



福島医発第2680号(地)

令和3年 1月16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(2020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 橋本朋也
会長 島田昇二郎

病原微生物検出情報 月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

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

2019/20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4, 2019/20シーズンのインフルエンザ分離株の解析5, 抗インフルエンザ薬耐性株の検出と性状10, 2019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11, 3歳未満小児におけるインフルエンザワクチンの有効性: 2018/19シーズン(厚生労働省研究班報告として)14, 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16, 新型コロナウイルス感染症流行期の超過死亡推定, その解釈と留意点, 今後17, 2020シーズンの南半球温帯地方における冬のインフルエンザ18, 令和元年台風19号被災地の泥から検出されたレジオネラ属菌について20

Vol.41 No.11 (No.489)

2020年11月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

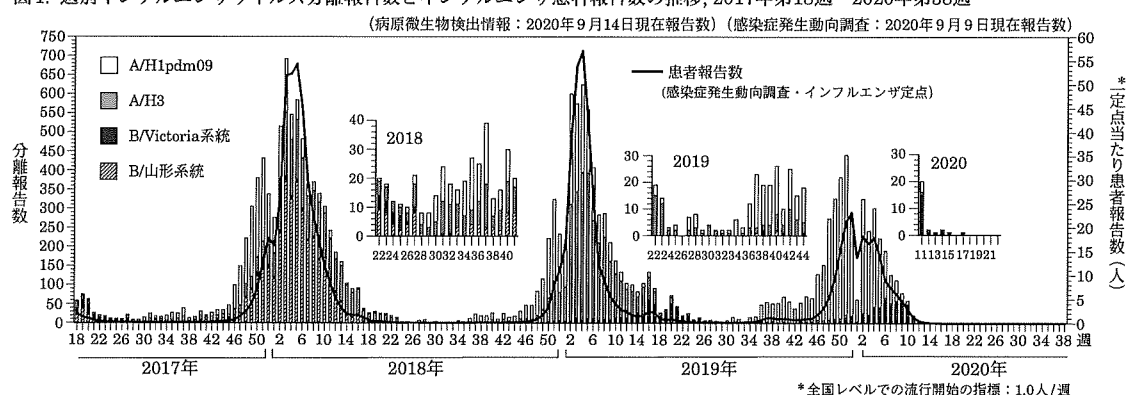
Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

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

＜特集＞ インフルエンザ 2019/20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～2020年第38週



2019/20 シーズン (2019 年第 36 週 / 9 月～2020 年第 35 週 / 8 月) の国内のインフルエンザウイルスは A/H1pdm09 が流行の主体となり, B 型ウイルスも Victoria 系統を中心に 2019 年第 51 週頃から増加した。

2019/20 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。2019 年第 37 週 (9 月 9～15 日) に沖縄県での A 型を主体とする局地的な流行により全国の定点当たり 1.0 人/週を超えたが (本号 4 ページ), 全国の流行開始はその後の 2019 年第 45 週 (11 月 4～10 日) と判断された (図 1 & <https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/weeklygraph.html>)。2019 年第 52 週 (12 月 23～29 日) には全都道府県で注意報レベルである 10.0 人/週を超え, 同時にこのシーズンの報告数のピークも同週 (定点当たり報告数 23.24 人は例年の半分程度) 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 728.9 万人であり (2019 年第 36 週～2020 年第 17 週), 前シーズン同時期 (1,200.5 万人) の約 61% であった。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 12,982 人で, 前シーズン同時期の約 64% 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 254 人で,

過去 3 シーズンの中では最多となった (<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influenza/fludoco1920.pdf>)。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が発生・流行した 2019/20 シーズン, 2020 年 1～6 月の全国の全死亡の超過死亡の積算は, 米国と欧州で用いられている 2 つのアルゴリズムで解析した結果, それぞれ 191～4,577 人, 319～7,467 人の範囲と推測された (本号 17 ページ)。

2019/20 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 5,929 (分離 4,291, 検出のみ 1,638) であった (3 ページ表 1)。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 5,478, 同定点以外の検体からの分離・検出数は 451 であった (3 ページ表 2)。型・亜型別では A/H1pdm09 が 85%, A/H3 が 2%, B 型が 12% (Victoria 系統 98.7%, Yamaguchi 系統 0.6%, 系統不明 0.7%), であった (3 ページ表 2)。分離・検出された A/H1pdm09 は 2019 年第 46 週 (11 月 11～17 日) から増加したが, 2019 年第 51 週 (12 月 16～22 日) から B 型 Victoria 系統の報告数が増加し始め, 2020 年第 9 週 (2 月 24 日～3 月 1 日) 以降 A 型を上回った (図 1 & 3 ページ図 2)。なお, 南半球温帯地方の冬季については, 通常は流行のピークを迎える 5～8 月頃も流行はみられなかった (本号 18 ページ)。

2019/20 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 (2 ページにつづく)

(特集つづき)

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5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群に属し、さらにHAタンパク質の183番目のアミノ酸に変異を持つ株が多かった。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、国内では3C.2aに属する株が過去5シーズンに続き2019/20シーズンも主流であった。クレード3C.2a内では多くのサブクレードが形成され、遺伝子の多様化を呈した。抗原性解析では、試験をした株のほぼすべてが2019/20シーズンのワクチン株A/Kansas/14/2017の細胞分離株(クレード3C.3a)と抗原的に乖離(ホモ中和価と比べて値が8倍以上低下の反応性を示す)していた。B/山形系統株で遺伝子解析を実施したのは国内2株のみで、B/Phuket/3073/2013(2019/20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群に属するが、国内流行株の99%はHAタンパク質に3アミノ酸欠損を持つ1A.3に属した。抗原性解析では、2019/20シーズンの分離株がほぼ属するクレード1A.3のうち、9割以上がHAタンパク質に2アミノ酸欠損を持つB/Colorado/06/2017[2019/20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。

2019/20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2,489株のうちオセルタミビル・ペラミビル耐性変異株が40株(1.6%)で検出された。うち28株は同剤未投与の患者から分離された。また、国内分離831株のうち、バロキサビル耐性変異株が1株(0.12%)、同剤未投与例から検出された。A/H3、B型については解析した国内分離株、アジア5カ国で分離された株すべてが、オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、ラニナミビルのNA阻害剤、およびバロキサビルに対して感受性であった(本号10ページ)。

2019/20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調査事業により、2019年7～9月採血の血清(5,446名)を用いて抗体保有状況が調査された(本号11ページ)。抗体保有率(HI価 $\geq$ 1:40)はそれぞれ、A/Brisbane/02/2018[A(H1N1)pdm09]に対して5～24歳が57～60%で他年齢群より高く、A/Kansas/14/2017[A(H3N2)]に対して5～19歳が53%で他年齢群より高く、B/Phuket/3073/2013(B/山形系統)に対して15～39歳が60～70%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40～49歳の51～52%が他年齢群より高かった。

インフルエンザワクチン：2019/20シーズンはA型2重型とB型の2系統による4価ワクチンとして約2,964万本(1mL換算、以下同様)が製造、約2,825万本(推計値)が使用された。

2020/21シーズンワクチン製造株は、A/H1はA/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019(CNIC-1909)

が、A/H3はA/Hong Kong/2671/2019(NIB-121)が選定された。B型についてはB/山形系統は2019/20シーズンに引き続き、B/Phuket/3073/2013が、B/Victoria系統はB/Victoria/705/2018(BVR-11)が選定された(https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203023_00005.html)。引き続き積極的なワクチン接種が推奨される。

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、2018/19シーズンは3歳未満児に対して、統計学的には有意ではないが、発病予防効果を認めた(本号14ページ)。

鳥・ブタインフルエンザウイルスのヒト感染例：家禽に対して高病原性を示す鳥インフルエンザA(H5N1)ウイルスのヒト感染例は2003年以降、2019年3月を最後に17カ国で861例(うち455例死亡)が確認された。2019年10月以降、家禽への感染例として、高病原性鳥インフルエンザA(H5N1)ウイルスは中国など5カ国で、A(H5N6)ウイルスは4カ国で、A(H5N8)ウイルスは日本を含めて14カ国で、それぞれ確認されている。鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスのヒト感染例も2013年から中国で多数報告され、感染者総数は1,568例(うち616例死亡)である。2016年10月～2017年9月の第5波では、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、2019年3月の症例を最後に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、インド、セネガル、オマーンで散発的に報告されている。

ブタは哺乳類や鳥類由来インフルエンザウイルスの交雑宿主として遺伝子再集合を起こす可能性があり、米国では農業フェア等での曝露によるA(H3N2)v、A(H1N1)v、A(H1N2)vウイルスのヒト感染例が、この他、ドイツ、中国、ブラジルでもブタ由来ウイルスのヒト感染例が報告されている。日本でもブタインフルエンザウイルスは検出されており、注意が必要である(本号16ページ)。

おわりに：2019/20シーズンは、2020年に入り、例年になくインフルエンザ報告数が減少した。これはCOVID-19の流行に対する個人の行動変容や公衆衛生上の対応によるものだけではなく、医療機関への受診を控える等の影響などにより、インフルエンザの発生動向や関連する指標へ影響を与えた可能性もあり、その解釈には注意が必要である。2020/21シーズンは、COVID-19の流行の継続が予想される状況において、COVID-19がインフルエンザの患者発生動向やウイルスの検出状況に与える影響は不明であり、インフルエンザワクチンを含む、公衆衛生上の対策が急がれる。同時に、通年的なインフルエンザウイルスの分離・検出、流行株の抗原変異・遺伝子変異の解析、薬剤耐性ウイルスの出現、国民の抗体保有率等の包括的なインフルエンザに対する監視がこれまで以上に重要である。今後、具体的な方法を含めた検討が必要である。

(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, 2016/17~2019/20シーズン
Table 1. Isolation/detection of influenza viruses during the 2016/17-2019/20 influenza seasons

型 Type	シーズン* Season*			
	2016/17	2017/18	2018/19	2019/20
A/H1pdm09	280 (102)	1,885 (454)	2,442 (639)	3,703 (1,363)
A/H3	5,299 (2,358)	2,309 (1,012)	3,323 (1,412)	93 (38)
A NT	1 (26)	— (15)	4 (10)	2 (3)
B/Victoria	814 (118)	112 (32)	473 (132)	477 (224)
B/Yamagata	656 (114)	3,479 (945)	37 (9)	3 (1)
B NT	2 (109)	6 (52)	6 (6)	— (5)
C	— (1)	40 (17)	1 (2)	13 (4)
合計 Total	7,052 (2,828)	7,831 (2,527)	6,286 (2,210)	4,291 (1,638)

