

原

著

# 1978年から1985年までの新潟県における インフルエンザについて

—分離ウイルスを中心とした抗原分析—

新潟県衛生公害研究所

芝田 充 男

富山医科薬科大学医学部ウイルス学教室

庭山清八郎・落合 宏

デンカ生研株式会社

岩瀬 勇雄・山内 豊蔵・元田 昭策・佐藤 征也

Studies on Influenza in Niigata Prefecture During 1978~1985  
—Antigenic Analysis of Isolated Viruses—

Mituo SHIBATA

*Niigata Prefectural Reserch Laboratory for Health and Environment*

Seihachiro NIWAYAMA, Hiroshi OCHIAI

*Department of Virology, Toyama Medical and Pharma-  
ceutical University School of Medicine*

Isao IWASE, Toyozo YAMAUCHI, Shōsaku MOTODA and Seiya SATO

*Denka Institute of Biological Science*

The degree of antigenic variation of the isolated influenza viruses and its relation to the characteristics of influenza epidemics were studied during 1978 and 1985. Influenza A (H1N1) epidemics moderate in scale were experienced in the five winters (1978~1981 and 1984). A (H3N2) virus was not superseded by the newly appeared A (H1N1) virus in 1978, resulting in A (H3N2) epidemics small in scale in 1978 and 1980, and furthermore moderate in scale in 1983 and 1985. B epidemics were also experienced in 1980 at which A (H1N1 and H3N2) epidemics were reported. Thereafter, B epidemics moderate in scale were experienced in 1982 and 1985.

Reprint requests to: Mituo Shibata,  
Niigata Prefectural Reserch Laboratory  
for Health and Environment, 314-Sowa,  
Niigata City, 950-21, JAPAN.

別刷請求先: 〒950-21 新潟市曾和 314  
新潟県衛生公害研究所 芝田 充 男

Characteristically, although the number of isolates was small, B viruses were always isolated in the pretracted epidemic season, showing an accurate indication of predictions for occurring of B epidemic in the next epidemic season. The isolates of either influenza virus types (or subtypes) successively showed more intense antigenic drift toward the recent epidemics.

As a result, influenza epidemics were ceaselessly experienced in the order: A (H1N1), B and A (H3N2) epidemics, in three year cycles, reflecting the decrease of antibodies to each influenza virus type (or subtype) and the high frequency of isolates with intense antigenic drift.

Key words: influenza epidemics, antigenic drift

インフルエンザ流行, 抗原変異

インフルエンザウイルスの抗原変異は<sup>13-15)</sup> A型にみられる不連続変異 (antigenic shift) と A 亜型, B 型における連続変異 (antigenic drift) が知られ, 自然界におけるこれらの抗原変異が, インフルエンザ流行を繰り返し起す主要因と考えられている。

このウイルスの変異に関し, 分子生物学の面からウイルス粒子の8本のRNAと蛋白質よりなる核蛋白の組成について分析がなされ, さらにそれらが粒子の構造蛋白或いは酵素に対し, いかに反映するかが研究の焦点となっている<sup>6)-8)</sup>。一方, インフルエンザウイルスの自然界における生態学を極めていくことも抗原変異の解析に重要な意義を与えるもので, これらの観点からも研究が進められている。

我々は1962年から<sup>9)-12)</sup> 新潟県内で発生したインフルエンザの流行について, その流行状況を明らかにするとともに, 患者からのウイルス分離を試み, 分離株を主とした抗原分析を行い, これまでに多くの報告を行ってきた。今回は特に1978年以降の新潟県内の流行或いは散发例から分離されたインフルエンザウイルスと標準株との抗原分析の成績について報告する。

## I. 材料および方法

### 1. 対象

新潟県内各地域で, かぜ様疾患流行発生時の小, 中, 高校生および新潟市内で定点として検体採取を依頼した医院で受診したかぜ様患者を対象とした。

### 2. 材料

#### 1) 咽頭ぬぐい液

滅菌綿棒で患者咽頭部を十分ぬぐい, bovine albumin 加 veal infusion broth に綿棒を入れ,  $-80^{\circ}\text{C}$  に保存後は可及的速かにウイルス分離を行った。

#### 2) 血清

急性期 (発病3日以内を原則) および回復期 (2週間

以降に採血し, 血清分離後  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存した。

### 3. ウイルス分離, 同定<sup>13)-15)</sup>

咽頭ぬぐい液を 3,000rpm 10分間冷却遠心後, 上清に PC 1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , SM 2.5mg/ml および GM 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$  を加え,  $37^{\circ}\text{C}$  60分放置したものを接種材料とした。

発育鶏卵によるウイルス分離は10~11日卵の羊膜腔内および漿尿膜腔内に病的材料を 0.1ml あて接種し,  $34\sim 35^{\circ}\text{C}$  で3日間培養後, 開卵して漿尿液と羊水を採取し, HA 試験によりウイルスの存在を確認した。

MDCK 細胞によるウイルス分離は monolayer となった細胞を 0.2% bovine albumin 加 PBS で2回洗浄し, 同材料 0.1~0.2ml を接種後,  $34^{\circ}\text{C}$  30分吸着させ, 維持液 (MEM 100, 100倍 vitamin 4, 10% glucose 1, 10% bovine albumin 2, 7.5%  $\text{NaHCO}_3$  3, trypsin 2,000r) を加え  $34\sim 35^{\circ}\text{C}$  で5日間培養することにより行った。その間 CPE を観察するとともに3日目と5日目に維持液の HA 試験によりウイルスの存在を確認した。なお, HA 陰性の場合は両法とも次代に継代した。

HA 陽性の agent については HI 試験により同定した。

### 4. 免疫血清の作製

いずれの方法で分離したウイルスも, 発育鶏卵に2~3代継代し, 漿尿液を2羽のニワトリ, 腹腔内に 5ml 1回, 翼静脈に 0.5~2.0ml を3~4日間隔で4回免疫した。試血で HI 価 2,048 倍以上となったものを全採血し, 得られた血清を  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存した。

### 5. 血清反応<sup>13) 14)</sup>

#### 1) HA 試験

ウイルスの2倍階段希釈系列を作り, 0.5% ニワトリ赤血球を等量加え室温60分放置後, 凝集を示した最高希釈倍数を 1HAU とした。

## 2) HI 試験

被験血清は RDE 処理で inhibitor を除去後、ニワトリ赤血球の packed cell で吸収し、マイクロ法により 2 倍階段希釈した。その血清希釈系列に 16 HAU を予め確認した抗原を等量加え室温 30 分反応後、0.5% ニワトリ血球を添加し室温 60 分静置後、完全に凝集抑制のみられた血清希釈倍数を HI 抗体価とした。

## 6. 供試ウイルス株

標準株にはその年度のワクチン株を供試した。A (H1N1) 型: A/USSR/92/77 (1978, '79年), A/福島/103/78 (1979年), A/熊本/37/79 (1980~'83年), A/Bangkok/10/83 (1984, '85年)。

