

資料

## 広島県におけるインフルエンザの流行 [1998年-2001年]

島津 幸枝, 高尾 信一, 豊田 安基江, 福田 伸治, 宮崎 佳都夫

### Studies on Influenza epidemics-Hiroshima Prefecture, 1998-2001

YUKIE SHIMAZU, SHINICHI TAKAO, AKIE TOYOTA, SHINJI FUKUDA and KAZUO MIYAZAKI

(Received Sept. 28, 2001)

広島県におけるインフルエンザの流行について1998/99, 1999/2000, 2000/01の3シーズンの患者発生状況, インフルエンザウイルスの分離・同定成績及び県民の抗体保有状況を報告する. 各シーズンの流行ウイルスは1998/99シーズンがA香港型とB型, 1999/2000シーズンがA香港型とAソ連型, 2000/01シーズンがA香港型, Aソ連型およびB型であった. 2000/01シーズンは例年に比べて流行の始まりが遅く, ピーク時の定点当り患者数は前シーズンの10分の1であり, 非常に小規模な流行であった. インフルエンザ流行前の県民の抗体保有状況は, A香港型ウイルスに対してはいずれのシーズンも高い抗体保有率を示したが, Aソ連型及びB型ウイルスに対しては抗体保有率は低かった.

キーワード: インフルエンザ流行, インフルエンザウイルス, HI抗体保有状況

### 緒言

毎年冬季に流行するインフルエンザは一般的な「かぜ」とは異なり, その症状が重篤なことから種々の社会的損失を生じている. ここ数年間はインフルエンザによる超過死亡数の増加[1], インフルエンザ脳炎の発生[2]などにより社会的な関心が高まっており, ワクチン接種の必要性が再考されている[3].

我々は毎年インフルエンザの流行シーズンに流行実態の把握や流行予測のための調査を行っている. 今回1998/99, 1999/2000, 2000/01の各シーズンにおける患者発生状況, ウイルス分離・同定成績, 抗原分析結果および各シーズン前の県民の抗体保有状況についてまとめたのでその結果を報告する.

### 材料および方法

#### 1 患者発生状況

県内で実施している感染症発生動向調査患者定点病院から毎週報告されるインフルエンザ様疾患の患者数を用いて, 定点当り患者数を算出した.

#### 2 ウイルスの分離・検出及び同定

感染症発生動向調査検査定点病院においてインフルエ

ンザ様疾患などの患者から採取された検体(主として咽頭ぬぐい液, 鼻汁)について, MDCK細胞によるインフルエンザウイルスの分離およびRT-PCR法によるウイルス遺伝子の検出を行った. 1998/99シーズンは1998年11月から1999年6月の間に採取された665検体について, 1999/2000シーズンは1999年11月から2000年4月の間に採取された688検体について, 2000/01シーズンは2000年12月から2001年5月の間に採取された606検体について検査を行った. 分離ウイルスは国立感染症研究所(以下, 感染研)から分与されたフェレット感染免疫血清(以下, 抗血清)を用いた赤血球凝集抑制(HI)試験により赤血球凝集素(HA)型の同定を行った. ウイルス遺伝子についてはH3, H1, B型の各HA遺伝子に特異的なプライマーを用いてRT-PCR法を行い[4], 特異的遺伝子の増幅の有無によってHA型を決定した.

#### 3 ウイルスの抗原分析

感染研から分与された抗血清を用いてHI価を測定し, HI価がホモ値から4倍以内のものを類似株, 8倍以上異なるものを変異株とした[5].

A香港型ウイルスについては1998/99, 1999/2000シーズンにはA/Sydney/5/97株(両シーズンのワクチン株), 2000/01シーズンにはA/Panama/2007/99株(シーズンのワクチン株)に対する抗血清を用いてHI試験を行った.

