なし。

症例5: 1歳1か月男児。急性気管支炎で入院

9月5日から鼻汁、6日から咳嗽、7日から喘鳴・陥没呼吸・発熱(37.5℃)があった。同日紹介受診し、喘鳴・頻呼吸を認めたため同日から5日間入院した。下痢なし。

症例6: 4歳女児。気管支喘息大発作で入院

9月6日から咳嗽・喘鳴・呼吸困難があり、夜間に入眠困難のため時間外診療所から紹介受診した。発熱

(37.7℃)・陥没呼吸・肩呼吸・チアノーゼ・意識障害を認めたため翌7日早朝から7日間入院した。下痢なし。

症例7: 2歳男児。気管支喘息小発作で外来通院

気管支喘息で入院歴があるが、予防薬で発作頻度は減少していた。

9月1日から咳嗽、2日朝から喘鳴が出現し、当院かかりつけのため同日当院を受診した。努力呼吸はなく、ステロイド内服で外来通院した。発熱・下痢なし。

症例8: 1歳5か月男児。急性上気道炎で外来通院

9月4日から鼻汁、5日から咳嗽・くしゃみ、6日から発熱(38.9℃)があった。当院で基礎疾患を検索中のため、発熱の対応で8日に当院を受診した。気道症状は軽微のため帰宅した。下痢なし。

気管支喘息発作(または急性気管支炎)で入院した全5例はβ刺激薬吸入・ステロイド静注・酸素投与で加療した。気管挿管例はなかった。なお、症例7を除く7例では気管支喘息の既往歴はなかった。

※EV-D68 同定方法: さいたま市健康科学研究センターに検査を依頼した。咽頭ぬぐい液からQIAamp Viral RNA Mini kit (QIAGEN) を用いてRNAを抽出した後、RT-PCRによりVP1領域遺伝子を増幅し、得られた遺伝子増幅産物を用いてダイレクトシーケンスを行い塩基配列の決定を行った。得られた塩基配列についてBLAST検索した結果、EV-D68が同定された。

謝辞: ウイルス検査を実施していただいた、さいたま市健康科学研究センター保健科学課の皆様へ深謝いたします。

参考文献

- 1) Enterovirus D68, CDC
<http://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/EV-D68.html> (参照2015-10-7)
- 2) Summary of Findings: Investigation of Acute Flaccid Myelitis in U.S. Children, 2014-15, CDC
<http://www.cdc.gov/ncird/investigation/viral/2014-15/investigation.html> (参照2015-10-7)
- 3) Poelman R, *et al.*, J Clin Virol 71: 1-9, 2015
- 4) 菊池貴洋ら, 脳と発達 43: S298, 2011
- 5) 米倉圭二ら, 日本小児科学会雑誌 119: 1380-1385, 2015
- 6) 伊藤健太ら, IASR 36: 193-195, 2015
- 7) IASR Topics グラフ, 国立感染症研究所
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/510-graphs/4563-iasrtopics.html> (参照2015-10-9)

さいたま市民医療センター小児科

豊福悦史 益田大幸 谷口留美 小島あきら
越野由紀 野田あんず 古谷憲孝 西本 創
高見澤勝

<国内情報>

福井市でみられたアデノウイルス54型による流行性角結膜炎

2015年6月8日、当院に右眼の充血と眼脂で1歳女児が受診した。3日後には左眼にも同様の症状が出現したため、アデノウイルス迅速キットで検査したところ陽性であった。その後も6月19日、25日に1歳男児、3歳女児のアデノウイルス結膜炎がみられた。2例目の1歳男児は発熱もみられたため、咽頭結膜熱を疑った。6月に8例、7月に6例、8月に5例のアデノウイルス結膜炎を迅速キットで診断した。2015年1月以降8月末までの間に、アデノウイルス陽性であった26検体を福井県衛生環境研究センターにて型別を行った。その結果、6月8日からの乳幼児3例を含む18例がアデノウイルス54型であり、その他に37型5例、19型1例、53型1例、56型1例であった。実にアデノウイルス結膜炎26例の約70%が54型であった。また、18例の54型のうち7例が3歳以下で、成人では86歳の高齢者もみられた。

