

〔資料〕

# 石川県におけるインフルエンザの流行状況

— 2018/19 シーズン —

石川県保健環境センター 健康・食品安全科学部

中村 幸子・中澤 柁哉・成相 絵里  
倉本 早苗

## 〔和文要旨〕

2018/19シーズンの集団かぜ発生状況は、過去5シーズンと比較して発生施設数は3番目に多く、患者数は2番目に多かった。感染症発生動向調査事業のインフルエンザ累積患者報告数は3番目に多かった。また、病原体定点から提出された130検体について、インフルエンザウイルス遺伝子検査を実施した結果、AH1pdm09亜型が49検体、AH3亜型が52検体、B型ビクトリアが13検体から検出され、分離培養検査ではAH1pdm09亜型が31株、AH3亜型が29株、B型ビクトリアが11株分離された。このうちの一部についてHA遺伝子を解析した結果、国内の同シーズン流行株と類似した株であった。また、分離したAH1pdm09亜型にH275Y変異を有する株はなかった。

キーワード：インフルエンザウイルス

## 1 はじめに

当センターでは、1981年より開始された感染症発生動向調査事業において、インフルエンザの患者数調査のほか、病原体検査としてインフルエンザ（インフルエンザ様疾患を含む）患者（以下、インフルエンザ患者等）からのインフルエンザウイルスの遺伝子検出、分離・同定等の検査を実施している。また、そこで得られた結果は県ホームページでの公表や、県内関係機関および国立感染症研究所（以下、感染研）に報告するとともに、分離したウイルスの一部は、ワクチン開発、研究等に供するため感染研へ提供している。

本報では、2018/19シーズン（以下、今シーズン）の石川県（以下、本県）におけるインフルエンザの流行状況と検出および分離されたウイルスの性状解析結果等について報告する。なお、本報ではシーズンの区切りを感染研にあわせ、例年と同様第36週から翌年の第35週までとした。

## 2 材料と方法

### 2・1 患者発生状況

#### (1) 集団かぜ患者発生状況

県健康推進課が実施している学校などを対象とした「インフルエンザ様疾患発生報告」により、インフルエンザ様疾患による欠席等で学級閉鎖等の措置をとった施設数および患者数を把握した。

#### (2) インフルエンザ患者発生状況

感染症発生動向調査事業に基づく県内48か所（小児科29か所、内科19か所）のインフルエンザ定点医療機関（以下、定点）におけるインフルエンザ患者報告数により把握した。

### 2・2 ウイルス検査

#### (1) 検体の採取

感染症発生動向調査事業に基づく上記48か所の医療機関のうち5か所（小児科3か所、内科2か所）のインフルエンザ病原体定点医療機関（以下、病原体定点）を受診したインフルエンザ患者等から採取された咽頭ぬぐ

---

Prevalence of Influenza in Ishikawa Prefecture during the 2018-19 season. by NAKAMURA Sachiko, NAKAZAWA Masaya, NARIAI Eri and KURAMOTO Sanae (Health and Food Safety Department, Ishikawa Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science)

Key words : Influenza virus

い液または鼻腔ぬぐい液の計130検体を検査対象とした。

検体は2018年第36週（9月3日～9日）から2019年第35週（8月26日～9月1日）までの間に採取された。また、検体は、原則、感染症発生动向調査事業におけるインフルエンザ患者報告数が定点あたり1.0を超えてから、1.0を下回るまで（以下、流行期）は1機関あたり週1検体以上、それ以外の期間（非流行期）は1機関あたり月1検体以上採取することとなっており、今シーズンは2018年第48週から2019年第18週までが流行期であった。

(2) 検査方法

ア インフルエンザウイルスの遺伝子検出および同定  
インフルエンザウイルスの遺伝子検出および同定は、TaqMan Probeを用いたリアルタイムRT-PCR法により、A型ウイルスのM遺伝子および亜型（A(H1N1)pdm09ウイルス（以下、AH1pdm09亜型）、A(H3N2)ウイルス（以下、AH3亜型）ならびにB型ウイルス2系統（山形系統ウイルス（以下、B型山形）、ビクトリア系統ウイルス（以下、B型ビクトリア））の赤血球凝集素遺伝子（以下、HA遺伝子）の同時検出により行った。

