

感染症流行予測調査事業 (2006-2007)

— インフルエンザ感受性調査、感染源調査及び麻疹感受性調査 —

木上 照子 江崎 久雄 渡邊 英史 石崎 徹

Epidemiological Surveillance of Vaccine-preventable Diseases in Kyoto 2006-2007

Teruko KIGAMI, Hisao ESAKI, Eiji WATANABE and Tohru ISHIZAKI

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、麻疹

key words：surveillance, sero-epidemiology, vaccine-preventable Diseases, influenza, measles

はじめに

感染症流行予測事業の目的は、集団免疫の現状把握及び病原体検索の調査を行い、各種疫学資料と合わせて検討し、予防接種事業の効果的運用を図り、さらに長期的視野に立ち総合的に疾病の流行を予測するものである。

インフルエンザは、2003年にアジアから始まった高病原性鳥インフルエンザが現在も終息の状況になく¹⁾、常に新型インフルエンザとしてヒトへの拡大感染が危惧されており、2007年には国の新型インフルエンザ対策ガイドライン²⁾が策定された。本調査はこれらの背景を踏まえて、感受性調査（ヒト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）を実施したものである。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、流行の予測を行う国の委託事業である。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。

麻疹は、わが国において、患者数は減少しているものの年間10~20万人と推計されており、また依然として小児にとって重症度の高い疾患である。最近は成人麻疹の発症が社会問題となっている³⁾ことから、抗麻疹感受性調査も国の委託を受けて実施した。

材料と方法

1. 材料

1.1 インフルエンザ及び麻疹感受性調査

2006年8月から10月にかけて公立南丹病院及び公立山

城病院において、0歳から87歳までの患者及び病院関係者から採血された血清194検体について、抗インフルエンザ抗体価及び麻疹抗体価を測定した。

1.2 インフルエンザ感染源調査

2006年10月から2007年5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された25検体、6定点医療機関のうち3医療機関（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）で採取された97検体の計122検体の咽頭ぬぐい液（うがい液又は鼻汁）についてウイルス分離及び同定を行った。

1.3 新型インフルエンザ感染源調査

（ブタからのインフルエンザウイルス分離）

新型インフルエンザ感染源調査については、2006年8月から2007年3月まで、府内で屠畜検査に供されたブタの鼻腔ぬぐい液26検体についてインフルエンザウイルスの分離を行った。

2. 方法

2.1 インフルエンザ抗体価測定

抗体価はマイクロタイター法による赤血球凝集抑制（Hemagglutination Inhibition, HI）試験により測定した^{4,5)}。用いた抗原はA/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/Hiroshima /52/2005(H3N2)、B/Shanghai/361/2002(山形系統株)及びMalaysia/2506/2002(ビクトリア系統株)で、デンカ生研製である。供試血清はReceptor Destroying Enzyme(RDE,デンカ生研)で非特異凝集抑制物質を、さらにニワトリ赤血球を用いて非特異凝集素をそれぞれ除去した。処理した血清を10倍希釈した後、25 μ lずつ2倍階段希釈した。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。

(平成19年8月31日受理)

2.2 ウイルス分離及び同定

ウイルス分離はMDCK細胞を用いた。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。同定はモルモット赤血球を用いたHI試験^{4,5)}により行い、HI反応が見られなかった検体はRT-PCR法により同定した。同定用抗血清は、国立感染症研究所(感染研)から分与された抗A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、抗A/Hirosima/52/2005 (H3N2)、

抗B/Shanghai/361/2002 (山形系統) フェレット免疫血清及び抗B/Malaysia /2506/2002 (ピクトリア系統) 羊免疫血清を用いた。これらの血清はRDE II (デンカ生研) を用いて非特異凝集抑制物質を、さらにモルモット赤血球を用いて非特異凝集素を除去した。

