

新型インフルエンザ

感染予防と治療対策



田代 真人 たしろ まさと

国立感染症研究所ウイルス第三部長

1975年 東北大学医学部 卒業
 1976年 山形大学医学部細菌学教室 助手
 1984年 ドイツ・キーセン大学ウイルス研究所 客員研究員
 1988年 自治医科大学ウイルス学教室 助教授
 1994年 国立予防衛生研究所(現国立感染症研究所)ウイルス第一部長
 1997年 国立感染症研究所製剤部長
 2001年～WHO インフルエンザ協力センター長兼任
 2002年より現職

鳥インフルエンザウイルスの種類

A型インフルエンザウイルスは水禽類を中心に自然界に広く存在しています。ヒトはその中の一部の宿主となっています。ヒトとブタの間にはウイルスの往来はあるものの、野生の水禽類からウイルスが直接ヒトに感染することはないと考えられています。また、水禽類から家禽類への感染もごく稀であると考えられます。現在、H5N1型鳥インフルエンザウイルスが問題になっていますが、それでは、家禽類からヒトへの感染はあるのでしょうか。

鳥インフルエンザウイルスには、局所感染にとどまって、ほとんど病原性を示さないH1～16の弱毒型のウイルスと、ニワトリに感染した場合には全身感染を起こし、ニワトリを48

時間以内に100%死滅させるH5およびH7という亜型の強毒性のウイルスがあります。自然界に存在する水禽類のウイルスは大部分が弱毒型のウイルスですが、現在はH5N1という強毒型のウイルスが猖獗(しょうけつ)を極めています。

鳥インフルエンザウイルスの病原性獲得機構

鳥インフルエンザウイルスが強毒性(高病原性)を持つか弱毒性(低病原性)であるかは、ウイルスのHA蛋白の開裂部位のアミノ酸配列と宿主臓器のプロテアーゼで決まります。すなわち、増殖したウイルス粒子表面のHA蛋白が宿主臓器のプロテアーゼによって開裂・活性化された場合には感染性を獲得できます。その結果、ウイルスの増殖が次々と繰り返されて、病変をもたらします。逆に、その臓器にプロテアーゼが存在しないか、または存在するプロテアーゼがHA蛋白を切断できない場合には、ウイルスは感染性をもたず、1段階の増殖で中断してしまい病原性を発揮しません(図1)。プロテアーゼによって切断される弱毒型ウイルスのHA蛋白の開裂部位はアルギニンが1つで構成されています。アルギニンを切断するプロテアーゼは消化器のトリプシンや呼吸器のトリプターゼクララなど、消化器・呼吸器に限局して存在する特殊なプロテアーゼです。したがって、弱毒型のウイルスが消化器・呼吸器以外の臓器に広がったとしても、その臓器のプロテアーゼではHA蛋白は切断されないため増殖はできず、感染は局所感染にとどまります。一方、強毒型のウイルスのHA蛋白はアルギニンやリジンなどの塩基性アミノ酸が多数並んだ構造をしており、それを開裂できるプロテアーゼはすべての細胞のゴルジ装置に存在します。その代表がフリン(furin)です。したがって、強毒型のウイルスはすべての臓器で多段階に増殖し、強い病原性をもって全身感染を起こすこととなります(表1)。

鳥インフルエンザウイルスの感染分布

自然界では16種類のHA亜型の鳥インフルエンザウイルスが水禽類の飛来によって世界中に広がっています。現在問題になっているのはH5N1型鳥インフルエンザウイルスですが、2003年11月に東南アジアから流行がスタート

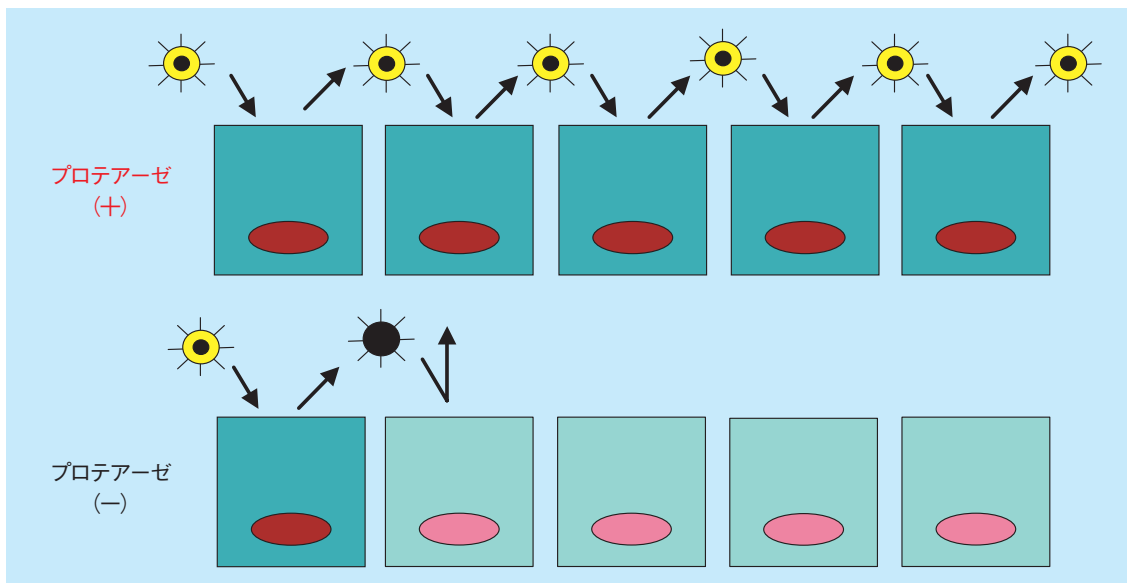


図1 宿主プロテアーゼ依存性ウイルス病原性発現機構
HA開裂活性化プロテアーゼが存在する組織でのみウイルスは多段階で増殖でき、病変を起こすことができる。

表1 強毒型鳥インフルエンザウイルスと弱毒型鳥インフルエンザウイルスとの比較

ウイルス株	親和性 (多段階増殖する臓器)	ニワトリの 病原性	HAの構造	HA開裂活性化 プロテアーゼ
低病原性 (弱毒型)	呼吸器・ 消化器上皮	不顕性 (局所感染)	 HA1 HA2 ---KETR---	特異分泌プロテアーゼ トリプシン トリプターゼクララ TMPR/SS2 (Xa因子) (プラスミン)
高病原性 (強毒型)	全身器官	家禽ベスト (致死性全身感染)	 HA1 HA2 RRRRKR---	すべての細胞のゴルジ 装置内に存在する プロテアーゼ furin (プラスミン)

し、世界中のさまざまな地域に拡大しました。今年の4月にはアメリカ大陸、ニュージーランド、オーストラリアを除き、中東からアフリカ大陸まで広がっています。図2は2006年6月現在のWHOのデータですが、2003年の発生以来、2年半の間に世界中に広がっていることがわかります。橙色の部分は家禽類での、黄色の部分は野鳥でのH5N1型鳥インフルエンザウイルスが確認された地域です。日本と韓国では2004年に家禽類でH5N1ウイルスが確認されていますが、すでに制圧されています。表2はヒトでの感染例が報告された地域です。トリでの流行とほぼ一致していることがわかります。トリ→ヒトへの感染が推測されています。ただ、中国の一部地域ではヒトでの感染例が報告されてい

るにもかかわらず、トリでの感染例は報告されていません。それゆえ、トリ以外の感染ルートが存在するのか、それとも単にトリの感染例が確認されていないだけなのかは不明です。

いずれにしろ、今日までに241名のH5N1型鳥インフルエンザウイルス感染者が出ており、134名が死亡し、致死率は57%となっています。WHOの報告によるこの数値はウイルス学的検査で確認された例であり、検体が得られず検査ができなかった例、検体の処理が不適切で陰性となってしまった例を含めると、実際はこの数倍、1,000名を超える患者数と推定されます。注目すべき点は、死亡者の周囲の人たちを検査しても不顕性感染がみられないことです。すなわち、感染者はほとんどが発症し、そのうち

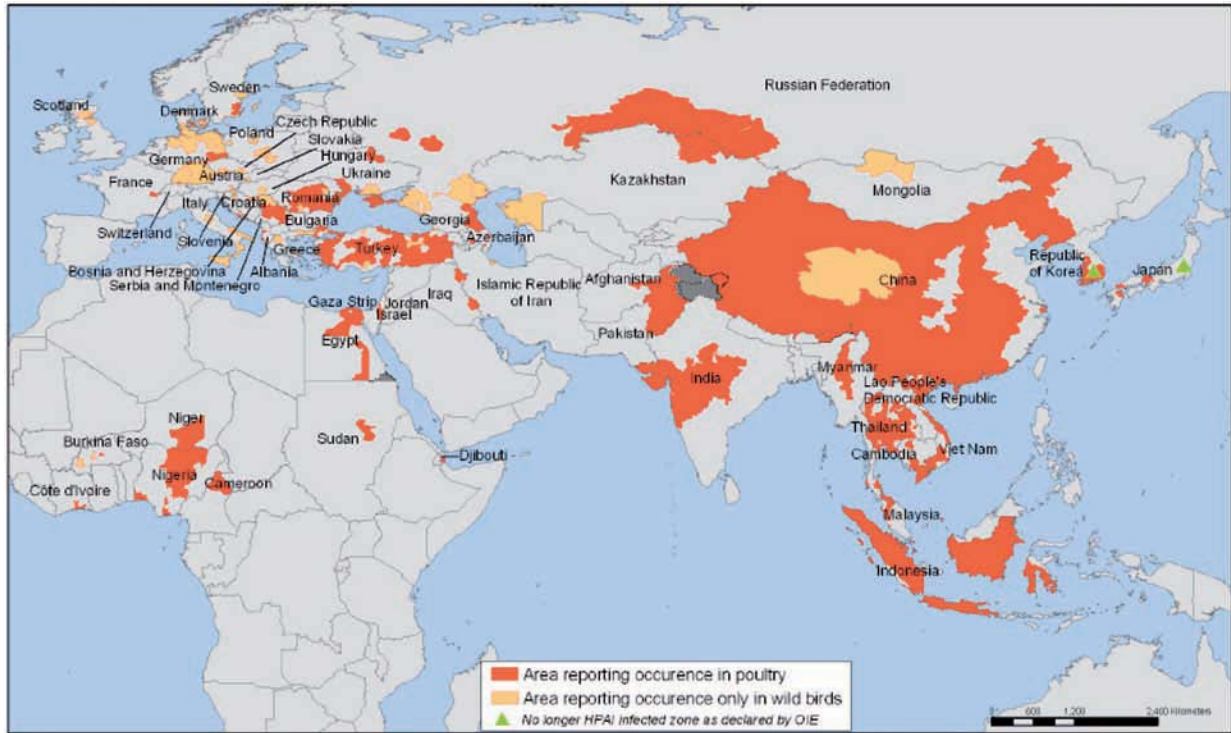


図2 鳥インフルエンザウイルスの感染分布(2006年6月26日)

表2 H5N1型鳥インフルエンザウイルスの感染患者
(2006年7月7日現在)

	症例	死亡例
カンボジア	6	6
タイ	22	14
ベトナム	93	42
インドネシア	54	42
中国	20	13
トルコ	21(12)	4
イラク	2	2
アゼルバイジャン	8	5
エジプト	14	6
ジブチ	1	0
合計	241(232)	134 致死率57%

60%近くが死亡しているようです。通常のインフルエンザのように、効率の良いヒト→ヒト感染や、不顕性感染は起こっていないと推測されます。図2に示したように、H5N1型鳥インフルエンザウイルスは2年半の経過で世界中に広がり、2億羽以上のニワトリが死亡したり、殺処分されたりしています。今回のウイルスは過去に報告された高病原性H5ウイルスに比べて格段に広い宿主域と強い病原性を有しています。これまではニワトリや七面鳥を死亡させるウイルスが強毒性といわれていましたが、現在のH5N1型鳥インフルエンザウイルスはアヒ

ル、カモ、野鳥、さらには感染した鳥類を食したトラ、ネコ、ネズミ、イヌ、ウサギ、ブタなどさまざまな哺乳類動物にも強い病原性を示し、全身感染を起こして死亡させています。

鳥インフルエンザウイルスの遺伝子変化

そこで、①流行地域における致死率の高いヒトへの偶発的感染のコントロールと、②現在のウイルスが突然変異を起こしてヒト→ヒトへの感染が生じ、③しかも過去のインフルエンザと異なり、強毒型の新型インフルエンザとして大流行する可能性が危惧されています。H5N1型鳥インフルエンザウイルスの特徴を表3に示します。1997年の香港のウイルスと2004年のベトナムのウイルスを比較しますと、HAの塩基配列からみた遺伝子の進化は明らかで、2年半を経た今日ではさらに進化しているものと思われます。

2003年から現在までヒトの間で大きく4回の流行がありました。第1～3波はインドシナ半島を中心にタイ、インドネシアなどでみられました。第4波は昨年後半から現在に至る期間で、インドネシア、中国、トルコからヨーロッパ、アフリカにまで及んでいます。第1～3波と第4波のウイルスを比較しますと、遺伝子学的に

表3 2004～2006年の間に流行したH5N1型鳥インフルエンザウイルスの特徴

- 宿主域が広く、特に病原性が強い(致死的全身感染) 鳥類(家禽、水禽、野鳥)、ヒト、ネコ、トラ、ウサギ、ネズミ、イヌ、フェレット、ブタ、ジャコウネコ、テン
- 遺伝子系統はZ1系統
- 強毒型のトリ型ウイルスの特徴を保つ
遺伝子分節：すべてトリウイルス由来、ヒト型との再集合なし
レセプター特異性
トリ型；HA変異(Y107F, S149A, A150V)
ヒト型；HA変異(Ser227Gly)
- 強い病原性と関連する遺伝子の特徴
HA：開裂活性化部位に塩基性アミノ酸の連続
NA：棹部の短縮(20アミノ酸欠失)
NS1：インターフェロン抵抗性(F92E or D)、トリ型(細胞傷害)
PB2：哺乳類に病原性を示す特徴(E627K)
- 抗原的に過去のH5亜型ウイルスとは区別
- アマンタジン(抗ウイルス薬)耐性：M2蛋白(A31T)
- ヒト感染例の多発
重症、高い致死率、肺炎、ARDS、腸管感染、脳炎

明らかな違いがあります。第1～3波のウイルス(Clade 1)はタイ、ベトナム、カンボジアなどで流行したウイルスです。第4波のウイルス(Clade 2)は中国、インドネシアで発生したものです。実は2004年の韓国、日本で流行したウイルスもこれです。この2つのグループのウイルスはさらに免疫学的な相違もみられます。赤血球凝集抑制反応で抗原性の違いをみますと、1997年のベトナム、タイで発生したウイルスは320倍と高い反応性を示しましたが、2005年のベトナム、インドネシアで流行が見られたウイルスはほとんど反応を示していません。

1996～2002年までにトリから採取されたH5N1型鳥インフルエンザウイルスをマウスに接種して病原性を調べた結果、初期のウイルスはほとんど病原性はみられませんでした。2000年頃のウイルスから肺に感染を示し、2001年頃のウイルスでは脾臓への感染が、2002年には腎臓や脳への感染を示すようになりました。このように最近のウイルスほど標的臓器域の拡大と強い病原性を示しています。

H5N1型鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染経路

H5N1型鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染経路としては、表4に示す内容が考えら

表4 H5N1型鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染経路

- 病鳥、死鳥との直接・間接的な接触
 - 糞便、分泌物、血液・鶏肉・内臓、塵埃、湖沼
 - 養鶏場、市場、屠殺、羽毛除去、調理
 - 飛沫感染(呼吸器、結膜)
- 経口感染の可能性？
 - 十分に加熱していない鶏肉、鶏卵など
- 感染効率は低い
 - 数十万人が暴露しているが、感染発症者は数百人
 - ヒト→ヒト感染はほとんどない(院内感染のリスクは低い)
 - レセプターの分布(下気道、肺)
- 媒介動物の可能性
 - 死鳥を食べたネコなどが感染源となる？

れます。現時点ではトリ→ヒトへの感染効率は非常に低いといえます。ヒト→ヒト感染例ですが、今年5月にインドネシアでヒト→ヒト感染例が疑われてWHOが調査した結果、スマトラでの家族内(血縁関係)の存在が明らかになりました。ただし、ヒト→ヒト感染例は非常に稀であると考えられます。ヒト→ヒト感染の場合、一番最初に問題になるのは、院内感染としての医療従事者の発症ですが、現時点ではこのような例はほとんどありません。

感染患者の年齢分布ですが、ほとんどが40歳未満の若年成人と小児で、SARS(severe acute respiratory syndrome；重症急性呼吸器症候群)の場合の年齢分布が60歳以上に大きなピークがあったことと対照的です。この点は1918年のスペイン風邪の際の年齢分布と似ています。若年成人に発症率が高い理由ですが、若年成人は免疫反応が強いため、H5N1ウイルスに感染した場合、正常な宿主の防御反応であるサイトカイン・ストーム(cytokine storm)が起こるためと推定されています。

鳥インフルエンザの臨床症状

感染した際の臨床症状ですが、潜伏期間は通常のインフルエンザより若干長く、感染様式は飛沫感染ですが、空気感染、経口感染の可能性も否定はできません。発症者の多くにはトリとの接触歴があります。ウイルスは発症後2週間以上体内にとどまり、38℃の発熱は必発です。ウイルス感染は呼吸器系にとどまらず、血液を介して全身に広がり、全身症状を示します。また、サイトカイン・ストームによる多臓器不全

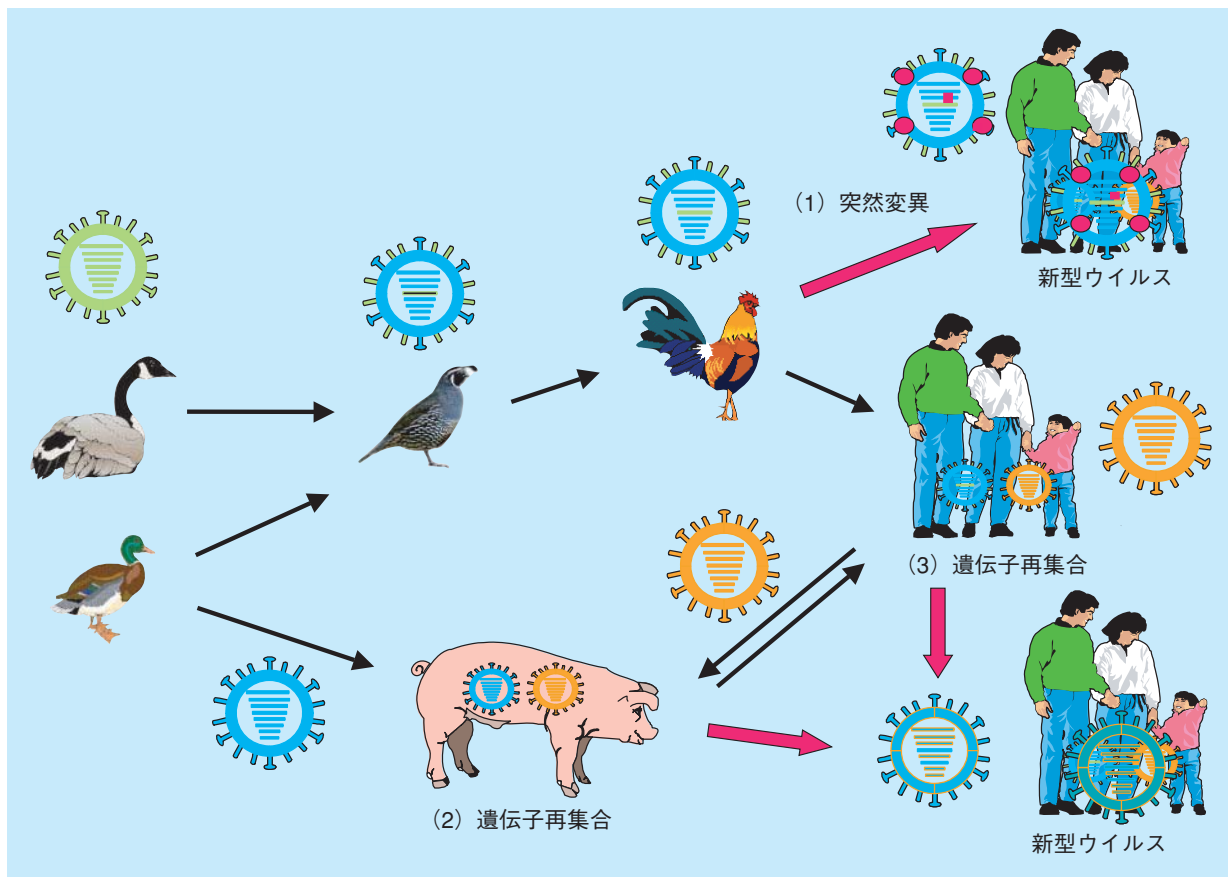


図3 鳥インフルエンザウイルスからヒト新型インフルエンザウイルスへの変容経路

(multiple organ failure ; MOF)もほぼ全例で見られます。呼吸器症状は軽～重症までさまざまですが、最終的には、MOFの一環として急性呼吸促迫症候群(acute respiratory distress syndrome ; ARDS)が生じます。平均致死率は57%ですが、先に述べたインドネシアの発生では致死率が75%以上にものぼっています。消化器症状としては、過去のClade 1のウイルスでは下痢が70%にみられましたが、現在のClade 2ウイルスでは約17%と下痢はあまりみられません。その他に脳炎、心筋炎を呈する例も報告されており、さらに妊婦では胎盤、胎児への感染も確認されています。ウイルスやウイルス遺伝子は咽頭・肛門スワブ、糞便、血液からも検出され、ウイルス血症が起きていることは明らかです。検査所見では血中サイトカインの異常が全例で見られます。この点は通常のインフルエンザと異なります。感染者の周囲に不顕性感染例は稀で、これは鳥インフルエンザに感染した場合、必ず発症するからだと思われます。

これらの結果を総合しますと、H5N1型鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染した場合に

は、病気としては通常のインフルエンザとはまったく異なり、致死率の高い新しい重症感染症であることを認識する必要があります。この理由については、いくつかの研究からその分子基盤が解明されつつあります。

公衆衛生上の問題点

公衆衛生上の問題点としては、大きく①流行地域におけるヒトへの感染の危険性、②新型インフルエンザとして大流行、③膨大な健康被害と、その結果としての社会活動・機能への影響が考えられます。①については、現在はトリ→トリ間の感染が世界的に流行し、ヒトに偶発的に感染した場合、重症感染症となりますが、致死率50%を超えるにもかかわらず、その予防法も治療ガイドラインもできていません。一方、②の問題点は、最悪のシナリオとして、現在のH5N1型鳥インフルエンザウイルスをこのまま放置しておけば、高い確率で遺伝子の再集合(交雑)・突然変異などが起こり、ヒト→ヒト間の伝播性を獲得(図3)して新型インフルエンザが大流行する可能性があることです。もし大

流行した際には、③の問題として、大量の患者が出た場合、例えば医療従事者の場合は医療が提供できなくなる、運送業者の場合は流通機能が正常に働かなくなる、エネルギー・通信・水道関係者の場合はライフラインが停止するということなども起こりえます。もし新型インフルエンザが発生した場合、世界の安全保障や経済への影響は1930年の大恐慌を上回ると推計している学者もいます。さらには世界同時に多発した場合、国際協力、危機管理の面でも多くの問題が派生してくるでしょう。

鳥インフルエンザウイルスに対する ヒトの防御機構

もちろん、トリ型ウイルスからヒト型ウイルスへの変化は簡単に生じるものではありません。少なくとも①HA蛋白のレセプター特異性、②ウイルスRNAの温度感受性、③HA蛋白の開裂部位の3つの防御機能が「種の壁」として働いているからです。①として、トリとヒトでは、ウイルスのHA蛋白のレセプター結合部位のアミノ酸構造(トリ：Leu-Ser-Ser、ヒト：Glu-Ser-Gly)も、細胞側のレセプターも異なります(トリ： α 2-3、ヒト： α 2-6)。しかし、ヒトの肺胞には α 2-3が分布していることがわかってきました。また、最近のH5N1ウイルスのHA蛋白はレセプター特異性に影響する変化が生じており、今年確認されたトルコ分離株ではヒト型のレセプター結合部位に変化していました。したがって、「種の壁」としては、①の機能はすでに働かなくなっている可能性があります。②ですが、端的に言えばトリ(42℃)とヒト(36℃)では体温が違います。鳥ウイルスRNAを増幅させるRNAポリメラーゼの至適温度は比較的高いので、トリとヒトとの体温の差が鳥ウイルスRNAのヒトでの増幅を抑えています。しかし、最近のH5N1型鳥インフルエンザウイルスにはすでにヒトでも効率よくRNAを増幅できるような変化が起こっており、事実、トルコ分離株はトリよりも哺乳類での複製効率がよくなっています。③については、すでに述べたとおりです(図1、表1)。

新型インフルエンザウイルスの 病原性

鳥インフルエンザウイルスからヒト→ヒト感

染を起こしうる新型インフルエンザウイルスが登場した場合、H5という抗原性を決める部位と強毒型・弱毒型を決める開裂部位は同じ遺伝子上にあるため、H5型の新型インフルエンザウイルスは全身感染を起こす強毒型であることは間違いのないと思われま

す。MOFをもたらすサイトカイン・ストームという強毒型の性質は遺伝子上のNS1とPB2という部位にあることがわかっています。現在のH5N1ウイルスが、アジア風邪インフルエンザや香港風邪インフルエンザのように、鳥ウイルスとヒトウイルスの遺伝子分節の再集合(交雑)によって登場したのであれば、強毒型と弱毒型の出現確率はそれぞれ50%です。しかし、スペイン風邪インフルエンザのように、突然変異の蓄積によって生じた場合、100%強毒型となります。もしそのようなことになれば、大多数の患者がMOFで死の転帰をとることになります。では、新型インフルエンザ登場の可能性はあるのかといえ、100%の確率で“ある”といえます。ただ、いつ起こるのか、どの亜型であるか(すなわちH5亜型なのか他の亜型なのか)、どの程度の病原性であるかは予測不可能です。

新型インフルエンザへの対応行動

現在のH5N1型鳥インフルエンザウイルスのように強毒型の新型インフルエンザが登場した場合の世界的規模での健康被害を、1918年のスペイン風邪インフルエンザと比較して表5に示します。想像以上の被害であることがわかります。日本の場合、スペイン風邪インフルエンザ時の死亡者数は38～45万人(当時の人口は5,500万人)でしたが、新型インフルエンザ発生の場合には17～64万人(現在の人口は1億3,000万人)と推計されています。しかしながら、オーストラリアのシンクタンクであるLowy研究所では日本の死亡者数を210万人と推定しています。これに対して、アメリカの場合、日本に比べて人口が多いにもかかわらず、死亡者数は200万人といわれています。その理由は、アメリカは国土が広く、人口密度が低いため、日本のような感染形式はとらないだろうと予測されるからです。さらに、新型インフルエンザ対策の進捗状況の違いも加味された推計となっています。

WHOは新型インフルエンザによる大流行防止対策として表6のような内容を掲げています。

表5 過去と現在の新型インフルエンザ流行パターンの比較

年度	1918～1919年	2006年
地球人口	18億人	64億人
交通手段	鉄道, 蒸気船	ジェット航空機, 自動車
新型ウイルス世界伝播	7～11か月	4～7日
伝播パターン	徐々に拡大	同時, 集中的
感染者	5～10億人	16～30億人
発症者	3～8億人	9～25億人
入院患者	?	520万人
死亡(弱毒型ウイルス) (強毒型ウイルス)	40～80万人	740～1,470万人 200～3,600万人

注：ワクチン、抗ウイルス薬などの準備がない場合の最悪のシナリオ

表6 H5N1型鳥インフルエンザ大流行防止対策(WHO, 2006年)

流行間期	ヒトへの感染リスク：低	1	鳥ウイルスの コントロール
新しいウイルスが鳥などで見つかる	ヒトへの感染リスク：高	2	
	ヒトからヒトへの感染：なし, 非効率	3	
流行警戒期	ヒトからヒトへの感染：増加傾向	4	早期封じ込め
ヒトの感染が確認	ヒトからヒトへの感染：増加	5	
流行期	ヒトからヒトへ容易な感染	6	大流行対策

表7 時系列別にみたH5N1型鳥インフルエンザウイルス
に由来する新型インフルエンザ対策

1. 鳥ウイルス(H5N1)のコントロール
 - 鳥での感染・流行監視
 - 鳥の殺処分, ワクチン接種
 - ヒト, 動物への感染防止
2. 早期封じ込め(伝播拡大の遅延)
 - 新型インフルエンザの早期検知, 報告, 評価
 - 周辺への抗ウイルス薬予防投与, 移動制限
3. 流行準備・対応対策
 - 健康被害の最小限化
 - 社会機能, 経済活動の維持, 破綻防止

また, わが国でも時系列別での新型インフルエンザ対策を掲げています(表7)。現時点では3段階です。いずれにしても, 新型インフルエンザが発生した場合, 早期に検知してリスクを評価し, 3週間以内に早期対応策を講じないと, 健康被害ならびに社会的損失は莫大なものになります。

新型インフルエンザの治療対策

新型インフルエンザが出現した場合, 早期のワクチン大量供給は不可能です。ご存知のように, わが国では新型インフルエンザ対策として抗ウイルス薬ノイラミニダーゼ(タミフル)の輸

入を行い, 2,500万人分の備蓄量が確保される予定ですが, さらに, 2004年から新たなワクチンの開発に取り組んでいます。ただ, 現在の鳥インフルエンザウイルスは強毒で, それをワクチン開発に用いると発育鶏卵が死亡してしまい, ウイルスが增えません。また, 開発従事者に感染した場合, そこから大流行が起こる可能性があります。それゆえ, 強毒型のウイルスを弱毒型に変える必要があります。その方法として, reverse geneticsを用いて, 強毒型を決めているHA蛋白の開裂部位を弱毒型に変えています。しかし, 1997年に活動したH5N1型香港分離株ウイルスから試験ワクチンを作製してヒトに投与したのですが, まったく効果がありませんでした。奏効するには抗原量を増やすか, 免疫を増強させるしか方法がありません。アメリカは抗原量を増やす方法を選択しましたが, 新型インフルエンザ対策には不相当だと思われます。一方, わが国は免疫増強剤(Alum アジュバント)を使って開発を進め, phase Iの臨床試験で良好な成績をおさめています。今後はphase II, phase IIIの臨床試験を行い, 来年の承認を受けられるような開発を急ぐことが急務です。