

新型インフルエンザ

—その出現と流行の仕組みと対策の基礎—

国立国会図書館 ISSUE BRIEF NUMBER 657 (2009. 11. 5.)

はじめに

I インフルエンザによる健康被害と発症の
仕組み

- 1 季節性インフルエンザによる健康被害
- 2 インフルエンザを発症する仕組み

II ウイルスの変異と新型インフルエンザの
出現

- 1 インフルエンザウイルスの種類と流行
- 2 動物インフルエンザウイルスとヒトへの
感染性の獲得

III 高病原性鳥インフルエンザと新型イン
フルエンザ A(H1N1)

- 1 高病原性鳥インフルエンザ(H5,H7)
- 2 新型インフルエンザ A(H1N1)

IV インフルエンザへの対抗手段

- 1 個人単位での感染拡大の防止
- 2 公衆衛生による対策
- 3 抗インフルエンザウイルス薬
- 4 インフルエンザワクチン

おわりに

新型インフルエンザは、これまで数十年の周期で出現し、しばしば世界的な大流行(パンデミック)を引き起してきた。近年の研究から、ヒトの新型インフルエンザの出現には、動物のインフルエンザが関与していることが明らかになっている。

1997年、香港で高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)の流行が発生し、現在までに世界50か国で野鳥や家禽への感染が確認されている。また、このH5N1ウイルスのヒトへの感染・死亡例が多数報告されており、このウイルスが高い病原性を維持したまま変異し、ヒトからヒトに感染する新型インフルエンザとなることが懸念されている。こうしたなか、2009年4月にブタ由来の新型インフルエンザA(H1N1)が出現し、国内でも流行が拡大している。

本稿では、新型インフルエンザの出現と流行の仕組みと、ワクチン・抗インフルエンザウイルス薬等のインフルエンザへの対抗手段に関する知識を整理する。

社会労働課

ふじかわ まさのり
(藤河 正憲)

調査と情報

第657号

はじめに

近年、高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)が世界的に流行し、ヒトへの感染・死亡例が報告されている。このウイルスが高い病原性を維持したままヒトからヒトへ感染する新型インフルエンザウイルスに変異し、流行する事態に備え、わが国では2005年11月に「新型インフルエンザ対策行動計画¹⁾」が策定された。こうしたなか、2009年4月にブタ由来の新型インフルエンザ A(H1N1)が出現し、国内でも流行が拡大している。

本稿では、新型インフルエンザの出現と流行の仕組みと、ワクチン・抗インフルエンザウイルス薬等のインフルエンザへの個別の対抗手段に関する知識を整理する。

I インフルエンザによる健康被害と発症の仕組み

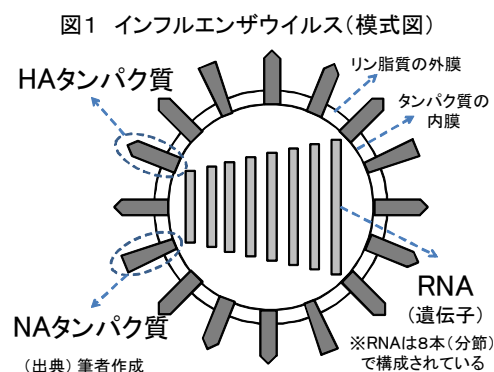
1 季節性インフルエンザによる健康被害

季節性インフルエンザは毎年流行を繰り返し、わが国においても流行時の発症者数は数百万人規模になる。妊婦や乳幼児、さまざまな基礎疾患²⁾をもつハイリスク群が発症すると死亡の危険性が増すほか、とくに高齢者等においてインフルエンザ発症が引き金となった肺炎の合併等による死亡も多い。インフルエンザの流行によって肺炎などの死亡がどの程度増加したかを推定する疫学的な調査によると、わが国のインフルエンザに関連する死亡数は、多い年には数万人に達すると推定されている³⁾。また、厚生労働省の統計によると、インフルエンザそのものを直接の死因とする死亡数は、比較的流行の規模が小さかった2007年で696人であったと報告されている⁴⁾。

2 インフルエンザを発症する仕組み

(1) インフルエンザウイルスの増殖の仕組み

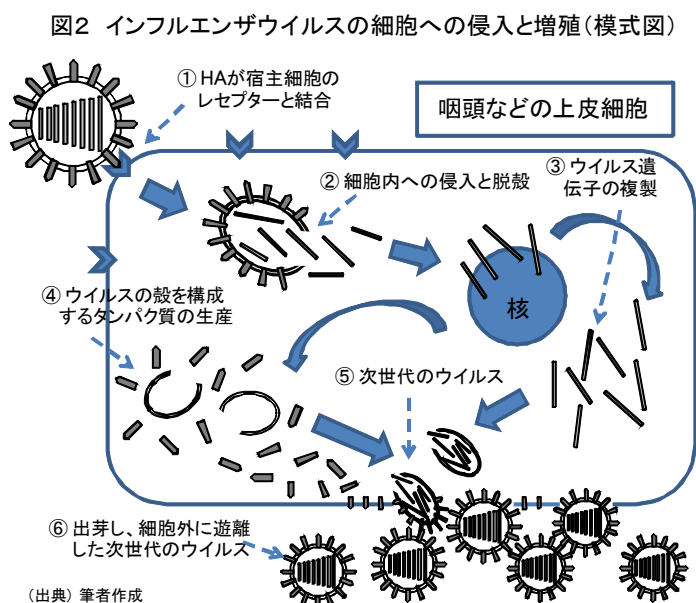
インフルエンザウイルスは、自身の遺伝情報を担うRNAと、それを覆うタンパク質の殻からなる微小な構造体である(図1参照)。細菌や動植物の細胞のように外部から栄養を取り入れて分裂により自己を複製する機能は持ち合わせておらず、ウイルスは特定の細胞を宿主として細胞内に侵入し、細胞が持つ遺伝子を複製する機能や、遺伝子を読み込んでタンパク質を生産する機能などを利用して増殖を行う。



