

2018/19 シーズンの A 型インフルエンザワクチンに対する HI 抗体保有率からみた長野県のインフルエンザ流行状況について

竹内 道子¹・加茂 奈緒子¹・西澤 佳奈子¹・中沢 春幸^{1,2}・塚田 竜介^{1,3}
小野 諭子¹・和田 純子^{1,4}

2018/19 シーズンのインフルエンザワクチン株の A/Singapore/GP1908/2015 [A(H1N1)pdm09] および A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 [A(H3N2)] に対する過去 5 年間の抗体保有率の推移について調査を行った。また、感染症流行予測調査事業のインフルエンザ感受性調査で実施した抗体保有率と比較した。

その結果、A(H1N1)pdm09 は A/Singapore/GP1908/2015 株と抗原性が類似したウイルスが流行し影響を受けていたと考えられたが、調査期間内の HI 抗体保有率だけではその影響が確認できなかった。一方、A(H3N2)は A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 株と抗原性が類似したウイルスが、2014/15 シーズン以降に流行の主軸となっており、HI 抗体保有率からも以前の感染流行の影響を受けていたと考えられた。

感染症流行予測調査事業のインフルエンザ感受性調査で抗体保有率が高かったとしても、流行するインフルエンザウイルスの抗原性がワクチン株と異なる場合には、大流行のおそれがあるため、流行初期からウイルスの抗原性を捉え、早めに注意喚起する必要があると考えられた。

1 はじめに

インフルエンザは例年冬季に流行するウイルス性疾患のひとつで、38℃以上の発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感等の症状が比較的急速に現れるのが特徴の感染症である。インフルエンザの原因となるインフルエンザウイルスは、A 型、B 型、C 型に大きく分類され、このうち大きな流行の原因となるのは A 型と B 型である¹⁾。

A 型のウイルスでは、ヒトの細胞への感染性を担う HA (ヘマグルチニン) 遺伝子が 1~2 年で少しずつ変化して抗原性の変化を示す連続変異と、他の A 型ウイルスの HA 遺伝子を交雑させて遺伝子を再集合した不連続変異とがある。連続変異では過去の流行で獲得した免疫力を保持しているため大流行になりにくい。不連続変異では、ヒトに免疫が無く大流行を引き起こす可能性が高まる。この不連続変異は、新型インフルエンザとして発生が危惧されている²⁾。

そのため、厚生労働省、国立感染症研究所、都道府県・地方衛生研究所等が協力して、感染症発生動向調査事業や感染症流行予測調査事業等により、インフルエンザの発生情報の把握・分析、集団免疫の現状把握 (感受性調査) および新型インフルエンザ

の出現監視を目的とした感染源調査を行いながら、インフルエンザに対する監視を行っており、当所もこの事業の一端を担っている。

毎年実施される感染症流行予測調査事業の感受性調査は、ヒトを対象とした抗体保有状況調査で、調査株は原則としてそのシーズンのワクチン株が採用されており、本格的な流行開始前かつインフルエンザワクチン接種前の抗体の有無を測定している³⁾。

そこで、2018/19 シーズンのインフルエンザワクチン株である A/Singapore/GP1908/2015 [A(H1N1)pdm09] および A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 [A(H3N2)] をターゲットに 2013 年度から 2017 年度までの 5 年間の HI 抗体保有率の推移について調査を行った。また、2013 年度から 2017 年度までの感受性調査による抗体保有率と比較し、県内の A 型インフルエンザの流行状況を考察した。

なお、本調査は長野県環境保全研究所倫理審査委員会で審査不要 (非該当) と判断され実施した。

2 材料および方法

2.1 検査材料

2013 年度から 2017 年度に感受性調査に協力いただいた 826 名のうち、国内血清銀行及び長野県環境

1 長野県環境保全研究所 感染症部 〒380-0944 長野市安茂里米村 1978 / 2 現:退職
3 現:長野県健康福祉部 食品・生活衛生課 〒380-8570 長野市南長野幅下 692-2
4 現:長野県大町保健福祉事務所 食品・生活衛生課 〒398-8602 大町市大町 1058-2

