

横浜市における2006/2007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2006/2007シーズンのインフルエンザウイルスの流行は、開始時期が昨シーズンより約1カ月遅く、AH1N1型、AH3N2型、B型ウイルスの3種類が分離されました。
- 流行の主流はAH3N2型とB型で、ワクチン株類似ウイルスでしたが、AH1N1型は変異株の割合が多くみられました。
- 市中流行株における薬耐性株の出現頻度を過去3シーズンのA型分離について調査したところ、アマンタジン耐性株が急増し、ノイラミニダーゼ(NA)阻害薬(タミフル)耐性株も確認されました。

【インフルエンザ様疾患の患者数】

2006年11月から2007年5月までにインフルエンザ定点(小児科84定点および内科55定点:計139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167人で昨シーズンの178人と同規模でした。今シーズンは1月下旬から徐々に患者数が増えはじめ、定点あたり患者数は3月(11週)に26.8とピークを示し、その後減少しました(図1)。

以前より、定点報告の際、インフルエンザ迅速診断キットの結果をご記入して下さる場合があり、結果を集計していました。今年からは、任意ですが、届出様式に報告欄を設けました。のべ報告数のうち、ご記入いただいている割合が、今シーズンは約40%で、昨年(15%)、一昨年(10%弱)に比べ、増加しました。その結果を、図3に示しました。

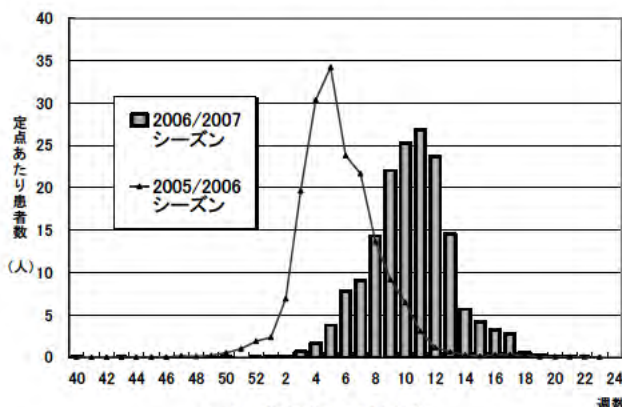


図1 定点あたり患者数

【集団かぜ調査】

集団かぜの初発は2007年2月7日(第6週)に保土ヶ谷区の小学校からの報告があり、その後3月第11週まで続き、最終的な発生数は15区23施設8学級でした。検査依頼のあった8集団28人についてウイルス学的調査を実施し、6集団からB型ウイルスが、1集団からAH3N2型ウイルスが分離され、1集団からはN2遺伝子のみが検出されました(表1)。

【定点ウイルス調査】

2006年11月から2007年5月までに病原体定点医療機関(小児科8定点および内科3定点)から335検体が搬入され、AH1N1型ウイルス13株、AH3N2型ウイルス62株、B型58株の合計133株が分離または遺伝子が検出されました(この中には、PCRでAH1型ウイルスが検出され、分離でAH3N2型ウイルスが確認された1例が含まれています)。

表1 集団かぜ調査の検査

| 発生年月日 | 週 | 区 | 施設 | 〈ウイルス分離〉 | | | 〈遺伝子検出〉 | | | |
|------------|------|------|------|----------|------|-----------------------|---------|--------|-----|-----------|
| | | | | 検体数 | 分離株数 | 型 | 判定数 | HA遺伝子 | 判定数 | NA遺伝子 |
| 2007. 2. 7 | 第 6週 | 保土ヶ谷 | 小学校 | 5 | 5 | B | 5 | B | — | 未実施 |
| 2. 7 | 第 6週 | 緑 | 小学校 | 5 | 3 | B | 5 | B | — | 未実施 |
| 2.14 | 第 7週 | 都筑 | 中学校 | 4 | 3 | B | 5 | B | — | 未実施 |
| 2.21 | 第 8週 | 神奈川 | 小学校 | 2 | 2 | B | 2 | B | — | 未実施 |
| 2.22 | 第 8週 | 青葉 | 中学校 | 4 | 3 | B | 4 | B | — | 未実施 |
| 2.27 | 第 9週 | 金沢 | 養護学校 | 2 | 1 | AH3N2 | 0 | 陰性 | 2 | NA2 |
| 2.27 | 第 9週 | 旭 | 小学校 | 4 | 3 | B | 4 | B | — | 未実施 |
| 3. 6 | 第10週 | 港北 | 小学校 | 2 | 0 | — | 0 | 陰性 | 2 | NA2 |
| 合計 | | | | 28 | 20 | AH3N2 : 1株 B : 19株 | 25 | B:25検体 | 20 | NA2 : 4検体 |