- 1 「新型インフルエンザ対策行動計画」は、対策の考え方・関係省庁の対応・省庁間の連携等をまとめたもの。2009年2月までに4回の改定が重ねられてきた。なお、2009年2月に、国・地方自治体・医療関係機関・企業・地域住民等の役割分担に関する「新型インフルエンザ対策ガイドライン」が策定された。
- 2 基礎疾患：厚生労働省が2009年9月に開催した「新型インフルエンザワクチンに関する意見交換会」の資料によると、慢性の呼吸器・心臓・腎臓・肝臓疾患、免疫異常や呼吸障害等をともなう神経・神経筋疾患、白血病等の血液疾患、糖尿病、抗がん剤等の使用による免疫抑制状態、小児特定慢性疾患などを指す。
- 3 国立感染症研究所感染症情報センター「インフルエンザ関連死亡迅速把握システム」
<<http://idsc.nih.gov/disease/influenza/inf-rpd/index-rpd.html>>
- 4 厚生労働省『人口動態統計 平成19年』上巻, p.319.

宿主細胞内で増殖したウイルスは、やがて細胞外に放出され、次の細胞あるいは他の個体へと伝播されることにより次世代の生存を確保している。

インフルエンザウイルスは、おもに上気道(咽頭など呼吸器の前半部分)の上皮細胞を宿主として増殖するウイルスである。上気道の組織は細菌やウイルスが体内へ侵入するのを防御する仕組みを備えているが、ウイルスが防御をうまく通り抜けて標的とする細胞に到達すると、以下の①～⑥の段階を踏んで細胞内への侵入と増殖が行われる(図2参照)。



- ①ウイルスは、HA タンパク質を、細胞の表面上にあるレセプターと呼ばれる分子に結合させ細胞内に侵入。
- ②侵入したウイルスは、タンパク質の殻を脱ぎ、ウイルス遺伝子を細胞内に放出。
- ③細胞の遺伝子複製機能を利用し、ウイルス遺伝子を複製。
- ④細胞の遺伝子読み込み機能を利用し、ウイルス遺伝子からウイルスの殻を構成するタンパク質を生産。
- ⑤ウイルス遺伝子とタンパク質が組み合わさり、次世代のウイルスが生成。

⑥次世代のウイルスは、細胞の外に出て遊離。

一連のウイルスの細胞への侵入と増殖は短時間のうちに行われ、1つの宿主細胞から多数の次世代ウイルスが生産される。次世代ウイルスは、次々に他の細胞を宿主として子孫を増やしていくほか、咳などに混じって体外にも排出される。また、宿主となった細胞は、正常な活動が妨げられ最後は死に至る。

(2) インフルエンザを発症する仕組み

インフルエンザウイルスの伝播は、感染者の咳やくしゃみなどの飛沫を介してウイルスが体外に排出され、それが周りの人の呼吸器に達することにより行われる。ウイルスが鼻腔や喉などの上気道に到達しても、これらの上皮は粘膜によりウイルスの侵入から保護されており、また付着したウイルスは上皮細胞の表面にある線毛の運動により粘膜とともに喉の奥へ飲み込まれるなど⁵、到達したウイルスの大半は感染には至らない。しかし、これらの防御を乗り越えてウイルスが宿主細胞への侵入に成功すると、急速に増殖を開始する。

インフルエンザウイルスは、8時間のうちに1個の宿主細胞から100個のウイルスに増殖し⁶、単純計算では1日に100万個まで増殖する。ウイルスの増殖が進むと、体内では抗ウイルス作用や抗体生産の誘導作用を持つ物質が産生される。これらは「サイトカイン」⁷

⁵ 小淵正次・田代真人「インフルエンザにかかる仕組み」『からだの科学』(259), 2008.11, pp.21-24.

⁶ 奥村直哉・坂野和英「インフルエンザ曝露後の発症予防投薬」『医薬ジャーナル』43(11), 2007.11, pp.101-104.

⁷ サイトカイン：細胞から分泌され、細胞間の情報伝達を担う物質。様々な種類があり、ウイルスの増殖抑制・抗体産生の誘導・炎症反応などの免疫機能、発生・分化(形態形成)、造血機構などに関与している。免疫機能

と総称される物質の一種であるが、同時に発熱、頭痛、筋肉痛や全体倦怠感といったインフルエンザ特有の症状を引き起こす。

サイトカインは体内のウイルスの量に比例して産生されるが、悪寒などの初期症状はウイルス量が10万～100万個で認められる⁸とされ、増殖能力の高いウイルスに感染した場合、発症までの潜伏期間は1～3日となる。また、ウイルスの増殖による細胞の破壊や粘膜上皮の剥脱により、発症からやや遅れて鼻汁や喉の痛みなど上気道炎の症状が現れる。

(3) インフルエンザの自然治癒とウイルスに対する免疫の獲得

インフルエンザウイルス感染者の体内では、ウイルスの増殖を抑制するサイトカインの産生に引き続いて、免疫細胞が機能してウイルスを不活化する抗体(中和抗体)の産生が始まる。免疫細胞は、ウイルス表面にあるタンパク質などの生体にとって異物となる物質を抗原として認識し、特定の抗原に対する中和抗体を産生する。この中和抗体などの働きにより体内からウイルスが排除され、インフルエンザは自然治癒する。

