

## 横浜市における2016/2017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2016/2017シーズンのインフルエンザの流行は、AH3型ウイルスが早期から主流となり、シーズン後半には両系統のB型ウイルスが混合し、長期間流行が続きました。病原体定点調査での分離・検出数の割合は、AH3型ウイルス75%、ビクトリア系統のB型ウイルス15%、山形系統のB型ウイルス9%、AH1pdm09ウイルス1%で、B型ではビクトリア系統のウイルスが優勢でした。
- AH3型ウイルスの性状はワクチン株に対する中和反応性の低下が66% (30株中20株)にみられ、変異株の割合が高くなりました。HA遺伝子系統樹解析ではすべてサブクレード3C.2aに含まれ、さらに4つのグループに分けられました。
- ビクトリア系統と山形系統のB型ウイルスの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前者はクレード1Aに、後者はクレード3に含まれました。
- AH1pdm09ウイルスの抗原性状は昨シーズンと同様ワクチン株と同等であり、HA遺伝子系統樹解析ではクレード6B.1に含まれました。
- 入院・重症例ではAH3型ウイルスによる事例が78% (9例中7例)と多く、死亡例もみられました。
- 抗インフルエンザ薬感受性サーベイランスでは、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】

2016年6月から2017年5月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様疾患患者数は、定点あたり318人で昨シーズン同期の300人をやや上回り、過去10年では2番目の規模の流行でした。今シーズン(9月以降)は11月第46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、1月第4週(1月30日からの週)に47.8人とピークとなりました。その後、徐々に減少し5月第19週(5月15日からの週)に定点あたり1.0人を下回りました(図1)。

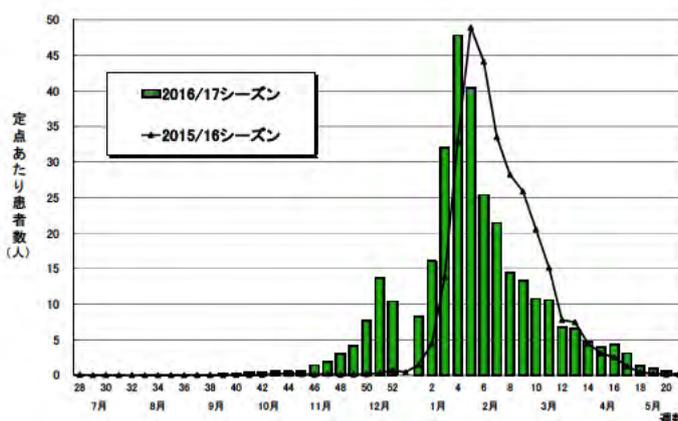


図1 定点あたり患者数

### 【病原体定点ウイルス調査】

病原体定点ウイルス調査ではインフルエンザを疑う663件を検査し、AH3型ウイルス174件、ビクトリア系統のB型ウイルス34件、山形系統のB型ウイルス20件、AH1pdm09ウイルス2件が分離・検出されました。今シーズンは9月第38週に港北区の小児科定点からビクトリア系統のB型ウイルスが、翌10月第39週に戸塚区の内科定点からAH3型ウイルスがはじめて検出されました。AH3型ウイルスは10月第41週から徐々に増え始め、1月第3週をピークとして5月第20週まで長期間分離・検出が続きました。一方、B型ウイルスはビクトリア系統のウイルスが11月、12月、1月に散發で分離・検出されましたが、流行が始まったのは2月末からでした。山形系統のウイルスは1月第5週に磯子区の小児科定点からはじめて分離され、3月以降5月第20週まで分離され、両系統が混在した流行でした。

