The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	新型インフルエンザウイルスによる大流行とその対策
Author(s)	奥野, 良信
Citation	makoto. 2000, 111, p. 2-7
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/85841
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

新型インフルエンザウイルスによる大流行とその対策

大阪府立公衆衛生研究所 公衆衛生部
ウイルス課長　奥　野　良　信

［はじめに］

1997年の５月、香港においてライ症候群で死亡した小児よりH5N1亜型のトリのＡ型インフルエンザが初めて分離された。その後、上の例も含めて年末までに合計18名の患者発生があり、そのうち６名が死亡した。新型インフルエンザウイルスの出現ということで、世界中が大騒ぎしたが、その後の患者発生はない。しかし、過去には10年から数十年おきに新型ウイルスが出現して世界的大流行が起こり、多数の患者と死亡者を出してきた。最も新しい新型ウイルスは1977年に現れたＡソ連型であり、もうそろそろ別の新型ウイルスが出現してもおかしくない時期になってきた。必ず新型ウイルスは出現し、大きな社会問題となるのは間違いない。緊急に対策をたて、いざと言う時に備えなければならない。

［新型インフルエンザウイルスとは］

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、新型ウイルスが出現して世界的大流行を起こすのはＡ型だけである。それは、Ａ型だけは型内に何種類もの亜型が存在し、多くの種類の動物に感染するからである。Ｂ型とＣ型はヒトにしか感染しない。亜型を決定するのは、インフルエンザウイルスの表面にあるヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)という２種類の蛋白質の抗原性で、現在までHAは15種類(H1～H15)、NAは９種類(N1～N9)が報告されている。HAとNAの組み合わせで多数の亜型ができるが、鳥のカモではすべての亜型が見つかっている。しかし、ヒトの社会で流行を起こしたのはH1N1、H2N2、H3N2の３種類だけである。

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。①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、②動物のインフルエンザウイルスが直接ヒトに感染、③何らかの宿主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。①はかなり信憑性のある説で、1968年に現れたＡ香港型(H3N2)は、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、中国南部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。②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。③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。シベリアの凍土の中に隠れていたウイルスが現れたと考える研究者もいる。

［20世紀に出現した新型インフルエンザウイルス］

紀元前412年、ヒポクラテスはインフルエンザ様疾患について記載しており、インフルエンザは昔より人類を苦しめてきたことがわかる。初めてインフルエンザ様疾患の大流行に

ついて記述されたのは西暦1580年で、それ以降今までに31回も大流行があったとされている。20世紀に入ってから４回の大流行があったが、ウイルス学的に詳しい解析が可能となったのは、Ａ型インフルエンザウイルスが分離された1933年以降である(表１)。

1918年から1919年にかけて大流行したスペインかぜは人類の歴史上最悪の流行で、全世界で少なくとも２千万人が死亡したといわれている。当時はもちろんウイルスを分離することは出来なかったが、最近の研究からトリあるいはブタのインフルエンザウイルスが原因だということが明らかにされた。スペインかぜについては後で詳しく述べる。

その後、3回の大流行が起こっている。1957年から始まったアジアかぜ(H2N2)、1968年から始まった香港かぜ(H3N2)、そして1977年から始まったソ連かぜ(H1N1)である。アジアかぜと香港かぜの大流行ではすべての年齢層が感染したが、65歳以上の年齢層で特に死亡率が高かった。しかしながら、健康な成人が重症化する割合はスペインかぜの時よりもはるかに小さかった。1977年の大流行はそれまでのものと大きな違いがあった。1950年ごろに流行していたH1N1ウイルスとほとんど同じウイルスが再び現れて流行が起こったため、1957年以前に生まれていたヒトは感染しなかったか、感染しても重症化しなかった。したがって、流行の中心は小中学校の学童か、それより以下の小児であった。

