

福岡市民の各種ウイルス抗体保有状況調査

2. インフルエンザ

梶原 一人¹・香月 隆延¹

宮基 良子¹・堤 康英²

前田 義章²

Serological Survey for Virus Antibodies of the Fukuoka citizens.

2. Influenza

Kazuto KAJIWARA, Takanobu KATSUKI
Yosiko MIYAMOTO, Yasuhide TSUTSUMI
Yoshiaki MAEDA

平成5年度に福岡市民605件の血清を用いて、インフルエンザに対する抗体調査を実施した結果、以下の結果を得た。

- (1) 年齢群別の抗体保有状況では使用した6株全てについて、今回調査した年齢群では最も若い16～19才群が最も高い抗体保有率を示し、以後加齢とともに低下する傾向が見られた。
- (2) A・H1型は、A/山形/32/89、A/福岡/C-17/89とも比較的高い保有率で全年齢層で32%以上の保有率を示し、変異株の出現さえなければA・H1型の大流行はおこり得ないと思われた。
- (3) A・H3型は、ワクチン株のA/北九州/159/93に対しては保有率が極端に低く、最高でも16～19才群の43.8%で、このタイプのA・H3型の流行が懸念された。当市分離株のA/福岡/C-6/93に対しては、保有率の平均が56.7%と6株中最も高く、当市における4年連続のA・H3型の流行が反映されていた。
- (4) B型は、B/バンコク/163/90、B/福岡/C-1/93両株の差が比較的少なかった。B型に対しては若年層と老壮年層との保有率の差が顕著で、B型に対しては老壮年は免疫度が低いことが判明した。
- (5) 福岡市の平成5年度におけるインフルエンザ様疾患の流行は、全国的な傾向と同様に極めて小規模で、集団発生はなかったが、散発事例からはA・H3型とB型が分離され、流行前に本調査をもとに予測した流行予測と一致していた。

Key Words : インフルエンザ Influenza, A・H1N1型インフルエンザ A・H1N1 Influenza viruses, A・H3N2型インフルエンザ A・H3N2 Influenza viruses, B型インフルエンザ B Influenza viruses, 住民抗体調査 Serological survey, 血球凝集抑制抗体価 HI titer, 福岡市 Fukuoka City

I はじめに

主に冬期に多発するインフルエンザの病原体であるイ

ンフルエンザウイルスは、A、B、Cの3型が知られ、ヒトのみならずウマ、ブタ等のは乳類やアヒル等の鳥類にも感染し、ウイルスの性状や伝播の様式解明、ワクチンの開発等基礎的な研究は早くからなされているが、他の急性ウイルス疾患と異なり未だに毎年大小の流行がみられている^{1,2)}。すでにワクチンが開発されているにも

1. 福岡市衛生試験所 微生物課
2. 福岡県赤十字血液センター

かわらず、世界各地で新しい流行が発生し問題になっている理由は、このウイルスが頻繁に抗原変異を起こし、効果的なワクチンが開発しづらいためである³⁾。

インフルエンザウイルスの抗原変異には、大きく2つの様式がある。1つは、インフルエンザウイルスの表面の粒子を構成するタンパク質であるHA (hemagglutinin) と、NA (neuraminidase) をコードする遺伝子が、他の株のものと交換されることによって大きな変化を示す不連続変異 (antigenic shift) で、10 数年のサイクルで起こっている。他は、遺伝子を交換せず、同じ遺伝子上の塩基の置換による小さい変異が連続的に起こるもので、連続変異 (antigenic drift) と呼ばれ毎年のように起こっている⁴⁾。

このため世界各地の衛生研究所等が、毎年の流行よりインフルエンザウイルスを分離し、国単位で1カ所に集めた後、抗原分析を実施し次時の流行を予測してワクチン株を決定、製造することにより流行を最小限に食い止めるという努力が続けられている。

しかし、インフルエンザワクチンは発育鶏卵の羊尿膜液で作られたワクチンであることから、アレルギー等の副反応が避けられず、ワクチン接種事故の出現、またその補償問題等からここ数年接種率が激減し、平成6年度からはついに任意接種に切り替えられた⁵⁾。

一方ウイルス分離とは別に、抗原性の変化する様々なインフルエンザウイルス株を用いて住民の抗体保有状況を調査し、その免疫度から次期流行を予測することも重要な調査となる。昭和47年(1972年)より開始された厚生省伝染病流行予測事業の中で、インフルエンザも調査対象の1つとしてあげられ、20年間で貴重な成果を

