

総説

H5N1 鳥インフルエンザの現状について

岡部 信彦¹⁾

I. 鳥のインフルエンザウイルス

鳥類は A 型インフルエンザウイルスに感染する代表的な動物である。鳥のインフルエンザウイルスは、ヒトと異なり主に腸管で増殖し、糞便中に大量のウイルスを排泄する。つまり鳥のインフルエンザは腸管感染症であるといえる。鳥類のなかでもカモなどの水禽類は、A 型インフルエンザウイルスのすべての亜型 (H1~16, N1~9, 合計 144 種類) に感染する可能性があると考えられている。感染したカモ類は、ほとんどの場合は無症状である。ウイルスの感染を受けた渡り鳥のカモ類は、元気に世界を飛び回って、糞便とともにウイルスを各地で排泄するであろう。カモなどから排泄されたインフルエンザウイルスの一部は鶏やアヒルなどの家禽にもおそらくは経口的に感染する。家禽類もやはりほとんどの場合は無症状か軽症である。

しかし、H5 ウイルスおよび H7 ウイルスの一部は家禽類に対して非常に高い病原性があり、ことに H5N1 ウイルスの病原性は激しい。感染した鶏ではそのほとんどが短時間のうちに死亡するので、家禽ペストと呼ばれた。これら家禽類にとって病原性の高いインフルエンザウイルスを高病原性鳥インフルエンザウイルス (HPAI: highly pathogenic avian influenza) という。H5 や H7 ウイルスには N (ノイラミニダーゼ) によっては、必ずし

も病原性が高くないものもある。2005 年茨城県の養鶏場で流行がみられた鳥インフルエンザは H5N2 であり、鶏に対する病原性は低かった。しかし、これらを放置しておくことにより病原性が高まる可能性があることが知られており、H5N2 であっても放置するべきではないとされている。

家禽類にとって病原性の低いインフルエンザウイルスもある。これらを低病原性鳥インフルエンザウイルス (LPAI: low pathogenic avian influenza) という。高病原性鳥インフルエンザ、低病原性鳥インフルエンザという名称は、ヒトへの病原性によるものではなく、あくまで家禽類の病態から名付けられたものである。

II. 鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染

鳥のインフルエンザウイルスがヒト社会に直接入り込んでくることはないと考えられていた。ヒトのインフルエンザウイルスの起源としての鳥インフルエンザウイルスは、ヒトと鳥類のインフルエンザウイルスに対して共通のレセプターを呼吸器に有しているブタを介してやってくるルートがもっぱら考えられていた。しかし 1997 年香港におけるインフルエンザウイルス H5N1 の鳥の間での流行時に、6 名の死亡を含む 18 名の患者発生が確認され、偶発的な発生とはいえ、鳥からヒトへの直接感染があり得ることが明らかにされた¹⁾。

2003 年 2 月には再び香港において、広東省に近

1) 国立感染症研究所感染症情報センター Nobuhiko Okabe
〔〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1〕

い福建省から戻り肺炎を発症した親子より鳥インフルエンザ A/H5N1 ウイルスが分離された。父親は死亡し、9歳の男児は回復した²⁾。これは1997年香港での流行以来初めてのヒトからのH5N1の分離例であり、広東省を起点としたH5N1による新型インフルエンザ大規模流行（パンデミック）の前兆ではないかと、世界中のインフルエンザ関係者は震撼させられた。この後ハノイ、香港で非定型肺炎の院内流行が発生し、香港でのH5N1感染例が証明されていたところから、当初はいずれも新型インフルエンザ関連が疑われた。これらについてはH5N1感染は否定されたが、新たな感染症としてSARS発生が明らかになった。当時、新型インフルエンザではなさそうだというニュースを聞き、筆者を含む多くの関係者は胸をなで下ろしたことも事実である。なぜなら、当時新型インフルエンザ出現の危惧は語られながらも、パンデミック対策はほとんどの国で進んでいなかったからである。

