

横浜市における2011/2012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2011/2012シーズンのインフルエンザの流行は、AH3型ウイルスと2種類のB型ウイルスによる混合流行で、過去10シーズンでは2番目に大きな流行でした。
- AH3型ウイルスの抗原性状は、ワクチン株の抗体と低い反応性を示す株が60.4%にみられました。HA遺伝子系統樹解析ではワクチン株とは異なるクレードに入り、さらに2つのグループに分かれました。
- B型ウイルスの抗原性状は、ビクトリア系統ではワクチン株の抗体と低い反応性を示す株が31.9%にみられましたが、系統樹解析では大きなアミノ酸変異はみられませんでした。一方、山形系統ではレファレンス株と類似株でしたが、系統樹解析では2つのクレードに分かれました。
- 抗インフルエンザ薬感受性サーベイランスでは、AH3型ウイルス株およびB型ウイルス株で耐性株による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】

2011年6月から2012年5月までにインフルエンザ定点(小児科91定点および内科59定点:計150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319人で昨シーズン同期の272人を上回り、過去10年では2009/2010シーズンの382人に次ぐ大きな流行でした。今シーズンは第2週(1月9日からの週)に流行の目安となる定点あたりの報告数1.0人を超え、第5週(1月30日からの週)に46.3人とピークとなり、第7週(2月13日からの週)まで40.0人を越える報告数でした。その後、第12週(3月19日からの週)には12.8人と緩やかに患者数が減少し、第18週(4月30日からの週)に定点あたり1.0人を下回りました(図1)。

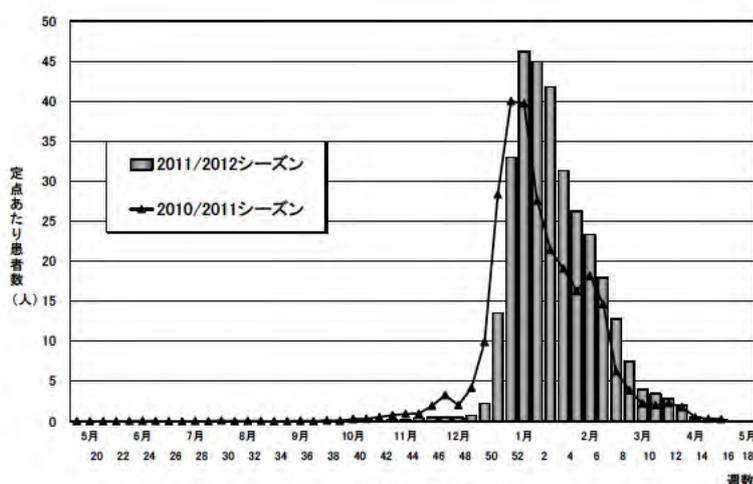


図1 定点あたり患者数

【病原体定点ウイルス調査】

2011年9月から2012年5月までの9カ月間に494件(鼻咽頭検体442件、便由来検体35件、気管支吸引液6件、嘔吐物3件、喀痰1件、不明7件)を検査し、AH3型ウイルス98件、B型ウイルス75件が分離・検出されました。このうち、重感染は、AH3型ウイルスとB型ウイルスの1件とAH3型ウイルスとアデノウイルスの2件でした。AH3型ウイルスは第41週(10月10日からの週)に港北区の定点からウイルス遺伝子が検出され、翌第42週(10月17日からの週)には磯子区の定点から初めて分離されました。その後、AH3型ウイルスは12月に入ってから分離され始め、第4週(1月23日からの週)をピークに第19週(5月7日からの週)まで分離・検出されました。一方、B型ウイルスは第2週(1月9日からの週)に磯子区の定点から山形系統のB型ウイルスが、第3週(1月16日からの週)に瀬谷区の定点からビクトリア系統のB型ウイルスが分離されました。B型ウイルスは両系統のウイルスが混在したまま、第9週(2月27日からの週)をピークに第20週(5月14日からの週)まで分離・検出が続きました(図2)。

