

# 横浜市における2019/2020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2019/2020シーズンのインフルエンザの流行は、定点あたり報告数の合計が188.4人、最大値が23.8人と過去10年間で最も少ない規模の流行でした。
- 2019/2020シーズンはAH1pdm09ウイルスが主流で、全調査の分離・検出数の割合は、AH1pdm09ウイルス81.6%、ビクトリア系統のB型ウイルス14.0%、AH3型ウイルス4.4%でした。
- AH1pdm09ウイルスの抗原性状は、95%はワクチン株と類似していました。HA遺伝子系統樹解析では全ての株がクレード6B.1Aの1A5グループに含まれ、D187A、Q189E変異したグループが多数を占めました。シーズン後半には抗原性の変異したN156Kを持つグループが増加しました。
- 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昨シーズンと同様に、クレード1A内の3アミノ酸欠損をもつ1A.3グループに含まれました。
- AH3型ウイルスの抗原性状は、ワクチン株と流行株の抗原性が乖離していました。HA遺伝子系統樹解析では全てサブクレード3C.2a1bに含まれ、135Kグループと131Kグループに分けられました。
- 入院サーベイランスでは、重症例(脳症、肺炎等)14例全てからAH1pdm09ウイルスが分離・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、AH1pdm09ウイルスからノイラミニダーゼ阻害薬に対するH275Y変異が1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する変異は検出されませんでした。

## 【インフルエンザ患者数】

2019年9月第36週から2020年5月第22週まで(以下、2019/2020シーズン)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188.4人で昨シーズン同期の定点あたり308.8人を大きく下回り、過去10年間で最も少ない規模の流行でした。定点あたり患者数は、2019年9月第40週に流行の目安となる1.0人を超え、昨年より1ヶ月早い12月第51週に23.8人と最大報告数となりました。その後、2020年3月第11週には定点あたり1.0人を下回り、流行が終息しました(図1)。

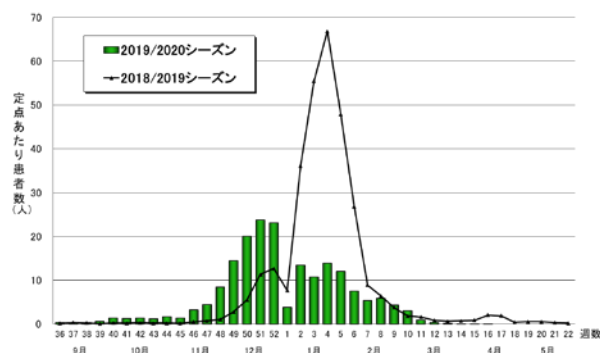


図1 定点あたり患者数

## 【病原体定点ウイルス調査】

病原体定点ウイルス調査では457件を検査し、AH1pdm09ウイルス161件(77.8%)、ビクトリア系統のB型ウイルス38件(18.4%)、AH3型ウイルス8件(3.9%)の計207件が分離・検出されました。今シーズンは9月第36週に瀬谷区の小児科定点でAH3型ウイルスが、同週に港北区の内科定点でビクトリア系統のB型ウイルスが、9月第38週に青葉区の小児科定点からAH1pdm09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、ビクトリア系統のB型ウイルスはシーズン後半に分離・検出されました。昨シーズンに流行

