

横浜市における2018/2019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2018/2019シーズンのインフルエンザの流行は、AH1pdm09ウイルスおよびAH3型ウイルスが混合流行し、過去10年間で5番目の規模の流行でしたが、定点あたり報告数の最大値は66.9人と、2シーズン連続で高値を示しました。全調査の分離・検出数の割合は、AH3型ウイルス49.4%、AH1pdm09ウイルス44.2%、ビクトリア系統のB型ウイルス5.9%、山形系統のB型ウイルス0.4%でした。
- AH1pdm09ウイルスの抗原性状は、ワクチン株と同等でした。HA遺伝子系統樹解析では昨シーズンと同様クレード6B.1に含まれましたが、遺伝子型は多様性に富んでおり、1A5グループが76.1%を占めました。
- AH3型ウイルスの抗原性状はワクチン株の鶏卵馴化による抗原性変化により、流行株と抗原性が乖離する傾向が認められました。HA遺伝子系統樹解析では全てサブクレード3C.2aに含まれ、このうち2a1グループが92.5%を占めました。
- ビクトリア系統のB型ウイルスの抗原性状は、ワクチン株と8倍以上の反応性低下した株が多数を占めました。HA遺伝子系統樹解析ではクレード1A内の3アミノ酸欠損をもつ群に属しました。
- 山形系統のB型ウイルスの抗原性状は、ワクチン株と同等であり、HA遺伝子系統樹解析では 昨シーズンと同じクレード3に含まれました。
- 入院サーベイランスでの重症例（脳症・肺炎等）では、AH1pdm09ウイルス4件、AH3型ウイルス 2件、ビクトリア系統のB型ウイルス1件が分離・検出されました。
- 抗インフルエンザ薬感受性サーベイランスでは、ノイラミニダーゼ阻害薬に対してAH1pdm09ウイルスでH275Y変異が2件、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬に対してAH1pdm09ウイルスでI38S変異が1件、AH3型ウイルスでI38T変異が7件確認されました。これら変異株の地域流行は確認されませんでした。

【インフルエンザ患者数】

2018年9月第36週から2019年6月第26週までにインフルエンザ定点から報告されたインフルエンザ患者数は、定点あたり309.3人で昨シーズン同期の定点あたり399.2人を下回り、過去10年間で5番目の規模の流行でした。定点あたり患者数は、2018年11月第48週に流行の目安となる1.0人を超え、2019年1月第4週のピーク時には66.9人と最大の報告数となりました。その後、2019年3月第12週には定点あたり1.0人を下回りました。その後、4月第16週から第17週にかけて再び定点あたり1.0人を超えましたが、第18週に1.0人を下回りました(図1)。

【病原体定点ウイルス調査】

病原体定点ウイルス調査ではインフルエンザを疑う580件を検査し、AH3型ウイルス113件(55.1%)、AH1pdm09ウイルス77件(37.6%)、ビクトリア系統のB型ウイルス14件(6.8%)、山形系統のB型ウイルス1件(0.5%)の合計205件が分離・検出されました。今シーズンは9月第38週に港北区の小

