

な機構によるものかは必ずしも明確ではない。最も単純には、CTLがウイルス感染細胞を破壊し、ウイルス増殖を抑制することによって考えられる。しかしながら、インフルエンザウイルスの感染細胞内での増殖過程進行の速さを考えると、CTLがインフルエンザウイルスの増殖を抑制する能力を持つということは、必ずしも自明ではない。本研究では、この点を明確にすることを目指した。

上記の結果は、感染初期にCTLが存在すれば、感染細胞からのインフルエンザウイルスの産生が抑えられることを示している。つまり、CTLによるインフルエンザウイルス感染細胞の認識とその破壊に要する時間は、感染細胞内でのウイルス粒子形成に要する時間より短いことになる。このin vitroにおけるCTLによるウイルス産生の抑制が、細胞の直接的な破壊によるものなのか、あるいは、活性化されたCTLが産生するIFN γ のような液性因子によるものであるかについては今後さらに検討が必要であろう。ただ、今回用いたCTLは常に刺激細胞にさらされており、常態的に活性化状態にあると考えられる。したがって、液性因子は常に産生されていると考えて良いであろう。それにもかかわらず、MDCK細胞からのウイルス産生を抑制できなかったことから、CTLによるウイルス増殖抑制が液性因子による可能性は低いと考えている。

E. 結論

抗インフルエンザウイルスCTLは、感染細胞を破壊することにより、ウイルスの産生を効果的に抑制し得ることが強く示唆された。この結果は、CTLが感染防御能を持ち得ることを示しており、今後のワクチン開発においてCTL誘導能を検討することの必要性を示唆している。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ultrastructure of murine tumour cell lines defective in MHC class I expression before and after interferon- γ treatment.

Hosaka Y., Taguchi K., Iwamoto T., Kuroda K., Tsuruoka H., Xu H., Hamaoka T., J. Electron Microsc., 47, 495-503(1998).

Isolation of type B influenza virus from the blood of children.

Xu H., Yasui O., Tsuruoka H., Kuroda K., Hayashi K., Yamada A., Ishizaki T., Yamada Y., Watanabe T., Hosaka Y., Clin. Infect. Dis. 27, 654-655(1998).

Binding of influenza and paramyxoviruses to group B Streptococcus with the terminal sialyl-galactose linkage.

Hosaka Y., Kuroda K., Ikeura A., Iwamoto T., Suzuki Y., J. Electron Microsc., 47, 169-174(1998)

Detection of influenza virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of influenza patients.

Tsuruoka H., Xu H., Kuroda K., Hayashi K., Yasui O., Yamada A., Ishizaki T., Yamada Y., Watanabe T., Hosaka Y., Jpn. J. Med. Sci. Biol., 50, 27-34 (1997)

2. 学会発表

単一粒子追跡法によるインフルエンザウイルス感染過程の可視化解析
堺立也、鶴岡浩志、川崎一則、黒田和道
第46回日本ウイルス学会

インフルエンザウイルス感染細胞におけるクラスI拘束性抗原提示機構の解析
芝田敏克、谷内真由美、小田就昭、保坂康弘、黒田和道

刊行論文一覧

論文

Hosaka Y., Taguchi K., Iwamoto T., Kuroda K., Tsuruoka H., Xu H., Hamaoka T.
Ultrastructure of murine tumour cell lines defective in MHC class I expression
before and after interferon- γ treatment.
J. Electron Microsc., 47, 495-503(1998).

Xu H., Yasui O., Tsuruoka H., Kuroda K., Hayashi K., Yamada A., Ishizaki T.,
Yamada Y.,
Watanabe T., Hosaka Y.
Isolation of type B influenza virus from the blood of children.
Clin. Infect. Dis. 27, 654-655(1998).

Hosaka Y., Kuroda K., Ikeura A., Iwamoto T., Suzuki Y.
Binding of influenza and paramyxoviruses to group B Streptococcus with the
terminal sialyl-galactose linkage.
J. Electron Microsc., 47, 169-174(1998).

Tsuruoka H., Xu H., Kuroda K., Hayashi K., Yasui O., Yamada A., Ishizaki T.,
Yamada Y., Watanabe T., Hosaka Y.
Detection of influenza virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of
influenza patients.
Jpn. J. Med. Sci. Biol., 50, 27-34(1997).

総説

黒田和道, 保坂康弘

インフルエンザウイルス特異的CTLの抗原エピトープ
日本臨床, 55, 2670-2675 (1997).

鶴岡浩志, 徐紅, 黒田和道, 保坂康弘

インフルエンザウイルス血症
日本臨床, 55, 2670-2675 (1997).

仙台市におけるインフルエンザウイルス感染症の発生と気象条件（絶対湿度）の関係について

分担研究者： 国立仙台病院ウイルスセンター
水田克巳

研究要旨 新型インフルエンザ対策にあたり、流行間期の発生動向調査の重要性は指摘されているところであり、ウイルス分離を年間を通じて行い、多角的視点から検討することが発生動向調査の強化につながる。我々は、仙台市において1991年から年間を通じてインフルエンザを含む小児のウイルス性急性気道感染症のウイルス分離に基づく疫学研究を行ってきた。流行予測の視点から、今回は、過去8年間のインフルエンザの分離と気象条件（特に絶対湿度）の関係について検討を試みた。流行開始の条件について、庄司（日胸56:S48-57,1997）によれば絶対湿度 $5\text{g}/\text{m}^3$ 以下が必要条件とされ、8シーズンを見るといずれも $5.2\text{g}/\text{m}^3$ 以下で分離が始まった。流行終息条件について過去にデータはない。今回の検討では、すべてのシーズンで第13週（4月）以降もウイルスは分離され、 $5\text{g}/\text{m}^3$ 前後を超えると分離数は終息に向い、最後の分離またはその前の週の絶対湿度を見ると約 $10\text{g}/\text{m}^3$ が分離終了の目安となることがわかった。

1. 研究目的

1997年の香港における新型インフルエンザの出現を契機として、新型インフルエンザ対策の必要性が現実味を帯びてきた。厚生省の新型インフルエンザ対策報告書に指摘されているとおり、新型インフルエンザは冬ではなく春から夏にかけて発生しており、新型インフルエンザを念頭においた発生動向調査は、冬季に限定せず年間を通じて実施して行く必要がある。我々は、仙台市において1991年よりウイルス分離に基づく小児の急性気道感染症の疫学研究の中で年間を通じたインフルエンザウイルスの発生動向調査を行ってきた。今回は、特にインフルエンザ流行予測の視点から、インフルエンザの流行（分離）と気象条件（特に絶対湿度）の関係について検討