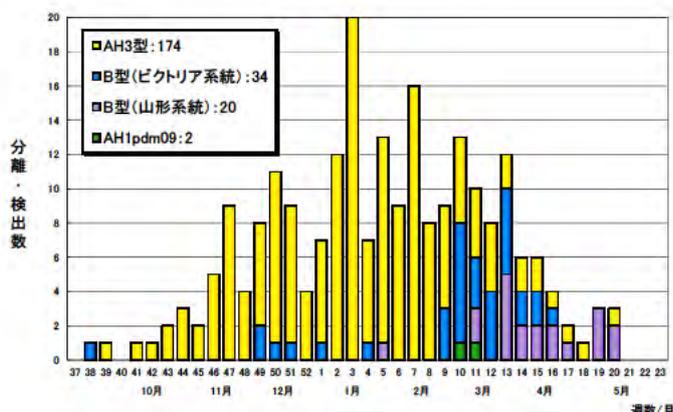


図2 病原体定点インフルエンザ分離・検出状況

ビクトリア系統と山形系統のウイルスの比率は63.0%対37.0%でビクトリア系統のウイルスがやや優勢でした。昨シーズン主流であったAH1pdm09ウイルスは、3月に2株分離されたのみでした(図2)。

表1 集団かぜ調査結果

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	分離 <sup>*1</sup> 陰性数	HA 遺伝子	陽性 件数	NA <sup>*2</sup> 遺伝子	陽性 件数	
2016.10.12	第41週	緑	中学校	4	1	AH3	3	AH3	2	N2	2	AH3
10.24	第43週	保土ヶ谷	小学校	5	3	AH3	2	陰性	0	N2	2	AH3
11.14	第46週	磯子	小学校	4	4	AH3	0	—	—	—	—	AH3
11.15	第46週	泉	小学校	4	4	B(山) <sup>*3</sup>	0	—	—	—	—	B(山)
11.22	第47週	旭	小学校	1	0	陰性	1	陰性	0	N2	1	陰性
11.30	第48週	鶴見	小学校	4	3	AH3	1	陰性	0	陰性	0	AH3
12. 5	第49週	港南	小学校	5	1	AH3	4	AH3	1	N2	3	AH3
12. 6	第49週	金沢	小学校	4	3	AH3	1	陰性	0	N2	1	AH3
12. 6	第49週	都筑	小学校	3	1	AH3	2	陰性	0	陰性	0	AH3
12.13	第50週	神奈川	幼稚園	5	5	AH3	0	—	—	—	—	AH3
12.13	第50週	港北	中学校	4	4	AH3	0	—	—	—	—	AH3
12.19	第51週	栄	小学校	2	2	B(ビ) <sup>*4</sup>	0	—	—	—	—	B(ビ)
12.21	第51週	青葉	小学校	4	2	AH3	2	AH3	2	N2	1	AH3
2017. 1.16	第 3週	戸塚	小学校	5	4	AH3	1	陰性	0	N2	1	AH3
1.17	第 3週	瀬谷	小学校	3	2	AH3	1	陰性	0	N2	1	AH3
1.17	第 3週	西	中学校	4	4	AH3	0	—	—	—	—	AH3
1.19	第 3週	中	小学校	3	3	AH3	0	—	—	—	—	AH3
1.20	第 3週	南	小学校	4	3	AH3	1	陰性	0	陰性	0	AH3
合計		18区	18施設	68件	49株	AH3:43株 B(山):4株 B(ビ):2株	19件	AH3:5件		N2:12件		AH3:48件 B(山):4件 B(ビ):2件

<sup>\*1</sup> 分離陰性の検体のみ表示、<sup>\*2</sup> N2遺伝子のみ検出は参考値、<sup>\*3</sup> 山形系統のB型ウイルス、<sup>\*4</sup> ビクトリア系統のB型ウイルス

### 【集団かぜ調査】

集団かぜ調査では、2016年10月12日(第41週)に緑区の中学校から報告があり、AH3型ウイルスが分離されました。発生報告はその後増加し、12月までに18区中13区で発生がみられました。終息までの発生数は18区682施設600学級でした。検査依頼のあった18集団68人についてウイルス学的調査を実施し、AH3型ウイルス48件、山形系統のB型ウイルス4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1)。

### 【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101件を検査し、AH3型ウイルス7件、AH1pdm09ウイルス1件、山形系統のB型ウイルス1件が分離・検出されました。発病時期は10月3件、12月1件、2月3件、4月1件、5月1件で、このうち、重症例は脳症2件(死亡例1含む)、肺炎1件で、いずれもAH3型ウイルスが原因でした。

