

# 鶏および人における強毒鳥インフルエンザウイルスと強毒ニューカッスル病ウイルス感染症の病理

誌名	鶏病研究会報
ISSN	0285709X
著者名	中村, 菊保
発行元	鶏病研究会
巻/号	44巻1号
掲載ページ	p. 1-8
発行年月	2008年5月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター  
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council  
Secretariat



## 鶏および人における強毒鳥インフルエンザウイルスと 強毒ニューカッスル病ウイルス感染症の病理

中村 菊保

動物衛生研究所, 〒305-0856 茨城県つくば市観音台 3-1-5

キーワード: 病理, 鳥インフルエンザ, ニューカッスル病, 鶏, 人

### はじめに

鳥インフルエンザ (AI) ウイルスはオルソミクソウイルス科に属し, ニューカッスル病 (ND) ウイルスはパラミクソウイルス科に属する。強毒 AI ウイルスによる AI および強毒ウイルスによる ND は病理学的に共通する点がいくつかあり, いずれも, 鶏に対して急性致死性の病態をひき起こす。

AI の分類は, 国際獣疫事務局 (OIE) の分類<sup>39)</sup>あるいはわが国での家畜伝染病予防法による分類<sup>30)</sup>がある。家畜伝染病予防法で AI は, 「高病原性鳥インフルエンザ (HPAI)」と「鳥インフルエンザ」に分類される<sup>30)</sup>。HPAI は更に, 強毒タイプ: ①鶏に対し高致死率 (>75%) を示す強毒 AI ウイルスによる AI (以下強毒型 AI と記す), ならびに ②鶏に対し病原性は低いが, 強毒ウイルスと共通の HA 開裂部アミノ酸配列をもつ H5 あるいは H7 亜型の弱毒ウイルスによる AI, および弱毒タイプ: 鶏に対する病原性が低く, 強毒ウイルスと共通の HA アミノ酸配列をもたない H5 あるいは H7 亜型弱毒ウイルスによる AI に分類される。「鳥インフルエンザ」は, H5, H7 以外の亜型の弱毒ウイルスによる AI である。

HPAI の診断は, AI ウイルスの検出が疾病診断の基本となっており, 強毒タイプの HPAI は発見次第淘汰する<sup>30)</sup>。これは伝播力が強く, ワクチンによる防除が困難な流行性疾病的な基本的防除対策である。HPAI の診断後に, 罹患鶏および汚染物はすべて焼却, 埋却等で廃棄されるので, 罹患鶏の病理学的研究は非常に少ない。また, 実験感染鶏の病理学的研究の実施は高度な隔離実験動物施設 (バイオセーフティーレベル 3) が整備されている特定の場所に限定されるため, 特定の研究グループ (アメリカ農務省南東家禽研究所<sup>6,12,21,34)</sup>, 聖ジュード小児研

究所<sup>14)</sup>, 動物衛生研究所<sup>27)</sup>) のみの報告しかない。

ND は基本的にはワクチンネーションによる予防が可能のため, ほとんどのコマーシャル鶏では, ワクチンが接種されている。このため, 単に症例から ND ウイルスが分離されたとしても, 原因ウイルスであるかどうかを検討する必要がある。よって, 診断にはウイルス検査のみでなく, 病理学的検査が有用である。

AI ウイルスおよび ND ウイルスは人にも感染し人獣共通感染症の原因となるが, 人の AI ウイルス感染症例あるいは ND ウイルス感染症例の病理学的研究は極めて少ない。宿主の器官および組織でのウイルス増殖様式, 病変とウイルスとの相関関係を病理学的に調べることは, 症状, 感染経路, 発生予測, リスク評価等の解析に有用である。

今回, 強毒 AI ウイルスおよび強毒 ND ウイルスによる病型, ウイルスの構造, 鶏と人における病理について文献を引用しながら, 比較し, 解説する。なお, 家禽ペストの病理について解説は, 本会報でも谷口の記事<sup>36)</sup>があるので参照されたい。

### HPAI と ND の病型

AI では, OIE の分類基準<sup>39)</sup> 従って, 4-8 週齢の鶏に一定量のウイルスを静脈内接種し, 死亡率が 75% 以上となるウイルスを強毒 AI ウイルス, それに達しないウイルスを弱毒 AI ウイルスと呼ぶ。家畜伝染病予防法で, HPAI といわれるのはこの強毒ウイルスと, H5 および H7 亜型の弱毒ウイルスによる AI をさすことは上述した。ただし, H5, H7 亜型のウイルスは鶏に対して低病原性であっても, 鶏から鶏へ感染を繰り返す過程で変異を起こし, 高病原性に変化することから, わが国では行政的には HPAI の範疇に入れている<sup>30)</sup>。

強毒型 AI は強毒 AI ウイルスによる急性で高致死性の感染症で, かつて「家禽ペスト (fowl plague)」と呼

2008 年 3 月 11 日受付

鶏病研報 44 巻 1 号, 1~8 (2008)

ばれていた。野外での弱毒ウイルスによる AI は、一般に病勢が弱く不顕性感染もみられるが、ときに複合感染や環境要因により高い致死率を示す場合もある。この稿では、強毒 AI ウイルスによる強毒型 AI について述べる。

