

2008/09シーズンの福井県のインフルエンザ

中村 雅子・東方 美保・川畑 光政*¹・浅田 恒夫*¹

Epidemiological Studies of Influenza in Fukui Prefecture in 2008/09 Season

Masako NAKAMURA, Miho TOHO, Mitsumasa KAWABATA, Tsuneo ASADA

1. はじめに

インフルエンザは冬季を中心に流行を繰り返し、人口の5～20%程度が罹患する¹⁾感染症である。

2003年以來、H5N1亜型インフルエンザウイルスによるパンデミックの発生が危惧されている。一方、2009年4月にはSwH1新型インフルエンザがメキシコで発生し、またたく間に世界に広がった。

このような新型インフルエンザへの危機管理は、「危機そのもの」に取り組むことも重要であるが、「日常的疾患の動向」をきちんと把握するところからスタートすべきであり²⁾、季節性インフルエンザのサーベイランスがいっそう重要になる。各地方衛生研究所では毎年県内の集団発生事例および散发事例の病原体分離と抗原性状の試験を行っている。この結果は国立感染症研究所（以下、「感染研」）で集約され、インフルエンザの流行予測およびワクチン株選定の資料となっている。

これに加え、世界的にノイラミニダーゼ阻害薬(NAI)に対する耐性株の拡大が懸念されている事態³⁾を受け、2007/08シーズン（以下、「昨シーズン」）から日本でもNAI耐性株サーベイランスが実施されている。

また、感染症流行予測調査として、流行シーズン前のインフルエンザ抗体保有状況調査も2004年から続けて行っている。

本報では2008/09シーズン（以下、「今シーズン」）のインフルエンザの流行状況として、これらの結果をまとめて報告する。

2. 材料と方法

2.1 集団発生事例および散发事例の調査

2.1.1 調査期間

2008年11月～2009年5月

2.1.2 材料

集団発生事例は、管内の学校等において発生した事例について、各健康福祉センターで採取した患者うがい液（10事例50検体）を試料とした。

また、散发事例は、当センターが独自に依頼した福井市および敦賀市の小児科（それぞれ1機関づつ）において採取された鼻咽頭拭い液115検体を用いた。

2.1.3 検査方法

MDCK細胞を用いたウイルス分離同定試験を行った。

ウイルス分離は、既報⁴⁾に準じて行った。抗血清は、今シーズンのインフルエンザサーベイランスキットとして感染研から分与された抗A/Brisbane/59/2007(H1N1)、抗A/Uruguay/716/2007(H3N2)、抗B/Brisbane/3/2007、抗B/Malaysia/2506/2004各フェレット感染血清を用いた。

HA価が上昇せず、HI試験ができない場合は遺伝子検査で同定した。すなわち、MDCK培養細胞上清液からViral RNA Mini Kit (QIAGEN)を用いてRNAを抽出し、感染研マニュアルの方法⁵⁾に従い、Access Quick RT-PCR (Promega)を用いてRT-PCR法を行った。

また、今シーズン分離されたA/H1N1ウイルスの一部につき、感染研が提示した方法（抗インフルエンザ薬剤耐性株サーベイランスN1NA遺伝子解析実験プロトコール：平成20年2月）により、NA遺伝子の部分的なシーケンスを行い、H275Yマーカーの同定を行った。

2.2 感染症流行予測調査

2.2.1 材料

県内の2医療機関において2008年8月から11月に採取された血液を用いた。検体数は0～4歳が11検体、5～9歳が15検体、10～14歳が17検体、15～19歳が5検体、20～29歳が40検体、30～39歳が13検体、40～49歳が27検体、50～59歳が34検体および60歳以上が3検体で合計165検体であった。

2.2.2 検査方法

血液を3000rpm、15分遠心分離し、得られた血清を検査に供した。

診断用抗原にはA/Brisbane/59/2007(H1N1)、A/Uruguay/716/2007(H3N2)、B/Florida/4/2006、B/Malaysia/2506/2004の各不活化ウイルス抗原を用いた。血清はRDE処理および血球による吸収操作の後、0.5%ニワトリ血球を用いてHI抗体価をWHO推奨法で測定した。

2.3 患者発生状況

教育委員会の協力を得て健康増進課で集計した幼稚園・小学校・中学校・高等学校でのインフルエンザ様疾患発生状況と、県内の32の定点医療機関（小児科定点およびインフルエンザ定点）からの報告をもとにした患者発生動向調査のデータを用いた。

