

横浜市における2015/2016シーズンの インフルエンザウイルス流行株の解析

- 横浜市における2015/2016シーズンのインフルエンザの流行は、AH1pdm09ウイルスとビクトリア系統および山形系統のB型ウイルス、AH3型ウイルスの混合流行でした。病原体定点調査での分離・検出数の割合は、A型ウイルス(AH1pdm09:47.2%、AH3型:4.5%)とB型ウイルス(ビクトリア系統:26.7%、山形系統:21.6%)がそれぞれ半数を占めました。A型ではAH1pdm09ウイルスが主流であり、B型ではビクトリア系統のウイルスがわずかに優勢でした。
- AH1pdm09ウイルスの抗原性状は、ワクチン株から大きな変異はみられず、HA遺伝子系統樹解析ではクレード6B.1に含まれる株が多数を占めました。
- ビクトリア系統と山形系統のB型ウイルスの性状はワクチン株と同等であり、系統樹解析では前者はクレード1Aに、後者はクレード3Iに含まれました。
- AH3型ウイルスの性状は、昨シーズン同様ワクチン株に対する中和反応性の低下がみられました。系統樹解析ではすべてサブクレード3C.2aに含まれ、ワクチン株が含まれるサブクレード3C.3aとは異なっていました。
- 入院・重症例ではAH1pdm09ウイルスによる割合が多く、また山形系統のB型ウイルスによる入院・重症例もみられました。
- 抗インフルエンザ薬感受性サーベイランスでは、AH1pdm09ウイルスの耐性株が2例、山形系統のB型ウイルスで低感受性株が1例分離されました。このうちオセルタミビルとペラミビルに対し薬剤感受性の低下がみられたのは、未治療の患者から分離したAH1pdm09ウイルスのみで、地域流行はみられませんでした。

【インフルエンザ様疾患の患者数】

2015年6月から2016年5月までにインフルエンザ定点(小児科94定点および内科59定点:計153定点)から報告されたインフルエンザ様疾患患者数は、定点あたり300人で昨シーズン同期の246人を上回り、過去10年では4番目の規模の流行でした。今シーズンは1月第1週に流行の目安となる定点あたりの報告数1.0人を超え、2月第5週(2月1日からの週)に48.9人とピークとなりました。その後、徐々に減少し5月第18週(5月2日からの週)に定点あたり1.0人を下回りました(図1)。

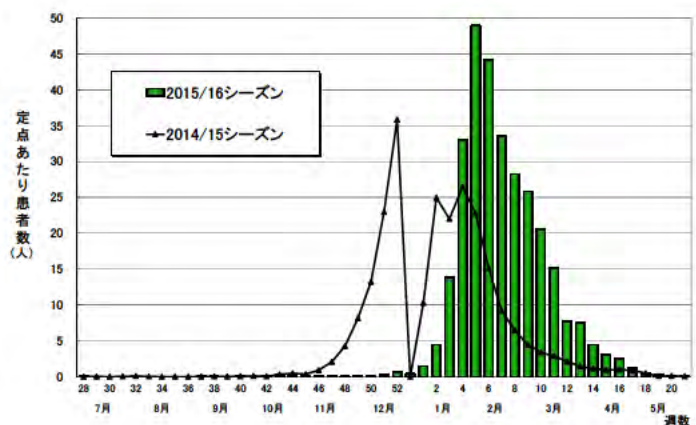


図1 定点あたり患者数

【病原体定点ウイルス調査】

病原体定点ウイルス調査においてはインフルエンザを疑う564件を検査し、AH1pdm09ウイルス83件、ビクトリア系統のB型ウイルス47件、山形系統のB型ウイルス38件、AH3型ウイルス8件が分離・検出されました。今シーズンは9月第40週(9月28日からの週)に瀬谷区の小児科定点からAH1pdm09ウイルスがはじめて検出され、2月第6週(2月8日からの週)をピークに5月第21週(5月23日からの週)まで分離・検出が続きました。一方、AH3型ウイルスは1月第1週に港北区の小児科定点から分離されましたが、その後は散発で分離されたのみでした。他方、B型ウイルスは12月第52週(12月21日からの週)に港北区の内科定点からビクトリア系統の

