

1999/2000シーズン香川県におけるインフルエンザの流行

亀山 妙子・三木 一男・山西 重機

Epidemiology of Influenza Virus in Kagawa Prefecture (1999/2000Season)

Taeko KAMEYAMA, Kazuo MIKI and Shigeki YAMANISHI

I. はじめに

インフルエンザは、毎年冬季に流行を繰り返す感染症で、ここ数シーズンの流行はA型ウイルスとB型ウイルスの混合流行を示すことが多い¹⁾。

流行の発生要因としては、流行ウイルス株の種類及び抗原性の変異度、地域住民の免疫度などが知られている²⁾。

1999/2000シーズンの県下におけるインフルエンザの流行は、Aソ連型とA香港型の2型混合流行でAソ連型については、1995/96シーズン以来の流行であった。また、2月初旬をピークにコクサッキーウイルスB5型の散発流行がみられた。

我々は、今シーズンの香川県におけるインフルエンザの流行状況、分離ウイルスの状況及びインフルエンザウイルスの抗原性、疫学的調査について解析をおこなったのでその概要を報告する。

2) ウイルス分離と同定

インフルエンザウイルス分離は、MDCK細胞を用いて常法³⁾に従い実施した。

ウイルス分離株の同定は、国立感染症研究所より分与された抗血清を用いて、HI試験をおこなった。その他のウイルス分離については、FL細胞・RD18s細胞を用いて実施し、同定は中和反応によりおこなった。

3) HI抗体価測定

年齢別ヒト血清249件についてHI抗体価を測定した。

本年度の使用抗原は、A/北京/262/95(H1N1)、A/シドニー/5/97(H3N2)、B/山東/07/97、B/山梨/166/98、A/福島/99/98(H3N2)を用いた。血球は0.5%ニワトリ赤血球を用い、HI試験はWHO検査術式に従い実施した。

II. 材料と方法

1) 検査材料

1999年11月から2000年4月までに感染症発生動向調査定点医療機関等においてインフルエンザ疾患及びその他の呼吸器系疾患患者より採取した咽頭ぬぐい液966件、髄液16件、糞便5件を用いて、ウイルス分離を実施した。集団発生例については、県内3保健所管内の初発のインフルエンザ集団発生から採取した咽頭ぬぐい液27件を用いて、ウイルス分離を実施した。

インフルエンザ赤血球凝集抑制(以下HI)抗体価測定には、1999年7月から12月までに採血した249件の年齢別ヒト血清を用いた。

III. 結果

1) インフルエンザ疾患患者の発生状況

1999/2000シーズンにおける患者発生状況を表1に示した。

定点からの患者発生報告は、第50週より散発的に報告され、第2週より急増し、第5週の定点あたり20.31人でピークに達した。その後、徐々に減少し、第16週で終息した。

集団発生の施設別発生状況は、学級閉鎖が幼稚園で15施設、小学校で6施設。患者数は、各々144人、79人であった。(3月2日現在)

2) ウイルス分離状況

1999年12月17日採取の咽頭ぬぐい液よりAソ連型が初発分離された。また、2000年1月4日採取の咽頭ぬぐい液よりA香港型が分離された。

最終分離は、A香港型が3月15日、Aソ連型が3月30日であった。

表1に示すように、Aソ連型がインフルエンザ疾患検体より143株（集団発生を含む）その他の呼吸器系疾患検体より101株分離された。A香港型は、インフルエンザ疾患検体より86株、その他の呼吸器系疾患検体より42株分離同定された。

インフルエンザウイルス以外では、78株のウイルスが分離同定された。

その内訳は、コクサッキーウイルスB5型（以下CB5型）(46株)・アデノウイルス2型（15株）・単純ヘルペスウイルス1型（6株）・アデノウイルス1型（4株）・エコーウイルス6型（4株）・コクサッキー

ウイルスB3型（以下CB3型）（2株）・アデノウイルス3型（1株）の順であった。

疾患別ウイルス分離状況を表2に示した。インフルエンザ疾患からは、インフルエンザウイルス以外にCB5型が27株分離された。上気道炎疾患からは、Aソ連型86株、A香港型25株、CB5型11株、アデノウイルス2型8株が分離された。

