

## インフルエンザ様疾患の流行状況 (2008/2009年)

小村珠喜・田原研司・和田美江子・飯塚節子・保科 健

### 1. 目 的

2008/2009年シーズンのインフルエンザ様疾患の流行状況と原因ウイルスを把握するため、感染症発生動向調査事業による患者発生報告および学校等での集団発生の情報を解析するとともに、2008年11月から2009年5月にかけて患者検体からのウイルス分離・同定を行なった。

また、2007年11月にヨーロッパで高頻度にオセルタミビル (商品名：タミフル) 耐性のインフルエンザA/H1N1ウイルスが検出されて以降、急速に耐性ウイルスが全世界に広がり、2008/2009シーズン開始前も各国で分離されるA/H1N1の多くが耐性株であるという状況であった。日本は、2007/2008シーズンのオセルタミビル耐性株の出現頻度は2.6%とかなり低かったが、2008/2009シーズン開始直後に国内で分離されたほぼすべてのAソ連型でオセルタミビル耐性が確認された<sup>1)</sup>。このため、2008/2009シーズンも全国でオセルタミビル耐性株サーベイランスを行うこととなり、島根県でもオセルタミビル耐性マーカーの有無について遺伝子解析を行った。

### 2. 材料と方法

#### 2.1 患者発生情報

島根県感染症発生動向調査事業 (サーベイランス) における県内38の定点医療機関からの患者報告および「島根県インフルエンザ防疫対策実施要領」に基づく学校等でのインフルエンザ様疾患集団発生の報告を用いた。

#### 2.2 ウイルスの分離および同定

感染症発生動向調査事業における病原体定点医療機関で採取された咽頭ぬぐい液や、鼻腔ぬぐい液等からMDCK細胞を用いてウイルス分離を行った。また、流

行の開始直後の学校の集団発生について、流行監視の強化と病原体検索を目的として管轄保健所から搬入された検体についても同様にウイルス分離を行った。

分離ウイルスの同定は、国立感染症研究所から分与された下記の2008/2009シーズン同定用抗血清4種類を用いたマイクロタイター法による0.75%モルモット赤血球凝集抑制試験 (HI試験) で行った。

#### Aソ連型 (H1N1)

A/Brisbane/59/2007 : ワクチン株

#### A香港型 (H3N2)

A/Uruguay/716/2007 : ワクチン株

#### B型 (山形系統)

B/Brisbane/3/2007 : ワクチン株抗原類似株

#### B型 (ビクトリア系統)

B/Malaysia/2506/2004

### 2.3 ウイルス抗原性解析

県内で分離されたウイルスの抗原性を調査するため、国立感染症研究所から配布された上記の4種の抗血清を用いたマイクロタイター法による0.75%モルモット赤血球凝集抑制試験 (HI試験) により抗原性解析を行った。

### 2.4 A/H1N1オセルタミビル耐性株サーベイランス

2008/2009シーズンに県内で分離されたA/H1N1ウイルスについて、オセルタミビル耐性マーカーであるH275Y変異 (ノイラミニダーゼ (NA) 蛋白質の275番目のアミノ酸がヒスチジンからチロシンに置換) の有無を調査するため、遺伝子解析を行った。

表1 過去5年間の定点医療機関からの報告患者数と定点当たり患者数、集団発生患者数

シーズン (年)	03/04	04/05	05/06	06/07	07/08	08/09
定点医療機関患者報告数	4821	8983	6667	6528	4576	8382
定点当たり患者数	126.87	236.39	175.44	171.79	120.42	220.58
集団発生届け出患者数	6299	3905	4312	3296	2332	6253

### 3. 結果と考察

#### 3.1 患者発生状況

今シーズンの島根県の定点医療機関からの報告患者総数は8382人で、過去5年間と比較すると04/05シーズンに次いで2番目に多かった(表1)。しかし、シーズンを通して一週間当たりの定点医療機関報告患者数(以下、患者数)の推移を過去5年間と比べると、ピークは最も低く、流行曲線は緩やかであった(図1)。今シーズンの県内での患者数を表2に、県内全域と各地域の患者数の推移を図2に示した。今シーズンは、昨シーズンと同じ第45週(11月上旬)に東部で初めての患者が確認されたが、患者数を定点医療機関の数38で除した値(以下、定点当たり患者数)が、1.0人を超えたのが第47週(11月中旬)と、過去5年間で最も早かった。これは主に、東部で患者数が大幅に増加した