Aソ連型ウイルスについては1998/99シーズンは分離が無かったため検査を実施しなかった。1999/2000シーズンにはA/Beijing/262/95株(シーズンのワクチン株)、2000/01シーズンにはA/New Caledonia/20/99株(シーズンのワクチン株)とA/Moscow/13/98株に対する抗血清を用いてHI試験を行った。

B型ウイルスについては1998/99シーズンにはB/Beijing/243/97株(シーズンのワクチン株:Victoria系統)とB/Harbin/07/94株(山形系統)、1999/2000シーズンにはB/Shandong/07/97株(シーズンのワクチン株:Victoria系統)とB/Yamanashi/166/98株(山形系統)およびB/Harbin/07/94株(山形系統)に対する抗血清、2000/01シーズンにはB/Shandong/07/97株(Victoria系統)とB/Yamanashi/166/98株(シーズンのワクチン株:山形系統)に対する抗血清を用いてHI試験を行った。[6]

#### 4 抗体保有状況調査

各シーズンのインフルエンザ流行前の10, 11月に採取された県民の血清を調査に用いた(表1)。血清はRDE II(デンカ生研)処理し、感染研から分与された不活化抗原およびデンカ生研製の不活化抗原を用いてWHO方式[7]によりHI抗体価を測定した。

A香港型ウイルスに対するHI測定は1998/99および1999/2000シーズンにはA/Sydney/5/97株(両シーズンのワクチン株)、2000/01シーズンにはA/Panama/2007/99株(シーズンのワクチン株)の不活化抗原を用いた。

Aソ連型ウイルスに対するHI測定は1998/99および1999/2000シーズンにはA/Beijing/262/95株(両シーズンのワクチン株)、2000/01シーズンにはA/New Caledonia/20/99株(シーズンのワクチン株)の不活化抗原を用いた。

B型ウイルスに対するHI測定は1998/99シーズンにはB/Beijing/243/97株とB/Harbin/07/94株、1999/2000シーズンにはB/Shandong/07/97株(シーズンのワクチン株)とB/Yamanashi/166/98株、2000/01シーズンにはB/Yamanashi/166/98株(シーズンのワクチン株)の不活化抗原を用いた。

表1 HI抗体保有状況年齢群別調査数

年齢群	1998/99	1999/2000	2000/01
0~4	32	10	32
5~9	27	10	16
10~14	25	8	21
15~19	30	9	8
20~29	49	21	22
30~39	30	20	22
40~49	27	20	22
50~59	29	20	22
60~	31	15	30
計	280	133	195

## 結 果

### 1 患者発生状況

各シーズンの週ごとの定点当り患者数を図1に示した。

1998/99シーズンの患者数は1999年第1週から急速に増加し、第4週にピーク(定点当り43.23人)となった。その後は徐々に減少し、第16週に0.11人となったが、その間の第8週に小さなピーク(定点当り30.83人)が認められた。

1999/2000シーズンの患者数は前シーズンと同様に2000年第1週から急速に増加し、第4週にピーク(定点当り42.76人)となったが、その後は急速に減少し第12週に0.12人となった。

2000/01シーズンは流行の開始が遅く、患者数は2000年第8週から徐々に増加し、第11週にピーク(定点当り4.1人)となったが、前シーズンのピーク(定点当り42.76人)と比較すると規模は10分の1であった。その後の患者数の減少はゆるやかで第19週に定点当り0.1人となった。

### 2 ウイルス検出状況

各シーズンのウイルス検出状況を図2に示した。

1998/99シーズンはA香港型が102件、B型が87件検出され、第1週から第5週までは主としてA香港型が、第6週以降は主としてB型が検出された。A香港型とB型の流行時期は明らかに分かれていた。

1999/2000シーズンはA香港型が79件、Aソ連型が158件、B型が1件検出され、2種類のA型ウイルスによる流行であった。両ウイルスは同時期に混在して流行したが、Aソ連型の方が流行規模が大きかった。

2000/01シーズンはA香港型が26件、Aソ連型が49件、B型が66件検出され、3種類のウイルスによる流行であった。これらのウイルスは同時期に混在して流行したが、A香港型の流行はシーズン後半に若干ずれていた。それぞれの流行規模はB型、Aソ連型、A香港型の順に大きかった。

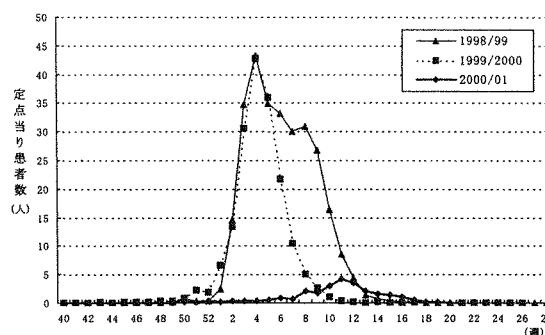


図1 過去5シーズンのインフルエンザ様疾患患者の定点当り報告数

3 分離ウイルスの抗原分析

(1) A 香港型

1998/99シーズンの分離ウイルスの90.2%がA/Sydney/5/97類似株であった。6.9%のウイルスについては増殖は見られたもののHA価の上昇が認められなかったため、抗原分析の対象から除外した。

