

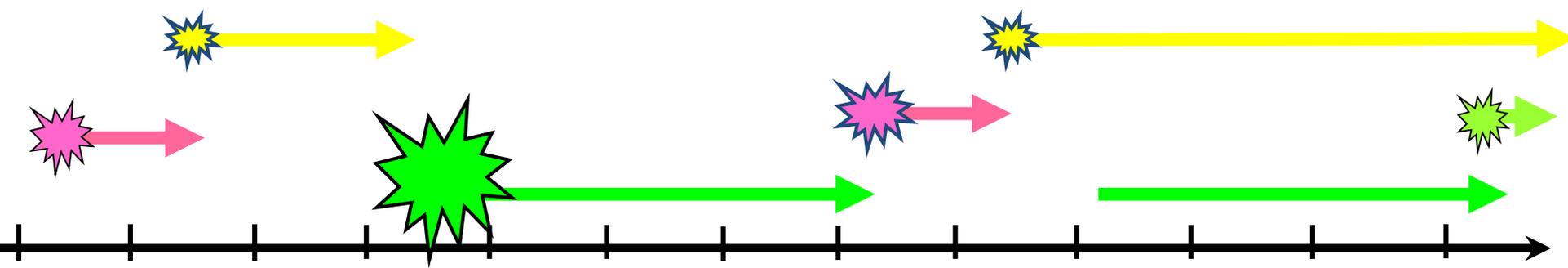
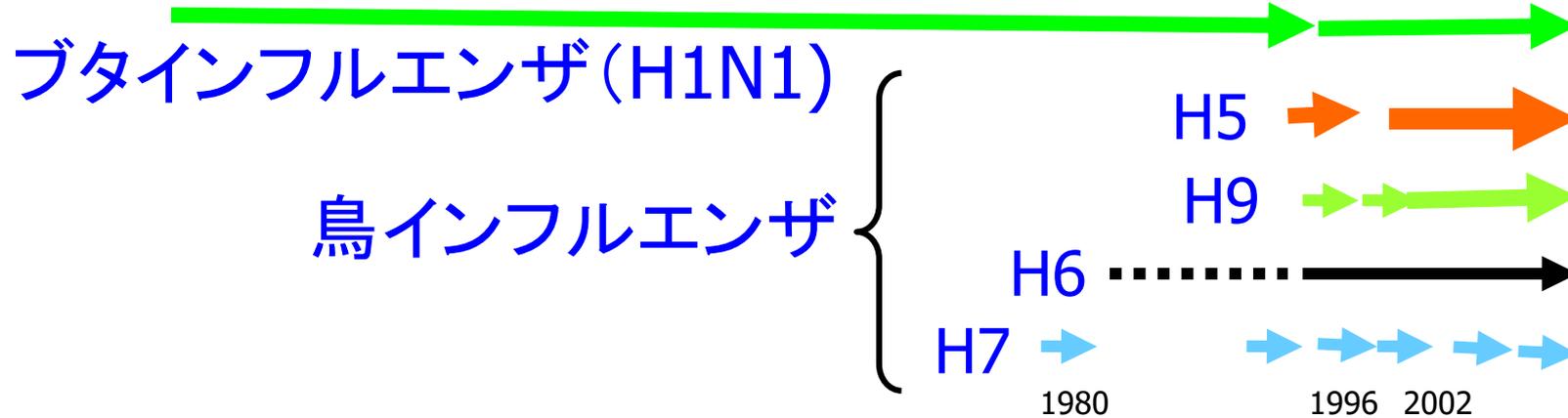
# 鳥インフルエンザA(H7N9)とA(H5N6)の 疫学状況とリスクアセスメント

大石和徳(国立感染症研究所)

# 講演内容

- 鳥インフルエンザと新型インフルエンザ
- 鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルス
  - ウイルス学
  - 疫学/ 臨床
  - ワクチン
- 鳥インフルエンザA(H5N6)ウイルス

