

解 説

臨 床

ヒトにおける鳥インフルエンザ A(H5N1)感染症の臨床

川名 明彦

要 旨 1997 年以降、高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)によるヒトの感染例が香港、ベトナム、タイから散発的に報告されている。本疾患は従来鳥の感染症と考えられていたが、感染鳥との接触によりヒトに感染することがある。感染すると発熱、咳嗽、上気道症状、筋肉痛などのインフルエンザ様症状に続き肺炎を起こし、重症呼吸不全を併発すると約半数が死亡する。患者は健康な若年者が多い。ノイラミニダーゼ阻害剤が有効と考えられているが、臨床的有用性はまだ確立していない。ワクチンはまだない。ヒト-ヒト感染も稀に起こると考えられるため、適切な感染対策が必要である。今後ヒトへの感染を繰り返すなかで遺伝子再集合を起こし、ヒトへの効率のよい感染力を獲得すると、いわゆる新型インフルエンザとして大流行する可能性もあるため、今後の注意深い監視が必要である。

川名 明彦：ヒトにおける鳥インフルエンザ A(H5N1)感染症の臨床，呼吸 23(9)：704-710，2004
キーワード：鳥インフルエンザ H5N1 HPAI

はじめに

2004 年 1 月、山口県の養鶏場のニワトリが大量死したことに端を発し、日本でも高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1) (以下、H5N1 と略) が大きな社会問題となった。本症は主に鳥の感染症であるが、近年東南アジアでヒトへの感染事例が散見され、感染すると重症化しやすいことが知られている。日本では幸いヒトの感染例の報告はないが、今後出現する可能性もあり、臨床医も本疾患についての情報を得ておく必要がある。筆者らは本年 4 月、ヒト感染事例が多発したベトナムで H5N1 感染例につい

て調査する機会を得たので、その一部を含め本疾患の概要について述べる。

I. 高病原性鳥インフルエンザ¹⁾

鳥類に感染症を起こすインフルエンザは「鳥インフルエンザ」と呼ばれ、羽毛の乱れや産卵低下などを来す軽症型と、「高病原性鳥インフルエンザ (highly pathogenic avian influenza; 以下、HPAI と略)」と呼ばれる重症型とがある。HPAI は感染力が強く、ニワトリに感染すると肉冠の出血・壊死、脚部皮下出血、下痢などを起こし、短時間にほぼ 100% が死亡する²⁾³⁾。インフルエンザウイルスは内部蛋白質の抗原性の違いにより A、B、C 型に分類されるが、HPAI は A 型であり、本稿で取り上げる H5N1 も HPAI である。ウイルスは鶏糞中に多量に排泄され、汚染した器物や感染野鳥を介して養鶏場から養鶏

Clinical features of human infectious disease associated with avian influenza A(H5N1)
国立国際医療センター呼吸器科
Akibiko Kawana
Department of Pulmonary Medicine, International Medical Center of Japan, Tokyo 162-8655, Japan

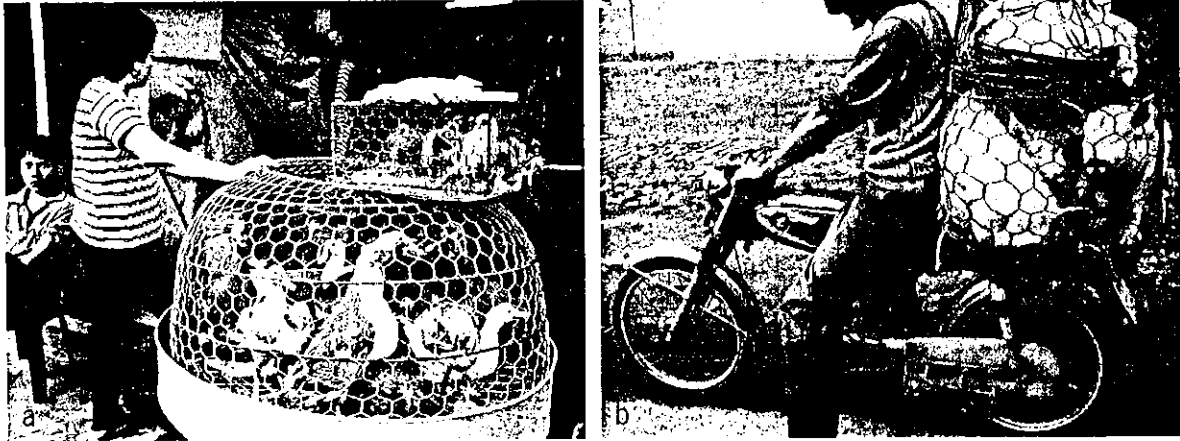


図1 生きた動物と濃厚な接触のある生活(ベトナム・ハノイ)
a: 市場ではアヒルやニワトリが生きたまま売買される。
b: 生きたまま運ばれるブタ。

場へと容易に拡散し、大規模な被害をもたらす。野生の水鳥は本ウイルスに抵抗性で、これらの野鳥が国境を越えてウイルスを運ぶ可能性が指摘されている。

II. H5N1のヒトへの感染

A型インフルエンザウイルスは、その粒子表面蛋白質であるヘマグルチニン(hemagglutinin; HA)とノイラミニダーゼ(neuraminidase; NA)の抗原性の違いによりHAはH1~H15, NAはN1~N9の亜型に分類される。このなかで主にヒトに流行を起こしてきたのはH1N1, H2N2, H3N2である。鳥インフルエンザH5N1のヒトへの感染はこれまで例がなかった。

はじめてH5N1のヒトへの感染が報告されたのは、1997年香港においてである。この事例は感染者が18人(うち6人死亡)で、いずれも鳥からの感染と推定された⁹⁾。香港行政府は感染が疑われる150万羽以上の家禽を殺処分し、感染は終息した。

次いで2003年2月には中国南部を旅行した香港の家族3人(うち2人死亡)の感染が報告された。

2004年1月、今度はベトナムとタイでヒト感染例が確認された。最終的に前者で22人(うち15人死亡)、後者で12人(うち8人死亡)報告され、それまでで最大規模の事例となった。この時期、日本の山口、大分、京都でも鳥で同ウイルス感染がみられたが、幸いヒトへの感染はなかった。

その後ヒト症例の発生は途絶えたかにみえたが、本稿執筆中の8月現在、再びベトナムから3例のH5N1感染

例(全例死亡)が報告されており、今後の動向に注意が必要である。

ちなみに、ヒトに感染する鳥インフルエンザとして、H9N2とH7N7も知られているが、いずれもH5N1ほどの重篤な流行を起こしていない。前者は香港で1999年と2003年に各1人の軽症例が報告された。後者は2003年オランダで報告され、養鶏業者とその家族を含む80人以上に結膜炎などの症状がみられ、獣医師1人が呼吸器症状で死亡した¹⁾。

III. H5N1感染の機序

鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染しにくい理由の1つとして、鳥とヒトとでは細胞表面のレセプターの糖鎖構造が異なる点が挙げられている⁵⁾。また、ウイルスのレセプター認識の特異性や、ウイルス増殖に用いられる宿主細胞機能との相性が鳥とヒトのインフルエンザウイルスでは異なることも指摘されている。このような分子レベルの相違によりウイルスの宿主域が説明されるが、先に述べたように、時として鳥からヒトへの感染が成立する。現時点ではこの感染は効率が悪く、感染成立にはウイルス(感染鳥)との濃厚な接触が必要と考えられている。

近年流行が散発している東南アジアでは、ニワトリや野鳥が生きたまま売買されるなどヒトと動物が濃厚に接触しながら生活する文化があり、鳥から感染する機会も多い(図1a)。一方わが国では一般市民と生きた鳥との濃厚な接触の機会は少なく、現時点では日常生活のなかで不用意に感染を恐れる必要はない。鶏卵や鶏肉から間接的に感染