した。

2. 方法

1991年1月から1998年12月までに仙台市永井小児科医院を訪れた急性気道感染症を呈した小児のべ16,899人の咽頭拭い液からマイクロプレート法によりウイルス分離を行った。分離されたインフルエンザウイルスは国立感染症研究所から分与された、又はデンカ生研から購入した抗血清（HI法）で型を同定した。

仙台市気象台から1991年から98年までの1日平均気温・相対湿度を集め、庄司らの開発したソフト（日胸56:S48-57,1997）によって週平均気温・絶対湿度を算出した。

インフルエンザの流行と気象条件（特に絶対湿度）の関係を8年

間にわたり週別に比較検討した。

3. 結果

1991年から1998年までの8年間に永井小児科で2,642株のインフルエンザウイルス(A/香港、A/ソ連、B型)を分離した。

図に各年度の週別インフルエンザウイルス分離数、週平均絶対湿度、週平均気温を示した。

流行開始について、年内からウイルス分離が始まったシーズンについては、92/93、95/96、96/97、98/99シーズンいずれも絶対湿度 $5.2\text{g}/\text{m}^3$ で最初のウイルスが分離された。その他のシーズンについては1月に $3.7\text{--}4.1\text{g}/\text{m}^3$ で分離が始まった。

流行の終わりについては、第13週(4月)以降も毎年ウイルス分離は続いたが、絶対湿度が $5\text{g}/\text{m}^3$ 前後で分離は減少し、分離が終わる週末または前の週を見ると約 $10\text{g}/\text{m}^3$ であった(表)。

4. 考察と結論

ウイルス分離の始まりは、これまで庄司が指摘したとおり、およそ絶対湿度 $5\text{g}/\text{m}^3$ でシーズン最初のウイルスが分離されることが確認された。しかし $5\text{g}/\text{m}^3$ 以下になったからといってすぐにその週に流行が始まるわけではなく、 $5\text{g}/\text{m}^3$ はインフルエンザ流行のための気象条件が整ったと考えるべきである。

ウイルス分離の終わりの条件については年間を通じた分離はほ

とんど行われていないことから、データは全くない状況にある。今回の我々の8年間の検討では、絶対湿度が $5\text{g}/\text{m}^3$ 前後まで上昇する13週(4月初め)頃から分離は終息に向かう傾向がある。しかし、これ以降も散発的に分離は続き、1998年22-25週(絶対湿度 $9.5\text{--}13.7\text{g}/\text{m}^3$)にB型による学校での流行・学級閉鎖を観察したこと(病原微生物情報19:p208,1998)もあった。分離の最終週の絶対湿度は $8\text{--}13.9\text{g}/\text{m}^3$ と幅があり絶対湿度で終息を一概に論ずることは難しいが、ウイルス分離の最終週またはその前の週の絶対湿度でみると、 $10\text{g}/\text{m}^3$ が1つの目安となっていると思われた。

以上のように、気象条件はインフルエンザの流行に関して重要なファクターの1つであり、過去の新型インフルエンザの出現、仙台以外の地域の気象条件についても検討する必要があると思われる。発生動向調査の視点からみれば、冬季の通常のインフルエンザ流行時期のみならず、新型インフルエンザが発生するとされる春から夏も含めた通年性のactive surveillanceの重要性をあらためて指摘したい。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) S. Kawasaki, H. Suzuki, K. Mizuta, M. Imaizumi, T. Konno.
Cytomegalovirus
Monitoring by Culture

of Urine and Throat Swabs from Japanese Children Undergoing Autologous Bone Marrow or Peripheral Blood Progenitor Cell or Allogenic Bone Marrow Transplantation. *J. Infect. Dis.* 177:519, 1998

2) M. Yamaya, K. Sekikawa, S. Ishizuka, M. Monma, K. Mizuta, H. Sasaki: Increased Carbon Monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158: 311-314, 1998

3) M. Saijo, H. Terunuma, K. Mizuta, E. M. Mpabalwani, M. Monze, H. Oshitani, N. Luo, H. Suzuki, and Y. Numazaki. : Respiratory syncytial virus infection in children with acute respiratory infections in Zambia. *Epidemiol. Infect.* 121:397-400, 1998

2. 学会発表

1) 虻川大樹、小澤恭子、大沼健児、飯沼一字、阿部裕子、佐藤延子、渡辺雅明、石井恵子、船渡忠男、吉田克巳、佐々木毅、

水田克巳、鈴木宏：乳児期無黄疸性肝障害における nested polymerase chain reaction 法による血中サイトメガロウイルス DNA 検出の診断的有用性。
第 101 回日本小児科学会学術集会 1998 年 5 月 15-17 日 於米子

2) 大島武子、田中総一郎、水田克巳、手塚文明、近江彰、岡本道子、山崎孝文、鈴木博義、鈴木宏：重症心身障害児(者)におけるインフルエンザワクチンの接種経験 — その 2 —
第 53 回国立療養所総合医学会 1998 年 10 月 22-23 日 於金沢

3) 水田克巳、坂本美千代、勝島矩子、大島武子、宮本勉、押谷仁、鈴木宏：山形の小児の急性気道感染症における Ad7 感染症の疫学。
第 30 回日本小児感染症学会 1998 年 11 月 6-7 日 於松本

4) 鈴木伸代、石和田稔彦、会沢治朗、黒木春郎、上原すず子、河野陽一、水田克巳：気管支喘息と感染の関与について — 洗浄褐痰培養、ウイルス分離、喀痰細胞診を用いて —。
第 30 回日本小児感染症学会 1998 年 11 月 6-7 日 於松本

5)水田克巳：ザンビアの
小児の急性気道感染症に
おけるインフルエンザウ
イルス感染症の疫学。
第39回日本熱帯医学会
研究奨励賞受賞講演
1998年11月26日於那
覇

6)馬幡恵美、松永明、坂
本美千代、矢崎なつめ、
秋場伴晴、勝島矩子、水
田克巳：山形市周辺のア
デノウイルス7型(Ad7)
感染症について
第64回日本小児科学会
山形地方会1998年5月
31日

