

インフルエンザの流行と抗原変異

中 島 節 子

Epidemics and antigenic variation of influenza

Setsuko NAKAJIMA

1. はじめに

毎年11月頃になるとインフルエンザの流行が始まる。流行は1-2月をピークにして3月末には終息する。毎年流行がみられるようにインフルエンザはワクチンにより制圧されていない。インフルエンザはインフルエンザウイルスによって起こる急性の呼吸器感染症で、突然の高熱（39度以上のことが多い）、頭痛、筋肉痛、腰痛、関節痛、全身倦怠感などの全身症状が著しくヒトからヒトへの伝播力が強い。1週間前後で回復し予後は比較的良好であるが、高齢者や心臓・呼吸器等に基礎疾患をもつ人が肺炎を併発した場合には重症化して死に至る場合がある。また小児が罹患した場合、重症の神経合併症である脳症・脳炎を起こすことがある。10年から40年ぐらゐの間隔で抗原性が全く異なる新型インフルエンザウイルスが出現して世界的大流行を起こす。新型インフルエンザウイルスが出現した後もウイルスは抗原変異を起こし、大きく抗原変異を起こした場合には再感染が起こる。また現在抗原性が全く異なる3種類の型（亜型）のインフルエンザウイルスが流行を起こしているのインフルエンザには繰り返し罹る。インフルエンザに罹患する人の数は非常に多く、新型インフルエンザが出現した場合には国内で数千万人、その後でも毎年数十万人から数百万人が罹患する。インフルエンザに起因する死者数は毎年数千人から数万人を数える。インフルエンザ罹患による欠勤、医療機関への受診、入院等による経済的損失は莫大である。インフルエンザはワクチンによる予防が理想的であるが、日本では1994年に予防接種法からはずされて以降、ワクチン接種者の数は激減した。しかしながら、最近高齢者施設などでの集団発生が多発し、ワクチンの需要が再び高まっている。効果的なワクチンの改良と適切なワクチン政策が望まれている。最近日本でもインフルエンザの迅速診断キットと治療薬が認可されたが、抗インフルエンザ薬が治療と結びつくにはまだしばらく時間がかかると思われる。

2. インフルエンザの流行

1) インフルエンザの伝播

インフルエンザの伝播は咳、クシャミ等の飛沫を直接吸って起こる飛沫感染による場合と空中に浮遊している咳、クシャミ等の水滴が乾燥してできるウイルスを中心とした飛沫核を吸って起こる飛沫核感染による場合がある。学校、職場、家庭、多数の人が集合する場所、電車等で伝播が広がる。地域から地域へは交通機関により拡大伝播される。

2) 流行の種類

インフルエンザにはA型、B型、C型の3種類がある。流行を起こすのはA、B型のインフルエンザでC型は通常流行を起こさない。流行にはパンデミー（世界的大流行）と呼ばれ、一国から起こった流行が次々と他の国に広がる場合とエビデミー（流行）と呼ばれ、ほぼ同じ時期に近似したウイルスによる流行が広く起こる場合がある。パンデミーはA型にのみ起こり、新型インフルエンザが出現したときに起こる。エビデミーは新型インフルエンザが出現して世界的大流行を起こした後、抗原性が連続変異（ドリフト）した場合にみられる。表1に19世紀末以降のインフルエンザのパンデミーを示した。

表1 A型インフルエンザの大流行

年	HA および NA 抗原の亜型	代 表 株	俗 名
1889	H2N2		旧アジアかぜ
1900	H3N8		旧香港かぜ
1918	H1N1		スペインかぜ
1946	H1N1	A/FM/1/47	イタリアかぜ
1957	H2N2	A/Singapore/1/57	アジアかぜ
1968	H3N2	A/Aichi/2/68	香港かぜ
1977	H1N1	A/USSR/90/77	ソ連かぜ

3) 流行の時期

一般に11月頃から散発し、流行最盛期は1-2月で3月には終息する。B型インフルエンザが流行した場合には4-5月まで引きずることがある。新型インフルエンザが出現した場合には冬期でなくても流行が起こる。冬期に流

行が起こる理由としては、ウイルスの感染力は高温、多湿で失活しやすいが、冬期は比較的感染力が保たれること、冬場は多人数の集合場所における窓の閉めきりにより暴露率が高くなることなどが挙げられる。日本は北半球にあるが、南半球と北半球では夏、冬が逆になっており、年間を通じて地球上のどこかでインフルエンザが流行している。また熱帯地方では年間を通じてインフルエンザウイルスが分離されるが大きな流行はおこさない²⁾。