2.3 麻疹抗体価測定法

方法については既報⁶⁾のとおりである。麻疹ウイルス抗体価測定用試薬セロディア-麻疹(デンカ生研製)を用い、伝染病流行予測調査検査術式⁴⁾及び試薬添付の取扱説明書に従い実施した。感染研の基準⁷⁾に基づき、1:16倍以上の抗体価を示す割合を抗体保有率、1:256倍以上を中和抗体保有率とした。

結果及び考察

1. インフルエンザ感受性調査

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2000-2001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/H1N1型ウイルスである。全国的にこのウイルスは2002-2003シーズンに1株、2003-2004シーズンに5株分離されたのみであったが、2004-2005シーズンには184株と分離数が大幅に増加した。2005-2006シーズンには、日本全国の分離株の約25%にあたる、1330株が分離された⁸⁾。

抗体保有率等の結果を表1、図1に示す。乳幼児期の0-4歳では、29.2%と低い保有率であった。5-9歳で66.7%と急激に上昇するが、これは、学校等での集団生活を営むことによる自然感染を反映するものと考えられる。10-14歳で80.0%、15-19歳で97.1%、20-29歳で92.3%と極めて高い保有率を示すが、30歳から60歳代の年齢層では急速に低下する傾向がみられたことから、30歳以上の年齢に

表1 A/New Caledonia/20/99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	33.3	29.2	16	0	1	1	3	0	3	0	24
5-9	70.8	66.7	7	1	0	3	4	1	3	5	24
10-14	96.0	80.0	1	0	4	11	3	2	4	0	25
15-19	100.0	97.1	0	0	1	1	4	6	6	16	34
20-29	96.2	92.3	1	0	1	1	1	4	7	11	26
30-39	42.9	42.9	4	0	0	0	0	2	1	0	7
40-49	42.9	28.6	4	0	1	0	1	0	1	0	7
50-59	50.0	20.0	5	1	2	0	1	0	1	0	10
60-	67.6	43.2	12	2	7	5	7	3	1	0	37
合計			50	4	17	22	24	18	27	32	194

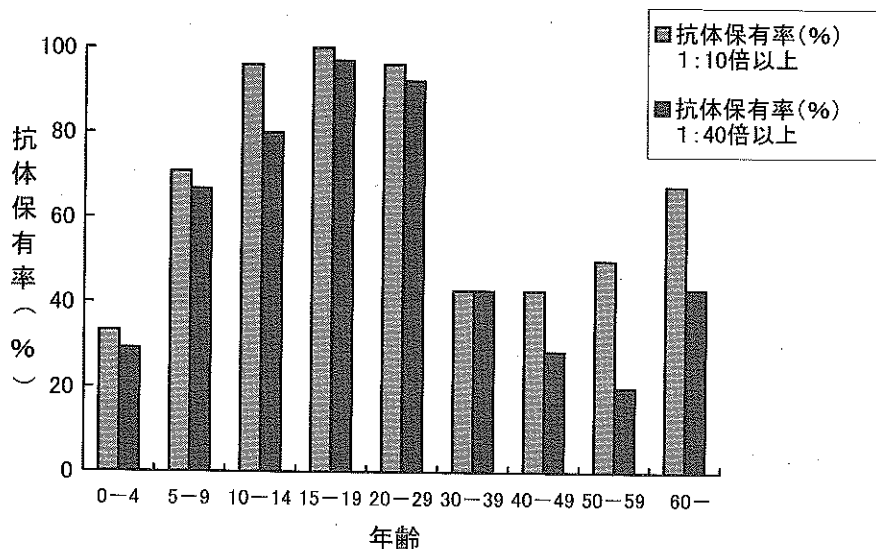


図1 A/New Caledonia/20/99年齢別抗体保有状況

ワクチン接種の勧奨の必要性があると考えられた。

1.2 抗A/Hiroshima/55/2005(H3N2)抗体

A/H3N2型ウイルスは出現以来30数年を経過した現在も変異を繰り返し、2005-2006シーズンには流行の主流となり、分離されたウイルスの65%を占めた⁹⁾。調査に用いたA/Hiroshima/52/2005株は2005-2006シーズンのワクチン株であり⁹⁾、2004-2005シーズンのワクチン株A/New York/55/2004からHI試験で4倍以上抗原性に変異している。

結果を表2及び図2に示した。A/H1N1型と同様に0-4歳の年齢層で25.0%と低い抗体保有率を示した。5-9歳で58.3%と急激に上昇するが、これは学校等での集団生活を営むことによる、自然感染及びワクチンの任意接種によるものと考えられる。また、10-29歳の年齢層において68.0~80.8%程度の保有率を示しており、過去の流行の洗礼を繰り返し受けたことを示唆すると考えられる。しかし、30歳以上の年齢層では、約10%から30数%程度の感染防御抗体保有率であり、社会的免疫度は低い。以上の結果からこの年齢層へのワクチン接種が強く望まれた。

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、抗原的に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株は、2003-2004シーズンに続き2004-2005シーズンのワクチン株である。結果を表3、図3に示す。0-4歳の乳幼児期では4.2%と低く、学校等の集団生活を営む5-19歳で上昇するパターンは、A/H1N1型、A/H3N2型と同様である。20歳代、30歳代では96.2%、57.1%の保有率を示しており、比較的良好な免疫を示す。これは、2003-2005の2シーズンに渡りワクチン株であったこと、及び2004-2005シーズン中に分離されたウイルスの56%がB/Shanghai類似株で主流を占めたことによると考えられる。しかし、40歳代から保有率が急激に低下しており、この抗原型の流行の恐れがあった。

1.4 抗B/Malaysia/2506/2002 (ビクトリア系統) 抗体

2004-2005シーズン中に流行したウイルスの主流は、わが国ではB/Shanghai類似株(山形系統株)であった。しかし、欧米諸国では分離株の30%から40%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

表2 A/Hiroshima/52/2005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	58.3	25.0	10	7	1	0	2	4	0	0	24
5-9	79.2	58.3	5	1	4	3	5	6	0	0	24
10-14	96.0	68.0	1	1	6	7	4	2	3	1	25
15-19	100.0	76.5	0	1	7	11	8	2	2	3	34
20-29	100.0	80.8	0	3	2	9	9	2	0	1	26
30-39	57.1	28.6	3	2	0	0	1	1	0	0	7
40-49	71.4	28.6	2	1	2	1	1	0	0	0	7
50-59	60.0	10.0	4	4	1	0	1	0	0	0	10
60-	83.8	35.1	6	10	8	12	0	1	0	0	37
合計			31	30	31	43	31	18	5	5	194

