

6. Hamid Salim MA, Declercq E, Van Deun A, Saki KAR (2004) Gender differences in tuberculosis: a prevalence survey done in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung D* 8: 952–957.
7. Heymann DL, ed. (2008) Control of communicable diseases manual 19th edition. Washington D.C.: American Public Health Association.
8. ECDC rapid risk assessment report (2011) Outbreak of Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) in Germany, 27 May 2011, European Centre for Disease Prevention and Control.
9. Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. (2011) Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany—preliminary report. *New Engl J Med* 365: 1771–1780.
10. Eshima N, Tokumaru O, Hara S, Bacal K, Korematsu S, et al. (2011) Sex- and age-related differences in risks of infection by 2009 pandemic influenza A H1N1 virus of swine origin in Japan. *PLoS ONE* 6: e19409.
11. Eshima N, Iwata O, Iwata S, Tabata M, Higuchi Y, et al. (2009) Age and gender specific prevalence of HTLV-1. *J Clin Virol* 45: 135–138.
12. Thomas SL, Hall AJ (2004) What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 4: 26–33.
13. Wu PY, Li YC, Wu HDI (2007) Risk factors for chickenpox incidence in Taiwan from a large-scale computerized database. *Int J Dermatol* 46: 362–366.
14. Cheng CC, Huang LM, Kao CL, Lee PI, Chen JM, et al. (2008) Molecular and clinical characteristics of adenoviral infections in Taiwanese children in 2004–2005. *Eur J Pediatr* 167: 633–640.
15. Gay NJ (1996) Analysis of serological surveys using mixture models: application to a survey of parvovirus B19. *Stat Med* 15: 1567–1573.
16. Barskey AE, Glasser JW, LeBaron CW (2009) Mumps resurgences in the United States: a historical perspective on unexpected elements. *Vaccine* 27: 6186–6195.
17. Tan T, Trindade E, Skowronski D (2005) Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 24: S10–S18.
18. Roush SW, Murphy TV, the Vaccine-Preventable Disease Table Working Group (2007) Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 298: 2155–2163.
19. Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Ministry of Health, Labour and Welfare (2002) Ethical guidelines for epidemiological research. Available: <http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/guidelines.pdf>. Accessed May 23, 2012.
20. Policy pertaining to quoting and setting links to the website of the Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases. Available: <http://idsc.nih.go.jp/about/idscip.html>. Accessed May 23, 2012.
21. Infectious Disease Surveillance Center. Available: <http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-E.html>. Accessed Jan. 29, 2012.
22. Baba K, Okuno Y, Tanaka-Taya K, Okabe N (2011) Immunization coverage and natural infection rates of vaccine-preventable diseases among children by questionnaire survey in 2005 in Japan. *Vaccine* 29:3089–3092
23. Portal site of official Statistics of Japan website (in Japanese). Available: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortalE.do>. Accessed Jan. 29, 2012.
24. Green MS (1992) The male predominance in the incidence of infectious diseases in children: a postulated explanation for disparities in the literature. *Int J Epidemiol* 21: 381–386.
25. Reller ME, Tauxe RV, Kalish LA, Mølbak K (2008) Excess salmonellosis in women in the United States: 1968–2000. *Epidemiol Infect* 136: 1109–1117.
26. Alt FB (1982) Bonferroni inequalities and intervals. In: Kotz S, Johnson NL, editors-in-chief. *Encyclopedia of statistical sciences* volume 1. New York: John Wiley & Sons. pp. 294–300.
27. Kawado M, Hashimoto S, Murakami Y, Izumida M, Ohta A, et al. (2007) Annual and weekly incidence rates of influenza and pediatric diseases estimated from infectious disease surveillance data in Japan, 2002–2005. *J Epidemiol* 17: S32–S41.
