

感染者数、場所、動向、様式などを視覚的に地図上に捉える地理情報システム (GIS, geographical information system) を用いて検討した。本法は、感染症疫学解析の有効性が確認され、海外でもサーベイランス情報解析の一つに採用されつつある。

B. 研究方法

1. hMPV とインフルエンザ感染

—重感染の頻度と抗ウイルス剤の効果—

平成 14 年 12 月より平成 15 年 3 月までのインフルエンザ流行期に発熱、咳嗽などの急性呼吸器症状で外来受診した 752 人を対象とした。同意が得られた児より鼻腔吸引液を採取し、インフルエンザ迅速診断を行った。その後同検体の RNA を抽出し、cDNA を作成、特化したプライマーを用い RT-PCR を行った (FluV;A-M2 蛋白,B-HA 蛋白、hMPV: F 蛋白)。その後同 PCR 産物の遺伝子解析と系統樹解析を行った。

i) 対象

2001/02 年シーズン中、新潟市の小児科医院発症 48 時間以内に受診したインフルエンザ様疾患罹患児で、インフルエンザ迅速診断法(Quick Seiken AD[®], デンカ生研)により A 型および B 型インフルエンザ感染が確認された患児を対象とした。医師より薬剤の作用・副作用、研究の目的について本人・及び保護者にインフォームドコンセントを得た後、咽頭ぬぐい液を採取し A 型インフルエンザ株からは Am 耐性株の検索を行った。

A 型インフルエンザで同意の得られた患者にはアマンタジンを、B 型インフルエンザで同意の得られた体重 32.5kg 以上の群にオセルタミビル 5 日間、75-150mg/日を投与し、保護者に熱型記載を依頼した。

ii) 実験室的方法

咽頭ぬぐい液から MDCK 細胞を用いてインフルエンザウイルス分離を行い、同時に咽頭ぬぐい液から PCR により A 及び B 型インフルエンザ

ウイルスの検出を行った。

2. 厚生労働省感染症サーベイランス情報のインフルエンザ患者発生情報を基にした GIS による感染症の疫学的分析

過去 10 年間の厚生労働省感染症サーベイランス情報であるインフルエンザ患者情報、各都道府県の週別の患者発生情報を用いた。GIS 解析には、県庁所在地の県庁の住所を基本定点とし、GIS ソフトウェア Arc View 内で Kriging 法により患者発生動向を週毎に画面表示した (図 1)。更には、1992 年から 7 シーズンの厚生労働省感染症サーベイランス情報より、シーズン毎に全国において最初に患者のピークを示した県の週を第 1 週とし、最後の県のピークした週まで順を追って番号を付け、各県の週毎のピーク移動を kriging 法で提示した (図 2, 3, 4)。なおピーク移動は患者動向から最初に患者のピークを示した県の週を第 1 週とし (赤色)、最後の県のピークした週 (黄色) まで順を赤から黄へと図示した。

C. 研究結果

1. hMPV とインフルエンザ感染

—重感染の頻度と抗ウイルス剤の効果—

752 検体中インフルエンザウイルス陽性 598 例 (79.5%)、hMPV 陽性 36 検体 (4.8%) で認めた。hMPV の系統樹解析では全例プロトタイプ 001-1 類似株であった。入院を要する患者は無く、hMPV とインフルエンザの混合感染は 6 歳以上の 3 例 (0.4%) に認め、A 型にはアマンタジン、B 型にはオセルタミビルなどの抗インフルエンザ剤内服にて解熱した (図 5, 6)。インフルエンザ迅速診断陽性だが PCR 陰性、hMPV 陽性の兄弟例では同薬剤投与による症状改善は認めなかった。

2. 厚生労働省感染症サーベイランス情報のインフルエンザ患者発生情報を基にした GIS による感染症の疫学的分析

インフルエンザ流行は毎年東北・北海道からではなく西日本からゆっくりないしは急速に北上することが示された(図2)。

更には、特に各都道府県における流行ピーク移動からの解析を検討した。特に A/H3N2 型が変異した際には大きな流行となり、ピーク移動は 3-5 週と短時間(図3)、それ以外の際には 12-15 週と 2 種類の伝播系形態を示した(図4)。

D. 考察

hMPV 感染はインフルエンザと同時期で、北半球では冬に多く検出される我々の別の研究では RSV 感染が先行した発生を示した。hMPV 単独感染者で重症例は認めなかった。今回の主眼である hMPV 感染はインフルエンザの重感染は混合感染 3 例も含む 5 歳以上が 16 例(44%)あり、危惧された入院するほどの重症化は無く、しかも混合感染例では抗インフルエンザ薬が効いた。更には年齢的には hMPV はこれまでの血清疫学調査から、5 歳頃には大部分の子どもたちは罹患していることより、今回の重感染例はいずれも 6 歳以上であり、hMPV の再感染では症状が軽度になる可能性もあるが、RSV、SARS との混合感染も報告され、hMPV の感染形態・意義については多面的な検討が必要と思われた。

インフルエンザは冬季に発生し医療面で多くの影響を与え、特に新型発生の危険性が増加し、昨年末から本年のアジアでの H5N1 による鶏での鳥インフルエンザ流行と人への伝播発生への対策は急務である。その感染制御計画策定に当たり、インフルエンザの地域的伝播に関する情報は重要と思われる。今回の GIS 解析により、新型インフルエンザは短時間に日本を覆い尽くすことが示唆され、ワクチン以外に抗ウイルス剤の備蓄・使用の緊急性が指摘された。更には、GIS によるインフルエンザ流行状況の空間的、時系列的解析は極めて有効である事が示された。

E. 結語

hMPV とインフルエンザの混合感染が見られ

たが、危惧された入院するほどの重症化は無く、しかも抗インフルエンザ薬が効き、hMPV の感染形態・意義については多面的な検討が必要と思われた。

今回の GIS 解析により、新型インフルエンザは短時間に日本を覆い尽くすことが示唆され、ワクチン以外に抗ウイルス剤の備蓄・使用の緊急性が指摘された。

E. 健康危機情報

新型インフルエンザは短時間に日本を覆い尽くすことが示唆され、ワクチン以外に抗ウイルス剤の備蓄・使用の緊急性が指摘された。

F. 研究発表

F. 研究発表

1. 論文発表

1)鈴木宏、坂井貴胤、齋藤玲子、古俣修、佐藤勇。GIS (地理情報システム) によるインフルエンザ感染症の疫学解析インフルエンザ。14: 35-41,2003.

2)齋藤玲子、佐野康子、坂井貴胤、佐藤瑞穂、鈴木宏。小児及び高齢者におけるRSウイルス感染症の分子疫学的解析と地理情報システム(GIS)への応用。新潟県医師会報 636 1-2, 2003.

3)Hiroshi Suzuki, Reiko Saito, Hiroki Masuda, Hitoshi Oshitani, Mizuho Sato, Isamu Sato. Emergence of amantadine-resistant influenza A viruses: Etiological study. J Infect Chemother 9:195-200, 2003.

