インフルエンザの血清疫学的研究

第　1　編

抗体保有状況の年次変動と感染履歴の推定について

岡山大学医学部公衆衛生学教室（指導：緒方正名教授）

平　松　宗　成

（昭和53年8月31日受稿）

緒　言

住民のインフルエンザウイルスに対する抗体保有状況を把握することはその流行対策上重要なことと考えられる．インフルエンザの疫学の領域の内で抗原原罪説についてはDavenportら[1,2]の報告がある．筆者はこの点に注目して，1972年から1974年までの3カ年連続採血者の血清について，4株のAホンコン型ウイルスおよび5株のB型ウイルスに対する赤血球凝集抑制（以下HIと略）抗体価を測定し，過去におけるウイルスの侵潜状況の検索を行った．更に年度別の抗体保有状況を比較して罹患者および罹患率を推定した．以下その成績を報告する．

実験材料並びに実験方法

1）血清

被検血清は倉敷市内某病院の入院患者63名の1972年から1974年までの，毎年6～7月に採血されたものである．患者の入院経歴は3カ年以上で，居住歴調査ではほとんどが岡山県に限定していた．年令は22才から88才（1974年採血時の年令）で，インフルエンザワクチンの接種は1971年以頃受けていないことが確認されている．

2）抗原

AホンコンA型ウイルスとしてA/東京/1/72,A/熊本/1/72，A/東京/6/73およびA/岡山/3/74株を，B型ウイルスとしてB/Lee/40，B/東京/7/66，B/大阪/2/70，B/群馬/1/73およびB/岐阜/2/73株を抗原とした．A/東京/6/73株とよく似た抗原性を示すA/岡山/3/74，B/Lee/40およびB/東京/7/66株以外の6株はいずれも1972年以頃のワクチン株として使用されている．

3）HI試験

被検血清は常法に従いreceptor destroying emzymeで処理し，マイクロ法によるHI試験を行った[3]．B/Lee/40およびB/東京/7/66株に対しては1972年の血清のみ，他の7株に対しては3カ年の血清についてHI抗体価を測定した．

実験成績

1）Aホンコン型ウイルスに対する抗体保有状況と推定罹患率

A．過去3カ年の抗体保有状況とその変動

3カ年の血清のA/東京/1/72，A/熊本/1/72，A/東京/6/73およびA/岡山/3/74株に対するHI抗体価を〔図1〕に示した．1974年の価は前年と比較して変動のあった場合のみを×印で示してある．この内，前年に比し4倍以上の抗体上昇をもって罹患者と推定した．その成績は〔表1〕の如くである．

1973年初冬にはA/東京/1/72株に類似したウイルスが全国的に流行した[4]が，同株に対する1972年（流行前）の陰性者は21名（33.3%）で，1：64倍以上の抗体保有者は29名（46.3%）であった．他の3株に対する抗体保有者は低率で，そのレベルも低かった．1972年から1973年の間の有意上昇者はA/東京/1/72株で3名，A/熊本/1/72およびA/東京/6/73株で各1名ずつ，都合4名(6.3%)が確認されたにすぎなかった．

1974年初冬にはA/東京/1/72株とはかなり抗原構造に差異のみられるA/東京/6/73株に類似したウイルスが全国的に流行した[5]．同株に対する1973年（流行前）の陰性者は54名（85.7%）と多くを占め，陽