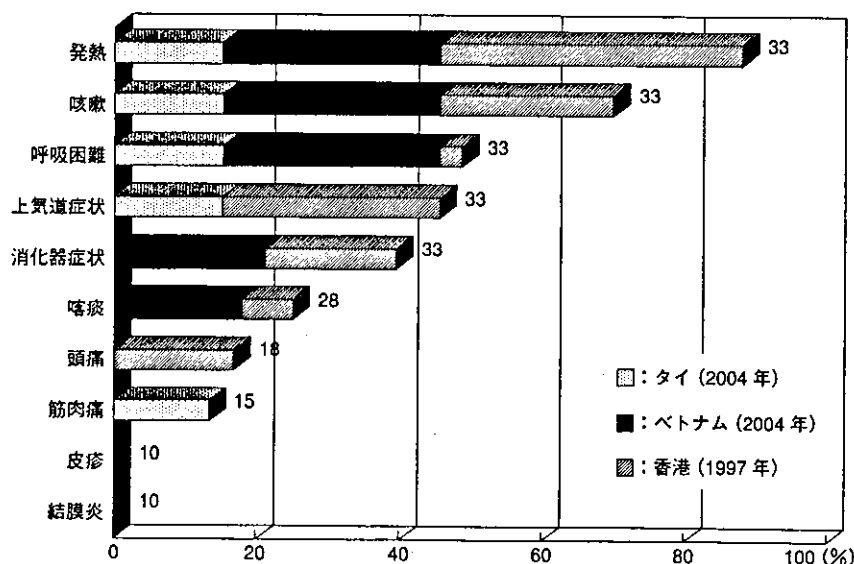


図2 ヒト H5N1 感染症の初診時の臨床症状と頻度 (数字は検討症例数)
(Yuen KY, *et al*⁵⁾. *Lancet* 351:1998, Chan PK⁶⁾. *Clin Infect Dis* 34(Suppl 2):2002, Hien TT, *et al*⁷⁾. *N Engl J Med* 350:2004, WHO⁸⁾. *Wkly Epidemiol Rec* 79:2004 より引用)

した事例も現段階ではない。

IV. 臨床像

先述の通り、ヒトの H5N1 感染はこれまで香港、ベトナムならびにタイから報告されてきた。これらのうち、学術誌に報告された計 33 例 (香港 18 例⁵⁾、ベトナム 10 例⁷⁾、タイ 5 例⁸⁾を用いて文献的にその臨床像を検証した。なお、n は検証に用いた症例数を示す。

1. 患者背景

年齢は 1~60 歳 (n=33) と幅広いが、中央値は 10.0 歳で就学児童に多い。小児に多い理由は不明である。男女比は 1:0.8 とやや男性に多い。85% は基礎疾患のない健常者である。

2. 感染の成立

症例の大部分は鳥 (病鳥・死亡鳥を含む) との接触歴があるが、接触歴のはっきりしない例、記載のない例もある。潜伏期間は、鳥との接触から発症までとした場合 2~4 日 (n=6) である。

3. 初診時の症状

初診時の臨床症状の内訳と頻度を図 2 に示す。発熱、咳嗽、呼吸困難など非特異的な症状が主である。体温は 37.8~40.0°C (n=22, 平均 39.2±0.6°C)、呼吸数は 51.7±14.0 回/分 (n=10)、胸部聴診上 50% (n=28) で crackle が聴取された。初診時既に呼吸不全を呈している

ものが多いと推察される。

4. 初診時の検査所見

記載のあるものについてみると、末梢白血球数、リンパ球ならびに血小板の減少、ALT、AST の上昇が認められる。LDH、CRP、PaO₂ などに関しては記載がなかった。

5. 臨床経過

タイの 5 例 (死亡例) について臨床経過の記載がある⁸⁾。これによると発熱、咳嗽、上気道症状で発症し、2~6 日目には呼吸困難が出現。1 週間以内に人工呼吸器が装着され、8~29 日目には全例死亡している。

6. 胸部 X 線所見

記載のある 26 例について検討した。全例で肺炎像を認め、その所見は両側性肺炎 (34%)、一側性肺炎 (12%)、多発斑状影 (12%)、ARDS (73%) など多彩 (重複あり) であり、気胸 (15%)、胸水 (15%)、肺泡出血 (4%) の合併もあった。図 3 にベトナム・ハノイ国立小児病院の例を示す。

7. 予 後

香港、ベトナム、タイにおける死亡者数/感染者数はそれぞれ 6/18、15/22、8/12 であり、単純に合計するとその死亡率は 56% となる。すべての感染例が報告されているとは考えにくく、正確な死亡率は明らかでないが、重症化した場合の死亡率は非常に高いといえる。死亡例は経過中に呼吸不全、腎不全、心不全、凝固異常、消化管出血、多臓器不全、ショックなどを合併していた。

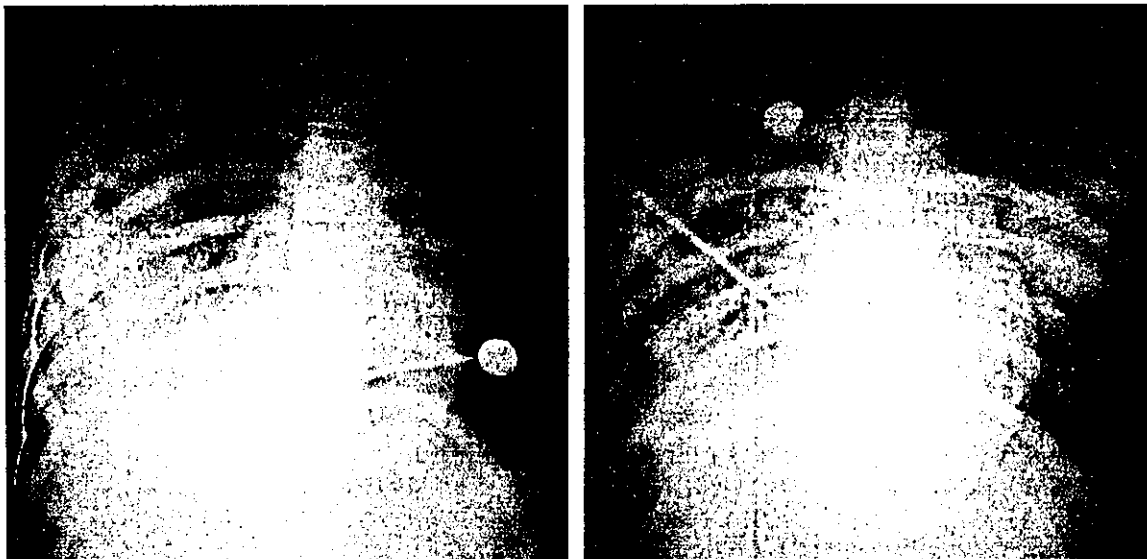


図3 ヒト H5N1 感染症の胸部 X 線写真(8 歳, 男児死亡例)

- a: 発症 6 日目。右優位の両側性浸潤影。右肺に胸水を認める。
 b: 発症 8 日目。両側性に広範な陰影と air-bronchogram を認める。呼吸窮迫症候群の状態。
 (ベトナム・ハノイ国立小児病院 Nguyen Van Loc 医師より提示を受けた症例)

表1 高病原性鳥インフルエンザに関する患者サーベイランスの基準等について(抜粋)(厚生労働省健康局結核感染症課)

1. 高病原性鳥インフルエンザウイルスへの感染が疑われるものの報告基準
 下記(1)または(2)に該当するものであって、発熱等のインフルエンザ様の症状があるもの
 - (1) 高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染しているまたはその疑いのある鳥(ニワトリ、あひる、七面鳥、うずら等)との接触歴を有するもの
 - (2) 高病原性鳥インフルエンザが流行している地域へ旅行し、鳥との濃厚な接触歴を有するもの
2. 対応
 - (1) 医療機関: 上記「1. 疑い例の報告の基準」にあてはまる患者を診療した場合には、「四類感染症発生届」をもって速やかに最寄の保健所に「疑い例」として提出するとともに、検査に必要な検体を確保すること
 - (2) 保健所: 医療機関から(1)についての疑い例の報告があった場合には、当該保健所は地方衛生研究所と調整のうえ、速やかに検体を地方衛生研究所に搬入するとともに、必要に応じ患者の感染源等に関する調査を行うこと
- (3) 以下省略

V. 病 理

H5N1 感染症による死亡例の剖検の報告⁹⁾¹⁰⁾によると、肺においては、肺胞腔内の水腫、出血、フィブリン析出、マクロファージの集積、II型肺胞上皮の増生、間質へのリンパ球浸潤等の所見から、間質の線維化を伴った器質化期のびまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage: DAD)の所見などがみられる。肺以外では、明らかな異常を認めない例から、肝細胞壊死、急性尿細管壊死など全身性の病変を認めた例まで多彩である。共通しているのは骨髄やリンパ組織、気管支などにおいて血球貪食症候群の所見がみられることである。このような病理像はウイルス感染が引き金となって惹起されたサイトカインの異常産生など過剰

な免疫反応によって起こると推測されている^{9)~11)}。

VI. 診 断

1. 臨床診断

ヒトの高病原性鳥インフルエンザ感染症は2003年の感染症法の改訂により四類感染症に追加され、診断した医師は直ちに届出を行うこととなった。このなかで本疾患感染のサーベイランスのための「疑い例の報告の基準」¹²⁾が示されており、臨床診断の参考になる(表1)。

なお、各医療施設では届出の前にインフルエンザ迅速診断キットを用いて検査することが多いと思われる。H5N1はA型インフルエンザであるため、キットでA型と判定でき、臨床診断の参考になるが、偽陰性の場合もある

表 2 ベトナムで用いられた症例定義 (WHO)

検査中症例 (patient under investigation)

38℃以上の発熱+咳嗽, 咽頭痛, 息切れのうち1つ以上を有するもので, 経過観察中で診断検査実施中の患者

可能性のある症例 (possible case)

以下のいずれか

1. 38℃以上の発熱+咳嗽, 咽頭痛, 息切れのうち1つ以上を有するもので, かつ以下の1つ以上に該当するもの
 - 1) ウイルス亜型までは判明していないが, 検査による A 型インフルエンザの証拠がある
 - 2) 発症前7日以内に, A/H5 インフルエンザ確定例と感染性のある期間中*の接触歴がある
 - 3) 発症前7日以内に, 病気で死亡した鳥との接触歴がある
 - 4) 発症前7日以内に, 高病原性鳥インフルエンザ (HPAI) 感染が疑われているヒトもしくは動物から得られた検体を取り扱う研究機関で働いていた
2. 原因不明の急性呼吸器疾患による死亡例であり, かつ以下の1つ以上に該当するもの
 - 1) HPAI の発生が疑われている, もしくは確定している地域に居住している
 - 2) 発症前7日以内に, A/H5 インフルエンザ確定例と感染性のある期間中*の接触歴がある

確定例に準ずる限定的な証拠のある例 (probable case)

38℃以上の発熱+咳嗽, 咽頭痛, 息切れのうち1つ以上を有するもので, かつインフルエンザ A/H5 感染に関する限定的な検査上の根拠がある (単一血清検体で H5 特異抗体の検出)

確定例 (confirmed case)

以下の1つ以上の検査結果が得られている

- 1) インフルエンザ A/H5 ウイルスの分離培養陽性
- 2) インフルエンザ A/H5 の PCR 陽性
- 3) インフルエンザ A/H5 モノクローナル抗体を用いた免疫蛍光抗体検査 (IFA) 陽性
- 4) インフルエンザ A/H5 特異抗体価がベア血清にて4倍の上昇

*: 感染性のある期間; 発症の1日前から発症後7日まで

(WHO¹³⁾, WHO guidelines for global surveillance of influenza A/H5, 国立感染症研究所感染症情報センター¹⁴⁾, 世界規模のインフルエンザ A/15 サーベイランスに関する WHO ガイドライン, より引用)

ため注意が必要である。また, 現在市販されているキットでは H5N1 などの亜型はもちろん診断できない。

H5N1 感染症にはまだ明確な臨床診断基準がないが, WHO はサーベイランスに関するガイドライン¹³⁾のなかで, 2004年初頭の流行時ベトナムで使用された症例定義を引用しているので参考のため表 2¹⁴⁾に示す。

2. ウイルス学的診断

WHO¹³⁾は, H5N1 感染症の確定例とは, その生死にかかわらず以下のウイルス学的検査結果を1つ以上満たすものとしている。即ち, ①インフルエンザ A/H5 ウイルス培養陽性, ②インフルエンザ A/H5 に対するポリメラーゼ連鎖反応 (PCR 法) 陽性, ③ H5 モノクローナル抗体を用いた免疫蛍光抗体法 (IFA) で H5 抗原陽性, ④ベア血清検体で H5 特異的抗体が4倍以上の上昇, のいずれかである。

VII. 治療薬, ワクチン

H5N1 ウイルスのなかにアマンタジンやリマンタジンに耐性であったウイルスとの相同性が指摘されているも

のがあり, これらの薬剤が無効である可能性がある。ノイラミニダーゼ阻害剤は *in vitro* で H5N1 に有効であるとされるので, 現段階では診断したらできるだけ早くノイラミニダーゼ阻害剤を開始すべきである⁹⁾。1997年の香港ではアマンタジンが, 2004年のベトナム, タイではオセルタミビルが主に使用されたが, その臨床的有效性についてはいまだ十分検証されていない。これまでの報告例をみる限り, 使用開始時期がやや遅い印象があり, 早期に使用した場合の有用性も未知である。

感染予防法として最も有効なものはワクチンであるが, まだ臨床使用できる H5N1 ワクチンはない。リバー・ジェネティクス法を用いた開発などが進行している¹⁵⁾。

従来のヒトインフルエンザと鳥インフルエンザの重感染を避けるために養鶏業者などハイリスクのヒトに従来のワクチンを接種することは推奨される¹⁾。

VIII. 感染対策

1. 感染鳥との接触を避ける

感染予防の最大のポイントは感染鳥との接触を避けるこ

とである。したがって動物集団のなかでH5N1が確認されている国では生きた鳥を扱う市場や養鶏場などに立ち入らないことが重要である。

ウイルスに感染したと思われる家禽類を殺処分することや流通を停止する等の行政対応はこれまでの海外の流行時にもそのつど実施され効果を上げている。

2. ヒト-ヒト感染はあるか

H5N1のヒト-ヒト感染が明確に証明された事例はないが、鳥との接触歴がはっきりしない感染例も報告されている。また、H5N1感染者を診療した医療スタッフの2~4%で本ウイルスへの抗体価上昇がみられている¹⁰⁾¹⁷⁾。以上よりH5N1は、効率は悪いもののヒト-ヒト感染も稀に成立すると考えるべきである。したがって特に医療現場での感染者のケアにおいては十分な感染対策が必要である。

3. 院内での感染対策の実際

現時点では本疾患が効率的にヒト-ヒト感染するとは考えられていないことから、通常の個室で管理可能と考えられる¹⁸⁾が、米国CDCはH5N1感染の疑いあるいは確定例の診療においては、SARS(重症急性呼吸器症候群)に準じた感染対策を推奨している¹⁹⁾。即ち患者は陰圧個室に収容し、手洗いなど厳密な標準予防策に加え、「飛沫」、「接触」、「空気」の各感染経路別予防策を実施する。具体的には手袋、ガウン、ゴーグル、N-95マスクなど个人防护用具を装着して診療にあたる。

ウイルスは加熱(56℃ 3時間ないし 60℃ 30分)や次亜塩素酸、グルタルアルデヒド、アルコール、ヨード系を含む通常病院内で使用される殺菌消毒剤に感受性であり、これらを適切に使用する。

4. レスピラトリーエチケット

毎年冬になると、医療機関の外来はインフルエンザ様症状を呈する患者で溢れ、鼻かぜもインフルエンザも待合室でひしめく状態になる。したがって日頃からこのような呼吸器ウイルス感染の院内感染リスクを減らす対策を一般化しておく必要がある。このために推奨される簡便で効果的な方法が「レスピラトリーエチケット」²⁰⁾である。即ち、咳嗽や発熱など「急性呼吸器症状」を持つすべての患者にマスク着用を奨め、同時にこのような患者の診療にあたるスタッフはマスクを着用する(この段階では飛沫感染防止が目的でありN-95マスクは必要ない)。レスピラトリーエチケットを日頃から実践することにより、インフルエンザに限らずSARS、結核、その他すべての呼吸器感染症の感染リスクを軽減できる。特にインフルエンザは発病初期から感染性が強い(H5N1の場合、感染性のある時期は

発病前日から発病後7日間程度)¹⁸⁾ため、待合室での感染対策は重要である。

IX. 今 後

1. 新型インフルエンザへの移行

同一のヒトにヒトと鳥のインフルエンザが同時感染すると、ウイルス間で遺伝子の交換(遺伝子再集合)が起こり、全く新しい亜型のウイルスが出現する可能性がある。また、ヒトと鳥の両ウイルスに感染し得るブタ(図1b)の体内でもこの現象が起こる。遺伝子再集合により効率よくヒトに感染する新型ウイルスができ上がると、人類が全く免疫を持たないため世界的大流行(パンデミック)になる可能性がある。鳥集団のなかで継続的なH5N1の流行が続くと、ヒトやブタへの感染の機会も増え、新型インフルエンザ出現の可能性も高まる。この事態を早期に発見するためには、鳥のなかの流行状況とヒトの感染事例を監視する必要がある。

2. 急性呼吸器疾患サーベイランス

WHOは、本ウイルスの感染様式の変化、特にヒト-ヒト感染の発現を早期に探知するために「急性呼吸器疾患サーベイランス」を呼びかけている¹³⁾。

このなかには地域や医療機関内での、インフルエンザ様疾患や原因不明の急性呼吸器疾患の発生数とそれらによる死亡が増加していないかを監視することも含まれる。これはSARS流行の早期発見を目的としたSARSアラート²¹⁾の考え方と一致する。

おわりに

ここ数年の間に、H5N1とSARSという2つの新しい重症呼吸器感染症が続けて出現した。今後も新型インフルエンザをはじめ、新しい感染症が出現する可能性は高い。次々に現れる新興呼吸器感染症の臨床像は従来のインフルエンザや異型肺炎などありふれた疾患と類似しており、早期臨床診断は難しい。そのなかで適切に初期対応するためには、これらの感染症を同時に検知し予防する共通の戦略が必要である。その例が「急性呼吸器疾患サーベイランス」であり、「レスピラトリーエチケット」であるといえる。このような普遍的な戦略が今後ますます重要になると思われる。

本稿には文部科学省の平成15年度科学技術振興調整費による「高病原性鳥インフルエンザ対策に関する緊急調査研究」の

一環としてベトナムで実施した調査資料の一部を使用した。

文 献

- 1) WHO. Avian influenza frequently asked question. (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/)
- 2) Subbarao K, Klimov A, Katz J, *et al.* Characterization of an avian influenza A (H 5 N 1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 279: 393-396, 1998
- 3) OIE. Highly pathogenic avian influenza. (http://www.oie.int/eng/maladies/fiches/a_al50.htm)
- 4) Claas ECL, Osterhaus ADME, van Beek R, *et al.* Human influenza A H 5 N 1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 351: 472-477, 1998
- 5) Yuen KY, *et al.* Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H 5 N 1 virus. *Lancet* 351: 467-471, 1998
- 6) Chan PK. Outbreak of avian influenza A (H 5 N 1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 34 (Suppl 2): S 58-64, 2002
- 7) Hien TT, *et al.* Avian influenza A (H 5 N 1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 350: 1179-1188, 2004
- 8) WHO. Avian influenza A (H 5 N 1). *Wkly Epidemiol Rec* 79: 65-70, 2004
- 9) To KF, Chan PKS, Chan KF, *et al.* Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H 5 N 1 virus. *J Med Virol* 63: 242-246, 2001
- 10) Peiris JSM, Yu WC, Leung CW, *et al.* Re-emergence of fatal human influenza A subtype H 5 N 1 disease. *Lancet* 363: 617-619, 2004
- 11) Cheung CY, Poon LLM, Lau ASY, *et al.* Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H 5 N 1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease. *Lancet* 360: 1831-1837, 2002
- 12) 厚生労働省健康局結核感染症課. 高病原性鳥インフルエンザに関する患者サーベイランスの強化について (通知): 平成 16 年 2 月 2 日. (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0111/h1112-1f6.html>)
- 13) WHO. WHO guidelines for global surveillance of influenza A/H 5. (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/en/globalsurveillance.pdf)
- 14) 国立感染症研究所感染症情報センター. 世界規模のインフルエンザ A/H 5 サーベイランスに関する WHO ガイドライン. (<http://idsc.nih.go.jp/others/topics/flu/33who-globals.html>)
- 15) 河岡義裕 山田晋弥 堀本泰介. 弱毒株を用いたヒト用ワクチンの開発. 平成 15 年度科学技術振興調整費高病原性鳥インフルエンザ対策に関する緊急調査研究成果報告書: pp 67-73, 平成 16 年 5 月
- 16) CDC. Update: Isolation of avian influenza A (H 5 N 1) viruses from humans-Hong Kong, 1997-1998. *MMWR* 46: 1245-1247, 1998
- 17) Bridges CB, Katz JM, Seto WH, *et al.* Risk of influenza A (H 5 N 1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H 5 N 1), Hong Kong. *J Invest Dermatol* 181: 344-348, 2000
- 18) 国立感染症研究所感染症情報センター. 高病原性鳥インフルエンザが疑われる患者に対する医療機関での対応. (<http://idsc.nih.go.jp/others/topics/flu/24idsc.html>)
- 19) CDC. Outbreak of avian influenza A (H 5 N 1) in Asia and interim recommendations for evaluation and reporting of suspected cases? United States, 2004. *MMWR* 53: 97-100, 2004
- 20) CDC. Respiratory hygiene/cough etiquette in healthcare settings. (<http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/resphygiene.htm>)
- 21) WHO. Alert, verification and public health management of SARS in the post-outbreak period. (<http://www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/>)

感染症



竹田美文
木村 哲

〔編集〕



朝倉書店

25. 高病原性トリ型インフルエンザ

25.1 病原体の性状

インフルエンザウイルスには、A型、B型、C型が存在する。通常ヒトに流行を起こすのは、A型とB型であり、また時に新型ウイルスが出現して、汎世界流行(パンデミック)を引き起こすのは、A型ウイルスである。この理由は、これらのウイルスの自然宿主と宿主域に関係している。B型とC型の主な宿主はヒトであって、まれにB型でアザラシ、C型でブタに感染するといわれているが、通常はヒトにしか感染せず、小変異(連続変異)を起こすのみで、大変異(不連続変異)を起こして新型が突然出現することはない。一方、A型ウイルスは、ヒトを含む哺乳類や鳥類に広く分布し、中でも水禽、特にカモが起源と考えられており、カモでは現在知られているすべてのA型インフルエンザウイルス、すなわち、HA亜型のH1からH15までとNA亜型のN1からN9までのすべてのウイルスを保有している。これらのウイルスが他の水禽や家禽、家畜、そしてヒトでのA型インフルエンザウイルスの供給源となっているわけである。

水禽では、通常インフルエンザウイルスは腸管に存在し、宿主自体に病原性を示すことはないが、自然宿主であるアジサシにおいて病原性を発揮したものも報告されている¹⁾。しかしながらほとんどは自然宿主では病原性は示さず、家禽に感染して初めて病原性を発揮することがある。病原性を示しても、大部分は病原性は低く(弱病原性)、家禽を死に至らしめることはない。しかし、当初より強毒株であったか、あるいは感染伝播の過程でHA遺伝子に変異が起こって、強毒株となったものが、高病原性トリ型インフルエンザウイルス(highly pathogenic avian influenza:

HPAI)である。分子遺伝学的なHPAIの定義としては、HA分子の開裂部位における塩基性アミノ酸の連続が存在することとされている²⁾。1997年の香港におけるH5N1型のHPAIのヒトにおける集団発生においても、この塩基配列が存在したと報告されているが、国際獣疫事務局(OIE)は、高病原性の定義として、最低8羽の4~8週齢のニワトリに感染させて、10日以内に75%以上の致死率を示した場合に高病原性を考慮としている³⁾。

25.2 国内外の流行状況

1997年に香港でH5N1型のHPAIのヒトでの感染が確認されるまでは、本病原体は鳥でしか確認されていなかった。すなわち、上述のアジサシでのA/Tern/South Africa/61(H5N3)をはじめ、イギリスでのニワトリにおけるH5N1⁴⁾、カナダにおけるシチメンチョウでのH5N9⁵⁾、アメリカのペンシルバニア州におけるニワトリでのH5N2⁶⁾、メキシコにおけるニワトリでのH5N2⁷⁾、オーストラリアのビクトリア州におけるニワトリでのH7N7など、多くの家禽における感染例で確認されているが、ヒトへの感染伝播の証拠はなかった。また、すべてにおいて亜型はH5またはH7であった。

これまで、トリ型インフルエンザウイルスは、鳥から直接ヒトには感染せず、ブタにおいて、鳥とヒトとのインフルエンザウイルスが遺伝子再集合することによってできるインフルエンザウイルスがヒトに感染すると考えられていた。しかし、直接ヒトに感染することもありうるということを証明したのが、1997年に起こった香港におけるH5N1型のトリ型インフルエンザウイルスによるアウトブレイクである^{8,9)}。

最初の患者は1997年5月に、発熱、咽頭痛、腹痛で発症した3歳男児で、その後呼吸不全、多臓器不全、そしてライ症候群を起こして死亡した。気管支吸引液から非典型的なA型インフルエンザウイルスが検出され、その後、8月にオランダのレファレンスラボラトリーおよびアメリカの疾病対策予防センター(CDC)にてH5N1型のトリ型インフルエンザウイルスと確認された。調査の結果、香港北西部の養鶏場でトリ型インフルエンザのアウトブレイクが3~4月にかけて発生し、4000羽以上のニワトリがこのH5N1ウイルスによって死亡していたことが判明した。香港政府は即座に国際社会との協力体制を築き、国内でのヒトとニワトリにおけるH5N1サーベイランスと検査機能を強化した。

ところが、同年11月26日、ヒトでの2例目のH5N1感染が確認され、12月にニワトリの市場でH5N1ウイルスが確認され、その後12月28日に最後の症例が発症するまでに、合計18例の患者が発見された。男性8例、女性10例で、患者の年齢は1~60歳、9例は12歳以下の小児であった。全患者中の8例は急激に悪化して肺炎、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に至り、6例が死亡した。12月28日には、H5N1ウイルスの感染が、依然として養鶏場、さらには卸売り市場でも広く認められることが判明し、29日より、養鶏場と市場のすべてのニワトリ、最終的に150万羽の処分が開始され、本アウトブレイクは終息した。

詳細な調査により、18例中7例ではニワトリに接触した可能性があったが、残りの症例では接触歴が確認できず、ケースコントロールスタディーでは、発症前1週間以内にニワトリの露天商を訪れたことが最大の危険因子であった。また、最初の患者の周辺の調査で検査された476例中H5N1に対する抗体が陽性だったのは5例(1.1%)で、このうち1例は患者のみに接触、3例はニワトリのみに接触、そして1例は両方への接触歴があり、最終的には主な感染経路は、鳥からヒトへのルートであって、これはH5N1患者に接触した医療従事者での抗体保有率が3%であったことから、ヒト-ヒト感染の効率は悪いと結論された。

また、このときに分離されたH5N1ウイルスの遺伝子はすべてトリ型のものであって、ヒト型ウイルスとの組換えは起こっていなかったことが報告されている。

1999年3月には、4歳と13か月のインフルエンザ様症状をきたした女児よりH9N2ウイルスが確認された¹⁰⁾。いずれも特に合併症もなく回復し、その後の患者は発生しなかった。調査により、ニワトリの70%でこのウイルスに対する抗体が陽性であったことから、ニワトリからの感染が疑われたが、ヒト-ヒト感染の証拠は得られなかった。

時を同じくして、1999年3月にイタリア北東部の家禽農場が多くある地域で、シチメンチョウやニワトリでの発熱、呼吸器症状、消化器症状や食思不振を伴う疾患が発生した。致死率は1.7~9.5%で、起因病原体としてH7N1亜型の低病原性のトリ型インフルエンザウイルスが確認されたが、9か月後に、この低病原性ウイルスは高病原性へと変異して再び出現し、数日の間にシチメンチョウばかりか、若鶏や産卵鶏の間に広がり、致死率は80~100%に達した。この後3か月半の間に、100以上のアウトブレイクが報告されているが、このときにはヒトへの感染は報告されていない¹¹⁾。

2003年2月には、再び香港で、福建省への旅行から戻った33歳の男性とその9歳の息子でH5N1亜型のトリ型インフルエンザが確認された。2人はそれぞれ往路は違ったものの、2月9日に一緒に香港に戻っているが、父親は2月7日に、男児は9日に発症し、それぞれ11日と12日に入院し、父親は17日に死亡するも、男児は回復した。これらの患者からH5N1亜型のウイルスが分離され、遺伝子配列は非常に似通っていたものの、1997年のウイルスとは違ったものであった。感染経路は不明であった¹²⁾。

これに引き続き、2月末よりオランダでニワトリにおけるH7N7型のHPAIのアウトブレイクが報告され、その後ベルギーとドイツでも鳥における感染が報告されていた。2003年4月25日、オランダのインフルエンザセンターから、2月末

にニワトリの間でH7N7のアウトブレイクが始まって以来、養鶏場の職員とその家族の間で83例のH7N7感染があることが報告された。このうち79例は結膜炎を呈し、このうち6例では同時にインフルエンザ様症状もあった。1例はインフルエンザ様症状だけで結膜炎はなく、2例はいずれともいえない程度の軽い症状であった。加えて、アウトブレイクのあった養鶏場の一つを訪れた57歳の獣医師がH7N7に感染し、ARDSで死亡した。また、オランダ当局は、2例の養鶏場職員から3人の家族へH7N7亜型のインフルエンザウイルスが感染した可能性のあることを報告した。これらの3人は結膜炎と1例ではインフルエンザ様症状を伴っていた。

2003年12月9日、再び香港において発熱、咳、鼻汁を呈する5歳の男児からH9N2ウイルスが検出されたが、完全に回復している。

25.3 臨床症状

感染した家禽あるいは野生鳥などから、飛沫感染あるいは体液・排泄物への接触によりヒトへ感染する。オランダでのH7N7によるアウトブレイクでは、ヒトからヒトへの感染も報告されている。潜伏期間は通常のインフルエンザと変わりなく、1～3日と考えられている(2004年3月時点ではベトナム、タイの状況からは2～4日とされている)。症状も通常のインフルエンザと大きな違いはなく、突然の高熱、咳などの呼吸器症状のほか、全身倦怠感、筋肉痛などの全身症状を伴う。症状は、原因となったウイルス株により違いがみられ、ほとんど症状名をつけられないほどの軽症例、通常のインフルエンザ様症状、そして重篤な肺炎、ARDS、ライ症候群様、肝障害、腎不全などにより、急激に悪化して死に至るものまでさまざまである。香港のH5N1の事例では、通常のインフルエンザ様症状で発症するものの、39℃以上の高熱の持続がH5N1感染を疑うサインの一つであったと述べられている。オランダでのH7N7では結膜炎を起こしているし、香港のH5N1でも結膜炎が数例でみられたと報告している。

25.4 典型的な症例

これまでの種々のヒトにおけるHPAI感染では、その亜型あるいは株により症状に違いがみられており、疾患特異的な症状というものを見出すことはできない。典型的なHPAIの場合には、通常のインフルエンザ様症状、すなわち高熱と全身症状および上気道症状で始まるが、高熱が遷延し、肺炎、ARDSなどを起こして呼吸不全を呈し、また肝障害、腎障害などをきたすものである。

25.5 診 断

a. 臨床診断

本疾患は、臨床的には通常のインフルエンザと変わらないし、またすべてが重症化するとも限らないので、臨床的な診断は難しく、病原体診断が不可欠である。25.3節に記載したように、インフルエンザを疑わせる症状があり重症化傾向にある、そして、感染が疑われる家禽との接触歴があり、かつ、迅速診断法やウイルス分離においてA型インフルエンザウイルスが検出あるいは分離同定されるものの、分離されたウイルスがA/H1N1あるいはA/H3N2に対する抗血清に反応せず亜型判別不能の場合には、本疾患を疑うこととなる。

サーベイランス上の症例定義は、公衆衛生上の観点より、インフルエンザ様症状を呈し、現在ヒトで流行がみられているA/H1N1、A/H3N2亜型以外のA型インフルエンザウイルスによる感染症とする。しかし、すべてのインフルエンザ様疾患でウイルス学的検査を行うことは難しい。また、目的とする探知レベルは、世界での流行状況を勘案する必要がある。臨床的症例定義、すなわち検査を行う対象を絞り込む上でのHPAIを疑う段階での定義としては、疫学的リンク、すなわち野鳥や家禽あるいは病鳥もしくは実際にHPAIに感染している家禽への接触歴のある、インフルエンザ様症状を呈する症例、また、より重症例を探知する目的においては、対象をインフルエンザ感染が確認されている肺炎を含む重症

例、あるいは疫学的リンクを加えた重症インフルエンザ症例などを対象にすることもある。

b. 病原体検査

これまでの知見では、HPAIはA型ウイルスであるため、迅速抗原検出法にて探知ができることが判明している。しかし、これではヒト世界で流行中のA/H1N1やA/H3N2亜型と鑑別することは不可能であり、まだベトナムからは、感度に劣ると報告されている。確定診断は、ウイルス分離において、A/H1N1、A/H3N2以外のA型インフルエンザウイルスを分離同定することである。また、PCRにて遺伝子断片を検出することも一部の実験室では可能となっている。一般の検査室においては、ウイルス分離において、A型インフルエンザウイルスが同定されるものの、A/H1N1、A/H3N2の抗血清に反応せず亜型判定不能である場合には、本疾患を疑って対応する必要がある。また、HPAIに対する抗体を証明することも診断の一助となるが、トリ型インフルエンザウイルスの場合には、インフルエンザウイルスに対して標準的に使用されている赤血球凝集抑制反応(hemagglutination inhibition test: HI test)は感度が低いと考えられている。1997年の香港におけるH5N1のアウトブレイクの際には、microneutralization assayとELISAが使用され、いずれもHIより感度も特異度も高かったが、western blotを併用することにより、より良好な結果を得られたと報告されている¹³⁾。

25.6 治療

基本は支持療法であるが、現在使用可能な抗インフルエンザ薬のneuraminidase inhibitorは、*in vitro*ではHPAIに活性があり、動物実験においての死亡率の減少効果が報告されている¹⁴⁾。1997年の香港におけるアウトブレイクでは、amantadineが使用されたが、はっきりした効果は証明されていない。

25.7 予防

HPAIは、本来トリ型のウイルスである。通常はまず家禽におけるアウトブレイクが起こり、

ヒトへの感染はそれに引き続いて起こることから、一般にはアウトブレイクのサイトや感染が疑われる家禽がいる場所に立ち入らないことである。鳥に限らず、動物は種々の病原体を保有していることがあり、また動物の病気がヒトに感染することもある。動物を飼う場合は、動物に触った後は手を洗うこと、糞尿は速やかに処理して動物のまわりを清潔にすることなどを心がけ、また、動物の健康状態に異常があった場合は獣医師に、飼い主が身体に不調を感じた場合は早めに医療機関を受診することも大切である。通常の生活をしている限り、市中で感染することは考えにくい。

しかしながら、鳥への感染が確認された場合のニワトリの処分などに従事する者は、医療用マスク、ゴーグル、使い捨て手袋、防護服、長靴を着用するなどの感染防御が必要であり、感染した鳥と接触した養鶏関係者については、健康状態の経過確認を行う必要がある。また、高病原性トリ型インフルエンザに感染した鳥と接触する者および感染が疑われている農場で曝露を受ける可能性のある者に対しては、その者の体内において高病原性トリ型インフルエンザウイルスと他のインフルエンザウイルスの遺伝子の再集合が起こるリスクがある。そのため、インフルエンザの予防接種を受けるとともに、抗インフルエンザウイルス薬の予防投与が勧奨される¹⁵⁾。 [谷口清州]

文 献

- 1) Becker, W. B.: The isolation and classification of tern virus: Influenza A-tern. *J. Hyg.*, 64: 309-320, 1966.
- 2) Senne, D. A. *et al.*: Survey of the hemagglutinin (HA) cleavage site sequence of H5 and H7 avian influenza viruses; amino acid sequence at the HA cleavage site as a marker of pathogenicity potential. *Avian Dis.*, 40: 425-437, 1996.
- 3) OIE: Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines, 4th ed., 2000.
- 4) Pereira, H. G. *et al.*: Avian influenza A viruses. *Bull. WHO*, 32: 855-860, 1965.
- 5) Narayan, O. *et al.*: A new influenza A virus infection in Turkeys V. Pathology of the experimental disease by strain turkey/Ontario/7732/66. *Arch. Gesamte Virusforsch.*, 26: 166-182, 1969.
- 6) Bean, W. J. *et al.*: Characterization of virulent and avirulent A/Chicken/Pennsylvania/83 influ-

- enza A viruses: Potential role of defective interfering RNAs in nature. *J. Virol.*, 54:151-160, 1985.
- 7) Horimoto, T. *et al.*: Origin and molecular changes associated with emergence of a highly pathogenic H5N2 influenza virus in Mexico. *Virology*, 213(1): 223-230, 1995.
- 8) Choi, S. and Tsang, T.: An update of influenza A (H5N1) in Hong Kong. *PHEB*, 7(1), 1998.
- 9) Lee, S. Y., Mak, K. H. and Saw, T. A.: The avian flu (H5N1): one year on. *PHEB*, 8(1), 1999.
- 10) Yeung, S. and Lee, M.: An update on the influenza A(H9N2) in the Hong Kong SAR. *PHEB*, 8(4), 1999.
- 11) Zanella, A.: Avian influenza attributable to serovar H7N1 in light layers in Italy. *Avian Dis.*, 47 (suppl. 3): 1177-80, 2003.
- 12) Anonymous: Two cases of influenza A(H5N1) infection in 2003. *PHEB*, 12(2), 2003.
- 13) Rowe, T. *et al.*: Detection of antibody to avian influenza A(H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays. *J. Clin. Microbiol.*, 37(4), 937-943, 1999.
- 14) Leneva, I. A. *et al.*: The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/HongKong/156/97(H5N1) and A/Hong Kong/1074/99(H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res.*, 48, 101-115, 2000.
- 15) CDC: Interim guidance for protection of persons involved in US avian Influenza outbreak disease control and eradication activities. CDC, Atlanta, USA, 17 Feb 2004 at <http://www.cdc.gov/flu/avian/protectionguid.htm>

感 染 症

定価は外函に表示

2004 年 9 月 5 日 初版第 1 刷

編集者 竹 田 美 文
木 村 哲

発行者 朝 倉 邦 造

発行所 朝 倉 書 店

東京都新宿区新小川町 6-29

郵便番号 162-8707

電 話 03 (3260) 0141

F A X 03 (3260) 0180

<http://www.asakura.co.jp>

〈検印省略〉

©2004 〈無断複写・転載を禁ず〉

中央印刷・渡辺製本

ISBN 4-254-32204-6 C 3047

Printed in Japan

特集：感 染 症 —最新の話題—
話題の感染症

東アジア諸国で大流行している 高病原性トリインフルエンザウイルス

小田切 孝 人

金 原 出 版 株 式 会 社

- 8) Pile J : West Nile fever : here to stay and spreading. *Cleve Clin J Med* 68 : 553-560, 2001
- 9) Sampson BA et al : The pathology of human West Nile virus infection. *Hum Pathol* 31 : 527-531, 2000
- 10) Weiss D et al : Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerging Infect Dis* 7 : 654-658, 2001
- 11) CDC : West Nile virus (WNV) infection. Information for clinicians. http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/resources/fact_sheet_clinician.htm
- 12) Humberto Rosas, Franz J. Wippold II : West Nile Virus : Case report with MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 24 : 1376-1378, 2003
- 13) Shoji H et al : Magnetic resonance imaging findings in Japanese encephalitis : white matter lesions. *J Neuroimaging* 4 : 206-211, 1994
- 14) Lanciotti RS et al : Rapid detection of West Nile virus from human clinical specimens, fields-collected mosquitoes, and avian samples by a TaqMan reverse transcriptase-PCR assay. *J Clin Microbiol* 38 : 4066-4071, 2002
- 15) 高島郁夫, 早坂大輔 : ダニ媒介性脳炎. ウイルス 49 : 155-163, 1999
- 16) 高崎智彦, 倉根一郎 : ウエストナイルウイルス病原体検査マニュアル. 週間保健衛生ニュース 1181 : 11-18. 2003/11/30 <http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/WNVhomepage/Labotest.pdf>
- 17) 高崎智彦 : 日本脳炎, その他の脳炎ウイルス. 今日の治療指針 2003 年版, 医学書院, p143-144, 2003
- 18) Kanesa-Thanan N et al : Short report : absence of protective neutralizing antibodies to West Nile virus in subjects following vaccination with Japanese encephalitis or dengue vaccines. *Am J Trop Med Hyg* 66 : 115-116, 2002
- 19) Takasaki T et al : Partial protective effect of inactivated Japanese encephalitis vaccine on lethal West Nile virus infection in mice. *Vaccine* 21 : 4514-4518, 2003

特集：感染症 — 最新の話題 —

話題の感染症

東アジア諸国で大流行している 高病原性トリインフルエンザウイルス

Outbreak of highly pathogenic avian influenza viruses in Asian countries

小田切孝人 Takato Odagiri

国立感染症研究所ウイルス 3 部インフルエンザウイルス室 ☎ 208-0011 東京都武蔵村山市学園
4-7-1

要 旨

高病原性トリインフルエンザ H5N1 ウイルスが日本を含む東アジア諸国の家禽の間で流行し猛威を振るっている。家禽における流行は拡大の一途をたどり、それに伴ってヒトへの感染事例も増えてきている。現時点で、ヒトへの感染が確認されたケースは、ベトナムで 10 例うち死亡 8 例、タイで 3 例うち死亡 2 例が報告されているが、調査が進むにつれてその数が増えることが予想される。今のところ、ヒトからヒトへの感染の疑い例はあるもののまだ確認されていない。しかし、北半球諸国ではヒトのインフルエンザの流行シーズンに重なっていることから、家禽での H5N1 の流行の封じ込めが長引くと、ヒトとトリのインフルエンザウイルスの間で遺伝子交雑体が形成され、ヒトからヒトへ伝播できる新型ウイルスが出現する危険性が高まり、これによる世界的な大流行すなわちパンデミックが起こることが懸念される。そのために、感染研を含む WHO インフルエンザ協力センターでは、流行地域からもたらされる多くの情報を共有し対応方針をたえず確認し、さらに、これらの地域から分離された H5N1 ウイルスを用いてワクチン株の緊急開発を行っている。

汎流行を引き起こす新型インフルエンザウイルスの出現にトリインフルエンザウイルスが関与している

自然界に存在する A 型インフルエンザウイルスは、ウイルス粒子表面に突き出している 2 種類の糖蛋白（赤血球凝集素，HA，およびノイラミニダーゼ，NA）の抗原性の違いに基づいて、HA は 15 亜型，NA は 9 亜型に分類される。これらすべての亜型のウイルスはカモなどの水禽に存在し、そこからニワトリ，ウズラ，七面鳥，アヒルなどの家禽やウマ，ブタ，アザラシ，ク

ジラ，ヒトなどの哺乳動物に感染し，広く自然界に分布している¹⁾。

20 世紀において人々は 3 度のインフルエンザの世界的な大流行（パンデミック）を経験している。1918 年の“スペインかぜ”，1957 年の“アジアかぜ”，1968 年の“香港かぜ”がそれである。これらパンデミックを引き起こしたウイルスはその 8 本の遺伝子 RNA のすべて，または一部をトリのインフルエンザウイルスから受け継いでいる¹⁾。このことからパンデミックを起こす新型ウイルスの出現機序は，ヒトとトリ

のウイルスの遺伝子交雑であるといわれている。一方、新型ウイルスの形成の場合は、トリとヒト両方のウイルスに感受性をもつブタであると考えられている。すなわち、トリ、ブタ、ヒトという感染経路をたどりながらヒトの間で流行できる能力を獲得したウイルスがヒトの世界に入り、パンデミックを引き起こすと考えられてきた²⁾。

したがって、われわれの新型インフルエンザ対策の一つは、ブタにおける新型ウイルスの出現監視と早期検出体制の確立という方針で進められてきた。しかし、1997年に香港でトリの強毒型ウイルス H5N1 がヒトに感染し、感染者 18 名中 6 名が死亡するという事例が発生したことや³⁾、2003 年 2 月には香港と福建省で同亜型のウイルスが再びヒトに感染し、感染者 2 名のうち 1 名が死亡する事例も発生した⁴⁾。さらに、2003 年 4 月には別の亜型のトリ強毒型ウイルス A/H7N7 がオランダの養鶏場で大流行し、養鶏関係者やその家族にも感染し、結膜炎を主症状とする流行が起こった⁵⁾。このケースではヒトからヒトへの感染が確認されており、感染者 83 名中 1 名の死者を出している⁵⁾。

これらのことから、トリの高病原性ウイルス H5N1 や H7N7 はもはや中間宿主のブタを経由することなく直接ヒトの世界に侵入し新型ウイルスに変身しパンデミックを引き起こす可能性が高いことから、新型インフルエンザ対策の中で最重要なウイルスとして位置づけられている。

高病原性トリインフルエンザウイルスの出現機序

多くの水禽のインフルエンザウイルスは弱毒型である。しかし、前述のように H5、H7 亜型ウイルスのなかには家禽にとって 100% 致死率、いわゆる家禽ペストを引き起こす高病原性ウイルスがある。ウイルスが高病原性を獲得する機序の一つは、養鶏場のニワトリの集団に弱

毒型 H5 ウイルスが侵入しニワトリからニワトリへと感染が広がっていく間に、ウイルス HA 遺伝子や複数の遺伝子に変異が起こり、強毒型に突然変化することが知られている⁶⁾。もう一方の機序は、2 つのウイルスの重感染による遺伝子交雑である。

香港や中国では生きた家禽を売買する市場が多く、そこでは狭いケージの中に種々雑多なトリが押し込められており、そこで家禽がもつウイルスどうして遺伝子交雑が起こり、強毒型ウイルスが形成される⁷⁾。このようにして新たに出現した強毒型ウイルスが市場周辺の養鶏場に広がると、ニワトリの大量死を招き大流行が起こることになる。事実、香港ではここ数年は家禽の間で毎年 H5N1 ウイルスによる散発的な流行が繰り返し起こってきた。このことは、生きた家禽を日常的に売買する生活習慣がなくなる限り、新型ウイルスの出現阻止は不可能であることを意味している。

東アジア諸国で発生した高病原性トリインフルエンザウイルス H5N1 の流行

2003 年 12 月上旬に韓国の養鶏場のニワトリの間で高病原性 H5N1 ウイルスの大規模な流行が発生した⁸⁾。その後、2004 年 1 月下旬までの間に、ベトナム、日本、タイ、カンボジア、ラオス、インドネシア、パキスタン、台湾、中国など 10 カ国で次々と家禽の間で H5N1 ウイルスによる流行が発生し⁹⁾、現在も流行は拡大の一途をたどっている(図)。流行発生当事国の政府は流行拡大の封じ込めのためにニワトリやアヒルの大量殺処分を行っているが、感染拡大のスピードに追いつかないのが現状である。

この家禽での H5N1 の流行に伴ってベトナムやタイではヒトへの感染も確認されており、現時点で両国合わせて 13 名の感染者、うち 10 名が死亡している¹⁰⁾(図)。恐らく WHO や CDC による詳細な調査が進むにつれてこれらの数字はさらに増えるものと思われる。

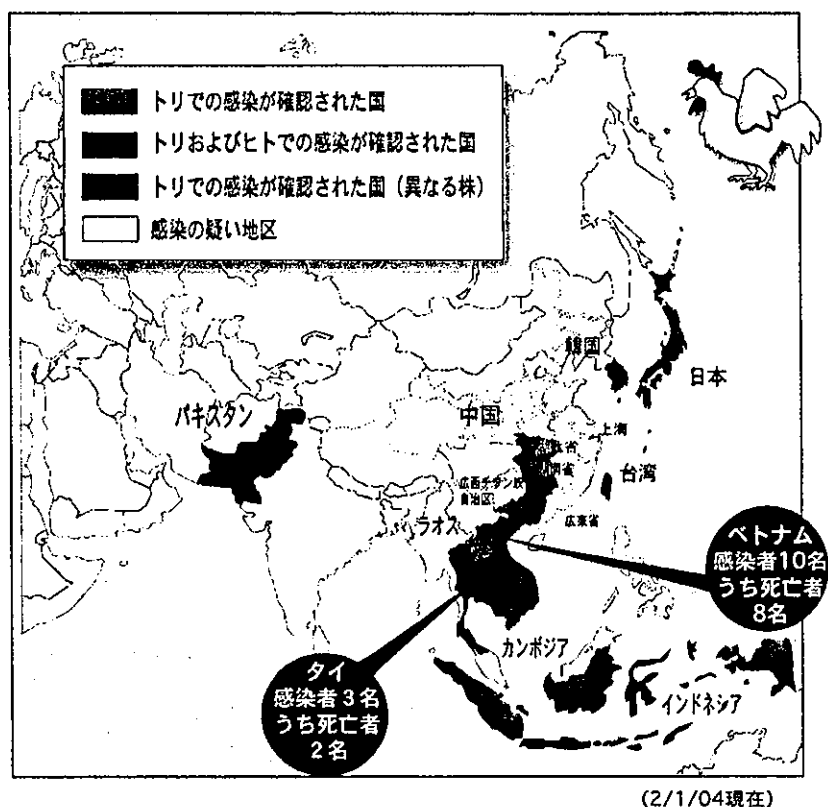


図 高病原性トリインフルエンザウイルス H5N1 の発生状況

家禽でのウイルス感染は日本を含む東アジア諸国に広がっており、今後も増えていくことが予想される。それに伴ってヒトへの感染例も増えていくと思われる。図は 2 月 1 日現在の流行状況を示している。

一方、日本での流行発生は 1925 年以来実に 79 年ぶりであり、発生地の山口県の養鶏場では、3 万 4 千羽のニワトリの全殺処理を行い、感染拡大防止策が取られた¹¹⁾。同時に、養鶏場従事者およびその家族 12 名から咽頭拭い液と血清が採取され、感染研インフルエンザウイルス室においてウイルス感染の有無が検査された。幸い、全例とも行った検査（RT-PCR による H5 ウイルス遺伝子検出、培養細胞や孵化鶏卵への接種によるウイルス分離、血清中の H5 ウイルスに対する抗体検出）はすべて陰性であり、ニワトリからの H5N1 ウイルス感染は否定された。現在、H5N1 ウイルスによる新たな流行の発生や海外からのウイルスの侵入防止のために養鶏場周辺の消毒や流行発生国からの鶏肉の輸入禁止措置がとられている。

H5N1 ウイルスによる家禽での流行は香港ではこれまでたびたび起こっていた。しかし、今回の流行は複数の国ではほぼ同時期に発生したことや東南アジア諸国では大規模な養鶏場のみならず、家庭の庭先で飼っているニワトリにまで感染が広がっていることなどが、これまでの流行とは異なっている。したがって、今回の H5N1 ウイルスの封じ込めは相当困難であることが予想され、封じ込めが長引けば長引くほどヒトへの感染の機会が増え、それによってヒトからヒトへ感染する新型ウイルスの出現の可能性も高まってくる。今回はそのような意味でとくに深刻な事態としてとらえなければならない。

表 1 ベトナムから入手した患者検体の検査結果

WHO case ID	Local ID	Data of admission	Date of sampling	Date of Death	# days after onset of clinical signs	LAMP for SARS		RT-PCR for FLU A (M)		
						Result		Result		
						Throat swab	Tracheal asp	Throat swab	Tracheal asp	
Case 7	HN3039	Dec.29,03	Jan.6,04	Jan.8,04	8 days	—	—	—	—	
Case 8	HN3037	Dec.31,03	Jan.6,04	alive	6 days	—	—	—	—	
Case 9	HN3038	Jan.4,04	Jan.6,04	Jan.11,04	2 days	—	—	—	—	
Case 11	HN3040	Jan.4,04	Jan.6,04	Jan.11,04	2 days	—	—	+	+	
Case 12	HN3041	Dec.29,03	Jan.6,04	alive	8 days	—	—	—	—	
Case 13	HN3042	Jan.5,04	Jan.6,04	Jan.9,04	1 day	—	—	+/-	+/-	
WHO case ID	RT-PCR for FLU A/H5		RT-PCR for FLU B		Virus isolation				Serum antibody	
					MDCK		Egg		HI to H5	NT to H5
	Result		Result		CPE		HA			
	Throat swab	Tracheal asp	Throat swab	Tracheal asp	Throat swab	Tracheal asp	Throat swab	Tracheal asp		
Case 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Case 8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Case 9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Case 11	+	+	—	—	+	+	>128	>128	—	—
Case 12	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
Case 13	+/-	+/-	—	—	—	—	—	—	—	—

ベトナムの H5N1 感染者から分離されたウイルスの性状

WHO インフルエンザ協力センターを兼務する感染研インフルエンザウイルス室は、今回の H5N1 ウイルスに感染したベトナムの患者から採取した咽頭拭い液や血清を入手し、ウイルス分離や抗体検出を試みた。6 例の患者検体のうち、2 例からは RT-PCR で H5 ウイルス遺伝子が検出され、そのうちの 1 例からは H5N1 ウイルスが分離された (表 1)。また、別の 1 例からは赤血球凝集抑制 (HI) 試験や中和試験で H5 ウイルスに対する抗体が検出された (表 1)。

感染研において分離された H5N1 ウイルス (A/Vietnam/JP1203/04, A/Vietnam/JP1204/04) は直ちに遺伝子解析や抗原解析が行われ、2003 年 2 月に香港で同亜型ウイルスに感染したヒトから分離された株 A/Hong Kong/213/2003

(H5N1) と性状比較が行われた。その結果、感染防御抗体を誘導しワクチンの主成分である HA 蛋白遺伝子は、塩基配列のうえでは 98.3% の相同性があったが、アミノ酸レベルでは 10 個の違いが認められた。さらに、HI 試験で抗原解析をしたところ、2003 年の分離株からは抗原性が大きく変化していることが判明した (表 2)。

同様の結果は、並行してウイルスの性状解析を行っている海外の WHO インフルエンザセンターでも確認された。このことは、感染研や WHO 協力センターが昨年の分離株 (A/Hong Kong/213/2003) で開発したワクチンが、今回の H5N1 ウイルスには無効であることを意味し、新たにワクチン株の緊急開発が必要であることを示している。このことから、現在、感染研や海外の WHO 協力センターではそれぞれが入手した分離株から弱毒化ウイルスを作製し、