

総説

SARS を考慮した 今冬のインフルエンザ対策について

奥野 良信

大阪府立公衆衛生研究所：大阪市東成区中道1-3-69（〒537-0025）

Key Words インフルエンザ，インフルエンザ脳炎・脳症，ワクチン，SARS(Severe Acute Respiratory Syndrome)

はじめに

我々の研究所は，大阪府下で発生した感染症に関する調査・研究・検査を行う機関であり，何らかの感染症が発生すれば，それに対応するのが我々の役目であり責務である。

この冬もインフルエンザは流行するであろうが，最近，インフルエンザに加えてSARSが発生した場合にどう対応すべきかについて，医療関係あるいは一般の方々から問い合わせを受けることが多い。

本稿では，SARSの発生を含め今冬のインフルエンザ流行への対応について，私見を交え解説する。

インフルエンザと風邪

「インフルエンザは風邪じゃない」と，よく言われるが，インフルエンザと風邪とはどう違うのだろうか。その区別は，もう一つ判然としない。

インフルエンザウイルスに感染しても，半数は不顕性感染であり，何の症状も示さない。症状があったとしても少し体がだるい，微熱があると言うものである。これは，症状から判断すると風邪である。インフルエンザウイルスに感染した場合にも，症状的には風邪の場合がある。

インフルエンザを症状の名前と考えれば，インフルエンザは高熱が出て重症感があることになり，肺

炎を発症することもある。高齢者を中心とした肺炎あるいは小児のインフルエンザ脳炎・脳症等では，かなり重篤な症状を示し，中には死亡する例もある。これらの症状をインフルエンザと言うのであれば，やはりインフルエンザと風邪は違うことになる。

即ち，このように重篤な症状を示すことがインフルエンザの本質だと言える。インフルエンザと言うものを非常に狭い範囲で考えるとこのようになるが，ある意味では，これが一番正確な説明であると考えられる。

最近のインフルエンザ流行状況

最近では1997年から1998年にかけて，かなり大きな流行があった。この大流行の後には小規模から中規模の流行にとどまっており，現在は規模から考えてインフルエンザの流行に関しては非常に平穏な時期と言える。

近年，流行しているインフルエンザの型は，A型ではA香港型とAソ連型の2種類であり，それにB型を加えた3種類が中心である。その中でもA香港型が流行する時には大きな流行が起こる事が特徴である。また，抗原変異が起こると必ず大きな流行があるので，常にウイルスの抗原性を注意しながら対策を立てていくことが重要である。

高齢者のインフルエンザ感染

現在、インフルエンザで最大の問題は高齢者である。高齢者がインフルエンザに罹患した場合には、高熱や肺炎の併発等により多くが死亡する。

4～5年ほど前に特別養護老人ホームの入所者がインフルエンザで多数死亡し、社会問題化した。このように高齢者が集団で生活している施設で患者発生が起こると、一度に多くの人々が亡くなることがある。この問題は、新聞でも取り上げられ、ようやくこの頃からインフルエンザによる死亡リスクが認識され始めてきた。それまでは、インフルエンザで死亡することさえ、一般の人にはほとんど認識されていなかった。高齢者がインフルエンザに罹患して重症化する理由は、免疫機能が低下していることにある。65歳を過ぎるとだれでも免疫機能は低下している。インフルエンザウイルスに感染すると若い健康な人でも免疫力が低下するが、もともと免疫機能が低下している高齢者が感染すると、それに追い打ちをかけるようにさらに免疫力、体力が低下する。そこへ細菌の二次感染が起こると、肺炎を併発して入院、死亡に至る場合がある。細菌の二次感染による肺炎以外にもインフルエンザウイルスによる肺炎もあり、この場合には、急激な経過をたどって重症化する。また、基礎疾患を持っている高齢者、特に呼吸器系疾患あるいは心臓病・腎臓病・糖尿病等を有する高齢者はインフルエンザのハイリスク・グループである。このグループがインフルエンザウイルスに感染すると、症状が急激に悪化する。これらの要因により、インフルエンザの流行があると毎年多くの高齢者が死亡している。

