

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

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

月報

Vol.45 No.11 (No.537)

2024年11月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康・生活衛生局
感染症対策部感染症対策課

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

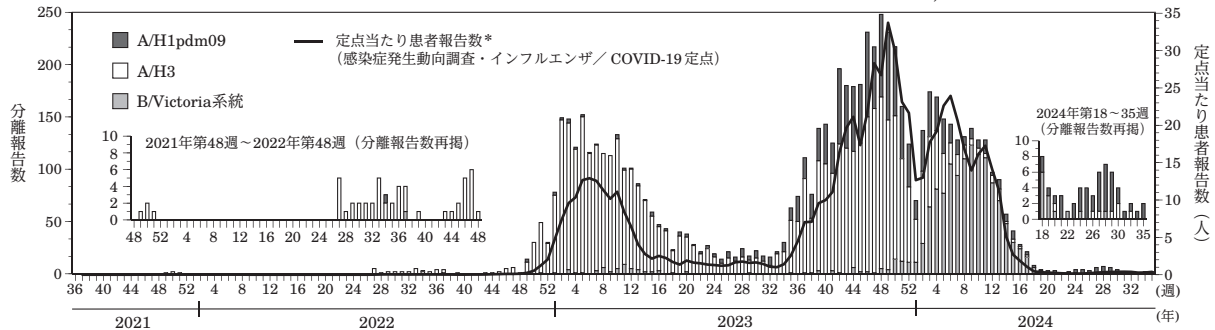
(禁、無断転載)

2023/24シーズンのインフルエンザ分離株の解析4, 2024年度インフルエンザワクチン用製造株と推奨理由8, 2023年度感染症流行予測調査におけるインフルエンザ抗体保有状況および予防接種状況11, 鳥・ブタインフルエンザウイルスのヒト感染事例の状況13, 哺乳類への高病原性鳥インフルエンザウイルスA (H5N1) 感染拡大15, 2024年米国における乳牛の鳥インフルエンザウイルスA (H5N1) 感染事例16, 牛のC型およびD型インフルエンザウイルス17, フレパンデミックワクチン株の選定ならびにワクチンの準備状況19, 今後期待される新形式インフルエンザワクチン20, 欧米諸国および本邦におけるSARIサーベイランス22, 小学校におけるブレイクスルー水痘の集団感染事例; 富山県24, 手足口病患者からの週別エンテロウイルス分離/検出報告数と割合および小児科定点当たり患者報告数の推移, 2024年第1~41週現在26

本誌に掲載されている特集の図、表は、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および病原体検出に関するデータ、ならびに2) 感染症に関する上記1) 以外のデータ、に基づいて解析、作成された。データは次の諸機関の協力により提供されている: 地方衛生研究所、保健所、地方感染症情報センター、厚生労働省検疫所、健康・生活衛生局。なお掲載されている原稿は、本誌から執筆を依頼したものである。

<特集> インフルエンザ 2023/24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/COVID-19 定点当たり患者報告数の推移, 2021年第36週~2024年第35週



(病原体検出情報サブシステム: 2024年9月26日現在報告数) (感染症発生動向調査: 2024年9月18日現在報告数)

2023/24シーズン(2023年第36週~2024年第35週)のインフルエンザは、2022/23シーズン中に流行開始の指標である定点当たり報告数が1.00を下回る週がなかったため、シーズン最初から流行状態であった。

2023/24シーズン患者発生状況(2024年9月18日現在): 感染症発生動向調査では、全国約5,000のインフルエンザ/COVID-19 定点医療機関(小児科約3,000, 内科約2,000)から毎週、インフルエンザ患者数が報告される(届出基準は<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou11/01-05-28.html>)。全国の定点当たり報告数は、2023年第36週(2023年9月4~10日)の時点で4.48(患者報告数22,148)であり、前シーズンからの流行が続いた。その後流行は拡大し、第49週(2023年12月4~10日)に33.73(患者報告数166,776)となりピークを迎えた。以降は年末に向かって減少したが、2024年第1週以降再び増加し、第6週(2024年2月5~11日)に2回目のピーク(定点当たり報告数23.93, 患者報告数118,254)となり、それ以降減少した。第18週(2024年4月29日~5月5日)に定点当たり報告数が1.00を下回った(図1)。

定点報告を基にした、全国医療機関を受診したインフルエンザ患者数の推計では、累積推計受診者数約1,824万人(2023年第36週~2024年第35週)となり、2022/23シーズン(485万人)を大幅に上回った。

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よ

る入院患者総数は19,389人であり、2022/23シーズン(3,582人)を大幅に上回った。

全数把握5類感染症である急性脳炎(脳症を含む)にインフルエンザ脳症として届け出られたのは193例であった。

2023/24シーズンは、シーズン当初より2022/23シーズンからの流行が続いたため、流行の終わりまでの期間が長く、累積推計受診者数、入院患者総数、インフルエンザ脳症患者数も新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行以前の水準と同様となった。

2023/24シーズンウイルス分離・検出状況(2024年9月26日現在): 全国の地方衛生研究所・保健所が分離・検出し、インフルエンザ病原体サーベイランスに報告したインフルエンザウイルス数は7,789(分離4,728, 検出のみ3,061)(3ページ表1), うち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7,413, 定点以外の検体からの分離・検出数は376であった(3ページ表2)。型・亜型別ではA/H1pdm09亜型が2,090株, A/H3亜型が3,614株(A亜型不明は17株)で, B/Victoria系統が2,005株, B/山形系統の報告はなかった(B型系統不明は62株)。2024年初め頃まではA/H3亜型とA/H1pdm09亜型が流行していた(A/H3 > A/H1pdm09)が、それ以降はB/Victoria系統の報告数が増えた(図1および3ページ図2)。

2023/24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

(2ページにつづく)

(特集つづき)

析を行った(本号4ページ)。A/H1pdm09亜型ウイルスのヘマグルチニン(HA)遺伝子解析の結果、解析した株はクレード5a.2aあるいは5a.2a.1に属した。抗原性解析では、2023/24シーズン世界保健機関(WHO)推奨ワクチン株A/Victoria/4897/2022の卵分離株に対するフェレット感染血清とよく反応した。また、ワクチン接種後のヒト血清を用いた解析でも、解析株とはおおむね反応した。A/H3亜型ウイルスのHA遺伝子解析の結果、解析した株はクレード2a.3a.1内の、さらに多様なサブクレードに分かれ、多くはJ.1に属した。抗原性解析の結果、ほとんどの株は2023/24シーズンWHO推奨ワクチン株のA/Darwin/9/2021の卵分離株に対するフェレット感染血清とおおむねよく反応したが、JあるいはJ.2に属するウイルスに対するフェレット感染血清との反応性の方がより良い傾向であった。ワクチン接種後のヒトの血清については、流行の多かったJ.1およびJ.2に属するウイルスとの反応性が低下した。B/Victoria系統ウイルスのHA遺伝子解析では、解析したウイルスはすべてクレード1A.3a.2に属した。抗原性解析では試験したすべての株が、2023/24シーズンWHO推奨ワクチン株のB/Austria/1359417/2021に対するフェレット感染血清とよく反応した。ワクチン接種後のヒト血清についても、流行株とよく反応した。B/山形系統は解析された株がなかった。

2023/24シーズン分離ウイルスの薬剤耐性(本号4ページ):日本ではノイラミニダーゼ(NA)阻害剤4種(オセルタミビル, ザナミビル, ペラミビル, ラニナミビル)および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)が抗インフルエンザウイルス薬として承認され、主に使用されている。解析した2023/24シーズンのB型ウイルスは、NA阻害剤およびバロキサビルに対する耐性株ではなかった。解析したA/H1pdm09亜型は、NA阻害剤およびバロキサビルに対する耐性株が検出された。A/H3亜型ウイルスは、NA阻害剤に対する耐性株ではなかったが、バロキサビルに対する耐性株が検出された。

2023/24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、2023年7~9月に採取された血清(3,958名)を用いて、2023/24シーズン前の国内のインフルエンザワクチン株に対する年齢群別の抗体保有割合(HI価 $\geq 1:40$)を調査した(本号11ページ)。A/H1pdm09亜型ワクチン株に対する抗体保有割合は、ワクチン株が変更されたこともあり、全年齢で20%未満と非常に低い保有割合であった。A/H3亜型ワクチン株は前年度(2022年度)と同じワクチン株であったが、全体として抗体保有割合は40%未満で、0~4歳群と70歳以上の群で15%未満と低い割合であった。B/山形系統のワクチン株に対しては、過去3年度と同様の傾向を示し、A型と比べ高い傾向にあり、30~34歳群がピークであった。B/Victoria系統のワクチン株に対しては、保有割合は前年度よりは高く、保有割合のピークは55~59歳群(44.4%)であった。35~39歳群以下では20%未満の保有割合であった。

季節性インフルエンザワクチン:2023/24シーズンはA型2亜型とB型2系統による4価ワクチンとして約3,135万本が製造され、約2,432万本(推計値)が使用された(1mL/本として、1回接種当たり0.5mL)。2024/25シーズンワクチン製造株は、A/H1pdm09亜型:A/ビクトリア/4897/2022(IVR-238)、A/H3亜型:A/カリフォルニア/122/2022(SAN-022)、B/ビクトリア系統:B/オーストラリア/1359417/2021(BVR-26)、B/山形系統:B/プーケット/3073/2013が選定された(本号8ページ)。2024/25シーズンは2,734万本のワクチン製造が見込まれている。

動物由来インフルエンザウイルス:2023年9月以降、鳥インフルエンザウイルスのヒト感染例は、A(H5N1)ウイルスについては、中国で1例、カンボジアで14例、米国で9例、オーストラリアで1例およびベトナムで1例が報告された。A(H5N6)ウイルスのヒト感染例は、中国で5例が報告された。A(H5N2)ウイルスのヒト感染例は、メキシコで2024年4月に1例が報告された。また、A/H5ウイルス(報告時点でNA亜型が不明)のヒト感染例は、米国で5例が報告された。A(H9N2)ウイルスのヒト感染例は、中国で11例、ベトナムおよびインドでそれぞれ1例が報告された。また、中国において、A(H10N3)ウイルスおよびA(H10N5)ウイルスのヒト感染例がそれぞれ1例ずつ報告された。なお、これらのウイルスによるヒト-ヒト感染は確認されていない(2024年9月27日時点)(本号13ページ)。A(H5N1)ウイルスについては、野鳥・家禽での感染だけでなく、近年では、陸生・水生哺乳動物への感染事例が多く確認されており、注視が必要である(本号15ページ)。牛で分離されるインフルエンザウイルスは、主にD型インフルエンザウイルスである(本号17ページ)が、2024年3月には、米国においてA(H5N1)ウイルスによる初の乳牛への感染事例が報告され、そこからヒトへの伝播が確認された(本号16ページ)。近年のA(H5N1)ウイルスの世界的な拡大、それにとまなう哺乳動物への感染事例の増大およびヒトへの感染の可能性の高まりを鑑み、国内備蓄ワクチン株についてA/H5亜型への更新があった(本号19ページ)。

2023/24シーズンにおけるブタインフルエンザウイルスのヒト感染例が米国、ブラジル、スイス、英国、ベトナム、カナダで報告された(2024年9月27日時点)(本号13ページ)。

おわりに:2023/24シーズンのインフルエンザは、3シーズンぶりに流行が戻ってきた2022/23シーズンを大きく上回る報告数であった。ハイリスクグループへのワクチン接種等の公衆衛生上の対策の実施とともに、患者サーベイランス等による流行の把握、病原体サーベイランスに基づく流行株の遺伝子解析、抗原性解析、薬剤耐性調査等による流行ウイルスの監視、ならびに国民の抗体保有状況の調査等を含む、包括的なインフルエンザの監視体制の強化と継続が求められる。また、季節性インフルエンザだけでなく、世界的なA(H5N1)ウイルスの感染拡大からみられるように、動物由来インフルエンザウイルスの監視も重要である。

(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, 2020/21～2023/24シーズン

Table 1. Isolation/detection of influenza viruses during the 2020/21–2023/24 influenza season

型/亜型 Type/subtype	シーズン* season*			
	2020/21	2021/22	2022/23	2023/24
A/H1pdm09	2 (-)	1 (1)	123 (94)	1,184 (906)
A/H3	4 (-)	27 (26)	2,184 (1,431)	2,265 (1,349)
A NT	- (1)	- (-)	0 (16)	1 (16)
B/Victoria	- (-)	- (-)	55 (33)	1,273 (732)
B/Yamagata	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
B NT	- (-)	- (-)	1 (2)	5 (57)
C	1 (-)	- (-)	19 (7)	0 (1)
合計 Total	7 (1)	28 (27)	2,382 (1,583)	4,728 (3,061)

A NT: A亜型未同定, B NT: B系統未同定
 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・保健所で分離されたウイルス報告数, ()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
 (病原体検出情報サブシステム: 2024年9月26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 at 26 September 2024 from prefectural and municipal public health institutes and health centers)

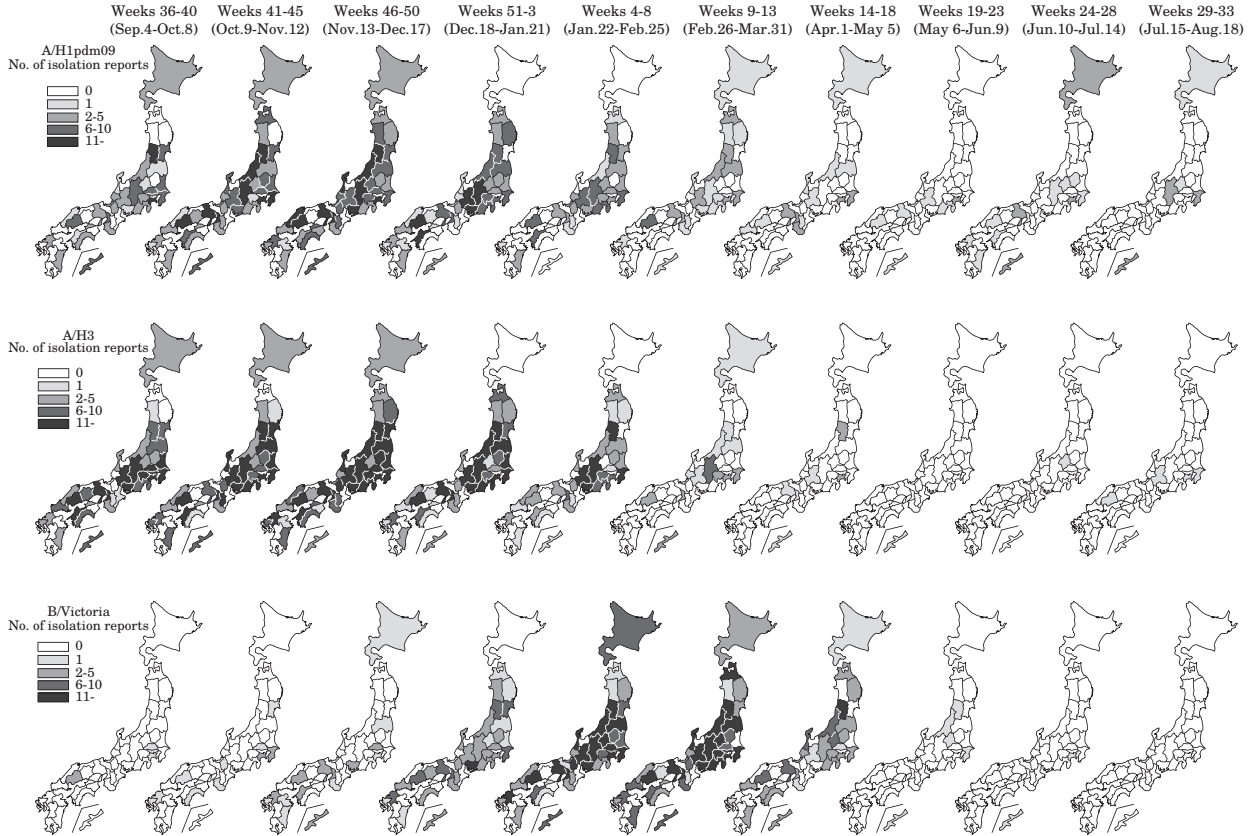
表2. インフルエンザウイルス分離・検出報告数, 2023/24シーズン
 Table 2. Isolation/detection of influenza viruses during the 2023/24 influenza season