ためであった。

その後、東部での大幅な増加は一過性で終息したが、その後は東部だけでなく中部、西部でも徐々に患者数が増加し始め、2009年になり更に流行は拡大した。患者数は第6週(2月上旬)の753人(定点当たり患者数は19.8人)が最高であった。

第13週(3月下旬)以降、患者数は減少し続け、第20週(5月中旬)に定点当たり1.0人以下となった。そして、第26週(6月下旬)に定点当たり0.1人以下となり流行は終息した。

地域別で見ると、それぞれ患者数が最大になったのが、東部で第12週(3月中旬)、中部で第6週、西部で第7週(2月中旬)、隠岐で第8週(2月中～下旬)であり、県内でピークとなった第6週前後で最大となる地域が多かったが、東部だけ他の地域と時期が異なっ

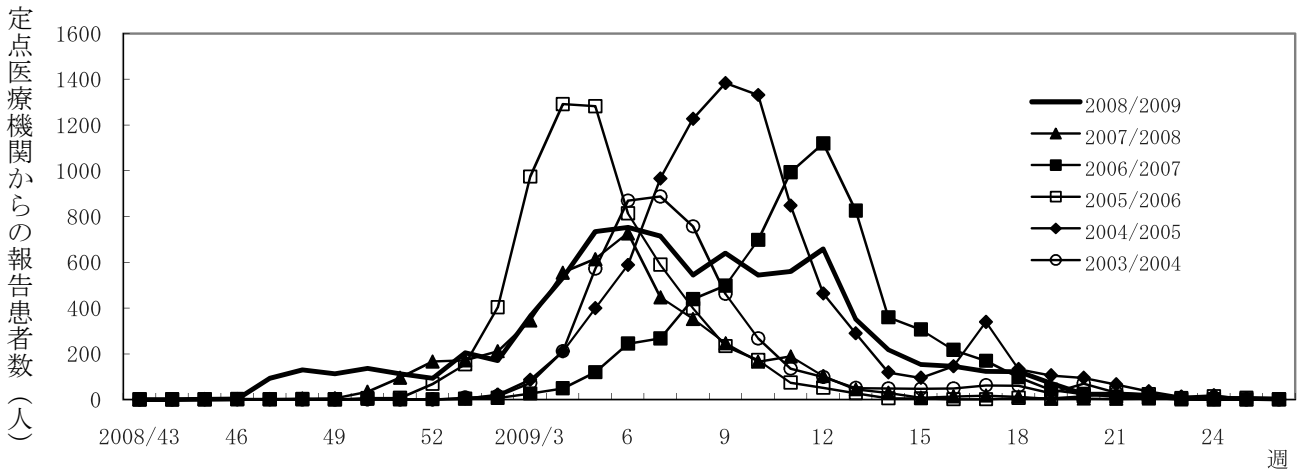


図1 過去5年間のインフルエンザ様疾患患者報告数

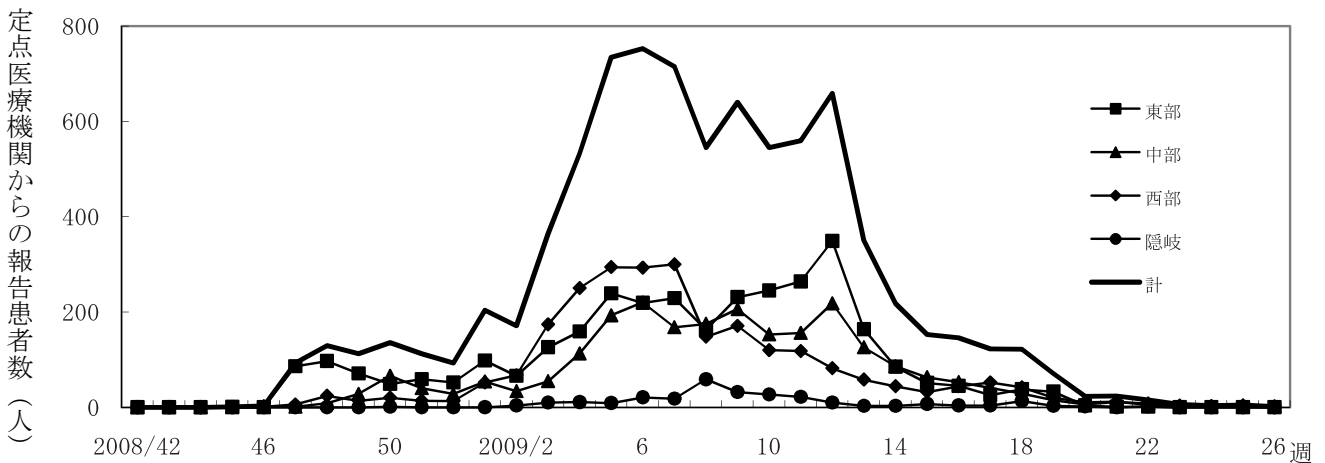


図2 2008/2009シーズンインフルエンザ様疾患患者数の推移(全域、各地域別)

