

2016/17 シーズンの季節性インフルエンザウイルス分離状況 - 大阪市

久保英幸¹⁾、改田厚¹⁾、上林大起^{1),2)}、平井有紀¹⁾、入谷展弘¹⁾、山元誠司¹⁾、小笠原準¹⁾

Seasonal Influenza Viruses Isolated in Osaka City, 2016/17 Influenza Season

Hideyuki KUBO¹⁾, Atsushi KAIDA¹⁾, Daiki KANBAYASHI^{1),2)}, Yuki HIRAI¹⁾,
Nobuhiro IRITANI¹⁾, Seiji P YAMAMOTO¹⁾, and Jun OGASAWARA¹⁾

Abstract

The 2016/17 influenza season in Osaka City began early to mid in November, 2016, and peaked late in January, 2017. These situations were also reported in all regions in Japan. Subtype AH3 dominated 90.7 % in isolated strains, and was recognized through this season. The dominance of AH3 was also recognized in all regions in Japan, and seen after 2014/15 influenza season including in Osaka City. For the public health concerns, it is important to understand the latest influenza activity and the virus circulation.

Key words: seasonal influenza viruses, subtype AH3, predominance

I 緒言

季節性インフルエンザウイルスは、毎年冬期に世界的規模での流行が認められるインフルエンザ様疾患(インフルエンザ)の主要な原因ウイルスで、本疾患の流行によるヒトへの健康被害およびそれに伴う経済活動損失への影響は、多大なものとなっている。インフルエンザの流行の規模や持続期間は、国・地域および毎年の流行シーズンによって、それぞれ異なっている。本ウイルス感染が原因と推測される死亡者の発生は、全世界で毎年数十万人規模に達していることから、インフルエンザは現在においても最重要感染症の一つに位置付けられている[1,2]。ヒトの季節性インフルエンザウイルスは A および B 型に分類され、A 型には A(H1N1)pdm2009 (AH1pdm)および A(H3N2) (AH3)の 2 亜型が、B 型には Yamagata (B/Yamagata) および Victoria (B/Victoria) の 2 系統が存在している[3,4]。これらの型・亜型のうち、主流となるものはシーズン毎にランダムに異なることから、次シーズンの主流となる季節性インフルエンザウイルスの型・亜型を予測することは、現在のところ不可能とされている[3-8]。

インフルエンザウイルスの特徴の一つとして、ウイルス粒子の主要タンパク質である赤血球凝集素タンパク質(HA タンパク質)の抗原変異が、容易に、かつ迅速に生

じることが報告されている。この現象のため、これまでにワクチン接種またはインフルエンザウイルス感染によって、体内で産生された抗インフルエンザウイルス中和抗体の効果が消失してしまう。世界的規模でのインフルエンザの発生・流行が毎年繰り返して出現しているのは、この理由によるとされている[9]。季節性インフルエンザウイルスの感染予防および軽症化には、インフルエンザワクチンの接種が最も有効とされ、流行シーズン開始前の秋から初冬における当ワクチン接種の勧奨が、毎年実施されている[3,4,10]。しかし、流行するインフルエンザウイルスの型・亜型の予測は不可能であることから、当シーズンの流行予測の段階で選定したワクチンとして使用する該当ウイルス株の抗原性が、実際の流行株のものに一致するか否かによって、毎年の接種ワクチンの予防効果に相違が生じている。インフルエンザウイルスの抗原性状の変異・進化に関しては、数十年にわたる研究が継続実施されている現在においても、未解明の部分が多く存在している[11]。

医療機関を受診する推計インフルエンザ患者数は、日本においては毎年 1500 万人前後となることから、インフルエンザは特に重要視をしなければならない疾患である[12,13]。インフルエンザの発生および流行状況を監視し、さらに流行中のインフルエンザウイルスの性状を迅速に把握することは、その予防および流行抑制を目

1) 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 天王寺センター
〒543-0026 大阪市天王寺区東上町 8-34
Osaka Institute of Public Health, 8-34 Tojo-cho, Tennoji-ku, Osaka 543-0026, Japan

2) 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 森ノ宮センター
〒537-0025 大阪市東成区中道 1-3-69
Osaka Institute of Public Health, 1-3-69 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-0025, Japan

的とする公衆衛生行政においては、非常に重要なことである。2016/17 シーズンに、大阪市感染症発生動向調査事業などに供与されたインフルエンザ患者検体を用いて、インフルエンザウイルスの分離・同定試験を実施し、得られた結果について関連行政機関への情報還元を行うとともに、分離インフルエンザウイルスに関する性状解析を実施した。

II 実験

1) 季節性インフルエンザウイルスの分離

大阪市感染症発生動向調査事業およびインフルエンザ集団発生(学級閉鎖)事例検査に供与されたインフルエンザ患者検体(咽頭ぬぐい液、鼻汁またはうがい液)を、イヌ腎上皮細胞由来の MDCK 細胞に接種した後、温度を 35℃、CO₂ 濃度を 5.0 % に設定したインキュベーター(エスベック)内での培養を行った。細胞培養液には、0.25 % トリプシン(ライフテクノロジーズ)および 0.2 % BSA(シグマ)を添加した MEM 培地(ライフテクノロジーズ)を使用した。細胞変性効果(CPE)の出現観察を最長 2 週間行い、この観察期間内に CPE の認められた場合をインフルエンザウイルス分離陽性と判定し、培養上清を採集してウイルス株保存液とした。

2) 分離株の型・亜型同定

各ウイルス株保存液および 0.75 % モルモット血球(日本バイオテスト研究所)を用いて赤血球凝集(HA)試験を行い、HA 価を測定した。得られた HA 価に基づいて各保存液を一定濃度に希釈し、この希釈液および国立感染症研究所から分与された『2016/17 シーズンインフルエンザウイルス(A/H1pdm09、A/H3、B)同定用キット』を用いて赤血球凝集阻止(HI)試験を実施し、分離株の型・亜型の同定および HI 価の測定を行った[14]。また、HI 試験を行うために必要な HA 価を示さなかった

分離株に対しては、ウイルス株保存液を滅菌蒸留水で 50 倍に希釈した液 5 μl を用いてリアルタイム RT-PCR を実施し、型・亜型の同定を行った[14,15]。

3) 分離 AH1pdm 株に対するオセルタミビル耐性化検索

AH1pdm と同定された分離株に対して、抗インフルエンザ薬のオセルタミビルに対する耐性化(ORV)検索を行った[16]。

III 結果

1) 2016/17 シーズンに分離されたインフルエンザウイルス株の型・亜型

本シーズンに大阪市内で採取されたインフルエンザ患者の検体数は 227 となり、昨シーズンの 1.2 倍となった[17]。最初の検体は、正確には本シーズン前となるが、2016 年 7 月 31 日に海外渡航歴のない市内在住者から採取されたものであった。8~10 月の採取検体数は、それぞれ 2、1 および 6 となった。11~1 月の検体数は、それぞれ 27、54 および 68 となり、1 月が採取検体数のピークとなった。その後の 2~5 月までの検体数は、それぞれ 32、29、4 および 3 となった。本シーズンの大阪市内におけるインフルエンザ発生状況については、1~2 月のほぼ全期間で患者報告数が警報値を超え、2017 年第 4 週(1 月下旬)が患者報告数のピークとなった。その後 2 月下旬~3 月上旬(第 9 週)に定点あたりの患者数は 10 人未満となったが、5 月上旬(第 18 週)までの患者報告数は 1 人以上で推移した[18]。本シーズンに分離陽性となったインフルエンザウイルスの株数は 140 で、昨シーズンの 1.3 倍となった[17]。各月の分離株数は、2016 年 7 月に 1 株、9 月に 1 株、その後 10~5 月までは、それぞれ 2、18、33、40、22、19、3、および 1 株であった(表 1)。各月に分離されたインフルエンザウイルス

表 1 2016/17 シーズンのインフルエンザウイルス月別採取検体数および分離陽性数 - 大阪市

	検体採取月										計	
	2016.7	8	9	10	11	12	2017.1	2	3	4		5
採取検体数	1	2	1	6	27	54	68	32	29	4	3	227
分離陽性数	1	0	1	2	18	33	40	22	19	3	1	140

表 2 2016/17 シーズンに分離されたインフルエンザウイルスの月別各型・亜型数 - 大阪市

型・亜型	検体採取月*										計
	2016.7	9	10	11	12	2017.1	2	3	4	5	
AH1pdm	-	-	1	-	1	2	-	4	-	-	8
AH3	1	1	1	18	31	37	22	13	2	1	127
B(Yamagata 系統)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
B(Victoria 系統)	-	-	-	-	-	1	-	2	1	-	4

