

横浜市における2010/2011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2010/2011シーズンのインフルエンザの流行は、AH1pdm09ウイルス、AH3型ウイルス、B型ウイルスによる混合流行でした。
- AH1pdm09ウイルスとAH3型ウイルスはワクチン株類似ウイルスでしたが、B型ウイルスはビクトリア系統のワクチン株から抗原変異が進んでいる株が22.9%にみられ、また、山形系統のウイルスも分離されました。
- 抗インフルエンザ薬感受性サーベイランスでは入院・重症サーベイランスで分離した2株と集団調査で分離した1株のAH1pdm09ウイルスでH275Y変異が、集団調査で分離した1株のAH3型ウイルスでR292K変異が見られましたが、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】

2010年6月から2011年5月までにインフルエンザ定点(小児科88定点および内科57定点:計145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272人で昨シーズン同期の379人を大きく下回り、2008/2009シーズンの270人と同規模でした。今シーズンは第50週(12月13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4週(1月24日からの週)に40.0人とピークとなりました。その後、第9週(2月28日からの週)までは緩やかに患者数が減少しましたが、第10週に18.8人とわずかに上昇し、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)。

【病原体定点ウイルス調査】

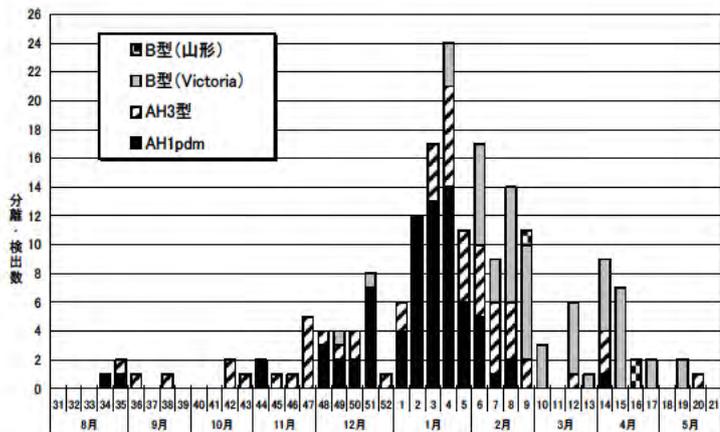


図2 病原体定点等分離・検出状況

件遺伝子が検出されたのみでした。AH3型ウイルスは9月以降5月まで長期間分離・検出が続き、1月から2月に緩やかなピークがみられました。一方、B型ウイルスは12月第49週に港北区の定点からビクトリア系統のB型ウイルスがはじめて分離され、その後、2月第9週をピークに5月まで分離・検出が続きました。また、山形系統のB型ウイルスが2月第9週に中区の定点から1株分離され、4月第16週には青葉区の定点からも2株分離されました(図2)。

