

## 短報

# 福岡県における2013/14シーズンのインフルエンザウイルス検出状況

吉富秀亮・吉山千春・濱崎光宏・石橋哲也

福岡県における2013/14シーズンのインフルエンザの流行は、インフルエンザウイルスA/H1pdm09亜型、インフルエンザウイルスA/H3亜型、インフルエンザウイルスB型山形系統及びインフルエンザウイルスB型ビクトリア系統の4種の同時流行によるものであった。さらに、系統解析を行った結果、A/H1pdm09亜型及びA/H3亜型はそれぞれのワクチン株とアミノ酸配列が類似しており、B型山形系統は異なるクレードに分類される2種類のウイルスが流行していたことが明らかになった。また、2014年第8週に採取された1件から、福岡県では初めてのタミフル耐性変異株が確認された。

[キーワード：2013/14シーズン、インフルエンザ、遺伝子解析、薬剤耐性]

## 1 はじめに

インフルエンザは、例年、冬期から春期にかけて流行を繰り返している。その原因病原体であるインフルエンザウイルスはA型、B型、及びC型の三つの属に分類される。A型及びB型が流行の中心であり、C型は流行を引き起こしにくいとされている。A型は表面構造の違いにより多数の亜型に分類されるが、近年、主に流行しているのはA/H1pdm09亜型及びA/H3亜型である。一方、B型は抗原性の異なる山形系統とビクトリア系統の2系統に細分類される。日本国内における主流株は、A型は2009/10がA/H1pdm09型、2010/11がA/H1pdm09型とA/H3型の同時流行、2011/12および2012/13はA/H3型と変化している。B型は例年、A型の流行よりやや遅れて2月から5月頃に検出される傾向がある<sup>1)</sup>。また、2013/14シーズンからはB型系統別検出法を導入し、B型の流行をより詳細に解析することが可能となった。

当研究所では、これまで感染症発生動向調査事業におけるインフルエンザウイルスの検出状況を報告してきた<sup>2)3)</sup>。本稿では、2013/14シーズンに搬入されたインフルエンザ疑い検体からのウイルス検出状況、患者情報及びA/H1pdm09亜型の薬剤耐性変異の有無について解析したので報告する。

## 2 方法

### 2・1 検体

検体は2013年51週から2014年22週に感染症発生動向調査事業において、福岡市と北九州市を除く県内の病原体定点でインフルエンザと診断され、採取された咽頭ぬぐい液200件であった。

### 2・2 患者情報

患者の臨床症状および抗インフルエンザ薬の使用状況

は、感染症発生動向調査検査票に基づき集計した。

### 2・3 遺伝子解析

遺伝子検査及び分離株のHemagglutinin (HA) 遺伝子の塩基配列の決定は、国立感染症研究所が示すインフルエンザ診断マニュアル<sup>4)</sup>に準拠し実施した。また、系統解析に用いた参照株の塩基配列はインフルエンザ遺伝子情報バンクであるThe Global Initiative on Sharing All Influenza Data から取得した。A/H1pdm09亜型は1085 bp、A/H3亜型は1023 bp、B型は1041 bpの塩基配列を決定し、参照株と共に近隣結合(Neighbor-joining, NJ)法により系統樹を作成した。系統解析は塩基配列解析ソフトウェアMolecular Evolutionary Genetics Analysis version 5を用いた。また、A/H1pdm09亜型の薬剤耐性変異は、国立感染症研究所が2011年に示した薬剤耐性サーベイランスA/H1N1pdm-NA遺伝子解析実験プロトコル<sup>5)</sup>に従い、H275Yタミフル耐性マーカーの有無を検討した。

## 3 結果及び考察

### 3・1 遺伝子検査結果

200件の遺伝子検査結果は、A/H1pdm09型が59件、A/H3型が44件、B型山形系統が52件、B型ビクトリア系統が22件、B型系統不明が1件、混合感染が3件、及び陰性が19件であった。混合感染はA/H1pdm09型とB型山形系統が1件、A/H3型とB型山形系統が2件であった。

