



2017年10月11日放送

「インフルエンザの反復感染について」

廣津医院 院長 廣津 伸夫

はじめに

ウイルス感染症の中で、インフルエンザの大きな特徴は、大小の差はあるものの、毎年必ず、エピソードが生じることでしょう。また、家族内では年齢を問わず、家族内感染が頻繁に観察されます。さらに、他のウイルス感染症とは異なり、感染予防のために、毎年ワクチンを打たなければなりません。これは、インフルエンザウイルスが他の多くのウイルスと異なり抗原ドリフトを繰り返しているため、いわゆる2度罹りがみられ、反復して同じウイルスに感染するからと思われます。

そこで、本日は、インフルエンザの反復感染について、その実情と反復感染がインフルエンザの臨床に及ぼす影響について、当院で16年間に蓄積されたデータをもとにお話いたします。

罹患率と反復感染率

まず、反復感染がどの年齢で、また、どの程度生じているかについてお話しします。

当院で観察し得た、2004年から2017年に生まれた年度年齢

(3月31日現在の満年齢)で0歳から12歳までの登録者2,185人を対象に、生まれ年の異なる年齢層のそれぞれの年度年齢を基準に同一集団に組み込み、その年齢層ごとの罹患率と、罹患の中に占める反復感染の発生率を求めました。

その結果、延べの対象者が

過去13年間のインフルエンザ罹患患者における
年齢層別罹患率と反復率（罹患患者の中に占める反復感染者の割合）

(対象：2004年～2017年生まれの年度年齢が0～12歳までの2185人)



12歳までに960人(44%)が少なくとも1度罹患し、のべ対象者16732人に対し、のべ罹患者は1555人、12歳までの平均罹患率は9.3%であった。

16,732 人に対して、A 型と B 型を合わせた延べ罹患者は 1,555 人で、罹患者率は 9.3% でした。年齢層別の罹患者率は、0 歳で 2.1%、1 歳で 5.6%、2 歳で 6.2% と上昇し、4 歳から 7 歳の 13.2% から 14.4% をピークに、徐々に低下し、12 歳では 8.0% となっていました。また、12 歳までに A 型、B 型いずれかに罹患した小児は 44.9% で、ほぼ半数の小児が 12 歳までに 1 度はインフルエンザに罹患することがわかりました。

次に、型別に罹患者率と反復感染率について述べますが、ここでは、A 型を、H3N2 と H1N1pdm09 とに区別していません。以後 H3N2 は H3、H1N1pdm09 は H1pdm とします。A 型の 0 歳から 12 歳までの平均罹患者率は 6.6% でした。0 歳から 1 歳、2 歳までの罹患者率は、1.5%、4.8%、5.1% で、4 歳から 10 歳までは 10% 前後に上昇し、11 歳、12 歳には 5% 台

に下降していきます。この間、過去に罹患したにもかかわらず再び罹患する小児、いわゆる反復感染する小児が加齢とともに増加し、4 歳では罹患者の 12.4%、6 歳では 40.6%、9 歳では 64.2% が、2 回以上の

罹患を繰り返していました。中には、6 歳で 4 回、10 歳で 5 回感染を繰り返す小児もいましたが、反復感染率の平均は 26.7% でした。一方 B 型の罹患者率は 6 歳から 9 歳が 4.4% から 6.3% と最も高く、平均罹患者率は A 型より低く、2.7% でした。これは B 型インフルエンザが 1 年おきに流行するためで、流行時には、

その規模は A 型と変わらず、2013/14 年シーズンには A 型を凌駕しています。B 型の反復感染は A 型より少なく、4 歳では 2.1%、6 歳では 8.1%、9 歳では 31.7% で、平均は、9.2% でした。この結果からは B 型インフルエンザの変異は少ないと思われませんが、近年、アメリカを中心にビクトリア系統の変異株が散発していることが注目され世界的に広がる懸念されています。