28. Departments of Gender, Women and Health, and Epidemic and Pandemic Alert and Response, WHO (2007) Addressing sex and gender in epidemic-prone infectious diseases. Geneva: WHO Press.
29. Gutiérrez F, Masiá M, Mirete C, Soldán B, Rodríguez JC, et al. (2006) The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect* 53:166e174
30. Reich NG, Lessler J, Cummings DAT, Brookmeyer R (2012) Estimating absolute and relative case fatality ratios from infectious disease surveillance data. *Biometrics* DOI: 10.1111/j.1541-0420.2011.01709.x
31. Washburn TC, Medearis Jr DN, Childs B (1965) Sex differences in susceptibility to infections. *Pediatrics* 35: 57–64.
32. Schlegel RJ, Bellanti JA (1969) Increased susceptibility of males to infection. *Lancet* 294: 826–827.
33. Mariotti I, Bost KL, Huet-Hudson YM (2006) Sex dimorphism in expression of receptors for bacterial lipopolysaccharides in murine macrophages: a possible mechanism for gender-based differences in endotoxin shock susceptibility. *J Reprod Immunol* 71: 12–27.
34. Rettew JA, Huet-Hudson YM, Mariotti I (2009) Estrogens augment cell surface TLR4 expression on murine macrophages and regulate sepsis susceptibility in vivo. *Endocrinology* 150: 3877–3884.
35. Rettew JA, Huet-Hudson YM, Mariotti I (2008) Testosterone reduces macrophage expression in the mouse of toll-like receptor 4, a trigger for inflammation and innate immunity. *Biol Reprod* 78: 432–437.
36. Pinzan CF, Ruas LP, Casabona-Fortunato AS, Carvalho FC, Roque-Barreira MC (2010) Immunological basis for the gender differences in murine *Paracoccidioides brasiliensis* infection. *PLoS ONE* 5: e10757.
37. Klein SL (2000) The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 24: 627–638.
38. Klein SL, Marson AL, Scott AL, Ketner C, Glass GE (2002) Neonatal sex steroids affect responses to Seoul virus infection in male but not female Norway rats. *Brain Behav Immun* 16: 736–746.
39. Robinson DP, Lorenzo ME, Jian W, Klein SL (2011) Elevated 17 β -estradiol protects female mice from influenza A virus pathogenesis by suppressing inflammatory responses. *PLoS Pathog* 7: e1002149.
40. Rodrigues A, Fischer TK, Valentiner-Branth P, Nielsen J, Steinsland H, et al. (2006) Community cohort study of rotavirus and other enteropathogens: are routine vaccinations associated with sex-differential incidence rates? *Vaccine* 24:4737–4746
41. Valentiner-Branth P, Perch M, Nielsen J, Steinsland H, Garly ML, et al. (2007) Community cohort study of *Cryptosporidium parvum* infections: sex-differential incidences associated with BCG and diphtheria-tetanus-pertussis vaccinations. *Vaccine* 25: 2733–2741.
42. Aaby P, Jensen H, Rodrigues A, Garly ML, Benn CS, et al. (2004) Divergent female-male mortality ratios associated with different routine vaccinations among female-male twin pairs. *Int J Epidemiol* 33: 367–373.
43. Aaby P, Jensen H, Walraven G (2006) Age specific changes in female-male mortality ratio related to the pattern of vaccinations: an observational study from rural Gambia. *Vaccine* 24: 4701–4708.
44. Aaby P, Vessari H, Nielsen J, Maleta K, Benn CS, et al. (2006) Sex differential effects of routine immunizations and childhood survival in rural Malawi. *Pediatric Infect Dis J* 25: 721–727.
45. Aaby P, Jensen H, Samb B, Cisse B, Sodemann M, et al. (2003) Differences in female-male mortality after high-titre measles vaccine and association with subsequent vaccination with diphtheria-tetanus-pertussis and inactivated poliovirus: reanalysis of West African studies. *Lancet* 361: 2183–2188.
46. Flanagan KL, Klein SL, Skakkebaek NE, Mariotti I, Marchant A, et al. (2011) Sex differences in the vaccine-specific and non-targeted effects of vaccines. *Vaccine* 29: 2349–2354.
47. Klein SL, Jedlicka A, and Pekosz A (2010) The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis* 10: 338–349.
48. Editorial (2011) Taking sex into account in medicine. *Lancet* 378: 1826.