経時的検出状況を図1に示した。2013年52週以降は4種のインフルエンザウイルスが検出され、2014年12週目までシーズンを通してこの傾向が継続したこと、及びB型インフルエンザウイルスが12月から検出されたことが、2013/14シーズンの流行の特徴であった。福岡県の検出状況は、全国の集計<sup>1)</sup>と同様の傾向であった。

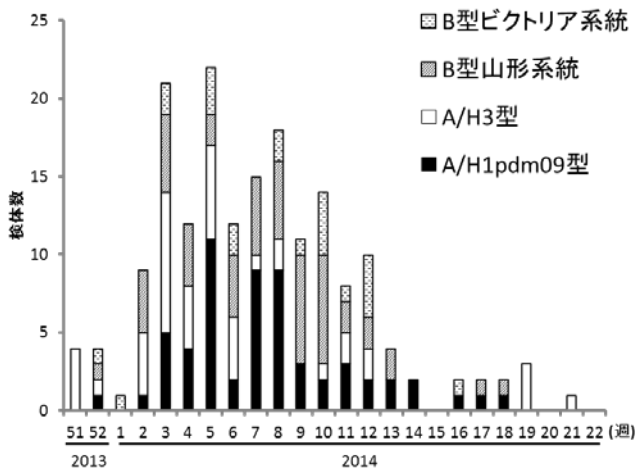


図1. インフルエンザウイルスの経時的検出状況

### 3・2 患者情報

亜型別の平均年齢は、A/H1pdm09型が37歳（1歳－80歳）、A/H3型が37歳（1歳－89歳）、B型山形系統が38歳（0歳－90歳）、及びB型ビクトリア系統は31歳（9歳－56歳）であった。

#### 【臨床症状（図2）】

亜型別の発熱体温の平均値は、A/H1pdm09型が38.4℃（37℃－40℃）、A/H3型及びB型山形系統はともに38.5℃（37℃－40.1℃）、及びB型ビクトリア系統は38.3℃（37℃－39.1℃）であった。

臨床症状は、発熱が患者全体の99%、頭痛が30%、関節痛が29%、上気道炎が24%、筋肉痛が15%、下気道炎が3%、及び胃腸炎が2%で認められた。

B型ビクトリア系統は他の型に比べて、最高発熱体温が低く、下気道炎及び胃腸炎を呈した患者はいなかった。今回の調査では、比較的軽微な傾向が認められた。

#### 【抗インフルエンザ薬の服薬状況】

調査票に記載があった136件を集計した結果、イナビルが83件（61.0%）、タミフルが43件（31.6%）、リレンザとラピアクタはそれぞれ5件（3.7%）であった。今回の調査の結果では、イナビルの使用率が最も高かった。それぞれの薬剤の使用年齢は、イナビルが9歳－90歳、タミフルが0歳－78歳、ラピアクタが25歳－52歳、リレンザが8歳－37歳であった。8歳未満の乳幼児及び小児にはタミフルが使用されていた。

