

2008/2009 シーズンの山梨県における インフルエンザの流行

浅川洋美 三橋加世子 小松史俊^{*1}
武井治朗^{*2} 井上利男^{*3} 齋藤 徹^{*4}

Prevalence of Influenza Occurred in Yamanashi Prefecture in 2008/2009 Season

Hiroyoshi ASAKAWA, Kayoko MITUHASHI, Fumitoshi KOMATU,
Haruo TAKEI, Toshio INOUE, Tohru SAITOH

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によって引き起こされる冬季の急性呼吸器感染症である。上気道炎のほか発熱、頭痛、関節炎など伴う全身症状を呈し、時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る。インフルエンザウイルスは3種の血清型があり、A、B、C型と呼ばれる¹⁾。さらにA型はHA(ヘマグルチニン)、NA(ノイラミニダーゼ)の抗原性の差異によりHAに関してはH1からH16まで、NAに関してはN1からN9までの亜型に分かれる。インフルエンザウイルスAおよびB型は抗原性変異を起こしながら毎年世界的規模で流行を繰り返している。一方、アジア地域を中心に高病原性鳥インフルエンザウイルスA/H5N1型による鳥のインフルエンザが多発し、時としてヒトがこのウイルスに感染していることから新型インフルエンザの発生も危惧されている。

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(インフルエンザワクチン株に対する抗体保有状況調査)を行っている。調査結果から次期シーズンのインフルエンザの流行を予測するとともに感染防止のためのワクチン接種勧奨等の基礎資料としている。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などからウイルス分離を行っている。さらに

分離株については抗原性、薬剤耐性の性状について検討している。本報では、山梨県民の抗インフルエンザ抗体保有状況と、2008/2009シーズンのインフルエンザの流行状況および分離ウイルス株の性状について報告する。

材料および方法

1. インフルエンザ感受性調査

2008年7月から10月にかけて調査目的に同意した山梨県民196名(5~9歳:21名, 10~14歳:25名, 15~19歳:25名, 20~29歳:25名, 30~39歳:25名, 40~49歳:25名, 50~59歳:25名, 60歳以上:25名)から採血した血清を検査材料とした。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/ブリスベン/59/2007(H1N1), A/ウルグアイ/716/2007(H3N2), B/フロリダ/4/2006(山形系統株)の3株にB/マレーシア/2506/2004(ピクトリア系統株)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)抗体価をマイクロプレート法²⁾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。血清を10倍以上希釈してもHI抗体が検出できたものを抗体陽性、40倍以上希釈してもHI抗体が検出できたものを感染防御能があるものとした。

2. 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、2008年10月から2009年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、集団かぜが発生した県

*1:小松小児科医院

*2:武井クリニック

*3:井上内科小児科医院

*4:元県立中央病院

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。ウイルス分離は、MDCK細胞、CaCo-2細胞を用いて行った。検体を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。維持培地はアセチルトリプシン(最終濃度 5 μg/ml)を含む 0.1%ウシアルブミン加イーグル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代継代した。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2008/2009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/プリズベン/59/2007、A/ウルグアイ/716/2007、B/プリズベン/3/2007(B/フロリダ/4/2006類似株・山形系統)、B/マレーシア/2506/2004(ビクトリア系統)の計4種類である。

3. 薬剤耐性

分離されたA(H1)型72株のうち61株について実施した。PCRに用いたプライマーは、N1-F671-693(TGAGAACACAAGAGTCTGAATGT)およびN1-R1079-1057(CCTATCCAAACACCATTACCATA)である。RT-PCR法によりNA遺伝子を増幅し、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を解析し、オセルタミビル(商品名タミフル)耐性マーカーH275Yの有無を調べた。

結果および考察

1. インフルエンザ感受性調査(図1)

1) A/プリズベン/59/2007(H1N1)株に対する抗体保有率

昨シーズンのインフルエンザの流行は、Aソ連(H1N1)型を主とした流行であった。流行株は、ワクチン株であるA/ソロモン諸島/3/2006と抗原的に遠く、A/プリズベン/59/2007に近い株が増加した。このことから、2008/2009シーズンのワクチン株にはA/プリズベン/59/2007が採用された。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、5~19歳で56~64%と比較的高いものの、20歳以上の年齢層では20~44%と低いため、ワクチン接種の必要性があった。

2) A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)株に対する抗体保有率

A香港(H3N2)型の昨シーズンの流行は、その多くがワクチン株であるA/広島/52/2005に抗原的に近い株よりも、A/プリズベン/10/2007(WHOワクチン推奨株)に近い株が多かった。日本ではA/プリズベン/10/2007類似株であるA/ウルグアイ/716/2007がワクチン株に採用された。本株に対する抗体保有率は、最も高い5~9