リアルタイムRT-PCR法は7500Fast（Life Technologies社製）を使用し、インフルエンザ診断マニュアル（第3版）（以下、診断マニュアル）<sup>1)</sup>に従い実施した。なお、RNAの抽出にはQIAamp Viral RNA Mini Kit（QIAGEN社製）を用いた。

イ インフルエンザウイルスの分離および同定

インフルエンザウイルスの分離培養検査は、トリプシン添加MDCK細胞を用いて実施した。分離ウイルスの型・亜型別の同定は、培養上清の赤血球凝集価（以下、HA価）（0.75%モルモット赤血球使用）が8以上の検体について、それを抗原として、感染研より分与された今シーズンのインフルエンザウイルス同定用キット（以下、同定用キット）の抗血清との赤血球凝集抑制試験（以下、HI試験）によった。

なお、同定用キットに含まれる株は、今シーズンのワクチン株であるA/Singapore/GP1908/2015（AH1pdm09亜型）、A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016（AH3亜型）、B/Phuket/3073/2013（B型山形）、B/Maryland/15/2016（B型ビクトリア）の計4株であり、抗血清は上記各ワクチン株に対するウサギ免疫血清である。

また、AH3亜型については、近年の流行株の多くはHA価が低くHI試験が困難である<sup>2)</sup>ことから、培養上清のHA価が8未満の分離ウイルスについては、増殖確認および型・亜型別の同定は全てアと同様にインフルエンザウイルスの遺伝子検出法により行った。一方、今シーズンのB型ビクトリア分離株の一部は今シーズンの同定用キットと反応しにくいと感染研より情報提供があり、

その対応として、17/18シーズンに配布された抗B/Texas/02/2013を用いて同定することが示されていたため、それに従った。

ウ HA 遺伝子部分塩基配列の解析

各亜型ウイルスが分離された検体の一部を無作為に抽出し、診断マニュアルに従いインフルエンザウイルス分離株のHA 遺伝子領域の塩基配列について解析を行った。すなわち、RT-PCR法により分離株のHA 遺伝子全長を増幅し、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し、Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA)7を用い、近隣結合法 (neighbor-joining method) により系統樹解析を実施した。なお、解析に用いた株の塩基配列情報は、The Global Initiative on Sharing All Influenza Data<sup>3)</sup>から入手した。

エ 薬剤耐性インフルエンザウイルスの検索

感染研による抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス事業に基づき、分離した全てのAH1pdm09亜型について薬剤耐性遺伝子の検索を実施した。すなわち、2種類の異なる蛍光色素（FAM：耐性株Y275、VIC：感受性株H275）で標識されたTaqMan Probeを用いたリアルタイムRT-PCR法を行い、Allele Discrimination解析によるノイラミニダーゼ遺伝子のH275Y変異の検出を行った。

3 結果と考察

3・1 患者発生状況

(1) 集団かぜ患者発生状況

今シーズンの集団かぜの初発は2018年10月15日（第42週）に報告のあった1施設、5人であった。その後、2019年第4週（1月21日～1月27日）の54施設、989人をピークとし、第16週（4月15日～4月21日）まで発生は続いた（図1）。なお、初発の報告日は、過去5シーズンと比較して最も早かった<sup>4)~8)</sup>。最終的に今シーズンの集団かぜ発生施設数および患者数の合計は148施設、2,917人となり、6シーズン中発生施設数は3番目に、

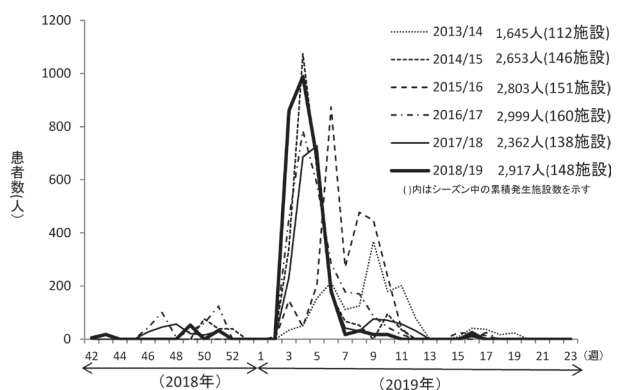


図1 集団かぜ患者発生状況（2013/14～2018/19シーズン）

患者数は 2 番目に多かった。

(2) インフルエンザ患者発生状況

感染症発生動向調査事業における定点あたりのインフルエンザ患者報告数は、2018 年第 48 週 (11 月 26 日～12 月 2 日) に流行開始の目安となる 1.0 を超え、2019 年第 4 週 (1 月 21 日～1 月 27 日) をピーク (定点あたり患者報告数 63.96) に、その後減少した (図 2)。ピーク時における定点あたりの患者報告数は 6 シーズン中最も高かった<sup>4)-8)</sup>。また、今シーズンの累積患者報告数は 16,639 人であり、6 シーズン中 3 番目に多かった。