保全研究所への血清の提供および利用に同意をいただき、 -20°C 以下に保存しておいた血清で、検体量が十分に残っていた802名分の血清を調査対象とした(表1)。

なお、保存されていた検体の採取時期は予防接種前の7月から9月で、前シーズンのインフルエンザの流行が終息している場合は、5月以降でも可能としていた⁴⁾。

2.2 検査方法

検査方法は図1に示すとおり、感染症流行予測調査実施要領⁴⁾および感染症流行予測調査事業検査術式(平成14年6月)⁵⁾に準じ、赤血球凝集抑制(以下「HI」という。)試験によりHI抗体価を測定した。測定抗原のA/Singapore/GP1908/2015 [A(H1N1)pdm09] およびA/Singapore/INFIMH-16-0019/

2016 [A(H3N2)] は市販品(デンカ生研(株))を使用した。

2.3 感受性調査の測定抗原

各年度の感受性調査で使用したA型インフルエンザの測定抗原を表2に示した。

2.4 抗体保有率評価方法

感染リスクを50%に抑える目安と考えられているHI抗体価1:40以上を抗体ありと判断し、各年度の抗体保有率および0~4歳、5~9歳、10~14歳、15~19歳、20~29歳、30~39歳、40~49歳、50~59歳、60歳以上の年齢群別に抗体保有率を求めた。抗体保有率は、60%以上を「高い」、40%以上60%未満を「比較的高い」、25%以上40%未満を「中程度」、10%以上25%未満を「比較的低い」、10%未

表1 2018/19 インフルエンザワクチン株のA/Singapore/GP1908/2015 [A(H1N1)pdm09] およびA/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 [A(H3N2)] に対する抗体保有調査の対象者数

年齢群	2013(H25)年度	2014(H26)年度	2015(H27)年度	2016(H28)年度	2017(H29)年度	合計
0-4	13 (13)	14 (16)	13 (13)	17 (21)	17 (17)	74 (80)
5-9	12 (13)	6 (7)	9 (12)	15 (17)	22 (22)	64 (71)
10-14	16 (16)	8 (9)	9 (9)	17 (18)	16 (17)	66 (69)
15-19	14 (15)	14 (16)	16 (16)	15 (17)	19 (19)	78 (83)
20-29	28 (28)	21 (21)	21 (21)	20 (20)	22 (22)	112 (112)
30-39	20 (20)	19 (19)	18 (18)	18 (18)	18 (18)	93 (93)
40-49	29 (29)	22 (22)	22 (22)	21 (21)	20 (20)	114 (114)
50-59	21 (21)	20 (22)	24 (24)	22 (22)	26 (26)	113 (115)
60-	15 (16)	16 (16)	21 (21)	18 (18)	18 (18)	88 (89)
合計	168 (171)	140 (148)	153 (156)	163 (172)	178 (179)	802 (826)

()内の数字は感受性調査対象者数

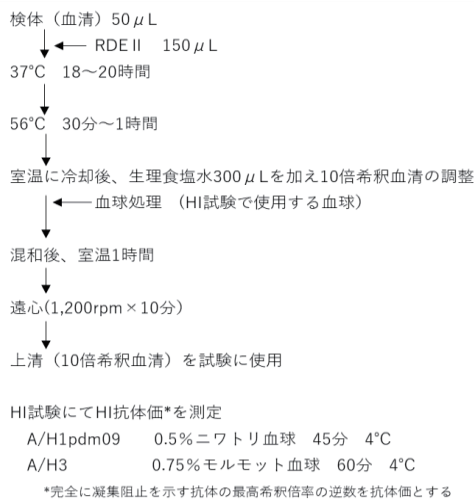


図1 インフルエンザ HI 抗体価検査方法

表2 感受性調査で使用した年度別 A 型インフルエンザ測定抗原

年度	測定抗原
	A(H1N1)pdm09
2013(H25)年度	A/California/7/2009
2014(H26)年度	A/California/7/2009
2015(H27)年度	A/California/7/2009
2016(H28)年度	A/California/7/2009
2017(H29)年度	A/Singapore/GP1908/2015
年度	測定抗原
	A(H3N2)
2013(H25)年度	A/Texas/50/2012
2014(H26)年度	A/New York/39/2012
2015(H27)年度	A/Switzerland/9715293/2013
2016(H28)年度	A/Hong Kong/4801/2014
2017(H29)年度	A/Hong Kong/4801/2014

満を「低い」と表した。

2.5 定点当たり患者数およびウイルス検出数

週別定点当たりの患者数およびA型インフルエンザウイルス検出数は長野県感染症情報の結果を用いた。各年の36週から翌年の35週までをひとシーズンとし、各シーズンの期間、流行開始および流行終息の週数を表3に示した。なお、流行開始は定点当たり患者数が1を上回った週数、流行終息は1を下回った週数とした。

3 結果

3.1 定点当たり患者報告数およびインフルエンザウイルス検出状況

インフルエンザの流行開始は11月中旬から1月上旬で、流行の終息は5月頃であった。流行のピーク時には定点当たり40~50人程の患者数で、A型インフルエンザウイルスの検出が多かったのは、

2013/14および2015/16シーズンがA/H1pdm09亜型、2014/15および2016/17シーズンがA/H3亜型であった(図2)。

3.2 A(H1N1)pdm09の抗体保有状況

A/Singapore/GP1908/2015に対する年度別年齢群別抗体保有率で最も高かったのは、2013年度15~19歳群および20~29歳群57.1%、2014年度5~9歳群66.7%、2015年度10~14歳群77.8%、2016年度15~19歳群73.3%、2017年度10~14歳群75.0%であった。逆に最も低かったのは、2013年度0~4歳群0.0%、2014年度60歳以上群0.0%、2015年度60歳以上群9.5%、2016年度0~4歳群11.8%、2017年度0~4歳群17.6%であった。

A/Singapore/GP1908/2015に対する年度別の抗体保有率は、2013年度28.6%、2014年度37.1%、2015年度36.6%、2016年度44.8%であった。2017年度は対象となる測定抗原と感受性調査で使用した測定抗原が同じだったため、調査対象とした178名

表3 各シーズンの期間、流行開始および流行終息週数

シーズン	期間	流行開始週数	流行終息週数
2013/14(H25-26)	2013年9月2日 ~ 2014年8月31日	2013年51週 (12/16~12/22)	2014年22週 (5/26~6/1)
2014/15(H26-27)	2014年9月1日 ~ 2015年8月30日	2014年48週 (11/24~11/30)	2015年22週 (5/25~5/31)
2015/16(H27-28)	2015年8月31日 ~ 2016年9月4日	2016年1週 (1/4~1/10)	2016年19週 (5/9~5/15)
2016/17(H28-29)	2016年9月5日 ~ 2017年9月3日	2016年46週 (11/14~11/20)	2017年21週 (5/22~5/28)
2017/18(H29-30)	2017年9月4日 ~ 2018年9月2日	2017年47週 (11/20~11/26)	2018年18週 (4/30~5/6)

流行開始は、定点当たり患者数が1を上回った週数、流行終息は1を下回った週数を示す。

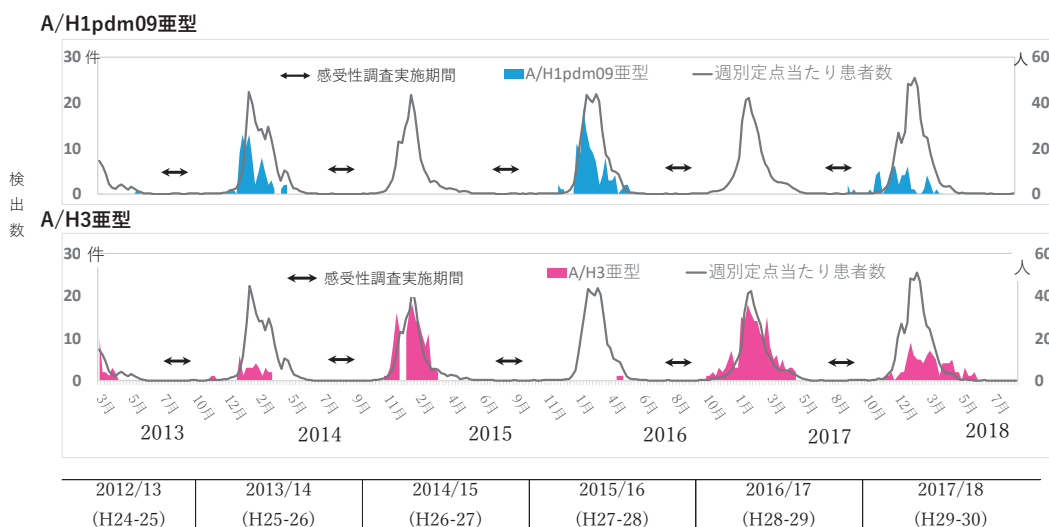


図2 長野県感染症情報による週別定点当たり患者数およびA型インフルエンザウイルス検出数の推移

表4 A(H1N1)pdm09 に対する HI 抗体保有率 (%)

年齢群	2013(H25)年度		2014(H26)年度		2015(H27)年度		2016(H28)年度		2017(H29)年度	
	本調査	感受性調査	本調査	感受性調査	本調査	感受性調査	本調査	感受性調査	本調査	感受性調査
0-4	0.0	7.7	28.6	37.5	15.4	15.4	11.8	33.3	17.6	17.6
5-9	33.3	46.2	66.7	100.0	33.3	50.0	60.0	94.1	45.5	45.5
10-14	50.0	75.0	50.0	100.0	77.8	88.9	58.8	88.9	75.0	70.6
15-19	57.1	80.0	64.3	81.3	68.8	100.0	73.3	94.1	52.6	52.6
20-29	57.1	82.1	57.1	76.2	52.4	90.5	65.0	100.0	68.2	68.2
30-39	20.0	45.0	36.8	78.9	33.3	77.8	33.3	55.6	27.8	27.8
40-49	10.3	41.4	27.3	68.2	50.0	77.3	38.1	66.7	35.0	35.0
50-59	14.3	38.1	30.0	72.7	12.5	54.2	36.4	68.2	34.6	34.6
60-	13.3	31.3	0.0	37.5	9.5	33.3	33.3	50.0	22.2	22.2
合計	28.6	51.5	37.1	69.6	36.6	65.4	44.8	71.5	42.1	41.9

分の結果を再集計した結果 42.1%であった。また、感受性調査による抗体保有率は調査年度により測定抗原は異なるが、2013年度51.5%、2014年度69.9%、2015年度65.4%、2016年度71.5%、2017年度41.9%であった(表4)。

年齢群別の抗体保有率は、調査期間内で5~29歳までの年齢群が最も高い抗体保有率となることが多く、0~4歳群および60歳以上群で最も低くなる傾向を示した。この傾向は、感受性調査でも同様であった。

3.3 A(H3N2)の抗体保有状況

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 に対する年度別年齢群別抗体保有率で最も高かったのは、2013年度10~14歳群75.0%、2014年度5~9歳群66.7%、2015年度5~9歳群および10~14歳群77.8%、2016年度10~14歳82.4%、2017年度10~14歳群93.8%であった。また、最も低かったのは、2013年度0~4歳群23.1%、2014年度50~59歳群10.0%、2015年度0~4歳群0.0%、2016年度0~4歳17.6%、2017年度0~4歳群35.3%であった。