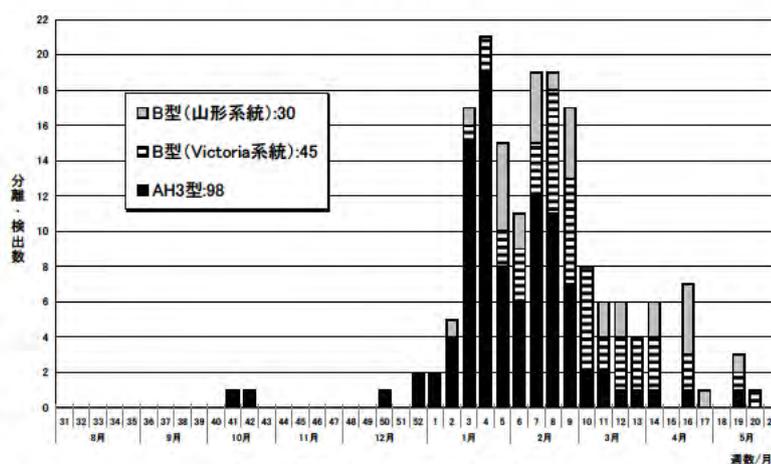


図2 病原体定点等分離・検出状況

【集団かぜ調査】

集団かぜ調査では、2011年9月7日(第36週)に旭区の福祉施設から非流行期の報告があり、AH3型ウイルス(ヘルペスウイルスとの重複含む)が分離・検出されました¹⁾。その後、流行期に入った12月(第49週)には磯子区の小学校で集団かぜの初発が報告され、AH3型ウイルスが分離されました。年明け後は1月第3週に市内18区中11区に発生がみられピークとなりました。終息までの発生数は18区754施設1,085学級で、検査依頼のあった19集団75人についてウイルス学的調査を実施し、18集団はAH3型ウイルス、1集団はB型ウイルスが分離・検出されました(表1)。

【入院サーベイランス】

入院サーベイランスでは、2011年9月から2012年5月までの9ヶ月間に108件を検査しました。シーズン初めの10月には、タイからの輸入例でAH3型ウイルスが1株分離されました。最終的に分離・検出されたインフルエンザウイルスはAH3型ウイルス16件、B型ウイルス(ビクトリア系統)1件でした。このうちインフルエンザウイルスを確定した入院例は、脳症4例(AH3型ウイルス3件、B型ウイルス1件)、肺炎3例(AH3型ウイルス3件)で、死亡例はB型ウイルスが分離された脳症の1例でした。インフルエンザ以外のウイルスではコクサッキーウイルスB5型2件、エコーウイルス6型2件、ライノウイルス3件、コクサッキーウイルスB1型1件、アデノウイルス2型1件、アデノウイルス3型1件、RSウイルス1件、ヘルペスウイルス6型1件、コクサッキーA10型1件、パレコウイルス3型1件が分離・検出されました。

各調査期間の検査合計は677件で、AH3型ウイルス179件、B型ウイルス(AH3型との重複含む)73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	週	区	施設	検体数	ウイルス分離		遺伝子検索					総合判定	
					型	分離数	分離陰性 検体数	HA遺伝子	N2	NA遺伝子	NA遺伝子		
2011. 9. 7	第36週	旭	福祉施設	5	AH3 ¹⁾	4	1	H3	1	N2	1	AH3	5
12. 6	第49週	磯子	小学校	3	AH3	2	1	陰性	0	陰性	0	AH3	2
12.14	第50週	西	小学校	5	AH3	4	1	陰性	0	N2	1	AH3	4
2012. 1.16	第3週	青葉	小学校	5	AH3	2	3	H3	2	N2	2	AH3	4
1.16	第3週	戸塚	小学校	5	AH3	1	4	H3	4	N2	4	AH3	5
1.17	第3週	鶴見	小学校	5	AH3	4	1	H3	1	陰性	0	AH3	5
1.18	第3週	都筑	保育園	3	AH3	2	1	陰性	0	陰性	0	AH3	2
1.18	第3週	港北	幼稚園	3	AH3	2	1	陰性	0	陰性	0	AH3	2
1.19	第3週	神奈川	中学校	4	AH3	4	0	— ²⁾	0	—	0	AH3	4
1.19	第3週	瀬谷	小学校	2	AH3	2	0	—	0	—	0	AH3	2
1.19	第3週	南	小学校	5	AH3	3	2	陰性	0	N2	1	AH3	3
1.19	第3週	中	小学校	5	AH3	5	0	—	0	—	0	AH3	5
1.19	第3週	旭	中学校	5	AH3	5	0	—	0	—	0	AH3	5
1.20	第3週	栄	小学校	2	AH3	2	0	—	0	—	0	AH3	2
1.23	第4週	港南	小学校	3	AH3	3	0	—	0	—	0	AH3	3
1.23	第4週	緑	小学校	3	AH3	3	0	—	0	—	0	AH3	3
1.23	第4週	金沢	小学校	5	AH3	3	2	H3	2	陰性	0	AH3	5
1.24	第4週	保土ヶ谷	中学校	4	AH3	3	1	H3	1	N2	1	AH3	4
1.31	第5週	泉	小学校	3	B	3	0	—	0	—	0	B	3
合計		18区	19施設	75件	AH3:54株 B:3株	57株	18件	H3	11件	N2	10件	AH3: 65件 B: 3件	