*1) 元福井県衛生環境研究センター

3. 結果および考察

3. 1 集団発生事例および散发事例

3. 1. 1 集団発生事例

各健康福祉センター管内で発生した集団発生事例 10 事例についてウイルス分離およびペア血清の抗体価を測定したところ、7 事例が A ソ連型、2 事例が A 香港型、1 事例が B 型によるものであった（業務報告 3.2.2(2)「インフルエンザ抗体等検査」参照）。全検体でのウイルス分離率は 50.0%であった。

3. 1. 2 ウイルス分離状況

前述の集団発生事例を含む 165 検体のウイルス分離状況を図 1 に示す。インフルエンザウイルスが分離されたのは 127 検体であり、その内訳は A ソ連型が 51 検体(40.2%)、A 香港型が 28 検体(22.1%)、B 型が 48 検体(37.8%)であった。B 型はすべてビクトリア系であった。

インフルエンザウイルスがはじめて分離されたのは、嶺北地方で 2008 年第 48 週に採取された検体からで A 香港型であった。その後嶺北地方、嶺南地方ともに第 12 週あたりまで A ソ連型、A 香港型、B 型が混在して検出された。シーズン終盤の第 12 週以降は B 型が主流となった。

A ソ連型の株は CPE が現れるのが遅く、2 代目ではじめて検出される株もあった。

なお、県内のウイルス分離状況は福井県感染症情報ホームページ (<http://kansen.erc.pref.fukui.jp/>) に 2 週間ごとに掲載し、関係機関に還元した。

3. 1. 3 分離ウイルスの抗原性状

各分離ウイルス（集団発生を含む）の抗原性状を表 1 に示した。

A ソ連型 51 株は、抗 A/Brisbane/59/2007(H1N1)に対してすべて 4~16 倍の変異株であった。

A 香港型 28 株は抗 A/Uruguay/716/2007(H3N2)に対して等価か 2 倍以内の株が 20 株、4 倍以上の株が 5 株であった。継代を重ねても HA 価が 8 以上にならず、HI 試験ができないので RT-PCR 法で同定した株が 3 株あった。

表 1 分離されたウイルスの抗原性状

AH1型				モルモット血球使用
HI価				分離数
A/Brisbane /59/2007 (H1N1)	A/Uruguay /716/2007 (H3N2)	B/Brisbane /3/2007	B/Malaysia /2506/2004	
80	<10	<10	<10	10
160	<10	<10	<10	27
320	<10	<10	<10	14
計				51

AH3型				分離数
HI価				
A/Brisbane /59/2007 (H1N1)	A/Uruguay /716/2007 (H3N2)	B/Brisbane /3/2007	B/Malaysia /2506/2004	
<10	320	<10	<10	1
<10	640	<10	<10	4
<10	1280	<10	<10	4
<10	2560	<10	<10	11
<10	5120	<10	<10	5
PCR法で同定				3
計				28

B型				分離数
HI価				
A/Brisbane /59/2007 (H1N1)	A/Uruguay /716/2007 (H3N2)	B/Brisbane /3/2007	B/Malaysia /2506/2004	
<10	<10	<10	80	5
<10	<10	<10	160	28
<10	<10	<10	320	12
<10	<10	<10	640	3
計				48

(ホモ価) 1280 2560 2560 5120

B 型はビクトリア系の抗 B/Malaysia /2506/2004 に対してすべて 8 倍以上の変異株であった。B 型は昨シーズンは山形系のみが検出された⁶⁾が、今シーズンはビクトリア系のみを検出であった。

A ソ連型およびビクトリア系の B 型について、標準株と大きく抗原性がずれている傾向は、東海北陸ブロックの各県の報告⁷⁾や、岡本らによる山形市、仙台市、福岡市の分離株の解析の報告⁸⁾と同様であった。