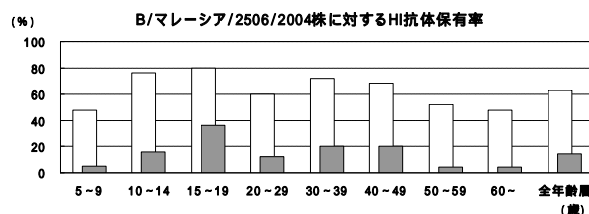
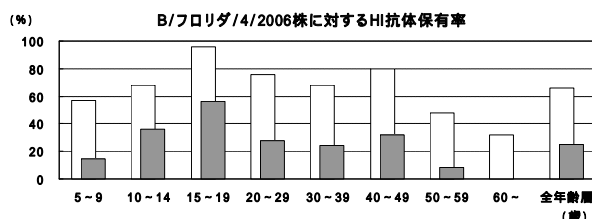
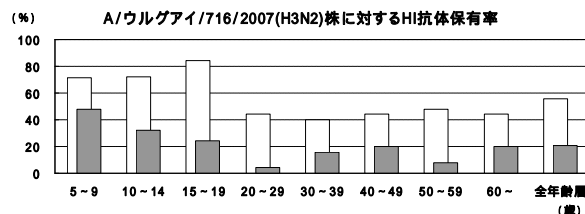
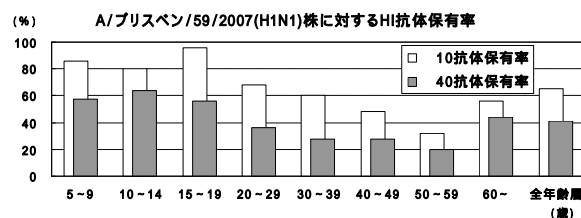


図1 インフルエンザ感受性調査結果

歳でも40倍以上の抗体保有率が47.6%と低く、特に20歳以上の年齢層では、20%以下と極めて低くなっているため、ワクチン接種を受ける等、A香港(H3N2)型の流行に対する警戒が特に必要と考えられた。

3) B/フロリダ/4/2006株およびB/マレーシア/2506/2004株に対する抗体保有率

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/フロリダ/4/2006株は山形系統、B/マレーシア/2506/2004はビクトリア系統に属している。昨シーズンは山形系が主流であったため、2008/09シーズンも山形系統株の流行が考えられ、B/フロリダ/4/2006株がワクチン株に採用された。B/フロリダ/4/2006株に対する40倍以上の抗体保有率は15~19歳で56%と高いものの、それ以外の年齢層では低く、特に5~9歳、50歳以上で15%以下と極めて低い。B/マレーシア/2506/2004株に対する40倍以上の抗体

保有率は最も高い 15～19 歳でも 36%で、それ以外の年齢層ではいずれも 20%以下と極めて低い。B型ウイルスについても、ワクチン接種を受ける等、流行に対する警戒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とウイルス分離数を図 2 に示した。本シーズンは 2008 年第 46 週(11月 10～16)日に、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、その後患者数が増加し、2009 年第 4,5 週には 34.2 人となりピークを迎えた。その後、第 22 週(5月 25～31 日)には定点当たり 1 人以下となり、流行は終息へ向かった。本シーズンは約 6 ヶ月間と長期間にわたっての流行となった。過去 10 年間で 2 番目に規模の小さかった先シーズンとは異なり³⁾、中規模な流行であった。

3. インフルエンザウイルス分離状況

感染症発生動向調査における病原体定点等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 215 検体を調査したところ、208 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

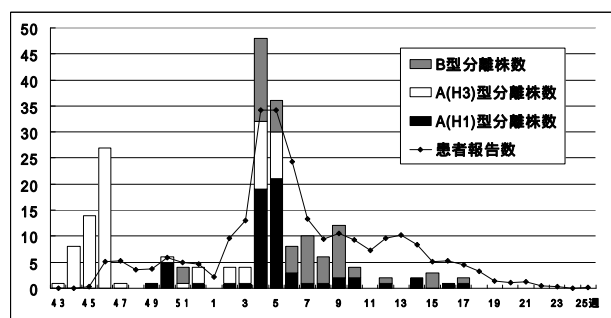


図 2 インフルエンザウイルス分離と定点あたりの患者報告数の週別推移 (2008 年第 43 週～2009 年第 25 週)

表 1 集団かぜにおけるウイルス分離結果

集団発生施設と月日	検出インフルエンザウイルス			
	検体数	陽性数	型	
中北 HC・峡北支所管内	12/10	8	3	A(H3)
峡南 HC 管内	1/20	9	8	B
富士・東部 HC 管内	1/21	10	9	A(H1)
峡東 HC 管内	1/27	3	3	A(H1)