以降、2003年末に韓国を皮切りにアジアの各国で家禽類の間でのH5N1の集団発生が起こった。これまでに韓国・日本・マレーシアを除き、多くの国では制御できず、そのなかでヒトの感染者も発生している。また2005年にはアジア以外へも集団発生がアジアからヨーロッパ、中東、アフリカへと流行が拡大した。H5N1インフルエンザウイルスは、極めて低い確率ではあるがいったんヒトに感染すると高率に重症肺炎および全身症状を起し、なおかつ致死率約60%というインパクトの強いものである。しかし軽症感染者あるいは無症状感染者の有無、程度に関する調査研究は不十分であり不明である。

III. 鳥インフルエンザウイルスの拡大とヒトへのインパクト

鳥インフルエンザのヒト社会に対する大きなインパクトは、一つは産業としてあるいは食料などとしての家禽類（主に養鶏だが、アヒル、七面鳥などが地域によって含まれる）への被害であり、もう一つはヒトの健康への影響とそれに続く社会への影響である。

アジアからロシア、ヨーロッパ、さらにはアフ

リカへと拡大した鳥インフルエンザ（H5N1）に対し、各国や国際機関は、農林水産部門、人の保健衛生部門の両方が、多大な努力と資材を投入し対策を実施している。しかし、鳥の間での流行はほとんどの場合コントロールが困難であり、そのこと自体が拡大の要因となっている。最近の流行時に国内のH5N1流行拡大を阻止し、ウイルスの駆逐に成功したのはわが国と韓国、マレーシアであるが、2006～2007年と2008年韓国で、2007年わが国で、いずれも限定的ではあるが養鶏場においてH5N1の流行が再びみられた。2008年の新規報告国は6月19日現在イランのみである。新規発生国は減少しているが、東南アジアや中東の国々では集団発生が続いている。さらに、地理的に懸念されるのがサハラ砂漠より南の中央・西アフリカ地域の国々への拡大である。これらの国は経済的に貧しい国であり、感染鳥の殺処分が的確かつ迅速に行えず、ヒト症例のサーベイランスも十分に行えていないと考えられている。パンデミックとの関連で最も危惧されるトリ-ヒト感染は、ナイジェリアを除きこの地域からWHOへの報告はないが、実際には発生している可能性が十分ある。図は、世界におけるH5N1ウイルスの鳥およびヒトでの発生状況について感染症情報センターでまとめたものである。

養鶏などにおいては、OIE（Organisation International des Epizooties, World Organization for Animal Health）あるいはわが国では高病原性鳥インフルエンザが確認されたときはその群の家禽はすべて殺処分することが原則となっている。鳥に対する鳥インフルエンザウイルスワクチン（不活化型）の接種については、一時的な鎮静効果はあるためこれを実施する国があり、また各国において養鶏にかかわる人を中心にしてこれを求める声は強いが、一方、不活化ワクチンによってしかも対象の把握が不完全である場合には一層のこと、ウイルスを完全に駆逐できるわけではなく、むしろ常在的になることがこれまでに知られており、さらにヒト社会への侵入の危険性が高まるところから反対の立場をとるところも多い。わが国では目下後者の立場であり、鶏などへの鳥インフルエンザワクチンの接種は認可されていない。

表 1 WHO に報告されたヒトの高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) 感染確定症例数 (2008 年 6 月 19 日現在)

	2003 年		2004 年		2005 年		2006 年		2007 年		2008 年		合計	
	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数
アゼルバイジャン	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	8	5
バングラデシュ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
カンボジア	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0	7	7
中国	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	3	3	30	20
ジブチ	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
エジプト	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	7	3	50	22
インドネシア	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	18	15	135	110
イラク	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2
ラオス人民民主共和国	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
ミャンマー	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
ナイジェリア	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
パキスタン	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1
タイ	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	25	17
トルコ	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	12	4
ベトナム	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	5	5	106	52
合計	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	34	26	385	243

