

しても全身感染を起こす高病原性の性質を同時に引き継ぐことになるであろう。

(2) サイトカイン・ストームを誘導する性質。

現在のH5N1型鳥ウイルスが持っている、生体防御反応の過剰応答であるサイトカイン・ストームを誘導する性質や、抗ウイルス作用を担うインターフェロンに対する抵抗性については、それぞれウイルスのPB2とNS1という蛋白が担っている。H5型新型ウイルスの出現機序が、アジアかぜや香港かぜの場合と同様に、鳥のウイルスと人のウイルスとの同時感染による遺伝子交雑の機序で出現する場合には、これらの遺伝子分節は人のウイルスに由来する可能性はある。この場合には、これらの性状を失うかもしれない。

しかし、スペインかぜウイルスの場合のように、鳥のウイルスが遺伝子分節の交雑を経ずに、そのまま人型に変身した場合には、これらの担う病原性は、そのまま引き継がれる可能性が高い。

このように、最新の研究成果からは、現在流行中のH5N1型高病原性鳥ウイルスから人の新型インフルエンザが出現した場合には、全身感染と強い病原性、高い致死率が引き継がれる可能性が高い。この場には、最悪のシナリオとなる可能性がある。

(3) ヒト型ウイルスに変身する際に推定される病原性の変化。

一方、ヒト型に変化したウイルスが大流行を起こすためには、現在のH5N1型ウイルスのように、重症化率や致死率が高いことは不利である。多くの患者が臥床したり死亡してしまえば、ウイルスが周囲へばら撒かれる可能性が減るからである。従って、突然変異によって、ある程度病原性が低下し、また気道からのウイルス排泄が効率よく行なわれるようになることが必要であると考えられる。このような変化には、上述の病原性を規定する変化が、復帰変異によって弱毒型に戻ることが考えられる。その際には、病原性や致死率は現在よりも低下することが推定される。

2. 地球レベルでの危機対応としてのWHO等との国際協力

(1) パンデミック準備・対策計画のチェックリ

スト

WHOでは、インフルエンザパンデミック計画の重要な柱として、各国において、パンデミックへの準備と対応に関する行動計画の作成を勧告している。これについて、具体的な作成に必要と考えられるガイドラインの作成が進んでいる。本研究においても、その作成に参画したが、現時点でのガイドライン案（未定稿）に基づいて、各国のパンデミックプランに対するチェックリストを作製し、これを公表した。今後は、これを参考として、我が国のパンデミック準備・対策計画を緊急に完成させる必要がある。

(2) ベトナム、カンボジア、中国、モンゴル、韓国、台湾、インドネシア、インドに対する技術支援および国際協力。

東南アジアを中心に流行が拡大しているH5N1型鳥高病原性インフルエンザに関して、WHOの世界インフルエンザ計画に参加し、診断ガイドライン、検体採取及び送付ガイドライン等の策定を行った。また、これらの国から多数の検体の送付を受け、ウイルスの分離、抗原解析、遺伝子解析を行って、当該国およびWHOへ結果を還元した。

また、5月にはWPROおよびSEARO諸国に対する新型インフルエンザ診断技術とサーベイランスに関する教育ワークショップを開催し、その後も個々に技術支援体制を構築した。

またベトナム、インドネシア、インド、中国の試験研究機関へ専門家を派遣し、現地における技術指導を行った。

E. 結論

(1) 我が国における新型インフルエンザ対策の基本行動計画案の提言し、厚生労働省における新型インフルエンザ対策行動計画の作成に反映された。(2) WHOインフルエンザ研究ネットワークおよびベトナム、中国、タイ、インドネシア、インド、モンゴル等との国際協力、緊急技術支援を行い、新型インフルエンザ対策に関する指導の役割を果たした。

F. 研究発表

1. 発表論文

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

参考資料

WHO : National and International Measures Before and During Influenza Pandemic, 2005

WHO global influenza pandemic preparedness plan

WHO: Avian influenza: significance of mutations in the H5N1 virus, 2006

WHO: Influenza Pandemic Preparedness Checklist, 2005

Guidance for the timely sharing of influenza viruses/specimens with potential to cause human influenza pandemics , 2005

Availability of H5N1 prototype strains for influenza pandemic vaccine development, 2005

WHO guideline on public health measures in countries experiencing their first outbreaks of H5N1 avian influenza, 2005

WHO recommendation of the use of rapid testing for influenza diagnosis, 2005

WHO: Recommended laboratory tests to identify avian influenza A virus in specimens from humans, 2005

WHO: Avian influenza food safety issues, 2005

WHO: Avian influenza, including influenza A(H5N1), in humans, WHO interim infection

control guideline for health care facilities, 2006

厚生労働省：新型インフルエンザ対策行動計画
平成 17 年 11 月 14 日。

インフルエンザパンデミックに対する危機管理体制と国際対応に関する研究

分担研究者 岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター

研究協力者 田中政宏 国立感染症研究所感染症情報センター

研究要旨

2003年末に始まった、一連のアジアにおけるH5N1インフルエンザの流行は、その後も感染地域を広げつつあり、またヒトにおける感染報告例も徐々にではあるが増加しつつある。特に、東南アジア諸国では鳥、ヒトともに感染規模が広く、多く、かつこれらの地域はわが国と人・物の移動が著しいために、そこにおける鳥インフルエンザの流行は、わが国の健康安全保障には重大な関心事である。特にこれらの地域の諸国でも、鳥インフルエンザの流行と対策に関する情報がこれまで比較的乏しいといえるカンボジアにおける情報の収集・分析を行った。これにより、以下のことが考えられた。1) カンボジアの社会インフラ(政府組織および人材)および種々の報告から推察すると、小規模の家禽の間での集団発生は、ベトナムからの家禽の輸入などから、散発的に起こっているものと考えられる。ベトナムやタイでの家禽間のウイルスの蔓延が続く限り、家禽の輸入による集団発生、そしてヒト感染症例は持続すると考えられる。2) カンボジア政府は家禽の流行に関しては透明性を重要と考えており、かつヒト症例の発生に関しても情報は公開しており、また、現地政府保健省と農業省及び国際機関間の協力も比較的良く機能している。この点、日本政府および感染研としての同国の支援をする際の、受け入れ基盤(political commitment)はあるものと考えられる。3) 鳥インフルエンザ対策に関しては、多数のドナーが競って、支援を申し出ている状況である。各ドナーごとに目的および思惑があり、援助の調整は容易ではないと考えられる。4) 現地のラボは日本政府または感染研の支援を積極的に検討したいと考えているとの印象をうけた。ただし、技術支援を受けられる基盤があるかどうか、他のドナーの援助の援助計画等も考慮して支援対象組織と内容を決定する必要がある。日本で留学し帰国したクメール人専門家、および日本での研修を経験した職員が、Pasteur Institute および NAHPIC にいることが確認できたが、これらの職員はそれぞれの組織と感染研の業務調整および技術指導の対象として貴重な人材である。また、他のアセアン諸国(タイ、マレーシア、フィリピンなど)との研修が盛んに行われているようであり、アセアン諸国と協力した形の技術支援も一考である。5) サーベイランス制度の改善に関しては、現地の保健・社会制度およびインフラにあった現実的な活動が求められる。これについては、日本から保健省またはWHO、FAOなどの関係機関に専門家を中・長期期的に派遣して、共同してサーベイランスと対策