前述のサイトカインの産生など、生体が先天的に持っている抵抗性は自然免疫と呼ばれる。これに対し、特定の抗原を認識する中和抗体の産生など、後天的に獲得する抵抗性は獲得免疫と呼ばれる。通常、今まで感染したことのない型や亜型のインフルエンザに感染すると、感染後1週間くらいから、中和抗体の産生が飛躍的に高まることが観察されている⁹。また、一度獲得した免疫は体内で記憶されるため、次に同じ抗原を持つウイルスに感染した場合は、獲得免疫が早期から働いて増殖が阻止される。

なお、感染者は、発症直前から発症後3～7日間にわたりウイルスを体外に排出することが確認されており、解熱後も何日間かはウイルスを人に伝播させると考えられている。

(4) インフルエンザの重症化と合併症

季節性インフルエンザの発症者の大半は自然治癒するが、一部に肺炎やまれに脳症を引き起こすなど、重症化する場合がある。

インフルエンザに関連する肺炎については、ウイルスそのものが原因で肺を含む下気道にまで感染が拡大することによる「ウイルス性肺炎」、インフルエンザの発症が引き金となり肺炎球菌等が原因菌となる「二次性細菌性肺炎」、および両者の併発によるものがある。ウイルス性肺炎は、季節性インフルエンザ流行時に発症する肺炎の20%程度と推測されており¹⁰、とくに心疾患や肺疾患患者および妊婦や乳幼児がかかりやすいとされている。また、細菌性肺炎は高齢者の死因の上位を占めており、疫学的な調査からもインフルエンザ流行時に高齢者の肺炎による死亡が増加することが指摘されている。

脳症は「インフルエンザ脳症」と呼ばれ、とくに6歳以下の小児が発症することが多い。原因は、ウイルス感染にともなって産生されるサイトカインが体内で過剰となり、逆に自己の臓器に障害を引き起こされることによると考えられている。過剰な量のサイトカインによる障害は体内の多臓器におよぶが、とくに脳や中枢神経に障害がおよんだ場合、突然

に關係するサイトカインは、十分な量の中和抗体が産生されるまでの早期の生体防御に寄与する。その一方で、後述のインフルエンザ脳症や鳥インフルエンザ感染者のように、体内のサイトカインが過剰となることにより、逆に臓器に障害を引き起こされることがある。この現象は「サイトカインストーム」と呼ばれる。

⁸ 奥村・坂野 前掲注(6)

⁹ 小渕・田代 前掲注(5)

¹⁰ 日本呼吸器学会『成人市中肺炎診療ガイドライン：呼吸器感染症に関するガイドライン』2005.10, p.18.
<http://www.jrs.or.jp/home/modules/gls/index.php?content_id=16>

のけいれんや意識障害などの症状が現れる。発症者数はインフルエンザの流行の規模等により年間 100～数百人程度で、死亡率は 10%弱であるが、約 25%に脳性まひなどの後遺症が残ると報告されている¹¹。また、一部の解熱剤の使用が、脳症の重症化の要因の一つとなることが指摘されており、日本小児科学会は厚生労働省に、国民に対して市販の解熱剤の使用を差し控えるよう周知することを求めている¹²。

インフルエンザが重症化するかどうかは感染者の免疫力に左右されるため、妊婦や乳幼児や高齢者のほか、基礎疾患を抱えた人がハイリスク群とされている。妊婦は、胎児を異物と認識しないように免疫力が抑制されている。また、人工透析を受けている腎疾患患者は、透析によって毒素と一緒にアミノ酸など体の維持に必要な成分も排出されるため、免疫力が低下している。その他、糖尿病の場合は、血糖値が高くなると免疫機能をつかさどる白血球の働きが悪くなり、重症化の危険性が増すという研究もある¹³。

II ウイルスの変異と新型インフルエンザの出現

1 インフルエンザウイルスの種類と流行

(1) インフルエンザウイルスの型と流行性

インフルエンザウイルスの表面には、HA(ヘマグルチニン)と NA(ノイラミニダーゼ)という 2 種類のタンパク質が突き出ており(図 1 参照)、主として HA は宿主細胞の表面にあるレセプターとの結合、NA は宿主細胞からの遊離の働きを担っている¹⁴。ウイルスは、これらの表面タンパク質の形状から A～C 型に大分類される(表 1 参照)。

これらの型のうち、A 型と B 型は、流行性が高く、感染した場合の症状も重い。そのため、両者は、サーベイランス(発生動向調査)¹⁵の対象として扱われる。また、A 型と B 型の比較では一般的に A 型のほうの流行性が高く、その症状も重いことから、疫学上重視されている。

表1 インフルエンザウイルスの種類

| | A型 | B型 | C型 |
|---------|-------------------|----------|-----------------|
| HAタンパク質 | 16種のタイプ | あり | あり |
| NAタンパク質 | 9種のタイプ | あり | なし |
| 宿主動物 | 鳥類、ヒト・ブタ・ウマなどの哺乳類 | ヒトのみ | ヒト(他の動物については不明) |
| 抗原の変化 | 変化しやすい | やや変化しやすい | 変化しにくい |

(出典)筆者作成

(2) A 型ウイルスの亜型と抗原の変化

ヒトの免疫細胞は、特定の HA・NA タンパク質を抗原として認識して中和抗体を産生するが、A 型ウイルスの HA・NA には、大きく抗原性が異なる多数のタイプがあり(表 1 参照)、これらの組み合わせにより多くの亜型(subtype)が存在する(表 2 参照)。

また、A 型ウイルスはヒトからヒトへ感染していく過程で遺伝的変異を起こしやすく、同じ亜型であっても HA・NA の抗原性に差のあるウイルス株が発生しやすい。このため、

¹¹ 森島恒雄「インフルエンザ脳症」『からだの科学』(259), 2008.11, pp.82-87.

