

愛媛県における 2000 / 2001 シーズンのインフルエンザの流行

山下育孝 吉田紀美 近藤玲子 大瀬戸光明 浅井忠男 井上博雄

Epidemiological Study on Influenza in Ehime Prefecture during The 2000/2001 Season

Yasutaka YAMASHITA, Kimi YOSHIDA, Reiko KONDO,
Mitsuaki OSETO, Tadao ASAI, Hiroo INOUE

An epidemic of influenza during the 2000/2001 season in Ehime prefecture was due to mixture of three types viruses. Isolation of influenza viruses began late in January 2001 and continued until May 2001, and 173 strains of type B, 25 strains of type A(H1N1) and 16 strains of type A (H3N2) were isolated during the epidemic period. The majority of type B showed a similar HA antigenicity to variant strain B/Sichuan/379/99. Most of type A (H1N1, H3N2) showed a similar HA antigenicity to the respective vaccine strain.

HI test of 231 sera collected from residents before this epidemic was conducted. The HI antibody prevalence rate ($\geq 1:40$) against vaccine strain B/Yamanashi/166/98 was from 37 to 65 percent for ten to thirty-nine of age groups, but that against epidemic strain B/Ehime/32/2001 was quite low in all age groups tested

Keywords: influenza virus, epidemic, HI antibody,

はじめに

1999 年 4 月に施行された感染症新法では、インフルエンザは、定点把握の 4 類感染症に分類されているが、患者発生数を迅速に把握するため、特別にインフルエンザ定点が設置された。このことは、感染症の中でも特に重要視されていることを物語っている。また、1997 年の香港での新型インフルエンザ (AH5N1) の出現¹⁾、インフルエンザを原因とする老人施設等における高齢者の死亡²⁾、小児のインフルエンザ脳症の重症例^{3,4)}等、国民のインフルエンザに対する関心が急速に高まっている。

インフルエンザは、インフルエンザウイルスの感染によって起こる急性の呼吸器感染症で、毎年冬季を中心に流行する。しかし、その流行形態は年によって異なり、近年は、Aソ連型とA香港型、A香港型とB型等の混合流行を示すことが多い^{5,6)}。

2000 / 2001 シーズンのインフルエンザの流行は、始まりが例年に比べ遅く、比較的小規模であった。しかし、3 種類のウイルスがほぼ同時に流行する稀な流行形態を示した。全国的にもほぼ同じ傾向が見られた⁷⁾。そこで、我々は、今シーズンの流行状況を明らかにするため、ウイルス学的、疫学的解析を行ったので報告する。

材料と方法

1. 検査材料

2000 年 11 月から 2001 年 5 月の間に、定点医療機関等において、急性気道疾患あるいはインフルエンザ様疾患と診断された患者から採取された咽頭拭い液、鼻腔吸引液 792 検体、愛媛県内の小中学校で発生した集団かぜの患者から採取されたうがい液 55 検体と 16 人のペア血清および 2000 年 9 月から 10 月の間に、松山市およびその周辺地域の一般住民から採取した感染症流行予測調査事業用血清 231 検体を検査に用いた。

2. ウイルス分離と同定

インフルエンザウイルスの分離には、MDCK 細胞を用いた。CPE 陽性のものについて、HA 価測定後、WHO のプロトコール⁸⁾に従って、国立感染症研究所より分与されたフェレット感染血清を用いた HI 試験により型別同定を行った。

3. PCR 法による同定

フェレット感染血清を用いた HI 試験により型別同定できなかった株については、山下ら⁹⁾および清水ら¹⁰⁾の方法を一部改変した RT-PCR 法で同定を行った。

4. 血清抗体価測定

前記のプロトコールに従って HI 抗体価を測定した。抗原には、ワクチン株の A / New Caledonia / 20 / 99

(Aソ連型), A/Panama/2007/99(A香港型), B/Yamanashi/166/98, B/Shangdong/07/97とA/Moscow/13/98(Aソ連型)および今シーズンの分離株であるB/Ehime/32/2001, B/Ehime/170/2001を用いた。なお, 分離株はいずれもMDCK細胞で2代継代後, その遠心上清を抗原とした。血球は0.5%ニワトリ赤血球を用いた。

