

# 2001/2002 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 浅川洋美\*<sup>1</sup> 金子通治  
町田篤彦 小澤 茂 井上利男\*<sup>2</sup> 小松史俊\*<sup>3</sup>  
若尾 朗\*<sup>4</sup> 武井治郎\*<sup>5</sup> 金丸豊子\*<sup>6</sup>

Prevalence of Influenza Occured  
in Yamanashi Prefecture in 2001/2002 Season

Yoko OISHI, Hiroshi SHIMAMURA, Hiroyoshi ASAKAWA,  
Michiharu KANEKO, Atsuhiko MACHIDA, Shigeru OZAWA,  
Toshio INOUE, Fumitoshi KOMATSU, Akira WAKAO,  
Haruo TAKEI and Toyoko KANAMARU

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。本症は乳幼児から高齢者まで幅広い年齢層で罹患するが、特に高齢者の重症化<sup>1)</sup>、乳幼児の脳症等<sup>2)</sup>が社会的問題となっている。1994年に児童の集団予防接種が中止され、唯一の予防手段であるワクチンの接種率が激減した。しかし近年ではインフルエンザワクチンによる感染予防効果が再評価され、厚生労働省は平成13年11月に予防接種法の一部改正を行い、重症化が懸念される高齢者を対象に一部公費でのワクチン接種が実施されることになった。また、乳児を中心として発症し、致死率の高いインフルエンザ脳症については、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸等の解熱剤投与が、脳症の重症化に関与している可能性が示唆された<sup>3)</sup>。

臨床では、アマンタジンやノイラミニダーゼ阻害剤が開発され、抗ウイルス薬が相次いで承認された。その結果、インフルエンザは対症療法のみならず、直接治療可能なウイルス感染症となった。治療には発症早期での投薬が必要となり、短時間でウイルス抗原を検出できるインフルエンザ迅速診断キットも導入され、従来の流行時期や臨床症状のみでの診断、治療から大きく変換しつつある。

本報では、山梨県住民のシーズン前における抗体保有状況（インフルエンザ感受性調査）と、今シーズンのイ

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検討したので報告する。

## 材料および方法

### 1. 検査対象

インフルエンザ感受性調査は、2001年7月から10月にかけて調査目的に同意した山梨県住民280名から採血した血清を対象とした。

ウイルス分離は、2002年1月から4月に県内4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、集団発生では、集団かぜの発生した県内の5小中学校の患者から採取された咽頭ぬぐい液を対象とした。

集団かぜ発生時の血清学的検査は、急性期および回復期血清を用いた。

### 2. インフルエンザ感受性調査

抗原には、今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/ヨハネスバーグ/5/99の3株に、B/秋田/27/2001を加えた4種類のインフルエンザ株を用い、これらの株に対する血清中の赤血球凝集抑制(HI)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Hanks液で培養細胞を30分間陽イオン処理した後、患

\* 1: 現 山梨県食肉衛生検査所

\* 2: 井上内科小児科医院

\* 3: 小松小児科医院

\* 4: 若尾小児科医院

\* 5: 武井クリニック

\* 6: 山梨県立中央病院



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CPEの有無に関わらず、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)反応を行い型別判定を行った。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[インフルエンザ感受性調査に用いた4種類のインフルエンザ株およびA/モスクワ/13/98(H1N1)株に対する抗血清]を用いた。

## 結果および考察

### 1. インフルエンザ感受性調査

4種類のインフルエンザウイルス株に対する、山梨県民のシーズン前の抗体保有状況を調べ、HI抗体価10倍以上および40倍以上の年齢別陽性率を図1に示した。

#### 1) インフルエンザウイルス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(H1N1)株は、1999/2000および2000/2001シーズンの主流行株であり、昨シーズンに引き続き今シーズンのワクチン株として使用された<sup>4)</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、5~19歳では40~55%と高かったが、5歳未満および20歳以上で20%以下と低く、これらの年齢層での流行に注意が必要であると考えられた。

#### 2) インフルエンザウイルスA(H3N2)香港型に対する抗体保有状況

A/パナマ/2007/99(H3N2)株は、昨シーズンの主流行株であり、昨シーズンに引き続き今シーズンのワクチン株として使用された。A(H3N2)香港型ウイルスの主流行株の抗原性は、1997年のA/シドニー/5/97(1998/99、1999/2000シーズンのワクチン株)以降大きな変化はしていないため、この株に対する自然免疫を多くの年齢層で獲得していると考えられる。その結果、有効感染防御抗体保有率は平均で52.1%と高く、本株類似ウイルスが今シーズンの主流行株であれば、大きな流行とはならないと推測できた。しかし、40歳以上の有効感染防御抗体保有率がやや低く、この年齢層では注意が必要と考えられた。

