

一般住民のインフルエンザ予防接種歴と H5N2 鳥インフルエンザウイルス中和抗体

オ ガ タ ツヨシ ヤマザキ ヨシナオ オカ ベ ノブヒコ ナカムラ ヨシカズ タ シロ マサト
緒方 剛*1 山崎 良直*2 岡部 信彦*3 中村 好一*5 田代 眞人*6
ナガ タ ノリ コ イタムラ シゲユキ ヤス イ ヨシノリ ナカシマ カストシ ド イ ミキ オ
永田 紀子*8 板村 繁之*7 安井 良則*4 中島 一敏*4 土井 幹雄*9
イズミ ヨウ コ フジエダ タカシ ヤマ ト シンイチ カウ ダ ユイチ
泉 陽子*10 藤枝 隆*11 大和 慎一*12 川田 諭一*13

目的 一般住民において、インフルエンザ予防接種歴や年齢が H5N2 中和抗体陽性と関連しているかについて検討を行う。

方法 一般住民165名を調査対象とした。年齢、養鶏場従事歴、過去1年間のインフルエンザ予防接種歴およびインフルエンザ罹患歴などの変数に対して、H5N2 中和抗体価をマン・ホイットニ - 検定で比較した。インフルエンザ予防接種歴のある者となない者について、H5N2 中和抗体40倍以上の陽性率を計算した。変数の H5N2 中和抗体価への関連を調べるため、ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比を計算した。

結果 H5N2 中和抗体陽性率は、予防接種歴のある対象では16%、予防接種歴のない対象では6%であり、各年齢層でもまた養鶏場従事の有無に分けても、予防接種歴のある者は接種歴がない者よりも高かった。インフルエンザ予防接種歴のある者の調整をしないオッズ比は3.3 (95%信頼区間: 1.1 - 9.8), 調整オッズ比は3.9 (95%信頼区間: 1.1 - 14.2), 40歳以上の者の調整をしないオッズ比は8.8 (95%信頼区間: 1.1 - 68.9), 調整オッズ比は8.5 (95%信頼区間: 0.99 - 72.9) であった。

結論 一般住民において、インフルエンザ予防接種歴は H5N2 中和抗体陽性と関連していた。

キーワード インフルエンザ, H5N2, 中和抗体, 予防接種, 年齢

はじめに

現在地球上で高病原性鳥インフルエンザ H5N1 が家禽^{きん}に流行している。H5N2 亜型の鳥インフルエンザウイルスも時に家禽に見つかっている。高病原性鳥インフルエンザ感染の発生は将来、ウイルスの変異が再集合を通じてインフルエンザ大流行を引き起こす可能性がある。このため国は、「新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁会議」を設置するとともに、「新型インフルエンザ対策行動計

画¹⁾」を策定し、さらに関係法令の整備も進めている。同行動計画においては、患者の入院や抗インフルエンザウイルス薬の投与などが対策として提言されているが、根本的な対応としてはパンデミックワクチンの接種が示されている。

2005年6月に茨城県の養鶏場の鶏から、日本で初めての H5N2 亜型鳥インフルエンザウイルスが分離された²⁾⁻⁴⁾。2005年12月までに茨城県の40養鶏場と埼玉県の1養鶏場において、鶏からウイルスが分離されるか、抗 H5 抗体陽性が確認された。分離されたインフルエンザウイ

*1 茨城県筑西保健所長 *2 茨城県衛生研究所技師 *3 国立感染症研究所感染症情報センター長
*4 同主任研究官 *5 自治医科大学公衆衛生学教授 *6 国立感染症研究所ウイルス第三部長 *7 同主任研究官
*8 茨城県保健福祉部保健予防課係長 *9 茨城県立中央病院副院長 *10 環境省石綿健康被害対策室長
*11 茨城県水戸保健所長 *12 茨城県土浦保健所長 *13 茨城県古河保健所長

