

岡山県における2007～2008年シーズンのインフルエンザ流行について

葛谷光隆，濱野雅子，藤井理津志，野田邦広*（ウイルス科）

*岡山県保健福祉部健康対策課

【調査研究】

岡山県における2007～2008年シーズンのインフルエンザ流行について

Epidemics of influenza in Okayama Prefecture during 2007 to 2008 season

葛谷光隆, 濱野雅子, 藤井理津志, 野田邦広* (ウイルス科)

*岡山県保健福祉部健康対策課

Mitsutaka Kuzuya, Masako Hamano, Ritsushi Fujii and Kunihiro Noda

要 旨

2007～08年シーズン(2007/08シーズン)の岡山県におけるインフルエンザは、岡山県感染症発生動向調査事業における患者発生状況などから、2007年第43週(10月下旬)に流行がはじまり、2008年第24週(6月中旬)に終息したものと考えられた。最近5年間の比較では、流行期間については33週間と最も長かった一方で、定点医療機関あたりの週別平均インフルエンザ患者数の総数は113.2人と最も少なく、流行は比較的小規模であったと考えられた。ウイルス分離成績などから、今シーズンはAソ連型(AH1型)インフルエンザウイルス(Infl.V)を主流型としたA香港型(AH3型)Infl.V及びB型Infl.Vとの混合流行であると推察された。流行時期別では、前半にAH1型Infl.Vが、後半にはそれ以外の型が主に流行し、特に流行末期にあたる春季～初夏にはAH3型Infl.Vの検出割合が高くなった。今回のように流行が長期化したにもかかわらず、比較的小規模な流行にとどまった要因として、主流型のAH1型Infl.Vが3シーズン前(2004/05シーズン)に県南部を中心に広範な流行を起こして以降、今シーズンに至るまで小規模ながらも毎シーズン流行を繰り返していたことで、住民の本ウイルスに対する抗体保有レベルが高まっていたことが考えられた。

[キーワード：岡山県, インフルエンザウイルス, インフルエンザ様疾患集団発生, 感染症発生動向調査, 疫学解析]

[Key words : Okayama Prefecture, Influenza virus, Outbreak of influenza, Infectious disease surveillance, Epidemiological analysis]

1 はじめに

2007～2008年シーズン(2007/08シーズン)の岡山県におけるインフルエンザ流行を解明するため、学校等におけるインフルエンザ様疾患の集団発生(Infl.集団)の患者発生状況、及び岡山県感染症発生動向調査事業(発生動向調査)に基づくインフルエンザ患者の発生状況を調査した。また、患者から採取された咽頭拭い液等についてインフルエンザウイルス(Infl.V)の分離を行うとともに、分離されたウイルスについて型別及び抗原性解析を実施した。

2 材料及び方法

2.1 インフルエンザ患者発生状況

Infl.集団患者数については、岡山県保健福祉部健康対策課がとりまとめた「インフルエンザ様疾患施設別発生状況報告」をもとに集計した。また、発生動向調査の週別患者情報に基づき、定点医療機関あたりのインフルエ

ンザ患者数(一週間に一定点医療機関を受診したインフルエンザ患者数の平均)を調査した。

2.2 ウイルス分離材料

2007年10月～2008年6月にInfl.集団が発生した15施設の患者58人、及び平成19年度の発生動向調査期間中に確認されたインフルエンザ散発例患者20人の、あわせて78人から採取した咽頭拭い液をウイルス分離材料とした(表)。

2.3 ウイルス分離・同定法

MDCK細胞を使用してウイルス分離を行った¹⁾。採取した咽頭拭い液を培養細胞に接種し、盲継代2～3代後に細胞変性効果のみられた検体について、モルモット赤血球を用いて定法に従い²⁾赤血球凝集(HA)試験を実施した。HA試験によりInfl.Vの存在が疑われた検体について、2007/08シーズンのAソ連(AH1)型Infl.Vワクチン株(A/Solomon Island/3/2006)、A香港(AH3)型Infl.Vワクチン株(A/Hiroshima/52/2005)、山形系統³⁾に属す