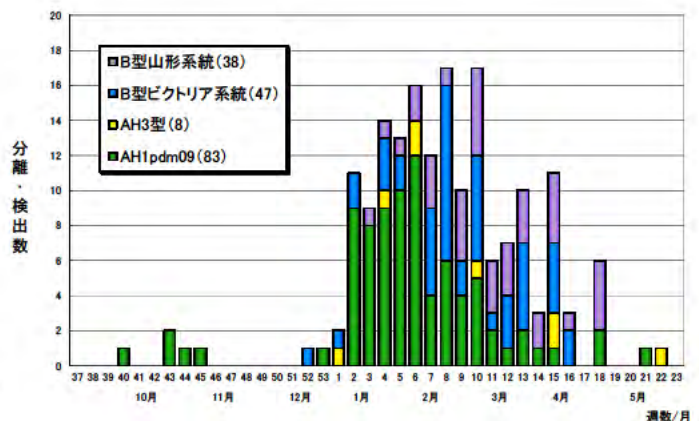


図2 病原体定点インフルエンザ分離・検出状況

ウイルスが、1月第3週(1月18日からの週)には磯子区の小児科定点から山形系統のウイルスがはじめて分離・検出されました。その後、2月第8週(2月22日からの週)と3月第10週(3月7日からの週)にピークがみられ、5月第18週(5月2日からの週)まで両系統が混在して分離・検出されました。ビクトリア系統と山形系統のウイルスの比率は55.3%対44.7%で、ビクトリア系統のウイルスがわずかに優勢となりました(図2)。

【集団かぜ調査】

集団かぜ調査では、2015年10月21日に南区の小学校から報告があり、AH1pdm09ウイルスが分離されました。11月19日には中区の中学校から報告があり、AH3型ウイルスが分離されましたが、12月9日の西区の小学校の検体からはN2遺伝子のみを検出でした。その後、流行期に入った2016年1月第3週には12区で発生がみられ、終息までの発生数は18区で669施設567学級でした。検査依頼のあった18集団73人についてウイルス学的調査を実施し、AH1pdm09ウイルス37件、ビクトリア系統のB型ウイルス21件、AH3型ウイルス4件、山形系統のB型ウイルス1件を分離・検出しました(表2)。

【入院サーベイランス】

入院サーベイランスでは、インフルエンザを疑う91件を検査し、AH1pdm09ウイルス11件、山形系統のB型ウイルス2件、AH3型ウイルスが1件分離・検出されました。3月まではAH1pdm09ウイルス(11件)とAH3型ウイルス(1件)による症例でしたが、4月は山形系統のB型ウイルスによる症例のみでした。このうち、重症例は肺炎5件(AH1pdm09ウイルス)、脳症例2件(AH1pdm09ウイルスと山形系統のB型ウイルス)、心筋炎1件(AH1pdm09ウイルス)でした。

各調査期間の検査合計は757件で、AH1pdm09ウイルス134件、ビクトリア系統のB型ウイルス68件、山形系統のB型ウイルス41件、AH3型ウイルス13件が分離・検出されました(表2)。

