OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	トリインフルエンザと新型インフルエンザ
Author(s)	加瀬, 哲男
Citation	makoto. 2006, 135, p. 2-7
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/85768
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

トリインフルエンザと新型インフルエンザ

大阪府立公衆衛生研究所
感染症部　ウイルス課
医学博士　加瀬哲男

はじめに

今、世の中でインフルエンザといえば３つのインフルエンザを指すことになります。１つはもちろん毎年冬季に流行するヒトのインフルエンザであり、臨床的な特徴は突然の発熱と呼吸器症状そして筋肉痛・関節痛などの全身症状を伴い、小学校や高齢者施設ではしばしば集団発生を起こすものです。２つ目は、毎日のように更新されたニュースが届けられるトリインフルエンザです。トリインフルエンザには今最も注目を集めている高病原性トリインフルエンザと病原性がないかあるいはあったとしても非常に軽い低（無）病原性トリインフルエンザがあります。３つ目はいつ来るかはわからないが、必ず来ると言われている新型インフルエンザです。これらのインフルエンザはそれぞれの定義は異なりますので、区別して理解することが必要ですが、またお互いに密接な関係にあるため個別に切り離すということはできません。なおインフルエンザウイルスにはA型、B型、C型とありますが、ここでは人獣共通感染症としてのA型インフルエンザについてのみ述べていきたいと思います。

インフルエンザウイルスの背景

インフルエンザはインフルエンザウイルスの感染によっておこる呼吸器系感染症です。すなわちインフルエンザは疾病（病気）の名称であり、その原因となるのがインフルエンザウイルスです。インフルエンザウイルスはその遺伝子が８個のRNAからなり、脂質２重膜構造のエンベロープに被われており、そこから赤血球凝集素（HA）とノイラミニダーゼ（NA）というスパイクが突出しています。HAはウイルスが細胞表面のレセプターと結合し、NAはウイルスが細胞から離れるときに機能します。現在、A型インフルエンザウイルスでは、HAは16種の亜型（血清型）、NAは９種の亜型（血清型）が存在することが知られています。

インフルエンザウイルスは、本来は鴨類を主とした水鳥が自然宿主であり、鴨類は全ての亜型のインフルエンザウイルスを保有しています。時期はわかりませんが、これらの鳥類から、ヒト、ブタ、ウマなどのほ乳類にウイルスが伝搬され、そこで宿主特異性が確立して、ヒトインフルエンザ、ブタインフルエンザ、ウマインフルエンザなど独自な宿主との関係ができあがったと思われます。

インフルエンザウイルスの進化

インフルエンザウイルスは、その抗原性が変化するということで有名でありますが、変化のメカニズムには２つあります。１つは抗原driftすなわち連続変異というもので、ヒト社会に定着しているインフルエンザウイルスは、そのHAのアミノ酸を変異させることによって免疫学的監視機構（主として抗体）から逃れようとします。具体的には1968年に出現したA香港型インフルエンザウイルス（AH3N2）は、徐々にその形を変えて現在に至っています。ワクチン株を毎年策定しなければならない理由はこの抗原driftがおこるからです。

２つ目のメカニズムは抗原siftと呼ばれるもので、HAの亜型が全く異なるウイルスが出現することを意味します。２つの亜型の異なったウイル

スの交雑種が新たに生み出されるというメカニズムが最も説明し易いです。インフルエンザウイルスは分節した８本のRNAを持つため、同じ細胞に同時に異なったウイルスが感染すると、遺伝子が混じり合った合いの子ウイルスができる可能性があります。具体的にはブタはヒトのインフルエンザウイルスもトリのインフルエンザウイルスにも感染することが示されています。すなわち１匹のブタに同時にヒトのウイルスとトリのウイルスが感染するとHAだけがトリのウイルス由来で他の遺伝子はヒトのウイルスという交雑種ができるかもしれません。このウイルスがヒト社会に出現すると抗原siftしたヒトインフルエンザウイルスが出現したということになります。即ちこれは新型インフルエンザの登場と同じ意味をもっています。交雑が起こる場所はブタだけとは限りません。例えばヒト体内でトリインフルエンザウイルスとヒトインフルエンザウイルスが同時に感染すると、同じことが起こる可能性があります。ただその可能性がどのくらいあるかは全くわかりませんが、その確率がゼロでないことは確かでしょう。

