

横浜市における2007/2008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2007/2008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3カ月早く、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AH1N1型で、ワクチン株から変異したウイルスが74%みられ、AH3N2型やB型も変異株の割合が多くみられました。
- 市中流行株におけるアマンタジン耐性出現率はAH1N1型72.9%、AH3N2型100%にみられ、耐性株が主流でした。一方、ノイラミニダーゼ(NA)阻害薬耐性出現率は定点ウイルス調査では4.4%でしたが、集団かぜ調査を含む総分離数では6.7%となり、国内平均を上回りました。また、タミフル耐性株による国内初の集団かぜ発生事例があり、地域流行や家族内感染が認められました。

【インフルエンザ様疾患の患者数】

2007年10月から2008年4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101人で昨シーズンの167人を下回りました。今シーズンは10月下旬から徐々に患者数が増えはじめ、12月第51週に8.45人とピークとなり、その後、年末年始を境に減少したものの、1月第5週には8.19人と再びピークを示しました(図1)。

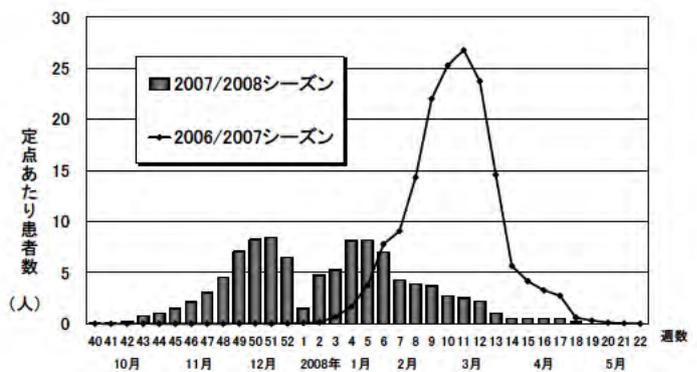


図1 定点あたり患者数

【集団かぜ調査】

集団かぜの初発は2007年11月6日(45週)に港北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11区18施設154学級でした。検査依頼のあった10集団33人についてウイルス学的調査を実施し、9集団からAH1N1型ウイルスが分離され、1集団はN1遺伝子のみが検出されました(表1)。

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	分離数	型	判定数	HA	判定数	NA
2007.11.07	第45週	港北	小学校	4	2	AH1N1	0	陰性	2	NA1
11.14	第46週	旭	幼稚園	3	3	AH1N1	1	AH1	1	NA1
11.15	第46週	緑	小学校	1	1	AH1N1	1	AH1	—	未実施
11.15	第46週	港南	幼稚園	3	3	AH1N1	3	AH1	—	未実施
12. 4	第49週	都筑	幼稚園	3	0		0	陰性	3	NA1
12. 4	第49週	青葉	小学校	2	2	AH1N1	2	AH1	—	未実施
2008.01.21	第 4週	栄	幼稚園	5	3	AH1N1	2	AH1	1	NA1
1.28	第 5週	戸塚	小学校	5	3	AH1N1	2	AH1	2	NA1
2.18	第 8週	磯子	幼稚園	5	2	AH1N1	0	陰性	3	NA1
2.26	第 9週	金沢	小学校	2	1	AH1N1	0	陰性	1	NA1
合計				33	20	AH1N1:20株	11	AH1:11検体	13	N1:13検体

【病原体定点ウイルス調査】

2007年10月から2008年4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306検体が搬入され、AH1N1型ウイルス113株、AH3N2型ウイルス14株、B型5株の合計132株が分離されました(この中には、PCRでAH1N1型ウイルスが検出され、分離でアデノウイルス2型が確認された1例が含まれています)。なお、AH1遺伝子のみ検出された検体が3件あり、AH1型の分離・検出総数は116件になりました。

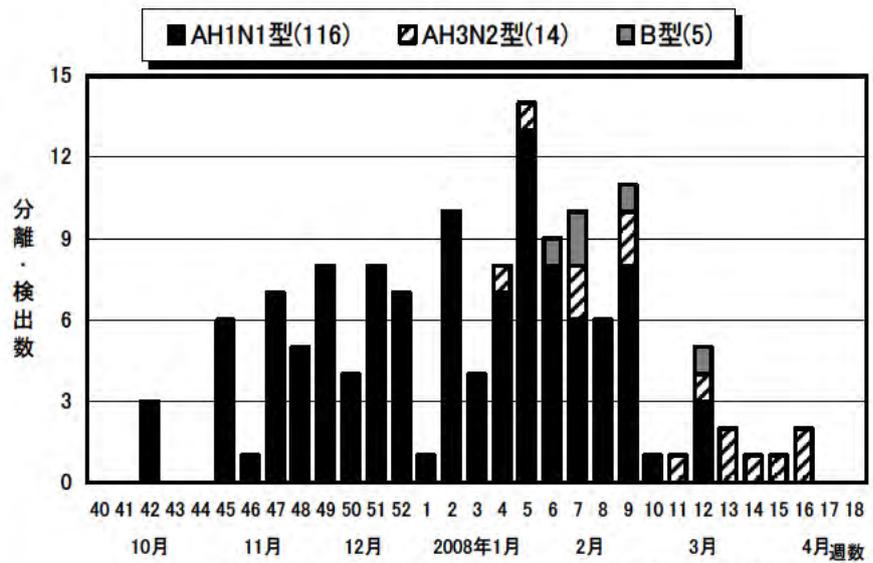


図2 定点ウイルス調査におけるウイルスの分離・検出状況

また、病原体定点以外の医療

機関から依頼された海外帰国者(タイ・インドネシア)2人と急性散在性脳脊髄炎患者1人の検体から、AH1N1型ウイルス3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85.9%、AH3N2型10.4%、B型3.7%でした。このうちAH1N1型ウイルスについては2007年10月17日、18日(第42週)の瀬谷区定点検体から2株分離され、15日の港北区定点検体から1件遺伝子が検出されました。その後11月から分離数は増え始め、1月第5週をピークとして4月まで分離・検出されました。AH3N2型ウイルスについては2008年1月21日(第4週)の保土ヶ谷区定点検体から1株分離され、4月まで散発的に分離・検出されました。一方、B型ウイルスについては2008年2月4日(第6週)の瀬谷区定点検体から1株分離されましたが、その後、3月までに4株分離されたのみでした(図2)。

【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阻害(以下NAI)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。病原体定点調査で分離した市中流行株におけるAm耐性出現頻度はAH1N1型72.6%、AH3N2型100%と高い割合でした。一方、NAI耐性出現頻度はAH1N1型4.4%(5株)で、2005/2006シーズンの3.9%と同様でしたが、AH3N2型には耐性株はみられませんでした(表2)。

今シーズン、ヨーロッパで流行中のAH1N1型ウイルスにタミフル耐性ウイルスが高率に検出されたという衝撃的な報告がありました¹⁾。横浜市では病原体定点以外の集団かぜ調査で2事例4株のタミフル耐性ウイルスを分離しました。事例1はタミフル治療5日目に採取した患者で1株分離しましたが、同集団での広がりはありませんでした。事例2は学年学級が異なる患者から3株分離でき、タミフル耐性株による国内初の集団かぜ発生となりました。事例2と同区の病原体定点から同じ日に採取した2検体も耐性株であったことから地域流行と考えられ、この地域の監視体制を強化するとともに、医療機関向けに緊急情報を発信しました²⁾。また、病原体定点から分離された5株のうち3株は20代の患者から50代の両親に感染した家族内感染例で、事例2とは地域や採取日が異なり、NA遺伝子解析でも由来が違うウイルスでした。定点ウイルス調査と集団かぜ調査の総分離数133株に占めるノイラミニダーゼ阻害薬耐性頻度は6.8%となり、全国調査の平均2.7%を上回りました。

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 分離株数	AH1N1型			AH3N2型		
	2005/2006	2006/2007	2007/2008	2005/2006	2006/2007	2007/2008
Am* 耐性アミノ酸変異株	5	5	82	59	43	14
Am耐性率	9.8%	45.5%	72.6%	80.8%	68.3%	100%
NAI** 耐性アミノ酸変異株	2	0	5	0	0	0
NAI耐性率	3.9%	-	4.4%	-	-	-

* Am アマンタジン ** NA ノイラミニダーゼ

【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3)。AH1N1型ウイルスの74.4%(133株中99株)はワクチン株であるA/Solomon Islands/3/2006(ホモ価:640HI価)とHI価が8~16倍低い反応性を示しました。AH3N2型ウイルス14株のうち6株はワクチン株であるA/広島/52/2005とHI価で2~4倍の差で抗原性状が類似していましたが、8株は8~16倍の差がみられ、その割合は分離株総数の57%でした。B型ウイルス5株は、ワクチン株であるVictoria系統のB/Malaysia/2506/2004抗血清に低い反応性を示し、2005/2006シーズンの山形系統ワクチン株であるB/Shanghai/361/2002抗血清に反応性を示しました。この株に対しては8~32倍の差がみられ、抗原変異が進んでいました。

