

# 「新型」インフルエンザ対策の公衆衛生学的視点

中澤 港 (公衆衛生学准教授 ; nminato@med.gunma-u.ac.jp)

2010年1月29日

## 目次

1	インフルエンザの基礎知識	2
1.1	インフルエンザウイルスの分子生物学	4
1.2	「新型」インフルエンザの病原性～致命割合の謎	7
1.3	「新型」インフルエンザウイルスの感染力	10
2	疾病予防の基本から対策を考える	11
3	2009年「新型」インフルエンザ流行への社会的反応	13
3.1	このウイルスの名称を巡って	13
3.2	個人防御	14
3.3	集団防御	15
3.4	研究ラッシュの影響	16
3.5	報道のあり方と公衆衛生的視点	17
4	文献	19

2009年12月15日 第1版 (学生に配布したもの)

2009年12月25日 第1.1版 (いくつかの引用が不正確だったところを加筆修正し文献追加)

2009年12月27日 第1.2版 (名称とマスクと免疫について若干追記し文献追加)

2009年12月28日 第1.2.1版 (ミスタイプと日本語表現の修正, 一文削除し文献に説明を付記)

2010年1月29日 第1.3版 (CFRをこの文書では「致命割合 (CFP)」とし, 初出時に注記)

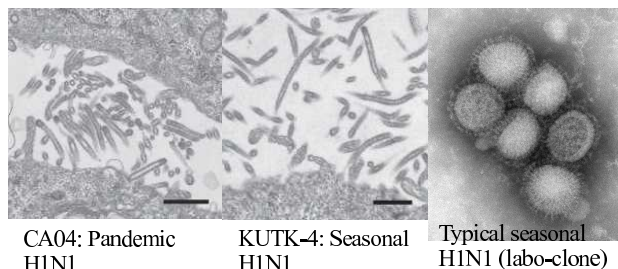
中澤 港 (著)

\* 内容は正しいつもりですが, もし間違いがあればメールでご指摘ください。コメントをくださった, たくさんの方に感謝申し上げます。もちろん, 誤りがあれば中澤の責任です。

\* <http://phi.med.gunma-u.ac.jp/flumemo.html> もご覧ください。

## 1 インフルエンザの基礎知識

- インフルエンザウイルスの感染によって起こる疾患。それ以外の一般の風邪（アデノウイルス，RS ウイルス，コロナウイルス，パラインフルエンザウイルス，ライノウイルス，あるいは細菌などへの感染によって起こる，発熱，頭痛，鼻水，咳などの症状からなる症候群）との区別を自分でつけるのは難しい。
  - － 自覚症状としては，インフルエンザウイルスへの感染の特徴は，筋肉痛や関節痛にある。
  - － 正確に診断するには，患者の喉や鼻腔をめぐって検体を取り，インフルエンザウイルスへの感染を確認する。迅速診断キットを使えば，15 分程度で確認可能<sup>\*1</sup>。
- インフルエンザウイルスが生存可能な時間は，湿度 35～40% のとき，硬い非多孔質（プラスチックやステンレス）表面では，24～48 時間，衣服・紙・ティッシュペーパーに付着した場合は 8～12 時間，手指に付着した場合は 15 分以内（高ウイルス力価は 5 分以内）というデータがある（出典：ピッツバーグ大学 Supercourse<sup>\*2</sup>）。
- 毎冬流行している季節性インフルエンザの健康被害は，世界中で年間 25 万から 50 万人死亡，米国だけでも，年間 3 万 5 千人の死亡，20 万人以上の入院，375 億ドルの医療費（インフルエンザだけでなく肺炎も含む），100 億ドル以上の労働生産力低下による損失があると言われている（出典：ピッツバーグ大学 Supercourse）。
- インフルエンザウイルスは，エンベロープ（外被膜）をもつ RNA ウイルス。8 本に分かれた 1 本鎖の RNA<sup>\*3</sup>に遺伝情報が記録されている。
- 直径 80～200 ナノメートル（= 0.08～0.2 マイクロメートル = 0.00008～0.0002 ミリメートル）
- 球形に近いと思われていたが，2009 年になって，東大医科研の河岡グループによって，実験室で継代培養したウイルス株は球形に近いけれども，患者から分離したばかりの株は細長いことが示された（下図：出典は，Itoh Y et al. *Nature* 460, 1021-1025 (20 August 2009) 及び <http://www.cdc.gov/h1n1flu/images.htm>）。



\*1 ただし迅速診断キットは感度が低く，スクリーニングには向かないと指摘されている。

\*2 <http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec34901/index.htm>

\*3 8 本それぞれが，核タンパク質 [NP] と RNA を合成する RNA ポリメラーゼ [PA, PB1, PB2] と結合して存在するので，RNA 分節あるいは RNA タンパク質複合体 [RNP] と呼ばれる。

- インフルエンザウイルスには、A 型、B 型、C 型の 3 種類がある。

	A 型	B 型	C 型
症状	典型的	典型的	軽度
亜型	H1 ~ H16, N1 ~ N9	なし	なし
宿主	ヒト, 鳥, 豚, 馬, その他	ヒト (またはアザラシ)	ヒト (または豚)

- A 型ウイルスのエンベロープ表面には釘状の「スパイクタンパク質」が多数突き出している。スパイクタンパク質は、HA (ヘマグルチニン; hemagglutinin) と NA (ノイラミニダーゼ; neuraminidase) からなり、HA と NA は、その抗原性により、HA は H1 ~ H16 の 16 種類、NA は N1 ~ N9 の 9 種類に分類される。別の由来をもつ RNP が遺伝子再集合を起こして、まったく新しい組み合わせをもった (したがって宿主が免疫をもっていない) ウイルスが生じることを、抗原不連続変異 (genetic shift) と呼ぶ。しかし同じ番号がついた亜型であっても、抗原連続変異 (genetic drift) によりかなりの遺伝的多様性をもつ\*4。
- A 型ウイルスについてみると、野鳥にはすべてのタイプの HA があるが、ヒトには H1, H2, H3, H5 (と H7, H9?) 亜型しか感染したことがない。

\*4 このことは、分類体系としては 16 種類だけの H1 と 9 種類だけの N1 という方法が破綻していることを示している。「季節性」の A 型インフルエンザウイルスと「新型」の A 型インフルエンザウイルスが、同じ H1N1 亜型という分類に属しているながらも感染力や病原性などに大きな違いがあるというのなら、この分類は、機能に関して内部の共通性を欠いている。「季節性」インフルエンザウイルスの流行株が変わるからといって、同じ H1N1 亜型とはいっても、毎年異なる流行株を予測して異なるワクチンを接種していることも、抗原性に関して内部の共通性を欠くことを示している。そもそも、HA は宿主細胞表面の受容体であるシアル酸に結合することによって細胞内への侵入の最初の段階を果たし、NA は細胞内で増えたインフルエンザウイルスを細胞表面のシアル酸から切り離して次の細胞へ送り出すところで主に働いていて、ともにウイルス virion の表面にあり、そのうち HA が宿主の抗体の主な標的となるため、感染力は主に HA の亜型によって決まると考えられている。HA と NA の亜型によってインフルエンザウイルスを分類することは、その意味では妥当なのだろう。問題は、同じ H1 なのにヒト由来と豚由来で大きく異なり、しかも同じヒト由来の H1 でも多様性があるという点にある。「新型」は、『PB2 と PA 分節は北米の鳥ウイルス由来、PB1 分節はヒトの H3N2 亜型ウイルス由来、HA(H1), NP, NS 分節は古くから豚で蔓延していたウイルス由来、NA(N1) と M 分節はユーラシアの鳥インフルエンザウイルスが豚に適合し蔓延していたウイルス由来、という四種類のウイルスが遺伝子再集合を起こして生まれたもの』(出典: 河岡義裕, 堀本研子『インフルエンザ パンデミック: 新型ウイルスの謎に迫る』講談社ブルーバックス, ISBN 978-4-06-257647-5, pp.81) であって、豚の H1 とヒトの H1 は大きく異なっているとのことだ。この分類の破綻を解決するためには、HA の亜型を 16 種類に限らず、もっと増やすのが一案である。少なくとも、豚の H1 の主なタイプを H1s, ヒトの H1 の主なタイプを H1h と書くことにするだけでも、「新型」などという一時的にしか通用しない表記にする必要がなくなり、分類体系として有用であろう。難しいのは、先に書いたように、ヒトの H1 亜型と言っても毎年の antigenic drift があって、細かく見れば多様だという点である。つまり、どこまで細かく分類すれば効率的なコミュニケーションができるかということだ。Deem MW, Pan K (2009) The epitope regions of HI-subtype influenza A, with application to vaccine efficacy. *Protein Engineering, Design & Selection*, pp. 1-4. [doi:10.1093/protein/gzp027] によると、ヒトの免疫系は HA タンパクの 5 つのエピトープ部位 (A から E) に主に反応し、より古く抗体マッピングが行われた H1 のエピトープ (A から E) が認識するアミノ酸配列は、H3 のエピトープ (A から E) が認識するアミノ酸配列よりずっと短くて不完全であって、「1918 年から 2009 年の H1 配列は、元々同定に使われたエピトープの外側に多くの変異部位があることを示している (Alignment of H1 strains in 1918-2009 indicates many mutation positions outside the originally identified epitopes.)」とのことである。このことから Deem and Pan は、H3 のエピトープを使って H1 のエピトープをマッピングし、豚 H1 の多くの strain の系統樹を描いて、これまでの抗体マッピングによって同定されたものと概ね一致すると書いているけれども、むしろ、もっと長いエピトープを使って H1 の下位分類を作ってしまう方が、分類体系としては合理的ではないか。practical には、ワクチンの交差反応性を調べて、それがあがる基準値より低いものは別の亜型とみなす、としたらいいかもしれない。