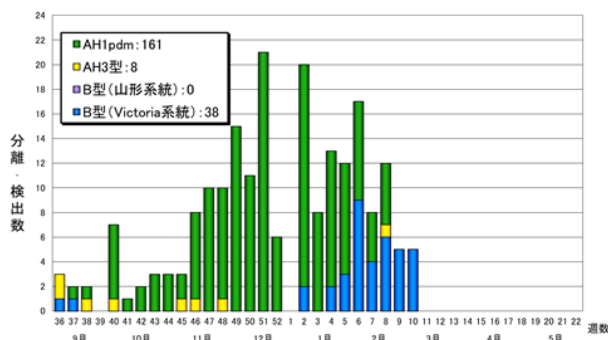


図2 病原体定点インフルエンザ分離・検出状況

したAH3型ウイルスはシーズンを通して散発的に分離・検出されましたが、山形系統のB型ウイルスは分離・検出されませんでした(図2)。

### 【施設別発生状況調査】

地域流行を捉える施設別発生状況調査では、2019年9月25日(第39週)に神奈川区の小学校からシーズン初めての報告があり、AH1pdm09ウイルスが分離されました。その後、発生報告は増加し、11月第46週をピークとして12月までに全ての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573施設496学級でした。検査依頼のあった18集団52人についてウイルス検査を実施し、AH1pdm09ウイルス36件(17集団)、AH3型ウイルス2件(1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	
2019.9.25	第39週	神奈川	小学校	3	2	AH1N1pdm09	1	AH1pdm09	AH1N1pdm09
9.27	第39週	南	小学校	3	3	AH1N1pdm09	2	AH1pdm09	AH1N1pdm09
9.30	第40週	港北	小学校	2	1	AH1N1pdm09	1	AH1pdm09	AH1N1pdm09
10.1	第40週	青葉	小学校	3	3	AH1N1pdm09	1	AH1pdm09	AH1N1pdm09
10.3	第40週	保土ヶ谷	小学校	1	1	AH1N1pdm09	0	検出せず	AH1N1pdm09
10.4	第40週	鶴見	小学校	2	2	AH1N1pdm09	0	検出せず	AH1N1pdm09
10.4	第41週	中	小学校	3	2	AH1N1pdm09	2	AH1pdm09	AH1N1pdm09
10.7	第41週	都筑	小学校	3	3	AH1N1pdm09	1	AH1pdm09	AH1N1pdm09
10.8	第41週	金沢	小学校	3	1	AH1N1pdm09	0	AH1pdm09	AH1N1pdm09
10.9	第42週	緑	小学校	4	3	AH1N1pdm09	1	AH1pdm09	AH1N1pdm09
10.18	第46週	泉	小学校	3	1	AH1N1pdm09	0	検出せず	AH1N1pdm09
11.18	第46週	栄	小学校	5	3	AH1N1pdm09	2	AH1pdm09	AH1N1pdm09
11.18	第46週	港南	小学校	2	2	AH3N2	2	AH3N2	AH3N2
11.18	第46週	戸塚	小学校	3	2	AH1N1pdm09	2	AH1pdm09	AH1N1pdm09
11.19	第46週	磯子	小学校	3	3	AH1N1pdm09	2	AH1pdm09	AH1N1pdm09
11.20	第46週	旭	小学校	3	3	AH1N1pdm09	3	AH1pdm09	AH1N1pdm09
11.25	第47週	西	小学校	3	2	AH1N1pdm09	1	AH1pdm09	AH1N1pdm09
12.2	第48週	瀬谷	小学校	3	1	AH1N1pdm09	1	AH1pdm09	AH1N1pdm09
合計		18区	18施設	52件	38株	AH1N1pdm09:36株 AH3N2:2株	22件	AH1pdm09:20件 AH3:2件	AH1N1pdm09:36件 AH3N2:2件

### 【入院サーベイランス】

入院サーベイランス(同一患者及びその他依頼検査を含む)では、インフルエンザを疑う103件を検査しAH1pdm09ウイルス25件、AH3型ウイルス2件が分離・検出されました(表2)。そのうち重症例は、肺炎が8例、脳症が4例、心筋炎が1例、肺炎及び脳症による死亡例が1例で、14例すべてからAH1pdm09ウイルスが分離・検出されました。

### 【全調査まとめ】

全調査の検査合計は612件で、AH1pdm09ウイルス222件(81.6%)、ビクトリア系統のB型ウイルス38件(14.0%)、AH3型ウイルス12件(4.4%)の計272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	457	207	161	8	0	38
施設別発生状況調査	52	38	36	2	0	0
入院サーベイランス*	103	27	25	2	0	0
合計	612	272	222	12	0	38