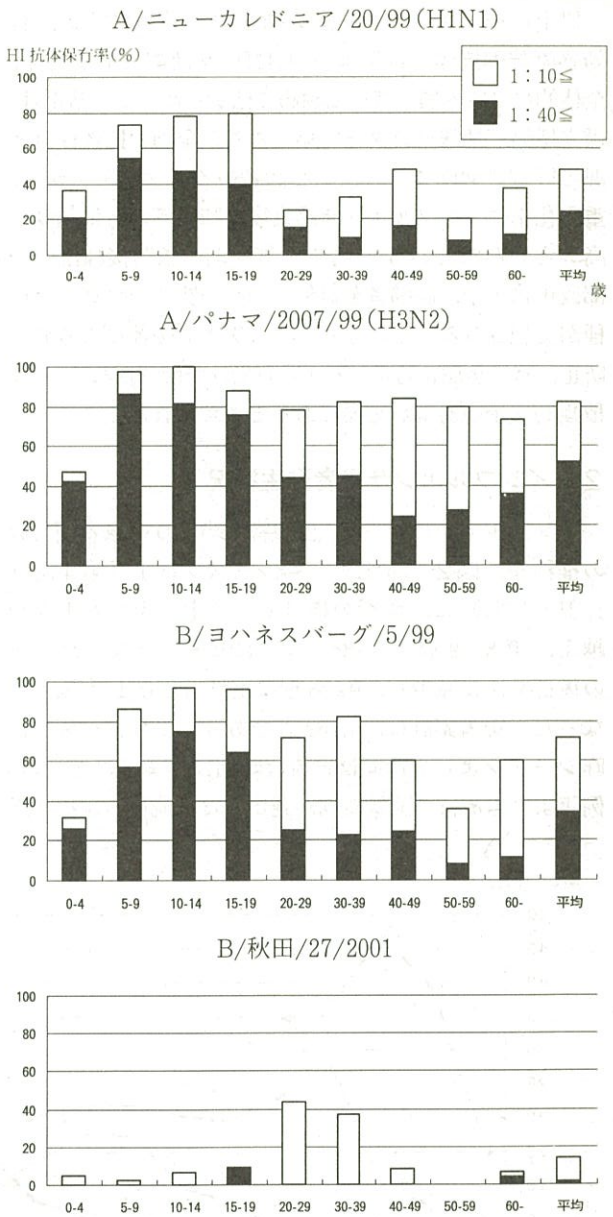


図1 年齢層別インフルエンザ HI 抗体保有率

#### 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系統に大きく分類される。山形系統であるB/ヨハネスバーグ/5/99株は、昨シーズンの主流行株B/四川/379/99の類似株であり、今シーズンのワクチン株として使用された。有効感染防御抗体保有率は、5~19歳では55~75%と高かったが、その他の年齢層では25%以下と低く、流行が予測された。

一方、B/秋田/27/2001株はビクトリア系統株であるが、この株に対する有効感染防御抗体保有率は全年齢層で極めて低かった。昨シーズン、ビクトリア系統株も全国的には少数ながら分離され、また非流行期である夏期に、ビクトリア系統株が分離されたことなどから<sup>4,5)</sup>、この系統のウイルスの流行に注意が必要であると考えられた。



以上の結果から、ワクチン株3株と比較すると、有効感染防御抗体保有率はA(H1N1)ソ連型で最も低く、全体的には成人層、特に高齢層で低かった。この結果は、国立感染症情報センターで集計された全国の抗体保有状況と同様の傾向であった。高齢者のインフルエンザは、重症化率やインフルエンザ感染後の肺炎等の合併頻度が高いといわれている<sup>6)</sup>。今シーズン前の予防接種法の一部改正により、高齢者を対象に一部公費でのワクチン接種が実施されることになった。ワクチン接種による発病防止、特に重症化防止に対する有効性が確認されており、積極的な予防対策が必要であると考えられた。