7)水田克巳、坂本美千代、
勝島矩子、大島武子、宮
本勉、押谷仁、鈴木宏：
山形の小児の急性気道感

染症(ARI)におけるアデ
ノウイルス7型(Ad7)感
染症の疫学
第52回日本細菌学会東
北支部総会1998年8月
20-21日於山形

8)勝島矩子、後藤裕子、
水田克巳、近江彰、岡本
道子：1998年夏季に流行
したECHO18型感染症の
臨床
第65回日本小児科学会
山形地方会1998年11月
29日於山形

F. 研究協力者

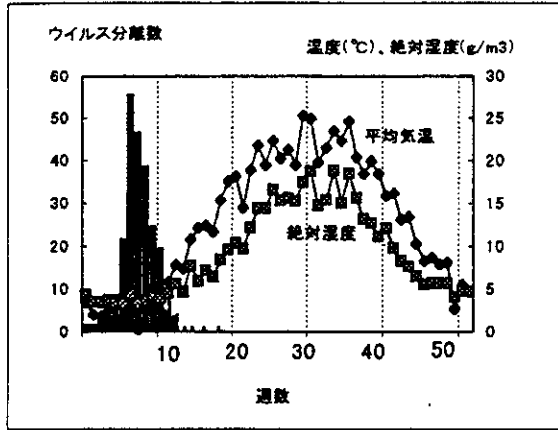
永井小児科医院 永井幸夫
庄司内科医院 庄司眞
国立療養所秋田病院 宮本勉
新潟大学医学部公衆衛生学 鈴木宏

1991 週	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
A/H1N1	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A/H3N2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均絶対湿度	5.6	4.6	7.7	5.9	7.2	6.4	<u>8.4</u>	9.6	10.4	9.7	12.2	14.4	14.4	16.6	15.3	15.6	15.2	17.5
1992 週	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
A/H1N1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A/H3N2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
平均絶対湿度	4.8	7	6.4	5.7	5.9	5.9	7.2	7.3	9.3	9	<u>11</u>	11.6	11.6	10.5	13	13.7	14.6	17.2
1993 週	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
A/H1N1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A/H3N2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	12	2	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均絶対湿度	7	4	4	9	5.3	6.9	<u>10.9</u>	11.7	8.3	11.6	11.5	13.7	13.7	12.4	12.4	14.8	12.6	16.7
1994 週	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
A/H1N1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A/H3N2	17	4	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	1	1	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均絶対湿度	4.3	4.8	4.9	5.6	6.8	8.3	7.4	<u>8</u>	11.4	11.1	12.4	13.6	12.2	15.5	15.9	17.5	19	20.2
1995 週	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
A/H1N1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A/H3N2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	9	5	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均絶対湿度	5.2	5.3	5.6	7.2	<u>8.8</u>	9.8	10.3	10.7	9.5	10.5	11.9	11.6	12.6	14.5	16.1	17.2	15.7	18.8
1996 週	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
A/H1N1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A/H3N2	2	1	2	2	1	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	1	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均絶対湿度	3.8	3.8	4.4	5.6	6.7	8.2	6.7	7.1	9.2	11	9.9	12.3	13	13.2	14	<u>13.3</u>	17.3	17.3
1997 週	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
A/H1N1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A/H3N2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	22	25	29	15	13	7	1	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
平均絶対湿度	4.5	5.8	6	5.6	5.8	6.8	8.3	10.7	9.3	<u>10.2</u>	11.3	13.2	13.1	16.3	15.1	17	16	17.5
1998 週	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
A/H1N1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A/H3N2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	3	1	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
平均絶対湿度	4.3	6.8	8.9	11.2	8.2	9.3	8.6	11.9	11.8	9.5	12.3	<u>13.9</u>	13.7	17.4	17.7	13	17.1	18.9

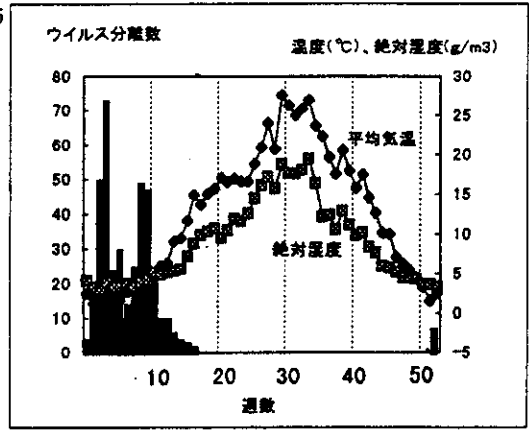
■はウイルスが分離された週、下線は最後にウイルスが分離された週の週平均絶対湿度を示

表 仙台市における13週から30週までの週別インフルエンザウイルス分離と絶対湿度
(仙台市永井小児科医院:1991-98)

