

《報告》

インフルエンザの基礎知識とその背景

山本 勝彦*

要旨

インフルエンザの基礎的知識とその背景について講演を行なった。

感染症パンデミックに対する基本的理念として次のことが私は強調したい。

インフルエンザは、社会で人的交流及び活躍の度合いの高い人ほど感染の機会が多く、かつ、高齢者、幼児などが感染しやすい。

我々は、感染してしまった人を差別してはならず、各自が常に感染者となることを認識すべきである。

かつ、感染者へのいたわりの心を持って回復及び感染防御に協力する必要がある。

はじめに

2009年は、最近かってないほどのインフルエンザ対策が求められた。これまでは、寒冷期を迎える頃になると、今年の流感はAソ連型か、A香港型か、あるいはB型だろうかと全国からの情報に傾注してきた。しかし、同年3月、メキシコに端を発した新型インフルエンザの出現はたちまち北米にも広がり、初夏からミニ版のプレパンデミックとも言える新型インフルエンザがわが国にも上陸した。特に、中学、高校、大学生や青年層が標的にされたことから、新型インフルエンザの様相を実感した。発生初期の冬季の南半球での流行を鑑みると、世界的大流行は避けられない状況にあることが予想された。8月に第1派の流行が起きたが、学校などが夏期休校にあったことから大流行に到らなかった。しかし、11月になってパンデミック状況となり、12月に入って罹患者は1,000万人、死者は100名を超えた。新型インフルエンザに対するワクチン製造は、従来の季節性インフルエンザワクチン製造体制に追加的に委ねることとなり、ようやく12月に医療関係

者を最優先順位としてワクチン接種が開始されて流行は沈静化しつつある。

幸なことに新型インフルエンザは強毒性ではなかったが、今後強毒性への変異と、将来に大流行が危惧されるトリインフルエンザのヒトへの感染についても、合わせて新しい情報による正しい知識と理解を深める必要があると思われる。

名古屋学芸大学ではインフルエンザに関する知識普及を目的に管理栄養学部一学年を対象としてエキサイティング講座を、また一般市民向けに公開講座を実施した。それらの内容を主体にして、ウイルスの構造と感染のしくみ、予防接種と薬物治療ならびに行政対応などについて解説する。

*名古屋学芸大学・短期大学部

1. インフルエンザ流行の歴史とその型

<p>1) インフルエンザ大流行の歴史とウイルスの型 (図1)</p> <p>(1) 現代に及ぶインフルエンザウイルスの型</p> <p>① A型 1918年: スペインかぜ(Hsw1N1)→10年間連続変異を繰り返した。</p> <p>1933年: 不連続変異の新種(H0N1)発見→10余年間存続</p> <p>1948年: 不連続変異の新種イタリアかぜ(H1N1)→1956年まで流行し沈静化した。</p> <p>2009年: 不連続変異の新型インフルエンザ(H1N1)がメキシコで発生、パンデミックとなる。(北米ブタ由来)・・・ワクチン化成功</p> <p>1977年: 不連続変異→新種のソ連かぜ(H1N1)現在も季節型として冬季に流行(ワクチン化)</p> <p>1957年: 旧・アジアかぜより不連続変異新種のアジアかぜ(H2N2)→その後流行は沈静化した。</p>
--

図1 インフルエンザ流行の歴史とウイルスの型-1

ヒトインフルエンザの発端は、トリの消化器感染に起源があり、それがヒトの呼吸器に感染するようになった。歴史的には紀元前412年、ギリシャの内科医・ヒポクラテスの時代の記録が残されており、その後400年に30回の大流行があった。インフルエンザウイルスにはその遺伝子の型から、A型およびB型(RNA 遺伝子数8本)およびC型(RNA 遺伝子数7本)が知られており〔文献 1) p20〕、特にA型は、時々、世界的大流行(パンデミック)を起こすので警戒されている。

ことに2000~4000万人の死者を発生させたスペインかぜ(1918年)の起源は、第一次世界大戦に援軍として参加したアメリカの新兵が感染源と言われている。遺伝子の型はその起源がトリであろうと言われているが、中間宿主(ブタ)遺伝子が不明なので確定されていない〔文献 2) p32〕。

A型のウイルスでは、ヒトへの感染性を担う遺伝子(HA 遺伝子)が1~2年で少しずつ変化して抗原性の変化を示す連続変異と、他のA型ウイルスのHA 遺伝子を交雑させて遺伝子を再集合した不連続変異とがある。

連続変異では最初の流行でヒトが獲得した免疫力をなお保持しているため大流行になりにくい。一方、不連続変異では、ヒトに免疫抗体が無いため大流行を引き起こす。この不連続変異のA型インフルエンザの発生は10~40年に1度の間隔で発生し大流行を引き起こしている。なお遺伝子の型HおよびNについて

は後述する。

2009年に発生した新型インフルエンザ(A型:H1N1)は不連続変異の典型的な例である。その遺伝子には、初期のスペインかぜの性質が残っていて、高齢者に抗体が残存していたために若年者層に特に流行が広まったと推察されている。新型インフルエンザ遺伝子のRNA 遺伝子の構成は3本の北米ブタ、2本のユーラシアブタ、2本のトリ、1本のヒト由来RNAであった〔文献 3) p6〕。

1977年に発生したAソ連型も不連続変異株に属し、その後、季節性(冬型)として毎年流行を続けてきた。

図2には、1968年に旧香港かぜから変異したA香港型(H3N2:不連続変異)を示した。大流行の後、現在季節性インフルエンザとして流行し続けている。これらのA型に対してはワクチン化に成功し予防接種が行なわれている。

1940年に発生したB型はA型とやや異なっており、季節性の流行の後半期に流行が見られ、ワクチン予防が実施されている。A型と異なっており、宿主細胞感染時に必要なM2イオンチャンネル遺伝子が第7遺伝子に無く、第6遺伝子中にNBタンパク遺伝子としてコードされている(アマンタジンが無効である)。

<p>① A型の続き (図2)</p> <p>1968年: 旧香港かぜより変異した。香港かぜ(H3N2)→連続変異で現在も季節型として冬季に流行(ワクチン化)。</p> <p>② B型</p> <p>1940年: B型が発生、HA抗原変異は2種と少ないが冬季(A型の後)に流行(ワクチン化)。</p> <p>③ C型 1947年: 不連続変異のC型(HE1)発生、1年おきに1~6月にエンデミック的(局部地域集団)に発生している(検査キット未開発)。</p> <p>④ トリインフルエンザ</p> <p>1997年: 高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)出現、東南アジアの人に感染、ヒト間の感染性を危惧。</p>
--

図2 インフルエンザ流行の歴史とウイルスの型-2

1947年に発生したC型も不連続変異の1種であるが、特に季節性流行というより1年おきに1~6月にかけてエンデミックに発生している(局部地域集団内)。しかし、簡易検査用のキットは未開発である。A型の感染はヒト-