# 新型インフルエンザの出現



1889  
Russian  
Influenza  
H2N2

1900  
Old HK  
Influenza  
H3N8

1918  
Spanish  
Influenza  
H1N1

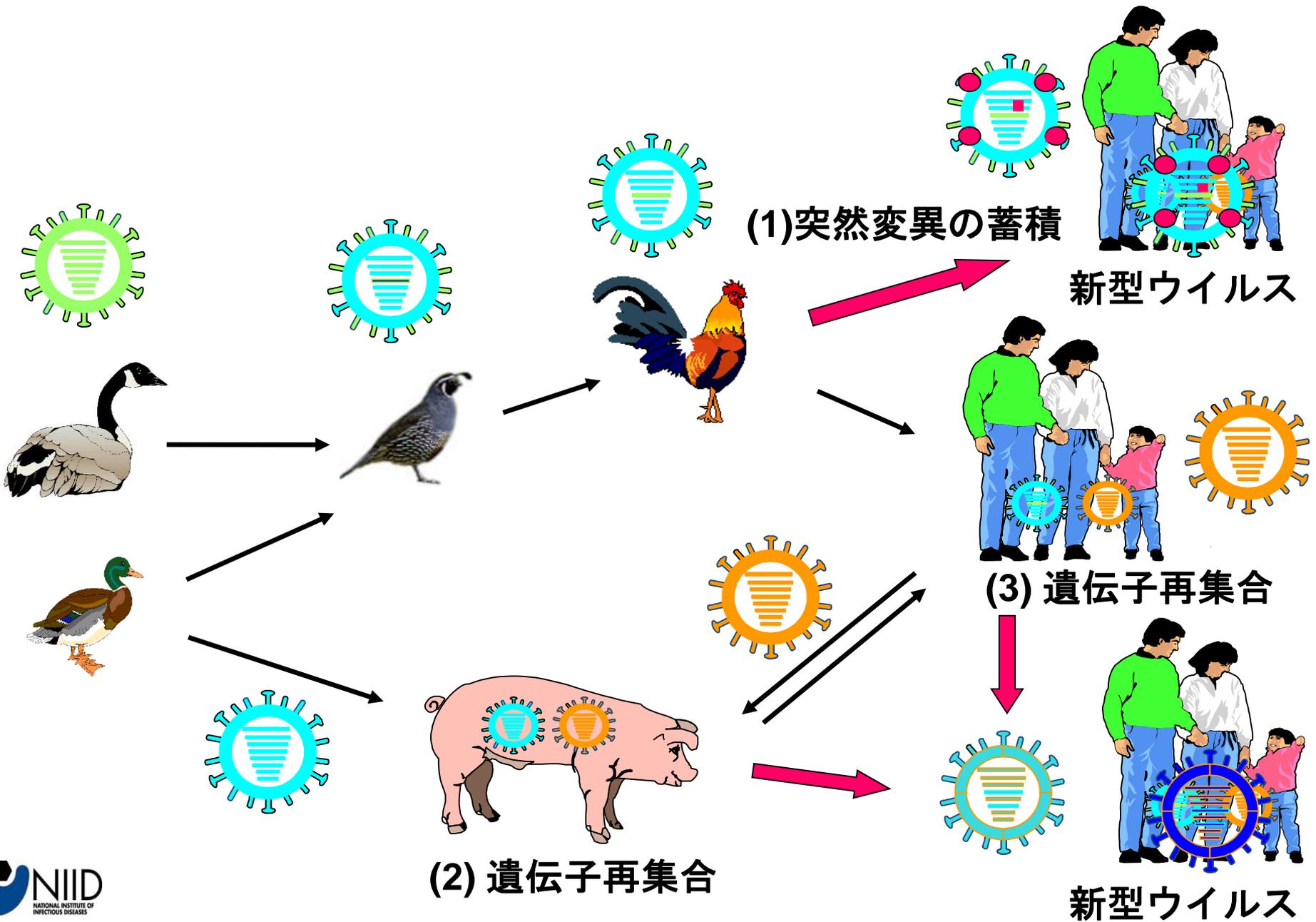
1957  
Asian  
Influenza  
H2N2

1968  
Hong Kong  
Influenza  
H3N2

2009  
Pandemic  
H1N1pdm09

インフルエンザパンデミック

# 鳥からヒト新型インフルエンザウイルスへの経路



# 中国で世界初のヒト感染例報告 A(H7N9)

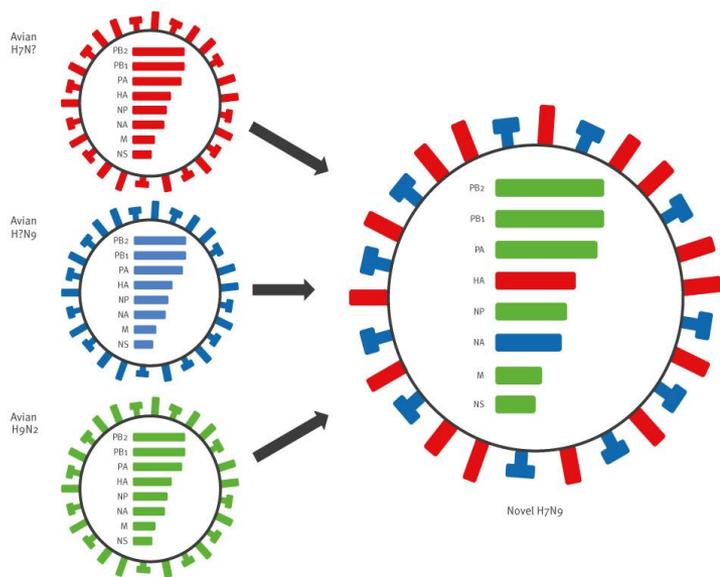
- 中国国家衛生・計画出産委員会(2013年3月31日)
  - 2月19日 87歳男性(上海市)発症、重症肺炎に3月4日死亡
  - 2月19日 27歳男性(上海市)発症、重症肺炎により3月10日死亡
  - 3月9日 35歳女性(安徽省)が重症肺炎を発症(重症肺炎により4月9日死亡)

# 鳥インフルエンザA (H7N9)ウイルス

WHO中国インフルエンザセンター(中国CDC)と杭州CDCは、ヒト、鳥、環境から分離された7株のウイルス遺伝子配列をGISAID フル シーケンスデータベースに公開し、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を含む研究機関が解析をおこなった

ヒト分離株電子顕微鏡所見

FIGURE 3  
Schematic diagram of novel influenza A(H7N9) virus generation

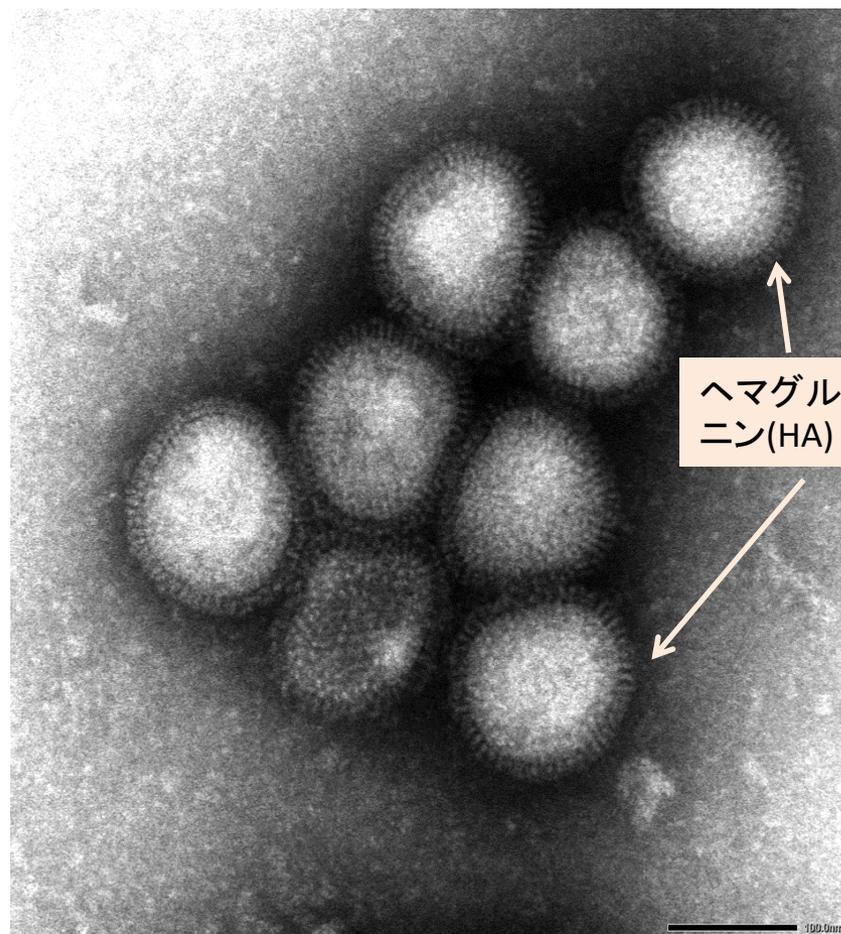


HA: haemagglutinin; NA: neuraminidase.

The novel influenza A(H7N9) viruses are likely to have acquired their HA gene from an avian H7 virus of unknown NA subtype, their NA gene from an avian N9 virus of unknown HA subtype, and their remaining six viral segments from avian H9N2 viruses circulating in poultry.

3タイプの鳥由来の遺伝子(H7N3のHA, H7N9由来のNA, H9N2の内部遺伝子)による再集合体

(Kageyama et al. Eurosurveillance, 18(15), 11 April 2013)



(国立感染症研究所感染病理部)

