

# 鳥インフルエンザウイルス

喜田 宏

北海道大学大学院獣医学研究科疾病制御学講座

2003年から2004年にかけて日本を含むアジア9カ国で発生した一連の高病原性鳥インフルエンザは、感染症に国境がないこと、日本の鶏群にも本症発生のリスクがあることに加えてウイルスの侵入をいち早く検出するために年間を通じた家禽のモニタリングが必須であることを改めて論ずる教訓となった。アジアでは今なお高病原性鳥H5N1インフルエンザウイルスによる家禽の被害が断続している。さらにタイとベトナムではそれぞれ12名および22名のヒトがH5N1ウイルスに感染し、8名および15名が死亡した。今後、再び高病原性鳥インフルエンザが日本に飛び火する可能性を否定できない状況にある。家禽における鳥インフルエンザウイルスの感染を早期に摘発、淘汰することによって家禽の被害を最小限に食い止めるとともに、ヒト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基本である。

## はじめに

インフルエンザAウイルスはヒトを含む哺乳動物と鳥類に広く分布する。なかでも、水禽、特にカモからはすべてのヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)亜型(それぞれH1-H15とN1-N9)のウイルスが分離されている。カモは夏季にシベリア、カナダやアラスカの北極圏に近い営巣湖沼でインフルエンザウイルスに水系経口感染し、結腸陰窩の上皮細胞で増殖したウイルスを糞便と共に排泄する<sup>1)</sup>。秋になると、カモは南方に渡り、越冬する。カモに害を及ぼすことなく受け継がれているウイルスは、カモの渡りの飛翔路に沿って、あるいは越冬地で家禽や家畜に感染、伝播して、病原性を獲得することがある。特に、ウイルスがニワトリ集団に侵入し、数ヶ月に亘ってニワトリからニワトリに感染を繰り返すと、ニワトリに対する病原性を獲得することが経験されている。このような高病原性鳥インフルエンザウイルスのHA亜型はH5またはH7に限られている。

日本で高病原性鳥インフルエンザは、1924年に千葉県で発生して以来、2003年まで認められていなかった。カモの

ウイルスをニワトリに伝播するアヒル、ウズラとシチメンチョウがほとんど飼育されていないこと、鳥インフルエンザウイルスの温床となる生鳥マーケットがないこと、養鶏の衛生管理が徹底していること、海に囲まれた島国であることに加えて的確な動物検疫が効を奏していたためである。

ところが、アジアで鳥インフルエンザが拡がる折、2004年1月に山口県、2月に大分県、3月に京都府の家禽にH5N1ウイルスの感染による高病原性鳥インフルエンザが発生した。国と各県府の適切な対応により、4月にはこのH5N1ウイルス株は日本の家禽から姿を消した。

この一連の高病原性鳥インフルエンザの発生は、感染症に国境がないことおよび日本の鶏群にも本症発生のリスクがあることを警告した。さらに、ウイルスの侵入をいち早く検出するために年間を通して家禽のモニタリングを実行する必要性を改めて論じた教訓であった。

アジアでは今なお高病原性鳥H5N1インフルエンザウイルスによる家禽の被害が断続しており、これが再び日本に飛び火する可能性を否定できない状況にある。家禽における鳥インフルエンザウイルスの感染を早期に摘発、淘汰することにより家禽の被害を最小限に食い止めるとともに、ヒト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基本である。そのため、高病原性鳥インフルエンザ防疫マニュアルを改正し、モニタリングの強化が図られている。

本稿は、今後の鳥インフルエンザの発生に備えるため、

## 連絡先

〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目  
TEL: 011-706-5207  
FAX: 011-706-5273  
E-mail: kida@vetmed.hokudai.ac.jp

近年に発生した高病原性鳥インフルエンザの事例を要約するものである。

### 香港における H5N1 および H9N2 ウイルス事件

1997年4月に香港で、ニワトリにインフルエンザが発生し、5月までに4,500羽が斃死した。5月に肺炎で死亡した3歳男児の生前気管吸引材料から H5N1 インフルエンザウイルスが分離され、これがニワトリから分離されたものと近縁であることが判明した。その後、11月と12月に17名の患者が確認され、5名が死亡した。12月29日に香港のニワトリ150万羽が殺処分された後ヒトに新たな感染は認められなくなった。香港の人口650万の中で、H5N1 ウイルスの感染が確認されたのは18人にとどまった。また、ヒトからヒトへの感染伝播は認められなかった。ウイルスのレセプター特異性が鳥型のままだったためと考えられる。このウイルスがどこで供給源の水禽からニワトリに侵入して、病原性を獲得したのか明らかではないが、生鳥のマーケットがウイルスの導入と伝播に重要な役割を果たしたことは疑いがなくない。

Subbarao ら<sup>2)</sup>は最初に発症した3歳児から分離された H5N1 ウイルスの8分節遺伝子の塩基配列を決定し、そのすべてがニワトリから分離されたウイルスのものと高い相同性を有することを明らかにした。HAの開裂部位に、高病原性鳥インフルエンザウイルスのHAに特徴的な塩基性アミノ酸の連続配列 (HA1··RERRRK↓G··HA2) を認めた。また、レセプターとの結合特異性を左右するアミノ酸配列は鳥のウイルスに共通の222 Gln-Ser-Gly 224であった。

Yuen ら<sup>3)</sup>は12例の H5N1 ウイルス感染患者 (1~61歳) の臨床所見を解析した。7名が肺炎と診断された。この7名は13歳以上で、すべて重症となり、うち4名が死亡した。他方、5歳以下の小児は、アスピリン投与と関連する Reye 症候群で死亡した最初の3歳児を除いて、重症にならなかった。胃腸症状、肝酵素上昇、腎不全と汎血球減少が顕著であった。重症となった例には、老齢、来院の遅れ、下部呼吸器の障害、末梢白血球あるいはリンパ球減少がリスクファクターとして認められた。

Hatta ら<sup>4)</sup>は、ヒトを死に至らしめた A/Hong Kong/483/97 (H5N1) 株と感染患者の予後が比較的良かった A/Hong Kong/486/97 (H5N1) 株の病原性がマウスに対する病原性に反映することを確かめ、両株の病原性の差が PB2 蛋白の627位のアミノ酸残基と関連することを見出した。すなわち、Lys であれば強毒、Glu であれば弱毒であることをリバースジェネティクスによって証明した。

1997年の香港 H5N1 インフルエンザウイルス事件において、ニワトリとヒトから分離された H5N1 ウイルスは、シベリアから飛来したカモのウイルスが家禽に伝播して病原性を獲得したものである<sup>5)</sup>。すなわち、鳥のインフ

ルエンザウイルスが直接ヒトに伝播するとしても、その起源はカモのウイルスにある。香港 H5N1 インフルエンザウイルス事件は、カモと家禽のインフルエンザの疫学調査が鳥とヒトのインフルエンザ対策にとって重要であることを改めて強調するものとなった。

この H5N1 ウイルス HA のレセプター結合部位の2アミノ酸が置換して、ヒトからヒトに伝播する能力を獲得すれば、スペイン風邪を凌ぐ悪疫が世界に広がる恐れがあった。これを予防するために、直ちにワクチンを準備する必要があった。1996年秋にシベリアから北海道に飛来したカモから分離した弱毒 H5N4 インフルエンザウイルスを不活化して試製したワクチンは、現行の生物製剤基準に抛るマウスに対する免疫価試験に合格した。また、これを鼻腔内に滴下したマウスは、対照マウスを100%殺す強毒 H5N1 ウイルスの攻撃に耐過した<sup>6)</sup>。したがって、カモから分離される弱毒ウイルスをワクチン候補株として予め系統保存しておけば、新型ウイルスの出現に際し、迅速にワクチンを準備できることが判った。

1999年に香港で2名の小児から H9N2 インフルエンザウイルスが分離された<sup>7)</sup>。この H9N2 ウイルスは1997年の H5N1 ウイルスより病原性が低く、その後ヒトに感染は広がっていない。この H9N2 ウイルスもその遺伝子分節全てが家禽から分離されたウイルスと同じで、内部蛋白をコードする遺伝子分節が1997年の H5N1 ウイルスのそれらと近縁であることが判った<sup>8)</sup>。1997年には H9N2 ウイルスが香港のニワトリ、ウズラやアヒルから H5N1 ウイルスと共に分離されていたことから、両ウイルスの間で遺伝子再集合が起こったものと推定される<sup>9,10)</sup>。

2003年2月9日、9歳男児がインフルエンザを発症し、2月12日に香港の病院に入院して治療を受け快復した。その家族が同様の症状を示し、妹と父親が死に、母親は快復した。この男児はその母親および2人の妹と1月に中国の福建省を旅行していた。8歳の妹が1月28日に病気になり、入院、2月4日に死亡した。1月31日に家族旅行に加わった父親は2月7日に発症した。彼は2月10日に香港に戻り、翌日、入院し、2月16日に死亡した。この一家のケースは H5N1 インフルエンザウイルス感染症であることが確認されている。

### ヨーロッパにおける H7N1 および H7N7 インフルエンザウイルス事件

1999年、イタリアで高病原性 H7N1 ウイルスによる家禽のインフルエンザが発生し、413農場に広がった。産卵鶏700万羽、シチメンチョウ270万羽、ブロイラー160万羽、ウズラ、ホロホロチョウ、キジやダチョウにまで被害が及んだ。この鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染は認められていない。

2003年2月末からオランダでニワトリに高病原性 H7N

7 ウイルスの感染によるインフルエンザが発生、流行し、ベルギーおよびドイツにも感染が拡大した。オランダにおけるこの鳥インフルエンザでは、5月11日までに3千万羽以上のニワトリが処分された。

4月17日、57才の獣医師がH7N7ウイルスに感染し、急性呼吸窮迫症候群で死亡した。彼は4月2日に半数のニワトリがH7N7インフルエンザウイルスに感染して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、薬物治療を受けなかった。翌9日、咽頭と眼のスワブを採り、検査した結果、PCR陰性であった。4月11日入院し、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發した。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、間質性肺炎を發症した。気管肺胞洗浄液中にマトリックスおよびHA遺伝子がPCRで検出された。ほかの呼吸器ウイルスおよび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H7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。

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名からその家族3名に感染した。計89名の感染者の78名は結膜炎を、5名が結膜炎とインフルエンザ様両症状を呈した。2名はインフルエンザ様症状のみを顕わした。他4名は特に症状を示さなかった<sup>11)</sup>。

#### アジアにおける高病原性鳥インフルエンザ

2003年12月からアジア各地でH5N1ウイルスによる家禽の被害が相次ぎ、2004年には高病原性鳥インフルエンザの発生が10カ国に及んだ。各国のOIEへの報告は次の通りである。

韓国では、2003年12月12日に24,000羽を飼養していた養鶏場でH5N1ウイルスに感染して19,000羽が斃死、5,000羽を処分した。2004年2月6日に発生のピークを迎え、16の養鶏場で57,176羽が斃死、291,242羽を処分した。3月24日までに20の養鶏場で102,000羽が斃死、319,000羽が処分された。

ベトナムでは、2004年1月8日に初発生があり、5月13日までに1,731の養鶏場で9,542,696羽を処分した。

日本では1月12日に34,640羽を飼養する山口県の養鶏場でH5N1ウイルスの感染によるインフルエンザの発生が確認された。1月20日までに14,985羽が斃死、19,638羽が処分された。大分県でペットとして飼われていた13羽のチャボと1羽のアヒルのうち7羽のチャボが2月14、15両日に斃死した。2月16日に残りの鳥7羽が処分された。2月

18日にチャボから分離されたウイルスの亜型H5N1が同定された。198,000羽を飼養する京都府の養鶏場で2月20日頃から多数のニワトリが死亡していたが、府に報告がなく、3月1日に3例目のH5N1ウイルス感染が確認された。2月25日、26日にはニワトリを兵庫県および愛知県の食鳥処理場に出荷した。その結果、兵庫県の食鳥処理場で岡山から搬入されたニワトリにH5N1ウイルスが感染した。また、県内の14,600羽のプロイラー鶏を飼養する農場に飛び火し、4例目の発生を引き起こしたことが3月5日に確認された。計195,969羽のニワトリが斃死し、74,504羽が処分されたことが3月9日付でOIEに報告された。

台湾では、1月20日から4月15日までにH5N2ウイルスの感染で、383,852羽が処分された。

タイでは、1月23日から4月9日までの間に、1万を超える養鶏場でH5N1ウイルスの感染が流行し、少なくとも42,576,000羽にのぼる家禽が処分された。

カンボジアでは、1月24日から3月17日の間に10の養鶏場でH5N1ウイルスの感染が確認され、8,099羽の斃死と6,125羽の処分が報告されている。

ラオスでは1月27日から2月10日の間にH5ウイルスの感染によるニワトリのインフルエンザが発生したが、詳細は不明である。

中国では、2月19日から2月24日の間だけで、数百の養鶏場でH5N1ウイルスの感染が確認され、斃死ニワトリが127,900羽、処分されたニワトリは7,961,400羽であったことが報告されているのみである。

インドネシアでは、2月2日から5月12日までに、数百の養鶏場でH5N1ウイルスによる高病原性インフルエンザが発生し、少なくとも7,000,000羽が斃死している。

H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染したヒトの症例は、タイとベトナムのみで認められた。タイではヒトの感染確定症例が12名、その中8名が死亡し、ベトナムでは22人が感染、うち15名が死亡した。1997年以来、H5N1ウイルスがヒトからヒトに感染した例はない。

#### おわりに

家禽、家畜およびヒトのインフルエンザAウイルスの遺伝子は、すべてカモのウイルスに起源がある。したがって、カモ、家禽とブタのインフルエンザの疫学調査を地球規模で実施し、ウイルスの分布を明らかにすれば、これから出現する高病原性鳥インフルエンザウイルスならびにヒトの新型ウイルスの亜型を予測できる。水禽とその営巣湖沼水ならびに家禽と動物の疫学調査を強化し、調査で分離されるウイルスの中からワクチン候補株と遺伝子ならびに診断抗原を選出し、ライブラリー化して系統保管供給する計画を進めている。

## 引用論文

- 1) Kida H, Yanagawa R and Matsuoka Y. : Duck influenza lacking evidence of disease signs and immune response. *Infect Immun* **30** : 547-553, 1980.
- 2) Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, Perdue M, Swayne D, Bender C, Huang J, Hemphill M, Rowe T, Shaw M, Xu X, Fukuda K and Cox N. : Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* **279** : 393-396, 1998.
- 3) Yuen KY, Chan PK, Peiris M, Tsang DN, Que TL, Shortridge KF, Cheung PI, To WK, Ho ET, Sung R and Cheng AF. : Clinical features and rapid diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* **351** : 467-471, 1998.
- 4) Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. : Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* **293** : 1840-1842.
- 5) Okazaki K, Takada A, Ito T, Imai M, Takakuwa H, Hatta M, Ozaki H, Tanizaki T, Nagano T, Ninomiya A, Demenev VA, Tyaptirganov MM, Karatayeva TD, Yamnikova SS, Lvov DK and Kida H. : Precursor genes of future pandemic influenza viruses are perpetuated in ducks nesting in Siberia. *Arch Virol* **145** : 885-893, 2000.
- 6) Takada A, Kuboki N, Okazaki K, Ninomiya A, Tanaka H, Ozaki H, Hamura S, Nishimura H, Enami M, Toshiro M, Shortridge KF and Kida H. : An avirulent avian influenza virus as a vaccine strain against a potential human pandemic. *J Virol* **73** : 8303-8307, 1999.
- 7) Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, Orr WK and Shortridge KF. : Human infection with influenza H9N2. *Lancet* **354** : 916-917.
- 8) Guan Y, Shortridge KF, Kraus S and Webster RG. : Molecular Characterization of H9N2 influenza viruses : were they the donors of the "internal" genes of H5N1 viruses in Hong Kong ? *Proc Natl Acad Sci USA* **96** : 9363-9367, 1999.
- 9) Shortridge KF, Zhou NN, Guan Yi, Gao P, Ito T, Kawaoka Y, Kodihalli S, Krauss S, Markwell D, Murti KG, Norwood M, Senne D, Sims L, Takada A and Webster RG : Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology* **252** : 331-342, 1998.
- 10) Guo YJ, Krauss S, Senne DA, Mo IP, Lo KS, Xiong XP, Norwood M, Shortridge KF and Webster RG : Characterization of the pathogenicity of members of the newly established H9N2 influenza virus lineages in Asia. *Virology* **267** : 279-288, 2000.
- 11) Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SAG, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, van Doornum GJJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M and Osterhaus ADME. : Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* **101** : 1356-1361, 2004.

## Avian influenza virus

**Hiroshi Kida**

Department of Disease Control Hokkaido University Graduate School of Veterinary Medicine  
Kita18, Nishi 9, Kita-ku, Sapporo 060-0818  
E-mail : kida@vetmed.hokudai.ac.jp

Recent outbreaks of highly pathogenic avian influenza in chickens and ducks that occurred in 9 Asian countries including Japan alarmed to realize that there is no border for infections and gave a rise to great concern for human health as well as for agriculture. This H5N1 virus jumped the species barrier and caused severe disease with high mortality in humans in Viet Nam and Thailand ; 15 deaths of 22 cases and 8 of 12, respectively.

A second concern was the possibility that the situation could give rise to another influenza pandemic in humans since genetic reassortment may occur between avian and human influenza viruses when a person is concurrently infected with viruses from both species. This process of gene swapping inside the human body can give rise to a new subtype of the influenza virus to which humans would not have immunity. The outbreaks also emphasized the need to continue active surveillance on avian influenza throughout the year to undertake aggressive emergency control measures as soon as an infection is detected.