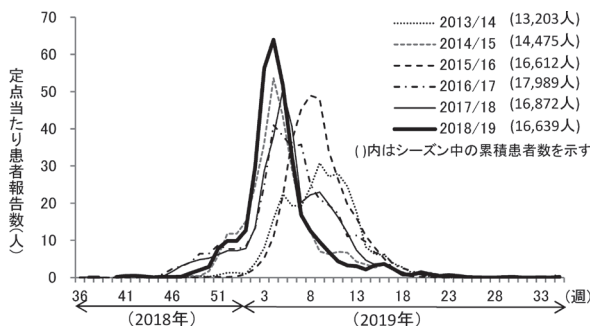


図 2 感染症発生動向調査事業におけるインフルエンザ患者発生状況 (2013/14～2018/19 シーズン)

3・2 ウイルス検査

(1) 遺伝子検出結果

各病原体定点から提出された 130 検体についてインフルエンザウイルス遺伝子検査を実施した結果、114 検体 (87.7%) からインフルエンザウイルス遺伝子が検出された。検出されたウイルスの型および亜型別の検体数 (割合) は、AH1pdm09 亜型が 49 検体 (43.0%)、AH3 亜型が 52 検体 (45.6%)、B 型ビクトリアが 13 検体 (11.4%) であり、B 型山形は検出されなかった。

B 型ウイルスについては、本県では B 型山形が全く検出されず B 型ビクトリアのみであったが、全国的にも B 型山形の検出はわずかのみであった<sup>2)</sup>。

検体提出週別に検出状況をみると、AH3 亜型は 2018 年第 41 週 (10 月 8 日～14 日) に提出された 1 検体から検出されて以降 2019 年第 21 週 (5 月 20 日～26 日) まで検出が続いた (図 3)。一方、AH1pdm09 亜型は 2018 年第 48 週 (11 月 26 日～12 月 2 日) から 2019 年第 9 週 (2 月 25 日～3 月 3 日) まで、集中して検出された。B 型は 2019 年第 11 週 (3 月 11 日～17 日) から B 型ビクトリアが検出され、2019 年第 21 週 (5 月 20 日～26 日) まで検出が続いた (図 3)。

2012/13 シーズン以降は AH1pdm09 亜型と AH3 亜型が交互に主流となっていたが<sup>4)-8)</sup>、昨シーズンからは時期により検出割合は異なるものの AH1pdm09 亜型、AH3 亜型が同時に流行しており、今シーズンも同様であった。シーズン全体では、AH3 亜型が最多となり、全国と同

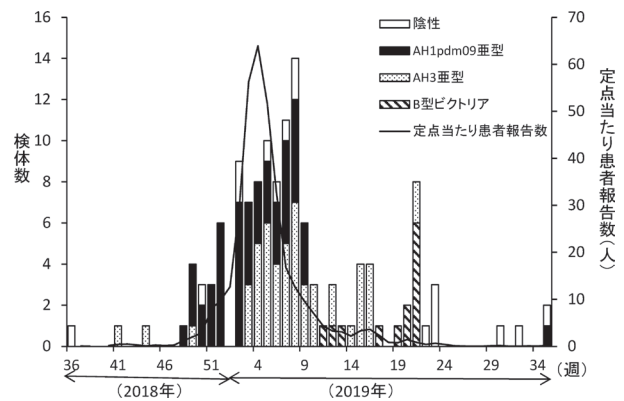


図 3 インフルエンザウイルス亜型別検出状況 (検体提出週別)

