

原著

新型インフルエンザ発症への季節性 A 型
インフルエンザの影響：B 型インフルエンザとの比較加藤 彰 一¹⁾

要旨 2009 年シーズン当初に季節性 A 型インフルエンザ (FluA) に罹患した小児の新型インフルエンザ (AH1pdm) 発症を B 型インフルエンザ (FluB) 既罹患者の AH1pdm 発症と比較すると、オッズ比は 0.5999 (95% 信頼区間 0.4170~0.8628; $p < 0.005$) と推定され、FluA 既罹患者は FluB 既罹患者に比べて AH1pdm 発症の危険度が低いと思われた。FluA 既罹患者の AH1pdm 発症率は年齢層により異なり、6~7 歳が他の年齢層より約 2 倍も高かった。また AH1pdm 流行初期には AH1pdm 発症率は低かったが、流行後期に上昇していた。先行した FluA 罹患による交差防御免疫の可能性について考察する。

はじめに

新型インフルエンザ A/H1N1 の呼称を国立感染症研究所感染症情報センター (IDSC)¹⁾ に倣い AH1pdm とした。AH1pdm は当院で 2009 年 8 月より散発的に発生し、10 月初めから漸増、流行のピークは 10 月末~11 月末まで続き、12 月末にはいったん沈静化した。流行初期に AH1pdm 発症者の同年当初の FluA 既罹患率が少なく思われたため、近在の小児科開業医に調べていただいた結果も類似した傾向が認められた。2009 年前半に FluA に罹患したことの AH1pdm 発症に対する影響を検証した。

I. 調査対象と方法

2009 年シーズンに当医院へ発熱などの症状で来院し、迅速診断法でインフルエンザ陽性と判定

された患者のみを対象とした。FluA 罹患者数は 265 名、FluB 罹患者数は 332 名、AH1pdm 発症者数は 713 名で、延罹患者数 1,310 名であった (図 1)。バイアスを避けるため、調査対象は普段の当院受診者とした。したがって、休日当番医の際や新型インフルエンザのみの来院者、季節性・新型インフルエンザのいずれかでも他院での診断歴をもつ患者は除外した。

検討にはインフルエンザウイルス抗原定性だけではなく、ウイルス分離、PCR、あるいは HI などによる亜型の同定が必要であるが、開業医の現実では 1 人の患者から 2 度の採血あるいはウイルス同定のための検体採取は困難であり、迅速診断キットのみで行った。迅速診断法にはエスプラインインフルエンザ A & B-N、キャピリア Flu A+B を主に用いたが、キットの供給が不安定であったため、クイック EX-Flu (生研)、ポクテム

Key words : 新型インフルエンザ, 季節性 A 型インフルエンザ, B 型インフルエンザ, 発症率, オッズ比

1) 医療法人社団加藤小児科医院

[〒921-8011 金沢市入江町 1-113]