*: インフルエンザウイルス分離陽性について記載

の各型・亜型数を表 2 に示した。各型・亜型の分離数は、AH1pdm が 8 株(5.7 %)、AH3 が 127 株(90.7 %)、B/Yamagata が 1 株(0.7 %)、および B/Victoria が 4 株(2.9 %)であった。各型・亜型が分離された月は、AH1pdm が 10~3 月、AH3 が 7~5 月、B/Yamagata が 12 月、および B/Victoria が 1~4 月であった。このうち、AH3 に関しては、8 月を除く各月において、それぞれ 1、1、18、31、37、22、13、2、および 1 株が分離され、ピークは検体数と同様に 1 月であった。

2) 各分離インフルエンザウイルス株の HA 価

2016/17 シーズンに分離されたインフルエンザウイルス株に対して、0.75 % モルモット血球を用いた HA 試験を行い、各株の HA 価を測定した。分離 AH1pdm 株のうち、6 株(75.0 %)が 16 以上の HA 価を示し、2 株(25.0 %)が 8 の HA 価を示した(表 3)。分離 AH3 株のうち、4 株(3.1 %)が 16 の HA 価を示し、これらの検体が採取された月は、9、2 および 3 月であった。また、120 株(94.5 %)が 8 以下の HA 価を示した。なお、4 および 5 月に分離された 3 株については、モルモット血球未入手のため HA 試験を実施しなかった(表 4)。12 月に分離された B/Yamagata 1 株の HA 価は 32 であった(表 5)。分離 B/Victoria 株の HA 価は、64 が 3 株および 128 が 1 株であった(表 6)。

3) 各分離インフルエンザウイルス株の HI 価

16 以上の HA 価を示した各株に対しては、『2016/17 シーズンインフルエンザウイルス (AH1pdm09、AH3、B) 同定用キット』を用いて、引き続き HI 試験を実施して各 HI 価を測定した。本試験対象となった 6 株の AH1pdm の HI 価は、80 が 5 株、160 が 1 株であった。また、AH1pdm コントロール抗原(同定キットに同梱され、ワク

チン株を不活化したもの)での HI 価は 160 であった(表 7)。分離 AH3 株のうち、HA 価 16 を示した 4 株について HI 試験を実施した。これらの HI 価は、80、160、320 および 1,280 がそれぞれ 1 株となった。また、AH3 コントロール抗原での HI 価は 10,240 であった(表 8)。分離された 1 株の B/Yamagata の HI 価は、80 であった。また、このコントロール抗原のものは 160 となった(表 9)。分離された 4 株の B/Victoria の HI 価は、80 が 3 株および 160 が 1 株となり、このコントロール抗原での HI 価は 80 となった(表 10)。

4) リアルタイム RT-PCR を用いた分離株の亜型同定

HI 試験の実施に必要な 16 以上の HA 価を示さなかった 122 の分離株および HA 試験未実施の 3 株について、AH1pdm および AH3 に対するリアルタイム RT-PCR を実施した結果、2 株が AH1pdm および 123 株が AH3 と同定された(表 7、8)。

5) 分離 AH1pdm 株に対するオセルタミビル耐性化検査

本シーズンに分離された 8 株の AH1pdm に対して、ノイラミニダーゼタンパク質の 275 番目のアミノ酸についての検索を行った結果、全株のものがヒスチジンであったことから、オセルタミビル感受性株、すなわち ORV 株ではないことが明らかとなった(表 11)。なお、全国において検出された AH1pdm 株の ORV 出現率は 1.1 % (182 株中 2 株)であり、これらの ORV 株はオセルタミビルおよびペラムビルに耐性、ザナミビルおよびラニナミビルに感受性を示した(2017 年 7 月 5 日現在)[19]。

IV 考察

2016/17 シーズンの大阪市内におけるインフルエンザ

表 3 分離 AH1pdm 株の各 HA 価を示した株数

HA 価	検体採取月*				計
	2016.10	12	2017.1	3	
8	-	1	1	-	2
16	1	-	-	4	5
64	-	-	1	-	1

*: AH1pdm 分離陽性について記載

表 4 分離 AH3 株の各 HA 価を示した株数

HA 価	検体採取月*										計
	2016.7	9	10	11	12	2017.1	2	3	4	5	
<2	-	-	1	16	28	14	13	4	-	-	76
2	-	-	-	1	2	11	4	2	-	-	20
4	-	-	-	1	1	10	2	5	-	-	19
8	1	-	-	-	-	2	1	1	-	-	5
16	-	1	-	-	-	-	2	1	-	-	4
ND**	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	3