1) 1件はヘルペスウイルス1型との重複感染 2) 遺伝子検査のうち—は未実施

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	陽性数	AH3型	B型
病原体定点等調査*	494	173	98 ¹⁾	75
クラスターサーベイランス	75	68	65 ²⁾	3
入院サーベイランス	61	8	7	1
その他依頼検査	47	9	9	0
合計	677	258	179	79

1) AH3型とヘルペスウイルスの重複1件含む

2) AH3型とB型の重複1件、AH3型とアデノウイルスの重複2件含む

【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およびリファレンス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3)。AH3型ウイルスは39.6%(154株中61株)がワクチン株A/ビクトリア/210/2009とHI価が類似していましたが、HI価で8倍以上差があるウイルスが60.4%(93株)にみられました。B型ウイルスでは、ビクトリア系統のウイルスは68.1%(94株中64株)がワクチン株であるB/ブリスベン/60/2008と類似していましたが、HI価で8倍以上差があるウイルスが31.9%(30株)にみられました。山形系統のウイルスは90.0%(30株中27株)がリファレンス株であるB/バングラデシュ/3333/2009と類似した性状でした。

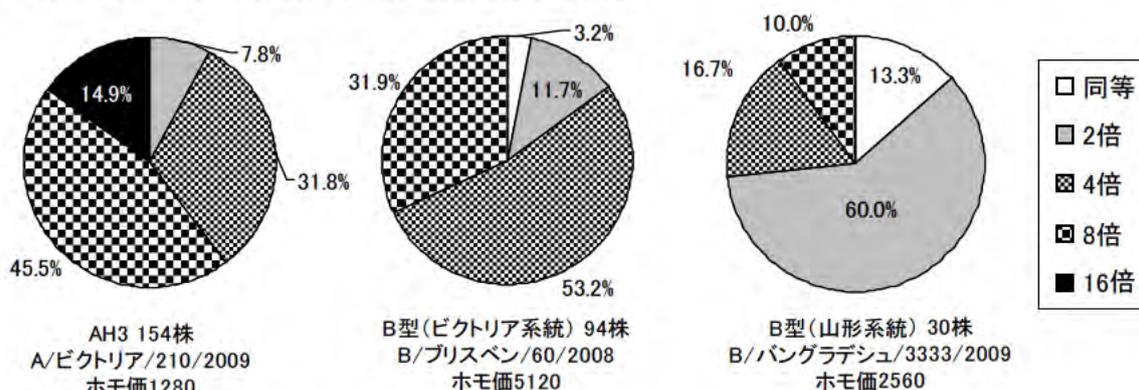


図3 2011/2012シーズン分離株の抗原性状(ワクチン株に対するHI価)

【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。

今シーズン分離したAH3型ウイルスは、ワクチン株A/ビクトリア/210/2009を含むパース/16クレードから、212番目のアミノ酸がスレオニン(T)からアラニン(A)に置換した(以下T212Aと表示)ビクトリア/208クレードに入りました。さらにN312A、A198S、V223Iにアミノ酸が置換したグループ3Bと、S45N、T48I、Q33R、S278K置換したグループ3Cに分かれ、アミノ酸変異が進んでいました。後者のグループにはシーズン最初の9月に発生した旭区の集団事例や10月にタイから帰国した患者から分離した輸入例が含まれていました(図4)。

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。今シーズンの分離株はビクトリア系統では、N75K、N165K、S172Pの3つのアミノ酸変異を共通とするブリスベン/60クレードに入り、集団事例や流行が終息した5月の死亡例の分離株が含まれていました。一方、山形系統のウイルス株はS150I、N165Y、G229Dのアミノ酸置換が共通のバングラデシュ/3333クレードとR48K、P108K、T181Aのアミノ酸置換が共通のブリスベン/3クレードに分かれました。WHOの2012/2013シーズン北半球ワクチン推奨株には前者のクレードに含まれるB/ウィスコンシン/1/2012が選ばれました²⁾(図5)。

