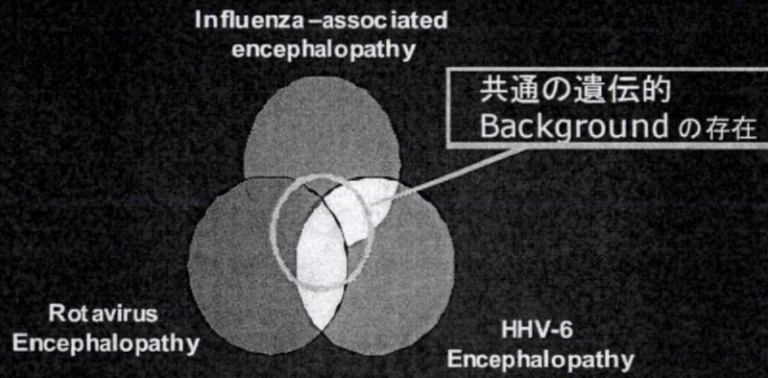


How to approach the pathogenicity of severe virus infection :



SNPs Analysis, DNA micro array, Molecular biology of Vascular Endothelial cells

図 1 4

厚生科学研究費補助金 (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 2007/08 シーズンおよび 2008/09 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、山本久美、多田有希、多屋馨子

(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。2007/08 シーズンのインフルエンザの流行の開始は 2007 年第 47 週と、1987 年の感染症発生動向調査開始以降最も早かったが、流行のピークの時期は 2008 年第 5 週と他のシーズンと同様であり、その定点当たり報告数は 17.62 と低く、流行の規模も累積報告数 675102 (定点当たり累積報告数 142.65) と小さかった。2008/09 シーズンは流行の開始が第 49 週であり、そのピークは第 4 週となると推定されるが、第 4 週の定点当たり報告数は 37.45 (患者報告数 178,991) と前シーズンを大きく上回っており、その流行規模も例年よりもやや大きくなるものと予想される。両シーズン共に、冬期休暇がその流行状況に大きく影響した。また、両シーズン共に AH1 亜型が流行の中心であった。

インフルエンザ脳症の報告は、2007/08 シーズンは 34 例であり、インフルエンザの流行状況を反映してその大半が A 型であった。2008/09 シーズンは 2009 年第 6 週までの報告数が 33 例であり、今後 2007/08 シーズンの報告数を上回るものと予想される。2008/09 シーズンの発生例の大半も A 型のインフルエンザウイルス由来であった。両シーズン共に、発生例の大半が 10 歳以下であった。また、両シーズン共に、報告地域は最多が大阪府、次いで東京都の順であったが、これは本合併症に対する診断や報告について、まだ地域的な偏りが存在していることを反映しているものと思われる。

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、2007/08 と 2008/09 の 2 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、2007/08 シーズン（2007 年第 36 週～2008 年第 35 週）および 2008/09 シーズン（2008 年第 36 週～2009 年題週）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、2007/08 シーズンおよび 2008/09 シーズン中に全国の医療機関から 5 類全数把握疾患として都道府県、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) 2007/08 シーズンのインフルエンザの発生動向について：

2007/08 シーズンの定点当たり報告数が 1.0 を超えてインフルエンザの流行が開始したのは 2007 年第 47 週（患者発生報告数 7162、定点当たり報告数 1.53）であり、流行のピークは 2008 年第 5 週（患者発生報告数 84205、定点当たり報告数 17.62）であった（図 1）。流行の開始が第 47 週からというのは 1987 年のインフルエンザ発生動向調査開始以来では

最も早かったが、流行のピークが第 5 週というのは 12 月中に流行が開始した場合の他のシーズンと同様であり、また流行の規模は過去 10 シーズンでは 2000/01 シーズンに次いで小さかった。インフルエンザ定点からのインフルエンザ発生累積報告数は 675102（定点当たり累積報告数 142.65）であり、都道府県別の定点当たり累積報告数は沖縄県（289.60）、宮崎県（249.71）、大分県（236.81）、熊本県（214.77）、佐賀県（208.64）、高知県（196.05）の順であり、と九州地域において比較的流行規模の大きな県が多かった（図 2）。また、累積報告数の年齢別割合をみると、5-9 歳が 37.2% と最も多く、次いで 0-4 歳（25.2%）であり、10-14 歳（13.3%）の順であった。9 歳までで発生報告数の半数以上を占め、14 歳以下の小児が全体の 75% を占めているのは例年と同様であった（図 3）。

2007/08 年シーズンのインフルエンザウイルスの分離報告数は 4,653 件で、内訳は AH1 亜型 3811 件（81.9%）、AH3 亜型 526 件（11.3%）、B 型 316 件（6.8%）となっており、流行の主流が AH1 亜型であった（図 4）。また、AH1 亜型の分離割合が 80% を超えたのは、1986/87 シーズン以来であった（図 5）。

2) 2007/08 シーズンの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）：

2007/08 シーズンのインフルエンザ脳症の報告数は 34 例であり、ウイルス型別では A 型 28 例、B 型 1 例、不明 5 例であった。19 都道府県から報告があり、大阪府 7 例、東京都 3 例、岡山県 3 例、福島県、栃木県、愛知県、鹿児島県、福岡県から各 2 例、北海道、埼玉県、千葉県、長崎県、高知県、茨城県、岐阜県、宮崎県、群馬県、兵庫県から各 2 例の順であった。年齢別では、8 歳までは各年齢で報告があり、1 歳 5 例、6 歳 4 例、0 歳、

5歳各3例、2歳、3歳、4歳、7歳、8歳、13歳各2例の順であり、8歳以下の報告数は25例(73.5%)であった。20歳以上の報告数は4例であった(表1、図6)。

インフルエンザ脳症の発生報告数を診断週別にみると、2008年第49週から報告がみられており、その発生の分布はインフルエンザの流行期間中とほぼ一致している。流行が収まってからは第15週と第22週に大阪府と東京都からそれぞれ1例ずつの報告があった(表1、図7)。

3) 2008/09シーズンのインフルエンザの発生動向について:

2009年第6週までの途中経過であるが、2008/09シーズンの定点あたり報告数が1.0を超えてインフルエンザの流行が開始したのは2008年第49週(患者報告数7707、定点あたり報告数1.62)であった。定点あたり報告数は増加し、2009年第1週のみ減少がみられたものの、第4週には定点あたり報告数は37.45(患者報告数178,991)に達してピークを迎え、その後報告数は2週連続で減少がみられており、第6週の定点あたり報告数は24.69(報告数118,099)となっている(図1)。2008年第36週~2009年第6週までの定点あたり累積報告数は154.98(累積報告数735,210)であり、都道府県別では沖縄県(332.6)、宮崎県(2006.1)、兵庫県(201.2)、香川県(200.8)、大分県(188.0)、長崎県(181.4)、埼玉県(178.5)、神奈川県(174.8)、愛知県(171.7)、福井県(171.3)の順となっており、流行が突出している沖縄県を含めた西日本地域で報告数の多い県が目立っている(図8)。また、累積報告数の年齢別割合をみると、5~9歳232,646例(31.6%)、0~4歳166,740例(22.7%)、10~14歳116,268例(15.8%)、30~39歳65,099例(8.9%)の順となっているが、5~9歳の年齢群が最多

を占め、14歳以下の報告割合が全体のほぼ70%に達していることは例年と同様であった(図9)。

2008年第36週以降のインフルエンザウイルスの分離報告数は長崎県、宮崎県を除く45都道府県から2,206件あり、その内訳はAH1亜型1183件(53.6%)、AH3亜型753件(34.1%)、B型270件(12.2%)となっていた(図10)。今シーズンはAH1亜型とAH3亜型の混合流行であったが、その中でもAH1亜型が前分離報告数の半数以上を占めている。

2) 2008/09シーズンの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):