4) 流行の指標

インフルエンザは1999年4月に感染症新法が施行される前は届出伝染病であったので、流行の規模は医師による届出死亡数、届出患者数と都道府県が調査する幼稚園、保育園、小中学生、高校生におけるインフルエンザ様患者数により把握された。また1987年から厚生省による感染症サーベイランス事業にインフルエンザ様疾患が加わり、全国の約2,400カ所の小児科内科定点から週毎の患者数が報告された。感染症新法が施行され、インフルエンザは定点把握4類感染症となり、インフルエンザ定点の数は約5,000カ所(小児科定点約3,000カ所を含む)に増加した。しかしこれらの報告数はいずれも客観性を欠いている。客観的な流行の指標は死亡統計に基づいた超過死亡で示され、1970年以後はWHOにより世界的規模でのインフルエンザ監視の手法に採用されている³⁾。インフルエンザの流行のなかった年の週別の死亡数を基準として、一年のうちの各週における肺炎およびインフルエンザの死亡数の期待値を算出し、週の死亡数がこの期待値を超えれば、流行による死亡

とみなすことができる。日本における1968年の香港かぜの大流行時の死者数は1,231人と報告されているが⁴⁾、超過死亡は23,956人と算定されている⁵⁾。

5) 日本におけるインフルエンザの流行と流行予測

日本でウイルス分離により型の確認ができるようになったのは1947年のA型イタリアかぜ(H1N1)の流行以降である。1977年以降、厚生省と国立予防衛生研究所(現国立感染症研究所)により伝染病流行予測調査が開始され、日本全国における分離株の同定と分離数が報告されるようになった。図1に日本におけるインフルエンザの流行を伝染病流行予測調査に基づき、流行ウイルスの型(亜型)と分離数を示した。最近の最も大きい流行は1994/95シーズンで約500万人が罹患したと推定される。最近ではA(H3N2)ウイルスの流行に引き続いてB型ウイルスによる流行が起こるパターンが多くみられる。

伝染病流行予測調査は毎年行われ、ウイルス分離と抗原解析からなる感染源調査と抗体保有率を調べる感受性調査に基づいて流行予測を行う。インフルエンザの流行は日本だけで起こるのではなく、同一時期に北半球の各国で流行が起こっており、交通機関により容易に外国の株が日本に侵入し、伝播力の強い場合には日本の株にとってかわり流行を起こす。WHOは米国、英国、欧州共同体、オーストラリア、日本の5カ所にインフルエンザ協力センターを設置し、世界各国におけるインフルエンザの流行状況を把握している。毎年2月頃にはWHOから翌シーズンのワクチン推奨株が発表される。日本においてはWHOの意見を参考