当院では、2003年から福井県衛生環境研究センターとアデノウイルス病原体サーベイランスを実施して型別を行っているが、54型は2005～2006年にかけて大流行した後は、2009年に1例みられただけであった。ところが、昨年2014年11月末に1例、12月に3例、2015年1月に4例と、突然アデノ54型が乳幼児を中心に増加した。その後2月に1例の成人で検出され、以降はみられなくなっていたが、6月に入って再び急増した。感染経路は保育園での集団感染とその後の家族内感染によるものが多かった。当院近隣の複数の眼科診療所でも、今年の夏はアデノウイルス結膜炎が多いとの情報を得ており、54型の関与が示唆される。

臨床症状は、前回の54型の大流行の時と同様に、成人では感染後約1週間が過ぎて結膜充血や眼脂が減少してきた頃から、角膜に点状あるいは雪玉状の角膜上皮下混濁が出現してくることが少なくない。このため視力障害を訴える患者もいて、混濁が消えるまでステロイド点眼剤を必要とすることが多い。近年に検出が稀になったアデノ8型によく似た眼障害を生じているように考える。

これに対し37型では、急性期が過ぎた頃から、点状の角膜びらんを生じてくる軽症例や、角膜の上皮が大きく剥離してくる重症例がみられる。角膜上皮が剥離してくると眼痛を訴えることも多いが、角膜混濁を残す症例は54型に比べて少ない。

53型と56型は新型のため、それぞれまだ5例観察しただけであるが、角膜に軽度のびらんや混濁を生じるものが多いように見え、54型のような強い角膜混濁を残す重症例はこれまでみていない。

アデノウイルス3型は、咽頭結膜熱を生じ眼症状は

重症化しない。発熱や咽頭痛を伴うことも多く、比較的鑑別し易い。今回の乳幼児の54型感染患者の中には、発熱や咽頭痛を伴い3型と間違えやすい症例が少数みられたが、結膜に小児特有の偽膜や強い角膜混濁を生じるような重症例はなく、成人に比べて眼合併症を残さずに治癒していくものがほとんどであった。

9月以降も54型の流行がどのような経過をとるのか調査し、異なる型の流行が起こっていないか調べていきたい。また、型による角膜障害の重症度の違いについても、症例を増やして調べたいと考えている。

山岸眼科クリニック 山岸善也
福井県衛生環境研究センター
外川佳奈 小和田和誠 平野映子
二州健康福祉センター 野田 希
福井健康福祉センター 山田 型

<国内情報>

島根県における2015年の手足口病およびヘルパンギーナの患者数の推移と原因ウイルス検出結果について

患者数の推移

本県の手足口病患者は例年夏季に多い傾向があるが、2015年は第9週から定点当たり1.00人以上の流行となり、第16週には定点当たり5.22人となり警報レベルを超える流行となった。その後、やや減少し、第20週には定点当たり1.65人となったが、第27週から再度、警報レベルを超える流行となり、第32週には定点当たり6.52人とピークとなった後漸減した。

また、各地域の定点当たりの患者数は、東部で第15～18週および第26～32週の間、中部で第28～32週の間、西部で第24週と第27週の2週、隠岐で第32～35週の間それぞれ警報レベルの患者数となっており、前半の流行は東部中心、後半の流行は全県的な流行であった(図1)。

一方、ヘルパンギーナについては、例年と比べ立ち上がりが遅く患者数も少なく、第35週に定点当たり1.17人となったが、その後減少傾向である。

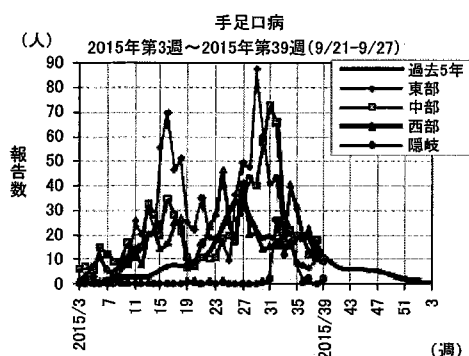


図1. 2015年の島根県における手足口病患者数の推移

地域別の定点当たりの患者数のピークは東部で第32週に2.14人、中部で第35週に1.14人、西部で第35週に1.86人、隠岐で第31週に1.00人であり、すべての地域で患者発生があったが、地域的な急増はみられなかった。