2008/09シーズンのインフルエンザ脳症の報告数は、2008年第36週以降これまでに33例(男性21例、女性12例、33例中6例は診断後死亡例として報告)であり、診断週別にみると、第1週以降報告数の増加がみられ、第4週7例、第5週8例とインフルエンザの流行のピークとほぼ一致する形でインフルエンザ脳症の報告数の増加がみられている(表2、図11)。年齢別では3歳が7例と最も多く、10歳以下が28例と全体の約85%を占めていた。都道府県別では、大阪府から6例と最多であり、以下東京都5例、新潟県3例、北海道、埼玉県、神奈川県、千葉県、福島県から各2例の順であった(表2)。都道府県別では大阪府や東京都からの報告数が多いが、これは必ずしも今シーズンのインフルエンザの流行状況を反映したものとは言い難く、まだ全ての発生例が急性脳炎例として報告されていない可能性を考慮すべきである。ウイルス型別では、A型28例(84.8%)、B型1例(3.0%)、型別不明4例(12.1%)となっており、今シーズンのインフルエンザの流行状況を反映して、大半がA型ウイルス由来であった(図12)。

D. 考察

2007/08 のインフルエンザの患者発生の増加は北海道や東北地域から始まり、流行の開始は観測史上最も早かった。流行の開始は早かったが、その規模は小さかった。12月中の流行の前半は北海道や東北地域からの報告数が多かったが、最終的には沖縄県を含めた九州地域の流行規模が大きかった。これは、冬期休暇が比較的長期にわたる地域では、その影響が大きかったためであると思われる。インフルエンザの年齢群別報告数をみると、例年5～9歳、0～4歳、10～14歳の順であり、小学校、幼稚園、保育施設がインフルエンザ流行の中心であることがわかる。従って、小学校、幼稚園に加えて、保育園もある程度まとまった日数休園となる冬期休暇がインフルエンザの流行に与える影響は大きいものと推察される。

2008/09 シーズンは前シーズンよりも流行の立ち上がりは遅かったものの、例年よりはやや早く、2008年第49週（定点あたり報告数1.62）から開始し、冬季休暇中に一旦報告数が減少した後の2009年第4週に定点あたり報告数は37.45（患者報告数178,991）と今シーズン最高となり、その後第5週、第6週と2週連続して報告数は減少した。おそらく流行のピークは2009年の第4週となると推察されるが、そのピークは2007/08シーズンよりも高く、流行の規模は例年よりもやや大きくなると予想される。2007/08シーズンと同様、12月中は北海道及び本州地域の流行が目立ったが、1月に入っての本格的な流行時期には、沖縄県を含めた九州地域の流行が大きく、やはり冬期休暇の影響があったものと思われる。

インフルエンザウイルスの分離結果では、AH1 亜型が2007/08 シーズンが81.9%、2008/09 シーズンがこれまでに53.6%と2シ

ーズン連続して最も多く分離され、流行の主流であった。AH1 亜型は2007年11月にノルウエーで抗インフルエンザウイルス薬であるオセルタミビル耐性が初めて発見され、その後同ウイルスは世界中に広がった。2007/08シーズンは国内で分離されたAH1 亜型ウイルスのうち2.6%が耐性であった。その後もAH1 亜型における耐性ウイルスの割合は大きく増加し、2008/09 シーズンでは日本国内においても98%を超えるに至っている。

2007/08 シーズンのインフルエンザ脳症の報告は34例であり、インフルエンザの流行状況を反映して、その大半がA型であった。報告数が40例を下回ったのは、同シーズンの流行規模が小さかったことを反映していると思われるが、インフルエンザ脳症は感染症発生動向調査の急性脳炎として報告されている中の一部であり、全ての発生例が報告されていない可能性を考慮すべきである。

2008/09 シーズンはまだ第6週までの途中経過であるが、インフルエンザ脳症の報告数は33例であり、今後前シーズンの報告数を上回るものと予想される。報告の大半がA型であるのは、やはり今シーズンの流行状況を反映しているものと思われる。

2シーズン共に、10歳以下の報告数が全体の大半（2007/08 シーズン73.5%、2008/09 シーズン84.8%）を占めており、また報告地域では、2シーズン連続して大阪府が最多であり、次いで東京都の順であった。これは、例年大阪府や東京都でインフルエンザ脳症が多発していると考えべきではなく、やはり本合併症に対する診断や報告について、まだ地域的な偏りが存在していることを反映しているものと思われる。

インフルエンザ脳症が急性脳炎として報告されるようになって6シーズン目を迎えるが、まだ限定された地域・医療機関からの報告に

とどまっている可能性が高い。急性脳炎の届出の中でインフルエンザ脳症を報告することが義務化されていることを周知徹底していくことは、我々にとっての大きな課題である。

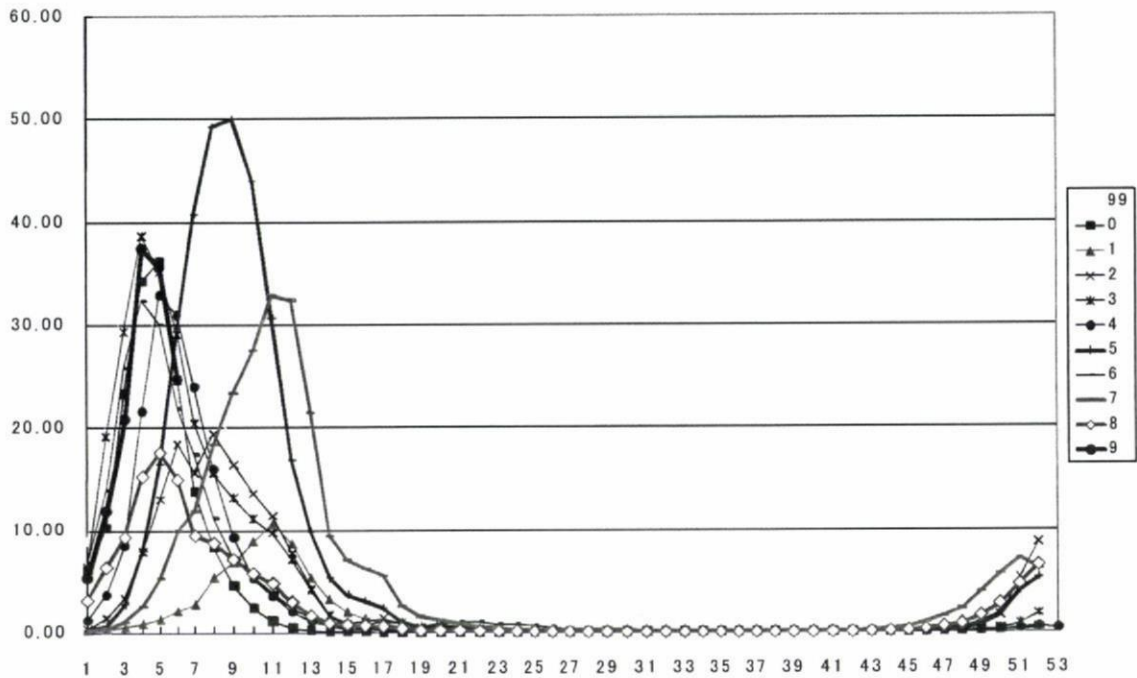


図 1. 1999~2009 年第 6 週インフルエンザ定点当たり週別報告数

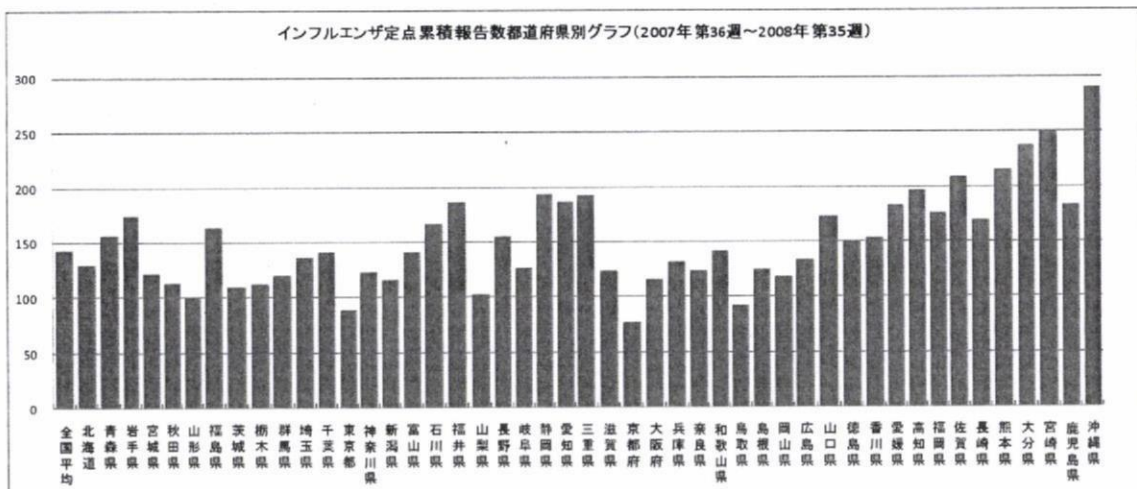


図 2. 2007/08 シーズン定点当たり累積報告数県別グラフ (インフルエンザ発生累積報告数は 675,102、定点当たり累積報告数 142.65)

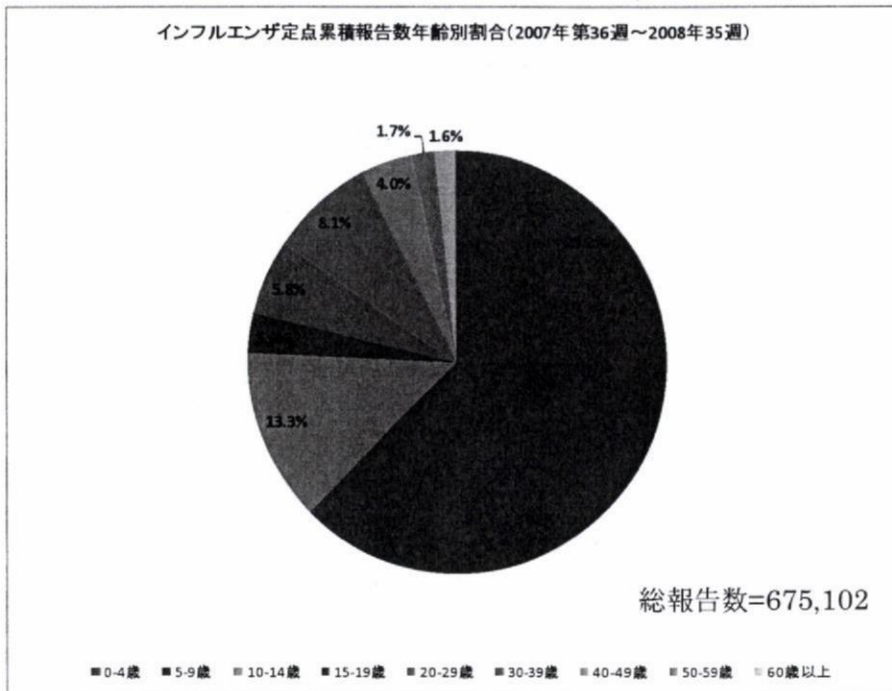


図 3. 2007/08 シーズンインフルエンザ定点累積報告数年齢別割合

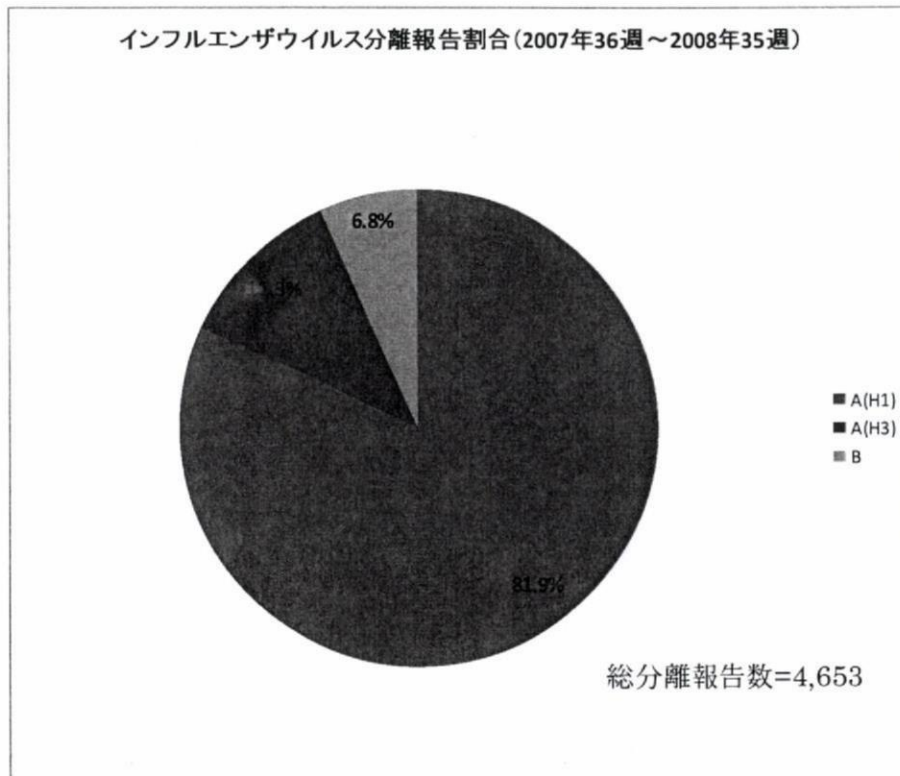


図 4. 2007/08 シーズンインフルエンザウイルス分離報告結果

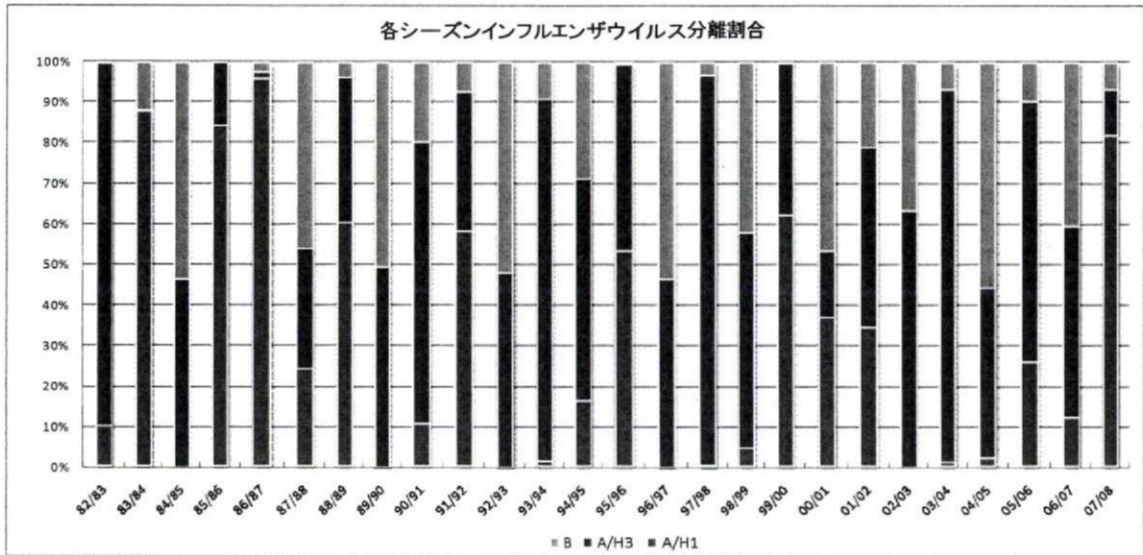


図 5. 各シーズンインフルエンザウイルス分離報告割合推移 (1982/83~2007/08 シーズン)

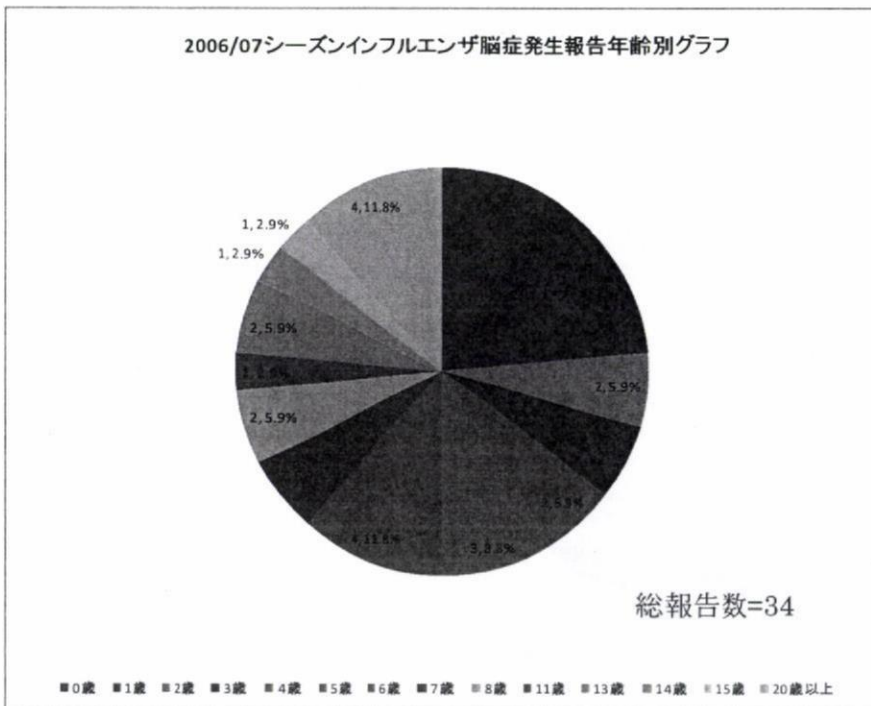


図 6. 2007/08 シーズンインフルエンザ脳症発生報告例年齢別割合

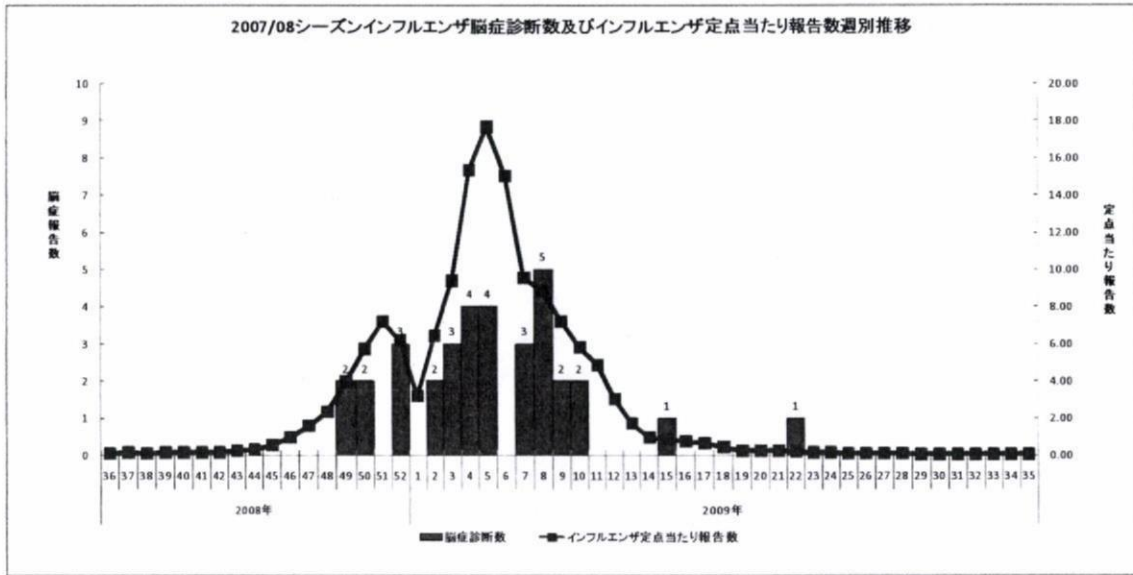


図7. 2007/08 シーズンインフルエンザ脳症診断報告数及びインフルエンザ定点当たり報告数週別推移 (2007年第36週~2008年第35週)

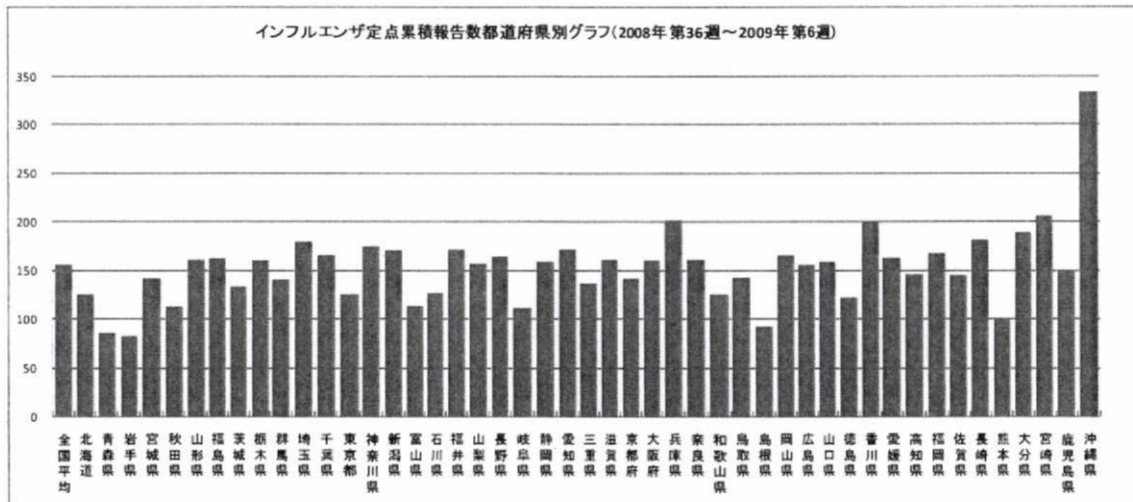


図8. 2007/08 シーズン定点当たり累積報告数県別グラフ (インフルエンザ発生累積報告数は735,210、定点当たり累積報告数154.98)

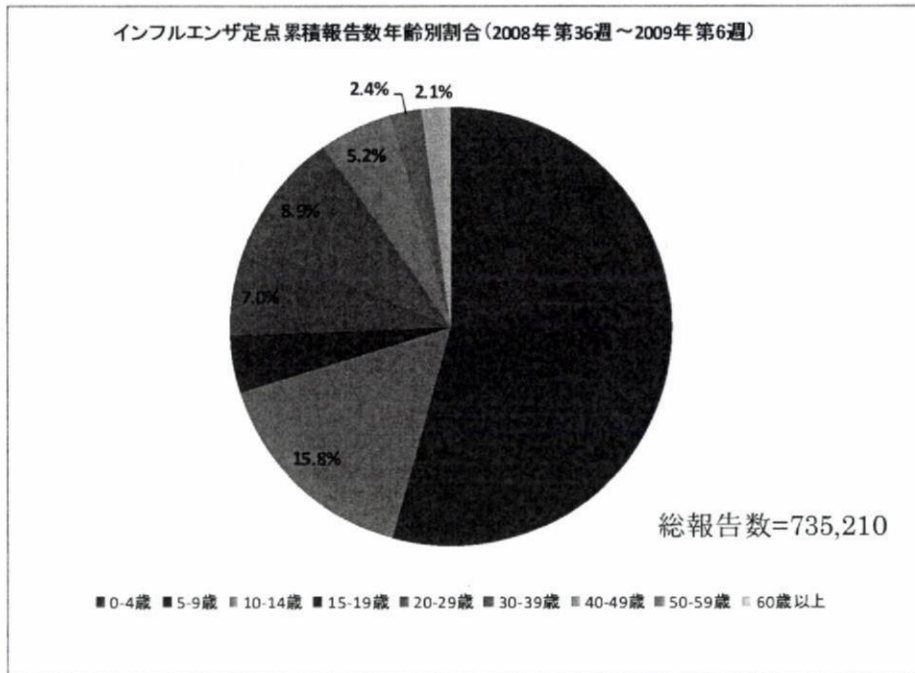


図 9. 2008/09 シーズンインフルエンザ定点累積報告数年齢別割合 (2008 年第 35 週～2009 年第 6 週)

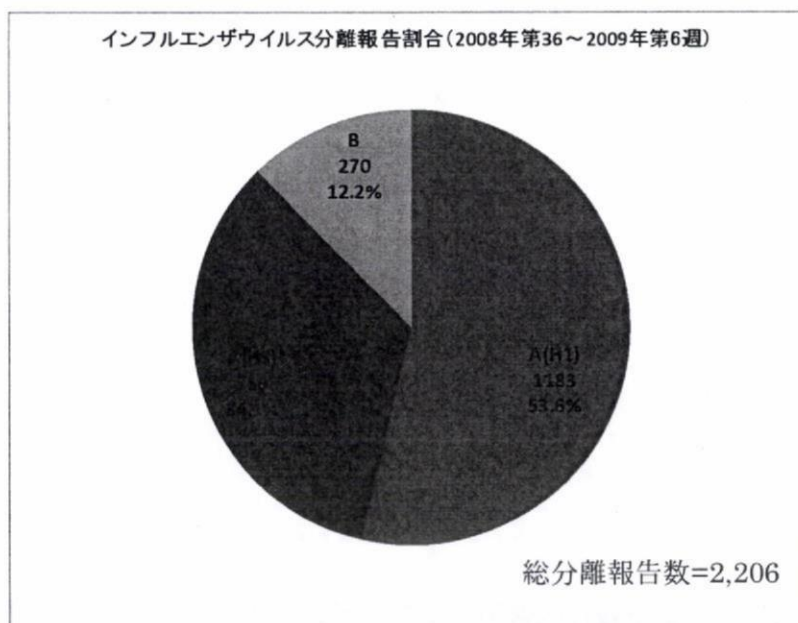


図 10. 2008/09 シーズンインフルエンザウイルス分離報告結果

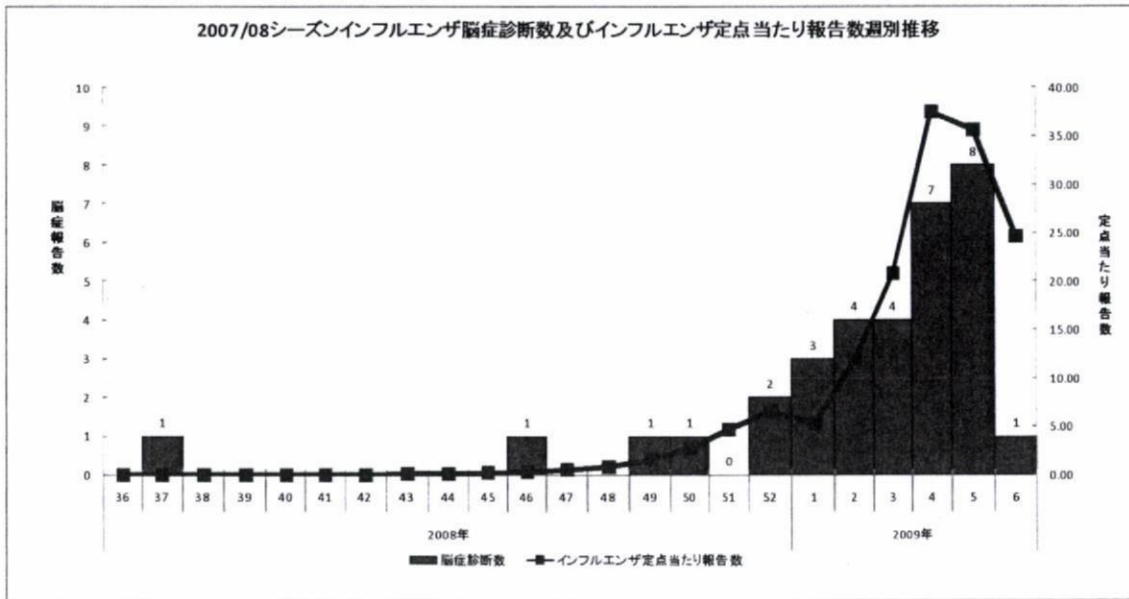


図 11. 2008/09 シーズンインフルエンザ脳症診断報告数及びインフルエンザ定点当たり報告数週別推移 (2008 年第 36 週～2009 年第 6 週)

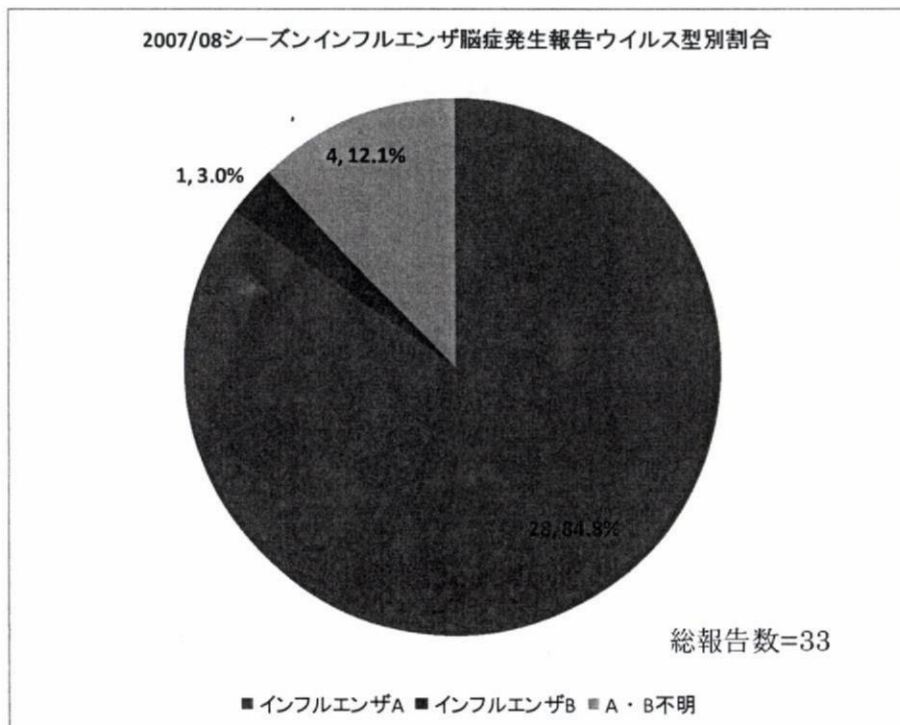


図 11. 2008/09 シーズンインフルエンザ脳症報告数ウイルス型別割合 (2008 年第 36 週～2009 年第 6 週)

No.	性別	年齢	ウイルス型	診断年月日	報告都道府県	症状・他	死亡報告
1	男	1	A	20071204	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
2	男	8	A	20071204	岡山県	発熱、嘔吐、痙攣、意識障害	○
3	男	2	A	20071210	高知県	発熱、痙攣、意識障害	
4	男	0	A	20071214	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
5	女	7	A	20071224	栃木県	発熱、意識障害	
6	女	5	A	20071225	東京都	発熱、痙攣、意識障害	
7	女	1	A	20071226	栃木県	発熱、嘔吐、痙攣	
8	男	0	A	20080110	岡山県	発熱、嘔吐、痙攣、右片麻痺	
9	女	3	A	20080110	宮崎県	発熱、嘔吐、意識障害	
10	女	38	A	20080115	埼玉県	発熱、痙攣、意識障害	
11	男	4	不明	20080115	鹿児島県	発熱、意識障害、異常行動	
12	女	31	A	20080116	福岡県	発熱、意識障害	○
13	女	11	A	20080123	東京都	発熱、痙攣、意識障害	
14	男	6	A	20080124	福島県	発熱、痙攣、意識障害、脳浮腫	
15	男	2	不明	20080125	愛知県	発熱、痙攣、意識障害	
16	男	1	A	20080126	鹿児島県	発熱、痙攣、意識障害	
17	男	6	不明	20080129	福岡県	発熱、頭痛、嘔吐、痙攣、意識障害	
18	女	6	A	20080130	大阪府	発熱、嘔吐、痙攣、意識障害	○
19	女	5	不明	20080130	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
20	男	3	A	20080203	群馬県	発熱、痙攣、意識障害	
21	女	7	A	20080211	福島県	発熱、意識障害	○
22	男	4	A	20080211	長崎県	発熱、痙攣、意識障害	
23	男	14	A	20080215	岐阜県	発熱、意識障害	
24	女	33	A	20080219	大阪府	発熱、頭痛、嘔吐、痙攣、意識障害	
25	女	1	不明	20080220	北海道	発熱、嘔吐、痙攣、意識障害	
26	男	15	A	20080221	茨城県	発熱、頭痛、意識障害	
27	男	6	A	20080224	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
28	男	13	A	20080224	岡山県	痙攣、意識障害	
29	男	13	A	20080225	愛知県	発熱、頭痛、嘔吐、意識障害	
30	女	1	B	20080228	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
31	男	0	A	20080307	神奈川県	痙攣、意識障害、呼吸障害	○
32	男	78	A	20080307	兵庫県	発熱、痙攣、意識障害	
33	男	5	A	20080407	大阪府	発熱、意識障害	
34	女	8	A	20080601	東京都	発熱、痙攣、意識障害	○

表 1. 2007/08 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

No.	性別	年齢	ウイルス型	診断年月日	報告都道府県	症状・他	死亡報告
1	女	5	A	20080913	福島県	発熱、痙攣、意識障害	
2	女	3	A	20081115	東京都	発熱、痙攣	
3	男	58	B	20081203	大阪府	発熱、意識障害	
4	女	8	不明	20081208	北海道	発熱、痙攣	
5	男	3	不明	20081223	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	○
6	男	6	A	20081227	北海道	発熱、頭痛、痙攣、意識障害	○
7	女	10	A	20081229	新潟県	発熱、意識障害	○
8	男	41	A	20090102	東京都	意識障害	
9	男	3	A	20090102	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
10	女	9	A	20090105	新潟県	発熱、嘔吐、痙攣、意識障害	
11	男	5	不明	20090105	香川県	発熱、痙攣、意識障害	
12	男	14	不明	20090108	山口県	発熱、意識障害	
13	男	7	A	20090111	栃木県	発熱、意識障害	
14	男	4	A	20090113	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	○
15	男	1	A	20090114	福島県	発熱、嘔吐、痙攣、意識障害	
16	男	5	A	20090117	鳥取県	発熱、痙攣、意識障害	
17	男	10	A	20090118	東京都	発熱、痙攣、意識障害	
18	女	6	A	20090119	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
19	男	0	A	20090119	長野県	発熱、痙攣、意識障害	
20	女	9	A	20090119	京都府	発熱、痙攣、意識障害	
21	女	8	A	20090120	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
22	女	3	A	20090120	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
23	男	3	A	20090122	東京都	発熱、痙攣、意識障害	
24	男	2	A	20090122	新潟県	発熱、痙攣、意識障害	
25	女	1	A	20090126	埼玉県	発熱、痙攣、意識障害	
26	男	4	A	20090126	埼玉県	発熱、痙攣、意識障害	
27	女	77	A	20090126	長崎県	発熱、痙攣、意識障害	○
28	女	5	A	20090127	大阪府	発熱、意識障害	
29	男	3	A	20090127	岡山県	発熱、痙攣、意識障害	
30	男	3	A	20090130	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
31	男	7	A	20090201	東京都	発熱、痙攣、意識障害	
32	男	6	A	20090201	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	○
33	男	12	A	20090203	静岡県	発熱、痙攣、意識障害	

表 2. 2008/09 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

2007/08 シーズンのインフルエンザウイルス流行株の解析

研究分担者 田代真人 国立感染症研究所ウイルス第3部 部長

研究要旨 2007/08 シーズンは過去 20 シーズンの中では最も早い開始であった。患者発生のピークは過去 10 シーズンで 2 番目に低く、流行規模も例年より小さかった。

A/H1N1 ウイルスは 4 シーズン続けての流行となり、2007/08 シーズンの流行の主流を占めた。流行株の大半はワクチン株 A/Solomon Islands/3/2006 と類似の抗原性であった。2007 年 11 月から欧州を中心に抗インフルエンザ薬オセルタミビル耐性 H1N1 株が出現し、ノルウェーでは分離株の 67% が耐性であったが、わが国では、解析した 1700 株あまりの H1N1 株のうち 44 株 (2.6%) が耐性で出現頻度は顕著に少なかった。A/H3N2 ウイルスは分離株全体に占める割合も最低 (11%) であった。ワクチン株 A/Hiroshima (広島) /52/2005 からの抗原変異株の代表 A/Brisbane/10/2007 に類似した株が大半を占めた。B 型株は分離株全体に占める割合が最も低く (7%)、そのほとんどは山形系統に属する株であった。これらの多くは、抗原解析および遺伝子解析の結果から今冬のワクチン株 B/Florida/4/2006 類似株であった。

共同研究者

小田切孝人 国立感染研ウイルス第3部室長

小淵正次

影山 努

氏家 誠

岸田典子

板村繁之

共同研究として行われたものの一部を基盤としている。インフルエンザウイルスの遺伝子解析は「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」として独立行政法人製品評価技術基盤機構と感染研ウイルス第3部第1室との共同研究として行われた。

A. 研究目的

日本および世界各地における季節性インフルエンザウイルスの発生動向をモニターするとともに、日本における流行ウイルスの性状について、インフルエンザ脳症との関連性を検討することを目的とした。

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

B. 研究方法

ウイルス抗原解析

2007/08 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/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)、A/Hiroshima (広島) /52/2005 (H3N2)、B/Shanghai (上海) /361/2002 (山形系統)、B/Malaysia/2506/2004 (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5-10%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 ウイルスに対しては6-8種類、A/H3N2 ウイルス 8-9種類、B型ウイルス 8-9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。

ウイルス遺伝子解析

分離ウイルスについて、RNA遺伝子を抽出し、すべての株についてHA、NA、M遺伝子の全塩基配列を決定し、進化系統樹解析、抗原決定基の変異解析、ノイラミニダーゼ阻害剤およびアマンタジン耐性遺伝子変異の解析を行い、一部のウイルス株については、全遺伝子分節の塩基配列を決定した。

C.研究成績とD.考察

ウイルス抗原解析

1) A/H1N1 ウイルス：2007/08 シーズンにはAH1 亜型ウイルスは全国で3646株分離された。感染研で解析した分離株の大半はワクチン株である A/Solomon Islands/3/2006 と抗原性が類似していたが、A/Brisbane/59/2007 に代表される抗原変異株も多くみられた。これら変異株の割合はシーズン後半（2008年3月以降）には33.3%に達し、今冬も増加する傾向が見られた。

諸外国においては、欧州を中心にカナダ、南アフリカ共和国などでA/H1N1ウイルスの大きな流行がみられた。分離株はシーズン前半には A/Solomon Islands/3/2006 類似株が大半を占めていたが、シーズン後半には変異株である A/Brisbane/59/2007 類似株が多数を占めるようになった。すなわち、世界的にも流行の主流は A/Solomon Islands/3/2006 類似株から A/Brisbane/59/2007 類似株へと移行する傾向がみられた。

2) A/H3N2 ウイルス：2007/08 シーズンにはAH3 亜型ウイルスは全国で504株分離された。感染研で解析した132株のほとんどは、ワクチン株である A/Hiroshima（広島）/52/2005 に対するフェレット感染血清とはHI試験で4倍以上の違いを示した（表2）。

これら抗原変異株の半数は A/Brisbane/10/2007 に対する感染血清によく反応することから、流行株の主流は A/Brisbane/10/2007 類似株であることが示された（表2）。しかしながら、シーズン後半には A/Brisbane/10/2007 からHI試験で4倍低いHI価を示す分離株の割合が増え、A/Brisbane/10/2007 から抗原性が変化しつつあることが示唆された。

諸外国については、アメリカ合衆国でA/H3N2亜型の大きな流行がみられたが、欧州やアジア諸国では大きな流行はなかった。2007/08 シーズンのはじめにはワクチン株の A/Wisconsin/67/2005 類似株もみられたが、流行株のほとんどは A/Brisbane/10/2007 や A/Uruguay/716/2007 に代表される抗原変異株であった。

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。2007/08 シーズンは3シーズンぶりに山形系統株がB型ウイルスの主流となり、B型ウイルス分離株総数（306株）の77%を占めた。感染研で解析した分離株のほとんどは2007年の南半球用ワクチン株である B/Brisbane/3/2007 や B/Florida/4/2006 に対するフェレット感染血清には反応性が低かったものの、抗原的にも遺伝系統的にもこれらの類似株である B/Sendai（仙台）/114/2007 に対する抗血清とよく反応することから、B/Florida/4/2006 類似株であると判断された。一方、少数ながら分離された Victoria 系統株の大半はワクチン株の B/Malaysia/2506/2004 類似株である B/Hiroshima（広島）/1/2005 に対するフェレット感染血清とよく反応し、ワクチン類似株と判断された。

諸外国においては、オランダ、ルクセンブルク、韓国やブラジルなど一部の国を除くとB型ウイルスの流行はさほど大きくなかった。山形系統株と Victoria 系統株の混合流行がみられ、両者の割合は地域によって異なったが、世界的には山形系統が主流を占めた。しかし、2008年の夏以降、オーストラリア、ニュージー

ーランドや香港など一部の国ではVictoria系統株が増加する傾向もみられた。

山形系統分離株の多くは B/Florida/4/2006 類似株であった。一方、Victoria 系統分離株の大半はワクチン株 B/Malaysia/2506/2004 の抗原類似株であったが、変異株も増加しつつある傾向がみられた。

ウイルス遺伝子解析

1) A/H1N1ウイルス：HA遺伝子の系統樹解析では、2007/08シーズンのすべてのH1N1株はT82K、Y94H、R145K、R208K、T266Nのアミノ酸置換をもつ一群（クレード2）に属した。クレード2内はさらに3つのサブクレードを形成し、K73R、R145Kのアミノ酸置換をもち代表株としてA/Solomon Islands/3/2006を含む郡（サブクレード2A）、D35N、R188K、E273Kのアミノ酸置換をもち代表株としてA/Brisbane/59/2007を含む郡（サブクレード2B）及び、S36N、R145K、R188M、A189T、T193Kのアミノ酸置換をもち代表株としてA/HongKong/2652/2006を含む郡（サブクレード2C）にわかれた。今シーズンの国内及び周辺アジア諸国で分離されたH1N1株はサブクレード2B又はサブクレード2Cに属し、サブクレード2Aに属する株は見られなかった。一方、ヨーロッパ、北米、オーストラリアで分離された最近のH1N1株の大多数はサブクレード2Bに属するため、2Cに属する株のほとんどはアジア分離株であった。2007/08シーズンに世界各地で分離されている抗インフルエンザ薬オセルタミビル耐性株の殆どすべてはサブクレード2Bに属した。NA遺伝子の系統樹は省略するが、NA遺伝子もHA遺伝子と同様で、2007/08シーズンの分離株はサブクレード2B又はサブクレード2Cに属していた。

2) A/H3N2ウイルス：2007/08シーズンのすべてのH3N2株は、G50E、R140Iのアミノ酸置換をもち代表株としてA/Brisbane/10/2007及び

A/Uruguay/716/2007含むBrisbane-10系統に属した。Brisbane-10系統内には、K173Nのアミノ酸置換をもち代表株としてA/Saitama/27/2008を含む郡（グループ1）と、K173Qのアミノ酸置換をもち代表株としてA/Toyama/123/2008を含む郡（グループ2）の2つの大きなグループがあり、最近のH3N2株の大多数がどちらかのグループに属した。その他、小さな2つのグループとしてK173Eアミノ酸置換を持つ郡と、N171Kのアミノ酸置換を持つ郡があり、少数の最近のH3N2株はこれらのグループに属した。NA遺伝子についてもHA遺伝子と同様の傾向が見られた。

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。2007/08シーズンのVictoria系統株の殆どはK48E、K80R、K129Nのアミノ酸置換をもち代表株としてB/Malaysia/2506/2004を含む一群に属した。一方、2007/08シーズンの山形系統株のすべては、V251Mをもつ一群に属した。この郡はさらに、3つのサブグループを形成し、G229Sアミノ酸置換をもち代表株としてB/Florida/4/2006を含む郡（サブグループ1）、P108Aのアミノ酸置換をもち代表株としてA/Brisbane/3/2007を含む郡（サブグループ2）及び、N165T、G229Dのアミノ酸置換をもち代表株としてA/Bangladesh/3333/2007を含む郡（グループ3）にわかれ、最近の山形系統株はいずれかのグループに属した。両系統間のHA・NA遺伝子交雑ウイルスは、2007/08シーズンの分離株中には見られなかった。

E. 結論

2007/08シーズンの流行の始まりは例年より1ヶ月以上早く、過去20シーズンの中では最も早い流行の開始であった。患者発生数のピークは第5週目にみられたが、ピーク時の患者数は過去10シーズンで2000/01シーズ

ンに次いで2番目に低く、流行規模も例年より小さかった。全国のサーベイランスネットワークから4476株のウイルスが分離され、流行の主流はAH1亜型で全分離数の82%を占め、AH3亜型、B型はそれぞれ11%、7%であった。

A/H1N1ウイルスは、2002/03シーズンから2シーズンは流行がみられなかったが、その後4シーズン続けての流行となり、2007/08シーズンは流行の主流を占めた。流行株の大半はワクチン株 A/Solomon Islands/3/2006 と類似の抗原性であったが、抗原変異株である A/Brisbane/59/2007 類似株が増加する傾向がみられた。

2007年11月から欧州を中心に抗インフルエンザ薬オセルタミビル耐性H1N1株の流行が起こり、ノルウェーでは分離株の67%は耐性であった。この耐性株はノイラミニダーゼ(NA)蛋白にH275Yという特徴的なアミノ酸置換をもっていた。これら耐性株は今冬のワクチン株 A/Brisbane/59/2007 と抗原的に類似しており、また、別の抗インフルエンザ薬ザナミビルには感受性であった。2008年に入ってから、オセルタミビル耐性株が世界中で分離されるようになり、南アフリカ、中米(ホンジュラス、ニカラグア)などではH1N1分離株の全ては耐性であり、オーストラリア(分離株の74%)、ロシア(分離株の45%)などでも耐性株が急速に増加してきている。現時点で世界のH1N1分離株の35%はオセルタミビル耐性となっている