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 に対する年度別の抗体保有率は、2013年度36.3%、2014年度29.3%、2015年度44.4%、2016年度55.2%、2017年度66.9%であった。また、感受性調査による抗体保有率は調査年度により測定抗原は異なるが、2013年度57.3%、2014年度81.8%、2015年度37.8%、2016年度58.1%、2017年度68.7%であった(表5)。

年齢群別の抗体保有率では、5~14歳群までの年齢群で最も抗体保有率が高く、2014年度を除き0~4歳群で低い傾向を示した。この結果を感受性調査

と比較すると、2014年度の結果では、今回の調査であるA/Singapore/INFIMH-16-0019/2016に対する抗体保有率と感受性調査の抗体保有率に乖離が見られたが、2015年度以降は抗体保有率がほとんど同じであった。感受性調査の2014年度は0-4歳群が比較的高い、その他の年齢群は60%以上で高い抗体保有率であった。

4 考察

4.1 A/H1pdm09 亜型ウイルス

A/Singapore/GP1908/2015 に対する抗体保有状況は、調査対象期間で中程度から比較的高い保有率で推移していた。特に、A/H1pdm09 亜型の検出が多かった2013/14、2015/16シーズンの流行前後では、2013年度と2014年度で抗体保有率の差が8.5、2015年度と2016年度は8.2と上昇していた。流行後に抗体保有率が高くなる傾向がみられ、インフルエンザウイルスが流行することによって抗体を獲得していることが推察された。感受性調査についても同様に比較すると、2013年度と2014年度ではその差が18.1、2015年度と2016年度では6.1で、こちらも流行後に抗体保有率が上昇していた。

感受性調査は、2013年度から2016年度の4年間にはA/California/7/2009が調査株として選定され、2017年度からA/Singapore/GP1908/2015に変更されている。この2つの調査株に対する抗体保有率は、2013/14シーズンの流行前後ではA/California/7/2009に対する抗体保有率の方が上昇幅は大きく、一方、2015/16シーズンの流行前後ではA/Singapore/GP1908/2015に対する抗体保有率の上

表5 A(H3N2)に対するHI抗体保有率(%)

年齢群	2013(H25)年度		2014(H26)年度		2015(H27)年度		2016(H28)年度		2017(H29)年度	
	本調査	感受性調査	本調査	感受性調査	本調査	感受性調査	本調査	感受性調査	本調査	感受性調査
0-4	23.1	30.8	42.9	50.0	0.0	7.7	17.6	14.3	35.3	35.3
5-9	41.7	61.5	66.7	100.0	77.8	58.3	80.0	76.5	81.8	81.8
10-14	75.0	100.0	25.0	88.9	77.8	66.7	82.4	83.3	93.8	100.0
15-19	42.9	73.3	35.7	93.8	68.8	43.8	66.7	76.5	89.5	94.7
20-29	46.4	71.4	47.6	90.5	57.1	47.6	65.0	70.0	72.7	72.7
30-39	25.0	50.0	15.8	68.4	33.3	44.4	50.0	61.1	66.7	61.1
40-49	20.7	27.6	27.3	90.9	31.8	22.7	57.1	57.1	50.0	50.0
50-59	33.3	61.9	10.0	77.3	29.2	29.2	40.9	40.9	46.2	50.0
60-	26.7	50.0	18.8	87.5	52.4	38.1	44.4	55.6	72.2	77.8
合計	36.3	57.3	29.3	81.8	44.4	37.8	55.2	58.1	66.9	68.7

昇幅が A/California/7/2009 に対する抗体保有率を上回った。これらのことから、A/Singapore/GP1908/2015 と抗原性が類似したインフルエンザウイルスが、2015/16 シーズン頃から流行していたのではないかと推察された。

