

インフルエンザとインフルエンザウイルス：その特徴と東京都における対応

新開 敬行^a

呼吸器症状を呈するウイルス性疾患として、インフルエンザは人類史の古くから流行を繰り返してきており、スペインインフルエンザを含めてこれまでに四度の世界流行（パンデミック）が明らかになっている。これらの多くはヒトインフルエンザウイルスと鳥インフルエンザウイルスやブタインフルエンザウイルスの遺伝子が組み合わさったりアソータント（再集合）ウイルスであり、人類が相対する抗体を持たない全く新しいウイルスであった。インフルエンザウイルスの性状や感染機構は、新たな遺伝子検出技術によって多くのことが明らかにされており、それらの特徴を利用した検査法や治療薬が開発されている。

東京都では新型インフルエンザや鳥インフルエンザを迅速に検出するための東京感染症アラート検査（緊急検査）を2005年から実施している。2009年の新型インフルエンザ発生時には、海外発生からわずか2週間程度で国内発生が見られたことから、新型インフルエンザウイルスの国内侵入への監視には注意が必要である。

↓

キーワード：インフルエンザ，インフルエンザウイルス，高病原性鳥インフルエンザ，季節性インフルエンザ，リアルタイムPCR，遺伝子解析，遺伝子系統樹

はじめに

呼吸器症状を呈した病気の記録は、古代ギリシャのヒポクラテスが記した『流行病』（紀元前 5 世紀）に登場するほど古くから存在するとされている¹⁾。日本でも元徳元年（1329 年頃）に「シハブキヤミ（咳病）」が流行したとの記録があり、流行実態からインフルエンザを含んだ疾患に相当するとされている^{2,3)}。また、江戸時代には、全国的な呼吸器疾患の流行が幾度も発生した記録があり、当時の世相を反映した、有名人の名等を用いて「お七かぜ」「谷風」^{2,4)}などと呼ばれていた。これらは悪い風にあたって病気になるとの考えから風邪、風疫とされ、幕末には蘭学者によってインフルエンザという名称がもたらされ、流行性感冒（流感）と訳されたことが広く定着して使用されていた^{2,3)}。このようにインフルエンザは、人類史のかなり古い時代から流行性の呼吸器疾患として存在していた。

インフルエンザウイルス

1. インフルエンザウイルスの発見

コッホによる炭疽菌の発見（1876年）以降、多くの感染症の病原体が分離、同定されたが当時は細菌よりも微小なウイルスのような病原体についての概念は存在していなかった。菌を濾過した液体からも感染が起こり得たことから濾過性病毒といった名称が使われることもあった。1892年に北里らによりインフルエンザ患者の気道から病原体の候補となる細菌が分離され、*Haemophilus influenzae*（インフルエンザ菌）と命名されたが、コッホの原則に基づいた証明には至らずインフルエンザの原因菌とは認められなかった。

1902年にイタリアのCentanniとSavonuzziが、家禽ペストの原因病原体がウイルスであることを証明した⁵⁾。これは

世界で4番目に発見されたウイルスであったが、ヒトと症状が異なっていたことからインフルエンザの原因病原体とは考えられていなかった⁵⁾。

1918年から1919年にかけて発生した、いわゆる「スペインインフルエンザ」は、世界的な大流行（パンデミック）を引き起こした感染症であり、全世界での推定感染者数は6億人、死者は4000-5000万人と推定されている。しかし、「スペインインフルエンザ」の発生時は原因病原体が特定されておらず、多くの細菌やウイルスが病原体の候補として報告されていた。

それらの報告の内、インフルエンザが粘膜感染するウイルスであることをヒトを用いた感染実験により示した日本の山内ら⁶⁾や1933年にイギリスのウィルソン・スミスら⁵⁾が、インフルエンザ患者から分離されたウイルスをフェレットの気道に感染させてヒトのインフルエンザ症状に近い症状を実験的に再現したことで、インフルエンザの病原体がウイルスであることが明らかとなり、インフルエンザウイルス（後のA型インフルエンザウイルス）と名付けられた^{1,5)}。

また、流行していたインフルエンザ株（A/H1N1）に対する患者抗体と同様な反応を見せる患者抗体がスペインインフルエンザの患者血清から検出されたことから、血清学的にスペインインフルエンザの病原体が同じA/H1N1亜型のA型インフルエンザウイルスであることが明らかになった¹⁾。この後、1940年には、インフルエンザ患者から従来とは抗原性が異なるウイルスが分離され、B型インフルエンザウイルス¹⁾、1946年には、鼻かぜ症状を呈した患者からA、B型と異なるウイルスが分離され、1950年に病原性が証明されてC型インフルエンザウイルスと名付けられた¹⁾。

a 東京都健康安全研究センター微生物部病原細菌研究科

2. インフルエンザウイルスの分類

インフルエンザウイルスは、オルソミクソウイルス科 (*Orthomyxoviridae*) に属し、発見順にA型、B型、C型に大別される。直径100nm程度の大きさで、エンベロープを持ち、マイナス鎖の一本鎖RNAを遺伝情報として持つウイルスである (図1、図2)。エンベロープは、宿主となる細胞から増殖された子ウイルスが出芽するときに宿主の細胞膜を獲得したもので、表面にはヘマグルチニン (HA)、ノイラミダーゼ (NA) と呼ばれる2種類のスパイクが存在し、細胞表面への接着と解離に用いられる^{1,2)}。

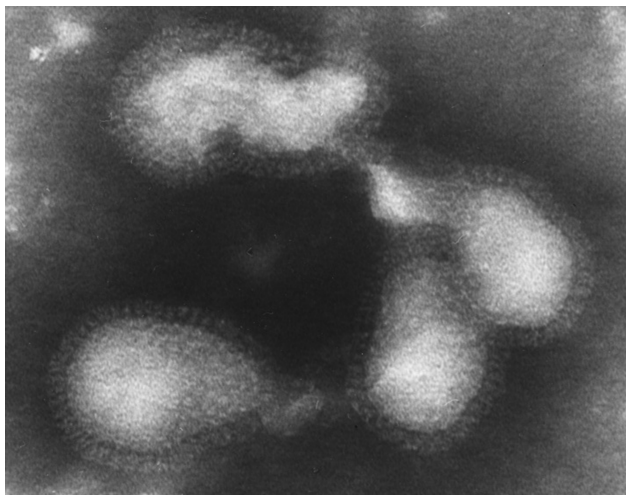


図1 インフルエンザウイルスの電子顕微鏡写真

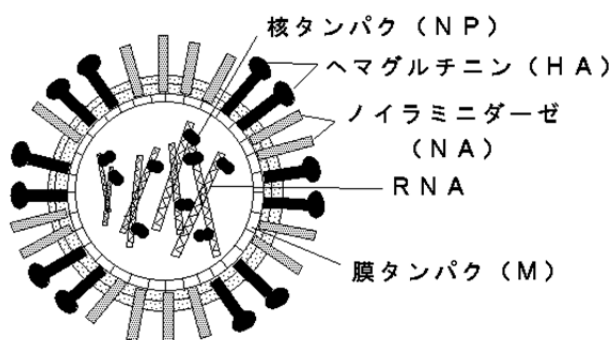


図2 インフルエンザウイルスの構造模式図

インフルエンザウイルスの自然界における本来の宿主はカモ等の水禽類であり、鳥の間で伝播するA型のウイルスが他の動物で発生するウイルスの起源である。現在では、ヒトをはじめ、馬、豚、家禽 (鶏、アヒル、七面鳥等)、水生哺乳類等 (鯨、アシカ、ミンク等) の多くの動物が感染するウイルスとして知られている (図3)。A型ウイルスの抗原性は宿主となる動物種によってもそれぞれ異なるが、水禽類により確立されているHAの抗原性には16種類の型が見つかっており、NAの抗原性は9種類の型が明らかになっている^{1,2,9)}。インフルエンザウイルスの抗原性は、このHAとNAの型の組み合わせ (HON) で表記され、理論上144通りの組み合わせが可能であり、これまでに水禽類から75通りの組み合わせの鳥インフルエンザウイルスが分離され、それ以外の69通りの組み合わせは、鶏の孵化卵を用いた遺伝子再集合の技術により生成されている^{10,11)}。

現在ヒトの間で流行しているインフルエンザは季節性インフルエンザと呼ばれており、A/H1N1亜型、A/H1N1pdm09型、A/H3N2亜型、B型 (Yamagata-lineage, Victoria-lineage) のウイルスが相当する。また、地域流行として時折C型ウイルスの流行が見られる年もある。