表1 集団かぜ調査結果

発生年月日 (採取日)	週	区	施設	検体数	ウイルス分離		遺伝子検索					総合判定	
					分離 株数	型	分離*1 陰性数	HA 遺伝子	陽性 件数	NA*2 遺伝子	陽性 件数		
2015.10.21	第43週	南	小学校	5	5	AH1pdm	0						AH1pdm
2015.11.19	第47週	中	中学校	5	3	AH3	2	AH3	1	N2	1		AH3
12. 9	第50週	西	小学校	5	0	陰性	5	陰性	0	N2	2		陰性
2016. 1.18	第 3週	神奈川	小学校	5	4	AH1pdm	1	陰性	0	N1	1		AH1pdm
1.19	第 3週	栄	小学校	3	2	AH1pdm	1	陰性	0	N1	1		AH1pdm
1.19	第 3週	緑	小学校	5	5	AH1pdm	0						AH1pdm
1.19	第 3週	港北	小学校	5	4	AH1pdm	1	陰性	0	N1	1		AH1pdm
1.20	第 3週	旭	小学校	5	4	B(Vic)*3 B(山)*4	0						B(Vic) & B(山)
1.20	第 3週	港南	小学校	5	5	B(Vic)	0						B(Vic)
1.20	第 3週	戸塚	小学校	5	5	B(Vic)	0						B(Vic)
1.20	第 3週	青葉	小学校	3	3	B(Vic)	0						B(Vic)
1.20	第 3週	金沢	小学校	3	2	B(Vic)	1	陰性	0	N1	1		B(Vic)
1.21	第 3週	鶴見	小学校	3	2	B(Vic)	1	AH1pdm	1	N1	1		B(Vic) & AH1pdm
1.22	第 3週	保土ヶ谷	小学校	4	4	AH1pdm	0						AH1pdm
1.22	第 3週	都筑	小学校	3	3	AH1pdm	0						AH1pdm
1.25	第 4週	磯子	小学校	4	4	AH1pdm	0						AH1pdm
1.29	第 4週	泉	小学校	3	3	AH1pdm	0						AH1pdm
2.16	第 6週	瀬谷	小学校	2	1	AH1pdm	1	AH1pdm	1	N1	1		AH1pdm
合計		18区	18施設	73件	60株	AH1pdm:35 B(Vic):21 AH3:3 B(山):1	13件	AH1pdm:2 AH3:1	3件	N1:6 N2:3	9件		AH1pdm:37 B(Vic):21 AH3:4 B(山):1

*1 分離陰性の検体のみ表示、*2 N2遺伝子のみ検出は参考値、*3 ビクトリア系統のB型ウイルス、*4 山形系統のB型ウイルス

表2 インフルエンザウイルス分離および遺伝子検査結果

各調査項目	検体数	インフルエンザ陽性数	AH1pdm09	B型(ビクトリア)	B型(山形)	AH3型
病原体定点等調査	564	176	83	47	38*	8
集団かぜ調査	73	63	37	21	1	4
入院サーベイランス	91	14	11	0	2	1
その他依頼検査	29	3	3	0	0	0
合計	757	256	134	68	41	13

*ビクトリア系統のB型ウイルスが分離され、山形系統のB型ウイルスの遺伝子が検出された重複感染を含む

【分離株の抗原性】

AH3型ウイルスはNA遺伝子の151番目の変異により、従来のHI試験では抗原性の差異が不正確となり、抗原解析データを示せなくなったことから、国立感染症研究所で実施した中和試験結果をまとめました。また、AH1pdm09ウイルスとB型ウイルスのウサギ免疫血清によるHI試験も参考値です(図3)。AH1pdm09ウイルスはワクチン株であるA/カリフォルニア/07/2009と同等~4倍差であり、抗原性は類似していました。AH3型ウイルスは8株中7株にワクチン株であるA/スイス/9715293/2013と8倍以上の反応性低下がみられました。B型ウイルスのうち、ビクトリア系統のウイルスはワクチン株であるB/テキサス/2/2013と、山形系統のウイルスはワクチン株であるB/プーケット/3073/2013と4倍以内の反応性を示し、大きな変異はみられませんでした。

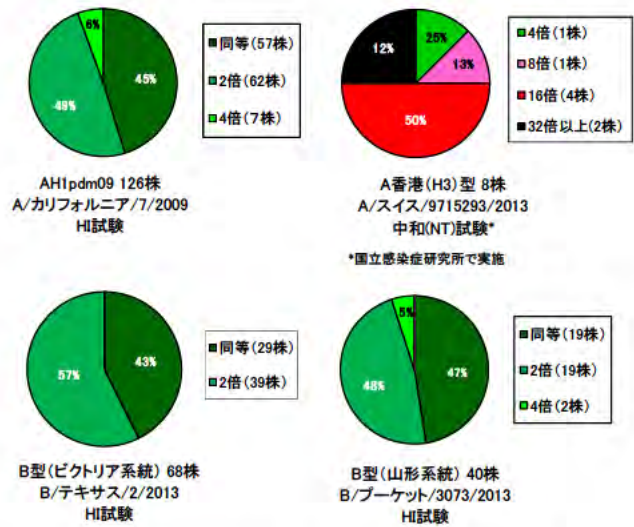


図3 2015/2016シーズン分離株の抗原解析結果

【分離株の系統樹解析】

抗原性に関与するHA遺伝子についてPCRで増幅後、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し、Neighbor-joining法により系統解析を行いました。