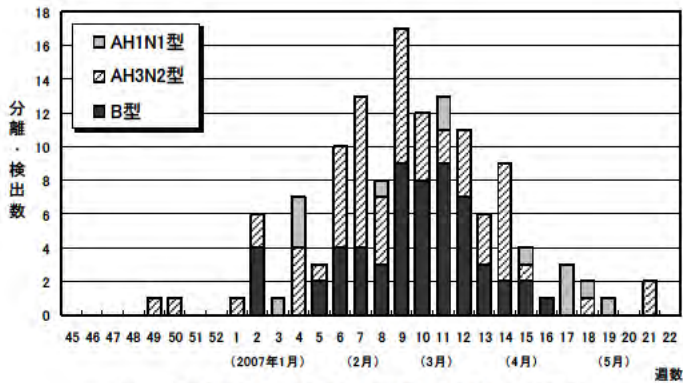


図2 病原体定点ウイルス調査における分離・検出状況

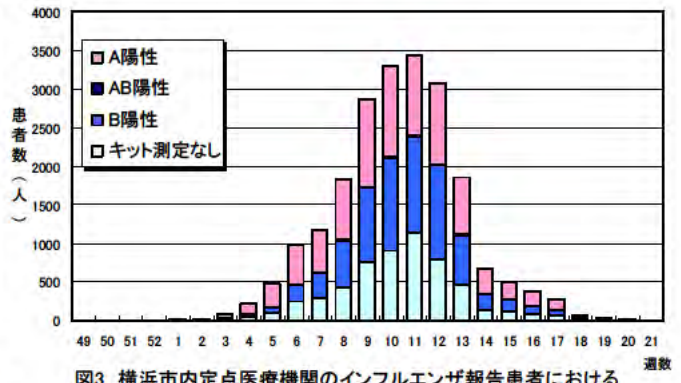


図3 横浜市内定点医療機関のインフルエンザ報告患者における迅速診断用検査キットによるA型・B型の判定

また、定点以外の医療機関から依頼された脳炎・脳症患者の検体では、AH3N2型ウイルス2株が分離されました。病原体定点医療機関から分離・検出されたウイルス型の割合はAH1N1型9.8%、AH3N2型46.6%、B型43.6%でした。このうちAH1N1型ウイルスについては2007年1月19日(第3週)の中区定点検体から1株分離され、5月第7週まで散発的に分離・検出されました。AH3N2型ウイルスについては2006年12月7日(第49週)の瀬谷区定点検体から2株分離され、年明け後は2月第7週をピークとして5月第22週まで分離されました。一方、B型ウイルスについては2007年1月9日(第2週)の青葉区と磯子区定点検体から4件B型ウイルスの遺伝子が検出されました。その後、1月29日(第5週)の戸塚区定点検体から1株分離され、2月第9週をピークして4月第16週まで分離されました(図2)。

インフルエンザ患者報告定点で、迅速診断キットによるA・B型の判定結果が記載されていたものを集計したところ、流行状況やウイルス型の比率(A陽性45.0%、B陽性38.0%、AB陽性0.4%、陰性44.7%)はA陽性が多く、病原体定点の結果と同様でした(図3)。

【分離株の抗原性】

分離株のHA抗原性状を今シーズンのワクチン株と赤血球凝集抑制試験(HIと略)のHI価で比較しました(図4)。AH3N2型ウイルス(64株)とB型ウイルス(73株)はワクチン株であるA/広島/52/2005(ホモ価*:320HI価)やVictoria系統のB/Malaysia/2506/2004(ホモ価:640HI価)と類似した抗原性状を示しました。しかし、AH1N1型ウイルスの73%(11株中8株)はワクチン株であるA/New Caledonia/20/99(ホモ価:320HI価)とHI価が8~16倍低い反応性を示しました。