2015年1～8月までの手足口病70検体(咽頭ぬぐい液66, 鼻汁3, 便1), ヘルパンギーナ4検体(すべて咽頭ぬぐい液)について, RDA, RDA-SCARB2(東京都医学総合研究所・小池 智先生より分与), A549, FL, Veroの培養細胞を用いてウイルス分離を行った。また, ウイルスが分離されなかった検体についてはCODEHOP RT-PCRによる遺伝子検査を行い, 陽性例は増幅産物をダイレクトシークエンスで塩基配列を決定し, BLAST検索で同定を行った。

ウイルス検出結果

手足口病70検体中58検体(検出率83%)からウイルスが検出された。内訳は38検体からコクサッキーウイルスA6型(CVA6)(RDAあるいはRDA-SCARB2; 25検体, CODEHOP RT-PCR; 13検体), 20検体からCVA16(RDAあるいはRDA-SCARB2; 19検体, CODEHOP RT-PCR; 1検体)が検出された。ヘルパンギーナ4検体中2検体からCVA10(RDAあるいはRDA-SCARB2)が検出された。

地域別では, 東部・中部で2～5月にCVA6が多く検出され, 6～8月にはCVA16が多く検出された。西部では4月および7月にCVA16, 8月にCVA6が検出された(図2, 3)。また, CVA10は8月に東部および中部から1株ずつ検出された。

考察

2015年の本県の手足口病の流行は, 4月と6～8月の夏季をピークとする2峰性であり, 4月に警報レベルとなるような流行は全国的にも本県のみであった。

原因ウイルスとして, 4月をピークとする流行はCVA6が主流であったと考えられ, 夏季の流行ではCVA16が主流であったと考えられるが, 全国的にはCVA16が流行した後, CVA6が流行しており(IASR:

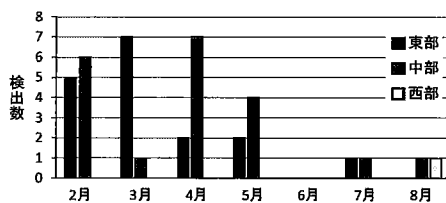


図2. 島根県における手足口病からのCVA6の検出状況, 2015年

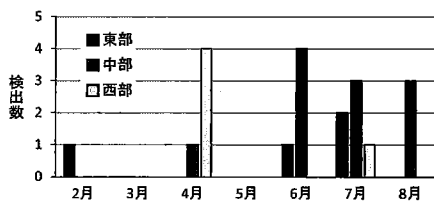


図3. 島根県における手足口病からのCVA16の検出状況, 2015年

病原体別手足口病由来ウイルス, 2014&2015年), 本県の流行形態と逆であった。

なお, 西部では2~7月にCVA6の検出はなかったが, 8月に検出されていることから, 今後西部でCVA6が流行する可能性も考えられるため注意が必要である。

ヘルパンギーナについては, 全国と比べ患者数が少ない状況にあり, ウイルスもCVA10のみが検出されている。

手足口病については, 主に夏季に流行する疾患であるが, 2015年の本県のように冬季~春季にかけて流行することがある。そのような場合は, 夏季にウイルス株を変えて再度流行する可能性があるため, 患者情報およびウイルス検出に注視していく必要がある。

島根県保健環境科学研究所ウイルス科
藤澤直輝 飯塚節子 三田哲朗
辰己智香

<国内情報>

下痢のみを主症状とした乳児集団感染性胃腸炎事例からのコクサッキーウイルスB5型とヒトパレコウイルス1型の検出 — 大阪府

大阪府内の保育園において下痢を主症状とする集団感染性胃腸炎が発生し, 患者からコクサッキーB5型(CVB5)とヒトパレコウイルス1型(HPeV-1)を検出したので報告する。

2015年8月11日, 0歳児クラス(15名)で2名の下痢発症患児を認めた。その後19日には0歳児クラスでさらに4名が下痢症状を呈し, 20日, 1歳児クラスでも1名に下痢症状の患者が発生した(累積患者数7名)。そこで, 0歳児4検体, 1歳児1検体の計5検体の検便を実施した。保健所検査課におけるノロウイルス検査(栄研化学Loopamp[®]ノロウイルス検出キット)は陰性であったため, 大阪府立公衆衛生研究所においてその他ウイルスの検索を実施した。ロタウイルスAおよびC, アデノウイルス40/41, サポウイルス, アストロウイルスは全例陰性であった。夏季であること, 患者が0歳児に集中していたこと, 症状が下痢のみの患者がほとんどであったことから, エンテロウイルス(EV)およびヒトパレコウイルス(HPeV)に対するRT-リアルタイムPCRを実施した^{1,2)}。