AH1pdm09ウイルスのHA遺伝子は、昨シーズンのA/横浜/50/2015が含まれるクレード6Bから2つのサブクレードに分かれました。今シーズンはS84N、S162N、I216Tのアミノ酸置換が共通のサブクレード6B.1に含まれる株が多数を占めました、サブクレード6B.2に含まれる株も少数分離されました(図4)。

AH3型ウイルスのHA遺伝子は、昨シーズン同様サブクレード3C.2aに含まれ、さらにN171K、I406V、G484Eのアミノ酸に置換した株が多く、昨シーズンのワクチン株と同じサブクレード3C.3aに含まれるウイルス株は分離されませんでした(図5)。なお、2016/2017シーズンの国内ワクチン株はサブクレード3C.2aに含まれるA/香港/5738/2014が決定されました¹⁾。

B型ウイルスの系統樹は大きくビクトリア系統と山形系統の2つの枝に分かれます。ビクトリア系統のウイルスは、2015/2016シーズンのワクチン株であるB/テキサス/02/2013と同じクレード1Aに含ま

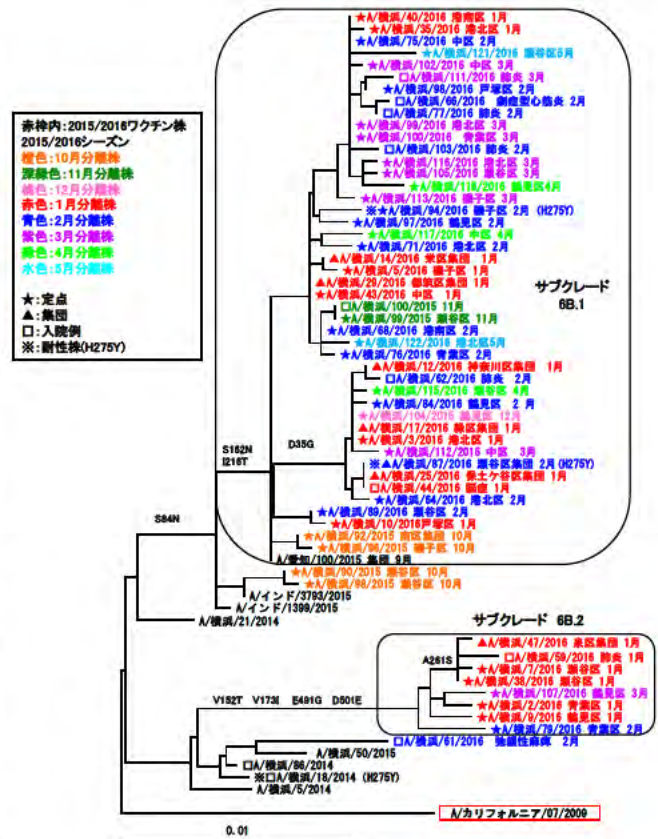


図4 AH1pdm09ウイルスのNJ系統樹

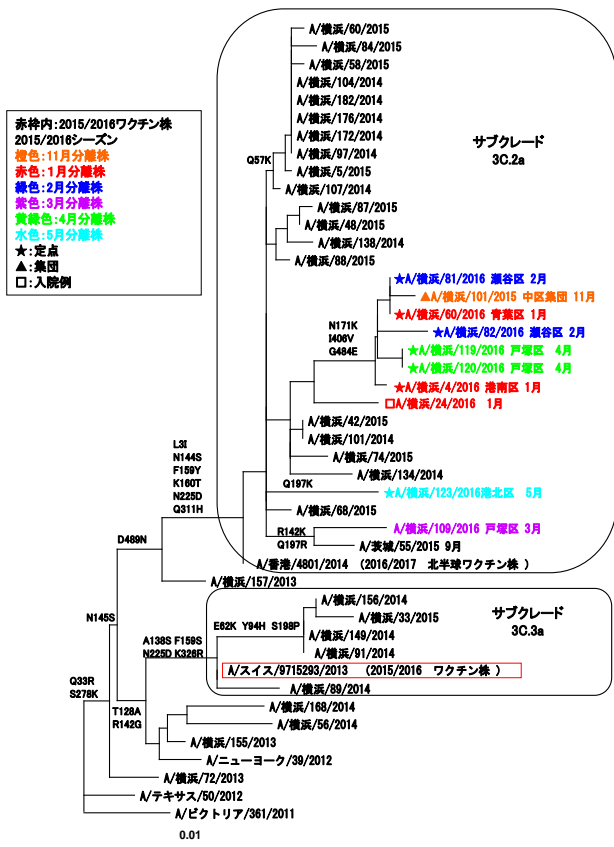


図5 AH3型ウイルスのNJ系統樹

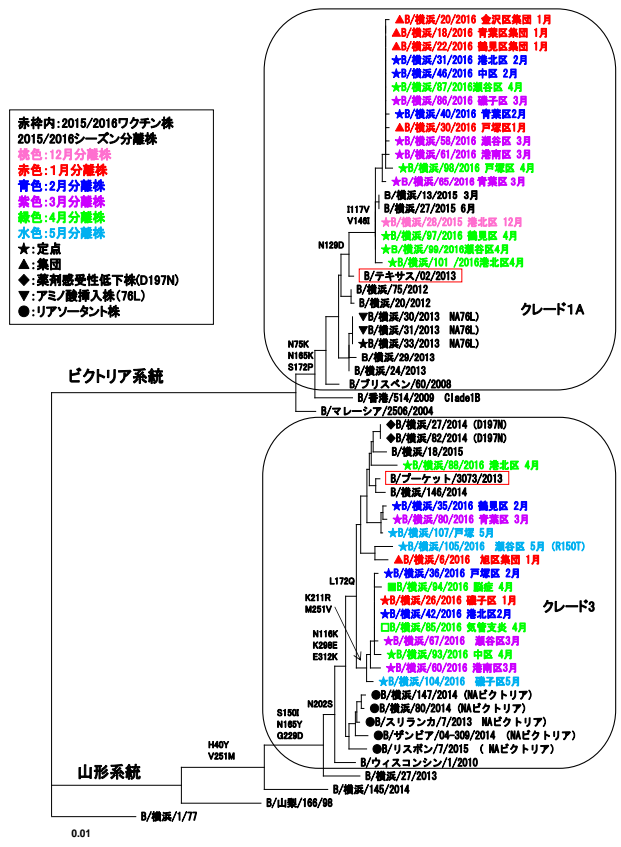


図6 B型ウイルスのNJ系統樹

れ、I117VおよびV146Iのアミノ酸置換がみられました。山形系統のウイルスはクレード3に含まれ、2015/2016シーズンのワクチン株B/プーケット/3073/2013からさらにK211R、M251Vにアミノ酸置換したグループが多数を占めました。

