

2005/2006 シーズンの山梨県における インフルエンザの流行

山上隆也 原 俊吉 小澤 茂 小松史俊*¹
武井治朗*² 若尾 朗*³ 井上利男*⁴ 高塚 明*⁵

Prevalence of Influenza Occurred in Yamanashi Prefecture in 2005/2006 Season

Takaya YAMAGAMI, Shunkichi HARA, Shigeru OZAWA,
Fumitoshi KOMATSU, Haruo TAKEI, Hogara WAKAO,
Toshio INOUE and Akira TAKATSUKA

キーワード：インフルエンザ, 感受性調査, ウイルス分離

インフルエンザはインフルエンザウイルスの感染により毎年冬季を中心に流行する代表的な呼吸器感染症である。インフルエンザウイルスはA, B, C型の3型に分けられ, 近年の我が国ではA(H1N1)ソ連型, A(H3N2)香港型, B型が交互にあるいは混合で流行している¹⁾。

インフルエンザの病原診断は免疫学的方法を利用した迅速診断キットの開発により簡単に短時間で可能となった。しかし, 検出感度が劣ること, A型感染では亜型の同定が出来ないこと, ウイルス変異などの詳細な解析が出来ないことなどから当所ではウイルス分離培養を実施している。分離されたウイルスについては抗原分析を実施してインフルエンザウイルス抗原変異株の出現を監視している。

また, 次期シーズンのインフルエンザの流行を予測するため, インフルエンザが流行する前の時点での山梨県住民の血清抗体価を測定してインフルエンザウイルスに対する感受性を調査している(インフルエンザ感受性調査)。この成績は全国的に集計され, ワクチン接種勧奨など流行防止対策のための基礎資料として利用されている。

本稿では, 2005年11月から2006年5月(2005/2006シーズン)の山梨県におけるインフルエンザの流行状況とインフルエンザウイルスの分離成績, インフルエンザ感受性調査結果について報告する。

* 1 : 小松小児科医院
* 2 : 武井クリニック
* 3 : 若尾小児科医院
* 4 : 井上内科小児科医院
* 5 : 県立中央病院

対象と方法

1. インフルエンザ感受性調査

1) 対象

2005年6月から10月に本調査目的に同意を得て採取された山梨県住民 265名(年齢を9段階に分け, 各年齢層毎に8～52名)の血清を対象とした。血清はRDE処理, 非働化後, モルモット赤血球で吸収した。

2) 血清抗体価の測定法

0.75%モルモット赤血球を用いたマイクロプレート法²⁾で, A/ニューカレドニア/20/99(H1N1), A/ニューヨーク/55/2004(H3N2), B/上海/361/2002(山形系統株), B/ハワイ/13/2004(ビクトリア系統株)の計4株に対する赤血球凝集抑制(HI)抗体価を測定した。完全に凝集阻止を示す血清の最高希釈倍率の逆数を抗体価とし, 抗体価が10倍以上を抗体陽性, 40倍以上を感染防御能があると判定した。

2. ウイルス分離と血清抗体価測定

1) 対象

2005/2006シーズンに県内の医療機関でインフルエンザ様疾患の患者から採取した咽頭ぬぐい液, 鼻腔ぬぐい液を検体とした。

また, 本県ではインフルエンザ集団発生予防対策として, インフルエンザ様疾患の集団発生が2005/2006シーズンに県内初発の小中学校, 主要交通路で他県と接する大月, 吉田, 身延, 韮崎, 日下部の各保健所管内で初発の小中学校を対象として病因ウイルス検索を実施している。この調査目的に同意を得た県内の小中学校5校の罹

患児童，生徒計 27 名から，ウイルス分離用に咽頭ぬぐい液計 27 検体，血清抗体価測定用に急性期と回復期のペア血清計 8 件（16 検体）を採取した。血清は RDE 処理，非働化後，モルモット赤血球で吸収した。

2) ウイルス分離および同定法

患者から採取した咽頭ぬぐい液を MDCK，HEp-2，RD-18 S，Caco-2 細胞に接種して培養し，細胞変性効果 (CPE) の出現を観察した。維持培地は MDCK 細胞にはアセチルトリプシン (最終濃度 $5 \mu\text{g/ml}$) を含む 0.1% ウシアルブミン加イーグル MEM 培地，Caco-2 細胞には 0.1% ウシアルブミン加イーグル MEM 培地，HEp-2，RD-18 S 細胞には 2% 新生児仔牛血清加イーグル MEM 培地を用いた。1 週間培養して CPE が出現しなかったものはそれぞれの細胞でさらに 1 週間継代培養し，計 3 代継代しても CPE が出現しなかったものはウイルス分離陰性とした。MDCK，Caco-2 細胞では CPE の有無に関わらず，0.75% モルモット赤血球を用いた赤血球凝集試験で陽性となったものをウイルス分離陽性とした。

分離ウイルスは国立感染症研究所分与の 2005/2006 シーズン用インフルエンザウイルス同定キットを用いて HI 試験²⁾ で同定した。なお，キット添付の抗血清は A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)，A/ニューヨーク/55/2004 (H3N2)，B/上海/361/2002 (山形系統)，B/ブリスベン/32/2002 (ビクトリア系統) の計 4 種類である。

3) 血清抗体価の測定法

0.75% モルモット赤血球を用いたマイクロプレート法²⁾ で，A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)，A/ニューヨーク/55/2004 (H3N2)，B/上海/361/2002 (山形系統株)，B/ブリスベン/32/2002 (ビクトリア系統株) の計 4 株に対する HI 抗体価を測定した。完全に凝集阻止を示す血清の最高希釈倍率の逆数を抗体価とし，急性期よりも回復期の抗体価が 4 倍以上に上昇していたものを有意な抗体価の上昇とした。

結果と考察

1. インフルエンザ感受性調査 (図 1)

1) A (H1N1) ソ連型に対する抗体保有状況

A/ニューカレドニア/20/99 は 2005/2006 シーズンのワクチン株であり，最近 6 年間連続して採用されている。A (H1N1) 型の流行は最近 3 シーズンみられなかったが，2004/2005 シーズンには小規模ながら流行がみられた。その大半はワクチン株である A/ニューカレドニア/20/99 類似株で，特別な抗原変異は見つかっていない。

この株に対する有効感染防御能の指標とみなされる 40 倍以上の抗体保有率は，10~14 歳で 69.2%，15~19 歳で 84.6% と高いが，その他の年齢層では低かった。特に 50~59 歳では 20% と極めて低く，感染に対して注

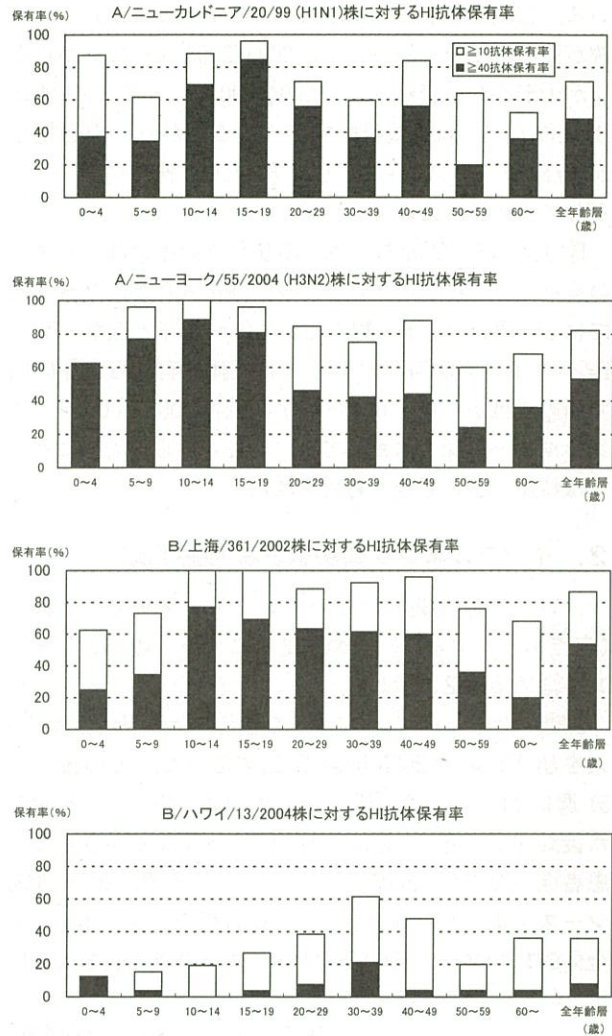


図 1 インフルエンザ感受性調査結果 (年齢層別インフルエンザ HI 抗体保有率)

意が必要と考えられた。

2) A (H3N2) 香港型に対する抗体保有状況

2004/2005 シーズンの A (H3N2) 型の流行は B 型に次ぐ規模であった³⁾。シーズン前半は 2003/2004 シーズンの主流株でワクチン株に選定された A/ワイオミング/3/2003 類似株が多く分離されたが，シーズン後半には A/カリフォルニア/7/2004 類似株が増える傾向がみられた。諸外国では A/カリフォルニア/7/2004 類似株が主流であったことから，本株類似株でワクチン製造のための発育鶏卵で増殖性のよい A/ニューヨーク/55/2004 株が 2005/2006 シーズンのワクチン株として採用された。

抗体保有率をみると，0~19 歳では 40 倍以上抗体保有率が 62.5~88.5% と高いものの，それ以外の年齢層では低く，特に 50~59 歳が 24% と極めて低かった。

3) B 型に対する抗体保有状況

B 型ウイルスは現在，山形系統とビクトリア系統の 2 系統に大きく分類されており，B/上海/361/2002 株は山形系統，B/ハワイ/13/2004 はビクトリア系統に属して

いる。2001/2002, 2002/2003 シーズンはビクトリア系統が流行の主流であったが, 2003/2004 シーズンから主流が山形系統へ変わった。2004/2005 シーズンの主流は B/上海/361/2002 類似株であったことから, 引き続き 2005/2006 シーズンも B/上海/361/2002 株がワクチン株として採用された。

B/上海/361/2002 株に対する抗体保有率は昨シーズンの流行³⁾を反映したためか比較的高かったが, 0~9 歳では 25~34.6%, 50 歳以上では 20~36%と低かった。B/ハワイ/13/2004 株に対しては抗体保有率は全年齢層で極めて低かった。ビクトリア系統は 2005/2006 シーズンのワクチン株に含まれていないことから, 流行に対しては特に注意が必要と考えられた。

2. インフルエンザ様疾患患者発生状況

一定点医療機関あたりのインフルエンザ患者報告数(定点あたり患者数)の週別推移について過去 2 シーズンを含めて図 2 に示した。

2005/2006 シーズンに初めて定点あたり患者数が 1.0 人を超えたのは 2005 年第 47 週であった。その後, 第 51 週に 11.7 人, 第 4 週に 11.9 人の 2 つのピークを示した後減少し, 第 14 週に 1.0 人以下となって終息した。患者発生は 2004/2005 シーズンよりも 8 週, 2003/2004 シーズンよりも 6 週早かった。患者報告数は例年よりも全体的に少なく, 1999/2000 シーズン以降で最も大きい

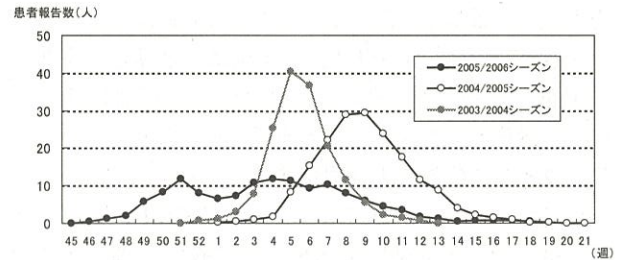


図 2 一定点医療機関あたりのインフルエンザ患者報告数の週別推移(前年第 45 週~翌年第 21 週)

流行⁴⁾であった 2004/2005 シーズンとは対照的であった。

3. インフルエンザウイルス分離状況

2005/2006 シーズンに分離されたインフルエンザウイルスは散発例, 集団発生例含めて 61 株であり, A(H3)型 42 株, A(H1)型 12 株, B 型(ビクトリア系統) 7 株であった。B 型は 2004/2005 シーズンに流行した山形系統に変わってビクトリア系統が検出されたが, ビクトリア系統に対する抗体保有率は極めて低く, 流行の拡大が懸念される。2005/2006 シーズンには大きな流行とはならなかったが, 今後はビクトリア系統の流行に対してより一層の注意が必要と考えられた。

1) 週別インフルエンザウイルス分離状況(散発例)

県内医療機関で採取された検体からの週別インフルエンザウイルス分離数を表 1 に示した。インフルエンザ様

表 1 インフルエンザ様疾患からの週別ウイルス分離数(散発例)

検体採取		インフルエンザウイルス分離数				その他のウイルス(分離数)
年	週	A(H1)型	A(H3)型	B型	計	
2005	45	-	-	-	-	-
	46	-	-	-	-	-
	47	-	3	-	3	-
	48	-	8	-	8	RS(2), パラインフルエンザ*1型(1)
	49	-	11	-	11	アデノ2型(1)
	50	-	4	-	4	-
	51	-	-	-	-	-
	52	-	1	-	1	-
2006	1	-	-	-	-	-
	2	2	4	-	6	-
	3	2	1	-	3	-
	4	-	3	-	3	アデノ2型(1)
	5	-	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	-
	7	-	1	-	1	-
	8	1	-	2	3	-
	9	-	-	1	1	-
	10	-	-	-	-	-
	11	-	-	2	2	-
	12	1	-	1	2	-
	13	-	-	-	-	-
	14	1	-	-	1	-
	15	-	-	-	-	-
	16	-	-	-	-	-
	17	-	-	-	-	-
	18	-	-	1	1	-
	19	-	-	-	-	-
	20	-	-	-	-	-
	21	-	-	-	-	-
計		7	36	7	50	5

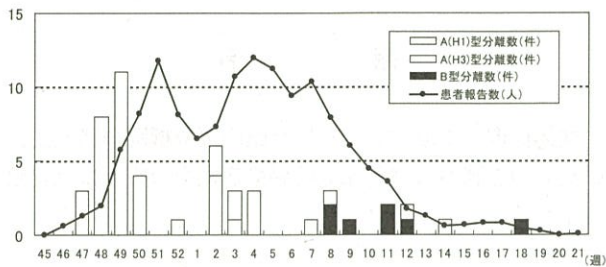


図3 インフルエンザウイルス分離数と定点あたり患者報告数の週別推移 (2005年第45週～2006年第21週)

疾患患者から今シーズンに初めてインフルエンザウイルスが分離されたのは2005年47週に採取された咽頭ぬぐい液で、A(H3)型であった。その後、第49週をピークに分離数は減少し、第18週にB型(ビクトリア系統)が分離されたのを最後に終息した。前半はA(H3)型の分離数が多かったものの、中盤以降にはA(H1)型、B型(ビクトリア系統)が分離された。患者報告数でみられた2つのピークのうち、第51週のピークはA(H3)型によるもの、第4週のピークはA(H1)型とB型(ビクトリア系統)が加わったことによるものと推測された(図3)。

インフルエンザウイルス以外に分離されたウイルスとしては、RSウイルスが第48週に2件、アデノウイルス2型が49週と4週に各1件、パラインフルエンザウイルス1型が48週に1件であった。

2) 集団かぜの病因検索結果

今シーズンの集団かぜ県内初発事例は11月11日に甲

府保健所管内の小学校で発生した。続いて11月25日に身延保健所管内の中学校、12月15日に大月保健所管内の小学校で発生し、いずれもインフルエンザウイルスA(H3)型感染によるものと考えられた。年明けの1月23日には吉田保健所管内の小学校、2月22日には韮崎保健所管内の小学校で発生し、いずれもインフルエンザウイルスA(H1)型感染によるものと考えられた(表2)。2005年中に発生した事例はインフルエンザウイルスA(H3)型、2006年に発生した事例はインフルエンザウイルスA(H1)型によるものであり、散発例の週別インフルエンザウイルス分離状況と一致した結果であった。

吉田保健所管内の事例では患者1名からアデノウイルス2型が検出されたが、他4名からはインフルエンザウイルスが検出されたことから、アデノウイルスが集団発生の原因であった可能性は低いものと考えられた。

3) 分離ウイルスの抗原性

分離されたインフルエンザウイルスの抗原性をワクチン株、代表株の抗原性と比較した(表3)。分離株の抗血清[A/ニューカレドニア/20/99(H1N1), A/ニューヨーク/55/2004(H3N2), B/上海/361/2002(山形系統), B/ブリスベン/32/2002(ビクトリア系統)]に対する反応性をHI価として 2^n で表し、ホモHI価と比較して4倍(2^2)以内の差であれば類似株、8倍(2^3)以上の差であれば変異株であるとした。

その結果、分離されたA(H1)型の91.7%はA/ニューカレドニア/20/99類似株、A(H3)型の97.6%はA/ニューヨーク/55/2004類似株であり、分離されたA型のほとんどはワクチン株類似株であった。分離されたB型は

表2 集団かぜにおけるウイルス分離、血清抗体価測定結果

検体採取 月 日	保健所	咽頭ぬぐい液		ペア血清		判定 (陽性者数/被検者数)
		検体数	陽性数	件数	陽性数	
11. 11	甲 府	5	4	4	4	インフルエンザA(H3)型 (5/5)
11. 25	身 延	5	1	-	-	インフルエンザA(H3)型 (1/5)
12. 15	大 月	5	1	4	4	インフルエンザA(H3)型 (4/5)
1. 23	吉 田	10	5	-	-	インフルエンザA(H1)型 (4/10) アデノ2型 (1/10)
2. 22	韮 崎	2	1	-	-	インフルエンザA(H1)型 (1/2)

表3 分離ウイルスとワクチン株、代表株との抗原性の比較

分離ウイルス	件数	抗血清	分離株HI価とホモHI価との差異			
			4倍以内	(%)	8倍以上	(%)
A(H1)型	12	A/ニューカレドニア/20/99	11	(91.7)	1	(8.3)
A(H3)型	42	A/ニューヨーク/55/2004	41	(97.6)	1	(2.4)
B型	7	B/上海/361/2002	0	(0.0)	7	(100.0)
		B/ブリスベン/32/2002	7	(100.0)	0	(0.0)

すべてビクトリア系統の代表株 B/ブリスベン/32/2002 類似株であり、ワクチン株で昨シーズンの主流であった B/上海/361/2002 とは抗原的に異なる系統であった。

ま と め

- ・インフルエンザ感受性調査の結果、いずれの型についても 50 歳以上の年齢層では抗体保有率は低かった。さらに、インフルエンザウイルス B 型（ビクトリア系統）に対しては全年齢層で抗体保有率は極めて低く、感染に対して特に注意が必要であることが示唆された。
- ・インフルエンザの流行の始まりは例年よりも若干早かったが、患者報告数は全体的に少なく、小規模の流行であった。
- ・分離されたインフルエンザウイルスは A(H3) 型、A(H1) 型、B 型であり、シーズン前半は A(H3) 型、後半は A(H1) 型と B 型の検出数が多かった。
- ・分離ウイルスの抗原性を調べた結果、A(H1) 型、A(H3) 型はワクチン株類似株、B 型はワクチン株とは異なるビクトリア系統株の流行であった。

謝 辞

検体採取にご協力いただいた県内医療機関の諸先生、
県健康増進課および各保健所感染症担当の方々に深謝致します。

文 献

- 1) 武内可尚：検査微生物学(Ⅱ)ウイルスと原虫・寄生虫感染症の検査診断，43～58，日本臨床病理刊行会（1998）
- 2) 根路銘国昭ら：ウイルス学各論改訂 2 版（国立予防衛生研究所学友会編），287～328，丸善（1982）
- 3) 山上隆也ら：2004/2005 シーズンの山梨県におけるインフルエンザの流行，山梨衛公研年報，48，19～22（2004）
- 4) 国立感染症研究所：インフルエンザ 2004/05 シーズン，病原微生物検出情報（月報），26，287～288（2005）