大流行には至らなかったが、動物のインフルエンザウイルスがヒトに感染したという報告も結構多い(表２)。その中で最も重要なのが、1976年に米国で発生した事例と、1997年の香港の事例である。後者の例は後で詳しく述べるとして、米国の事例は新型ウイルス発生時の対応を考える上で多くの教訓を与えてくれた。1976年１月、アメリカ、ニュージャージーのフォートディックスにあるアメリカ軍のキャンプで呼吸器感染症が集団発生し、一人の兵士が死亡した。原因ウイルスが分離され、ブタのインフルエンザウイルスであることが証明された。直ちに対策委員会が設置され、国民のすべてに行き渡るだけのワクチンを製造するよう大統領に進言した。大統領は議会の承認を得て、１億数千万ドルを拠出した。10ヶ月以内に１億５千万ドーズが製造され、４千500万人に接種された。しかし、被接種者からギランバレー症候群を呈する者が出てきたため、1976年の12月になって予防接種計画は中止となった。その後、キャンプ地以外でこのウイルスがヒトに感染したという事実はない。

上に述べた以外にも、患者から動物のインフルエンザウイルスが分離されている。1986年と1988年にはブタのH1N1ウイルスが、また1995年にはトリのH7N7ウイルスが患者から分離された。

表１　20世紀に起こったインフルエンザの大流行

年	通称名と亜型	ウイルスの由来	流行の規模
1918	スペインかぜ(H1N1)	ブタかトリを宿主とするH1N1ウイルスの変異ウイルスか？	全世界で２千万人以上が死亡した世界的大流行。
1957	アジアかぜ(H2N2)	アジアにおいて、ヒトのH1N1ウイルスとトリのH2N2ウイルスが動物に混合感染して生まれた。	かなり大規模な世界的流行。H1N1ウイルスは消滅。
1968	香港かぜ(H3N2)	アジアにおいて、ヒトのH2N2ウイルスとトリのH3Nxウイルスが動物に混合感染して生まれた可能性が非常に高い。	かなり大規模な世界的流行。H2N2ウイルスは消滅。
1977	ソ連かぜ(H1N1)	ウイルスの由来は不明だが、1950年にヒトの間で流行を起こしたウイルス株とほとんど同じ。	世界的流行だが、重症例は少なかった。1950年代以降に生まれた人々が感染。1977年以降、H1N1ウイルスとH3N2ウイルスが同時に存在。

表2　20世紀に起こった動物インフルエンザウイルスによる局地的流行

年	通称名と亜型	ウイルスの由来	流行の規模
1976	ブタインフルエンザウイルス(H1N1)	米国、ニュージャージー。ウイルスは少なくとも1930年以来、米国のブタの中で土着していた。	アメリカ軍の訓練キャンプ地での局地的流行。一人が死亡。
1986	H1N1	オランダ。トリから由来したブタのウイルス。	一人の大人が重篤な肺炎症状を示した。
1988	ブタインフルエンザウイルス(H1N1)	米国、ウィスコンシン。ブタウイルス。	一人の妊婦が発症したブタに接触後死亡。
1993	H3N2	オランダ。ヒトの古いH3N2ウイルスとトリのH1N1ウイルスの遺伝子交雑ウイルス(ブタ由来)。	2人の小児が軽い症状を示した。父がブタから感染してウイルスを伝播した？
1995	H7N7	イギリス。アヒルのウイルス。	一人の大人が結膜炎に罹患。
1997	トリインフルエンザウイルス(H5N1)	香港の家禽。	18人の感染が確認された。6人が死亡。
1999	トリインフルエンザウイルス(H9N2)	香港の家禽？	インフルエンザ様症状で入院した2人の小児から分離。

［スペインかぜ］

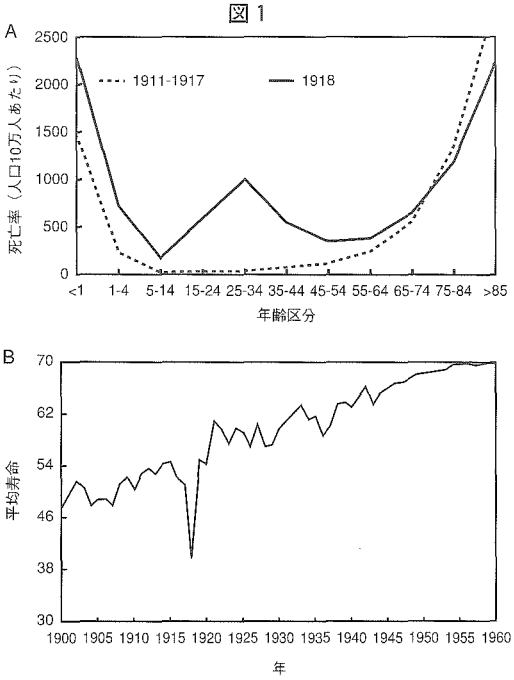
1918年の春から夏にかけて、アメリカ国内で、スペインかぜの前兆となるインフルエンザの流行があったが、死亡者は少なかった。インフルエンザの流行が最初に報告されるのはアジアがほとんどで、アメリカからというのは珍しかった。8月の下旬から悪性の流行が始まり、6ヶ月以内に世界中に拡がった。アメリカから始まった流行であるが、スペインの新聞が大々的に書きたてたため、スペインかぜと言われた。この頃は第一次世界大戦の最中で、多くの国では報道規制が行なわれていたためである。アメリカでは、人口の28%が罹患したものと推測されている。通常、インフルエンザの死亡率は0.1%以下であるがこの時のインフルエンザの死亡率は2.5%と非常に高かった。ある遠隔地では、人口の70%のヒトが死亡した。

通常のインフルエンザの流行で死亡するのは大部分が65歳以上の高齢者であるが、スペインかぜで犠牲になったのは若い成人であった。1918年の流行で、15歳から34歳の年齢層においてインフルエンザあるいは肺炎で死亡した者の割合は、前年度の20倍以上にものぼった(図1A)。この年の、アメリカにおけるインフルエンザによる死亡者数は67万5千人で、この中には第1次世界大戦のために派遣された4万3千人の軍人も含まれていた。第1次世界大戦において多数のアメリカ軍兵士が死亡したが、そのうちの80%はインフルエンザが原因であったといわれている。スペインかぜは人口統計にも大きな影響を与え、アメリカでは平均寿命が10年以上も低下した(図1B)。

世界的にみると、スペインかぜの患者総数は6億人、死者は2千300万人といわれていたが、最近の統計では、実際の死者は1億人以上、インドだけでも2千万人が死亡したと推定されている。日本も例外でなく、患者2,380万人、死者38万人が出たと記録されている。大阪府だけでも数万人が死亡したものと推測される。当時の新聞には「各火葬場は満員の姿、三日位火葬場に留置く」「電車で咳を避けよ－感冒の死者毎日二百人を越ゆ」「停車場に死体堆積す－火葬場満員のため」などという記事が連日掲載され、大変悲惨な流行であったことがうかがえる。

A型インフルエンザウイルスが分離されたのは1933年であり、当然スペインかぜが流行した当時、その原因はわからなかった。どこからスペインかぜのウイルスが来たのか、なぜこのウイルスの病原性は強かったのか、などという多くの疑問が残った。流行当時のウ

図1



（A）アメリカにおけるインフルエンザと肺炎による年齢別死亡率。実線は1918年の大流行年、破線は1911－1917年の平均死亡率。死亡率は各年齢層について人口10万人あたりで表す。
（B）アメリカにおける1900－1960年の平均寿命。1918年の低下はスペインかぜによる死亡が原因である。
（Taubenberger, J.K.,ASM News, 65:473-478,1999 より引用作図）

イルスを解析しない限り疑問に答えることが出来ないため、1951年、アメリカの研究チームはアラスカの永久凍土に埋葬されている死体を掘り起こし、その臓器からウイルス分離を試みた。研究対象となったアラスカの原住民の村では、スペインかぜにより5日間で人口の85％が死亡したと記録されていた。しかしながら、ウイルス分離は成功しなかった。

1995年になり、アメリカの別の研究グループが、スペインかぜで死亡した軍人の病理標本よりウイルス遺伝子の検出に成功した。この遺伝子を解析したところ、ブタのインフルエンザウイルスに近いことが明らかになった。しかし、一方ではトリのインフルエンザウイルスが流行を起こしたと考える研究者もあり、ウイルスの由来は決着していない。また、このウイルスが強い病原性を示した原因については、まったくわかっていない。

［香港のトリインフルエンザウイルスによる流行］

1997年5月、H5N1のトリの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、またたくま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。ヒトがトリ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ことが証明されたのは今回が初めてで、ウイルス研究者の常識を超えた出来事であった。元来、トリのインフルエンザウイルスはヒトに感染しても症状を示すことはなく、したがって過去には生ワクチンに使おうという発想があったぐらいである。入院患者のうち、12名について詳しく臨床症状を調べたところ、重症例で目立ったのは、多臓器不全症候群、両側性の肺炎、急性気道閉塞症候群、血球貪食症候群、腎機能障害などであった。すなわち、全身の臓器でウイルスが増殖していることを示唆していた。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って事態は沈静化した。