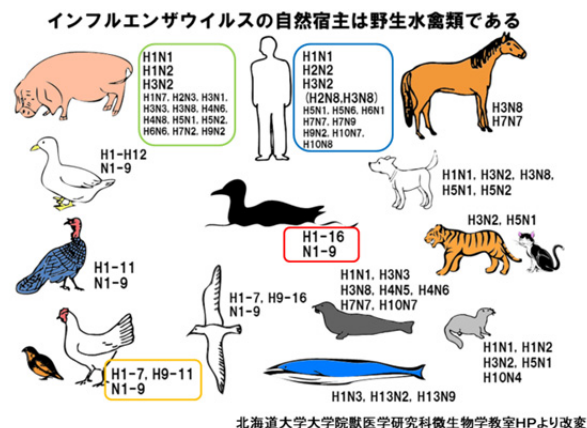


図3 各種動物が保有するA型インフルエンザウイルス亜型の分布

A型、B型のインフルエンザウイルスの遺伝子はPA, PB1, PB2, HA, M, NA, NP, NSの8つの分節 (セグメント) に分かれている。A型ウイルスとB型ウイルスではNA分節とM分節における役割が異なり、コードするたんぱく質に差がある。A型ウイルスではNA分節は1つのたんぱく質をコードするが、B型ウイルスではNA, NBという2種類のたんぱく質をコードしている。また、M分節についてもA型ではM1, M2たんぱく質を合成するがB型ではM1, BM2たんぱく質を合成する⁹⁾。BM2たんぱく質はA型のM2たんぱく質と構造が大きく異なりエンベロープを発現しない。A型のM2たんぱく質の役割はNBたんぱく質が担っているため、抗インフルエンザ薬であるアマンタジン等のM2阻害薬はB型インフルエンザには無効となっている。

この8分節では各遺伝子に発生する免疫逃避等による連続変異 (Antigenic-drift) と分節自体が他のインフルエンザウイルスの分節と入れ替わる不連続変異 (Antigenic-shift) による抗原変異が明らかとなっている⁹⁾。新型ウイルスは、主として抗原性が大きく変化する不連続変異による分節組み替えの発生によって誕生する事が多い。由来となる遺伝子は、同時感染した宿主動物の細胞内でヒトおよび鳥、ブタ等の各インフルエンザウイルスの遺伝子分節が無作為の再集合により組み合わさる事で誕生する。A型とB型のウイルス間での遺伝子再集合は、それぞれの遺伝子の持つ役割が異っており、ウイルスの機能不全に結びつくことから一切成立せず、A型、B型とも各々の型同士での遺伝子再集合が発生する^{2,9)}。

C型のウイルスは、A型、B型ウイルス表面にあるHAとNAの2種類のスパイクがなく、代わりにHE (ヘマグルチニンエステラーゼ) 遺伝子にコードされた1種類のスパイクがあり、HA, NAのスパイクの代わりをしている。この

ため遺伝子は7分節に分かれておりA型、B型とは遺伝子学的にも明らかに異なる^{2,9)}。

B型ウイルスとC型ウイルスはヒトおよび一部のアザラシにしか感染を起こさず、B型のHA遺伝子、C型のHE遺伝子は、A型ウイルスほど多様性を持たないので亜型による分類は行われていない。しかし、B型ウイルスはHA遺伝子における1アミノ酸の欠損の有無によって抗原性が異なるYamagata系統、Victoria系統の2つの系統株に別れるため、分類には系統分類が広く用いられている^{12,13)}。

3. ウイルスの感染様式

ヒトへのインフルエンザウイルスの感染は、呼吸器にあるレセプターへの結合が重要な役割を担っており、ウイルスのHAはヒトの気道上皮細胞にあるシアル酸に吸着する性質を持っている。このシアル酸残基にはガラクトースがつながっており、結合様式として鳥インフルエンザウイルス等が利用できる α 2-3結合とヒトインフルエンザウイルスが利用できる α 2-6結合が知られている。ヒトの気道上皮細胞には、 α 2-6結合型のレセプターが主として存在しているが、ヒトの肺の深部組織（細気管支、肺胞）は α 2-3結合型のレセプターを保有していることが知られている。また、幼年期には肺の深部の α 2-3結合型レセプターが多く存在し、成長とともに減少して行くことと遺伝形質により生まれつき α 2-3結合型レセプターの発現が多い家系があり、 α 2-3結合により感染可能な鳥インフルエンザウイルスへのリスクが高くなることが報告されている^{2,9,14)}。

4. インフルエンザ感染症の病原性と臨床症状

インフルエンザウイルスは、感染後の潜伏期における気道上皮細胞において爆発的な増殖を起こす。これは感染した気道上皮細胞中で増殖されたウイルスが、出芽して周りにある細胞に次々に感染を繰り返すため、大量に増殖したウイルスによって急激な発症が引き起こされる。

一般的なかぜ様疾患では、微熱、頭痛、鼻水、のどの痛み等の症状が継続して発生するが、インフルエンザの場合にはウイルスに感染すると2~7日の潜伏期を経た後、急激な高い発熱、悪寒等の症状を伴って発症する。主として発熱、悪寒、頭痛、筋関節痛が主症状であり、咳、食欲不振および胃腸炎症状を起こすこともある。また、高熱による、めまいやけいれん、嘔気等も症状として出現する。さらに、小児や高齢者では、四肢の横紋筋融解症等を引き起こすことが有り、物を掴んだり、起立、歩行等が困難となる場合がある¹⁵⁾。

インフルエンザ疾患の合併症としてインフルエンザ脳症がある。これは発症が急激で症状の進行も早い予後不良の疾患であり、「全身および中枢神経内の急激かつ過剰な炎症性サイトカイン産生」が病態の中心であることが明らかになっている。早期診断と共に早期に特異的治療を開始しないと命に関わる可能性の高い疾患である。インフルエンザ発病後に急速に発生する脳症では原則として中枢神経系

内にウイルスの増殖は認められない。しかし、脳症の誘引となる気道各所の感染は継続されるため、インフルエンザウイルスに対する治療は必要である¹⁶⁾。

5. インフルエンザウイルスの感染経路

ヒトおよびブタのインフルエンザウイルスの場合は、呼吸器を介して感染が成立するため、ウイルスを含んだ塵、埃等を吸入した場合や感染者のくしゃみ、咳などの飛沫に含まれるウイルスを吸入した場合に感染が起こることが考えられる。一方、鳥インフルエンザウイルスは、元々腸管感染による伝播が主たる感染経路であるため、ヒトが感染した場合には、呼吸器に対する感染経路のみならず、腸管感染の可能性にも注意する必要がある¹⁷⁾。

インフルエンザの流行

1. ウイルスの流行時期

国内におけるインフルエンザウイルスの流行期は主として冬季に多く見られるが、近年は6月の中旬ごろまでインフルエンザの国内発生が見られ、流行期間が徐々に長くなっている¹⁸⁾。夏季に国内でインフルエンザウイルスに感染するケースとしては、インフルエンザの流行期を迎えた南半球からの帰国者等が一般的であった。しかし、近年の沖縄県等では7~8月に地域流行を起こしてインフルエンザ流行注意報や警報が発令されるほどの患者数が報告されており、国内発生の長期化と合わせて、年間を通して発生する疾患の一つになる傾向がある。

諸外国で発生するヒトへの鳥インフルエンザウイルスの罹患報告等では、定まった発生季節がなく、インフルエンザウイルスに感染する条件が整えば瞬間に流行するのが実情である。実際、過去にパンデミックを起こしたアジアインフルエンザ（A/H2N2亜型ウイルス）は、1957年4月からの発生であり、香港インフルエンザ（A/H3N2亜型ウイルス）は、1968年7月からの発生^{2,4)}、2009年に新型インフルエンザとなったA/H1N1pdm09型ウイルスは日本では5月に第1波、9月に第2波が発生しており¹²⁾、これらのウイルス流行月からも季節との関係性が重要ではないことが分かる。

インフルエンザウイルスに感染し易い物理的条件としては、密閉度の高い室内にインフルエンザ発症者と一定時間滞在することであり、その空間により多くの人が集まると集団感染が発生しやすくなる。ウイルスは環境中では気温が低いと生存期間が延長し、湿度が低いと広範囲に飛散および拡散しやすくなることが知られている。人の生活環境における建物の密閉性の向上と冷暖房システムの利用は、まさにウイルスが拡散するのに適した環境条件を満たしている。また、冬季における乾燥した大気や空調による乾いた空気が満たされた室内では呼吸器にただれ等のダメージを生じやすくなり、自然にインフルエンザウイルスに感染しやすい状況へと進行してしまう。

これらの環境の改善には、適切な換気と湿度の保持が最

も有効であるが、空調以外に換気等の設備がない場合には、マスク等で口を覆うなど鼻腔および咽頭の保湿を行う必要がある。

2. 世界流行を起こしたインフルエンザ

世界流行を起こしたインフルエンザとしては「スペインインフルエンザ (A/H1N1亜型)」が有名だが、「スペインインフルエンザ」以前に世界中で流行したインフルエンザには、1889年から1900年にかけては、A/H2N2亜型¹⁹⁾、A/H3N8亜型²⁰⁾ およびA/H2N8亜型²⁾ が、1900年から1918年にかけてはA/H3N2亜型¹⁹⁾ ウイルス等による流行が発生していたことが、後年の血清学的調査により明らかとなっている (図4)。「スペインインフルエンザ」以降には、1957年に発生したA/H2N2亜型ウイルスによる「アジアインフルエンザ」、1968年に発生したA/H3N2亜型ウイルスによる「香港インフルエンザ」および2009年に発生したA/H1N1pdm09型ウイルスによる「新型インフルエンザ」流行が知られている。