## 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2に示した。今シーズンは1月第4週(1/21~1/27)に、流行の指標である定点当たり1人を越え、第8、9週(2/18~3/3)にピークとなった。その後穏やかに減少し、第18週に定点当たり1人以下となった。患者累計は、4,159人であった。今シーズンは昨シーズンより2週間ほど流行時期は早まったものの、例年よりも流行の開始時期が遅かった。流行の規模も過

去最低であった昨シーズンに次ぐ小さな規模であり、大きな流行には至らなかった。

## 3. インフルエンザウイルス分離状況

### 1) 分離数および型別

今シーズンの分離株数は、集団発生を含め175株であった。型別にみると、A(H3)型が79株と一番多く、全体の45.1%を占め、A(H1)型が54株(30.9%)、B型が42株(24.0%)であり(表1)、昨シーズン同様3つの型の混合流行であった。しかし、昨シーズンはA(H3)型が全体の5.3%と少なく<sup>8)</sup>、比較的偏った混合流行であり、今シーズンの混合流行と若干の違いがみられた。

### 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3に示した。今シーズン最初のインフルエンザウイルス分離は、第2週(1/7~1/13)のA(H3)型であった。第6週(2/4~2/10)からA(H3)型が本格的に分離されはじめ、A(H1)型、A(H3)型ともに第8週(2/18~2/24)が分離のピークとなった。A(H1)型は第11週(3/11~3/17)に終息し、B型は第8週(2/18~

