

- influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med.* 368(24):2277-85, 2013
- 7) Ip DK, Liao Q, Wu P, Gao Z, Cao B, Feng L, Xu X, Jiang H, Li M, Bao J, Zheng J, Zhang Q, Chang Z, Li Y, Yu J, Liu F, Ni MY, Wu JT, Cowling BJ, Yang W, Leung GM, Yu H: Detection of mild to moderate influenza A/H7N9 infection by China's national sentinel surveillance system for influenza-like illness: case series. *BMJ.* :346:f3693, 2013
- 8) Xu C, Havers F, Wang L, Chen T, Shi J, Wang D, Yang J, Yang L, Widdowson MA, Shu Y: Monitoring avian influenza A(H7N9) virus through national influenzalike illness surveillance, China. *Emerg Infect Dis.* 19(8):1289-92, 2013
- 9) Yu H, Cowling BJ, Feng L, Lau EH, Liao Q, Tsang TK, Peng Z, Wu P, Liu F, Fang VJ, Zhang H, Li M, Zeng L, Xu Z, Li Z, Luo H, Li Q, Feng Z, Cao B, Yang W, Wu JT, Wang Y, Leung GM: Human infection with avian influenza A H7N9 virus: an assessment of clinical severity. *Lancet.* 382(9887):138-45, 2013.
- 10) Yang S, Chen Y, Cui D, Yao H, Lou J, Huo Z, Xie G, Yu F, Zheng S, Yang Y, Zhu Y, Lu X, Liu X, Lau SY, Chan JF, To KK, Yuen KY, Chen H, Li L: Avian-Origin Influenza A(H7N9) Infection in Influenza A(H7N9)-Affected Areas of China: A Serological Study. *J Infect Dis.* 2013 Sep 18. DOI: 10.1093/infdis/jit430
- 11) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Emergence of avian influenza A(H7N9) virus causing severe human illness - China, February-April 2013. *Morb Mortal Wkly Rep.* 62(18):366-71, 2013
- 12) Murhekar M, Arima Y, Horby P, Vandemaele KA, Vong S, Zijian F, Lee CK, Li A, World Health Organization Regional Office for the Western Pacific Event Management Team: Avian influenza A(H7N9) and the closure of live bird markets. *Western Pac Surveill Response J.* 4(2):4-7, 2013
- 13) Fang LQ, Li XL, Liu K, Li YJ, Yao HW, Liang S, Yang Y, Feng ZJ, Gray GC, Cao WC: Mapping spread and risk of avian influenza A (H7N9) in China. *Scientific Reports* 3, Article number: 2722, 2012, 0.1038/srep02722
- 14) Kageyama T, Fujisaki S, Takashita E, Xu H, Yamada S, Uchida Y, Neumann G, Saito T, Kawaoka Y, Tashiro M: Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Euro Surveill.* 18(15):20453, 2013
- 15) Yu H, Wu JT, Cowling BJ, Liao Q, Fang VJ, Zhou S, Wu P, Zhou H, Lau EH, Guo D, Ni MY, Peng Z, Feng L, Jiang H, Luo H, Li Q, Feng Z, Wang Y, Yang W, Leung GM: Effect of closure of live poultry markets on poultry-to-person transmission of avian influenza A H7N9 virus: an ecological

study.

Lancet. 2013

Oct30.doi:pii:S0140-6736(13)61904-2.10.

1016/S0140-6736(13)61904-2

16) World Health Organization: Overview of the emergence and characteristics of the avian influenza A(H7N9) virus. 31 May 2013.

http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/WHO_H7N9_review_31May13.pdf

17) Lam TT, Wang J, Shen Y, Zhou B, Duan L, Cheung CL, Ma C, Lycett SJ, Leung CY, Chen X, Li L, Hong W, Chai Y, Zhou L, Liang H, Ou Z, Liu Y, Farooqui A, Kelvin DJ, Poon LL, Smith DK, Pybus OG, Leung GM, Shu Y, Webster RG, Webby RJ, Peiris JS, Rambaut A, Zhu H, Guan Y: The genesis and source of the H7N9 influenza viruses causing human infections in China.

Nature. 10:502(7470):241-4, 2013

18) Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S, Murakami S, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakoda Y, Takashita E, McBride R, Noda T, Hatta M, Imai H, Zhao D, Kishida N, Shirakura M, de Vries RP, Shichinohe S, Okamatsu M, Tamura T, Tomita Y, Fujimoto N, Goto K, Katsura H, Kawakami E, Ishikawa I, Watanabe S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Sugita Y, Uraki R, Yamaji R, Einfeldt AJ, Zhong G, Fan S, Ping J, Maher EA, Hanson A, Uchida Y, Saito T, Ozawa M, Neumann G, Kida H, Odagiri T, Paulson JC, Hasegawa H, Tashiro M, Kawaoka Y: Characterization of H7N9 influenza A

viruses isolated from humans.

Nature. 26:501(7468):551-5, 2013

19) Zhou J, Wang D, Gao R, Zhao B, Song J, Qi X, Zhang Y, Shi Y, Yang L, Zhu W, Bai T, Qin K, Lan Y, Zou S, Guo J, Dong J, Dong L, Zhang Y, Wei H, Li X, Lu J, Liu L, Zhao X, Li X, Huang W, Wen L, Bo H, Xin L, Chen Y, Xu C, Pei Y, Yang Y, Zhang X, Wang S, Feng Z, Han J, Yang W, Gao GF, Wu G, Li D, Wang Y, Shu Y: Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus.

Nature. 25:499(7459):500-3, 2013

20) Richard M, Schrauwen EJ, de Graaf M, Bestebroer TM, Spronken MI, van Boheemen S, de Meulder D, Lexmond P, Linster M, Herfst S, Smith DJ, van den Brand JM, Burke DF, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA: Limited airborne transmission of H7N9 influenza A virus between ferrets.

Nature. 26:501(7468):560-3, 2013

21) Zhu H, Wang D, Kelvin DJ, Li L, Zheng Z, Yoon SW, Wong SS, Farooqui A, Wang J, Banner D, Chen R, Zheng R, Zhou J, Zhang Y, Hong W, Dong W, Cai Q, Roehrl MH, Huang SS, Kelvin AA, Yao T, Zhou B, Chen X, Leung GM, Poon LL, Webster RG, Webby RJ, Peiris JS, Guan Y, Shu Y: Infectivity, transmission, and pathology of human-isolated H7N9 influenza virus in ferrets and pigs.

Science. 12:341(6142):183-6, 2013

22) Xiong X, Martin SR, Haire LF, Wharton SA, Daniels RS, Bennett MS, McCauley JW,

- Collins PJ, Walker PA, Skehel JJ, Gamblin SJ: Receptor binding by an H7N9 Influenza virus from humans. *Nature*. 25;499(7459):496-9, 2013
- 23) Tharakaraman K, Jayaraman A, Raman R, Viswanathank K, Stebbins NW, Johnson D, Shriver Z, Sasisekharan V, Sasisekharan R: Glycan receptor binding of the influenza A virus H7N9 hemagglutinin. *Cell*. 20;153(7):1486-93, 2013
- 24) Belser JA, Gustin KM, Pearce MB, Maines TR, Zeng H, Pappas C, Sun X, Carney PJ, Villanueva JM, Stevens J, Katz JM, Tumpey TM: Pathogenesis and transmission of avian influenza A (H7N9) virus in ferrets and mice. *Nature*. 26;501(7468):556-9, 2013
- 25) Kreijtz JH, Kroeze EJ, Stittelaar KJ, de Waal L, van Amerongen G, van Trierum S, van Run P, Bestebroer T, Kuiken T, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD: Low pathogenic avian influenza A(H7N9) virus causes high mortality in ferrets upon intratracheal challenge: A model to study intervention strategies. *Vaccine*. 9;31(43):4995-9, 2013
- 26) Yen HL, McKimm-Breschkin JL, Choy KT, Wong DD, Cheung PP, Zhou J, Ng IH, Zhu H, Webby RJ, Guan Y, Webster RG, Peiris JS: Resistance to neuraminidase inhibitors conferred by an R292K mutation in a human influenza virus H7N9 isolate can be masked by a mixed R/K viral population. *MBio*. 4(4), 2013. doi:pil:e00396-13. 10.1128/mBio.00396-13
- 27) Baranovich T, Burnham AJ, Marathe BM, Armstrong J, Guan Y, Shu Y, Peiris JM, Webby RJ, Webster RG, Govorkova EA: The Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir is Effective against A/Anhui/1/2013 (H7N9) Influenza Virus in a Mouse Model of Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Infect Dis*. 2013 Oct 16
- 28) 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: 鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス検出マニュアル (第2版) (平成25年6月更新)
http://www.nih.go.jp/niid/images/flu/H7N9manual/h7n9_manual_v2.pdf
- 29) 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: 国内で市販されているインフルエンザ迅速診断キットの鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルスに対する反応性について.
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flua-h7n9/2277-flucenter/3578-rdt-130523.html>
- 30) World Health Organization: Summary of status of development and availability of avian influenza A(H7N9) candidate vaccine viruses. 26 September 2013.
http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/summary_a_h7n9_cvv_20130926.pdf
- 31) Couch RB, Decker WK, Utama B, Atmar RL, Niño D, Feng JQ, Halpert MM, Air GM:

Evaluations for invitro correlates of immunogenicity of inactivated influenza A H5, H7 and H9 vaccines in humans.