¹² 日本小児科学会「新型インフルエンザ (H1N1 2009) に関連してインフルエンザ脳症に関する要望書」2009.8.17. <<http://www.jpeds.or.jp/influenza-j.html>>

¹³ 「新型インフル 重傷者の半数超が持病あり」『読売新聞』 2009.8.16.

¹⁴ 鈴木陽「インフルエンザウイルス」『医薬ジャーナル』43(11), 2007.11, pp.81-85.

¹⁵ インフルエンザのサーベイランス：国立感染症研究所感染症情報センターが全国約 5,000 の定点医療機関から各地域の保健所を通じて報告される発生状況を取りまとめ、必要な情報を国民や医療関係者に公開・提供する体制が整備されている。また同時に、次シーズンのワクチンに用いるウイルス株の選定の参考とするため、流行しているウイルスの型・亜型の詳細な分析や、国民の免疫保有状況についての調査も行われている。

過去に同じ亜型のインフルエンザに多くの者が感染していても、新たな株が出現して流行が拡大することがある。

(3) 新型インフルエンザウイルスの出現

さらに、A型ウイルスは、10～30年の周期で全く新しい亜型が出現することが知られている。過去50年間では、1957年に出現したアジアかぜ(H2N2)が11年間流行したのち、1968年に香港型(H3N2)が現れ、1977年にソ連型(H1N1)が加わり、これらが季節性インフルエンザとして定着してウイルス株を変化させながら毎年の流行を繰り返している。

表2 A型インフルエンザウイルスの亜型

| | アジアかぜ | 香港型 | ソ連型 | 新型インフルエンザ A(H1N1) | 高病原性鳥インフル エンザ(H5N1) |
|---------------|-----------|------------|------------|----------------------|------------------------|
| HAのタイプ(H1～16) | H2 | H3 | H1 | H1 | H5 |
| NAのタイプ(N1～9) | N2 | N2 | N1 | N1 | N1 |
| ウイルスの亜型 | H2N2 | H3N2(A香港型) | H1N1(Aソ連型) | H1N1 ※1 | H5N1 |
| 発生(流行)年 | 1957～1967 | 1968～ | 1977～ | 2009～ | — ※2 |

※1:ソ連型と新型インフルエンザA(H1N1)は同じ亜型であるが、遺伝的変異の幅が大きく、両者の抗原性の違いは大きい。

※2:高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)は鳥類のインフルエンザであり、ヒトのインフルエンザではない。

(出典) 筆者作成

新型ウイルスが出現した際、人口の多くが過去に類似性の高い抗原¹⁶を持つウイルスに感染した経験がない場合には、大流行(パンデミック)となる。1918年には、病原性の高いスペインかぜウイルス(H1N1)が出現し、世界的な大流行が起きた。わが国では、1918年8月～1921年7月までの3年間に3回の流行が発生し、当時の総人口5750万人のうち約40%が発症して、死亡者数は3年間で約39万人(致死率1.63%)に上ったとされている¹⁷。

また、A型ウイルスは、ヒトだけでなく鳥類やブタなどの哺乳動物も宿主とし、多種の動物インフルエンザウイルスが自然界で循環している。近年の分子生物学の進展にともない、ヒトに感染する新型ウイルスの出現には、これらの動物ウイルスが関与していることが解明されている。

2 動物インフルエンザウイルスとヒトへの感染性の獲得

(1) 動物のインフルエンザとウイルスの変異

A型ウイルスは、ヒトのほか、鳥類、ブタ、ウマなど多種多様な動物を宿主とすることが知られている。HAタンパク質が宿主細胞のレセプターと結合し、ウイルスの細胞内への侵入と増殖が繰り返されることで感染が起きる。レセプターの構造は動物種によって異なるため、通常はウイルスが宿主とすることができる動物種は限定される(図3参照)。

しかし、特定の動物内で循環していたウイルスが、しばしば動物種を超えて感染を拡大させることが確認されており¹⁸、その原因の一つにA型ウイルスは変異を起こしやすいことが関係していると考えられている。

宿主細胞内でウイルスの遺伝子が複製される際、少数ながら遺伝子の複製にミス(変異)が発生し、遺伝的な性質が異なる変異ウイルスが発生する。これら変異ウイルスの多くは生存に適さず淘汰されると考えられるが、逆に変異が生存にわずかにでも有利に働く場合

¹⁶ 類似性の高い抗原に対する免疫は「交差免疫」といわれる。

¹⁷ 「スペイン風邪に学ぶパンデミックの実像」『日本医事新報』(4452), 2009.8.22, pp.50-53.

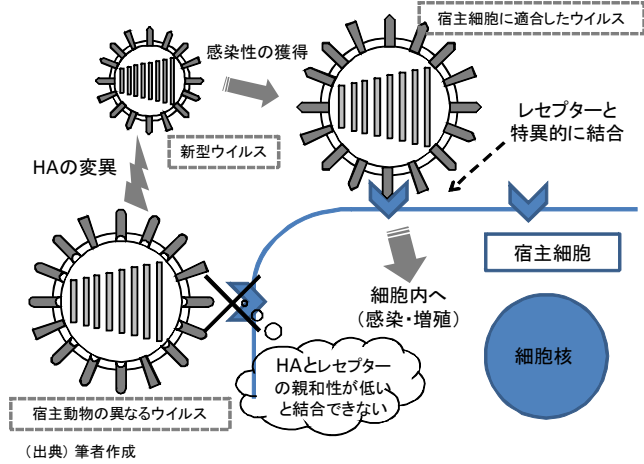
¹⁸ 喜田宏「インフルエンザ」神山恒夫・山田章雄編著『動物由来感染症 その診断と対策』真興交易医書出版部, 2003, pp.64-70.