- H5 亜型は「高病原性」ということで数年来注目を集めてきた。H5N1 亜型に感染した鳥に高頻度接触することによって、鳥からヒトに H5N1 亜型が感染した場合、致命割合 (CFP)<sup>\*5</sup>は 60% に達すると言われている。H5N1 亜型が変異し、ヒトからヒトに効率よく感染できる能力を獲得することによって、致命割合の高いインフルエンザがパンデミック（世界的大流行）を起こす危険性は、この数年ずっと懸念されてきたし、WHO を中心として対策が組まれてきた。しかし 2009 年にパンデミックを起こしたのは、意外にも H1N1 亜型であった。2008 年の時点でこれを予測できた学者は一人もいなかった。なお、忘れられがちなので強調しておくが、2009 年のパンデミックが H1N1 亜型だったからといって、H5N1 亜型が変異してパンデミックを起こす可能性が無くなったわけではないので、H5N1 への警戒を怠ってはならない。

## 1.1 インフルエンザウイルスの分子生物学

A 型インフルエンザウイルスが作り出すタンパク質を、既に述べた HA と NA も含めてまとめると、以下の通りである（出典：河岡，堀本，2009，pp.38 の表）。

- HA ヘマグルチニン (hemagglutinin)。インフルエンザウイルスの表面に突出しているスパイクタンパク質の 1 つ。HA の抗原性の違いにより 16 亜型に分類される。HA が宿主細胞表面にある受容体と結合することにより感染が始まる。ウイルスが伝播力をもつためには、HA が「開裂」する必要がある。
- NA ノイラミニダーゼ (neuraminidase)。インフルエンザウイルスの表面に突出しているスパイクタンパク質の 1 つ。NA の抗原性の違いにより 9 亜型に分類される。インフルエンザウイ

<sup>\*5</sup> 感染者中の死亡に至る割合で、重症度の指標となる。これまで、疫学の専門用語としては case fatality rate であって、致命率と訳されてきたが、分母が分子を含む割合であって時間概念は含まれていないので断じて rate ではなく、proportion であるため、本稿では「致命割合 (CFP; case fatality proportion)」で統一する。もっとも、感染者中の死亡に至る割合を指す略語としては、既に CFR が広く浸透しているので、最近の理論疫学者たちは、略称を CFR のままにして、しかも rate ではあまりにおかしいので case fatality ratio とすることを好んでいるようである。ratio も本来は分母が分子を含まない場合に用いる「比」であろうと思うので妥当な用語とは思わないが、rate に比べればマシであり、なんとか許容できる。しかし、2010 年 1 月に PubMed で検索してみたところ、rate を用いる論文が ratio を用いている論文の 5 倍くらいあって相変わらず多数派であり、proportion を用いている論文は 1 つしか存在しなかった。筆者（中澤）は、この文書をもって、今後は CFP を用いることを主張したい（それが難しくても、日本語は「致命率」ではなく「致命割合」とすることを普及させたい）。なお、世界疫学会が発行している疫学辞典 (Last, 2001) では、CFR の分母は「診断のついた患者数」となっていて、これが確定診断の意味だとすれば、病院を受診した患者しか（もっと厳密に言えば PCR で新型と確定した患者しか）分母に含められないことになる。しかし、後述するように、インフルエンザの場合は受診しない症例も多いので、感染者数のうち死に至った割合としての CFR を、受診しなかった人も含め症状があった推定患者数を分母、死亡数を分子として再定義した報告が出てきた。このことによる混乱を避けるため、西浦らは、確定診断のついた患者数を分母とする前者を cCFR (confirmed CFR)、症状があったものを分母とする後者を sCFR (symptomatic CFR) と区別することを提案している (Nishiura et al., 2010)。疫学辞典 (Last, 2001) は、CFR では観察期間が短い場合は死亡に至っていない患者の存在がもたらす右側打ち切りによって過小評価が起こるから、生存時間解析で期間生存率を出す方が CFR よりいいと主張しているが、急性の感染症の重症度の指標としては、CFRの方が生存率よりもわかりやすいので、筆者（中澤）は、今でも CFR の意義はあると思う。ただ、cCFR と sCFR を区別して議論しないとおかしなことになるので、注意が必要である。

ルスの粒子が宿主の細胞表面から遊離する際に、NA が、細胞表面の受容体との結合部分であるシアル酸を切り離す。

- NP インフルエンザウイルスの主要構成タンパク質。NP タンパク質は小さい球状粒子で、これが横に並んで螺旋構造をとり、8つのウイルス RNA 分節と結合し、RNA ポリメラーゼとともに8つの RNA タンパク質複合体 (RNP) を構成する。
- M2 HA, NA とともにウイルス表面に存在するが、数は少ない。水素イオンをウイルス内部に導入するイオンチャネル活性をもつ。ウイルス粒子内に水素イオンが流れ込むことで内部が酸性になり、RNP とウイルス表面の外被膜との結合が緩む。M1 と同じ RNP から作られる。
- M1 インフルエンザウイルス表面の外被膜を裏打ちしており、ウイルスの構造保持に不可欠なタンパク質。RNP の細胞内輸送や RNA 合成の抑制などの機能をもつ。M2 と同じ RNP から作られる。
- PA, PB1, PB2 インフルエンザウイルスの RNA を合成する RNA 合成酵素 (RNA ポリメラーゼ) を構成するタンパク質群。これら3つのサブユニットで複合体を構成している。PB1 を作る RNP からは PB1-F2 という小さなタンパク質も作られる。PB1-F2 はアポトーシス (プログラム細胞死) の誘導、宿主の免疫応答抑制などに関与している。
- NS1 抗ウイルス作用をもつインターフェロンを制御するタンパク質である。ウイルスに感染した細胞内で働き、宿主の免疫応答システムを妨害する。NS2 と同一の RNP から作られるが、NS1 は非構造タンパク質であり、ウイルス粒子内には取り込まれない。
- NS2 ウイルス RNP の核外輸送にかかわっており、NEP (Nuclear Export Protein) とも呼ばれる。NS1 と同一の RNP から作られる。

インフルエンザウイルスの病原性が決まるメカニズムは複雑である。ウイルス粒子を構成する物質自体が毒性をもつわけではなく、多くの宿主細胞に感染してその正常な機能を損なうために毒性 (病原性) が発現すると考えると、(1) より多くの種類の宿主細胞に感染できるウイルスは高病原性、(2) より速く増殖できるウイルスは高病原性、と考えられる。現在までの知見は、以下のようにまとめられよう。これからするとサルの肺での増殖能以外は、「新型」H1N1 ウイルスは低病原性型に近いように見える。しかしアミノ酸1つが置換しただけで高病原性になりうるので、油断はできないと言われている。

感染できる臓器の違い 低病原性鳥インフルエンザウイルスは鶏の呼吸器や腸管でしか増えないが (「局所感染」と呼ぶ)、高病原性鳥インフルエンザウイルス H5N1 は鶏の脳を含む全身の臓器で増殖する (「全身感染」と呼ぶ)。HA が感染能力を獲得する「開裂」の過程に必要なタンパク質分解酵素は、ウイルス自身はもっていないので宿主のものを使うが、高病原性ウイルスの HA の開裂部位は塩基性アミノ酸が連続してあるために鶏の全身の細胞のゴルジ体に存在するタンパク質分解酵素で開裂するのに対して、低病原性ウイルスの開裂部位の配列は塩基性アミノ酸が1つしかないので鶏の呼吸器と腸管にだけ存在するタンパク質分解酵素でなくては分解できないためである。2009年の「新型」H1N1 インフルエンザウイルスの開裂部位は塩基性アミノ酸1つの低病原性型である。ただし、通常の季節性 H1N1 イン

フルエンザウイルスをサルに感染させる実験を行うと肺ではそれほど増えないが、リバーシジェネティクスで作ったスペインかぜウイルスや、2009年「新型」H1N1インフルエンザウイルスはサルの肺で良く増殖し、血液混じりの浸出液で肺胞を満たしてしまった (Itoh *et al.*, 2009)。これも症状の重篤さと関係している可能性がある。

塩基性アミノ酸が連続していても弱毒型の場合 ペンシルベニア州で1983年に流行した鳥インフルエンザ H5N2 が当初弱毒だったのに途中から強毒化したケースでは、開裂部位は塩基性アミノ酸が連続していた。これは、弱毒型だったときは余計な糖鎖がついていたために全細胞のゴルジ体にあるタンパク質分解酵素では開裂部位に近づけなかったのが、1つのアミノ酸が置き換わったことによって糖鎖がなくなり、タンパク質分解酵素が開裂部位に近づきやすくなったためと考えられた。

WSN 株 一般に哺乳類を宿主とするインフルエンザウイルスは呼吸器にしか感染しない。しかし1933年にヒトから分離され、実験室で継代する間にマウスの脳でよく増殖するようになった WSN 株というウイルスは全身のどの臓器でも増殖できる。WSN 株の HA 開裂部位の配列には塩基性アミノ酸の連続は無いが、NA の末端がフリーなく (他の系統では糖鎖によって結合できない) リシンになっていて、血液中を流れているプラスミノゲンと結合してプラスミンを生成できる。そのプラスミンが全身の臓器で HA を開裂させるため、WSN 株は強毒性となる

シアル酸の種類 HA はシアル酸を末端にもつ糖タンパク質や糖脂質を受容体として宿主細胞に結合する。鳥インフルエンザウイルスはガラクトースに 2-3 結合したシアル酸を認識するが、ヒトインフルエンザはガラクトースに 2-6 結合したシアル酸を認識する。ヒトの気管の上皮細胞には 2-6 結合したシアル酸は存在するが 2-3 結合したシアル酸はないと言われてきたが、実はヒトでも肺の中にある細気管支と肺胞の細胞には、2-3 結合したシアル酸が存在することがわかり、H5N1 亜型ウイルスがヒトに感染するときは、ウイルスを肺の奥まで吸い込んでしまったときに限られることがわかった。H5N1 亜型ウイルスが感染した場合は、短期間に大量の細胞がウイルスに曝されるため、サイトカインの過剰産生が起こり、多臓器不全を引き起こして死に至ると想定されている。これは過剰な免疫反応であり、10~19 歳で H5N1 亜型ウイルスの致命割合が最も高いという観察事実と合っている。アミノ酸が3つ置き換わると、H5N1 亜型ウイルスも 2-6 結合したシアル酸に結合できるようになる。

PB2 の 627 番目アミノ酸 グルタミン酸だと低病原性だがリシンだと高病原性となる。ここがリシンになった RNA ポリメラーゼは哺乳類の上気道の温度に近い摂氏 33 度で活性が高くなるが、グルタミン酸だと鶏の体温である摂氏 41 度で活性が上がる。「新型」H1N1 インフルエンザウイルスはグルタミン酸である。

PB2 の 701 番目アミノ酸 アスパラギン酸だと低病原性だがアスパラギンだと高病原性である。核輸送動態がマウスでのウイルス増殖能に影響することが報告されている。「新型」H1N1 インフルエンザウイルスはアスパラギン酸である。

PB1-F2 の 66 番目アミノ酸 アスパラギンだと低病原性、セリンだと高病原性である。宿主細胞

のアポトーシスを誘導する部位だが、「新型」H1N1 インフルエンザウイルスは、この部位のアミノ酸 11 個が欠損している。

NS1 の 92 番目アミノ酸 アスパラギン酸だと低病原性、グルタミン酸だと高病原性である。インターフェロンの反応性との関連が示唆されているが、メカニズムはまだ不明である。「新型」H1N1 インフルエンザウイルスはアスパラギン酸である。

NS1 の C 末端 アミノ酸配列のカルボキシル基側末端の配列が、低病原性ではアルギニン-セリン-グルタミン酸-バリンとなっているか、または欠損しているのに対して、高病原性ではグルタミン酸-セリン-グルタミン酸-バリンとなっている。「新型」H1N1 インフルエンザウイルスは C 末端の 11 個のアミノ酸が欠損している。

## 1.2 「新型」インフルエンザの病原性～致命割合の謎

2009 年「新型」ウイルスが注目されたのは、流行当初のメキシコで感染者中死亡に至るヒトの割合、つまり致命割合<sup>\*6</sup>がかなり高いせいもあった。その後、実は別の原因で死亡していたヒトも含まれていたことがわかり、致命割合は下方修正されたが、それでもせいぜい 0.05～0.1%<sup>\*7</sup>と考えられる季節性インフルエンザより明らかに高く、致命割合 0.4% と推定された（2009 年 5 月 5 日付 Nature News での Ira M. Longini 教授コメント他）。

ちなみに、パンデミックインフルエンザウイルスでは、1918 年のスペインかぜ H1N1 ウイルスの致命割合が 2.5%、1957 年アジアかぜ H2N2 ウイルスで 0.5% とされているので、「新型」はアジアかぜ並みの致命割合をもつ可能性があると考えられた。その後感染が拡大した北米でも南米でも、ウイルス性肺炎を起こしたり、細菌性肺炎を合併したりして重症化して死に至る割合は高く、季節性インフルエンザとは大きく違っていて、致命割合は 0.5% 程度ある可能性があると考えられた（米国とカナダのデータに基づき、Nishiura H et al., 2009 による）。

WHO の 8 月 13 日付けの報告書では、世界で 182,166 人の確定感染者のうち 1799 人が死亡したと書かれている。このことをそのまま受け取ると致命割合は約 1% となるが、新型 H1N1 ウイルスに感染したことが PCR によって確定した感染者数は患者全体からすると一部にすぎないことから、この値は致命割合として明らかに過大評価であり、WHO の報告書もそれを致命割合であるとは書いていない。

その後、9 月 30 日に日本の新聞でも報道されたが、ハーバード大学などのチームの研究結果により、4 月～7 月の米国ミルウォーキーなど 2 つの市で入院した感染者、入院していない感染者のデータを元にして、通院しなかった人の数も推定した発症者を分母として致命割合を計算すると、季節性インフルエンザと同程度の 0.045% であるという結果が報告された (Presanis *et al.*, 2009)。また、2009 年 8 月 27 日に発表された、南半球であるニュージーランドでの 4 月～8 月のデータに

<sup>\*6</sup> 通常は致命率と呼ばれているが、本稿で致命割合と書く理由については、前の方の脚注を参照されたい。

<sup>\*7</sup> 1000 万人が感染して 1 万人が亡くなっているとすると 0.1% となる。ただし、死因別死亡統計で死因が直接インフルエンザとなっている例が 1 万人いるわけではなく、インフルエンザウイルス感染がきっかけとなり他の疾病を合併して死に至ったことから、インフルエンザのせいで起こった超過死亡が 1 万人いるということである。

基づいて推定された致命割合（これも通院しなかった人も分母に含めた計算値）は、0.005%であった（Baker *et al.*, 2009）。従前の致命割合（Nishiura *et al.*, 2010 がいうところの cCFR）では分母が確定患者数だったのに対して、これらの推定（Nishiura *et al.*, 2010 がいうところの sCFR）では症状があったであろう推定患者数を分母としているので、値が1桁違うのは不思議ではない。しかし、一般社会常識から考えると、その病気の重症度を示す指標としては後者の方が妥当に思えることから、当初発表された致命割合の値がミスリーディングだったのではないかという批判の声が散見されるのもまたもっともである。ただ、疫学専門用語としての CFR の定義は cCFR だったわけで、決して推定値に間違いがあったのではないことは理解しておかなくてはならないと思う。もちろん、時期や地域によってばらつく可能性はあるので、仮に 0.005%~0.5% まで致命割合の幅があってもおかしくはないし、医療アクセスが十分でない途上国では、有症状推定患者数を分母とした致命割合でさえ（信頼区間の上限を考えれば）0.5% に達する可能性も否定できないが、多くの国では当初恐れられたほどは高くないことがわかってきた。

ただ、それ以上に不思議なのは、2009 年 6 月時点の日本では、「新型」H1N1 インフルエンザウイルスに感染して重症化した人がいないことであった。WHO が南半球での感染拡大を受けてフェーズ 6 のパンデミックを宣言した 2009 年 6 月 12 日の時点で、既に 500 例の感染者が報告されていたにもかかわらず、重症例はゼロだったのである。

もちろん、流行の初期や中期では、まだ死亡に至っていない観察打ち切り (censoring) のために致命割合が過小評価されることはあるし、重症化についても、偶々、まだ重症化する人がいないだけということは考えられた。こういう場合は、本来確率  $p$  で起こる現象が偶然見逃されているという意味で、統計学でいう第 2 種の過誤に近いことが 500 例について起こったと考えれば、 $p$  の上限を推定できる。見逃し確率が 0.2 だとすると、 $1 - 0.2^{1/500}$  で、約 0.3% が  $p$  の上限となる（逆に考えれば、 $0.997^{500}$  が約 0.2 となる）\*8。だから、アジアかぜとまではいかななくても、日本でも 0.3% くらいの重症化率となる可能性は、6 月の時点ではまだあった。しかし、WHO のパンデミック宣言の中では、2% の重症例が報告されている国がいくつもあるとされていたが、本来 2% の確率で起こる現象が 500 例中 1 例も観察されない可能性は、0.98 の 500 乗、つまり約 0.000041 の確率でしか起こらないことで、まったくありそうにない。つまり、日本では他国に比べて重症化率が低いと思われた。

2009 年 12 月現在では、日本の致命割合の低さは際立っている。1000 万人近くが受診したと推計されているのに、死者は 100 名未満なので、致命割合は 0.001% 未満である\*9。明らかに、少なくとも南北アメリカ大陸で報告されている致命割合より低い。重症化したのに治療されずに放置されてしまう人が少ないという理由もあるけれども、重症化する割合そのものが低いのである。この理由として考えられる可能性を列挙してみる（もっとも、これらは筆者（中澤）が勝手に想像した

\*8 感染症の場合、少しの手遅れが致命的な（後からでは回復不能な）ミスとなるので、見逃し確率を 0.05 とか 0.01 にとるべきという判断もありかもしれない。例えば 0.01 にした場合は、 $p$  の上限は 0.9% となる。しかし、そこは他の医療資源とかとの絡みで公衆衛生的に判断すべき点であろう。多くの専門家の議論はこの点をほとんど無視していたようにみえる。

\*9 中国では 11 月に、中国の致命割合も米国、カナダなどに比べて低いので、死者を隠蔽しているのではないかという騒ぎがあったが、日本ではそういう騒ぎにはなっていない。



可能性であり、はっきりとした根拠があるわけではない)。

1. 2009年6月以前の日本の患者はすべて早期に発見され、タミフルやリレンザで治療を受けたことで重症化を防げた(米国と異なり、保険がないために治療を受けられないという人はほとんどいない)
2. 2009年6月以前の日本の患者は若者が大部分でハイリスク者がいなかった
3. 日本に入ってきた strain は米国・カナダ・メキシコなどで高い CFR をもたらしめている strain とは genetic drift によって変異が生じていて病態が異なる
4. インフルエンザそのもので死亡するケースよりも細菌性肺炎を合併して重症化する例が多いことから、その原因菌が日本には少なく、CFR の高い国では多い。つまり、実は他国でも新型インフルエンザ自体の CFR は高くない。
5. CFR の高い国は公衆衛生、栄養状態、衛生状態が低いか、あるいは低いクラスが存在し、その vulnerable な患者群が CFR を押し上げている
6. 日本人は米国・カナダ・メキシコ人に比べて遺伝的に強い
7. 日本には重症化ハイリスクとされる肥満者<sup>\*10</sup>や妊婦が少ない

しかし 2009 年 12 月現在に至るまで、理由は不明のままである。もし最初の 2 つが原因であったなら、早期発見・早期治療と、ハイリスク者のケアで対処できるので、つまりは季節性インフルエンザと同等の対策でいいことになる。次の 2 つが原因である場合は、新型 H1N1 インフルエンザウイルスの感染を確認するだけではなく、症例定義をもっと厳密にやらないと対策を間違える可能性がある(この 2 つの原因である可能性は低いと思うが)。宿主側の遺伝的多様性に起因する根拠は何もないし、肥満者や妊婦の少なさだけで説明できる差ではないと思われるが、平均寿命が世界最高であり乳児死亡率が最低レベルであることからわかるように日本の公衆衛生水準は世界最高であり、5. の可能性は十分にある。しかしそれならば、やはり早期発見・早期治療、ハイリスク者のケアという、これまでの方針を継続すれば問題がないのであって、他国はそれができていないだけだということになる。

2009 年 12 月に入ってから、このパンデミックによる被害が当初予測されていたよりもかなり軽度で止まるであろうという見解が共通認識となり始めたように思う<sup>\*11</sup>。おそらくパンデミックとしては被害軽微で済んだという結末になるであろうと思われるが、それは対策が奏功したという側面もあるはずなので、被害を重く予測しすぎたとは言いきれない。

---

<sup>\*10</sup> ミシガン大学病院の ICU にパンデミックインフルエンザ (H1N1)2009 ウイルスに感染して呼吸器を取り付けねばならず入院した 10 人のうち、BMI40 を超えるのは 6 人で、後は 39.7, 38.5, 34.2 が 1 人ずついて、残り 1 人は身長が測定されていないために BMI 不明とのことだった。このうち死亡例が 3 人出ていて、うち 2 人は BMI が 48.7 と 50.2 という重度肥満者であった(残り 1 人は BMI34.2 の 28 歳男性で基礎疾患として喘息をもっている人だった)。この研究によって、肥満がこのインフルエンザウイルスの重症化と関係するかもしれないことが示唆された。もちろん入院の判定基準には肥満であるかどうかは含まれていないのだろうし、ミシガン州に肥満の人が多いということもないのだろうが、感染したけれども重症化しなかった人たちの BMI はどうなっているのかということ、他の場所では重症化した人たちの BMI はどうなっているかがわからないと、本当に肥満が重症化のハイリスクだとは言いきれない。

<sup>\*11</sup> 2009 年 12 月 8 日付けの Washington Post の記事 (Stein, 2009) など。

### 1.3 「新型」インフルエンザウイルスの感染力

感染力を示す指標としてよく使われるのは、基本再生産数  $R_0$ （アールノートと読む）である。これは、1人の患者が感受性の人の中に初めて発生した（あるいは侵入した）際に、平均して何人の新たな患者が再生産されるかを示す値である。流行初期のメキシコのデータを分析結果によると、新型 H1N1 インフルエンザウイルス (A) では、この値が 1.4~1.6 程度（2009 年 5 月 5 日付の Nature News における Ira M. Longini 教授のコメント）、あるいは 1.22（Ferguson グループによる論文 [Fraser C et al., *Science*, 324: 1557-1561, 2009.] におけるベイズ推定値）と推定された。

これらの値は  $R_0$  が 2-3 と推定されているスペインかぜに比べるとかなり低いが、季節性インフルエンザよりは高く、20 世紀にパンデミックを起こした 3 つのインフルエンザウイルスをまとめた  $R_0$  の推定値である 1.4 - 2.0 の下限に近い水準である。その後、西浦らが日本で流行初期のデータを分析して 2.3 という推定値を出しているが（Nishiura H et al., 2009）、これは高校生の間での高密度接触によってもたらされた  $R_0$  の上限推定値と考えた方がいい値であり、学校閉鎖を行った後は 1 未満に低下しているので、「新型」ウイルスの感染力は、季節性と同等の水準からパンデミックを起こした水準まで、状況によって変化すると考えられる。

交通網が発達しているため、20 世紀のパンデミックをもたらしたウイルスに比べると伝播速度は速くなる可能性もあるが、手洗い、マスク、うがい<sup>\*12</sup>の励行や、せきエチケットのような集団防御の観念が広まっているので、感染速度は低下する可能性もある。

おそらく、ウイルスに対しての警戒感が弱まり、集団防御的な行為がなされなくなってくると、感染速度は速くなるだろうし、それで地域的な集団感染が次々に起こってマスメディアが騒げば再び集団防御的な行為がなされる確率が上昇し、感染速度は低下するだろうと思われる。つまり、感染速度と防御的な行為に関しては、ある種の負のフィードバック制御がかかって一定範囲に収まるのではないかと予想される。また、集団中のある程度のヒトが罹って治癒した後は、それらのヒトは免疫をもつわけだから、まさに季節性インフルエンザと同じ状況に収束していくはずである。しかし、どういう状態になったら「新型」という指定を外して季節性インフルエンザと同じ扱いにしているのかということは、2009 年 12 月現在、まだ決まっていない<sup>\*13</sup>。

しかし、2009 年にパンデミックを起こしたウイルスとは異なり、スペインかぜウイルスのように致命割合の高いウイルスが、ある程度感染拡大してしまった場合には、おそらく社会システムが崩壊してしまい、このフィードバック制御も働かなくなり、どうなってしまうかわからないので、決して楽観はできない。

<sup>\*12</sup> ただし、東大医科研の河岡義裕教授は、テレビ番組「爆笑問題のニッポンの教養」に出演した際、うがいの意味がまったくわからないのでしていないと断言されていた。確かにインフルエンザウイルスに対して直接の防御効果は薄いかもしれないが、咽喉部や上気道が乾燥すればその粘膜が荒れて細菌感染や他のウイルスに感染しやすくなり、それだけすべての感染に対する防御能（大雑把な表現ではあるが）が低下するに違いない、ひいてはインフルエンザウイルスにだって感染しやすくなるのではなからうかと思うので、この点についての河岡教授の意見には納得できない。

<sup>\*13</sup> 瀨名 (2009) の最終章で、新型インフルエンザ対策室の高山先生もその問題を指摘している。

## 2 疾病予防の基本から対策を考える

公衆衛生学では、インフルエンザに限らず、疾病予防は3段階に分けて考えるのが普通である。

一次予防 一次予防の第一段階は健康増進であって、疾病の種類によらない。しかし予防接種とか予防内服、消毒、手洗いなど、原因が明らかな疾病については、一次予防の第二段階として、疾病の種類ごとに特異的な予防がある。

二次予防 二次予防は早期発見、早期治療であり、もちろん疾病の種類によって異なる。早期発見を目的に行われる「検診」(健診ではなく)も、病気によってさまざまである。集団検診のことをマス・スクリーニングという。

三次予防 疾病の進行阻止と合併症を防ぐための適切な治療と、治癒後のリハビリテーションからなる三次予防も、疾病の種類ごとに要点がさまざまである。

疾病として感染症の最大の特徴は、患者自身がリスク因子にもなることである。つまり、患者から健康な人に(媒介動物を介する感染症もあるが)「うつる」。そのため、社会防衛の目的で、場合によっては患者を隔離するとか自由を制限する必要がでてくる(こうした、基本的人権の制限にかかわることは、保健医療活動のなかでも規制行政的活動に当たり、原則として法により行政機関が行うことしかできない)。ただし、「新型インフルエンザに限らず、誰でも感染症にかかる可能性があるため、感染者に対する偏見や差別は厳に慎まなくてはならない」(出典：新型インフルエンザ対策ガイドライン [<http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/guide/090217keikaku.pdf>]、新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議、2009年2月17日。太字強調は筆者(中澤)による)ことは重要である。「新型」インフルエンザが国内に侵入するかしないかの頃、疑い例になったり、実際に感染者が出た学校が実名で報道された直後、誹謗中傷や批難の電話などがそれらの学校に殺到し、校長はノイローゼ寸前までいったという話もある(瀬名、2009)。

感染症対策の原則としては、感染源、感染経路、感受性宿主の3要因への対応が挙げられる。流行拡大阻止には、予防接種など一次予防と、早期発見・早期治療からなる二次予防が重要である。流行初期の対策は、感染源の発見とその隔離、除去である。新型インフルエンザ対策の場合は流行拡大にともなって対策を段階的に変えていくことが決まっている(新型インフルエンザ対策行動計画、2009年2月17日)。段階の移行は「基本的に国における戦略の転換点を念頭に定めたものであり、各段階の移行については国が判断して公表する」とされているが、第三段階の小分類の移行については国との協議の上で各都道府県が判断することとされている。

前段階(未発生期)は、新型インフルエンザが発生していない状態である。第一段階(海外発生期)は、海外で新型インフルエンザが発生した状態である。第二段階(国内発生早期)は、国内で新型インフルエンザが発生した状態である。国内で患者の接触歴が疫学調査で追えなくなった事例が生じた状態から第三段階に入る。第三段階は3つに区分され、各都道府県において入院措置等による感染拡大防止効果が期待される状態を感染拡大期といい、各都道府県において入院措置等による感染拡大防止効果が十分に得られなくなった状態をまん延期といい、各都道府県においてピーク

を越えたと判断できる状態を回復期という。その後、第四段階（小康期）として、患者の発生が減少し低い水準でとどまっている状態が訪れる。

スペイン風邪の経験から、感染は何度か周期的にピークをもった流行になると想定されており、一度の流行は6～8週間継続するとされている。また、新型インフルエンザ対策行動計画では、役割分担も以下のように規定されている。

1. 国 国は、新型インフルエンザの発生に備え、「新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議」の枠組みを通じ、政府一体となった取組を総合的に推進する。また、各省庁では、行動計画等を踏まえ、相互に連携を図りつつ、新型インフルエンザが発生した場合の所管行政分野における発生段階に応じた具体的な対応をあらかじめ決定しておく。  
新型インフルエンザが発生した場合は、速やかに内閣総理大臣及び全ての国務大臣からなる「新型インフルエンザ対策本部」を設置し、政府一体となった対策を講ずるとともに、各省庁においてもそれぞれ対策本部等を開催し、対策を強力に推進する。  
また、新型インフルエンザ対策本部は、「新型インフルエンザ対策専門家諮問委員会（以下「諮問委員会」という。）」を設置し、医学・公衆衛生の専門的見地からの意見を聞いて対策を進める。
2. 都道府県 都道府県については、行動計画等を踏まえ、医療の確保等に関し、それぞれの地域の実情に応じた計画を作成するなど新型インフルエンザの発生に備えた準備を急ぐとともに、新型インフルエンザの発生時には、対策本部等を開催し、対策を強力に推進する。
3. 市区町村 市区町村については、住民に最も近い行政単位であり、地域の実情に応じた計画を作成するとともに、住民の生活支援、独居高齢者や障害者等社会的弱者への対策や医療対策を行う。
4. 社会機能の維持に関わる事業者 医療関係者、公共サービス提供者、食料品等の製造・販売事業者、報道機関等については、新型インフルエンザの発生時においても最低限の国民生活を維持する観点から、それぞれの社会的使命を果たすことができるよう、事業継続計画の策定や従業員への感染防止策の実施などの準備を積極的に行う。
5. 一般の事業者 一般の事業者については、新型インフルエンザの発生時には、感染拡大防止の観点から、不要不急の事業を縮小することが望まれる。特に不特定多数の者が集まる事業を行う者については、事業の自粛が求められる。
6. 国民 国民は、国や地方自治体による広報や報道に関心をもち、新型インフルエンザ等に関する正しい知識を得て、食料品・生活必需品等の備蓄や外出自粛など感染拡大防止に努めることが求められる。また、患者等の人権を損なうことのないよう注意しなければならない。

この対策が前提としているのは、ウイルスが海外で発生し、ヒトの移動にともなって患者が国内に入ってくるということである。新型インフルエンザに限らず、2003年のSARSにしても、感染症に国境はなく、グローバル化の進展にともなってパンデミックの可能性が高まっていることは間違いないので、国際的な情報共有と協力が必要とされている。

公衆衛生的に少し注意しておいた方がいいと思うのは、どんな対策をとるにせよ、社会システムの維持ができなければ継続できないという点である。BSEのときの全頭検査といい、新型インフルエンザ対策での検疫強化による水際作戦、積極的疫学調査、発熱外来の整備といい、その疾患単独で考えたら流行防止、少なくとも流行拡大を遅らせることには効果があるであろうことがあればやってしまうのが日本という国だが、対策コストはただではないのだし、現場で対策を担っている人たちにも生活があるわけで、無限に労働時間がとれるわけではなく、システムに過大な負荷がかかれば、かえって機能停止してしまう危険も否めない。地域医療を担っている病院の救急外来を休

んで発熱外来にするという対応は正しいのだろうか？ もっと良い対処法があるのではないだろうか？

安心は安全と区別して考えるべきである。既に 100% の安全などありえないことは明確なのだから、ある程度の安全でも、確保できれば、国民は安心すべきなのだと思う。その際、どの程度の安全なら許容可能なのかという水準自体を、十分なリスクコミュニケーションに基づいて国民自身が判断すべきだと思う<sup>\*14</sup>。

### 3 2009 年「新型」インフルエンザ流行への社会的反応

#### 3.1 このウイルスの名称を巡って

感染症法では、インフルエンザウイルス (A)H5N1 を高病原性鳥インフルエンザとして 2 類の全数把握に区分してきた。第 6 条の 7 では次の枠内の通り定められている。

『この法律において「新型インフルエンザ等感染症」とは、次に掲げる感染性の疾病をいう。

一 新型インフルエンザ（新たに人から人に伝染する能力を有することとなったウイルスを病原体とするインフルエンザであって、一般に国民が当該感染症に対する免疫を獲得していないことから、当該感染症の全国的かつ急速なまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるものをいう。）

二 再興型インフルエンザ（かつて世界的規模で流行したインフルエンザであってその後流行することなく長期間が経過しているものとして厚生労働大臣が定めるものが再興したものであって、一般に現在の国民の大部分が当該感染症に対する免疫を獲得していないことから、当該感染症の全国的かつ急速なまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるものをいう。』

「新型」インフルエンザウイルスは、H1N1 亜型というだけだったら、Spanish Flu 以来久々というわけではなく、1968 年にセミパンデミックを起こしたソ連かぜウイルスも、ワクチンとして使われてきた A/Brisbane/59/2007(H1N1) 類似株、A /Solomon Islands/3/2006(H1N1)、A/New Caledonia/20/99 も、すべて H1N1 亜型である。そのウイルス自体が世界中に広まっているのか、類似株が異所的同時に発生しているのかはわからないが、毎年のように主要な流行株が置き換わり続けているので、流行そのものだけ考えれば、strain 別の全数把握などされないためにエピソードカーブがわからなかっただけで、これまでもパンデミックは起こってきたといえるのかもしれない<sup>\*15</sup>。だからこそ高病原性鳥インフルエンザウイルスである H5N1 亜型がヒトからヒトへ感染するようになるのを最も警戒してきたはずである。

2009 年にパンデミックを起こした「新型」H1N1 亜型は、感染症法の定義にあるように、これまで豚のウイルスであって、ヒトからヒトへ感染する能力をもっていなかったはずのウイルスが、新たにヒトからヒトへの感染能力を獲得したから「新型」インフルエンザと呼ぶのである。つまり、H1 は H1 だけれども、ヒトの間で流行しているウイルスの H1 でなくて豚で drift を続けてき

<sup>\*14</sup> リスクコミュニケーションについては、瀬名 (2009) で吉川肇子への取材に基づいて書かれた部分が参考になる。

<sup>\*15</sup> ただし、こんな見方はたぶんこれまで誰もしていない。

た H1 が新たに組み合わせられてきたウイルスなので、その意味では antigenic shift に違いない。もっとも、豚にはヒトのウイルスも感染するから、この豚の H1 とヒトの H1 がどれくらい違うのかはわからない。

当初、この病気は swine flu (豚インフルエンザ) と呼ばれ、病原ウイルス株は S-OIV (豚起源インフルエンザウイルス) と呼ばれていたのだが、4 月 29 日にエジプト政府が感染予防目的で国内飼育されている全ての豚を殺すという決定を下したことで、豚肉業界から抗議があったことをきっかけに、WHO は swine flu と呼ばなくなった。豚肉には何のリスクもないのだから、この対応は二重の意味で失敗だったと思う。豚起源であることを前提にしないなら、感染力とか病原性 (あるいは病態) とか亜型で区別するしかないのだから、新型扱いすべきなのかどうかを語るのは難しくなる。「新型」も流行を経て季節性インフルエンザとして定着するのが普通だが、いつからそう言えるのかということも微妙である。致命割合が流行当初のメキシコとそれ以外の国で違いすぎたのも、理解を難しくした。

2009 年 12 月現在、このウイルスは、日本語では、「パンデミックインフルエンザ A (H1N1)」(国立感染症研究所感染症情報センターのサイト<sup>\*16</sup>) あるいは、「新型インフルエンザ (A / H 1 N 1)」(厚生労働省のサイト<sup>\*17</sup>) と書かれることが多く、英語では、“pandemic influenza A/H1N1 2009” あるいは “pandemic influenza A (H1N1)”, “pandemic (H1N1) 2009” などと表記されることが多いようである (WHO, CDC, OIE など)。6 月頃は英語でも “new influenza A (H1N1)” とか “novel influenza A (H1N1)” という表記が多かったが、最近は、new とか novel というよりも、2009 年にパンデミックを起こした株ということで差別化を図るのが普通になってきたのだろう。

### 3.2 個人防御

マスク インフルエンザウイルスの直径が通常のマスクの繊維を通り抜けるほど小さいため、あまり個人防御としての意味はないという意見もあるが、咳やくしゃみとともに飛び出したウイルスは唾液混じりの飛沫として飛んでいるのでマスクの外側に引っかかり、個人防御としても意味があると考えられる。もちろん N95 より密閉性の高いマスクであれば明らかに個人防御として有効だが<sup>\*18</sup>、日常生活の利便性が大幅に低下するので、そこはトレードオフで

<sup>\*16</sup> [http://idsc.nih.gov/disease/swine\\_influenza/2009idsc/09idsc28.html](http://idsc.nih.gov/disease/swine_influenza/2009idsc/09idsc28.html) など。

<sup>\*17</sup> <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei.html> など。

<sup>\*18</sup> 実は、看護師がインフルエンザ様症状を呈した人のケアをするときにサージカルマスク (普通の手術用使い捨てマスク) をつけた場合と N95 レスピレータをつけた場合で感染防御効果に違いが出るかを調べた RCT (Randomized Controlled Trial の略だが、日本語では無作為化比較試験と言われることが多いと思う。実験的にセッティングすることによって、特定の要因以外は集団として差がないと想定される 2 群間での、その特定要因がもたらす効果のバイアスを排除した比較を可能にするデザイン) の結果、防御効果はどちらの群もそれほど高くなく、サージカルマスクの防御効果は N95 レスピレータに比べて有意に劣ってはいない [非劣性試験というデザインで、9% 以上の寄与危険の差がなければ劣っていないと考える] という結果が示されている。この研究は 2008 年にスタートし、2009 年 4 月末のフェーズ 4 宣言に伴ってカナダでは医療従事者の N95 着用が義務付けられたために中断を余儀なくされたものだから、「新型」をターゲットにしたものではないし、日常生活での防御をしていないので、本当に臨床場面での防御効果の違いを効率よく検出するデザインにはなっていないが、サージカルマスクでも無意味ではないことを示唆し

ある。2009年5月時点では、日本中の店頭からマスクが消え、プレミア価格でネットオークションにかかることもあったほどだが、その後需給は安定したように見える。しかし、何層も重ねたので防御できるとか光触媒を利用してウイルスを殺す作用をもっているとかいった効能を標榜した新製品が次々に出たのも、健康食品に過大な効能を期待してしまいがちな日本ならではの現象だったのではないかと思われ、興味深い。

**手洗い** 屋外で手に着いたウイルス粒子を口から取り込んでしまうリスクが高いので、手洗いの励行は個人防御として意味がある。

**うがい** 上述のごとく意味がないとする意見もあるが、頻繁に水でうがいをするだけでも一定の感染防御効果はあるとする意見も多い。

**ワクチン** 最大の個人防御手段ではあるが、世界的に不足している。日本では接種対象者に優先順位をつけ、それでも不足する分は輸入することで対応した（WHOの進藤医務官は自国生産ができない途上国があるのに先進国がやることではないと輸入を批判していたが）。最高優先順位が医療関係者におかれていることは、集団防御の観点からも合理的である。

**情報収集** マスメディアや公的機関（日本では厚生労働省や国立感染症研究所、米国のCDC、国際機関としてはWHOの発表など）で公開されている最新の情報を集めることも、大きな個人防御の手段となりうる。市民一人一人がパンデミックに正しく対処するためには、正しい知識は大切である。なお、社会的インパクトという意味では、人々が情報を集めたいところにつけこんで、CDCの名を騙って、コンピュータウイルスを含む電子メールが、早くも4月末には流れたのも衝撃的であった。

### 3.3 集団防御

**検疫** 日本ではかなり徹底的に空港検疫を実施したことにより、患者が入国するのを遅らせることができたと評価されている<sup>\*19</sup>。その反面、関東の病院の勤務医を成田にかき集めて検疫関連の業務に従事させたため、それらの病院の日常診療業務に支障が出たという批判もなされている。

**発熱外来の設置** 他の人にウイルスをうつす可能性がある患者を、他の病気の患者と分けることは、集団防御として有効であることは間違いなく、日本では多くの発熱外来が設けられた。それだけだと発熱外来が患者であふれてしまうので、症状が出たらまず発熱相談窓口で電話で相談し、そこである程度振り分けることになっていた。しかし情報が十分にはいきわたらず、発熱相談電話をせずいきなり発熱外来に行く患者も多かったし、発熱外来設置を知らずに一般外来に行く患者もいた。また、発熱外来でも一般外来との隔離が十分でない場合が

---

ている (Loeb *et al.*, 2009)。なお、この論文が出た2009年10月時点で、医療従事者の呼吸器防御として、WHOはサージカルマスクを推奨し、CDCはN95レスピレータを推奨していたが、きちんとデザインされた研究はほとんどなかった (Srinivasan and Perl, 2009)。

<sup>\*19</sup> ただし、瀬名(2009)で紹介されている西浦の分析によると、もちろんゼロではないが、「流行の発生確率を減らす効果はほとんどなく、流行開始時期の遅れも半日も期待できない」ものであった。

多かった。しかも、流行初期の発熱外来は救急外来を休診して設置された例も多々あったのも問題であった。

**ワクチンの集団接種** 世界的にもワクチンは個人予防の目的で接種されているが、西浦 (2009) は、学生に対して集団接種することで、ウイルスを広める年齢層を感受性集団から排除することができ、効果的な集団防御になりうる可能性を指摘している。一部の人に 2 回接種するよりも、1 回接種にして接種希望者全員に接種できるようにする方が効果的 (かつ個人予防としても倫理的) であるという指摘もなされている。また、Longini グループの論文 (Yang *et al.*, 2009) は、シミュレーションにより、ハイリスク群と医療従事者の次に子供、次いで大人にワクチン接種をして、全体の 70% をカバーすれば大流行は緩和できることを示している。

**患者の自宅待機** ウイルスは患者の咳やくしゃみから外に出ていくので、患者はなるべく自宅にこもっている方がよい。その観点から、英国では “flu friends” という制度が考えられた (2009 年「新型」インフルエンザが流行するよりも前から考えられていたが、それが国策として採用された)。発熱、咳など、インフルエンザが疑われる症状があった場合、重症等でない限り決して家庭医 (General Practitioner; GP) を受診せず<sup>\*20</sup>、自宅で静養しつつウェブサイト<sup>\*21</sup>で必要な情報を読んで問診に答え (患者が子供の場合は家族がサポートする)、インフルエンザの可能性が高い時はアクセス番号が発行されると同時に最寄りの Collection Point が示されるので、普段から見つけておくべき “flu friends” (健康な友人あるいは親族) が Collection Point に行って、自分の身分証明書提示とともに患者のアクセス番号を提示して抗ウイルス薬をもらい、ポストに入れてくれるという制度である。うまく機能すれば感染拡大防止に役に立つと考えられるが、突然重症化して死に至るケースに対して早期治療ができるチャンスが若干損なわれるという欠点があり、このトレードオフをどう考えるかという社会的意思決定は、公衆衛生学的に重要である。

**マスクなどの励行** 患者がやむを得ず外出する際にマスクをすることは、自分の咳やくしゃみに含まれるインフルエンザウイルスを飛び散らせないという意味で集団防御に貢献する。咳をするときに服の袖口で口を塞ぐという「咳エチケット」も同様である。自分でマスクを買わない人にもマスクをつけてもらう意味で、市役所や保健所など多くの公的機関がマスクを備蓄している。

### 3.4 研究ラッシュの影響

*Science* の 2009 年 5 月 15 日号に掲載されている Jon Cohen の記事<sup>\*22</sup>に示されているが、4

<sup>\*20</sup> 免疫を弱める基礎疾患がある、妊娠している、病気の乳児がいる、突然症状が悪化してきた、7 日 (子供の場合は 5 日) 経過しても症状が悪化し続けている、のどれかに当たる場合は、家庭医に電話することになっている。

<sup>\*21</sup> <https://www.pandemicflu.direct.gov.uk/>が入口になっている。

<sup>\*22</sup> <http://www.sciencemag.org/cgi/content/summary/324/5929/870>



月 23 日以降、世界中の研究者が争うように「新型」インフルエンザ研究に注力し、*Nature*<sup>\*23</sup>、*Science*<sup>\*24</sup> という科学の世界の 2 大雑誌や、*New England Journal of Medicine*<sup>\*25</sup>、*Lancet*<sup>\*26</sup> といった医学の一流誌が競って特設サイトを作ったほどであった (*Proceedings of National Academy of Sciences, USA* も特設サイトこそないがトップページで H1N1 関係の論文をピックアップできるリンク<sup>\*27</sup>を表示していて<sup>\*28</sup>、フルテキストオープンアクセスになっている)。本当に世界中の注目が集まった研究対象であり、他に類をみないものであった。

こうなると、研究の世界は秒刻みの先陣争いになり、実際の社会における公衆衛生的なインパクトの考察などということには注意を払ってられない。ウイルス学者は一刻も早く、この「新型」ウイルスの RNA 配列の特性や感染の分子生物学的な作用機序を解き明かしたいし、理論疫学者は  $R_0$  などの感染パラメータを推定したいし、流行予測をしたいし、ワクチン接種などの介入効果を明らかにしたい。世界中の注目が集まっているので、このことについて論文を出せることの価値は計り知れない。杞憂かもしれないが、このような状況は、研究者自身の視野を狭くさせる危険をはらんでいると思う。たぶん、パンデミックがおさまった後で総括する必要があるのだろう。

なお、Cohen の記事に引用されている、ピッツバーグ大の Elodie Ghedin による、今流行中のウイルスと季節性インフルエンザウイルスのヘマグルチニンタンパクのアミノ酸配列を比較する図を見ると、確かに両者が全然別物なのは一目瞭然だ。けれども、同じような見せ方をしたときに季節性インフルエンザウイルスのバリエーションがどれほど少ないのか (あるいは同じくらい違って見えてしまうのか?) を示してくれたら、もっと情報量が多くなるだろう (と、Cohen の記事を見たときに筆者 (中澤) は感じたし、web サイトのメモでもそう書いた)。しかし、もし (少なくとも素人目に) 同じくらい違って見えてしまうなら、そういう記事は決して発表されなかったはずだ。そういう、publication bias が強くかかった可能性を危惧する。

先にも述べたように、CFR が実は当初想定されたより低いのだという論文が出始めたのは 8 月末以降であり、CD8+T 細胞が認識する抗原エピトープの大部分が保存されているので、S-OIV 感染の重篤度は、それがウイルスの免疫的攻撃の受けやすさによって決まってくる限り、季節性インフルエンザウイルスのそれと大差ないだろうという報告 (Greenbaum *et al.*, 2009) が出たのは PNAS の 12 月 1 日号である。7 月までは、大変だという方向の論文や記事が大部分であった。

### 3.5 報道のあり方と公衆衛生的視点

報道のあり方として、2009 年に流行した「新型」インフルエンザについては、専門家の発表をかなり正しく伝えていたと考えられる。しかし、専門家自身がリスクコミュニケーションとして十分な、一般市民が知りたい情報を出してくれたかということ、完全には頷けない。先にも述べた研究

\*23 <http://www.nature.com/news/specials/swineflu/index.html>

\*24 <http://blogs.sciencemag.org/scienceinsider/swine-flu/>

\*25 <http://h1n1.nejm.org/>

\*26 <http://www.thelancet.com/H1N1-flu>

\*27 <http://www.pnas.org/search?fulltext=H1N1&submit=yes>

\*28 もっとも、2009 年 12 月時点では、トップページには既にこのリンクはない。

ラッシュがあり、予防原則を重視することによる、重篤になる可能性があるという方向の報告が次々とクローズアップされた。リスク学者である中西準子は、この状況を“flu paranoia”と呼んだ<sup>\*29</sup>。

例えば、「新型」と季節性の違いは、十分に明確には示されなかった。2007/2008 冬にはごくわずかだったのに 2008/2009 冬には日本での流行の大半を占めるに至ったタミフル耐性の A ソ連型、あるいはワクチン株として使われていた A/Brisbane/59/2007(H1N1) 類似株、A/Solomon Islands/3/2006(H1N1)、A/New Caledonia/20/99 といった A 型インフルエンザウイルスは、すべて H1N1 である。これらは抗原連続変異で生じた株だから定義から言って新型ではないが、広まり方という意味では大陸を越えて広まったには違いない。「新型」インフルエンザウイルスの世界への広まり方の速さについては、20 世紀のパンデミックが 6~9 ヶ月かかって全世界に広まったのに比べて段違いに速いということは示されているが、飛行機をはじめとする交通網の発達が前世紀の比ではないので、それは当然である。一般市民が知りたいのは、例えば、上述の A 型インフルエンザウイルス (H1N1) に比べて、現在感染拡大中の「新型」ウイルスの広まり方はどれくらい速くて広いのかということであろう。専門家の間では 2.5 倍程度という意見が出ていたが（信頼区間についての情報は見つけられなかった）、マスメディアではそういう報じられ方はなかったように思う。

河岡グループは、サルに実験的に「新型」ウイルスを感染させて肺胞が血液混じりの浸出液で満たされることを報告した (Itoh *et al.*, 2009) のと同じ論文で、それまで CDC などの発表で 60 歳以上の高齢者の 3~4 割が「新型」ウイルスに対して反応する抗体をもっていて、何らかの抵抗性があるとされていたのを年齢層別の区分が不足していたのだと批判し（河岡、堀本，2009 でもそう書かれている）、90 歳代の人には抗体をもっているが 60 歳代から 80 歳代の人には抗体をもっていないことも報告している。この報告が、季節性と違って「新型」の感染力や病原性が高いだろうと見込まれる根拠になっているのだが、やや疑問が残る。詳しく書くと、1999 年に老人ホーム入居者及び職員（ドナーグループ 1）から集めた血清では KUTK-4（通常のヒトインフルエンザの 2009 年 4 月川崎株）への抗体価が高い人がほとんどいなかったけれども 1918 年より前に生まれた人でのみ CA04（S-OIV の 2009 年 4 月カリフォルニア株）への高い抗体価を示した例が多かったのに対して、2009 年 4 月に病院の入院患者と職員（ドナーグループ 2）から集めた血清では若い人を中心に KUTK-4 へは高い抗体価を示した人が多かったのに対して、CA04 への抗体価が 128（128 倍希釈しても反応したという意味）以上だった人は 1918 年以前生まれが 2 人と、1977 年、1978 年生まれが各 1 人いたという結果だった。この論文は、「これらのデータは、1918 年パンデミックウイルスあるいはそれにきわめて関連の強いヒト H1N1 ウイルスへの感染は S-OIVs への中和抗体を導いたけれども、1920 年代、1950 年代、あるいは 1977 年以降にヒトで流行した多様な抗原性をもつウイルスへの感染は（S-OIVs への中和抗体を）導かなかったことを示す」（原文は、These data indicate that infection with the 1918 pandemic virus or closely related human H1N1 viruses, but not infection with antigenically divergent human H1N1 viruses circulating

<sup>\*29</sup> [http://homepage3.nifty.com/junko-nakanishi/zak471\\_475.html#zakkan473](http://homepage3.nifty.com/junko-nakanishi/zak471_475.html#zakkan473)

in the 1920s to 1950s, and again since 1977, elicited neutralizing antibodies to S-OIVs.) と議論している。しかし、そうだとすると、ひとつ大きな謎が残ると思う。ドナーグループ 2 で CA04 に対して高い抗体価を示した 1977 年生まれと 1978 年生まれの 2 人は、どこでその抗体価を獲得したのだろうか？ 河岡教授はこの 2 人のことをまったく無視しているのだが、かなり高い抗体価なので、無視できないデータだと思う。また、CDC などが 60 歳以上だと 3~4 割が交差反応する抗体をもっていたと報告していた<sup>\*30</sup>この原因を年齢層別区分が不足していたことに帰着させるためには、その研究対象者の年齢分布がよほど偏っていないと無理だろう。実際、Hancock *et al.* (2009) のデータでは、1940 年から 60 年代生まれの人も高い中和抗体価を示す人が相当数見られている (Figure 1) ので、河岡説は受け入れ難い。

また、東北大学の押谷仁教授が、マスメディアでコメントするたびに、米国のデータでは若者が重症化しやすいので季節性インフルエンザとはまったく異なるのだと主張されていたが、一般市民が知りたいのは、日本の若者の重症化率が季節性インフルエンザに比べて何倍なのかということである。これも専門家の間では 1.5 倍程度だろうという見積もりがあったようだが、メディアでは具体的には報じられなかった。

そうしたことを踏まえた上で、公衆衛生的な政策をどうするかということが議論されねばならない。医師数も十分ではないのに、水際検疫作戦のために関東の病院から現場の医師をゴッソリ成田空港に連れて行ったことによって通常診療業務が停滞してしまったり、各地の救急外来を休診にしてまで発熱外来を設置して対応することで、ある程度「新型」インフルエンザウイルスの感染拡大を防ぐことが、他の病気のケアをある程度薄くしてしまうことに見合ったベネフィットなのかどうかという議論こそがなされるべきであった。その意味で、科学的には、この議論は対策シナリオごとにシミュレーションで効果予測をした上で、多くの人にシナリオの是非を議論し選択してもらい、妥協点として実施する対策シナリオを決定するという、MAM-CA (Multi-Agent Model with Conjoint Analysis) でなされるのが理想だと思う。

最後に紹介しておく、週刊医学界新聞 2009 年 7 月 13 日号に掲載された、神戸大学・岩田健太郎教授のインタビュー記事『新型インフルエンザ「次」への教訓』<sup>\*31</sup>は、マスメディアではあまり注目されていない側面に光をあて、今後の対策に大きな示唆を与える内容だと思うので、是非読まれたい。

## 4 文献

1. Baker MG, Wilson N, Huang QS, Paine S, Lopez L, Bandaranayake D, Tobias M, Mason K, Mackereth GF, Jacobs M, Thornley C, Roberts S, McArthur C (2009) Pandemic influenza A (H1N1)v in New Zealand: The experience from April to August 2009.

<sup>\*30</sup> 例えば Hancock *et al.* (2009) は、1950 年以前に生まれた人の中では 115 人中 39 人 (34%) が「新型」ウイルスに対して 80 以上の抗体価を示し、その原因を A/New Jersey/1976 豚インフルエンザワクチン接種によってできた免疫が交差反応しているのだろうと論じている。

<sup>\*31</sup> [http://www.igaku-shoin.co.jp/paperDetail.do?id=PA02838\\_01](http://www.igaku-shoin.co.jp/paperDetail.do?id=PA02838_01) で全文読める。

- Eurosurveillance*, 14(34).
2. Cohen J (2009) Swine Flu Outbreak: Flu researchers train sights on novel tricks of novel H1N1. *Science*, 324(5929): 870-871.
  3. Deem MW, Pan K (2009) The epitope regions of HI-subtype influenza A, with application to vaccine efficacy. *Protein Engineering, Design & Selection*, pp. 1-4. [doi:10.1093/protein/gzp027]
  4. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. (2009) Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): Early findings. *Science*, 324: 1557-1561.
  5. Greenbaum JA, Kotturi MF, Kim Y, Oseroff C, Vaughan K, Salimi N, Vita R, Ponomarenko J, Scheuermann RH, Sette A, Peters B (2009) Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general population. *Proceedings of National Academy of Sciences, USA*, 106(48): 20365-20370.
  6. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, Dong L, DeVos JR, Garguillo PM, Brammer TL, Cox NJ, Tumpey TM, Katz JM (2009) Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *New England Journal of Medicine*, 361: 1945-1952.
  7. Itoh Y, Shinya K, Kiso M et al. (2009) *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature*, 460: 1021-1025.
  8. 河岡義裕, 堀本研子 (2009) 『インフルエンザ パンデミック: 新型ウイルスの謎に迫る』 講談社ブルーバックス, ISBN 978-4-06-257647-5. ( 分子生物学的な最新の知見をまとめた本としてお薦め )
  9. Last JM [International Epidemiological Association] (2001) A dictionary of epidemiology, 4th Ed. Oxford University Press, New York.
  10. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glabin V, Webby R, Smieja M, Earn DJD, Chong S, Webb A, Walter SD (2009) Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: A randomized trial. *JAMA*, 302(17): 1865-1871.
  11. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y (2009) Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*, 459: 931-939.
  12. 西浦博 (2009) ワクチン接種と集団免疫—新型インフルエンザの予防接種戦略. *科学*, 79(11): 1234-1240.
  13. Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M, Chowell G (2009) Transmission potential of the new influenza A (H1N1) virus and its age specificity in Japan. *Eurosurveillance*, 14(22).
  14. Nishiura H, Chowell G, Safan M, Castillo-Chavez C (2010) Pros and cons of estimating the reproduction number from early epidemic growth rate of influenza A (H1N1) 2009. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 7: 1. doi:10.1186/1742-4682-7-1

[<http://www.tbiomed.com/content/7/1/1>]

15. Presanis AM, De Angelis D, The New York City Swine Flu Investigation Team, Hagy A, Reed C, Riley S, Cooper BS, Finelli L, Biedrzycki P, Lipsitch M (2009) The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: A Bayesian analysis. *PLoS Medicine*, 6(12): 1-12. [注：この論文は，9月25日付で PLoS Current に発表され，多くのマスメディアで取り上げられたものを revise して，PLoS Medicine の12月号に載って，再び多くのマスメディアで取り上げられたものである]
16. 瀬名秀明 [著]，鈴木康夫 [監修] (2009) 『インフルエンザ 21 世紀』文春新書，ISBN 978-4-16-660733-4. ( スタンスも含めて名著だと思う。すべての人が読むべき本 )
17. Srinivasan A, Perl TM (2009) Respiratory protection against influenza. *JAMA*, 302(17): 1903-1904.
18. Stein R (2009) Flu pandemic could be mild: H1N1 toll likely to be lower, but vaccinations are still encouraged. *The Washington Post*, December 8, 2009.
19. 山本太郎 (2006) 『新型インフルエンザ 世界がふるえる日』岩波新書. ( 発行年からもわかるように H5N1 を念頭においた本だけれども，国際保健的なセンスで書かれているのが良いと思う )
20. Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, Basta NE, Chao DL, Matrajt L, Potter G, Kenah E, Longini IM-Jr. (2009) The transmissibility and control of Pandemic Influenza A (H1N1) virus. *Science*, 326: 729-733.