

総説

鳥インフルエンザから 新型インフルエンザへ

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 高病原性鳥インフルエンザ，パンデミック，オセルタミビル，ワクチン，迅速診断キット

はじめに

現在、インフルエンザに関する最大の関心事は、新型インフルエンザがいつ出現するかということである。中国や東南アジアだけでなく、今日ではアジア、ヨーロッパをはじめアフリカの多くの国で、H5N1亜型の濃厚な汚染が鳥類の間で進み、人にも感染して死亡者も多発している。このウイルスは、まだヒトからヒトへ効率良く感染する能力を有していないが、もし変異を起こして新型インフルエンザとして登場すると、スペインかぜ以上の被害を与えるものと懸念されている。その前に有効な対策を取る必要があり、我々の危機管理能力が問われている。昔と違い、現在は医療が発達し、しかもワクチン、抗インフルエンザ薬、迅速診断試薬などの有力な武器を我々は手に入れているので、心配するほどの被害は出ないとする考え方もある。しかし、インフルエンザという疾患の性質を考えると、これは楽観的過ぎるのかもしれない。対策を立てるのに、一刻の猶予もないと考えるべきである。

インフルエンザの多様性

インフルエンザという言葉は誰でも知っているが、その本質を理解しているヒトは極めて少ない。昔、発熱や咳で医者を受診すると、よくインフルエンザ

と診断されたものだが、今日の科学的に裏付けられたインフルエンザと同じものかどうかは疑わしい。国のサーベイランス事業でも、つい最近までインフルエンザ様疾患という疾患名があったぐらいで、インフルエンザの臨床診断の困難さを物語っている。今では勿論、インフルエンザという疾患名で統一されている。

近年、我々が常識として持っているインフルエンザの他に、鳥インフルエンザと新型インフルエンザという言葉が登場し、マスコミにも頻繁に取り上げられている。インフルエンザに関して様々な意見があるが、これら多様なインフルエンザを区別しないで議論されているのは残念である。そこで筆者は、インフルエンザを以下の3つに分け、これらがいかに違うかを解説する。

毎年流行する通常のインフルエンザ

鳥インフルエンザ

新型インフルエンザ

は冬になると必ず流行するインフルエンザで、通常我々がインフルエンザと呼んでいるものである。新型インフルエンザが発生した直後は大きな流行となるが、人類の多くが感染すると流行は落ち着き、小～中規模の流行が次の新型インフルエンザまで続く。いわゆるインターパンデミックの時期で、現在の状況である。はあくまでも鳥類のインフルエンザで、基本的にヒトには感染しない。鳥類がインフ

ルエンザウイルスに感染して示す症状は多様であり、その病原性を指標にして3つに分類したい(表1)。

渡り鳥は感染しても症状を示さず、ウイルスの運び屋としての役割を担う(無病原性鳥インフルエンザ)。家禽類や人類にとっては大変迷惑な話である。家禽類が鳥インフルエンザウイルスを持った渡り鳥と接触すると、感染して症状を示すが、症状の強さにより低病原性鳥インフルエンザと高病原性鳥インフルエンザに分けられる。低病原性鳥インフルエンザに感染した家禽は、鼻腔炎、気管支症状、目やにを生じる。呼吸器症状や下痢で気づき、産卵の低下が畜産上の問題になる位である。まさに家禽のかぜと言ってよい。高病原性鳥インフルエンザは、家禽にとっては致命的な疾患である。養鶏場においては、発生確認後、4～5日の間に100%の致死率を示す。高度の沈鬱状態を示し、クチバシに出血が見られる。数日間生き延びた場合に

は、神経症状を示すものが現れ、中にはトサカや肉垂に水腫や壊死が認められる。

新型インフルエンザとは、これから現れようとする未知のインフルエンザで、現在流行しているAソ連型(H1N1)、A香港型(H3N2)以外の亜型のA型インフルエンザウイルスによる流行である。ほとんどのヒトが免疫を持っていないため、世界的大流行(パンデミック)が起こる。

インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスはオルソミクソウイルス科に属し、エンペロープを有するマイナス鎖のRNAウイルスである(図1)。直径80～120nmの球形で、中にはひも状を呈するものもある。ウイルス粒子の表面は突起物で覆われ、これをスパイクと呼んでい