インフルエンザのインパクトとしては、このように多数の死亡者が発生することが、まず挙げられる。感染者が死亡する比率自体は非常に低い感染者数が多いために、日本では流行が小さいときでも数千人、多いときでは1～2万人の高齢者がインフルエンザにより死亡している。

インフルエンザ脳症

1. インフルエンザ脳症とは

インフルエンザのインパクトとして、もう一つ重大なものに、小児のインフルエンザ脳炎・脳症が挙げられる。これは、インフルエンザに感染した小児が非常に急激な経過をたどって、短時間に神経症状を示して死亡する恐ろしい病気である。

年間100名以上のインフルエンザ脳症患者が発生しており、北海道から九州まで全国どの地域にも発生がみられる。発症年齢は、大半が5歳以下である。特に1～3歳に患者発生が多く、小児の年齢が低いほど死亡する比率が高い。症状の経過を見ると、発熱してから脳症の症状、即ち、痙攣や意識障害等の神経症状が出るまでが0日もしくは1日である。多くは24時間以内にこれらの症状が出現し、非常に急激な経過をとる事がこの疾患の特徴である。また、予後を見ると、約30%が死亡し、30%弱が後遺症を残す。後遺症なしに完治するものは半数以下である。

2. インフルエンザ脳症とウイルス型

インフルエンザ脳症に関して日本での研究が始まったのは、わずか4年前のことであるが、疫学調査の結果、わかってきたことがある。

表1に、全国で分離されたインフルエンザウイルスの分離数を示す¹⁾。ここに示した数は、その比率に応じてその年にインフルエンザが流行したことを意味している。

1998/1999年の流行はA香港型とB型であった。そ

表1. ウイルス型と脳症頻度

1998/1999	A 香港型	B 型
分離されたウイルス数(15歳以下)	2626	3506
インフルエンザ脳症発生数	130	17

P < 0.0001

1999/2000	A 香港型	A ソ連型
分離されたウイルス数(15歳以下)	999	1296
インフルエンザ脳症発生数	36	17

P < 0.001

¹⁾「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の免学及び病態に関する研究」,平成12年度～14年度 総合研究報告書より

の時のウイルス分離数を見ると、B型のほうが多く、この年はB型を中心とした流行であったことがわかる。一方、A香港型はB型に比べてウイルス分離数は少ないが、インフルエンザ脳症を発生したのは圧倒的にA香港型が多いことがわかった。

1999/2000年にはA香港型とAソ連型が流行した。この年のウイルス分離数はAソ連型のほうが多かったにもかかわらず、やはりこの年もA香港型によるインフルエンザ脳症が多く発生している。

このように、インフルエンザ脳症に関してはA香港型が一つのリスク・ファクターとなっている。

3. インフルエンザ脳症の発生機序

インフルエンザ脳症の患者には、脳浮腫が起こっている。これは脳内の血管が障害され、血管壁から血漿成分がもれて、非常に急激に脳が腫れて水ぶくれ状態となるのである。脳浮腫には小脳扁桃ヘルニアを伴うことがあり、小脳扁桃ヘルニアを起こすと、短時間に呼吸停止が起こる。

ここで重要な点は、脳内にはインフルエンザウイルス、あるいはその他のウイルスの抗原は認めないことである。即ち、ウイルスが脳内で増殖してその疾患を起こしている証拠はないのである。

では、なぜこのような症状が起こるのであろうか。感染したインフルエンザウイルスが増殖する場所は、気管や気管支の粘膜上皮細胞である。これら粘膜上皮細胞でインフルエンザウイルスの増殖が起こると、TNF- α 等の大量のサイトカインが放出される。サイトカインの大量放出は、発熱を促すとともに、アポトーシス作用により細胞死が起こると考えられている。あるいは血管内皮が障害されて、脳浮腫が起こったり、血流が悪くなり急性壊死性脳症が起こり脳の神経が壊死したりする。