型/亜型 Type/subtype	Total (A+B)	(A)	(B)
A/H1pdm09	2,090	1,975	115
A/H3	3,614	3,377	237
A NT	17	16	1
B/Victoria	2,005	1,982	23
B/Yamagata	-	-	-
B NT	62	62	-
C	1	1	-
合計 Total	7,789	7,413	376

(A) インフルエンザ定点 (小児科+内科) - : 報告なし - : no report
 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亜型未同定, B NT: B系統未同定
 A NT: A not subtyped, B NT: B lineage not determined
 2023年9月～2024年8月に採取された検体から各地方衛生研究所・保健所で分離・検出されたウイルス報告数
 (病原体検出情報サブシステム: 2024年9月26日現在報告数)
 Based on samples collected from September 2023–August 2024.
 (Infectious Agents Surveillance System: as at 26 September 2024 from prefectural and municipal public health institutes and health centers)

図2. 都道府県別インフルエンザウイルス分離報告数, 2023/24シーズン

Figure 2. Reported number of isolation of influenza viruses by prefecture in the 2023/24 influenza season



2023年9月～2024年8月に採取された検体から各地方衛生研究所・保健所で分離・検出されたウイルス報告数
 (病原体検出情報サブシステム: 2024年9月26日現在報告数)

Based on samples collected from September 2023–August 2024.
 (Infectious Agents Surveillance System: as at 26 September 2024 from prefectural and municipal public health institutes and health centers)

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型別未実施のものが含まれる場合: 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)

<特集関連情報>

2023/24シーズンのインフルエンザ分離株の解析

1. 流行の概要

2023/24シーズン(2023年9月~2024年8月)のインフルエンザは、世界的には、過去2シーズンにみられたはつきりとした二峰性のピークではなく、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)流行前のようなピークが1つの流行であった。流行のピークは、これまで多くの場合1月であったが、今シーズンは12月にみられ、若干早い流行であった。ウイルスの型としては、A型・B型ウイルスともに検出され、A型ウイルスの検出数がB型ウイルスのそれよりも多かった。国・地域により割合は異なるが、全体としてはA型ウイルスではA(H3N2)が多く検出され、B型ウイルスはすべてがVictoria系統であった。日本の流行は、冬の流行が3シーズンぶりにみられた2022/23シーズンのピーク(2023年第6週)後、全国の定点当たり患者報告数は減少したが1.0以下になることなく、そのまま2023/24シーズンに入った。2023年第36週以降報告数は増加し、第49週でピークとなり年末に向かって減少したが、2024年第1週以降再び増加後、第6週でピークとなり、それ以降減少するという二峰性のピークが確認された。亜型・系統別では、2023年中はA/H3とA/H1pdm09が多く報告された(A/H3>A/H1pdm09)が、年明けからB型(Victoria系統のみ)が多く報告された。

2. 各亜型・型の流行株の遺伝子および抗原性解析

2023/24シーズンに分離されたウイルス株の型・亜型・系統同定は、各地方衛生研究所(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。HI試験が困難な場合はPCR法による亜型同定が推奨されている。感染研では、感染症サーベイランスシステム経由で地衛研および保健所から報告された情報を収集し、分離および型・亜型同定されたウイルス株の分与を受けた。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(5ページ図1):臨床検体を含む国内294株および海外(韓国, モンゴル, ラオス)34株について解析を実施した。最近の流行株はクレード6B.1A.5a.2a(略名:5a.2a=新クレード名C.1)(K54Q, A186T, Q189E, K308R)に属している。C.1(5a.2a)内には、クレード5a.2a.1(P137S, K142R)(=C.1.1)(代表株A/Wisconsin/67/2022), C.1.7(D94N, I533V), C.1.7.2(K142R), C.1.8(V47I, T120A), C.1.9(T120A, K169Q)

などが派生している。またC.1.1(5a.2a.1)内にはサブクレードD(T216A)(代表株A/Victoria/4897/2022), D.1(R45K), D.2(R113K)などが派生しており、世界的にはD, D.1, D.2, C.1.8, C.1.9が主流となっている。解析した国内株の61.9%が5a.2a.1に、38.1%が5a.2aに属した。新(サブ)クレードの分類では、D.2(49.3%), C.1.9(26.9%), C.1.7.2(5.8%), D.1(5.4%), C.1.1(5.4%), C.1(4.4%)などであった。

抗原性解析:8種類の参照ウイルスに対するフェレット感染血清を用いて、国内分離株251株および海外(韓国, モンゴル, ラオス)分離株31株について、HI試験による抗原性解析を行った。その結果、分離株はいずれも2023/24シーズンワクチン株A/Victoria/4897/2022(Dに属する), C.1, C.1.1およびC.1.7に属するウイルスに対するフェレット感染血清のいずれともよく反応した。ワクチン接種を受けたヒトの血清を用いた解析においては、C.1とC.1.1に属するウイルスとよく反応したが、C.1.7に属するウイルスとは反応性が若干低下した。

2-2) A(H3N2)ウイルス

遺伝子系統樹解析(6ページ図2):国内334株および臨床検体を含む海外(韓国, ミャンマー, モンゴル, ラオス)43株について解析を実施した。最近の流行株は、HA遺伝子系統樹上のクレード3C.2a1b.2a.2(Y159N, T160I, L164Q, G186D, D190N)(略名:クレード2=新クレード名G)に属している。クレード2内ではさらに2a(H156S)(=G.1)(代表株A/Darwin/9/2021), 2b(E50K, F79V, I140K)(=G.2)に分岐している。2a内には現在、2a.1b(I140K, R299K)(=G.1.1.2), 2a.3a.1(I140K)(=J)(代表株A/Thailand/8/2022)などが分岐している。2a.3a.1(J)にはさらに、J.1(I25V, V347M), J.2(N122D, K276E), J.3(V505I)などが派生しており、世界的には2a.3a.1(J)内のJ.1およびJ.2が主流である。国内株はすべてクレード2に属し、96.7%が2a.3a.1であり、他に2a.1b, 2bも検出された。新(サブ)クレードの分類では、J.1(66.8%), J.2(18.0%), G.2.1(1.6%), G.1.1.2(1.3%), J(0.8%)であった。

抗原性解析:国内分離株300株および海外(韓国, ミャンマー, モンゴル, ラオス)分離株31株について、8または9種類の参照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行った。国内外の流行株については、試験したほとんどの株が、2023/24シーズンワクチン株のA/Darwin/9/2021(G.1に属する)に対するフェレット血清とおおむねよく反応したが、JあるいはJ.2に属するウイルスに対するフェレット感染血清との反応性の方がより良い傾向にあった。J.2に属するウイルスのうちN158K変異をもつ株はA/Darwin/9/2021およびJ.2クレードに属するウイルスのフェレット感染血清の両方に対して反応性が低下した。ワクチン接種を受けたヒトの血清を用いた解析においては、J.1とJ.2に属するウイルスとの反応性が顕著に低下した。

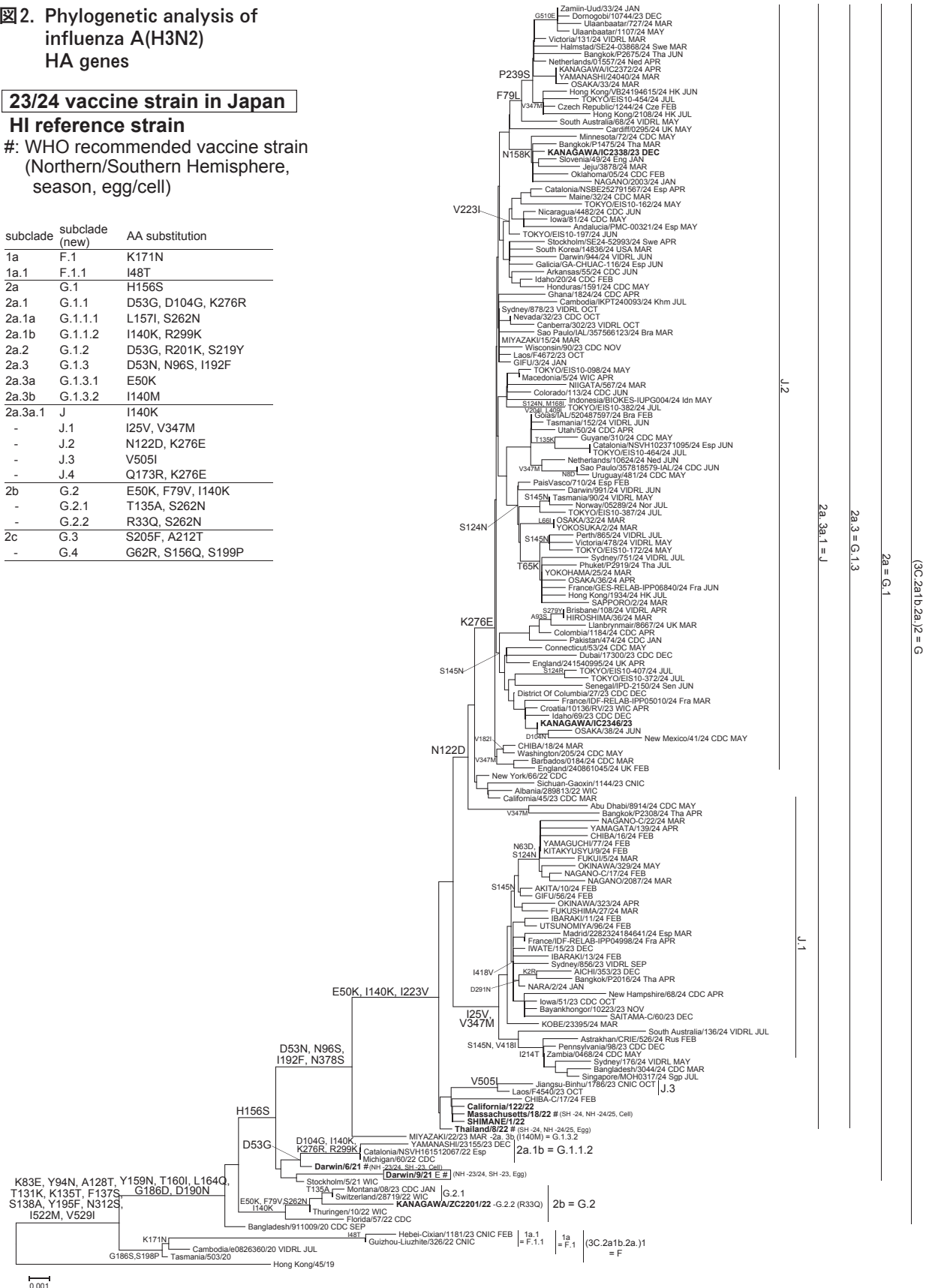
図2. Phylogenetic analysis of influenza A(H3N2) HA genes

23/24 vaccine strain in Japan

HI reference strain

#: WHO recommended vaccine strain (Northern/Southern Hemisphere, season, egg/cell)

subclade	subclade (new)	AA substitution
1a	F.1	K171N
1a.1	F.1.1	I48T
2a	G.1	H156S
2a.1	G.1.1	D53G, D104G, K276R
2a.1a	G.1.1.1	L157I, S262N
2a.1b	G.1.1.2	I140K, R299K
2a.2	G.1.2	D53G, R201K, S219Y
2a.3	G.1.3	D53N, N96S, I192F
2a.3a	G.1.3.1	E50K
2a.3b	G.1.3.2	I140M
2a.3a.1	J	I140K
-	J.1	I25V, V347M
-	J.2	N122D, K276E
-	J.3	V505I
-	J.4	Q173R, K276E
2b	G.2	E50K, F79V, I140K
-	G.2.1	T135A, S262N
-	G.2.2	R33Q, S262N
2c	G.3	S205F, A212T
-	G.4	G62R, S156Q, S199P



成熟HAに3アミノ酸欠損をもつクレードV1A.3 (162-164アミノ酸欠損, K136E) (新クレード名A.3) 内のV1A.3a.2 (略名: 3a.2 = C) (A127T, P144L, K203R)

(代表株B/Austria/1359417/2021) に属している。C内にはC.1 (H122Q), C.3 (E128K, A154E), C.5 (D197E)などが派生しており, C.5にはさらにC.5.1 (E183K),

Victoria系統: 8種類の参照ウイルスに対するフェレット感染血清を用いて、国内分離株188株および海外(韓国, モンゴル, ラオス)分離株20株について、HI試験による抗原性解析を行った。試験したすべての株が、2023/24シーズンのワクチン株のB/Austria/1359417/2021 (Cに属する)に対するフェレット感染血清とよく反応した。ワクチン接種を受けたヒトの血清を用いた解析においても、流行株とよく反応した。

3. 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ウイルス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(商品名シンメトレル)、4種類のNA阻害剤オセルタミビル(商品名タミフル)、ザナミビル(商品名リレンザ)、ペラミビル(商品名ラピアクタ)およびラニナミビル(商品名イナビル)、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(商品名ゾフルーザ)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を示す。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。そこで感染研では全国の地衛研と共同で、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。バロキサビルについては、地衛研においてPA遺伝子解析によるバ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。

3-1) A(H1N1)pdm09ウイルス

NA阻害剤については国内分離株1,016株および海外分離株(韓国, モンゴル, ラオス)31株、バロキサビルについては国内分離株436株および海外分離株(韓国, モンゴル, ラオス)34株の解析を行った結果、国内でオセルタミビル・ペラミビル耐性株が5株、バロキサビル耐性変異株が2株検出された。アマンタジンについては国内分離株259株および海外分離株(韓国, モンゴル, ラオス)34株の解析を行った結果、すべて耐性であった。

3-2) A(H3N2)ウイルス

NA阻害剤については国内分離株296株および海外

分離株(韓国, ミャンマー, モンゴル, ラオス)25株、バロキサビルについては国内分離株762株および海外分離株(韓国, ミャンマー, モンゴル, ラオス)43株の解析を行った結果、国内でバロキサビル耐性変異株が4株検出された。アマンタジンについては国内分離株312株および海外分離株(韓国, ミャンマー, モンゴル, ラオス)43株の解析を行った結果、すべて耐性であった。