ルス株はグアテマラ株³⁾⁻⁵⁾と近縁であり、A/ck/Ibaraki/1/2005 (H5N2) と名づけられた⁶⁾。H5N1 鳥インフルエンザはヒトへの感染を引き起こしているが、H5N2 鳥インフルエンザのヒトへの感染の報告はそれまでなかった。茨城県は H5N2 ウイルスまたは抗体が鶏から検出された養鶏場の従事者を対象とする調査を行った。その結果、対象者にインフルエンザの症状は見られなかったが、ヒトへの家禽からの鳥インフルエンザ H5N2 の最初の感染の可能性が示唆されたことを報告し⁷⁾、厚生労働省も同様の発表を行った⁸⁾。

一方その調査において、H5N2 ウイルスまたは抗体が鶏から検出された養鶏場の従事者では、通常のインフルエンザ予防接種がある者や年齢が50歳以上の者のなかに H5N2 中和抗体陽性がみられることを、著者らは報告した⁷⁾。

しかし、調査対象であるウイルスに曝露^{はくろ}された養鶏場の従事者は特殊な集団であり、その調査結果から、一般住民においても通常のインフルエンザ予防接種歴が H5N2 中和抗体陽性と関連していると推測することはできない。一般住民においても、通常のインフルエンザ予防接種歴や年齢が40歳以上であることが、血清中の H5N2 鳥インフルエンザ抗体の高値と関連するという現象がみられるであろうか。これを調べることは、ヒトの鳥インフルエンザやパンデミックへの現在の免疫能を調べる上で手がかりとなる可能性がある。もしヒトが通常のインフルエンザ予防接種によって、鳥インフルエンザ感染に対する免疫能が獲得できるなら、鳥インフルエンザ感染やインフルエンザ大流行の予防のための有意義な手段になる可能性がある。

この研究では、一般住民において、通常のインフルエンザ予防接種歴や年齢と H5N2 中和抗体価の高値との関連について検討した。

方 法

(1) 対象者

茨城県在住の一般住民のうち、老人保健事業や職場での健康診断に訪れた者約100名、

H5N2 鳥インフルエンザのウイルスおよび抗体が鶏から検出されない養鶏場の従事者約50名を対象者の目標数とした。実際に調査協力に同意が得られた対象者は166名(男97名、女69名)であった。調査は、2006年6～8月に行われた。対象者にインフルエンザウイルス感染を示す症状を有する者はいなかった。

(2) データ収集と血清学的検査

茨城県の保健師が対象者に対して、質問票を用いて、性、年齢、養鶏場における従事歴、過去1年のインフルエンザ予防接種の有無および接種時期、過去1年のインフルエンザ罹患歴、過去1年の家族のインフルエンザ罹患歴、服薬中の薬の有無について調査した。なお、対象者が受けた2005～2006年の三種予防接種の成分は A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1), A/ニューヨーク/55/2004 (H3N2), B/上海/361/2002であった。

対象者から単血清を採取した。以前に述べられた方法に従い、茨城県衛生研究所で鳥インフルエンザウイルス A/ck/Ibaraki/1/2005 (H5N2) に対する中和抗体価の測定を行った⁹⁾。

中和抗体価は、50%の組織培地感染量を抑制する最高の希釈率で表現された。

(3) 疫学的分析

年齢階級別に変数ごとの特性を計算し、 χ^2 検定を、年齢階級間の分布の差を調べるために用いた。

各変数に対して、H5N2 中和抗体価の幾何平均を計算するとともに、マン・ホイットニ - 検定を用いて、中和抗体価を比較した。

各年齢階級および養鶏場従事の有無のそれぞれにおいて、1年以内の通常のインフルエンザ予防接種歴のある者となない者について、H5N2 中和抗体の陽性率を計算した。単血清の H5N2 ウイルスの中和抗体陽性の基準が確立していないことから、中和抗体価が40倍という基準を中和抗体陽性の定義のために用いた。

変数と H5N2 ウイルスへの中和抗体陽性の

関連を調べるために、カテゴリ - した各独立変数に対する H5N2 中和抗体の陽性率を計算し、調整をしないオッズ比とその95%信頼区間を推定した。変数について無条件ロジスティック回帰分析を実施し、変数に対する H5N2 ウイルスへの中和抗体陽性の調整オッズ比とその95%信頼区間を推定した。

統計解析は、SPSS11.0J ウィンドウズ版のソフトを用いて実施した。

(4) 同意と倫理ガイドライン

本研究実施に当たって、茨城県では調査研究委員会を設置した。2006年4月に茨城県疫学研究合同倫理審査委員会の承認を得るとともに、各調査対象者に対して書面による説明を行い、署名による同意を得た。

結 果

対象者のうち年齢データの得られなかった1

名を除く165名(男97名、女68名)を、解析対象とした。

8名では、本人または家族のインフルエンザ罹患歴のデータが欠損していた。表1に、対象の属性を示す。全対象の予防接種率は34%であり、高齢者では予防接種および服薬が多い傾向がみられた。

表2に、H5N2 中和抗体価の各変数に対する幾何平均(GMT)の比較を示す。女性性は男性より、40歳以上の者は39歳以下の者より、養鶏場従事者はそれ以外の者より、インフルエンザの予防接種のある者はない者より、H5N2 中和抗体価が高かった。

表3に、1年以内に通常のインフルエンザ予防接種歴のある者となない者に対するH5N2 中和抗体陽性率を年齢別および養鶏場従事の有無別に示す。中和抗体陽性率は、1年以内の予防接種歴のある対象では16%、ない対象では6%であった。中和抗体陽性率は、各年齢層でもまた養鶏場従事の有無に分けても、予防接種歴のある者はない者よりも高かった。インフルエンザ予防接種歴のある者となない

表1 対象者の属性

(単位 名, () 内%)

	総数 (n = 165)	20～39歳 (n = 59)	40～59歳 (n = 75)	60歳以上 (n = 31)	p ¹⁾
性					
男	97 (59)	40 (68)	40 (53)	17 (55)	0.21
女	68 (41)	19 (32)	35 (47)	14 (45)	
養鶏場従事					
あり	52 (32)	17 (29)	28 (37)	7 (23)	0.28
なし	113 (68)	42 (71)	47 (63)	24 (77)	
1年以内のインフルエンザ予防接種歴					
あり	56 (34)	13 (22)	23 (31)	20 (65)	0.00
なし	109 (66)	46 (78)	52 (69)	11 (35)	
1年以内のインフルエンザ罹患歴					
あり	14 (9)	8 (14)	3 (4)	3 (10)	0.13
なし	148 (91)	49 (86)	71 (96)	28 (90)	
家族の1年以内のインフルエンザ罹患歴					
あり	32 (20)	15 (26)	15 (21)	2 (7)	0.13
なし	127 (80)	43 (74)	58 (79)	26 (93)	
服用薬					
あり	44 (27)	9 (15)	20 (27)	15 (48)	0.00
なし	121 (73)	50 (85)	55 (73)	16 (52)	

注 1) 各変数における年齢階級間の差の χ^2 検定を用いたp値

表2 変数に対する H5N2 中和抗体価

	n	H5N2 中和抗体価 の幾何平均	p ¹⁾
性			
男	97	11.5	0.03
女	68	13.2	
年齢			
20～39歳	59	7.9	0.00
40～59歳	75	14.6	
60歳以上	31	17.9	
養鶏場従事			
あり	52	11.1	0.04
なし	113	12.7	
1年以内のインフルエンザ予防接種歴			
あり	56	15.2	0.02
なし	109	10.9	
1年以内のインフルエンザ罹患歴			
あり	14	12.2	0.50
なし	148	12.3	
家族の1年以内のインフルエンザ罹患歴			
あり	32	11.9	0.84
なし	127	12.2	
服用薬			
あり	44	12.5	0.33
なし	121	12.1	

注 1) カテゴリ間での H5N2 中和抗体価の差のマン・ホイットニー検定を用いたp値

者のそれぞれにおいて、40歳以上の対象の中和抗体陽性率は40歳未満の対象より高かった。そこで、年齢は40歳未満と40歳以上に区分された。年齢40歳未満で予防接種歴のない対象者には、中和抗体陽性の者はいなかった。

表4に各変数との関連でH5N2中和抗体陽性率を示す。調整をしないオッズ比は、40歳以上の者で8.8（95%信頼区間：1.1 - 68.9）、養鶏場の従事者で2.0（95%信頼区間：0.70 - 6.0）、インフルエンザ予防接種歴のある者で3.3（95%信頼区間：1.1 - 9.8）、インフルエンザ罹患歴のある者で3.1（95%信頼区間：0.76 - 12.6）であった。データに欠損のある8名を除く対象に対しての多