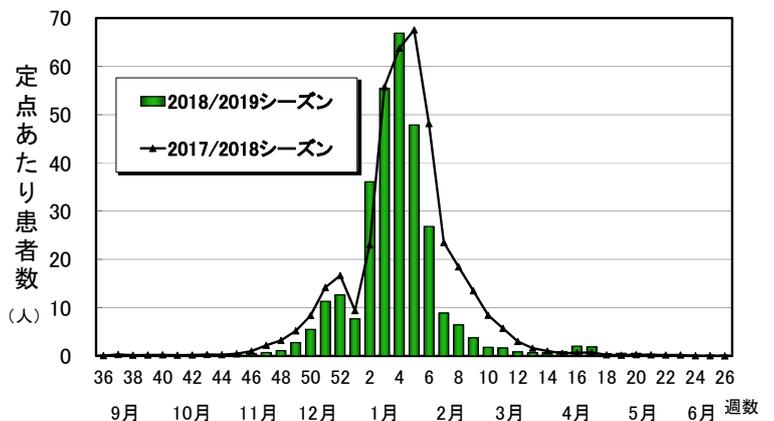


図1 定点あたり患者数

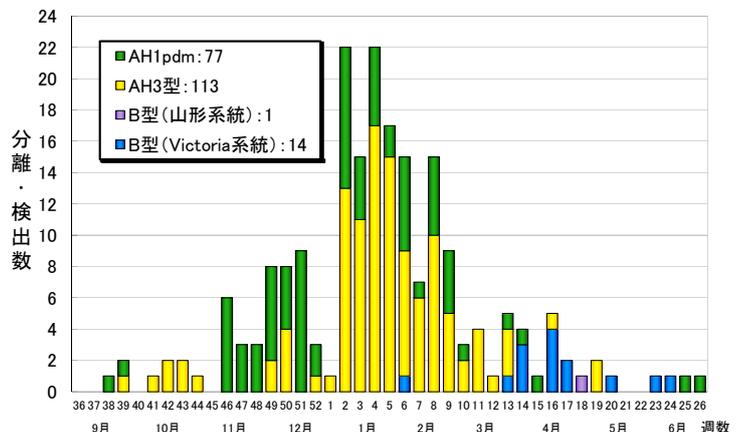


図2 病原体定点におけるインフルエンザ分離・検出状況

児科定点でAH1pdm09ウイルスが、9月第39週に瀬谷区の小児科定点からAH3型ウイルスが、翌年2月第6週に青葉区の内科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・検出されました。AH1pdm09ウイルスは、シーズン前半の12月第51週をピークに数多く分離・検出されました。AH3ウイルスは、流行ピーク付近の1月第2週以降数多く分離・検出されました。ビクトリア系統のB型ウイルスは分離・検出数は少ないものの、4月第16週をピークとして分離・検出されました。一方、昨シーズン流行した山形系統のB型ウイルスは5月第18週に1件のみ分離・検出されました(図2)。

【施設別発生状況調査】

学級閉鎖等の報告を行う施設別発生状況調査では、2018年9月10日(第37週)に青葉区の小学校からシーズン初の報告があり、AH1pdm09ウイルスが分離されました。その後、発生報告は増加し、12月までに18区中14区で発生がみられました。今シーズンの学級閉鎖発生数は18区750施設629学級でした。検査依頼のあった18集団55人についてウイルス検査を実施し、AH1pdm09ウイルス34件(18集団)、AH3型ウイルス8件(4集団)が分離・検出されました(表1)。

表1 施設別発生状況調査(各区初発事例)の結果

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	検出 件数	HA 遺伝子	
2018. 9.10	第37週	青葉	小学校	3	3	AH1pdm09	0	検出せず	AH1pdm09
10.15	第42週	泉	小学校	3	3	AH1pdm09	2	AH1pdm09	AH1pdm09
10.22	第43週	都筑	小学校	2	1	AH1pdm09	1	AH1pdm09	AH1pdm09
10.30	第44週	瀬谷	小学校	2	2	AH1pdm09	2	AH1pdm09	AH1pdm09
11.12	第46週	鶴見	小学校	2	1	AH1pdm09	2	AH1pdm09	AH1pdm09
11.13	第46週	神奈川	小学校	3	3	AH1pdm09	3	AH1pdm09	AH1pdm09
11.19	第47週	港北	小学校	5	3	AH1pdm09	4	AH1pdm09	AH1pdm09
12. 6	第49週	金沢	小学校	3	1	AH3N2	1	AH3N2	AH3N2
12. 7	第49週	栄	小学校	3	3	AH3N2	3	AH3N2	AH3N2
12.10	第50週	戸塚	小学校	3	2	AH1pdm09	2	AH1pdm09	AH1pdm09
12.10	第50週	磯子	小学校	3	1	AH3N2	1	AH3N2	AH3N2
12.11	第50週	港南	小学校	4	4	AH1pdm09	2	AH1pdm09	AH1pdm09
12.17	第51週	旭	小学校	2	2	AH1pdm09	1	AH1pdm09	AH1pdm09
12.19	第51週	中	小学校	4	2	AH1pdm09	2	AH1pdm09	AH1pdm09
2019. 1.15	第 3週	西	小学校	3	3	AH1pdm09	3	AH1pdm09	AH1pdm09
1.15	第 3週	南	小学校	3	0	検出せず	0	検出せず	検出せず
1.15	第 3週	保土ヶ谷	小学校	3	3	AH1pdm09	1	AH1pdm09	AH1pdm09
1.16	第 3週	緑	小学校	4	2	AH3N2	2	AH3N2	AH3N2
合 計		18区	18施設	55件	39株	AH1pdm09:32株 AH3N2:7株	32件	AH1pdm09:25件 AH3:7件	AH1pdm09:34件*1 AH3N2:8件*2

