

## 原著

当医院における最近5シーズンの  
インフルエンザ発生状況\*正木明夫<sup>1)</sup> 安藤秀二<sup>2)</sup> 堀元栄詞<sup>3)</sup>  
松浦久美子<sup>3)</sup>

**要旨** 当医院におけるインフルエンザ患者について調査した結果、2000/01年、2001/02年はAH1型、AH3型、B型の3種類の混合流行(同時流行)、2002/03年はAH3型とB型の2種類の混合流行を示した。2003/04年はAH3型が主流を占め流行末期にB型が出現した。2004/05年はAH3型とB型の混合流行を示した。AH3型分離株では2002/03年、2003/04年にワクチン株の抗原性とずれた株が存在し、B型では山形系統株とビクトリア系統株が分離されてワクチン株と系統の異なる株が流行したシーズンが存在した。また、2003/04年および2004/05年シーズンでは、インフルエンザ罹患患者数に対してワクチンを接種したがインフルエンザに罹患した患者数の割合は、特に1~9歳の年齢群で高率(2004/05年:A型65~70%、B型48~53%)であった。

## はじめに

近年、インフルエンザウイルス感染症はワクチン接種による予防、臨床診断とインフルエンザ抗原検出試薬を用いた迅速診断による確実な診断、そして抗ウイルス薬での適切な治療ができる疾患となった。しかしながら、毎年インフルエンザ患者は多く発生し、流行規模やウイルス型はシーズンごとに変動している。インフルエンザワクチン接種者は1994年の予防接種法改正により一時期激減した。その後インフルエンザの大流行(1994/95、1997/98年シーズン)また、小児の脳症・脳炎

患者や高齢者収容施設での集団発生、細菌の二次感染による肺炎での死亡例などが発生し、ワクチンへの評価が高まり、接種率は向上している。インフルエンザ迅速診断キットは1999年に薬事法上の承認を受け、A型インフルエンザ診断そして治療の現場で広く使用され始めた。その後B型診断キットも開発され、より確実な診断が可能となった<sup>1,2)</sup>。一方、1998年から成人領域ではアマンタジンがA型インフルエンザの治療薬として認可、さらに1999年にはA型、B型両方の治療薬としてノイラミニダーゼ阻害薬も承認され<sup>3)</sup>、現在インフルエンザ患者の多くに用いられている。こ

\* Epidemiological and virological investigation on influenza during five-seasons (2000/01~2004/05) in a pediatric clinic

**Key words** : インフルエンザ, 患者発生状況, 分離ウイルス株の抗原性, 患者のワクチン接種歴

1) 正木医院 Akio Masaki

[〒939-1654 南砺市福光956-5]

2) 国立感染症研究所 Shuji Ando

3) 富山県衛生研究所 Eiji Horimoto, Kumiko Matsuura

のような背景のもと、われわれは当医院における2001年から2005年(2000/01, 2001/02, 2002/03, 2003/04, 2004/05年シーズン)までのインフルエンザ患者について疫学的、ウイルス学的に検討し、近年の流行状況の解析を試みた。また、2003/04, 2004/05年シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種とインフルエンザ患者についても検討したので報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

2000/01年シーズンではDirectigenFluA (Becton Dickinson) による迅速診断法で陽性とされたA型インフルエンザ患者および臨床的にインフルエンザ様疾患と診断された患者を対象とした。2001/02年から2004/05年までの4シーズンではインフルA・B-クイック「生研」(デンカ生研)による迅速診断法で、インフルエンザAまたはインフルエンザB型と診断された患者を対象とした。

### 2. 方法

(1) 対象患者についての月別発生状況と年齢別発生状況調査、2003/04と2004/05年シーズンの対象者に関してはワクチン歴の調査

(2) 対象患者1,795例のうち247例の咽頭ぬぐい液または鼻腔ぬぐい液を採取し、MDCK細胞に接種してウイルス分離を行った。分離株はインフルエンザ抗血清あるいはRT-PCR法によるインフルエンザウイルスHA遺伝子の検出によって同定した。標準抗原、抗血清は国立感染症研究所より分与された。

## II. 結果

### 1. インフルエンザ患者の発生状況と分離株の抗原性

2000/01年から2004/05年シーズンまで当医院におけるインフルエンザ患者の発生状況を月別、年齢別に図1, 2に示し、分離株に対する標準抗血清のHI抗体価を表1~3に示す。

#### 1) 2000/01年シーズン

A型インフルエンザ患者の発生は2001年2月中旬から始まり、3月中旬にピークを迎え、5月上

旬に終息した(図1)。このシーズンはB型迅速診断キットがまだ開発されておらず、B型患者の発生状況は明確に把握できなかったが、臨床的にインフルエンザ患者であり、ウイルス検出(ウイルス分離)により1月下旬から2月中旬の間に3例のB型患者が確認された。図2に示すように、A型インフルエンザ患者は0~61歳までみられ、10~14歳群で最も多く26.8%を占め、14歳以下で56%であった。3例のB型患者は4歳、9歳、53歳であった。

対象患者208例のうち55例の咽頭ぬぐい液についてウイルス検出を行ったところ、AH1型(ソ連型)ウイルスが9検体、AH3型(香港型)ウイルスが2検体、B型ウイルスが3検体より検出された。合計14検体のうち12検体はウイルス分離法、残り2検体はRT-PCR法によりウイルスを検出した。分離ウイルス株に対する標準抗血清のHI価を調べた結果(表1~3)、AH1型の分離株(7株)はHI価から判断するとワクチン株のNew Caledonia株(H1N1)に近く、AH3型分離株(2株)はワクチン株のPanama株(H3N2)と抗原性に大きな差は認められなかった。B型分離株(3株)のうち2株はYamanashi株(山形系統株、ワクチン株)に類似する抗原性を示したが、他の1株(B/富山/8/2001)はワクチン株のHI価(ホモ:320倍)より8倍低い値を示した。

#### 2) 2001/02年シーズン

A型インフルエンザの流行は2002年1月下旬から始まり、3月中旬にピークに達し、4月上旬まで続いた。B型インフルエンザの流行は2月下旬から始まり、3月下旬に最も多く、4月上旬まで続いた(図1)。年齢別の患者数をみるとA型インフルエンザの発生は0~89歳までみられ、5~9歳の年齢群で最も多く29.2%を占め、14歳以下で全体の68.3%であった。B型インフルエンザの発生は0~52歳までであり、5~9歳の年齢群で最も多く39.1%を占め、全体の78.3%が14歳以下であった(図2)。

対象患者146例のうち29例の咽頭ぬぐい液についてウイルス検出を試みたところ、AH1型(ソ連型)ウイルスが2検体、AH3型(香港型)ウイルスが13検体、B型ウイルスが3検体、AH3

