

原著

当医院における最近3シーズン
(2005/06~2007/08) のインフルエンザ発生状況*正木 明 夫¹⁾ 堀 元 栄 詞²⁾ 松 浦 久 美 子³⁾ 滝 澤 剛 則²⁾

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、2005/06~2007/08年までの3シーズンとも3種類のウイルス(AH1型, AH3型, B型)による混合流行であった。2005/06年シーズンはAH3型が主流を占め、2006/07年シーズンはAH3型とB型の同時流行であり、2007/08年シーズンはAH1型が主流を占めた。AH1型分離株では2007/08年にワクチン株との抗原性のずれ(ホモHI価と8倍以上の差)が著明であった。AH3型分離株では2006/07年にワクチン株との抗原性のずれが目立った。B型では2005/06年、2007/08年にワクチン株とは系統の異なる株が分離された。また、3シーズン中のインフルエンザ罹患者におけるワクチン接種および非接種を調査したところ、ワクチン株と分離株の抗原性が類似したシーズンにおいてもウイルス分離者の24~50%にワクチン接種者が認められた。

はじめに

現在、インフルエンザウイルス感染症はインフルエンザワクチン接種による予防、抗原検出迅速診断法によるほぼ確実な診断、抗ウイルス薬(アマンタジンやノイラミニダーゼ阻害薬)での適切な治療ができる疾患となった^{1,2)}。患者の重症化を防ぎ、特に高齢者における発病や死亡が軽減された³⁾。しかしながら、インフルエンザの流行やその合併症はまだ毎年のように発生している。さらに治療薬としてのノイラミニダーゼ阻害薬の適応が制限されており、耐性株の頻度の増加が報告さ

れ^{1,2)}、新薬の開発が望まれる。

筆者らは、先に正木医院における2000/01~2004/05年までの5シーズンのインフルエンザ発生状況について疫学的、ウイルス学的な解析とワクチン接種による予防について言及してきた⁴⁾。引き続き、今回はその後の2005/06~2007/08年までの3シーズンにおけるインフルエンザ流行において、主として患者の発生状況(ワクチン接種歴を含む)や患者からの分離株の抗原性について検討を行った。

* Epidemiological and virological investigation on influenza during three seasons (2005/06~2007/08) in a pediatric clinic

Key words : インフルエンザ, 患者発生状況, 分離株の抗原性, ワクチン接種歴

1) 正木医院 Akio Masaki

〔〒939-1654 南砺市福光 956-5〕

2) 富山県衛生研究所 Eiji Horimoto, Takanori Takizawa

3) 元 富山県衛生研究所 Kumiko Matsuura

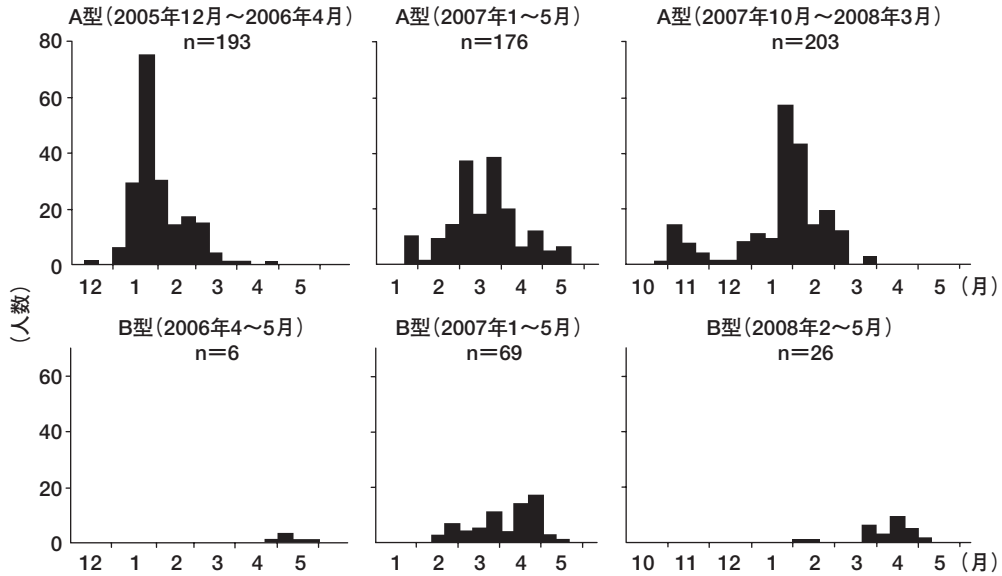


図 1 最近 3 シーズンの月別インフルエンザ発生状況

I. 対象と方法

1. 対象

2005/06 年 (2005 年 12 月～2006 年 5 月), 2006/07 年 (2007 年 1～5 月), および 2007/08 年 (2007 年 10 月～2008 年 5 月) の 3 シーズンに正木医院を受診した患者のうち, 2005/06 年シーズンではクイック S インフル A・B 「生研」, 2006/07 年と 2007/08 年シーズンではクイック Ex-Flu 「生研」による迅速診断法で, インフルエンザ A 型または B 型と診断された患者を対象とした. 対象患者数は 2005/06 年では 199 例, 2006/07 年では 245 例, 2007/08 年では 229 例であり, 合計 673 例であった.

2. 方法

(1) 対象患者についての月別発生状況, 年齢群別発生状況, ワクチン接種歴調査を行った.

