

A. 研究目的

わが国におけるインフルエンザの流行状況と流行ウイルスの動向を把握し、また分離ウイルスの抗原解析、遺伝子解析、生物学的性状解析等を行うことによって、流行パターン、臨床像、インフルエンザ脳症発生との関連性を明らかにし、インフルエンザ脳症発生の危険因子、病態に対するウイルス学的な基盤を提供することを目的とする。また、これらの成績に基づいて、次シーズンのインフルエンザ流行ウイルスを予測し、それに対する適切なワクチン株を選択することを目的とする。

B. 研究方法

全国の地方衛生研究所を中心とする流行動向調査ネットワークによって分離されたウイルス株について、標準フェレット感染抗血清を用いたHI試験によって抗原解析を行い、またHAおよびNA遺伝子の塩基配列の解析によって遺伝子解析を行った。本研究は「厚生労働省感染症発生動向調査に基づくインフルエンザサーベイランス」事業として全国76地研と感染研ウイルス第3部第1室(インフルエンザウイルス室)との共同研究として行われた。また、本年度からは独立行政法人製品評価技術基盤機構との共同研究として「インフルエンザウイルス遺伝子の大量解析に関する事業」が開始された。

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、残りの成績は既に感染症サーベイランスシステム(NESID)の病原体検出情報システムで各地研に還元された。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。

C. 研究結果及び、D. 考察

1. ウイルス抗原解析

2005/06シーズンに全国の地方衛生研究所(地研)で分離されたウイルス株は、各地研において、国立感染症研究所(感染研)からシーズン前に配布された抗原解析用抗体キット[A/New Caledonia/20/99(A/NC20、H1N1)、A/New York/55/2004(A/NY55、H3N2)、B/Shanghai(上海)/361/2002(山形系統)、B/Brisbane/32/2002(Victoria系統)]を用いた赤血球凝集抑制(HI)試験によって、型・亜型別同定および抗原解析が行われた。

感染研ではこれらの成績をもとにして、HI価の違いの比率が反映されるように選択した分離株(分離総数の約5%に相当)および非流行期の分離株や大きな抗原変化を示す分離株について、A/H1N1ウイルスは5種類、A/H3N2ウイルスは7~10種類、B型ウイルスは7~9種類のフェレット参照抗血清を用いて詳細な抗原解析を行った。

1) A/H1N1ウイルス

2005/06シーズンにはAH1亜型ウイルスは全国で1,336株分離された。感染研で解析した分離株の94%はワクチン株であるA/NC20と抗原性が類似していたが、抗原変異株も少数みられた。これら変異株の多くはHA蛋白の抗原領域Bにあたる140番目のアミノ酸に置換が見られ(K140E)、さらに、一部の株は2003年の分離で別系統の代表A/Peru/2223/2003に見られるアミノ酸置換K140E、D186Nをもち、抗原性もそれに類似していた。

諸外国においても同様にA/H1N1ウイルスの流行が拡がる傾向がみられたが、分離株の大半はA/NC20類似株であるものの、変異株も10~20%程度見られてきている。一

方、2001/02 シーズンに出現した遺伝子再集合体である A/H1N2 ウイルスは世界中のどの地域からも分離されなかった。

2) A/H3N2 ウイルス

2005/06 シーズンには AH3 亜型ウイルスは全国で 3,400 株分離されたが、感染研で解析した 238 株のうち 79% は前シーズンのワクチン株 A/NY55 から HI 試験で 4 倍以上の違いがみられた。一方、67% の分離株は A/NY55 から HI 試験で 4～8 倍抗原変異した A/Wisconsin/67/2005 および 10 月に広島県で分離された A/Hiroshima(広島)/52/2005 (IASR 26: 341, 2005) に対するフェレット感染血清とよく反応し、流行の主流は

A/Wisconsin/67/2005 および A/Hiroshima (広島) /52/2005 類似株であった。また、これら主流株と抗原性が類似した株は 2005 年 7 月に既に沖縄県で分離されていたことから (IASR 26: 243-244, 2005)、非流行期における株サーベイランスの重要性が再認識された。

諸外国では、2005/06 シーズン初めは A/California/7/2004 や A/NY55 類似株が多かったが、分離株の増加とともに A/Wisconsin/67/2005 類似株が増え、シーズン後半は主流となった。

3) B 型ウイルス

B 型インフルエンザウイルスには B/Yamagata (山形) /16/88 に代表される山形系統と B/ Victoria/2/87 に代表される Victoria 系統がある。2003/04 から 2 シーズンは山形系統が B 型分離株の 99% を占めていたが、2005/06 シーズンの分離株 (510 株) はすべて Victoria 系統であった。感染研で解析した分離株の 83% は代表株 B/Brisbane/32/2002 に対する高度免疫血

清とは反応性が低いことから、これと抗原性が類似する B/Hong Kong (香港) /330/2001 類似株から抗原性が大きく変化していることが示された。このことは、分離株の大半は今シーズンの MDCK 細胞分離株で作製した抗 B/Hiroshima (広島) /1/2005 フェレット感染血清とよく反応していることから示唆された。

最近の Victoria 系統株は孵化鶏卵で分離すると MDCK 分離株がもつ 197-199 番目のアミノ酸の糖鎖付加部位が失われ、それを抗原として作製したフェレット感染血清は元株の MDCK 分離株と反応しなくなる傾向が見られている。このことから、2006 シーズン南半球の B 型ワクチン株である B/Malaysia/2506/2004 抗血清との反応性は低い。しかし、B/Malaysia/2506/2004 株は抗 B/Hiroshima (広島) /1/2005 血清とほぼ同程度に反応すること、および遺伝的にも両者は極めて類似していることから、今シーズンの主流である B/広島類似株は B/Malaysia/2506/2004 とも抗原的に類似していると判断された。

欧米諸国や南半球諸国においては、前シーズンから Victoria 系統株は山形系統株と同程度の流行がみられていたが、冒頭で記載したように、2005/06 シーズンには地球規模で B 型の流行は Victoria 系統へ移行した。各国の流行株の大半は B/Malaysia/2506/2004 類似株であったが、抗原変異株も若干みられている。

2. ウイルス遺伝子解析

1) A/H1N1 ウイルス

HA 遺伝子の系統樹は、ワクチン株 A/NC20 に対してアミノ酸置換 T82K、R145K 等をもつ群と Y252F をもつ群に大別された。

2005/06 シーズンの分離株は前者の群に属するものが多かったが、両群には抗原性の違いはみられなかった。抗原変異株に多くみられた K140E のアミノ酸置換をもつウイルス株は両群に分布し、そのなかで小グループを形成する傾向がみられた。一方、NA 遺伝子の系統樹では、アミノ酸置換 D381N をもつ群と E332K、N450D を持つ群に大別され、前者は HA 遺伝子の T82K、R145K 群と、後者は HA 遺伝子の Y252F 群と対応していた。すなわち、HA、NA 遺伝子のそれぞれ異なる 2 グループのウイルス株が流行していることが示唆された。