表1. 鳥インフルエンザの種類

感染対象	渡り鳥(カモなどの水鳥)	家禽類(アヒル、鶏など)
症状のタイプ	無病原性鳥インフルエンザ	低病原性鳥インフルエンザ(かぜ)
		高病原性鳥インフルエンザ(致命的疾患)

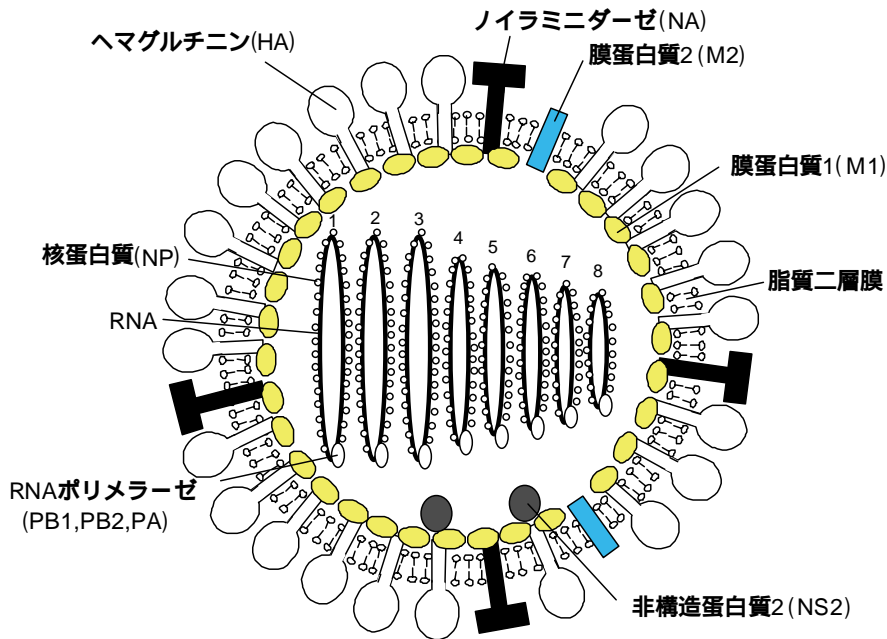


図1. インフルエンザウイルスの形態

る。スパイクは2種類の糖蛋白質，ヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) から構成されている。ウイルスの内部には8本の分節に分かれたRNAが存在する。それぞれのRNAからは1～2種類の蛋白質が翻訳される。

他のエンベロープを有するウイルスと同様に，インフルエンザウイルスも紫外線，熱に弱い。60℃，40分で完全に不活化される。しかし，4℃では1週間保存していてもほとんど感染性は低下しない。界面活性剤にも弱く，石鹼によって簡単に失活する。

インフルエンザウイルスには，A，B，Cという3種類の型があるが，大きな流行を起こし社会的に問題となるのはA型とB型である。特にA型は世界的大流行を起こし，多くの死亡者を出すので最も重要である。またA型だけの特徴として挙げられるのは，型内に多数の亜型が存在することと，多くの動物が感染することである。型を決定するのはウイルス内部の蛋白質の抗原性であり，それぞれの型内ではすべて共通である。亜型を決定するのはHAとNAの抗原性であり，亜型が違おうと共通の抗原部分はほとんどない。現在，HAの亜型は1から16までの16種類，NAは1から9までの9種類あり，HAとNAの組み合わせから多数の亜型ウイルスができる。動物によって感染する亜型は限られてくるが，カモだけはすべての亜型に感染する。

インフルエンザが毎年流行し，ワクチンの効果が一定でない大きな理由の一つは，HAとNAの抗原性が変化することにある。抗原変異は，連続変異（小変異）と不連続変異（大変異）に大別される。同じ亜型の中で少しずつ変異を繰り返すのが連続変異で，現在流行をしているAソ連型（H1N1），A香港型（H3N2），B型でも起こっている。A香港型のHAでは，毎年1%程度のアミノ酸が置換していると考えられている。もし中和抗体の結合に重要なアミノ酸に変異が起これば，既存の免疫では感染防御ができなくなり，大きな流行が起こる。この場合にはワクチンを新しい流行株で作る必要が出てくる。HAあるいはNAがまったく別の亜型に変わる変異を不連続変異という。すなわちこれは新型ウイルスの出現ということで，事態は深刻である。