3-3) B型ウイルス

NA阻害剤については国内分離株323株および海外分離株(韓国, モンゴル, ラオス)22株、バロキサビルについては国内分離株194株および海外分離株(韓国, ミャンマー, モンゴル, ラオス)25株の解析を行った結果、耐性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」の施行にともな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、地衛研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〔米国疾病予防管理センター(CDC)、英国フランシスクリック研究所、豪州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、個々の成績は感染症サーベイランスシステム内の病原体検出情報サブ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・呼吸器系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

高下恵美 佐藤 彩 秋元未来

三浦秀佳 森田博子 永田志保

白倉雅之 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>

令和6(2024)年度インフルエンザワクチン用製造株とその推奨理由

1. ワクチン株決定の手続き

わが国におけるインフルエンザワクチン製造株は、厚生労働省(厚労省)健康・生活衛生局感染症対策部の依頼に応じて、2月中旬～4月上旬にかけて3-4回に分けて国立感染症研究所(感染研)で開催される『イ

『インフルエンザワクチン株選定のための検討会議』で検討され推奨株候補を決定する。その結果を『厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会 季節性インフルエンザワクチン及び新型コロナワクチンの製造株について検討する小委員会 (以下、小委員会)』へ報告し、同小委員会において審議され決定される。その結果は厚労省感染症対策部長へ報告され感染症対策部長から決定通知が交付された。

本稿に記載したウイルス株分析情報は、ワクチン株が選定された2024年3月時点での集計成績に基づいており、それ以後の最新の分析情報を含むシーズン全期間 (2023年9月～2024年8月) での成績は、総括記事「2023/24シーズンのインフルエンザ分離株の解析」(本号4ページ) を参照されたい。

2. ワクチン株について

今 (2023/24) シーズンの世界的なインフルエンザの流行は、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 流行前と同様、ピークが1つの流行であった。流行のピークは、これまでは多くの場合1月であったが、今シーズンは12月にみられ、例年より若干早い流行であった。型・亜型 (A型)・系統 (B型) 別では、A/H1pdm09, A/H3およびB型 (ビクトリア系統のみ) が、それぞれ検出されたが、その割合は国・地域により異なっていた。傾向として、北半球はA型の検出が多く (A/H1pdm09とA/H3の割合は国・地域により異なっていた)、南半球はB型の検出が多かった。日本の流行は、冬の流行が3シーズンぶりにみられた2022/23シーズンのピーク (2023年第6週) 後、全国の定点当たり報告数は減少したが1.0以下になることなく、そのまま2023/24シーズンに入った。2023年第36週以降報告数は増加し、第49週でピーク (定点当たり報告数は33.7) となり、年末に向かって減少した。

しかし、2024年第1週以降再び増加し、第6週でピーク (定点当たり報告数は23.9) となり、それ以降減少した。インフルエンザ分離・検出報告は、2022/23シーズンではA/H3が大多数であったが、2023/24シーズンでは2023年中はA/H3とA/H1pdm09が多く報告された (A/H3 > A/H1pdm09) が、年明けからB型 (ビクトリア系統のみ) の報告が増えた。感染研では、世界保健機関 (WHO) ワクチン推奨株選定会議 (2024年2月19～22日) で議論された流行株の解析成績、令和5年度 (2023/24シーズン) ワクチン接種後のヒト血清抗体と流行株との反応性およびワクチン製造候補株の製造効率などを総合的に評価して、令和6年度 (2024/25シーズン) のインフルエンザワクチン製造候補株として、以下に示すA型2株およびB型2株を選定し小委員会へ推薦することとした。

A型株

A/ビクトリア/4897/2022 (IVR-238) (H1N1)pdm09
A/カリフォルニア/122/2022 (SAN-022) (H3N2)

B型株

B/オーストリア/1359417/2021 (BVR-26) (B/ビクトリア系統)
B/プーケット/3073/2013 (B/山形系統)

3. ワクチン株選定理由

3-1. A(H1N1)pdm09亜型 : A/ビクトリア/4897/2022 (IVR-238)

最近のA(H1N1)pdm09亜型ウイルスは、ヘマグルチニン (HA) 遺伝子系統樹上、6B.1A.5a.2 (以下5a.2) から分岐したクレード5a.2aおよび5a.2a.1に属していた。地域別では、5a.2aのウイルスは東南・西・南アジア、アフリカでの検出が多く、5a.2a.1のウイルスは日本、北米・中米・南米の国での検出が多かった。ヨーロッパは、国により割合に違いはあるが、全体としてはそれぞれ同じくらい検出されていた。

フェレット感染血清を用いた抗原性解析では、2023/24シーズンワクチン推奨株で5a.2a.1に属する細胞分離A/ウィスコンシン/67/2022類似株および卵分離A/ビクトリア/4897/2022類似株に対する血清は、クレードを問わず、非常に多くの流行株と良く反応していた。5a.2aのウイルスでフェレット感染血清との反応性が低下する株が一部存在したが、検出地域が限定的 (主にオーストラリア) であった。

A/ビクトリア/4897/2022類似株 (5a.2a.1に属する) を含む2023/24シーズンワクチンを接種したヒト (小児, 成人, 高齢者) の血清を用いた血清学的試験では、細胞分離A/ウィスコンシン/67/2022類似株に対する反応性と比較した場合、流行している5a.2aと5a.2a.1に属するウイルスに対する反応性はおおむね良好であった。

以上の成績から、WHOは、2024/25シーズンの北半球用のA(H1N1)pdm09亜型ワクチン推奨株として、2023/24シーズンと同じA/ビクトリア/4897/2022類似株を引き続き推奨した。

国内のA(H1N1)pdm09亜型ワクチン製造用としては、令和5 (2023) 年度において高増殖株A/ビクトリア/4897/2022 (IVR-238) が使用されており、また本株以外に新しくワクチン候補株の性状解析は実施されていないことから、ワクチン株検討会議では、令和6 (2024) 年度のA(H1N1)pdm09亜型ウイルスのワクチン株として、令和5年度と同一株であるA/ビクトリア/4897/2022 (IVR-238) を推奨した。

3-2. A(H3N2) 亜型 : A/カリフォルニア/122/2022 (SAN-022)

最近のA(H3N2) 亜型ウイルスはHA遺伝子系統樹上多様化しているが、直近のすべてのウイルスはクレード3C.2a1b.2a.2 (以下、2) に属している。2は、HA上の特徴的なアミノ酸変異により、さらに分岐し、その中で、ほとんどすべてのウイルスは2a.3a.1 (新しいクレード名:H) に属した。Hは、さらにH.1-H.4に分かれた。世

界的には、H.2に属するウイルスが多く報告され、続いてH.1およびHに属するウイルスが多かった。国内の多くの分離株はH.1に属した。

フェレット感染血清を用いた抗原性解析では、2023/24シーズンワクチン推奨株である細胞分離A/ダーウィン/6/2021類似株あるいは卵分離A/ダーウィン/9/2021類似株(2aに属する)に対する血清は、試験機関により反応性の程度に差があったが、約半数の流行ウイルスに対して反応性が低下していた。一方で、2024シーズン南半球用のワクチン推奨株である細胞分離A/マサチューセッツ/18/2022類似株および卵分離A/タイ/8/2022類似株(2a.3a.1/Hに属する)に対する血清は、流行株との反応性は良好であった。H.2に属するウイルスには、これらの血清との反応性が若干低下する株がみられたが、まだ報告数はそれほど多くない状況であった。

A/ダーウィン/9/2021類似株(2aに属する)を含む2023/24シーズンワクチンを接種したヒト(小児, 成人, 高齢者)の血清を用いた血清学的試験では、細胞分離のA/ダーウィン/6/2021株に対する反応性と比較した場合、2023/24シーズンに多く流行していたH.1およびH.2に属するウイルスとの反応性の低下がみられた。

H.1やH.2を含むHに属するウイルスが多く流行していること、これらの流行ウイルスに対して2023/24シーズンワクチン推奨株(2aに属する)に対するフェレット感染血清の反応性が低下している株が多くなっていること、一方で2a.3a.1/Hに属するウイルス株(細胞分離A/マサチューセッツ/18/2022類似株および卵分離A/タイ/8/2022類似株)に対するフェレット感染血清との反応性は良好であったこと、H.1およびH.2のウイルスに対して2023/24シーズンワクチン接種者血清の反応性が低かったことから、WHOは、2024/25シーズンの北半球用のA(H3N2)亜型ワクチン推奨株を、2023/24シーズンのA/ダーウィン/9/2021類似株から、2a.3a.1/Hに属するA/タイ/8/2022類似株に変更した(2024年10月現在「H」は「J」と分類されている)。

感染研では国内のA(H3N2)亜型ワクチン製造候補株(CVV)として、2a.3a.1/Hに属する高増殖株A/タイ/8/2022(IVR-237)、A/ブリスベン/837/2022(IVR-246)、A/四川高新/1144/2023(CNIC-2302D)、A/四川建陽/35/2023(CNIC-2303A)、A/カリフォルニア/122/2022(SAN-022)およびA/カリフォルニア/122/2022(NYMC X-407)を入手し、国内のワクチン製造所3社に分与した。これらのうち、NYMC X-407株は、WHO協力センターからCVVとして不適当という情報があったため、対象外とした。残りの5株について、各製造所で増殖性(感染価測定)、ショ糖クッション法によるウイルス蛋白収量、エーテル処理によるスプリット工程およびろ過工程まで行った生産性が評価された。増殖性については、それぞれの感染価は 10^7 - 10^9 EID₅₀

(50%卵感染価)/0.2mLの範囲であったが、最大感染価は各社ともSAN-022株がもっとも高かった。ウイルス蛋白質含量については、2023/24シーズン国内ワクチン製造株であるA/ダーウィン/9/2021(SAN-010)と比較したところ、SAN-022株の3社の平均が111%と良好であり、5株中、唯一3社の平均として100%を超えていた。これらの結果から、以降の評価についてはSAN-022株に絞って進められた。継代による抗原性の乖離は認められなかった。さらに、生産性評価については、2023/24シーズン国内ワクチン製造株であるA/ダーウィン/9/2021(SAN-010)と比較したところ、3社の平均は122%であり、エーテル処理による収率低下は確認されなかった。以上から、ワクチン株検討会議では、令和6年度のA(H3N2)亜型ウイルスのワクチン株としてA/カリフォルニア/122/2022(SAN-022)を推奨した。

3-3. B型(ビクトリア系統): B/オーストリア/1359417/2021(BVR-26)

最近のB/ビクトリア系統のウイルスは、HA遺伝子系統樹上で、クレードV1A.3a.1(以下、3a.1)とV1A.3a.2(以下、3a.2)に分かれているが、2022/23シーズン同様、2023/24シーズンも3a.2のウイルスが主流であった。

フェレット感染血清を用いた抗原性解析では、2023/24シーズンのワクチン推奨株B/オーストリア/1359417/2021類似株(3a.2に属する)に対する血清は流行株と良く反応した。

また、B/オーストリア/1359417/2021類似株(3a.2に属する)を含む2023/24シーズンワクチンを接種したヒト(小児, 成人, 高齢者)の血清を用いた血清学的試験では、細胞分離B/オーストリア/1359417/2021類似株に対する反応性と比較した場合、流行の主流である3a.2のウイルスに対して良く反応していた。

以上の成績から、WHOは、2024/25シーズンの北半球用のB/ビクトリア系統ワクチン推奨株として、2023/24シーズンと同じB/オーストリア/1359417/2021類似株を引き続き推奨した。

国内のB/ビクトリア系統ワクチン製造用としては、令和5年度において高増殖株B/オーストリア/1359417/2021(BVR-26)が使用されており、また本株以外に新しくワクチン候補株の性状解析は実施されていないことから、ワクチン株検討会議では、令和6年度のB/ビクトリア系統ウイルスのワクチン株として、令和5年度と同一株であるB/オーストリア/1359417/2021(BVR-26)を推奨した。

3-4. B型(山形系統): B/プーケット/3073/2013

2020年3月以降、自然界における流行で解析された山形系統ウイルスは報告されておらず、検出は弱毒生ワクチン由来の株であることが分かっている。したがって、WHOの季節性インフルエンザワクチン推奨株選定の専門家会議からは、季節性インフルエンザワクチ

ンに山形系統ウイルスを含める理由がないため、4価ワクチンから山形系統のワクチン株を除き、3価ワクチンにすべきとの意見が出されている。

しかしながら、WHOは、各国・地域の当局が4価あるいは3価ワクチンの決定を行うべきであるとしている。このことから、WHOは、2024/25シーズンの北半球用の4価ワクチンのために含むべきB/山形系統ワクチン推奨株として、これまでと同様にB/プーケット/3073/2013類似株を推奨した。

わが国では2024/25シーズンは4価ワクチンとするとの方針が厚生労働省より出されたため、山形系統ワクチン株について議論された。B/プーケット/3073/2013はワクチン製造株としての製造実績もあることから、令和6年度のB/山形系統ワクチン株として、令和5年度と同一株であるB/プーケット/3073/2013を推奨した。

国立感染症研究所

インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター
長谷川秀樹 渡邊真治

<特集関連情報>

2023年度感染症流行予測調査におけるインフルエンザ抗体保有状況および予防接種状況 (2024年4月現在)

はじめに

感染症流行予測調査事業は厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策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。本稿では、インフルエンザ流行前シーズンにおけるワクチン株に対するインフルエンザ抗体保有状況と予防接種状況の2023年度調査結果について報告する。

方法

2023年度の感染症流行予測調査のうちインフルエンザ感受性調査は、16都道府県(北海道、茨城県、栃木県、群馬県、東京都、神奈川県、新潟県、福井県、山梨県、長野県、静岡県、愛知県、三重県、愛媛県、高知県、沖縄県)で実施が計画された。対象は主に2023年7～9月(2023/24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(計画数:各都道府県当たり198検体、合計3,168検体)¹⁾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。2023年度の調査株は下記に示した2023/24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。

2023/24シーズンのインフルエンザワクチン株²⁾

- ・A/ビクトリア (Victoria)/4897/2022 (IVR-238) [A(H1N1)pdm09亜型]

- ・A/ダーウィン (Darwin)/9/2021 (SAN-010) [A(H3N2)亜型]
- ・B/プーケット (Phuket)/3073/2013 [B型(山形系統)]
- ・B/オーストリア (Austria)/1359417/2021 (BVR-26) [B型(Victoria系統)]

予防接種歴調査は上記の16都道府県に富山県、大阪府、福岡県を加えた19都道府県において、前シーズン(2022/23シーズン)における接種状況を調査した。

結果

I. インフルエンザ抗体保有状況 (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/12719-flu-yosoku-year2023.html>)

対象者数は計画より多く、3,958名についてHI抗体価の測定が実施された(暫定結果)。対象者数はそれぞれ0～4歳374名、5～9歳278名、10～14歳291名、15～19歳342名、20～24歳310名、25～29歳375名、30～34歳383名、35～39歳285名、40～44歳222名、45～49歳235名、50～54歳258名、55～59歳248名、60～64歳193名、65～69歳96名、70歳以上68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、2023年度の調査結果と過去4年度の合計5年度の状況を示す。2023/24シーズンのワクチン株は、B型(山形系統)は2015年度の調査から同一調査株であり、B型(Victoria)系統とA(H3N2)亜型は2022/23シーズンと同じ株であった。A(H1N1)pdm09亜型は2022/23シーズンから変更された。本調査では、これらワクチン株を用いて抗体保有状況を調査した。

