

1999年から2002年のインフルエンザシーズンにおける 流行ウイルスの動向

The Trends of Epidemic Viruses in the 1999 - 2002 Influenza Season

亀山 妙子 三木 一男 山西 重機
Taeko KAMEYAMA Kazuo MIKI Shigeki YAMANISHI

要 旨

1999 / 2000シーズンから2001 / 2002シーズンの3シーズンについてインフルエンザ疾患を含む全ての呼吸器疾患より原因ウイルスの検索をおこない、流行ウイルスの動向を検討した。一定点当りの患者発生数からみた流行では、3年連続の小規模流行となった。この間に分離されたインフルエンザウイルスは943株であり、そのうちAソ連型が443株、A香港型が265株、B型が235株であった。インフルエンザウイルス以外のその他のウイルスは、183株分離され全体の16%を占めていた。インフルエンザの流行と時期を同じくしてCoxB - 5型ウイルス、Adeno - 2型ウイルス、Echo - 11型ウイルスの流行がみられ、インフルエンザウイルスとの同時分離例も確認された。

キーワード：インフルエンザ小規模流行、CoxB - 5型、Adeno - 2型、Echo - 11型、同時分離

はじめに

インフルエンザウイルスは、冬季感染症の主要な疾患として毎年流行を繰り返している。特に、A型インフルエンザウイルスは、1918年のスペイン風邪(H1N1)、1957年のアジア風邪(H2N2)、1968年の香港風邪(H3N2)、1977年のソ連風邪(H1N1)のように不連続変異を繰り返して世界的大流行を形成している¹⁾。そして、1977年のAソ連型の大流行以降は、新型ウイルスの登場²⁾³⁾がささやかれる中、Aソ連型・A香港型・B型の混在した流行が25年近くも続いている。

わが国では、1994年の予防接種法の改正により予防接種率が激減し、それと拮抗するように、小児の脳炎・脳症、高齢者・ハイリスク群のインフルエンザ肺炎などによる死亡例が多く報告され問題となっている。しかし、最近では、インフルエンザワクチンの有用性が見直され高齢者を対象としたワクチンの復活、1999年より発売されたインフルエンザウイルス迅速診断キットの普及⁴⁾、1998年にアマンタジン、2000年にノイラミニダーゼ阻害剤が認可⁵⁾され、抗インフルエンザウイルス薬による予防・治療が開

始されるなどインフルエンザをめぐる状況は、大きく様変わりし、新しい展開を迎えようとしている。

今回我々は、1999 / 2000シーズンから2001 / 2002シーズンの3シーズンについてインフルエンザ疾患を含む全ての呼吸器疾患より原因ウイルスの検索をおこなった。この3シーズンについては、例年に比べて小規模流行であったこと。また、シーズン中にエンテロウイルス、アデノウイルスなどの流行がみられたこと。インフルエンザウイルスとその他のウイルスとの同時分離例が観察されたことなど共通点がみられた。

3シーズンにおける流行ウイルスの動向について検討したのでその概要について報告する。

材料及び方法

検査材料は、感染症発生動向調査定点で採取したインフルエンザ疾患を含む呼吸器疾患由来の咽頭ぬぐい液・髄液・糞便を用いた。ウイルス分離は、MDCK細胞・FL細胞・RD - 18S細胞を用いた。インフルエンザウイルスの同定は、モルモット血球を用いたHI試験。その他のウイルス同定は、中和抗

体法・蛍光抗体法をおこなった。

結 果

1 一定点当たりのインフルエンザ疾患患者数

過去10年間の一定点当たりのインフルエンザ

疾患患者数を表1に示した。1994/1995シーズンの285.5人をピークにその後は200人前後で推移していたが、1999/2000シーズンからは、100人前後と極めて小規模の流行が3シーズンも続いている。この小規模流行は、1993/1994シーズンの54.9人に次ぐものである。

表1 一定点当たりのインフルエンザ疾患患者数とインフルエンザ流行株の推移

週 \ シーズン	1992/1993	1993/1994	1994/1995	1995/1996	1996/1997	1997/1998	1998/1999	1999/2000	2000/2001	2001/2002
45					0.04		0.08			
46							0.04			0.06
47	0.04				0.04			0.04	0.02	0.14
48				0.21				0.04	0.02	0.24
49	0.08			0.42			0.29	0.04	0.08	0.16
50			0.08	1	0.54		0.5	0.29		0.18
51	0.33		1.58	2.21	1.79	0.04	0.33	0.33	0.08	0.12
52	0.25	0.04	2.5	3.58	4.42	0.13	1.13	1.1	0.25	0.53
1	1.71		3.38	3.88	7.45	0.29	1.67	1.86	0.51	1.33
2	7.54		40.5	6.83	18.58	1.75	13.17	6.08	0.71	2.55
3	18.75	0.04	79.42	29.58	36.96	10.25	29.38	14.02	0.78	5.75
4	33	0.13	72.83	63.92	39.38	50.33	40.83	20.25	1.22	9.98
5	41.5	1.79	31.75	44.88	20.46	63.63	24.21	20.31	2.1	10.14
6	47.5	4.29	8.5	19.79	9.67	53.08	22.17	17.65	5.22	13.73
7	35.92	5.54	5.75	8.79	4.29	33.33	15.96	10.35	3.73	11.43
8	22.92	5.54	4.38	5.75	3.54	13.04	13.29	8.16	8.39	10.31
9	21.96	4.88	6.04	3.33	2.63	5.92	9.25	4.76	10.25	9.9
10	10.75	10.04	8.42	1.79	3.17	1.54	5.92	2.63	12.29	8.51
11	6.71	7	6.54	1.38	4.04	0.96	3.71	1.37	13.14	4.7
12	3.71	8.08	7.96	0.46	7.25	0.21	1.04	0.65	12.14	2.1
13	1.42	4.58	3.54	0	8.83	0.04	0.65	0.18	6.18	1.6
14	0.58	1.83	1.38		6.21	0.29	0.73	0.16	3.67	1.5
15		0.96	0.79		4.04	0.58	0.22	0.02	1.65	2.2
16	0.04	0.17	0.17		4.08	0.46	0.2	0.02	0.59	0.8
17			0		5.54	0	0.04	0	0.27	0.3
18					2.25		0		0.27	0.51
19					2				0.16	0.2
20					0.75				0.16	
21					0.58				0.04	0
22					0.25				0.1	0.1
23					0				0.02	0
24									0	
合 計	254.71	54.91	285.51	197.8	198.78	235.87	184.81	110.31	84.04	99.07
インフルエンザ 流行株	A香港型 B型	A香港型	Aソ連型 A香港型 B型	Aソ連型	A香港型 B型	A香港型	A香港型 B型	Aソ連型 A香港型	Aソ連型 B型	Aソ連型 A香港型 B型

2 インフルエンザ流行株の推移

表1に示したとおり、Aソ連型・A香港型・B型が単独または2型ないしは3型の混在流行で推移している。過去10年間に於いて、A香港型が8回と最も頻りに流行しており、次いで、B型の6回、Aソ連型5回の順であった。また、

単独流行は、A香港型2回、Aソ連型1回でB型による単独流行は見られなかった。

3 インフルエンザ疾患とその他の呼吸器疾患からのウイルス分離状況

1999/2000シーズンから2001/2002シーズン

表2 インフルエンザ疾患とその他の呼吸器疾患からのウイルス分離状況

シーズン	ウイルス	インフルエンザウイルス			その他のウイルス						合計
		Aソ連型	A香港型	B型	Adeno-1	Adeno-2	Cox B-5	Echo-11	HSV-1	その他	
1999/2000シーズン	インフルエンザ疾患	143	86			4	27		3	1	264
	その他の呼吸器疾患	101	42		4	11	19		3	6	
2000/2001シーズン	インフルエンザ疾患	69	1	129		13				3	215
	その他の呼吸器疾患	21		55	5	15	1		1	4	
2001/2002シーズン	インフルエンザ疾患	105	121	46		1		20			293
	その他の呼吸器疾患	4	15	5	3	13	1	19		6	

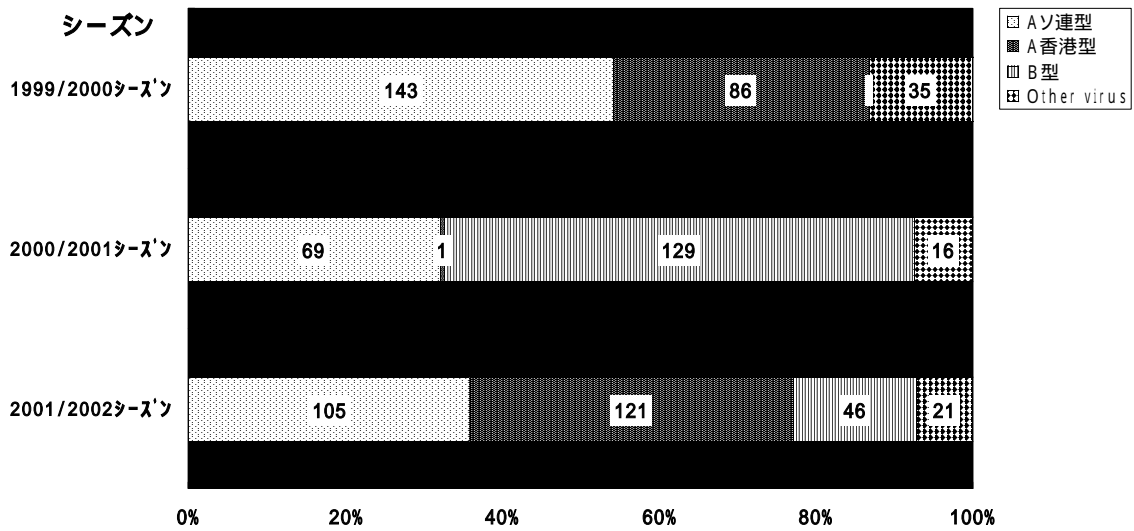


図1 インフルエンザ疾患からのウイルス分離状況

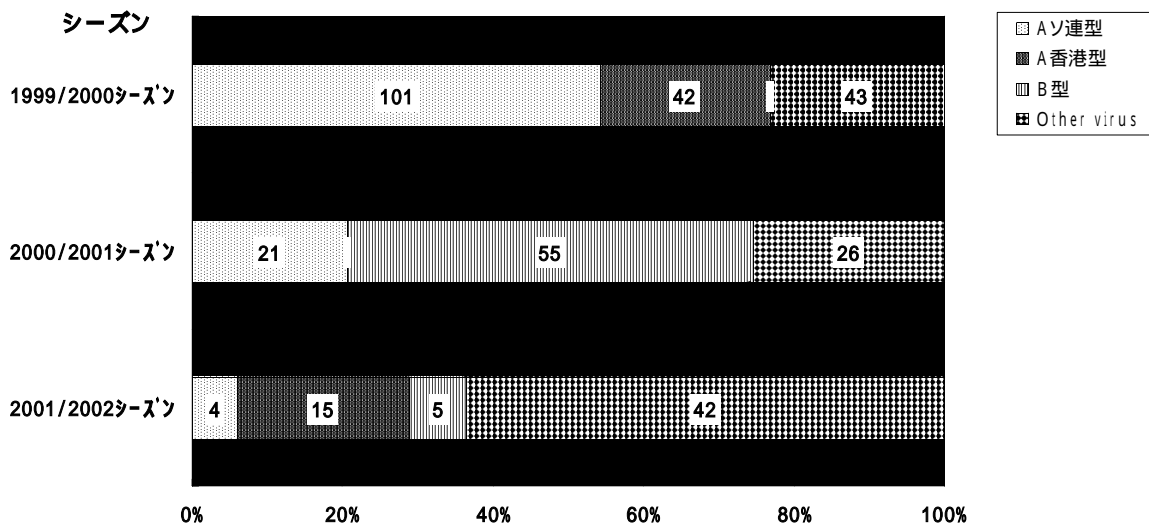


図2 その他の呼吸器疾患からのウイルス分離状況

のウイルス分離状況を表2に、その分離比率を図1、図2に示した。

インフルエンザ疾患からのウイルス分離では、インフルエンザウイルス以外のその他のウイルスが1999/2000シーズンに35株(13%)、2000/2001シーズンに16株(7%)、2001/2002シーズンに21株(7%)分離された。主な分離ウイルスは、1999/2000シーズンのCoxB-5型、2000/2001シーズンのAdeno-2型、2001/2002シーズンのEcho-11型であった。これらは、インフルエンザ疾患を含む全ての呼吸器疾患から数多く分離された。

また、インフルエンザ以外のその他の呼吸器疾患からのウイルス分離では、1999/2000、2000/2001の2シーズンにインフルエンザウイルスが数多く分離されており、インフルエンザウイルスの分離比率は、1999/2000シーズンが

77%、2000/2001シーズンが75%であった。しかし、2001/2002シーズンは37%と低かった。

4 週別ウイルス分離状況

週別のウイルス分離状況をシーズン毎に図3、図4、図5に示した。1999/2000シーズンでは、CoxB-5型が第5週の6株、第6週の28株と多く分離され、インフルエンザウイルスの流行のピークと一致していた。2000/2001シーズンでは、インフルエンザの流行が第6週のピークと第11週に小さなピークがあり、2相性を示した。それに合わせるようにAdeno-2型が分離された。2001/2002シーズンでは、インフルエンザの流行に先立って49週にその他の呼吸器疾患からEcho-11型が分離され始めた。その後は、第1週から第18週までインフルエンザの流行に合わせるように分離された。

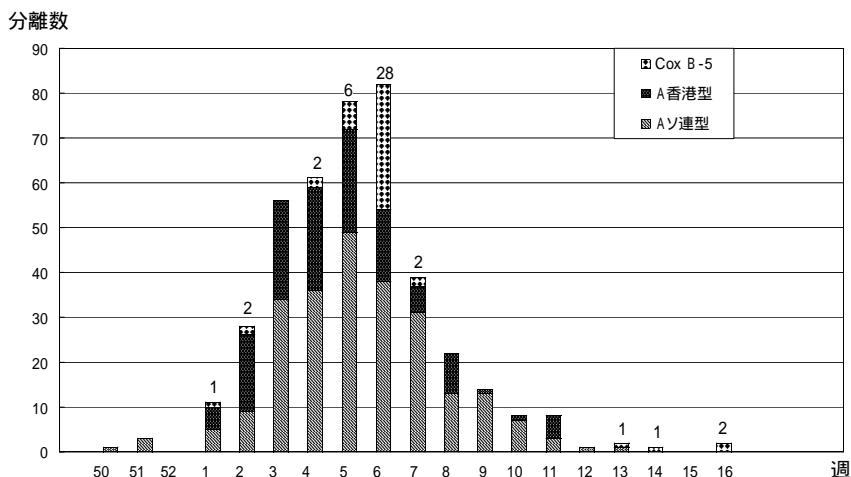


図3 1999/2000シーズン 週別ウイルス分離状況

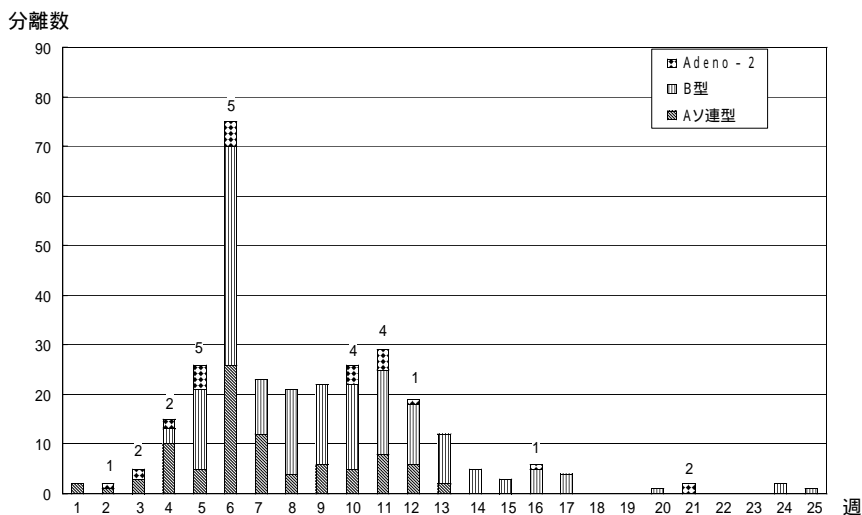


図4 2000/2001シーズン 週別ウイルス分離状況

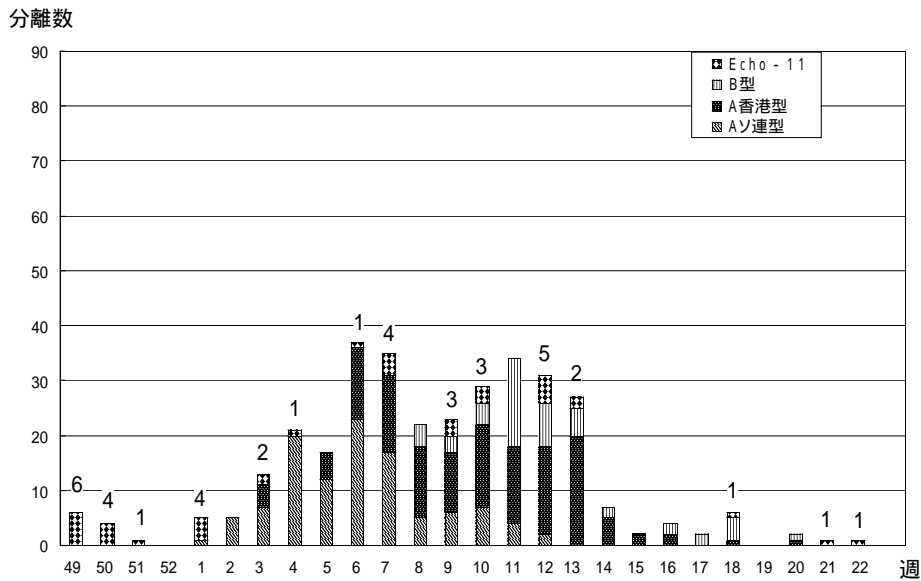


図5 2001 / 2002シーズン 週別ウイルス分離状況

5 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例

1999 / 2000シーズンに20例，2000 / 2001シーズンに7例，2001 / 2002シーズンに10例の同時分離例を確認した。男女別・疾患別の分離数を図6，図7，図8に示した。1999 / 2000シーズンでは，20例中17例がインフルエンザウイルスとCoxB - 5型との同時分離であった。Aソ連型とCoxB - 5型の同時分離例では，インフル

エンザ疾患以外のその他の呼吸器疾患から5例分離された。2000 / 2001シーズンでは，すべてインフルエンザウイルスとAdeno - 2型との同時分離例であった。2001 / 2002シーズンでは，すべてインフルエンザ疾患からの分離でインフルエンザウイルスとEcho - 11型との同時分離例であった。また，このシーズンの男女比は，1 : 4であった。

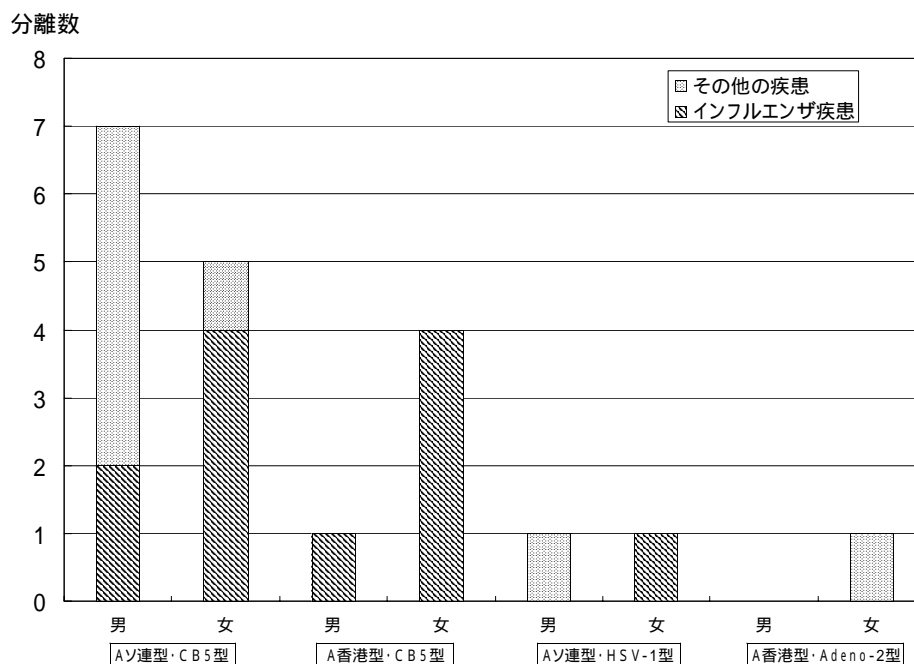


図6 1999 / 2000シーズン 同時分離例

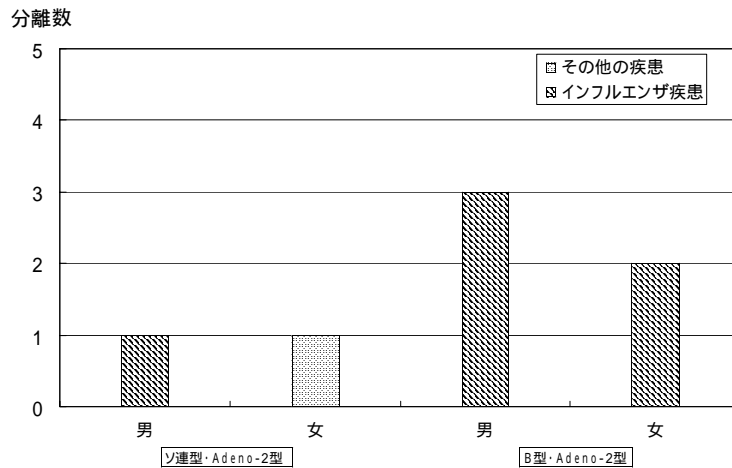


図7 2000 / 2001シーズン 同時分離例

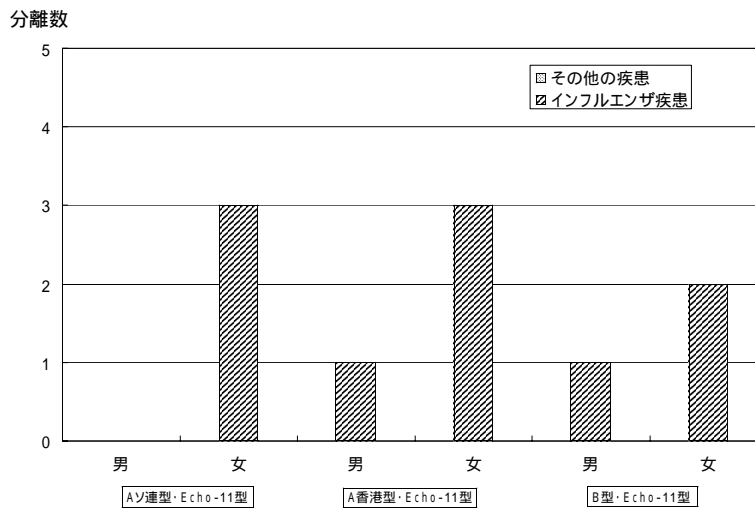


図8 2001 / 2002シーズン 同時分離例

次に、男女別・疾患別の平均体温・平均年齢を表3、表4、表5に示した。1999 / 2000シーズンでは、平均体温において、A香港型とCoxB - 5型の同時分離例の方がAソ連型の同時分離例より高い傾向がみられた。2000 / 2001シーズンでは、平均年齢において、B型と

Adeno - 2型の同時分離例の方がAソ連型の同時分離例より高かった。2001 / 2002シーズンでは、平均年齢において、B型とEcho - 11型の同時分離例の方がその他の同時分離例より高かった。

表3 1999 / 2000シーズン同時分離 (平均体温・平均年齢)

		Aソ連型・CoxB - 5型		A香港型・CoxB - 5型		Aソ連型・HSV - 1型		A香港型・Adeno - 2型	
		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	インフルエンザ疾患	その他の疾患
男	平均体温	39.4	38.7	40.0					
	平均年齢	6歳	5.8歳	2歳					
女	平均体温	39.0	39.0	39.8		39.0			39.3
	平均年齢	6歳	7歳	2歳		14歳			12歳

表4 2000/2001シーズン同時分離(平均体温・平均年齢)

		Aソ連型・Adeno - 2型		B型・Adeno - 2型	
		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
男	平均体温 平均年齢	38.6 7ヶ月		38.9 9.7歳	
女	平均体温 平均年齢		? 2歳	38.3 10.5歳	

表5 2001/2002シーズン同時分離(平均体温・平均年齢)

		Aソ連型・Echo - 11型		A香港型・Echo - 11型		B型・Echo - 11型	
		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
男	平均体温 平均年齢			39.8 4歳		38.9 13歳	
女	平均体温 平均年齢	39.4 4.3歳		39.0 5.7歳		38.7 13.5歳	

考 察

インフルエンザ疾患は、突然の発熱、頭痛、腰痛、全身倦怠などの全身症状が著明で呼吸器症状は、やや遅れて出現する。他覚的には特有な所見に乏しく、インフルエンザ以外の呼吸器ウイルスによってもインフルエンザ様の臨床像を呈することがあり、鑑別は困難である⁶⁾。そのため、インフルエンザ疾患と診断された検体からインフルエンザウイルスが分離されない場合や反対に、その他の呼吸器疾患と診断された検体からインフルエンザウイルスが分離される場合がある。今回の報告からも1999/2000シーズン及び2000/2001シーズンにおいて、インフルエンザ以外のその他の呼吸器疾患からのウイルス分離でインフルエンザウイルスの占める割合が77%、75%と高かった。特に、1999/2000シーズンのAソ連型ウイルスの分離をみると、インフルエンザ疾患より143株、その他の疾患より101株分離された。その他の疾患より多く分離された原因として、インフルエンザの流行とCoxB - 5型ウイルスの流行が重なったことも一因と思われる⁷⁾。また、Aソ連型は、A香港型に比べて症状が軽いとされており、臨床症状からの鑑別が困難であったと考えられる⁸⁾。

しかし、2001/2002シーズンになるとインフルエンザ以外のその他の呼吸器疾患からのウイルス分離のうちインフルエンザウイルスの占める割合は、37

%と急激に減少している。これは、1999年より発売されたインフルエンザウイルス迅速診断キットの普及によるところが大きいと思われる。診断キットについては、ウイルス分離と比較した治験成績で感度・特異度・一致率のいずれも80%以上の成績であったと報告されている⁹⁾。迅速診断キットの果たす役割としては、抗ウイルス剤・抗生剤の選択、個々のリスクの予測はもとより家族・学校・病院など周囲への感染防止さらに流行拡大阻止につながるものと思われる。

次に、一定点当りのインフルエンザ疾患患者数をみると、1999/2000シーズンから3年連続で小規模流行となっている。特に、2000/2001シーズンの週別の患者発生数をみると第13週に13.14人の小さなピークがみられた。例年であれば第3週～第7週頃に流行のピークとなるので、それと比べると、とても流行の遅いシーズンであったと言える。全国情報でも第11週に小さなピークがみられ、本県と同様の状況であった¹⁰⁾。また、過去10年間で最も小規模流行であった1993/1994シーズンにおいても同様で、第10週に10.04人の小さなピークがみられた。

3シーズン中に分離されたウイルス数は、1126株で内訳はAソ連型が443株、A香港型が265株、B型が235株、その他のウイルスが183株であった。Aソ連型については、3年連続の流行となった。インフルエンザウイルスの流行パターンをみると、3シー

ズンの最初に分離されたウイルスはいずれもAソ連型で、続いてA香港型が分離され、遅れてB型が分離された。また、B型インフルエンザウイルスの流行については、過去10シーズンの中で6シーズンに分離されていて、そのほとんどがA型インフルエンザウイルスに続いて流行するパターンであった。加瀬らの報告でも同様の傾向がみられた¹¹⁾。その他のウイルスでは、1999/2000シーズンのCoxB-5型ウイルス⁷⁾と2000/2001シーズンのAdeno-2型ウイルス¹²⁾、2001/2002シーズンのEcho-11型ウイルス¹³⁾がインフルエンザ疾患を含む全ての呼吸器疾患より多く分離された。インフルエンザの流行が小さい時には、その他のウイルスの紛れ込みが多いと言われている¹⁴⁾。しかし、今回の場合は、図3、4、5からも分かるようにインフルエンザの流行と重なるように流行している。しかも、CoxB-5型ウイルスは、香川県に限局した流行であり、Echo-11型ウイルスの流行も四国特に本県に流行しており単に紛れ込みで片づけることはできない。これらの原因として、住民のインフルエンザウイルスに対する抗体価の獲得によるものか、それともインフルエンザウイルス自体の感染力の低下、もしくは、エンテロウイルス・アデノウイルスの感染力の増強などが考えられる。

同時分離症例では、全てインフルエンザウイルスとその他のウイルスの組み合わせであった。インフルエンザウイルス同士または、その他のウイルス同士の同時分離はみられなかった。分離数を疾患別で見ると、インフルエンザ疾患からの分離が多く、37例中28例であった。その他の呼吸器疾患からの分離は9例で、その内1999/2000シーズンのAソ連型・CoxB-5型同時分離例が6例であった。男女別で見ると、2001/2002シーズンにおいて1:4と明らかな差がみられたが、他のシーズンでは差はみられなかった。平均体温については、1999/2000シーズンにおいて、A香港型・CoxB-5型同時分離例がAソ連型・CoxB-5型同時分離例に比べて高かった。平均年齢については、2000/2001シーズンと2001/2002シーズンのB型同時分離例がA型インフルエンザウイルスの同時分離例と比べて明らかに年齢が高かった。このことは、A香港型が臨床的に

重症例が多く、B型はA香港型に比べて患者年齢が高いという¹⁵⁾インフルエンザウイルスの特徴を強く反映しているように思われる。平均体温・平均年齢共に、男女別による差は認められなかった。

まとめ

1. 1999年～2002年のインフルエンザの流行は、3年連続の小規模流行であった。
2. 過去10年間のインフルエンザ流行株は、A香港型ウイルスが8回で最も多かった。
3. インフルエンザの流行時期に一致して、エンテロウイルス・アデノウイルスの流行がみられた。
4. 3シーズン共に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が確認された。

文 献

- 1) 加地正郎他：インフルエンザとかぜ症候群，10～15，南山堂，(1997)
- 2) 国立感染症研究所：国際会議パンデミックインフルエンザ - 再出現の危機に備えて，病原微生物検出情報，17，7～8，(1996)
- 3) 喜田 宏：人畜共通感染症としてのインフルエンザ，臨床検査，46(2)，163～167，(2002)
- 4) 三田村敬子：インフルエンザの迅速診断，臨床検査，46(2)，169～173，(2002)
- 5) 柏木征三郎他：新しい抗インフルエンザ薬，医学のあゆみ，201(4)，247～251，(2002)
- 6) 加地正郎：インフルエンザとかぜ症候群，61～67，南山堂，(1997)
- 7) 亀山妙子他：1999/2000シーズン香川県におけるインフルエンザの流行，香川県衛生研究所報，27，46～51，(1999)
- 8) 村上 司他：最近4年間に大阪市内で流行したAH3型インフルエンザウイルスの疫学調査，生活衛生，45(5)，271～278，(2001)
- 9) 山崎雅彦他：イムノクロマトグラフィー法によるインフルエンザ迅速診断キットの臨床的検討，感染症誌，75，1047～1053，(2001)

- 10) 国立感染症研究所：インフルエンザ2000/01シーズン，病原微生物検出情報，21(12)，260～261，(2000)
- 11) 加瀬哲男他：1999/2000年大阪におけるインフルエンザの流行とウイルス学的解析，第32回日本小児感染症学会抄録，81，(2000)
- 12) 亀山妙子他：インフルエンザ流行期におけるインフルエンザウイルスと他のウイルス分離について，香川県衛生研究所報，28，19～22，(2000)
- 13) 三木一男他：流行時期の違いにより病態の相違が顕著となったエコーウイルス11型の地域限局流行 - 香川県，病原微生物検出情報，23(10)，255～256，(2002)
- 14) 原三千丸他：小児のインフルエンザ様疾患の病因ウイルス検索，臨床とウイルス，23(5)，361～365，(1995)
- 15) 武内可尚：小児の急性感染症，診断のこつ - インフルエンザ感染症治療の新しい展開，第32回日本小児感染症学会抄録，75，(2000)