注：確定症例総数は死亡例数も含む。WHO は検査により確定された確定例だけを報告する。

(http://idsc.nih.gov.jp/disease/avian_influenza/case_200800/case_080619.html より引用)

一方ヒトの健康への影響に関する視点からは、まず、鳥インフルエンザウイルス感染による直接の健康被害があげられる。1997 年香港での 18 人 (6 人死亡) の発生が初のヒトの間での H5N1 の感染例であり、2003 年同じく香港で 2 名の発症 (1 名死亡が確認されている) のあったことはすでに述べた。2003 年オランダでは H7N7 の鶏での流行時に約 100 名の軽症例と 1 名の肺炎による死亡例が報告されている。現在鳥の間で流行が拡大している H5N1 は、鳥の間での流行地におけるヒトの発症者も増加しており、2003 年 11 月～2008 年 6 月 19 日現在、家禽または野鳥で H5N1 の感染が確認された国・地域は地球規模で拡大を続け、そのうち 15 カ国から 243 例の死亡を含む 385 例のヒト感染確定例が報告されている (表 1)。

IV. わが国における鳥インフルエンザ H5N1 および H5N2 発生時の血清疫学調査³⁾

1. 京都府でのヒトにおける H5N1 高病原性鳥インフルエンザ血清抗体価調査結果

2004 年 2 月に京都府内の養鶏場で発生した H5N1 高病原性鳥インフルエンザ感染事例において、京都府および国立感染症研究所は共同して防疫作業従事者 58 名 (養鶏場従業員 16 名、京都府職員 42 名) に対する健康状況調査、および採血による H5N1 鳥インフルエンザウイルスのマイクロ中和抗体価測定検査 (血清疫学調査) を行った。別に感染鶏との非曝露群 33 名に対しても同じ中和抗体価の測定を行い、コントロール群とした。その結果、防疫作業従事者 58 名中 5 名 (養鶏場従業員 4 名、京都府職員 1 名) が抗体価 10 倍以上を示して陽性と判定され、養鶏場従業員陽性者 4 名中 1 名はペア血清により陽転化が確認された。ペア血清を実施できたのは 4 例しかなく、うち 1 例の陽転例はウイルスに感染したと考えられる。残

る単一血清による陽性例 4 例は、感染の可能性が高いと判断されるが、これら陽性例 5 例はいずれも発熱などの全身症状がみられず、発症はしておらず、他者への感染の可能性はないことから公衆衛生上問題はないと考えられた。またこれらの感染を受けたと考えられる者は、個人防御が十分ではなかったことがその原因ではないかと推測されている^{4,5)}。

2. ヒトにおける H5N2 鳥インフルエンザ血清抗体価調査結果について

2005 年 4 月に明らかになった茨城県の養鶏場における H5N2 鳥インフルエンザ感染事例は、制圧に 1 年を要した。発生以降、発生農場の従業員など（養鶏場の業務に従事している者およびその家族であって家禽と濃厚に接触する機会があった者）および一部の防疫作業従事者に対して、H5N2 鳥インフルエンザウイルスの感染発症の有無を確認するために健康状況調査ならびに PCR 法によるウイルス遺伝子検査を茨城県衛生研究所が実施したが、感染を示唆する所見はなかった。これに加えて、茨城県および国立感染症研究所は、共同でこれら対象者に対して採血による同ウイルスのマイクロ中和抗体価の測定を、京都府事例と同様に行った。基本的にはペア血清で 4 倍以上の有意な抗体価の上昇をみた場合を陽性例と判定することとしたが、H5N2 鳥インフルエンザウイルスは弱毒型であり、感染鶏に症状が認められない場合が多く、1 回目の採血時にすでにウイルスに曝露後一定の期間が経過し、抗体価が上昇している者がいることが予想されることや、1 回だけの採血検査しか実施できない場合を想定して、感染鶏非接触者群 31 名の血清の中和抗体価を別に測定してコントロール群とした。最終的に第 1 回採血実施者 399 名（養鶏場従業員など 365 名、防疫作業従事者 34 名）、第 2 回採血実施者 344 名（養鶏場従業員など 311 名、防疫作業従事者 33 名）由来検体に対して中和抗体価の測定が行われた。ペア血清による 4 倍以上の有意な抗体価の上昇をみたのは 15 名（養鶏場従業員など 15 名、防疫作業従事者 0 名）であり、コントロール群の血清抗体価から設定した基準によって判定された単一血清における仮の陽性判定は 93 名（うち 15 名はペア血清陽

性例）であった。ペア血清で中和抗体価の有意な上昇を示した 15 例はすべて養鶏場の従業員およびその関係者であり、第 1 回採血前後の比較的近い段階での感染鶏との接触などのウイルス曝露による感染の可能性が示唆される。また、防疫作業従事者を含めた単一血清における仮の陽性判定例は、感染時期は特定できないものの、いずれかの時点でのウイルスへの曝露による感染の可能性は否定できない。しかしながら、単一血清での陽性判定は、暫定的な判定にとどまらざるを得ず、今後さらなる検討が必要である。なお、これら感染の可能性が示唆される者および感染が否定できない者はすべて健康調査において発症は否定されており、他者への感染の可能性はないことから、公衆衛生上問題はないと考えられる^{6,7)}。

V. H5N1 感染および新型インフルエンザ等に関する感染症法の改正（平成 20 年 5 月）⁸⁾

H5N1 感染の拡大および新型インフルエンザ発生の危惧から、国による種々の備え（pandemic preparedness）の一環として、感染症法の改正も行われている。平成 20 年 5 月に、H5N1 ヒト感染例「鳥インフルエンザ（H5N1）」はそれまでの指定感染症から二類感染症に改められ、インフルエンザ（H5N1）を指定感染症としていた「インフルエンザ（H5N1）」を指定感染症として定める等の政令（2006 年 6 月 12 日施行）が廃止された。また新型インフルエンザの発生に備え、新たに「新型インフルエンザ」および「再興型インフルエンザ」からなる「新型インフルエンザ等感染症」という分類が創設された。

1. 「新型インフルエンザ等感染症」の追加

「新型インフルエンザ」および「再興型インフルエンザ」は、全国的かつ急速な蔓延（パンデミック）により国民の生命および健康に重大な影響を与えるおそれがあるため、既存の感染症対策を超えた対応が必要であり、現行の一類感染症から五類感染症までの感染症の種類のいずれかに位置づけるだけでは十分な対応がとれないことから、新たな類型が設けられた。

「新型インフルエンザ」は、新たにヒトからヒトに感染する能力を有することとなったウイルスを

表 2 感染症発生動向調査におけるインフルエンザの類型 (2008 年 5 月 12 日改正)

類型	疾病名	届出	病原となるインフルエンザウイルス
二類感染症	鳥インフルエンザ (H5N1)	診断後直ちに届出	A/H5N1 (トリ型)
四類感染症	鳥インフルエンザ (H5N1 を除く)	診断後直ちに届出	A/H5N1 以外の A 型 (トリ型)
新型インフルエンザ等 感染症	新型インフルエンザ	診断後直ちに届出	A/H5N1, AH7, AH9 など (ヒト型) を想定
新型インフルエンザ等 感染症	再興型インフルエンザ	診断後直ちに届出	A/H2N2 など (ヒト型) を想定
五類感染症 (インフルエンザ定点)	インフルエンザ (上記を除く)	週単位で報告	AH1, AH3, B, C

(<http://idsc.nih.gov.jp/iasr/29/341/graph/t3411j.gif> より引用)

病原体とするインフルエンザであって、一般に国民が免疫を獲得していないことから、当該感染症の全国的かつ急速な蔓延により国民の生命および健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるもの、「再興型インフルエンザ」は、アジアインフルエンザのような、かつて世界的規模で流行したインフルエンザであり、その後流行することなく長期間が経過しているものとして厚生労働大臣が定めるものが再興したものであって、一般に現在の国民の大部分が免疫を獲得していないことから、当該感染症の全国的かつ急速な蔓延により国民の生命および健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるもの、と定義された。

また、新型インフルエンザ等感染症の疑似症患者および無症状病原体保有者については、患者とみなし、法を適用することとされた。

2. 「新型インフルエンザ等感染症」創設に伴う 類型の整理

鳥インフルエンザ (H5N1) は、トリからヒトへの感染で致死率の高い重篤な感染症であり、H5N1 は、ヒトからヒトへ感染が拡大するヒト型に変異する可能性が想定されている。さらに現時点では家族内など限定的ではあるが、ヒトからヒトへの感染事例も報告されていることなどから、患者および疑似症患者を入院させることで他者への感染を防ぐため、入院措置が可能な二類感染症に位置づけられた。

なお、四類感染症として位置づけられている「鳥インフルエンザ」から鳥インフルエンザ (H5N1) を除くとともに、五類感染症である「インフルエンザ」から鳥インフルエンザのほか、新型インフ

ルエンザ等感染症を除くことが明示された。表 2 に、インフルエンザに関連した疾病の感染症法における類型についてまとめた。

ま と め

第 39 回日本小児感染症学会 (横浜市) のシンポジウム「新型インフルエンザを迎え撃つ」において担当した「H5N1 鳥インフルエンザの現状」について、その後の状況も加えてまとめた。なお文中の茨城県における H5N2 流行は、タイトルにある H5N1 からは少し離れるが、わが国で生じた高病原性鳥インフルエンザ発生例として本稿に加えた。

現時点で幸いに鳥インフルエンザ H5N1 からヒトにとっての新型インフルエンザの発生はない。しかし現在ヒトの間で流行している A 型インフルエンザウイルスが大きく変異して新たなインフルエンザが発生し、地球規模での大流行を引き起こす可能性は残念ながら否定できない以上、パンデミックに対する備えは必要であり、またその備えをすることは、パンデミック対策だけではなく感染症対策全般の底上げとして極めて重要である。

パンデミックウイルスの発生源は唯一 H5N1 というわけではなく他の亜型による可能性も十分あるが、H5N1 はやはり大きな候補であり、その動向には十分警戒を払う必要がある。

謝辞：本シンポジウムにおいてシンポジストとして発表の機会をいただいた横田俊平会長、および座長をしていただいた富樫武弘博士・菅谷憲夫博士に、厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター：香港におけるトリ型インフルエンザ A (H5N1) — その後の状況. 病原微生物検出情報 (IASR) 19 : 277-278, 1998
- 2) 厚生労働省結核感染症課通知—香港におけるインフルエンザ A (H5N1) 患者の発生について— : 病原微生物検出情報 (IASR) 24 : 63, 2003
- 3) 安井良則, 岡部信彦 : 鳥インフルエンザの疫学情報について. 臨床とウイルス 35 (5) : 447-455, 2007
- 4) 厚生労働省ホームページ : 京都府における高病原性鳥インフルエンザの抗体価調査の結果について (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/tori/041222/index.html>)
- 5) Okabe N, Tashiro M, et al : Avian influenza, humans-Japan (Kyoto) (05). ProMed, Dec 25, 2004
- 6) 緒方 剛, 永田紀子, 他 : ヒトへの H5N2 亜型インフルエンザウイルス感染と同ウイルスに対する中和抗体価への通常のインフルエンザ予防接種の影響. 病原微生物検出情報 (IASR) 28 : 150-151, 2007
- 7) 厚生労働省ホームページ : 茨城県及び埼玉県の鳥インフルエンザの抗体検査の結果について (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/01/h0110-4.html>)
- 8) 特集 : 感染症法および検疫法の改正と麻疹対策強化—2008 年 5 月現在—. 病原微生物検出情報 (IASR) 29 : 179-181, 2008

* * *