A(H1N1)pdm09亜型に対する抗体保有割合はワクチン株が変更されたこともあり、全年齢群で20%未満と非常に低い保有割合であった。

A(H3N2)亜型に対する抗体保有割合は、2022年度と同じワクチン株であったが、全体として40%未満で、0～4歳群と70歳以上の群で15%未満と低い割合であった。

B型(山形系統)に対する抗体保有割合は過去4年度と同様の傾向を示し、A型と比べ高い傾向にあり、30～34歳群がピークであった。年齢群別では30～34歳群(72.9%)と55～59歳群(53.6%)の二峰性のピークを示した。

B型(Victoria系統)に対する抗体保有割合は2022年度よりは高く、傾向として2022年度と同様であった。保有割合のピークは55～59歳群(44.4%)であった。35～39歳群以下では20%未満の保有割合で推移しており、若年齢層で低い保有割合であった。

II. 2022/23シーズンにおけるインフルエンザ予防接種状況 (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/12898-flu-yosoku-vaccine2023.html>)

予防接種歴調査を実施した16都道府県に富山県、大阪府、福岡県を加えた19都道府県において、前シーズ

ン(2022/23シーズン)における接種状況が調査され、5,080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。1回以上接種者の割合は、接種歴不明を含む全体で34.9%、1歳未満児で3.2%(95名中3名)、1歳児で22.6%(155名中35名)、2~12歳では47.3%(844名中399名、各年齢38.0-57.8%)、13~64歳では32.6%(3,821名中1,245名、各年齢・年齢群7.8-44.5%)、65歳以上は55.2%(165名中91名)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73.0%(437名中319名)が2回接種者であった。

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。

2022/23シーズンの接種歴調査の結果では、2~12歳と60歳以上の年齢群の接種割合が他の年齢群に比べて高く、二峰性を示した。これは過去の各シーズンと同様の傾向であった。一方、13~64歳の1回以上接種割合は32.6%、65歳以上では55.2%であり、2021/22シーズンとほぼ同等であった³⁾。

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亜型では全年齢で非常に低く、A(H3N2)亜型では0~4歳群、40~44歳群および70歳以上群を除き31%未満で推移し、B型(山形系統)では30~34歳群および55~59歳群、B型(Victoria系統)では55~59歳群でピークを示した。一方で、0~4歳群における抗体保有割合はすべての亜型に対して10-20%前後で推移し、また、A型では70歳以上でも約20%未満と低い傾向であった。過去4年度の調査結果と比較すると、A型では全年齢に対して低い保有状況であった。また、B型(Victoria系統)においては、50~59歳群に40%台の保有割合が認められたが、45~49歳群以下では30%未満の保有割合で、抗体保有割合が低かった。

インフルエンザ病原体サーベイランスによると、抗体保有調査を行った直前のシーズン(2022/23シーズン)のインフルエンザウイルスの流行状況は2020/21シーズンおよび2021/22シーズンと異なり、2023年に入り主にA/H3亜型インフルエンザウイルスの流行が確認された⁴⁾。

謝辞: 本調査にご協力いただいた都道府県、保健所、医療機関等、関係者皆様に深謝いたします。

*①65歳以上の者、および②60歳以上65歳未満の者であって、心臓、腎臓または呼吸器の機能に自己の身の日常生活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

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課, 令和5(2023)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/2023/2023-99_ver11.pdf
- 2) 国立感染症研究所, インフルエンザワクチン株
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/vaccine-j/249-vaccine/584-atpcs002.html>
- 3) 国立感染症研究所感染症疫学センター, 感染症流行予測調査グラフ, 年齢/年齢群別のインフルエンザ予防接種状況, 2021/22シーズン
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/11956-flu-yosoku-vaccine2022.html>
- 4) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課, 今冬のインフルエンザについて(2022/23シーズン)
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoko2023.pdf>
2023年度インフルエンザ感受性調査・予防接種歴調査実施都道府県

北海道立衛生研究所 駒込理佳
茨城県衛生研究所 大久保朝香 阿部櫻子
栃木県保健環境センター 若林勇輝
群馬県衛生環境研究所 兵藤杏花
東京都健康安全研究センター
根岸あかね 長島真美
神奈川県衛生研究所 豊倉いつみ 櫻木淳一
新潟県保健環境科学研究所
田澤 崇 昆 美也子
富山県衛生研究所 谷 英樹
福井県衛生環境研究センター
高橋美帆 大久保香澄 小和田和誠
山梨県衛生環境研究所 大沼正行 久田美子
長野県環境保全研究所 長川絢子 和田由美
静岡県環境衛生科学研究所
池ヶ谷朝香 寺井克哉
愛知県衛生研究所 安達啓一 安井善宏
三重県保健環境研究所 矢野拓弥
大阪健康安全基盤研究所 阿部仁一郎
愛媛県立衛生環境研究所 中西千尋 大塚有加
高知県衛生環境研究所 佐藤 亘 松本一繁
福岡県保健環境研究所 濱崎光宏
沖縄県衛生環境研究所 石津桃子 岡峰友恵
国立感染症研究所
インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター
渡邊真治 長谷川秀樹
感染症疫学センター
林 愛 菊池風花 新井 智 神谷 元
鈴木 基

＜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

2023年9月以降、家禽・野鳥・愛玩鳥等でのA/H5亜型ウイルス(N1, N2, N5, N6, N8 NA亜型, NA亜型不明も含む)による高病原性鳥インフルエンザ(HPAI)の発生が欧州, アフリカ, アジア, 北米, 中米, 南米から報告されており, 2024年3月には南極大陸の北端で野鳥からH5亜型HPAIウイルスが検出され¹⁾, オセアニアを除く世界中へさらに感染拡大している。NA亜型別ではN1が欧州31カ国/地域, アフリカ6カ国, アジア12カ国/地域, 北米2カ国, 中米1カ国, 南米3カ国で, N2がメキシコで, N5がアイスランド, 英国, グリーンランド, フェロー諸島, ドイツ, ノルウェー, 日本, カナダで, N6が日本と韓国で, N8がドイツとエジプトでそれぞれ検出されている(2024年9月24日時点)²⁾。このうちN1, N2, N6亜型でヒト感染が報告されている³⁾(2024年9月27日時点)。

A(H5N1)ウイルスのヒト感染が, 中国で2024年3月に1例, カンボジアで2023年10月に2例, 11月に2例, 2024年1月に3例, 2月に2例, 6月に1例, 7月に3例, 8月に1例, オーストラリアで2024年2月に1例, 米国で2024年3月に1例, 5月に2例, 7月に5例, 8月に1例, ベトナムで2024年7月に1例報告されている。2024年2月のオーストラリアあるいは2024年3月の中国におけるヒト感染例では, インドあるいはベトナムでHPAIウイルスに感染した家禽に曝露した後, それぞれの国に入国していたことが報告されている。A(H5N2)ウイルスのヒト感染は, メキシコで2024年4月に1例が報告されている。A(H5N6)ウイルスのヒト感染は, 中国で2023年10月, 11月, 2024年4月, 5月, 6月にそれぞれ1例が確認されている³⁾。A/H5ウイルス(報告時点でNA亜型が不明)のヒト感染は, 米国で2024年6月に1例, 7月に4例が報告されている。これらヒト感染を起こしたA/H5ウイルスのHAのクレードは, カンボジアとベトナムの事例では2.3.2.1c, オーストラリアの事例では2.3.2.1a, それ以外の事例の多くは, 2021年以降に鳥類で世界的に大流行している2.3.4.4bに分類されることが報告されている(一部でクレード決定に至っていない事例があった)。

日本では2023/24シーズンの2023年9月～2024年5月に, A(H5N1)もしくはA(H5N2)ウイルスによるHPAIの発生が, 家禽で11事例(10県), 野鳥・環境試料で156事例(28都道府県), 飼養鳥で2事例(2県)が確認された²⁾(詳細は別報⁴⁾)。なお国内において, ヒト感染は報告されていない。

A(H5N1)ウイルスによる哺乳類感染は, 2020年以

降は26カ国に拡大し, 2023年までの4年間で, キツネ, クマ, ネコ, イヌなどの陸生哺乳動物やカワウソ, イルカ, アザラシなどの水生哺乳動物など, 合計48種以上で感染が報告されている⁵⁾。さらに, 2024年3月には, 米国ではA(H5N1)ウイルスによる初の乳牛への感染事例が報告された⁶⁾(A/H5ウイルスの哺乳類あるいは乳牛への感染事例詳細については本号15ページを参照)。

A/H7亜型ウイルス

2023年9月以降, 家禽・野鳥・愛玩鳥等でのA/H7亜型ウイルス(N3, N5, N6, N8, N9 NA亜型, NA亜型不明も含む)によるHPAIの発生が欧州, オセアニア, アフリカで報告されている。NA亜型別ではN5がドイツで, N3とN8とN9がオーストラリアで, N6が南アフリカで, NA亜型不明がモザンビークでそれぞれ検出されている(2024年9月24日時点)²⁾。

2013年3月に低病原性A(H7N9)亜型鳥インフルエンザ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た。2013年以降で1,568例のヒト感染, 616例の死亡例が確認されたが, 家禽へのワクチン接種開始による鳥インフルエンザ発生数の減少にともない, 2017年9月以降のヒト感染例の報告数は激減した⁷⁾。2019年3月の中国内モンゴル自治区での感染例を最後に, ヒト感染例の報告はない(2024年10月3日現在)⁸⁾。

A/H9亜型ウイルス

A(H9N2)ウイルスのヒト感染は2023年9月以降, 中国で11例〔2023年10月に四川省で1例, 11月に四川省で2例, 2024年1月に安徽省で1例, 2月に広西チワン族自治区と江西省と広東省と香港でそれぞれ1例, 5月に広西チワン族自治区で1例, 6月に1例(詳細不明), 8月に広東省で1例〕, 2024年3月にベトナムで1例, 2024年1月にインドで1例, 2024年5月にガーナで1例が報告されている³⁾。多くは軽症例であったが, 中国における2例とベトナムおよびインドの事例では重症化した。2023年9月以前にもエジプト, バングラデシュ, インド, セネガル, オマーン, カンボジアでヒト感染例の報告があり, 1998年以降のヒト感染は100例以上となった^{3, 9, 10)}。現在もアジア, アフリカを中心に家禽の間での流行が確認されている³⁾。

その他の亜型ウイルス

2023年11月に, 中国安徽省でA(H10N5)ウイルスとA(H3N2)季節性インフルエンザウイルスに混合感染した63歳女性の感染例が報告された(2023年12月に死亡)³⁾。この患者は発症前にA(H10N5)ウイルスに感染した生きたアヒルを購入したことが判明している。また2024年2月に, 中国雲南省で重度の肺炎を呈した51歳男性から, 中国および世界で3例目となるA

(H10N3) ウイルスの検出が報告された³⁾。患者は養鶏を営んでおり、発症前に家禽および家禽関連環境に曝露していたことが判明している。これらA/H10ウイルスによるヒト-ヒト感染は確認されていない。

世界各地の家禽や野鳥からは様々な亜型の鳥インフルエンザウイルスが検出され、ウイルス流行の拡大にともないヒト感染リスクは高まるため、引き続きこれら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、ブタインフルエンザウイルス (IAV-S) に加え、鳥やヒト由来のインフルエンザウイルスにも感染するため、異なるウイルスに同時に感染した場合に遺伝子再集合体 (A型インフルエンザウイルスの8本の遺伝子分節の組み合わせが異なるウイルス) を産出することがある¹¹⁾。2009年にパンデミックを引き起こしたA(H1N1)pdm09ウイルスは、北米で流行していたtriple reassortantウイルス (ブタ、鳥、ヒトインフルエンザウイルスの遺伝子再集合体) とユーラシアで流行していた鳥型豚系統A(H1N1) ウイルスとの遺伝子再集合体である¹²⁾。A(H1N1)pdm09ウイルスは、世界各地でブタに再侵入し、IAV-Sとの間で様々な遺伝子再集合体を産生している¹¹⁾。

2023/24シーズンは、米国ではA(H1N1)v, A(H1N2)v, A(H3N2)vウイルスのヒト感染が、それぞれ1例、4例、4例報告されている〔ヒト感染したIAV-Sは“variant(v) virus”と総称され、亜型の後ろにvが追記される〕¹³⁾。その他、2023年9月以降に、A(H1N1)vウイルスのヒト感染がブラジルで1例、スイスで1例、ベトナムで1例 (2024年6月に死亡)、A(H1N2)vウイルスのヒト感染が英国で1例、A(H3N2)vウイルスのヒト感染がカナダで1例確認されている (2024年9月27日時点)³⁾。

日本では、2009年以降にヒトからブタに再侵入したA(H1N1)pdm09ウイルスや、A(H1N1)pdm09ウイルスと遺伝子再集合したA(H1N2) ウイルスやA(H3N2) ウイルスなどが現在も流行している^{14,15)}。2019年にはA(H1N1)pdm09ウイルスのブタ-ヒト間の感染を疑う事例も確認され¹⁶⁾、引き続きIAV-Sを注視していく必要がある。

参考文献

- 1) WOAHA, High Pathogenicity Avian influenza (HPAI)-Situation Report, 2024
<https://www.woah.org/app/uploads/2024/03/hpai-situation-report-20240319.pdf> (accessed 2024/10/3)
- 2) 農林水産省, 鳥インフルエンザに関する情報
<https://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/tori/> (accessed)
- 3) WHO, Global Influenza Programme: Human-animal interface
[- programme/avian-influenza \(accessed 2024/10/3\)
 - 4\) 農林水産省, 2023年~2024年シーズンにおける高病原性鳥インフルエンザの発生に係る疫学調査報告書, 2024年7月3日
\[https://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/tori/attach/pdf/r5_hpai_kokunai-153.pdf\]\(https://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/tori/attach/pdf/r5_hpai_kokunai-153.pdf\) \(accessed 2024年10月3日\)
 - 5\) Plaza P, *et al.*, *Emerg Infect Dis* 30: 444-452, 2024
 - 6\) Peacock T, *et al.*, *Nature*, 2024
doi:10.1038/s41586-024-08054-z
 - 7\) Shi J, *et al.*, *Cell Host Microbe* 24: 558-568.e7, 2018
 - 8\) Yu D, *et al.*, *Euro Surveill* 24: 1900273, 2019
 - 9\) WHO, Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza A viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness
\[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-southern-hemisphere-recommendation-2022/202110_zoonotic_vaccinevirusupdate.pdf?sfvrsn=8f87a5f1_11\]\(https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-southern-hemisphere-recommendation-2022/202110_zoonotic_vaccinevirusupdate.pdf?sfvrsn=8f87a5f1_11\)
 - 10\) Cáceres CJ, *et al.*, *Viruses* 13: 1919, 2021
 - 11\) Ma W, *Virus Res* 288: 198118, 2020
 - 12\) Garten RJ, *et al.*, *Science* 325: 197-201, 2009
 - 13\) CDC, FluView Interactive
\[https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/Novel_influenza.html\]\(https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/Novel_influenza.html\)
 - 14\) Kobayashi M, *et al.*, *Emerg Infect Dis* 19: 1972-1974, 2013
 - 15\) Mine J, *et al.*, *J Virol* 94: e02169-19, 2020
 - 16\) Kuroda M, *et al.*, *Zoonoses Public Health* 69: 721-728, 2022](https://www.who.int/teams/global-influenza-