A (H3N2) 型: A/山梨/2/77 (1978年), A/Bangkok/1/79 (1980, '81年), A/新潟/102/81 (1982年), A/石川/7/82 (1983年), A/Philippines/2/82 (1984, '85年)。

B 型: B/神奈川/3/76 (1978~'80年), B/Singapore/222/79 (1981~'84年), B/USSR/100/83 (1985年)。

分離株は各年次に我々が分離した A (H1N1) 型 290 株, A (H3N2) 型 215 株および B 型 191 株を供した。

なお、標準株は国立予防衛生研究所から分与を受けた。

## II. 成 績

1978年から1985年までの新潟県内で発生したインフルエンザの型別、流行規模およびウイルス分離数は図1、表1のようである。

## 1. A (H1N1) 型インフルエンザ

## 1) 流行発生

A (H1N1) 型ウイルスはイタリアかぜの病原ウイルスとして1947年から1956年まで流行を繰り返したが、アジアかぜの A (H2N2) 型ウイルスの出現するに及び、姿を消していた。しかし、1977年秋ソ連で突如 A (H1N1) 型ウイルスが出現し、12月には日本にも上陸し、ソ連かぜと呼ばれるようになった。

1978年新潟県内のインフルエンザ流行は1月から4月にかけてみられたが、前半は A (H3N2) 型で、2月中旬からは A (H1N1) 型の流行となり、届出患者の総数は38,000人であった。その1/3~1/2は A (H1N1) 型と思われ、集団発生等432人についてウイルス検索を行い、33株の A (H1N1) 型ウイルスを分離し得た。

1979年の第2波流行は1月下旬から4月上旬まで、県内全域にみられ、届出患者数は53,000人にのぼる大規

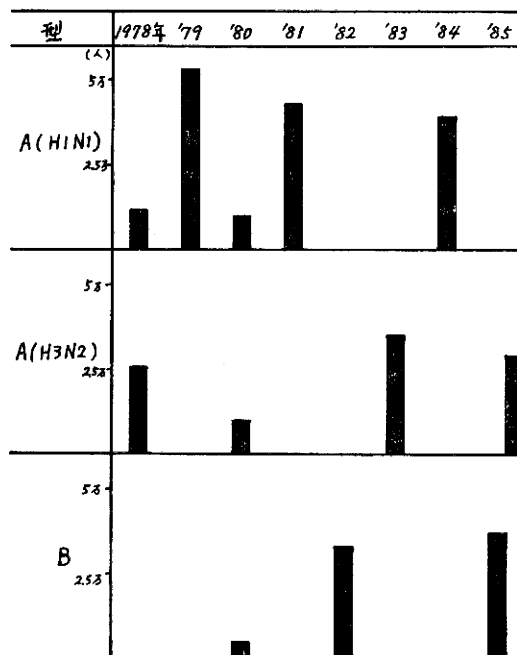


図1 1978年~1985年の新潟県におけるインフルエンザ流行型と発生規模

表1 1978年から1985年までの新潟県におけるインフルエンザウイルス分離株

年	主 流 行			散 発・小 流 行		
	月	型	分離株数	月	型	分離株数
1978	1~2	A (H3N2)	89			
"	2~4	A (H1N1)	33			
1979	1~4	A (H1N1)	132	3	B	1
1980	1~3	A (H3N2)	10			
"	2~3	A (H1N1)	41			
"	3~4	B	10			
1981	1~3	A (H1N1)	60	3	A (H3N2)	8
"				3~4	B	2
1982	1~3	B	61	3	A (H3N2)	1
1983	1~3	A (H3N2)	106			
1984	1~2	A (H1N1)	24	1	B	1
1985	1~3	B	116	3	A (H3N2)	1
"	11~12	A (H3N2)	123			

模の発生となった。303人のウイルス学的検索から132株のA(H1N1)型ウイルスが分離された。

1980年は1月下旬から4月下旬までインフルエンザの発生がみられ、流行の前半はA(H3N2)型、A(H1N1)型で、後半はB型が多く混合流行となった。その間届出患者数は24,682人で、264人の患者からA(H1N1)型ウイルス41株が分離された。

1981年は1月下旬から3月中旬まではほぼ県内全域で集団発生し、届出患者数は43,511人と前年の流行を上廻り、347人からのウイルス検索の結果A(H1N1)型ウイルス60株が分離された。

1984年は1月中旬から2月中旬まで県内全域で流行し、届出患者数は38,940人で、254人の患者からA(H1N1)型ウイルス24株が分離された。

## 2) A(H1N1)型ウイルスの抗原分析

### a) 1978年から1980年分離A(H1N1)型ウイルスの抗原分析

表2のように、イタリアかぜ当時のA/FM/1/47、A/大町/1/53株とソ連かぜのA/USSR/92/77、1978年から1980年の県内流行株7株並びにA/福島/103/78、A/熊本/37/79株計12株について交差HI試験を行った。

表2 1978年、1979年および1980年A(H1N1)型流行株と標準株との交差HI試験成績

抗 原	抗 血 清											
	A/FM/1/47	A/大町/1/53	A/USSR/92/77	A/新潟/87/78	A/新潟/112/78	A/福島/103/78	A/新潟/1/79	A/新潟/119/79	A/熊本/37/79	A/新潟/101/80	A/新潟/111/80	A/新潟/114/80
A/FM/1/47	1,024	32	512	1,024	1,024	32	1,024	512	512	512	256	512
A/大町/1/53	64	1,024	128	256	256	512	256	128	256	256	256	256
A/USSR/92/77	64	< 32	1,024	1,024	1,024	< 32	1,024	256	512	512	256	256
A/新潟/87/78	64	< 32	1,024	1,024	1,024	< 32	1,024	1,024	1,024	1,024	512	1,024
A/新潟/112/78	64	< 32	1,024	512	1,024	< 32	1,024	512	1,024	1,024	512	1,024
A/福島/103/78	64	1,024	128	256	256	1,024	256	256	256	256	128	256
A/新潟/1/79	128	< 32	1,024	512	512	< 32	1,024	1,024	1,024	1,024	1,024	1,024
A/新潟/119/79	128	< 32	1,024	512	512	< 32	1,024	1,024	1,024	1,024	1,024	1,024
A/熊本/37/79	32	< 32	512	256	256	< 32	512	256	1,024	1,024	512	1,024
A/新潟/101/80	32	< 32	512	512	512	< 32	512	512	1,024	1,024	1,024	1,024
A/新潟/111/80	32	< 32	512	256	256	< 32	1,024	256	1,024	1,024	1,024	1,024
A/新潟/114/80	32	< 32	512	256	512	< 32	512	256	512	1,024	1,024	1,024

表3 1981年、1984年A(H1N1)型流行株と標準株との交差HI試験成績

抗 原	抗 血 清											
	A/FM/1/47	A/USSR/92/77	A/熊本/37/79	A/新潟/101/80	A/新潟/5/81	A/新潟/23/81	A/Dunedin/6/83	A/東京/103/83	A/Bangkok/10/83	A/新潟/1/84	A/新潟/3/84	A/新潟/6/84
A/FM/1/47	1,024	512	512	512	512	512	32	512	512	< 32	512	512
A/USSR/92/77	64	1,024	512	512	512	256	32	128	256	< 32	128	256
A/熊本/37/79	32	512	1,024	1,024	512	512	128	128	256	32	256	512
A/新潟/101/80	32	512	1,024	1,024	512	512	256	128	512	32	256	512
A/新潟/5/81	32	128	128	128	1,024	512	64	256	512	64	128	256
A/新潟/23/81	32	256	512	128	1,024	1,024	128	512	512	64	256	512
A/Dunedin/6/83	< 32	128	128	128	256	128	1,024	512	256	512	256	128
A/東京/103/83	32	256	256	256	512	256	256	1,024	1,024	64	1,024	1,024
A/Bangkok/10/83	32	256	256	256	512	512	128	512	1,024	128	1,024	512
A/新潟/1/84	< 32	128	128	256	256	256	1,024	1,024	512	1,024	256	256
A/新潟/3/84	32	256	256	256	512	512	128	512	256	64	1,024	512
A/新潟/6/84	32	256	512	256	512	256	128	256	1,024	64	256	1,024

交差 HI 試験は抗血清のホモ抗体価を 1,024 倍に調整し、株間の価を比較した。A/FM/1/47 抗血清は A/大町/1/53以降の株に 32~128 倍の値で、A/大町/1/53, A/福島/103/78 抗血清は A/FM/1/47 株に 32 倍を示したが、他の株にはいずれも 32 倍以下であった。A/USSR/92/77 株と A/新潟/87/78, A/新潟/112/78 株および A/新潟/1/79 株間には抗体価に差がみられず、1978 年から 1979 年の前半までは A/USSR/92/77 型株の流行であった。しかし、1979 年後半に分離された A/新潟/119/79, A/熊本/37/79 株および 1980 年の流行 3 株は A/USSR/92/77 型株と 1/2~1/4 の差がみられた。

#### b) 1981 年および 1984 年分離 A (H1 N1) 型

##### ウイルスの抗原分析

表 3 のように、A/FM/1/47, A/USSR/92/77, A/熊本/37/79 の標準株並びに 1984 年流行に先立って分離された A/Dunedin/6/83, A/東京/103/83, A/Bangkok/10/83 株および 1980, '81, '84 年の県内分離株 6 株計 12 株を用い交差 HI 試験を行った。

A/USSR/92/77, A/熊本/37/79 抗血清は A/新潟/5/81, A/Dunedin/6/83 および A/新潟/1/84 株に 128 倍の低値で 1/8 の差がみられ、その他の 1981 年, 1984 年分離株に 256~512 倍で 1/2~1/4 の差であった。また、A/新潟/5/81, A/新潟/23/81 抗血清は A/USSR/92/77, A/熊本/37/79 株に 256~512 倍, 1983 年以降の分離株に 128~512 倍を示した。1984 年の流行となった A/新潟/1/84 と A/Dunedin/6/83 抗血清は A/FM/1/47,

A/USSR/92/77 株に 32 倍以下か 32 倍の低値で、他の株に対しても 32~256 倍と変異の大きい株であった。A/新潟/3/84, A/東京/103/83 および A/Bangkok/10/83 抗血清は A/FM/1/47 株に 512 倍と高く反応し、A/USSR/92/77, A/熊本/37/79 株に 128~256 倍の低値を示した。また、A/新潟/6/84 株と A/熊本/37/79 株は互いに 512 倍の近縁の株で、1984 年の流行株は A/Dunedin/6/83 型株, A/Bangkok/10/83 型株および A/熊本/37/79 型株の 3 群に大別された。

## 2. A (H3 N2) 型インフルエンザ

### 1) 流行発生

A (H1 N1) 型ウイルスの出現でこれまでの経験のように消滅するかと思われた A (H3 N2) 型ウイルスは意外と 1980 年から 1985 年の間に流行を 3 回も繰り返し、散発或いは小流行を加えて 6 回に亘りウイルスが分離された。1978 年は A (H1 N1) 型流行に先立って 1~2 月に発生し、患者数 38,000 人のうち 1/2~2/3 が A (H3 N2) 型ウイルスによる感染と思われる、432 人の患者から 89 株のウイルスが分離された。

1980 年には A (H1 N1) 型の流行に混じって A (H3 N2) 型が小流行し、10 株のウイルスが分離され、1981 年, 1982 年には A (H1 N1) 型, B 型流行末期の 3 月に散発患者から 8 株と 1 株が分離された。

1983 年には A (H3 N2) 型の集団発生となり、1 月~3 月に県内全域で流行し、届出患者数は 34,911 人にのぼった。261 人の咽頭ぬぐい液から A (H3 N2) 型ウイ

表 4 1978 年 A (H3 N2) 型流行株, 1980, 1981, 1982 年 A (H3 N2) 型分離株と標準株との交差 HI 試験成績

抗 原	抗 血 清											
	A/愛知 /2/68	A/東京 /6/73	A/熊本 /22/76	A/山梨 /2/77	A/新潟 /1/77	A/新潟 /1/78	A/Bang. /1/79	A/新潟 /1/80	A/新潟 /6/80	A/新潟 /101/81	A/新潟 /102/81	A/新潟 /1/82
A/愛知/2/68	1,024	256	32	< 32	< 32	< 32	< 32	< 32	< 32	< 32	< 32	< 32
A/東京/6/73	< 32	1,024	64	32	64	64	32	32	32	< 32	< 32	32
A/熊本/22/76	< 32	256	1,024	128	128	256	64	64	64	32	32	64
A/山梨/2/77	< 32	128	256	1,024	512	512	512	1,024	512	512	64	256
A/新潟/1/77	< 32	64	128	512	1,024	1,024	128	128	128	64	64	256
A/新潟/1/78	< 32	128	128	512	256	1,024	256	256	128	512	128	512
A/Bang./1/79	< 32	< 32	64	256	256	512	1,024	512	128	512	64	512
A/新潟/1/80	< 32	< 32	64	1,024	512	512	1,024	1,024	1,024	1,024	128	1,024
A/新潟/6/80	< 32	< 32	128	512	512	1,024	512	512	1,024	512	128	1,024
A/新潟/101/81	< 32	< 32	64	512	256	512	512	512	1,024	1,024	128	1,024
A/新潟/102/81	< 32	< 32	< 32	64	64	64	128	128	128	64	1,024	1,024
A/新潟/1/82	< 32	< 32	< 32	256	64	128	128	256	128	128	128	1,024

ルス106株が分離された。

1985年にはB型流行末期の3月にB型流行株の患者からA(H3N2)型ウイルス1株が分離された。さらに、11月からはほぼ県内全域で流行発生となり12月末までに28,735人の届出患者があり、185人の検体から123株のA(H3N2)型ウイルスが分離された。

