

## 新型インフルエンザパンデミックの可能性とその対策

古澤 忍 Shinobu Furusawa, PhD

東北薬科大学 薬学教育センター Tohoku Pharmaceutical University and Pharmaceutical Education Center

2007年3月9日投稿, 2007年5月15日受理

キーワード

新型インフルエンザ、鳥インフルエンザ、パンデミック、抗インフルエンザ薬、タミフル

Key words

new influenza, avian influenza, pandemic, antiviral drugs, Tamiflu

### 1. はじめに

最近の宮崎県の養鶏場で発生した鶏の大量死は、アジアを中心に猛威を振るう強毒性のH5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザが原因であったことが判明している。次第に明らかになってきたH5N1のヒトへの感染は、わずかな変異でこの鳥ウイルスが恐怖のパンデミック(大流行)ウイルスに変貌する可能性が強く示唆されている (Smith et al 2006)。1918年から1919年にかけてのスペイン風邪では、全世界で2000～4000万人(日本人39万人)が死亡したとされているが、もし同様の病原性をもつウイルスが2004年にパンデミックすると、最悪のシナリオでは全世界で6200万人が死亡することが推算されている (Murry et al 2006)。またその推定死亡者のうち96%が途上国の住民になることが予測されている。このような危機的な背景もあって、インフルエンザ感染全体への関心が世界的に高まっている。最近、スペイン風邪のウイルスを、遺伝子配列をもとに人工合成してサルに感染させると、免疫反応に異常をもたらす致死性の肺炎を起こすことが、Kobasaら(2007)の研究によって明らかにされた。この致死性の高いインフルエンザ発病のメカニズムの解明は、新型インフルエンザの感染予防や治療法につながるかと期待されている。全世界を戦慄させる、高病原性鳥インフルエンザウイルス感染の猛威とその対策について、最近の幾つかのトピックスを交え概説したい。

### 2. 鳥インフルエンザと新型インフルエンザ

インフルエンザウイルスは内部タンパク質の抗

原性からA、B、C型の3つに分類され、毎年ヒトで流行するウイルスや鳥インフルエンザウイルスは、いずれもA型に属する。このA型ウイルスはヒトを含む哺乳動物や鳥類に広く分布し、A型の高病原性ウイルス(H5N1)の感染は渡り鳥によって媒介されることが明らかになっている。カモ類などの家禽では腸管に同ウイルスを保有しており、糞を介してウイルスが感染されたりする。近年、東南アジアの国々を中心に、通常ヒトでは感染することがない鳥インフルエンザに感染し、死亡する例が出ている。ヒトへの感染は、H5N1に感染した家禽あるいは野生鳥などの体液・排泄物の飛沫や直接接触により起こると考えられている。世界保健機構(WHO)によると、2007年4月10日時点でH5N1型鳥インフルエンザの感染者は291人であり、うち171名の死亡が認められている。すべての強毒の高病原性ウイルス株が、ヒトを含むほ乳類に対して強い病原性を示すわけではないといわれるが、とくにインドネシアでは、感染者81名中において63名の死亡が認められ、高病原性ウイルスによる致死率は極めて高い。WHOは6段階の新型インフルエンザ警戒レベルを用い、世界へ感染情報を発信しており、現時点でパンデミックフェーズはレベル3にある(ヒト-ヒト感染がない、または感染が極めて限定)。いわゆるH5N1インフルエンザウイルスがその性質を変え変異し、ヒトからヒトへ容易に感染する、H5N1の新型インフルエンザウイルスが出現した場合には、ほとんどの人々はそのウイルスに対して抵抗力(免疫)をもたないため、ヒトの間で広範にかつ急速に拡がる危険性が憂慮されている。

### 3. 鳥インフルエンザウイルスの感染メカニズムと変異

高病原性鳥インフルエンザウイルスの感染に対する感受性では、七面鳥、鶏において感受性が高く、カモ類では同ウイルスに感染しても重篤な症状を発現することなく、死亡する例は極めて少ないといわれる。鳥インフルエンザウイルスがヒトへの感染が容易でない理由としては、鳥インフルエンザウイルスに対する宿主側のレセプター認識特異性の相異によることが判明している。インフルエンザウイルスが認識結合するレセプターはシアリルラクトサミン構造であることがわかってきた。すなわち、高病原性の鳥型ウイルスは、末端シアル酸(SA)とガラクトース(Gal)との結合が2-3の構造に特異的に結合するが、ヒト型ウイルスは、SA2-6Gal構造を認識し結合することが知られている。ヒトの気道には、SA2-6Galレセプターが存在し、さらに気道の深部や肺にはSA2-3Galレセプターが存在する(Sinya et al 2006)ことから、トリ型ウイルスの濃厚な接触によって鳥インフルエンザの感染が成立することが想定されている。一方、2003年に世界を震撼させた重症急性呼吸器症候群(SARS)ウイルスの感染メカニズムには、アンジオテンシンIIを不活性化する、アンジオテンシン変換酵素ACE<sub>2</sub>がSARSウイルスのレセプターとして深く関わっていることが明らかにされている(Imai et al 2005, Kuba et al 2005)。

中国の青海湖で確認されたH5N1鳥インフルエンザウイルスは、鳥類とほ乳類の両方に対しても強い病原性を示すことが報告されている(Liu et al 2005)。また、Shinyaら(2005)によって、中国で家族内感染を起こしたH5N1ウイルスクローンの中に、トリ(SA2-3Gal)とヒト(SA2-6Gal)の両方のレセプターに結合することができる特異性をもった変異が確認されている。低病原性のH5あるいはH7ウイルスを鶏において継代を繰り返していると、ウイルス表面に存在する糖タンパク質・ヘマグルチニン分子内のアミノ酸配列などが変異を起こして強毒化することが知られている。いわゆる、ウイルスのレセプター認識特異性は宿主の環境によって著しく進化し、変異はウイルスのヘマグルチニンスパイク分子内のわずかひとつまたは数個のアミノ酸置換によって起こることが示唆されている(Yamada et al 2006)。

### 4. 症状の特徴

H5N1ウイルスによる初期症状は、高熱と咳嗽などの急性呼吸器症状を主とするインフルエンザ様疾患の症状を呈するが、2-8日の潜伏期間を経て、急激な病変の下気道への進展により、呼吸窮迫、頻呼吸、呼吸時の異常音が認められる。人工呼吸器を必要とするが、呼吸不全が進行した場合は、急性窮迫性呼吸症候群(ARDS)の症状を呈する。また、全身感染により呼吸器以外の臓器にも感染が拡大する。重症例では、H5N1ウイルス感染によりサイトカインが増加して血球貪食症候群を惹起し、多臓器不全が認められる。ヒトH5N1ウイルスの感染例と年齢分布によると、小児、若年成人に患者、死亡者が集中している。なお、H5N1ウイルスは、標準的に繁用されるRT-PCR法によって遺伝子が確認される。

### 5. 抗インフルエンザ薬の分子機構・耐性・副作用

現在、日本で処方可能な抗インフルエンザ薬には、タミフル(一般名:リン酸オセルタミビル)、リレンザ(一般名:ザナミビル水和物)、シンメトレル(一般名:塩酸アマンタジン)の3つがあるが、シンメトレルは最近のH5N1には無効であるといわれる。タミフルとリレンザはインフルエンザウイルスのA型とB型の両方に対して有効で、A型の新型インフルエンザ対策ではタミフルが第1選択薬となっており、発症48時間以内に投薬される。A型インフルエンザウイルスの粒子表面には、ヘマグルチニンとノイラミニダーゼの2種類の糖タンパク質が存在し突き出ている。宿主細胞からウイルスが放出するのに先立って、ウイルス表面に存在するヘマグルチニンが宿主細胞表面の糖タンパク質末端に存在するシアル酸との結合に働くが、一方でウイルスのノイラミニダーゼがその結合部分を切断する。そのためにウイルスが宿主細胞から効率的に遊離され感染が広がっていくと考えられている。タミフルとリレンザは、このノイラミニダーゼを阻害することにより抗ウイルス作用を示す。

タミフルは、中国料理に使われる植物トウシキミの果実「八角」を原料に、その成分であるシキミ酸から複雑な工程を経て生産される。タミフルの原料の確保が天候に左右されることや、慢性的な品不足状態にあることから、最近、Fukutaら

(2006) はタミフルの安価で安定して供給を目指して、植物を使わない入手可能な原料を用いた新しい合成法を確立した。日本では、毎年世界で生産されるタミフルのおよそ70～80%を使用することから、使いすぎの批判が上がっている。最近の新型インフルエンザ対策ガイドラインによると、新型インフルエンザの発生初期において感染拡大防止策としてタミフルを予防投与することが考えられている。一方で健康成人に対してインフルエンザ予防にタミフル等を使用すべきでないことが指摘されている。厚生労働省によると、新型インフルエンザがパンデミックした場合には、国内で4人に1人が感染すると推計され、国民の25%を想定して約2500万人分のタミフルの備蓄を計画し進めている。タミフルは、経口投与で用いられ、消化管吸収後に肝のエステラーゼによって活性型に変換するプロドラッグであるが、H5N1ウイルス感染者からタミフル耐性ウイルスが検出され、死亡する例がいくつか報告されている。耐性には、ノイラミニダーゼ遺伝子の配列の分析において、274位にヒスチジンからチロシンへの置換(H274Y)が認められている(de Jong et al 2005)。一方、副作用としては、肝機能障害や急性腎不全のほか、嘔吐・下痢などの消化器系の発現も指摘されている。また、タミフルの服用後に小児・未成年者、成人の異常行動死・睡眠中の突然死などの事例が報告されており、タミフルの安全性が懸念されているが、厚生労働省はこれまでタミフルと異常行動の因果関係について否定的な見解をとってきた。しかし、最近、タミフルの処方を受けた未成年者の異常行動による事故(転落死など)が相次いだことから、厚生労働省は、一転して10代へのタミフルの使用禁止(原則)に踏み切った(2007年3月20日)。さらに、タミフルの副作用を再検討する厚生労働省の薬事・食品衛生審議会・安全対策調査会(2007年4月4日)で、報告があった1079人の副作用を精査したところ、飛び降りや転落などの異常な行動が128人で起きており、うち未成年者が8割近くを占めていたことが明らかになった。調査会では、タミフルを服用していないインフルエンザ患者(11人)が異常行動を示すことが報告されたが、一方で、インフルエンザ陰性の女兒(9歳)で、タミフル服用後に異常行動を示す例が報告されており、タミフルによる

異常行動およびインフルエンザ脳症による異常行動が示唆されている。その後、厚生労働省は4月25日に、タミフル服用後に飛び降りるなどの異常行動をとった人が58人増えて、186人(副作用報告総計1268人中)になったことを追加発表している。今後の対策として、厚生労働省・安全対策調査会の作業部会(5月2日)は、タミフルと異常行動との因果関係の有無を判断するために、インフルエンザに感染した動物を使った実験や、マウスだけでなく霊長類を使った動物実験を中外製薬に求める方針を固めた。このようにタミフル服用による異常行動との因果関係の解明に向けて厚生労働省は本格的に動きだし、冬までにタミフルについて対策をまとめたいとしている。

世界で圧倒的に使用されるタミフルと比べると、リレンザの使用は限られている。しかし、タミフル服用後にインフルエンザ患者の未成年者に異常行動の事故が続発したことから、最近、リレンザに注目が集まっている。リレンザは吸入によりインフルエンザウイルスの感染部である上下気道の粘膜上皮細胞に直接、散布されるため、作用が速効性で、しかも副作用とウイルス耐性の発現の懸念は少なく、その有用性が高く評価されている。最近の適応追加により、リレンザはインフルエンザウイルス感染症を発症している家族の高齢者など対象者が限定されるが、予防投与が可能になった。なお、新型インフルエンザ対策としての抗インフルエンザ薬に関するガイドライン(2007年3月26日)によると、タミフル耐性ウイルスが出現した場合を想定して、危機管理のためにリレンザを備蓄しており、リレンザに感受性を示すことが判明した場合のみに備蓄しているリレンザが使用されることになっている。

また一方で、新しいインフルエンザ治療薬の臨床試験が国内で初めて開始された。最近、新薬の承認を欧米並に迅速化するため、厚生労働省は審査人員を増やすことなど、審査体制の抜本的な強化対策に着手することを決めた。

## 6. 新型インフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンの再接種が、高齢者の下気道感染リスクを3分の2に減少させ、高齢者の死亡率も減少させることが報告されている(Voordouw et al 2006)。さらに、学校でインフル

エンザワクチンを集団接種することにより、家庭のインフルエンザ様症状が有意に低下し、ワクチンが流行抑制に有効であることが示唆されている (King et al 2006)。

最近、国内のワクチンメーカーが、東南アジアで流行している鳥インフルエンザワクチンのウイルス株からプレパンデミックワクチンを製造し、販売承認を申請した。新型インフルエンザに対するこのワクチンは年内に承認される可能性が高いと予想されている。厚生労働省の新型インフルエンザに関するガイドラインによると、海外でヒトからヒトへの感染が増加していることが確認された段階において、医師などの医療従事者らが優先的にパンデミックワクチンの接種を開始する運びになっている。

## 7. おわりに

H5N1 鳥インフルエンザウイルスの流行は、世界の広い地域に拡大し、人への感染例も増え続けているが、今のところ、ヒトからヒトへの感染例は、家族内など少数例に限られている。しかし、H5N1 ウイルスはその性質を変え変異し、ヒトからヒトへ感染が容易になって起きるアウトブレイク、いわゆる新型インフルエンザウイルスの出現によりパンデミックが一気に惹起する可能性が懸念されている。一方で、過去にパンデミックを引き起こしたウイルスが遺伝子配列をもとに作製されるなど、感染防御や治療法の確立に関する研究が進められ、新型インフルエンザウイルスの感染性・病原性に関わる分子機構が徐々に明らかになってきている。急ピッチで整備されている新型インフルエンザ対策は、未知のウイルスに対する各国の不安・焦燥感を映し出しており、ヒトとウイルスとのし烈な戦いは、これから大きく展開されようとしている。

## 引用文献

Fukuta Y, Mita T, Fukuda N et al (2006). De novo synthesis of Tamiflu via a catalytic asymmetric ring-opening of meso-aziridines with TMSN<sub>3</sub>. *J Am Chem Soc* 128, 6312-6313.

Imai Y, Kuba K, Rao S et al (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute

lung failure. *Nature* 436, 112-116.

de Jong MD, Tran TT, Truong HK et al (2005). Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 353, 2633-2636.

King JC Jr, Stoddard JJ, Gaglani MJ et al (2006). Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med* 355, 2523-2532.

Kobasa D, Jones SM, Shinya K et al (2007). Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature* 445, 319-323.

Kuba K, Imai Y, Rao S et al (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 11, 875-879.

Liu J, Xiao H, Lei F et al (2005). Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science* 309, 1206.

Murray CJ, Lopez AD, Chin B et al (2006). Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: a quantitative analysis. *Lancet* 368, 2211-2218.

Shinya K, Hatta M, Yamada S et al (2005). Characterization of a human H5N1 influenza A virus isolated in 2003. *J Virol* 79, 9926-9932.

Shinya K, Ebina M, Yamada S et al (2006). Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440, 435-436.

Smith GJ, Fan XH, Wang J et al (2006). Emergence and predominance of an H5N1 influenza variant in China. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 16936-16941.

Voordouw BC, Sturkenboom MC, Dieleman JP et al (2006). Annual influenza vaccination in community-dwelling elderly individuals and the risk of lower respiratory tract infections or pneumonia. *Arch Intern Med* 166, 1980-1985.

Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T et al (2006).  
Haemagglutinin mutations responsible for the  
binding of H5N1 influenza A viruses to human-  
type receptors. Nature 444, 378-382.



#### 著者連絡先

〒981-8558

仙台市青葉区小松島4-4-1

東北薬科大学 薬学教育センター

古澤 忍

furusawa@tohoku-pharm.ac.jp