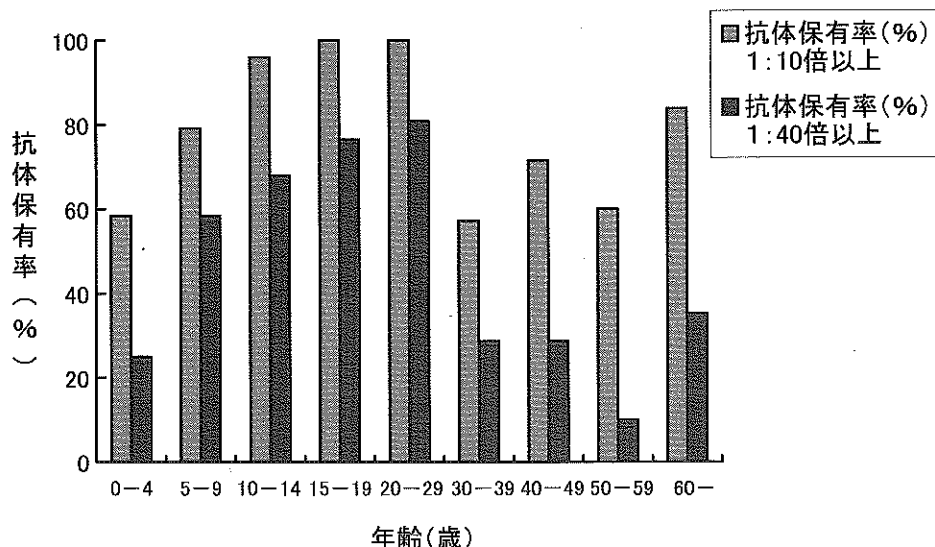


図2 A/Hiroshima/52/2005年齢別抗体保有状況

表3 B/Shanghai/361/2002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	20.8	4.2	19	3	1	0	1	0	0	0	24
5-9	66.7	25.0	8	6	4	3	2	1	0	0	24
10-14	80.0	56.0	5	2	4	4	7	2	1	0	25
15-19	97.1	94.1	1	0	1	2	14	11	5	0	34
20-29	100.0	96.2	0	0	1	3	6	8	7	1	26
30-39	85.7	57.1	1	0	2	1	3	0	0	0	7
40-49	57.1	14.3	3	1	2	1	0	0	0	0	7
50-59	60.0	10.0	4	3	2	0	1	0	0	0	10
60-	64.9	24.3	13	6	9	5	1	3	0	0	37
合計			54	21	26	19	35	25	13	1	194

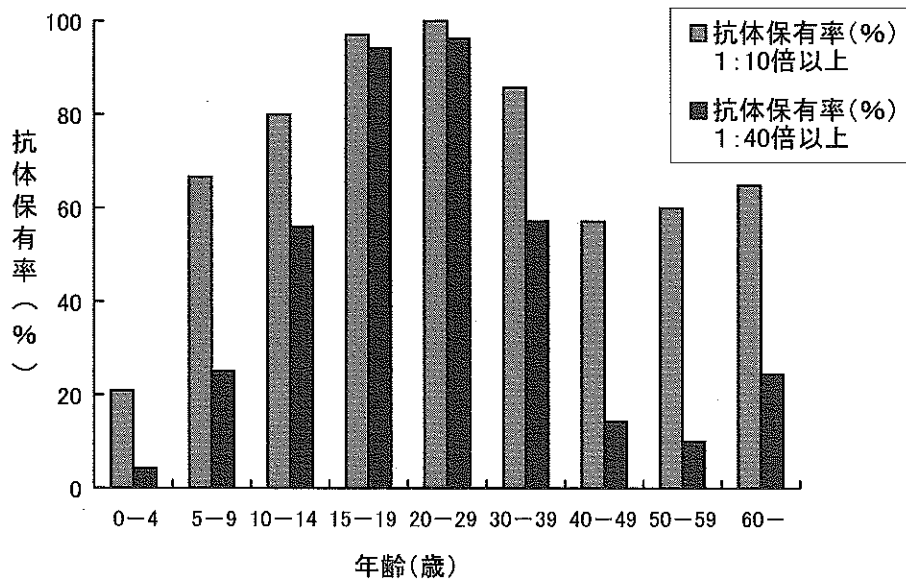


図3 B/Shanghai/361/2002年齢別抗体保有状況

移行する傾向が見られた。このため、2005-2006シーズンのワクチン株にはB/Malaysia/2506/2004(ピクトリア系統株)が採用された⁹⁾。

結果を表4、図4に示す。14歳未満の若年齢層では、0%から12%と極めて低く、この年齢層での流行が危惧された。15歳から39歳の年齢層の感染防御抗体保有率は20数%であり、40歳代から保有率が低下する傾向が見られことは、他の抗原型と同様である。よってこの株と同様の抗原性をもつウイルスの流行が懸念されることから、全ての年齢への積極的なワクチン接種の必要性があると考えられた。

