

から、パンデミック対策の柱として現行のオセルタミビル単剤ではなく、ザナミビルに加えアマンタジンを含む抗ウイルス剤によるインフルエンザ対策と、それらの薬剤耐性株のきめ細かいモニタリング活動が必要と思われる。しかし、アマンタジンは、耐性株を獲得しやすく、最近の H3N2 と H5N1 における高度耐性株発生から、使用には消極的な意見が大勢を占めている。

## 1. 抗ウイルス剤として3種類ある

インフルエンザウイルスには A, B, C の3型があり、A 型のみが新型インフルエンザとしてパンデミックを引き起こす。A 型ウイルス表面にある赤血球凝集素 (HA) とノイラミニダーゼ (NA) の二つの抗原性の違いにより、HA には 16 種類の亜型 (H1~H16)、NA には 9 種類の亜型 (N1~N9) がある。

歴史的には、アマンタジンは 1964 年に米国で抗 A 型インフルエンザ剤として開発され、わが国では 1998 年にアマンタジンのみ使用認可を受けた、NA 阻害剤はザナミビルが最初でつぎにオセルタミビルが開発され、わが国での市販認可は 2001 年からである。このようにインフルエンザ対策として3種類の抗ウイルス剤が登場しているが、わが国ではオセルタミビルの使用量が世界一で突出している。一方、新型インフルエンザは A 型であり、上記3剤のいずれも有効と思われるが、オセルタミビルが備蓄の第一対象薬剤として推奨されている<sup>8)</sup>。

## 2. ウイルス剤耐性株の発生が問題となっている

耐性株発生がすぐに臨床への無効との判定をおこなっている現実には疑問が残る。耐性株の判定はあくまでも *in vitro* の話であり、臨床とは必ずしも一致しないのは細菌感染でも同様である。今後抗ウイルス剤の MIC と臨床面での効果を密に検討する必要がある。

### 1) アマンタジンは A 型インフルエンザに効果がある

#### A 効き方はどうなっていますか

M2 蛋白質は 97 個のアミノ酸からなる膜貫通蛋白質であり、ウイルス粒子のほかに N 末端の 24 残基、ウイル

ス粒子内に C 末端の 54 残基、そして膜貫通部位に 19 残基の疎水性領域によりアルファフェリックスを形成し、H<sup>+</sup>イオンチャンネルとなっている<sup>9)</sup>。このチャンネルは生理的 pH では閉鎖され、pH 6.2 以下になると開くが、これにはチャンネル孔内にあるヒスチジン残基 (H37) とトリプトファン残基 (T41) が中心的役割を担っている (図①A)<sup>10)11)</sup>。アマンタジンは M2 イオンチャンネルの H<sup>+</sup>流入部位を阻害し、ウイルス粒子内の酸性化を妨げ、ウイルス増殖時の脱核抑制作用を示す (図②)。

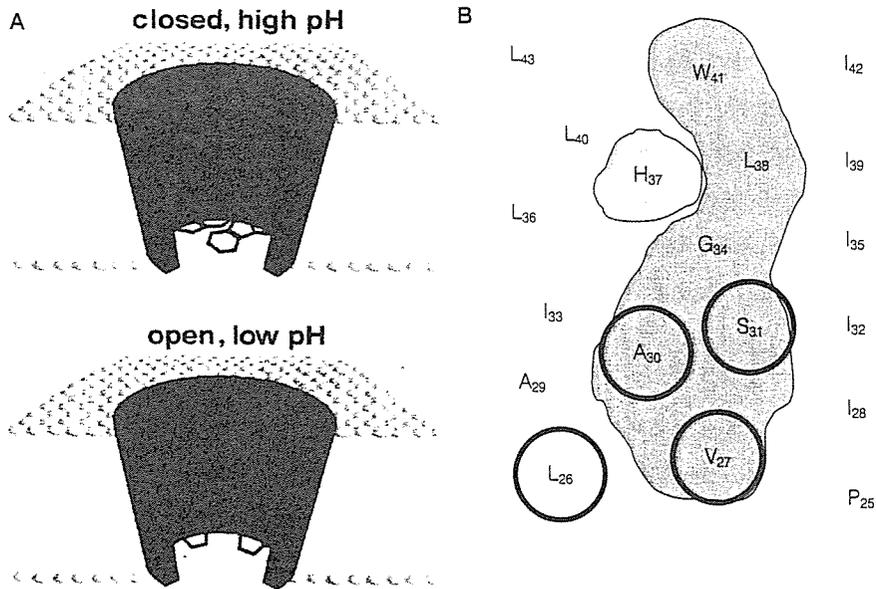
#### B 耐性株は投与後発生しやすく、現在非常に高い頻度で見つかっている

アマンタジン耐性化は M2 蛋白質の膜貫通部位の 26, 27, 30, 31, 34 番目の一個ないしは複数のアミノ酸変異により示される (図①B)。27, 30, 34 はイオンチャンネル孔内に面して存在し、31 はイオンチャンネル孔内の一部で、蛋白-蛋白インターフェースの一部となっている。

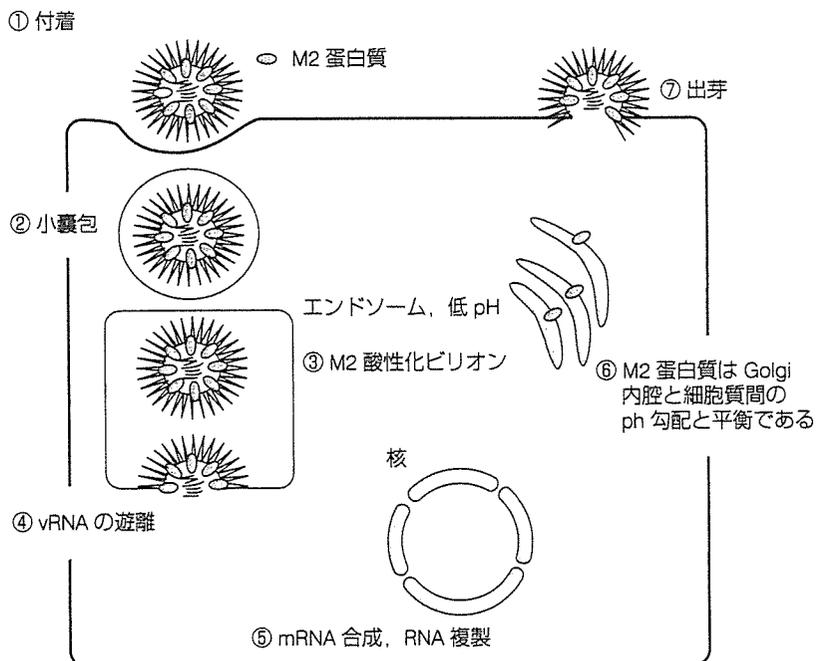
野外での感受性株と耐性株の割合 1 万 : 1 が、本剤投与によりその割合が耐性株優位へと移行すると耐性株と判定される。投与患者の 1/3 ほどで投与 48 時間後から耐性株が容易に出現する。ソ連型 (H1N1) より香港型 (H3N2) での耐性株出現頻度が高く、H1N1 では 27 番目が Val から Ala への変異 (V27A)、H3N2 では 31 番目が Ser から Asn (S31N) へとの変異が多い<sup>12)</sup>。

市中の耐性株は世界各国では 0.8~1.54% ときわめて低く、わが国での本剤承認前の 0 から平成 11 年は 213 万人分 (100 mg/day x 5 days) には耐性株は 3.4% と増加し、その後は 0~1.1% で推移した<sup>5)13)</sup>。人では投与後に耐性株になっても投与終了後は感受性が戻る傾向があるとされ、この程度の市中の耐性化のみでとどまっていると思われた。一方、われわれの *in vitro* の実験では耐性化はアマンタジンを培養液から外した状況の継代でもその耐性状況に変化がなかった。なお、動物実験では耐性株の感染力・病原性は軽減しないとされている。

2005 年後半からわが国での A/H3N2 耐性株発生が 37~100% のと地域によってさまざまであるが、きわめて高率に耐性は発生しており、米国、中国、香港と世界各地での動向と一致したことから、耐性株のとらえかたにおいて新たな進展を迎えた<sup>1)~6)</sup>。とくに中国での耐性株の上昇は、SARS 発生後のアマンタジンの大量使用が関



図① M2 膜蛋白における H<sup>+</sup>イオンチャネル  
 A: チャネル開閉の機序; 22-44 位の膜通過部位としてのチャネルにおいて, 上段のチャネルは, 高い pH では上の 37 位 His が荷電されないために下の 41 位 Trp により閉鎖され, 下段の低い pH では 37 位 His が荷電され, 41 位 Trp のインドール環に回転が生じ開く. (Pinto LH *et al*, 2006<sup>10)</sup>より引用), B: 構成アミノ酸塩基. (Holsinger LJ *et al*, 1994<sup>9)</sup>より引用)



図② インフルエンザウイルスの成熟機序  
 ②の部位はアマンタジンが関与し, ⑦はノイラミニダーゼ (NA) を阻害する. (Pinto LH *et al*, 2006<sup>10)</sup>より引用)

与しているとされた。しかし、日本、米国においても、当薬剤の使用状況とは無関係に耐性株が流行株として市中に高頻度で存在しているが、その機序は不明とされた。

A/H3N2耐性株の31番目がSerからAsn(S31N)へと変異しており、HA遺伝子系統樹解析から、この株はすべて193と225と多重変異をもつ株(Clade Nと命名)である特異な集積を示し、これまでの耐性株の状況とは異なっていた(図⑤)<sup>6)</sup>。とくに193番目はレセプターと関連しており、この変異が伝播を容易にした可能性が示唆されるが、ニカ所の関与も含め今後の検討が必要である。このClade N株と感受性株を検出した患者の病像はよく似ており、この株の病原性に変化がないことが示唆された。われわれが調査したこの特異なClade N株の発生を時系列的に検討すると、5月に同時に沖縄、ベトナムで発生し、どこが発生地かは今後の検討が必要となる(図⑥)。興味深いことに、これと同様な状況がA/H5N1でもみられる。ベトナム、タイ、カンボジアから得られている株のほとんどは26番目と31番目の多重変異がみられるアマンタジン耐性株であるが、別の系統に属する中国、インドネシアの株は感受性株が混在している<sup>14)</sup>。このように、アマンタジン耐性株の発生について、時期ごと、地域ごとの調査が必要と思われる。

## 2) ノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤 (ザナミビル, オセルタミビル) は一番多く使用されている

### A 効き方はどうなっていますか

ノイラミニダーゼ(NA)はインフルエンザ粒子の表面にあり、感染細胞からのウイルス粒子の遊離に関連する<sup>11)5)</sup>。すなわち、ウイルス粒子合成の最終段階において、宿主細胞表面やウイルス糖蛋白(HA, NA)にあるシアル酸とウイルス粒子が結合したままであるが、シアリダーゼ(ノイラミニダーゼ)の作用でその結合が切られて最終的にはウイルスが遊離する。このことから、NA阻害薬は粒子の遊離阻害と、細胞外ウイルス粒子の凝集塊形成促進をもたらす、ウイルスの新たな細胞への感染を阻止する。なお、NA活性部位はインフルエンザウイルスA型とB型でアミノ酸配列の相同性は高くないが、活性部位のアミノ酸はよく保存されている。

### B 耐性株は発生しにくいが増加している

NA阻害薬は10数代近くで耐性株になり、NAのアミノ酸変異による機序が示されている。活性部位内の基質結合部であるアミノ酸292番目(A型)と152番目(B型)の変異、骨格構造部位の119,274番目の変異により(図⑤, 表⑩), 薬剤がうまく結合できないことが耐性機序である<sup>7)15)</sup>。

臨床症例での耐性株発生は、ザナミビルではB型からの1例のみであるが、これは投薬されても構造的に何ら変化がないことによる。一方、オセルタミビルでは耐性株が少数ながら発生し、最近の新たな問題となっている<sup>1)</sup>。この原因は、オセルタミビルでは投与後に肝臓で活性化され、ノイラミニダーゼ活性部位がポケットを新たにたたくことによって効果を発する機序が問題となる<sup>7)</sup>。分子レベルの解析では、E276が回転しR224と結合してポケットがつかれるが、R292K, N294S, H274Yの変異をもつ株においてはこの回転が阻害されて耐性となる(図⑤, 表⑩)。E119Vの変異でもオセルタミビルが活性部位と結合できず効果を失うが、これは活性部位にあるバリンのあいだに水分子が介在し、オセルタミビルの結合が阻止されるためである。

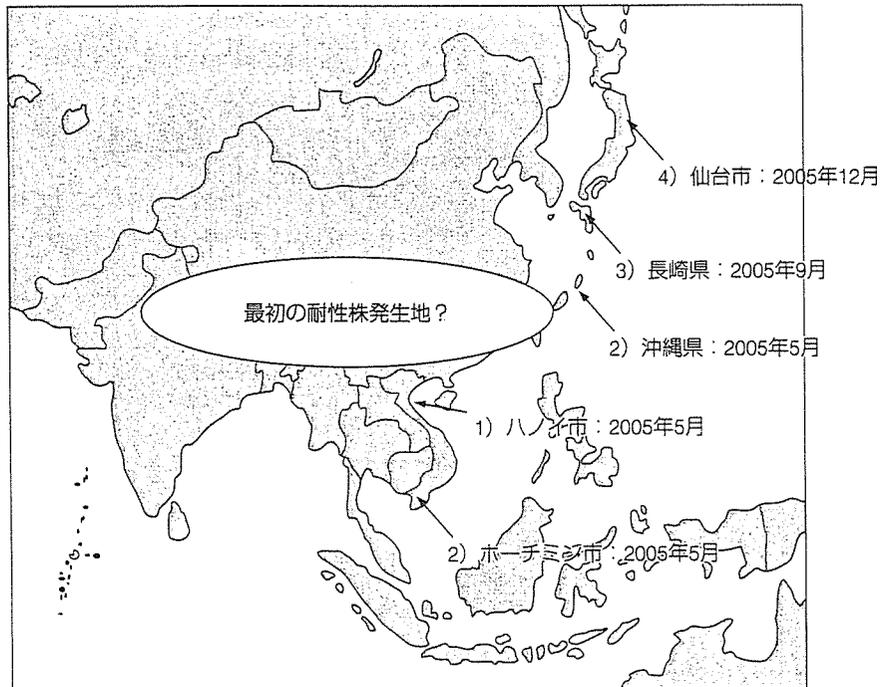
世界保健機関(WHO)の調査により、2003-2004シーズンでの世界から得られたH3N2の1,180株中4株(0.4%)が耐性株であった<sup>16)</sup>。しかし、わが国はオセルタミビルを世界で一番使用しているため耐性株発生が危惧され、投与された小児50人中9人(18%)と高率に耐性株発生がみられた<sup>11)7)</sup>。この原因として、小児への投与時に体重あたりの投与量が不十分なことと5日間から3日間に短縮された投与日数が関連するとされる。子供では初感染で免疫がなく、大量のウイルス産生とウイルス排出が大量で長期にみられたことが耐性株発生を起しやすくしたとされる。これは、パンデミック時でもほとんどの人は初感染のため上記と類似の状況となり、耐性株発生が深刻な状況になるのではと危惧されている。

フェレットへの実験でオセルタミビル耐性株はコントロールと比較し毒力と感染力は低下し、伝播力は弱いとされるが、H3N2のE119Vの耐性株は野生株と同程度の伝播力を示すとされ<sup>18)</sup>、これらがウイルス株の違いや変異部位によるものかもう少し検討が必要である。なお、

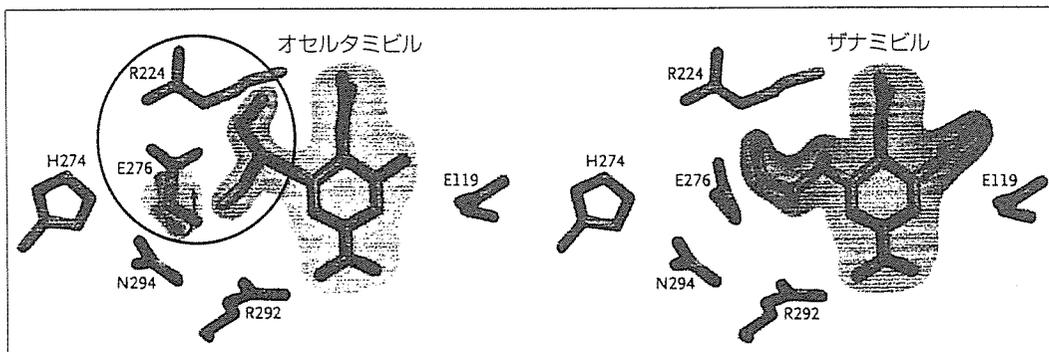


図④ 長崎県で検出された A/H3N2 アマンタジン耐性株の HA 遺伝子解析の系統樹解析  
 31 番目が Ser から Asn (S31N) へと変異しており、HA 遺伝子解析から、この株はすべて 193 と 225 と多重変異をもつ株 (Clade N) である特異な集積を示していた。(Saito R *et al*, 2006<sup>9)</sup>より引用)

ベトナムの H5N1 患者 8 人中 2 人がオセルタミビル投与後に H274Y の耐性株を示して死亡したが、耐性株の毒力、感染力なども含め不明である<sup>19)</sup>。



図④ A/H3N2 アマンタジン耐性株 (Clade N) の時系列的, 地理的關係



図⑤ ノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤耐性株発生機序

オセルタミビル(タミフル®)の効率は E 276 が回転し R 224 と結合してポケットがつくられて起こるが, R 292 K, N 294 S, H 274 Y の変異をもつ株においてはこの回転が阻害されて耐性となる。(Moscona A, 2005<sup>7)</sup>より引用)

表① 各種のインフルエンザウイルスにおける NA 耐性株と変異部位

抗ウイルス剤	NA	NA 変異部位	採取材料	
	血清型/亜型		実験	臨床
ザナミビル	A/N2, B	E119G/A/D	+	-
	A/N9	R292K	+	-
	B	R152K	-	+
オセルタミビル	A/N2	R292K	+	+
	A/N2, N9	E119V	+	+
	A/N1	H274Y	+	+
	A/N1, N2	N294S	+	+
	B	D198N	-	+

## おわりに

現在、通常のインフルエンザのみならず H5N1 におけるアマンタジンや NA 阻害薬の耐性株発生が問題ともなっており、これらの *in vitro* での研究が多数あるが、ヒトの臨床面への影響に関してはまだ不十分であり、今後積極的に検討すべき課題と思われる。一方、2種類の NA 阻害剤においても A 型の亜型 (N1~N9 巻) 間の効果は一定でないこと、さらには毒性や病原性の程度からの投与量や投与期間の変更、大量使用による耐性株発生のモニタリングとともにヒトの臨床面への影響についての検討が引きつづいておこなうべきと思われる。

## 文 献

- 1) Smith NM *et al* : Prevention and control of influenza : recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 55 : 1-42, 2006
- 2) Bright RA *et al* : Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005 : a cause for concern. *Lancet* 366 : 1175-1181, 2005
- 3) Bright RA *et al* : Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 295 : 891-894, 2006
- 4) Hayden FG : Antiviral resistance in influenza viruses-implications for management and pandemic response. *N Eng J Med* 354 : 785-788, 2006
- 5) 齋藤玲子ほか : アマンタジン. *Virus Report* 3 : 40-47, 2006
- 6) Saito R *et al* : An off-seasonal amantadine-resistant H3N2 influenza outbreak in Japan. *Tohoku J Exp Med* 210 : 21-27, 2006
- 7) Moscona A : Oseltamivir resistance-disabling our influenza defenses. *N Eng J Med* 353 : 2633-2636, 2005
- 8) Oxford JS : Preparing for the first influenza pandemic of the 21st century. *Lancet Infect Dis* 5 : 129-131, 2005
- 9) Holsinger LJ *et al* : Influenza A virus M2 ion channel protein : a structure-function analysis. *J Virol* 68 : 1511-1563, 1994
- 10) Pinto LH *et al* : The M2 proton channels of influenza A and B viruses. *J Biol Chem* 281 : 8997-9000, 2006
- 11) Astrahan P *et al* : A novel method of resistance for influenza against a channel-blocking antiviral drug. *Proteins* 55 : 251-257, 2004
- 12) Saito R *et al* : Frequency of amantadine-resistant influenza A viruses during two seasons featuring cocirculation of H1N1 and H3N2. *J Clin Microbiol* 41 : 2164-2165, 2003
- 13) Suzuki H *et al* : Emergence of amantadine-resistant influenza A viruses : epidemiological study. *J Infect Chemother* 9 : 195-200, 2003
- 14) WHO Global Influenza Program Surveillance Network : Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 11 : 1515-1521, 2005
- 15) Gubareba LV *et al* : Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 355 : 827-835, 2000
- 16) Neuraminidase inhibitor Susceptibility Network : Use of influenza antivirals during 2003-2004 and monitoring of neuraminidase inhibitor resistance. *Wkly Epidemiol Rec* 17 : 156, 2005
- 17) Kiso M *et al* : Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir : descriptive study. *Lancet* 364 : 795-765, 2004
- 18) Govorkova EA *et al* : Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 45 : 2723-2732, 2001
- 19) Le GM *et al* : Avian flu isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 437 : 1108, 2005

鈴木 宏 : SUZUKI Hiroshi

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 教授



1944年 宮城県出身  
 1970年 東北大学医学部 卒業  
 1975年 同 医学部 助手  
 1982年 同 附属病院 講師  
 1986年 WHO 西太平洋事務局に 出向 (感染対策課長)  
 1990年 国立仙台病院臨床研究部 生理生化学 室長  
 1996年 新潟大学 教授  
 2001年 同 新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授  
 現在, 新潟大学大学院医歯学系地域疾病制御医学系系長, 日米医学協会急性呼吸器専門部会 部会長  
 専門分野 : 公衆衛生学, ウイルス学, 国際保健学研究分野 : 分子疫学, 地図情報システム (GIS)  
 趣味 : テニス, スキー, 旅行

診 断 と 治 療 〔第95巻・第1号〕 別 刷

2007年1月1日発行

発 行 所 株 式 診 断 と 治 療 社

---

肺炎診療の最前線

# Key Words

トピックス

## 新型インフルエンザと重症急性呼吸器症候群 (SARS) —国内に感染症が発生した場合の一般病院・診療所としてとるべき対策—

SARS  
 新型インフルエンザ  
 パンデミック  
 抗ウイルス剤  
 薬剤耐性ウイルス

.....  
 \* 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

び 未 宏\*

はじめに

本稿の主題となる両疾患ともウイルスが病因で、新興感染症であるが両疾患の初期症状からの鑑別はできない。SARSの最大の特徴として、発症後10日前後で疾病は重症化し、その時期に多量で長期間ウイルスを排出することから、患者を扱う医療従事者のいわゆる院内感染による大量患者発生となったことである<sup>1)</sup>。しかし、流行収束後は実験室からのウイルスの取り扱い者に限定された弧発例であり、しかも病因、病態が明らかになったことから大流行になりにくくなっている<sup>2)</sup>。一方、新型インフルエンザは重症化しやすくヒトからヒトへ容易に伝播する特徴をもっており、国で決めた基準からはシグナル4以上となり、それに準じた取り扱いが必要となる<sup>3)</sup>。

これらのことから、原因不明の重症肺炎が病院に訪れた際には、海外渡航歴、職種、トリ類や動物との接触の有無、周辺の類似患者発生の有無、発病経歴の問診は重要である。同時に両疾患の国内外の疫学的状況の検討も必要となる。

国内でSARSが発生した際の対処法

病因であるSARSコロナウイルスの起源として、これまでの研究から動物とヒトのコロナウイルスの組み替えによって出現した可能性は否定され、ハクビシン (palm civet) の関与もいわれているが、自然宿主はまだ特定されていない。しかし、これまでの遺伝子解析から、本ウイルスの遺伝子が変異、欠損し、感染を広げ病原性が強くなったとされる<sup>4)</sup>。このウイルスを保有した動物がみられるのは中国広東省だけであり、この地方の風土病的な疾患が疑われる。

いろいろなシナリオが考えられる。しかし、病態が判明し院内感染対策がよく行われている今日、先の流行時のようなスーパースプレッダーの存在さえなければ、流行は限定的となる可能性は高い。

1. 海外での発生がなく、国内のある地域のみ発生の場合

海外での発生がなく、しかも発生患者が海外渡航歴がない場合がありうる。問診として周辺の類似患者発生の有無、職種、動物との

接触の有無、発病経過が重要項目である。これらのなかでも、現状からはこのウイルスに触れる仕事に就いているかが大切になる。

患者（発端患者）の状況から、影響するであろう範囲の病院、診療所がおもな対象となる。発端患者周囲の人々への体温測定、呼吸器症状の有無の調査から、異常が判明した際には、県で決められている指示に従って、指定された病院への早急な患者の搬送が必要である。

SARS とインフルエンザとは症状から区別がつかないが、鼻汁や咽頭痛などの上気道症状が少ないが下痢の頻度は高いとされる。発病後 2～7 日と病日が進むごとに呼吸器困難、胸部 X 線写真や胸部 CT 検査では、浸潤影やすりガラス状陰影がみられる。

検査法は進歩し、抗 SARS コロナウイルス抗体価測定法（ELISA, FA）、RT-PCR 法、ウイルス分離法の 3 つがある<sup>2)</sup>。さらには、LAMP 法の迅速診断法もある。

感染経路は飛沫感染であり、感染予防には手術用マスク、N95 マスクがあるが、一番大切なのは手洗いの励行である。消毒薬は次亜塩素酸ナトリウム、消毒用アルコール、漂白剤等が有効であり、熱にも弱く、56℃ 30 分で感染性はなくなる。

予防法としてのワクチンは開発中であり、治療法は特になく、対症療法である。

## 2. 海外で発生し、国内のある地域で発生した場合

この場合の問診では、海外の発生地域への渡航歴が最重要であり、周辺の類似患者発生の有無、発病経過が続く。この場合も患者（発端患者）の状況がわかり、この患者の影響するであろう範囲の病院、診療所が対象となる。その後の対処法は上記と同様である。

## 国内で新型インフルエンザが発生した際の対処法

### 1. 新型インフルエンザウイルスとは

新型インフルエンザウイルスとして扱われるのは、高病原性トリインフルエンザウイルスが、ヒト-ヒト感染を容易に起こすように変化した段階であり<sup>3)</sup>、WHO のパンデミックフェーズ 4 と判定される。フェーズ 4～6、すなわちパンデミックアラートから大陸を超えての発生となるパンデミックへの推移がどれほどの時間であるかは不明であるが、短時間に起こる可能性が高い。2006 年 9 月現在、H5N1 の流行はおもにインドネシアでみられているが、フェーズ 3 に止まっている。

### 2. 一般病院、診療所としてとるべき対策

歴史的な事実から、新型インフルエンザは国外で発生し、パンデミックに推移して、わが国での流行となる可能性が高い。海外で発生し、フェーズ 4 と断定された段階で、流行株における潜伏期間、臨床症状、好発年齢層、死亡者の年齢等が明らかになると思われ、それに準じた対策が必要となる。特に、致死率、リスクグループの情報は重要である。しかし、一般的なこととして、全年齢層のヒトは新型インフルエンザウイルスに対する抗体をもっていないので初感染となるとともに、病原性が強く高い致死率を示す。

全人口の 25% が罹患し、流行が 8 週間続くと想定にたつての新型インフルエンザ専門家委員会議によるガイドラインに沿った対策を述べる。病院ではトリアージを行い、リスクが高い患者や重症患者は決められた入院施設に送り、それ以外は臨床症状からだけで治療をすぐ開始し、重症化すればこれも決められた入院施設へ送ることが考えられる。入院施設は、最初は陰圧個室であるが、大量発生となれば換気を十分確保すべく戸外に面した窓を開けた部屋、最悪のシナリオとして体育

館なども想定しうる。それ以外の措置は、上のガイドラインに沿った仕事が必要となる。

一般病院、診療所への感染波及を流行期に阻止することは困難ではある。しかし、特に入院患者でリスクが高い、すなわち通常のインフルエンザでも高リスクとされる患者には、感染が及ばないように逆に隔離することも一つの案である。

1) 予防法

パンデミックではワクチン製造・供給までに約半年が必要とされ、流行第一波は抗ウイルス薬を主役としての予防、治療が行われる可能性は高い。抗ウイルス薬として3剤があるが、それらの使用にあたっては一長一短があること(表1)はもちろんであるが、供給量の問題は依然として解決されておらず、施設独自の抗ウイルス薬備蓄の必要性は否定できない。

ワクチン接種対象者の最優先グループに医

療従事者は入ると思われ、年齢にかかわらず2回の接種となる。なお、例年のインフルエンザワクチンは抗原性が異なり効果はない。A/H5N1 ワクチン製造は、日本、欧米などで進行中であるがまだ市場に出るに至っていない。現在までの流行株では、地域と時期によって変異しており、株の選定も困難な問題として残る。製造法とし、受精鶏卵を用いる古典的な方法もあるが、リバーズジェネテック法により得られた株を細胞培養で大量に生産し、製造に6か月以上かかる過去の製造法の改善を目指している。抗体価の上昇を目指し、有効な抗原量や、抗体産生をよくするアジュバンドの添加法を検討中と、まだ解決すべき問題は多い。

2) 治療法

新型インフルエンザはA型インフルエンザであり、抗ウイルス薬とし塩酸アマンタジン(シンメトレル®)とノイラミニダーゼ(NA)

表1 2種類のノイラミニダーゼ(NIs)阻害薬の比較〔文献6)より〕

	リレンザ®		タミフル®
有効ウイルス	A型, B型		A型, B型
剤型	吸入(口から)剤 (直接作用)		経口剤 (消化管から吸収後、肝臓で活性型へ)
作用機序	シアル酸の水酸基をグアニジン基に置換し、NA活性部位底面の負に荷電したアミノ酸部分と電気的に強力に結合し、酵素活性部位を阻害する	>	NA活性部位に新たな疎水性の窪みをつくり、疎水基同士の誘因力でさらに強く結合し、酵素活性部位を阻害する
効果	(即効性)	>	服用後3~4時間で血中濃度が最高 (1.3 μmol/l)
気道局所濃度	非常に高い(10 μmol/l)	>>	?
排泄	大半は気道分泌物		腎排泄
副作用	ほとんどない	<<	消化器系(10~14%)
耐性株 (臨床株)	B型で1例のみ 増殖力と病原性は弱い	<<	小数発生 (13歳以上; 1.3%, 1~2歳; 8.6%) 増殖力と病原性は弱い
供給量	少量	<<	大量 (パンデミック用に大量生産)
使用量	少量	<<	大量 わが国は世界一(1,200万ドーズ以上)

阻害薬（リレンザ<sup>®</sup>、タミフル<sup>®</sup>）があり、現在タミフル<sup>®</sup>が第一対象薬剤として推奨されている。しかし、ウイルスの亜型により効果が異なる可能性があり今後の検証が必要である。一方、アマンタジンは、現在のところ耐性株の発生が危惧され第一候補からは除外されている。しかし、筆者は後で述べるが、使用できる余地は大きいと考える。この大きな理由は、実験室診断による耐性株発生が即臨床面でも無効と判定している現状にある。耐性株の判定はあくまでも *in vitro* の話であり、臨床とは必ずしも一致しないのは細菌感染でも同様である。今後抗ウイルス薬の MIC と臨床面での効果を密に検討する必要がある。

#### a) NA 阻害薬

NA はインフルエンザ粒子の表面にあり、感染細胞からのウイルス粒子の遊離に関連する<sup>9)</sup>。リレンザ<sup>®</sup>には2つの特徴がある。一つは口からの吸入さらに、その10～20%はウイルスの感染、増殖部位である肺や気道に高濃度に分布するが、これはシアリダーゼ活性を50%抑制する必要濃度 (IC50) を1,000倍も上回る。もう一つは、吸入直後10数秒と短時間で効果を示す即効性がある。この2つの利点は、耐性株発生を抑制する働きをしていると思われる<sup>9)</sup>。一方、タミフル<sup>®</sup>は経口投与され、消化管より吸収され、肝臓で代謝されて活性型に変化して効果を示し、リレンザ<sup>®</sup>と異なり、服用後3～4時間で血中濃度が最高に達する。

H5N1 患者への早期のタミフル<sup>®</sup>投与でも死亡し<sup>7)</sup>、マウスの実験において、タミフル<sup>®</sup>の投与量増加と5日間から8日間と投与期間を長くすることが示された<sup>8)</sup>。しかし、幼弱マウスへのタミフル<sup>®</sup>投与実験で、blood-brain barrier の未熟さから脳でのタミフル<sup>®</sup>の濃度が高すぎたことが原因で死亡した報告もあり、投与量に注意する必要がある。

NA 阻害薬はアマンタジンと異なり副反応の出現が少なく、予防・治療効果がみられ、ワクチンによる抗体獲得には何らの害を及ぼさない。抗ウイルス効果はアマンタジンと比較し100倍以上であり、アマンタジン耐性株にも有効である。

NA 阻害薬は一代で耐性株となるアマンタジンと異なり10数代近くで耐性株になる。耐性株発生頻度の違いもあり、リレンザ<sup>®</sup>ではB型からの1例のみであるが、タミフル<sup>®</sup>では耐性株発生が小数ながら発生している<sup>9)</sup>。パンデミック時には、ほとんどの人は初感染で免疫がなく、ウイルス排出が大量で長期にみられ耐性株発生を起しやすくなる可能性があり、注意が必要となる。

最近のベトナムの例において、タミフル<sup>®</sup>高度耐性 H5N1 がみられたが、この株はリレンザ<sup>®</sup>に感受性をもっており<sup>7)</sup>、今後の複数薬剤使用の有用性を示唆した。今後のパンデミックの大量使用の際にはウイルスの思いがけない変異による耐性株の異常な上昇は否定しえず、注意深い発生状況調査は必要である。興味深い実験結果として、低濃度のタミフル<sup>®</sup>と通常濃度のアマンタジンの併用により、タミフル<sup>®</sup>耐性株のみならずアマンタジン耐性株発生が抑制された<sup>10)</sup>。

#### b) アマンタジン (シンメトレル<sup>®</sup>)

アマンタジンとリマンタジンは“M2 阻害薬”であり、インフルエンザ A 型ウイルスのみに有効であり、A 型インフルエンザである新型インフルエンザの予防と治療に有効である。アマンタジンは M2 イオンチャネルの H<sup>+</sup>流入部位を阻害し、ウイルス粒子内の酸性化を妨げ、ウイルス増殖時の脱核抑制作用を示す。

現在猛威をふるっている A/H5N1 流行株ではベトナム、タイ、カンボジアから得られている株 (clade 1) のほとんどはアマンタジン耐性であるが、別の系統 (clade 2) に属する

中国, インドネシア, モンゴル, ロシアの株は感受性株が混在している<sup>11)</sup>。最初に流行した clade 1 から新型インフルエンザではこの薬剤の使用は該当しないとの背景にあり, clade 2 では状況は異なっており流行株ごとのしっかりした調査が必要と思われる。

c) その他の治療法

本疾患はサイトカインの過剰分泌の状況であり, 副腎ステロイド療法の有用性が考えられるが, その効果は報告されていない。タイでの報告では, 本薬剤の使用は通常使用量であり, 同様な病態のインフルエンザ脳症では早期のメチルプレドニゾロン・パルス療法の有効性が示され<sup>12)</sup>, 今後の検討事項と思われる。インターフェロン, リバビリンの効果も不明である。抗菌薬は二次性細菌性肺炎の合併には肺炎球菌, ブドウ球菌, インフルエンザ菌への対策が必要となる。

**おわりに**

新型インフルエンザ発生が何時からかは不明ではあるが, 極めて緊迫した状況にあることは疑いもない。一方, SARS は病因ウイルスが特定化され, 病態が明確となり, 発症後期に多量で長期間ウイルスを排出し院内感染の危険性が高まる等の情報が得られた今日, 先の大流行の危険性は少なくなった, しかし, 実験室からのウイルスの漏出や輸入動物からの感染の危険性は依然としてあり, 第一線の臨床医師は常にこの危険性を念頭においた活動が望まれる。一方, この2つの重症化を示すウイルス性呼吸器感染症の予防・制御対策確立に向けた研究が切に望まれる。

**文 献**

- 1) Peiris JS et al.: The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 349:2431-2441, 2003
- 2) 川名明彦: SARS の臨床と疫学. *日本臨牀* 63: 2121-2125, 2005
- 3) 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)
- 4) Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium: Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. *Science* 303:1666-1669, 2004
- 5) Moscona A: Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 353:1363-1373, 2005
- 6) 鈴木 宏: 基礎の立場から見たリレンザ—他のノイラミニダーゼ (NA) 阻害タミフルとの比較. *医薬ジャーナル* 42:1691-1696, 2006
- 7) Le QM et al.: Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 437:1108, 2005
- 8) Yen HL et al.: Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza viruses in mice. *J Infect Dis* 192:665-672, 2005
- 9) Hayden FG: Antiviral resistance in influenza viruses—implications for management and pandemic response. *N Engl J Med* 354:785-788, 2006
- 10) Ilyushina NA et al.: Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Res* 70: 121-131, 2006
- 11) World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network: Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 11:1515-1521, 2005
- 12) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班: インフルエンザ脳症ガイドライン, 2005

**著者連絡先**

(〒951-8510)  
 新潟県新潟市旭町通 1-757  
 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  
 鈴木 宏  
 [E-mail: hsuzuki@med.niigata-u.ac.jp]

綜 説

# 医療・医学分野における GIS (地図 情報システム) の役割と動向

—— 医学部内の「ヒューマン・ヘルス GIS セン  
ター」開所を前にして ——

新潟大学医学部公衆衛生学講座

鈴木 宏

新潟県医師会報

No. 678 (平成18年9月) 別冊

## 綜 説

# 医療・医学分野における GIS (地図情報システム) の役割と動向

—— 医学部内の「ヒューマン・ヘルス GIS センター」開所を前にして ——



新潟大学医学部公衆衛生学講座

鈴木 宏

### 1. はじめに

最近、「〇〇地図」と銘打った本が目につくし、グーグルの名前も有名になり、“Google Earth”を開くと地球儀の像から始まって新潟市は特に詳細まで見られ、庭にある車さえもはっきりと見える。この様に地図の世界は大きく変化している。

地理情報システム (Geographical information system, GIS) は地図を土台とし、種々多様な情報を重ねて、コンピューター処理により解析するシステムである。大分前から GIS は地球、特に環境問題の研究として海流、大気汚染、森林破壊などの分野における活躍はよく知られている。一方、WHO (世界保健機構) は「ヘルスマップ」の名称により公衆衛生学的方面への使用を推進している。この7月に GIS 関連のソフトを世界中に提供している会社主催の世界大会における基調講演でも、ヒューマン・ヘルスはこれから推進すべき分野にあげていた。しかし国内では新分野である。

現在、立命館大学、京都大学の防災研、東大の空間研が GIS を積極的に行っている施設として知られている。公衆衛生学教室では1999年以来、GIS を教室の中心テーマの一つとして教育・研究を推進してきた。これを土台として、今回本学内に開所するヒューマン・ヘルスに特化した施設は本邦では初めてであり、本邦でのパイオニアとしてその先頭を走っている。これに先立って、昨年度から文部科学省の国際戦略本部強化事業として新潟大学国際戦略本部による5年間の時限プロジェクト「GIS 医療新分野への応用研究」が採用

され、活動の一端として本年3月に「医療保健分野への GIS の応用に関する国際シンポジウム」を海外からの招待講演も含めて開催し、成功裏に終了した。その後、今年中だけでも3回の全国集会2回の国際大会での講演依頼があるほど興味を持たれつつある。また、平成18年度から国際戦略本部が中心となり「GIS リテラシー入門」を開講し、全学部から200名近くの聴講者を集めるほどの関心の高まりぶりであった。

この紙面を借り、多くの先生方にとって馴染みでない GIS について、医学分野でこの手法とどうつきあって頂くかを含めて概説する。

### 2. GIS の歴史的背景

GIS の考えは、歴史的には英国の疫学者 J. Snow によりコレラ流行について地図情報を用いて解明したことに始まる。これ以前のこの病気の捉え方は、「患者の放散する毒気 (ミアマス)」によって起こるとされた。しかし、コレラ菌がコッホによって発見される40年前の1854年8月にロンドンでコレラ流行が発生した際に、彼は水が関係するとの仮説から死亡患者の住所を地図上に図示して汚染水道ポンプを特定化し、その使用を中止して流行を押さえた (図1)。なお、感染症の病因検索に際して地理的要因との関係を検討する手法は、現在でも疫学調査の基本の一つである。

### 3. GIS とは

地理情報システムとは地理的、空間的な位置に参照される情報を収集、管理、入力、連結、解析、



図1. J. Snow がコレラ流行について地図情報を用いて解明した汚染水道ポンプの場所（ロンドン市のソーホー地区にある）矢印はその記念プレート

提示などの多機能をコンピュータ化されたシステムで行われるものであり、意志決定を支援する新しい情報基盤ともいえる。単なる地図として表現するものではない。GISにより情報を視覚化し、最終的には地理的、空間的データから特定感染症のモデル構築を行うことも行われている。

#### 4. GIS とヒューマン・ヘルスとの関係

GIS とヒューマン・ヘルスとの関係を論ずる前に、何故にこの方面の仕事が後回しになったかを述べる。地球の温暖化、環境汚染、鉱物の探索、植物の発育状況、熱帯病の寄生虫、マラリアや Dengue 熱などと関連する蚊の発生分布など、医療・保健と比較し情報を収集しやすい分野が先行していた。これ以外に患者の居住区を特定する住所、ポストコード、それを認識する詳細なデジタル地図が研究対象地域が無かったり、人口や他の多くの関連デジタル情報が限定される等の GIS 解析に用いる基本情報の制限などがあげられる。

これらの問題が解決され、GIS は、ヒトの健康、安寧と生物的、社会的要因などの多種類の情報の関係を地理的・空間的な面からの解析が容易に行われるようになった。情報としては、住所、病院の位置などの点としての情報、川や道路などのネットワーク情報、水道サービスや診療圏などの地域情報などがある。これらの単純な表示、例えば点だけでの解析からは独断や思いこみに陥りやすいが、例えば面としての濃淡での表現により理解し

易くなる。その後は目的により合致した解析法、更には統計解析も必要となる。この様なリスク要因、健康被害や問題など空間的可視化は、数値的の提示より誰にも理解し易く、しかも相互関係の議論内容を飛躍的に向上させ、仮説を構築しながらの解析作業や、その後の計画策定が容易となる。

具体的には、例えば感染症の疫学調査において、患者情報から時系列的・空間的に解析するだけでなく、人口や経済状況などの社会的要因も含めた因果関係からリスク患者層の地域的分布も解析できる。これにより、的確なワクチン投与、抗ウイルス剤やそれ以外の一般的な予防・治療措置へと効率的な連携対策が可能となる。最終的には該当する感染症の発症予測シミュレーションも可能となる。

0-157等の集団発生や新興感染症発生に際しての感染症予防・制御策定等の危機管理の一端としての有効活用も期待できる。結核においては、住民の地域分布と DOTS の薬剤投与活動に対する医療人員の配分、活動評価にも使用できる。更には、地域の健康・保健に関する住民・公衆衛生情報資料の GIS による視覚的表示法は、医療受診や派遣サービス等も含む地域保健診断・計画策定への有効な資料ともなりうる。

視点を変え、検査室、感染管理部、病棟と連携し、院内感染が病棟の何号室のどのベッドにいる患者かを特定し、その流行伝播状況をリアルタイムに把握でき、対策に寄与できるシステムもある。

#### 5. 「ヒューマン・ヘルス GIS センター」の設立目的と将来

全学での汎用を目指した GIS ソフトのサイトライセンス契約が新潟大学国際戦略本部によりこの夏に締結された。これと連動し、旭町地区全体での使用効率の向上を目的としたサーバーの整備も同時に学長裁量経費で可能になり、本センターの設立が可能となった。

このセンターはこれまでの活動を基礎とし、本学の医学系のみならず全学的なスタッフの協力により、医歯学系のスタッフ、大学院、学生を対象とし、GIS を用いてのヒューマン・ヘルス関連問題への研究・教育拠点形成を目的とする。勿論、医師会の先生方、地域の医療・保健現場で働く人々

にも門戸を開き、本センターの有効活用を図る。

センターは研究棟7階にある。内部の整備はまだであるが、GISは例えば登録して各教室での使用ができる。しかし、センターには専門スタッフも居ない現状であり、ある時点までは公衆衛生学教室がスタッフを探し、GISの使用法についてお手伝いすることになると思われる。将来的には、疫学専門家、数学解析専門家、GIS技術者などの複数専門スタッフを確保、充実を図ることも考えている。

このシステムの完成により、医学部医学科、保健学科、歯学部におけるGIS分野の学部教育と大学院の研究・教育が容易になる。更には、本分野で指導的立場にある欧米の研究教育機関との連携を図り、国際的な水準での研究・教育も目指す。発展途上国との共同研究推進と共に、GISを研究する留学生を積極的に受け入れる。国内的には、県、市町村、国内の大学などとの共同研究を行い、同時にそれに属するスタッフを研究生や大学院生として受け入れ、GISによる教育・研究を行う実践的な人材育成も図る。

この秋から月1回の講習会ないしは研究会を開き、公衆衛生学に基礎配属される4年生へのGIS関連の研修を始める予定である。

## 6. これまでの活動

公衆衛生学教室ではこれまで、厚生労働科学研究補助金、文部科学省科学研究費等によりGIS関連の多種類のソフトを取り入れた複数のコンピューターを既に整備し、感染症、医療圏、自殺、ガンなどの仕事を行ってきた。GISに関する活動は、研究だけでなく学生の授業と基礎配属学生への研究課題ともし、大学院生の研究にもGISを取り入れ、これまで2人が医学博士号を取得し、現在博士課程の3人が研究を行っている。同様に、GISの病院管理学への使用を病院医療情報部（赤澤教授）でも行っている。

仕事は国内だけでなく、アフリカのザンビアにおいても精力的に行い成果を上げ、その経験を生かし現在ベトナムで共同研究が進行中である。更には、東南アジア、英国、米国、フランス各国を訪問し、海外でのGIS教育研究の実態と、将来の共同研究について検討してきたが、この秋から

パリ大学に一人留学することとなった。

### 1) インフルエンザ

小中学校がインフルエンザウイルスの増幅場所ともされ、それらの施設における予防ないしは流行の縮小化が強く望まれるが、ワクチン接種や抗ウイルス剤の適正な使用による戦術による効果は今後の課題と思われる。

インフルエンザによる小中学校の学校・学級閉鎖の週毎の変化の解析から、インフルエンザ感染の地域移動は、平野部分では一気に広く拡散し、狭い山間部においては交通網に沿った伝播様式をとる事がGISにより初めて明確に示された(図2)。

国の厚生労働省感染症サーベランスのインフルエンザ情報との補完的活動として、今シーズンからGISにより県内小中学校の学校・学級閉鎖状況(図3)や、佐渡市では、全市の医療機関から報告されたインフルエンザウイルスA型、B型を区別した情報による患者発生の地域的な展開情報を教室のホームページを介して配信した。これにより、地域の流行状況をリアルタイムに近い情報として得られ、家庭、学校、職場、医療機関それぞれでの立場で有効に用いられることが期待される。

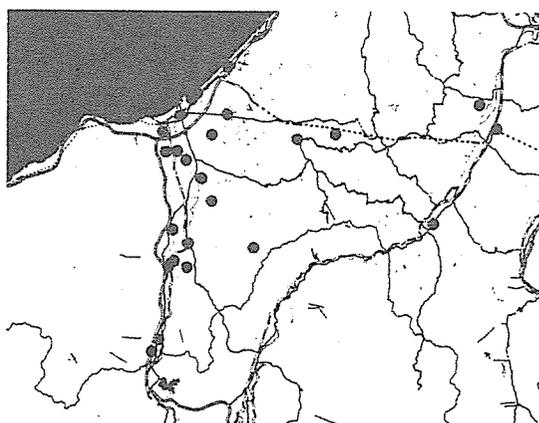


図2. 上越地域のインフルエンザによる小中学校の学校・学級閉鎖の週毎の変化

インフルエンザ感染の地域移動は交通網に沿った伝播様式をとる事がGISにより示された(一つの●が一つの学校)。

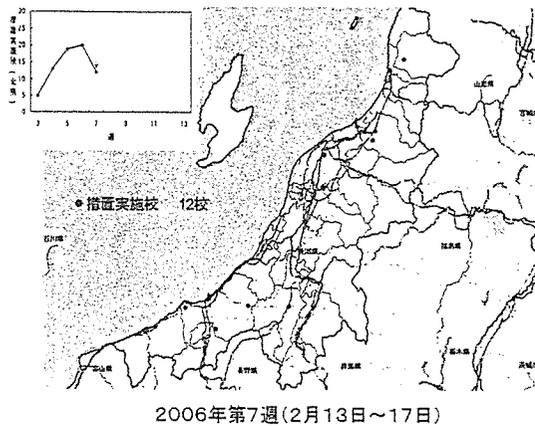


図3. 県内のインフルエンザによる小中学校の学校・学級閉鎖処置校の週毎の推移（教室のホームページから配信）

一方、厚生労働省感染症サーベイランス情報を用いた日本全体の解析では、インフルエンザ流行のピークは毎年東北・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し、特に抗原性が変異した際には大きな流行となり、危惧される新型発生時には日本全体に短期間に伝播する事が示唆された（図4）。このことより、新型発生以前の対策完備の重要性が強く支持された。

## 2) その他の分野での利用

長期間にわたる県内の市町村毎の各種ガンによる死亡状況をGISで地図上に図示し、どの地域でどのガンが多数発生するかが容易に判別出来たり、県の新医療圏の意義づけや有効性も検討している。まだ実際にはやっていないが、高齢者層を対象とする研究であれば、国勢調査から地域別の65歳以上の人々の分布が図示出来、例えば介護サービスでは、人員の適正配備や高齢者施設の適正設置も簡単に検討できる。

## 3) 発展途上国での仕事

WHOがGISの世界的使用を願っているが、特に発展途上国での障害はデジタル地図の有無である。例えばザンビアの仕事では、デジタル地図を人工衛星から新たに作製し（図5）、住居表示が無いこの国でGPS（汎地球測位システム）と携帯用の情報端末（PDA）をあわせたモバイルGIS

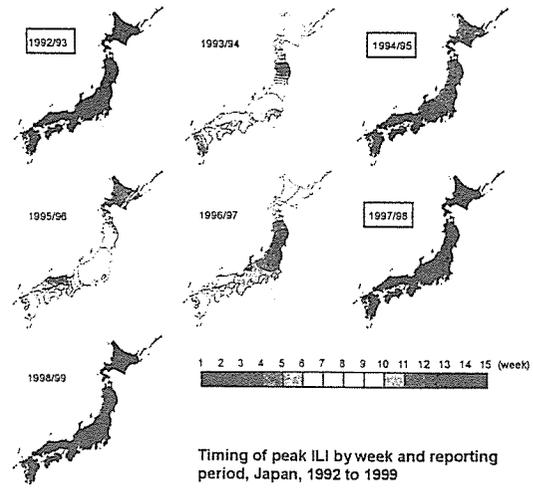


図4. 7シーズンにおけるインフルエンザ様疾患の国内流行ピーク移動（Kriged Map）

インフルエンザ流行のピークは毎年東北・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し、特に抗原性が変異した際には大きな流行となった。（囲まれたシーズンは抗原性が変異し大きな流行を示した）

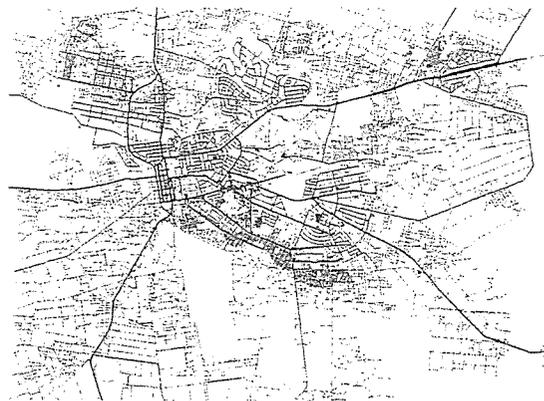


図5. ザンビア、ルサカ市における、人工衛星から新たに作製したデジタル地図

を用いて住居を特定化するなどの新たな活動が必要となる。

先に述べたようにGISの歴史的最初となったJ. Snowの発表から150周年となる2004年にコレラが流行し、GISによる空間疫学解析に行う機会を得た。情報として、経済、教育等の住民調査、コレラ発生時には患者の家庭訪問時にコレラ予防・

制御対策を行うことに加え、GPSによる場所の特定と衛生・環境情報も収集した。行政区別の流行と患者情報の解析から、下水施設と便所の無いことが患者発生増加に繋がることが明らかになり、今後の都市整備の方向性が示された。これらの情報も含めた解析により、我々はコレラ対策として、雨量、患者数、患者の地理的分布、致死率などを一つの目安にして行うことを国に提言した。このように、GISによる検討結果が感染症予防・制御に対する資料と有効であることが示された。

#### 4. GISにおける留意点

GISは有用ではあるが、使用に際し幾つかの留意すべき点がある。一つは高価な機材を必要とすることである。もう一つは、情報源の多くは公的機関であり一般の人々では入手に制限があることである。GISの最大の留意点として、患者のプラ

イバシーと深く関連する例が多いことである。解決法として、結果の公表に際し、個人情報特定化されないように調査数、調査地域を拡大して情報を薄めるとか、グループとして表現するかのデータ処理も考えられる。

#### 5. おわりに

先生方には、地域における活動、問題、計画などの研究、教育、講演においてGISを用いた地図としての表現した絵を必要とする際には、遠慮なさらず是非私の所にご連絡頂けれ幸いです。GISが先生方のお役に立つように活用頂くことがセンターの大きな役割とっております。

教室における、GIS関連の担当者：齋藤玲子、菫蒲川由郷、坂井貴胤、佐々木亜里美、佐藤牧、佐々木諭、五十嵐久美子、田辺直仁、関奈緒

---

# インフルエンザ罹患時の異常言動に関する 臨床的検討

五島典子 中野貴司 長尾みづほ  
庵原俊昭

---

小児感染免疫 第18巻 第4号 別刷

(2006年12月)

---

日本小児感染症学会

---

## 原著

インフルエンザ罹患時の異常言動に関する  
臨床的検討五島典子<sup>1)</sup> 中野貴司<sup>1)</sup> 長尾みづほ<sup>1)</sup>  
庵原俊昭<sup>1)</sup>

**要旨** 2005/06年シーズン、当院に入院したインフルエンザ症例は50例あり、入院理由は異常言動が最多(14例, 28%)であった。異常言動を呈した例は、男児、年長児に多かった。異常言動の初発はインフルエンザ発症早期に目立ち、発熱から24時間以内の例が10例(異常言動症例の71%)であった。6例では抗インフルエンザ薬内服前に異常言動を認めた。異常言動発現後12時間以内に脳波検査を行った例が4例あり、全例で徐波を認めた。異常言動はインフルエンザ罹患時の中枢神経症状の一つであると考えられた。

## はじめに

インフルエンザは小児期における代表的な感染症の一つであり、特に抗インフルエンザ薬による治療や合併症である脳症への関心は高い。2005年11月に発表されたインフルエンザ脳症ガイドライン<sup>1)</sup>は臨床現場での活用が期待されるが、「異常言動」はインフルエンザ脳症の重要な前駆症状の一つと記載されている。一方小児では、インフルエンザ以外にも発熱に伴い熱せん妄を起こすことがあり<sup>2)</sup>、異常言動を呈する児のすべてが重篤な脳症を合併するわけではない。また最近では、オセルタミビルの内服と異常言動の関連も話題の一つである<sup>3)</sup>。

われわれは2005/06年シーズンに、当院で入院治療を行ったインフルエンザの症例について、特に異常言動という症状に着目して、その臨床経過、検査所見、抗インフルエンザ薬との関連について検討した。

## I. 対象と方法

2005/06年シーズンに、当院小児科に入院し、インフルエンザと診断された症例50例を対象とした。インフルエンザの診断は、後鼻腔ぬぐい液を検体としてインフルエンザ迅速診断キット(キャピリアFluA+B<sup>®</sup>; 日本ベクトン・ディツキンソンあるいはエスプラインインフルエンザA & B-N<sup>®</sup>; 富士レビオ社のいずれか)を用いて行った。

各症例について、年齢、性別、ワクチン歴、入院に至った理由、臨床経過、検査所見、投与薬剤について診療録の記載をもとに検討した。異常言動の出現時期と内容については、特に詳しく検討した。

熱性痙攣に異常言動を合併した例が1例あったが、熱性痙攣が主たる入院理由であり、「異常言動症例」の検討対象からは除外した。

**Key words**: インフルエンザ, 異常言動, 熱せん妄, 脳波, 脳症

1) 国立病院機構三重病院小児科 Noriko Goshima, Takashi Nakano, Mizuho Nagao, Toshiaki Ihara  
〔〒514-0125 津市大里窪田町357番地〕