2. 学会発表

日米医学協力計画急性呼吸器部会日米合同会議。東京(1月、2004)、サンフランシスコ(3月、2004)

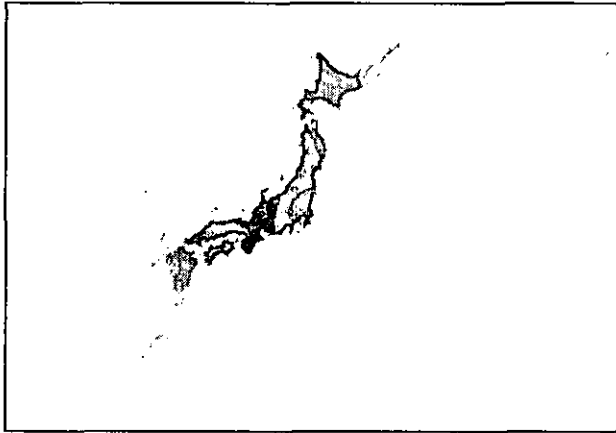


図 1

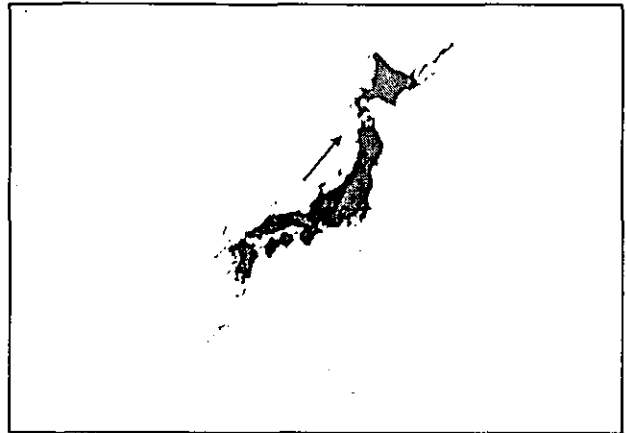


図 2

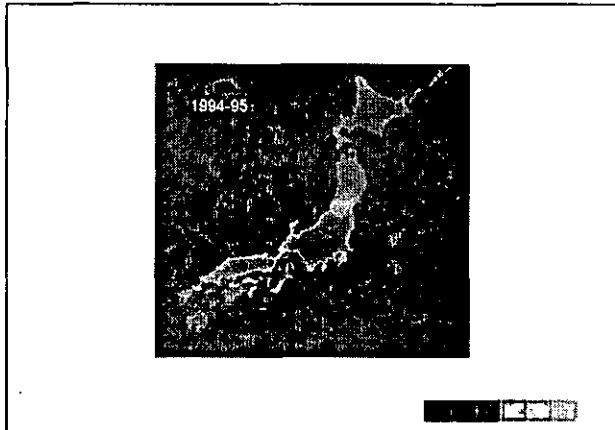


図 3



図 4

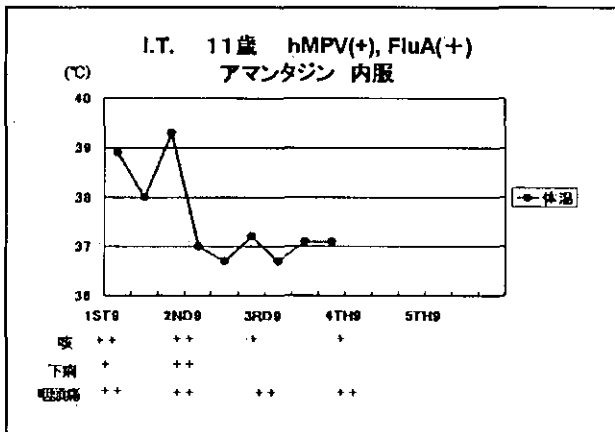


図 5

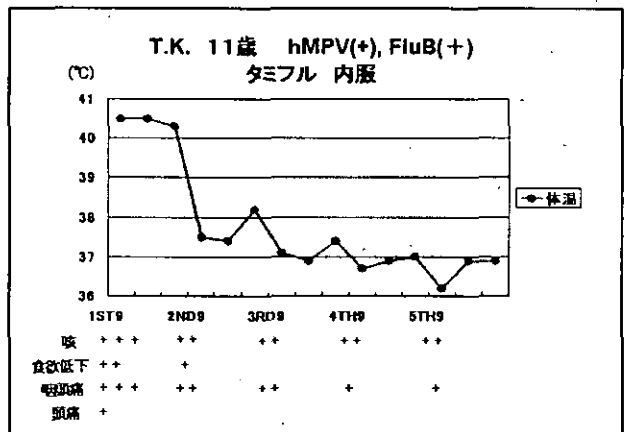


図 6

抗インフルエンザウイルス剤の開発と応用

分担研究者 鈴木康夫 静岡県立大学薬学部教授

研究要旨 ①北海道および札幌市内でインフルエンザ患者から分離された株のなかにザナミビルおよびオセルタミビル（インフルエンザウイルスノイラミニダーゼ阻害薬）に抵抗性のあるものを見出した。②1968年に発生し現在でもヒトの間で流行している H3N2 株のノイラミニダーゼ亜型 (N2) は、1968年のパンデミック株と 1971年以降現在までヒト間で流行している N2 と性質、遺伝子が異なることを見出した。③グルコサミン 6-硫酸および硫酸化スフィンゴ糖脂質（スルファチド）は、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ機能を阻害することを見出した。グルコサミン 6-硫酸は、抗インフルエンザ薬開発の種として期待される。

A. 研究目的

インフルエンザウイルスには 2 種のスパイク糖タンパク質（ヘマグルチニンおよびノイラミニダーゼ）が存在する。ヘマグルチニンはウイルスの宿主細胞レセプターへの結合および侵入に関与する。一方、ノイラミニダーゼは、感染宿主細胞からのウイルスの出芽に必須な役割を持つ。近年、ノイラミニダーゼ阻害薬（ザナミビル、オセルタミビル）が我が国でも、臨床使用が許可されている。ノイラミニダーゼ阻害薬は現在臨床許可されているアマンタジンに比べて格段に耐性ウイルスが出来にくいとされている。我が国におけるザナミビルおよびオセルタミビルの使用量は多く、特にオセルタミビルにおける総臨床使用量の 70% は日本で使われていると言われている。このような状況で、仮にこれに耐性のウイルスが流行するようになった場合、耐性ウイルスによるパンデミックが発生する危険性は否定できない。従って、耐性ウイルスの出現は常に監視される必要がある。今年度、国立感染症研究所の要請もあり、我が国

のインフルエンザ患者から分離されたウイルス株（北海道内で分離された 8 株、札幌市内で分離された 3 株）につきザナミビルおよびオセルタミビルに対する抵抗性の有無につき検討を加えた。その結果、多くの株で耐性が有ることが判明した。

B. 方法

ウイルス：以下のものを用いた。ノイラミニダーゼ阻害薬（ザナミビルおよびオセルタミビル）耐性を調べたインフルエンザウイルス株は、北海道にて分離されたインフルエンザウイルス 8 株 (751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 534) および札幌市内で分離されたインフルエンザウイルス 4 株 (222, 223, 224, 262)、耐性試験には標準株（両ウイルスに耐性を持たない株）として A/Memphis/1/71(H3N2)を用いた。

