
Evaluation of the Improved Rapid Influenza Detection Kit “POCTEM Influenza A/B” with the Ability of Typing the Influenza Virus Type A and B

Kazuo TAKAHASHI^{*1}, Tetsuo KASE^{*1}, Saiko MORIKAWA^{*1}, Kenji OKAMOTO^{*2},
Yoshihiko HAMAMOTO^{*3}, Koichi BABA^{*4} and Yoshinobu OKUNO^{*1}

^{*1}Department of Infectious Diseases, Osaka Prefectural Institute of Public Health,
3-69, Nakamichi 1-chome, Higashinari-ku, Osaka, Japan 537-0025.

^{*2}Okamoto Clinic.

^{*3}Hamamoto Children's Clinic.

^{*4}Baba Children's Clinic

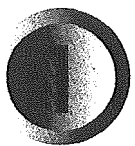
SUMMARY

We evaluated the ability of an improved rapid influenza detection kit “POCTEM Influenza A/B” (new kit) which can distinguish influenza virus type A and B. The new kit in comparison with a present kit showed a more distinct positive line and needed less time for development of a positive line. Compared with other 5 kits on the market the new kit also demonstrated an equivalent or even higher sensitivity with the use of vaccine strains of A and B type. Similarly with the present kit it reacted with 27 strains of all HA subtypes of influenza A viruses and all 5 strains of influenza B viruses in a type-specific manner, and exhibited no cross-reactivity with other 21 viruses and 25 bacteria which mainly infect pharynx and upper respiratory tract. With 281 specimens collected from patients with influenza-like illness, the new kit showed a high concordance in both A and B type viruses with the kit A on the market. The performance of the new kit was evaluated by comparison with virus isolation in clinical specimens (180 nasal aspirates, 84 nasal swabs, 17 throat swabs). The kit showed high sensitivity in detecting both A and B viruses. It also exhibited high specificity, however, in some cases of positive POCTEM and negative virus isolation the specificity was not high. Confirmation test of these inconsistent cases by nested RT-PCR demonstrated type-specific influenza virus genomes in all cases, suggesting that the new kit did not show false-positive, but it could correctly identify type-specific influenza virus. These findings suggest that the new kit has an equivalent or better ability in the sensitivity and specificity in comparison with other commercially available kit and useful for rapid diagnosis for influenza.

Key Words Influenza, Rapid Detection Kit, Immunochromatography, POCTEM.

特集

よくわかる理解できるインフルエンザ



インフルエンザウイルスについて



おくのよしのぶ
大阪府立公衆衛生研究所 奥野良信

インフルエンザウイルスの形態

電子顕微鏡で観察したインフルエンザウイルスを図1に、それを輪切りにした模式図を図2に示しました。通常は球形が楕円形をしたウイルスで、直径は平均100ナノメートルですから1ミリメートルの1万分の1という小さなものです。ウイルスとしては平均的な大きさですが、表面が多数の突起（スパイクと呼ば

れる）で覆われているのが特徴です（図1）。

スパイクはヘマグルチニン（HA）とノイラミニダーゼ（NA）という2種類の糖タンパクで形成されています（図2）。インフルエンザウイルスのもう一つの特徴は、エンベロップという膜に包まれたウイルス内部に、ウイルス遺伝子のRNAが8本（C型は7本）の分節に分かれて存在することです。これは、新型イン

フルエンザが生まれる原因となります。

インフルエンザウイルスの性質

ウイルスにはエンベロップのあるものとないものに分類できます。エンベロップのあるウイルスはないウイルスよりも抵抗力が弱く、外界では短時間で失活します。インフルエンザウイルスはエンベロップがあり

