

〈総説〉 インフルエンザの流行と抗原構造の変遷 (その1)

— インフルエンザの流行状況を中心として —

高橋 修 和

1. はじめに

インフルエンザはインフルエンザウイルスに起因する急性上気道感染症であり、強烈な感染力と伝播力とをもち、世界的規模の流行を起す感染症である。

インフルエンザ流行の歴史的経過は1173年にヨーロッパで流行のあったことが記載されているが確証はない。最も信頼し得る流行は1562年と記載されている。その後の1918年のスペインかぜの大流行に至るまでに16回の大流行が記録されている(図1)。最近では1947年のA₁型ウイルスによる流行があり、1957年のA₂型ウイルスによるアジアかぜの流行、1968年の香港型の流行があり、その型が現在の流行の主流となっている。

このようにインフルエンザウイルスは流行過程において、その抗原構造が変異している。この抗原変異は自然界で2つの形がみられる。その1つはA型の中でヘモグルチニン抗原がH₀型、H₁型、H₂型、H₃型と区別されている。これらの抗原構造は相互に大きな差異がみら

れ、H₀型からH₁型へ、H₁型からH₂型へ、さらにH₂型からH₃型へのウイルス変異とは考えにくい大きな差異がみられるものがある(図2)。いま一つは、新しい型が出現してから、その抗原構造が時間の経過とともに、漸次わずかずつ変化している現象がみられる(図3)。

インフルエンザウイルスの抗原型を決定する抗原因子は16~17因子が既存のA型ウイルスに見出されている。その抗原因子の組合わせが変わることにより種々の抗原型が誕生してくるわけである。その抗原因子の組合わせは次々と変化するが、因子自体は循環していると考え、ここに抗原循環説が登場してきたわけである。さらにA型インフルエンザ流行史が抗原原罪説を裏付けた技術によりみごとに浮彫りされたのである。

1957年のアジアかぜ流行時に、その流行ウイルス(H₂N₂)のH₂抗原を用いて、年令別抗体分布を調査し、1890年頃から10年間にH₂型の時代があったことを推定している。また、1965年の香港かぜ流行時に、そのH₃抗原を用いての年令別抗体分布から1900年から10~15年