などには、次世代へと継承されていく。このような変異が HA タンパク質に関する遺伝子に生じると、他の動物種に感染可能な新しいウイルスの出現へとつながる可能性がある。

また、変異によって感染可能な細胞の種類が拡大すると、より多くの組織に感染して損傷することになり、ウイルスの病原性(毒性)が増すことも起こりうる。

こうしたウイルスの変異とその蓄積は連続変異と呼ばれ、抗原性に差のある季節性インフルエンザの流行株の発生や、薬剤を投与してもウイルス増殖が抑えられない耐性ウイルス株の発生の原因ともなっている。

図3 ウイルスの宿主適合性と感染性の獲得 (模式図)



(2) 交雑によるウイルス変異

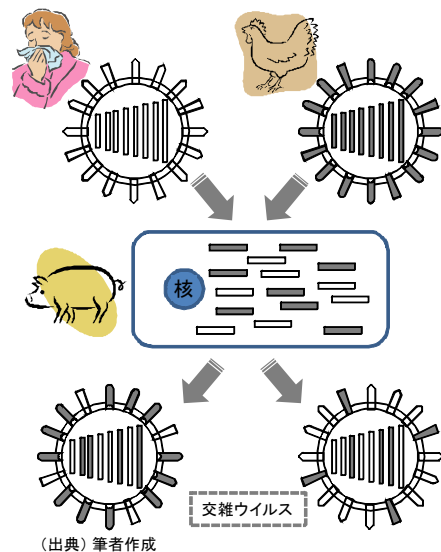
前述の連続変異のほか、新型ウイルスの出現は、1つの動物が2種以上のウイルスに同時感染することにより交雑ウイルスが誕生することも原因とされている。

例えば、ブタは家畜として人の周辺で多数飼育されているが、ブタの呼吸器上皮細胞のレセプターは、ヒトと鳥のどちらのウイルスにも親和性が高く、両方に感染することが知られている。

インフルエンザウイルスの遺伝子は8本のRNA分節から構成されているが、1つの宿主細胞が2種類のウイルスに同時に感染した場合、細胞内で増殖したそれぞれのウイルスのRNA分節がランダムに組み合わせり、全く新しい遺伝子構成を持つ次世代のウイルスが誕生することが起こりうる(図4参照)。

このような交雑による変異は不連続変異と呼ばれ、例えばヒトウイルス由来の HA 遺伝子を持ち、他は鳥ウイルス由来の遺伝子を持つ新型ウイルスの誕生など、劇的な変異を起こす可能性がある。

図4 交雑ウイルスの誕生 (模式図)



Ⅲ 高病原性鳥インフルエンザと新型インフルエンザ A(H1N1)

1 高病原性鳥インフルエンザ(H5,H7)

カモやアヒルなどの水鳥を宿主とする A 型ウイルスは、おもに腸管で増殖し、症状は下痢など軽症に止まるものが多い。しかし、これらがニワトリなどの家禽に感染すると高い病原性を示す場合があり、鶏肉・鶏卵の生産に影響をおよぼす家畜衛生上の伝染病として扱われてきた。これらのウイルスのうち、全身の臓器で増殖して高い致死率を示すなど強毒性のものは、「高病原性鳥インフルエンザウイルス」と呼ばれている。

1997 年、香港で非常に高いニワトリの致死率を持つ H5N1 亜型の鳥インフルエンザが

大流行し、同時に人にも同じウイルスの感染がみられ、6人が死亡した。事態を重くみた香港政府は市内の家禽を全て殺処分し、迅速にトリからヒトへの感染拡大を食い止めた。しかし、このH5N1ウイルスは世界規模で広まり、2009年6月までに世界50か国で野鳥や家禽への感染が確認されている。わが国では、2004年に山口県と京都府の養鶏場で流行が発生し、養鶏場内の全鶏の殺処分によって封じ込めが行われた。

H5N1ウイルスのヒトへの感染事例については、世界保健機関(WHO)によると2003年末から2009年8月末までに累計440人の発症者が確認され、うち262人が死亡した¹⁹とされる。感染原因は、近年の研究からヒトの肺胞上皮細胞のレセプターがこのウイルスのHAタンパク質と親和性があることが解明されており、感染した鳥との濃厚接触によるものと考えられている。また死因は、ウイルス性肺炎、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)²⁰、多臓器不全などとされている。ヒトからヒトへの感染は、現時点では家族内に限られている。

このH5N1ウイルスが、交雑あるいは連続変異により高い病原性を保持したままヒトからヒトへ感染する新型ウイルスへと変異することが懸念されている。最近の調査では、インドネシアのブタが高い確率でH5N1ウイルスに感染²¹していることが明らかになっている。なお、同国はH5N1による最多の死者を出しているが、「国の評判を落とす」(同国保健相)として2008年6月より感染死者数の即時報告を中止している。また、同国はワクチンの開発をめぐる知的財産権を主張してWHOへのウイルス検体の提供を拒否しているが、背景には開発されたワクチンが先進国のみで使用され、経済的余裕のない途上国はその恩恵を受けることができないのではないかという不信感があるとされる²²。

その他には、2003年にオランダの養鶏場でH7N7亜型の高病原性鳥インフルエンザが流行し、獣医師1名がこのウイルスに感染して肺炎で死亡した事例が報告されている²³。

2 新型インフルエンザ A(H1N1)