(http://www.who.int/csr/disease/influenza/oseltamivir_summary/en/index.html)。

一方、世界のオセルタミビル生産量の70%近くを使用しているわが国では、解析した1700株あまりのH1N1株のうち、44株(2.6%)が耐性であり、諸外国より耐性株の出現頻度は顕著に少なかった

(<http://idsc.nih.gov/iasr/29/340/pr3403.html>)。現時点でH3N2およびB型には耐性株は見つかっていないが、今冬の流行においてわが国も諸外国のように耐性株が増加するのか継続した監視が必要である。

例年、流行の主流を占めてきたA/H3N2ウイルスは、過去10シーズンでは最も分離株

数が少なく、分離株全体に占める割合も最低であった。前シーズン後半よりワクチン株 A/Hiroshima (広島) /52/2005 から抗原性の変化した株が分離されたが、2007/08シーズンには、この抗原変異株の代表株 A/Brisbane/10/2007 に類似した株が大半を占めるようになった。

前シーズンに大きな流行となったB型株は、分離株全体に占める割合が最も低く、大半はシーズンの後半に分離された。そのほとんどは前シーズンに流行したVictoria系統とは異なり、山形系統に属する株であった。これら分離株の多くは、抗原解析および遺伝子解析の結果から今冬のワクチン株 B/Florida/4/2006 に類似した B/Sendai (仙台) /114/2007 類似株であった。一方、諸外国ではVictoria系統株と山形系統株の分離比率は地域により異なったが、世界的にみると山形系統株が流行の主流であった。

F. 健康危害情報

特になし

G. 研究発表

1. Kamijuku H., Nagata, Y., Ichnose, T., Jiang X., Tashiro, T., Mori, K., Taniguchi, Y., Hase, K., Ohno, H., Shimaoka, T., Tonehara, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Sata, T., Hasegawa, H., Seino, K.
Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of galactosylceramide which can induce cross-protection against influenza viruses. *Mucosal Immunol.* 1: 208-218, 2008
2. Russell, C. A., Jones, T. C., Barr, I. G., Cox, N. J., Gregory, V., Gust, I. D., Hampson, A. W., Hay, A. J., Hurt, A. C., de Jong, J. C., Kelso, A., Klimov, A. I., Kageyama, T., Komadina, N., Lapedes, A. S., Lin, Y. P., Mosterin, A., Obuchi, M., Odagiri, T., Osterhaus, A. D.M.E., Rimmelzwaan, G. F.,

- Shaw, M. W., Skepner, E., Stohr, K., Tashiro, M., Fouchier, R. A.M., Smith, D. J. The global circulation of seasonal influenza A(H3N2) viruses
Science 320: 340-346, 2008
3. Ogata, T., Yamazaki, Y., Okabe, N., Nakamura, Y., Tashiro, M., Nagata, N., Itamura, S., Yasui, Y., Nakashima, K., Doi, M., Izumi, Y., Fujieda, T., Yamato, S., Kawada, Y.
H5N2 influenza infection to human in Japan and association of seasonal influenza vaccination with positive H5N2 neutralizing antibody
J. Epidemiol. 18: 160-166, 2008
4. Kubota, T., Matuoka, M., Chang, T.-H., Taylor, P., Sasaki, T., Tashiro, M., Kato, A., Ozato, K.
Virus infection triggers SUMOylation of IRF3 and IRF7, leading to the negative regulation of type 1 interferon gene expression.
J. Biol. Chem. 283: 25660-25670, 2008
5. Russell, C. A., Jones, T. C., Barr, I. G., Cox, N. J., Gregory, V., Gust, I. D., Hampson, A. W., Hay, A. J., Hurt, A. C., de Jong, J. C., Kelso, A., Klimov, A. I., Kageyama, T., Komadina, N., Lapedes, A. S., Lin, Y. P., Mosterin, A., Obuchi, M., Odagiri, T., Osterhaus, A. D.M.E., Rimmelzwaan, G. F., Shaw, M. W., Skepner, E., Stohr, K., Tashiro, M., Fouchier, R. A.M., Smith, D. J. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses
Vaccine 26: 31-34, 2008.
6. Makizumi, K., Kimachi, K., Fukada, K., Nishimura, T., Kudo, Y., Goto, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Kino, Y.
Timely production of A/Fujian-like influenza vaccine matching the 2003–2004 epidemic strain may have been possible using Madin–Darby canine kidney cells
Vaccine, 26: 6852-6858, 2008
7. Nicoll, A., Mori, K., Tashiro, M.
Winston Churchill and the Russian Pandemic of 1890-91
Br. Med. J. 337: 2890, 2008
8. Kawakami, C., Obuchi, M., Saikusa, M., Noguchi, Y., Ujike, M., Odagiri, T., Tashiro, M.
Outbreaks of oseltamivir-resistant influenza A/H1N1 virus in an elementary school and a family in Yokohama City, Japan during the 2007-2008 season.
Jpn. J. Infect. Dis. (2009 in press)
9. Takahashi, Y., Hasegawa, H., Hara, Y., Ato, N., Ninomiya, A., Takagi, H., Odagiri, T., Sata, T., Tashiro, M., Kobayashi, M.
Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14) - inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice.
J. Infect. Dis. (2009 in press)
10. Wada, T., Morishima, T., Okumura, A., Tashiro, M., Hosoya, M., Shiomi, M., Okuno, Y.
Differences by age in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy.
Microbiol. Immunol. (2009 in press)
11. Ikeno, D., Kimachi, K., Kudo, Y., Goto, S., Itamura, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Kino, Y.
The prime-boost vaccination of H5N1 heterologous strains in a mouse model
Vaccine (2009 in press)
12. Akiyama, M., Kimura, H., Tsukagoshi, H., Taira, K., Mizuta, K., Saitoh, M., Nagano,

M., Sutoh, A., Noda, M., Morita, Y., Sakatsume, O., Okabe, N., Tashiro, M. Development of assay for the detection and quantitation of measles virus nucleoprotein (N) gene using real-time reverse transcription polymerase chain reaction (real-time RT-PCR)

J. Med. Microbiol. (2009 in press)

13. Thongratsaku, S., Songserm, T., Poolkhet, C., Kondo, S., Yagi, H., Hiramatsu, H., Tashiro, M., Kato, K., Suzuki, Y.

Determination of *N*-linked sialyl-sugar chains in the lungs of domestic cats and dogs in Thailand susceptible to the highly pathogenic avian influenza virus (H5N1).

Virology (2009)

14. Ichinohe, T., Tashiro, M., Sata, T., Hasegawa, H.

PolyI:PolyC₁₂U adjuvant-combined intranasal vaccine protects mice against highly pathogenic H5N1 influenza virus variants.

Vaccine (2009)

15. Tashiro, M., McKimm-Breschkin, J., Saito, T., Klimov, A., Macken, C., Zambon, M., Hayden, F.

Surveillance for Neuraminidase Inhibitor-Resistant Influenza Viruses in Japan, 1996-2007.

Antiviral Therapy (2009)

16. WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group;

Brown, I. H., Capua, I., Cattoli, G., Chen, H., Cox, N., Davis, T., Donis, R. O., Fouchier, R. A. M., Garten, R., Guan, Y., Kawaoka, Y., Mackenzie, J., McCauley, J., Mumford, E., Olsen, C., Perdue, M., Russell, C. A., Smith, C., Smith, D., Smith, G. J. D., Shu, Y., Tashiro, M., Vijaykrishna, D., Webster, R.

Continuing progress towards a unified

nomenclature for the highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses: divergence of clade 2.2 viruses.

J. Influenza. Resp. Viral Infect. (2009, in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし