

第44回小島三郎記念技術賞並びに第28回福見秀雄賞贈呈式 特別講演 (2009年5月22日(金)収録)

新型インフルエンザの危機対応

たしろ まさと
田代 眞人
Masato TASHIRO

本記事は2009年5月22日(金)に開催された“第44回小島三郎記念技術賞並びに第28回福見秀雄賞贈呈式”での特別講演の収録内容です。この後、状況は変わっておりますが、講演当時のものとしてご理解をいただきますようお願いいたします。

ご紹介いただきました国立感染症研究所(感染研)の田代でございます。私は本来ならば今年の3月に感染研を定年退官して、外国の大学に行く予定になっておりました。しかし、急きょ新しい研究センターをつくるので、その面倒をみるということになり、引き続き感染研勤務を続けることになりました。

2009年4月から新しくインフルエンザウイルス研究センターが感染研の村山庁舎にできまして、新しい建物も建設されたところです。そこで27名のスタッフと一緒にインフルエンザの研究をスタートした直後に、今回のような新型ブタ由来インフルエンザ(A/H1N1)の流行が起こりました。「飛んで火に入る夏の虫」というか、ある意味ではもしこのセンターができていなかったら、対策がたいへん遅れていただろうと思っています。

それから日本においても、今年の2月に総理府で国の新型インフルエンザ対策がオーソライズされまして、昨年来さまざまな省庁や自治体で準備が進んでいましたが、もし1年前に新型インフルエンザの国内発生という事態が起こったと考えると、大変なパニックになっていたのではないかと想像されます。そういう意味で、グッドタイミングと言っているのかどうか分かりませんが、滑り込みで何とか対応できているというのが現状だろうと思っています。

今朝、WHOがあるジュネーブから成田空港に戻って来たところです。この講演をすることは以前に森川さん(栄研化学)から依頼されていまして、

講演の前半のスライドは作成していたのですが、今回問題になっているブタ由来新型インフルエンザのスライドが時間がなくてできていませんでした。飛行機の中で作成したのですが、途中でパソコンのバッテリーがなくなってしまって中途半端になっていますので、ご容赦いただきたいと思います。

皆さんもご承知のように、A型インフルエンザというのは典型的な人獣共通感染症(zoonosis)です。もともとは渡り鳥を中心とする水禽類が、A型インフルエンザの自然宿主と考えられています(スライド1)。インフルエンザウイルスの粒子の表面には2種類のスパイク(棘)を思わせる蛋白がたくさん突き出ています。それらは赤血球凝集素(ヘマグルチニン; HAもしくはHで表す)とノイラミニダーゼ



スライド1

(NAもしくはNで表す)と呼ばれています。現在までにわかっているのが、HAの亜型で16種類、NAの亜型で9種類です。理論的にはこの組み合わせで $16 \times 9 = 144$ 、即ち、144通りのウイルスが自然界に存在する可能性があるわけです。

もともとは鳥のウイルスですが、長い間にさまざまな宿主動物にA型インフルエンザウイルスが感染して、それぞれの宿主の中で固有のウイルスとして維持されています(スライド1)。

いちばん代表的なのが鳥のインフルエンザで、現在問題になっているH5N1型という強毒型の鳥のインフルエンザは、ニワトリの間だけではなく、さまざまな動物にも感染して、致死的な全身感染を起こしています。人にも感染して、世界中ですでに500人近い患者が出ている状況です。

それからブタのインフルエンザが昔から有名ですが、今回の新型インフルエンザ騒動の発端は、このブタのインフルエンザが人に入ってきたことにあります。それから馬のインフルエンザもあり、競馬の馬で特に問題になります。最近では犬にも感染しています。その他にアザラシやクジラという水生の哺乳類にも感染しているインフルエンザウイルスがいます。

さまざまな動物にまたがるエコロジーをもっているのがインフルエンザの特徴です。このため、人だけを対象にしてインフルエンザの対策を考えても片手落ちになります。われわれインフルエンザの研究者は絶対に食いつぶぐれしないという自信があります(笑)。

新しいサブタイプのA型インフルエンザウイルスが人の世界に入ってきて流行しますと、誰も免疫を持っていませんので、地球全体での大流行になります。そして短期間に膨大な健康被害が出ることが、まず一つの大きな問題です。大勢の人が寝込む、もしくは医療機関を訪れて医療態勢が破綻するという事態になりますと、必然的に社会機能、社会基盤への大きな影響が出てきます。こうしたことは、過去の新型インフルエンザの大流行(パンデミック)の際にも記録されています。

新型インフルエンザというのは、まさに地球レベルでの社会危機管理の問題であり、この危機管理の問題は最悪のシナリオを想定した準備をしておくというのが鉄則です。WHOを含めて、日本でもこの

ような最悪のシナリオを一応想定しているとしています。

日本の準備計画は、一応スペイン風邪程度を想定した対処法で準備しています。これが最悪のシナリオかどうかは異論が出ると思いますが。

現在、日本で患者が出ているマイルドなブタ由来新型インフルエンザ(H1N1)に対して、最悪のシナリオで準備された対策を、そのまま実行するというのは、やりすぎではないかという問題が起こっています。

新型インフルエンザというのは、普通の感染症対策を越える問題で、これは危機管理の問題です。それから、すべての部門の人たちの連携協力が不可欠です。保健問題だけでは済まないことなのです。

残念ながら、新型インフルエンザ対策には既存の対策モデルがありません。まったく新しい危機管理の分野であるということです。例えば首都直下型地震、火山の爆発、台風などの局所的で一回のみの自然災害とはまた違った新しい分野の危機管理の問題なのです。世界でも日本でも模索をしながら新型インフルエンザ対策を検討している最中に、今回のブタのH1N1型が出現してきたわけです。

I. 鳥インフルエンザとは

－ H5N1 高病原性鳥インフルエンザ－

最初に、H5N1の高病原性鳥インフルエンザについてお話をします。鳥のインフルエンザというのは、もともとのウイルスはすべて弱毒のウイルスです。H5やH7を含むHAの16の亜型すべてが弱毒のウイルスですが、ニワトリに感染しますと、呼吸器と消化管の上皮の表面だけに局所感染を起こします。通常、ニワトリは不顕性感染にとどまります(スライド2、左)。

これに対して、H5とH7の亜型の鳥のウイルスの中にはときどき、数年に1回ぐらいですが、強毒型のウイルスが出現してくることがあります。このメカニズムは弱毒型のウイルスに突然変異が起こって、HA遺伝子に、ある遺伝子の断片が挿入されて強毒型になるわけですが、H5とH7についてだけ、強毒型というのが知られています。ですから、現在ブタ由来インフルエンザ(H1N1)が流行していますが、H1N1型が強毒型になる可能性はまずはない

だろうということがコンセンサスとしてわかっているわけです。

強毒型になりますと、ニワトリに感染すると、血流中にウイルスが入って全身感染を起こします。通常は48時間以内（2日以内）にほぼ100%ニワトリを殺してしまいます。非常に伝播力も強くて、病害性の強いウイルスです。

これは、以前は日本で「家禽ペスト」と呼ばれていましたが、数年前から農水省では「高病原性鳥インフルエンザ」と名前を変えました。この名前では、インフルエンザの病原性が少し強いものだろうという誤解を招いてしまいます。私はこれは「家禽ペスト」などの区別できる名前をきちんと付けておく必要があったのではないかと思います（スライド2、右）。

ほとんどのインフルエンザウイルスは弱毒型のウイルスですが、強毒型と弱毒型ウイルスの違いを以下に説明します。インフルエンザウイルスでは、感染に重要な役割を果たすHAタンパクが、タンパク分解酵素（プロテアーゼ）で加水分解されて、二つに分かれて、はじめて感染性が発現します。このプロテアーゼで切れる場所（開裂部位）に、弱毒型ウイルスの場合はアルギニンという塩基性アミノ酸が一つだけ存在します（スライド3）。

このアルギニンを加水分解するプロテアーゼには、ヒトでは消化管に分泌されるトリプシン、われわれが見つけた肺の中にあるトリプターゼクララ、その他呼吸器にだけ存在するTMPRSS2プロテアーゼなどいくつかの限られたものがあります。

ヒトの場合は、弱毒型の季節性のインフルエンザウイルスの特定部位を開裂できるプロテアーゼは呼

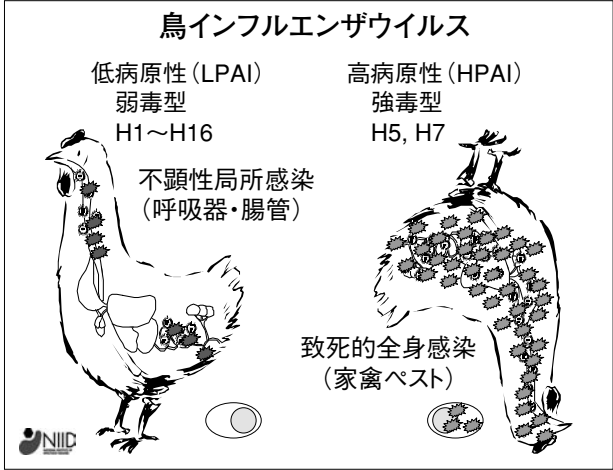
吸器だけにしかありませんので、ウイルスは呼吸器内だけに感染性をもって産生され、増えることができます。ニワトリの場合は、呼吸器と消化管で増えます。

一方、強毒型のウイルスというのは、突然変異によって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が挿入されています（スライド3の太字部分）。挿入は自然界で起こるわけですが、こうなりますと、アルギニンやリジンが並んだところを加水分解できる酵素（プロテアーゼ）はすべての細胞がもっています。すべての細胞に存在するゴルジ装置の中にあるプロテアーゼ、Furin といわれるようなどこにでもあるプロテアーゼが、スライド3で示した開裂部位（↓）を切ることができるのです。

したがって、強毒型のウイルスはすべての細胞で感染性のあるウイルスが産生されて、全身感染を起こしてくる。非常にシンプルなメカニズムで、局所感染にとどまるのか、全身感染に広がるのかが規定されています。現在のH5N1というのは、まさに典型的な強毒型の構造をもっているわけです。

自然界のA型インフルエンザウイルスは、H5も含めてすべて弱毒型なのですが、これがニワトリの中に入ってきて、ニワトリの間で流行が繰り返されると、強毒型に変化する場合があります。普通は半年から1年以内に、だいたい強毒型になってしまいます。

これは先ほど言いましたように、HAタンパクのタンパク分解酵素（プロテアーゼ）で切れる開裂部位に、連続したアルギニンとかりジンをコードする遺伝子断片が挿入されて、そうということが起こるわけです（スライド4）。強毒型のH5N1型は、2003



スライド 2

鳥インフルエンザウイルスの病原性とHAの開裂部位				
亜型	病原性	ウイルス株名	HA1	HA2
H5型	弱毒型		PQ-----KETR	GL---
	強毒型	A/ Chicken/ Scotland/ 59	PQ----- RK KR	GL---
		A/ tern/ South Africa/ 61	PQ RETEEQ K R	GL---
		A/ turkey/ Ireland/ 1378/ 85	PQ-- R K R K K R	GL---
		A/ Hong Kong/ 258/ 97	PQ R E RR R K K R	GL---
		A/ Hong Kong/ 156/ 97	PQ R E RR R K K R	GL---
		A/ Viet Nam/ 1194/ 2004	PQ R E RR R K K R	GL---
		A/ Turkey/12/2006	PQ G E RR R K K R	GL---
H7型	弱毒型		PEXP---KEXR	GL---
	強毒型	A/ fowl plague/ Rostock/ 34	PEPS- K K R K K R	GL---
		A/ turkey/ England/ 63	PETP-- K R R R	GL---
		A/ chicken/ Victoria/ 76	PEIP- K K R E K R	GL---
		A/ goose/ Leipzig/ 187-7/ 79	PEIP K K K K K K K R	GL---
		A/ chicken /Queensland/ 95	PEIP-- R K R K R	GL---
		A/ chicken/ Pakistan/ 447/4/95	PEIP- K R K K R R	GL---

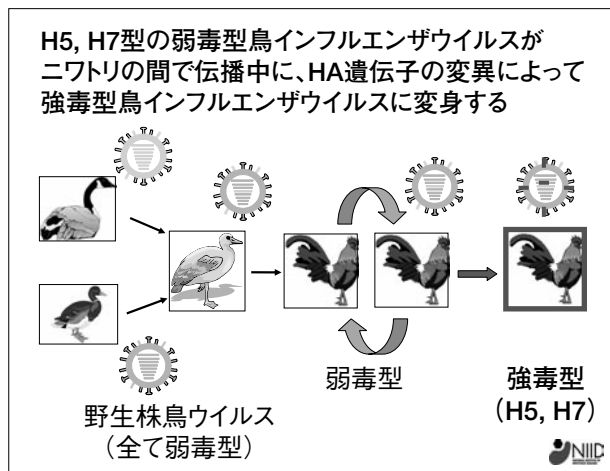
HAの開裂部位構造の違いが、全身感染（強毒型）か局所感染（弱毒型）かを決める。

スライド 3

年の後半から主に北半球で鳥の間で世界的な流行を起こしています。強毒型のウイルスに感染した家禽類はだいたいバタバタ死ぬわけですが、水鳥、特に渡りをするアヒルやカモは、このウイルスに感染してもどういうわけか100%は死なないのです。不顕性感染にとどまる場合があるのです。

そうすると、こういう鳥は体の中にウイルスを持ったまま、渡りによってウイルスを遠くに運んでしまう。糞の中に大量のウイルスが排泄されますので、水場を汚染して、その水を飲んだ別の鳥にも感染が広がる。そういうことが自然界で起こっていると考えられます。

強毒型の H5N1 患者が出始めた 2003 年の後半以



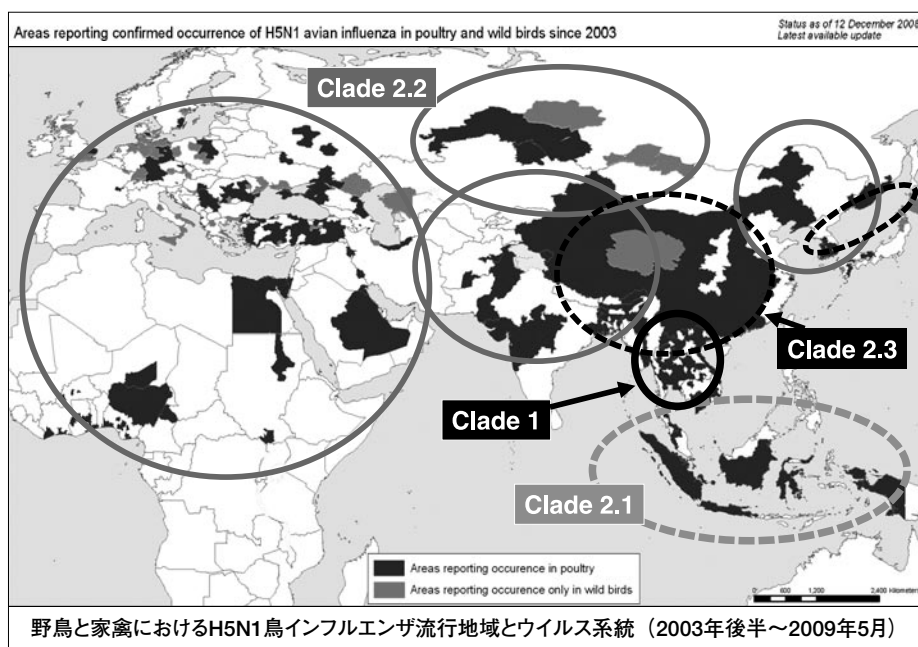
スライド 4

来、現在までにすでに5年半が経過しています。最初に鳥の感染が見つかったのはベトナムや韓国だったわけですが、スライド5の濃い網かけ(■)で書いてあるところが家禽(主にニワトリ)の汚染地域です。そして薄い網かけ(□)で書いてあるところが野鳥の汚染地域で、カモやハクチョウなどの感染が見つかったところですよ。スライド5のCladeとは分類学用語で、HA遺伝子の系統樹上の「小枝」を意味します。H5N1にもいろいろな系統があるので(後述)。

日本でも最初は山口県で鳥のH5N1感染が出ています。その後で、京都府、大分県、宮崎県、それに昨年の5月ごろに十和田湖と北海道のサロマ湖でも死んだハクチョウが見つっています。

もともとのH5N1型のウイルスは一つの共通の祖先に由来すると思いますが、現在は5年たって、遺伝的にさまざまな遺伝子の変異を積み重ねてきて、大きく10のCladeに分かれています。HA遺伝子の塩基配列に基づいた区別(分類)がされています。

Clade1というのは最初にインドシナ半島、ベトナム、タイで流行したウイルスで、これは今はそれほど大きな流行にはなっていません。Clade2.1というのはインドネシアを中心にして流行しているもので、これは今でもインドネシアで猖獗をきわめています。



スライド5

それから Clade2.2 というウイルスが、これは最初は中国の青海省、青海湖からスタートして、ずっとシベリアを西に回って、ヨーロッパからアフリカに広がっています。一方では、韓国から日本のほうにもやってきました。このウイルスは現在もこの地域の鳥の間で流行して、すでに定着してしまって、われわれが H1N1 型のブタのウイルスに目を奪われている間でも、エジプトでは流行が起こって、患者も発生している状況です。

それから Clade2.3 というのは、中国の安徽省を中心にした発生をしていて、これは昨年韓国および北海道でもハクチョウから見つかって、現在も流行が続いています（スライド 5）。

現在は三つないし四つの強毒型の H5N1 ウイルスが共存して、それぞれの地域に定着してしまっているという状況です。ですから、鳥の間から、このウイルスを完全に排除することはほぼ不可能になっています。このため、われわれは常に時限爆弾みたいに、いつ鳥の強毒型 H5N1 がヒト型のパンデミックのウイルスになるかもしれないということで、モニターをしながら心配をしている状況です。

鳥の強毒型 H5N1 ウイルスの流行地域に一致して、ヒトの H5N1 患者が発生しています。スライド 6 で濃い網かけ（■）の地域がヒト患者の発生地域です。先のスライド 5 と並べてみますと、明らかに

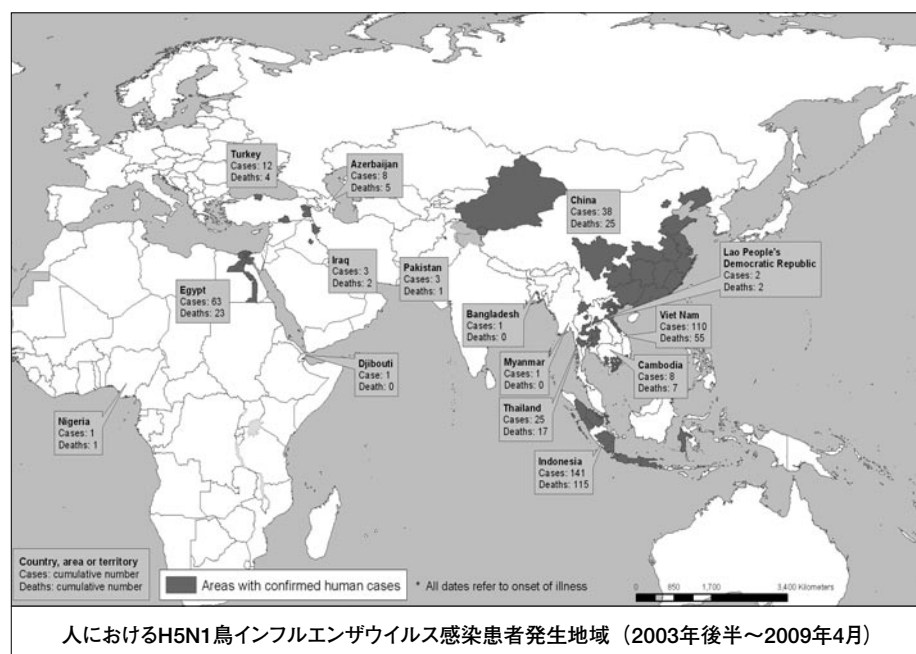
H5N1 ウイルスが鳥からヒトに感染していることがわかります。

スライド 7 は 2003 年の暮れから現在に至るまでのヒトの患者の発生をプロットしたものです。最初の 2 年間は先ほど言いましたように、ベトナムとかタイを中心にした Clade1 のウイルスだったわけです。そのあと、粗い水玉（☼）で書いてあるのがインドネシアです。それから白い部分（□）が中国、左下に向かう細い斜線（▨）がエジプトということで、さまざまな地域で流行が広がっています。それも北半球の冬のシーズンに一致して患者が発生していることがわかります。

スライド 7 で粗い水玉（☼）で書いてあるインドネシアでは、2 年前から正式には WHO に報告していませんので、実際の患者数や死者数はもっと多いかもしれません。いったん消えたかに思って、去年の 11 月ごろにこれで安心だろうと言った人もいたわけですが、また流行が広がっているのが現状です。

もう一つここで大事なことは、点線（-----）で書いてあるのが致死率（case fatality rate）です。強毒型 H5N1 はいったん発症しますと、60% 以上の方が亡くなるという致死率の高い、ヒトに対しても病原性の強いウイルスであることがわかります（スライド 7）。

2003 年以降、すでに 5 億羽以上のニワトリやア



スライド 6

ヒルが死んだり処分されたりしています。今の H5N1 型はわれわれが知っている強毒型の鳥のウイルスの中で、最悪のウイルスです。非常に広い宿主動物域をもって、強い病原性を示します。致死性の全身感染を起こすのです。

今まで知られていた鳥の強毒型のウイルスというのは、ニワトリ、七面鳥とかの家禽類が犠牲となっていたわけですが、現在の H5N1 ウイルスは、それだけではなくて水禽類、カモ、渡り鳥、ハクチョウ、ガチョウ、さらにはカラスやさまざまな野鳥にも感染して、これを殺しています。鳥の間も宿主域が広いのが特徴です。

さらに哺乳類、トラ、ヒョウ、ネコ、ネズミ、イヌ、フェレット、ウサギ、テン、ジャコウネコ、アライグマ、ブタと、非常に広い範囲の哺乳類にも感染をします。ブタではあまり致死的な感染は起こっていませんが、ほかの動物では起こっています。特に、ネコやネズミ、イヌなどはヒトと接触する機会が非常に多いものですから、こういうところからヒトへの感染源になるのではないかとということで心配されているわけです。

さらに鳥と動物の間で流行している場所で、ヒトの感染も起こっている。しかも、いったん感染して発症しますと、6 割以上の方が亡くなるという重症の病気です。この感染をどうやってコントロールす

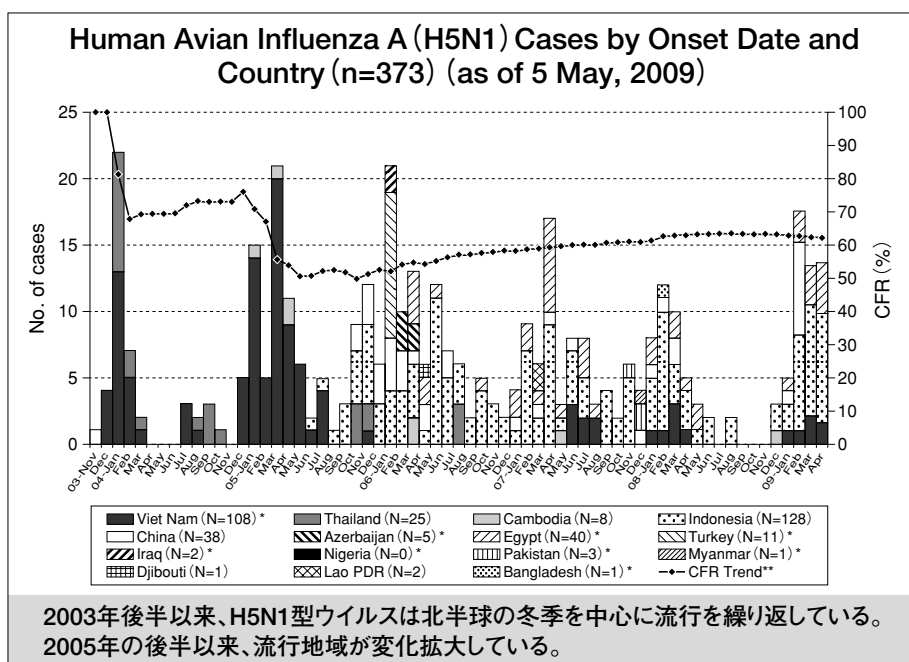
るか、発症した人をどうやってマネジメントするかということも一つの大きな問題です。もう一方で強毒型の鳥のウイルスから、ヒト・ヒト感染を起こす新型インフルエンザが出現するのではないかとということも、おおいに危惧されているわけです。

鳥から H5N1 インフルエンザ感染を受けた患者の年齢分布を見ますと、40 歳未満の小児・若年成人に大半の患者が集中していることが大きな特徴です(スライド 8)。季節性インフルエンザでは乳幼児と高齢者が死亡、重症化する傾向が多いわけですが、これとはまったくパターンが違ってきます。若い人に患者が多くて、しかも死亡する割合が高い。

若年層に死亡が多い理由はよくわかりませんが、おそらく何らかの免疫応答、生体防御応答が若い人では活発であるために、強く炎症が出てしまうのではないかとということも想定されています。炎症は生体防御機構の一つの現われでもあるのです。

H5N1 患者さんの臨床症状ですが、これまで説明したように、通常のインフルエンザとは別の重症の病気です。ウイルスはインフルエンザウイルスですが、ヒトにおける病気はインフルエンザではない。決してインフルエンザの病原性が強いものではない。これをはっきり認識しておく必要があります。

そして重症の肺炎から、血流中にウイルスが入って、動物と同じように全身感染を起こします。さら



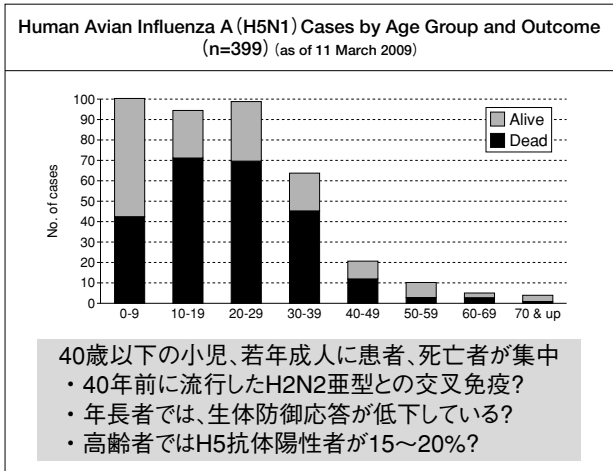
スライド 7

に、サイトカインストームというインターフェロンやその他のサイトカイン、ケモカインといわれるものの応答が過剰に起こってしまうために、自分自身を傷つけてしまうということが起こります。そして最終的に致死率が6割を超えてしまうのです。

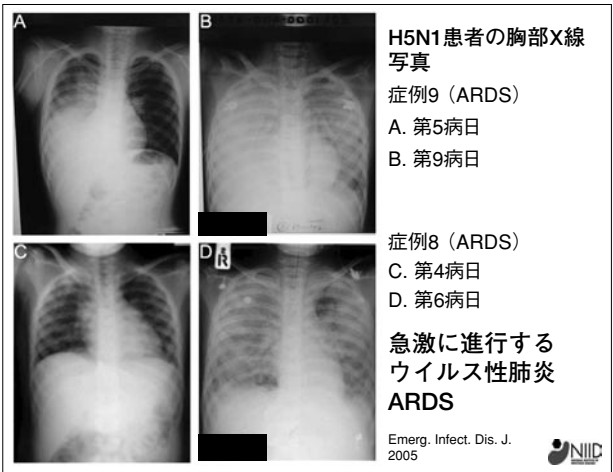
症状としては発熱が必発ですが、最終的にサイトカインストームの結果、多臓器不全という状態がもたらされます。呼吸器症状もさまざまですが、最終段階では急性呼吸促圧症候群（ARDS）という重症の肺炎になります。

それから消化管にも感染が起こりますので、下痢を起こしたり、さまざまな消化管症状も出てきます。全身感染を起こしていますので、脳炎、心筋炎、血小板減少による出血傾向、それに妊婦さんの場合には、胎盤から胎児にも感染が起こります（中国での症例）。

ウイルスは通常の季節性のインフルエンザの場合



スライド 8



スライド 9

は上気道、鼻とのどだけでほぼウイルスの感染が始まります。しかし、H5N1では肺の深いところや、糞便、尿、血液、こういうところからもウイルスが見つっています。

患者さんの周囲を血清調査していますが、ほとんどH5抗体が見つかっていない。ということは、不顕性感染はほとんどないのだろうということになります。いったん感染を受けると、ほとんど発症してしまう。しかも、いったん発症すると6割が死亡する。こういう病気だろうということが推定されています。

スライド9はタイのH5N1患者さんの写真です。Aでは第5病日にすでに、これだけ肺炎が進んでいます。

スライド9のCとDは別の患者さんで、Cは第4病日で、2日後のDでは肺炎は急速に進行し全体に及んでいます。急激に進行するウイルス性の肺炎、ARDSです。2次的な細菌性肺炎ではありません。ウイルス性肺炎ですから、抗生物質が効きません。

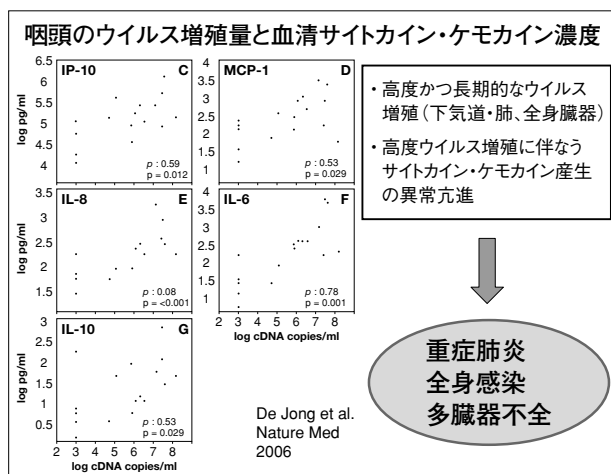
スライド10は昨年2月に亡くなった中国の患者さん（41歳男性）のデータです。呼吸器、消化管、神経系、泌尿器系、脾臓、リンパ節とありとあらゆるところでウイルスが分離されていますし、PCRでウイルスの遺伝子が見つっています。in situ hybridizationでプラス鎖のウイルスの遺伝子も見ついているし、ウイルスのNPタンパクも免疫組織で見ついています。要するに呼吸器だけでなく、多くの臓器にH5N1ウイルスが感染し、ウイルス遺伝子の複製、転写、翻訳が起きていることが明らかです。

H5N1感染患者症例	検体臓器	ウイルス分離	RT-PCR	+RNA	NP抗原
・41歳 男性 ・中国広西省 農村地帯 ・発症日 2008年2月12日 ・死亡日 2008年2月20日 (第8病日) ・病鳥との接触歴あり ・所見 発熱、重症肺炎、下痢、意識障害、多臓器不全 (中国CDC/NIC Shu Yuelong博士提供)	気管	(+)	(+)	(+)	(+)
	気管支	(+)	(+)	(+)	(+)
	肺	(+)	(+)	(+)	(+)
	肺動脈	(+)	(+)	(+)	(+)
	胃	—	(+)	(+)	—
	十二指腸	—	—	—	(+)
	回腸	(+)	—	(+)	(+)
	結腸	(+)	(+)	(+)	(+)
	直腸	(+)	(+)	(+)	(+)
	肝臓	—	(+)	(+)	—
	大脳灰白質	(+)	(+)	(+)	(+)
	大脳白質	(+)	(+)	(+)	(+)
	小脳	(+)	(+)	(+)	(+)
	延髄	(+)	(+)	(+)	(+)
	視床下部	(+)	—	—	(+)
呼吸器以外にも、ほとんどすべての臓器でウイルス感染が認められる。	腎臓皮質	—	—	(+)	—
	腎臓髓質	—	—	—	—
	尿管	(+)	(+)	(+)	(+)
	脾臓	—	(+)	(+)	(+)
	リンパ節	(+)	(+)	(+)	(+)

スライド 10

一方、ウイルスの感染によって起こる生体防御応答が過剰に起こります。すなわち、サイトカINSTームという状態ですが、これについてもほとんどの患者でこういう状況が起こっています。スライド11では、横軸にウイルスの増殖量、すなわちウイルス RNA のコピー数をとって、縦軸にそれぞれのサイトカイン・ケモカインの血中濃度をプロットしています。右肩上がりにウイルスが増えるについて、それに応じてサイトカイン・ケモカインのレスポンスが起こっています。

そして高度かつ長期的なウイルス増殖があり、特に通常のインフルエンザとは違って、肺の深いところ（下気道）でウイルスが増えています。さらに全身感染を起こす。このために、サイトカイン・ケモカインの産生が異常に起こって、重症肺炎、全身感染、多臓器不全というのが H5N1 の基本的な病態だろうと考えられています。



スライド 11

合併症 (サイトカINSTームによる多臓器不全)		
合併症	N (%)	発症後の出現病日 (range)
ARDS	13 (72.2)	9 (5-16)
呼吸不全	15 (83.3)	8 (5-16)
心不全	9 (50.0)	7 (2-11)
腎不全	4 (22.2)	14 (6-21)
DIC	3 (16.7)	9 (7-26)
中国における患者18名の報告、北京大学医学部付属病院、Gao講師 2008年10月		

スライド 12

スライド12は中国からの報告をまとめたものです。サイトカINSTームによって触発される多臓器不全として、先ほどいった重症肺炎だけではなく、心不全、腎不全、DIC (disseminated intravascular coagulation) などがかなりの患者さんで見られています。H5N1 高病原性鳥インフルエンザは非常に重症の病気です。

H5N1 患者の病態をまとめますと、まず重症肺炎、それから全身感染が起こってきます。これは通常のインフルエンザではあり得ないことです。それからサイトカINSTームという生体の宿主応答が異常に強く起こって、多臓器不全になってしまう。ヒトの過剰な生体防御機能の発現で、自殺行為をしてしまうわけです。そして高い致死率をもった重症の疾患は、小児・若年者を中心に起こっています (スライド13)。何回も繰り返しますが、これは「インフルエンザ」というわれわれの知っている病気とは違います。毎年流行する季節性インフルエンザというのは、ウイルス感染は上気道、鼻、のどにほぼ局限します。単独のインフルエンザ感染だけでは、肺炎を起こすことは、ほとんどありません。そして症状は発熱、全身倦怠感、筋肉痛、いわゆるインフルエンザ様症状の呼吸器症状で、致死率は通常は0.1%未満です。

季節性インフルエンザで死亡するリスクが高いのは、高齢者とかさまざまな基礎疾患をもった患者さん、もしくは妊婦といったハイリスクといわれる方々です。健康な若い人たちが重症化することは、通常のインフルエンザではほとんどないわけです。一方、H5N1 インフルエンザ患者の病態はスライド

H5N1型高病原性鳥インフルエンザウイルス 感染患者の病態

- 重症肺炎 ⇒ 全身感染
呼吸器感染 + ウイルスが血液中に入り (ウイルス血症)、血流を介して、呼吸器以外の臓器にも感染が広がる。
- サイトカインの“嵐” ⇒ 多臓器不全
ウイルス感染に対抗する宿主応答が異常に強く起こり、かえって多くの臓器を傷害してしまう。
- 高致死率の重症疾患
小児・若年成人を中心に、致死率は60%以上

「インフルエンザ」とは異なる新しい重症疾患

「季節性インフルエンザ」＝
ウイルス感染は上気道呼吸器上皮に局限。
症状は、発熱、全身倦怠感、筋肉痛、呼吸器症状 (ILI)。
致死率は0.1%以下。高齢者等のハイリスク群で重症化。



スライド 13

13にまとめたとおりですが、「インフルエンザ」ではないことがご理解いただけると思います。

鳥のH5N1の問題というのは、流行地域におけるヒト感染の診断、検査、治療をどうするかということですが、残念ながら、いまだ解決されていません。一方で、このウイルスが鳥から鳥、さらに偶発的に鳥からヒトに感染を繰り返していますと、遺伝子の再集合や突然変異が起こってきて、ヒト型のウイルス、即ち、ヒトからヒトに効率よく感染伝播が広がるようなウイルスに変化するのではないかとということが心配されています。

そういう意味で、われわれも今までウイルスを5年間モニターしていますが、たしかにヒト型にだんだん近づいている兆候があります。そうしますと、強い病原性を持った新型インフルエンザの大流行、別の表現をすると、「われわれがかつて経験したことのない最悪の事態」が起こるのではないかとということが心配されているわけです。

現在は鳥の間で強毒型のH5N1ウイルスが流行していますが、ここからヒトに偶発的に感染が起こっています。これまで5億羽ぐらいの鳥の間で流行していますので、おそらくここから何百万人という人がこのウイルスに暴露していると考えられます。しかし、発症している人はWHOに報告されただけでも500人程度です。報告された数は氷山の一角だとしても、実際の患者数はせいぜい数千人程度と思われます。現在のH5N1ウイルスのヒトへの感染効率率は、まだ非常に低いと考えられます。

しかし、これがいつまでも続きますと、突然変異の起こる割合は一定ですので、ウイルスの増殖の回

数に応じて、いつか必ずヒトからヒトに効率よく感染伝播できるような突然変異が全部そろってしまうことになります。そうすると、新型インフルエンザとしてヒトの世界で大流行を起こす危険があります(スライド14)。また、ヒトの季節性インフルエンザウイルスと交雑を起こして、一気にヒト型に変化する可能性もあります。

Ⅱ. 新型インフルエンザとは

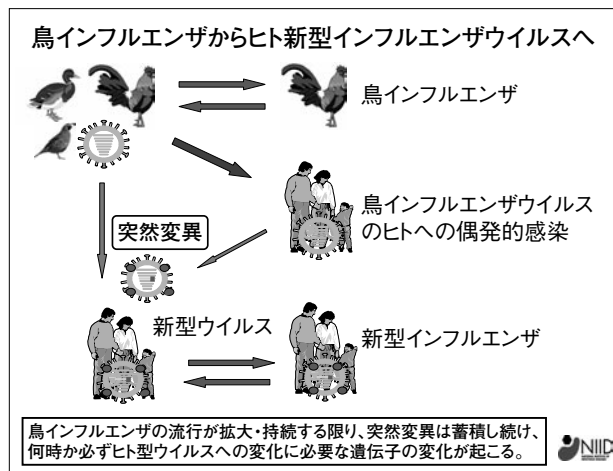
— 新型インフルエンザ大流行(パンデミック) —

次に新型インフルエンザやパンデミックとはどういうことなのかをお話しします。「パンデミック」とは世界的な大流行を指す言葉です。鳥インフルエンザ起源の新亜型ウイルスがヒト社会に侵入し、ヒト-ヒト間に伝播力を獲得して、世界的な大流行(パンデミック)を起こす、こうしたウイルスが「新型ウイルス」です。ヒトの世界でいま流行している季節性インフルエンザの亜型はH3N2とH1N1だけです。A型インフルエンザではその二つですから、それ以外はすべて新型になる可能性があるわけです。

ヒトはこの新型ウイルスに対してまったく免疫を持ちませんので、全世界を巻き込む大流行、すなわち、パンデミックになります。しかも、一人ひとりにとっても免疫の記憶、基礎免疫がありませんので、比較的重症になってしまいます。結果として、大きな健康被害、多数の患者の発生、少なからぬ数の重症患者や死亡者が出てくるわけです。また、2次的に社会活動・社会機能の停滞、破綻が生じます。これが典型的なパンデミックのシナリオです。

新型インフルエンザの大流行というのは膨大な健康被害を起こします。世界全体で同時に起こります。2003年のSARSが流行したときでも明らかなように、交通機関の発達した今日では、1週間以内にウイルスが世界中に広がってしまいます。1918年のスペイン風邪のときは大量輸送の飛行機はありませんでした。そのときは世界一周するのに船で運ばれていましたから、流行が世界中に及ぶには6か月から1年近くかかっていたわけです。それが今は大型ジェット機でウイルスが患者と共に、あっという間に世界中に拡散することが心配されるわけです。

インフルエンザのパンデミックでは、大勢の方



スライド 14

が倒れ込むために、社会活動・社会機能への影響が出ます。まず医療サービスですが、大勢の患者が医療機関を受診します。結果として、院内感染も広がりますし、医療スタッフも罹患する。医療サービスが維持できなくなることがいちばん心配されます。

それから大勢の患者さんの中には、社会機能の維持に不可欠な職種の方もいらっしゃるわけですから、こういう人たちが社会で担っている機能もだんだん停滞、破綻してくる可能性があります。

現代社会でいちばん心配されるのがライフラインです。エネルギー供給、食糧供給、こういうものに関与している職種の方が、同時に例えば3分の1が寝込んでしまった場合には、食糧の供給などもできなくなる可能性がある。これはたいへん大きな問題です。社会安全保障や治安問題も深刻です。警察、消防、軍隊などの関係者が寝込んだ場合には社会機能の維持ができなくなる可能性があります。

さらにもう一つは、2次的に経済的な大きな影響が出るだろうという点です。次の大型のパンデミックが起こった場合に、世界でどういうことが起こるか、さまざまなシナリオでシミュレーションがされていますが、1929年から1930年の世界大恐慌をはるかに上回る大きなダメージが来るだろう。現在の世界の経済停滞に輪をかけて、大変なことになるだろうと心配されています。これらの影響をスライド15にまとめておきます。

20世紀に合計3回のパンデミックを経験しています。最初のパンデミックは1918年のスペイン風邪で、当時の世界人口18億人のなかで、1億人ぐ

らいの方が亡くなったと推定されています。それからその40年後にアジア風邪が起きました。このウイルスはH2N2です。このときは世界で200万人から400万人ぐらいの方が亡くなっただろうと推定されています。

20世紀最後のパンデミックは1969年の香港風邪です。このときは比較的マイルドで、100万人から200万人程度の死亡数だろうと推定されています。ここで大事なことは、20世紀にパンデミックが3回起こっており、すべて鳥の弱毒型のウイルスに由来しています。今回はブタ由来の新型インフルエンザですが、ヒトにおける病気はインフルエンザという病気です。

これに対して、いま心配されているのはH5N1に由来する新型インフルエンザが起こった場合で、これは強毒型の鳥のウイルスに由来した流行で、病気としてはインフルエンザではなくて、先ほど説明したような非常に重症の病気です（スライド16）。これが大流行を起こしたときには大変なことになるだろうというのが最悪のシナリオです。これに対して、WHOを中心に世界中が準備をしておくということが、数年前から行われているわけです。

鳥のウイルスは鳥の間で伝播していますが、これがヒトに感染するためには、いわゆる「種の壁」という壁を乗り越えないと、ヒトにはかかりません（スライド17）。ですから、めったにヒトにはかからない。ヒトに対する感染効率は非常に低いわけです。

では、どのような条件がそろえば、その種の壁を乗り越えてヒト型になるのか。これが一つ大きな問

新型インフルエンザ大流行

・膨大な健康被害（健康問題）

患者数と死亡者の増加
世界全体で同時に起こる

・社会活動・社会機能への影響

医療サービス
社会機能の維持に不可欠な職種
生活必需ライン（エネルギー、食糧供給）
社会安全保障
経済的影響（世界大恐慌）

危機対応と危機管理（健康問題のみでは収まらない）

外部からの支援は期待できない（自然災害と異なる）
国全体および国際的な対応・協力が必要



スライド 15

新型インフルエンザ

・弱毒型鳥インフルエンザウイルスに由来

過去の新型インフルエンザ

1918 スペイン風邪インフルエンザ（H1N1）
1957 アジア風邪インフルエンザ（H2N2）
1968 香港風邪インフルエンザ（H3N2）
2009 ブタH1N1（H1N1）

病気：呼吸器に局限したインフルエンザ

・強毒型鳥インフルエンザウイルスに由来（?）

過去には例は無いが、可能性が危惧されている。

1997 香港でのH5N1型
2003 香港でのH5N1型
オランダでのH7N7型

2003-09 アジア、ヨーロッパ、アフリカのH5N1型
病気：全身感染、重症肺炎、脳炎、多臓器不全



スライド 16

題点です。これの分子基盤をわれわれはずっと調べているわけです。

鳥の間で流行しているウイルスがニワトリのなかに入って、そこからヒトに偶発的に感染しているというのが、今の状況です。これに対して、これまでの新型インフルエンザのうちで、20世紀に起こったアジア風邪と香港風邪は、おそらくブタのなかで鳥のウイルスとヒトのウイルスが同時に感染して、遺伝子の交雑が起こって新型ウイルスができたんだろうと推定されています。確たる証拠はありませんが、状況証拠からブタを介してだろうと考えられています（スライド18）。

これに対して、1918年のスペイン風邪のウイルスについては、これはたぶんブタを介さないで、鳥のウイルスに突然変異がどんどん蓄積していった、ヒト型になってしまったのだろうと考えられています（スライド18）。現在のH5N1がどちらのルートでヒトの新型になるかわかりませんが、両方の可能性はあるわけです。

次の新型インフルエンザはどれか。鳥の16亜型のうちの、今のところはH1、H3以外は全部新型の可能性あります。そのなかで可能性が高い順番からいうと、H5、H9、H7、H6、H2というのがリスクが高いだろうと考えられています。

一方で、ブタインフルエンザH1N1やウマのインフルエンザ、これはH3とかH7がありますが、それが新型になる可能性は低いと考えられていたわけです。ところが、これが裏切って、今はこのブタのH1N1がヒトの世界に入ってきました。これについては後半でお話します。

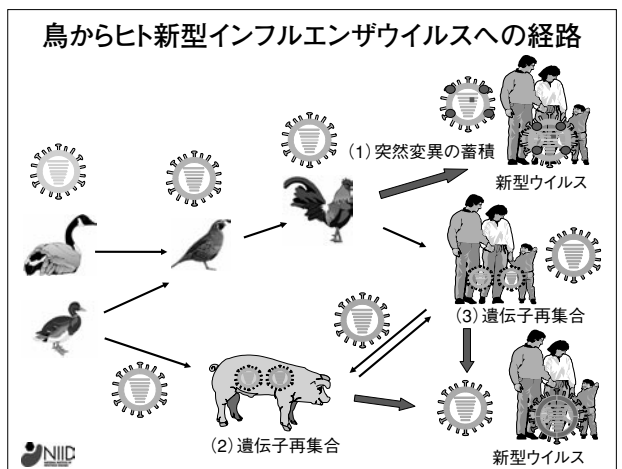
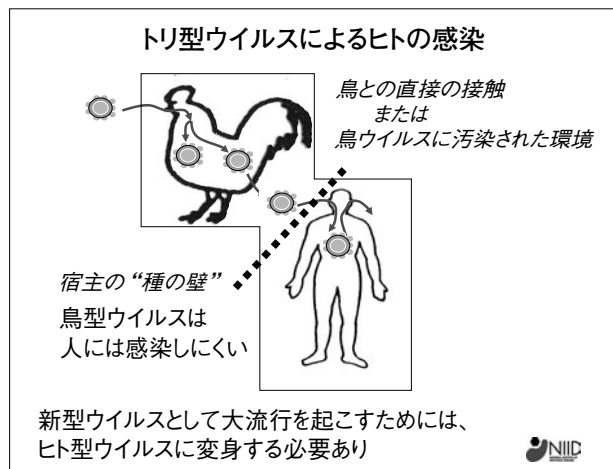
しかし、どの亜型が新型インフルエンザになるのか、いつそれが起こるのかというのは、残念ながら予想することはできません。

一方で、強毒型のH5N1の鳥のインフルエンザが変異した新型インフルエンザの出現が危惧されていて、この可能性の導火線が徐々に短くなっているということですが、これについてはこれから説明します。

まずH5N1の強毒型のインフルエンザウイルスは、ヒトの新型インフルエンザウイルスになるのかどうかという疑問があります。その答えは、今の鳥のウイルスがそのまま（鳥型のまま）ヒトの間で大流行を起こす可能性はありません—ということですが、ここに突然変異ないし何らかの遺伝子の変異が生じて、ヒト型のウイルスに変化することが必要です。どういう変化が起こればヒト型になるのかということが、大きな問題なわけです。

鳥のウイルスがヒト型になるためには、すなわち種の壁を越えるためには、必要な変化がいくつかあるわけですが、今のところはっきりわかっているのは二つのファクターです（スライド19）。

一つはレセプターの認識の特異性が、鳥型のレセプターを認識するものから、ヒト型のレセプター、即ち、末端シアル酸と、その手前のガラクトースの間が $\alpha(2-6)$ 結合をしたのがヒトの細胞のレセプターで、 $\alpha(2-3)$ 結合をしているのが鳥の細胞のレセプターですが、鳥のウイルスがヒトタイプのレセプターにくっつきやすいように変化が起これば、ヒト型になる一つのステップだろうと考えられています（スライド19）。



もう一つは、鳥の体温と人の体温の違いです。鳥の体温は42度ぐらいで比較的高いのです。ですから、鳥のウイルスは高温でよく増えるようになっています。ウイルスの遺伝子を増やすためには、ウイルス自身のRNAポリメラーゼが働くわけですが、鳥のウイルスのRNAポリメラーゼの至適温度、酵素活性の至適温度は高いところ(40～42度ぐらい)にあります。これに対してヒト型のウイルスは、ヒトの上気道、鼻の粘膜の温度は比較的低い温度ですから、34～36度ぐらいにあります。そうすると、この温度の壁を越えるためには、ポリメラーゼに何かしらの突然変異が起こらなければいけない。これが起こればヒト型でよく増えるようになるだろうということです(スライド19)。

レセプターについてですが、 $\alpha(2-3)$ を認識する鳥型か、 $\alpha(2-6)$ を認識するヒト型かについて、レセプターに結合する場所のアミノ酸の配列を比べま

鳥H5N1型ウイルスが、強毒性を保持したまま ヒトの新型インフルエンザウイルスに変身する可能性

1. 鳥型からヒト型への種の壁を越えるのに必要な変化
 - a. レセプター認識特異性; $\alpha(2-3) \Rightarrow \alpha(2-6)$
 - b. RNAポリメラーゼ;
 - ・宿主細胞の補助因子との相性
 - ・至適温度(体温の違い); $42^{\circ}\text{C} \Rightarrow 36^{\circ}\text{C}$
2. H5N1型ウイルスが持つ強毒性を保持
 - a. 全身感染
 - ・ウイルスレセプターの全身分布
 - ・HA開裂部位の構造 vs. プロテアーゼの分布
 - b. サイトカイン異常反応の誘導
 - ・NS1 インターフェロン抵抗性、アポトーシス
 - ・PB2 サイトカイン応答の異常亢進
 - ・PB1-F2 組織障害、2次性細菌感染の誘発



スライド 19

HA蛋白レセプター結合部位におけるトリ型からヒト型への変化

	Clade	Receptor binding site				Receptor specificity
		192	226	227	228	
トリ型ウイルス		Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
ヒト型ウイルス		Arg	Glu	Ser/Gly	Gly	$\alpha(2-6)$
A/goose/Guangdong/1/96 (H5N1)	3	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/Hong Kong/156/97 (H5N1)	3	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/chicken/Vietnam/1/2004 (H5N1)	1	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/Vietnam/1193/2004 (H5N1)	1	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/Thailand/16/2004 (H5N1)	1	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/duck/Cambodia/JP52A/2005 (H5N1)	1	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/Vietnam/JPHN20408/2005 (H5N1)	2-2	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$
A/goose/Shantou/2086/2006 (H5N1)	2-2	Arg	Leu	Gly	Ser	$\alpha(2-6)$
A/Turkey/15/2006 (H5N1)	2-2	Arg	Leu	Gly	Ser	$\alpha(2-6)$
A/Egypt/2947/NAMRU2/2006 (H5N1)	2-2	Arg	Leu	Gly	Ser	$\alpha(2-6)$
A/Indonesia/13/2006 (H5N1)	2-1	Gln	Leu	Ser	Ser	$\alpha(2-3)$

ヒト型レセプターに結合する変異ウイルスが出現してきている。

スライド 20

すと、明らかに違っています(スライド20、上段)。なお、スライド20で動物名が書いてあるのは該当する動物由来のウイルスで、国名や都市名が書かれているのはヒト由来のウイルスです。H5N1型のさまざまなCladeのウイルスの中で、最初に分離されたものは全部、鳥型の性質をそっくりそのまま持っていたわけですが、2006年ごろから、これがヒト型のレセプターにもくつつくようになる。もしくは、ヒト型のレセプターのほうにより親和性をもった、一歩ヒト型に近づいたウイルスがあちこちで見つかってきています(スライド20)。非常に心配される状況です。

もう一つは、RNAポリメラーゼの至適温度が、42度なのか36度なのかという違いがあります(スライド21)。PB2というRNAポリメラーゼの遺伝子の中の一つの遺伝子があります。こうした変異はこれの1カ所の変異、即ち、627番目か、もしくは701番目の変異で、アミノ酸が1個変わることによって、低温でも増えるようなウイルスに変化します。こうした変異はトルコやインドネシアで分離されているウイルスにも、見つかってきています(スライド21, 22)。先ほど言ったレセプターの特異性も変わっていますが、RNAポリメラーゼの温度特異性もヒト型に近づいています(スライド22)。627と701番目のダブルの突然変異を起こしているウイルスも見つかっています。しかし、それでもヒト型になっていないということは、それがいくつあるかわかりませんが、まだわれわれが知らないいくつかのファクターがあるはずです。ボタンがいくつ残っているのかわかりませんが、そんなに大きな数では

鳥型からヒト型ウイルスへの変化の可能性(2)

- b) ウイルスRNAポリメラーゼ;
 - 宿主細胞の補助因子との適合性(相性)
 - 鳥型ウイルス vs. ヒト型ウイルス
 - 鳥細胞の補助因子 vs. ヒト細胞の補助因子
 - 鳥の体温(42°C) vs. ヒトの体温(36°C)
 - これは、PB2遺伝子の1ヶ所の変異で変化する。
E627K または D701N
- ・トルコなどのClade2.2やインドネシア分離株のBP2にはE627Kの変化が起こっており、哺乳類でもRNA複製効率がよくなっている。
- ・D701Nでも同様の変化が起こり、この様なウイルスも出現している。



スライド 21

ありません。せいぜい10個かそこらです。

H5N1がヒト型の新型インフルエンザになる危険性はだんだん増加しています。その理由としては、アジアでは鳥ウイルスの制圧に失敗して、すでに定着してしまったために、どんどん広がっているということです。それから先ほど言いましたように、危険な突然変異が蓄積してきています。

20世紀には3回大きなパンデミックがありましたが、その125年ぐらい前までは、血清の抗体の保有状況を見て、どういうウイルスが流行っていたんだろうかということが推察できます(スライド23)。今のところH2、H3、H1と、この三つだけがヒト型で流行していることから、この三つの抗原循環説、これ以外のH5を含むウイルスはヒトの間では流行しないのではないかという考えもありますが、おそらくこれは根拠がないでしょう。H5はたしかにヒトにもかかっていますし…。

「新型インフルエンザの大流行はあるのか」という疑問ですが、答えは「あります」です。では、「いつ起こるのか、どの亜型なのか、どの程度の病原性か」については、残念ながら、予測不可能です。しかし、いつか必ず起こるはずです。

そして今、問題になっているブタ由来のH1N1は、まさにこれだったわけです。現時点で、H1N1は途中で割り込みましたけれども、H5亜型の可能性は依然、高いことがわかります。

H5N1パンデミックがどのようにして起こるかというのは、まさにスロットマシンみたいなものです。突然変異がいくつそろってヒト型になるかという問題と絡んできます。おそらくは最大で17か18

個ですから、17、18けたのスロットマシンを何回もレバーをどんどん押し続けることになります。流行が広がれば、いつかそろってしまふ。突然変異が全部そろってパンデミックが起こるのは、あしたかもしれない。そういう状況です。

次に今の鳥のウイルスがヒト型に徐々に近づいていることが心配されるという話をしましたが、では、そのときに今の強い病原性を引き継いでいるのかどうか、考えてみたいと思います。

強い病原性を規定するファクターは全部わかっているわけではありませんが、一つには全身感染を起こす性質は、HAタンパクの開裂部位が、リジンとかアルギニンがいっぱい並んでいる構造と関係しています(スライド3)。こうした開裂部位を持つウイルスが全身感染を起こす性質をもっています。

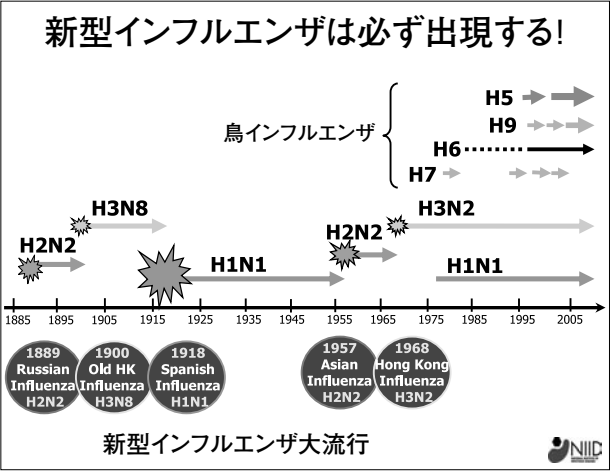
それからウイルスのレセプターの問題があります。ウイルスはレセプターにくっつかないと感染が始まりません。ヒト型のウイルスに対するレセプターというのは全身に存在しますので、こういうレセプターの分布によって強い病原性が維持されると思われ(スライド24、25)。

それからもう一つは、H5N1患者ではサイトカインストームを起こしてくるわけですが、サイトカインストームを起こす遺伝子の部位も徐々に明らかになってきました。こういうことで、今のH5N1型鳥のウイルスがヒト型になったときに、こういう性質がそのまま引き継がれるのかどうかということを考えてみますと、まずHAタンパクの開裂部位の構造が問題になります。開裂部位はリジンやアルギニンがいっぱい並んだ典型的な全身感染の構造をもって

PB2蛋白の627または701番目のアミノ酸変化がトリ型ウイルスからヒト型への変化と関連する			
PB2	トリ型ウイルス	E	D
		627	701
ヒト型ウイルス			
		K	N
Spanish flu virus (H1N1)		K	N
A/Singapore/2/57 (H2N2)		K	N
A/Aichi/2/68 (H3N2)		K	N
A/goose/Guangdong/1/96 (H5N1)	E		
A/Hong Kong/156/97 (H5N1)	K		
A/chicken/Vietnam/1/2004 (H5N1)	E		
A/Vietnam/1193/2004 (H5N1)	E		
A/Thailand/16/2004 (H5N1)	E		
A/duck/Cambodia/JP52A/05	E		
A/Vietnam/JPHN20408/2005 (H5N1)	E		
A/turkey/Turkey/12005/2005 (H5N1)	E		
A/chicken/Indonesia/25/2006 (H5N1)	E		
A/Turkey/15/2006 (H5N1)	K		
A/Indonesia/13/2006 (H5N1)	K		

ヒトの体温(35~37℃)で増殖しやすく変化したウイルスも出現している

スライド 22



スライド 23

いますが、これはH5という抗原性を規定するエプトープとは同じHAタンパク上にあります(スライド25、下図)。ですから、H5である限りは、これがそのまま一緒にくっついていくわけです。この二つがsegregate(分離)する可能性はまずありません。

レセプター結合部位も同じタンパクの上に乗っています(スライド25、下図)が、これはアミノ酸1個で変わります。ですから、比較的簡単に種の壁を越えられるのです。越えたときに、H5である限りは、全身感染を起こす性質はそのまま引き継がれるだろうということが強く予想されるわけです。

それからサイトカインストームを起こすメカニズムですが、NS1というタンパクのなかに、インターフェロンとかTNF α と拮抗する作用があります。また、PB2という、先ほど述べた627番目の塩基で、低温で増えやすくなるという変異がありますが(ス

ライド21、22)、こうした変異ウイルスは低温で増えやすくなるためだと思われていますが、マウスやブタといった哺乳類でも病原性が高まっています。それからPB1-F2というタンパクについても、組織障害や2次性細菌感染を誘導しやすい性質がここにあることがわかっています。

サイトカインストームを起こすと考えられている、レスポンシブルだと考えられている場所について、少し解説してみます。ヒトのこれまでの新型インフルエンザウイルスは、すべて弱毒型です。サイトカインストームを起こさない性質だったわけです。これに対して、今の鳥ウイルスH5N1型はすべてサイトカインストームを起こす性質です。このうち、ヒトのウイルスはスライド26では太字で書いてありますが、ヒトから分離されたウイルスは、まさに全部がNS1蛋白の92がE、149がVという性質を引きずっている可能性があります。

ここが大事なことですが、スライド27で波線で書いてあるところが鳥型からヒト型に変化するために必要な遺伝子の場所、determinant(決定因子)です。それから下線で書いてあるところが、強い病原性を規定する場所です。そうしますと、ヒト型になるための場所と、強い病原性を規定する場所は違うところにあります。

ですから、この中でヒト型になるところが変化してヒト型になった場合にも、ほかのところは、強い病原性を規定するところはそのまま残る可能性があります。同時に、弱毒化する可能性はない、その可能性は非常に低いことがわかります。

故に、ヒトに対する強い病原性は弱毒化するのか

鳥H5N1型ウイルスが、強毒性を保持したままヒトの新型インフルエンザウイルスに変身する可能性

1. 鳥型からヒト型への種の壁を越えるのに必要な変化
 - a. レセプター認識特異性; $\alpha(2-3) \Rightarrow \alpha(2-6)$
 - b. RNAポリメラーゼ;
 - ・宿主細胞の補助因子との相性
 - ・至適温度(体温の違い); $42^{\circ}\text{C} \Rightarrow 36^{\circ}\text{C}$
2. H5N1型ウイルスが持つ強毒性を保持
 - a. 全身感染
 - ・ウイルスレセプターの全身分布
 - ・HA開裂部位の構造 vs. プロテアーゼの分布
 - b. サイトカイン異常反応の誘導
 - ・NS1 インターフェロン抵抗性、アポトーシス
 - ・PB2 サイトカイン応答の異常亢進
 - ・PB1-F2 組織障害、2次性細菌感染誘導

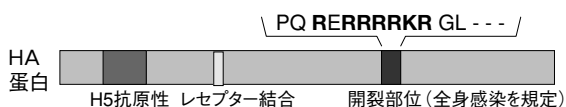


スライド 24

H5亜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性を保持する可能性が高い

1) HA開裂部位の構造 vs. 宿主のプロテアーゼ

- ・現在のH5N1型鳥ウイルスのHA蛋白は典型的な強毒型ウイルスの構造をもつ。
- ・開裂部位は、新型ウイルスとしてのH5亜型抗原性を担うHA蛋白上に共存する。従って、H5型の新型ウイルスは、全身感染を起こす特性を同時に持つと予想される。



スライド 25

NS1蛋白のアミノ酸置換がインターフェロン抵抗性、細胞死、サイトカインストームに関連

NS1	F A	
	92	149 PDZ
	E or D IFN-抵抗性	V ESV/EPEV アポトーシス
Spanish flu virus (H1N1)	F	A
A/Singapore/2/57 (H2N2)	F	A
A/Aichi/2/68 (H3N2)	F	A
A/Hiroshima/22/2005 (H3N2)	F	A
A/goose/Guangdong/1/96 (H5N1)	E	V
A/goose/Guangdong/2/96 (H5N1)	E	A
A/Hong Kong/156/97 (H5N1)	E	V
A/chicken/Vietnam/1/2004 (H5N1)	E	V
A/Vietnam/1193/2004 (H5N1)	E	V
A/Thailand/16/2004 (H5N1)	E	V
A/duck/Cambodia/JP52A/05	E	V
A/turkey/Turkey/12005/2005 (H5N1)	E	V
A/Vietnam/JPHN20408/2005 (H5N1)	E	V
A/chicken/Indonesia/25/2006 (H5N1)	E	V
A/Turkey/15/2006 (H5N1)	E	V
A/Indonesia/13/2006 (H5N1)	E	V



スライド 26

ということに対する答えとしては、別の部位にそれぞれの determinant があるために、鳥型ウイルスからヒト型への変化に伴って自動的に弱毒化することはないだろうというのが結論です（スライド 28）。

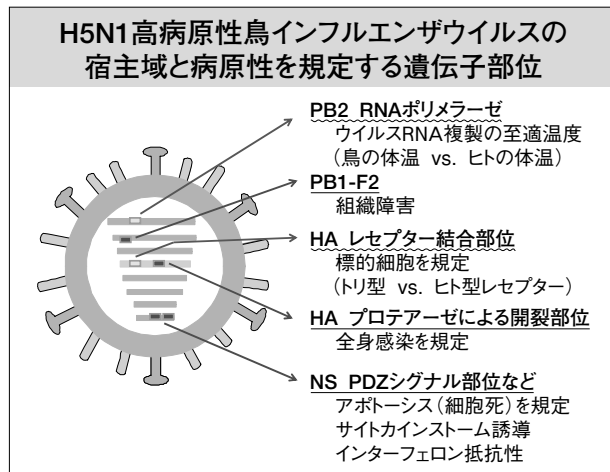
現在、鳥の間で流行しているウイルスをスライド 29 にまとめてみました。この中でいちばん可能性が高いのは H5N1 です。H9N2 というのは弱毒型のウイルスですが、これも鳥の間でかなり流行していて、さらにブタの中でも流行しています。ヒトに感染した可能性もあります。

この H9N2 はレセプター結合部位は完全にヒト型に変化しています。ですから、これによる新型インフルエンザの可能性もあるわけですが、この場合はウイルスが弱毒型ですので、ヒトにおける健康被害

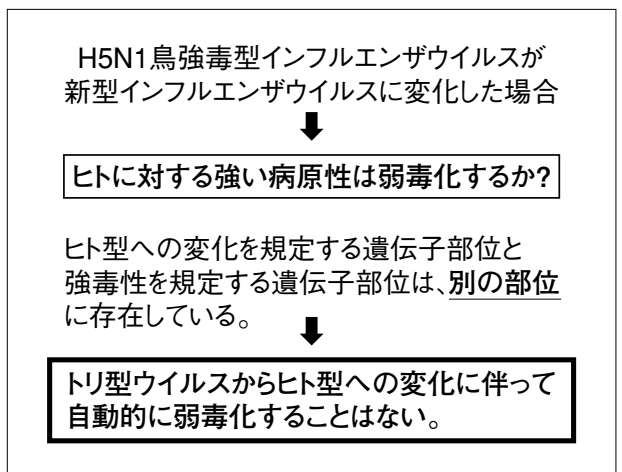
などは過去の香港型やアジア型程度だろうと推定されています。

これに対して、H5N1 の場合は、ヒト型になった場合の健康被害や社会的影響は、かなり大きなものがあるだろうということで、リスクとしてはこれがいちばん可能性が高いので、準備をして、最悪のシナリオとして考えておく必要があると思います。

それからもう一つ、ここで H2N2 というのがありますが（スライド 29）、H2N2 は 1957 年から 1968 年まで、ヒトの間で流行したアジア型のインフルエンザの病原ウイルスです。これはほとんどの研究室のデープフリーザーの中で保存されています。H2N2 ウイルスが消えてから 40 年以上たっていますので、40 歳以下の研究者はこれに対する免疫は



スライド 27



スライド 28

新型インフルエンザのリスク比較					
	H5N1	H9N2	H7N (2,3,7)	H6N1	H2N2
鳥での流行規模	+++	++	+	++	—
ブタでの流行	—	+	—	—	—
人の感染例	++	+	+	—	—
人での病原性	+++	+	+~++	+	+
レセプター特異性	鳥型 (ヒト型も出現)	ヒト型	鳥型	鳥型	ヒト型
増殖至適温度	鳥型 (ヒト型も出現)	鳥型	鳥型	鳥型	ヒト型
新型出現の可能性	++	++	+	+	?
健康被害の程度	+++	+	++	+	+
社会的影響	+++	++	++	++	+
コメント	ヒトにも強毒型 全身感染 多臓器不全 一旦出現したら 健康被害甚大	弱毒型 ILI	強毒型 ILI 肺炎	弱毒型 ILI	弱毒型 アジア型 ウイルスの 漏出事故 ＜40歳免疫なし 製造株あり
ワクチン準備	プレバンデミック ワクチンの備蓄	候補株 あり	候補株 あり	なし	

スライド 29

まったく持っていません。ですから、このウイルスはBSL 2（バイオセーフティレベル2）で扱いますが、これを使って実験などしたときに、実験者が感染を受けて、それがフォーカスになってパンデミックになる可能性があり得ます。40歳以下を巻き込んだパンデミックになる可能性がある。これは1977年のH1N1ソ連型の再出現のとき、22歳以下に大きな流行があったのと同じことが起こる可能性があります。

Ⅲ. 新型フルエンザ大流行の被害想定

これから新型インフルエンザが流行したときに想定される被害についてお話しします。1918年のスペイン風邪のときは、20代、30代の若い人に死亡が多かったという特徴があります。同じ傾向は1957年のアジア風邪でも認められています。スペイン風邪のときは、世界の人口18億人だったときに1億人近くの方が亡くなって、life expectancy、即ち、あと何年生きられるかという生命表の数字が1918年にストンと落ちているわけです。もしスペイン風邪がなかったら、ずっと寿命が延びていただろうと思います。

スペイン風邪のときに20代、30代のいちばん働き盛りの人が大勢亡くなったために、第一次世界大戦が終わったあとの不況から回復できなかったとか、さまざまな影響があったといわれています。

スライド30は毎年のインフルエンザ（季節性インフルエンザ）による患者発生数や死亡数に関する統計です。日本国内で5000の医療機関からの報告

では、毎年の患者報告数は100万人のオーダーです。この数字は日本全体の患者の5分の1か10分の1ぐらいをピックアップしているだろうと考えられます。

そうすると、超過死亡、すなわち、インフルエンザが流行しなかったときに比べて、どのくらいの方が余計に亡くなっているかということを調べてみますと、だいたい1万人、多い年ですと、3万人ぐらいの死亡者があると報告されています。

ということは、インフルエンザが原因となって、毎年、数千人から3万人程度の死亡者が出ているという計算になります。主にハイリスクの方、高齢者、さまざまな基礎疾患を持った人、妊婦さん、こういった人が死亡している。季節性のインフルエンザでも、これだけの大きなインパクトがあります。

これに対して新型インフルエンザの被害を想定してみましょう。20世紀最悪のスペイン風邪のときは、地球人口が18億人で、現在は3倍以上増えています。67億人です（スライド31）。地球の面積は同じですから、それだけ人の間の距離が近づいていることになります。飛沫感染で広がるインフルエンザにとっては、非常に都合がいいわけです。

そして当時の交通手段は鉄道、船だったのですが、今は大型ジェット機です。スペイン風邪が世界一周をするのに1年近くかかっていましたが、SARSのときの予測からすると、1週間以内に新型インフルエンザは世界中にばらまかれるでしょう。

スペイン風邪のときは弱毒型のウイルスだったわけですが、それでも4000万人から1億人の方が亡くなっていると推定されています。現在、同じ程度

季節性インフルエンザ			
国内インフルエンザ ー全国5000医療機関より報告ー			
	報告数	推計数	超過死亡
2002-03	118万人	1485万人	11,000人
2003-04	77万人	923万人	2,400人
2004-05	150万人	1770万人	15,100人
2005-06	96万人	1116万人	6,800人
*08/09	120万人		
現在も1週間で1ー2万人の報告はある			
推計：10ー20万人の患者発生がある			
毎年、数千〜3万人の死亡者（ハイリスク群）			

スライド 30

新型インフルエンザ大流行		
年	1918/19	2008
地球人口	18	67(億人)
交通手段	鉄道 蒸気船	大型ジェット機 自動車
新型ウイルス世界伝播	7 - 11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	16 - 30(億人)
発症者	3 - 8	9 - 25(億人)
入院患者	?	5.2〜(百万人)
死亡(弱毒型ウイルス)	40 -100	7.4 -147(百万人)
(強毒型ウイルス)		180 - 250(百万人)
# ワクチン、抗ウイルス剤等の準備が無い場合の最悪のシナリオ		



スライド 31

の病原性のウイルス、スペイン風邪と同じ程度の健康被害が出た場合には、死亡数はおよそ700万人から1億5000万人という数字が出ています（スライド31）。しかも、これがH5N1のように強毒型で致死率が高い場合には、これは国連と世界銀行の推定ですが、1億8000万人から2億5000万人の方が死亡する（スライド31）。このうちの90%は途上国だろうと心配されています。これは抗インフルエンザ薬やワクチンがない場合の話です。では、果たして現在のパンデミック時にこれらが十分に準備されていて使用できるかどうか、非常に心配されるわけです。

アメリカのパンデミック計画では、「カテゴリー（Category）」に分けています（スライド32）。ハリケーンのとときの被害の大きさと同じような言葉を使うと、アメリカの国民にとって比較的わかりやすいだろうということで、こういうことになっています。

アジア型、香港型のときは、致死率は0.1～0.5%ぐらい、スペイン風邪のときがだいたい2%、H5N1型によるウルトラ級のパンデミックが起こったときは、致死率2%以上の青天井です（Category 6；スライド32）。最大、十数パーセントが死亡するのではないかと心配されています。

新型インフルエンザはすべての国民にとって避けられない危機であって、安全地帯はありません。事前準備が絶対に必要です。健康被害の最小化と、社会機能の維持に有効と考えられるすべての方法を動員する必要があります。

そして留意しなければならないことは、行政にすべてができるわけではないということです。これも

最初から、開き直りというわけではないですが、認識しておく必要があります。国民一人ひとりの準備と対応が必要である。そしてある程度の犠牲、被害を覚悟しておかないといけないということです。

IV. 新型インフルエンザ対策

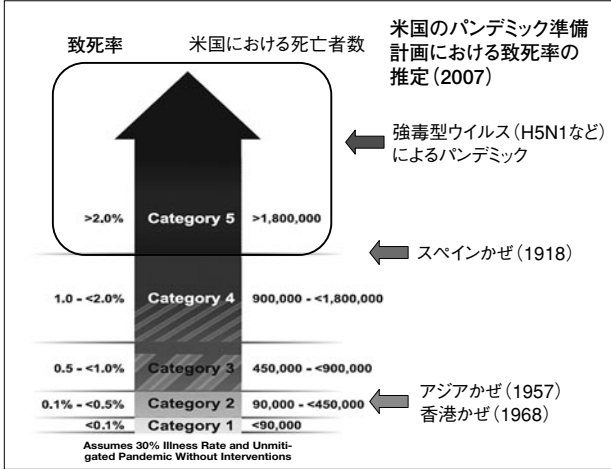
－事前計画の策定と準備実施－

新型インフルエンザの対策ですが、事前計画の策定と準備をしておく必要があります。それから実際に起こったときの緊急対応も、今のうちから準備をしておかなければいけない。これには季節性インフルエンザに対する対策が基盤になります。

スライド33はWHOが考えているフェーズですが、ブタ由来新型インフルエンザ（H1N1）は今はフェーズ5に上がりました。これはヒトからヒトへの感染が広がっている状況です。フェーズを6に上げるのかどうかで日本でも議論されていますが、基本的にはもう地球は狭いので、別の地域で広がろうが広がるまいが対応はほとんど同じだということで、今年の4月にスライド34のようなスキームに改定されました。（注）本講演後の2009年6月にWHOは新型インフルエンザH1N1の警戒レベルをフェーズ6に上げている。

大事なことは、パンデミックが終わったあと、どうやって社会の機能を回復するか。これを事前に計画しておかなければいけない。焼け跡になってから何とかやろうと思っても、間に合わないということです。

パンデミックというのは、第1波、第2波、第3波と繰り返されるだろうと予想されます。おそらく



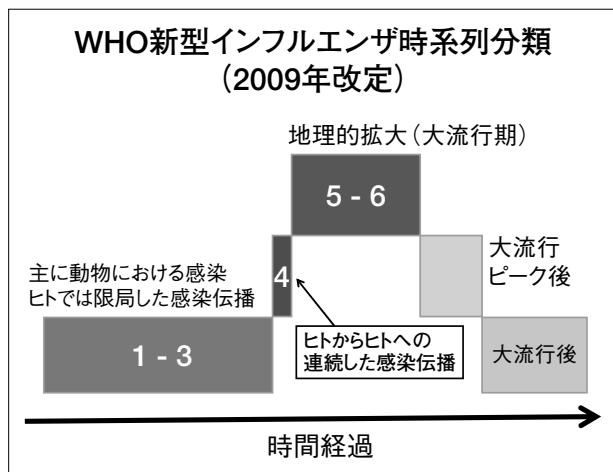
スライド 32

パンデミック対策の基本戦略 (WHO, 2006)			
パンデミック間期	人への感染リスク: 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	人への感染リスク: 高	2	
	人から人への感染: 無し〜非効率	③	
パンデミック警戒期	人から人への感染: 増加傾向	4	早期封じ込め
人の感染が確認	人から人への感染: 増加	5	
パンデミック期	人から人へ容易な感染	6	大流行対策

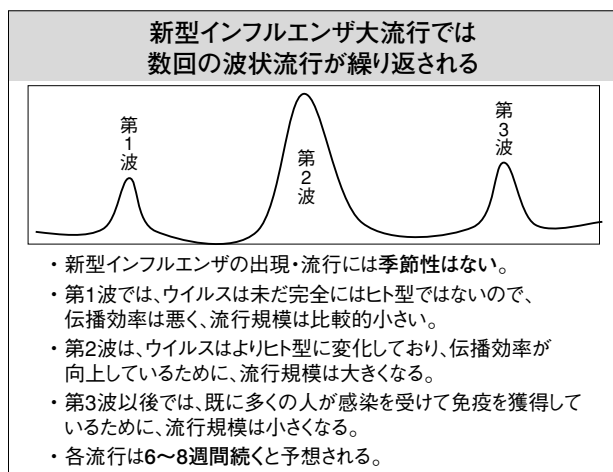
スライド 33

今のブタ由来インフルエンザ H1N1 はスライド 35 のようになるのではと考えられます。これから秋口から冬にかけて、襲来するかもしれません。

新型インフルエンザの基本戦略というのは、感染



スライド 34



スライド 35

新型インフルエンザ対策の基本戦略	
対策の目標	①感染拡大を可能な限り阻止し、健康被害を最小限にとどめる。 ②社会機能・経済活動の破綻を防ぎ、国民生活の維持を図る。
新型インフルエンザ発生前には、対策の有効性については不確定要素が多い。(一つの対策のみで完璧なものはない) あらゆる有効な対策を総合的に組み合わせた総動員体制が必要。	
①水際対策で、ウイルスの国内侵入を遅らせる。	
②国内発生後には、公衆衛生的介入により感染拡大速度・規模を抑制。(患者早期発見、入院措置、外出・社会活動の自粛要請、手洗い励行、マスク着装等)	
③医療資源の総動員。医療体制維持と抗ウイルス薬の効果的使用。	
④医療従事者等の社会機能維持職種にプレパンデミックワクチンを接種。パンデミックワクチンの緊急開発・製造と全国民に早期接種。	
⑤事業継続計画 (BCP) 等を通じて、社会機能の維持を図る。	
⑥家庭、個人レベルでの準備・対応の徹底。	

スライド 36

拡大を可能な限り阻止して、健康被害を最小限にとどめる。ゼロではないということが、大事なことです。それから社会機能・経済活動の破綻を防ぎ、国民生活の維持を図る、これが目的です。

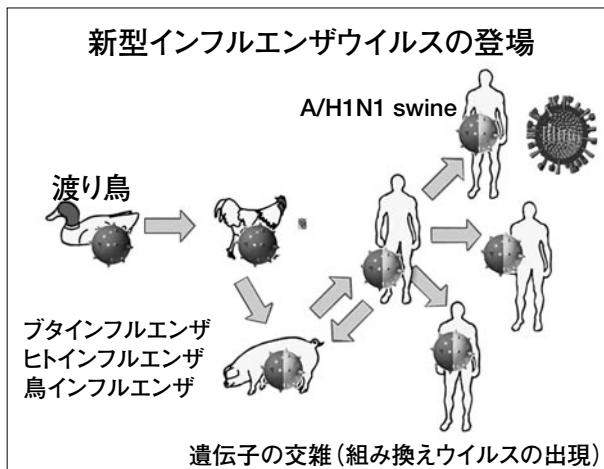
ですから、今の H1N1 の比較的マイルドなパンデミックに対して、対策を全部やり過ぎると、かえってそのために社会機能、経済活動をマイナスにしまう可能性がある。そのバランスをうまく考えなければいけないわけです。基本戦略の概略をスライド 36 に示しておきます。

新型インフルエンザ対策の基本認識というのは、世界規模の社会管理の問題です。私は、「新型インフルエンザパンデミックはウイルスによる全世界無差別テロ」と言っています。ただ一つで有効な方法はありません。ワクチンがあれば大丈夫だと、そういうものでは決してありません。

事前準備が不可欠である。それから、緊急対応に伴う損害補償を事前にやっておかなければいけない。最悪のシナリオに対する準備を十分にしておけば、比較的軽いパンデミックにも余裕をもって柔軟に対応することが可能になります。

V. 新型 H1N1 インフルエンザ

現在、ブタのウイルスに鳥のウイルスの遺伝子が混ざって、さらにヒトのウイルスの遺伝子が混ざって、その四つのウイルスに由来する非常に複雑な遺伝子の交雑体が、ヒトのなかで流行しているという状況です。スライド 37 に、そうした組み換えウイルス出現の経過が図示されています。



スライド 37

新型 H1N1 の最初の発生国である可能性が高いメキシコでは、おそらく 3 月 15 日ぐらいまでさかのぼって、患者の発生があっただろうと考えられています。アメリカの場合は 4 月上旬ぐらいが想定されています。現在は、アメリカは全部の州がほとんどやられてしまっています。今日ではアメリカで報告されている患者数は 1 万人を超えています。これは医療機関を受診して、検査で H1N1 が陽性であることが確認された数だけですから、軽症な患者さんはおそらく医療機関にも行かないだろうし、この数十倍、もしくは 100 倍程度の患者がすでに出ているかもしれません。

スライド 38 は 5 月 18 日、即ち、数日前の WHO の報告ですが、黒丸で書いた国で患者が出ています。黒丸の大きさは患者数に比例します。日本もだんだん黒丸が膨らんで、大きくなっています。いま世界で第 3 番目の患者発生国になっています。

新型 H5N1 のセカンダリーアタックレイト (Secondary attack rate)、即ち、どのくらいの感染が広がるかというのを見ますと 22～33%で、けっこう大きい数字です。毎年のインフルエンザのアタックレイトは 10%前後ですから、感染伝播効率はかなり高い。伝播しやすいウイルスだということがわかります。

それから今のウイルスはオセルタミビル (商品名、タミフル) とザナミビル (商品名、リレンザ) に感受性があります。効くかどうかわかりませんが、感受性がある。それに対して、アマンタジン (商品名、シンメトレル) には耐性です。効果は期待できません。

それから重症度は、メキシコとアメリカではかなり違います。メキシコではかなり重症の患者が多い。死亡者も多いわけですが、アメリカではそれほどでもない。ほかの国でもそれほどでもない。その理由は何かわかりません。

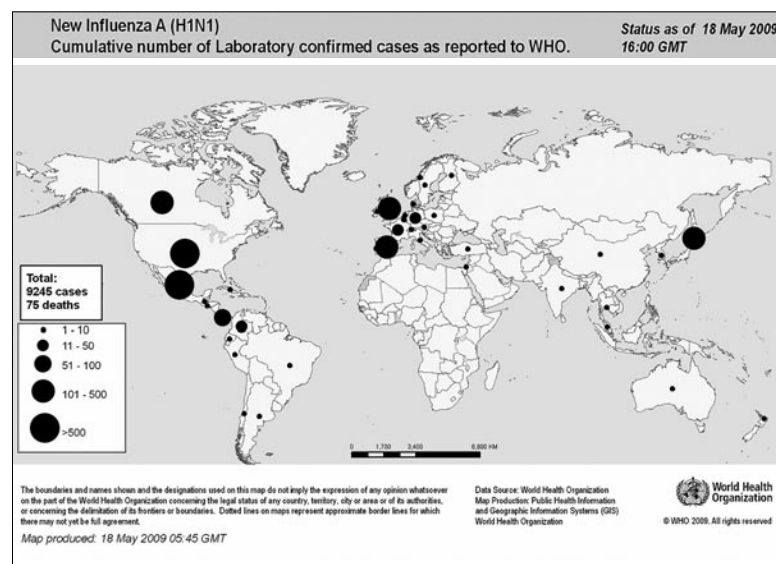
致死率はメキシコで最初は 4%といわれていましたが、今はどんどん分母が増えてきましたので数字が下がってきて、1%前後になっています。アメリカやカナダでは 0.1%以下です。

それから大事なことは、若い人に多い。特にティーンエイジャー、高校生くらいを中心にして患者のピークがあります。これはどこの国もだいたい同じ傾向にあります。この理由については、よくわかりません。

このウイルスの起源ですが、おそらくブタの H1N1 型のウイルスはスペイン風邪のウイルスと共通の祖先をもっていて、それからブタに入ってきたんだろうと考えられています (スライド 39)。スペイン風邪の流行から 90 年たっていますが、基本的には抗原性はほとんど変わっていません。ヒトのウイルスとは、まったくそこが違います。

おそらくブタは半年でどんどん出荷されて肉用に加工されていきますので、免疫の選択圧が弱いのだらうと考えられています。ヒトは長生きするために、どんどんウイルスが変わってくるのでしょう。

1930 年のブタのウイルスと今のブタウイルスは、抗原性が大きく変わっていません。この間に遺伝子の交雑がさまざま起こって、ここでヒトの香港型の



スライド 38

ウイルスとの交雑が起こったり、鳥のウイルスとの交雑が起こったりして、昨年の暮れまでに三つのウイルスに由来する triple reassortant というのが、アメリカのブタのなかで流行しているという報告がありました。ここに今回、ヨーロッパ系統の H1N1 のブタのウイルスが入ってきて、遺伝子の組み換えが起こったということです。スライド 40 の左の図は北米で流行していた triple reassortant (3 種類のウイルスに由来する交雑体) 示しています。今回はこれにアジア、ヨーロッパタイプのブタのウイルスの遺伝子が 2 本入れ替わっています (スライド 40 の右図、黒い太線 (—) で示したもの)。

これは非常に不思議なことです。ブタは空を飛ばませんから、どうやってここに来たんだろう。おそらく種ブタとして、こういうウイルスを持ったブタがメキシコかどこかに運ばれたのではないかと推察されますが、理由はわかりません。

新型インフルエンザウイルスの遺伝子の塩基配列はほとんど全部わかっていまして、今回の流行ウイルスの大元は単一のウイルスに由来しているだろうと推定されます。まだ遺伝子の変異が蓄積していません。ということから推定しますと、今度のウイルスはおそらく昨年の後半、9 月か 10 月ごろにこの世に出現したのではないかと推察です。

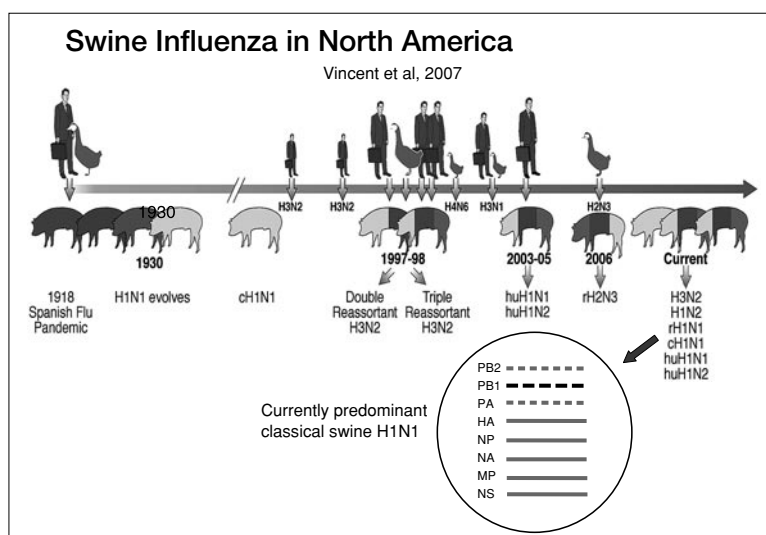
この新型ウイルスの抗原性を見ますと、これまでのアメリカでブタの間で流行している古典的なブタインフルエンザと、抗原性は基本的には同じです。

大きく変わっていません。1976 年にニュージャージーでブタインフルエンザの問題が起きましたが、そのウイルスともかなり似ているわけです。それに対して、ヒトの季節性インフルエンザ H1N1 型 (ソ連型) ウイルスとは抗原性はまったく違う。同じ亜型ではあるけれども、まったく違ってきます。

医学専門誌『The New England Journal of Medicine』に、2 週間ぐらい前に出されたアメリカの調査成績によると、新型インフルエンザの患者は若い人、ティーンエイジャーに圧倒的に多い。一方では、51 歳以上の人是非常に少なく、5% しかいないということは不思議なことです。

症状はインフルエンザ症状、軽い症状ですが、10～25% の人に下痢、嘔吐がある。消化器症状が出ていることも不思議です。日本でも 10% ぐらいの方で、下痢と嘔吐が報告されています。

おもしろいことに、毎年インフルエンザワクチンの接種前後で抗体価がどのように変化したかというのを、われわれの WHO のネットワークが調べていますが、スライド 41 はイギリスからの成績です。一般成人と高齢者に分けて調べています。その結果、季節性のワクチンを接種する前に、H1N1 のヒトのソ連型に対して抗体をもっている成人は 15～20% ぐらいいるわけですが、今度のブタの H1N1 に対しては、免疫を持っている成人はまったくいません。これに対して、高齢者では 3 人の人がブタの H1N1 抗体を持っている。調べた高齢者の数は全部で 20 人ぐらいですから、15% ぐらいの人が抗体を持って



スライド 39

いる計算になります。これは交差する抗体かもしれませんが、不思議なことに、そういう人たちにワクチン（ヒトの季節性H1N1ソ連型を含むワクチン）を打っても抗体価が上がってこない。免疫記憶があるのかどうかわかりませんが、これも非常に不思議なことです。

スライド 42 はわれわれのところでやったものですが、まったく同じ成績が日本でも得られています。日本でも高齢者では抗体を持った人が40%程度いるけれども、季節性のワクチンを打っても、それ以上は免疫が上がってこない。ということから、今の季節性ワクチンは効かないというのが結論です。新型ブタ由来インフルエンザに対する新しいワクチンを作らなければいけないということです。

スライド 43 と 44 に示したものが、5月19日にWHOで行われた専門家のリコメンデーションです。毎年のインフルエンザワクチンは作らなければ

いけない。それと今の比較的病原性の弱いブタ由来インフルエンザウイルスのワクチンと、どのようにして両方を作っていくかということが非常に大きな問題です。限られたリソースのなかで、どういうバ

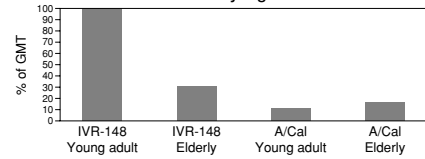
HI antibody response in Japanese adult and elderly volunteers to the NH2008/09 H1N1 vaccine

Serum panel : Used in NH2009 strain selection serology (sera not pre-selected)

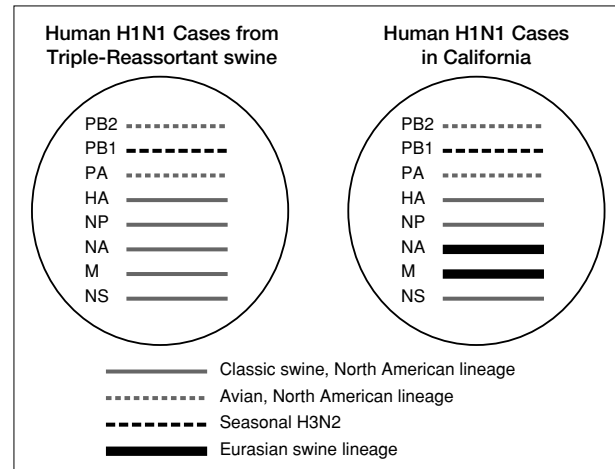
volunteers vaccinated with : A/Brisbane/59/2007 IVR-148 H1N1

Trial	No. of Sera	Mean age	Virus strain	Pre-vacc % HI $\geq$ 40	Post-vacc % HI $\geq$ 40	% rise	Pre-vacc GMT	Post-vacc GMT	% GMT
Young adult Japan	29	27.8	IVR-148	48.3	75.9	26.7	27.0	52.8	100.0
			A/California/7/2009	3.4	0.0	0.0	6.2	5.4	10.2
Elderly Japan	30	83.4	IVR-148	6.7	26.7	30.0	7.2	17.0	32.2
			A/California/7/2009	0.0	10.0	16.7	5.6	8.7	16.5

Post vacc GMT compared to A/Brisbane/59/2007 vaccinated-young adult sera



スライド 42



スライド 40

May 19 SAGE recommendations on influenza A(H1N1) vaccines

The following considerations underpinned the recommendations:

- need for any recommendation to **balance both risks and benefits**
- current **uncertainty about the severity** of A(H1N1) influenza illness
- readiness of candidate vaccine viruses** and reagents for large-scale vaccine production
- current status of production of seasonal vaccine for the Northern Hemisphere** and risks associated with premature cessation of seasonal vaccine production

スライド 43

HI antibody response in EU adult and elderly volunteers to the NH2008/09 H1N1 vaccine component (live and inactivated) and the H1N1 swine virus (live and inactivated)

Serum panel : Used in NH2009 strain selection serology (sera not pre-selected)

Volunteers vaccinated with : A/Brisbane/59/2007 IVR-148 H1N1
A/Uruguay/716/2007 NYMC X175C H3N2
B/Florida/4/2006

Trial	No. of Sera	Virus strain	Pre-vacc % HI $\geq$ 40	Post-vacc % HI $\geq$ 40	Post-vacc % HI $\geq$ 160	% rise	Pre-vacc GMT	Post-vacc GMT
Adult EU	114	IVR-148 live	15	91	40	84	10	152
		IVR-148 inactivated	18	98	40	84	11	178
		A/California/7/09 live	0	4	0	4	6	8
		A/California/7/09 inactivated	0	4	0	4	6	9
Elderly EU	114	IVR-148 live	27	81	17	46	14	68
		IVR-148 inactivated	31	80	15	48	15	69
		A/California/7/09 live	3	3	0	0	7	9
		A/California/7/09 inactivated	3	5	0	2	7	9

スライド 41

May 19 SAGE recommendations on influenza A(H1N1) vaccines

- WHO should recommend at the earliest possible time which vaccine viruses should be used for vaccine development.
- Essential reagents for calibration of antigenic content should be prepared as a priority.
- WHO should help to assess the growth property of vaccine viruses and identify those with the best growth potential (to maximize the vaccine output).
- Manufacturers are urged to start preparing for a future recommendation on commercial-scale production, through production of clinical trial batches and accelerated initiation of clinical trials of A(H1N1) vaccines.
- These activities should not interfere with the current production of Northern hemisphere seasonal vaccine.

スライド 44

ランスを取るかというのは、大きな問題です。それから病原性が将来どうなっていくかというのは、わかりません。半年たってみたら、もっと病原性が強くなっているかもしれないけれども、現状ではわかりません。少なくとも、毎年のインフルエンザワクチンの製造をやめてはいけないというリコメンデーションです。細かいことは省きます。

スライド 45 と 46 に新型ブタ由来 H1N1 インフルエンザウイルスの特徴をまとめておきます。ウイルスは 2 種類のブタの H1N1（北米タイプとヨーロッパタイプ）と、ヒトの香港型と鳥のウイルスの四つが混ざった交雑体である。ウイルスとしては弱毒型のウイルスです。H5N1 のような強毒型ではありません。季節性インフルエンザと同程度の病原性をもつものと推定されます。そして、鳥の H5N1 強毒型のウイルスとかスペイン風邪のウイルスに認められる、強い病原性を規定するような遺伝子の変

化はまったく見つかっていません。典型的な弱毒型のウイルスです。全身感染はもちろん起こしてきません。

そしてオセルタミビル（タミフル）やザナミビル（リレンザ）には感受性である。これらの抗インフルエンザ薬を使えば、早期治療が有効だろうと考えられます。《（注）本講演後に、頻度は低いものの、タミフル耐性の新型 H1N1 インフルエンザウイルスが患者から見つかった。》それから、ヒトの間で流行している H1N1 と亜型は同じですが、抗原性が大きく違っているために、交差免疫はほとんどない。故に「現在の季節性ワクチンは新型インフルエンザには有効でない」ということになります。

新型 H1N1 インフルエンザには 10 代後半から 20 代前半に患者が多い。そして高齢者ではむしろ少ない（スライド 47）。ほとんどの患者は軽症のインフルエンザ様症状に終始して、治療をしないで回復しています。ただし、日本でも 10% くらいに下痢や嘔吐が見られる。消化管に何か起こっているのかもしれない。

健康な人ではほとんど問題はないわけですが、慢性の基礎疾患を持っている患者、即ち、糖尿病、心臓病、喘息を含む慢性呼吸器疾患、人工透析、免疫抑制剤を使っている患者、それに妊婦さんでは重症化する傾向がアメリカ、メキシコで報告されています（スライド 47）。ですから、完全に季節性並みだといって高をくくってはいけません。健康な青年層でも重症肺炎を起こす例が、アメリカで報告されています。これはなぜ起こるかわかりませんが、ウイルス性肺炎です。2 次性の細菌性の肺炎ではありません。

新型 H1N1 インフルエンザウイルスの特徴

- ・ 2 種類のブタ H1N1 亜型インフルエンザウイルス、ヒト H3N2 亜型ウイルス、トリインフルエンザウイルスの 4 つの異なるウイルスに起源をもつ、遺伝子分節の交雑体。
- ・ 弱毒型ウイルス；季節性インフルエンザと同程度の病原性を持つウイルス。
 - ・ トリ H5N1 やスペインかぜウイルスに認められる強い病原性を規定する遺伝子の変化はない。
 - ・ トリ強毒型 H5N1 の様な全身感染を起こさない。

スライド 45

新型 H1N1 インフルエンザウイルスの特徴

- ・ 抗インフルエンザ薬のタミフル、リレンザに感受性。早期治療は有効。
- ・ アマンタジンには耐性。
- ・ ヒト H1N1 亜型ウイルス（ソ連型）とは抗原性が大きく異なる（交差免疫はほとんどない）。
- ・ 現在の季節性ワクチンは有効ではない。
- ・ ウイルスの伝播力は強い。

スライド 46

- ・ 主に 10 代後半～20 歳代に感染患者が多い、
- ・ 高齢者では患者が少ない。（1950 年頃に抗原的に似た H1N1 ウイルスの感染を受けている？）
- ・ ほとんどの患者は軽症のインフルエンザ様症状を呈し、治療せずに回復している（季節性インフルエンザと似ている）
- ・ 下痢、嘔吐が 10% にみられる。
- ・ 慢性基礎疾患（糖尿病、心臓病、呼吸器病、人工透析、免疫抑制状態）や妊婦では重症化する傾向がある。
- ・ 健康な青年層でも、重症肺炎を起こす例もある。
- ・ ウイルス性肺炎である。
- ・ 小児ではインフルエンザ脳症も起こる。

スライド 47

ん。抗生物質は効きません。

現時点でのブタのH1N1に由来するヒトのインフルエンザのリスク評価ですが、ウイルスは季節性インフルエンザ並みの弱毒性のウイルスであり、パンデミックになったとしても、健康被害や社会的影響はそれほど大きくならないだろうと思われます。致死率が0.5%であった1957年のアジア風邪程度だろう…。もう少しマイルドかもしれません。

ただし、多くの人々がほとんど免疫を持っていないので、感染者数は季節性のインフルエンザよりは圧倒的に多くなります。季節性インフルエンザ並みの弱毒性のウイルスであっても、新型ウイルスに対して基礎免疫を持たないので、比較的重い症状が出る人もあるでしょう。日本でも若い方、高校生で38～39度の熱が出ています。

したがって、流行規模に相応して重症患者の数はそれなりに多くなって、医療サービスに対する負荷は、何も対処しなかった場合には大きくなるだろうということが当然予想されます。

病原性の低いウイルスということで、H5N1の場合に予想されるようなひどい健康被害や社会的影響は起こらないと予想されますので、現在国で決めている行動計画、ガイドライン等の対策を機械的に実施することではなくて、バランスを考えて柔軟、弾力的に行う必要があります。現時点での目的は、国民生活や経済への影響を最小限に抑えつつ、流行を拡大させないような対策をとる。それから基礎疾患をもつハイリスク者などを守る。もちろん、発症した人に対しては適切な医療を提供するということが大切です。

そして社会活動、経済活動に対して、かえってマイナスになるような厳しい対応は、バランスを考慮して判断する必要がある。機械的に、いけいけどんで、一方的に厳しい対応をとることは必ずしも適切でないということです。

今後の対応ですが、これから南半球は6月、7月、8月は冬のシーズンに入って、インフルエンザのシーズンになります。そうすると、今の新型インフルエンザ、H1N1が南半球でどういう流行をするのか、非常に注目されます。その結果、北半球に秋から冬にかけて、どのようになるのか、ある程度予想できるのではないかと思います。北半球で、冬にかけて再流行が起こった場合の病原性がどうなるかと

いうことも非常に心配されるところです。

日本ではまだ本格的な流行には至っていませんが、今後大流行になると予想されます。たとえウイルスは季節性インフルエンザ並みであっても、新型インフルエンザには違いないのですから、流行規模、健康被害、社会的影響は、それなりに大きなものとなります。従って、決して安心せずに、大流行への十分な対応準備を確実に進めておく必要を強調しておきます。

これから急いでやらなければいけないことは、新型ワクチンの開発と製造。それからさまざまな技術的な問題もありますが、季節性ワクチンも必要なわけですから、この両方の量をどうやってバランスをとるか。どのくらいの割合で製造するかということも、急いで決めなければいけません。

さらに、ワクチン接種の優先順位の問題もあります。高齢者は感染しないのであれば、高齢者は打たなくていいのか、そういう問題も出てきます。少しずつ製造されるワクチンを、誰から打っていくのかという問題です。それから第2波、即ち、秋から冬にかけて新型インフルエンザの再流行が起こればと考えられる、これへの準備をもう一回きちんと立て直す必要があるでしょう。

われわれは栄研化学と共同で、LAMP法を使った簡便で感度の高いH5N1ウイルスの診断キットを開発しています。今回のブタ由来H1N1についても、診断キットの開発を進めているところです。

最後に強調しておきたいことがあります。それは、きょう前半にお話ししたH5N1を決して忘れてはいけないということです。ブタ由来の新型H1N1が流行しているからといって、鳥の強毒型のH5N1のインフルエンザウイルスというのは、今回のこととは関係なく、まったく独立して流行を広げています。

この間、ヒトの感染例もエジプト、ベトナム、インドネシアなどで出ています。メディアは、もうそっちのほうに目がいていないだけの話です。

今の新型H1N1インフルエンザの流行が、H5N1型の流行と同時期に同じ場所で起こると、ウイルス遺伝子の交雑が起こって、一気にヒト型になってしまう可能性が心配されます。

それからもう一つ大事なことは、比較的マイルドな現在のH1N1型の新型インフルエンザに対して、せっかく備蓄してあるタミフルやリレンザなどの医

薬品やマスクなどを使い切ってしまうと、実際にいちばん大変な H5N1 が来たときに丸腰で対応しなければならないかもしれない。ですから、ここは何でもやりすぎないようにしておくことも大事です。

ワクチンについても同じことです。ワクチンを作るための発育鶏卵、現在は H5N1 のワクチンの備蓄用のワクチンを作るために少し用意されているわけですが、それを全部新型 H1N1 に転用してしまうと、H5N1 の備蓄ワクチンがなくなってしまう。

最初に作った H5N1 ワクチンが期限切れで使えなくなる可能性があります。そうしますと H5N1 に対する準備対応に破綻が生じる可能性がある。そういうことで、このへんのバランスをどう考えるかというのは大きな問題です。

講演時間が超過しましたが、現時点での新型インフルエンザの問題というのは、こういうところまでがわかっています。どうもありがとうございました。
(拍手)

本原稿の編集にあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員の三瀬勝利先生にご協力をたまわりましたことに御礼申し上げます。