鳥インフルエンザウイルス

渡り鳥が落とした排泄物を用いてウイルス分離すると，多くの亜型の鳥インフルエンザウイルスが検出できることから，渡り鳥が自然界の宿主であることは容易に想像できる。このウイルスが家禽に感染し，大きな被害が出ると人間にとって困った問題となる。特に高病原性鳥インフルエンザによる被害は甚大で，養鶏業者にとっては死活問題となる。時々世界の各地で大規模な被害が発生し，日本でも1925年に流行があった（表2）。しかし，ヒトがこのウイルスに感染したという報告はなかった。興味あることに，理由はよく分からないがH5とH7の亜型だけが高病原性である。

鳥インフルエンザウイルスは，ヒトに極めて感染しにくい性質を有しているが，最近になりヒトへの感染例が頻繁に報告されるようになってきた（表3）。その端緒となったのが，1997年の香港の事例である¹⁾。

1997年5月，H5N1の鳥インフルエンザウイルスに感染した住民18名が入院し，6名が死亡するというショッキングな事件が香港で発生した。このことは，またたく間に世界中に報道され，スペインかぜの再来か，と人々を震え上がらせた。ヒトが鳥のインフルエンザウイルスに感染して呼吸器症状を示す

表2．高病原性鳥インフルエンザの発生状況

発生年	国名	タイプ
1902	イタリア	H7N1
1922	インドネシア	H7N7
1925	日本	H7N7
1934	ドイツ	H7N1
1959	イギリス	H5N1
1962	南アフリカ	H5N3
1963	イギリス	H7N3
1966	カナダ	H5N9
1975	オーストラリア	H7N7
1983	アメリカ	H5N2
"	アイルランド	H5N8
1991	イギリス	H5N1
1995	メキシコ	H5N2

表3 . 最近の鳥インフルエンザの流行状況

1983	1984	米国 (H5N2) 1700万羽殺処分
1997		香港 (H5N1) 18名が感染し6名が死亡
1999	2001	イタリア (H7N1) 1300万羽殺処分
1999		香港 (H9N2、鳥に低病原性) 2名に感染
2003		香港 (H5N1) 2名に感染し1名が死亡 香港 (H9N2) 1名に感染したが回復
2003		オランダ (H7N7) 83名が感染し獣医1名が死亡 (人 人感染あり?)
2003	2004	韓国 (H5N1) 鶏感染死
2003	2004	ベトナム (H5N1) 15名が死亡
2003	2004	タイ (H5N1) 8名が死亡
2003	2004	日本の山口県、大分県、京都府で発生

ことが証明されたのはこれが初めてであった。幸いヒトからヒトへ感染することはなく、当時香港で飼われていた鶏をすべて処分することにより事態は終息した。発症前、すべての患者が生きた鶏を売っていた店に出入りをしており、感染した鶏と濃厚な接触があったものと推測された。

1999年、香港でH9N2に感染した患者が入院し、再び鳥インフルエンザウイルスが注目されるようになってきた。以前より、中国南部や香港の住民の血清中に、H5やH9などの鳥インフルエンザウイルスに対する抗体の存在が指摘されていたので、ヒトは結構頻りに鳥インフルエンザウイルスに感染していたのかもしれない。2003年には香港とオランダで、高病原性鳥インフルエンザに感染したヒトが死亡するという事例も発生した。次いで、韓国や日本の山口県、大分県、京都府でH5N1による鶏の大量死が発生したのは記憶に新しい。ベトナムやタイでは、同じ型によるヒトの死亡例も多発し、現在の世界的な流行拡大へと繋がっている。

H5N1の流行状況

1997年の香港のH5N1によるヒトへの感染例は、特異な事件として考えられていたが、そうではなく、現在の世界的流行拡大の発端であったのかもしれない。約1年前(2005年5月9日)には、タイ、ベトナム、カンボジアだけからH5N1の感染例と死亡者が報告

されていたが(図2-a)、直近(2006年7月10日)では野鳥や家禽、そしてヒトへの感染例が、東南アジア、中国から中央アジア、ヨーロッパ、アフリカまで拡大し、ヒトへの感染が確認された国が10カ国にまで増加している(図2-b)。その内訳をみると、感染者は合計238名、死亡者は139名となり、致命率は58%と非常に高い(表4)。感染者が多いのは、ベトナム、インドネシア、タイ、中国の順であるが、インドネシア、中国で急増しているのが気にかかる。