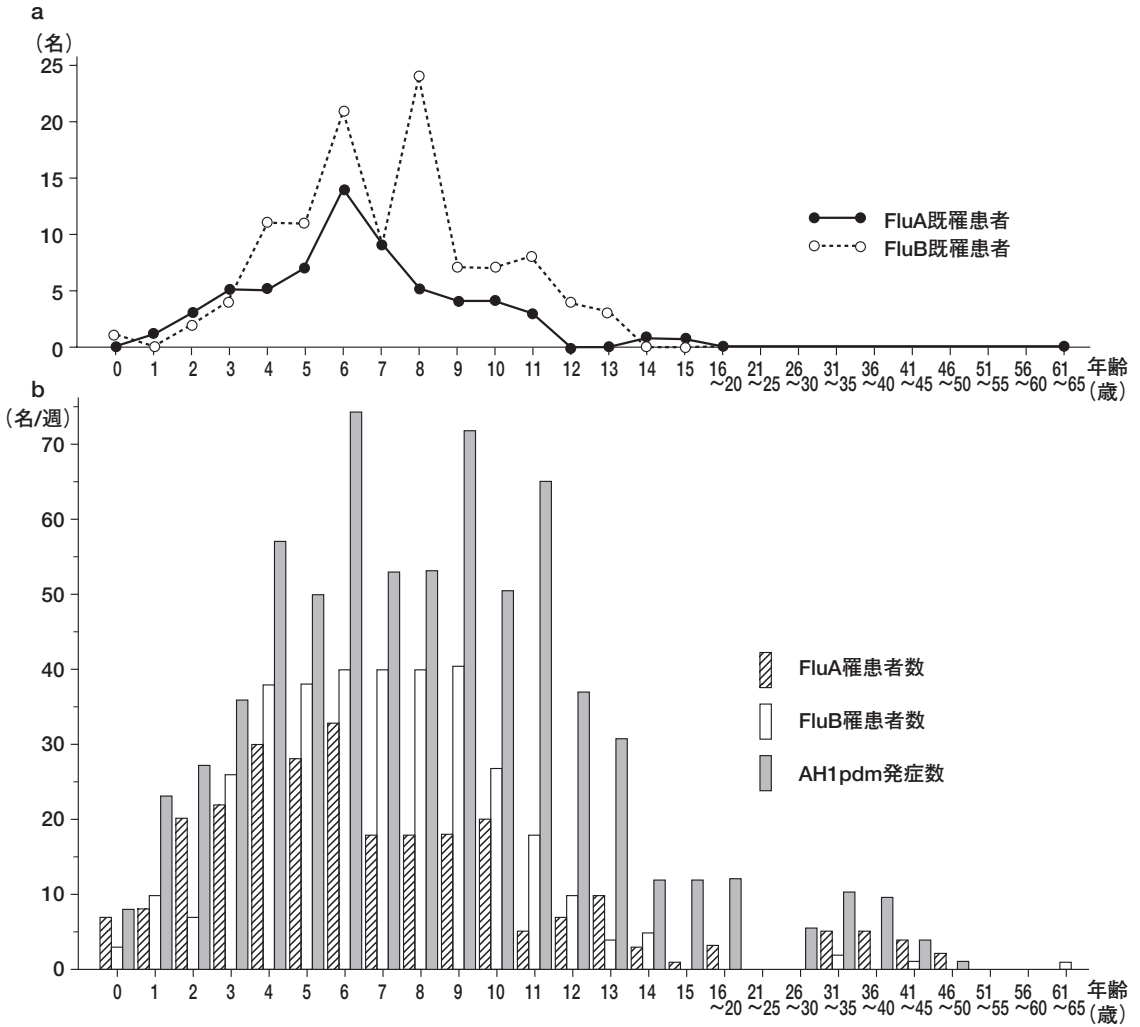


図 1 2009 年インフルエンザの型別年齢別週間発症数と FluA/B 既罹患者の AH1pdm 発症数

a : FluA/B 既罹患者の AH1pdm 発症数 b : インフルエンザ型別年齢別週間発症数

0~15 歳が全体の 95% を占めているため、16 歳以上の年齢は 5 歳ごとに区切った。50 歳以上は 65 歳の FluB 1 名のみ。FluA 既罹患者の AH1pdm 発症数は 6 歳が最も多い。

2009 年インフルエンザ発症数内訳

新型インフルエンザ (AH1pdm) : 713 名

A 型インフルエンザ (FluA) : 265 名 FluA 既罹患者の AH1pdm 発症者 : 62 名

B 型インフルエンザ (FluB) : 332 名 FluB 既罹患者の AH1pdm 発症者 : 112 名

発症数合計 1,310 名

インフルエンザ A/B, プロラスト Flu などを用いた。

統計学的解析では、AH1pdm 週間発症者の分布は *t* 検定で、罹患率発症率の分析は χ^2 検定で、そして FluA/B 既罹患者の AH1pdm 発症はオッズ比で評価した。なお、オッズ比の 95% 信頼区間は

ロジット推定し、有意水準は $p < 0.05$ とした。

II. 結 果

IDSC の集計¹⁾では AH1pdm は 2009 年 5 月に初めて国内で報告されている。当院では 8 月の第 32 週目に AH1pdm の発生をみているが、この時

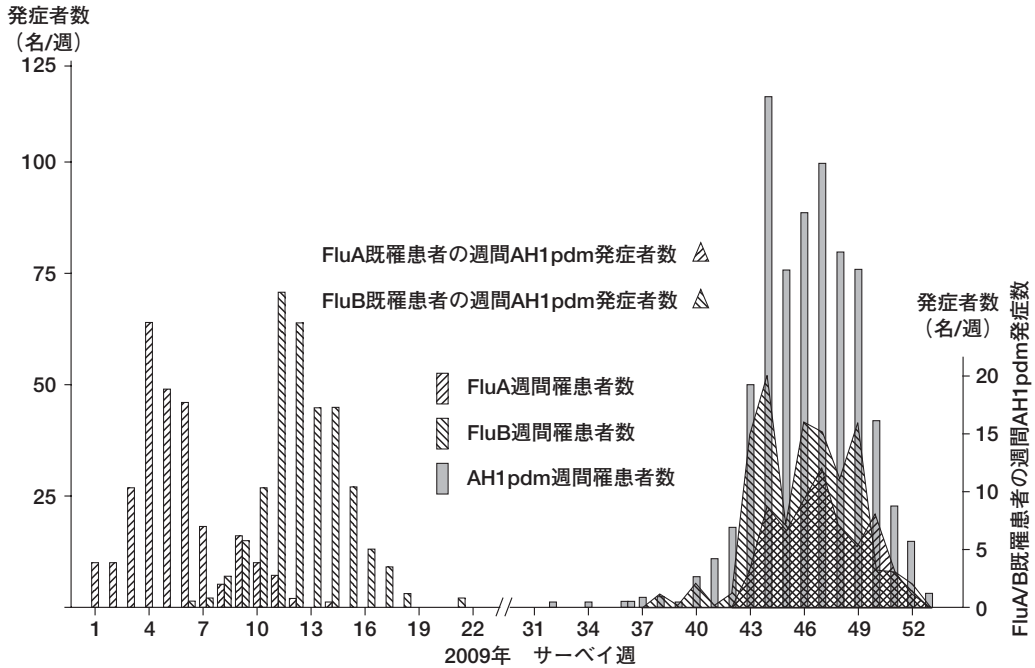


図 2 2009 年インフルエンザ週別発生状況と AH1pdm 発症者の FluA/B 既罹患率

グラフ下部の棒グラフに FluA (斜線), FluB (格子), AH1pdm (黒) 週間罹患患者数を示す。右下ヒストグラムに FluA 既罹患患者 (△) と FluB 既罹患患者 (▽) の週間 AH1pdm 発症者数を示す。右 Y 軸の FluA/B 既罹患患者の週間 AH1pdm 発症者数は左 Y 軸の FluA, FluB, AH1pdm 週間発症者数に比べて少ないので、右 Y 軸のスケールを拡大した。FluA 罹患の平均値である 4 週目と AH1pdm 発症の平均値である 47 週目との間隔は 43 週間であった。FluA 罹患の平均値である 4 週目と FluA 既罹患患者の AH1pdm 発症最頻値 12 名の 47 週目との間隔も 43 週間であった。FluA 既罹患患者の AH1pdm 発症数の平均値 47 週目は、FluB 既罹患患者の AH1pdm 発症数の平均値 46 週目より約 1 週間の遅れを認めた。