</div>
<div data-bbox=)

国立感染症研究所

感染症危機管理研究センター

竹前喜洋 百瀬文隆 Doan Hai Yen

久場由真仁 齋藤智也 影山 努

＜特集関連情報＞

哺乳類への高病原性鳥インフルエンザウイルスA (H5N1) 感染拡大について

鳥インフルエンザウイルスは水禽類（カモ類）を自然宿主とし、ウイルスは消化管上皮細胞で増殖して水中に糞便とともに排出され、他の水禽に伝播して野生水禽の間で循環して維持されている。1996年に中国広東省のガチョウ農場で検出されたH5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルス〔以下、A(H5N1)ウイルス〕は、渡り鳥である野生水禽などを介して、2003年末以降に東アジア・東南アジア・ヨーロッパ・アフリカなど様々な地域の野鳥・家禽へ感染が広がった¹⁾。2020年以降、クレード2.3.4.4bのA(H5N1)ウイルスによる野鳥・家禽への急激な感染拡大が起こり、2021年には北米、2022年には中南米、2024年には南極でも感染が確認され、オセアニアを除く世界中の野鳥や家禽へと感染が拡大し、それにもない哺乳類での感染域も拡大して感染例数も増大した。

A(H5N1)ウイルスのヒト感染例は、1997年に香港で生鳥市場を介して感染した事例が初めてであり、2003年以降、野鳥・家禽でのA(H5N1)ウイルスの流行域の拡大にもない、2003年に東アジア、東南アジアで、2005年に欧州で、2006年にアフリカで、2022年に北米（米国）でのヒト感染例が報告された²⁻⁴⁾。

A(H5N1)ウイルスのヒト以外の哺乳類での感染は、主に鳥類を捕食する野生動物を中心とした陸生哺乳類での感染例が、2019年頃までユーラシアとアフリカにおいて確認されていた。しかし北米では、2021年末に養鶏場でクレード2.3.4.4bのA(H5N1)ウイルス感染が確認されると、2022年にはアカギツネでの感染例の報告を皮切りに、以降はスカンク、クマ、ボブキャット、アライグマなどでの感染例が報告され、感染した哺乳類の種類が増えると同時に感染地域も拡大した⁵⁾。南米では2023年の始めに、クレード2.3.4.4bのA(H5N1)ウイルスに感染した野鳥を捕食して感染したと考えられるアシカでの感染例も確認され、ペルーには約10万5,000頭のアシカが生息しているが、そのうちの3.29%の3,487頭が死亡するなどの大量死をもたらした⁶⁾。以降、南米ではアルゼンチン、ウルグアイ、ブラジルにも感染が拡大し、バンドウイルカ、ハイロアザラシ、ゴマファザラシなどの海生哺乳類での感染例が多数報告され、いずれも大量死が確認されている。2023年10月にはアルゼンチンのValdé半島においてミナミゾウアザラシの大量死（約17,000頭）が確認された⁷⁾。南極大陸付近にあるアルゼンチンの島々では、2023年3月にミナミゾウアザラシとナンキョクオットセイでの感染が確認され、哺乳類への感染はオセアニアを除いた全世界に拡大した^{8,9)}。2022年10月のスペインの大規模なミンク農場における感染例¹⁰⁾や、2023年のフィンランドの複数

の毛皮農場（ミンク、キツネ、タヌキ）における大規模感染例などが報告されている⁴⁾。その他にも、飼い猫（ポーランド、韓国、米国、フランス）、飼い犬（イタリア）での感染例も報告されており^{11,12)}、2023年にポーランドの複数地域で飼い猫が感染した例では、エサとして与えられていた鶏肉が、また、同年に韓国の2カ所の猫保護施設で感染した例では、市販の生のアヒル肉を使用したペットフードが感染源の1つとして推察された⁴⁾。

さらに2024年3月下旬に、乳牛では初めてとなるクレード2.3.4.4bのA(H5N1)ウイルス感染が米国で確認され、感染した乳牛からヒトやネコなどへ感染した例も報告されている。また、2024年9月24日時点の米国における哺乳類でのA(H5N1)ウイルス感染は、乳牛を除き13種、176例の報告があり、ハツカネズミの感染例が82例と最も多く、次いで40例の飼い猫での感染が報告されている¹³⁾〔乳牛に関連したA(H5N1)ウイルス感染例の詳細については、本号16ページを参照〕。

日本では、A(H5N1)ウイルスに感染して斃死したハシブトガラスが発見された北海道札幌市内の庭園で、2023年3月に斃死したキタキツネ（アカギツネ）および衰弱したタヌキからクレード2.3.4.4bのA(H5N1)ウイルスが検出されており、これが日本の哺乳類では初めてとなる感染例となった¹⁴⁾。また2023年2月と4月に斃死した2頭のキタキツネからも同ウイルスが検出され^{15,16)}、周辺地域ではハシブトガラスで遺伝的にも類似している同ウイルスの感染例が報告されており、感染した野鳥を捕食したことによりキタキツネは感染したと考えられている¹⁷⁾。また、2024年3月に広島県の家禽農場で発生した高病原性鳥インフルエンザの事例では、発生が確認された鶏舎の隣の鶏舎内で死亡していたクマネズミから、家禽で検出されたものと同一の遺伝子をもつクレード2.3.4.4bのA(H5N1)ウイルスが検出されている¹⁸⁾。

A(H5N1)ウイルスの哺乳類での増殖性に寄与する重要なウイルス遺伝子変異には、PB2のQ591K、E627K/V/A、D701Nや、受容体結合能にかかわるHAのS137A、N158N、T160A等のアミノ酸変異が知られている¹⁹⁾。特に哺乳類から分離されたクレード2.3.4.4bのA(H5N1)ウイルスでこれらの変異を有することがあるが、現在までのところ効率的なヒト-ヒト感染は確認されておらず、ウイルス変異によるヒト感染への直接的な影響についてはまだよく分かっていない¹⁹⁾。

A(H5N1)ウイルスは、野鳥、陸生哺乳類や海生哺乳類などの動物での感染が拡大しており、ウイルス変異によりヒトへの感染性が変化する可能性も考えられることから、今後も、感染動物とヒトとの接触機会を極力避けつつ、継続して発生動向を監視し、そのリスクを適時に評価していくことが重要である²⁾。

参考文献

- 1) 影山 努ら、IASR 36: 220-221, 2015

- 2) 国立感染症研究所, 高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) 感染事例に関するリスクアセスメントと対応, 2023年4月13日
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ta/bird-flu/2621-cepr/12630-h5n1-riskassess-2404.html>
- 3) CDC, Considerations for Veterinarians: Evaluating and Handling of Cats Potentially Exposed to Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) Virus
<https://www.cdc.gov/bird-flu/hcp/animals/index.html>
- 4) WHO, Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003–2024, 19 July 2024
[https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who-2003-2024](https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who-2003-2024)
- 5) Cronk BD, *et al.*, *Emerg Microbes Infect* 12: 2249554, 2023
- 6) Leguia M, *et al.*, *Nat Commun* 14: 5489, 2023
<https://doi.org/10.1038/s41467-023-41182-0>
- 7) Uhart M, *et al.*, *bioRxiv*
<https://doi.org/10.1101/2024.05.31.596774>
- 8) Plaza PI, *et al.*, *Emerg Infect Dis* 30: 444–452, 2024
- 9) WOAHA, High Pathogenicity Avian Influenza (HPAI), Situation Report 62
<https://www.woah.org/en/document/high-pathogenicity-avian-influenza-hpai-situation-report-62/>
- 10) Agüero M, *et al.*, *Euro Surveill* 28: 2300001, 2023
- 11) CDC, Technical Report: December 2023 Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) Viruses
<https://www.cdc.gov/bird-flu/php/technical-report/h5n1-122923.html>
- 12) Domańska-Blicharz K, *et al.*, *Euro Surveill* 28: 2300366, 2023
- 13) USDA, Detections of Highly Pathogenic Avian Influenza in Mammals
<https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/mammals>
- 14) 磯田典和ら, *IASR* 43: 259–260, 2022
- 15) 環境省, 北海道のキツネにおける高病原性鳥インフルエンザ 遺伝子検査陽性について, 2023年6月8日
https://www.env.go.jp/press/111118_00100.html
- 16) 環境省, 北海道のキツネにおける高病原性鳥インフルエンザ 遺伝子検査陽性について, 2023年4月

14日

https://www.env.go.jp/press/111118_00099.html

- 17) Hiono T, *et al.*, *Virology* 578: 35–44, 2023
- 18) 農林水産省, 2023年～2024年シーズンにおける高病原性鳥インフルエンザの発生に係る疫学調査報告書, 2024年7月3日
https://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/tori/attach/pdf/r5_hpai_kokunai-153.pdf
- 19) Gao Y, *et al.*, *PLoS Pathog* 5: e1000709, 2009

国立感染症研究所

感染症危機管理研究センター

村上裕子 太田雅之 内木場紗奈

関 なおみ 影山 努 竹前喜洋

齋藤智也

<特集関連情報>

2024年米国における乳牛の鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) 感染事例

2024年3月25日, 米国カンザス州とテキサス州の病牛由来の生乳から, 高病原性鳥インフルエンザ (highly pathogenic avian influenza: HPAI) ウイルス A (H5N1) が確認され, その後, 米国内の複数の州で乳牛の感染の報告が相次いでいる。本稿では, A (H5N1) 感染牛が確認されたことを受け, 米国で実施されている牛への対策を中心に述べる。

病原体

現時点で確認されているウイルスは, 世界の主流となっているクレード 2.3.4.4b (遺伝子型 B3.13) であり¹⁾, このクレードは米国以外でも鳥以外の野生哺乳類や家畜ヤギへの感染も報告されている。現時点では, ヒトへの感染性に影響を与えるような遺伝子変異については確認されていない²⁾。

症状

感染牛の症状は, 乳量減少, 乳の粘調性増加, 食欲減退, 下痢, 発熱等, と一般的に軽症で, ほとんどが5～14日以内に回復する。症状から診療に繋げることが重要と考えられるが, 無症状の感染牛も確認されている¹⁾。

分布・疫学

2024年9月24日時点で, 14州の238牛群で感染が確認されている³⁾。プレプリント論文の遺伝子解析によると, A (H5N1) 亜型ウイルスの米国の乳牛への侵入は, 2023年12月に野鳥から起こった可能性がある⁴⁾。感染牛の乳汁は高いウイルス力価が確認されており^{1,5)}, 同一牛群内の水平伝播経路については, 経鼻接種と乳房内接種の実験感染の結果から, 搾乳作業による可能性が高いことが示唆される⁵⁾。州間・農場間の感染拡大については, 牛の移動のほか, 車両や農業用機械などを介しての人の関与が考えられる¹⁾。なお, 全米の小売乳検体を用い2024年5月と8月に計2回の検査が

行われた。合計464検体中89検体からウイルスRNAが確認され、広範囲での感染が示唆されたが、鶏卵培養は陰性であったことから、ウイルスは殺菌によって感染性が失われていることが示唆されている⁶⁾。

感染拡大防止

農務省 (USDA) と米国疾病予防管理センター (CDC) では、酪農関係者等に対しバイオセキュリティの強化を求めており³⁾、これには、発症動物の隔離および獣医師への連絡を含む。さらに、USDAは、2024年4月24日、搾乳中の乳牛の州間移動前の検査および家畜のインフルエンザウイルス陽性結果の獣医師の報告義務を定めた連邦命令を発表し³⁾、感染拡大防止と摘発強化を図っている。

感染牛のほとんどは回復するため、現時点では殺処分は行われていない³⁾。また、現在、USDAでは、乳牛へのA(H5N1)インフルエンザワクチン接種を検討しており、野外試験申請の受付を開始している⁷⁾。

食品への影響

乳および乳製品については、基本的に病牛からの搾乳は行われないことに加え、米国の法で定められた殺菌条件 (63°C 30分または72°C 15秒) でウイルスは不活化される⁶⁾ため、米国食品医薬品局 (FDA) は流通品を安全としている。なお、日本の乳の9割超の流通品は、より殺菌効率の高い120°C以上1~3秒殺菌を採用している。

食肉について現在、肉牛でのHPAIは確認されていないが、USDAは、肉牛農家にも病牛がみられた場合の隔離および獣医師への連絡について通知している。また、米国農務省食品安全検査局 (USDA-FSIS) はと畜過程の乳牛の筋肉を検体としてウイルスの検査を行っており、96検体中1検体からウイルス粒子を検出したことを2024年5月22日に発表した³⁾。FSISは、牛のHPAIについて、通常のと畜検査によりフードチェーンからの排除を行う方針³⁾だが、本検査結果を踏まえ、2024年9月16日から、米国の食品の病原体・残留化学物質検出プログラムの検体牛肉を用い、HPAIの検査を行うこととしている³⁾。

他の動物やヒトへの感染

動物については、未殺菌乳を与えられた猫などの小型哺乳類に感染がみられており、乳牛からの感染が示唆されている¹⁾。ヒトについては、2024年9月30日時点で、乳牛からの感染が疑われる症例が、農場関係者において4例報告されている²⁾。CDCでは、これらの症例の接触者や感染動物に曝露があった者について、4,900人以上を監視し、うち230人以上が検査を受けたが、上記以外の症例はみつかっていない。CDCは2024年9月27日時点でH5N1鳥インフルエンザによる一般市民への直接的なリスクは低いままとしている²⁾。

このように、米国は乳牛へのHPAI感染に対して、ワンヘルスアプローチによる対応を継続している。

参考文献

- 1) Caserta LC, *et al.*, Nature 634: 669–676, 2024
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07849-4>
- 2) CDC, Current H5N1 Bird Flu Situation in Dairy Cows
<https://www.cdc.gov/bird-flu/situation-summary/mammals.html>
- 3) USDA, Detections of Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) in Livestock
<https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/livestock>
- 4) Nguyen TQ, *et al.*, bioRxiv 2024.05.01.591751, 2024
<https://doi.org/10.1101/2024.05.01.591751>
- 5) Halwe NJ, *et al.*, Nature, 2024
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08063-y>
- 6) FDA, Updates on Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI)
<https://www.fda.gov/food/alerts-advisories-safety-information/updates-highly-pathogenic-avian-influenza-hpai>
- 7) USDA, CVB Notice 24–13: Field Studies with Nonviable, Non-replicating Veterinary Vaccines Targeting Highly Pathogenic Avian Influenza in Livestock
<https://www.aphis.usda.gov/news/program-update/cvb-notice-24-13-field-studies-nonviable-non-replicating-veterinary-vaccines>