A NT: A型未特定, B NT: B系統未特定

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: 2020年9月14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 14 September 2020 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, 2019/20シーズン
Table 2. Isolation/detection of influenza viruses during the 2019/20 influenza season

型 Type	Total (A+B)	(A)	(B)
A/H1pdm09	5,066	4,656	410
A/H3	131	107	24
A NT	5	5	—
B/Victoria	701	686	15
B/Yamagata	4	3	1
B NT	5	5	—
C	17	16	1
合計 Total	5,929	5,478	451

(A) インフルエンザ定点 (小児科+内科)

Reports from influenza sentinels (pediatric & internal medicine sites)

(B) インフルエンザ定点以外 (基幹定点+その他)

Reports from sites other than influenza sentinels

A NT: A型未特定, B NT: B系統未特定

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

2019年9月~2020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

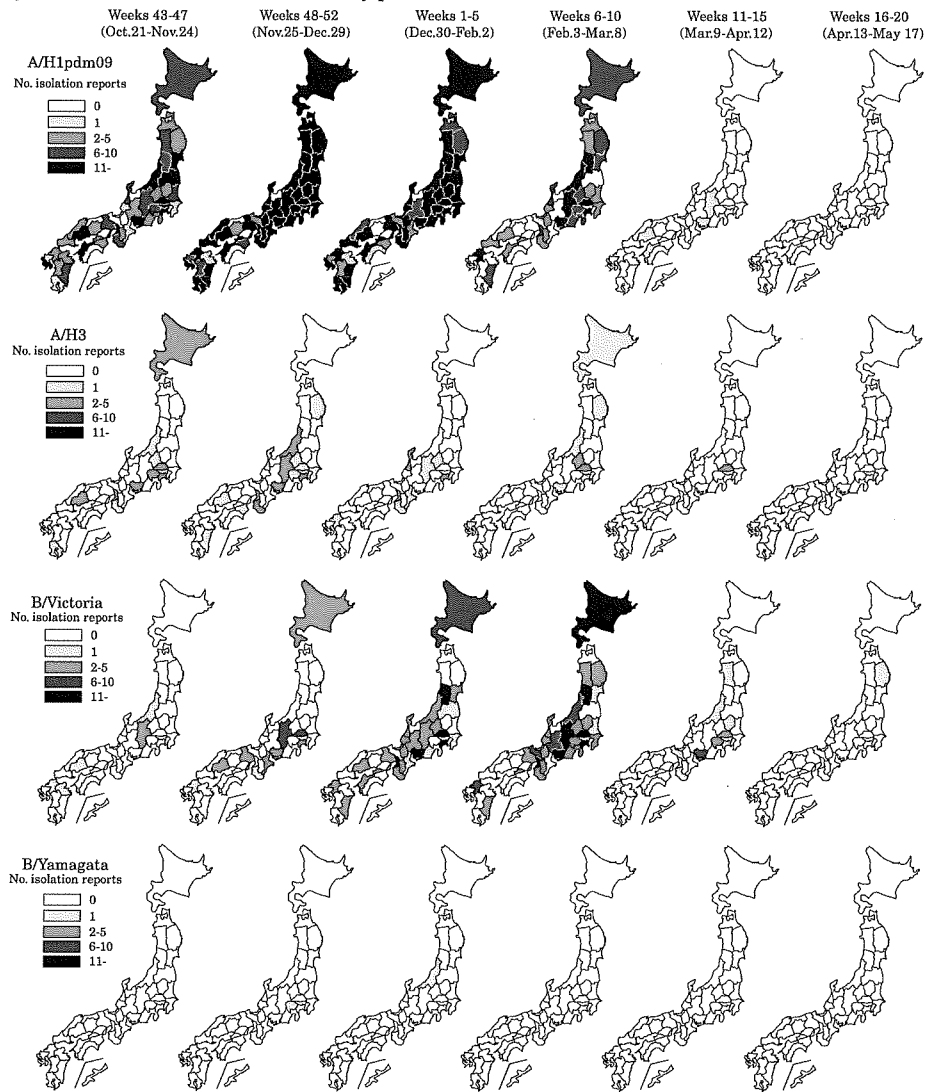
(病原微生物検出情報: 2020年9月14日現在報告数)

Based on samples collected from September 2019-August 2020.

(Infectious Agents Surveillance System: as of 14 September 2020 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, 2019/20シーズン

Figure 2. Isolation of influenza viruses by prefecture in the 2019/20 influenza season



(病原微生物検出情報: 2020年9月14日現在報告数)

(Infectious Agents Surveillance System: as of 14 September 2020 from PHIs)

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 virus と総称し, 亜型の後に "v" を表記: A(H3N2)v など

＜特集関連情報＞

2019/20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

沖縄県における2019/20シーズン（2019年第36週/9月～2020年第35週/8月）は、2018/19シーズンに発令された夏季の注意報が継続したまま開始し¹⁾、2008/09シーズン以来となる夏季の警報発令に至った²⁾。また、シーズン中にAH1pdm09亜型のH275Yオセルタミビル耐性株を3株ウイルス分離したことから、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患者報告数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

2019/20シーズンにおけるインフルエンザ流行は、2018/19シーズン第32週（8/5～8/12）に注意報が発令された後も増加を続け¹⁾、2019/20シーズン第36週（9/2～9/8）に定点当たり患者報告数が34.10人に達したことで、2008/09シーズン以来の夏季の警報発令に至った（図）¹⁾。その後、第38週（9/16～9/22）の52.22人をピークに減少し、第43週（10/21～10/27）には8.69人となり警報解除となったが、第46週（11/11～11/17）には増加に転じ、第52週（12/23～12/29）に11.17人となり注意報発令に至った。しかし、第1週（12/30～1/5）の22.84人をピークに減少し、第8週（2/17～2/23）には7.76人となり注意報解除となった。冬季に警報発令基準を超えなかったのは、2016/17シーズン以来であった³⁾。その後も患者報告数は減少を続け、第13週（3/24～3/30）以降は0.16～0.92人と、1.0人を下回ったままシーズンを終えた。

患者の年齢群は、20歳未満の患者が2019年9月～2020年1月まで患者全体の50%以上を占め、2020年2月および3月は60%以上を占めた。

病原体検出状況

患者から採取された咽頭ぬぐい液を検査材料とし、リアルタイム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。

2019/20シーズンは、検査を実施した153例中、133例（86.9%）がPCR陽性であった。遺伝子型は、AH1pdm09亜型108例、AH3亜型7例、B型Victoria系統18例であった。また、PCR陽性133例のうち78例（58.6%）でウイルスが分離された。2018/19シーズン第32週に夏季の注意報発令に至って以降、流行の主流はAH1pdm09亜型であり、AH3亜型も一部検出されたが、第49週以降は、AH1pdm09亜型、B型Victoria系統の2種類のウイルスが流行の主流であった（図）。

抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスにおいては、2019/20シーズンにウイルス分離された60例のAH1pdm09亜型について、H275Yオセルタミビル（タミフル）耐性マーカーの有無をAllele-specific RT-PCR法にて検索したところ、3株が耐性を、57株が感受性を示し、耐性率は5%であった。

まとめ

2019/20シーズンは、2018/19シーズンの注意報発令が継続したまま夏季の警報発令へと至った²⁾。7週間の警報発令中は、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、流行の主体は20歳未満の若年層であった。2009/10シーズンの流行は、前シーズンからの警報が継続したまま開始したが、その警報は冬季まで継続した²⁾。一方で、2019/20シーズンと同様に冬季に警報が発令されなかった2016/17シーズンは、夏季に注意報が発令されている³⁾。夏季の流行が冬季の流行状況にどのように影響するのか、流行株や主要な患者年齢群など、詳細な検討が必要と考えられた。

2019/20シーズンに検出された3株のオセルタミビル耐性株のうち、2株の患者は医療従事者でオセルタ

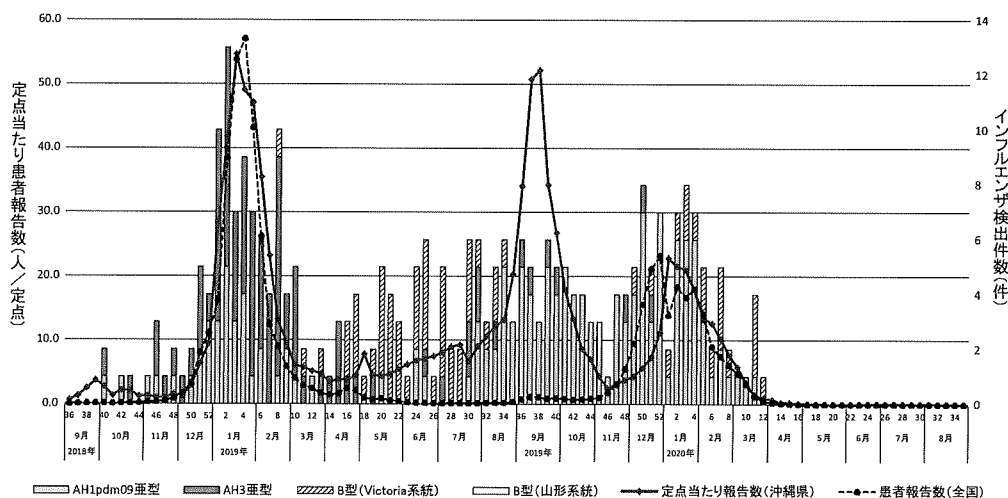


図. 沖縄県における2018/19および2019/20シーズンのインフルエンザ定点当たり患者報告数およびウイルス検出状況

ミビルの予防投薬を受けていた。そのうち1株については、国立感染症研究所に依頼した抗インフルエンザ薬剤感受性試験の結果、ペラミビル（ラビアクタ）に対しても耐性であった。残り1株の患者は4歳の男児で、東京への家族旅行の2～3日後に発症した。本症例はオセルトアミビルによる治療および予防投薬歴はなく、家族に医療従事者はいなかった。また、本症例が発症した後に同居家族が発症しインフルエンザと診断されているが、患者家族は定点医療機関を受診しておらず、本所にて検査は実施していないため耐性株が伝播したかは不明である。インフルエンザは病原体定点の対象疾病であるが、耐性株が検出された地域については、地域での流行状況を把握するために適時、定点医療機関の採取検体数の拡充等の追加調査が必要と考えられた。

