

## 2010/11 シーズンの福井県のインフルエンザ

平野映子・小和田和誠・中村雅子・石畝 史・望月典郎

Epidemiological Studies of Influenza in Fukui Prefecture in 2010/11 Season

Eiko HIRANO, Kazuaki KOWADA, Masako NAKAMURA, Fubito ISHIGURO, Michio MOCHIZUKI

## 1. はじめに

インフルエンザは、毎年冬季に流行する急性呼吸器感染症である。患者は1週間程度で軽快するが、高齢者や気管支喘息、糖尿病等の基礎疾患がある場合、肺炎等を併発して重症化することがある。ヒトの間では毎年Aソ連型、A香港型およびB型が季節性インフルエンザとして流行していたが、2009年初めに北米でインフルエンザA(H1N1)2009が発生し<sup>1)</sup>、世界中で流行した。

現在認可されている抗インフルエンザ薬には、M2イオンチャンネル阻害剤(アマンタジン)とノイラミニダーゼ阻害剤(オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナビル)の二種類がある。我が国はオセルタミビル生産量の約70%以上を使用しており、薬剤の選択圧による耐性株の出現が危惧されている。オセルタミビル耐性ウイルスの流行状況の把握は、インフルエンザ対策の重要な課題の一つとなっている。

当センターでは、流行ウイルスの性状を把握することを目的として、県内の患者から採取された検体を用いてインフルエンザウイルスの分離、型同定および薬剤耐性サーベイランス等の性状解析を行っている。本報では2010/2011シーズン(以下「今シーズン」)のインフルエンザの流行状況についてこれらの結果をまとめて報告する。

## 2. 材料と方法

## 2.1 病原体検出および性状解析

## 2.1.1 検査材料

クラスターサーベイランス、重症サーベイランスおよび定点サーベイランスにより福井県内で採取された咽頭拭い液または鼻腔拭い液158検体を用いた。

クラスターサーベイランスは2010年7月18日から2011年1月26日に集団での感染が疑われた場合に、各集団から1検体採取した。重症サーベイランスは、医療機関に入院、人工呼吸器を使用した場合に患者より検体を採取した。定点サーベイランスは県内2医療機関(嶺北、嶺南各1機関)より週に5から10検体採取した。

クラスターサーベイランスと重症サーベイランスは健康福祉センターからの行政依頼で、搬入直後にリアルタイムRT-PCR法による遺伝子検索を実施し、その後ウイルス分離、HI試験および薬剤耐性株サーベイランスを実施した。定点サーベイランスは当センターが収集し、ウイルス分離、HI試験、薬剤耐性株サーベイランスを実施した。

## 2.1.2 検査方法

## ①遺伝子検索

RNA抽出にはEZ1 Virus Mini Kit(QIAGEN)を用いた。検体200 $\mu$ Lを用い、60 $\mu$ Lに溶出した。

A型インフルエンザウイルス共通のM遺伝子(A/M)と、A(H1)2009、ソ連型(AH1)および香港型(AH3)それぞれのHA遺伝子(SwH1、H1、H3)の4種類の遺伝子の検出は国立感染症研究所(以下「感染研」)から提示されたマニュアル(病原体検出マニュアルH1N1新型インフルエンザ:2009年5月 Ver.1、2009年11月 Ver.2)に準じ、リアルタイムRT-PCR法により実施した。また必要に応じB型についてもリアルタイムRT-PCR法による遺伝子の検出を実施した。

リアルタイムRT-PCR法には、感染研のマニュアルで使用されているQuantiTect Probe RT-PCR Kit(QIAGEN)を用い、機器はStep One PlusリアルタイムPCRシステム(アプライドバイオシステムズジャパン)を使用した。

## ②ウイルス分離—HI試験

ウイルス分離はMDCK細胞を用い、既報<sup>2)</sup>または病原体検出マニュアルに準じて実施した。細胞変性効果が見られた培養上清は0.75%モルモット血球を用いて赤血球凝集(HA)試験を実施した。

A(H1N1)2009(以下「A(HI)2009」)、AH1、AH3型およびB型系統型別の同定および抗原解析には、感染研より分与された抗血清(A(H1)2009:抗A/California/7/2009(H1N1pdm);ウサギ抗血清、AH1:A/Brisbane/59/2007(H1N1);フェレット抗血清、AH3:A/Victoria/210/2009(H3N2);フェレット抗血清、B型(Victoria系):B/Brisbane/60/2008(Victoria);フェレット抗血清、B型(山形系):B/Bangladesh/3333/2007(Yamagata);フェレット抗血清)を用いて赤血球凝集阻止(HI)試験を実施した。