第 115 回日本小児科学会学術集会
教育講演

子どもの感染症の性差：データに記録された潜在現象

大分大学医学部数学・統計学講座

江 島 伸 興

要 旨

この報告では感染症の性差に関するデータ解析について述べ、最近の研究動向および今後の研究の展望を考える。まず、HTLV-Iの母子感染での性差を発見した経緯を述べる。次に、2009年新型インフルエンザの性年齢差のデータ解析概要を説明する。さらに、小児感染症のデータ解析についてまとめる。性差研究の展開として、ワクチンおよび感染の性差に関する最近の世界的研究動向を報告する。最後に、臨床研究での性差を考慮する解析の必要性をまとめる。

キーワード：新型インフルエンザ，感染症，性差，リエゾン型研究，HTLV-I，ワクチン

はじめに

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (Human T-cell Leukemia Virus Type I; HTLV-I) は 30 年ほど前に日本で発見されたガンウイルスである。献血データを解析し、またこれまでの HTLV-I 研究を勉強しながら、1998 年頃からその感染システムやキャリアの母集団動態を統計学および応用数学の方向から研究し始めた⁷⁾⁸⁾。パラメータは母子感染確率、男性から女性への性感染率、女性から男性への性感染率、出生率、死亡率であり、HTLV-I の母集団動態モデルをつくり、キャリアの存続と消滅のための必要十分条件を導出した。パラメータの推定は統計学的に重要で、2007 年に性感染率の推定を献血データに基づいて行う研究を始めた。大分県赤十字献血センター提供の 1995 年から 1998 年までのデータを並べて、母子感染の性差がデータに表れていることに気が付いた。はじめはデータの偏りを疑ったが、献血データに標本抽出上の偏りは考えられず、このデータから HTLV-I は男児が女児より母子感染確率が高いことが統計的に示された⁹⁾。この発見が端緒となり、感染症の性差に注目してデータ解析を行うようになった。2009 年の新型インフルエンザ流行時は厚生労働省発表のデータをほとんど毎日観察した。その後は国立感染症センター公表の小児の感染症データの統計解析による研究を行い、感染症ごとに感染の性年齢差をまとめた¹⁰⁾¹¹⁾。感染の性差については世界的に殆ど注目されてこなかった経緯があり⁵⁾、研究論文は少数である。感染症だけでなく種々の研究分野で性差の問題は関心が低い、今後の研究では重要な観点になると考えられる。

この報告では HTLV-I、2009 年新型インフルエンザ、その他の感染症の性差についての研究成果の概要

を述べ、関連する最近の性差に関する研究動向と今後の展望についてまとめる。

献血データの HTLV-I 陽性率

図 1 は大分県赤十字献血センターによる 1995 年から 1998 年までの献血データから推定した HTLV-I 陽性率を男女比較したものである。10 代の感染比率はおよそ 1% であるが、男児の感染率が高い。詳細を述べると 4 年間を通して 10 代では男児の感染率が女児を上回っていた。20 代の感染率は、男女でほぼ等しいと考えられ、30 代以降になると女性の感染率が男性を上回ることが統計的に示された。性感染率で男性から女性への感染が、その逆より高いことはコホート研究により既に検証されていて、図 1 に示すように 30 代以降で女性感染率が男性のものを上回ることに矛盾しない。しかし、10 代での男性感染率が女性のものより高いことは意外な結果であり、このデータを 2007 年に解析した時、データに何かの偏りが入っているのではと懸念し、その後 1 年間ほど研究のとりまとめを休止した。2008 年に改めてこのデータを眺め、標本抽出が無作為抽出と見なすことができ、統計解析結果は素直に解釈すべきであることに気が付いた。そして、先入観を持たず解析結果を解釈し、久留米大学小児科のスタッフとこの献血データについて議論をした。コレスポンデンスオーサーを久留米大学小児科の岩田先生に依頼して研究論文とすることができた⁹⁾。10 代感染者で主な感染経路を母乳感染とすれば、このデータからの結論は男児が HTLV-I に感染しやすいということになる。論文を投稿した時に、(i) 男児が女児より母乳をよく飲んでいるのではないか、(ii) 文化的に女児に母乳を控える風習がないかという査読者からの質問も出た。国際的雑誌への論文投稿では日本の常識を前提に