本県においては、ほぼ通年で患者報告数が1.0人/定点以上となるが、2019/20シーズンは第13週以降、1.0人/定点を下回ったままシーズンを終えた。第13週以降、インフルエンザ疑いの患者検体の搬入もなかったことから、当該期間のインフルエンザ流行の実態は不明な点が多い。2019/20シーズン中に世界的な新型コロナウイルス感染症の流行が発生し、その流行に対する感染予防策等がインフルエンザの発生動向に影響した可能性が考えられる。インフルエンザが流行する冬季を迎えるにあたって、その発生動向についてはより注視する必要がある。

参考文献

- 1) 眞榮城徳之ら, IASR 40: 186-188, 2019
- 2) 喜屋武向子ら, IASR 31: 297-297, 2010
- 3) 久場由真仁ら, IASR 38: 226-227, 2017

沖縄県衛生環境研究所

眞榮城徳之 仁平 稔 久場由真仁

大山み乃り 柿田徹也 久手堅剛

喜屋武向子

沖縄県感染症情報センター

宮城綾乃 山内美幸

<特集関連情報>

2019/20シーズンのインフルエンザ分離株の解析

1. 流行の概要

2019/20インフルエンザシーズンは、日本を含め多くの国でA型・B型ウイルスともに流行したが、A型ウイルスのそれが大きかった。A型ウイルスでは、多くの国でA(H1N1)pdm09の流行がA(H3N2)より大きかった。一方、B型ウイルスは主にVictoria系統の流行であり、山形系統の流行は大変小さかった。

2. 各亜型・型の流行株の遺伝子および抗原性解析

2019/20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を用いた赤血球凝集抑制（HI）試験によって行われた。また、最近のA(H3N2)ウイルスは赤血球凝集活性が著しく弱いために〔今冬のインフルエンザについて（2015/16シーズン）参照〕、HI試験が困難な場合はPCR法による亜型同定が行われる場合もあった。感染研では、感染症発生動向調査システム（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・ヒトワクチン接種後血清を用いた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、ミャンマー、台湾）で分離された342株について遺伝子解析を実施した。解析した株はすべてHA遺伝子系統樹上のサブクレード6B.1（アミノ酸置換：S84N, S162N, I216T, 代表株：A/Singapore/GP1908/2015）内の6B.1A（S74R, S164T, I295V）群に属していた（次ページ図1）。6B.1Aは183Pを持つ7つの群（183P-1～183P-7）に派生しているが、国内株は183P-5内の183P-5A（N129D, T185I; 99%）または183P-5B（K160M, T216K, E235D, H296N, V520A; 1%）に属した。また、183P-5A群内にはD187A, Q189Eを持つ群（92.3%）とN156K, K130N, L161I, V250A, E506Dを持つ群（6.7%）が形成された。

抗原性解析：9-10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、ミャンマー、台湾）で分離された398株（国内373株、海外25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2019/20シーズンワクチン株A/Brisbane/02/2018やD187A, Q189Eアミノ酸置換を持つ183P-5Aに属するウイルス（代表株：A/沖縄/93/2019）に対するフェレット感染血清とよく反応した。一方で、ワクチン接種を受けたヒトの血清を用いた解析では、流行の主流であった183P-5A群内のD187A, Q189Eアミノ酸置換を持つウイルスは、ワクチン接種ヒト血清との反応性の低下がみられた。フェレット感染血清では区別しにくい抗原性を、ワクチン接種ヒト血清では区別できるものと思われ、流行株とワクチン株との抗原性の違いが示唆された。また、183P-5A群内のN156Kのアミノ酸置換を持つ分離株は、ワクチン株に対するフェレット感染血清およびワクチン接種ヒト血清の両方で反応性の大きな低下が認められ、抗原性が大きく変化

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

19/20 vaccine strain

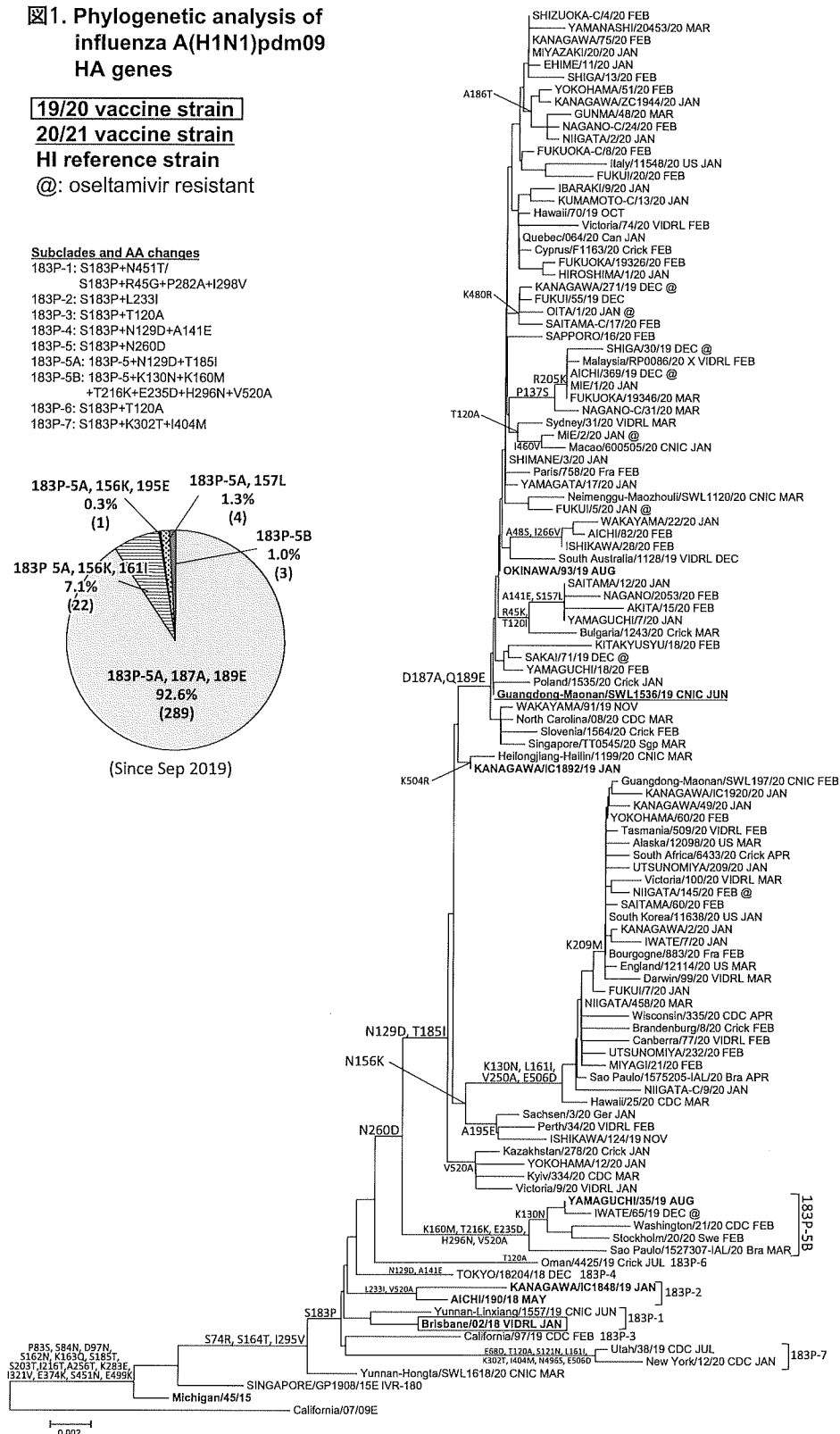
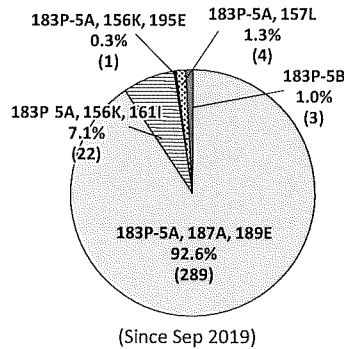
20/21 vaccine strain

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-5A: 183P-5+N129D+T185I
183P-5B: 183P-5+K130N+K160M
+T216K+E235D+H296N+V520A
183P-6: S183P+T120A
183P-7: S183P+K302T+I404M



していることが示唆された。

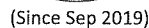
2-2) A(H3N2) ウイルス

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, 韓国, 台湾) で分離された 116 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, 最近クレード 3C.2a, 3C.3a の 2 群に大別され, 国内ではクレード 3C.2a に属するウイルスが 2019/20 シーズンを含めた 6 シーズンの流行

19/20 vaccine strain
20/21 vaccine strain
Reference strain for focus
reduction assay

3C.2a1b: 3C.2a1 + N121K, K92R, H31Q
3C.2a1b + I131K: 3C.2a1b+ E62G, T131K, R142G, V529I
3C.2a1b + I131K + I97R: 3C.2a1b + I131K + V347M, S219F,
Q197R, E484G
3C.2a1b + I131K + 83E: 3C.2a1b + I131K + K83E, Y94N,
I522M
3C.2a1b + I135K: 3C.2a1b+ E62G, T135K, R142G
3C.2a1b + I135K + I137F: 3C.2a1b + I135K + T128A, S137F,
A138S, F193S
3C.2a1b + I135K + I98P: 3C.2a1b + I135K + T128A, A138S,
G186D, D190N, F193S, S198P
3C.2a1b + I135N: 3C.2a1b + T135N
3C.2a2: T131K, R142K, R261Q
3C.3a: L31, S91N, N144K, F193S, D489N