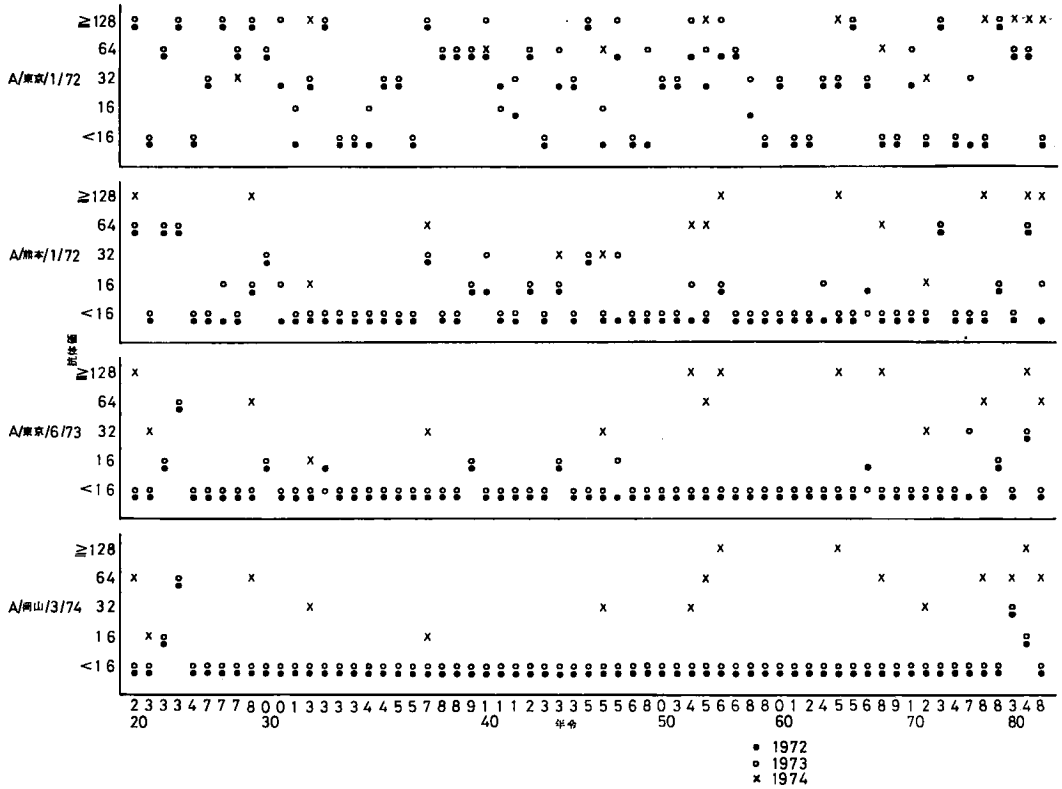

図1　Aホンコン型ライルスに対する1972年から1974年の年令別抗体分布

性者の抗体レベルも低く，わずか3名が1：32倍以上の抗体保有者であった．A/岡山/3/74株に対する抗体保有者は更に低率且つ低レベルであった．1973年から1974年の間の有意上昇者はA/東京/6/73株で14名（22.2%），A/岡山/3/74株で13名（20.6%）に認められ，また連続変異の範中内でみられる共上り現象もA/東京/1/72株に7名（11.1%），A/熊本/1/72株に9名（14.3%）で認められた．

B．年令階層別抗原別抗体保有状況

Aホンコン型ウイルス4株に対する抗体保有状況は年令階層別には特に差異は認められなかった．抗原別ではA/東京/1/72株に対する抗体保有率およびそのレベルが他の3株に対するそれと比較してかなり高かった．1974年の抗体保有者はA/東京/1/72株以外の3株ではいずれも50%以下で，1：32倍以上の者もA/熊本/1/72株で20名（31.7%），A/東京/6/73株で16名（25.4%），A/岡山/3/74株で15名（23.8%）と低率であるため，この被検者の集団は今後流行するであろうAホンコン型ウイルスの流行を阻止するのには不充分な抗体保有状況と考えられた．

表1　前年比4倍以上のHI抗体上昇者

抗　原	1973年 / 1972年	1974年 / 1973年
A/東京/1/72	3 (4.8)	7 (11.1)
A/熊本/1/72	1 (1.6)	9 (14.3)
A/東京/6/73	1 (1.6)	14 (22.2)
A/岡山/3/74	0	13 (20.6)

(　)：%

2）B型ウイルスに対する抗体保有状況と推定罹患率

A．過去3カ年の抗体保有状況とその変動

3カ年の血清のB/大阪/2/70，B/群馬/1/73およびB/岐阜/2/73株に対するHI抗体価並びに1972年の血清のB/Lee/40およびB/東京/7/66株に対するHI価を〔図2〕に示した．1974年の価は前年と変動したもののみを×印で示してある．

1972年から1973年の間の有意上昇者はB/大阪/2

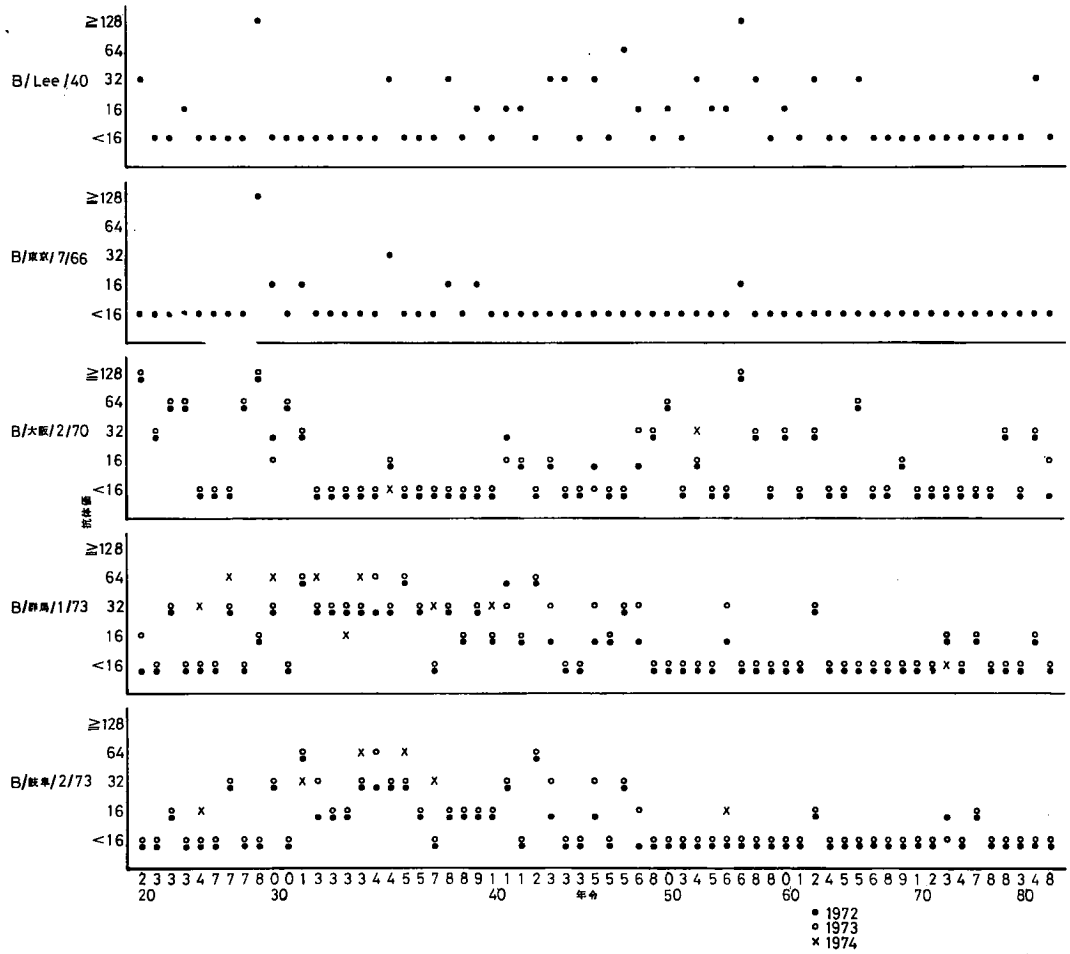

図2 B型ウイルスに対する1972年から1974年の年令別抗体分布

/70, B/群馬/1/73およびB/岐阜/2/73株で調べた限りでは1名も認められなかった.

1973年から1974年の間には，従来のB型ウイルスとはその抗原性において大きく変異した，いわゆるB/ホンコン/72型ウイルス[6]の大規模流行があった[5]. 1973年（流行前）のB/ホンコン/72型株に対する抗体保有状況は，陰性者がB/群馬/1/73株で32名（50.8%），B/岐阜/2/73株で39名（61.9%）と半数以上で，また1：64倍以上の抗体保有者もそれぞれ4名（6.3%），3名（4.8%）と低率であった．しかし有意上昇者は群馬株で2名，岐阜株で1名に認められたにすぎなかった.

B．年令階層別抗原別抗体保有状況

B/Lee/40株に対する抗体保有者は33才以下と66才以上の年令層では少数であるのに対し，34才から65才の間では半数以上を占めている．この年令階層による抗体保有状況の差異を抗原原罪説[1,2]に基づいて解析すれば，約34年前に岡山県下でもB/Lee/40株に類似したウイルスの流行したことが示唆され，同株の分離時期とよく一致している.

B/東京/7/66株は1966年に関東方面で流行したウイルスであるが，同株に対する抗体保有者は7名（11.1%）と少数で，岡山県下への侵潜度は低かったものと考えられる.

1972年の血清のB/大阪/2/70株とB/ホンコン/72型ウイルス株（B/群馬/1/73およびB/岐阜/2/73株）に対する抗体保有状況をみると，年令階層別に著しい相違がみられる．すなわち，20才代と50～60才代ではB/ホンコン/72型株よりもB/大阪/2/70株の抗体保有率およびそのレベルが高く，30～40才

代では逆にB/大阪/2/70株よりもB/ホンコン/72型株のそれが高い．この両株に対する抗体保有状況の年令階層別差異を抗原原罪説[1,2]に基づいて解析すると，岡山県下において約30年前にB/ホンコン/72型ウイルスの流行したことおよび約50年前にB/大阪/2/70株に類似したウイルスの流行したことが推定された．この事実は筆者の知る限りでは現在まで報告をみない．年令階層別の抗体保有状況から推定された岡山県下での過去における流行ウイルスは〔図3〕の如くである．

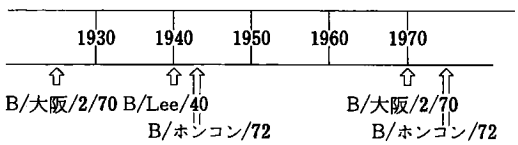

図3 岡山県下でのB型ウイルスの過去における流行推定図

考 察

年度別の抗体保有状況と感染との関係についてみると以下の如くである．全国統計によれば1973年初冬にはA/東京/1/72株に類似したウイルスの流行があり[4]この病院の患者も同ウイルスに暴露されたものと考えられる．しかるに数%しか有意上昇をみなかったことは流行前の1：64倍以上の抗体保有者が46.3%でherd immunit（集団としての流行阻止）が成立したことを意味するものである．この保有率は集団の70%程度が1：64倍以上の抗体を保有すればherd immunityが成立するであろうという園口ら[7]および福見ら[8]の報告よりもかなり低率であった．

1974年初冬にはA/東京/6/73株に類似したウイルスの全国的流行があり[5]この病院でも同株およびA/岡山/3/74株で20数%の罹患が推定された．これは流行ウイルスに対する流行前の陰性者が多く（A/東京/6/73株で85.7%）を占め，陽性者の抗体レベルも低かったためである．この成績は低率且つ低レベルの抗体保有状況下の集団での流行規模を推定する上で役立つものと考えられる．

一方B型ウイルスについては，1973年から1974年の間にB/ホンコン/72型ウイルス[6]が全国的に大流行した[5]この病院の患者も同ウイルスに暴露されたと考えられるが推定罹患者はわずかに2名であった．流行前の同型ウイルス株に対する陰性者は50%以上で，1：64倍以上の抗体保有者もわずか数%でherd immunityが可能であったことはこれまでの知見からは理解しがたい．最近武内[9]はB/ホンコン/72型ウイルス流行時の血清疫学的研究で，同ウイルスに対する流行前の陰性者の内，B/東京/7/66およびB/神奈川/1/73株に対する抗体が一定レベル以上の者は感染を免がれ，低レベルの者は感染したという興味ある報告をしている．この点に関しては今後研究の予定である．

年令階層別抗原別の抗体保有状況から，岡山県下での過去における流行ウイルスを抗原原罪説[1,2]に基づいて推定すると以下の如くである．抗原原罪説とは人の血清中には後から感染したウイルスとは無関係に，初感染ウイルスに対する抗体が常に優位に産生されているという知見から提唱されたものである．B/Lee/40株に対する抗体保有者は34才から65才までの半数以上にみられ，その前後の年令層では少数であったことより，同株の分離された1940年頃，岡山県下でも同株類似ウイルスの流行したことが推定された．またB/大阪/2/70株とB/ホンコン/72型株に対しては，20才代および50～60才代と30～40才代との間に著しい抗体保有状況の差異が認められたことより，岡山県下では約30年前にB/ホンコン/72型ウイルスの，約50年前にB/大阪/2/70株類似ウイルスの流行したことが推定された．この発見はB型ウイルスの場合でもA型ウイルスについて提唱されている抗原は循環する[10]という可能性を強く示唆するもので，今後のB型ウイルスの流行対策上重要な知見と考えられる．

