

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

2022/2023 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

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詳細に解析し、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。

感染症発生動向調査事業病原体定点において、インフルエンザ患者から採取された上気道由来検体を用い、MDCK細胞を用いたウイルス分離、リアルタイム RT-PCR による遺伝子検出を実施した。分離された AH3 亜型インフルエンザウイルス株の一部について、HA 遺伝子全長の塩基配列を解析し、ワクチン株との比較、流行時期との関連について検討した。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を実施した。研究期間中に当所に搬入された検体は 97 検体であり、検出されたウイルスは 89 検体が AH3 亜型陽性であったことから、当該シーズンの流行は AH3 亜型の単独流行であり、地域的に AH1pdm09 亜型と B 型 Victoria 系統が小さく流行したと考えられた。AH3 亜型ウイルス分離株の遺伝子系統樹解析の結果、各ウイルスが属する系統樹上のクレードは全国の結果と同様であったが、その分布は異なっており、**3C.2a1b.2a.2b** に属する株の割合は全国に比べ少ない傾向が見られた。

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詳細に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における患者サーベイランス
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健康安全基盤研究所（以下 当所）において実施された病原体検査情報に基づいている。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 A 型 AH3 亜型インフルエンザウイルス株の一部について、HA 遺伝子全長の塩基配列を解析した。得られたデータは、ワクチン株との比較、流行時期との関連について検討した。

インフルエンザウイルス陰性検体からの呼吸器ウイルス検索

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、大阪健康安全基盤研究所倫理委員会で承認済みである(承認番号1402-02-4)。

C. 研究結果

1. インフルエンザ定点サーベイランス、病原体サーベイランスに基づく大阪府内のインフルエンザ流行状況とインフルエンザウイルス検出結果

2022/2023シーズンにおいて、インフルエンザ流行期入りの目安となる「定点あたりの患者数」が1を超えたのは、前回流行が見られた2019/2020シーズンより4週遅い第51週(12月19日～12月25日)であった。定点あたり患者数が30.0を超えた警報域の週は認められず、2023年第5週にピークの29.9となった後患者数は速やかに減少したが、第19週の0.48以降に患者数は増加に転じ、第33週以降再び1.0を超えた流行期となった。2019/2020シーズンの流行と比較すると、ピークに達するまでの患者数の増加傾向、ピーク後の患者数の減少は急速で、ピーク時の患者数は多く、期間中の患者報告数合計も2019/2020シーズンより増加した(図1)。夏に流行期入りしたのは2009年のH1pdm09亜型のパンデミック時以来となった。

インフルエンザウイルスの検出を、2022/2023シーズンとなる2022年第36週～2023年第35週までに採取され、当所に搬入された97検体に対して実施した。シーズン最初の検体搬入は第44週であり、以降シーズン終了の第35週まで断続的に検体搬入が続いた。研究期間中に検出されたウイルスは89検体がAH3亜型陽性、2検体がAH1pdm09亜型陽性、1検体がB型Victoria系統陽性であったことから、今シーズンの流行はAH3亜型の単独流行であり、地域的にAH1pdm09亜型とB型Victoria系統が小さく流行したと考えられた。研究期間中に

B型Yamagata系統は検出されなかった(図1)。

また、前シーズンである2021/2022シーズンは定点あたり患者数が1.0を超えるインフルエンザの流行期は認められなかった。しかし、シーズン終了近くの2022年第27週から府内で患者数報告が増加し、第27週から週を追うごとに17、75、104、57例の患者発生が報告され、搬入された検体からはAH3亜型が検出された(データ示さず)。