2009年4月下旬、ブタを由来としてヒトからヒトへ感染する新型のインフルエンザA(H1N1)がメキシコを中心として流行し、多数の死者が発生していることが報じられた。その後のウイルスの遺伝子の解析により、この新型ウイルスはヒト・トリ・ブタのA型の亜型ウイルスが、ブタを宿主として交雑を繰り返して誕生したものであることが解明されている。また、病原性を規定する遺伝子の解析結果からは、季節性インフルエンザと同程度の弱毒性であることが示唆されている。

このインフルエンザA(H1N1)は不連続変異で出現したウイルスであり、同じH1N1亜型の季節性インフルエンザ(ソ連型)とは抗原性の違いが大きく、人口の大多数が免疫を持たない。このために世界的に流行が拡大し、6月12日にWHOはパンデミックに突入したと宣言した。わが国では、5月9日に成田空港の検疫で初の感染者が確認されたが、5月16日には神戸市で海外渡航歴のない感染者が報告され、近畿地方を中心として小規模な流行が発生した(これまでの経緯については、表3参照)。

インフルエンザA(H1N1)の病原性の詳細な特徴については、冬季に第一波のパンデミッ

¹⁹ WHO “Avian influenza” <http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/>

²⁰ ARDS: 肺水腫の状態となり、急激に呼吸不全が進行する。多くは治療に人工呼吸を必要とする。インフルエンザに関連するARDSは、サイトカインストームによる臓器障害が肺に及んだものと考えられている。

²¹ 「鳥インフルに豚の1割感染 人感染のタイプも インドネシア」『朝日新聞』2009.5.4.

²² 「鳥インフル発症世界一 インドネシア検体提出拒否」『読売新聞』2009.4.25.

²³ 大槻公一「鳥インフルエンザ」『公衆衛生』70(10), 2006.10, pp.752-757.

クを経験し、流行が終息しつつある南半球のオーストラリア、ニュージーランドでの状況の解析結果が待たれる。しかし、これまでに各国での流行から得られたデータを総合すると、大多数は軽症のまま治癒し、発症者全体の致死率・ハイリスク群の重症化・小児の脳症発症などは、季節性インフルエンザと同様または同程度である。しかし、65歳以下の年齢層でも重症者がみられ、重症化の原因は、ウイルス性肺炎、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、多臓器不全(サイトカインストーム²⁴の疑いが指摘されている)である点など、従来の季節性インフルエンザと異なる傾向もみられる。

表3 新型インフルエンザA(H1N1)への対策をめぐる経緯

| 2009年 | 国内 | 海外 |
|--------|---|--|
| 4月23日 | | 米国内で、プタ由来のA型インフルエンザ(H1N1)の感染事例が報告。 |
| 4月24日 | | WHOが、メキシコ・米国におけるインフルエンザ様疾患の発生状況を公表。 |
| 4月28日 | ・WHOの宣言を受け、厚労相が「新型インフルエンザ等感染症」の発生を宣言。 政府は「新型インフルエンザ対策本部」を設置し、「基本対処方針」を策定。 ・空港でのメキシコ、アメリカ、カナダからの全旅客便の機内検疫を開始。 | WHOが、新型インフルエンザの警戒レベルをフェーズ4(ヒートヒト感染)に引上げ。 |
| 4月29日 | 厚労省が新型インフルエンザの症例定義、届出様式を定めた通知を全国に送付。 | |
| 4月30日 | | WHOがフェーズ5に引上げ。 |
| 5月1日 | フェーズ5への引上げを受け、政府の対策本部が「基本対処方針」を改定。 | |
| 5月9日 | 成田空港の検疫で国内初の感染者を確認。 | |
| 5月16日 | ・神戸市で、検疫以外では初の国内感染者を確認。 ・政府は、対策行動計画における発生段階を「国内発生早期」に引上げ。 | |
| 5月18日 | 厚労省が大阪府と兵庫県全域の中学・高校に臨時休校を要請。ピークの22日には周辺の府県も含め小、中、高5,000校以上が休校に。 | |
| 5月22日 | ・政府の「新型インフルエンザ対策本部」が「基本対処方針」を改定。 ・厚労省が「医療の確保、検疫、学校・保育施設の臨時休業の要請等に関する運用指針」を策定。発生状況に応じて各地域のグループ分けを行い、段階に応じた対応を求める。 | |
| 6月12日 | | WHOがフェーズ6(パンデミック)に引上げ。 |
| 6月19日 | 厚労省が「運用指針」を改定。地域のグループ分けを廃止。一般医療機関で新型インフルエンザ患者の診察が可能に。サーベイランスを「集団発生」「重症者」の把握に切り替え。 | |
| 7月10日 | 厚労相が、記者会見で「ワクチンの不足分について輸入も検討している」ことを報告。 | |
| 7月24日 | ・新型インフルエンザの確定患者数が5,000人を突破。 ・厚労省は、サーベイランスを「全数把握」から「集団発生の把握」に切り替え。 | |
| 8月15日 | 沖縄県で新型インフルエンザによる国内初の死者を確認。 | |
| 8月19日 | 厚労相が、記者会見で「本格的な流行がすでに始まっている」との認識を示す。 | |
| 9月24日 | 厚労省が、国産ワクチンの年度内製造量が2700万人分に達する見込みであると発表。 | |
| 10月1日 | 厚労省が、ワクチン接種の基本方針を発表。 | |
| 10月6日 | 海外メーカーが、政府と4950万人分の輸出契約を締結したと発表。 | |
| 10月19日 | 医療関係者を中心としたワクチン接種が始まる。 | |
| 10月21日 | 国立感染症研究所は、7月6日から10月18日の推計インフルエンザ患者数を約317万人と発表。 | |