## 2) A(H3N2)型ウイルスの抗原分析

### a) 1978年から1982年分離 A(H3N2)型ウイルスの抗原分析

表4のように、A/愛知/2/68, A/東京/6/73, A/熊本/22/76, A/山梨/2/77, A/Bangkok/1/79およびA/新潟/102/81の標準株並びに各年次の分離株6株計12株を用い交差HI試験を行った。

1978年の流行株A/新潟/1/78株は前年の小流行または散発例から分離されたA/山梨/2/77, A/新潟/1/77株と大きな差はみられなかったが、A/熊本/22/76株とは1/2～1/8の差が認められた。1980年、小流行からの分離株A/新潟/1/80株は前回流行のA/新潟/1/78株とは1/2～1/4の差で、1980年からの標準株A/Bangkok/1/79株とは殆んど同一の抗原性を示した。一方同年分離のA/新潟/6/80抗血清はA/Bangkok/1/79株に128倍と1/8の開きがあり、2種類のウイルスによる小流行であった。

1981年散発例からの分離株A/新潟/101/81株はA/Bangkok/1/79株と互いに1/2程度の差であった。一方、A/新潟/102/81抗血清はホモ以外の11株に32倍以

下から128倍の低値で、A/新潟/1/82株以外の10株抗血清は同様32倍以下から128倍の反応しかみられず、変異の極めて大きい株であった。また、1982年の散発患者からの分離株A/新潟/1/82抗血清は1978年以降の株に512～1024倍の高い反応を示したが、逆にホモ以外の11株抗血清はA/新潟/1/82株に32倍以下から256倍の低値であった。

### b) 1983年および1985年3月分離 A(H3N2)型ウイルスの抗原分析

表5のように、A/東京/6/73, A/熊本/22/76, A/山梨/2/77, A/Bangkok/1/79, A/新潟/102/81, A/石川/7/82およびA/Philippines/2/82株の標準株ならびに1983年、1985年3月の分離株5株計12株で交差HI試験を行った。

1983年の流行株はその反応パターンから、A/新潟/1/83株がA/新潟/102/81株に、A/新潟/2/83株がA/石川/7/82或いはA/Philippines/2/82株に、またA/新潟/55/83株がA/Bangkok/1/79株とかなり一致した交差がみられた。しかし、A/新潟/37/83抗血清は1977年以降の株に256～1024倍の高い反応を示したが、逆にそれらの抗血清はA/新潟/37/83株に64～256倍の低値を示す変異株であった。従って1983年のA(H3N2)型流行ではA/Bangkok/1/79型株、A/新潟/102/81型株、A/Philippines/2/82型株およびこれらに属さない変異株の4群のウイルスが分離された。

1985年3月に分離されたA/新潟/1/85抗血清はA/

表5 1983年A(H3N2)型流行株および1985年春A(H3N2)型分離株と標準株との交差HI試験成績

抗 原	抗 血 清											
	A/東京/6/73	A/熊本/22/76	A/山梨/2/77	A/Bangkok/1/79	A/新潟/102/81	A/石川/7/82	A/Philippines/2/82	A/新潟/1/83	A/新潟/2/83	A/新潟/37/83	A/新潟/55/83	A/新潟/1/85
A/東京/6/73	1,024	64	32	32	< 32	< 32	< 32	32	< 32	< 32	32	< 32
A/熊本/22/76	256	1,024	128	64	32	128	64	64	64	64	64	32
A/山梨/2/77	128	256	1,024	512	64	1,024	1,024	128	512	256	256	256
A/Bangkok/1/79	< 32	64	256	1,024	128	1,024	1,024	256	1,024	512	1,024	256
A/新潟/102/81	< 32	< 32	64	128	1,024	512	512	512	512	1,024	128	1,024
A/石川/7/82	< 32	< 32	128	256	64	1,024	1,024	128	512	512	128	256
A/Philippines/2/82	< 32	< 32	128	128	128	1,024	1,024	256	512	256	128	256
A/新潟/1/83	< 32	< 32	32	128	512	256	512	1,024	256	1,024	32	1,024
A/新潟/2/83	< 32	< 32	64	256	64	1,024	1,024	256	1,024	512	128	256
A/新潟/37/83	< 32	< 32	64	64	128	256	256	256	128	1,024	64	256
A/新潟/55/83	< 32	< 32	512	1,024	128	1,024	1,024	256	512	1,024	1,024	256
A/新潟/1/85	< 32	< 32	64	128	512	512	256	512	512	256	128	1,024

表6 1985年秋 A (H3 N2) 型流行株と標準株との交差 HI 試験成績

抗 原	抗 血 清							
	A/Bang. /1/79	A/Philippi. /2/82	A/新 潟 /1/85	A/山 形 /96/85	A/新 潟 /2/85	A/新 潟 /3/85	A/新 潟 /18/85	A/新 潟 /62/85
A/Bangkok/1/79	1,024	1,024	256	256	128	128	128	512
A/Philippi./2/82	128	1,024	256	512	< 32	64	128	32
A/新潟/1/85	128	256	1,024	1,024	32	128	256	64
A/山形/96/85	64	256	512	1,024	256	128	256	128
A/新潟/2/85	512	512	1,024	1,024	1,024	512	1,024	1,024
A/新潟/3/85	64	256	512	1,024	128	1,024	512	256
A/新潟/18/85	< 32	128	128	256	64	128	1,024	64
A/新潟/62/85	512	512	512	512	512	512	512	1,024

新潟/102/81 或いは A/新潟/1/83 株に1024倍の反応を示し、A/Philippines/2/82 抗血清は A/新潟/1/85 株に256倍と1/4差がみられた。

c) 1985年11月～12月分離 A (H3 N2) 型  
ウイルスの抗原分析

表6のように、A/Bangkok/1/79、A/Philippines/2/82 株の標準株、1985年春分離の A/新潟/1/85、A/山形/96/85 株ならびに1985年秋流行の分離株4株計8株について交差 HI 試験を行った。

1985年春分離株の A/新潟/1/85、A/山形/96/85 株は互いに512～1024倍の交差で、A/Bangkok/1/79 抗血清はそれら2株に64～128倍、A/Philippines/2/82 抗血清は夫々256倍で、両株は抗原性の同じ株であった。秋流行からの分離株 A/新潟/2/85、A/新潟/62/85 株に対し、A/Bangkok/1/79、A/Philippines/2/82 抗血清は夫々512倍を示したが、A/新潟/3/85、A/新潟/18/85 株に対して A/Bangkok/1/79 抗血清は32倍以下～64倍、A/Philippines/2/82 抗血清は128～256倍で、分離株は2群に分けられた。さらに、A/新潟/1/85、A/山形/96/85 抗血清では A/新潟/2/85、A/新潟/3/85 および A/新潟/62/85 株に512～1024倍で、A/新潟/18/85 株に128～256倍であった。また、分離株抗血清の反応から A/新潟/2/85、A/新潟/62/85 株と A/新潟/3/85、A/新潟/18/85 株の2群に分けられ、分離株は A/新潟/2/85、A/新潟/62/85 型株、A/新潟/3/85 型株 および、A/新潟/18/85 型株の3群に分類された。

### 3. B 型インフルエンザ

#### 1) 流行発生

1973年従来の B 型と非常に異なる B/香港/72 型が出現し、1973年、1977年に B 型としては従来の規模を上廻る流行を起してきた。それ以後は1980年、1982年お

び1985年と2～3年間隔で流行がみられたが、表1のように、流行の前年には散発患者からウイルスが分離されていた。

1980年は A (H1 N1) 型、A (H3 N2) 型の混合流行後半の3～4月に小規模流行がみられ、B 型ウイルス6株が分離された。しかし、前年1979年3月には散発患者から B 型ウイルス1株が分離されていた。

1982年は1月下旬から3月下旬まで長期間に亘って発生し、届出患者数は33,154人の中規模流行となった。患者160人についてウイルス検索を行い、61株の B 型ウイルスが分離された。なお、この流行前年の1981年3～4月に散発患者から B 型ウイルス2株が分離された。

1985年は前回流行同様1月中旬から2月下旬まで流行し、届出患者数は37,414人にのぼり、患者259人から116株の B 型ウイルスが分離された。また前年の1月に B 型ウイルス1株が流行に先立って分離された。

#### 2) B 型ウイルスの抗原分析

##### a) 1979年および1980年分離 B 型ウイルスの 抗原分析

表7のように、B/岐阜/2/73、B/神奈川/3/76、B/Singapore/222/79 株の標準株および1977年、'79年、'80年分離株4株の計8株について交差 HI 試験を行った。

1980年の流行に先立って分離された B/新潟/1/79 株および B/Singapore/222/79 株は B/岐阜/2/73 株と32倍以下～128倍の反応で、また前回1977年流行の主流であった B/神奈川/3/76、B/新潟/1/77 株とは128～512倍の反応で1/2～1/8の差がみられた。しかし、B/新潟/1/79 株と B/Singapore/222/79 株間でも1/4～1/8の開きがあり、両株は同一の反応を示さなかった。

1980年の流行で分離された B/新潟/1/80、B/新潟/3/80 株は B/Singapore/222/79 株とほぼ同様の反応パ

表 7 1979年 B 型分離株および1980年 B 型流行株と標準株との交差 HI 試験成績

抗 原	抗 血 清							
	B/岐阜 /2/73	B/神奈川 /3/76	B/新潟 /1/77	B/Sing. /222/79	B/新潟 /6/80	B/新潟 /2/81	B/新潟 /1/82	B/新潟 /29/82
B/岐阜/2/73	1,024	128	128	32	32	32	32	32
B/神奈川/3/76	256	1,024	512	128	128	256	256	128
B/新潟/1/77	256	1,024	1,024	512	256	256	128	256
B/Singapore/222/79	128	128	256	1,024	256	512	128	128
B/新潟/6/80	32	64	128	32	1,024	128	64	128
B/新潟/2/81	64	128	256	256	256	1,024	64	64
B/新潟/1/82	32	256	256	512	256	256	1,024	512
B/新潟/29/82	32	64	128	128	512	128	256	1,024

表 8 1981年 B 型分離株および1982年 B 型流行株と標準株との交差 HI 試験成績

抗 原	抗 血 清							
	B/岐阜 /2/73	B/神奈川 /3/76	B/新潟 /1/77	B/新潟 /1/79	B/Sing. /222/79	B/新潟 /1/80	B/新潟 /3/80	B/新潟 /6/80
B/岐阜2/73	1,024	128	128	< 32	32	32	32	32
B/神奈川/3/76	256	1,024	512	128	128	128	128	128
B/新潟/1/77	256	1,024	1,024	128	512	256	256	256
B/新潟/1/79	128	512	512	1,024	256	256	256	128
B/Singapore/222/79	128	128	256	128	1,024	1,024	512	256
B/新潟/1/80	64	256	256	64	512	1,024	512	128
B/新潟/3/80	64	512	512	64	256	1,024	1,024	256
B/新潟/6/80	32	64	128	< 32	32	128	256	1,024

ターンを示したが、B/新潟/6/80株はそれら2株と異なり、ホモ以外の7株抗血清に対し、32倍以下～256倍の低値を示す変異株であった。従って、1980年のB型流行ではB/Singapore/222/79型株と変異株の2種のウイルスが分離された。

b) 1981年および1982年分離 B 型ウイルスの  
抗原分析

表8のように、B/岐阜/2/73、B/神奈川/3/76およびB/Singapore/222/79株の標準株ならびにB/新潟/1/77、B/新潟/6/80株と1981年、1982年分離株3株計8株で交差HI試験を行った。

1982年の流行前に分離されたB/新潟/2/81株は前回流行のB/Singapore/222/79株と256～512倍、B/新潟/6/80株とは128～512倍の交差で、B/Singapore/222/79型株の連続変異株であった。

1982年の流行株B/新潟/1/82、B/新潟/29/82抗血清は他の6株に32～256倍の低い反応で、B/Singapore/222/79抗血清はB/新潟/1/82株に512倍、B/新潟/29/

82株に128倍で、B/新潟/6/80抗血清はB/新潟/1/82株に256倍、B/新潟/29/82株に512倍の反応であった。従って1982年の流行株はB/Singapore/222/79株とB/新潟/6/80株の変異株の2群に分類され、B/新潟/2/81株ともずれがみられた。

c) 1984年および1985年分離 B 型ウイルスの  
抗原分析

表9のように、B/岐阜/2/73、B/神奈川/3/76、B/Singapore/222/79およびB/USSR/100/83株の標準株並びにB/新潟/3/80、B/新潟/1/82、B/Norway/1/84株と1984年、1985年県内分離株5株計12株について交差HI試験を行った。

1983年末ソ連でまた1984年ノルウェーで分離されたB/USSR/100/83、B/Norway/1/84株に対し、B/Singapore/222/79、B/新潟/3/80およびB/新潟/1/82抗血清は128～256倍で、逆にB/USSR/100/83抗血清はそれら3株に256～512倍であったが、B/Norway/1/84抗血清は512～1024倍の高い反応を示した。



表9 1984年 B 型分離株および1985年 B 型流行株と標準株との交差 HI 試験成績

抗 原	抗 血 清											
	B/岐阜 /2/73	B/神奈川 /3/76	B/Sing. /222/79	B/新潟 /3/80	B/新潟 /1/82	B/USSR /100/83	B/Norw- ay/1/84	B/新潟 /1/84	B/新潟 /2/85	B/新潟 /15/85	B/新潟 /58/85	B/新潟 /74/85
B/岐阜/2/73	1,024	128	32	32	32	64	128	64	128	32	32	64
B/神奈川/3/76	256	1,024	128	128	256	256	512	256	256	128	256	128
B/Sing./222/79	128	128	1,024	512	128	256	1,024	512	512	512	512	64
B/新潟/3/80	64	512	256	1,024	128	512	512	256	256	128	256	128
B/新潟/1/82	32	256	512	128	1,024	512	1,024	512	512	256	512	128
B/USSR/100/83	< 32	64	256	128	128	1,024	512	256	256	128	256	64
B/Norway/1/84	< 32	128	128	256	128	256	1,024	1,024	512	256	1,024	32
B/新潟/1/84	< 32	128	512	256	256	512	1,024	1,024	512	512	1,024	64
B/新潟/2/85	< 32	32	256	512	256	128	1,024	512	1,024	128	512	256
B/新潟/15/85	< 32	128	1,024	128	256	256	1,024	256	1,024	1,024	256	256
B/新潟/58/85	< 32	64	512	128	128	512	1,024	1,024	1,024	256	1,024	256
B/新潟/74/85	< 32	< 32	128	32	64	32	256	32	128	128	32	1,024

1984年、散発患者からの分離株 B/新潟/1/84 株は B/Singapore/222/79 株と互いに 512 倍、B/USSR/100/83、B/Norway/1/84 株と 256~1024 倍の交差がみられ、B/Singapore/222/79 株と B/USSR/100/83、B/Norway/1/84 株の中間の抗原性を示した。

1985年分離株の B/新潟/2/85 株と B/Norway/1/84 株、B/新潟/15/85 株と B/Singapore/222/79 株および B/新潟/58/85 株と B/新潟/1/84 株は夫々の反応パターンが類似していたが、B/新潟/74/85 株はそれらの株に属されない変異株であった。従って、1985年の分離株は A/Singapore/222/79 型株、B/Norway/1/84 型株、そ

れら 2 株の中間型の B/新潟/1/84 型株並びにいずれにも属さない変異株の 4 群に分類された。

## 考 察

インフルエンザウイルスには連続変異と不連続変異が知られているが、不連続変異は今までの流行型に対し抗原構造の全く異なる新しい型の出現することであり、歴史的には A 型ウイルスで 10 年から 10 数年の間隔でみられてきた。このことは図 2 に示すように、1968 年に香港で 1957 年から続いた A/アジアかぜの A (H2 N2) 型ウイルスと交差反応を示さない A (H3 N2) 型ウイルス

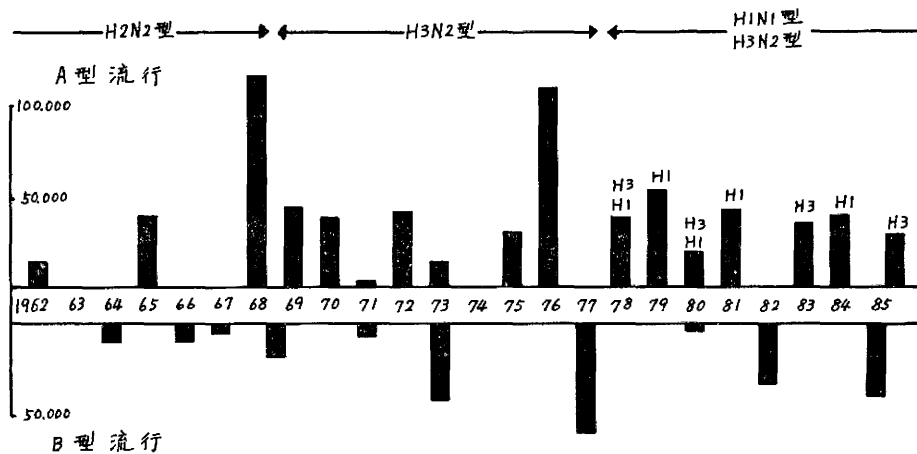


図2 1962年以降の新潟県におけるインフルエンザ流行型と発生規模

が出現し、A/香港かぜと名付けられた<sup>16)~19)</sup>。それ以来 A (H3 N2) 型ウイルスによる流行が繰り返り起り、1971~1972 年、1973~1975 年、1976 年流行株に連続変異がみられてきた<sup>10)</sup>。A (H3 N2) 型出現以来約10年を経過し、新型登場が懸念されていた矢先、1976年米国ニュージャージー州で A swine 型ウイルスによる小流行がみられ<sup>20) 21)</sup>、スペインかぜの再来と注目を集めたが、大流行には至らなかった。新潟県内でも我々が<sup>22)</sup>豚から A swine 型ウイルスを日本で初めて分離し得たが、疫学的調査から人への感染は極めて少ないことが認められた。しかし、豚の間ではかなり激しい流行が繰り返されていた。

1977 年 11 月に、1947 年から 1956 年まで流行したイタリアかぜと同じ A (H1 N1) 型ウイルスが突如ソ連で発生し、12 月には日本に登場し、1978 年 1 月から 2 月に全国的な流行に拡がった<sup>23)</sup>。本県では 1 月から 2 月中旬までは A (H3 N2) 型の流行であったが、2 月中旬以降 A (H1 N1) 型の流行発生となり、第 1 波は 4 月まで継続した。A (H1 N1) 型ウイルス A/USSR/92/77 株は A/FM/1/47 株とかなり交差が認められるため、当時 30 歳以上の人には抗体があり余り発生はみられなかったが、20 歳以下の低年齢層を中心に流行がみられた<sup>24)</sup>。流行の第 2 波は翌 1978 年 1 月から 4 月の長期間に亘り、5 万人を超す流行となったが、第 1 波の流行の大きかったところでは第 2 波は小さく、本県のように第 1 波が遅れて小規模に終わったところでは第 2 波は大きな流行となった。1980 年には小規模流行がみられたが、第 1 波からの 3 年後の 1981 年、さらに 3 年後の 1984 年と 3 年間隔で流行が繰り返され、これら 2 回の流行はいずれも抗原変異株の出現によるものであった。

A (H1 N1) 型ウイルス変異株は最初 1978 年に A/福島/103/78 株にみられたが、この株は 1953 年の A/大町/1/53 株と全く同じ抗原性を示し<sup>25)</sup>、流行することなく消滅した。1979 年の A/熊本/37/79 株は A/USSR/92/77 株と 1/2 程度の差しかみられない変異株であったが、1981 年の流行株は A/USSR/92/77 抗血清に対し 1/4~1/8 差があり、1981 年流行株抗血清は A/USSR/92/77 株に 1/2 差と変異は徐々に進行して流行を起していった。さらに、1984 年の流行株には A/USSR/92/77、A/熊本/37/79 株と 1/4~1/32 しか交差のみられない A/Bangkok/10/83、A/Dunedin/6/83 株が出現し、変異は急速に進行した。ちなみに、この流行で分離された 24 株は A/熊本/37/79 抗血清と同値か 1/2 差の株が 7 株 (29.2%)、1/4 差の株 (A/Bangkok/10/83 型株) が 8

株 (33.3%) および 1/8 差の株 (A/Dunedin/6/83 型株) が 9 株 (37.5%) の 3 群に分けられ、一つの流行から数種の変異株が分離され、変異は複雑化してきた。

次に、A (H3 N2) 型ウイルスは A (H1 N1) 型ウイルスの出現で 1978 年の流行を最後に姿を消すかと思われたが、1980 年全国的に A (H1 N1) 型、B 型流行に混じって小流行がみられ、本県でも 10 株のウイルスが分離された。その後も 1981 年、1982 年とウイルスが散发患者から分離され、1983 年には 3 万人を超す流行となり、さらに、1985 年には従来みられなかった秋からの流行となって年末にはほぼ終息した。

1978 年の A (H3 N2) 型ウイルス流行株は、全国的に A/熊本/22/76 (ワクチン株) と同型の A/Victoria/3/75 株から変異した A/Texas/1/77 株と同じもので<sup>26)</sup>、A/山梨/2/77 型株に代表され、本県でも同様の傾向であつた。1979 年には前年の流行株とやや抗原構造の異なる A/Bangkok/1/79 株が標準株となり、さらに、1980 年から 1982 年の散发或いは小流行からの分離株は、全国的に A/Bangkok/1/79、A/新潟/102/81、A/京都/C-1/81 (A/石川/7/82 株と同型) および A/Philippines/2/82 型株の 4 変異株が代表株とされていた<sup>26)~28)</sup>。1983 年の全国流行で分離された株は A/Bangkok/1/79 類似株 7%、A/京都/C-1/81 類似株 53%、A/Philippines/2/82 類似株 40% と報告<sup>29)</sup>されているが、本県では A/Bangkok/1/79 類似株 11 株 (10%)、A/新潟/102/81 類似株 17 株 (16%)、A/石川/7/82 類似株 41 株 (39%) およびそれらに属さない変異株 37 株 (35%) で、全国的傾向とやや異なり A/新潟/102/81 類似株が分離され、1981 年から同型のウイルスが残存していたことが示唆された。1985 年 11 月から 12 月に分離された全国の流行株は A/Philippines/2/82 抗血清に対する反応から、1/2 差の A/大分/3/83 型株、1/4 差の A/山形/96/85 型株および 1/8 差以上の A/Bangkok/2791/85、A/Chiang Rai/3/85 型株の 3 群に分類されている<sup>29)</sup>。県内分離株も同様に分類すると 110 株中 1/2 差の株 (A/新潟/2/85 型株) 46 株 (42%)、1/4 差の株 (A/新潟/3/85 型株) 31 株 (28%) および 1/8 差以上の株 (A/新潟/18/85 型株) 33 株 (30%) であった。しかし、交差 HI 試験から分離株抗血清はいずれも 1985 年春以前の株に低値を示し、交差が少なく、A/新潟/1/85、A/山形/96/85 株より変異のさらに進んだ株であることがうかがわれた。

B 型ウイルスは 1972 年の B/香港/72 型の出現で不連続変異に近い抗原変異を示し<sup>30)</sup>、本県では 1973 年 5 月から 7 月の第 1 波、9 月から 1974 年 1 月まで第 2 波の大規

模流行となった。その後は1977年に連続変異株による流行発生がみられた<sup>10)</sup>。1978年以降では1980年1月から3月のA(H1N1)型、A(H3N2)型混合流行に続いて3月から4月に流行がみられ、さらに、1982年および1985年には夫々3万人を超す流行発生となった。しかし、これらのB型流行の前年には必ずA型流行に混在して散発患者からB型ウイルスが分離されていた。

B型ウイルスの抗原性について、国立予研インフルエンザセンターの抗原分析によれば、全国的にみて1980年の流行株はB/神奈川/3/76株と同一の抗原性を示し、1982年流行株は殆んどがB/Singapore/222/79株或いはこの株と若干抗原性に差のあるB/滋賀/75/81株で、一部かなりずれのあるB/栃木/6/82株であった<sup>20) 28)</sup>。また、1985年の流行ではB/Norway/1/84、B/USSR/100/83株に近いものが82%で、これらの株と若干差のあるB/青森/2/84株に近いものが15%、また、反応の極めて低い株が2.5%と報告<sup>31)</sup>されている。本県における流行株の抗原分析では、1980年分離株はB/Singapore/222/79株に近い株が大部分で、B/新潟/6/80株のような変異株も数株分離された。1982年はB/Singapore/222/79株と若干差のあるB/新潟/1/82型株41株(71%)、かなり差のあるB/新潟/6/80株の変異株B/新潟/29/82型株18株(29%)の2群に大別された。また、1985年の流行ではB/Norway/1/84類似株64株(55%)、B/Singapore/222/79類似株33株(29%)、前2株の中間の抗原性を示すB/新潟/1/84類似株5株(4%)およびいずれにも属さない変異株14株(12%)で、分離株は4群に大別された。このようにB型流行株は連続変異を起しながら、ほぼ3年の間隔で流行を繰り返しているが、変異株は次第に多様化の傾向を示しているように思われる。

新潟県におけるインフルエンザの流行は、全国的流行型に大きく異なるところはないが、A(H3N2)型、B型では主流となる前年に小流行あるいは散発患者から、それらのウイルスが分離され、特に春になって分離された型がつぎの流行型を支配する傾向がみられている。

不連続変異株出現時は2~3年間同一型の流行がみられ、3~4年を過ぎると変異株による流行発生に変わり、以後はほぼ3年の間隔で変異株が出現し、ここ数年間はA(H1N1)型、B型ついでA(H3N2)型の順に流行が繰り返されている。

一方、生体側の感染防御抗体は不連続変異株出現した当初、抗体価が低くても感染を防ぎうるが、変異を重ね

るにつれ抗体価が高くなければ防御できないとされている。1981年から1984年までの我々の調査では一般にいわれている64~128倍では感染を10%以下にすることはできず、256倍以上時として512倍ではほぼ防御が可能であった。また、一流行でその流行型に対する抗体価は逐年低下し、ほぼ3年を経過すると128倍程度となり、感染を防御するには至らなくなることが知られた<sup>32)</sup>。従って、抗原変異株の出現と生体の感染防御抗体レベルの低下が一致したほぼ3年の間隔で流行が繰り返されるものと思われる。

## 結 論

1978年から1985年まで新潟県内に発生したインフルエンザ流行時に、その流行状況の把握につとめると同時に、患者からインフルエンザウイルスの分離を行い、標準株および分離株の交差HI試験による抗原分析から次の成績を得た。

1) A(H1N1)型は1977年11月ソ連で突如発生以来、新潟県内でも1978年2月以降流行発生となり、1981年まで毎年流行を繰り返し、1984年には中規模の流行がみられた。

2) A(H1N1)型ウイルスの抗原分析から1978~1979年初めの分離株はA/USSR/92/77株と同じであったが、1979年後半からの株に変異がみえ、1981年、1984年分離株はさらに連続変異の進んだ株であった。

3) A(H3N2)型はA(H1N1)型の出現によっても消滅することなく、1978年、1980年に小流行並びに1983年、1985年秋に中規模流行がみられた。また、それら流行前の1981年、1982年、1985年春に散発患者からウイルスが分離された。