2. インフルエンザ感染源調査

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⁹⁾に基づき、週別患者数の推移を表5及び図5に示した。2007年13、14週が最終報告であった。なお、2007年1・2週、13・14週及び17・18週の報告は、1回にまとめられていた。

今シーズンの京都府における最初の患者発生は、2007年3週(1月)の3人であった。その後の2週間の患者発生数は各週100~200名以内であったが、2007年6週(2月)には約5倍を越える患者数となり、増減を繰り返しながら多数の患者発生が11週(3月)まで認められた。昨シーズンは2005年45週から患者発生が始まり、2006年4週(1月)にピークとなり、12週(3月)に終息した⁹⁾。昨シーズンと比較して流行時期が遅く、さらに2月から3月にかけて集中して患者の発生が認められた。京都府における患者数の合計は過去2年間4,000人前後であったが、本年度は約1.5倍の6,000人を越えており、増加傾向が認められた。

2.2 インフルエンザウイルス分離

インフルエンザ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2007年3週に、B型3株を分離したのを最初に、2007年24週までに、A/H1N1型1株、A/H3N2型11株及びB型19株の計31株を分離した。昨シーズンは2005年45週から2006年8週まで計51株を分離¹⁰⁾しており、昨シーズンと比べ分離株数は少ない状況にあった。

表4 B/Malaysia/2506/2004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	0.0	0.0	24	0	0	0	0	0	0	0	0	24
5-9	25.0	4.2	18	4	1	1	0	0	0	0	0	24
10-14	44.0	12.0	14	1	7	2	1	0	0	0	0	25
15-19	73.5	29.4	9	10	5	4	4	2	0	0	0	34
20-29	73.1	23.1	7	7	6	3	1	1	0	1	0	26
30-39	85.7	28.6	1	1	3	2	0	0	0	0	0	7
40-49	14.3	14.3	6	0	0	1	0	0	0	0	0	7
50-59	20.0	0.0	8	1	1	0	0	0	0	0	0	10
60-	29.7	8.1	26	4	4	0	2	0	1	0	0	37
合計			113	28	27	13	8	3	1	1	1	194

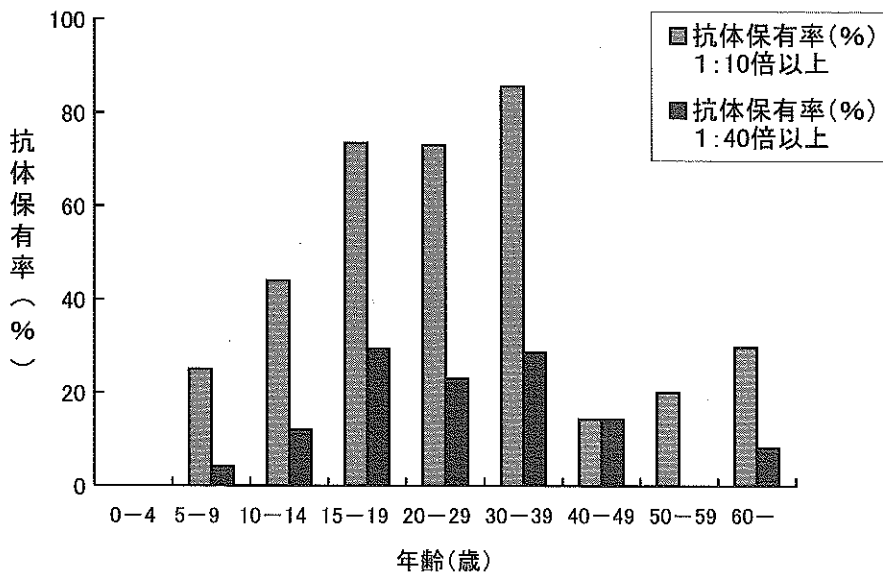


図4 B/Malaysia/2506/2004年齢別抗体保有状況

B型は2007年3週(1月)から15週(4月)に、A/H3N2型は2007年4週から9週(2月末~3月)に分離され、に再び22週(5月)に分離された。A/H1N1型は本年度22週(5月)に分離された1株のみであった。