ノイラミニダーゼ阻害剤：ザナミビル、オセルタミビルいずれも Jennifer Makimm-Breschkin (Australia) から送付された。

シアリダーゼ活性の測定：2'- (4methyl

umbelliferyl) - α -D-N-acetylneuraminic acid (MUNANA)を基質とした蛍光測定によった。

阻害活性の測定：ウイルスシリアリダーゼ活性を50%阻害するのに必要な阻害剤(IC50)で表した。

C. 結果

1) 日本で分離された抗インフルエンザ薬（ノイラミニダーゼ阻害薬：ザナミビルおよびオセルタミビル）に対する抵抗性のサーベイランス

結果を表1に示す。試験したいくつかの株は、ザナミビルおよびオセルタミビルのいずれにも感受性である A/Memphis/1/71(H3N2) (本ウイルスの IC50 値は Makimm-Breschkin らの報告とほぼ同一の値を示した) に比べて抵抗性を示した。特に Hokkaido 753, 754, 755 に耐性を見いだした。Hokkaido 534 は、極めて強い耐性を示した。Hokkaido534 については、送られてきたウイルス濃度が低く、単回測定の結果である。

Table 1 分離インフルエンザウイルスノイラミニダーゼのザナミビルおよびオセルタミビル耐性測定結果 (IC 50)

virus strain	zanamivir (nM) IC50	oseltamivir (nM) IC50	dil used (from virus titration)
Memphis	0.03	0.176	1-4 of 2(7)
Hokkaido 751	4.369	59.891	1-64
752	9.002	50.967	1-64
753	106.566	50.351	1-32
754	152.118	80.471	1-64
755	199.475	80.621	1-32
756	19.227	25.246	1-32
757	37.051	41.942	1-32
534	3433.406	483.29	too dil 1-2
Sapporo 222	8.588	32.739	1-32
223	10.522	12.966	1-32
224	5.026	31.262	1-32
262	16.674	19.627	1-32

2) 1968年に発生したA型インフルエンザウイルス(A/H3N2型)による世界流行(パンデミック)発生におけるノイラミニダーゼの役割

20世紀におけるインフルエンザパンデミックは少なくとも4回(スペイン風邪、アジア風邪、ホンコン風邪、ロシア風邪)発生した。その中で、1968年に発生したホンコン風邪(A/H3N2)の原因ウイルスが持つノイラミニダーゼスパイクは酸性pH(pH4.0)に安定であり、カモその他のトリから分離されるA型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼの性質と一致することを発見した。一方、1971年以降現在に至るまでヒトの間で流行しているA/H3N2株および1968年にパンデミック株(ノイラミニダーゼが酸性で安定)と平行して同時に流行していた株(A/H3N2)は酸性pHに不安定であることも見いだした。これらの結果は、1968年に新たに発生したパンデミック株(H3N2)は、1958年に発生したパンデミック株H2N2のN2に由来するものではないことを示していた(T. Takahashi, et al., *FEBS LETT.*, 543, 71-75 (2003))。現在、その機構を解析中である。

3) グルコサミン6-硫酸および硫酸化スフィンゴ糖脂質(スルファチド)によるインフルエンザウイルスノイラミニダーゼの阻害

シアルサンの誘導体であるZanamivirはインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼの強力な阻害薬であり、臨床でもちいられるようになった。グルコサミン6-硫酸はシアル酸の誘導体ではないが、3次元構造は類似していると考えられている。そこで、今回、化学合成したグルコサミン6-硫酸は、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ機能を阻害することを見出した(K. Sasaki, et al., *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 12, 1367-1375 (2004))。また、同じく硫酸基を持つスフィンゴ糖脂質であるスルファチドもインフルエンザウイルスノイラミニダーゼを阻害することを見出した(Suzuki, T. et al., *FEBS LETT.* 553, 355-359 (2003))。

D. 考察

日本(北海道内および札幌市内)で分離されたインフルエンザウイルスの抗インフルエンザ薬(ノイラミニダーゼ阻害薬:ザナミビルおよびオセルタミビル)に対する抵抗性のサーベイランスにおいて、いずれの抗インフルエンザ薬に対しても抵抗性を示す株があることが明らかとなった。これらの株が分離された患者に上記抗インフルエンザ薬が投与されていたのか否か現時点では不明であり、調査が必要である。また、Hokkaido 534株は非常に抵抗性が高いように見えるが、ウイルス濃度が低かったために正確な値ではないと思われる。今後ウイルス濃度を上げた測定が必要である。来年度も同様なサーベイランスの継続が必要であり、その研究に関わるポストドクトラルフェローが必須であり、現在、一名を申請中である。

今回、トリから分離されるインフルエンザウイルスと1971年以降ヒトから分離される臨床分離株とは、酸性pHにおけるノイラミニダーゼの安定性に根本的な安定性の相違があることを見出した。興味深いことに、1968年のパンデミック株であるヒトから分離されたA/ホンコン型のノイラミニダーゼはトリインフルエンザウイルスノイラミニダーゼの性質を受け継いでおり、1971年以降、その性質は消えて現在の株のように酸性pHに不安定になっていた。1968年にはヒトの間で、酸性pHに安定なパンデミック原因ウイルスと不安定な株が同時に流行していた。遺伝子解析により、現在分離されるH3N2株はこの株のN2を引き継いでおり、1968年にパンデミックをおこしたN2ではないことが明らかとなった。また、今年度の成果として、硫酸基をもつグルコサミン6-硫酸およびスルファチドがインフルエンザウイルスノイラミニダーゼ活性を阻止することを初めて見出した。特にグルコサミン6-硫酸は低分子の阻害薬であり、新しい抗インフルエンザ薬として有効性が期待される。

E. 結論

北海道および札幌市内でインフルエンザ患者からザナビビルおよびオセルタミビルに抵抗性株が見つかった。このようなウイルスが流行を始めると人為的なパンデミックを生じる重大な危険性があるため、監視が必要である。また、現在流行中の H3N2 ウイルスの N2 と 1968 年パンデミック株の N2 が遺伝子レベル、シアリダーゼ活性レベル、アミノ酸配列レベルで異なることから、インフルエンザパンデミック発生の機構に新たな概念の導入が必要になると思われる。今回発見されたインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ機能阻害物質、特にグルコサミン 6-硫酸は新たな抗インフルエンザ薬として期待されるので動物実験など今後の研究継続が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kenji Sasaki, Yoshihiro Nishida, Mikie Kambara, Hirotaka Uzawa, Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, and Kazukiyo Kobayashi: Design of *N*-Acetyl-6-sulfo-D-glucosaminide-based Inhibitors of Influenza Virus Sialidase. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 12, 1367-1375 (2004).
- 2) Suzuki, T., Takahashi, T., Nishinaka, D., Murakami, M., Fujii, S., Hidari, I.-P.-Jwa K., Miyamoto, D., Li, Y.-T., Suzuki, Y.: Inhibition of influenza A virus sialidase activity by sulfatide. *FEBS LETT.* 553, 355-359 (2003).
- 3) Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Daisei Miyamoto, Yasuo Suzuki: A molecular mechanism for the low-pH stability of sialidase activity of influenza A virus N2 neuraminidase. *FEBS LETT.*, 543, 71-75 (2003).
- 4) Takashi Ohta, Nobuaki Miura, Naoaki Fujitani,

Fumio Nakajima, Kenichi Niikura, Chan-Ten Guo, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Kenji Monde, Shin-ichiro Nishimura: Glycotentacles: Synthesis of cyclic glycopeptides toward a tailored blocker of influenza virus hemagglutinin. *Angew. Chem. Int. Ed.* 42, 5186-5189, (2003).

