

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・研究に関する研究

（研究代表者：森島恒雄）

「パンデミック」インフルエンザなどの疫学・臨床像の早期解明（国際情報など）

高病原性鳥インフルエンザA(H5N1) およびブタインフルエンザA(H3N2)vの発生状況

研究分担者：岡部信彦 川崎市健康安全研究所・所長

研究協力者：島田智恵 国立感染症研究所感染症情報センター・主任研究官

研究要旨

高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)〔以下 A(H5N1)〕は、家禽類にとって致死率がきわめて高く「家禽ペスト」と呼ばれていたものの病原体であることが明らかになり警戒されていたが、ヒトへの感染は長く知られていなかった。1997年に香港及びその周辺で家禽の間で A(H5N1)感染の流行的発生があり、このとき6例の死亡を含む18例の初めての A(H5N1)ヒト感染事例が報告された。ヒトからヒトへの感染例はなかったが、World Health Organization(WHO:世界保健機関)および International Epizootic Office(OIE: 国際獣疫事務局)を中心に pandemic influenza としてのヒト型への変異への警戒から、鳥やヒトでの感染例に対するサーベイランス、検査診断法、公衆衛生対応についての強化や指針を示すなどの整備してきた。しかし、2009年に発生した新型インフルエンザウイルス (pandemic influenza virus) は1998年頃から北米のブタの間で流行し、散発的にヒト感染例も報告されていた triple reassortant のブタ由来変異型インフルエンザウイルス (variant influenza virus) を起源としたものであった。米国ではブタ由来変異型インフルエンザウイルスについてもサーベイランスを強化しており、2012年にはブタインフルエンザ A(H3N2)v のヒトへの感染例が複数の週で多数報告され、ヒト-ヒト感染の可能性も懸念された。

これまでのところ A(H5N1)、A(H3N2)v とともにヒトへの感染は患畜との濃厚接触による感染が主体であり、ヒトの間で効率的に感染伝播があったという確定的な調査結果は得られていない。今後も pandemic influenza virus 発生の監視として、A(H5N1)をはじめとする鳥インフルエンザウイルスや、ブタ由来変異型インフルエンザウイルスの発生状況や疫学的特徴は注視していく必要がある。

A. 研究目的

次のpandemic influenza virusとなる可能性があるとしてサーベイランスが強化されている A(H5N1)、およびブタ由来変異型インフルエンザウイルス (特にA(H3N2)v) について最近の発生状況や知見をまとめる。

報告数の動向についてはWHOおよび、ブタ由来変異型インフルエンザウイルスのサーベイランスを強化している米国のCenters for Disease Control and Prevention (CDC: 米国疾病管理予防センター) で公表されたサーベイランスデータに基づき情報をまとめる。疫学的情報については関連する文献をレビューする。

B. 研究方法

倫理面については本研究は公表資料に基づいているものであり、抵触するものはない

C. 結果

1. A(H5N1)のヒト感染例

(1) 発生状況

A(H5N1)のヒト感染例は、散発例を中心に1997年以降も毎年継続的に報告されている。WHOが収集した2003年以降のデータ(図1)によると、2013年2月の時点で15か国から計620例の症例が報告された¹⁾。死亡例はそのうち367例(case fatality rate = 59%)であった。15か国のうち、東南アジアの国が8か国でその症例数の合計は422例であり全体の68%を占めていた。最も症例が多かった国はインドネシアで192例(192/620 = 31.0%)、以下順にエジプト170例(27.4%)、ベトナム123例(19.8%)、中国45例(7.3%)、カンボジア28例(4.5%)、タイ25例(4.0%)、トルコ12例(1.9%)であった(図2)。

エジプトにおける、家禽でのA(H5N1)の発生状況とヒト感染例の発生状況との関連を検証した研究²⁾では、家禽とヒトでの疫学曲線は統計学的に有意な関連があった。ヒトでの感染例が発生するリスクを多変量解析で分析した結果では、低い気温、低い都市化、家禽の密度、最近の家禽でのアウトブレイクの発生がリスク因子とされた。

(2) 疫学情報

WHOの公開資料では2011年単年の疫学情報しか入手できなかったため、Fiebigらの論文³⁾を参照した。彼らはドイツのRobert Koch Instituteが開発したツールにより、WHOなどに報告された鳥インフルエンザのヒト感染例のラインリストを作成し、2006年9月～2010年8月の

4年分のデータを用いて疫学的分析を行った。検査室診断でA(H5N1)感染が確定された症例は235例であった。以下に主な結果を抜粋する。

- ・全体の年齢中央値18歳(男性14歳、女性21歳)。ただし国によるばらつきが大きい。エジプトは中央値が6歳で、男女差も顕著だった(男性4歳、女性16.5歳)。

- ・最も多い年齢群はエジプトでは10歳未満(54%)だが、インドネシア、中国、ベトナムでは20-29歳の年齢群が最多である。

感染源

- ・96%の症例で鳥への曝露歴を認めた。

- ・Case fatality rate(CFR:累積死亡割合):全体としては56%(132/235)だが、国によって差があった。最も低いCFRはエジプトの28%(27/98)、高いCFRはインドネシアの87%(71/82)。CFRと19か月間のデータに基づいて算出されたrolling CFR は減少傾向であり特に2008-2009年に大きく減少した。

- ・発症から入院までの日数がわかった197例の、日数の中央値は4日(第1 - 第3四分位:2-6日)であり、生存例と死亡例の日数を比較したところ生存例での中央値は2日(同1-4日)、死亡例では5日(同3-7日)であり、有意な差があった。ただし、国別に比較するとエジプト以外の国では差はなかった。

- ・死亡例における発症から死亡までの日数は、中央値9日だった。性別や年齢での差はなかった。すべての死亡例が発症から8日以降に入院していた。

- ・多重ロジスティック回帰分析の結果では、発症から入院まで1日遅延する毎に死亡のリスクが33%上昇した。

タイにおいて季節性インフルエンザ252例とA(H5N1)感染例25例を比較した論文⁴⁾では、年齢・性別・職種に差は無く、病気の家禽との接触歴(特に2回以上の複数回の接触歴)に差を認めていた。ヒトのA(H5N1)感染例との接触歴には差がなかった。臨床像では季節性インフルエンザでの死亡例に比べて、A(H5N1)感染死亡例では、咽頭痛、嘔吐、入院時のレントゲン写真での肺炎像やARDS、ARDSによる呼吸不全が有意に頻度が高かった。

2. ブタ由来変異型インフルエンザウイルス (variant influenza virus)

(1) 発生状況⁵⁾

米国CDCのレポートによると、過去、1~2年に1例の頻度でブタ由来変異型インフルエンザウイルスによる症例の報告を受けていた。近年はもっと高い頻度で報告されるようになっていたがこれは、サーベイランスの制度が各州で整備されてきたことによる探知・報告の増加、2007年以降、あらゆる“新型”インフルエンザウイルスが米国内および国際的に報告対象となったこと、真の症例数の増加などが原因として考えられる、と考察されている。2005年以降、米国で報告されたブタ由来変異型インフルエンザウイルスは計348例である。ウイルス株毎の内訳はA(H1N2)vが2つの週から計5例(1%)、A(H1N1)vが8つの州から計14例(4%)、A(H3N2)vが14の州から計329例(95%)である。A(H3N2)vは2011年7月に初めて分離され、M遺伝子がA(H1N1)pdm09ウイルス由来であることが確認された。2011年は7-12月の間に12例の報告であったが、2012年は7月以降急激に増加し、9月までの間に307例の症例が報告された。ただしこれらの症例はブタとの接触が

あり軽症例が大半を占めていた。入院を必要とした症例は16例(5%)のみだった。大勢の客がブタと接触する機会がある各地の農業祭(County fair または State fair)⁶⁾が終わる2012年9月以降2013年2月現在、米国での新たなA(H3N2)v感染例は報告されていない。

(2) オハイオ州における入院例⁷⁾

2012年9月の時点で、オハイオ州におけるA(H3N2)v感染例は106例、そのうち入院例は11例であり、これは米国全体の入院例の69%を占めていた。Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) に報告された入院例の特徴によると、年齢中央値6歳(範囲0-61歳)で8例は女性だった。死亡例は1例のみで61歳、女性、基礎疾患として糖尿病、真菌症、高血圧症があり、リンパ腫の既往もあった。ブタとの接触歴については1例をのぞき、すべての症例でcounty fairなどでの直接・間接的な接触歴があった。感染機会と思われるブタとの接触から発症までの日数は0~8日であった。抗インフルエンザ薬は6例で投与され、発症から投与開始までの日数は2日が4例、3日が2例だった。入院前に投与されていた症例は1例のみだった。小児の10例のうち、基礎疾患は4例にあり、喘息2例(うち1例は先天性疾患ももっていた)、喘息の既往1例、急性リンパ性白血病1例であった。酸素投与が必要だったのは1例だけで基礎疾患に喘息と先天性疾患を持つ症例であった。11例の入院期間の中央値は1日(範囲1-3日)であった。

D. 考察

ヒトのA(H5N1)感染例はアジアを中心に継続的に報告され、累積のCFRはいまだに50%-60%であるが、おおむね減少傾向にある。各

国間のCFRには30～100%と差があるが、これにはサーベイランス体制(鑑別診断、確定診断、報告の体制)の質、軽症例の受診行動、医療機関へのアクセスなど、各国の背景が影響していると思われる。多くの場合において感染源となっている家禽・野鳥のサーベイランス体制もまた、ヒトへの感染に影響を与えている。家禽の間でH5N1が発生した場合の、行政から農家への金銭的な保障が得られない場合、農家はその発生の報告を躊躇するため家禽の間でA(H5N1)が蔓延するまで予防対策が十分にとれないため結果的にヒトへの感染機会が増す。家禽・野鳥のA(H5N1)の早期探知はヒトへの感染対策の根本なので、各国とも家禽・野鳥でのサーベイランス体制を強化・整備しているが、発展途上国においてはその体制の維持などに問題が生じる可能性は十分にある。また不活化型鳥インフルエンザワクチンの家禽類への接種も流行状況に影響を与える可能性がある。今後も鳥、ヒトのA(H5N1)サーベイランスには今後も国際的な持続的支援が必要だろう。

ブタ由来変異型インフルエンザウイルスについては、ヨーロッパ諸国をはじめ、サーベイランス体制が整っていない国が大半であるなか、2005年以降サーベイランスを強化していた米国ではA(H3N2)vを中心にヒトへの感染例が報告されている。現在のところ、これらのインフルエンザウイルスにヒトが感染するのは患畜との濃厚な接触によるものであり、効率的にヒトヒト感染をおこしているとする調査結果はない。ただし、次のpandemic influenza virusの出現をいち早く探知できるよう、これらのウイルスの家禽・ブタの間での発生状況やヒトへの感染例の発生状況は常に注視しておくべきである。

E. 結論

次のpandemic influenza virusの出現をいち早く探知できるよう、鳥インフルエンザウイルスあるいはプタインフルエンザウイルスなどの発生状況やヒトへの感染例の発生状況は常に注視しておく必要がある。

参考文献

- 1) World Health Organization (2013). "Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO."
- 2) Rabinowitz, P. M., et al. (2012). "Comparison of human and animal surveillance data for H5N1 influenza A in Egypt 2006-2011." *PLoS One* 7(9): e43851.
- 3) Fiebig, L., et al. (2011). "Avian influenza A(H5N1) in humans: new insights from a line list of World Health Organization confirmed cases, September 2006 to August 2010." *Euro Surveill* 16(32).
- 4) Shinde, V., et al. (2011). "A comparison of clinical and epidemiological characteristics of fatal human infections with H5N1 and human influenza viruses in Thailand, 2004-2006." *PLoS One* 6(4): e14809.
- 5) CDC (2012). "Update: influenza activity - United States and worldwide, May 20-September 22, 2012." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(39): 785-789.
- 6) CDC (2012). "Notes from the field: Outbreak of influenza A (H3N2) virus among persons and swine at a county fair--Indiana, July 2012." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(29): 561.

7) CDC (2012). "Influenza A (H3N2) variant virus-related hospitalizations: Ohio, 2012." MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61: 764-767.

F . 研究発表

- 1) 岡部信彦: 今後の新型インフルエンザ行動計画・ガイドライン策定の方向 Nursing Business 6(8):714-716, 2012.
- 2) Tamie Sugawara, Yoko Ibuka, Yasushi Ohkusa, Hirokazu Kawano, Kiyosu Taniguchi, Nobuhiko Okabe : Real-time Prescription Surveillance and its Application to Monitoring Seasonal Influenza Activity in Japan, J Med Intern Res, 14(1), 1-9, 2012.
- 3) Yoshiaki Gu, Tomoe Shimada, Yoshinori Yasui, Yuki Tada, Mitsuo Kaku, Nobuhiko Okabe: National Surveillance of Influenza-Associated Encephalopathy in Japan over Six Years, before and during the 2009–2010 Influenza Pandemic. PLoS ONE 8(1): e54786.
doi:10.1371/journal.pone.0054786

G . 知的所有権の取得状況

なし

図1 . A(H5N1)のヒト感染例国別報告数

2003-2013

Country	2003-2009*		2010		2011		2012		2013		Total		CFR
	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	Cases	Death	
Azerbaijan	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5	63%
Bangladesh	1	0	0	0	2	0	3	0	0	0	6	0	0%
Cambodia	9	7	1	1	8	8	3	3	7	6	28	25	89%
China	38	25	2	1	1	1	2	1	2	0	45	28	62%
Djibouti	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0%
Egypt	90	27	29	13	39	15	11	5	1	1	170	61	36%
Indonesia	162	134	9	7	12	10	9	9	0	0	192	160	83%
Iraq	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	67%
Lao People's Democratic Republic	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	100%
Myanmar	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0%
Nigeria	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	100%
Pakistan	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	33%
Thailand	25	17	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17	68%
Turkey	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4	33%
Viet Nam	112	57	7	2	0	0	4	2	0	0	123	61	50%
Total	468	282	48	24	62	34	32	20	10	7	620	367	59%

引用文献1)より抜粋

図2 . A(H5N1)ヒト感染例国別報告数割合 2003-2013、n=620
(凡例は報告数の多い順に掲載)