以上の結果から、京都府における今シーズンの流行は1月~3月にかけてB型、A/H3N2型が混合して流行したと考えられた。この傾向は、全国の状況と一致していた¹⁰⁾。5月末現在もウイルス検出が報告されている全国の状況¹⁰⁾と同様で、シーズンを過ぎてもなお感染及び流行の危険性があると考えられた。

2.3 新型インフルエンザ感染源調査

検査を実施したブタの鼻腔ぬぐい液26検体からウイルスは分離されなかったため、検査に供されたブタへのインフルエンザウイルスの侵入は無かったものと推察された。

2.4 麻疹感受性調査

抗体保有率等の結果を表6及び図6に示す。0-1歳の抗体保有率は41.7%、中和抗体保有率においては25.0%と低い保有率であった。しかし、2-3歳になると中和抗体保有率

は85.7%に上昇した。その後、4-24歳にかけて加齢とともに抗体保有率は85%以上を維持した。25歳-39歳の年齢層では、抗体保有率、中和抗体保有率ともに100%の保有率となったが、40歳以上の年齢層では中和抗体保有率が85.2%に減少した。0-1歳児の抗体保有率及び中和抗体保有率が他の年齢と比較して低値であったのは、母親からの移行抗体が消失していることが原因であろう。その後、2-3歳の年齢層で両保有率が85%以上を維持したのは12-90か月齢でのワクチン接種による抗体獲得の反映であると考えられ、この年齢層では麻疹の流行が抑制されていると考えられた。ただし、24歳まで中和抗体保有率は100%に達せずに推移しており、これら年齢層への麻疹ワクチンの追加接種が望まれる。

2005年9月、WHOは日本を含む西太平洋地域の麻疹排除の目標を2012年と設定した¹⁰⁾が、麻疹の流行を抑制するためには95%以上の麻疹ワクチン接種率が求められる¹⁰⁾。今後、府内の麻疹流行抑制のためには継続的な麻疹ワクチン接種及び接種率の向上を図ることが必要であると考えられる。

表5 週別インフルエンザウイルス分離数と府内患者数の推移

年	週	府内患者数(人)			
		A/H1N1型	A/H3N2型	B型	
2006年	35 (10月1日～10月7日)	0	0	0	0
	41 (10月8日～10月14日)	0	0	0	0
	42 (10月15日～10月21日)	0	0	0	0
	43 (10月22日～10月28日)	0	0	0	0
	44 (10月29日～11月4日)	0	0	0	0
	45 (11月5日～11月11日)	0	0	0	0
	46 (11月12日～11月18日)	0	0	0	0
	47 (11月19日～11月26日)	0	0	0	0
	48 (11月27日～12月2日)	0	0	0	0
	49 (12月3日～12月9日)	0	0	0	0
	50 (12月10日～12月16日)	0	0	0	0
	51 (12月17日～12月23日)	0	0	0	0
52 (12月24日～12月30日)	0	0	0	0	
2007年	1 (12月31日～1月6日)	0	0	0	0
	2 (1月7日～1月13日)		0	0	0
	3 (1月14日～1月20日)	3	0	0	3
	4 (1月21日～1月28日)	108	0	1	5
	5 (1月29日～2月4日)	181	0	0	2
	6 (2月5日～2月11日)	1122	0	4	2
	7 (2月12日～2月18日)	549	0	2	1
	8 (2月19日～2月25日)	995	0	0	1
	9 (2月26日～3月3日)	1210	0	3	2
	10 (3月4日～3月10日)	788	0	0	0
	11 (3月11日～3月17日)	1116	0	0	1
	12 (3月18日～3月24日)	0	0	0	1
	13 (3月25日～3月31日)	0	0	0	0
	14 (4月1日～4月7日)		0	0	0
	15 (4月8日～4月14日)	0	0	0	1
	16 (4月15日～4月21日)	0	0	0	0
	17 (4月22日～4月28日)	49	0	0	0
	18 (4月29日～5月5日)		0	0	0
	19 (5月6日～5月12日)	0	0	0	0
	20 (5月13日～5月19日)	0	0	0	0
	21 (5月20日～5月26日)	0	0	0	0
	22 (5月27日～6月2日)	0	1	1	0
計		6121	1	11	19