1999/2000シーズンの分離ウイルスの43%がA/Sydney/5/97類似株であり、26.6%はその変異株であった。30.4%はHA価の上昇が認められなかったため、抗原分析の対象から除外した。

2000/01シーズンの分離ウイルスの全てがA/Panama/2007/99類似株であった。

(2) Aソ連型

1998/99シーズンはウイルスが分離されなかったため、検査を実施しなかった。

1999/2000シーズンの分離ウイルスの25.9%がA/Beijing/262/95類似株、74.1%がその変異株であった。

2000/01シーズンの分離ウイルスの全てがA/New Caledonia/20/99類似株であった。

(3) B型

1998/99シーズンの分離ウイルスの25.3%がB/Beijing/243/97類似株で、23%がB/Harbin/07/94類似株、5.7%が前記両株の類似株であり、分離株の半数近くの46%がB/Harbin/07/94株の変異株であった。

1999/2000シーズンの分離ウイルスは1株のみでB/Harbin/07/94株の変異株であった。

2000/01シーズンの分離ウイルスの全てがB/Yamanashi/166/98株の変異株であった。

4 県民の抗体保有状況

各ウイルスに対するインフルエンザ流行前の県民のHI抗体保有状況を図3, 4, 5に示した。

(1) A 香港型ウイルスに対する抗体保有率 (図3)

1998/99シーズンのA/Sydney/5/97株に対する抗体保有率は14歳以下の年齢群で高く10倍以上の抗体保有率はいずれも70%以上であった。しかし、15歳以上の年齢群の抗体保有率は低かった。

1999/2000シーズンのA/Sydney/5/97株に対する抗体保有率は全体的に高く、特に19歳以下の年齢群では10倍以上の抗体保有率が77.8~100%と非常に高かった。40倍以上の抗体保有率も14歳以下の年齢群では75~90%と非常に高かった。

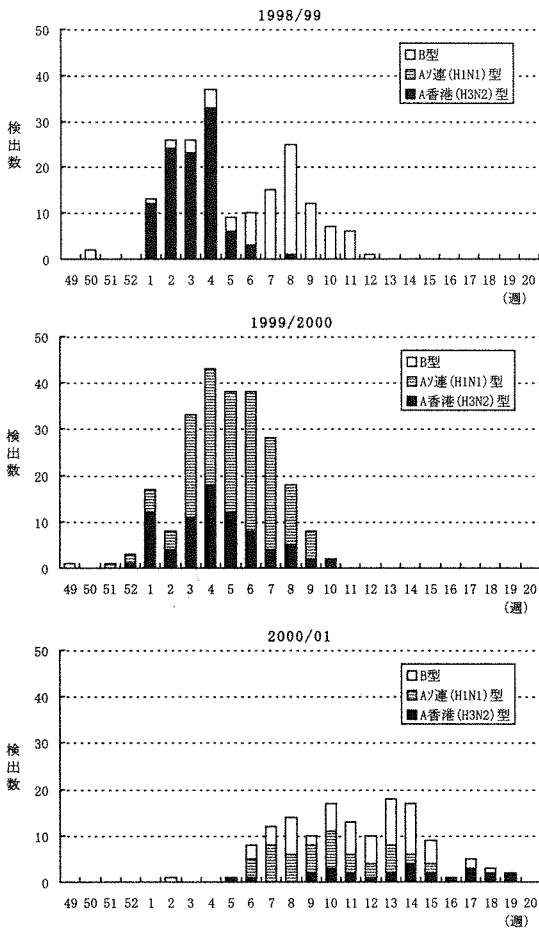


図2 1998/99, 1999/2000, 2000/01シーズンのウイルス検出状況

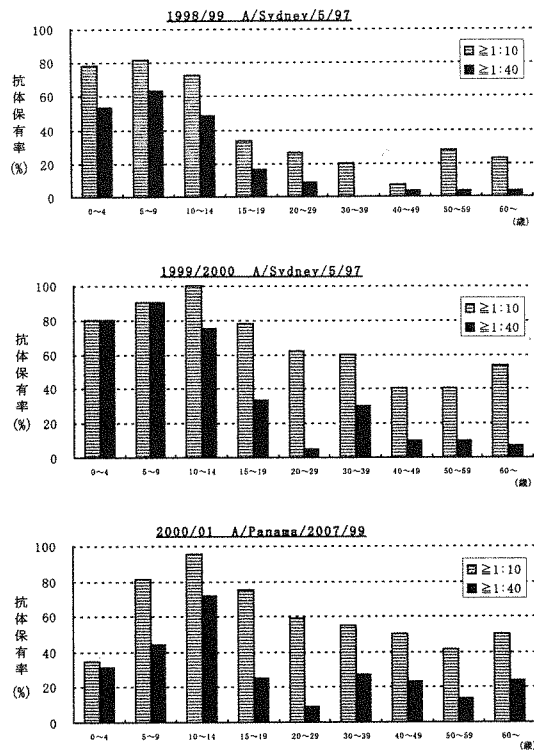


図3 1998/99, 1999/2000, 2000/01シーズン前のA香港(H3N2)型ウイルスに対する県民の抗体保有状況

2000/01シーズンのA/Panama/2007/99株に対する抗体保有率も全体的に高く、特に5歳以上19歳以下の年齢群では10倍以上の抗体保有率が75~95.2%と高かった。しかし、0~4歳の年齢群では10倍以上の抗体保有率は34.4%と低かった。

(2) A型ウイルスに対する抗体保有率 (図4)

1998/99シーズンのA/Beijing/262/95株に対する抗体保有率は全体的に非常に低く、0~4歳、30~39歳の年齢群は抗体を全く保有していなかった。

1999/2000シーズンのA/Beijing/262/95株に対する抗体保有率も全体的に低かったが15~19歳の年齢群では10倍以上の抗体保有率が66.7%と高かった。

2000/01シーズンのA/New Caledonia/20/99株に対する抗体保有率も低く、15歳以上39歳以下の年齢群は抗体を全く保有していなかった。

(3) B型ウイルスに対する抗体保有率 (図5)

1998/99シーズンのB/Beijing/243/97株に対する抗体保有率は低く、9歳以下と50~59歳の年齢群は抗体を全く保有していなかった。B/Harbin/07/94株に対する抗体保有率はB/Beijing/243/97株に対する保有率と比較すると高かったが、50~59歳の年齢群は抗体を全く保有していなかった。

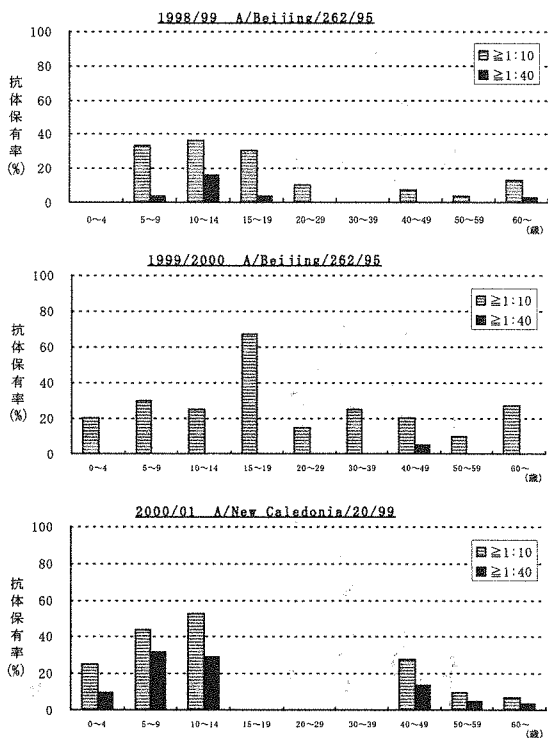


図4 1998/99, 1999/2000, 2000/01シーズン前のA型連(H1N1)型ウイルスに対する県民の抗体保有状況

1999/2000シーズンのB/Shandong/07/97株に対する抗体保有率は低く、14歳以下の年齢群は抗体を保有していなかった。B/Yamanashi/166/98株に対する抗体保有率はB/Shandong/07/97株に比べると全体的に高く、10~14歳の年齢群では10倍以上の抗体保有率が87.5%と非常に高かった。

2000/01シーズンのB/Yamanashi/166/98株に対する抗体保有率は全体的に非常に低かったが、10~14歳の10倍以上の抗体保有率は71.4%と高かった。