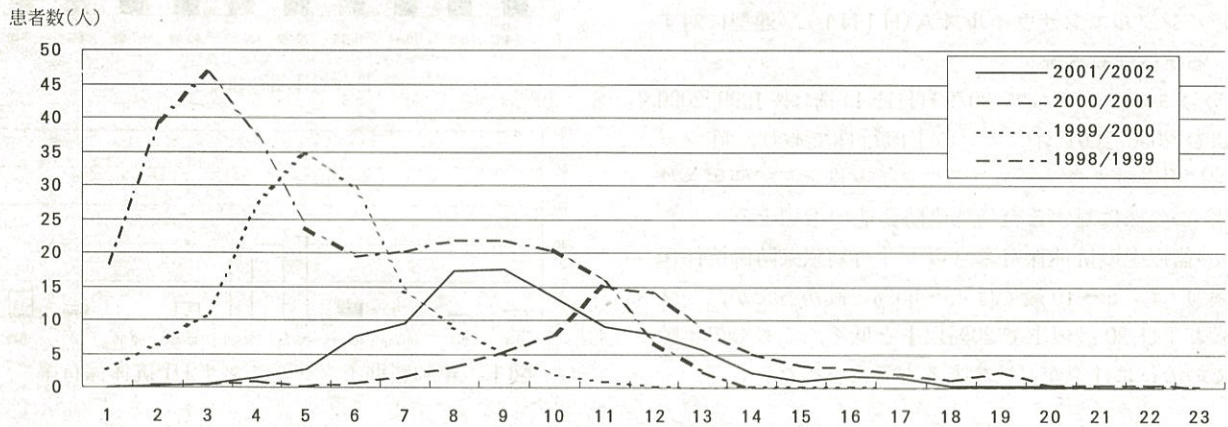


図2 インフルエンザの一定点医療機関当たりの週別患者報告数

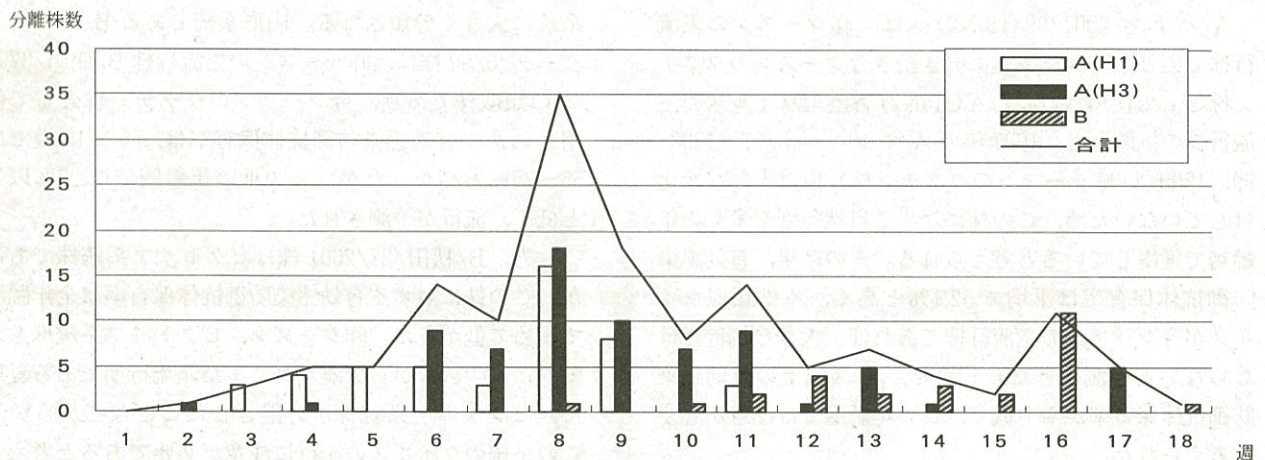


図3 週別インフルエンザウイルス分離状況



2/24) から分離されはじめた。B 型の分離ピークはそれほど大きくないが第 16 週 (4/15~4/21) であり、A 型のピークから遅れること 1 ヶ月以上であった。本県の過去 5 シーズンでは、B 型の流行は 1 年おきにみられ、2 シーズン連続して流行したことはなかった (表 1)。昨シーズンが流行のシーズンであったが、今シーズンはそのサイクルが崩れ、B 型も含めた混合流行となった。また、昨シーズンは B 型が最も流行し、シーズン全般にわたって分離されたが、今シーズンの B 型は後半に偏って分離された。

全国の週別インフルエンザウイルス分離報告数は第 6 週がピークになっており、本県に比べて 2 週間ほど早かった。B 型は、全国的には第 4 週から分離が急増しているのに対し、本県では 1 ヶ月ほど遅れた第 7 週の集団発生ではじめて分離された。

本県でのウイルス分離およびインフルエンザ患者発生状況のピークは第 8 週であり、この時期に主に分離された A (H1) 型および A (H3) 型が流行の主要ウイルスであると予測できた。

### 3) 分離ウイルスの抗原性

A 型分離株の、ワクチン株 [A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1) および A/パナマ/2007/99 (H3N2)] 抗血清の HI 価に対する抗原分析の結果を図 4 に示した。

表 1 シーズン別インフルエンザウイルス分離株数 (%)

型	1996/1997	1997/1998	1998/1999	1999/2000	2000/2001	2001/2002
A(H1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	63(70.0)	52(34.7)	54(30.9)
A(H3)	24(57.1)	73(97.3)	56(44.4)	27(30.0)	8(5.3)	79(45.1)
B	18(42.9)	2(2.7)	69(54.8)	0(0.0)	90(60.0)	42(24.0)
計	42(100)	75(100)	126(100)	90(100)	150(100)	175(100)

A (H1) 型および A (H3) 型分離株は、各ワクチン株に対して 2 倍以内の変異がそれぞれ 55.5%, 87.4%であった。4 倍以内の変異でみると A (H1) 型で 94.4%, A (H3) 型では 98.8%を占めている。よって、今シーズンの分離株はワクチン株である A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1) および A/パナマ/2007/99 (H3N2) 株に抗原性が類似していたことが明らかとなった。昨シーズンもこの 2 株との反応性が高く、2 年連続してワクチン株と抗原的に類似した株が流行したと考えられた。

一方 B 型分離株の場合、B/ヨハネスバーグ/5/99 および B/秋田/27/2001 株抗血清による HI 価から、すべての分離株で 8 倍以上の変異がみられ、抗原性が大きく異なった変異株が流行したと考えられた。さらに、ほとんどの分離株が、系統の異なる B/ヨハネスバーグ/5/99 と B/秋田/27/2001 両抗血清と、ともに低い反応性を示していた。反応性が低い点は全国的な傾向であるようだが、ピクトリア系統に近いという報告もあり<sup>9)</sup>、さらなる解析が必要であると考えられた。

### 4) 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血清による病因検索を実施している。

今シーズンは県内初発であった石和保健所管内を含めた合計 5 保健所管内で第 5 ~ 8 週の間には検査が実施された。

県内初発は 1 月 30 日の石和保健所管内 A 小学校であり、9 名中 5 名から A (H1) 型が分離された。以降、2 月 4 日に大月保健所管内 B 小学校で 10 名中 9 名から A (H3) 型が分離された。2 月 13 日には吉田保健所管内 C 中学校で 7 名中 5 名から B 型、残り 2 名から A (H1) 型が分離され、B 型および A (H3) 型の混合流行による集団かぜとなった<sup>10)</sup>。さらに 2 月 19 日に葦崎保健所管

