

## インフルエンザ対策の要

誌名	鶏病研究会報
ISSN	0285709X
著者	喜田, 宏
巻/号	51巻増刊号
掲載ページ	p. 7-12
発行年月	2015年9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



## インフルエンザ対策の要

—鳥、パンデミックと季節性インフルエンザをどうする—

喜 田 宏

鶏病研究会北海道支部長,

日本学士院会員

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター統括, 国際連携研究教育局特任教授

OIE 鳥インフルエンザレファレンスラボラトリー長

WHO 指定人獣共通感染症対策研究協力センター長

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター, 〒001-0020 北海道札幌市北区北 20 条西 10 丁目

### 要 約

H5 および H7 高病原性鳥インフルエンザウイルスが世界各地で家禽と野鳥に感染し、甚大な被害を及ぼしている。少数の国において、鳥インフルエンザの制圧対策が適切に執られていないためである。「感染家禽の早期摘発・淘汰により、被害を家禽に封じ込め、人の健康と食の安全を守る」ことが鳥インフルエンザ対策の要である。

H5N1 および H7N9 ウイルスがパンデミックインフルエンザを起こすものと想定されている。私は、その可能性は低いと見ている。もしパンデミックインフルエンザが発生、流行したとしても、慌てることはない。新たな HA 亜型のウイルスは、人集団に免疫がないので、伝播性は高いが、個々の人に対する病原性は低いからである。パンデミック第二波以後、すなわち、季節性インフルエンザを起こすウイルスの方が人の体内でよく増殖するので、病原性が高い。したがって、季節性インフルエンザ対策の改善・確立こそがパンデミックインフルエンザ対策の要である。

キーワード: 鳥インフルエンザ, パンデミックインフルエンザ, 季節性インフルエンザ, 対策

### はじめに

「鳥インフルエンザ」と「新型インフルエンザ」の混同が収まらない。何れも日本国の感染症法に人の疾病として掲げられている間違いが混乱を拡大している。国会で認められた用語で、直ぐには訂正できないようである。鳥インフルエンザとは、家禽のインフルエンザウイルス感染症、すなわち、鳥の病名である。人がインフルエンザウイルスに感染すれば、インフルエンザである。「新型」インフルエンザは「パンデミック」(世界流行)インフルエンザの誤訳に始まる日本だけの用語で、誤解の基となっている。紀元前から知られているインフルエンザに新型も旧型もない。

所謂専門家、メディアと行政当局は、10年以上に亘り、「H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスが鶏の間で感染を繰り返すと、変異して人から人への伝播能を獲得し、「新型」インフルエンザを起こすのは秒読み段階」と喧伝し、恐怖を煽ってきた。鶏に感染を繰り返す間に人に感染する

ウイルスが選択される筈はないにも拘らず、誤解に基づく妄想が定着してしまった。2012年には、「新型」インフルエンザが発生すると、日本では64万人が死亡するとの途方もないシナリオが閣議で了承され、その危機管理法として新型インフルエンザ等対策特別措置法が国会で可決成立し、2013年4月から施行された。知性を欠く誤解と妄想が、斯くも異常な状況を招いたのである。

新たなヘマグルチニン(HA)亜型のウイルスは、人々に免疫がないので、人集団における伝播性は高いが、各感染個体に対する病原性は低い。パンデミック第二波、すなわち季節性インフルエンザウイルスの方が人の体内でよく増殖するので、病原性が高いのである。季節性インフルエンザによる死亡者は、日本だけで、年に少なくとも数千人と見積もられている。したがって、季節性インフルエンザ対策の改善と確立こそが、パンデミックインフルエンザ対策の基盤である。特に、現行のインフルエンザワクチンは、副反応(実は免疫応答)を除くことに主眼がおかれ、免疫力価を犠牲にして開発されたものであり、これが43年間、何の改良もなされず、季節性インフルエンザワクチンとして毎年多くの人に接種され、今日に至っている。季節性イ

インフルエンザワクチンの抜本的改良と生物学的製剤基準の改正は、パンデミック対策としても必須にして喫緊の国家課題である。

本記念講演では、鳥インフルエンザ、パンデミックインフルエンザならびに季節性インフルエンザの過去と現在の情報を整理して、鳥インフルエンザの克服とパンデミックインフルエンザに対する備えのために執るべき対策について論じたい。

### 高病原性・低病原性鳥インフルエンザウイルス

H5N1, H5N8, H7N7 および H7N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスが世界各地で家禽に感染被害を及ぼしている。H5N1, H7N7 および H7N9 ウイルスは人に感染して公衆衛生上の問題を引き起こしている。

#### 1) H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルス

高病原性鳥インフルエンザウイルスが鶏に感染すると、3~5日に全羽が死亡する。1997年に香港で18名の人に感染して6名を死亡させたH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスは、1996年、中国南部に登場したものである。中国南部の農家の池にシベリアからカモが持ち込んだウイルスがアヒルやガチョウなどの水生家禽に感染し、生鳥の小売市場などでウズラなどキジ科の陸生家禽に伝播して、鶏に感染するウイルスが選択され、鶏に感染を繰り返す間に鶏に対する病原性を獲得したものである。香港は、1997年の末から翌年の1月5日までに香港の生鳥市場の家禽をすべて処分して、市場を消毒した後、市場を4週間閉鎖することによって、H5N1ウイルス株の根絶に成功した。この事件を契機に、生鳥市場が鳥インフルエンザウイルスの温床、異種鳥への感染と遺伝子再集合、病原性獲得、そして人への偶発的な伝播の場であることが明らかとなった。東南アジア、欧州、北中南米において、しばしば鳥インフルエンザの発生、流行を起こしているウイルスの多くは、生鳥市場に起源がある。

2003年からH5N1ウイルスの感染による家禽と野生水禽の被害が、アジア、中東、ヨーロッパおよびアフリカの62カ国に拡がった。これまで感染と防疫のために死亡した鳥は10億羽を超える。その内16カ国で、2015年7月17日現在で、計844名の人がこのH5N1ウイルスに感染し、449名が死亡した(表1)<sup>1)</sup>。中国、ベトナム、インドネシアと、2006年からはエジプトが、家禽に不活化ワクチンを接種して、摘発淘汰が徹底されない。その結果、H5N1ウイルスが家禽の間で感染を持続、拡大した。これら4カ国で、H5N1ウイルスに感染した人の例数が最も多く、感染者総数の86%を占める。ワクチン頼みを止め、摘発・淘汰による清浄化計画を推進すべきであるが、むしろ鳥用ワクチンの改良と接種に努力が払われ、悪循環に陥ってしまった。これらの国に対して直接に、あるいはOIEやWHOなどの国際機関を介して、清浄化計画の推進を働き

表 1. H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの  
人感染例 2014年1月24日現在

国	死亡者 / 感染例
中国	31/52
ベトナム	64/127
インドネシア	167/199
エジプト	116/346
カンボジア	37/56
ラオス	2/2
タイ	17/25
イラク	2/3
アゼルバイジャン	5/8
トルコ	4/12
ジブチ	0/1
ナイジェリア	1/1
ミャンマー	0/1
パキスタン	1/3
バングラデシュ	1/7
カナダ	1/1
合計	449/844

感染者の86%が4カ国(斜体)に集中している。  
WHO. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO, 2003-2014.  
[http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/EN\\_GIP\\_20150717CumulativeNumberH5N1cases\\_2.pdf](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20150717CumulativeNumberH5N1cases_2.pdf)

かけた結果、ベトナムとインドネシアでは2012年から事態は改善の兆しが見られている。

このH5N1ウイルスが次のパンデミックを引き起こす可能性が高いとの見解が定着し、未だに混乱が続いている。私は、1998年から一貫して、当該H5N1ウイルスが鳥から人に直接伝播してパンデミックインフルエンザを起こすことはないと考え、鳥インフルエンザを専ら家畜衛生の問題として、家禽の被害を最小限に納めることを最優先に活動してきた。その根拠は次の通りである。

- 1) 有史以来、世界各地で高病原性鳥インフルエンザが発生したが、それに続いて人にインフルエンザが流行したことを示す記録は見当たらないこと、
- 2) H5N1ウイルスに感染した人から回収されたウイルスは、何れもそのHA分子上の宿主細胞レセプター結合部位のアミノ酸配列が鳥型のままであること、
- 3) 家禽と接触がなく、少量の環境中ウイルスに感染したと考えられる例が少なからず認められること、

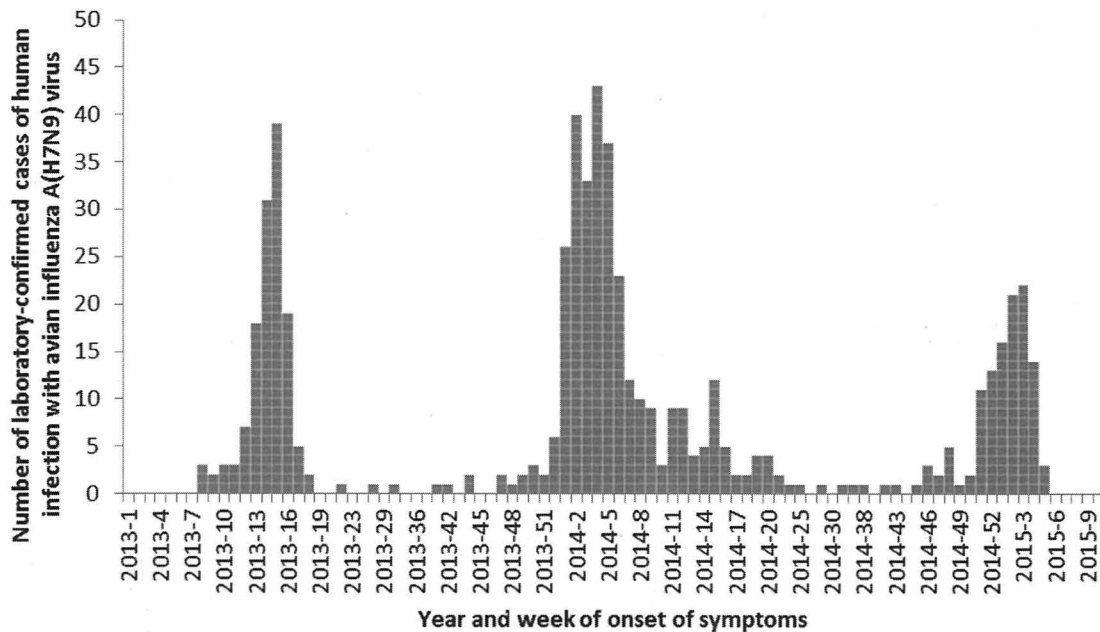


図 1. H7N9 インフルエンザウイルス感染者（確定診断例）

2015年1月12日現在 571名の感染、うち 212名死亡が確認されている。中国 552例、台湾 4例、香港 12例、マレーシアからの旅行者 1例、カナダからの旅行者 2例である。

[http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/influenza\\_h7n9/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/)

4) 人から人への感染例は見つかっていないこと、さらに、  
5) 血縁関係にある家族内感染例は認められるが、夫婦間の伝播例は皆無であることである。これらの感染者は、特にこのウイルスの感染に感受性が高い遺伝素因を持つものと想定される。

ただし、過去のパンデミック事例と私たちの実験成績<sup>2,3)</sup>から、鳥インフルエンザウイルスが豚に伝播して、豚から豚に感染を繰り返すと、人への感染能を獲得すること、さらに、豚は何れの HA 亜型の鳥インフルエンザウイルスにも感染して、その呼吸器上皮細胞で、同時感染した人や豚のウイルスとの間で高頻度に遺伝子再集合体（パンデミックウイルス候補）を産生することが判っている。したがって、豚インフルエンザのサーベイランスを、特に上記 4 カ国で継続実施することがパンデミックインフルエンザに対する備えとして重要である。

家禽の感染を早期に摘発、淘汰することにより、被害を最小限に食い止めるとともに、人の健康と食の安全を守る。高病原性鳥インフルエンザを家禽だけに止める。これが鳥インフルエンザ対策の基本である。日本だけが、2004年、2007年、2010年から 2011年、さらに 2014年に発生した高病原性鳥インフルエンザの被害を当該農場のみに止めることに成功している。日本の的確な家畜衛生防疫システムと全国の家畜保健衛生所獣医師の強い連携協力の賜物である。上記 4 カ国に対して、高病原性鳥インフルエンザの早期摘発と補償を伴う淘汰政策を徹底し、ワクチンの濫用を止めることによって清浄化を図るべきことを鋭意勧めてい

る。

## 2) H7N7 高病原性鳥インフルエンザウイルス

2003年2月末からオランダで鶏に H7N7 高病原性鳥インフルエンザウイルスの感染によるインフルエンザが家禽に発生、流行し、ベルギーおよびドイツにも感染が拡大した。オランダでは、5月11日までに 3千万羽以上の鶏が処分された。この時、オランダの養鶏作業員 86名に H7N7 インフルエンザウイルス感染が確認された。うち 2名の家族 3名にも感染した。計 89名の感染者のうち 78名は結膜炎を、5名が結膜炎と軽いインフルエンザ様症状を呈した。2名は軽症のインフルエンザ様症状のみを顕わし、他 4名は特に症状を示さなかった<sup>4)</sup>。

2003年のオランダにおける鳥インフルエンザの発生・流行の最中、4月17日に、57才の獣医師が急性呼吸窮迫症候群で死亡した。彼は 4月2日に半数の鶏が H7N7 インフルエンザウイルスに感染、斃死している鶏舎で採血作業をした。その 2日後、激しい頭痛に襲われた。4月8日に掛かり付けの医者を訪れたが、呼吸器症状がなかったため、インフルエンザの薬物治療を受けなかった。翌 9日、咽頭と眼のスワブサンプルをインフルエンザウイルス遺伝子検出のための PCR 検査に供した結果、陰性であった。4月11日に入院し、翌日集中治療室に入り、人工肺が装着された。4月13日、高熱および呼吸窮迫症候群を発した。4月14日、腎機能が低下したため、透析を開始した。4月15日、状態が悪化し、間質性肺炎を発症した。気管肺胞洗浄液中にインフルエンザ A ウイルス M および HA 遺伝

子がPCRで検出された。ほかの呼吸器ウイルスと細菌は検出されなかった。4月11日および13日に採取された臨床材料に単純口唇ヘルペスウイルスが検出されたため、アシクロビルが投与された。4月17日の血清中の抗H7HA抗体が11日より上昇していた。肺からはH7インフルエンザAウイルス遺伝子がPCRで検出されたが、同日に死亡した。この獣医師の死亡は、したがって、誤診に基づく治療過誤によるものである。

3) H7N9 低病原性鳥インフルエンザウイルス

2013年2月から、中国でH7N9鳥インフルエンザウイルスが146名の人に感染し、その35%が死亡した。中国政府は、生鳥マーケットの鳥を処分して、本ウイルスの消滅を宣言したが、2014年冬季に再登場して、343名に感染した<sup>5)</sup>。さらに、2015年1月12日現在で571名の感染、うち212名死亡が確認されている。感染者は、中国552例、台湾4例、香港12例、マレーシアからの旅行者1例、カナダからの旅行者2例である<sup>6)</sup>。

このH7N9ウイルスの人から人への感染およびパンデミックインフルエンザを起こす可能性を完全に否定することはできないので、警戒と監視を継続する必要がある。ただし、これがパンデミックを起こすとしても、人に対する病原性は高くないと考えられるので、季節性インフルエンザを起こすまでに、力価が高いH7N9ウイルスワクチンを準備することを目指せばよい。

パンデミックインフルエンザ対策

これまでに出現したパンデミックインフルエンザウイルスは、カモの腸内ウイルスが家禽を経て、豚の呼吸器で人のウイルスの遺伝子を獲得した再集合体である<sup>7)</sup>。従って、インフルエンザウイルスの自然宿主である渡りガモ、家禽、家畜（特に豚）と人のインフルエンザの疫学調査を地球規模で、不断に実施し、それぞれの宿主で優勢に分布するウイルス亜型を明らかにするとともに、ウイルスの生態、宿主域、哺乳動物に対する病原性、生物性状および人の免疫状態を精査した上で、これからパンデミックウイルスとして登場する可能性が高いウイルス亜型を予測するプロジェクトを推進している。

過去のパンデミックウイルスのHAとNA遺伝子は、現在もすべてカモのウイルスに保存されている。すなわち、パンデミックインフルエンザウイルスのHA遺伝子は、自然宿主であるカモのウイルスに由来する。したがって、疫学調査で分離されるウイルスの中から、抗原性、生物性状と遺伝子の解析成績に基づいて各HA亜型のワクチン候補株を選出、保存しておけば、パンデミックウイルスの出現に際して、ワクチンと診断のための的確な株を直ちに提供できる。私達は、すべてのHAとNA亜型の組み合わせ144通りの非病原性鳥インフルエンザAウイルス、2,400余株ならびに遺伝子のライブラリーを構築し、ウエ

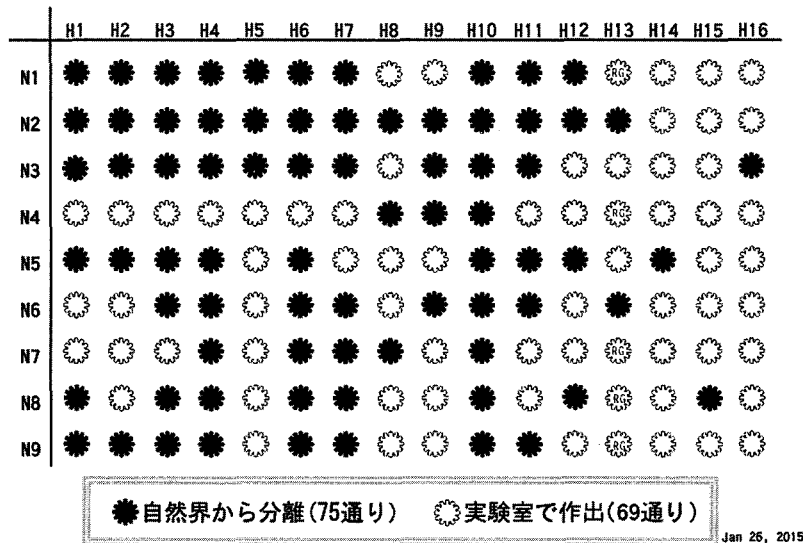


図 2. インフルエンザウイルス株ライブラリー

144通りのHAとNA亜型の組み合わせのウイルスをワクチンおよび診断抗原製造用株として2,000余株を系統保存した。

75通りのHAとNA亜型の組み合わせのウイルスが アラスカ、シベリア、モンゴル、台湾、中国と日本で自然宿主であるカモの糞便から分離された（黒）。

実験室で発育卵を用いて69通りのウイルスを“遺伝子再集合”（組み換えとは異なる、鳥、豚などで自然に起こる）によって作出した（赤）。

300余株の病原性、抗原性、遺伝子情報と発育卵における増殖能を解析、データベース化し、ウェブサイトに公開した。（<http://virusdb.czc.hokudai.ac.jp/vdbportal/view/index.jsp>）

ブサイトに公開した (図 2)<sup>8)</sup>。このライブラリーから H5N1, H7N7 および H9N2 ウイルスを選び、家禽および人用の不活化全粒子ウイルスワクチンを試製し、鶏、マウス、およびサルに対して高い免疫価を示すことを確認した。

### おわりに

1918 年に出現したスペインインフルエンザがパンデミックインフルエンザの引き合いに出されるのは何故であろうか。スペインインフルエンザは、世界で 4,000 万の人命を奪ったとして、パンデミックウイルスの病原性が高いものとの前提で、“新型”インフルエンザ対策が執られている。しかしながら、米国陸軍の病理研究所に保管されていた、1918 年にインフルエンザ肺炎で死亡した兵士の肺組織病理標本から H1N1 インフルエンザウイルス遺伝子を検出、塩基配列を決定した Taubenberger らは、調べた 28, 78 および 68 例のほとんどすべてが細菌感染による肺炎で斃死したものと診断した<sup>9,10,11)</sup>。スペインインフルエンザ・パンデミックは、1918 年 3 月にカンザス州の新兵の訓練場であるファンストン駐屯基地の病院にインフルエンザ症状を訴える兵隊が押し寄せたのが始まりとされている。他州の兵営にもインフルエンザは拡大した。当時は第一次世界大戦に米国が参戦し、国を挙げて戦闘態勢を執り、ヨーロッパ戦線に多数の兵士が海上を運ばれた。当時は、インフルエンザは細菌感染症とされていたこと、抗ウイルス薬はもちろん、抗生剤もなかったことに加え、劣悪な栄養、集団生活とストレス状態が、インフルエンザウイルスと細菌の混合感染を広げたものと推定される。したがって、スペインインフルエンザは、今後出現するパンデミックインフルエンザの例として適切ではない。

1957 年のアジアインフルエンザで、200 万人、1968 年のホンコンインフルエンザでは、100 万人が死亡した。2009H1N1 パンデミックウイルス感染による死亡者は 2 万人に満たない。これらの事実を客観的に評価することが重要である。

日本だけで毎年数千人を死亡させ、少なくとも数百名の小児に脳症を起こしている「季節性インフルエンザ」を如何に克服するか、これこそが、パンデミックインフルエンザ対策の基盤となる。インフルエンザ脳症の病態は、H5N1 ウイルスに感染した 844 名のそれと同じ、サイトカインストームと多臓器不全である。

日本を含め、世界における現行のインフルエンザワクチ

ンは、ウイルスをエーテルまたは界面活性剤で分解したスプリットワクチン (日本では HA ワクチンと呼んでいる) が主流である。スプリットワクチンは、副反応を除くことを主眼に、免疫価を犠牲にして開発されたものであり、43 年に亘り多くの人に接種されてきた。季節性インフルエンザワクチンと生物学的製剤基準の抜本的改善は、喫緊の国家・世界課題であり、パンデミック対策の要である。2015 年 4 月に日本の 5 全インフルエンザワクチンメーカーと北海道大学が共同で、全日本インフルエンザワクチン研究会を発足させた。研究成果を以て全日本産学官連携を呼びかけ、5 年以内に優れた季節性インフルエンザワクチンを開発・実用化して、これを世界基準とするためのプロジェクトに取り組み始めたところである。

### 文 献

- 1) WHO: Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO, 2003-2014 [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/H5N1\\_cumulative\\_table\\_archives/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/), 24 January 2014.
- 2) Kida H, et al: Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J. Gen. Virol.* 75: 2183-2188, 1994.
- 3) Shichinohe S, et al: Selection of H3 avian influenza viruses with SAalpha2,6Gal receptor specificity in pigs. *Virology* 444, 404-408, 2013
- 4) Fouchier RAM, et al: Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 : 1356-61, 2004.
- 5) WHO. Number of confirmed human cases of avian influenza A (H7N9) reported to WHO. [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/h7n9/17\\_ReportWebH7N9Number\\_20140408.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/h7n9/17_ReportWebH7N9Number_20140408.pdf?ua=1), 8 April 2014.
- 6) WHO. Risk assessment of human infections with avian influenza A (H7N9) virus. [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/influenza\\_h7n9/Risk\\_Assessment/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/Risk_Assessment/en/)
- 7) Kida H: Ecology of influenza viruses in nature, birds, and humans. *Global Environ. Res.* 12: 9-14, 2008.
- 8) Hokkaido University Influenza Virus Database System, 20 March 2015. <http://virusdb.czc.hokudai.ac.jp/vdbportal/view/index.jsp>
- 9) Taubenberger JK, et al: Initial genetic characterization of the 1918 “spanish” influenza virus. *Science* 275: 1793-1796, 1997.
- 10) Reid AH, et al: Origin and evolution of the 1918 “Spanish” influenza virus hemagglutinin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 1651-1656, 1999.
- 11) Sheng Z-M, et al: Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak. *Proc. Soc. Nat Acad Sci USA* 108: 16416-16421, 2011.

## Points for the Control of Avian Influenza and Preparedness for Pandemic Influenza

Hiroshi Kida

Research Center for Zoonosis Control, Hokkaido University,  
Kita-20, Nishi-10, Kita-ku, Sapporo 001-0020

### Summary

H5 and H7 highly pathogenic avian influenza viruses have spread around Eurasia and Africa. It is strongly proposed to eradicate those HPAIVs from Asia by stamping-out without misuse of vaccine. Since each of the past 4 pandemic influenza viruses is a reassortant generated in a pig between avian influenza virus and the preceding human strain, we have established a library of more than 2,400 low pathogenic avian influenza virus strains of 144 combinations of 16 HA and 9 NA subtypes for vaccine and diagnostic use (<http://virusdb.czc.hokudai.ac.jp/vdbportal/view/index.jsp>). In addition, we strongly propose that drastic improvement of seasonal influenza vaccine is of crucial importance in order to assure the effective preparedness for pandemic influenza.

(J. Jpn. Sco. Poult. Dis., 51 (Suppl), 7-12, 2015)

**Key words** : avian influenza, pandemic influenza, seasonal influenza, control measures