### 3・3 系統解析

2013/14シーズンに用いられたインフルエンザワクチン株と福岡県の流行株を比較するために、HA遺伝子領域の塩基配列の系統解析を行った。

#### 【A/H1pdm09亜型（図3）】

流行株とワクチン株（A/California/7/9）のアミノ酸配列を比較した結果、相同性は97.8%であった。A/H1pdm09

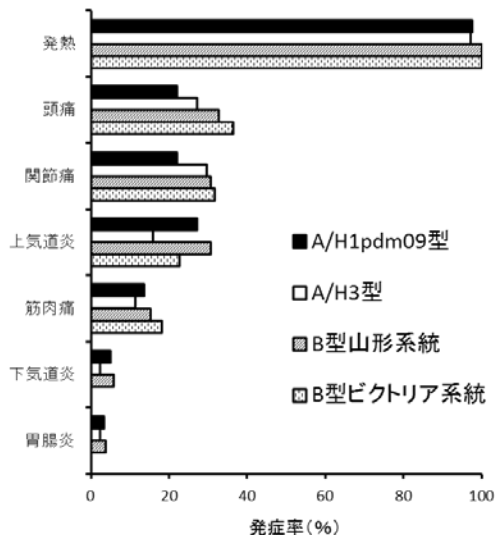


図2. 臨床症状の発症率

亜型は2009/10及び2010/11シーズン以来の流行であり、これらのシーズンの分離株と比較すると、アミノ酸の相同性は98.5%であった。このことから、A/H1pdm09亜型は2009年出現時からの抗原性の変異は少ないと考えられる。

#### 【A/H3亜型（図4）】

流行株はワクチン株（A/Texas/50/2012）と同じサブクレード3Cに分類された。2013/14シーズンの流行株は、ワクチン株と比較して、アミノ酸の相同性は97.6%であった。また、2012/13シーズンの流行株と比較して相同性は98.5%であったことから、変異が少ないと考えられた。

#### 【B型山形系統（図5）】

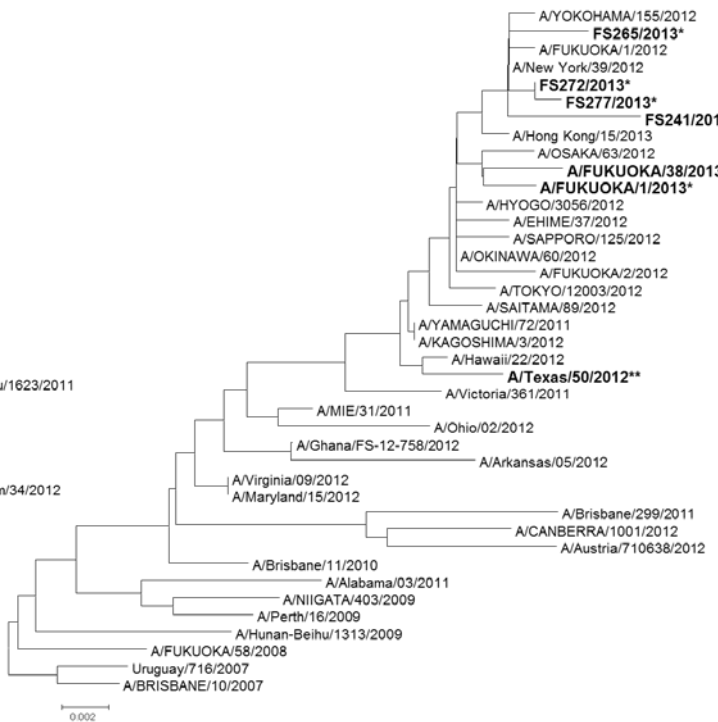
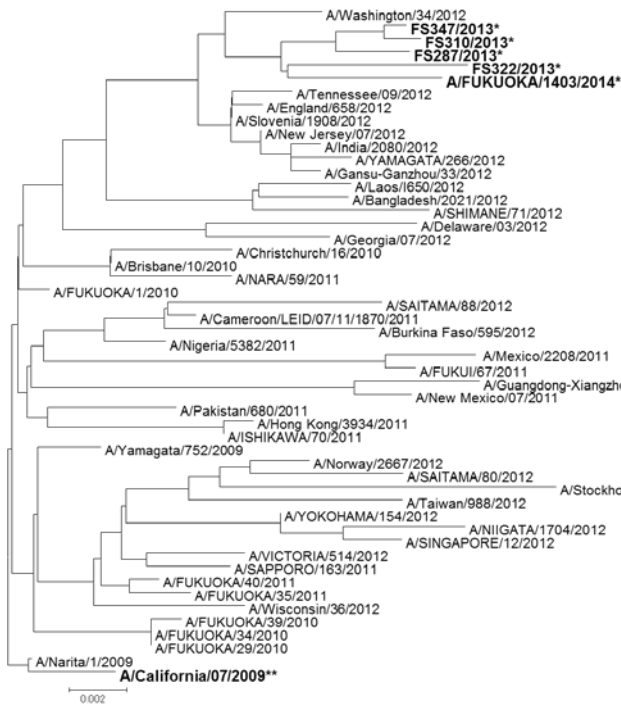
解析した7株のうち6株はワクチン株（B/Massachusetts/02/2012）と同じクレード2に分類され、残る1株は2012/13シーズンのワクチン株（B/Wisconsin/01/2010）と同じクレード3に分類された。クレード2に分類された6株とクレード3に分類された1株を比較すると、アミノ酸の相同性は96.5%であった。

