

[総説]

インフルエンザ — 予防と治療 —

上 伸 一 義¹ 野 崎 周 英^{2*}

Prevention and Treatment of Influenza

kazuyoshi KAMINAKA, Chikateru NOZAKI

要旨

インフルエンザはウイルスによって引き起こされる感染症である。その原因であるインフルエンザウイルスは上気道の粘膜から感染して急速に増殖し、発熱、悪寒、筋肉痛、全身倦怠感などの症状を呈す。その予防としてワクチンが重要であるが、現行のインフルエンザワクチンには改良すべき点がある。つまり、生産手段、抗原、投与方法などの改良によって、より効果的なインフルエンザワクチンが可能になると考えられる。治療薬に関しては有望な治療薬が開発されている。本稿ではそれらインフルエンザの予防と治療について紹介する。

キーワード：インフルエンザ，風邪，予防，ワクチン，治療

1. はじめに

インフルエンザは毎年多くの国民が罹患し悩まされるウイルス性の急性感染症である。このウイルスと人類との長い戦いの歴史にもかかわらず、未だにこのウイルスとの戦いは続いている。世界中で約5000万人もの死者を出したとされるスペイン風邪が大流行したのは1918年～1919年、今から100年前の出来事である^{1,2}。その原因であるインフルエンザウイルスが発見されたのは1933年である³。スペイン風邪とは言われているが、最初に発生したのはアメリカであり、そこから世界中に広がり大流行（パンデミック）となって多くの犠牲者を出したのである（図1）。

風邪と混同されることもあるインフルエンザであるが、両者は明らかに異なる⁴。その違いを表1に示す。風邪はインフルエンザウイルスとは異なるウイルス（ラノウイルス，アデノウイルスなど）や細

菌（肺炎球菌など）が上気道に感染して起こる炎症性の症候群である。一方、インフルエンザウイルスが上気道に感染し、急速なスピードで増殖して高熱を呈し、頭痛、筋肉痛、関節痛、全身倦怠感を伴うのがインフルエンザである。風邪と異なるのは、全身におよぶ症状が急激に起きることである。しかも感染力が強いために周囲に急速に伝播し、免疫が低下した患者では肺炎などの合併症を引き起こすこともある。



図1 スペイン風邪で収容された患者

所属

¹ KMバイオロジクス株式会社

² 熊本保健科学大学 医学検査学科

*責任著者：nozaki@kuamoto-hsu.ac.jp

表1 風邪とインフルエンザの違い

	風邪	インフルエンザ
原因	ラノウイルス, 肺炎球菌, アデノウイルスなど	インフルエンザウイルス
症状	咳, くしゃみ, 鼻水	頭痛, 関節痛, 全身倦怠感
熱	微熱	高熱 (38℃~40℃)
進行	ゆるやか	急激
感染力	弱い	強い
合併症	少ない	気管支炎, 肺炎
発生時期	1年を通じて散発性	流行性 (日本では12月~3月)

2. インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスは、オルソミクスウイルス科に属するマイナス鎖のRNAウイルスである⁵。RNAウイルスの属性として変異し易い点があるが、インフルエンザウイルスにおいても年々少しずつ変異する連続変異 (Antigen drift) と数十年の間隔で大きく変異する不連続変異 (Antigen shift) の2つのパターンがある⁶。後者は新型インフルエンザウイルスとしてパンデミックの原因となっている。

インフルエンザウイルス粒子は80~120nmの大ききで表面はタンパクと脂質からなる膜で包まれ、内側には核タンパクと分節したウイルスRNAがある。表面タンパクはヘマグルチニン (HA)、ノイラミニダーゼ (NA)、マトリックスタンパク 2 (M2) があるが、表面上にはHAが圧倒的に多い。そのために現行のインフルエンザワクチンの主抗原としてHAが使用されている (図2)。

インフルエンザウイルスは、その核タンパクの抗原性の違いによって、A型、B型、C型に大別される。そのなかでヒトに感染して流行を引き起こすのはA型とB型である。特にA型のHAは16種類、NAは9種類あるのでその組み合わせで多くの亜型 (理論的には144種類) が存在する。スペイン風邪については、当時の遺体 (アラスカ凍土から発掘) の肺組織由来のウイルス遺伝子を解析した結果、H1N1亜型のインフルエンザウイルスであることが判っている。

インフルエンザウイルスは水鳥の腸に寄生していた鳥インフルエンザウイルスが鶏などから豚を介してヒトに感染するようになり、その後ヒトインフ

ルエンザウイルス、鳥インフルエンザウイルスは各々の宿主にしか感染しないとされてきた (宿主特異性)。しかし、ヒトの下気道には鳥インフルエンザウイルスのレセプターもあるとの報告もあり、鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染するリスクは否定できない⁷。

一方、両方のインフルエンザウイルスが感染するのが豚であり、この動物に両方のウイルスが感染し、両方のウイルス遺伝子が再集合 (リアソートメント) を行いヒトに感染する新しいウイルスが出現することがある。それがウイルスの抗原性が大きく変化する不連続変異の主な原因となる。勿論、リアソートメントでなく突然変異を経て抗原性が大きく変化した新しいウイルスが生まれることもある。いずれにしても大きな抗原性の変化を伴う不連続変異によって生まれる新型のウイルスがヒトからヒトへ感染するようになれば、そのウイルスに免疫をもたないヒトの間でパンデミックとなる。そのようなインフルエンザパンデミックの代表例がスペイン風邪であり、その他にアジア風邪 (1957年)、香港風邪 (1968年) がある^{8,9}。

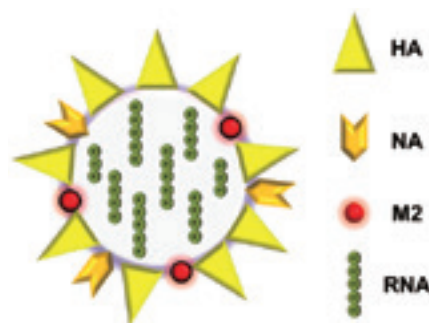


図2 A型インフルエンザウイルス

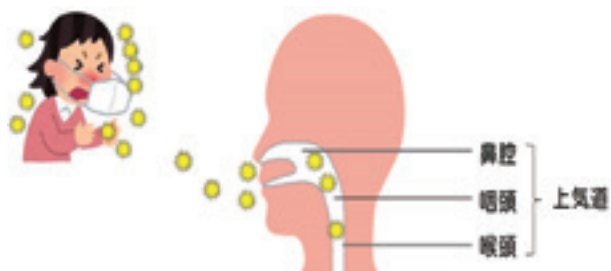


図3 インフルエンザウイルスの感染

インフルエンザの感染経路として、接触感染、飛沫感染、空気感染がある。いずれの場合もインフルエンザウイルスが上気道に感染し、急速に増殖する(図3)。感染から24時間後には100万倍に増殖するとされており、それがインフルエンザの急激な発症の原因となっている。さらに風邪とは異なり肺炎などの合併症を伴うこともある。スペイン風邪などで多くの死亡者が出たのは合併症によるものが多い。

インフルエンザの年齢別の罹患率と死亡者数には大きな特徴がある(図4)。この図から分かるようにインフルエンザに感染しやすいのは子供であり、死亡数が多いのは高齢者である。従って、三世代で住む家族では幼い子供が学校などで感染して、それが同居の高齢者に感染して死亡する可能性が高い。従って、全世代へのワクチン接種などによる予防対策が重要となる。

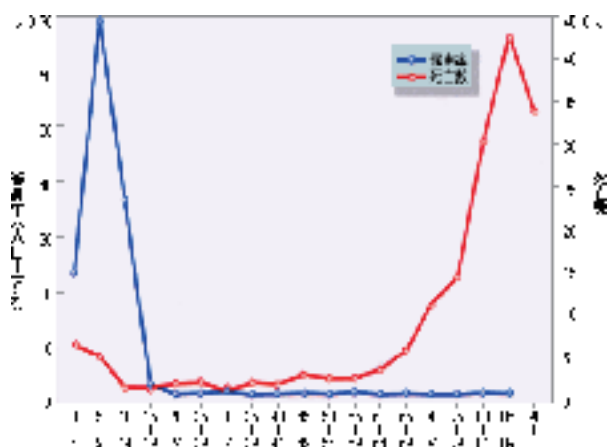


図4 年齢別のインフルエンザの罹患率と死亡数

3. インフルエンザの予防

インフルエンザウイルスの主な感染経路から考えると、流行時の手洗い、うがい、マスクの着用など

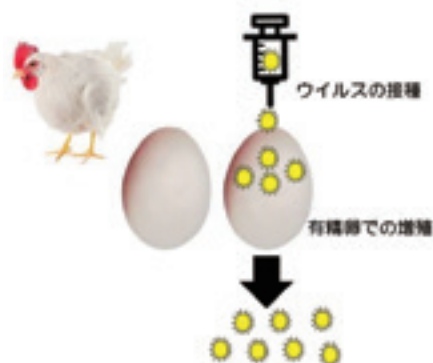


図5 鶏卵によるインフルエンザウイルスの生産

が基本的な対策である。また、感染や重症化を軽減するには、日頃の体調管理に留意して免疫機能が低下しないようにしておくことも大切である。さらに積極的な予防策としてはインフルエンザワクチンを毎年接種することが勧められる。インフルエンザウイルスは連続変異によって毎年少しずつ変異するために、その年に流行するウイルス株を予測してインフルエンザワクチンは生産されている。そのインフルエンザワクチンの効果が続くのは半年ぐらいである。そのような理由から現行のインフルエンザワクチンは毎年接種する必要がある。さらにパンデミックを引き起こす可能性のある新型インフルエンザが発生した場合には、その新型ウイルスに対応するワクチンを接種しなければならない。

現行の日本のインフルエンザワクチンは鶏卵を用いて生産されている(図5)。鶏卵で培養されたインフルエンザウイルスは不活化され、分離されたHAがワクチンの原料となっている。その鶏卵の準備には半年も必要であり、緊急を要する新型インフルエンザには間に合わない。しかも、新型インフルエン

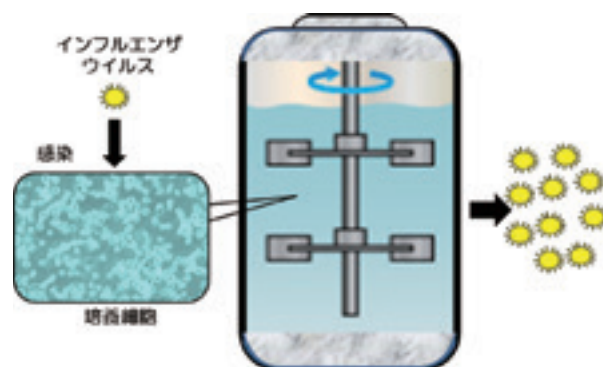


図6 培養細胞によるインフルエンザウイルスの生産

ザの主原因となる鳥インフルエンザは鶏自身へも被害をもたらすことから、新型インフルエンザワクチンを鶏卵で生産するのは適した方法とは言えない。

鶏卵とは別の宿主を利用した方法として、インフルエンザウイルスを培養細胞で生産し、そのウイルスを原料としたワクチンの製造がある¹⁰。培養細胞を用いれば、少なくとも鶏卵の準備期間を短縮することができる(図6)。代表的なものとしては、バクスター社のVero細胞(サル由来)、ノバルティス社のMDCK細胞(イヌ由来)、サノフィ・パスツール社のPER.C6細胞(ヒト由来)、GSK社のEB66細胞(アヒル由来)を宿主としたインフルエンザワクチンの開発が挙げられる^{11,12,13,14}。培養細胞で生産されたインフルエンザウイルスは鶏卵の場合と同様に処理されてHAが分離されてワクチン抗原として利用される。鶏卵も培養細胞もインフルエンザウイルスを増やして利用するという点では同じである。

大腸菌や酵母でHAをつくることも可能であるが、これらの宿主でつくられた組換えHAはワクチンとしての免疫原性が十分ではなく実用化は難しいとされている。その他にはHA遺伝子を組込まれたバキュロウイルスを蛾の細胞に導入する方法で生産されたインフルエンザワクチンが実用化されている¹⁵。さらに土壌細菌(Agrobacterium)のプラスミドにHA遺伝子を組み込み、その細菌を植物に感染させるとHAを表面に提示したVLP(virus-like particle)が産生されることを利用して、植物によるインフルエンザワクチンの開発も進められている(図7)^{16,17}。

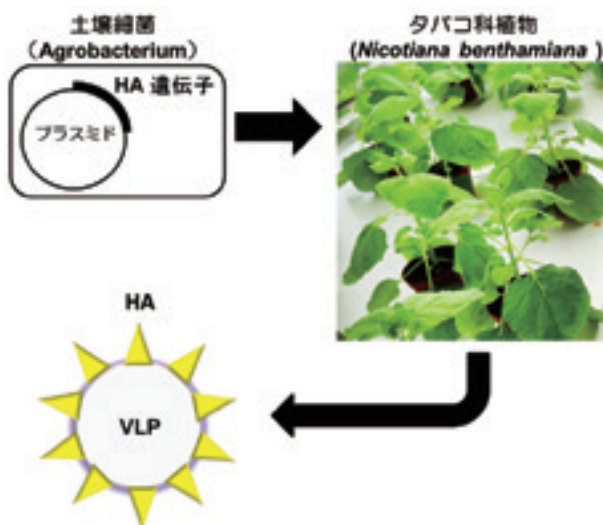


図7 HAを提示するVLPの植物による生産

インフルエンザワクチンには効果がないとする意見もある。それは、風邪とインフルエンザが混同されていることにも一因する。両者では原因となる病原体が異なることから、インフルエンザワクチンを接種しても、それらの風邪を予防することはできない。また、現行のインフルエンザワクチンは感染後の重症化を軽減することは可能であるが、感染そのものを防止することはできない。従って、ワクチンを接種してもインフルエンザウイルスに感染し、軽い症状を呈することもあるので、それがワクチンが効かなかったとされる一因でもある。

このように現行のインフルエンザやそのワクチンに対する正確な情報が周知されていないこともあるが、現行のインフルエンザワクチンも理想的なものとは言えないのも事実である。つまり、現行のワクチンではインフルエンザウイルスの感染そのものを防ぐことはできない¹⁸。さらに変異するインフルエンザウイルスに対応するために毎年接種しなければならない。このような欠点と不便さを克服するために新しいインフルエンザワクチンの研究が世界的に進められている。

インフルエンザウイルスは上気道の粘膜から感染する。この感染を防止するには粘膜に抗体を誘導することが効果的である。粘膜に誘導される抗体は分泌型のIgA抗体であるが、現行の注射によるワクチンの接種では分泌型のIgA抗体を効果的に誘導することができないために、インフルエンザウイルスの感染を防御できないのである。そのような粘膜分泌型のIgAを誘導するには粘膜を経由したワクチンの接種が必要である。具体的に研究が進められているのは経鼻によるワクチンの接種である。現行の不活化インフルエンザワクチンも経鼻投与でIgAを誘導することが報告されている。特に免疫を増強するアジュバントを使用することでIgAの誘導は一層効果的であるとされている^{19,20,21}。

変異の多いインフルエンザウイルスに対応できるワクチンとしてはユニバーサルワクチンがある²²。各インフルエンザウイルス株に共通する部分を抗原とするワクチンである。その代表的な共通抗原としてのM2タンパクが挙げられている。特にウイルス表面上に露出している部分であるM2 extracellular domain (M2e)は変異が少ない。しかし、HAと比較してウイルス表面上の数が非常に少なく、分子量も小さいために免疫原性が弱い。そこでM2eを強

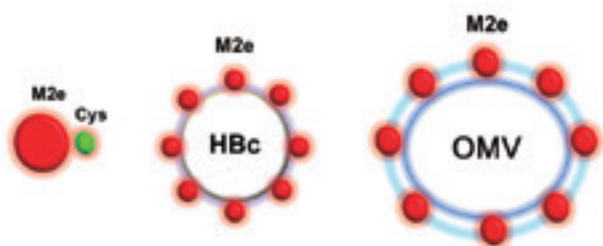


図8 M2eの免疫原性を増強する各種ワクチン抗原

力なアジュバントと一緒にしたり、システイン (Cys) を付加させたり、VLP や BLP (bacterium-like particle) などのキャリアの表面に M2e を露出させたりする工夫によって、M2e の免疫原性を高めたワクチンの研究が進んでいる^{23,24,25}。

図8に具体的な例として、システインを結合させた M2e、B 型肝炎ウイルスのコア (HBc) 粒子の表面に M2e を発現させたキメラ粒子、大腸菌由来の外膜小胞 (OMV) に M2e を発現させたものを示した。このようなユニバーサルワクチンが実現すれば、流行株を予測したワクチンの生産は不要であり、このワクチンを大量備蓄することによって、毎年あるいは新型インフルエンザにも即時対応できることになる。

さらにこれらユニバーサルワクチンの候補抗原を経鼻で投与する研究も進められており、インフルエ

ンザウイルスを侵入門戸である粘膜で防ぎ、しかも、多くの変異ウイルスに対応できるような優れたインフルエンザワクチンができる可能性もある²⁶。

4. インフルエンザの検査

インフルエンザ感染の可能性がある場合には、病院で診察と治療を受けることになる。ここではインフルエンザに特徴的な症状 (表1) であるか否かの問診を受け、その後、検査キットによる診断が行われる。図9のように鼻に綿棒を入れて粘膜液を採取する。その液を薬剤で処理した後に診断キットに加える。キットには A 型と B 型のインフルエンザウイルスに対する抗体が別々の位置に固定されており、インフルエンザウイルスが粘膜液に含まれていれば、それぞれの位置で抗原抗体反応が起こり発色反応と連結して検出することができるようになっている。この診断キットでは各ウイルスに特異的な抗体を利用していることから、正確な検査が短時間で可能となっている²⁷。この検査によってインフルエンザとそうでない患者への間違った処方避けることができる。インフルエンザと判定されれば、次の項で述べる治療薬が処方される。

5. インフルエンザの治療

インフルエンザウイルスが感染細胞で増殖する過程を示したのが図10である。ウイルスは HA で細胞へ吸着・侵入し、細胞内に脱殻によりウイルスのゲノム RNA が現れる。この RNA はマイナス鎖であり、タンパク合成 (翻訳) のためにはプラス鎖に変換されなければならない。その際に宿主の mRNA のキャップ部位付近の一部をウイルスが有する酵素 (キャップ依存性エンドヌクレアーゼ) で切取って、ウイルス自身の合成のプライマーとしてプラス鎖の mRNA が合成され、それによってウイルスタンパクが翻訳される²⁸。それらのウイルスタンパクは新たに合成されたマイナス鎖の RNA を取り込んで、ウイルスとして細胞外へ出芽・放出される。その際に働くのが NA である。NA の切断によってウイルスは細胞外へ放出されることになる。

インフルエンザ治療薬として利用されているオセルタミビル (商品名タミフル) は、NA の切断活性を阻害することでインフルエンザウイルスの放出を

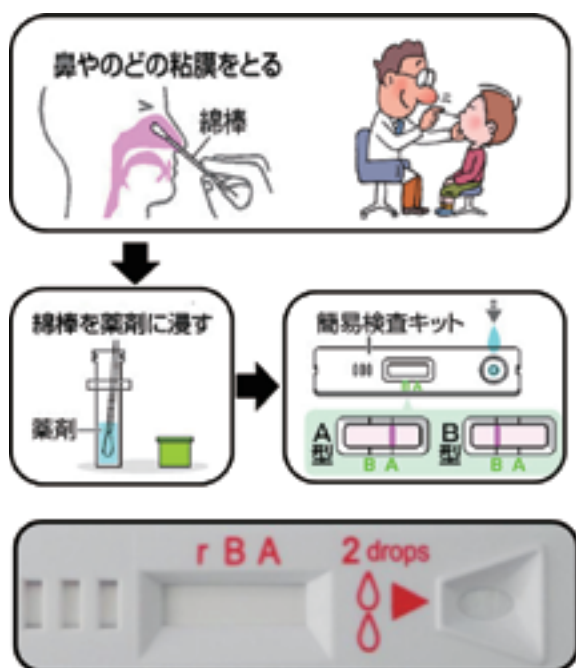


図9 インフルエンザの検査キット

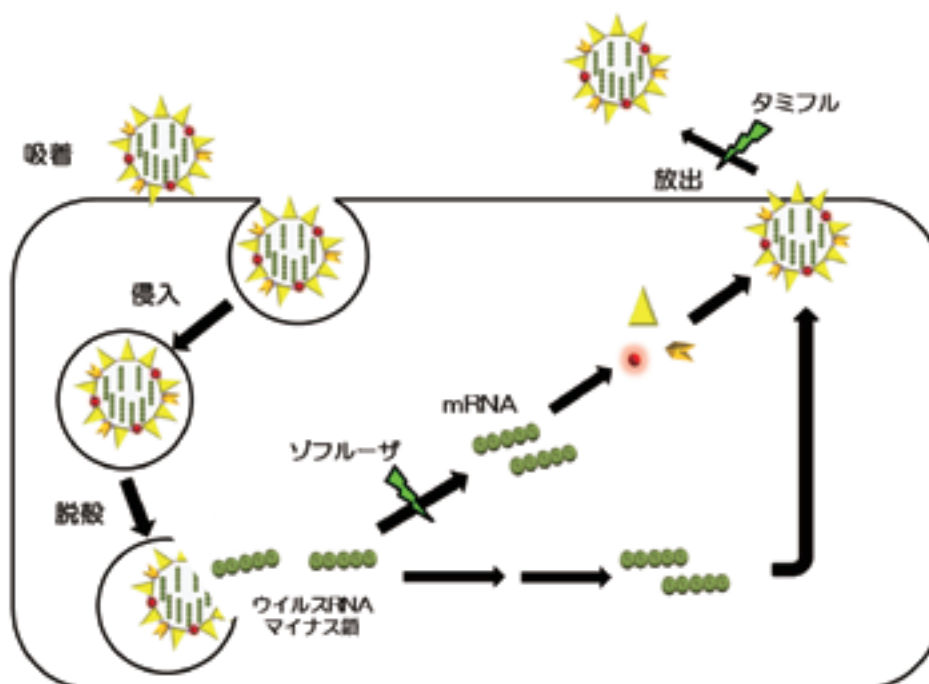


図10 インフルエンザウイルスの増殖過程と治療薬の作用ポイント

阻害する治療薬である²⁹。最近、認可されたバロキサビルマルボキシル（商品名ゾフルーザ）はインフルエンザウイルスが mRNA を合成する際に利用するキャップ依存性エンドヌクレアーゼを阻害することでウイルスの mRNA やその後のタンパク合成を阻害する治療薬である^{30,31}。このような新たな治療薬の出現によって、インフルエンザウイルスの治療は大きく進むことになる。

6. おわりに

本稿ではインフルエンザの予防と治療に関して論述した。先に記したようにインフルエンザウイルスとヒトの関わりには長い歴史がある。その間に多くの犠牲者が出ているにも拘らず、未だにインフルエンザとの戦いに終止符を打つことができない。現行のインフルエンザワクチンでは重症化を抑えることはできるが、感染そのものを防ぐことはできない。しかも、毎年のワクチン接種が必要である。

一方では、このウイルスの増殖メカニズムの研究から出芽過程やゲノム合成過程を阻害する治療薬が生まれている。これらの治療薬をウイルス感染前から投与することで予防薬としても使用できるようになると考えられる。このような現状においてインフ

ルエンザワクチンの存在が光を放つためには、現行ワクチンの欠点を克服することが必要である。そのためには本稿で記したようなワクチン研究が早期に開花し、理想的なインフルエンザワクチンと治療薬の組み合わせによって、このウイルスとの戦いに終止符が打たれることを期待したい。

引用文献

1. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis*. 2006 Jan; 12(1): 15-22.
2. Wever PC1, van Bergen L. Death from 1918 pandemic influenza during the First World War: a perspective from personal and anecdotal evidence. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014 Sep; 8(5): 538-46.
3. Smith W, Andrews CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *Lancet*. 1933; 225: 66-8.
4. Roxas M, Jurenka J. Colds and influenza: a review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. *Altern Med Rev*. 2007 Mar; 12(1): 25-48.

5. Dou D, Revol R, Östbye H, Wang H, Daniels R. Influenza A Virus Cell Entry, Replication, Virion Assembly and Movement. *Front Immunol.* 2018 Jul 20; 9: 1581.
6. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. *Viral Immunol.* 2018 Mar; 31(2): 174-183.
7. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature.* 2006 Mar 23; 440(7083): 435-6.
8. Yoshikura HI. Spanish flu, Asian flu, Hong Kong flu, and seasonal influenza in Japan under social and demographic influence: review and analysis using the two-population model. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67(4): 245-57.
9. Yen HL, Webster RG. Pandemic influenza as a current threat. *Curr Top.Immunol.* 2009; 333: 3-24
10. Milián E, Kamen AA. Current and emerging cell culture manufacturing technologies for influenza vaccines. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 504831.
11. Ehrlich HJ, Berezuk G, Fritsch S, Aichinger G, Singer J, Portsmouth D, Hart MK, El-Amin W, Kistner O, Barrett PN. Clinical development of a Vero cell culture-derived seasonal influenza vaccine. *Vaccine.* 2012 Jun 19; 30(29): 4377-86.
12. Doroshenko AI, Halperin SA. Trivalent MDCK cell culture-derived influenza vaccine Optaflu (Novartis Vaccines). *Expert Rev Vaccines.* 2009 Jun; 8(6): 679-88.
13. Pau MG, Ophorst C, Koldijk MH, Schouten G, Mehtali M, Uytdehaag F. The human cell line PER.C6 provides a new manufacturing system for the production of influenza vaccines. *Vaccine.* 2001 Mar 21; 19(17-19): 2716-21.
14. Schuind A, Segall N, Drame M, Innis BL. Immunogenicity and Safety of an EB66 Cell-Culture-Derived Influenza A/Indonesia/5/2005(H5N1) AS03-Adjuvanted Vaccine: A Phase 1 Randomized Trial. *J Infect Dis.* 2015 Aug 15; 212(4): 531-41.
15. Cox MM, Patriarca PA, Treanor J. FluBlok, a recombinant hemagglutinin influenza vaccine. *Influenza Other Respir Viruses.* 2008 Nov; 2(6): 211-9.
16. Margolin E, Chapman R, Williamson AL, Rybicki EP, Meyers AE. Production of complex viral glycoproteins in plants as vaccine immunogens. *Plant Biotechnol J.* 2018 Sep; 16(9): 1531-1545.
17. Pillet S, Aubin É, Trépanier S, Bussière D, Dargis M, Poulin JF, Yassine-Diab B, Ward BJ, Landry N. A plant-derived quadrivalent virus like particle influenza vaccine induces cross-reactive antibody and T cell response in healthy adults. *Clin Immunol.* 2016 Jul; 168: 72-87.
18. Cohen J. Why is the flu vaccine so mediocre? *Science* 2017 Sep 22; 357(6357): 1222-1223.
19. Boyaka PN. Inducing Mucosal IgA: A Challenge for Vaccine Adjuvants and Delivery Systems. *J Immunol.* 2017; 199: 9-16.
20. Ren ST, Zhang XM, Sun PF, Sun LJ, Guo X, et al. Intranasal Immunization Using Mannatide as a Novel Adjuvant for an Inactivated Influenza Vaccine and Its Adjuvant Effect Compared with MF59. *PLoS One.* 2017 Jan 4; 12(1): e0169501.
21. Suzuki T, Ainai A, Hasegawa H. Functional and structural characteristics of secretory IgA antibodies elicited by mucosal vaccines against influenza virus. *Vaccine.* 2017 Sep 18; 35(39): 5297-5302.
22. Kolpe A, Schepens B, Fiers W, Saelens X. M2-based influenza vaccines: recent advances and clinical potential. *Expert Rev Vaccines.* 2017 Feb; 16(2): 123-136.
23. Kaminaka K, Matsuda J, Nozaki C. Influenza virus M2e with additional cysteine residues shows enhanced immunogenicity and protection against lethal virus challenge. *Viral Immunol.* 2013 Aug; 26(4): 291-5.
24. Fiers W, De Filette M, El Bakkouri K, Schepens B, Roose K, Schotsaert M, Birkett A,

- Saelens X. M2e-based universal influenza A vaccine. *Vaccine*. 2009 Oct 23; 27(45): 6280-3.
25. Watkins HC, Pagan CL, Childs HR, Posada S, Chau A, Rios J, Guarino C, DeLisa MP, Whittaker GR, Putnam D. A single dose and long lasting vaccine against pandemic influenza through the controlled release of a heterospecies tandem M2 sequence embedded within detoxified bacterial outer membrane vesicles. *Vaccine*. 2017 Sep 25; 35(40): 5373-5380.
26. Lee YT, Ko EJ, Lee Y, Kim KH, Kim MC, Lee YN, Kang SM. Intranasal vaccination with M2e5x virus-like particles induces humoral and cellular immune responses conferring cross-protection against heterosubtypic influenza viruses. *PLoS One*. 2018 Jan 11; 13(1).
27. 池松秀之, 池田整昭, 岩屋美奈子, 住本功子, 下村国寿. 新しいインフルエンザウイルス抗原検出 (迅速診断) キット「ブライトボック (R) Flu・Neo」の陽性判定時間と発症早期での検出能. *医学と薬学* 75(7): 823-832, 2018.
28. Furuichi Y, Shatkin AJ. Viral and cellular mRNA capping: past and prospects. *Adv Virus Res*. 2000; 55: 135-84.
29. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014 Apr 9; 348: g2545.
30. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, Ishida T, Sekino H, Yamada K, Portsmouth S, Kawaguchi K, Shishido T, Arai M, Tsuchiya K, Uehara T, Watanabe A. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med*. 2018 Sep 6; 379(10): 913-923.
31. Fukao K, Noshi T, Yamamoto A, Kitano M, Ando Y, Noda T, Baba K, Matsumoto K, Higuchi N, Ikeda M, Shishido T, Naito A. Combination treatment with the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir marboxil and a neuraminidase inhibitor in a mouse model of influenza A virus infection. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Nov 21.

(平成30年12月20日受理)

Influenza - Prevention and Treatment -

kazuyoshi KAMINAKA, Chikateru NOZAKI

Abstract

Influenza is a viral infection. The influenza virus infects from the mucosa of the upper respiratory tract and rapidly proliferates, causing fever, chill, muscle pain, general malaise and so on. Although vaccines are considered effective means for influenza, current influenza vaccines have some points to be improved. In other words, improvements of production means, antigen and administration method will make possible more effective influenza vaccine. For therapeutic drugs, promising therapeutic drugs have been developed. In this article, prevention and treatment are introduced.