様の流行状況<sup>2)</sup>であった。

インフルエンザウイルス遺伝子が検出されなかった 16 検体については、非流行期にも検体を収集していることから、呼吸器感染症起因ウイルスであるアデノウイルス、RSウイルス、エンテロウイルス、ヒトコロナウイルス、ヒトパレコウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヒトボカウイルス、パラインフルエンザウイルス、C 型インフルエンザウイルスについて遺伝子検査を実施した。その結果、16 検体中、エンテロウイルスの 1 つであるエコーウイルス遺伝子が 3 検体から、同じくエンテロウイルスの 1 つであるライノウイルス遺伝子が 1 検体から検出された。C 型インフルエンザ遺伝子、ヒトパレコウイルス遺伝子、ヒトコロナウイルス遺伝子、ヒトメタニューモウイルス遺伝子がそれぞれ 2 検体から、アデノウイルス遺伝子、RSウイルス遺伝子、コクサッキーウイルス遺伝子がそれぞれ 1 検体から検出された。なお、1 検体から複数のウイルス遺伝子が検出された検体は 4 検体あった。6 検体はいずれのウイルス遺伝子も検出されなかった。

(2) 分離および型別結果

提出された 130 検体のうち、インフルエンザウイルス遺伝子が検出された 114 検体について分離培養検査を実施した。その結果、72 検体 (63.2%) からインフルエンザウイルスが分離された。

分離されたウイルスの型および亜型別の株数は、AH1pdm09 亜型が 32 株 (44.4%)、AH3 亜型が 29 株 (40.3%)、B 型ビクトリアが 11 株 (15.3%) であった。なお、分離した AH3 亜型のうち、赤血球凝集活性が低く、HI 試験が実施できなかった 15 株については、培養上清の遺伝子検出法により亜型鑑別を行った。また、分離した B 型ビクトリアのうち 6 株については、亜型・系統判定が困難なため 17/18 シーズンの同定キットを用いた。

分離されたウイルスの同定用キットの抗血清に対する HI 価は、AH1pdm09 亜型が 160～10,240 (ホモ価 2,560) であり、AH3 亜型のうち、HA 価が 8 以上であり HI 試

表1 分離ウイルスのHI試験結果

抗血清 (ホモ価)	AH1pdm09亜型 (n=32)		AH3亜型 (n=14)		B型ビクトリア系統 (n=5) (n=6)			
	A/Singapore/GP1908/2015 (2,560)		A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (2,560)		B/Maryland/15/2016 (320)		B/Texas/2/2013* (320)	
HI 価	10,240	4株 (12.5%)	5,120	1株 ( 7.1%)	20	1株 (20.0%)	320	1株 (16.7%)
	5,120	9株 (28.1%)	2,560	1株 ( 7.1%)	10	4株 (80.0%)	160	1株 (16.7%)
	2,560	4株 (12.5%)	1,280	5株 (35.7%)			80	2株 (33.3%)
	1,280	4株 (12.5%)	640	3株 (21.4%)			40	2株 (33.3%)
	640	6株 (18.9%)	320	2株 (14.3%)				
	320	3株 ( 9.4%)	160	2株 (14.3%)				
	160	2株 ( 6.3%)						

※昨シーズン同定キット

験が実施できた14株の抗血清に対するHI価は160～5,120（ホモ価2,560）であった（表1）。一方、分離されたB型ビクトリアのうち、今シーズンのキットで同定できた5株のHI価は10～20（ホモ価320）であり、ホモ価と大きく乖離していた。残る6株について昨シーズンの同定キットでのHI価は40～320（ホモ価320）であった（表1）。

感染研では、国内で分離されたインフルエンザウイルスの一部について、フェレット感染血清を用いたHI試験により詳細な抗原性解析を実施している<sup>2)</sup>。しかし、最近のAH3亜型は、MDCK細胞を用いて分離増殖させると、ノイラミニダーゼに特異的な変異が誘導され、赤血球凝集活性を示すようになり、HI試験による詳細な抗原性解析が困難となることから、感染研ではAH3亜型のみ抗原性解析には中和試験を用いている<sup>2)</sup>。

今シーズンは、本県で分離された5株（AH1pdm09亜型1株、AH3亜型2株、B型ビクトリア2株）を感染

研へ送付し、国内の他の地域で分離された株と合わせて解析が行われた。今シーズンの国内流行株はAH1pdm09亜型、AH3亜型のひとつがワクチン株と抗原性が類似していたことが報告されており<sup>2)</sup>、AH3亜型のワクチン株との抗原性は、本県のHI試験結果とは異なっていたが、これは前述のノイラミダーゼに特異的な変異が誘導された影響によるものと考えられた。