種類の遺伝子本体)も合成され、ゴルジ体でその機能が調整され全てのウイルス合成に必要な素材(vRNA、エンベロープ膜 HA および NA タンパク質)が集合する。

⑥出芽:完成したウイルスは宿主細胞膜に包まれるようにして飛び出ようとするが宿主細胞膜のシアル酸に結合して脱出できないので芽が出たような形となる。

⑦放出:増殖したウイルスはウイルスのエンベロープ内に仕組まれたノイラミニダーゼ(NA タンパク質)によってシアル酸との結合を断ち切って細胞外に脱出する。

一連の経過では、1世代目は8時間後に数百~数千個のウイルスを増殖し、約14時間後には数百万個のウイルスが放出される。産生されたウイルスはC型肝炎のように血液中に移行しない。気道粘膜上から非感染の細胞に向かう。勿論、咳や痰などで体外に出る。

この経過において、vRNAの複製時に遺伝子の読み間違えで突然変異を生じ、これがウイルスの進化(変異)に繋がっている。

3. ウイルス遺伝子 HA と NA の重要性

1)HとNの重要性 (図6)

(1) H: HA(ヘマグルチニン:赤血球凝集素)

- ① ウイルスの表面のスパイク突起を構成
- ② ヒトの気道粘膜表面の受容体(鍵穴)に結合し、感染するための鍵に相当するタンパク質部分
- ③ 免疫応答の抗原となり、抗体との結合をする。
- ④ ワクチン(ヒトの免疫抗体)の作用部位である。

Hの種類: 1~16種が知られている(1,3が重要)。

(2) N: NA(ノイラミニダーゼ)

- ① 宿主細胞内に侵入後、ウイルスが増殖し、細胞内から脱出遊離する際に必要な蛋白質である。

Nの種類: 1~9種が知られている(1,2が重要)。

図6 インフルエンザ亜型HとNの意味

ウイルスのHAおよびNA遺伝子は、HAが宿主細胞への吸着・感染を担うタンパク質(ヘマグルチニン:赤血球凝集素)、すなわち宿主への感染の道具となるタンパク質の遺伝子であり、NAは増殖したウイルスが宿主細胞から脱出するのに必要な酵素(ノイラミニダーゼ)の遺伝子で、これら2種は特に感染性を担う重要な役割を担うので、ウイルスの分類に欠かせな

い分類表示記号となっている。HAタンパク質は、免疫応答の抗原性を有するので、ヒトはこのHAタンパク質に反応する抗体を産生し、感染防御を行なう。抗体の数が多く存在するほど感染からヒトは免れる。また、連続変異では抗原-抗体反応が弱まってしまうことになる。不連続変異で他のウイルス株のHA遺伝子と交雑(再集合)すると、抗体の免疫防御力は失われる。

脊椎動物全体でHは1~16の亜型まで知られており、ヒトではH1、H2およびH3が重要である。Nは1~9の亜型まで知られていて、ヒトではN1およびN2が重要である。

図7は、名古屋市衛生研究所において撮影された季節性インフルエンザウイルスの電子顕微鏡写真(4万倍)である。

患者から分離直後はやや細長く連鎖状のものが多し。継代培養を重ねると球形に分離すると言われている。

季節性インフルエンザウイルスの電子顕微鏡写真(図7)



名古屋市衛生研究所提供

図7 季節性インフルエンザウイルスの電子顕微鏡写真



新型インフルエンザウイルス電子顕微鏡写真(図8)

東京医科大学・野田氏提供(左)

アメリカCDC提供(右)

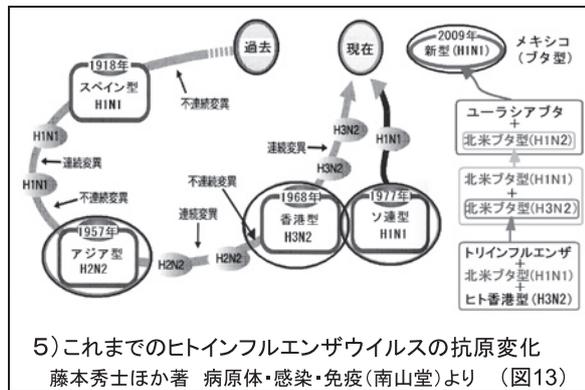
図8 新型インフルエンザウイルスの電子顕微鏡写真

- (2)不連続変異 (図12)
- ① HA抗原やNA抗原が別の亜型に大きく変異してヒトのウイルス株と動物(トリ)のウイルス株の間で遺伝子再集合が起きる。
 - ② 10~40年周期で起き、それまでヒトの間で分離されたものとは異なった亜型の株(新型インフルエンザウイルス)が現れる。
 - ③ ヒトはこの新型株に免疫がなく(抗体を持たない)、世界的大流行(パンデミック)が起こる。

図12 HA 遺伝子の不連続変異

不連続変異の発生する条件として、ある一つの動物の宿主細胞に別の種類のウイルスが2種同時に感染したときに遺伝子の交雑(ハイブリッド)が起りやすい。ブタが同時にヒトのインフルエンザとトリのインフルエンザに感染すると、ヒトに感染できる HA 遺伝子とトリのインフルエンザ HA 遺伝子とを交換してしまう可能性がある。その結果、ヒトに感染できなかったトリインフルエンザウイルスがヒトに感染できる新種に変異する可能性がある。

もし、この新型の変異ウイルスが強毒性のものであればスペインかぜの再来となる。



文献 4) p268改変

図13 インフルエンザウイルスの抗原変異

これまで発生したヒトインフルエンザウイルス A 型の抗原変化の遍歴を示したものである。

遍歴の概要はスペインかぜ→アジアかぜ→A 香港型、また、別に A ソ連型(ロシア型)の二系統が季節型として流行してきた。

今回の新型インフルエンザ (H1N1) は、北

米ブタをその基盤として、トリインフルエンザおよびユーラシアブタのインフルエンザウイルス遺伝子を再集合したウイルスであることが判明した。

6) 新型インフルエンザウイルスの遺伝子再集合状況

遺伝子番号	役割	遺伝子起源動物
① PB1	RNA合成	ヒト
② PB2	RNA合成	トリ
③ PA	RNA合成	トリ
④ HA	感染	北米ブタ
⑤ NP	RNA制御	北米ブタ
⑥ NA	増殖脱出	ユーラシアブタ
⑦ M1, M2	感染	ユーラシアブタ
⑧ NS	RNA合成補助	北米ブタ

図13-2 新型インフルエンザウイルスの遺伝子再集合状態

8 個の vRNA の遺伝子は、北米ブタ、トリ、ユーラシアブタの遺伝子を起源とする再集合体である。

ここではインフルエンザウイルスの HA タンパク質に対して動物の上気道の宿主細胞に存在する受容体のシアル酸の化学構造について述べる⁷⁾。

【シアル酸の構造の違い】

- ①ヒト：シアル酸結合同型 ($\alpha 2-6$:シアル酸の2位炭素-ガラクトースの6位炭素の結合同型)
- ②トリ：シアル酸結合同型 ($\alpha 2-3$:シアル酸の2位炭素-ガラクトースの3位炭素の結合同型)
- ③ブタ：シアル酸結合同型 ($\alpha 2-6$) とシアル酸結合同型 ($\alpha 2-3$) の両方を有する。