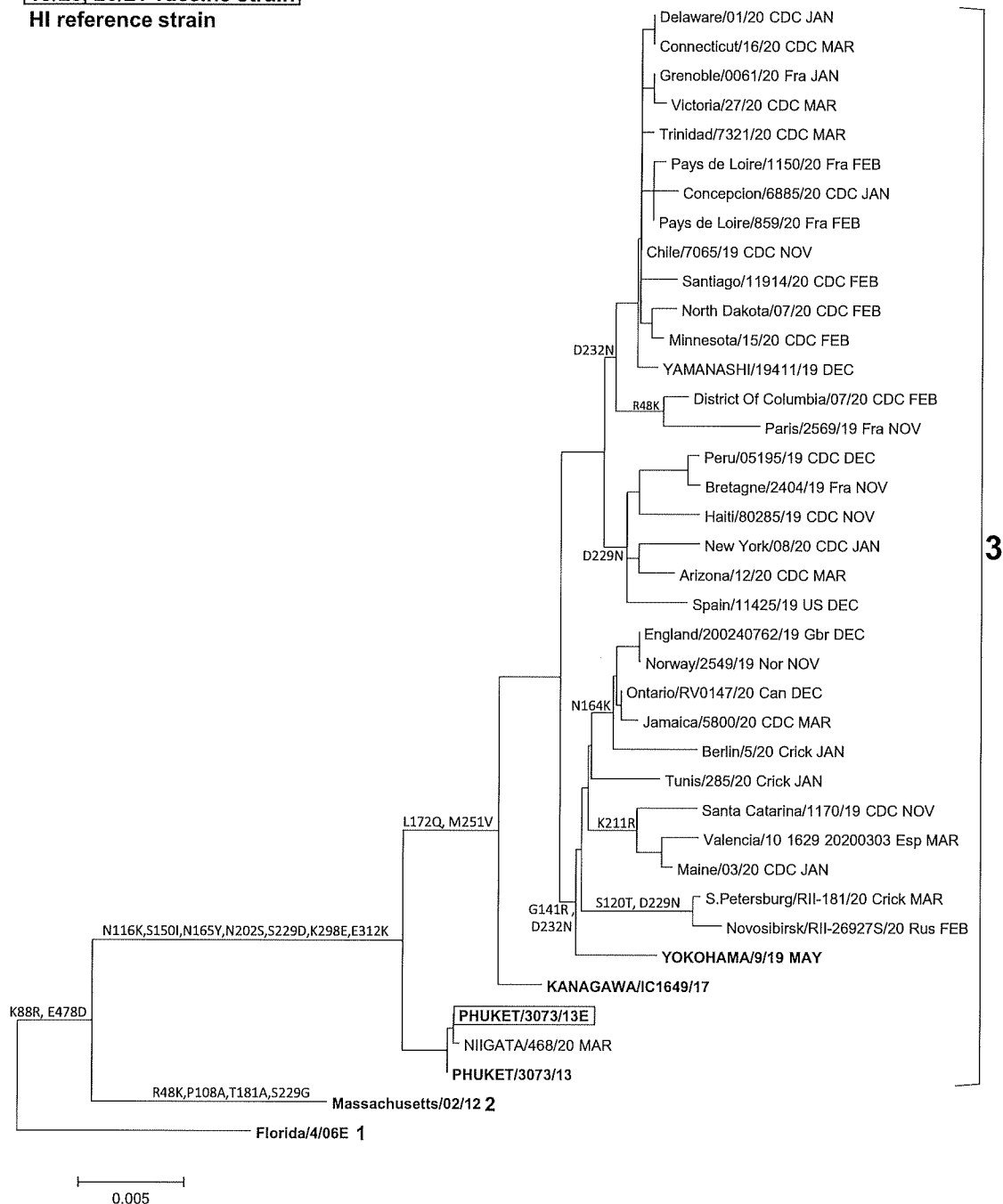


いる。さらに3C.2a1内には、3C.2a1a, 3C.2a1b, 3C.2a1b+131K, 3C.2a1b+135K, 3C.2a1b+135Nが形成された。2019/20シーズンはさらに、3C.2a1b+131K内に3C.2a1b+131K+197R (Q197R, S219F, V347M,

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

19/20, 20/21 vaccine strain

HI reference strain



E484G; 12.7%), 3C.2a1b+131K+83E (K83E, Y94N, I522M; 9.9%) が, 3C.2a1b+135K 内に 3C.2a1b+135K +137F (T128A, A138S, F193S, S137F; 54.9%), 3C.2a1b+135K+198P (T128A, A138S, F193S, G186D, D190N, S198P; 14.1%) が派生した (前ページ図 2)。3C.3a に属するウイルスは 2 例 (2.8%) のみ検出された。

抗原性解析: 国内および海外 (ラオス, ミャンマー,

韓国, 台湾) で分離された 118 株 (国内 78 株, 海外 40 株) について, 10-11 種類のウイルス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。国

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

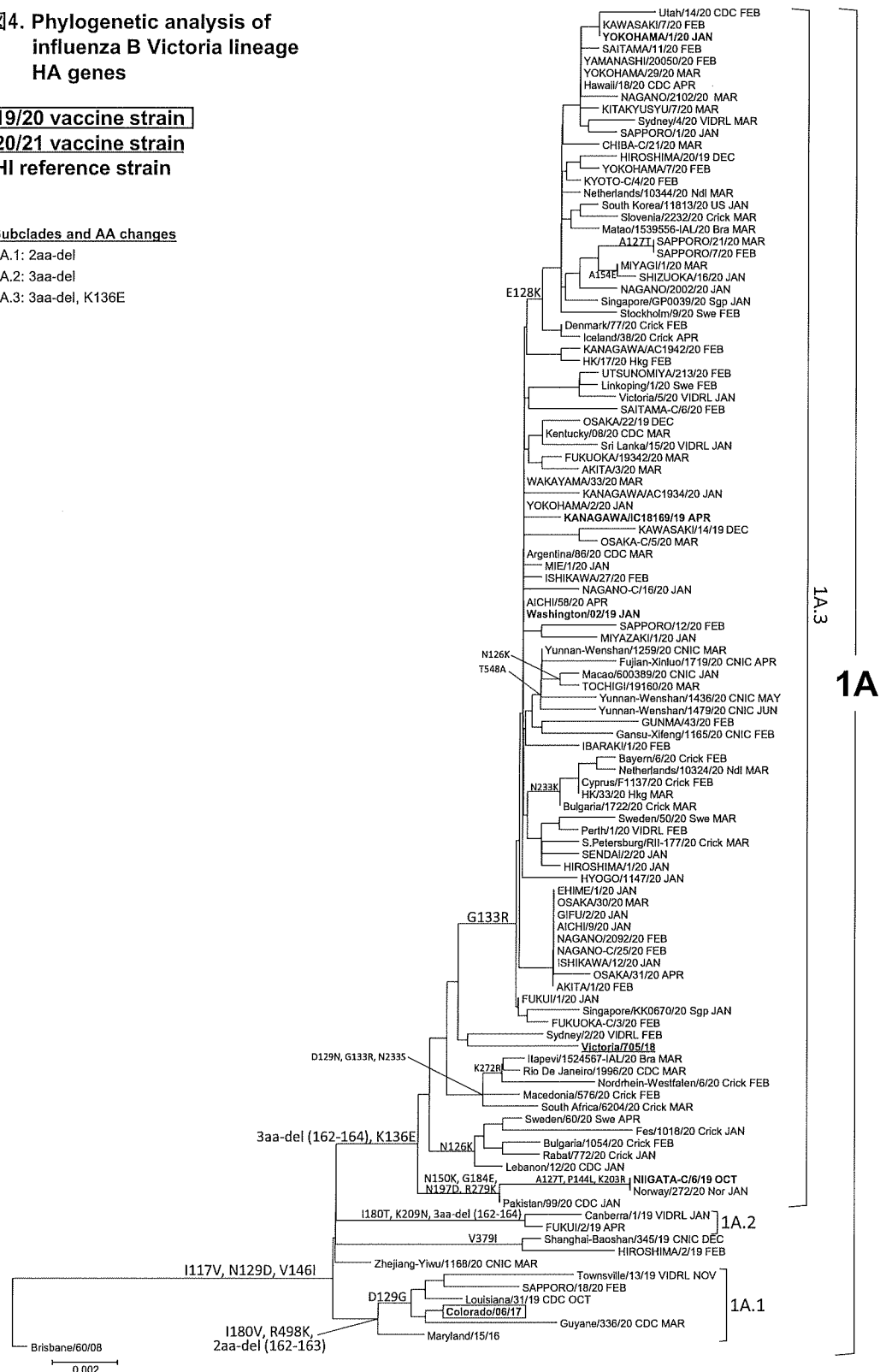
19/20 vaccine strain
20/21 vaccine strain
HI reference strain

Subclades and AA changes

1A.1: 2aa-del

1A.2: 3aa-del

1A.3: 3aa-del, K136E



内外の流行株については、試験した株のほぼすべてが2019/20シーズンのワクチン株A/Kansas/14/2017の細胞分離株（クレード3C.3a）と抗原的に乖離（ホモ中和価と比べて値が8倍以上低下の反応性を示す）し

ていた。また2019/20シーズンの流行株は、A/South Australia/34/2019の細胞分離株（サブクレード3C.2a1b+131K）と抗原的に類似（ホモ中和価と比べて値が4倍以内低下の反応性を示す）を示す株、ある

いはA/神奈川/ZC1841/2019の細胞分離株(サブクレード3C.2a1b+135K+137F)に類似した株の2つに大分され、抗原性の異なる株の混合流行が観察された。またワクチン接種を受けたヒトの血清は、サブクレード3C.2a1b+135K+137Fに属するウイルスとの反応性が低下していた。

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のは国内2株のみであった。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(B/Phuket/3073/2013株)に属し、うち1株はL172Q, D232N, M251V群に属した(8ページ図3)。

ビクトリア系統: 国内および海外(韓国, ラオス, モンゴル, 台湾, ミャンマー)で分離された126株はすべてクレード1A(代表株: B/Brisbane/60/2008株)内に形成される, HAに共通アミノ酸置換N129D, I117V, V146Iを持つ群に属した(前ページ図4)。最近クレード1A内に, HAに2アミノ酸欠損を持つクレード1A.1(162-163アミノ酸欠損, I180V, R498K, 代表株: B/Colorado/06/2017株)と3アミノ酸欠損を持つクレード1A.3(162-164アミノ酸欠損, K136E, 代表株: B/Washington/02/2019)が派生している。国内流行株のほとんど(99%)は1A.3に属し, 1A.1に属するウイルスは1株のみ(1%)であった。一方, もう1つの3アミノ酸欠損をもつクレード1A.2(162-164アミノ酸欠損, I180T, K209N)に属するウイルスは検出されなかった。

抗原性解析

山形系統: 国内で分離された2株について, 7-8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, 2019/20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。また, 国内および海外のワクチン接種者の血清も流行株とよく反応した。

ビクトリア系統: 国内および海外(韓国, ラオス, モンゴル, 台湾, ミャンマー)から収集した176株(国内株147, 海外29株)について, 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。2019/20シーズンの分離株はほぼすべてクレード1A.3に属したが, その9割以上が2019/20シーズンのWHOワクチン推奨株のB/Colorado/06/2017株(クレード1A.2)に対するフェレット感染血清とよく反応した。さらにB/Washington/02/2019(クレード1A.3)に対するフェレット感染血清とはよりよく反応した。一方で, 国内のワクチン接種者の血清は1A.3に属するウイルスと低い反応性を示した。