点で全国的に A 型インフルエンザの 98% が AH1pdm であったので、その後のインフルエンザ抗原 A 型陽性はすべて AH1pdm とした。初期の AH1pdm 増加は緩やかであり、FluB 既罹患患者の AH1pdm 発症はあっても FluA 既罹患患者の AH1pdm 発症はなかった。FluA 既罹患患者の AH1pdm 発症を初めて確認したのは 10 月後半の第 43 週目で AH1pdm 発生以来 36 人目であった。以降、AH1pdm 発症者は急速に増加し、12 月末にいったん沈静化した (図 2)。しかし、FluA 既罹患患者で AH1pdm 発症者は比較的少なく、2009 年末までの FluA 既罹患の AH1pdm 発症者は 62 名で、AH1pdm 全体の 1/10 以下であった。石川県の小児科医 63 名 (当院も含めて 62 医療機関) が参加しているインフルエンザ情報システム (IFLU)²⁾ のデータでは、AH1pdm 第 1 例の報告は

28 週目のハワイからの帰国者であり、当院より 4 週間も早い。以降の AH1pdm 流行のパターンは石川県感染症サーベイランスも、当院も類似していた (図 3 b)。

図 1 b に 2009 年インフルエンザの型別年齢別週間発症数を、図 1 a に FluA/B 既罹患患者の AH1pdm 発症数を示す。延罹患患者数 1,310 名のうち 15 歳以下が 94% を占め、50 歳以上は 65 歳の FluB 1 名のみであった。また、季節性インフルエンザに罹患し AH1pdm を発症した例はすべて 15 歳以下であった。FluA 既罹患患者の AH1pdm 発症者は 62 名、FluB 既罹患患者の AH1pdm 発症者は 112 名であった。AH1pdm 発症者で FluA, FluB の双方に罹患していた例は 13 名であった。FluA 既罹患患者の AH1pdm 発症者 62 名のうち、発熱 4 日目に細菌 2 次感染を疑い採血を施行した 3 名

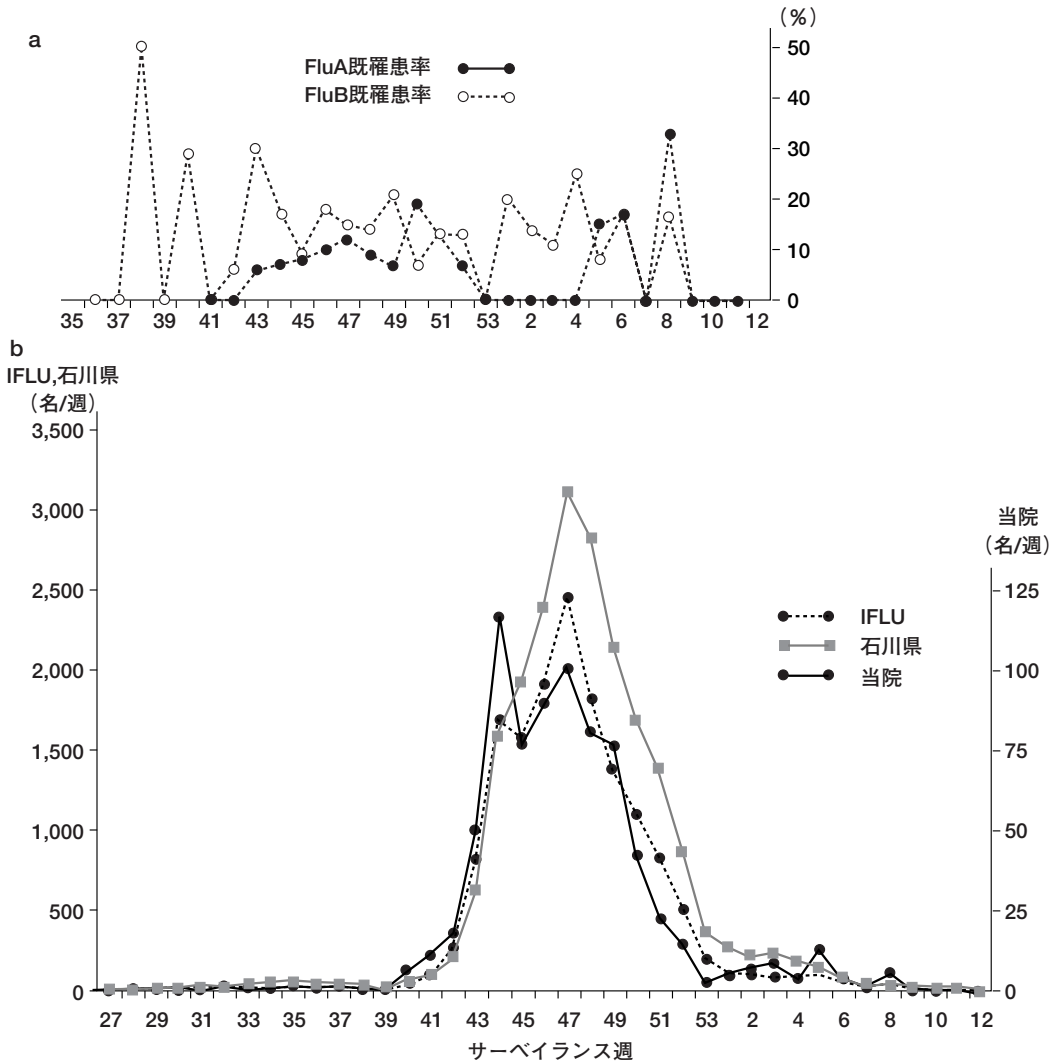


図 3 2009～2010 年 IFLU と石川県感染症サーベイランス (石川県), 当院の週別インフルエンザ報告数と AH1pdm 発症者の週間 FluA/B 既罹患率

a : AH1pdm 発症者の週間 FluA/B 既罹患率 b : IFLU と石川県, 当院の週別インフルエンザ報告数
IFLU, 県に比べて当院の報告数が少ないため, 右 Y 軸のスケールを大きくした. IFLU の報告数が石川県報告の大部分を占める. 3 者とも類似した流行パターンを示し, 平均値はいずれも 47 週目であった. a に AH1pdm 発症者の週間 FluA/B 既罹患率を示す. FluA/B 既罹患率は 53 週目に 0% となったが, 2010 年に AH1pdm 発症者のわずかの増加とともに短期間上昇し, 再び 0% となった.

