

感染症流行予測調査事業 (2005/2006)

— インフルエンザ感受性調査、感染源調査 —

太田真由美 江崎 久雄 石崎 徹 岡本 裕行 山本 篤仁*¹ 尾関 伴彦*²
 本庄 了*³ 石倉 秀紀*⁴ 富田 良典*⁵ 中村 清康*⁶ 森垣 忠啓

Annual Report of Epidemiological Surveillance of Influenza in Kyoto Prefecture, 2005-2006

Mayumi OHTA, Hisao ESAKI, Tohru ISHIZAKI, Hiroyuki OKAMOTO, Atsuhito YAMAMOTO,
 Tomohiko OZEKI, Satoru HONJO, Hideki ISHIKURA, Yoshinori TOMITA,
 Kiyoyasu NAKAMURA and Tadaaki MORIGAKI

キーワード：感染症流行予測調査事業、感受性調査、感染源調査、インフルエンザ
 key words : surveillance, sero-epidemiology, influenza

はじめに

2003年12月にアジアから始まり全世界へ拡大した高病原性鳥インフルエンザは、現在も終息の状況にない。その中でヒト-ヒト感染が疑われる事例が数例報告されている。特に2006年4月から5月にかけて、インドネシア北スマトラでの初発例から7人の親族に感染したと疑われる事例が発生した。その中には、ヒト-ヒトの二次感染が疑われるものも含まれる¹⁾。幸いその地域で他に発症者がいないことから、人から人へ効率的かつ持続的に拡散しつつあることを示す証拠はない。しかし、人への感染を容易にする変異がいつ起きても不思議ではなく、引き続き警戒が必要である。また、毎年流行するA/香港型、一時影を潜めていたが昨シーズンから再び流行し始めたA/ソ連型、更に検出数は例年A型より少ないが昨シーズンは多かったB型²⁾についても監視が必要である。

本調査はこれらの背景を踏まえて、感受性調査（人における抗インフルエンザウイルス抗体の保有調査）と感染源調査（インフルエンザ様疾患患者からのウイルス分離・同定）の両面から実施した。感受性調査は、インフルエンザが流行するシーズン前にインフルエンザに対する社会的免疫状況を把握し、流行の予測を行うために国の委託を受けて実施するものである。感染源調査は、インフルエンザウイルスの分離と型の同定を行うことにより、インフルエンザの流行状況を追跡するものであり、健康対策室を主管課とする京都府の独自事業である。これらの結果は、国が次年度のワクチン株を選定するための重要な基礎資料として用いられている。

(平成18年7月31日受理)

*1 山城北保健所 *2 山城南保健所 (現与謝の海病院)
 *3 南丹保健所 *4 中丹西保健所
 *5 中丹東保健所 *6 丹後保健所

材料と方法

1. 材料

1.1 感受性調査

2005年5月から9月にかけて公立南丹病院、独立行政法人国立病院機構南京都病院及び公立山城病院で、0歳から88歳までの来院者及び病院関係者から採血した血清304検体について抗インフルエンザ抗体価を測定した。

1.2 感染源調査

2005年11月から2006年4月までに京都府内の小、中学校で集団発生したインフルエンザ様疾患の患者から採取した30検体、6定点医療機関のうち4医療機関（府立与謝の海病院、公立南丹病院、独立行政法人国立病院機構南京都病院及び公立山城病院）及び定点ではないが検査の希望があった医療機関で採取された171検体の計201検体の咽頭ぬぐい液（うがい液）についてウイルスの分離及び同定を行った。

2. 方法

2.1 抗体価測定

抗体価はマイクロタイター法によるニワトリ又はガチョウの赤血球凝集抑制（Hemagglutination Inhibition, HI）試験により測定した^{3, 4)}。供試検体はReceptor Destroying Enzyme (RDE, デンカ生研) で非特異凝集抑制物質を、更にニワトリ又はガチョウの赤血球を用いて非特異凝集素を除去した。処理した血清を10倍希釈した後、25 μ lずつ2倍段階希釈した。希釈した検体のそれぞれに各抗原の4単位を等量混合した後、1時間室温で反応させた。これに0.5%ニワトリ又はガチョウの赤血球50 μ lを分注し、室温で1時間静置後、完全凝集抑制の最高血清希釈倍数の逆数をHI抗体価として結果を判定した。

用いた抗原はA/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/New York/55/2004(H3N2)、B/Shanghai/361/2002（山形系統

株)及びB/Hawaii/13/2004(ビクトリア系統株)で、デンカ生研製又は国立感染症研究所(以下、感染研と記す。)から分与されたものである。なお、A/ニューヨーク株についてはニワトリ赤血球での凝集性が悪いためガチョウ赤血球を用い、その他はニワトリ赤血球を用いた。

2.2 ウイルス分離及び同定

MDCK細胞を用いてウイルス分離を行った。細胞変性を示した感染培養液について、モルモット赤血球を用いた赤血球凝集(hemagglutination, HA)試験によりウイルス力価を測定した。凝集を示さなかった検体については、発育鶏卵を用いて更に培養した。同定はモルモット赤血球を用いたHI試験^{3, 4)}により行い、HI反応が見られなかった検体はRT-PCRにより同定した。同定用抗血清は、感染研から配布された抗A/New Caledonia/20/99(H1N1)、抗A/New York/55/2004(H3N2)、抗B/Shanghai/361/2002(山形系統)フェレット免疫血清及び抗B/Brisbane/32/2002(ビクトリア系統)羊免疫血清を用いた。これらの血清はRDE II(デンカ生研)で処理して非特異凝集抑制物質を、更にモルモット赤血球を用いて非特異凝集素を除去した。

結果

1. 感受性調査

HI抗体価1:10倍以上を保有抗体価とし、1:40倍以上を感染防御抗体価として抗体保有率を求めた。以下、1:40倍以上の感染防御抗体価の保有率について述べる。

1.1 抗A/New Caledonia/20/99(H1N1)抗体

本ウイルスは2000/01シーズンから連続してワクチン株として使用されているA/ソ連型ウイルスである。全国でこのウイルスは2002/03シーズンに1株、2003/04シーズンに5株しか分離されなかったが、2004/05シーズンには小規模な流行が見られ184株が分離されている。また、特別な抗原変異株も見つかっていない⁵⁾。

抗体保有率等の結果を表1、図1に示す。乳幼児の0-4歳では6.3%と極めて低い保有率であった。5-9歳で40.0%と急激に上昇するが、これは学校等で集団生活を営み、自然感染したために得られた抗体を反映するものと

考えられる。10-14歳で74.1%、15-20歳で88.9%、20-29歳で80.4%、また、30歳から50歳代の年齢層でも約60%の人が有効な感染防御抗体を保有しており、社会的免疫度は高く、良好と考えられた。しかし、60歳以上では33.3%と低下するため、ワクチン接種が望まれる。

1.2 抗A/New York/55/2004(H3N2)抗体

A/香港型ウイルスは1968年の出現以来30数年を経過した現在も変異を繰り返し、2004/05シーズンには分離されたウイルスの41%を占めた⁵⁾。調査に用いたA/New York/55/2004株は、2003/04シーズンのワクチン株A/Wyoming/3/2003からHI試験で4倍以上も抗原性が変異しており、2004/05シーズン後半から優勢となったA/香港型ウイルス株である⁵⁾。

結果を表2及び図2に示した。0-4歳の年齢層ではすでに28.1%が抗体を保有しており、自然感染を示すものと考えられる。また、学校等で集団生活を営む5-19歳の年齢層では85%以上の保有率を示しており、過去の流行時に繰り返し感染したと考えられる。20歳以上の年齢層でも、50%から60%程度の保有率を示しており、全年齢層で比較的良好な免疫度と考えられた。

1.3 抗B/Shanghai/361/2002(山形系統株)抗体

B型インフルエンザウイルスには、B/Yamagata/16/88に代表される山形系統と、B/Victoria/2/87に代表されるビクトリア系統がある。

調査に用いたB/Shanghai/361/2002株(山形系統株)は、2003/04シーズンに続き2004/05シーズンのワクチン

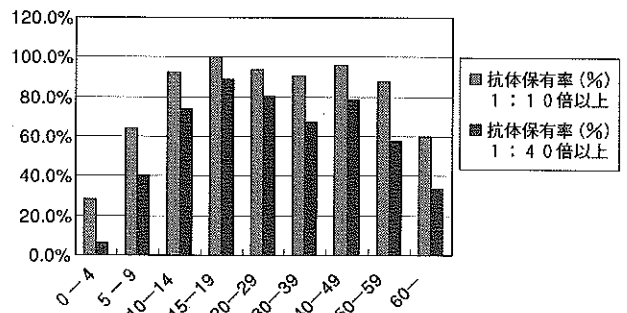


図1 A/New Caledonia/20/99(H1N1)の年齢別抗体保有状況

表1 A/New Caledonia/20/99(H1N1)の年齢別抗体保有状況

年齢(歳)	抗体保有率(%)		HI抗体価									合計(人)
	1:10倍以上	1:40倍以上	<10	10	20	40	80	160	320	≥640		
0-4	28.1%	6.3%	23	5	2		1		1		32	
5-9	64.0%	40.0%	9	3	3	2	1	4	1	2	25	
10-14	92.6%	74.1%	2	2	3	4	6	3	5	2	27	
15-19	100.0%	88.9%		1		2	2	2	1	1	9	
20-29	93.5%	80.4%	3		6	10	9	7	8	3	46	
30-39	90.7%	67.4%	4	5	5	6	7	9	3	4	43	
40-49	96.2%	78.8%	2	3	6	14	14	10	3		52	
50-59	87.5%	57.5%	5	4	8	9	2	7	5		40	
60-	60.0%	33.3%	12	4	4	3	3	2	2		30	
合計	-	-	60	27	37	50	45	44	29	12	304	

表2 A/New York/55/2004(H3N2)の年齢別抗体保有状況

年齢(歳)	抗体保有率(%)		HI抗体価								合計(人)
	1:10倍以上	1:40倍以上	<10	10	20	40	80	160	320	≥640	
0-4	31.3%	28.1%	22	1			1	3	2	3	32
5-9	92.0%	92.0%	2			3	10	3	3	4	25
10-14	96.3%	85.2%	1	1	2	3	9	4	5	2	27
15-19	100.0%	88.9%		1		2	2	2	1	1	9
20-29	95.7%	65.2%	2	5	9	14	11	4	1		46
30-39	97.7%	65.1%	1	6	8	10	15	3			43
40-49	98.1%	46.2%	1	13	14	15	8	1			52
50-59	92.5%	57.5%	3	4	10	8	10	3		2	40
60-	76.7%	53.3%	7	4	3	8	3	4	1		30
合計	-	-	39	35	46	63	69	27	13	12	304

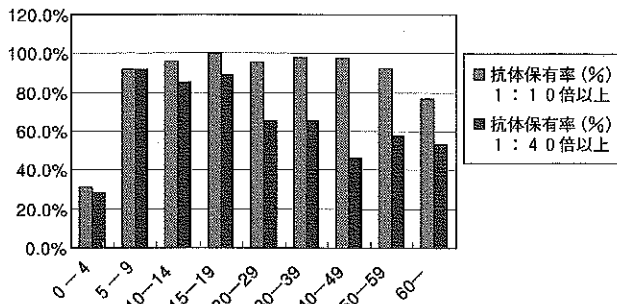


図2 A/New York/55/2004(H3N2)の年齢別抗体保有状況

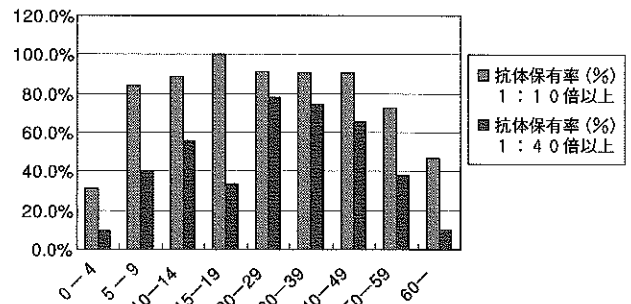


図3 B/Shanghai/361/2002 (山形系統株)の年齢別抗体保有状況

表3 B/Shanghai/361/2002 (山形系統株)の年齢別抗体保有状況

年齢(歳)	抗体保有率(%)		HI抗体価								合計(人)
	1:10倍以上	1:40倍以上	<10	10	20	40	80	160	320	≥640	
0-4	31.3%	9.4%	22	3	4	2		1			32
5-9	84.0%	40.0%	4	6	5	3	4	3			25
10-14	88.9%	55.6%	3	4	5	8	4	2	1		27
15-19	100.0%	33.3%		1	5		1	2			9
20-29	91.3%	78.3%	4	3	3	8	13	11	3	1	46
30-39	90.7%	74.4%	4	3	4	8	15	6	2	1	43
40-49	90.4%	65.4%	5	5	8	7	16	6	5		52
50-59	72.5%	37.5%	11	4	10	7	4	1	3		40
60-	46.7%	10.0%	16	4	7	2			1		30
合計	-	-	69	33	51	45	57	32	15	2	304