の立案をおこなうことを通じて、カンボジアにおけるサーベイランスおよび鳥インフルエンザ対策に通じた人材・人脈を両国に育成することが望ましいと考えられる。

A. 研究目的

2003 年末に始まった、一連のアジアにおける H5N1 インフルエンザの流行は、その後も感染地域を広げつつあり、またヒトにおける感染報告例も徐々にではあるが増加しつつある。特に、東南アジア諸国では鳥、ヒトともに感染規模が広く、多く、かつこれらの地域はわが国と人・物の移動が著しいために、そこにおける鳥インフルエンザの流行は、わが国の健康安全保障には重大な関心事である。わが国における鳥インフルエンザ流行および新型インフルエンザ流行の対策立案のための参考とし、またこれらの流行対策への国際協力を行う際に必要な情報を、これらの地域でも比較的情報が乏しいといえるカンボジアにおいて収集・分析を行った。

B. 研究方法

2006 年 3 月 16 日 (木) から 17 日 (金) プノンペンを訪問して、現地保健省および鳥インフルエンザ対策に関係する国際機関から情報を収集した。

訪問先は以下のとおり：

カンボジア政府保健省感染症対策部
同保健省 National Institute of Public Health (NIPH),
同農業省、National Animal Health and Production Investigation Center (NAHPIC)
在カンボジア WHO 事務所
在カンボジア FAO 事務所
在カンボジア Pasteur Institute (PI)

C. 研究結果

1) 保健省感染症対策部 (Communicable Disease Control Department : CDC) : Dr. Sok Touch (ソク・トイ) 部長と会談。

サーベイランス: 当部では 65 人のスタッフがおり、20 人が保健省内で、残りが現場での勤務をしている。カンボジアでは、85% の人口が農村にすみかつ保健インフラがベトナムに比較しても弱いために、サーベイランスおよび対策は容易ではない。現在の感染症のサーベイランスでは 12 の疾患または症候群 (急性肺炎、水様下痢、血性下痢、新生児破傷風、麻疹、ジフテリア、髄膜炎、デング熱、不明疾患のクラスター等の) が届で疾患になっている。このうち「急性肺炎」の届出が AI を見つけることのできる唯一の方法である。重症肺炎の報告はなされていると考えている。重症肺炎の患者が来たときの対応については、フローチャートを作成中である。昨年は、AI 疑いの検体は Pasteur Institute で検査される (Pasteur Institute によると 2005 年には 150 例程度を検査受した)。ドナーの中には、毎日のコミュニティーサーベイランスをするように提案するところがあるが、現実には不可能である。かわりに、異常と考えられる患者の発生が起こった際に、郡や県から速やかに届出ができるように無線の設備を UNICEF が中心となり作っており、これは現実的と考える。また、一般人が自

治体の保健担当部局に、rumor の報告できるように県レベルでも hotline も設置している。USAID が村のヘルスポランティアへの感染予防およびヒト症例サーベイランスのためのトレーニングを行っている。

パンデミックプラン：具体的なものはないが、一度演習を行いたいとは思っている。

Early containment ができるかどうかは、早期報告と検査にかかっている。農村部ではこれは困難であるが、道路のインフラの悪さにより人の移動は限定されていることは、逆に幸いではないかと考える。

ドナーの動き：3月初めに世界銀行の大ミッションがきて、先の北京会議で約束された支援をどのような活動に使うかについて調査と協議を行っていった。

2) WHO 事務所: Dr. Michael O'Leary (米国 CDC 出身の疫学者。以前は太平洋州諸国の WHO 事務所勤務。2005 年 12 月に赴任) と会談

概況：鳥インフルエンザ対策に関しては、カンボジア政府は透明性を確保しようとしておりこの点は大いに評価できる。政府の対応は非常に積極的とはいえないが、フンセン首相が national committee for disaster management の委員長で、一大事になった場合の動きはしやすい。

ただし、研究者の人材が乏しく、とくにウイルス学者は殆どいないといってよく、診断は困難である。ただし、Pasteur Institute は鳥インフルエンザの検査においては積極的に政府に協力をしており、他の国におけ

る Pasteur Institute のネットワークも積極的に活用しているようである。ただし、政府としては北京会議を受けて、NIPH を強化・拡大する計画を持っている。こちらには、米国 CDC および NAMRU 2 も支援する方向である。

ヒト症例サーベイランス：確かにカンボジアの社会インフラは弱く、サーベイランスが十分機能しているとはいえない。しかし、重症症例およびクラスター例の把握はできていると WHO としては考えている。今後、WHO も協力して、ILI (Influenza-like illness) のサーベイランスを強化することを計画している。

鳥インフルエンザ対策に関する諸機関の動きと協力：すくなくとも鳥インフルエンザ対策に関しては、WHO と FAO、および政府の保健省と農業省の間、そして政府機関と UN 機関には良好な協力関係があるといえる。インドシナ諸国の家禽の鳥インフルエンザの対策協力については、積極的な関係があるとは聞いていない。UN としては、パンデミックが起こった際の対応策としては、UNDP が Disaster management for UN interaction on pandemic という計画を作っている。

先日、UN の Senior United Nations System Coordinator for Avian and Human Influenza である Dr. Navaro がプノンペンを訪問した。

昨年 11 月に米国の保健長官、CDC アトランタ所長 (Dr. Gerberding)、NIH の

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) 所長 (Dr. Fauci)がインドシナ諸国を歴訪し、鳥インフルエンザ感染者からの検体を供与するように要請をしていった。