結 果

1. 週別の患者発生数とインフルエンザウイルス検出数の推移

2000/2001シーズンにおける患者発生数とウイルス検出数の推移を図1に示した。

愛媛県感染症発生動向調査事業における患者報告数は, 2001年の第6週(2月中旬)から増加し始め, 第11週(3月中旬)に1477人でピークとなった。その後減少し

たが, 第21週(5月下旬)まで散発的に患者発生が見られた。

ウイルス分離では, 2001年の第3週にAソ連型とA香港型が初めて検出された後, Aソ連型は第15週(4月12日), A香港型は第20週(5月14日)まで散発的に検出された。B型は第6週から検出され始め, 第11週(43株)をピークとし, その後減少したが, 第21週(5月25日)まで検出された。

2. 集団発生状況

2000/2001シーズンの集団かぜの発生状況は, 2月5日の松山市内の中学校からの報告を皮切りに, 休校および学年, 学級閉鎖が30施設で患者数は3488人であった。届出のあったこれらの施設のうち6施設について, ウイルス分離検査を行った。また, 一部の施設は患者ペア血清を用いた抗体検査を実施した(表1)。その結果, 6施設患者55名中19名からB型インフルエンザウイルスが

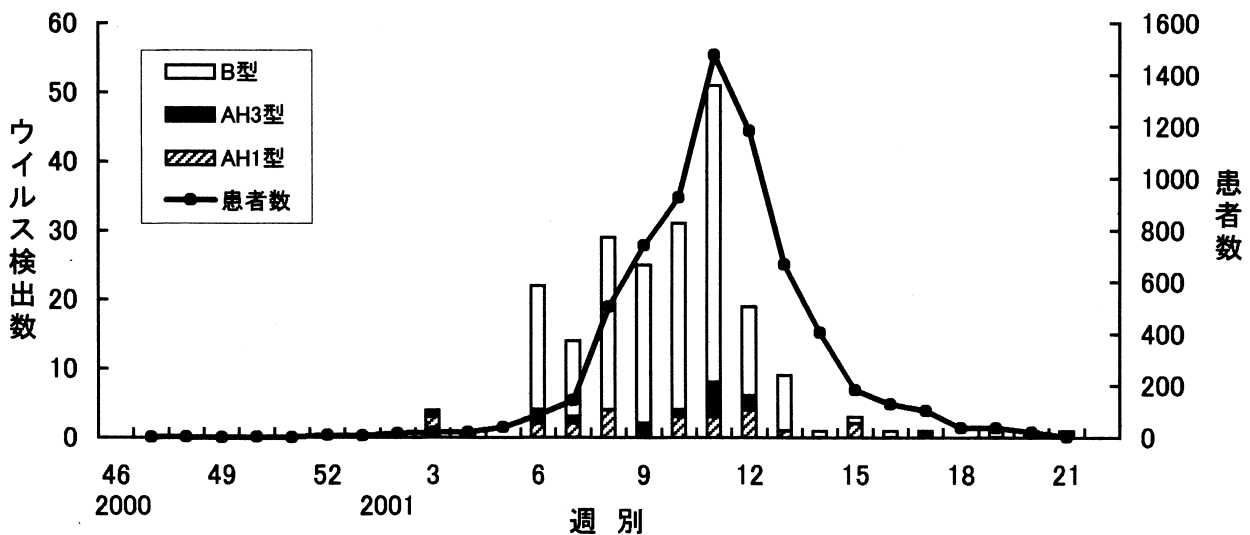


図1 週別の患者発生数とインフルエンザウイルス検出数の推移

表1 インフルエンザ様疾患集団発生事例の検査結果

施設名	ウイルス分離結果					血清検査結果				
	採取日	検査数	Aソ連型	A香港型	B型	採取日	検査数	Aソ連型	A香港型	B型
K 中学校 (松山市保健所)	2月6日	6			3	2月6日	6			4
F 小学校 (松山中央保健所)	2月23日	10			1	2月20日	10			5
W 小学校 (宇和島中央保健所)	3月5日	10			3	2月23日				
S 中学校 (八幡浜中央保健所)	3月12日	10			9	3月12日	-			-
S 中学校 (今治中央保健所)	3月15日	10			2	-	-			-
K 中学校 (大洲保健所)	3月13日	9			1	-	-			-
合計		55			19		16			9

検出された。また、血清検査を実施した2施設16名中9名はB型インフルエンザウイルスに対して有意な抗体上昇が認められた。

3. 分離ウイルスの抗原性

2000/2001シーズン中に分離されたインフルエンザウイルスは214株で、内訳は、B型が最も多く173株(80.8%)、次いでAソ連型が25株(11.7%)、A香港型が16株(7.5%)であった。Aソ連型ウイルスは、ホモのA/New Caledonia/20/99とHI価が同じかあるいは、HI価で2~4倍程度低い株が23株、8倍程度低い株が2株分離された。A香港型ウイルスは、すべてA/Panama/2007/99のHI価と同じかあるいは2倍程度低い類似株であった。B型は、ホモのB/Yamanashi/166/98からHI価で4倍程度低い株が7株、8倍以上変異した株が162株分離された。さらに、フェレット感染血清とまったく反応せずRT-PCR法でB型と同定された株が4株分離された(表2)。