(注) 日付はすべて日本時間。

(出典)「新型インフルエンザ対策を巡る経緯」『日本医事新報』(4452), 2009.8.22, p32.をもとに筆者作成。

IV インフルエンザへの対抗手段

1 個人単位での感染拡大の防止

個人によるインフルエンザ対策は、「かからない」「うつさない」ことが基本となる。インフルエンザの主な感染経路は、感染者のくしゃみや咳などの飛沫とともに放出されたウイルスを周囲の者が吸入する「飛沫感染」と、感染者がくしゃみや咳、鼻水を手で抑えた後に物に触れ、付着したウイルスを周囲の者が触れた手で目・鼻・口に再び触れることにより粘膜・結膜などを通じてウイルスが体の中に入る「接触感染」とされている。

²⁴ 前掲注(7)参照。

こうした感染経路を理解し適切な防御策を取ることで、個々人のレベルで感染拡大を防ぐことができる。なお、体外に放出されたインフルエンザウイルスは、状況によって違いはあるが、数分間から長くても数十時間内にその感染力を失うと考えられている²⁵。

2 公衆衛生による対策

新型インフルエンザに対する公衆衛生上の対策は、発生初期から流行のまん延期の各段階に応じ、それぞれ「早期封じ込め」「早期対応」「被害軽減」に主眼を置いた対策が考えられている²⁶。

早期封じ込め対策は、発生国で新型インフルエンザのヒトからヒトへの感染が確認された時点で行われる。対策開始までの時間・発生地の人口密度・ウイルスの感染力などの条件が、その成否を左右する。具体的な対策は、地域封鎖、人の移動制限、地域住民全体への抗インフルエンザウイルス薬の予防投与などが想定される。疫学モデルを用いた研究では、前述の条件が整わない限り成功の可能性は低いと考えられている。

封じ込めが不可能となり、国境を越えてウイルスが拡散する段階で行われる対策が、早期対応である。ウイルスの拡散をできるだけ抑えることが目的である。国内に感染者が流入するまでの検疫、(国内での感染者が少ない段階での)感染者の早期発見・隔離治療、および接触者の自宅待機と抗ウイルス薬の予防投与などの対策が重要となる。また、感染者発生初期における学校閉鎖も効果の見込まれる対策とされている。

感染者の接触歴が疫学調査で追えなくなる感染拡大期からまん延期にかけては、被害軽減のための対策が必要となる。流行のピークを遅らせることによりワクチン生産などの対応準備の時間を稼ぐこと、流行の規模を抑えて全体の感染者数を減少させること、またピーク時の感染者数を少なくし医療体制を確保することが目的となる。具体的な対策については、感染者の家庭内隔離、濃厚接触者の自宅待機、学校・職場の閉鎖などが挙げられるが、より効果的な方法について研究・検討が進められている段階である。

3 抗インフルエンザウイルス薬

体内でウイルスの増殖を防ぐ抗ウイルス薬は、現在、主にスイスの製薬会社ロシュ社の商品名「タミフル」(薬効成分：リン酸オセルタミビル)とイギリスの製薬会社グラクソ・スミスクライン社の同「リレンザ」(同：ザナミビル)が流通している。新型インフルエンザ A(H1N1)に対しては、これらが有効であるとされ各医療機関で処方されている。

タミフルやリレンザは、ウイルス表面にある NA タンパク質(図 1 参照)の働きを阻害する。NA は宿主細胞からのウイルスの遊離に関与しているが、この働きが阻害されることにより、細胞内で増殖したウイルスが次の細胞へと感染が拡大することが阻止される。しかし、これらの薬剤の濫用によって、NA の構造変化などにより薬剤の耐性を有する変異ウイルスが発生し、薬剤耐性ウイルスとして流行することが考えられるので、使用に際しては社会的影響や個々の患者の病状などを考慮する必要がある。

²⁵ 新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議『新型インフルエンザ対策ガイドライン』 2009.2.17, p.96. <<http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/guide/090217keikaku.pdf>>

²⁶ 玉記雷太ほか「新型インフルエンザに対する公衆衛生上の対策」『インフルエンザ』 9(4), 2008.10, pp.299-305.

また、高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)のウイルスが変異して、新たなヒトの新型インフルエンザが出現することが最も懸念されているが、この新型ウイルスに対してもタミフルとリレンザが効果を持つのではないかと考えられている。このことから、厚生労働省の「新型インフルエンザ対策行動計画」では備蓄目標が5700万人分と設定され、2009年8月末現在、タミフルとリレンザがおよそ9対1の割合で、国と都道府県を合わせて約4600万人分の備蓄が行われている。

なお、タミフルに関しては、若年代での服用後の飛び降りなどの異常行動が問題となり、厚生労働省により2007年3月に10歳代の使用の原則禁止を求めるなどの安全対策が行われた。本件については、2009年6月の厚生労働省薬事・食品衛生審議会の安全対策調査会においても、安全対策の継続が適切とされている。

4 インフルエンザワクチン

(1) インフルエンザワクチンの効用について

インフルエンザワクチンは、免疫細胞が生体にとり異物であると認識するウイルス表面タンパク質などの抗原をあらかじめ接種しておくことで、獲得免疫を得ることを目的としたものである。これにより、同じ抗原性のウイルスに接触した場合の感染予防効果、あるいは、感染しても早期に獲得免疫が働くことによる発症者の重症化予防効果が期待される。

しかし、ワクチンの効果は、接種を受ける個人の年齢や体調等によっても左右されるため、必ずしも接種を受ければ感染・重症化しないというものではない²⁷。このため、有効性については、集団を対象とした調査により、ワクチン非接種者群と接種者群の発症率等(その他には入院・死亡)を比較した「有効率」(非接種群の発症者の何割がワクチンを接種していれば発症を防げたか)という概念を用いて論じられることが多い。