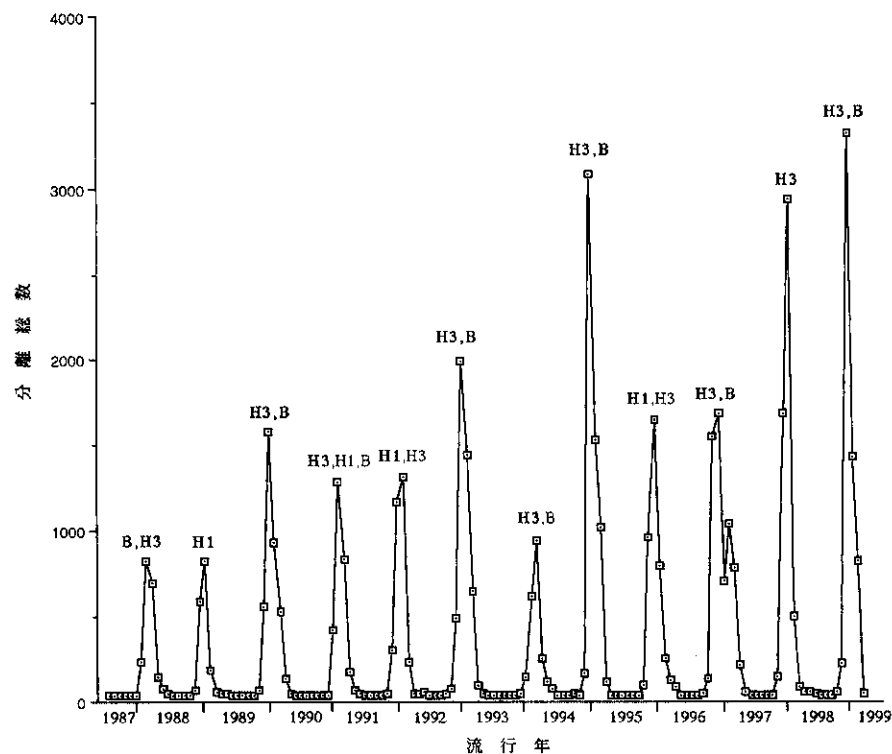


図1 インフルエンザ分離報告数と流行ウイルスの型(亜型)
H1: A型 H1N1ウイルス, H3: A型 H3N2ウイルス, B: B型ウイルス

表2 最近の流行型株と使用されたワクチン株

流行期	ワクチン株	流行型	代表株
1990/91	A/山形/32/89(H1N1)	A(H1N1)	A/山形/32/89(H1N1)
	A/貴州/54/89(H3N2)	A(H3N2)	A/貴州/54/89(H3N2)
	B/香港/22/89	B	B/香港/22/89
1991/92	A/山形/32/89(H1N1)	A(H1N1)	A/山形/32/89(H1N1)
	A/北京/352/89(H3N2)	A(H3N2)	A/滋賀/2/91(H3N2)
	B/バンコク/163/90		
1992/93	A/山形/32/89(H1N1)	A(H3N2)	A/ブラジル/2/91(H3N2)
	A/北京352/89(H3N2)		A/北九州/159/93(H3N2)
	B/バンコク/163/90	B	B/バンコク/163/90
1993/94	A/山形/32/89(H1N1)		
	A/北九州/159/93(H3N2)	A(H3N2)	A/北九州/159/93(H3N2)
	B/バンコク/163/90	B	B/三重/1/93
1994/95	A/山形/32/89(H1N1)		
	A/北九州/159/93(H3N2)	A(H3N2)	A/北九州/159/93(H3N2)
	B/三重/1/93	B	B/三重/1/93
1995/96	A/山形/32/89(H1N1)	A(H1N1)	A/山形/32/89(H1N1)
	A/北九州/159/93(H3N2)	A(H3N2)	A/北九州/159/93(H3N2)
	B/三重/1/93	B	B/三重/1/93
1996/97	A/山形/32/89(H1N1)	A(H3N2)	A/武漢/359/95(H3N2)
	A/武漢/359/95(H3N2)	B	B/三重/1/93
	B/三重/1/93		B/大阪/491/97
1997/98	A/北京/262/95(H1N1)		
	A/武漢/359/95(H3N2)	A(H3N2)	A/シドニー/5/97(H3N2)
	B/三重/1/93	B	B/ハルビン/07/94
1998/99	B/広東/05/94		
	A/北京/262/95(H1N1)		
	A/シドニー/5/97(H3N2)	A(H3N2)	A/シドニー/5/97(H3N2)
	B/三重/1/93	B	B/山梨/166/98
			B/山東/7/97

にしながら、流行予測に基づいて、ワクチン株を決定する。表2に最近のワクチン株と流行株の一覧を示したが比較的行き予測が的中している。

3. インフルエンザウイルスの抗原変異

インフルエンザウイルスの抗原性を担っているのはA、B型ウイルスでは粒子表面に存在する2種類の糖蛋白質、血球凝集素(HA)とノイラミニダーゼ(NA)であり、C型ウイルスではヘマグルチニン・エステラーゼ(HE)である。A型ウイルス粒子上にはHAが約500個、NAが約100個存在し、HAの方が量的に多いので抗原性は主にHAが担っている。A型ウイルスはヒト以外にもブタ、ウマなどの哺乳動物や鳥類からも分離され、HAに15種類、NAに9種類の血清型(亜型)が存在する。B、C型ウイルスはヒト以外からは分離されておらず、また亜型は存在しない。インフルエンザウイルスの遺伝子は分節RNAからなる。A、B型ウイルスは8本、C型ウイルスは7本からなる。同じ型の2種類のインフルエンザウイルスが一つの細胞に同時感染すると、異なったウイルスの遺伝子が混ざった遺伝子交雑ウイルス(genetic reassortant virus)が容易に出現する。インフルエンザウイルスの抗原変異には機序の異なる2種類がある。

1) 抗原性の不連続変異(シフト)

抗原性のシフトはA型ウイルスにのみ起こる。その出現のメカニズムは、ヒトインフルエンザウイルスと動物インフルエンザウイルスの間で遺伝子交雑が起こり、動物インフルエンザウイルスの抗原遺伝子をもったウイルスがヒトの世界に出現して大流行を起こすと考えられている。1957年に出現した新型のアジアかぜA(H2N2)ウイルスはHA、NA、PB1(塩基性ポリメラーゼ1)遺伝子がトリインフルエンザウイルス由来で、それ以外の遺伝子はそれまで流行していたヒトのA(H1N1)ウイルスの遺伝子に由来していた^{87,88}。1968年に出現した新型の香港かぜA(H3N2)ウイルスはHAとPB1遺伝子がトリインフルエンザウイルス由来で、それ以外の遺伝子はそれまで流行していたアジアかぜA(H2N2)ウイルスの遺伝子に由来していた^{89,90}。この2回の新型ウイルス出現の際に遺伝子交雑がブタの体内でおこったことが推定されている¹⁰。1977年に出現したソ連かぜA(H1N1)ウイルスは別のメカニズムで出現した。このウイルスは何らかの形で保存されていた1950年のA(H1N1)ウイルスが再出現したものと考えられている¹¹⁻¹³。ヒトにおける抗原性のシフトの模式図を図2に示した。

2) 抗原性の連続変異(ドリフト)