*1 分離培養陰性でHA遺伝子検出2件含む

*2 分離培養陰性でHA遺伝子検出1件含む

【入院サーベイランス】

入院サーベイランス(その他依頼検査を含む)では、インフルエンザを疑う110件を検査しAH1pdm09ウイルス8件、AH3型ウイルス12件、ビクトリア系統のB型ウイルス2件が分離・検出されました(表2)。

発病時期は、2018/2019シーズンに入ってから9月に1件、1月に10件、2月に3件、3月に4件、5月に1件、6月に1件とシーズンを通じて入院事例がありました。

このうち重症例は、肺炎が5件(AH1pdm09ウイルス3件、AH3型ウイルス1件、ビクトリア系統のB型ウイルス1件)、脳症が1件(AH1pdm09ウイルス1件)、多臓器不全が1件(AH3型ウイルス1件)でした。

全調査の検査合計は745件で、AH3型ウイルス133件(49.4%)、AH1pdm09ウイルス119件(44.2%)、ビクトリア系統のB型ウイルス16件(5.9%)、山形系統のB型ウイルス1件(0.4%)の計269件のウイルスが分離・検出されました(表2)。

表2 インフルエンザウイルス分離・遺伝子検査結果

各調査項目	インフルエンザ検査数	分離・検出数	AH1pdm09	AH3型	B型(山形)	B型(ビクトリア)
病原体定点等調査	580	205	77	113	1	14
施設別発生状況調査	55	42	34	8	0	0
入院サーベイランス*	110	22	8	12	0	2
合計	745	269	119	133	1	16

* その他依頼検査を含む

【分離株の抗原性】

AH3型ウイルスは従来の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型ウイルスはウサギ免疫血清によるHI試験(参考値)をまとめました(図3)。AH3型ウイルスはワクチン株であるA/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016と21株全てで8倍以上の反応性低下がみられました。一方で、AH1pdm09ウイルスはワクチン株であるA/シンガポール/GP1908/2015と同等～4倍差であり、ワクチン株と類似していました。ビクトリア系統のB型ウイルスはワクチン株であるB/メリーランド/15/2016と8倍以上の反応性低下した株が多く、16株中12株(75%)にみられました。また、山形系統のB型ウイルスはワクチン株であるB/プーケット/3073/2013と4倍差であり、ワクチン株と類似の傾向がみられました。