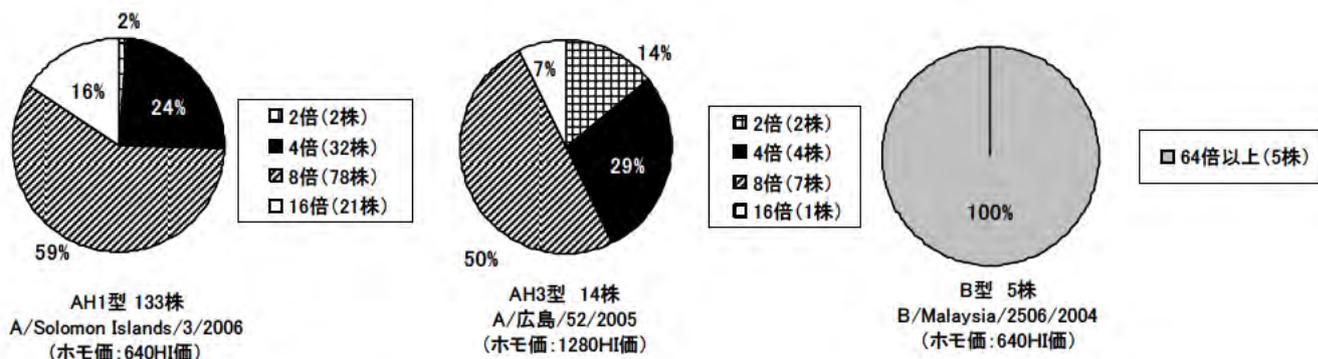


図3 2007/2008シーズン分離株のワクチン株に対するHI価

*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。また、抗インフルエンザ薬耐性株については株名の後ろにアマンタジン耐性株はAmR、ノイラミニダーゼ耐性株はNIRと表記しました。

AH1N1型は2005/2006シーズンに大きく進化し(クレード2)、さらに3つのグループ(サブクレード)に分岐しています。今シーズンの分離株はワクチン株のA/Solomon Islands/3/2006(サブクレード2A)とは別のサブクレード2Bとサブクレード2Cに分かれました。アマンタジン耐性株はすべてサブクレード2Cに属しており、このグループが主流となったと推察されました。また、シーズン後半に増え始めたサブクレード2Bには2008/09シーズン北半球推奨ワクチン株³⁾のA/Brisbane/59/2007が属していました(図4)。

ノイラミニダーゼ耐性株9株中8株がサブクレード2Bに含まれ、さらにNA遺伝子⁴⁾ではA/Yokohama/22/2008、A/Yokohama/30/2008(地域流行をおこした代表株)はハワイ系統、A/Yokohama/77/2008、A/Yokohama/78/2008(大人の家族内感染例を起こした代表株)は北欧系統に分かれました。唯一サブクレード2Cに属したA/Yokohama/91/2007はAmに対しても耐性でした。

AH3N2型についてはワクチン株のA/広島/52/2005より進化が進んでおり、来シーズンワクチン株A/Uruguay/716/2007により近似していました(図5)。