(H1)型が 72 株、A(H3)型が 75 株、B型が 61 株分離された。シーズン前半は A(H3)型が主流、中盤は A(H1)型、A(H3)型、B型 3 種類混在、後半は A(H1)型、B型の 2 種類が主流の流行であった(図 2)。集団かぜは 12 月 10 日に中北保健所・峡北支所管内の小学校で発生しインフルエンザウイルス A(H3)型によるものであった。続いて年明けの 1 月 20 日に峡南保健所管内の中学校で発生し、インフルエンザウイルス B 型によるものであった。1 月 21 日に富士・東部保健所管内、1 月 27 日に峡東保健所管内の小学校でインフルエンザウイルス A(H1)型による発生があった。散発事例の流行時期と流行型とよく一致していた。3 種類の混合流行は 5 シーズン続けてとなった³⁾。

4. 分離ウイルスの抗原性

分離ウイルスの抗原性を、A/ブリスベン/59/2007、A/ウルグアイ/716/2007、B/ブリスベン/3/2007(B/フロリダ/4/2006 類似株・山形系統)、B/マレーシア/2506/2004(ビクトリア系統)4 種類の標準抗血清を用いて調べた(表 2)。ホモ HI 価と比較して 4 倍以内の差であれば類似株、8 倍以上の差であれば変異株とした。分離された AH1 型の 37.3%は、A/ブリスベン/59/2007 類似株、AH3 型の 84.0%は A/ウルグアイ/716/2007 類似株であった。A 型についてはワクチン株類似株の流行が確認された。B 型については、ワクチン株の属する山形系統ではなく、ビクトリア系統でワクチン株とは異なった抗原性であった。

5. 分離ウイルスの薬剤耐性

分離された A(H1)型 72 株のうち 61 株について N A 遺伝子の塩基配列を解析し、オセルタミビル(商品名タミフル)耐性マーカー H275Y の有無を調べた。検査した 61 株中 61 株(100%)が耐性マーカー H275Y を保有していた。先シーズンの我国における A/H1N1 オセルタミビル耐性株の検出頻度は 2.6%と報告⁴⁾されていた。今シーズンは耐性株の検出頻度は 99.6%と報告⁵⁾され、全国で高頻度に検出されている。NA 遺伝子の系統解析ではすべてが先シーズンヨーロッパで流行した北欧系統に属するウイルスと確認⁵⁾されている。現行の迅速診断キットでは、A 型と B 型の区別はできるが亜型の区別ができないことから、今後も耐性ウイルスの流行を監視し、臨床現場に情報提供していきたい。

表 2 分離ウイルスとワクチン株，代表株との抗原比較

分離 ウイルス	株数	抗血清	分離株 HI 価とホモ価との差異			
			4 倍以内	(%)	8 倍以上	(%)
AH1 亜型	75	A/プリズベン/59/2007(H1N1)	28	(37.3)	47	(62.7)
AH3 亜型	87	A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)	73	(84.0)	14	(16.0)
B 型	61	B/プリズベン/3/2007 (ワクチン株類似株)	0	(0.0)	61	(100.0)
		B/マレーシア/2506/2004	7	(11.5)	54	(88.5)

ま と め

1. シーズン前の県民のインフルエンザウイルスに対する抗体保有状況は、A/H1N1 型(ソ連型)が比較的高く、A/H3N2 型(香港型)および B 型で低い傾向があった。年齢別では 20 歳以上の大人で低い傾向にあった。ワクチン接種を積極的に行い、抗体保有率の向上を図る必要が認められた。
2. 今シーズンのインフルエンザの流行は、A(H1)型、A(H3)型、B 型の混合であった。型別の流行時期は、前期が A(H3)型が主流、中期が A(H1)型、A(H3)型、B 型の混合、後期が A(H1)型、B 型が主流であった。流行は中規模であった。
3. 抗原分析の結果から、A 型はワクチン株類似株が大半を占め、B 型はワクチン株の抗原性とは異なっていた。
4. A(H1)型のほとんどがオセミタミビル耐性株であった。

文 献

- 1) Lamb,R,A.et.al : Annu.Rev.Biochem.,**52**,467 ~ 506(1983)
- 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) 国立感染症研究所:インフルエンザ 2007/2008 シーズン, 病原体微生物検出情報(月報), **29**, 297 ~ 307(2008)
- 4) 国立感染症研究所:インフルエンザ (A/H1N1)オセルタミビル耐性株 (H275Y)の国内発生状況[第 2 報], 病原体微生物検出情報(月報), **29**, 334 ~ 339(2008)
- 5) 国立感染症研究所:2008/2009 インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ(A/H1N1)オセルタミビル耐性株 (H275Y)の国内発生状況[第 2 報], 病原体微生物検出情報(月報), **30**, 101 ~ 106(2009)