抗原性のシフトが起こり大流行したあと、毎年流行する

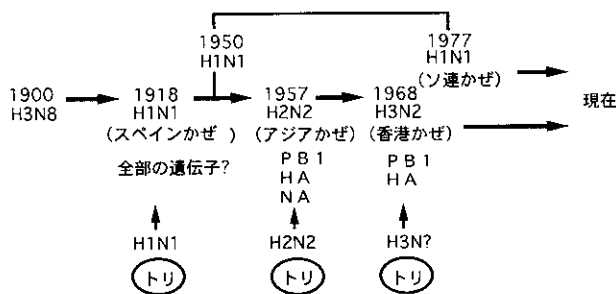


図2 ヒトにおける抗原性のシフトの模式図
文献16)を一部改変した。

ウイルスの抗原性が少しずつ、ときにはかなり大きく変化する。これを抗原性の連続変異（ドリフト）と呼ぶ。ドリフトは抗原遺伝子における突然変異によりアミノ酸が変化し、抗原部位のアミノ酸が変化することにより抗原性が変化することによる。抗原性のドリフトはA、B、C型すべてで起こる。表3に最近のインフルエンザウイルスにおける抗原性のドリフトを示した¹⁴⁾。

3) インフルエンザウイルスの分子進化

抗原性のドリフトは遺伝子の突然変異によるアミノ酸の変化により起こるが、毎年流行するウイルスを解析すると、HA 遺伝子あるいはHA ポリペプチドが年代とともに一定の方向に変化していることが明らかになった¹⁵⁾。全世界で分離されるインフルエンザウイルスは国が異なってもほぼ同じ方向に変化している。図3にA (H3N2) ウイルスHA ポリペプチドの進化系統樹を示した。

4. 人畜共通感染症としてのインフルエンザ

A型インフルエンザウイルスはヒトだけでなく、ブタ、ウマ、クジラ、アザラシ、ミンクなどの哺乳類やカモ、ニワトリ、七面鳥、アジサシなどの鳥類からも分離されている。ヒトの世界では現在までにH1N1、H2N2、H3N2ウイルスが流行を起こし、またH3N8ウイルスが流行を起こしたと推定されているだけである。しかし、動物の世界では、H7N1およびH5N1ウイルスのニワトリでの致死的な大流行やアザラシの致死的な流行の際にH7N7、H4N5、H4N6、H3N2ウイルスなどが分離されている。

トリの世界ではHAの15亜型、NAの9亜型すべてのウイルスが分離されている¹⁶⁾(表4)。HAの殆どの亜型のウイルスはブタに感染することがわかっており¹⁷⁾、トリを新