(3) HA 遺伝子部分塩基配列の解析

分離されたインフルエンザウイルス71株のうち、16株（AH1pdm09亜型；6株、AH3亜型；6株、B型ビクトリア；4株）について、インフルエンザウイルスHA遺伝子の塩基配列を決定し、系統樹解析を行った。

解析の結果、AH1pdm09亜型6株はいずれもクレード6B.1（共通アミノ酸置換:S84N, S162N, I216T）内の6B.1A（S74R, I164T, I295V）に属していた（図4）。

AH3亜型6株は全て、クレード3C.2a（L3I, N144S, F159Y, K160T, Q311H, D489N）に属し、そのうちシー

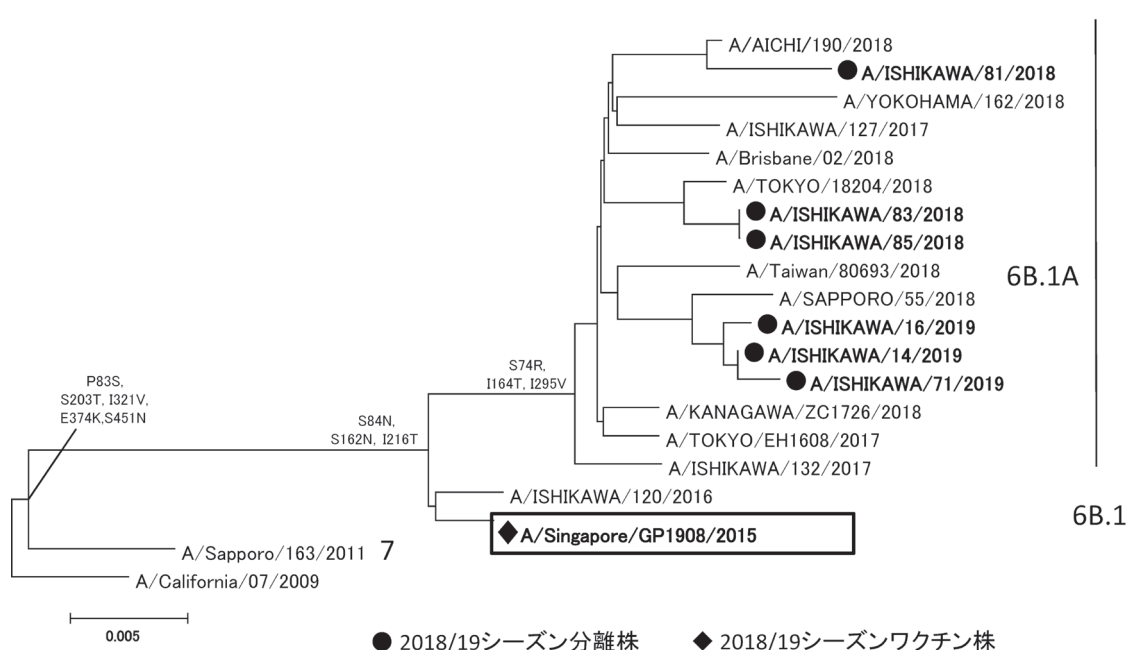


図4 AH1pdm09ウイルス HA遺伝子分子系統樹



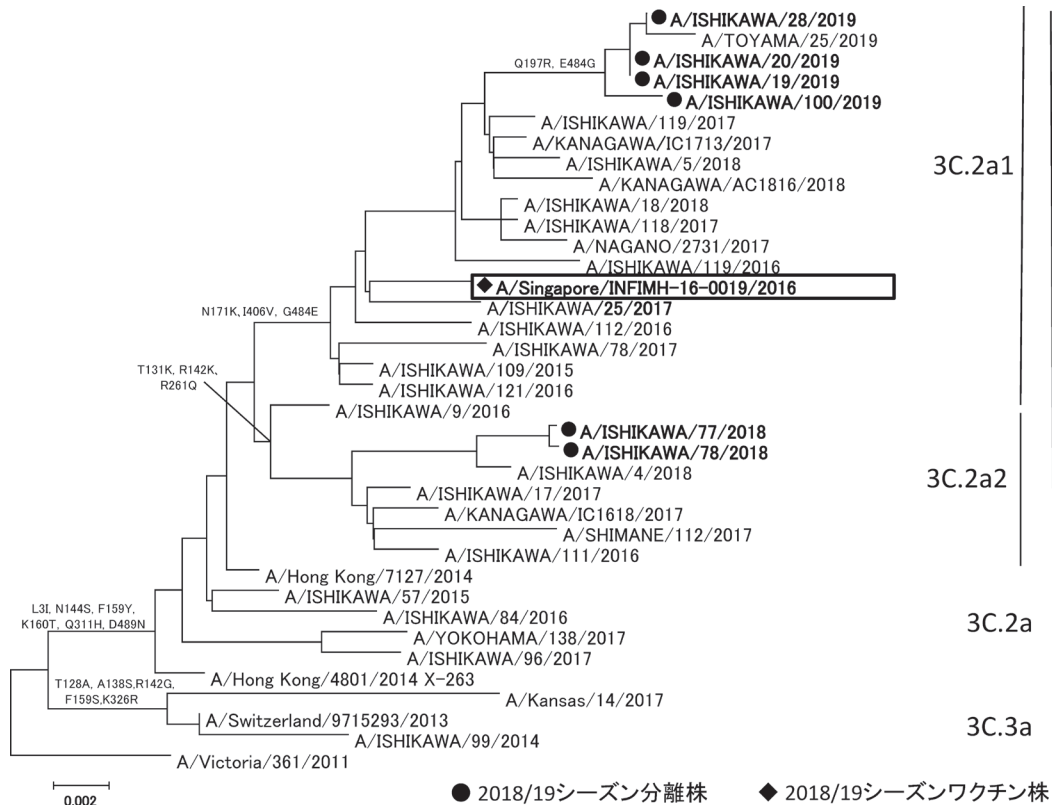


図 5 AH3型ウイルス HA 遺伝子分子系統樹

ズン初めの 2 株がサブグレード 3C.2a2 (T131K, R142K, R261Q) に、4 株が 3C.2a1 (N171K, I406V, G484E) に属していた (図 5)。

B 型ビクトリア 4 株は全て 1A の内の N129D, I117V, V146I を有する集団に属し、その中の 3 アミノ酸欠損 (162 ~ 164 番目のアミノ酸) と K136E を持つ群に属した (図 6)。なお、4 株は全て今シーズンのキットで同定できなかった株で、3 アミノ酸欠損を有していたことがその

理由であったと思われる。

AH1pdm09 亜型、AH3 亜型はいずれも昨シーズンと同じクレードに属した<sup>8)</sup>。B 型ビクトリアは、クレードとしては 2 年前のシーズンと同じクレードに属したが 3 アミノ酸欠損を有した<sup>7)</sup>。また、今回我々が解析した株はいずれも、今シーズン国内で流行した株<sup>2)</sup>と同じクレードに属しており、類似していた。