全調査の検査合計は832件で、AH3型ウイルス231件、ビクトリア系統のB型ウイルス36件、山形系統のB型ウイルス26件、AH1pdm09ウイルス3件が分離・検出されました(表2)。

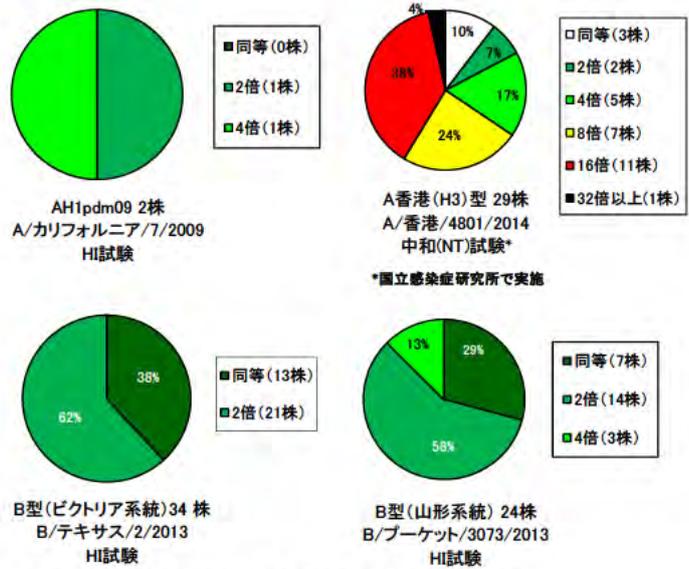
表2 インフルエンザウイルス分離・遺伝子検査結果

各調査項目	インフルエンザ検査数	陽性数	AH3	B型(ビクトリア)	B型(山形)	AH1pdm09
病原体定点等調査	663	233	176 <sup>*1</sup>	34	21 <sup>*1</sup>	2
集団かぜ調査	68	54	48	2	4	0
入院サーベイランス <sup>*2</sup>	101	9	7	0	1	1
合計	832	296	231	36	26	3

<sup>\*1</sup> 2016年6月に分離したB型ウイルス(山形)1件と8月に分離・検出したAH3型ウイルス2件を含む、<sup>\*2</sup> 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型ウイルスのウサギ免疫血清によるHI試験も参考値です(図3)。AH3型ウイルスはワクチン株であるA/香港/4801/2014と中和試験で30株中20株に8倍以上の反応性低下がみられました。B型ウイルスのうち、ビクトリア系統のウイルスはワクチン株であるB/テキサス/2/2013と、山形系統のウイルスはワクチン株であるB/プーケット/3073/2013とHI試験で4倍以内の反応性を示し、大きな変異はみられませんでした。AH1pdm09ウイルスはワクチン株であるA/カリフォルニア/07/2009とHI試験で同等～4倍差であり、類似していました。



注)HI試験のワクチン株抗血清はウサギ免疫血清のため、検査結果は参考値である。

図3 2016/2017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法により系統解析を行いました。

AH3型ウイルスのHA遺伝子は、昨年同様サブクレード3C.2a (L3I, N144S, F159Y, K160T, N225D, Q311H)に含まれ、さらに大きく4つのグループ(A~D)に分類されました。グループAはN171K, I406V, G484E変異をもつ3C.2a1に属する株で、調査したウイルス株(136株)では55.9%(76株)を占めました。グループBはT131K, R142K変異をもち14.7%(20株)の割合でした。グループCはN121K, S144K変異が共通で14.7%(20株)の割合でした。グループDは2017年以降の新しいクラスターで、N31S, D53N, R142G, S144R, I192T, Q311H変異を共通としており、14.7%(20株)の割合でした(図4)。

B型ウイルスのうちビクトリア系統の分離株は、2016/2017シーズンのワクチン株であるB/テキサス/02/2013と同じクレード1Aに含まれ、昨年同様V146IやI117Vのアミノ酸置換がみられました。山形系統のウイルスはクレード3に含まれ、2016/2017シーズンのワクチン株B/プーケット/3073/2013 (N116K, K298E, E312Kのアミノ酸置換が共通)からさらにL172Q, M251Vにアミノ酸置換したグループが多数を占めました(図5)。