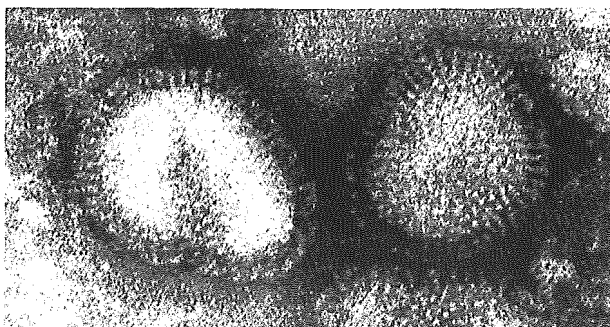


図1 インフルエンザウイルスの電子顕微鏡写真

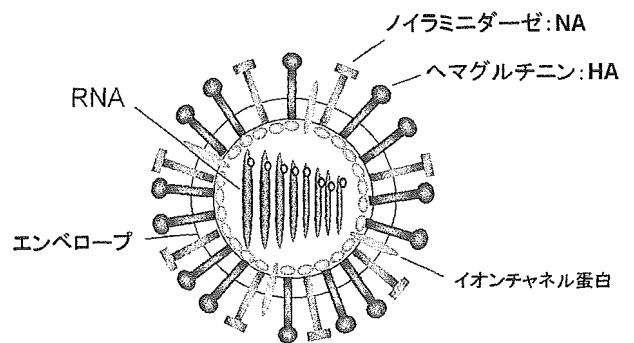


図2 インフルエンザウイルスの構造

著者プロフィール 1973年大阪大学医学部卒業。大阪大学微生物病研究所助教授を経て現職。専門はウイルス学。現在、インフルエンザの診断、予防、治療に関する研究が中心。

ますので、高温、紫外線、消毒薬で簡単に感染性を失います。アルコールや石鹼でも容易に消毒できます。

インフルエンザウイルス自体は抵抗力の弱いウイルスですが、これが蛋白などで外部を保護されますと長時間安定です。例えば、鳥インフルエンザに感染した鶏の糞便中のウイルスは長期間感染性を保持していると考えられます。しかも糞便中には大量のウイルスが存在しますので、鶏を処分する人は十分に注意しなければなりません。

インフルエンザウイルスの型

インフルエンザウイルスにはA、B、Cという3種類の型があり、それぞれの特徴を表1に示します。B型、C型は単純で、人だけに感染し、型の中に小さく分かれた亜型もありません。一方、A型は人だけでなく多くの種類の動物に感染し、型の中に多くの亜型が存在します。これはA型だけに新型インフルエンザが生まれる要因となります。

A型の亜型は、HAとNAの抗原性の違いによって多くの種類に分かれます。HAはH1からH16の16種類に、NAはN1からN9の9種類に分かれます。たとえば、現在流行しているAソ連型はH1N1と、またA香港型はH3N2と表されます。

抗原変異

インフルエンザウイルスは抗原変異を起こす代表的なウイルスです。

表1 インフルエンザウイルスの型

A型	人を含め多くの動物に感染する。 多くの亜型に分かれる。 新型インフルエンザが出現する。
B型	人だけに感染する。亜型はない。
C型	人だけに感染する。亜型はない。

抗原変異は小変異（連続変異）と大変異（不連続変異）に分けられます。

小変異とは同じ亜型内でHAまたはNAの抗原性が少しずつ変化することで、流行の度に起こっています。感染力や病原性を主に決定するのはHAですので、通常はHAの抗原性が重視されます。インフルエンザワクチンの株が頻繁に変わるのも、HAの抗原小変異に対応するためです。

抗原大変異は小変異とまったく違ったメカニズムで起こります。現在流行しているHAの亜型と違う亜型のインフルエンザウイルスが出現しますと、抗原大変異が起こったと称します。現在流行しているAソ連型（H1）やA香港型（H3）以外のHA亜型を持ったウイルスのことで、鳥インフルエンザとして問題になっているH5N1のウイルスにも当てはまります。抗原大変異を起こした新型インフルエンザが出現しますと、ほとんどの人が免疫を持っていませんので世界的な大流行（パンデミック）となり、多数の患者と犠牲者が出て大きな社会問題となります。

鳥インフルエンザについて

元来、インフルエンザウイルスはカモなどの渡り鳥が保有しているウイルスです。渡り鳥はインフルエンザウイルスに感染しても発症せず、ウイルスの運び屋となります。感染した渡り鳥が家禽類（鶏、アヒルなど）と接触しますと、家禽類は鳥インフルエンザを発症します。