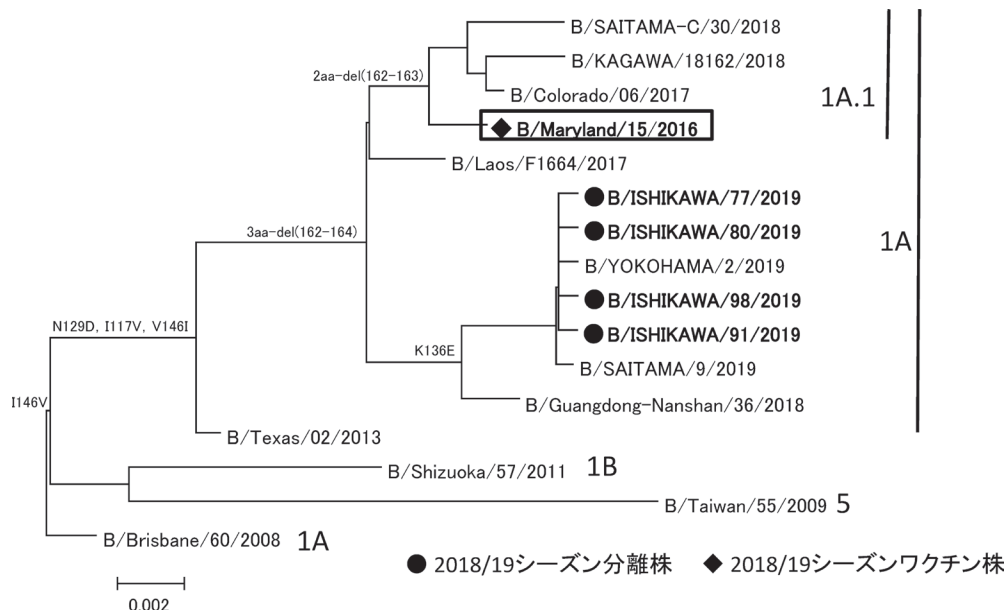


図 6 B 型ビクトリア系統ウイルス HA 遺伝子分子系統樹

(4) 薬剤耐性インフルエンザウイルスの検索

分離したAH1pdm09亜型32株についてH275Y変異を検索した結果、H275Y変異を有する株は検出されなかった。一方、全国では、H275Y変異を有するAH1pdm09亜型が2,099株中17株(0.8%)報告されている<sup>9)</sup>。

また、近年話題になっているキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬(ゾフルーザ)に対する耐性株の検索は当センターでは実施していないが、感染研にて全国から収集されたインフルエンザ株について解析した結果、AH1pdm09亜型で330株中6株(1.8%)から、AH3亜型では356株中34株(9.6%)からエンドヌクレアーゼ阻害薬耐性変異株が報告されている<sup>9)</sup>。なお、この解析には本県から送付したAH3亜型2株も含まれているが、エンドヌクレアーゼ阻害薬耐性は認められなかったことが報告されている<sup>9)</sup>。

これらのことから、今後も継続的な薬剤耐性インフルエンザウイルスのモニタリングが必要であると考える。

#### 4 まとめ

- (1) 今シーズンの本県における集団かぜ患者発生状況および感染症発生動向調査事業におけるインフルエンザ患者発生状況を過去5シーズンと比較した結果、今シーズンの本県における集団かぜ患者発生状況は、流行開始時期は最も早く、発生施設数は3番目に多かった。また、感染症発生動向調査事業におけるピーク時の定点当たりの患者報告数は最も多く、累積患者報告数は3番目に多かった。
- (2) 今シーズンの本県における亜型別の流行状況は、混合流行となり、A型ウイルスはAH1pdm09亜型とAH3亜型の検出割合にあまり差がなく、B型ウイルスについてはB型ビクトリアのみが検出された。
- (3) HA遺伝子を解析した結果、AH1pdm09亜型はクレード6B.1に、AH3亜型はクレード3C.2a、B型ビ

クトリアはクレード1Aに属し、いずれも国内で流行していたウイルスに類似していた。また、分離したAH1pdm09亜型にH275Y変異を有する株はなかった。

#### 文 献

- 1) 国立感染症研究所：インフルエンザ診断マニュアル(第3版)(2014)
- 2) 国立感染症研究所、厚生労働省：今冬のインフルエンザについて(2018/19シーズン)、令和元年7月19日
- 3) The Global Initiative on Sharing All Influenza Data: <https://platform.gisaid.org>
- 4) 児玉洋江, 成相絵里, 崎川曜子：石川県におけるインフルエンザの流行状況(2013/2014シーズン), 石川県保健環境センター研究報告書, **51**, 39-44(2014)
- 5) 児玉洋江, 成相絵里, 崎川曜子：石川県におけるインフルエンザの流行状況(2014/2015シーズン), 石川県保健環境センター研究報告書, **52**, 54-58(2015)
- 6) 児玉洋江, 成相絵里, 崎川曜子：石川県におけるインフルエンザの流行状況(2015/2016シーズン), 石川県保健環境センター研究報告書, **53**, 35-39(2016)
- 7) 成相絵里, 中澤柁哉, 児玉洋江, 倉本早苗：石川県におけるインフルエンザの流行状況(2016/17シーズン), 石川県保健環境センター研究報告書, **54**, 78-82(2017)
- 8) 成相絵里, 中澤柁哉, 児玉洋江, 倉本早苗：石川県におけるインフルエンザの流行状況(2017/18シーズン), 石川県保健環境センター研究報告書, **55**, 47-51(2018)
- 9) 国立感染症研究所ホームページ：抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス(2019年8月20日) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>