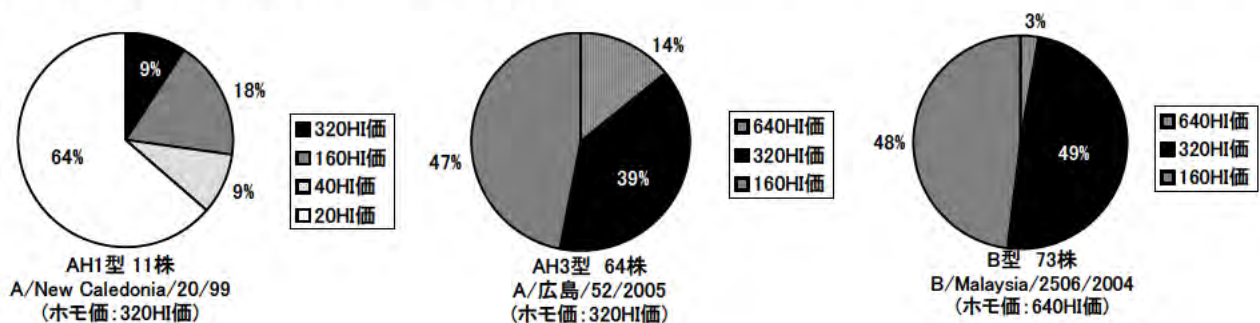


図4 2006/2007シーズン分離株のワクチン株に対するHI価

*ホモ価:標準抗原に対する抗血清力価で2倍差以内は抗原性類似

【分離株の系統樹解析】

ワクチン株や過去の分離株と今シーズンの分離株を比較するために、抗原性に関する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。今シーズンのウイルス株は*印で、ワクチン株およびワクチン推奨株はイタリックで表示しました。