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をまとめたものであり, 個々の成績は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

森田博子 永田志保 菅原裕美

渡邊真治 長谷川秀樹

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, M2阻害剤アマンタジン(シンメトレル), 4種類のNA阻害剤オセルタミビル(タミフル), ザナミビル(リレンザ), ペラミビル(ラピアクタ)およびラニナミビル(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(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持つ。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。パロキサビルについては、地衛研においてPA遺伝子解析によるパロキサビル耐性変異I38X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2,489株について解析を行った。その結果、NAにH275Y耐性変異を持つオセルタミビル・ペラミビル耐性株が40株(1.6%)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、28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, ミャンマー, ラオス)で分離された23株に関しては、耐性株は検出されなかった。

パロキサビルについては、国内で分離された831株について解析を行った結果、PAにE23K耐性変異を持つパロキサビル耐性変異株が1株(0.12%)検出された。耐性変異株はパロキサビル未投与例から検出され、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, ラオス)で分離された14株に関しては、既知の耐性変異をもつパロキサビル耐性変異株は検出されなかった。

アマンタジンについては、国内で分離された65株および海外(ラオス)で分離された3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82株および海外(韓国, 台湾, ネパール, ミャンマー, ラオス)で分離された45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。

パロキサビルについては、国内で分離された80株および海外(韓国, 台湾, ミャンマー, ラオス)で分離された24株について解析を行った結果、既知の耐性変異を持つパロキサビル耐性変異株は検出されなかった。

アマンタジンについては、国内で分離された22株および海外(ラオス)で分離された1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139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24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。

パロキサビルについては、国内で分離された130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19株について解析を行った結果、既知の耐性変異を持つパ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をまとめたものであり、個々の成績は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

高下恵美 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

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>

2019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

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が実施主体となり、毎年度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いる予防接種法に基づいた事業である¹⁾。本稿では、本調査におけるインフルエンザ予防接種状況と抗体保有状況の2019年度調査結果について報告する。

方 法

2019年度のインフルエンザ感受性調査は北海道, 山形県, 福島県, 茨城県, 栃木県, 群馬県, 千葉県, 東京都, 神奈川県, 新潟県, 富山県, 福井県, 山梨県, 長野県, 静岡県, 愛知県, 三重県, 京都府, 愛媛県, 高知県, 佐賀県の21都道府県において実施された。2019年7～9月(インフルエンザ流行シーズン前かつワクチン接種前)の期間に採取された血清(予定対象者数: 各都道府県198名, 計4,158名)を用いて, 各都道府県衛生研究所において赤血球凝集抑制試験(HI法)により測定が行われた。2019年度の調査株は下記に示した2019/20シーズンのインフルエンザワクチン株で, 各インフルエンザウイルスの卵増殖株由来のHA抗原を測定抗原として用いた。

予防接種歴調査は上記の都道府県に大阪府, 山口県を加えた23都道府県において, 前シーズン(2018/19シーズン)における接種状況を聴取した。

・A/Brisbane/02/2018 (IVR-190) [A(H1N1) pdm09亜型]

・A/Kansas/14/2017 (X-327) [A(H3N2) 亜型]

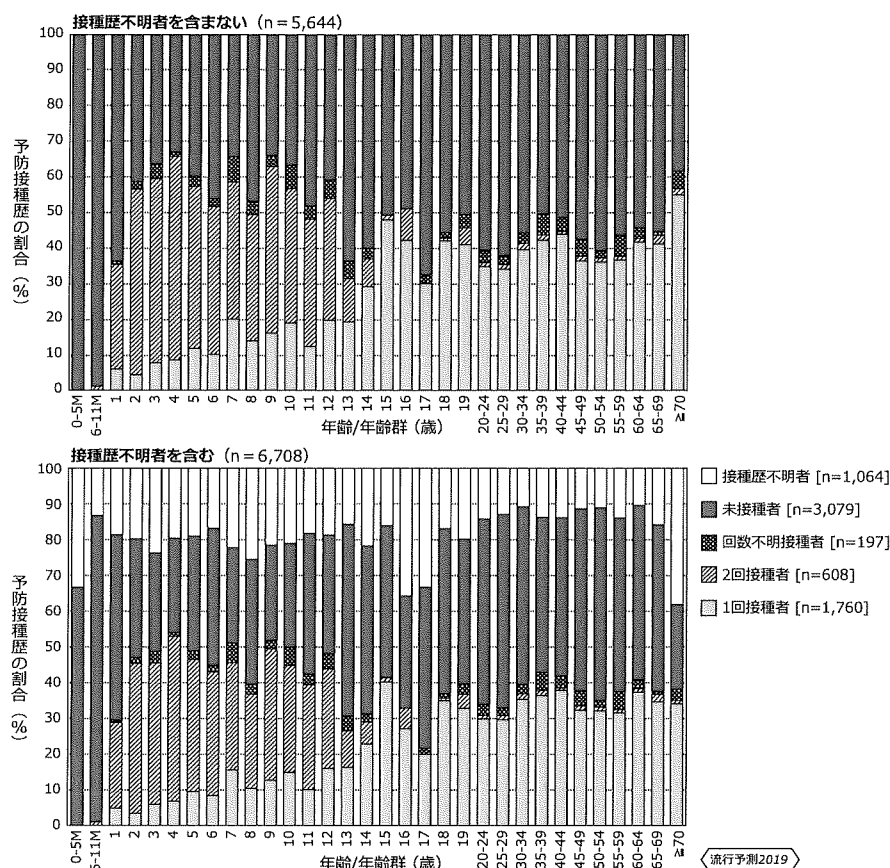


図1. 年齢/年齢群別のインフルエンザ予防接種状況, 2018/19シーズン

- ・ B/Phuket/3073/2013 [B型 (山形系統)]
- ・ B/Maryland/15/2016 [B型 (Victoria系統)]

結果

I. 2018/19シーズンにおけるインフルエンザ予防接種状況 (図1, 上段: 接種歴不明者を含まない, 下段: 接種歴不明者を含む)

6,708名の予防接種歴が得られた。ほとんどの年齢群で接種歴不明者が10-20%程度の割合で存在した。接種歴1回以上接種者の割合は全体で38%, 1歳未満児で0.7% (140名中1名), 1歳児で30% (247名中73名), 2~12歳では48% (各年齢群40-54%), 13歳以上では37% (各年齢群22-41%)であった。2回接種が推奨されている13歳未満の年齢群では接種者の73%が2回接種者であった。

II. インフルエンザ抗体保有状況 (次ページ図2)

5,446名についてHI抗体価の測定が実施された。対象者数はそれぞれ0~4歳573名, 5~9歳442名, 10~14歳555名, 15~19歳390名, 20~24歳366名, 25~29歳503名, 30~34歳456名, 35~39歳390名, 40~44歳284名, 45~49歳415名, 50~54歳362名, 55~59歳302名, 60~64歳203名, 65~69歳110名, 70歳以上95名であった。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。B型 (山形系統), B型 (Victoria系統)

は2018年度と同一調査株であり, 次ページ図2中に昨年度の結果も併せて示した。

A/H1pdm09亜型に対する抗体保有割合は10~14歳群で最も高く (60%), 5~24歳の各年齢群で55%以上 (57-60%)であった。一方で, 0~4歳群, および40歳以上の各年齢群では30%未満で, 特に65歳以上の年齢群は20%未満と低かった。

AH3亜型に対する抗体保有割合は15~19歳で最も高く (53%), 5~24歳の各年齢群は40%以上 (40-53%)であったが, 70歳以上群を除くその他の各年齢群では30%未満で, 60~64歳群で最も低かった (21%)。

B型 (山形系統) に対する抗体保有割合は25~29歳群 (70%) で最も高く, 15~39歳の各年齢群で60%以上であった。一方で, 0~4歳群および65歳以上の各年齢群では30%未満であった (19-25%)。2018年度と比較すると多くの年齢群でほぼ同等であったが, 65歳以上の年齢群ではおよそ20ポイント低下していた。

B型 (Victoria系統) に対する抗体保有割合は40~49歳 (51-52%) で最も高く, 35~59歳で概ね40-50%, 10~34歳群で30-40%前後で, 0~9歳および60歳以上の各年齢群では20%前後であった。2018年度に比べ0~29歳では多くが5-9ポイント抗体保有割合が増加した (10~14歳群は1ポイント増)。一方, 70歳以上群では10ポイント低下した。

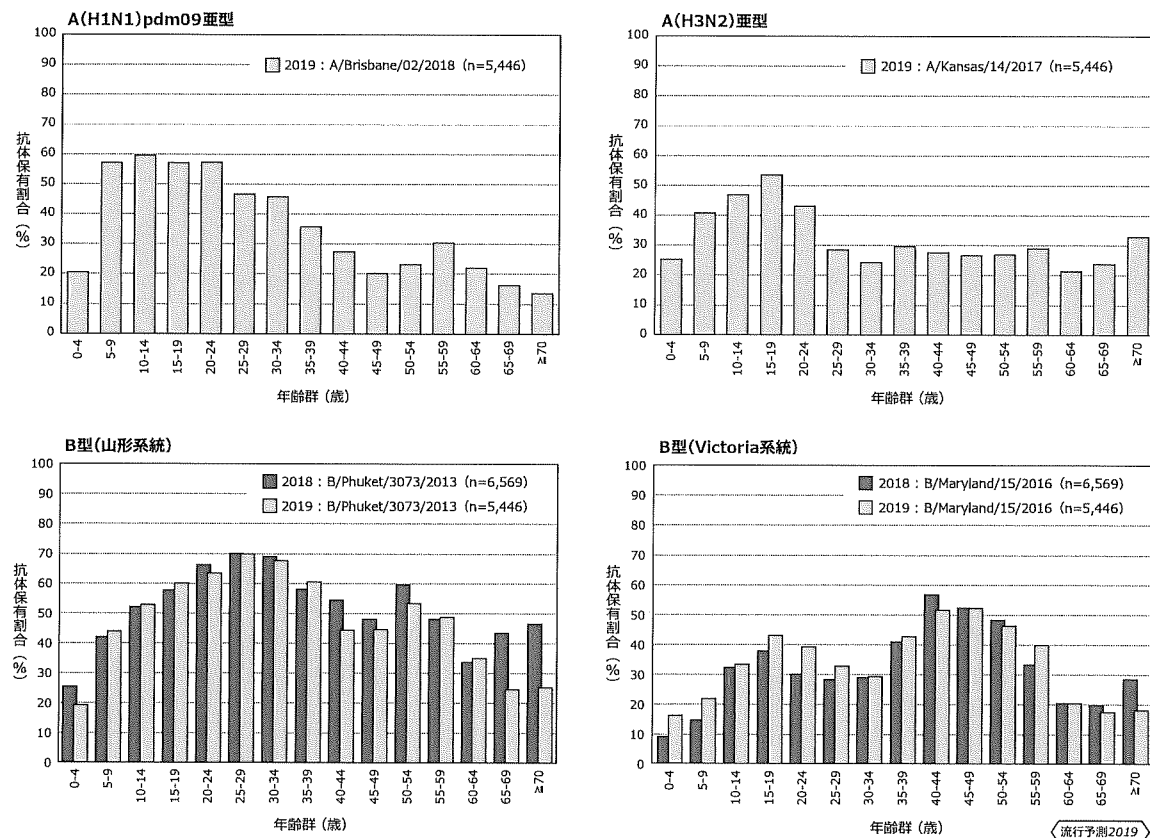


図2 2019/20シーズン前の年齢群別インフルエンザ抗体保有状況および前年度(2018/19シーズン前)との比較(HI抗体価1:40以上)