これが一つの発症機序であろうと、今のところ説明されている¹⁾。しかし、なぜ脳症が発生するのか、まだはっきりとはわかっていない。

4. インフルエンザ脳症と解熱剤

インフルエンザ脳症に関連して、最近問題になっているのは、一部の解熱剤である。インフルエンザ脳症になって、それらの解熱剤を使うと、死亡した

り後遺症を残したりすることがあることがわかってきた。どのような解熱剤が問題かと言うと、アセトアミノフェンではほとんど死亡率に差がない。一方、ジクロフェナクナトリウムやメフェナム酸を使うと死亡率は一挙に上がる。

平成13年度の薬事審議会で出された答申では、メフェナム酸についてはインフルエンザ脳症の予後悪化の可能性がある。また、ジクロフェナクナトリウムについてはライ症候群を起こす可能性があるので投与しないようにという注意が喚起されている。

家庭に置き薬として解熱剤があるが、それらを知らずに飲み、重症化し死亡した例も何例もある。このため、インフルエンザの時にはむやみに解熱剤や風邪薬を飲まないことが鉄則であり、もしも、家庭にある薬を使う場合には、それがどういう薬であるかを医師に問い合わせてから使うことが必要である。

5. インフルエンザ脳症とライ症候群

インフルエンザ脳症について、さらに興味深いことがわかってきている。

アメリカでも調査を始めたところ、アメリカではインフルエンザ脳症は少なく、この疾患は日本人だけに多いことが判明した。なぜ日本人だけに多いかはまだよくわかっていない。最近では、アメリカでもいくつかの症例報告がなされているが、日本に比べるとはるかに少ない。

この差が何に起因するかはわかっていないが、現在、日本人のインフルエンザ脳症に関係する遺伝子を探す研究もスタートしている。このような人種差については今後の研究課題である。

インフルエンザ脳症とは逆に、日本での発症が少ない疾患にライ症候群がある。アメリカでは過去多数のライ症候群患者が発生した。インフルエンザ脳症とライ症候群の異同については、長い間、議論されてきたが、インフルエンザ脳症とライ症候群との明らかな違いは、発症者の年齢が違うことである。インフルエンザ脳症の発症は5歳以下が中心であるが、ライ症候群は6歳以上である。また、インフルエンザ脳症はA香港型に多いが、ライ症候群はB型に多い。解熱剤の影響については、ライ症候群の場合はアスピリンが原因であることが既に明確になっ

ており、アメリカではリスク・グループへのアスピリン使用を中止したとたんにライ症候群の発生はほとんどなくなった²⁾。日本におけるインフルエンザ脳症では、前述の解熱剤が原因だと言われているが、これらを飲まなくてもインフルエンザ脳症を発症する人もかなりいるため、単にこれらの解熱剤だけが原因ではないと思われる。

このように、インフルエンザ脳症は、アメリカで問題になっていたライ症候群とは明らかに違う疾患であるというのが、現在の多くの専門家の考えである。

6. 大阪におけるインフルエンザ脳症の発生状況

1997/1998年にインフルエンザの大きな流行があった時に我々が行った調査の結果を図1aに示す。これは医療機関に問い合わせたものであるが、流行のピークを中心にインフルエンザ脳症により8名の死亡例があった。その他にも、多くのインフルエンザ脳症患者が大阪だけでも発生している。

1998/1999年にも図1bのように多数のインフルエンザ患者が発生しているが、この年の患者発生は二つのピークを示した。最初のピークはA香港型の流行であり、次のピークはB型による流行である。インフルエンザ脳症の発生を見ると、明らかに、A香港型の流行時に死亡例を含む多くの患者が発生して

いる。

1999/2000年には5名のインフルエンザ脳症患者が発生したが、その内1名が亡くなっている。この年の流行はAソ連型が中心であったが、死亡例からはA香港型が分離されている。