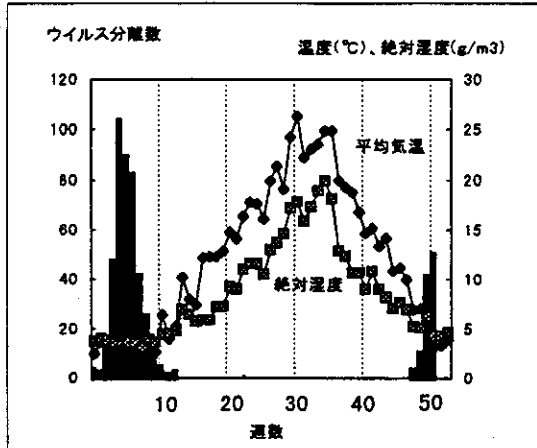
1991



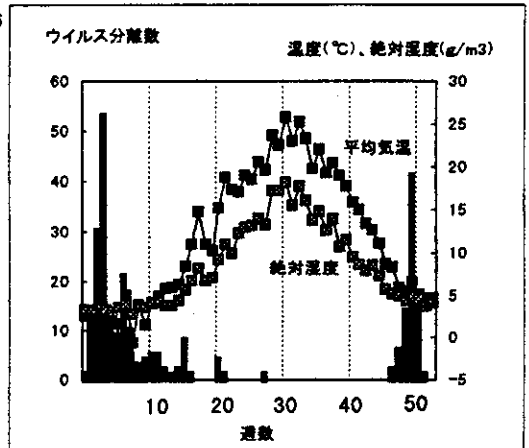
1995



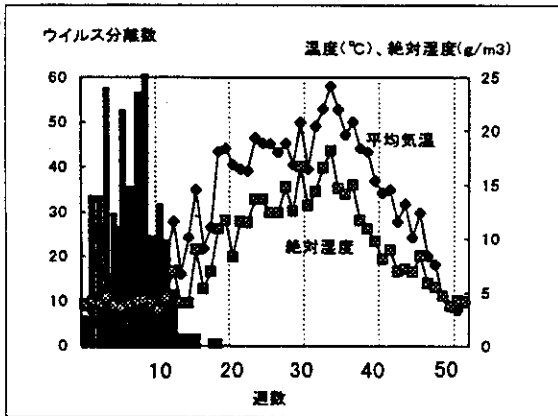
1992



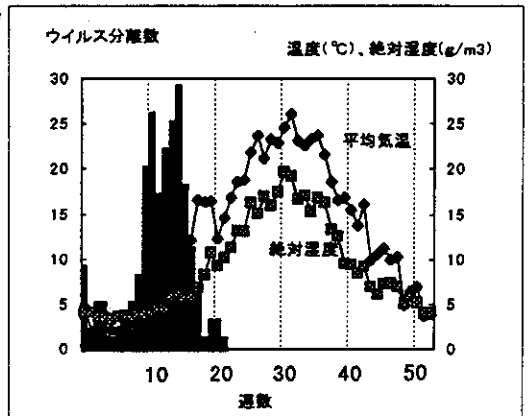
1996



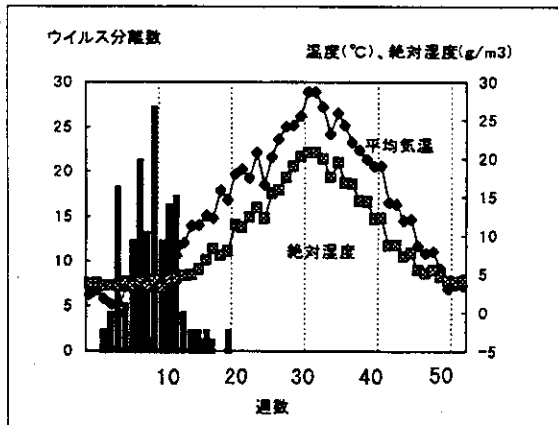
1993



1997



1994



1998

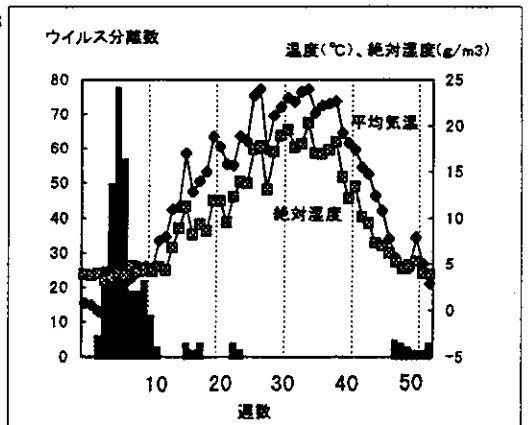


図 仙台市における週別インフルエンザウイルス分離と
平均気温・絶対湿度
(仙台市永井小児科医院:1991-98)

—総説—

- 1) 宮本勉、水田克巳：プリオン病 Partnership 7:14-17,1998
- 2) 山谷睦雄、鈴木朋子、水田克巳、関沢清久、佐々木秀忠：ウイルス感染によるアレルギー性炎症の修飾。
アレルギー科 5:532-538、1998
- 3) 水田克巳、宮本勉、鈴木宏：インフルエンザ—今年の動向と対策。
感染と抗菌薬 1:169-171,1998

—発表論文—

- 1) S.Kawasaki, H.Suzuki, K.Mizuta, M.Imaizumi, T.Konnno. Cytomegalovirus Monitoring by Culture of Urine and Throat Swabs from Japanese Children Undergoing Autologous Bone Marrow or Peripheral Blood Progenitor Cell or Allogenic Bone Marrow Transplantation.
J. Infect. Dis. 177:519,1998
- 2) M.Yamaya, K.Sekikawa, S.Ishizuka, M.Monma, K.Mizuta, H.Sasaki: Increased Carbon Monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections.
Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 158: 311-314,1998
- 3) M.Saijo, H.Terunuma, K.Mizuta, EM.Mpabalwani, M.Monze, H.Oshitani, N.Luo, H.Suzuki, and Y.Numazaki. : Respiratory syncytial virus infection in children with acute respiratory infections in Zambia. Epidemiol. Infect. 121:397-400, 1998

—学会発表—

国内全国学会

- 1) 蛇川大樹、小澤恭子、大沼健児、飯沼一字、阿部裕子、佐藤延子、渡辺雅明、石井恵子、船渡忠男、吉田克巳、佐々木毅、水田克巳、鈴木宏：乳児期無黄疸性肝障害における nested polymerase chain reaction 法による血中サイトメガロウイルスDNA検出の診断的有用性。

第 101 回日本小児科学会学術集会 1998 年 5 月 15-17 日 於米子

2)大島武子、田中総一郎、水田克巳、手塚文明、近江彰、岡本道子、山崎孝文、鈴木博義、鈴木宏：重症心身障害児(者)におけるインフルエンザワクチンの接種経験 —その 2—
第 53 回国立療養所総合医学会 1998 年 10 月 22-23 日 於金沢

3)水田克巳、坂本美千代、勝島矩子、大島武子、宮本勉、押谷仁、鈴木宏：山形の小児の急性気道感染症における Ad7 感染症の疫学。
第 30 回日本小児感染症学会 1998 年 11 月 6-7 日 於松本

4)鈴木伸代、石和田稔彦、会沢治朗、黒木春郎、上原すず子、河野陽一、水田克巳：気管支喘息と感染の関与について—洗浄褐痰培養、ウイルス分離、喀痰細胞診を用いて—。
第 30 回日本小児感染症学会 1998 年 11 月 6-7 日 於松本

5)水田克巳：ザンビアの小児の急性気道感染症におけるインフルエンザウイルス感染症の疫学。
第 39 回日本熱帯医学会研究奨励賞受賞講演 1998 年 11 月 26 日 於那覇

地方会

1)馬幡恵美、松永明、坂本美千代、矢崎なつめ、秋場伴晴、勝島矩子、水田克巳：山形市周辺のアデノウイルス 7 型(Ad7)感染症について
第 64 回日本小児科学会山形地方会 1998 年 5 月 31 日

2)水田克巳、坂本美千代、勝島矩子、大島武子、宮本勉、押谷仁、鈴木宏：山形の小児の急性気道感染症(ARI)におけるアデノウイルス 7 型(Ad7)感染症の疫学
第 52 回日本細菌学会東北支部総会 1998 年 8 月 20—21 日 於山形

3)勝島矩子、後藤裕子、水田克巳、近江彰、岡本道子：1998 年夏季に流行した ECHO18 型感染症の臨床
第 65 回日本小児科学会山形地方会 1998 年 11 月 29 日 於山形

—その他講演など—

1)水田克巳：インフルエンザについて
東北放送テレビワクワランド 1998 年 1 月 5 日放送

2)水田克巳：インフルエンザ関連記事インタビュー
河北新報 1998年1月12日朝刊

3)水田克巳：山形と仙台における小児の急性気道感染症の疫学。
東北大学老人科講演会 1998年6月30日

4)水田克巳：ウイルス性呼吸器感染症の過去と未来 —インフルエンザの流行予測—。
国立仙台病院地域医療研修センター研修会 1998年12月14日

5)水田克巳：インフルエンザ関連記事インタビュー
河北新報 1998年12月15日夕刊

—報告—

1)水田克巳、岡本道子、近江彰、永井幸夫、宮本勉、横山新吉、鈴木宏：夏季のインフルエンザウイルス B 型流行による学級閉鎖—仙台市。
病原微生物情報：19:P208、1998

小児科入院からみたインフルエンザ流行のインパクト、RSウイルス流行との比較

分担研究者 菅谷 憲夫 日本鋼管病院小児科長

研究要旨 1997-98年のシーズンは、A香港型インフルエンザの大規模な流行となった。流行の大きさを反映して、日本鋼管病院小児科では、1997年の12月から1998年の3月までの4カ月間の入院患者の、26.3% (77/293) がA香港型インフルエンザが原因であった。流行のピークの2月上旬には、小児科入院の60-70%以上がA香港型インフルエンザ患者で占められた。1991年から1998年までの7シーズンの、12月から翌年の3月までをみると、毎年、平均で280.0名が入院し、そのうち平均で14.0% (39.1例) がインフルエンザ入院患者が占め、平均年齢は4.4歳±3.3歳 (N=274) 、一方、RSウイルス入院患者は、同期間の平均で17.5% (49.0例) を占め、平均年齢は1.6歳±1.4歳 (N=343) であった。7年間のトータルでは、RSウイルス患者数がインフルエンザ患者よりも多かったが、7シーズンのうち3シーズンでは、インフルエンザの大規模な流行を反映して、インフルエンザ患者数がRSウイルス患者数を上回った。インフルエンザ入院患者のうち、74.5% (204/274) は、基礎疾患のない健康な小児であった。以上のことから、インフルエンザは、RSウイルス感染症とならんで、冬季の乳幼児の最も重要な入院原因であり、積極的に、健康な乳幼児に対する、ワクチンによるインフルエンザ対策を考えるべきである。

A. 研究目的

小児のインフルエンザは、学童が流行期に多数罹患することが知られているが、超過死亡の原因にはならないとされ、入院の原因としての重要性も十分に理解されていない。一方、高齢者では、インフルエンザが、超過死亡、超過入院の原因となり、多くの国々で無料接種が開始されている。

我々は、以前に、大きなインフルエンザの流行があると、インフルエンザ入院患者は、RSウイルス入院患者を上回ることもある事、しかも、その多くは健康な低年齢の小児である事を報告した。しかし小児科入院でのインフルエンザの重要性を述べた文献は少ない。同じ呼吸器感染症のRSウイルスについては、代表的な冬季の小児の感染症として、抗ウイルス剤リバビリンの治療や、最近ではワクチン開発までも検討されているのと対照的である。

小児でのインフルエンザ入院状況が、十分に知られていないので、ハイリスク以外の健康小児でのワクチン接種は、世界的にはほとんど行われていない。小児科入院の原因としてインフルエンザが重要なことが証明されるなら、当然、健康小児のインフルエンザワクチン接種や、抗ウイルス剤による予防治療を積極的に考える必要がある。本研究の目的は、インフルエンザの小児科入院のインパクトについて、RSウイルスと比較して、明らかにすることである。

B. 研究方法

日本鋼管病院は、神奈川県川崎市の380床の総合病院である。小児科病棟は、35床を有する。研究期間は、1991-1998年までの7回のシーズンである。冬季の12月から3月までの4カ月間の、感染症の小児科病棟の入院患者について、入院時と10-14日後の2回、ペア血清を用いて抗体検査を実施した。インフルエンザHI試験の抗原

には、その年のワクチン株を用いた。2管以上の上昇を示した場合は、有意と判定した。2歳以下の呼吸器症状を呈した入院患者には、全例、鼻汁を採取して、RSウイルスのEIAによる迅速診断を実施した。

1997-98年のシーズンは、上記の血清抗体検査とRSウイルスの抗原検索に加えて、発熱を伴う呼吸器感染症患者すべてに、A型インフルエンザのEIAによる迅速診断を実施した (Directigen Flu A)。同時にMDCK細胞を利用したインフルエンザのウイルス分離も実施した。このシーズンは、ウイルス分離、迅速診断、HI試験のいずれかが、陽性の場合、インフルエンザウイルス感染症と診断した。ただし、2歳以下の症例で、最初に、RSウイルスのEIAによる迅速診断で陽性であった場合は、RSウイルスと診断して、インフルエンザの迅速診断は実施しなかった。

1991-1997年までの6回のシーズンは、インフルエンザのHI試験で抗体価が有意上昇した患者をインフルエンザ患者とした (197例)。このうち、ウイルス分離でもインフルエンザ感染が確認されたのは14例である。インフルエンザHI試験が有意上昇しても、2歳以下の患者で、RSウイルスのEIA迅速診断が陽性場合は、RSウイルス患者とした。

RSウイルスの迅速診断が陽性か、RSウイルスのCF試験が有意上昇した患者をRSウイルス患者とした (343例)。ほとんどが、入院時の迅速診断での診断である。2歳以上の患者で迅速診断を実施しなかったが、CF試験でRSウイルスと診断された例が、16例含まれている。

インフルエンザもRSウイルス患者も、院内感染と考えられた症例はすべて除外した。

C. 研究結果

図1に、1997年12月から1998年4月までの4ヶ月間の、インフルエンザとRSウイルス患者の入院状況を週ごとに、入院総数の比で示した。4ヶ月間の総入院は、293例で、A香港型インフルエンザ入院患者は77例、26.3% (77/293) を占めた。77例の診断根拠は、ウイルス分離、迅速診断が共に陽性でHI試験も有意上昇した42例、迅速診断が陽性でHI試験も有意上昇した9例、ウイルス分離、迅速診断が共に陽性の6例、ウイルス分離陽性でHI試験も有意上昇した2例、ウイルス分離のみ陽性の2例、HI試験のみ有意上昇の13例、迅速診断のみ陽性の3例であった。迅速診断のみの3例以外は、すべてA香港型インフルエンザ (H3N2) ウイルスが原因であることが確認された。

A香港型インフルエンザ患者の最初の入院は1997年12月19日で、その後、増加傾向はみられたが、正月の休暇中は、一時、流行は収まり、1998年1月第3週 (1/15-1/21) から再び患者数が増加した (図1)。患者数は、1998年第6週 (2/5-2/11) にピークとなり、この週には全入院患者の70.4% (19/27) までもが、A香港型インフルエンザであった。第4-6週の3週間 (1/22-2/11) では、総入院患者の50%以上がインフルエンザ患者で占められた。インフルエンザ流行のピーク期間中、RSウイルス患者の入院は激減した。

表1に1991年から1998年までの7回のシーズンの入院状況を示した。4ヶ月間の総入院数は、平均280名 (252-309名)、インフルエンザ患者は、平均で39.1名、RSウイルス患者は、平均で49.0名であった。パーセントで見ると、総入院数の中で、インフルエンザ患者は平均で14.0% (4.6-26.3%)、RSウイルス患者は17.5% (8.4-23.4%) を占めていた。

インフルエンザ患者の内訳では、A香港が圧倒的に多かった。7年間のうち、3回 (1992-93、1994-95、1997-98) のシーズンはインフルエンザ入院患者がRSウイルス入院患者より多かった。この3回のシーズンはいずれも、国内で大規模な流行を示した年と一致した。

図2に、インフルエンザとRSウイルス患者の年齢分布を示した。全インフルエンザ入院患者の平均年齢は、0歳児から15歳まで広く年齢が分布するために、4.4歳±3.3歳であるが、ピークは1-2歳にある。一方、RSウイルス患者は平均年齢は、1.6歳±1.4歳 (範囲0.1歳-6.3歳) で、1歳以下が46.4% (159/343) となり、約半数を占めた。

インフルエンザ入院患者274例中、64例、23.4%が、基礎疾患として、喘息を持っていた。その他には、てんかんが3例、先天性心疾患が1例、水腎症が1例、ネフローゼ症候群が1例であった。残りの204例、74.5%は、日頃から健康な小児であった。インフルエンザ入院患者で、流行前にインフルエンザワクチンの接種を受けていた症例は、H3N2の入院患者に4例、B型患者に1例みられた。

D. 考察

冬季の小児科の入院患者では、毎年、平均で見ると、インフルエンザ患者は、RSウイルス患者に比べて、やや少ないが、全国的に大きな流行があった年は、すべて、インフルエンザの患者数がRSウイルス患者を上回り、予想以上に大きなインパクトがあることが明らかとなった。特に、最近10年間では、最も大きな1997-98年の流行では、ピークの3週間は毎週の総入院患者の50%以上がインフルエンザで占められた (図1)。

インフルエンザ入院患者の年齢層をみると、平均で4.4歳であり、学童以

下の幼稚園、保育園児が多いことがわかり、乳児から1歳台の患者が多いRSウイルス（1.6歳）とは対照的である（図2）。インフルエンザでは、RSウイルスと比較して、1歳以下の乳児の入院が少ないが、これは、おそらく、母体からの移行抗体の影響で重症化が防止されている反映と考えられる。インフルエンザ入院患者の基礎疾患をみると、入院患者の大多数は、健康な小児である。

基礎疾患では、圧倒的に喘息が多いが、これは、我々の病院では、心疾患や腎疾患の患者は元来少ないので、インフルエンザの罹患した場合、特に喘息患者が入院するという事ではない。

小児科領域でのインフルエンザウイルス感染症のインパクトは、RSウイルスに比べて軽視されている。この原因は、RSウイルス感染症が、0歳から1歳の低年齢層に多発し、症状的にも、細気管支炎、喘息性気管支炎と特徴があり、臨床診断が付きやすいことや、小児科臨床でRSウイルスのEIAによる抗原検索が普及していることがある。一方、インフルエンザでは、患者の年齢層が広く、症状も、肺炎、気管支炎、上気道炎など、他のウイルス感染症との区別が付きにくい。さらに、ベッドサイドの迅速診断の普及が遅れていることも、臨床医がインフルエンザに気付かずに見逃す原因となっていると考えられる。

我々のデータから、小児のインフルエンザは冬季の入院の原因として重要であり、高齢者と同様に、積極的な予防対策が必要であることが示された。入院患者の中では、基礎疾患のない、健康な5-6歳以下の低年齢の小児がインフルエンザ入院患者の多数を占めている。我々は、以前に、不活化ワクチンのデータを示し、A香港型では、学童以下の低年齢の幼児でも、50%前後の感染防止の有効率が期待できること

を報告した。多くの入院患者が圧倒的に、A香港患者であることから、現行の不活化ワクチン接種でも十分な対策にはなり、ワクチン接種により、小児の入院患者は大幅に減ると考えられる。不活化インフルエンザワクチン接種は、入院の頻度とワクチンの有効性から考えると、1歳以降の接種が勧められる。現在、生ワクチンの研究が米国で進んでいて、投与のしやすさから不活化ワクチンよりも優れているが、A型インフルエンザには、高い有効性が報告されている。さらに、最近、副作用が少ない、BにもA型にも有効な抗ノイラミニダーゼ剤の開発も進んでいるが、小児への応用が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

堀江正知、菅谷憲夫、他. 成人における不活化インフルエンザワクチン、一回接種法の有効性について
感染症誌 1998 ; 72 (5) : 482-486.

三浦大、菅谷憲夫、他. A型インフルエンザ脳症に対するamantadineの使用経験
感染症誌 1998 ; 72 (8) : 840-844.

清水英明、菅谷憲夫、他. ELISAを用いたA型インフルエンザウイルス迅速診断キットの検討
感染症誌 1998 ; 72 (8) : 827-833.

三田村敬子、菅谷憲夫、他. 小児科入院患者から見たA香港型インフルエンザの流行と迅速診断
感染症誌 1998 ; 72 (9) : 883-889.

表1

Hospitalized Patients with Influenza and Those with Respiratory Syncytial Virus

during Four Month Period (December to March) from 1991 through 1998.

A (H3N2): influenza type A (H3N2); A (H1N1): influenza type A (H1N1); B: influenza type B;

RSV: Respiratory Syncytial Virus.

	1991-92	1992-93	1993-94	1994-95	1995-96	1996-97	1997-98	Total	Mean
A (H1N1)	18	1	0	2	12	0	0	33	4.7
A (H3N2)	1	10	25	23	1	33	77	170	24.3
B	0	39	0	18	0	14	0	71	10.1
Influenza (Total)	19	50	25	43	13	47	77	274	39.1
RSV	40	23	52	40	67	65	56	343	49.0
Total Admissions	252	275	272	272	286	309	293	1959	280.0

図1

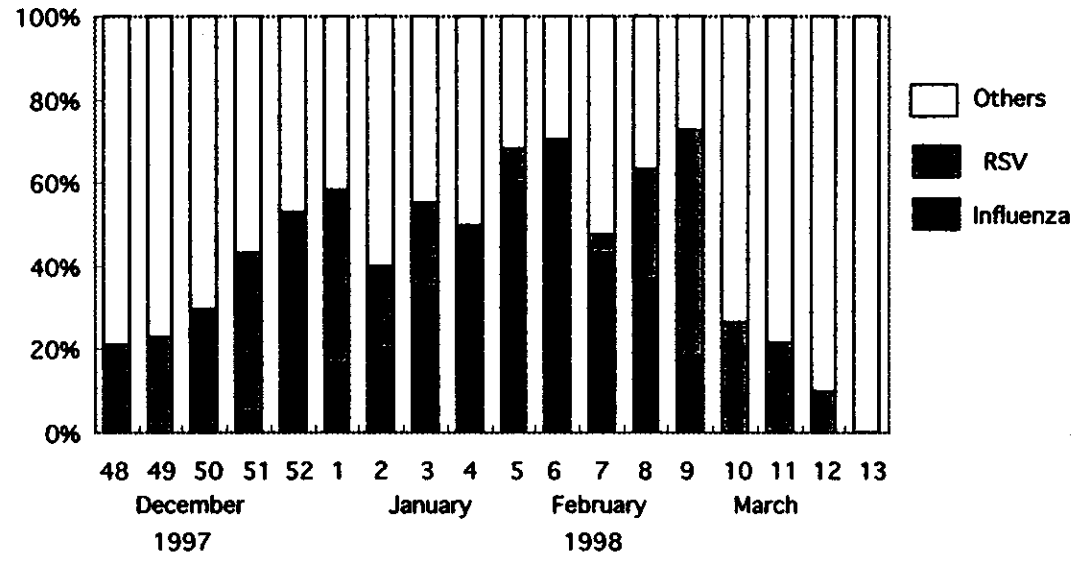
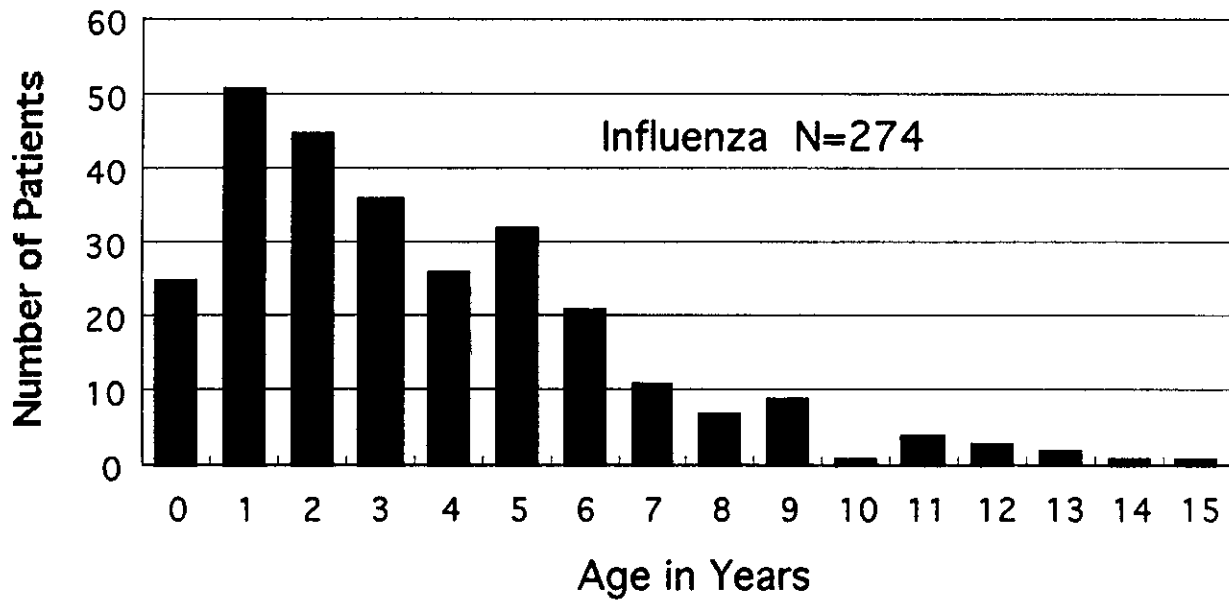
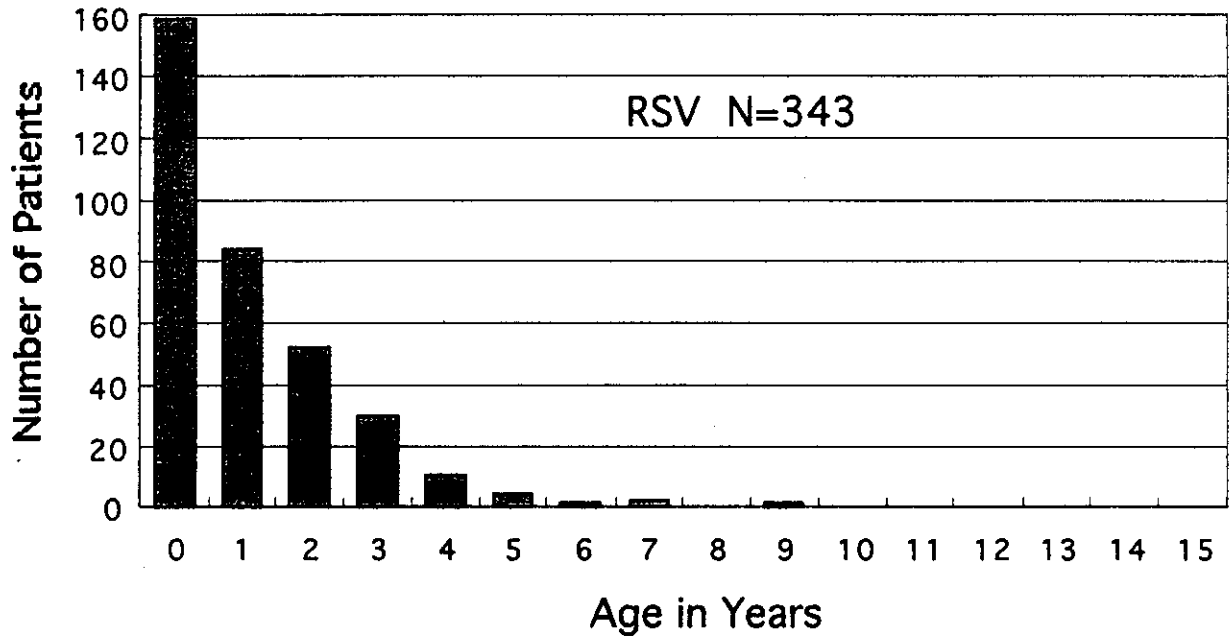


図2



H5 および H7 亜型 A 型インフルエンザウイルスの検出系の確立に関する研究

協力研究者 永田 恭介 東京工業大学生命理工学部

研究要旨 本研究の最終目的は、インフルエンザウイルスの亜型特異的な検出系の確立にある。本年度の研究では、H7N3、H7N1、H5N3、H5N2 の HA をコードするウイルス遺伝子の塩基配列の全部および一部を決定した。その結果、亜型内の株間での塩基配列の違いを見いだすことができた。また、開裂部位に相当すると考えられる部分については、強毒株では直前に複数の塩基性アミノ酸の、また弱毒株では1つの塩基性アミノ酸の存在が認められた。

A. 研究目的

本研究の最終目的は、インフルエンザウイルスの亜型特異的な簡便な検出系を確立することにある。亜型特異的な遺伝子配列を同定し、これを伸長末端に持つプライマーを設計し、RT-PCR 法によりウイルス RNA を検出するか、あるいはクローン化した DNA を用いて亜型特異的な抗原を調製し、抗体価を測定する方法が考えられる。そのためには、対象となる株の遺伝子に対応する cDNA のクローン化とその塩基配列の決定が第一義である。本研究では、これを実現するためのモデル系として、A/turkey/England/1/63(H7N3) (強毒)、A/duck/HongKong/301/78(H7N1) (弱毒)、A/tern/South Africa/1/61(H5N3) (強毒)、A/duck/Pensylvania/10128/84(H5N2) (弱毒) の4種の株をとりあげ、それらの HA 遺伝子の配列を決定することから開始した。

B. 研究方法

喜田宏博士 (北海道大学) より分与された精製ウイルス RNA を鋳型として、RT-PCR 法

により cDNA を作製し、クローン化した。実験に用いた H7N3 ウイルスは野外で発生した家禽ペストから分離されたものである。また、H5N3 ウイルスはアジサシが南アフリカの海岸で大量死した事例から分離されたものである。用いたプライマーはすでに報告のある対象と同じ亜型の配列を参考に設計した。H7 には 5'-GAAGGATCCAGCAAAAAGCAGGGGATACAAAATGAACACTCAAATC-3' と 5'-GACATATCAGTAGAAACAAGGGTGTTTTTTCCAAACTTATATAC-3' を、H5 には 5'-GAGGATCCAGCAAAAAGCAGGGGTCTAATCTGTCAA-3' と 5'-GAAGATATCAGTAGAAACAAGGGTGTTTTTT-3' を用いた。1つの株につき複数のクローンについてその塩基配列を決定した。

C. 研究結果

A/turkey/England/1/63(H7N3) 及び A/duck/HongKong/301/78(H7N1) の全塩基配列と A/duck/Pensylvania/10128/84(H5N2) の部分塩基配列を決定した。A/tern/South

Africa/1/61(H5N3)については、現在得られたクローンの塩基配列を決定中である。確定した塩基配列から推定されるアミノ酸配列のうちH7亜型については、図1にまとめた。

D. 考察

A/turkey/England/1/63(H7N3)のHA遺伝子についてはその全塩基配列がすでに報告されている(アクセッション番号U20462)が、今回調べた単離株では報告されているものと比べて、塩基配列上では6個所の差異が、アミノ酸レベルでは2残基の違いが認められた。全塩基配列の決定されたA/duck/HongKong/301/78(H7N1)のHA遺伝子では、U20462と比べて、塩基配列上では115個所の差異が認められた。アミノ酸レベルでは23残基の違いであった。強毒性と弱毒性を決定する要因の1つは、開裂部位のアミノ酸配列と考えられている。実際、開裂部位に相当すると考えられる部分については、強毒株では直前に複数の塩基性アミノ酸の、また弱毒株では1つの塩基性アミノ酸の存在が認められた。

E. 結論

株間における塩基配列およびアミノ酸配列の違いが同定できたことは、各株特異的な検出法の基盤を提供するものと思われる。今後は、現在進行中の株を含めたほかの株の塩基配列を決定することが必要である。また、検出用のプライマーを設計し株特異的なRT-PCR法の確立とともに、株特異的な抗原を調製することも重要な課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuribayashi, H., Takahashi, T., Watanabe, K., Nagata, K., Ueno, A., and Mihara, H: Interaction of peptides from influenza virus matrix protein with nucleic acids. *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 39, 63-64 (1998)

永田恭介、渡辺健: インフルエンザウイルス遺伝子の転写と複製. *遺伝子医学*, 2, 419-427 (1998)

永田恭介、百瀬文隆: ゲノム-タンパク質複合体の複製と転写. *生化学*, 70, 453-457 (1998)

2. 学会発表

百瀬文隆、永田恭介: インフルエンザウイルス遺伝子の転写・複製に関する宿主因子の機能解析. 第46回日本ウイルス学会学術集会 (1998)

渡辺健、永田恭介: ウイルス粒子構成タンパク質と細胞膜との相互作用解析のためのモデル系の構築. 第46回日本ウイルス学会学術集会 (1998)

永田恭介: 分子プローブとしてのウイルス. 第71回日本生化学会大会 (1998)

G. 知的所有権の取得状況

特になし