鳥インフルエンザウイルスは、大きく低病原性と高病原性に分かれます。低病原性に感染した鶏は、呼吸器症状や下痢などの軽い症状を示すだけで致命的ではありません。産卵率の低下が問題となるくらいです。一方、高病原性に感染した鶏は全身に障害が及び致命的です。このウイルスが鶏舎に侵入しますと、ほぼ100%の鶏が死亡します。高病原性鳥インフルエンザはA型のH5とH7の亜型に感染した時だけ起こります。

鳥インフルエンザウイルスは極めて人に感染しにくい構造をしていますので、人がこのウイルスに感染して発症するのは例外的であると考え

られてきました。ところが1997年の香港で、H5N1の鳥インフルエンザに感染した住民18名が入院し、6名が死亡するという事件が発生しました。その後、中国や東南アジアではH5N1の高病原性鳥インフルエンザが家禽類に大きな被害をもたらし、感染した家禽類に接触した住民が発症し死亡者まで出ています。このウイルスが人から人へと効率よく感染する能力を獲得しますと新型インフルエンザの出現ということになり、パンデミックが起こってスペインかぜ以上の被害が出るものと危惧されています。

新型インフルエンザとは

歴史的にみると、新型インフルエンザは10年から数十年に一度発生しパンデミックを起こします。丁度、大地震の発生に似ています。しかし、地震と違い新型インフルエンザは世界中ではほぼ同時に被害が出ますので、他の地域や国からの援助は期待できません。20世紀には4度、新型インフルエンザが出現しています。スペインかぜ（1918年）、アジアかぜ（1957年）、香港かぜ（1968年）、ソ連かぜ（1977年）です。現在、香港かぜとソ連かぜの子孫ウイルスが流行していますが、もうそろそろ新型インフルエンザが出現する時期

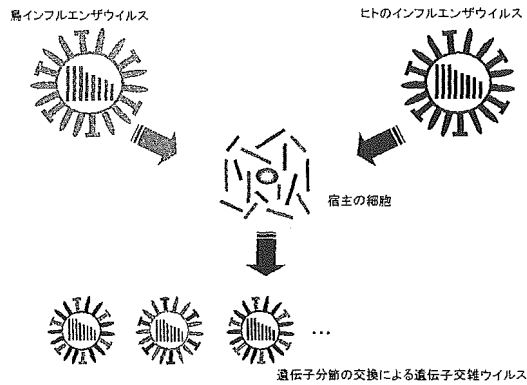


図3 遺伝子交雑

だと考えられています。

ではなぜ新型インフルエンザが出現するのでしょうか。いくつかの説がありますが、インフルエンザウイルスが遺伝子交雑するという説が有力です。これはインフルエンザウイルスの遺伝子が分節に分かれていることをから成り立つ理論です。鳥と人のインフルエンザウイルスが同時に感受性のある宿主の細胞に感染しますと、16本の分節が同じ細胞内に存在することになります（図3）。細胞外に出てくる新しいウイルスは8本の分節しか含まみませんので、全部で256通りの組み合わせのウイルスができます。これらのうち、人に対して感染力の強いウイルスが新型インフルエンザになると考えられています。上に述べた宿主としてブタが有力です。ブタは鳥と人、両方のイン

フルエンザウイルスに感受性があるからです。

現実にはアジアかぜ、香港かぜのウイルスは遺伝子交雑から生まれたことが確認されています。それ以外に、鳥インフルエンザウイルスが直接人に感染し、人の中で変異を起こして新型インフルエンザが生まれるという説もあります。スペインかぜのウイルスがそれではないかと考えられています。

新型インフルエンザは必ず出現しますが、昔と違って今はワクチン、抗インフルエンザ薬などの対抗手段を人類は保有しています。これらを上手に使い、世界中の人々が協力して新型インフルエンザに立ち向かわなければなりません。その時期は目前であり、猶予はありません。



世界のインフルエンザ —何が変わってきたのか

Influenza in the world -What's new and old?