表2 インフルエンザ様疾患報告患者数と集団発生患者数・施設数

年/週	報告患者数					定点当 たり患 者数	集団発生患者数					閉鎖措置施設数				
	東部	中部	西部	隠岐	計		東部	中部	西部	隠岐	計	東部	中部	西部	隠岐	計
2008/44					0	0.00					0					0
45	1				1	0.03					0					0
46		2	1		3	0.08	43				43	1				1
47	86	1	6		93	2.45	177		23		200	4		2		6
48	97	9	24		130	3.42	12		6		18	1		1		2
49	71	28	14		113	2.97	47		85		132	3		1		4
50	49	66	20	1	136	3.58	7	17			24	1	2			3
51	59	40	14		113	2.97					0					0
52	52	28	13		93	2.45					0					0
2009/1	98	54	52		204	5.37					0					0
2	66	34	67	4	171	4.50	6		10		16	1		1		2
3	126	55	174	10	365	9.61	80	107	370		557	6	5	19		30
4	159	113	250	11	533	14.03	216	242	427		885	10	12	14		36
5	239	193	294	9	735	19.34	110	193	220		523	10	7	15		32
6	219	220	293	21	753	19.82	336	257	129		722	17	8	8		33
7	229	168	300	18	715	18.82	122	23	58	33	236	7	3	4	5	19
8	163	175	148	59	545	14.34	279	375	106		760	13	15	9		37
9	231	206	171	32	640	16.84	424	275	56	7	762	16	10	5	1	32
10	245	153	120	27	545	14.34	473	103	91	12	679	19	5	3	1	28
11	264	156	118	22	560	14.74	266	242	32	9	549	8	12	3	1	24
12	349	218	82	10	659	17.34					0					0
13	164	126	58	3	351	9.24					0					0
14	85	86	44	3	218	5.74					0					0
15	51	63	32	7	153	4.03	18	14	10		42	2	1	1		4
16	45	53	44	4	146	3.84	49	17			66	1	1			2
17	26	41	52	4	123	3.24	16				16	1				1
18	38	29	42	13	122	3.21	23				23	1				1
19	33	15	20	3	71	1.87					0					0
20	4	6	11	2	23	0.61					0					0
21	1	11	12		24	0.63					0					0
22	1	8	5	2	16	0.42		11			11		1			1
23		3	3		6	0.16					0					0
24		2	2		4	0.11					0					0
25		1	4		5	0.13					0					0
26		2			2	0.05					0					0
計	3253	2369	2494	266	8382	220.6	2704	1876	1623	61	6264	122	82	86	8	298

ていた。

今シーズンの学校等でのインフルエンザ様疾患集団発生患者数は6264人、閉鎖措置施設数は298校であった(表2)。

第47週(11月中～下旬)に東部でシーズン初めての閉鎖措置が取られ、以降2008年末まで東部を中心に16校で閉鎖措置が行われた。その後、2009年になって流行がさらに拡大し、第4週(1月中旬)～第12週(3

月中旬)は毎週19～37校の閉鎖措置が取られた。集団発生患者数は第4週(1月中旬)に最大となる885人となった。

新学期が始まった第16週(4月中旬)からは流行が終息していくのと同時に徐々に閉鎖措置をとる学校は減少し、第20週(5月中旬)以降報告されなかったが、第23週(6月上旬)に中部で1校閉鎖措置がとられた。

### 3.2 ウイルス分離状況

今シーズンに分離されたウイルスは238株で、Aソ連型が125株（52%）、A香港型が69株（29%）、B型が44株（19%）であった（表3）。

今シーズンは第46週（11月中旬）にA香港型が分離され、以降第50週（12月上旬）までに分離されたのはすべてA香港型であった。しかし、第51週（12月中旬）に東部、中部、西部それぞれでAソ連型が検出され、その後2009年に入るとA香港型に変わって、Aソ連型が多く分離されるようになった。B型は第2週（1月上旬）に初めて1株分離され、以降第5週（1月下旬）からシーズン後半にかけて分離された。B型が分離され始めた第5週目以降、A香港型は更に減少し、Aソ連型とB型が多く分離されるようになった。シーズン