これらの結果からも、やはりA香港型が重症化の一つの要因であることがわかる。ただし、インフルエンザによる死亡は小児だけではなく、A香港型が流行すると高齢者にも多数の死亡例が出る。近年の流行の主流はA香港型であり、その動向はあらゆる面でインフルエンザの予後を左右する大きな要因になっていると言える。

2002/2003年度には、発症後すぐに、いわゆる神経症状を示さずに気づくと死亡していたと言う、非常に劇症型のインフルエンザ脳症が発症しており、これが大阪で多発し問題となった。

その年の流行状況を見ると、年明け前から患者発生があって、3名亡くなっており、更に年が明けてから3名亡くなっている。6名中1名は、基礎疾患を有しており例外的といえるが、他は全部3歳以下の男子である。抗原型はすべてA型であり、オセルタミビルあるいはアマンタジンを用いているが、服用してもまったく効果はなかった。死亡までの時間は、数時間、長くても7時間である。そのため、気づいた時には昼寝中や深夜に蒲団の中で子どもが亡

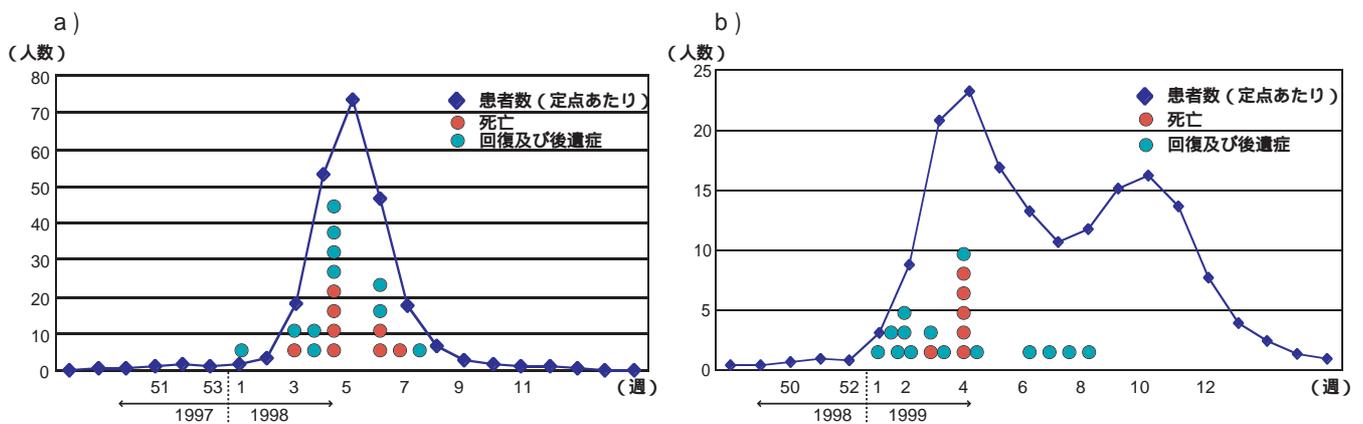


図1. インフルエンザ様疾患患者数()とインフルエンザ脳症の症例数(,)(大阪)

くなっていたと言う、非常に急激な経過をとっている。またインフルエンザ脳症の発生場所を調べてみると、大阪北部周辺が多い。なぜ、この兵庫県と大阪北部にまたがる地域に発生が多いのかは不明である。単なる偶然であるのか、何らかの理由があるのかはわからないが、毎年このような傾向がある。

インフルエンザワクチン

インフルエンザの対策としては、ワクチンが一番の基本である。一つのワクチンには、A香港型・ソ連型およびB型の3種類のワクチン株が入っている。この4年間A型に関しては抗原変異が起っていないため、表2に示すとおりA型のワクチン株は同じである。このように同じワクチン株が長期間使われることはなかった。これは、この4年間がいかに平穏であったかということに加え、今度、抗原変異が起きた場合には、当然、大きな流行が起ることを意味する。