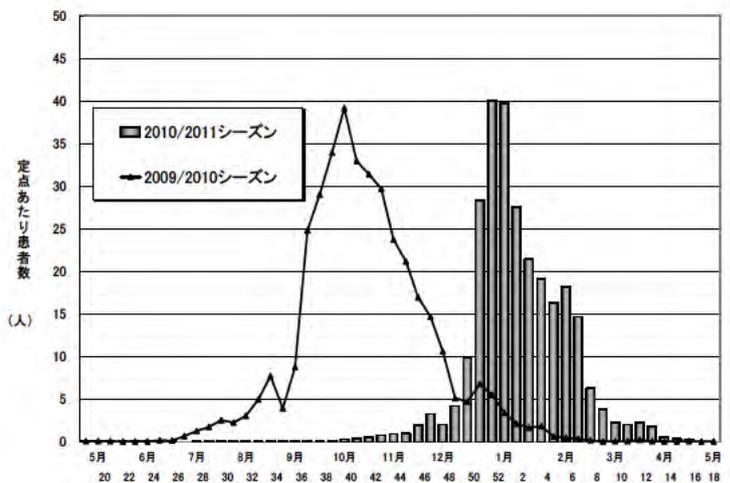


図1 定点あたり患者数

週数

【クラスターサーベイランス】

集団発生を監視するクラスターサーベイランスでは、2010年8月26日(第34週)に都筑区の幼稚園、8月29日(第34週)に緑区の保育園から非流行期の報告があり、前事例はAH1pdm09ウイルス、後事例はAH3型ウイルスが分離・検出されました。その後、流行期に入った11月(第46週)には金沢区の小学校で集団かぜの初発が報告され、B型ウイルスが分離されました。12月24日以降は通常の集団かぜ調査に移行し、年明け後は1月第3週に市内18区中8区に発生がみられピークを示しました。終息までの発生数は18区500施設582学級で、検査依頼のあった20集団79人についてウイルス学的調査を実施しました。10集団はAH3型ウイルス、6集団はAH1pdm09ウイルス、2集団はB型ウイルス、1集団はAH1pdm09ウイルスとAH3型ウイルス、1集団はAH3型ウイルスとAH1pdm09ウイルス、B型ウイルスが分離・検出されました。

【入院・重症サーベイランス】

入院・重症サーベイランスでは、2010年8月から2011年5月までの10ヶ月間に64件を検査しました。8月と9月の5事例のうち4件は輸入例で、AH1pdm09ウイルスとAH3型ウイルスがそれぞれ2株分離されました。検査のピークは1月第5週で、分離・検出されたウイルスはAH1pdm09ウイルス34件、AH3型ウイルス17件、B型ウイルス3件、AH1pdm09ウイルスとB型ウイルスとの重複感染が1件でした。ウイルスを確定した重症例は、脳症6例(AH1pdm09ウイルス2件、AH3型ウイルス2件、B型ウイルス1件、AH1pdm09ウイルスとAH3型ウイルスとの重複感染が1件)、肺炎9例(AH1pdm09ウイルス7件、AH3型ウイルス2件)、心筋炎1例(AH1pdm09ウイルス)で、このうち死亡例はAH1pdm09ウイルスが分離された肺炎の1例のみでした。

各調査期間の検査合計は725件で、AH1pdm09ウイルス140件、AH3型ウイルス109件、A型ウイルス(型別不明)2件、B型ウイルス73件が分離・検出されました(表1)。

表1 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 | AH1pdm09 | 季節性AH3型 | A型/型別不明 | B型 |
|--------------|-----|----------|---------|---------|----|
| 病原体定点等調査* | 573 | 76 | 57 | 0 | 59 |
| クラスターサーベイランス | 79 | 23 | 31 | 2 | 10 |
| 入院・重症サーベイランス | 66 | 36 | 19 | 0 | 4 |
| その他依頼検査 | 7 | 5 | 2 | 0 | 0 |
| 合計 | 725 | 140 | 109 | 2 | 73 |

【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)。AH1pdmウイルスの抗原性状は、91.3%(103株中94株)がワクチン株A/カリフォルニア/07/2009と、AH3型ウイルスは90.8%(76株中69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。B型ウイルスでは、ビクトリア系統のウイルスは77.1%(54株中70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22.9%(16株)にみられました。山形系統の3株はリファレンス株であるB/バンガラディシュ/3333/2007と同等の性状でした。

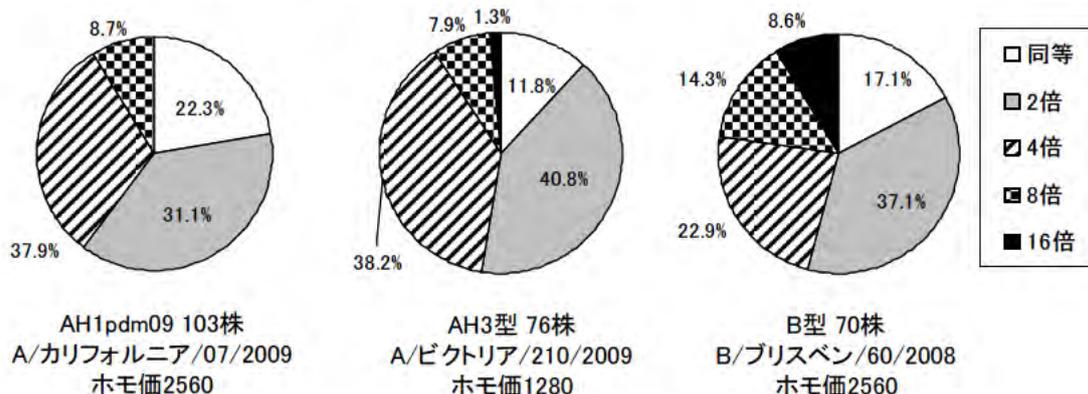


図3 2010/2011シーズン分離株の抗原性状(ワクチン株に対するHI価)

【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。

AH1pdm09ウイルスは185番目のアミノ酸がセリン(S)からスレオニン(T)、197番目がアラニン(A)からスレオニン(T)、374番目がグルタミン酸(E)からリシン(K)、451番目がセリン(S)からアスパラギン(N)に置換したグループが主流となりました(図4枠内)。2つ目のグループは134番目のアミノ酸がアラニン(A)からスレオニン(T)、183番目がセリン(S)からプロリン(P)の置換が共通でした。いずれも非流行期の8月、9月に分離した株が発端に位置していました。その他にも海外輸入株や海外株と近位の株がみられました。

季節性AH3型ウイルスは今シーズンのワクチン株A/ビクトリア/210/2009を含むパース16グループとビクトリア208グループに分かれました。後者はさらに53番目のアミノ酸がアスパラギン酸(D)からスレオニン(T)、94番目がチロシン(Y)からヒスチジン(H)、230番目がイソロイシン(I)からバリン(V)、280番目がグルタミン酸(E)からアラニン(A)に置換したグループに分かれ、アミノ酸変異が進んでいました。このグループには非流行期の8月、9月に東南アジアから帰国した患者から分離した輸入株が含まれていました(図5)。

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の株が主流で、ワクチン株のB/ブリスベン/60/2008を含むブリスベン60グループと台湾55グループに分かれました。集団かぜ調査で分離されたB型ウイルスはすべて台湾55グループに属し、地域流行していたことがわかりました¹⁾。一方、2シーズンぶりに分離した山形系統のウイルス株は2009年分離株からさらに3つのアミノ酸置換がみられました(図6)。

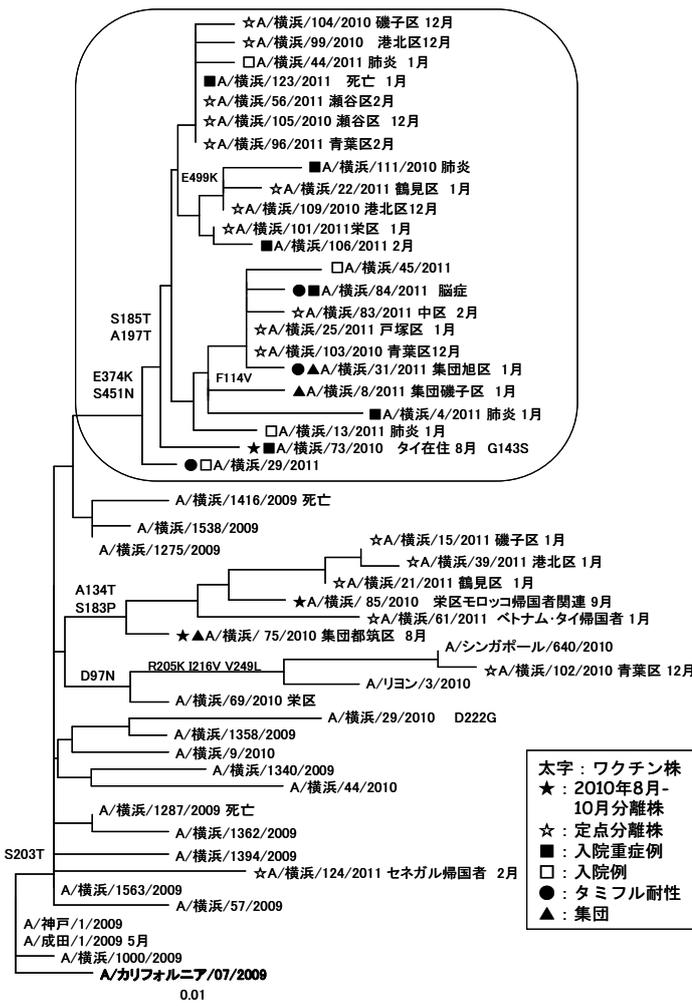


図4 AH1pdm09ウイルスのNJ系統樹

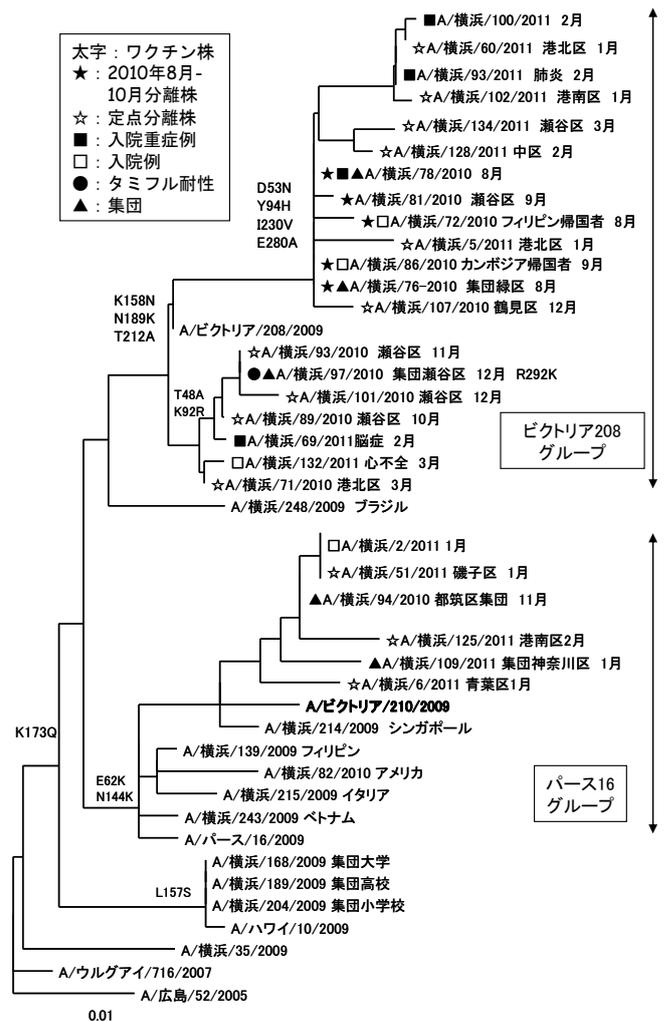


図5 AH3型ウイルスのNJ系統樹

【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A型ウイルス180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。入院・重症サーベイランスで分離した2株と集団調査で分離した1株のAH1pdm09ウイルスでH275Y変異が、集団調査で分離した1株のAH3型ウイルスでR292K変異がみられました(表2)。出現頻度はAH1pdm09ウイルスで3.1%(97株中3株)、AH3型ウイルスで1.2%(83株中1株)でした。このうち、入院サーベイランスで分離したAH1pdm09ウイルスのH275Y変異株は、2010年に承認された新薬のペラミビル(商品名ラピアクタ)単独投与による初めての症例でした²⁾。国立感染症研究所の薬剤感受性試験ではオセルタミビル(商品名タミフル)に対しても交叉耐性が認められました。2004/2005シーズン以降の調査ではじめて検出されたAH3型ウイルスのR292K耐性変異株は、薬剤感受性試験においてオセルタミビルに対して高度耐性を示し、他のペラミビル、ザナミビル(商品名リレンザ)、ラニナミビル(商品名イナビル:2010年承認)に対しても交叉耐性が認められました。4事例の患者はいずれも治療薬内服後であり、薬剤による選択と考えられ、症状の悪化や重症化はみられず軽快しています。治療中には耐性変異株と感受性株が混合していますので、比率により薬剤に対する感受性に違いがみられました。

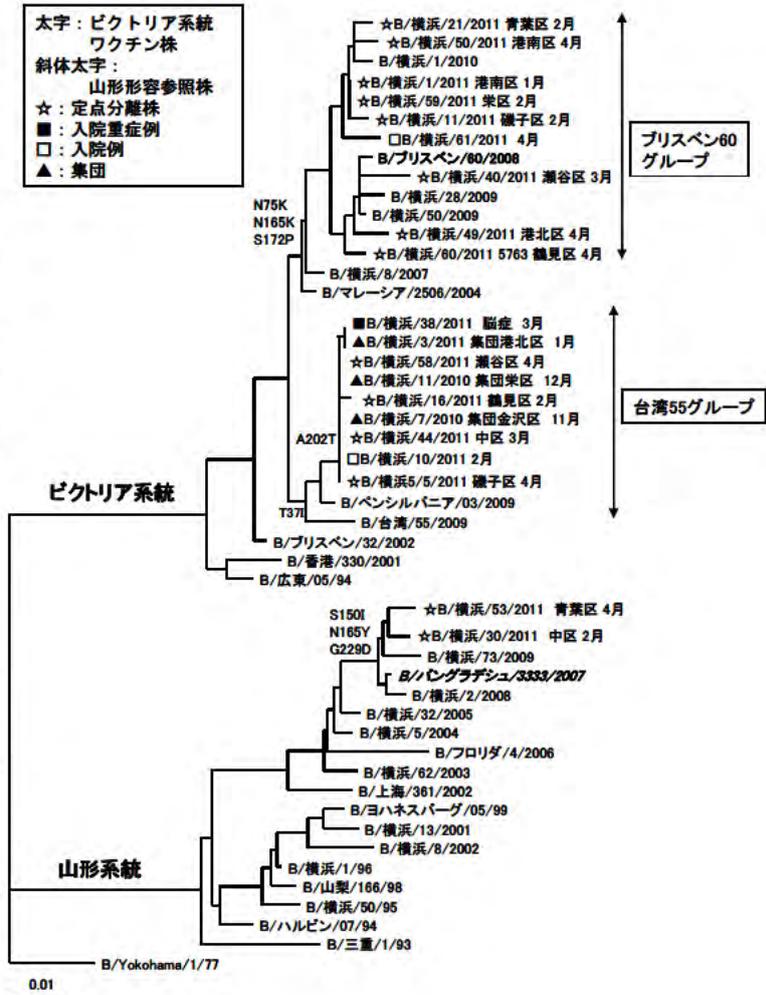


図6 B型ウイルスのNJ系統樹

表2 A型ウイルスの抗インフルエンザ薬耐性株

| 症例 | 年齢 | 性別 | 入院/転帰 | 治療薬 | 変異部位 | 薬剤感受性試験 |
|----|----|----|---------|---------|----------|-----------------|
| 1 | 5歳 | 女 | 肺炎/軽快 | ペラミビル | N1 H275Y | ペラミビル・オセルタミビル耐性 |
| 2 | 4歳 | 男 | なし | オセルタミビル | N1 H275Y | オセルタミビル・ペラミビル耐性 |
| 3 | 2歳 | 男 | 急性脳症/軽快 | オセルタミビル | N1 H275Y | 4剤に対し感受性 |
| 4 | 4歳 | 女 | なし | オセルタミビル | N2 R292K | 4剤に対し耐性 |

【まとめ】

横浜市におけるインフルエンザの流行はAH1pdm09ウイルス、AH3型ウイルス、B型ウイルスによる混合流行であり、中規模な流行でした。AH1pdm09ウイルスは新型インフルエンザから季節インフルエンザの扱いになりましたが、性状はまだブタ由来の遺伝子を引き継いでいます。入院・重症例で分離・検出されたインフルエンザの型別は、61.0%がAH1pdm09ウイルスによるものでした。今後も抗原性状の変化や遺伝子変異に十分注意が必要です。

参考資料

- 国立感染症研究所. <速報>B型インフルエンザウイルス(Victoria系統)の局地的流行—横浜市 病原微生物検出情報 2011;32:47-48. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/32/372/pr3712.html>
- 国立感染症研究所. <速報>ペラミビル治療患者からのH275Y耐性ウイルスAH1pdm09検出事例報告 病原微生物検出情報 2011;32:76-78. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/32/373/pr3732.html>