(2) 対象患者 673 例のうち 159 例の鼻腔拭い液を採取し, 計 153 株 (分離率 96.2%) のインフルエンザウイルスを分離した. 分離と同定は富山県衛生研究所で実施し, 分離には MDCK 細胞を用い, 国立感染症研究所 (以下, 感染研) からシーズンごとに配布される標準抗原と標準抗血清を用いて, 赤血球凝集抑制 (HI) 試験で同定した. ウイルス

分離, HI 試験は「感染症流行予測調査事業検査術式 (平成 14 年発行)」に従って行った⁵⁾. 血清希釈倍数 10 倍を最低希釈倍数とした. 次に分離株 (153 株) と各シーズンのワクチン株の HI 価を比較し, 抗原性の相異について検討した. 2005/06 年のワクチン株は A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/New York/55/2004 (H3N2), B/Shanghai/361/2002 (山形系統株), 2006/07 年のワクチン株は A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Hiroshima/52/2005 (H3N2), B/Malaysia/2506/2004 株 (ビクトリア系統株), 2007/08 年のワクチン株は A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1), A/Hiroshima/52/2005 (H3N2), B/Malaysia/2506/2004 株 (ビクトリア系統株) であった.

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

2005/06～2007/08 年シーズンまでの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, 分離株に対する標準抗血清 HI 価とホモ HI 価との差を図 3 に示した.

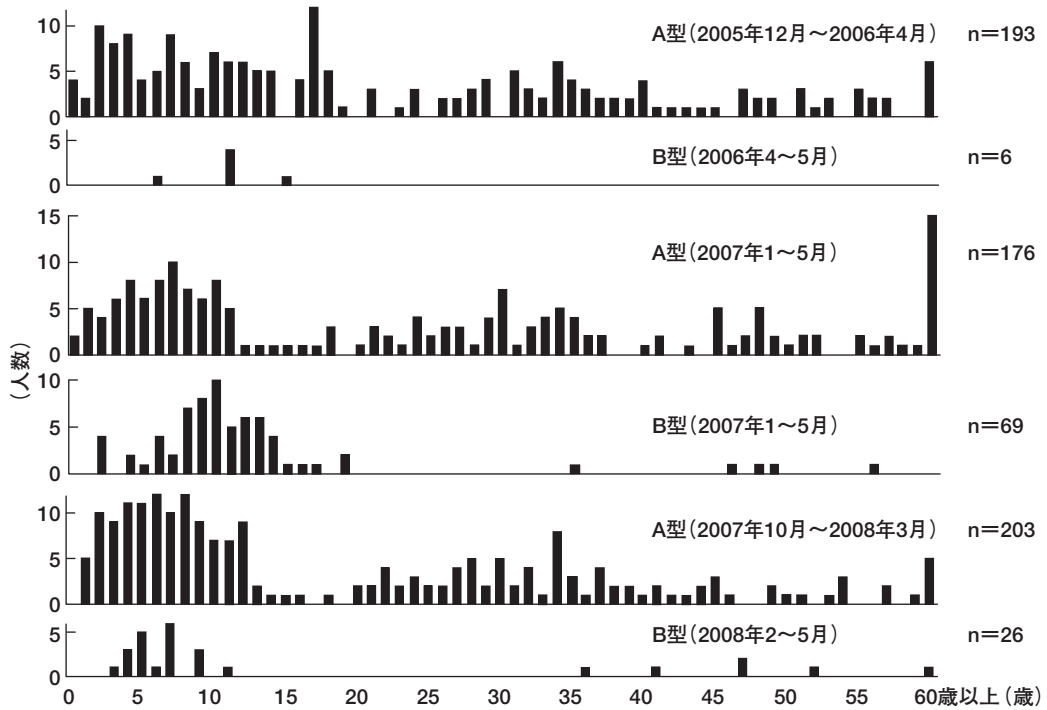


図 2 最近 3 シーズンの年齢別インフルエンザ発生状況

1) 2005/06 年シーズン

A 型患者の発生は 2005 年 12 月下旬から始まり、1 月中旬にピークを迎え 4 月下旬に終息した。B 型患者は 4 月下旬から始まり 5 月下旬で終息となった (図 1)。A 型患者 (193 例) は 0～79 歳まで分布し、1～4 歳群 (15%)、10～14 歳群 (15%) で多くみられ、19 歳以下で 58% を占めた。B 型患者 (6 例) は 6 歳 1 例、11 歳 4 例、15 歳 1 例であった (図 2)。

対象患者 199 例のうち 33 例の鼻腔拭い液についてウイルス分離を試みたところ、AH1 型が 3 検体、AH3 型が 24 検体、B 型が 6 検体より分離された。分離株に対する標準抗血清の HI 価を調べた結果 (表 1～3, 図 3), AH1 型分離株 (3 株) のうち 1 株 (33%) はワクチン株の New Caledonia 株 (H1N1) の HI 価と類似するが、他の 2 株 (66%) はホモ価より 4 倍低い HI 価を示した。AH3 型分離株 (24 株) では、ワクチン株の New York 株 (H3N2) の HI 価 (ホモ 1,280 倍) より 4 倍以上低い HI 価を示す株はみられず、全株 (100%) が

ワクチン類似株だった。B 株分離株 (6 株) に対するワクチン株の Shanghai 株 (山形系統株) 抗血清の HI 価はすべて 10 倍未満を示し、ビクトリア系統の B/Brisbane/32/2002 株抗血清には HI 価が 1,280～5,120 倍 (ホモ 640 倍) であり、分離株はビクトリア系統株に類似していた。

ウイルスが分離された患者の月別発生状況 (図 4) をみると、AH3 型は 12 月下旬～3 月初旬、AH1 型患者は 3 月中旬～4 月下旬、B 型患者は 4 月下旬～5 月下旬まで発生していたことから、AH3 型、AH1 型、B 型順の混合流行であった。

2) 2006/07 年シーズン

A 型患者の発生は 2007 年 1 月下旬から始まり 3 月初旬～下旬にわたって多く、5 月中旬に終息した。B 型患者は 1 月下旬～5 月中旬にわたって発生し、最も多かったのは 4 月下旬であった (図 1)。年齢別の患者数をみると A 型患者 (176 例) は 0～69 歳まで分布し、5～9 歳群で最も多く、14 歳以下で 41% を占めていた。また 20～39 歳群でも多く、全体の 30% であった。B 型患者 (69

表1 AH1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	AH1型ウイルス	抗血清のHI抗体価
		抗 A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
	A/New Caledonia/20/99*	640
2005/06年 (n=3)	A/Toyama/95/2006	160
	A/Toyama/101/2006	160
	A/Toyama/102/2006	320
2006/07年 (n=5)	A/Toyama/46/2007	160
	A/Toyama/47/2007	320
	A/Toyama/57/2007	160
	A/Toyama/74/2007	160
	A/Toyama/104/2007	80
シーズン	AH1型ウイルス	抗血清のHI抗体価
		抗 A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)
	A/Solomon Islands/3/2006*	320
2007/08年 (n=27)	A/Toyama/108/2007	40
	A/Toyama/109/2007	40
	A/Toyama/111/2007	10
	A/Toyama/112/2007	40
	A/Toyama/113/2007	20
	A/Toyama/115/2007	20
	A/Toyama/116/2007	20
	A/Toyama/117/2007	160
	A/Toyama/118/2007	20
	A/Toyama/126/2007	80
	A/Toyama/127/2007	80
	A/Toyama/215/2007	80
	A/Toyama/2/2008	80
	A/Toyama/3/2008	40
	A/Toyama/4/2008	40
	A/Toyama/7/2008	40
	A/Toyama/26/2008	40
A/Toyama/27/2008	40	
A/Toyama/38/2008	80	
A/Toyama/40/2008	20	
A/Toyama/41/2008	20	
A/Toyama/61/2008	40	
A/Toyama/62/2008	40	
A/Toyama/86/2008	80	
A/Toyama/95/2008	40	
A/Toyama/96/2008	80	
A/Toyama/109/2008	40	

*ワクチン株

例)は1~56歳まで分布し、10~14歳群で最も多く、14歳以下で86%を占めた(図2)。

対象患者245例のうち58例の鼻腔拭い液についてウイルス分離を試みたところ、AH1型が5検体、AH3型が25検体、B型が24検体から分離された。分離株に対する標準抗血清のHI価を調べた結果(表1~3, 図3), AH1型分離株(5株)に対するワクチン株のNew Caledonia株(H1N1)抗血清のHI価は80~320倍(ホモ640倍)であり、ワクチン株と比較して4倍低いHI価の株が3株(60%), 8倍以上低いHI価の株が1株(20%)認められた。AH3型分離株(25株)では、ワクチン株のHiroshima株(H3N2)抗血清(ホモ1,280倍)に対するHI価がホモHI価より4倍低い株は11株(44%), 8倍以上低い株が11株(44%)認められ、分離株のほぼ半数はワクチン株とは抗原性かなり変異していると判断された。B型分離株(24株)に対するワクチン株のMalaysia株抗血清のHI価は160~320倍(ホモ320倍)であり、全分離株(100%)がワクチン株(ビクトリア系統株)と類似していた。

ウイルスが分離された患者の月別発生状況(図4)をみると、AH3型患者が1月下旬~5月初旬、AH1型患者は3月初旬~5月初旬、B型患者は2月中旬~5月中旬まで発生しており、約3カ月間AH3型、AH1型、B型のほぼ同時期の混合流行であった。

3) 2007/08年シーズン

A型患者の発生は2007年10月下旬から始まり、2008年1月下旬~2月上旬にピークを迎え3月下旬に終息した。B型患者の発生は2008年2月初旬から始まり4月中旬にピークを迎え5月中旬に終息した(図1)。年齢別の患者数をみるとA型患者(203例)は1~67歳まで分布し、5~9歳群で最も多く(26%), 14歳以下の年齢群の患者が55%であった。B型患者(26例)は3~68歳まで、最も多かったのは5~9歳群であり、14歳以下の年齢群が患者の77%を占めた(図2)。

対象患者229例のうち68例の鼻腔拭い液についてウイルス分離を試みたところ、AH1型が27検体、AH3型が17検体、B型が22検体より分離された。分離株に対する標準抗血清のHI価を調べ

表 2 AH3 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	AH3 型ウイルス	抗血清の HI 抗体価	
		抗 A/New York/ 55/2004 (H3N2)	抗 A/Hiroshima/ 52/2005 (H3N2)
	A/New York/55/2004 (H3N2)*	1,280	1,280
2005/06 年 (n=24)	A/Toyama/59/2005	1,280	640
	A/Toyama/3/2006	2,560	160
	A/Toyama/4/2006	2,560	320
	A/Toyama/5/2006	2,560	320
	A/Toyama/6/2006	2,560	320
	A/Toyama/7/2006	2,560	320
	A/Toyama/8/2006	2,560	320
	A/Toyama/9/2006	640	160
	A/Toyama/43/2006	2,560	640
	A/Toyama/44/2006	1,280	320
	A/Toyama/45/2006	1,280	160
	A/Toyama/46/2006	1,280	160
	A/Toyama/47/2006	1,280	160
	A/Toyama/48/2006	640	160
	A/Toyama/49/2006	1,280	160
	A/Toyama/50/2006	1,280	320
	A/Toyama/51/2006	1,280	160
	A/Toyama/88/2006	1,280	160
	A/Toyama/89/2006	1,280	160
	A/Toyama/90/2006	1,280	320
	A/Toyama/91/2006	1,280	320
	A/Toyama/92/2006	1,280	640
	A/Toyama/93/2006	1,280	160
	A/Toyama/94/2006	1,280	320
	A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)*		1,280
2006/07 年 (n=25)	A/Toyama/6/2007		640
	A/Toyama/8/2007		160
	A/Toyama/14/2007		320
	A/Toyama/15/2007		320
	A/Toyama/16/2007		320
	A/Toyama/25/2007		320
	A/Toyama/26/2007		320
	A/Toyama/36/2007		160
	A/Toyama/37/2007		640
	A/Toyama/45/2007		320
	A/Toyama/48/2007		160
	A/Toyama/49/2007		160
	A/Toyama/58/2007		160
A/Toyama/59/2007		160	
A/Toyama/75/2007		160	
A/Toyama/76/2007		320	
A/Toyama/77/2007		160	
A/Toyama/78/2007		160	
A/Toyama/97/2007		160	
A/Toyama/98/2007		320	
A/Toyama/99/2007		320	
A/Toyama/100/2007		640	
A/Toyama/101/2007		160	
A/Toyama/102/2007		320	
A/Toyama/103/2007		320	

