

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）
分担研究報告書

2016/17 シーズンの大阪府におけるインフルエンザの流行について

研究分担者 森川佐依子 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課
研究協力者 廣井 聡 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課
研究協力者 中田 恵子 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課
研究協力者 加瀬 哲男 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学

研究要旨

2016/17 シーズンの大阪府におけるインフルエンザの流行について解析し、さらに臨床的にインフルエンザと診断されたがインフルエンザウイルスが陰性であった検体について病原ウイルスを検索した。大阪府内におけるインフルエンザの流行は、2016 年第 47 週に定点あたり患者数 1.0 を越え、2017 年第 4 週をピーク（定点あたり 39.80）として漸減した。例年に比較して、定点あたり 1.0 を下回ったのは遅く、2017 年第 19 週以降であった。2016 年第 36 週から 2017 年第 26 週に搬入された検体は 291 検体で、254 検体（87.3%）からインフルエンザウイルスが検出された。内訳は AH3 亜型 86.2%（219 検体）、AH1pdm09 亜型 4.3%、B 型 Victoria 系統 4.3%、同 Yamagata 系統 5.1% であった。A 型流行株について、HA 遺伝子全長の系統樹解析を行った結果、いくつかの特徴的なアミノ酸置換を伴うグループに分類された。各グループの多様性は、全国の分離株を解析した報告と同様の傾向であった。インフルエンザウイルス陰性の 37 検体のうち、11 検体から 1 種類、5 検体から 2 種類の呼吸器ウイルスが検出された。今冬は、ヒトメタニューモウイルスの検出が目立った。

A. 研究目的

インフルエンザワクチンの有効性評価の基礎資料として、感染症発生動向調査事業から得られるインフルエンザ定点サーベイランスおよびインフルエンザ病原体サーベイランスの解析結果は不可欠である。日本における総合的な解析結果は厚生労働省（国立感染症研究所）から発表されている。ここでは、インフルエンザワクチンの有効性評価モニタリングを実施している大阪地区におけるインフルエンザの流行状況を解析することを目的とした。さらにワクチンの有効性を低下させる原因である、臨床的にインフルエンザと診断されたがインフルエンザウイルスが陰性だった検体について原因となるウイルスを検索した。

B. 研究方法

インフルエンザ定点サーベイランス

感染症発生動向調査事業に則り、大阪府感染症情報センターから発出される患者情報を用いた。

インフルエンザ病原体サーベイランス

感染症発生動向調査事業病原体定点および大阪府立公衆衛生研究所において実施された病原体検査情報に基づいている。冬期にインフルエンザ患者から採取された上気道由来検体は、MDCK 細胞を用いたウイルス分離、および国立感染症研究所のマニュアルに準拠したリアルタイム RT-PCR 検査に供し、インフルエンザウイルスの遺伝子検査を実施した。分離されたインフルエンザウイルス株の一部は、HA 全長の塩基配列を解析しワクチン株との比較、地域特異性、流行時期との関連について検討した。

さらに、インフルエンザウイルスが検出されなかった検体については、インフルエンザ様疾患の病原体検索として 10 種類の呼吸器ウイルスをリアルタイム PCR 法にて検査した。

（倫理面への配慮）

インフルエンザ定点サーベイランスに関しては、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 16 条（情報の公開）に則り実施される大阪府感染症情報センターから発表されるデータを用い

ている。インフルエンザ病原体サーベイランス、およびウイルス性呼吸器疾患の病原体検索に関しては、すでに大阪健康安全基盤研究所倫理委員会で承認済みである。

C. 研究結果

インフルエンザ定点サーベイランス

2016/17 シーズンの大阪府内におけるインフルエンザの検出開始時期は 2016 年第 40 週からで、定点あたり患者数が 1.0 を越えたのは第 47 週～2017 年第 18 週であった (図 1)。全国的には、過去 2 シーズンと比較すると、患者数の推移、流行期間は 2014/15 シーズンに類似しており、同シーズンも主流は AH3 亜型であり、B 型が散発的に見られたシーズンであった。大阪府内では、2014/15 シーズンと比較して患者数は多く、2017 年第 4 週、5 週をピークとしてその後漸減したが、例年に比較して終息するまでの期間は長く、第 29 週にかけて断続的に B 型の検出が見られた。