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース

中満智史

実地疫学研究センター

島田智恵 砂川富正

<特集関連情報>

牛のC型およびD型インフルエンザウイルス

2024年3月以降、米国でA(H5N1)亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスが、複数の州で乳牛に感染し、猫や人への伝播も報告された。従前、A型インフルエンザウイルスの牛への感受性は低いと認識されていたが、本事例はその宿主域の拡がりを懸念させる。一方、2016年にInternational Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV: 国際ウイルス分類委員会) に登録されたD型インフルエンザウイルスは牛を主要な宿主とする^{1,2)}。さらに最近になって、ヒトの病原体として知られるC型インフルエンザウイルスが牛に感染することがわかってきた^{2,3)}。C型およびD型インフルエンザウイルスは、A型やB型インフルエンザウイルスと異なり、7分節ゲノムで構成され、エンベロープにそれぞれ単一血清型

とされる hemagglutinin-esterase-fusion (HEF) タンパク質をもつ。C型とD型インフルエンザウイルスのHEF間に抗原交叉性はない。

2011年にD型インフルエンザウイルスが米国で初めて検出されて以来¹⁾, 世界各国で疫学調査が実施され、牛や豚に加えて、羊、ヤギ、馬、ラクダなどの家畜に広く感染していること、さらに、牛産業に甚大な経済被害を及ぼしている牛呼吸器病症候群 (bovine respiratory disease complex: BRDC) の病原体の1つであること、が判明した²⁾。BRDCは環境ストレス等の免疫低下時に、ウイルス感染を引き金に細菌の二次・混合感染で重篤化する牛の呼吸器複合病であり、肥育牛の死亡原因の上位を占めている。

私たちは、2016年から日本国内のD型インフルエンザウイルス浸潤状況を継続的に調査し、乳牛、肉牛含め、ほぼ全国的に抗体陽性農場・個体を検出するとともに⁴⁾, 呼吸器疾患牛から複数のウイルス株の検出・分離に成功した⁵⁾。健康牛を含めた全体のD型インフルエンザウイルスに対する血清抗体陽性率は45%以上と高く、その常在性が推測される。したがって、D型インフルエンザウイルス自体の病原性はさほどではなく、あくまでBRDCの一要因としての関与が注目される。

HEF 遺伝子を基にした進化系統解析により、わが国には海外株とは独立した山形16系統と山形19系統の2つのクレードに属するウイルス株が、地域差なく浸潤していることが明らかになった (図)。さらに、単ク

ローン性抗体解析により、海外株と日本株の間にはHEF抗原性に単一血清型の範囲内ではあるが、明確な相違があることをみつけた⁶⁾。BRDC制御のため、D型インフルエンザウイルスに対するワクチン開発が期待されるが、適用地域に応じたワクチン株の選択に留意すべきである。

D型インフルエンザウイルスのヒトへの感染性については、特に牛と接触する職業人から特異抗体やウイルス遺伝子が高頻度で検出されたという報告もあるが、実際の呼吸器疾患患者からのウイルス分離例はない。おそらくはヒトにも感染するが、症状を出すまでの病原性はない、というのが現在の理解となっている。

C型インフルエンザウイルスの主要宿主はヒトであるが、豚からも一部検出されている²⁾。ヒトでの病原性や伝播性は、A型やB型ウイルスによる季節性インフルエンザより低いのが、その原因の1つとしてレセプター (9-O-アセチルシアル酸) の違いが推測される。一方、D型インフルエンザウイルスも同じレセプターを利用し、結合試験では両ウイルス型ともヒトおよび牛由来の呼吸器上皮細胞に同じように吸着する。

2018年には、米国のBRDC牛 (鼻腔スワブ約1,500検体) の4.2%からC型インフルエンザウイルス遺伝子が検出された³⁾。すべての陽性個体で他のウイルスや細菌との混合感染がみられている。なお、同じ検体群のD型インフルエンザウイルス遺伝子の陽性率は11.9%であった。検出された牛C型インフルエンザウイルス

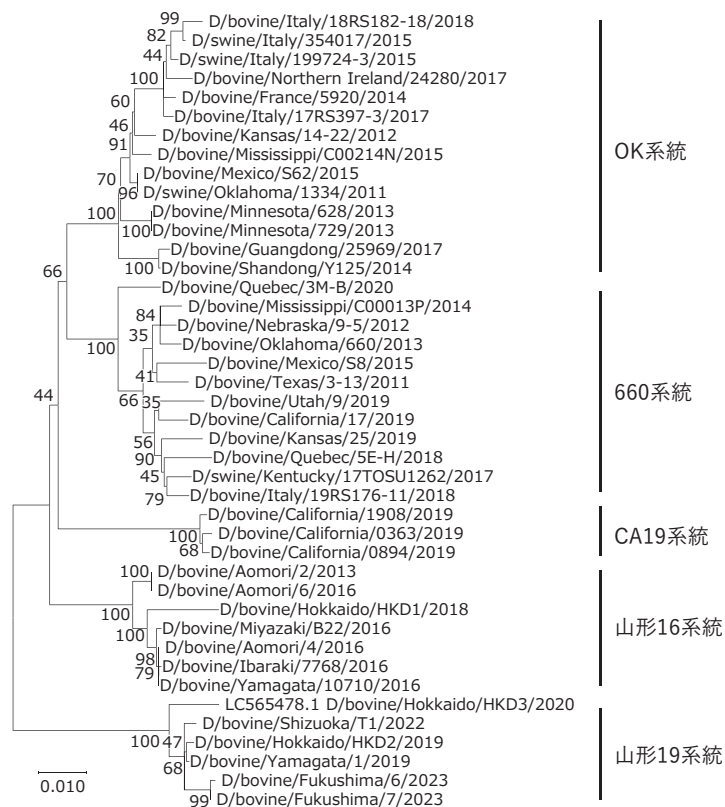


図. D型インフルエンザウイルスHEF遺伝子の進化系統樹 (翻訳領域の最尤法)

のM遺伝子系統解析では、既知のヒトウイルスとは異なるクレードを形成したが、ヒトウイルスから完全に独立した距離ではなかった(平均相同性95.5%)。したがって、C型インフルエンザウイルスの牛とヒトの間での伝播性については不明である。

私たちは、D型インフルエンザウイルス調査に用いたわが国の牛保存血清を用いてC型インフルエンザウイルス抗体を検索したところ、全体として約27%の陽性検体が見つかった。県別の陽性率は4-38%までとばらつきがあり、D型インフルエンザウイルスとの混合感染が多く検出された地域や、D型インフルエンザウイルスよりも高い陽性率を示した地域もあった。これは、わが国の牛での初めてのC型インフルエンザウイルス感染の検出になるが、そのBRDCへの関与については不明である。

これまでの国内外の報告から、C型およびD型インフルエンザウイルスは家畜動物、特に牛の呼吸器疾患に関与する病原体である可能性は高く、獣医領域においては、今後ワクチン開発を含めた何らかの対策が必要になると思われる。一方、D型インフルエンザウイルスについては公衆衛生の観点からは特に重視すべき病原体ではないと現時点では認識される。また、現在流通している抗インフルエンザ薬は、D型インフルエンザウイルスに対しても有効である⁷⁾。しかしながら、変異が常であるインフルエンザウイルスという身上、C型およびD型インフルエンザウイルスの流行動向については継続的な監視が求められる。

参考文献

- 1) Hause BM, *et al.*, PloS Pathog 9: e1003176, 2013
- 2) Sreenivasan CC, *et al.*, Pathogens 10: 1583, 2021
- 3) Zhang H, *et al.*, Emerg Infect Dis 24: 1926, 2018
- 4) Horimoto T, *et al.*, PloS ONE 11: e0163828, 2016
- 5) Murakami S, *et al.*, Emerg Infect Dis 26: 168-171, 2020
- 6) Katayama M, *et al.*, J Virol 98: e0190823, 2024
- 7) Takashita E, *et al.*, Viruses 15: 244, 2023

東京大学大学院
農学生命科学研究科獣医学専攻
大平浩輔 片山美沙 関根 渉
村上 晋 堀本泰介

<特集関連情報>

ブレパンデミックワクチン株の選定ならびにワクチンの準備状況について

2023年度に、備蓄用ブレパンデミックワクチンは、前年までのH7N9株〔A/Guangdong/17SF003/2016 (IDCDC-RG56N)〕からH5N8株〔A/Astrakhan/3212/2020 (IDCDC-RG71A)〕に変更となり、2024年度はH5N1株〔A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 (NIID-002)〕に変更となった。

備蓄ワクチンの基本的な考え方

わが国では、新型インフルエンザ等対策政府行動計画¹⁾ののちとして、新型インフルエンザ等のパンデミック発生時の健康被害や経済損失を極力軽減させるための初動対策として、抗ウイルス薬ならびにワクチンの備蓄を行っている。備蓄するワクチン株の選定については、以下の4つの視点を踏まえ、危機管理上の重要性が高いワクチンが優先的に備蓄されている。

- (1) 近年の鳥インフルエンザ発生の疫学的な状況
- (2) パンデミック発生時の危険性
- (3) パンデミックが発生した際の社会への影響
- (4) 発生しているウイルスとワクチンの抗原性

2023/24シーズンの動物およびヒトでのインフルエンザ(H5亜型)の発生状況について

最近のH5亜型は、バングラデシュおよびインドの家禽でクレード2.3.2.1aが、カンボジア、ラオスならびにベトナムのアヒルと家禽でクレード2.3.2.1cが検出されている。最近、最も多く発生しているのはクレード2.3.4.4bであり、日本国内で発生した鳥でのH5感染例の大部分がこのクレードとなっている。また日本以外にも、アフリカ、アジア、ヨーロッパ、北米、南米の多くの国の鳥から検出されている。さらにこのクレードは、野生および飼育下の哺乳類への感染のみならず、哺乳類間の感染が疑われているケースも認められている。そして米国では、広域に乳牛からウイルスが検出・分離されるとともに、未殺菌の感染牛の乳を飲んだ猫など、他の哺乳動物への伝播も確認されている。

2023年9月以降、ヒトでの発生は未同定も含め、中国で6件、カンボジアで14件、米国で14件、オーストラリア、メキシコおよびベトナムでそれぞれ1件の報告があった。感染が確認されているクレードは、中国で2.3.4.4bと2.3.4.4h、カンボジアで2.3.2.1c、米国で2.3.4.4b、オーストラリアで2.3.2.1a、そしてベトナムで2.3.2.1cであった。海外で発生したヒト感染例の多くは、動物との接触が確認されている。米国では家禽類や牛、他では家禽類等との接触歴があったことが報告されているが、ヒト-ヒト感染の報告はない^{2,3)}。なお、これまで日本国内で動物からヒトへのインフルエンザの感染は確認されていない。

2023年度および2024年度の備蓄用ワクチン株の選定について

2022年度までの備蓄ワクチン株は、H7N9亜型のA/Guangdong/17SF003/2016 (IDCDC-RG56N)であった。この亜型は、2013年より中国で発生したヒトに感染する鳥由来のインフルエンザウイルスで、感染した鶏などとの接触によってヒトに感染するとされた。その後中国では、家禽へのワクチン接種などの対策が行われ、2018年以降、ヒトでの感染事例はほとんどみられなくなった。そのため、H7N9亜型のヒトへの大規模な感染のリスクは減少したことが示唆された。一方、2021

年以降、H5亜型の家禽や野鳥での発生は、それ以前の数年間と比較すると増加傾向を示している。さらに2022年には、日本国内で初めて複数の哺乳動物での感染が認められた。これらはすべてH5N1亜型で、クレード2.3.4.4bであった。近年、国内で家禽や野鳥で発生が認められているH5亜型の多くはこれと同じ2.3.4.4bであることから、これら哺乳動物が感染野鳥の捕食により感染したことが疑われる⁴⁾。このような発生状況を鑑み、2023年度の備蓄ワクチン株はこのクレードから選択することが検討された。備蓄ワクチン株は世界保健機構 (WHO) のワクチン候補株 (CVV) リストのうち、使用可能な株から選ばれる。2023年の3月時点では、リストに掲載されている株で使用可能な2.3.4.4bのCVVはA/Astrakhan/3212/2020 (IDCDC-RG71A) (H5N8) (Astrakhan) のみであったが、この株のフェレット抗血清は同じ2.3.4.4bの多くの野外株と高い反応を示していた。そのため、2023年度の備蓄ワクチン株にはIDCDC-RG71A株が選ばれた⁵⁾。2024年度の備蓄ワクチン株は2023年度と同様、それまでに発生していたH5亜型の野生株の多くが2.3.4.4bであったことから、このクレードのCVVから選択することが検討された。IDCDC-RG71Aが選択された前年以降、WHOのCVVリストにはIDCDC-RG71A以外に同じAstrakhan株から作製されたCBER-RG8A、そしてA/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 (IDCDC-RG78A) とA/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 (NIID-002) が使用可能な株として追加された^{6,7)}。NIID-002は、日本国内で分離されたH5N1亜型の株を用いて国立感染症研究所で作製されたCVVである。国内や海外で発生しているH5亜型の多くが2.3.4.4bであること、および国内の哺乳動物で発生したH5感染はすべてN1であったこと、またNIID-002に対するフェレット抗血清は近年の同クレードの株と高い反応性を有していたこと、等を踏まえ、2024年度の備蓄ワクチン株は2023年度のIDCDC-RG71AからNIID-002に変更となった⁸⁾。

参考文献

- 1) 内閣官房, 新型インフルエンザ等対策政府行動計画 [令和6 (2024) 年4月24日時点案]
https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/taisakusuisin/dai11_2024/gijisidai_2.pdf
- 2) CDC, CDC A (H5N1) Bird Flu Response Update September 13, 2024
<https://www.cdc.gov/bird-flu/spotlights/h5n1-response-09132024.html>
- 3) WHO, Influenza at the human-animal interface, Summary and risk assessment, form 22 December 2023 to 26 February 2024
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/human-animal-interface-risk-assessments/influenza_summary_ira_ha_interface_feb_2024.pdf?

sfvrsn=9a552ade_2&download=true

- 4) 国立感染症研究所, 高病原性鳥インフルエンザウイルスA (H5N1) 感染事例に関するリスクアセスメントと対応, 2024年4月17日最終更新
https://www.niid.go.jp/niid/images/cepr/RA/AvianFlu/240417_NIID_H5N1.pdf
- 5) 第77回厚生科学審議会感染症部会 議事録
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_33676.html
- 6) WHO, A (H5) non-A (H5N1) - Northern hemisphere 2024-2025
[https://www.who.int/publications/m/item/a\(h5\)-non-a\(h5n1\)---northern-hemisphere-2024-2025](https://www.who.int/publications/m/item/a(h5)-non-a(h5n1)---northern-hemisphere-2024-2025)
- 7) WHO, A (H5N1) - Northern hemisphere 2024-2025
[https://www.who.int/publications/m/item/a\(h5n1\)---northern-hemisphere-2024-2025](https://www.who.int/publications/m/item/a(h5n1)---northern-hemisphere-2024-2025)
- 8) 第85回厚生科学審議会感染症部会 議事録
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_38605.html
国立感染症研究所
インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター
浅沼秀樹