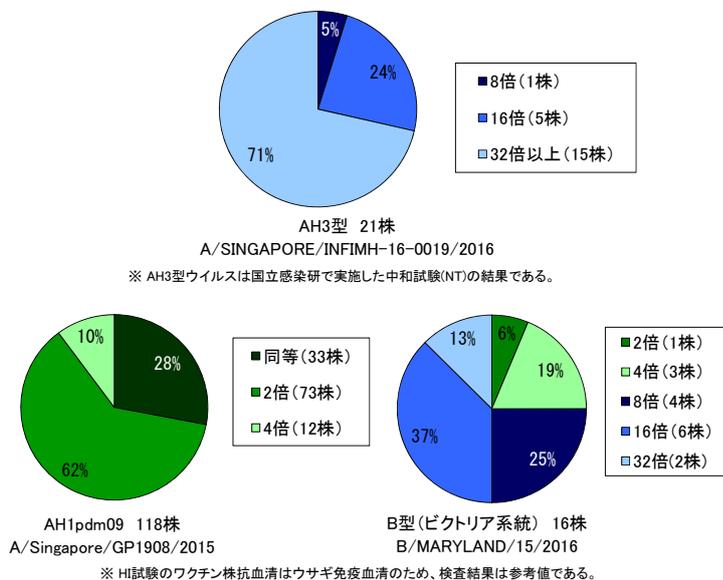


図3 2018/2019シーズン分離株の抗原解析結果

【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法により系統樹解析を行いました。

AH1pdm09ウイルス(117株)はクレード6B.1(S84N、S162N、I216T:以下共通アミノ酸置換表示)内の6B.1A(S74R、I295V、S164T)に含まれ、さらに、183番目のアミノ酸に変異をもつ複数の群(1A2、1A4、1A5、1A7)とT120A群に分かれました。それぞれの割合は1A5が76.1%(89株)、1A2が13.7%(16株)、1A7が6.0%(7株)、1A4が2.6%(3株)、T120A群が1.7%(2株)で、シーズン後半からは1A5グループに含まれるウイルスが多数を占めました(図4)。

AH3型ウイルス(80株)はサブクレード3C.2aに含まれ、今シーズンのワクチン株と同じ3C.2a1(N171K、I406V、G484E)に属するウイルスが92.5%(74株)と多数を占めました。このうち3C.2a1b(N121K+K92R+H311Q)+I35K(E62G、T131K、V529I)グループに含まれるウイルスが87.5%(70株)を占め、今シーズンの主流となりました。昨シーズン流行した3C.2a2と3C.2a3に属するウイルスは少数で、それぞれ6.3%(5株)と1.3%(1株)の割合でした(図5)。

ビクトリア系統のB型ウイルス(15株)は今シーズンのワクチン株であるB/メリーランド/15/2016と同じクレード1Aに含まれましたが、全て3アミノ酸欠損をもつ群(162～164番目のアミノ酸欠損)に属しました(図3)。なお、HAに欠損をもたない群や2アミノ酸欠損をもつ群(162および163番目のアミノ酸欠損:今シーズンワクチン株含む)は分離されませんでした(図6)。

山形系統のB型ウイルスはワクチン株であるB/プーケット/3073/2013と同じクレード3に属し、昨シーズン同様のアミノ酸置換(L172Q、M251V)に加え、G141R、D232Nのアミノ酸置換がみられました(系統樹省略)。