#### 【B型ビクトリア系統（図5）】

流行株はクレード1aに分類され、2010/11から2012/13シーズンのワクチン株（B/Brisbane/60/2008）と同じクレードであった。このワクチン株と比較すると、アミノ酸の相同性は99.1%であったことから、近年のB型ビクトリア系統は変異が少ないと思われる。

### 3・4 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス

A/H1pdm09亜型について、H275Yタミフル耐性マーカーの有無を検討した。解析できた43件中1件において耐性マーカーであるY275が確認された。この耐性株はMDCK細胞によって分離できなかったため、薬剤感受性試験を行うことはできなかった。また、薬剤の服用状況についても調査票には記載がなかった。この耐性株は2014年第8週に採取されたが、その前後の週に同じ地区で採取された



3C

図 3. インフルエンザウイルス A/H1pdm09 亜型の HA 遺伝子 (1085bp) 系統解析結果  
 \* : 福岡県において 2013/2014 シーズンに分離された株  
 \*\* : 2013/14 シーズンのワクチン株

図 4. インフルエンザウイルス A/H3 亜型の HA 遺伝子 (1023bp) 系統解析結果  
 \* : 福岡県において 2013/2014 シーズンに分離された株  
 \*\* : 2013/14 シーズンのワクチン株

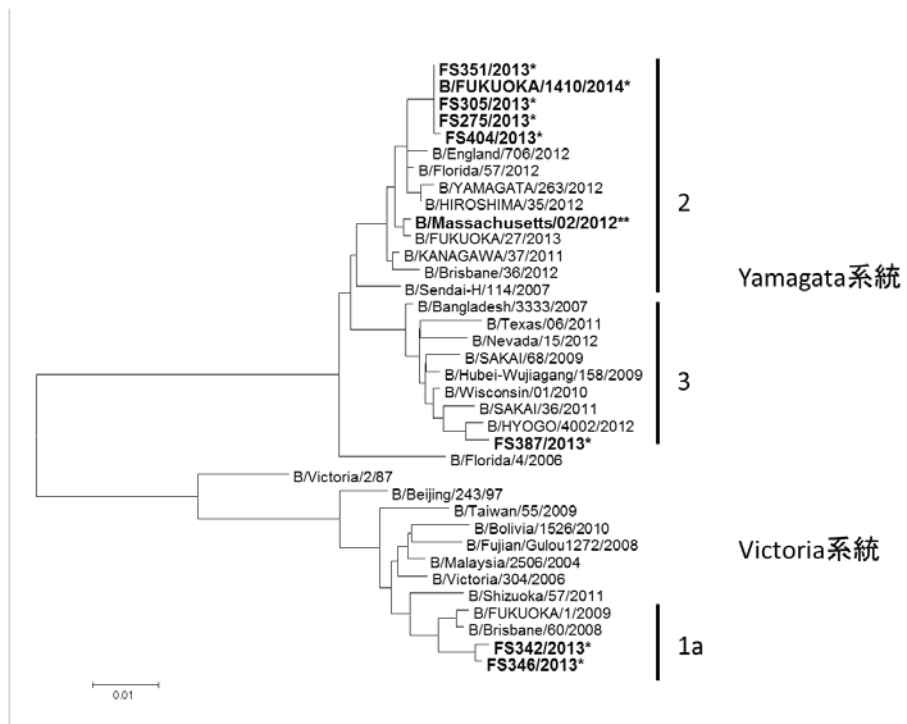


図 5. インフルエンザウイルス B 型の HA 遺伝子 (1041bp) 系統解析結果  
 \* : 福岡県において 2013/2014 シーズンに分離された株  
 \*\* : 2013/14 シーズンのワクチン株