病原微生物検出情報によると、2015/16 シーズンのインフルエンザウイルスの流行株は、ワクチン株 A/California/7/2009 の類似株ではあるものの、ヒト血清による成績からは抗原性が変化しつつあるのか継続的な検討を進める⁶⁾と報告されている。また、2016/17 シーズンには A/Michigan/45/2015 (A/Singapore/GP1908/2015 類似株) に抗原性がより類似しており、ワクチン株との抗原性の違いが示唆された⁷⁾と報告されている。これらの報告から、本県でも 2015/16 シーズン頃には A/Singapore/GP1908/2015 と抗原性が類似したインフルエンザウイルスが流行し始め、抗体獲得に影響を与えていたと考えられる。しかし、2016/17 シーズンは A/H1pdm09 亜型の流行がみられなかったこと、また、2017 年度の本調査の抗体保有率も前年からほぼ横ばいであったことから、今回の調査結果からはその影響が確認できなかった。

4.2 A/H3 亜型ウイルス

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 に対する抗体保有状況は、調査対象期間で中程度から高い保有率で推移していた。2014/15、2016/17 シーズンは、A/H3 亜型が流行したが、A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 に対する抗体保有率は、2014 年度を起点に毎年上昇が続いていた。このことから、A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 と抗原性が類似したインフルエンザウイルスが 2014/15 シーズン

の頃から流行していたことが推察された。

一方、感受性調査では、2014 年度 81.8% と高い抗体保有率であった。病原微生物検出情報によると、2013 年度および 2014 年度の感受性調査でみられた抗体保有率の上昇は、2012/13～2013/14 シーズンにおける A/H3 亜型の流行に加え、調査株の卵馴化による抗原変異の影響が小さくなったためと考えられた⁸⁾との報告から、本県も同様の理由により、高い抗体保有率になったものと考えられた。しかし、2014/15 シーズンは流行前の抗体保有率が高かったにもかかわらず、A/H3 亜型ウイルスの流行がみられ、2015 年度の感受性調査では抗体保有率が 37.8% と中程度で、流行後に抗体保有率が上昇しなかった。これは、2014/15 シーズンに流行したインフルエンザウイルスは、感受性調査で使用した 2014 年度の調査株 A/New York/39/2012 や 2015 年度の調査株 A/Switzerland/9715293/2013 とは抗原性が異なるウイルスであったのではないかと考えられた。

病原微生物検出情報によると、フェレット感染血清を用いた 2013/14 シーズンの抗原性解析では、2013/14 シーズンワクチン株 A/Texas/50/2012 (クレード 3C.1) に対する抗血清との HI 反応性が低下している株は認めなかった一方で、クレード 3C.3 に属する A/Tokyo/31512/2013 (A/New York/39/2012 の類似株) に対する抗血清との HI 反応性は、クレード 3C.2 および 3C.3 から派生したサブクレード 3C.2a および 3C.3a に属する株で低下しており、これらのサブクレードに属する抗原変異株群の動向に注意が必要⁹⁾と報告されている。また、2014/15 シーズンは、遺伝子系統樹上のサブクレード 3C.2a に分類される株が主流の流行で、解析した分離株の 7 割以上が 2014/15 シーズンワクチン株 A/New York/39/2012

(クレード3C.3)との抗原性の乖離が示された一方で、分離株の7割以上が2015/16シーズンワクチン株 A/Switzerland/9715293/2013(クレード3C.3a)の細胞分離株と抗原的に類似していた¹⁰⁾と報告されている。

2015/16 シーズンは A/Hong Kong/4801/2014(クレード 3C.2a) に属するウイルスが流行の主流であり、さらに、3C.2a 分離株は、サブクレード 3C.2a1 に属する傾向がみられた¹¹⁾。また、2016/17 シーズンは、A/Hong Kong/4801/2014 に代表されるクレード 3C.2a に属するウイルスが国内外ともに過去 3 シーズンの流行の主流⁷⁾で、2017/18 シーズンは、HA の多様性にかかわらず、解析した分離株の 5~6 割が A/Hong Kong/4801/2014 (クレード 3C.2a) と抗原性が類似していた¹²⁾ とされている。