抗原siftには、別の可能性もあります。他の動物を宿主とするインフルエンザウイルスが直接ヒトに馴化するというものです。これについては後述します。理由はわかりませんが、過去の人社会で流行していたウイルスが突然復帰するという考え方もあります。

トリインフルエンザ

高病原性トリインフルエンザは家禽類に対して用いられる言葉です。即ち野生の鴨類はインフルエンザウイルスのすべての亜型を持っていますが、通常は無症状です。鴨類からいえば低（無）病原性トリインフルエンザウイルスとなります。野生の鴨はアヒルやガチョウを飼っている池にも飛来しますので、そこでインフルエンザウイルスが家禽類にも感染します。アヒルと同じところでウズラや鶏などが飼われていますと、ウイルスはこれらの家禽類にも感染するようになります。しかし、まだ、この状態では低（無）病原性トリインフルエンザウイルスであることに変わりありません。鶏の集団に入ったインフルエンザウイルスは感染を繰り返しながら変異していき、突然、高病原性トリインフルエンザウイルスに変異するものと考えられ、その変異に要する期間は早ければ３−６ヶ月であるという報告があります。

高病原性トリインフルエンザウイルス

ヒトにおけるインフルエンザウイルスの病原性の分子基盤はほとんど不明ですが、トリインフルエンザウイルスにおける病原性のメカニズムは明らかにされています。インフルエンザウイルスは細胞に感染するためにはHA蛋白質がHA1とHA2の２つの蛋白に開裂し、Fusionペプチドが露出することが必須であります。低（無）病原性トリインフルエンザウイルスでは、気道に存在するトリプターゼ・クララや腸管内に存在するトリプシンなどの蛋白分解酵素がその役割を果たします。このことがこのウイルスが主として呼吸器と消化器に限定して増殖し、大した症状を示さないことを説明しています。一方、高病原性トリインフルエンザウイルスは、HA1とHA2の開裂部位に数個の塩基性アミノ酸が挿入されることによって、広汎な細胞内酵素で開裂できるようになります。このことによってこのウイルスはトリの全身の臓器で増殖が可能になります。そして、筋肉や神経組織でもウイルスが増殖し、トリは全身症状を現し、死亡することになります。鴨類がもつHAの亜型は全部で16個ありますが、現在のところ、この高病原性トリインフルエンザウイルスに変異したのはH5とH7だけです。なぜ、これらの亜型に限られるのかは不明であり、過去に人類に甚大な被害をもたらしたあのスペイン風邪（AH1N1）でも、この塩基性アミノ酸の挿入はありませんでした。

つい最近までは、この家禽類に強い病原性を示す高病原性トリインフルエンザウイルスでも、野生の鴨類には感染しないと考えられていました。高病原性トリインフルエンザウイルスに感染した

野生の水鳥がばたばた死ぬようなことは考えられなかったのですが、最近はAH5N1ウイルスに感染し、死亡した野生のトリが見つかる例がヨーロッパやアフリカで増えています。なぜこの高病原性トリインフルエンザウイルスが野生のトリにも病原性を発揮するようになったかは不明ですが、高病原性トリインフルエンザウイルスが野生のトリによって世界各地に運ばれるようになったことだけは確かだと思われます。

トリインフルエンザウイルスがまれにヒトに感染することは昔から知られていましたが、基本的にはトリインフルエンザウイルスはヒトには感染しないものでした。これはトリインフルエンザウイルスとヒトインフルエンザウイルスの細胞に吸着するための細胞側のレセプターが異なるためです。インフルエンザウイルスのレセプターは細胞膜上に分岐した糖鎖のシアル酸ですが、トリインフルエンザウイルスは隣接したガラクトースとα2−3結合しているシアル酸を認識し、ヒトインフルエンザウイルスはα2−6結合しているシアル酸を認識するとされています。ただしヒトにおいても量の差はありますが、両方のシアル酸の結合様式が存在します。また、ウイルスはその強さに差がありますが、どちらの結合様式のシアル酸も認識できるため、このことで全てが説明できるわけではありません。また、インフルエンザウイルスが増殖するためにはウイルス核酸は宿主細胞の核内に入り宿主の核酸CAP構造を利用しなければ増殖できませんが、これに関わるPB2（ポリメラーゼ複合体の1つ）がトリインフルエンザウイルスとヒトインフルエンザウイルスでは異なるために宿主域が制限されるとも考えられます。いずれにしてもトリインフルエンザウイルスがヒトに感染することは例外的なことでした。

