

新型インフルエンザ（A/H1N1） の特徴

ウイルス学的特徴と疫学的特徴

第3章

1 はじめに

本章では、新型インフルエンザ（A/H1N1）の特徴として、ウイルス学的特徴と疫学的特徴について紹介する。

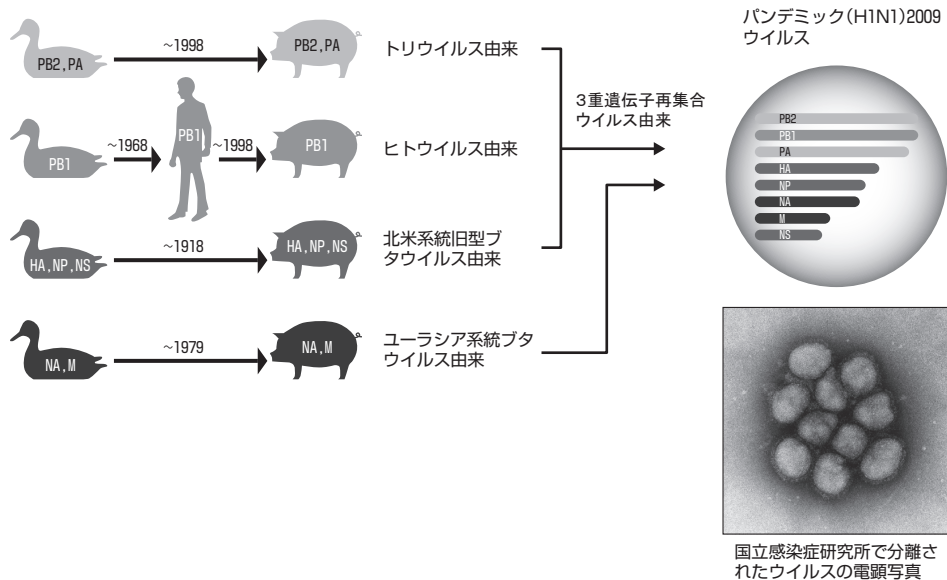
2 パンデミックインフルエンザ(H1N1)2009 ウイルスのウイルス学的な知見

(1) ウイルスの起源

2009年4月にメキシコ、米国で相次いでヒトからブタ由来の A/H1N1 インフルエンザウイルスが分離され¹⁾、そのウイルスは瞬く間に全世界に広がりパンデミックを引き起こした。当初このウイルスはブタ由来であることから H1N1swl (swine lineage) と表記すると世界保健機関 (WHO) から発表されたが、その後、国際獣疫事務局 (OIE)、国連食糧農業機関 (FAO) との数か月にわたる協議の結果、ブタを明記することを避けたパンデミック (H1N1) 2009 (以下、「H1N1pdm」) と命名することになった。パンデミックウイルスは、米国疾病管理予防センター (CDC) と英国ケンブリッジ大学の合同チームにより遺伝子の由来が同定され、1998-2000年頃に米国のブタで流行していた3重遺伝子再集合ウイルス (PB2, PA 遺伝子はトリウイルス由来, PB1, NA 遺伝子はヒトウイルス由来, HA, NP, M, NS 遺伝子は北米系ブタウイルス由来) が母体となっていることがわかり²⁾、それにユーラシア系のブタウイルスから新たに NA, M 遺伝子が入れ替わったブタのウイルスとしても新しい遺伝子組成をもった4重遺伝子再集合体であることが明らかにされた (図3-1)²⁾。パンデミックウイルスの母体となった3重遺伝子再集合ウイルスは、ブタからヒトへの感染事例は毎年数例ずつ確認されていたが、あくまでも散発的な発生であり、ヒトからヒトへ広がることはなかった。しかし、系統の異なるブタウイルスから2つの遺伝子が新たに組換わった遺伝子組成になり、ヒトからヒトへ効率よく感染できる能力を獲得し、パンデミックを引き起こすことになった。

わが国では、2009年5月8日に成田空港検疫所にてインフルエンザ様症状を呈した海外渡航者から採取した検体から、国立感染症研究所 (感研) インフルエンザウイルス研究センターで分離した A/成田/1/2009 (H1N1pdm) が国内初分離株となった。パンデミックウイルスのわが国での流行は、5月中旬に発生した神戸、大阪地区の高校での集団発生が皮切りとなったが、感研で国内分離株75株について全遺伝子配列を比較し、それを元にウイルスの拡大ルートを辿る解析をした結果、この集団発生の原因ウイルスは4月22日にはすでに国内に侵入していたことがわかった³⁾。しかし、このウイルスは学校臨時休業措置により、他地域への広がりには遮断され、その集団発生の中で消滅している³⁾。このことから、学校臨時休業措置は流行初期においては感染

図3-1 パンデミック（H1N1）2009ウイルスを構成する遺伝子の由来と国内分離ウイルスの電顕写真



インフルエンザウイルスの遺伝子は8本に分節したRNAからなる。1918年頃からブタで受け継がれてきたブタウイルスに、1998年頃に新たにトリウイルスおよびヒトウイルスからそれぞれ由来した遺伝子が置き換わった3重遺伝子再集合ウイルスがブタで形成された。これに別系統であるユーラシア系ブタウイルスから由来した2つの遺伝子がさらに置き換わった4重遺伝子再集合ウイルスが形成され、それが2009年にヒトの世界へ入りパンデミックを起こした（文献2）から引用したうえで著者が改編した）。

拡大防止には有効な対策であることが、ウイルス学的な解析からも証明された。一方、国内での本格的な流行は8月から始まったが、これは複数のルートから国内に侵入した種々のH1N1pdmウイルスが、個別に全国各地に広がって起こったことがわかっている³⁾。

(2) ウイルス学的な性状

① 病原性

パンデミックによる世界各国での死亡者数は、国ごとに大きく異なっている。日本は、世界で最も死亡率の低い国であり、欧米やメキシコなどに比べて人口10万人当たりの死亡率は1/3～1/26程度である⁴⁾。これはウイルスの病原性の違いではなく、医療体制の充実と抗ウイルス薬の早期服用習慣など、通常のインフルエンザ対応が諸外国に比べて格段に優れているためと思われる。国内での死亡率は0.1%と算定されており、これは1957年にパンデミックを起こしたH2N2（アジア風邪）ウイルス並みと考えられている。

それでは、ウイルス学的にはH1N1pdmウイルスの病原性は、どうであったのか。総合的に

みて、H1N1pdm ウイルスは季節性 A/H1N1 (ソ連型) や A/H3N2 (香港型) ウイルス並みの低病原性であった。しかし、今回のパンデミックでは、季節性ウイルス感染ではみられないウイルス性肺炎による重症例や死亡例も多数報告されている。これは、標的細胞表面のレセプターに結合するウイルス粒子表面に突き出ている赤血球凝集素^{*1} (Hemagglutinin : HA) 蛋白のレセプター親和性の違いによって説明することができる。すなわち、一般的には鳥ウイルス HA 蛋白はレセプター先端にあるシアル酸とガラクトースの結合様式が α 2-3型 (トリ型) レセプターに、ヒトの季節性ウイルス HA 蛋白は α 2-6型 (ヒト型) レセプターにそれぞれ強い親和性をもつ。よって、濃厚接触等の特殊な状況を除いては、鳥ウイルスはヒトには感染しにくく、逆にヒトウイルスは鳥には感染しない。そこで、H1N1pdm ウイルスのレセプター親和性を調べるために、マイクロアレイに人工合成した各種レセプターを貼り付けて、トリ型、ヒト型いずれのレセプターに吸着するのか検証したところ、H1N1pdm ウイルスは両方のレセプターに効率良く結合することが証明された⁵⁾。ヒトの上気道には、 α 2-6型レセプターがあるが、気管細支や肺胞 II 型細胞など下気道には α 2-3型レセプターも存在することから⁶⁾、H1N1pdm ウイルスは上気道でも下気道でも増えることができる⁷⁾⁸⁾。このため、下気道でウイルスが増えた場合は、ウイルス性肺炎を起こし重症化する。H1N1pdm ウイルスは呼吸器官における増殖能の点では、季節性ウイルスより病原性が強い。

ウイルス HA 蛋白が関与する病原性を規定する決定的な要因は、解裂活性化部位^{*2}の構造にある。HA 蛋白は3量体のポリペプチドとして合成されるが、ウイルスが感染性をもつためにはレセプター結合部位を含む HA1とそれを支える支柱である HA2の2分子に解裂されなければならない。季節性ウイルスのように低病原性の場合は、HA1分子のC末端のアミノ酸がアルギニン1個であるために、呼吸器系細胞内にあるトリプシン様蛋白分解酵素でのみ解裂され、そのために呼吸器に限定した感染症に終始する。一方、高病原性 H5N1や H7N7ウイルスには、その部分に塩基性アミノ酸の連続配列 (RERRRKKR) があり、全身臓器に存在するフルイン様蛋白分解酵素で解裂され、ウイルスは脳を含む全身の臓器で増えるため、重篤な症状を呈する。H1N1pdm ウイルスの HA 蛋白の解裂部位は、季節性ウイルスと同様にアルギニン1個であり、構造的には全身感染を起こさない低病原性である。

一方、ウイルス増殖温度を規定している要因としては、ポリメラーゼ PB2蛋白の627番目のアミノ酸が知られている。鳥ウイルスの場合はこの部位がグルタミン酸で、鳥の体温41℃での増殖に適している。これに対して、ヒトウイルスではリジンであり、ヒトのウイルス侵入口である鼻腔咽頭の34℃から体温の36℃でより効率良く増殖する。H1N1pdm ウイルスの PB2遺伝子はトリ

*1 赤血球凝集素

インフルエンザウイルス粒子表面に突出しているスパイク蛋白の1つ。ウイルスが付着する標的細胞表面のレセプターに結合し、それによって感染が開始される。各種赤血球に結合し、赤血球を凝集させることから、この名前がついた。また、インフルエンザワクチンの主成分である。

*2 解裂活性化部位

インフルエンザウイルスが感染性をもつためには、赤血球凝集素 HA 蛋白が蛋白分解酵素で HA1と HA2の2分子に分解される必要がある。蛋白分解酵素で分解される HA 蛋白領域のことをいい、この領域のアミノ酸配列は、低病原性ウイルス、高病原性ウイルスそれぞれで特徴的な構造をしている。

ウイルス由来であることから、この部位はグルタミン酸であり、ヒトへの馴化がまだ不完全である。しかし、H1N1pdm ウイルスはヒトでもよく増える性質をもっているのは、701番目のアミノ酸がアスパラギンからアスパラギン酸への変異が関係しているとの報告もある⁹⁾。

アポトーシスや細菌の2次感染による重症化に関与する因子としてウイルス PB1遺伝子（ポリメラーゼ）がコードしている F2蛋白が知られている¹⁰⁾¹¹⁾。季節性ウイルスや高病原性鳥インフルエンザウイルスからは F2蛋白が合成されるが、H1N1pdm ウイルスの場合は、F2をコードする遺伝子領域には3つの連続した終始コドンがあるために、機能をもった F2蛋白は合成されない。よって、F2蛋白が関与する病原性については季節性ウイルスより低病原性といえる。

ウイルスの第8番目の遺伝子は NS（非構造）蛋白をコードしており、この C 末端にはインターフェロン抵抗性や H5N1 ウイルスで知られる病原性を上げる要因の PDZ リガンドが存在するが¹²⁾¹³⁾、H1N1pdm ウイルスの NS 蛋白 C 末端はアミノ酸11個分が短いために PDZ リガンドが欠損している。

以上のことから、H1N1pdm ウイルスは下気道で増殖できるという点を除いては、ウイルスの病原性を規定していることがわかっている要因については、すべて低病原性の性質をもっている。このことは、H1N1pdm ウイルスが今後変化を繰り返していくと、変異の起こる部位によっては現時点の病原性より強くなる可能性があることを示している。

② 抗インフルエンザウイルス薬への感受性と耐性ウイルスの出現状況

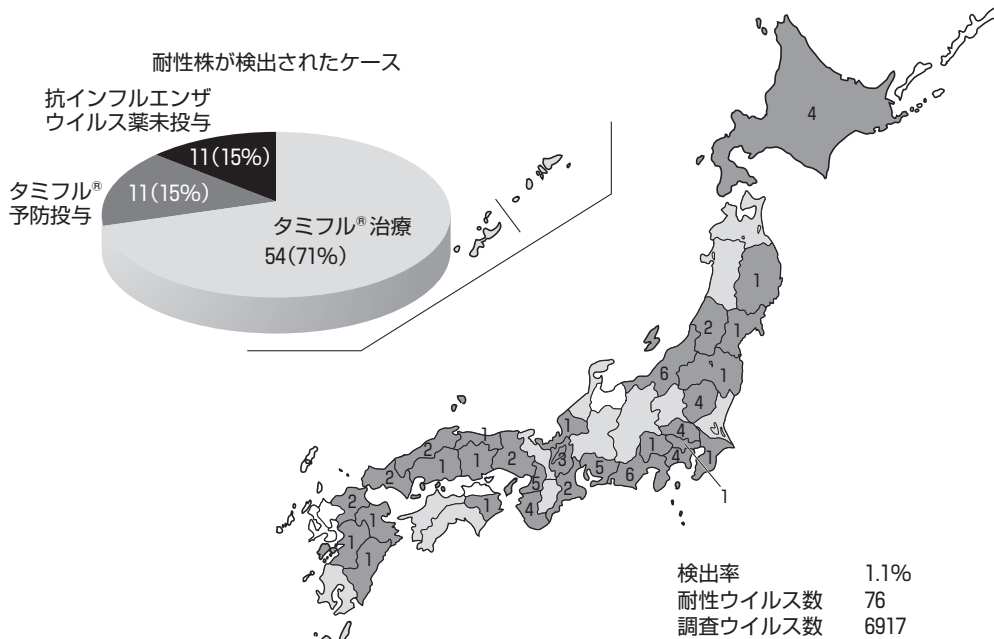
抗インフルエンザウイルス薬として、ウイルスノイラミニダーゼ (NA) 蛋白の機能を阻害する吸引薬のリレンザ[®]、カプセルのタミフル[®]がそれぞれ2000年と2001年に薬事承認され、2010年には1回投与で抗ウイルス作用を持続できる静注剤のラビアクタ[®]、吸引薬のイナビル[®]が新たに承認され、治療に使われている。これら薬剤の世界の使用量の約70%をわが国が消費していることにより、わが国は耐性株の発生源となり得ることから、全国規模での継続的な監視とその情報を世界へ発信するという責務を負っている。