あげている⁶⁾。

日本国内におけるインフルエンザの流行は表1のようになっている⁷⁾、以前はA・H1, A・H3, Bの3型が定期的に流行を繰り返すパターンが多かったが、近年は毎年複数の型が流行することが常となっている。福岡市においても、表1のようにおおむね全国と同様の流行形態であったが、近年は複数型の流行がみられ、特にA・H3型については4年連続の流行となっている⁸⁾。

このような状況下、福岡市では市独自に衛生試験所の調査研究事業として「福岡市民の各種ウイルス抗体保有状況調査」を平成4年度より開始し、その1項目としてインフルエンザに対する住民の抗体調査を実施している⁹⁾。今年(1993年)は2年目を迎え、対象年齢、調査件数、使用株等を変更し、より信頼性のあるデータ作りに努めた。以下その結果を報告する。

II 材料および方法

(1) 検査材料

1993年7月に、日本予防医学協会の協力により市内A社の健康診断時に、残血清を本調査に使用することに同意が得られた89検体、および同年9月の採血され福岡県赤十字血液センターより共同研究として提供を受けた675検体のうち、年齢群を考慮して無作為に選抜した516検体の、計605検体を調査に用いた。

性別ごとの調査数については、A社は男性53名、女性36名、赤十字血液センターでは男性191名、女性325名で、合計男性244名、女性361名であった。

年齢は、最年少の16才から最年長の69才間に分布し、

表1 過去15年の集団発生におけるインフルエンザウイルスの流行

流行年	日本における流行型	福岡市における流行型	福岡市における患者数(名)
1979/1980	A・H1, A・H3	A・H1, A・H3	23,235
1980/1981	A・H1, A・H3, B	A・H1, (B) #1	4,745
1981/1982	B	B	4,215
1982/1983	A・H3	A・H3	1,103
1983/1984	A・H1	A・H1	1,321
1984/1985	B	B	1,801
1985/1986	A・H3	A・H3	4,874
1986/1987	A・H1	A・H1	49
1987/1988	A・H3, B	B (A・H3) #2	728
1988/1989	A・H1	A・H1	106
1989/1990	A・H3, B	A・H3, B	2,749
1990/1991	A・H1, A・H3, B	A・H1, A・H3	293
1991/1992	A・H1, A・H3, B	A・H3, (A・H1) #1	112
1992/1993	A・H3, B	A・H3, B	3,844
1993/1994	A・H3, B	(A・H3, B) #3	0

#1: サーベイランス検体より検出(福岡県検査) #2: 血清学的に確認 #3: サーベイランス検体より検出

年齢群別の調査数は16～19才80名, 20～29才115名, 30～39才121名, 40～49才141名, 50～59才103名, 60才以上45名であった。

(2) 検査方法

測定したのは赤血球凝集抑制 (HI) 抗体価で, 厚生省伝染病流行予測調査検査術^{10, 11)}に準拠し, 被検血清をRDE (デンカ生研) 処理し, 56℃ 60分非働化して用いた。

抗原は, 1993/1994シーズンのワクチン株であるA/山形/32/89 (A・H1N1: 以下A山形), A/北九州/159/93 (A・H3N2: 以下A山形), A/北九州/159/93 (A・H3N2: 以下A北九州), B/バンコク/163/90 (以下Bバンコク) の3株 (いずれも化血研) と, 当所分離株のA/福岡/C-17/89 (A・H1N1, ふ化鶏卵分離株: 以下A福岡C17), A/福岡/C-6/93 (A・H3N2, MDCK細胞分離株: 以下A福岡C6), B/福岡/C-1/93 (ふ化鶏卵分離株: 以下B福岡C1) 3株の計6株を用いた。

使用血球は, ニワトリ血球に凝集を示さないA福岡C6のみヒトO型血球を用い, その他5株については, 通常のニワトリ血球を使用した。

HI抗体価は32倍未満を陰性とし, 32倍以上を陽性として抗体保有率等を求めた。保有平均抗体価は, 32倍未満の陰性者を除き, 512倍以上を512倍として, 2のn乗処理による幾何平均により算出した。