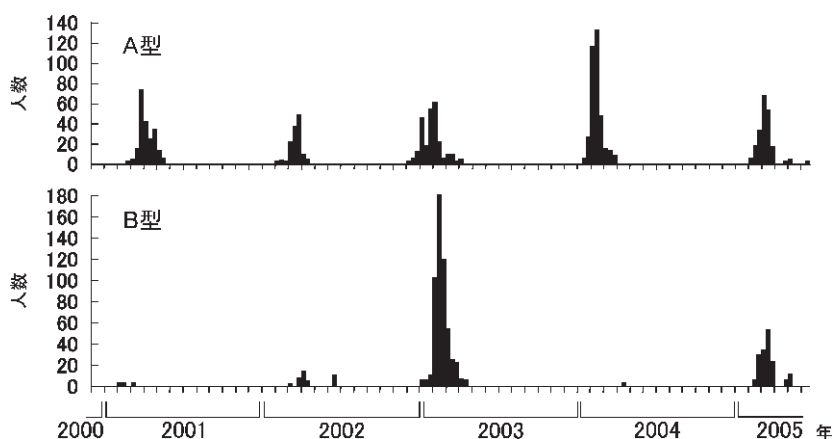


図 1 最近 5 シーズンの月別インフルエンザ発生状況

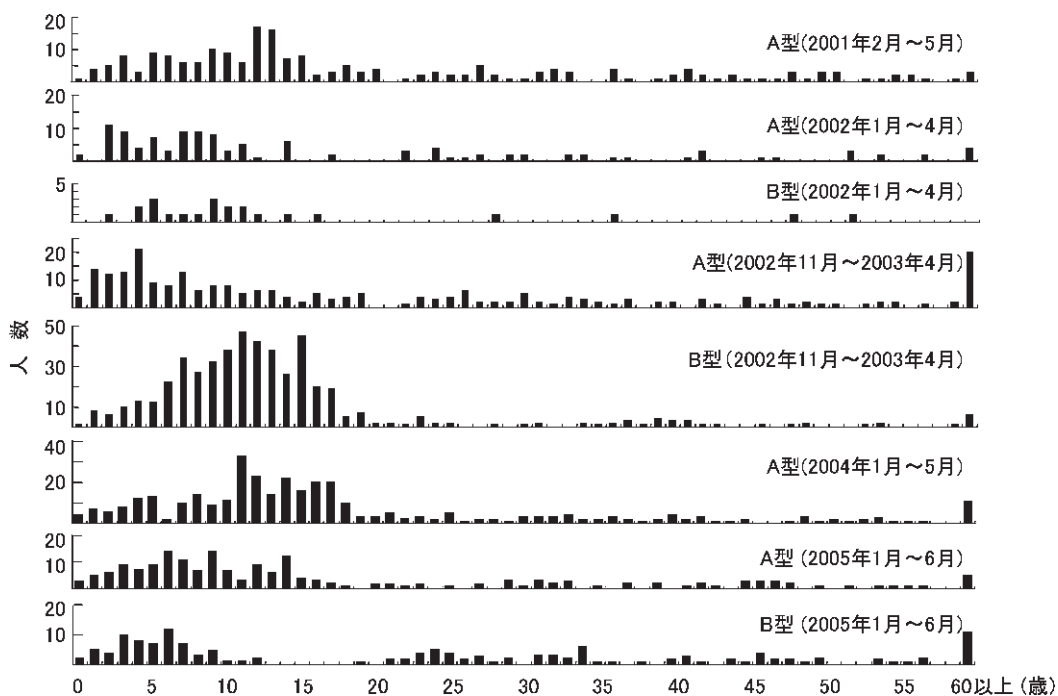


図 2 最近 5 シーズンの年齢別インフルエンザ発生状況

型+B型ウイルス<sup>4)</sup>が1検体より検出された。分離ウイルス株に対する標準抗血清のHI価を調べた結果(表1~3), AH1型の分離株(2株)はHI価より判断するとワクチン株のNew Caledonia株(H1N1)に類似する。AH3型の分離株(13株)はワクチン株のPanama株(H3N2)と抗原性に差が認められなかった。B型分離株のうち3

株はHI価よりB/Akita/27/2001株(ビクトリア系統株)に近いと考えられた。残りの1株はワクチン株のB/Johannesburg/5/99株(山形系統株)に近いHI価を示した。AH3型とB型ウイルス混合感染事例の分離株はそれぞれPanama株とAkita株に近い抗原性を示した<sup>4)</sup>。

表 1 AH 1 型分離ウイルス株に対する標準抗血清の HI 抗体価

シーズン	AH 1 型ウイルス	抗血清の HI 抗体価	
		抗 A/New Caledonia /20/99 (H 1 N 1)	抗 A/Moscow/ 13/98 (H 1 N 1)
2000/01 年	A/New Caledonia/20/99*	160	—
	A/Moscow/13/98	—	640
	A/Toyama/7/2001	80	10
	A/Toyama/11/2001	80	10
	A/Toyama/12/2001	80	10
	A/Toyama/13/2001	80	10
	A/Toyama/21/2001	80	—
	A/Toyama/22/2001	80	—
A/Toyama/23/2001	40	—	
2001/02 年	A/New Caledonia/20/99*	320	—
	A/Moscow/13/98	—	1,280
	A/Toyama/3/2002	160	40
	A/Toyama/10/2002	160	20

\*：ワクチン株，—：HI 抗体価<10

### 3) 2002 年 6 月 Y 中学校におけるインフルエンザ集団発生

図 3 に患者の日別発生状況を示した。インフルエンザ（不確定例を含む）は 2002 年 5 月 31 日から突然始まり、6 月 3 日頃にピークを迎え以後漸減して 6 月 20 日で終息した。当医院を受診され臨床的にインフルエンザ（不確定例を含む）と診断された患者は 39 例であり、そのうちインフルエンザ迅速診断法を施行できて B 型と判定された患者は 15 例であった。発熱（37.8～40°C）、有熱期間（2～5 日）、咳嗽、咽頭痛、筋肉痛等の臨床症状は冬季インフルエンザの症状と相違がなかった。これら患者の咽頭ぬぐい液 17 検体についてウイルス検出を実施し、B 型インフルエンザウイルス 8 株が分離された。B 型分離株に対して抗 B/Akita/27/2001 株血清の HI 価は 40 倍（ホモ：160 倍）であり、抗 B/Johannesburg/5/99 株血清の HI 価は<10 であった。これより集団発生したインフルエンザウイルス分離株の抗原性は Akita 株（ビクトリア系統株）に類似していることが示唆された。

### 4) 2002/03 年シーズン

A 型インフルエンザの流行は 2002 年 11 月下旬から始まり、2003 年 1 月下旬にピークを迎え、

以後 3 月下旬まで続いた。一方、B 型インフルエンザの流行は 2002 年 12 月下旬から始まり、2003 年 2 月上旬にピークに達し、以後減少して 4 月上旬に終息した（図 1）。年齢別の患者数をみると A 型インフルエンザの発生は 0～79 歳までみられ、1～4 歳の年齢群で最も多く 24.0%であり、14 歳以下で全体の 54.8%であった。B 型インフルエンザの発生は 0～76 歳までで、10～14 歳の年齢群で全体の 37.8%と最も多く、14 歳以下で 70.5%であった（図 2）。