AH1pdm09ウイルスについては、昨シーズン流行株が多数を占めたサブクレード6B.1 (S84N, S162N, I216Tのアミノ酸置換が共通)に含まれ、他の地域で分離されたウイルス株と同様でした(図6)。

【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ウイルス178株、B型ウイルス61株、AH1pdm09ウイルス3株について、抗インフルエンザ薬に対するNA遺伝子の耐性変異部位を調べました。遺伝子解析した結果、A型、B型ともNA阻害薬に対する耐性変異はみられませんでした。

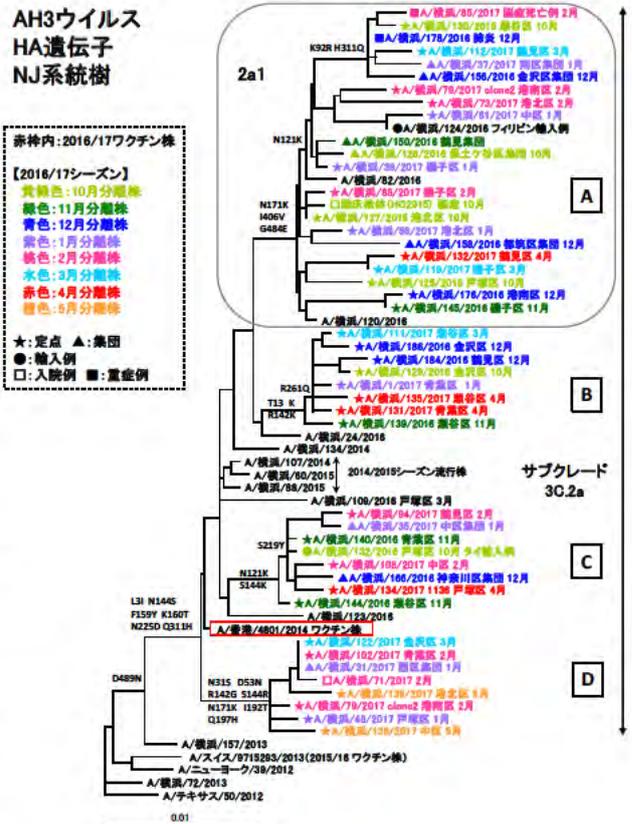


図4 AH3型ウイルスのNJ系統樹

**B型ウイルス  
HA遺伝子  
NJ系統樹**

赤枠内: 2016/2017ワクチン株

【2016/2017シーズン】  
 茶色: 9月分離株 緑色: 11月分離株  
 青色: 12月分離株 紫色: 1月分離株  
 桃色: 2月分離株 水色: 3月分離株  
 赤色: 4月分離株 橙色: 5月分離株