Ⅲ 結 果

(1) 男女別HI抗体保有状況

HI抗体保有状況を男女別に比較したものを表2に示した。

保有率の男女差をみると, A北九州以外では女性の保有率が若干高い傾向があるが, 男女間に顕著な差は認められなかった。しかしA北九州では男女間で11.5%の差が認められた。

保有平均抗体価は男女とも47～80倍に推移したが,

男女差は抗体価で最大でも5.8倍 (A福岡C6) とわずかであり, 有意差は認められなかった。

(2) 年齢群別HI抗体保有状況

6年齢群に分けたHI抗体保有状況を表3, および図1に示した。

保有率を年齢群で見ると, 今回の調査では最年少である16～19歳の年齢群が6株全株とも最も高い値を示し, 加齢とともに保有率が低下していた。

保有率を型別ごとに見ると, A・H1型ではA山形A福岡C17とも全年齢層で32%以上で, 他の型に比較して高い抗体保有状況であった。

A・H3型では使用した株により大きな差が見られ, 当所分離株のA福岡C6に対しては, 平均で56.7%, 全年齢層でも41%以上の保有率であったが, ワクチン株であるA北九州に対しては平均21.7%で, 16～19才群の4.8%が最高で, 30才以上の群は保有率が20%未満と低く, 平均では使用した6株の中で最も低い抗体保有率であった。

B型では, Bバンコク, B福岡C1両株とも若年層と老年層の差が大きく, 16～39才までは, ほぼ30%以上の保有率であったが, 40才以上では16%以下であった。

(3) HI抗体価の分布状況

各株別のHI抗体価の分布を表4に示した。型別に見ると, A・H1型ではA山形, A福岡C17とも32倍以上の抗体保有者が50%以上あった。また感染防御の指標とされる128倍以上の抗体価^{12, 13)}を保有する人は, A山形では17.2%であったのに対し, A福岡C17では9.7%と低い値を示した。

A・H3型ではワクチン株であるA北九州と分離株のA福岡C6で大きな差が認められた。A北九州に対しては, 32倍未満の陰性者が605名中474名 (78.3%) あり, ほとんどの人が抗体を保有していなかったが, A福岡C6では陰性者が262名 (43.3%) と, A・H1の両株に近い値を示した。

さらに128倍以上の抗体保有率でも, A北九州では3.6

表2 男女別HI抗体保有状況

使用抗原	男 性 (244名)		女 性 (361名)	
	保有率 (%)	平均抗体価 (倍)	保有率 (%)	平均抗体価 (倍)
A/山形/32/89	55.3	64.0	55.1	66.9
A/福岡/C-17/89	50.8	51.3	51.5	57.1
A/北九州/159/93	14.8	51.7	26.3	47.8
A/福岡/C-6/93	53.3	61.3	59.0	56.5
B/バンコク/163/90	29.1	80.8	31.6	79.6
B/福岡/C-1/93	27.0	74.9	28.8	79.1
平 均	38.3	62.5	42.0	62.4

表3 年齢群別 HI 抗体保有状況

抗 原	年齢群	調査数	HI 抗 体 価						抗体保有率 (%)	保有平均 抗体価(倍)
			<32	32	64	128	256	512 \leq		
A/山形/32/89	16~19	80	5	23	21	20	10	1	93.8	76.9
	20~29	115	27	26	30	20	10	2	76.5	74.9
	30~39	121	48	29	27	13	4		60.3	59.3
	40~49	141	95	28	9	6	2	1	32.6	51.0
	50~59	103	70	14	9	7	3		32.0	62.6
	60 \leq	45	26	9	5	4	1		42.2	57.3
	計	605	271	129	101	70	30	4	※55.2	※65.7
A/福岡/C-17/89	16~19	79	13	18	29	16	3		83.5	66.7
	20~29	112	39	41	19	7	6		65.2	51.9
	30~39	121	59	33	19	9	1		51.2	50.0
	40~49	140	87	25	21	5	2		37.9	51.9
	50~59	102	67	17	12	5	1		34.3	52.5
	60 \leq	45	27	6	9	3			40.0	57.0
	計	599	292	140	109	45	13	0	※51.3	※54.7
A/北九州/159/93	16~19	80	45	19	10	5	1		43.8	50.4
	20~29	115	82	17	10	6			28.7	50.7
	30~39	121	97	16	4	2		2	19.8	50.7
	40~49	141	122	13	1	5			13.5	47.8
	50~59	103	89	12	2				13.6	35.3
	60 \leq	45	39	3	2			1	13.3	64.0
	計	605	474	80	29	18	1	3	※21.7	※48.8
A/福岡/C-6/93	16~19	80	9	20	21	17	10	3	88.8	82.4
	20~29	115	38	28	22	22	3	2	67.0	67.5
	30~39	121	55	39	17	7	3		54.5	48.7
	40~49	141	83	34	14	9	1		41.1	48.6
	50~59	103	53	32	10	6	2		48.5	47.1
	60 \leq	45	24	11	7	2	1		46.7	50.7
	計	605	262	164	91	63	20	5	※56.7	※58.3
B/バンコク/163/90	16~19	80	20	15	11	16	14	4	75.0	102.0
	20~29	115	57	17	18	12	7	4	50.4	82.2
	30~39	121	84	22	4	5	3	3	30.6	61.6
	40~49	141	125	6	7	2	1		11.3	58.6
	50~59	103	96	3	1	2	1		6.8	70.6
	60 \leq	45	38	1	5		1		15.6	70.6
	計	605	420	64	46	37	27	11	※30.6	※80.1
B/福岡/C-1/93	16~19	80	28	7	15	22	6	2	65.0	99.3
	20~29	115	62	16	23	8	5	1	46.1	68.3
	30~39	121	88	17	4	9	2	1	27.3	62.6
	40~49	141	123	4	11	1	2		12.8	66.5
	50~59	103	96	2	3	1			6.8	64.0
	60 \leq	45	38	2	1	3	1		15.6	86.1
	計	605	435	48	57	45	16	4	※28.1	※75.6

※平均値

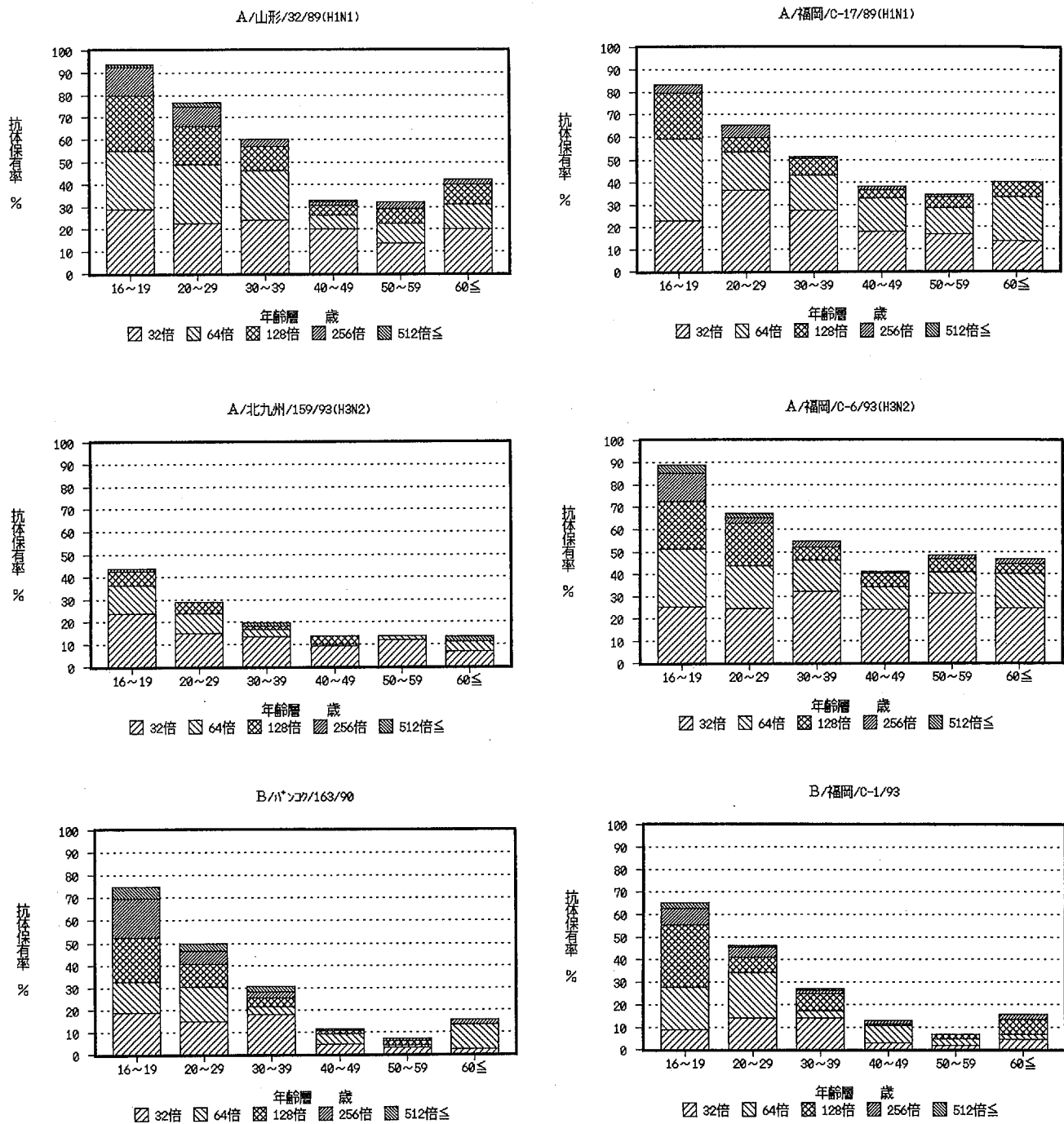


図1 年齢群別HI抗体保有状況

表4 HI抗体保有状況

使用抗原	抗体価						128×以上の保有率
	<32	32	64	128	256	512≤	
A/山形/32/89	271 (44.8)	129 (21.3)	101 (16.7)	70 (11.6)	30 (5.0)	4 (0.7)	(17.2)
A/福岡/C-17/89	292 (48.7)	140 (23.4)	109 (18.2)	45 (7.5)	13 (2.2)	0 (0)	(9.7)
A/北九州/159/93	474 (78.3)	80 (13.2)	29 (4.8)	18 (3.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	(3.6)
A/福岡/C-6/93	262 (43.3)	164 (27.1)	91 (15.0)	63 (10.4)	20 (3.3)	5 (0.8)	(14.5)
B/バンコク/163/90	420 (69.4)	64 (10.6)	46 (7.6)	37 (6.1)	27 (4.5)	11 (1.8)	(12.4)
B/福岡/C-1/93	435 (71.9)	48 (7.9)	57 (9.4)	45 (7.4)	16 (2.6)	4 (0.7)	(10.7)

() 内の数値は%

%と6株中最低であったのに対し、A福岡C6では14.5%と6株の中ではA山形に次ぐ高い値であった。

B型では両株であり差がなく、32倍未満の陰性者が約70%とA・H3型のA北九州に近い値を示したにもかかわらず、感染防御の指標となる128倍以上の抗体保有率は10~12%と6株の中では中程度の値を示していた。

以上の調査結果より、平成5年度冬期の福岡市におけるインフルエンザの流行について、平成5年12月の流行期以前の時点で、下記のことを予測した。

- ① A・H3型ではA北九州タイプが要注意である。
- ② B型は40才以上の老壮年を中心に流行があるかもしれない。
- ③ A・H1型が流行する可能性は低い。

IV 考 察

当所では平成4年度より「福岡市民の各種ウイルス抗体保有状況調査」を開始した。過去に当市では、このような住民の抗体保有状況を調査したことがなく、少しずつではあるがウイルス感染症の実態が把握されつつあり、将来は本調査が予防につながればと期待がもたれる。

今年度も4年度の調査と同様にインフルエンザについては6株を選び、調査を実施した。その年のワクチン株と当所の最も新しい分離株を組み合わせるパターンは4年度と同様である。

A山形は、平成2年度(90年度)より連続的に日本国内でワクチン株として使用されているA・H1型の代表株であり、前回の調査と同様に今年も本株を使用した。

A福岡C17は、A山形と同年の1989年に当市の流行から分離され、抗原分析では、A/福島/2/88に類似した株である。当市ではこれ以後A・H1型インフルエンザの流行がなく、A福岡C17が分離株として最も新しい株であることから、これを使用した。

A北九州は、1993年に北九州市で分離されたA・H3型株でそれまでのA/北京/352/89やA/滋賀/2/91等とは抗原性が大きく異なり、ワクチン株に選抜された株である。

A福岡C6は、1993年1月に当市でMDCK細胞により分離された株であるが、ニワトリ血球に対してほとんど凝集性が認められないため、代わりにヒトO型血球を用いて調査を実施した。モルモット血球を使用した予研の抗原分析結果では、A/ブラジル/2/91に比較的近い抗原性で、ワクチン株のA北九州とも少し異なる株である。