以上のように、インフルエンザは、乳児から年を経るごとに罹患者率は高くなり、4 歳から 10 歳までは比較的高い罹患者率を保ちますが、その間、反復感染も年齢が増すごと

過去13年間のインフルエンザA罹患者における年齢層別罹患者率と反復率（罹患者の中に占める反復感染者の割合）



過去13年間のインフルエンザB罹患者における年齢層別罹患者率と反復率（罹患者の中に占める反復感染者の割合）

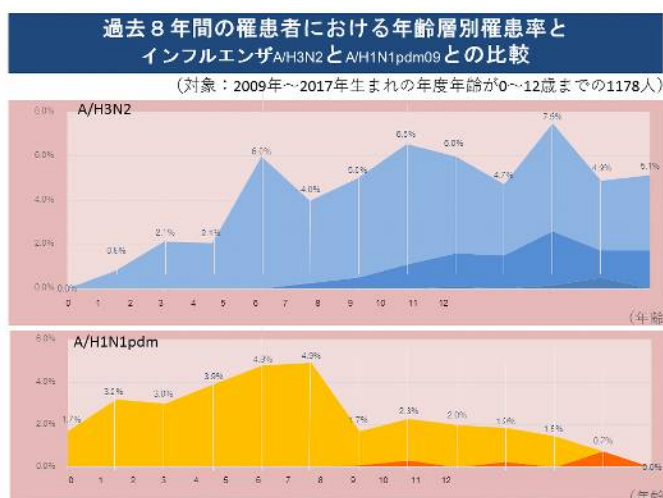


に増加し、10歳では罹患者の半数に反復感染がみられています。その後、11歳、12歳と罹患者率は減少傾向を示します。このことは、インフルエンザの抗原性が変化することによって再感染は起きるものの、感染を繰り返すことにより徐々にインフルエンザに対する免疫を確保していくことを示し、インフルエンザの罹患は、ウイルスの抗原性と自己の免疫が影響しあって成立すると思われま

H1N1pdm09の反復感染率について

次に、インフルエンザAをH3とH1pdmに区別し、パンデミックが起きた2009年4月1日以降に生まれ、かつ、当年以降に罹患した小児1178人を対象に罹患率と反復感染を比較いたします。

H3、H1pdmの罹患率はそれぞれ、4.7%、2.8%で、罹患者に対する反復感染率は17.2%、3.8%と、H1pdmに低いながらも反復感染が認められました。これは2015/16年シーズンに生じた反復感染によるものです。H1pdmは2009/10年にパンデミックで出現し、その後、2010/11年、2013/14年、2015/16年の3シーズンにエ



ミックがありましたが、2013/14年までは反復感染は見られませんでした。しかし、2015/16年シーズンに初めて確認できた反復感染は、2009/10年シーズンから6年目にして、抗原変異が生じたことを示唆しています。H1pdmの抗原性については、最近の流行株は、7年間継続していたA/カリフォルニア/7/2009のワクチン株と異なるA/ミシガン45/2015に近いことから今年からワクチンも変更されています。

反復感染のHI抗体への影響

次に、インフルエンザの反復感染が臨床にどのように影響しているかについてお話しします。

私は、2014年1月から2015年3月の2シーズンにかけて、A型インフルエンザの4歳から12歳の小児で、ノイラミニダーゼ阻害剤4剤の臨床およびウイルス効果の比較試験を行い、抗体価の動的変動も検討しました。その中で、治療開始前の抗体価に及ぼす反復感染の影響を考察しましたので紹介いたします。