また、シーズン中に分離されたインフルエンザウイルス株の一部については、国立感染症研究所で詳細な抗原解析が行われた。Aソ連型ウイルスの抗原解析の結果は

表3に示したとおりで、供試した3株は、ワクチン株のA/New Caledonia/20/99類似株であった。

A香港型ウイルスの抗原分析の結果を表4に示した。A/Ehime/32/2001は、ワクチン株A/Panama/2007/99に抗原性が近似した1998/1999、1999/2000シーズンのワクチン株であるA/Sydney/05/97に類似した抗原性を示した。

B型ウイルスの抗原分析の結果を表5に示した。実施した10株は、すべてワクチン株B/Yamanashi/166/98からHI価で4倍程度異なるB/Sichuan/379/99類似株であった。

4. 流行前の住民のHI抗体保有状況

年齢区分別のHI抗体価1:40以上の抗体保有状況を図2、3に示した。A/New Caledonia/20/99に対するHI抗体保有率は、5~9歳と30~39歳が約50%で最も高く、10~19歳の学童においては20~30%と低率で、50歳以上では0%であった。

A/Moscow/13/98に対しては、0~4歳で12%、40歳以上で5~16%と低率であったが、5~39歳の年齢層で56%以上の抗体保有が見られ、特に10~19歳で

表2 PCR法でB型と同定した分離株の抗原性

ウイルス抗原	フェレット感染血清				
	A/NEW CALEDONIA /20/99	A/MOSCOW /13/98	A/PANAMA /2007/99	B/YAMANASHI /166/98	B/SHANGDONG /07/97
A/NEW CALEDONIA/20/99	<u>640</u>	10	<10	<10	<10
A/MOSCOW/13/98	<10	<u>640</u>	<10	<10	<10
A/PANAMA/2007/99	<10	<10	<u>640</u>	<10	<10
B/YAMANASHI/166/98	<10	<10	<10	<u>640</u>	<10
B/SHANGDONG/07/97	<10	<10	<10	<10	<u>80</u>
B/EHIME/168/2001	<10	<10	<10	<10	<10
B/EHIME/169/2001	<10	<10	<10	<10	<10
B/EHIME/170/2001	<10	<10	<10	<10	<10
B/EHIME/172/2001	<10	<10	<10	<10	<10

表3 Aソ連型ウイルス分離株の抗原解析

ウイルス抗原	フェレット感染血清						
	A/BEIJING /262/95	A/HARBIN /04/97	A/NEW CALEDONIA /20/99	A/FUKUOKA-C /86/2000	A/MOSCOW /13/98	A/YOKOHAMA /24/2000	A/HIROSHIMA /275/99
A/BEIJING/262/95	<u>1280</u>	1280	640	80	80	20	640
A/HARBIN/04/97	320	<u>1280</u>	320	160	160	80	640
A/NEW CALEDONIA/20/99	40	320	<u>640</u>	160	20	10	640
A/FUKUOKA-C/86/2000	10	40	80	<u>1280</u>	<10	<10	160
A/MOSCOW/13/98	20	80	10	40	<u>1280</u>	1280	10
A/YOKOHAMA/24/2000	10	20	10	20	2560	<u>2560</u>	10
A/HIROSHIMA/275/99	80	160	320	160	10	10	<u>640</u>
A/EHIME/1/2001	160	640	640	320	40	20	1280
A/EHIME/9/2001	80	160	320	160	20	10	320
A/EHIME/32/2001	80	320	320	320	20	10	320

表4 A 香港型ウイルス分離株の抗原解析

ウイルス抗原	フェレット感染血清				
	A/SYDNEY/05/97	A/MOSCOW/10/99	A/PANAMA/2007/99	A/TEHRAN/14/99	A/ULAN UDE/1/2000
A/SYDNEY/05/97	<u>2560</u>	2560	2560	2560	1280
A/MOSCOW/10/99	640	<u>2560</u>	1280	640	320
A/PANAMA/2007/99	320	640	<u>1280</u>	640	640
A/TEHRAN/14/99	1280	1280	1280	<u>2560</u>	1280
A/ULAN UDE/1/2000	640	1280	640	2560	<u>1280</u>
A/EHIME/32/2001	1280	2560	2560	1280	320

表5 B型ウイルス分離株の抗原解析

ウイルス抗原	フェレット感染血清							
	B/BEIJING /184/93	B/YAMANASHI /166/98	B/SICHUAN /379/99	B/SHIZUOKA /480/2000	B/JOHANNES BURG/5/99	B/VICTORIA /504/2000	B/SHIZUOKA /15/2001	B/SHANGDONG /07/97
B/BEIJING/184/93	<u>320</u>	320	160	160	320	160	640	<10
B/YAMANASHI/166/98	320	<u>640</u>	160	160	320	320	320	<10
B/SICHUAN/379/99	160	160	<u>160</u>	160	320	320	320	<10
B/SHIZUOKA/480/2000	80	80	160	<u>320</u>	320	160	640	<10
B/JOHANNESBURG/5/99	160	320	320	320	<u>640</u>	320	640	<10
B/VICTORIA/504/2000	320	320	640	640	1280	<u>640</u>	1280	<10
B/SHIZUOKA/15/2001	10	20	40	40	80	160	<u>320</u>	<10
B/SHANGDONG/07/97	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<u>160</u>
B/EHIME/21/2001	160	320	640	640	640	640	1280	<10
B/EHIME/111/2001	80	80	160	320	640	320	640	<10
B/EHIME/81/2001	80	80	160	320	320	320	640	<10
B/EHIME/100/2001	40	80	80	320	320	320	640	<10
B/EHIME/1/2001	20	20	80	160	160	160	320	<10
B/EHIME/3/2001	40	40	80	160	160	320	640	<10
B/EHIME/32/2001	40	40	80	160	160	160	640	<10
B/EHIME/133/2001	20	20	40	160	160	160	640	<10
B/EHIME/2/2001	20	40	40	80	160	160	320	<10
B/EHIME/5/2001	20	10	40	80	160	160	320	<10