*: AH3 分離陽性について記載

** : モルモット血球未入手のため実施せず

表 5 分離 B/Yamagata 株の HA 価

HA 価	検体採取月*	
	2016.12	
32	1	1

*: B/Yamagata 分離陽性について記載

表 6 分離 B/Victoria 株の各 HA 価を示した株数

HA 価	検体採取月*			計
	2017.1	3	4	
64	1	1	1	3
128	-	1	-	1

*: B/Victoria 分離陽性について記載

表 7 分離 AH1pdm 株の各 HI 価を示した株数

HI 価	検体採取月*				計
	2016.10	12	2017.1	3	
80	1	-	-	4	5
160	-	-	1	-	1
試験対象外**	-	1	1	-	2

コントロール抗原に対する HI 価:160

*: HI 試験実施可能株の採取された月のみ記載

** : HA 価が 8 以下の株数

表 8 分離 AH3 株の各 HI 価を示した株数

HI 価	検体採取月*										計
	2016.7	9	10	11	12	2017.1	2	3	4	5	
80	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
160	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
320	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
1,280	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
試験対象外**	1	-	2	18	31	36	20	12	2	1	123

コントロール抗原に対する HI 価:10,240

*: HI 試験実施可能株の採取された月のみ記載

** : HA 価が 8 以下または HA 試験未実施の株数

表 9 分離 B/Yamagata 株の

HI 価	HI 価	
	検体採取月*	
	2016.12	
80	1	1

コントロール抗原に対する HI 価:160

*: HI 試験実施可能株の採取された月のみ記載

表 10 分離 B/Victoria 株の各 HI 価を示した株数

HI 価	検体採取月*			計
	2017.1	3	4	
80	1	1	1	3
160	-	1	-	1

コントロール抗原に対する HI 価:80

*: HI 試験実施可能株の採取された月のみ記載

表 11 分離 AH1pdm 株のオセルタミビル耐性化検索結果

	検査対象株	感受性株	耐性株
該当数	8	8	0

患者数の増加は、11 月上・中旬(2016 年第 45・46 週)から認められ始めたが、これは昨シーズンに比べて約 2 ヶ月早く、また、2014/15 シーズンに比べて約 1 ヶ月遅い流行開始となった。流行のピークは 1 月下旬(2017 年第 4 週)となり、昨シーズンに比べて約半月早く、また、2014/15 シーズンに比べて約 1 ヶ月遅かった[17,20]。全国における今シーズンの流行状況は、流行開始が 11

月中旬(2016 年第 46 週)、流行のピークは 1 月下旬(2017 年第 4 週)となり、大阪市の場合とほぼ同様であった[21]。

今シーズンに大阪市内で分離・同定されたインフルエンザウイルスは、AH3 が全分離株の 90.7 % を占めて主流となり、シーズン全般を通して分離された(表 2)。AH3 が流行の主流となったのは、2014/15 シーズン以来 2 年ぶりのことであり、これは全国においても同様であった[20,21]。また、過去 4 シーズンのインフルエンザウイルスの流行状況は、2013/14 が混合流行(AH1pdm、AH3、B/Yamagata および B/Victoria が同時に分離された)、2014/15 が AH3 主流、2015/16 が混合流行、および今

シーズンが AH3 主流となり、混合および AH3 主流の交互流行が、全国的に認められている[6-8,17,20-22]。この交互流行の出現が今後も継続して認められるのか否か、インフルエンザウイルスの流行状況に、引き続き注意が必要である。

