

## トピックス

## 4. 高病原性鳥型インフルエンザ

鈴木 宏

## 要 旨

この数年香港、オランダ、ベトナム、タイなどでA/H5N1、A/H7N7等の高病原性鳥型インフルエンザウイルスがヒトへ直接感染する流行が発生した。幸いにもヒトからヒトへの感染がなく大きな広がりとはならなかったが、今後の新型ウイルス発生による汎流行(pandemic)対策は緊急の課題である。特に、ワクチン製造法と配布順位、抗ウイルス薬の大量保管、耐性株発生への備えなど早急に解決すべき問題が多い。

〔日内会誌 93:2323~2327, 2004〕

**Key words** : 高病原性鳥型インフルエンザ, インフルエンザワクチン, 抗ウイルス薬, 耐性ウイルス

表 1. 新型インフルエンザの発生

1. 近年の新型インフルエンザ流行	
スペイン風邪	(1918~20年): H1N1
アジア風邪	(1957~58年): H2N2
香港風邪	(1968~69年): H3N2
ソ連風邪	(1977~78年): H1N1
2. 過去数年の新型インフルエンザの発生	
1997年: 香港でのA/H5N1	18名中6名死亡
2003年: 香港でのA/H5N1	2例中1名死亡
2003年: オランダでのA/H7N7	89例中1名死亡(獣医師)
	結膜炎とインフルエンザ症状
2004年: ベトナム, タイでのA/H5N1	34名中23名死亡

## はじめに

過去の経験から新型インフルエンザウイルスが、10~40年ごとに大陸間を越え地球規模で大流行する汎流行(pandemic)を示した(表1)<sup>1-5)</sup>。最近では、1997年に香港周辺からA/H5N1が発生し18名中6名が死亡した。2003年にはSARS(severe acute respiratory syndrome)発生時に香港でA/H5N1が再興し2例中1名が死亡し、オランダにおいてはA/H7N7と高病原性鳥型インフルエンザが報告され、89例中1名の死亡に止まった。今年、ベトナム、タイでの高病原性鳥形インフルエンザA/H5N1が発生し、34名中23名の死亡が見られ、更には日本を含む東南アジア全体での鶏1億羽の死亡ないしは殺すほどの大きな流行となった<sup>1)</sup>。これらはいずれもトリから直接感染した初めての流行であった。

これに対処するためWHO(世界保健機関)を中心として各国に於いて新型インフルエンザ対

策を早急に作ることを要請している。日本に於いても、厚生労働省は平成9年度に新型インフルエンザ対策に関する検討委員会を開催した。しかし、その後の急速に変化した抗ウイルス薬、迅速診断キットの開発、新手法によるワクチン開発などを受け、昨年から同様の委員会を開催し再検討に入った。また、昨年度の感染症法改正に際し、対象疾病・疾病分類を見直し、人獣

すずき ひろし:新潟大学大学院医歯学総合研究科  
国際感染症学講座

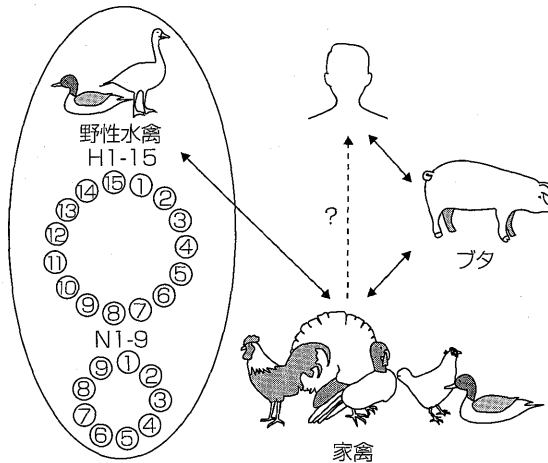


図. 新型インフルエンザ出現機序 (1を改変)  
赤血球凝集素 (HA) とノイラミニダーゼ (NA) の  
二つの抗原性の違いによりHAには 15 種類の亜型  
(H1~H15), NAには 9 種類の亜型(N1~N9)が  
ある

共通感染症が診断後直ちに届け出の必要な新 4 類を新設し、高病原性鳥型インフルエンザが含まれている。

## 1. 新型インフルエンザウイルスの出現

インフルエンザウイルスはオルソミクソウイルス (Orthomyxoviridae) 科に属す一本鎖RNAウイルスでA, B, Cの3型があるが、新型になるのはA型のみである。A型ウイルス表面には感染・防御に関係する赤血球凝集素 (HA) とノイラミニダーゼ (NA) の二つの抗原性の違いによりHAには 15 種類の亜型 (H1~H15), NAには 9 種類の亜型 (N1~N9) がある<sup>2~4)</sup> (図)。これらの全てを持っているのが渡り鳥のカモが持っており、新型インフルエンザの出発点となる。カモでは経口感染し、大腸で増殖し、糞便とともにウイルス排泄され、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、両ウイルスの遺伝子集合体が生ずる。即ち、カモ-アヒル-ブタ-

ヒトへの伝播により新型登場となり、トリのウイルスが直接ヒトに行くのではなく、中間にブタが介在する。このようにA型はHAやNA部位の抗原性の全く異なる不連続抗原変異 (シフト, antigenic shift) による新型となり大流行発生となる。しかし、最近発生したH5N1とH7N1は、ブタの仲介が無くトリから直接ヒトへと伝播したが、幸いにもヒトからヒトへの伝播が見られなかった。

## 2. 流行の把握法

トリ、ブタ、ヒトが密着した生活環境と、新型ウイルスの震源地としての歴史的経過から、新型発生地として中国南部が第一候補地とされ、WHOを中心とする世界的協力のもとインフルエンザネットワークとして協力センターを設置して監視するサーベイランス網が構築されている。具体的には、WHOジュネーブを本部とし、日本、米国、オーストラリア、英国にWHO協力センターを置き、更に各国でも支部を作っている。

日本では、全国内科・小児科を含めた5,000定点が中心となり、インフルエンザ感染症動向調査がなされている。しかし、今後はこれに加えて、医院・病院等の不明肺炎発生に焦点を合わせた積極的サーベイランスも必要となると思われる。

A型インフルエンザウイルスはトリ、ブタ、馬、アザラシ等を宿主とする人獣共通感染症 (zoonosis) でもある。それらの動物についても異常な死亡の増加等の情報は注目すべき点であり、獣医部門との緊密な連携は必要となる。例えば、原因不明でニワトリが多数死亡したとか、養鶏業者に原因不明の疾患が発生した等の情報が重要となる。新しい感染症法及び検疫法においては、まん延防止対策の一つとして、トリインフルエンザ等動物からの感染予防対策を強化し、動物の輸入届け出制が予定されている。

表2. 新型インフルエンザ対策

1. ワクチン：予防 接種法：2回
2. 抗ウイルス薬：予防、治療 予防法：1回/日×8週間 治療法：2回/日×5日 塩酸アマンタジン（シンメトリル®） 有効ウイルスはA型（新型でも有効） 副作用多 耐性株発生多（投与患者の1/3） 耐性株の増殖力は弱い、安価、長期間貯蔵可 ノイラミニダーゼ（NA）阻害薬（リレンザ®、 タミフル®） 有効ウイルスはA型とB型（新型でも有効） 副作用少 耐性株発生少（リレンザ投与患者では1例のみ、 タミフルでは13歳以上：1.3%、1～2歳：8.6%） 耐性株の増殖力と病原性は弱い、少し割高、 最大4年間貯蔵可

### 3. 発生後の広がり

インフルエンザは例年冬季に流行するが、新型ではどの季節でも発生する。しかし、これまでの例では初夏に第一波が現れ、症状は比較的軽度ですみ、第二波は通常的好発時期の冬季に多数の死亡者を伴うほど重症度が増す様に変化し、新型の複雑さが見られる<sup>7)</sup>。

この半世紀での新型流行においては、6～12カ月で全世界に広がった。しかし、交通網の発達もあり、SARSの例を見ても1カ月もせずに世界中に広がり、厚生労働省の新型インフルエンザ委員会の報告では、1週間で世界を席卷るとしている。なお、国内の流行期間は、6～8週と短期間であるが、1957年の香港風邪では3～4カ月であり、我々の試算でも流行のピークの波は日本全体を2週以内に駆けめぐらるほど一気に伝播すると思われ、発生以前の危機管理対策を十分に整備しておくことは重要である。

### 4. 発生時の影響

新型流行時には、殆どのヒトでは新型ウイルスに対する抗体を持ってないので、多数の死亡者が出る。例えば1919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50万人の死亡者を数え、アジアかぜとホンコンかぜの流行に於いては150万人が死亡した。将来の新型流行時には、日本では3,000万人が発病し、3～9万人が死亡することが予測される。SARSでは高齢者では50%で、全体としては8%と高いが、インフルエンザの方が流行規模が大きく、影響は遙かに大きい。罹患年齢においては、通常の流行では子供で起こり多くの死亡者は高齢者であるが、新型では45～64歳の健常者での流行と死亡者が見られる。

### 5. 対策

対策にはワクチンと抗ウイルス薬の使用がある（表2）。

#### 1) ワクチン

予防対策の基本である。しかし、発生してすぐにワクチンを生産できる体制になっていず、現行の不活化HAワクチン生産には、多量の発育鶏卵の確保と製品製造・検定に通常6～8カ月も必要な技術的問題がある。しかし、最近、組織培養やリコンビナントの技術によるワクチン製造がされるようになりつつある朗報もある。

接種対象者の選定も大切である。厚生省の先の新型インフルエンザ委員会報告では、接種優先集団として、高齢者や慢性肺疾患患者等のハイリスク集団、それらの人々を補佐・支援する医療従事者や同居家族、社会機能の維持の立場から見た集団として警察官、消防・交通運輸・電力・行政関係者等が挙げられた。現在厚生労働省の新型インフルエンザ対策に関する検討委員会で順位付けを行っていると言われる。

本邦では一時殆どゼロになったのが、2回接種法を原則として現在毎年約1,200万人分以上製造されるようになった。この製造量は、現行のワクチンは3つの抗原を含み新型では1種のみで良いことから、3,600万人分相当になり、量産体制はほぼ達成された。しかし、優先集団と他との線引きには無理が予想され、全国民とすれば供給量が不十分となる。

ワクチンの有効性が確立し、インフルエンザの発症阻止もあるが、主眼となるのは重症化の阻止であるとして捉えられている。しかし、新型におけるワクチンの予防効果は不明であり、副反応のこともあり、慎重な使用が望まれる。

## 2) 抗ウイルス薬

現在塩酸アマンタジン(シンメトリル<sup>®</sup>)とノイラミニダーゼ(NA)阻害薬(リレンザ<sup>®</sup>, タミフル<sup>®</sup>)の2種類を用いた早期診断による発症48時間以内の早期治療により例年のインフルエンザには効果が見られる。塩酸アマンタジンはインフルエンザA型のみ、NA阻害薬はA型とB型の両者への予防・治療の効果がほぼ同程度に見られる。

新型インフルエンザはA型であり、どの抗ウイルス薬でも良い<sup>3-5)</sup>。しかし、今回のベトナム、そして先の香港でのA/H5N1の流行株の多くはアマンタジン耐性であると報告があり、NA薬のみが使用可能になることが示唆され、今後の更なる研究の結果が待たれる。また、使用方法として、流行時に罹患しやすい業種の人々への治療でなく予防を重視した活動が重要となる。これらの人々の80%への8週間の予防的投与により、発病率を2%、致死率を0.4%に減少可能と試算されている<sup>5)</sup>。

### (1) 塩酸アマンタジン(シンメトリル<sup>®</sup>)

安価で、35年と長期に貯蔵可能である。しかし、副反応としてふらつき、不安感、集中力低下などの神経系の副反応が多く、吐き気や食欲不振などの消化器系の副反応がある。なお、本薬剤は尿に排泄され、腎機能の悪い人には投与

量を調節するなどの慎重な使用が求められる。

服用後1/3程で投与48時間後から耐性株が容易に出現する<sup>9-16)</sup>。新型流行時大量の使用により市街での耐性株発生は新たな問題を作ることより、使用に慎重な見方をする研究者は多い。市中での耐性株の検出は海外では1%以下であり、本邦でも1998年末の認可以前では無かった<sup>9)</sup>。しかし、1999/2000年のシーズンに、本邦では210万人分と大量のアマンタジンが使用された。これは、5%の罹患率とすると本邦では全インフルエンザ患者の33.3%にアマンタジンが投与されたと試算された<sup>9)</sup>。この予期しない大量使用は、図らずも新型インフルエンザの使用状況に類似するとも思われる。この状況でも我々の検索では耐性株発生は3.4%と増加傾向は示されたが、これほど大量に使用されても耐性株の出現が限定的と思われた。このことは、新型インフルエンザ流行の際の本剤使用に際し、安価で、長期の貯蔵も可能であるなどの優位な点とも合わせて考える必要があると思われる。しかし、原因は不明であるが、香港とベトナムでのA/H5N1流行から得られた株が投与前から既に耐性株である成績が示され、新型流行時での本剤の使用には疑問符が付いたが、今後の詳細な研究が待たれる。

アマンタジンによる治療後の耐性株発生は高い頻度で起こり、病院や施設内では投与患者の隔離、治療優先順も考慮すべきである。更には、投与後2日目には解熱効果が見られるが、小児の耐性株発生時には熱の再上昇と遷延傾向が観察される<sup>6)</sup>。

### (2) ノイラミニダーゼ(NA)阻害薬(リレンザ<sup>®</sup>, タミフル<sup>®</sup>)

NA阻害薬はアマンタジンと異なり、副反応と耐性株の出現が少ない<sup>3-5)</sup>。しかし、つい最近リレンザに於いて精神、神経症状が小児例で見られた。本剤は市場に出て数年と新しく、今後の大量使用により新たな副作用が現れる可能性は否定できなく、今後の十分なる観察が必要であ

る。リレンザ投与後の耐性株の発生は少なく、骨髄移植後の免疫低下している小児のB型感染1例のみで、タミフルでは13歳以上で1.3%、それ以下の年齢で8.6%である。これらの耐性株は、感染性が低下しており、耐性株の出現による臨床への影響は報告されていない。

両薬剤はワクチンによる抗体獲得には何らの害を及ぼさず、抗ウイルス効果はアマンタジンと比較し100倍以上であり、アマンタジン耐性株にも有効である。興味深いこととして、今年のオランダのH7N7流行では、養鶏者の清掃人々に対し予防的にNA阻害薬の内服に加え、ヒトとトリのインフルエンザの混合感染から新型が発生することを抑えるためにワクチン投与も行ったとされる。

本剤はアマンタジンと比較して割高で、しかもこれまでの販売状況から貯蔵は4年とされ、大量の貯蔵には経済問題が立ち上がる。更には、製造が海外であり、本シーズンのタミフル供給は1,300万人分と大量に使用される予定ではあるが、新型インフルエンザ発生時にもその供給量が確実にについてはこれまでの経験から極めて懐疑的にならざるを得ない。

以上、NA阻害薬は第一候補であるが、生産量がまだ全世界の需要を満たすことは無理な事に加え、アマンタジンと比較しても高額でしかも

保存期間もまだ限定的であり、大量に保管して新型発生に備えるには問題が多い。これらへの対処法とし、通常の流行時期での抗ウイルス薬の使用による生産増加を図るなどの世界全体での推進活動が必要と思われる。

### 3) 病院・病床の確保

流行発生時には外来、入院共に爆発的な患者増加が見込まれる。医療従事者への予防的な抗ウイルス薬投与、患者には新型インフルエンザに対応した迅速診断法の開発とそれによる診断後の抗ウイルス薬投与がされる。治療後の病態によっては入院が必要となり、感染症指定医療機関以外に一般医療機関、体育館や類似の施設などが必要になるとと思われる。

### 文 献

- 1) Melville DS, et al: Influenza: time to come to grips with the avian dimension. *Lancet Infect Dis* 4: 261-262, 2004.
- 2) 田代真人, 他: 新型インフルエンザ大流行の脅威と対策. *最新医学* 59: 207-214, 2004.
- 3) Nicholson KG, et al: Influenza. *Lancet* 362: 1733-1745, 2003.
- 4) Oxford JS, et al: Treatment of epidemic and pandemic influenza with neuraminidase and M2 proton channel inhibitors. *Clin Microbiol Infect* 9: 1-14, 2003.
- 5) Longini IM, et al: Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol* 159: 623-633, 2004.
- 6) Suzuki H, et al: Emergence of amantadine-resistant influenza A viruses: epidemiological study. *J Infect Chemother* 9: 195-200, 2003.