

# 横浜市における2008/2009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2008/2009シーズンのインフルエンザの流行は、AH1型、AH3型、B型ウイルスの3種類が分離され、シーズン前半はAH1型とAH3型が、後半はB型が主流となる大規模な混合流行でした。
- AH1型と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Victoria系統のウイルスで抗原変異が進んでいました。
- 市中流行株における薬剤耐性調査ではAH1型についてはすべてオセルタミビル耐性変異が、AH3型についてはアマンタジン耐性変異がみられました。

## 【インフルエンザ様疾患の患者数】

2008年10月から2009年4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267人で昨シーズンの101人を上回りました。今シーズンは12月初旬から徐々に患者数が増えはじめ、1月第4週に45.98人とピークとなり、その後減少しました。しかし、2月下旬(第9週)より再び上昇し、3月中旬(第11週)に20.69人と2つ目のピークがみられました(図1)。

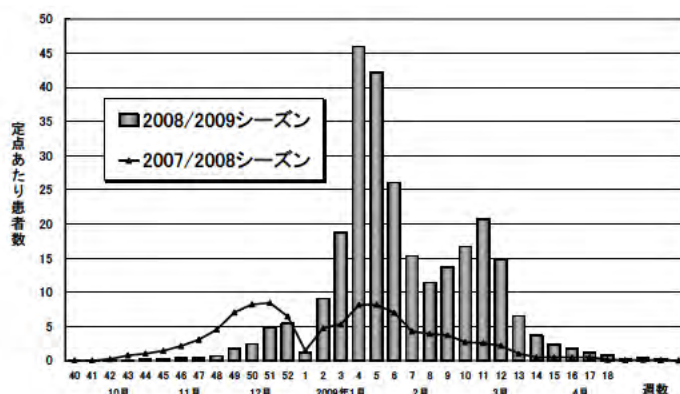


図1 定点あたり患者数

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			遺伝子検索			総合判定
				検体数	分離数	型	分離陰性検体数	判定数	HA遺伝子	
2008.12.5	第49週	都筑	幼稚園	3	0	陰性	3	3	AH1	AH1
12.6	第51週	磯子	中学校	5	4	B	1	1	B	B
2009.1.19	第4週	戸塚	小学校	2	1	AH1	1	0	陰性	AH1
1.19	第4週	緑	中学校	1	1	AH3	0	—	—	AH3
1.19	第4週	港南	幼稚園	3	2	AH1	1	0	陰性	AH1
1.19	第4週	金沢	小学校	5	2:2	AH1:AH3	1	0	陰性	AH1とAH3
1.19	第4週	泉	高等学校	1	0	陰性	1	1	B	B
1.19	第4週	鶴見	小学校	5	3	AH1	2	1	AH1	AH1
1.20	第4週	神奈川	小学校	5	5	AH1	0	—	—	AH1
1.21	第4週	旭	幼稚園	4	4	AH1	0	—	—	AH1
1.23	第4週	保土ヶ谷	小学校	3	1:2	AH1:B	0	—	—	AH1とB
1.26	第5週	西	小学校	4	3	AH1	1	0	陰性	AH1
1.26	第5週	青葉	小学校	3	2:1	AH1:AH3	0	—	—	AH1とAH3
1.26	第5週	瀬谷	中学校	1	0	陰性	1	0	陰性	不明
2.03	第6週	南	小学校	1	1	AH1	0	—	—	AH1
2.10	第7週	中	小学校	5	2	AH1	3	1	AH1	AH1
3.4	第10週	港北	小学校	4	3	B	1	1	B	B
合計		17区		55検体	39株	AH1:20株 AH3:4株 B:9株	16検体	8件	AH1:5件 AH3:0件 B:3件	

### 【集団かぜ調査】

集団かぜの初発は2008年10月20日(43週)に中区の幼稚園からの報告があり、その後、1月第4週には市内18区中9区に発生がみられピークを示し、終息までの発生数は18区13施設142学級でした。検査依頼のあった17集団55人についてウイルス学的調査を実施し、9集団はAH1型ウイルス、3集団はB型ウイルス、2集団はAH1型ウイルスとAH3型ウイルス、1集団はAH3型ウイルス、1集団はAH3型ウイルスとB型ウイルスのそれぞれが分離・検出されました(表1)。

### 【病原体定点ウイルス調査】

2008年10月から2009年4月までに病原体定点医療機関(小児科10定点および内科3定点)から345検体が搬入され、AH1型ウイルス77件、AH3型ウイルス41件、B型73件の合計191件のウイルスが分離・検出されました。この中には、PCRでAH1型遺伝子のみ検出された検体が1件、AH3型遺伝子のみ検出された検体が10件、B遺伝子のみ検出された検体が1件、PCRでAH1型ウイルスが検出され、分離でB型ウイルスが確認された1件、AH3型ウイルスとB型ウイルスが両方分離された2件が含まれています。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AH1型40.3%、AH3型21.5%、B型38.2%でした。このうちAH1型ウイルスについては

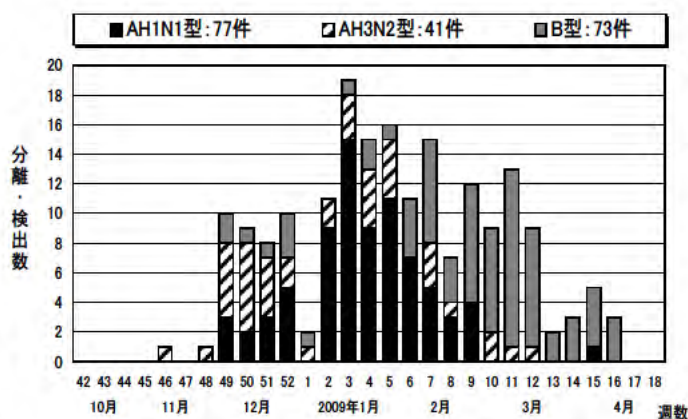


図2 病原体定点ウイルス調査における分離・検出状況

は2008年12月4日、5日(第49週)に瀬谷区定点検体から3株分離されました。その後、1月第3週をピークに2月まで連続して分離・検出され、4月第15週に1株を分離しました。一方、AH3型ウイルスについては2008年11月14日(第46週)に栄区定点検体からはじめて遺伝子が検出され、12月にはAH1型ウイルスを上回る分離・検出数でしたが、年明け後は増加のピークはみられず、3月まで分離・検出されました。他方、B型ウイルスは2008年12月8日(第49週)の瀬谷区定点検体から1株分離され、1月までは少数の分離・検出でしたが、2月に入ってから増え始め、3月第11週をピークに4月中旬まで分離・検出が続きました(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)とノイラミニダーゼ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。各調査で分離した市中流行株における薬剤に対する耐性変異は、AH1型ではアマンタジン耐性変異がみられなかったのに対し、AH3型はすべてアマンタジン耐性株でした。逆に、AH1型では100%オセルタミビル耐性変異をもっていました、AH3型には耐性変異はみられませんでした(表2)。

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		
	2006/2007	2007/2008	2008/2009	2006/2007	2007/2008	2008/2009
分離株数	11	113	108	63	14	37
Am*耐性アミノ酸変異株	5	82	0	43	14	37
Am耐性率	45.5%	72.6%	-	68.3%	100%	100%
OTV**耐性アミノ酸変異株	0	5	108	0	0	0
OTV耐性率	-	4.4%	100%	-	-	-

\* Am アマンタジン \*\* OTV オセルタミビル

【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(B型を除く)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)。AH1型ウイルスの73.8%(76株)はワクチン株であるA/Brisbane/59/2007とHI価が類似していましたが、26.2%(27株)はワクチン株に低い反応性を示しました。AH3型ウイルスの83.8%(31株)はワクチン株であるA/Uruguay/716/2007とHI価が類似していましたが、ワクチン株から少し低い反応性を示す株が16.2%(6株)にみられました。B型ウイルスは山形系統のワクチン類似株であるB/Brisbane/3/2007とは反応せず、Victoria系統のウイルスでした。また、昨シーズンのVictoria系統ワクチン株B/Malaysia/2506/2004とは8倍以上の差があり、低い反応性しか示しませんでした。

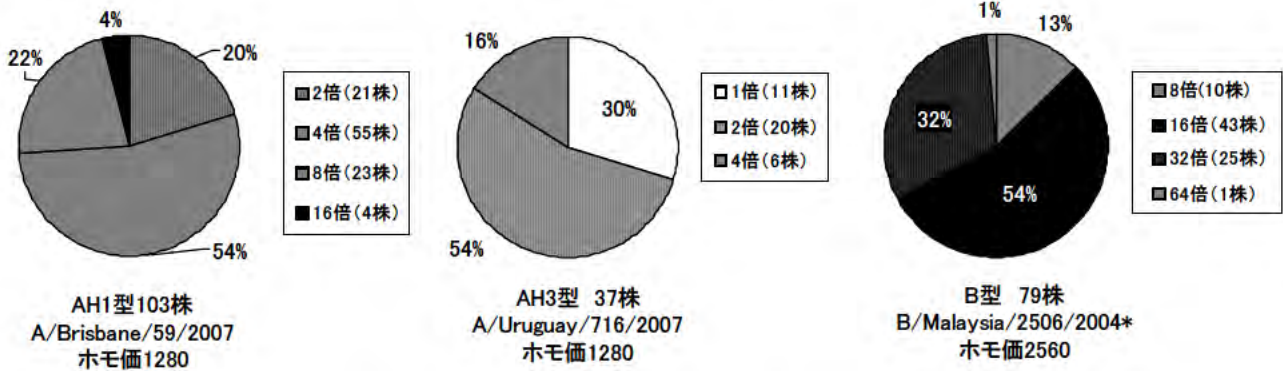


図3 2008/2009シーズン分離株の抗原性状

【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シング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採取別区分をカッコ内に入れ、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。

AH1型はサブクレード2Bとサブクレード2C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/Brisbane/59/2007と同じサブクレード2Bに属しており、昨シーズン出現した耐性株のうち、北欧系統のグループが主流となっていました<sup>1)</sup>。

AH3型は昨年の分離株を含めワクチン株のA/Uruguay/716/2007から大きく2つのグループに分かれました。そのうち1つは昨年8月に発生した集団<sup>2)</sup>から分離された株と同じグループでした。

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/Florida/4/2006株と異なるVictoria系統でした。1株は2007/2008シーズンのワクチン株B/Malaysia/2506/2004に近い位置にありましたが、ほとんどは2009/2010シーズンの北半球ワクチン推奨株B/Brisbane/60/2008<sup>3)</sup>と同じグループでした(図6)。

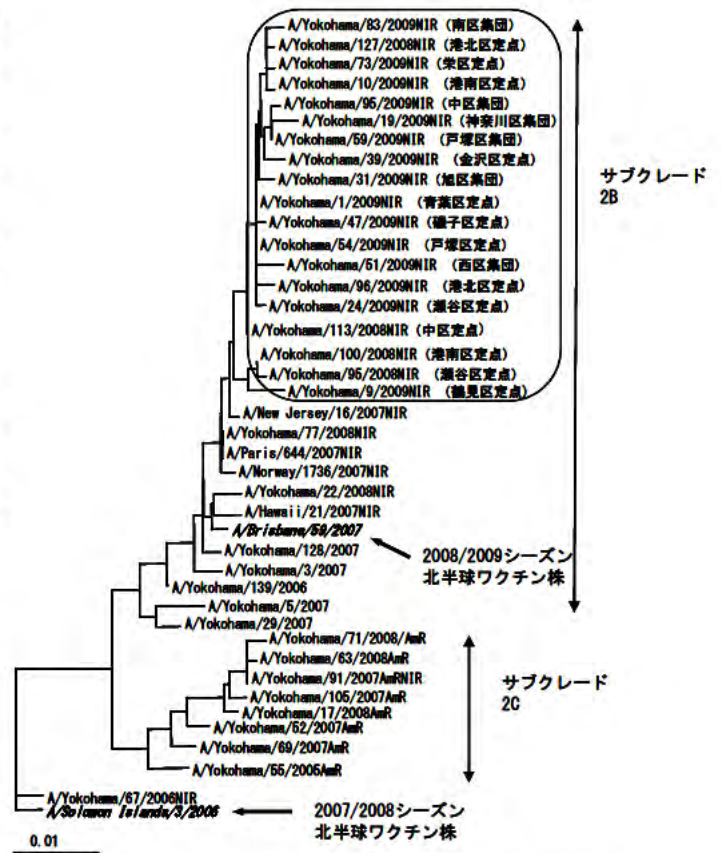


図4 AH1型ウイルスのHA1遺伝子NJ系統樹 981bp

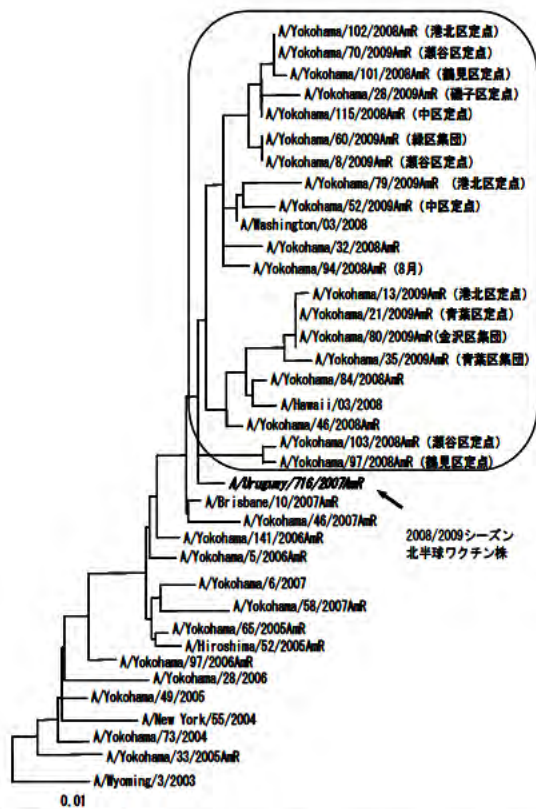


図5 AH3型ウイルスのHA1遺伝子NJ系統樹 986bp

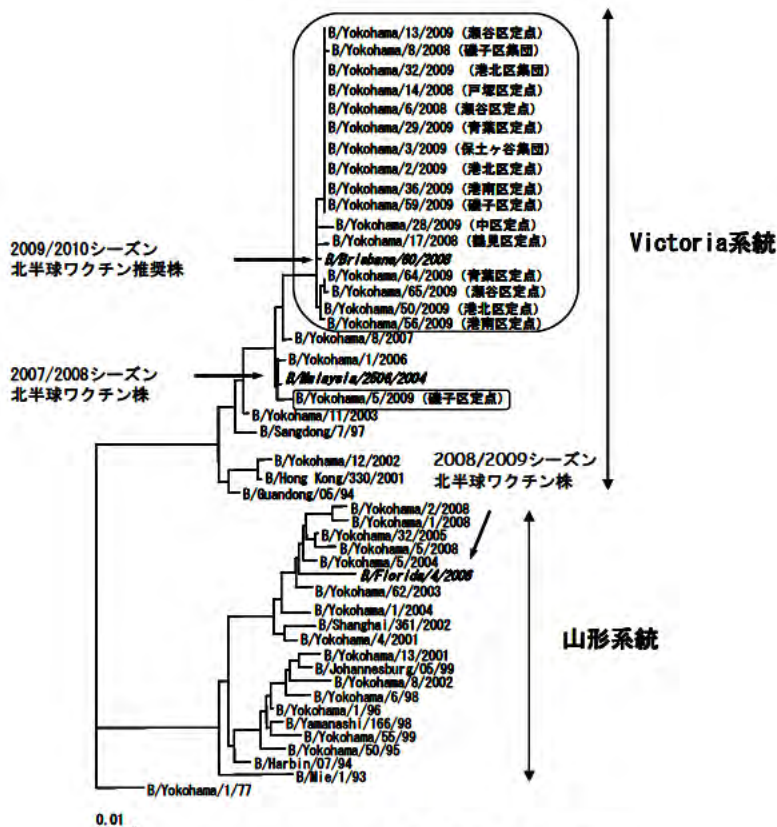


図6 B型ウイルスのHA1遺伝子NJ系統樹 1041bp

【まとめ】

2008/2009シーズンにおけるインフルエンザの流行はシーズンを通じて3種類のウイルスが分離され、過去10年間では2004/2005シーズンと同規模の大きな流行でした。AH3型ウイルスは2シーズン連続の流行となりましたが、昨シーズン主流であったアマンタジン耐性変異をもったグループからタミフル耐性変異をもったグループに入れかわりました。一方、AH3型ウイルスは過去2シーズン大きな流行はなく、抗原変異も進んでいませんが、今後の動向を注視する必要があります。B型ウイルスはワクチン株とは異なるVictoria系統のウイルスが分離され、系統樹解析では2009/2010シーズン北半球ワクチン株B/Brisbane/60/2008と同じグループでした。しかし、山形系統のウイルスによる流行は2004/2005シーズン以降みられておらず、これらの系統のウイルスにも更なる監視が必要です。

参考資料

- 1) 国立感染症研究所. 2008/09インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ(A/H1N1)オセルタミビル耐性株(H275Y)の国内発生状況 [第2報]. 病原微生物検出情報 2009;30:101-106. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/30/350/pr3503.html>
- 2) 8月に発生したA/H3N2亜型インフルエンザによる集団かぜ事例—横浜市 病原微生物検出情報 2008;29:312-314. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/29/345/pr3442.html>
- 3) WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2009-2010 influenza Season (northern hemisphere winter). Weekly Epidemiological Record 2009; 84: 65-72.