# 鳥インフルエンザ A(H7N9)は低病原性

H7N9は鳥の体内で増殖しても鳥を殺さない

開裂活性化部位

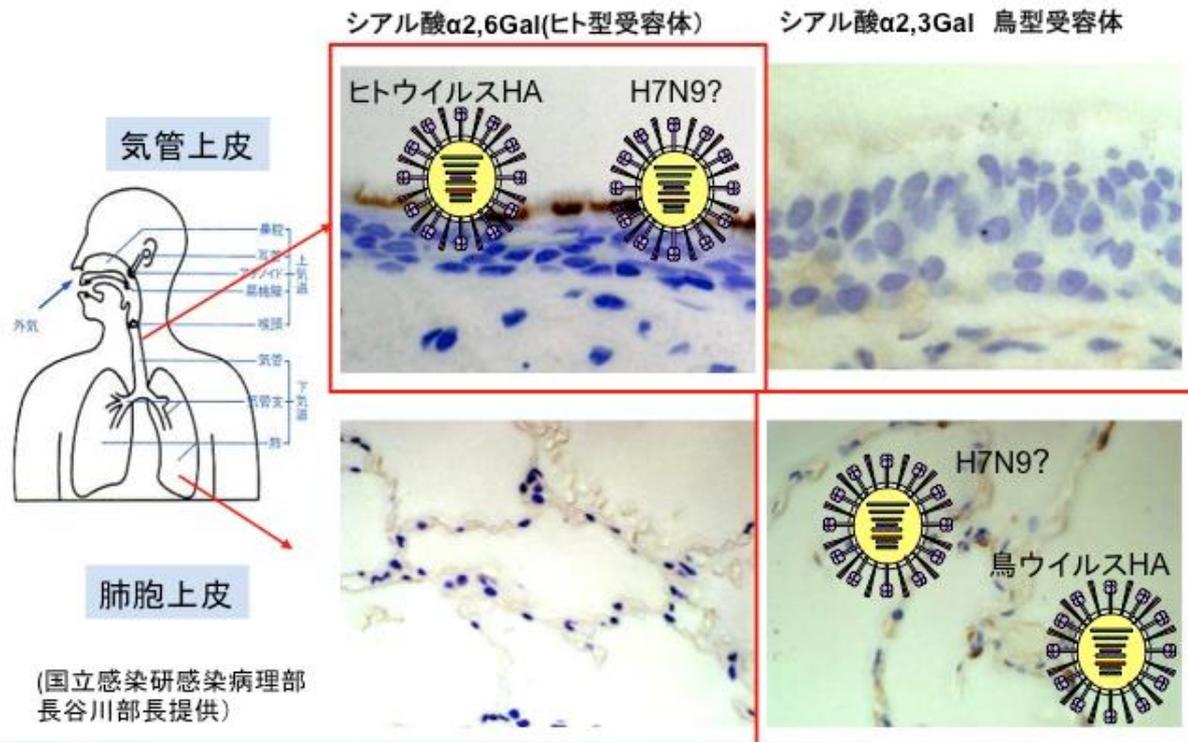
病原性			HA1		HA2	
	株名	アミノ酸配列	HA1	HA2		
高	H5N1	A/Hubei/1/2010	LVLATGLRNSPQRE	RRRKR	GLFGAIAGF	
	H7N7	A/Netherlands/306/2003	LLLATGMKNVPEIP	KRRRR	GLFGAIAGF	
低	H3N2	A/Victoria/361/2011	LKLATGMRNVPE-KQT	R	GIFGAIAGF	
	H7N9	A/Shanghai/1/2013	LLLATGMKNVPEIPKG	R	GLFGAIAGF	
	H7N9	A/Shanghai/2/2013	LLLATGMKNVPEIPKG	R	GLFGAIAGF	
	H7N9	A/Anhui/1/2013	LLLATGMKNVPEIPKG	R	GLFGAIAGF	

低病原性鳥インフルエンザ (LPAI)

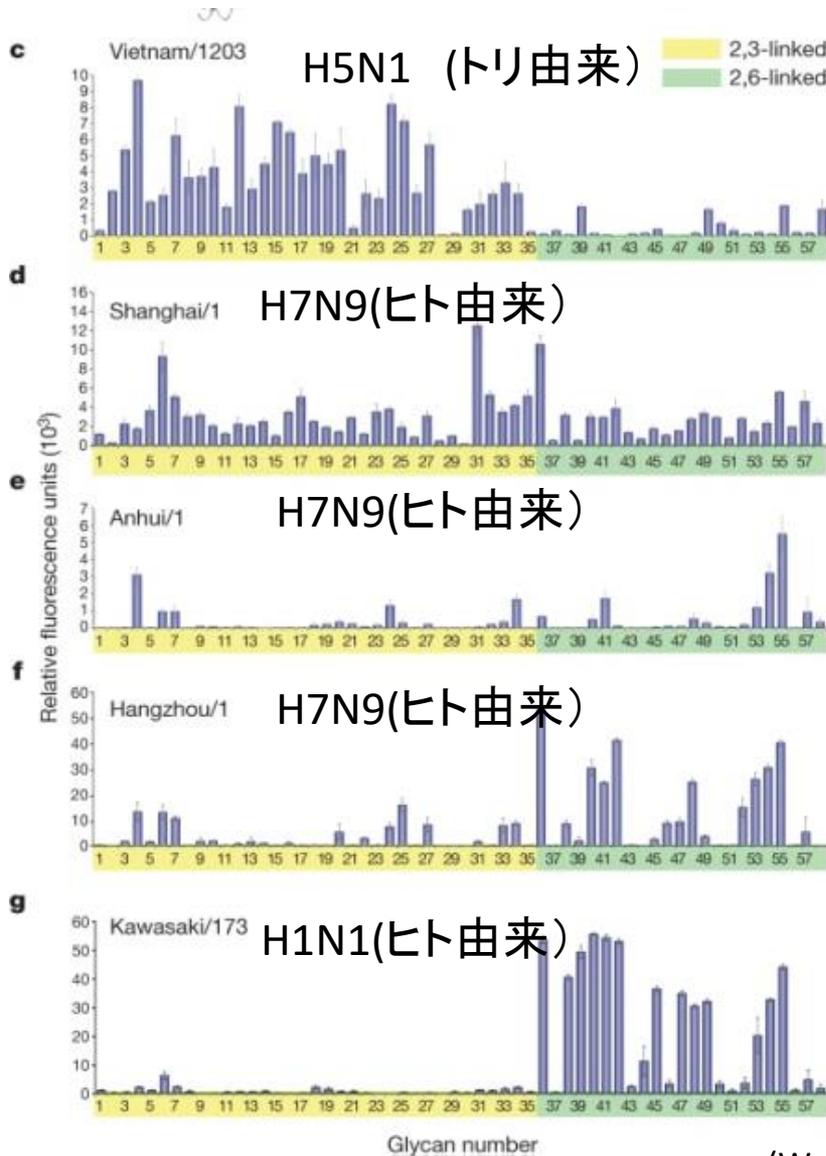
塩基性アミノ酸の連続配列がない

# 遺伝子解析による鳥インフルエンザA (H7N9)ウイルスの特徴

- **ヘマグルチニン(HA):**  
ヒト型のレセプター結合が高まる (H5N1より高い)  
鳥に対して低病原性である
- **PB2:** ほ乳類への適応が高まる (34°Cで増殖:ヒトの上気道の温度)
- **ノイラミニダーゼ (NA):** ノイラミニダーゼ阻害剤への感受性低下はない



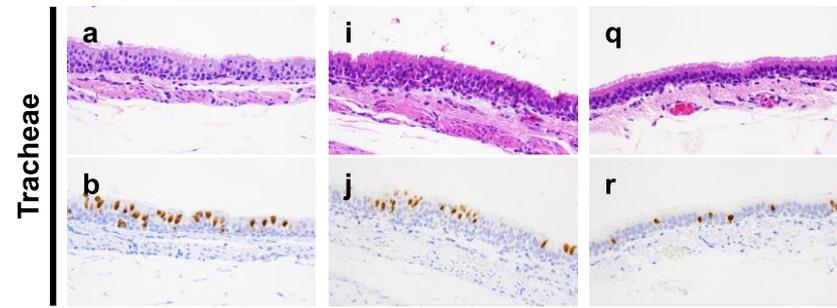
# インフルエンザウイルスのレセプター結合



H7N9(ヒト由来株)の結合は  
はシアル酸2,6 $\alpha$ >シアル酸2,3 $\alpha$

## フェレット経鼻感染実験

H7N9(ヒト由来) Anhui/1      H1N1 2009 CA04      H7N9(トリ由来) Dk/GM466

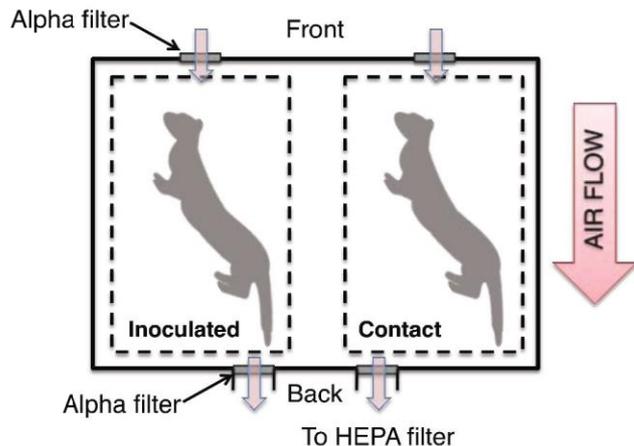


フェレットの気管にある  
ヒト型レセプターを認識する

# フェレットでの気道飛沫伝播

フェレットに飛沫感染するには  
ヒト型リセプター結合を必要とする

$5 \times 10^5$  pfuを接種し、1日後にcontact ferretの  
鼻洗浄液中のウイルス量を測定



Inoculated

CA04 (H1N12009)