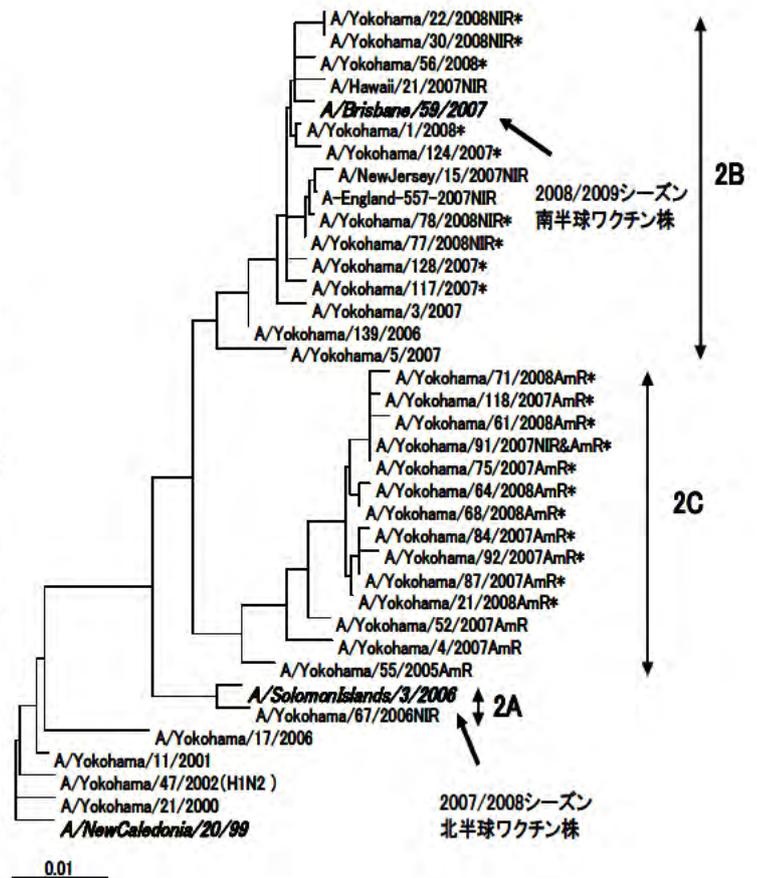


図4 AH1型ウイルスのHA1遺伝子NJ系統樹 981 bp

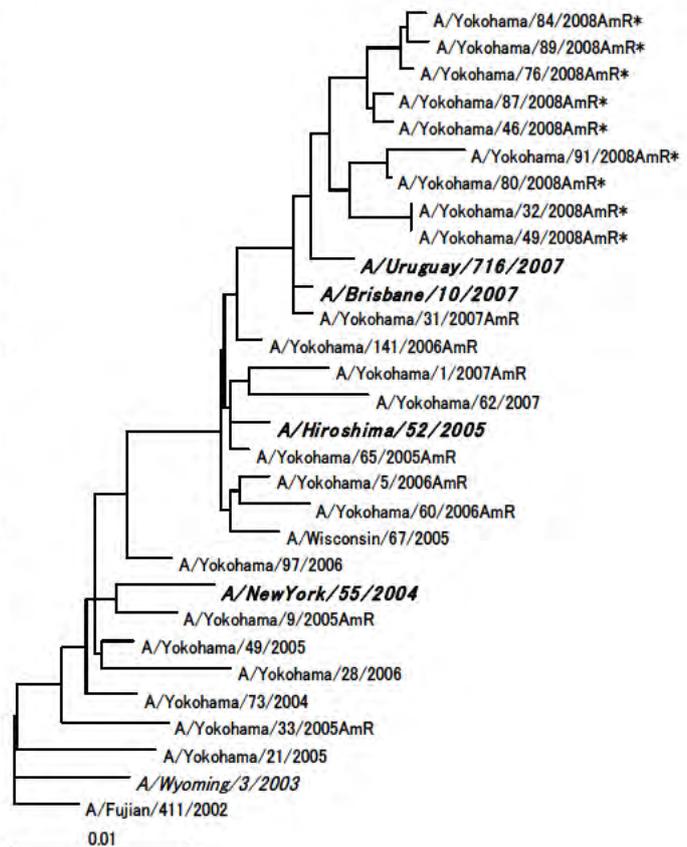


図5 AH3型ウイルスのHA1遺伝子NJ系統樹

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ワクチン株のB/Malaysia/2506/2004株と異なる山形系統で、2008南半球ワクチン株B/Florida/4/2006からさらに2つのグループに分かれました(図6)。

【まとめ】

2007/2008シーズンにおけるインフルエンザの流行は患者数が少なかったものの、流行時期が長くアマンタジン耐性AH1N1型ウイルスが流行の主流でした。AH1N1型の抗原性状はワクチン株であるA/Solomon Islands/3/2006から変異した株が7割を占め、系統樹解析ではサブクレード2Cに属しました。シーズン後半にはサブクレード2Bのウイルスが増え、このグループでの