株である。2004/05シーズン中に分離されたウイルスの56%がB/上海類似株であり、流行の主流を占めた⁵⁾。

結果を表3、図3に示す。0-4歳の乳幼児では9.4%と低く、学校等の集団生活を営む5-19歳で上昇する傾向はA/ソ連型、A/香港型と同様であるが、A型と比較して保有率は低かった。20歳から40歳代では約60%から70%の保有率を示しており、良好な免疫を示した。50歳代から保有率が低下しており、高齢者へのワクチン接種が望まれる。

1.4 抗B/Hawaii/13/2004 (ビクトリア系統株) 抗体

前述したとおり、我が国では2004/05シーズン中に流行したB型ウイルスの主流は、B/上海類似株(山形系統株)であった。一方、欧米諸国ではB型ウイルス分離株

の35%から46%をビクトリア系統株が占め、世界的にB型の流行はビクトリア系統に移行する傾向が見られた⁵⁾。そこで、京都府における今後のB型ウイルスの流行を予測するために、B/Hawaii/13/2004(ビクトリア系統株)を抗原に用いて調査を行った。

結果を表4、図4に示す。20歳未満の若年齢層では、0%から約10%と極めて低く、この年齢層での今後の流行が危惧される。20歳代から40歳代の年齢層の保有率は30%から50%程度であり、過去の感染による一定の免疫度を示しているが、安心できるレベルではない。50歳代から保有率が低下する傾向が見られたことは、他のインフルエンザウイルス株と同様であった。

表4 B/Hawaii/13/2004(ビクトリア系統株) の年齢別抗体保有状況

年齢(歳)	抗体保有率(%)		HI抗体価								合計(人)
	1:10倍以上	1:40倍以上	<10	10	20	40	80	160	320	≥640	
0-4	6.3%	0.0%	30	2							32
5-9	32.0%	0.0%	17	5	3						25
10-14	29.6%	3.7%	19	2	5		1				27
15-19	33.3%	11.1%	6	2			1				9
20-29	73.9%	34.8%	12	9	9	9	7				46
30-39	81.4%	53.5%	8	7	5	11	10	2			43
40-49	78.8%	40.4%	11	10	10	13	8				52
50-59	42.5%	5.0%	23	8	7	1	1				40
60-	30.0%	10.0%	21	3	3	3					30
合計	-	-	147	48	42	37	28	2	0	0	304

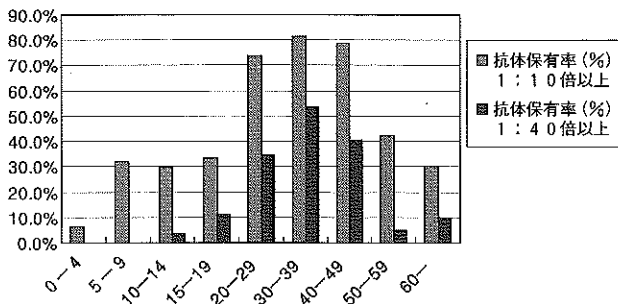


図4 B/Hawaii/13/2004(ビクトリア系統株) の年齢別抗体保有状況

型は2005年52週から2006年7週まで、B型は2006年16週に分離された。

以上の結果から、京都府における今シーズンの流行はA/香港型とA/ソ連型の混合流行が主流となり、これらの型の流行が終息した頃にB型が出現したと考えられた。この傾向は、一旦終息したと考えられたB型が再び発生し、6月30日現在もウイルス検出が報告されている全国状況と一致していた⁸⁾。過去にも流行シーズンが終わってからの発生が報告されており^{5, 9)}夏期であっても対策を怠らないことが必要であると考えられた。

2. 感染源調査

2.1 インフルエンザ様疾患患者数の推移

府内(京都市を除く。)の小・中学校の協力を得て実施しているインフルエンザ様疾患発生報告⁶⁾に基づく週別患者数の推移を表5及び図5に示した。2006年12週が最終報告であった。2005年51、52週及び2006年1、2週の報告は、1回にまとめられていたためそれぞれ51週、1週とした。

今シーズンの京都府における最初の患者発生は、2005年45週(11月)の24人であった。その後の4週間には患者発生はなかったが、50週(12月)から再び発生が見られるようになり、2006年4週(1月)にピークを迎え、12週(3月)まで続いた。昨シーズンは2004年49週から患者発生が始まり、2005年8週(2月)にピークとなり、14週(4月)に終息した⁷⁾。昨シーズンと比べやや流行時期が早かった。京都府における患者数の合計は昨シーズンと大きな差はなく、流行の規模は同程度と考えられた。