2) A/H3N2 ウイルス

HA 遺伝子の系統樹では、2005/06 シーズンの分離株の多くは、ワクチン株 A/NY55 に対してアミノ酸置換 S193F をもつ一群を形成した。一方、前シーズンに小グループを形成した N145S 群に属する分離株も少数ながらみられた。2006/07 シーズンのワクチン株に選定された A/Hiroshima (広島) /52/2005 の抗原変異株は両群に散在していたが、G78D、D188Y、G275V の各分枝に多くみられる傾向があった。NA 遺伝子の系統樹は、93 番目のアミノ酸を指標にして分類することができ、HA 遺伝子の系統樹上で多数を占めた S193F 群の分離株はすべて 93N 群に属していた。すなわち、前シーズンのワクチン株 A/NY55 から遺伝的に異なるグループに入る株が流行の主流であった。

3) B 型ウイルス

B 型ウイルスは前述したように山形系統と Victoria 系統に大別される。HA 遺伝子の系統樹では、2005/06 シーズンに流行した Victoria 系統の分離株のほとんどは、B/Malaysia/ 2506/2004 および B/Hiroshima (広島) /1/

2005 に代表される一群 (K80R 群) に分類された。

一方、NA 遺伝子の系統樹は 42 番目のアミノ酸を指標にして 4 つの群に分類することができ、2005/06 シーズン分離株の多くは 42S、42P 群のいずれかであった。なお、2005/06 シーズンは山形系統株が国内で全く分離されなかった。

以上の国内外の流行株の解析結果および WHO から推奨された 2006/07 シーズン北半球用ワクチン株 (WER 81: 82-86, 2006 および IASR 27: 126, 2006)、さらには国民の抗体保有状況、ワクチン製造候補株の適性などの総合的な検討に基づいて、わが国の 2006/07 シーズンのワクチン株として A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/Hiroshima (広島) /52/2005 (H3N2)、B/Malaysia/2506/2004 が選定された (IASR 27: 267-268, 2006)。

3. 2006/07 年シーズン用インフルエンザ ワクチン株の選定

1) A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)

わが国では A/H1N1 型ウイルスによる流行は昨シーズンから小さいながら見られるようになり、2005/06 シーズンは平成 18 年 3 月の時点で 1237 株が国内で分離されている (分離株全体の 26%)。地方衛生研究所および感染研で抗原解析と遺伝子解析を行った結果、分離株の 93% は前年度のワクチン株 A/ニューカレドニア/20/99 に類似していた。また、感染研が中国から入手した分離株も殆どが A/ニューカレドニア/20/99 類似株であった。変異株も少数見つかリ、それらの赤血球凝集素 (HA) 蛋白には K140E という特徴的なアミノ酸置換が見られた。

一方、欧米諸国および南半球諸国におけ

る A/H1N1 ウイルスの流行は小さく、分離株の大半は依然として A/ニューカレドニア/20/99 類似株であった。このことから、2006/07 シーズンも A/H1N1 の流行は、A/ニューカレドニア/20/99 類似株が主流を占めるものと推測された。以上の経緯から、WHO では 2006/07 シーズンのワクチン株として、昨年に引き続き A/ニューカレドニア/20/99 類似株を推奨した。

感染症流行予測調査事業による抗体保有状況調査において、A/ニューカレドニア/20/99 に対して感染防御の指標となる赤血球凝集抑制 (HI) 価 1:40 以上の抗体保有率は、全体的に高くなってきており、特に 10~24 歳代の年齢層が 60~70% と最も高く、次いで 5~9 歳の年齢層で 50% であった。しかし、55~64 歳代の年齢層では 20% 以下の抗体保有率であったことから、この株によるさらなる免疫の必要性が示唆された。

以上のことから、2006/07 シーズンの A/H1N1 型ウイルスワクチン株として、昨年と同様に A/ニューカレドニア/20/99 が選定された。

2) A/広島/52/2005 (H3N2)

今シーズンわが国の流行は、A/H3N2 型ウイルスによるものが一番大きく、全分離数の 70% を占めていた。抗原解析の結果から、分離株の 87% は前シーズンの主流であった A/カルフォルニア/7/2004 類似株から HI 試験で 4 倍以上の違いを示す変異株が主流を占めるようになり、それらの 50% は代表株である A/ウイスコンシン/67/2005 や A/広島/52/2005 株に対するフェレット抗血清とよく反応していた。すなわち、A/H3N2 型の流行は A/カルフォルニア/7/2004 類似株

から A/ウイスコンシン/67/2005 または A/広島/52/2005 類似株に移行してきていることが示された。

一方、欧米諸国では今シーズンのワクチン株である A/ニューヨーク/55/2004 (A/カルフォルニア/7/2004 類似株のひとつ) に類似した流行株が依然多数を占めていたが、A/ウイスコンシン/67/2005 や A/広島/52/2005 類似株も増えてくる傾向が見られた。さらに、A/ウイスコンシン/67/2005、A/広島/52/2005 に対するフェレット抗血清は多くの流行株とよく反応することから、これら 2 株は次シーズンのワクチン株として有望であることが示唆された。

H3N2 型分離株の HA 遺伝子系統樹解析においては、今シーズンの分離株の大多数は A/ニューヨーク/55/2004 類似株が入る系統からは明確に区別できる一群を形成し、殆どの株は A/ウイスコンシン/67/2005 や A/広島/52/2005 株が含まれる 193F および 225N という特徴的なアミノ酸を HA 蛋白にもつ一群を形成していた。諸外国で分離された株もこの群に入るものが多かった。

以上のことから、WHO では H3N2 亜型ワクチン株として A/ウイスコンシン/67/2005 類似株を推奨した。

ワクチン製造株は発育鶏卵で高い増殖性を持つことが重要な条件となる。A/ウイスコンシン/67/2005 株および A/広島/52/2005 株について孵化鶏卵での増殖性および継代後の抗原性の安定性について検討した結果、両候補株とも前シーズンのワクチン株 A/ニューヨーク/55/2004 より増殖性は落ちるが、これら 2 株の中でより高い増殖性を示した A/広島/52/2005 株がワクチン製造株として適当であると判断された。

各年齢層における抗体保有状況についてみると、前シーズンワクチン株 A/ニューヨーク/55/2004 に対しては、5-19 歳群で 55~72% 台と高い抗体保有率が見られたが、それ以外の年齢層では 20~33% と中程度の保有状況であった。しかし、流行の主流が A/ニューヨーク/55/2004 株から A/ウィスコンシン/67/2005 類似株、A/広島/52/2005 類似株に移行しつつあることから、本変異株に対する抗体獲得が望まれる。

以上のことから、2006/07 シーズンの A/H3N2 型ウイルスワクチン株として A/広島/52/2005 を選定した。

3) B/マレーシア/2506/2004

2005/06 シーズンは B 型インフルエンザの流行は小さく、全分離数の 4% であった。B 型ウイルスは 1980 年代後半から抗原的にも遺伝系統的にも異なる 2 つのグループに分けることができる。今シーズンの全ての国内流行株は B/ビクトリア/2/87 で代表されるビクトリア系統に属するものであった。抗原解析、遺伝子解析の結果、分離株の殆どは 3 シーズン前の南半球のワクチン株 B/香港/330/2001 から抗原性が大きく変化しており、今シーズンの南半球の B 型ワクチン株である B/マレーシア/2506/2004 と類似していた。

一方、諸外国および近隣諸国においての B 型の流行はビクトリア系統ともう一方の系統である山形系統が半々であり、南半球においては後者の系統が増えつつある傾向が見られている。