高病原性トリインフルエンザウイルス（AH5N1）の流行

1997年に香港で高病原性トリインフルエンザ（AH5N1）の大流行が起こり、その中で、18名のヒト感染者がでて、そのうち6名が死亡しました。香港政府はこのとき市場から全ての家禽を廃し、この病気の封じ込めに成功しました。しかしながら、その後中国南部ではトリにおける高病原性トリインフルエンザを完全に制圧できないうちに、2003年再び高病原性トリインフルエンザウイルス（AH5N1）の感染者がベトナムで3人発生しました。2004年に入り、高病原性トリインフルエンザおよび高病原性トリインフルエンザヒト感染者がタイやベトナムで多数発生しました。その後高病原性トリインフルエンザが中国、インドネシアからインド、中央アジア、トルコ、イラク、ヨーロッパ、アフリカと続き、高病原性トリインフルエンザヒト感染者も中国、インドネシア、カンボジア、トルコ、イラク、アゼルバイジャン、エジプト等で発生が続いています（表）。これらの感染者はそのほとんどが家禽類と強い接触を持った人たちであると報告されていますが、中には看病するなど患者と濃厚接触をもったために感染したと考えられるヒトも含まれます。しかしながら、いずれの場合もヒトから分離されたウイルスはトリ型ウイルスであり、ヒトに馴化したウイルスは見つかっていません。実際の高病原性トリインフルエンザヒト感染者の数は全くわからないのが現状ですが、症状を有するヒトで高病原性トリインフルエンザウイルス感染が確認されたヒトは2003年以降218人ですが、このうち124名が死亡しています（表）。インフルエンザウイルス感染症としては驚愕に値する死亡率です。今のところ高病原性トリインフルエンザのもつ特徴である塩基性アミノ酸が挿入されたために全身感染できるようになるというメカニズムが、ヒトに適応されたという報告はなく、感染者は肺炎で死亡しています。残念ながらこのウイルスのヒトに対する高い病原性（致死性）は今のところ説明できません。このウイルスがこのままの高い病原性(致死性)をもったまま、ヒト社会に定着しパンデミックを起こすことは考えにくいですが、この異様なほどの死亡率の高さは人類に充分脅威を与えています。

2006年に入ってタイやベトナムではこのAH5N1の高病原性トリインフルエンザウイルス

ヒト感染者の報告がありません。これは衛生当局の多大なる努力の結果であると思われますが、一番効果を上げているのは家禽類を全く飼育しないようにしたことです。ハノイやホーチミン市では町全体から鶏は全て姿を消したと報道されていました。高病原性トリインフルエンザウイルスヒト感染者を出さない方法は今のところこれしかありません。1997年の香港でも同様に家禽を処分することによって感染拡大を防ぎました。ただ現実をみてみますと鶏を全て処分することは不可能でしょう。鶏はほとんどの宗教に関係なく食することができる動物性蛋白質であること、経済状態に関わらず小規模で飼育可能であるため、国全体で処分に向かうにはなみなみならぬ決意が必要となります。経済的に豊かでない途上国にとっては大変な負担になると思われます。

AH5N1の高病原性トリインフルエンザの感染拡大を防ぐために鶏にワクチンを使用するべきであるという意見があります。WHOもすでに蔓延した地域ではワクチン使用もやむなしとの立場に変わってきたようです。ワクチンを使用すれば高病原性トリインフルエンザウイルス感染トリの発見が遅くなり、高病原性トリインフルエンザウイルスの定着を促すようになるというのがこれまでの主だった考え方でした。だから感染トリはできるだけ早く処分した方が高病原性トリインフルエンザの蔓延を防げるというものでした。ただし状況が悪化しすぎたためにWHOも方針を転換したものと思われます。