その結果, 5名中4名からEVおよびHPeVが検出された。HPeVが検出された4名はすべて0歳児クラスの患者で, EVが検出されたのは0歳児クラスの3名と1歳児クラスの1名であった。その後, 型別のためEVおよびHPeVのVP1領域に対するRT-nested PCR^{3,4)}を実施した。HPeV VP1はRT-リアルタイムPCR陽性例ですべて増幅が確認された。EV VP1はRT-リアルタ

イムPCRで陽性であった検体のうち1検体では遺伝子の増幅が認められなかったが, 陰性であった0歳児の検体から検出された(図)。最終的に, 0歳児クラスの患者4名全員からEVとHPeVの両方が検出された。増幅産物に対し, ダイレクトシーケンスを実施しBLAST検索を試みたところ, 0歳児クラスの4名すべてのHPeVは1型, 3名のEVはCVB5と同定された。1歳児クラスの患者1名のEVはエコーウイルス18型と同定された。これらの結果より, 0歳児クラスの感染性胃腸炎の原因ウイルスはCVB5およびHPeV-1であったと推測された。なお, 9月1日時点で0歳児クラスの累積患者数は15名中8名で, うち1名にはまだ下痢症状があったと報告されている。

乳幼児における感染性胃腸炎の原因ウイルスとしてはノロウイルスやロタウイルスAが代表的であるが, これらのウイルスが原因の場合, 下痢の他にも発熱や嘔吐の症状があることが多い。本事例における症状は主に下痢のみであり, 有症期間が1週間以上にわたっていた。重感染が長期化の一要因であったことが推察された。一方で, 大阪府内で2015年2月に発生した0歳児で下痢のみを主症状とし, ノロウイルスをはじめとする代表的な下痢症ウイルスが検出されなかった事例に対し, 同様にEVおよびHPeVの検索を実施したが, すべて陰性であった。代表的な乳児感染性胃腸炎の原因ウイルスが検出されない, 夏季の集団感染性胃腸炎の原因検索にはEVやHPeVの検索も加える必要があるかもしれない。

参考文献

- 1) Osterback R, *et al.*, J Clin Microbiol 51: 3960-3967, 2013
- 2) Nix WA, *et al.*, J Clin Microbiol 46: 2519-2524, 2008
- 3) Nix WA, *et al.*, J Clin Microbiol 44: 2698-2704, 2006
- 4) Nix WA, *et al.*, J Clin Virology 48: 202-207, 2010

大阪府立公衆衛生研究所感染症部

中田恵子 左近直美 弓指孝博 加瀬哲男
大阪府寝屋川保健所 松尾由美

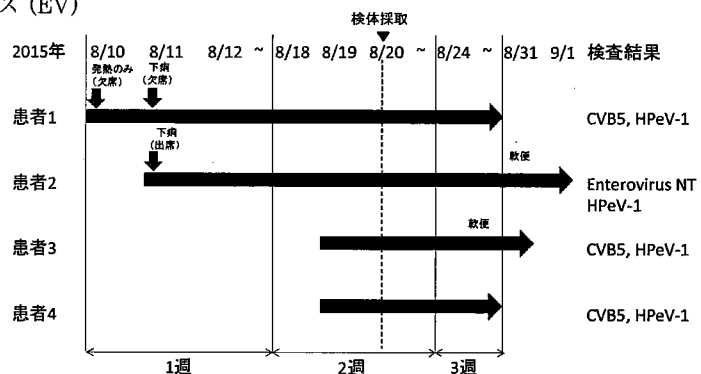


図. ウイルス検査を実施した0歳児クラスの患者の下痢症状の経過および検出ウイルス

<国内情報>

先天梅毒の動向 (2011~2014年)

梅毒は梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*) による細菌感染症である。早期感染者の患部からの浸出液などに含まれる *T. pallidum* が主に性的接触により粘膜や皮膚の小さな傷から侵入し感染する。梅毒に感染した妊婦から胎盤を通じて胎児にも感染した場合、適切な治療がなされなければ流産や死産、先天梅毒を生じる原因となる (先天梅毒を含む梅毒の届出基準と届出票は <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-11.html> を参照)。