3) FAO 事務所：木本長（きもと・つかさ）事務所長と会談

家禽での流行状況：産業としての養鶏は盛んではなく、小規模裏庭飼育が主である。政府は、情報の透明性を重要と考えている点は信頼できると考える。ベトナムとの家禽の行き来については、一応制限はあるものの、制限は実質されていない可能性がある。タイ国境も同様と考える。カンボジアでは、商業用養鶏場は少なく、唯一の大型養鶏場は、タケオ県にある（10万羽）ものである。これも、輸出用でなくプノンペンでの消費で、輸出養鶏産業はない。ニワトリの生鳥マーケットはまだあるし、鶏肉も市場で普通に売っているが、定期的にサンプルを取ってウイルス学的サーベイランスを行っている。市場での家禽のと殺には、素手で行うなど改善点も多い。

鳥インフルエンザ対策に関する諸機関の動きと協力：保健省と農業省の協力も良好と理解している。保健省、農業省、FAO、WHOなどの担当者は、毎週 FAO で集まって partner meeting を行っている（議長は WHO と FAO）。それを下に、FAO と WHO が、Bulletin on Avian Influenza in Cambodia を定期的に（ほぼ毎週）発行している
(<http://www.fao.org/docs/eims/upload//200441/AI%20Bulletin%20No%2042.pdf>)

家禽サーベイランス：社会インフラは乏しく、サーベイランスが十分行われているとは言い切れない。しかし、現在の資源の範囲では農業省はよくやっていると考える。獣医師は少ないが、職業訓練を受けて簡単な獣医業務ならできる者が村レベルにいる（village animal health worker : VAHW とよぶ）。村人も家で集団死亡がおきても、おなじ村人の VAHW にはより届けやすいと考える。FAO は農業省とともにこの人材を、集団発生サーベイランスのためのトレーニングを行っている（ドイツなどの援助）。これまでに 6000 人のトレーニングを終了し、15,000 人のトレーニングをすることを目指す。VAHW にとっては、日当ももらえかつ名誉なことなので、かれらの志気をあげ、サーベイランスの改善につながっていると考える。現在のサーベイランスは国の南部の流行報告県が中心であるが、余力があれば今後全国に拡張はしたい。農業省のラボも、北部、南部に追加して設置したい。ワクチン接種すると、流行のモニタリングが難しくなるので、農業省も FAO も社会資源の限られているカンボジアには適さないと考えている（この点ベトナムの姿勢と異なる）。

4) Pasteur Institute (PI) : Jean-Louis Sarthou 所長および Dr. Mardy (呼吸器ウイルスラボ研究員)

組織：フランス・パリに本部のある Pasteur Institute の下にある NPO である。本部では、新しくカンボジア、香港、上海、ソウルに研究所を設置し、今後のアジア展開を

目指している。主な事業は、各研究所が独自のものを持っている（中国では、漢方薬開発と基礎研究、ソウルではバイオテクノロジー）。ラオスにも、小規模のラボを作る予定である。

カンボジアでは以前保健省内にあったラボを PI が買い取るにより民間機関となった。建物は 1995 年に建築した。年間予算は、300 万ユーロ（約 3 億 4000 万円）で、その 1/3 がフランス政府（保健省、外務省、科学省など）から、1/3 を研究費（WHO、FAO、EC など）、1/3 を診断技術・試薬の提供などの事業収益からなる。現在、職員は 87 人、うち 9 人がフランス人で各部門のチーフであり、仏人スタッフは研究計画と運営のみを行い、実際の検査業務はすべてクメール人職員が行っている。（ベトナム人職員が運営も検査計画も行っているベトナム中部・南部の Pasteur Institute とは異なる運営形態である。）プノンペンにおける Pasteur Institute の目的は、カンボジア国内の人材を育成することである。昨年、米国の保健長官がこの施設を訪れ会談したが、その点で PI の支援は米国とは一線を画していると考えられる。所内には、4 つのラボがあり（microbiology, virology, molecular epidemiology, epidemiology）、ウイルスラボ職員は 20 人で、鳥インフルエンザウイルスとともに HIV, Dengue, Hepatitis C などの研究を行っている（鳥インフルエンザ担当者は 3 名）。クメール人職員は、おもにプノンペンの看護学校をでたものを試験採用し、教育している。トレーニングは、パリ、シンガポール、韓国、香港、ベトナム（アセアン協力プログラム）。2 名のクメール人

スタッフは、日本でウイルス学の博士号を得ている（熊本大小児科および長崎熱帯医学研究所内科）。数ヶ月以内に、BSL3 ラボを建築する予定であり、感染研による研修ができないかとの打診あり。

検査：鳥インフルエンザに関しては、NIPH および NAHPIC での RT-PCR 検査ができないために、鳥とヒトからの検体はともに当所の別の部屋で検査を行っている。ヒト疑い例の検査は、2005 年に 150 例、2006 年に入ってから、毎月 20-30 例程度検査している。検査依頼は、1-2 月に多く、3 月以降に減少する傾向がある。検体採取は、病院からの報告があれば、保健省感染症対策部の職員が訪問採取し、Pasteur Institute に搬送する。

鳥インフルエンザ対策に関する諸機関の動きと協力：PI は、保健省機関ではないが、鳥インフルエンザウイルス検査に関しては、積極的に保健省に協力している。今後、NIPH および NAHPIC の職員へのトレーニングを予定している。通常期のインフルエンザのウイルスサーベイランスに関してはまだ考慮中である。

その他：所内には狂犬病ワクチン接種所があり、イヌにかまれた患者への PI のワクチンを無料で接種している。狂犬病患者は、毎年 14000 人程度いると報告されている。

5) National Institute of Public Health (NIPH) : national laboratory for public health (NLPH:公衆衛生ラボ)部門副部長・microbiology 部門長の Dr. Chupcokeng (PhD)と会談：

保健大臣の直轄組織であり、業務目的は、トレーニングの提供、検査サービスの提供そして研究である。職員は 79 人（事務官含む）。公衆衛生のレファレンス・ラボとして、NLPH 部門があり、30 人の職員がいる。多くは、米国 CDC や、タイ、ベトナム、フィリピン、マレーシアなどでの研修を受けている。NLPH には、6 つのセクションがある（hematology, biochemistry, immunology, microbiology, quality control, outpatient dept）。米国 CDC からは、2 名のコンサルタントが派遣されている（HIV 専門家およびラボ運営一般の専門家）。米国陸軍医学研究所のプログラムオフィスもある（こちらの業務詳細は不明）。なお、NIPH は、麻疹 elimination の national ラボとする予定。

6) National Animal Health and Production Investigation Center (NAHPIC), Department of Animal Health and Production (DAHP), Ministry of Agriculture, Forestry and Fishery(MAFF : 農業省). : Dr Sorn San 所長と会談