は抗体保有率が80%以上であった。

A / Panama / 2007 / 99 に対する抗体保有率は、10 ~ 19歳の学童において55 ~ 60%であり、A / Moscow / 13 / 98 に次いで高かった。

B / Yamanashi / 166 / 98 に対しては、0 ~ 9歳が約20%と低率であったが、10 ~ 14歳と20 ~ 29歳では37%、15 ~ 19歳と30 ~ 39歳では52 ~ 65%の抗体保有率を示した。一方、50歳以上の年齢層では、ほとんど抗体を保有していなかった。

B / Shangdong / 07 / 97 に対しては、20 ~ 39歳の12 ~ 16%が最も高く、他の各年齢層において抗体保有率は0 ~ 4%であった。

今シーズンの分離株であるB / Ehime / 32 / 2001 に対する抗体保有率は、すべての年齢層において10%以下であった。また、B / Ehime / 170 / 2001 に対する抗体保有率は、B / Ehime / 32 / 2001 よりも低く、10 ~ 14歳以外の年齢層ではまったく抗体を保有していなかった。

考 察

インフルエンザの患者発生パターンは、1峰性と2峰性を示す場合があるが、前者は単一のウイルス型による流行が多く、後者は2種類のウイルスによることが多い。

愛媛県感染症発生動向調査事業によると2000 / 2001シーズンの患者報告数は、例年よりかなり遅く、2001年の第6週(2月中旬)から増加し始め、第11週(3月中旬)にピークとなり、その後減少する1峰性の患者発生パターンを示したが、第21週(5月下旬)まで散発的に患者発生が見られた。この間に分離されたウイルスは、B型が最も多く分離ウイルスの80.8%を占めていた。次いでAソ連型が11.7%、A香港型が7.5%であった。B型は第6週から検出され始め、第11週(43株)をピークとし、その後減少したが、第21週(5月25日)まで検出され、週別の患者発生曲線とB型ウイルス検出数の消長は同じパターンを示した。また、集団かぜの報告は、感染症発生動向調査事業において患者報告数が増加し始めた時期