対象患者 755 例のうち 62 例の咽頭ぬぐい液についてウイルス検出を試みたところ、AH 3 型（香港型）ウイルスが 36 検体、B 型ウイルスが 11 検体より検出された。分離ウイルス株に対する標準抗血清の HI 価を調べた結果（表 2, 3）、AH 1 型抗血清には反応は認められず、AH 3 型分離株に対する抗 A/Panama/2007/99 (H 3 N 2) 株血清の HI 価は 80～640 倍（ホモ：640 倍）であったが、分離株 36 株中 6 株が Panama 株（ワクチン株）とは 8 倍低い HI 価を示した。B 型分離株 11 株のうち 10 株に対する抗 B/Shandong/07/97 株血清、抗 B/Kagoshima/11/2002 株血清の HI 価はそれぞれ 10～40 倍（ホモ：160 倍）、160～2,560 倍（ホモ：5,120 倍）を示した。HI 価に変動が認められ



表 3 B 型分離ウイルス株に対する標準抗血清の HI 抗体価

シーズン	B 型ウイルス	抗血清の HI 抗体価						
		抗 B/ Yamanashi /166/98	抗 B/ Johannes- burg/5/99	抗 B/ Hiroshima /23/2001	抗 B/ Shang- dong/07/97	抗 B/ Akita /27/2001	抗 B/ Kagoshima /11/2002	B/ Brisbane /32/2002
2000/01 年	B/Yamanashi/166/98*	320			—			
	B/Shangdong/07/97	—			20			
	B/Toyama/1/2001	160			—			
	B/Toyama/2/2001	160			—			
	B/Toyama/8/2001	40			—			
2001/02 年	B/Johannesburg/5/99*		320					
	B/Akita/27/2001		—			160		
	B/Toyama/4/2002		—			20		
	B/Toyama/6/2002		—			40		
	B/Toyama/10/2002		80			—		
	B/Toyama/11/2002		—			40		
2002/03 年	B/Shangdong/07/97*			—	160			
	B/Kagoshima/11/2002			—	—		5,120	
	B/Hiroshima/23/2001			320	—			
	B/Toyama/2/2003			—	40		640	
	B/Toyama/5/2003			—	20		2,560	
	B/Toyama/8/2003			—	20		2,560	
	B/Toyama/13/2003			—	20		2,560	
	B/Toyama/15/2003			—	40		320	
	B/Toyama/31/2003			—	20		320	
	B/Toyama/35/2003			—	20		320	
	B/Toyama/36/2003			—	20		320	
	B/Toyama/37/2003			80	—		—	
	B/Toyama/38/2003			—	20		2,560	
	B/Toyama/39/2003			—	10		160	
2003/04 年	B/Shangdong/07/97*				20			
	B/Johannesburg/5/99		1,280		—			
	B/Toyama/1/2004		640		—			
2004/05 年	B/Johannesburg/5/99**		2,560					160
	B/Brisbane/32/2002		160					1,280
	B/Toyama/19/2005		2,560					160
	B/Toyama/20/2005		2,560					40
	B/Toyama/27/2005		2,560					80
	B/Toyama/28/2005		2,560					160
	B/Toyama/29/2005		1,280					40
	B/Toyama/38/2005		2,560					320
	B/Toyama/39/2005		2,560					160
	B/Toyama/40/2005		2,560					160
	B/Toyama/41/2005		2,560					80
	B/Toyama/42/2005		2,560					80
	B/Toyama/52/2005		1,280					80
	B/Toyama/53/2005		1,280					80
	B/Toyama/54/2005		1,280					80
	B/Toyama/55/2005		1,280					80
	B/Toyama/56/2005		1,280					40
B/Toyama/57/2005		1,280					80	
B/Toyama/58/2005		1,280					80	

B/Yamanashi/166/98, B/Johannesburg/5/99, B/Hiroshima/23/2001 : 山形系統株

B/Shangdong/07/97, B/Akita/27/2001, B/Kagoshima/11/2002, B/Brisbane/32/2002 : ビクトリア系統株

\* : ワクチン株, \*\* : ワクチン類似株, — : HI 抗体価 &lt; 10

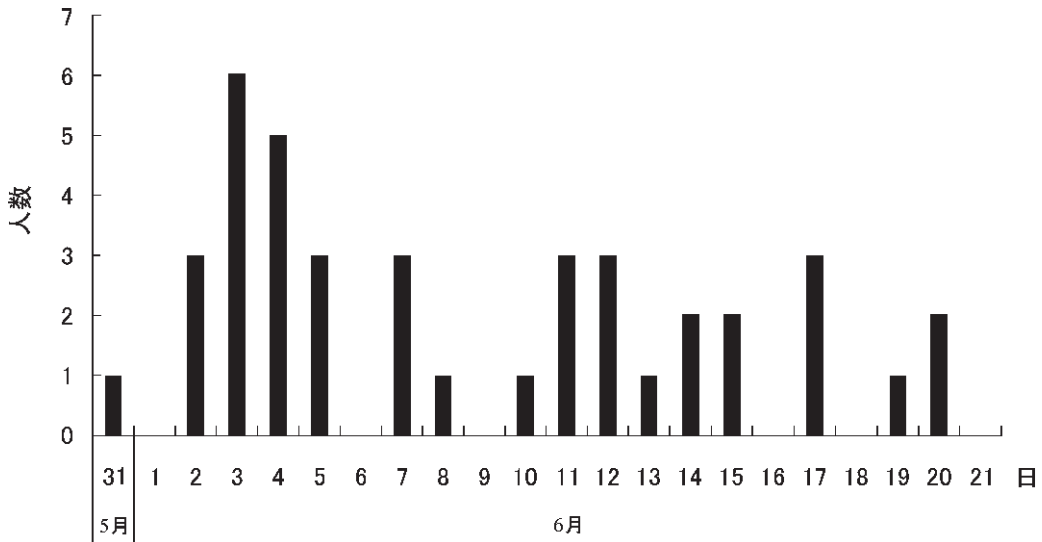


図3 2002年6月(季節はずれ)Y中学校で集団発生したB型インフルエンザ(不確定例含む)の日別発生状況

るが Shandong 株や Kagoshima 株すなわちビクトリア系統株の抗血清に反応し、これらの10株はビクトリア系統の株に属すると判断される。しかし Shandong 株(ワクチン株)の HI 価より8倍低い HI 価を示す株が大多数で、分離株の抗原性はワクチン株とずれている可能性がある。残りの1株 B/Toyama/37/2003 (49歳, 発症2003年3月27日)は抗 B/Hiroshima/23/2001 株血清に HI 価80倍(ホモ:320倍)を示し、山形系統株と考えられる。

##### 5) 2003/04年シーズン

A型インフルエンザの流行は2004年1月上旬から始まり、2月上旬にピークに達し、以後減少して3月中旬まで続いた。B型インフルエンザは2004年4月2日に20歳の患者に発生した(図1)。年齢別の患者数をみると、A型インフルエンザの発生は0~84歳までみられ、10~14歳の年齢群で最も多く全体の30.6%、次いで多いのは15~19歳の年齢群で20.4%であり、10~19歳の年齢群で全体の51%を占めた(図2)。

対象患者338例のうち39例の咽頭ぬぐい液および鼻腔ぬぐい液についてウイルス検出を試みたところ、AH3型(香港型)ウイルスが25検体、B型ウイルスが1検体より検出された。分離ウイ

ルス株に対する標準抗血清の HI 価を調べた結果(表2, 3)、AH1型抗血清には反応は認められず、AH3型分離株に対する抗 A/Panama/2007/99(H3N2)株血清の HI 価は80~320倍(ホモ:640倍)であり、ワクチン株である Panama 株と比較して8倍以上低い HI 価を示した分離株が5株(0~42歳の患者から2004年2月24日~3月12日の間に採取された検体)認められ、ワクチン株から変異していることが示唆された。抗 A/Kumamoto/102/62 株血清に対しては320~640倍の HI 価(ホモ:1,280倍)を示した。インフルエンザ流行期の終りに1株のみ分離された B/Toyama/1/2004 はワクチン株の抗 B/Shandong/07/99 株血清には反応せず、2シーズン前に流行した山形系統株の抗 B/Johannesburg/5/99 株血清で640倍の HI 価(ホモ:1,280倍)を示した。

##### 6) 2004/05年シーズン

A型インフルエンザの流行は1月下旬から始まり、2月下旬にピークに達し、以後次第に減少しながら6月上旬まで続いた。一方、B型インフルエンザの流行は2月上旬に始まり、3月上旬にピークを迎え、以後減少して4月下旬で終息した(図1)。年齢別の患者数をみるとA型インフルエ

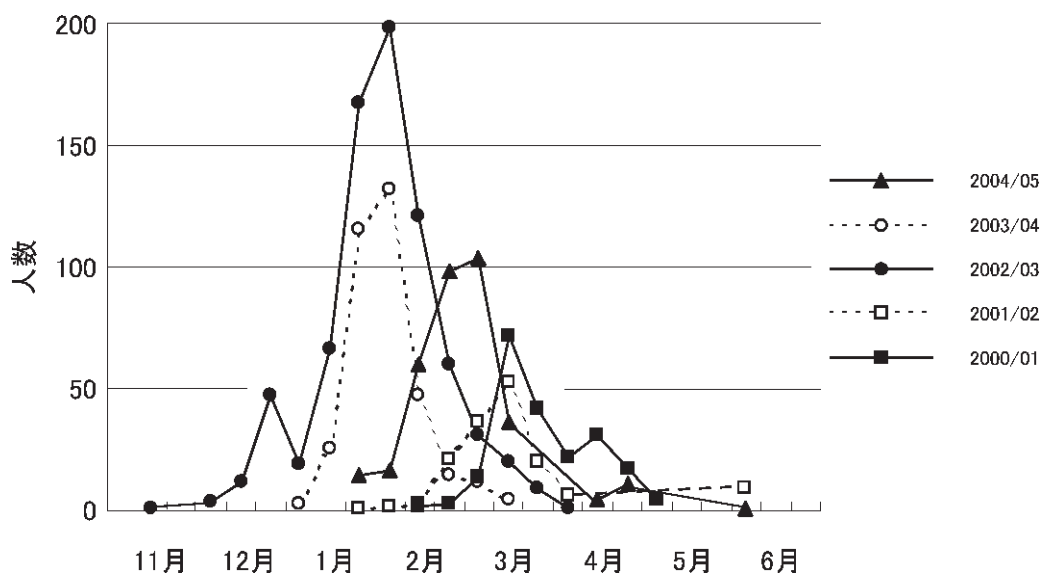


図4 インフルエンザのシーズン別、月別発生状況 (2000～2005年)

ンザの発生は0～89歳までみられ、5～9歳の年齢群が最も多く29.7%であり、5～14歳の年齢群で全体のほぼ50%を占めた。B型インフルエンザの発生も0～80歳にわたってみられ、5～9歳の年齢群で全体の23%を占めた。一方、10～19歳の年齢群では発生頻度が少なく、わずかに全体の3.3%に過ぎなかった(図2)。

対象患者333例のうち46例の鼻腔ぬぐい液についてウイルス検出を試みたところ、AH3型(香港型)ウイルスが24検体、B型ウイルスが17検体より検出された。分離ウイルス株に対する標準抗血清のHI価を調べた結果(表2, 3)、AH1型抗血清には反応は認められず、AH3型分離株に対する抗A/Wyoming/03/2003株血清のHI価は320～1,280倍(ホモ:1,280倍)で、ホモ価の8倍以上低いHI価を示す分離株は認められなかった。B型分離株に対する抗B/Johannesburg/5/99株血清および抗B/Brisbane/32/2002株血清のHI価はそれぞれ1,280～2,560倍(ホモ:2,560倍)および40～320倍(ホモ:1,280倍)であった。抗B/Johannesburg/5/99株血清に対するHI価がほぼ一定であることから、2004/2005年シーズンに流行したB型は山形系統株であったことが示唆された。

#### 7) 5シーズン間でのインフルエンザ流行状況や患者の年齢分布の比較

5シーズンともA型とB型のインフルエンザ患者が発生した。2000/01年と2001/02年シーズンはAH1型、AH3型、B型の3種類のウイルスによる混合流行、その後の3シーズン(2002/03年、2003/04年、2004/05年)はAH3型とB型の2種類のウイルスによるインフルエンザであった。ただし、2003/04年シーズンではB型患者を流行末期に確認した。ウイルス種類別流行状況をインフルエンザ迅速診断キットによる患者数(図1)とウイルス検出数から判断すると、2000/01年シーズンはAH1型、2002/03年シーズンはB型、その他の3シーズンはAH3型が流行の主流であった。シーズン別に流行規模をA型とB型の合計患者数で図4に、患者の年齢別割合を図5に示す。流行規模は2002/03年シーズンが最も大きく、11月から翌年の4月までの長期間発生していた。他のシーズンは1月に入り患者が発生し、4月頃には終息に向かい、あるいは一度終息した後に季節はずれの6月にも患者がみられた(図4)。年齢別患者割合をみると、いずれのシーズンも14歳以下の患者が多い(45.2～78.3%)傾向を示した(図5)。この5シーズン間に同一人が隔年あるい