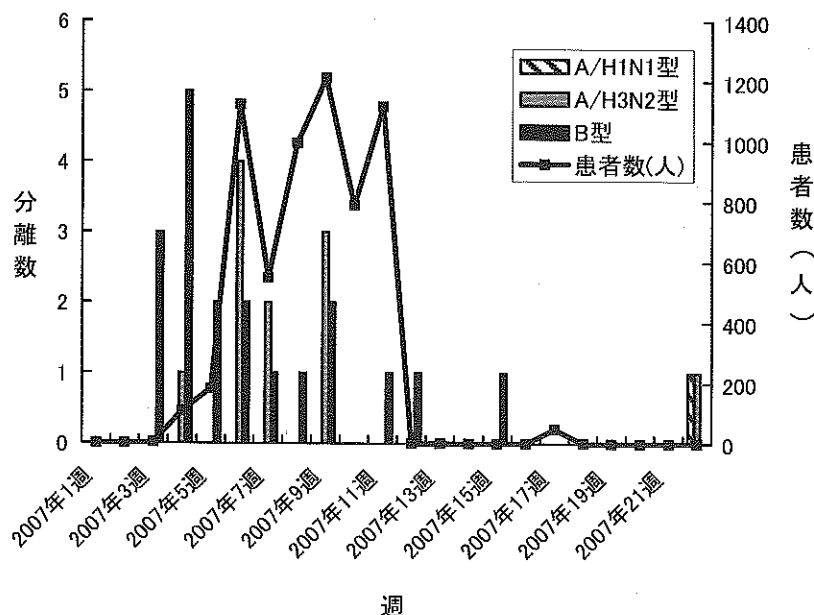


図5 週別インフルエンザウイルス分離株数と府内患者の推移

表6 抗麻疹抗体年齢別保有状況

年齢(歳)	抗体保有率(%)		HI抗体価										合計(人)
	1:16倍以上	1:256倍以上	<16	16	32	64	128	256	512	1024	2048	≥4096	
0-1	41.7	25.0	7	0	1	0	1	0	0	1	1	1	12
2-3	100.0	85.7	0	0	0	0	1	0	0	1	1	4	7
4-9	89.7	86.2	3	0	0	0	1	3	1	2	3	6	29
10-14	96.0	96.0	1	0	0	0	0	4	8	5	4	3	25
15-19	100.0	97.1	0	0	0	1	0	3	11	9	7	3	34
20-24	90.9	86.4	2	0	0	0	1	0	4	4	4	7	22
25-29	100.0	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	4
30-39	100.0	100.0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	3	7
40-	98.1	85.2	1	0	1	4	2	6	4	7	8	21	54
合計			14	0	2	5	6	18	28	39	32	50	194