考 察

（1）予防接種歴と中和抗体

この研究で著者らは、一般住民において、過去1年間のインフルエンザ予防接種歴のある者

表3 年齢、養鶏業従事および1年以内の通常のインフルエンザ予防接種歴に対するH5N2中和抗体陽性率

	総数	年齢			養鶏場従事	
		20～39歳	40～59歳	60歳以上	あり	なし
総数	15/165 (9)	1/59 (2)	9/75 (12)	5/31 (16)	7/52 (13)	8/113 (7)
1年以内の通常のインフルエンザ予防接種歴						
あり	9/56 (16)	1/13 (8)	4/23 (17)	4/20 (20)	3/13 (23)	6/43 (14)
なし	6/109 (6)	-/46 (-)	5/52 (10)	1/11 (9)	4/39 (10)	2/70 (3)

注 1) 中和抗体陽性数/総数 (%)
2) 中和抗体陽性数は、血清中 H5N2 中和抗体価が40倍以上の対象である。

表4 各変数に対するH5N2中和抗体陽性のオッズ比

	n	中和抗体陽性対象数 ¹⁾ (%)	粗オッズ比 (95%信頼区間)	調整オッズ比 ²⁾³⁾ (95%信頼区間)
性				
男	97	10 (10)	1.00	1.00
女	68	5 (7)	0.69 (0.23-2.1)	0.55 (0.14-2.1)
年齢				
40歳未満	59	1 (2)	1.00	1.00
40歳以上	106	14 (13)	8.8 (1.1-68.9)	8.5 (0.99-72.9)
養鶏場従事				
あり	52	7 (13)	2.0 (0.70-6.0)	2.2 (0.63-7.9)
なし	113	8 (7)	1.00	1.00
1年以内のインフルエンザ予防接種歴				
あり	56	9 (16)	3.3 (1.1-9.8)	3.9 (1.1-14.2)
なし	109	6 (6)	1.00	1.00
1年以内のインフルエンザ罹患歴				
あり	14	3 (21)	3.1 (0.76-12.6)	4.4 (0.56-34.2)
なし	148	12 (8)	1.00	1.00
家族の1年以内のインフルエンザ罹患歴				
あり	32	3 (9)	1.1 (0.29-4.2)	0.89 (0.16-4.9)
なし	127	11 (9)	1.00	1.00
服用薬				
あり	44	2 (5)	0.40 (0.09-1.8)	0.32 (0.06-1.7)
なし	121	13 (11)	1.00	1.00

注 1) H5N2 中和抗体価が40倍以上の対象
2) 多変数ロジスティック回帰モデルは表に示された変数により調整された。
3) 一部のデータの無い8名の対象は解析から除いた。

はない者に比べて、陽性のH5N2中和抗体の増加と関連していることを示した。この結果は、鳥インフルエンザウイルスまたは抗体が鶏から検出された養鶏場の従事者に対する調査結果と一致する。

一般住民における通常のインフルエンザの予防接種や抗体保有と鳥インフルエンザ中和抗体上昇との関係についての報告は、最近行われるようになった。Sandbulteらは、抗H1N1インフルエンザウイルスへの反応性を保有するヒトのなかに、鳥インフルエンザH5N1ウイルスへの反応性を保有する者がいることを報告した¹⁰⁾。Myersらは、3年以内のヒトインフルエンザ予防接種は、H5、H6、H7、H9のウイル

ス株に対する抗体上昇とは関連がなかったと報告している¹¹⁾。一方、Gioia らは、通常の予防接種が検体提供者において H5N1 インフルエンザの中和免疫を上昇させることができることを報告した¹²⁾。本研究は、一般住民の H5N2 中和抗体についてこのような現象が起こった可能性を示唆する最初の観察例である。