2.2 ウイルス分離

ウイルス分離株数を同じく表5及び図5に示した。

京都府では2005年45週にA/香港型4株を分離したのを最初に、2006年16週までにA/ソ連型27株、A/香港型22株及びB型2株の計51株を分離した。昨シーズンは2004年48週から2005年11週まで計33株を分離した⁶⁾。昨シーズンと比べ分離期間も長く分離株数も多かった。

A/香港型は2005年45週から2006年8週まで、A/ソ連

表5 週別インフルエンザウイルス分離株数と患者数の推移

	A/ソ連型	A/香港型	B型	患者数
2005年45週	0	4	0	24
46	0	0	0	0
47	0	0	0	0
48	0	0	0	0
49	0	0	0	0
50	0	2	0	15
51	0	1	0	10
52	2	2	0	
2006年1週	0	0	0	2
2	0	0	0	
3	3	5	0	370
4	8	5	0	1,657
5	7	1	0	942
6	1	0	0	585
7	6	1	0	102
8	0	1	0	179
9	0	0	0	0
10	0	0	0	20
11	0	0	0	12
12	0	0	0	23
13	0	0	0	
14	0	0	0	
15	0	0	0	
16	0	0	2	
17	0	0	0	
合計	27	22	2	3,941

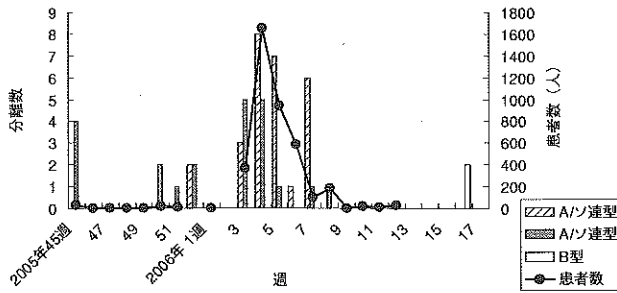


図5 週別インフルエンザウイルス分離株数と患者数の推移

まとめ

1. 2005年5月から9月にかけて府内3箇所の病院で、来院者及び病院関係者から採血した血清304検体について抗インフルエンザ抗体の保有率を調べたところ、抗A/ソ連 (H1N1) 型抗体は、就学年齢から50歳代までは比較的良好な保有率であったが、乳幼児と60歳代以上で低い保有率であった。A/香港 (H3N2) 型抗体は、全年齢層で比較的良好な保有率であった。抗B型抗体は、抗B/上海抗体で20歳代から40歳代で良好な保有率であった。
2. 2005/06シーズンの流行は2005年末に始まり、2006年3月に終息した。インフルエンザ様疾患患者の報告数は昨シーズンと大きな変化はなく、同程度の流行規模と考えられた。
3. 2005年11月から2006年4月までに採取された咽頭ぬぐい液 (うがい液) 201検体についてインフルエンザウイルスの検査を行ったところ、A/ソ連型27株、A/香港型22株及びB型2株の計51株を分離した。流行の主流はA/ソ連型とA/香港型との混合であり、これらが終息した頃にB型が流行し始めたのは、全国の傾向と一致していた。

謝 辞

本調査に当たり、検体の採取に御協力いただきました府立与謝の海病院 山添先生、公立南丹病院 山本先生、塩見先生、安先生、藤田先生、小川先生、杉山先生、独立行政法人国立病院機構南京都病院 宮野前先生、公立山城病院 辻井先生、ふじわら小児科 藤原先生及び学校関係者の皆様に深謝します。

引用文献

- 1) 国立感染症研究所 感染症情報センター：高病原性鳥インフルエンザWHO更新情報「鳥インフルエンザ-インドネシアにおける状況-更新16」
http://idsc.nih.go.jp/disease/avian_influenza/62who3.html
- 2) 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 Vol.26 No.7 (2005)
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課：感染症流行予測調査事業検査術式、平成14年6月
- 4) 国立感染症研究所：2005/2006シーズンインフルエンザサーベイランスキット仕様 (2005)
- 5) 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 Vol.26 No.11 (2005)
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症課：インフルエンザ様疾患発生報告 (2006)
- 7) 石崎 徹ほか：本誌、50、45 (2005)
- 8) 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 Vol.27 No.7 (2006)
- 9) 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 Vol.21 No.12 (2000)