まとめと考察

インフルエンザワクチンは2001年から65歳以上の高齢者等*を対象に定期接種(毎シーズン1回)が実施されている。また、生後6か月から任意接種として接種が可能で、13歳未満の小児においては2～4週間の間隔において毎シーズン2回の接種が推奨されている。

接種歴調査の結果では、1歳未満児での接種率は低く、2～12歳の接種割合が他の年齢群に比べて高く、かつ2回接種の割合が高かった。これは過去の各シーズンと同様の傾向であった。一方、13歳以上の1回以上接種割合は37%であり、65歳以上を含めて過去2シーズンに比べやや低かった(2017年45%、2018年44%²⁾)。

インフルエンザ抗体保有割合は、それぞれの亜型・系統でピークの年齢層が異なり、A(H1N1)pdm09亜型、A(H3N2)亜型では5～24歳、B型(山形系統)では15～39歳、B型(Victoria系統)では40～49歳の抗体保有率が他の年齢層と比較して高い傾向がみられた。一方で、0～4歳群および65歳以上の年齢群における抗体保有率はいずれの亜型・系統でも20%前後と低かった。

B型(山形系統)は2015年度以降、B型(Victoria系統)は2018年度から同一調査株を用いて測定された。B型(山形系統)は2015～2018年度まで経年的に

全体の抗体保有割合が増加していたが³⁾、2019年度は多くの年齢で2018年度とほぼ同等であった。一方、B型(Victoria系統)は小児から若年成人において抗体保有割合がやや増加(10ポイント以内)した。ただし、どちらの系統もそれぞれ65歳以上、70歳以上の年齢群で2018年度と比較して抗体保有割合が10～21ポイント低下していた。なお、インフルエンザ病原体サーベイランスにおいて2018/19シーズンに分離・検出された亜型別報告数は、多い順にAH3亜型(4,734件、56%)、AH1pdm09亜型(3,081件、36%)、B型(Victoria系統)(605件、7%)であった⁴⁾。

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。

*①65歳以上の者、および②60歳以上65歳未満の者であつて、心臓、腎臓または呼吸器の機能に自己の身の日常請託活動が極度に制限される程度の障害を有する者およびヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者

参考文献

- 厚生労働省健康局結核感染症課、令和元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/2019-99.pdf>
- 国立感染症研究所感染症疫学センター、感染症流

表. 3歳未満小児における「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 (2018/19シーズン)

接種回数	n (%)		オッズ比 ^a (95%信頼区間)	
	症例 (n=122)	対照 (n=277)	調整なし	調整あり ^b
0回	97 (80)	211 (76)	1.00	1.00
1回	5 (4)	13 (5)	0.31 (0.08-1.16)	0.25 (0.04-1.55)
2回	20 (16)	53 (19)	0.57 (0.27-1.20)	0.53 (0.22-1.28)

^a 条件付きロジスティック回帰モデル。層化変数：参加施設、登録週、最高体温 (38.0-38.9/≥39.0℃)^b 調整変数：性、年齢(0/1/2歳)、発症～受診の日数 (0-2/≥3日)、同僚有無、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)、同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴

された者に限定した結果、最終解析対象は399人となった(平均年齢1.3歳)。

表に、インフルエンザワクチン接種のORを示す。1回接種の調整ORは0.25 (95%CI: 0.04-1.55)、2回接種は0.53 (95%CI: 0.22-1.28)であり、1回接種および2回接種ともにORが低下する傾向を認めた。ワクチン有効率は1回接種で75% (95%CI: -55-96%)、2回接種で47% (95%CI: -28-78%)であった。地域別にみても、2地域ともに調整ORは低下する傾向にあるが、統計学的に有意ではなく、全対象者の結果と同様であった。

考 察

3歳未満小児における2018/19シーズンのインフルエンザワクチン有効率は、検査確定インフルエンザに対して1回接種で75%、2回接種で47%であった。いずれも発病を予防する傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。有意差を検出できなかった理由として、結果的に流行期間外の登録となってしまった者が多く、解析対象者が少なくなったことが挙げられる。さらに、地域におけるサーベイランスデータと本研究における登録数の推移からみて、福岡県において流行のピークを逃したことも大きく影響した可能性がある。

過去5シーズンの調査結果は6歳未満小児を対象としていたが、1～2歳に限定したサブ解析では、2回接種の有効率は55-80%であり、今回の調査と同じくA(H3N2)型が主流株であった2014/15シーズンと2016/17シーズンの有効率は59%と55%であった⁸⁻¹⁰⁾。いずれも発病リスクを約1/2程度に低下させたとして解釈すると、2018/19シーズンの有効率(47%)は過去の調査と比べて大きな違いはないと考えられた。

次シーズンも引き続き3歳未満小児を対象にワクチン有効性を評価する予定である。解析対象者数を確保し、流行のピークを確実に捉えるため、調査開始時期を適切に決定することが重要である。

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) 福島若葉ら, IASR 40: 194-195, 2019

6) 福島若葉ら, 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性の臨床評価とVPDの疾病負荷に関する疫学研究 令和元年度総括・分担研究報告書: 60-68, 2020

7) IASR 40: 177-179, 2019

8) 福島若葉ら, 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性評価とVPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究 平成28年度総括・分担研究報告書: 30-44, 2017

9) 福島若葉ら, 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性の臨床評価とVPDの疾病負荷に関する疫学研究 平成29年度総括・分担研究報告書: 23-36, 2018

10) 福島若葉ら, 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性の臨床評価とVPDの疾病負荷に関する疫学研究 平成30年度総括・分担研究報告書: 27-39, 2019

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: 森川依子 松本一寛

藤岡雅司 松下 享 久保田恵巳

八木由奈 高崎好生 進藤静生

清松由美 廣井 聡 中田恵子

伊藤一弥 近藤亨子 前田章子

加瀬哲男 大藤さとこ 廣田良夫

＜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 (HPAI) A (H5N1) ウイルスのヒト感染は、2003 年以降、中東、アフリカ、アジアなど 17 カ国で死亡 455 例を含む 861 例が確認されている。2019 年 3 月にネパールで確認されて以降、ヒト感染は確認されていない (2020 年 7 月 10 日現在)¹⁾。家禽では、2019 年 10 月以降、HPAI A (H5N1) ウイルスが中国、ベトナム、インド、ナイジェリア、ネパールで流行している (2020 年 9 月 30 日現在)²⁾。

近年は、NA 亜型が N2, N5, N6, N8 の HPAI A (H5) 亜型ウイルスも世界各地の家禽や野鳥で蔓延し、2019 年 10 月以降、中国、ベトナム、ナイジェリア、フィリピンで A (H5N6) ウイルス、ブルガリア、チェコ、スロバキア、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ナイジェリア、南アフリカ、イスラエル、イラク、サウジアラビアで A (H5N8) ウイルス、台湾で A (H5N2) ならびに A (H5N5) ウイルスが家禽で流行している²⁾。これらのウイルスでヒト感染の報告があるのは A (H5N6) ウイルスだけで、中国では 2014 年以降 2019 年 8 月までに 24 例のヒト感染が確認された。それ以降のヒト感染は確認されていない (2020 年 9 月 30 日現在)^{3, 4)}。日本では野鳥や家禽からの HPAI A (H5N8) ウイルス検出例がおよそ 2 年半ぶりとなる 2020 年 10 月以降に相次いで報告されている (2020 年 11 月 10 日現在)。今後、国内での感染拡大に警戒が必要である。

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) ウイルスの初のヒト感染が中国で報告され、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 HPAI A (H7N9) ウイルスのヒト感染も報告されるようになったが、2019 年 3 月の中国内モンゴル自治区での確認以降、ヒト感染は確認されていない³⁻⁵⁾。2013 年以降のヒト感染は 1,568 例、死亡例は 616 例である (2020 年 10 月 12 日現在)⁵⁾。他の HPAI A (H7) 亜型ウイルスについては、2019 年 10 月以降、米国とメキシコで A (H7N3) ウイルス、オーストラリアで A (H7N7) ウイルスが家禽から検出されたが、ヒト感染は確認されていない²⁾。

A (H9) 亜型ウイルス：鳥インフルエンザ A (H9N2) ウイルスのヒト感染が中国、エジプト、バングラデシュ、インド、セネガル、オマーンで確認され、1998 年以降のヒト感染は 57 例となった⁴⁾。2019 年 10 月以降、中国では 8 例 (直近では 2020 年 8 月に広東省で 1 例) のヒト感染が確認され、2013 年 12 月以降の中国でのヒト感染は 33 例となった^{3, 4, 6)}。いずれも鳥との接触歴が

あり、症状は軽症で死亡例の報告はない。ウイルス遺伝子配列が確定できた直近の 4 例は、分子系統解析から Y280/G9 系統に分類された⁴⁾。A (H9N2) ウイルスはアフリカ、アジア、中東の家禽の中で定着し、ウイルス感染した家禽との接触によりヒトに感染するが、接触歴がない感染例も散見される。