シーズン	AH3 型ウイルス	抗血清の HI 抗体価	
		抗 A/Hiroshima/ 52/2005 (H3N2)	
	A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)*	640	
2007/08 年 (n=17)	A/Toyama/128/2007	320	
	A/Toyama/148/2007	320	
	A/Toyama/149/2007	320	
	A/Toyama/150/2007	320	
	A/Toyama/164/2007	640	
	A/Toyama/175/2007	160	
	A/Toyama/203/2007	1,280	
	A/Toyama/204/2007	640	
	A/Toyama/205/2007	640	
	A/Toyama/206/2007	640	
	A/Toyama/207/2007	160	
	A/Toyama/8/2008	640	
	A/Toyama/9/2008	320	
	A/Toyama/24/2008	320	
	A/Toyama/25/2008	40	
	A/Toyama/39/2008	320	
	A/Toyama/110/2008	160	

* ワクチン株

た結果 (表 1~3, 図 3), AH1 型分離株 (27 株) に対するワクチン株の Solomon Islands 株 (H1N1) 抗血清の HI 価は 10~160 倍 (ホモ 320 倍) であり, 1 株 (4%) のみが 160 倍で, ホモ HI 価より 4 倍低い株が 7 株 (26%), 8 倍以上株が 19 株 (70%) 認められ, 分離株の大半がワクチン株の抗原性と大きく変異していると判断された. AH3 型分離株 (17 株) では, ワクチン株の Hiroshima 株 (H3N2) 抗血清 (ホモ 640 倍) に対する HI 価がホモ HI 価より 4 倍低い株は 3 株 (18%), 8 倍以上低い株は 1 株 (6%) のみであり, 多くの株 (76%) の抗原性はワクチン株に類似していた. B 型分離株 (22 株) に対するワクチン株の Malaysia 株 (ビクトリア系統株) 抗血清の HI 価は, すべて 10 倍未満を示した. 一方, B/Shanghai/360/2002 株 (山形系統株) 抗血清に対する HI 価は 40~320 倍 (ホモ 320 倍) であり, 2 株 (9%) はホモ HI 価より 8 倍以上低く, 残り 20 株 (91%) は Shanghai

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/Shanghai/361/2002	抗 B/Brisbane/32/2002	抗 B/Malaysia/2506/2004
	B/Shanghai/361/2002*	320	—	—
	B/Brisbane/32/2002**	—	640	—
	B/Malaysia/2506/2004*	—	—	320
2005/06 年 (n=6)	B/Toyama/4/2006	—	5,120	—
	B/Toyama/5/2006	—	1,280	—
	B/Toyama/6/2006	—	1,280	—
	B/Toyama/7/2006	—	1,280	—
	B/Toyama/8/2006	—	2,560	—
	B/Toyama/9/2006	—	1,280	—
2006/07 年 (n=24)	B/Toyama/7/2007	—	—	160
	B/Toyama/11/2007	—	—	160
	B/Toyama/12/2007	—	—	160
	B/Toyama/13/2007	—	—	160
	B/Toyama/19/2007	—	—	160
	B/Toyama/35/2007	—	—	160
	B/Toyama/36/2007	—	—	320
	B/Toyama/37/2007	—	—	320
	B/Toyama/38/2007	—	—	320
	B/Toyama/39/2007	—	—	320
	B/Toyama/47/2007	—	—	160
	B/Toyama/48/2007	—	—	160
	B/Toyama/49/2007	—	—	160
	B/Toyama/50/2007	—	—	160
	B/Toyama/51/2007	—	—	160
	B/Toyama/52/2007	—	—	160
	B/Toyama/53/2007	—	—	160
	B/Toyama/71/2007	—	—	320
	B/Toyama/72/2007	—	—	320
	B/Toyama/73/2007	—	—	320
	B/Toyama/74/2007	—	—	160
	B/Toyama/75/2007	—	—	320
	B/Toyama/76/2007	—	—	320
	B/Toyama/78/2007	—	—	320
2007/08 年 (n=22)	B/Toyama/1/2008	40	—	—
	B/Toyama/3/2008	40	—	—
	B/Toyama/14/2008	320	—	—
	B/Toyama/15/2008	320	—	—
	B/Toyama/16/2008	320	—	—
	B/Toyama/24/2008	160	—	—
	B/Toyama/25/2008	320	—	—
	B/Toyama/26/2008	320	—	—
	B/Toyama/27/2008	320	—	—
	B/Toyama/28/2008	320	—	—
	B/Toyama/29/2008	320	—	—
	B/Toyama/30/2008	320	—	—
	B/Toyama/31/2008	320	—	—
	B/Toyama/32/2008	320	—	—
	B/Toyama/33/2008	320	—	—
	B/Toyama/39/2008	320	—	—
	B/Toyama/40/2008	320	—	—
	B/Toyama/41/2008	320	—	—
	B/Toyama/42/2008	320	—	—
	B/Toyama/43/2008	320	—	—
	B/Toyama/44/2008	320	—	—
	B/Toyama/46/2008	320	—	—

B/Shanghai/361/2002：山形系統株， B/Brisbane/32/2002， B/Malaysia/2506/2004：ビクトリア系統株

*：ワクチン株 **：ワクチン類似株 —：HI 抗体価<10

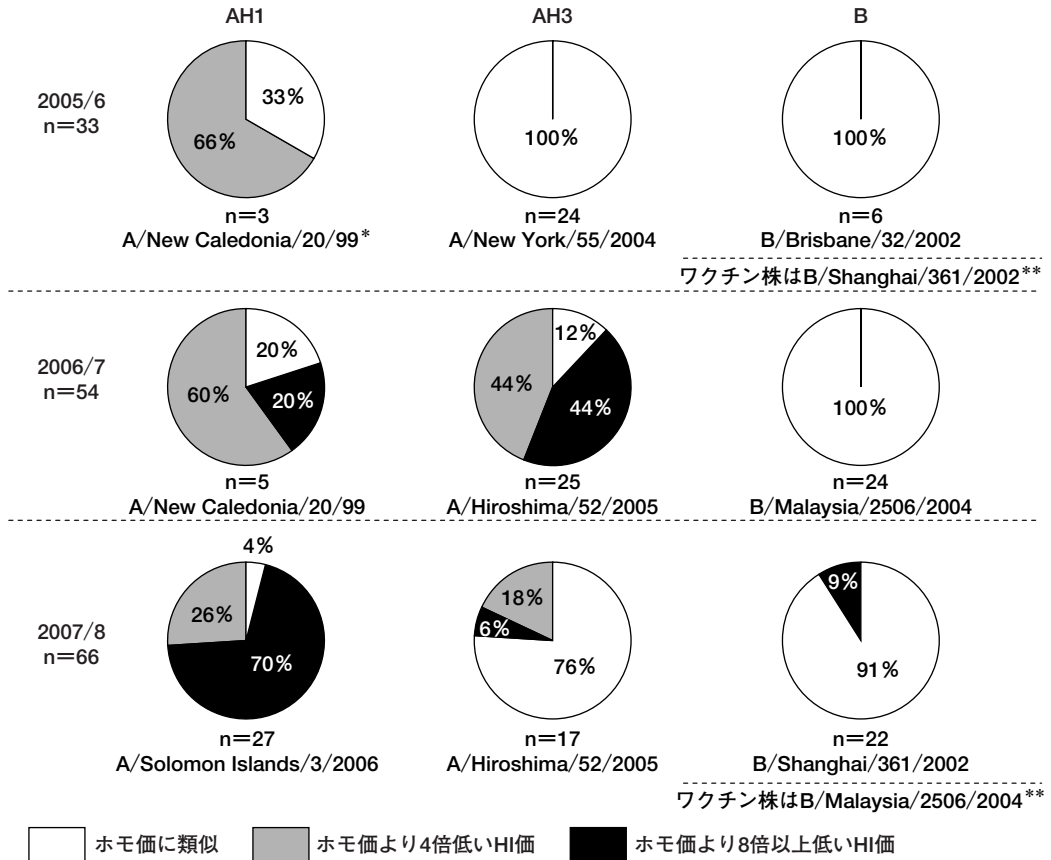


図3 2005/06, 2006/07, 2007/08 シーズン分離株の抗原性 (ホモ価に対する HI 価) の概要
 *標準株抗血清 **ワクチン株 B/Shanghai/361/2002, B/Malaysia/2506/2004 株の抗血清には全分離株が HI 価<10 を示した。

株と類似した HI 価を示した。このことより、B 型の流行株はワクチン株の系統株でなく山形系統株であることが示唆された。

ウイルスが分離された患者の月別発生状況 (図 4) をみると、AH1 型患者は 10 月下旬に発生して 11 月初旬にピークを迎えた後、いったんは終息したかにみえた。だが 12 月下旬より再び発生して次年の 1 月初旬にピークを迎え、2 月下旬に終息する 2 峰性の流行を示した。AH3 型患者は、11 月中旬から発生して 12 月下旬にピークを迎え 3 月中旬終息した。B 型患者は、2 月初旬より発生して 3 月中旬～4 月中旬がピークで、5 月初旬に終息した。インフルエンザの発生は約 7 カ月間と長期間にわたる AH1 型, AH3 型, B 型順の混合流行であった。

4) 3 シーズン間での同一人のインフルエンザ罹患状況

この 3 シーズン間に、同一人が隔年あるいは連続シーズンにわたりインフルエンザウイルスに罹患した症例を調べたところ、同一人が隔年 2 回にわたり罹患した例が 3 例 (A 型のみ 2 例, A と B 型 1 例)、連続シーズン 2 回罹患が 30 例 (A 型 2 回罹患が 7 例, A と B 型罹患が 23 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 2007/08 年シーズンに 6 例認められた。これら 39 例のうちワクチン接種者は 12 例であった。

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

当医院においてインフルエンザワクチンを接種

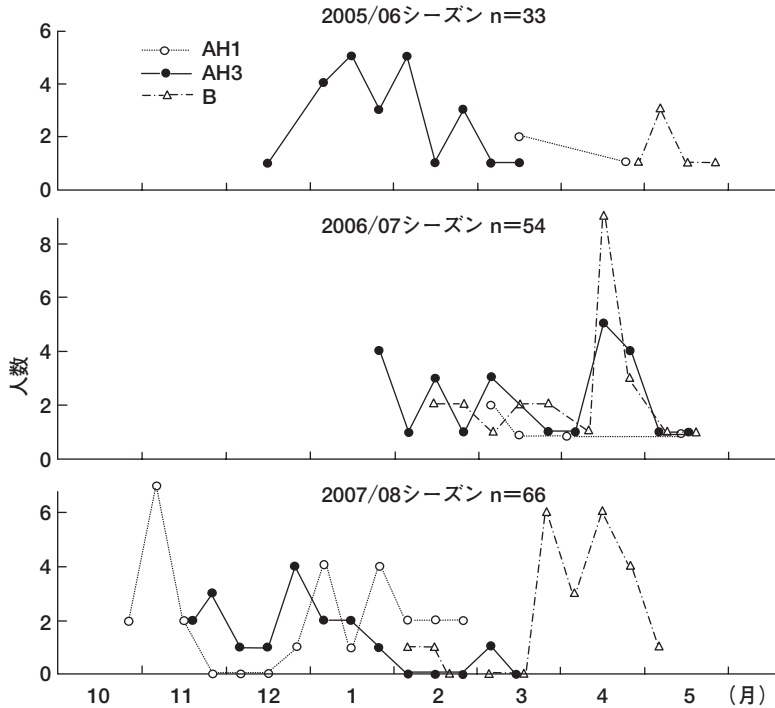


図4 各シーズンのインフルエンザ AH1, AH3, B 型月別分離状況

した人数は、表4に示すようであった。年齢群別に接種者数をみると、1回接種は60歳以上と30～39歳群に多く、2回接種は1～14歳群と30～39歳群に多かった。当医院で迅速診断法によりインフルエンザと診断された患者についてワクチン接種歴を調査した結果、A型およびB型患者についてシーズン別、年齢群別にワクチン非接種者と接種者の罹患状況を表5、6に示した。

2005/06年シーズンではほとんどの患者がA型患者(193例)であり、そのうちワクチン非接種は132例(68%)、ワクチン1回接種21例(11%)、2回接種40例(21%)であった。B型患者数は6例と少ないが、全員がワクチンを接種していた。2006/07年シーズンではA型患者176例のうちワクチン非接種116例(66%)、ワクチン1回接種31例(18%)、2回接種29例(16%)であった。一方、B型患者69例のうちワクチン非接種は42例(61%)、ワクチン1回接種4例(6%)、2回接種23例(33%)であった。2007/08年シーズンではA型患者203例のうちワクチン非接種は130例(64%)、ワクチン1回接種24例(12%)、2回接

種49例(24%)であった。B型患者は26例と少なかったが、ワクチン接種(18例)が非接種(8例)より多かった。

これらの患者のうち159例についてはウイルス分離を試み、ウイルスが分離された153例のワクチン接種歴をみると、2005/06年シーズンではAH1型分離3例中ワクチン接種者は1例、AH3型分離24例中6例、B型分離6例中6例であった。2006/07年シーズンではAH1型分離5例中ワクチン接種者は3例、AH3型分離25例中9例、B型分離24例中12例であった。2007/08年シーズンではAH1型分離27例中ワクチン接種者6例、AH3型分離17例中4例、B型分離22例中14例であった。

III. 考 察

既報³⁾の2000/01～2004/05年までの5シーズンでは2種類(AH3型とB型、3シーズン)あるいは3種類(AH1型、AH3型、B型、2シーズン)のインフルエンザウイルスによる混合流行であったが、今回調査した2005/06～2007/08年シー

表 4 当医院におけるシーズン別、年齢別インフルエンザワクチン接種者数

シーズン	2005/06 年シーズン		2006/07 年シーズン		2007/08 年シーズン	
接種年月 接種回数 年齢(歳)	1 回 人数	2 回 人数	1 回 人数	2 回 人数	1 回 人数	2 回 人数
0	1	23	3	11	4	8
1~4	21	183	25	158	25	173
5~9	10	237	19	219	36	236
10~14	5	150	20	132	23	149
15~19	18	101	22	75	21	71
20~29	17	54	20	37	34	42
30~39	23	140	38	120	69	126
40~49	11	104	27	79	44	100
50~59	12	108	16	90	26	96
60 以上	509	77	483	92	511	113
計	627	1,177	673	1,013	793	1,114
	1,804		1,686		1,907	

ズンでは、3 シーズンとも 3 種類のウイルス (AH1 型, AH3 型, B 型) による混合流行であった。これまでの調査より、2000 年以前では 1 種類のウイルスによる単独流行のシーズンもあったのが、最近の流行は 3 種類のウイルスによる混合流行が続き、冬季~春季まで長期間インフルエンザが発生する傾向にあることが推測される。

当医院の患者からの分離株について、感染研で集計、解析した全国の分離株と比較を試みると以下のものであった。2005/06 年シーズンでは、全国の分離株 (5,246 株) のうち AH3 型が全分離株の 65%、次いで AH1 型が 25%、B 型が 10% であった⁶⁾。当医院での分離株 (33 株) のうち、AH3 型が 73%、AH1 型が 9%、B 型が 18% で AH3 型が流行の主流を占め、ほぼ全国の流行状況と同じであった。2006/07 年シーズンでは、全国の分離株 (4,836 株) うち AH3 型が 47%、B 型が 41% を占め、AH1 型は 12% であった⁷⁾。当医院でも、分離株 (54 株) のうち AH3 型 46%、B 型 44%、AH1 型 9% で全国の流行状況とほぼ一致していた。

2007/08 年シーズンでは全国の分離状況はまだ報告されていないが、2008 年第 15 週までの報告⁸⁾ では、AH1 型が 3,484 株 (89%) で大部分を占め、AH3 型 276 株 (7%)、B 型 170 株 (4%) であっ

た。当医院での分離株 (66 株) のうち AH1 型 41%、AH3 型 26%、B 型 33% であり、AH1 型の流行が主流だったことは全国の流行状況と類似していた。

感染研で行われた抗原解析によると、2005/06 年シーズン⁶⁾ では、AH1 型の全国分離株 (1,336 株) のうち 94% はワクチン株の A/New Caledonia/20/99 株と抗原性が類似していたが、抗原変異株も少数みられ、その株は HA 蛋白の抗原領域 B にあたる 140 番目のアミノ酸がグルタミン酸 (K140E) へ置換していた。当医院における AH1 型分離株のうちホモ HI 価より 4 倍低い HI 価の株 (66%) は、その抗原変異株である可能性が考えられる。AH3 型の全国分離株 (238 株) のうち 67% は、ワクチン株の A/New York/55/2004 のホモ HI 価より 4~8 倍低い HI 価を示した A/Wisconsin/67/2005 株と A/Hiroshima/52/2005 株に対するフェレット感染血清とよく反応し、流行の主流はこれら 2 株 (変異株) と類似しているとされた。しかし、当医院での AH3 型分離株は、すべて A/New York/55/2004 とほぼ同じ HI 価を示したため、ワクチン株と類似していたと考えられる。B 型の全国分離株 (510 株) では、ワクチン株の B/Shanghai/36/2002 (山形系統株) 抗血清とは反応せず、B/Malaysia/2506/2004 (ビクトリア系統株) と遺伝的に類似している B/Hiroshima/1/2005 株に対す

表 5 年齢群別ワクチン非接種および接種者の A 型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)	ワクチン非接種者数 (人)	ワクチン接種者数 (人)	
					1 回	2 回
2005/06	A 型	0	4	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)
		1~4	29	10 (34%)	3 (10%)	16 (55%)
		5~9	27	19 (70%)	2 (7%)	6 (22%)
		10~14	29	18 (62%)	1 (3%)	10 (34%)
		15~19	23	22 (96%)	0 (0%)	1 (4%)
		20~29	17	11 (65%)	5 (29%)	1 (6%)
		30~39	29	21 (72%)	6 (21%)	2 (7%)
		40~49	16	12 (75%)	2 (12%)	2 (12%)
		50~59	13	12 (92%)	0 (0%)	1 (8%)
		60 以上	6	4 (67%)	1 (17%)	1 (17%)
	計	193	132 (68%)	21 (11%)	40 (21%)	
2006/07	A 型	0	2	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
		1~4	23	11 (48%)	6 (26%)	6 (26%)
		5~9	31	12 (39%)	7 (23%)	12 (39%)
		10~14	16	11 (69%)	3 (19%)	2 (12%)
		15~19	6	3 (50%)	1 (17%)	2 (33%)
		20~29	24	18 (75%)	4 (17%)	2 (8%)
		30~39	28	24 (86%)	3 (11%)	1 (4%)
		40~49	19	14 (74%)	3 (16%)	2 (10%)
		50~59	12	11 (92%)	0 (0%)	1 (8%)
		60 以上	15	10 (67%)	4 (27%)	1 (7%)
	計	176	116 (66%)	31 (18%)	29 (16%)	
2007/08	A 型	0	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		1~4	34	19 (56%)	5 (15%)	10 (29%)
		5~9	54	24 (44%)	7 (13%)	23 (43%)
		10~14	26	14 (54%)	2 (8%)	10 (38%)
		15~19	3	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)
		20~29	27	27 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
		30~39	32	24 (75%)	5 (16%)	3 (9%)
		40~49	13	11 (85%)	0 (0%)	2 (15%)
		50~59	9	8 (89%)	1 (11%)	0 (0%)
		60 以上	5	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)
	計	203	130 (64%)	24 (12%)	49 (24%)	

() は A 型インフルエンザ患者のなかでワクチン歴有無の人が占める割合 (%)

る抗フェレット血清とよく反応した。当医院でも、B 型分離株はすべて山形系統株抗血清とは反応せず、ビクトリア系統株 (B/Brisbane/32/2002) 抗血清と反応した。

次いで 2006/07 年シーズン⁷⁾では、AH1 型の全国分離株 (576 株) の半数以上がワクチン株の A/New Caledonia/20/99 と抗原性が類似していたが、シーズン後半には A/Solomon Islands/3/2006, A/

Fukushima/141/2006, および A/Fukushima/97/2006 に代表される変異株が主流を占め、変異株のほとんどは前シーズンに少数存在していた変異株と同じ部位のアミノ酸置換、すなわち HA 蛋白の抗原領域 B にあたる 140 番目のアミノ酸がグルタミン (K140E) へ置換していた。当医院でも AH1 型分離株は、HI 価で A/New Caledonia/20/99 に類似した株が 20%、4 倍低い HI 価を示した株 60%、

表 6 年齢群別ワクチン非接種および接種者の B 型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)	ワクチン非接種者数 (人)	ワクチン接種者数 (人)	
					1 回	2 回
2005/06	B 型	0	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		1~4	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		5~9	1	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
		10~14	4	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)
		15~19	1	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
		計	6	0 (0%)	1 (17%)	5 (83%)
2006/07	B 型	0	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		1~4	6	3 (50%)	0 (0%)	3 (50%)
		5~9	22	12 (55%)	3 (14%)	7 (32%)
		10~14	31	21 (68%)	0 (0%)	10 (32%)
		15~19	5	3 (60%)	0 (0%)	2 (40%)
		20~29	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		30~39	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
		40~49	3	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
		50~59	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
		60 以上	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
計	69	42 (61%)	4 (6%)	23 (33%)		
2007/08	B 型	0	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		1~4	4	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)
		5~9	15	2 (13%)	1 (7%)	12 (80%)
		10~14	1	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
		15~19	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		20~29	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		30~39	1	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
		40~49	3	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
		50~59	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
		60 以上	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
計	26	8 (31%)	3 (12%)	15 (58%)		

() は B 型インフルエンザ患者のなかでワクチン歴有無の人が占める割合 (%)

8 倍以上低い株 20% で、かなり多くの株は変異株であったと推察される。AH3 型の全国分離株 (2,785 株) のうち、解析された 240 株の約 40% はワクチン株 A/Hiroshima/52/2005 に対するフェレット感染血清とよく反応したが、残りの 60% はそのホモ HI 価から 4 倍以上の違いを示した。シーズン後半には HI 価 8 倍以上の違いを示す株が 58% を占め、当該シーズン分離株の大半は A/Hiroshima/52/2005 から抗原性が変化していることが示唆された。当医院では、AH3 型分離株のうち 12% は A/Hiroshima/52/2005 株と抗原性は類似していたが、ホモ HI 価より 4 倍低い HI 価を示

す株が 44%、8 倍低い株が 44% あり、半数以上がワクチン株の抗原性とは変化していることが示唆され、感染研の所見と類似していた。B 型の全国分離株 (1,987 株) のほとんどは、ワクチン株 B/Malaysia/2506/2004 (ビクトリア系統株) 類似と判断され、当医院での分離株も全国分離株の成績と一致した。

2007/08 年シーズンの分離ウイルスについては、まだ感染研の報告はないが、当医院の AH1 型分離株はワクチン株の A/Solomon Islands/13/2006 との抗原性の違いが明らかで、ホモ HI 価より 4 倍低い株と 8 倍以上低い株が分離株の 96% を占

め、わずかに4%がワクチン株の抗原性と類似していた。AH3型分離株の76%はワクチン株のA/Hiroshima/52/2005に類似した抗原性を示し、ホモHI価より8倍以上低いHI価を示す株は6%にすぎなかった。B型分離株の91%はB/Shanghai/361/2002(山形系統株)に類似した抗原性を示し、ワクチン株のB/Malaysia/2506/2004(ビクトリア系統株)抗血清と全く反応しなかった。今後当該シーズンにおける全国の分離株についての抗原解析が完了し、当医院における患者からの分離株の抗原性が全国の分離株の抗原性と一致するのか興味深い。

現在、わが国では、不活化ワクチンを接種して血中抗体価を上昇させることがインフルエンザ発症を防止する唯一の方法として認められている。しかし、流行ウイルスの抗原性がワクチン株と合致しない場合は効果が乏しい^{6,7)}。インフルエンザワクチン株は、感染研が中核となり、流行状況、分離ウイルスの抗原性や遺伝子解析の成績、住民の抗体保有状況などに基づいて選定されている。それでも、各シーズンでワクチン株とは抗原性の違った株やB型の系統の異なる株が流行したり、流行株とワクチン株の抗原性が類似するシーズンでもワクチン接種者が罹患している。当医院でもワクチン株と流行株が類似しても発症した患者がいた。2005/06年シーズンにAH3型が分離された24例中ワクチン接種者は6例(25%)、2007/08年シーズンでは17例中4例(24%)、また2006/07年シーズンにB型が分離された24例中12例(50%)認められた。

インフルエンザ罹患歴がなく、免疫機構が未熟な若年層で不活化ワクチン注射のみによる免疫誘導、発症阻止効果を期待できるかなどいろいろ議論されている⁹⁾。正木は1971年分泌型IgAの総説¹⁰⁾でインフルエンザ感染に際し気道分泌液に出現するインフルエンザ中和抗体はIgAであること、不活化インフルエンザワクチンを注射すると血清抗体を産生するが、気道分泌液抗体はほとんど出現しないこと、不活化インフルエンザワクチンを上気道に噴霧接種すると気道分泌液にIgA抗体が出現すること、インフルエンザ流行時に不活化ワクチンを噴霧接種した群、皮下接種した群および

ワクチンを接種しなかった群(対照群)のインフルエンザ罹患率を調べると噴霧接種群では対照群より72%低く、皮下接種群では対照群よりも27%低かったことなどを紹介した。最近、Belsheら¹¹⁾は鼻内噴霧用の低温馴化三価弱毒生ワクチン(CAIV-T)を小児に経鼻接種したところ、AH3N2型とB型インフルエンザに対して有効率は93%であったと報告している。Trenorら¹²⁾は103例の成人にCAIV-Tを経鼻接種し、三価不活化ワクチン(TIV)、対照について検討し、CAIV-Tの防禦効果は85%、TIVでは71%であり、成人でもCAIV-Tの効果をj確認している。

抗インフルエンザ薬として利用されていたタミフルは2007年3月に10歳代のインフルエンザ患者に投与中止とされた。これらのことを考えても早急な経鼻インフルエンザワクチンの開発と導入など、今後のインフルエンザ対策としてますます予防と治療の充実が望まれる。

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。

文 献

- 菅谷憲夫, 他: ワクチンをめぐる問題, インフルエンザの診断法, インフルエンザ治療, インフルエンザ診療マニュアル(金沢實, 菅谷憲夫編). 南江堂, 東京, 2001, 75-144
- 三田村敏子, 他: インフルエンザの診断と治療. ウイルス 56: 109-116, 2006
- 木村三生夫, 他: 最新のインフルエンザ対策—予防, 診断, 治療—介護老人保健施設におけるインフルエンザワクチン接種, 早期診断・早期治療成績(2001-2002)を踏まえて. 臨床とウイルス 32: 251-265, 2004
- 正木明夫, 他: 当医院における最近5シーズンのインフルエンザの発生状況. 小児感染免疫 18: 3-17, 2006
- 厚生労働省健康局結核感染症課, 国立感染症研究所感染症流行予測調査事業委員会: 感染症流行予測調査事業技式9-26, 2002
- 国立感染症研究所感染症情報センター: インフルエンザ2005/06シーズン. 病原微生物検出情報

- 27 : 293-304, 2006
- 7) 国立感染症研究所感染症情報センター：インフルエンザ 2006/07 シーズン. 病原微生物検出情報 28 : 311-322, 2007
 - 8) Infection Diseases Weekly Report Japan 10 : 2-18, 2008
 - 9) 入江 伸, 他 : 4 歳未満児における不活化インフルエンザワクチンに対する免疫応答. 感染症学雑誌 81 : 284-289, 2007
 - 10) 正木明夫 : 分泌型 IgA. 現代小児科学大系 年刊 追補 1971-a (遠城寺宗徳監修). 中山書店, 東京, 1971, 280-299
 - 11) Belshe RB, et al : The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. N Engl J Med 338 : 1405-1412, 1998
 - 12) Treanor JJ, et al : Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A(H1N1), A(H3N2), and B viruses. Vaccine 18 : 899-906, 2006

(受付 : 2008 年 9 月 4 日, 受理 : 2008 年 11 月 27 日)