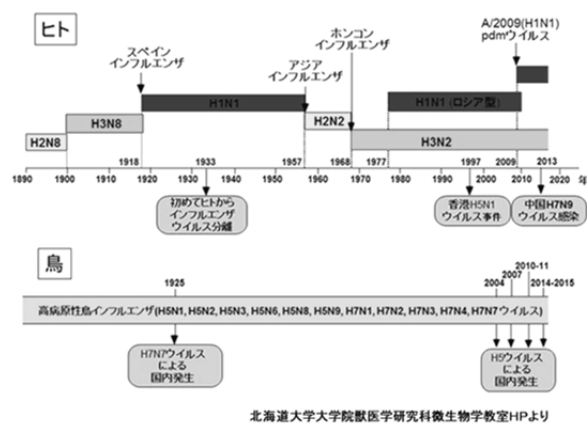


図4. ヒトおよび鳥インフルエンザウイルスの発生年表

「スペインインフルエンザ」は近年の遺伝子解析から弱毒型の鳥由来ウイルスであった可能性が示唆されているが「スペインインフルエンザ」以降のパンデミックインフルエンザウイルスは全て、遺伝子再集合の過程で不連続変異となるヒト型以外のウイルス遺伝子分節が組み合わさったウイルスにより引き起こされている (図4)。

1) アジアインフルエンザ

1957年からの数年間に全世界で流行したインフルエンザで、ヒトのインフルエンザウイルスと鳥のインフルエンザウイルスの遺伝子が組み合わさって誕生した再集合ウイルス (A/H2N2亜型) が病原体となった。「スペインインフルエンザ」と同様にこのウイルスに対する抗体を世界中の誰もが全く持っていないこと、過去に流行したA/H2N2亜型とは異なる、新しい抗原性を持ったウイルスの流行によってもたらされた感染症である。日本での感染者数は約100万人、死亡者数は約8,000人に上がったと言われている²¹⁾。「スペインインフルエンザ」の10分の1程度ともいわれて

いる感染者数や死亡者数だが、この時代には既に抗生物質の開発および使用がされており、市中肺炎の第一原因であった黄色ブドウ球菌を抑制することが出来たため、合併症等で死亡する人を少なく抑えることが出来たことが要因として記されている^{2,21)}。

2) 香港インフルエンザ

1968年に流行が始まったインフルエンザであり、「アジアインフルエンザ」の2型のHA (ヘマグルチニン) 遺伝子分節が鳥由来の3型HA遺伝子分節に置き換わって誕生したインフルエンザウイルス (A/H3N2亜型)^{22,23)}による流行である。本ウイルスの流行と入れ替わりにA/H2N2亜型ウイルスが検出されることが無くなった。日本における感染者数は約14万人、死亡者数は約2,000人とされている²¹⁾。このA/H3N2亜型ウイルスはパンデミック流行を起こした後も世界各地で流行を続け、流行が世界中に蔓延したことから季節性インフルエンザウイルスとして47年経過した現在でも免疫逃避による連続変異 (Antigenic-drift) を起こしながら流行を繰り返している。

3) A/H1N1pdm09 新型インフルエンザ (ブタインフルエンザ)

パンデミックインフルエンザウイルスとして最も直近に流行したウイルスであり多くの性状や特徴が明らかとなっている。

(1) 発生と名称の変遷 2009年4月にメキシコで短期間に大規模発生したインフルエンザは、これまでの季節性インフルエンザウイルスによる呼吸器症状よりも急激に進行し、重篤になるものであった。前後してアメリカでも同様なウイルスが発生しており、解析されたウイルスはブタ、ヒト、鳥の3種類のインフルエンザウイルスが再集合したウイルスであることが判明した。HA遺伝子とNA遺伝子分節がブタ由来であったことから当初、ブタインフルエンザウイルス (A/HswN1やSwine-origin A/H1N1 influenza virus (S-OIV)) と記載されていたが、その後、WHOにより、A/H1N1v (Variant)、A(H1N1)swine-lineage : (A/H1N1swl) へと変更となった。また、短期間で世界的な流行へと拡散したことから新型インフルエンザまたはパンデミックインフルエンザへと名称が変わり、ウイルスの型名も pandemic(H1N1)2009を経て、A/H1N1pdm09, (H1N1 (2009) pdm) と改められた²⁴⁾。

日本では2009年の5月から第1波の流行が始まったが各自治体での封じ込め策が実施されたこと、A/H3N2亜型の流行が継続していたこともあり、第1波は大きな流行とはならなかった。しかし、9月からの第2波の流行は11月をピークに大きな流行となった。国内のA/H1N1pdm09型ウイルスの動向を図5に示した²⁵⁾。

病原性に関しては当初、明らかでなかったことから特定病原体 (4種) の扱いとなり、疾患としても指定感染症として、重要な監視対象となっていた。しかし、病原性が季節性インフルエンザ程度であることが判明し、さらに、世界中に蔓延した結果、2011年4月からは指定感染症を解除

され、季節性インフルエンザとなり、4種病原体からも除外された。

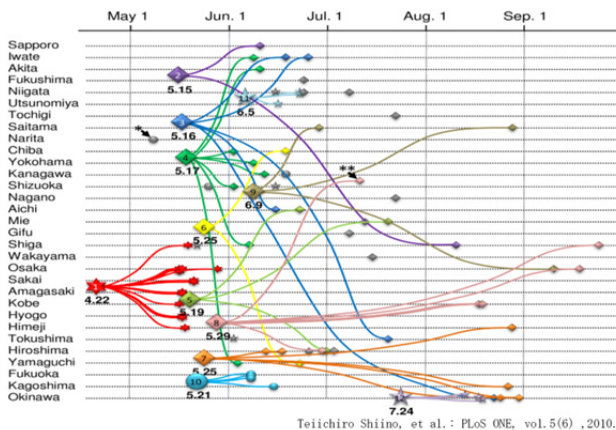


図5. 日本国内の複数地域におけるH1N1pdmウイルスの記録

(2) A/H1N1pdm09型ウイルスの感染性 A/H1N1pdm09型ウイルスは、2009年の流行時には成人よりも若年層での感染が多く見られた。これは、過去に流行したA/H1N1型ウイルス（具体的な株名は示されていない）により誘導された抗体とA/H1N1pdm09型ウイルス抗原に交叉性が見られたことから、過去のA/H1N1型ウイルス流行時に感染または同亜型のワクチン株等により交叉抗体を獲得している場合には、発症をおさえる可能性があることが当時、国から発表された（現在、発表内容は確認不能）。実際、流行時の感染者年齢を集計すると抗体等の低下が見られる高齢者をのぞいた成人には感染者が少なく、流行時に社会への広がりが抑えられたことは、流行当初の混乱を早期に縮小するのに十分に役に立った。

しかし、20歳以下、特に10歳未満の年齢層での感染が顕著であった。これは前述の交叉抗体保有率が圧倒的に10歳未満者は低いこと^{25,26)}ならびにA/H1N1pdm09型ウイルスは α 2-3、 α 2-6結合型のどちらにおいても感染が成立すること、最適な増殖温度が季節性ウイルスよりも若干高いことにより、下気道や肺の深部での感染や発症については急速な症状の悪化をもたらしたと考えられる。季節性インフルエンザに比べて幼児や小児での肺炎等の発生が多く報告されており、点滴静注の抗インフルエンザ薬の開発は、肺炎等による重症化例の治療に大きな助けとなった。

3. 鳥インフルエンザウイルス

1997年に香港で発生した高病原性鳥インフルエンザウイルスは、家禽を中心に発生し、ヒトへの感染例も18例（死亡6例）の発生が報告された^{28,29)}。ヒトの感染例で多臓器不全を含む症状が認められたことから、重要な人獣共通感染症として認識され、鳥型のウイルスによる最初のヒトへの感染事例となった。発生当時、食用として香港市場等に持ち込まれていた全ての鶏を行政判断で殺処分したことで感染拡大を防止した。この拡大防止策は、初期対応の優秀な事例として、世界で高い評価を受けた。

鳥型のウイルスによるヒトへの感染が種の壁を超えた理由については、多くの推測がなされたが、後年、鳥インフルエンザウイルスが結合する α 2-3レセプターがヒトにも存在することやヒト型の α 2-6レセプターを認識するA/H5N1型ウイルスの存在等が明らかとなり、発生当初に理由の1つとされたウイルスの大量暴露による突発的な感染等の理由は、科学的に払拭された³⁰⁾。

A/H5N1型以外でヒトへの感染事例があるウイルスはA/H7N7型：2003年オランダ、A/H7N3型：2004年カナダ、2006年イギリス、A/H9N2型：1999年、2003年香港が知られている²⁹⁾。

A/H5N1型やA/H7N7型ウイルスで特に病原性の高いものが家禽ペストの異名を持つ高病原性鳥インフルエンザウイルスとなる。養鶏施設等での発生時には患者等の移動は家畜伝染病予防法により制限され、さらに防疫上の処置として屠殺処分、および焼却または埋却がなされ、ウイルスの散逸防止等の防疫処置を行う必要がある³¹⁾。

A/H5N1型の高病原性鳥インフルエンザウイルスは、東南アジア、エジプトを中心とした地域で流行が繰り返し発生し、一部土着化した可能性が考えられている。また、養鶏業による鳥型ワクチン接種を採用したことを契機として様々な変異ウイルスが誕生している（図6）。さらに、多くのサブクレードウイルスの輩出は、感染防止対策を実施する上で多くのサブクレードウイルスについての検査対応を図る必要がある^{2,28)}。

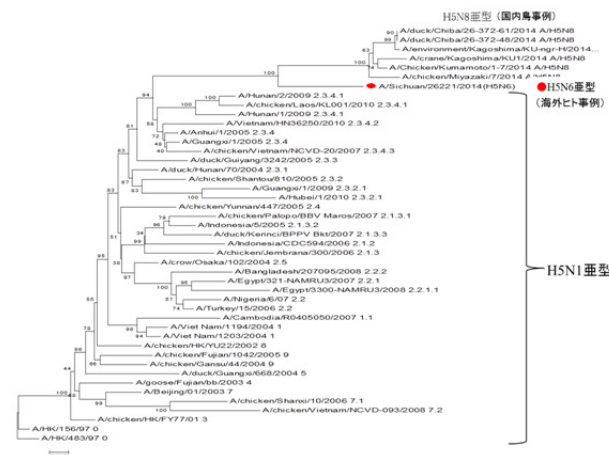


図6. H5型亜型インフルエンザウイルスのHA遺伝子系統樹

抗インフルエンザ薬と薬剤耐性ウイルス

インフルエンザウイルスに対する治療効果が認められている薬剤には、パーキンソン病の治療薬として承認されていたアマンタジン、リマンタジン等のM2たんぱく質阻害剤による薬剤が最初の承認薬である。しかし、季節性インフルエンザウイルス等の多くのウイルスにおいて薬剤耐性変異が獲得されたため、現在ではあまり治療には用いられてはいない。

現在、主として使用されている薬剤は4種類のノイラミニダーゼ阻害薬である。作用機序が同じ薬剤としてオセルタミビル（経口薬）、ペラミビル（静注薬）がある。経口

薬であるオセルタミビルは、服用の容易さからインフルエンザの治療用薬剤として広く用いられている。また、ペラミビルは静注薬であり、初の国産ライセンス生産薬である。経口薬や吸入薬が使用できない場合に有用であり、単回投与で有効期間が長いのが特徴である。

一方、オセルタミビルと作用機序の異なる抗インフルエンザ薬としてザナミビル（吸入薬）とラニナミビル（吸入薬）がある。どちらも吸入薬であるがラニナミビルは単回投与で有効期間が長いのが特徴である。

現在、抗インフルエンザ薬は、鳥インフルエンザA/H5N1亜型の流行時を想定して国や各自治体で複数種類の薬が備蓄されている。近年は、患者のインフルエンザ症状や状態に応じた薬を選択することができるため、臨床における治療効果は飛躍的に向上している。しかし、薬に対する耐性株の出現により、耐性株に感染した場合は治療効果が十分に得られない可能性がある。現在確認されている抗インフルエンザ薬の薬剤耐性変異は、オセルタミビル系薬剤を使用した場合にのみ確認されており、ザナミビル系の薬剤に対する耐性変異は見られていない³²⁾。

さらに、最新の抗インフルエンザ薬としてRNAポリメラーゼ阻害薬であるファビピラビル（錠剤）が国産の抗インフルエンザ薬として開発された。これによりノイラミダーゼ阻害薬に強度の耐性を持つウイルスが出現しても治療対応が可能となったことは今後のインフルエンザ治療に大きな助けとなっている。一方で、この薬は全てのRNAウイルスの複製を阻害することから、他のウイルス治療に関しても研究的に使用され、一定の効果をあげている薬である。しかし、動物実験における投与の副作用として催奇形性が認められているため、臨床での最終選択薬として使用が考慮されたとしても、厚生労働大臣の要請なしには供給および使用に関する運用は認められていない³³⁾。

インフルエンザワクチン

国内のインフルエンザワクチンの作成には、これまで孵化鶏卵が用いられ、ウイルスの全粒子が含まれているワクチンとヘマグルチニン分画のみを集めたスプリットワクチンとの2種類がある。鳥インフルエンザA/H5N1亜型のワクチンは、全粒子ワクチンであり、鳥インフルエンザの国内発生時に備えて国で作成および備蓄されている。

一方、季節性インフルエンザワクチンは、スプリットワクチンであり、国内のワクチンに含まれるウイルス株は、これまで含有タンパク量の制限が法律上設けられていた関係でA型、B型を含めて3株分までしか対応できなかった。しかし、流行株の予想や株の選定上の問題でB型のワクチン株が流行株と異なってしまう等、ワクチンの効率的運用が難しい状況があった。そのため2015/2016年シーズンの国内ワクチンは流行する可能性のあるA型2種、B型2種の4価ワクチンとなることが決定し、国内のワクチンもようやく欧州で用いられているワクチンと同等の機能を有することになった³⁴⁾。

また、今後のワクチンの作成には、細胞培養によるワクチン製造が予定されており、数年後には経鼻型のワクチンが使用可能となる等、国内のワクチン事情は変わりつつある。

インフルエンザウイルス検査

ウイルスの検査方法として、長期にわたってウイルス分離試験および抗血清を用いた赤血球凝集抑制（HI：Hemagglutination Inhibition）試験により型別や抗原解析が行われてきた。近年、遺伝子検査が急速に発達し、抗原解析において遺伝子配列を用いた検出法および解析法が多用されている^{35,36)}。

1. ウイルス分離検査

インフルエンザウイルスに感受性があるコッカスパニエル犬種の腎臓（MDCK）由来株化細胞を単層培養する。培養細胞を用いてヒトの咽頭ぬぐい液等に含まれるウイルスを分離するために細胞面へ検体の吸着処理を行い、トリプシン添加培地を重層して5%のCO₂下の35℃で1週間を1代として培養を行う。通常、3継代まで培養を継続し、その間のウイルス増殖の判定は顕微鏡下で培養細胞面を観察し、細胞変性効果（CPE）が顕著であったものから細胞を剥離して培養上清とともに採取し0.75%のモルモット等の血球と反応させ凝集像を確認する。

2. ウイルス同定検査

1) 赤血球凝集（Hemagglutination）試験

モルモット等の血球との凝集像を確認した培養上清を粗遠心して細胞片を除いた後、PBS（－）で2倍段階希釈し同量の0.75%モルモット等血球液と反応させ完全凝集した希釈倍率の終点の力価を1HA価として測定する。

2) HI試験

HI試験に使用する各型株の抗血清は、常法に従いRDE(Receptor Destroying Enzyme:Lyophilized)（Ⅱ）で一晩処理し、56℃30分非働化処理を行った後、PBS（－）で10倍希釈濃度に調整しHI試験に用いる。10倍希釈抗血清を始点としてPBS（－）で2倍段階希釈系列を作成し、4HA価に調整したウイルス抗原を同量反応させた後、0.75%のモルモット等血球液を用いて、抗原の血球凝集性の抑制価を計測する。抗血清が凝集抑制を起こした終点の希釈倍数がHI価となり、これによりウイルス株の血清型別ならびに力価の測定を行う。

3. 遺伝子検査

1) RT-nested PCR法

ウイルスの各型株に応じたHA領域の遺伝子配列を基に作成したプライマーを用いて特定のHA遺伝子領域を増幅し、その増幅産物を電気泳動により泳動して、標的とした大きさの遺伝子断片が増幅されているかを確認する。

2) 遺伝子配列の確認・解析

標的とした遺伝子断片の増幅が確認された場合、標的サイズの断片のみを得るために精製用フィルターによる精

製を行うか、軟ゲルによる電気泳動により標的バンドを分離後、切り出し、回収、精製を行う。これらの段階を経て単一断片となった産物をダイターミネーター法等のサイクルシーケンシング反応を用いて塩基配列を確定し、ウイルスの型、株等の詳細な解析を行う。遺伝子配列の解析には、NCBI等の遺伝子データベースを利用した相同性の検索や既知の遺伝子配列を用いた系統樹解析によりウイルス遺伝子の詳しい型や抗原性の変化等を確認する^{35,37)}。

3) リアルタイムPCR法

ウイルスの各種遺伝子情報を基に塩基配列から特定の領域を選択し、検出対象とするウイルスに特異的な遺伝子配列を検出するようにプライマーおよびプローブを設計する。作成したプライマーを用いたウイルスの標的領域の増幅（二本鎖DNAの形成）によって領域内に接着していたプローブが破壊され、プローブから遊離する蛍光物質を検出することで逐次に遺伝子増幅の様子を制御用機器の画面から確認することができる。この方法は、逆転写の工程も含め途中で試薬等の添加や試料の移し替え等の作業が必要ないため遺伝子の相互汚染の心配がない利点がある。また、増幅条件の設定にもよるが遺伝子増幅効率がRT-nested PCR法程度まで高くなるため、追加の検出試験はほとんど必要ない。病原体の1領域に対して一対のプライマーと1本のプローブの設計が最低限必要だが、増幅領域を短く（60塩基以下）設定することも可能なため、変異箇所が多い病原体の検出にも対応し易い遺伝子検出法である^{36,37)}。

4) LAMP法

LAMPとはLoop-Mediated Isothermal Amplificationの略で、日本の企業が独自に開発した遺伝子増幅法の1つである。A型のインフルエンザウイルス、A/H1N1pdm09型ウイルス、A/H5亜型ウイルス（クレード2.1）、A/H7亜型ウイルスに対応した4つの上流、下流プライマーと2つのループプライマーを用いて遺伝子増幅を行う。通常の遺伝子増幅には、遺伝子増幅工程に応じて温度を上下させるが、本法は、単一の温度で増幅を行うこと、遺伝子の増幅に応じてLAMP反応が進行すると、多量のピロリン酸イオンが遊離するため、不溶性のピロリン酸マグネシウムが生成され、濁度の測定により遺伝子の増幅をモニターすることが出来るのが特徴である^{38,39)}。

4. 迅速診断検査キット

1999年にA型インフルエンザの診断を目的として迅速診断キットが開発され、主として病院等の臨床現場での使用が行われた。インフルエンザの迅速診断キットは、患者の咽頭ぬぐい液や鼻腔ぬぐい液に含まれるウイルスの核タンパク質を標的とし、検体中の 10^4 – 10^5 pfu/mL以上のウイルスを検出することが可能である。使用には咽頭または鼻腔を拭った綿棒を専用の溶解液につけ、ウイルス粒子を溶解した後、溶液を指定のテストデバイスにセットする。イムノクロマト法により15～20分で結果の判定が可能となる。検出するインフルエンザウイルスはA型、B型が検出可能

であり、A/H1N1pdm09型に特化した抗原を検出可能なものもある。現在、国内外で20社以上がキットを作成しヒト用は臨床現場で、鳥用は養鶏業等で用いられている。各種キットに付属の添付書等に記載されているA型とB型の感度では、A型の感度が10%程度B型の感度より高い製品が多いが特異性や一致率（遺伝子検出やウイルス分離等）は共に高く、新しい製品ほど改良により検出感度は高くなっている。

5. 薬剤耐性ウイルスの検査

抗インフルエンザ薬に対する耐性変異の検索には、薬剤添加培地を用いたウイルスの感受性調査が最も確実性が高いが、薬剤の入手が困難な場合があることから対象ウイルスの特定遺伝子変異（アミノ酸変異）を確認するマーカー遺伝子の検索が最も広く用いられている。アマンタジンに対する耐性変異の獲得はM遺伝子のS31N変異がマーカーであり、オセルタミビルに対する耐性変異はNA遺伝子のH275Y変異がマーカー遺伝子変異となる^{34,35,39)}。これらのアミノ酸変異の検出、確認には標的遺伝子の配列確認または標的部位の検出用に作成されたリアルタイムPCR法を用いた検出系が広く用いられている^{35,36,41)}。

東京都におけるインフルエンザ

1. 東京都におけるインフルエンザ行政検査への対応

東京都健康安全研究センターにて実施している検査では、行政検査の違いによって使用する検査法に違いがある。

1) 積極的疫学調査（緊急性の高いもの）

東京感染症アラート検査に代表される積極的疫学調査では、発生から極力、短時間で結果を報告する必要があるため、遺伝子検査を第一選択としている。特にリアルタイムPCR法による検査を主として行っており、検体搬入から6時間以内に検査結果の報告を行っている（図7、8）。また、ウイルスの解析を目的に、並行してRT-nested PCR法による遺伝子増幅を行い、遺伝子配列の確認および解析を行っている。

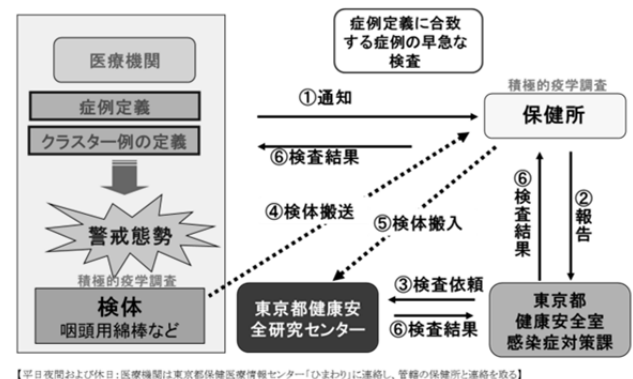


図7. 新型インフルエンザ疑い例発生時の措置

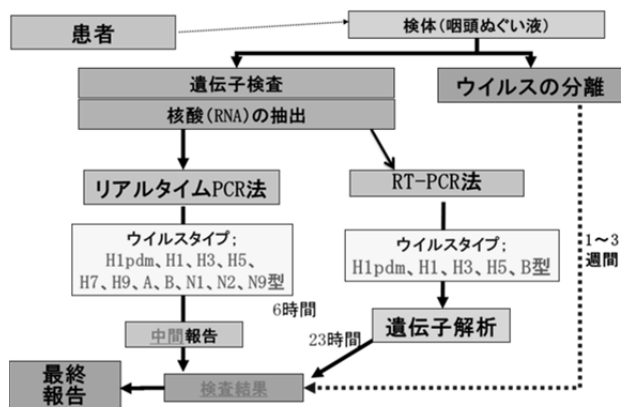


図8. 積極的疫学調査におけるインフルエンザウイルスの迅速検査体制

2) 積極的疫学調査（緊急性の低いもの）

インフルエンザウイルスによる集団感染の原因究明を行う事業としてクラスターサーベイランスを行っている。ウイルスの流行初期から蔓延期までの期間に行うもので、リアルタイムPCR法による検出に加え、RT-nested PCR法を用いた遺伝子領域の増幅と塩基配列の特定により流行株のタイピングと抗原解析を行っている。

3) 感染症発生動向調査

都内の病原体定点医療機関から搬入される検体に対するインフルエンザ検査は、対象期間を通年としており、突然のインフルエンザ発生にも対応可能である。日本では冬季を中心とした流行が一般的だが、夏季には、流行期にあたる南半球からの帰国者も想定されるため通年の検査は必要である。検査法には、RT-nested PCR法とウイルス分離試験を中心とした検査を行い、ウイルスの検出と流行株の解析を行っている。ウイルスが分離された場合には、血清学的検査を行い、遺伝子配列による流行株の解析結果と併せたウイルスの抗原解析を行っている。

2.東京都におけるインフルエンザ検査と解析

1) 東京感染症アラート検査

東京都では、国の行動計画やガイドラインを踏まえ、平成17年（2005年）12月に「東京都新型インフルエンザ対策行動計画」を、平成19年（2007年）3月に「新型インフルエンザ対応マニュアル」を策定した。アラート検査は、この行動計画に基づいて開始された緊急性の高い疾患に対する東京都独自の検査システムである（図7, 8）。現在のアラート検査の対象疾患は、重症急性呼吸器症候群（SARS-CoV）、高病原性鳥インフルエンザ（A/H5N1亜型インフルエンザウイルス）、中東呼吸器症候群（MERS-CoV）および鳥インフルエンザ（A/H7N9亜型インフルエンザウイルス）である。

2005年度から2008年度までに発生したA/H5N1亜型鳥インフルエンザ疑い例についてのアラート検査は11件であり、A/H1N1亜型が1件、A/H3N2亜型が5件検出されている。

2009年度には、ブタインフルエンザウイルスであるA/H1N1pdm09型が新型ウイルスとなったためにアラート

検査に組み入れて、年度末までに1,653件の検査を行い、A/H1N1pdm09型を1,009件、A/H1N1亜型を3件、A/H3N2亜型を128件、B型を2件検出した⁴⁴⁾。2010年度には、鳥インフルエンザ疑い例として2件の検査をしており、A/H3N2亜型を1件検出している。2013年には、中国でA/H7N9亜型の鳥インフルエンザウイルスによるヒトへの感染が発生したことからアラート検査にA/H7N9亜型検査が加わり、53件の検査を行いA/H1N1pdm09型が12件、A/H3N2亜型が11件、B型が3件検出された。2014年度もA/H7N9亜型の検査を13件行ったがA/H3N2亜型が8件検出されたのみであり、いずれの場合も鳥インフルエンザウイルス（A/H5N1亜型、A/H7N9亜型）は検出されていない（表1）。

2) 感染症発生動向調査

感染症法で規定されている都内の病原体定点医療機関から有症者の臨床検体を収集し、病原体の検出、解析を行い、感染症の流行状況を把握することを目的に行っている。東京都では幅広い検査対象者の検体を検査するために内科定点医療機関（インフルエンザ定点：小児から高齢者までの幅広い年齢層が含まれる）、小児科定点医療機関（発生数が多く、流行に敏感）、基幹定点医療機関（全年齢をカバーしており、小児の重症例等も含まれる）からインフルエンザ検体の収集を行っている⁴⁵⁾。

表1. 東京都で発生した緊急性の高いインフルエンザ検査数

採取理由	年度	検査数	検出ウイルス(件)			
			A/H1N1	A/H1N1pdm09	A/H3N2	B
アラート検査 (鳥・ブタインフルエンザ)	2005	3			3	
	2006	3				
	2007	0				
	2008	5	1		2	
	2009	1653	3	1009	128	2
	2010	2			1	
	2011	0				
	2012	0				
	2013	53		12	11	3
	2014	13			8	
重症・クラスター サーベイランス 依頼検査	2010	132		24	47	1
	2011	68		0	48	10
	2012	54		1	42	3
	2013	36		9	10	10
	2014	41		0	35	0

表2. 感染症発生動向調査により検出されたインフルエンザウイルス検出数

定点種別	年度\亜型	インフルエンザウイルス検出数(件)			
		A/H1N1	A/H1N1pdm09	A/H3N2	B
内科 (インフルエンザ)	2006*	5	0	90	33
	2007	135	0	38	18
	2008	105	0	62	35
	2009	4	318	9	28
	2010	0	110	68	28
	2011	0	3	129	60
	2012	0	2	172	33
	2013	0	76	31	80
	2014	0	4	142	46
小児科 基幹	2006	13	0	15	0
	2007	25	0	25	21
	2008	48	0	17	9
	2009	104	439	48	43
	2010	0	127	27	6
	2011	0	68	95	65
	2012	0	1	105	79
	2013	0	3	70	35
	2014	0	80	64	107

* 2006年度は2007年1月より開始

各年度および定点種類別に検出されたウイルス陽性数をまとめてみると、定点の種類により流行の拡大しているウイルス型に差異がある場合がある。これは年齢により流行

表3. リアルタイムPCR用プライマーとプローブ配列

解析対象	標的遺伝子	亜型等	プライマー/プローブ名	配列	情報元
ヒト	HA	H1	H1-VAF	5'-CTCTGTAGTGTCTTCACATTATAGCAGAAG-3'	TMIPH
			H1-VAR	5'-TGATCTCTTACTTTGGGTCTTTTGG-3'	
			H1-MGBVA	5'-FAM-TTCACCCCAAGAAATA-MGB-3'	
		H3	RT-H3-F	5'-TCAAGCATCAGGAAGAATCACA-3'	TMIPH renewal 2011,11
			RT-H3-R	5'-CCGATATTCGGGATTACAGTTTG-3'	
			H3-P2	5'-VIC-TCTCTACCAAAAGRAGCCA-MGB-3'	
	B		RT-B-F210	5'-CAAATCCTCAAAAGTTCACCTCATC-3'	TMIPH
			RT-B-R277	5'-GCCGCCAATCTGAGAAACA-3'	
			B-239P	5'-VIC-AATGGAGTAACCAACACATT-MGB-3'	
	NA	N1	NA1-681H-F	5'-TGTCTGTGTGAACGGKTCATG-3'	TMIPH
			NA1-743H-R	5'-GAGGCGGCCCCATTACTC-3'	
			N1-708TP-H	5'-FAM-CATAATGACCGATGGCC-MGB-3'	
		N2	NA2-295-F	5'-ACATTACAGGATTGACCTTTT-3'	TMIPH renewal 2011,7
			NA2-351-R	5'-CACCARCGGAAAGYCGAA-3'	
			N2-319TP	5'-VIC-CTAAGGACAATTTCG-MGB-3'	
ヒト ブタ	HA	H1 pdm09	RT-SW-F	5'-TTGAGCTCWGTGTCATCATTTGA-3'	TMIPH
			RT-SW-R	5'-TWGGGCCATGAAYTTGYCTT-3'	
			Fhu-Hsw-P	5'-FAM-AGRTTGTGATATTTCC-MGB-3'	
	HA	H1 pdm09	NIID-swH1-F1	5'-AGAAAAGAATGTAACAGTAACACACTCTGT-3'	NIID
			NIID-swH1-R1	5'-TGTTTCCACAATGTARGACCAT-3'	
			NIID-swH1-Probe2	5'-FAM-CAGCCAGCAATRTTTCATTACC-MGB-3'	
ヒト ブタ 鳥	NP	A	RT-ANP-24F2	5'-CTCACYGAGTGACATYVAMRYCATG-3'	TMIPH renewal 2009,10
			RT-ANP-94R2	5'-CAYYRGTYTCCATYTGCTCTAWG-3'	
			A-NP-55	5'-FAM-CAAGGCACCAACGRT-MGB-3'	
鳥	HA	H5	RT-H5-272F	5'-AATGTGTGAYGARTTYMTY AATGT-3'	TMIPH
			RT-H5-342R	5'-GRYCRTTGRTGGAYTGRYYTCT-3'	
			Fhu-H5-298M	5'-FAM-CGGAATGGTCTTACATAGT-MGB-3'	
		H5	H5-205-227-V2FS	5'-GATCTAGAYGGRGTGAARCT-3'	NIID
			H5-326-302-V2RS	5'-CTTCTCYACTATGTANGACCATTC-3'	
			H5-P-239-RVaS	5'-FAM-AGCCATCCWGCTACRCTACA-MGB-3'	
	HA	H7	RT-H7-168F	5'-CCCCAGGATCTGCTCAAAAG-3'	TMIPH
			RT-H7-231R	5'-TGTCCTCCAGGAGTCCACATT-3'	
			H7-193T	5'-FAM-AGGACAGTTGACCTCGGT-MGB-3'	
		H7	NIID-H7-TMP-F1	5'-TGTGATGAYGAYTGATGGCCAG-3'	NIID
			NIID-H7-TMP-R1	5'-ACATGATGCCCCGAAGCTAAAC-3'	
			NIID-H7-Probe1	5'-FAM-ATCTGTATTCTATTTGCATTGCTC-MGB-3'	
鳥	HA	H9	RT-H9-907F	5'-GAGGGTTGTTTGGTGCCATAG-3'	TMIPH
			RT-H9-976R	5'-CCGTACCAGCCTGCGACTAG-3'	
			Fhu-H9-929P	5'-TET-TGGATTATAGAAAGGAGTTGGCTGG-TAMRA-3'	

TMIPH: 東京都健康安全研究センター

NIID : 国立感染症研究所

するウイルスの種類に若干ずれがあり、流行の広がり方も異なるためである。内科と小児科の例として2009年から流行が開始したA/H1N1pdm09型と比較すると2009年は小児科での流行が優勢であったが、翌2010年には流行に差は見られなかった。その後、2011年には小児科が優勢に、2012年は流行せず、2013年には内科が優勢に、2014年には小児科が優勢になるなど年によって流行が拡大する年齢層が異っている。これは他のウイルス型にもいえることでシーズンによって主となる流行型はあるものの、各年齢層によって流行する型の順位は異なる傾向がある (表2)。

3) 東京都で行っているインフルエンザウイルスの解析

鳥インフルエンザウイルスやヒトにおける国内発生が認められないウイルスに関する解析には、ヒトや鳥類から単離された全てのインフルエンザウイルスの配列データと種特異データ等を世界中の研究者が共有して運用するGISAID (The Global Initiative on Sharing All Influenza Data)やGene Bankに登録されている海外発生したインフルエンザウイルスの遺伝子データを用いて解析を行っている。この解析データを基にしてA/H5N1亜型やA/H1N1pdm09型およびA/H7N9亜型に対する東京都独自の

検出試薬の開発および改良を行い、国から推奨される検出試薬の到着前に発生する事例について対処してきた^{29,42,43)} (表3)。また、遺伝子変異が起こる可能性の高い鳥インフルエンザウイルス等は、複数の検出系で検出の確認を行う必要があり、そのための検出系の開発と動作確認は常に行っておく必要がある。

一方、季節性インフルエンザ等の流行株については、検出された全てのウイルスの遺伝子配列を解析し、変異の大きいウイルス等が無いかを確認する。これは抗インフルエンザ抗体保有率と組み合わせで解析することで次のシーズンに流行する株について予想を立てることが可能であり、実際の流行時に拡大しやすい流行株の種別についての情報を提供することも可能となる (図9, 10, 11)。

4) ウイルスの流行形態 (2013/2014/2015年シーズン)

過去には、シーズン中に流行する主たるウイルス種は1つで、シーズンの前後に他の種が流行することがほとんどであった。しかし、近年は、2つのウイルス種または3つのウイルス種が同時に流行する混合流行の形態が顕著となった。特に、2013/2014年シーズンには、これまで記録されたことがない2系統 (Yamagata系, Victoria系) の

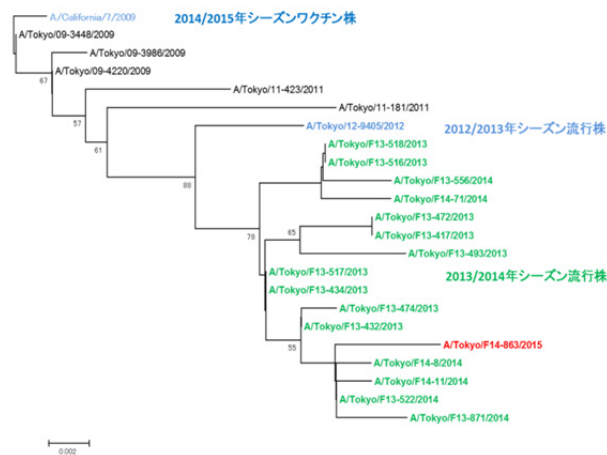


図9. A/H1pdm09型インフルエンザウイルスのHA遺伝子系統樹

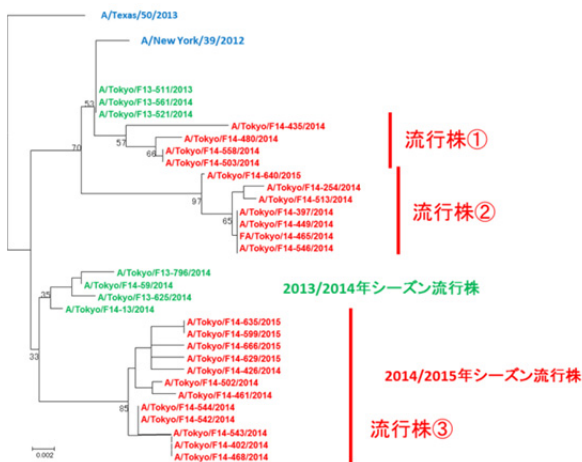


図10. A/H3型インフルエンザウイルスのHA遺伝子系統樹

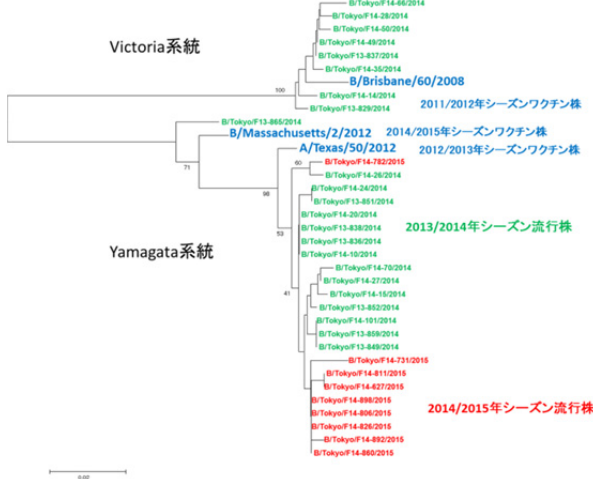


図11. B型インフルエンザウイルスのHA遺伝子系統樹

B型ウイルスが同時流行するなど国内流行史で初の事象が見られた⁴⁵⁾。また、2014/2015年シーズンにはA/H3N2型の流行株がシーズン途中でワクチン近縁株から別の株に代わる等、変化に富んだ流行が見られた（図10）。

5. 都内で検出された薬剤耐性インフルエンザウイルス

現在国内でオセルタミビル系薬剤についての耐性が認められているインフルエンザウイルスは、A/H1N1型およびA/H1N1pdm09型であり、稀な例としてシーズンに1

例ほどの割合でA/H3N2型ウイルスでの薬剤耐性が認められている^{32,46)}。A/H1N1型ウイルスは、2009年以降の国内発生が無く、A/H3N2型の都内検出株ではこれまでに耐性遺伝子は確認されていない。A/H1N1pdm09型ウイルスは、国内での耐性株の増加が危惧されているため引き続き検索を行っていく必要がある。それ以外の型については耐性遺伝子の検索により確認し、必要に応じて薬剤感受性についての精査を行う。A/H1N1pdm09型ウイルスにおけるオセルタミビル系薬剤に対する耐性変異の検索には、リアルタイムPCR法による検索（図12）と遺伝子配列を確定してアミノ酸変異を確認するシーケンス法の2法を用いてマーカー遺伝子変異の確認を行っている^{35,39,40)}。

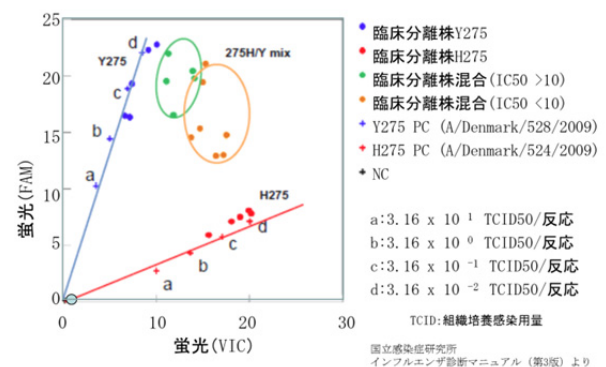


図12. real-time PCR法を用いた薬剤耐性遺伝子の検出

2009年の発生以降に検索したウイルスの中で耐性変異マーカー遺伝子を確認できた例は表4に示した9株が確認されている。そのうちの5株は耐性が強かったが4株は薬剤に対する低感受性が見受けられた。薬剤の感受性調査に関しては国の薬剤耐性サーベイランス事業により国立感染症研究所が自治体の依頼を受けて行っている³²⁾。

表4 東京都におけるA/H1N1pdm09型ウイルスの薬剤耐性獲得状況

シーズン	A/H1N1pdm09 分離ウイルス株数	耐性マーカー 遺伝子の有無	薬剤感受性試験結果
2013/2014	157	有(6) 無(151)	オセルタミビル及びペラミビル耐性6株
2012/2013	5	有(0) 無(5)	
2011/2012	0	有(0) 無(0)	
2010/2011	151	有(2) 無(149)	オセルタミビル、ペラミビルに2株とも低感受性
2009/2010	546	有(1) 無(545)	オセルタミビル耐性1株

薬剤耐性マーカー遺伝子: H275Y

表5. 2013/2014年シーズンに検出された耐性株における薬剤感受性試験結果

ウイルス株名	亜型名	耐性マーカー		IC ₅₀ (nM)*			
		NA	オセルタミビル	ペラミビル	ザナミビル	ラニナミビル	
A/TOKYO/34011/2014	AH1pdm09	H275Y	178.23	16.84	0.40	0.91	
A/TOKYO/32148/2014	AH1pdm09	H275Y	156.21	40.16	0.29	0.59	
A/TOKYO/32026/2014	AH1pdm09	H275Y	59.06	8.15	0.17	0.51	
A/TOKYO/32668/2014	AH1pdm09	H275Y	66.84	9.01	0.21	0.48	
A/TOKYO/31932/2014	AH1pdm09	H275Y	184.26	23.99	0.36	0.66	
A/TOKYO/13556/2014	AH1pdm09	H275Y	203.44	25.86	0.30	0.60	
A/PERTH/261/2009 (ISIRV耐性参照株)	AH1pdm09	H275Y	183.73	27.01	0.09	0.23	
A/PERTH/265/2009 (ISIRV感受性参照株)	AH1pdm09	275H	0.08	0.14	0.05	0.06	
2013/2014シーズンIC ₅₀ 平均値 (AH1pdm09感受性株)			0.21±0.13	0.07±0.04	0.21±0.13	0.38±0.23	

(国立感染症研究所に依頼)

2013/2014年シーズンに都内で耐性株となったウイルスは、4株が耐性で2株が低感受性の計6株であった(表5)。この耐性株の1つは、北海道で発生した耐性株による集団発生に由来し、帰省等により現地で感染し、居住地に戻ってから発症が明らかとなった例である。この耐性株による二次感染は幸い報告されていないが、耐性株が拡散する可能性が高い事例であり、同様の事例が発生した際には注意が必要である。

インフルエンザと感染症法の改正

2015年9月28日付で公布された厚生労働省令第百四十七号⁴⁷⁾によると、2016年4月から五類感染症に規定されているインフルエンザ感染症の検体提出および病原体の提出に関しては、内科若しくは小児科を含む病院、診療所または衛生試験所が行うものと規定された(感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(以下感染症法と略)第7条の二)。また、感染症の発生の状況および動向の報告を毎月一回求めており、迅速かつ正確に把握する必要がある場合には毎週一回の報告が求められている(感染症法第7条の三)。さらに、インフルエンザ感染症の検査の実施には標準作業書(検査標準作業書、検査の信頼性確保試験標準作業書)を作成し、これに基づいた検査を実施すること、内部精度管理を実施し検査業務の精度の確保を行うこと、検査の精度管理として国または都道府県による調査を定期的に受けることが規定された。

ま と め

人類が経験している呼吸器疾患としてのインフルエンザはかなり古くから存在していることが判ってきている。

ウイルスの流行やワクチン等によって得られた抗体から逃れて生き延びるためにウイルスはこれまでも変異を繰り返してきた。インフルエンザ疾患に対しては、これまで対処療法しか治療手段がなかったが、新しい技術の導入により開発されていく薬剤は臨床における治療に劇的な効果をもたらした。しかし、ウイルスは更に変異を重ねて生き延びるべく薬剤耐性ウイルスが発生し、今後、増加する可能性がある。

鳥インフルエンザウイルスは、変異を繰り返し、直接ヒトへの感染を起こす例が少しずつ増えてきている。鳥のウイルスがヒトに感染し、ヒト-ヒト感染を起こすようになる遺伝子変異の進行は凍結されているわけではない。既知の季節性インフルエンザ感染症は、既にあるワクチンによる予防対策や防疫処置を取りやすいが、新型インフルエンザは海外発生から約2週間程で国内にやってくる。それ故、近い将来に起こるかもしれない大規模なパンデミックインフルエンザ流行に備えるべく、東京都では、人口が集中している都市部のみならず、多摩地域での流行の発生にも十分注意していく必要がある。

健康安全研究センターの役割としては、新型インフルエンザ感染症が発生した場合には、遺伝子レベルでの迅速で確実な検出と、病原性や薬剤耐性についての早期の調査が求められている。万一、病原性に重篤が見られた場合には、外出規制を含めた拡大防止策を早急に行う必要があり、症状に応じた受診者のトリアージにより医療機関への外来患者の集中を防止する事が必要になる。これらの施策の実施には迅速な検査、解析による科学的根拠が必須である。このため2016年4月から施行となる感染症法の改訂によって必須となる標準作業書⁴⁷⁾には、インフルエンザ検査業務に必要な検査法を全て網羅しておく必要がある。インフルエンザは飛沫感染、接触感染を主な感染様式として拡大するため、物理的に遮断しなかり国内侵入を阻止することは不可能な感染症である。一度、国内に侵入すると感染の制御が難しい感染症でもあることを忘れてはいけない。

文 献

- 1) 吉田眞一, 柳 雄介: 戸田新細菌学, 改訂32版2刷, 784-802, 2004, 南山堂, 東京。
- 2) 高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究, 厚生労働科学研究 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業, 2013。
- 3) 根路銘国昭: インフルエンザ大流行の謎, 2001年, 日本放送出版協会, 東京。
- 4) 逢見憲一: *J. Natl. Inst. Public Health*, 58(3), 2009。
- 5) 山本太郎: 新型インフルエンザ - 世界がふるえる日, 2006, 岩波新書, 東京。
- 6) インフルエンザウイルスを最初に発見した日本人科学者, 科学, 8月号, 2011, 岩波書店, 東京。
- 7) 中島捷久, 沢井 仁, 中島節子: インフルエンザ - 新型ウイルスはいかに出現するか, 1998, PHP新書, 東京。
- 8) Wilson, I. A., Skehel, J. J., Wiley, D. C.: *Nature*, 289, 366 - 373, 1981。
- 9) 吉田眞一, 柳 雄介, 吉開泰信: 戸田新細菌学, 改訂33版, 2007, 南山堂, 東京。
- 10) Alexandra P.N., Eric R., Jeanne B., et al.: *Emerg. Infect. Dis.*, 14(9), 1470-1472, 2008。
- 11) 北海道大学大学院獣医学研究科微生物学教室: インフルエンザウイルスライブラリーの構築
http://www.vetmed.hokudai.ac.jp/organization/microbiol/flu_research.html.
(2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 12) 東京都微生物検査情報: 2009/2010年シーズンの東京都におけるインフルエンザウイルス流行状況, 31(8), 2010.
<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/2010/tbkj3108.html>
(2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消

- の可能性がある)
- 13) WHO: Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-2016 northern hemisphere influenza season, 2015.
http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502_recommendation.pdf?ua=1
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 14) 新矢恭子, 河岡義裕: ウイルス, **56(1)**, 85-90, 2006.
 - 15) 国立感染症研究所: IDWR「感染症の話: インフルエンザ」
http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k05/k05_08/k05_08.html
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 16) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班: インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】, 2009.
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 17) Uiprasertkul M., Puthavathana P., Sangsiriwut K., *et al.*: *Emerg. Infect. Dis.* **11(7)**, 1036-1041, 2005.
 - 18) 国立感染症研究所: IASRインフルエンザウイルス分離・検出速報, 2015.
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/influ.html>
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 19) Hope-Simpson, R.E.: *Transmission of Epidemic Influenza*, Springer Science & Business Media, 1992.
 - 20) 国立感染症研究所: インフルエンザ・パンデミックに関するQ&A.
<http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/pandemic/QA02.html#q4>
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 21) 加地正郎: インフルエンザ流行の歴史, 臨床と研究, 887, 2515-2521, 1998.
 - 22) Connor RJ, Kawaoka Y., Webster RG, *et al.*: *Virology*, 205, 17-23, 1994.
 - 23) Matrosovich M, Tuzikov A, Bovin N, *et al.*: *J. Virol*, 74, 8502-8512, 2000.
 - 24) WHO: Influenza-like illness in the United States and Mexico, Emergencies preparedness, response, 24 April, 2009.
http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 25) Teiichiro Shiino, Nobuhiko Okabe, Yoshinori Yasui *et al.*: *PLoS ONE*, vol.5(6), 2010.
 - 26) 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一速報第1報— (2009年11月30日現在), 2009
http://idsc.nih.go.jp/yosoku/Flu/2009Flu/Flu09_1.html#3
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 27) 東京都微生物検査情報: 東京都における新型インフルエンザ抗体保有状況, 31(1), 2010.
<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/y2010/tbkj3101/>
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 28) 鳥インフルエンザ (H5N1) 発生国及び人での確定症例 (2003年11月以降)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou02/pdf/04.pdf>
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 29) 貞升健志, 新開敬行, 長島真美, 他: 東京健安研七年报, 57, 59-64, 2006.
 - 30) 厚生労働省: 鳥インフルエンザ (H5N1) 発生国及び人での確定症例 (2003年11月以降)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou02/index.html>
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 31) 農林水産省: 高病原性鳥インフルエンザ及び低病原性鳥インフルエンザに関する特定家畜伝染病防疫指針, 2011.
http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/eisei/e_koutei/kaisei_kadenhou/pdf/hpai_guide.pdf
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 32) 国立感染症研究所: 抗インフルエンザ薬剤耐性株サーベイランス (2015年9月08日), 2015
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/2068-flu/flu-dr/>
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 33) 富山化学工業株式会社: 抗インフルエンザウイルス薬「アビガン®錠200mg」の日本国内での製造販売承認取得のお知らせ, 2014.
<https://www.toyama-chemical.co.jp/news/detail/140324.html> (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 34) 厚生労働省健康局長通達: 平成27年度インフルエンザHAワクチン製造株の検討について, 2015.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-daijinkanboukouseikagakuka-kouseikagakuka/0000087674.pdf>
 (2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
 - 35) 国立感染症研究所: 病原体検出マニュアルH1N1新型

インフルエンザ (2009年5月 ver. 1, 11月 ver. 2), 2009

- 36) 国立感染症研究所：インフルエンザ診断マニュアル
(第3版), 2014.
[http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-nual/
Influenza2014.pdf](http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-nual/Influenza2014.pdf)
(2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消
の可能性はある)
- 37) Tamura, K., Dudley, J., Nei, M., *et al.*: *Molecular Biology
and Evolution*, **24**, 596-1599, 2007.
- 38) 栄研化学工業：LAMP法の原理
<http://loopamp.eiken.co.jp/lamp/principle.html>
(2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消
の可能性はある)
- 39) Yasuyoshi Mori, Kentaro Nagamine *et al.* :
Biochemical and Biophysical Research Communications,
Vol.289, No.1, 150-154, 2001
- 40) 長島真美, 新開敬行, 原田幸子, 他：東京健安研セ
年報, **60**, 61-66, 2009.
- 41) 長島真美, 新開敬行, 原田幸子, 他：東京健安研セ
年報, **61**, 121-126, 2010.
- 42) 甲斐明美, 新開敬行, 長島真美, 他：東京健安研セ
年報, **61**, 15-38, 2010.
- 43) 新開敬行, 長島真美, 吉田 勲, 他：東京健安研セ年
報, **62**, 49-55, 2011.
- 44) 2011/2012年シーズンの東京都におけるインフルエン
ザウイルス流行状況, 東京都微生物検査情報, 33(10),
2012.
<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/assets/epid/2012/tbkj3310.pdf>
(2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消
の可能性はある)
- 45) 東京都福祉保健局：感染症発生動向調査事業報告書
平成25年 (2013年), 118-122, 2014.
- 46) Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network : NAI
resistance mutations.
[http://www.isirv.org/site/images/stories/avg_documents/Re
sistance/mutations_18.04.12.pdf](http://www.isirv.org/site/images/stories/avg_documents/Resistance/mutations_18.04.12.pdf)
(2015年9月5日現在, なお本URLは変更または抹消
の可能性はある)
- 47) 厚生労働省：厚生労働省令第百四十七号, 官報 平
成27年9月28日付 (号外 第220号), 2015.

Influenza and influenza virus: its features and corresponding in Tokyo

Takayuki SHINKAI^a

Influenza is a viral disease that cause respiratory symptoms, has been repeating the epidemic since ancient times in human history. Influenza virus has caused four global epidemics (pandemic) in the past, including the Spanish flu. The reassortant viral genes in human influenza virus, avian influenza viruses and/or swine influenza viruses are often combined, to yield a completely new virus for which the human race lacks a specific antibody. The properties and infection mechanisms of these viruses have been elucidated using novel detection methods and gene sequencing technology.

In 2005, Tokyo implemented an infection alert system to facilitate the rapid detection of novel influenza and avian influenza viruses (the emergency inspection). When a novel influenza virus was detected in 2009, it was isolated in Japan approximately two weeks after its occurrence elsewhere. Therefore, monitoring for new influenza viruses in Japan is essential.

Keywords: influenza, influenza viruses, highly pathogenic avian influenza, seasonal influenza, real-time PCR, gene analysis, phylogenetic tree

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan