

# 2003/2004 シーズンの山梨県における インフルエンザの流行

大石陽子 嶋村 博\*<sup>1</sup> 金子通治 小澤 茂  
小松史俊\*<sup>2</sup> 若尾 朗\*<sup>3</sup> 武井治郎\*<sup>4</sup> 山上隆也\*<sup>5</sup>  
齊藤 徹\*<sup>5</sup>

Prevalence of Influenza Occurred  
in Yamanashi Prefecture in 2003/2004 Season

Yoko OISHI, Hiroshi SHIMAMURA, Michiharu KANEKO,  
Shigeru OZAWA, Fumitoshi KOMATSU, Akira WAKAO,  
Haruo TAKEI, Takaya YAMAGAMI and Toru SAITO

キーワード：インフルエンザ, 2003/2004 シーズン, 山梨県

インフルエンザは、インフルエンザウイルスによって引き起こされる冬季の代表的な急性呼吸器感染症である。シーズンごとに頻りに抗原性を変え、短期間で広い地域にわたり流行する。時に全国的な大流行を引き起こすため、社会的影響が大きな感染症のひとつである。特に、高齢者や乳幼児は肺炎や脳症などの合併症を引き起こすこともあり、ハイリスクグループとして患者発生動向の監視、およびワクチン接種による予防対策が重要である。昨シーズン(2002/03 シーズン)、主にアジア地域を中心に流行した重症急性呼吸器症候群(SARS)を懸念した影響もあり、インフルエンザワクチンの重要性が広く認識され、一部の地域ではインフルエンザワクチンの供給が追いつかない事態も発生した。さらに昨シーズンは、香港でA/H5N1型、オランダでA/H7N7型の新型インフルエンザウイルス感染による死亡例が報告されており、これらのウイルスに対する流行への懸念が一層高まっている。また、2003年11月に感染症法が改正され、1類感染症に重症急性呼吸器症候群(SARS)、新4類感染症に高病原性鳥インフルエンザが追加され<sup>1)</sup>、これらの疾病に対する監視体制の強化が重要な課題になっている。

当所では、感染症流行予測調査事業の一環として、ヒトにおけるインフルエンザ感受性調査(インフルエンザ流行前に、インフルエンザワクチン株に対する抗体保有状況を調べる)を行っている。また、インフルエンザ流

行時期には、感染症発生動向調査における病原体定点からの検体、および学校での集団かぜ発生時の罹患学童の検体からウイルス分離を行っている。本報では、山梨県民の抗体保有状況と、本シーズンのインフルエンザ流行状況およびウイルス分離状況について報告する。

## 材料および方法

### 1. 検査材料

インフルエンザ感受性調査は、2003年7月から9月にかけて調査目的に同意した山梨県民241名(0～4歳:6名, 5～9歳:25名, 10～14歳:30名, 15～19歳:30名, 20～29歳:30名, 30～39歳:30名, 40～49歳:30名, 50～59歳:30名, 60歳以上:30名)から採血した血清を検査材料とした。

ウイルス分離は、2003年12月から2004年3月に県内3医療機関で採取されたインフルエンザ様疾患患者の咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液を散発例の対象とし、集団かぜが発生した県内の4小中学校の患者から採取された咽頭ぬぐい液を集団発生例の対象とした。

集団かぜ発生時の血清学的検査は、急性期および回復期のペア血清を用いた。

### 2. インフルエンザ感受性調査

抗原には、本シーズンのインフルエンザワクチン株であるA/ニューカレドニア/20/99(H1N1)、A/パナマ/2007/99(H3N2)、B/山東/7/97の3株に、B/上海/44/2003を加えた4種類のインフルエンザウイルス株を用い、これらの株に対する血清中の赤血球凝集抑制(HI)

\* 1 : 現 山梨県福祉保健部健康増進課  
\* 2 : 小松小児科医院  
\* 3 : 若尾小児科医院  
\* 4 : 武井クリニック  
\* 5 : 山梨県立中央病院検査部

抗体価をマイクロプレート法で測定した。血球は0.5%ニワトリ赤血球を用い、被検血清はRDEで非特異的阻害物質を除去処理し、非働化後ニワトリ赤血球で吸収したものをを用いた。

### 3. インフルエンザウイルスの分離および同定

ウイルス分離は、MDCK細胞、CaCo-2細胞を用いて行った。最終濃度5μg/mlのPolybrenを添加したイーグルMEM培地で培養細胞を30分間陽イオン処理した後、患者から採取した咽頭ぬぐい液または鼻腔ぬぐい液を接種し、1時間吸着後維持培地を加え34℃で7日間培養した。同様に2代目継代培養を7日間行った。維持培地は、0.1%牛血清アルブミンを加えたイーグルMEM培地に、最終濃度1.2μg/mlのアセチルトリプシンを添加したものをを用いた。接種後、細胞変性効果(CPE)を観察し7日後、すべての培養液について0.7%モルモット赤血球を用いて赤血球凝集(HA)反応を行い、ウイルスを確認した。HA反応陽性検体は、赤血球凝集抑制(HI)反応により型別判定を行った。型別判定には、国立感染症研究所から分与されたフェレット抗血清5種類[A/ニューカレドニア/20/99(H1N1)、A/モスクワ/13/98(H1N1)、A/パナマ/2007/99(H3N2)、A/熊本/102/02(H3N2)、B/山東/7/97、B/ヨハネスバーク/5/99に対する抗血清]を用いた。

### 結果および考察

#### 1. インフルエンザ感受性調査

感染症流行予測調査事業におけるインフルエンザ感受性調査は、厚生労働省結核感染症課が、都道府県および都道府県衛生研究所との共同で行っている事業である。インフルエンザ流行前における山梨県民の抗体保有状況を調査するとともに、インフルエンザワクチン株の選定や、長期的なワクチン事業の方針決定に寄与している。

4種類のインフルエンザウイルス株に対するHI抗体価10倍以上および40倍以上の年齢別抗体保有率を図1に示した。

#### 1) インフルエンザウイルスA(H1)型に対する抗体保有状況

A(H1)型は過去、1999/2000、2000/01、2001/02シーズンと3シーズン連続して流行していたが、昨シーズン(2002/03シーズン)は全国で1株分離されたのみで、A(H1)型の流行はなかった。しかし海外ではA(H1)型の流行があり、その大部分がA/ニューカレドニア/20/99株類似株であったことから、本シーズンのワクチン株として4シーズン連続してA/ニューカレドニア/20/99株が採用された<sup>2)</sup>。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(以下「有効感染防御抗体保有率」)は5~9歳で72%、15~19歳で60%と高いものの、若年層の中では10~14歳が40%、さらに、20歳以上では、23%以下と急激に抗体保有率が低下しており、これら年齢層では本株の流行に対する警戒が必要と考えられた。

#### 2) インフルエンザウイルスA(H3)型に対する抗体保有状況

A(H3)型は、1997年以降A/パナマ/2007/99株類似株が分離株の大部分を占めていたが、近年、この株の変異株が出現している。しかし、2002/03シーズンまでは依然としてA/パナマ/2007/99株類似株が流行の主流であり、また、この株を用いたワクチン接種によって獲得される抗体は、近年分離されてきている変異株にも交叉反応することから、A/パナマ/2007/99株が5シーズン連続してワクチン株に採用された。

A/パナマ/2007/99株に対する有効感染防御抗体保有

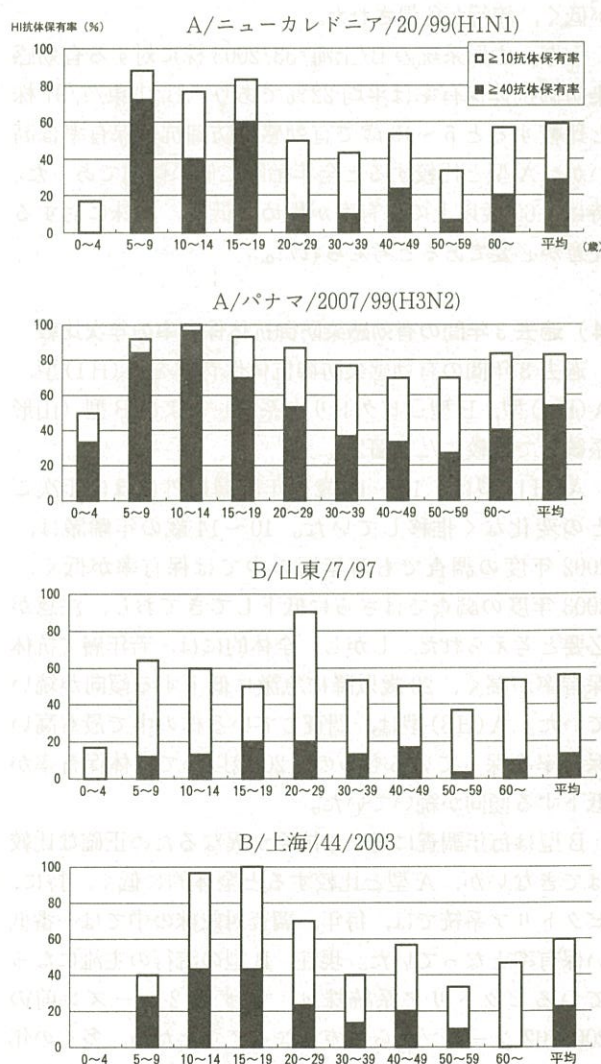


図1 年齢層別インフルエンザHI抗体保有率

率は平均で 53.9%と調査に使用した 4 株の中で最も高く、特に 5～29 歳では 53.3～96.7%と非常に高い保有率であった。しかし、年齢が上がるにしたがい保有率が低くなる傾向にあり、注意が必要であると考えられた。

### 3) インフルエンザウイルス B 型に対する抗体保有状況

B 型ウイルスは現在、ビクトリア系統と山形系統の 2 系統に分類されている。B/山東/7/97 株はビクトリア系統、B/上海/44/2003 株は山形系統に属している。ビクトリア系統株は以前は東アジア地区に限定されて流行していたが、2001/02 シーズンからは世界的に流行しはじめ、2002/03 シーズンからはビクトリア系統の B/山東/7/97 株類似株が B 型ウイルスの大部分を占めるようになった。そのため、B/山東/7/97 株が、昨シーズンに引き続きワクチン株として採用された。

B/山東/7/97 株に対する有効感染防御抗体保有率は、最も高い 15～29 歳でも 20%であり、平均 13.3%と全年齢層で極めて低かった。特に 50～59 歳で 3.3%、60 歳以上で 10%と高齢層での有効感染防御抗体保有率が低く、流行が危惧された。

一方、山形系統の B/上海/33/2003 株に対する有効感染防御抗体保有率は平均 22%であり、B/山東/7/97 株と比較すると 5～19 歳で有効感染防御抗体保有率は高いが、A 型と比較すると全年齢層で低い傾向であった。特に、60 歳以上の保有率が極めて低く、本株に対する注意が必要であると考えられた。

### 4) 過去 3 年間の有効感染防御抗体保有率の年次比較

過去 3 年間の有効感染防御抗体保有率を A (H1) 型、A (H3) 型、B 型 (ビクトリア系統) および B 型 (山形系統) で比較した (図 2)。

A (H1) 型は、10～14 歳の年齢層以外はほぼ年次ごとの変化なく推移していた。10～14 歳の年齢層は、2002 年度の調査でも若年層の中では保有率が低く、2003 年度の調査ではさらに低下してきており、注意が必要と考えられた。しかし、全体的には、若年層で抗体保有率が高く、20 歳以降に急激に低下する傾向が続いていた。A (H3) 型は、調査している株の中で最も高い保有率を保っているものの、20 歳以降で抗体保有率が低下する傾向が続いていた。

B 型は毎年調査に用いる抗原が異なるため正確な比較はできないが、A 型と比較すると全体的に低く、特に、ビクトリア系統では、毎年、調査対象株の中では一番低い保有率となっていた。現在、B 型の流行の主流になっているビクトリア系統株は、わずか 2 シーズン前の 2001/02 シーズンから主流となってきたため、多くの年齢層においていまだ十分な自然免疫を獲得していないと思われる。若年層を中心に抗体保有率は上昇しつつある

が、今後も、ワクチン接種による免疫の獲得を積極的に図っていく必要があると考えられた。また、山形系統は、近年は流行の主流ではないためワクチン株に採用されておらず、今後、保有率が低下していく可能性もあり、保有率の推移を注意深く見守る必要がある。

保有率のピークは A (H1) 型で 5～9 歳、A (H3) 型で 10～14 歳、B 型 (ビクトリア系統) で 15～29 歳、B 型 (山形系統) で 10～19 歳と若年層のなかでも型ごとにばらつきがあった。また、高齢層になるに伴い、抗体保有率が低くなる傾向もみられた。2001 年 11 月より、65 歳以上の高齢者を中心としたハイリスクグループに