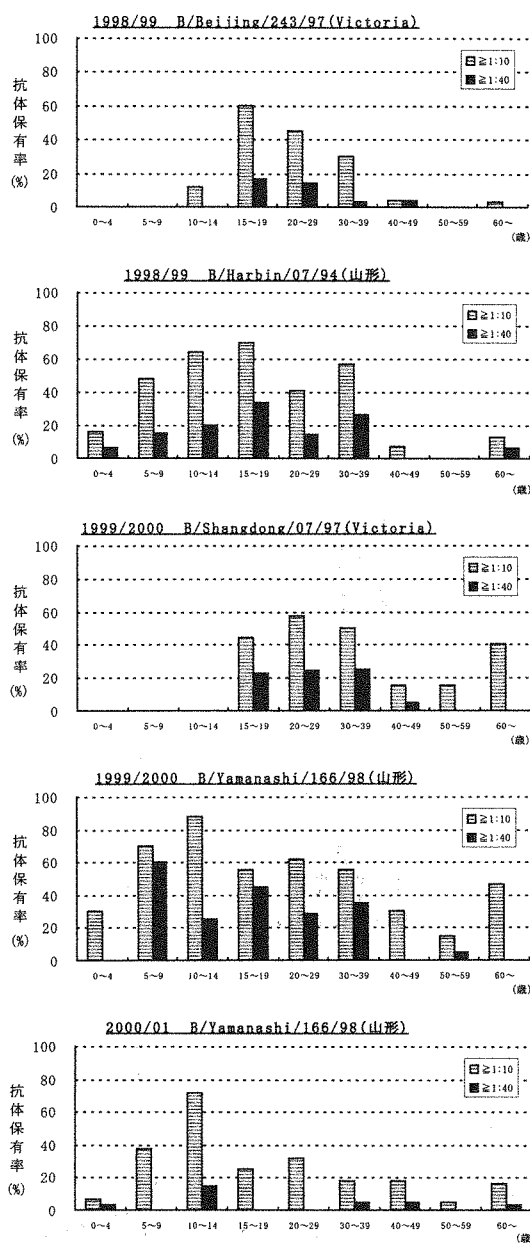


図5 1998/99, 1999/2000, 2000/01シーズン前のB型ウイルスに対する県民の抗体保有状況 ( ) 内にVictoria系統か山形系統かを示した。[6]

## 考 察

インフルエンザウイルスにはA型, B型, C型の3型があり, インフルエンザの大きな流行はA型, B型ウイルスにより引き起こされている。1977年のAソ連型ウイルスの出現以来, A型ウイルスの流行はA香港型とAソ連型のどちらかによるものであった[8]。また, 1982年以降の国内におけるインフルエンザの流行は, A香港型とAソ連型のA型2種類が同時に流行した1991/92シーズンを除いて, A型ウイルスが単独で流行するか, A型ウイルス1種類とB型ウイルスが併存する流行かの2つのパターンであった[8]。今回報告した1998/99シーズンの流行は後者のパターンであり, シーズン前半の流行は主としてA香港型ウイルス, 後半の流行は主としてB型ウイルスによるものであった。しかし1999/2000および2000/01シーズンの流行はこれまでのパターンとは異っており, 1999/2000シーズンは1991/92シーズン以来のA香港型ウイルスとAソ連型ウイルスの同時流行であった。また, 2000/01シーズンはA香港型, Aソ連型, B型ウイルスの3種類のウイルスが同時に混在して流行するというこれまでにないパターンとなった。しかも2000/01シーズンは例年に比べて流行の開始が大幅に遅れたうえに, その流行規模は非常に小さなものであった。なお, 広島県におけるこの3シーズンの流行状況は全国の傾向とほぼ一致するものであった[9-11]。

