

20 世紀以降のインフルエンザ・パンデミック

21 世紀の四半世紀が過ぎた現代においても、依然、インフルエンザは人類にとっての重大な疫病の一つである。ウイルス学的に証明されたインフルエンザ・パンデミックは 20 世紀に入ってから 5 回記録されている。**①スペイン風邪（1918 ～ 1919 年）**、**②アジア風邪（1957 年）**、**③香港風邪（1968 年）**、**④ソ連風邪（1977）**、**⑤ 2009pdm（2009 年）**である [1-3]。これらのパンデミックはいずれも「抗原シフト」（抗原の不連続変異；ウイルス表面の HA タンパク質の亜型が突然別の亜型に置き換わる現象）を伴っている。

1918 年に H1N1 亜型（スペイン風邪）が出現し、その後 39 年間にわたって流行を維持したが、1957 年には H2N2 亜型（アジア風邪）にシフトし 11 年間続いた。1968 年には H3N2 亜型（香港風邪）に置き換わった。1977 年に H1N1 亜型（ソ連型）が再出現し、H3N2 亜型と共存したが、2009 年には H1N1 亜型（2009pdm）に置き換わった。現在は、A 型である H3N2 および H1N1、そして B 型の 3 種が世界的に流行しているインフルエンザウイルスである。

死亡者数ではスペイン風邪が群を抜いている（図 1）。その背景には、抗ウイルス剤はもとよりワクチン、さらには細菌による二次性肺炎を防ぐ抗生物質もなかったこと、加えて、第一次世界大戦下という公衆衛生面でも劣悪な環境に晒されていたことが考えられる。

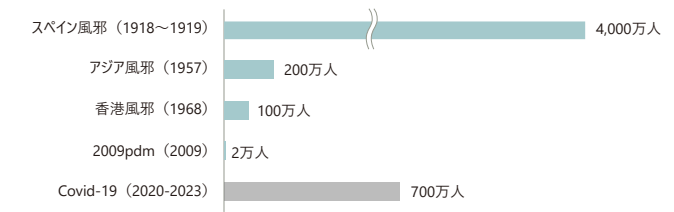
本稿では各パンデミックの推移と特徴について概観していく。

1. スペイン風邪（1918 ～ 1919 年）

『4 千万人を殺したインフルエンザ（文藝春秋社，1999）』『日本を襲ったスペイン・インフルエンザ（藤原書店，2006）』『流行性感冒（平凡社，2008）』・・・・・・100 年前のパンデミックを銘打った書籍は、近年も断続的に発行されている。

死亡者数の推定値も様々

スペイン風邪による世界全体の死亡者数については諸説あり¹、図 1 に示した 4,000 万人ですら過小評価ではないかという指摘もある。肺炎や気管支炎などの疾病が死因とされた場合、インフルエンザが直接



注：数値は推定死亡者数の概算のため、推定方法によっては異なる場合がある

図 1 20 世紀以降のインフルエンザ・パンデミックによる死亡者数

の引き金となっていたとしても、死因統計ではインフルエンザとして計上されない。そのため、公的統計に基づく死亡者数は、実際のインフルエンザによる死者数を低く見積もる可能性がある。また、統計の種類や解析手法の違いにより推定値には大きな幅が生じている。近年では、実態を反映した推定が進み、上方修正されるケースもみられる。

¹ 1927 年にシカゴ大のエドウィン・ジョルダン（Edwin Jordan）は約 2,160 万人、1991 年にノースカロライナ大のデビッド・パターソン（David Patterson）らは約 3,000 万人（2,470 万人～ 3,930 万人）[5]と推定したが、2002 年にケンブリッジ大のニール・ジョンソン（Niall Johnson）らは 5,000 万人～ 1 億人と上方修正している [6]。

スペイン風邪の流行期と流行の波

スペイン風邪の流行期間については、欧米と日本で認識が異なる。いずれも 3 回の流行があったとされるが、欧米では一般的に 1918 ～ 1919 年を流行期とするのに対し [7]、日本では 1918 ～ 1921 年とする記録が多い [4]。この相違には、各国公的報告書の編纂時期の違いも影響していると考えられる。例えば、英国では 1920 年に報告書がまとめられているのに対し [7]、日本では 1922 年に内務省衛生局の報告書が刊行されている [4]。

流行の波（ピークの時期）についても地域によって定義が異なる。米国では「第 1 波が 1918 年春、第 2 波が同年秋～年末、第 3 波が翌 1919 年初頭」（図 2a）とされている [8] のに対し、日本の報告書では、「第 1 回流行は 1918 年 8 月～ 1919 年 7 月、第 2 回流行は 1919 年 9 月～ 1920 年 7 月、第 3 回流行は 1920 年 8 月～ 1921 年 7 月」と定義されている [4]（図 2c）。

死亡統計の推移からみると、米国の流行区分（図 2a）は都市レベル（ニューヨーク市；図 2b）の死亡者数の推移とおおむね一致するが、全米の死亡数の推移では第 2 波と第 3 波に明瞭な境界がない（図 2a）。その理由として、都市の流行が地方に伝播するまでに時間がかかったことが考えられる。

スペイン発というわけではない

スペイン風邪（Spanish flu）という名称にもかかわらず、北米大陸がスペイン風邪の起源とする説が現在最も広く受け入れられている。

当時は第一次世界大戦（1914 年 7 月 28 日～ 1918 年 11 月 11 日）の末期にあり、参戦国は自国のインフルエンザ流行情報も軍事機密として統制した。一方で、中立国であったスペインでは自由な報道が許されており、国内での流行状況が新聞などを通じて世界に広く伝えられた。結果的に、「スペイン風邪」と呼ばれるようになったと言われている [4]。

また、このパンデミックによる死亡者数は、第一次世界大戦の戦死者数（約 1,000 万人）を大きく上回り、前述の推計によれば、控えめにしてもその 4 倍以上に及ぶ。

図 2 を改めて見ると、スペイン風邪のインパクトを実感する。流行の極期であった 1918 年 10 月には、全米でわずかひと月に 11.7 万人が死亡し、ニューヨーク市だけでも 5,715 人（当時のニューヨーク市人口は約 560 万人）が亡くなった。1920 年初頭にも全米で約 4 万人、ニューヨーク市では約 1,500 人の死亡者が記録されたが、これは 1918 年のピーク比で 3 分の 1 以下であり、流行が収束しつつあった可能性がある。

英国でも同様に、「第 1 波を 1918 年 6 月末～ 7 月末、第 2 波を同年 10 月～ 12 月末、第 3 波を 1919 年 2 月初旬～ 3 月下旬」としている [7]。

日本では、1918(大正 7 年) 年 10 月 25 日付の読売新聞の紙面に「世

界的感冒到處猖獗極む」「罹病者續々斃れ蔓延際限なし」「五千の死亡者 各都市荒廢・・・南米聯邦参上」といったスペイン風邪の猛威を報じる臨場感あふれる見出しが踊った。

第 2 波の致死率が高かった欧米

欧米に押し寄せたスペイン風邪の 3 波のうち、最も致死率が高かったのは、第 2 波だったとされている。英国では 1918 年 6 月～ 1919 年 5 月に 15 万人以上が死亡したが、そのうちの 4 分の 3 は第 2 波によるものとされている。

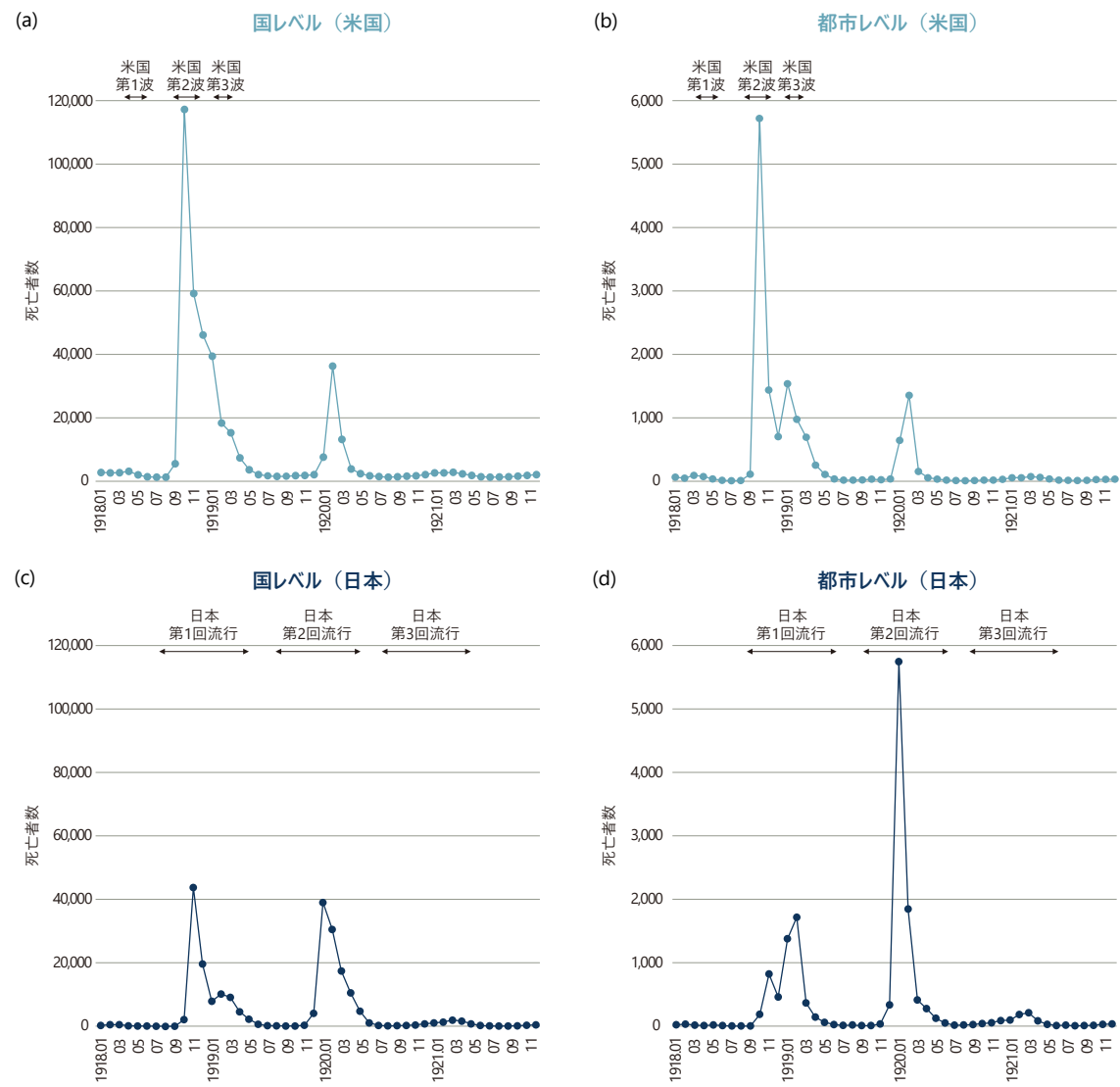


図 2 スペイン風邪流行時（1918-1921）のインフルエンザ罹患による死亡者
日本の死亡者数は日本帝国死因統計（大正 7-10 年）において「流行性感冒」を死因とする死亡者数、米国の死亡者数は Mortality Statistics（1918-1921）で Influenza を死因とする死亡者数をそれぞれ用いた。米国および日本の都市レベルはそれぞれニューヨーク、東京での記録である。

No. 24 重点感染症シリーズ

20 世紀以降のインフルエンザ・パンデミック

日本では第 2 回流行で高死亡率

ピーク時で比較した場合、日本の都市レベル（東京）での死者数は、第 2 回流行時が第 1 回流行時の 3 倍以上であった（図 2d）。累積数を見ると（図 3）、日本の第 1 回流行時では、患者数および死者数が突出しているが、死亡率は約 1.2%にとどまった。一方、第 2 回流行では、患者数は約 9 分の 1、死者数は約 2 分の 1 に減少したが、死亡率は 4 倍強に増加したと報告されている。

若い世代の死亡が多い

スペイン風邪で死亡した患者を世代別に集計すると、このパンデミックの特徴が見えてくる。スペイン風邪の死者数ピークは「10 歳未満」と「30 代」にあり（図 4 灰色）、これらの年齢層での高い死亡率はスペイン風邪特有とされる。これに対し、後のアジア風邪では「10 歳未満」と「高齢者」が多く（図 4 濃青色）、COVID-19 パンデミックでは、「高齢者」の死者数が圧倒的に多い（図 4 淡青色）。このように、各パンデミックごとに致死率の高い年齢層が異なる点は注目に値する。

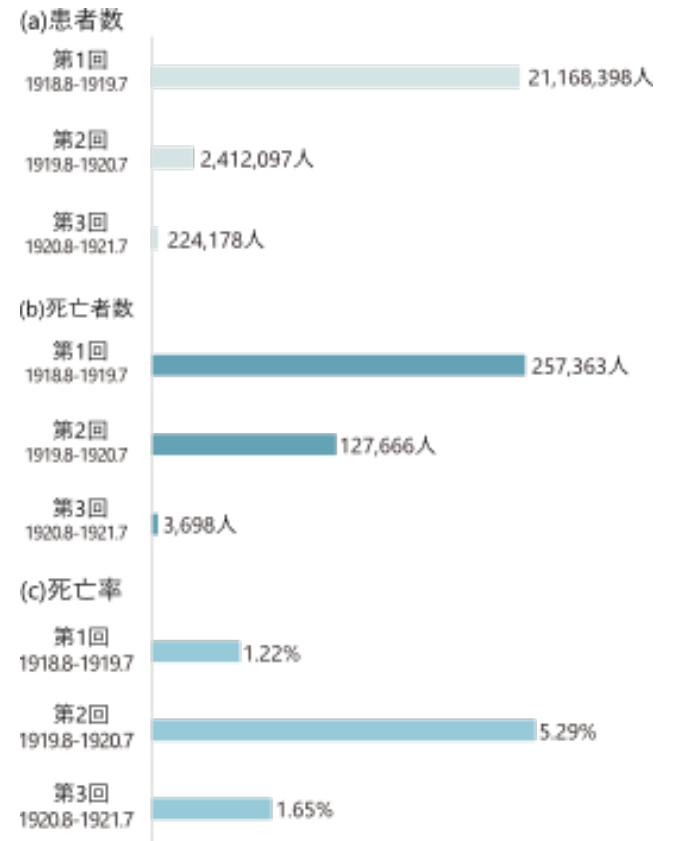


図 3 日本国内におけるスペイン風邪被害
「流行性感冒 [4]」を参考に導出。重複や未報告の可能性もあるため、図 2 の日本帝国死因統計とは死者数が一致していない [9]。

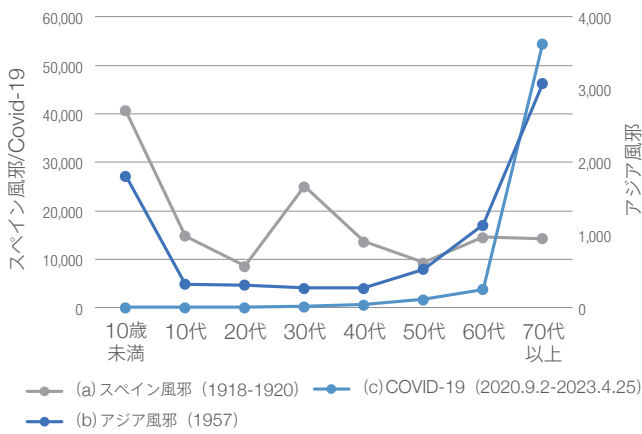


図 4 スペイン風邪における死者数（年代別）

流行後に多発した嗜眠性脳炎 関連は今なお不明

スペイン風邪大流行の後、1920 年代になって嗜眠性脳炎が多発した。1919 ～ 1928 年の間に、全世界で数百万人の重篤な神経疾患患者が発生し、およそ 50 万人の死者が出たとされている。

スペイン風邪が嗜眠性脳炎の引き金になったとする説 [10] もあるが、流行から 100 年以上を経た今日においても、その因果関係は明らかになっていない [11]。インフルエンザと中枢神経系障害との関連は、インフルエンザ脳症をはじめとする現代の症例も含めて、現在なお議論が続いている。

2. アジア風邪（1957 年）

1957 年 2 月、中国貴州省および雲南省で大流行したインフルエンザは、短期間のうちにアジア各地に広がり、同年 5 月には香港やシンガポールでも流行が報告された（表 1）。WHO に最初の報告が届いたのはシンガポールからで、5 月 4 日のことであった [12]。

パープル・デス

“Purple Death（紫の死）” は、スペイン風邪の特徴的な所見として知られている。これは、ヘリオトロプシアノーゼ（heliotrope cyanosis）によって、顔面が紫色に変色し、数日内に死亡するという極めて重篤な経過をたどるものであった。ただし、この症状は必ずしもスペイン風邪に特有でというわけではなく、1916 ～ 1917 年に英国で流行したインフルエンザにおいても、類似の症状が散発的に認められていた。また、スペイン風邪流行時に、このパープルデス症状を呈するケースは、全体のおよそ 1 割に満たなかったとされる [7]。

表 1 アジア風邪流行小史

西暦	月	動向
1957	2	中国本土で流行の兆し
	3	中国全土に流行拡大
	5	香港で流行、シンガポール流行の段階でWHOに報告。日本国内でも東京の学童で流行開始
	7	東南アジア、中東、豪州に流行拡大。世界第 1 波のピークに日本国内でワクチン製造開始
	8	北米、南米、欧州、アフリカ(一部)に流行拡大
1958	9	世界第 2 波の到来
	12	世界第 2 波のピーク
	5	第 2 波収束

どうやら A1 型ではないようだ

この流行で分離されたウイルスは、それまで流行していた A1 型（現在の呼称では A 型インフルエンザウイルス H1 亜型）と抗原性が異なり、新たなインフルエンザウイルスと認定された。ほぼ同時期にマニラ、台湾でも同様の流行が報告された。その後の抗原解析結果を踏まえ、WHO の呼吸器ウイルス疾患専門委員会での審議を経て、この新型ウイルスは「A2 型」と命名された（現在では H2 亜型）。世界流行の発端が中国であったことから、このパンデミックは「アジア風邪」と呼ばれるようになった。

その夏には、アジア一帯はもとより、中東、オーストラリア、さらに欧米やアフリカ諸国の一部にも伝播した。CDC（米・疫病予防管理センター）によると、アジア風邪流行による死者は全世界で 110 万人に達したとされる [13]。かくて、世界は第二次世界大戦後初となるインフルエンザ・パンデミックに直面することとなった。それは、スペイン風邪の惨禍から、約 40 年経とうとしていた時期のことである。

なお、1957 ～ 1958 年の呼吸器疾患による超過死亡への影響には国ごとに大きな差があり、エジプトではほとんど影響を受けなかったが、チリでは人口 1 万人あたり 5.5 人の死者が報告された [14]。

日本国内での流行

日本国内での最初の流行は、1957 年 5 月 10 日に東京都世田谷区の小学校とされる。同月 20 日に足立区の小学校での集団発生病例から分離されたウイルスは、その後シンガポールで流行したインフルエンザウイルスと抗原性が同一であることが確認された。

このウイルスは、「A/東京 /57」（「A 型」「東京」で「1957 年」に分離）と命名された [12]。

日本では 1957 年 7 月と 12 月の「2 波」

死者数の推移から、日本ではアジア風邪流行の波が 2 回訪れたことを見て取れる（図 5）。第 1 波のピークは 1957 年 7 月、第 2 波のピークは同年 12 月に観測された。なお、図 5 ではアジア風邪流行以前の 1957 年 1 月における死者数が、第 1 波のピーク時を上回っているが、これはアジア風邪出現以前に流行していた季節性 A（H1N1）亜型および B 型インフルエンザの混合流行によるものである [12]。

国内にアジア風邪が侵入したとされる 1957 年 5 月から、第 2 波が収束した翌 1958 年 5 月までの国内でのインフルエンザによる死者数は、人口動態統計によるとおよそ 7,300 人と推定されている。この期間の国内罹患率は 50%に達したとされる一方で、致死率は低く、世界的にも 0.2%以下とされる。

日本国内でのワクチン開発・供給

国内では、当時流行していた H1N1 亜型ウイルスに対する不活化インフルエンザワクチン² が 1951 年から販売されていたが、H2N2 亜型ウイルスが新たに出てきたため、これに対応するワクチンの開発が急務となった。1957 年 5 月に新型ウイルスが分離され、ワクチン製造株が決定し、製造が開始されたのは 7 月に入ってからであった [12]。7 月 23 日、厚生省による予備費の要求が閣議で承認された。これは、迅速に製造されたワクチンを国家が買い上げ、確保することが狙いであった。

当初指定されたワクチン製造株は A/足立 /2/57 株（ウイルス型 / 分離地名 / 分離番号 / 分離年）であったが、8 月には収量が多く安定な A/熊本 /K9/57 株、A/熊本 /Y5/57 株がさらに追加された。当初の計画では、検定合格ロットを 9 月末に出荷する予定であったが、

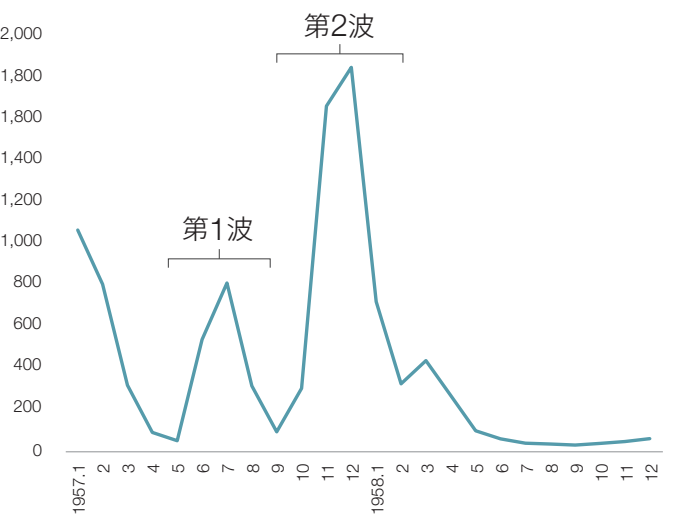


図 5 アジア風邪における死者数（国内）
人口動態統計におけるインフルエンザによる死者数

No. 24 重点感染症シリーズ

20 世紀以降のインフルエンザ・パンデミック

新株の製造に困難が伴ったため、合格品の出荷は 11 月に入ってようやくであった。しかし、時すでに遅く 9 月に襲来した第 2 波のさなかとなっていた。

² 当初の不活化ワクチンは、発育鶏卵で増殖させたインフルエンザウイルスを鶏赤血球に吸着・遊出させ精製した全粒子ワクチン（赤色）であった。その後、当時としては高速の遠心機を導入し、ワクチンの精製度を向上させた。

アジア風邪でも中枢神経障害の報告があった

アジア風邪の流行に際し、インフルエンザに起因すると考えられる中枢神経障害が報告された。主な臨床所見としては、意識障害、被刺激性の亢進、痙攣、膀胱直腸障害、髄膜刺激症状などであった。ただし、中枢神経系からウイルスが検出されたという報告はなく[12]、これらの症状は現在でいう「インフルエンザ脳症」と同様の病態であった可能性がある。

3. 香港風邪（1968 年）

「中国南東部での急性呼吸器疾患の流行」、1968 年 7 月 12 日に英タイムズ紙に掲載されたこのタイトルの記事が、香港風邪の第一報とされる[15]。翌週の 19 日には、香港政庁がインフルエンザの異常な流行を公表した。

世界に流行拡散

香港で蔓延 アジアから豪州、中東、米国へ

1968 年 7 月末までに、香港での患者数はおよそ 50 万人に達したとされる。日本では、同年 7 月 25 日に香港経由で名古屋港に入港したイスラエル船籍の乗組員からウイルスが確認された。その後、8 月にはシンガポール、フィリピン、台湾、ベトナムでに伝播し、9 月にはタイ、インド、オーストラリア北部、イラン、米国にまで到達した[15]。

米国では軍施設から症例

米国では、1968 年 9 月にアトランタの軍施設で発症が確認された。ベトナムから帰還した海兵隊少佐からウイルスが分離され、これが米国第 1 号とされた[16]。この少佐は帰国前夜、香港から戻った同僚と二段ベッドを共有していたという。同じ週には、サンディエゴの海兵隊訓練教官学校で、学生 49 名のうち 22 名がインフルエンザ様症状を呈し、接触した 4 家族 9 名も発症した[16]。

英国では、1968 年 8 月にロンドンの幼児から分離されたウイルスが香港風邪の最初の事例とされた[17]。フランスでは 1969 年 1 月第 3 週に香港風邪が報告された[18]。

1969 年に流行が日本全土に広がる

日本では、上述の名古屋港（1968 年 7 月 25 日）以降も船舶乗組員に由来する輸入症例が相次いだ。流行の様相を呈したのは 10 月以降で、東京都墨田区の中学校、町田市の小学校などで香港型インフルエンザウイルスによる流行が確認された[19]。その後も東京都、横浜市、川崎市、愛知県、大阪市、山口県などで流行したが、いずれも大規模に拡大することはなかった[20]。全国レベルに本格化したのは、1969 年に入ってからである。

香港風邪による死亡者 1968/69 シーズンは死亡者増えず

出現初年（1968/69 シーズン）、米国などでは前年度と比較してインフルエンザ起因死亡者が増加したが、世界的にはさほどでもなかった[14]。日本国内においても、1969 年 2 月の死亡者数は、前年度の流行（1968 年 1 月、B 型が主流）を上回るものではなかった（図 6）。日本での 1968 年 10 月 7 日～1969 年 4 月 20 日までのインフルエンザ患者数は 127,086 人であり、人口動態統計による 1968 年 12 月～1969 年 4 月までの死亡者数は 1,726 人であった。

死亡者が激増した 1969/70 シーズン

翌冬（1969/70 シーズン）になると、日本での死亡者数は、前シーズンの約 2 倍に増加し 3,848 人となった。このような流行 2 年目に死亡者数が増加する傾向は、米国、カナダを除く多くの国で認められた。例えば、1969/70 シーズンの超過死亡（過去データに基づく統計学的な死亡者数推計に対する実際の超過分）は、前シーズン（1968/69）と比較して、英国では 3.3 倍、フランスでは 5.7 倍に上った。一方、米国では 0.43 倍、カナダでは 0.85 倍にとどまり、これらの国では流行

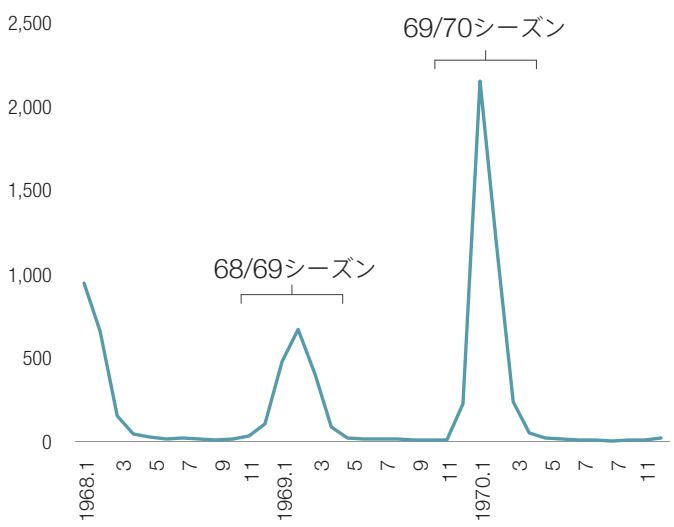


図 6 日本国内の香港風邪による死亡者

初年度のインパクトの方が大きかった。なお、米国での香港風邪による超過死亡数（1968 年～1972 年）は、およそ 11 万人とされている[14]。

現在も季節性インフルエンザの原因となる H3N2 亜型ウイルス

香港風邪は新型インフルエンザであった。原因ウイルスの **H3N2 亜型**は、それまでの H2N2 亜型とは抗原的に異なる新型ウイルスとされる。1968 年に出現したこのウイルスは、現在に至るまで季節性インフルエンザの原因ウイルスの一つとして流行を繰り返している。

香港風邪ワクチン製造

1968 年 8 月 27 日、厚生省薬務局は「A/愛知/2/68 を製造株とし、これに B 型ウイルス 2 株を加えて、三価ワクチンとして製造をする」旨を通知した。この株は、上述の名古屋港に入港した船舶の乗組員から採取され、名古屋市衛生研究所と国立予防衛生研究所（現・国立健康危機管理研究機構）が分離したものである。

当初のワクチン生産計画では、10 月中に約 3,300 リットルを製造する予定であったが、新しい製造株への対応に時間を要し、想定通りには進まなかった。結果的に、10 月下旬～11 月下旬にかけて約 6,000 リットルが製造され、最大約 950 万人への接種が可能となった。接種対象は、児童・生徒、低肺機能者、医療従事者に重点を置き、配分は指定都市を有する都府県が優先された。

陸上自衛隊衛生学校・園口忠男らは、このワクチン接種により血

フォート・ディクス（Fort Dix）事件

1976 年、米・ニュージャージー州のフォート・ディクス（Fort Dix）陸軍基地で発生した新型インフルエンザウイルスの集団感染を受け、米国政府は過剰ともいえる国家規模のワクチンプログラムを発動することとなった。パンデミックにはつながらなかったものの、この出来事は、国家ワクチン戦略の一教訓として、今なお繰り返し言及されている。

1976 年 1 月 5 日、クリスマス休暇明けに新兵訓練が再開されたフォート・ディクス陸軍基地で、急性呼吸器疾患が集団発生した[22]。同月末、基地内で採取された 19 検体が州保健所に送付され、その 1 つから同定不能な病原体が分離された。その後も、複数の検体から赤血球凝集性を有する未知のウイルスが検出され、CDC による解析の結果、ブタインフルエンザウイルス（Influenza A virus of swine: IAV-S）と判明した。

このウイルスは、当時の分類法で Hsw1N1 亜型に分類され、代表株は A/New Jersey/76 と命名された。2 月 4 日には 19 歳の兵士が死亡し[23]、計 13 名が入院した。その後の血清学的調査から、感染者はおよそ 230 名に及んでいたことが判明した。基地周辺のサーベイランスでは Hsw1N1 亜型ウイルスは検出されず、感染は基地内に限定された集団感染であった可能性が高いとされた[22]。

中 HI 価（赤血球凝集抑制）1：64 以上を獲得し、感染防御効果が得られたことを確認した。この値は、アジア風邪流行時にも知られていた閾値であり、ウイルスに暴露しても感染を回避しやすいとされる。

米国でもワクチン製造には苦慮したようである。当初、NIH は香港で分離された A/Hong Kong/1968 を製造株として 1968 年 8 月に製造所へ配布した。しかし、同株は増殖性が低く十分な量の確保が困難であったため、9 月 9 日には日本から入手した A/愛知/2/68 を再配布した。この株は当初株よりも高い増殖性を示したことから、単味ワクチンとして生産を開始した。11 月 15 日には、第 1 ロット（11 万ドーズ）を配布したとされている[21]。

4. ソ連風邪（1977）

フォート・ディクス事件の翌年（1977 年）、5 月の終わりから 6 月にかけて、中国遼寧省と天津市で 20 歳以下の若者を中心にインフルエンザが流行した。ウイルス伝播は比較的遅く、5 月に始まった遼寧省での流行が省全体に広がったのは 8 月であった[28]。その後、11 月までにこの流行は、香港、シンガポール[29]、ソ連にまで及んだ[30]。

H1N1 亜型ウイルスの再興

中国やソ連で分離されたウイルスを抗原解析した結果、このウイルスは香港風邪ウイルス（H3N2 亜型）、および B 型ウイルスのいずれとも

スペイン風邪の再来か 米国国家規模のワクチンプログラム始動

この Hsw1N1 ウイルスが、1918 年のスペイン風邪を引き起こした H1N1 型の亜型に相当し、しかもヒト-ヒト感染を引き起こしたことから、米国では国家規模のワクチンプログラム（通称 “ブタインフルエンザプログラム”）を発動した[24]。その背景には、1976 年 3 月 10 日の CDC による「予防接種の実施に関する諮問委員会（ACIP）」の進言、および同年 3 月 24 日にフォード大統領（当時）が「十分なワクチン量を生産するために 1 億 3500 万ドルを議会に要求する」とした声明発表があった[25]。

挫折に終わったワクチンプログラム

1976 年 10 月 1 日、インフルエンザワクチンの接種が開始されたが、10 月 13 日までに米 17 州で 30 人以上の死亡が確認された。最終的にはワクチン接種後の有害事象として 532 例の報告があり[26]、中でもギラン・バレー症候群（GBS）との関連が疑われる症例が多数含まれた。ワクチン接種との因果関係は不明であったものの、懸念の高まりを受け、同年 12 月 16 日にワクチンプログラムは終了となった。接種者 4500 万人に對し死者は 30 人を超えた[27]。

結果的に、フォート・ディクスでの集団発生では死者 1 名にとどまり、発生の原因となったウイルスが、以後米国内外に広まることはなかった。

No. 24 重点感染症シリーズ

20 世紀以降のインフルエンザ・パンデミック

抗原性が異なり、1957 年以前に流行していた H1N1 亜型ウイルスと
きわめて近縁なものであることが判明した [31]。分子生物学的な解析
からも、やはりこのウイルスは 1957 年以前のウイルスの再興であることが
追認された [32]。

このことから、実験室に保管されていた 1957 年以前のウイルスが漏
洩し世界的に広がったのではないかという見方もある。幸いこのウイルス
再興によって顕著な超過死亡が報告された国はなかった。

季節性インフルエンザウイルスとして 2009 年まで存続

これまでは、抗原シフトが起きると既存のインフルエンザウイルスは置
き換わるのが通例であった。しかしながら、1977 年に出現したソ連型
H1N1 ウイルスは、例外的に香港風邪ウイルス（H3N2）と共存し、
以後 30 年以上にわたり両者が季節性インフルエンザウイルスとして流行
を続けた [30]。

この共存期間中には、両ウイルス間の遺伝子再集合（ウイルス粒子
の内部にある RNA 分節が交換されて新たな亜型が生まれる現象）が
発生し、日本では 2001/2002 シーズンに再集合ウイルス「H1N2 亜型」

が確認された。このウイルスは一時的に流行したが、1 シーズンで消滅し
た [33]。その後、ソ連型 H1N1 ウイルスは 2009 年の H1N1 亜型ウイ
ルスパンデミックの出現により消失、現在は H1N1pdm2009 と H3N2
が季節性インフルエンザの主流として共存している。

5. H1N1pdm2009（2009 年）

1968 年に H3N2 亜型ウイルスが出現してからというもの、1977 年
の H1N1 亜型ウイルスが再興したという特殊な事例を除けば、新たな
パンデミックウイルスの出現を見ることなく 21 世紀を迎えた。新世紀になっ
て 9 年目、香港風邪から 40 年あまりが過ぎた 2009 年、静寂を破る
ように新型インフルエンザウイルスが再び姿を現した（図 7）。

メキシコ・ベラクルス州での呼吸器感染症の流行

メキシコ・ベラクルス州で呼吸器感染症が流行している――。
2009 年 4 月 12 日、汎米保健機構（Pan American Health
Organization; PAHO）[34] への報告 [35] を契機として、米・
CDC は 3 月末にカリフォルニア州で発生した亜型未同定のインフルエ

ンザ症例を再解析し、うち 2 例がブタインフルエンザウイルス（IAV-S:
Influenza A virus of swine）によるものと同定した [36]。同年 4 月
23 日には、カナダ公衆衛生局がメキシコの患者検体から IAV-S を同定
し、メキシコ政府は「重篤な呼吸器疾患のクラスターが発生している」
ことを PAHO に報告した。

このウイルスはブタ由来であることから、S-OIV（Swine-origin
Influenza virus）と呼ばれた。遺伝子解析から、欧州と北米のブタの
間で当時流行していたそれぞれの IAV-S 遺伝子が再集合したウイルスで
あることが明らかとなった [37]。その後、4 月 24 日までにカリフォルニア
州で 4 例、テキサス州で 2 例の感染が確認された [38]。

警戒レベルはとうとうフェーズ 6 に

2009 年 4 月 24 日、WHO は国際保健規約に基づき、国際的に
懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergency of
International Concern; **PHEIC**）を宣言した。26 日には、さらにカナ
ダで 6 例、スペインで 1 例の感染が確認され [39]、WHO は「**PHEIC
フェーズ 4**」への移行を発表した。この段階は、動物ウイルスあるいはヒト
動物インフルエンザ再集合体ウイルスのヒト-ヒト感染が確認され、市中
レベルのアウトブレイクにつながり得る状況を示す。

2009 年 4 月 28 日までに、米国で確認された症例は 64 例（死亡
者ゼロ）に達した [39]。メキシコでの被害は甚大で、4 月 30 日には感
染疑い例が 1,918 例、死者数が 84 人となった [35]。

4 月 29 日、WHO は警戒レベルをさらに引き上げ、「**フェーズ 5**」を
宣言した [40]。これは、ヒト-ヒト感染が 1 つの WHO 地域内で 2 か
国以上に拡大した状況である。

そして 6 月 11 日、WHO は「パンデミックは不可避である」として「**フェ
ーズ 6**」を宣言した。フェーズ 5 からさらに進み、別の WHO 地域でも継
続的な感染が確認される段階となった。

米・英では二峰ピーク

ウイルス分離数（推定患者数）を時系列でみると、米国では 2009
年 7 月中旬と 10 月下旬に、英国では 7 月中旬と 10 月中旬にピーク
を迎える二峰性の流行曲線を描いた [41, 42]。両国とも、冬期にピー
クを迎える季節性インフルエンザの流行は、例年よりも小規模であった。

日本における感染拡大の推移

日本では 2009 年 5 月 8 日、国内初の感染者が確認された。カナ
ダからデトロイト経由で帰国した高校生 3 名が、空港検疫にて陽性と
なり隔離入院した。また、他の乗客・乗員 49 名も停留措置対象となっ

た [43]。同年 5 月 16 日には、海外渡航歴がない高校生（神戸市
在住）に新型インフルエンザ陽性が確認され、国内での二次感染が疑
われた [44]。

国内の感染流行は、10 月下旬～11 月上旬にかけてピークに達し、
小児科を中心とした定点医療機関からの報告数が最多となった [45]。

米国の死亡者数は日・英よりはるかに多かった

この流行において、WHO に報告された実験室診断に基づく確定死
亡者数は 18,449 人（2010 年 8 月 6 日時点）に上った [46]。累計
患者数および死亡者数は、日本ではおよそ 2,100 万人および 198 人
（2010 年 3 月末時点）[47]、英国では、およそ 78 万および 337 人
（2009 年 4 月～2010 年 2 月）とそれぞれ推定された。

一方、米国では、2009 年 4 月 12 日～2010 年 4 月 10 日の累
計患者数が 6,080 万人、死亡者 12,469 人と推定され [48]、ともに日・
英よりもはるかに多かった。米国の患者数は日本の約 3 倍、死亡者
数に至っては約 60 倍に達し、米国の被害の大きさが際立っていた [49]。

ワクチン開発・供給

2009 年 5 月 19 日、WHO ワクチン諮問会議で「ワクチン種株の
製造事業者への分与が 6 月以降になる見込みである」との見解が示
された。同月 26 日には、ワクチン製造株として A/California/7/2009
が推奨された。

米国では、7 月 22 日から新型インフルエンザワクチンの臨床試験が
開始され、9 月 15 日には、計 4 種類³ のワクチンが承認された [50]。

³ CSL 社、Novartis Vaccines and Diagnostics 社、Sanofi Pasteur 社、MedIm-
mune 社の 4 社が製造。前 3 社が不活化ワクチン、1 社（MedImmune 社）が
弱毒生ワクチン。

不活化ワクチンの臨床試験では、成人接種者の 8 割以上が、1 回
接種で抗体価 1:40 以上の上昇を示し、65 歳以上の高齢者でも 5
割以上が同様の反応を示した [51]。この結果を踏まえ、成人は 1 回
接種となった。小児は 1 回接種での抗体上昇率が低いため 2 回接種
が必要と判断された [52]。

一方、弱毒生ワクチンの対象は 2～49 歳とされ、米国では、ワク
チン接種の最初の標的集団を、乳幼児（6 か月～4 歳）、慢性基礎
疾患による合併症リスクの高い成人層（25～64 歳）、妊婦、乳児（6
か月未満）と同居または世話をする者、および医療従事者（含緊急
医療提供者）とした [53]。

10 月 5 日には、米国内で初のワクチン接種が実施された。11 月
16 日には、さらに 1 種類の不活化ワクチンが承認され、12 月末には
希望者全員にワクチンを接種可能な体制が整備された [54]。

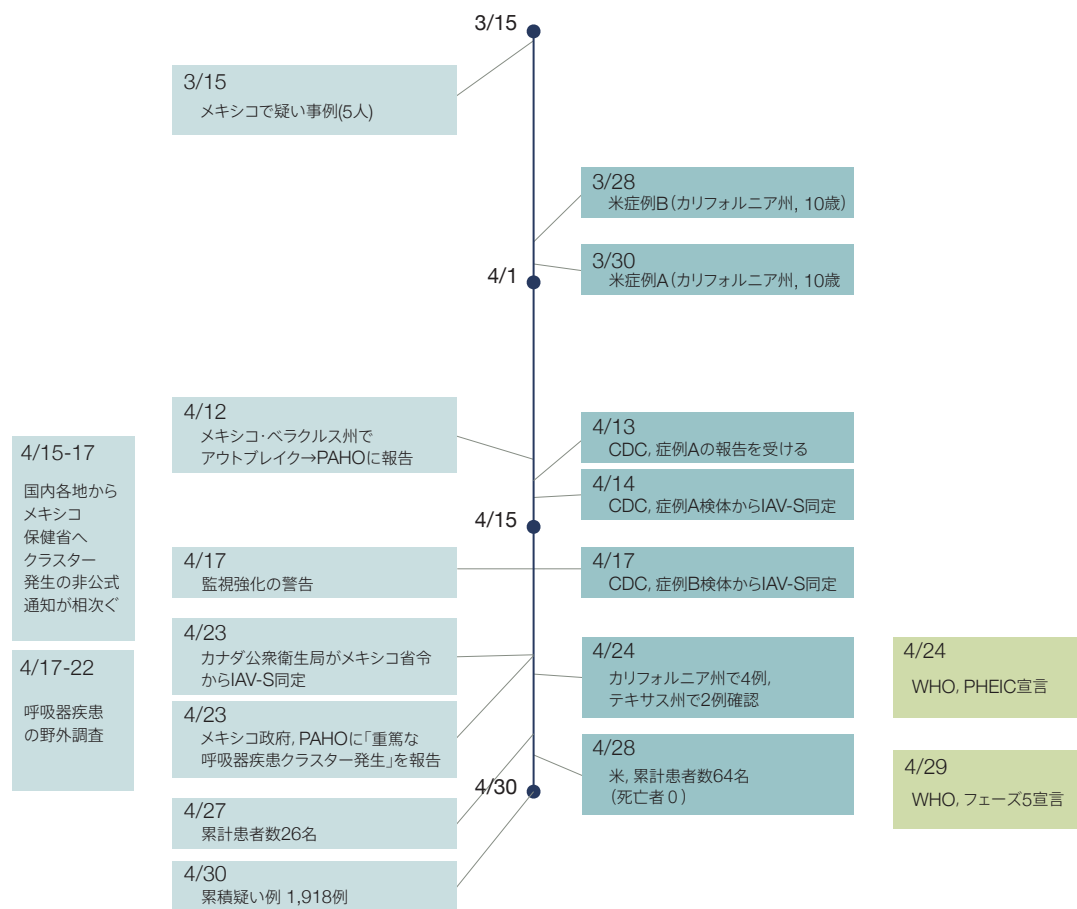


図 7 H1N1pdm2009 の主な動向（3 月～4 月）

No. 24 重点感染症シリーズ

20 世紀以降のインフルエンザ・パンデミック

日本国内でのワクチン開発・供給

日本では 2009 年 5 月末より、欧州や米国からのワクチン製造候補株が感染研に順次到着した [55]。5 月 29 日に成立した 2009 年度補正予算には、「新型インフルエンザワクチンの開発・生産体制強化」が盛り込まれた。6 月 26 日時点での国内ワクチン製造目標は、「12 月末までに 2,540 万人分（1 人 2 回接種を前提）」と定められた。

同年 7 月、日本政府は国内のワクチン製造販売業者に対し、新型インフルエンザワクチンの生産体制整備への協力を要請する局長通知を发出した [56]。10 月 1 日には「国内生産ワクチンが 2,700 万人分程度確保できる見込み」であると厚労相が公表、加えて輸入ワクチン 5,000 万人分程度を確保する方針とした。また、パブリックコメント（9 月 6 ～ 13 日実施）を踏まえ、10 月 2 日には「インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者、妊婦、基礎疾患を有する者、乳幼児・乳児の保護者、小・中・高校生相当の年齢の者、65 歳以上の高齢者」の合わせて約 5,400 万人を優先接種対象とした（小児・小中高生：約 1,400 万人、高齢者：約 2,100 万人などを含む）。

同年 10 月 9 日には、国内製造販売業者が新型インフルエンザワクチンを出荷開始、10 日後には医療従事者から順次接種が始まった。当初 2 回接種を前提としていたが、その後、段階的に 1 回接種へと方針が変更された [57]（表 2）。

⁴ 国内での健康成人の臨床試験結果を受け、2009 年 11 月 11 日に健康成人は 1 回接種となった。妊婦および基礎疾患を有する者についても、海外の知見などに基づき 1 回接種に、また 12 月 16 日には、中高生の国内臨床試験結果を受け、中高生相当の年齢層も 1 回接種に方針変更された。

表 2 H1N1pdm2009 における国内ワクチンの動き

年	月	日	出来事
2009	5	1	厚労省、基本的対処方針決定
		8	国内初の感染者を確認
	6	19	2009 年度補正予算成立（新型インフルエンザ関連に 1,279 億円）
		26	国内ワクチン製造方針決定
2010	7	14	ワクチン製造株決定（A/California/7/2009 を推奨）
		19	厚労省、4 製造会社に対し生産開始を依頼
	10	15	ワクチン接種開始（インフルエンザ診察に直接携わる医療従事者から）
2010	1	15	GSK 社（10.16 申請）、ノバルティス社（11.5 申請）の特例承認

H1N1pdm2009 で使われた抗インフルエンザ剤

インフルエンザウイルスの NA を阻害する

インフルエンザウイルス（A 型・B 型）のノイラミニダーゼ（NA）を特異的に阻害し、宿主細胞からの遊離を抑制する。もってウイルスが別の細胞へ感染することを防ぐ――。現在、日本で製造承認されている NA 阻害剤は、**リレンザ®**、**タミフル®**、**ラビアクタ®**、**イナビル®** の 4 種である（表 3）。

パンデミック前期に広範に接種された NA 阻害剤

リレンザ®（2000 年 12 月発売）とタミフル®（2001 年 2 月発売）は H1N1pdm パンデミックの発生時点ですでに市販されていた [58]。（ラビアクタ® とイナビル® はいずれも 2010 年に発売）。日本の患者数が米国を大きく下回った要因として、パンデミック初期から NA 阻害剤が広く用いられていたことが考えられる。ワクチン接種が本格化する前段階での投与により、重症化の抑制や濃厚接触者への感染拡大の防止に効果があったと推測されている。また、米国などと比べて著しく低い死亡率も、こうした早期対応の影響を受けた可能性が指摘されている [47]。

表 3 日本で承認されている主な抗インフルエンザ剤 2025.1 時点

作用機序	一般名	商品名	主な製造企業	
NA 阻害	オセルタミビル	タミフル®	中外製薬	内服
	ザナミビル	リレンザ®	グラクソ・スミスクライン	吸入
	ラニナミビル	イナビル®	第一三共	吸入
	ペラミビル	ラビアクタ®	塩野義製薬	注射
ウイルス脱殻阻害	アマンタジン塩酸塩	シンメトリル®	ノバルティスファーマ	内服
RNA ポリメラーゼ阻害	ファビピラビル	アビガン®	富士フイルム富山化学	内服
キャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性阻害	バロキサビルマルホキシル	ゾフルーザ®	塩野義製薬	内服

オセルタミビル耐性株の出現

しかし NA 阻害剤の多用は、オセルタミビル耐性株の出現をもたらした。日本国内でも 2009 年 5 月、オセルタミビルを予防内服した同居家族 1 名から、オセルタミビル耐性、ザナミビル耐性株が分離されたのである [59]。その後も耐性株の分離報告が相次いだ。2009 年 5 ～ 12 月のオセルタミビル使用量は、日本は米国の約 4 倍に及んでおり、阻害剤の大量使用が耐性株出現に大きく影響を与えたと考えられている。

タミフルを化学合成する

タミフルはロシュ社（Roche）が工業的に合成し世界に供給している。しかし、原料であるシキミ酸（Shikimic acid）は植物トウシキミの果実「八角」から抽出または発酵によって得ているため、オセルタミビルの需要増加に伴う価格高騰もあって、供給網の脆弱性が顕在化している。近年、タミフルの合成研究が盛んとなっている。2006 年には、ハーバード大のイライアス・コーリー（Elias Corey⁵）、東大薬学部**の柴崎正勝**がそれぞれ独自にタミフルを不斉合成（特定の生理活性を持つ構造のみを選択的に合成する方法）したと報告した。いずれも独自に開発した不斉触媒を用いて、合成経路の起点となる不斉中心（4 種の異なる置換基をもつ非対称炭素）の構築に成功している [60, 61]。

⁵ 1990 年に「有機合成における論理と方法論の開拓」でノーベル化学賞を受賞。

6. 今後のパンデミックに向けて

Not “if” but “when”

インフルエンザ・パンデミックは、20 世紀に入ってから 5 回記録されている（スペイン風邪、アジア風邪、香港風邪、ソ連風邪、2009pdm）。これまでみてきたように、この他にもウイルス学的に証明されていないインフルエンザ・パンデミックが国内外で記録に残っている。次のパンデミックの発生は「起きるかどうか」ではなく、「いつ起きるか」であるとされている。

パンデミックは社会・経済へ影響を与える

死亡者の多寡だけではパンデミックの社会的インパクトは計れない。その被害規模は、出現するウイルスの病原性・伝播性、衛生環境、医療対応手段（Medical Countermeasures; MCMs）[3] の可用性など、複合的な要因に左右される。また、致命的でなくとも、感染者の急増や感染拡大を抑えるための社会的対策は、日常生活や経済活動に深甚な影響を及ぼす。その余波は、時に人々の心理や社会構造にまで及ぶのである。

インフルエンザだけにとらわれぬパンデミック対策を

インフルエンザのパンデミックのみを想定した対策では、いざというときに後手に回るおそれがある。歴史に刻まれた呼吸器疾患によるパンデミックは、必ずしもインフルエンザウイルスによるものだけではない――。期せずして COVID-19 パンデミックを経験した我々はこのことを痛感した。

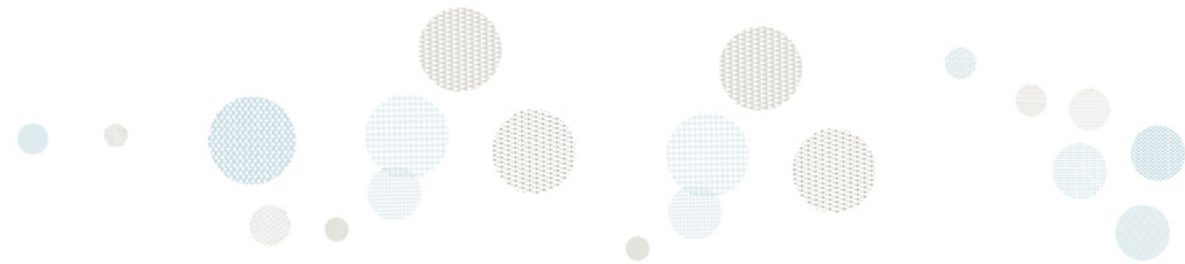
現在知られている呼吸器感染症の中には、季節性インフルエンザと酷似した症状を示すものも多い。それらの中には、かつてパンデミックウ

イルスとして人類に侵入し定着したものもあるだろう。インフルエンザ対策という枠組みを超えた、より包括的なパンデミック対策が求められる時代なのかもしれない。

こうして過去のパンデミックを文献と記録から振り返ることは、次なる備えへの羅針盤となるはずである。

●●● References

- [1] Taubenberger, J.K. et al., Science, 275, 5307, pp. 1793-1796, 1997
- [2] Morens, D.M. et al., Clin Infect Dis, 51, 12, pp. 1442-1444, 2010
- [3] Kilbourne, E.D., History of Influenza, Springer, pp. 3-22, 1987
- [4] 内務省衛生局, 流行性感冒, 1922, <https://dl.ndl.go.jp/pid/1148597>
- [5] Patterson, K.D. and Pyle, G.F, B Hist Med, 65, 1, pp. 4-21, 1991
- [6] Johnson, N.P and Mueller, J., Bull Hist Med, 76, 1, pp. 105-115, 2002
- [7] Ministry of Health, Report on the pandemic of Influenza, 1918-1919, His Majesty's Stationery Office, 1920
- [8] クロスビー, A.W., 史上最悪のインフルエンザ - 忘れられたパンデミック -, みずす書房, 2004
- [9] IKEDA, K. et al., Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst.PH., 56, pp. 369-374, 2005
- [10] Ravenholt, R.T. and Foegen, W.H., Lancet, 2, 8303, pp. 860-864, 1982
- [11] McCall, S. et al., J Neurovirol, 14, 3, pp. 177-185, 2008
- [12] 福見秀雄 et al., アジアかぜ流行史 A2 インフルエンザ流行の記録 (1957~1958), 1960, <https://dl.ndl.go.jp/pid/1378174>
- [13] CDC, 1957-1958 Pandemic (H2N2 virus), 2019, https://archive.cdc.gov/www_cdc.gov/flu/pandemic-resources/1957-1958-pandemic.html
- [14] Viboud, C. et al., J Infect Dis, 213, 5, pp. 738-745, 2016
- [15] Cockburn, W.C. et al., Origin and Progress of the 1968-1969 Hong Kong Influenza Epidemic, 41, pp. 345-348, 1969
- [16] Sharrar, R.G., Bull World Health Organ, 41, 3, pp. 361-366, 1969
- [17] Roden, A.T., Bull World Health Organ, 41, 3, pp. 375-380, 1969
- [18] Sohler, R. and Henry, M., Bull World Health Organ, 41, 3, pp. 402-404, 1969
- [19] 福見秀雄 et al., 財団法人 日本公衆衛生協会, 1971
- [20] 岡部信彦, アジアかぜ（アジアインフルエンザ）・香港かぜ（香港インフルエンザ）（後半）, https://www.caicm.go.jp/houdou/article/feature/backnumber/kako_13.html
- [21] Jester, B.J. et al., Am J Public Health, 110, 5, pp. 669-676, 2020
- [22] Gaydos, J.C. et al., Emerg Infect Dis, 12, 1, pp. 23-28, 2006
- [23] WIRED, 1976 年の豚インフル：集団予防接種で副作用による死者多発, 2009, <https://wired.jp/2009/04/30/1976%E5%B9%B4%E3%81%AE%E8%B1%9A%E3%82%A4%E3%83%B3%E3%83%95%E3%83%AB%EF%BC%9A%E9%9B%86%E5%9B%A3%E4%BA%88%E9%98%B2%E6%8E%A5%E7%A8%AE%E3%81%A7%E5%89%AF%E4%BD%9C%E7%94%A8%E3%81%AB%E3%82%88%E3%82%8B/>
- [24] Dehner, G., J Hist Med Allied Sci, 65, 4, pp. 478-513, 2010
- [25] James M. Cannon Files at the Gerald R. Ford Presidential Library,



“Swine Flu (1)” of the James M. Cannon Files at the Gerald R. Ford Presidential Library, 1976

[26] Sencer, D.J., Clin Infect Dis, 52 Suppl 1, pp. S4-7, 2011

[27] Sencer, D.D. et al., Reflections on the 1976 Swine Flu vaccination Program, 2006, www.cdc.gov/eid

[28] Kung, H.C. et al., Bull World Health Organ, 56, 6, pp. 913-918, 1978

[29] Doraisingham, S. et al., Bull World Health Organ, 66, 1, pp. 57-63, 1988

[30] Zimmer, S.M. and Burke, D.S., N Engl J Med, 361, 3, pp. 279-285, 2009

[31] Zhdanov, V.M. et al., Lancet, 1, 8059, pp. 294-295, 1978

[32] Nakajima, K. et al., Nature, 274, 5669, pp. 334-339, 1978

[33] Kawakami, C. et al., Jpn J Infect Dis, 56, 3, pp. 110-113, 2003

[34] Tong, S. et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 109, 11, pp. 4269-4274, 2012

[35] CDC, Outbreak of Swine-Origin Influenza A(H1N1) Virus Infection --- Mexico,March--April 2009, <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5817a5.htm>

[36] CDC, Swine Influenza A (H1N1) Infection in Two Children --- Southern California, March--April 2009, <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5815a5.htm>

[37] Smith, G.J. et al., Nature, 459, 7250, pp. 1122-1125, 2009

[38] CDC, Update: Swine Influenza A (H1N1)Infections --- California and Texas, April 2009, 58, pp. 435-437,

[39] CDC, Update: Infections With a Swine-OriginInfluenza A (H1N1) Virus --- UnitedStates and Other Countries, April 28,2009, <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5816a5.htm>

[40] CDC, Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection --- Mexico, March--May, 2009,

[41] Jhung, M.A. et al., Clin Infect Dis, 52 Suppl 1, pp. S13-26, 2011

[42] Hardelid, P. et al., Epidemiol Infect, 139, 9, pp. 1431-1439, 2011

[43] 小川知子 et al., 成田空港検疫所関連検査での新型インフルエンザ患者の確認—千葉県, 2009, <https://idsc.niid.go.jp/iasr/30/356/dj3562.html>

[44] 砂川富正 et al., 神戸市・兵庫県における新型インフルエンザ発生時の学校閉鎖の状況および予備的な考察, 2009, <https://idsc.niid.go.jp/iasr/30/356/dj3563.html>

[45] 国立感染症研究所, インフルエンザ 2009/10 シーズン, 2010, <https://idsc.niid.go.jp/iasr/31/367/tpc367-j.html>

[46] World Health Organization, Disease Outbreak News 2010 - India, 2009, https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2010_08_06-en

[47] Sugaya, N., J Infect Chemother, 17, 5, pp. 595-601, 2011

[48] Shrestha, S.S. et al., Clin Infect Dis, 52 Suppl 1, pp. S75-82, 2011

[49] Pebody, R.G. et al., Euro Surveill, 15, 20, 2010

[50] CDC, The burden of influenza A H1N1pdm09 virus from 2009 – 2018, https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/flu/pandemic-resources/burden-of-h1n1.html

[51] Greenberg, M.E. et al., N Engl J Med, 361, 25, pp. 2405-2413, 2009

[52] Plennevaux, E. et al., Vaccine, 29, 8, pp. 1569-1575, 2011

[53] Sullivan, S.J. et al., Mayo Clin Proc, 85, 1, pp. 64-76, 2010

[54] CDC, Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines--Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009, 2009, <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5808a1.htm#tab1>

[55] 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部, 今般の新型インフルエンザ（A/H1N1）対策の経緯について～ワクチン～, 2010, <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/dl/infu100519-19.pdf>

[56] 厚労省, 今般の新型インフルエンザ A(H1N1) 対策に係るワクチン関連事務連絡等, 2009, <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/dl/infu100519-20.pdf>

[57] 新型インフルエンザ対策本部, 新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種の基本方針, 2009, <https://www.youtube.com/watch?v=Asx-PEJ-r9y8>

https://www.hospital.or.jp/pdf/11_20091001_03.pdf

[58] Hurt, A.C. et al., Lancet Infect Dis, 12, 3, pp. 240-248, 2012

[59] 大阪府立公衆衛生研究所 大阪府健康医療部地域保健感染症課, 大阪府豊中保健所, 国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター, オセルタミビル耐性新型インフルエンザウイルス AH1pdm の検出—大阪府, 2009, <https://idsc.niid.go.jp/iasr/30/356/dj356a.html>

[60] Yeung, Y.Y. et al., J Am Chem Soc, 128, 19, pp. 6310-6311, 2006

[61] Fukuta, Y. et al., J Am Chem Soc, 128, 19, pp. 6312-6313, 2006