H5N1に感染した症例の年齢分布は、90%が40歳未満であった(図3)。10歳未満が最も多く、5歳未満も202症例中、21人とかなりの割合を占めた。しかし、この数値は若いものが発症しやすいことを意味するのではなく、感染した野鳥や家禽に接触する機会が多かったためだろうと考えられている。発症から死亡までの日数の平均値は8~9日で、95%が発症後23日以内に死亡していた(図4)。発症から入院までの平均が4~5日であることを考えると、入院後に急激に症状が悪化し、救命することがいかに困難であったかを物語っている。年齢群別の致死率をみると、10~19歳の年齢群で73%と非常に高かった。一方、最も低いのは50歳以上の年齢群で、18%と他の年齢群よりも有意に低かった(表5)。スペインかぜで犠牲になった年齢層は20~30歳台で、重篤化の要因も近似しているため、H5N1が新型インフルエンザとして出現すると、スペインかぜ以上の犠牲者が出るものと危惧される。

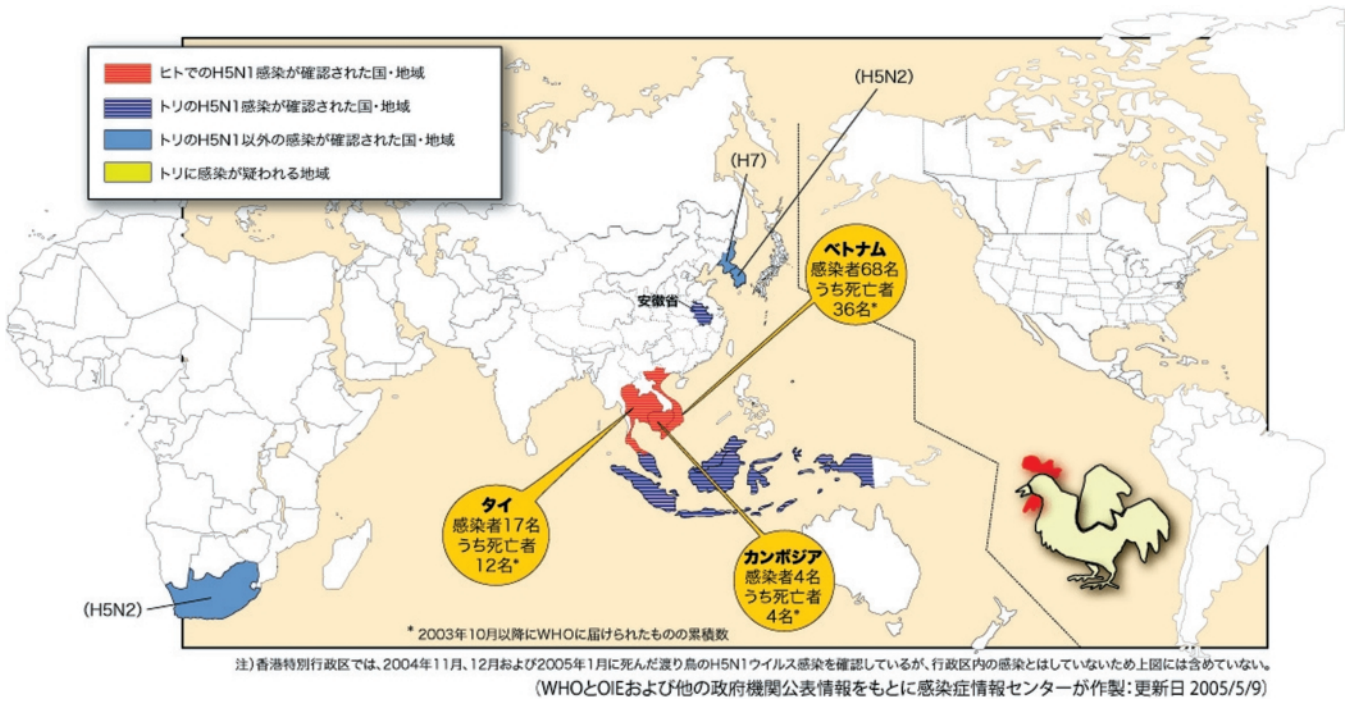


図 2-a . 鳥インフルエンザの公式発表にもとづく分布 (2004年6月以降)