後期の第13週（3月下旬）以降は、B型が主に分離された（図3）。

### 3.3 ウイルス抗原性解析

県内で分離された主なウイルスの抗原性解析結果を表4に示した。

Aソ連型ウイルスは、125株分離され、そのうち122株（97.6%）がワクチン株との抗原類似株（HI試験においてホモ価とHI価の差が4倍以内の株）であった。3株（2.4%）のみ、抗原変異株（HI試験でホモ価とHI価の差が8倍以上の株）であったが、分離された時期は散発的であった。

A香港型は、69株分離され、うちワクチン株との抗原類似株が62株（90%）であった。抗原変異株は2株で、8倍差、32倍差が各1株（各1.4%）であった。ま

表3 2008/2009シーズンウイルス分離状況

年/週	Aソ連型				計	A香港型				計	B型				計	総計
	東部	中部	西部	隠岐		東部	中部	西部	隠岐		東部	中部	西部	隠岐		
2008/45					0					0					0	0
46					0			1		1					0	1
47					0	6		1		7					0	7
48					0	2				2					0	2
49					0	3				3					0	3
50					0	3	3			6					0	6
51		1(1)*	1(1)		2(2)	1	1	1		3					0	6
52	1(1)		2(2)		3(3)	1		2		3					0	5
2009/1					0					0					0	0
2			8(4)		8(4)	1				1	1				1	10
3	1(1)	5(1)	3(1)		9(3)	2		3		5					0	14
4	4(2)	2	7(1)		13(3)	3		8		11					0	24
5	4(1)	5(2)	10(1)		19(4)	2	3	4		9		1	1		2	30
6	5(2)	10(1)	2(1)		17(4)	2	1			3	1	2			3	23
7	2	3	4(1)		9(1)					0	1	3	1		5	14
8	9(1)	9(2)	1(1)		19(4)		4	1		5	3	1			4	28
9	1(1)	5(1)			6(2)		1	2		3	2	2			4	13
10		3(2)			3(2)					0	2	1			3	6
11	3(1)	3(1)	1(1)		7(3)		1	2		3	1	1	1		3	13
12	1(1)	4(1)			5(2)					0	2	2	1		5	10
13					0					0	3				3	3
14		2			2	1				1			3		3	6
15		1			1	1				1		1			1	3
16		2			2					0	1		1		2	4
17					0					0			1		1	1
18					0			1		1	2		2		4	5
19					0	1				1					0	1
20					0					0					0	0
	31(11)	55(12)	39(14)	0	125(37)	29	14	26	0	69	19	14	11	0	44	238