インフルエンザ大流行に対する対策としては、パンデミックのワクチン接種が最も有効であり、国の行動計画においても、根本的な解決としてパンデミックワクチンの接種が示されている。しかし、パンデミックワクチンの備蓄にはかなりの時間がかかり、初期にはその供給に限られる。また鳥インフルエンザについてのプレパンデミックワクチンの接種も検討されているが、全国民を対象とする場合、副作用への懸念や実際に流行する亜型と一致するかといった問題がある。このため一部の研究者は、鳥インフルエンザに関連する疾病を予防するために、通常の予防接種を多数の人に接種することについて検討している¹³⁾¹⁴⁾。通常のインフルエンザワクチンが鳥インフルエンザウイルス抗体を増加させるなら、これによって誘導されるヒトの免疫能は鳥インフルエンザ感染からの有意義な防御となりうるか否かについて考察する。

もし予防接種により誘導された抗体が鳥インフルエンザに対する感染防御抗体であるとするならば、鳥インフルエンザ感染の予防に有効であるかもしれない。しかし、抗体価は単なる非特異的反応を表しており、実際には鳥インフルエンザ感染の予防に有効でない可能性もある。Sandbulte らは、neuramidase 抗原に対する免疫抗体のようなインフルエンザウイルス抗体と鳥インフルエンザウイルス抗体の交差反応性を、中和抗体陽性の原因の可能性として考えた¹⁰⁾。Ichinohe らは、経鼻的に通常のインフルエンザ不活化ワクチンを接種したマウスは、H5N1 ウイルス投与後に鼻洗浄検体のウイルス価が下がり、生存率が上がると報告した¹⁵⁾。Gioia らは、通常の予防接種が H5N1 に特異的な CD4T 細胞を増加させることを報告した¹²⁾。Kreijtz らは、ウイルスに特異的な細胞障害性

T リンパ球に交差反応性が存在することを、報告した¹⁶⁾。しかし現段階では、通常のインフルエンザ予防接種の鳥インフルエンザ感染の予防への有効性の問題に結論を出すのは早計である。今後、インフルエンザ予防接種の免疫系への影響や、ヒト血清中の鳥インフルエンザおよび通常のインフルエンザの中和抗体価の相互の関係について、さらに研究することが求められる。

(2) その他の因子と中和抗体

一般住民においては、40歳以上の対象の H5N2 中和抗体陽性は40歳未満の対象に比べ、調整をしないオッズ比では有意に高かったが、調整オッズ比では辛うじて有意に高くはなかった。ウイルスまたは抗体が鶏から検出された養鶏場の257名の従事者を対象とした調査では、40歳以上で調整オッズ比が有意に高かった⁷⁾。165名を対象とする本研究で調整オッズ比が有意に高くなかったのは、標本サイズが充分大きくないことによる可能性がある。

年長者で中和抗体陽性が多いとすると、インフルエンザの感染をより経験しているためかもしれない。スペインインフルエンザ (H1N1 亜型) では若年層の死亡率が高かったが¹⁷⁾、若年者ではそれ以前のパンデミックを経験していなかったことがその理由である可能性がある。Monto らは、1957年から流行しているアジア風邪の H2N2 ウイルスが、1968年の H3N2 ウイルスによる香港風邪の感染を予防したかもしれないと報告している¹⁸⁾。したがって、40歳以上の対象が経験したアジア風邪や香港風邪が H5N2 抗体価に影響を与えた可能性がある。

本研究では、養鶏場での従事やインフルエンザ罹患歴と中和抗体陽性との関連を見いだすことはできなかった。

この研究にはいくつかの限界がある。まず、データは茨城県のみから来ているので、他の地域に一般化されることができない可能性があった。2番目に、単血清における変数と中和抗体価の関係の研究は、横断的研究である。したがって、結果は両者間の因果関係を確立しなかった。3番目に、中和抗体検査は細胞中のウ

イルスの増殖の抑制の有無から抗体価を判定した。インフルエンザウイルスの感染の証明には病原体そのものの分離が必要であり、中和抗体検査のみで感染の有無や時期を確定することは困難であった。

(3) 結語

結論として、一般住民において、通常のインフルエンザワクチン接種歴のある者へのH5N2 抗体陽性反応の出現の可能性を示唆した。さらなる疫学的、ウイルス学的研究が求められる。