Bバンコクは、1992年度よりワクチン株として使用されているB型の代表的な株で、前回の調査でも本株を

使用した。1993年度も抗原分析において本株に近い抗原性を示す株が多数分離されている。

B福岡C1は1993年1月に集団発生から分離された株で、抗原分析の結果ではBバンコクから少し変異し、B/パナマ/45/90やB/香港/22/89等との中間的な性状をもつ株である。

表2に示した男女別の抗体保有状況では、保有率、平均抗体価ともほぼ差がなく、基本的には男女間で有意差が認められなかったが、A北九州に関してのみ抗体保有率が、男性14.8%、女性26.3%と11.5%もの差異が認められた。この理由としては、A北九州がもともと保有率、保有平均抗体価ともに低い株であったこと、さらに陽性を32倍以上に設定したため、32倍の抗体価が特に多かった女性が、男性より見かけ上で高い保有率を示した等が考えられる。したがって16倍より調査を実施していれば、A北九州に関しては男女間の差が縮まるのではないかと推定される。なお、A北九州の保有平均抗体価に関しては逆に男性の方が若干ではあるが高い値を示していた。

次に表3、4および図1に示した年齢群別や株別の抗体保有状況について述べる。

A・H1型のA山形、A福岡C17両株では、保有率が最も低い値を示す50~59才群においても32%以上と全般に高く、今回調査に用いた3型(A・H1、A・H3、B)の中では最も高い保有率であった。A山形では128倍以上の保有率も17.2%と、最も高い値を示した。この両株はともに1989年の分離株で、すでに4年が経過しているにもかかわらず高い保有率を示したことから、その時の流行が比較的大きく、しかも福岡市住民の若年層から老年層まで幅広く浸淫したのではないと思われる。しかし4年が経過しているためか、A福岡C17株では128倍以上の保有率が9.7%とA北九州に次いで低く、512倍以上の抗体価を示す人は1名も認められなかった。A・H1型全般に関しては、この程度の高い免疫力を保持していれば、よほどの変異株でも出現しない限り大流行の恐れはないものと推定される。

A・H3型では、当市分離株のA福岡C6では、当市での4年連続のA・H3型の流行を反映してか保有率が最低でも40才代の41.1%であり、株別の保有率の平均では6株中最も高い値を示し、128倍以上の保有率でも14.5%とA山形に次ぐ高い値である等、全般に高い抗体保有状況であった。これに対してワクチン株のA北九州では、変異が大きい株のためか保有率は極端に低く、16~19才群の43.8%が最高であり、加齢とともに低下し30才代以上は20%以下の保有率であった。また128倍以上の保有率でも3.6%と6株中最低を示した。しかし、512倍以上の抗体価を示す人が30才代に2名認め

られたことから、当市においても本株の流行があったことが推定される。

B型では、Bバンコク、B福岡C1両株が抗原分析上からも比較的近い性状のためか、株による差がほとんど認められなかった。16～19才群が両株とも65～75%と比較的高い保有率であるのに対し、40才以上では保有率が16%を下まわり、50才代では両株とも6.8%と全体的な保有率では最低を示し、A北九州をも下回る数値を示した。しかし若年層の影響からか全体として見た128倍以上の保有率は、10.7～12.4%と6株の中では中間的な値を示した。B福岡C1株は1993年1月に集団流行から分離された株であるが、この流行が若年層を中心としたものであり、40才以上の老壮年層には波及しなかったものと思われる。したがって、このタイプのB型は今後老壮年を中心として流行を起こす可能性が考えられる。

以上が平成5年度の福岡市民のインフルエンザウイルスに対する抗体調査により得られた結果であるが、5年度は長雨と暖冬の影響からか、インフルエンザの流行状況は、散发事例はあったものの集団発生は全国的にもきわめて少なく、福岡市ではゼロであった(表1)。

福岡県結核・感染症サーベイランス事業におけるインフルエンザ様疾患の患者報告数でも、患者発生のピークは第12週(3月下旬)と遅く、患者数もピークで147名と非常に少なかった(図2)。昨年のサーベイランスの報告ではピークが1月第2週と、5年度よりかなり早くピーク時の患者数も5,190名となっていた。