インフルエンザ病原体サーベイランス

2016/17 シーズンにインフルエンザ患者より検出されたウイルスで最も多かったのは AH3 亜型で 86.2% (219 検体) を占め、ほぼ単独流行であったことが伺えた。地域小流行的に AH1pdm09 亜型 (4.3%)、B 型 Victoria 系統 (4.3%)、同 Yamagata 系統 (5.1%) が検出された。

分離株の解析

A 型の各亜型ウイルスについて分離株の HA 全長のシーケンス解析を行った。AH1pdm09 亜型ウイルスについては、解析に用いた臨床株のシーケンスは昨シーズンに引き続き、全てサブクレード 6B に属し、その内、今シーズンの 1 株が 6B.2 に属したが、残りの 10 株は S84N, S162N, I216T のアミノ酸置換を持つ 6B.1 に属した。サブクレード 6B.1 内で集団はさらに分岐し、A215G または A215E 置換を持つグループと、共通のアミノ酸置換を持たないグループを形成した (図 2)。

AH3 亜型ウイルスについては、解析に用いた 20 株は全株とも、サブクレード 3C.2a に属しており、その中の 75% (15 株) が、サブクレード 3C.2a から派生し、アミノ酸の置換、N171K, I406V, G484E を特徴とするサブクレード 3C.2a1 に属していた (図 3)。一部の例外があるものの、K92R, N121K, H311Q, I406V の共通のアミノ酸置換を持つグループに属する株は、2017 年 3 月以降の株が

多く、今後このグループから主流株が出現する可能性があると考えられた。しかし、国立感染症研究所にて実施された AH3 亜型株の中和試験による詳細な抗原解析結果によると、変異株と判定された A/Osaka/109/2017 株が Y94H, I230V, A372S のアミノ酸置換を持ち、同じグループに 2 月に北河内の定点で分離された 2 株が含まれている。3 月以降の分離株はこのグループに属する株がなかったが、この抗原変異株を含むグループが今後、流行して行く可能性も考えられた。

インフルエンザウイルス以外の呼吸器ウイルスの検出

期間中にインフルエンザウイルスが検出されなかった 37 検体のうち、16 検体からその他の呼吸器ウイルスが検出された (図 1、表 1)。11 検体からは 1 種類のウイルスが検出され、5 検体からは 2 種のウイルスが検出された。最も多く検出されたのは、ヒトメタニューモウイルス 5 検体であった。その内の 2 検体は他のウイルスが同時に検出されていた。

D. 考察

2016/17 シーズンのインフルエンザの流行は、AH3 亜型が主流であり、2 シーズン前の 2014/15 シーズンと同様であった。大阪府内の患者数を比較すると 2 シーズン前よりもピーク時の定点あたり患者数は多く、全体の患者数の推移も 2 週間程度後方にずれていた。また割合は低いながらも B 型の地域流行が長く続き 5 月の中旬まで検出された。近年、臨床現場では冬期以外でもインフルエンザ迅速診断キットを使用するケースが増えてきており、B 型の長期間の検出の要因となっている可能性も考えられた。

AH1pdm09 亜型ウイルスに関しては検査に供した 11 株の内、1 株のみが 6B.2 クレードに属し、他の 10 株が 6B.1 クレードに属していた。6B.1 クレードには WHO 推奨の 2017/18 シーズンワクチン株と A215G または E の共通変異を持つ 2 つのグループが存在しており、いずれかのグループから今後の流行株が派生してくると思われる。当シーズンは地域流行のみであったため解析数は少ないが、少なくとも南河内地区の同一定点周囲では起源を同じくするウイルスの流行があったと考えられた。AH3 亜型ウイルスについては AH3 亜型については解析に用いた 20 株は全株とも、サブクレード 3C.2a に属しており、その中の 75% がサブクレード 3C.2a1 に属していた。AH3 亜型のウイルスは

AH1pdm09 亜型と異なり、類似のシーケンスを持つウイルスが地域に偏在して検出されることはなかったが、4、5月に大阪北部の豊能・三島地区で分離されたウイルスは同じグループに属していた。A型インフルエンザウイルスの流行形態は「global migration」と表現されるように、世界各地の流行株の変異が、地域ごとに異なるのではなく、ある流行株から派生した変異ウイルスの中から、常に1種類のウイルス株が世界中でほぼ同時に選択淘汰されて次の流行株となる事が示されている。大阪府内の分離株で見られた以外のグループから次の流行株が出現する可能性もあり、できるだけ多数の流行株を解析することが必要であると再確認された。