表 インフルエンザウイルス分離成績

	検体採取状況				ウイルス分離・同定				
	施設 No.	施設名	所在地	採取年月日	分離	同定			
						AH1型 (Aノ運)	AH3型 (A香港)	B型 (山形系)	B型 (Victoria系)
集団発生例	1	A小学校	岡山市	19.10.16	2/5*	2	0	0	0
	2	B小学校	岡山市	19.10.30	0/2	0	0	0	0
	3	C中学校	倉敷市	19.11.30	0/5	0	0	0	0
	4	D中学校	新見市	19.11.21	1/5	1	0	0	0
	5	E中学校	真庭市	19.11.26	2/3	2	0	0	0
	6	F小学校	総社市	19.11.26	1/5	1	0	0	0
	7	G保育園	矢掛町	19.12.7	1/4	1	0	0	0
	8	H小学校	和気町	19.12.11	0/1	0	0	0	0
	9	I小学校	美作市	19.12.13	0/5	0	0	0	0
	10	J小学校	高梁市	19.12.17	0/5	0	0	0	0
	11	K小学校	真庭市	19.12.19	1/5	1	0	0	0
	12	L小学校	新見市	20.1.29	3/3	3	0	0	0
	13	M小学校	岡山市	20.4.14	1/4	0	1	0	0
	14	N高等学校	倉敷市	20.4.25	0/1	0	0	0	0
	15	O大学	高梁市	20.6.26	2/2	0	2	0	0
				20.6.27	3/3	0	3	0	0
			小計	17/58 (29.3%)	11 (19.0%)	6 (10.3%)	0	0	
散发例	所管保健所名		検体採取年月日						
	岡山保健所		19.12.4 ~ 12.22		3/5	3	0	0	
			20.3.22		1/1	0	1	0	
			7.17		1/1	1	0	0	
	岡山市保健所		19.12.7 ~ 12.11		3/3	3	0	0	
			20.3.10		1/1	0	0	1	
	倉敷市保健所		19.11.21		0/1	0	0	0	
			20.2.25		0/1	0	0	0	
	井笠保健所		19.11.15 ~ 12.10		1/2	1	0	0	
			20.4.5 ~ 4.7		1/2	0	0	1	
			5.9		0/1	0	0	0	
新見保健所		19.11.28		1/1	1	0	0		
		20.2.29		1/1	0	0	1		
			小計	14/20 (65.0%)	9 (45.0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	
合計					31/78 (38.5%)	21 (25.6%)	7 (9.0%)	2 (2.6%)	1 (1.3%)

*陽性数/検体数

る B 型 Infl.V (山形系 B 型 Infl.V) 標準株 (B/Shanghai/361/2002) 及びビクトリア系統³⁾ に属する B 型 Infl.V (ビクトリア系 B 型 Infl.V) 標準株 (B/Malaysia/2506/2002 : 2007/08 シーズンワクチン株) に対する抗血清 (国立感染症研究所より分与) を用いた赤血球凝集阻止 (HI) 試験²⁾ により同定及び型別を行った。さらに、Infl.V の関与が証明されなかった Infl. 集団発生施設の検体、及び散发例の検体全例については FL 及び Vero 細胞を用いたウイルス分離も実施した。

3 結果

3.1 患者発生状況

週別の Infl. 集団患者発生状況は図 1 に示すように、2007 年第 42 週 (10 月 15 日) に岡山市内の 1 施設において Infl. 集団が初めて確認された後、4 週間ほどは小康状態が続い

たが、第 47 週 (11 月下旬) 頃から患者数が急激に増加し始め、その 2 週後にピーク (599 人) に達した。その後、年明けにかけて患者数は徐々に減少していき (冬休み期間中の未報告部分を除く)、2008 年第 12 週 (3 月中旬) に流行は一時終息した。しかしながら、第 16 週 (4 月中旬) に再び患者が確認されるようになり、翌週には小ピーク (168 人) を形成した後、第 27 週 (7 月上旬) 頃まで小流行が継続した。Infl. 集団の届出患者総数は 2,837 人と、最近 5 年間^{4)~7)} では最も患者数が少なかったが、患者発生期間 (初発日から最終報告日までの期間) は 35 週間と最も長く、流行が長期化したことがうかがわれた。また、Infl. 集団患者の内訳をみると、幼稚園児 15.8%、小学生 71.7%、中学生 6.3%、高校生 6.2% と、小学生以下が大部分を占めていた。

一方、発生動向調査におけるインフルエンザ患者数の

推移をみると(図1及び図2), 2007年第43週(10月下旬)に定点医療機関あたりの(定点あたり)患者数が0.2人を超えた後, 第51週にピークに達した。その後患者数はしだいに減少していき, 2008年第24週(6月中旬)に定点あたり患者数が0.2人を下回り, 流行は終息したものと考えられた。最近5年間でみると^{4)~7)}, 流行期間は33週間と最も長かった一方で, 定点あたりインフルエンザ患者の総数(前年の第36週から翌年の第35週までの総計)は113.2人と最も少なく, Infl.集団患者発生状況と類似した傾向が認められた。