(2) インフルエンザワクチン(HAワクチン)の製造

現在、国内で生産される通常の季節性インフルエンザワクチンは、主成分である抗原にウイルス表面のHAタンパク質(図1参照)を精製したものの(HAワクチン)が使用されている。また、ワクチンの原料となるウイルスは生きた細胞内では増殖しないので、ウイルスの培養には発育鶏卵(有精卵)が用いられる。Aソ連型・A香港型・B型のHAワクチン原液が製造され、安定剤と保存剤を添加して3種を混合したものが使用されている。

新型インフルエンザA(H1N1)ワクチンについては、国産ワクチンは季節性と同様の方法で製造されている。しかし、輸入予定のグラクソ・スミスクライン社およびノバルティス社のワクチンは、どちらも免疫増強剤(アジュバント²⁸)が添加されており、またノバルティス社は原料となるウイルスの培養に培養細胞²⁹を用いているなど、相違点がある。

(3) インフルエンザワクチン接種と副反応

ワクチンの接種回数については、初回の接種で予防に有効な量の中和抗体の産生が

²⁷ 2009年10月に発表された政府の『新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチン接種の基本方針』

< <http://www.kantei.go.jp/jp/kikikanri/flu/swineflu/> >は、死亡者や重症者の発生をできる限り減らすこと、また、こうした患者が集中して医療機関が混乱することを防ぐことを目的としている。

²⁸ アジュバント: 抗原を吸着し接種局所へ長く留めることなどを目的として、抗原と混合して投与される試薬。抗原と免疫細胞が接触する機会が増えることで、免疫増強作用を発揮する。

²⁹ 培養細胞を用いる方法では短期間に大量のウイルスを培養できる。わが国でも導入が計画されている。

誘導される場合と、一定以上の期間をおいて追加接種を受けることにより有効な量が誘導される場合がある。初回の接種において産生される抗体量は、ワクチンに用いる抗原自体の免疫反応を引き起こす効果や、接種者個人(あるいは集団³⁰)の免疫力が関係する。また、追加接種による抗体量の増加効果(ブースター効果)は、特定の抗原に対する免疫が一度獲得されると体内に記憶され、再度同じ抗原に接触したときに短時間に多量の中和抗体が効率的に産生される免疫機能の仕組みが関与している。

こうしたことから、過去に同じ抗原性を持つウイルスの感染歴やワクチン接種歴の有無によりワクチンの効果に差があると考えられており、接種回数が考慮される³¹。また、ワクチン接種による予防効果は、個人差はあるが、効果が現れるまで約 2 週間程度かかり、約 5 か月間持続するとされている³²。

ワクチン接種後に現れる一般的な副反応については、接種部位の痛みや腫れのほか、発熱・倦怠感・筋肉痛などの全身反応があるが、通常は数日で消失する。また、非常に微量ではあるが鶏卵由来の成分が含まれているため、まれにじんましんなどのアレルギー反応が見られることがある。その他、因果関係が必ずしも明らかではないが、ギラン・バレー症候群³³や脊髄炎など重篤な疾病の発症との関連が指摘されている。

(4) パンデミックワクチンとプレパンデミックワクチン

現在、高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)のウイルスが変異して、新たなヒトの新型インフルエンザが出現することが最も懸念されている。しかし、新型インフルエンザのワクチン(パンデミックワクチン)は、新型ウイルスがまだ存在しないため製造することができない。このため、遺伝子操作により弱毒化した H5N1 ウイルスを用いたワクチン(プレパンデミックワクチン)が生産され、数千万人分の備蓄が行われている。

プレパンデミックワクチンの抗原と新型ウイルスの抗原の間に類似性があれば、パンデミックワクチンが製造されるまでの間、交差免疫によるある程度の予防効果、また、パンデミックワクチンを接種した際のブースター効果が期待できるのではないかと考えられている。現在、これらの効果について研究が進められている³⁴。

おわりに

新型インフルエンザに対する個々の対抗手段は、それぞれ欠点があり万能ではない。医療体制の確保も含め、総合的に連携させることで被害の軽減がはかれるものである。

公衆衛生上の諸対策の実施には社会・経済的問題が、ワクチン接種については副作用の問題がともなうので、実施のメリット・デメリットを考慮した政治的判断が必要となろう。また、発生初期からまん延期のそれぞれの段階に応じた的確なタイミングでの対策の切り替えや、混乱を避けるための国民への正確な情報提供も求められる。

³⁰ 0 歳児は免疫機能が未成熟であるため、新型インフルエンザワクチン A (H1N1) の接種対象外とされている。

³¹ 新型インフルエンザ A (H1N1) のワクチンは、2009 年 9 月時点で 2 回接種が検討されている。ただし、国内外の臨床結果と専門家の評価の次第により、一部の対象には 1 回接種とすることも考えられている。

³² 国立感染症研究所感染症情報センター 『[医療従事者向け]インフルエンザ Q&A』
<<http://idsc.nih.gov/jp/disease/influenza/fluQA/QAdoc01.html>>

³³ ギラン・バレー症候群：弛緩性麻痺や感覚異常をともなう多発性神経炎の一種。自己免疫反応が関与していると考えられている。なお、自然発症率は人口 10 万人あたり年間 1~2 人とされているが、海外の研究ではインフルエンザワクチン接種に関連して 100 万人あたり 1~2 人の超過発生が推測されるとの報告もある。

³⁴ 奥野良信「新型インフルエンザワクチンについて」『日本医事新報』(4452), 2009.8.22, pp.46-49.