また上記以外に、中国湖南省で 2019 年 1～2 月に 16 人 (死亡 4 例を含め 11 例が重症) から A (H9N2) ウイルスを検出したとする論文が 2020 年 7 月に発表された⁷⁾。現在、中国当局による情報収集と詳細解析が行われている⁴⁾。

世界各地の家禽や野鳥の間で鳥インフルエンザが蔓延し、日本の周辺国では散発的なヒト感染も報告されている。ウイルスの拡がりとともにヒト感染リスクも高まるため、引き続きこのウイルスを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、交雑宿主となって遺伝子再集合した新たなウイルスを排出する可能性がある。ブタの間では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、散発的なヒト感染も確認されている⁸⁾。

北米大陸では 1990 年代後半から、ブタの間で循環していた classical-swine 系統の A (H1N1) ウイルスが鳥・ヒトインフルエンザウイルスと遺伝子再集合した triple reassortant ウイルスと総称される A (H1N1), A (H1N2), A (H3N2) ウイルスが循環していた⁹⁾。2009 年にパンデミックを引き起こした A (H1N1)pdm09 ウイルスは、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ある¹⁰⁾。その後、ヒト季節性 A (H3N2) ウイルスとの間でも遺伝子再集合が起き⁸⁾、ブタ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。米国では農業フェアでのブタとの接触等により、2010 年 9 月以降、A (H3N2)v, A (H1N1)v, A (H1N2)v ウイルス〔ヒト感染したブタインフルエンザウイルスは“variant (v) virus”と総称される〕のヒト感染がそれぞれ 431, 10, 10 例報告されている〔直近の 2019/20 シーズンは、A (H3N2)v ウイルスの 1 例〕^{4, 11)}。また北米大陸以外でも 2019 年 10 月以降、中国とドイツで 1 例ずつの A (H1N1)v ウイルス、ブラジルで 1 例の A (H1N2)v ウイルスのヒト感染が報告されている^{3, 4)}。

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¹²⁾、その後ヒト A (H3N2) ウイルスと遺伝子再集合した A (H1N2) ウイルスが登場し¹³⁾、2009 年以降は A (H1N1)pdm09 ウイルスとの遺伝子再集合も確認されている^{14, 15)}。日本でヒト感染の報告はまだないが、引き続きブタイン

フルエンザウイルスの発生状況を注視していく必要がある。

参考文献

- 1) WHO, Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) reported to WHO (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/)
- 2) OIE, Animal health in the World, Avian Influenza Portal (<http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/2020/>)
- 3) WHO, Monthly Risk Assessment Summary (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/HAI_Risk_Assessment/en/)
- 4) 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/)
- 5) FAO, H7N9 situation update (http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/H7N9/situation_update.html)
- 6) WHO Western Pacific Region, Avian Influenza Weekly Update (<https://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/14460>)
- 7) Dong X, *et al.*, Virol Sin, doi: 10.1007/s12250-020-00248-9, 2020
- 8) Ma W, Virus Res, doi: 10.1016/j.virusres.2020.198118, 2020
- 9) Lorusso A, *et al.*, Curr Top Microbiol Immunol 370: 113–132, 2013
- 10) Garten RJ, *et al.*, Science 325 (5937): 197–201, 2009
- 11) CDC, FluView Interactive (<https://www.cdc.gov/flu/weekly/fluviewinteractive.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 (12): 1972–1974, 2013
- 15) Kanehara K, *et al.*, Microbiol Immunol 58 (6): 327–341, 2014

国立感染症研究所

インフルエンザウイルス研究センター

影山 努 高山郁代 齊藤慎二

長谷川秀樹

<特集関連情報>

新型コロナウイルス感染症流行期の超過死亡推定、その解釈と留意点、今後

今般の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の死亡率に関する正確な数値を得ることは、限定的なウイルス検査の現状や質の点から困難であるとされている¹⁾。その場合、パンデミックの死亡負荷を評価するために、平時の状況で予想される死亡率よりも、どの程度高い死亡率の増加が認められるかを評価するアプローチがある。いわゆる「超過死亡」アプローチと言う。このアプローチは、肺炎やその他の呼吸器疾患のような感染症に直接関連する特定の死因や、パンデミックによって間接的に影響を受ける他の死因に適用することができる。実際、COVID-19によって多大な影響を受けている多くの国では、COVID-19の死亡負荷を定量化するために、この超過死亡のアプローチが用いられている^{2,3)}。

日本の超過死亡については、国立感染症研究所や東京大学等からなるチームによって評価が行われている。方法論の解説、および推定結果については、公表サイトを参照いただきたい⁴⁾。本稿では、結果の解釈および表現方法、今後の分析見通しについて簡潔にまとめる。

超過死亡はCOVID-19を直接の死因とする死亡の総和ではない

まず、現在推定されている超過死亡はすべての死因を含み、COVID-19を直接の原因とする死亡の総和ではない。比較的良好に見受けられる表現として、「COVID-19の超過死亡」は、あまり正しい表現方法ではなく、例えば「COVID-19流行期における」あるいは「COVID-19に伴う」が比較的適当と言える。間接的な原因についても、例年の死亡水準に比べて増加分と減少分の両方があることに注意が必要である。例えば、前者は外出自粛等に伴う病院不受診や持病の悪化による死亡者増など、後者は例年より減少している可能性があると考えられる。全死亡の超過死亡は、これらすべての積算である。

日本のCOVID-19流行期における超過死亡は小さいのか

2020年1～6月までの、47都道府県 (全国) の全死亡の超過死亡の積算は、Farringtonアルゴリズムで191–4,577人、EuroMOMOアルゴリズムで319–7,467人であり、主に4月に超過死亡が観察された。人口10万人当たりで0.2から6.0弱程度である。もちろん社会人口学的・経済的な状況が異なるため必ずしも直接の比較はできないが、この値は、おおよそ同時期の米国およびヨーロッパにおけるそれよりも比較的小さい⁵⁾。COVID-19に対する日本の早期対応や接触予防策の徹底等により、欧米諸国ほどの深刻な流行は今のところ

比較的抑えられてはいる。

今後の超過死亡推定は何をみるのか

しかし、上述したように、現在推定されている超過死亡では死因は考慮されていない。超過死亡推定値はCOVID-19とは直接関係のない他の要因にも関連している可能性があることに注意すべきである。世界の多くの国や地域でロックダウン措置が実施されているが、こうした措置は保健サービスへのアクセスの減少、それに伴う慢性疾患の悪化、または急性疾患への対応の遅れにつながる可能性があり、COVID-19が他の傷病に間接的に与える影響は広範囲に及ぶ可能性がある⁶⁾。

実際日本でも、COVID-19に対応する病院だけでなく、さまざまな医療機関の日常的な診療にCOVID-19の影響は広がっている。限られた医療資源をCOVID-19の重症患者に重点化・集約化することが必要となり、緊急性の低い手術の延期や治療法の変更、救急医療の制限、外来診察の中断、人員の再配置なども余儀なくされている。一方で、患者側も感染を恐れて受診を控える等で、持病の悪化が懸念されている。今後、日本のようにCOVID-19による死亡率の比較的低い国では、COVID-19の直接的な影響と間接的な影響を区別するために、原因別に超過死亡分析が行われるべきである。

これにより、COVID-19の間接的影響の深刻さとその進行（さらに、それに対応するための保健システムの能力）、特に救急医療サービスの遅延による非呼吸器系の基礎疾患に関連する死亡（心血管疾患、糖尿病、アルツハイマー病など）、慢性疾患の悪化やメンタルヘルスに関連する死亡についての洞察を得ることができる。これらはCOVID-19の流行期よりも遅れて影響が現れる可能性があり、注意深くケースの超過をモニタリングする必要がある。また、COVID-19流行拡大によって課された制限（ステイホーム・外出自粛等）に関連して、交通事故死などの外因死が本当に減少したかどうかを評価することも可能である。日本におけるこのような原因別の超過死亡分析によって、日本のCOVID-19への対応がパンデミックによる二次的な死亡をどの程度防いだかを定量的に評価することができ、政策上より重要な教訓となることが期待される。

参考文献

- 1) Pulla P, BMJ 370: m2859, 2020
- 2) Centers for Disease Control and Prevention, Preliminary estimate of excess mortality during the COVID-19 outbreak—New York City, March 11–May 2, 2020
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6919e5.htm?s_cid=mm6919e5_w (accessed August 5 2020)
- 3) Vestergaard LS, *et al.*, Euro Surveill 25 (26), 2020
- 4) 国立感染症研究所感染症疫学センター、我が国に

おける超過死亡の推定 2020 年 9 月, 2020

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc/493-guidelines/9887-excess-mortality-20sep.html> (accessed October 5, 2020)

- 5) The Economist, Tracking covid-19 excess deaths across countries, 2020
<https://www.economist.com/graphic-detail/2020/07/15/tracking-covid-19-excess-deaths-across-countries> (accessed October 5, 2020)

- 6) Woolf SH, *et al.*, JAMA 324 (5): 510–513, 2020

慶應義塾大学医学部

医療政策・管理学教室 野村周平

聖路加国際大学大学院

公衆衛生学研究科 米岡大輔

早稲田大学ビジネスファイナンス

研究センター 田上悠太

東京工業大学情報理工学院

川島孝行

千葉大学予防医学センター

江口哲史

東京大学大学院医学系研究科

国際保健政策学 橋爪真弘

<特集関連情報>

2020 シーズンの南半球温帯地方における冬のインフルエンザ

北半球における2019/20シーズンのインフルエンザの流行が拡がり始めた2019年12月、中華人民共和国湖北省武漢市で発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、短期間で世界中に拡がり、世界保健機関(WHO)は2020年3月11日にCOVID-19のパンデミックを宣言した。COVID-19の世界中への拡がりとは反対に、北半球におけるインフルエンザの流行は減少した。日本も例外ではなく、2019/20シーズンの日本におけるインフルエンザの流行は本特集に書かれている通りである。本項では、北半球の日本と季節が反対である南半球の温帯地方における、2020シーズンを含めたインフルエンザの流行について概説する。

インフルエンザの蔓延を監視することを目的とした、WHOを中心とした国際的なインフルエンザ・サーベイランスネットワーク〔Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)〕には現在122の国が加盟しており、その多くは各国のインフルエンザ陽性・陰性数の報告を行っている。具体的には、WHOのホームページのデータリソース (<https://apps.who.int/flumart/Default?ReportNo=12>) において確認することができる。南半球のインフルエンザシーズンは、北半球とは季節がほぼ反対のため、例年おおよそ3～5月(第13～20週)から流行が始まり、6月(第23～27週)に