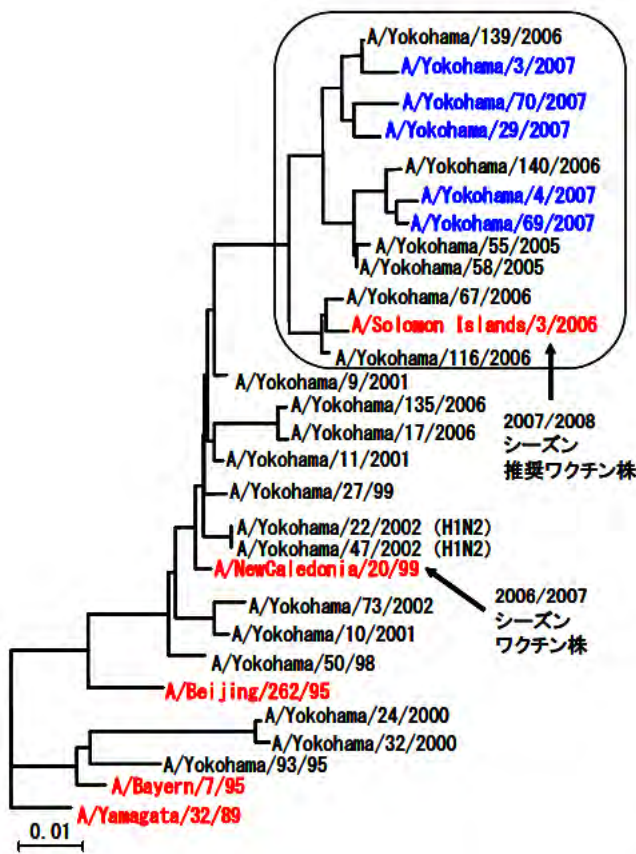


図5 AH1型ウイルスのHA1遺伝子NJ系統樹 981bp

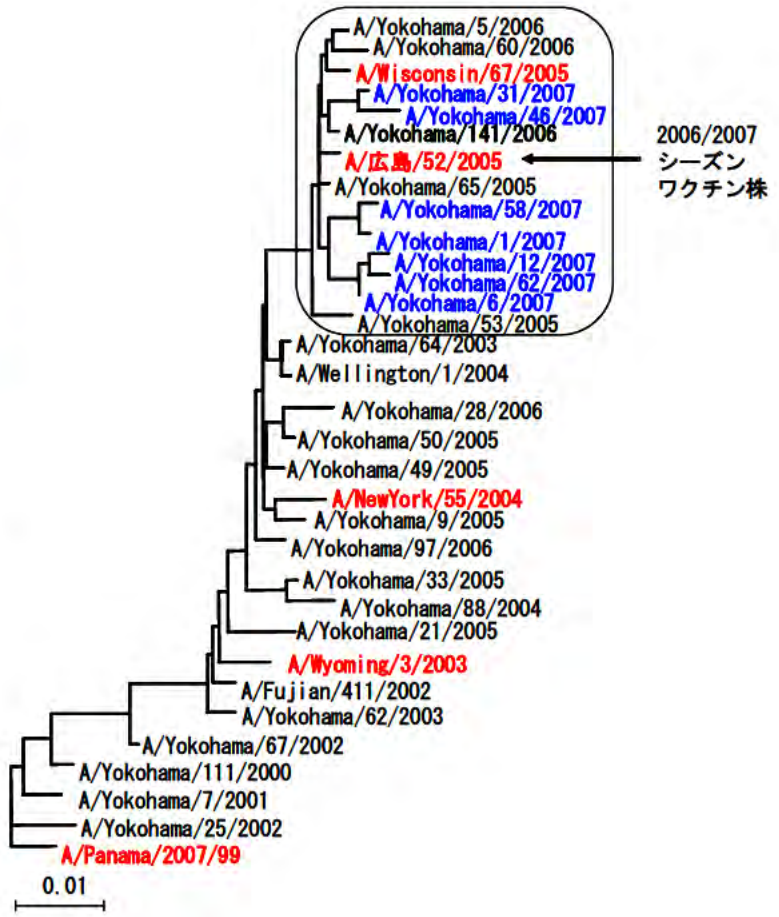


図6 AH3型ウイルスのHA1遺伝子NJ系統樹 986bp

AH1N1型についてはワクチン株のA/New Caledonia/20/99より進化したグループを形成し、昨シーズンの分離株や2007/08シーズンワクチン株としてWHOが推奨しているA/Solomon Islands/3/2006と同じグループでした(図5)。AH3N2型についてはワクチン株のA/広島/52/2005やA/Wisconsin/67/2005と同じグループでした(図6)。B型ウイルスの系統樹は大きくVictoria系統と山形系統の2つの枝に分かれます。今シーズンの分離株は昨シーズン最後に分離された株と同様、Victoria系統のワクチン株B/Malaysia/2506/2004株と同じグループでした(図7)。

【抗インフルエンザ薬に対する耐性調査】

国内のインフルエンザの治療薬にはM2阻害薬のアマンタジン(商品名:シンメトレル 以下Am)とノイラミニダーゼ(以下NA)阻害薬のオセルタミビル(商品名:タミフル)およびザナミビル(商品名:リレンザ)が認可されています。Amについては、2005/2006シーズンの米国の調査で約9割がAm耐性株であったことから、耐性株の流行が問題となりました。NA阻害薬のオセルタミビルについては、世界で最も使用される日本国内において、出現頻度の増加や周囲への伝播が注目されています。そこで、過去3シーズンの分離株について、薬剤耐性に関与するM遺伝子とNA遺伝子のダイレクトシーケンス