同所長はキューバで獣医師の資格を取得し、その後オーストラリアでも修学。主に NPO や ADB のコンサルタントとして働いてきたが、2000 年から NAHPIC 所長に抜擢された。

NAHPIC の組織 : 農業省の獣医学・食品衛生分野のレファレンス・ラボであり、7 つの部門 (epidemiology, hematology,

serology, parasitology, pathology, bacteriology, biochemistry) と 30 人の職員がいる。職員の資格は、修士 1 人、学士 9 人とその他である。JICA のプログラムで、日本で研修した職員も何人かいる（帯広畜産大、愛知県等）。また、青年海外協力隊の獣医師が 1 人派遣されている（もうすぐ任期満了）。予算に関しては、インドシナにおける鳥インフルエンザの流行が始まってから、様々なドナー（欧米、世銀、ADB など）が援助を申し出ている。ADB の予算で新しい建物を作っている。機材は、JICA や FAO などから援助を受けている。

カンボジアにおける家禽の飼育 : 国内で飼育されている家禽 population の 80-90% は、家庭での卵と鶏肉の消費を目的とした backyard 飼育であり、平均飼育数は十数羽である。農民は鶏肉を頻回に消費できるわけではなく飼育は卵をとるのが目的で、農村での主な蛋白源はより安価な魚である。家庭用と同時に商業用に飼育している semi-industrial な農場は全国で約 1,200 か所 (Broiler, Layer, Duck : うち約 1,000 が Duck farm) 程度あるが、いずれも飼育数は 500-5000 羽の範囲で殆どが小規模農場である。

家禽サーベイランス : これまで集団発生が確認された 6 つの県 (流行県 : infected provinces) では全ての村で VAHW がサーベイランスを行っている。家禽が死ぬこと自体は珍しくないのに、単なる死亡は届けられず次の場合のみ届けられる : 1) 死亡が近隣の飼育集団に広がる傾向がある、and/or 2) 村での死亡数が増加傾向にある。

届出は、VAHW から、郡 DAHP→県 DAHP →国の農業省 DAHP を通じて行われる。NAHPIC には疫学部があり 30 人のスタッフがいますが、殆どがフィールド調査に出ている。これまで流行の確認されていない県では、各郡から一つの sentinel village を選びサーベイランスを行う。ウイルス学的サーベイランスも、流行県を含めた 8 つの県 (sentinel village を選択) で行っている。検査は、血清学的検査を NAHPIC で、陽性の場合 Pasteur Institute で RT-PCR を行う。米国の援助で、今後野生鳥のサーベイランスも導入することを検討している。集団発生への対応：集団発生が起こった際には、半径 3 km 以内で選択的殺処分 (感染が疑われる flock のみ) を行い、10 km 以内でサーベイランスを行う。今のところ、殺処分には報奨金をあたえることは予定していない (過去に銃器の買取プログラムがうまく行かなかったことが影響している)。家禽数は多くないので、ベトナムのようにワクチン接種を行う必要があるとは考えていない。ワクチン接種にはそれなりのコストがかかる。流行状況の情報の公開には透明性が必要と考えている。Siem Reap 県での集団発生の際も当所小規模であったので、観光客数に影響しないように報告しないという選択もあったが、あえて公開した。

鳥インフルエンザの流行状況：確定例 (検査陽性) としては、2004 年 1 月から 2005 年 3 月までに、6 つの県 (Siem Reap 県を除いていずれもカンボジア南部) の 15 か所で集団発生している。それ以降は OIE に公式の報告はしていないが、2005 年 7 月に南

東部の Prey Veng での集団発生が確認されている。また、2006 年 2 月には、中部の Kampong Cham 県でのウイルス・サーベイランスサイトで duck から H5N1 ウイルスが検出されている (NAHPIC で血清陽性、PI で PCR 検査陽性)

D. 考察 および E. 結論

カンボジアの社会インフラ (政府組織および人材) および種々の報告 (Science. Combating the Bird Flu Menace, Down on Farm. 17th Feb, 2006;311:944-946. WHO 報 告 http://www.who.int/csr/don/2006_03_24/en/index.html) から推察すると、小規模の家禽の間での集団発生は、ベトナムからの家禽の輸入などから、散発的に起こっているものと考えられる。しかしながら、小規模の backyard flock が家禽飼育携帯の殆どを占めるために、(特にサーベイランスの弱い非流行県において) 集団発生は報告されずにいる可能性が十分ある。ヒト症例も同様と考えられる。ただし、2005 年以降、毎年一定数のヒト感染疑い例 (症例の詳細については今回は情報収集できなかった) が PI で検体検査されていることは、ヒト症例のサーベイランスもある程度は機能していることが推察される。

人口が多くかつ商業目的の家禽農場の多いベトナムやタイに比べると、国内の家禽数の絶対数が少なくかつその密度が低く、かつ道路インフラが乏しいことから、流行が広がり難かつ殺処分が有効に働きやすいことは十分考えられる。これにより、ベト

ナムやタイに比して、集団発生数が低くおさえられている可能性も十分ある。ただし、ベトナムやタイでの家禽間のウイルスの蔓延が続く限り、家禽の輸入による集団発生、そしてヒト感染症例は持続すると考えられる。

養鶏が産業としては実質存在しないことも一因して、政府は家禽の流行に関しては透明性を重要と考えており、かつヒト症例の発生に関しても情報は公開しており、また、現地政府保健省と農業省及び国際機関間の協力も比較的良く機能している。この点、感染研としての支援をする際の、受け入れ基盤 (political commitment) はあるものと考えられる。

NIPH および Pasteur Institute は感染研または日本政府の支援を積極的に検討したいと考えているとの印象をうけ、また NAHPIC も PCR 手法などの技術支援には期待しているようである。ただし、NIPH は現時点では人材に乏しく技術支援を受け入れる基盤があるかどうかは疑問であり、また米国、フランスなどの他のドナーの援助の援助計画と内容も考慮して支援対象組織と内容を決定する必要がある。また、過去の現地での保健プロジェクトに関係した日本人専門家からの情報によると、保健省内のセクショナリズムは強く、特に担当局長の意向と局間の政治的関係が事業に大きな影響をあたえうることも留意する必要がある。

鳥インフルエンザ対策に関しては、多数のドナーが競って、支援を申し出ている状況

である。各ドナーごとに目的および思惑があり、援助の調整は容易ではないと考えられる。特に米国は、保健長官自ら CDC および NIH の所長を率いて昨年訪問し、かつ米軍の医学研究組織も関与するなど、国を挙げて支援と検体の確保を計画している。これに比すると、感染症研究所の行いする支援は限定的ではあるといわざるを得ないが、パンデミックフェーズが出現した際にも十分な情報の提供を受けれることができるように、「人材の育成を中心とした協力」および「Pasteur Institute、WHO、FAO など他の援助機関との友好関係の構築と維持」が望ましいと考えられる。

特に、WHO、FAO、UNICEF には日本人職員がおり、かつ現地政府と良好な関係を結んでおり、これらの専門家は協力の足がかりとなる。また、日本で留学し帰国したクメール人専門家、および日本での研修を経験した職員が、Pasteur Institute および NAHPIC にいることが確認できたが、これらの職員はそれぞれの組織と感染研の業務調整および技術指導の対象として貴重な人材である。また、カンボジアでは、米国、フランス、オーストラリアでのみならず、他のアセアン諸国 (タイ、マレーシア、フィリピンなど) との研修が盛んに行われているようであるようであり、アセアン諸国のラボと協力した形の技術支援も一考かもしれない。過去に感染研で研修したアセアン域内の研究所の職員で適当な人材をカンボジアに招き、感染研の専門家と共同で研修を行うなどの可能性もあろう。

サーベイランス制度の改善に関しては、現

地の保健・社会制度およびインフラにあった現実的な活動が求められる。これについては、日本に研修生を受け入れるよりも、こちらから保健省または WHO、FAO などの関係機関に職員を中期的に派遣して、共同してサーベイランスと対策の立案をおこなうことを通じて、先方および感染研内にカンボジアにおけるサーベイランスおよび鳥インフルエンザ対策に通じた人脈を育成することが望ましいと考えられる。

参考資料：

Combating the Bird Flu Menace, Down on Farm. *Science*. 17th Feb, 2006;311:944-946.

WHO 報 告
(http://www.who.int/csr/don/2006_03_24/en/index.html など)

F. 健康危険情報

特記事項無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

特記事項無し

2. 学会発表

特記事項無し

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特記事項なし

1. 特許取得

特記事項なし

2. 実用新案登録

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究年度終了報告書

東南アジア（インドネシア）における H5N1 鳥インフルエンザ診断系構築への技術支援

分担研究者 小田切孝人 国立感染症研究所ウイルス第3部第1室室長

協力研究者 小淵正次、今井正樹、影山 努、板村繁之

（国立感染症研究所ウイルス第3部第1室）

横田恭子（国立感染症研究所免疫部第1室）

大島正道（国立感染症研究所免疫部第3室）

研究要旨 高病原性 H5N1 鳥インフルエンザの流行地への国際貢献として、インドネシアへ研究員を派遣し、現地研究機関において実験室内診断系構築への技術支援を行った。遺伝子診断が適切に実施できるように実験施設を整備するとともに、RT-PCR 検査法の精度を検証し、その特異性と検出感度を改善することにより、診断系の信頼性を向上させた。

A. 研究目的

2003 年末から東南アジアを中心に家禽間で高病原性 H5N1 鳥インフルエンザが大流行しており、感染地域は中国、ロシア、ヨーロッパ諸国やアフリカにも拡大している。その間、人への感染例は 2003 年にベトナムで報告されて以来、タイ、カンボジア、インドネシア、中国、トルコなど 7 カ国で 170 例に達し、90 名以上の死者を出しその数は依然として増え続けている。これら東南アジア諸国の多くはいまだインフルエンザサーベイランス体制が確立しておらず、実験室内診断系も十分に整っていないのが現状である。

感染研インフルエンザウイルス室はこれまで高病原性 H5N1 鳥インフルエンザ流

行国への国際貢献として、2004 年初頭からベトナムへ研究員を派遣して現地研究機関での実験室内診断系（RT-PCR 法による遺伝子診断）の確立、診断系の改善および精度管理等の技術支援を行ってきた（平成 15、16 年度）。2005 年 7 月にはベトナム、タイ、カンボジアについてインドネシアにおいても高病原性 H5N1 鳥インフルエンザの人への感染が報告されて感染拡大が懸念されることから、インドネシアに対しても実験室内診断系を構築するための技術支援を行った。

B. 研究方法

インドネシアにおける高病原性 H5N1 鳥インフルエンザの発生状況などの情報収集と具体的な技術支援について協議を行う

ために、9月27日から10月2日までと10月16日から10月20日までの2回にわたり現地調査を行った。調査結果に基づき、10月26日から11月2日までと11月13日から11月26日までの2回にわたり、保健省 R&D 疾病対策センターにおいて実験室内診断に用いる検査機材を搬入、設置して、遺伝子検査が適切に実施できるように同センターの実験施設を整備するとともに、遺伝子診断の技術支援を行った。

遺伝子診断ではまず、同センターにおける RT-PCR 法検査の精度を検証し、その特異性と検出感度を改善した。次いで、インドネシアの各病院より同センターに搬送された H5N1 インフルエンザウイルス感染疑い患者の臨床検体について、RT-PCR 法による AH5 亜型の同定を行った。また、リアルタイム RT-PCR の導入についても協議、検討を行った。

C. 研究結果

1. 現地調査

現地の WHO 事務局、FAO 事務局、保健省とその研究機関 (R&D 疾病対策センター)、アイクマン研究所、米海軍医学研究所 (NAMUR-2)、農業省、国立病院を訪問して高病原性 H5N1 鳥インフルエンザ感染とその対応の現状を調査した。その結果、インドネシアにおける感染者、死亡者数は現時点ではベトナムやタイと比べるとまだ少ないものの、鳥やアヒルなどの家禽に感染が拡がっており、家禽数や都市

部の人口密度の高さから考えると、鳥から人への感染が起こりやすい環境にあることがわかった。そのような状況において今後、感染者が増えると現状の検査体制では十分な対応ができなくなることが予想された。

インドネシア国内の臨床検体は保健省 R&D 疾病対策センターに搬送されて、その一部は NAMUR-2 にも分配され、2カ所でそれぞれ実験室内診断が行われている。NAMUR-2 はすでに米国 CDC から技術支援を受けており、診断技術レベルは十分に高いと判断されたことから、R&D 疾病対策センターに対しての実験室内診断の現状を調査した。その結果、RT-PCR 法による遺伝子診断はおこなわれていたがインフルエンザ専門家はおらず、臨床検体の保管管理、実験室内の機材の配置、遺伝子診断の精度管理、老朽化による機材の更新・追加などハード面とソフト面の両面から緊急な支援が必要であると判断された。