以外は軽症に経過した. FluB 既罹患者の AH1pdm 発症者 112 名のうち, 採血を施行した 4 名中 1 名は胸部 X 線で浸潤影を認めたため, 後方支援病院に診療を依頼し, 7 日後に退院した.

表 1 に全年齢層の FluA 既罹患患者 265 名と FluB 既罹患患者 332 名の AH1pdm 発症を比較し

た. FluA と FluB の AH1pdm 発症のオッズ比は 0.5999 (95%信頼区間 0.4170～0.8628, $\chi^2=8.85$, $p<0.005$) と推定され, FluA 既罹患患者は FluB 既罹患患者に比べ, AH1pdm 発症の危険度が低いと思われた.

図 2 に 2009 年シーズンのインフルエンザ週別

表 1 Flu A/B 既罹患者の AH1pdm 発症

| 既罹患 Flu 型 | AH1pdm 発症者数 | AH1pdm 非発症者数 | 計 |
|--------------|----------------|-----------------|-----|
| FluA | 62 | 203 | 265 |
| FluB | 112 | 220 | 332 |

FluA と FluB の AH1pdm 発症のオッズ比は 0.5999 (95%信頼区間 0.4170~0.8628) で有意であった ($\chi^2=8.85$, $p<0.005$).

発生状況を示す。X 軸はサーベイランス週を、Y 軸は発症者数を、棒グラフに FluA, FluB, AH1pdm 週間罹患患者数を示す。AH1pdm 発症数は 40 週目より増え始め、47 週目で平均値を示した。

IFLU と石川県感染症サーベイランスのデータでも 47 週目が AH1pdm 発症の平均値であった (図 3 b)。

図 2 右下のヒストグラムに、FluA/B 既罹患者の週別 AH1pdm 発症数を右 Y 軸をスケールとして示す。FluA/B 既罹患者の週別 AH1pdm 発症数は左 Y 軸の FluA, FluB, AH1pdm 週間発症者数に比べて少ないので、見やすさのため右 Y 軸のスケールを大きくした。FluB 既罹患患者 (B 群) の AH1pdm 発症は 38 週目より始まり、44 週目が週間最頻値 20 名を示すが、FluA 既罹患患者 (A 群) の発症は 43 週目から始まり、その週間最頻値 12 名は 47 週目で B 群より 3 週間遅れている。統計学的解析では A 群と B 群は等分散を示した ($F=0.767$, $p=0.1277$)。A 群平均値は 47.016 週であり、B 群平均値 46.071 週より約 1 週間の遅れを認め ($t=2.364$, $p=0.0192$)、A 群と B 群とは異なる分布である。また、FluA 罹患の平均値である 4 週目と AH1pdm 発症の平均値である 47 週目との間隔は 43 週間であった。

図 4 a に AH1pdm 発症者の週別 FluA/B 既罹患率 (FluA/B 既罹患者の AH1pdm 発症者数/AH1pdm 発症者数) の推移を折れ線グラフで示す。43 週以降の AH1pdm 発症者の FluA 既罹患率は流行初期は低いが、後期には有意に増加していた。FluB 既罹患率は初期には高く、以降漸減し、AH1pdm 発症者の FluA/B 既罹患率はいずれも 53 週には 0%となっていた。今回の検討には入らないが、この状態は 2010 年に入っても約 1 カ月

続いた。その後、石川県での流行とほぼ同じパターンを示し、AH1pdm 発症者は少ないものの、短期間 FluA/B 既罹患率の上昇を認めた (図 3)。当院の AH1pdm 最終発症は 2010 年第 9 週であった。

表 2 に AH1pdm 発生初期の 32~53 週までを 4 期に分けて、AH1pdm 発症時期別 FluA 既罹患率 (FluA 既罹患者が AH1pdm に罹患したのは AH1pdm のどの時期に多いか) を調べた。AH1pdm 流行初期の FluA 既罹患率は低いが、後に有意に増加していた ($\chi^2=8.088$, $p=0.0442$)。

表 3 に AH1pdm 発生初期の 32~53 週までを 4 期に分けて、AH1pdm 発症時期別 FluB 既罹患率 (FluB 既罹患者が AH1pdm に罹患したのは AH1pdm のどの時期が多いか) を調べた。AH1pdm 発症時期による FluB 既罹患率に差を認めなかった。 ($\chi^2=4.728$, $p=0.1928$)。

表 4 に FluA 罹患時期を 3 期に分けて、FluA 罹患時期別 AH1pdm 発症率 (AH1pdm 発症者が FluA に罹患したのは FluA のどの時期に多いか) を調べた。AH1pdm 発症者が FluA に罹患した時期には差を認めなかった ($\chi^2=2.539$, $p=0.2810$)。

季節性インフルエンザ既罹患者の AH1pdm 発症者が局在していた 0~15 歳の年齢別の FluA/B 既罹患者の AH1pdm 発症数と発症率を較べた。0~3 歳の年齢層では FluA 既罹患者の AH1pdm 発症者数は FluB 既罹患者の AH1pdm 発症者数よりもわずかに多かったが、4 歳以上の年齢層では FluB 既罹患者の AH1pdm 発症者数が多かった (図 5)。FluA 既罹患者の AH1pdm 発症率は 1, 3, 7, 11 歳以外の年齢層で FluB 既罹患者の AH1pdm 発症率より低かった。14~15 歳の AH1pdm 発症率が高かったが、いずれも $n=1$ で信頼性は極めて低かった。0~15 歳の FluA 既罹患者の AH1pdm 平均発症率は 25.2%であるが (表 5)、6 歳 (14/33 名=42%) と 7 歳 (9/18 名=50%) では平均より高かった。11 歳 (3/5 名=60%) は症例数が少なかった (括弧内の人数データ非表示)。