昨年10月の終わり頃、我々の研究所でA香港型のウイルスが分離された。抗原変異性を見ると、やはりパナマ株であり、現在使われているワクチンのものと非常に近いため、ワクチンがよく効くものと思われる。しかし、昨シーズンに流行したウイルスの

中には、抗原変異を起こしたものも分離されている。そのようなウイルスが今シーズンの流行の主流となると、大流行になる可能性が高いので、我々は常に分離されたウイルスの抗原性に注意している。

従来から海外ではワクチンは、発症阻止よりも重症化阻止に有効であることが認識されていたが、日本ではそのような認識はなかった。アメリカの研究では、ワクチンは高齢者の発症リスクに対しては約50%の有効率であるが、死亡リスクに対しては約70%の有効率があるというデータが示されている³⁾。即ち、ワクチンを打っていれば、死亡する70%を救えるということである。日本でも「インフルエンザワクチンの効果に関する研究」において、同様のデータが出ている。このデータにおいても、やはり発症リスクに対する有効性は50%前後である。しかし、死亡リスクを大きく下げると言う意味でワクチンは非常に有用であることが、これらの研究により日本でも認識されてきたところである。

アメリカの予防接種諮問委員会は、インフルエンザワクチンを接種すべき対象者を、「生後6ヵ月以上の人々」、「ハイリスク者に接触する看護者やその他の人々(家族を含む)」とすることを2002年から勧告している⁴⁾。これは、生後1歳までにインフルエンザにかかると、5歳以上の場合の10倍以上の小児が入院しているという論文データ⁵⁾に基づいている。ただし、ワクチン接種が乳幼児のインフルエンザによる入院数を減らす効果については、根拠となるデータはほとんどなく、これはかなり見切り発車の提言に思える。

表2 . 最近のインフルエンザワクチン株

2000/2001シーズン	A/ニューカレドニア/20/99(H1N1) A/パナマ/2007/99(H3N2) B/山梨/166/98
2001/2002シーズン	A/ニューカレドニア/20/99(H1N1) A/パナマ/2007/99(H3N2) B/ヨハネスバーグ/5/99
2002/2003シーズン	A/ニューカレドニア/20/99(H1N1) A/パナマ/2007/99(H3N2) B/山東/7/97
2003/2004シーズン	A/ニューカレドニア/20/99(H1N1) A/パナマ/2007/99(H3N2) B/山東/7/97

新しい検査キットと抗ウイルス薬

最近では、新たなウイルス検査キットや抗インフルエンザ薬も登場してきた。インフルエンザ感染を診療の現場で診断できること等、4、5年前には予測もできなかったことである。

これは、医療関係者はもとより、患者にとっても非常に大きなメリットになっている。その場でインフルエンザ感染を迅速に検査し、感染していれば抗インフルエンザ薬を投薬するというパターンが出来上がっている。特に日本ではこのパターンが強く、

一昨年には世界で生産された抗インフルエンザ薬の70%が日本で使用されたと言われている。

抗インフルエンザ薬を投与すると、確かに症状の緩和が認められる。また、重症化阻止にも有効であろうと言われており、新型インフルエンザが出た場合には流行拡大阻止の切り札になるのではないかと期待されている。

一方、抗インフルエンザ薬には、副反応の心配がある。アマンタジンは、副反応も出やすいと言われており、耐性株もよく出現する。また、ノイラミニダーゼ阻害薬の大量使用でも、おそらく耐性株出現の可能性が高くなると思われる。さらに、抗インフルエンザ薬の使用は、医療費の圧迫にもつながる。