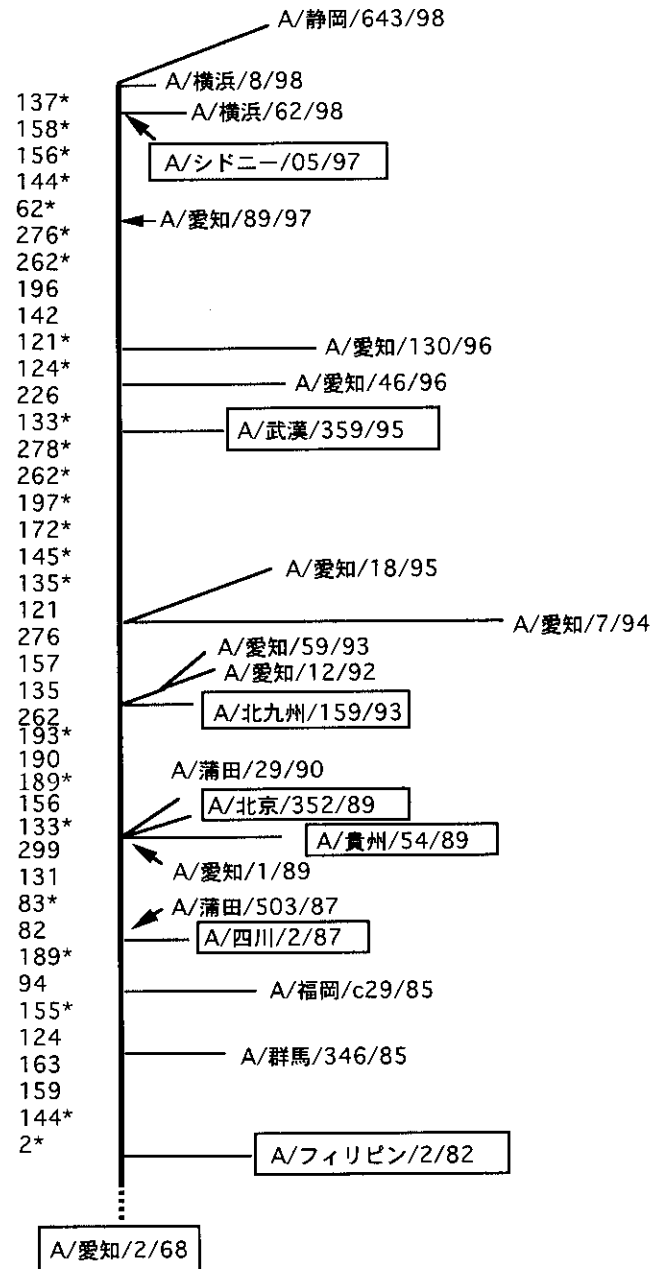


図3 香港A (H3N2) ウイルスHA ポリペプチドの進化系統樹
A/フィリピン/2/82株以降のウイルスのHA1部分のアミノ酸の変化に基づく。縦軸に主流の変化、横軸に側流の変化を示した。主流のアミノ酸の変化にのみ番号を付した。横軸の長さは側流のアミノ酸の変化の数を反映している。数字の後の*印は1968年以降に既に変化が過去に起こったことを示している。

表3 最近のA (H3N2) ウイルスの抗原性のドリフト

ウイルス抗原	フェレット抗血清			
	A/秋田/1/94	A/武漢/359/95	A/佐賀/128/97	A/シドニー/05/97
A/秋田/1/94	320	160	10	10
A/武漢/359/95	80	640	20	20
A/佐賀/128/97	20	80	1,280	640
A/シドニー/05/97	10	80	640	1,280

表は各A (H3N2) ウイルスに対するフェレット感染血清を用いた血球凝集抑制価を示している。
ホモのウイルスに対する値はアンダーラインで示している。病原微生物検出情報¹⁴⁾より抜粋した。

表4 ヒトと動物に分布しているウイルスの抗原型

抗原型	ウイルスの由来			
	ヒト	ブタ	ウマ	トリ
血球凝集素(H)				
H1	PR/8/34	Sw/Iowa/15/30	—	Dk/Alb/35/76
H2	Singapore/1/57	—	—	Dk/Ger/1215/73
H3	HK/1/68	Sw/Taiwan/70	Eq/Miami/1/63	Dk/Ukraine/1/63
H4	—	—	—	Dk/Cz/56
H5	—	—	—	Tern/S.A./61
H6	—	—	—	Ty/Mass/3740/65
H7	—	—	Eq/Prague/1/56	FPV/Duch/27
H8	—	—	—	Ty/Ont/6118/68
H9	—	—	—	Ty/Wis/1/66
H10	—	—	—	Ck/Ger/N/49
H11	—	—	—	Dk/Eng/56
H12	—	—	—	Dk/Alb/60/76
H13	—	—	—	Gull/Md/704/77
H14	—	—	—	Dk/Gurjev/263/82
H15	—	—	—	Dk/Austral/341/83
ノイラミニダーゼ(N)				
N1	PR/8/34	Sw/Iowa/15/30	—	Ck/Scot/59
N2	Singapore/1/57	Sw/Taiwan/70	—	Ty/Mass/3740/65
N3	—	—	—	Tern/S.A./61
N4	—	—	—	Ty/Ont/6118/68
N5	—	—	—	Sh/Austral/1/72
N6	—	—	—	Dk/Cz/56
N7	—	—	Eq/Prague/1/56	FPV/Duch/27
N8	—	—	Eq/Miami/1/63	Dk/Ukraine/1/63
N9	—	—	—	Dk/Mem/546/74

文献¹⁶⁾より引用。レファレンス株かあるいは最初に分離された株が記載されている。ウイルスは型、分離動物名(ただしヒトの場合は記載しない)、分離場所、分離番号、分離年の順に記載する。

型インフルエンザウイルスの抗原遺伝子の供給源として、ブタを介しての新型インフルエンザウイルス出現の可能性が考えられている。

動物のインフルエンザウイルスがヒトに感染して病気を起こした例は、1976年に米国でブタ A (H1N1) ウイルスがヒトに感染し病気を起こした例がある¹⁸⁾⁻²⁰⁾。更に、1997年の香港におけるニワトリの A (H5N1) ウイルスのヒトへの感染例²¹⁾や、1999年に香港で起こったニワトリの A (H9N2) ウイルスのヒトへの感染のように、動物のインフルエンザウイルスが直接ヒトに感染して病気を起こす例が見られるようになった。香港かぜ A (H3N2) ウイルスが1968年に出現してから31年、ソ連かぜ A (H1N1) ウイルスが1977年に出現してから22年が経過しており、新型インフルエンザウイルスが近い将来出現することが予想されている。ヒトのインフルエンザウイルスのサーベイランスを行うと同時にトリ、ブタ、ウマなどの動物のインフルエンザウイルスのサーベイランスに目を開いておく必要があると考える。

5. 歴史的にみたインフルエンザの流行

インフルエンザは古い時代からヒトの世界で知られていた。歴史的にみたインフルエンザの流行は1889年以前、

1889年から1933年、1933年以降の3つの期間に分けることができる。

1) 1889年以前の流行

歴史的な記録をたどると、世界的大流行が古代以来しばしば起こっていたことを知ることができる。ヒポクラテスにより BC412年に既に流行が記録されているといわれている¹⁹⁾。ビヴァレッジによると1700年から1900年までの約200年間に世界的大流行が7回と世界的大流行かもしれない大流行が9回起こっている²²⁾。日本においてもインフルエンザの流行がうかがえる記録が古くからある。富士川著日本疾病史によると²³⁾、貞観4年(864年)にすでにインフルエンザによると思われる死者が多数でたことが記録されている(三代実録)。日本が鎖国政策をとっていた江戸時代においても享保15年(1730年)、享和2年(1802年)、天保3年(1832年)、安政元年(1854年)に外国から入ってきたと思われる大流行が記録されている。

2) 1889-1933年のインフルエンザの流行：血清考古学と抗原の再循環

i) 旧アジアかぜ

19世紀後半のインフルエンザの流行のなかでも、1889-1890年の流行は激烈であった。流行の特徴は20-40歳の年代で多くの死者を出したことである。

ii) スペインかぜ

1918年にはスペインかぜとよばれ世界中の死亡者の総計が1,500万-2,500万人に達したインフルエンザの世界的大流行が勃発した。1918年の早春のアメリカ合衆国の兵営で始まり、4月にフランス、スペインに広がり、スペインかぜと呼ばれた。9月には第二の波がヨーロッパを席巻し、数週間のうちに、世界中の人が影響を受けた。このときの病気ははるかに激烈で、死亡率も高く、特に20-35歳の年齢層で著しかった。日本における流行は大正7年(1918年)8月下旬からはじまり、以後大正10年7月に至るまで3回の流行により約2,400万人が罹患し、約39万人が死亡した²⁴⁾。この期間における患者数、死者数を表5に示した。当時の日本の全人口は約5,500万人であったので、約44%の人がインフルエンザに罹患し、人口千人に対して7.1人の死者を数えた。

表5 スペインかぜによるわが国の患者数と死者数

流行	期間	患者数	死者数	患者100 対死者
第一回	1918年8月から 1919年7月	21,168,398	257,363	1.22
第二回	1919年9月から 1920年7月	2,412,097	127,666	5.29
第三回	1920年8月から 1921年7月	224,178	3,698	1.65
計		23,804,673	388,727	1.63

(流行性感冒, 1922年より²⁴⁾)

iii) 血清考古学的解析と抗原の再循環

1889-1933年の期間の流行を起こしたウイルスについての解析が血清考古学的に行われた。高齢者の血清を分離されたウイルス抗原で調べることににより、ヒトインフルエンザウイルスが1933年に分離されるまでの流行ウイルスの血清型を類推することができた²⁵⁾。その結果、1889-1890年の大流行は1957年のアジアかぜの大流行を引き起こしたA(H2N2)ウイルスによる流行であり、1901-1918年の間はA(H3N8)ウイルスによる流行で、1968年の香港かぜA(H3N2)の流行ウイルスとHAの抗原性が似ていた²⁶⁾。1918-1929年の間はブタ型のA(H1N1)ウイルスが流行し²⁷⁾、1929年以降はヒト型のA(H1N1)ウイルスが流行した。最近、1918年のスペインかぜの世界的大流行で死亡した患者の肺のホルマリン固定・パラフィン包埋組織標本からウイルスの遺伝子がPCR法で検出された²⁸⁾。遺伝子の一部の塩基配列の解析の結果、スペインかぜウイルスのHA遺伝子は血清考古学的な解析から予想されていたとおり、ブタインフルエンザウイルスに近いA(H1N1)ウイルスの塩基配列をもっていた。

3) 1933年以降のインフルエンザの流行

i) イタリアかぜ

1933年にヒトインフルエンザウイルスが分離された²⁹⁾後、しばらくはA(H1N1)ウイルスによる流行が続いたが、1946-1947年にかけてイタリアかぜと呼ばれるA(H1N1)

ウイルスによる世界的流行が起こった。

ii) アジアかぜ

1957年にアジアかぜA(H2N2)ウイルスによる世界的大流行が勃発した。流行の発生地は中国で、1957年2月に発生した。日本におけるアジアかぜのはじまりは5月で、侵入と同時に全国的に広がった。前年、前前年の流行時における届出患者数に比べて、1957年のアジアかぜ発生時の患者数は約40-50倍で死者数は約10,000人であった³⁰⁾。

iii) 香港かぜ

1968年に香港かぜA(H3N2)ウイルスによる世界的大流行が発生した³¹⁾。インフルエンザの流行は7月に香港ではじまり、8月から9月にかけて東南アジア、オーストラリア北部、イランに広がった。日本に新型ウイルスが持ち込まれたのは7月の終わりであったが、流行は10月になってはじめて起こった。日本における1968年次のインフルエンザによる死者数は1,231人であった。

iv) ソ連かぜ

1977年にソ連かぜA(H1N1)ウイルスによる世界的大流行が発生した。1977年の晩春に中国北部で流行したインフルエンザから、1950年のA(H1N1)ウイルスと区別のないウイルスが分離された³²⁾。流行は中国南部に、11月には香港、シンガポール、ソ連に広がり、ソ連かぜと呼ばれるようになった。主として20歳以下の若者に病気を起こした。出現した年における超過死亡の報告はなかった³³⁾。これまでは抗原性のシフトが起こった場合にはそれまで流行していたウイルスは消失していた。しかし、ソ連かぜA(H1N1)ウイルスが出現した際は、香港かぜA(H3N2)ウイルスは消失しなかった。以後、現在まで両型ウイルスは共存して流行を起こしている。

v) 香港での新型インフルエンザA(H5N1)

1997年5月に香港でライ症候群で死亡した男児からA(H5N1)インフルエンザウイルスが分離された³⁴⁾。11月から12月にかけてさらに17人がA(H5N1)ウイルスにより発病し、合計6人が死亡した。このA(H5N1)ウイルスの遺伝子を解析したところ、すべての遺伝子がトリインフルエンザウイルスそのものであることがわかり³⁴⁾、これまでは見られなかったトリインフルエンザウイルスのニワトリからヒトへの感染経路が存在することが明らかになった。A(H5N1)ウイルスのヒトからヒトへの伝播はみられていない。

おわりに

インフルエンザの予防は予防接種による免疫により感染を防御することが主役である。

現在使用されているワクチン是不活化HAワクチンで、ウイルスを孵化鶏卵で増殖させ、精製・濃縮した後エーテル処理を行い、更にホルマリンにより不活化したものである。ワクチンによる感染防御効果はB型ウイルスに対してはあまり高くないがA型ウイルスに対して有意な効果が認められている³⁵⁾。インフルエンザ(特にA型)に罹患して、肺炎を併発すると死にいたる経過をとることもある高齢者

や基礎疾患をもつ人々をワクチンで防御することは重要である。

インフルエンザの治療薬にはアマンタジンがある。欧米では20年以上前から主に高齢者施設等で予防・治療薬として経口投与で用いられていたが、日本でも最近認可された。アマンタジンはA型インフルエンザにのみ有効で、長期間服用すると不眠、めまい、集中力低下などの神経系統の副作用が知られている。最近、A、B型いずれにも効果があり、副作用の少ない予防・治療薬としてZanamivirが開発され欧米では既に認可されており、予防・治療薬として期待される。これらの予防・治療薬はいずれもインフルエンザにのみ有効で、投与する前にインフルエンザの迅速診断法による確定診断が必要である。

参考文献

- 1) Hemmes, J. H., Winkler, K. C. and Kool, S. M. Virus survival as a seasonal factor in influenza and poliomyelitis. *Nature*, 188, 430-431, 1960.
- 2) Hope-Simpson, R. E. The role of season in the epidemiology of influenza. *J. Hyg. Camb.*, 86, 35-47, 1981.
- 3) Assaad, F., Cockburn, W. C. and Sundaresan, T. K. Use of excess mortality from respiratory diseases in the study of influenza. *Bull. WHO*, 49, 219-233, 1973.
- 4) 福見秀雄, 熊谷富士雄, 関川忠男, 武内安恵. 香港かぜ その流行の記録. 日本公衆衛生協会, 東京, 1971.
- 5) 河合道, 福富和夫, 杉浦昭. インフルエンザと超過死亡 (1966-1978). *臨床とウイルス*, 8, 53-57, 1980.
- 6) Scholtissek, C. W., Rhode, W., von Hoyningen, V. and Rott, R. On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. *Virology*, 147, 13-20, 1978.
- 7) Gething, M. J., Bye, J., Skehel, J. and Wakefield, M. Cloning and DNA sequence of double-stranded copies of hemagglutinin genes from H2 and H3 strains elucidates antigenic shift and drift in human influenza virus. *Nature (London)*, 287, 301-306, 1980.
- 8) Kawaoka, Y., Krauss, S. and Webster, R. G. Avian-to human transmission of the PB1 gene of influenza A virus in the 1957 and 1968 pandemics. *J. Virol.*, 63, 4603-4608, 1989.
- 9) Fang, R., Min Jou, W., Huylebroeck, R., Devos, R. and Fiers, W. Complete structure of A/Duck/Ukraine/63 influenza hemagglutinin gene: animal virus as progenitor of human H3 Hong Kong 1968 influenza hemagglutinin. *Cell*, 25, 315-323, 1981.
- 10) Scholtissek, C. Pigs as "mixing vessels" for the creation of new pandemic virus in the 1957 and 1968 pandemics. *J. Virol.*, 63, 4603-4608, 1989.
- 11) Kendal, A. P., Noble, G. R., Skehel, J. I. and Dowdle, W. R. Antigenic similarity of influenza A(H1N1) viruses from epidemics in 1977-78 to "Scandinavian" strains isolated in epidemics of 1950-51. *Virology*, 89, 632-636, 1978.
- 12) Nakajima, K., Desselberger, U. and Palcse, P. Recent human influenza A(H1N1) viruses are closely related genetically to strains isolated in 1950. *Nature (London)*, 274, 334-339, 1978.
- 13) Scholtissek, C., von Hoyningen, V. and Rott, R. Genetic relatedness between the new 1977 epidemic strains (H1N1) of influenza and human influenza strains isolated between 1947 and 1957 (H1N1). *Virology*, 89, 613-617, 1978.
- 14) 国立感染症研究所, 厚生省保健医療局, 結核感染症課. <特集> インフルエンザ1997/98. 病原微生物検出情報, 19, 272-273, 1998.
- 15) Both, G. W., Sleight, M. J., Cox, N. J. and Kendal, A. P. Antigenic drift in influenza virus H3 hemagglutinin from 1968 to 1980: Multiple evolutionary pathways and sequential amino acid changes at key antigenic sites. *J. Virol.*, 48, 52-60, 1983.
- 16) Murphy, B. R. and Webster, R. G. Orthomyxoviruses. In: *Virology*, 3rd edition (ed by Fields, B. N., D. M. Knipe, P. M. Howley et al.), p1397-1445, Raven Press, New York, 1996.
- 17) Kida, H., Ito, T., Yasuda, J. et al. Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J. Gen. Virol.*, 75, 2183-2188, 1994.
- 18) Goldfield, M., Bartley, J. D., Pizzuti, W., Black, H. C. et al. Influenza in New Jersey in 1976: Isolation of influenza A/New Jersey/76 virus at Fort Dix. *J. Infect. Dis.*, 136, Supp., 347-355, 1977.
- 19) Gaydos, J. C., Hodder, R. A., Top, F. H., Soden, V. J. et al. Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976). I. Case finding and clinical study of cases. *J. Infect. Dis.*, 136, Supp., 356-362, 1977.
- 20) Gaydos, J. C., Hodder, R. A., Top, F. H., Allen, R. G. et al. Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976). II. Transmission and morbidity in units with cases. *J. Infect. Dis.*, 136, Supp., 363-368, 1977.
- 21) Subbarao, K., Klimov, A., Katz, J. et al. Characterization of an avian influenza A(H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*, 279, 393-396, 1998.
- 22) Beveridge, W. I. B. インフルエンザの年代記. インフルエンザ—人類最後の大疫病—(林雄次郎訳), p37-61, 岩波新書, 東京, 1969.
- 23) 富士川游. 流行性感冒. 日本疾病史 (松田道雄解説), p248-272, 平凡社, 東京, 1968.
- 24) 内務省衛生局. 流行性感冒. P84-106, 倭文社, 東京, 1922.
- 25) Davenport, F. M. Reflections on the epidemiology of myxovirus infection. *Med. Microbiol. Immunol.*, 164, 69-76, 1977.
- 26) Masurel, N. and Marine, W. M. Recycling of Asian and Hong Kong influenza A virus hemagglutinins in man. *Am. J. Epidemiol.*, 97, 44-49, 1973.
- 27) Shope, R. E. Influenza. History, epidemiology, and speculation. (The R. E. Dyer Lecture), Public, 2, 66-68, 1958.
- 28) Taubenberger, J. K., Reid, A. H., Kraft, A. E., Bijwaard, K. E. and Fanning, T. G. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science*, 275, 1793-1796, 1997.
- 29) Smith, W., Andrewes, C. H. and Laidlaw, P. P. A virus

- obtained from influenza patients. *Lancet*, 2, 66-68, 1933.
- 30) 小島三郎, 尾村偉久監修. アジアカぜ流行史. 日本公衆衛生協会, p35-95, 1960.
- 31) Chang, W.K. National influenza experience in Hong Kong, 1968. *Bull. WHO*, 41, 349-351, 1969.
- 32) Kung, H. C., Jen, K. F., Yuan, W. C. et al. Influenza in 1977: recurrence of influenza A subtype H1N1. *Bull WHO*, 56, 913-918, 1978.
- 33) Schild, G. An 'old' flu virus returns. *New Scientist*, 79, 949-950, 1978.
- 34) Saurez, D. L., Perdue, M. L., Cox, N. et al. Comparison of highly virulent H5N1 influenza A viruses isolated from humans and chickens from Hong Kong. *J. Virol.*, 72, 6678-6688, 1998.
- 35) Sugaya, N., Nerome, K., Ishida, M. et al. Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. *JAMA* 272, 1122-1126, 1994.