3シーズンに流行したウイルスの内A香港型ウイルスについては, 1998/99シーズンはA/Sydney/5/97類似株が主流であったが, 2000/01シーズンにはA/Panama/2007/99類似株が主流であった。Aソ連型ウイルスについては1999/2000シーズンは分離ウイルスの25.3%がA/Beijing/262/95類似株, 74.1%が変異株であり, 全国の分離ウイルスの抗原分析結果から考察すると, これらの変異株はA/New Caledonia/20/99類似株であった可能性が高いと考えられた[5]。また, 2000/01シーズンに分離されたAソ連型ウイルスの全てがA/New Caledonia/20/99類似株であったのは, 前シーズンの流行株が引き続き流行したのと考えられた。B型ウイルスについては近年B/Victoria/2/87株に代表されるVictoria系統とB/Yamagata/16/88株に代表される山形系統のものが併存している[6]が, 1998/99シーズンは両系統のB型ウイルスが分離され, 1999/2000シーズンは1株のみであったが山形系統のB/Harbin/07/94類似株が分離され, 2000/01シーズンは全ての分離株がB/Yamanashi/166/98株の変異株であった。2001/02シーズンは引き続き山形系統のウイルスが流行する可能性が高いと考えられた。

調査期間中の県民の抗体保有率は, A香港型ウイルスに対する抗体保有率がAソ連型やB型ウイルスに比較し

て高かった。近年, A香港型ウイルスによる流行シーズンが続いたこと[8]を反映していると考えられた。この高い抗体保有率により1999/2000と2000/01シーズンのA香港型の流行規模が小さくなったと考えられた。Aソ連型ウイルスに対する抗体保有率は全シーズンで全体的に低かった。近年, Aソ連型ウイルスの流行が無かったことを反映していると考えられた。2000/01シーズンの流行は非常に小規模であったため, この抗体保有率の低さは継続していると考えられた。このため今後もAソ連型ウイルスの流行に対する監視が必要であると考えられた。B型ウイルスに対する抗体保有率はVictoria系統のウイルスに対する保有率が低かった。Victoria系統のウイルスは1999/2000および2000/01シーズンに県内では分離されていないが, 全国では2000/01シーズンに少数分離されており[6], 今後の流行に対する監視が必要と考えられた。山形系統のウイルスに対しては1998/99および1999/2000シーズン前の抗体保有率は比較的高かったが, 2000/01シーズン前は低かった。2000/01シーズンの流行は非常に小規模であったため, この抗体保有率の低さは継続しているものと考えられる。このため, 山形系統のウイルスについても引き続き監視が必要であると考えられた。

我々は毎シーズン県内のインフルエンザウイルスの流行状況について種々の調査を行っているが, このような調査は流行予測やワクチン株の選定の目的だけでなく, 今後出現が予想される新型ウイルスによる患者の発生を察知する手段としても非常に重要な調査であると考え

## 文 献

- [1] 塩見正司(1998): インフルエンザの重症合併症, 臨床と微生物, 25(増刊号), 83-94
- [2] 厚生省保健医療局結核感染症課長(1999): 今冬におけるインフルエンザの臨床経過中において脳炎・脳症を発症した患者の発生動向調査について(依頼), 病原微生物検出情報, 20(2), 8
- [3] 奥野良信(1999): インフルエンザワクチン, 臨床とウイルス, 27(5), 419-427
- [4] 高尾信一, 金本康生, 妹尾正登, 野田雅博, 徳本静代(1994): 混合プライマーを用いたPCR法によるインフルエンザウイルスの検出と同定, 広島県保健環境センター研究報告, 2, 9-13
- [5] 国立感染症研究所ウイルス第1部呼吸器系ウイルス室(2000): 1999/2000シーズンのインフルエンザウイルスの抗原分析と遺伝子解析, 病原微生物検出情報, 21(12), 3-6
- [6] 国立感染症研究所ウイルス第1部呼吸器系ウイル

- ス室(2001):2000/01シーズンのB型インフルエンザウイルス:B/Victoria系統のウイルス分離, 病原微生物検出情報22(5), 8-10
- [7] 国立感染症研究所(2000):インフルエンザウイルスおよびパラインフルエンザウイルスに対するHI抗体価表示方法の改定について, 臨床とウイルス, 28(1), 47-49
- [8] 奥野良信, 中川直子(1998):ヒトインフルエンザの疫学, 臨床と微生物, 25(増刊号), 27-37
- [9] 国立感染症研究所(1999):インフルエンザ1998/99シーズン, 病原微生物検出情報, 20(12), 1-2
- [10] 国立感染症研究所感染症情報センター病原微生物検出情報事務局(2001):2000/01シーズンのインフルエンザウイルス分離・検出状況, 病原微生物検出情報, 22(9), 9
- [11] 国立感染症研究所(2001):平成13年度(2001/02シーズン)インフルエンザHAワクチン製造株の選定について, 病原微生物検出情報, 22(9), 7-9