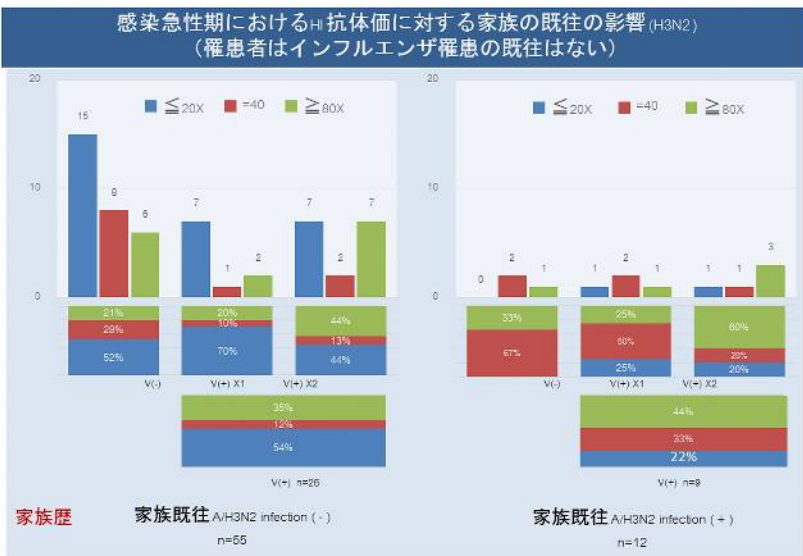
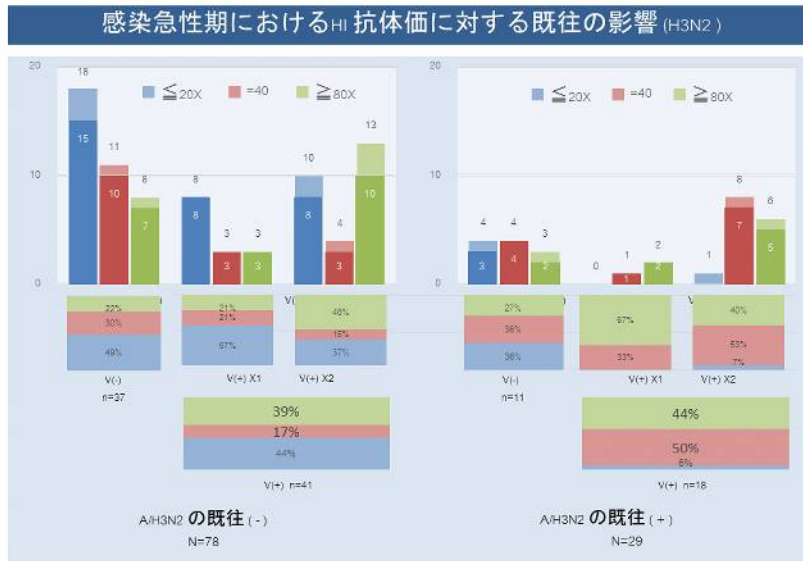
対象は、インフルエンザの既往がない小児が78人、既往歴を持ったものが29人で、ワクチン接種率は既往なしが52%、既往ありが62%でした。

結果は、HI 抗体 20 倍以下を抗体陰性、40 倍以上を抗体陽性と表現します。まず、H3 株に対する抗体価です。ワクチン非接種者の抗体陽性率は既往なしで 51%、既往ありで 64%と、非接種者では過去の既往の有無が抗体の陽性率に影響していませんでしたが、ワクチン接種者の抗体陽性率は既往なしで、56%、既往ありで 94%、とワクチン接種者の抗体価の上昇は明らかに既往がある小児のほうが優れていました。さらに、既往なしでは、ワクチン接種 1 回の場合の抗体陽性率は 43%、2 度接種した場合でも抗体陽性率は 63%にとどまっていた、過去に感染既往がない場合は 2 度のワクチンでも抗体が上がりにくいことが示されました。これに反し、既往ありでは 1 回のワクチン接種で全員に抗体上昇が認められました。

現在、WHO から推奨されるワクチン接種回数は 6 から 35 か月までの乳幼児では 2 回、3 歳から 9 歳未満で、過去に接種を受けたことがあれば 1 回、受けたことがない場合は 2 回、9 歳以上は 1 回とされていますが、日本では、先に述べました今回の調査からは、過去に感染既往がある小児には 1 回接種で十分であるように思われます。