また、同一検体からのインフルエンザウイルスとその他のウイルスの分離が20症例にみられた。Aソ連型とCB5型の分離（12症例）、A香港型とCB5型の分離（5症例）、Aソ連型と単純ヘルペスウイルス1型の分離（2症例）、A香港型とアデノウイルス2型の分離（1症例）であった。

また、集団発生の2施設では、Aソ連型のみで分離であった。

B型は、全シーズンを通じて検出されなかった。

表1 週別の定点あたりの患者発生数及びウイルス分離状況

週	一定点あたりの インフルエンザ疾患 患者数	検体数		ウ イ ル ス 分 離						
				Aソ連型		A香港型		その他のウイルス		
		インフルエンザ疾患	その他の呼吸器系疾患	インフルエンザ疾患	その他の疾患	インフルエンザ疾患	その他の疾患	インフルエンザ疾患	その他の疾患	
46	0.00									
47	0.04	2								
48	0.04									
49	0.04								Adeno-2, CB-5	
50	0.29	4	37	1						
51	0.33	6	33	3						
52	1.1	1	15							
1	1.86	13	25	4	1	2	3	CB-3, CB-5	CB-3	
2	6.08	33	41	7	2	11	6	CB-5・HSV-1	CB-5・Adeno-1・Adeno-2	
3	14.02	46	67	16	18	17	5	HSV-1	Adeno-2(2)	
4	20.25	70<10>	54	21<1>	15	17	6	Adeno-2・CB-5(2)		
5	20.31	73<7>	59	33<1>	16	14	9	Adeno-2・CB-5(3)	Adeno-3・CB-5(3)	
6	17.65	76<10>	45	25	13	11	5	CB-5(18)	CB-5(10)	
7	10.35	46	32	18	13	5	1	CB-5・HSV-1・Adeno-2	CB-5・Adeno-1・HSV-1	
8	8.16	18	21	6	7	4	5	Adeno-2	HSV-1	
9	4.76	16	28	5	8		1		Echo-6	
10	2.63	4	26	2	5	1				
11	1.37	7	28	1	2	4	1		Echo-6(2)・Adeno-1・Adeno-2	
12	0.65		19		1					
13	0.18	1	15	1					Adeno-2・CB-5・Echo-6	
14	0.16	2	9					CB-5		
15	0.02		16						Adeno-1・Adeno-2(2)	
16	0.02	1	17						HSV-1・Adeno-2(2)・CB-5(2)	
17	0.00		8						Adeno-2	
18	0.00									
		419<27>	595	143<2>	101	86	42	35	43	
		1 0 1 4 < 2 7 >		2 4 4 < 2 >		1 2 8			7 8	

< >は、集団発生数で再掲。

表2 疾患別ウイルス分離状況

ウイルス名	Aソ連型	A香港型	Adeno-1	Adeno-2	Adeno-3	CoxB-3	CoxB-5	Echo-6	HSV-1	合計
インフルエンザ疾患	143	86		4		1	27		3	264
上気道炎	86	25	3	8			11	2	2	137
下気道炎	12	13	1	2			5	2		35
上・下気道炎	3	4		1	1	1	3		1	14
合計	244	128	4	15	1	2	46	4	6	450

3) 脳炎患者からのウイルス分離

3月13日採取の咽頭ぬぐい液・糞便についてウイルス分離を試み、咽頭ぬぐい液のみからA香港型が分離された。経過については、3月11日の発症から高熱、悪寒、嘔吐があり、いびき様の呼吸、喘鳴、意識障害のため12日19時30分入院となる。脳波は全般性高振幅徐波が持続し、MRIでは両側視床、脳幹に低信号域を認めた。入院後の経過は、鼻出血、血便、気管内出血、尿潜血等全身の出血傾向がみられ、意識障害は継続し、両手の間代性痙攣、後弓反張姿勢を認めた。そ

の後容態が急変し、13日7時29分死亡した。

4) インフルエンザウイルス分離株の抗原分析

国立感染症研究所で実施した抗原分析の結果を表3、表4に示した。

A香港型は、今期シーズンのワクチン株であるA/シドニー/05/97にはほぼ一致した抗原性を示した。

Aソ連型は、ワクチン株であるA/北京/262/95にはほぼ類似した株と2～4倍程度低く反応する株がみられた。

表3 分離ウイルスの抗原分析 (A香港型)

抗原 \ 抗血清	A/Sydney/05/97	A/Sichuan/346/98	A/Fukushim/99/98	A/Moscow/10/99	A/Sendai H/296/99
A/Sydney/05/97	2560	320	80	640	640
A/Sichuan/346/98	320	640	80	160	160
A/Fukushim/99/98	160	320	320	160	160
A/Moscow/10/99	1280	80	20	1280	640
A/Sendai H/296/99	80	320	80	640	640
A/香川/69/2000	1280	640	160	2560	2560
A/香川/70/2000	2560	320	160	2560	1280
A/香川/71/2000	2560	320	160	1280	1280

表4 分離ウイルスの抗原分析 (Aソ連型)

抗原 \ 抗血清	A/Beijing/262/95	A/Bayern/07/95	A/Johannesburg/82/96	A/Ishikawa/42/98	A/New Caledonia/20/99
A/Beijing/262/95	640	40	< 10	80	640
A/Bayern/07/95	20	640	320	< 10	10
A/Johannesburg/82/96	20	640	640	10	40
A/Ishikawa/42/98	40	10	10	320	640
A/New Caledonia/20/99	40	20	< 10	160	640
A/香川/3/2000	320	40	40	640	1280
A/香川/83/2000	320	40	10	320	1280
A/香川/43/2000	80	20	20	160	1280
A/香川/55/2000	160	20	< 10	320	1280
A/香川/65/2000	160	20	< 10	160	1280
A/香川/80/2000	80	20	10	160	1280

5) 年齢別 HI 抗体保有状況

1999/2000シーズンのワクチン株であるA/北京/262/95 (H1N1), A/シドニー/5/97 (H3N2), B/山東/07/97と国立感染症研究所より送付されたB/山梨/166/98, A/福島/99/98 (H3N2)の合わせて5種類のウイルス抗原に対するHI抗体価を調べた。各々のウイルス抗原に対する10倍以上の抗体保有率は全年齢でみると、それぞれ27.3%, 71.9%, 28.9%, 56.2%, 52.6%であり、感染防御能があるとされている40倍以上の抗体保有率は、5.6%, 41.0%, 7.2%,

28.1%, 19.7%であった。

各々のウイルス抗原に対する10倍以上と40倍以上の抗体保有率を年齢群別に図1に示した。

A/北京/262/95 (H1N1)に対する40倍以上の抗体保有率は学童年齢群で27.3%, 40%とやや高いが、その他の年齢層においては、0～5%と非常に低率であった。A/シドニー/5/97 (H3N2)に対しては、学童年齢群で81.8%, 90%と非常に高く、その他の年齢層でも、23.8～46.7%と比較的高かった。

B/山東/07/97に対しては、9歳以下では抗体保有

者は認められず、15~29歳で18.4%、15.7%と他の年齢層よりやや高いが全体に非常に低い保有率であった。

B/山梨/166/98に対しては、学童年齢群で63.6%、

80%と高いが、40歳以上の年齢群では4.8~10.3%と低率であった。A/福島/99/98(H3N2)に対しては、10~14歳で70%と高いが15歳以上の年齢層において低かった。

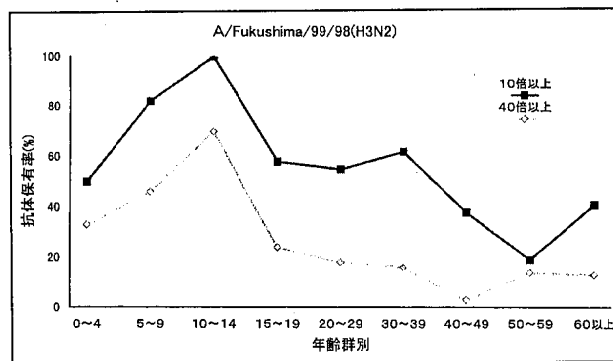
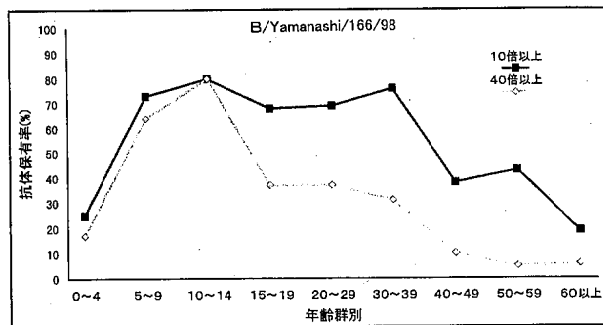
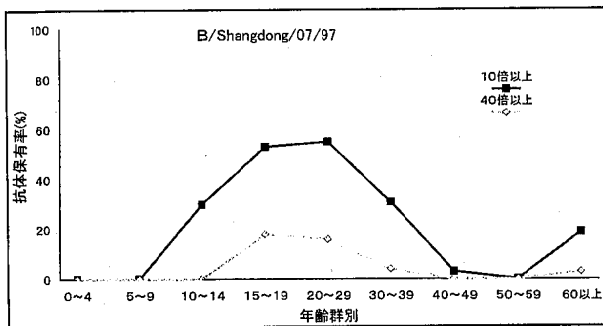
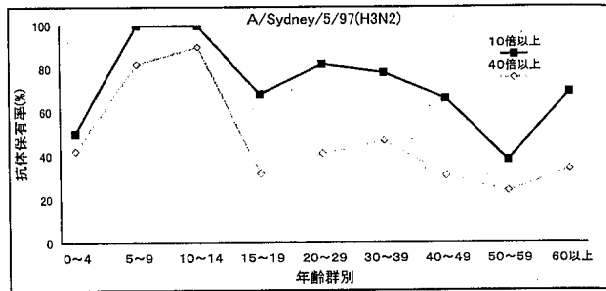
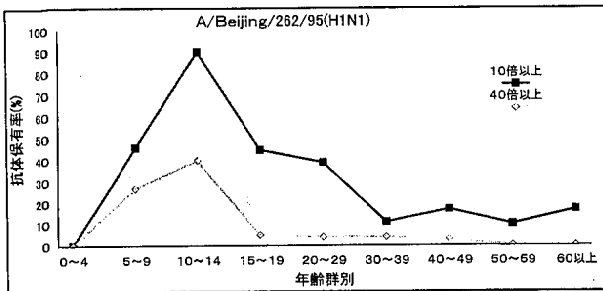


図1 年齢群別抗体保有状況

IV. 考 察

1999/2000シーズンの香川県におけるインフルエンザの流行は、Aソ連型とA香港型の2型混合流行で、B型は確認されなかった。

Aソ連型は、1995/96シーズンに全国的に流行の主流となったがそれ以降は全国でも散发例の報告しかなく、本県では1995/96シーズン以来4年ぶりの流行となった。

A香港型は、1996/97シーズン以降4年連続の流行である。

第50週にAソ連型が初発分離され、Aソ連型、A香港型ともに第5週をピークにほぼ同時期に流行するパター

ンを示した。分離数は、Aソ連型244株、A香港型128株合計372株であった。

病原微生物検出情報⁴⁾によると、Aソ連型3925株、A香港型2419株、B型5株、総数6349株で本県と同様にAソ連型がやや優勢の2型混合流行であった。全国の流行のパターンは、Aソ連型、A香港型ともに第3週が最大のピークで4、5週と続き、その後徐々に減少し13週を最後に報告例はない⁵⁾。

本県での最大のピークは第5週で、全国状況と比べピークの山がややずれているが流行のパターンは同様であった。四国地域(4月末現在)では、愛媛県(AH1:148, AH3:30)、高知県(AH1:66, AH3:54)、徳島

県（A H 1 : 34, A H 3 : 5）でウイルス分離状況からみると本県と同様のパターンであったと思われる。

また、急性壊死性脳症と診断された患児（10歳・男）からA香港型が分離同定された。

水口の報告⁹⁾によると、小児急性壊死性脳症は高熱を伴う特定のウイルス感染で始まり、インフルエンザウイルスがその首位を占めている。また、本症の発症例の半数が1歳前後であることから先行感染症（インフルエンザの初感染など）の罹患率による部分が大きいとされている。

厚生省の研究班報告⁷⁾では、1999年1月1日から3月31日までの217例のインフルエンザ脳炎・脳症報告例のうち0～5歳が82.5%を占めており、死亡した58例のうち50例が5歳以下の小児であった。インフルエンザの発症から脳症の症状を呈するまでの期日は、平均1.4日であり、いずれもインフルエンザワクチン接種を受けていなかったと報告されている。今回、香川県で確認された症例については、患児が10歳と学童児であることからインフルエンザウイルスに初感染（曝露されていなかった）であったとは考えにくい。しかし、入院時におこなったインフルエンザA型・B型に対する抗体価は、陰性であった。

インフルエンザ疾患からのウイルス分離は、インフルエンザウイルス以外ではC B 5型（27株）・アデノウイルス2型（4株）・単純ヘルペスウイルス1型（3株）・C B 3型（1株）が分離された。昨シーズンのインフルエンザウイルス以外のウイルス分離は、アデノウイルス2型・単純ヘルペスウイルス1型・アデノウイルス5型・コクサッキーウイルスB 4型の順に12株分離され、インフルエンザとの同時分離はみられなかった。

感染症オンライン情報によると全国では、アデノウイルス2型（47株）・単純ヘルペスウイルス1型（25株）・アデノウイルス1型（15株）・アデノウイルス3型（11株）などの順であった。

本県では、インフルエンザ流行のピークと時期を同じくしてC B 5型が多く分離され、その他の呼吸器系疾患からの分離を合わせると46株分離同定された。香川県でのC B 5型の分離について感染症オンライン情報から都道府県別分離数をみても、大部分が香川県域によるもので本県に限局した流行であったと考えられる。

コクサッキーB群ウイルスは、無菌性髄膜炎を始め急

性呼吸器疾患など多彩な臨床症状を示すことで知られており⁸⁾、例年夏期間を中心として患者発生がみられる。本県では、1995年の夏期間、特定地域に限局したC B 5型の大流行⁹⁾を経験したがそれ以降は夏期間の散發であった。コクサッキーB群については、地域に限局した流行をすることで知られているが¹⁰⁾このように冬期にしかもインフルエンザの流行時に混在して流行することは珍しいと思われる。

また、同一検体よりインフルエンザウイルスとその他のウイルスの分離が20例確認された。同時分離が確認されたのは本県では初めてである。臨床的にはインフルエンザウイルス単独分離の症例と比較して特徴的なものはみられなかった。今期シーズンにおけるインフルエンザウイルスとその他のウイルスの同時分離症例については全国状況がまだ把握できていない。しかし、加瀬らによると1998/99シーズンにインフルエンザウイルスとその他のウイルスの重感染を16例確認したと報告している¹¹⁾。また、1999年2月、インフルエンザウイルスとエコーウイルス30型が同一検体より分離された2症例も報告されている¹²⁾。

インフルエンザウイルス分離株の抗原性をみると、A香港型では、ワクチン株であるA/シドニー/5/97と類似した抗原性を示した。東南アジアでわずかながら流行しているA/福島株様（シドニー株から8倍程度抗原変異）の感染が危惧されたが、本県での流行はみられなかった。Aソ連型では、ワクチン株のA/北京/262/95とほぼ類似の株とそれから2～4倍程度低く反応するA/北京/262/95様変異株が少数みられた。Aソ連型が4年ぶりの主流型ということもあってウイルスの抗原性に関心が高まっていたが、ワクチン株とほぼ類似の株の流行であった。国立感染症研究所の情報によるとA香港型はワクチン類似株が主流。Aソ連型については、ワクチン類似株と2～4倍変異したA/北京/262/95様変異株が大部分を占め、8倍以上変異したA/New Caledonia/20/99ウイルスが少数分離されていると報告された。

年齢別HI抗体保有状況で感染防御能があると考えられている40倍以上の抗体保有率をみると、A/北京/262/95（H1N1）では、10～14歳で、40%とやや高いがその他の年齢層では、5歳以下で0%、15歳以上で5.3%～0%であった。これはAソ連型が1995/96シーズン以来3年間流行していないため、全体的に低率となった