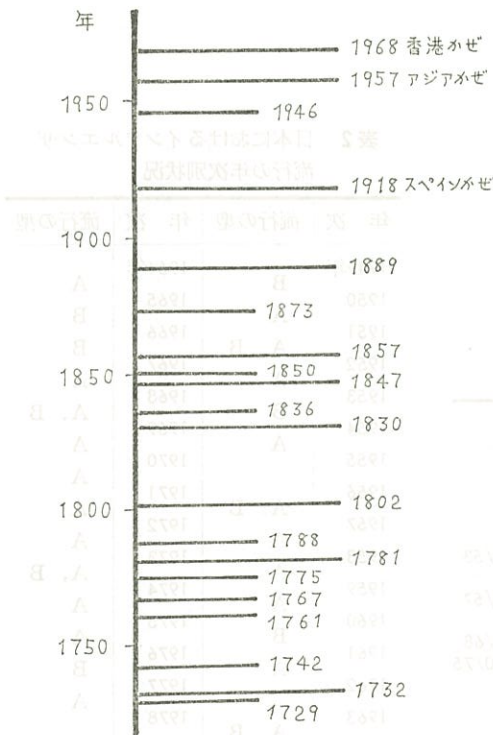


図1 過去250年間のインフルエンザの世界的大流行

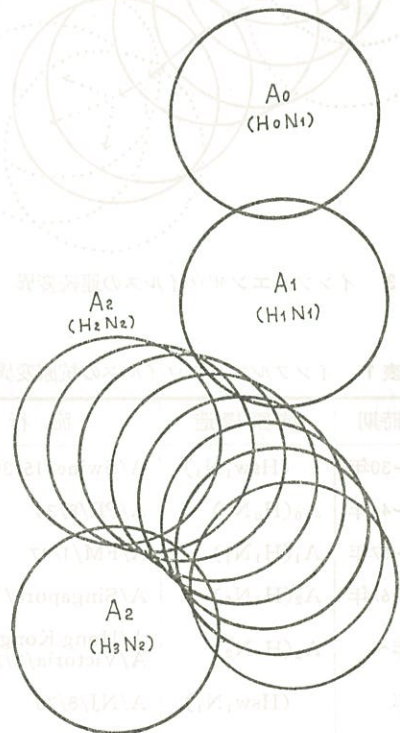


図2 インフルエンザウイルスの不連続変異

間に H₃ 型の時代を推定している。既に Hsw₁, H₀, H₁, H₂, H₃ の抗原型が認められ、過去に H₂, H₃ の抗原型がその順序で流行したことから、次の流行抗原型を推定し得る状況に入ってきた。1976年にアメリカのニュージャージー州のフォート・ディックスで豚インフルエンザウイルスに属するインフルエンザの流行を認めた。さらに1977年にはソ連でのインフルエンザ流行で H₁N₁型のウイルスを分離するに至った。

ここに抗原が循環することが明確にされたので、その時期を機会にインフルエンザ流行の推移をまとめることにした(表1, 表2)。

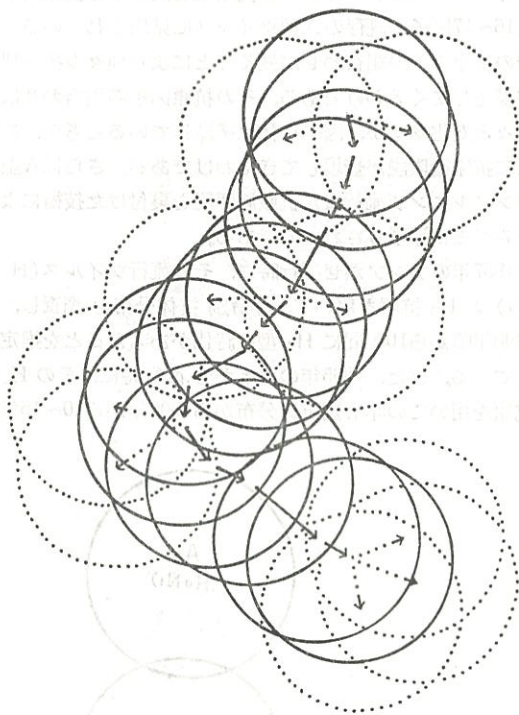


図3 インフルエンザウイルスの連続変異

表1 インフルエンザウイルスの抗原変異の推移

流行時期	抗原構造	流行代表株	
1918~30年	(Hsw ₁ N ₁)	A/Swine/15/30	
1930~46年	A ₀ (H ₀ N ₁)	A/PR/8/34	
1946~57年	A ₁ (H ₁ N ₁)	A/FM/1/47	A/大町/1/53
1957~67年	A ₂ (H ₂ N ₂)	A/Singapore/1/57	A/足立/2/57
1968年~	A ₂ (H ₃ N ₂)	A/Hong Kong/1/68 A/Victoria/3/75	A/愛知/2/68 A/山梨/20/75
1976年	(Hsw ₁ N ₁)	A/NJ/8/76	
1977年~	A ₁ (H ₁ N ₁)	A/USSR/90/77	

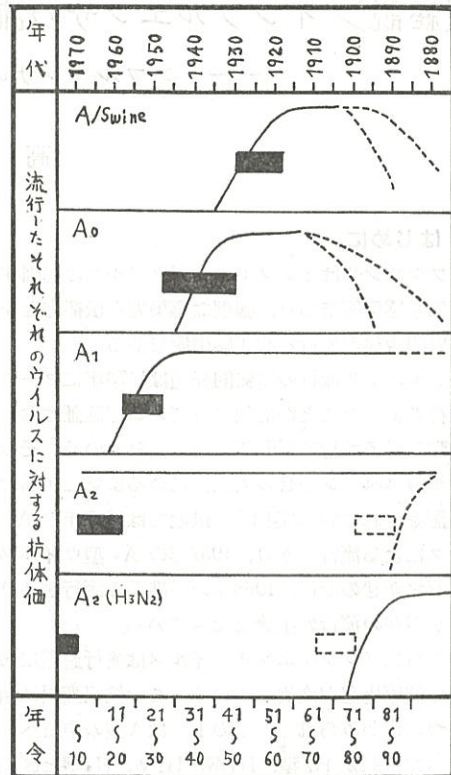


図4 過去に流行したウイルスに対応する年令別抗体の分布

表2 日本におけるインフルエンザ流行の年次別状況

年次	流行の型	年次	流行の型
1949年	B	1964年	A
1950	A	1965	B
1951	A, B	1966	B
1952	A	1967	A
1953	B	1968	A, B
1954	A	1969	A
1955		1970	A
1956	A, B	1971	A
1957	A	1972	A
1958	A	1973	A, B
1959	A	1974	A
1960	B	1975	A
1961	A	1976	B
1962		1977	A
1963		1978	
1964	A, B		

2. A/Swine/15/30株および A/PR/8/34株の流行状況

1918年5月にスペインのマドリッドに始まり、その年の暮には全世界にまで波及し、スペインかぜと言う名称がある。しかし、そのはじまりは1918年の早春に、アメリカの兵營でインフルエンザの地域的発生があった。4月には、アメリカの軍隊がもってきたと思われる流行がフランスで発生した。この疾患は4月末にスペインに拡がり、これが6月にイギリスに拡がってスペインかぜと呼ばれる名称が定着したわけである。

また、同じ頃に中国本土でインフルエンザの流行があり、5月には中国全土に蔓延した。第1次世界大戦直後のヨーロッパは世界各地から軍隊、労働者が密集し惨めな状態で生活しており、インフルエンザの流行には絶好の状況にあった。第2波は8月の初めにペルシャのマッシュハドで発生した。これはロシアの南東部のアシハバードから流行してきたとも言われるが明確ではない。また、8月にはアフリカ西海岸でイギリスの海軍船舶内で発生している。

1918年のインフルエンザ発生地を明確に結論づけることは困難であるが、最も可能性の高いのはアメリカと中国である。第2波は第1波から発生したものであるか、ロシアとかアフリカから新しいウイルスの侵入によるものか明確ではない。

1913年と1919年の流行において、患者数が約5億人とも数えられ、そのうち肺炎を併発して死亡したものは2,100万人とも言われている。当時はインフルエンザの原因菌がパイファー菌であるとされていたが、麻疹、百日咳患者の咽頭からも認められ原因菌としての疑問がもたれた。その後の研究で、豚のインフルエンザの流行期と人の流行期が平行し、その症状も肺障害も類似していることが認められた。そこで豚インフルエンザの原因を解明することにより人のインフルエンザの原因をも得られるのではないかと考えられてきた。

最初に豚インフルエンザを確認したのは、アイオワ州に居住する畜産局の検査官であったケーンであった。彼は豚の疾患を観察し、それがスペインかぜと同じ疾病であるとの見解に到達した。1919年の記録に「人の間に流行する疫病と豚の間の疫病との間に著しい類似性があり、また家族内に罹患者が発生すれば、すぐに飼育している豚の間にも疾病の発生がみられる。その逆に豚の疾病が発生してから家族内に患者が発生する。これらの発生例が多く報告され、2つの疾病の間に密接な関係があることを示唆するものでなければ、極めて著しい偶然の一致を示すものであろう」と述べている。

1931年にショーブは豚の気管支をすりつぶし、ろ過し

ない粘液を接種し、健康な豚を発病させることができた。さらに、ろ過した粘液を接種した時にも豚を発病させることに成功した。このろ過粘液で発病した病気は軽症であったが、次から次へと豚に伝染させることができた。これをろ過性疾患であるとして発表している。

その後、ショーブは豚インフルエンザウイルスをフェレットに接種し発熱、鼻汁、肺炎を起させた。またアンドリュースとスミスは人から分離してあったウイルス株（WS株）をフェレットに試み、発症させることができたことを確めた。さらに彼らはハツカネズミでも発病させることに成功した。これによりインフルエンザウイルスでの実験が容易に行なえる技術的方法が確立したわけである。

1934年、フランシスは、プエルトリコでのインフルエンザ流行に際し、患者の咽頭洗滌液をフェレットに接種し、また、ふ化鶏卵で培養しウイルスを分離した。これがPR/8株で現在も代表株として保存されている。さらにフランシスが調べ、PR/8株とWS株は同型のものであることを証明した。

1936年にフランシスらは年令の異なる137名について、血清中のインフルエンザ抗体の調査を行なった。約半数の者がPR/8株に対する抗体をもっていた。豚インフルエンザウイルスに対する抗体は成人の多くはもっているが、12才以下の小児には抗体保有者はみられなかった。豚インフルエンザウイルスを中和する抗体が、人の血清に存在していることは、1918年に流行したインフルエンザウイルスに曝露されたか、あるいは感染による免疫を獲得したものと考えられると述べている。

1938年にフランシスとショーブはPR/8株のインフルエンザウイルスに感染したハツカネズミは、豚インフルエンザに対しても免疫性を獲得していることを示し、その逆の場合、豚インフルエンザウイルスの感染を受けておれば、PR/8株に対する免疫性をもつと述べている。

この豚インフルエンザウイルスは、どこの地域から伝播してきたものなのか、それとも既にその地域に定住しており認知されたものなのか、これらは重要な問題点である。この点を解明すべく研究が進められた。豚インフルエンザは人のスペインかぜが豚に感染し、その感染がそのまま豚から豚へのサークルとして残留したのではないかと説明されている。このことを確認するため、この時の豚インフルエンザウイルス（Hsw₁N₁）を抗原として、各年令層の血清中のその抗体の存在を追求した。スペインかぜの流行した1918年以前に誕生した人々の血清中のHsw₁抗体がかなりの頻度で確認され、しかも個体によってかなりの高値を示すものも認められた。このことはスペインかぜの病原体であるインフルエンザウイルスはHsw₁抗原であることを示唆している。

最近において豚インフルエンザの流行があり、その原因ウイルスが香港かぜのウイルスと同じウイルスによって発生したという報告がみられる。すなわち、豚から分離されたウイルスは Hsw₂ N₂ で、香港型のウイルスの H₃ N₂ と同型であるということである。

豚インフルエンザと人のインフルエンザとの間は交錯することがみられる。しかし、相互の間で簡単な伝播方式によって移行するとも考えられない。これまで豚インフルエンザが、その流行期に豚から人へと感染することはしばしば報告されている。それが次の人への流行に発展することはみられていない。

3. A₁ 型 (H₁N₁) ウイルス (A/FM/1/47株, A/大町/1/53株) の流行状況

1946年には、これまで分離されていた株とは著しく異なった変異型のウイルスがオーストラリアで分離された。そのウイルスの流行は各国に広がったが、大きな流行とはならなかった。わが国においても A/大町/1/53 株が分離され代表株とされている。キルボーンらは、この流行を世界的な大流行として区分しているが、シルドおよびベイカーらは H₀ と H₁ の抗原型の分析から共通の亜型とみなすべきと述べている。

4 A₂ 型 (H₂N₂) ウイルス (A/Singapore/1/57株, A/足立/2/57株) の流行状況

1957年に世界的な大流行となったアジアかぜは、その年の2月に中国の貴州省、雲南省から流行が始まり、中国全域に広がった。その後、4月にシンガポールへ伝播し、5月には東南アジアおよび日本にまで蔓延している。6月にはヨーロッパとアメリカにおいて患者の散発的発生が認められた。

1956年の暮から1957年にかけてのインフルエンザの流行は A₁ 型であり、その流行は3月末で終息した。1957年5月20日に東京都足立区千寿第4小学校でインフルエンザ様疾患の発生が届出された。早速調査が行なわれ、罹患学童の含嗽液よりウイルスが分離された。その分離されたウイルスは、A型ウイルスであるが、これまでのA型ウイルスとはHI反応において共通抗原をもっていなかった。既に香港、シンガポール、台湾、マニラなどで流行していた新型ウイルスと推定された。その後、A型の新ウイルスと証明された A/Singapore/1/57株とわが国の流行株を比較同定し、同一の抗原構造を有するものと決定された。そこでわが国のインフルエンザ流行はアジアかぜの一環であることが証明された。

わが国のインフルエンザ流行状況を把握するには、届出患者数(医師からの届出数、学校でのインフルエンザ様疾患数)から大体のすう勢を推察することができる。

アジアかぜの流行は5月から7月にかけての第1波があり、9月から12月にかけての第2波があった。翌年の1月以降にかけては、若干の流行のもり返しがあったが、これは第2波の余波と考えられる。このような流行状況はヨーロッパおよびアメリカなどでは見られない。これらの地域では、アジアかぜのウイルス侵入が日本よりやや遅れて、5月末から6月にみられる。本格的な流行は秋も寒くなり始めた頃に発生している。ところが、わが国においては春にウイルスの侵入があると同時に、第1波の流行が起り、次で秋の流行が第2波となる。第2波の流行を受けた対象が第1波の流行を免がれた対象であったということは、ある意味では肯定することができる。同一施設で第1波の流行を起したが、第2波の流行も受けたということは一般的にみられる。個々の事例を詳細に検討するならば、第1波の流行の影響を大きく受けた施設ほど、第2波の流行による罹患者は少なかったという傾向は認められる。このように学校単位あるいは事業所単位とした集団でのインフルエンザウイルスの侵襲現象のメカニズムを解析することにより、予防対策を確立することが望めるのではないだろうか。

5. A₂ 型 (H₃N₂) ウイルス (A/HongKong/58/68株, A/愛知/2/68株) の流行状況

1968年7月上旬よりインフルエンザ患者が急増し、香港政庁は7月19日にその流行を認知した。その流行の極期は7月22~23日であり、その後漸減した。流行の規模は官公庁、工場などでの罹患率が10~20%、一般市民が10%以上であった。

わが国での流行の発端は1968年7月18日に香港に寄港後、7月24日に名古屋港に入港したイスラエル貨物船テビリア丸の乗員からである。乗員42名中15名が発熱、頭痛、せき、咽頭痛、食欲不振などのインフルエンザ様症状を訴え、臨床的にインフルエンザと診断された。患者12名については含嗽液を採取し、ウイルスの分離、同定が実施された。その後、神戸、横浜、広島などの海港に入港した船舶乗員からと香港から東京国際空港へ運ばれてきた乗客からウイルスが確認された。

このように7月末から10月にわたり香港かぜウイルスの侵入していることは明確である。しかし、それらの患者が伝染源となり、流行が拡大することは余りなかった。これは気象要因の影響によるものと理解される。

最初に香港かぜが流行として確認されたのは10月に入ってからである。10月9日に東京都両国中学校でインフルエンザの流行が発生したことが報告された。10月末には神奈川県、大阪府、愛知県などにも流行が見られたが、その流行は緩慢なものであった。1969年に入り流行は再燃し全国的規模に拡大されてきた。

6. 豚型 (Hsw₁N₁) ウイルス (A/NJ/8/76株) およびA₁型 (H₁N₁) ウイルス (A/USSR/90/77株) の流行状況

1976年1月末から2月にかけてアメリカ東部のニュージャージー州のフォート・ディックスでインフルエンザの流行があった。この年はわが国をはじめ、世界各国でもA/ビクトリア/75型の流行が主流であった。

フォート・ディックスの新兵隊で2月8日に1名の死亡者が発生した。その者は臨床的にウイルス肺炎と診断された。解剖に付され、その肺の病巣から病原微生物と思われるウイルスが分離された。これは豚型インフルエンザウイルスに属するものであった。また、1月26日の時点で診察室に入室した患者から11株のウイルスを分離した。そのうち7株はA/ビクトリア/75型と同定され、他の4株については豚インフルエンザウイルスと同定された。すなわち、この時点における集団内流行は、A/ビクトリア/75型ウイルスと豚インフルエンザウイルスの感染が同時に発見されたことになる。この部隊での豚インフルエンザウイルスの侵襲状況を調査すべく、豚インフルエンザウイルスを抗原として用いた血清反応検査が実施された。このウイルスに対する抗体の保有率は兵士と同一年令層ではごく僅かの割合のものしか持っていないが、この部隊でのインフルエンザ流行後の抗体保有率はかなり上昇している。この上昇率から計算すると、インフルエンザ流行中に豚インフルエンザに感染した者は12,000名中に約500名あったと推定された。

この豚から人への感染は1974年～1975年に数例が報告されている。しかし、その感染した人から人へ感染した例は報告されていない。今回のフォート・ディックスの事例が最初である。

1977年11月にソ連でA型インフルエンザの大流行が発生した。そのインフルエンザウイルスは、1975年にわが国での流行の主流であったA/ビクトリア/75型とA₁型 (A/USSR/90/77) であった。A/USSR/90/77株は11月21日に分離されている。また、同じ頃に香港、フィン

ランドなどでもA₁型が分離されたとの情報が知らされた。A₁型の世界的な流行の兆しがみられ、わが国もいずれA₁型ウイルスの侵襲を受けることが推測された。

わが国においては1977年10月頃よりA型インフルエンザの流行が発生していたが、その流行のウイルスはA/東京/1/77株を主流としたものであった。1978年1月中旬に島根県と福岡県でのインフルエンザ流行で患者からA₁型ウイルスが分離された。その後、このウイルスの侵襲が進みインフルエンザ流行の終熄時にはほとんどの都道府県からA₁型ウイルスが分離された。

7. まとめ

インフルエンザの流行史はスペインかぜの時代までに、16回の大流行があったと歴史的記録として残されている。その後は1918～1930年のスペインかぜ時代(Hsw₁N₁)、1930～1947年がH₀時代、1947～1957年がH₁時代、1957～1968年がアジアかぜ時代(H₂)、そして1968年から香港かぜ時代(H₃)で現在に至っている。現在までに明らかにされてきた抗原型はH₀, H₁, H₂, H₃, Hsw₁の5種類である。今後の抗原型は如何なるものであるかは興味ある問題である。

1957年のアジアかぜ流行時にH₂N₂ウイルスを抗原として、その抗体の年令分布を調べた報告がある。その成績によると1890年頃から約10年間にH₂時代があったことを推測する資料を得ている。また、1968年の香港かぜの流行時にH₃抗原を用いた調査の結果、1900年から10～15年間にH₃時代が存在したことを推測できるデータを得た(図4)。

この事から抗原循環説を裏付けた証拠が得られたわけである。H₃時代に続く抗原型はHsw₁型と推測されていたが、1976年にA/NJ/8/76株(Hsw₁N₁)が出現し、続いて1977年にはA/USSR/90/77株(H₁N₁)が流行してきたので、抗原循環説が現実の現象として証明されてきたと考えられる。

抗原型	年令層	抗体保有率 (%)	抗体価
A/USSR/90/77 (H ₁ N ₁)	10歳以下	0.0	<1:32
A/USSR/90/77 (H ₁ N ₁)	11-20歳	0.0	<1:32
A/USSR/90/77 (H ₁ N ₁)	21-30歳	0.0	<1:32
A/USSR/90/77 (H ₁ N ₁)	31-40歳	0.0	<1:32
A/USSR/90/77 (H ₁ N ₁)	41-50歳	0.0	<1:32
A/USSR/90/77 (H ₁ N ₁)	51-60歳	0.0	<1:32
A/USSR/90/77 (H ₁ N ₁)	61-70歳	0.0	<1:32
A/USSR/90/77 (H ₁ N ₁)	71-80歳	0.0	<1:32
A/USSR/90/77 (H ₁ N ₁)	81-90歳	0.0	<1:32
A/USSR/90/77 (H ₁ N ₁)	91歳以上	0.0	<1:32