このように、抗インフルエンザ薬には良い面と悪い面があるため、今後、この両面を客観的によく見ながら、国民も医療関係者も適切な使用法を学んで行く必要がある。

SARS : Severe Acute Respiratory Syndrome

1. 臨床像の特徴

この疾患の特徴は、子どもが感染しても、風邪症状しか示さないことである。10歳以下でSARSのウイルスに感染した小児も結構いるが、強い症状を示した例はなく、死亡した小児もいない。子どもの場合は本当に軽い風邪であるが、大人が感染すると非常に重い症状となる。

潜伏期間は2～7日、最長10日である。このため、汚染地域から帰って10日間異常がなければ、感染は否定できると言われている。インフルエンザの潜伏期の1～3日に比べ、潜伏期間が長い。

SARSとインフルエンザの初期症状は非常によく似ているが、その後の症状に違いがある。インフルエンザの場合は、普通、数日間熱が出た後、次第に下がり回復するが、SARSの場合はだんだんと悪化する。経過としては、熱が出るのが、やはり最初の症状である。発症して3～8日経過してから、咳や呼吸困難が始まる。熱が出てから症状が悪化するまでに結構時間がかかるのが特徴である。

SARSの症状として、発熱はほぼ必発である。咳は

必ずしも出ないこともあり、ケース・バイ・ケースである。呼吸困難に関してもかなり差がある。これらの症状から見て、インフルエンザの初期症状とどう違うのかと言われると、ほとんど区別がつかないのが実状であると思われる。

検査では、リンパ球数が減少する。白血球数はほとんど変わらないが、その中でのリンパ球だけが減るのが、この疾患の特徴である。極期になると、白血球及び血小板の減少や肝機能の障害によるAST/ALTの異常などが現れるが、あまり特徴的なものはない。

死亡率を見ると、24歳以下の死亡率は非常に低いが、65歳を超えると半数以上が死亡するので、高齢者にとってはかなり怖い病気である。死亡率自体、全年齢で平均すると約14～15%と高く、特に高齢者がこの疾患に感染した場合には、インフルエンザと同様に重篤化する危険性がある。

2. 感染

SARSの感染経路としては、患者のかなり近いところにいる人だけが感染する飛沫感染であることが、ほぼわかってきた。一方、インフルエンザにおいては飛沫核感染が主である。

ここで重要なことは、SARSコロナウイルスは、病原性は強いが、感染力は中等度か弱いということである。逆にインフルエンザは、感染力は強いが病原性は中等度か弱く、感染力では圧倒的にインフルエンザウイルスのほうが強いと言える。さらに、インフルエンザではウイルスが便、尿中に排出されることはないが、SARSではウイルスが便、尿中に排出されてくる。このため、患者が排出した体液等に接触して感染する接触感染もあると考えられる。また、インフルエンザでは不顕性感染が多いが、SARSではほとんどないと言われている。なお患者に接触して発病するまでのいわゆる潜伏時に、他人を感染させることはほとんどなく、発熱が始まり、筋肉痛や咳等の前駆症状がある患者でも、健康な人に感染させる確率は低い。問題は、呼吸困難のような、かなり重篤な症状を示したときに、非常に高い感染力を持ってくることである。

呼吸困難が現れてくるような状態では、その患者

はおそらく入院しており、そのときに適切な対応を執らないと、多くの人が感染する。即ち、SARSと言う病気の対策の基本は、院内感染対策と言える。事実、感染して死亡した人の多くが医療関係者であることも、この疾患の本質を表している。

さらに、スーパースプレッダー(super spreader)と呼ばれる患者の存在が、SARSにおいては非常に問題であると言われている。スーパースプレッダーは、ハイパートランスミッター(hyper transmitter)とも呼ばれ、周囲の非常に多くの人を感染させる能力を持った患者のことである。シンガポールでは多数の患者が発生したが、それをまき散らしたのはわずか4、5名のスーパースプレッダーであった⁹⁾。このことから、SARSの流行においては、スーパースプレッダーをいかに素早く見つけ出し、隔離して治療するかが、非常に重要である。