結 論

3カ年連続採血者63名の血清について，4株のAホンコン型ウイルスと5株のB型ウイルスに対するHI抗体価を測定し，岡山県下での過去におけるウイルスの侵潜状況，流行前後のHI抗体価の比較による罹患者の推定および推定罹患率と流行前の抗体保有状況について検討を行った．

1）A/東京/1/72株類似ウイルスの流行時には，同株に対する陰性者は33.3%，1：64倍以上の抗体保有者は46.3%であったが，herd immunityが成立した．

2）A/東京/6/73株類似ウイルスの流行時には，同株に対する陰性者は85.7%と多くを占め，1：64倍以上の抗体保有者もわずか数%であったため，20数

%の罹患が推定された.

3) B/ホンコン/72型ウイルスの流行時には，同型ウイルス株に対する陰性者は50%以上で，1：64倍以上の抗体保有者もわずか数%であったにもかかわらずherd immunityが成立した.

4) 年令階層別の抗体保有状況の差異から，岡山県下でもB/Lee/40株類似ウイルスが約34年前に流行したことおよび約30年前にB/ホンコン/72型ウイルスの，約50年前にB/大阪/2/70株類似ウイルスの流行したことが推定された.

稿を終るに臨み，終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った緒方正名教授に深甚の謝意を表します.

文　献

1) Davenport F. M., Hennessy A. V., and Francis T. J.: J. Exp. Med., **98**, 641-656, 1953.
2) Davenport F. M., and Hennessy A. V.: J. Exp. Med., **106**, 835-850, 1957.
3) 国立予防衛生研究所学友会編：ウイルス実験学総編，丸善，p. 219-225, 1973.
4) 福見秀雄，武内安恵，石田正年，中山幹男，根路銘国昭，斉藤利憲：インフルエンザワクチン研究会第12回討論会記録，細菌製剤協会，p. 67-73, 1974.
5) 福見秀雄：インフルエンザワクチン研究会第13回討論会記録，細菌製剤協会，p. 97-106, 1975.
6) Schild G. C., Pereira M. S., Chakraverty P., Coleman M. T., Dowdle W. R., and Chang W. K.: British Medical Journal, **20**, 127-131, 1973.
7) 園田忠男，服部敏，伊東義仁，時岡正十郎，杉原俊明，藤岡博，平準哉，大橋常安，油田愷生，鵜飼恒，永友勇夫，高野敏雄，清水利雄：日本医事新報，**2383**, 7-14, 1969.
8) 福見秀雄，熊谷富士雄，園口忠男，武内安恵：香港かぜ―その流行の記録―，日本公衆衛生協会，p. 158-162, 1971.
9) 武内安恵：新薬と治療，**213**, 23-25, 1977.
10) Kilbourne E. D.: The influenza viruses and influenza, Academic press, p. 515-517, 1975.

Serologic epidemiological studies on influenza Part 1. Annual variation of HI level against various kinds of influenza antigen in the serum of inhabitants and estimation of past history of infection

Muneshige HIRAMATSU

Department of Public Health, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Masana Ogata)

The hemagglutination inhibition (HI) test was conducted with serial sera of 63 persons, collected annually in 1972, 1973 and 1974, using 4 strains of A Hong Kong and 5 strains of influenza B virus as antigen. It was proved that the incidence of influenza A was reduced by means of lower positive rates (of titers 64 or over) of HI titers than prior observation before epidemic. The fact that the incidence of influenza B was reduced is proved by the more lower positive rates. From the result that HI titers against B/Osaka/2/70 strain and B/Hong Kong/72 viruses differed according to age distribution, it is suggested that B/Osaka/2/70 strain must have been prevalent about 50 years ago and B/Hong Kong/72 viruses have been about 30 years ago.