次に、H1pdm 株に対しては、既往なしでワクチン非接種者の抗体陽性率は 42%、接種者で 85%と上昇していましたが、既往ありでは非接種者でも 93%と高く、接種者では全員陽性となり、ワクチン接種者の HI 抗体の上昇は H1pdm では、より過去の既往に影響されることが明らかとなりました。

さらに、既往を持たない H3 罹患者を対象に、過去 4 年間に家族に既往があった場合と無い場合のワクチン接種後の抗体価の

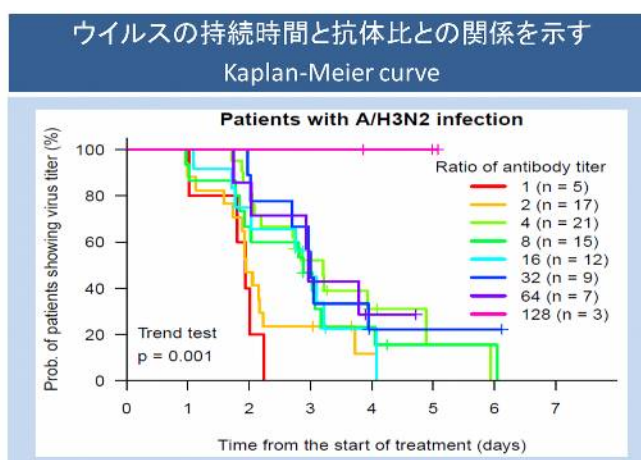


変動を観察したところ、抗体の陽性率は家族に既往がない場合は47%であったのに対し、既往があった場合は78%と、家族のインフルエンザ既往は過去に罹った事の無い罹患者の抗体価にも影響を及ぼすと考えられました。また、H1pdmでは、それぞれ40%と100%で、同様の傾向があり、このことは、過去に家族から不顕性感染を受けている可能性を示すものと思われました。

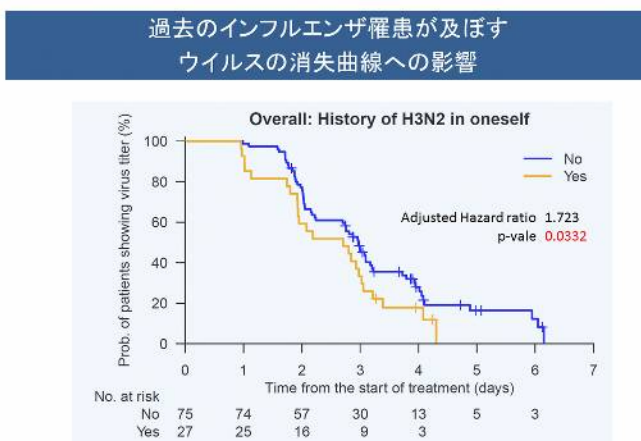
反復感染が治療におよぼす影響

最後に、インフルエンザの反復感染が治療におよぼす影響についてお話しします。

治療前の抗体価から治療後2週間の抗体価の上昇率を、既往がある症例と既往のない症例とで比較しましたが、差はありませんでした。しかし、治療前後の抗体の上昇率を示す抗体比と、ノイラミニダーゼ阻害剤使用後のウイルスの残存期間との関連を検討した結果、治療開始3日後のウイルス消失率は、抗体比1の場合は100%、抗体比2の場合80%、抗体比4以上では60%となり、抗体価の上昇とAUC（血中薬物濃度時間曲線下面積）とが密接に関連していることが明らかとなりました。



この結論から危惧されることは、インフルエンザの治療において、ノイラミニダーゼ阻害剤を使用した場合、ウイルスが早期に消失するため、はたして免疫記憶が獲得できるのかということですが、今回の研究では、治療後3日目のウイルスの消失率は、既往なしの症例では、60%に対して、既往がある症例では66%と、治療による免疫へのマイナス要因はなく、むしろ過去の罹患が免疫に寄与していると考えられました。



以上、過去のデータをもとに、インフルエンザウイルスに特徴的な反復感染について、お話いたしました。