HA価が十分に上昇せず、HI試験を実施できない場合はMDCK細胞培養上清から抽出した遺伝子をリアルタイムRT-PCR法にて同定した。

## ③薬剤耐性株サーベイランス

A(H1)2009の分離株について感染研より提示されたマニュアル(H1N1pdmオセルタミビル耐性株検出実験プロトコール:2010年11月 ver.1)に準じ、TaqMan RT-PCR法を用いてオセルタミビル耐性株に特徴的なNA遺伝子上のH275Y耐性マーカー検査を実施した。

TaqMan RT-PCR法には、感染研のプロトコールで使用されているOne-step RT-PCR(QIAGEN)を用い、機器はStep One PlusリアルタイムPCRシステム(アプライドバイオシステムズジャパン)を使用した。

## 2. 2 患者発生状況

インフルエンザ様疾患の集団発生については、福井県健康増進課感染症・疾病対策グループ 公立学校関係 教育庁スポーツ保健課からの公表<sup>3)</sup>に基づき、集計を行った。

インフルエンザ様疾患発生報告数については、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）から報告のあったインフルエンザ（鳥インフルエンザを除く）の患者情報について、感染症サーベイランスシステム（National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases：NESID）内の感染症発生動向調査システムの数値を用いて集計を行った。

## 3. 結果および考察

### 3. 1 病原体検出および性状把握

#### 3. 1. 1 ウイルス検出状況

今シーズンに当センターにおいて、リアルタイム RT-PCR 法またはウイルス分離、HI 試験により検出したインフルエンザウイルスの検出状況を表1に、検体採取週別の検出状況を図1に示した。今シーズンには A (H1) 2009 を 64 件、AH3 を 33 件、B 型 (Victoria 系) (以下「B (Vic)」) を 48 件検出した。

クラスターサーベイランスからは A (H1) 2009 を 11 件 (2010 年 第 42 週：2 件、2011 年 第 3 週：5 件、第 4 週：4 件)、AH3 を 3 件 (2011 年 第 3 週：1 件、第 4 週：2 件)、B (Vic) を 1 件 (2010 年 第 50 週) 検出した。

重症サーベイランスからは A (H1) 2009 を 4 件 (2011 年 第 3 週：1 件、第 4 週：2 件、第 9 週：1 件)、AH3 を 1 件 (2011 年 第 5 週) 検出した。

定点サーベイランスからは A (H1) 2009 を 2010 年 第 51 週から 2011 年 第 11 週に 49 件、AH3 を 2010 年 第 3 週から 17 週に 29 件、B (Vic) を 2011 年 第 4 週から 22 週に 47 件検出した。

シーズン初めは A (H1) 2009 の検出が多かったが、2011 年 第 3 週あたりから AH3 の検出も増加した。B (Vic) は 2011 年 第 4 週から検出されはじめ第 11 週には検出数の

表1 インフルエンザウイルス検出件数

	クラスター	重症	定点	計
A(H1)2009	11	4	49	64
AH3	3	1	29	33
B(Vic)	1		47	48
陰性		5	8	13
検体数 (計)	15	10	133	158

大部分を占めるようになった。

2009/2010 シーズン<sup>4)</sup> (以下「昨シーズン」) のインフルエンザの検出は A (H1) 2009 が検出数の 97.8% を占めており、残り 2.2% は B (Vic) であった。AH1、AH3 は検出されなかった。それに対し今シーズンは AH1pdm の検出率は 45.7%、AH3 は 22.9% および B (Vic) は 31.4% で、昨シーズン<sup>4)</sup> に比べ AH3 および B (Vic) の検出率は増加した。

#### 3. 1. 2 分離ウイルスの抗原性状

ウイルス分離を行ったところ、A (H1) 2009 を 53 株、AH3 を 30 株、B (Vic) を 48 株分離した。分離株について HA 試験および HI 試験を行い、各分離ウイルスの抗原性状を表2に示した。

A (H1) 2009 は 53 株のうち 11 株で HI 試験を実施できたが、残りの 42 株は HA 価が十分にあがらず、細胞培養上清を用いてリアルタイム RT-PCR 法にて同定した。HA 価が上がらない株について、継代時にウイルス濃度、血球濃度および反応温度の条件を変更して種々試みたが、いずれの方法でも HA 価の上昇はみられなかった。

昨シーズン<sup>4)</sup> の分離株の 75% は HA 価が十分に上がり、HI 試験を実施できたが、今シーズンは 11 株 (21%) であった。富山県からの報告<sup>5)</sup> にもあるように今シーズンの A (H1) 2009 は HA 価の低い株が増加しており、これはアミノ酸置換による HA 活性への影響が考えられている。

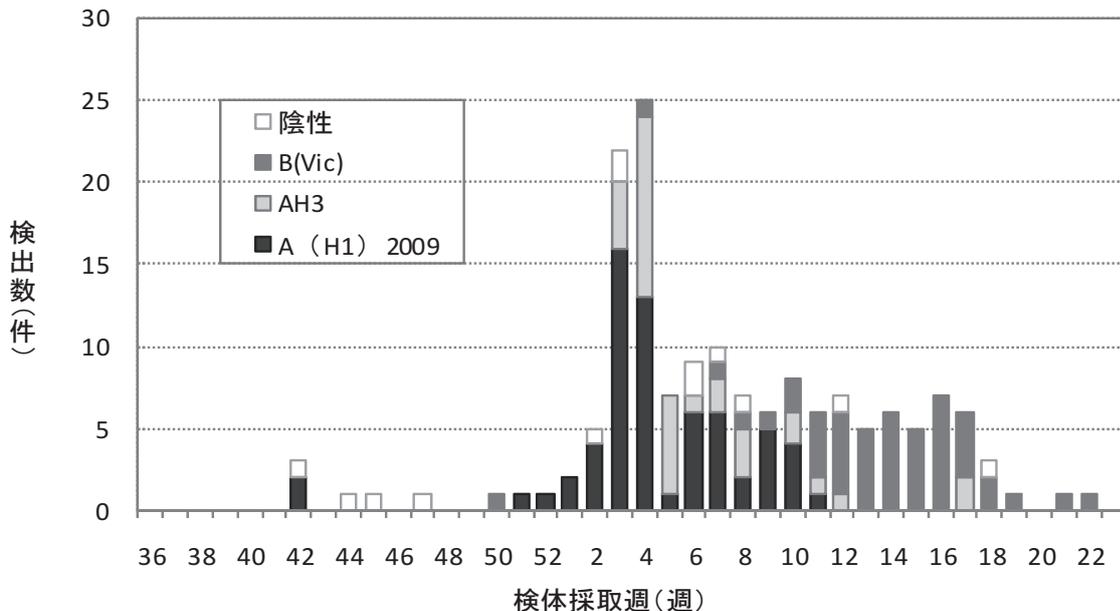


図1 検体採取週別検出状況

表2 分離ウイルスの抗原性状

A (H1) 2009

HI 価					分離数
A/California/7/2009 (H1N1)pdm	A/Brisbane/59/2007 (H1N1)	A/Victoria/210/2009 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	B/Bangladesh/3333/2007 (Yamagata)	
320	<10	<10	<10	<10	1
640	<10	<10	<10	<10	7
1280	<10	<10	<10	<10	3
PCR で同定					42
計					53

AH3

HI 価					分離数
A/California/7/2009 (H1N1)pdm	A/Brisbane/59/2007 (H1N1)	A/Victoria/210/2009 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	B/Bangladesh/3333/2007 (Yamagata)	
<10	<10	320	<10	<10	9
<10	<10	640	<10	<10	12
<10	<10	1280	<10	<10	2
PCR で同定					7
計					30

B

HI 価					分離数
A/California/7/2009 (H1N1)pdm	A/Brisbane/59/2007 (H1N1)	A/Victoria/210/2009 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	B/Bangladesh/3333/2007 (Yamagata)	
<10	<10	<10	160	<10	8
<10	<10	<10	320	<10	31
<10	<10	<10		20	1
<10	<10	<10		40	1
<10	<10	<10	640	<10	7
計					48

ホモ価

2560                      320                      640                      320                      1260

ワクチン株である抗 A/C A/California/7/2009(H1N1pdm) に対する抗体価は、等価または 2 倍以内の株が 3 株、4 倍の株が 7 株および 8 倍の株が 1 株であった。今シーズンは HI 試験を実施できた分離株は少なかったが、ワクチン株と比較して 4 倍以上の変異を起こしている株の割合が昨シーズの 27%から 73%へと増加していた。

AH3 は分離された 30 株のうち 23 株で HI 試験を実施した。抗 A/Victoria/210/2009(H3N2) に対する抗体価はすべて等価か 2 倍以内であり、ワクチン類似株であった。HI 試験を実施できなかった 7 株についてはリアルタイム RT-PCR 法にて同定した。

B 型 48 株は全て培養 1 代目で HA 価が十分に上がり、HI 試験を実施した。分離株はすべて Victoria 系統であり、抗 B/Brisbane/60/2008 に対する抗体価は等価か 2 倍以内のワクチン類似株であった。

3. 1. 3 薬剤耐性サーベイランス

今シーズンに検出された A (H1) 2009 のうち、ウイル

ス分離ができた 53 株について TaqMan RT-PCR 法を用いて薬剤耐性マーカー H275Y の検出を実施したところ、H275Y および H275H/Y (H と Y の混合ウイルス) は検出されなかった。

全国での耐性株の出現率は昨シーズンは 1.0%であったが、今シーズンは 2011 年 6 月の時点で約 2.2% (75/3,421 株) と増加している<sup>6)</sup>。現在検出されている耐性株の半数以上は薬剤投与中に発生しているものであるが、薬剤未投与患者からの検出数は昨シーズンに比べ多くなっていること、横浜市で初めてペラミビル治療患者から H275Y 耐性ウイルスが検出された<sup>7)</sup>ことから、今後も引き続き監視が必要である。

3. 2 患者発生状況

3. 2. 1 インフルエンザ様疾患集団発生報告

今シーズンのインフルエンザ様疾患の集団発生状況を図 2 に、経年変化を図 3 に示した。

集団発生の公表をもとに集計を行ったところ、2010 年

第36週から2011年第21週までにインフルエンザ様疾患集団発生施設数は221件、総患者数2,033人、欠席者数1,594人であった。集団発生施設数、患者数のピークは2011年第4週(施設数:38件、患者数:268人)と第16週(施設数:27件、患者数:290人)にあった。ウイルス分離状況を考慮すると、第1のピークはA(H1)2009およびAH3によるもので、第2のピークはB(Vic)によるものと推察される。今シーズンは過去のシーズンに比べ、後半のピーク時の集団発生件数、患者数は多かった。終息は過去10年で最も遅かった2008/2009シーズン<sup>9)</sup>よりも4週遅く、第23週であった。

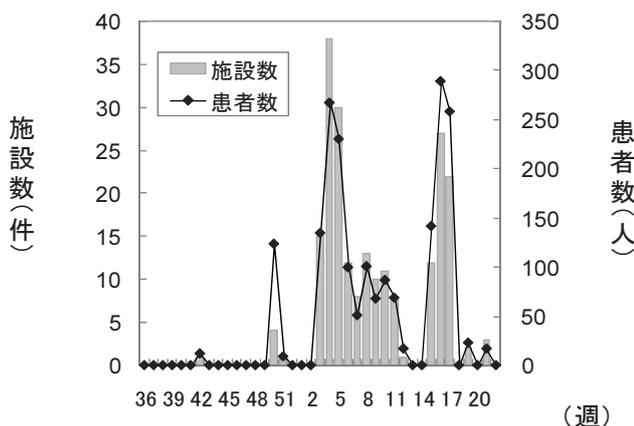


図2 インフルエンザ様疾患集団発生の状況

A(H1N1)2009が出現した昨シーズンの集団発生(施設数:1,347件、患者数:14,190人)<sup>9)</sup>に比べ発生施設数は約6分の1、総患者数は約7分の1に減少した。患者数は2002/2003シーズン(3,533人)<sup>2)</sup>および2008/2009シーズン(2,889人)<sup>8)</sup>より少なかったが、発生施設数は過去10シーズンの中で昨シーズンに次いで多かった。

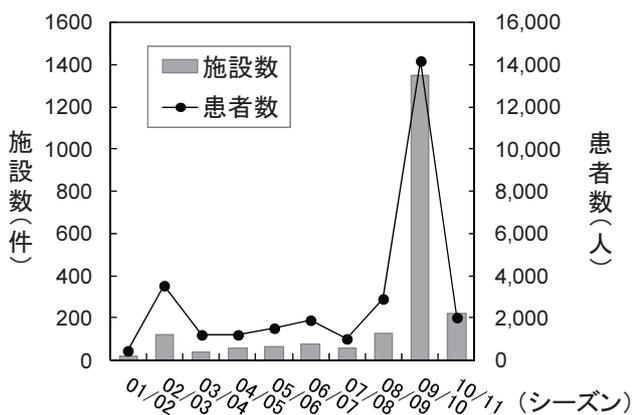


図3 集団発生経年変化

### 3.2.2 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報告数を図4(福井県:2006年~2011年第23週)および図5(福井県と全国:2010年第36週~2011

年第23週)に示した。

今シーズンの患者報告数は図2に示したインフルエンザ様疾患集団発生の増減と同じような傾向であった。ピークの立ち上がりおよび第1ピークの時期は例年通りであった。

2010年第39週と第41週に報告数0人となった以外は少数ながらも報告は続いた。第50週に報告数は2.03人/定点となりインフルエンザの流行開始指標値(1.0人/定点)を上回ったが、第51週には0.87人/定点と減少した。第50週に患者報告数が増加したことは、図2にも示すように第50週に発生したインフルエンザ様疾患集団発生に起因するものであると考えられる。第52週には1.91人/定点となり流行期に入ったと考えられた。2011年第3週には22.19人/定点となり注意報が発令された。第4週には29.66人/定点となりシーズンの第1ピークとなった。その後一旦減少したが、第9週から第14週は増減を繰り返し、第17週には19.56人/定点となりシーズン第2のピークとなった。第23週でようやく1.0人/定点以下となった。

全国では第4週、第11週および第16週にピークがあり、全国の第3のピークは福井県の第2ピークとほぼ同時期であったが、小さいものであった。

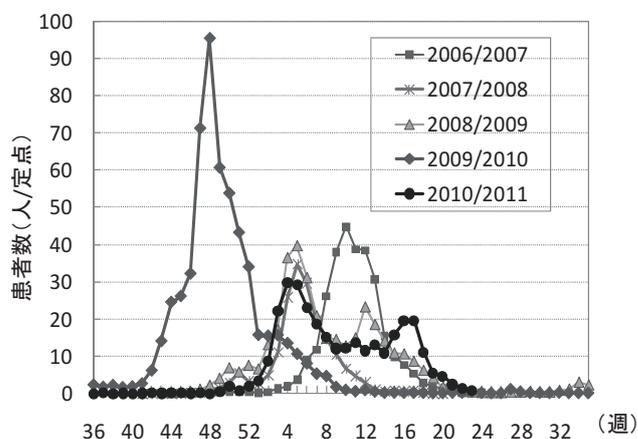


図4 インフルエンザ様疾患患者報告数(シーズン別)

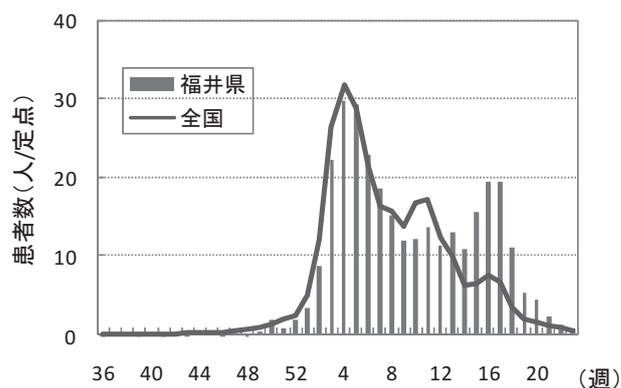


図5 インフルエンザ様疾患患者報告数

今シーズンの累積患者数における年齢階層別割合を図6に、年齢および受診週毎の年齢階層別患者報告数の推移を図7に示した。

累積患者数は例年通り5~9歳が34.1%と最も多かった。昨シーズン<sup>9)</sup>に比べ、10~19歳の占める割合は約30.8%

福井県の A (H1) 2009 の分離株からはオセルタミビル耐性マーカー H275Y は検出されなかった。

### 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) 新型インフルエンザ A (H1N1) の世界動向：臨床とウイルス 38 (1) 130-135 (2010)
- 2) 中村雅子他：2002/2003 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，1，126-131 (2002)
- 3) <http://kansen.erc.pref.fukui.jp/>
- 4) 中村雅子他：福井県における新型インフルエンザ (A/H1N1pdm) への検査対応について，福井県衛生環境研究センター年報，8,92-96 (2009)
- 5) 小渕正次他：〈速報〉2010/11 シーズンに急増した赤血球凝集が低いインフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルス分離株—富山県，IASR，(掲載日 2011/6/1)
- 6) 国立感染症研究所感染症情報センター：2010/2011 シーズン抗インフルエンザ薬剤耐性 (A/H1N1pdm09) 検出情報 (検体採取週別) <http://idsc.nih.gov/iasr/graph/tamiful3.gif>
- 7) 高下恵美他：〈速報〉ペラミビル治療患者からの H275Y 耐性ウイルス検出事例報告，IASR，(掲載日(2011/2/18)
- 8) 中村雅子他：2008/2009 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，7，106-110 (2008)
- 9) 平野映子他：感染症発生動向調査による福井県の患者発生状況—新型インフルエンザ AH1pdm を中心に一，福井県衛生環境研究センター年報，8,97-101 (2009)

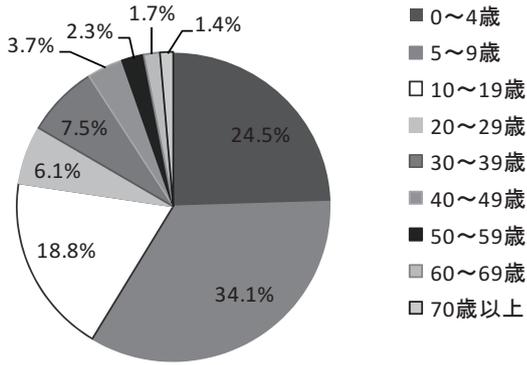


図6 年齢階層別割合

から 18.8%に減少した。5～9歳の年齢層の割合は1%減少したが、その他の年齢層の割合は増加した。

また、5～9歳の年齢層では図4に示したインフルエンザ様疾患患者報告数と同じような推移であったが、第1のピークは第5週、第2のピークは第16週であった。第1のピーク時に5～9歳の年齢層が占める割合は約28.03%であったが、第2ピーク時は約45.1%と高かった。

### 4. まとめ

2010/2011 シーズンの福井県のインフルエンザの流行は A (H1) 2009 が出現し、流行した昨シーズンよりも規模は小さかった。患者発生は例年並みであったが、ピークは2回あり、第2のピークは B 型によるものと推察され、学童児で大きな流行があった。

シーズン前半は A (H1) 2009 および AH3 が多く検出され、シーズン後半は B 型が多く、すべて Victoria 系であった。分離された A (H1) 2009 は HA 価が低い株が多く、昨シーズンの分離株に比べ4倍以上の抗原変異を起こしている株の割合が高かった。

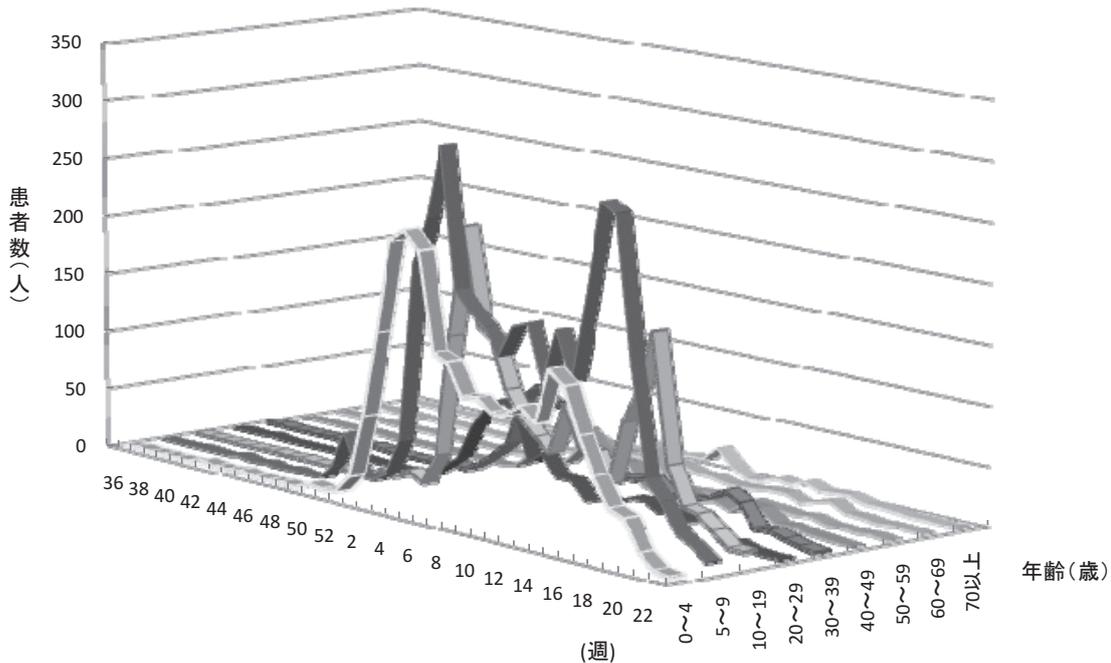


図7 年齢階層別患者報告数