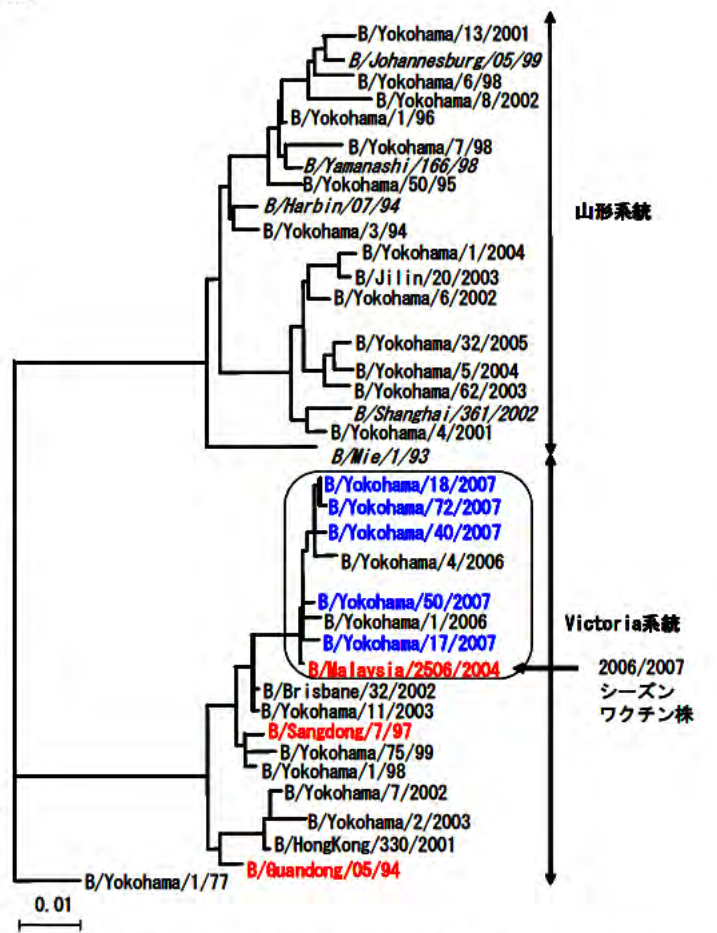


図7 B型ウイルスのHA1遺伝子NJ系統樹 1041bp

を行い、インフルエンザ治療薬に対する耐性の獲得が判明しているアミノ酸変異について調べました(表2)。市中流行株におけるAm耐性出現頻度はAH1N1型については2005/2006シーズンは9.8%でしたが、2006/2007シーズンは45.5%と増加しました。AH3N2型については2004/2005シーズンは18.9%検出され、2005/2006シーズンでは80.8%と急増し、2006/2007シーズンも68.3%と高い割合でした。NA耐性株については過去3シーズンのAH3N2型にはアミノ酸変異は認められませんでした。AH1N1型については2005/2006シーズンの3.9%にアミノ酸変異が認められ、国立感染症研究所へ依頼した薬剤感受性試験でもオセルタミビルに対し感受性の低下を示しました。2006/2007シーズンの分離株については既知のアミノ酸変異は認められませんでした。

表2 市中流行株における抗インフルエンザ薬に対する耐性率

| ウイルス型 シーズン | AH1N1型 | | | AH3N2型 | | |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 2004/2005 | 2005/2006 | 2006/2007 | 2004/2005 | 2005/2006 | 2006/2007 |
| 分離株数 | 0 | 51 | 11 | 53 | 73 | 63 |
| Am [*] 耐性アミノ酸変異株 | 0 | 5 | 5 | 10 | 59 | 43 |
| Am耐性率 | - | 9.8% | 45.5% | 18.9% | 80.8% | 68.3% |
| NA ^{**} 耐性アミノ酸変異株 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| NA耐性率 | - | 3.9% | - | - | - | - |

* Am アマンタジン ** NA ノイラミニダーゼ

【まとめ】

2006/2007シーズンにおけるインフルエンザの流行は中規模なものであり、AH3N2型とB型ウイルスが主流の混合流行でしたが、AH1N1型ウイルスも散発に分離されました。AH1N1型の抗原性状はワクチン株であるA/New Caledonia/20/99から変異した株が多く、系統樹解析では昨シーズン分離株と同じA/New Caledonia/20/99から進化したグループに位置していました。来シーズンのワクチン株であるA/Solomon Islands/3/2006も同じグループであることがわかりました。AH3N2型の抗原性状は今シーズンのワクチン株であるA/広島/52/2005と類似した抗原性状を示し、系統樹解析では同一グループでした。B型ウイルスについては昨シーズン同様Victoria系統のウイルスが分離され、今シーズンのワクチン株であるB/Malaysia/2506/2004と類似した抗原性状を示しました。系統樹解析でもB/Malaysia/2506/2004と同じグループでした。

抗インフルエンザ薬に対する耐性出現頻度はAm耐性ではAH3N2型で高い耐性率であり、AH1N1型も約半数に増加していました。NA耐性についてはAH3N2型では認められませんでした。WHOの調査でも2005/06シーズンのAH1型2.2% (178株中4株) にNA耐性アミノ酸変異が認められたとの報告があり、今後も動向を調査していく必要があると考えます。

WHOの2007/2008シーズン推奨ワクチン株

| | |
|--------|---|
| AH1N1型 | A/Solomon Islands/3/2006 like virus |
| AH3N2型 | A/Wisconsin/67/2005 like virus (A/広島/52/2005 を含む) |
| B 型 | B/Malaysia/2506/2004 like virus |

WER, No. 82(9): 69-76, 2 March 2007より

【 検査研究課 ウイルス担当 川上千春 感染症・疫学情報課 】