ワクチンを使用する際に重要な点が2つあります。1つは十分効果のあるワクチンを使用することです。粗悪なワクチンを使用して抗体の上昇が不十分ですと高病原性トリインフルエンザが家禽集団に潜伏する可能性があります。もう1つは少なくとも国単位で全ての家禽に接種することです。接種している鶏と非接種の鶏が混在すると、高病原性トリインフルエンザが侵入してきたときに収拾がつかなくなります。というわけで、もしワクチンを使用するならば全ての家禽に接種するという態度で臨まなくてはならないでしょう。

パンデミック

新型インフルエンザが出現すると世界の大多数のヒトは免疫を持たないために、インフルエンザの大流行が起こります。この流行をパンデミックと呼んで通常のインフルエンザとは区別します。20世紀に入って人類は少なくとも3回のパンデミックを経験しています。1つはいうまでもなく1918年から1919年にかけて起こったスペイン風邪（AH1N1）です。世界で2000～4000万人が死亡したと推定されています。日本では1918年から3年間冬ごとに流行し罹患者2400万人、死者39万人と

表　WHOに報告されたヒトの高病原性トリインフルエンザAH5N1感染確定症例数（2003年以降分）

	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	0	0	0	0	8	5	10	7	18	12
ジブチ							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	25	22	42	33
イラク	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
タイ	0	0	17	12	5	2	0	0	22	14
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	3	3	46	32	95	41	74	48	218	124

検査によって確定された症例のみを示す　WHO2006年5月23日掲載

いわれています。次いで起こったのは1957年に登場したアジア風邪（AH2N2）のパンデミックです。このときは世界で200万人の死者がでたと推定されます。3つめのパンデミックは1968年の香港風邪（AH3N2）の流行で、世界での死者は100万人と推定され、新型インフルエンザとしては流行規模が最も小さいものでありましたが、このウイルスの流行は今日まで続いています。

厚生労働省は「過去数十年間にヒトが経験したことがないHAまたはNA亜型のウイルスがヒトの間で伝播して、インフルエンザの流行を起こした時、これを新型インフルエンザウイルスとよぶ」と定義しています。現在の流行しているHAの亜型はH1およびH3、NAの亜型はN1およびN2です。先頃、AH3N2ウイルスとAH1N1ウイルスの合いの子ウイルスであるAH1N2ウイルスが分離されましたが、このウイルスは新型ウイルスではありません。1968年に香港型インフルエンザウイルス（AH3N2）が出現し38年たち、いつ新型インフルエンザが出現してもいい時期だと思われますが、それではどの亜型が新型インフルエンザになるのでしょうか？答えは全くわかりませんが、高病原性トリインフルエンザがこのように全世界に拡がった状態で、なおかつ感染したトリと接触を持ったヒトに感染が成立し、かつ高い致死率を示すという現在の状況は、人類にとって全く未知の経験です。このため多くの専門家がこのAH5N1が次の新型インフルエンザになるのではないかということ、そしてその時はスペイン風邪の再来のように非常に死者がたくさんでるのではないかと考えています。ただ、新型インフルエンザウイルスが出現するメカニズムを考えてみますと、H1からH16までのどの亜型が出現しても不思議ではありません。ですので、新型インフルエンザを監視するにはAH5N1だけでなくその他の亜型についても注意しなければならないことはいうまでもありません。

インフルエンザの歴史をみてみますと新型インフルエンザウイルスが登場すると過去のウイルスはなぜか消えていきます。残念ながらその理由はわかりません。新型インフルエンザウイルスは免疫のない人たちに爆発的に感染拡大することは理解できますが、それ以前のインフルエンザが何故なくなるかは全く不明です。今ここで世界を震撼させているAH5N1が人間社会に侵入・定着してきたときにAH3N2やAH1N1のウイルスはほんとうに人間社会から消えるでしょうか？人口が増え、抗インフルエンザ薬が開発され、人の動きが非常に速くなっている今AH3N2やAH1N1ウイルスがたやすく人社会から消え去るとは思えません。そうすると私たちはAH5N1などの新型インフルエンザウイルスとAH3N2やAH1N1という旧型インフルエンザウイルスの両方と同時に戦わなくてはならなくなります。新型インフルエンザ対策はよく最悪を想定しなければならないといわれますが、AH5N1などの新型インフルエンザウイルスとAH3N2やAH1N1という旧型インフルエンザウイルスが混在して流行することは、現在の対策案にはあまり盛り込まれていないと思われます。