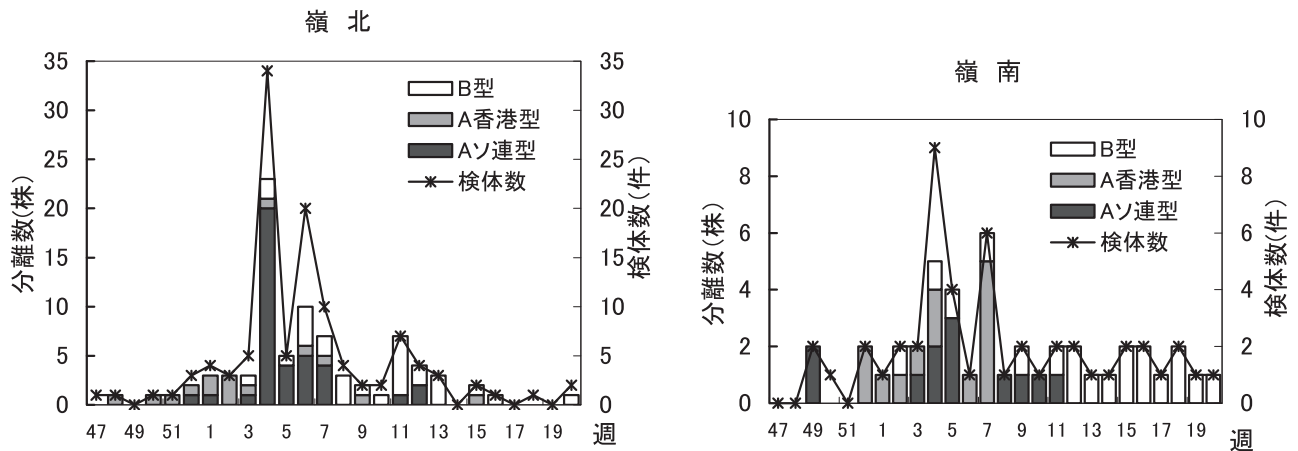


図 1 小児科定点等におけるウイルス分離状況

3. 1. 4 NAI 耐性株の試験

今シーズン分離された A/H1N1 ウイルスのうち 26 株につき試験を行った。その結果、275 番目のアミノ酸はすべて Tyrosine(Y)にアミノ酸置換を起こしており、NAI 耐性株であった。全国のデータ⁹⁾では、2009 年 4 月時点で全国の A/H1N1 分離株のほぼ 100%が NAI 耐性株であった。

3. 2 感染症流行予測調査

感染症流行予測調査によるシーズン前のインフルエンザ抗体保有状況を図 2 に示す。抗体保有率は HI 抗体価 1:40 以上と 1:80 以上を指標とした。

A ソ連型のワクチン株 (調査株) は昨シーズンの A/Solomon Islands/3/2006 から今シーズンは A/Brisbane/59/2007 に変更になった。

A ソ連型は県内では昨シーズンまで 4 年連続して流行しており、特に昨シーズンは流行の主流を占めたことから、抗体価は全体的に昨年のデータよりも高くなった。

A 香港型は近年流行株の変異が激しく、ワクチン株(調査株)も 2004/05 シーズンからほぼ毎年変更されており、今シーズンは昨シーズンの A/Hiroshima/52/2005 から A/Uruguay/716/2007 に変更になった。この株はこれまで

保有していた抗体との交差反応性が低いことや、昨シーズンは A 香港型は県内ではほとんど流行がなかったことから、抗体価は全体的に昨年のデータよりも低くなった。

B 型は、山形系とビクトリア系のうち近年はどちらかの株がワクチン株となっている。今シーズンは昨年分離された山形系の B/Florida/4/2006 がワクチン株 (調査株) となった。この株に対する抗体価は 10~19 歳などで昨年のデータ (昨年の調査株は B/Florida/7/2004) よりも高くなっている。

ビクトリア系の B 型の調査株である B/Malaysia/2506/2004 は、昨シーズンまでは 2 シーズン続けてワクチン株であった。ビクトリア系の B 型の株に対する抗体保有率はこれまで非常に低かったが、今回の調査では昨シーズンに流行がなかったにもかかわらず、20~29 歳から 50~49 歳の年齢群で抗体価が上昇していた。これは、昨シーズンまでのワクチン接種の効果が考えられる。