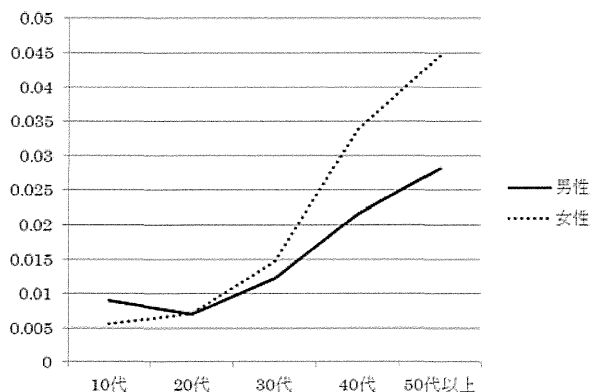


図1 大分県赤十字献血センター提供のデータによる HTLV-1 感染率⁹⁾

して議論をしてはならないことを痛感した。勿論、日本に (ii) の風習はなく、(i) に関しては男女でほぼ同じ量の母乳を飲んでいて、寧ろ女兒の飲む量が多いとの研究結果があった。また、10代にも性感染があるのではとの指摘も受けたが、性感染では女性への感染率が高いことは既に研究報告がある。今回の結論は男児が高いということであり、これらの偏りが混入しても、我々の結論を助長するものではなく、性感染は寧ろ負の方向への影響である。男児が女兒より感染しやすいことを述べている文献はなく、恐らくは母乳への暴露が男女で同等であるので感染も同等であるという思い込みが研究者の中にあり、研究上でノーマークであったように思っている。この研究での教訓はデータの積み上げによる検証のない命題は鵜呑みにしないこと、そして先入観を捨ててデータ解析に臨むことである。この研究によって感染症の性差をテーマにする研究への方向性を掴むことになった。

新型インフルエンザの観察

2009年4月にメキシコで発生した新型インフルエンザは5月には日本でも確認され、世界的な大流行になった。7月23日までは感染の確定診断による感染者全数調査であり、10代を中心として、男性が多く観測された。その後はインフルエンザ定点観測による患者数がインフルエンザ様疾患として観測された。2010年3月の第10週までの定点観測データを用いて、女性患者数に対する男性患者数の比率を人口で調整した解析を行った。図2はその結果で、左の軸は人口10万人あたりの感染者数の推定値でグラフは性別に示し、右の軸は女性の患者発生率に対する男性の比率 (male-to-female ratio (M/F 比)) を対数軸で目盛っている¹⁰⁾。人口は性年齢によって異なるので、発生率は観測患者数を人口で割って調整し、M/F 比を計算した。M/F 比が1を超えれば男性の患者発生率が女性より高く、1を下

回れば逆の関係になる。新型インフルエンザデータから20歳未満まではM/F比はおよそ1.1で、男性の感染率が女性より高い。20歳以降はおよそ0.75で推移し、女性が男性より感染しやすい。70歳以降は再び1を超え、男性患者発生率が女性を上回るようになった。季節性インフルエンザも類似の傾向をもつが、2009年新型インフルエンザの方が20歳以上でその傾向が顕著に表れている¹⁰⁾。この場合のデータ解析は横断的であり、またデータが確定診断に基づくものではなく、さらには人間の社会的行動が性および年齢によって異なる。例えば、病気の子どもや家族の世話を女性が主に行うことによる感染の偏りが入らないかなどの疑問が考えられ、また逆に男性は家庭外で人との接触が多くなり、感染の機会も増えるかもしれない。感染の生物学的な性差を厳密に示すことはできないが、未成年では男性が感染しやすく、成人では逆転現象が見られることを認めてよいと思われる。子どもは男児が感染しやすいことは経験で当たり前という意見があると思うが、きちんとデータ解析をした論文は他には見当たらない。ここでも当たりの前のごとして、データの積み上げによる検証が忘れられていたと思われる。また、成人での逆転現象は性年齢別の解析を通してしか示すことができない。図2のような性差現象の背景には潜在的な要因があり、この差が何のために生じたのかを解明することは生命科学としての大きな問題に繋がるのではないかと考えている。その後海外ではインフルエンザ感染性差の動物実験¹⁷⁾および新型インフルエンザワクチン応答に関する性年齢差の臨床試験¹³⁾が既に行われている。海外の動きは迅速である⁶⁾。