3.2 ウイルス分離結果

ウイルス分離結果は表に示すように, Infl.集団が認められた15施設中9施設の患者17人(29.3%)からInfl.Vが分離された。内訳をみると, AH1型Infl.Vが11人(19%)から, AH3型Infl.Vが6人(10.3%)からそれぞれ分離された。一方, 散发例では20人中14人(65%)からInfl.Vが分離されたが, その内訳はAH1型Infl.Vが9株, 山形系B型Infl.Vが2株, AH3型Infl.V及びビクトリア系B型Infl.Vがそれぞれ1株であった。分離株全体でみると, AH1型Infl.Vが21株と最も多く, 次いでAH3型Infl.V(7株), 山形系B型Infl.V(2株), ビクトリア系B型Infl.V(1株)の順であった。

週別のウイルス分離状況は図2に示すように, AH1型Infl.Vは流行前半の2007年第42週~2008年第5週にかけて分離されたのに対し, それ以外の型についてはいずれも, 流行後半にあたる2008年第9週以降の分離であった。また, 型別の分離状況に明らかな地域差は認められなかった(表)。なお, 2007年第42週及び第50週に分離された2株及び2008年に分離された4株のAH1型Infl.Vについて, 国立感染症研究所においてノイラミニダーゼ阻害剤耐性変異解析を実施したところ, 7月17日に岡山県岡山保健所管内の医療機関において, 東南アジアから帰国した成人男性より分離された株が, ノイラミニダーゼ阻害剤耐性変異を有していることが明らかになった¹⁰⁾。

最後に, Infl.Vの関与が証明されなかった6施設の患者

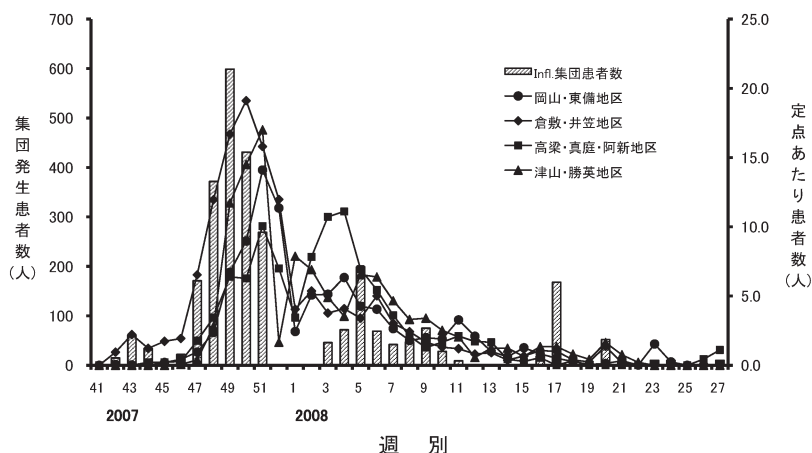


図1 週別のインフルエンザ患者発生状況

カラムが学校等におけるインフルエンザ様疾患の集団発生 (Infl.集団) 患者数を, 折れ線が発生動向調査における地区別の定点医療機関あたり患者数を示す。

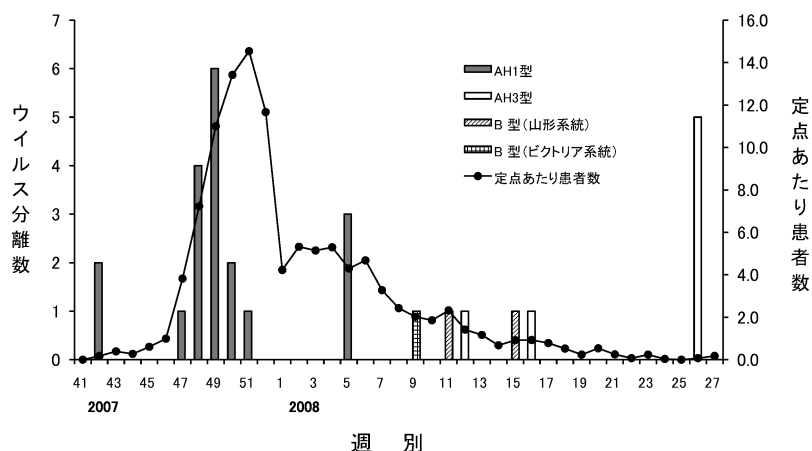


図2 週別のインフルエンザウイルス分離状況

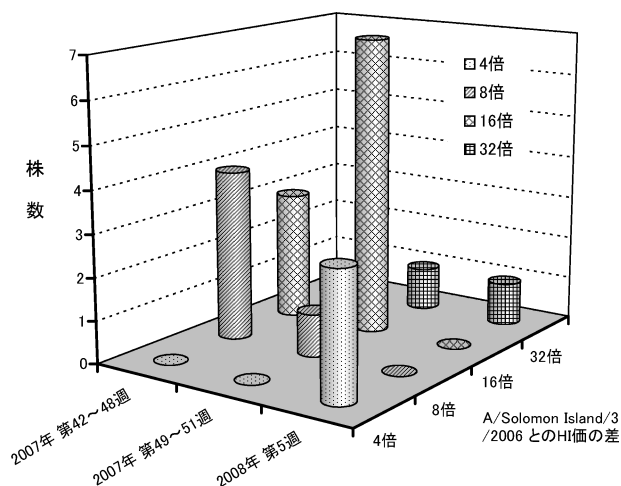
カラムが型別のウイルス分離数を, 折れ線が定点医療機関あたりの患者数を示す。

19人及び散发例の全検体についてFL及びVero細胞を用いたウイルス分離を実施したが, すべて陰性であった。

3.3 分離ウイルスの抗原性解析

AH1型Infl.V分離株の抗原性について, 2007/08シーズンのワクチン株であるA/Solomon Island/3/2006を基準にHI試験により解析を行ったところ(図3 パネルAH1), 全体としてワクチン株とやや抗原性の異なる株(HI価で8倍以上の差)が主流を占めていることがわかった。分離時期別にみると, 流行初期段階の2007年第42週~51週については, ワクチン株とはやや抗原性の異なる株(HI価で8倍以上の差)が増加する傾向が認められたが, 流行中期の2008年第5週には, ワクチン株に類似した抗原性(HI価で4倍以内の差)の株も分離された。次に, AH3型Infl.V分離株の抗原性についても同様に, ワクチン株であるA/Hiroshima/52/2005株を基準に解析を行ったとこ

AH1



AH3

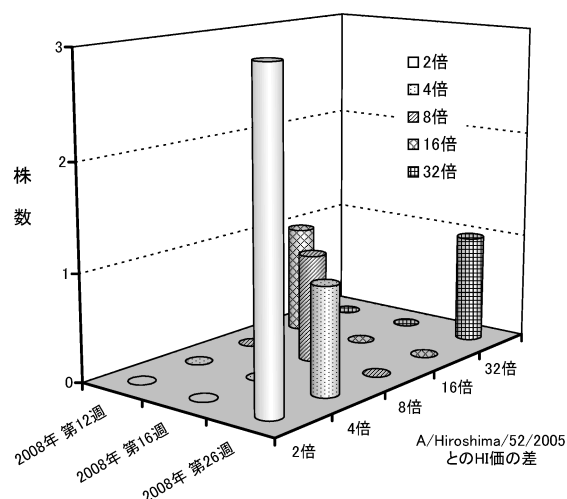


図3 分離時期別のAH1型及びAH3型インフルエンザウイルスの抗原性比較

パネルAH1がAH1型ワクチン株であるA/Solomon Island/3/2006株を、パネルAH3がAH3型ワクチン株のA/Hiroshima/52/2005株をそれぞれ基準とし、HI試験により抗原性を比較した。

ろ(図3 パネルAH3), 抗原性がワクチン株に類似したもののから異なるものまで, 多様な株が存在することがわかった。分離時期別の抗原性では, 流行中期～後期にあたる2008年第12週及び第16週に分離された株はいずれも, ワクチン株とHI価で8倍以上の抗原性の差が認められたが, その後第26週に分離された株については, ワクチン株に類似した抗原性の株が多くを占めていた。一方, B型Infl.Vについてはその分離数が少ないものの, 山形系B型Infl.Vについては標準株のB/Shanghai/361/2002とHI価で16倍異なった株が, ビクトリア系B型Infl.V分離株についてはワクチン株のB/Malaysia/2506/2002に類似した抗原性の株がそれぞれ分離された。

4 考 察

2007/08シーズンの岡山県におけるインフルエンザは, 患者発生状況及びウイルス分離成績などから, AH1型Infl.Vを主流行としたAH3型Infl.V, 山形系B型Infl.V及びビクトリア系B型Infl.Vとの混合流行であると推察された。流行時期別では, 前半にAH1型Infl.Vが, 後半にはその他の型のウイルスが主に流行し, 特に流行末期にあたる春季～初夏にはAH3型Infl.Vの検出割合が高くなる傾向が認められた。全国の流行状況をみても⁸⁾, AH1型Infl.Vが分離株総数の8割以上を占めており, 本ウイルスが主流行となっていた。流行時期別でも, 流行前期～中期にはAH1型Infl.Vがほとんどを占め, 時期を経る