- 5) Shinji Kojima, Teruaki Hasegawa, Takahiro Yonemura, Ken Sasaki, Kenji Yamamoto, Yutaka Makimura, Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Kazukiyo Kobayashi: Ruthenium complexes carrying a disialo complex-type oligosaccharide: enzymatic synthesis and its application to a luminescent probe to detect influenza viruses. *Chem. Comm.* 11, 1250-1251, (2003)
 - 6) Kazuhide Totani, Takeshi Kubota, Takao Huroda, Takeomi Murata, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Kazukiyo Kobayashi, Hisashi Ashida, Kenji Yamamoto, Taichi Usui: Chemoenzymatic synthesis and application of glycopolymers containing multivalent sialyloligosaccharides with a poly(L-glutamic acid) backbone for inhibition of infection by influenza viruses. *Glycobiol.* 13, 315-326, (2003).
- ### 2. 学会発表 (国際会議)
- 1) Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Daisei Miyamoto and Yasuo Suzuki: A molecular mechanism for the low-pH stability of sialidase activity of influenza A virus N2 Neuraminidases. 2nd Orthomyxoviruses Research Conference Abstract Book pp.15 August 21-24, 2003 Dolce Hamilton Park Florham, New Jersey, USA
 - 2) Takashi Suzuki, Tadanobu Takahashi, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Daisei Miyamoto and Yasuo Suzuki: A molecular mechanism for the low-pH stability of sialidase activity of influenza A virus N2 neuraminidases.

- Options for the Control of Influenza V (Okinawa)* abstract book, pp. 126, October 7-11, 2003
- 3) Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Hideyuki Kishita, Daisuke Nishinaka, Masanori Murakami, Satoshi Fujii, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Daisei Miyamoto, Yu-Teh Li, and Yasuo Suzuki: Inhibition of influenza A virus sialidase activity by sulfatide. *Options for the Control of Influenza V (Okinawa)* abstract book, pp. 127, October 7-11, 2003
 - 4) Yasuo Suzuki, Takashi Suzuki, Kazuya I.-P.J. Hidari, Daisei Miyamoto, Osamu kanie, Chao-Tan Guo, Toshihiro Ito, Hiroshi Kida, Sjin-Ichiro Nishimura, Yoshihiro Kawaoka. New anti-influenza agents targeted to the function of hemagglutinin and neuraminidasespikes. *Options for the Control of Influenza V (Okinawa)* abstract book, pp. 37, October 7-11, 2003
 - 5) Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Eisaku Tsuji, Jun Hiroi, Eriko Mano, Akihiko Miyatake, Yasuo Suzuki: Anti-influenza virus activity of Disodium Chromoglicate. *Options for the Control of Influenza V (Okinawa)* abstract book, October 7-11, 2003
 - 6) Yasuo Suzuki, Takashi Suzuki, Daisei Miyamoto, Kazuya I-PJ Hidari, Tadanobu Takahashi, Toshihiro Ito, Kennedy F Shortridge, Hiroshi kida, Yoshihiro Kawaoka: Sizlyl linkage and molecular species of sialic acid as the determinant of host range of influenza virus. *Glyco XVII, XVII International Symposium on Glycoconjugates* (Bangalore, India) Abstract Book, pp.98, Jan. 12-16 (Jan. 14), 2003.
 - 7) Yasuo Suzuki: Glycovirology of influenza virus – Receptor and host range of influenza viruses. *1st International Meeting on Glycovirology: Viruses and Glycans (Sweden)*, abstract book, pp.17, June 15-18, 2003
 - 8) Yasuo Suzuki: The role of antivirals in the prevention and control of epidemic and pandemic influenza. *6th Asia Pacific Congress of Medical Virology, pre-congress symposia. Souvenir Program*, pp.12, 2003.
 - 9) Yasuo Suzuki, I.-P.J. Hidari, D. Miyamoto, T. Suzuki, C.-T. Guo, T. Ito, H. Kida, Y. Kawaoka: Host range of influenza viruses and the development of new anti influenza agents. *6th Asia Pacific Congress of Medical Virology, pre-congress symposia J. Clinical Virology (Abstract Book 6th Asia Pacific Congress of Medical Virology, pp7-10 December 2003, Kuala Lumpur, Malaysia)* 28, Suppl.1, pp.s104-s105, 2003
 - 10) Yasuo Suzuki: Hemagglutinin Inhibitors. *Options for the Control of Influenza V (Okinawa)* October 7-11, 2003
 - 11) Daisei Miyamoto, Hiroyuki Deguchi, Takashi Suzuki, Kazuya I.-P.J. Hidari, Yasuo Suzuki: Entry of influenza A virus into host cells is mediated by p38 MAPK-dependent stress response. *Options for the Control of Influenza V (Okinawa)* abstract book, pp.91, October 8-9, 2003.
- G. 知的所有権の取得状況
なし。

ノイラミニダーゼ阻害剤導入による抗生剤処方への影響

分担研究者 菅谷 憲夫 けいゆう病院小児科部長

研究要旨 ノイラミニダーゼ阻害剤は、安全性、有効性に優れ、薬剤耐性も少ない。しかし、薬価が高いために、欧米では余り使用されていない。一方、日本では、ノイラミニダーゼ阻害剤の使用が健康保険で認められて、世界で最も多く使用されている。最初に多用された 2002 年には、ノイラミニダーゼ阻害剤の売り上げは、74 億円であった。一方、経口抗生剤の売り上げは、2000 年の 1-3 月の 588 億円から、2002 年 1-3 月には 530 億円と減少した。ノイラミニダーゼ阻害剤の導入により、経口抗生剤の使用が減少したと考えられた。

A. 研究目的

最近の数年間で、日本のインフルエンザの診断治療は急速に進歩した。インフルエンザ迅速診断は、病院やクリニックの冬のルーチン検査となった。2002-03 年にかけて、100 億円の売り上げがあり、全国で 1000 万人がインフルエンザ迅速診断を受けたと推定される。迅速診断が保険で認められている国は、唯一、日本のみであり、その使用量は世界の中でも突出したものである。インフルエンザ迅速診断は、単に診断目的に有用だったのではなく、医師のインフルエンザについての認識を改めた点に真の意義がある。

インフルエンザは、外来やベッドサイドで迅速診断を実施し、抗ウイルス剤で治療する疾患となった。日本では 2001 年からノイラミニダーゼ阻害剤がインフルエンザの治療に認可されたが、臨床医の関心は高く、すでに世界で最も多く使用される国となった。2002-03 年の流行で、ノイラミニダーゼ阻害剤の不足が問題となったが、oseltamivir（商品名タミフル）は、世界の生産量の 50%以上（560 万人分）が日本で使用された。zanamivir（商品名リレンザ）も日本において最も多く使用された（20 数万人分）。結局、1000 万人の日本国民が迅速診断を受けて、その約半数がノイラミニダーゼ阻害剤による治療を受けたと考えられる。迅速診断を実施し、ノイラミニダーゼ阻害剤で治療するという理想的なインフルエンザ診療が、世界に