結果をまとめると、

1. 2009 年インフルエンザ延罹患患者数のうち 15 歳以下が 94%を占め、FluA, FluB に罹患し AH1pdm を発症した例はすべて 15 歳以下であっ

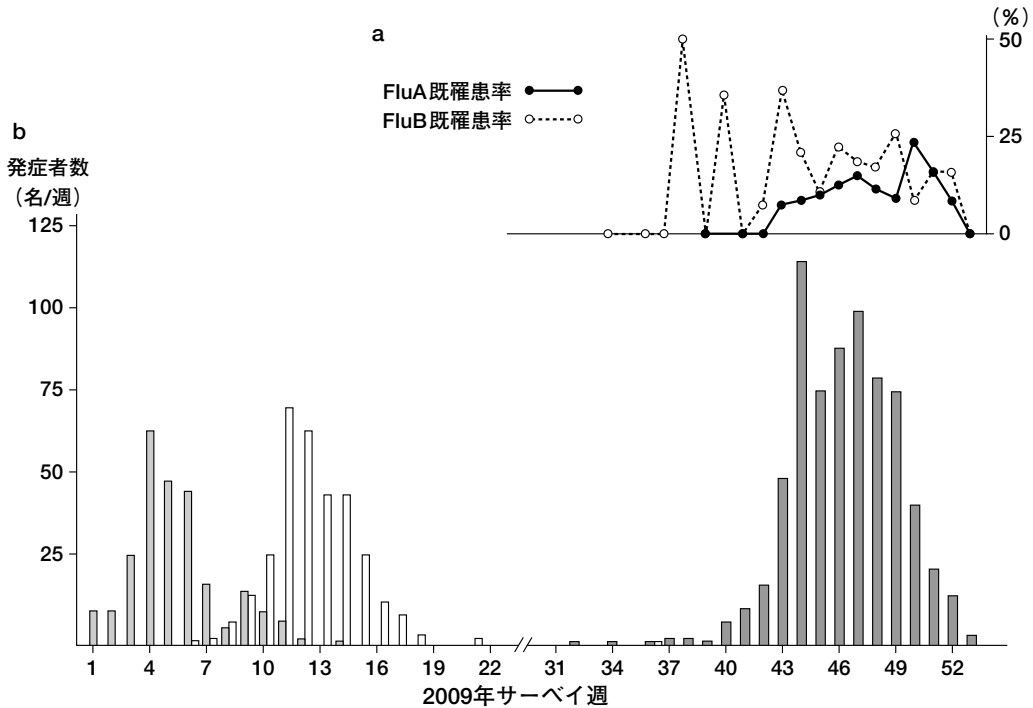


図 4 AH1pdm 発症週別 FluA/B 既罹患率の推移 (a)

AH1pdm 発症者の FluA 既罹患率は AH1pdm 流行初期は低いが、後に有意に増加していた (表 2). AH1pdm 発症者の FluB 既罹患率は AH1pdm 流行初期は高くみえるが、統計学的解析では有意差を認めなかった (表 3). いずれも 53 週目に 0% となった.

表 2 AH1pdm 発症時期別 FluA 既罹患率

| AH1pdm 発症時期区分 | 週 | AH1pdm 発症数 | AH1pdm 発症者の FluA 既罹患数 | AH1pdm 発症者の FluA 既罹患率 |
|---------------|-------|------------|-----------------------|-----------------------|
| 初期 | 32~42 | 44 | 0 | 0% |
| 中前期 | 43~46 | 330 | 26 | 8% |
| 中後期 | 47~49 | 256 | 24 | 9% |
| 後期 | 50~53 | 83 | 12 | 14% |
| 計 | | 713 | 62 | 平均 8.7% |

AH1pdm 流行初期は FluA 既罹患率が低いが、後に有意に増加していた ($\chi^2=8.088$, $p=0.0442$).

表 3 AH1pdm 発症時期別 FluB 既罹患率

| AH1pdm 発症時期区分 | 週 | AH1pdm 発症数 | AH1pdm 患者の FluB 既罹患数 | AH1pdm 患者の FluB 既罹患率 |
|---------------|-------|------------|----------------------|----------------------|
| 初期 | 32~42 | 44 | 4 | 9% |
| 中前期 | 43~46 | 330 | 58 | 18% |
| 中後期 | 47~49 | 256 | 42 | 16% |
| 後期 | 50~53 | 83 | 8 | 10% |
| 計 | | 713 | 112 | 平均 15.7% |

AH1pdm 発症時期による FluB 既罹患率に差を認めなかった ($\chi^2=4.728$, $p=0.1928$).

た.

2. FluA 罹患の平均値 4 週と、AH1pdm 発症平均値 47 週の間隔は 43 週間であり、例年のインフルエンザ発生間隔より短かった.

3. オッズ比でみる限り、FluA 既罹患患者の FluB 既罹患患者に対する AH1pdm 発症の相対危険度は有意に低かった.

4. FluA 既罹患患者の AH1pdm 発症の平均値は 47 週目で、FluB 罹患患者の AH1pdm 発症の平均値の 46 週目より 1 週間の遅れがあった.

5. AH1pdm 流行初期は FluA 既罹患患者の AH1pdm 発症は少ないが、後期に増加した. しかし、AH1pdm 発症に FluA 罹患時期による差は認めなかった.

表 4 FluA 罹患時期別 FluA 罹患者の AH1pdm 発症率

| FluA 罹患時期区分 | 週 | FluA 罹患数 | AH1pdm 発症者の FluA 既罹患数 | FluA 既罹患者の AH1pdm 罹患率 |
|-------------|------|----------|-----------------------|-----------------------|
| 初期 | 1~3 | 47 | 15 | 32% |
| 中期 | 4~7 | 177 | 37 | 21% |
| 後期 | 8~14 | 41 | 10 | 24% |
| 計 | | 265 | 62 | 平均 23.4% |

FluA 罹患時期による AH1pdm 発症率に有意差を認めなかった ($\chi^2=2.539, p=0.2810$).

6. AH1pdm 発症時期による FluB 既罹患率に差を認めなかった.

7. 症例数は 62 名で少ないが, FluA 既罹患者の AH1pdm 年齢別発症率は 6 歳児と 7 歳児では 0~15 歳の平均 AH1pdm 発症率よりかなり高かった.

III. 考 察

2009 年に当院では FluB 罹患者が FluA 罹患者よりも多かった (図 1). IDSC の集計¹⁾では FluB より FluA の報告数が多く, IFLU でも FluB より FluA の報告数が多かった. しかし, 型別報告数は

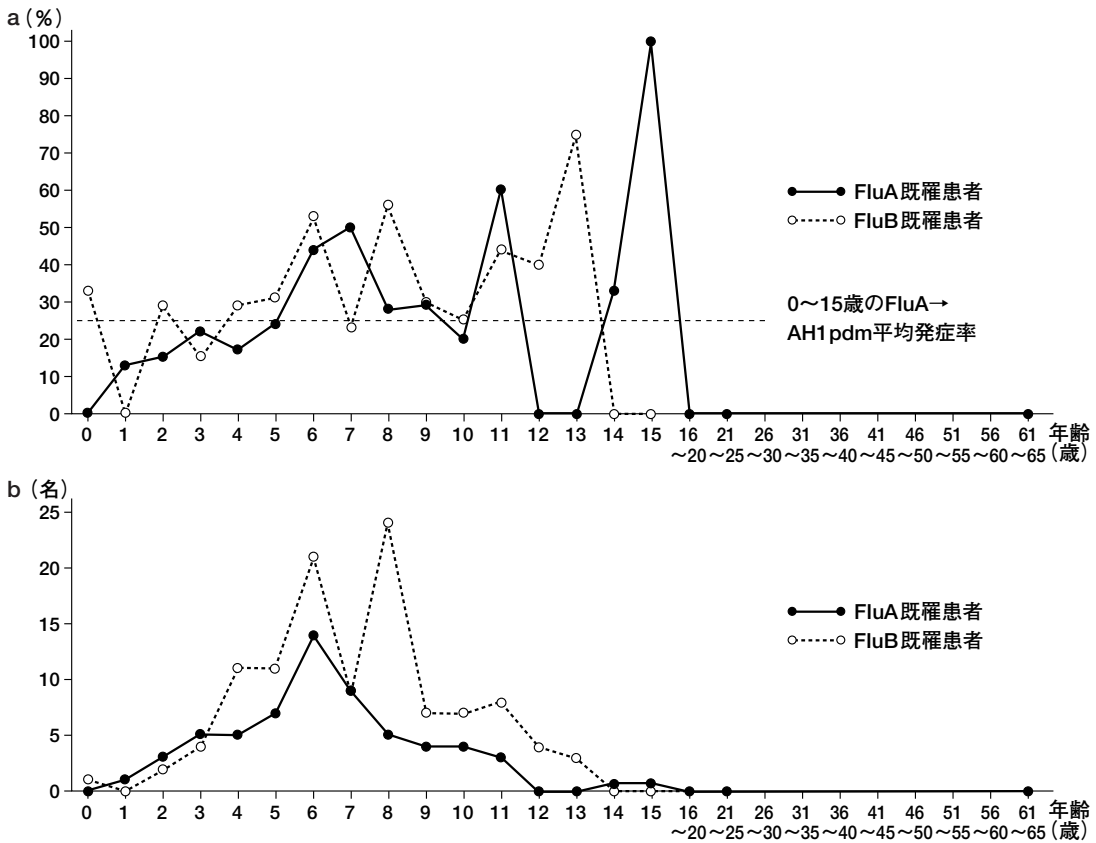


図 5 FluA/B 既罹患者の年齢別 AH1pdm 発症数と発症率

a : FluA/B 既罹患者の年齢別 AH1pdm 発症率 b : FluA/B 既罹患者の年齢別 AH1pdm 発症数

0~3 歳の年齢層では, FluA 既罹患者の AH1pdm 発症数は FluB 既罹患者の AH1pdm 発症数よりもわずかに多かったが, 4 歳以上の年齢層では少なかった. FluA 既罹患者の AH1pdm 発症率は 1, 3, 7, 11 歳児を除き, FluB 既罹患者の AH1pdm 発症率よりも低かった. 6, 7 歳児の発症率は 0~15 歳の平均 AH1pdm 発症率 25.2% よりかなり高かった. 11 歳児は高い発症率 60% を示すが, 症例数は 3 名で少なく信頼性に欠ける. 14, 15 歳児の症例数はそれぞれ 1 名でさらに信頼性に欠ける.

表 5 特定年齢層別 FluA/B/AH1pdm 罹患者数, FluA/B→AH1pdm 発症数/発症率

| | 0~2 歳 | 13~15 歳 | 13 歳以上 | 0~15 歳 | 全年齢層 |
|-----------------|-------|---------|--------|--------|--------|
| FluA 罹患者数 | 35 | 14 | 34 | 246 | 265 |
| FluA→AH1pdm 発症数 | 4 | 2 | 2 | 62 | 62 |
| FluA→AH1pdm 発症率 | 11% | 14% | 6% | 25.20% | 23% |
| FluB 罹患者数 | 20 | 9 | 13 | 328 | 332 |
| FluB→AH1pdm 発症数 | 3 | 3 | 3 | 112 | 112 |
| FluB→AH1pdm 発症率 | 15% | 33% | 23% | 34.10% | 33.70% |
| AH1pdm 発症者数 | 58 | 55 | 98 | 670 | 713 |

FluA/B→AH1pdm 発症数/発症率は FluA/B 既罹患者の AH1pdm 発症数/発症率を指す。0~2 歳の年齢層では FluA 既罹患者の AH1pdm 発症数は FluB 既罹患者よりもわずかに多かったが、13 歳以上の年齢層では FluA 既罹患者よりも FluB 既罹患者の AH1pdm 発症数がわずかに多かった。AH1pdm 発症率はそれぞれの年齢層で FluB 既罹患者が FluA 既罹患者より多かった。

報告施設により異なり、IFLU への登録数が最も多い隣市の小児科医院では、当院と同じ比率で FluB が FluA より多かった（私信）。

図 1 から FluB 罹患者の多い年齢層で、AH1pdm の発症者が多く認められた。このことが今回の検討結果に影響を及ぼしている可能性を検証するため、FluA と FluB の罹患者例数の差が少ない 0~2 歳の年齢層、あるいは 13 歳以上の年齢層においても同様に FluA 既罹患者のほうが、FluB 既罹患者に比べて AH1pdm 発症者が少なかったかどうかを検証した（図 5, 表 5）。0~2 歳の年齢層では FluA 既罹患者の AH1pdm 発症数が FluB 既罹患者よりも多かった（4 名：3 名）が、13 歳以上の年齢層では FluA 既罹患者が FluB 既罹患者より少なかった（2 名：3 名）。AH1pdm 発症率は 0~2 歳、13 歳以上の年齢層のいずれでも FluA 既罹患者のほうが、FluB 既罹患者に比べて低かった。これらの結果から FluB 既罹患者の多い年齢層で、AH1pdm の発症者が多いことが今回の検討結果に影響を及ぼしているとは考えにくかった。

インフルエンザ発症者の 94% が 15 歳以下であり、FluA に罹患し AH1pdm を発症した例はすべて 15 歳以下であったことは、当院だけの現象かもしれないが、IFLU でもインフルエンザ発症者の 92% が 15 歳以下であった。

FluA 発症の平均値は 4 週目、AH1pdm 発症平均値と同じ FluA 既罹患者の AH1pdm 発症の平均値が 47 週目であり、この間 43 週の間隔があっ

た。正木ら³⁾の「インフルエンザのシーズン別、月別発生状況（2000~2005 年）」ではインフルエンザ発生年の年ごとの間隔はおよそ 1 年で、発生平均値のズレは最大限 1.5 カ月（7 週間）であった。FluA 罹患の平均値と AH1pdm 発症平均値の間隔が約 43 週と明らかに短かったことが例年と異なるが、この間隔の違いは当院だけではなく全国的に同様と思われる、2009 年が特別な年であったことを示している。

図 2 右下のヒストグラムで FluA と FluB 既罹患者の AH1pdm 発症数の分布が異なり、統計学的解析では FluB 既罹患者よりも FluA 既罹患者の発症の分布に 1 週間の遅れがあった。分布の 1 週間の違いは FluA 既罹患と FluB 既罹患の AH1pdm 発症時期に対する影響の違いを意味するのかもしれない。

AH1pdm 発症者の週別 FluA 既罹患率が流行初期は低い、後期には有意に増加し、FluB 既罹患率とともにいずれも 53 週には 0% となり（図 4 a）、2010 年初めに AH1pdm 発症者は少ないものの、短期間 FluA/B 既罹患率の上昇を認めたこと（図 3 a）をどのように解釈するべきであろうか？

FluA に罹患したことの AH1pdm の発症への影響を調べるためのコントロールを決めることは難しい。厳密な前向きコホート研究ならば FluA 非既罹患者の AH1pdm 発症率がコントロールと考えられるが、不特定の小児が来院する開業医に前向きコホート研究は一般的には不可能と考えた。

FluA 既罹患の AH1pdm 発症を FluB 既罹患者

の AH1pdm 発症と比較したのは、FluA と FluB とはウイルス内部蛋白 (NP と M1) とエンペロープの抗原性が異なるため^{4~6)}、他に関与する因子がなければ AH1pdm 発症の危険度は FluA 既罹患者も FluB 既罹患者も同じであると考えたからである。オッズ比を用いて検討したところ、FluB 既罹患者に対する FluA 既罹患者の AH1pdm 発症の相対危険度は有意に低く (OR=0.5999, 95%CI 0.4170~0.8628), 何らかの免疫応答の存在が示唆された。

症例数が 62 名で少ないが、0~15 歳の FluA 既罹患者の AH1pdm 発症率は年齢によってかなりの相違が認められた (図 5, 表 5)。年齢別にみると、6 歳児と 7 歳児では 0~15 歳の平均 AH1pdm 発症率 25.2% より大きく、それぞれ 44%, 50% であった。過去に、より多くがインフルエンザに罹患したと思われる 6~7 歳児が、インフルエンザ罹患歴がより少ないと推測される 5 歳児以下よりも高い AH1pdm 発症率に達していたのは意外であった。

先行した FluA に罹患したことが AH1pdm 発症の危険度を低下させたと推測される免疫応答には次の 2 つが考えられる。

1) A/H1N1 亜型内のヘマグルチニン (HA) あるいはノイラミニダーゼ (NA) に対する交差反応抗体の存在。

2) ウイルス内部蛋白, あるいは HA や NA の抗原決定基に対する細胞性免疫の存在。

交差反応抗体については Hancock^{7,8)}らは保存血の AH1pdm に対する交差反応抗体を赤血球凝集阻止法 (HI) とマイクロ中和抗体法 (MN) を用いて調べた。生後 9 カ月~9 歳児 124 名には AH1pdm に対する既存の交差反応抗体は検出されず、季節性不活化 3 価ワクチン (TIV) 接種後も成人にはわずかな HI の上昇が認められたが、4 倍かそれ以上の seroconversion は 55 名の生後 9 カ月~9 歳の全員に認められなかった。1950 年以前の生まれでは交差反応抗体保有率は 34% と高くなり、さらにサンプル数は少ないが 1910~1929 年生まれ 11 名全員が 80 倍以上の既存抗体価を保有し、幾何平均抗体価のピークは 1920 年台にあった。Hancock らは結論として 1918 年

あるいはそれに類似した A/H1N1 ウイルスの感染は AH1pdm に対する交差反応抗体を誘導するが、小児には交差反応抗体はほとんど認められなかったと述べている。

一方、Labrosse ら⁹⁾は高感度 pseudovirus neutralization (PN) assay を用いて AH1pdm 罹患歴のない平均年齢 44 歳 (20~90 歳) の被験者 107 名の多数から AH1pdm に対する高い中和抗体価を検出した。さらに、前年 TIV 接種者に非接種者と比較して、FluA と AH1pdm の両者に対する有意に高い中和抗体価を測定した。データが Hancock らの報告と矛盾する理由として、Labrosse らは PN assay と標準 MN/HI assay の感度の違いをあげている。季節性インフルエンザの先行感染だけではなく、TIV 接種者に AH1pdm に対する中和抗体を高率に測定したことを報告した論文であるが、小児のデータがないのが残念である。

A 型インフルエンザウイルスに対する既存抗体は HA と NA の頻繁な抗原変異により、同じ亜型であっても Hancock らの報告のように交差反応しないことが多い。しかし、ウイルス内部蛋白は亜型が異なっても 90% 以上保存されており、内部蛋白の抗原決定基 (MHC クラス I 拘束性エピトープ) に対する細胞障害性 T リンパ球 (CTL) が、異なる亜型間の交差防御免疫に寄与するといわれている^{10~13)}。また、Groot ら⁶⁾、Xing¹⁴⁾らは AH1pdm と FluA の HA に少量含まれる MHC クラス I およびクラス II 拘束性エピトープが交差免疫を誘導する可能性についても言及している。

多くの報告から季節性インフルエンザが AH1pdm に対する交差免疫を誘導することは示唆されているが、今回の観察からは交差免疫存在の可能性を推測できるにすぎない。

おわりに

今回の検証では FluA の亜型同定はできなかった。それでも FluA 既罹患者の FluB 既罹患者に対する AH1pdm 発症の相対危険度は有意に低かった結果には影響はないと考える。結果のまとめ 4~7 は亜型同定の結果によって変わる可能性があり、小児科でのさらに詳しい検討を行った報告を検索したい。

2009年のAH1pdmに対するホストの免疫記憶が2010～2011年に流行するかもしれないA型インフルエンザにどのように影響を及ぼすか見守りたいと考える。

謝辞：データの解析および考察方向をご指導いただいた金沢大学医学部小児科・谷内江昭宏教授ならびに文献検索にご尽力くださった小児科学教室、統計学的解析とご指導をいただいた金沢大学医学部衛生学教室・谷井秀治准教授、地域での流行を調べるためにデータをいただいたIFLUの皆様へ感謝いたします。

本論文の要旨は第299回日本小児科学会北陸地方会（2010年6月、福井県）で発表した。

文 献

- 1) 月別ウイルス検出状況，2008年11月～2010年04月 (<https://hasseidoko.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data61j.pdf>)
- 2) 中村英夫，他：オンラインデータベースを利用したインフルエンザサーベイランス，*外来小児科* 6：458，2003
- 3) 正木明夫，他：当医院における最近5シーズンのインフルエンザ発生状況，*小児感染免疫* 18：3-17，2006
- 4) 畠山修司：B型インフルエンザウイルスと抗インフルエンザ薬，*インフルエンザ* 6：21-27，2008
- 5) 本郷政治：インフルエンザウイルスの感染と免疫，*臨床と研究* 81：1904-1909，2004
- 6) Groot AS, et al：Immunoinformatic comparison of T-cell epitopes contained in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus with epitopes in 2008-2009 conventional influenza vaccine. *Vaccine* 27：5740-5747，2009
- 7) Hancock K, et al：Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *NEJM* 361：1945-1952，2009
- 8) Katz J, et al：Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Weekly* 58 (19)：521-524，2009
- 9) Labrosse B, et al：Detection of extensive cross-neutralization between pandemic and seasonal A/H1N1 influenza viruses using a pseudotype neutralization assay. *PLoS One* 5 (6)：e11036，2010
- 10) Burleson GR, et al：The cytotoxic T lymphocyte assay for evaluating cell-mediated immune function. *Methods Mol Biol* 598：195-205，2010
- 11) Gianfrani C, et al：Human memory CTL response specific for influenza A virus is broad and multispecific. *Hum Immunol* 6：438-452，2000
- 12) Kreijtz JH, et al：Primary influenza A virus infection induces cross-protective immunity against a lethal infection with a heterosubtypic virus strain in mice. *Vaccine* 25：612-620，2007
- 13) Lee LYH, et al：Memory T cells established by seasonal human influenza A infection cross-react with avian influenza A (H5N1) in healthy individuals. *J Clin Invest* 118：3478-3489，2008
- 14) Xing Z, et al：Preexisting Immunity to Pandemic (H1N1) 2009. *Emerging Infectious Diseases* 15 (11)，2009 (www.cdc.gov/eid)

The effect of prior contraction of seasonal influenza A in comparison to influenza B on immunity to 2009 A/H1N1

Shouichi KATOH

Katoh Pediatrics

The outbreak of the new strain 2009 A/H1N1 influenza virus in children who had contracted seasonal influenza A was compared with that of children who had contracted influenza B, with a relative risk (OR=0.5999; 95% CI: 0.4170-0.8628; $p < 0.005$). There was age difference in rates of contraction during the 2009 A/H1N1 influenza outbreak with higher rate observed among children between the ages of 6 and 7 who had contracted influenza A. Additionally, it was noted that the outbreak rate in patients who had contracted seasonal influ-

enza A was low in the early epidemic stage of this new strain and rose in the later stage. This study considers the possibility of cross-protective immunity induced by prior infection with seasonal influenza A.

(受付：2010年5月21日，受理：2010年10月4日)

* * *