【抗インフルエンザ薬感受性サーベイランス】

全調査で分離したAH1pdm09ウイルス126株、AH3型ウイルス12株、B型ウイルス108株について、抗インフルエンザ薬に対するNA遺伝子の耐性変異部位を調べました。集団かぜ調査および定点ウイルス調査で分離したAH1pdm09ウイルス2株にH275Y変異が、山形系統のB型ウイルス1株にR150T変異がみられました。国立感染症研究所の薬剤感受性試験の結果、2月の小児科定点で未治療の患者から分離したAH1pdm09ウイルスは、オセルタミビルとペラミビルに対し薬剤感受性の低下がみられましたが、ザナミビル、ラニナミビルに対しては感受性でした。一方、1月の集団かぜ調査で採取した患者(オセルタミビル服用)から分離したAH1pdm09ウイルスはオセルタミビルおよびペラミビルに対するIC50値の上昇が軽度に抑えられていました。また、5月の小児科定点で分離した山形系統のB型ウイルス1株は、耐性株の基準に満たない低感受性株であり、オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、ラニナミビルに対するIC50値の上昇はみられませんでした。

【まとめ】

インフルエンザの流行は毎シーズンウイルスの種類や抗原性が異なっています。近年の傾向としては、数種類のウイルスによる混合流行が多く、長期間続いています。地域の流行情報を活用し、予防対策につなげることが大切です。

参考資料

- 1) 厚生労働省/平成28年度インフルエンザHAワクチン製造株の決定について <http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/861-idsc/iasr-in/6615-437d01.html>