医療機関にてインフルエンザと診断されたが、インフルエンザウイルスが陰性であった検体から、他の呼吸器ウイルスの検出を試みた。過去2シーズンにわたりインフルエンザウイルス陰性検体から呼吸器ウイルスを検索したところ、2014/15シーズンはRSウイルス、ヒトメタニューモウイルスの検出が多かったのに対し、2015/16シーズンでは、アデノウイルス、C型インフルエンザウイルスが目立っていた。今回の検討では、2016/17シーズンは、ヒトメタニューモウイルス、アデノウイルスの検出が多かった。C型インフルエンザウイルスについては日本では偶数年の冬から初夏にかけて流行することが知られているが、ヒトメタニューモウイルスについても同様に隔年の春に流行する事が伺えた。2016/17シーズンは、老人福祉施設における呼吸器疾患の集団発生の原因として本ウイルスが検出されており、インフルエンザウイルスやRSウイルスと同様、抵抗力の低い小児や老人の集団生活の場において、ウイルスの持ち込みに注意する必要がある。インフルエンザと診断されたが、インフルエンザウイルスが検出されなかった37検体については、インフルエンザワクチンの有効性を低く判定する要因となることが考えられるため、流行期にあっても他のウイルスが検出されることを念頭に置かなければならない。

E. 結論

2016/17シーズンのインフルエンザの流行は2シーズン前の2014/15シーズンと同様AH3亜型が主流流行であった。詳細を見ると流行のピーク等は異なっていたが、今後も引き続き流行形態、他のウイルスの検出頻度などのデータを蓄積し、ワクチン株

と流行株の遺伝子配列の比較と併せて検討していくことで、ワクチンの効果判定を推測する一助になると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中田恵子, 上林大起, 森川佐依子, 大塚真紀
海外での感染が疑われた患者からの EV-D68
家族内感染事例 病原微生物検出情報
Vol.39 No.1 (2018.1) p.9-11