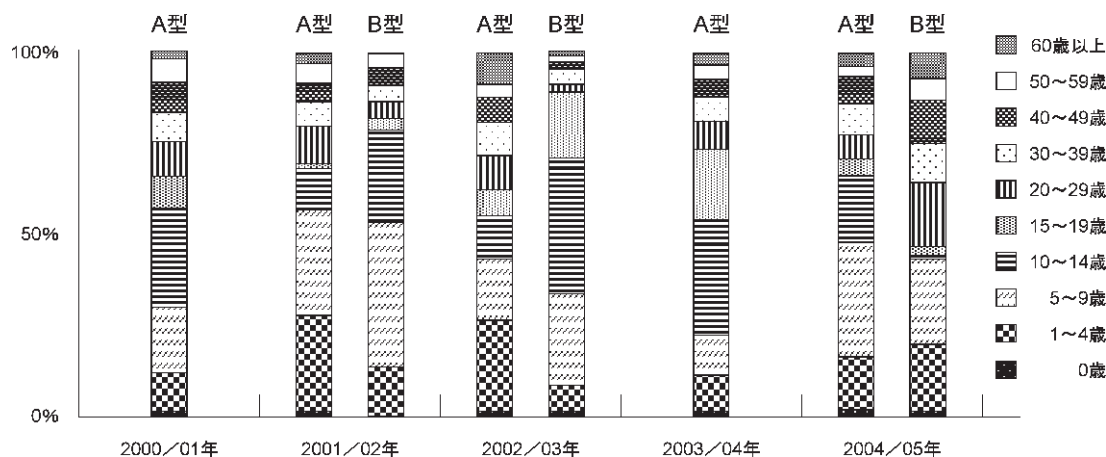


図 5 インフルエンザのシーズン別・年齢群別割合 (2000~2005年)

は連続シーズンにわたりインフルエンザに罹患した症例を調べたところ、A型2回罹患が18例、A型3回罹患が2例(3シーズンともワクチン接種歴あり)、B型2回罹患が4例、A型とB型に罹患が70例あった。また同一シーズン中にA型とB型に罹患した例が2002/03年シーズンでは24例(7例はワクチン接種歴あり)、2004/05年では7例(全例がワクチン接種歴あり)認められた。

## 2. インフルエンザワクチン接種とインフルエンザ患者発生状況

当医院におけるインフルエンザワクチン接種は2003/04年シーズンでは2003年10月21日から2004年2月4日までに計2,122例に施行された。うち2回接種者は1,262例、1回接種者は860例であった。2004/05年シーズンでは2004年10月20日から2005年2月5日までに計1,865例に施行された。うち2回接種者は1,159例、1回接種者は706例であった。シーズン別、年齢群別に接種者数をみると(表4)、60歳以上の高齢者層、次いで1~9歳までの年齢層にワクチン接種者が多かった。

流行期に入り、当医院を訪れた患者のうち迅速診断法あるいはウイルス検出によってインフルエンザと診断された患者に対してワクチン接種歴を調査した。患者には当医院でのワクチン接種者(146例)と他の医療機関での接種者(57例)が含まれているが、年齢群別患者のワクチン接種状況

表 4 シーズン別、年齢群別インフルエンザワクチン接種者数

年齢(歳)	2003/04年シーズン(人)	2004/05年シーズン(人)
0	14	6
1~4	278	226
5~9	290	252
10~14	167	138
15~19	116	128
20~29	75	55
30~39	173	148
40~49	130	96
50~59	139	123
60以上	740	693
計	2,122	1,865

を表5に示す。

### 1) 2003/04年シーズン

ほとんどの患者がA型インフルエンザで、これらのうちワクチン接種歴ありの患者は5~9歳群では42%(38例中16例)と最も多く、次いで1~4歳群の36%(33例中12例)であり、全体で21.4%(337例中72例)であった(表5)。60歳以上の年齢層も高い比率であったが、患者数が少ないので明確でない。患者の臨床症状はワクチン接種の有無で差は認められなかった。ワクチン接種した人がA型インフルエンザに罹患した状況を、ワクチン接種月日とインフルエンザ発症月日について年

表 5 年齢群別ワクチン接種者のインフルエンザ罹患状況

シーズン	インフルエンザ 型	年齢 (歳)	患者数 (人)	ワクチン接種者数 (人)	患者の中でワクチン接種者 が占める割合 (%)
2003/04 年	A 型	0	4	0	0
		1~4	33	12 (3)	36
		5~9	38	16 (5)	42
		10~14	103	19 (3)	18
		15~19	69	13 (5)	19
		20~29	25	3 (2)	12
		30~39	25	3 (1)	12
		40~49	17	1	6
		50~59	12	0	0
		60 以上	11	5 (4)	45
	計		337	72 (23)	21.4
2004/05 年	A 型	0	3	0	0
		1~4	27	19 (4)	70
		5~9	55	36 (8)	65
		10~14	37	11 (1)	30
		15~19	10	3 (2)	30
		20~29	13	1	8
		30~39	14	2	14
		40~49	15	2 (1)	13
		50~59	6	2	33
		60 以上	5	5 (2)	100
	計		185	81 (18)	43.8
	B 型	0	2	0	0
		1~4	27	13 (5)	48
		5~9	34	18 (4)	53
		10~14	4	1	25
		15~19	1	0	0
		20~29	26	4 (2)	15
		30~39	17	6 (4)	35
		40~49	18	0	0
		50~59	8	2	25
		60 以上	11	6 (1)	55
	計		148	50 (16)	33.8

( ) : 他の医療機関でワクチン接種した人数

年齢群別に分けて図 6 に示した。なお、当医院にてのワクチン接種者を対象とし、ワクチン接種月日については 1 回接種者では接種当日の月日を、2 回接種者では 2 回目の月日を用いた。この分布図より、早い時期でのワクチン接種者に罹患者が多いという傾向はなく、接種時期と感染発症時期との間に相関性はみられなかった。ワクチン接種の患者から分離した AH 3 型ウイルス 6 株のうち、5 株はワクチン株の抗 A/Panama/2007/99 (H 3

N 2) 株血清に対する HI 価が 160 倍 (ホモ : 640 倍)、他の 1 株は 80 倍でホモ値より 8 倍以上低かった。

## 2) 2004/05 年シーズン

A 型と B 型患者の混合流行であり、型別にワクチン接種と罹患を調べた。A 型インフルエンザ患者のうちワクチン接種歴ありの患者は 1~4 歳群で 70% (27 例中 19 例) と最も多く、次いで 5~9 歳群の 65% (55 例中 36 例) であり、全体でも

