

インフルエンザ感染症の予防・制御対策

新潟大学医学部公衆衛生学

鈴木 宏・押谷 仁・村山 直也・川崎 聡
斉藤 玲子・関 奈緒・田辺 直仁

Prevention and Control of Influenza

Hiroshi SUZUKI, Hitoshi OSHITANI, Naoya MURAYAMA
Satoshi KAWASAKI, Reiko SAITO,
Nao SEKI and Naohito TANABE*Department of Public Health
Niigata University School of Medicine*

Influenza viruses are well known for their ability to cause sudden, pervasive infection in all age group on a global scale. In this paper we reviewed an avian influenza A (H5N1) outbreak in Hong Kong, 1996, as an emerging infectious disease, and also prevention and control influenza in Japan.

Recent and historical information suggest the emergence of influenza pandemic. An avian influenza A (H5N1) outbreak was reported in Hong Kong, in which at least 18 humans infected and 6 of them died. Planning for the next pandemic is therefore a matter of concern for international and national health authorities.

In Japan, outbreaks of influenza at aged people's nursing homes in many areas were reported in the 1996-1997 season, and the Government advised practitioners and local policy-makers to immunize those people. Influenza vaccines are strongly recommended for any person aged over 6 months in developed countries who is at increased risk for complications. However, historically the main target group of influenza vaccination in Japan was school children until June 1994, and almost no elderly Japanese have ever

Reprint requests to: Hiroshi SUZUKI,
Department of Public Health,
Niigata University School of Medicine,
Asahimachi-dori 1-757, Niigata 951-8510,
JAPAN.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通1番町757
新潟大学医学部公衆衛生学 鈴木 宏

been vaccinated. Now, the introduction on the vaccination program for elderly persons is in process.

Key words: Influenza, Immunization, Antiviral agents, Emerging infectious diseases
インフルエンザ, 予防接種, 抗ウイルス剤, 新興感染症

1. はじめに

一昨年の高齢者福祉施設内でのインフルエンザによる多数の死亡が報告された。そして昨年は過去のインフルエンザの流行周期から新型インフルエンザ発生による世界的流行が危惧され、厚生省の対策委員会が開催された¹⁾。それと呼応する様に香港に於けるトリ由来の新型インフルエンザ流行発生がある²⁾等と本疾患への関心が強まっている。我々はこれらの厚生省の予防・防御計画策定に直接携わり、更にはこれまで実際の調査研究を行ってきたので、これらの成績も含めたインフルエンザ感染症の現状と予防対策について述べる。

2. インフルエンザウイルスとは

インフルエンザ感染症は冬季に流行を繰り返し、突然の高熱、咳嗽、頭痛、筋肉痛、関節痛、全身倦怠感等を呈する。多くの方が何度も罹る身近な疾患であり、しかも毎年の流行時には多数の罹患者、死亡者発生等による社会的影響は甚大である。特に65歳以上の高齢者はハイリスクグループに属し、毎年の流行時期に肺炎を併発して大勢の人々が死亡し、統計学的には超過死亡として現れる。

インフルエンザウイルスはウイルス学的にはRNAウイルスに属し、A, B, Cの3型があり、流行と関連するのは主にA, Bの二つである。A型ウイルス表面にあり、感染・防御に関係する赤血球凝集素(HA)と、ノイラミニダーゼ(NA)の抗原性の違いにより、H1N1(スペインかぜ, ソ連かぜ), H3N2(香港かぜ)等に分類される。特にA型においてはHA部位の変化により抗原性の全く異なる不連続抗原変異(シフト)の際には新型の発生となり、殆どの人ではこの新型に対する免疫はなく大流行発生につながる。一方、抗原性に連続性(関連性)があるが軽度の違いがあれば、連続抗原変異(ドリフト)として毎年見られる流行を示す。

3. 香港での新型インフルエンザ感染症

1) 新型ウイルスの現れ方

ヒトのA型インフルエンザの遺伝子分節は全てトリ

のインフルエンザウイルスに由来する。このトリからヒトへの伝播の方法は現在以下のように考えられている³⁾。カモはインフルエンザウイルスを経口感染後、大腸で増殖し、糞便とともに排泄され、他の水禽やブタへと伝播する。ブタの呼吸器上皮細胞表面にはトリのみならずヒトのウイルスへのレセプターがあり、ヒトとカモのウイルスが同時感染し、その部位に於いて両ウイルスの遺伝子集合体が生じ、カモ-アヒル-ブタ-ヒトへの伝播により新型登場となる。これらの新型ウイルスの震源地として、トリ、ブタ、ヒトが密着した生活環境と、これまでの歴史的経過から中国南部が第一候補地とされている。現在この地域に於いては世界的協力のもと新型発生サーベイランスが精力的に行われている。

2) 香港の新型ウイルス

昨年5月の小児肺炎死亡者からのH5N1型トリインフルエンザウイルス分離がきっかけである²⁾。実は流行前の4月から同ウイルスにより多数のニワトリが弊死していた。最終的には18名中死者6名の発生となり、世界的流行が危惧された。

この新型はヒトでは初めてのトリ由来のH5N1である。疫学的調査においてはトリからヒト、ヒトからヒトへの伝播の事実は確定されなかったが、前述したブタを介した新型の出現機序とは異なってヒト自身がトリ-ヒト両ウイルスの遺伝子集合体が生じるとする新たな機序の可能性が報告された。更には将来のヒトの間でも容易に伝播しうる変異株の発生も危惧された⁴⁾。しかもHA部位の解析から強毒性を示唆するアルギニン、リジンという塩基性アミノ酸を多数連続して保有する結果が得られた⁵⁾。これは体内に普遍的に分布する細胞内プロテアーゼに対し感受性を持ち、全ての臓器でウイルスが増殖し、全身臓器を冒す可能性を意味する。以上のことから、香港政府はニワトリの輸入禁止と120万羽以上の処分を行い、ウイルスの伝播阻止に成功した。しかし、この発生源は不明なまま、香港に近接する中国における本ウイルスの存続も否定できず、注意深い観察が必要とされている。

3) 日本の新型発生への対策

① 影響

通常新型には殆どのヒトでは抗体を持ってないので、多数の死亡者が出る世界的流行となる。例えば1918年のスペイン風邪では世界中で約2,500万人以上、本邦では約50万人の死亡者とされ、次回の新型流行時には本邦では3,200万人の患者発生と3～4万人の死亡者が発生すると予測される¹⁾。一番死者が多く出る年齢は、通常の流行では65歳以上の高齢者であるが、新型流行では45～64歳の健常者との報告もある⁶⁾。

② ワクチン接種

予防対策の基本となる。昨年の厚生省対策委員会で接種優先集団と提言されたのは高齢者や慢性肺疾患患者などのハイリスク集団、それらを取り扱う集団、医療従事者、警察官、消防・交通運輸・電力・行政関係者等の社会機能の維持に必要な集団等が挙げられた¹⁾。しかし、ワクチンの絶対的な供給量不足が予測され、ワクチン生産法改善と優先順のついた効果的接種計画が求められている。

③ 抗ウイルス剤

後から詳述するが、A型インフルエンザの予防・治療薬として塩酸マントジンがあり、欧米ではよく用いられている⁷⁾。しかし、本邦では抗パーキンソン剤として汎用されているだけであったが、平成10年12月からA型インフルエンザの治療に限って保険の適応とされたので、将来の新型流行時には予防も加味したものとなることが期待できる。

④ サーベイランス

これまでの新型インフルエンザ発生は春から夏にかけて起こっている¹⁾。このことから既存の定点観測を強化し、ウイルス分離を基本とする通年性の急性気道感染症患者からのセンチナルサーベイランスが有効である。昨年、新潟県の強化検査定点網からこれまでにないほどの多数のウイルス分離ができ、行政的な支援と医療施設からの熱心な参加等が極めて有効であることが改めて確認された。

4. 本邦のインフルエンザ対策

1) ワクチン接種

インフルエンザ予防の基本はワクチン接種である。しかし、本邦に於いては1994年に任意接種へと変更されて以来世界の傾向とは逆行するように接種総数が減少し続け⁸⁾、予防対策が不十分なままとなっている。日本での学童を中心とするワクチン接種事業が中止になった理

由は副作用への心配と学童自身の発病予防に加えて、この接種事業による国全体での流行阻止効果に疑問が持たれたことによる。しかし、残念ながら効果判定に当たって、国際的なジャーナルでの評価に十分に耐えられる研究資料が少なかったこともある。

① 接種対象

主な接種対象の世界的な趨勢は本邦に於けるこれまでの小・中学生ではなく、罹患により重症化する集団、特に高齢者が該当する⁷⁾。これらの人々はハイリスクグループであり、本症に罹患し肺炎を呈し死亡することが多いので積極的な接種が推奨されている。実際、米国での接種率は1985年の23%から1996年には65.5%と着実に増加し、75歳以上では69.1%とさらに増加している程である⁷⁾。高齢者を扱う医療従事者や家族も接種対象である。興味深いことには、施設内のワクチン効果を高齢者への接種群と医療従事者への接種群とで比較検討を行い、後者への接種が高齢者死亡率の低下により関与するとの報告がなされている。その他のハイリスクグループとしては心・肺疾患、糖尿病、慢性呼吸器疾患を有する患者があり、これらの患者とこれらの患者を扱う医療従事者や家族も接種対象となる。

厚生省では一昨年の老人福祉施設でのインフルエンザからの多数の死亡者発生と前述した新型インフルエンザへの対策も関連し、高齢者を含むハイリスクグループへの接種を推奨しようとしている。

我々は本年9月に新潟の老人福祉施設（特別養護老人ホーム、老人保健施設）の140施設へのアンケートにより現状を調査した（回収率約77%）。高齢者に於けるインフルエンザ疾患の重症性との認識は殆どの施設で持ち、ワクチンに対しては有効性、安全性への疑問が約40%に見られていた。しかし、毎年増加傾向が見られるものの昨年度までには約20%の施設で接種が行われているだけであり、啓蒙活動と共に接種が積極的に推進されることが望まれる。

② 効果

一方欧米ではワクチンの有効性が確立したものと捉えられている⁷⁾。米国CDCの報告によれば a) 65歳未満の健常者では発病の相対危険が0.1から0.3（有効率：70%～90%）、b) 一般高齢者では肺炎やインフルエンザでの入院の相対危険が0.3から0.7（有効率：30%～70%）、c) 老人福祉施設などの入所者では発病の相対危険が0.6から0.7（有効率：30%～40%）、肺炎インフルエンザでの入院の相対危険が0.4から0.5（有効率：50%～60%）、死亡の相対危険が0.2（有効率：80

%) であるとしている。要約すれば接種の意義はインフルエンザに罹患させないことよりも主眼は重症化阻止である。このことは最近完成された小児下痢症の病原であるロタウイルスのワクチンでもこのことが強調されている⁹⁾。なお、疑問視されていたワクチン株と流行株の不一致による効果低下は改善され、予測確立は90%近くとなりは解決されている。

我々は新潟県のN老人保健施設の128名(平均約84歳)においてワクチン効果を一昨年から行っているのもその成績と問題点を紹介する。12月と2月の2回ともインフルエンザAH3N2の流行がウイルス分離成績と血清反応から確認された。分離した株のそれぞれの抗原性にも差が見られなかったが、臨床症状と有効率に差が認められた。最初の流行は施設の二、三階で起こり、典型的なインフルエンザ症状を呈し、ワクチン効果は52%と良い結果が得られた。しかし2回目のは四階が中心で発熱のみの非典型症状(発熱型)を呈し、有効率は5%と差が見られた。更には、昨年度の調査に於いては、5つの対象施設のうち1施設においてのみインフルエンザの小流行が見られたが、発症予防ではコントロール群と差はなく予防効果判定はできなかった。

以上の様に施設での効果判定に当たっては、これまでのウイルス抗体のみに依存せずウイルス分離を基本とした流行の疫学調査すべきである。更には、毎年の流行が地域の全施設で見られるわけではないし、同施設内に於いても病棟毎に流行状況が違うことに留意しなければならない。

新潟県内の5カ所の老人施設、369名においてHI抗体価によるワクチンの免疫誘導能も検討した。本邦では通常2回接種法がなされているが、欧米では生後9ヶ月以降のヒトには1回の接種である。我々も健康一般成人において1回目と2回目とでHI抗体価の変動を検討したが、ブースター効果は認めなかった。最近の本邦の論文も同様の結果が報告されており、今後本邦に於いても1回接種法に変更される可能性が高い。

③ ワクチン株の選定

ワクチン効果を期待するには、流行株とワクチン株が類似することは不可欠である。過去にはこれがうまくゆかず効果に疑問があった。しかし、最近は精度が高まりこの問題はなくなりつつある。これは、流行最後に分離された株が次年度流行株になる可能性が高いことが判り、これによってワクチン株が選定されていることによる。しかも、これには本邦のみならず、世界での流行状況も考慮されている。

④ 副反応

ワクチンの精製度は高く、安全性も高くなっている。我々の新潟県内の高齢者福祉施設の調査では注射部位の発赤が約20%に見られるのみで接種に当たり障害となるような重症なものはなかった。なお、ワクチン成分に対するアレルギー、ギランバレー症候群等の医療が必要とされる健康被害は、予防接種健康被害救済制度の試料に基づいて計算すると100万に0.36人と極めて低い頻度と試算されている⁷⁾。

2) 抗インフルエンザ剤

抗インフルエンザ剤の開発が活発にされている。これらは主に予防であるが、治療にも用いられるが発病早期に限定される。この動きを受けて、最近10分間で診断可能なELISA法によるA型インフルエンザの迅速診断法が開発・市販され臨床面で新たな展開となった¹⁰⁾。

なお、これらの薬剤使用にあたって、あくまでもワクチン療法を補完するものであることに留意して欲しい。

① 塩酸アマンタジン

欧米においてA型インフルエンザ(H1N1, H2N3, H3N2)に対してアマンタジンは予防と治療で、リマンタジンは予防のみの使用がなされ、有効性(発症予防として70%~90%)も示されている⁷⁾。アマンタジンの使用に際し、大きな問題となるのが耐性株出現が容易に起こることと、これによる他の人への感染となることもある。本邦でも前述したように治療に限っての使用が認可された。しかし、薬価が安いために乱用される危険が大きく、今後の動向を注意して見守りたい。

副作用としては、成人の約14%で不安、ふらふらする、集中力低下等の中枢神経症状や食欲低下、嘔気等の消化器症状が約3%で認められている。これらの症状は内服を中断すると直ちに消失する。なお、この薬剤は経口投与され、消化管から吸収、体内では代謝されずに90%は腎臓から排泄されるので、腎機能障害のある症例では血中濃度に注意が必要となる。禁忌あるいは投与をさけるのは痙攣の既往歴のあるものや腎不全例がある。

この薬剤の作用機序は以下のように説明されている。インフルエンザウイルス粒子が細胞に吸着後エンドサイトーシスで酸性のエンドソームに取り込まれると、M2イオンチャンネルが活性化され、ウイルス粒子内が酸性化される。それにより最終的にはウイルス核酸が細胞質内に侵入し、ウイルス転写開始する機構が動き始める。アマンタジンがプロトン(H+)を通すイオンチャンネルであるM2タンパクの部位に作用し、エンドソーム内のpHを高く維持し、HAの三次構造の変化を抑制

し膜融合段階を阻止し、ウイルス合成を阻害する。アマ
ンタジン抵抗性サブユニットとして、M2タンパクの27,
30, 31, 34のアミノ酸のいづれかに変異が起これば、チャ
ンネル全体がアマンタジン耐性となる。我々の実験でも
この部位の変異が容易に起こることが確認されており、
臨床面での耐性株発生の監視システムの充実が望まれる。

② その他

インフルエンザウイルス合成最終段階であるウイルス
粒子遊離に作用するノイラミニダーゼ酵素を阻害する合
成薬剤である、Zanamivir® (GG167)がある¹¹⁾。こ
れは塩酸アマンタジンと異なりインフルエンザのAとB
型のいずれにも、経鼻投与法による予防投与にて症状の
軽減効果が示されている。

5. 小児のインフルエンザ脳炎・脳症

数年前からインフルエンザ流行期に小児に於けるイン
フルエンザ脳炎・脳症の報告が全国各地からされ^{12)~14)}、
年間100~200例の死亡例があると推測される。一昨年
の名古屋地区の発生では本症の罹患率は5歳以下の人々
にとっては7/100,000人とされた¹³⁾。好発年齢は2歳
児から4歳児で、インフルエンザ発症から中枢神経症状
の出現が短いほど(48時間以内)予後が悪いとされてい
る。これらの乳幼児は全例ワクチン接種歴がなく、ワク
チンの脳炎・脳症の予防に対する効果は不明である。脳
症・脳炎を重症化しないしは合併症であろうとする観点か
ら見れば、当疾患へのワクチンの効果が十分に期待でき
る。しかし、発生頻度が低いことから、5歳以下の子供
へのワクチン接種よりは、Zanamivir®等の抗ウイル
ス剤の方が現実的と思われる。本年にはウイルス学的検
査に裏打ちされたインフルエンザ脳炎・脳症の疫学調査
が計画されている。

文 献

- 1) 病原微生物検出情報編集委員会： 新型インフルエンザ
対策報告書(抜粋)。病原微生物検出情報, 18: 301~
302, 1997.
- 2) CDC.: Update: isolation of Avian influenza A
(H5N1) Viruses from humans-Hong Kong, 1997
~1998. 46: 1245~1247, 1998.
- 3) 喜田 宏: 動物界におけるインフルエンザウイルスの
生態と新型ウイルスと出現のメカニズム。日本臨床, 55
:2521~2526, 1997.
- 4) Claas, E., Osterhaus, A.: New clues to the emer-
gence of flu pandemics. Nature Medicine, 4: 1122
~1123, 1998.
- 5) Subbarao, K., Kimov, A., Katz, J., Regney, H.,
Lim, W., Hall, H., Perdue, M., Swayne, D.,
Bender, C., Huang, J., Hemphill, M., Rowe, T.,
Shaw, M., Xu, X., Fukuda, K., Cox, N.: Char-
acterization of an Avian influenza A (H5N1)
virus isolated from a child with a fetal respira-
tory illness. Science, 279: 393~396, 1998.
- 6) Simonson, L., Clarke, M.L., Schonberger, L.B.,
Arden, N.H., Cox, N.J., Fukuda, K. Pandemic
versus epidemic influenza mortality: A pattern
of changing age distribution. J. Inf. Dis., 178: 53
~60, 1998.
- 7) CDC.: Prevention and control of influenza.
MMWR. 47: RR-6, 1998.
- 8) Hirota, Y., Fedson, D.S., Kaji, M.: Japan lag-
ging in influenza jabs. Nature, 380: 18, 1996.
- 9) Glass, R.I., Bresee, J.S., Parashar, U., Miller,
M., Gentsch, J.R.: Rotavirus vaccines at the
threshold. Nature Medicine, 3: 1324~1325, 1997.
- 10) 三田村敬子, 菅谷憲夫, 荻沢真理, 高橋浩治, 清水英明,
平井芳江: 小児科入院患者から見たA型香港インフル
エンザの流行と迅速診断。感染症学雑誌, 72: 883~
889, 1998.
- 11) Hayden, F.G., Treanor, J.J., Betts, R.F., Lobo,
M., Esinhart, J.D., Nadel, E.K.: Safety and effi-
cacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in ex-
perimental human influenza. JAMA, 275: 295~
299, 1996.
- 12) 富樫武広, 松園嘉裕, 穴倉迪彌, 根路銘国昭: インフ
ルエンザ流行中の小児期脳炎・脳症。日本臨床, 55:
2699~2705, 1997.
- 13) Fujimoto, S., Kobayashi, M., Uemura, O., Iwata,
M., Ando, T., Katoh, T., Nakamura, C., Maki,
N., Togari, H., Wada, Y.: PCR on cerebrospinal
fluid to show influenza-associated acute encephalo-
pathy or encephalitis. Lancet. 352: 873~875,
1998.
- 14) 塩見正司: インフルエンザの重症合併症。臨床と微生物,
25: 711~722, 1998.