<特集関連情報>

今後期待される新形式インフルエンザワクチン

背景

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルス、特にA型とB型のヒトへの感染により、主に冬季に流行する急性呼吸器感染症である。多くの感染者は軽症だが、若年小児や高齢者では重症化することがある。米国では高齢者の入院、死亡の最多要因となるなど、インフルエンザは、社会・医療・経済への影響が大きい¹⁾。インフルエンザウイルスの主要表面抗原タンパク、ヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) が持続的に変化を起こすため (抗原ドリフト)、常に感受性者が存在し、毎年世界の全人口の3-18%が感染するとされる^{1,2)}。またインフルエンザウイルスは、これまでヒトに感染性・伝播性がなかったHAとNAの組み合わせを持つウイルスがこれらの性状を持った場合 (抗原シフト)、世界的な大流行を引き起こすことがある。このため、インフルエンザのサーベイランスと有効なワクチン戦略は、公衆衛生上重要である。季節性インフルエンザワクチンとして、日本国内では、不活化ワクチンの「インフルエンザHAワクチン」と経鼻弱毒生ワクチンの「フルミスト®点鼻液」が薬事承認済みであり、現在、高用量インフルエンザワクチン4価および経鼻不活化ワクチンの薬事承認申請が提出されている³⁻⁶⁾ (次ページ表)。

不活化ワクチン

現在、日本で広く流通しているのが、発育鶏卵内で

表. 日本で承認済みあるいは承認申請の出されているインフルエンザワクチン

	不活化ワクチン 4価 (QIV)	経鼻弱毒生ワクチン 3価 (T/LAIV)	高用量不活化ワクチン 4価 (QIV-HD)	経鼻不活化ワクチン 4価 (QIV)
経路	経皮	経鼻	経皮	経鼻
用量	15 μ g 1価	ウイルス株当たり 7.0 \pm 0.5 Log ₁₀ FFU	60 μ g 1価	—
	60 μ g 4価		240 μ g 4価	—
対象	6か月以上の小児・成人	2～18歳の小児	60歳以上	13～64歳
製造者	KMB、微研、デンカ	第一三共	サノフィ	微研
有効性	中等度の有効性	3価不活化インフルエンザワクチン (TIV) より良いとの報告	3価不活化インフルエンザワクチン (TIV) より良いとの報告	—
安全性	安全	2歳未満で入院例および喘鳴の頻度上昇	安全	安全

ウイルスを増殖させて作製されるインフルエンザHAワクチンである。毎年、流行前の10月から接種が開始され、13歳以上では1回、6か月以上13歳未満の小児では2～4週間の間隔をおいて2回の皮下接種が推奨されている³⁾。免疫原性が弱いため、6か月未満の乳児にはワクチン接種の適応はないが、妊婦に接種されたワクチンで保護効果が期待できると考えられる¹⁾。有症状の感染に対する有効性は、2013～2023年のシーズンで、1回接種で33-83%、2回接種で42-80%と報告されている⁷⁾。安全性は非常に高い。

経鼻弱毒生ワクチン

インフルエンザ弱毒生ワクチンは、逆遺伝学 (reverse-genetics) 手法を用いてプラスミドに組み込まれた8つのウイルス遺伝子 (HAとNA遺伝子は野生株由来、その他6遺伝子は弱毒生ワクチン用のウイルス由来) を細胞に導入して作製される⁸⁾。経鼻ワクチンは全身免疫誘導とともに抗原特異的分泌型IgA抗体産生を中心とした粘膜免疫応答を期待できる。鼻腔内という投与経路により、注射が不要となり、被接種者および接種者の負担軽減も期待できる。フルミスト[®]点鼻液は感染価として約10⁷のA型およびB型生ウイルスを含有する⁴⁾。6歳未満では、従来の不活化ワクチンと比較して感染抑制効果が高いとされたが、インフルエンザ関連の入院は減少させなかった⁹⁾。国内の2～18歳を対象にした第Ⅲ相試験におけるワクチンの有症状の感染に対する有効性は27.5% [95%信頼区間 (95%CI) : 7.4-43.0] と報告されている¹⁰⁾。50歳以上のワクチン効果は示されていない。また、2歳未満への接種では入院と喘鳴頻度の上昇を認めため¹¹⁾、日本では2～19歳未満が接種対象であり¹²⁾、重度の喘息を有する者または喘鳴の症状を呈する者は接種要注意者、妊婦は接種不適当者 (禁忌) とされる。投与方法は、1回0.2mLを鼻腔内噴霧 (各鼻腔内に0.1mLを1噴霧)。2023年現在、36の国と地域で承認済みである。

高用量インフルエンザワクチン

日本で薬事承認申請が提出されているものは高用量インフルエンザ4価ワクチン (QIV-HD) である。高用

量ワクチンは、標準用量の不活化ワクチンの4倍 (1価につき60 μ g) の抗原量を含有する。有効性については、標準用量の不活化ワクチンと比較して65歳以上の高齢者でインフルエンザの予防効果が23% (95%CI : 17.5-36.2) 高いことが海外の第Ⅲb-第Ⅳ相試験で示されている¹³⁾。また、日本で実施された第Ⅲ相試験では、60歳以上において、標準用量と比較して免疫原性の優越性と安全性が示された¹⁴⁾。その他のワクチン有効性のシステマティックレビューにおいても、高用量ワクチンの優位性が継続して示されている¹⁵⁾。投与方法は、成人に経皮的に1回接種。米国では2019年に承認されている。

経鼻不活化ワクチン

1940年代に最初に開発された経鼻不活化ワクチンは、その有効性の評価のために、上気道粘膜での防御に重要な役割を果たす粘膜上の抗体を測定できず、血清抗体が使用されたため、経皮ワクチンより優越性を見出せなかった。その後、アジュバントを使用したサブユニットワクチンにより免疫原性の改善が図られて海外で承認を得たが、副反応としてベル麻痺 (顔面麻痺) が疑われたため使用中止となった。現在、全身性の血清IgGおよび感染粘膜局所への分泌型IgAの誘導が期待できる全粒子ワクチンが開発され、日本において薬事承認申請中である¹⁶⁾。

上記の他にも、精製HAを含んだ、ナノ粒子やウイルス様粒子をワクチンとして使用する組換えワクチンも開発されている。プラスミドや別種のウイルスにウイルス遺伝子を組み込んだDNAワクチンやウイルスベクターワクチンは、免疫原性に課題があるが、他種のワクチンとの組み合わせによるプライム・ブースト法により改善が見込まれる。

季節性インフルエンザワクチンは、流行するウイルスとの抗原性が合致していることが望ましいが、ワクチン株の選定期間 (2月) とワクチン接種時期 (10月) には約8カ月の時間差があるため、ワクチン株の選定は難しい。しかし、短期間で合成可能なmRNAワクチンや、インフルエンザウイルスの抗原性の多様さを克服する

ため、抗原性の変化が少ないマトリックスタンパクM2の細胞外ドメインやHAの幹ドメインをターゲットとしたユニバーサルワクチンの実用化も期待されている。

参考文献

- 1) Patel MM, *et al.*, Plotkin's Vaccines 8th ed, Philadelphia e31: 514-551, 2023
- 2) Tokars JI, *et al.*, Clin Infect Dis 66: 1511-1518, 2018
- 3) 厚生労働省, 小児に対するインフルエンザワクチンについて, 2024 (令和6) 年5月23日
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001256393.pdf>
- 4) 第一三共株式会社, 経鼻弱毒生インフルエンザワクチン「フルミスト®点鼻液」の国内における製造販売承認取得のお知らせ, 2023年3月27日
- 5) サノフィ株式会社, 高用量4価インフルエンザワクチン(QIV-HD)日本で製造販売承認申請, 2023年12月19日
- 6) 一般財団法人阪大微生物病研究会, 経鼻投与型インフルエンザワクチン(BK1304)製造販売承認申請について, 2024年3月28日
- 7) 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 小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング: 2022/23シーズン
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202219020A-buntan66.pdf
- 8) Orenstein W, *et al.*, Plotkin's Vaccines 8th ed: 552-576, 2023
- 9) Kildegaard H, *et al.*, Lancet Child Adolesc Health 7: 852-862, 2023
- 10) Mallory RM, *et al.*, Influenza Other Respir Viruses 12: 438-445, 2018
- 11) Belshe RB, *et al.*, N Engl J Med 356: 685-696, 2007
- 12) Grohskopf LA, *et al.*, MMWR Recomm Rep 7: 1-25, 2024
- 13) DiazGranados CA, *et al.*, N Engl J Med 371: 635-645, 2014
- 14) Sanchez L, *et al.*, Vaccine 41: 2553-2561, 2023
- 15) Lee JKH, *et al.*, Vaccine X 14: 100327, 2023
- 16) Sano K, *et al.*, Expert Review Vaccines 17: 687-696, 2018

国立感染症研究所

感染症疫学センター

北村則子 高梨さやか 鈴木 基

インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター

渡邊真治 長谷川秀樹

<特集関連情報>

欧米諸国および本邦における重症急性呼吸器感染症(SARI) サーベイランスについて

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)パンデミックを契機に、国際的にも急性呼吸器感染症(ARI)に関する包括的なサーベイランス体制への移行が求められている。本邦においても、将来のパンデミックに備え、「インフルエンザに関する特定感染症予防指針」をインフルエンザウイルスだけでなく、COVID-19, RSVウイルス(RSV)感染症を含むARI全体に拡大する包括的な策定が議論されている。本稿では、特にリスクが高い「重症」急性呼吸器感染症(SARI)について、諸外国の状況と日本の取り組みを紹介する。なお、SARIの症例定義は以下としている。

以下1), 2)の重症呼吸器感染症の基準を両方満たす

1) A~Dすべてを満たす

- A. 呼吸器感染病原体が検出されているまたは強く疑う
- B. 咳嗽など気道症状がある
- C. 発症から10日以内である
- D. 入院時点において、「施設入所中・気管切開中・著明な嚥下機能低下を有することが確認されている」のいずれにも該当しない

2) E~Gのうちいずれか1つ以上を満たす

- E. 胸部画像検査で、浸潤影がある
- F. 室内気吸入下でSpO₂ 94%以下
- G. 新たな酸素投与/侵襲的機械換気/非侵襲的機械換気が導入された

除外基準

結核と診断されている、または結核が強く疑われている

米国では、既存のインフルエンザ、COVID-19、RSV感染症に関するサーベイランスを統合した形で、Respiratory Virus Hospitalization Surveillance Network (RESP-NET)¹⁾が開始されている。このシステムでは、検査室ベースでSARI症例を監視し、入院患者の臨床情報を収集することで、感染症の重症度や医療機関への負担がモニタリングされている。RESP-NETは州ごとの病院ネットワークを通じてリアルタイムでデータを提供し、公衆衛生上の意思決定に役立てられている。しかし、既存のサーベイランスを統合したことから、参加している州はそれぞれの感染症で異なっている。また、病原体データは公衆衛生研究機関へ提供され、疫学研究や新薬開発にも活用され、パンデミック対策や病原体の変異株監視も進められている。

英国では、2020年にSARI-Watch²⁾が設立され、既存のインフルエンザとRSV感染症の監視に加え、COVID-19の重症呼吸器感染症を監視している。特に、インフル

エンザやRSV感染症では、体外式膜型人工肺 (ECMO) を含む集中治療を要するケースのデータが収集されている。ECMO治療は、インフルエンザやRSV感染症の重症患者にとって重要な生命維持手段であり、SARI-Watchはこのような高度医療を受けた症例に注目している。このシステムでは、年齢、性別、合併症、治療法などの詳細な臨床情報が併せて収集され、公衆衛生政策の立案に活用されている。また、COVID-19症例の重症度やICU入院率に関するデータも詳細に分析され、英国政府のパンデミック対応の指針としても役立てられている。SARI-Watchは、感染症拡大の早期警戒システムとして機能し、今後のパンデミック対策においても重要な役割を果たしている。

欧州連合 (EU) では、European Respiratory Virus Surveillance Summary (ERVISS) ³⁾ が主要なSARI監視システムとして機能しており、2014年に開始された。このシステムは、EU加盟国のうちSARI監視体制の整った11カ国の定点医療機関からSARI症例が報告され、インフルエンザ、RSV感染症、COVID-19などの呼吸器ウイルスの流行状況を監視している。EU加盟国内でのデータ収集は、感染症の動向やパンデミックのリスク評価を行うために非常に重要である。これらのデータは欧州疾病予防管理センター (ECDC) に集約され、加盟国間での公衆衛生対策に役立てられている。EU内では、インフルエンザとRSV感染症が冬季において特に流行するため、ERVISSはその動向を把握し、各国の対応策を調整する役割を果たしている。また、COVID-19パンデミック時には、各国の病床逼迫状況やICUの稼働率も含めたデータが迅速に共有され、加盟国の公衆衛生機関が協力し、対応策が強化された。

日本でも、COVID-19の経験を踏まえ開始された患者情報と検体を収集管理する事業である新興・再興感染症データバンク事業ナショナル・リポジトリ (REpository of Data and Biospecimen of INfectious Disease: REBIND) ⁴⁾ において、2024年9月にSARI症例が対象感染症として追加された。対象は、先に挙げた定義に加え、公衆衛生上重要な呼吸器疾患病原体も収集できるようにしている。感染症臨床研究ネットワーク下でレポジトリ機能を持つREBINDは、入院患者の同意を得たうえで臨床情報や検体を収集・保管し、国や研究者、企業による公衆衛生および研究開発目的での利活用が期待されている。REBINDで得られる臨床データと病原体データや分離された病原体等の利活用により、診断薬、治療法、ワクチンの研究開発等に役立てられる。特に、新興感染症のリスク評価や早期対応を可能にするための研究による利活用に重点が置かれており、国内での感染症対策が強化されるとともに、国際的なパンデミック対策にも貢献できる。REBINDでのSARIは、発熱の有無にかかわらず、原則として酸素

需要をとまなう入院症例を対象とし、COVID-19、インフルエンザ、RSV感染症のほか、病原体が不明な症例も対象となっている。

REBINDでは、いくつかの課題も浮上している。特に、病原体が不明な症例に対する検体解析をどこまで行うかや、どこまで詳細なデータを収集すべきかについてはさらなる議論が必要である。これらを解決するために研究が行われている。1つは、レポジトリへの患者情報の入力負担を軽減する方法を検討することを目的とした、レセプト情報や電子カルテから収集可能な情報を活用した症例報告書を作成する研究である。加えて既存検体をもちいた、病原体の探索を現実的かつ効率的に進めるための研究も実施されている。これらの取り組みにより、日本国内での感染症対策が一層強化されるとともに、国際的な感染症監視システムとの連携が深まり、次なるパンデミック対策に貢献することが期待されている。

参考文献

- 1) CDC, Respiratory Virus Hospitalization Surveillance Network (RESP-NET)
<https://www.cdc.gov/resp-net/dashboard/>
- 2) UK Health Security Agency, Influenza, COVID-19 and other respiratory viruses: sources of surveillance data, SARI-Watch
<https://www.gov.uk/government/publications/sources-of-surveillance-data-for-influenza-covid-19-and-other-respiratory-viruses/sources-of-surveillance-data-for-influenza-covid-19-and-other-respiratory-viruses#secondary-care-surveillance>
- 3) ECDC, The European Respiratory Virus Surveillance Summary (ERVISS)
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-respiratory-virus-surveillance-summary-erviss#:~:text=ERVISS%20describes%20the%20epidemiological%20and%20virological%20situation%20for%20respiratory%20virus>
- 4) REBIND
<https://rebind.ncgm.go.jp/>