\* 基幹定点病院からの同一患者検体及び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）。

AH1pdm09ウイルスは、ワクチン株のA/ブリスベン/02/2018と同等～4倍差が207株、8倍差以上が11株であり、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、ワクチン株のB/メリーランド/15/2016と同等～4倍差が7株、8倍差以上が31株であり、ワクチン株と反応性低下を示す株が多数を占めました。AH3型ウイルスは、12株全てにおいてワクチン株のA/カンザス/14/2017と32倍以上抗原性が乖離していました（図省略）。

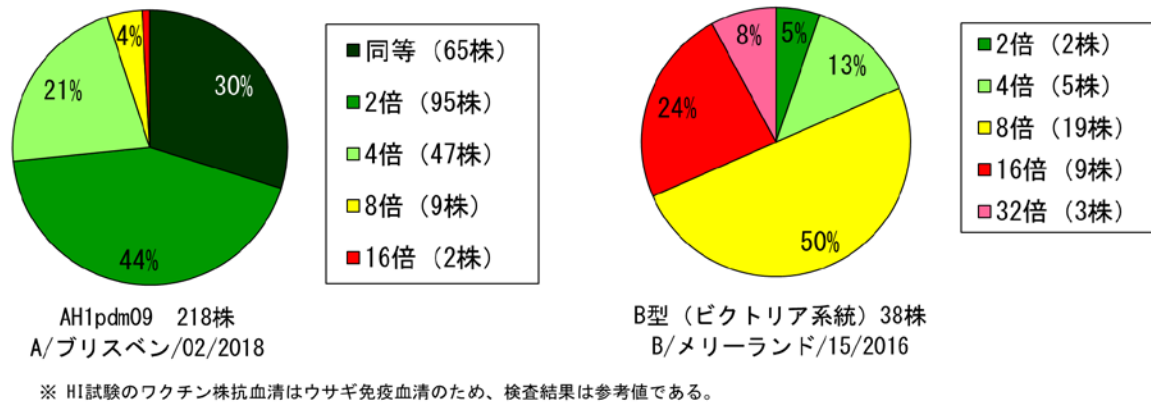


図3 2019/2020シーズン分離株の抗原解析結果

### 【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(145株)は全てクレード6B.1A(S74R, I295V, S164T:以下共通アミノ酸置換表示)内の183番目のアミノ酸に変異をもつ1A5(N260D)に含まれました。このうち144株は1A5A(N129D, T185I, N260D)に含まれ、さらにD187A, Q189E変異したグループが多数(87.6%)を占めました。このアミノ酸変異株は6月の入院事例(肺炎患者)から初めて分離され、9月以降2月まで長期間にわたり主流となりました。また、シーズン後半の1月、2月には抗原性の変異に関わるN156Kを持つグループ(N156K, K130N, L161I, K209M, V250A, E506K)が13株(9.0%)検出されました(図4)。

ビクトリア系統のB型ウイルス(23株)は、ワクチン株のB/メリーランド/15/2016(サブクレード1A.1)とは異なり、昨シーズン同様全て3アミノ酸欠損をもつサブクレード1A.3(162～164番目のアミノ酸欠損)に含まれました(図5)。

AH3型ウイルス(12株)はサブクレード3C.2a1b(N121K, K92R, H311Q)に含まれ、さらに3C.2a1b+135Kグループ(E62G, R142G, T135K, T128A)と3C.2a1b+131Kグループ(E62G, R142G, T131K, V529I)に分かれました。前者には港南区の集団や海外からの帰国者から分離されたウイルスが9株(75.0%)含まれました。なお、2014年に分岐した今シーズンのワクチン株A/カンザス/14/2017と同じ3C.3aに含まれるウイルスは検出されませんでした(図6)。