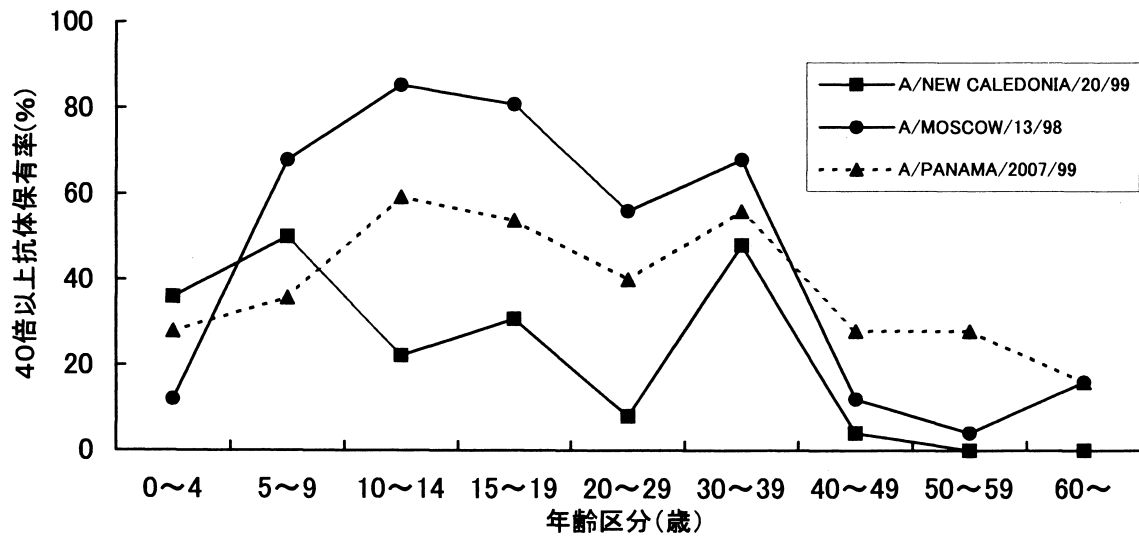


図2 流行前の住民の年齢区分別HI抗体保有状況（A型）

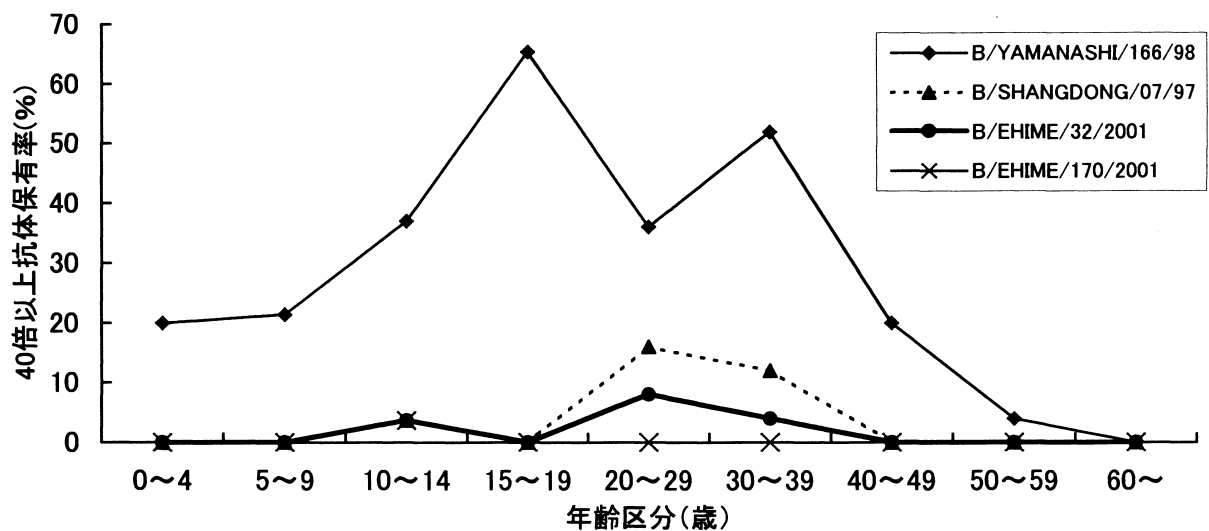


図3 流行前の住民の年齢区分別HI抗体保有状況（B型）

と一致していた。報告数は、昨シーズンの休校および学年、学級閉鎖 83 施設、患者数 9570 人を下まわる 30 施設、患者数 3488 人であった。検査した 6 施設からはすべて B 型ウイルスが検出された。

これらのことから、2000 / 2001 シーズンのインフルエンザの流行は、主に B 型ウイルスによるものと考えられた。また、シーズン中 A ソ連型、A 香港型ウイルスが散発的に検出された。3 種類のウイルスによる混合流行は、過去 20 年間では、1994 / 1995 シーズン (A 香港型が 117 例、B 型が 56 例、A ソ連型 1 例検出) と 1980 / 1981 シーズン (B 型が 43 例、A ソ連型と A 香港型が 1 例ずつ検出) にあるのみで、今シーズンは極めてまれな流行形態を示したことが伺われた。

抗原解析の結果、今シーズンの主流行ウイルスであった B 型は、ワクチン株から HI 価で 4 倍程度異なる B / Sichuan / 379 / 99 類似株が大勢を占めた。B / Yamanashi / 166 / 98 に対する流行前の住民の抗体保有率は、0 ~ 9 歳が約 20% と低率であったものの 10 歳から 39 歳の年齢層では約 40% ~ 65% の人が抗体を獲得していた。一方、B / Sichuan / 379 / 99 類似の B / Ehime / 32 / 2001 に対する抗体保有率は全年齢層で極めて低く、このことが、B / Sichuan / 379 / 99 類似株が流行の主流を占めた要因の一つと考えられた。