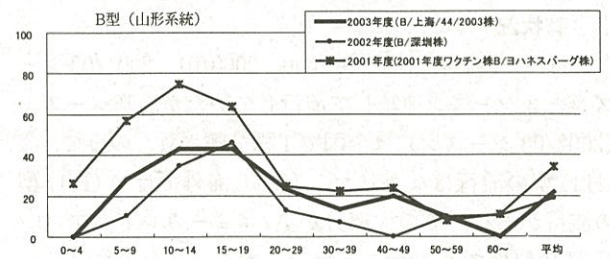
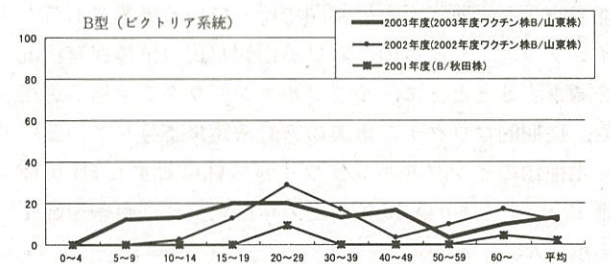
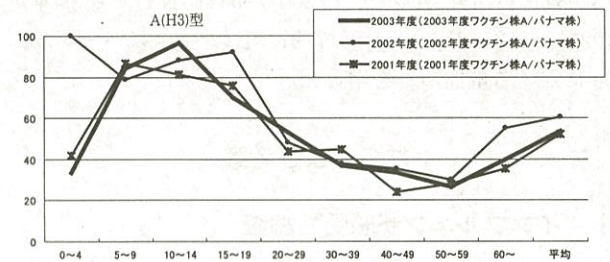
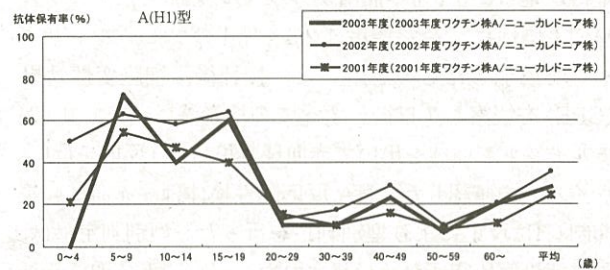


図 2 有効感染防御抗体保有率の年次比較

対して、インフルエンザワクチンが一部公費負担の定期接種（二類疾病）に変更された結果、ワクチン株に対しては60歳以上の年齢層では、50～59歳の年齢層と比較すると抗体保有率は高い傾向にある。しかし、前年度の60歳以上の年齢層の結果と比較するとA(H1)型は同程度、A(H3)型およびB型では前年度より低下しており、今後もワクチン接種を積極的に呼びかけていく必要がある。さらに、ワクチン株に対する抗体保有率では、公費負担となっていない50～59歳の年齢層で特に保有率が低くなっていたことから、60歳以上の高年齢層のみならず、これらの年齢層にも積極的にワクチン接種を呼びかける必要がある。

本シーズンは、重症急性呼吸器症候群(SARS)や高病原性鳥インフルエンザ等が注目される一方、その影響でインフルエンザワクチンに対する関心も高まったシーズンであった。昨冬にSARSがアジアを中心に世界的に流行したが、SARSとインフルエンザの初期症状が似ており区別が付きにくい<sup>3)</sup>ため、SARS発症の可能性を絞り込む効果を期待して、インフルエンザワクチンの接種が推奨された。また本シーズン、高病原性鳥インフルエンザが国内で発生したが、インフルエンザワクチンの接種により、通常ヒトインフルエンザ発症時に、トリ型インフルエンザウイルス感染の可能性を判別でき、また、ヒト型とトリ型ウイルスのヒトへの同時感染による新型インフルエンザ出現の可能性を減らすこともできるとしている<sup>4)</sup>。このように、呼吸器感染症全般に対する予防対策のひとつとして、今後もインフルエンザワクチン接種を積極的に行っていくことが重要である。

## 2. インフルエンザ患者発生状況

インフルエンザの一定点医療機関当たりの患者報告数の推移を図3に示した。本シーズンは1月第1週に、流行のはじまりとされる一定点当たりの患者数が1人を越え、その後急激に患者数が増加し、第5週には40.3人となりピークを迎えた。その後、第12週に定点当たり1人以下となり、流行は終息へ向かった。過去5年間では昨シーズン<sup>5)</sup>に次ぐ規模の流行であった。