\* Aソ連型の（）内の数字はオセルタミビル耐性マーカーが確認された株を再掲

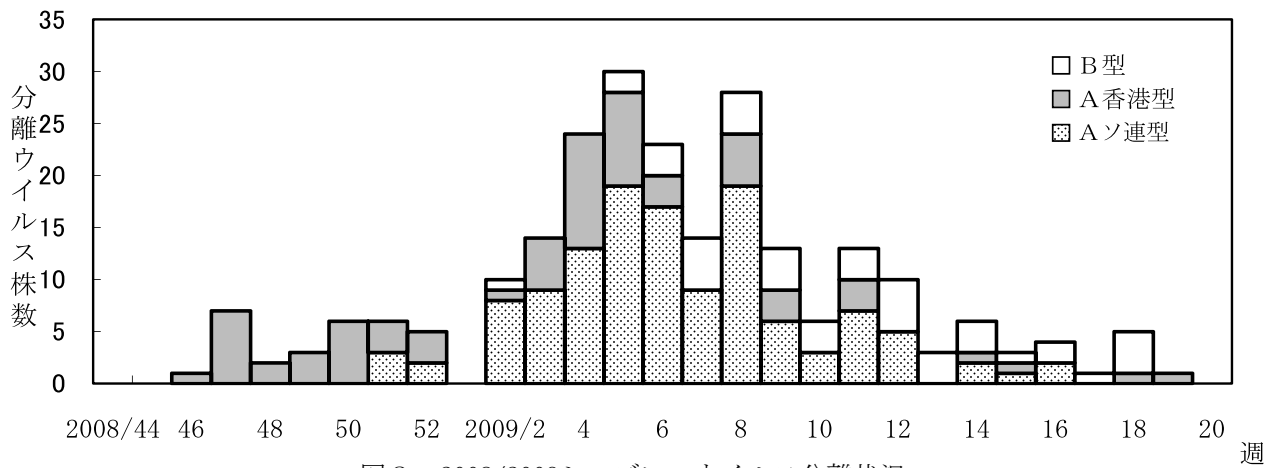


図3 2008/2009シーズン ウイルス分離状況

表4 ウイルス分離株の抗原性解析

Aソ連型抗血清に対するHI価

ウイルス抗原	Aソ連型抗血清 A/Brisbane/59/2007に対するHI価	検体採取日	採取された地域
<i>A/Brisbane/59/2007</i>	320 (ホモ価)		
A/SHIMANE/111/2008	160	2008/12/20	東部
A/SHIMANE/115/2008	160	2008/12/18	中部
A/SHIMANE/116/2008	160	2008/12/24	西部
A/SHIMANE/15/2009	80	2009/1/5	中部
A/SHIMANE/93/2009	160	2009/2/16	西部
A/SHIMANE/118/2009	40	2009/3/16	東部

A香港型抗血清に対するHI価

ウイルス抗原	A香港型抗血清 A/Uruguay/716/2007に対するHI価	検体採取日	採取された地域
<i>A/Uruguay/716/2007</i>	1280 (ホモ価)		
A/SHIMANE/95/2008	1280	2008/11/20	東部
A/SHIMANE/119/2008	640	2008/12/19	西部
A/SHIMANE/55/2009	1280	2009/1/26	中部
A/SHIMANE/127/2009	160	2009/4/9	東部
A/SHIMANE/129/2009	40	2009/4/27	西部

B型 (ビクトリア系統) 抗血清に対するHI価

ウイルス抗原	B型抗血清 B/Malaysia/2506/2004に対するHI価	検体採取日	採取された地域
<i>B/Malaysia/2506/2004</i>	1280 (ホモ価)		
B/SHIMANE/1/2009	320	2009/1/9	東部
B/SHIMANE/16/2009	80	2009/2/20	東部
B/SHIMANE/26/2009	80	2009/3/11	中部
B/SHIMANE/40/2009	40	2009/4/28	西部

表5 A/H1N1オセルタミビル耐性株の抗原性解析  
Aソ連型抗血清に対するHI価

ウイルス抗原	Aソ連型抗血清		検体採取日	採取された地域
	A/Brisbane/59/2007に対するHI価			
<i>A/Brisbane/59/2007</i>	320 (ホモ価)			
A/SHIMANE/120/2008	80		2008/12/30	西部
A/SHIMANE/11/2009	80		2009/1/5	中部
A/SHIMANE/46/2009	160		2009/2/13	東部
A/SHIMANE/95/2009	160		2009/3/13	東部

た、HI試験での同定ができずPCRにより同定した株は5株(7.2%)であり、この5株の抗原性は判定できなかった。このうち、シーズン初期～中期までは分離される株がほぼすべて抗原類似株であり、抗原変異株はすべてシーズン後期に分離されたものであった。

B型は、44株分離され、すべてワクチン株と系統の異なるビクトリア系統の株であった。第2週(1月上旬)に分離された1株(2.3%)のみ2008/2009シーズンB型(ビクトリア系統)標準株の抗原類似株であったが、残り43株(97.7%)はHI価が8倍～32倍異なる抗原変異株であった。

また、「厚生労働省感染症発生動向調査に基づくインフルエンザサーベイランス」事業の一環として、島根県からは15株を送付して国立感染症研究所で全国の分離株とともに詳細な抗原性解析が行われた。

### 3.4 A/H1N1オセルタミビル耐性株サーベイランス

今シーズン中に県内で分離されたAソ連型37株について、オセルタミビル(商品名;タミフル)耐性マ

ーカーであるH275Y変異の有無を調査した結果、37株(100%)でオセルタミビル耐性マーカーを持つことが確認された(表3)。全国の集計でも、調査した1239株のうち1234株(99.6%)が耐性株であることが確認され<sup>2)</sup>、島根県も全国とほぼ同じ出現頻度であった。島根県で検出されたオセルタミビル耐性マーカーをもつAソ連型ウイルスについて、抗原性解析を行った結果、37株すべてが抗原類似株であり、ワクチンの効果は期待できるものと考えられた(表5)。

最後に、検体採取にご協力いただいた感染症発生動向調査事業の病原体定点医療機関の先生方に深謝いたします。

### 文 献

- 1) IASR, 30, 49-53 (2009)
- 2) IASR, 30, 101-106 (2009)