図14では、ブタがトリインフルエンザ (H5N1) とヒトインフルエンザ (H1N1) の両方に同時に感染すると、遺伝子の再集合がブタ側で行なわれ、新たなトリインフルエンザの性質を持った(強毒性)ヒト感染性のインフルエンザウイルス (H1N1) が生まれることを示した。

図には化学構造を鍵のパターンで示し、強毒性のウイルスを黒塗りで、弱毒性は白抜きで示した。一度、ヒト感染性の強毒性のウイルス (H1N1) が産生されるとヒト-ヒトの伝播は容

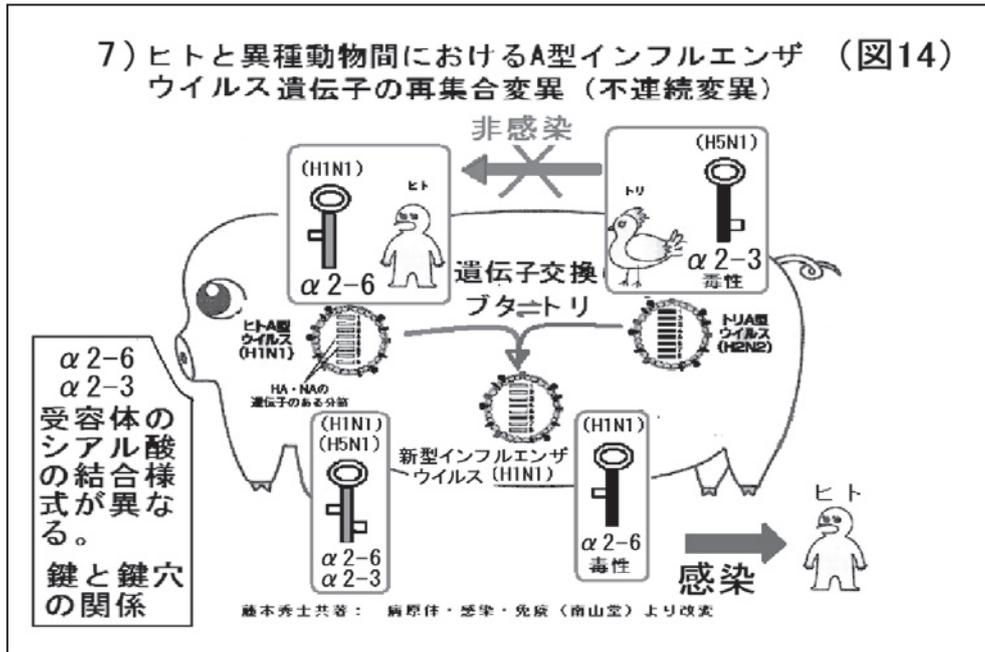


図14 インフルエンザウイルスのブタ体内に於ける遺伝子再集合

易となりパンデミックを起こす。

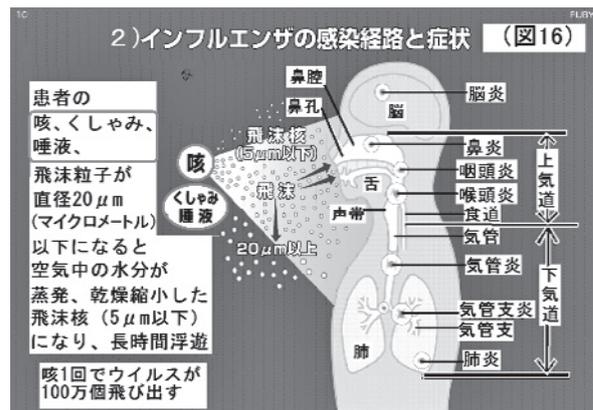
4. インフルエンザの感染経路と症状



文献 3) p9改変

図15 インフルエンザの感染経路

インフルエンザの感染経路を図示したものである。①接触感染、②飛沫感染、③飛沫核感染（空気感染）がある。



文献 3) p10より改変

図16 インフルエンザの感染経路と症状

飛沫核は $5\mu\text{m}$ 以下の粒子で空気中に浮遊し空気感染を起こし、飛沫粒子は $20\mu\text{m}$ 以上で比重が重いので周辺に落下付着し、それに触れるか或いは患者の咳を直接浴びて感染を起こす。

(図20)

新型インフルエンザ患者を季節型の検査キットで検査したときに、PCR検査法で陽性となった場合に対する陽性となる比率

	発症日	1日後	2日後	3日後	計
陽性	9	14	3	1	27
陰性	3	3	2	0	8
PCR法に対する比率(%)	75.0	82.4	60.0	100	77.0

PCR検査法を100%とする。

文献 5) より

図20 迅速診断キットの不確実性

図は国立感染症情報センターにより発表されたものである(2009年9月3日)。複雑かつ確実なPCR法で診断した場合はインフルエンザ罹患を100%確実に診断が出来るとした場合、市販の迅速診断キットでは発症日には75%、1日後で82%、3日後に100%罹患陽性と診断された。

PCR (polymerase chain reaction) は検体(鼻水、咽頭液など)中に10~1000個のウイルスが存在すると陽性になるが、迅速診断キット(EIA法)では、1000~100,000個のウイルスが存在すると陽性と診断される。したがって、初回の診察でインフルエンザが陰性と診断されても、時間の経過と共に体内でウイルスが増殖し、再診断を受けると陽性となる可能性が残されている。それならばはじめからPCR法で検査すればよいという考えが起るが、PCR法には迅速診断キットによる検査経費の十倍以上を必要とし、特定の検査機関しか対応していないので実施できない。また、検査成績が確定するのに数日を必要とし病状の進行から見てインフルエンザの症状がピークを越えてしまい、抗インフルエンザ薬が効かなくなってしまうので、即時治療には向かない。また、健康保険も非適用で患者の実費負担となる。

6. インフルエンザワクチン

1) 流行予察とワクチン接種 (図21)

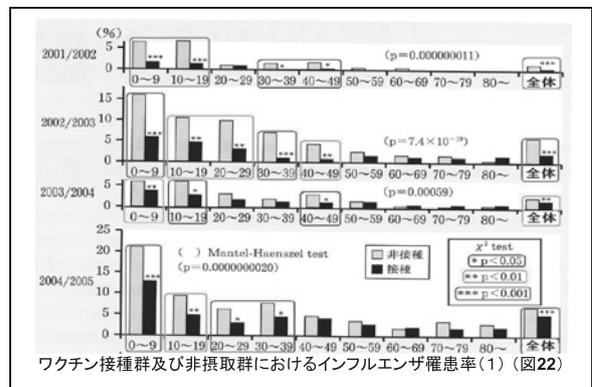
(1) 季節型インフルエンザワクチン株の変遷

冬シーズン(年)	インフルエンザ型	分離株
2009-2010	Aソ連型	プリズベン/59/2007(H1N1)
	A香港型	ウルガイ/716/2007(H3N2)
	B型	プリズベン/60/2008
2008-2009	Aソ連型	プリズベン/59/2007(H1N1)
	A香港型	ウルガイ/716/2007(H3N2)
	B型	フロリダ/4/2006
2007-2008	Aソ連型	ソロモン島/3/2006(H1N1)
	A香港型	広島/52/2005(H3N2)
	B型	マレーシア/2506/2004
2006-2007	Aソ連型	ニューカレドニア/20/99(H1N1)
	A香港型	広島/52/2005(H3N2)
	B型	マレーシア/2506/2004
2005-2006	Aソ連型	ニューカレドニア/20/99(H1N1)
	A香港型	ニューヨーク/52/2005(H3N2)
	B型	シヤンハイ/361/2002

文献 6) より

図21 季節性インフルエンザワクチンのウイルス株の変遷

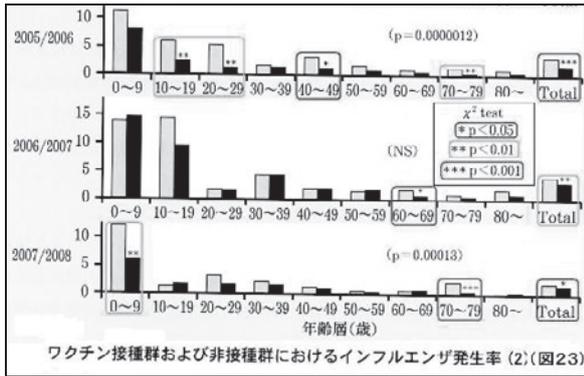
現在実施されている季節性インフルエンザ予防接種のウイルス株の変遷を示した。基本株はAソ連型(H1N1)、A香港型(H3N2)およびB型の混合ワクチンであり、ウイルスのHAタンパク質を抗原とするスプリットワクチンである。前に述べたように連続変異を考慮した2年を目処に、また、発生予察の調査を踏まえてウイルス株の取替えが行なわれている。



文献 2) p81より改変

図22 季節性インフルエンザワクチン接種と非接種者における罹患防止効果の比較-1

図は、ワクチン接種群と非接種群のワクチンの有効性を罹患率からみて、年度別(2001~2005年)および年齢群別にその有効性が χ^2 検定によって比較されている。2003~2004年冬季におけるワクチンの効果は、他の年度にくらべて低かった。他の年度では若年者層と高齢者層に効果が高かった。

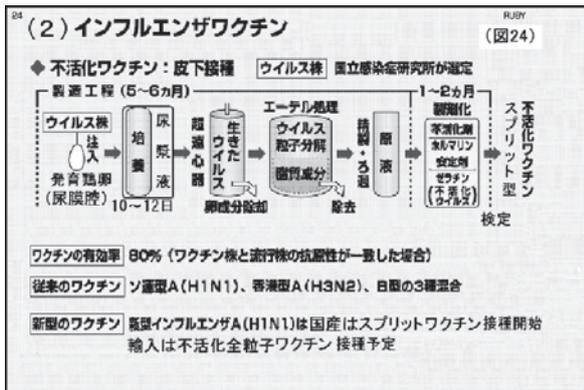


文献 2) p81より改変

図23 季節性インフルエンザワクチン接種と非接種者における罹患防止効果の比較 - 2

前年度からの継続であるが、2006～2007年冬季の効果が低かった。

効果が低かった年のワクチンは、抗原性が流行したウイルスのそれと一致しなかった可能性がある。



文献 3) p24より改変

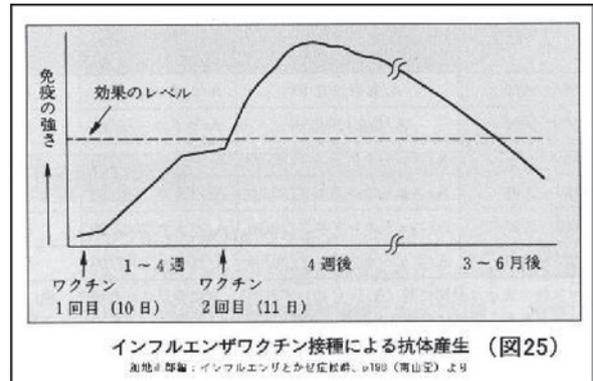
図24 インフルエンザワクチンの製法

インフルエンザワクチン製造用に無菌的な飼育施設で得られた有精卵 (一人当たり2個程度必要) を35℃で10～11日間孵卵器中で温め、尿膜腔内にウイルスを接種し2日間培養する。尿膜腔内の尿漿液中に増殖したウイルスが溜められるのでそれを集めて、エーテル処理により脱脂し、エンベロープタンパク質 (HA 抗原部分) を精製してスプリットワクチンとする。

現在、わが国ではワクチン製造能力は年間2,700万人分しか供給できない。したがって、新型インフルエンザワクチンの製造は、季節性のワクチン製造に挟み込んで製造された。新

型ウイルスのワクチン不足分は外国産を輸入しているが、外国産はスプリット型でなく殺菌した不活化全粒子型であり、ワクチン接種時に抗原の安定のために加えられるアジュバントなどでスプリット型より若干副作用が強いといわれる。

図25には、ワクチン接種後の体内抗体価の変化を示した。ワクチンの接種回数を2回実施するべきかという問題は、ワクチンの抗原性の良否による。図のように1回のみでは、十分な抗体産生は体内で起らない場合は1回目から3～4週間後に追加接種が必要であり、もし1回で抗体価が有効量に達すれば1回でも効果が得られる。



文献 1) p198より

図25 インフルエンザワクチン接種における抗体産生性

(4) インフルエンザワクチン接種の重症化阻止効果

65歳以下成人	70～90%	
65歳以上高齢者	50～60%	高齢者のワクチン接種はインフルエンザにかからないためではなく、重症化を防止するために接種をする。
免疫力の低下している高齢者	30～40%	
肺炎、入院を防止する	30～70%	
施設・集団	肺炎と入院を防止する	50～60%
	死亡を防止する	80%

(米国CDC資料より) (図26)

文献 3) p26より改変

図26 インフルエンザワクチン接種による重症化阻止効果

インフルエンザワクチン接種の効果は罹患率を低下させるよりも重症化を防ぐことに

主眼がおかれていて、およそ80%の効果が有るといわれている。

7. インフルエンザ感染予防対策

季節性インフルエンザワクチン接種の時期、新型インフルエンザワクチンの接種順位、接種できないヒトなどについて検討事項を示した。今回のように、パニック状態が発生すると、日ごろ注意して接種の予約などをしてきた者も季節性インフルエンザワクチンを希望通りに接種できないことがある。また、新型への感染者が増加してくると新型インフルエンザワクチンがだぶついて接種可能になる。社会の状況を注視しておく必要がある。

1) ワクチン接種

1) 一般的注意事項 (図27)

(1) ワクチン接種

- ① 季節性ワクチン: 10月～12月中旬に予約接種
- ② 新型ワクチンは、特にワクチン不足であり、優先順位に従って予約・接種を受ける。
- ③ 免疫的弱者、妊婦、乳幼児、5～6歳以下の小児、高齢者は特に接種が必要(随時変更する)。

(2) ワクチン接種を受けられないヒト

卵アレルギーや薬のアレルギー体質者、発熱者(延期する)

図27 ワクチン予防接種管理

2) ハイリスク群(季節性ワクチン接種) (図28)

(1) インフルエンザ関連合併症に罹りやすい人

- ① 65歳以上の人
- ② 老人施設、慢性疾患施設に収容されている人
- ③ 喘息患者、慢性肺疾患、慢性心臓血管系の患者
- ④ 過去1年間に糖尿病を含む代謝病、腎臓機能障害、血色素疾患、免疫力低下状態のため定期的検査、または入院を要する人
- ⑤ 6ヶ月～18歳で長期アスピリン療法を受けており、インフルエンザの後にライ症候群に罹るおそれのある人

図28 ハイリスク群

季節性ワクチン接種の対象者を示した。高齢者施設の入居者、高齢者(65歳以上)などが優先される。

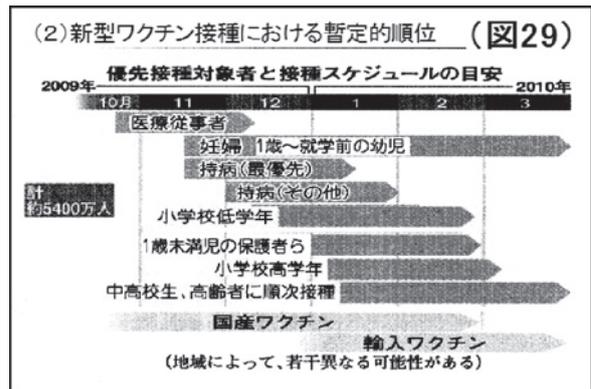


図29 新型ワクチン接種順位

2009年12月における新型インフルエンザワクチンの接種優先順位を示した。11月に新型インフルエンザの発生ピークがあり、既に1,000万人以上が罹患したので、その分のワクチンが非罹患者に回されることになった。

2) インフルエンザに関する衛生管理

(1) 環境による防御 (図30)

室内の湿度を60%以上に保つ。

① 冬季中: 乾燥(低温)を防ぐ。

加湿器、湿ったタオルなどを利用

(2) 身体を清潔に保つ。

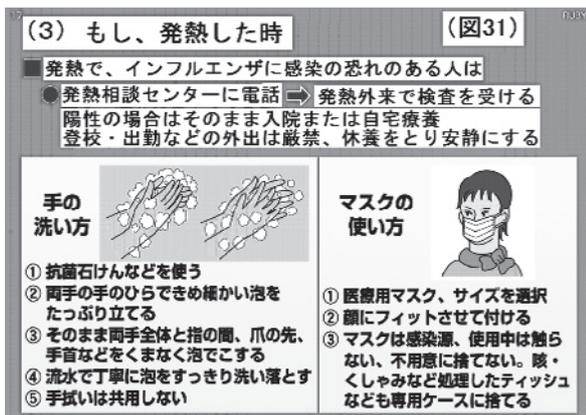
① 外出後の手洗い、うがいの励行

② 地域での流行中は外出を控える、マスクの活用で感染を防ぐ。

③ 咳・くしゃみが出る時は、ティッシュなどをきちんと処理する(感染時は、密閉処理)。その後直ちに手洗いを励行する。

図30 環境による防御

インフルエンザ感染予防対策を住居環境および身体的防御について示した。



文献 3) p17より改変

図31 発熱時の処置

発熱で感染の恐れがあるときの対応を示した。基本は手洗いとマスクの着用(ウイルス防御用)である。

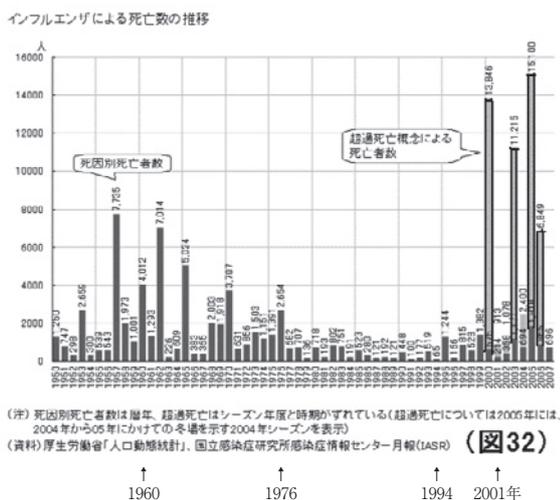


図32 インフルエンザによる死亡推計

インフルエンザワクチン接種の変遷を示し。1960年より学童に接種が開始され、30年間継続した。

1976年に保育園・幼稚園児に拡大後、高校生にまで対象を拡大したが、その後インフルエンザ罹患率の急激な低下が見られた。

1994年に学童の接種中止となった。

2001年11月: 予防接種法の改訂によりインフルエンザは二類に指定された。

二類の主旨: 個人の発病またはその重症化を防止して、併せて、これによりその蔓延予防に資することを目的として予防接種を行なう疾

病。

この頃より、高齢者がインフルエンザ流行期に肺炎などでの死亡が増加した。これを超過死亡と称している。この主要因を「インフルエンザ罹患による重症化」と行政当局は受け止めて、高齢者(65歳以上)へのワクチン接種を奨励するに到り、自治体への支援を打ち出した。

【市町村主体の対応】

高齢者(65歳以上)に補助金2/3を援助(自己負担1,000円で接種)

8. インフルエンザの薬物治療

インフルエンザの治療は、ウイルスの増殖を抑制する薬物の投与と発熱、頭痛、咳、鼻水など抑制する対症療法、また肺炎などの細菌性疾患の合併症を治療する治療が行われる。

1) 抗インフルエンザ薬による治療法 (図33)

- (1) 予防法
 - ① ワクチンによる感染予防及び症状の軽減
 - ② 殺菌消毒薬
- (2) 原因療法
 - ① 抗インフルエンザウイルス薬
 - a. 気道感染防止薬、b. 増殖防止薬
 - ② 合併症治療薬(抗生物質)
 - a. 肺炎治療薬、b. 神経性合併症治療薬
- (3) 対症療法
 - ① 感冒治療薬
 - a. 解熱鎮痛薬 b. 咳止め、去痰薬
 - c. 胃腸症状改善薬

図33 抗インフルエンザ薬による治療

インフルエンザの薬物治療法についての概要を示した。抗ウイルス薬については図34に示した。

3) 対症療法薬としては

- ① 解熱鎮痛薬: アセトアミノフェン
- ② 咳止め薬: リン酸コデイン、塩酸メチルエフェドリン
- ③ 去痰薬: 塩酸ブロムヘキシン
- ④ 胃腸症状改善薬: 整腸剤など

2) インフルエンザの予防と治療薬 (図34)		
治療薬	内容	副作用
インフルエンザワクチン(皮下接種)	<ul style="list-style-type: none"> 3種混合ワクチン 原則2回接種 70~80%有効率 新型ワクチン ※副作用はある程度は避けられない 	<ul style="list-style-type: none"> 接種した局所の発赤や熱感が多少みられる 要監視
生ワクチン(経鼻薬)	<ul style="list-style-type: none"> 生ワクチン 免疫のない乳幼児で有効 	<ul style="list-style-type: none"> 要監視
アマンタジン 商品名 シンメトレル 経口剤(錠剤)	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザA型に有効 発症2日以内に服用 耐性株が出やすい(治療開始後、早い段階で出現) 70~80%有効率 	<ul style="list-style-type: none"> 消化器症状 食欲低下、吐気 中枢神経系、不眠、集中力低下 倦怠感
ザナミビル 商品名 リレンザ 吸入薬(粉末)	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザA型・B型、新型インフルエンザに有効 12歳以上が対象 発症2日以内に吸入 耐性株は少ない ※タミフル耐性株に適用 70~80%有効率(発症後48時間経過は効果なし) 	<ul style="list-style-type: none"> 中枢神経系の副作用はない 要監視
オセルタミビル 商品名 タミフル 経口剤(カプセル) 液体(ドライシロップ)	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザA型・B型、新型インフルエンザに有効 ドライシロップ1歳以上小児用 発症2日以内に服用 耐性株は少ない 70~80%有効率(感染日数が経っていると効果なし) 	<ul style="list-style-type: none"> 消化器症状 吐気、嘔吐 要監視

文献 3) p25より改変

図34 インフルエンザの予防と治療薬

インフルエンザの治療薬について有効率および副作用などを示した。

アマンタジン(商品名:シンメトレル):感染時に小胞体から宿主細胞内へvRNAを放出する機構を阻止する。新型インフルエンザには無効であり、世界的にも使用されていない。

リン酸オセルタミビル(商品名:タミフル):宿主細胞内で増殖したウイルスが細胞から脱出する際のシアル酸とウイルスの結合を切断

するノイラミニダーゼの作用を阻害することが指示されている。

欧州では既に耐性株が25~30%に上っている。

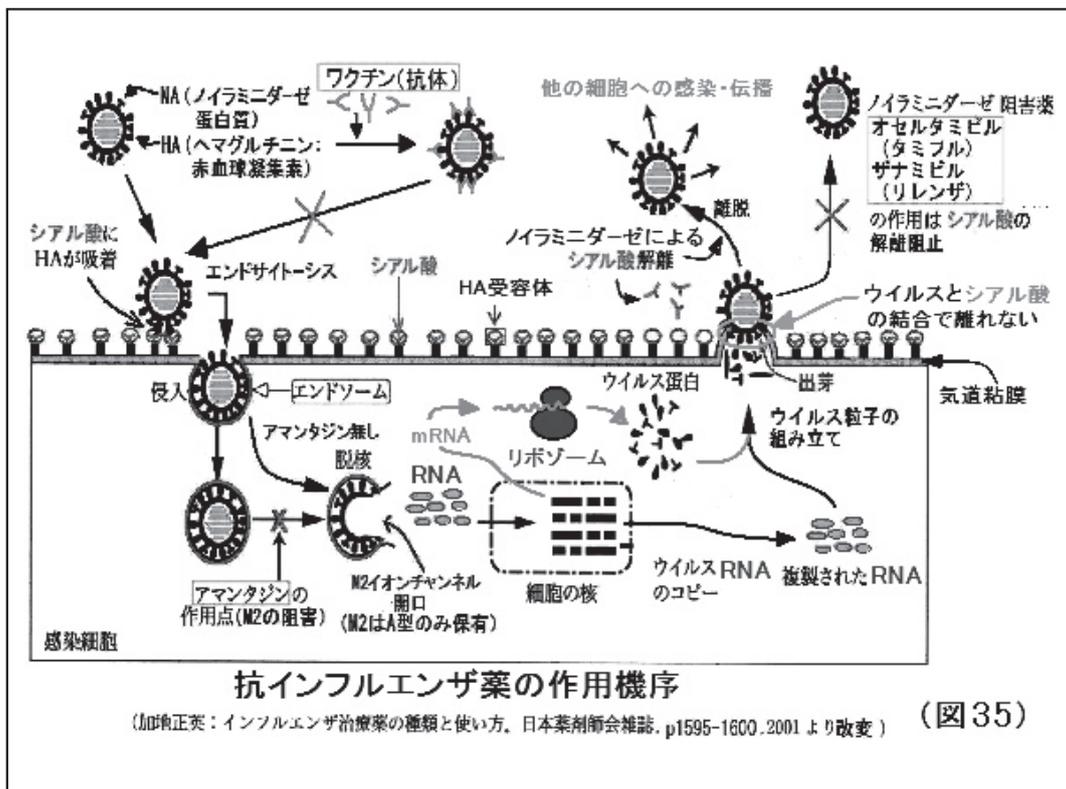
【タミフル服用後の異常行動について】

服用者と異常行動の発症の因果関係は明確でないが、10歳以上の未成年者を対象として、服薬後は2日間は異常行動発症を監視するように指示されている。

ザナミビル(商品名:リレンザ):ブリストアという粉末化した薬物を吸入する装置で投与する。タミフル耐性株に有効である。

図35に抗インフルエンザ薬の作用機序を薬理的に図解した(×印が作用点)。

- ①ワクチン:体内で産生された抗体が、ウイルスのスパイクタンパク質HAに結合して宿主細胞への侵入を阻止する。スパイクタンパク質は1個のウイルスに数百個突き出しており、抗体の数が多ければ効果が高い。
- ②アマンタジン:M2イオンチャンネルの開口を防ぎ、vRNAが宿主細胞の核内に侵入するのを阻害する。



抗インフルエンザ薬の作用機序

(加藤正英:インフルエンザ治療薬の種類と使い方,日本薬剤師会雑誌, p1595-1600, 2001より改変)

(図35)

文献 1) p106より改変

図35 抗インフルエンザ薬の作用機序

③リン酸オセルタミビルおよびザナミビル：前述のノイラミニダーゼ阻害薬である。

3) 消毒法薬	(図36)
①衣服およびリネン類	
80℃、10分の熱水処理後洗濯	
②器具類	
500～5,000ppm(mg/L)の次亜塩素酸ナトリウム液による拭き取り、または30分間浸漬(ゴム手袋使用)。	
2～3.5%グルタルアルデヒド(グルタール)に30分浸漬(ゴム手袋使用)。	
③家具類	
500～5,000ppm(mg/L)の次亜塩素酸ナトリウム液、または消毒用エタノールによる拭き取り(ゴム手袋使用)。	

図36 ウイルス消毒法の概要

図36に消毒法の対象物件、消毒薬、その濃度などを示した。

9. トリインフルエンザについて



文献 3) p30より改変

図37 トリインフルエンザ発生世界地図

トリインフルエンザの世界的広がりを示している。まだ、ヒト-ヒト間の感染は発生していない。

2) トリインフルエンザウイルスのトリに対する低病原性と高病原性		
感染	局所感染 	全身感染
感染器官	低病原性・弱毒型 (H1～H16亜型) 呼吸器 腸(上皮)管	高病原性・強毒型 (H5、H7亜型) 脳 および すべての臓器管
病態	不顕性局所感染 ないしは 軽症 (まれに重症化)	致死性全身感染 重度 (家禽ベスト)

(図38)

文献 3) p33より改変

図38 トリインフルエンザの低病原性と病原性

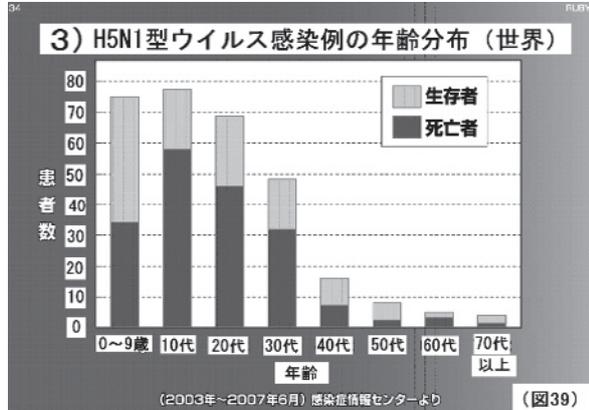
(1) 高病原性(強毒性)と低病原性(低毒性)

- ①高病原性:H5、H7の亜型に見られ、脳および全ての臓器に感染する。分子薬理的にはHAタンパク質が開裂して宿主細胞に融合し侵入するが、HAタンパク質の開裂部のC末端のアミノ酸組成にアルギニン(Arg)およびリジン(Lys)が6～8個連続して結合している。また、全臓器細胞表面にフリンと言うプロテアーゼ(タンパク質分解酵素)が存在し高病原性ウイルスのC末端の開裂をして感染を容易にさせる。
- ②低病原性(局所感染型):H1～H16の全てに見られ、HAの開裂部位のC末端にアルギニンが1個存在する。この際にはフリンでは開裂しないで、トリプシン性の酵素で開裂するが、このトリプシン様の酵素は上気道粘膜および腸の上皮のみに存在し感染し、全体的には感染しない。

(2) HA受容体の型について

シアル酸受容体感受性は、トリでは $\alpha 2-3$ 結合、ヒトでは $\alpha 2-6$ 結合に限られるので現時点ではトリインフルエンザが次々とヒトに伝播することはない。しかし、最近東南アジアのヒトでの感染学的研究で、下気道粘膜には $\alpha 2-3$ 感受性の受容体があり、また、肺に近い気道粘膜にも $\alpha 2-3$ 感受性受容体が多く見つかっている。しかも、低年齢者にこの傾向が高く見られ、時には上気道にも分布することが報告された。こういった体質の血族系の人は直接的に

トリインフルエンザに罹患しやすいことが推察される。しかし、真のパンデミックの驚異はα2-6結合感受性のトリインフルエンザが出現することにある⁸⁻¹²⁾。



文献 3) p34より改変

図39 トリインフルエンザの罹患年齢分布

H5N1型トリインフルエンザウイルスの感染者の年齢分布を示し、十代を中心とした若年～青年層に多く見られる。その致死率は60%に及ぶといわれる。

(3) トリインフルエンザワクチン

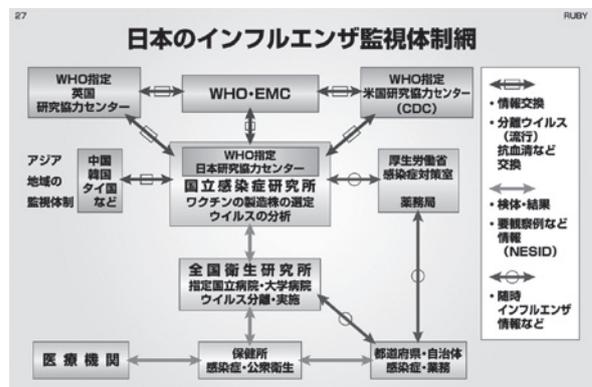
今後、懸念される高病原性トリインフルエンザによるパンデミックに備えてわが国では3,000万人分のワクチンが備蓄されている。

トリインフルエンザワクチンは、ヒトや豚のインフルエンザワクチンのように有精卵を用いて製造できない。有精卵の使用はインフルエンザウイルスで死んでしまう。そのためウイルスの遺伝子を大腸菌に導入してウイルス遺伝子のバイオ増殖を行う。それには2系統のトリインフルエンザウイルス株が用いられた。

- ①強毒性株：2004年インドネシアで感染し死亡したヒトから分離したウイルス株から第4遺伝子(感染性に関するHAタンパク質遺伝子)及び第6遺伝子(増殖脱出に関するNAタンパク質遺伝子)を分離したものを利用した。
- インフルエンザウイルスはマイナスRNA(-RNA)であるので、人工的に逆転写させて

- 2種のcDNA(逆転写DNA)が作られた。
- ②弱毒性株：1934年プエルトリコで罹患した患者から分離した弱毒性のトリインフルエンザウイルスから第1、2、3、5、7及び8遺伝子(ウイルスの遺伝子-RNA本体を作るに必要な遺伝子)の-RNAの6種類を分離し上記の強毒株の場合と同様に6種のcDNAが調整された。
- ③これらの全8種類のcDNAをイヌの腎臓細胞に導入して培養し、弱毒性のトリインフルエンザウイルスが大量に培養増殖された。このウイルスを精製して全粒子型ワクチンとした。したがって、イヌ由来の体成分に対するアレルギー発症についての副作用と、アジュバント使用による副作用が考えられる。製造の基になったウイルス株は数年前のものであり、もし今後トリインフルエンザ由来のウイルスによるパンデミックが発生しても、HAに連続変異が起きた株に変異してしまっていると、この備蓄ワクチンの効果が低い可能性がある。要するに、現実には起きているものでワクチンを作らないと完全な効果が得られない。それには、初期発生から6ヶ月の製造期間を待たねばならない。強毒性のインフルエンザ発生に備えるには、常にワクチン製造体制を確保する必要がある。

10. インフルエンザ流行時の行政対応



文献 3) p27より改変

図40 日本のインフルエンザ監視体制

全国76箇所の衛生研究所の調査を国立感染症研究所で集約し、厚生労働省感染対策室が行

政施策の中心となる。WHO・EMC との連携の下に世界各国の状況を把握する。厚生労働省では都道府県・自治体との連携の下保健所、医療機関の治療体制の整備統率を計る。

【感染症サーベイランスシステム：NESID】

- ①季節性インフルエンザ：流行期は10～12月、非流行期は1～3月に全国衛生研究所中心に調査を行なう。
- ②新型インフルエンザ：2009年4月より調査を実施している。この場合、全国の主要な病院5,000箇所を情報発信の拠点に指定して連日診療に訪れた患者数を厚生労働省に報告し、それから国全体の状況を推測するクラスター方式が採用されている。

図41は、WHOによる新型インフルエンザの警戒レベルマニュアルを示している。現在、既にレベルはフェーズ6になっている。

フェーズ	特徴
フェーズ1	ヒト感染や発症リスクは低い
フェーズ2	ヒト感染する可能性が高い <small>鳥インフルエンザで想定</small>
フェーズ3	ヒトからヒト感染伝播はないが、きわめて限定された密接接触者への感染がみられる
フェーズ4	ヒトからヒト感染伝播はあるが、きわめて限定された地域、集団内で感染が止まっている
フェーズ5	より大きな地域、集団内でヒトからヒトへの連続した感染が見られるが、感染の広がりは依然として限られている。未だ完全にヒトの間での感染伝播は確立していない。パンデミック発生のリスクが高まる。
フェーズ6	パンデミックの発生、世界中での感染伝播

図41 WHOのインフルエンザ警戒レベル

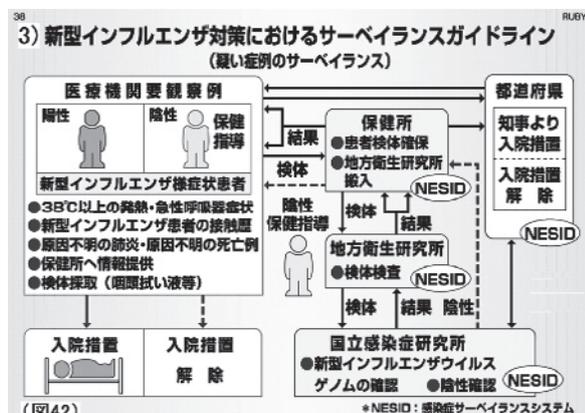


図42 新型インフルエンザサーベイランス

新型インフルエンザサーベイランスガイドラインを図示したものである。

医療機関（隔離治療）→保健所（患者の情報の収集）→衛生研究所（ウイルス分離、および簡易検査）→国立感染症研究所（ウイルスの遺伝子同定）など連携行動が実施されている。

図43は、流行初期（パンデミック）における患者への対応（検査と治療）が示されている。

患者の発生が多いときは、学校、体育館、公民館などを緊急の隔離病棟とする。

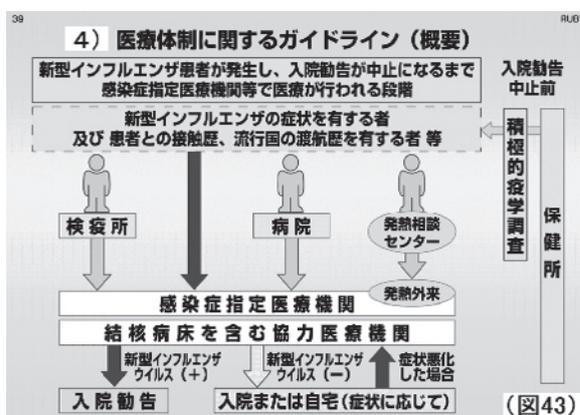


図43 医療体制のガイドライン

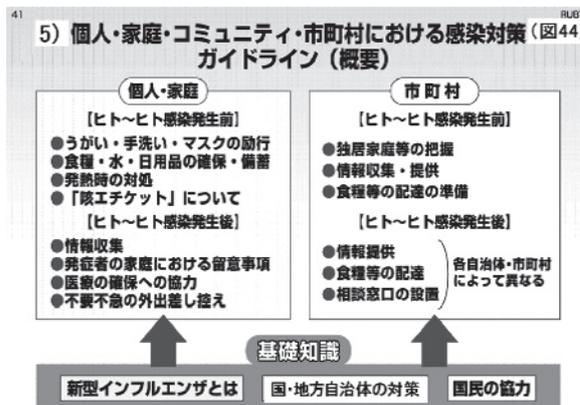


図44 個人・家庭・コミュニティ・市町村における感染対策のガイドライン

個人・家庭・各種団体・市町村に於ける感染対策のガイドラインを示している。

おわりに

感染症パンデミックに対する基本的理念に、「インフルエンザは、社会で人的交流・活躍の度合いの高い人ほど感染の機会が多く、かつ、高齢者、幼児などが感染しやすい。不幸にして感染してしまった人を差別の眼差しで見ず、自らも、いつ感染してもおかしくない立場に置かれていることを認識し、感染者へのいたわりの心を持って回復及び感染防御に協力する必要がある」と言うことを改めて力説したい。

謝 辞

本講演に際して、多大なる情報の提供をいただきました名古屋市衛生研究所微生物部・柴田伸一郎主任研究員に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 加地正郎 編：インフルエンザとかぜ症候群、第2改訂版、南山堂（2003年）
- 2) 鈴木宏、松本慶蔵 編：インフルエンザの最新知識 Q & A2009、医薬ジャーナル（2009年）
- 3) CD-ROM 版「インフルエンザ NOW」カラー解説書付き、ルビー産業株式会社（2009年）
- 4) 藤本秀士著：わかる！身につく！病原体・感染・免疫、南山堂（2008）
- 5) 岡部信彦：新型インフルエンザセミナー、新型インフルエンザを知る、講演要旨集より（2009.9.2）
- 6) 国立感染症研究所 感染症情報センター ホームページ：<http://idsc.nih.go.jp/vaccine/atopics002.html>
- 7) Yasuo Suzuki: Sialobiology of Influenza, Molecular Mechanism of Host Range Variation of Influenza Viruses, Biol. Pharm. Bull. 28(3), 399-408(2005)
- 8) Kyoko Shinya et al.: Brief Communications, Influenza virus receptors in the human airway, Nature, vol.440, March, 435-436(2006)
- 9) Srinivasan A. et al.: Quantitative biochemical rationale for differences in transmissibility of 1918 pandemic influenza viruses. PANAS, vol.105, 2800-2805(2008)
- 10) Peiris JSM et al., Avian influenza virus(H5N): a threat to human health., Clin. Microbiol. Rev.

vol.20, 243-267(2007)

- 11) Nicholls JM et al., Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses., Respiratory Research, vol.8, 73(2007)
- 12) Pawitan JA, Human H5N1 influenza., New Engl. J. Med., vol.356, 1375(2007)
- 13) 泉孝英、長井苑子編：医療者のためのインフルエンザの知識、医学書院（2007年）
- 14) 岡部信彦 編著：インフルエンザのすべて—その臨床の最前線—、新興医学出版社（2000年）
- 15) 第23回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、東京大学（2009.7.3-5）、<http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsci/influenza2009/>
- 16) インフルエンザの基礎知識、厚生労働省（2007年）

Abstract**The basic knowledge of influenza and the background****Katsuhiko Yamamoto***

The fundamental knowledge and the background of influenza were written in this paper.

Besides the basic knowledge about the pandemic of the infectious diseases, I would like to emphasize the following.

There are a lot of chances of getting infection for the person who has a high degree of personal exchanges and activity, and the senior citizen and the infant, who are easily infected with influenza in the society.

We should recognize that it is not necessary to discriminate a person who is infected, and every body always becomes an infected person. And, it is necessary to cooperate with each other in the stage of recovery and defense of diseases with the mind of consideration to the infected person.

* Junior College, Nagoya University of Art and Sciences