3. 3 患者発生状況

3. 3. 1 インフルエンザ様疾患集団発生報告

インフルエンザ様疾患集団発生の週別発生状況を図 3 に、経年変化を図 4 に示す。

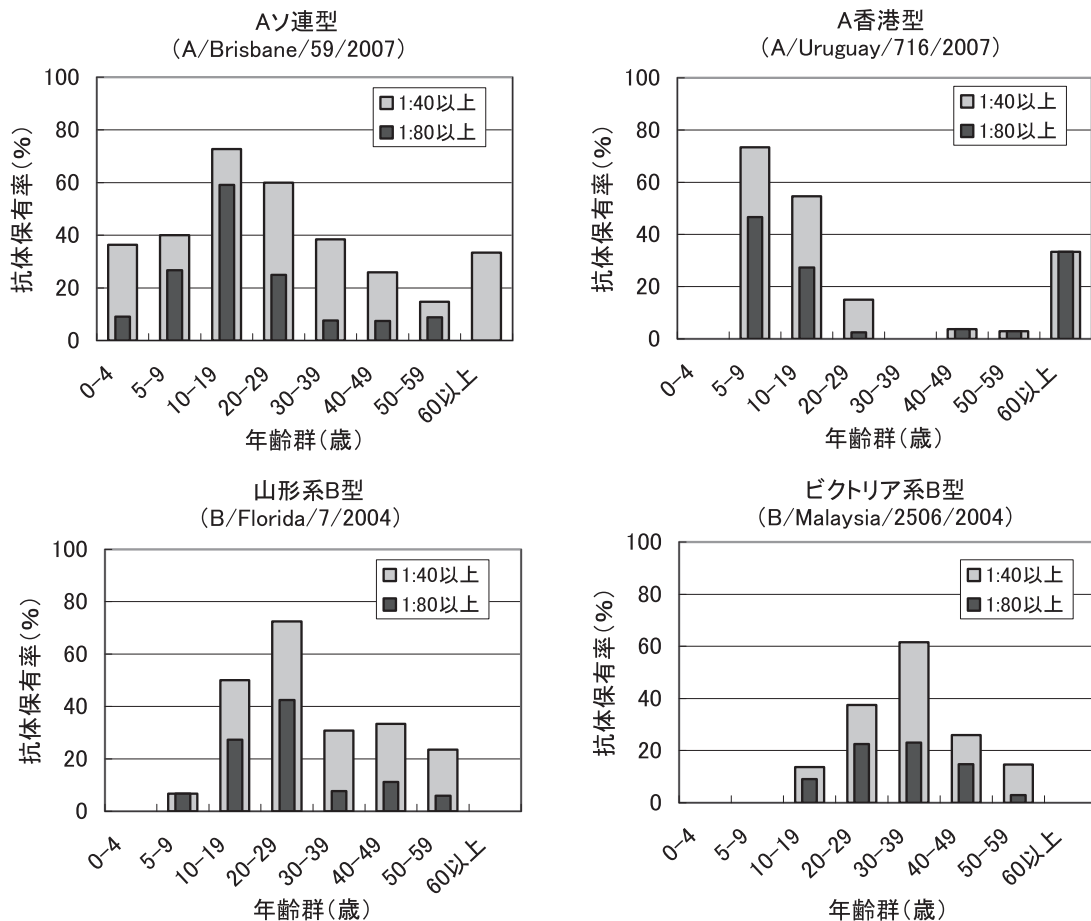


図2 インフルエンザ抗体保有状況

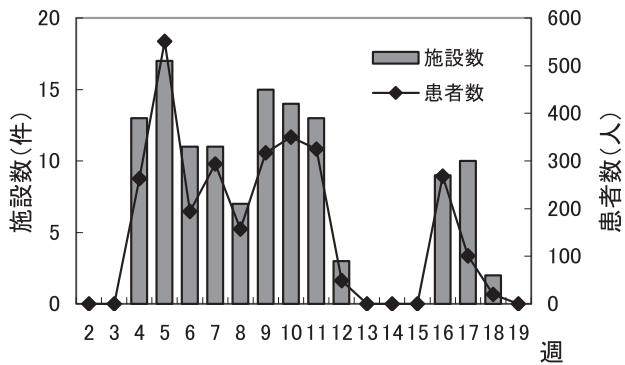


図3 インフルエンザ様疾患集団発生状況

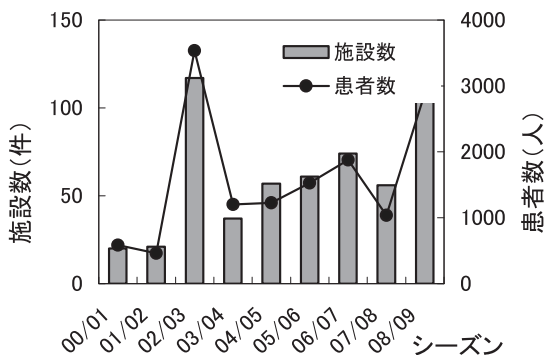


図4 集団発生経年変化

初発は第4週であり、第5週にピークを迎えたところまでは例年並みの推移であった。しかし、その後減少することなく、第4週から第11週まで継続してほぼ10件以上の発生があった。第13週にいったん終息したが、第16週にふたたび発生がみられ、第17週に第2のピークとなった。終息は例年よりもかなり遅い第19週であった。