国立国際医療研究センター病院
松永展明 大曲貴夫

<国内情報>

小学校におけるブレイクスルー水痘の集団感染事例
— 富山県

水痘は水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) 感染後、10~21日間の潜伏期間を経て発症するウイルス感染症である。主症状は水疱と発熱で、発疹出現の1~2日前からすべての水疱が痂皮化するまで感染性があるとされている。

水痘ワクチンの1回接種後から1年以上経過した小児ではブレイクスルー水痘 (breakthrough varicella: BV) が頻発したことから、2012年に日本小児科学会は1~2歳でのワクチン2回接種を推奨した。その後、2014年10月から同様の接種スケジュールで定期接種に導入された。感染症発生動向調査における小児科定点当たりの年間報告数は、2000~2011年の81.4例/年から2017年には19.0例/年¹⁾、さらに新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミックが発生した2020年には10.6人/年まで減少した²⁾。定期接種化後、患者報告数が減少する中、2024年5月下旬~6月の期間、富山県内A小学校 (全校児童432名、教職員46名) において水痘による集団感染事例を経験したので、その概要を報告する。

方法

感染拡大要因を精査するため、保健所と衛生研究所が協働してA小学校内の患者発生状況および保健調査票から全児童の水痘ワクチン接種状況を調査した。また、教職員から患者の発症前後の接触状況等について聞き取りをした。なお、5, 6年生は保健調査票の様式が異なり、ワクチン接種状況が1回接種、2回接種の区別ができない児童が一部認められた。症例定義はA小学校の児童のうち、2024年4月17日 (初発例の発症日から潜伏期間の最長21日の2倍遡った日) から7月24日 (1学期終業式の期日) の期間に医療機関で水痘と診断さ

れた者とした。得られた情報から、全児童 (男女比, 51:49) のうち、水痘を発症しなかった児童を対照群とし、症例群の特徴について比較解析した。

結果

2024年5月29日~6月27日の期間に水痘を発症し診断された児童が計60例、全児童432名に対する14%に認められた (図)。5月29日に発症した初発例は、支援学級の4年生男児であった。この患児には1回のワクチン接種歴があったものの、全身の水疱の数が多く、典型的な水痘であった。その後、6月10~19日に初発例からの二次感染疑い51例、6月24~27日に三次感染疑い8例の報告があった。三次感染疑い8例のうち6例は、二次感染疑いの同胞からの家族内感染と推定された。その後、7月24日の終業式まで四次感染が疑われる症例は認められず、本事例は終息した。なお、教職員に水痘患者は認められなかった。保健所では、6月12日に水痘患者の集団発生を探知し、小学校からの相談対応を行った。小学校では、水痘患者の集団発生について保護者へ注意喚起を行い、早期受診、出席停止による患者の隔離を徹底した。学級閉鎖は実施されなかった。衛生研究所では、近隣医療機関にA小学校の水痘患者検体の採取 (水疱内容物または咽頭ぬぐい液) を依頼した。6月24~26日に発症した4件 (4例) の患者検体が衛生研究所に搬入され、そのうち3件からreal-time PCR法³⁾によりVZV遺伝子が検出された。その他の57例はすべて臨床的に診断された。

対照群と比較して、症例群は、男児 (67%, 40/60)、2階にクラスのある3年生、4年生、支援学級の児童 (68%, 41/60) に多く認められたが (次ページ表, $p < 0.05$)、これは、初発例と接する機会が多かったためと考えられた。症例群の94%はワクチン接種歴のあるBVであった。BVは一般に軽症とされており、本事例においても入院をとまなう重症例は認められなかった。本事例の患者のうち、2回接種70%、1回接種12%であり、対

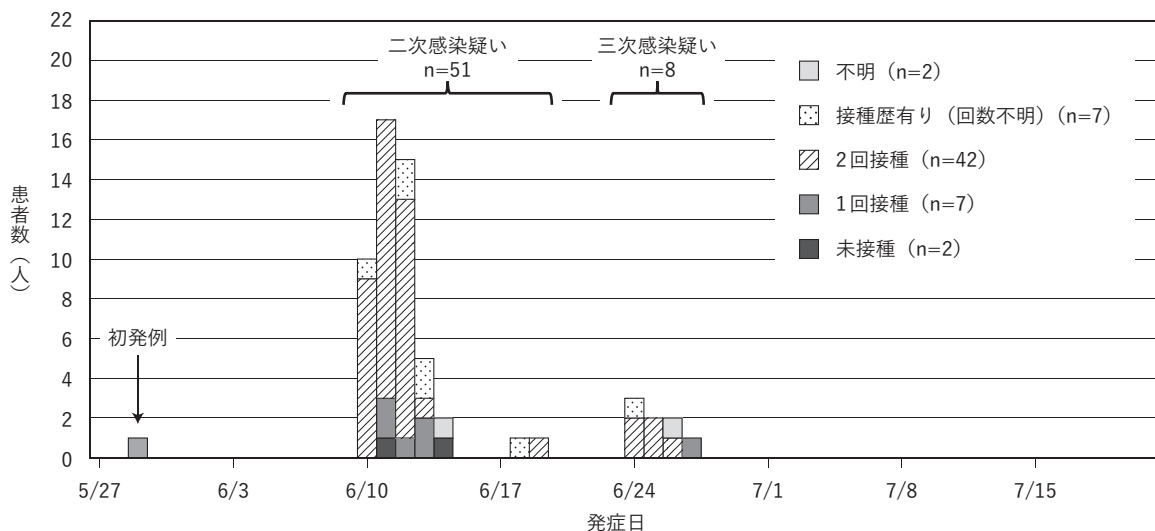


図. A小学校におけるワクチン接種歴別水痘患者発生状況, 2024年 (n=60)

表. 水痘症例群と対照群の比較

	症例群 n=60	対照群 n=372	χ^2 検定 p-value
	n (%)	n (%)	
性別			0.008
男性	40 (67)	179 (48)	
女性	20 (33)	193 (52)	
ワクチン接種歴			0.099 ^a
2回	42 (70)	283 (76)	
1回	7 (12)	14 (4)	
未接種	2 (3)	17 (5)	
接種歴有り、回数不明	7 (12)	50 (13)	
不明	2 (3)	8 (2)	
水痘既往歴			0.615
有り	4 (7)	32 (9)	
無し	56 (93)	340 (91)	
ワクチン接種歴または 水痘既往歴 (再掲)			0.091 ^b
有り	56 (93)	363 (98)	
無し	4 (7)	9 (2)	
クラスのある階			<0.001
1階 (1年、2年)	8 (13)	141 (38)	
2階 (3年、4年、支援学級)	41 (68)	121 (33)	
3階 (5年、6年)	11 (18)	110 (30)	

^a 接種歴不明を除外、2回接種割合と (1回接種+未接種) の割合を比較

^b Fisher's exact test

照群 (2回接種76%) と比較して、2回接種割合が低い傾向であった ($p < 0.10$)。ワクチン接種歴別の発症率は2回接種13% (42/325)、1回接種33% (7/21)、未接種11% (2/19) であった (データ未記載)。未接種者が少なく、ワクチン効果の統計学的評価はできなかった。なお、6年生は定期接種が始まった2014年10月時点で1~2歳であり、すべての児童が定期接種の対象であった。

初発例は、5月29日に発疹が認められたため医療機関を受診し水痘と診断された。そのため、発疹出現の1~2日前である5月27、28日が感染可能期間と考えられた。初発例の感染可能期間における学級を越えた活動として、交流級での授業 (4年生の特定クラスで一部の授業に参加)、4年生合同スポーツテスト、清掃活動、クラブ活動、が挙げられた。各活動に参加していた児童の発症率は、交流級: 24% (6/25)、スポーツテスト: 24% (18/74)、清掃活動: 15% (2/13)、クラブ活動: 15% (2/13) であった (データ未記載)。一方、2階にクラスのある児童の発症率は25% (41/162) であり、前述の活動に限らず、2階で広く感染が拡大したと考えられた。

考察

水痘ワクチンの定期接種化以降、国内の2自治体 (小樽市、茨城県) で小児における水痘の集団感染事例が報告されているが、いずれも患者数は十数例程度であった^{4,5)}。本事例は60例の患者による比較的大規模な水痘の集団感染事例であった。初発例の学童はワ

クチン1回接種後であったにもかかわらず、全身の水疱の数が多い典型的な水痘であった。ワクチン接種による家庭内二次感染率を評価した報告では、ワクチン未接種の初発例と比較して、初発例がBVの場合は、家庭内二次感染率が半減した一方、水疱の数が50個以上の中等症以上のBVが初発例の場合は、未接種の初発例と同程度の家庭内二次感染率であった⁶⁾。このことから、本事例の初発例は、水疱の数が少ない軽症のBVと比較し、周囲への伝播性が高く、感染拡大に繋がったことが示唆された。本事例の患者の94%にワクチン接種歴があり、また70%は2回接種歴があった。国内で実施された1歳以上の小児を対象とした水痘ワクチンのワクチン効果を評価した症例対照研究においては、1回接種では76.9%、2回接種では94.7%の発症予防効果が認められた⁷⁾。一方、直近2019~2021年度の感染症流行予測調査における全国の水痘ワクチン2回以上接種群の水痘抗体保有率 (EIA-IgG価: ≥ 4.0) は、1歳では75%以上であったのに対し、3~4歳、5~6歳、7~9歳の各群では50%以下と低い傾向であった⁸⁾。また、国内の水痘患者数は年々減少傾向ではあるが、年長者の水痘患者における2回接種後のBVの割合が増加傾向であることが指摘されている⁹⁾。これらのことから、高いワクチン効果が認められているワクチン2回接種者でも、接種後の時間経過にともなうVZV感受性は一定数存在しており、今回のような小学校におけるBVによる集団感染が起こったことが推測された。本事例の三次感染疑い8例は、二次感染疑い51

例と比較し、顕著に少なく、多くは家族内感染と考えられた。また、四次感染疑いは認められなかった。米国では定期1回接種、2回接種が順次導入された1995～2019年の期間に、アウトブレイクの発生数、事例ごとの患者数が減少し、アウトブレイクの期間が短縮した¹⁰⁾。本事例では、ワクチン接種率が高いことに加え、アウトブレイク探知時に早期受診、出席停止による隔離を徹底したことが、短期間でのアウトブレイクの終息に繋がったと考えられた。

わが国の2020～2022年における定期接種ワクチンの累積接種率は、1回接種で97.0～97.5%、2回接種で82.6～87.4%であり¹¹⁾、未接種者や1回接種者が一定数認められる。平時から既往歴のない1回接種者や未接種者への水痘ワクチンの2回の接種推奨を行うとともに、接種者間でも集団感染が起こりうる可能性を考慮し、水痘患者が発生した際は速やかに適切な感染対策を講じる必要がある。

参考文献

- 1) Morino S, *et al.*, Vaccine 36: 5977-5982, 2018
- 2) 国立感染症研究所, 水痘ワクチン定期接種化後の水痘発生動向の変化～感染症発生動向調査より・2021年第26週時点～
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/varicella-m/varicella-idwrs/10892-varicella-20220113.html>
- 3) 国立感染症研究所, 病原体マニュアル「水痘・带状疱疹ウイルス」
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/>

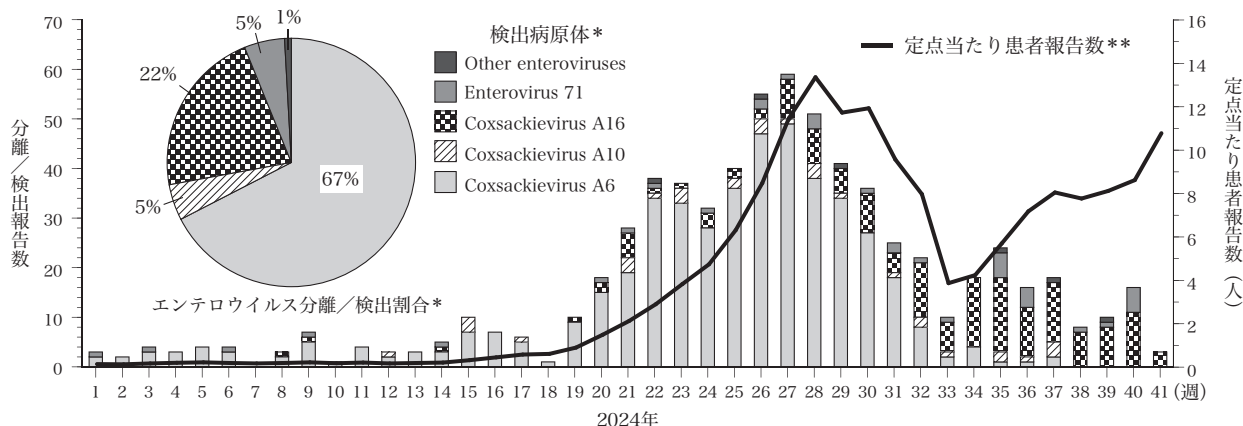
vzv_2011.pdf

- 4) 小樽市, 感染症の発生について〔令和6(2024)年度〕, 水痘の集団発生について
[https://www.city.otaru.lg.jp/docs/2024062800024/\(2024/9/11参照\)](https://www.city.otaru.lg.jp/docs/2024062800024/(2024/9/11参照))
- 5) 篠崎真希子ら, 第82回日本公衆衛生学会総会抄録集 483: 1205-1, 2023
- 6) Seward JF, *et al.*, JAMA 292: 704-708, 2004
- 7) Hattori F, *et al.*, Vaccine 35: 4936-4941, 2017
- 8) 国立感染症研究所, 感染症流行予測調査報告書
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-reports/669-yosoku-report.html>
- 9) 服部文彦ら, 公衆衛生 88: 728-731, 2024
- 10) Leung J, *et al.*, J Infect Dis 226: S400-S406, 2022
- 11) 崎山 弘ら, 外来小児科 26: 196-207, 2023

富山県衛生研究所
 田村恒介 高田真衣 神吉絹子
 板持雅恵 谷 英樹 新保孝治
 大石和徳
 富山県高岡厚生センター
 竹原美香 城石 幸 松岡道則
 松倉知晴
 しむら小児科クリニック
 市村昇悦
 清水小児科医院
 西村良成

<資料>

手足口病患者からの週別エンテロウイルス分離/検出報告数と割合*および小児科定点当たり患者報告数**の推移, 2024年第1～41週現在



* (病原体検出情報システム・地方衛生研究所/保健所からの報告：2024年10月25日現在報告数)
 ** (感染症発生動向調査・小児科定点：2024年10月16日現在報告数)

最新データ参照

病原体検出情報：週別手足口病患者からのウイルス分離・検出報告数 (<https://kansen-levelmap.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data24j.pdf>)
 感染症発生動向調査：過去10年間との比較グラフ (週報) 手足口病 (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1649-06hmd.html>)