抗体保有状況調査においては、昨シーズンは山形系統のワクチン株 B/上海/361/2002 類似株が流行の主流であり、全年齢層でこれに対する高い抗体保有が見ら

れ、特に 5-54 歳代が高いことが示された。これに対して、ビクトリア系統株 (B/ハワイ/13/2004) に対する抗体保有率は全年齢層で低くここ 2 シーズン流行がなかったこともこの結果に反映されていると考えられた。従って、WHO では 2006/07 シーズンの B 型ウイルスワクチンにビクトリア系統から南半球で使用実績のある B/マレーシア/2506/2004 を推奨した。

以上のことから、2006/07 シーズンの B 型ウイルスワクチンにはビクトリア系統から B/マレーシア/2506/2004 を選定した。

E. 研究成果

Members of the World Health Organization's Global Influenza Program and Collaborating Laboratories; Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia: antigenicity, antiviral drug sensitivity and vaccine development. *Emerg. Infect. Dis.* 2005

The writing committee of the World Health Organisation (WHO) Consultation on human Influenza A/H5. : Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *New Engl. J. Med.* 353;1374-1385, 2005

Horimoto, T., Takada, A., Fujii, K., Goto, H.,
Hatta, M., Watanabe, S.,
Iwatsuki-Horimoto,
K., Ito, M., Tagawa-Sakai, Y., Yamada, S.,
Ito, H., Imai, M., Itamura, S., Odagiri, T.,

Tashiro, M., Lim, W., Guan, Y., Peiris, M.,
Kawaoka, Y. :The development and
characterization of H5 influenza virus
vaccines derived from a 2003 human
isolate.
Vaccine, 24; 3669-3676, 2006

Monto, A. S., Macken, C.,
McKimm-Breschkin, J.
L., Hampson, A. W., Hay, A., Klimov, A.,
Tashiro, M., Webster, R. G., Aymard, M.,
Hayden, F. G., Zambon, M. :Influenza
viruses
resistant to the neuraminidase
inhibitors
detected during the first three years of
their
use. Antimicrob. Agents Chemother. 50:
2395-2402, 2006

Imai, M., Ninomiya, A., Minekawa, H.,
Notomi,
T., Ishizaki, T., Tashiro M., Odagiri,
T. :
Development of H5-RT-LAMP
(loop-mediated
isothermal amplification) system for
rapid
diagnosis of H5 avian influenza virus
infection Vaccine 24; 6679-6682, 2006
Asahi-Ozaki, Y., Itamura, S., Ichinose,
T., Steng, P., Tamura, S., Sawa, H.,
Moriyama,

M., Tadano, M., Sato, T., Kurata, T.,
Hasegawa,
H. :Intranasal administration of
adjuvant-combined recombinant influenza
HA
vaccine protects mice from the lethal
H5N1
virus infection. Microbiol. Infect. (in
press)

Kamijuku H., Nagata, Y., Jiang X.,
Tashiro, T.,
Mori, K., Taniguchi, Y., Hase, K., Ohno,
H.,
Shimaoka, T., Tonehara, S., Odagiri, T.,
Tashiro, M., Ichinose, T., Hasegawa, H.,
Seino,
K. :Mechanism of NKT cell-mediated nasal
vaccine which induces effective
cross-protection against highly
pathogenic
avianinfluenza. J. Clin. Invest. (in
press)

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

感染症発生動向調査に基づいた 2005/06 シーズンの国内における
インフルエンザの発生動向とインフルエンザ脳症の発生報告について

分担研究者：岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター）

研究協力者：安井良則、多屋馨子、上野久美（国立感染症研究所感染症情報センター）

研究要旨

感染症発生動向調査による全国のインフルエンザ定点医療機関からのインフルエンザ患者発生報告結果と、インフルエンザウイルス分離報告結果、及び 5 類全数把握疾患として急性脳炎の中での届出対象疾患であるインフルエンザ脳症の発生報告結果を集計・解析した。2005/06 シーズンのインフルエンザの流行は開始及びピークの時期は例年と同様であり、流行規模も中規模であった。また流行ウイルスの主流は A/H3 亜型であったが、4 月中旬以降夏季にかけてに沖縄県等において地域的な B 型インフルエンザの流行を主流とした地域的な再流行がみられた。急性脳炎の発生動向調査によるインフルエンザ脳症報告では、51 例の報告があり、うち A 型インフルエンザが 47 例（92.2%）と大半を占めた。脳症発生報告の増加やそのピークの時期も含めて、2005/06 シーズンのインフルエンザの流行状況を反映しているものと考えられる。ただ、インフルエンザ脳症の発生報告は 23 都道府県にとどまっており、発生報告数もインフルエンザ流行の地域的な状況と一致するものではなかった。まだ殆どのインフルエンザ脳症発生例が急性脳炎例として報告されるには至っていないことを示しているものと思われる。今後とも感染症発生動向調査によるインフルエンザ脳症発生の把握に向けて努力すべきである。

A. 研究目的・背景

国立感染症研究所感染症情報センターでは、1999 年 4 月より全国約 4700 箇所のインフルエンザ定点医療機関（うち小児科定点医療機関約 3000 箇所）より週毎のインフルエンザの発生状況が都道府県、政令市を通じて報告され、そのデータ集計を行い、シーズン毎のインフルエンザの発生動向の解析を行っている。一方、急性脳炎は 2003 年 11 月に 4 類定点把

握疾患から 5 類全数把握疾患に変更となり、2004 年 3 月からはインフルエンザ脳症も同疾患による届出対象となった¹⁾。

今回我々は、2005/06 シーズンにおけるインフルエンザの発生動向調査結果と、同シーズン中に急性脳炎の発生動向調査の一環として報告されたインフルエンザ脳症について取りまとめた結果を本報告書において提示し、その関連性と課題に関する考察を行う。

B. 方法

全国約 4700 箇所のインフルエンザ定点医療機関（うち小児科定点約 3000 箇所）より都道府県、政令市を通じて週毎のインフルエンザの発生状況が報告されており、感染症情報センターでデータを集計している。そのデータを活用して、2005/06 シーズン（2005 年第 36 週～2006 年第 35 週）のインフルエンザの発生動向の分析を行った。また、全国の地方衛生研究所及び検疫所から送られてくる病原体検出結果の中のインフルエンザウイルス分離報告についての集計・解析を行った。

インフルエンザ脳症に関しては、2005/06 シーズン中に全国の医療機関から都道府県、政令市を通じて送られてくる急性脳炎の報告例のうち、インフルエンザ脳症と診断されたもののみを抽出して集計を行った。

C. 結果

1) インフルエンザの発生動向について：

2005/06 シーズンはインフルエンザ定点医療機関当たりの報告数が 1.0 を超えて全国的な流行が始まったのは 2005 年第 50 週（定点当たり報告数 1.9）であった。その後報告数は上昇し、発生報告のピークは 2006 年第 4 週（定点当たり報告数 32.4）であり、第 15 週には定点当たり報告数は 0.63 と低下し、一旦流行は収束がみられた（図 1）^{2) 3)}。しかしながら第 16 週以降に定点当たり報告数は再び上昇がみられ、沖縄県、北海道、青森県等の複数の道府県においてインフルエンザの地域的な流行がみられた。特に沖縄県では夏季の第 24 週に定点当たり報告数は 25.0 と冬季の流行シーズンのピークよりも高値を記録した（図 2）^{3) 4)}。

