

鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応

平成 26 年 1 月 29 日現在

国立感染症研究所

背景

以下のリスクアセスメントは、現時点で得られている情報に基づいており、事態の展開があれば、リスクアセスメントを更新していく予定である。

疫学的所見

1) 事例の概要

- WHO などからの情報によると、平成 26 年 1 月 29 日現在、中国本土および台湾・香港から 238 例の症例が報告されており、うち 56 例が死亡している。年齢・性別が判明した 232 例では年齢中央値は 58 歳(3 歳～91 歳)、性別は女性が 32%(74 人)であった。
- 現在報告されている初発例の発症日は平成 25 年 2 月 19 日であり、3 月中旬までは散発的に、3 月下旬から 4 月中旬までは継続して症例の発症が報告された。4 月下旬からは症例の報告が減少し、7 月に 2 例報告された後、患者報告は 9 月まではなかった。10 月に入って再び散発的に、12 月下旬から平成 26 年 1 月初旬までは継続して患者発生が報告され、浙江省、広東省を中心に増加傾向である。
- 1 月 21 日公表の WHO のリスク評価によると、平成 25 年 2 月から 5 月の症例群を第一波(133 例)、平成 25 年 10 月以降の症例群を第二波(1 月 21 日時点で 74 例)とすると、症例の年齢中央値は第一波で 58 歳、第二波で 52 歳と第二波の方がやや若い。軽症例も報告されているが、臨床像は、基本的には依然急速に進行する重症肺炎である。
- 中国本土では、上海市から 1 症例目が報告された後、平成 25 年 3 月には浙江省、江蘇省、安徽省、4 月には河南省、北京市、湖南省、山東省、福建省、江西省から患者発生が報告された。その後、7 月に入って河北省と広東省で 1 例ずつ新規患者が報告された。10 月以降は浙江省、広東省において、その他、福建省、江蘇省、上海市からも患者発生が報告されている。平成 26 年 1 月に貴州省から初めての症例報告があった(発症日は現在調査中)。
- 現時点で報告地域は中国本土 2 市 11 省となっている。症例は、浙江省(95 例)、上海市(41 例)、江蘇省(32 例)、広東省(29 例)で多く報告されている。台湾、香港からはそれぞれ 2 例、

3 例が報告されているが、すべての症例において発症 2～4 日前に中国本土に居住または滞在していたことが報告されており、中国本土で感染したと考えられている。

2) 臨床情報

- 最も多くの症例数(111 例)をまとめた論文によると¹、61%の症例が少なくとも一つの併存症を持っていた。発熱と咳が最もよく認められた症状であり、入院時には 97%の症例で肺炎を認め、両側性の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。71%の症例が急性呼吸促進症候群(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。97%の症例が抗ウイルス剤の投与を受けており、発症後 7 日目(中央値)(範囲: 1～23 日)に開始されていた。
- 中国本土からの症例報告の経緯を調査した論文によると、平成 25 年 5 月 27 日時点で報告されていた 130 例のうち、5 例(4%)がインフルエンザ様疾患に対する病院定点サーベイランスにおいて探知された。うち 2 例が入院加療を受けたが、これら 5 例は全て軽症から中等症であったことより、報告された症例は相当数の軽症例が潜在している可能性を示唆している²。
- 中国の病原体不明の肺炎サーベイランスにおいて、平成 25 年 3 月 30 日から 5 月 3 日までの期間に、鳥インフルエンザ A(H7N9)が発生している省・市から 1002 例の報告があり、うち 94 例(9%)が鳥インフルエンザ A(H7N9)と確定された。また、病原体不明の肺炎の報告数および、鳥インフルエンザ A(H7N9)と確定される割合は、生鳥市場閉鎖後に有意に減少していた³。
- 上海の 1 医療機関における 14 例の入院加療経験をまとめた論文から、11 例の治癒症例においては、抗ウイルス剤による治療が咽頭でのウイルス量低下に関連があったと結論している。一方、抗ウイルス薬に反応が悪く体外式膜型人工肺(ECMO)導入となった 3 例のうち 2 例については、ザナミビルとオセルタミビルへの耐性を示す遺伝子変異が確認されている⁴。
- 浙江省からの 12 例の検討によると、髄液・尿・血液からは RT-PCR ではウイルスは検出されなかったが、呼吸器系検体以外に一部の症例の便からはウイルスが検出された。また、ウイルスの検出は下気道検体からのほうが、鼻咽頭スワブより感度が良いことが指摘されている⁵。
- 上気道検体に対する迅速診断キットの有効性に関しては、現在のところ信頼できる情報はない。
- 死亡 10 例と生存 30 例を比較した論文によると、死亡のリスク因子として高齢、慢性肺疾患、免疫不全状態、長期の投薬歴、オセルタミビル投与の遅延が報告されている⁶。

3) 感染源・感染経路

- 浙江省湖州市の症例 12 例についての詳細な調査では、すべて発症前に家禽との接触歴があること、症例が訪れた市場の環境サンプルで鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス遺伝子が陽性であったことなどから、家禽が感染源となった可能性があると推察している⁷。

- 症例 130 例の検討では、75%の症例に発症日前 14 日以内の家禽との接触歴があり、また鳥への曝露から発症までの推定潜伏期の中央値は 3.1 日 (95%信頼区間: 2.6-3.6) であった⁸。
- 浙江省で平成 25 年 4~5 月に実施された鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスに対する血清 HI 抗体価の調査において、一般の健康人ではほとんどが抗体陰性であったが、家禽市場で働く健康人の 6%(25/396)に抗体陽性者が認められ、家禽市場の従業者で不顕性感染が起きていることが示唆されている⁹。
- 確定例に対する接触者調査からはいくつかの家族内クラスターにおいて^{10,11}、限定的なヒト-ヒト感染が確認されており、その曝露から発症まで潜伏期は 6-7 日であった¹¹。
- ガウン・マスク・手袋を装着して 3 時間の鳥インフルエンザ A(H7N9)に感染した家禽の殺処分に従事した政府職員 61 名のうち、1 名が鳥インフルエンザ A(H7N9)と確定診断されたが、臨床的には軽度の呼吸器症状を認めたのみであった。咽頭ぬぐい液検体と比べ喀痰検体においてより長くウイルス排出が認められた。何らかの症状を認めた 13 名を含む 60 名の同僚の咽頭ぬぐい液検体からは RT-PCR 法にてウイルスは検出されなかった¹²。

4) 環境調査

- 中国においては、平成 25 年 5 月 22 日現在、899,758 検体が検査され、1 市 8 省 (上海市、安徽省、浙江省、江蘇省、河南省、山東省、広東省、江西省、福建省) の生鳥市場、南京市の野生の鳩、江蘇省の伝書鳩農場から採取された 53 検体で鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスが検出された。以降も引き続き、動物の鳥インフルエンザ A(H7N9)モニタリング検査が実施されており、平成 25 年 11 月には、21,192 地点 血清学的検査: 61,319 検体 病原学的検査: 2,921 検体の検査が行われ鶏 32 検体が陽性 (浙江省 20 検体、青海省 12 検体) (陽性率 0.05%)、病原学的検査では全て陰性であった (中国農業部公表)。
- 在上海日本国総領事館によると、上海市商務委員会と農業委員会が平成 25 年 11 月末に発表した公告によれば、上海市では本年 (平成 26 年) 以降、毎年、旧暦の正月 (平成 26 年は 1 月 31 日) から新暦の平成 26 年 4 月末まで、生きた家禽類の市内全域での取引を禁止することとなっている。杭州市政府は、1 月 24 日から、同市上城区、下城区、江干区、拱墅区、西湖区、杭州高新開発区 (濱江) で生きた家禽の取引を中止し、農産物市場の生きた家禽の取引区、花鳥市場の家禽・鳥取引区及び杭州城北家禽取引市場、杭州華東家禽取引市場を閉鎖することを決定した。その他、杭州蕭山区、余杭区では 1 月 21 日から生きた家禽の取引市場は閉鎖されており、杭州市以外では、浙江省金華市が生きた家禽の取引市場を閉鎖している。

5) 日本における調査

- 日本のさまざまな年齢層の 500 人の血清検査では、A/Anhui/1/2013 に対する特異抗体を保有していない¹³。日本の環境省が平成 25 年 11 月に行ったガン、カモ類の定期糞便検査では、

糞便 1,513 個を採取し、検査した結果、A(H7N9)のインフルエンザウイルスは検出されなかった。

ウイルス学的所見

- 当該ウイルスは少なくとも 3 種類の異なる鳥インフルエンザウイルスの遺伝子交雑体であると考えられる^{14,15}。
- ヒト分離ウイルス 15 株は遺伝子系統樹解析の結果から互いに非常に類似していた。しかし、そのうちの 1 株(A/Shanghai/1/2013)は、塩基配列上では他の 14 株とは区別され、共通の祖先から分岐した別系統の近縁ウイルスが同時期に伝播していたことが示された。
- 上海市、江蘇省、浙江省のハト、ニワトリおよび環境からの分離ウイルス 7 株の遺伝子系統樹解析の結果からは、上記ヒト分離ウイルスのうちの上記 14 株と類似性が高く、同系統のウイルスと考えられる。しかし、鳥とヒトのウイルス株の間には明らかに異なる塩基配列もあり、今回報告された鳥分離ウイルスが今回報告された患者に直接に感染したものであるとは考えにくい。
- ヒト分離ウイルス 15 株の全ての HA 遺伝子は、ヒト型のレセプターへの結合能を上昇させる変異を有しており、このことは in vitro のレセプター結合実験でも確認された^{13,16,17}。しかし、これら分離株は、トリ型レセプターへの結合能も併せて保持しているため^{13,16,17}、まだ継続的にヒト-ヒト間で感染伝播するまでにはヒト型に馴化していないと判断される。しかし、追加の変異によってその能力を獲得する可能性があるため、パンデミックを起こす可能性については、鳥インフルエンザウイルス A(H5N1)よりも高いと推定される。
- PB2 遺伝子を解析したヒト分離ウイルス 11 株のすべてに、RNA ポリメラーゼの至適温度を鳥の体温(41℃)から哺乳類の上気道温度(34℃)に低下させる変異が観察された。
- ヒト気管支上皮細胞を用いたウイルス増殖実験から、ヒト分離ウイルスは鳥分離ウイルスより 33℃での増殖性が高く¹³、これらの株については、ヒト上気道に感染しやすく、また増殖しやすいように変化していることが確認された。
- 鳥、環境からの分離ウイルス 7 株の HA 遺伝子の解析では、1 株を除きヒト型のレセプターへの結合能が上昇していたが、PB2 遺伝子配列が公開されたウイルス 5 株のすべてについては RNA ポリメラーゼの至適温度を低下させる変異は観察されなかった¹⁸。
- ヒト分離ウイルス 15 株および鳥、環境からの分離ウイルス 7 株、合計 22 株の遺伝子解析の結果からは、鳥に対して高病原性を示す遺伝的マーカーの変異は見られず、ニワトリやウズラなど家禽への感染実験でも低病原性であることが確認された¹³。またブタへの感染実験においても不顕性感染であることが確認され¹³、この系統のウイルスがこれらの哺乳動物の間で症状を示さずに伝播され、ヒトへの感染源になる可能性が示唆された。

- NA 遺伝子の塩基配列からは、ヒト分離株のうちの 1 株 A/Shanghai/1/2013 が、抗インフルエンザ薬のオセルタミビル、ペラミビルおよびザナミビルに対する耐性変異(R292K)をもつことが指摘されていたが¹⁵、詳細な遺伝子解析やクローニング実験から耐性株と感受性野生株との混合ウイルスであることが確認された^{13,19}。酵素活性測定結果では、この混合ウイルスは野生株が 30-40%含まれていたためにオセルタミビル、ザナミビルには感受性を示したが^{13,19}純化した耐性変異株はこれら抗ウイルス薬に強い耐性を示すことが確認された。臨床分離株では混合ウイルスとして回収される場合が多く、耐性株が見落とされる可能性がある。台湾のヒト分離ウイルスも耐性変異株と感受性野生株の混合ウイルスで、オセルタミビルに感受性が低下していた²⁰。
- M 遺伝子については、解析した全てのウイルスが、アマンタジン、リマンタジンに対して耐性であると判断された¹⁵。
- ヒト由来株の A/Anhui/1/2013(以下 Anhui/1)、A/Shanghai/1/2013 のウイルス学的解析において、Anhui/1 株はフェレットでの気道飛沫による感染伝播が 3 匹中 1 匹に確認された¹³。飛沫による感染伝播効率は季節性インフルエンザウイルスほどは高くないが^{18,21}、追加の変異によって効率よく伝播するように変化する可能性があり、注意を要する。
- マウス感染実験では、H7、H9 亜型トリ由来インフルエンザウイルスよりもある程度病原性が強いことが確認された^{13,21}。
- WHO および中国CDCによると、2013 年 10 月以後の第二波において、ヒト・動物・環境から分離されたウイルスの HA、NA 遺伝子の性状は第一波のウイルスとほぼ同一である。抗原性は均一で、ワクチン株である A/Anhui/1/2013 と類似である。また、ヒトからヒトへの伝播性の増強を規定する遺伝子変異や、病原性の増強を示唆する遺伝子変異は新たに生じておらず、2013 年春に流行したウイルスとは基本的には変わっていない。
- H5とH7亜型の鳥インフルエンザウイルスにおいては、本来の弱毒型(低病原性)の鳥ウイルスが家禽の間で流行伝播すると、半年から 1 年程度で強毒型(高病原性)の鳥ウイルスに変化する可能性が高い。しかし、第 2 波のウイルスは、第 1 波のウイルスと同様に、依然、弱毒型(低病原性)の鳥型ウイルスである。
- ヒトへの感染性とヒト呼吸器上皮での増殖性は、第 1 波のウイルスと同様に、本来の鳥のウイルスに比較して高いが、ウイルス解析からは、第 2 波のウイルスにはパンデミックを起こすような新たな変化や病原性を高めるような変化は起こっていない。従って、現時点での情報に基づく、第 1 波のウイルスに比べて、第 2 波のウイルスでは、今後想定される被害リスクおよびパンデミックの発生リスクには大きな変化はないと判断される。なお、検査された最近の H7N9 ウイルスにおいては、ノイラミダーゼ阻害薬耐性に関連する既知のアミノ酸変異は見つかっていない。

日本国内の対応

- 指定感染症:「鳥インフルエンザ(H7N9)を指定感染症として定める等の政令」(平成 25 年政令第 129 号)、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行令の一部を

改正する政令」(平成 25 年政令第 130 号)、「検疫法施行令の一部を改正する政令」(平成 25 年政令第 131 号)等が平成 25 年 4 月 26 日に公布された。それに伴い、平成 25 年 5 月 2 日付の厚生労働省通知により、38℃以上の発熱及び急性呼吸器症状があり、症状や所見、渡航歴、接触歴等から鳥インフルエンザ A(H7N9)が疑われると判断した場合、保健所への情報提供を行い、保健所との相談の上、検体採取(喀痰、咽頭拭い液等)を行うこととなった。

リスクアセスメントと今後の対応

- 平成 25 年 5 月初めに流行地域の鳥市場を閉鎖した後は、新たな患者発生は大幅に減少していたが、平成 25 年 12 月下旬からは浙江省、広東省などにおいて継続的な患者発生が報告されている。冬季に入り、鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルス感染症の流行が活発になっていることが推察される。上海市・杭州市・金華市以外の地域では家禽市場での交易が行われていると考えられ、継続して症例が発生することが懸念される。このため、今後も国内への患者の流入の可能性を注視する必要がある。
- 鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス感染症の病態については、軽症例が潜在している可能性も示唆されており、今後の中国における調査研究の進展に注意を払うべきである。
- 家禽が主な感染源であるというエビデンスがいくつか報告されているが、結論は得られていない。
- 限定的なヒト-ヒト感染が起こっていると指摘されていることから、国内に入国した感染者から家族内などで二次感染が起こりえることを考慮する。
- 国内の医療機関で鳥インフルエンザ A(H7N9)疑い患者が発生した場合には、保健所は医療機関と密接に連携し、その標準的対応フローに従い、疑い患者から採取した検体を地方衛生研究所へ搬入する。その際、臨床症状に応じて下気道からの検体採取を考慮する。
- 感染研は「鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルス感染症に関する臨床情報のまとめ:臨床像・検査診断・治療・予防投薬」を平成 25 年 4 月 26 日に「鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルス感染症に対する院内感染対策」を平成 25 年 5 月 17 日に、「鳥インフルエンザ A(H7N9) 患者搬送における感染対策」を 7 月 16 日に、感染研ホームページに掲載しているところであるが、今後も WHO、中国等からの情報に基づき、正確な情報を提供していく。
- 鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスのノイラミニダーゼ阻害剤への感受性は、マウス感染実験では、Anhui/1 株は pandemic H1N1 2009 ウイルスと比較して、ノイラミニダーゼ阻害剤治療に対する感受性が劣るという結果も得られている¹³。今後も中国から出される情報を注視していくとともに、日本で症例が出た場合に備えて有効な治療法に関する情報を集めていく。

- 現時点で、効率的なヒト-ヒト感染は確認できていないが、Anhui/1 株が、フェレット伝播モデルにおいてある程度の飛沫感染伝播が起こることが確認され、またヒト型レセプターへの結合能およびヒト上気道の温度で効率よく増殖することが確認されたことから、本ウイルスが哺乳類への適応性を高めていることが示されている。従って、残り数カ所の遺伝子変異が生じるとパンデミックを起こす可能性は否定できない。厚労省・感染研は適時のリスク評価にもとづいて、パンデミックへの対応強化を行っていく。

参考文献

1. Gao H-N, Lu H-Z, Cao B, et al. Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9) Virus Infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 130522140047004.
2. Ip DKM, Liao Q, Wu P, et al. Detection of mild to moderate influenza A/H7N9 infection by China's national sentinel surveillance system for influenza-like illness: case series. *BMJ* 2013; 346: f3693.
3. Xiang N, Havers F, Chen T, et al. Use of national pneumonia surveillance to describe influenza A(H7N9) virus epidemiology, China, 2004–2013. *Emerg Infect Dis*. 2013 Nov;19(11):1784–90. doi: 10.3201/eid1911.130865.
4. Hu Y, Lu S, Song Z, et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet* 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)61125-3.
5. Yu L, Wang Z, Chen Y, et al. Clinical, virological, and histopathological manifestations of fatal human infections by avian influenza A(H7N9) virus. *Clin Infect Dis* 2013. doi:10.1093/cid/cit541.
6. Liu S, Sun J, Cai J, et al. Epidemiological, clinical and viral characteristics of fatal cases of human avian influenza A (H7N9) virus in Zhejiang Province, China. *J Infect*. 2013 Dec;67(6):595–605. doi: 10.1016/j.jinf.2013.08.007. Epub 2013 Aug 16.
7. Han J, Jin M, Zhang P, et al. Epidemiological link between exposure to poultry and all influenza A(H7N9) confirmed cases in Huzhou city, China, March to May 2013. *Euro surveill* 2013; 18.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725866>
8. Cowling BJ, Jin L, Lau EHY, et al. Comparative epidemiology of human infections with avian influenza A H7N9 and H5N1 viruses in China: a population-based study of laboratory-confirmed cases. *Lancet* 2013; 382: 129–37.
9. Yang S, Chen Y, Cui D, et al. Avian-origin H7N9 virus infection in H7N9-affected areas of China: a serological study. *J Infect Dis* 2013. doi:10.1093/infdis/jit224.
10. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Preliminary Report: Epidemiology of the Avian Influenza A (H7N9) Outbreak in China. *N Engl J Med* 2013. doi:10.1056/NEJMoa1304617.

11. Qi X, Qian Y-H, Bao C-J, et al. Probable person to person transmission of novel avian influenza A (H7N9) virus in Eastern China, 2013: epidemiological investigation. *BMJ* 2013; 347: f4752.
12. Lv H, Han J, Zhang P, Lu Y, et al. Mild illness in avian influenza A(H7N9) virus-infected poultry worker, Huzhou, China, April 2013. *Emerg Infect Dis.* 2013 Nov;19(11):1885-8. doi: 10.3201/eid1911.130717.
13. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, et al. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature* 2013. doi:10.1038/nature12392.
14. Lam TT, Wang J, Shen Y, et al. The genesis and source of the H7N9 influenza viruses causing human infections in China. *Nature* 2013. doi:10.1038/nature12515
15. Kageyama T, Fujisaki S, Takashita E, et al. Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Euro Surveill* 2013; 18:20453-68
16. Xiong X, Martin S, Haire LF, et al. Receptor binding by an H7N9 influenza virus from humans. *Nature* 2013. doi:10.1038/nature12372
17. Tharakaraman K, Jayaraman A, Raman R, et al. Glycan receptor binding of the influenza A virus H7N9 hemagglutinin. *Cell* 2013; 153: 1-8.
18. Belser JA, Gustin KM, Pearce MB, et al. Pathogenesis and transmission of avian influenza A(H7N9) virus in ferrets and mice. *Nature* 2013; doi: 10.1038/nature 12391.
19. Yen H, Mckimm-Breschkin JL, Choy K, et al. 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* 2013; 4 e00396-13; 1-8.
20. Lin PH, Chao TL, Kuo SW, et al. Virological, serological, and anti-viral studies of an imported human case of avian-influenza A [H7N9] virus in Taiwan. *Clin Infect Dis.* 2013 Sep 27. [Epub ahead of print]
21. Richard M, Schrauwen EJA, Graaf MD, et al. Limited airborne transmission of H7N9 influenza A virus between ferrets. *Nature* 2013. doi: 10.1038/nature12476.