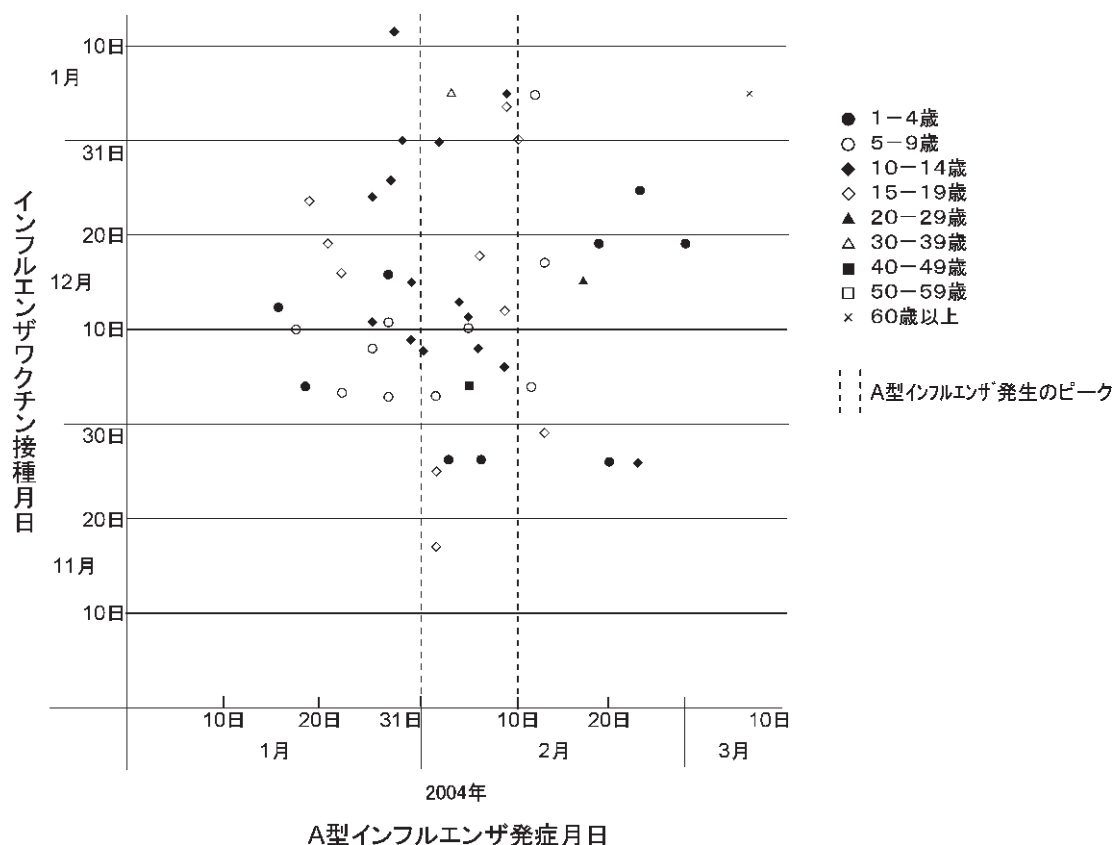


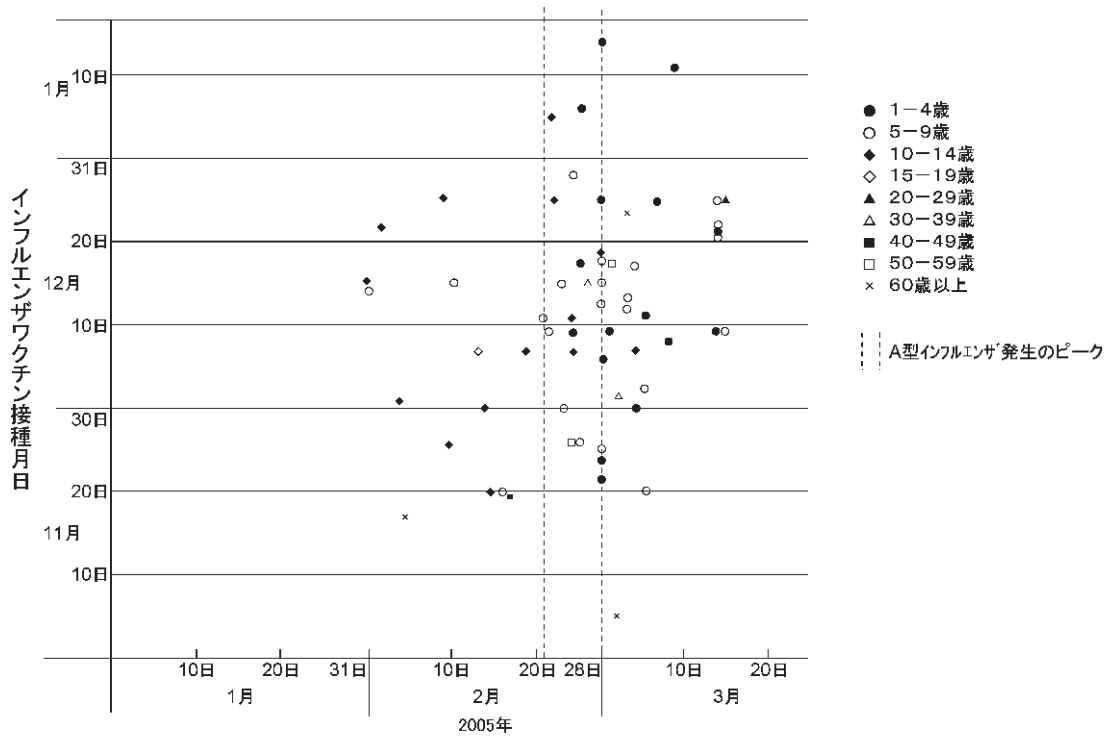
図 6 年齢群別ワクチン接種者の A 型インフルエンザ発生状況 (2003/04 年シーズン)

43.8% (185 例中 81 例) の患者がワクチンを接種していた (表 5)。B 型患者のうちワクチン接種歴ありの患者は 5~9 歳群が 53% (34 例中 18 例), 1~4 歳群で 48% (27 例中 13 例), 全体で 33.8% (148 例中 55 例) であった (表 5)。このシーズンの患者も臨床症状はワクチン接種の有無で差は認められず, A 型, B 型患者のどちらもワクチン接種の時期と感染発症時期との間に相関性はみられなかった (図 7, 8)。ワクチン接種歴ありの患者から分離した AH 3 型ウイルス 10 株は抗 A/Wyoming/03/2003 株血清で HI 価 640~1,280 倍 (ホモ: 1,280 倍), B 型ウイルス 7 株は抗 B/Johannesburg/5/99 株血清で HI 価 1,280~2,560 倍 (ホモ: 2,560 倍) を示し, ワクチン株に近い株であった。

