

Pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザから学ぶこと

Lessons Learned from the Pandemic (H1N1) 2009 Influenza

岡野 素彦 長野 秀樹 駒込 理佳 井上 真紀
横山 裕之 中野 道晴 桂 英二 工藤 伸一

Motohiko OKANO, Hideki NAGANO, Rika KOMAGOME, Maki INOUE,
Hiroyuki YOKOYAMA, Michiharu NAKANO, Eiji KATSURA and Shinichi KUDO

In 2009, a pandemic influenza, of which the virus was originated from the reassortment of swine, avian and human influenza viruses, emerged and developed in human individuals across the world. Initially, the infectious wave occurred in early April in the North American area such as Mexico, United States and Canada. In Japan, the first case was registered in early May. Afterward, the number of confirmed cases increased. From this pandemic influenza, we have learned much regarding the epidemiological and individual controls for the novel infectious disease. Herein, we introduce the matters we have studied, and hope they will generally be beneficial for the deliberated understanding and preparation of additional steps for the unknown emerging and/or re-emerging infectious diseases including the ongoing infections by influenza viruses.

Key words : pandemic (世界的流行) ; influenza (インフルエンザ) ; emerging and/or re-emerging infectious diseases (新興・再興感染症)

はじめに

インフルエンザは、わが国では従来流行性感冒とも称され、一般に北半球では毎年晩秋から冬にかけて流行を繰り返す(従って、季節性インフルエンザともいわれる)¹⁾。その結果、現在でも高齢者、背景に喘息、心臓病などの疾病を持つ者や、免疫不全症などを中心に、致死率の増加をみる²⁾。インフルエンザウイルスは、オルトミクソウイルス科のRNAウイルスであるが、A型ではヘムアグルチニン(H)及びノイラミニダーゼ(N)の抗原性の相違により、その自然宿主であるカモなどの水禽では、前者が16種類、後者が9種類あり、組み合わせとして最終的に144種類のインフルエンザウイルスが大きく亜型として分類される³⁾。さらに、抗原性の違いによりB型、またヒトではC型が加わる。

ヒトからこのウイルスの最初の分離は、1930年代前半であるが、それ以前から感染の世界的流行(パンデミック)が繰り返され、史書にもその記載を認める^{1,4,5)}。現在、主に流行しているA型亜型(H1N1型、H3N2型)は、かつての世界的流行ウイルス株の末裔であり、通常前者はソ連型、後者は香港型とされる^{2,6)}。ヒトにおける流行株は、そのほかH2N2型(1957年にアジア風邪として流行、現在は分離されない)のみであり、他の亜型の流行は現在

まで認められていない。

鳥インフルエンザウイルスとヒト感染

144種類ある鳥インフルエンザウイルスが、ニワトリ、ウズラなどの家禽類に感染し致死性となる場合があり、従来“家禽ペスト”と称されていた⁷⁾。これは、自然宿主である水禽では、ほぼ無症状であるが、家禽で重症、致死性となることから、高病原性鳥インフルエンザとされる。なお、家禽に感染しても、さほど重症とならないウイルスもあり、低病原性鳥インフルエンザウイルスとされる³⁾。

この鳥インフルエンザウイルスは、一般には種を越えてヒトへの感染は成立しないと思われていた。ところが、1997年5月、香港の3歳男児が重症肺炎で死亡し、気管吸引液からH5N1型インフルエンザウイルスが分離された⁸⁾。遺伝子解析により、このウイルスは、当時近郊で流行していた家禽ペストから分離されたウイルスと一致し、鳥インフルエンザのヒト感染例と確認された。最終的に18名の患者が確認され、そのうちの6名が死亡した⁶⁾。このことから、それまでの定説が覆されたことに加え、全世界でヒトにおける緊急の鳥インフルエンザ感染対策が迫られた。なお、高病原性H5N1型鳥インフルエンザウイルス感染におけるヒトの重症例での症状は激烈で、肺炎のほか、消化器症状(下痢・腹痛など)なども示し、多臓器不

全をみる例も認めた⁹⁾。また、生存例、死亡例とも、多くの例で血球貪食性リンパ組織球症などにより血球成分の減少などの傾向があり、高インターフェロンガンマ血症などを呈するいわゆる“サイトカインストーム”の状態となった。この香港における鳥インフルエンザ感染は、当時の香港政庁を中心とした懸命な家禽の淘汰（殺処分）方針により終息した¹⁰⁾。しかしながら、2003年から東南アジアなどを中心に再び発生し現在に至っている。ウイルスは、H5N1型であるが1997年のものとは遺伝子群が異なるとされる¹¹⁾。

このH5N1型鳥インフルエンザのヒト感染例は、現在東南アジアからアフリカにまで拡大し、本年はエジプトにおける感染例の増加がめだつ。いずれも症例は感染家禽との濃厚な接触があったとされる。当初、致死率は60%以上とされたが、本年のエジプトでは10%前後に低下している¹²⁾。その主な理由として、医療水準とともに早期の医療機関受診と抗インフルエンザウイルス薬の投与などがあげられている。

Pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザ

本年4月中旬、米国のカリフォルニア州で2例のそれまで未知のインフルエンザウイルスによる感染例が報告された¹³⁾。ついで、メキシコにおけるいわゆる“豚インフルエンザ”のヒトにおける感染と84例に及ぶ死亡例が示された¹⁴⁾。同様に、このウイルスの感染者がカナダからも報告された¹⁵⁾。ほぼ同時期に、ニューヨーク市の高校で集団感染が発生した¹⁶⁾。一部にメキシコ旅行経験者が含まれていたが、明らかなヒト-ヒト感染の存在が示された。なお、メキシコからの正確な情報はなかなか得られず、実態の把握は困難を極めた。メキシコでは、さらに症例数の増加が報告され、感染者は若年から壮年成人が中心であり、死亡者もこの年代に頂点をみた¹⁷⁾。一部に重症急性呼吸器症候群（severe acute respiratory syndrome：SARS）、H5N1型鳥インフルエンザウイルスのヒト感染にみられる急性呼吸促迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）様の肺炎や、それに加え全身感染症を示唆する腸管などの感染すなわち下痢症状などが認められた。

メキシコにおける多くの死亡例に比較し、米国での致死率は当初著しく低く、呼吸器症状、消化器症状を同様に認めた例もあるが、入院例を含めほぼ全例が軽症であった¹⁸⁾。ただし、症例の中には人工呼吸器を必要とする重症例や症状の遷延する例も報告された。また、頻度は低いが神経系の合併症もみられた¹⁹⁾。その後、感染者数の上昇とともに米国においても死亡例の増加をみた²⁰⁾。これは通常のインフルエンザでも認められる点である。異なる点は、高齢者より若年者、成人に感染者、死亡例がめだつということとともに季節性に欠ける点であった。また、危険因子として通常のインフルエンザにおける喘息などの慢性呼吸器疾患、循環器疾患、糖尿病、妊娠などに加え肥満（ただしBody mass index：BMI 30以上、特に40以上の高度の肥満、

そもそもの呼吸機能の低さが容易に想定される）があげられた。しかしながら、米国の報告でも入院例の約40%は背景疾患が認められていない²¹⁾。つまり、それまで健康な者でも重症となる可能性はあり、今後の注意深い観察と対応が必要とされる。

Pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザは、この北米での症例の増加を経て世界中に急速に拡大した。これは、航空機を中心とする現在の交通体系が特に影響していると思われる²²⁾。

致死率と重症度の解釈

従来特定の疾病において、異なる地域、国における致死率の比較は、環境要因、特に医療水準、保険体制の充実度を含む医療機関への受診効率の良し悪し、人口密度、季節、サーベイランス体制などが異なるので、意味を持たない場合が多い。しかしながら、今回のpandemic (H1N1) 2009 インフルエンザの場合、メキシコでは当初の推定で0.4%、その他の地域では、それより低く、現在のところ通常のインフルエンザより低い地域も多数認める^{23,24)}。なお、検査確定例数が分母に置かれているため、死亡例がでた場合は致死率が高くなる傾向があり、その解釈は常に慎重でなければならない。

さらに、いわゆる新型インフルエンザの死亡者数の予測として、以前から1918年の世界的流行インフルエンザの例から換算した数字が良く使われている。しかし、前述のことに加え、当時は抗生剤や抗インフルエンザウイルス薬もなく、インフルエンザがウイルスで起こるということも分からず、かつサーベイランス体制もない時代で第一次世界大戦終了時期であることを加味すれば、根本的にその計算予測に無理があることは本来明らかであると思われる。

なお、メキシコにおける致死率の上昇に関し6月下旬に詳細な臨床経過がある程度まとまったものとして発表された^{25,26)}。それによると、死亡例では1918年の世界的流行にみられたような細菌の二次感染はむしろ少なく、それまで健康であると思われた患者でARDSなどの重症例がみられた。一方、わが国では現在（平成21年8月20日）までに、感染が関与すると思われる重症例や死亡例が、特に8月に入り少数例ではあるが報告され始めた^{27,28)}。これも感染者数の増加とともに、さらに増える可能性が高いが今後の推移を注意深く見守る必要がある。現時点でのわが国における致死率の低さは、早期の抗インフルエンザウイルス薬の投与も関連しているとする向きもあるが、大部分の例で投与されてはいるものの必ずしも全例ではない²⁹⁾。ただし、世界で最も抗インフルエンザウイルス薬の投与がなされ、ある意味では問題点も指摘されているわが国の今後のインフルエンザ感染の動向は注目されている³⁰⁾。

なお、7月中旬世界保健機構（World Health Organization：WHO）は、本ウイルス感染の蔓延国における検査確定例の報告義務を取り下げ、より全体的なサーベイランスの充実を提言した³¹⁾。

ウイルスの病原性

次にウイルスの病原性に関して述べたい。前述したように、インフルエンザウイルスの病原性とはあくまでも家禽に対する点が中心であり、高病原性と低病原性に分かれる³⁾。これをヒトにとっても同様に使用する向きもあるが、あてはまるという確証はない。かえって、混乱と無用の不安がもたらされることとなる場合が多い。加えて、動物実験では、インフルエンザウイルスに感受性の高いフェレット、カニクイザル、マウスなどの系を用いる場合が多いが、同様に結果がヒトにとってそのまま適用できるということではない⁴⁾。逆行遺伝学 (reverse genetics) を用い、遺伝子の8分節を高病原性鳥インフルエンザウイルスなどと通常のインフルエンザウイルスのそれぞれを入れ替え、マウスなどで重症度をみる実験も数多くなされているが、あくまでもその動物の系で成り立つことであり、ヒトでの感染においては参考とはなるが、結論とはなりえていない^{4,32)}。

今回の Pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザウイルスでの動物実験は、既にいくつかの施設から報告がある³³⁻³⁵⁾。重症度の程度は、いずれも通常のインフルエンザより高いが、感染性に関しては一定の結果は得られていない。このウイルスが、より感染性を持った従来のような世界的流行をもたらすウイルスとなるためには、さらなるヒトへの適合 (adaptation) が必要であり、そのための遺伝子変化が起こる可能性は常に存在する⁴⁾。

ウイルスそのものの時間的な重症度惹起性の上昇に関しては、否定的な意見も多いが、推移を監視することが大切である。なお、この重症度惹起性の時間的変化に関しては、現在までのところ 1918 年の世界的流行ウイルスを含めて、ヒトでは証明されていない⁴⁾。むしろ、ヒトへの感染性獲得の上昇とともに、ウイルスそのものの病原性は低下する可能性もある³⁶⁾。この重症度に関しては、前述した致死率の問題と同様、環境 (医療状態を含む)、人口密度、季節性などに加え、宿主側の要因、すなわち主に免疫状態が関与すると思われるが、通常のインフルエンザでも問題となる年齢要因、慢性疾患 (呼吸器、心血管系、肝臓、血液、神経 (筋)、代謝病など) や妊娠の有無なども影響すると思われる³⁷⁾。なお、前述した高度の肥満も重症化要因のひとつと考えるとよいと思われる²⁰⁾。いずれにしても、ヒトの疾患の場合、複雑で様々な要因が複合的に関与するので、動物実験その他の知見のヒトにおける解釈は、常に慎重であるべきである⁴⁾。

なお、今回の Pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザウイルスに対して、ある年齢以上 (高齢者が主) での特異抗体保有率が、報告により結果の相違をみる^{35,38)}。これに関しては、他の細胞性免疫や内因性自然免疫などの程度も個々で異なり、具体的にはそれぞれにおいて検討しなければならないので、今後のさらなる研究成果が期待される。

今後の対応と方向性

Pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザにおいて、今後予想される第二波などに関してはどのように対処すべきであろうか。結論から述べると、これはあくまでもその重症度惹起性による。

現在、世界で流行感染を起こすインフルエンザウイルスはいわゆる通常のインフルエンザである H1N1 型 (ソ連型) と H3N2 型 (香港型) の A 型ウイルスと B 型ウイルスである¹⁾。それに今回の pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザウイルスが加わるわけであるが、このウイルスの感染で多少の胃腸症状が認められる例があるので、現在のところ、臨床的にこれらのインフルエンザを鑑別することは困難である。また、迅速検査も偽陰性・偽陽性があり、採取時期・手技などの問題とともに、そもそも通常のインフルエンザと今回のウイルス感染は区別が難しい³⁹⁾。原因ウイルスにより治療方針が異なるのであれば、現在行われている PCR 法を含め、迅速な鑑別診断が大切な場合もあるが、いずれの対応も今のところ同様である。従って、その緊急性は乏しく、従来行われている通常のインフルエンザと同じ対応で良いと思われる。重症例に関する注意として、pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザでは、前述したように従来の危険因子に肥満例 (ただし、高度の肥満で、わが国では対象が限られる) を加味して対応にあたれば良いと思われる。

ただし、最新のサーベイランス、変異株の出現、薬剤耐性などの検討は必要なので、入院例、集団感染例などを含めた症例の一定数の検体は確保し、必要な検査を行う。抗インフルエンザウイルス薬の投与に関しては、重症例、危険因子保持例を除き、絶対的な適応ではないと考えられる^{30,40)}。発熱外来に関しても、小児科などでは以前から、発熱を伴う感染症疑いなどの患者診療を行っているわけであるから、最低限危険因子保持例との交差をさけることを徹底し、普段の対応で可能と思われる。なお、濃厚接触者で危険因子保持例は抗インフルエンザウイルス薬の予防投与も考慮する^{2,6)}。これからできるであろう予防接種ワクチンに関しては、通常のインフルエンザワクチンと同様に受けることが望ましいが、投与例におけるきちんとした効果や副反応などの分析が必要となる。さらに、特に危険因子保持者における従前の肺炎球菌ワクチンの投与を考慮する⁴¹⁾。

加えて、休校措置などに関しては、通常のインフルエンザと同様に、これも従来通り行って良いと思われる。この適切な運用は、集団を通した感染拡大において大変重要な対策となりうる⁴²⁾。なお、厚生労働省健康局から、施行措置が出されている⁴³⁾。それによると、学校などの同一集団 (例えば学級内) で 7 日以内にインフルエンザ様症状による 2 名以上の欠席者が発生した場合は、保健所への報告が求められる。この内容は、適時状況に応じ見直されることとなっている。

おわりに

本稿で述べてきたように、新興・再興感染症を含んだいわゆるヒトにとって脅威となる感染症の対応は、まず第一にその重症度惹起性の確実な把握があげられる。また、感染性の程度の評価も肝要である。それらにより、対応する医療機関・検査機関・行政などの体制や法整備の構築が迅速・柔軟に行われることが望ましい。国民の正確な情報共有も重要である。正しい知識とそれぞれに対するきちんとした対応の蓄積こそ、冷静かつ臨機応変な行動を導き出すことができると思われる。

専門的にたずさわる人々の責任は重大であるが、Pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザウイルス感染症を通して、今後もさらに新興・再興感染症に関し学ぶべきことは多い。

なお、本稿では、いわゆる“新型インフルエンザ”の名称に関し WHO, World Organization for Animal Health (OIE), Food and Agriculture Organization (FAO) の公式名称である Pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザを用いた (ProMED-mail [International Society for Infectious Diseases], Influenza A (H1N1) - worldwide (86): Official nomenclature. July 6 (2009), available at <http://www.promedmail.org>).

文 献

- 岡部信彦：インフルエンザ-総説（更新）．国立感染症研究所感染症情報センター (<http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/intro.html>) (2009)
- Glezen WP : Prevention and treatment of seasonal influenza. *N. Engl. J. Med.*, 359(24), 2579-2585 (2008)
- Olsen B, Munster VJ, Wallenstern A, Waldenstrom J, Osterhaus AD, Fouchier RA : Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science*, 312(5772), 384-388 (2006)
- Taubenberger JK, Morens DM : 1918 influenza : the mother of all pandemics. *Emerg. Infect. Dis.*, 12(1), 15-22 (2006)
- Belshe RB : The origins of pandemic influenza-lessons from the 1918 virus. *N. Engl. J. Med.*, 353(21), 2209-2211 (2005)
- Nicholson KG, Wood JM, Zambon M : Influenza., *Lancet*, 362(9397), 1733-1745 (2003)
- 家畜伝染病予防法（法律第 166 号）改正（家禽ペスト呼称の改訂），平成 15 年 6 月 11 日付公布
- Claas EC, Osterhaus AD, Van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KF, Webster RG : Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet*, 351(9101), 472-477 (1998)
- Yuen KY, Chan PK, Peiris M, Tsang DN, Que TL, Shortridge KF, Cheung PT, To WK, Ho ET, Sung R, Cheng AF : Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet*, 351(9101), 467-471 (1998)
- Sims LD, Ellis TM, Liu KK, Dyrting K, Wong H, Peiris M, Guan Y, Shortridge KF : Avian influenza in Hong Kong 1997-2002. *Avian Dis.*, 47(3 suppl), 832-838 (2003)
- Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus, Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD, Naghdaliyev A, Peiris JS, Shindo N, Soerose S, Uyeki TM : Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N. Engl. J. Med.*, 358(3), 261-273 (2008)
- Meleigy M : Avian influenza H5N1 in Egypt. *Lancet Infect. Dis.*, 9(8), 466 (2009)
- Centers for Disease Control and Prevention : Swine influenza A (H1N1) infection in two children-Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 58(15), 400-402 (2009)
- Centers for Disease Control and Prevention : Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 58(17), 467-470 (2009)
- Cutler J, Schleihau E, Hatchette TF, Billard B, Watson-Creed G, Davidson R, Li Y, Bastien N, Sarwal S, The Nova Scotia Human Swine Influenza Investigation Team : Investigation of the first cases of human-to-human infection with the new swine-origin influenza A (H1N1) virus in Canada. *Can. Med. Assoc. J.*, July 20 [Epub ahead of print] (2009)
- Centers for Disease Control and Prevention : Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school-New York City, April 2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 58(17), 470-472 (2009)
- Centers for Disease Control and Prevention : Update : novel influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-May 2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 58(21), 585-589 (2009)
- Centers for Disease Control and Prevention : Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection-California, April-May, 2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 58(19), 536-541 (2009)
- Centers for Disease Control and Prevention : Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children-Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 58(28), 773-778 (2009)
- Centers for Disease Control and Prevention : Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection-Michigan, June 2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 58(27), 749-752 (2009)
- Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM, Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team: Emergence of novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.*, 361(25), 2605-2615 (2009)
- Khan K, Arino J, Hu W, Raposo P, Sears J, Calderon F, Heidebrecht C, Macdonald M, Liauw J, Chan A, Gardam M : Spread of a novel influenza A (H1N1) virus via global airline transportation. *N. Engl. J. Med.*, 361(2), 212-214 (2009)
- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, Griffin J, Baggaley

- RF, Jenkins HE, Lyons EJ, Jombart T, Hinsley WR, Grassly NC, Balloux F, Ghani AC, Ferguson NM, Rambaut A, Pybus OG, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda CM, Chapela IB, Zavala EP, Ma D, Guevara E, Checchi F, Garcia E, Hugonnet S, Roth C (the WHO rapid pandemic assessment collaboration) : Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1) : early findings. *Science*, 324(19), 1557-1561 (2009)
- 24) Wilson N, Baker MG : The emerging influenza pandemic : estimating the case fatality ratio. *Euro. Surveill.*, 14(26), July 2 pii : 19255 (2009)
- 25) Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, Miller MA : Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N. Engl. J. Med.*, Jun 29 [Epub ahead of print] (2009)
- 26) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, de Leon SP, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA, the INER working group on influenza : Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N. Engl. J. Med.*, Jun 29 [Epub ahead of print] (2009)
- 27) Shimada T, Gu Y, Kamiya H, Komiya N, Odaira F, Sunagawa T, Takahashi H, Toyokawa T, Tsuchihashi Y, Yasui Y, Tada Y, Okabe N : Epidemiology of influenza A (H1N1)v virus infection in Japan, May-June 2009. *Euro. Surveill.*, 14(24), Jun 18 pii : 19244 (2009)
- 28) 厚生労働省 : 新型インフルエンザに関する報道発表資料. 厚生労働省, 平成 21 年 8 月 20 日まで
- 29) Komiya N, Gu Y, Kamiya H, Yahata Y, Matsui T, Yasui Y, Okabe N : Clinical features of cases of influenza A (H1N1)v in Osaka prefecture, Japan, May 2009. *Euro. Surveill.*, 14(29), Jul 23 pii : 19272 (2009)
- 30) 日比成美, 生嶋 聡, 藤原史博, 網本健太郎, 橋田哲夫 : インフルエンザに対するノイラミニダーゼ阻害薬の有効性と適正使用. *日本小児科学会雑誌*, 113(7), 1111-1117 (2009)
- 31) WHO : Changes in reporting requirements for pandemic (H1N1) 2009 virus infection. *Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 3 (revised)*, Jul 16 (2009)
- 32) Watanabe T, Watanabe S, Shinya K, Hyun Kin J, Hatta M, Kawaoka Y : Viral RNA polymerase complex promotes optimal growth of 1918 virus in the lower respiratory tract in ferrets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 106(2), 588-592 (2009)
- 33) Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, Herfst S, Schrauwen EJ, Bestebroer TM, van de Viver D, Boucher CA, Koopmans M, Rimmelzwaan GF, Kuiken T, Osterhaus AD, Fouchier RA : Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza virus in ferrets. *Science*, 325(5939), 481-483 (2009)
- 34) Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, Wadford DA, Pappas C, Zeng H, Gustin KM, Pearce MB, Viswanathan K, Shriver ZH, Raman R, Cox NJ, Sasisekharan R, Katz JM, Tumpey TM : Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science*, 325(5939), 484-487 (2009)
- 35) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, Muramoto Y, Tamura D, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Sakabe S, Imai M, Hatta Y, Watanabe S, Li C, Yamada S, Fujii K, Murakami S, Imai H, Kakugawa S, Ito M, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Shimojima M, Horimoto T, Goto H, Takahashi K, Makino A, Ishigaki H, Nakayama M, Okamatsu M, Takahashi K, Warshawer D, Shult PA, Saito R, Suzuki H, Furuta Y, Yamashita M, Mitamura K, Nakano K, Nakamura M, Brockman-Schneider R, Mitamura H, Yamazaki M, Sugaya N, Suresh M, Ozawa M, Neumann G, Gern J, Kida H, Ogasawara K, Kawaoka Y : In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature*, July 13 [Epub ahead of print] (2009)
- 36) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS : The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N. Engl. J. Med.*, 361(3), 225-229 (2009)
- 37) Stamboulis D, Bonvehi PE, Nacinovich FM, Cox N : Influenza. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 14(1), 141-166 (2000)
- 38) Centers for Disease Control and Prevention : Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 58(19) : 521-524 (2009)
- 39) Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH : Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.*, Jun 29 [Epub ahead of print] (2009)
- 40) WHO : Use of antiviral drugs against influenza A (H1N1). May 21 (2009)
- 41) Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L : The signature features of influenza-implications for policy. *N. Engl. J. Med.*, 360(25), 2595-2598 (2009)
- 42) Cauchemez S, Ferguson NM, Wachtel C, Tegnell A, Saour G, Duncan B, Nicoll A : Closure of schools during an influenza pandemic. *Lancet Infect. Dis.*, 9(8), 473-481 (2009)
- 43) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知健感発 0722 第 2 号「新型インフルエンザ (A/H1N1) に係る症例定義及び届出様式などについて」, 平成 21 年 7 月 22 日