シーズン全体では施設数は125施設、総患者数2,889人、総欠席者数1,928名となり、流行規模は施設数は昨年の約2倍、患者数と欠席者数は昨年の約3倍であった。

3. 3. 2 感染症発生動向調査（患者報告）

患者発生動向調査における定点あたりのインフルエンザ様疾患の患者数を図5（全県）および図6（嶺北・嶺南別）に示す。

患者報告はほぼ平年並みの2008年10月下旬の第44週からみられ、12月初旬の第48週にはじめて定点あたり1人以上になり増加し始めた。冬休みでいったん増加がにぶったが年明けからまた増加し、第2週に定点あたり10人以上となった。ピークは昨年と同じ1月下旬の第5週であり、ピーク時の患者数は39.78人/定点であった。その後減少したが、第11週から再び増加し、第12週には第2のピーク（23.22人/定点）があった。その後も減少は鈍く、第22週でようやく1.0人/定点以下となった。患者発生数が1位を占めた週は1月中旬の第3週から第8週までと、3月中旬の第12週と第13週であった。累積患者数は11,157

人となり、昨シーズンの5,966人に対し約2倍の大きな流行となった。

ウイルス分離状況からみて、これらの患者は前半はAソ連型、A香港型、B型の混合であり、後半はB型によるものと推察される。このように3つの型が流行するシーズンは流行が大規模になる傾向にある。

嶺北と嶺南とを別々にみると、嶺北地方では12月に明確な増加があった。第1のピークは時期、患者数ともに、嶺北・嶺南で同様であったが、第2のピークは嶺北地方の

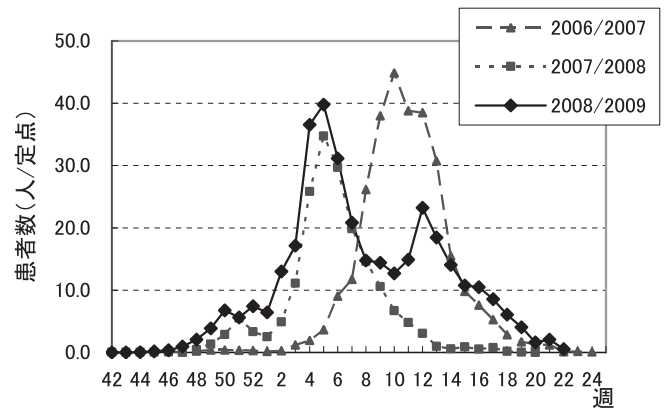


図5 発生動向調査におけるインフルエンザ様疾患患者数

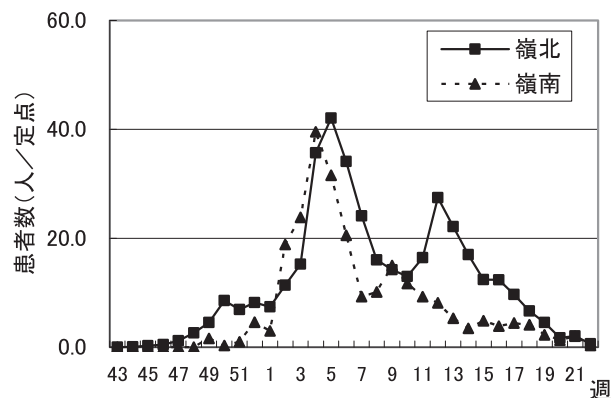


図6 定点あたり患者数(地域別)

方が約1ヶ月遅く、より大きなものとなっていた。

患者数を、その年齢および受診した週に区分して集計したものが図7である。累積患者数は5~9才が最も多く、ついで0~4才、10~19才であった。

第5週の第1のピークは各年代とも同時期に現れたが、第12週の第2のピークは5~9才と10~19才で顕著であり、20才以上の年代ではみられなかった。これまでもB型の流行時には小児の患者が増える傾向にあり、この時期もそれを反映していたと考えられる。

4. まとめ

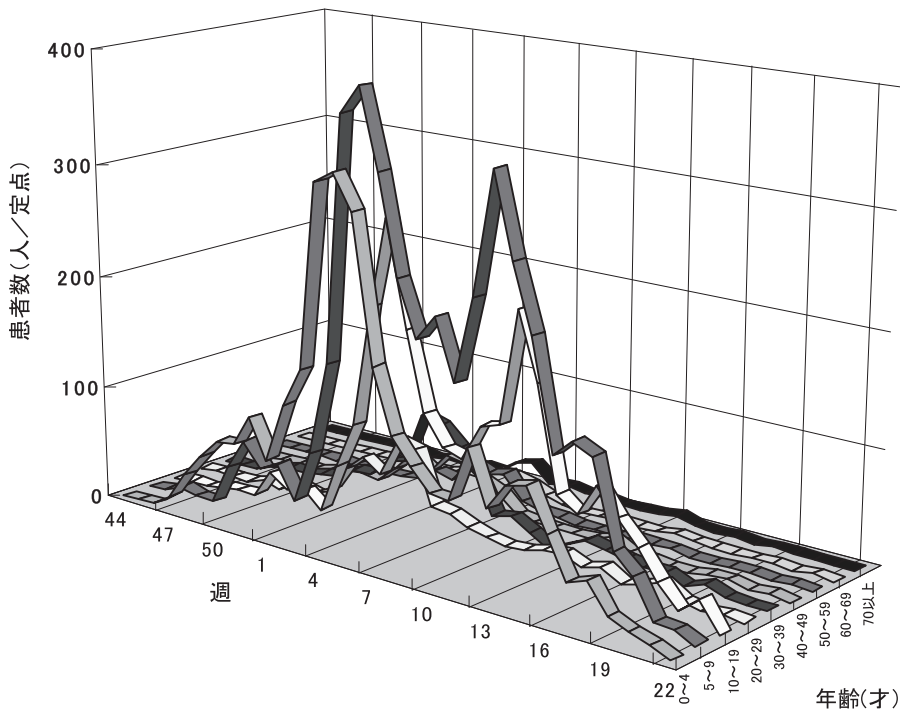


図7 年齢階層別受診患者数

2008/09 シーズンの福井県のインフルエンザは、集団発生の施設数等や散発例も含めた累積患者数において、昨年よりかなり大規模なものとなった。患者発生は立ち上がりは例年並みであったが、ピークは2回存在し、流行が長引いて終息は過去10年でもっとも遅くなった。

嶺北地方、嶺南地方ともにシーズン当初からAソ連型、A香港型およびB型が分離され、後半はB型が主流となった。B型はすべてビクトリア系で、山形系は検出されなかった。

分離されたAソ連型の株は、ワクチン株であるA/Brisbane/59/2007(H1N1)と比較して4~16倍の抗原変異株であった。B型の株も標準株であるB/Malaysia/2506/2004に対して大きな抗原変異を起こしていた。

謝 辞

検体採取にご協力いただきました各健康福祉センターおよび医療機関の方々に深謝いたします。

参考文献

1) 菅谷憲夫：インフルエンザウイルス感染症，臨床とウイルス，34，396-402(2006)

2) 岡部信彦：インフルエンザの発生动向（サーベイランス），感染症学雑誌，80，59-63(2006)

3) http://www.who.int/csr/disease/influenza/h1n1_table/en/index.html（各国の耐性株出現頻度速報）

4) 中村雅子他：2005/2006 シーズンの福井県のインフルエンザ，福井県衛生環境研究センター年報，4，91-97(2006)

5) 地方衛生研究所全国協議会および国立感染症研究所：病原体検出マニュアル，インフルエンザ(2003)

6) 中村雅子他：2007/2008 シーズンの福井県のインフルエンザ，福井県衛生環境研究センター年報，6，92-96(2008)

7) 平成20年度地方衛生研究所全国協議会東海北陸支部微生物部会抄録集(2009)

8) 岡本道子他：2008/09 シーズンに仙台市・山形市・福岡市の医療機関で採取された検体から分離されたインフルエンザウイルスの抗原性について（第2報），病原微生物検出情報，30，106-107(2009)

9) 国立感染症研究所ウイルス第3部第1室：2008/09 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），病原微生物検出情報，30，101-106(2009)