AH1pdm09
ウイルス
HA遺伝子
NJ系統樹

赤枠内:
2018/19シーズンワクチン株
青枠内:
2019/20シーズンワクチン株

【2018/19シーズン】

桃色: 9月-10月分離株
青色: 11月-12月分離株
赤色: 1月-2月分離株
水色: 3月-4月分離株
黄緑色: 5月-6月分離株

★: 定点 ▲: 集団
■: 入院例 ◆: 薬剤耐性株

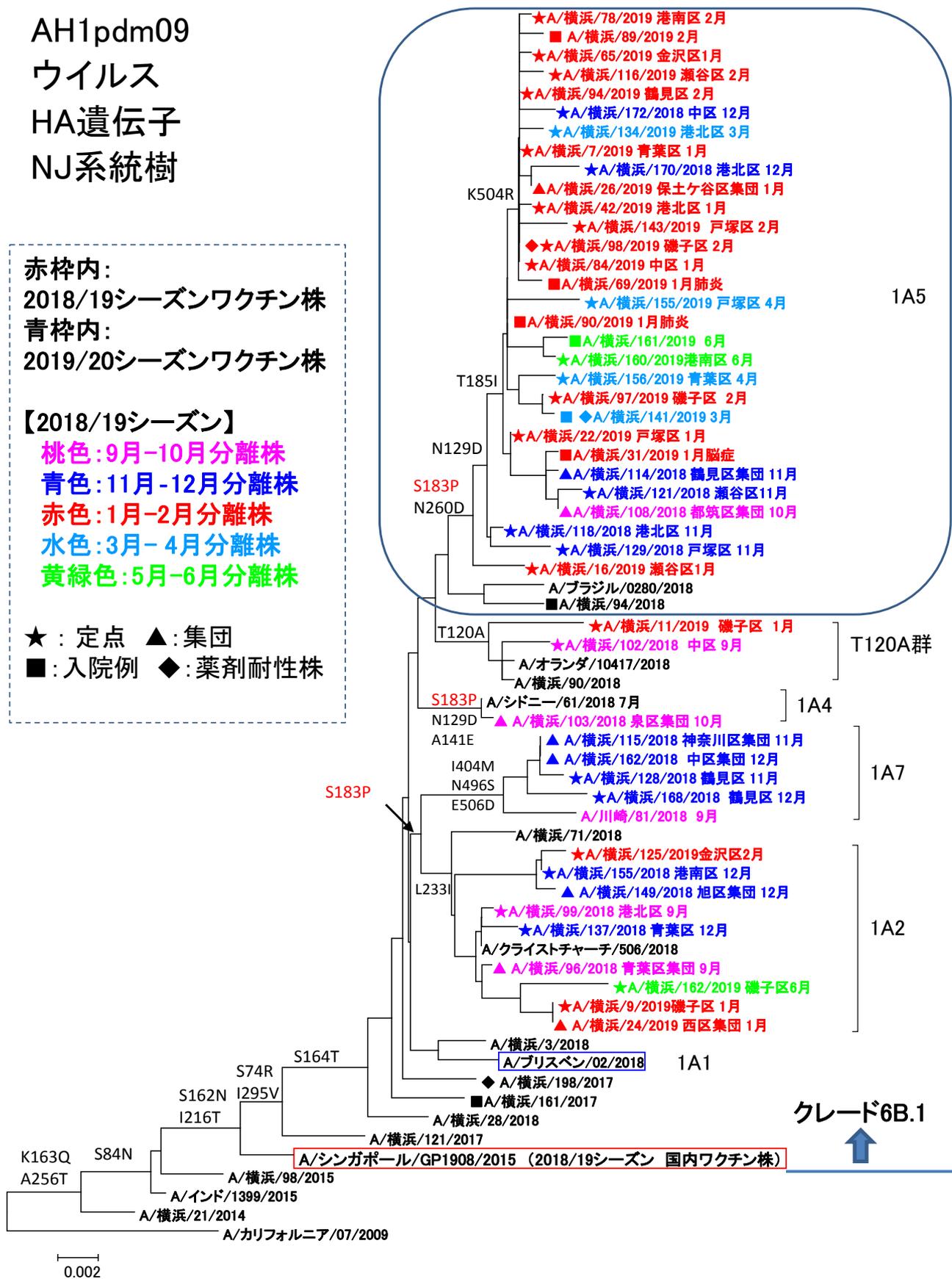


図4 AH1pdm09ウイルスのNJ系統樹

AH3型
ウイルス
HA遺伝子
NJ系統樹

赤枠内:
2018/19シーズンワクチン株
青枠内:
2019/20シーズンワクチン株

【2018/19シーズン】
桃色:9月-10月分離株
青色:11月-12月分離株
赤色:1月-2月分離株
水色:3月-4月分離株
黄緑色:5月分離株

★: 定点 ▲: 集団
■: 入院 ◆: 感受性低下株

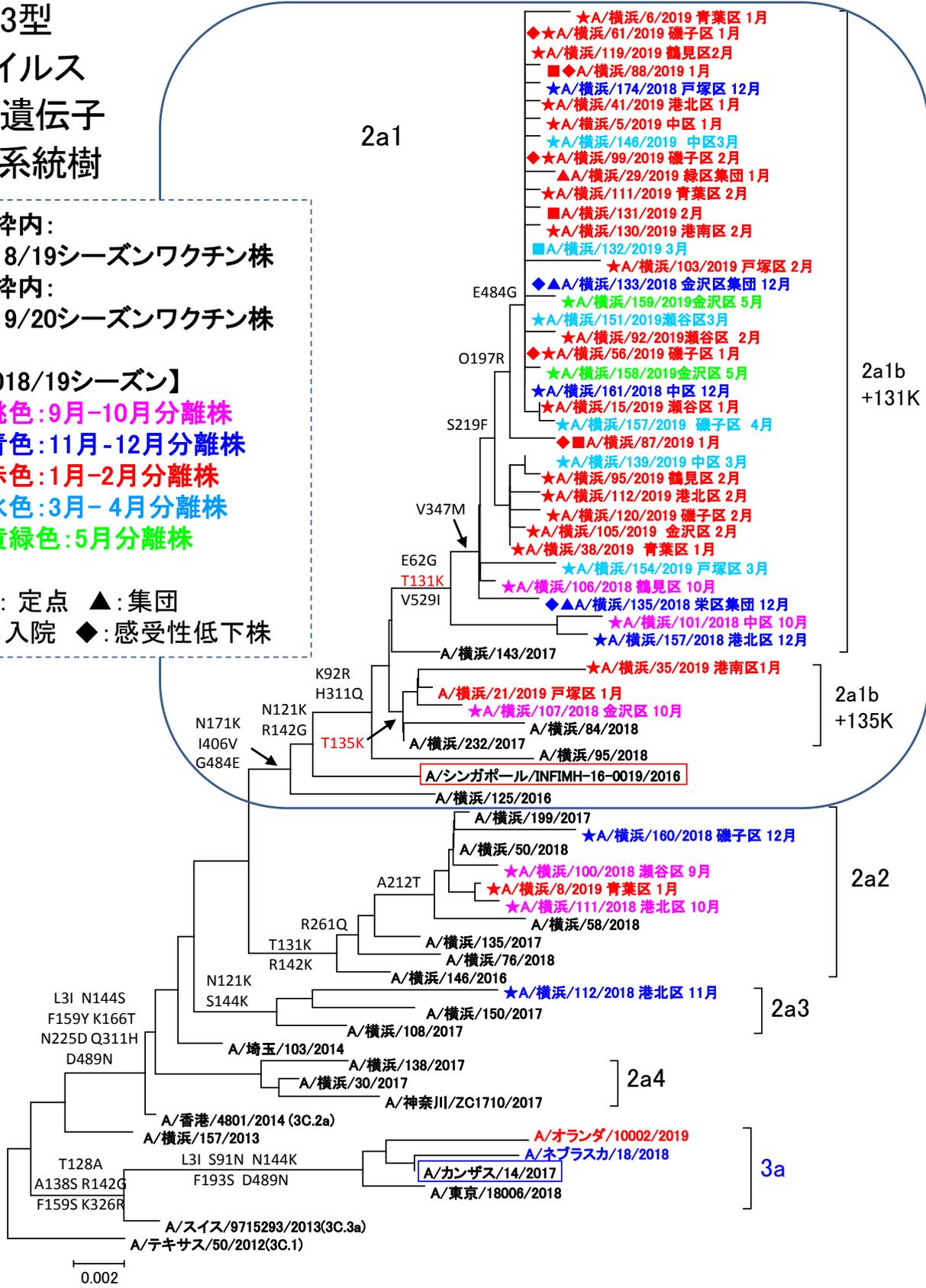


図5 AH3型ウイルスのNJ系統樹

ビクトリア系統
B型ウイルス
HA遺伝子
NJ系統樹

赤枠内:
2018/19シーズンワクチン株
緑色: 2017/18シーズン分離株

【2018/19シーズン】
桃色: 9月-10月分離株
青色: 11月-12月分離株
赤色: 1月-2月分離株
水色: 3月-4月分離株
黄緑色: 5月-6月分離株

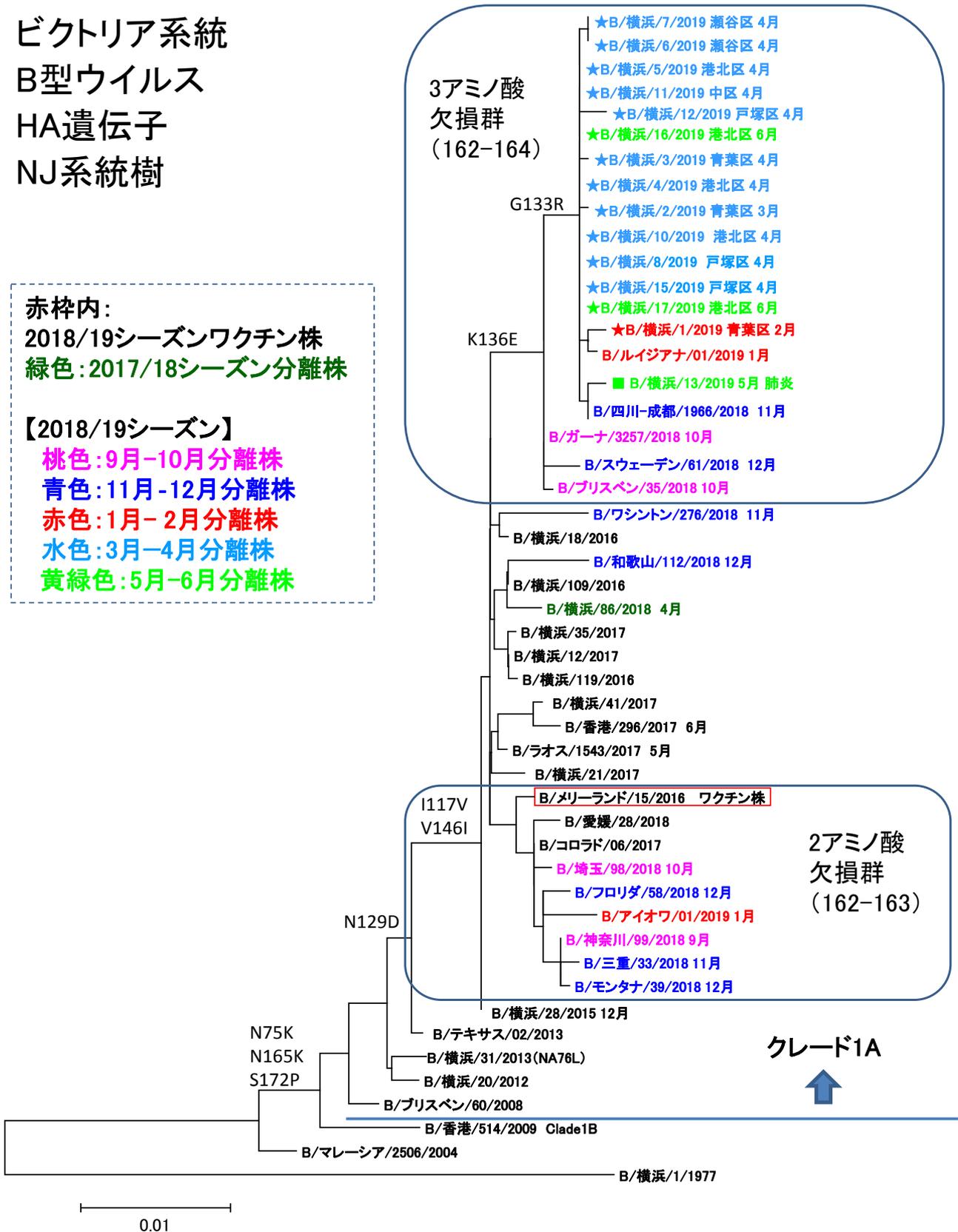


図6 ビクトリア系統のB型ウイルスのNJ系統樹

【抗インフルエンザ薬感受性サーベイランス】

2018/2019シーズンに分離したAH1pdm09ウイルス株、AH3型ウイルス株、B型ウイルス株について、抗インフルエンザ薬のノイラミニダーゼ阻害薬(オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル)に対するNA遺伝子及びキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬(バロキサビル)に対するPA遺伝子の耐性変異部位を調べました。遺伝子解析の結果、ノイラミニダーゼ阻害薬に対して、AH1pdm09ウイルス116件、AH3型ウイルス36件、B型ウイルス17件のうち、AH1pdm09ウイルスでH275Y変異が2件検出されました。キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬に対して、AH1pdm09ウイルス116件、AH3型ウイルス127件のうち、AH1pdm09ウイルス株でI38S変異が1件、AH3型ウイルスでI38T変異が7件検出されました。7件中1件は、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬未投与例であり、他の患者で出現した感受性低下株への感染が示唆されました。しかし、これら感受性低下株の地域内流行は確認されませんでした。

【おわりに】

2018/2019シーズンの流行はシーズンを通じて2種類のA型ウイルスが混合流行し、患者総数としては昨シーズンを下回ったものの、定点当たり報告数の最大値は66.9人(昨シーズン67.6人)と、2シーズン連続で高値を示しました。

地域流行を捉える学校施設別発生状況調査では、AH1pdm09ウイルスによる事例が18区中13区にみられ、シーズン前半に流行が拡大しました。2シーズン連続で流行したAH1pdm09ウイルスの抗原性状はワクチン株と類似していましたが、HA遺伝子の多様性がみられ、1A5グループに属する株が主でした。この1A5グループではヒト血清抗体との反応性が低下している株が報告されています¹⁾。

AH3型ウイルスによる流行は昨シーズンとは異なり、シーズン当初から流行がみられ、遺伝子的にはサブクレード3C.2a1のグループが主流となりました。また、抗原解析では、ワクチン株の鶏卵馴化による抗原性変化により、流行株とワクチン株の抗原性が乖離する傾向が認められました。一方、欧米を中心にサブクレード3C.3a株が増え始めています。国内ではこのサブクレードのウイルスは分離されていませんが、ほとんどのヒトは3C.3a株に対する免疫が低いことから、2019/2020シーズンのワクチンには3C.3aのA/カンザス/14/2017株が選ばれました²⁾。

B型ウイルスはビクトリア系統のウイルスがシーズン終盤に増え始めましたが、大きな流行にはなりません。今シーズン分離されたウイルスは、2アミノ酸欠損があるワクチン株とは抗原性に差がある3アミノ酸欠損株であるため、来シーズン以降注視する必要があります。

今シーズンから本格的に導入されたキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬(バロキサビル)については、これまでのノイラミニダーゼ阻害薬よりも耐性変異検出率が高い傾向にあり、高率に検出されることから、流行株での動向把握を継続し、情報発信にも繋げることが重要と考えます。

1) ECDC: Influenza virus characterisation, summary Europe, June 2019

<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/influenza-virus-characterisation-summary-europe-june-2019>

2) 国立感染症研究所: 令和元年度(2019/20シーズン)インフルエンザワクチン株の選定経過

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2066-idsc/related/584-atpcs002.html>

【 微生物検査研究課ウイルス担当 感染症・疫学情報課 】