★: 定点 ▲: 集団  
 ◆: 薬剤感受性低下株(D197N)  
 ▼: アミノ酸挿入株(76L)  
 ●: 輸入例 ▼: リアソータント株

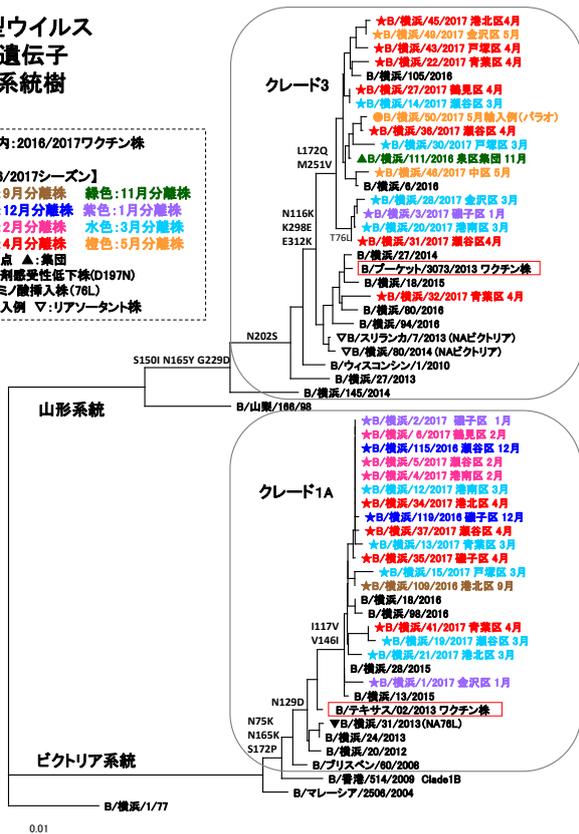


図5 B型ウイルスのNJ系統樹

**AH1pdm09  
ウイルス  
HA遺伝子  
NJ系統樹**

赤枠内:  
2016/2017ワクチン株

【2016/2017シーズン】  
 黄緑色: 10月分離株  
 緑色: 11月分離株  
 青色: 12月分離株  
 紫色: 1月分離株  
 桃色: 2月分離株  
 水色: 3月分離株  
 赤色: 4月分離株

★: 定点 ●: 輸入例  
 ◆: 耐性株(H275Y)

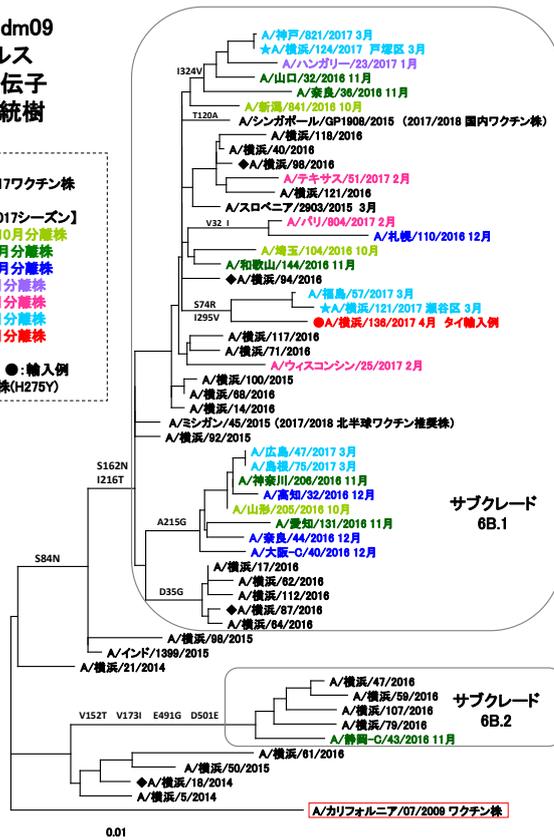


図6 AH1pdm09ウイルスのNJ系統樹

**【まとめ】**

今シーズンはAH3型ウイルスが主流となった2014/2015シーズンと流行パターンが類似していましたが、HA遺伝子の多様性がみられ、それぞれのグループで抗原性状や年齢層に違いがみられました。B型ウイルスは2010/2011シーズン以降両系統のウイルスが混合流行しており、リアソータント(遺伝子交雑)ウイルス等の出現に注意が必要です。AH1pdm09ウイルスはワクチン株であるA/カリフォルニア/07/2009株と類似した抗原性状でしたが、近年流行しているウイルスがワクチン接種後の成人ヒト血清によってほとんど阻害されなかったことから、WHOはAH1pdm09ウイルスの推奨ワクチン株(A/ミシガン/45/2015類似ウイルス)を変更しました<sup>1)</sup>。なお、国内のワクチン株はA/シンガポール/GP1908/2015に決定しました<sup>2)</sup>。

インフルエンザウイルスは年間を通じて世界中を循環しています。夏の時期は海外からの持ち込みが散見されており、日頃からの感染症対策が重要です。

**参考資料**

- 1) WHO: Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017–2018 northern hemisphere influenza season  
[http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017\\_18\\_north/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en/)
- 2) 厚生労働省: 平成29年度インフルエンザHAワクチン製造株の決定について  
[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou01/jichitai.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou01/jichitai.html)