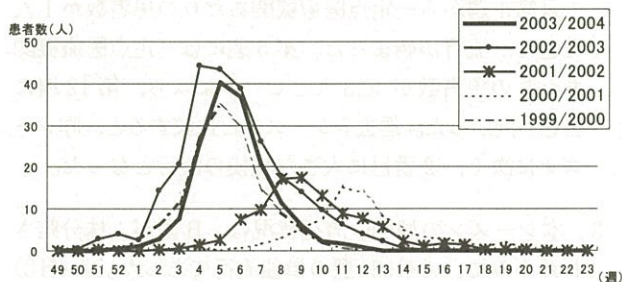


図3 インフルエンザの一定点医療機関当たりの週別患者報告数

## 3. インフルエンザウイルス分離状況

### 1) 分離数および流行型

感染症発生動向調査における病原体定点で採取された散発のインフルエンザ患者、および学校での集団かぜ発生時の患者の咽頭ぬぐい液からインフルエンザウイルスの分離を行った。合計で232検体を調査したところ、174検体からインフルエンザウイルスが分離された。本シーズンは、A(H1)型は分離されず、A(H3)型が173株、B型が1株分離された。近年は、2種類または3種類の型の混合流行が多く(表1)、A(H3)型単独の流行は1997/98シーズン以来であった。全国のインフルエンザウイルス分離報告でも、B型は全体の5%程度にとどまりA(H3)型が流行の主流であった。A(H1)型は長野県と埼玉県で合計3株分離されたのみであった。

表1 シーズン別インフルエンザウイルス分離株数

型	1999/2000	2000/2001	2001/2002	2002/2003	2003/2004
A(H1)	63(70.0)	52(34.7)	54(30.9)	0(0.0)	0(0.0)
A(H3)	27(30.0)	8(5.3)	79(45.1)	167(53.2)	173(99.4)
B	0(0.0)	90(60.0)	42(24.0)	147(46.8)	1(0.6)
計	90(100)	150(100)	175(100)	314(100)	174(100)

( ): %

### 2) 週別分離状況

集団かぜを除いた週別インフルエンザウイルス分離状況を図4に示した。本シーズンは、1月第1週にA(H3)型が分離され、第4週をピークに第12週まで分離された。B型は第6週に1株分離された。全国の週別インフルエンザウイルス分離報告でも、第4週がA(H3)型の分離のピークとなっており、山梨県の分離状況も同じ推移を示した。B型は、2月上旬(第6週)以降、多く分離されはじめており、本県で第6週に分離されたB型1件は比較的流行の早い時期の感染例であると考えられた。また、B型は本県では1件分離されたのみ

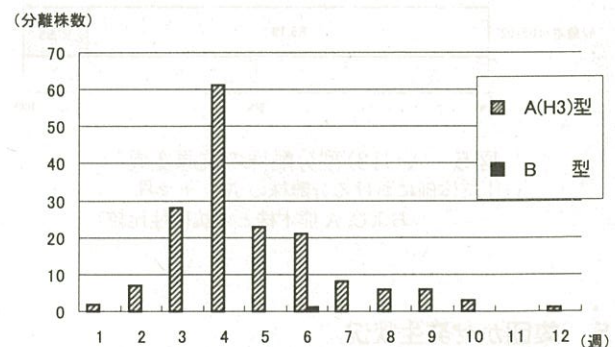


図4 週別インフルエンザウイルス分離状況

で大きな流行になっていないが、全国でも B 型の分離株数が 10 株以内の都府県が多く、大きな流行には至っていない。

#### 4. 分離ウイルスの抗原性

A (H3) 型分離株の抗原性を、2 種類の標準抗血清 (A/パナマ/2007/99 株および A/熊本/102/02 株に対する抗血清) を用いて調べた (図 5)。分離株の標準抗血清に対する反応性は、HI 価として  $2^n$  として表した。A パナマ株および A 熊本株の HI 価と比較して、分離株の HI 価が 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考えられる。A パナマ株は本シーズンのワクチン株であり、A 熊本株は A パナマ株の変異株である。国立感染症研究所の詳細な抗原分析では、昨シーズンの全国の分離株のうち、変異株の占める割合は約 60% にのぼり<sup>6)</sup>、その多くが A 熊本株類似株であった。