特集

奥野 良信
OKUNO Yoshinobu

インフルエンザ・ワクチン

Key words 鳥インフルエンザ 新型インフルエンザ ノイラミニダーゼ阻害薬 迅速診断キット

筆者がインフルエンザの研究を始めたのが1980年代の後半で、当時はエイズが世界的な問題としてクローズアップされてきた時期にあたり、米国ではインフルエンザの研究の多くがエイズの研究に移ったということを感じた覚えがある。エイズに対して研究費が集中的に注ぎ込まれ、インフルエンザの研究をしても研究費が取れないというのが実情であった。社会的にもインフルエンザに対する関心は薄く、その時期にインフルエンザの研究を始めるというのは変わり者以外になかった。今から考えると、1990年を挟む約10年間は、研究対象としてのインフルエンザが最も低迷していた時期であった。1994年の予防接種法の改正においてインフルエンザが対象疾患から外されたのは、その一端を示していたのかもしれない。ところがその後、手のひらを返したようにインフルエンザワクチンの必要性が叫ばれるようになってきた。多数の高齢者がインフルエンザで死亡することを世間が知ることとなり、ワクチンの重症化阻止効果が認識されてきたためである。さらに、乳幼児にインフルエンザ脳症が多発していることをメディアが取り上げたことも影響したのであろう。

世界的にみて、インフルエンザが再び注目されるきっかけとなったのは、1997年の香港における鳥インフルエンザの発生である。このとき、H5N1亜型の鳥インフルエンザに感染した18名が入院し、6名が死亡した。スペインかぜの再来かと世界中を震撼させたが、幸いヒトからヒトへの感染は起こらず、一件落着のように思われた。ところが、その後も世界各地で鳥インフルエンザによる家禽類の被害が相次ぎ、ヒトへの感染も報告されている。特に、2003年末より始まったH5N1による高病原性鳥インフルエンザは、中国、東南アジアから韓国、日本にも及び、タイ、ベトナムでは死亡者も出て、一向に治まる気配がない。近い将来、新型インフルエンザが出現する可能性も高く、インフルエンザは一気に感染症の主役に躍り出てきた。

大阪府立公衆衛生研究所感染症部 部長

0371-1900/05/¥50/頁/JCLS

昔も今も変わらずに流行しているインフルエンザではあるが、最近のインフルエンザの流行状況は、今までと違ったものを感じる。ウイルス側の生き残りをかけての変異と、人類が新たに獲得した対抗手段とのせめぎあいが、人間世界や自然界で起こっているのではないだろうか。ここでは、インフルエンザとその対策の変遷をさまざまな角度から考察し、将来のインフルエンザを占ってみたい。

I. 流行の変遷

人類は、過去に何度もインフルエンザの大流行を経験し、多くの犠牲者を出してきた¹⁾²⁾。20世紀だけでもスペインかぜ(1918年)、アジアかぜ(1957年)、香港かぜ(1968年)、ソ連かぜ(1977年)の4度の新型インフルエンザによる大流行を見た。その後、今まで新型インフルエンザによるパンデミックはなく、現在はパンデミックとパンデミックの間のインターパンデミックという時期である。

現在のインフルエンザは、A型のH1N1(ソ連かぜ)、H3N2(香港かぜ)とB型の3種類の抗原性が異なるウイルスによる流行である。AH3は1968年に新型インフルエンザとして登場し、AH1は1977年に以前のウイルスが再登場したもので、以降は両者が平行して流行を起こすという時代が続いている。新型ウイルスの出現直後はパンデミックを起こし、多数の患者と死亡者が出るが、その後は通常のインフルエンザとなり、年により流行規模は違うもののパンデミックを凌駕するものではない。

現在の流行の主流はAH3で、ほぼ毎年流行している。最近の流行の特徴は、AH3と他の型の混合流行が多いことである。3種類すべてが検出されることも多い。同じ型であっても抗原性が大きく変化すると大規模流行になる。最近では、1997/98シーズンに大きく抗原変異したAH3(シドニータイプ)が出現し、短期間に多数の患者が発生した。それ以降、AH3の大きな抗原変異はなく、流行も中規模以下である。世界的にも同様の

傾向が続いている。

AH3はAH1やB型に比較して抗原変異を起こしやすく、少しの抗原変異が流行規模を左右する。また、AH3に感染すると重症化する傾向があり、超過死亡者の増加や小児のインフルエンザ脳症が多発するのもこの型が大きな流行を起こしたシーズンである。B型にはビクトリアタイプと山形タイプという2つの系統があり、抗原性が大きく違うので、ワクチンに含まれる系統と流行ウイルスとの系統が一致しなければ、大きな予防効果は期待できない。AH1は抗原変異を起こしにくく、大きな流行になることも少ない。

II. ワクチンの変遷

1933年、A型インフルエンザウイルスがSmith, Andrews と Laidlaw によって初めて分離され³⁾、直ちにワクチン開発のための研究が始まった。最初は生ワクチンの研究が世界各国で実施された。多くの研究者が弱毒化を試みたが実用化までに至らず、欧米での研究の主流は不活化ワクチンに移った⁴⁾。しかし、ミシガン大学の Maassab らは1960年代に野生株を弱毒化した低温馴化株の作製に成功し、この株を基本とした生ワクチンが最近、米国で認可された⁵⁾。

インフルエンザウイルスが発育鶏卵で効率よく増殖することが発見され、不活化ワクチンはおっぱら発育鶏卵を用いて作製されることとなった。時代とともに製造方法は進歩しているが、ワクチン株を発育鶏卵に接種し、増殖したウイルスを精製濃縮、不活化する基本は変わりがない。WHOが中心となって世界各国で分離されたウイルス株

を収集し、これらの抗原性を比較検討してワクチンに適した株を推奨するというシステムが確立している。最近では流行株との抗原性のずれは小さい。ここ数年の大きな変化は、副反応の原因となるゼラチンとチメロサルがワクチンから除去される方向に向かっていることである。特に保存剤として含まれているチメロサルを含んだワクチンを接種された乳幼児は、重篤な副反応を示すことがあるという報告があるため、米国では2001年よりチメロサルを含んでいないか、ごく微量しか含んでいないワクチンを製造するよう勧告している⁶⁾。2004年よりインフルエンザワクチンは小児の定期接種の一部に加わり、2004/05シーズンよりチメロサル不含のワクチンが6～8百万回分、製造される予定である⁶⁾。接種一回分のチメロサル不含のワクチンをシリンジに充填したものである。わが国でも、今後はチメロサルを含まないワクチンが主流になるはずである。

米国では1963年以降、インフルエンザワクチンをハイリスクグループに毎年接種するよう勧告している⁷⁾。このグループとは、インフルエンザに罹患すると特に重症化しやすい人達で、さらに、これらの人達に接触する者にもワクチンを勧めている。この方針は、現在に至るまで一貫している。最近では接種対象者がさらにきめ細かくなり、65歳以上の高齢者、福祉施設や慢性疾患介護施設の入所者、呼吸器系や循環器系に慢性疾患を有する者は当然として、50～64歳の者や生後6ヵ月～23ヵ月の乳幼児に接種を勧告するようになってきたのは注目される⁶⁾。米国が入院、死亡や医療費抑制を念頭においてワクチン接種施策を進めており、2002年から乳幼児にワクチン接種を奨励しているのも、乳幼児のインフルエンザによる入院率が非常に高いという報告を受けてのものである⁸⁾⁹⁾。先進国の中で日本だけが例外的にハイリスクグループに対して積極的に接種を行っていなかったが、2001年11月の予防接種法の改正により、65歳以上の高齢者を対象とするインフルエンザワクチンは定期接種2類に組み込まれ、一部公費負担で

接種できるようになった。その他、米国ではHIV感染者や妊婦に強く接種を勧告しているのが最近の特徴である。妊婦がインフルエンザに罹患した場合、合併症で入院する確立が高くなるということが明らかになってきたため、2004年の勧告では妊娠のどの時期でも接種できるとしている⁶⁾。

現行のインフルエンザワクチンは精製度の高いきわめて優秀なワクチンであるが、その有効性は必ずしも期待されるレベルには至っていない。これはワクチンが悪いのではなく、インフルエンザという疾患の持つ宿命であるが、ワクチンの有効性を高めるため、接種ルートを変えて皮下注射から鼻腔内接種に変える、アジュバントを添加するなどさまざまな試みが行われているがまだ試験レベルである。ここ数年の最大のトピックは、米国において生ワクチンが実用化されたことである。1960年代から研究が始まり、多くの試験接種成績から高い評価を得て、2003年6月にFDAは低温馴化3価インフルエンザ生ワクチンを認可した⁵⁾。生ワクチンは、局所免疫の誘導、免疫の持続、抗原変異への対応、接種の容易さなど、多くの点で不活化ワクチンより優れ、実用化が待望されている。米国では現在のところ、接種対象者は5～49歳の健康な者である⁶⁾。他の年齢層への接種の適応や米国以外の国々でも普及するか否かは、多数の人々が接種される今後の米国の状況から判断されると思うが、世界中が注視しているワクチンであることは疑いない。

Ⅲ. 診断、治療の進歩

長い間、インフルエンザに対抗する手段はワクチン接種による予防だけであったが、21世紀に入り、新しい技術が診断、治療に結びついてきた。ウイルス蛋白の中で最初に構造解析されたのは、インフルエンザウイルスのヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)で、インフルエンザ研究の最大の成果の一つであった¹⁰⁾¹¹⁾。NAの構造解析と、急速に発達したコンピュータ技術が結び

ついて発明されたのがノイラミニダーゼ阻害剤で、インフルエンザの治療薬として大きな期待を集めている¹²⁾。1970年代に発明されたモノクローナル抗体の作成技術は、医学、生物学をはじめ、あらゆる分野で大きな貢献をしてきた。インフルエンザウイルスの解析にも応用され、抗原変異の機構についての理解を深めるのに役立ったのは特記される。抗体を診断に利用するという発想はあったが、抗原検出試薬に用いられるようになったのはごく最近である。今や迅速診断キットとして広範囲に使用され、インフルエンザをキットで診断し、ノイラミニダーゼ阻害剤で治療するという診療がわが国では日常化している。

歴史的にみると、インフルエンザの治療薬として最初に実用化されたのがアマンタジン(商品名：シンメトレル[®])で、米国ではアジアかぜが流行していた1966年に予防薬として、また1976年には治療薬として認可された⁷⁾。主にハイリスクグループの予防、治療に用いられ、インフルエンザの施設内流行の阻止にも役立っている。わが国では1998年に認可され、多くの医療機関で幅広い年齢層に投与されている。しかし、アマンタジンはA型インフルエンザだけに有効で、副反応、耐性株の出現が問題であり、2001年にノイラミニダーゼ阻害薬が認可されてからは、こちらがインフルエンザ治療の主流となってきた。

ノイラミニダーゼ阻害薬は吸入薬のザナミビル(商品名：リレンザ[®])と、内服で使用するオセルタミビル(商品名：タミフル[®])がある。どちらもA型、B型インフルエンザの両方に有効で、効果にはほとんど差がない。治療目的で使用されることが多いが、米国ではオセルタミビルだけが予防的に用いることが認められている。わが国では2004年の6月にオセルタミビルの予防的投与が承認された。しかし、保険適用は発症後の治療目的で使用した場合に限定され、予防的投与には適用されていない。予防目的で使用するのは、インフルエンザ患者がいる家族や、ハイリスクグループの人達で、老人福祉施設等におけるインフルエン

ザの流行阻止に期待される。

これまでインフルエンザの検査といえば、ウイルス分離と赤血球凝集阻止(HI)試験を行うのが常識となっていた。しかしこれら検査を行っても、発症している間に結果が分かることはまれで、臨床医にとっては特に有用な検査法というわけではなかった。そのため最近では迅速診断法が導入されつつあり、従来の方法を補完してインフルエンザが迅速かつ正確に診断できる時代となってきた。患者の検体を採取してから10~20分以内に感染の有無を診断できるという画期的な迅速診断キットが発売され、今や診療現場では必需品になってきた感がある。