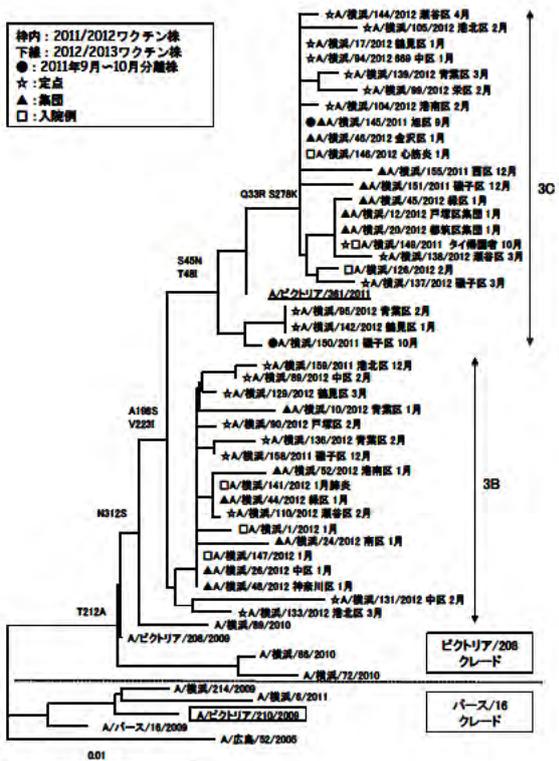


図4 AH3型ウイルスのNJ系統樹

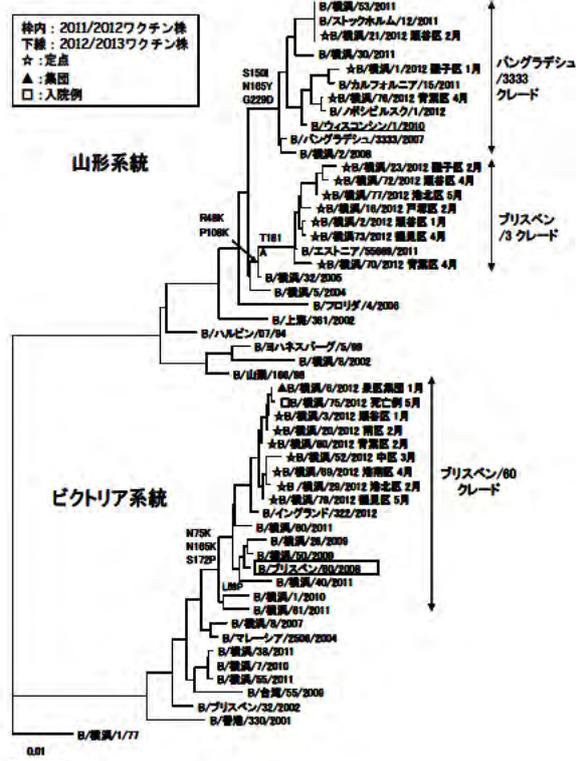


図5 B型ウイルスのNJ系統樹

【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AH3型ウイルス113株とB型ウイルス43株について、ノイラミニダーゼ阻害薬に対するNA遺伝子耐性変異部位を調べました。AH3型ウイルスはM遺伝子においてはアマンタジン耐性変異(S31N)をもっていますが、NA遺伝子では耐性変異はみられませんでした。また、B型ウイルスのNA遺伝子においても耐性変異はみられませんでした。

【おわりに】

横浜市におけるインフルエンザの流行はAH3型ウイルスと2種類のB型ウイルスによる混合流行であり、過去10シーズンでは2番目に大きな流行でした。AH3型ウイルスはワクチン株と反応性が低い株が多くを占め、B型ウイルスでは2004/2005シーズン以来大きな流行がない山形系統のウイルスが増えたことから、2012/2013シーズンのワクチン株が変更になっています²⁾。一方、AH1pdm09ウイルスは分離されませんでした。メキシコでは流行がみられ、今後も動向を監視する必要があります。今シーズンもオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビルの抗インフルエンザ薬が使用されましたが、耐性変異したウイルス株はみられませんでした。耐性変異株の地域流行を迅速に把握するためにも、保健所や医療機関との連携が大切です。

参考資料

1. 国立感染症研究所. <速報> 横浜市内で発生したAH3亜型インフルエンザによる2011/12シーズンの集団かぜ初発事例. 病原微生物検出情報 2011;32:334-335. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/32/381/pr3812.html>
2. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012-2013 northern hemisphere influenza season. Weekly Epidemiological Record 2012; 87: 83-95.