

2009 年に出現したいわゆる新型インフルエンザ

大 槻 公 一^{1,2,3)}

高 桑 弘 樹²⁾

常 國 良 太²⁾

藪 田 淑 予²⁾

中 村 保 紀²⁾

井 上 瑞 江²⁾

¹⁾ 京都産業大学先端科学技術研究所

²⁾ 京都産業大学鳥インフルエンザ研究センター

³⁾ 鳥取大学農学部附属鳥由来人獣共通感染症疫学研究センター

1. はじめに

2009年4月24日の夜、アメリカ合衆国及びメキシコで豚インフルエンザウイルス（H1N1亜型）がヒトに感染を起こして多数の患者と死者が出ているという発表が同時になされた（1,5）。最初は新型インフルエンザではなく、ヒトが重篤な臨床症状を発現する豚インフルエンザが出現したという報道であった。しかしながら、これがいわゆる新型インフルエンザの世界的な流行（パンデミック）の始まりであった。1918年に出現したスペイン風邪型インフルエンザは半年かかって世界に蔓延した。しかし、交通網の著しく発達した今日では一ヶ月もかからずにヨーロッパ及びアジアまでウイルスが拡散した（4）。幸い、メキシコ以外では目立った数の死者は出ていない。しかしながら、世界保健機構（WHO）は、それまで長らく3であった新型インフルエンザ警戒度を4月27日には4に引き上げ、更に同月29日には早々と5に引き上げた。現在では最も高い警戒度で世界的な大流行、すなわちパンデミックが発生した時の6となっている。

今回新たに出現したインフルエンザウイルスは、日本国内では新型インフルエンザウイルスと名付けられたが、必ずしも「新型インフルエンザウイルス」と呼称することにふさわしくない。すなわち、これまで一般化されていた新型インフルエンザウイルスの定義は、現在地球上に暮らす大部分のヒトが感染した経験のないHA亜型のインフルエンザウイルスが出現して、ヒトからヒトへ容易に感染を繰り返すことができた場合、これを新型インフルエンザウイルスというものであった。すなわち、2種類以上の異なるインフルエンザウイルスが、ほとんど同時に

感染して、動物体内で生ずる大変異（Antigenic shift）したウイルスを指していた。

しかし、今回の H1N1 亜型ウイルスはスペイン風邪型ウイルスを源に発するウイルスを主体に構成されているウイルスである（1,4,5,9,10）。1956 年以前に生まれたヒトの多くは、このウイルスに対する抗体を保有している可能性がある。

ここでは、今回登場したいわゆる「新型インフルエンザ」についてその概要を述べてみたい。

2. いわゆる新型インフルエンザウイルスの登場

厚生労働省では、鳥インフルエンザウイルスである H5N1 亜型のウイルスが変異を起こして新型インフルエンザの原因ウイルスになるものとのみ考えられ、H5N1 ウイルス対策のための行動計画が策定されてきた（6）。すなわち、鳥類に対して激的な病原性を示す H5N1 ウイルスが、ヒトに対しても同様に激的な病原性を示すことを前提とした厳格な対策が骨子となっている。ワクチンもヒトから分離された H5N1 鳥インフルエンザウイルスを抗原としたものが製造され、プレパンデミックワクチンとして備蓄されている。他の亜型のワクチンは製造されていない。

ところが、その国内の防疫対策が肩すかしを喰った状況になった。今回出現した新型インフルエンザの原因ウイルスは、鳥類に対して激的な病原性を示す大変危険な H5N1 ウイルスではなく、発生地域で歯止めのきかない大流行を起こしてはいない。国内の健康な人に今回のウイルスが感染した場合、発病しても重症化する事例は現在まで認められていない。死者も出ていない。原因ウイルスもアマンタジンには耐性を示すが、オセルタミビル（タミフル）には感受性を示し、オセルタミビルの投薬は効果的であることが判明している（4,5）。したがって、発病しても、早期に的確な治療さえ施せば、予後は良好で、短期間で快癒する。当初予想されていたよりも、軽度の疾病であるという認識が定着しつつある。

多くの自治体で新型インフルエンザ患者が出続けているが、その多くは、アメリカ、オーストラリアあるいはフィリピン等の多発している国から入国した人及びその家族である。入国して間もなく熱発、呼吸器症状などの臨床症状を発現した人の多くが、医療機関を早い時期に訪問しているの、ヒトからヒトへの感染は顕著ではない。

一方、海外へ行った経験のない人たちへの感染も国内で起きている。そのような人の中でのインフルエンザの流行速度は非常に速かった。しかも、高校生という若い世代の間での流行が主体であるという特徴が出ている。

3. 豚インフルエンザウイルスとは

一般的なインフルエンザウイルスの宿主域と感染環を図 1 に示した。インフルエンザウイル

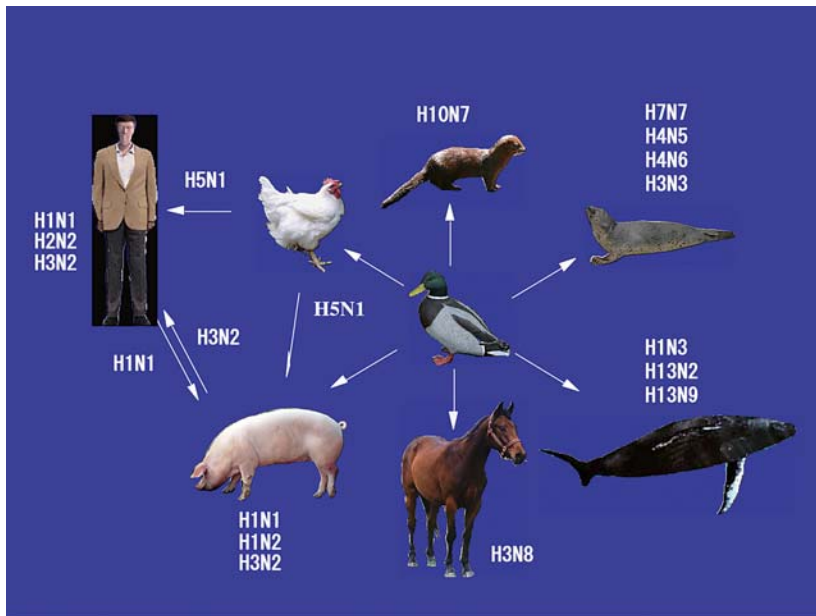


図 1. インフルエンザウイルスの宿主と血清亜型

スはニューカッスル病ウイルス等と同じ例外的なウイルスで、鳥類のみならずほ乳類にも感染できる、種の壁を越えた宿主域の広いウイルスである。人類などのほ乳類はインフルエンザウイルスの本来の宿主ではない。カモ等の水鳥が長い間保有していた鳥インフルエンザウイルスにすべてのインフルエンザウイルスは起源を発する。すなわち、カモ類がインフルエンザウイルスの本来の宿主である (12)。

ブタもインフルエンザウイルスに感染し得る動物である。ブタはたまたま鳥インフルエンザウイルスにもヒトのインフルエンザウイルスにも両方に容易に感染できる性質を持った動物である。しかも、インフルエンザウイルスに感染しても顕著な臨床症状を示すことは希である。鳥インフルエンザウイルスは、ヒトの呼吸器粘膜に存在するインフルエンザウイルスに対するレセプターを容易に認識できず、そのため、ヒトへ簡単には感染できない。ヒトのインフルエンザウイルスも鳥類の呼吸器粘膜に存在するインフルエンザウイルスに対するレセプターを容易に認識できず鳥類へは容易に感染できない。また、鳥類の 42℃ という高温の正常体温にヒトのインフルエンザウイルスは耐えられない。

したがって、もし、ブタに鳥インフルエンザウイルスとヒトのインフルエンザウイルスがほぼ同時に感染すると、ブタの体内で、両方のウイルスの遺伝子の入り交じった、新しい性質を獲得した遺伝子再集合体の生まれることがある (大変異)。その新しい遺伝子再集合体がたまたまヒトに対して強い病原性と高い感染力を獲得していると、これが新型インフルエンザウイルスになり得る (2)。

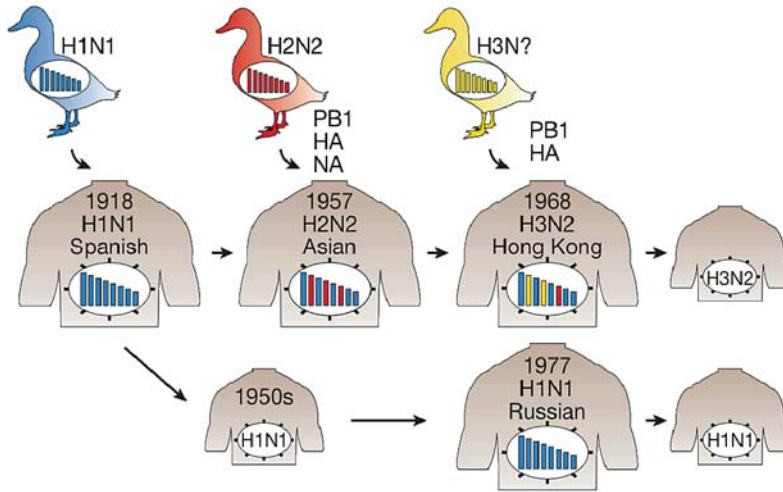


図 2. 20 世紀に出現した新型インフルエンザウイルス。
Neumann *et al.* (2009) ⁴⁾ より

20 世紀には 3 種類の新型インフルエンザウイルスが登場した (図 2)。最初が 1918 年に出現したスペイン風邪、次に 1957 年に登場したアジア風邪、最後に 1968 年に現れ現在でも続いているホンコン風邪の原因ウイルスである。これらの新型インフルエンザウイルスの共通点は、すべてブタの体内で作られたヒトのインフルエンザウイルスと鳥インフルエンザウイルスの遺伝子再集合体であることが判明している。ブタの体内に出現した新型インフルエンザウイルスが、たまたまヒトに対する強い病原性と強い感染力を獲得していたために、ブタからヒトへ感染したウイルスが、ヒトからヒトへの爆発的な感染を起こし、ついには大きなパンデミックを引き起こしたのである。過去の新型インフルエンザの出現にブタが大きな役割を果たしてきた (12)。

スペイン風邪インフルエンザウイルス (H1N1 亜型) の場合、ヒトからブタに再びウイルスが感染して、ブタに定着したことが分かっている。その代表的なウイルスが 1930 年にアメリカ合衆国アイオワ州でブタから分離され、現在でも保存されている通称アイオワ株といわれるウイルス株である (7)。この系統のウイルスが現在の豚インフルエンザウイルスに繋がっていると考えられている。今回世界に拡散しているいわゆる新型インフルエンザウイルスも、この古典的な豚インフルエンザウイルスの系統に属しているようである (9,10)。豚インフルエンザウイルスには、H1N1 亜型の他、H3N2 及び H1N2 亜型ウイルスが知られている。いずれもヒトからブタに感染して、ブタに定着したウイルスである (8)。

鳥インフルエンザウイルスには、鳥類に対して致死性の極めて高い強毒ウイルス及びほとんど致死性を示さない弱毒ウイルスがある。しかし、鳥インフルエンザウイルスと同じ物差しを

用いてヒト及びブタのインフルエンザウイルスの病原性をはかると、HA 遺伝子の開裂部位のアミノ酸の配列からは、すべてのウイルス株は明らかに弱毒ウイルスに分類される (12)。

通常の豚インフルエンザウイルスの特徴は、ブタに対する感染力は強いが、顕著な病原性は示さず、産業的な被害も大きくない。このウイルス単独感染では養豚産業に甚大な被害を与える感染病にはならない。したがって、国内では 1990 年頃までは豚インフルエンザワクチンは使われていなかった。一方、ヒトへの感染力を持つが、起病性は微弱であることは従来から分かっていた。鳥に由来する豚インフルエンザウイルスが出現して (11)、ヒトへ感染した事例も知られている。しかし、逆に、豚インフルエンザウイルスが鳥類に感染して何らかの被害を与えたという事実は知られていない。ブタは鳥インフルエンザウイルスに容易に感染する動物ではあることを認識しておく必要はある。

4. 今回出現したいわゆる新型インフルエンザウイルス

基本的には豚インフルエンザウイルスである (図 3)。ただし、古典的な豚インフルエンザウ

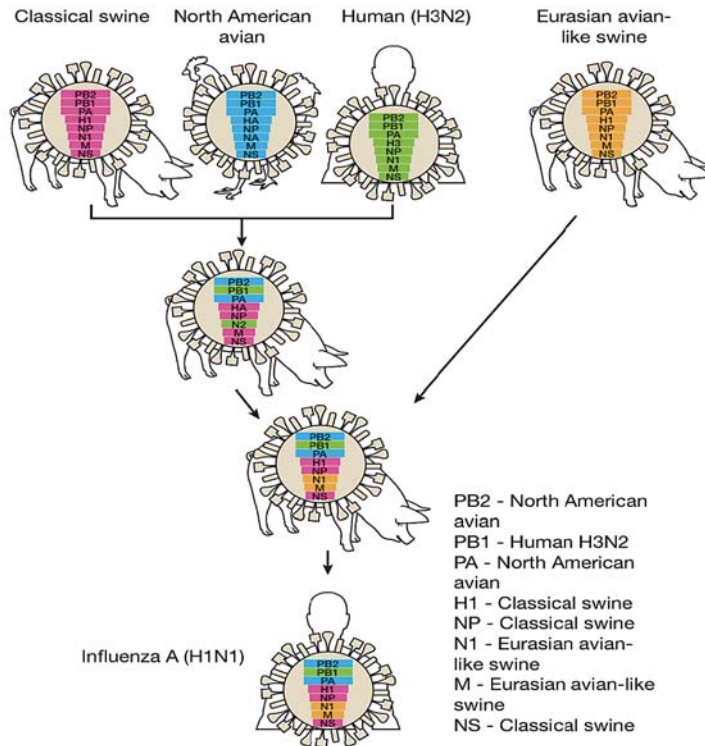


図 3. 2009 年に北アメリカ大陸に出現した新型インフルエンザウイルス (Neumann *et al.*⁴⁾ より)

イルスの遺伝子の他、ヒト及び鳥インフルエンザウイルスの遺伝子も混入している。豚インフルエンザウイルスでも、HA 遺伝子は 1998 年にアメリカ合衆国のブタから分離されたウイルス、NA 遺伝子は 1992 年にヨーロッパ・アジアで分離されたウイルスから成り立っている、複数のウイルスの入り交じった遺伝子再集合体である。

したがって、鳥インフルエンザウイルスとは異なり、これまでヒトのあいだで流行を繰り返してきたインフルエンザウイルス同様、ヒトへ容易に感染する能力を持つウイルスである。ただ、従来の豚インフルエンザウイルスと異なる点は、従来の豚インフルエンザウイルスはヒトに対する病原性は微弱であるのに対して、今回出現した豚由来の新型インフルエンザウイルスはヒトへの明らかな病原性を持つことである。メキシコではすでに 100 名以上の数の死者を出している。

20 世紀に出現した新型インフルエンザウイルスはすべてブタの体内で作られたことは先程述べた通りであるが、それら新型インフルエンザウイルスは、少なくとも 1957 年に出現したアジア風邪型インフルエンザウイルス及び 1968 年に出現したホンコン風邪型インフルエンザウイルスは、ともにそれまでヒトの間において大流行していたインフルエンザウイルスと未知の鳥インフルエンザウイルスの遺伝子再集合体であった。具体的には、アジア風邪型インフルエンザウイルスの場合、スペイン風邪型インフルエンザウイルスと未知の鳥インフルエンザウイルス、ホンコン風邪型インフルエンザウイルスの場合にはアジア風邪型インフルエンザウイルスと未知の鳥インフルエンザウイルスの遺伝子再集合体であることが分かっている（図 2）。

今回の新型インフルエンザウイルス出現には、鳥インフルエンザウイルスは重要な役割を果たしていない。基本的には豚インフルエンザウイルスが新型インフルエンザウイルスになったと解される。

今回のいわゆる新型インフルエンザウイルスの亜型は、スペイン風邪型インフルエンザウイルス、ソ連型インフルエンザウイルス、古典的豚インフルエンザウイルスと同じ H1N1 である。すなわち、これまで現在生きている多くの人達が感染を経験したことのある亜型のウイルスである。しかし、通常、ヒトへの明らかな病原性を示さない豚インフルエンザウイルスが、ブタからヒトへの感染を引き起こし、ヒトへ明らかな病原性を示して、ヒトからヒトへの感染を繰り返し、しかも地球規模での広がりを見せていることから、新型インフルエンザウイルスと称する資格を、今回のインフルエンザウイルスは獲得しているのかもしれない。

5. 今後に向けて

今回の「新型インフルエンザウイルス」のヒトへの病原性は、平成 21 年 6 月中旬現在、予想されていたほど強くなく、感染力も限定されている感がある。国外では重症化して死亡する事例も認められているが、国内で健康人における感染が認められた場合、重症化するケースは今

のところ認められていない。そのため、通常のインフルエンザの場合と同程度の被害をもたらす、社会機能を麻痺させるような大きな問題を引き起こすほど激しい疾病ではないと楽観視する傾向が強まっている。

しかし、何らかの持病を抱えたウイルス感染に対する抵抗力の落ちたヒトが感染した場合、重症化する懸念はぬぐい去ることができない。ウイルスは更に広い地域に広がる可能性もある。アメリカからの帰国者での感染事例が絶えない。ごく最近、この H1N1 ウイルスが、H5N1 ウイルス (3) 同様、ヒトへの感染力をより強める変異を起こしているという報告もなされている (4)。

一方、中進国あるいは開発途上国にこのウイルスが拡散した場合、メキシコ同様重症化する事例が多く出る可能性は高く、このウイルスに感染して死亡するヒトの多く出ることが予想される。現実にはメキシコでは 100 名以上の死者が出ている。アフリカ諸国、東南アジア諸国での流行を防ぐことは非常に重要になる。しかしながら、アメリカ合衆国と密接な関係を持つフィリピンでは、すでに多くの人がこの新型インフルエンザウイルスに感染している。

日本を除くほとんどのアジア地域諸国では、畜産農家の多くがアヒルやニワトリと共にブタを飼育している。中国あるいはインドネシアで飼育されているブタが、高率に H5N1 亜型の鳥インフルエンザウイルスに感染していることはすでに分かっている。ブタは強毒の H5N1 亜型の鳥インフルエンザウイルスに感染しても明らかな臨床症状を示さない場合の多いことも判明している。今回の新型インフルエンザウイルスは、ブタ由来のウイルスであるから、ブタへの強い感染力は保持されていることが予想される。

したがって、中国あるいは東南アジアの農村地帯で飼育されているブタの体内で、H5N1 亜型かそれ以外の亜型の鳥インフルエンザウイルスと今回の新型インフルエンザウイルスによる新たな遺伝子再集合体が作られ、本当の意味の「新型インフルエンザウイルス」がブタの体内で出現してしまうことも念頭におく必要がある。そして、近い将来、新たな性質を持った新型インフルエンザ大流行の脅威にさらされるかもしれない。

侮れないウイルスである。一刻も早く、ウイルスの封じ込めをはかることが望まれる。

引用文献

1. Centers for Disease Control and Prevention (2009) Swine influenza A (H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 58, 400-402.
2. 喜田 宏 (2002) 人獣共通感染症としてのインフルエンザ—新型ウイルス出現のメカニズムと対策— (解説). *獣医学雑誌*, 6, 29-33, 2002.
3. Le, Q. M., Sakai-Tagawa, Y., Ozawa, M., Ito, M., and Kawaoka, Y. (2009) Selection of H5N1 influenza virus PB2 during replication in humans. *J. Virol.*, 83, 5278-5281.
4. Neumann, G., Noda, T., and Kawaoka, Y. (2009) Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1

- influenza virus. *Nature*, 459, 931-939.
5. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team (2009) Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Eng. J. Med.*, 360, 2605-2615.
 6. 新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議 (2009) 新型インフルエンザ対策行動計画 (平成 21 年 2 月改定).
 7. Shope, R. E., and Lewis, P. (1931) Swine influenza: experimental transmission and pathology. *J. Exp. Med.*, 54, 349-359.
 8. Shortridge, K. F, Webster, R. G., Butterfield, W. K., and Campbell, C. H. (1977) Persistence of Hong Kong influenza virus variants in pigs. *Science*, 196, 1454-1455.
 9. Smith, G. J. D., Vijaykrishna, Bahl, J., Lycett, S. J. L., Worbey, M., Pubus, O. G., Ma, S. K., Cheung, C. L., Raghvani, J., Bhatt, S., Peiris, J. S. M., Guan, Y., and Rambau, A. (2009) Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* doi:10.1038/nature 08182 (in the press)
 10. Trifonov, V., Khiabani, H., Greenbaum, B., and Rabadan, R. (2009) The origin of the recent swine influenza A (H1N1) virus infecting humans. *Euro. Surveill.* 14, 19193.
 11. Tsubokura, M., Otsuki, K., Yamamoto, H., and Nerome, K. (1981) Isolation of Hsw1 Nav4 influenza virus from a tufted duck (*Aythya fuligula*) in Japan. *Microbiol. Immunol.* 25, 819-825.
 12. Webster, R. G., Bean, W. J., Gorman, O. T., Chambers, T. M., and Kawaoka, Y. (1992) Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol. Rev.*, 56, 152-179.