にしたがいそれ以外の型の割合が増加するなど, 本県と同様の傾向が認められた。

Infl.集団及び発生動向調査における患者発生状況から, 今シーズンは過去5年間で見ると, 流行期間が最長であったにもかかわらず, 患者数は最も少なかった。このように流行が比較的小規模にとどまった要因として, 主流行型のAH1型Infl.Vが3シーズン前(2004/05シーズン)に県南部を中心として広範な流行を起こして以降, 今シーズンに至るまで小規模ながらも毎シーズン流行を繰り返したことで^{5)~7)}, 住民の本ウイルスに対する抗体保有レベルが高まっていたことが考えられた。さらに, その他の型についてもAH3型Infl.Vが2シーズン前に⁶⁾, 山形系B型Infl.Vが3シーズン前に⁵⁾, 及びビクトリア系B型Infl.Vが昨シーズンに⁷⁾それぞれ主流行型となったことで, これらの流行で獲得した免疫により, AH1型以外のInfl.Vによる流行も小規模にとどまったことも一因ではないかと思われた。

2007年11月以降, AH1型Infl.Vのノイラミニダーゼ阻害剤(オセルタミビル)耐性株が, ノルウェーの67%を筆頭にEU諸国全体でも20%以上の頻度で検出されるようになった^{9), 10)}。これまで, オセルタミビル耐性株はヒトからヒトへの感染効率が低いといわれてきたが, EU諸国で流行している耐性株は通常の市中流行株と同様の感染効率を持つことが分かっているため, 本耐性株の世界的な拡大が懸念された。そこで国立感染症研究所が中心

となり、AH1型Infl.V分離株を中心にオセルタミビル耐性株の緊急サーベイランスを実施することになり、その一環として、2007/08シーズンに本県で分離された6株のAH1型Infl.Vについて耐性変異解析が行われた。その結果、東南アジアからの帰国患者由来の1株のみが耐性変異を有していることが明らかになった。このことから、今シーズン県内で流行したAH1型Infl.Vにおけるオセルタミビル耐性株の割合はさほど高くないものと考えられた。しかしながら、輸入症例等により耐性株が海外から県内に持ち込まれ、感染が拡大する可能性も十分考えられるため、今後ともオセルタミビル耐性株の流行動向には注意する必要があると思われる。

文 献

- 1) 飛田清毅：MDCK細胞によるインフルエンザウイルスの分離，臨床とウイルス，4，58-61，1976
- 2) 根路銘国昭：インフルエンザウイルス，微生物検査必携，ウイルス・クラミジア・リケッチア検査，第II分冊，各論1，厚生省監修，第3版，2-24，日本公衆衛生協会，東京，1987
- 3) Nerome, R., Hiromoto, Y., Sugita, S., Tanabe, N., Ishida, M., Matsumoto, M., Lindstrom, S. E., Takahashi, T., Nerome, K. : Evolutionary characteristics of influenza B virus since its first isolation in 1940: dynamic circulation of deletion and insertion mechanism. Arch. Virol., 143, 1569-1583, 1998.
- 4) 葛谷光隆，濱野雅子，西島倫子，藤井理津志，妹尾安裕：岡山県における2003～2004年シーズンのインフルエンザ流行について，岡山県環境保健センター年報，29，103-107，2005
- 5) 葛谷光隆，濱野雅子，西島倫子，藤井理津志，山口弘：岡山県における2004～2005年シーズンのインフルエンザ流行について，岡山県環境保健センター年報，30，115-119，2006
- 6) 葛谷光隆，濱野雅子，西島倫子，藤井理津志，山口弘：岡山県における2005～2006年シーズンのインフルエンザ流行について，岡山県環境保健センター年報，31，119-124，2007
- 7) 葛谷光隆，濱野雅子，西島倫子，藤井理津志，野田邦広：岡山県における2006～2007年シーズンのインフルエンザ流行について，岡山県環境保健センター年報，32，133-137，2008
- 8) 国立感染症研究所 感染症情報センター：インフルエンザ 2007/08 シーズン，病原微生物検出情報，29，297-299，2008
- 9) 国立感染症研究所ウイルス第三部第一室 インフルエンザ薬剤耐性株サーベイランスチーム 他：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1報]，病原微生物検出情報，29，155-159，2008
- 10) 国立感染症研究所ウイルス第三部第一室 インフルエンザ薬剤耐性株サーベイランスチーム 他：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，29，334-339，2008