

インフルエンザパンデミック —今そこにある危機—

東京大学医科学研究所感染免疫部門ウイルス感染分野

小澤 真 河岡 義裕

Key words: influenza virus, pandemic, H5N1

はじめに

インフルエンザは、毎年流行するウイルス性疾患として、馴染み深い感染症である。乳幼児や高齢者、慢性心疾患等の基礎疾患を持つ人では致死的な経過を取ることもあるが、多くの場合、特に治療を行わなくとも1~2週間で自然治癒すること、ワクチン接種による予防法が確立していること、さらに有効な治療薬が存在する数少ないウイルス感染症の1つであることなどから、インフルエンザの潜在的な怖さが十分に認識されていない。

ところが1997年の香港において、これまで鳥類のみ感染すると考えられていた鳥インフルエンザウイルスの、ヒトへの直接伝播が確認されて以来、事態は一変した。それまで対岸の火事として捉えていた日本でも、2003年の暮れから高病原性鳥インフルエンザが相次いで流行し、新聞、テレビには連日のように『H5N1』の見慣れない暗号が躍った。さらに今秋に入り、H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスがヨーロッパ各地でも確認される事態となり、これを受けて世界保健機構（WHO）の李事務局長が講演の中で「ヒトの間で新型インフルエンザの大流行が起きる」と断言するまでに至った。

東南アジアでの封じ込めに失敗し、H5N1鳥インフルエンザウイルスの全世界的な流行が現実味を帯びてきた今、人類とインフルエンザウイルスの関係は、これまでにないほど緊迫したものとなっている。新型インフルエンザウイルスの世界的な大流行（パンデミック）—それに対して人類は抵抗しうるのか？本稿では、これまでに明らかにされてきたインフルエンザウイルスの特性について、パンデミックの鍵を握ると考えられる鳥インフルエンザウイルスを中心に概説する。

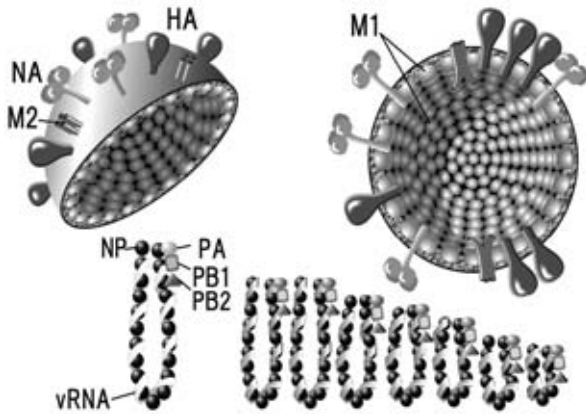
インフルエンザウイルスとは？

インフルエンザは、インフルエンザウイルスによって引き起こされる呼吸器感染症で、その比類なき伝播力の強さにより、世界各地で流行を繰り返している。発熱や呼吸器症状（鼻汁、咽頭痛、咳など）に加え、頭痛、関節痛、筋肉痛といった全身症状が見られる点で、通常のかぜ（ライノウイルスやコロナウイルスに起因する）と区別されるが、厳密にはかぜ症候群の中に含まれる。インフルエンザウイルスは、内部蛋白質の抗原性などにより、A、B、およびCの3型に分類され、毎年ヒトで流行するウイルスの大部分、近年問題となっている鳥インフルエンザウイルスは、いずれもA型に属する。A型インフルエンザウイルスの粒子表面には、ヘマグルチニン（HA）とノイラミニダーゼ（NA）の2種類の糖蛋白質が突き出しており、前者が感染初期の宿主細胞表面レセプター（シアル酸を含む複合糖質）との結合に働く一方、後者は細胞表面やウイルス粒子表面のシアル酸を除去することで、子孫ウイルスの効率的な放出・遊離を促している（Fig. 1）。HAとNAはその抗原性の違いにより、各々H1~H16亜型、N1~N9亜型に分類されている¹²⁾。つまり、HAとNAの亜型だけで、 $16 \times 9 = 144$ 通りの組み合わせが考えられる。A型インフルエンザウイルスの宿主域は広く、ヒトだけでなく、ブタ、ウマ³⁾、アザラシ⁴⁵⁾、クジラ⁶⁾、ミンク⁷⁾などのさまざまな哺乳動物から分離されている。さらに野生の水禽類には、現在知られている全亜型のウイルスが存在することが知られており、ヒトと哺乳動物のA型インフルエンザウイルスの遺伝子分節はいずれも水禽類に由来することから、インフルエンザは人獣共通ウイルス感染症である（Fig. 2）。

A型インフルエンザウイルスの感染に対する宿主の免疫反応で最も重要なのは、HAに対する抗体応答である。現在、ヒトの間で流行しているのはH3N2（HAがH3亜型、NAがN2亜型であることを表す）およびH1N1の両亜型ウイルスであり、大抵の人はH3お

別刷請求先：(〒108-8639) 東京都港区白金台4-6-1
東京大学医科学研究所感染免疫部門ウイルス
感染分野 河岡 義裕

Fig. 1 A型インフルエンザウイルスの粒子構造
ウイルスのエンベロープ膜表面には、HAとNAの2種類の糖蛋白質およびM2が存在し、M1がエンベロープ膜を裏打ちした構造をとる。8本に分節化したマイナス鎖RNAを遺伝子として持ち、各RNAは、PB2、PB1、PAの3つのサブユニットからなるウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼおよびNPと共に、RNA-蛋白質複合体を形成している。



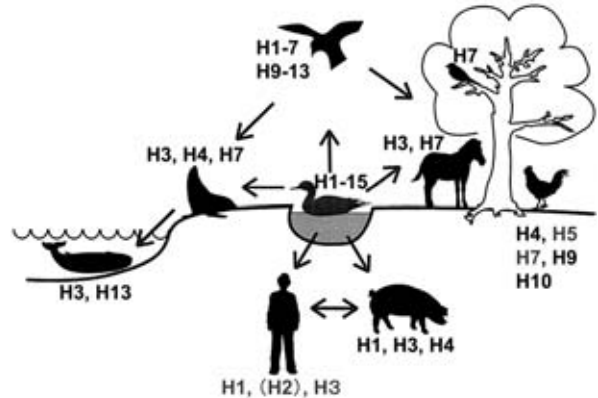
よびH1に対して十分な抗体産生能を有しているため、感染しても重篤化しない。しかし逆に、ヒトからヒトへと容易に伝染しうる。H3およびH1亜型以外のウイルス（新型インフルエンザウイルス、後述）が出現した場合には、そのウイルスのHAに対する迅速な抗体応答がなされないため、健康な人であってもウイルスの排除が遅れ、命を脅かす事態に発展し、甚大な被害をもたらすことが予想されている。A型インフルエンザウイルスは、前世紀に3度の世界的大流行（パンデミック）を起こし多大な犠牲者を出したが、1918年のスペイン風邪（H1N1ウイルス）、1957年のアジア風邪（H2N2ウイルス）、1968年の香港風邪（H3N2ウイルス）はいずれも、当時の人々にとって未知のHA亜型ウイルスと遭遇したためにもたらされた災厄であった。

インフルエンザウイルスの宿主特異性

全てのA型インフルエンザウイルスは鳥類に起源を持つため、鳥インフルエンザウイルスとヒトインフルエンザウイルスの境界線は、それほど厳密なものではない。それでも便宜上、『鳥を自然宿主とし、ヒトで流行していないインフルエンザウイルス』を鳥インフルエンザウイルスと呼ぶのは、これらのウイルスのHAが、ヒトで流行を起こすウイルスとは異なる性質を持つためである⁹⁾。すなわち、ヒトインフルエンザウイルスのHAが、ガラクトースと $\alpha 2, 6$ 結合したシアル酸をレセプターとして認識するのに対し、鳥インフルエンザウイルスのHAは、 $\alpha 2, 3$ 結合したシアル酸を主なターゲットとする。ヒトの気管上皮細胞表

Fig. 2 A型インフルエンザウイルスの宿主動物とHAおよびNA亜型の分布

人獣共通感染症を引き起こすA型インフルエンザウイルスは、ヒト以外のさまざまな動物にも感染するが、各種動物から分離されるウイルスのHAおよびNA亜型は限られている。ところが、野生の水禽類からは全てのHAおよびNA亜型のウイルスが分離されており、遺伝学的解析結果も含めて、あらゆるA型インフルエンザウイルスの遺伝的起源が水禽類由来のウイルスにあることが判明している。



面には $\alpha 2, 6$ 結合したシアル酸が非常に多く発現している一方で、 $\alpha 2, 3$ 結合した型のはほとんど検出されない。逆に、カモの腸管上皮細胞やニワトリの呼吸器上皮細胞の表面には、主に $\alpha 2, 3$ 結合したシアル酸が存在している。実際に、カモから分離されたインフルエンザウイルスはヒトで効率よく増殖することができず、またヒト由来のウイルスもカモで効率よく増殖することができない。そこで、ウイルスが宿主の壁を突破する際には、同一個体内で両方の結合様式のシアル酸レセプターを発現している動物、特にブタが、中間宿主として重要な役割を担っていると考えられてきた¹⁰⁾¹¹⁾。

ところが1997年に香港で、18人のヒトが鳥インフルエンザウイルス（H5N1ウイルス）に直接感染し6人が死亡する、という事件が発生した¹²⁾¹³⁾。その後も世界各地で散発的に、鳥インフルエンザウイルスのヒトへの直接感染例が報告されているが（Table 1）、そういったウイルスがヒトの間で効率よく伝播する（つまり流行する）といった事例は、これまでのところ確認されていない。今、東南アジアならびにヨーロッパで問題となっているH5N1ウイルスも鳥インフルエンザウイルスであり、それがヒトへ直接感染した場合の致死率は50%を上回るが、ヒト間での流行までには至っていない。ここであらためて確認すべきことは、現在騒がれている「高病原性鳥インフルエンザの流行」が、主に家禽間での流行を指し、「致死率100%」という数字も家禽類のデータであって、鳥インフルエンザウイルスがヒト間で流行しているわけではない、

Table 1 近年ヒトから分離された感染した鳥インフルエンザウイルス (2005年10月26日現在)

発生年	亜型	国	感染者 (死亡)	備考
1997年	H5N1	中国 (香港)	18 (6)	鳥インフルエンザウイルスがヒトに致死的な集団感染を起こした初めての事例.
1998年	H9N2	中国	9	広東省において9例確認.
1999年	H9N2	中国 (香港)	2	子供に軽い呼吸器症状.
2003年	H5N1	中国 (香港)	2 (1)	インフルエンザ様症状を呈した男性 (33歳) とその長男 (9歳) より分離. 父親が死亡. 長女 (8歳) も肺炎で死亡したが, インフルエンザが原因であったかは不明. 1997年の分離株とは内部遺伝子や膜表面蛋白質の抗原性は異なっていた.
2003年	H7N7	オランダ	89 (1)	ほとんどは結膜炎症状を呈したのみであったが, 汚染された養鶏場を訪れた57歳の獣医師が急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) と合併症により死亡.
2003年	H9N2	中国	1	5歳の少年より分離. 呼吸器症状, 発熱の後, 回復.
2003年 ~ 2005年	H5N1	ベトナム	91 (41)	死亡患者の死因の多くは, 急性呼吸器疾患とその合併症.
		タイ	19 (13)	
		カンボジア	4 (4)	
		インドネシア	7 (4)	
2004年	H7N3	カナダ	2	養鶏場作業員から分離. インフルエンザ様症状と結膜炎を呈した後, 回復.
2004年	H10N7	エジプト	2	2名の乳幼児から分離. 1人の父親は家禽商人. 発熱, 咳嗽を呈した後, 回復.

という点である. これらのウイルスは, いくつかの散発例は報告されているものの, 幸いなことにヒトからヒトへ効率よく伝播するには至っていない. しかし, こういった鳥インフルエンザウイルスの中から, ヒトの間で流行しうる新型インフルエンザウイルスが出現する可能性は, 極めて高いと考えられる.

新型インフルエンザウイルスの出現メカニズム

新型ウイルスの出現メカニズムについて, これまでには, 鳥のウイルスとヒトのウイルスがブタなどの同一個体内に共感染することでハイブリッドウイルス (遺伝子再集合体) が生じる, と考えられて来た (Fig. 3 - A). この現象は, 実験室内でも再現でき, 過去にパンデミックを起こしたアジア風邪ウイルスや香港風邪ウイルスも, ヒトに由来するウイルスの遺伝子分節の一部が, 鳥由来のものと置き換わった結果出現したことが確かめられている. このことから, 新型ウイルス出現を監視する意味で, 野生のカモとアヒル, ブタを中心に, 精力的なインフルエンザサーベイランスが行われてきた. また, 人獣共通感染症であるインフルエンザは, 中間宿主として機能しうるブタの集団内でも断続的に流行が起きているため, そういっ

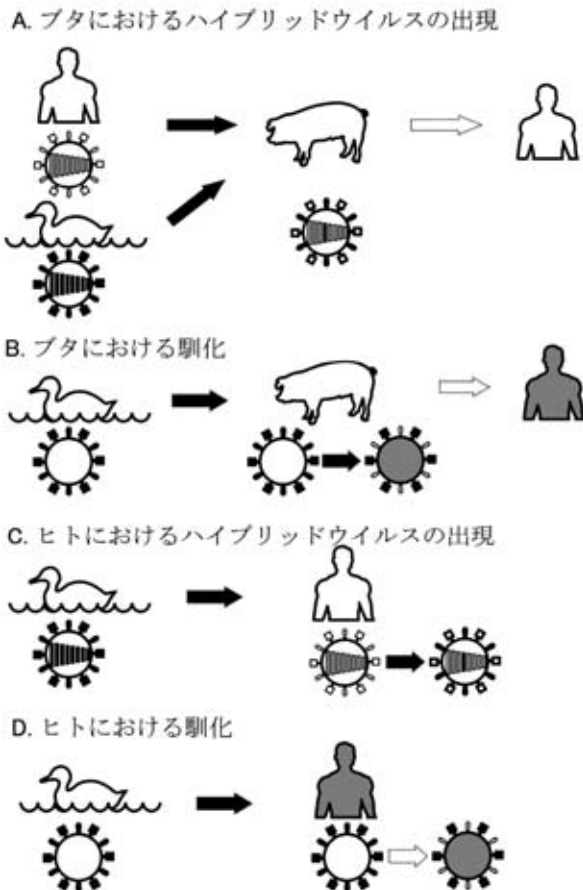
たウイルスがヒトに飛び火する危険性に対しても注意が払われてきた^{14)~16)} (Fig. 3 - B).

しかし, 実際にブタで, 鳥のウイルスとヒトのウイルスの間において遺伝子再集合が起こったという証拠はない. また, 「鳥インフルエンザウイルスのヒトへの直接感染」という事例は, 前述のレセプター特異性がこれまで考えられてきたほど厳格なものではなく, 暴露量などの諸条件が満たされれば, 中間宿主を介することなく宿主域を変化させることが可能であることを示唆している. 実際インフルエンザウイルスは, HA遺伝子のわずかな変異により他の宿主に感染性を持つことが実験的にも証明されており, また家禽から分離されたウイルスの中に, ヒトのウイルスと同様のレセプター特異性を示す (つまり $\alpha 2, 6$ 結合したシアル酸に対して高い親和性を持つ) ものが混在していたことも報告されている¹⁷⁾.

そしてこのことは, 新型ウイルスが従来考えられていたものとは異なるメカニズムで出現しうることを示唆している. すなわち, 鳥インフルエンザウイルスの偶発的な感染を受けたヒトの体内に, ヒトの間で流行しているヒトインフルエンザウイルスが共感染するこ

Fig. 3 パンデミックインフルエンザウイルスの出現メカニズム

(A) ヒトウイルスと鳥ウイルスがブタに同時感染した場合、感染細胞内で遺伝子交雑が起こり、鳥ウイルス由来のHA遺伝子を持ったハイブリッドウイルス（遺伝子再集合体）が出現し、人に感染、伝播する。(B) ブタに感染した鳥ウイルスが、ブタ体内で増殖を繰り返すうちに変異を起こし、人への感染性を獲得する。(C) ヒトウイルスに感染しているヒトに、鳥ウイルスが直接感染した場合、鳥ウイルス由来のHA遺伝子を持った遺伝子再集合体が出現し、人に感染、伝播する。(D) ヒトに直接感染した鳥ウイルスが、ヒト体内でわずかながら増殖する過程で変異を起こし、人への効率的な感染性を獲得する。



とで、ヒトでの強い伝播力を持った、しかしながら人類にとっては免疫学的に新しい亜型の遺伝子再集合体が生まれる可能性 (Fig. 3 - C) や、感染当初はヒト型レセプターに対する親和性が微弱だった鳥インフルエンザウイルスが、ヒト体内で徐々に馴化し、やがてヒト型レセプターに対して十分に高い親和性を獲得する可能性 (Fig. 3 - D) である。鳥インフルエンザのトリ間での流行に歯止めがかからないばかりか、続々とヒトの感染例が報告されている現在の東南アジアにおいて最も危惧されているのは、この新たなメカニズムによる新型インフルエンザウイルスの出現である。

インフルエンザウイルスの病原性

インフルエンザウイルスは、HAが宿主のプロテアーゼにより開裂されることで、初めて細胞に対する感染性を獲得する。この開裂部位を構成するアミノ酸配列はウイルスによって、塩基性アミノ酸が連続して存在するものと、そうでないものの、2種類に大きく分けられる。各々を開裂する宿主プロテアーゼは異なり、前者はフリリンやPC6などの全身の臓器に存在するプロテアーゼにより開裂されるが、後者はこれらのプロテアーゼでは開裂されず、トリプシンのような、腸管や呼吸器などの局所で発現しているプロテアーゼによってのみ開裂を受ける。鳥インフルエンザウイルスでは、このHA開裂部位のアミノ酸配列の違いが、病原性の強弱を左右する要因である (Fig. 4)。すなわち、全身で開裂可能なHAを持つウイルスは全身感染を引き起こし、重篤な症状を引き起こす。逆に、腸管や呼吸器でのみ開裂されるHAを持つウイルスは、増殖部位もそれらの臓器に限局して、局所感染しか起こさない。家禽に致死的な全身感染を起こす高病原性鳥インフルエンザウイルスのHAは、いずれもH5あるいはH7亜型に属しており、その開裂部位は概ね、連続した塩基性アミノ酸で構成されている¹⁸⁾¹⁹⁾。1997年、高病原性H5N1鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染例が初めて確認された時の33%という高い致死率、そして東南アジアで問題となっている、近縁の高病原性H5N1鳥インフルエンザウイルスによる致死率 (50%以上) は、トリでの病原性を規定する要因が、宿主を哺乳動物に置き換えた場合にも十分に当てはまることが証明されている²⁰⁾。

また、同じHAでも、20世紀初頭に多くの犠牲者を出したスペイン風邪ウイルス (H1N1) のHAは、プロテアーゼ感受性だけでは説明のつかない特別な順序により、その恐るべき病原性を発揮していたことがわかってきた²¹⁾²²⁾。

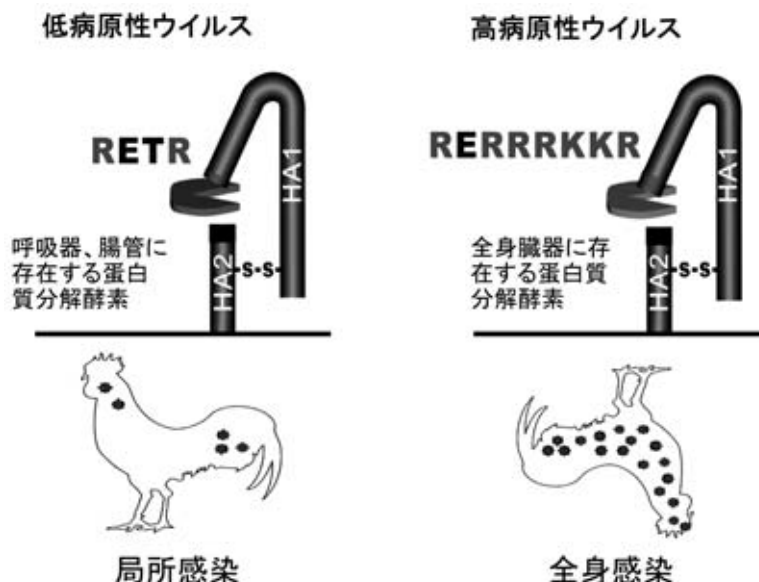
さらに、インフルエンザウイルスが持つ3つのRNAポリメラーゼのうち、PB2と呼ばれるサブユニットには、(鳥類ではなく)哺乳類における病原性を左右する性質が備わっていること²⁰⁾²³⁾、インターフェロンの発現抑制作用を持つNS1蛋白質が、H5N1ウイルスの高い病原性に関与していること²⁴⁾なども報告されているが、具体的なメカニズムの解明には至っていない。

新型インフルエンザ対策の現状と展望

感染症に限らず、疾病に対する戦略には『予防』と『治療』の2つがある。冒頭にも述べたとおりインフルエンザは、古くからワクチンの予防接種が実施されており、殊に小児や高齢者の重篤化を防ぐ意味においては一定の成果を取ってきた。毎年少しずつ抗原変異

Fig. 4 鳥インフルエンザウイルスのHA 開裂部位とニワトリにおける病原性の関係

高病原性ウイルスのHAは、開裂部位に塩基性アミノ酸（アルギニン [R] や リジン [K]）が連続している。このアミノ酸配列を開裂するプロテアーゼ（フリリンなど）が全身の臓器に存在するため、ウイルスは全身で増殖する（全身感染）。一方、低病原性ウイルスのHA開裂部位のアミノ酸配列には、塩基性アミノ酸が連続していない。このようなHAは、呼吸器や腸管に限局して存在するプロテアーゼによってのみ開裂されるため、増殖部位も局所に限られる（局所感染）。



を起こすインフルエンザウイルスは、例えば同じH3N2亜型のウイルスでも、異なる流行のものは、免疫学的には別物である。そのため現行の不活化ワクチンは、その年に流行するであろうウイルス株を予測して製造・供給されており、その接種効果の持続期間も有効なウイルス株も限られている。それでも、たとえ“最適なワクチン”を接種していなくとも、大多数のヒトの場合特別な治療を必要とするまでには至らない。それは、過去に同じ亜型のウイルス感染を受けたことを身体が記憶している、自力でウイルスを排除する最低限の免疫応答が働いたためである。

逆に、異なる亜型の新型インフルエンザウイルスに対して、ヒトは免疫学的に全く無防備な状態である。このようなウイルスに対しては、現在ヒトで流行中のウイルスに対するワクチンは全く無力であり、新型ウイルスの抗原性に対応した新しいワクチンが必要となる。しかし、その緊急性とは裏腹に、そういったワクチンの開発・製造・備蓄・供給に向けた世界的な取り組みは、まだ始まったばかりである。

一方『治療』に関する現状は、どのようなものであろうか？ 現在、インフルエンザの治療には、異なる作用機序を持つ2種類の抗ウイルス薬が用いられている。インフルエンザウイルスのM2蛋白質の機能を阻

害するアマンタジンは、欧米においては1960年代から、わが国においては1998年以降から処方されている。M2蛋白質はウイルス粒子表面で4量体のイオンチャンネルを形成し（Fig. 1）、エンドゾームに取り込まれたウイルス粒子内に水素イオンを流入させて、酸性にする。アマンタジンは、このイオンチャンネル活性を阻害し、ウイルス粒子内の酸性化を妨げることでウイルス増殖を抑制する薬剤であり、治療効果のみならず、予防効果も高い。特に、発症48時間以内の投与による治療効果は大きく、また後述のNA阻害剤と比べて安価である。しかしその一方で、B型インフルエンザウイルスには効果が無い²⁵⁾、不眠、抑うつなどの中枢神経系の副作用を引き起こす、耐性ウイルスが出現しやすい²⁶⁾などの問題がある。新型ウイルスに対する処方を想定した場合、耐性ウイルスが高頻度に出現するアマンタジンで流行を抑えられるとは考えにくく、それはアマンタジンのα-メチル誘導体であるリマンタジン（アマンタジンと同様の作用機序を持つ抗インフルエンザ薬で、より副作用が少ないものの、日本では未認可）の場合にも当てはまる。

2001年より、NA阻害薬であるオセルタミビルおよびザナミビルが、わが国でも処方できるようになった。このNA阻害薬は、NAの酵素活性部位への結合

によりシアリダーゼ活性を阻害し、子孫ウイルスの放出・遊離を妨げることで、ウイルスの感染拡大を抑制する。アマンタジンと異なり、A型とB型両方のインフルエンザウイルスに有効で、感染初期に投与すれば極めて効果が大きく、さらに耐性ウイルスも出現しにくいとされている。NAの立体構造解析の結果に基づいてデザインされ、人工的に合成されたこれらの薬剤は²⁷⁾、比較的高価であるものの、わが国での消費量は全世界の7割に達する。現在、新型ウイルスの出現が最も危惧されている東南アジア諸国のような発展途上国で、パンデミックの沈静化に十分な量のNA阻害薬を行き渡らせるには、WHOを中心とした大きな枠組みによる国際協力が不可欠であることは言うまでもない。さらに最近、NA阻害薬を処方した小児における耐性ウイルスの出現頻度が、臨床試験の結果よりもかなり高いこと²⁸⁾が明らかとなり、また東南アジアで流行中のH5N1ウイルスの中にも、オセルタミビル耐性を示すウイルスが確認された²⁹⁾。しかしながら、オセルタミビル耐性ウイルスの病原性や伝播力に関しては不明な点が多く、今後の研究が待たれる。

おわりに

記録上最も甚大な被害がもたらされた1918年のスペイン風邪では、全世界で推定2000万から5000万人の命が奪われた。昨年12月にWHOが発表した、来るべき新型インフルエンザのパンデミックによる被害予測は、「低く見積もっても200~700万人、最悪の場合には5000万人以上が犠牲となる。」というものだった³⁰⁾。医学が飛躍的な発展を遂げた現在において、これほどまでの人的被害が予測される感染症は他になく、新型インフルエンザウイルス出現の結果生じる社会的混乱は計り知れない。いつ起こるかわからないが、必ず起こるパンデミックに対して、人類はまだまだ十分な備えができていないと言え難い。できるだけ速やかに、抗ウイルス薬の備蓄、新型ウイルスに対するワクチンの準備を終える必要がある。

文 献

- 1) Lamb RA, Krug RM : Orthomyxoviridae : the viruses and their replication. In : Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields virology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2001 ; p. 1487—531.
- 2) Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, *et al.* : Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005 ; 79 : 2814—22.
- 3) Guo Y, Wang M, Kawaoka Y, Gorman O, Ito T, Saito T, *et al.* : Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. *Virology* 1992 ; 188 : 245—55.

- 4) Webster RG, Hinshaw VS, Bean WJ, Van Wyke KL, Geraci JR, St Aubin DJ, *et al.* : Characterization of an influenza A virus from seals. *Virology* 1981 ; 113 : 712—24.
- 5) Hinshaw VS, Bean WJ, Webster RG, Rehg JE, Fiorelli P, Early G, *et al.* : Are seals frequently infected with avian influenza viruses? *J Virol* 1984 ; 51 : 863—5.
- 6) Hinshaw VS, Bean WJ, Geraci J, Fiorelli P, Early G, Webster RG : Characterization of two influenza A viruses from a pilot whale. *J Virol* 1986 ; 58 : 655—6.
- 7) Klingeborn B, Englund L, Rott R, Juntti N, Rockborn G : An avian influenza A virus killing a mammalian species—the mink. Brief report. *Arch Virol* 1985 ; 86 : 347—51.
- 8) H Kida, Y Kawaoka, CW Naeve, RG Webster : Antigenic and genetic conservation of H3 influenza virus in wild ducks. *Virology* 1987 ; 159 : 109—19.
- 9) Rogers GN, Paulson JC : Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates : differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology* 1983 ; 127 : 361—73.
- 10) Ito T, Couceiro JN, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castrucci MR, *et al.* : Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998 ; 72 : 7367—773.
- 11) Nichol ST, Arikawa J, Kawaoka Y : Emerging viral diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 12411—412.
- 12) Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, *et al.* : Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998 ; 279 : 393—6.
- 13) Subbarao K, Katz J : Avian influenza viruses infecting humans. *Cell Mol Life Sci* 2000 ; 57 : 1770—84.
- 14) Dowdle WR : Pandemic influenza : confronting a re-emergent threat. The 1976 experience. *J Infect Dis* 1997 ; 176 : S69—72.
- 15) Olsen CW : The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Res* 2002 ; 85 : 199—210.
- 16) Bikour MH, Frost EH, Deslandes S, Talbot B, Weber JM, Elazhary : Recent H3N2 swine influenza virus with haemagglutinin and nucleoprotein genes similar to 1975 human strains. *J Gen Virol* 1995 ; 76 : 697—703.
- 17) Matrosovich MN, Krauss S, Webster RG : H9N2

- influenza A viruses from poultry in Asia have human virus-like receptor specificity. *Virology* 2001 ; 281 : 156—62.
- 18) Horimoto T, Kawaoka Y : Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev* 2001 ; 14 : 129—49.
- 19) Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y : Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992 ; 56 : 152—79.
- 20) Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y : Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 2001 ; 293 : 1840—2.
- 21) Kobasa D, Takada A, Shinya K, Hatta M, Halfmann P, Theriault S, *et al.* : Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature* 2004 ; 431 : 703—7.
- 22) Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solorzano A, DE Swayne, *et al.* : Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005 ; 310 : 77—80.
- 23) Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, *et al.* : Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 ; 101 : 1356—61.
- 24) Seo SH, Hoffmann E, Webster RG : Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nat Med* 2002 ; 8 : 950—4.
- 25) Davies WL, Grunert RR, Haff RF, McGahen JW, Neumayer EM, Paulshock M, *et al.* : Antiviral Activity of 1-Adamantanamine (Amantadine) . *Science* 1964 ; 144 : 862—3.
- 26) Oxford JS, Logan IS, Potter CW : In vivo selection of an influenza A2 strain resistant to amantadine. *Nature* 1970 ; 226 : 82—3.
- 27) von Itzstein M, Wu WY, Kok GB, Pegg MS, Dyason JC, Jin B, *et al.* : Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature* 1993 ; 363 : 418—23.
- 28) Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, *et al.* : Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir : descriptive study. *Lancet* 2004 ; 364 : 759—65.
- 29) Le QM, Kiso M, Someya K, Sakai K, Nguyen TH, Ngyyen KH, *et al.* : Avian flu : isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005 ; 437 : 1108.
- 30) World Health Organization (WHO) : Estimating the impact of the next influenza pandemic : enhancing preparedness. Geneva, December 8, 2004.

Influenza Pandemic —Current Crisis—

Makoto OZAWA & Yoshihiro KAWAOKA

Division of Virology, Department of Microbiology and Immunology,
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

In most cases, influenza is not fatal, even without treatment. Moreover, vaccination and antivirals have reduced influenza-related mortality in recent years. However, the direct transmission of avian influenza viruses to humans with lethal outcomes in Hong Kong in 1997 was a potent reminder of the devastating potential of the disease. Currently, H5N1 avian influenza viruses are circulating in many Asian countries, and the human death toll continues to rise as the virus spreads to European countries as well. Since the beginning of the outbreak in Asia, more than 120 cases have been confirmed and the mortality rate has been no less than 50%. Current vaccines for H3N2 and H1N1 viruses, of course, have no effect on infection by H5N1 viruses. In addition, H5N1 viruses that are resistant to the antiviral drugs amantadine and oseltamivir have emerged. Fortunately, a virus that is capable of efficient transmission among humans has not emerged. However, it is not a matter of if, but when, such a virus will appear. Here, we review the current situation of avian influenza and pandemic preparedness.

[J.J.A. Inf. D. 80 : 1~7, 2006]