感染の共通性と特異性

HTLV-I と 2009 年新型インフルエンザに続いて、国立感染症研究所報告の2000年から2009年までの10年間の小児感染症に関するデータを統計解析した¹²⁾。対象とした感染症は咽頭結膜熱、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎、水痘、手足口病、伝染性紅斑、突発性発疹、百日咳、ヘルパンギーナ、流行性耳下腺炎、マイコプラズマ肺炎、腸管出血性大腸菌感染症、流行性角結膜炎であり、国内の主要な感染症である。ウイルス感染症では7つ中5つの感染症、すなわち、咽頭結膜熱、ヘルパンギーナ、手足口病、流行性耳下腺炎、水痘に関して、男児が女兒より高い感染率を示した。成人では水痘を除いたウイルス感染症で女性が男性より感染率が高かった。また、細菌感染症に関しては腸管出血性大腸菌感染症で成人女性に感染者が多い。2011年にヨーロッパで発生した腸管出血性大腸菌感染症O104でも日本のデータと同様の傾向が報告されている。成人女性が男性に対して感染率が高いことは、女性の社

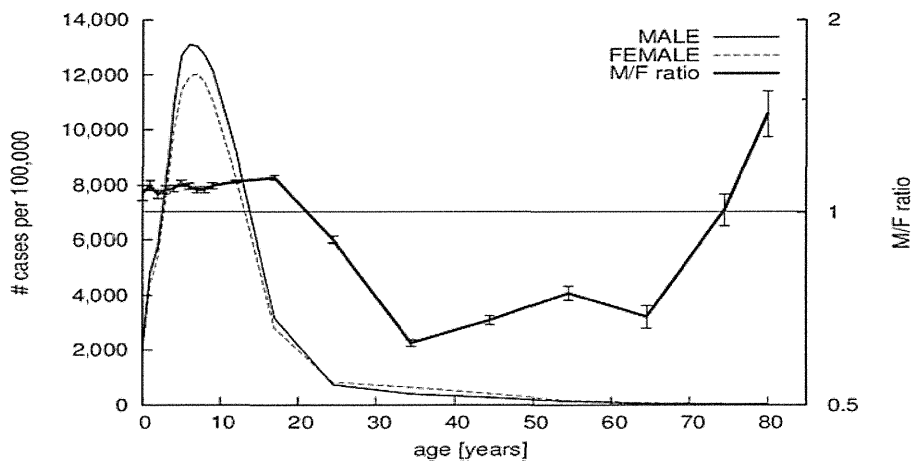


図2 人口10万人当りの2009年新型インフルエンザ患者数とM/F比

会的活動の影響を受けているとも考えられるが、腸管出血性大腸菌感染症を含めて手足口病、伝染性紅斑、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎、流行性耳下腺炎、百日咳では10代後半から男女の感染率に逆転が見られる。感染症での一般的傾向として、未成年では男児が女児より感染者の発生が高く、成人ではその関係が逆転する。したがって、社会的な要因の交絡も当然考慮しなければならないが、複数の感染症での傾向を考えると生物学的な性差の影響があると考えられる。例外的にマイコプラズマ肺炎では70歳以上を除く全年齢で女性の感染率が男性より高い。このような感染に関する性差の年齢による変化は潜在する男女の発達過程、すなわち免疫、ホルモン、および生殖システムなどの性差と感染に対する男女の応答を反映するものと思われる。これらは今後の研究課題として、臨床的な検証の研究が重要になると考えている。