赤枠内:  
2019/20シーズンワクチン株

【2018/19シーズン】  
黄緑色:6月-8月分離株

【2019/20シーズン】  
青色:9月-10月分離株  
赤色:11月-12月分離株  
水色:1月-2月分離株

★: 定点 ▲: 集団  
□: 輸入例 ■: 重症例  
◆: 薬剤耐性アミノ酸変異株

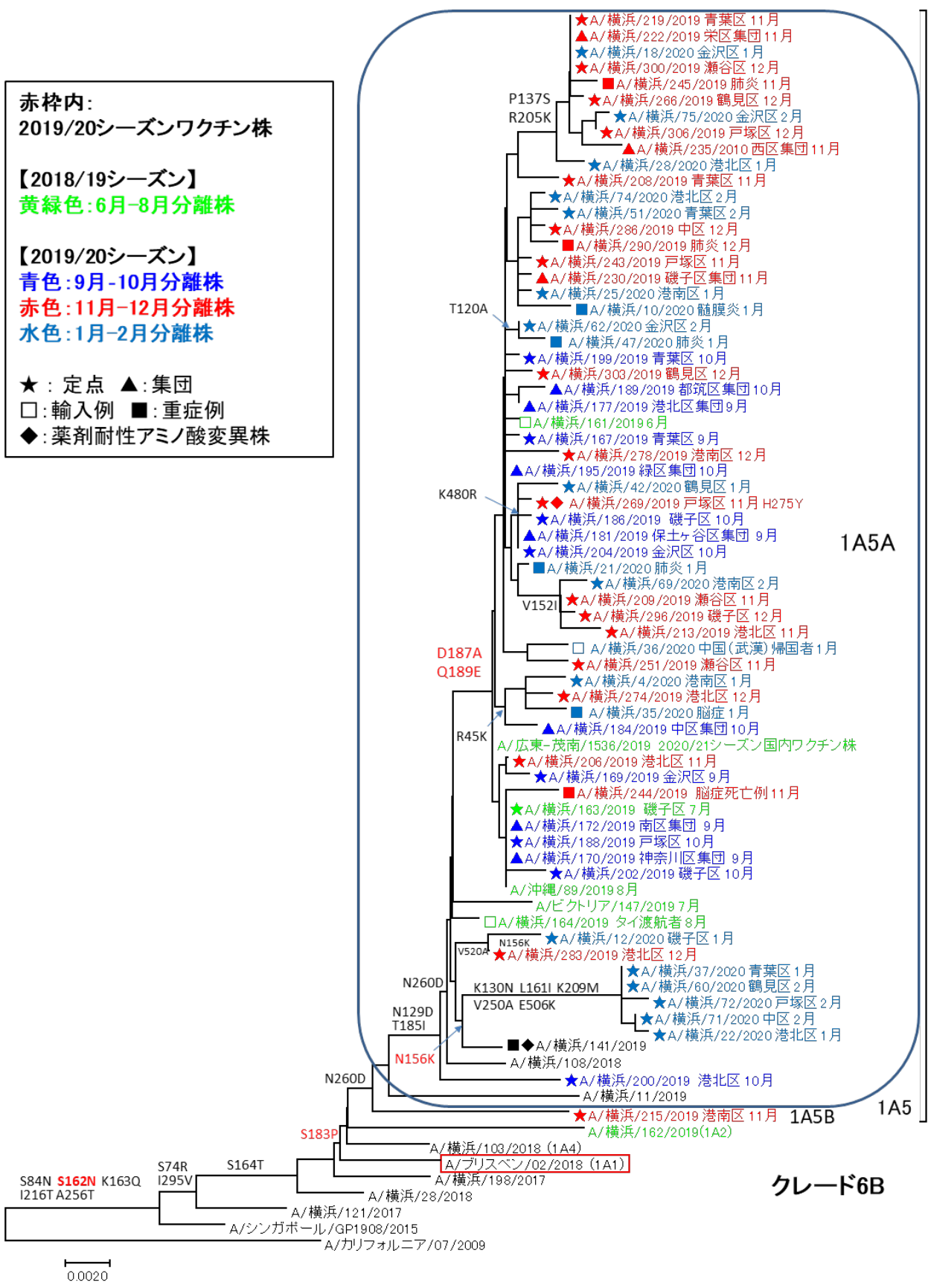


図4 AH1pdm09ウイルスのNJ系統樹

赤枠内:  
2019/20シーズンワクチン株

【2018/19シーズン】  
黄緑色:6月-8月分離株

【2019/20シーズン】  
青色:9月-10月分離株  
赤色:11月-12月分離株  
水色:1月-2月分離株  
桃色:3月分離株

★: 定点 ■: 入院

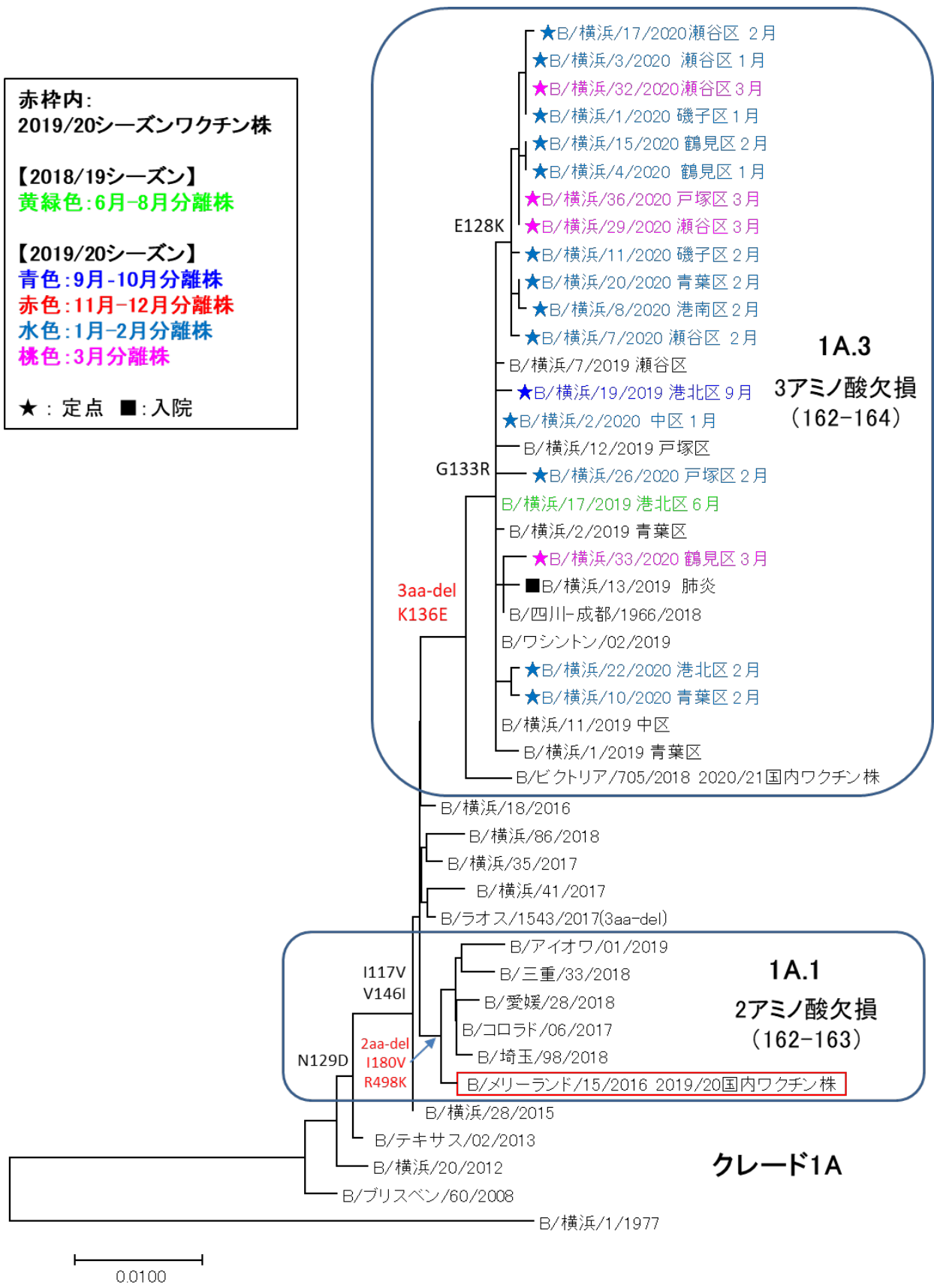


図5 B(Victoria)ウイルスのNJ系統樹

赤枠内:  
2019/20シーズンワクチン株

【2019/20シーズン】  
青色:9月-10月分離株  
赤色:11月-12月分離株  