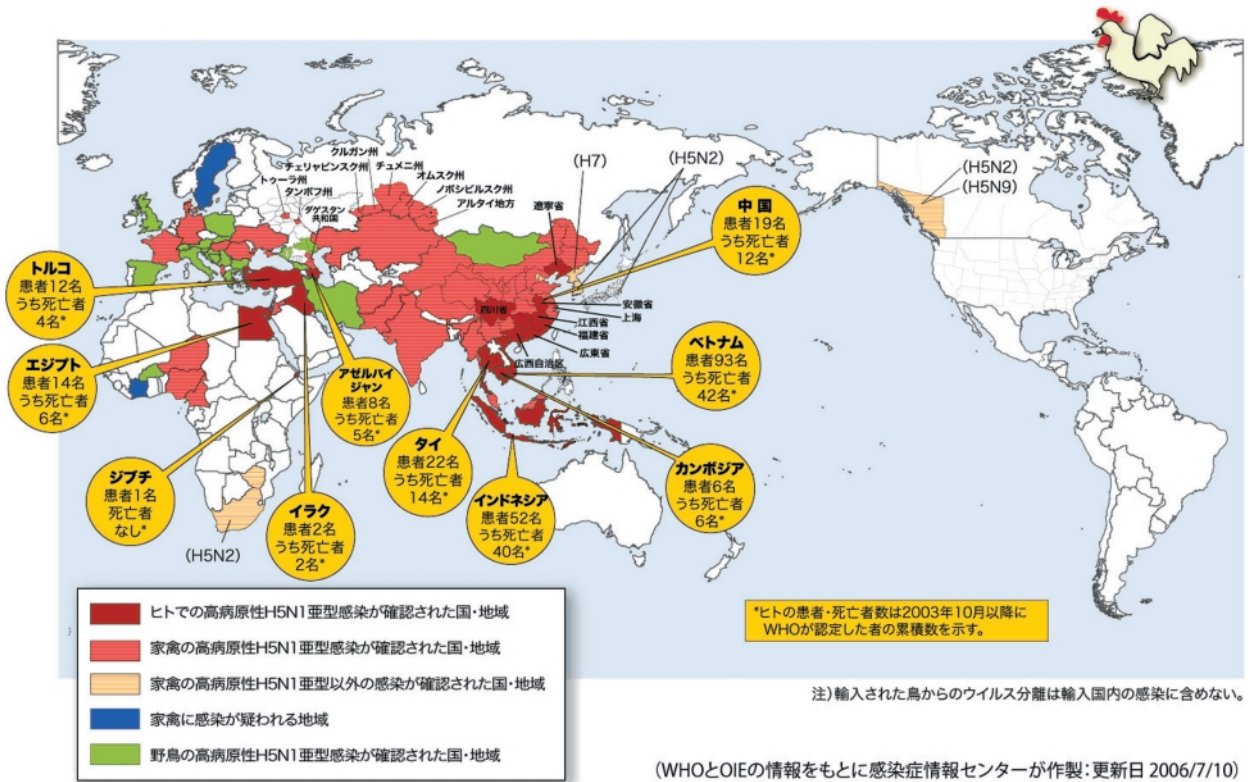
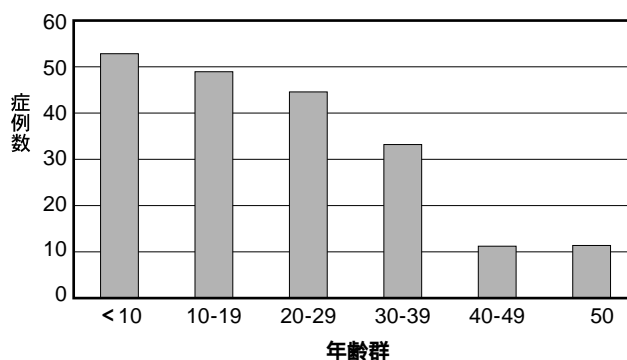


図 2-b . 鳥インフルエンザの公式発表にもとづく分布 (2004年6月以降)

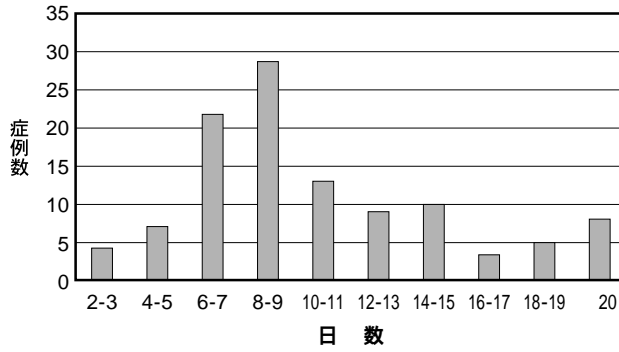
表4 . WHO に報告されたヒトの高病原性鳥インフルエンザA (H5N1) 感染確定症例数 (2006年8月14日現在)