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

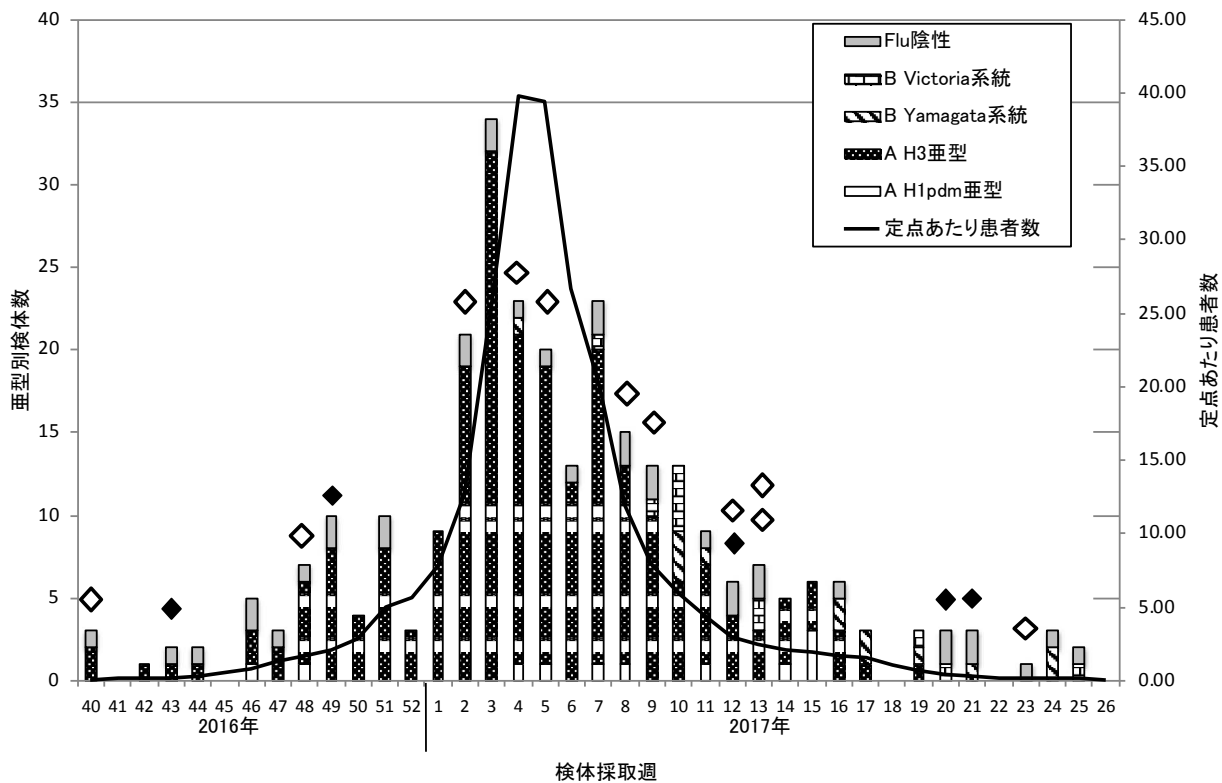


図1. 2016年第40週～2017年第26週のインフルエンザウイルス検出状況と定点あたり患者数の推移
棒グラフ上に、インフルエンザウイルス(Flu)陰性であった検体からその他の呼吸器ウイルスが
1種(◇) または 2種(◆) 検出された事を示す。ウイルス種は表1に掲載。

表1. インフルエンザウイルス陰性検体からの他の呼吸器ウイルス検出状況

検体採取週		検出ウイルス
2016年	第40週	ヒトメタニューモウイルス (老人福祉施設集団発生)
	第43週	C群ライノウイルス + コロナウイルスNL63 重感染
	第48週	コロナウイルスOC43
	第49週	アデノウイルス + EV/RV not typed 重感染
2017年	第2週	コロナウイルスNL63
	第4週	A群ライノウイルス
	第5週	ヒトメタニューモウイルス
	第8週	アデノウイルス
	第9週	アデノウイルス
	第12週	アデノウイルス
	第13週	ヒトメタニューモウイルス + ヒトボカウイルス 重感染 ヒトメタニューモウイルス コロナウイルスOC43
	第20週	ヒトメタニューモウイルス + B群ライノウイルス 重感染
	第21週	ヒトパレコウイルス + C群ライノウイルス 重感染
	第23週	C群ライノウイルス