2005/06 シーズンのインフルエンザ定点か

らの定点当たり累積報告数は 212.4、総累積報告数は約 96 万人であり、国内の推計患者発生数は約 1116 万人であった。発生報告の年齢別内わけは、5～9 歳が 31.1%と最も多く、次いで 0～4 歳（25.9%）、であり、14 歳以下で全体の 71.2%を占めていた（図 3）⁴⁾。

都道府県別の定点当たり累積報告数が最も多かったのは沖縄県（327.7）であり、次いで宮崎県（311.1）、愛知県（295.4）、愛媛県（292.4）、高知県（290.2）、長野県（283.3）、福井県（278.2）の順であったが（図 4）、特に沖縄県は春季から夏季にかけての流行の影響が大きかった³⁾。

2006 年第 34 週までに全国の地方衛生研究所から寄せられたインフルエンザウイルス分離報告では、総分離報告数 5228 のうち、A/H1 亜型 1336 例（25.4%）、A/H3 亜型 3400 例（64.8%）、B 型 514 例（9.8%）であり、A/H3 亜型が流行の主流であった（図 5）³⁾。

2) インフルエンザ脳症の報告について（急性脳炎の発生動向調査より）：

2005/06 シーズンの報告数はこれまでで 51 例であり、ウイルス型別では「A 型」47 例（92.2%）、「B 型」4 例（7.8%）であった。また、報告時点での死亡例は 5 例（9.8%）であった。第 43 週に最初の症例の診断報告があり、その後 2005 年第 52 週以降 2006 年第 11 週までは、第 8 週を除いて毎週脳症発生例が認められているが、これはインフルエンザの流行期間中とほぼ合致している。また、発生のピークは第 3 週（10 例）であったが、これはインフルエンザの流行のピークの 1 週間前であった。また、第 16 週に 3 例の報告がみられており、うち 2 例は千葉県からの報告であったが、同時期の千葉県のインフルエンザの定点当たり報告数（0.63）は全国平均（0.87）を

下回っていた(図6)。また春季から夏季にかけてのインフルエンザの流行時期に沖縄県からのインフルエンザ脳症の発生報告はみられなかった。報告は23都道府県からあり、3例以上報告があったのは千葉県(8例)、東京都(5例)、栃木県(4例)、福島県(3例)、広島県(3例)、福岡県(3例)の順であった。発症者の年齢は0~15歳までであり、6歳以下からの報告数が44例(86.3%)であった。また前シーズンにおける報告のような成人や高齢者での報告例はみられなかった(表1)⁵⁾。

D. 考察

2005/06シーズンのインフルエンザの流行は、開始、ピーク共に例年と同様であり、その流行規模も定点当たり累積報告数212.4(推計患者報告数約1116万人)と中程度であった。また、過去10シーズンでは最も多く流行しているA/H3亜型が流行の主流であった。同シーズンの流行の特徴としては、4月中旬(第16週)以降に沖縄県、北海道、青森県、岩手県等で地域的な再流行がみられたことがあげられる。特に沖縄県では、春季から夏季にかけて、冬季シーズンの流行を上回る大きな流行となった。この春季以降のインフルエンザ流行の主流はB型インフルエンザであり、冬季の流行の延長ではないと考えられる。春季以降の地域的なインフルエンザ流行の検知には、夏季を含めて検査が可能となったインフルエンザ抗原検査(迅速検査)の全国的な普及がある程度寄与していると考えられるため、今後も春季以降の地域的な流行が報告される可能性は高いと思われる³⁾。

インフルエンザ脳症の報告はA型が51例中47例(92.2%)と大半を占めたが、これはA/H3亜型が流行の主流であり、B型インフルエンザの発生例が少なかったことに一致している

と思われる。また、脳症の発生報告数の増加やそのピークの時期も日本国内のインフルエンザの流行状況を反映しているものと考えられる^{4) 5)}。ただ、インフルエンザ脳症の発生報告は23都道府県からであり、インフルエンザの流行の大きかった地域とインフルエンザ脳症発生報告数とは一致するものではない。これは、2004年3月より感染症発生動向調査におけるインフルエンザ脳症の発生報告が急性脳炎の発生動向調査の一環として実施されているものの、まだ殆どのインフルエンザ脳症発生例が報告されるには至っていないということを示しているものと考えべきである。

感染症発生動向調査による急性脳炎の発生動向調査は、症例の経過や転機を含めた詳細な情報を集約できるものではなく、これはインフルエンザ脳症に関しても同様である。しかしながら、インフルエンザ脳症の病態の解明やその治療、発生予防等の進展のためには、同脳症の正確な発生動向の把握が必要であることはいうまでもない。今後とも感染症発生動向調査によるインフルエンザ脳症発生の把握に向けて努力すべきである。

E. 文献

1. 安井良則、上野久美：2003/04シーズンインフルエンザ脳症全国調査。IASR, vol. 26 p295-296, 2005
2. 安井良則、岡部信彦：通常のインフルエンザの発生動向および鳥インフルエンザにおける疫学調査について。ウイルス, vol. 56 (1), p67-76, 2006
3. 安井良則：インフルエンザ流行の現状と対策。治療学, vol. 40 (12), p1289-1292, 2006
4. インフルエンザ2005/06シーズン。IASR, vol. 27, p293-294, 2006
5. 安井良則、上野久美、岡部信彦：平成17/18

年（2005/06 シーズン）感染症発生動向調査
からのインフルエンザ脳症報告について。
IASR, vol. 27, p307-308, 2006

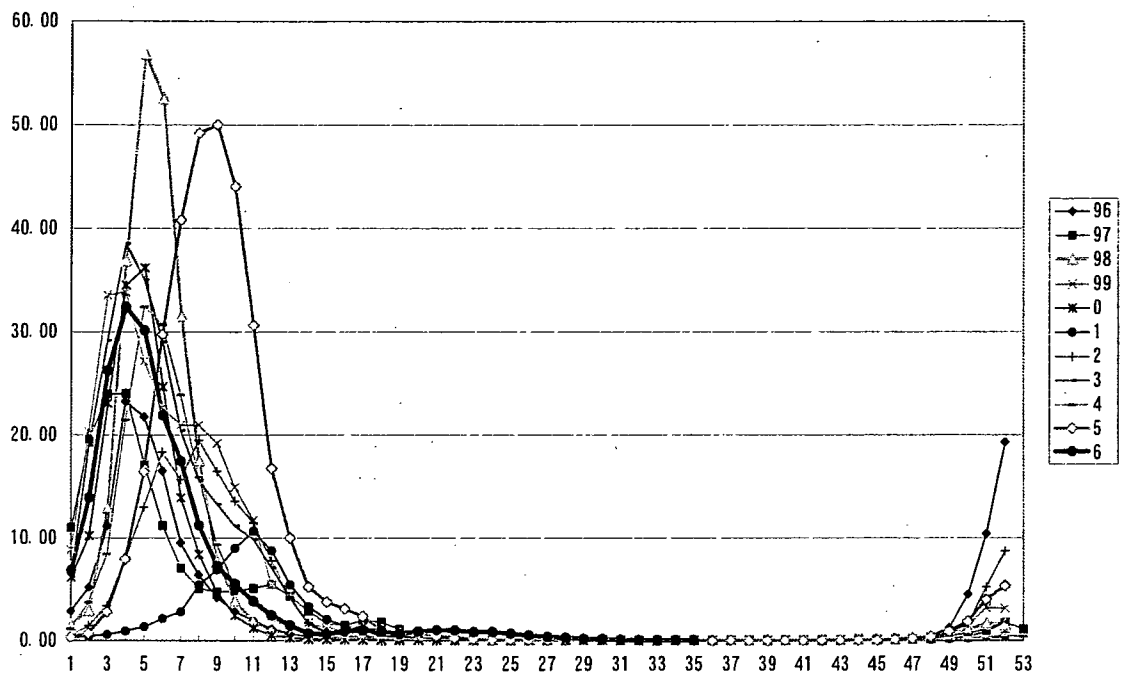


図 1. 1996～2006 年第 35 週インフルエンザ定点当たり週別報告数

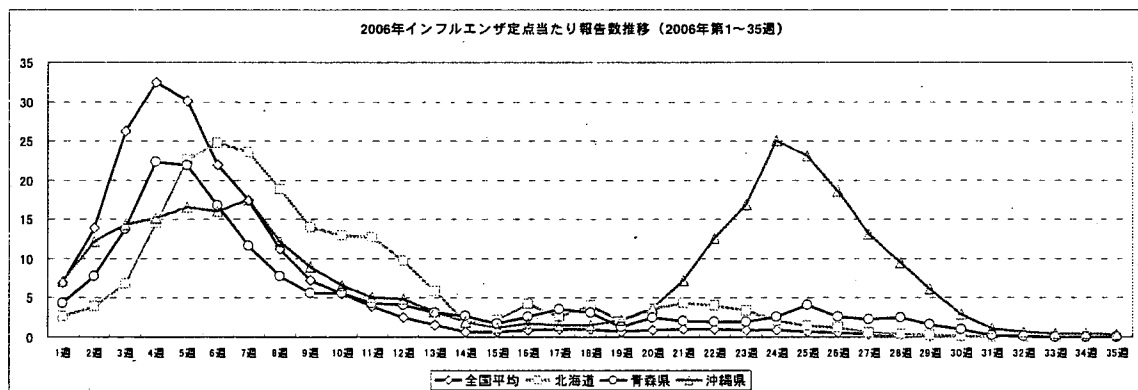


図 2. 2006 年第 1～35 週インフルエンザ定点当たり報告数道県別推移 (全国平均、北海道、青森県、沖縄県)

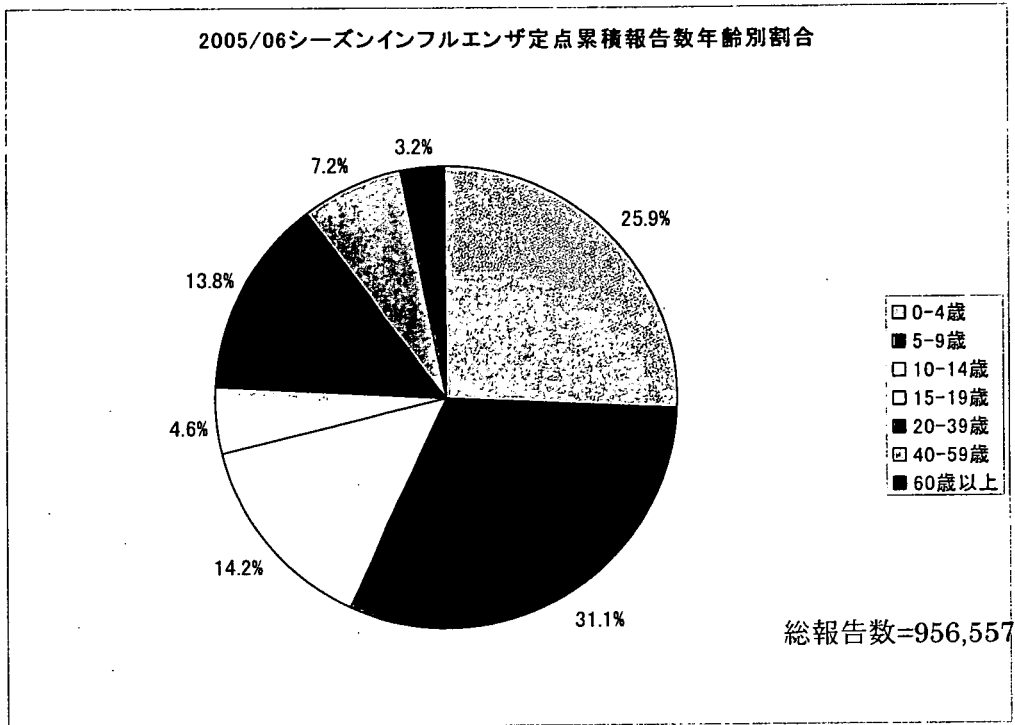


図 3. 2005/06 シーズンインフルエンザ定点累積報告数年齢別割合

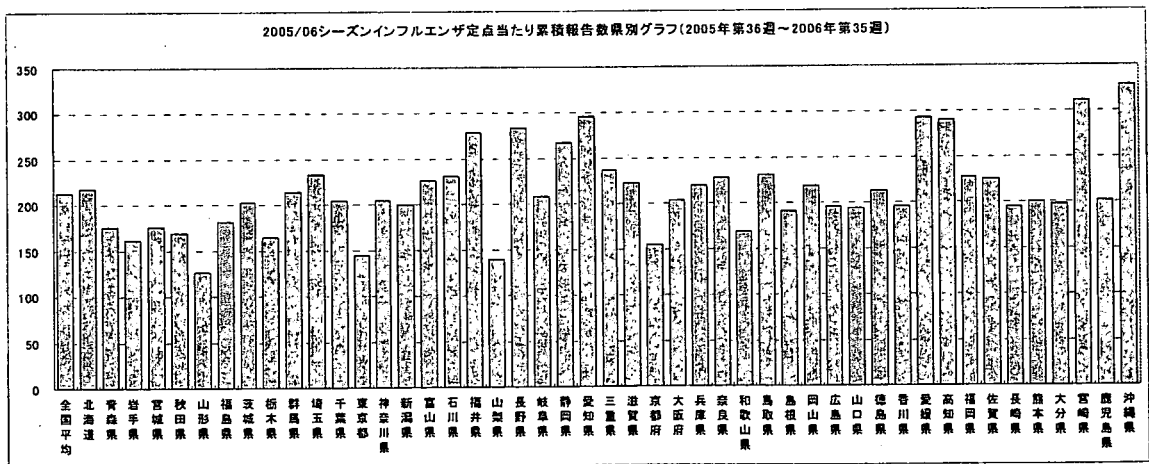


図 4. 2005/06 シーズン定点当たり累積報告数県別グラフ

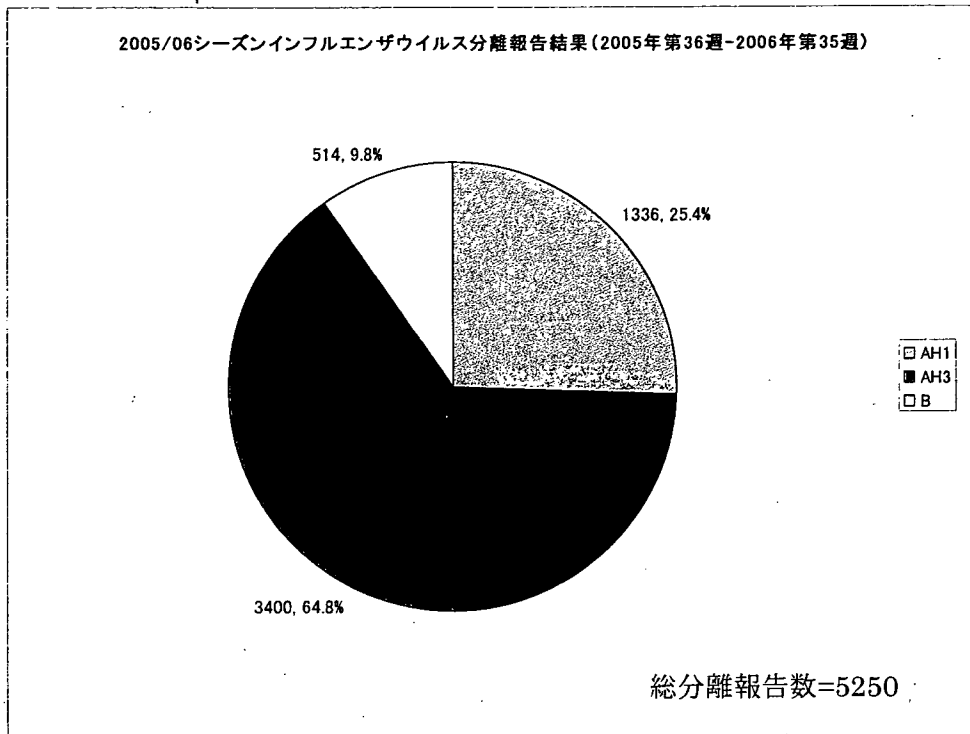


図 5. 2005/06 シーズンインフルエンザウイルス分離報告結果

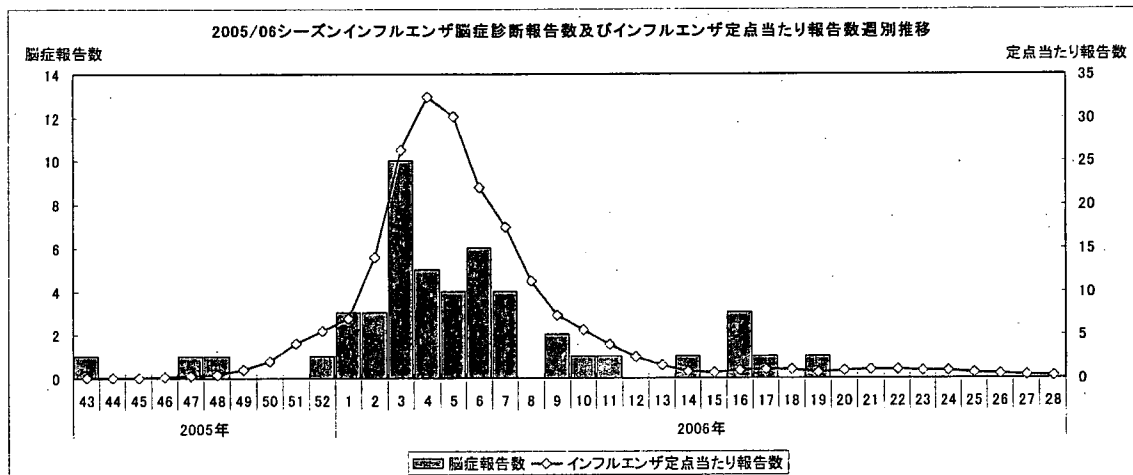


図 6. 2005/06 シーズンインフルエンザ脳症診断報告数及びインフルエンザ定点当たり報告数週別推移 (2005年第43週~2006年第28週)

症例No.	性	年齢	報告都道府県	発症年月日	診断	症状
1	女	4	茨城県	2005/10/23	インフルエンザA	けいれん、意識障害、DIC、MOF
2	男	6	千葉県	2005/11/24	インフルエンザA	けいれん重積、下痢・嘔吐
3	男	3	東京都	2005/12/2	インフルエンザA	けいれん、意識障害
4	女	13	福島県	2005/12/29	インフルエンザA	嘔吐、けいれん、意識障害
5	男	2	三重県	2005/12/31	インフルエンザA	発熱、けいれん、意識消失、24時間以上の入院
6	女	3	熊本県	2006/1/1	インフルエンザA	発熱、意識障害
7	女	1	山口県	2006/1/2	インフルエンザA	発熱、けいれん、意識低下
8	男	3	広島県	2006/1/12	インフルエンザA	発熱、けいれん、意識障害
9	女	2	福岡県	2006/1/14	インフルエンザA	けいれん重積、遅延性意識障害
10	女	5	山梨県	2006/1/14	インフルエンザA	発熱、意識障害、中枢神経症状
11	男	6	千葉県	2006/1/14	インフルエンザA	発熱、けいれん、意識障害
12	女	7	岡山県	2006/1/15	インフルエンザA	けいれん重積、意識障害
13	男	5	福島県	2006/1/16	インフルエンザA	発熱、けいれん、意識障害
14	男	13	東京都	2006/1/16	インフルエンザA	発熱、意識障害
15	男	4	福岡県	2006/1/16	インフルエンザA	発熱、けいれん、意識障害
16	女	6	岡山県	2006/1/17	インフルエンザA	けいれん重積、左側半盲
17	男	2	栃木県	2006/1/18	インフルエンザA	けいれん重積、意識障害
18	女	0	東京都	2006/1/18	インフルエンザA	意識障害、けいれん
19	女	1	東京都	2006/1/22	インフルエンザA	発熱、けいれん重積
20	男	0	兵庫県	2006/1/22	インフルエンザA	けいれん重積、意識障害
21	女	6	栃木県	2006/1/22	インフルエンザA	けいれん、意識障害、対光反射消失
22	女	4	福岡県	2006/1/22	インフルエンザA	発熱、意識障害
23	男	4	山形県	2006/1/24	インフルエンザA	けいれん重積、意識障害
24	男	0	兵庫県	2006/1/25	インフルエンザA	発熱、けいれん、意識障害遅延
25	女	1	東京都	2006/1/26	インフルエンザA	全身性けいれん、意識レベル低下
26	男	0	熊本県	2006/1/27	インフルエンザAH3	発熱、けいれん、意識障害
27	女	1	広島県	2006/1/29	インフルエンザA	発熱、けいれん
28	女	5	大阪府	2006/1/30	インフルエンザA	発熱、意識障害
29	女	4	奈良県	2006/1/31	インフルエンザA	発熱、せん妄
30	男	4	千葉県	2006/2/1	インフルエンザA	発熱、意識障害、問いかけに返答なし
31	女	6	福島県	2006/2/6	インフルエンザA	発熱、けいれん、意識障害
32	男	3	静岡県	2006/2/7	インフルエンザA	意識障害
33	男	4	新潟県	2006/2/7	インフルエンザA	意識障害、呼吸困難
34	男	3	山梨県	2006/2/8	インフルエンザA	発熱、意識障害、中枢神経症状
35	男	6	千葉県	2006/2/10	インフルエンザA	発熱、けいれん、意識障害
36	男	6	埼玉県	2006/2/10	インフルエンザA	意識障害
37	男	4	三重県	2006/2/12	インフルエンザA	発熱、けいれん重積、右共同偏視
38	男	1	栃木県	2006/2/14	インフルエンザA	けいれん重積、意識障害遅延
39	女	0	沖縄県	2006/2/17	インフルエンザB	意識障害、徐脈、中枢性頻呼吸、反射消失
40	女	2	埼玉県	2006/2/18	インフルエンザA	発熱、けいれん重積、意識障害
41	男	1	千葉県	2006/3/3	インフルエンザA	発熱、けいれん重積
42	女	2	栃木県	2006/3/5	インフルエンザA	けいれん重積、呼吸不全
43	女	9	広島県	2006/3/11	インフルエンザA	発熱、けいれん、意識障害
44	男	3	北海道	2006/3/16	インフルエンザA	発熱、けいれん重積、意識障害
45	男	8	新潟県	2006/3/31	インフルエンザAH1	発熱、意識障害
46	男	13	千葉県	2006/4/22	インフルエンザB	意識障害、顔面神経麻痺、左軟口蓋麻痺
47	女	2	高知県	2006/4/23	インフルエンザB	発熱、けいれん、意識障害、多臓器不全
48	男	1	千葉県	2006/4/23	インフルエンザA	発熱、けいれん、意識障害
49	男	15	鹿児島県	2006/5/10	インフルエンザB	発熱、意識障害
50	男	3	千葉県	2006/7/13	インフルエンザA	発熱、けいれん、意識障害
51	男	5	大阪府	2006/7/11	インフルエンザA	発熱、意識障害

表 1. 2005/06 シーズン感染症発生動向調査インフルエンザ脳症報告一覧

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

インフルエンザ脳症モデルの開発とその予防

分担研究者 長谷川 秀樹（国立感染症研究所感染病理部）

研究要旨

インフルエンザ脳症の発症メカニズムを解明するため、インフルエンザウイルスのマウス感染モデルを用い検討した。インフルエンザ脳症の発症には過剰な免疫応答の誘導によるサイトカインストームの関与が示唆されている。本研究では、高病原性鳥インフルエンザウイルスを用い、感染後のサイトカインの誘導を調べその抑制による病態改善の研究を行った。

A. 研究目的

乳幼児がインフルエンザ罹患後に脳症を併発し急速な経過で死亡する例がインフルエンザ脳症とされている。その病因にはインフルエンザウイルス感染への過剰な免疫応答が引き起こすサイトカインストームの関与が強く示唆されている。しかし現在のところこの事を動物モデルを用いて検証する方法が確立されていない。そこで本研究においてヒトでの病態と高サイトカイン血症との関連が示唆されている高病原性鳥インフルエンザを用いマウスへの感染実験を行い、各種サイトカインの発現を調べ病態との関連を比較する事を目的とする。更に、予防法として免疫応答の制御によるウイルス感染予防とサイトカインの発現との関連について CMP (Chitin Microparticles) を用いて調べ、適切な予防方法の検討を行うことを目的とする。

B. 研究方法

感染ウイルスとして 2004 年ベトナムにおいてヒトから分離された高病原性鳥インフルエンザ A/Vietnam/1194/04 (H5N1) を用い BALB/c マウスに経鼻感染を行った。感染前に免疫制御の働きを持つ物質 CMP (Chitin microparticles) を経鼻接種しその病態に与える影響とサイトカインの発現を Mouse Cytokine multi-plex antibody bead kit (Biosource) を用いて測定した。マウスは CMP (Chitin microparticles) 接種群と非接種群に分け 100 pfu を経鼻接種した。接種後のマウスの生存を調べると共に神経系へのウイルスの広がり調べを目的で前頭葉、三叉神経節、脳幹部のウイルス価をプラークアッセイにて測定した。また CMP (Chitin microparticles) 接種群と非接種群における感染後に血中のサイトカイン FGF basic, GM-CSF, IFN-g, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12,

IL-13, IL-17, IP-10, KC, MCP-1, MIG, MIP-1 α , TNF-1, VEGF を Multi-plex を用いて測定し比較した。

C. 研究結果

Chitin microparticles を投与した群、及び非投与群の BALB/c マウスに高病原性鳥インフルエンザウイルス A/Vietnam/1194/04 (H5N1) 100pfu 及び 1000pfu を感染させ生存率の違いを比較を行った。図 1 に示したごとく 1000pfu 感染群においては Chitin microparticles 投与、非投与に関わらず 13 日までに全てのマウスが死亡した。一方 100pfu 感染群では Chitin microparticles 非投与群の致死率が 40% だったのに対し非投与群では 80% と改善がみられた。(図 1)

次にウイルスの脳への広がりを知るために H5N1 ウイルス経鼻感染後の前頭葉、三叉神経節、脳幹におけるウイルス価を経時的に調べた。ウイルスを鼻から接種したにもかかわらず前頭葉においてはウイルスが認められなかった。一方三叉神経節においては感染 3 日めに全ての動物で生きたウイルスが検出され、ウイルス価は平均 10^3 pfu/g であった。脳幹部においては 3 日目で 1 匹、5 日目で 2 匹、8 日目で全例のマウスで生きたウイルスが検出され 8 日目の平均ウイルス価は約 10^3 pfu/g であった。Chitin microparticles 投与群においては三叉神経節での生きたウイルスの検出は 3 匹中 1 匹のみでみられ検出も 5 日目からと遅れた。脳幹部での生きたウイルスの検出は 3 匹中 2 匹でこちらも感染 10 日目と遅れて検出された(図 2)。

Chitin microparticles による高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) の感染防

御と増殖抑制効果とサイトカイン産生を比較した。感染後の血中サイトカイン価を経時的に測定した。測定した FGF basic, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IP-10, KC, MCP-1, MIG, MIP-1 α , TNF-1, VEGF のうち IL-6 及び IP10 の値が CMP 投与群において非投与群と比較し低かった。(図 3)

D. 考察

インフルエンザ脳症の発症にはインフルエンザウイルスの呼吸器への感染に関連した高サイトカイン血症の関連が示唆されている。また感染時にサイトカイン応答の著しい事が知られている高病原性鳥インフルエンザ由来のウイルスがヒトでのパンデミックを起こした場合、現在にも増してインフルエンザ脳症例が発生する可能性が高い。今回の感染実験で高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) の中枢神経系への広がりを観察した。経鼻感染にも関わらず嗅神経を介した前頭葉への広がりにはみられず、三叉神経を介して脳幹部へ広がって行ったのは興味深い。また、ウイルス感染に対する免疫を調節する物質である Chitin microparticle の前投与によってウイルスの広がりが遅くなり、低い感染価においては生存率が改善した。そのときの血中のサイトカイン応答のうち炎症性サイトカインである IL-6 及び IP-10 の減少がみられた。これらのことからウイルス感染に対する免疫応答を調節 Chitin microparticles を応用した新しいインフルエンザ抑制剤の可能性があると考えられる。

E. 結論

マウスモデルにおいて高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) の感染の中枢神経系への広がり及び免疫応答調節物質である Chitin microparticles による感染抑制とサイトカインの発現における相関性が認められた。高サイトカイン血症を特徴とするインフルエンザ脳症への応用も期待される。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ichinohe T, Ito S, Kawaguchi A, Tamura S, Takahashi H, Sawa H, Moriyama M, Chiba J, Kurata T, Sata T, and Hasegawa H*
Protection against influenza virus infection by intranasal vaccine with Surfclam Powder as a mucosal adjuvant. *J Med Virol*, 2006 78:954-963.

Asahi-Ozaki Y., Itamura S., Ichinohe T., Strong P., Tamura S., Takahashi H., Sawa H., Moriyama M., Tashiro M., Sata T., Kurata T., Hasegawa H., Intranasal administration of adjuvant-combined recombinant influenza virus HA vaccine protects mice from the lethal H5N1 virus infection. *Microbes and Infection* 2006 Oct;8(12-13):2706-14. 2006 Aug 28; [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) 長谷川秀樹、一戸猛志、網康至、永田典代、川口晶、岩田奈緒子、須崎百合子、田村慎一、二宮愛、今井正樹、小田切孝人、

田代真人、倉田毅、佐多徹太郎 カニクイザルを用いた高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) 経鼻ワクチンによる感染防御。第 54 回日本ウイルス学会総会 (2006 年 11 月名古屋)。

2) 一戸猛志、伊藤智史、田村慎一、二宮愛、今井正樹、小田切孝人、田代真人、千葉丈、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川 秀樹 自然免疫による高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) の感染抑制効果。第 54 回日本ウイルス学会総会 (2006 年 11 月名古屋)。

3) 一戸猛志、田村慎一、二宮愛、今井正樹、小田切孝人、田代真人、千葉丈、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川 秀樹 アジュバント併用経鼻 H5N1 インフルエンザワクチンの交叉防御効果の検討。第 54 回日本ウイルス学会総会 (2006 年 11 月名古屋)。

一戸猛志、田村慎一、板村繁之、小田切孝人、田代真人、千葉丈、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川 秀樹 アジュバント併用経鼻 H5N1 高病原性鳥インフルエンザワクチンの交叉防御効果の検討。第 10 回日本ワクチン学会学術集会 (2006 年 10 月大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況

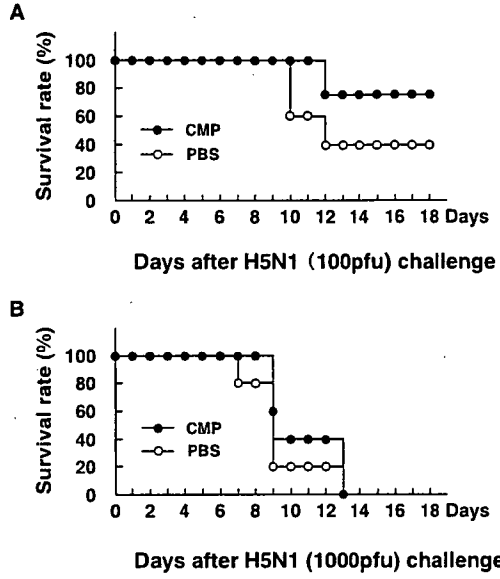
1. 特許取得 (出願)

なし

2. 実用新案登録

なし

1



2

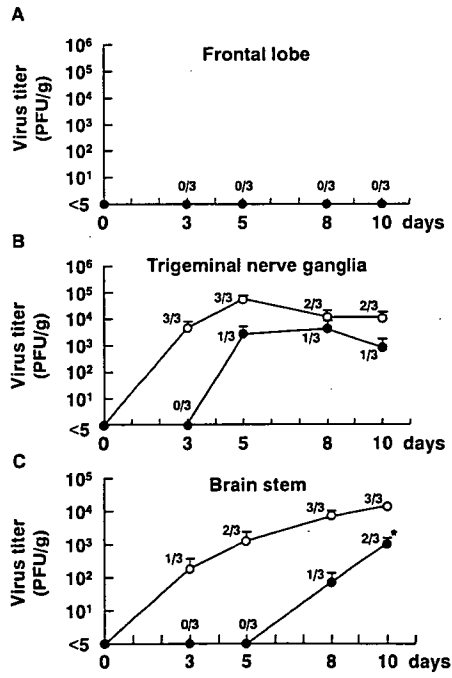
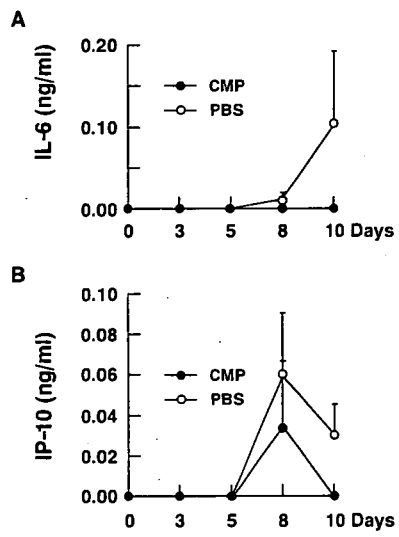


图3



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

インフルエンザ脳症における先天代謝異常の関与
最近 5 年間で経験したインフルエンザ脳症と
それ以外の急性脳症の代謝プロファイルの比較検討

分担研究者 山口清次（島根大学医学部小児科・教授）

研究協力者 内田由里、長谷川有紀、Jamiyan P、小林弘典、遠藤充
（島根大学医学部小児科）

研究要旨

インフルエンザなどの急性脳症と診断された症例の中に、背景因子としてなんらかの代謝異常症と考えられる患者が存在する可能性がある。最近 5 年間に、島根大学小児科に代謝異常スクリーニングを依頼された患者の中から、インフルエンザ脳症 129 例とインフルエンザ以外の急性脳症 186 例についてその代謝プロファイルを検討した。このうちインフルエンザ脳症患者の 6%、それ以外の急性脳症患者の 13%に代謝異常が発見された。この他にバルプロ酸や抗生剤の代謝産物の排せつ増加がみられた症例があり、2 次性のカルニチン欠乏も示唆された。また、両群に 1 例ずつ FDPase 欠損症が認められたが、本症ではグリセロール投与は禁忌であり、急性脳症の治療にあたって念頭におく必要がある。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症を含めた急性脳症の中には、なんらかの代謝異常を持ち、これらの急性脳症をきっかけに発症する症例が存在することが知られている。通常は正常と変わらぬ生活をしているが、脳症を契機に重篤な症状を来し、致命的となる場合もある。GC/MS およびタンデムマスを用いて、急性脳症の患者における代謝異常症について検討した。

B. 研究方法

2001～2005 年の 5 年間に当科へ診断依頼のあった症例のうち、インフルエンザ脳症 129 例（男：女＝71：51）とインフルエンザ以外の急性脳症 186 例（男：女＝100：86）を対象とした。GC/MS による有機酸代謝分析およびグリセロール代謝異常とタンデムマスを用いた血中アシルカルニチン分析により代謝異常の有無について検討した。

（倫理面への配慮）

当大学が定めている個人情報保護法に遵守