水色:1月-2月分離株

★: 定点 ▲: 集団  
□: 輸入例

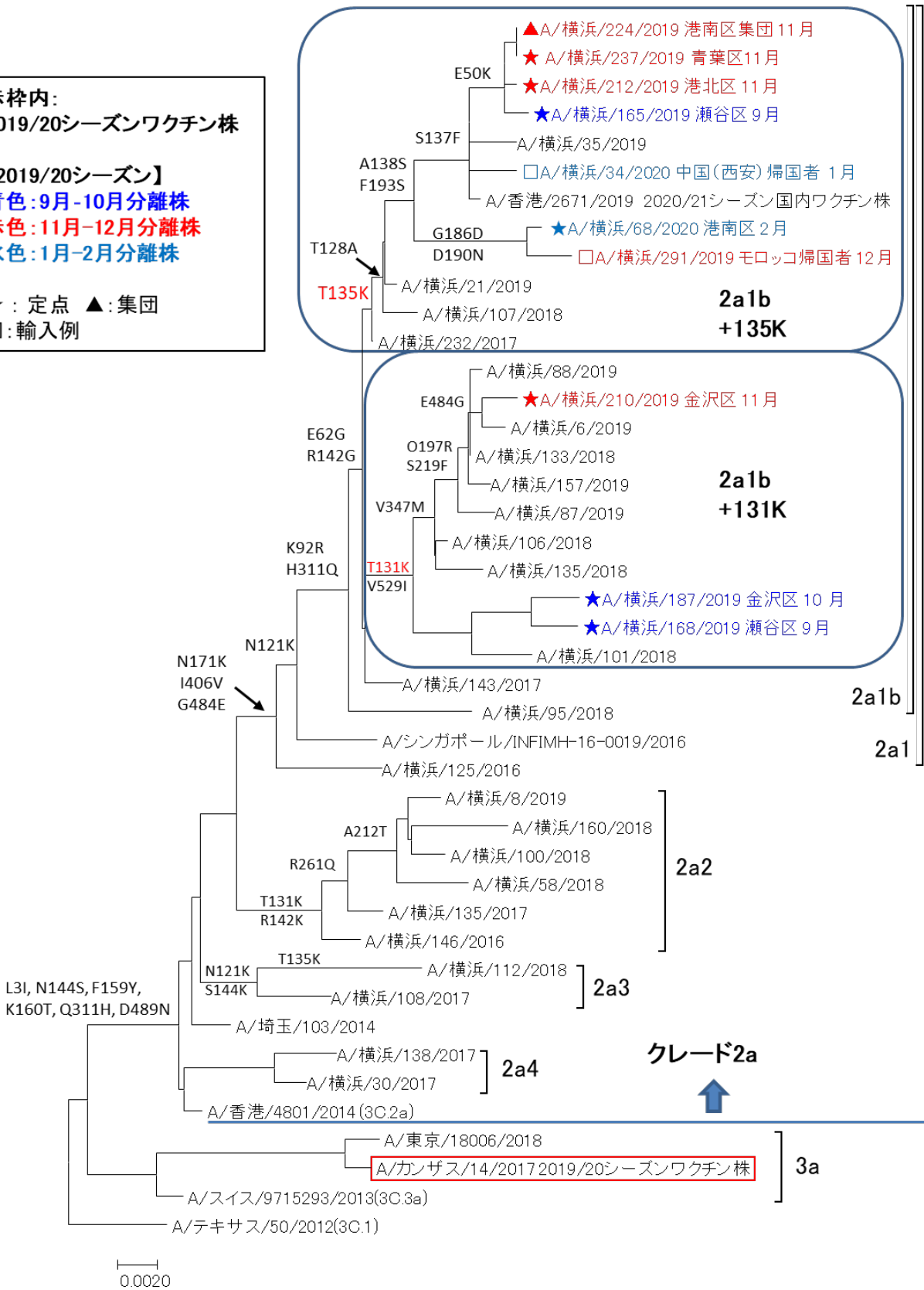


図6 AH3ウイルスのNJ系統樹

### 【抗インフルエンザ薬感受性サーベイランス】

2019/2020シーズンに分離したAH1pdm09ウイルス218株、AH3型ウイルス12株、B型ウイルス38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、AH1pdm09ウイルスからノイラミニダーゼ阻害薬に対するH275Y変異が1件検出されました。また、今シーズンはキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬に対するI38T変異は検出されませんでした。

### 【おわりに】

2019/2020シーズンの流行は過去10年間で最も早い9月終わりに流行入りし、AH1pdm09ウイルスによる集団事例が10月～11月に集中したことから、地域に流行が拡大しました。患者数のピークは12月第51週と通年より1か月早く、シーズンを通じてAH1pdm09ウイルスが主流でした。年明け後はビクトリア系統のB型ウイルスが増え始めましたが、3月初め以降分離・検出されず大きな流行にはなりませんでした。

AH1pdm09ウイルスの抗原性状は3シーズン連続の流行となりましたが、ワクチン株と類似していました。しかし、シーズン後半には抗原変異したウイルス(N156Kを持つグループ)が増え始めたことから、来シーズン以降の動向に注視する必要があります。なお、2020/21シーズンの国内ワクチン株にはD187A、Q189E変異をもつA/広東-茂南/1536/2019 が選定されました<sup>1)</sup>。

ビクトリア系統のB型ウイルスの抗原性状は2アミノ酸欠損株のワクチン株との反応性が低くなり始めており、世界的にもサブクレード1A.3(3アミノ酸欠損株)グループが主流となっています。2020/21シーズンの国内ワクチン株には3アミノ酸欠損株のB/ビクトリア/705/2018が選定されましたが、2シーズンとも小規模な流行であったことから、来シーズンの流行に注意が必要です。

AH3型ウイルスはワクチン株のサブクレード3C.3aグループとは異なり、サブクレード3C.2aグループが主流でした。このため、抗原解析ではワクチン株との反応性に乖離が見られました。2013/2014シーズン以降、サブクレード3C.2aグループが進化し続けており、来シーズンは3C.2a1b+135KグループのA/香港/2671/2019株がワクチンに選定されました。

新型コロナウイルスによるパンデミックが発生し、世界中の人の往来が止まったことからインフルエンザウイルスの循環も地域限定となっています。この新しいウイルスの出現が季節性インフルエンザの流行にどう影響を及ぼすかは未知数ですが、流行状況を把握するためにもインフルエンザや他の呼吸器ウイルスを鑑別する必要があります。ウイルスサーベイランスはさらに重要と考えます。

1) 国立感染症研究所:令和2年度(2020/21シーズン)インフルエンザワクチン株の選定経過

[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203023\\_00005.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203023_00005.html)