謝辞

橋本昌茨城県知事のご指導と動物衛生研究所のご協力に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁会議・新型インフルエンザ対策行動計画。“厚生労働省ホームページ”(http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/13.html) 2008.12.10”
- 2) 緒方剛, 永田紀子. 茨城県で発生した鳥インフルエンザ H5N2 亜型事例 - 人の健康管理に関する活動を中心に. 病原微生物検出情報 2005 ; 26 : 11-2 .
- 3) 高病原性鳥インフルエンザ感染経路究明チーム. 2005年に発生した高度病原性鳥インフルエンザの感染経路について. 2006.“農林水産省ホームページ”(http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/tori/pdf/report2005.pdf) 2008.12.10”
- 4) Okamatsu M, Saito T, Mase M, et al. Characteristics of H5N2 influenza A viruses isolated from chickens in Japan. Avian Diseases 2007 ; 51 : 474-5 .
- 5) Lee CW, Senne DA, Suarez DL. Effect of vaccine use in the evolution of Mexican lineage H5N2 avian influenza virus. J Virol 2004 ; 78 : 8372-81 .
- 6) Okamatsu M, Saito T, Yamamoto Y, et al. Low pathogenicity H5N2 avian influenza outbreak in Japan during the 2005-2006. Vet Microbiol 2007 ; 124 : 35-46 .
- 7) Ogata T, Yamazaki Y, Okabe N, et al. Human H5N2 avian influenza infection in Japan and the factors associated with high H5N2 neutralizing antibody titer. J Epidemiol 2008 ; 18 : 160-6 .
- 8) 厚生労働省健康局結核感染症課. 茨城県及び埼玉県の鳥インフルエンザの抗体検査の結果について. 2006.“厚生労働省ホームページ”(http://www.mhlw.go.jp/houdou/ 2006 / 01 /h0110-4.html) 2008.12.10”
- 9) World Health Organization. WHO manual on animal influenza diagnosis and surveillance. “WHO ホームページ”(http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/EFD2B9A7-2265-4AD0-BC98-97937B4FA83C/0/manualonanimalaidiagnosisandsurveillance.pdf.) 2008.12.10”
- 10) Sandbulte MR, Jimenez GS, Boon ACM, et al. Cross-reactive neuraminidase antibodies afford partial protection against H5N1 in mice and are present in unexposed humans. PLoS Med 2007 ; 4 : e59 .“PLoS Med ホームページ”(http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371%2Fjournal.pmed.0040059) 2008.12.10”
- 11) Myers KP, Setterquist SF, Capuano AW, et al. Infection due to 3 avian influenza subtypes in United States veterinarians. Clin Infect Dis. 2007 ; 45 : 4-9 .
- 12) Gioia C, Castilletti C, Tempestilli M, et al. Cross-subtype immunity against avian influenza in persons recently vaccinated for influenza. Emerg Infect Dis 2008 ; 14 : 121-8 .
- 13) Gillim-Ross L, Subbarao K. Can immunity induced by the human influenza virus N1 neuraminidase provide some protection from avian influenza H5N1 viruses? PLoS Med 2007 ; 4 : e91 .“PLoS Med ホームページ”(http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0040091) 2008.12.10”
- 14) Bermejo-Martin JF, Kelvin DJ, Guan Y, et al. Neuraminidase Antibodies and H5N1 : Geographic-Dependent Influenza Epidemiology Could Determine Cross-Protection against Emerging Strains. PLoS Med 2007 ; 4 : e212 .“PLoS Med ホームページ”(http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0040212) 2008.12.10”
- 15) Ichinohe T, Tamura S, Kawaguchi A, et al. Cross-protection against H5N1 influenza virus infection is afforded by intranasal inoculation with seasonal trivalent inactivated influenza vaccine. J Infect Dis 2007 ; 196 : 1313-20 .
- 16) Kreijtz J, de Mutsert G, van Baalen C, et al. Cross-recognition of avian H5N1 influenza virus by human cytotoxic T lymphocyte populations directed to human influenza A virus. J Virol. 2008 ; 82 : 5161-6 .
- 17) Luk J, Gross P, Thompson WW. Observations on mortality during the 1918 influenza pandemic. Clin Infect Dis 2001 ; 33 : 1375-8 .
- 18) Monto AS, Kendal AP. Effect of neuraminidase antibody on Hong Kong influenza. Lancet 1973 ; 301 : 623-5 .