PloS One. 7(12):e50830, 2012.

doi: 10.1371/journal.pone.0050830.

32) Couch RB, Patel SM, Wade-Bowers CL, Niño D: A randomized clinical trial of an inactivated avian influenza A (H7N9) vaccine.

PloS One. 7(12):e49704, 2012.

doi:10.1371/journal.pone.0049704

33) De Groot AS, Ardito M, Terry F, Levitz L, Ross T, Moise L, Martin W: Low immunogenicity predicted for emerging avian-origin H7N9: Implication for influenza vaccine design.

Hum Vaccin Immunother. 1;9(5):950-6, 2013

34) National Institutes of Health (NIH): NIH begins testing H7N9 avian influenza vaccine candidate Wednesday, September 18, 2013

<http://www.nih.gov/news/health/sep2013/niaid-18.htm>

35) Skowronski DM, Janjua NZ, Kwindt TL, De Serres G: Virus-host interactions and the unusual age and sex distribution of human cases of influenza A (H7N9) in China, April 2013.

Euro Surveill. 18(17):20465, 2013

(2) 内閣新型インフルエンザ等有識者会議参考文献 (2012年9月提出)

高病原性鳥H5N1インフルエンザウイルスに由来するパンデミックの可能性と対応の必要性

[鳥、ブタ、ヒトのインフルエンザ]

A型インフルエンザウイルスは、HAタンパクの抗原性により16の亜型が区別される。これらはカモなど水棲類の渡り鳥を起源とし、家禽、ブタ、ウマ、ヒト、アザラシなどを自然宿主とする人獣共通感染症である。自然界の鳥ウイルスは弱毒型であり、鳥では腸管や呼吸器の上皮に局限した不顕性局所感染にとどまる。しかし、H5とH7亜型のウイルスでは、ニワトリなどの家禽で伝播流行中に、HA遺伝子の変異によって強毒型に変化する場合がある。その場合には、ウイルスは血流を介して全身感染を起こし、ほぼ100%の家禽を殺すことになる(高病原性鳥インフルエンザと呼ばれる)。この際、もう一つの抗原タンパクNA(9亜型が存在)の亜型は、病原性には大きく影響しない。

ブタは鳥とヒトの両方のウイルスに感染しやすく、これらに起源をもつブタ型ウイルスを維持しており、さらに、ヒトの新型インフルエンザ出現過程で中間宿主の役割を果たす。ブタの呼吸器に鳥やブタのウイルスとヒトのウイルスが同時に感染すると、両者のウイルス間で遺伝子分節の交雑が容易に起こるので、組み合わせによっては、ヒトの新型インフルエンザウイルスが産生される。1957年のアジアかぜ、1968年の香港かぜ、2009年のH1N1パンデミックの原因ウイルスは、各々ブタの中での遺伝子分節の交雑によって出現したと考えられている。

ヒトの季節性インフルエンザウイルスは、

鳥由来の弱毒型ウイルスが直接またはブタを介して、遺伝子変異によってヒト型に変化し、ヒトの世界で新型インフルエンザとして大流行したものの子孫である。鳥の弱毒型ウイルスに由来するヒト型ウイルスはヒトに対しても弱毒性であり、「インフルエンザ」と言う呼吸器上皮に限局した急性感染症を起こす。

[新型インフルエンザ大流行：パンデミック]

鳥やブタのインフルエンザウイルスがヒト型ウイルスに変化すると、多くのヒトがこの新型ウイルスに対して免疫を持っていない場合には、パンデミックを起こして大きな健康被害と社会的影響をもたらす。20世紀に3回起ったパンデミックと21世紀最初のパンデミック(H1N1)2009など過去130年間の大流行は、すべて弱毒型の鳥やブタのウイルス由来だった。それにもかかわらず、1918年のスペインかぜパンデミックでは、当時の世界人口18億人のうち4千万~1億人が死亡した(致死率2~2.5%)と推定されている。当時の人口5500万人であった日本でも最低48万人が死亡したと報告されているが、最近の研究では、この数倍の死亡があったものと推定されている。

95年後の現在、同程度の病原性をもつウイルスによるパンデミックが起こった場合には、ワクチン、抗インフルエンザ薬、抗生物質、近代的医学技術の進歩等により、健康被害はかなりの程度低く抑えられると想定される。しかし、現在の地球人口は74億人(4倍)に増加しており、生活様式も大きく変化した。航空機等による高速大量輸送の発展によって、2009年のH1N1パンデミックにおいて経験されたように、パンデミックは2カ月以内に世界中に波及し、ほぼ全世界で同時流行となる。

この様な状況において、健康被害を低く想定しうる条件は、①ウイルスの伝播力や病原性が低いこと、②予め多くの人が免疫を持っていること、または、③有効で安全性の高いワクチンが新型インフルエンザ大流行のピークの前に十分量供給されること、④使用可能な抗インフルエンザ薬が有効なこと、等である。

これらの条件が満たされない場合には、短期間に集中的な大流行を起こし、膨大な健康被害が生じて、二次的に社会機能、経済活動の停滞~破綻が起こると想定される。特に、医療サービス、交通、物流、食糧やエネルギー供給などのライフライン、国防、治安維持など、社会機能の維持が問題となる。更に、現在鳥の間で流行中の強毒型の鳥 H5N1 ウイルスに由来するパンデミックが発生した際には、ヒトにおいても強い病原性を示す可能性が高い。その際には、1億5千万人を超える膨大な死亡者(致死率5~15%)が出ることも推定されており、社会機能・経済活動の破綻・崩壊が危惧されている。

従って、新型インフルエンザ大流行の際の社会危機状況に対しては、最悪のシナリオを想定した、国による十分な事前準備と有効な緊急対応が必須となる。最悪の事態は起こらないとの「想定」に基づき、「想定外」に対する準備・対応を怠ってきたことは、2011年の東日本大震災・福島第1原発事故からの重い教訓である。従って、同年9月20日に閣僚会議で決定された国の新型インフルエンザ対策行動計画については、最新の科学的基盤に立ったリスク評価に基づいて、「最悪のシナリオ」とされている被害想定を再検討する必要がある。また、この想定に沿って策定された新型インフルエンザ対策ガイドラインの見直し意見書も、当時の法律や規則の範囲内で可能な対応に縛られたものであり、国

による正式のガイドライン策定時には再検討されるべきである。

一方、国による対策計画を効率よく実施するためには、責任所在の明確化と、自治体や民間・諸機関に対する協力要請・指示などの実施権限に関する法的基盤が必要である。(H1N1)2009 パンデミック時に生じた様々な混乱事態の反省から、我が国にはこれらが欠落していることが明らかになった。特に、後で述べる鳥強毒型 H5N1 インフルエンザウイルスに由来するパンデミック等が起こった際には、国民生活や国民経済に重大な影響を及ぼす恐れがあるので、この様な健康危機の際の緊急対応に関する法的基盤の整備が求められた。

そこで、軍事攻撃や自然災害による国家・社会の緊急事態に対する危機対応のための国民保護法や災害対策基本法などと同様に、健康危機管理に関する基本法として、2012年5月に新型インフルエンザ等特別措置法が成立した。今後、H5N1 新型インフルエンザ大流行等のパンデミックによって、国民の生命・健康が脅威を受ける危険性や、社会・経済活動への大きな影響が危惧される際には、本法律に従って、政府は緊急事態を宣言し、健康被害と社会経済活動への影響を最小限に留めるための様々な措置が執れるようになる。その効果的な実施に向けて、現在、多分野の専門家の意見を聞きながら、具体的な実施政策を政令、新型インフルエンザ対策行動計画、新型インフルエンザ対策ガイドライン等で整備する作業が進められており、それに基づいて政策を予算化して実施することになる。