日本における梅毒患者の発生動向は2010年以降増加傾向に転じ、2013年には前年比1.4倍となる1,200例超の報告を認めた。近年は女性患者の増加が顕著であり、2013~2014年には10代後半~20代の女性の早期顕性梅毒報告数が倍増した。2015年第1週~第38週までの暫定報告数は、全報告1,758例中女性が494例 (28%) [2014年の年間暫定報告数1,688例中387例 (23%)] であり、うち15歳~29歳が290例 (59%) [2014年の年間暫定報告数387例中214例 (55%)] を占めた。

こうした背景の中、本邦における先天梅毒の報告数も2014年に増加傾向となっており、今後もさらなる先天梅毒の増加が懸念される。実際に、2015年第1週~第38週までの先天梅毒の暫定報告数は11例であった (2015年10月8日集計暫定値)。

今回、2011年第1週~2014年第52週に感染症発生動向調査 (NESID) に報告された先天梅毒22例 (2015年7月24日集計暫定値) について、届出票に記載された情報から記述疫学をまとめた。

報告数は2011年5例、2012年4例、2013年4例、2014年9例であり、2014年には前年の約2倍へ増加した。

都道府県別の報告数は、北海道2例、宮城県2例、新潟県1例、群馬県1例、東京都4例、神奈川県1例、千葉県6例、岐阜県1例、大阪府1例、兵庫県1例、広島県1例、大分県1例であった。22例中10例は東京都と千葉県からの報告であり、全国の報告数のうち45%を占めた。

患者情報として、性別は男児10例、女児12例であった。報告時の月齢は0か月が21例、3か月が1例であった。3か月で診断に至った理由については報告された情報からは不明であった。報告時の転帰は22例全例が生存例であった。症状としては、有症状例17例、無症状例4例、不明1例であった。届出票に選択式で報告された症状 (重複あり) は、丘疹性梅毒疹3例、神経症状3例、骨軟骨炎3例、梅毒性バラ疹2例であり、鼠径部リンパ節腫脹、眼症状、硬性下疳が各1例であった。初期硬結、扁平コンジローマ、心血管症状の報告はなかった。また、晩期先天梅毒症状としては、実質性角膜炎1例 (診断時年齢0か月) を認めたが、その

他ゴム腫、感音性難聴、Hutchinson 歯は認めなかった。また、その他の欄に任意に記載された症状 (重複あり) は肝脾腫5例、肝腫大3例、水疱性発疹3例、血小板減少3例、点状出血2例、腹水貯留2例、肺炎2例、貧血1例、汎血球減少1例、呼吸不全1例、早産1例、肝機能障害1例、発疹1例であった。肝脾腫もしくは肝腫大の報告例は8例 (36%) と、症状の中で最多であった。

先天梅毒の届出基準5項目についてみると、早期先天梅毒の症状を呈する場合を満たした症例が15例、児の *T. pallidum* を抗原とするIgM抗体陽性を満たした症例が8例、母体の血清抗体価に比して児の血清抗体価が著しく高い場合を満たした症例が4例、児の血清抗体価が移行抗体の推移から予想される値を高く超えて持続する場合、晩期先天梅毒の症状を呈する場合を満たした症例が各1例 (重複あり) 認められた。

また、届出時の任意記載から母親の届出票が同定できた症例は22例中6例 (27%) であった。これらの症例の年齢中央値は23歳 (範囲15~27歳) であり、近年報告が倍増し、女性の梅毒報告例の主体となっている年齢層と一致していた。

先天梅毒は稀な疾患であるため、その臨床像や経過についての包括的な報告が限られており、NESIDの報告による一例一例の把握が重要である。母子感染予防のためには、梅毒に感染した妊婦の早期診断・治療とともに、妊婦の感染の背景にある梅毒の増加傾向を止めることが重要である。予防可能な疾患であることを念頭におき、適切な対応を検討していく必要がある。