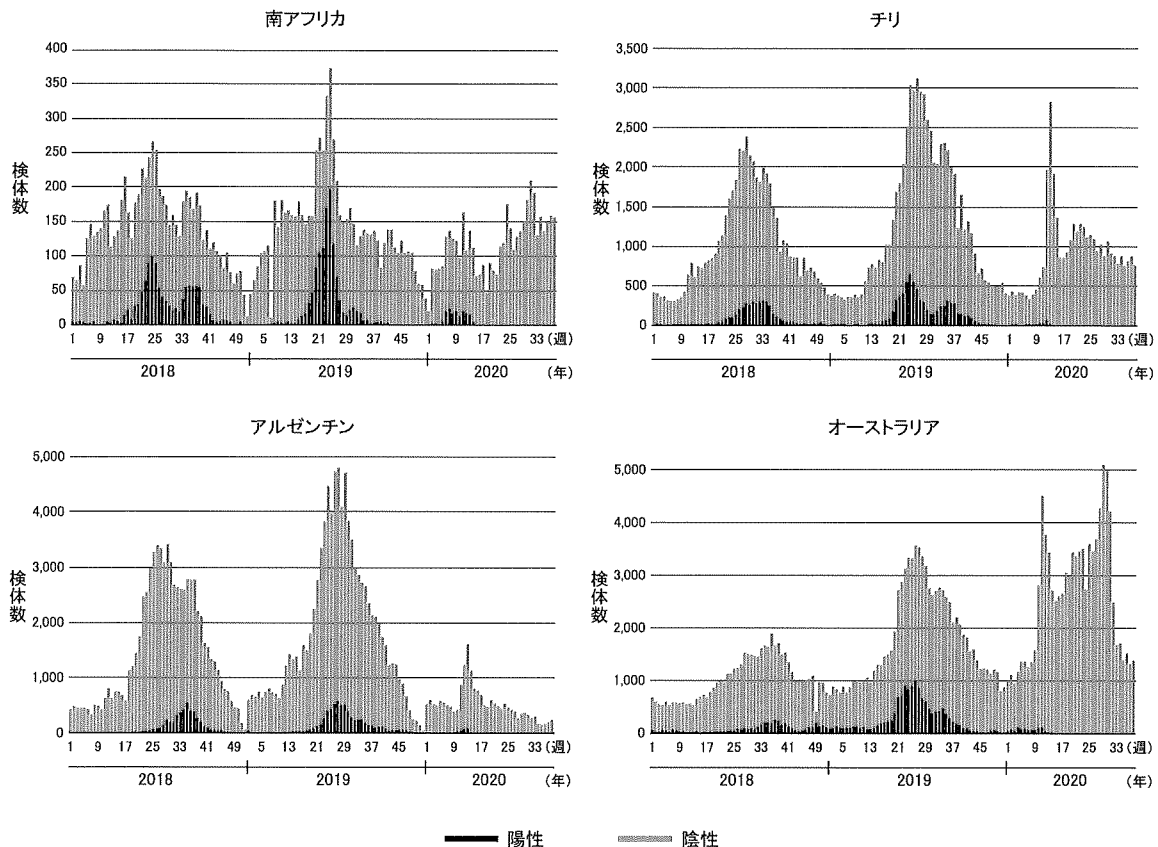


図. 南半球温帯地方の国におけるインフルエンザの流行状況
(<https://apps.who.int/flu/mart/Default?ReportNo=12>より、筆者ら作成)

ピークを迎え、その後減少し収束するというパターンが毎年繰り返される。例として、南半球の温帯地方4カ国（オーストラリア、南アフリカ、アルゼンチン、チリ）における2018～2020シーズンのインフルエンザ陽性・陰性数について、図に示した。2018および2019シーズンでは、調べられた検体数は国によって違いがあるものの、例年のインフルエンザの流行のパターンであった。しかし、2020シーズンについては、例年のように流行の立ち上がりはみられたものの、その後の流行はみられなかった。インフルエンザの陽性数の減少は、COVID-19に対する検査に労力が割かれ、インフルエンザの検査数が減少したためという話があるが、少なくともこの4カ国においてアルゼンチン以外では、例年より検査数が極端に少ない訳ではなかった。また流行の立ち上がりの時期は、北半球におけるインフルエンザの流行が急速に減少した頃と重なっており、それは、世界的にCOVID-19に対する対策が取られ始めた頃である。実際のこの4カ国は、国全体あるいは大都市においてロックダウンを実施しており、その中で学校の休校措置も執られていた。インフルエンザに罹る割合が多いのは子供であり、子供が通う学校の閉鎖はインフルエンザの流行拡大の機会を奪うことになったため、インフルエンザの流行の減少の

要因の1つになったと考えられる。

北半球では2020年9月より2020/21シーズンに入っている。例年この時期の北半球のインフルエンザ陽性数はもともと少ないが、おそらく世界的なCOVID-19に対する対策（マスク着用、密を避ける、ソーシャルディスタンスなど）のためと思われるが、2020/21シーズンのこの時期は、例年よりも極端に少ない¹⁾。直前（2020シーズン）の南半球のインフルエンザの流行状況を考えると、2020/21シーズンの日本を含めた北半球の流行も大変小さいものになるのではないかと推察されるが、GISRSを通して世界の流行状況を捉えながら、国内の流行状況を注視していく必要がある。

参考文献

1) Influenza Update No 377

https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2020_09_28_surveillance_update_377.pdf

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

渡邊真治 長谷川秀樹

＜国内情報＞

令和元年台風19号被災地の泥から検出されたレジオネラ属菌について

水害被災地の泥から検出されたレジオネラ属菌について報告する

これまでの東日本大震災に関連するレジオネラ症の報告のうち、がれき撤去作業や浸水建造物清掃が感染経路と考えられるものが4例あった¹⁾。津波と同様に、河川氾濫や堤防越水等の水害被災地では、市街地等に広がった浸水に伴い、河川の底や堤防付近等の泥が多量に運ばれた後、乾燥して土埃となって空气中に舞い、レジオネラ症を引き起こす可能性がある。今回は、実際の水害被災地で、泥のなかにレジオネラ属菌が生息しているのかを調査した。

2019年12月18日に、令和元年台風19号（東日本台風）被災地の福島県いわき市で、浸水地域の泥を採取して試料とし、試料中にレジオネラ属菌が生息しているかを調べた。採取したのは、いわき市内を流れる夏井川の決壊場所近くの公園で3試料、団地脇側溝で2試料、団地内公園で1試料の合計6試料である（図）。

泥試料からのレジオネラ属菌検出方法は、アメーバ共培養法を用いた。各土壌50g（湿重量）を滅菌した300mL三角フラスコに採り、100mLの滅菌脱イオン水を加え、あらかじめPYGC培地で培養した*Acanthamoeba* sp. を添加した。その土壌懸濁液を30℃で培養して、レジオネラ属菌を増菌した。4週間培養後、選択培地に土壌懸濁液を接種してレジオネラ属菌を検出した。

その結果、6試料中3試料からレジオネラ属菌が検出された（表）。検出された泥は、いずれも決壊現場近くの公園に堆積したものである。菌種はすべて*Legionella longbeachae*だった。なお、*L. longbeachae*は、病原微生物検出情報（IASR）で1996年²⁾、2004年³⁾に感染例

表. 検査結果（*土壌懸濁水のpH）

土壌試料	pH*	結果	菌種
① 箇所A（公園）	8.1	検出	<i>Legionella longbeachae</i>
② 箇所B（公園）	7.7	検出	<i>Legionella longbeachae</i>
③ 箇所C（公園）	7.1	検出	<i>Legionella longbeachae</i>
④ 箇所D（団地側溝）	7.2	不検出	—
⑤ 箇所E（団地側溝）	6.8	不検出	—
⑥ 箇所F（団地内公園）	6.6	不検出	—

報告がある。オーストラリアでは1987年5月～1989年6月の間に30例の感染報告⁴⁾があり、腐葉土などの植物性堆肥との関連性が指摘され、造園とのかかわりが深いとされている。

今回の調査で、水害被災地の住宅地付近に堆積する泥から、アメーバ共培養法によってレジオネラ属菌の生菌を検出した。水害被災地では、土壌、泥等の土埃からのレジオネラ症感染予防のため、マスクの着用が重要だと考える。今後も、被災地での泥のレジオネラ属菌有無の調査を継続し、被災地での避難者の健康管理につなげていきたい。

参考文献

- 1) 砂川富正ら, IASR 34: 160-161, 2013
- 2) 岡崎美樹ら, IASR 19: 79-80, 1998
- 3) 田中 忍ら, IASR 26: 247-247, 2005
- 4) Steele TW, *et al.*, Appl Environ Microbiol 56: 49-53, 1990

一般財団法人

日本環境衛生センター 中臣昌広

アクアス株式会社

つくば総合研究所 井上浩章

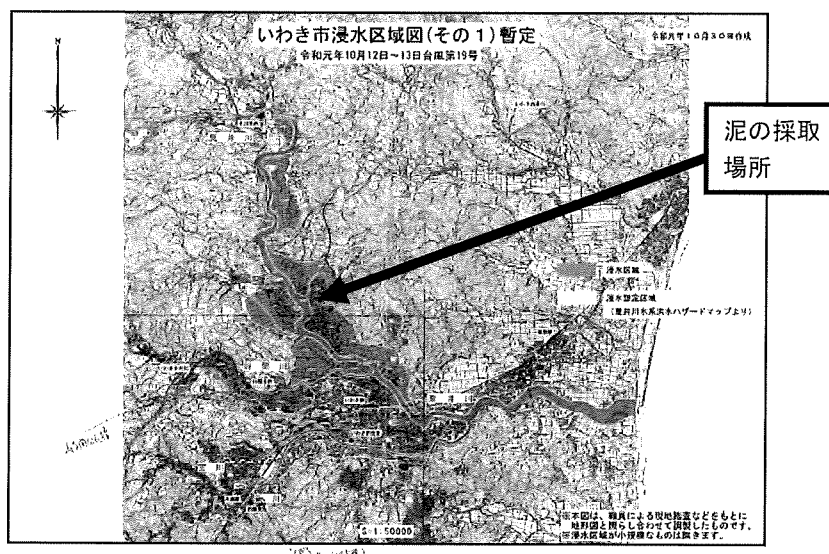


図. 泥の採取場所（いわき市）