ND の病型は、強毒ウイルスによって起こる、①内臓親和性強毒型（ドイル型）、②神経親和性強毒型（ビーチ型）、中等毒ウイルスによって起こる ③神経親和性型（ボーデット型）、弱毒ウイルスによって起こる ④軽度ないし不顕性呼吸器感染のヒッチナー型、弱毒ウイルスの腸管感染に限定される ⑤不顕性腸感染型に分類される<sup>3)</sup>。わが国で行政的に ND と診断する基準は、HPAI のような明確な基準はないが、主に ①内臓親和性強毒型と ②神経親和性強毒型について診断している。この稿では、主に①の内臓親和性強毒型について、ND として述べるが、神経病変の項では、②の神経親和性強毒型についても述べる。

### ウイルスの構造

AI ウイルスと ND ウイルスの構造を表 1 のようにまとめた。いずれも、マイナス鎖一本鎖 RNA ウイルスである。AI ウイルスはオルソミクソウイルス科、ND ウイルスはパラミクソウイルス科に属する。生物活性は類似しているが、ウイルスの構造上のおおきな違いは、AI ウイルスの RNA 遺伝子は 8 分節に分かれているのに対して、ND ウイルスでは非分節であるということである。このことは、AI ウイルスで抗原変異がおこりやすく、ND ウイルスで抗原変異がおこりにくい理由となっている。AI ウイルスの 8 分節では、各分節ごとにコードされるウイルス蛋白がきまっている<sup>19,35)</sup>。塩基数の多い順から、分節 1: PB2, 分節 2: PB1, 分節 3: PA, 分節 4: HA, 分節 5: NP, 分節 6: NA, 分節 7: M1, M2, 分節

8: NS1, NS2 の蛋白をコードする。AI では、HA（赤血球凝集素）の蛋白は H1-H16 の亜型、NA（ノイラミニダーゼ）の蛋白は N1-N9 つの型があり、これらの組み合わせで多数の抗原亜型ができる。強毒 AI ウイルスはこのうち、H5, H7 亜型に属する。

ND ウイルスのウイルス蛋白は、HN, F, L, NP, P, M 蛋白がある<sup>3)</sup>。HN（赤血球凝集素-ノイラミニダーゼ）蛋白は、ウイルス表面の 2 種類の突起のうちの大きい方の突起であり、赤血球凝集能とノイラミニダーゼ活性を有する。赤血球凝集能は、ウイルスが宿主細胞に吸着する際、ノイラミニダーゼ活性は細胞内で増殖したウイルスが宿主細胞から放出される際に作用する。また、F（fusion）蛋白は、ウイルス表面の小さい方の突起であり、ウイルスのエンペロープと宿主細胞の細胞膜を融合させ、この部位からウイルス核酸を宿主細胞内へ侵入させる。L 蛋白はヌクレオカプシッドと関連する RNA 重合酵素である。NP はヌクレオカプシッド蛋白である。M はマトリックス蛋白である。ウイルスゲノム内におけるこれらの蛋白の遺伝子の順番は、'3'NP-P-M-F-HN-L5' である。一方、ND ウイルスの血清型は 1 つであり、AI ウイルスに比較し、変異しにくい。

### 鶏における強毒型 AI および ND 病変

鶏における強毒型 AI および ND の病変のうち、特に特徴的病変である、神経病変、皮膚病変、結膜病変、リンパ性病変、眼病変、心筋・骨格筋病変、呼吸器病変、脾臓病変、骨髄病変、免疫組織化学によるウイルス抗原検出、電子顕微鏡観察によるウイルス粒子検出について解説していく。

#### 1. 神経病変

強毒 AI ウイルス感染の急性経過で死亡した鶏では、実質の壊死巣の散在がみられる<sup>27,29)</sup>。炎症性反応は極め

表 1. AI ウイルスと ND ウイルス構造と性状の比較

	AI ウイルス	ND ウイルス
ウイルス分類	オルソミクソウイルス科	パラミクソウイルス科
一本鎖 RNA	分節化（8 分節）	非分節
ウイルス蛋白	PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, M1, M2, NS1, NS2	L, HN, F, NP, P, M
血清型	多数（H1-16, N1-9）	単一
ウイルス変異	変異しやすい	変異しにくい
ワクチン予防	予防困難	予防可能
宿主域	宿主域広い	宿主域広い
赤血球凝集能	ある	ある
リボ核蛋白転写・複製	核（RNA ウイルスでは AIV のみ）	細胞質
蛋白分解酵素	HA の開裂に利用	F の開裂に利用

て乏しい。ND でみられる脳炎では、血管周囲細胞浸潤、血管壁細胞増殖、グリア細胞のび漫性ないし結節性増殖など炎症性変化は激しいが、強毒型 AI ではこのような激しい炎症はみることばまれである。感染初期には免疫組織学的に血管内皮にウイルス抗原が広汎にみられる<sup>6,27,29</sup>。また壊死巣もウイルス抗原陽性に染まる。このような炎症の程度の差はどこから来るのかは不明である。なお、谷口<sup>36</sup>は、H7H7 の強毒 AI ウイルス接種鶏では、接種 5、6 日で脱髄ないし巣状壊死を伴う脳炎をみとめている。大脳線条体、間脳球状体、小脳髄体、橋、延髄の小脳脚に多発し、左右対称性にみられるとしている。Acland *et al.*<sup>2</sup> は、強毒型 AI 野外例のうち特にプロイラーで、軽度から重度のび漫性非化膿性脳炎およびきわめて軽度の非化膿性髄膜炎がみられることを報告している。すなわち、リンパ球、マクロファージ、時に核濃縮した細胞の囲管性細胞浸潤が脳のいろいろな部位にみられた。また、延髄、中脳、小脳分子層において多病巣性にミクログリア増殖、血管内皮腫大がみられたとしている。神経核では、神経細胞の変性がみられた。脳幹の白質に疎性化病巣がみられた。髄膜では、きわめて軽度の単核球の浸潤がみられた。Kobayashi *et al.*<sup>14</sup> は、強毒 AI ウイルスの感染実験で中枢神経系の病変として播種性巣状ミクログリア増殖と壊死、血管内皮増殖、血管内および血管周囲の単核細胞浸潤、髄膜炎を認めている。Mo *et al.*<sup>22</sup> は、強毒 AI ウイルス感染実験鶏の大脳、中脳、小脳におけるび漫性リンパ球性囲管性細胞浸潤、多病巣性グリア増殖、神経細胞変性が共通してみられるとしている。時にリンパ球性の髄膜炎をみとめた。

ND では、神経細胞変性・壊死、囲管性細胞浸潤、グリア細胞結節のみられる非化膿性脳炎がみられる<sup>3</sup>。小脳、延髄、中脳、脳幹、脊髄が冒されることが多く、大脳はまれ<sup>3</sup>とされているが、大脳でもしばしばみられるという報告<sup>4,28</sup>もある。Stevens *et al.*<sup>33</sup> は、ND ウイルスを 2-4 週齢 SPF 鶏に点鼻あるいは鼻腔内接種し、初期には肺炎、その後（施接種後 6-7 日）重度の非化膿性脳炎（小脳、視葉、大脳、脳幹、脊髄）を誘発させた。小脳病変は接種後 15 日まで観察された。

## 2. 皮膚病変

強毒型 AI ではチアノーゼ、水腫性腫脹を特徴とする皮膚病変がみられる。強毒型 AI と類似の発生状況、肉眼、組織病変を示す ND においてはみられない病変であり、強毒型 AI と ND との重要な鑑別点でもある。Acland *et al.*<sup>2</sup> は、強毒型 AI 野外例で、肉眼的に肉冠の水腫、壊死、水疱、組織学的にも表皮下の水疱、真皮の細胞浸潤と重度の水腫を確認している。Brown *et al.*<sup>6</sup> は、強毒 AI ウイ

ルス実験感染後 3 日の肉冠に水疱を観察している。接種後 2 日の肉冠、肉垂の真皮の毛細血管にウイルス抗原陽性であったが、この水疱病変部には検出できなかった。谷口<sup>36</sup>は、H7N7 ウイルス実験例で肉冠表皮の水疱、真皮の充血・壊死をみとめている。なお、2004 年山口例のような甚急性の強毒型 AI ではチアノーゼはみられない<sup>13,29</sup>。しかし、2007 年宮崎例では特徴的チアノーゼがみられ、早期の診断に役立った（私信）。実験的には、山口株ではごく軽度の皮膚の壊死がみられるが<sup>27</sup>、宮崎株では重度のチアノーゼが実験的にも再現される（私信）。ND 野外例および実験感染例では、肉眼的にチアノーゼや水腫を認めたという報告はほとんどない。しかし、Spalatin *et al.*<sup>32</sup> は、ND 野外罹息鶏および実験例で眼瞼、頭部、頸部の水腫性腫脹をみとめたと報告している。Cheville *et al.*<sup>9</sup> は、強毒ウイルスを鼻腔内接種した鶏において、肉垂の表皮上皮細胞の広範な水腫変性、水疱形成、偽好酸球浸潤をみとめた。

## 3. リンパ性病変

強毒 AI ウイルス実験鶏では、リンパ組織における軽度から重度のリンパ球減少はみられる<sup>33</sup>。しかし、甚急性型では軽度ないしほとんど変化がみられないこともある<sup>27,29</sup>。一方、ND では、極めて重度のリンパ球の壊死、消失がみられる<sup>1,3,28</sup>。強毒型 AI では、全身でリンパ球が残存してみられることが多いが、ND においては全身リンパ球の重度で広範な減少がみられ、マクロファージで置換する。

このほか、ND では、脾臓の多発性巣状壊死が特徴的である。肉眼的には、脾臓は腫大し、白斑がみられる<sup>1,3,7</sup>。組織学的には、重度の線維素滲出を伴う英組織および濾胞の壊死が特徴的である<sup>1,3,10</sup>。強毒型 AI では、脾臓の壊死はみられるがより軽度である<sup>28,29</sup>。

## 4. 眼病変

強毒型 AI および ND では、いずれも結膜炎を起こすことが知られている。強毒 AI ウイルス実験例では、肉眼的に眼瞼結膜はしばしば発赤し、組織学的には、結膜上皮下組織における血管の充血、出血がしばしばみられる<sup>28</sup>。

ND でも、臨床的に結膜炎がみられることはよく知られている<sup>3,9,32</sup>。また、後述するように、結膜炎は人の ND ウイルス感染による主な病変である。鶏の ND ウイルスによる結膜炎の組織学的報告は乏しいが、Nakamura *et al.*<sup>25</sup> は、組織学的に結膜固有層の水腫、充血、出血、血管壁のフィブリノイド壊死、血栓形成を伴う重度の結膜炎を確認している。

## 5. 心筋・骨格筋病変

強毒型 AI 野外例<sup>29</sup>および強毒 AI ウイルス実験鶏<sup>6,27,34</sup>で

は、免疫組織学的にしばしば心臓の心筋細胞および間質の血管内皮細胞で重度のウイルス抗原がみられる。時に、強毒 AI ウイルス実験鶏<sup>14,34,36)</sup>や強毒型 AI 野外発生鶏<sup>2)</sup>で心筋線維の変性を伴う心筋炎がみられる。また骨格筋炎<sup>2,14)</sup>、消化管筋層の平滑筋細胞変性<sup>14,29)</sup>もみられる。

Cheville *et al.*<sup>3)</sup>は、強毒 ND ウイルスを鼻腔内接種した鶏の心臓の心筋細胞の壊死をみとめている。Brown *et al.*<sup>7)</sup>は、強毒 ND ウイルスを結膜内接種した鶏において、心筋細胞の変性を伴う心筋炎を報告している。

## 6. 呼吸器病変

強毒型 AI では、ND に比較して呼吸器病変の程度は軽度である。ほとんど組織病変もウイルス抗原も確認できない場合<sup>29)</sup>もある。また、軽度の気管炎、眼窩下洞炎<sup>2)</sup>のみを認める場合、肺のマクロファージ増数<sup>24,27)</sup>、間質性肺炎<sup>34)</sup>を認める場合など報告により様々である。

ND では、ウイルスは気管上皮細胞でよく増殖し、気管炎、気嚢炎、肺炎などの呼吸器病変をつくる<sup>33)</sup>。Nakamura *et al.*<sup>28)</sup>は、ND 野外例の鶏で、肺の三次気管支の air and blood capillary 領域における、マクロファージの増数、うっ血の変化を認めている。

## 7. 脾臓病変

強毒 AI ウイルス感染鶏ではしばしば脾臓の腺房細胞の壊死がみられる。Acland *et al.*<sup>2)</sup>は、HPAI 野外例の病理検査鶏の 67% (10/15) で種々の程度の脾臓の腺房細胞の壊死、消失からなる脾炎を確認している。Mo *et al.*<sup>22)</sup>は、H 強毒 AI ウイルス静脈内接種鶏の 25% (11/44) で、脾臓細胞の凝固壊死、空胞変性などの病変を検出している<sup>22)</sup>。Nakamura *et al.*<sup>27)</sup>は、強毒 AI ウイルス静脈内接種した鶏では、脾臓病変はみられず、強毒 AI ウイルス経鼻接種後 2 日後の脾臓で巣状の壊死、空胞化がみられたと報告している。Kobayashi *et al.*<sup>14)</sup>は、強毒 AI ウイルスを経鼻および経口接種し、接種後 2-5 日で死亡した鶏の 41% (17/41) で偽好酸球・単核球の浸潤を伴う脾臓の壊死があったとしている。Jones and Swayne<sup>12)</sup>も、強毒 AI ウイルス接種鶏で、脾臓の軽度から中程度の脾臓壊死、変性を認めている。

一方、ND 感染鶏では脾臓壊死の報告はほとんどない。わずかに、Nakamura *et al.*<sup>28)</sup>は、ワクチン接種鶏で発生した ND 野外例で重度の脾臓壊死がみられたことを報告している。分離された ND ウイルスを SPF 鶏に接種しても脾臓病変が再現されないことから、不完全ではあるが、ある程度の免疫状態にある鶏において脾臓病変がみられるのかもしれない。

## 8. 骨髄病変

強毒型 AI と ND の病変の違いとして、骨髄病変がある。強毒型 AI では骨髄の病変は報告がないが、ND では、骨髄における線維素滲出を伴う多発性壊死巣がみられる<sup>1)</sup>。鶏では、生理的に骨髄にリンパ組織があるので、全身のリンパ組織の壊死の一環としてみられるものと考えられる。

## 9. 免疫組織化学検査によるウイルス抗原検出

強毒型 AI で免疫組織学的にウイルス抗原を最初に検出したのは、van Campen *et al.*<sup>38)</sup>の報告が最初である。実験鶏の脾臓についてウイルスの核蛋白に対するモノクローナル抗体を使用した免疫組織学検査で、ウイルス抗原がリンパ球で検出された事を報告している。Brown *et al.*<sup>6)</sup>は、ポリクローナル抗体を使って脳や心臓の実質細胞のほか、多くの器官の毛細血管内皮細胞でもウイルス抗原を検出した。毛細血管内皮のウイルス抗原は、亜急性に死亡した鶏より急性ないし甚急性に死亡した鶏でより重度にみられたとしている。Kobayashi *et al.*<sup>14)</sup>も実験感染鶏の血管内皮、心筋細胞、組織球、肺の air/blood capillary wall、肝細胞、腎尿細管上皮、脾臓腺房細胞・脾島細胞、神経細胞・グリア細胞の陽性を確認している。Mo *et al.*<sup>22)</sup>も、実験感染鶏の脳のニューロン・上皮細胞、心筋、脾臓腺房細胞、腎臓尿細管上皮、肺の気管支管内の退廃物で陽性所見をみとめている。Jones and Swayne<sup>12)</sup>は、核蛋白に対するモノクローナル抗体で免疫染色を行い、いろいろな臓器の毛細血管・小静脈の血管内皮、リンパ組織の細胞性退廃物・組織球、心筋細胞、クッパー細胞、肝細胞、脾臓腺房細胞、副腎皮質細胞、食道粘液腺上皮、筋骨・腺胃の腺上皮、中枢神経系のミクログリア・ニューロンで検出した。Nakatani *et al.*<sup>29)</sup>も、強毒型 AI 野外発生鶏の肝臓の肝細胞、血管内皮、脾臓血管内皮、心臓の心筋細胞と血管内皮、腎臓の血管内皮、脳の壊死巣および血管内皮、脾臓の壊死した腺房細胞、血管内皮などがウイルス陽性であることを確認している。

ND では、中村ら<sup>26)</sup>は ND ウイルスモノクローナル抗体を使用し、種々の ND 野外例および実験例の組織標本でウイルス抗原を検出している。Nakamura *et al.*<sup>28)</sup>は、ND 野外例で、壊死した神経細胞、壊死した脾臓腺房細胞、ファブリキウス嚢の壊死したリンパ濾胞、気管支上皮細胞、傍気管支の atrium 領域に増殖したマクロファージ内、気管上皮細胞、気嚢上皮細胞、壊死性尿管上皮細胞、腺胃・筋骨の腺上皮、心外膜の中皮細胞、腸管・腺胃の神経叢、食道扁平上皮細胞などで ND ウイルス抗原陽性を示している。

## 10. 電子顕微鏡によるウイルス粒子検出

強毒型 AI の野外例、実験例の報告のうち、電子顕微鏡観察でウイルス粒子の確認をしているものはほとんどない。Sinya *et al.*<sup>31)</sup> は AI ウイルス実験感染による脾臓萎縮を誘発し、その脾臓の腺房細胞表面から多数のウイルス粒子の出芽像を確認した。これはウイルス粒子がないというより、電子顕微鏡的には、AI ウイルスのウイルス粒子と判断するには形態学的にむずかしいということがあるかもしれない。

Stevens *et al.*<sup>33)</sup> は、ND ウイルス接種鶏の小脳プルキンエ細胞の細胞膜からのウイルスの出芽像を確認している。また、プルキンエ細胞の核内および細胞質内にヌレカプシッドの集合を認めている。Cheville and Beard<sup>10)</sup> は、脾臓における赤血球の細胞膜からのウイルスの出芽像、脾臓マクロファージ細胞質内にフリーの粒子、気管上皮細胞の細胞膜からの出芽像などをみつけている。

## 11. 病理発生

強毒型 AI に罹患した鶏はしばしば急性死する。なぜ急性経過で死亡するかについては、いくつかの考察がある。Swayne<sup>34)</sup> は、死亡の原因として、脳、心臓、心臓循環系の関与をあげている。脳での急激なウイルス増殖、神経細胞死、血栓を伴う脳血管内皮の壊死、心臓での心筋線維の変性・壊死、心臓循環系における血管内皮の壊死、血管炎、血栓形成、播種性血管内凝固症候群などの要因が単独あるいは混合して作用して鶏を死亡させている。Muramoto *et al.*<sup>23)</sup> は、強毒 AI ウイルス感染により、鶏に播種性血管内凝固症を引き起こすことを証明した。すなわち、血管内皮細胞やマクロファージ単球系の機能不全により、鶏に播種性血管内凝固症 (DIC) が起こることを明らかにした。Ito *et al.*<sup>20)</sup> は、AI 感染で血管内皮細胞でアポトーシス起きていることを報告している。強毒型 AI で炎症反応が弱い理由としてアポトーシスが関与しているかもしれない。

Stevens *et al.*<sup>33)</sup> の実験感染によると、ND ウイルスは、呼吸器感染後、結膜、気管、肺などの臓器で増殖し、その後、血液、ファブリキウス嚢、胸腺、脾臓のリンパ器官、脳でウイルスが増殖する。脳では、脈絡叢、小脳でのウイルス量が多かった。

## 人における強毒 AI ウイルスおよび ND ウイルス感染例の病理

### 1. 人の強毒 AI ウイルス感染症例の病理

一般的に、人では AI ウイルスは効率的に増殖せず、病気を起こさないとされてきた。しかし、香港で、1997 年と 2003 年に、H5N1 の強毒 AI ウイルス (H5N1 ウィ

ルス) が鳥から人へ伝達し、感染者のうち少なくとも 9 名が死亡した。

香港で、1997 年 5 月から 11 月にかけて H5N1 ウイルス感染者 18 名がみられた。18 名のうち 6 名が死亡した。6 名の死亡者のうち、完全な病理解剖をおこなった 2 名では、反応性赤血球貪食症候群 (reactive hemophagocytic syndrome) が最も特徴的な病変であった<sup>37)</sup>。このほか、間質性線維化を伴う器質性びまん性肺泡損傷、広汎な肝小葉中心性壊死、急性腎尿細管壊死、リンパ球減少がみられた。IL-2 レセプター、IL-6、IFN- $\gamma$  の上昇がみられた。二次的細菌性肺炎はなかった。ウイルス検出 (RT-PCR、免疫染色) はすべて陰性であった。初期の呼吸器でのウイルス感染が高サイトカイン血症を誘発し、反応性赤血球貪食症候群を併発したと考察した。H5N1 ウイルスの病理発生は通常の H1-H3 ウイルスの病理発生と異なっていた。

オランダで、2003 年 2 月末-3 月末に鶏で強毒型 AI (H7N7) が発生した<sup>11)</sup>。このウイルスは野生のカモに由来するとされている。感染鶏に関わっていた 86 名と彼らの家族 3 名の計 89 名がウイルスに感染した。89 名のうち、78 名が結膜炎、5 名が結膜炎とインフルエンザ様疾患、2 名がインフルエンザ様疾患、4 名は特に疾病はなかった。結膜炎は感染後 30 時間で起こったものもある。インフルエンザ様疾患は一般的に軽度であったが、一名は急性呼吸器病候群 (acute respiratory distress syndrome) を併発した肺炎で死亡した。人から分離されたほとんどのウイルスは変異を起こしていなかった。しかし、死亡例からの分離ウイルスは変異がみられた。これが病原性増強の原因のひとつかもしれない。過去に H7N7 ウイルスは、馬、アザラシ、人で病気を起こしたことがあるので、このウイルスは人でのパンデミックな流行の脅威となる。

上述したオランダの死亡例は 57 才の獣医師であった。4 月 2 日にウイルスに感染した養鶏農場を訪れた。4 月 4 日 (感染後 2 日) に高熱と重度の頭痛を示した。4 月 8 日 (感染後 6 日) に高熱と頭痛の持続のため主治医に診てもらった。呼吸器病と結膜炎がないため、治療は受けなかった。4 月 9 日 (感染後 7 日) に喉、眼のスワブを RT-PCR 検査、ウイルス検査したが陰性であった。4 月 11 日 (感染後 9 日) 病院に入院した。X 線検査で肺右葉下部の間質の混濁がみられた。酸素吸入、抗生剤静注。4 月 13 日 (感染後 11 日) 病態悪化し、集中治療室へ移る。気管洗浄液採取。両側性肺炎。4 月 14 日 (感染後 12 日) 腎機能低下、透析開始。4 月 17 日 (感染後 15 日) 肺炎悪化し、呼吸器不全で死亡した。なお、気管支洗浄液

より、H7 ウイルスを検出していた。また4月17日での血清抗体検査 (HI 試験) は低い抗体陽性を示した。4月9日の検査でウイルス検査陰性だった理由は不明であった。

肉眼的には、全身性水腫 (1,500 ml 胸水, 1,000 ml 腹水伴う) を示し、肺重量は通常の3倍の重さであった。肺の剖面は水腫性、気腫性で硬い。気管支、細気管支腔内に漿液含む。組織病理学的には、重度のびまん性肺泡性損傷 (下部肺葉における線維素・好中球を伴う肺胞腔内への漿液滲出を特徴とする) がみられた。このほか、肺胞壁の破綻を伴う肺胞腔の拡張、毛細血管の少数のリンパ球・好中球の浸潤による肺胞中隔の肥厚、肺胞中隔や気管支壁を内張りする非定型肺胞上皮や線毛気管支上皮を特徴とする、再生性変化があった。また、非定型肺胞上皮は異常に大きく、核も大型で、クロマチンが粗く、核小体は明瞭であった。免疫組織学的には、インフルエンザ抗原は肺および他の臓器で検出されなかった。

2004年にベトナムとタイで起きた子供での H5N1 ウイルス感染例では、発熱、咳、白血球減少症、血小板減少症がみられた<sup>16)</sup>。急性呼吸器障害症候群 (acute respiratory distress syndrome) を伴う進行性肺炎を示し、死亡した。

## 2. 人の ND ウイルス感染例の病理

最近では、ND ウイルスの人への影響についての報告はほとんどないが、かつてはいくつかあった。臨床的には、ND ウイルスの人への感染による主な症状は結膜炎である。眼へのウイルス暴露後24時間以内に臨床的に結膜炎がみられる<sup>8)</sup>。このほか、頭痛、不快、軽度悪寒が感染後48時間でおこる。1週間以内に完全に治癒する。涙からウイルスが分離される。暴露後2週間以内に血清抗体が陽性となる。眼病変は、眼瞼の水腫、結膜充血、流涙、痛みなどから成る片側性ないし両側性結膜炎が特徴的である。時に、重度で、視覚障害が持続的に引き起こされることがある<sup>18)</sup>。感染者の多くは、偶然大量の ND ウイルス感染鶏胚漿尿膜腔液を眼に暴露された実験室勤務者<sup>5)</sup>、感染鳥を解剖する獣医学研究者、食鳥検査所の労働者<sup>18)</sup>、家禽へのワクチン接種者などである。人から人への感染を示す証拠はない。

最近の報告では、肺炎致死例の患者からのハト由来 ND ウイルスの分離が報告されている<sup>15)</sup>。42歳の男性は非ホジキン性リンパ腫の病歴があり、発熱、進行性肺浸潤があり、十分に適合したドナーからの末梢血液幹細胞移植後に、広域抗生物質や二重抗真菌治療を18日間行った。患者は発症から24日後に呼吸不全で死亡した。気管支洗浄液、肺バイオプシー、便、尿材料から ND ウイルスが分離された。このウイルスはヨーロッパや北ア

メリカのハトから分離された株に高いホモロジーを示した。免疫組織学分析では、解剖した肺組織の剥離した肺胞上皮細胞に APMV-1 抗原がみられた。ハトからの感染が疑われたが、感染経路は不明であった。

## おわりに

強毒型 AI も ND も原因ウイルスの構造・性状、病態などよく類似する。しかし、AI の防除は困難で、ND は劇的に防除されてきた。本解説によって、両疾病の病態が非常によく似ていることが分かるであろう。また、両疾病を比較することによって、なぜ ND で成功した予防対策が AI ではうまくいかないかが理解できるであろう。本解説が今後の AI および ND 予防対策のヒントとなれば幸いである。

本稿の内容について、的確な助言をいただいた、帯広畜産大学の今井邦俊教授、共立製薬の湯浅襄博士に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 阿部由香ら：強毒ニューカッスル病ウイルスによる脾臓壊死の病理。第135回日本獣医学会学術集会講演要旨集 p. 143. (2003)
- 2) Acland, H.M., Silverman Bachin, L.A. and Eckroade, R. J.: Lesions in broiler and layer chickens in an outbreak of highly pathogenic avian influenza virus infection. *Vet. Pathol.* 21, 564-569 (1984)
- 3) Alexander, D.J.: Newcastle disease. pp. 65-99. In: Diseases of poultry, 11<sup>th</sup> ed. (Saif, Y.M. et al. eds.), Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa (2003)
- 4) Bhaiyat, M.I. et al.: Brain lesions in young broiler chickens naturally infected with a mesogenic strain of Newcastle disease virus. *Avian Pathol.* 23, 693-708 (1994)
- 5) Brandy, C.A.: Poultry diseases as public health problems. *Public Health Rept.* 66, 668-672 (1951)
- 6) Brown, C.C., Olander, H.J. and Senne, D.A.: A pathogenesis study of highly pathogenic avian influenza virus H5N2 in chickens, using immunohistochemistry. *J. Comp. Pathol.* 107, 341-348 (1992)
- 7) Brown, C., King, D.J. and Seal, B.S.: Pathogenesis of Newcastle disease in chickens experimentally infected with viruses of different virulence. *Vet. Pathol.* 36, 125-132 (1999)
- 8) Burnet, F.M.: Human infection with the virus of Newcastle disease of fowl. *Med. J. Aust.* 2, 313-314 (1943)
- 9) Cheville, N.F. et al.: Pathogenesis of virulent Newcastle disease in chickens. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 161, 169-179 (1972).
- 10) Cheville, N.F. and Beard, C.W.: Cytopathology of Newcastle disease. The influence of bursal and thymic lymphoid systems in the chicken. *Lab. Invest.* 27, 129-143 (1972)

- 11) Fouchier, R.A. *et al.* : Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 1356-1361 (2004)
- 12) Jones, Y.L. and Swayne, D.E. : Comparative pathobiology of low and high pathogenicity H7N3 Chilean avian influenza viruses in chickens. *Avian Dis.* 48, 119-128 (2004).
- 13) 甲斐貴憲ら : 大分県でチャボに発生した高病原性鳥インフルエンザの病理 第 137 回日本獣医学会学術集会講演要旨集. p. 111 (2004)
- 14) Kobayashi, Y. *et al.* : Pathological studies of chickens experimentally infected with two highly pathogenic avian influenza viruses. *Avian Pathol.*, 25, 285-304 (1996)
- 15) Goebet, S.J. *et al.* : Isolation of avian paramyxovirus 1 from a patient with a lethal case of pneumonia. *J. Virol.* 81, 12709-12714 (2007)
- 16) Grose, C. and Choekphaibulkit, K. : Avian influenza virus infection of children in Vietnam and Thailand. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 23, 793-794 (2004)
- 17) Hales, R.H. and Ostler, H.B. : Newcastle disease conjunctivitis with subepithelial infiltrates. *Brit. J. Ophthalmol.* 57, 694-697 (1973)
- 18) Hanson, R.P. and Brandly, C.A. : Newcastle disease. Symposium on animal disease and human health. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 70, 585-597. 1958.
- 19) 本郷誠治 : インフルエンザ研究の最前線 ウイルス増殖最新医学 59, 215-222 (2004).
- 20) Ito, T. *et al.* : Virulent influenza A viruses induce apoptosis in chickens. *Virus Res.* 84, 27-35 (2003).
- 21) Perkins, L.E. and Swayne, D.E. : Pathobiology of A/chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1) avian influenza virus in seven gallinaceous species. *Vet. Pathol.* 38 : 149-164. (2001)
- 22) Mo, I.P. *et al.* : Comparative pathology of chickens experimentally inoculated with avian influenza viruses of low and high pathogenicity. *Avian Dis.* 41 : 125-136 (1997)
- 23) Muramoto, Y. *et al.* : Highly Pathogenic H5N1 influenza virus causes coagulopathy in chickens. *Microbiol. Immunol.* 50, 73-81 (2006)
- 24) Nakamura, K. *et al.* : Proliferation of lung macrophages in acute fatal viral infections in chickens. *Avian Dis.*, 45, 813-818 (2001)
- 25) Nakamura, K. *et al.* : Pathogenesis of conjunctivitis caused by Newcastle disease viruses in specific-pathogen-free chickens. *Avian Pathol.*, 33, 371-376 (2004)
- 26) 中村菊保ら : ニューカッスル病ウイルスの免疫組織学的検出法の検討. 鶏病研報 43, 97-101 (2007)
- 27) Nakamura, K. *et al.* : Pathology of specific-pathogen-free chickens inoculated with H5N1 avian influenza viruses isolated in Japan in 2004. *Avian Dis.*, 52, 8-13 (2008)
- 28) Nakamura, K. *et al.* : Pathological and immunohistochemical studies of Newcastle Disease (ND) in broiler chickens vaccinated with ND : severe nonpurulent encephalitis and necrotizing pancreatitis. *Vet. Pathol.* 45, in press (2008)
- 29) Nakatani, H *et al.* : Epidemiology, pathology and immunohistochemistry of layer hens occurring naturally affected with H5N1 highly pathogenic avian influenza virus in Japan. *Avian Dis.*, 49, 436-441 (2005).
- 30) 農林水産省消費・安全局長 : 高病原性鳥インフルエンザに関する特定家畜伝染病防疫指針. (2006).
- 31) Shinya, K. *et al.* : Pathogenesis of pancreatic atrophy by avian influenza A virus infection. *Avian Pathol.*, 24, 623-632 (1995)
- 32) Spalatin, J., Hanson, R.P. and Jones, T.D. : Edema of the eyelid and face of chickens exposed to the viscerotropic type of Newcastle disease virus. *Avian Dis.* 17, 623-628 (1973)
- 33) Stevens, J.G. *et al.* : Newcastle disease as a model for paramyxovirus-induced neurological syndrome : pathogenesis of the respiratory disease and preliminary characterization of the ensuing encephalitis. *Infect. Immun.* 13, 590-599 (1976)
- 34) Swayne D.E. : Pathobiology of H5N2 Mexican avian influenza virus infections of chickens. *Vet. Pathol.* 34, 557-567. (1997)
- 35) Swayne, D.E. and Halvorson, D.A. : Influenza. pp.135-160. In : Diseases of poultry, 11<sup>th</sup> ed. (Saif, Y.M. *et al.* eds.), Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa (2003)
- 36) 谷口稔明 : 家禽ベストの病理学的変化の特徴. 鶏病研報 20, 123-131 (1984)
- 37) To, K. *et al.* : Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J. Med. Virol.* 63, 242-246 (2001).
- 38) Van Campen, H., Easterday, B.C. and Hinshaw, V.S. : Destruction of lymphocytes by a virulent avian influenza A virus. *J. Gen. Virol.* 70, 467-472 (1989)
- 39) World Organization for Animal Health (OIE) : Highly pathogenic avian influenza. In : Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals (mammals, birds and bees), 5th ed. volume 1, pp. 258-269 (2004)

Pathology of Virulent Avian Influenza and Virulent Newcastle Disease  
in Chickens and Humans

Kikuyasu Nakamura

National Institute of Animal Health,  
3-1-5 Kannondai, Tsukuba, Ibaraki 305-0856

Summary

Virulent avian influenza (AI) and virulent Newcastle disease (ND) are important fatal diseases for poultry in the world. Pathology of these diseases in the chickens and humans was comparatively reviewed. These diseases have many similarities and some differences in the pathological conditions. The common lesions are brain lesions, pancreas necrosis, splenic necrosis and conjunctivitis in the diseases. Subcutaneous edema and cutaneous necrosis are characteristic in virulent AI. Marked necrotic lesions of lymphoid tissues are characteristic in virulent ND. Virulent AI and virulent ND are diagnosed mainly by virological examination, but pathological examination is also useful for evaluation of pathogenesis in the diseases.

(J. Jpn. Soc. Poult. Dis., 44, 1-8, 2008)

**Key words** : chickens, humans, pathology, virulent avian influenza, virulent Newcastle disease