3. 今後の見通し

現在のところ、前回の流行と同じような大きな流行は考えにくい。その理由としては、この疾患の原因がわかったことである。さらに、SARSへの対応・対策法が厳密に立てられており、WHOを中心に世界中でかなり厳しい監視網も敷かれているので、まず大流行は起こらないであろう。では、大流行は予想されないとすると、どんなことが問題となるか。サイレントスプレッダー(silent spreader：症状がないのに多くの人を感染させる人)が出てくるのではないかと心配がある。感染しても症状がない人が、高齢者に結構いるのも事実である。また、前述の風邪症状しか示さない小児でも、ウイルスを排出している。これらがどうなるかが問題である。

また、SARAコロナウイルスは変異を起こしやすいウイルスであるので、ウイルスが弱毒化した場合にどうなるかと言う問題がある。弱毒化したら良いと言う考えもあるが、弱毒化すると、普通の風邪のように全世界中にウイルスがばらまかれ、一部の高齢者が感染して重症化する今のインフルエンザのような形になるのではないかとと思われる。今のところ、この可能性は低いと思うが、ウイルスの変異については注意深く見守って行く必要がある。

4. 日本での発生

この冬、日本でSARS患者が初めて出る確率はかなり低い。ほとんどないと考えている。世界中のどの地域からもSARS患者確認の報告がなければ、それほど心配をする必要はない。

海外のどこかでSARSが発生すれば、それが国内に持ち込まれる、あるいは海外に行って感染する可能性があるが、これについては既に対策が立てられているので、それに準じて対応することになる。もしも、日本で1人でも患者が出たときには、国が中心となって非常に綿密な対策が立てられると思われるので、それに従うことになるであろう。

最後に

この冬のインフルエンザの対策としては、やはりサーベイランス情報が重要である。今、インフルエンザはどうなっているのか、あるいは世界のSARS患者発生はどうなっているのかについて、情報を頻繁に入手することである。インフルエンザの場合は、ウイルスの型や抗原性にも注目する。

インフルエンザ患者が発生すれば、キットによる早期診断と抗インフルエンザ薬の早期投与である。これについては、いろいろ意見があるところであるが、現状においてはこのように対応することになると思われる。

医療機関では、呼吸器症状が重い来院患者には、外来でマスクを着用してもらう。また、そのような呼吸器症状を示す患者は、一般の患者とは別の部屋で治療をすることが、院内感染予防の観点からも当然であり重要となる。SARSの疑い例がある場合には、感染症指定医療機関に搬送するのが基本である。

参考文献

- 1) 厚生労働省科学研究補助金・新興再興感染症研究事業「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」(主任研究者：森島恒雄),平成12年度～14年度 総合研究報告書。
- 2) Belay E.D., et al.: Rey's syndrome in the United States from 1981 through 1997. N Engl J Med, 340 : 1377 ~ 1382,

- 1999.
- 3) Peter A. Gross, et al.: The Efficacy of Influenza Vaccine in Elderly Persons: A Meta-analysis and Review of the Literature. *Ann Intern Med*, 123 : 518 ~ 527, 1995.
- 4) Prevention and Control of Influenza:Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports*, 51 (RR03) : 1 ~ 31, 2002.
- 5) Neuzil K. M., et al. : The Effect of Influenza on Hospitalizations, Outpatient Visits, and Courses of Antibiotics in Children. *N Engl J Med*, 342 : 225 ~ 231, 2000.
- 6) Severe Acute Respiratory Syndrome --- Singapore, 2003. *MMWR Weekly*, 52 (18) : 405 ~ 411, 2003.
-

The Preventive Measure against Influenza in Consideration of SARS of This Winter

Yoshinobu OKUNO, M. D., D. M. Sc

Osaka Prefectural Institute of Public Health,
1-3-69 Nakamichi Higashinari-ku, Osaka 537-0025.

Key Words Influenza, Influenza encephalitis/encephalopathy, Vaccine, SARS(Severe Acute Respiratory Syndrome)