新型インフルエンザの問題点を整理するためにQ&A形式でまとめてみました。

Q：トリインフルエンザと新型インフルエンザのウイルスにはどのような関係がありますか？

A：これまでの新型インフルエンザは、すべて鳥世界から人世界に侵入してきたウイルスによって起こったと考えられています。新しいインフルエンザウイルスが人世界に侵入してくるには、段階があります。まず、新しい亜型のインフルエンザウイルスがヒトの身近に出現すること、次に、そのウイルスがヒトの体内で増殖できるようになること、そして、ヒトからヒトへと効率よく感染していくことです。例えば世界各地で発生しているAH5N1ウイルスが、徐々にヒト社会に侵入しつつありますが、これがヒト社会に定着し、容易にヒトーヒト感染するようになると、新型インフルエンザということになります。そしてその新型インフルエンザも3年経過すれば、通常のインフル

エンザになります。

Q：新型インフルエンザウイルスが出現する可能性はどの程度ありますか？

A：新型インフルエンザの出現は起こるか起こらないかが問題ではなくて、いつ起こるかが問題だといわれています。しかし現実問題として残念ながらこの質問にお答えすることはできません。最も重要なことは、全世界的に人社会における新型インフルエンザウイルスのサーベイランスを徹底的に行い、容易にヒトーヒト感染するようになった新型インフルエンザウイルスをいち早く見つけることです。このウイルスが見つかったときに初めて答えを出すことができることになります。

Q：新型インフルエンザにかかった場合には、どのような症状がでますか？また抗インフルエンザ薬は有効ですか？また、ワクチンは有効ですか？

A：新型インフルエンザの流行の際に、どのような症状が現れるか、またどのような集団が重症化するかなどについては全く不明です。しかし、毎年流行するインフルエンザと同じように、新型インフルエンザにかかった場合でも重症化する可能性が高いのは、高齢者や乳幼児になると思われます。ただしスペイン風邪や重症急性呼吸器症候群（SARS）のように成人層が最も打撃を受けるということも考えられます。現在のところ抗インフルエンザ薬は有効性を示すものと考えられていますが、実際のところは不明です。現行ワクチンは新型インフルエンザには無効です。ワクチン候補株を選定するにも、いち早くヒトーヒト感染するようになった新型インフルエンザウイルスを見つけることが最も重要なことです。

Q：新型インフルエンザウイルスによるパンデミックが起こったときの個人防御策はありますか？

A：パンデミック・インフルエンザにおいても、飛沫感染あるいは接触感染が主要な感染経路になると考えられます。このため、インフルエンザにかかった人は周囲への感染拡大を防ぐ意味から、他人との接触をできるかぎり避け、マスクの着用などが勧められます。また、人ごみを避けること、帰宅時の手洗いおよびうがい、バランスのよい食事の摂取、暴飲暴食しない、充分な睡眠をとる、過労を避けるなどよりよい生活習慣を身につけることは、個人がとれる重要な対策です。もう1つ大事なことは、うわさ話に惑わされないようにして、正確な情報を得ること、およびそのために日頃からその手段を考えておくことです。

Q：新型インフルエンザの世界的な流行の発生を防ぐことができますか？

A：容易にヒトーヒト感染が成立しますと、パンデミックを防ぐ確実な方法は現時点ではありません。国際間の移動制限、患者の早期発見と隔離、集会の延期などの手段が考えられますが、これはパンデミックを遅延させるだけの行為です。新型インフルエンザの登場は、確実におさえきることのできない自然現象の一つであると考えられます。

最後に

神戸で日本最初の日本人HIV感染者が報告された時、神戸地方は大変なパニックに陥りました。経気道感染する新型インフルエンザあるいは高病原性トリインフルエンザウイルスヒト感染が、日本で最初に報告された地域では、想像も及ばないようなパニックになることが予想されます。単に衝動に駆られて、騒ぎ立てることは何の利益もうみだしません。賢明なる読者の皆さまには努めて冷静な対応をとられることをお願いします。