これらの報告から、2013/14 シーズンに抗原変異株群として注視された 3C.2a に属するインフルエンザウイルスが、2014/15 シーズン以降に流行の主軸となっていたことが示唆され、本調査の 2014/15 シーズン以降の A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (3C.2a1) に対する抗体保有率が上昇していた結果と整合が取れる内容であった。

5 おわりに

感受性調査は、免疫状況を把握し抗体保有率が低い年齢群に対する注意喚起を行うことを目的として実施されている。しかし、今回の調査結果から抗体保有率が高いとしても、流行するウイルスの抗原性が異なる場合には、大流行となる可能性があるため、インフルエンザウイルスの抗原性等の情報収集に努め、早めに情報発信する必要があると考えられた。

(注釈)

A 型インフルエンザウイルスの表記方法について、本調査および感受性調査で使用した測定抗原は、ノイラミニダーゼ(NA)の型が明確なため、A(H1N1)pdm09, A(H3N2)と記載した。

一方、長野県感染症情報のインフルエンザウイルス検出数は、NA の型が不明なため、A/H1pdm09 亜型、A/H3 亜型と記載した。

謝 辞

今回の研究を行うにあたり長野県感染症対策課、県下の保健所、感染症流行予測調査事業の検体採取に協力いただきました皆様に感謝します。

文 献

- 1) 厚生労働省, 令和 3 年度インフルエンザ Q&A <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/qa.html> (2021 年 12 月確認)
- 2) 山本勝彦 (2010) インフルエンザの基礎知識とその背景, 名古屋学芸大学健康・栄養研究所年報, 4: 47-64
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課, 国立感染症研究所感染症疫学センター, 平成 30 年度 (2018 年度) 感染症流行予測調査報告書, 54-64
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課, 平成 30 年度感染症流行予測調査事業実施要領
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課, 国立感染症研究所感染症流行予測調査事業委員会, 感染症流行予測調査事業検査術式 (平成 14 年 6 月), 9-26
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症課/国立感染症研究所(2016), 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, 37(11): 225-227
- 7) 厚生労働省健康局結核感染症課/国立感染症研究所(2017), 2016/17 シーズンのインフルエンザ分離株の解析, 38(11): 212-218
- 8) 厚生労働省健康局結核感染症課/国立感染症研究所(2015), 2013/14 シーズンのインフルエンザ予防接種状況および 2014/15 シーズン前のインフルエンザ抗体保有状況—2014 年度感染症流行予測調査より, 36(11): 214-217
- 9) 厚生労働省健康局結核感染症課/国立感染症研究所(2014), 2013/14 シーズンのインフルエンザ分離株の解析, 35(11): 254-258
- 10) 厚生労働省健康局結核感染症課/国立感染症研究所(2015), 2014/15 シーズンのインフルエンザ分離株の解析, 36(11): 202-207
- 11) 厚生労働省健康局結核感染症課/国立感染症研究所(2016), 2015/16 シーズンのインフルエンザ分離株の解析, 37(11): 214-219
- 12) 厚生労働省健康局結核感染症課/国立感染症研究所(2018), 2017/18 シーズンのインフルエンザ分離株の解析, 39(11): 184-189

Influenza epidemic situation in Nagano prefecture from the viewpoint of HI antibody prevalence against influenza A vaccine in 2018/19 season

Michiko TAKEUCHI¹, Naoko KAMO¹, Kanako NISHIZAWA¹, Haruyuki NAKAZAWA^{1,2},
Ryusuke TSUKADA^{1,3}, Satoko ONO¹ and Junko WADA^{1,4}

- 1 *Infectious Disease Division, Nagano Environmental Conservation Research Institute, 1978 Komemura, Amori, Nagano 380-0944, Japan*
- 2 *Present address: Retirement*
- 3 *Present address: Food and Environmental Sanitation Division, Health and Welfare Development, Nagano Prefectural Government, 692-2 Habashita Minaminagano, Nagano 380-8570, Japan*
- 4 *Present address: Omachi Health and Welfare Office, 1058-2 Omachi, Omachi City, Nagano Prefecture 398-8602, Japan*