	2003		2004		2005		2006		合計	
	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数
アゼルバイジャン	0	0	0	0	0	0	8	5	8	5
カンボジア	0	0	0	0	4	4	2	2	6	6
中国	1	1	0	0	8	5	12	8	21	14
ジブチ	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
エジプト	0	0	0	0	0	0	14	6	14	6
インドネシア	0	0	0	0	17	11	40	33	57	44
イラク	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
タイ	0	0	17	12	5	2	2	2	24	16
トルコ	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
ベトナム	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
合計	4	4	46	32	95	41	93	62	238	139



(国立感染症研究所・感染症情報センター提供)

図3 . H5N1 症例の年齢群分布 (2006年4月30日現在)



(国立感染症研究所・感染症情報センター提供)

図4．発症から死亡までの日数

表5．発症と年齢群別の致死率（症例数202）

年齢群	致死率（2003 - 2006）
<5	43（9/21）
5 - 9	41（13/32）
10 - 19	73（36/49）
20 - 29	62（28/45）
30 - 39	61（20/33）
40 - 49	45（5/11）
≥50	18（2/11）
合計	56（113/202）

■ 新型インフルエンザ

A型インフルエンザウイルスの新しい亜型が出現し、ヒトの間で効率よく感染すると新型インフルエンザとなる。新型ウイルス出現には以下の三つの可能性が考えられている。ヒトと動物のインフルエンザウイルスの間で起こる遺伝子交雑、動物のインフルエンザウイルスが直接ヒトに感染、何らかの原因で長期間維持されていたウイルスが再び現れた場合、である。この例は、1968年に現れたA香港型（H3N2）で、それまで流行していたAアジア型（H2N2）のHA遺伝子がトリ型のHA遺伝子に置き換わったものと考えられている。遺伝子交雑が起こる宿主としてはブタが重要である。ブタはヒトとトリのインフルエンザウイルスの両方に感受性があり、

両者がブタに同時感染した場合にウイルス遺伝子の交雑が起こる。したがって、新型ウイルス出現のためにはブタ、トリ、ヒトが濃厚に接触するような生態系が必要で、中国やロシアにはそのような条件が揃っているため、ここが発生源となって世界的大流行が起こることが多い。この説に当てはまるのは1918年のスペインかぜだと考えられている。この説は1977年に現れたH1N1亜型を説明するのに都合がよい。このウイルスは、1950年に分離されたH1N1亜型と抗原性がほとんど同じであったが、長い間どこで、どのような形で維持されていたのかわからない。どこかの国の研究室から漏れ出したと考える研究者もいる。

新型インフルエンザは10年から数十年の間隔で出現しており、1977年のソ連かぜを最後に新たな型の

発生はないことから、そろそろ新型による大流行が起これるのではないかと危惧されている。どの亜型が新型インフルエンザとして登場するのかは誰も正確に答えることはできないが、現時点ではH5N1の可能性が高い。まだヒトに対する感染力は強くないので、これがどのような変異を繰り返してヒトからヒトへ効率よく感染する能力を獲得するのが最大のポイントである。これまで、高病原性鳥インフルエンザウイルスが新型インフルエンザとして出現したことはなく、H5N1によるパンデミックはスペインかぜ以上の被害が出る可能性がある。しかし、新型インフルエンザの感染力が強いのは間違いないが、病原性の強さは未知数である。ただし、我々は最悪の事態を想定して対策を立てるべきである。

■ 新型インフルエンザ対策

これまでのパンデミックにおいては、特にこれといった対策を取る手段がなかった。しかし、現在は科学的に確立した方法があり、これらを活用して流行拡大を防ぐことが可能になってきた。インフルエンザ対策の基本は予防であり、その中心がサーベイランスとワクチンである。また、迅速診断キットや抗インフルエンザ薬も有力な手段である。

抗インフルエンザ薬としてはノイラミニダーゼ阻害剤（オセルタミビル、ザナビビル）が有望で、特にオセルタミビルは予防と治療の両面で新型インフルエンザ対策の切り札として期待されている。WHOは、H5N1がヒトの間で流行拡大する初期にオセルタミビルを予防的に住民に投与し、封じ込めができるとしている^{2,3)}。国内では、新型インフルエンザの患者に濃厚接触する医療関係者や患者搬送に携わる人達に予防的に投薬されるであろう。当然、患者には治療的に投薬されることになるが、発症後2日以内に使用しないと効果は低い。新型インフルエンザ対策のために、これら薬剤を備蓄しておくことも重要で、わが国だけでなく、国際的な協力体制を確立することが大事となる。