ワクチンの新しい研究の方向

原文のままタイトルを記すと「Sex differences in the vaccine-specific and non-targeted effects of vaccines」と題する会議報告が学術雑誌 *Vaccine* に出版された¹²⁾。このタイトルを和訳すると「ワクチンのワクチン特異かつ標的外効果の性差」になると思われ、ワクチンに関する先入観を打ち破る斬新な発想と考え方が推察される。この報告は性差に基づくワクチン研究の重要性を考えるための会議報告で、要点を原文で示すと (i) Non-specific effect (NSE) of vaccination on morbidity and mortality from non-vaccine related infectious diseases, (ii) Sex-differential vaccination, (iii) 'Optimmunize' が挙げられる。(i)はワクチンがワクチンに関係ない感染症の感染率や致死率に対する不特異的効果をもつこと^{1)~4)}を意味し、(ii)性差に基づくワクチン接種の必要性、および (iii)は造語で (i)と (ii)

を受けての最適免疫化に必要性を主張したものである。素人ながら従来のワクチンに対する考え方や随分異なることが理解できる。この報告は感染症およびワクチン効果についての性差を疫学的、遺伝的¹⁴⁾¹⁶⁾、ホルモンの¹⁵⁾側面などからデータに基づいた議論の要点をまとめている。今後の研究では種々の研究分野で性差の臨床的研究および性差を前提とした研究の必要性があると思われる。前に述べたように、本邦のサーベイランスデータや献血データによる感染症に関する研究^{9)~11)}でも、感染に統計的に有意な性差が認められている。海外では性差に関する研究がすでに始動していて、この機に本邦でも感染症、ワクチン、ホルモンあるいは種々の臨床試験等で性差を考慮した研究を立ち上げる必要があると思われる。欧米での流行を待っていると研究が後手に回り、重要な問題を欧米に取られてしまう。矢張り先見の明が重要である。

新しい研究に向けての組織化の必要性 (リエゾン型研究)

観察研究では因子、応答および共変量を同時に観測するので、因果関係を示すための研究にはならない。しかし、標本抽出や背景のメカニズムを考え、実験研究で示すべき仮説をつくる上では重要である。それに対して、臨床試験では因子に対するレベルを決定し、その応答への効果の検証を行う。この場合に応答は個体を因子に暴露させた後で観察するので、因果関係の統計的検証が行える。通常は性、年齢、体重などの共変量は無作為化によって、応答変量の誤差として解析するが、性別に基づく層別解析も必要ではないかと思われる。前節に述べたように欧米では臨床研究に性差を考慮する研究の方向性ができつつある。本邦でもこの早い段階でその研究の方向性への取り組みが必要と考える。潤沢な研究資金があれば研究上で問題はない

が、本邦では科学研究費補助金等による研究資金の獲得が急務である。研究をより効率的に行うためには学際的研究が必要である。本稿で紹介した HTLV-I, 2009 年新型インフルエンザおよび感染症に関する研究論文^{7)~11)}は、分野を超えた研究者の議論を経て出来上がった。学際的議論によって研究結果が斬新になり、また研究効率が向上する。学際的研究のためには、リエゾン型研究が不可欠である。リエゾンとは連結を意味し、(i) 研究分野のリエゾン、(ii) 研究者のリエゾン、そして研究結果が (iii) ハイブリッド型研究となる。(i) は異分野での類似研究を結び付けること、(ii) は分野を超えた研究者の繋がりをつくること、そして (iii) 分野を超えた理論を統合した研究を目標とすることである。多面的な研究推進を目標にし、感染症、ワクチン、ホルモン、免疫などの特徴と性差の関係、男女の成長過程でのホルモンや免疫の変化など、「男女は異なる」という命題を真として、小児科学分野で分野を超えたリエゾン型の研究を目的として科学研究費獲得を目指すことが必要である。勿論、本稿で紹介した論文^{7)~11)}が示すように統計学および応用数学も医学研究上での強力な武器であることも念頭に入れて頂きたい。

まとめ

種々の感染症の発症率に性年齢差があることを統計的に示した研究を紹介し、海外の性差に注目した研究の動向を述べた。感染症データに表れた性差は感染症に対する潜在的な防御力および応答の差と考えられ、性ホルモン、自然および獲得（適応）免疫などの性年齢に関する変化を意味すると解釈できる。これらを臨床的に研究することで、ワクチン、免疫応答、薬効などで最適な対処法の研究に繋がると考えられる。本稿で述べたように、データによる検証のない先入観がいつの間にか「天動説」になっていることがあると思われる。性差を考慮に入れた臨床研究があまり見られないのも同様の背景があると考えられる。分野を超えた研究組織をつくるために、科学研究費等の獲得を積極的に目指すことが必要である。