2. 実験室の整備

現地調査結果に基づいて国際協力機構 (JICA) の国際緊急援助に R&D 疾病対策センターに対する遺伝子診断に必要な機材 (PCR 装置、リアルタイム PCR 装置、電気泳動槽、UV 撮影装置、遠心機、安全キャビネット、フリーザー) と試薬、チューブ類の供給を進言した。これによって、遺伝子診断を実施するために必要な上記の機材を搬入することができ、擬陽性の原因となる陽性対照やアガロースゲ

ル電気泳動後の RT-PCR 産物からの混入を防止するように検査操作手順を検討して実験室内の機材の再配置を実施した。また、臨床検体取り扱いについてバイオセーフティ上の注意事項について助言するとともに、安全な取り扱い方法について指導を行った。これにより実験精度が向上した。

3. 遺伝子診断系の改善

R & D 疾病対策センターでは Invitrogen 社の RT-PCR キットとタイから導入したプライマー（タイププライマー）および感染研プライマーを用いて RT-PCR を行っていたので、今回導入した TaKaRa 社の RT-PCR キットとこれらのプライマーの組み合わせで検出感度を検討した。その結果、Invitrogen 社のキットとタイププライマーの組み合わせ、TaKaRa 社のキットと感染研プライマーの組み合わせで良好な結果が得られたが検出感度は必ずしも高くはなかった。さらに、現地では TaKaRa 社のキットが入手できないことから、他社の PT-PCR キットについても検討した結果、Qiagen 社のキットを用いることにより、いずれのプライマーの組み合わせでも検出感度が 10~100 倍上昇した。Qiagen 社のキットを用いて実際に臨床検体の検出感度および特異性の検討を行った結果、リアルタイム RT-PCR 法と同等の検出感度を有することが確かめられた。また、リアルタイム RT-PCR 法では検出できず、RT-PCR 法により検出できる検体も確認された。したがって、RT-PCR 法による遺伝

子診断には Qiagen 社のキットを推奨した。

D. 考察

現在のインドネシアの高病原性鳥インフルエンザ対策における課題点として、不十分な症例サーベイランスや疫学調査、組織的な実験室内診断系の不足、症例管理と感染対策の不足などがあげられる。本研究では緊急支援として PT-PCR 法による実験室内診断系の構築を行い、実験室内の機材配置の見直しや RT-PCR 法の改善により診断精度、検出感度および特異性の改善などの成果が得られた。これによりインドネシア国内において H5N1 インフルエンザウイルス感染者の発生動向をより迅速かつ正確に把握できることが期待される。今後、中長期にわたって現在の診断能力を維持していくためには検査試薬等の消耗品や機材の維持管理についてのみならず、インフルエンザ専門家や疫学専門家など人材育成についても継続的な支援が必要である。またリアルタイム RT-PCR の導入について引き続き検討していくことで実験室内診断のさらなる質の向上が望まれる。

E. 研究発表

1. 論文発表

R. O. Donis, Jean-Thierry Aubin, Saliha Azebi, Amanda Balish, Jill Banks, Niranjana Bhat, Rick A. Bright, Ian Brown, Philippe Buchy, Ana-Maria Burguiere, Hua-lan Chen, Peter Cheng, Nancy J. Cox, Aaron Curns, Frédérique Cuvelier, Guohua Deng, Julia Desheva,

Stéphanie Desvaux, Nguyen Hong Diep, Alan Douglas, Scott F. Dowell, Nguyen Tien Dung, Lindsay Edwards, Keiji Fukuda, Victoria Gregory, Elena Govorkova, Alan Hampson, Nguyen Thi Hong Hanh, Scott Harper, Alan Hay, Erich Hoffmann, Diane Hulse, Masaki Imai, Shigeyuki Itamura, Samadhan Jadhao, Patricia Jeannin, Chun Kang, Jackie Katz, Jae-Hong Kim, Alexander Klimov, Yong-kuk Kwon, Chang-Won Lee n, Phuong Song Lien, Yi Pu Lin, Yanbing Li, Wilina Lim, Stephen Lindstrom, LaMorris Loftin, Jan Mabry, Taronna Maines, Jean-Claude Manuguerra, Masaji Mase, Yumi Matsuoka, Margaret McCarron, Marie-Jo Medina, Doan Nguyen, Ai Ninomiya, Masatsugu Obuchi, Takato Odagiri, Malik Peiris, Jean-Marc Reynes, James Robertson, Claudine Rousseaux, Takehiko Saito, Somchai Sangkitporn, Jean-Louis Sarthou, Michael Shaw, James M. Simmerman, M. Slomka, Catherine Smith, San Sorn, Erica Spackman, Klaus Stöhr, David L. Suarez, Haan Woo Sung, David E Swaine, Maryse Tardy-Panit, Masato Tashiro, Pranee Thawatsupha, Terrence Tumpey, Timothy Uyeki, Phan Van Tu, Sylvie Van der Werf, Robert Webster, John Wood Richard Webby, Xiyan Xu, Guan Yi Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia Emerging Infectious Diseases 11, 1515-1521, 2005

Subash C. B. Gopinath, Tomoko S. Misono, Kazunori Kawasaki, Takafumi Mizuno, Masaki Imai, Takato Odagiri and Penmetcha K. R. Kumar An RNA aptamer that distinguishes between closely related human influenza viruses and inhibits haemagglutinin-mediated membrane fusion. J. Gen. Virol. (in press)

Masaki Imai, Ai Ninomiya, Harumi Minekawa, Tsugunori Notomi, Toru Ishizaki, Masato Tashiro and Takato Odagiri Development of H5-RT-LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) system for rapid diagnosis of H5 avian influenza virus infection. Vaccine (in

press)

Ai Ninomiya, Masaki Imai, Masato Tashiro and Takato Odagiri Inactivated influenza H5N1 whole-virus vaccine with aluminium adjuvant induces cross-protective immunity against lethal challenge with highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses Vaccine (in press)

小田切孝人 インフルエンザウイルス流行の予測は毎年どのようにして行うのか 日医雑誌 134, 1907-1910, 2006

2. 学会発表

Takato Odagiri Strain evolution of H5N1 avian influenza from Hong Kong 1997 to Vietnam/Thailand 2004/2005. Taiwan Influenza Study Group Symposium on Influenza Pandemic. Taiwan, August, 2005.

Takato Odagiri Selection of vaccine strain for H5N1 influenza pandemic. Taiwan Influenza Study Group Symposium on Influenza Pandemic. Taiwan, August, 2005.