先駆けて日本において確立されたために、ノイラミニダーゼ阻害剤や迅速診断キットの不足という異常な事態が生じたのである。

しかし、この新たに大幅に増加することになる医療費への対処について、諸外国から注目されている。日本では、ウイルス感染症に、しばしば抗生剤が処方されてきた。特にインフルエンザの流行期に抗生剤の処方が増加することが知られている。

本研究の目的は、ノイラミニダーゼ阻害剤の導入が、抗生剤の使用にどのように影響したかを検討することである。そのために、ノイラミニダーゼ阻害剤導入前後の経口抗生剤の売り上げを調査した。

B. 研究方法

定点でのインフルエンザ報告数

インフルエンザ流行のスケールは、定点での報告数を分析して推定した。2000 年、2001 年、2002 年の 1 月から 3 月までのインフルエンザ症例数は、国立感染症研究所情報センターの資料を利用した。毎年、定点が増加するために、一定点でのインフルエンザ症例数についても計算した。

抗生剤の販売量

経口抗生剤の販売量を 2000 年から 2002 年までの 3 年間、1 月から 3 月分を、全国の 75 の問屋を調査して計算した。この調査した問屋で、全国の販売量の 98%をカバーしている。調べた

経口抗生剤は、cephalosporins、macrolides、quinolons、tetracyclines、penicillins、penemsであった。

ノイラミニダーゼ阻害剤の販売量

oseltamivir と zanamivir の販売量についても、上記の間屋で調査した。2001年2月から日本でノイラミニダーゼ阻害剤が発売開始となったので、2001年については、2月と3月を調査した。2002年については、2001年の10月から2002年の3月までの販売量を合計した。

C. 研究結果

インフルエンザの流行

インフルエンザ症例数は、定点からの発表では、2000年が752,746、2001年が251,666、2002年が624,539であった。一定点でのインフルエンザ症例数は、2000年が166.3、2001年が63.2、2002年が140.5であった。

したがって、2000年と2002年のインフルエンザ流行の規模は、ほぼ同等と考えられる。2001年の流行規模は、最近10年間で最も小規模であった。

経口抗生剤の販売量

経口抗生剤の販売量は2000年が588億円、2001年が505億円、2002年が530億円であった。2002年には2000年に比べて、販売額は9.9%、58億円減少した。抗生剤のなかでは、cephalosporinsが、2000年の354億円から2002年の299億円と15.8%も減少した。一方、macrolidesは2000年の105億円から2002年の129億円に増加した。

ノイラミニダーゼ阻害剤の販売量

ノイラミニダーゼ阻害剤が導入されてから、2001年には、oseltamivir (22.8億円) と zanamivir (8.4億円) は合計で、31.2億円、2002年には、74.8億円(oseltamivir 68.4億円; zanamivir 6.4億円)の売り上げとなった。

2000年には、経口抗生剤の販売量は、588億円であったが、2002年の経口抗生剤とノイラミニダーゼ阻害剤を合計した量は604億円とわずかに、16.6億円、2.8%の増加に過ぎなかった。

D. 考察

2002年には、日本でのノイラミニダーゼ阻害剤の売り上げは、世界で最も多く、74.8億円に達した。世界で生産された oseltamivir の60%以上が日本で使用されたことになる(Hoffmann-the Rosche Coによる)。

我々は、本論文で、ノイラミニダーゼ阻害剤の導入により、経口抗生剤の使用が減少したことを示したが、それには、日本でのインフルエンザ迅速診断の普及も関係しているかもしれない。

今回のデータは、ノイラミニダーゼ阻害剤の使用により、不適切な抗生剤の使用が減少したため、ノイラミニダーゼ阻害剤導入によるコスト増加が避けられたことを示している。

ノイラミニダーゼ阻害剤の使用と共に、抗生剤の使用が減少したとすれば、抗生剤の耐性の問題にも、好影響を与えたと考えられる。経口の cephalosporin の使用が減少することは、penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) の発生の抑制にも有用と考えられる。

最近の数年で、日本のインフルエンザ診療は革命的に進歩した。迅速診断を実施しノイラミニダーゼ阻害剤で治療するという理想的なインフルエンザ診療が、日本において確立したが、まだその経済効果は十分に検討されていない。今後は、ノイラミニダーゼ阻害剤の耐性、副作用、さらに新型インフルエンザでの備蓄の問題を検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

菅谷憲夫. 新型インフルエンザ対策、迅速診断とノイラミニダーゼ阻害剤を基礎にして. 日本医事新報 2003; 4142: 26-30

学会発表

1. 三田村敬子, 菅谷憲夫, 木村和弘, 川上千春. 抗インフルエンザ薬を投与した小児におけるウイルス量の変化と感染性の検討. 第35回日本小児感染症学会. 富山. 2003年

地方におけるインフルエンザパンデミック対策の現状と課題
—SARS と鳥インフルエンザへの対応—

分担研究者 奥野良信 大阪府立公衆衛生研究所感染症部長

研究要旨：地方ではインフルエンザパンデミックに対する認識は低く、その言葉さえもほとんど知られていない。しかし、新型インフルエンザの発生の時期は刻々と迫り、地方でもパンデミックに備えた心構えが必要だと考えられる。昨年から今年にかけて SARS と鳥インフルエンザが発生し、地方の感染症の危機対応能力を占う絶好の機会となった。今回の一連の経過から様々な問題点が浮上したので、それらを整理し考察してみた。ここで得た経験や知識は、必ずインフルエンザパンデミックの対策にも役立ち、またそうでなければならないと思う。

A. 研究目的

新型インフルエンザが出現した場合、国内での流行を最小限に止めるためには、最初に地方レベルで適切に対応しなければならない。各都道府県ではインフルエンザパンデミックに対する理解を深め、それが発生した場合の社会への影響を推測し、事前に対策を立てておく必要がある。この研究では、地方の一例として大阪府を取り上げ、今までの感染症の危機対応、特に SARS と鳥インフルエンザの対策を参考に、パンデミック対策について考察してみる。

B. 研究方法

2003～2004 年に発生した SARS と鳥インフルエンザに対し、大阪府が行った対策を経時的に概観し、それが有効に機能したか否かを検証する。作成されたマニュアルについては、内容を吟味して有用性を検討する。なお、鳥インフルエンザに関しては、2004 年 2 月末日現在において国内外で流行拡大中であり、途中経過であることを考慮して考察した。

C. 研究結果

1) 大阪府における SARS 対策

a. 国からの通知と対応

政府は平成 15 年 4 月 3 日に SARS を「新感染症」として取り扱うことを決定し、翌 4 日に厚生科学審議会感染症分科会感染症部会が SARS の通報基準を決めた。これを受けて、厚労省は同日、各都道府県の主管部局に対し、SARS

の集団発生に伴う対応について通知を出した。

大阪府では、4 月 7 日に SARS 対策の第一歩として、平成 15 年度第 1 回感染症予防対策委員会を開催した。健康福祉部が主催し、関係部局の課長と大阪市、堺市、高槻市、東大阪市、大阪府医師会の代表が出席した。因みに当研究所からは、細菌課長とウイルス課長が出席し、奥野は外部の専門家としての立場で出席し意見を求められた。

5 月 8 日から 5 月 13 日の間に関西地方を旅行した台湾人医師が SARS 患者である疑いが強まり、5 月 16 日に大阪府感染症対策本部を開催し、対応を協議した。7 月 4 日には第 1 回 SARS 対策専門家会議を、また第 2 回同会議を 7 月 24 日に開催した。会議の主な内容は、患者発生時の医療機関における対応についてであった。

b. マニュアル作成

大阪府では、SARS の感染予防と拡大防止を図るため、平成 15 年 4 月に「重症呼吸器症候群（SARS）対応指針（第 1 版）」を策定、6 月には、“台湾人医師の SARS 感染”時の対応の経験をもとに初動体制の確保や情報伝達の体制整備を新たに規定した「重症呼吸器症候群（SARS）対応指針（緊急体制版）」を策定した。

SARS が 7 月 14 日から指定感染症となり、都道府県知事(保健所設置市長)は、国の助言、指導を受けることなく、健康診断、入退院、消毒などの迅速な措置を講ずることが可能となった。これを受け、8 月に「重症呼吸器症候群（SARS）対応指針（第 2 版）」が策定された。同時に医療

機関向けに、「一般医療機関のための SARS 院内感染管理マニュアル（第 1 版）」が作成され、関係医療機関に配布された。

平成 15 年 7 月 5 日に台湾を伝播確認地域から削除し、世界に SARS 流行地域はなくなった。この非流行時において、大阪府広域での SARS 患者の早期発見体制の確立を目指して、平成 16 年 1 月に「非流行期における重症呼吸器症候群（SARS）サーベイランス～大阪広域対応版 ver1.0～」が策定された。

c. 具体的対応

SARS に対する意識向上、対策の趣旨徹底のため、府下の市町村の保健担当者や保健所職員等を対象に国の専門家を招いて数回の研修を開催した。

患者搬送用の車両を購入し、シミュレーションに基づいて訓練を実施した。

当研究所には SARS の不安例の検体が数件持ち込まれ、ウイルス分離を行ったがすべて陰性であった。

d. 台湾人医師の SARS 感染

5 月 16 日、SARS に感染した台湾人医師が関西方面を旅行したとの一報が大阪府庁に入った。医師は 8 日から 13 日まで関西方面を旅行し、8 日と 9 日は大阪に滞在していた。大阪府では、報告を入手した当日から迅速に対応し、二次感染を防ぐための処置を講じた。

台湾人医師が立ち寄った施設の従業員のリストをもとに、接触のあった可能性のある人を対象に健康調査を実施した。府民からの問い合わせに対応するため相談窓口を本庁と府下の保健所に設け、24 時間体制で臨んだ。また、国や他の府県との連携を密にし、情報交換と共有化を進めた。

2) 大阪府における鳥インフルエンザ対策

平成 16 年 1 月 12 日に山口県で鳥インフルエンザ発生が確認され、大阪府でも対応することとなった。1 月 30 日に平成 15 年度第 5 回感染症予防対策委員会において鳥インフルエンザが取り上げられ、鳥インフルエンザの現状と対応について説明が行われた。奥野は専門家としての立場から鳥インフルエンザについてレクチャーした。

2 月 13 日には大阪府感染症対策本部幹事会が開催され、大阪府のすべての部局が参加して対応について話し合われた。前回と同様、奥野が

レクチャーしてインフルエンザパンデミックの危機対応の必要性について訴えた。

D. 考察

1918 年にスペインかぜが発生して以降、人類はそれ以上の感染症によるパンデミックを経験していない。時代も大きく変わり、世界がグローバル化してきた現在において、パンデミックが起こった場合に我々はどうのように対処すべきか、正解を持ち合わせていない。幸か不幸か、インフルエンザパンデミックの予兆とも思われる SARS と鳥インフルエンザが出現し、それらの対応において様々な問題点が突きつけられた。これで得た貴重な経験は、本番のパンデミック対策に大いに役立つものと期待される。しかし、それまでに修正すべき課題は多く、「のどもと過ぎれば熱さを忘れる」ではいけない。

今回の事例では、マスコミが非難するような対応の遅れが行政にあったとは思わない。問題は、関係機関の連携が不十分であったことと、責任体制のあいまいさである。地方と国の間、都道府県間、国では省庁間、地方では部局間の連絡体制あるいは業務分担がうまく機能したとは言い難い。感染症の危機管理に慣れていないことが表出したと考えられる。突発的な危機に迅速に対応するためには、誰かがリーダーシップをとってトップダウンで物事を決定するのが最も有効である。しかし現在の日本では、行政が中心となり合議の上で対策を立てるので馴染まない方法かもしれない。逆説的に言えば、誰も責任をとらない組織である行政が危機対応すると、今回のやり方で致し方ないとも言える。

SARS、鳥インフルエンザだけでなく、その他の感染症が問題となってきた最近の状況をみて一番感じるのは、行政では手に負えない感染症の時代になってきたということである。感染症は専門性が高く、行政の担当者がそれを十分に理解しているとは思えない。SARS や鳥インフルエンザについて多くを学んだ担当者でも、数年後には別の部署に異動し、せっかくの経験が生かされないのは残念である。犯罪が起これば警察が、また火事が起これば消防署が対処するのは当然のことで、これらは行政と独立した組織である。昔は伝染病に対応するのは警察であったと聞いている。アメリカの CDC のように、感染症を専門に扱う組織が中心となり、行政がそ

れをバックアップするという体制が望ましいと考える。

今回の大阪府の対応に関し、何点か気になることを経験した。SARS の台湾人医師が大阪に滞在していたことが明らかになり、当所では患者の疑い例が発生に備え直ちに検査体制をとる必要があった。ところが本庁よりこの事件の発生を知らせるファックスが入ったのは当日遅くで、週末ということもあって 2 日間放置されていた。緊急連絡網には自宅や携帯電話の番号が載せてあったが、連絡はなかった。ファックスやメールを送ったら連絡が取れたと思うのは間違いで、必ず電話して相手の声を聞く必要があると痛感した。

新しい感染症が発生すると、未知の部分が多いので国民は不安に駆られる。これに輪をかけるのがマスコミ報道で、興味を引くためか、どうしても誇張した記事が多くなる。たとえ正確な記事を書いても、読書の方が先入観を持っているので正しくは伝わらない。これが風評被害になると、本質とは別のところに問題は発展する。何が危険で何が安全かを正確に理解するため、国は国民に向けて迅速にしかも分かりやすく説明することが必要と考える。

インフルエンザパンデミックは必ず訪れ、その被害は SARS や鳥インフルエンザの比ではない。その出現時期や流行規模については誰も予想できない。しかし、SARS と違って対策を講じるための準備期間があるのは幸いである。国では始まっているが、地方でもパンデミックに対する認識を関係者が共有して、いざという時に備えなければならない。その時、SARS と鳥インフルエンザの経験は大いに役立つと信じる。

E. 結論

大阪府ではこの 1 年間、SARS や鳥インフルエンザの発生に備え、様々な対策を講じた。インフルエンザパンデミックは、それらよりもはるかに大きな被害をもたらすが、今回の経験を生かせば適切に対応することが出来ると考える。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Okamoto, S., Kawabata, S., Nakagawa, I., Okuno, Y., Goto, T., Sano, K., and Hamada, S.

- Influenza A virus-infected hosts boost an invasive type of *Streptococcus pyogenes* infection in mice. J. Virol. 77:4104-4112. 2003.
2. Nakagawa, N., Kubota, R., Nakagawa, T., Okuno, Y. Neutralizing epitopes specific for influenza B virus Yamagata group strains are in the "Loop". J. Gen. Virol. 84:769 -773. 2003.
3. 奥野良信：インフルエンザの検査とワクチン. 臨床病理、51(3)：268-273、2003
4. 奥野良信：インフルエンザの治療：アマンタジン. 総合臨床、52(10)：2797-2801、2003
5. 奥野良信：次のパンデミックの予測とその対策. 大阪保険医雑誌、442：9-13、2003
6. 奥野良信：インフルエンザの歴史と展望. 治療、85：3139-3144、2003
7. 奥野良信：インフルエンザ（分担執筆）. 感染症診療・投薬ガイド、p. 160-166、総合臨床、2003
8. 奥野良信：インフルエンザの疫学、サーベイランス（国内）. 最新医学、59：42-47、2004

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
J. McKimm-Breschkin, T. Trivedi, A. Hampson, A. Hay, A. Klimov, <u>M.Tasihro</u> , F. Hayden, M. Zambon	Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to Zanamivir and Oseltamivir.	Antimicrobial agents and Chemotherapy	47-(7)	2264 - 2272	2003
C. Kawakami, T. Saito, Y. Nakaya, S. Nakajima, T. Munemura, M. Saikusa, Y. Noguchi, K. Fujii, M.Takaoka, R. Ito, T. Saito, T. Odagiri, <u>M. Tashiro</u>	Isolation of influenza A H1N2 viruses from an outbreak in Yokohama city during the 2001-2002 influenza season in Japan.	Jpn. J. Infect. Dis.	56	110 - 113	2003
N. Nakajima, Y. Asahi-Ozaki, N. Nagata, Y. Sato, F. Dizon, F.J.Paladin, R. M. Olveda, T. Odagiri, <u>M. Tashiro</u> , T. Sata	SARS corona virus-infected cells in lung detected by new in-situ hybridization technique.	Jpn. J. Infect. Dis.	56	139-141	2003
Liu J, Okazaki K, Ozaki H, Sakoda Y, Wu Q, Chen F, <u>Kida H</u>	H9N2 influenza viruses prevalent in poultry in China are phylogenetically distinct from A/quail/Hong Kong/G1/97 presumed to be the donor of the internal protein genes of the H5N1 Hong Kong/97 virus.	Avian Pathol	32	551-560	2003
Liu JH, Okazaki K, Shi WM, <u>Kida H</u>	Phylogenetic analysis of hemagglutinin and neuraminidase genes of H9N2 viruses isolated from migratory ducks.	Virus Genes	27	291-296	2003
Liu JH, Okazaki K, Shi WM, Wu QM, Mweene AS, <u>Kida H</u>	Phylogenetic analysis of neuraminidase gene of H9N2 influenza viruses prevalent in chickens in China during 1995-2002.	Virus Genes	27	197-202	2003
Makarova NV, Ozaki H, <u>Kida H</u> , Webster RG, Perez DR	Replication and transmission of influenza viruses in Japanese quail.	Virology	310	8-15	2003
Takada A, Matsushita S, Ninomiya A, Kawaoka Y, <u>Kida H</u>	Intranasal immunization with formalin-inactivated virus vaccine induces a broad spectrum of heterosubtypic immunity against influenza A virus infection in mice.	Vaccine	21	3212 - 3218	2003
Tanaka H, Park CH, Ninomiya A, Ozaki H, Takada A, Umemura T, <u>Kida H</u>	Neurotropism of the 1997 Hong Kong H5N1 influenza virus in mice.	Vet Microbiol	95	1-13	2003

Horimoto T, Takada A, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Goto H, <u>Kawaoka Y.</u>	Generation of influenza A viruses with chimeric (type A/B) hemagglutinins.	J Virol	77	8031 - 8038	2003
Takada A, Matsushita S, Ninomiya A, <u>Kawaoka Y.</u> , Kida H.	Intranasal immunization with formalin-inactivated virus vaccine induces a broad spectrum of heterosubtypic immunity against influenza A virus infection in mice.	Vaccine	21	3212 - 3218	2003
Watanabe T, Watanabe A, Noda T, Fujii Y, <u>Kawaoka Y.</u>	Exploitation of nucleic acid packaging signals to generate a novel influenza virus-based vector stably expressing two foreign genes.	J Virol	77	10575 - 10583	2003
Horimoto T, Takada A, Iwatsuki-Horimoto K, <u>Kawaoka Y.</u>	A protective immune response in mice to viral components other than hemagglutinin in a live influenza A virus vaccine model.	Vaccine			In press
Horimoto T, Fukuda N, Iwatsuki-Horimoto K, Guan Y, Lim W5, Peiris M, Sugii S, Odagiri T, Tashiro M, <u>Kawaoka Y.</u>	Antigenic Differences between H5N1 Human Influenza Viruses Isolated in 1997 and 2003.	J Vet Med Sci			In press
Iwatsuki-Horimoto K, Kanazawa R, Sugii S, <u>Kawaoka Y.</u> , Horimoto T.	The index influenza A virus subtype H5N1 isolated from a human in 1997 differs in its receptor binding properties from a virulent avian influenza virus.	J Gen Virol			In press
Shinya K, Hamm S, Hatta M, Ito H, Ito T, <u>Kawaoka Y.</u>	PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency, but not cell tropism, of Hong Kong H5N1 influenza A viruses in mice.	Virology			In press
Shinya K, Fujii Y, Ito H, Ito T, <u>Kawaoka Y.</u>	Characterization of a neuraminidase-deficient influenza A virus as a potential gene delivery vector and a live vaccine.	J Virol			In press
Maeda Y, Goto H, Horimoto T, Takada A, <u>Kawaoka Y.</u>	Biological Significance of the U Residue at the -3 Position of the mRNA Sequences of Influenza A Viral Segments PB1 and NA.	Virus Res			In press
国立感染症研究所情報センター 一週報	特集インフルエンザ 2002/03 シーズン	病原微生物 検出情報	24 (11)	281- 282	2003
Masaki Imai, Shinji Watanabe and <u>Takato Odagiri</u>	Influenza B virus NS2, a nuclear export protein, directly associates with the viral ribonucleoprotein complex.	Arch. Virol.	148	1873 - 1884	2003

Shinji Watanabe, Masaki Imai, Yoshiro Ohara and <u>Takato Odagiri</u>	The influenza B virus BM2 protein is transported through the <i>trans</i> Golgi network as an integral membrane protein.	J. Virol.	77	10630 - 10637	2003
Noriko Nakajima, Yasuko Asahi-Ozaki, Noriyo Nagata, Yuko Sato, Florencio Dizon, Fem J. Paladin, Remigo M. Olveda, <u>Takato Odagiri</u> , Masato Tashiro and Tetsutaro Sata	SARS coronavirus-infected cells in lung detected by new in situ hybridization technique.	Jpn. J. Infect.Dis.	56	139-141	2003
Chiharu Kawakami, Takehiko Saito, Yoko Nakaya, Setsuko Nakajima, Tsuya Munemura, Miwako Saikusa, Yozo Noguchi, Kikushige Fujii, Mikio Takaoka, Reiko Ito, Toshinori Saito, <u>Takato Odagiri</u> and Masato Tashiro	Isolation of influenza AH1N2 viruses from an outbreak in Yokohama city during the 2001-2002 influenza season in Japan.	Jpn. J. Infect. Dis.	56	110 - 1131	2003
二宮愛、 <u>小田切孝人</u>	SARS の診断	臨床医	29	1922 - 1929	2003
<u>小田切孝人</u>	近年のインフルエンザの流行状況	Pharma Medica	21	23 - 28	2003
<u>小田切孝人</u> 、二宮愛、板村繁之、西藤岳彦、宮嶋直子、森川茂、西條政幸、田代真人	SARS 診断法の開発と SARS 検査の結果	インフルエンザ	5	35 - 24	2004
R.Saito,T.Sakai, I.Sato, Y.Sano, H.Oshitani, M.Sato, <u>H.Suzuki</u>	Frequency of amantadine resistant influenza A viruses in two seasons featuring co-circulation of H1N1 and H3N2	Journal of Clinical Microbiology		In press	2003
<u>Hiroshi Suzuki</u> , Reiko Saito, Hiroki Masuda, Hitoshi Oshitani, Mizuho Sato	Emergence of amantadine-resistant influenza A viruses: epidemiological study	J Infect Chemother	9	195 - 200	2003
<u>鈴木宏</u> 、齋藤玲子	抗インフルエンザ薬の有用性と問題点	Medical Briefs in Virus	16	14 (4) - 15	2004

齋藤玲子、佐藤瑞穂、 佐々木亜里美、鈴木宏	アマンタジン治療と耐性化	最新医学	59 (2)	95 -100	2004
鈴木宏	新たなウイルス性の呼吸器感染症	感染症	134 (1)	24 -29	2004
鈴木宏	インフルエンザパンデミック（汎流行） 対策－新型インフルエンザはいつでもや ってくる	医学のあ ゆみ	208 (1)	9 -13	2004
鈴木宏	インフルエンザ：2002/2003年シーズ ンの流行と新型ウイルスの可能性を含めて	Mebio	20 (9)	21 -26	2003
鈴木宏、坂井貴胤、齋藤玲子、 古俣修、佐藤勇	G I S（地理情報システム）によるイン フルエンザ感染症の疫学解析	インフル エンザ	14 (1)	35 -41	2003
鈴木宏、齋藤玲子、佐藤瑞穂、 佐々木亜里美	インフルエンザ	日本病院 薬剤師会 雑誌	39 (8)	17 -20	2003
鈴木宏、坂井貴胤、齋藤玲子、 古俣修、佐藤勇	G I S（地理情報システム）を用いたイ ンフルエンザの疫学解析	化学療法 の領域	18 (12)	67 -73	2003
齋藤玲子、佐野康子、 坂井貴胤、佐藤瑞穂、鈴木宏	小児及び高齢者におけるRSウイルス感 染症の分子疫学的解析と地理情報システ ム（G I S）への応用	新潟県医 師会報	636	1 -2	2003
齋藤玲子、坂井貴胤、 佐藤瑞穂、鈴木宏	インフルエンザウイルス	科学療法 の領域	18 (10)	45 -50	2003
鈴木宏	ワクチンの使い方	臨床と微 生物	30 (2)	37 -40	2003
Kenji Sasaki, Yoshihiro Nishida, Mikie Kambara, Hirotaka Uzawa, Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, <u>Yasuo Suzuki</u> , and Kazukiyo Kobayashi:	Design of <i>N</i> -Acetyl-6-sulfo-D-glucosaminide- based Inhibitors of Influenza Virus Sialidase.	Bioorganic Medicinal Chemistry	12	1367 - 1375	2004
Suzuki, T., Takahashi, T., Nishinaka, D., Murakami, M., Fujii, S., Hidari, I.-P.-Jwa K., Miyamoto, D., Li, Y.-T., <u>Suzuki, Y.</u>	Inhibition of influenza A virus sialidase activity by sulfatide.	FEBS LETT	553	355 - 359	2003

Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Daisei Miyamoto, <u>Yasuo Suzuki</u>	A molecular mechanism for the low-pH stability of sialidase activity of influenza A virus N2 neuraminidase.	FEBS LETT	543	71 - 75	2003
Takashi Ohta, Nobuaki Miura, Naoaki Fujitani, Fumio Nakajima, Kenichi Niikura, Chan-Ten Guo, Takashi Suzuki, <u>Yasuo Suzuki</u> , Kenji Monde, Shin-Ichiro Nishimura	Glycotentacles: Synthesis of cyclic glycopeptides toward a tailored blocker of influenza virus hemagglutinin.	Angew. Chem. Int. Ed.	42	5186 - 5189	2003
Shinji Kojima, Teruaki Hasegawa, Takahiro Yonemura, Ken Sasaki, Kenji Yamamoto, Yutaka Makimura, Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Kazukiyo Kobayashi:	Ruthenium complexes carrying a disialo complex-type oligosaccharide: enzymatic synthesis and its application to a luminescent probe to detect influenza viruses.	Chem. Comm	11	1250 - 1251	2003
Kazuhide Totani, Takeshi Kubota, Takao Huroda, Takeomi Murata, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Takashi Suzuki, <u>Yasuo Suzuki</u> , Kazukiyo Kobayashi, Hisashi Ashida, Kenji Yamamoto, Taichi Usui:	Chemoenzymatic synthesis and application of glycopolymers containing multivalent sialyloligosaccharides with a poly(L-glutamic acid) backbone for inhibition of infection by influenza viruses.	Glycobiol.	13	315 - 326	2003
菅谷憲夫	新型インフルエンザ対策、迅速診断とノイラミニダーゼ阻害剤を基礎にして。	日本医事 新報	4142	26 - 30	2003
Okamoto, S., Kawabata, S., Nakagawa, I., <u>Okuno, Y.</u> , Goto, T., Sano, K., and Hamada, S.	Influenza A virus-infected hosts boost an invasive type of <i>Streptococcus pyogenes</i> infection in mice.	J. Virol.	77	4104 - 4112	2003
Nakagawa, N., Kubota, R., Nakagawa, T., <u>Okuno, Y.</u>	Neutralizing epitopes specific for influenza B virus Yamagata group strains are in the "Loop".	J. Gen. Virol.	84	769 - 773	2003
<u>奥野良信</u>	インフルエンザの検査とワクチン。	臨床病理	51 (3)	268 -273	2003
<u>奥野良信</u>	インフルエンザの治療：アマンタジン。	総合臨床	52 (10)	2797- 2801	2003

奥野良信	次のパンデミックの予測とその対策.	大阪保険 医雑誌	442	9- 13	2003
奥野良信	インフルエンザの歴史と展望.	治療	85	3139 - 3144	2003
奥野良信	インフルエンザ(分担執筆). 感染症診療・ 投薬ガイド	総合臨床		160- 166	2003
奥野良信	インフルエンザの疫学、サーベイランス (国内)	最新医学	59	42- 47	2004