50 歳以上の年齢層では、インフルエンザウイルスに対する抗体保有率が低かった。一般的にも高齢人においては、抗体保有率が低い。高齢者の場合、インフルエン

ザに感染すると重症化しやすく、死に至る場合もあることから、ワクチン接種による抗体の獲得が必要と考えられる。今後、社会の高齢化が進むにつれ、学童と同様に、これら高齢者における対策が重要である。

今シーズンは、流行後半の第12週(3月下旬)から21週(5月下旬)の間に、フェレット感染血清とまったく反応せずRT-PCR法でB型と同定された株が4株分離された。これらの株は、HI遺伝子の系統樹解析により、すべてB/Victoria/2/87系統のウイルスであることが確認された¹¹⁾。この系統に属するウイルスは、日本を含む東アジア地区で検出され、欧米では1991年以降ほとんど検出されていない。本県においては、1986/1987シーズンに2株同定されたのみであった¹²⁾。Victoria系統のウイルスは、5月下旬から6月下旬の非流行期に川崎市¹³⁾、島根県¹⁴⁾、沖縄県¹⁵⁾、香川県¹⁶⁾等で分離され、また、7月に入っても少数ではあるが全国で分離されている。概して、流行の終盤から非流行期に分離されたウイルスが、次のシーズンの流行株になる例もあるため、Victoria系統株の今後の動向が注目される。

まとめ

1. 2000/2001シーズンのインフルエンザの流行は、始まりが例年に比べかなり遅く、流行の規模も昨年の約3分の1と小さかった。
2. 分離されたウイルスは、B型が173株(80.8%)、Aソ連型が25株(11.7%)、A香港型が16株(7.5%)で、3種類のウイルスの混合流行であった。
3. 抗原分析の結果、Aソ連型、A香港型とも大半の分離株はワクチン類似株であった。一方B型は、分離株の大部分はワクチン株からHI価で4倍異なるB/Sichuan/379/99類似株であった。
4. 流行の後半にフェレット感染血清とまったく反応しない株が4株分離された。HA遺伝子の系統樹解析に

より、すべてB/Victoria/2/87系統の株であった。
5. B/Sichuan/379/99類似株のB/Ehime/32/2001に対する流行前の住民の抗体保有率は、すべての年齢層において10%以下であった。また、B/Victoria/2/87系統の株であるB/Ehime/170/2001に対しては、ほとんどの年齢層で抗体を保有していなかった。

文 献

- 1) CDC:MMWR, 46, 1204-206 (1997)
- 2) 加地正郎:公衆衛生研究, 48, 302-307 (1999)
- 3) 岡部信彦:公衆衛生研究, 48, 298-301 (1999)
- 4) 森嶋恒雄:日本医事新報, 3953, 26-28 (2000)
- 5) 根路銘国昭:病原微生物検出情報, 20, 289-293 (1999)
- 6) 国立感染症研究所呼吸器ウイルス室:病原微生物検出情報, 21, 260-265 (2000)
- 7) 小田切孝人ほか:病原微生物検出情報, 22, 252-259 (2001)
- 8) 国立感染症研究所:臨床とウイルス, 28, 47-49 (2000)
- 9) 山下育孝ほか:愛媛衛研年報, 54, 5-9 (1993)
- 10) 清水英明ほか:感染症学雑誌, 71, 522-526 (1997)
- 11) 佐藤克彦:私信
- 12) 高橋一博ほか:愛媛衛研年報, 58, 9-13 (1996)
- 13) 清水英明ほか:病原微生物検出情報, 22, 167-168 (2001)
- 14) 武田積代ほか:病原微生物検出情報, 22, 168 (2001)
- 15) 下地実夫ほか:病原微生物検出情報, 22, 168-169 (2001)
- 16) 亀山妙子ほか:病原微生物検出情報, 22, 198 (2001)