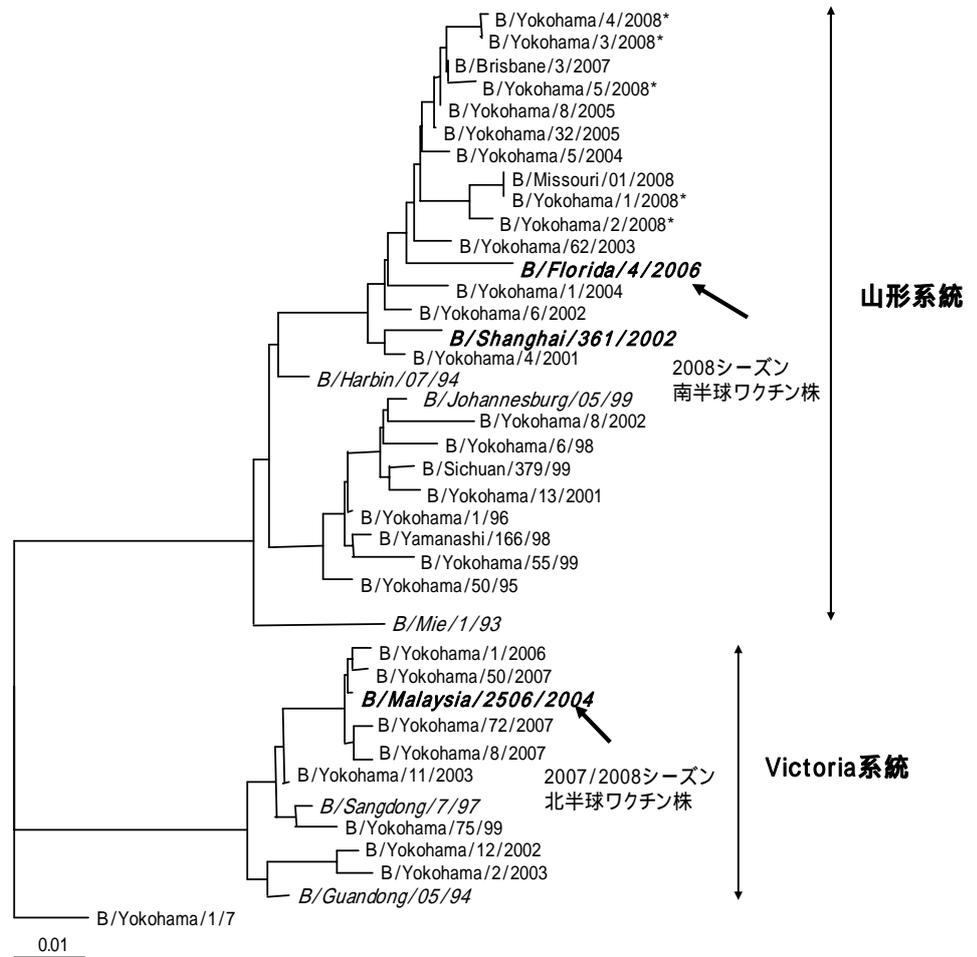


図6 B型ウイルスのHA1遺伝子NJ系統樹 1041bp

タミフル耐性株出現率は22.2% (32株中8株)であったことから、今後の動向に注視が必要です。AH3N2型はすべてアマンタジン耐性株で、その抗原性状はワクチン株であるA/広島/52/2005から変異した株が半分以上を占めました。シーズン最後はAH3N2型に入れ代わったことから来シーズンの流行が懸念されます。B型ウイルスは山形系統のウイルスが分離され、系統樹解析では2008シーズン南半球ワクチン株B/Florida/4/2006と近い位置でした。北半球の来シーズンワクチン株もB/Florida/4/2006に決定⁵⁾しましたが、さらに進化したグループも分離されていることから注意が必要です。

参考資料

- 1) WHO. Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir Last quarter 2007 to first quarter 2008. http://www.who.int/csr/disease/influenza/oseltamivir_summary/en/index.html
- 2) 横浜市衛生研究所. 横浜市におけるタミフル耐性インフルエンザウイルスの検出. <http://www.city.yokohama.jp/me/kenkou/eiken/idsc/pdf/2008nen/tamiflu-r.pdf>
- 3) WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2008-2009 influenza season. Weekly Epidemiological Record 2008; 83: 81-88.
- 4) 国立感染症研究所. インフルエンザA/H1N1オセルタミビル耐性株H275Yの国内発生状況[第1報]. 病原微生物検出情報 2008; 29: 155-159.
- 5) 国立感染症研究所. <速報> 平成20年度インフルエンザHAワクチン製造株の決定について(通知) <http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3421.html>