分離されたインフルエンザウイルスのうち、HI 試験を実施するために必要な HA 価を示さなかった株については、リアルタイム RT-PCR 法を用いての型・亜型同定を実施しなければならない。今シーズンにおいては、AH1pdm の 2 株および AH3 の 120 株(さらに HA 試験未実施の 3 株)に対して、リアルタイム RT-PCR 法による同定を実施した(表 7, 8)。分離された AH1pdm 株が様々な HA 価を示すことは、これまでも認められている[17,20,22]。また、最近分離された AH3 株の大半の HA 価は、HI 試験を実施するのに必要な価を示さないことが報告されている。これは、該当株のレセプター結合部位近傍に、糖鎖が負荷されていることが原因とされている[23]。各シーズンに分離された季節性インフルエンザウイルスの各型・亜型株に対して、HA タンパク質の抗原性状および遺伝子の進化系統樹解析が実施されている。これらの結果から、特に AH3 においては、各シーズン分離株の抗原性状および遺伝子(サブクレード)に相違の認められることが報告されている[5-8,21]。AH3 の HA タンパク質遺伝子の系統樹解析結果から、2012/13 シーズンの AH3 株は、クレード 3C に分類された。2013/14 シーズンには、さらに 3C.2a、3C.3a および 3C.3b の新たなサブクレードの集団形成が認められた。2015/16 シーズンに分離された AH3 株はサブクレード 3C.2a が主流で、また、さらなるサブクレード 3C.2a1 の派生が認められた。2016/17 シーズンは、3C.2a が主流となり、また、3C.2a1 の増加傾向が認められた[5-8,21]。この様に、流行する AH3 株の HA タンパク質の遺伝子サブクレードは、各シーズンにおいてほぼ確実に変化を示し、また、サブクレード 3C.2a に分類される株が、低 HA 価を示すことが明らかとなっている[23]。今シーズンに大阪市内で分離され、HA 試験を実施した 120 株の AH3 のうち、4 株は HI 試験の実施に十分な HA 価 16 を示した(表 4)。なお、直近 3 シーズンにおいて HI 試験で同定可能となった AH3 分離株、すなわち 16 以上の HA 価を示した株の割合は、2014/15 が 19.6%、2015/16 が 0%、および 2016/17 が 3.2% (HA 試験未実施株を除く)であった[17,20]。今後分離される AH3 株の性状および HA タンパク質の遺伝子クレードについて、どのような変化が認められていくのか、引き続き注意が必要である。

2016(平成 28)年 4 月 1 日付けで、感染症発生動向調査事業実施要項の一部の改正が適用され、インフルエンザの検体採取が法的に定められた。これによって、インフルエンザの流行期(流行シーズン)および非流行期における自治体単位での採取検体数が明文化された

[24]。この法改正の影響を受けて、今シーズンの検体数は昨シーズンの 1.2 倍となり[17]、また、これまでほとんどインフルエンザ疑患者(海外渡航帰国者を除く)検体の採取・搬入がなかった 7 月において、今シーズンでは検体の搬入が実施されることになったものと思われた。

季節性インフルエンザウイルスは、南北両半球の諸地域において、毎年冬季に世界的規模での流行を引き起こし、その流行状況に関しては、世界保健機関を始めとする関係諸機関が、インターネットなどを介して最新情報を公開している[25-27]。これらの情報を利用して、世界各地におけるインフルエンザウイルスの発生・流行状況を把握することは、インフルエンザに対する行政施策を実施する機関において、非常に有意義となる。2016/17 シーズンの北半球各地域において、流行の主流となったインフルエンザウイルスの型・亜型は、以下の通り報告されている。北アメリカ:AH3、中央アメリカ:AH1pdm および AH3、ヨーロッパ:AH3、西アジア:AH3 および B 型、東アジア:AH3、南アジア:AH3、東南アジア:AH3[28]。また、南半球各地域・国の 2016 シーズン(5~10 月)において、おもに流行したインフルエンザウイルスの型・亜型は、以下の通り報告されている。南アメリカ温帯地域:AH1pdm、南アメリカ熱帯地域:AH1pdm、中央アメリカおよびカリブ海諸国:AH1pdm、南アフリカ:全種類の混合流行、オーストラリア:AH3、ニュージーランド:AH3[2]。流行および患者発生数の規模から、世界における最重要感染症の一つとされる季節性インフルエンザウイルスの流行状況を迅速・的確に把握し、さらにそれに関する情報提供および啓発を行うことは、今後も公衆衛生行政上最重要であるものと思われる。

V 結論

2016/17 シーズンの大阪市内におけるインフルエンザは、流行開始時期は 2016 年 11 月上・中旬、流行ピークは 2017 年 1 月下旬となった。この状況は、全国においても同様に認められた。分離されたインフルエンザウイルスは、AH3 が 90.7% を占めて主流となり、シーズン全般を通して分離された。また、AH3 が流行の主流となったのは、2014/15 シーズン以来 2 年ぶりのことであり、これは全国においても同様であった。