[H1N1 (2009) 新型インフルエンザ]

2009年4月にメキシコからインフルエンザ様患者の集団発生が報告された後、短期間のうちに新型インフルエンザが世界中に拡大

し流行した。新型インフルエンザウイルス (H1N1 ; ソ連型と区別するため H1N1pdm09 と表記) は、1918 年に大流行したスペインかぜウイルス (H1N1) の子孫である北米系統のブタ型ウイルス (正確には、1990 年代後半に、これにヒト H3N2 型と鳥型ウイルスの遺伝子が交雑した 3 重交雑体 ; H1N1) に、ユーラシア系統のブタ型ウイルス (H1N1) の NA と M 遺伝子が交雑して生じたものである。その結果、ヒトでの感染伝播力を獲得した。また主要抗原である HA タンパクはスペインかぜウイルスとの多くの共通性を保持していた。8 本のウイルス遺伝子すべては 4 種類の弱毒型ウイルスに由来しており、強毒性を示す遺伝子は見つかっていない。したがって、感染患者の症状は比較的軽く、強毒型 H5N1 で見られる重症肺炎やサイトカインストームの発生は非常に稀で、全身感染は起こさなかった。

患者の大半は季節性インフルエンザ程度の軽症に留まり、死亡者数は季節性インフルエンザよりも少なかった (国内報告は 300 名)。日本では諸外国に比べて重症化、死亡例が特に少なく、妊婦死亡の報告も無い。公衆衛生上の対応や医療アクセスの良さ、医療機関の努力、特に抗ウイルス剤による早期治療の効果などが指摘されている。しかし、季節性インフルエンザに比べて、小児を中心に肺炎や脳症 (サイトカインストームに起因)、気道アレルギー症状の発生頻度が高かった。交叉性の免疫記憶がない小児では、ある程度重症化したものと考えられるが、動物実験でも肺炎を起こしやすいので、未同定の病原性遺伝子の存在も否定できない。国内外の重症例や死亡例からは、HA タンパクに D222G アミノ酸置換 (鳥型レセプターに結合しやすい) を持ち、肺で増殖し易い変異ウイルスが分離されている。これらは其々の患者の体内で、ウイルス遺伝子の突然変異で出現したと考えら

れるが、このような病原性が高まったウイルスの伝播性は低く、市中での流行は起こらなかった。

新型 H1N1pdm09 ウイルスは、出現 1 年半後には季節性インフルエンザに移行した。3 年後でも抗原変異はほとんど起こっておらず、新型ワクチンは依然として有効である。多くのヒトが感染を受けて免疫を獲得するまでは、この傾向が続くであろう。

一方、この新型ウイルスは、抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ阻害薬に感受性であった。2007 年に出現したタミフル耐性の旧季節性 H1N1 (ソ連型) ウイルスが急速に全世界に拡大して、たちまち 100% を占めるようになった事態とは対照的であった。2009 年のパンデミックでは、タミフル/ペラミビル耐性ウイルスの検出率は約 1 % と低く、それ以上拡大しなかった。主に免疫抑制患者に対する予防投与や長期治療中に検出されたので、耐性ウイルスの蔓延を防止するために、不必要な抗インフルエンザ薬の投与は避けるべきであろう。一方、リレンザ/イナビルに対する耐性ウイルスはほとんど報告されていない。

ブタウイルス由来の新型 H1N1pdm09 ウイルスは、幾つかの鳥型ウイルスの性質を保持しており、未だ完全なヒト型には変化していなかった。内部タンパクは、PA タンパクの 1 カ所のアミノ酸置換を除き依然ブタ型であった。HA タンパクはヒト型レセプターに結合し、また増殖至適温度はヒトの体温にあったが、一部には鳥型レセプターが存在する肺胞上皮に感染して肺炎を起こす性質を保持または再獲得した。ヒトからブタ、ネコ、イヌなど様々な動物への感染も起こったが、ブタを除いてその後は拡大せず、逆方向の伝播報告もない。

65 歳以上の人は、スペインかぜウイルスの

子孫として 1947 年まで流行し、その抗原性を保持していた過去の季節性 H1N1 型ウイルスによる初感染を受けており、その後も更なる子孫ウイルスの感染を繰り返し経験していたので、ブタウイルス由来の新型 H1N1pdm09 ウイルスに対する強い交叉性免疫を持っていた。一方、それより若い成人は、このスペインかぜウイルス直近のウイルス感染を受けていないので、血清抗体は検出限界以下であった。しかし、スペインかぜ由来ウイルスの更なる子孫で 1956 年まで流行を繰り返した同じ H1N1 亜型ウイルス、またはそれが 1977 年に再出現したソ連型(H1N1)の旧季節性ウイルス(B 細胞エピトープの 30%, T 細胞エピトープの 70% がスペインかぜウイルスと共通)の感染を受けていた。そのために、小児を除く多くの人(特に高齢者)は、新型 H1N1pdm09 ウイルスに対しても、ある程度の交叉性免疫の記憶を持っていた。これに対して、旧季節性 H1N1 ウイルスの感染経験の少ない小児・若年者では、この交叉性免疫レベルが低かった。そのために、小児・若年者に比べて、成人・高齢者では新型インフルエンザ患者の発生が少なく、また 1 回のワクチン接種後でも、直ちに十分な抗体応答が誘導された(過去に獲得された免疫記憶が、抗原刺激により直ちに呼び戻されるブースター効果)。

今回のパンデミックでは幸いにも健康被害や社会的影響は小さかった。その理由として、①ウイルスが季節性ウイルスと同じ弱毒型であり、その後も病原性が増強しなかった、②高齢者を中心に多くの人が過去の季節性 H1N1 ウイルスに対する交差性免疫記憶を持っていた、③初発地が北米だったので、米国疾病予防対策センター(CDC)による早期情報共有や緊急対応が可能だった、④多くの国で H5N1 パンデミックを想定した事前準備が

ある程度なされていた、⑤抗ウイルス剤に感受性を持ち、耐性ウイルスが拡大しなかった、ことなどが挙げられる。決して、行政による事前準備や緊急対応が適切で効果的だったからではない。

しかし、今回のパンデミックによる被害が軽かったとの経験から、新型インフルエンザの本質を誤解し、軽視する傾向が生じていることが懸念される。この間にも、強毒型 H5N1 鳥インフルエンザは、(H1N1)2009 パンデミックとは独立に鳥の間で流行を続け、ヒトの感染者も増加しており、新たなパンデミックの可能性は徐々に高まっている。WHO はパンデミック警戒レベルを第3段階のまま継続しており、強毒性の N5N1 パンデミックという最悪のシナリオを想定した事前準備と対応計画の整備を怠ってはならない。

[高病原性 H5N1 鳥インフルエンザの流行]

1997 年香港で、40 万羽の家禽に斃死をもたらした H5N1 鳥高病原性インフルエンザが流行し、これに関連した 18 名の重症感染者が報告され、6 名が死亡する事態が起こった。強毒型鳥インフルエンザウイルスによるヒトの致死感染が初めて確認されたのである。香港では全ての家禽 140 万羽を殺処分し、家禽の輸入、飼育、販売を禁止した結果、流行は制圧された。しかし、そのウイルスの起源は不明であり、その後も中国南部の家禽や野鳥の中で維持されていたと考えられる。

2003 年初頭、中国南部を初発地として、重症急性呼吸器症候群 (SARS) の流行が始まり、瞬く間に世界各地へと拡大した。伝播力と病原性が非常に強く、当初は、強毒型 H5N1 ウイルスがヒト型に変化した可能性が危惧されたが、新しいコロナウイルスが原因であることが解明された。ワクチンも抗ウイルス剤も無い強毒性ウイルスの世界的流行は、新興

感染症の大流行に対する対策の必要性を強く認識させた。しかし、SARS の発生を免れた日本では、この教訓が生かされることはなく、一般に健康危機認識が低いことが問題である。

SARS が収まった 2003 年の後半から、新たな強毒型 (高病原性) H5N1 鳥インフルエンザの流行が東アジアから始まった。ウイルスは、1997 年香港での流行ウイルスと近縁であった。その後、急速に、東南アジア、中国、韓国、日本、シベリア南部、中東、欧州、北アフリカへと拡大を続け、この間に、HA 遺伝子と抗原性は 20 のクレード (遺伝子グループ) に細分化している。ウイルスは超強毒性で、家禽や野鳥のみならず、ネコ、トラ、イヌ、ネズミなど多くの哺乳動物にも感染して、致死的な全身感染を起こしている。東南アジアとエジプトでは、ウイルスは家禽に定着してしまった。これが野鳥にも伝播して、渡り鳥によって遠隔地にも運ばれているので、制圧は困難を極めている。

流行ウイルスは依然鳥型なのでヒトへの感染は稀だが、WHO は 16 カ国で 630 人以上の感染患者を確認している。発生国の多くが監視体制の不備な途上国なので、この数字は氷山の一角に過ぎない。小児・若年成人が全患者の 90% を占め、流行地域での調査からは不顕性感染は殆どないとされている。しかし、東南アジアの養鶏業者、鶏取り扱い業者では、1~2% の抗体陽性率も報告されている。不顕性感染の実態は不明であるが、殆どのヒトが H5N1 ウイルスに対する防御免疫を持っていないと判断されている。

感染患者における主症状は急激に進行する重症肺炎だが、血流 (ウイルス血症) を介して脳、肝臓、腎臓などの全身感染を起こし、妊婦では胎盤から胎児感染に至る場合もある。さらに、ウイルス感染に対する宿主側の

過剰防御応答(サイトカインストーム)により多臓器不全が生じ、平均致死率は約60%である。インドネシアなどでは、未治療の場合には100%が死亡しているが、エジプトの小児やバングラデシュでの致死率は10~20%と低い。これらの地域での流行ウイルスの病原性には大きな違いが無いことから、人種差または早期の治療対応が予後に影響すると考えられる。

強毒型 H5N1 鳥ウイルスによるヒト感染例の殆どは、致死的な重症全身性疾患である。ウイルスは鳥の強毒型ウイルスであり、インフルエンザウイルスに分類されるものではあるが、ヒトに対しても非常に病原性が強い。ヒトでの病気は、呼吸器上皮の局所感染(通常は鼻腔・咽頭・喉頭の上気道)に終始する通常の「インフルエンザ」の重症例とは明らかに異なるもので、特に重篤な「新興感染症」であることを銘記すべきである。

一方、中国人や日本人などのアジア人種では、欧米人種に比較して、インフルエンザの際の重症度に影響する免疫・炎症に関連する遺伝子多系統を持つことが示され、強毒性パンデミックの際には、より大きな健康被害が出るのが危惧される。

2004年以來、この強毒型 H5N1 鳥ウイルスが、遺伝子変異によってヒト型に変化してパンデミックを起こすことが危惧されている。その場合には未曾有の健康被害と社会・経済的な影響をもたらすことが懸念される。特に、患者の大半が小児~40歳以下の働き盛りの若年成人と想定されるので、社会・経済機能への影響は甚大なものとなるであろう。そのため、国連やWHOをはじめ世界各国で、H5N1 新型ウイルス発生阻止のための家禽対策、パンデミックへの事前準備、緊急対応の計画が立てられて実施されているが、未だ不十分な状況にある。

[H5N1 強毒性パンデミックの可能性]

鳥型インフルエンザウイルス自身はヒトではパンデミックを起こさないと考えられる。しかし、H5N1 ウイルスが遺伝子変異でヒト型に変化すると、強毒性の新型インフルエンザとして大流行し、甚大な健康被害と社会的影響をもたらす最悪のシナリオとなる可能性が高い。(H1N1)2009 パンデミックの間にも、H5N1 鳥インフルエンザはこれとは独立に鳥の間で流行を続け、鳥からの偶発的なヒト感染患者も増えている。しかも、インドネシア、中国、エジプトなどでは、鳥での流行報告の無い地域での患者発生や、ヒト-ヒト伝播例も確認されている。

更に中国とインドネシアでは、ブタでの不顕性感染も報告されている。ブタやヒトの呼吸器で、H5N1 鳥ウイルスとヒト季節性ウイルスの同時感染が起こると、両者のウイルス遺伝子分節の交雑が起こって、強毒性のヒト型ウイルスが出現することが新たな懸念材料である。既にインドネシアのブタからは、鳥の H5N1 ウイルスとヒトの H1N1pdm09 ウイルスの遺伝子交雑体ウイルスも検出されており、強毒性の H5 ヒト新型ウイルス(H5N1に限らず、H5 と他の亜型 NA の組み合わせも含む)の出現が一層心配されている。日本でも、冬季、シベリアからの渡り鳥によって、しばしば強毒型 H5N1 鳥ウイルスが持ち込まれていることから、国内での H5 新型インフルエンザ発生の可能性も否定できない。

インフルエンザウイルスの遺伝子変異はウイルスの複製回数に比例して起こるので、鳥での感染伝播が続く限り、またヒトへの偶発的感染が繰り返される限り、鳥型ウイルスがヒト型に変化する危険が増え続ける。これまでもヒト型への変化に対応する遺伝子変異が少なからず確認されている。特に、エジプトで流行中のクレード2.2.1系統のウイル

スは、既にレセプター結合特異性と増殖至適温度がヒト型に変化して固定しており、こちらも大きな懸念材料となっている。

鳥型ウイルスのどの遺伝子部位がどのように変異するとヒト型に変化するのか？ この重要な疑問に対する回答が最近発表された。現在流行中の H5N1 鳥ウイルスの遺伝子の特定部位に、僅か数個(3~5 ヶ所、最悪の場合は 1 個)の遺伝子変異が起これば、ヒト型ウイルスに変化し、しかも基本的には強い病原性が保持される、とのフェレットでの研究結果が示された。フェレットはヒトのインフルエンザ感染の動物モデルである。このような変異の一部を持ったウイルスは既に多くの感染患者からも分離されているが、幸いにも、必要とされる変異の全てを同時に持つウイルスは未だ報告されていない。また、H5N1 鳥ウイルスはヒト季節性 H1N1pdm09 ウイルスとの遺伝子交雑により、容易にヒト型ウイルスに変化する可能性も示された。この場合には、交雑する遺伝子分節の組み合わせ次第では、病原性がある程度低下する可能性もある。インドネシアでは、鳥強毒型 H5N1 ウイルスとヒト H1N1pdm09 ウイルスの交雑体ウイルスがブタから分離されており、ヒト型への変化として懸念されていることは、既に説明したとおりである。

何れにしても、強毒性 H5 ウイルスによる新型インフルエンザ大流行が起こるリスクは予想以上に高いことが示された。一部では、H5N1 のパンデミックは起こらないとの議論がなされているが、全く根拠は無く、科学的に誤った議論である。現在の科学ではパンデミックの出現時期を予測することは不可能なので、何時でも起こりうると考えておくべきである。さらに、その際には、強い病原性が維持される可能性があり、先に述べたように、未曾有の健康被害と社会・経済機能への

影響が出ると想定されている。このような最悪のシナリオを想定して、準備計画の再検討と前倒し実施を急ぐべきとの警鐘が鳴らされたのである。

[新型インフルエンザへの事前準備と緊急対応体制の整備]

新型インフルエンザ大流行は、国民の健康・生命や国民生活が脅威に曝される非常事態の発生も念頭に置く必要があることから、国の責任による対策が必要である。しかし、行政が実施できることには限界があるので、すべてを国や自治体に任せておけば済むというものではない。国や自治体による事前準備や緊急対応を効果的に実施するには、国民個人、家庭、地域、企業、機関、団体など、様々なレベルでの理解と協力が必須である。自分自身で自分や家族を守り、また地域・社会のために協力すると言う、基本原則に基づいて、各レベルにおいて、新型インフルエンザに対する事前準備と緊急対応計画を用意しておくことが必要である。そのためには、国の新型インフルエンザ対策の確立が前提となる。

国の新型インフルエンザ対策の目的は、①健康被害を最小に留める、②社会機能・経済活動の破綻を防ぐ、ことにある。一旦発生すれば、被害をゼロにすることは不可能なので、ある程度の健康被害や社会経済への影響は覚悟しておかねばならない。被害ゼロは対策の目的とはされていない。あくまでも最小限に抑え込むことが目標となる。しかし、十分な事前計画に基づいた事前準備なくしては、その目的は到底達成できない。

不確定要素の多い新型インフルエンザ等による健康危機に対しては、危機管理の鉄則に則って、まず、リスク評価に基づいた「最悪のシナリオ」を想定する必要がある。そし

て、最悪のシナリオにも対応できるように、必要十分な事前準備と緊急対応計画を立て、これらを実施しておくことが必須である。この原則に基づいた必要十分な準備を整えておけば、実際のパンデミック際には、予想される重篤度 (severity) に応じて、対応レベルを下げて行くことが可能となる。しかし、その逆は絶対に不可能である。

現在、国の新型インフルエンザ対策計画において想定している「最悪のシナリオ」は、1918/19年のスペインかぜインフルエンザにおける推定致死率 2~2.5% というものである。これは、当時の途上国に比較して特に低い数字であるが、最近、実際には日本でも、この数倍の致死率であった可能性が強く示唆されている。スペインかぜのウイルスは弱毒性のものであり、2次性の細菌性肺炎の併発が高い致死率の要因と考えられている。現時点では、抗生物質の投与によって、細菌性肺炎の多くは治療出来ることが期待できよう。しかし、ヒト型に変化したH5N1ウイルスは、全身感染とサイトカインストームという強い病原性を維持すると想定されており、5~15%もの高い致死率となることが示唆されている。従って、現在の国の推定は非常に甘いものと言わざるを得ない。

新型インフルエンザ対策については、国防、警察、消防、防災などの「掛け捨て保険」的な考え方と同じく、パンデミックが起こらずに、準備対応計画や事前準備が無駄に終わることが最善の事態なのである。適切なリスク評価に基づいた施策である限り、不要で無駄な予算使用であった等の結果批判は誤りである。「最悪の事態」が警告されていたにも関わらず、これらを「想定外」とする甘い被害想定を行い、それに基づいた不十分な準備しか実施しておかなかった場合には、実際に「想定外」の被害が起こった際には、担当者

は「不作為の責任」を厳しく問われることになろう。

新型インフルエンザ対策は、パンデミックの発生前、発生後(拡大期、蔓延期、終息期)、終息後の3段階における対応を、事前に検討して、それらに応じた対応計画を立てておくこと、さらにそれらを何時でも実行可能な状況にしておく事前準備の実施が必要である。さらに、新型ウイルスの病原性や伝播性などの性状、ヒトの免疫保有状況、健康被害の程度、社会機能や経済活動への影響など、パンデミックの severity レベルの違いに応じた幾つかのシナリオを想定し、それらに応じた適切な対応計画を立てておく必要がある。

パンデミックの severity の評価・予測については、パンデミック発生後に速やかに行う必要があるが、緊急時には、正確な情報が十分に得られない状況で評価・判断せざるを得ない。2009年のH1N1パンデミックの際には、初発地域であるメキシコやその後のニューヨークからの健康被害情報を無批判的に採用した初期のリスク評価が、パンデミックの被害想定を実際以上に高く見積もり、その結果、日本を含む多くの国において、不必要な緊急対応が執られて社会的な混乱をもたらしたことを教訓とすべきである。

不必要な厳しい対応はかえって社会機能を混乱させ、経済的にも悪影響を与える可能性がある。従って、パンデミックの際の緊急対応については、状況の推移に応じて、事前に立てた対応計画の弾力的な運用が必要である。

新型インフルエンザに対する基本戦略は、①新型ウイルスの出現阻止：鳥、ブタなど動物におけるウイルスの監視、パンデミック発生のリスク評価、動物インフルエンザの制圧とヒトへの感染を防御する、②新型ウイルス発生局所での早期封じ込め：ヒト感染例の早

期発見、ウイルスの性状解析、早期報告（サーベイランス体制の整備）と早期封じ込め作戦（地域封鎖、住民への抗ウイルス剤予防投与など）、③感染拡大の阻止・遅延と健康被害の最小化：公衆衛生的介入（検疫・渡航禁止などの出入国管理、隔離、学校閉鎖、職場閉鎖、外出・集会などの行動自粛、行動制限など）、医学的対応（ワクチン政策、抗ウイルス剤、医療提供）、個人対応（うがい、手洗い、咳エチケットなど）、④社会機能、経済活動の維持と破綻防止：社会機能維持に不可欠な職種に対する諸要請・指示とそれに応じた感染防御対策（プレパンデミックワクチンの事前接種、先行接種を含む）。事業所等における事業継続計画（BCP）の実施。行動制限・社会活動の制限など、⑤大流行終息後の回復過程に対する事前計画と準備、等である。

何れの段階においても、何か一つの対策を執ることで目的を達成出来るといった都合のよい手段は無いので、有効と考えられる全ての対応を総動員して実施することになる。特に、危機管理の面からは、社会機能・経済活動を破綻させないことが重要である。

最も感染を受ける危険の高い医療従事者が罹患して欠勤し、さらに入院を要する重症感染患者が同時に多数発生すると、まず医療サービスが破綻する。新型インフルエンザ患者のみならず、それ以外の通常の患者への適切な医療提供が出来なくなり、多数の重症者・死亡者が無差別的に増幅されるという悪循環に陥る。その結果、最終的に社会機能・経済活動が麻痺することとなる。現状の日本における医療提供体制では、致死率2%（スペインかぜインフルエンザ程度）を超える強毒型パンデミックには対応できないとされているが、H5N1パンデミックではこれを遥かに超えることが推定されている。

その対応策としては、流行のピークを大幅に遅らせるとともに平坦化させ、同時期に入院を要する重症患者の発生を、医療対応能力の範囲内に留めることである。それには、①医療対応体制の強化：最も直接的だが、医療従事者の育成や施設・設備の拡充には時間と費用が掛かり、更にそれらの維持にも膨大な費用が必要なので、その実施は容易ではない。また、患者から最も感染を受けやすい医療従事者が多数罹患して重症化すれば、医療サービス提供体制はたちまち破綻する。②抗ウイルス薬による早期治療、予防投与：一定の効果は期待されるので、重要な手段であるが、100%確実ではない。また一旦耐性ウイルスが出現すれば、全く役に立たない可能性がある。抗ウイルス薬のみに頼った対策は危険である。③公衆衛生的な介入：強力な公衆衛生的介入（学校・職場閉鎖、行動制限、集会やイベントなどの社会活動自粛など）は、ある程度感染拡大を抑制することが期待できるが、実施のタイミングが効果を大きく左右する。また実施した場合には、却って、社会機能や経済活動への悪影響は避けられない。そこで、④プレパンデミックワクチン接種：多くの人に予め（あるいは新型ウイルス出現後速やかに）ワクチンを接種して免疫を賦与しておき、これによって、感染患者の重症化を防ぎ、軽症化した患者の在宅治療を可能にする戦略が考えられる。すなわち、交叉性免疫の存在によって軽微に終始した（H1N1）2009パンデミックの出現前と同じ状況になるように、予めH5N1プレパンデミックワクチンを接種して交差性免疫を賦与しておくのである。おそらく、この戦略の実施なしには、社会危機の回避は困難であろう。

[プレパンデミックワクチンの必要性と使用戦略]

現行の季節性インフルエンザワクチン（ウイルスを分解した不活化スプリットワクチン）の皮下接種は、主に血清抗体を誘導する。気道表面におけるウイルス感染そのものを完全には阻止できないが、重症化や死亡のリスクを低下させる効果は証明されている。上気道の表層感染に留まる季節性インフルエンザとは異なり、強毒型 H5N1 ウイルスによる全身感染は主に血流を介して起こるので、血清抗体による重症化阻止効果も高いと考えられる。

さらに、プレパンデミックワクチン（現在の鳥型 H5N1 ウイルスを用いて作製された不活化ワクチンで、臨床試験を実施して国際基準を満たす有効性が確認されており、国による承認も得ている。原液として現在 2000 万人分が国家備蓄されている。）は、ウイルス粒子を丸ごと使用しており、さらにアジュバント（免疫増強剤）が含まれているので、幅広い交差性免疫を誘導することが示されている。従って、ワクチン株とは多少抗原性が異なると想定される実際の H5 新型ウイルスに対しても、交叉的に防御効果があると期待できる。

しかし、新型 H5 ウイルスの出現後に、現在備蓄してあるワクチン原液から小分け最終製品を作って出荷するには、安全性試験を含めて 2 か月程度の時間が掛かる。更に、H5N1 ワクチンの場合には、国民全員が免疫記憶（基礎免疫）を欠如しているので、1 か月間隔で 2 回接種する必要がある。そのため、免疫を獲得するまでには合計 3 ヶ月以上の時間が掛かることになる。これでは、せつかくプレパンデミックワクチンを備蓄しておいても、パンデミックの第 1 波には間に合わない可能性が高い。

このような指摘に対して、厚労省は、原液で備蓄してある 2000 万人分のプレパンデミッ

クワクチンの一部を最終製品化して備蓄し（毎年 65 万人分ずつ）、直ぐに接種出来るようにしている。しかし、このワクチン最終製品の使用目的、接種対象は検討されておらず、その数量の根拠も明確ではない。これによって、使用期限が 3 年間の備蓄ワクチン量は毎年減ってゆくことになり、また最終製品の使用期限は 1 年間なので、期限切れのワクチンを次々と廃棄せざるを得ない。廃棄にも費用がかかり、予算の無駄遣いと指摘もある。

一方、国外および日本における臨床研究では、H5N1 ワクチンを接種された人が、数年後に別の系統の H5N1 ワクチンを 1 回だけ接種されることによって、強い交差性の免疫応答が起こることが証明されている。海外の臨床試験においても、H5N1 ワクチンで誘導された免疫記憶は 10 年以上持続しており（おそらく終生持続する）、その後抗原性が異なる別の H5N1 ウイルスワクチンを 1 回接種しただけで、強い免疫応答が起こることが示されている。また、H5N1 ワクチン接種で免疫記憶を賦与された動物に対して、抗原性の異なる別系統の H5N1 ウイルスを感染させると、致死感染から防御されたとの動物実験成績もある。

これらの成績は、H5N1 プレパンデミックワクチン接種によって誘導される免疫の記憶は長期間持続し、同じ H5H1 亜型であれば、抗原性が多少変異した実際の新型 H5H1 ウイルスに対しても、速やかに、幅広く交叉性に反応して防御効果が期待できることを示している。

そこで、新型インフルエンザが出現してから接種を始めると言う従来のプレパンデミックワクチンの備蓄政策を一步進めて、希望者（特に医療サービスやライフライン等の社会機能維持のために、パンデミック流行時にも業務を続けることが期待される人たち）を

主な対象として、事前にプレパンデミックワクチンを接種して、幅広い交叉性をもつ基礎免疫（免疫記憶）を賦与しておくことが、緊急時に対する事前準備として有効な戦略と考えられている。現時点では、その対象は強毒性の H5 パンデミックである。

H5N1 ウイルスに対する交叉性の免疫記憶を賦与（プライミング）してあれば、新型 H5 ウイルスが出現した際に、1 回のワクチン追加接種で強い免疫応答（ブースター効果）が期待でき、その結果、重症化や死亡のリスクが大幅に軽減されると予想される。これはプライム・ブースト戦略と呼ばれている。また、たとえ新型ワクチンの追加接種が間に合わなくて新型 H5 ウイルスの感染を受けたとしても、その抗原刺激によって直ちに免疫記憶が甦って強い免疫応答が起こるので、重症化、死亡は軽減されるであろう。

新型インフルエンザ等対策特別措置法では、緊急事態においては、国や自治体が、医療関係者やライフラインの維持などの責務を担う多くの国民・民間企業等に対して、社会機能維持のために必要な事業活動を継続実施することを要請・指示できる。しかし、これらの業務継続を要請・指示する以上、それによって生じる健康被害の補償とともに、業務従事者が感染・発症・重症化しないように、適切な措置を講じることが前提とされている。それには、特にプレパンデミックワクチンの事前接種・先行接種が不可欠となろう。病原性の高いインフルエンザの感染・発症のリスクを負いながらも、社会のための重要業務に従事する人たちに対して、国は「丸腰でやれ」と言う訳にはいかない。同様に、各企業・団体等の責任者も、従業員に対してリスクを背負ったままで業務継続を命ずることは、社会的にも倫理的にも許されないことであろう。

さらに、多くの人が、パンデミック発生前に交差性の免疫記憶を獲得していれば、感染を受けても重症化を免れた軽症患者が多数を占めることとなる。その結果、多くの患者は在宅治療が可能となって、重症患者の受診や入院による医療への負荷が軽減されることになる。これらは、医療提供体制の崩壊を防ぐ有力な手段となるであろう。

ただし、先に述べたように、現在備蓄されている H5N1 プレパンデミックワクチンは不活化ワクチンであるので、皮下接種によって誘導される免疫は、ウイルスの感染そのものを阻止できない。従って、プレパンデミックワクチンの効果は決して完璧ではなく、ワクチンを接種しておけば万全というわけには行かない。従って、ワクチン以外にも、抗インフルエンザ薬や公衆衛生学的な介入、個人的防御など、感染防御、発症阻止、重症化防止に有効と考えられる全ての手段を総動員する必要がある。

H5N1 プレパンデミックワクチンは、H5 亜型以外のウイルスに効果が期待できない。従って、H5 以外のウイルスによるパンデミックが起こった場合には、事前接種も先行接種も役に立たない可能性が高い。しかし、大きな健康被害と社会経済機能への影響をもたらす、新型インフルエンザ等対策特別措置法による緊急事態宣言が必要となる様な新型インフルエンザは、現在のところ強毒性 H5 のみである。それ以外の亜型ウイルスによるパンデミックが起こる可能性はあるが、その場合には病原性の低い新型ウイルスであると考えられる。従って、新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく緊急措置発動の必要性は低く、従来のパンデミック対策に準じた対応で対処できると考えられる。従って、プレパンデミックワクチンのプライム・ブースト戦略においても、現時点では H5 のみを

対象としておけばよいと判断される。

2004 年以来、WHO は強毒性 H5N1 パンデミックの発生を危惧して、H5N1 プレパンデミックワクチンの緊急開発と備蓄を勧告してきた。しかし、現在の製造能力と費用の限界から、世界人口 7 億 6 千万人分のプレパンデミックワクチンの製造や備蓄さらに事前接種は不可能である。そこで、鳥 H5N1 インフルエンザ流行地の家禽農家や業者など、鳥からの感染リスクの高い職種に限って事前接種を勧めている。それ以外の医療従事者、社会機能維持者や一般人は接種勧告の対象とはしていない。その大きな理由は、WHO が多数を対象とした H5N1 プレパンデミックワクチンの事前接種を勧告しても、世界の大多数を占める途上国では、これに対応できない現状にある。このような状況下で WHO が事前接種を勧告した場合には、実際に H5 パンデミックが起こった際に、事前接種を実施していなかった多くの国の政府は厳しく指弾されることになる。そのため、WHO は実施不可能な勧告を出すわけにはいかず、途上国を含めた全ての国が対応可能なレベルまで、敷居を下げざるを得ない事情がある。従って、プレパンデミックワクチンの事前接種対応が可能な我が国において、WHO が勧告していないことを理由に、プレパンデミックの事前接種は実施すべきではない、との議論は誤りである。

繰り返すが、ワクチン接種で誘導される交叉性の血清抗体は、H5 ウイルス感染の際のウイルス血症の阻止には効果を示し、重症化、死亡のリスクを減らすことが期待される。従って、ワクチンの事前接種によって、社会機能の維持に責任のある職種の従事者や、健康被害発生の可能性が高いハイリスク群の重症化や死亡を減らすことが期待される。さらに、多くの人にプレパンデミックワクチンを

事前接種して免疫記憶を賦与しておけば、パンデミック発生の際に、入院を必要とする重症患者数を減らせるので、医療への過剰負荷を軽減することとなる。これらの結果、社会機能や経済活動への影響を大幅に減らすことが期待できることを強調しておきたい。

[プレパンデミックワクチン事前接種の条件]

しかし、実際に流行するか否か不確定な H5N1 パンデミックに対するワクチンを、多数の人に事前接種するには、事前に十分な安全性の確保が必要であり、そのための臨床研究を積極的に進める必要がある。現在までに、国内での臨床研究において、6000 人の健康成人に対してプレパンデミックワクチンの接種が行われ、安全性については特に問題は生じていない。しかし、実際にパンデミックが起こった際には、1 億 3000 万人国民のほぼ全員に対して、プレパンデミックワクチンと同じ製法のパンデミックワクチンを接種することになるので、より幅広い安全性の確保が必要である。そのためにも、3 年で使用期限が切れる 2000 万人分の備蓄プレパンデミックワクチンについては、希望者を対象として徐々に事前接種を進めて、安全性に関するより幅広いデータを収集すると同時に、多くの人に基礎免疫を賦与することにより、パンデミックの際の健康被害と社会経済への影響を極力軽減しておくことが、現実的な解決法であろう。

これとは別に、H5 パンデミックの際に大きな健康被害が生じると予想される小児、若年者、さらに慢性基礎疾患患者や妊婦、高齢者に対する、パンデミックワクチンの安全性、有効性の検証は、事前に必ず実施しておかなければならない。万一、現在のワクチンの安全性や有効性に問題が明らかになった際には、新

たなワクチンの開発が必要となるからである。

パンデミック出現時に初めて多数の人に接種されるパンデミックワクチンについては、特にこの点が問題となる。1976年米国で、スペインかぜインフルエンザ再来が懸念されて実施された、ブタ H1N1 ウイルスに対するワクチン接種後の末梢神経麻痺（Guillain-Barre 症候群）、2009年に主にヨーロッパで使用された H1N1 パンデミックワクチン（新規アジュバント含有の一部の製品のみ）の接種後に生じた神経疾患（ナルコレプシー「居眠り病」）などは、小規模の臨床試験では検出できなかった発生頻度の低い副作用が、多数の人に接種された際に発生したのである。この様な事態を少しでも減らすためにも、プレパンデミックワクチンの拡大事前接種は重要な情報を提供することになる。さらに、使用期限が切れた備蓄ワクチンの廃棄・更新を繰り返すという無駄も解消できよう。

一方、新型インフルエンザの出現後には、この原因ウイルスに基づいた本格的な新型ワクチンの開発・製造が行われることとなる。現行の発育鶏卵を用いたインフルエンザワクチン製造方法では、最初の供給までに最短でも4ヶ月を要し、当然第1波には間に合わない。さらに、国民全員分のワクチン供給には、発育鶏卵の供給次第では、最悪で1年半もかかる。そこで、これを半年に短縮するために、緊急大量製造が可能な細胞培養を用いた新規ワクチンの開発が、現在国家プロジェクトとして進められており、平成25年度の実用化を目指している。細胞培養ワクチンは、現行の鶏卵ワクチンと比較して多くの優位点があり、パンデミックワクチンとしてより望ましいものである。しかし、この様な新しいワクチンが実用化されたとしても、新型イ

ンフルエンザ発生後に新型ワクチンの開発・製造を開始する限り、最初の供給は3~4ヶ月後になり、パンデミックの第1波への対応は難しい。従って、細胞培養ワクチンが導入された場合においても、H5 パンデミック出現のリスクが存在する限り、プレパンデミックワクチンの備蓄と事前・先行接種というプライム・ブースト戦略は必要である。

今後の研究課題

今後の研究課題としては、以下の問題点の解明を進める必要がある。

1. ウイルス増殖特異性に関与しているアミノ酸変異について、ヒトへの適応の関係について解析を進める。
2. ポリメラーゼ形成と機能を評価するために構築したシステムをポリメラーゼ変異体や阻害剤を用いて検討する。
3. 季節性および動物由来のウイルスに対する抗インフルエンザ薬感受性試験系の改良および耐性株の判定基準のガイドラインの作成を行う。
4. H3N2v ワクチン製造の要否、診断系の配布を含めた事前準備、ガイドライン作成。
5. これまでに構築した遺伝子検出検査法に対して、引き続き最新の流行株を用いて検出感度や特異性について検証を行い、各検査系の精度管理を実施する。
6. パンデミックとなる可能性があるブタ型ウイルスあるいは鳥型ウイルス等に対して、型・亜型同定がより迅速かつ特異的に行えるよう検査系を改良する。
7. 鳥型ウイルスのヒト型受容体シアロ糖鎖認識変異検出・監視デバイスプロトタイプの改良と、実際に自然界で分離される高病原性鳥インフルエンザウイルスへの適用を応用。
8. 新規抗インフルエンザ剤の大量合成と、感染阻害機構の解明、動物レベルにおける感

染阻害評価を検討する。

9. 薬剤耐性インフルエンザウイルスの監視と、その出現機構を解明する。

10. 2012年に米国で多発したブタインフルエンザのヒト感染事例を教訓に、国内や動物検疫で摘発された事例からの分離ウイルスについて、遺伝子解析などのリスク解析を行う。

11. H5N1ウイルスが流行している海外のサンプルの調査。

12. パンデミックの予測、リスク評価にもとづいたプレパンデミックワクチンの活用（事前接種）による健康被害の最小化と社会機能の維持の戦略を確立。

(3) [ウイルス 第62巻 第1号, 掲載, 2012]

1. 強毒型 H5N1 鳥インフルエンザウイルス

一般に鳥型インフルエンザウイルスはヒトに対する感染性・伝播性が低いので、それ自身ではヒトの世界でパンデミックを起こさないと考えられている。しかし、H5N1 鳥ウイルスについては、遺伝子変異によってヒト型に変化すると、強毒性の新型インフルエンザとして大流行し、甚大な健康被害と社会的影響をもたらす最悪のシナリオが危惧されている。(H1N1) 2009 パンデミックの間にも、これとは独立に、H5N1 鳥インフルエンザは鳥の間で流行を続けており、鳥からの偶発的なヒト感染患者も増えている。しかも、インドネシア、中国、エジプトなどでは、鳥での流行報告の無い地域での患者発生や、ヒト-ヒト伝播例も確認されている。更に中国とインドネシアでは、ブタでの不顕性感染も報告されているので、ブタやヒトにおいて、H5N1 鳥ウイルスと H1N1pdm09 ヒトウイルスの同時感染が起こると、両者のウイルス遺伝

子分節の交雑が起こって、強毒型のヒト型ウイルスが出現することが新たに懸念されている。日本でも、冬季、シベリアや近隣地域からの渡り鳥によって、しばしば強毒型 H5N1 鳥ウイルスが持ち込まれていることから、国内での新型インフルエンザ発生の可能性も否定できない。

インフルエンザウイルスの遺伝子突然変異はウイルスの複製回数に比例して起こるので、鳥での感染伝播が続く限り、またヒトへの偶発的感染が繰り返される限り、鳥型ウイルスがヒト型に変化する危険が増え続ける。既にヒト型ウイルスへの変化に対応する遺伝子変異も少なからず確認されている。特に、エジプトで流行中のクレード 2.2.1 系統のウイルスでは、レセプター結合特異性とウイルス増殖至適温度がヒト型に変化して固定しており、パンデミックウイルスの出現が特に懸念されている。

2. 鳥型ウイルスからヒト型への変化に必要な遺伝子変異の解明

現在流行中の H5N1 鳥インフルエンザウイルスのどの遺伝子部位がどの様に変異するとヒト型に変化するのか？ この重要な疑問に対する回答が、最近、米国 CDC の Rubin Donis, 米国 Wisconsin 大学の河岡義裕, およびオランダ Rotterdam 大学の Ron Fouchier らの 3 つの独立した研究グループから発表された (1, 2, 3)。これまでの多くの研究成果から、ヒト型ウイルスへの変化に必要なと考えられる遺伝子変異（アミノ酸置換）が数個所に絞り込まれていたが、これらを兼ね備えた鳥ウイルスは哺乳動物での伝播能力を獲得していない。そこで、各研究グループはこれらの変異を導入した H5N1 鳥ウイルスを作製して、フェレット（ヒトインフルエンザのモデル動物）に経鼻感染して継代を試みた。そ

の結果、3 ～ 10 代の継代後に、フェレット間で飛沫感染伝播を起こすウイルスが回収できたので、それらの遺伝子変異および病原性、抗原性、抗ウイルス剤に対する感受性など、公衆衛生上の重要事項に関連する性状を詳細に調べたという、ウイルス学的には全く理に適った正攻法の研究である。

その結果、流行中の H5N1 鳥ウイルスの HA 遺伝子のわずか数個所の特定部位 (3 ～ 5 個所、最小では 1 個所) に遺伝子変異が起こると、ヒト型ウイルス (正確にはフェレット間で飛沫による感染伝播を起こす哺乳類型ウイルス) に変化する可能性があり、しかも本質的には強い病原性が保持される (但し、気管内接種では致死的だが、上気道感染では必ずしも致死的ではない 4)) が示された。これらの変異の一部を持ったウイルスは、これまでも感染患者からしばしば分離されているが、今回示された変異の全てを同時に持つウイルスは、未だ自然界では報告されていない。

一方、Wisconsin 大学の河岡義裕教授グループは、H5N1 鳥ウイルスはヒト H1N1pdm09 ウイルスとの遺伝子分節交雑によっても、容易にヒト型ウイルスに変化することも示した 2)。この場合にも、HA 遺伝子には共通する遺伝子変異とアミノ酸置換が起こっていた。しかし、HA 遺伝子のみが強毒型 H5N1 ウイルスに由来した遺伝子交雑体は、フェレットでの肺病原性が低下していたので、交雑する遺伝子分節の組み合わせ次第では、病原性がある程度低下する可能性が示唆されている。

これらの論文の意義は、H5 亜型の鳥型ウイルスもヒトでパンデミックを起こしうること、その出現過程には必ずしもブタでの感染伝播を必要としないこと、ヒト型への変

化に伴って自動的に弱毒化することは無いこと、を示したことである。さらに現在流行中の鳥ウイルスにわずか数個所の遺伝子変異が起こると、パンデミックウイルスに変化する可能性があること、即ち、強毒型 H5N1 インフルエンザによるパンデミックが起こるリスクは予想以上に高いことが示された。最悪のシナリオを想定して、準備計画の実施を急ぐべきとの警鐘が鳴らされたのである。

3. 論文発表における dual use 問題

これらの研究成果については、それぞれ 2011 年夏に論文が投稿されたが、その後バイオセキュリティに関する審査に関して大きな問題となったのである。2001 年オーストラリア研究者による非意図的な強毒性 mouse pox virus の作出、米国での炭疽菌による攻撃事件 (いわゆる「白い粉」事件) 等の発生から、米国では、微生物研究がバイオテロに悪用 (dual use) される可能性や、微生物試料の漏出・盗難などの危険性が指摘され、2003 年の Fink レポート (Biotechnology Research in an Age of Terrorism) を機に、2005 年に米国 NIH に独立した The National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) が設置された。NIH からの研究費による研究成果の論文について、出版前にバイオテロへの悪用の可能性等を審査し、必要に応じて論文の修正、削除、発表差し控えなどを勧告するものである。

インフルエンザ関係では、2005 年にスペインかぜウイルスに関する 2 つの研究論文が審査に付されたが、何れも無修正での出版が認められている。2007 年に NSABB は、Proposed Framework for the Oversight of Dual Use Life Sciences Research というガイドラインを出し、審査過程を明確にしている。一方、2006 年には、NIH の高級諮得委

員会は、H5N1 インフルエンザ研究に対する研究費の優先的配分を勧告しており、これに従って、今回問題となった Wisconsin 大学と Rotterdam 大学の研究計画に対しても、研究費が与えられた経緯がある。

今回の研究発表については、米国 CDC の Ruben Donis らの研究グループの論文については、問題なく査読、審査が行われて 2012 年 11 月に公表され¹⁾、さらに、続報が 2012 年 1 月に公表された⁵⁾。研究結果がそれほど明確ではなく、注目度が高くなかったことも理由であろうが、これらの論文は dual use 議論の対象とはなっておらず、他の 2 つの論文に比べるとその落差に疑問を抱かざるを得ない。一方、Rotterdam 大学の Ron Foucher は、9 月 12 日、マルタ島で開催されたヨーロッパインフルエンザ会議において、強毒性を保持したままフェレットで飛沫感染伝播する H5N1 ウイルスを作出したとの研究結果を口頭発表した。更に、このウイルスにおける遺伝子変異の実態と、その様な変異を持つウイルスが自然界でも既に見つかっていることを示し、強毒型 H5N1 ウイルスによるパンデミックの可能性を強調した。筆者もこの場に居合わせたか、H5N1 は過去の問題だと軽視していた多くの欧米の聴衆にとっては強い衝撃であり、会場は異様な雰囲気であった。この情報は、早速科学メディアを通じて伝えられ、世界的にも大きな反響を呼んだ。

その後、11 月 21 日になって NSABB は、Rotterdam 大学と Wisconsin 大学からの投稿論文について、当該論文はテロリストにとって強毒性ヒト型ウイルス作製の「指南書」になる可能性があるとして判断し、変異ウイルスの作製方法およびフェレットでの伝播性を獲得したウイルスの変異の詳細に関する記載を削除すること、これらの削除部分は特定の専門家のみを開示することを条件に、出版

を認めるとの勧告を NIH に提出した⁶⁾。これを受けた NIH は、保健省にその旨を報告し、政府の判断を待つことにした。この勧告を受けて、当該論文の著者は、自主的に論文の改訂版を準備した。

この前後から、米国連邦議会の一部、特に共和党議員から、バイオテロに悪用される可能性のある研究の実施を認可し、それに対して米国民の税金を配分したとして、NIH や政府の責任を追及する動きが起こった。さらに、この様な自然界には存在しない危険な病原体の作製などの研究の規制・禁止、研究材料の管理強化・破棄、研究成果の検閲、削除、公表制限・禁止などを盛り込んだ法案の提出も検討され始めた。大統領選挙を控え、テロ対策強化を選挙政策に据えようとする政治的な思惑が背景にあるとも推測されている。一部有力メディアなどがこれに同調して、世論を誘導する不自然な動きも目立った。

一方、インフルエンザウイルス研究者や公衆衛生専門家からは、H5N1 鳥ウイルスがヒト型に変化する機序の解明は、強毒性パンデミック出現監視における対象項目の絞り込みやリスク評価に必須であり、これらの研究に対する制限は、ワクチン事前開発・備蓄や抗ウイルス剤の効果予測など、公衆衛生上の対応に甚大なマイナスとなるとの意見が提起された。さらに、政治的圧力により科学研究や研究発表の自由が阻止されることは、科学研究の原則からも許しがたいとの批判、大国が自国の国益を理由に、世界全体の科学研究や危機管理準備に影響を与えることへの反発など、ウイルス研究領域における dual use 問題が世界各地で俄かに脚光を浴びることとなった。

4. 問題解決への努力

この様な過熱した状況下では、冷静な討議による問題解決は困難であり、必要な研究の実施にも悪影響が出ることを憂慮した 39 名のインフルエンザ研究者は、2012 年 1 月 20 日に、この様な変異ウイルスに関する研究の実施を 60 日間自粛・凍結することとし、その間に本問題に関する国際的な解決、合意を図るべきであるとの宣言を出した 7)。それに応じて、WHO は 2 月 16-17 日に、2 つの当該研究の代表責任者、インフルエンザ専門家、公衆衛生専門家、医学倫理学専門家、NIH および NSABB の関係責任者、ウイルス提供国ラボの代表、関係政府機関代表、科学専門誌編集者など 22 名よりなる検討会を主催した。この場では、当該研究の代表責任者による論文内容に関する詳細な説明、NSABB での審議経過の説明などがなされた。筆者はこの会議に参加したが、今回の河岡教授らによる詳細な説明によって、インフルエンザ専門家ではない HSABB の責任者は、初めて問題の本質を理解しえたとの印象を持った。その上で、当該論文および改訂版原稿について、指摘された問題点が精査された。その結果、①この様な鳥型からヒト型ウイルスへの変化に伴う遺伝子変異に関する情報は、既に多くの論文で示されており、今回の論文から削除しても容易に推定できる。また遺伝子操作技術やフェレットでのウイルス継代法は、多くの専門家の間では既に常識となっている。従って、今更これらの記載を削除しても、バイオテロへの悪用を防止する効果は低い。②一方、鳥 H5N1 ウイルスが徐々にヒト型に変化しつつある現状からは、むしろ自然界でこの様な新型ウイルスが出現する危険性の方が高い。従って、今回の研究成績・情報を広く専門家間で共有して、パンデミック出現へのリスク評価や、プレパンデミックワクチン開発・製造などの事前準備に活用すべきである。③

NSABB の勧告の様に論文の削除部分を一部の専門家のみで共有することは、現実的には実施困難であり、また論文原稿は既に 1000 名を越える関係者の目に触れているので、外部への情報漏えいは避けられない、との判断となった。

その結果、1) Rotterdam 大学と Wisconsin 大学の研究グループによる論文は、削除せずにそのまま公表すべきである。2) 公表の条件として、①ヒトでの伝播性を獲得した変異ウイルスの取り扱いに関する WHO バイオセフティーレベルの確定、および当該研究施設がバイオセフティーおよびバイオセキュリティの条件を十分に満たしていることの確認。②当該研究の実施が公衆衛生上から必要であるとの科学的説明を、特にウイルス提供国に対して行う。3) 論文公表まで当該研究の自粛・凍結を自主的に延長する、との合意が得られた 8)。一方、将来起こる可能性のある dual use に関する一般的な問題への合意を図るために、WHO は幅広い専門家を集めた会議を企画することも同意された。更に、ニューヨーク市科学アカデミー、米国微生物学会 (ASM)、英国王立協会などが、専門家、関係者を集めて本問題に関する公開討論会を開催した。dual use についても活発な討論が繰り返されたが、何れにおいても、意見相違の溝は埋まらず、具体的な解決案や合意には至っていない。

一方、米国 NIH は、WHO の勧告に基づいて、NSABB に対して、当該論文の再審査を依頼した。2012 年 3 月 29～30 日に、各研究責任者を招いて再審査が行われた。河岡教授による誠実な説明は好感を以って受け入れられ、その結果様々な誤解が解け、また研究内容に対する理解が得られて、前回の一部削除せよとの勧告が撤回された。一方、Rotterdam の研究グループの論文については、オランダ政