Takato Odagiri, Masaki Imai, Ai Ninomiya, Harumi Minekawa, Tsugunori Notomi, Toru Ishizaki, Phan Van Tu, Masato Tashiro Development of H5-RT-LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) system for rapid diagnosis of H5 avian influenza virus infection. The Second European Influenza Conference, Malta, September, 2005

Ai Ninomiya, Masaki Imai, Masato Tashiro and Takato Odagiri Inactivated influenza H5N1 whole-virus vaccine with aluminium adjuvant induces cross-protective immunity against lethal challenge with highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses Vaccine The Second European Influenza Conference, Malta, September, 2005

Takato Odagiri Development of H5N1

vaccine in Japan. US/Japan Cooperative Medical Science Program ARI Panel. 10th Annual Meeting, Galveston, USA, January 24-25, 2006.

Takato Odagiri International responses of WHO influenza collaboration center in Tokyo on the outbreaks caused by highly pathogenic H5N1 avian influenza. Asian Research Forum on Emerging and Reemerging Infectious Diseases-2006. Tokyo, February 19-20, 2006.

小田切孝人 2004/05 シーズンのインフルエンザ流行解析と次シーズンのワクチン平成 17 年度衛生微生物技術協議会。福井市、7 月、2005

二宮愛、今井正樹、田代真人、小田切孝人 弱毒化 H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスを用いたアルムアジュバント添加ワクチンのマウスにおける有効性の検討 第 9 回日本ワクチンワクチン学会 10 月、大阪 (2005)

板村繁之、小田切孝人、田代真人、駒瀬勝啓、多田善一、後藤修郎、池田富夫 インフルエンザパンデミックワクチン開発に関わる試作モックアップワクチンの調製およびその性状 第 9 回日本ワクチンワクチン学会 10 月、大阪 (2005)

小田切孝人 高病原性鳥インフルエンザから新型インフルエンザへ 第 5 回日本バイオセーフティー学会 横浜、11 月 (2005)

一戸猛志、田村慎一、千葉丈、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹 NKT 細胞活性化による粘膜免疫応答の誘導と高病原性鳥インフルエンザウイルスに対するワクチンへの応用 第 53 回日本ウイルス学会、横浜、11 月 (2005)

小淵正次、今井正樹、小田切孝人 B 型インフルエンザウイルス BM2 蛋白膜貫通領域の機能解析 第 53 回日本ウイルス学会、横浜、11 月 (2005)

小田切孝人、小淵正次、影山努、板村繁之、今井正樹、二宮愛、西藤岳彦、田代真人 2004/05 シーズンのインフルエンザ流行株と平成 17 年度のワクチン株 第 53 回日本ウイルス学会、横浜、11 月 (2005)

二宮愛、今井正樹、田代真人、小田切孝人 2004 年 H5N1 型高病原性鳥インフルエンザ分離株を用いたアルムアジュバント添加弱毒化ワクチンのマウスにおける有効性の検討 第 53 回日本ウイルス学会、横浜、11 月 (2005)

板村繁之、小田切孝人、田代真人 新型インフルエンザへの対応ーワクチンの開発・準備 第 53 回日本ウイルス学会、横浜、11 月 (2005)

小田切孝人 高病原性鳥インフルエンザの現状と新型インフルエンザ対策 第 3 回東海北陸ブロック健康危機管理連絡協議会名古屋、11 月 (2005)

小田切孝人 高病原性鳥インフルエンザと新型インフルエンザ対策 平成 17 年度希少感染症診断技術研修会 国立感染症研究所 2 月 (2006)

F. 知的所有権の取得状況等

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究年度終了報告書

インフルエンザパンデミックに関する危機管理体制と国際対応に関する研究

季節はずれにみられたアマンタジン耐性 A/H3N2 流行

分担研究者： 鈴木 宏（新潟大学大学院医歯学総合研究科
国際感染医学講座公衆衛生学分野）
共同研究者： 齋藤 玲子（同上）

研究要旨 2005年9-10月に長崎県で季節はずれのインフルエンザ流行が見られた。長崎県時津町のS医院を受診したインフルエンザ様疾患48人のうち、4人から咽頭ぬぐい液が採取された。4件ともRT-PCRにてA型インフルエンザ陽性で、M2遺伝子のシークエンスではアマンタジン耐性のS31N型のアミノ酸変異をしめした。このアマンタジン耐性株は、同年にベトナム国ハノイ市、ホーチミン市で採取されたアマンタジン耐性株と、HA遺伝子型が一致した。これはアマンタジン耐性株がアジア一円に広がっていることを示す重要な所見であると思われた。

A. 研究目的

M2阻害剤はA型インフルエンザの予防・治療に有効である。中枢神経系の副作用頻度が高いことと、使用後の耐性株の出現が問題である。アマンタジンは、A型インフルエンザ膜蛋白のイオンチャンネルであるM2蛋白を阻害することでウイルス遺伝子の脱核を阻止し、抗ウイルス作用をしめす。アマンタジン耐性は作用部位であるM2蛋白の膜通過部位、26、27、30、31、34位のアミノ酸のうちいずれかの1塩基置換によって生じる。本邦では1997年よりアマンタジン（シンメトレル®）が認可され、以来年間数十～数百万人に処方された。投与後の患者の約1/3に耐性が出現すること、A/H3N2の方がA/H1N1に比して耐性頻度が高く、アミノ酸変異部位もサブタイプで異なることを報告してきた。投与後の

高頻度に比し、市中株に相当する投与前の検体では、耐性株頻度が0～3%と低かった。

米国CDCのBrightらはアジア諸国で近年サーベイランス検体からアマンタジン耐性株が急増し、特に中国では70%を超すことを発表した（Lancet. 366:1175-1181.2005）。

我々は、2005年9-10月に長崎県で季節はずれにみられたインフルエンザ流行がアマンタジン耐性A/H3N2株で起きたことを報告する。

B. 研究方法

2005年9月中旬より、長崎県内に季節はずれのインフルエンザ流行がみられた。厚生労働省の感染症サーベイランスによると、長崎県で37週から40週にかけて定点あたりのインフルエンザ患者増加（最高0.54）が報告され、流行は全県

に渡った。長崎市の北東に位置する西彼杵郡時津町では幼稚園と小学校に流行がみられ、小学校は学級閉鎖となった。流行中、時津町内のS医院に小学校児、幼稚園児とその家族48名インフルエンザ様疾患で受診した。患者の発症時期は2006年9月12日から10月16日であった。39名の患者にインフルエンザ迅速診断キットを行ったところ、27名(69.2%)がA型インフルエンザ陽性であった。うち、4名の患者について咽頭ぬぐい液を採取し、当教室にてウイルス学的検索を行った。