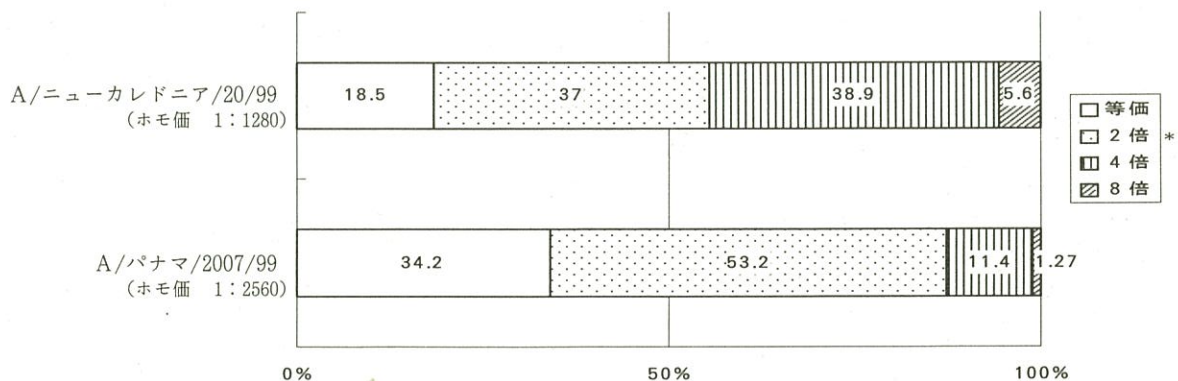


図 4 HI 価における A 型分離ウイルス株とワクチン株との抗原性比較

\* : ホモ価に対する分離株 HI 抗体価の抗原性変異

内D小学校で7名中6名からB型が分離された。同日の身延保健所管内E中学校の場合では、ウイルスは分離されなかったが、血清学的検査により5名中2名にA(H3)型の4倍以上の有意な抗体価の上昇がみられた。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。

## ま と め

1. インフルエンザ感受性調査の結果、インフルエンザワクチン株に対する抗体保有率は、若年層では高いが高齢者を中心とした成人層での抗体保有率が低く、注意が必要であると考えられた。また、ビクトリア系統株(B/秋田/27/2001)の抗体保有率が極めて低く、特に流行が危惧された。
2. 山梨県内の今シーズンのインフルエンザの流行は、1月第2週よりはじまり、4月下旬に終息した。患者発生数は、約4,000人と流行規模の小さかった昨シーズンに次ぐ、小規模の流行であった。
3. 今シーズンの型別の流行状況は、A(H1)型は3シーズン連続の流行、1999/2000シーズンまで4年連続して流行したA(H3)型が1シーズンぶりの流行、さらにB型は2シーズン連続の流行となり、3つの型の混合流行であった。流行の主要ウイルスは、A(H1)型およびA(H3)型であった。
4. 抗原分析の結果、A(H1)型およびA(H3)型はワクチン株と抗原的に類似した株が流行し、B型はワクチン株およびB/秋田/27/2001とは異なる株が流行したことが推測された。
5. 集団かぜ5事例は、A(H1)型およびB型が各1件、

A(H3)型が2件、B型とA(H1)型の混合感染が1件であった。

## 謝 辞

検体採取に御協力いただいた県内医療機関の諸先生、健康増進課および各保健所地域保健課、長寿健康課の方々に深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) 加地正郎ら：J.Natl.Inst.Public Health, 48, 302~307 (1999)
- 2) 鈴木幹三ら：臨床検査, 46, 151~161 (2002)
- 3) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課：病原微生物検出情報月報, 22, 312~315 (2001)
- 4) 田代真人：病原微生物検出情報月報, 22, 217~219 (2001)
- 5) 下地実夫ら：病原微生物検出情報月報, 22, 168~169 (2001)
- 6) 亀山妙子ら：病原微生物検出情報月報, 22, 198 (2001)
- 7) 池松秀之ら：感染症誌, 72, 60~65 (1998)
- 8) 浅川洋美ら：山梨衛公研年報, 44, 44~47 (2001)
- 9) 新開敬行：東京都微生物検査情報, 23, 1 (2002)
- 10) 浅川洋美ら：病原微生物検出情報月報, 23, 92~93 (2002)