### III. 考 察

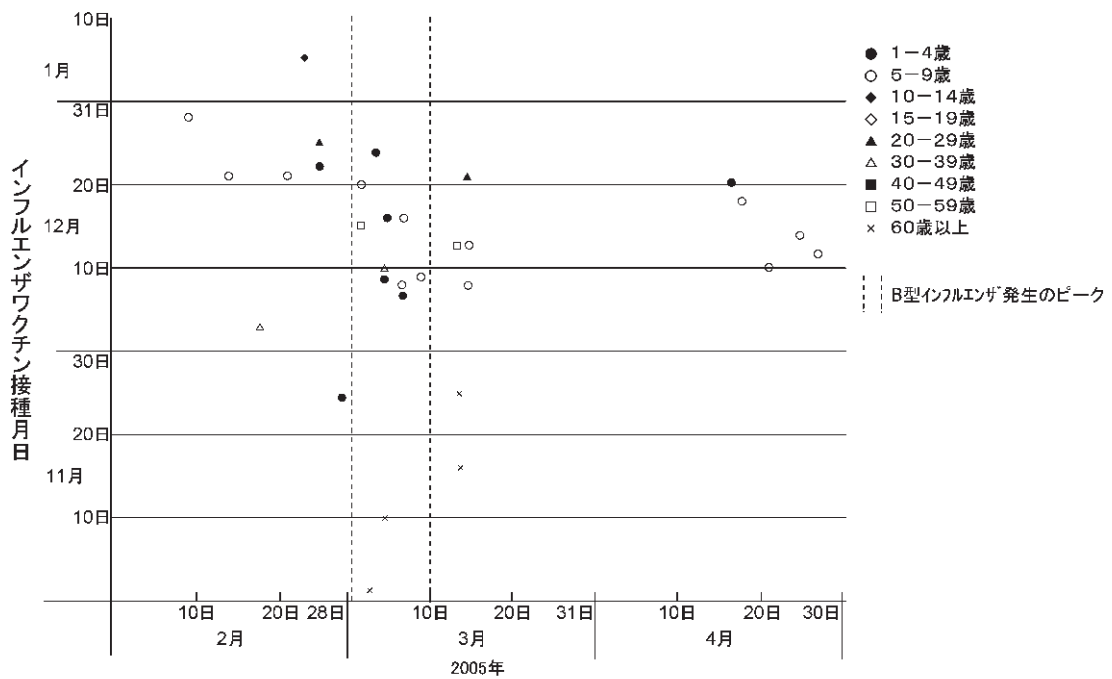
インフルエンザに関する対策は, 1990 年代まではワクチンによる予防と対症療法による治療であったが, 2000 年代に入りインフルエンザ抗原検出試薬による迅速な診断, 抗ウイルス薬による治療が加わり, さらに総合的に行えるようになった<sup>5)</sup>。総合対策が広く実施されるようになった 2000/01 年シーズンからの流行実態を把握, 解析することは, 今後のインフルエンザ対策をさらに効果的に進めるうえで重要である。

当医院で臨床症状と抗原検出試薬による迅速診断法を用いてインフルエンザウイルス感染症と判断された患者を対象として, 5 シーズン (2000/01 年~2004/05 年) のインフルエンザ流行状況を調べた。最も流行規模が大きかったのは 2002/03 年, 次いで 2003/04 年, 小さかったのは 2001/02 年で



A型インフルエンザ発症月日

図 7 年齢群別ワクチン接種者の A 型インフルエンザ発生状況 (2004/05 年シーズン)



B型インフルエンザ発症月日

図 8 年齢群別ワクチン接種者の B 型インフルエンザ発生状況 (2004/05 年シーズン)

あった。この2002年では春までに一度終息したようにみえたが、6月に集団発生が起きた。対象患者の年齢は14歳以下の年齢層が45.2~78.3%を占めていた。流行ウイルスは2000/01年と2001/02年シーズンではAH 1型、AH 3型、B型の3種類による混合流行、その後の3シーズン(2002/03年、2003/04年、2004/05年)はAH 3型とB型の2種類によるインフルエンザであった。分離株の抗原性について分析した結果、2シーズン(2000/01年、2001/02年)に分離されたAH 1型はワクチン株の抗原性とは変異が認められなかった。AH 3型では2002/03年シーズンにワクチン株とは抗原性がずれた株が出現し始め、次の2003/04年シーズンはほとんどの分離株がワクチン株とは合致しなかった。この変異株によって大きい流行に至ったと考えられる。2004/05年シーズン用のワクチン株は変更され、分離された株はワクチン株に近い株であった。B型には遺伝的に異なる2系統、すなわち山形系統株とビクトリア系統株があるが、2000/01年には山形系統株、2001/02年、2002/03年ではほとんどがビクトリア系統株、さらに2004/05年には山形系統株による流行となった。このためワクチン株と流行株が不一致だったシーズンも発生した。以上の当医院で観察したインフルエンザ発生状況は、全国の情報を集約した感染症発生動向調査の結果とほぼ一致し<sup>6-9)</sup>、本調査の解析結果は信頼性の高いものと考えられる。

1990年代ではAH 3型ウイルスによる流行が主流を占めた。その間にAH 1型による流行が数年おきに加わり、あるいはB型による流行が隔年ごとにAH 3型流行の後に引き続いて発生する傾向がみられ、1種類のウイルスによる単独流行または2種類のウイルスによる混合流行であった<sup>10)</sup>。今回調べた2000/01年シーズンからの5年間ではAH 3型は毎年流行したが、1種類のウイルスによる単独流行はほとんどなく2~3種類による混合流行であったことは注目される。地域の感染症の流行には病原体、宿主、環境(自然、社会)の三要因が大きく関与している<sup>11)</sup>といわれているが、これらの観点から近年混合流行が続くことに関して検討すると次のようなことが推察される。① AH 3型、B型の流行株がワクチン株と異なる

シーズンがあった。すなわちAH 3型では2002/03年と2003/04年シーズンにワクチン株とは抗原性のずれた株が出現、B型では1990年代は山形系統株だったのが2000年代に入りビクトリア系統株も加わり、2系統株が入れ替わったり、混在したりした。② 集団免疫度が低い状況のなかで流行期に入る。インフルエンザ流行前の住民抗体保有状況調査報告によると、特に住民のB型に対する抗体保有率は低い状況である<sup>6-9,12)</sup>。③ 患者は早期診断、抗ウイルス薬による治療により体内でのウイルス増殖が抑制されて抗体産生が弱い可能性もある<sup>9)</sup>。以前の流行(1990年代まで)では高い抗体価の保有者も多く含まれた状況のもと集団免疫度が高くなり流行が終息となったのが、上記のような病原体と宿主の要因が複雑に絡み、近年は集団免疫度があまり高くない状況のなかで環境要因(気温、湿度、生活環境)も関与して春には流行が終息方向に向かう。しかしながら、季節はずれの6月にインフルエンザの集団発生したケースや他の地域での散发例などからウイルスが潜在している可能性が示唆され、そして次シーズンにまた混合流行の発生につながったのかもしれない。混合流行によって1シーズン中に1回の罹患だけですすまず、数回の罹患になりかねない。迅速診断キットでA型、B型両方陽性の患者が認められ、2001/02年シーズンの1患者からAH 3型とB型ウイルスが同時に分離された<sup>4)</sup>。

2003/04年と2004/05年シーズンの患者についてワクチン歴を調べた結果、ワクチン接種歴ありの患者が多いことが判明した。特に1~9歳の年齢層の患者には他の年齢層に比べて高い比率でワクチン接種者がいた。2004/05年では1~4歳の年齢層におけるA型患者のうち70%(27例中19例)がワクチンを接種していた。全体でも2003/04年はA型患者の21.4%、2004/05年はA型患者の43.8%、B型患者の33.8%がワクチンを接種していた。低年齢層の患者の中に接種歴を有する者が多かったのは、インフルエンザウイルスの感染既往が少なく、ワクチン接種による抗体応答が弱いため、また各年齢層の地域全体(母集団)のワクチン接種率がわからないが、当医院でのワクチン接種状況(表4)から判断すると1~9歳の年齢層

はワクチン被接種者人数が多いためなどの可能性が推論される。

ワクチンの有効性はワクチン株と流行株の抗原性の差に大きく左右されるとみられている。しかし、A型の流行株は2003/04年ではワクチン株とは抗原性のずれが認められ、2004/05年ではワクチン株に近い株であったにもかかわらず、2004/05年のワクチン接種歴ありの患者割合が2003/04年より有意に高い( $\chi^2=28.96$ ,  $n=522$ ,  $p<0.01$ )という結果であった。またワクチン接種歴有無により症状に有意差はなく、早い時期でのワクチン接種による抗体価減衰による感染の可能性もデータからはつかめなかった。ワクチンの効果については接種群と非接種群の追跡調査による感染率や症状の比較、あるいは接種者の免疫応答など長年いろいろ検討がなされ、ワクチン効果についてはさまざまな見解が報告されている<sup>5,13-17</sup>。廣田ら<sup>18,19</sup>はワクチンの有効性の評価に関する疫学研究の手法について報告し、その中で接種群と非接種群での感染率の差を基にして相対危険度あるいは有効率を算出している。ただし、条件として最流行期間に限定、厳しい疾病定義、流行規模が比較的大きなシーズンで実施することを上げている。今回のわれわれの調査は接種群と非接種群を設定しての追跡調査を実施しておらず、流行期に当医院の近隣地域住民の外来患者を対象として実施した。したがって、ワクチン接種者のインフルエンザ防止率、ワクチン未接種者の罹患率、またワクチンの有効率などについて明らかにできない。しかしながら、インフルエンザ抗原検出試薬を用いて診断した患者についてのみワクチン接種歴調査を行い、誤診断の患者が含まれる率は少なく、当医院での2年間の調査において、このようにワクチン接種ありの患者が多いことは問題であると考えられる。なお、今回の調査では詳細に解析しなかったが、2002/03年シーズンの患者の中でワクチン接種者が占める割合は、A型罹患患者では12% (250例中31例)、そのうち1~4歳群が27% (60例中16例)、5~9歳群が18% (44例中8例)、B型罹患患者では9% (505例中43例)、そのうち1~4歳群が22% (37例中8例)、5~9歳群が9% (127例中12例)であり、2003/04年、2004/

05年シーズンより接種歴を有する患者数は少なかった。河合ら<sup>20</sup>の2001/02、2002/03、2003/04年シーズンにおけるAH3型ワクチンの有効率の推移を調査した結果、有効率はおおの68.1%、66.6%、29.9% (全年齢)で、2003/04年シーズンは低かったと報告している。本調査の結果はインフルエンザ総合対策の要の一つである予防に関していっそう検討の必要性を示唆し、現行ワクチンの改良、次に流行する株の予測とワクチン株の適確な選定、血中抗体だけでなく気道粘膜への局所抗体の産生されるワクチンなどが望まれる。

A型インフルエンザウイルスは、過去において10年から40年の間隔で抗原の不連続変異による新型ウイルスが出現しており<sup>21</sup>、一方、トリインフルエンザウイルスがヒトに感染する例が起きている<sup>21,22</sup>ことなどからも新型ウイルスの出現が現在非常に懸念されている。インフルエンザの流行予測はより複雑になり、新型ウイルスによる大流行に対処するためにもインフルエンザ患者の実態把握を今後も継続し、解析していかなければならないと考える。

(謝辞：インフルエンザウイルス標準抗原と抗血清を分与された国立感染症研究所、本調査にあたりご協力いただきました富山県厚生部、砺波厚生センターの関係各位に深謝いたします。)

(本稿の内容の一部は2003年11月に第35回日本小児感染症学会で発表した。)

## 文 献

- 1) 三田村敬子, 他: 感染症誌 72: 883-889, 1998
- 2) 三田村敬子, 他: 医学と薬学 46: 421-425, 2001
- 3) 菅谷憲夫: ウイルス 55: 111-114, 2005
- 4) 正木明夫, 他: 小児感染免疫 15: 199-205, 2003
- 5) 木村三生夫, 他: 臨床とウイルス 32: 251-265, 2004
- 6) 感染研感染症情報センター: 病原微生物検出情報 22: 309-312, 2001
- 7) 感染研感染症情報センター: 病原微生物検出情報 23: 307-310, 2002
- 8) 感染研感染症情報センター: 病原微生物検出情報 24: 281-291, 2003
- 9) 感染研感染症情報センター: 病原微生物検出情報

- 報 25 : 278-284, 2004
- 10) 奥野良信 : 小児感染免疫 13 : 355-358, 2001
- 11) 石井慶蔵 : ウイルス学(植竹久雄編). 理工学社, 東京, 1982, 232-252
- 12) 感染研感染症情報センター : 病原微生物検出情報 25 : 332-333, 2004
- 13) 佐久間孝久, 他 : 小児感染免疫 13 : 119-131, 2001
- 14) 佐久間孝久, 他 : 小児感染免疫 13 : 133-147, 2001
- 15) 大熊和行, 他 : 小児感染免疫 16 : 11-20, 2004
- 16) 武岡宏明, 他 : 臨床とウイルス 33, 第 46 回日本臨床ウイルス学会抄録集 : S 87, 2005
- 17) 佐野 正, 他 : 小児感染免疫 14 : 358-363, 2002
- 18) 廣田良夫, 他 : 感染症学雑誌 68 : 1293-1304, 1994
- 19) 廣田良夫 : 公衆衛生研究 48 : 308-313, 1999
- 20) 河合直樹, 他 : インフルエンザ 6 : 231-237, 2005
- 21) 山崎修道 : 臨床とウイルス 25 : 349-371, 1997
- 22) 八田正人, 他 : ウイルス 55 : 55-62, 2005

(受付 : 2005 年 11 月 4 日, 受理 : 2006 年 1 月 6 日)

\* \* \*