



福県医発第2576号(地)

令和2年 1月14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(2019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

URL : <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 島田昇二郎

# 病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

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

月報

Vol.40 No.11 (No.477)

2019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

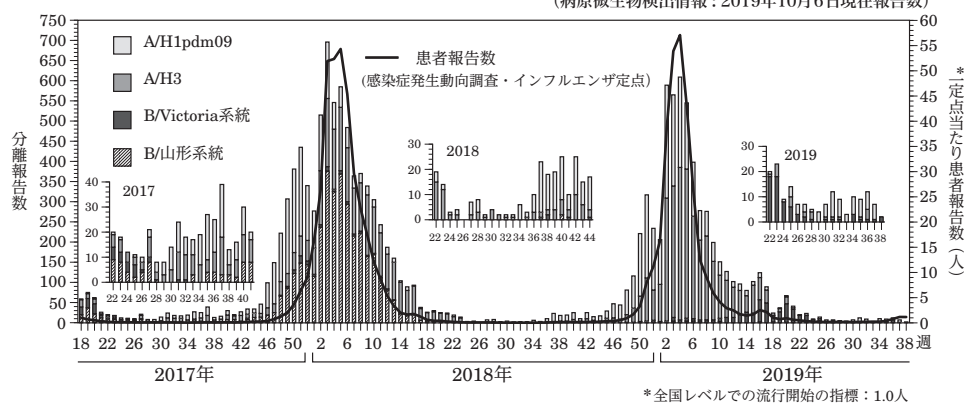
(禁、無断転載)

2018/19シーズンのインフルエンザ分離株の解析4、抗インフルエンザ薬耐性株の検出と性状9、2017/18および2018/19シーズンのインフルエンザウイルスの流行について—沖縄県10、2018年度感染症流行予測調査におけるインフルエンザ予防接種状況および抗体保有状況12、鳥・ブタインフルエンザウイルスのヒト感染事例の状況について14、2018/19シーズンにおける超過死亡の評価16、6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効性：2013/14～2017/18シーズンのまとめ（厚生労働省研究報告として）18、2019/20シーズンのインフルエンザワクチン株選定の過程20、パロキサビル耐性変異ウイルスのヒトからヒトへの感染伝播21、弱毒セービン株1型ポリオウイルスに対する血中中和抗体価の上昇が認められた小児の一例23

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

## ＜特集＞ インフルエンザ 2018/19シーズン

図1. 週別インフルエンザウイルス分離報告数とインフルエンザ患者報告数の推移、2017年第18週～2019年第38週  
(病原微生物検出情報：2019年10月6日現在報告数)



2018/19シーズン（2018年第36週/9月～2019年第35週/8月）の国内のインフルエンザウイルスの流行はA/H1pdm09に始まり、A/H3へと推移したが、B型ウイルスもVictoria系統を中心に2019年第10週頃から増加した。

**2018/19シーズン患者発生状況：**感染症発生動向調査では、全国約5,000のインフルエンザ定点医療機関（小児科約3,000、内科約2,000）からインフルエンザ患者数が毎週報告される。2018年第49週に定点当たり報告数が全国レベルの流行開始の通常指標である1.0人/週を超え（図1 & <https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/weeklygraph.html>）、2019年第2週には全都道府県で注意報レベルである10.0人/週を超えた。報告のピークは2019年第4週（57.09人）で、この定点当たり報告数は、1999年4月の感染症法施行開始以降最高値であった。

定点報告を基に全国医療機関を受診したインフルエンザ患者数を推計すると、累積推計受診者数約1,200万人であった（2018年第36週～2019年第17週）。なお、2018/19シーズンからは受診者数の推計方法が改良され、従来の推計値のおおよそ0.66倍になると考えられている。基幹定点医療機関（全国約500カ所の300床以上の病院）を対象としたインフルエンザ入院サーベイランスにおける入院患者総数は20,389人（2018年第36週～2019年第17週）であった。全数把握5類感染症である急性脳炎（脳症を含む）の届出のうち、インフルエンザ脳症報告数は223人であった（2018年第36週～

2019年第17週）。また、2018/19シーズンは、全国的には例年と同程度と推定される約3,400人の超過死亡が観察された（本号16ページ）。

**2018/19シーズンウイルス分離・検出状況：**全国の地方衛生研究所が分離・検出したインフルエンザウイルス報告総数は8,382（分離6,105、検出のみ2,277）であった（3ページ表1）。うち、インフルエンザ定点で採取された検体からの分離・検出数は7,704、同定点以外の検体からの分離・検出数は678であった（3ページ表2）。型・亜型別ではA/H3が56%、A/H1pdm09が36%、B型が8%（山形系統7%、Victoria系統91%、系統不明2%）であった（3ページ表2）。分離されたA/H1pdm09は2018年第48週から増加したが、2019年第2週からはA/H3の報告数が上回った。B型の分離・検出数は2019年第10週から増加し、第17週以降A型を上回った（図1 & 3ページ図2）。2019年初夏にかけて、沖縄県では例年より多くのA/H1pdm09、A/H3の増加がみられた（3ページ図2、本号10ページ）。海外においても、A型を主体とする流行がみられ、B型の流行は小さかった。

**2018/19シーズン分離ウイルスの遺伝子および抗原性解析：**国立感染症研究所で国内・アジア地域分離株の遺伝子解析およびフェレット感染血清を用いた抗原性解析を行った（本号4ページ）。A/H1pdm09は、全解析株がヘマグルチニン（HA）遺伝子系統樹上6B.1A（2ページにつづく）

(特集つづき)

群に属し、さらにHAの183番目のアミノ酸に変異をもつ株が多かった。抗原性解析ではワクチン接種を受けたヒトの血清との反応性は低下している傾向がみられた。A/H3はHA遺伝子系統樹上3C.2aおよび3C.3aの2群に大別されるが、2018/19シーズンの全解析株は、3C.2aに属した。抗原性解析では、解析株の9割以上が2018/19シーズンワクチン株であるA/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) (3C.2a1群)の細胞分離株に対するフェレット血清とよく反応したが、卵馴化による抗原変異を受けた卵分離株に対するフェレット血清とは、ほとんど反応しなかった。B/山形系統株はすべてHA遺伝子系統樹上3群に属し、抗原性解析株の9割以上がB/Phuket/3073/2013 (2018/19シーズンワクチン株)と抗原性が類似していた。B/Victoria系統株はすべてがHA遺伝子系統樹上1A群に属し、そのうち74%はHAに3アミノ酸欠損をもつ株であった。抗原性解析では、約7割の解析株がHAに2アミノ酸欠損をもつB/Colorado/06/2017〔2018/19シーズンの世界保健機関(WHO)ワクチン推奨株〕に対するフェレット感染血清とよく反応した。

**2018/19シーズン分離ウイルスの薬剤耐性:** A/H1pdm09については、国内分離2,163株のうちオセルタミビル・ペラミビル耐性変異株が21株(1.0%)で検出された。うち4株は同剤未投与の患者から分離された株であった。また、国内分離331株のうち、バロキサビル耐性変異株が6株(1.8%)、同剤投与例から検出された。A/H3については解析した国内分離331株すべてが、B型については解析した国内分離161株のうちペラミビル耐性変異株1株以外は、オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、ラニナミビルに感受性であった。バロキサビルについては、A/H3において、国内分離356株のうちバロキサビル耐性変異株が34株(9.6%)検出された。うち5株は同剤未投与の患者から分離された株であった。B型でのバロキサビル耐性変異株は検出されなかった(本号9ページ)。

**2018/19シーズン前の抗体保有状況:** 予防接種法に基づく感染症流行予測事業により、2018年7～9月採血の血清(6,569検体)を用いて免疫獲得状況が調査された(本号12ページ)。抗体保有率(HI価 $\geq$ 1:40)はそれぞれ、A/Singapore/GP1908/2015〔A(H1N1)pdm09〕に対しては10～24歳が68～71%で他年齢群より高く、A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016〔A(H3N2)〕に対しては5～19歳が71～82%で他年齢群より高く、B/Phuket/3073/2013(B/山形系統)に対しては20～34歳が66～70%で他年齢群より高かった。B/Maryland/15/2016(B/Victoria系統)に対する抗体保有率は35～54歳の41～57%を除き、全年齢群で40%未満であった。

**インフルエンザワクチン:** 2018/19シーズンはA型2亜型とB型の2系統による4価ワクチンとして約2,717万本(1mL換算、以下同様)が製造、約2,630万本(推計値)

が使用された。

2019/20シーズンワクチン製造株は、A/H1はA/Brisbane/02/2018(IVR-190)が、A/H3はA/Kansas/14/2017(X-327)が選定された。B型についてはいずれも2018/19シーズンに引き続き、B/山形系統はB/Phuket/3073/2013が、B/Victoria系統はB/Maryland/15/2016(NYMC BX-69A)が選定された([https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei\\_545793.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_545793.html) および本号20ページ)。

6歳未満児でのインフルエンザワクチン2回接種の有効性に関して多施設共同症例・対照研究が行われ、2013/14～2017/18の5シーズンで有意な発病予防効果が示されている(本号18ページ)。引き続き積極的なワクチン接種が推奨される。

**鳥・ブタインフルエンザウイルスのヒト感染例(本号14ページ):** 家禽に対する高病原性鳥インフルエンザA(H5N1)ウイルスのヒト感染例は、ネパールにおいては初めてとなる2019年3月の事例を含め、2003年以降17カ国で861例(うち455例死亡)が確認された。A(H5N6)ウイルスは2014年以降、2019年3月と8月にそれぞれ1例のヒト感染事例を含め、中国では24例の報告がある(2019年9月27日現在)。一方、2013年から低病原性鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスのヒト感染例も中国で多数報告され、感染者総数は1,568例(うち616例死亡)となっている(2019年9月27日現在)。2016年10月～2017年9月の第5波では、家禽に対して高病原性に変異したA(H7N9)ウイルスも出現し、ヒト感染例も報告されたが、2017年10月以降、ヒト感染例の報告は高病原性ウイルスによる3例であり、2019年4月以降、このウイルスによるヒト感染例は報告されていない。これまで、鳥インフルエンザA(H9N2)ウイルスのヒト感染例は、中国、エジプト、バングラデシュ、オマーンで散発的に報告されている。

ブタインフルエンザウイルスのヒト感染例は、これまでに、米国の農業フェア等での曝露によるA(H3N2)v、A(H1N1)v、A(H1N2)vが報告されている(本号14ページ)。

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

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

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

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

表1. インフルエンザウイルス分離・検出報告数, 2015/16~2018/19シーズン  
Table 1. Isolation/detection of influenza viruses during the 2015/16-2018/19 influenza seasons

| 型<br>Type  | シーズン* Season* |               |               |               |
|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|            | 2015/16       | 2016/17       | 2017/18       | 2018/19       |
| A/H1pdm09  | 3,032 ( 608)  | 281 ( 101)    | 1,889 ( 450)  | 2,372 ( 678)  |
| A/H3       | 415 ( 217)    | 5,322 (2,326) | 2,319 (1,002) | 3,231 (1,454) |
| A NT       | 1 ( 6)        | 1 ( 26)       | — ( 15)       | 4 ( 9)        |
| B/Victoria | 1,174 ( 198)  | 817 ( 112)    | 113 ( 31)     | 455 ( 119)    |
| B/Yamagata | 1,526 ( 234)  | 656 ( 114)    | 3,486 ( 938)  | 37 ( 9)       |
| B NT       | 2 ( 146)      | 2 ( 109)      | 6 ( 52)       | 5 ( 6)        |
| C          | 22 ( 43)      | — ( 1)        | 40 ( 17)      | 1 ( 2)        |
| 合計 Total   | 6,172 (1,452) | 7,079 (2,789) | 7,853 (2,505) | 6,105 (2,277) |

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, 一報告なし, ( )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: 2019年10月6日現在報告数)

\*Sampling season from September through August in the following year.

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

[Infectious Agents Surveillance System: as of October 6, 2019 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, 2018/19シーズン  
Table 2. Isolation/detection of influenza viruses during the 2018/19 influenza season

| 型 Type     | Total (A+B) | (A)   | (B) |
|------------|-------------|-------|-----|
| A/H1pdm09  | 3,050       | 2,656 | 394 |
| A/H3       | 4,685       | 4,428 | 257 |
| A NT       | 13          | 10    | 3   |
| B/Victoria | 574         | 553   | 21  |
| B/Yamagata | 46          | 43    | 3   |
| B NT       | 11          | 11    | —   |
| C          | 3           | 3     | —   |
| 合計 Total   | 8,382       | 7,704 | 678 |

(A) インフルエンザ定点(小児科+内科)

Reports from influenza sentinels (pediatric &amp; internal medicine sites)

(B) インフルエンザ定点以外(基幹定点+その他)

Reports from sites other than influenza sentinels

A NT: A亜型未同定, B NT: B系統未同定

A NT: A not subtyped, B NT: B lineage not determined

2018年9月~2019年8月に採取された検体から各地方衛生研究所で分離・検出されたウイルス報告数, 一報告なし

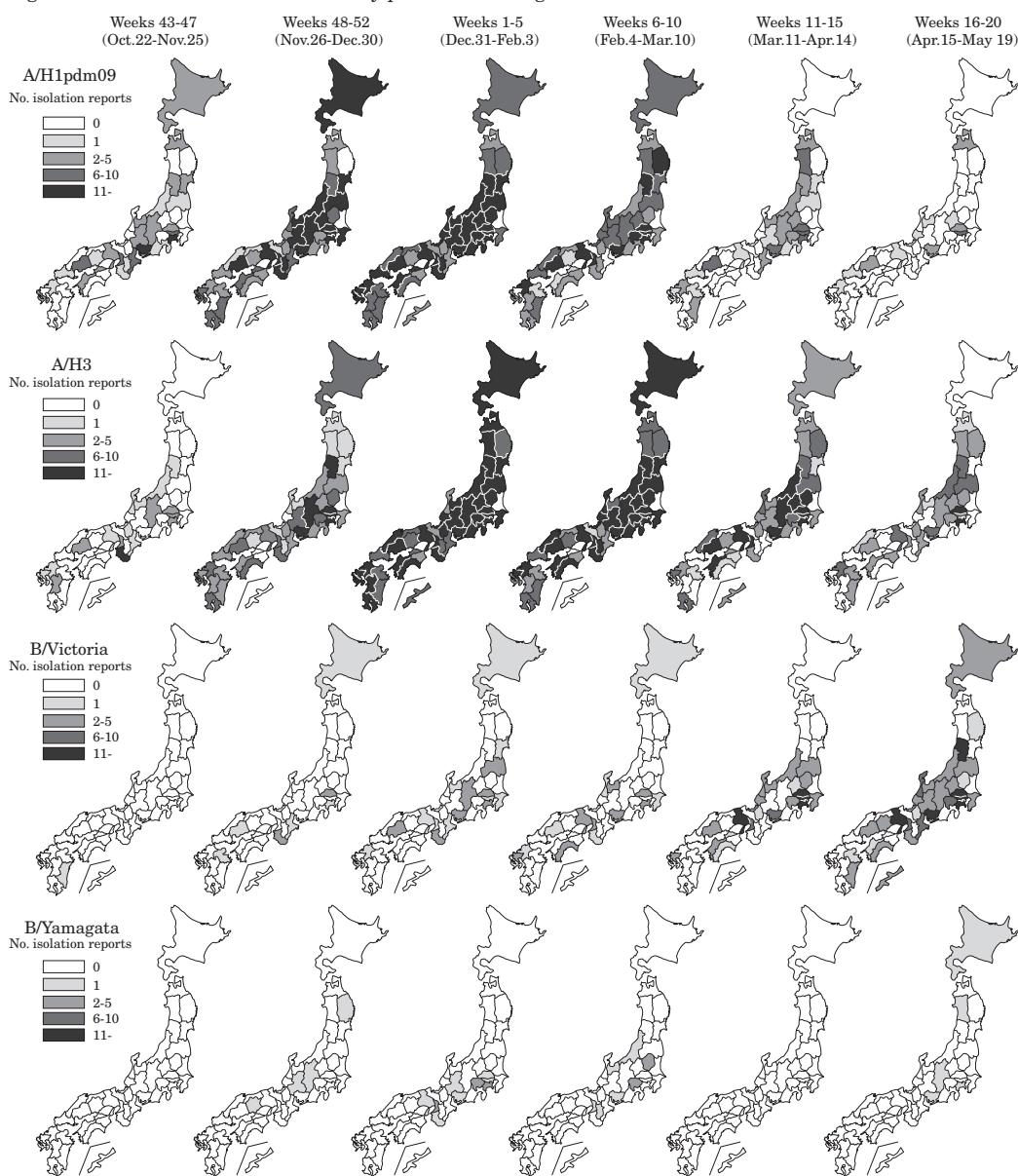
(病原微生物検出情報: 2019年10月6日現在報告数)

Based on samples collected from September 2018-August 2019.

[Infectious Agents Surveillance System: as of October 6, 2019 from PHIs]

図2. 都道府県別ウイルス分離報告状況, 2018/19シーズン

Figure 2. Isolation of influenza viruses by prefecture during the 2018/19 influenza season



(病原微生物検出情報: 2019年10月6日現在報告数)

[Infectious Agents Surveillance System: As of 6 October 2019 from PHIs]

## &lt;特集関連情報&gt;

## 2018/19シーズンのインフルエンザ分離株の解析

## 1 流行の概要

2018/19インフルエンザシーズンは、2018年第49週に定点当たりの報告数が1を超え、流行期に突入した。これは前シーズンとほぼ同様の流行入りであった。国内のインフルエンザウイルスの流行はA型ウイルスが中心であったが、B型ウイルス（主にVictoria系統）も2019年第10週から増加がみられた。A型ウイルスは、2019年第1週まではA(H1N1)pdm09が多く報告されたが、第2週以降はA(H3N2)の報告数が上回った。

海外においても、A型およびB型の流行であったが、A型ウイルスの流行が大きく、B型ウイルスのそれは小さかった。A型ウイルスは国や地域により、A(H1N1)pdm09とA(H3N2)の報告数の割合が違っていた。B型ウイルスの流行は、多くの国でB型Victoria系統による流行が大きかった。

## 2 各亜型・型の流行株の遺伝子および抗原性解析

2018/19シーズンに全国の地方衛生研究所（地衛研）で分離されたウイルス株の型・亜型・系統同定は、各地衛研において、国立感染症研究所（感染研）から配布された孵化鶏卵（卵）分離のワクチン株で作製された同定用キット [A/Singapore/GP1908/2015 (H1N1)pdm09, A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2), B/Phuket/3073/2013(山形系統), B/Maryland/15/2016(Victoria系統)] を用いた赤血球凝集抑制 (HI) 試験によって行われた。また、最近のA(H3N2)ウイルスは赤血球凝集活性が著しく弱いために〔今冬のインフルエンザについて（2015/16シーズン）参照〕、HI試験が困難な場合は遺伝子解析による亜型同定が行われる場合もあった。感染研では、感染症サーベイランスシステム (NESID) 経由で情報を収集し、地衛研で分離および型・亜型同定されたウイルス株総数の約10%について分与を受けた。また、病院からインフルエンザ迅速診断キット陽性臨床検体の供与を受け、感染研でウイルス分離を行った。地衛研から分与された株および供与を受けた臨床検体から分離された株について、ヘマグルチニン (HA) およびノイラミニダーゼ (NA) 遺伝子の遺伝子系統樹解析およびフェレット感染血清を用いたHI試験、あるいは中和試験による詳細な抗原性解析を実施した。

## 2-1) A(H1N1)pdm09 ウイルス

遺伝子系統樹解析：国内および海外（ラオス、韓国、モンゴル、ミャンマー、台湾）で分離された447株について遺伝子解析を実施した。解析した株はすべてHA遺伝子系統樹上の6B.1（アミノ酸置換：S84N, S162N, I216T, 代表株：A/Singapore/GP1908/2015）群内の6B.1A（S74R, S164T, I295V）群に属していた（次ページ図1）。また国内株では、6B.1A内に183Pをも

つ7つの群、183P-1（N451T/R45G, P282A, I298V）、183P-2（L233I）、183P-3（T120A）、183P-4（N129D, A141E）、183P-5（N260D）、183P-6（T120A）、183P-7（K302T, I404M）およびT120A群、L161I, I404M群が派生した（検出割合は次ページ図1円グラフを参照）。183P-2群内に、抗原性変異が疑われるN156Kアミノ酸変異を有する集団が形成されており、今後の流行状況を注視する必要がある。

抗原性解析：7～9種類のウイルスに対するフェレット感染血清を用いて、国内および海外（ラオス、韓国、モンゴル、ミャンマー、台湾）で分離された493株（国内281株、海外212株）についてHI試験による抗原性解析を行った。その結果、解析したほとんどの分離株は2018/19シーズンワクチン株A/Singapore/GP1908/2015およびワクチン株と同じく群の代表株であるA/Michigan/45/2015に対するフェレット感染血清とよく反応し、これらの株と流行株の抗原性が類似していることが示唆された。しかしながら、一方でワクチン接種を受けたヒトの血清との反応性は低下している傾向がみられた。また、非常に少数ではあるが、分離株の中にはA/Michigan/45/2015株に対するフェレット感染血清との反応性が大きく低下する株が認められ、それらは共通してHAにN156Kのアミノ酸置換をもっていた。

## 2-2) A(H3N2) ウイルス

遺伝子系統樹解析：国内および海外（ラオス、ミャンマー、ネパール、モンゴル、韓国、台湾）で分離された323株について遺伝子解析を実施した。本亜型ウイルスのHA遺伝子系統樹解析では、最近のウイルスは3C.2aおよび3C.3aの2群に大別され、国内では3C.2a（L3I, N144S, F159Y, K160T, Q311H, D489N）群に属するウイルスが過去4シーズンの流行の主流であった。3C.2a群内には、3C.2a1（N171K, I406V, G484E, 代表株：A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016）、3C.2a2（T131K, R142K, R261Q）、3C.2a3（N121K, S144K）群が形成された。さらに3C.2a1内には、3C.2a1a（N121K, T135K, G479E）、3C.2a1b（K92R, N121K, H311Q）、3C.2a1b+131K（E62G, T131K, R142G, V529I）、3C.2a1b+135K（E62G, T135K, R142G）、3C.2a1b+135N（T135N）群が形成され、遺伝子の多様化を呈した（6ページ図2）。2018/19シーズンには全解析株が3C.2aに属し、81.2%が3C.2a1b+131K、7.1%が3C.2a1b+135K、0.8%が3C.2a1b+135N、10.5%が3C.2a2、0.4%が3C.2a3であった（6ページ図2、円グラフ）。なお、欧米では3C.2aとは抗原性が異なる3C.3a（L3I, S91N, N144K, F193S, D489N）に属するウイルスが検出されているが、国内では今シーズンは検出されていない。

抗原性解析：国内および海外（ラオス、ミャンマー、ネパール、モンゴル、韓国、台湾）で分離された362株（国内291株、海外71株）について、7～11種類のウイルス

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

**18/19 vaccine strain**

**HI reference strain**

@: oseltamivir resistant

**Subclades and AA changes**

183P-1: S183P + N451T/S183P+R45G+P282A+I298V

183P-2: S183P + L233I

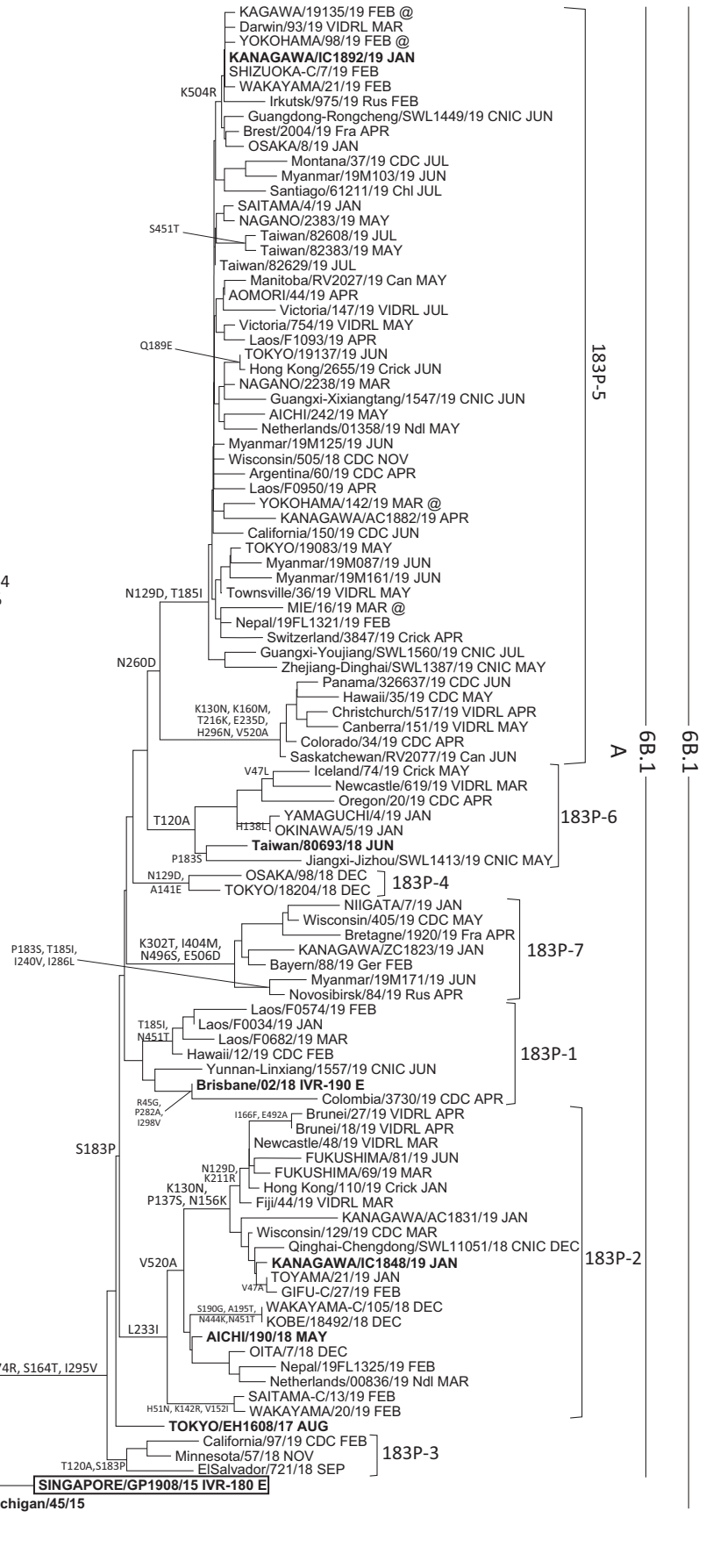
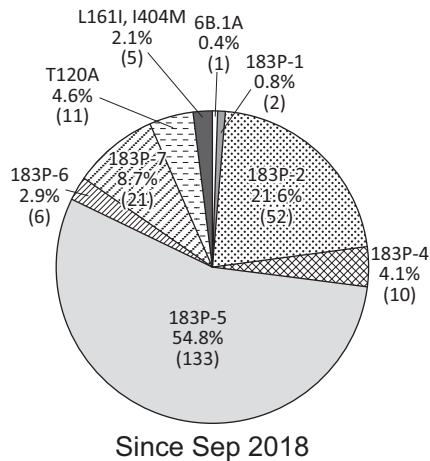
183P-3: S183P + T120A