Dk/GM466



Anhui/1



Contact

飛沫伝播: 3/3



飛沫伝播: 0/3



飛沫伝播: 1/3



# 中国の生鳥市場





- 生鳥への曝露が感染リスク
- 上海の鳥市場での家禽の殺処分

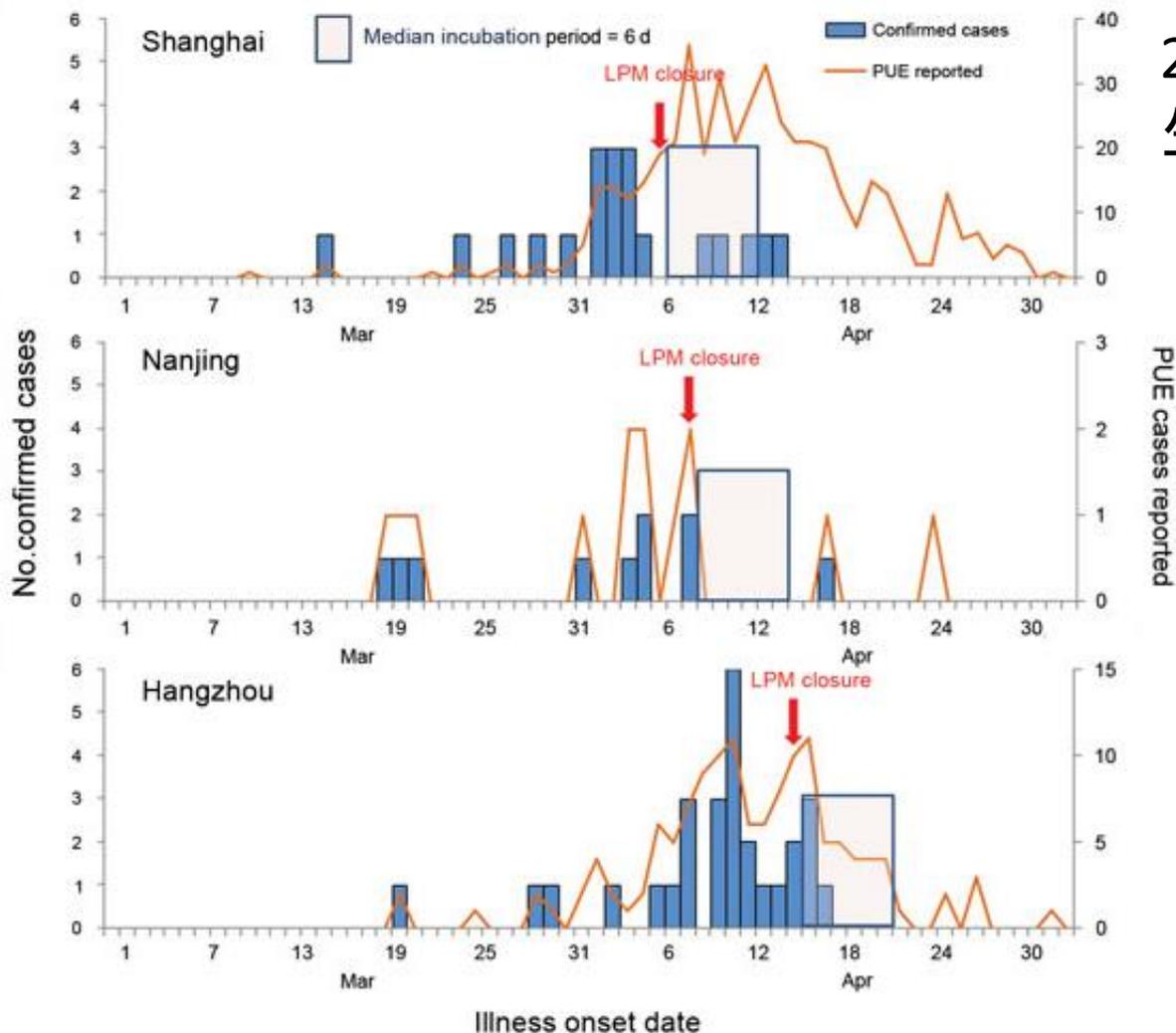
2013年4月



➤ 環境中でのウイルス分離

- 4月4日 上海市の生長市場のハトから検出
- 4月5日 上海市の生長市場の鶏・環境から検出

# 原因不明肺炎症例の報告と生鳥市場の閉鎖

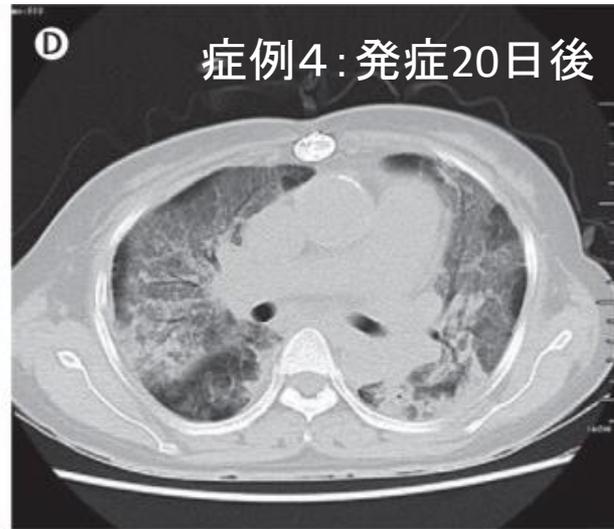
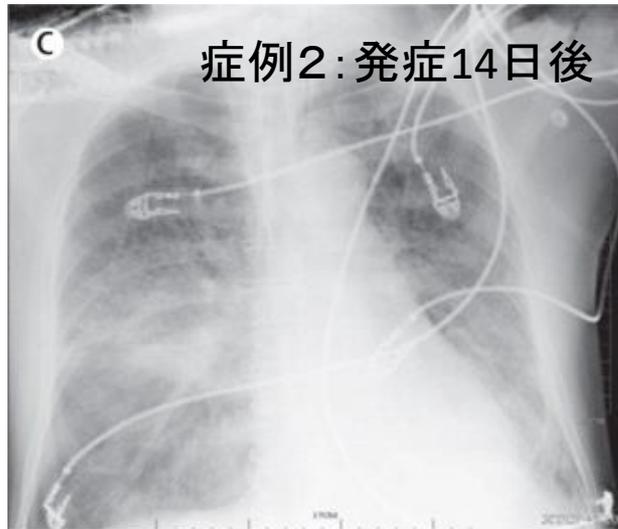


2013年の第1波における  
生鳥市場の閉鎖の効果

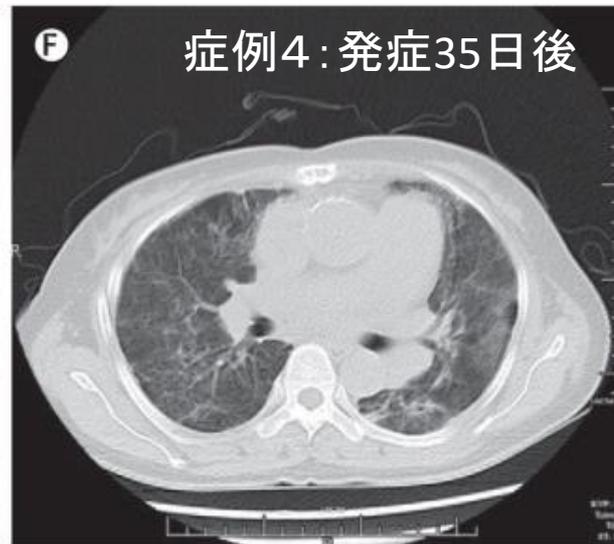
# 疫学的所見

- 鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスによるヒト感染例は今回の中国での感染事例が世界初の報告である。
- 症例111例のまとめは以下のとおり [H Gao, et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 2277-2285]
  - 76.6%の症例がICUに入室し27.0%が死亡の転帰をとった。  
症例の年齢中央値は61歳、42.3%の症例が65歳以上であった。
  - 61.3%の症例が少なくとも一つの併存症を持っていた。
  - 入院時に97.3%の症例に肺炎の所見があり、すりガラス状陰影と浸潤影が最もよくみられた所見であった。
  - 97.3%の症例が抗ウイルス剤の投与を受けており、中央値で発症後7日目に開始されていた。
  - 71.2%の症例が急性呼吸促迫症候群(ARDS)を発症しており、多変量解析では併存症があることがARDSの独立したリスク因子であった。

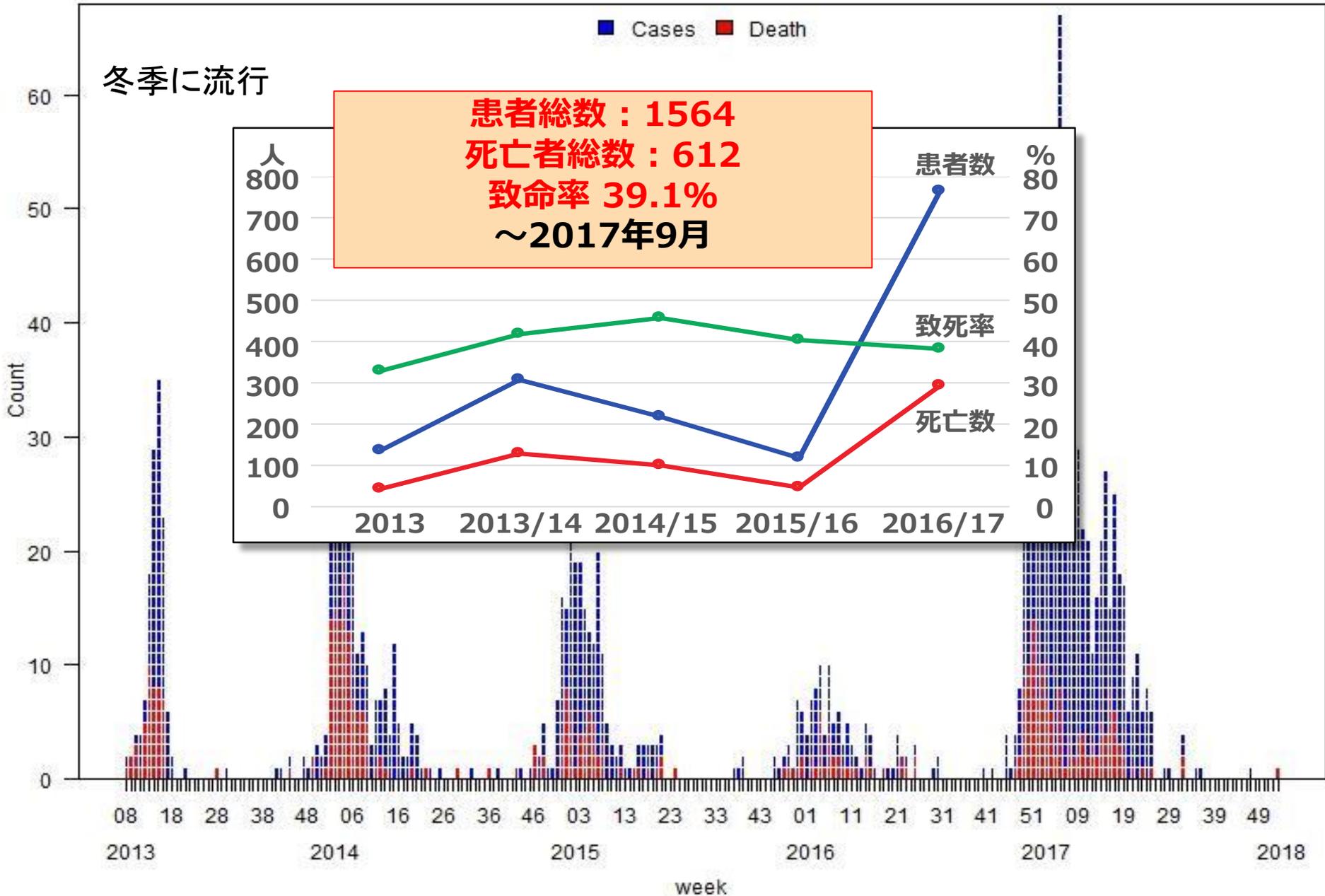
# 症例の胸部画像所見(浸潤影)



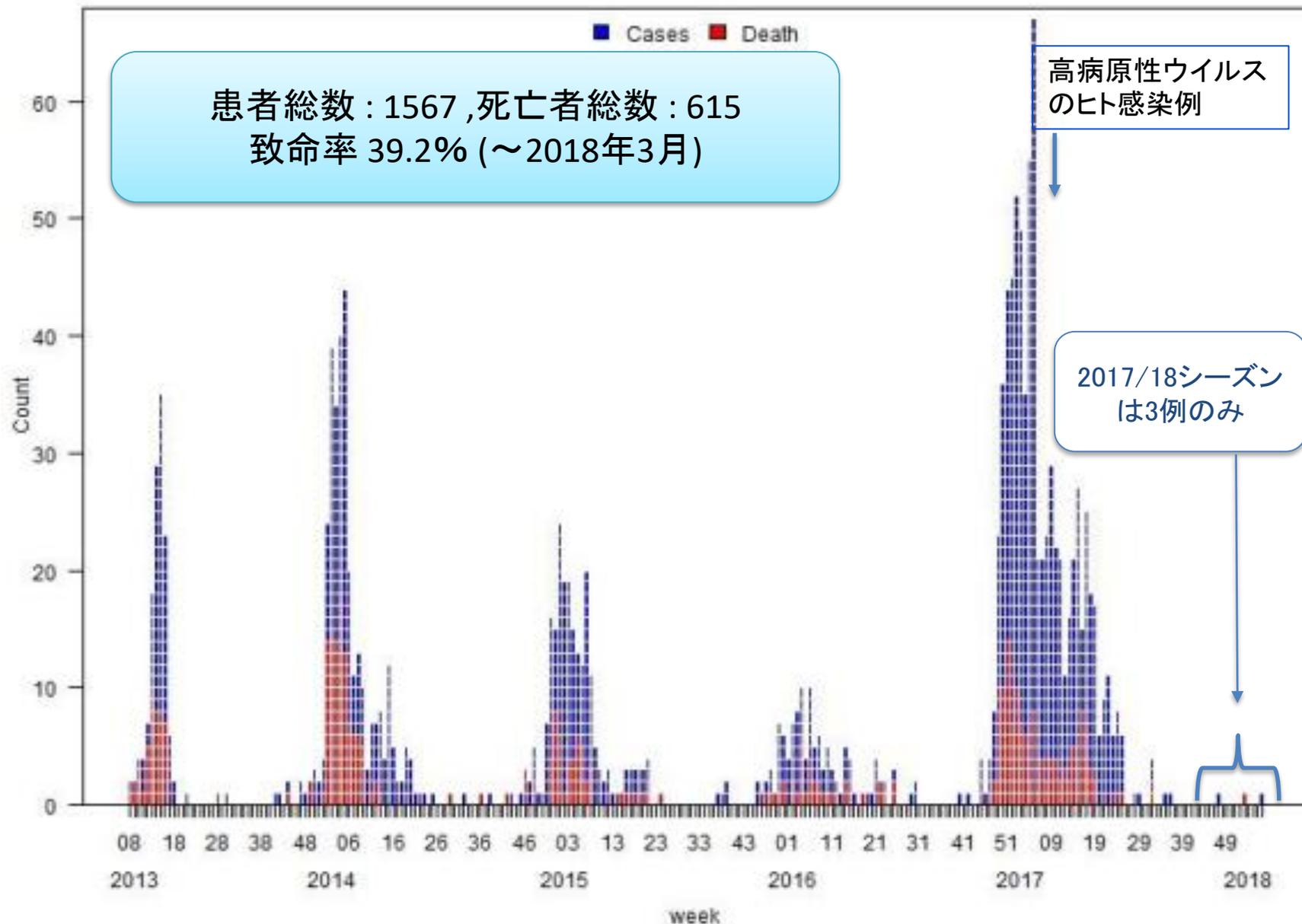
いずれも生存例



# 鳥インフルエンザA(H7N9)



# 鳥インフルエンザA(H7N9)

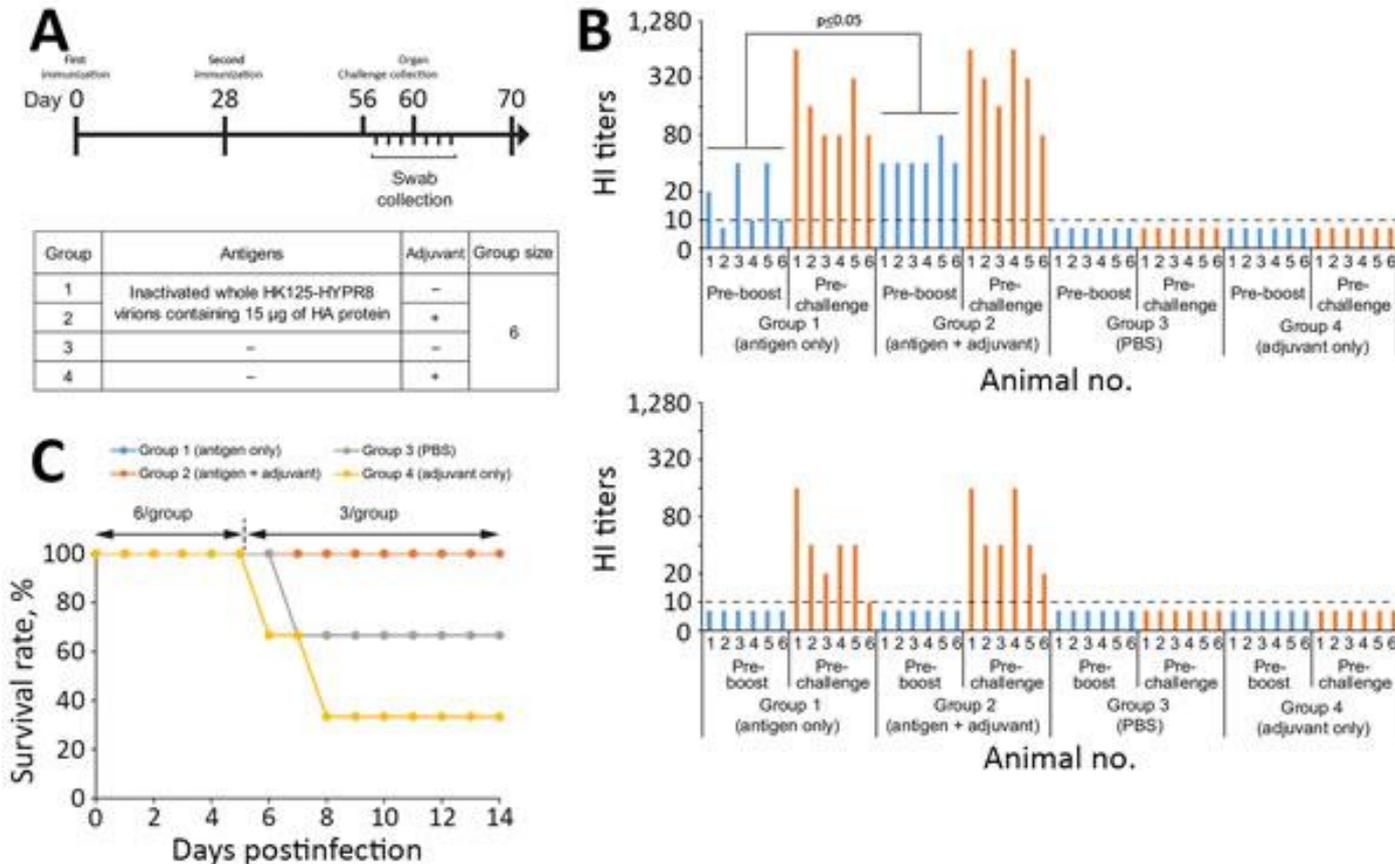


# 鳥インフルエンザA(H7N9): 第5波

- 2016年11月1日～2017年3月31日の期間に広東省で検出された高病原性ウイルス(HPAI)に感染した9例と低病原性(LPAI)ウイルスに感染した51例を比較した場合、**入院期間はHPAIウイルス感染群で長い傾向。両群の臨床症状や転帰に差はなかった** (Kang M, et al. Euro Surveill 2017)。
- 2018年3月2日の時点で、第5波において福建省、広東省、広西チワン族自治区、河北省、河南省、湖南省、陝西省、雲南省、台湾(広東省への旅行歴あり)から**32例のHPAIウイルス感染患者**が報告されている。

# 不活化低病原性インフルエンザA(H7N9) ワクチンの効果

- ワクチン接種したフェレットは抗原性の異なる高病原性インフルエンザA(H7N9)の感染後に重い症状を呈すことはなかった (Hatta M, et al. Emerg Infect Dis, 24(10): 1910–3,2018)

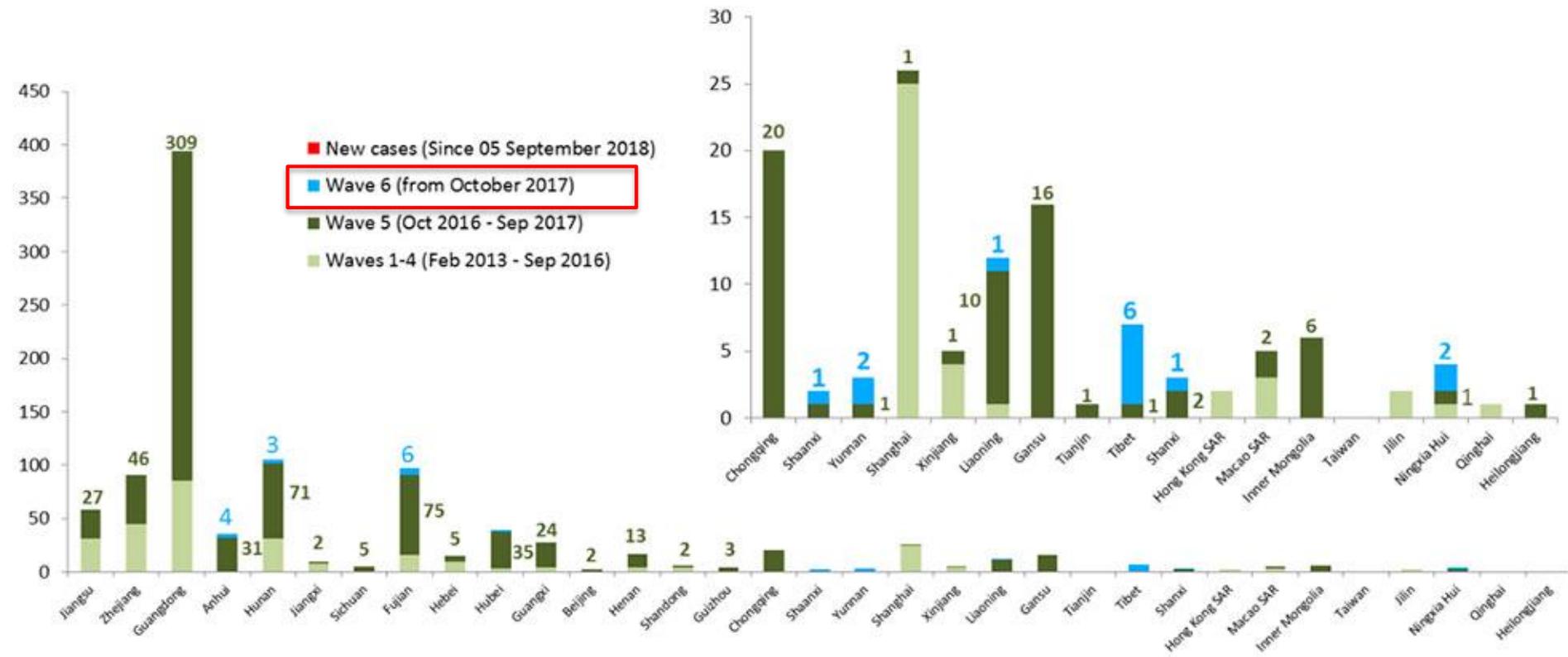


# 中国における家きんに対するH7N9ワクチンの接種

- ワクチン接種（中国農林水産省 動物衛生課）
  - 原則として全ての鶏、水禽に対し強制的にHPAIワクチンの接種を実施
  - 組換え鳥インフルエンザウイルス(H5+H7) (H5N1 Re-8株 + H7N9 H7-Re1株) に対する二価不活化ワクチンを使用（2017年秋）
- Animal Production and Health : FAO
  - 現在、中国28 地域で91.26%の家きんが必要な免疫レベルを獲得、40,192ウイルスサンプルはすべて陰性(2018年5月23日)

# 中国本土の鳥と環境中の鳥インフルエンザA(H7N9)

2017/18シーズンのH7N9ウイルス陽性検体は24検体と少なかった

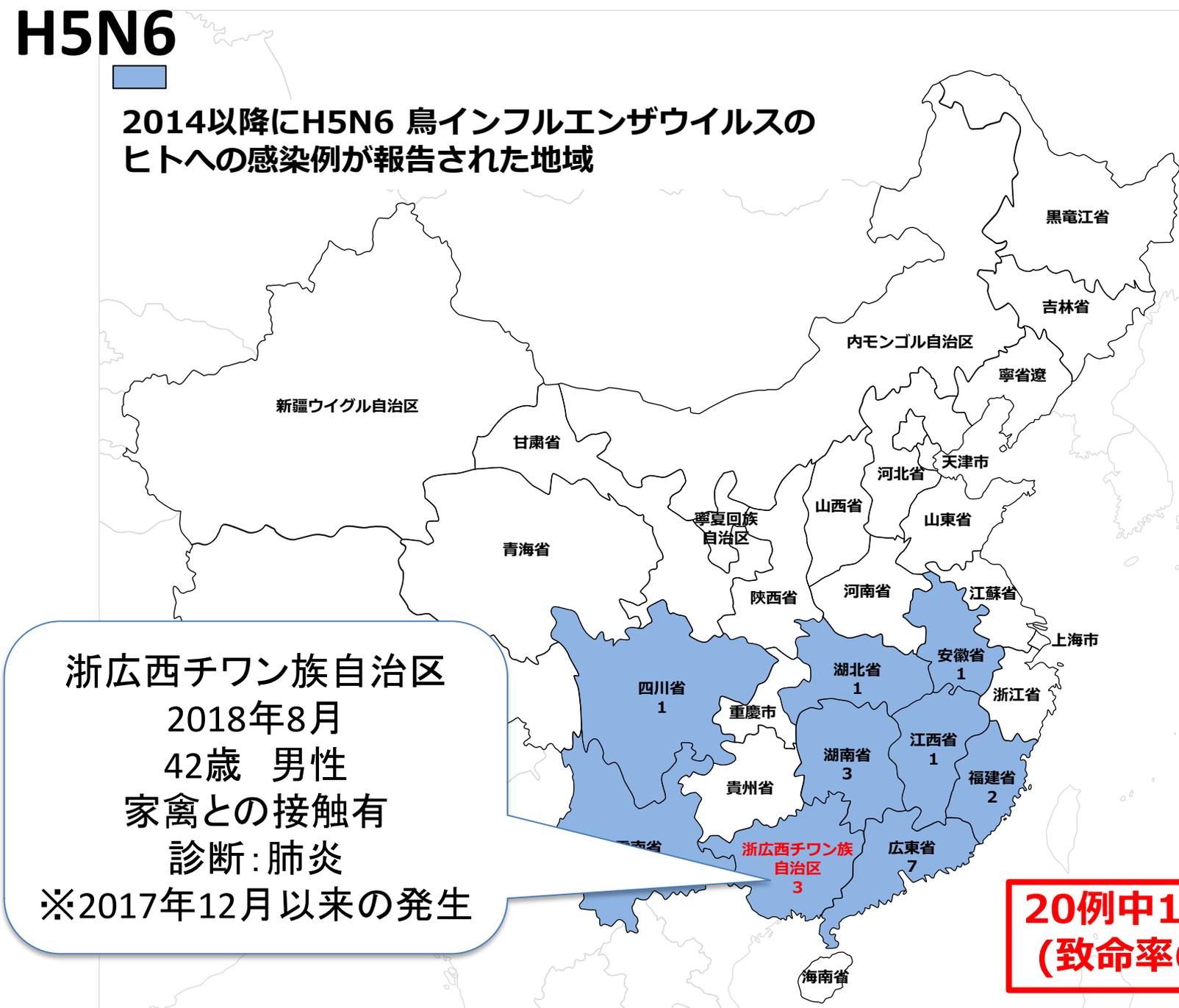


(Animal Production and Health : FAO)

鳥インフルエンザA(H5N6)

# H5N6

2014以降にH5N6 鳥インフルエンザウイルスの  
ヒトへの感染例が報告された地域



## 浙広西チワン族自治区

2018年8月

42歳 男性

家禽との接触有

診断: 肺炎

※2017年12月以来の発生

**20例中13例 死亡  
(致命率65%)**

# 鳥インフルエンザA(H5N6)ウイルスのヒトへの感染例 n=20, 2014～2018年(10月19日現在)

No	報告年月	報告国(行政区)		年齢	性別	発症日	トリとの接触歴	転帰	情報源*
1	2014	湖南省	長沙市						WHO/FAO
2	2014 5月	四川省	南充市	49	男	2014	死んだ家禽	死亡	WHO
3	2014 12月	広東省	広州市	58	男	2014/12/4	家禽	重症	WHO
4	2015 2月	雲南省	デチェン・チベット族自治州	44	男	2015/1/27	死んだ野鳥	死亡	WHO
5	2015 7月	雲南省	デチェン・チベット族自治州	37	女	2015/7/6		死亡	WHO
6	2016 1月	広東省	揭陽市	42	男	2015/12/12	生鳥市場	死亡	WHO
7	2016 1月	広東省	肇慶市	40	女	2015/12/22	生鳥市場	重症→死亡*	WHO/Emerging Infectious Diseases 22, 8 August 2016
8	2016 1月	広東省	深圳市	26	女	2015/12/24	家禽の肉を扱った	死亡	WHO
9	2016 1月	広東省	深圳市	25	男	2016/1/1	生鳥市場	死亡	WHO
10	2016 1月	広東省	深圳市	31	女	2016/1/8		重症	WHO
11	2016 3月	広東省	惠州市	40	女	2016/2/20	生鳥市場	重症→死亡*	WHO/Hong Kong Centre for Health Protection
12	2016 5月	湖北省	神農架林区	35	男	2016/4/9	生鳥市場	軽快	WHO
13	2016 5月	湖南省	株洲市	11	女	2016/4/11	家禽	軽快	WHO
14	2016 5月	安徽省	宣城市	65	女	2016/4/24	家禽	重症	WHO
15	2016 7月	湖南省	湘西トゥチャ族ミャオ族自治州	50	男	2016/5/23		重症→死亡*	WHO/Health and Family Planning Commission of Hunan Province
16	2016 11月	湖南省	邵陽市	47	女	2016/11/18	死んだ家禽*	重症→死亡*	WHO/Hunan provincial Center for Disease Control and Prevention
17	2016 12月	広西チワン族自治区		30	女	2016/11/8	死んだ家禽	重症	WHO
18	2017 11月	広西チワン族自治区	貴港市	33	男	2017/11/7	家禽	軽快	WHO
19	2017 12月	福建省	三明市	3	女	2017/12/19	家禽	軽快	WHO
20	2018 8月	広西チワン族自治区		42	男	2018/8/10	家禽	重症	WHO

# ブタインフルエンザウイルス

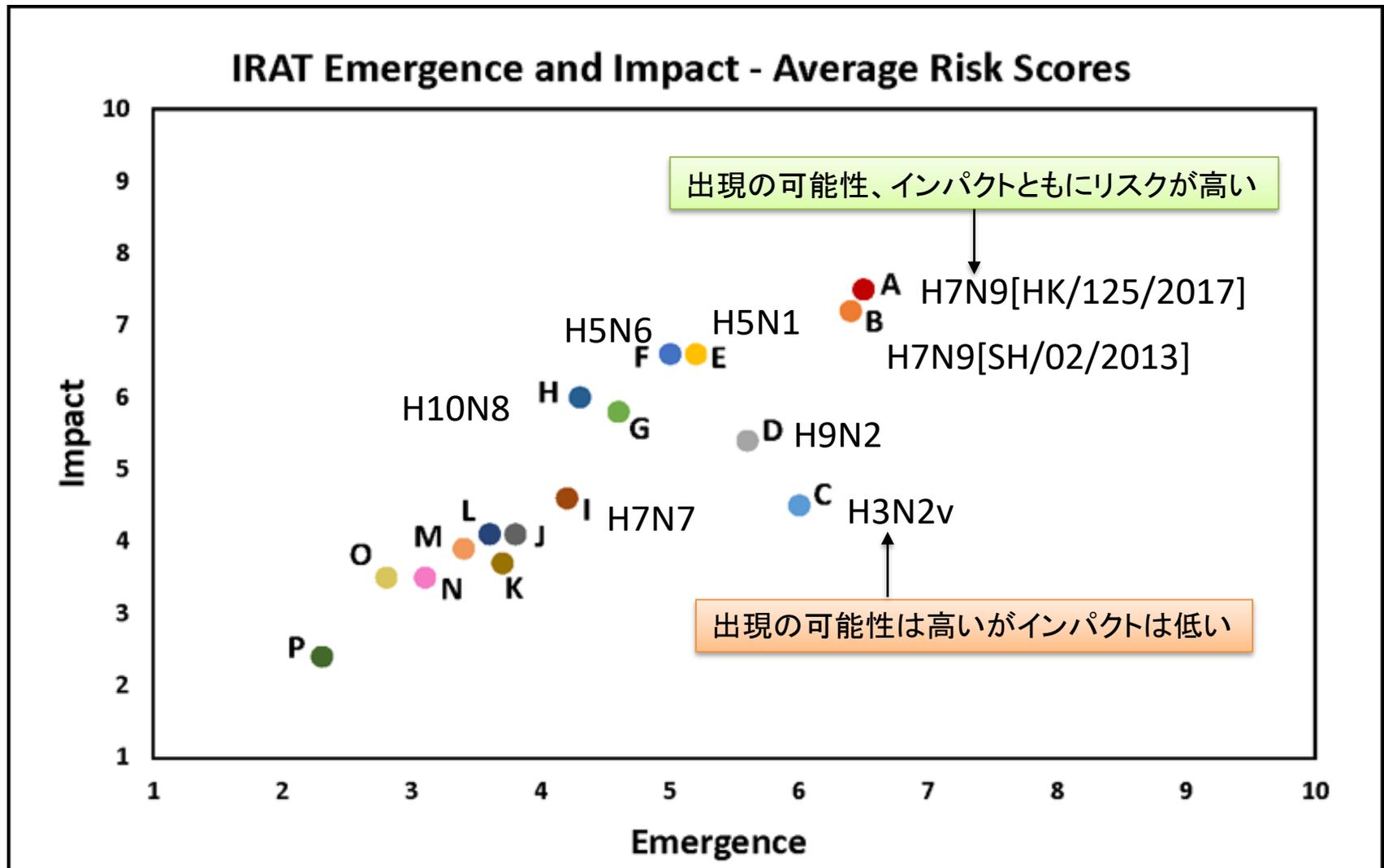
- 2010/11シーズンのヒトの季節性A(H3N2)ウイルスとブタインフルエンザウイルスとの間で再遺伝子集合体が確認されている。
- 2005年12月以降2018年9月現在までに、434例のA(H3N2)variant ウイルス、21例のA(H1N1)variant ウイルスによるヒト感染事例が発生している。
- ヒトの動物との濃厚接種による限定的なヒト-ヒト感染であり、継続的なヒト-ヒト感染には至っていない。

\*variant:季節性インフルエンザと区別

## 米国CDCの提唱するインフルエンザの パンデミックリスクアセスメント

- インフルエンザリスクアセスメントツール(IRAT)では
  - パンデミックを予測することはできない
  - 客観的、体系的、かかりやすいパンデミックリスクアセスメント法を提供し、限られたパンデミック対策資源の割り当てに根拠を与える

# 14種の動物由来インフルエンザ株の ヒトーヒト持続感染：その出現とインパクトの比較



# Take Home Message

- 鳥インフルエンザA(H7N9)では限定的なヒトーヒト感染は確認されている。しかし、H7N9 ウイルスは、ヒトーヒト間で持続感染伝播するような能力は獲得していない。
- 中国におけるH7N9 の2017/18シーズン(第6波)で症例数が少なかったこと家きんにおけるH7N9ワクチン接種との関連性については未だ明らかでない。
- 不活化H7N9ワクチンの動物実験での効果が示された。
- 米国CDCの提唱するIRATでは、H7N9ウイルスは出現の可能性、インパクト共に高いと評価されている

# 謝 辞

国立感染症研究所感染症疫学センター：  
島田智恵、松井珠乃、砂川富正、有馬雄三  
FETP：加賀優子、土井育子  
インフルエンザウイルス研究センター  
影山 努