インフルエンザウイルスに関する最新の流行状況を把握し、その情報提供および啓発を行うことは、公衆衛生上重要なことである。

謝辞 本研究における臨床検体の採取および諸連絡などに関しまして、ご協力をいただきました関連諸機関の皆様、深謝いたします。

参考文献

- 1) Tafalla M, Buijssen M, Geets R, Vonk Noordegraaf-S M. A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of influenza B in 9 European countries. *Hum Vaccin Immunother* 2016; **12**: 993-1002.
- 2) World Health Organization. Review of the 2016 influenza season in the southern hemisphere. *Wkly Epidemiol Rec* 2016; **91**: 611-622.
- 3) World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016-2017 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec* 2016; **91**: 121-132.
- 4) World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec* 2017; **92**: 117-128.
- 5) 国立感染症研究所、独立行政法人製品評価技術基盤機構、地方衛生研究所インフルエンザ株サーベイランスグループ. 2012/13 シーズンのインフルエンザ分離株の解析. *病原微生物検出情報* 2013; **34**: 328-334.
- 6) 国立感染症研究所、地方衛生研究所インフルエンザ株サーベイランスグループ. 2013/14 シーズンのインフルエンザ分離株の解析. *病原微生物検出情報* 2014; **35**: 254-258.
- 7) 国立感染症研究所、地方衛生研究所インフルエンザ株サーベイランスグループ. 2014/15 シーズンのインフルエンザ分離株の解析. *病原微生物検出情報* 2015; **36**: 202-207.
- 8) 国立感染症研究所、地方衛生研究所インフルエンザ株サーベイランスグループ. 2015/16 シーズンのインフルエンザ分離株の解析. *病原微生物検出情報* 2016; **37**: 214-219.
- 9) Xu R, Ekiert D C, Krause J C, Hai R, Crowe Jr J E, Wilson I A. Structural basis of pre-existing immunity to the 2009 H1N1 pandemic influenza virus. *Science* 2010; **328**: 357-360.
- 10) Uyeki T M. Preventing and controlling influenza with available interventions. *New Eng J Med* 2014; **370**: 789-791.
- 11) Tricco A C, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen M H, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2013; **11**: 153.
- 12) 国立感染症研究所. <特集> インフルエンザ 2014/15 シーズン. *病原微生物検出情報* 2015; **36**: 199-201.
- 13) 国立感染症研究所. <特集> インフルエンザ 2015/16 シーズン. *病原微生物検出情報* 2016; **37**: 211-213.
- 14) 国立感染症研究所. インフルエンザ診断マニュアル (平成 26 年 9 月 第 3 版). 東京:国立感染症研究所;2014.
- 15) 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター. AH3 分離株の遺伝子検査の簡便化とコスト削減に関する情報提供. 2015(平成 27)年 3 月 5 日.
- 16) 国立感染症研究所. A/H1N1pdm09 H275Y 耐性株検出法実験プロトコール (2011 年 8 月 ver.2). 東京:国立感染症研究所;2011.
- 17) 久保英幸、上林大起、改田厚、入谷展弘、平井有紀、山元誠司、他. 2015/16 シーズンに大阪市で分離された季節性インフルエンザウイルス. *大阪市立環科研報告* 2016; **78**: 7-12.
- 18) 大阪市. H28-H29 大阪市インフルエンザ発生状況 <http://www.city.osaka.lg.jp/kenko/page/0000101070.html>
- 19) 国立感染症研究所. 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス 2017 年 06 月 30 日. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>
- 20) 久保英幸、改田厚、入谷展弘、山元誠司、西尾孝之. 2014/15 シーズンの大阪市における季節性インフルエンザウイルスの分離状況. *大阪市立環科研報告* 2015; **77**: 7-11.
- 21) 国立感染症研究所、厚生労働省結核感染症課. 今冬のインフルエンザについて(2016/17 シーズン) 2017(平成 29)年 6 月 19 日.
- 22) 久保英幸、改田厚、入谷展弘、山元誠司、長谷篤、西尾孝之. 2013/14 シーズンに大阪市内で分離された季節性インフルエンザウイルス. *大阪市立環科研報告* 2014; **76**: 1-6.
- 23) 国立感染症研究所. 平成 28 年度(2016/17 シーズン)インフルエンザワクチン株の選定経過. *病原微生物検出情報* 2016; **37**: 225-227.
- 24) 厚生労働省. 感染症発生動向調査事業実施要項の一部改正について. 平成 27 年 11 月 9 日(健発 1109 第 3 号).
- 25) World Health Organization. Influenza. <http://www.who.int/influenza/en/>
- 26) Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data. News. <http://platform.gisaid.org/epi3/frontend#3ca1fe>
- 27) 国立感染症研究所感染症疫学センター. インフルエンザ. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/a/flu.html>
- 28) World Health Organization. Influenza updates. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/en/

(WEB サイトの内容は 2017 年 7 月 5 日に確認した)