183P-4: S183P + N129D+A141E

183P-5: S183P + N260D

183P-6: S183P + T120A

183P-7: S183P + K302T+I404M



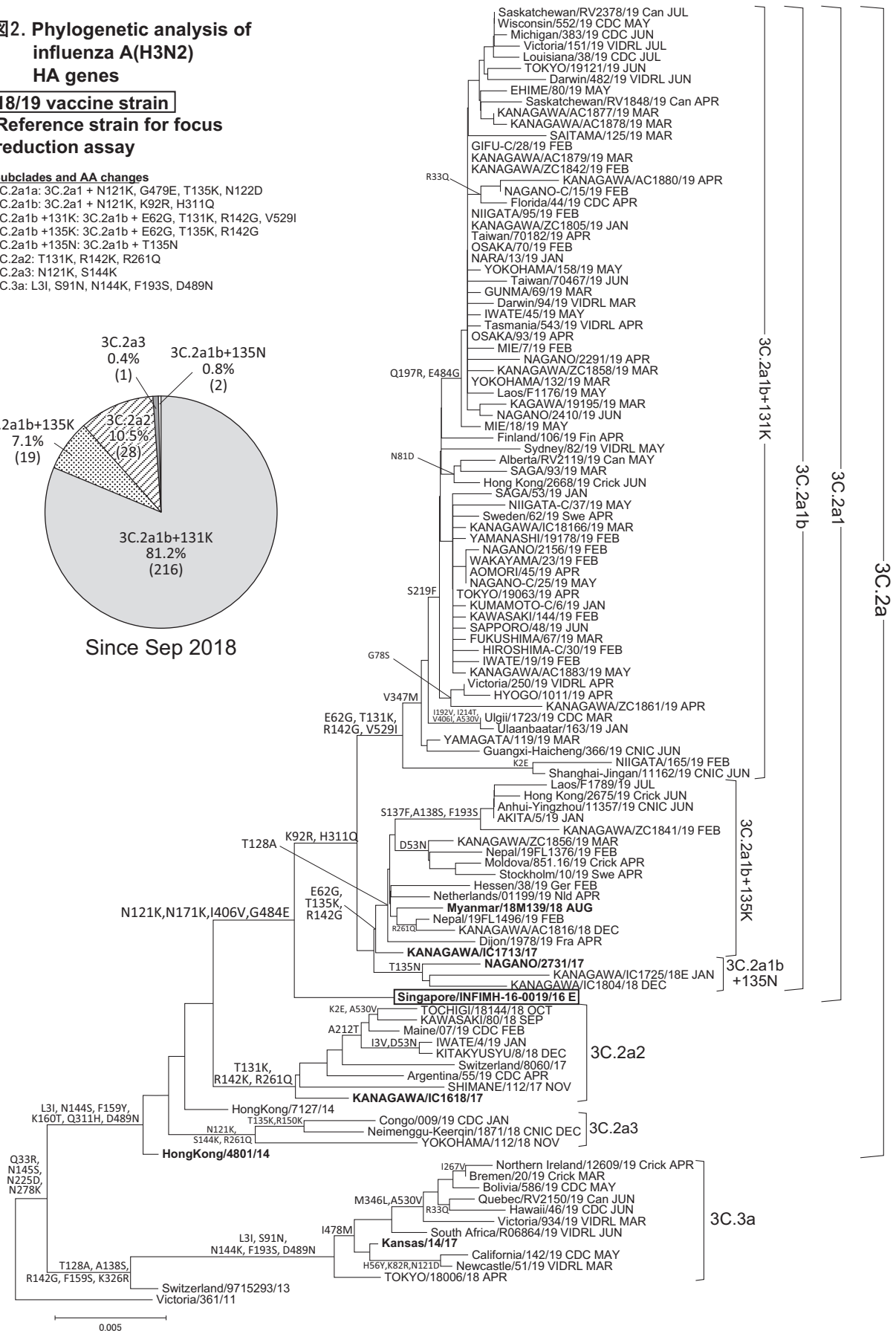
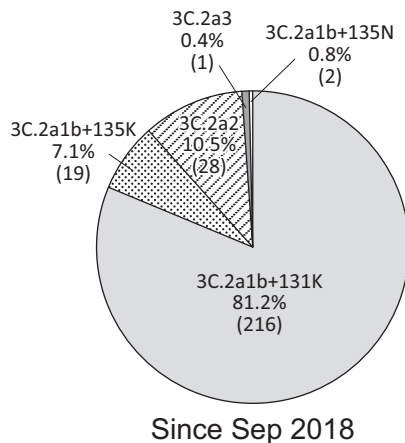
## 図2. Phylogenetic analysis of influenza A(H3N2) HA genes

### 18/19 vaccine strain

### Reference strain for focus reduction assay

#### Subclades and AA changes

3C.2a1a: 3C.2a1 + N121K, G479E, T135K, N122D  
 3C.2a1b: 3C.2a1 + N121K, K92R, H311Q  
 3C.2a1b +131K: 3C.2a1b + E62G, T131K, R142G, V529I  
 3C.2a1b +135K: 3C.2a1b + E62G, T135K, R142G  
 3C.2a1b +135N: 3C.2a1b + T135N  
 3C.2a2: T131K, R142K, R261Q  
 3C.2a3: N121K, S144K  
 3C.3a: L3I, S91N, N144K, F193S, D489N



K88R,  
D196N, E478D

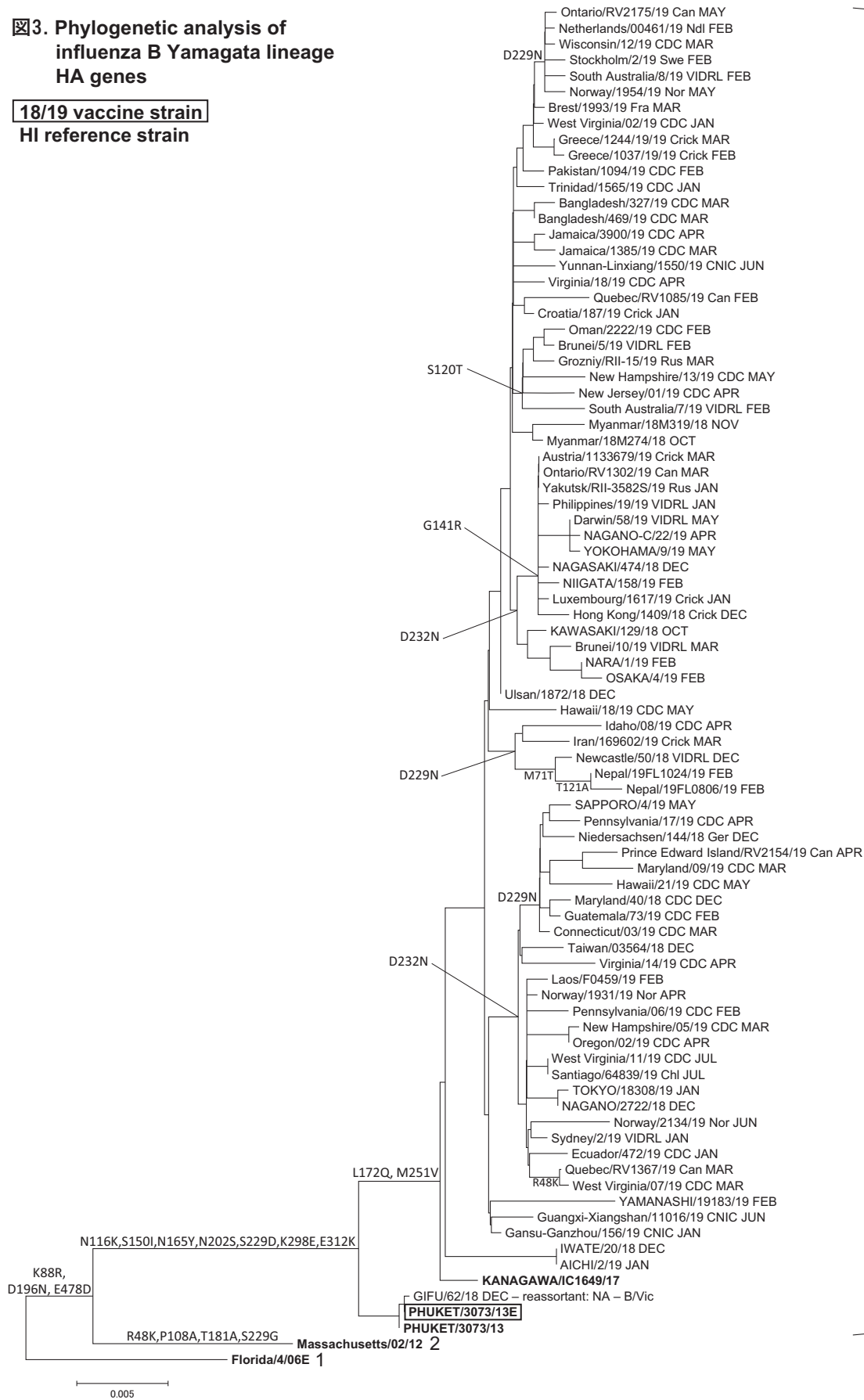
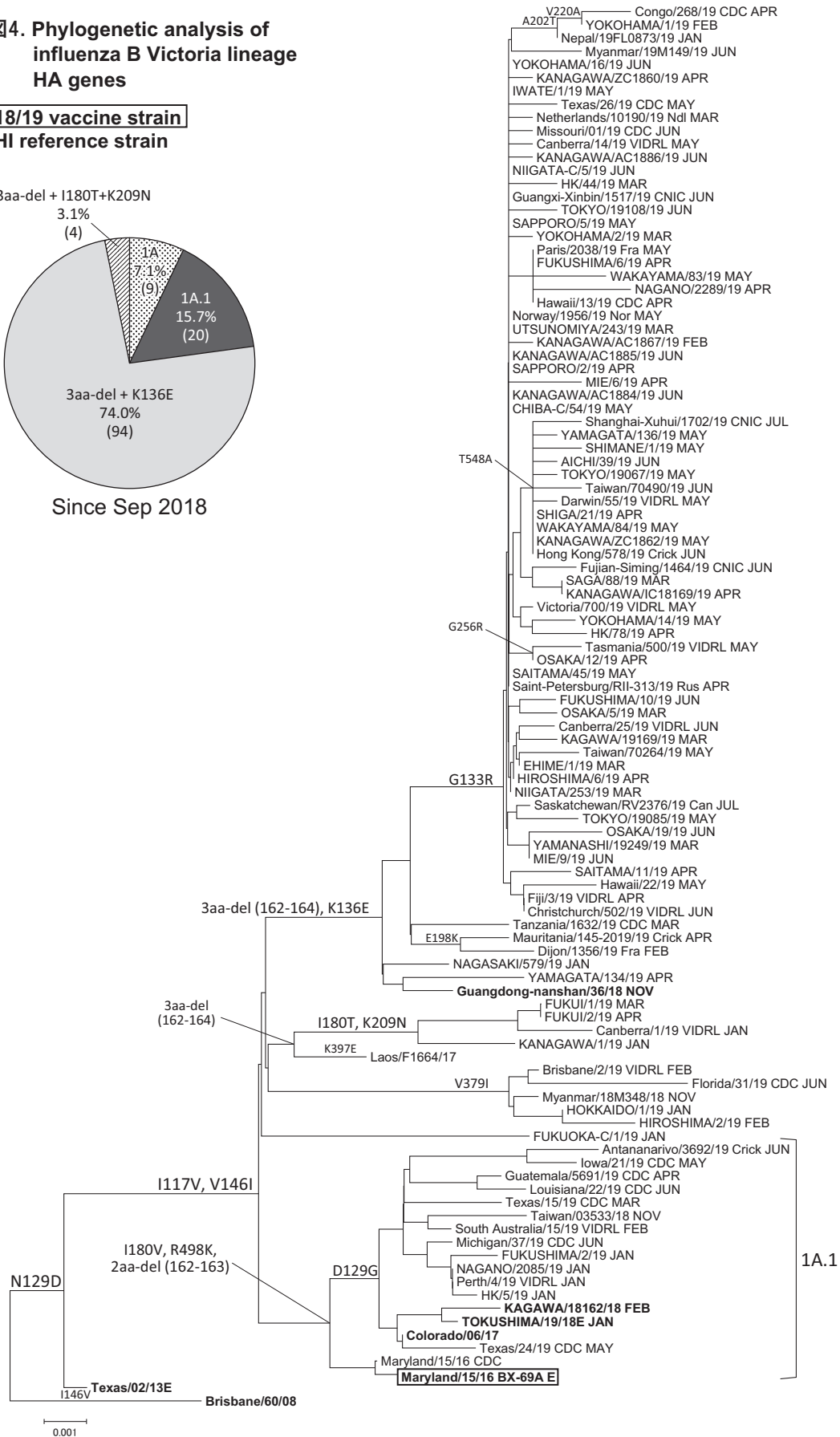
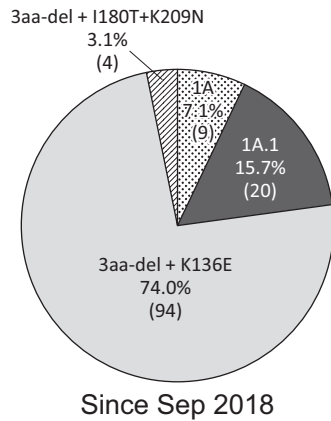


図4. Phylogenetic analysis of  
influenza B Victoria lineage  
HA genes

**18/19 vaccine strain**  
**HI reference strain**



に対するフェレット感染血清を用いて抗原性解析を行った。また、最近のシーズンと同様に多くのA(H3N2)分離株は極めて低い赤血球凝集活性しか示さず、HI試験の実施が困難な場合が多かったことから、本亜型ウイルスについては中和試験法を用いて抗原性解析を実施した。その結果、HAの多様性にかかわらず、解析した分離株の9割以上は、2018/19シーズンワクチン株A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)(クレード3C.2a1)の細胞分離株に対するフェレット感染血清とよく反応し、抗原性が類似していることが示唆された。しかし、解析した分離株の9割以上は、ワクチン製造用卵高増殖性株のSingapore/INFIMH-16-0019/2016(IVR-186)に対するフェレット感染血清との反応性が悪く、抗原性が大きく乖離していると思われた。これらワクチン製造株は卵馴化による抗原変異の影響を強く受けていると考えられた。

## 2-3) B型ウイルス

### 遺伝子系統樹解析

**山形系統:** 遺伝子解析を実施した国内および海外(ミャンマー, ラオス, ネパール, 韓国, 台湾)で分離された33株はすべて、HAタンパク質にS150I, N165Y, N202S, S229Dアミノ酸置換をもつ3群(代表株: B/Wisconsin/1/2010株, B/Phuket/3073/2013株)内のN116K, K298E, E312K, L172Q, M251V群に属した(7ページ図3)。また同群内で、共通アミノ酸置換としてD229NあるいはD232Nをもつ複数の群が形成された。

**Victoria系統:** 国内および海外(ミャンマー, ネパール, 台湾)で分離された131株はすべて1A群(代表株: B/Brisbane/60/2008株, B/Texas/2/2013株)内に形成される、HAタンパク質に共通アミノ酸置換N129D, I117V, V146Iをもつ群に属した(8ページ図4)。国内では、2シーズン前から報告されているHAに2アミノ酸欠損をもつ群1A.1(162-163アミノ酸欠損, I180V, R498K)ウイルスは15.7%と少なかった。一方、3アミノ酸欠損(162-164アミノ酸欠損, K136E)をもつウイルスは74.0%と流行の大部分を占めた。また、もう一つの3アミノ酸欠損(162-164アミノ酸欠損, I180T, K209N)ウイルスは3.1%であった。

### 抗原性解析

**山形系統:** 国内および海外(ミャンマー, ラオス, ネパール, 韓国, 台湾)から収集した37株(国内19株, 海外18株)については、6種類のウイルスに対するフェレット感染血清を用いてHI試験により抗原性解析を実施した。その結果、山形系統解析株の9割以上が2018/19シーズンに採用されたワクチン株B/Phuket/3073/2013に対するフェレット感染血清とよく反応し、抗原性が類似していることが示唆された。

**Victoria系統:** 国内および海外(ミャンマー, ネパール, 台湾)から収集した127株(国内120株, 海外7株)

については、8~9種類のウイルスに対するフェレット感染血清を用いてHI試験により抗原性解析を実施した。Victoria系統解析株のうち、2018/19シーズンの世界保健機関(WHO)ワクチン推奨株であり2アミノ酸欠損のB/Colorado/06/2017株に対するフェレット感染血清とよく反応した株は、解析株の7割以上であった。一方で、3アミノ酸欠損(162-164アミノ酸欠損, K136E)株に対するフェレット感染血清とよく反応した株は、解析株の9割以上を占めた。このことは、3アミノ酸欠損(162-164アミノ酸欠損, K136E)株が流行の主流であったことと一致している。ワクチンを接種したヒトの血清は、これらの3アミノ酸欠損株に対しても比較的よく反応していた。

本解析は、「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に基づくインフルエンザサーベイランスとして、医療機関、保健所、地方衛生研究所との共同で実施された。さらに、ワクチン接種前後のヒト血清中の抗体と流行株との反応性の評価のために、新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野・齋藤玲子教授の協力を得た。海外からの情報はWHOインフルエンザ協力センター(米CDC, 英フランシスクリック研究所, 豪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

岸田典子 中村一哉 藤崎誠一郎

白倉雅之 佐藤 彩 秋元未来

三浦秀佳 高下恵美 桑原朋子

小川理恵 森田博子 永田志保

菅原裕美 渡邊真治 長谷川秀樹

小田切孝人

#### 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>

### 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、イオンチャネル活性をもつウイルス蛋白質(M2)の阻害剤アマンタジン(商品名シンメトレル)、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)およびラニナミビル(商品名イナビル)、そしてキャップ依存性エンドヌク

レアーゼ阻害剤バロキサビル（商品名ゾフルーザ）が承認されている。M2 阻害剤は B 型ウイルスに対して無効であり、さらに、現在国内外で流行している A 型ウイルスは M2 阻害剤に対して耐性変異をもつ。したがって、インフルエンザの治療には、主に 4 種類の NA 阻害剤およびバロキサビルが使用されている。薬剤耐性株の検出状況を継続的に監視し、国や地方自治体、医療機関ならびに世界保健機関（WHO）に対して迅速に情報提供することは公衆衛生上非常に重要である。そこで国立感染症研究所（感染研）では全国の地方衛生研究所（地衛研）と共同で、薬剤耐性株サーベイランスを実施している。

NA 阻害剤については、地衛研において A(H1N1)pdm09 ウイルスの 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、感染研において薬剤に対する感受性試験および既知の耐性変異の検出を実施した。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分離株について薬剤感受性試験および既知の耐性変異の検出を行った。バロキサビルについては、地衛研においてキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性をもつウイルス蛋白質（PA）の遺伝子解析によるバロキサビル耐性変異 I38X（X は任意のアミノ酸）の検出を行い、感染研において薬剤に対する感受性試験および既知の耐性変異の検出を実施した。アマンタジンについては、感染研において既知の耐性変異の検出を実施した。

### 1) A(H1N1)pdm09 ウイルス

NA 阻害剤については、国内で分離された 2,163 株について解析を行った。その結果、NA に H275Y 耐性変異をもつオセルタミビル・ペラミビル耐性株が 21 株（1.0%）検出された。耐性株の地域への感染拡大は認められなかったが、4 例は薬剤未投与であり、耐性株のヒトからヒトへの感染伝播が起こったと考えられる。海外（韓国、台湾、ネパール、ミャンマー、モンゴル、ラオス）で分離された 208 株に関しては、耐性株は検出されなかった。

バロキサビルについては、国内で分離された 331 株について解析を行った結果、PA に I38X 耐性変異をもつバロキサビル耐性変異株が 6 株（1.8%）検出された。耐性株はいずれもバロキサビル投与例から検出された。

アマンタジンについては、国内で分離された 193 株および海外（韓国、台湾、ミャンマー、モンゴル、ラオス）で分離された 71 株について解析を行い、すべてアマンタジン耐性株であった。

### 2) A(H3N2) ウイルス

NA 阻害剤については、国内で分離された 331 株および海外（韓国、台湾、ネパール、ミャンマー、モンゴル）で分離された 75 株について解析を行った結果、耐性株は検出されなかった。

バロキサビルについては、国内で分離された 356 株

について解析を行った結果、PA に I38X 耐性変異をもつバロキサビル耐性変異株が 34 株（9.6%）検出された。耐性変異株の地域への感染拡大は認められなかったが、5 例はバロキサビル未投与であり、耐性変異株のヒトからヒトへの感染伝播が起こったと考えられる。

アマンタジンについては、国内で分離された 155 株および海外（韓国、台湾、ミャンマー、モンゴル、ラオス）で分離された 72 株について解析を行い、すべてアマンタジン耐性株であった。

### 3) B 型ウイルス

NA 阻害剤については、国内で分離された 161 株について解析を行った。その結果、NA に H273Y 耐性変異をもつペラミビル耐性株が 1 株（0.6%）検出された。耐性株の地域への感染拡大は認められなかったが、薬剤未投与例であり、耐性株のヒトからヒトへの感染伝播が起こったと考えられる。海外（韓国、台湾、ネパール、ミャンマー、ラオス）で分離された 34 株に関しては、耐性株は検出されなかった。

バロキサビルについては、国内で分離された 42 株について解析を行った結果、既知の耐性変異をもつバロキサビル耐性変異株は検出されなかった。

本解析は、「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に基づくインフルエンザサーベイランスとして、医療機関、保健所、地方衛生研究所との共同で実施された。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、本稿は上記事業の遂行に当たり、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

高下恵美 小川理恵 森田博子

永田志保 藤崎誠一郎 三浦秀佳

白倉雅之 岸田典子 中村一哉

桑原朋子 佐藤 彩 秋元未来

菅原裕美 渡邊真治 長谷川秀樹

小田切孝人

インフルエンザ株サーベイランスグループ

### <特集関連情報>

#### 2017/18および2018/19シーズンのインフルエンザウイルスの流行について ― 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（久場由真ら、IASR 33: 242, 2012）。2017/18シーズン（2017年第36週/9月～2018年第35週/8月）は、3種類のウイルスによる流行の長期化が認められ、2018/19シーズン（2018年第36

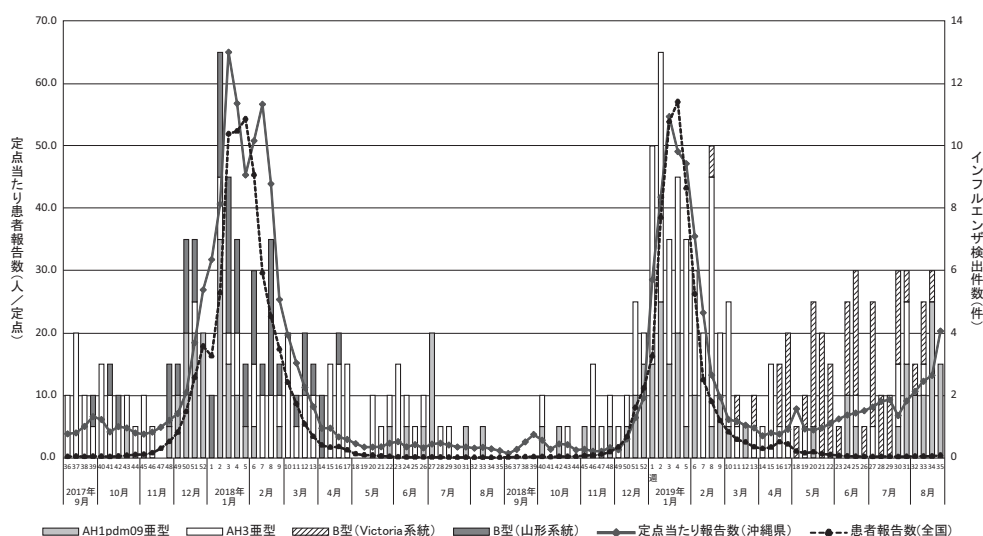


図1. 沖縄県における2017/18および2018/19シーズンのインフルエンザ定点当たり患者報告数及びウイルス検出状況

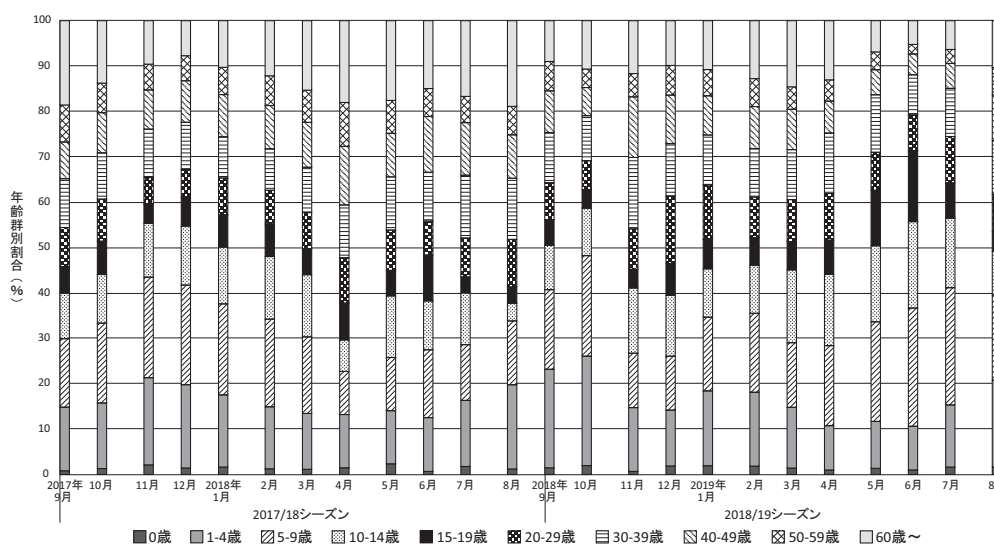


図2. 沖縄県における2017/18および2018/19シーズンのインフルエンザ定点当たり患者の年齢の割合

週/9月～2019年第35週/8月)は、2016/17シーズン以来となるB型Victoria系統の検出と、夏季の注意報発令に至ったことから、その概要を報告する。なお、沖縄県ではインフルエンザの県全体の注意報発令基準を定点当たり報告数10人以上、警報発令基準を同30人以上、警報解除基準は同10人未満と定めている。

#### 患者発生状況

2017/18シーズンにおけるインフルエンザ流行は、第50週(12/11～12/17)に定点当たり患者報告数10.43人と注意報発令基準、2018年第1週(1/8～1/14)には31.76人となり警報発令基準に達した。その後、第13週(3/26～4/1)には警報解除となったが、流行の兆しの指標である定点当たり患者報告数1.0人/定点を下回ること無くシーズンを終えた(図1)。注意報および警報発令中である2017年12月～2018年3月には、0～14歳の年齢群が患者の44～55%を占めたが、警報解除後の2018年4～8月には30～38%と減少した(図2)。

2018/19シーズンは、2019年第1週(12/31～1/6)に

定点当たり患者報告数28.53人と注意報発令基準、第2週(1/7～1/13)に41.79人となり警報発令基準に達した。その後、第9週(2/25～3/3)には警報解除となった。しかし、第14週(4/1～4/7)より再び増加傾向に転じ、第32週(8/5～8/11)には定点当たり患者報告数10.64人となり、再度、注意報が発令された(図1)。注意報および警報発令中である2019年1～2月には、0～14歳の年齢群が患者の44～45%を占めたが、5月以降は49～50%と増加した(図2)。

#### 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RT-PCR法によりインフルエンザウイルスの遺伝子検出およびMDCK細胞によるウイルス分離を実施した。

2017/18シーズンは、検査を実施した163例中、146例(89.5%)がPCR陽性であった。また、PCR陽性146例のうち113例(77.4%)でウイルスが分離された。遺伝子型は、AH1pdm09亜型40例、AH3亜型63例、B型山

形系統43例であった。注意報発令から警報解除まではAH1pdm09亜型、AH3亜型およびB型山形系統の3種類のウイルスの混合流行となった(前ページ図1)。その後、第17週(4/23~4/29)以降は、AH1pdm09亜型とAH3亜型が主流となり次シーズンを迎えた。

2018/19シーズンは、検査を実施した207例中、180例(87.0%)がPCR陽性であった。また、PCR陽性180例のうち117例(65.0%)でウイルスが分離された。遺伝子型は、AH1pdm09亜型54例、AH3亜型81例、B型Victoria系統45例であった。注意報発令から警報解除まで、AH1pdm09亜型、AH3亜型の2種類のウイルスが流行の主流であった。しかし、警報解除前の2019年第8週(2/18~2/24)にB型Victoria系統が検出されて以降、B型Victoria系統が増加した。さらにその後、AH1pdm09亜型およびAH3亜型の検出件数の増加とともに定点当たり患者報告数が注意報発令基準に達し、2016/17シーズンぶりに夏季の注意報発令に至った(前ページ図1)。

抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスにおいては、2017/18および2018/19シーズンにウイルス分離された70例のAH1pdm09亜型についてH275Yオセルタミビル耐性マーカーの有無を検索したところ、すべての株が感受性を示した。

#### まとめ

2017/18シーズンは、冬季にAH1pdm09、AH3亜型、B型山形系統の3種類のインフルエンザウイルスが検出され警報発令期間が12週間継続し、その流行の主体は15歳未満の若年層であった(前ページ図1)。過去には、本県では2013/14シーズンの冬季において4種類のウイルスの混合流行により警報発令期間が12週間にわたり継続した(久場由真仁ら、IASR 35: 262-263, 2014)。また2016/17シーズンには3種のウイルスの混合流行により、警報発令には至らなかったものの、注意報発令期間が16週間にわたり継続したことが報告されている(久場由真仁ら、IASR 38: 226-227, 2017)。これまでの報告と同様に、2017/18シーズンも3種のウイルスの混合流行により流行が長期化したと考えられた。

2018/19シーズンでは、冬季にAH1pdm09、AH3亜型の2種類のインフルエンザウイルスが検出され警報発令期間が7週間継続した。また警報解除となる直前より、2016/17シーズン以来1例も検出されていなかったB型Victoria系統が増加し、特に5月以降は0~14歳の年齢群が患者の約半数を占めた。本県で2018年度に実施したインフルエンザの流行予測調査の結果、B型Victoria系統のHI抗体保有率(HI価40倍以上陽性)は40~49歳を除くすべての年齢群において、他の3つの型と比較して低く、特に0~14歳の年齢群の抗体保有率は35%を下回っていた(沖縄県 website 平成30年度感染症流行予測調査より引用)。このことから、夏季のB型Victoria系統の増加は、県民のB型Victoria系

統に対する抗体保有率の低さが一つの要因と考えられた。2018/19シーズンはさらに、その後、AH1pdm09、AH3亜型が増加したことで、2016/17シーズン以来となる夏季の注意報発令に至ったと考えられた。本県においては通年で患者が報告されていることから、今後も引き続き通年でインフルエンザの発生動向に注視する必要がある。

沖縄県衛生環境研究所

眞榮城徳之 大山み乃り 久場由真仁

仁平 稔 柿田徹也 宮平勝人

喜屋武向子

沖縄県感染症情報センター

大川 賢 山内美幸

沖縄県保健医療部地域保健課

岡野 祥 久高 潤

#### <特集関連情報>

#### 2018年度感染症流行予測調査におけるインフルエンザ予防接種状況および抗体保有状況

#### はじめに

厚生労働省健康局結核感染症課を実施主体とする感染症流行予測調査事業においてインフルエンザ予防接種状況と抗体保有状況について毎年度調査し、わが国におけるインフルエンザに対する感受性者の把握を行っている。本稿では、2018年度調査結果(2019年5月時点の暫定値)について報告する。

#### 方 法

本調査に参加した北海道、山形県、福島県、茨城県、栃木県、群馬県、千葉県、東京都、神奈川県、新潟県、富山県、福井県、山梨県、長野県、静岡県、愛知県、三重県、京都府、愛媛県、高知県、佐賀県、宮崎県、沖縄県の23都道府県において各都道府県につき198名を予定対象数とし、2018年7~9月の期間に採取された血清を用いて、赤血球凝集抑制試験(HI法)により、型・

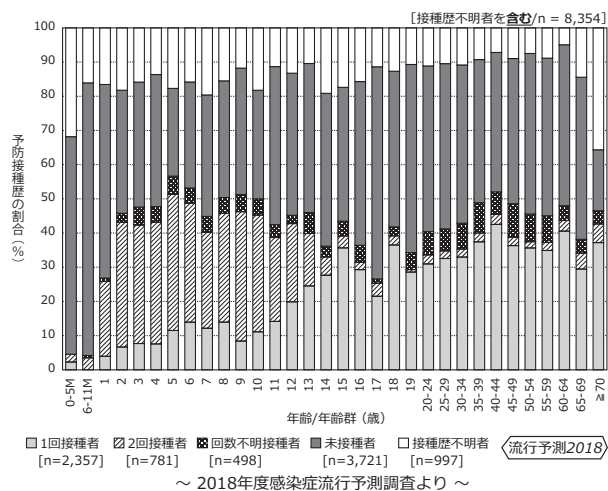
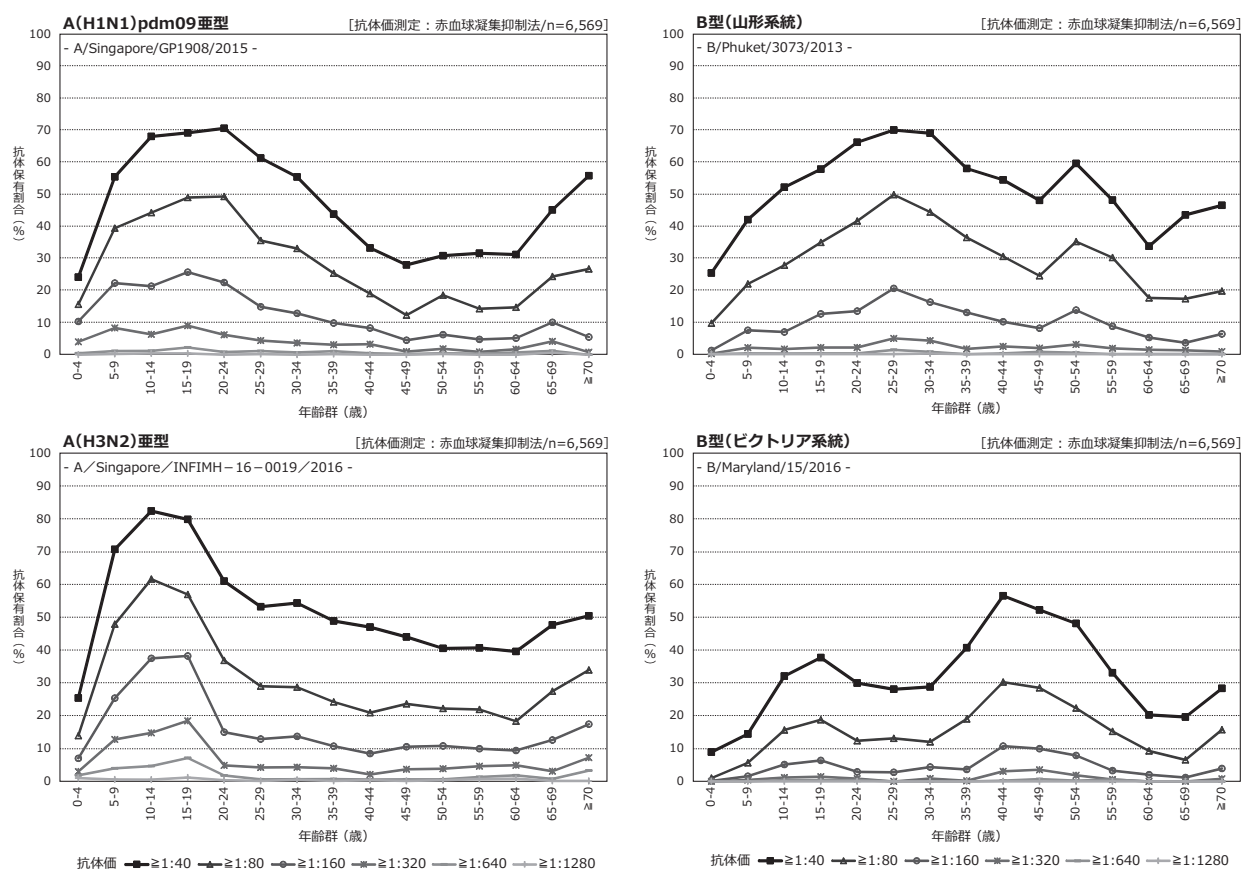


図1. 年齢/年齢群別のインフルエンザ予防接種状況、2017/18シーズン<sup>※1</sup>

<sup>※1</sup> 2019年5月現在暫定値



【2018年度インフルエンザ感受性調査実施都道府県】

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

～ 2018年度感染症流行予測調査より ～

図2. 年齢群別のインフルエンザ抗体保有状況，2018/19シーズン前<sup>※1</sup>

<sup>※1</sup> 主に2018年7～9月に採取された血清の測定結果：2019年5月現在暫定値

亜型別の抗インフルエンザ抗体価測定を行った。測定抗原は2018/19シーズンのワクチン株である下記4株とした。予防接種歴は前シーズン（2017/18シーズン）の接種状況を聴取した<sup>1)</sup>。被験者の選定は調査都道府県が実施した。

- ・ A/Singapore/GP1908/2015(H1N1)pdm09
- ・ A/Singapore/INF1MH-16-0019/2016(H3N2)
- ・ B/Phuket/3073/2013(山形系統)
- ・ B/Maryland/15/2016(ビクトリア系統)

## 結果

### I 予防接種状況（2017/18シーズン）

8,354名の接種歴が得られた。接種歴不明者の割合は、ほぼすべての年齢群で10～20%を占めた。1回以上接種者の割合は1歳未満児で約4%（187名中8名），1歳児で27%（302名中81名），2歳以降の年齢群ではおおむね40～50%であった。2回の接種が推奨されている13歳未満の年齢群において，接種者に占める2回接種者の割合は69%であった（前ページ図1）。

### II 抗体保有状況

6,569名について抗体価測定が実施された。本稿では感染リスクを50%に抑える目安と考えられている HI 抗体価 1:40以上の抗体保有割合について示す。

A/H1pdm09亜型に対する抗体保有割合は20～24歳群で最も高く（71%），10代～20代の年齢群で60%以上（61～71%）であった（図2）。最も低いのは0～4歳群の24%であり，成人では40代～60代前半の群で28～33%と低かった（図2）。AH3亜型に対する抗体保有割合は10～14歳で最も高く（82%），5歳～10代の年齢群で70%以上であった（71～82%）。最も低いのは0～4歳群の25%であり，成人では50代～60代前半の群で40～41%と低かった。B型（山形系統）に対する抗体保有割合は20代後半で最も高く（70%），20代～30代前半の年齢群で65%以上（66～70%）であった。最も低いのは0～4歳群（25%）であった。B型（ビクトリア系統）に対する抗体保有割合は40代で最も高く，40～44歳群が57%，45～49歳群が52%であった。B型（ビクトリア系統）に対する抗体保有割合は多くの年齢群で30%以下であり，最も低いのは0～4歳群（9%）であった。

## 考察

インフルエンザワクチンは2001年の予防接種法改正以降，高齢者を対象に定期接種となり，予防接種実施者数が公表されている<sup>2)</sup>。生後6か月以降，任意接種として接種が可能であるが，全国の任意接種に関する

状況については十分把握されていない。感染症流行予測調査では、毎年、全国の各都道府県において約8,000人の予防接種歴が調査されており、特に任意接種世代の予防接種実施状況の把握に関して有用である。

2017/18シーズンの2歳以上の接種割合は45%であり、各年代でおおむね同等であった。2歳未満の接種状況はその他の年代に比較して低く、特に1歳未満児で低かった(12ページ図1)。この年齢による接種状況の違いは過去3シーズンにおいても同様の傾向がみられた<sup>3)</sup>。

インフルエンザの血清疫学調査は、新型インフルエンザの出現時に有用と考えられる。無症候や軽症の者も含めた感染者数が把握できるため、他のサーベイランス情報とあわせて発症率等を評価できる<sup>4,5)</sup>。流行早期に調査結果が得られれば、シーズン中の対策に役立てることも可能である<sup>4)</sup>。一方、季節性インフルエンザについては、抗体陽性となった時期が明確でないこと、感染による抗体上昇とワクチン接種によるそれとの区別がつかないこと等から結果の解釈が難しい<sup>4)</sup>。

インフルエンザ病原体サーベイランスにおいて2017/18シーズンに分離・検出された亜型別報告数は多い順にB/山形系統(4,422件, 43%), A/H3(3,315件, 32%), A/H1pdm09(2,330件, 23%)であった<sup>6)</sup>。2017年度と2018年度で同じ調査株を用いているB型(山形系統)とA/H1pdm09亜型についてみると、2018年度調査における両者に対する抗体保有割合は、2017年度と比較して多くの年齢群で増加し、特に65歳以上群において増加した<sup>7)</sup>。

本調査においてNESID(national epidemiological surveillance of infectious diseases)システムに登録される被験者の背景情報は都道府県、年齢、性別のみであり、被験者の特性については十分評価できない。

#### 謝 辞

本調査にご協力いただいた都道府県、都道府県衛生研究所、保健所、医療機関等関係者の皆様に深謝いたします。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課, 平成30年度感染症流行予測調査実施要領  
<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/yosoku/AnnReport/2018-99.pdf>
- 2) 厚生労働省, 定期の予防接種実施者数  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>
- 3) 国立感染症研究所感染症疫学センター, 感染症流行予測調査グラフ, 予防接種状況  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/667-yosoku-graph.html>
- 4) de Lusignan S, *et al.*, BMJ open 9 (3): e024285, 2019

- 5) Goh EH, *et al.*, an official publication of the Infectious Diseases Society of America 65 (11): 1905-1913, 2017
- 6) 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(2018/19シーズン)  
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1819.pdf>
- 7) 国立感染症研究所感染症疫学センター, 年齢群別のインフルエンザ抗体保有状況の年度比較  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/8251-flu-yosoku-year2017.html>

国立感染症研究所感染症疫学センター

新橋玲子 多屋馨子 鈴木 基

同インフルエンザウイルス研究センター

渡邊真治 長谷川秀樹

2018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 山形県 福島県

茨城県 栃木県 群馬県

千葉県 東京都 神奈川県

新潟県 富山県 福井県

山梨県 長野県 静岡県

愛知県 三重県 京都府

愛媛県 高知県 佐賀県

宮崎県 沖縄県

#### <特集関連情報>

#### 鳥・ブタインフルエンザウイルスのヒト感染事例の状況について

##### 鳥インフルエンザウイルス

A(H5) 亜型ウイルス: 高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルスのヒト感染事例は、2003年以降、中東、アフリカ、アジアなど17カ国で861例が確認されており、そのうち455例が死亡例である(2019年9月27日現在)<sup>1)</sup>。2017年9月にインドネシアにてヒト感染事例の報告があったのを最後に、2019年3月にネパールでは初めてとなるヒト感染事例が確認されるまで、およそ1年半の間、ヒト感染事例の報告はなかった。それ以降、このウイルスによるヒト感染事例は確認されていない(2019年10月8日現在)。ウイルス遺伝子の分子系統解析からネパールで検出されたA(H5N1) ウイルスのヘマグルチニン(HA) 遺伝子はclade2.3.2.1aに分類される<sup>2)</sup>。家禽では、2019年1月以降、高病原性鳥インフルエンザA(H5N1) ウイルスの流行が、ブータン、中国、ネパール、インド、ナイジェリア、トーゴ、ベトナムで確認されている<sup>3)</sup>。

近年は、ノイラミニダーゼ(NA) 亜型がN2, N5, N6, N8であるA(H5) 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスも世界各地の家禽や野鳥の間で蔓延してい

る。家禽では2019年1月以降、A(H5N6) ウイルスは中国、ベトナム。A(H5N8) ウイルスは南アフリカ、ロシア、パキスタン、ナイジェリア、イスラエル、イラク、イラン、コンゴ、ブルガリア。A(H5N2) ウイルスは台湾、エジプト。A(H5N5) ウイルスは台湾で流行が確認されている(2019年9月27日現在)<sup>3)</sup>。日本国内では、2017年11月～2018年4月の間に野鳥や家禽からのA(H5N6) ウイルス検出例が報告されたが、それ以降、A(H5) 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの検出例の報告はない(2019年10月9日現在)。A(H5) 亜型ウイルスのうち、A(H5N1) ウイルス以外でヒトへの感染が確認されているのはA(H5N6) ウイルスだけであり、2014年以降、中国では24例のヒト感染事例が確認されている(2019年9月27日現在)<sup>4)</sup>。直近では中国で2019年3月と8月にそれぞれ1例のヒト感染事例が確認されている<sup>4)</sup>。ウイルス遺伝子の分子系統解析から、これらA(H5N6) ウイルスのHA 遺伝子はclade2.3.4.4hに分類される<sup>2)</sup>。中国以外の国で、このウイルスによるヒト感染事例は確認されていない。現時点では、ヒトに感染しやすくなるような遺伝子変異は確認されていない<sup>1)</sup>。

**A(H7) 亜型ウイルス:** 2013年3月に低病原性鳥インフルエンザA(H7N9) ウイルスのヒト感染事例が初めて中国で報告され、第5波(2016年10月～2017年9月)以降は、家禽に対して高病原性を示すように変異した高病原性鳥インフルエンザA(H7N9) ウイルスのヒト感染事例も報告されるようになった。2013年以降のヒト感染事例は1,568例、死亡例は616例である(2019年9月27日現在)<sup>4)</sup>。第5波では766例のヒト感染事例が報告されたが、2017年10月以降、中国内モンゴル自治区で2019年3月に高病原性鳥インフルエンザA(H7N9) ウイルスのヒト感染事例が確認されるまでのおよそ1年半の間、ヒト感染事例の報告は3例であった。2019年4月以降、このウイルスによるヒト感染事例は報告されていない<sup>4)</sup>。中国では家禽に対して高病原性鳥インフルエンザA(H5N1) ウイルスおよびA(H7N9) ウイルスのワクチンを2017年より使用しているが、現在も家禽や野鳥からの高病原性鳥インフルエンザA(H5) 亜型ウイルスおよびA(H7N9) ウイルスの検出報告がある<sup>4, 5)</sup>。なお、中国以外の国において、中国で流行していたA(H7N9) ウイルスが家禽や野鳥から検出された事例の報告はない。2019年1月以降、他のA(H7) 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスについては、A(H7N3) ウイルスがメキシコの家禽の間で流行しているが、このウイルスによるヒト感染事例は報告されていない<sup>3)</sup>。

**A(H9) 亜型ウイルス:** これまでの鳥インフルエンザA(H9N2) ウイルスのヒト感染事例は中国およびエジプト、バングラデシュで散発的に報告されており、2018年10月以降、中国では5例(直近では2019年3月に江

蘇省で1例)のヒト感染事例が確認され、2013年12月以降の中国国内でのヒト感染事例は25例となった(2019年9月27日現在)<sup>4)</sup>。近年の中国のヒト感染事例のA(H9N2) ウイルスのHA 遺伝子はウイルス遺伝子の分子系統解析からY280/G9系統に分類される<sup>2)</sup>。また、2019年4月にオマーンでは初めてとなるヒト感染事例1例が確認された<sup>4)</sup>。このA(H9N2) ウイルスのHA 遺伝子はウイルス遺伝子の分子系統解析からG1系統に分類される<sup>2)</sup>。いずれも症状は軽症であり、死亡例の報告はない。A(H9N2) ウイルスはアフリカ、アジア、中東では家禽の中で定着しており、このウイルスに感染した家禽との接触により感染したと考えられているが、直接、鳥と接触した履歴がなくてもこのウイルスに感染した事例も報告されている。

日本国内ではいまだ、鳥インフルエンザウイルスのヒト感染事例は報告されていないが、周辺国では散発的にヒト感染事例が報告されている。世界各地の家禽や野鳥の間で鳥インフルエンザは蔓延しており、それらのウイルスがヒトに感染する可能性は十分に考えられるため、引き続き注視していく必要がある。

#### ブタインフルエンザウイルス

ブタは鳥・ヒトインフルエンザウイルスの両方に感染するため、ブタが交雑宿主となって遺伝子再集合により新たなウイルスを排出する可能性がある。現在世界的には、ブタの間で様々な遺伝的背景を持つA(H1N1)、A(H1N2)、A(H3N2) ウイルスが循環しており、これまでに散発的にブタからヒトへの感染例が確認されてきた<sup>6)</sup>。ヒトに感染したブタインフルエンザウイルスは、ヒトの季節性インフルエンザウイルスと区別するために“variant (v) viruses”と総称される。

北米大陸では1990年代後半から、それまでブタの間で循環していたclassical-swine系統のA(H1N1) ウイルスと、鳥とヒト由来のインフルエンザウイルスとの間で遺伝子再集合が起こり、triple reassortant ウイルスと総称されるA(H1N1)、A(H1N2)、A(H3N2) ウイルスが循環するようになった<sup>7)</sup>。2009年にパンデミックを引き起こしたA(H1N1)pdm09 ウイルスは、このtriple reassortant ウイルスとEurasian avian-like swine系統のA(H1N1) ウイルスとの遺伝子再集合により出現したウイルスで<sup>8)</sup>、2009年以降はA(H1N1)pdm09 ウイルスがブタの間でも循環して、さらなる遺伝子再集合が起こっている<sup>9)</sup>。また2010/11シーズンのヒトの季節性A(H3N2) ウイルスと、ブタインフルエンザウイルスとの間で遺伝子再集合が起こっており<sup>10)</sup>、北米大陸のブタの間で循環するインフルエンザウイルスの遺伝的背景は複雑化している。米国において、2011年1月以降2019年10月までに、主に農業フェアなどにおけるブタとの接触をきっかけとした427例のA(H3N2)v ウイルス、10例のA(H1N1)v ウイルス、25例のA(H1N2)v ウ

イルスのヒト感染事例が報告されている<sup>11)</sup>。2019年は5月に1例のA(H1N1)vウイルスのヒト感染事例が報告された。ウイルス遺伝子の分子系統解析から、このウイルスのHA遺伝子とNA遺伝子は、季節性インフルエンザA(H1N1)pdm09に近縁だが、その他のウイルス遺伝子は近年米国のブタの間で循環するウイルスと近縁であった<sup>2,4)</sup>。それ以降、ブタインフルエンザウイルスのヒト感染事例の報告はない(2019年10月8日現在)。これまでに、variant virusesの感染患者との濃厚接触による限定的なヒトからヒトへの感染事例はあるが、継続的なヒトからヒトへの感染事例は報告されていない<sup>11)</sup>。

日本では1970年代後半からclassical-swine系統のA(H1N1)ウイルスがブタの間で循環しはじめ<sup>12)</sup>、その後ヒトのA(H3N2)ウイルスとの遺伝子再集合により出現したA(H1N2)ウイルスが循環していたが<sup>13)</sup>、2009年以降は、A(H1N1)pdm09ウイルスとの間で遺伝子再集合が起きていることが明らかとなっている<sup>14,15)</sup>。日本ではこれまでブタインフルエンザウイルスのヒト感染事例は報告されていないが、ブタインフルエンザウイルスの発生状況を引き続き注視していく必要がある。

#### 参考文献

- 1) WHO. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO.  
[http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/H5N1\\_cumulative\\_table\\_archives/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/)
- 2) WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and candidate vaccine viruses developed for potential use in human vaccines.  
[https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/characteristics\\_virus\\_vaccines/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/characteristics_virus_vaccines/en/)
- 3) OIE. Animal health in the World. Avian Influenza Portal.  
<http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/2019/>
- 4) WHO. Monthly Risk Assessment Summary.  
[http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/HAI\\_Risk\\_Assessment/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/HAI_Risk_Assessment/en/)
- 5) FAO. H7N9 situation update  
[http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/h7n9/Situation\\_update.html](http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/h7n9/Situation_update.html)
- 6) Lei Zhou, *et al.*, WPSAR, doi: 10.5365/wpsar.2017.8.1.001, 2017
- 7) Lorusso A, *et al.*, Curr Top Microbiol Immunol 370: 113–132, 2013
- 8) Garten RJ, *et al.*, Science 325 (5937): 197–201, 2009
- 9) Nelson MI, *et al.*, J Infect Dis 213 (2): 173–182,

2016

- 10) Rajão DS, *et al.*, J Virol 89 (22): 11213–11222, 2015
- 11) CDC. Reported Infections with Variant Influenza Viruses in the United States.  
<http://www.cdc.gov/flu/swineflu/variant-cases-us.htm>
- 12) Sugimura T, *et al.*, Arch Virol 66: 271–274, 1980
- 13) Nerome K, *et al.*, J Gen Virol 64 (Pt 12): 2611–2620, 1983
- 14) Kobayashi M, *et al.*, Emerg Infect Dis 19: 1972–1974, 2013
- 15) Kanehara K, *et al.*, Microbiol Immunol 58: 327–341, 2014

国立感染症研究所

インフルエンザウイルス研究センター

影山 努 中内美名 高山郁代

齊藤慎二 長谷川秀樹

#### <特集関連情報>

##### 2018/19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、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<sup>1)</sup>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) で把握されている<sup>2-4)</sup>。

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<sup>5)</sup>を用いて推定され公表されている。確率的フロンティア推定法は、従来は経済学の分野において企業の生産活動等における非効率性の測定のために開発され、用いられてきた。例えば、企業の生産において、観察可能な投入量 (資本や労働) と生産量から、観察不可能な最も効率的な生産量や、それと実際の生産量との格差である非効率性を求めている。それを超過死亡に応用している。つまり、観察可能な実際の死亡数から、観察不可能なベースライン (インフルエンザが流行していなければ発生したであろう死亡者数) や超過死亡数を推定している。

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

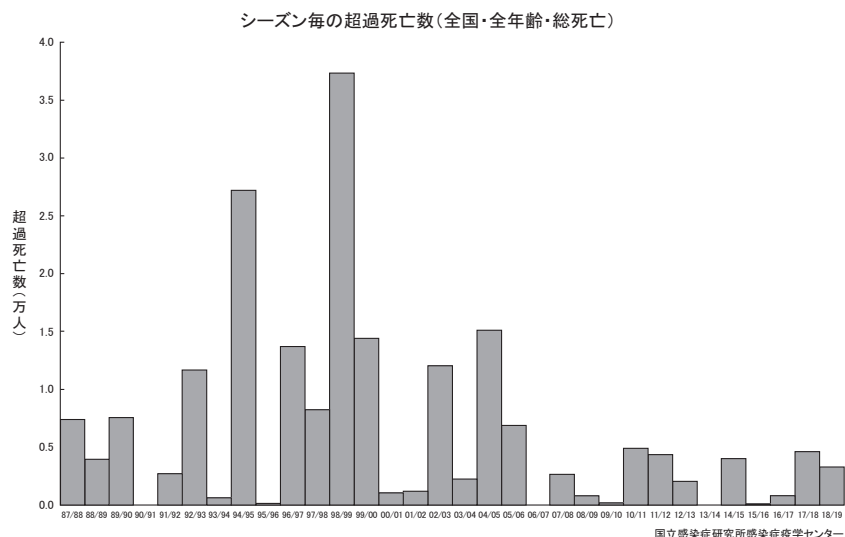


図1. 感染研モデルによる各シーズンごとの超過死亡者数の推定(全国・全死亡・全年齢)

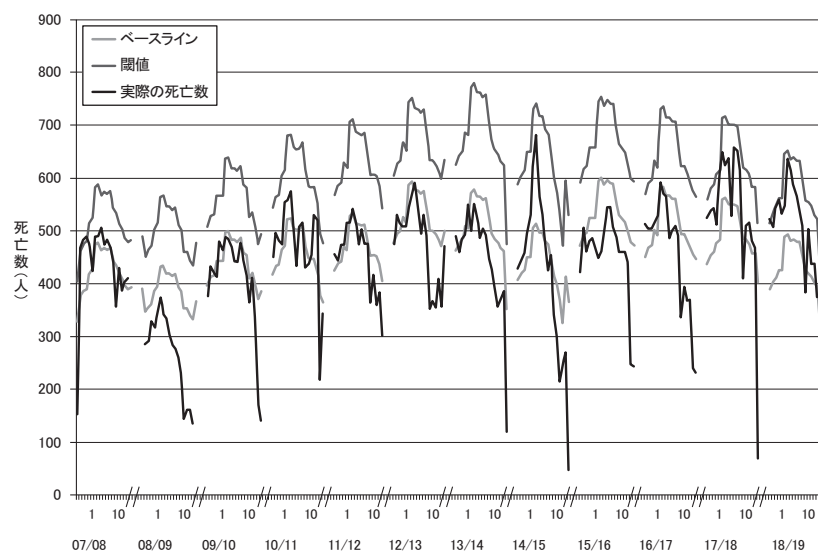


図2. 大都市における死亡者数、ベースライン、閾値の推移(2007/08～2018/19シーズン)

握」事業で行われている。死亡届の数段階ある死因の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、おおむ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、その情報から全国と同様に確率的フロンティア推定法<sup>5)</sup>を用いて超過死亡が推定され、公開されている。おおむね死亡日から2週間でwebsite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るために、実施期間中の実際の死亡者数や超過死亡者数も変動することに留意が必要である。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。

全国と大都市における異なる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週間後の公開であるので、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、包含関係にはないことに留意が必要である。

1987年から2018/19シーズンまでの総死亡者数、ベースライン、閾値の動きが一般公開されている(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flu.html>)。総死亡者数が閾値を大きく上回るシーズンもあれば、ほぼ同程度のシーズンもあった。直近の2018/19シーズンは2月に総死亡者数が閾値を上回り2,000人程度の超過死亡が発生した。図1ではシーズンごとに超過死亡

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

表. 「医療機関受診検査確定インフルエンザ」に対するインフルエンザワクチン接種のオッズ比

| 接種回数               | n (%)          |                | オッズ比 <sup>a</sup> (95%信頼区間) |                   |
|--------------------|----------------|----------------|-----------------------------|-------------------|
|                    | 症例             | 対照             | 調整なし                        | 調整あり <sup>b</sup> |
| <b>2013/14シーズン</b> | <b>(N=386)</b> | <b>(N=435)</b> |                             |                   |
| 0回                 | 256 (66)       | 194 (45)       | 1.00                        | 1.00              |
| 1回                 | 44 (11)        | 68 (16)        | 0.53 (0.33-0.85)            | 0.47 (0.26-0.85)  |
| 2回                 | 86 (22)        | 173 (40)       | 0.43 (0.31-0.61)            | 0.49 (0.32-0.77)  |
| <b>2014/15シーズン</b> | <b>(N=302)</b> | <b>(N=555)</b> |                             |                   |
| 0回                 | 176 (58)       | 241 (43)       | 1.00                        | 1.00              |
| 1回                 | 37 (12)        | 79 (14)        | 0.65 (0.39-1.07)            | 0.59 (0.33-1.07)  |
| 2回                 | 89 (29)        | 235 (42)       | 0.52 (0.36-0.76)            | 0.50 (0.31-0.81)  |
| <b>2015/16シーズン</b> | <b>(N=424)</b> | <b>(N=490)</b> |                             |                   |
| 0回                 | 267 (63)       | 218 (44)       | 1.00                        | 1.00              |
| 1回                 | 45 (11)        | 52 (11)        | 0.74 (0.44-1.24)            | 0.67 (0.36-1.24)  |
| 2回                 | 112 (26)       | 220 (45)       | 0.37 (0.27-0.52)            | 0.40 (0.26-0.60)  |
| <b>2016/17シーズン</b> | <b>(N=369)</b> | <b>(N=638)</b> |                             |                   |
| 0回                 | 233 (63)       | 303 (47)       | 1.00                        | 1.00              |
| 1回                 | 30 (8)         | 66 (10)        | 0.55 (0.32-0.95)            | 0.58 (0.32-1.06)  |
| 2回                 | 106 (29)       | 269 (42)       | 0.52 (0.37-0.72)            | 0.59 (0.40-0.86)  |
| <b>2017/18シーズン</b> | <b>(N=436)</b> | <b>(N=579)</b> |                             |                   |
| 0回                 | 285 (65)       | 272 (47)       | 1.00                        | 1.00              |
| 1回                 | 48 (5)         | 77 (13)        | 0.50 (0.31-0.80)            | 0.43 (0.25-0.75)  |
| 2回                 | 103 (31)       | 230 (40)       | 0.40 (0.29-0.55)            | 0.37 (0.24-0.55)  |

<sup>a</sup>条件付きロジスティック回帰モデル。層化変数：参加施設、登録週、最高体温(38.0-38.9/≥39.0℃)

<sup>b</sup>調整変数：性、年齢(0-2/3-5歳)、発症～受診の日数(0-2/≥3日)、同胞有無、通園有無、基礎疾患による通院、過去1年間の医療機関受診回数(0-4/5-9/≥10回)、前シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および前シーズンの医師診断インフルエンザ歴

診検査確定インフルエンザ」に対するワクチン接種の調整オッズ比(OR)を算出し、ワクチン有効率は(1-OR)×100%で推定した。

## 結 果

表に、インフルエンザワクチン接種のORを示す。すべてのシーズンにおいて、1回接種と2回接種の調整ORは1を下回っており、ワクチンが有効であることを示していた。2回接種の調整ORは0.37～0.59、すなわち有効率は41～63%であり、いずれも統計学的に有意であった。

2回接種の有効率を各シーズンの主流株(2017/18シーズンは混合流行であったため最多の株)別にみると、2013/14シーズンはA(H1N1)pdm型に対して56%、2014/15シーズンはA(H3N2)型に対して50%、2015/16シーズンはA(H1N1)pdm型に対して65%、2016/17シーズンはA(H3N2)型に対して37%、2017/18シーズンはB型(山形系統)に対して60%であり、いずれも統計学的に有意であった。

## 考 察

6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの2回接種は、いずれのシーズンも有意な発病予防効果を示した。各シーズンの主流株(混合流行のシーズンは最多であった株)と、対応するワクチン株の抗原性の合致度は、2013/14シーズン、2015/16シーズン、および2017/18シーズンは良好であり<sup>9-11)</sup>、2014/15シーズンと2016/17シーズンは乖離していたと報告されている<sup>12,13)</sup>。シーズンごとの有効率の違いは、ワクチン株と

流行株の抗原性の合致度を一定程度反映していると考えられた。

## 参考文献

- 1) Jackson ML, *et al.*, Vaccine 31: 2165-2168, 2013
  - 2) Foppa IM, *et al.*, Vaccine 31: 3104-3109, 2013
  - 3) Fukushima W, *et al.*, Vaccine 35: 4796-4800, 2017
  - 4) Ozasa K, *et al.*, J Epidemiol 29: 279-281, 2019
  - 5) 福島若葉, 他. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性評価と VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究 平成28年度総括・分担研究報告書, pp 30-44, 2017
  - 6) 福島若葉, 他. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究 平成29年度総括・分担研究報告書, pp 23-36, 2018
  - 7) 福島若葉, 他. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究 平成30年度総括・分担研究報告書, pp 27-39, 2019
  - 8) 福島若葉, IASR 37: 230-231, 2016
  - 9) 中村一哉ら, IASR 35: 254-258, 2014
  - 10) 中村一哉ら, IASR 37: 214-219, 2016
  - 11) 中村一哉ら, IASR 39: 184-189, 2018
  - 12) 中村一哉ら, IASR 36: 202-207, 2015
  - 13) 中村一哉ら, IASR 38: 212-218, 2017
- 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究  
 定点モニタリング分科会長：福島若葉(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)  
 共同研究者：森川佐依子 松本一寛  
 藤岡雅司 松下 享 久保田恵巳  
 八木由奈 武知哲久 高崎好生  
 進藤静生 山下祐二 横山隆人  
 清松由美 廣井 聡 中田恵子  
 前田章子 伊藤一弥 大藤さとこ  
 加瀬哲男 廣田良夫

## &lt;特集関連情報&gt;

**2019/20シーズンのインフルエンザワクチン株選定の過程****1. 2019/20シーズンの株選定プロセス**

2018/19シーズン以降のインフルエンザワクチンの製造株（製造株）の選定に当たっては、「厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 研究開発および生産・流通部会」の下に設置された「季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会」（小委員会）において、以下の基本的な考え方に従い、総合的に評価することとされている。

**基本的な考え方**

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

2019/20シーズンの株選定においても、小委員会による総合的な評価が行われた。

**2. 第2回および第3回季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会の評価について**

2019/20シーズンの北半球向けのインフルエンザワクチン WHO 推奨株は、以下の通りである。

A/Brisbane/02/2018(H1N1)pdm09-like virus

A/Kansas/14/2017(H3N2)-like virus

B/Phuket/3073/2013-like virus(B/Yamagata/16/88 lineage)

B/Colorado/06/2017-like virus(B/Victoria/2/87 lineage)

**A(H1N1) 亜型について**

2018/19シーズンの A(H1N1)pdm09 ウイルスによる流行は、国内外とも規模が大きく、多くの国で流行の主流であった。流行ウイルスの大半は、183番目のアミノ酸がプロリンに置換された183Pを共通して持っており、183P置換をもたないワクチン株に対するヒト血清抗体との反応性が低下する傾向がみられた。このことから、WHOの推奨をもとに、183P置換を持つ A/Brisbane/02/2018(IVR-190) が製造候補株とされた。

国内のワクチン製造所により評価された A/Brisbane/02/2018(IVR-190) の製造効率および生産性評価の結果は良好であった。

以上を踏まえ、第2回小委員会での審議の結果、期待される有効性およびワクチンの供給可能性の観点から、A/Brisbane/02/2018(IVR-190) を製造株として決定した。

**A(H3N2) 亜型について**

A(H3N2) ウイルスについて、国内では、2019年第2週以降、検出数が A(H1N1)pdm09 ウイルスを上回り、

最終的な総検出数も最も多くなった。流行株のグループのうち、国内では、3C.2a1b に属する流行株が最も検出され、3C.3a に属する流行株は検出されていない。一方、米国およびヨーロッパの一部の国においては、2018年11月以降、3C.3a に属する流行株の検出が急増した。

フェレット感染血清やヒト血清抗体を用いた解析により、3C.2a1b に属する流行株と3C.3a に属する流行株は抗原性が異なることが示されている。

WHOは例年2月下旬に推奨株を公表するが、3C.2a1b と3C.3a の流行パターンをさらに見極める必要があったこと、および3C.3a に属する株がワクチン製造に使えるか未確認であったことから、2月の推奨の公表は見送られた。結論として、3月下旬に、3C.3a に属する A/Kansas/14/2017(H3N2)-like virus が推奨された。

国内においても、第2回小委員会では結論が見送られ、第3回小委員会で持ち回り審議が行われた。WHOの推奨を踏まえ、2019/20シーズンに3C.3a に属するウイルスの流行の可能性があること、これまでの流行株と抗原性が異なり、かつ国内でこれまで全く検出されていない3C.3a に属するウイルスに対する日本人の免疫は低いと考えられることから、3C.3a に属する A/Kansas/14/2017(X-327) が製造候補株とされた。

国内のワクチン製造所により評価された A/Kansas/14/2017(X-327) の製造効率および生産性評価の結果は良好であった。

以上を踏まえ、第3回小委員会での審議の結果、期待される有効性およびワクチンの供給可能性の観点から、A/Kansas/14/2017(X-327) を製造株として決定した。

**B型（山形系統）について**

2018/19シーズンの山形系統株の流行は、国内外ともに非常に小さく、国内外ともに検出された流行株は、2018/19シーズンの国内ワクチン製造株であった B/Phuket/3073/2013 と同じグループ3のウイルスだった。

フェレット感染血清を用いた解析から、流行株の抗原性は2018/19シーズンからほとんど変化がなく、B/Phuket/3073/2013を含むワクチン接種者の血清と流行株の反応性も良好であった。

以上から、第2回小委員会での審議の結果、期待される有効性およびワクチンの供給可能性の観点から、2018/19シーズンと同一の B/Phuket/3073/2013 を製造株として決定した。

**B型（Victoria系統）について**

2018/19シーズンの Victoria 系統株の流行は、国内外ともに非常に小さく、情報は限定的であった。本系統では、2016年頃から出現した、赤血球凝集素蛋白に2アミノ酸欠損（2 del）がある変異株が世界的に主流となっている。また、欧米、アフリカ、アジアでは、2

del 変異株と抗原性が大きく異なる3アミノ酸欠損 (3 del) 変異株の流行が徐々に増えている。

2 del をもつ WHO 推奨株 (B/Colorado/06/2017-like virus) で、2018/19シーズンの国内製造株である B/Maryland/15/2016 (NYMC BX-69A) を含むワクチン接種者の血清は、2 del 変異株および3 del 変異株のいずれにも良く反応した。

以上から、第2回小委員会での審議の結果、期待される有効性およびワクチンの供給可能量の観点から、2018/19シーズンと同一の B/Maryland/15/2016 (NYMC BX-69A) を製造株として決定した。

### 3. 2019/20シーズンのインフルエンザワクチンの供給について

2019/20シーズンは、流行が例年より早まり、早期のワクチンの需要が増加した場合に備えて、接種シーズンの開始時期である10月初旬に、ワクチンメーカーや卸売販売業者に対して、ワクチンの偏在等が生じないように留意した上で、保有する在庫をできる限り医療機関等に迅速に納入するよう、協力を依頼した。

インフルエンザワクチンは、例年、10月末までに約1,000万本が医療機関に納入されているが、2019/20シーズンは10月末までに2,037万本の供給量を見込んでいる。また、2019/20シーズンを通した供給量は2,933万本の見込みで、2018/19シーズンの使用量である2,630万本や、2017/18シーズンを除く過去6年間の平均使用量である2,598万本を上回っている。近年の使用量等から、ワクチンを適切に使用すれば、不足は生じない状況と考えられる。

厚生労働省健康局健康課予防接種室

### <速報>

#### パロキサビル耐性変異ウイルスのヒトからヒトへの感染伝播

抗インフルエンザ薬パロキサビルは、日本、米国、香港、台湾をはじめ複数の国・地域で承認されている。日本国内では成人および12歳以上の小児ならびに12歳未満で体重10kg以上の小児を適応としているが、海外での承認は12歳以上の患者が対象で、1歳以上12歳未満の小児については臨床試験が終了したところである。

パロキサビルの臨床試験では、パロキサビル投与後の一部の患者から、インフルエンザウイルスのPA蛋白質の38番目のアミノ酸に変異 (I38T/M/F) が検出された。この変異は、ウイルスのパロキサビル感受性低下を引き起こすパロキサビル耐性変異であることが明らかになっている<sup>1-6)</sup>。PA I38T 耐性変異が検出された患者ではウイルス力価の再上昇が認

められ、耐性変異を持たない感受性ウイルスが検出された患者と比べて罹病期間が延長することが報告されており<sup>2-6)</sup>、PA I38T 耐性変異は症状に影響をおよぼすと考えられている<sup>7)</sup>。

パロキサビルの臨床試験において、12歳未満の小児では成人および12歳以上の小児と比べて、パロキサビル耐性変異ウイルスの出現率が高く、また、A (H3N2) 亜型における耐性変異ウイルスの出現率はA (H1N1) pdm09 亜型およびB型ウイルスより高いことが報告されている<sup>1-6)</sup> (表1)。国立感染症研究所と全国地方衛生研究所が共同で実施しているパロキサビル耐性変異株サーベイランスにおいても、12歳未満の小児におけるA (H3N2) 亜型のパロキサビル耐性変異ウイルスの検出率が最も高く11.7%となっている (次ページ表2)。一方、12~19歳の未成年者ならびに65歳以上の高齢者におけるA (H3N2) 亜型の耐性変異ウイルスの検出率も10%以上を示し、20~64歳の成人患者における検出率 (1.7%) と比べて高い (次ページ表2)。

パロキサビル耐性変異ウイルスは、ほとんどがパロキサビル投与後の患者から検出されているが、12歳未満の小児のうち3例、12~19歳の未成年者のうち1例、65歳以上の高齢者のうち1例の計5例についてはパロキサビル未投与の患者からA (H3N2) 亜型のパロキサビル耐性変異ウイルスが検出された。このうち3例は散発例で、2例は家族内発生例であった。家族内発生例2例については速報として報告したが<sup>8,9)</sup>、うち1例について、その後の詳細な解析により、パロキサビル耐性変異ウイルスのヒトからヒトへの感染伝播が確認されたので報告する<sup>10)</sup>。

2019年2月に生後8か月の乳児がインフルエンザを発症し、翌日受診した医療機関で採取された検体からA (H3N2) 亜型のPA I38T 耐性変異ウイルス (A/神奈川/IC18141/2019) が検出された。患者は検体採取前に抗インフルエンザ薬の投与を受けておらず、パロキサビル未投与例であった。患者の発症前日には兄がインフルエンザを発症し、翌日パロキサビルの投与を受けた。兄の検体はパロキサビル投与3日後に採取され、A (H3N2) 亜型のPA I38T 耐性変異ウイルス (A/神奈川/IC18144/2019) が検出された。A/神奈川/

表1. 臨床試験におけるパロキサビル耐性変異ウイルス検出状況

| 臨床試験        | 対象患者           | 検出率              | 型・亜型            |                   |                 |
|-------------|----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|             |                |                  | A (H1N1)pdm09   | A (H3N2)          | B               |
| 国内第Ⅱ相       | 20-64歳         | 2.2%<br>(4/182)  | 3.6%<br>(4/112) | 0%<br>(0/14)      | 0%<br>(0/56)    |
| 国際共同第Ⅲ相     | 12-64歳         | 9.7%<br>(36/370) | 0%<br>(0/4)     | 10.9%<br>(36/330) | 2.7%<br>(1/37)  |
| 国内第Ⅲ相 (錠剤)  | 12歳未満          | 23.4%<br>(18/77) | 0%<br>(0/2)     | 25.7%<br>(18/70)  | 0%<br>(0/6)     |
| 国際共同第Ⅲ相     | 12歳以上<br>ハイリスク | 5.2%<br>(15/290) | 5.6%<br>(1/18)  | 9.2%<br>(13/141)  | 0.8%<br>(1/131) |
| 国内第Ⅲ相 (顆粒剤) | 体重20kg未満       | 19.2%<br>(5/26)  | 16.7%<br>(1/6)  | 44.4%<br>(4/9)    | 0%<br>(0/11)    |

1-6より著者作成

表2. 日本国内の抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスにおける年齢群別バロキサビル耐性変異ウイルス検出状況

| 型・亜型          | 検出率              | 年齢群               |                 |                |                 |             |
|---------------|------------------|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|-------------|
|               |                  | 0-11歳             | 12-19歳          | 20-64歳         | 65歳以上           | 不明          |
| A (H1N1)pdm09 | 1.8%<br>(6/330)  | 2.1%<br>(5/235)   | 2.8%<br>(1/36)  | 0%<br>(0/42)   | 0%<br>(0/14)    | 0%<br>(0/3) |
| A (H3N2)      | 9.6%<br>(34/356) | 11.7%<br>(26/223) | 10.6%<br>(5/47) | 1.7%<br>(1/59) | 10.0%<br>(2/20) | 0%<br>(0/7) |
| B             | 0%<br>(0/40)     | 0%<br>(0/23)      | 0%<br>(0/8)     | 0%<br>(0/6)    | 0%<br>(0/2)     | 0%<br>(0/1) |

2019年8月20日現在

IC18141/2019とA/神奈川/IC18144/2019について、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を行った結果、両ウイルスの全ゲノム配列は完全に一致し、同一のウイルスであることが明らかになった。また、このPA I38T 耐性変異ウイルスは、バロキサビルに対する感受性が約190倍低下していたが、ノイラミニダーゼ阻害薬（オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビルおよびラニナミビル）に対しては感受性を保持していた。A型インフルエンザの潜伏期間の中央値は1.4日と報告されており、感染性ウイルスの排出は発症前日から検出される<sup>10)</sup>。したがって、バロキサビルの選択圧により兄の体内で増殖したPA I38T 耐性変異ウイルスが、乳児に感染伝播した可能性は低い。さらに、PA I38T 耐性変異ウイルスが検出された乳児は、家族以外との接触が限定的であったことから、兄が第三者からPA I38T 耐性変異ウイルスに感染し、その後乳児に感染伝播した可能性が高いと考えられた<sup>10)</sup>。

最新の研究報告から、PA I38T 耐性変異ウイルスはA (H1N1)pdm09およびA (H3N2) 亜型ともに、*in vitro* およびマウスにおいて耐性変異をもたない感受性ウイルスと同等の増殖性を維持していることが示された<sup>11)</sup>。PA I38 耐性変異はバロキサビル投与に起因する変異であると考えられているが<sup>1-6)</sup>、日本国内のバロキサビル耐性変異株サーベイランスにおいて、PA I38 耐性変異が検出されたA (H3N2) ウイルス感染患者34名のうち、5名はバロキサビルの投与を受けておらず、バロキサビル耐性変異ウイルスのヒトからヒトへの感染伝播が起きたと考えられる。

日本国内のバロキサビル耐性変異株サーベイランスにおいてバロキサビル耐性変異ウイルスが検出されたのは、ほとんどが12歳未満の小児で、約8割を占めている。これまでに検出されたヒトからヒトへの感染伝播例も5名中4名は12歳以下であった。小児は成人と比べてインフルエンザウイルスに対する免疫が不十分ため、ウイルスの排出量が多く、排出期間も長いことから、抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの出現率が高いと考えられている。

バロキサビルの承認国・地域が増えたため、世界保健機関（WHO）では、Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) によるバロキサビル耐性変異株のグローバルサーベイランスの準備を進めている。これまでに日本国内のサーベイランスで検出

されたバロキサビル耐性変異ウイルスは、ノイラミニダーゼ阻害薬に対して感受性を保持しており、また抗原性解析の結果からワクチン接種による予防効果も期待される。臨床現場においては、特に耐性変異ウイルスの検出率が高い年齢層に対してバロキサビルを投与する際には、処方前に十分な説明を行うとともに、バロキサビル投与後も症状が長引く場合、耐性変異ウイ

ルスの出現を疑い、他の薬剤への切り替えを検討する必要がある。また耐性変異ウイルスの出現によって、ウイルス力価の再上昇が起り、周囲への感染伝播のリスクが上昇する可能性があるため、注意が必要である。国立感染症研究所と全国地方衛生研究所では引き続き、バロキサビル耐性変異ウイルスの発生動向を監視し、国内外に向けて速やかに情報提供を行っていく。

## 参考文献

- 1) Omoto S, *et al.*, Sci Rep 8: 9633, 2018
- 2) Hayden FG, *et al.*, N Engl J Med 379: 913-923, 2018
- 3) Uehara T, *et al.*, J Infect Dis: doi: 10.1093/infdis/jiz244, 2019
- 4) Hirotsu N, *et al.*, Clin Infect Dis: doi: 10.1093/cid/ciz908, 2019
- 5) Uehara T, *et al.*, OPTIONS X for the Control of Influenza, 2019
- 6) Baker J, *et al.*, OPTIONS X for the Control of Influenza, 2019
- 7) Gubareva LV, *et al.*, J Infect Dis: doi: 10.1093/infdis/jiz245, 2019
- 8) Takashita E, *et al.*, Euro Surveill 24: pii=1900170, 2019
- 9) 高下恵美ら, IASR 40: 67-69, 2019
- 10) Takashita E, *et al.*, Emerg Infect Dis: doi: 10.3201/eid2511.190757, 2019
- 11) Checkmahomed L, *et al.*, J Infect Dis: doi: 10.1093/infdis/jiz418, 2019

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

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

市川こどもクリニック

市川正孝

公益財団法人ライフ・エクステンション

研究所付属永寿総合病院

三田村敬子

あべこどもクリニック

安倍 隆

座間小児科診療所  
山崎雅彦  
全国地方衛生研究所

## <国内情報>

### 弱毒セービン株1型ポリオウイルスに対する血中中和抗体価の上昇が認められた小児の一例

#### はじめに

わが国では、野生株ポリオウイルスによるポリオ患者の発生が40年近くなく、2012年9月以降は不活化ポリオワクチン（inactivated polio vaccine: IPV）が定期接種として導入されて経口弱毒生ポリオワクチン（oral polio vaccine: OPV）は使用されていない。このような状況の中で、経年的な調査において弱毒Sabin株1型ポリオウイルスに対する抗体価の上昇が認められた小児例が見出されたため、報告する。

#### 症 例

2010年2月生まれ、9歳、男児。既往歴に特記すべき事項はなし。乳児期に4種混合ワクチン（沈降精製百日せき、ジフテリア、破傷風、不活化ポリオ（Sabin株）混合ワクチン/DPT-sIPV）、テトラビック皮下注シリンジ/一般財団法人阪大微生物病研究会（BIKEN財団）の治験（BK-4SPの健康小児を対象とした検証的試験）に参加し、2010年5月～2011年3月にかけてDPT-sIPVを4回接種されている。その後DPT-sIPV、IPV、OPVの追加接種歴はない。免疫グロブリン製剤の投与歴もない。また、父母との3人家族で、男児の生後、家族に海外渡航歴はない。

#### 研究方法

本症例は、DPT-sIPVの4回目の接種後の採血をもって治験終了後も、当科における臨床研究（院内の倫理委員会承認）として、弱毒Sabin株および強毒株ポリオウイルス、ジフテリア、破傷風、百日咳の各病原体またはトキソイドに対する抗体価の追跡調査に参加している。研究のための採血は、3歳以降、原則として年1回行っている。研究目的以外に通常診療として採血の機会があった場合には、その残血清も抗体価の測定に供する。

ポリオウイルスに対する血中中和抗体価の測定は、BIKEN財団において、世界保健機関（WHO）法<sup>1)</sup>に則って実施されている。抗体価は、試料を2セットずつ用意し、接種ウイルスを50%中和した血清の希釈倍数で表す。

#### 検査結果（次ページ図）

弱毒Sabin株1型ポリオウイルスに対する中和抗体価は、1回目のワクチン接種前（月齢5）1:24.0、3回目のワクチン接種1か月後（月齢7）1:28.0、追加接種前（1歳1か月）1:26.5、追加接種1か月後（1歳2か月）1:29.5。この後、抗体価は2歳2か月1:27.5、2歳

3か月1:26.5、3歳3か月1:27.0、4歳3か月1:25.5、5歳1か月1:25.0、5歳10か月1:25.5と漸減傾向であったが、6歳6か月に1:211.0と上昇し、以後再び7歳6か月1:28.0、8歳6か月1:27.5と低下してきている。弱毒Sabin株2、3型、および強毒株のポリオウイルスについては、同様の抗体価の上昇は認められていない。また、抗体価上昇の前後で、男児は特段の症状を呈していない。

#### 考 案

わが国では1980年を最後に、野生株ポリオウイルスによるポリオ患者の発生はない。また定期接種としてのポリオワクチンは、2012年9月以降、OPVからIPVおよびDPT-sIPVへと切り替えられ、OPVの最終ロットは2014年8月末で有効期限切れとなっている。したがって2014年9月以降、野生株とワクチン株のいずれについても、国内でポリオウイルスに曝露される機会には、理論上、海外からの輸入例と接触する以外にない。

本症例では、追加接種となる4回目のDPT-sIPVの接種後に漸減傾向にあった抗体価が、弱毒Sabin株1型に対してのみ6歳時に、その前回値の25.5（≒45.3）倍となる上昇を示し、7、8歳時には再び低下傾向に転じている。ポリオワクチンの追加接種歴も海外渡航歴もないことから、5歳（2015年12月）と6歳（2016年8月）の検査の間に弱毒Sabin株1型に対する抗体価にブースターがかかるエピソード、すなわち国内でポリオウイルスに何らかの形で曝露された可能性を示唆するものである。同じ1型でも、弱毒Sabin株に対する抗体価は上昇していたが強毒株（Mahoney株）のそれは影響なく減衰（次ページ図）しており、ワクチン株の1型ポリオウイルスの関与が推定される。

テトラビック皮下注シリンジに含まれるIPVは、世界で初めて開発された、弱毒Sabin株のポリオウイルスを由来とする不活化ポリオワクチンである。その治験において、接種後の弱毒セービン株および強毒株ポリオウイルスに対する中和抗体価は、前者は1、2、3型いずれも平均して上昇していたが、後者は1型のみが低い傾向が認められた<sup>2)</sup>。また、3回接種後の強毒株に対する中和抗体陽性率および95%信頼区間〔 〕内〕は、2型および3型では100%（246/246例）〔98.5, 100〕であったのに対して、1型は98.8%（243/246例）〔96.5, 99.7〕であり、246例中3例が陰性であった<sup>2)</sup>。これらは、弱毒Sabin株由来のポリオワクチンの接種に対して、生体としての強毒株1型に対する交差反応性が、2、3型と比較するとやや低い可能性を示唆するものである。またIwaiらは、血清疫学調査により、OPV（弱毒Sabin株）により免疫された集団において、強毒株1型（Mahoney株）に対する反応性が低い傾向を示している<sup>3)</sup>。これらより、本症例においても、OPVに用いられる弱毒Sabin株1型のウイルスに何らかの形で曝露され、それに対する抗体価が上昇した一方で、強毒

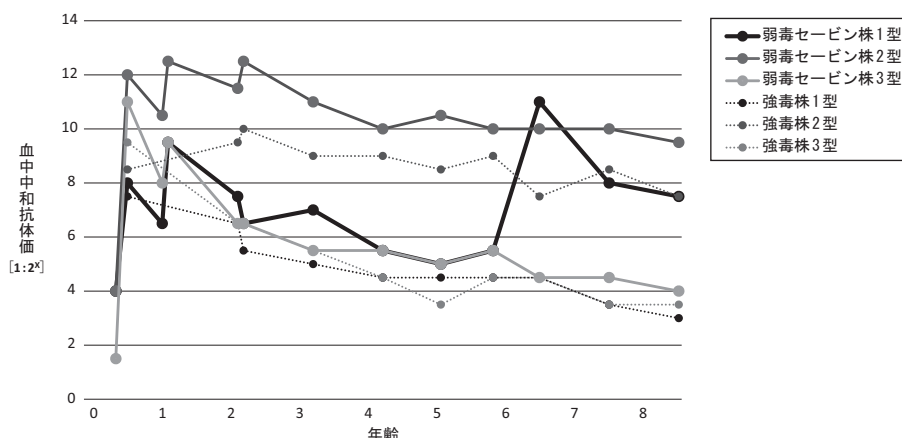


図. ポリオウイルスに対する血中中和抗体価の推移

株1型 (Mahoney 株) については反応が惹起されなかったのではないかと推察される。

環境水サーベイランスの報告によると、2014年と2016年、九州の調査地点で採取された検体より、いずれも3型ポリオウイルスが分離され、国立感染症研究所でワクチン株であることが確認されている<sup>4,5)</sup>。海外でOPVの接種歴のある渡航者により持ち込まれたワクチン株ウイルスが、環境水中に流れ込んだものと推定される。また2014年には、熊本市で感染性胃腸炎と診断された小児の便検体から1型ポリオウイルスが分離され、やはりワクチン株であると同定されている<sup>6)</sup>。この児は発症前の同月内にエジプトへの渡航歴があり、現地でOPVを接種されていた<sup>6)</sup>。

静岡市では環境水サーベイランスが実施されておらず、地域におけるポリオウイルスの浸淫状況は不明である。しかし、静岡県内には国際拠点港湾にも指定される清水港のほか、アジア各国への国際線が就航する富士山静岡空港もあり、海外からポリオウイルスが持ち込まれる可能性は常にあると考えるべきである。九州における環境水サーベイランスの結果と熊本市の事例を踏まえると、同様に海外から何らかの形で静岡市近郊に持ち込まれた弱毒Sabin株1型ポリオウイルスに本症例が曝露されたものの、感染防御レベルを超える血中抗体を有していたことから、抗体価としてブースターがかかるのみで発症には至らなかったという推論は十分に成り立つ。

本症例は、臨床研究として経年的に抗体検査を行っていた25症例のうちの1例である。胃腸炎症状や神経症状のない健康な児でもあり、通常では捕捉され得ない見出され方であるが、率としては決して小さな数字ではない。アジアの一部の国等では、伝播型ワクチン由来ポリオウイルス (circulating vaccine-derived poliovirus: cVDPV) によるポリオ流行が現在進行形の問題である<sup>7)</sup>。2019年にはラグビーのワールドカップ、2020年にはオリンピックがわが国で開催され、多くの外国人の訪問が見込まれる。参加国には現在もOPVを使用している国が含まれ、接種後間もない幼少の家族が応

援のために来日し、長期滞在することも考えられる。国内でワクチン株ポリオウイルスに曝露される機会が著増することも、危機管理として想定すべきである。

ポリオウイルスへの感染による患者発生を防ぐために、国内各地での環境水サーベイランスの強化と、ポリオウイルスの感受性者の低減を目的としたワクチン接種の徹底<sup>8)</sup>は、喫緊の課題である。

#### 結 論

DPT-sIPVの4回接種後、6歳の時点で弱毒Sabin株1型ポリオウイルスに対する抗体価の上昇が認められた一例を経験した。何らかの形でワクチン株のポリオウイルスに曝露された可能性が考えられた。わが国へのポリオウイルスの輸入・伝播を監視する体制を緩めないことと、ポリオを含むワクチンの接種率を高く維持していくことが不可欠である。

#### 参考文献

- 1) Manual of laboratory methods for testing of vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization. WHO/VSQ/97.04 Part2.10. p. 65-71:1997  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/63576>
- 2) テトラビック皮下注シリンジ 審議結果報告書 (2012年07月27日) 医薬食品局審査管理課  
[http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200102/630144000\\_22400AMX00781\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200102/630144000_22400AMX00781_A100_1.pdf)
- 3) M. Iwai, *et al.*, Acta virologica 50: 139-143, 2006
- 4) 吉田 弘ら, IASR 37: 27-29, 2016
- 5) 吉田 弘ら, IASR 39: 67-69, 2018
- 6) 西澤香織ら, IASR 36: 86-87, 2015
- 7) 中村朋史ら, IASR 37: 24-26, 2016
- 8) IASR 37: 17-18, 2016

JA静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科  
田中敏博  
川崎医科大学 小児科  
中野貴司  
福岡看護大学  
岡田賢司