2. インフルエンザウイルス分離株の遺伝子系統樹解析および抗原性解析

国内におけるAH3亜型ウイルス分離株の遺伝子系統樹解析の結果については、国立感染症研究所公表のクレードの記載法に従った。HA遺伝子系統樹上の各クレードは、3C.2a1b.2a(K83E, Y94N, I522M)内に属している()内は特徴的なアミノ酸変異)。このクレード内には3C.2a1b.2a.1(F193S, Y195F, G186S, S198P)および3C.2a1b.2a.2(F193S, Y195F, Y159N, T160I, L164Q, G186D, D190N)が派生している。3C.2a1b.2a.2は更に、3C.2a1b.2a.2a(H156S)(省略名: 2a、代表株A/Darwin/9/2021)、3C.2a1b.2a.2b(E50K, F79V, I140K)、3C.2a1b.2a.2c(S205F, A212T)、3C.2a1b.2a.2d(G62R, H156Q, S199)に分岐している。また2a内は2a.1(D53G, D104G, K276R)、2a.1a(2a.1+L157I, S262N)、2a.1b(2a.1+I140K, R299K)、2a.2(2a+I25V, D53G, R201K, S219Y)、2a.3(2a+D53N, N96S, I192F, N378S)、2a.3a(2a.3+E50K)、2a.3a.1(2a.3a+I140K, I223V)、2a.3b(2a.3+I140M)に細分化される。

大阪府内での2022/2023シーズンの分離株について解析した結果、全国と同様に2022年7月、11月の分離株であるA/OSAKA/1/2022、A/OSAKA/2/2022は2a内でD53N, P289S, R307Kを持つウイルスであったが(図2 今期ワクチン株A/Darwin/9/2021の下部2株)、流行期に入ってから分離されたA/OSAKA/1/2023以降の分離株は2a.3aと2a.1に属する株がおおよそ1:1であり、2a.1内では2a.1bに属する株が多くを占めた(図2)。シーズン末の2023年8月に分離された株は5株あり、全て2a.3a.1に属した。

抗原性解析に関する2022/2023シーズンの還元データでは、解析された6株はいずれもワクチン株であるA/Darwin/9/2021に対し抗原類似株と判定された。

キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤であるバロキサビルマルボキシルの耐性遺伝子変異を検出するため PA 遺伝子の部分塩基配列を決定したが、シーズン末までの全ての分離株においては、耐性遺伝子変異は見られなかった。

3. インフルエンザウイルス以外の呼吸器ウイルスの検出

2022/2023シーズンにおいて、臨床症状からインフルエンザと診断されたが、その患者から採取された上気道由来検体からインフルエンザウイルスが検出されなかった検体は 5 検体であった。その内、迅速診断キットにて A 型インフルエンザ陽性と診断されていた患者の検体は 2 検体、キットにて B 型が陽性であった検体は 2 検体、他の 1 検体はキット実施状況が不明であった。この 5 検体のうちで、他の呼吸器ウイルスが検出されたのは 3 検体で、全てキット陽性例からであった（表 1）。検出されたウイルスはパレコウイルスが 2 検体、ライノウイルスが 1 検体であり、ライノウイルスは BLAST を用いた型別の結果、C16 型と判定された。

D. 考察

2022/2023シーズンの大阪府内におけるインフルエンザの流行は、前回の流行シーズンより 4 週遅い 2022 年第 51 週に定点あたりの患者数が 1.0 を超え流行期入りとなった。患者数はその後増加し、2023 年第 5 週に定点あたり患者数が 29.9 となったのをピークに減少に転じ、第 15 週に定点あたり 1.0 を下回り一旦流行期は終了となったが、第 19 週の 0.48 以降に患者数は増加に転じ、第 33 週以降再び 1.0 を超えた流行期となった。前回流行が認められた 2019/2020 シーズンと同様に定点あたり患者数が 30.0 を超えた警報域の週はなく小規模な流行となった。これは、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大防止策として、一般的な飛沫感染防止策（手洗い実施、マスク着用）が継続して徹底されていることが影響していると考えられる。

当所にインフルエンザ指定提出機関から搬入される検体は、迅速診断キットでインフルエンザ陽性であった患者由来のものが多く、迅速診断結果が表記されていない検体も含めた 97 検体に対するインフルエンザウイルスの検出率は 94.8% と高値であった。

2022/2023シーズンの病原体サーベイランスに

基づく検査による検出ウイルスは、全国データでも AH3 亜型がほとんどを占めており、大阪府においても同様であった。前回流行が認められた 2019/2020 シーズンは AH1 pdm09 亜型と B 型 Victoria 系統の検出が主であり、全国的に AH3 亜型の検出が少なかったこと、さらにその後 2 シーズンは新型コロナウイルスの流行の影響を受けインフルエンザの流行が見られなかったことから、地域の AH3 亜型に対する感染抗体の保有率は低下しており、感染防止策が徹底されていた中でも流行が見られたと考えられた。