本県における A (H3) 型分離株の HI 価は、A パナマ株の HI 価に対して 2 倍以内の株が 3.5%、4 倍の株も 21.4% にとどまり、8 倍以上の変異株が 75.1% と半数以上を占めた。一方、A パナマ株変異株である A 熊本株に対しては、2 倍以内の株が 86.1% と大部分を占めた。昨シーズンの本県における A (H3) 型分離株は、A パナマ株に対して 2 倍以内の株が 98.8% を占めていたが、本シーズンは 3.5% に激減していることから、本シーズンから A パナマ株に変わり、A 熊本株類似株が急速に浸淫したと考えられた。

本シーズン 1 株のみ分離された B 型は、山形系統の B ヨハネスバーク株類似株であった。

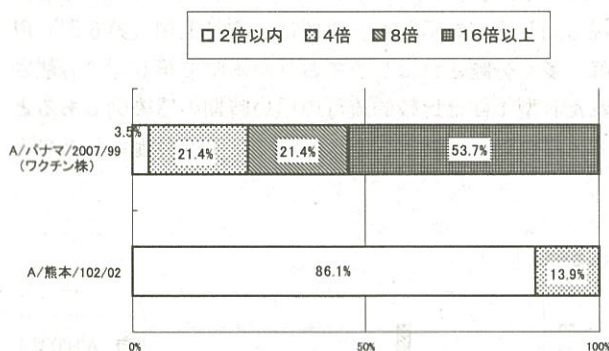


図 5 A (H3) 型分離株の抗原変異 (HI 抗体価における分離株の A パナマ株および A 熊本株との抗原性比較)

#### 5. 集団かぜ発生状況

本県では、集団かぜ発生時に県内初発および他県と接する大月、吉田、葦崎、身延の 4 保健所管内の初発小中

学校を対象に、咽頭ぬぐい液、急性期および回復期ペー血清によるウイルス検索を実施している。

本シーズンは 4 保健所管内で 1 月第 4 週 (20 日および 23 日) に集団かぜの発生があり、検査を実施した (表 2)。

表 2 集団かぜ発生状況

検体採取月	保健所名	咽頭ぬぐい液		ペー血清		結果
		検体数	陽性数	検体数	陽性数	
1月20日	身延	5	3	4	4	A(H3)型
1月20日	大月	10	2	8	7	A(H3)型
1月23日	吉田	8	1	6	6	A(H3)型
1月23日	葦崎	14	1	9	4	A(H3)型

県内初発は 1 月 20 日に身延保健所管内 A 中学校および大月保健所管内 B 小学校で発生し、ともに A (H3) 型が分離された。その後、1 月 23 日に吉田保健所管内 C 小学校および葦崎保健所管内 D 小学校で同じく A (H3) 型の集団かぜが発生した。また、全ての事例で、それぞれ分離された株と同じ型に対する抗体の有意な上昇がみられた。

今シーズンは、1 月第 4 週に 4 保健所管内の初発学校の発生時期が集中しており、インフルエンザ患者発生状況のピークおよびインフルエンザ分離状況のピークとほぼ一致していることから、この時期に急速に流行が広まったと考えられた。

#### ま と め

1. インフルエンザ感受性調査の結果、インフルエンザウイルスに対する抗体保有率は、全年齢層において A 型、特に A (H3) 型が高く、B 型で低い傾向であった。年齢層別では、年齢が高くなるにしたがって低下する傾向にあり、特に 50~59 歳で低かった。ワクチン接種を積極的に行い、抗体保有率の向上を図っていくことが重要である。
2. 山梨県内の本シーズンのインフルエンザの流行は、1 月第 1 週から一定点医療機関あたりの患者数が 1 人を越え、流行が始まった。第 5 週には一定点医療機関あたりの患者数が 40.3 人とピークになり、第 12 週に終息へ向かった。過去 5 シーズンと比較すると、昨シーズンに次ぐ、2 番目に大きな規模の流行となった。
3. 本シーズンの型別の流行状況は、B 型が 1 株分離されたのみで、A (H3) 型の単独流行であった。A (H3) 型は、1 月第 1 週に分離されはじめ、第 4 週をピークに第 12 週まで合計 173 株分離された。