と考えられる。次にA/シドニー/5/97(H3N2)では、学童年齢群で80%~90%と非常に高い抗体保有率であった。これは1996/97シーズン以来A香港型が流行の主流となっていること。昨シーズンの流行ウイルスがA/シドニー/5/97類似株であったことなどが影響していると考えられる。また、A/シドニー株が昨シーズンのワクチン株であったことからワクチン接種による効果についても推測される。

A/福島/99/98(H3N2)については、A/シドニー株から8倍程度変異したウイルス株で、中高年齢層において抗体保有率が低いことから今後の感染拡大に注意が必要と思われる。B/山東/07/97では、20歳前後の年齢群で若干高いもののその他の年齢層では非常に低かった。本株は昨シーズンまでのワクチン株(B/三重/1/93)と抗原性が異なるビクトリア系統に属している。この系統株は1988年以降分離されていなかったが1996/97シーズンより全国で散発流行がみられている。本県でも1996/97シーズン・1998/99シーズンに少数分離されているが、全年齢層での抗体保有率が非常に低いことからワクチン接種による抗体価の取得が必要である。

B/山梨/166/98では、学童年齢群において60%~80%と高いが、40歳以上で保有率が低かった。本株は、昨シーズンのB型流行株のB/ハルピン/7/94と同系統のウイルス株で昨シーズンの流行の主流であったことから学童年齢群で保有率が高かったと考えられる。厚生省感染症流行予測調査での感受性調査結果からも、ほぼ同様の結果が報告されている¹³⁾。

V. まとめ

1. 感染症発生動向調査定点によるインフルエンザ疾患患者発生状況は、最大発生週が第5週の20.31人で、第16週に終息した。
2. 1999/2000シーズンの香川県におけるインフルエンザ

ザの流行は、Aソ連型・A香港型の2型混合流行で、B型は分離されなかった。

3. 急性壊死性脳症と診断された患児よりA香港型が分離された。
4. 分離ウイルスは、Aソ連型が244株、A香港型が128株、その他のウイルスが78株分離同定された。
5. 第5週をピークにCB5型が46株分離され、そのうちインフルエンザウイルスとの同時分離が17例にみられた。

CB5型の流行は、本県に局限した散発流行であったと思われる。

文 献

- 1) 亀山 妙子 他：インフルエンザA/ソ連型出現以降における香川県下の流行型について、香川県衛生研究所報，22，28~32，1994
- 2) 石田 正年：インフルエンザの流行予測と監視体制，臨床と研究，71巻12号，73~80，1994
- 3) 飛田 清毅：MDC K細胞によるインフルエンザの分離，臨床とウイルス，1，58~61，1976
- 4) 国立感染症研究所：都道府県別インフルエンザ分離報告状況 1999/2000シーズン，病原微生物検出情報，5月19日現在，2000
- 5) 国立感染症研究所：週別インフルエンザウイルス分離報告数 1999/2000シーズン，病原微生物検出情報，5月19日現在，2000
- 6) 水口 雅：インフルエンザウイルス-病因・病態を中心に，第31回日本小児感染症学会，49，1999
- 7) 森島 恒雄 他：インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査，日本医事新報，No. 3953，26~28，2000
- 8) 植木 幸明：神経系のウイルス感染症，西村書店，81~86，1989
- 9) 山中 康代 他：香川県におけるコクサッキーB5型ウイルスの流行，香川県衛生研究所報，30~32，1995
- 10) 吉利 和 他：新・内科学大系 感染症II a，中山書店，第53巻A，85~94，1978
- 11) 加瀬 哲男 他：1998/99インフルエンザ流行時におけるインフルエンザウイルス以外のウイルス検索，第31回日本小児感染症学会，64，1999
- 12) 中北 隆 他：インフルエンザウイルスとエコーウイルス30型が同一検体から分離された2症例，病原微生物検出情報(月報)，21，10~11，2000
- 13) 国立感染症研究所：今シーズン流行前のインフルエンザ抗体保有状況，病原微生物検出情報，平成11年11月12日現在