国内における AH3 亜型ウイルス分離株の遺伝子系統樹解析の結果については、国立感染症研究所から、HA 遺伝子系統樹上のクレード 3C.2a1b.2a 内の 3C.2a1b.2a.1 および 3C.2a1b.2a.2 について、「流行の中心は 3C.2a1b.2a.2 であり、更にこれらが分岐し遺伝子的に多様化が進んでいる。国内流行株では、2022 年 7～8 月は 2a 内で D53N, P289S, R307K を持つウイルスが主流であったが、2022/2023 シーズンを通しての主な流行状況は、2a.3a (21.1%)、2a.3a.1 (15.2%)、3C.2a1b.2a.2b (44.9%) となっている。」と公表されている。

大阪府内では前回流行が見られた 2019/2020 シーズンに当課で分離された 2 株は 3C.2a1b.1 に属した。2019/2020 シーズンにおいては、2019 年 9 月以降の全国の分離株の 56.0% がこのクレードに属していたが、現在はこのクレードから派生した株は報告されていない。大阪府内での 2022 年 7 月からの分離株について解析した結果、全国と同様に 7 月、11 月の分離株である A/OSAKA/1/2022、A/OSAKA/2/2022 は 2a 内で D53N, P289S, R307K を持つウイルスであったが、流行期に入ってから分離された A/OSAKA/1/2023 以降の分離株は 2a.3a と 2a.1 に属する株がおおよそ 1 : 1 であり、2a.1 内では 2a.1b に属する株が多くを占めた（図 2）。また、3C.2a1b.2a.2b に属する分離株の割合は全国とは異なりやや少なく、2a.3a や 2a.1 に属する株の 3 分の 1 程度であった。一方、2a.3a.1 に属する分離株は 4 月までの採取検体から解析した中では 1 株のみであったが、8 月の分離株は全てこのクレードに属した。第 36 週を迎える 9 月より 2023/2024 シーズンとなるが、夏期にもかかわらず流行期の状態が続いており、冬期に向けて主流株の変異状況に注意が必要である。

抗原性解析結果においては、国立感染症研究所か

ら還元された2022年7月のAH3亜型分離株の解析結果では、2021/2022シーズンのWHOのワクチン推奨株であるA/Cambodia/e0826360/2020(細胞分離株)に対するフェレット感染血清と反応性の低下が認められたが、2022/2023シーズンのワクチン推奨株であるA/Darwin/9/2021(細胞分離株)とは類似の抗原性であったことが報告されており、また、2022/23シーズン流行期の分離株6株の解析結果もA/Darwin/9/2021と類似であった。全国データでも、抗原変異株と判定された株は解析株のうちの1.0%であり、WHOの次シーズン2023/2024のワクチン推奨株もAH3亜型は変更なくA/Darwin/9/2021となっている。一方、2022/2023シーズンに流行しなかったAH1pdm09亜型、B型については、世界各国での流行株の抗原性解析結果を受けて、それぞれ推奨株がA/Victoria/4897/2022、B/Austria/1359417/2021と変更されており、さらに我が国では3シーズン流行が見られていないことから、次シーズン流行前のワクチン接種が重要である。

2023年5月8日以降、新型コロナウイルス感染症の類型が5類へと移行となり、それに先立って3月13日よりマスク着用が個人の判断に委ねられることとなった。これまでは新型コロナウイルス感染症対策として飛沫感染防止策が徹底されていたことで、飛沫感染を主な感染ルートとする呼吸器ウイルス感染症の流行は総じて抑えられてきた。インフルエンザの地域での流行は学校内へのウイルスの持ち込みによる集団感染によって拡大していくことが多く、校内でのマスク着用が個々の判断となった後、集団での感染リスクは増加すると考えられた。実際に2023/2024シーズンはシーズン前の夏から初秋にかけてすでに全国的に流行が見られており、本格的な流行期となる2023年冬から2024年春までの流行状況が危惧される。

PA遺伝子の部分塩基配列を決定し、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤であるバロキサビルマルボキシルの耐性遺伝子変異の有無を調査した。大阪府内においては2022/2023シーズンのインフルエンザウイルス分離株では耐性遺伝子変異は検出されなかったが、全国データを見ると、全国から報告があったAH3亜型604株のうち11株(1.8%)で耐性変異が検出されており、6株は薬剤未投与例からの検出例であったと報告されている。抗インフルエンザウイルス薬の使用状況に影響されるが、今

後耐性変異を有する株が広がってくるのか、引き続きのモニタリングが必要である。

2022/2023シーズンのインフルエンザの流行は小規模であったため、当課に搬入されたインフルエンザ疑いの検体数は少なく、それに応じてインフルエンザウイルスが検出されなかった検体も5検体と少なかった。他の呼吸器ウイルスが陽性となった検体も3検体と少なく、うち2検体からパレコウイルス、1検体からはC群ライノウイルス16型が検出された。全国的には2022年夏期にパレコウイルス3型、その後秋期に1型の検出が増加していたが、2023年に入ってからほとんど検出されおらず、今回検出された2検体においては散発例であったと考えられた。

E. 結論

2022/2023シーズンのインフルエンザの流行は新型コロナウイルス感染症の世界的流行を受け、2シーズンぶりの流行となった。また、冬期の流行のち、シーズン末となる8月から再び流行期に入るという2009年のパンデミック以来となる夏期の流行が見られた。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(発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

なし

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

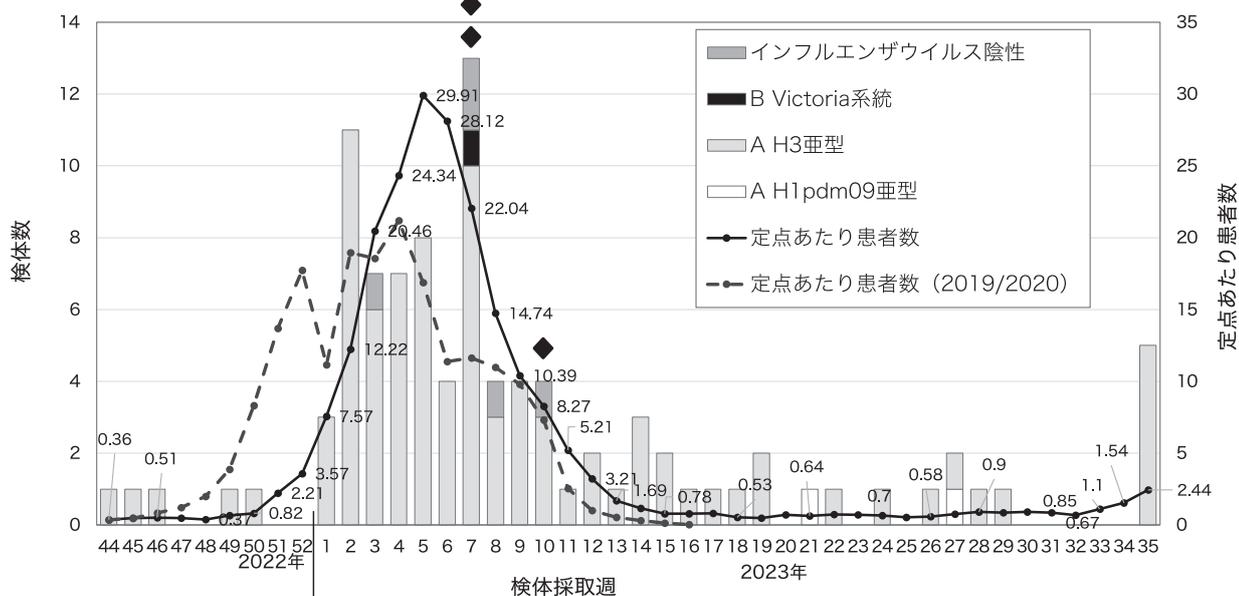
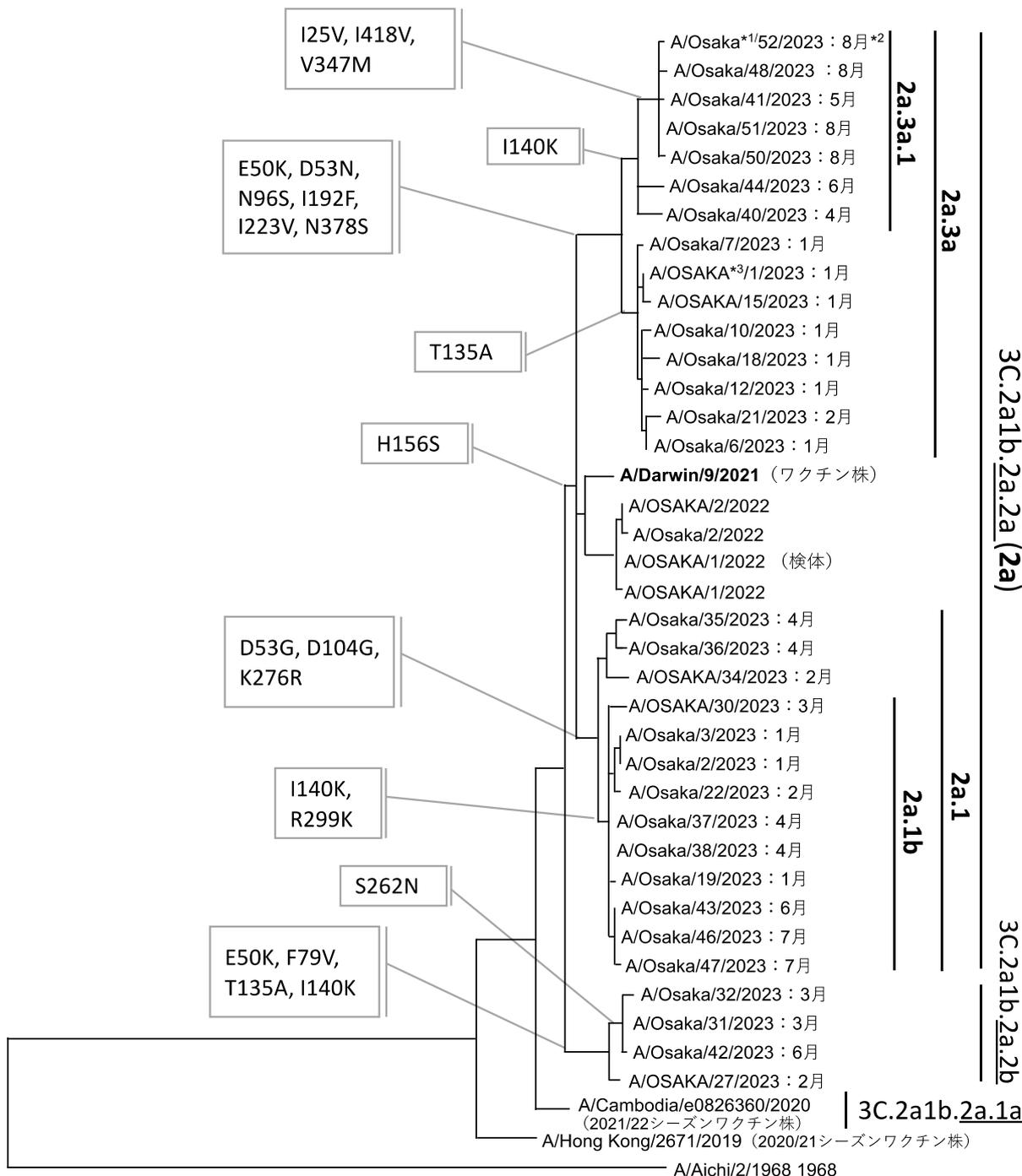


図1. 2022/2023シーズンのインフルエンザウイルス検出状況と定点あたり患者数

定点あたり患者数（折れ線）と病原体定点より搬入された上気道由来検体からのインフルエンザウイルス検出状況を示す。棒グラフ上のシンボル（◆）は陰性検体よりインフルエンザウイルス以外の呼吸器ウイルスが検出されたことを示す。検出ウイルス種は表1に示す。

表1. インフルエンザウイルス検出陰性検体からの呼吸器ウイルス検出状況

検体採取週	検出ウイルス（インフルエンザ迅速診断キットの情報）
2023年 第7週	パレコウイルス（A型インフルエンザ陽性）
第7週	C群ライノウイルス16型（B型インフルエンザ陽性）
第10週	パレコウイルス（A型インフルエンザ陽性）



0.02

図2. AH3亜型HA 全長の遺伝子系統樹解析

*1 [Osaka]表記は当所にて行ったシーケンスデータ

*2 株名の後ろに検体採取月を示す

*3 [OSAKA]表記は当所の分離株を国立感染症研究所にて解析したデータ