新型インフルエンザのためのワクチンは、ワクチン株の選定から十分量が製造されるまで少なくとも半年は必要である。したがって、パンデミックの第

一波には間に合わないと考えざるを得ない。ワクチン製造から実用化までには多くの課題があり、パンデミックが発生するまでに解決しておかなければならない。現在流行しているH5N1でも変異が繰り返し起こっており、ワクチン株の決定には十分な検討が必要である。試験的に製造されたワクチンは免疫原性が低く、アジュバントを添加して接種されると考えられる。そのため、現行のワクチンよりも強い副反応が出るものと予測され、健康被害の救済制度の充実が求められる。優先順位をつけてワクチンを接種することになるので、国民のコンセンサスを求めておくことが重要である。ワクチンの効果は未知数であるが、現行ワクチンの有効性を考えると、重症化の阻止は十分期待できる。発症阻止に対する効果は、現行ワクチン以上とは考えにくいので、接種回数を多くすることと、ワクチン抗原量を増量することを考えてもよい。

■ 医療機関での対応

新型インフルエンザが発生した場合、患者を診療する医療機関での対応が最も重要であるが、地域における事前の意思統一がされていないと大混乱になる恐れがある。そのためには、新型インフルエンザの患者を診察、入院させる医療機関と、それ以外の患者を診察する医療機関を分けておく必要がある（トリアージ）。患者がごく少数であれば、各都道府県が指定した感染症指定医療機関が対応することになる。患者の増加に従い、結核病床を活用し、更に市町村の基幹病院で対応することになる。パンデミックがピークになれば、すべての医療機関で患者を受け入れざるを得なくなる。

患者と濃厚接触する医療関係者や搬送に携わる人達の発症を予防するために、オセルタミビルの予防投薬が最も効果的と思われる。流行期間中は毎日1錠服用しなければならないが、これで発症を80%以上阻止できるものと期待される^{4,5)}。新型インフルエンザの疑いがある患者にはオセルタミビルで治療することになるが、重症化阻止にどの程度の効果があるか未知数である。外来で新型インフルエンザの患者を診断することは困難で、診療に当たる医師の

ストレスは大変であろうと予想される。現行の迅速診断キットは、A型とB型のインフルエンザウイルスを区別できるが、新型インフルエンザを判別することはできない。世界中の試薬メーカーが新型インフルエンザ用のキットの開発を進めているが、実用化までには至っていない。筆者の研究所では、7～8年前より新型インフルエンザ用の診断試薬の開発を行い、ほぼ実用化の目処がついた。これが認可され、どの医療機関でも使用できるようになれば、医師だけでなく国民にとって大きな福音になると期待する。

おわりに

どのような病原性を持ったどの亜型が新型インフルエンザとして登場するのかは分からないが、最悪を想定し、危機意識を持って準備しておくことが重要である。世界レベル、国レベル、地方レベルでパンデミック対策を立て、いざという時に備えなければならない。人類の危機管理能力が問われていることを認識し、あらゆる分野の人々が、これまでの経験、知識、技術を総動員して最小の被害で流行を食い止める方法を探るべきである。具体的な対策として、ワクチン、抗インフルエンザ薬、迅速診断キットが大きな力となるはずである。中でも新型インフルエンザ対策の中心はワクチンであり、安全で有効なワクチンが十分量供給できるよう、各国が協力して準備を進める必要があると考える。

参考文献

- 1) Subbarao K., et al.: Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*, 279 : 393 ~ 396, 1998.
- 2) Longini IM., et al.: Containing pandemic influenza at the source. *Science*, 309 : 1083 ~ 1087, 2005.
- 3) Ferguson NM., et al.: Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*, 437 : 209 ~ 214, 2005.
- 4) Monto AS., et al.: Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis*, 180 : 254 ~ 261, 1999.
- 5) Hayden FG., et al.: Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med*, 341 : 1336 ~ 1343, 1999.

From Avian Influenza to Pandemic Influenza

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

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

Key Words Highly Pathogenic Avian Influenza, Pandemic, Oseltamivir, Vaccine, Rapid Detection Kit