初期のキットは酵素免疫法(EIA)を応用したものであったが、反応ステップが多く、忙しい診療中に検査するには煩雑であった。そこで現在では、操作が簡便なイムノクロマトグラフィー法を利用したものが大部分を占めるようになってきた。そのほとんどがA型、B型の鑑別が可能である。ウイルス抗原を捕捉する抗体は、NP蛋白に対するモノクローナル抗体を使用している。NPはA型、B型の型内では共通で、亜型の変化や抗原変異にかかわらず、すべてのウイルスを検出できると考えられる。1997年の香港におけるH5N1に感染した患者の診断に用いられ、迅速診断試薬の威力が証明された¹³⁾。

IV. 鳥インフルエンザと新型インフルエンザ

現在、インフルエンザにかかわる最大の関心は鳥インフルエンザの今後であり、将来における最大の課題は新型インフルエンザである。これらについては、別項で詳細に解説されると思うので簡単に記述するが、社会全体が大きな影響を受ける問題なので、専門家だけでなく一般の国民に対しても、正確で分かりやすい情報を伝える努力が必要と考える。今流行している鳥インフルエンザがそのまま新型インフルエンザとして登場することが懸念されており、世界的な協力体制で監視が続

いている。しかし、新型インフルエンザは大地震などの災害と同じで、いつ、どこで、どのような形で出現するかは誰も予測できない。

重要なことは、最悪を想定し、危機意識を持って準備しておくことである。新型インフルエンザは10年から数十年の間隔で出現しており、1977年のソ連かぜを最後に新たな型の発生はないことから、いつ新型が発生しても不思議ではない。世界レベル、国レベル、地方レベルでパンデミック対策を立て、いざというときに備えなければならな

い。人類の危機管理能力が問われていることを認識し、あらゆる分野の人々が、これまでの経験、知識、技術を総動員して最小の被害で流行を食い止める方法を探るべきである。具体的な対策として、先に述べたワクチン、抗インフルエンザ薬、迅速診断キットが大きな力となるはずである。中でも新型インフルエンザ対策の中心はワクチンであり、安全で有効なワクチンが十分量供給できるよう、各国が協力して準備を進める必要があると考える。

文 献

- 1) Potter CW : Chronicle of influenza pandemics. Textbook of Influenza (Nicholson KG. et al. eds. Blackwell Science, Oxford) : 3-18, 1998.
- 2) 奥野良信 : インフルエンザの歴史と展望. 治療 85 : 44-48, 2003.
- 3) Andrews CH, Laidlaw PP, Smith W : Observations on the recovery of virus from man and on the antibody content of human sera. Brit J Exp Path 16 : 566-582, 1935.
- 4) 奥野良信 : インフルエンザ生ワクチン. 総合臨牀 53 : 1866-1870, 2004.
- 5) Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, et al : Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza. MMWR 52(RR13) : 1-8, 2003.
- 6) Harper SA, Fukuda K, Uyeki, TM, et al : Prevention and control of influenza -Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 53(RR06) : 1-40, 2004.
- 7) Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Prevention and control of influenza. MMWR 33 (19) : 253-260, 1984.
- 8) Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al : The effect of influenza on hospitalization, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. New Engl J Med 342 : 225-231, 2000.
- 9) Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al : Influenza and rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. New Engl J Med 342 : 232-239, 2000.
- 10) Wiley DC, Skehel JJ : Crystallization and x-ray diffraction studies on the hemagglutinin glycoprotein from the membrane of influenza virus. J Mol Biol 112 : 343-347, 1977.
- 11) Varghese JN, Laver WG, Colman PM : Structure of the influenza virus glycoprotein antigen neuraminidase at 2.9 Å resolution. Nature 303 : 35-40, 1983.
- 12) von Itzstein M, Wu WY, Kok GB, et al : Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. Nature 363 : 418-423, 1993.
- 13) Yuen KY, Chan PKS, Peiris M, et al : Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. Lancet 351 : 467-71, 1998.