参考文献

- 1) 病原微生物検出情報 (IASR) 「梅毒2008-2014年」 Vol.36 p.17-19: 2015年2月号
<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/iasr/36/420j.pdf>
- 2) 感染症週報 (IDWR) 注目すべき感染症「梅毒 2015年4月までの報告数増加と疫学的特徴」
<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/IDWR2015/idwr2015-18-19.pdf>
- 3) 感染症週報 (IDWR) 注目すべき感染症「梅毒 2014年における報告数増加と疫学的特徴」
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/syphilis-m/syphilis-idwrc/5228-idwrc-1447.html>
- 4) 病原微生物検出情報 (IASR) 「本邦における先天梅毒の発生予防に向けて-感染症発生動向調査報告症例におけるリスク因子の検討-」 Vol.34 p.113-114: 2013年4月号
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/syphilis-m/syphilis-iasrd/3456-kj3985.html>

国立感染症研究所

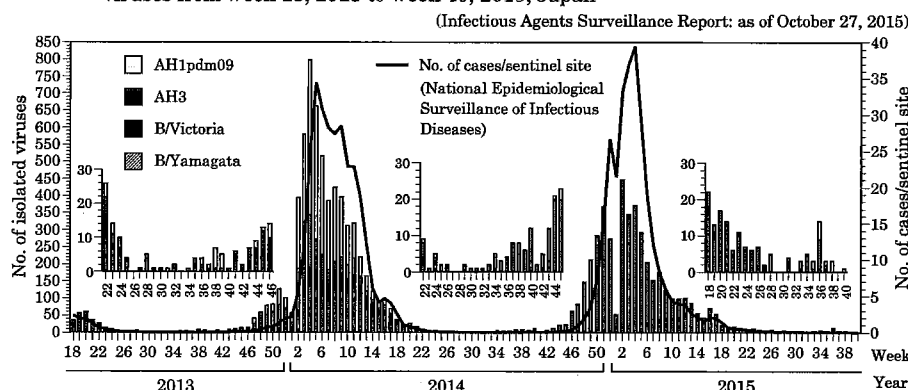
感染症疫学センター

実地疫学専門家養成コース (FETP)

Analysis of influenza virus isolates from the 2014/15 influenza season, Japan	202	Risk assessment of pandemic influenza - a recommendation by US CDC	221
Outbreak of influenza in a care facility for the elderly and its affiliated hospital, December 2014-January 2015-Hiroshima Prefecture	207	Genetic analysis of A(H1N1)pdm09 isolated from a patient who returned from Shanghai in early September 2015-Mie Prefecture	223
Outbreak of influenza B in a nursery home for the elderly, July-August, 2015-Okinawa Prefecture	209	Characteristics of AH3 influenza virus isolated from an outbreak in a nursery school, week 35-36, 2014-Aichi Prefecture	224
Assessment of the impact of seasonal influenza on designated sentinel hospitals, Japan	210	Influenza virus isolated in the early 2015/16 influenza season -Ibaraki Prefecture	225
Influenza encephalopathy, 2009/10-2014/15 seasons, Japan-National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID)	212	Detection of enterovirus D68 from 8 pediatric patients including one manifesting acute flaccid myelitis, August-September, 2015-Saitama City	226
Estimation of excess mortality during the 2014/15 influenza season, Japan	213	Epidemic keratoconjunctivitis outbreak due to adenovirus 54 in Fukui Prefecture, June 2015	227
Influenza vaccination coverage in the 2013/14 influenza season and seroprevalence of influenza prior to the 2014/15 influenza season, Japan-FY 2014-National Surveillance of Vaccine Preventable Diseases	214	Epidemiology and causative viruses of hand, foot and mouth disease and herpangina in 2015 in Shimane Prefecture	228
Selection process of candidate influenza vaccine strains for the 2015/16 season, Japan	217	Isolation of coxsackievirus B5 and human parechovirus 1 from an outbreak of infectious gastroenteritis among infants whose sole clinical manifestation was diarrhea-Osaka Prefecture	229
Current epidemiology of avian influenza viruses	220	Congenital syphilis in Japan, 2011-2014-National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID)	230

<THE TOPIC OF THIS MONTH> Influenza 2014/15 season, Japan

Figure 1. Weekly number of reported influenza cases/sentinel site and isolated influenza viruses from week 18, 2013 to week 40, 2015, Japan



The 2014/15 influenza season (week 36 in September 2014 to week 35 in August 2015), which peaked in January 2015, was characterized by the predominance of AH3, after observing relatively low AH3 activity during the previous season. From week 12 of 2015, influenza virus B was the dominant type for the remainder of the season.

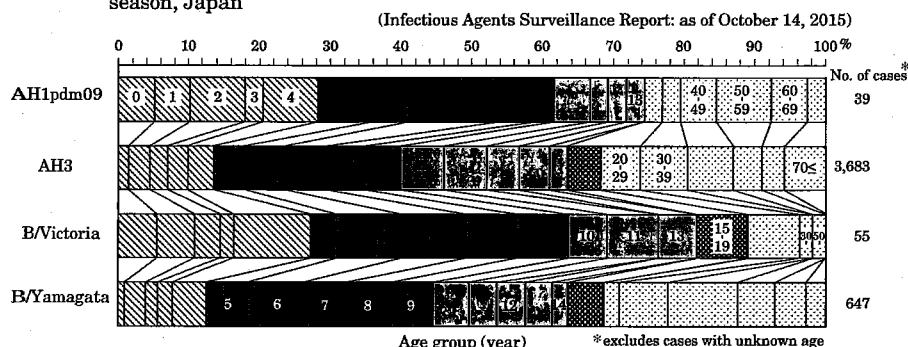
Epidemiology of the 2014/15 Influenza season: Under the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID), approximately 5,000 influenza sentinel sites (approximately 3,000 paediatric and 2,000 internal medicine healthcare facility sites) report patients diagnosed as influenza on a weekly basis (<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/34/405/de4051.pdf>). In the 2014/15 season, the number of reported patients per sentinel in Japan exceeded 1.0 (indicator of the nationwide start of influenza season) in week 48 of 2014 and weekly influenza activity remained at or above this level until week 18 of 2015; the peak was the week 4 of 2015 (39.4 patients/sentinel) (Fig. 1) (<http://www.nih.go.jp/niid/en/10/2096-weeklygraph/2572-trend-week-e.html>). Iwate prefecture was the first prefecture to attain the alert level of 10.0 patients/sentinel/week in week 48 of 2014. In week 2 of 2015, all 47 prefectures exceeded the alert level. For the 2014/15 season, cumulatively there was a total of 289.8 patients/sentinel (301.0 patients/sentinel in the 2013/14 season).

Soon after the start of the 2014/15 season, outbreaks in healthcare facilities were reported from several prefectures, such as Hiroshima prefecture (see p. 207 of this issue). Okinawa prefecture had reported influenza activity during the summer months every year since 2005; however, during the 2012/13 and 2013/14 seasons, such summer influenza activity was no longer observed. However, in the 2014/15 season, Okinawa again reported influenza activity during the summer, and was the only prefecture that continuously reported at least 1.0 influenza patient/sentinel/week from week 47 of 2014 to week 42 of 2015. In addition, Okinawa reported an influenza outbreak in a healthcare facility in July 2015 (see p. 209 of this issue).

Based on sentinel surveillance, the estimated number of medically attended influenza patients nationwide was approximately 15,030,000 from week 36 of 2014 to week 20 of 2015 (September 1, 2014-May 17, 2015). Hospitalized influenza surveillance, which collects data for hospitalized influenza patients from 500 designated sentinel hospitals with ≥ 300 beds (initiated in September 2011), reported a total of 12,705 hospitalized influenza patients in the 2014/15 season, which was higher than the previous season by 28% (9,905 in 2013/14) (see p. 210 of this issue). From the surveillance system for acute encephalitis, a category V notifiable

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 3. Distribution of influenza cases by age and influenza type in the 2014/15 influenza season, Japan



infectious disease, 101 influenza acute encephalitis cases (tentative statistic that is not officially final) were notified during the 2014/15 season, relative to 96 cases in the previous season (see p. 212 of this issue). In addition, during the 2014/15 season, the total number of deaths exceeded the excess mortality threshold in January 2015, with an estimated excess of 5,000 deaths (see p. 213 of this issue).

Isolation/detection of influenza virus: In the 2014/15 season, prefectural and municipal public health institutes (PHIs) reported a total of 6,170 samples with isolation/detection of influenza viruses (4,456 isolations and 1,714 detections without isolation) (Table 1 in p. 201 of this issue). Among them, 5,100 were reported from influenza sentinels, and 1,070 from the other facilities (Table 2 in p.201 of this issue).

Distribution of influenza viruses isolated/detected in the 2014/15 season was 85% AH3, 14% type B (Yamagata lineage to Victoria lineage ratio 9:1) and 1% AH1pdm09 (Table 2 in p.201 of this issue). AH3 began increasing in week 46 of 2014 and peaked in week 2 of 2015. Influenza B began increasing in week 2 of 2015 and peaked in week 12, surpassing influenza A thereafter (Figs. 1 and 2 in p. 201 of this issue). Among AH3 isolates, 26% were isolated from patients 5-9 years old and 24% from those 10-14 years old (Fig. 3 and http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/inf2/2015_35w/innen5e_150924.gif). Among type B isolates, 32% were isolated from patients 5-9 years old.

Antigenic characteristics of 2014/15 isolates (see p. 202 of this issue): The National Institute of Infectious Diseases (NIID) conducts antigenic analysis of isolates submitted from Japan and other Asian countries. All the 99 AH1pdm09 isolates, except two isolated in Taiwan, were antigenically similar to the 2014/15 vaccine strain A/California/7/2009. Most of the 366 AH3 isolates belonged to the genetic lineage clade 3C.2a; clades 3C.3a and 3C.3b were few. Antigenicity determined by neutralization test (the isolates' hemagglutination activity was too low for the HI test) revealed that more than 70% of the AH3 isolates were antigenically different from the 2014/15 vaccine strain A/New York/39/2012 (clade 3C.3). The 205 B/Yamagata-lineage isolates had antigenicity similar to that of the 2014/15 vaccine strain B/Massachusetts/02/2012, and all the 39 B/Victoria-lineage isolates were antigenically similar to that of the 2011/12 vaccine strain B/Brisbane/60/2008.

Antiviral resistance of 2014/15 isolates (see p. 202 of this issue): Except for one AH3 isolate that was resistant to oseltamivir and peramivir and with low sensitivity to zanamivir, 42 AH1pdm09 and 353 AH3 isolates from Japan were all sensitive to oseltamivir, zanamivir, peramivir and laninamivir. All Influenza B isolates from Japan and abroad were sensitive to all four antiviral drugs.

Immunological status of the Japanese population: Sero-surveillance for influenza has been conducted under the Preventive Vaccination Law (revised on April 1, 2013) (see p. 214 of this issue). According to approximately 7,000 serum samples collected before the 2014/15 season (from July to September in 2014), the age-group specific HI antibody positive prevalence (titer higher than 1:40) to A/California/7/2009 [A(H1N1)pdm09] was $\geq 75\%$ among 10-24 year olds and $< 40\%$ among 0-4 year olds and those older than 60 years. For A/New York/39/2012 [A(H3N2)], age-group specific HI antibody positive prevalence was $\geq 80\%$ among 10-14 year olds, $< 30\%$ among 0-4 year olds, and 40-60% among those older than 30 years; for B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria-lineage), the seroprevalence was 50% for 40-44 year olds and $< 30\%$ for those aged 0-4, 25-29 and ≥ 60 years.

Influenza vaccine: Approximately 33,460,000 vials (calculated as 1mL/vial) of trivalent vaccines were produced in the 2014/15 season, of which an estimated 26,490,000 vials were used for vaccination.

The 2015/16 season tetravalent vaccine consists of two strains of type A and one strain each for B/Yamagata and B/Victoria (see p. 217 of this issue). The AH1 strain was A/California/7/2009pdm09 (X-179A), same as for 2010/11-2014/15 seasons. The AH3 and influenza B/Yamagata strains were changed, respectively, to A/Switzerland/9715293/2013 (NIB-88) [previously A/New York/39/2012 (X-233A)] and B/Phuket/3073/2013 [previously B/Massachusetts/2/2012 (BX-51B)]. The newly added B/Victoria lineage strain was B/Texas/2/2013.

Conclusion: Trends in influenza activity should be monitored continuously by sentinel surveillance, school closure surveillance, hospitalized influenza surveillance and other systems. Virus isolation should be conducted throughout the year and antigenic and genetic changes should be monitored to select vaccine candidate strains. Monitoring of antiviral resistance and influenza seroprevalence in the Japanese population should also be continued. These measures are all important for future risk management measures. The epidemiology of the 2014/15 influenza season is described in <http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2066-ids/related/5647-fludoko-2914.html>, in Japanese, and isolation and detection of influenza viruses in the 2015/16 season in see pp. 223, 224 & 225 of this issue; <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.

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