4) A(H3N2)型ウイルスは過去1968~1970年、1971~1972年、1973~1975年および1976年に変異がみられていたが、さらに、1977~1978年、1980年、1981年、1982~1983年および1985年に変異株が次々と出現した。

5) B型は新潟県内で、1980年のA型との混合流行、1982年、1985年初めに中規模流行がみられた。しかし、それら流行の前年には散発患者からB型ウイルスが分離された。

6) B型ウイルスの抗原分析の結果、1973年の大変異以来逐年連続変異を続け、1979~1980年、1981~1982年および1984~1985年に夫々変異株の出現がみられた。

7) 現在の流行パターンはA(H1N1)型、B型ついでA(H3N2)型の順にみられ、生体側の抗体低下と

変異株の出現が一致して、ほぼ3年の間隔で3つの型の流行が繰り返されている。

### 参 考 文 献

- 1) Magill, T.P. and Francis, T.Jr.: Antigenic Differences in Strains of Human Influenza Virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **35**: 463~466, 1936.
- 2) Magill, T.P. and Francis, T.Jr.: Antigenic Differences in Strains of Epidemic Influenza Virus. *Brit. J. Exp. Path.*, **19**: 273~284, 1938.
- 3) Hilleman, M.R., Mason, R.P. and Buescher, E.L.: Antigenic Pattern of Strains of Influenza A and B. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 229~235, 1950.
- 4) Choppin, P.W., Osterhout, S. and Tamm, I.: Immunological Characterization of New York Strain of Influenza A virus from the 1957 Pandemic. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **98**: 513~520, 1958.
- 5) 福見秀雄：インフルエンザ—抗原原罪説と抗原循環説—, *日本医事新報*, No. 1974: 29~32, 1962.
- 6) Webster, R.G. and Laver, W.G.: Determination of the Number of Nonoverlapping Antigenic Areas on Hong Kong (H3N2) Influenza Virus Hemagglutinin with Monoclonal Antibodies and the Selection of Variants with Potential Epidemiological Significance. *Virology*, **104**: 139~148, 1980.
- 7) Both, G.W. and Sleight, M.J.: Conservation and Variation in the Hemagglutinins of Hong Kong Subtype Influenza Viruses During Antigenic Drift. *Journal of Virology*, **39**: 663~672, 1981.
- 8) Both, G.W., Sleight, M.J., Cox, N.J. and Kendal, A.P.: Antigenic Drift in Influenza Virus H3 Hemagglutinin from 1968 to 1980: Multiple Evolutionary Pathways and Sequential Amino Acid Changes at Key Antigenic Sites. *Journal of Virology*, **48**: 52~60, 1983.
- 9) Niwayama, S. and Shibata, M.: Antigenic Analysis of Influenza Virus. *Acta Medica et Biologica*, **21**: 169~190, 1974.
- 10) 芝田充男：新潟県におけるインフルエンザについて, *新潟医学会雑誌*, **92**: 653~693, 1978.
- 11) 庭山清八郎：インフルエンザウイルスの抗原変異について, *新潟医学会雑誌*, **93**: 1~21, 1979.
- 12) Niwayama, S., Shibata, M., Iwase, I., Ochiai, H., Motoda, S., Sato, S. and Hayashi, K.: Antigenic Analysis of Influenza Virus A and B, 1980. *Acta Medica et Biologica*, **29**: 47~57, 1981.
- 13) Lennette, E.H.: *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections* 4th Ed. Amer. Publ. Hlth. Ass. Inc. 1969.
- 14) 柳沢謙編：微生物検査必携, ウイルス・リケッチア検査, 第2版, 183~192, 日本公衆衛生協会, 1978.
- 15) 芝田充男, 阿部昭也, 庭山清八郎：MDCK細胞によるインフルエンザウイルスの分離とブラック法による中和試験成績, 臨床とウイルス, **5**: 9~12, 1977.
- 16) Chang, W.K.: National Influenza Experience in Hong Kong. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, **41**: 349~353, 1968.
- 17) Coleman, M.T. and Dowdle, W.R.: Properties of the Hong-Kong Influenza Virus I. General Characteristics of the Hong Kong Virus. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, **41**: 415~418, 1969.
- 18) 福見秀雄, 武内安恵, 石田正年, 斎藤英之, 中山幹男：香港かぜの病原インフルエンザウイルス, *日本医事新報*, No. 2328: 19~26, 1968.
- 19) 福見秀雄, 武内安恵, 石田正年, 斎藤英之, 中山幹男：抗原循環説から見た香港かぜウイルスの出現, *日本医事新報*, No. 2339: 23~27, 1969.
- 20) Beare, A.S. and Craig, J.W.: Virulence for Man of a Human Influenza-A Virus Antigenically Similar to "Classical" Swine Viruses. *Lancet*, **3**: 4~5, 1976.
- 21) Denny, F.W., Glezen, W. Paul., Karzon, D., Katz, S.L., Krugman, S., McIntosh, K. and Parrot, R.H.: Swine-like Influenza Virus and Vaccine. *Am. J. Dis. Child.*, **130**: 583, 1976.
- 22) 芝田充男, 篠川 至, 庭山清八郎, 岩瀬勇雄：Aプタ1型インフルエンザウイルスの分離と疫学調査, *日本医事新報*, **2841**: 43~49, 1978.
- 23) 厚生省公衆衛生局保健情報課編：昭和52年度伝染病流行予測調査報告書, 47~102, 1979.
- 24) 日本細菌製剤協会編：インフルエンザワクチン研

- 究会, 第17回討論会記録, 117~128, 1979.
- 25) 厚生省公衆衛生局保健情報課編: 昭和53年度伝染病流行予測調査報告書; 32~102, 1980.
- 26) 厚生省公衆衛生局保健情報課編: 昭和54年度伝染病流行予測調査報告書; 25~66, 1981.
- 27) 厚生省公衆衛生局保健情報課編: 昭和55年度伝染病流行予測調査報告書; 25~58, 1982.
- 28) 厚生省公衆衛生局保健情報課編: 昭和56年度伝染病流行予測調査報告書; 31~62, 1982.
- 29) 武内安恵: 私信, 1986. 2.
- 30) Schild, G.C., Pereira, M.S., Chakraverty, P., Coleman, M.T., Dowdle, W.R. and Chang, W.K.: Antigenic Variants of Influenza B Virus. British Medical Journal, 20: 127~131, 1973.
- 31) 日本細菌製剤協会編: インフルエンザワクチン研究会第24回討論会記録, 82~87, 1985.
- 32) 芝田充男, 阿部昭也, 斉藤由紀, 高木るみ子, 根津ヒロ子, 大野祥子, 岡尾勇一, 上村 桂, 重野直也: インフルエンザワクチンの予防効果一, 昭和55~58年度小学校学童を対象とした調査成績一, 日本医事新報, 3200: 43~48, 1985.
- (昭和61年2月25日受付)
-