

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

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

Seasonal Influenza Viruses Isolated in Osaka City, 2015/16 Influenza Season

Hideyuki KUBO¹⁾, Daiki KANBAYASHI^{1),2)}, Atsushi KAIDA¹⁾, Nobuhiro IRITANI¹⁾,
Yuki HIRAI¹⁾, Seiji P YAMAMOTO^{1),2)}, Takayuki NISHIO¹⁾, and Jun OGASAWARA¹⁾

Abstract

The 2015/16 influenza season in Osaka City began about a month later than average, but peaked as same as that. The types of influenza viruses in isolation were subtype AH1pdm (38.1 %), subtype AH3 (15.3 %), Type B/Yamagata (37.1 %), and Type B/Victoria (9.5 %). These results suggested there was associated with the co-circulation of all types and subtypes of human seasonal influenza viruses in this season, in Osaka City. This co-circulation was also recognized in other regions in Japan, and seen after 2013/14 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, co-circulation, AH1pdm, AH3, B/Yamagata, B/Victoria

I 緒言

インフルエンザ様疾患(インフルエンザ)は、おもにインフルエンザウイルスの感染によって引き起こされる呼吸器感染症で、毎年世界的規模での発生・流行が認められている。日本を含む温帯地域においては、インフルエンザの流行は通常冬季に認められるが、その流行の規模や持続期間は、国・地域および各インフルエンザシーズン(流行シーズン:北半球では 11 月から翌年 4 月まで)によって様々な様相を呈する。また、インフルエンザによる死者数は、全世界で毎年数十万人規模に達していることから、世界における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ごとで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[5-8]。

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ることから、流行シーズン開始前のワクチン接種に

対する啓蒙・奨励が、特に高齢者および幼児を中心として、毎年実施されている[3, 4, 9]。インフルエンザウイルスの特徴として、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の抗原変異が容易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するのは、この理由によるとされている[10]。

日本国内において、医療機関を受診する推計インフルエンザ患者数は毎年 1500 万人前後となることから、インフルエンザは公衆衛生上重要視をしなければならない疾患となっている[11, 12]。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。2015/16 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。

1) 大阪市立環境科学研究所

〒543-0026 大阪市天王寺区東上町 8-34

Osaka City Institute of Public Health and Environmental Sciences, 8-34 Tojo-cho, Tennoji-ku, Osaka 543-0026, Japan

2) 大阪府立公衆衛生研究所

〒537-0025 大阪市東成区中道1丁目 3-69

Osaka Prefectural Institute of Public Health, 3-69, Nakamichi 1-chome, Higashinari-ku, Osaka 537-0025, Japan

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、鼻汁およびうがい液)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% トリプシンを添加した DMEM 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(コスモバイオ)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『2015/16 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[13]。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 RNA 抽出キット(キアゲン)を用いてウイルス株保存液から RNA を抽出した後、リアルタイム RT-PCR を行い、型・亜型を同定した[13]。

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[14]。

III 結果

1) 2015/16 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 184 であった。最初の検体は、タイからの帰国後に症状を示した患者のもので、2015 年 8 月 9 日に採取された。9 月の検体採取はなく、10~12 月は、それぞれ 9、3 および 15 検体が採取された。2016 年 1 月に採取された検体数は 83 となって一気に増加し、本シーズンのピークとなった。その後 2 月に 42 検体、および 3 月に 21 検体が採取された。また、本シーズンにおいては、4 および 5 月にもそれぞれ 9 および 1 検体が採取された。本シーズンにおける大阪市のインフルエンザ発生状況については、2~3 月上旬の期間で患者報告数が警報値を超え、第 6 週(2 月中旬)が患者報告数のピークとなった。その後 4 月上旬(第 13 週)に定点あたりの患者数は 10 人未満となったが、4 月中の患者報告数は 1 人以上で推移した[15]。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 105 であった。各月の分離株数は、8 月に 1 株、10 月に 3 株、その後 11~5 月までは、それぞれ 2、8、45、26、12、7 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の型・亜型数を表2に示した。各型・亜型の分離数は、AH1pdm が 40 株(38.1%)、AH3 が 16 株(15.2%)、B/Yamagata が 39 株(37.1%)、および B/Victoria が 10 株(9.5%)であった。各型・亜型が分離された月は、AH1pdm が 12~5 月、AH3 が 10~3 月、B/Yamagata が 8~4 月、および B/Victoria が 11~4 月であった。また、各型・亜型の分離ピークとなった月は、AH1pdm、AH3 および B/Yamagata が 1 月、B/Victoria が 2 月であった。

表1 2015/16 シーズンの大阪市内における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

	検体採取月										計
	2015.8	9	10	11	12	2016.1	2	3	4	5	
採取検体数	1	-	9	3	15	83	42	21	9	1	184
分離陽性数	1	-	3	2	8	45	26	12	7	1	105

表2 2015/16 シーズンに大阪市内において分離されたインフルエンザウイルスの各型・亜型数

型・亜型	検体採取月*										計
	2015.8	10	11	12	2016.1	2	3	4	5		
AH1pdm	-	-	-	1	24	11	2	1	1	40	
AH3	-	3	-	4	6	2	1	-	-	16	
B/Yamagata	1	-	1	2	14	9	7	5	-	39	
B/Victoria	-	-	1	1	1	4	2	1	-	10	

*: インフルエンザウイルス分離陽性について記載

2) 各分離インフルエンザウイルス株の HA 価

2015/16 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、36 株(90.0 %)が 16 以上の HA 価を示し、4 株(10.0 %)が 4 または 8 の HA 価を示した(表3)。分離 AH3 株のすべてが 2 以下の HA 価を示した(表4)。分離 B/Yamagata 株のすべての HA 価は 16 以上となった(表5)。また、分離 B/Victoria 株のすべての HA 価も 16 以上となった(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、『2015/16 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 36 株の AH1pdm の HI 価は、160 が 19 株、320 が 15 株、640 が 2 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 640 であった(表7)。分離 AH3 株のすべてが、HI 試験の対象外であった(表4)。分離された全 39 株の B/Yamagata の HI 価は、20 が 1 株、40 が 13 株、80 が 15 株、160 が 8 株、および 320 が 2 株となった。また、このコントロール抗原での値は 80 となった(表8)。全 10 株の B/Victoria の HI 価は、320 が 2 株および 640 が 8 株となり、このコントロール抗原での HI 価は 640 となった(表9)。

4) 分離 AH1pdm 株に対するオセルタミビル耐性化検索

本シーズンに分離された全 40 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

ついで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10)。なお、全国において検出された AH1pdm 株の ORV 出現率は 1.9 % (2202 株中 41 株)となり、これらの ORV 株はオセルタミビルおよびペラミビルに耐性、ザナミビルおよびラニナミビルに感受性を示した(2016 年 6 月 15 日現在) [16]。

IV 考察

2015/16 シーズンの大阪市内におけるインフルエンザ患者数の増加は、1 月上旬(1 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 ヶ月遅く、それ以外の例年とされるシーズンに比べても約 1 ヶ月遅いものとなった。また、流行のピークは 2 月中旬となり、昨シーズンに比べて約 1 ヶ月遅く、また、それ以外のシーズンと比べると、ほぼ同時期となった[15]。このような流行状況は、全国においても同様に認められていることから[17]、本シーズンのインフルエンザの流行状況に関しては、流行開始は例年より遅かったが、そのピークは例年と同様であったことが示唆された。

本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、AH1pdm、AH3、B/Yamagata および B/Victoria で、比率はそれぞれ 38.1、15.2、37.1 および 9.5 %となった(表2)。また、2015 年 12 月から 2016 年 3 月の流行期全体において、これら 4 種類のインフルエンザウイルスが分離されたことから、本シーズンの大阪市内においては、これら 4 種類の混合流行であったことが明らかとなった。また、大阪市では AH1pdm および B/Yamagata の 2 種類の比率がそれぞれ 38.1 および 37.1 %と、ほぼ同等となったことから、これらがおもな流

表3 分離 AH1pdm 株の各 HA 価を示した株数

HA 価	検体採取月*						計
	2015.12	2016.1	2	3	4	5	
4	-	1	-	-	-	1	2
8	-	-	1	-	1	-	2
16	-	8	8	1	-	-	17
32	1	13	2	-	-	-	16
64	-	2	-	1	-	-	3

*: 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
	2015.10	12	2016.1	2	3	
<2	3	3	1	1	-	8
2	-	1	5	1	1	8

*: AH3 分離陽性について記載

表5 分離 B/Yamagata 株の各 HA 価を示した株数

HA 価	検体採取月*							計
	2015.8	11	12	2016.1	2	3	4	
16	-	-	-	-	-	-	1	1
32	-	-	-	-	1	-	-	1
64	-	-	-	1	3	2	-	6
128	1	1	-	12	5	2	3	24
256	-	-	2	1	-	3	1	7

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
	2015.11	12	2016.1	2	3	4	
16	1	-	-	-	-	-	1
64	-	-	-	2	-	-	2
128	-	1	1	-	-	-	2
256	-	-	-	2	2	1	5

*: 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

HA 価	検体採取月*				計
	2015.12	2016.1	2	3	
160	-	14	5	-	19
320	1	9	4	1	15
640	-	-	1	1	2

コントロール抗原に対する HI 価:640

*:HI 試験実施可能株の採取された月のみ記載

表8 分離 B/Yamagata 株の各 HI 価を示した株数

HI 価	検体採取月*						計	
	2015.8	11	12	2016.1	2	3		4
20	-	-	-	1	-	-	-	1
40	-	-	-	10	2	-	1	13
80	-	-	1	3	5	6	-	15
160	1	1	-	-	2	1	3	8
320	-	-	1	-	-	-	1	2

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9 分離 B/Victoria 株の各 HI 価を示した株数

HI 価	検体採取月*						計
	2015.11	12	2016.1	2	3	4	
320	1	-	-	1	-	-	2
640	-	1	1	3	2	1	8

コントロール抗原に対する HI 価:640

*:HI 試験実施可能株の採取された月のみ記載

表10 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	40	40	0

行ウイルスであったことが示唆された(表2)。本シーズンの全国におけるインフルエンザウイルスの分離状況に関しても、大阪市の場合同様にその流行期においては、上記 4 種類すべてが分離されていることから、本シーズンの日本におけるインフルエンザは、各種インフルエンザウイルスの混合流行であったことが示唆された[18]。また、全国の分離・同定数においては、AH1pdm が最多で、次いで B/Victoria、B/Yamagata、および AH3 の順となり、それぞれの比率は、51.1、22.3、18.8、および 8.3 %であった(型・亜型の確定した株数のみでの解析結果を示す)[19]。これらの結果から、大阪市における本シーズンのインフルエンザの流行状況に関しては、全国的には 20 %弱の分離比率である B/Yamagata が、AH1pdm とほぼ同様の比率で主流になっていたことが示唆された。また、全種類の季節性インフルエンザウイルスの混合流行が認められたのは、2013/14 シーズン以来 2 シーズンぶりのことであり、この状況は全国においても同様であることが明らかとなった[5-8, 20-22]。

分離された季節性インフルエンザウイルスの同定に用いられる HI 試験は、各ウイルスの抗原解析についても実施可能であるが、現行のインフルエンザウイルス同定キットに使用されているウサギ免疫血清では、詳細な抗原解析は不可能であるとされ、得られた HI 価は参考程度とすることが妥当とされている [10, 23]。ただし、分離ウイルス株の示した HI 価が、HI 試験に用いる免疫血清およびその作製に使用したウイルス株(コントロール株: 上記同定キットの場合はワクチン株に相当)において得られた HI 価の 8 倍以内であれば、分離株の抗原性状はコントロール株に類似であることが定義されている[24]。本シーズンに大阪市で分離され、HI 価の測定が可能となった各インフルエンザウイルス株の HI 価をこの定義にあてはめた場合、測定した AH1pdm、B/Yamagata およ

び B/Victoria の全株がコントロール株の類似株に相当することから、これらの株の抗原性状は、本シーズンのワクチン株と類似であることが示唆された(表7-9)。なお、本シーズンに全国で分離され、国立感染症研究所において検査を行った AH3 株に関しては、大阪市の場合同様に HI 試験実施可能な HA 価を示さなかったことから、HI 試験に代わるウイルス中和試験を実施した結果、65.4 %がワクチン株に類似、および 34.6 %がワクチン株から変異した抗原性状を示すことが報告されている。また、同様に検査を行った AH3 以外のインフルエンザウイルスに関しては、詳細な抗原解析が可能とされるフェレット免疫血清を用いた HI 試験の結果、ごく一部の AH1pdm 株(1.8 %)および B/Yamagata 株(3.9 %)以外は、ワクチン株類似の抗原性状を示すことが報告されている(2016年6月15日現在)[25]。

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使用して最新情報を公開している [26-28]。これらの情報を利用して、世界各地域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、インフルエンザの流行に関する啓発・予防の観点から、公衆衛生上有意義であるものと思われる。なお、インフルエンザは世界的規模での流行を毎年繰り返しているが、その流行に関与するインフルエンザウイルスの型・亜型については、世界の地域ごとに異なっている。2015/16 シーズンの北半球各地域において、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。北アメリカ:全種類の混合流行、中央アメリカ:全種類の混合流行、ヨーロッパ:AH1pdm および B 型、西アジア:AH1pdm および B 型、東アジア:全種類の混合流行、南アジア:全種類の混合流行、東南アジア:全種類の混合流行[29]。また、南半球各地域・国の 2015 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:AH3、南アメリカ熱帯地域:AH3、中央アメリカおよびカリブ海諸国:AH3、南アフリカ:全種類の混合流行、オーストラリア:B型、ニュージーランド:AH3およびB型[1]。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重要であるものと思われる。

V 結論

2015/16 シーズンの大阪市内におけるインフルエンザは、流行開始時期は例年より1ヶ月程度遅かったが、流行ピークは例年と同様となった。また、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、AH1pdm が 38.1%、AH3 が 15.2%、B/Yamagata が 37.1%、および B/Victoria が 9.5%となった。4種類の季節性インフルエンザウイルスの混合流行が認められたのは、2013/14 シーズン以来のことであった。分離された AH1pdm の全株は、オセルタミビルに対して感受性であった。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、に、深謝いたします。

参考文献

- 1) World Health Organization. Review of the 2015 influenza season in the southern hemisphere. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; **90**: 645-650.
- 2) 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.
- 3) World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-2016 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; **90**: 97-108.
- 4) 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.
- 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。2011/12 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 2012; **33**: 288-294.
- 6) 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.
 - 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。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.
 - 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。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.
 - 9) Uyeki T M. Preventing and controlling influenza with available interventions. *New Eng J Med* 2014; **370**: 789-791.
 - 10) 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.
 - 11) 国立感染症研究所。〈特集〉インフルエンザ 2013/14 シーズン。病原微生物検出情報 2014; **35**: 251-253.
 - 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。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.
 - 14) 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.
 - 15) 大阪市。インフルエンザの発生状況。http://www.city.osaka.lg.jp/kenko/page/0000101070.html
 - 16) 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 2016年06月10日。http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2068-flu/flu-dr/6514-flu-r20160610.html
 - 17) 国立感染症研究所。インフルエンザ過去10年間との比較グラフ(6/10更新) http://www.nih.go.jp/jiid/ja/flu-m/813-idsc/map/130-flu-10year.html
 - 18) 国立感染症研究所。週別インフルエンザウイルス分離・検出報告数。http://www0.nih.go.jp/idsc/iasr/Byogentai/Pdf/data2.pdf
 - 19) 国立感染症研究所。シーズン別ウイルス検出状況、由来ヒト:インフルエンザ&その他の呼吸器ウイルス、

- 2005/06～2015/16 . <http://www0.nih.go.jp/idsc/iasr/Byogentai/Pdf/data95j.pdf>
- 20) 久保英幸、改田厚、入谷展弘、山元誠司、長谷篤. 2012/13 シーズンに大阪市で分離されたインフルエンザウイルスの解析. *大阪市立環科研報告* 2013; **75**: 11-17.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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. 2012/13 シーズンインフルエンザウイルス (A/H1pdm09、AH3、B) 同定用キットの送付について. 2012(平成24)年10月15日
- 24) Ann J, Papenburg J, Bouhy X, Rheaume C, Hamelin M- E, Bolvin G. Molecular and antigenic evolution of human influenza A/H3N2 viruses in Quebec, Canada, 2009-2011. *J Clin Virol* 2012; **53**: 88-92.
- 25) 厚生労働省. 感染症サーベイランスシステム 感染研でのインフルエンザ HI 試験結果還元データダウンロード . <https://nesid3g.wish.mhlw.hq.admix.go.jp/BKWeb/svc?action=BkMi000306>
- 26) World Health Organization. Influenza. <http://www.who.int/influenza/en/>
- 27) Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). EpiFlu. <http://platform.gisaid.org/epi3/frontend#1c4b87>
- 28) 国立感染症研究所感染症疫学センター. インフルエンザ. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html>
- 29) World Health Organization. Influenza updates. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/en/

(WEB サイトの内容は 2016 年 6 月 15 日に確認した)