感染研では2007年から各地の地方衛生研究所との連携による、全国規模でのインフルエンザ薬剤耐性株サーベイランスを実施してきたことから、これを基盤にして2009年9月から H1N1pdm ウイルスの薬剤耐性株検出調査を行った。2010年12月末時点で約7000株にもおよぶ世界最大規模のサーベイランスを実施しているが、耐性マーカー275Y をもち薬剤感受性が400倍以上も低下したタミフル[®]耐性株76株（出現頻度1.1%）を捉えている（図3-2）。耐性株のほとんどはタミフル[®]の治療投与または予防投与例から検出されており、これらは薬剤の選択圧により出現し、ヒトからヒトへの感染力の低い自然消滅型の変異株であることが分かっている¹⁵⁾。また、タミフル[®]耐性株は作用機序が類似している静注剤のラビアクタ[®]に対しても交叉耐性を示す。諸外国

*3 薬剤の選択圧

抗インフルエンザ薬存在下でウイルス増殖させると、一定の割合で薬剤が効かない耐性株が出現する。これは、ウイルスが薬剤に曝露されると遺伝子に突然変異を起こし、薬剤への抵抗性を獲得するためである。このような薬剤による変異株の誘発を「薬剤の選択圧」という。

図3-2 薬剤耐性パンデミック（H1N1）2009ウイルスの検出状況と耐性ウイルスが発生した感染者の内訳¹⁴⁾



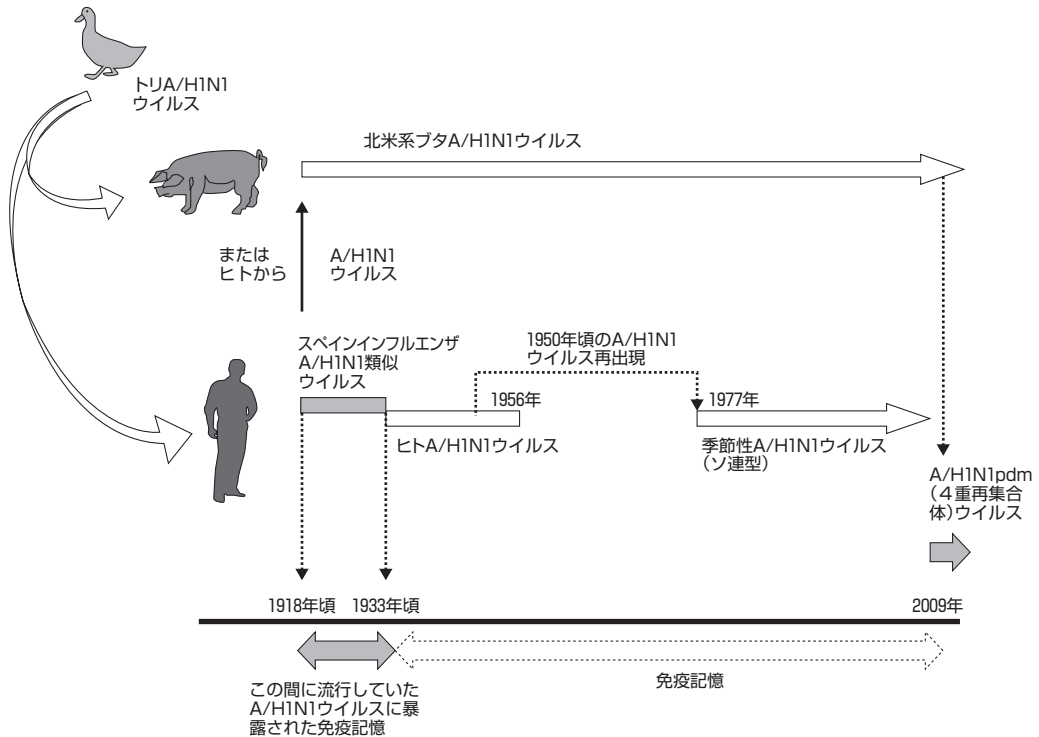
全国都道府県で検出されたタミフル®耐性ウイルスの分布と検出数。多くの耐性ウイルスはタミフル®治療患者または予防投与例から検出された。

における調査結果もわが国と同様で、出現率は0.3～1%程度である。今のところ、リレンザ®やイナビル®に対する耐性株は世界中のどこからも見つかっていないが、NA 蛋白の275Yに加えて223R 変異が起こると、リレンザ®に対しても弱いながらも耐性の性質を示し、タミフル®, ラピアクタ®に対しては1万倍も強い耐性を示すようになる。このことから、275Y+223R 変異株の出現には今後も注意深い監視が必要である。一方、わが国ではインフルエンザの治療薬としてはほとんど使われなくなったが、ウイルス M2蛋白の機能（イオンチャンネル機能）を阻害する抗ウイルス薬アマンタジン（シンメトレル®）に対しては、H1N1pdm ウイルスは耐性を示す。

(3) スペインインフルエンザ H1N1ウイルスとの類似性と交叉免疫

通常の季節性インフルエンザでは、5歳以下の小児と65歳以上の高齢者に患者が多い2峰性の感染者分布を示すが、今回のパンデミックでは高齢者の感染例が極端に少ない。この理由を究明するために、われわれはパンデミックが発生する前に採取した各年齢層のヒト血清を用いて、H1N1pdm ウイルスに交叉反応する抗体がどの年齢層に検出できるかを、中和反応試験により検討した。その結果、1933年以前に生まれた77歳以上の高齢者には、感染防御の指標となるレベル以上の中和抗体があることを突き止めた¹⁵⁾。同様の結果は感染研の血清バンクに保管していた

図3-3 1933年以前に生まれた高齢者がパンデミック（H1N1）2009ウイルスに交叉反応する抗体をもつ理由



1918年頃にトリから由来したスペインインフルエンザ H1N1ウイルスは、ヒトの世界で抗原性を少しずつ変化させながらアジア風邪 H2N2ウイルスが出現する1956年まで流行していた。一方、1918-1933年頃にヒトの間で流行していた H1N1ウイルスは、ブタの世界にも入り、そこで長い間大きな抗原性の変化を起こさずに受け継がれてきた。ブタの世界で保存されていた当時のウイルスが遺伝子再集合を起こして2009年にヒトの世界に再出現したことから、1933年以前に生まれて当時のウイルスに曝露され免疫記憶をもっているヒトは、今回のパンデミック（H1N1）2009ウイルスに交叉反応する抗体をもつと考えられる。

1970-2000年までに採取した931人の血清調査（感染研情報センター調査）や海外での調査でも報告されており¹⁶⁾、高齢者は今回の H1N1pdm ウイルスに交叉反応する抗体をもつため、H1N1pdm ウイルスには感染しにくいと推測される。

それでは、なぜ高齢者は H1N1pdm ウイルスに対する交叉抗体をもつのであろうか。そもそも、ブタの H1N1ウイルスは、ヒトの世界でスペインインフルエンザといわれる歴史上最悪のパンデミックを起こした H1N1ウイルスが1918年頃にヒトまたは鳥からブタに入ったと考えられている（図3-3）。ブタは生後6-7か月で食肉として出荷され、インフルエンザウイルスに感染し免疫をもつ割合は低いために、ブタのインフルエンザウイルスは抗原変異しにくく、スペインインフルエンザ当時の抗原性を維持した H1N1ウイルスがブタの中で長いこと受け継がれている。今回のパンデミック H1N1ウイルスの HA 遺伝子は、古典的ブタウイルスといわれている北米系から由来しているため（図3-1）²⁾、ウイルスの抗原性はスペインインフルエンザ H1N1ウイルスおよびその末裔ウイルスと類似している。事実、1918年にヒトから分離された H1N1ウイ

ルスの HA 蛋白の抗原部位 (Sa および Sb) のアミノ酸と今回の H1N1pdm ウイルスのそれらと比較したところ、Sa 部位は13個中12個、Sb 部位は12個中10個が同じであり、抗原性がかなり類似している¹⁷⁾。よって、1918-1933年頃に既に生まれていた77歳以上の人々は、今回の H1N1pdm 様ウイルスに既に暴露されており (図3-3)、このため交叉抗体をもっていると考えられる。

(4) パンデミック (H1N1) 2009ワクチンの有効性

インフルエンザワクチンの有効性については毎年接種時期が近づくと話題になるが、パンデミックワクチンについては新しいウイルスであるだけに、人々の関心は特に高い。H1N1pdm ウイルスは、これまでの季節性 H1N1ウイルスとは抗原性が大きく異なることから、季節性インフルエンザワクチンは H1N1pdm ウイルスにはほとんど無効である。このため、H1N1pdm ウイルスで製造したワクチンで免疫を付けることが必要である。われわれは A/H5N1 プレパンデミックワクチン開発の際に、新しいウイルスによるワクチンは免疫原性が極めて弱く、現行のエーテルスプリットワクチンという剤形ではほとんど抗体を誘導できないことを経験した。よって、A/H5N1 ワクチンの場合は不活化ウイルス全粒子にアルムアジュバントを添加した沈降ワクチンが採用されている。一方、今回の H1N1pdm ワクチンは、13歳以上は現行のワクチンと同様にスプリットワクチン15 μ gHA 抗原量の1回接種で有効なレベルの抗体価が得られることが国内外の臨床試験で確認されている¹⁸⁾¹⁹⁾。これは、当初2回接種戦略を決め込んでいた行政サイドには嬉しい誤算であっただろうが、ウイルス学的には、なぜ新しいウイルスワクチンにもかかわらず、ほとんど免疫をもたない年齢層に対しても効率よく抗体誘導ができたのか、という疑問が生じる。Greenbaum らは、T 細胞エピトープ相同性^{*4}の解析から、CD8⁺T 細胞エピトープの69%、CD4⁺T 細胞エピトープの41%は、H1N1pdm ウイルスと季節性 H1N1ウイルス間で類似しているという²⁰⁾。これは、T 細胞を介した免疫系は、これら2つのウイルス間で交叉することを示唆しており、季節性 H1N1ウイルスへの感染による免疫記憶は、H1N1pdm ウイルスに対して初期免疫刺激の役割を果たしている可能性がある。季節性 H1N1ウイルスが発生してから35年が経過していることから、ほとんどの年齢層はこのウイルスで初期免疫刺激を受けており、このため若い年齢層も H1N1pdm ワクチンの1回接種で容易に抗体応答が得られると考えられる。

*4 T 細胞エピトープ相同性

細胞性免疫を担う CD4 や CD8T リンパ球が標的として認識する抗原蛋白の類似性のこと。インフルエンザウイルス赤血球凝集素蛋白には、これら T リンパ球によって認識される部位があり、異なるウイルス株間で類似性がみられることがある。

(5) パンデミック (H1N1) 2009ウイルスは新興か再興か

新型インフルエンザウイルスとは、これまで人間社会に出現したことのない新しい HA 亜型 (HA 蛋白の血清型分類) のウイルスを指す。今回の H1N1pdm ウイルスは、季節性 H1N1ウイルスと同じ H1亜型であり、また、前述したようにブタの中で受け継がれていたスペインインフルエンザ様 H1N1ウイルスが内部蛋白遺伝子構成を変化させて60数年ぶりに人間社会に再登場したものである。したがって、H1N1pdm ウイルスは「新型インフルエンザ」ウイルスではなく、再興ウイルスである。

(6) ウイルス学的知見からパンデミック対応を振り返って

今回のパンデミックでは、低病原性ウイルスで起こったこと、最初にウイルスを捉えたのが米国 CDC で、リスク評価の結果や遺伝子情報を速やかに共有し、さらに、ウイルスを世界中の関連機関へ迅速に配布したために、各国でワクチン開発を早い時期から開始できたこと、各国で高病原性 H5N1ウイルスではあったがパンデミック対策の基盤があったために、それを活用できたこと、わが国では地方衛生研究所との連携により、全国規模での検査診断体制をパンデミック発生から1週間で構築できたことなど、いくつかの幸運が重なった。このため、これまでのパンデミックに比して健康被害を最小限にとどめることができた。

しかし、パンデミック対応での失策もあり、その1つは H1N1pdm ウイルスを新型インフルエンザとして高病原性 H5N1ウイルスと同等に位置づけたために、柔軟性を欠いた制約だらけの対応を地方自治体やパンデミック対策に携わる機関が強いられ、大変な混乱を招いたことである。H1N1pdm ウイルスのリスク評価はパンデミック初期にはすでになされており、季節性ウイルス並みの低病原性であることがわかった時点で、速やかに最高レベルの警戒度から通常のものに体制を戻すべきであった。ただ、わが国はウイルスの取り扱いレベル BSL (バイオセーフティーレベル) を WHO の勧告である BSL 3 から、専門家からのアドバイスに応じて早い時期に見直し、2009年6月18日には通常の実験室でも扱える BSL 2 に病原体等安全管理規程を改正した点は評価される。ちなみに、WHO は世界各国からの BSL の見直し要望にもかかわらず、1年半以上たった現在でも当初の BSL 3 勧告を維持しており、追加勧告としてそれぞれの国の実情に応じた BSL 対応をするよう責任放棄している。パンデミック対応は、柔軟性が不可欠で、状況に応じて最高レベル、中等度レベル、通常レベルと適宜切り換えができる体制構築を今後はすべきである。

3 疫学的特徴

本項では2009年から2010年初期のシーズンにおける疫学的特徴を示した。2010年から2011年にかけてのシーズンの疫学的特徴は第10章に示した。

(1) 世界規模での流行の拡大

新型インフルエンザ（A/H1N1）の感染拡大の動向について、図3-4に2009年5月16日現在で新型インフルエンザ（A/H1N1）の感染が検査によって確定した患者数と死亡者数を示した。5月16日は、日本では関西地区で国内最初の地域での感染が確認された日と同じであるが、すでに多くの国で感染者や死亡者が確認されていた。

図3-5には2009年7月31日現在の新型インフルエンザ（A/H1N1）の国ごとの死亡者数を示した。北米、南米において死亡者が増加している傾向が確認された。

図3-6には、北半球と南半球におけるインフルエンザの分離株の割合（2009年4月19日の週から2010年3月20日の週まで）を示した。南半球は北半球よりも先に流行のピークを迎えた。2009年は新型インフルエンザ（A/H1N1）が優勢であったが、2010年初期には新型インフルエンザ（A/H1N1）が占める割合は低下傾向にあった。しかし、2010年の秋はA 香港型（H3）が優勢となったが、12月中旬以降は新型インフルエンザ（A/H1N1）が優勢となった。

代表的な諸外国の患者発生動向を紹介する。それぞれの国のデータの単位や定義がさまざまであることに注意が必要である。

図3-7に米国の外来受診者に占めるインフルエンザ様症状を呈した者の割合を示した。2009年の第22週（5月22日から31日）頃に第1波を迎え、夏にいったん収まるが、30週（7月20日から26日）を過ぎた頃から第2波を迎えている。このピークは2008年前半のピークよりも高かった。

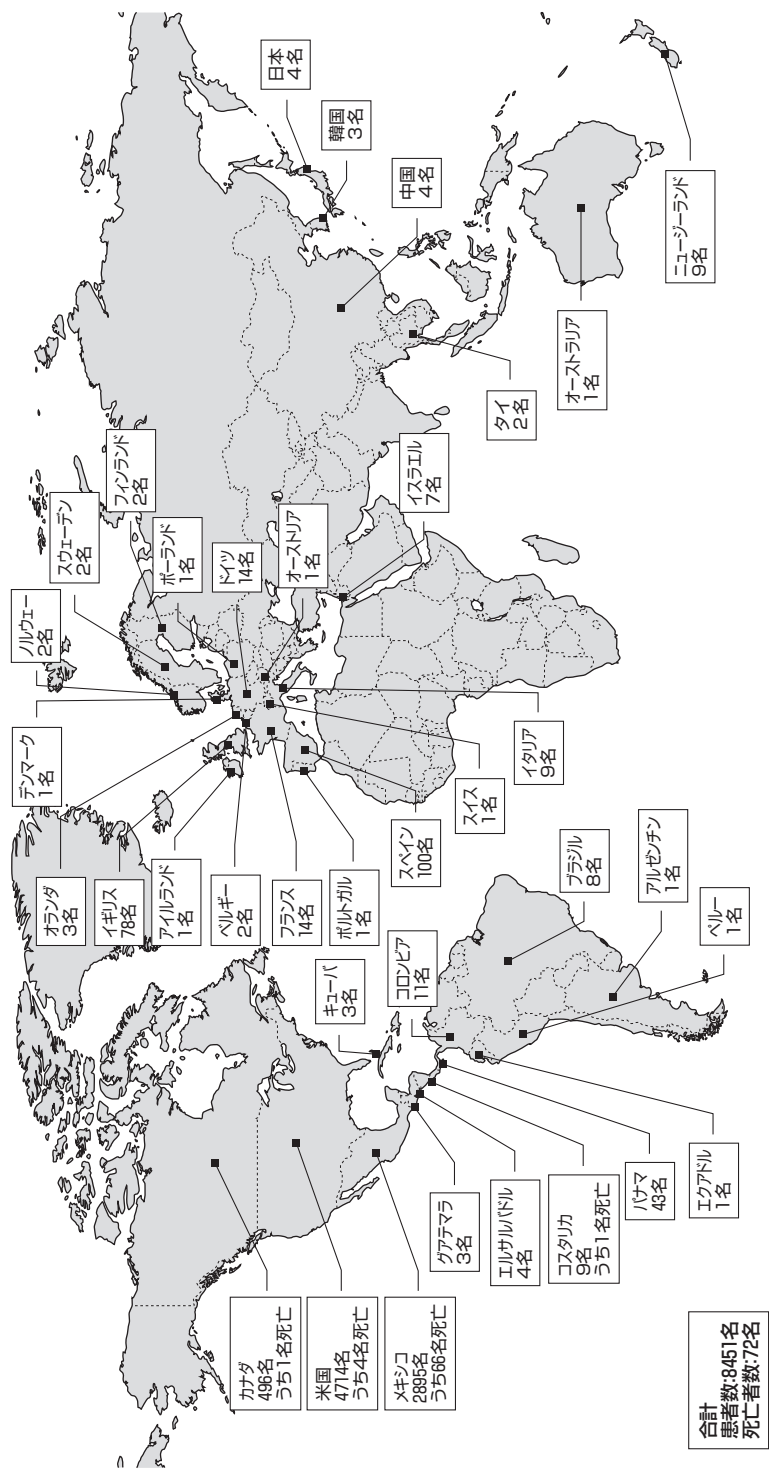
図3-8にメキシコの確定患者数を示した。2009年の4月から5月、6月から7月、8月から12月の3回にわたって感染拡大がみられた。

図3-9にタイの確定患者数を示した。2009年6月から10月にかけて大きな第1波が到来し、12月から2010年3月にかけて小さな第2波が来ている。

図3-10にオーストラリアの確定患者数を示した。冬の6月から9月にかけて大きな波が1回到来している。

図3-11に新型インフルエンザ（A/H1N1）の死亡率と各国比較を示した。わが国の死亡率は他の国と比較して低い水準にとどまっている。その理由については、現時点では未解明であるが、広範な学校閉鎖、医療アクセスのよさ、医療水準の高さと医療従事者の献身的な努力、抗インフルエンザウイルス薬の迅速な処方や、手洗いなどの公衆衛生意識の高さなどが指摘されている。

図3-4 新型インフルエンザ（A/H1N1）の感染が検査で確定した患者数と死者数（2009年5月16日現在）¹⁾



出典：WHO

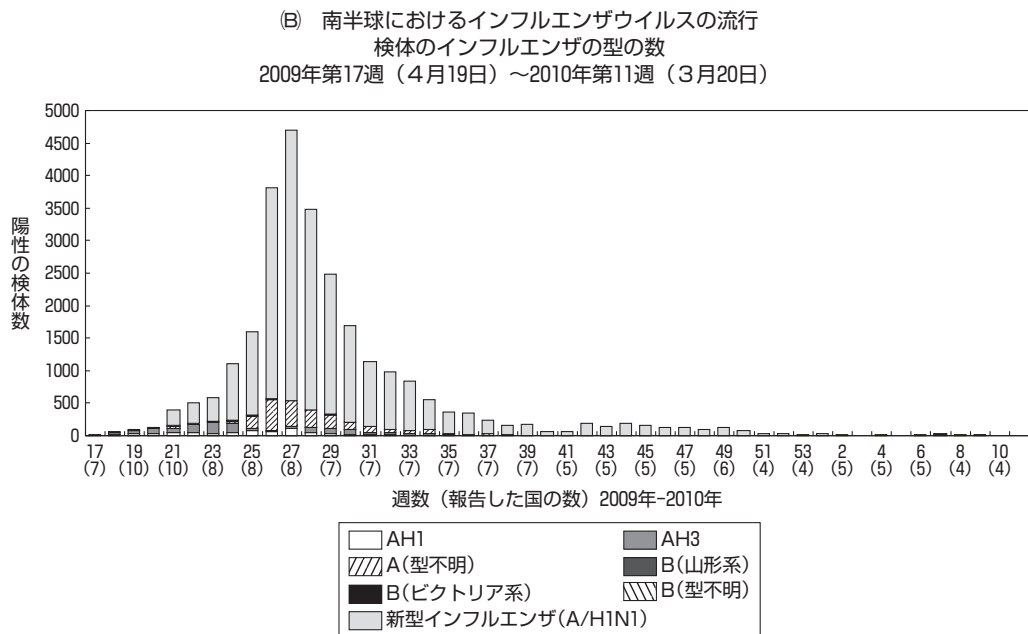
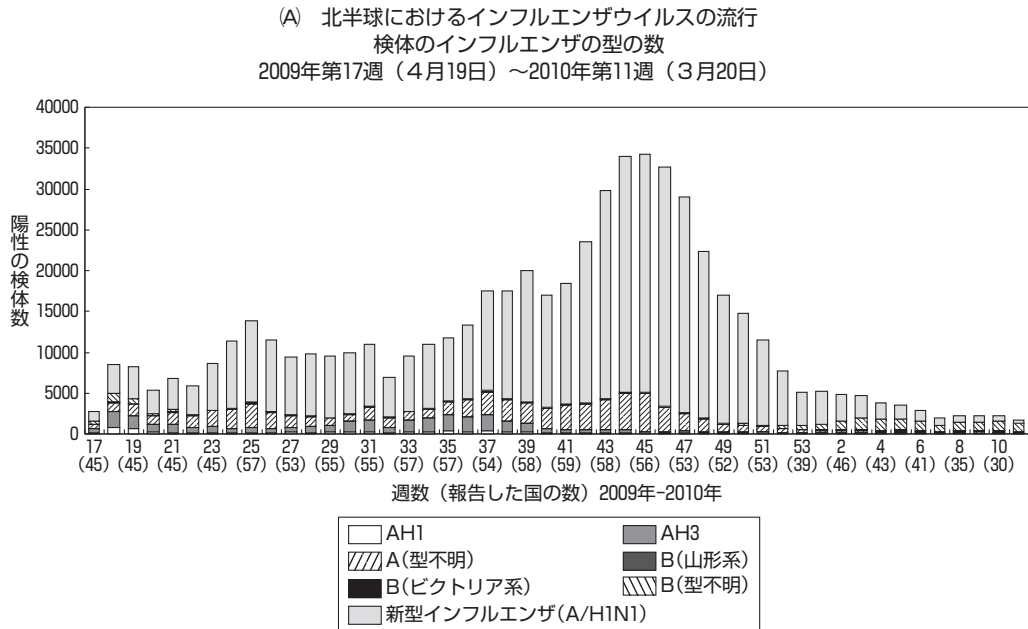
60 図3-5 新型インフルエンザ (A/H1N1) の国ごとの死亡者数 (2009年7月31日現在)²⁾



出典：WHO

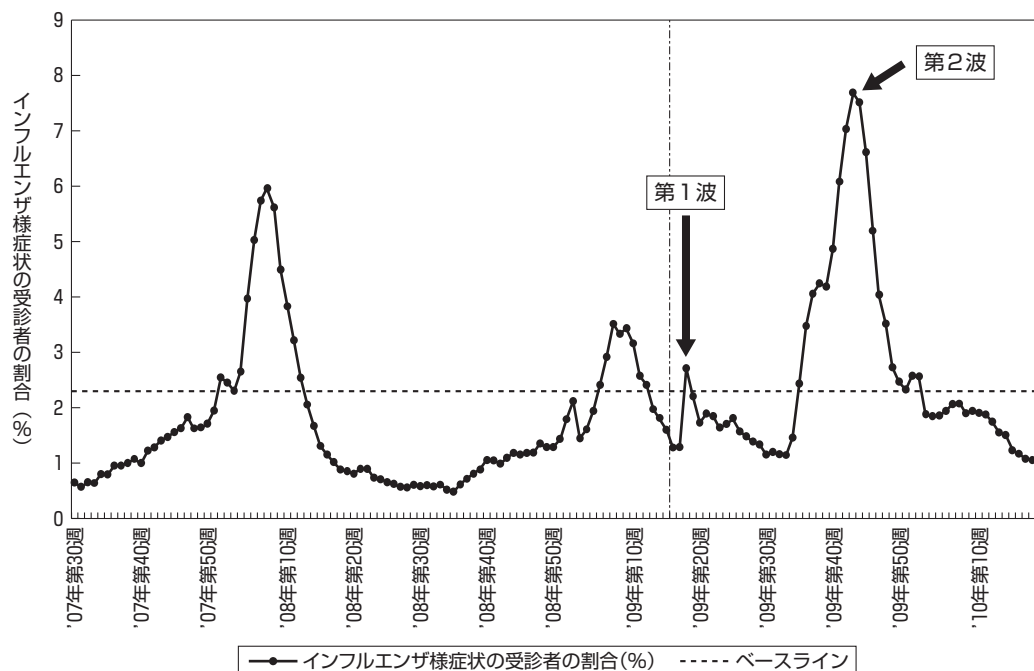
第3章 新型インフルエンザ（A/H1N1）の特徴

図3-6 北半球(A)と南半球(B)におけるインフルエンザウイルスの分離株の割合（2009年4月19日の週から2010年3月20日の週まで）³⁾⁴⁾



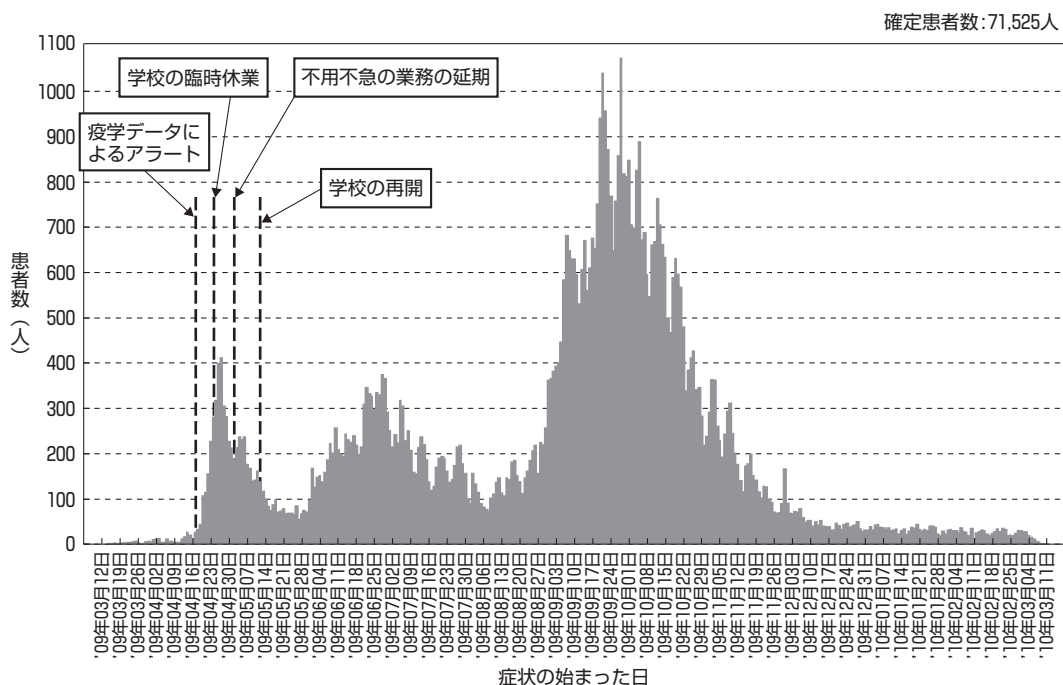
データ提供：FluNet. Global Influenza Surveillance Network (GISN)

図3-7 米国におけるインフルエンザ様症状で受診した患者の割合



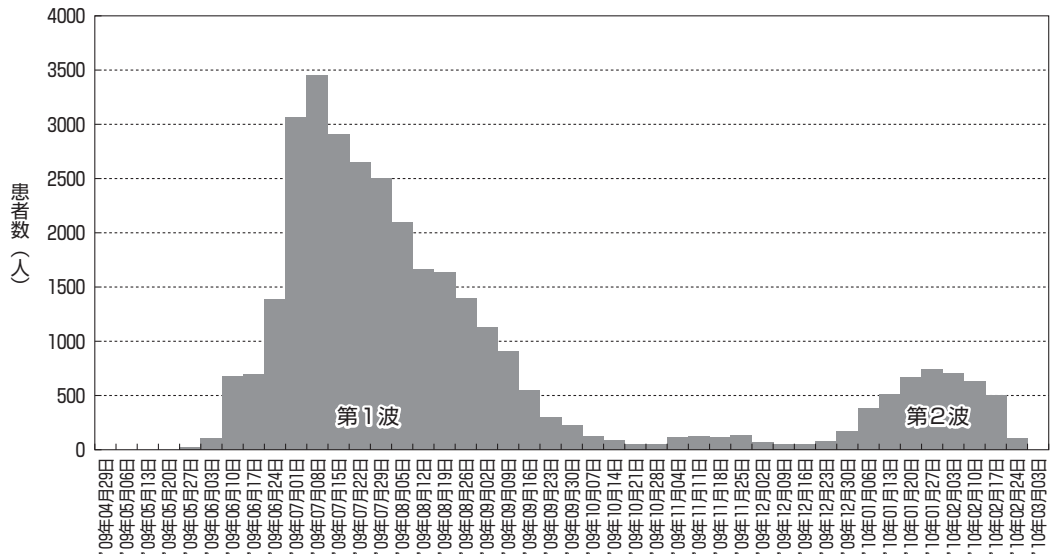
データ提供：CDC（米国疾病管理予防センター）

図3-8 メキシコにおける確定例の数



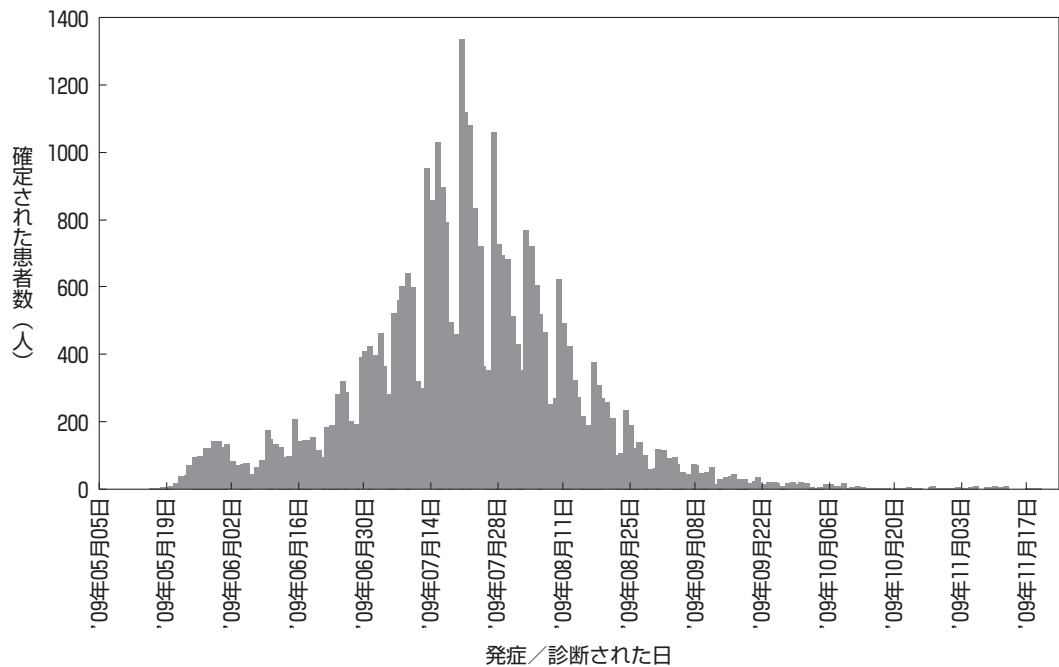
データ提供：Base de datos IN-DRE.

図3-9 タイにおける新型インフルエンザ（A/H1N1）の確定例（2009年4月から2010年3月まで）



データ提供：Bureau of Epidemiology, MOPH

図3-10 オーストラリアにおける新型インフルエンザ（A/H1N1）の確定例の数



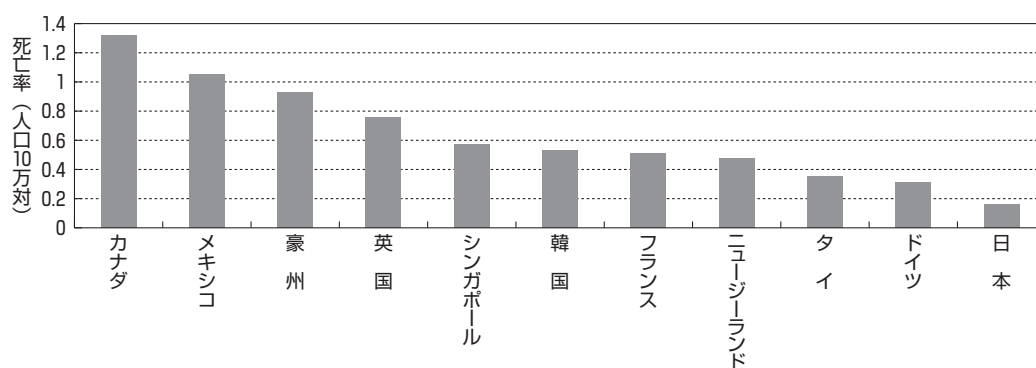
発症／診断された日

出典：NetEpi (2009；NSW2010) and NNDSS (2010)

図3-11 新型インフルエンザ（A/H1N1）の死亡率と各国比較

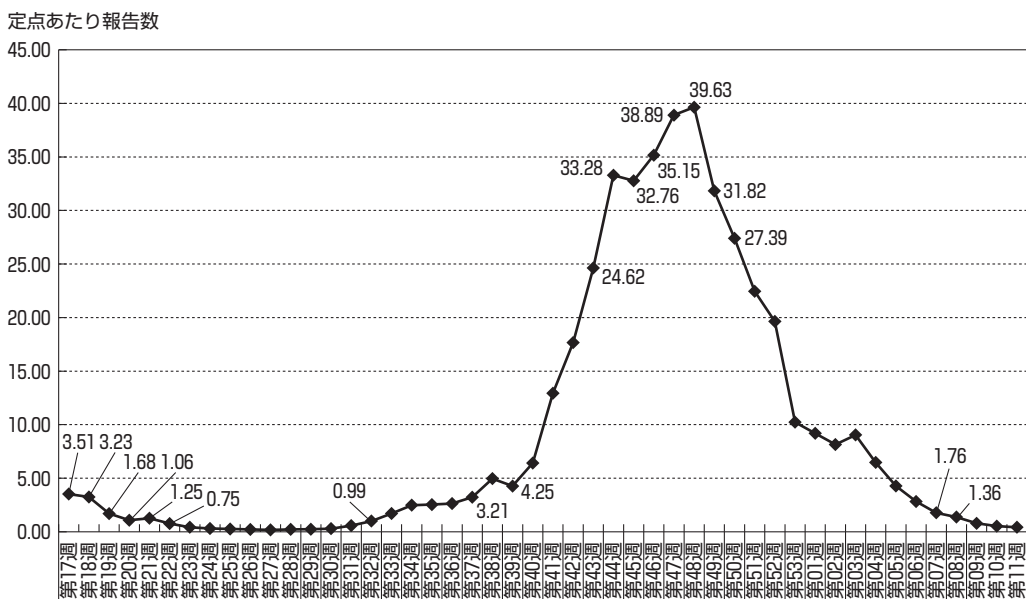
	米 国	カナダ	メキシコ	豪 州	英 国	シンガポール	韓 国	フランス	ニュージーランド	タ イ	ドイツ	日 本
集計日	2/13	4/10	3/12	3/12	3/14	4月末	5/14	—	3/21	—	5/18	5/26
死亡数	推計 12,000	428	1,111	191	457	25	257	312	20	225	255	199
人口10万 対死亡率	(3.96)	1.32	1.05	0.93	0.76	0.57	0.53	0.51	0.48	0.35	0.31	0.16
PCR	—	全例	—	—	—	全例	全例	260名は PCR で確定	—	全例	—	184名は PCR で確定

*なお、各国の死亡数に関してはそれぞれ定義が異なり、一義的に比較対象とならないことに留意が必要。



出典：各国政府・WHO ホームページから厚生労働省で作成

図3-12 日本における週別発生状況（2009年-2010年）



出典：感染症発生動向調査（全国およそ5000の定点医療機関（小児科およそ3000、内科およそ2000）からの報告）

(2) 国内での流行の拡大

図3-12に日本における定点当たりの報告患者数の推移を示した。2009年第33週（8月10日から15日）に1.69となり、流行入りしたが、感染の拡大は遅々としたものであり、本格的な流行は2か月ほど経過した第40週（9月28日から10月4日）に始まった。第48週（11月23日から29日）に39.63とピークを迎え、その後、感染は下降傾向を呈し、3月末にはほぼ収束している。

図3-13に例年のインフルエンザ発生状況の推移（定点報告）過去10年間との比較グラフを示した。過去10年間のインフルエンザの発生状況と比較すると、今回の新型インフルエンザは夏から流行が始まったこと、感染拡大の期間が長いことなどが相違点であるが、流行のピークの高さは、通常の季節性インフルエンザとほぼ同程度であった。

図3-14に地域での流行が早く確認された沖縄県、北海道、その他に人口の多い東京都、大阪府ならびに全国の定点医療機関からの報告患者数の推移を示した。ほとんどの都道府県は今回の新型インフルエンザ（A/H1N1）は秋に1峰性を示したが、沖縄県だけは、夏と秋に2峰性を示した。沖縄県は季節性インフルエンザについても夏に流行することがあるが、その理由は今回沖縄県だけが2峰性を示した理由も含め、不明である。

図3-15に国内でのウイルスサーベイランスによる分離・検出報告数の動向を示した。全国の定点医療機関のうち、その約10%に相当する医療機関については、検体を地方衛生研究所に送り、遺伝子レベルの解析を行っている。第23週（6月1日から7日）あたりまで季節性インフルエンザであるA香港型（H3）やAソ連型（H1），B型などが流行していたが、その後はほとんどが今回の新型インフルエンザ（A/H1N1）であった。

次に新型インフルエンザ（A/H1N1）に対する年齢群別HI抗体保有状況を示した⁵⁾⁶⁾。図3-16(A)に2009年11月30日現在のものを示した。この段階で85歳以上は重症化予防の目安ともいえるHI抗体価1：40以上を4割が保有していた。この結果は、新型インフルエンザ（A/H1N1）が、かつて流行していた可能性を示唆するものである。また、多くの年代で、ほとんどが抗体をもっていない状況であった。図3-16(B)に、約1年後の2010年12月7日現在のHI抗体保有をみたところ、最も感染者の多かった10代前後の抗体保有者の割合が大きく増加し、HI抗体価1：40以上は60%以上であった。一方で、30代から50代では2から3割程度であった。

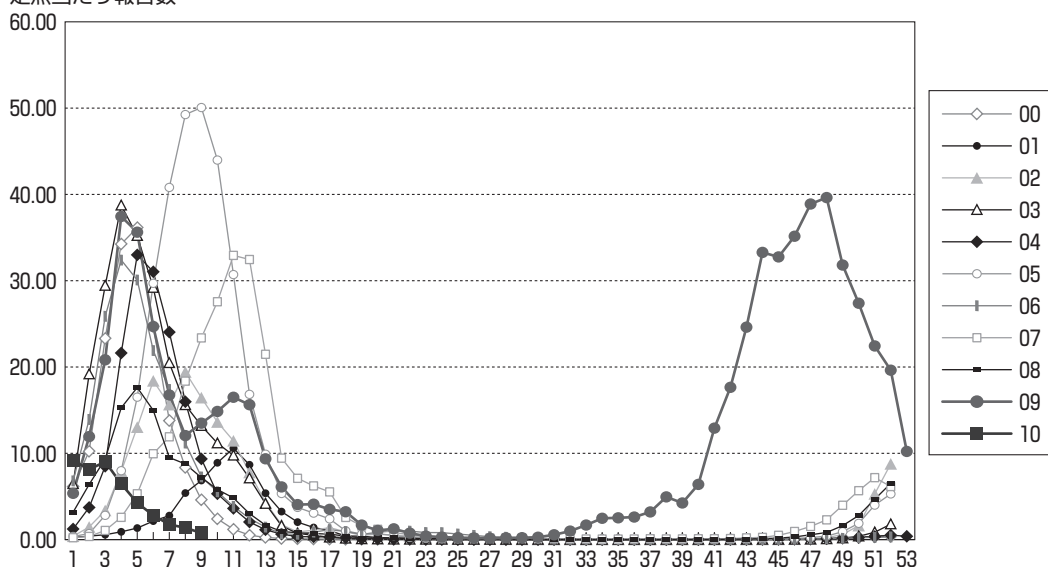
(3) 患者の疫学的特徴

新型インフルエンザ（A/H1N1）の病原性は、幸いなことに発生当初に恐れられ、想定されていたものほど高くなかった。しかし、従来のインフルエンザによって死亡することの少ない若年成人において重症化したり、死亡するなどの特徴も確認された。ここでは諸外国と国内での患者の疫学的特徴について示した⁷⁾⁸⁾⁹⁾。表3-1に新型インフルエンザ（A/H1N1）の特徴をまとめた。

特に感染者が多かったのは5歳から19歳であった。図3-17に2009年第28週から2010年第11週

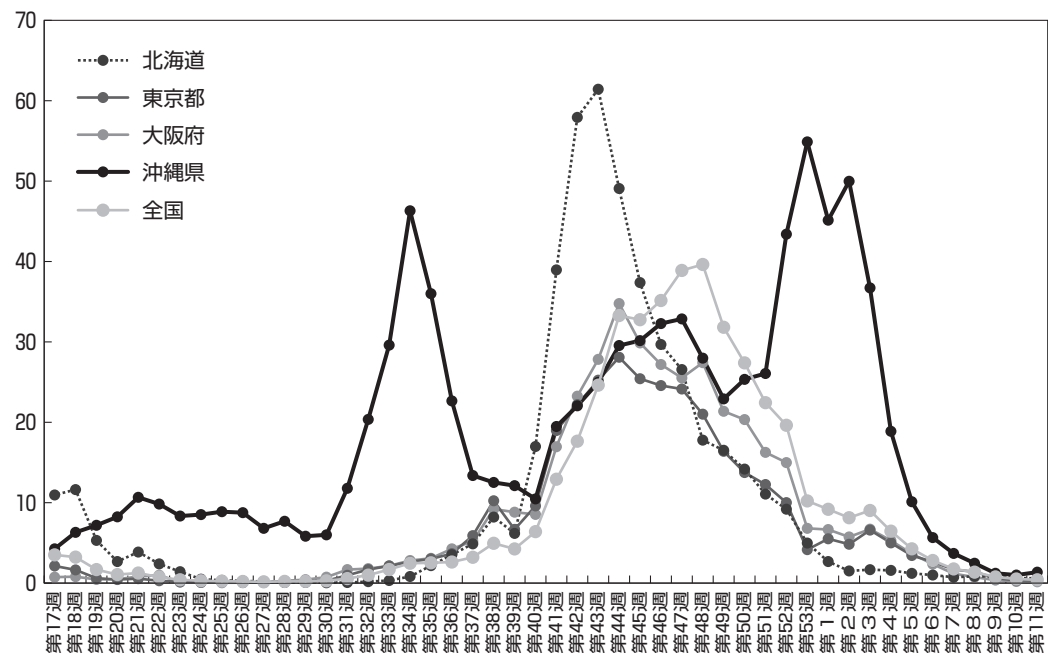
図3-13 例年のインフルエンザ発生状況の推移（定点報告）：過去10年間との比較グラフ

定点当たり報告数



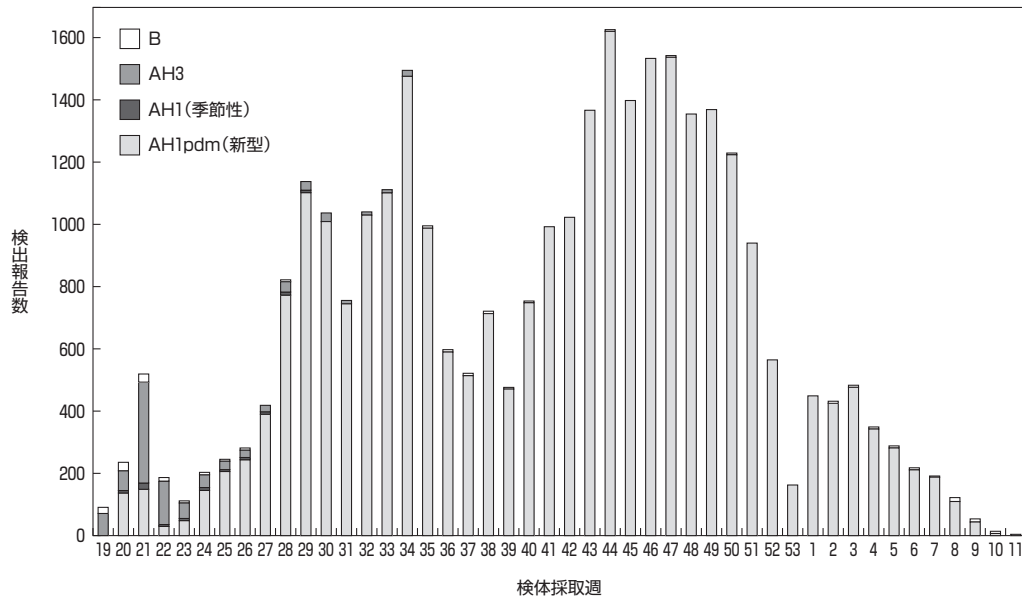
出典：国立感染症研究所感染症情報センター

図3-14 全国と4都道府県（北海道、東京都、大阪府、沖縄県）の定点医療機関からの報告数（2009年-2010年）



出典：厚生労働省資料をもとに作図

図3-15 インフルエンザウイルスサーベイランスによる週別ウイルス分離・検出報告数（2009年第19週から2010年第11週）



* 各都道府県市の地方衛生研究所からの分離／検出報告を図に示した。
(データは現在週および過去の週に遡って追加が見込まれる)

出典：国立感染症研究所感染症情報センター

までの年齢別推定患者の割合を示した。73%が20歳未満であった。また、2010年4月23日に厚生労働省から示された医療従事者向け疫学情報によると、日本では2010年3月下旬までに国民の6人に1人がインフルエンザで医療機関を受診したと推定され、受診者の1200人に1人が入院し、入院患者の11人に1人が重症化し、受診者の10万人に1人が死亡したと推計された⁹⁾。

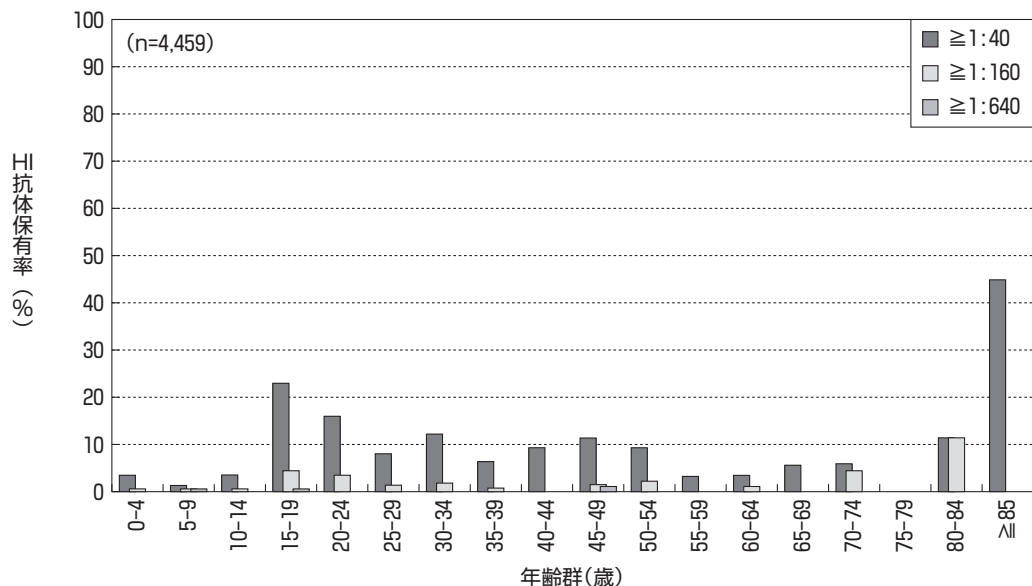
図3-18に押谷が作成した日本における2009年と2004年の年齢階級別の累積患者数の比較を示した¹⁰⁾。2009年は、特に10歳代の感染者の報告が2004年と比較して高いことが示された。一方で、60歳以上の感染者は少なかった。また図3-19に2004年と2009年の年齢階級別の患者の推移を示した¹⁰⁾。2004年度は感染者の年齢階級がほぼ同時にピークを迎えたのに対し、2009年度は10歳から14歳、5歳から9歳、0歳から4歳の各年齢級間でピークを迎える時期がずれていた。10月に5歳から9歳や10歳から14歳に急速に広がり、さらに約1か月遅れて0歳から4歳、そして15歳以上へ流行したと考えられる。感染力については、報告によって異なるが、 R_0 は1.1から最大で2.1であった¹¹⁾。

臨床症状には幅があり、ほとんどの患者は急性に発症するが、8-32%の患者は発熱もなく、症状も軽かった⁷⁾。多くの患者はインフルエンザ様症状として、発熱、咳、咽頭痛、鼻汁などの症状があった。消化器症状（嘔気、嘔吐、下痢）はやや従来のインフルエンザよりも特に成人に多かった。

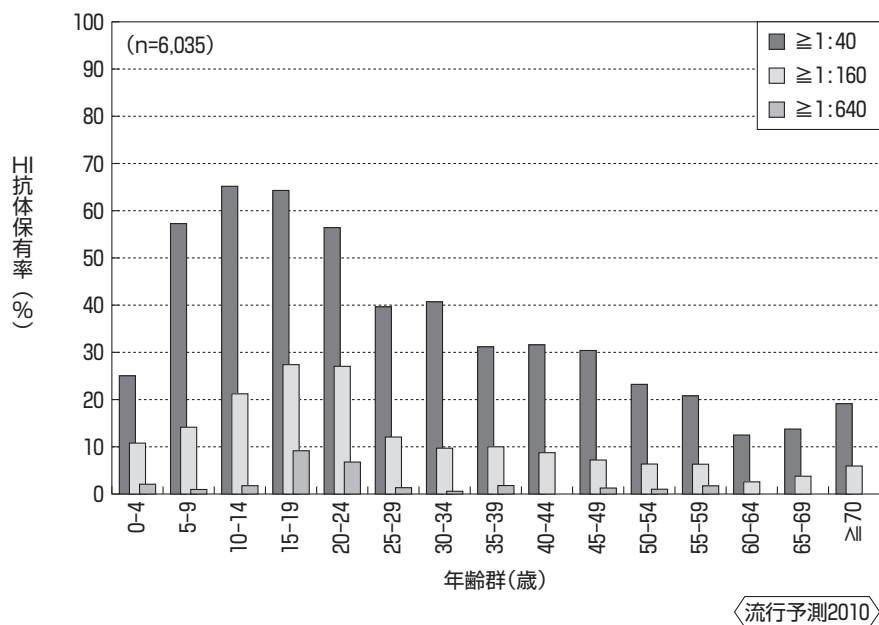
検査所見については、迅速診断キットの感度はそれまでに流行していたAソ連型（H1）、A香港型（H3）よりもやや低かった。また、タミフル[®]耐性のウイルスの分離については、2010年

図3-16 新型インフルエンザ（A/H1N1）に対する年齢群別 HI 抗体保有状況 A/California（カリフォルニア）/7/2009pdm [A（H1N1）pdm]

(A) 2009年11月30日現在



(B) 2010年12月7日現在



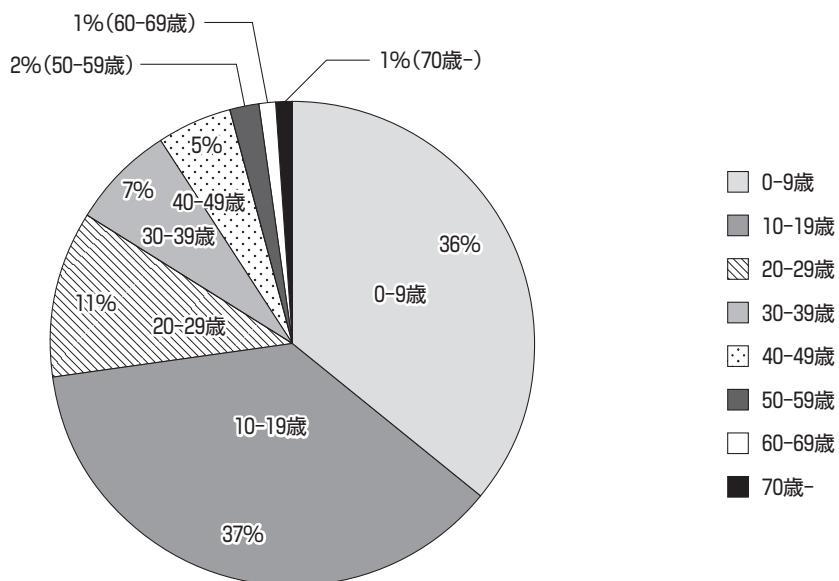
出典：国立感染症研究所．2009年度インフルエンザ抗体保有状況調査—速報第1報—（2009年11月30日現在）．2010年度インフルエンザ抗体保有状況調査—速報第1報—（2010年12月7日現在）

第3章 新型インフルエンザ（A/H1N1）の特徴

表3-1 パンデミック（H1N1）2009の特徴（2009年から2010年前半の流行のデータをもとに）

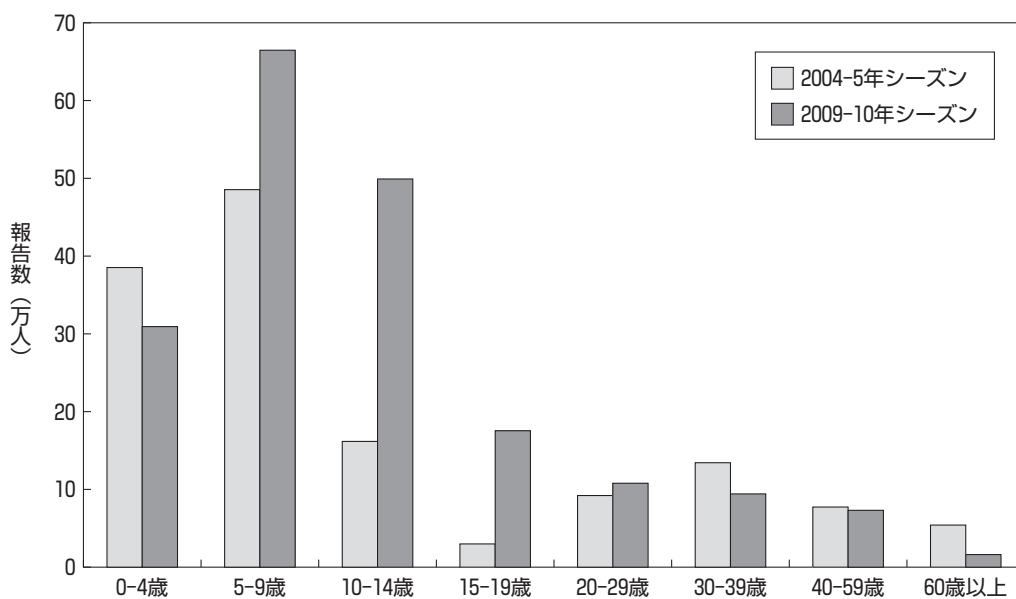
1 潜伏期	1.5-3日(最長7日)	
2 感染可能期間	発症前1日から発症後5-7日程度感染させる可能性があるとは推定される。小児，免疫不全者や重症患者ではやや長くなる可能性がある。	
3 患者の属性	特に5歳から19歳が多かった。	
4 臨床症状	症状の幅がある。8-32%の患者は発熱もなく，症状も軽かった。	
	① 80%以上の患者に認められた症状：発熱，咳	
	② 40～60%未満の患者に認められた症状：全身倦怠感	
	③ 20～40%未満の患者に認められた症状：鼻汁・鼻閉，咽頭痛，筋肉痛，頭痛，下痢または嘔吐	
4 臨床症状	④ 20%未満の患者に認められた症状：下痢，呼吸苦，嘔吐	
5 検査所見	迅速診断キットの感度は米国では11-70%とやや低いことが示された（ソ連型 H1N1, H3N2よりも感度が低い）。陰性であることをもとに，治療や感染対策の中止は行うべきではない。発症当日の陽性率 57-75%，1日後は82-88%，2日後は57-60%であった。	
6 重症化のリスクファクター	リスクファクター	例とコメント
	5歳未満 妊娠	特に2歳未満のリスク高い，1歳以下の入院患者の割合が最も高かった。同年代の妊娠していない女性よりもリスクが高い，最も第28週以降のリスクが高い。
	慢性心疾患 慢性肺疾患 代謝性疾患 神経疾患 免疫抑制 過剰な肥満（BMI40以上）	心不全，動脈硬化性疾患（高血圧はリスクファクターではない） 喘息，COPD 糖尿病 神経筋疾患，てんかん HIV 感染，臓器移植，化学療法中，ステロイド治療中，栄養失調 独立したリスクファクターであるという証明はまだされていないが，可能性がある。
	慢性腎疾患 慢性肝疾患 長期の喫煙 65歳以上の高齢者	透析患者，移植患者 肝硬変 独立したリスクファクターであるという証明はまだされていないが，可能性がある。 致死率が最も高いが感染者は最も少なかった。
7 入院患者	入院患者数は5歳未満の割合が最も高く（特に1歳未満が多く），65歳以上が最も少なかった。米国では，入院患者の32-45%が18歳未満であった。人工呼吸器管理を必要としたのは入院患者の10-14%であった。ICUの治療を必要としたのは9-31%でそのうち14-46%が死亡した。入院患者の基礎疾患の割合としては，基礎疾患なしが25-50%，喘息（小児，成人）が24-50%，COPD が36%であった。	
8 治療	・新型インフルエンザ A（H1N1）ウイルスは，オセルタミビル（タミフル[®]）やザナミビル（リレンザ[®]）といったノイラミニダーゼ阻害薬には感受性をもつが，アマンタジンには耐性がある。タミフル耐性も報告されている。 ・早期の内服により入院期間や ICU への入院や死亡などの重症化を抑える事が期待される。 ・サリチル酸（アスピリンやアスピリン含有薬剤など）はライ症候群のリスクがあるため，小児や若年成人（18歳以下）には使用すべきではない。解熱には，アセトアミノフェンを使用する。	
9 致命率	0.5%以下とする報告が多いが，0.0004-1.47%までと幅がある。米国での致死率は0.048%，英国では0.026%との報告がある。死亡者は従来のインフルエンザと違って死亡者数の9割が65歳未満であった。入院患者の死亡者の致命率は50歳以上が高かった。	

図3-17 定点医療機関からの報告に基づく年齢階級別推定患者数（2009年第28週-2010年第11週）



出典：厚生労働省

図3-18 新型インフルエンザ（A/H1N1）（2009-10年シーズン）および季節性インフルエンザ（2004-5年シーズン）の年齢階級別の累積報告数の比較

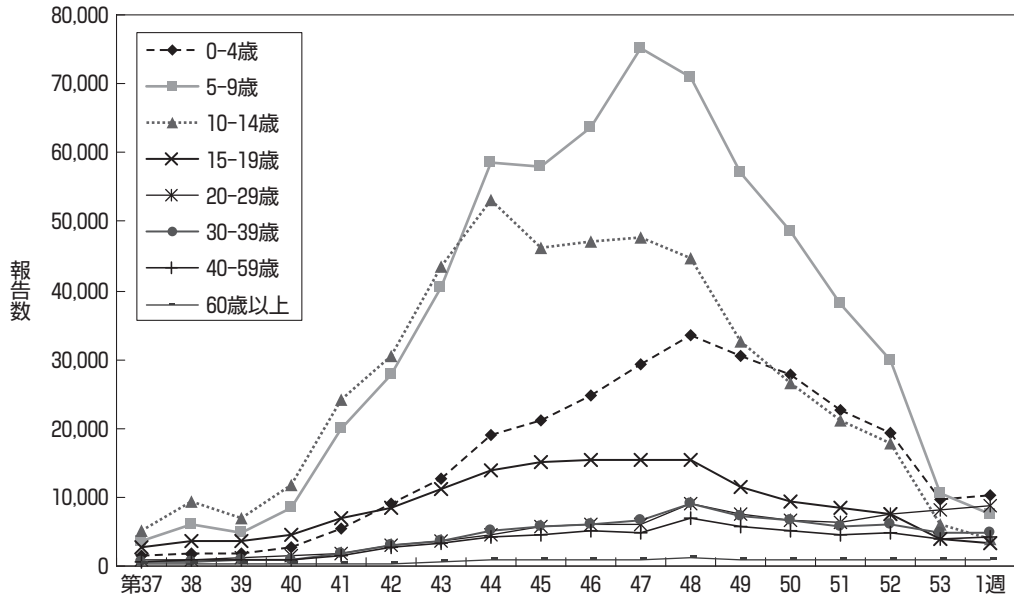


* 定点サーベイランスのデータより作図

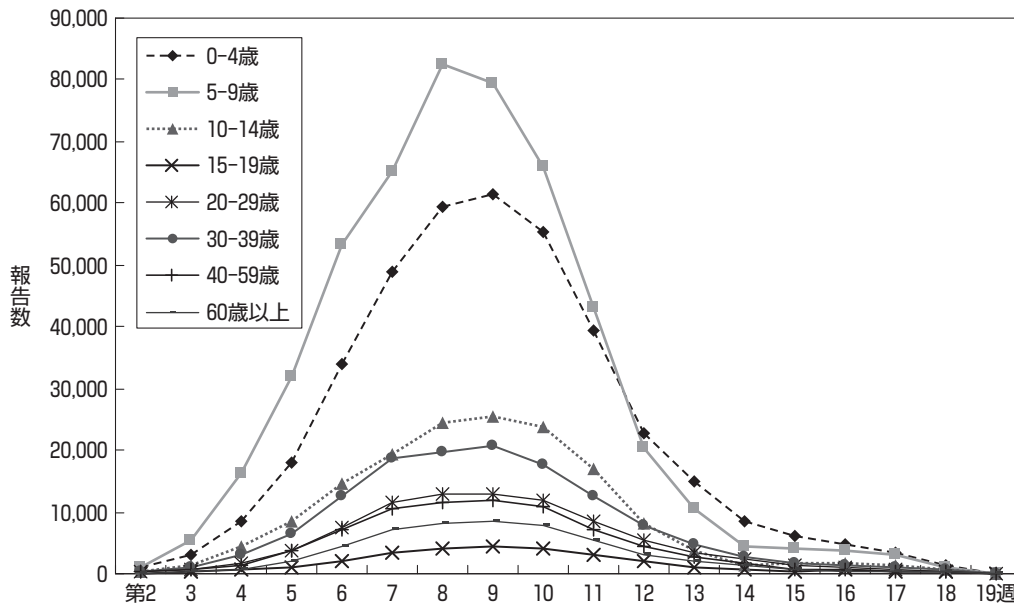
出典：文献10), p.649

図3-19 新型インフルエンザ（A/H1N1）（2009-10年シーズン）および季節性インフルエンザ（2004-5年シーズン）の年齢階級別の推移

(A) 2009-10年シーズン



(B) 2004-5年シーズン



* 定点サーベイランスのデータより作図

出典：文献10)，p.648

8月11日までのWHOの報告によると、302の報告例があった¹²⁾。その中で、免疫抑制した患者が関係(28%)、治療に関係(33%)、曝露後予防内服に関係(6%)、残りは不明または精査中であった。

図3-20に2009年7月28日から2010年3月16日までの年齢階級別の入院率(人口当たりと推計受診患者当たり)を示した。人口1万人当たりの入院患者数をみると0歳から14歳の比較的若い世代の数が多いが、推計受診患者数当たりの入院患者数でみると60代、70代の高齢者層にシフトしている。

図3-21に年齢階級別(15歳未満、15歳以上)入院患者における疾患群別の基礎疾患保有率を示した。慢性呼吸器疾患が最も多かったが、特に15歳未満では基礎疾患のない患者が多くを占めた。日本では、成人の入院患者で基礎疾患を有しないものは3割程度であった。諸外国のデータにおいても基礎疾患については、入院患者や死亡患者の4分の1から2分の1は特になかった。

妊娠女性は人口の約1-2%であるが、諸外国では入院患者全体の7-10%を占め、またICU入院患者の6-9%を占め、さらに死亡者の6-10%を占めた。一方で、わが国では妊婦が重症化したケースはほとんど報告がなかった。また妊婦の死亡者は2010年3月末までに報告された例はなかった。

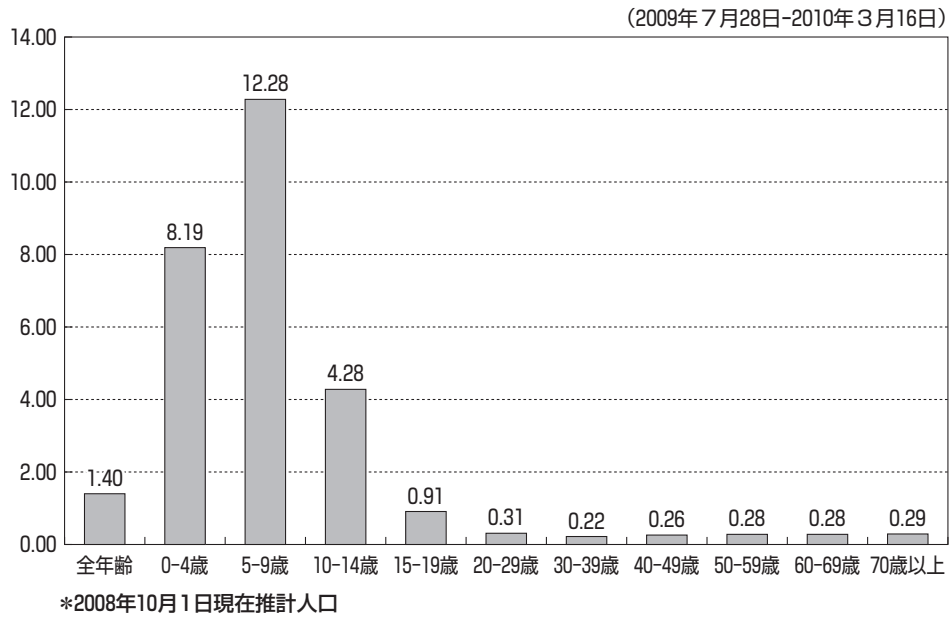
諸外国の報告では、入院やICUでのケアを必要とした臨床症状としては、びまん性ウイルス性肺炎で低酸素症、ARDS、ショック、腎不全で、これらはICUの入院患者の49-72%を占めた。

日本での死亡者は2009年3月23日現在で198人であったが、死因は年代によって異なっていた。図3-22(A)に15歳未満の死亡患者38人の死因を示した。脳症、脳炎が最も多く、次いで肺炎であった。なお、15歳未満は入院患者当たりの死亡者は少なかった。図3-22(B)に15-64歳の死亡患者104人の死因を、図3-22(C)に65歳以上の死亡患者56人の死因を示した。肺炎が約半数であった。死亡例は、発症から入院までの期間は平均2.4日と短かった。発症から死亡までの日数は平均9.5日であったが、年齢階級で差があり、15歳未満の小児死亡例では、発症から入院までの日数の中央値は1日、発症から死亡までの日数の中央値は2日と急速な臨床経過であった⁹⁾。死亡例198例のうち85%に抗インフルエンザウイルス薬が投与されており、投与開始は発症後平均2.2日(中央値1.0日)であった。

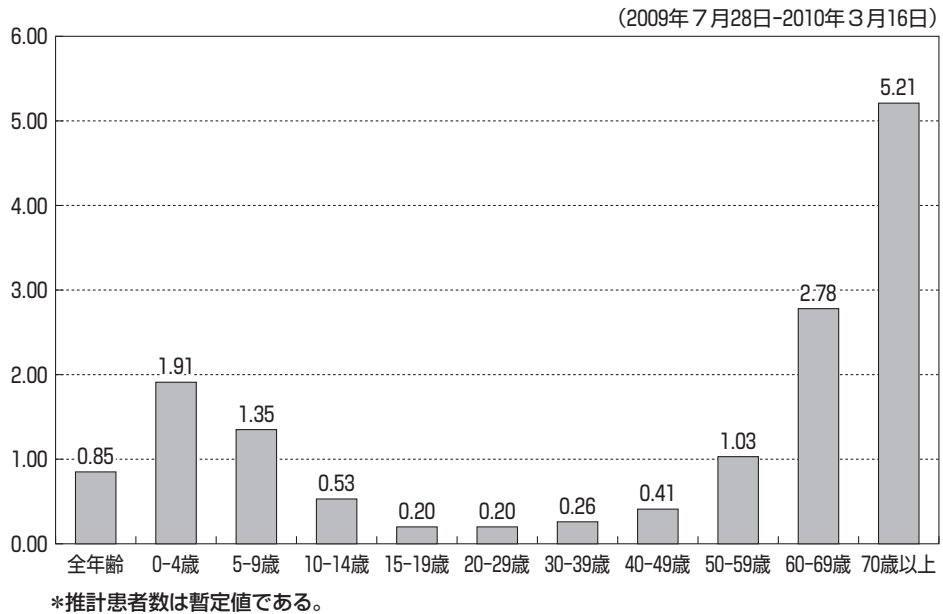
インフルエンザ脳症の報告については、2007年からの比較において、表3-2に示すように2009年から2010年にかけて報告された患者数は2007年から2008年と比較して、約7倍から10倍であり、その97%が新型インフルエンザ(A/H1N1)であった¹³⁾。また、発症した年齢については、新型インフルエンザ(A/H1N1)流行前は0-4歳がもっとも多かったが(人口百万対2.2から4.3)、新型インフルエンザ(A/H1N1)の流行した際には5-9歳で最も多かった(人口百万対28.1)。

図3-20 日本の新型インフルエンザ（A/H1N1）の入院率（年齢階級別）

(A) 人口*1万人当たり



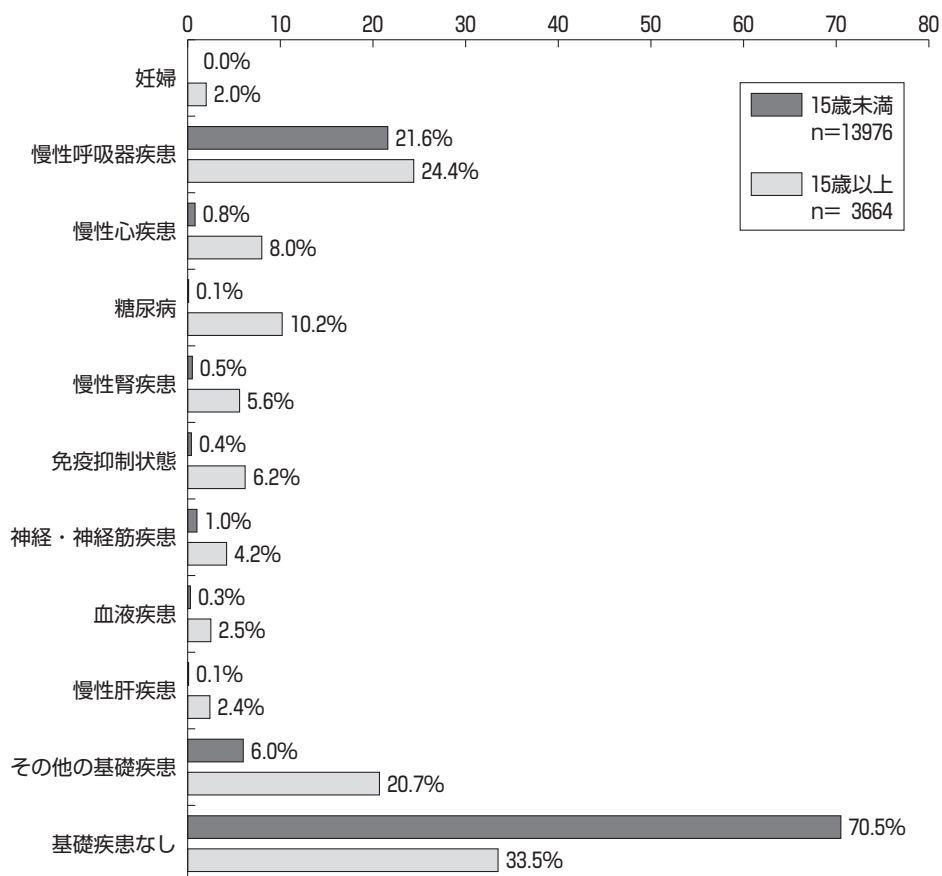
(B) 推計受診患者（暫定値）1,000人当たり



出典：国立感染症研究所

図3-21 年齢階級別入院患者における疾患群別の基礎疾患保有率（重複あり）

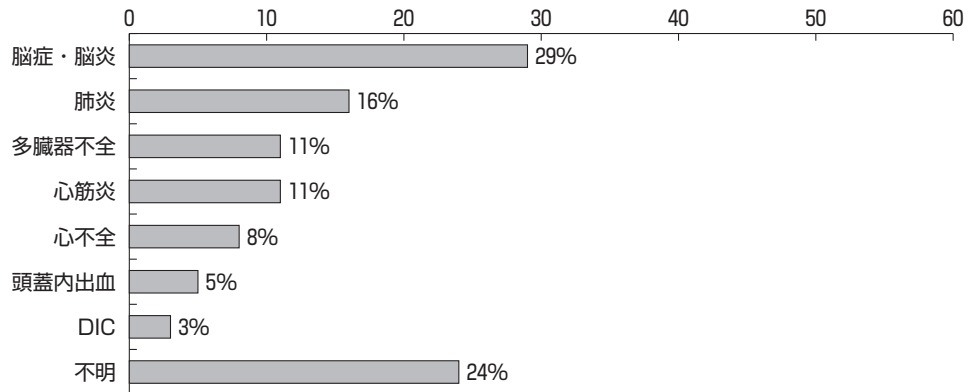
（2010年3月23日の報告まで）



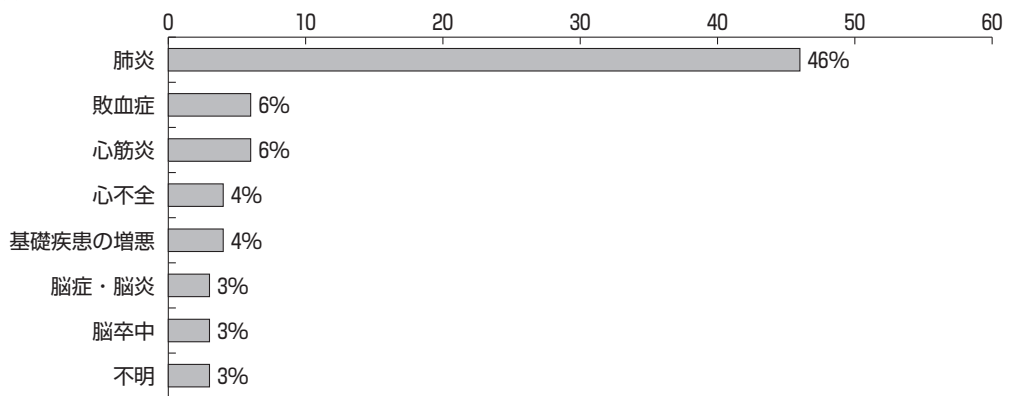
出典：厚生労働省

図3-22 死因（重複あり）

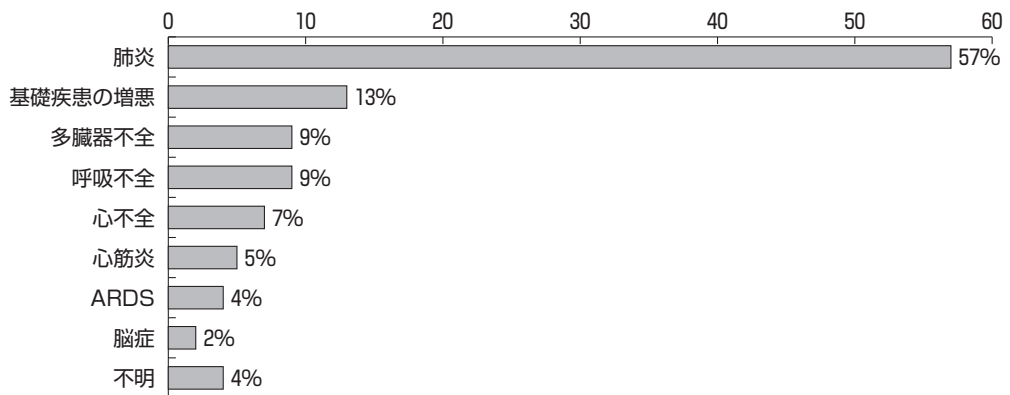
(A) 15歳未満（38人）



(B) 15歳以上65歳未満（104人）



(C) 高齢者（65歳以上）（56人）



出典：厚生労働省

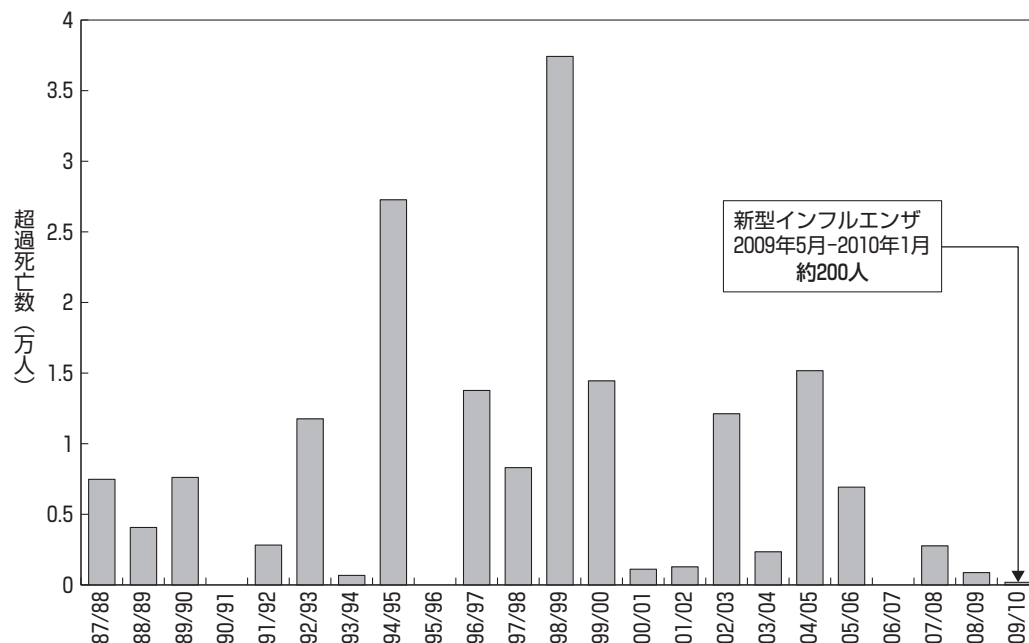
表3-2 年別・インフルエンザウイルス型別インフルエンザ脳症報告数（2007-2010年第35週）

	2007年	2008年	2009年 第1～27週	2009年第28週- 2010年第35週
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
H1N1 (2009) (n=321)				321 (97.3)
A 型 (n=100)	36 (76.6)	24 (72.7)	39 (81.3)	1 (0.3)
B 型 (n=16)	7 (14.9)	2 (6.1)	6 (12.5)	1 (0.3)
型不明 (n=21)	4 (8.5)	7 (21.2)	3 (6.3)	7 (2.1)
合計 (n=458)	47	33	48	330

図3-23に1987年から2009年までの超過死亡数の推移を示した。2009年の超過死亡数は200名程度であり、季節性インフルエンザと比較しても低い水準にとどまった。

図3-24にわが国の年齢階層別の死亡率（人口10万人当たり死亡数）および致死率（推定受診患者数1万人当たり死亡数）を示した。死亡率は0歳から4歳、ついで5歳から9歳が高かったが、致死率は70歳以上、ついで60歳から69歳が高かった。

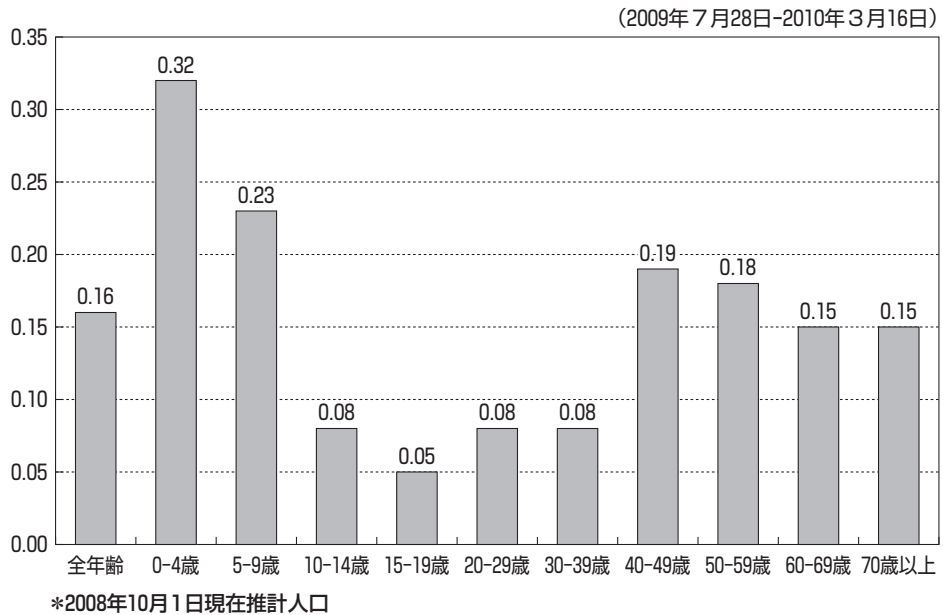
図3-23 シーズンごとの超過死亡数（全国・全年齢・総死亡）



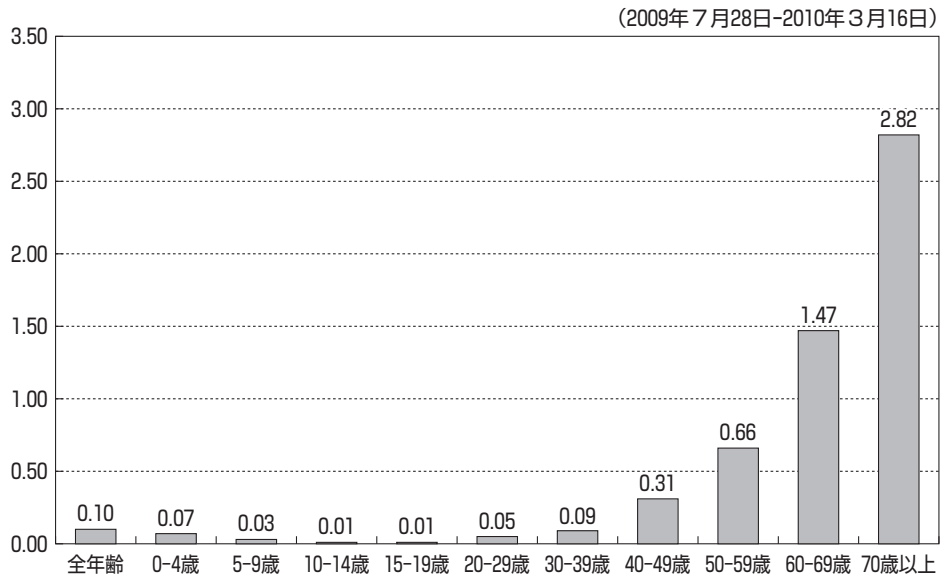
出典：国立感染症研究所感染症情報センター

図3-24 わが国の死亡率と致死率（年齢階級別）

(A) 死亡率（人口*10万人当たり）



(B) 致死率〔推計受診患者（暫定値）1万人当たり〕



出典：国立感染症研究所

引用文献

2 パンデミックインフルエンザ (H1N1) 2009ウイルスのウイルス学的な知見

- 1) Ginsberg M, Hopkins J, Maroufi A, *et al.* Swine influenza A (H1N1) infection in two children — Southern California, March–April 2009. *MMWR*, 2009;58:1-3.
- 2) Garten RJ, Davis CT, Russel CA, *et al.* Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*, 2009;325:197-201.
- 3) Shiino T, Okabe N, Yasui Y, *et al.* Molecular evolutionary analysis of the influenza A (H1N1) pdm, May–September, 2009 : Temporal and spatial spreading profile of the viruses in Japan. *PLoS One* 2010;5:1-10.
- 4) WHO. Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:477-484.
- 5) Childs RA, Palma AS, Wharton S, *et al.* Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nature Biotechnology*, 2009;27:797-799.
- 6) Shinya K, Ebina M, Yamada S, *et al.* Avian flu : Influenza virus receptors in the human airway. *Nature*, 2006;440:435-436.
- 7) Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, *et al.* Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza virus in ferrets. *Science*, 2009;325:481-483.
- 8) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, *et al.* In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature*, 2009; 460:1021-1025.
- 9) Mehle A, Doudan A. Adaptive strategies of the influenza virus polymerase for replication in humans. *PNAS*, 2009;106:21312-21316.
- 10) McAuley JL, Hornung F, Boyd KL, *et al.* Expression of the 1918 influenza A virus PB1-F2 enhances the pathogenesis of viral and secondary bacterial pneumonia. *Cell Host Microbe*, 2007;2:240-249.
- 11) Chen W, Calvo PA, Malide D, *et al.* A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nature Med.*, 2001 Dec;7 (12) : 1306-1312.
- 12) García-Sastre A, Egorov A, Matassov D, *et al.* Influenza A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems. *Virology*, 1998;252:324-330.
- 13) Jackson D, Hossain MJ, Hickman D, *et al.* A new influenza virus virulence determinant : the NS1 protein four C-terminal residues modulate pathogenicity. *PNAS*. 2008;105:4381-4386.
- 14) Ujike M, Ejima M, Anraku A, *et al.* Monitoring and characterization of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus from May 2009 to Feb 2010, *Japan. Emerg Infect Dis*, 2011;17:470-479
- 15) 岸田典子, 小淵正次, 高下恵美ほか. 季節性インフルエンザワクチンにより誘導される中和抗体の新型インフルエンザウイルスに対する交叉反応性および新型インフルエンザウイルスの性状, 第57回日本ウイルス学会学術集会抄録, p.191, 2009.
- 16) Hancock K, Veguilla V, Lu X *et al.* Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361:1945-1952.
- 17) Igarashi M, Ito K, Yoshida R, *et al.* Predicting the antigenic structure of the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus hemagglutinin. *PLoSOne* 5(1):e8553.doi:10.1371.
- 18) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部. 新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン (国内産) の接種回数の変更等について, 事務連絡, 2009年12月16日.
- 19) Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, *et al.* Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 2009; 361:2405-2413.
- 20) Greenbaum JA, Kotturi MF, Kim Y *et al.* Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. *PNAS* 2009;106:20365-20370.

3 疫学的特徴

- 1) WHO. New Influenza A (H1N1). Number of laboratory confirmed cases and deaths as reported to WHO. 16 May 2009.
http://www.who.int/csr/don/GlobalSubnationalMaster_20090516_1000.png
- 2) WHO. Pandemic (H1N1) 2009 countries, territories and areas with lab confirmed cases and number of deaths as reported to WHO. Status as of 31 July 2009.
http://www.who.int/csr/don/h1n1_20090731_weekly.png
- 3) WHO. Flunet, Global influenza surveillance network. Northern hemisphere circulation of influenza viruses.
http://www.who.int/csr/disease/influenza/Northern_FluNet_graphs_week_1_to_42.pdf
- 4) WHO. Flunet, Global influenza surveillance network. Southern hemisphere circulation of influenza viruses.
http://www.who.int/csr/disease/influenza/southern_fluNet_graphs_week_01_to_44.pdf
- 5) 国立感染症研究所. 2009年度インフルエンザ抗体保有状況調査—速報第1報— (2009年11月30日現在).
http://idsc.nih.go.jp/yosoku/Flu/2009Flu/Flu09_1.html
- 6) 国立感染症研究所. 2010年度インフルエンザ抗体保有状況調査—速報第1報 (2010年12月7日現在).
http://idsc.nih.go.jp/yosoku/Flu/2010Flu/Flu10_1.html
- 7) Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, *et al.* Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.*, 2010;362: 1708-19.
- 8) Wada K, Nishiura H, Kawana A. An epidemiological analysis of severe cases of the influenza A (H1N1) 2009 virus infection in Japan. *Influenza Other Respi Viruses.*, 2010;4:179-86.
- 9) 厚生労働省. 新型インフルエンザの発生動向～医療従事者向け疫学情報～Ver. 3, 2010年4月23日.
- 10) 押谷仁. パンデミックインフルエンザ (H1N1) 2009の流行の疫学的特徴, 公衆衛生74 (8): 647-651, 2010.
- 11) WHO. Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009 ; 84 : 477-484.
- 12) WHO. Weekly update on oseltamivir resistance to influenza A (H1N1) 2009 viruses.
<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/oseltamivirresistant20100813.pdf>
- 13) 厚生労働省／国立感染症研究所. 感染症週報, 2010年第41週.
<http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2010/idwr2010-41.pdf>