謝辞 第115回日本小児科学会学術集会会頭の松石豊次郎先生および日本小児科学会雑誌編集委員会委員長の宮島祐先生に本報告の執筆のための光栄なる機会を与えて頂きました。紙面をお借りして両先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Aaby P, Jensen H, Rodrigues A, et al. Divergent female-male mortality ratios associated with different routine vaccinations among female-male twin pairs. *Int J Epidemiol* 2004 ; 33 : 367—373.
- 2) Aaby P, Jensen H, Walraven G. Age specific changes in female-male mortality ratio related to the pattern of vaccinations : an observational study from rural Gambia. *Vaccine* 2006 ; 24 : 4701—4708.
- 3) Aaby P, Vessari H, Nielsen J, et al. Sex differential effects of routine immunizations and childhood survival in rural Malawi. *Pediatric Infect Dis J* 2006 ; 25 : 721—727.
- 4) Aaby P, Jensen H, Samb B, et al. Differences in female-male mortality after high-titre measles vaccine and association with subsequent vaccination with diphtheria-tetanus-pertussis and inactivated poliovirus : reanalysis of West African studies. *Lancet* 2003 ; 361 : 2183—2188.
- 5) Departments of Gender, Women and Health, and Epidemic and Pandemic Alert and Response, WHO. In : Addressing sex and gender in epidemic-prone infectious diseases. Geneva : WHO Press, 2007.
- 6) Taking sex into account in medicine. *Lancet* 2011 ; 378 : 1826.
- 7) Eshima N, Tabata M, Kikuchi H, et al. Analysis of the Infection System of Human T-cell Leukemia Virus Type I based on a Mathematical Epidemic Model. *Statistics in Medicine* 2001 ; 20 : 3891—3900.
- 8) Eshima N, Tabata M, Okada T, et al. Population Dynamics of HTLV-I Infection : A Discrete-Time Mathematical Epidemic Model Approach. *Mathematical Medicine and Biology* 2003 ; 20 : 29—45.
- 9) Eshima N, Iwata O, Iwata S, et al. Age and gender specific prevalence of HTLV-I. *J Clin Virol* 2009 ; 45 : 135—138.
- 10) Eshima N, Tokumaru O, Hara S, et al. Sex- and age-related differences in risks of infection by 2009 pandemic influenza A H1N1 virus of swine origin in Japan. *PLoS ONE* 2011 ; 6 : e19409.
- 11) Eshima N, Tokumaru O, Hara S, et al. Age-Specific Sex-Related Differences in Infections : A Statistical Analysis of National Surveillance Data in Japan. *PLoS ONE* 2012 ; 7 : e442261.
- 12) Flanagan KL, Klein SL, Skakkebaek NE, et al. Sex differences in the vaccine-specific and non-targeted effects of vaccines. *Vaccine* 2011 ; 29 : 2349—2354.
- 13) Khurana S, Verma N, Talaat KR, et al. Immune response following H1N1pdm09 vaccination : differences in antibody repertoire and avidity in young adults and elderly populations stratified by age and gender. *Journal of Infectious Diseases* 2012 ; 205 : 610—620.
- 14) Klein SL. The effects of hormones on sex differences in infection : from genes to behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2000 ; 24 : 627—638.
- 15) Klein SL, Marson AL, Scott AL, et al. Neonatal sex steroids affect responses to Seoul virus infection in male but not female Norway rats. *Brain Behav Immun* 2002 ; 16 : 736—746.
- 16) Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Diseases* 2010 ; 10 : 338—349.
- 17) Lorenzo ME, Hodgson A, Robinson DP, et al. Antibody responses and cross protection against lethal influenza A viruses differ between the sexes in C57BL/6 mice. *Vaccine* 2011 ; 29 : 924—926.

