



2013年12月4日放送

## 「鳥インフルエンザ(H7N9)ウイルスは本当に怖いのか

—その病原性と耐性、治療—

新潟大学大学院 国際保健学分野教授

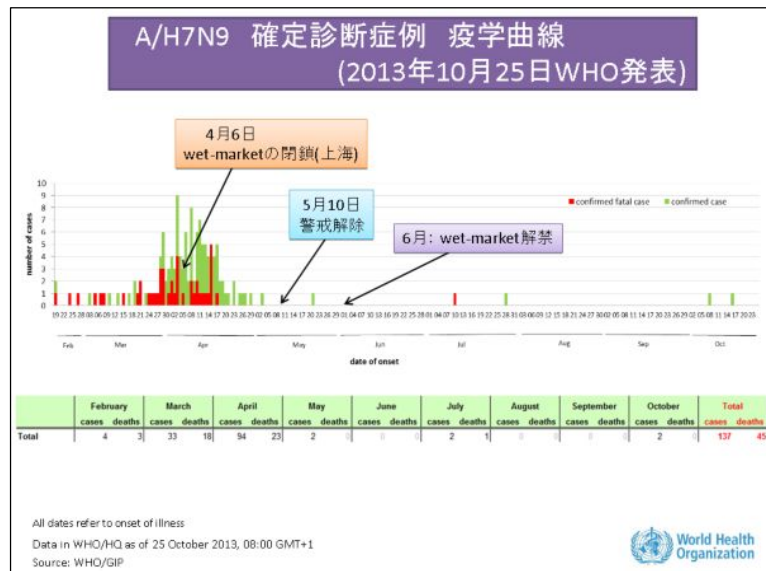
齋藤 玲子

### はじめに

中国で、新しい鳥インフルエンザ A 型 H7N9 の初めてのヒト感染が 2013 年 3 月に報告されました。それから既に 130 名以上が感染し、うち 3 割が亡くなっています。限定的ながらも家族内感染が確認され、中国近隣の国々に大きな衝撃を与えました。本日は A/H7N9 鳥インフルエンザについて、現在までに分かっている関連情報を整理しながらお話したいと思います。

### 疫学と家禽市場

A/H7N9 鳥インフルエンザの最初の感染例は 2013 年 2 月 19 日に確認され、4 月 1 日に世界保健機関 (WHO) から正式に報告されました。3 月には 33 名、4 月には 94 名もの症例が報告されました。特に上海市を中心とした長江デルタ地域に多く、約 8 割の患者が報告されています。ほとんどが重症例で、致命率が約 32



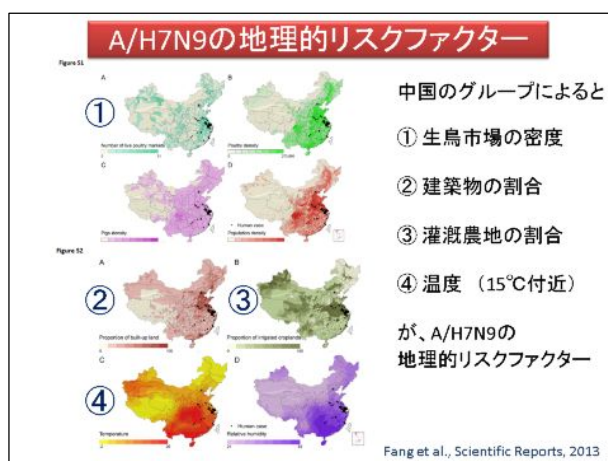
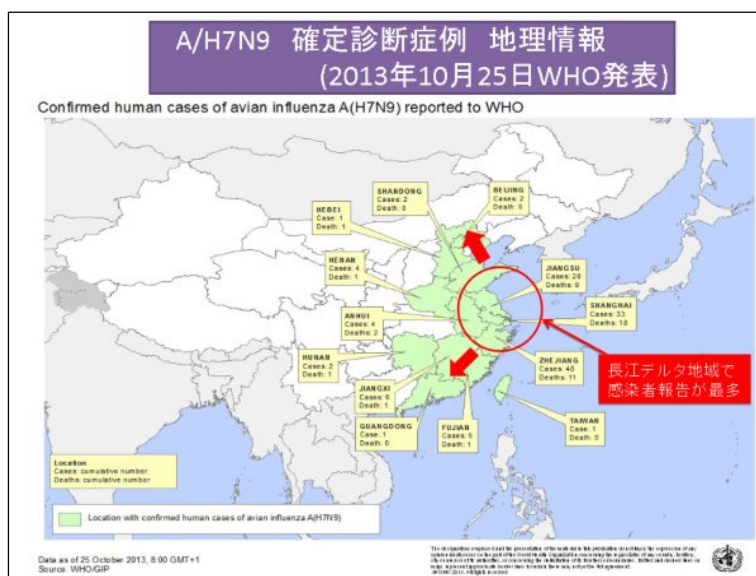
%と高いことも大きな特徴です。当初は感染源や感染経路が特定されなかったのですが、生きたままの家禽類が交易されている家禽市場が疑われ、閉鎖の措置が取られました。4月6日に家禽市場の完全閉鎖を行った上海では、閉鎖1週間後に感染者数が激減しま

した。5月10日に警戒が解除され、その後感染者の報告がなかったため、6月には家禽市場が再開されました。最近の論文では家禽市場の閉鎖2〜3日後において発生率が急速に低下し、感染リスクを97〜99%低下させる効果があったとされています。また、市場から集められた鳥の検体からA/H7N9ウイルスが検出され、ヒトに感染したウイルスとほぼ一致していることが分かりました。

## 地理情報

A/H7N9鳥インフルエンザの報告が最も多かったのは長江デルタ地域である、上海市、浙江省、江蘇省でした。上海で2月に最初に感染者が報告されてから、家禽市場の閉鎖が行われるまで約2か月間が経っていたため、その間に家禽の流通ルートをとってH7N9ウイルスが各地に運ばれてしまったと考えられます。北部では北京市、南部では広東省と人口密度の高い地域にも波及してしまいました。限局的とはいえ家族内のヒト-ヒト感染例も確認されていることから、ウイルスが鳥を通じて各地へ広がったことは非常に憂慮すべき状態です。

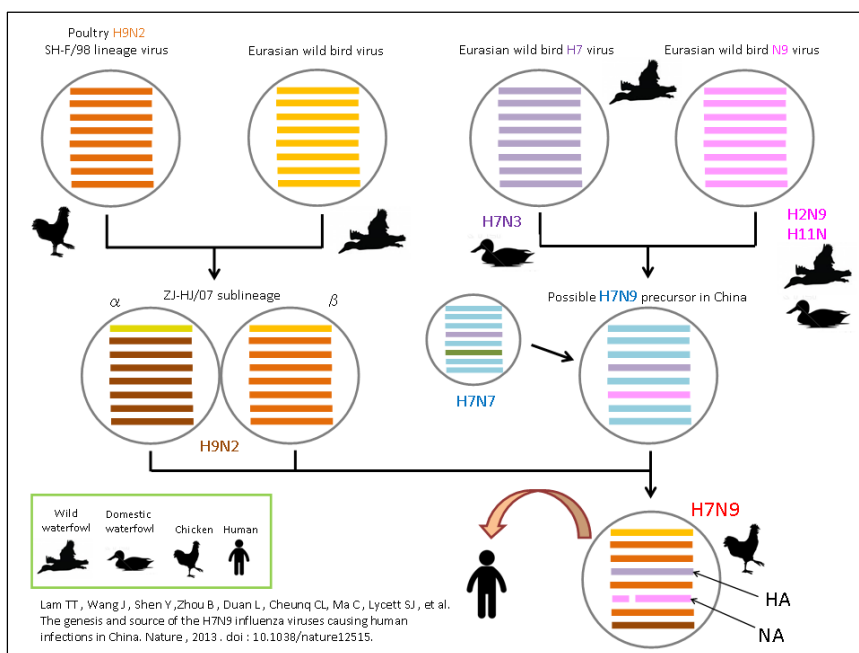
中国の研究者によりA/H7N9鳥インフルエンザ感染の地理的なリスクファクターが分かってきました。この研究によると、家禽市場の密度、建築物の割合、灌漑農地の割合、15°C付近の気温の4つが主なリスクファクターとされています。家禽市場の密度が高ければ、ヒトと、感染した鳥との接触機会が増えます。また、建築物の割合が高いことは、都市部での感染が多いことを反映しています。灌漑農地の割合が高い地域では、用水路などに野鳥が集まり、そこへ来た家禽類にウイルスが伝播される機会が増えます。注目したいのは、15°C付近という気温条件です。最初に報告があった2から4月は気温が15°C前後でウイルスが伝



播されやすい温度条件でした。しかし、夏に向かって気温が上がり、ウイルスの活動性が低下したことで、感染例の減少にもつながったと考えられます。家禽市場の閉鎖などの対策が有効であったことも非常に大事ですが、気温の条件も今後考慮するべきと考えます。これは、冬季に入り、再び H7N9 が活動性を増す危険性があるからです。実際に、10 月には 3 例の新しい感染例が報告されました。

## ウイルスの特徴

それでは A/H7N9 にはどのような特徴があるのでしょうか。このウイルスはユーラシア大陸の野鳥や家禽の H7 ウイルスと、N9 ウイルス、そして内部遺伝子は H9N2 という 3 種類のインフルエンザウイルスが遺伝子再集合を繰り返して生まれたと言わ



れています。今回の A/H7N9 ウイルスはヒトなどの哺乳類への適応が進んでいます。鳥インフルエンザがヒトの細胞へ感染するには、ヒト呼吸上皮細胞のレセプターと結合する能力が必要です。今回の H7N9 にもその変異が HA 遺伝子に見つかっています。更に、哺乳類の体温に適応するための変異がポリメラーゼ遺伝子にあります。フェレットを用いた実験では、くしゃみなどの飛沫を介して感染することが確認されています。これらのことは、このウイルスがヒトからヒトへの感染を起こし、パンデミックを引き起こす可能性があるということを示しています。

### A/H7N9ウイルス遺伝子の特徴

- ◆各ウイルス遺伝子の由来
  - ① HA遺伝子・・・アヒル(H7N3)
  - ② NA遺伝子・・・野鳥(H7N9)
  - ③ 内部遺伝子・・・ニワトリ、野鳥(H9N2)
- ◆2つの遺伝子グループに分けられる
  - (1) A/Shanghai/1/2013
  - (2) A/Anhui/1/2013 clusters
- ◆低病原性：HA遺伝子開裂部位の塩基性配列が欠如
- ◆HA遺伝子に哺乳類へ適応する変異：Q226L/IとT160A
- ◆PB2に哺乳類の体温に適応する変異：E627K

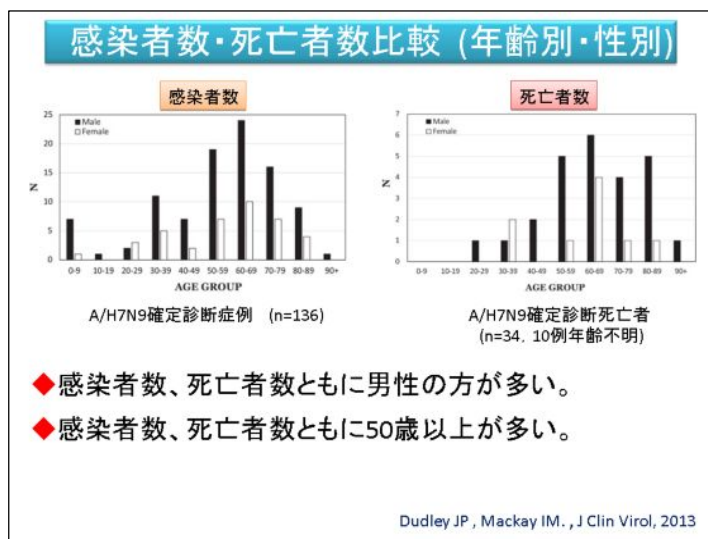
もう一つ H7N9 ウイルスについて重要なことがあります。それはこのウイルスが鳥類にとっては低病原性で感染をしても症状をあらわさないということです。このため、知

らないうちに H7N9 ウイルスが家禽市場で蔓延してしまい、感染した鳥とヒトとが接触してしまう危険性があります。ヒトへ感染すると潜伏期間は三日から 1 週間です。台湾での輸入発症例のように、感染していても発症が遅く、知らないうちに別の地域へウイルスを運んでしまう可能性もあります。これらのことから、A/H7N9 鳥インフルエンザが見つかった場合には、周辺地域の鳥と人への警戒と対策を早急に行う必要があります。

## 治療について

では、A/H7N9 鳥インフルエンザに感染したらどのように治療を行えばよいのでしょうか。感染者と死亡者のうちわけを見てみましょう。感染者、死亡者ともに男性が多く、それに加え、50 歳以上が多いことが分かります。この中で 19 歳以下の子供に死亡者が見られないことは注目すべき点です。その理由の一つには、大人や高齢者では免疫が過剰に反応し

て、より重症になってしまう可能性があります。もう一つは中国では一人っ子政策により、子供が大事にされていて、病気になると親がすぐに病院につれていくため、早い段階から治療が受けられたとも考えられます。一方、中国では日本の様に医療保険が充実していないため、成人では発症しても病院に積極的に行くことはしません。そのため抗インフルエンザ剤治療が遅れてしまい、死亡する例も多くなった可能性があります。2 月に発症した上海の 2 例と 3 月の安徽省の 1 例では、発症から抗ウイルス薬による治療までに 1 週間が経っています。WHO や中国 CDC のガイドラインでは、発症から 48 時間以内に抗インフルエンザ薬を投与することが望ましいとされています。それ以上経っていても 5 日以内に投与されれば一定の効果があるとされています。また、重症者はウイルスの排泄が遅く、86%の肺炎の患者で血液中から H7N9 ウイルスの RNA が検出され、ウイルス血症をおこしやすいことが報告されています。体内でのウイルスの増殖を抑制するためには NA 阻害剤による治療



**A/H7N9とNA阻害薬**

- ◆ NA阻害剤は4剤とも有効と考えられる。
- ◆ 重症者ではウイルス排泄がおそい。
- ◆ 86%の肺炎の患者で血液中からRNA検出。
- ◆ NA阻害剤治療後に重症者でNAのR292K変異が出やすい？

**R292K変異株**

oseltamivir >1000倍	Peramivir >1000倍
zanamivir 50倍	laninamivir 30倍

※4剤とも感受性低下すると考えられるが、R292K変異株はNA酵素活性が低下しているので伝播しにくいと考えられる。  
(Sleeman et al. EID 2013)



が必要です。今回の A/H7N9 インフルエンザは、日本で発売されているオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル 4 剤のすべてが有効と考えられます。実際に、初期の症例ではオセルタミビルのみが使用され、後になってペラミビルも使用されています。今回のような、重症例が多い A/H7N9 インフルエンザでは経口投与が難しい状況が多くなります。そこで、静注薬のペラミビルが重要になってきます。ペラミビルは季節性インフルエンザにおいて、小児でも、基礎疾患のある成人でも高い臨床効果があったと報告されています。A/H7N9 インフルエンザに対しても、ペラミビルは有効な薬として活躍が期待されます。

### 薬剤耐性

抗インフルエンザ薬による治療を行う際に考慮しなくてはならないのが、ウイルスの薬剤耐性です。現在までに重症者からノイラミニダーゼ阻害剤に耐性となるウイルスが確認されています。ノイラミニダーゼ蛋白の 292 位がアルギニン→リジンに変異すると、NA 阻害剤のオセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、ラニナミビルの 4 剤全てにおいてウイルスの薬剤感受性が低下します。特にオセルタミビルとペラミビルの感受性の低下が高度になります。しかし、感受性のウイルスが体内に残っていることも多いため、全く効かないわけではなく、一定の治療効果が得られると考えられます。この耐性ウイルスは、抗インフルエンザ薬の治療を受けた重症患者からみつかっています。しかし、耐性ウイルスは NA 酵素活性が低下しているため、伝播感染はしにくいと考えられています。

### おわりに

中国での A/H7N9 の発生をうけ、日本では新型インフルエンザ等対策特別措置法が平成 25 年 4 月 13 日から施行されました。A/H7N9 鳥インフルエンザが万が一、ヒト→ヒト感染によるパンデミックを起こした場合にも素早く社会的な対応をするための法律です。正しい対応をするためには今の段階から、正確な疫学情報や、有効な治療法、予防策に関する情報を集め、備えておくことが重要であると考えます。