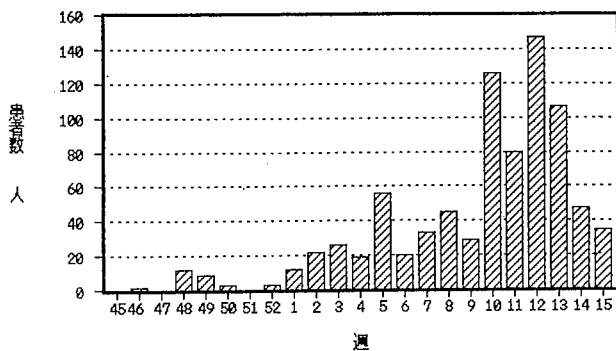


図2 週別インフルエンザ様疾患患者報告数
(福岡県サーベイランス事業: 1993～1994)

サーベイランスの検体として、平成5年12月より3月にかけて咽頭うがい液等38件が搬入され、MDCK細胞やふ化鶏卵を用いた検査の結果、B型1名、A・H3型が3名より分離された。

サーベイランスの定点の関係から、調査対象が小児に限られるため、全年齢層を対象にウイルス分離を実施し

たわけではないが、流行前に本調査結果より予測した流行予測とおおむね一致していたと思われる。また全国的にも小流行の中から分離されたのはB型とA・H3型で、A・H1型は分離されていない。5年度のような小規模な流行の後、福岡市民がどのようにインフルエンザに対する免疫度を変化させたのかは、次回以降の調査を待ちたい。

平成4年度より開始した本調査事業で2年連続してインフルエンザの調査を実施してきた。今回は調査数は605件と十分な数であったと思われるが、前回と同様に調査対象が16才以上で、低年齢児の調査ができなかったことは、大きな反省点である。ウイルス性疾患の場合、流行の中心が乳幼児や小中学生にあり、この年齢層を調査して初めて市民全体のウイルスに対する免疫度が把握できると言えよう。しかし、16才以上を対象とした今回の調査においても、今まで不明だったことがかなり判明し、その目的は充分果たせたと思われる。今後はインフルエンザに限らず他のウイルスについても幅広く長期的な展望のもと調査研究を継続し、本事業を発展させていきたいと思う。

謝 辞

本調査研究の血清を採取するにあたって、ご尽力いただいた日本予防医学協会の皆様、また血清の使用をこころよく同意下さいましたA社の方々に、この紙面を借りてお礼を申し上げます。

インフルエンザの調査に際して、使用株の選択等ご指導ご助言をいただきました国立予衛衛生研究所ウイルス第一部の石田正年先生に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 北村 敬 訳: 医学ウイルス学(第三版), 493～503, 近代出版, 1987
- 2) 根路銘国昭: インフルエンザウイルスの過去, 今日, 未来, 臨床と微生物, 20(臨時増刊), 660～670, 1993
- 3) 福見秀雄, 他: インフルエンザワクチン, 医学書院, 1982
- 4) 河合明彦, 他: 医・薬科ウイルス学, 医薬ジャーナル社, 1990
- 5) 厚生省: 新しい予防接種制度について, 1～6, 1994
- 6) 宮村紀久子, 他: 予防接種のすべて 感染症の疫学—予研の立場から—, 2056～2066, 56, 11, 小児科診療, 1993

- 7) 国立予防衛生研究所 厚生省保健医療局疾病対策課
結核・感染症対策室：特集インフルエンザ，1988
～1993，病原微生物検出情報，118，130，142，15
4，166号，1989～1993
- 8) 福岡市衛生試験所微生物課：業務報告 インフルエ
ンザ，福岡市衛試報，5～18，1980～1993
- 9) 福岡市衛生試験所：福岡市民の各種ウイルス抗体保
有状況に関する調査研究 ー風疹，インフルエンザ
についてー，1993
- 10) 厚生省公衆衛生局保健情報課：伝染病流行予測調査
検査術式，1978
- 11) 根路銘国昭：インフルエンザウイルス，微生物検査
必携 ウイルス・クラミジア検査 第3版，厚生省
監修，日本公衆衛生協会，2～24，1987
- 12) 武内安恵：インフルエンザワクチン，臨床と研究，
58 (12)，99～107，1981
- 13) 加地正郎：インフルエンザワクチンの予防効果，臨
床と研究，64 (1)，136～146，1987