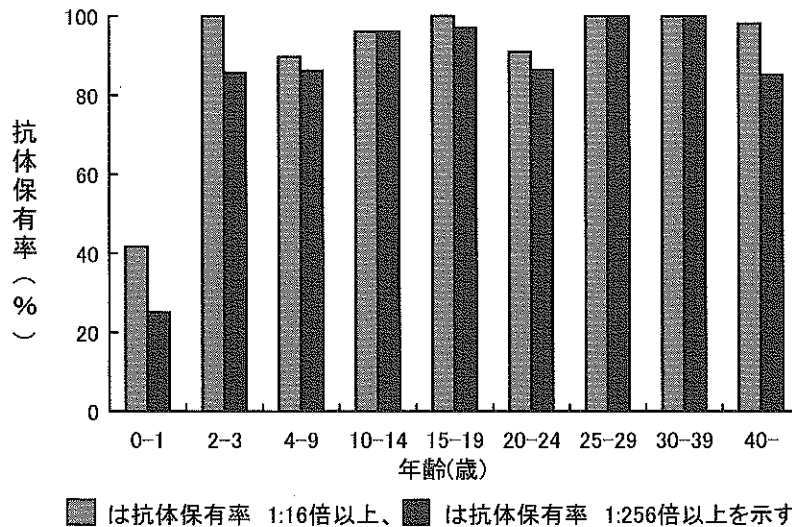


図6 抗麻疹抗体年齢別保有状況

まとめ

- 2006年8月から10月にかけて府内2箇所の病院で、来院者及び病院関係者から採血した血清194検体について抗インフルエンザ抗体保有率を調べたところ、抗A/H1N1型抗体は、就学年齢から29歳代までは比較的良好な保有率であったが、乳幼児と30歳代以上で低い保有率であった。A/H3N2型抗体は、10~29歳の年齢層で比較的良好な保有率であった。抗B型抗体については、B/Shanghai/361/2002抗体で20~30代で良好な保有率であった。抗B/Malaysia/2506/2004抗体は、全年齢層で比較的低い抗体価であった。抗体価が低い年齢層に対して、積極的なワクチン接種が望まれる。
- 2006-07シーズンの流行は2007年1月初旬から始まり2月~3月に主なピークがあり、その後散発的に発生した。患者数は昨年の1.5倍に増加した。
- 2006年10月から2007年5月の間に採取された咽頭ぬぐい液(うがい液及び鼻汁)122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/H1N1型1株、A/H3N2型11株及びB型19株の計31株を分離した。流行の主流はA/H3N2型とB型との混合であり、A/H1N1型

- は22週で1株分離されたのみであった。この傾向は、A/H3N2型、B型が主として分離された全国の傾向と一致した。
- 府内で屠畜検査に供されたブタの鼻腔ぬぐい液26検体からウイルスは分離されなかったことから、ブタへのインフルエンザウイルスの侵入は無かったものと推察された。
 - 京都府内での麻疹流行を抑制するためには、更なるワクチン接種率の向上が必要であると考えられた。

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公立南丹病院、独立行政法人国立病院機構南京都病院、公立山城病院の諸先生方及び学校関係者の皆様に深謝します。

引用文献

- 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17]
http://idsc.nih.gov/disease/avian_influenza/2007who/67who10.html
- 2) 新型インフルエンザ専門家会議：新型インフルエンザ対策ガイドライン（フェーズ4以降）、平成19年3月26日
 - 3) 国立感染症研究所 感染症情報センター：麻疹の現状と今後の麻疹対策について
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/09/s0917-4a.html>
 - 4) 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
 - 5) 国立感染症研究所：2006/2007シーズンインフルエンザサーベイランスキット添付資料（2006）
 - 6) 石崎 徹ほか：本誌、51、38(2006)
 - 7) 厚生省保健医療局結核感染症課・国立感染症研究所、感染症情報センター：平成16年度(2004年度)感染症流行予測調査報告書、平成18年3月
 - 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 27 No.1 (2006)
 - 9) 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 (2007)
 - 10) 太田真由美ほか：本誌、51 33(2006)
 - 11) 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 28 No.5 (2007)
 - 12) 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 28 No.7(2007)
 - 13) WHORegional Committee Endorses EPI targets for the Western Pacific Region, MEASLES BULLETIN,7 Oct 2005
 - 14) WHO/Regional Office for the Western Pacific. WESTERN PACIFIC REGIONAL PLAN OF ACTION FOR MEASLES ELIMINATION. 5. Jan 2003