この出来事を筆者なりに考えてみた。ヒトの間で二次感染が起こらなかったことから、このウイルスはやはりヒトへの感染力は弱いと考えるのが妥当であろう。ではなぜ死亡者が出るぐらいヒトは重篤な症状を示したのであろうか。入院患者は発症前に鶏肉店に出入りしていることが明らかになっており、ここで感染したのは間違いない。狭い店内には生きた鶏が多数飼われており、感染した鶏の糞便中には濃縮された大量のウイルスが存在していたと推察される。糞便は粉塵となって店内を汚染し、これを患者が吸いこんで発病したのだろう。すなわち今回の出来事は、ウイルスの濃厚感染によってのみ起こり得る特殊な事例だと考えられた。

しかし、中国南部や香港の住民の血清中には、H5やH9などのトリのインフルエンザウイルスに対する抗体が存在することが以前より指摘されていた。恐らくこれらのヒトは、感染しても不顕性感染か軽い症状を示すだけ

で気が付かなかったのであろう。1999年になって、インフルエンザ様疾患で入院した2人の小児からH9N2ウイルスが分離されて話題になった。H5に次いでH9のトリのインフルエンザウイルスも、ヒトにインフルエンザ様症状を起こすことが証明されたわけである。以上の事実から、トリとヒトの接点がある地域では結構頻繁にトリのインフルエンザウイルスがヒトに感染していると推察される。

[新型インフルエンザウイルス対策について]

インフルエンザの歴史をみると、10年から数十年おきに新型ウイルスが出現して大流行を起こしてきた。1977年にAソ連型が出現して以来、今までAソ連型とA香港型の両者が並行して流行しており、新型ウイルスによる流行がいつ起こっても不思議でない時期になってきている。世界の主要な先進国ではかなり以前より新型ウイルス対策を立てていたが、日本でもやっと3年前に対策委員会が設置されたところである。

対策の基本はサーベイランスにより新型ウイルスの出現を予測することと、ワクチンを十分に供給できる体制を整えることである。WHOがインフルエンザのサーベイランスを世界中で行っており、4ヵ所のインフルエンザセンター（アメリカのアトランタ、イギリスのロンドン、オーストラリアのメルボルン、日本の東京）が中心的な役割を担っている。世界中に監視の目を張り巡らし、もし新型ウイルスと思われるウイルスが分離されたら、直ちに検査と疫学調査を行う体制を整えている。特に、中国南部の数カ所に定点を設定して患者及び病原体のサーベイランス、ブタとトリを対象とした疫学調査の実施を予定している。

新型ウイルスが出現して大流行が起こることが予想された場合、現実的にはワクチンの接種だけが頼りである。ところが、どうもこれが心もとない。ワクチン株を選定して製造が完了するまでには通常6から8ヶ月かかる。航空機の発達した現在は短期間で新型ウイルスが世界中にばらまかれ、ワクチンが製造されるまでに多数の患者の出ることが考えられる。また、現在の日本のワクチン生産能力では、ほんの一部のヒトにしか接種できない。ワクチン製造用の発育鶏卵を急に増産することは困難で、予防接種率の急激な低下により有精卵生産農家数が大幅に減少したことが響いている。日本の現状ではとても緊急事態に間に合うと思えず、悲観的にならざるを得ない。

新型ウイルスに対する次善策は、抗インフルエンザ薬の使用である。現在、日本において認可されている薬は、アマンタジンとノイラミニダーゼ阻害剤のザナミビルである。それらのインフルエンザウイルスに対する作用機序は違うので、それぞれの特性を理解した上で適切に使用することが肝心である。アマンタジンは抗インフルエンザ薬として昔に開発された薬で、欧米では広く使用されている。ところが、この薬がパーキンソンの患者に効くことがわかり、日本では抗パーキンソン薬としてのみ投薬が許可されてきた経緯がある。昨シーズンは実際に多くの医療機関で使用されたようであるが、症状の軽減や罹病期間の短縮に役立ったと聞く。使用に際し、いくつかの点で注意が必要である。A型インフルエンザウイルスにしか効果がないので、患者がこの型のウイルスに感染していることを確認するか、予測した上で使用すべきである。予防、治療の両方に使えるが、発症後48時間以内に使用しないと効果は少ない。アマンタジンに耐性のウイルスがすぐに出現するので、長期間の使用は控えるべきである。抗精神薬でもあるので、副作用の出現にも注意しなければならない。

一方、最近開発され、A型、B型の両方に有効であるということで脚光を浴びているのがザナミビルである。この薬もアマンタジン同様、発症してからできるだけ早期に使用しないと効果が少ない。吸入薬として用いるので使いやすく、副作用もほとんどないので長期の予防的投与も可能である。耐性ウイルス

も、まったくといっていいほど出現していない。有効性を評価するための外国での試験投与では、かなり有望な成績が報告されている。この薬の最大の欠点は高価なことであり、新型ウイルスによる流行が起こった場合、多くのヒトに使用できるかどうか疑問である。

［考察］

新型インフルエンザウイルスにも様々な種類があり、それらが起こす流行にもバラエティーのあることがわかった。過去の流行から教訓を得て、将来の流行に備えることは重要なことである。しかし、いつどこで新型ウイルスが出現し、これがどのような形で流行を起こすかについては、現在でもほとんど予測不能である。

世界の限られた地域で、ごく一部のヒトがトリやブタのインフルエンザウイルスに感染しているのは間違いないようである。しかし、感染した多くのヒトは重症化せず、入院し死亡するのは氷山の一角だと考えられる。アメリカのフォートディックス事件や香港のトリインフルエンザ事件のように、集団発生があった時だけ表面に出るので、トリやブタのインフルエンザウイルスにヒトが感染するのは極めて異例の事態だという印象を与えている。勿論、インフルエンザウイルスの感染機構から考えて、トリやブタのインフルエンザウイルスがそう簡単にヒトに感染するとは考えられず、ましてやそれらが世界的大流行を起こすのは例外中の例外であることも事実である。それでは、どのウイルスがそれらのバリアーを超えて世界的大流行を起こすのか、またそこにはどのような機構が働いているのか、解明すべき問題は多い。

インフルエンザウイルスに感染して入院し死亡する主な原因は肺炎である。肺炎にもウイルス性肺炎と細菌性肺炎があるが、高齢者が重症化するのは大部分が細菌性肺炎による。すなわち、インフルエンザウイルスの感染により呼吸気道の抵抗力が低下し、二次的な細菌感染が起こり、増殖した細菌によって肺炎になると考えられている。新型ウイルスの感染によって重症化するのも細菌性肺炎が主であり、スペインかぜで死亡したヒトの肺でも主に細菌性肺炎の病理像が観察されたと報告されている。昔より医療が進歩し、抗生物質が使えるようになった現在では、恐らくスペインかぜのような惨状にはならないと考えられる。しかし、現在でも多数の高齢者がインフルエンザで死亡しているのも事実で、新型ウイルスによる流行が起こると、はるかに多くの高齢者が犠牲になることが考えられる。最も恐れられる事態はウイルスが肺炎を起こす、あるいは全身の臓器で増殖することで、このようなウイルスが流行するとスペインかぜの二の舞いになることを覚悟しなければならない。

予防対策の基本はワクチンの接種であるが、新型ウイルスに対してワクチンが有効であるかどうかはわからない。我々は、新型ウイルスによる流行を予測して、大規模なワクチン接種を実施した経験がないからである。現在の流行に対して高齢者を中心としたハイリスクグループにワクチン接種を行い、現行ワクチンの重症化阻止効果の高いことは見ている。新型ウイルスに対しても、流行株とワクチン株の抗原性が一致すれば、重症化阻止に役立つことは期待できるが、少しでも抗原性に差があれば効果が認められないという事態が起こらないとも限らない。その意味で、流行株を用いて迅速にワクチン生産ができる体制を整えなければならない。鶏卵を使う現在のワクチン製造法は、迅速性という点から明らかに劣っており、世界的には細胞培養を用いた製造法に代わりつつある。十分な準備ができないうちに、新型ウイルスが登場しなければよいが。