

横浜市における2017/2018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2017/2018シーズンのインフルエンザの流行は、山形系統のB型ウイルス、AH1pdm09ウイルスおよびAH3型ウイルスが混在し、昨シーズン同様に長期間の流行が続きました。病原体定点ウイルス調査での分離・検出数の割合は、山形系統のB型ウイルスが43.7%、AH3型ウイルスが34.8%、AH1pdm09ウイルスが21.1%、ビクトリア系統のB型ウイルスが0.4%でした。
- 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、昨シーズンと同様に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。
- AH3型ウイルスの抗原性状は、18株全てでワクチン株に対して8倍以上の反応性低下がみられました。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が34.5% (29株)、2a2が63.1% (53株)、2a3が2.4% (2株)の割合でした。
- 入院サーベイランスでの重症例(脳症・肺炎)では、AH1pdm09が分離・検出された事例が5件、山形系統のB型ウイルスが分離・検出された事例が3件ありました。
- 抗インフルエンザ薬感受性サーベイランスでは、施設別発生状況調査事例でAH1pdm09ウイルス1株にH275Yミックス変異が確認されましたが、耐性株の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】

2017年6月から2018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400人で昨シーズン同期の定点あたり318人を上回り、感染症法施行開始の1999年4月以降で最大規模の流行でした。

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5週(1月29日からの週)に67.58人とピークとなりました。その後、徐々に減少し、4月第15週(4月9日からの週)に定点あたり1.0人を下回りました(図1)。

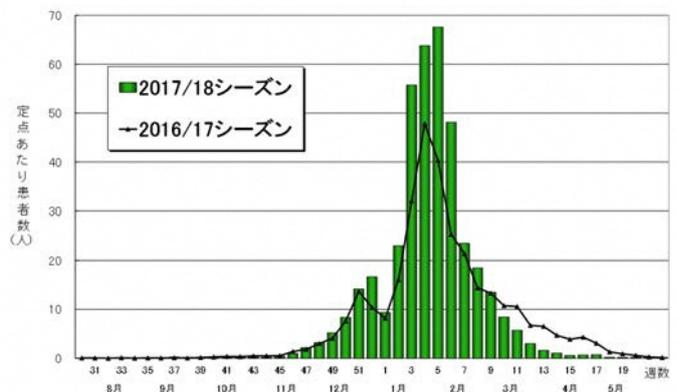


図1 定点あたり患者数

【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720件を検査し、山形系統のB型ウイルス110件、AH3型ウイルス86件、AH1pdm09ウイルス53件、ビクトリア系統のB型ウイルス1件の合計250件が分離・検出されました。

今シーズンは9月第38週に瀬谷区の小児科定点から山形系統のB型ウイルスが、10月第40週に港北区の内科定点からAH3型ウイルスが、10月第43週には青葉区の小児科定点からAH1pdm09ウイルスがはじめて検出されました。AH1pdm09ウイルスはシーズン前半の12月第50週をピークとして1月第4週まで継続的に分離・検出され、その後は5月第20週まで散

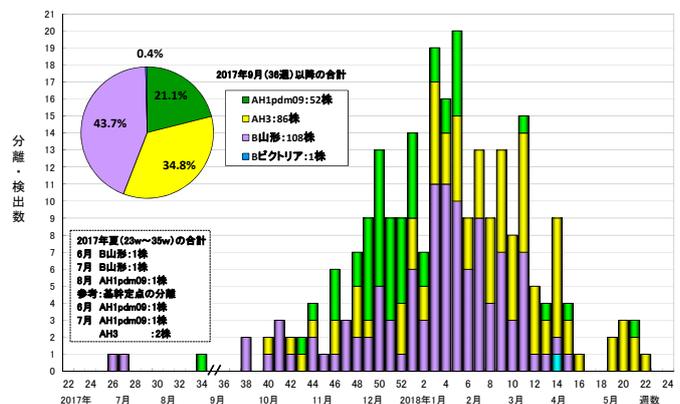


図2 病原体定点インフルエンザ分離・検出状況

発的に分離・検出しました。B型ウイルスは山形系統のウイルスが1月第3週及び第4週をピークとして4月第15週まで継続的に分離・検出されました。AH3型ウイルスは10月から5月まで長期間にわたり分離・検出され、特にシーズン後半に流行の主流となりました。ビクトリア系統のB型ウイルスはシーズンを通して4月第14週に1件分離・検出されたのみでした。

今シーズンのウイルス検出の割合はB型ウイルス(山形系統)が43.7%、AH3型ウイルスが34.8%、AH1pdm09ウイルスが21.1%、B型ウイルス(ビクトリア系統)が0.4%でした(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、2017年9月13日(第37週)に瀬谷区の小学校からシーズン初の報告があり、山形系統のB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17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980施設836学級(過去5年間で最大)でした。検査依頼のあった18集団73人についてウイルス検査を実施し、AH1pdm09ウイルス47件、山形系統のB型ウイルス20件が分離・検出されました(表1、表2)。

【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71件を検査し、AH1pdm09ウイルス7件、AH3型ウイルス3件、山形系統のB型ウイルス5件が分離・検出されました(表2)。発病時期は、昨シーズンにあたる6月に1件、7月に4件と非流行期としては症例数が多く、今シーズンに入ってから9月に2件、11月に1件、12月に3件、1月に3件、3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、脳症が3件

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	
2017. 9.13	第37週	瀬谷	小学校(6年)	3	3	B(山形)	3	B(山形)	B(山形)
10. 2	第40週	緑	小学校(4年)	4	4	B(山形)	4	B(山形)	B(山形)
10.24	第43週	磯子	小学校(4年)	3	2	B(山形)	1	B(山形)	B(山形)
11.13	第46週	南	小学校(1年)	5	5	AH1pdm09	5	AH1pdm09	AH1pdm09
11.20	第47週	鶴見	小学校(2年)	3	2	AH1pdm09	1	AH1pdm09	AH1pdm09
11.21	第47週	港南	小学校(1年)	5	3	AH1pdm09	1	AH1pdm09	AH1pdm09
11.21	第47週	港北	小学校(3年)	5	5	AH1pdm09	2	AH1pdm09	AH1pdm09
11.22	第48週	神奈川	小学校(2年)	5	5	AH1pdm09	3	AH1pdm09	AH1pdm09
11.28	第48週	都筑	小学校(1年)	4	4	AH1pdm09	3	AH1pdm09	AH1pdm09
12. 4	第49週	金沢	小学校(1年)	4	4	B(山形)	3	B(山形)	B(山形)
12. 5	第49週	青葉	小学校(2年)	5	4	AH1pdm09	2	AH1pdm09	AH1pdm09
12. 5	第49週	西	小学校(1年)	3	3	AH1pdm09	1	AH1pdm09	AH1pdm09
12. 8	第49週	旭	小学校(6年)	5	5	AH1pdm09	5	AH1pdm09	AH1pdm09
12.11	第50週	栄	小学校(2年)	3	3	AH1pdm09	2	AH1pdm09	AH1pdm09
12.11	第50週	保土ヶ谷	小学校(2年)	3	2	B(山形)	2	B(山形)	B(山形) [*]
12.14	第50週	戸塚	小学校(1年)	5	5	AH1pdm09	4	AH1pdm09	AH1pdm09
12.20	第51週	泉	小学校(1年)	4	3	AH1pdm09	1	AH1pdm09	AH1pdm09
2018. 1.16	第 3週	中	小学校(1年)	4	4	B(山形)	3	B(山形)	B(山形)
合 計		18区	18施設	73件	66株	AH1pdm09:47株 B(山形):19株	46件	AH1pdm09:30件 B(山形):16件 [*]	AH1pdm09:47件 B(山形):20件 [*]

^{*} 分離培養陰性でHA遺伝子検出1件含む

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	720	250	53 ^{*1}	86	110 ^{*1}	1
施設別発生状況調査	73	67	47	0	20	0
入院サーベイランス ^{*2}	71	15	7 ^{*1}	3 ^{*1}	5 ^{*1}	0
合計	864	332	107	89	135	1

^{*1} 2017年6月から8月までに分離・検出したAH1pdm09ウイルス3件、AH3型ウイルス2件、B型(山形系統)ウイルス3件を含む。

^{*2} その他依頼検査を含む

(AH1pdm09ウイルス1件、山形系統のB型ウイルス2件)、肺炎が5件(AH1pdm09ウイルス4件、山形系統のB型ウイルス1件)で、AH3型ウイルスによる重症例はみられませんでした。

全調査の検査合計は864件で、AH1pdm09ウイルス107件、AH3型ウイルス89件、山形系統のB型ウイルス135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(表2)。

【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(参考値)をまとめました(図3)。AH3型ウイルスではワクチン株であるA/香港/4801/2014と中和試験において18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HI試験で同等～4倍差であり、ワクチン株と類似の傾向がみられました。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、ビクトリア系統のB型ウイルスはワクチン株であるB/テキサス/02/2013と、HI試験で4倍以内で類似しており、大きな変異はみられませんでした。

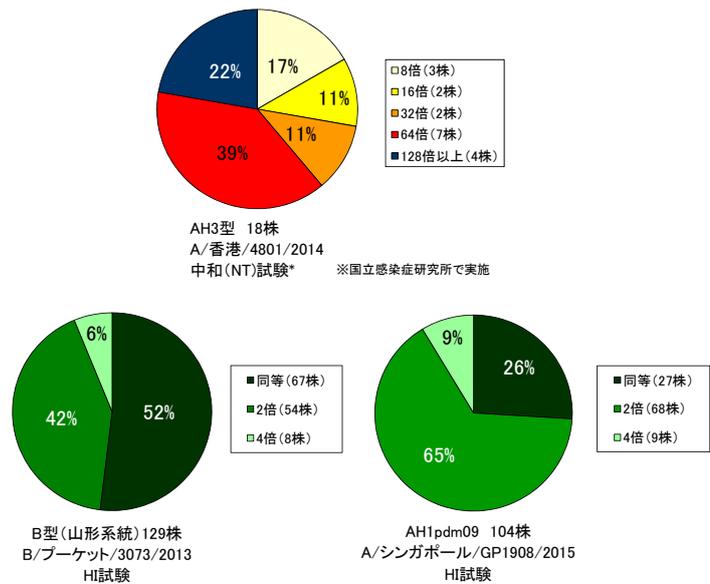


図3 2017/2018シーズン分離株の抗原解析結果

【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。

山形系統のB型ウイルス流行株は全てクレード3に含まれ、2017/2018シーズンのワクチン株B/プーケット/3073/2013(N116K、K298E、E312Kの amino acid置換が共通)からさらに172番目の amino acidがロイシンからグルタミンに置換(L172Q)し、251番目の amino acidがメチオニンからバリンに置換(M251V)したグループに含まれました(図4)。このうち、9月の施設別発生状況調査事例から分離した株はT257Iの amino acid置換が特徴で、同地域ではその後2か月間このグループのウイルスによる地域流行がみられました¹⁾。ビクトリア系統のB型ウイルスは2017/2018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 amino acid置換がみられました(系統樹省略)。

AH1pdm09ウイルスの解析株は2017/2018シーズンのワクチン株であるA/シンガポール/GP1908/2015と同じクレード6B.1に含まれ、さらにS74R、I295V、S164Tに置換したグループが多数を占めました。シーズン最後の5月分離株は、T120Aの amino acid置換をもつヨーロッパ系統のウイルスでした。

AH3型ウイルスは2017/2018シーズンのワクチン株であるA/香港/4801/2014と同じサブクレード3C.2aに含まれました。このクレードは昨シーズン4つのサブクレードに分かれましたが、今シーズンは3つサブクレードに分かれ、3C.2a1(N171K、I406V、G484Eの amino acid置換が共通)が34.5%(29株)、3C.2a2(T131K、R142K、R261Qの amino acid置換が共通)が63.1%(53株)、3C.2a3(N121K、S144Kの amino acid置換が共通)が2.4%(2株)の割合でした。

なお、3C.2a4(N31S、D53N、R142G、S144R、N171K、I192T、Q197H)に属するウイルスは横浜市では分離されませんでした。

【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B型ウイルス130株、AH1pdm09ウイルス104株、AH3型ウイルス82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。遺伝子解析の結果、施設別発生状況調査で分離したAH1pdm09ウイルス1株にH275Yミックス変異がみられました。

B(山形) ウイルス HA遺伝子 NJ系統樹

- 赤枠内:
 2017/18ワクチン株
 黄緑色: 7月・8月分離株
 橙色: 9月・10月分離株
 緑色: 11月分離株
 青色: 12月分離株
 赤色: 1月分離株
 水色: 2月分離株
 桃色: 3・4月分離株
- ★: 定点 ▲: 集団
 ■: 入院例
 ◎: リアソータント株

クレード3

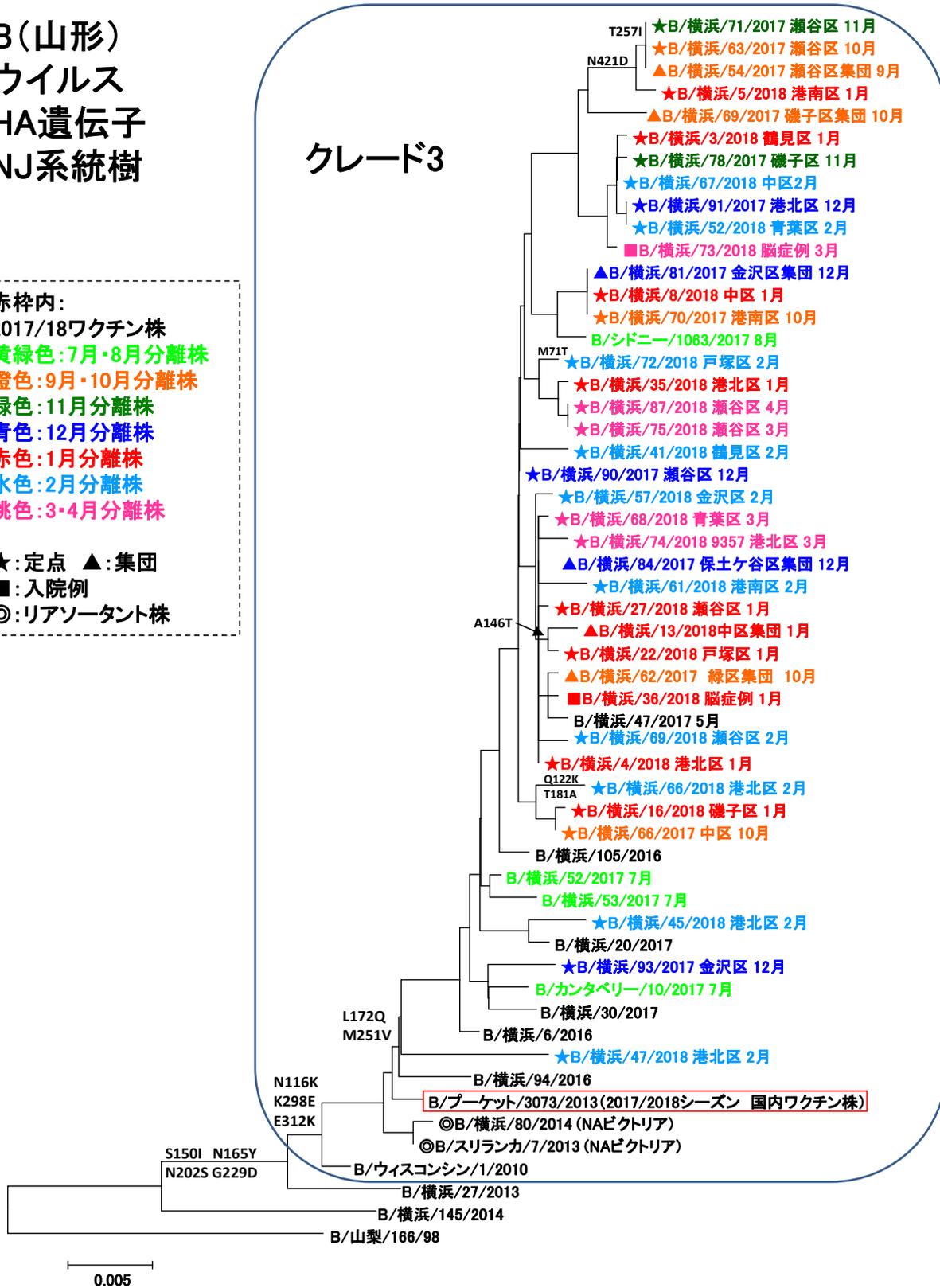


図4 山形系統のB型ウイルスのNJ系統樹

AH1 pdm09
ウイルス
HA遺伝子
NJ系統樹

クレード
6B.1

赤枠内:

2017/18ワクチン株

黄緑色: 7月・8月分離株

橙色: 9月・10月分離株

緑色: 11月分離株

青色: 12月分離株

赤色: 1月分離株

水色: 2月分離株

桃色: 3月・4月分離株

紫色: 5月分離株

★: 定点 ▲: 集団

■: 入院例 ◆: 薬剤耐性株

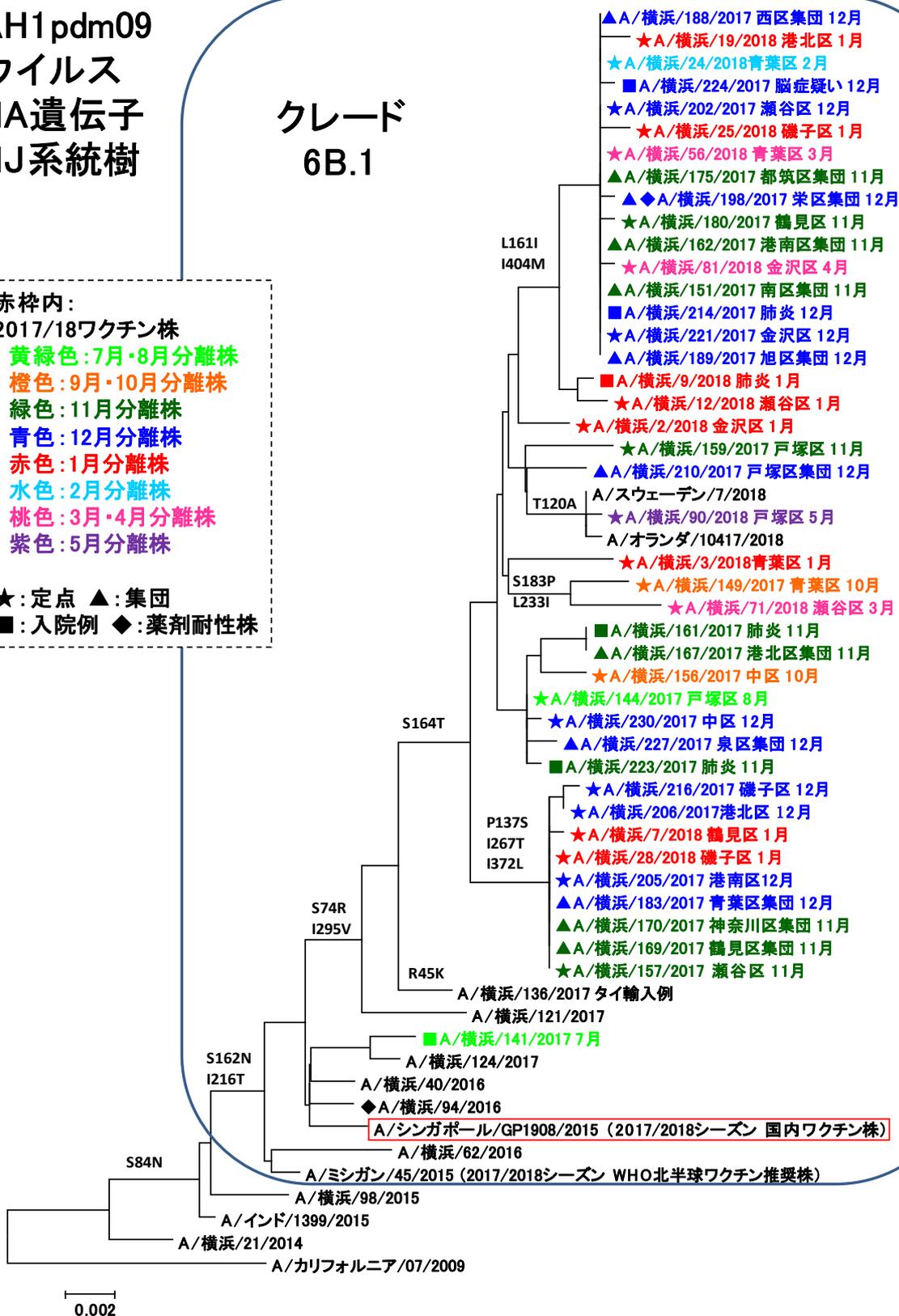


図5 AH1pdm09ウイルスのNJ系統樹

AH3型 ウイルス HA遺伝子 NJ系統樹

赤枠内:
2017/18ワクチン株
黄緑色: 7月・8月分離株
橙色: 9月・10月分離株
緑色: 11月分離株
青色: 12月分離株
赤色: 1月分離株
水色: 2月分離株
桃色: 3・4月分離株
紫色: 5・6月分離株

★: 定点 ▲: 集団
■: 入院例

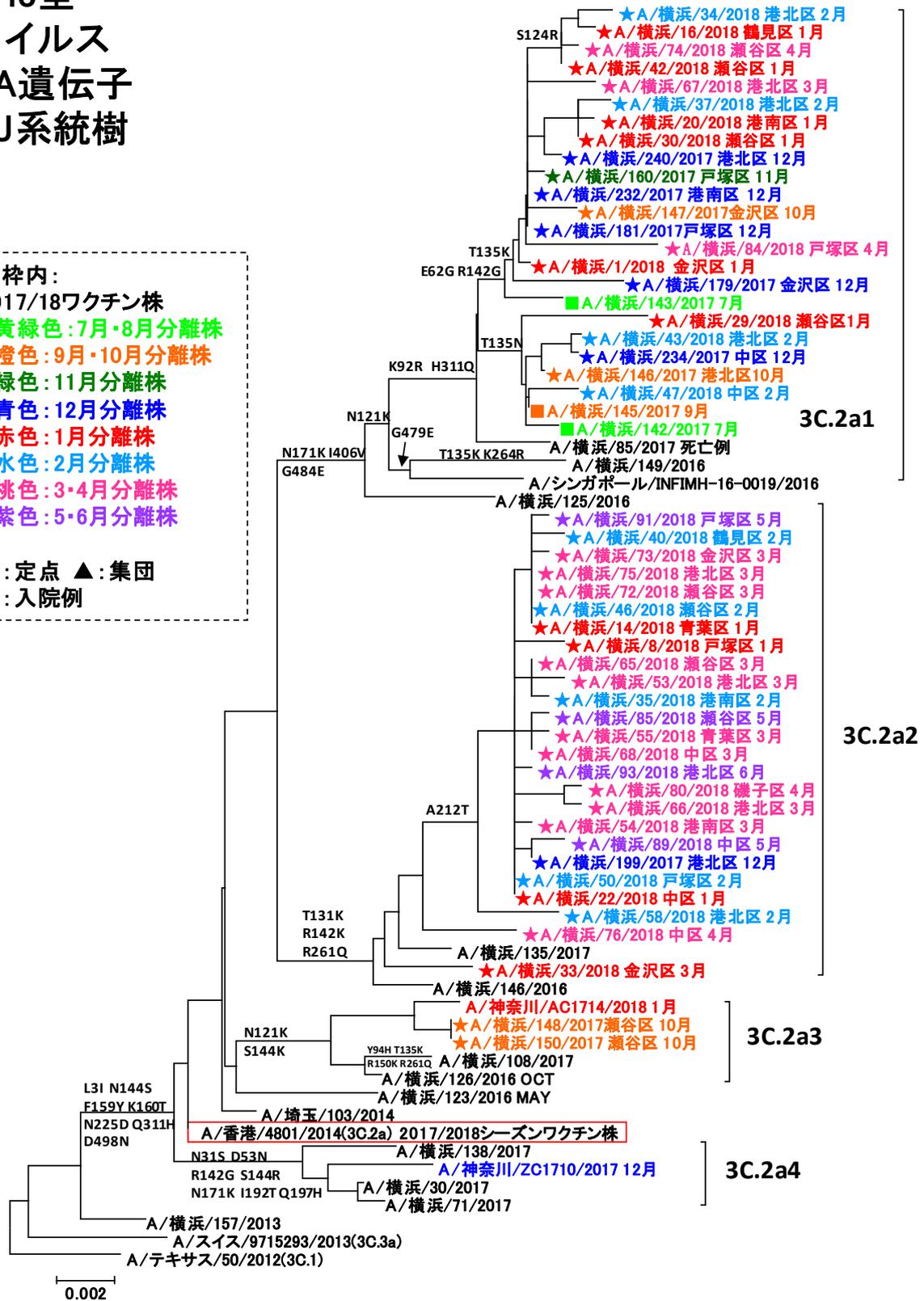


図6 AH3型ウイルスのNJ系統樹

【おわりに】

今シーズンは山形系統のB型ウイルスがA型ウイルスより早期に流行し、さらに2種類のA型ウイルスがB型ウイルスと同時期に混合流行したことから、2009年のパンデミック流行(約52,800名)を上回る患者数(約58,600名)となりました。

B型ウイルスの流行は2シーズンぶりでしたが、山形系統のB型ウイルスのみが主流となったのは、2004/2005シーズン以来でした。A型ウイルスのうちAH1pdm09ウイルスは2シーズンぶりに流行がみられ、シーズン前半に低学年層を中心に感染が拡大しました。

AH3型ウイルスはシーズン後半から増え始め、2年連続の流行となりました。2018/2019シーズンのワクチン株にはサブクレード3C.2a1のA/シンガポール/INFIMH/16/0019に決定しました²⁾が、抗原性状および遺伝子的な多様化が進んでいることから今後の動向が注視されます。一方、ビクトリア系統のB型ウイルスは2016年末頃から米国で流行し始めた変異株(2つのHAアミノ酸欠損株)が、日本・カナダ・中南米諸国・欧州・豪州でも検出されました。抗原性状がこれまでの流行株と大きく異なることから、来シーズン以降の流行が懸念されます。なお、国内の2018/2019シーズンのワクチン株はB/メリーランド/16/2017(2アミノ酸欠損株)に決定しました²⁾。

参考資料

1) 国立感染症研究所:2017/18シーズンの山形系統のB型インフルエンザ流行状況－横浜市

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrs/7813-456p01.html>

2) 厚生労働省:平成30年度インフルエンザHAワクチン製造株の決定について

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou01/jichitai.html

【 微生物検査研究課 ウイルス担当、感染症・疫学情報課 】