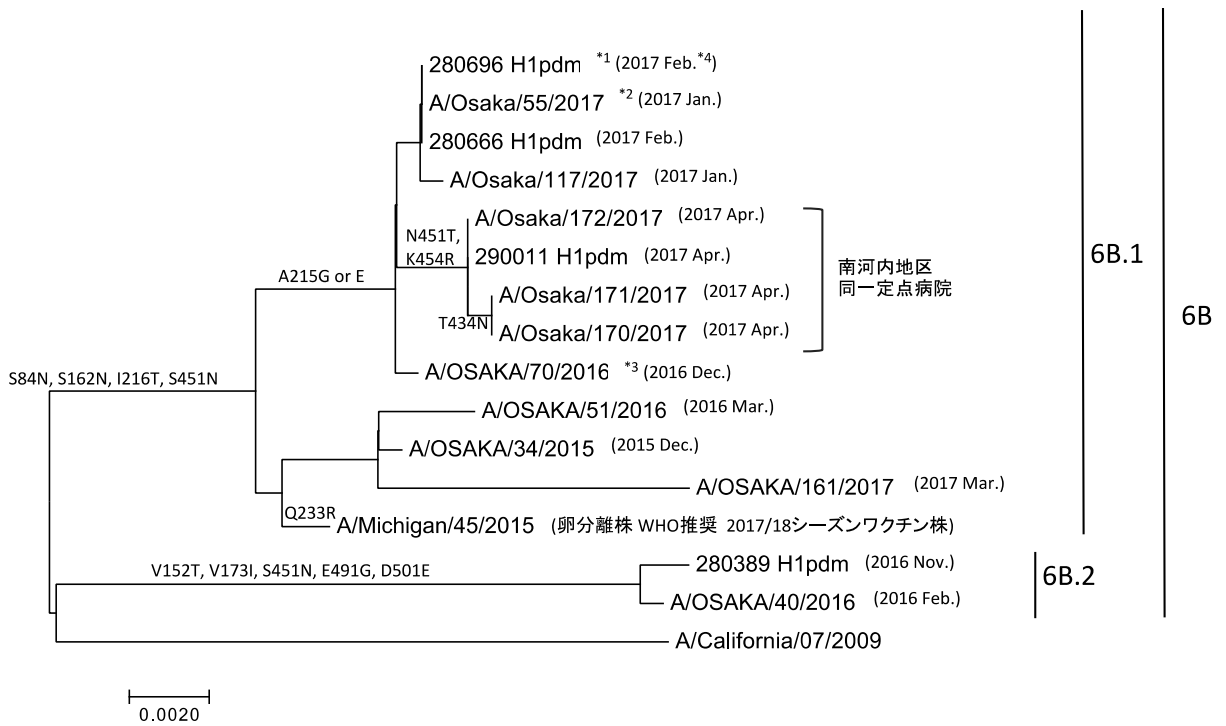


図 2. A H1pdm 亜型 HA 全長の遺伝子系統樹解析

- *1 6桁の数字は、分離陰性のため直接検体中の RNA から HA 遺伝子を検出した株の検体番号
- *2 OSAKA 表記は、国立感染症研究所での解析データ
- *3 Osaka 表記は当所での解析データ。
- *4 () 内は検体採取年月を示す。

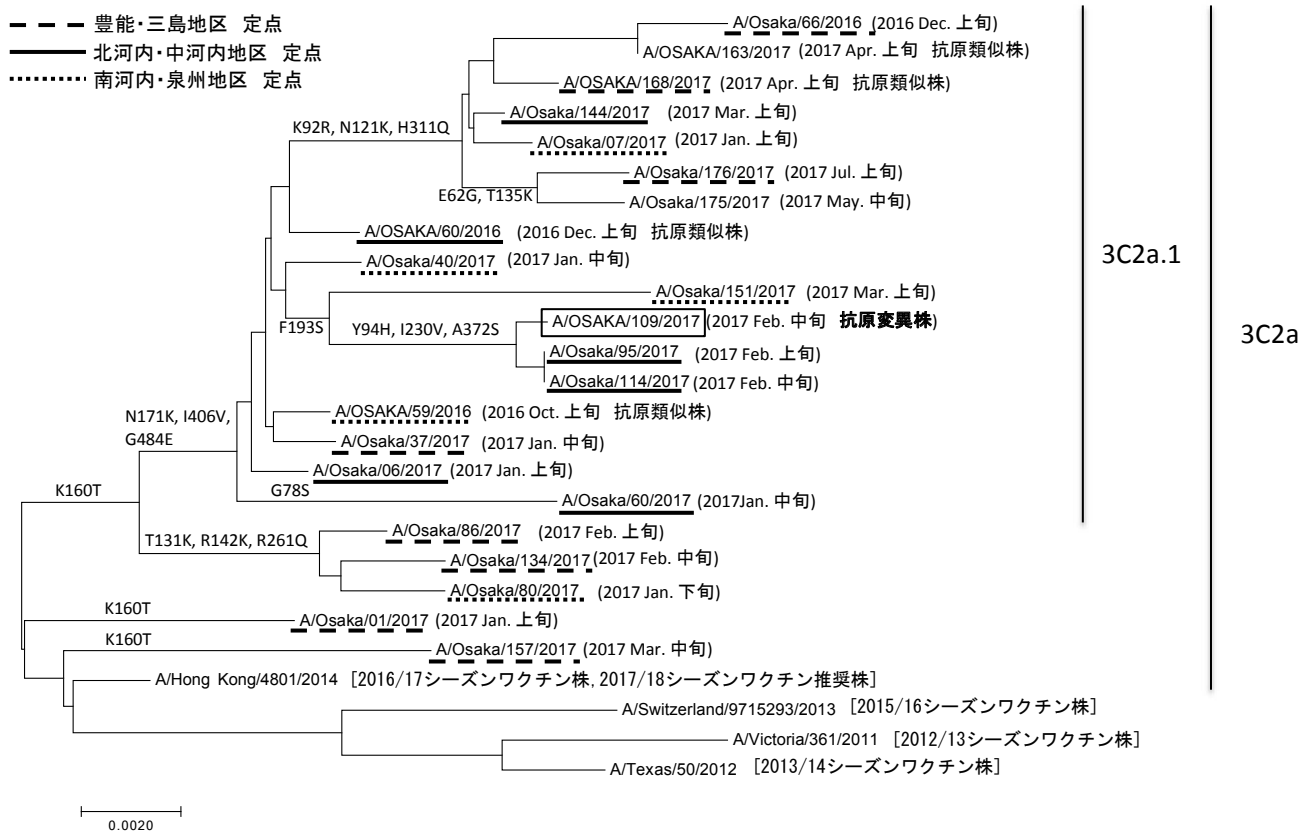


図 3. AH3 亜型 HA 全長の遺伝子系統樹解析
 無下線の株は選択した 3 定点以外の定点からの分離株を示す。
 表記は図 2 と同様