検体からは耐性株が検出されなかった。2013/14 シーズンにおける全国の薬剤耐性株サーベイランスの結果、耐性株の検出率は 103 株 ( 4.2 %) であり、そのうち 38 %が北海道で検出されており、他の地域では散発事例であったと報告されている<sup>6)</sup>。

また、今回の調査においては、タミフルと比較してイナビルの使用率が高かったがイナビルは吸引薬であり、幼児や高齢者及び入院患者には、タミフルまたはラビアクタの使用が推奨される<sup>7)</sup>。このことから、H275Yタミフル耐性マーカーを有するA/H1pdm09亜型の出現を監視することは公衆衛生的に重要である。

#### 4 まとめ

- 1) 2013/14 シーズンの福岡県におけるインフルエンザの流行は、A/H1pdm09 亜型及び B 型山形系統を主流性株とし、A/H3 亜型及び B 型ビクトリア系統を含めた 4 種のインフルエンザウイルスによるものであった。
- 2) 流行していたA/H1pdm09亜型及びA/H3亜型は、それぞれのワクチン株とアミノ酸配列が類似していた。B型山形系統は、異なるクレードに分類される 2 種類のウイルスが流行していた。
- 3) 2014 年第 8 週に採取された 1 件から、福岡県では初めてのA/H1pdm09亜型タミフル耐性変異株が確認された。この耐性株の地域的な広がりには認められなかった。

(英文要旨)

## Genetic Characterization of Circulating Influenza Viruses in the 2013/14 Influenza Season in Fukuoka

Hideaki YOSHITOMI, Chiharu YOSHIYAMA,  
Mitsuhiro HAMASAKI and Tetsuya ISHIBASHI

*Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences,  
Mukaizano 39, Dazaifu, Fukuoka 818-0135, Japan*

During the 2013/2014 season, the influenza activity in Fukuoka was characterized by the co-circulation of influenza A/H1pdm09, A/H3, B/Yamagata, and B/Victoria viruses. From the results of sequence and phylogenetic analyses of the hemagglutinin genes, isolates of A/H1pdm09 and A/H3 were related to the vaccine strain A/California/07/2009 or A/Texas/50/2012, although isolates of B/Yamagata were belonged to two different clades. As a result of a discrimination analysis of oseltamivir-resistant 275Y and -susceptible 275H substitutions in the neuraminidase gene of A/H1pdm09 by real-time polymerase chain reaction, one of 43 clinical specimens or isolates was found to contain a virus possessing the H275Y mutation.

[Key words ; 2013/14 season, influenza, Phylogenetic analysis, H275Y]

#### 5 謝辞

調査にあたり、検体採取にご協力頂きました医療機関及び保健 (福祉) 環境事務所の関係各位に深謝致します。

#### 6 文献

- 1) 国立感染症研究所：インフルエンザウイルス分離・検出速報，<http://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html> (2014年6月30日現在)。
- 2) 世良暢之ら：福岡県保健環境研究所年報，35，65-70，2008。
- 3) 吉富秀亮ら：福岡県保健環境研究所年報，40，90-93，2013。
- 4) 国立感染症研究所：インフルエンザ診断マニュアル (第二版)，2010年3月。
- 5) 国立感染症研究所：新型インフルエンザ薬剤耐性株サーベイランスA/H1N1pdm-NA 遺伝子解析実験プロトコール (ver.1)，2010年11月。
- 6) 高下恵美ら：病原微生物検出情報速報記事，2014年1月。
- 7) 日本感染症学会：“抗インフルエンザ薬の使用適応について (改訂版)”，2011。