検体はMDCK細胞にてウイルス分離を行い、TCID₅₀/0.2ml法にてアマンタジン耐性アッセイを施行した。同時に検体より直接RNA抽出を行い、RT-PCRにてA及びB型インフルエンザ検出とサブタイプ決定を行い、さらにA型インフルエンザ陽性検体についてはM2遺伝子のシーケンスにてアマンタジン耐性に相当する塩基変化を確認した。さらに、ウイルスHA部分(HA1)のシーケンスを行い、2005年にベトナム国ハノイ市及びホーチミン市で採取されたA/H3N2株との比較を行った。

C. 研究結果および考察

採取された4件の咽頭ぬぐい液はRT-PCRでA型インフルエンザ陽性であった。シーケンスの結果、すべての検体にアマンタジン耐性に相当する塩基変化(S31N)がM2蛋白遺伝子にみられた。ウイルス培養は1名の患者のみで可能であった。培養検体はHAI抗原検査で2005-6年本邦ワクチン株のA/New York/55/2004(H3N2)類似の株であることが判明した。TCID₅₀/0.2mlの結果Am(-)/Am(+)ウイルス価は1.3/0.5とアマンタジン耐性であった。M2蛋白をシーケンスしたところ、咽頭ぬぐい液と同様S31Nのアミノ酸変化をしめした。このウイルス株についてHA遺伝子のシーケンスを行った。

同時に2005年にベトナム国ハノイ市国立疫学衛生研究所(NIHE)及びホーチミン市のパスツール研究所で採取されたインフルエンザウイルス

株を解析した。M2遺伝子のシーケンス結果より、ハノイのA/H3N2株は13株中4株(30.8%)が、ホーチミン株は13株中2株(15.4%)がS31Nのアミノ酸変異をもつアマンタジン耐性株であった。これら長崎、ベトナム株のHA1遺伝子について樹形図解析にて遺伝子近縁関係解析を行った。結果は、長崎、ハノイ、ホーチミン市のアマンタジン耐性株A/H3N2株は、すべてA/Fujian/411/2002(H3N2)のグループに属し、一つのサブグループを形成した(図1)。アマンタジン感受性株はこのグループには属しなかった。

これまで、アマンタジン耐性株の感染は家族や、院内など非常に密に接する者にのみ起こるとおもわれてきた。長崎県で2005年秋に起こった季節はずれのインフルエンザ流行のように、耐性株が通常のインフルエンザと同様に人から人へ感染することを示したケースは類がない。さらに、長崎の株とベトナムの株のHAが同一グループに属することから、耐性株が同一起源から輸入された可能性が示された。Brightらの報告にあるように中国でアマンタジン耐性株が激増していること、長崎株とベトナム株の同一性から、耐性株がアジア周辺に広まっている可能性は高い。耐性株が増加した理由については中国で同薬剤が市販薬として売買可能であり、一般の風邪薬成分として使われているためと言われるが、何故これまでと違い耐性株が人から人への感染で維持されるのか不明な点は多い。

本邦では、2005年夏季にタイ、中国、ベトナムからの帰国者よりA型インフルエンザ輸入例が報告された。沖縄では2005年はほぼ通年を通じてインフルエンザ流行があり、冬季と夏季の二度のピークがあった。これらの株についてアマンタジン耐性の検索はされていないようであるが、今後調査を広げることは耐性株伝播を通じてインフルエンザの感染経路やパターンを知るためにも非常に興味深い。

米国CDCは2005-6年冬季流行A/H3N2株の90%以上がアマンタジン耐性であるとして臨床医に対して同薬剤の使用中止勧告をだした。当教室

の調査により、本邦の A/H3N2 流行も今季はアマンタジン耐性株が主流であることが判明した。この件については、現在も調査継続中である。

E. 結語

我々は長崎県で季節はずれにみられたインフルエンザ流行がアマンタジン耐性株で起こされた特異的な流行であったことを明らかにした。

アマンタジンは安価で化学的に安定なためパンデミックの際有効な予防治療薬となりうる。このためアマンタジン耐性に対する疫学・ウイルス学的探索はこの薬がパンデミック時の戦略の一つとして生き残れるかを図るうえで、非常に重要な課題である。

F 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Reiko Saito, Danjuan Li, Chieko Shimomura, Hironori Masaki, Mai Q. Le, Hang, L.K. Nguyen, Hien T. Nguyen, Tu V. Phan, Tien T.K. Nguyen, Maki Sato, Hiroshi Suzuki. An off-seasonal amantadine resistant H3N2 influenza outbreak in Japan. (in press)
2. Sato, M., Saito, R., Tanabe, N., Nishikawa, M., Sasaki, A., Gejyo, F., Suzuki, H. Antibody response to influenza vaccination in nursing home residents and healthcare workers during four successive seasons in Niigata, Japan. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 26: 859-866. 2005
3. 齋藤玲子, 鈴木宏. ヒトの鳥型インフルエンザの治療. *インフルエンザ*, 6:139-145.2005
4. 齋藤玲子, 鈴木宏. 特集 1 抗インフルエンザウイルス薬の効果と問題点. 抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの疫学. 化学療法の領域. 21:1729-1734.2005

5. 長谷川剛, 内藤眞, 江部祐輔, ヤデナー・キャウ, 齋藤玲子, 鈴木宏. ヤンゴン (ミャンマー) におけるインフルエンザの発生状況 (2003.9-2004.10). *新潟医学会雑誌*. 119:257-262.2005
 6. 鈴木宏, 坂井貴胤, 齋藤玲子, 菖蒲川由郷, 齋藤君枝. 特集インフルエンザ. 4. インフルエンザ伝播の特性~GISを用いた空間解析~. *医薬ジャーナル*. 41:99-103.2005
 7. 鈴木宏. インフルエンザと国際保健. *インフルエンザ*. 6:5-6.2005
 8. Sato M, Saito R, Sakai T, et al.: Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus infections among children with acute respiratory symptoms in a community over three seasons. *J Clin Microbiol*. 43:36-40.2005
 9. Sasaki A, Suzuki H, Saito R, et al.: Prevalence of Human Metapneumovirus and Influenza Virus Infections Among Japanese Children During Two Successive Winters. *Pediatr Infect Dis J*. 24:905-908.2005
 10. Saito R, Paget J, Hitaka S, et al.: Geographic mapping method shows potential for mapping influenza activity in Europe. *Eurosurveillance Weekly*. 10:<http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051027.asp#051026>.2005
- ##### 2. 学会発表
1. R.Saito, Danjuan Li, H.Suzuki, Chieko Shimomura, Hironori Masaki. Off-seasonal outbreak caused by amantadine resistant A/H3N2 in Japan. *Acute Respiratory Panel, United States-Japan Cooperative Medical Science Program*. January 24-25, 2006. Galveston, USA.

H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし