

## 2. 高病原性 H5N1 鳥インフルエンザと 新型インフルエンザに備えた事前準備と国際協力

小田切 孝人

国立感染症研究所ウイルス第3部インフルエンザウイルス室

高病原性 H5N1 鳥インフルエンザは発生から2年が経過した現在では、東南アジア諸国のみならずユーラシア大陸を西に向けて拡大し、中近東、アフリカ、ヨーロッパ諸国にまで到達し、膨大な数の家禽が失われ大きな経済被害を出している。その間、ヒトへの感染例も増え続け200例を超える感染者が確認され、致死率は55%となっている。流行拡大の一因として渡り鳥が関与していることから、もはや封じ込めは不可能である。そのため H5N1 ウイルスに起因したパンデミックが危惧され、ヒト-ヒト感染が本格的に始まるフェーズ4になる前に、できる限りの準備が必要である。わが国においては新型インフルエンザ対策として迅速診断キットの開発、遺伝子診断系の改良、新型ワクチンの実用化などの研究開発が進められている。一方、H5N1 鳥インフルエンザの発生している発展途上国に対しては、感染診断系の構築のための技術援助が必要で、先進諸国からの公衆衛生上の対応を優先させた国際支援が求められている。

### 1. はじめに

2003年末から日本を含む東アジア諸国の家禽で発生した H5N1 高病原性鳥インフルエンザ (H5N1-HPAI) の流行は3度の大きな波を繰り返し、現在も拡大の一途をたどっている。2004年の第一波、第二波は主にベトナム、タイ、インドネシアなど東南アジア諸国、中国の野鳥や家禽で起こった流行であったが<sup>1)</sup>、2005年初頭から始まった第3波の流行はこれらの地域のみならずユーラシア大陸を西に向けて拡大し、ついにはモンゴル、ロシア、中近東、アフリカ、ヨーロッパ諸国にまで到達し、2006年現在では48ヶ国での流行が確認されてる<sup>2)</sup>。この流行拡大の一因として渡り鳥が関与していることが分かっていることから<sup>3)</sup>、もはや流行を封じ込めることは不可能な状態になっている。一方、ヒトへの感染例は2003年にベトナムで最初に確認されて以

来、その数は徐々に増え続け現時点で9カ国(ベトナム、タイ、インドネシア、カンボジア、中国、イラク、アゼルバイジャン、トルコ、エジプト)で205例が確認され、そのうち113人が死亡している<sup>4)</sup>。感染者の殆んどは病鳥との濃厚接触が原因であるが、中には家族内感染と思われるヒト-ヒト感染例も見られている<sup>5,6)</sup>。さらに、ヒト以外の哺乳動物(ネコ、トラ、フェレット)などにも高い致死率で感染することも報告されていることから<sup>7)</sup>、ヒトへの感染は鳥からのルートに加えてペット動物からもあり得ることを認識しなければならない。現在ヒトから分離される H5N1-HPAI ウイルスは鳥型のレセプター (SA $\alpha$ 2-3Gal) を嗜好的に認識する鳥型であり、ヒトからヒトへ効率よく伝播する性質をまだ獲得していない<sup>8,9)</sup>。しかし、最近トルコでヒト型のレセプター (SA $\alpha$ 2-6Gal) を認識でき、同時に PB2 ポリメラーゼ蛋白にヒトインフルエンザウイルスに見られるアミノ酸 (627K) 置換を含み、鳥より低体温のヒトの呼吸器で増殖しやすい性質に変わったウイルスがヒトから分離されたことから<sup>10)</sup>、ヒトの世界で新型インフルエンザとしてパンデミックを起こす可能性が危惧され、事態は次第に深刻化してきている。WHO は現在の流行状況をパンデミックアラート期フェーズ3(ヒトへの新しい亜型のインフルエンザ感染が確認されているが、ヒトからヒトへの感染は基本的に無い)に分類し、その間に新型インフ

#### 連絡先

〒208-0011 東京都武蔵村山市学園4-7-1  
国立感染症研究所ウイルス第3部  
TEL : 042-561-0771(内線708)  
FAX : 042-561-0812  
E-mail : todagiri@nih.go.jp

ルエンザ対策行動計画の策定、さらに新型インフルエンザ診断薬やワクチンの開発、抗インフルエンザ薬の国家備蓄など事前にやれる準備を最優先で進めるよう勧告している。本稿では、新型インフルエンザ対策のための基礎研究の側からの問題点を検証し、さらに流行国で現在最も必要としている国際援助の現状を紹介する。

## 2. フェーズ3において求められる研究開発

### ① H5 亜型特異的迅速診断キットの開発。

WHO が分類するフェーズ3における対策目標は、新型ウイルスを迅速に検査診断し、報告し、次の患者発生に備えるとなっている。わが国では H5N1-HPAI は第4類感染症に分類されていることから、感染した患者を見つけても強制的に隔離入院措置を採ることができない。そこで、ヒト-ヒト感染が起こるフェーズ4になる前に、法的に適切な拡散防止措置が取れるように H5N1-HPAI を指定感染症に格上げし、6月には政令指定することになっている。これは SARS 以来第2例目の指定感染症となり、新型インフルエンザ対策として国の積極的な対応のひとつである。

その際臨床現場では、通常のヒトインフルエンザと H5N1-HPAI を的確にしかも迅速に見分けることが必要となるが、現行の市販のインフルエンザ迅速診断キットでは型識別は可能でも H5 亜型まで判定することは不可能である。そこで、我々は臨床サイドで H5 亜型ウイルスを検出できる迅速診断キットを開発するために、いくつかの国内臨床診断薬メーカーと共同で研究開発に着手した。我々はまず最初に、現在流行している抗原性の異なる4～5種類の H5N1 ウイルスを現行の迅速診断キットで検出できるか検証した。その結果、いくつかのメーカーのキットはヒトインフルエンザウイルスと同程度の感度でこれら H5 ウイルスをインフルエンザ A 型として検出できることを確認した。一方、H5 亜型を特定するために新規に開発したキットについては、H5N1 流行株は肺胞など下気道で増えることから<sup>8)</sup>、鼻腔や咽頭ぬぐい液などの検体では検出感度が悪く、これをカバーするために感度をいかに上げて検出するかなど、まだ克服しなければならない問題点があり、完成までにはもう少し時間がかかることが分かった。同様のキットは海外でも開発が進められているが、やはり難航しており抗原性の異なる複数種の H5 ウイルスを高感度に検出できる迅速診断キットの登場はまだ先になりそうである。

### ② H5 ウイルス遺伝子検出診断系の開発。

最も高感度なウイルス検出法はウイルス分離であるが、結果が出るまでに1週間以上かかり、検体の品質によっては感染陽性例であってもウイルス分離できないことが多い。このことから、H5 ウイルスを高感度にしかも迅速に捉える診断系としては RT-PCR やリアルタイム PCR 法など遺伝子検出診断が現実的であり、世界各地の診断ラボでこれらが採用されている。我々も2004年に国内の家禽で H5N1-

HPAI が流行した際には、感染者が発生した場合に全国の地方衛生研究所ですぐに検査対応できるように、感染研の H5 ウイルス検出用プライマー情報や RT-PCR マニュアルを web 上に公開した<sup>11)</sup>。その後、2005年には現在の流行株とは全く系統の異なる中南米系の弱毒型 H5N2 鳥インフルエンザの流行が茨城、埼玉県の養鶏場で発生したため、それらにも対処できるプライマーを再設計し、PCR 反応も one-step から two-step 法に変更し検出感度を向上させた第2版を web 上に公開した<sup>12)</sup>。この第2版のプライマーセットは茨城株はもちろんのこと東南アジアで流行しているベトナム類似株、インドネシア類似株、ヨーロッパ、アフリカで流行しているトルコ類似株をも高感度に検出できることから、現時点では WHO が推奨しているプライマーセットより遥かに優れている。

一方、RT-PCR やリアルタイム PCR 法はサーマルサイクラーなどの高価な機器が必要であり、H5N1-HPAI が多発している発展途上国や検疫所など第1線の現場ラボではこれらのシステムを構築することは簡単ではない。従って、もしこれら高額機器がなくても同等の感度で H5N1-HPAI ウイルスを特異的に捉える検査系が構築できれば、1次検査をすべき恵まれない機関にとっては大きな前進となる。そこで、我々は SARS の流行の際に培った LAMP 法の技術を H5N1-HPAI の診断検査にも役立てるために、新規に H5-RT-LAMP 法を栄研科学と共同開発し、2004年末までに研究試薬として実用化することに成功した<sup>13)</sup>。2004年のベトナム分離株について H5-RT-LAMP 法と従来の one-step RT-PCR 法の感度を比較したところ、前者は後者より10～100倍高感度であることが分かった<sup>13)</sup>。さらに、H5-RT-LAMP 法はインドネシア株、中国のニワトリ分離株、トルコ株を現行の two-step RT-PCR と同等の感度で検出できることから、機材の恵まれない発展途上国では有用な H5 診断手段となる。ただし、この方法は6種類の H5 ウイルス特異的なプライマーを採用していることから、これらすべてが流行株とマッチしていなければならず、変異株が出現した場合には想定している感度が劇的に低下するか、全く反応しなくなる危険性ははらんでいる。従って、定期的に感度を点検しプライマーの更新が必要であることを十分に理解した上での使用が推奨される。

### ③ H5N1 プロトタイプワクチンの開発。

H5N1-HPAI の予防対策の根幹を成すのはワクチン開発である。H5N1-HPAI ウイルスはワクチン製造をする孵化鶏卵を短時間で殺してしまうので、ウイルスを大量に増やすことができずワクチン製造効率が悪い。さらにワクチン製造所の従業員にとっても強毒型の野生株を製造に用いることは非常に危険であり、もし感染が起こった場合には製造所が新たな流行の発生源となる危険性がある。このため、ワクチン製造株はリバースジェネティクス (RG) 法で赤血球凝集素 (HA) を遺伝子改変して弱毒化する必要がある。

感染研では2004年に国内で起こったH5N1-HPAIの流行の際に東大医科研の河岡グループの協力を得て、WHOのガイドラインに即したA/PR/8株cDNAをバックボーンとしたRG系を導入し、京都株やベトナム患者検体から分離したA/Vietnam/JP1203/2004株から弱毒化RGワクチン株を作製した。しかし、我々は1997年の流行時に試作した弱毒化H5N1ワクチンの臨床試験から、H5N1ウイルスはヒトに対して免疫原性が極めて低く、感染防御に重要なHI抗体も中和抗体も殆ど誘導できないことを学んだ。このことから、2004年のH5N1ワクチンにはヒトでの使用が認可されておりDTPワクチンなどで使用実績のあるアルムアジュバントを添加したワクチンを作製し、その効果をマウスを用いた動物モデルで検証した<sup>14)</sup>。図1はワクチン抗原量を2 $\mu$ gから0.02 $\mu$ gまで10倍段階希釈したアジュバント添加および非添加ワクチンを3週間隔で2回マウスに接種したときの野生株に対するHI抗体および中和抗体応答を示している。驚くことに、2004年版のH5N1ワクチンはアジュバントを添加したにもかかわらず、高濃度の抗原量でもHI抗体は検出できず、中和抗体価もかろうじて検出できる程度であった。同様の成績は、我々のRGワクチン株と抗原性が類似したWHOがプロトタイプワクチンとして選定し、世界中で臨床試験が行われているNIBRG-14ワクチンについても観察されている。この結果はHA蛋白の223番目のアミノ酸がアスパラギンで、HI抗体価を高く検出で

きる変異株<sup>15)</sup>を用いても、2倍程度のHI抗体価上昇として捉えられる程度で、このプロトタイプワクチンの低免疫原性という本質的な傾向は変わらなかった。マウスなど動物実験ではワクチン効果を野生株の攻撃試験で検証できるが、ヒトでは抗体価上昇でワクチン効果を推測しなければならない。そのために、免疫応答が悪い2004年版のプロトタイプワクチン(NIBRG-14)がどれ程有効なのか疑問である。さらに、2005年になって中近東、ヨーロッパで流行しているH5N1ウイルスは2004年の分離株からは抗原性が大きく変化していることから、WHOが選定したプロトタイプワクチン株を見直す時期に来ている。しかし、どの株からワクチン株を作製しても免疫原性が低いことが懸念され、ワクチンに投入する抗原量や添加するアジュバントの再考など改善策を早急に検討する必要がある。

### 3. わが国のヒト用H5N1ワクチン開発の問題点

#### ①ワクチン開発の原株の輸出入に関わる法規制の問題。

2005年からは上述したように抗原性の異なる4-5種類のH5N1ウイルスが地域ごとに流行しており、どの株が流行の主流になるか見当がつかない<sup>16)</sup>。このことから、昨年10月のWHOの電話会談で、米国CDC、米国St. Jude子供研究病院、英国NIBSCおよび国立感染症研究所などRGワクチン株を作製できるH5ネットワークメンバー機関は、互いに重複しないようにそれぞれ違う流行株からRGワク

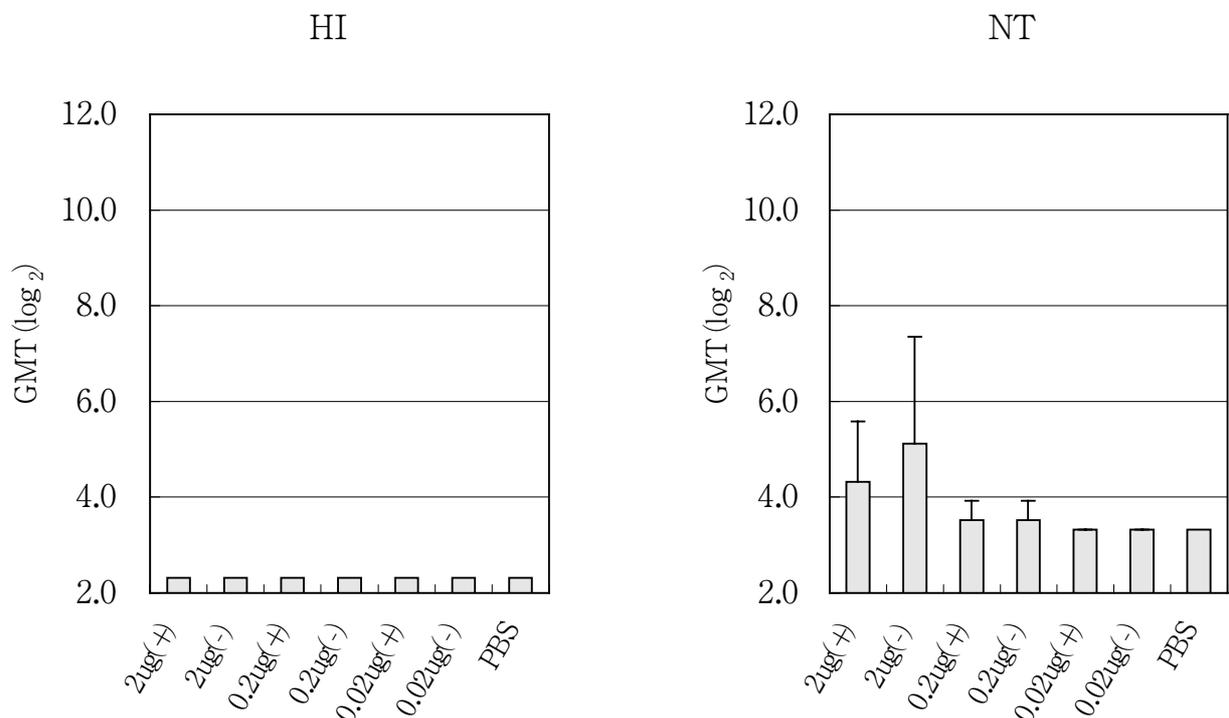


図1 RG法によって弱毒化されたH5N1ワクチン(RG-A/Vietnam/JP1203/2004)のマウスにおける抗体応答。抗原量2 $\mu$ gから10倍段階希釈した各ワクチンにアルムアジュバント添加(+), 非添加(-)したときの野生株に対するHIおよび中和抗体価。

チン株を開発し、それらを共有することで合意した。ワクチン開発の原点は、いかに迅速に原株を入手するかにかかっている。しかし、米国の同時多発テロ以降それぞれの国におけるH5およびH7亜型鳥インフルエンザウイルスの輸出入に関わる法規制が非常に厳しくなり、ウイルスのタイムリーな共有は難しい状況になっている。わが国ではこれらウイルス株の輸入は農林水産大臣の許可が必要であり、動物検疫所を経由して輸入申請してから許可が下りるまでに通常は2ヶ月程かかる。一方、輸出については経済産業大臣の許可が必要で、相手国が安全保障貿易管理令に同調している米国、ヨーロッパ諸国でさえ許可が下りるまでに10日程度かかる。従って、緊急時にタイムリーにワクチン開発ができるようウイルス株の輸出入については関連省庁の柔軟な対応が必要である。

#### ②遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関わる法規制の問題。

RG ワクチン株は「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」いわゆるカルタヘナ法の規制対象に該当する<sup>17)</sup>。従って、新たにワクチン株開発が必要なウイルスが分離された場合には、文部科学省へ第二種使用等拡散防止措置確認申請書を提出し、大臣確認が出るまでRG法によるH5N1弱毒化ワクチン株の作製はできない。通常、文科省担当官と事前審査のやり取りを繰り返し大臣確認されるまでに2ヶ月かかる。一方、RGワクチン株を海外から供給される場合もウイルス株として増やすだけであっても同様の大臣確認審査を受けなければならない。H5N1-RGウイルスは自然界に存在する弱毒型ウイルスと同等であることからナチュラルオカーレンスに相当するはずである。しかし、RGワクチン株は新しく作製するたびに文科省の審議会で審査され、さらに関連6省庁間で合意されなければ、ナチュラルオカーレンスすなわち通常のインフルエンザウイルスとして取り扱うことが許されない。このことは、ナチュラルオカーレンスと認定され大臣確認が取り消されなければ、封じ込め設備が不十分である国内のワクチンメーカーではRGウイルスを用いてワクチン製造することができないことを意味している。従って、現段階では自国でRGワクチン株を作製する場合も海外からそれを供給される場合もわが国ではタイムリーにワクチン製造をすることは不可能である。

#### ③RGに用いるプラスミドベクターの知的所有権に関わる問題。

RG ワクチン株作製に用いるプラスミドベクターには知的所有権がかかっている。この権利を持つ米国ベンチャー企業との合意としては、学術研究や第1層臨床試験までは、特許料は掛からないが、第2層臨床試験以降、ワクチン製剤には特許料が掛かる。米国やヨーロッパではこの問題は既に解決していると言われているが、わが国ではワクチンメーカーがこの問題に全く対応していないことから、最終ワクチン製剤が完成し販売する際には大きな問題となる。

#### ④ワクチン製造株作製用細胞に関する問題。

WHOのRGワクチン株作製指針には、ヒトに接種するRGワクチン株はワクチン製造用に承認された細胞を用いて作製すべしと記載されている<sup>18)</sup>。現在これに相当するものはヨーロッパおよび米国のワクチンメーカーが所有するVero細胞である。わが国ではこのような細胞は無く、それらを所有しているメーカーから購入することも出向いて行って使用することも不可能である。昨年、ATCCから安全性が確認されたワクチン製造用Vero細胞が発売されるという情報が流れたが、まだ実現していない。よって、わが国ではWHOの指針を準拠する限り、ヒト用のRGワクチン株は作製できない。

そこで、わが国でも感染研にGMPに準拠したBSL3実験室を備えたワクチン株作製施設が平成19年に完成することから、施設面での問題は解決できる見通しがついた。したがって、わが国でもヒト用ワクチン株を作製するための細胞株を新たに開発すれば、独自にヒト用RGワクチン株の作製が可能となる。そこで我々は海外で使用されているVero細胞に匹敵する第二のワクチン製造用細胞株の構築を目指して、プラスミドDNAの取り込み効率の良い細胞株の特定を行ってきた。現在細胞株の特定が終わり、その安全性および特性試験をICHガイドラインに沿って実施しているところである。

### 3. 高病原性鳥インフルエンザ対策における国際貢献

2004年のH5N1-HPAIの流行の中心はサーベイランス体制や診断技術、それを行う設備も十分にない東南アジア諸国であった。H5N1-HPAIは一地域の問題ではなく、全世界に共通する深刻な問題であるだけに、先進諸国からこれら流行国へ診断技術や設備を援助する必要がある。感染診断については感染研はWHO-H5レファレンス診断ラボの一つであることから、ベトナム、カンボジア、ラオス、インドネシアなどから約450件あまりの感染疑い例のラボ診断を依頼され、それらの確定診断を行った。診断結果は検体受領後数日以内に当事国に報告し、現地での対応に反映されるようにした。それと並行してWHO-H5ネットワークメンバー国に情報提供し、抗インフルエンザ薬への感受性を含む分離株の性状分析、H5N1ワクチン候補株の選定やRGワクチン株作製戦略の見直しなどに役立てられた。

一方、流行地の保健省ラボにおける診断系の構築や現地ラボスタッフへの技術指導のために感染研からインフルエンザ診断担当者を派遣し、施設面と技術面の両方から支援を行った。表は2004年から今年にかけて感染研から派遣したスタッフ数と支援国を示している。これらの国に共通した主な問題点は、H5N1感染診断のための機材、試薬が不足しており検体が来ても十分に対応できない、疫学部門とラボ部門の連携が悪く、それぞれからの情報を有効に活用できていない、担当者の知識レベルと診断技術レベルが低

表 感染研から H5N1 診断技術支援のために派遣された研究員数と期間

調査派遣・技術支援国	2004 年	2005 年	2006 年
ベトナム	2 (4 週)	6 (5 週)	5 (1 週)
インドネシア	1 (2 週)	7 (5 週)	3 (1 週)
カンボジア			2 (3 日)
ミャンマー			3 (5 日)
ラオス			3 (4 日)

く自身の実験精度の評価や結果の適切な解釈、技術的な問題解決の能力がない、国の上層部は先進国からの援助に期待しており他力本願的である、などが挙げられる。しかし、感染研が積極的に支援し定期的にフォローアップしてきたベトナム（ホーチミン市パスツール研究所）やインドネシアなどは、現在ではこれらの問題はかなり改善され、彼らが行う 1 次検査の結果と WHO 診断ラボの確認検査結果との違いは殆どなくなってきている。

2006 年 3 月現在で東南アジア諸国のほぼ全域が H5N1-HPAI で汚染されているにもかかわらず、ミャンマーとラオスのみは発生報告がなく、流行地図上で空白となっていた<sup>19)</sup>。これらの国においても家禽は貴重な蛋白源であり、特にミャンマーでは各家庭で 5 羽の鶏と 1 匹の豚を飼うことが国策となっていることから、他の汚染国と同様に庭先や家の軒先で鶏が放し飼いになっており、ヒトと家禽が近接した生活環境は近隣汚染国と同じである。しかし、なぜ H5N1-HPAI の流行がないのか。恐らく、H5N1 ウイルスを検出するための設備やその体制ができていないために H5N1-HPAI の発生が捉えられていないのではないかと。もしそうであれば、日本からしかるべき支援をする必要があるのではないかと。これらの疑問を解くために、筆者を含む 3 名の調査隊は個人防護服 (PPE) 持参で現地に出向き、実態調査を行った。図 2 は 3 月下旬から 4 月上旬にかけてミャンマーとラオスで行った調査の様子を示した写真である。ミャンマーでは調査に入るちょうど 1 週間前に第 2 の都市であるマンダレーで家禽から H5N1-HPAI ウイルスが検出されたというニュースが報道され、当国の農業省や保健省もかなり神経質になっており、旧首都ヤンゴンの中規模養鶏場などには H5N1 ウイルスの危険性を示したポスターが貼られて、末端の関係者にまで情報が行き届いているようであった (図 2-A)。しかし、一般市民においては、ほとんど HPAI は認識されておらず、家禽ライブ市場や街の朝市では全く無防備な状態で鶏が売られていた (図 2-B, 2-C)。感染者が出た場合に検体が真先に持ち込まれる保健省の国立衛生研究においては、PCR のためのサーマルサイクラーや試薬が乏しく、H5N1 ウイルス検出用のプライマーもかろうじてタイから供給されているのみで、実質、H5N1

診断検査ができる状況にはなかった。そこで、感染研としては PCR 検査試薬と感染研のプライマーセットを速やかに国立衛生研究に供給し診断検査系の構築のための助言をすること、および感染者が出た場合は検査依頼を受けることを提案し合意された (図 2-D)。一方、ラオスにおいては、正式にはまだ H5N1-HPAI の発生は無く、保健省幹部らは一応、流行している近隣諸国からの家禽の移入を禁止し警戒はしているという状態で特に具体的な対応策を講じている様子ではなかった。ミャンマーと同様に、一般市民は HPAI を殆ど気にしておらず、道端のあちこちでのんびり家禽を売っている様子が見られた (図 2-E)。首都ビエンチャン郊外の農業省管轄の養鶏場では、鶏舎入り口に消石灰を詰めた靴の消毒用の箱を設置し、鶏舎からの出入りに際しては靴に付着したウイルスの持ち込み持ち出しに対する対策を講じていた (図 2-F)。しかし、従業員はマスクも手袋も無し状態で鶏の世話をしており、ガッチリと PPE を着用して鶏舎に入っている我々調査隊とは好対照であった (図 2-G, 2-H)。保健省の国立衛生研究所も検査体制は立ち遅れていたが、短期的な支援プロジェクトとして米国 CDC から多額の経済支援が入り検査体制が構築されつつあることから、今後は流行が発生した場合は報告があがってくるものと思われる。

流行国のラボ担当者を日本に招待して、一定期間診断技術研修を行うことも有効な国際貢献となる。感染研では 2004 年に WHO の要請に応じて東南アジア諸国およびインドなど 9 ヶ国からそれぞれ疫学、ラボ担当者を招聘して 4 日間のトレーニングワークショップを行った。H5N1 実験室診断に必要なウイルス検査法について精力的に行ったワークショップではあったが、期間が短すぎて研修内容が参加者に定着しないため、彼らが帰国してから研修での知識と経験が殆ど現場に反映されていないことを、その後の現地視察で実感した。その後も、WHO からはワークショップの開催を依頼されたが、開催実績のみが残る中身のものをやるよりは、現地の状況と問題点の改善に直結する研修を行うべきとの方針のもとに、2006 年 3 月には我々が現地で診断系を構築した国 (ベトナム、インドネシア、モンゴル) からラボ担当者を感染研に招聘して 1 ヶ月間の研



図2 ミャンマー(A-D)およびラオス (E-H) における高病原性鳥インフルエンザの実態調査. 詳細は本文参照.

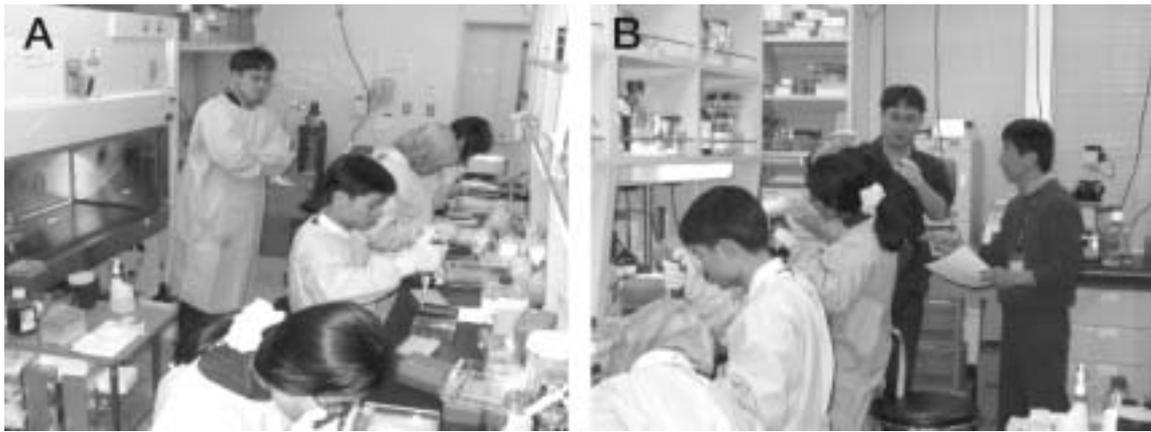


図3 感染研における海外研修生へのH5N1実験室診断研修。

修を行った(図3-A, 3-B)。研修内容がこれらの国のH5N1-HPAI対策に反映されることを期待したい。

### 5. おわりに

H5N1-HPAIの流行が発生してから既に2年以上が経過している。その間にヒトインフルエンザシーズンとの重複の機会もあった。事実、ベトナムのH5N1-HPAI感染疑い例からはヒトインフルエンザウイルスH1N1やH3N2株が分離され、ヒトと鳥のインフルエンザウイルスの遺伝子再集合体が出現するチャンスはあったと思われる。にもかかわらず、世界各地で感染者から分離されるH5N1-HPAIウイルスは依然鳥型で2006年のトルコ株を除いてヒト型に馴化する気配は今の所ない。インフルエンザ関係者の中には『パンデミック、パンデミックと煽り立てるけど、2年たっても新型インフルエンザも出ないし、大騒ぎする必要はないんじゃないの』と発言している人もいることを耳にしている。確かにパンデミックが始まる時期は誰にも予想できないが、事が起こってから対策に乗り出し、準備を開始しても手遅れである。適切な新型インフルエンザ行動計画の策定と事前準備があれば、パンデミックによる健康被害のみならず社会的、経済的被害を軽減することは可能である。そのために投じる資金と労力は、今後パンデミックが起こらなくても決して無駄ではないし、仮にそれによってパンデミックを未然に防ぐことができれば、それはインフルエンザに対する人類の大勝利である。米国、カナダなど先進諸国では詳細なパンデミック行動計画が出来上がり、順次更新している状況にあるが、わが国では昨年11月にやっと国レベルの行動計画の概要が策定されたところであり<sup>20)</sup>、最近やっと5部門からなる専門家会議が召集され現実的な対応計画案の議論が開始されようとしている。新型インフルエンザに関連する省庁の危機感を持った迅速な対応と行動が期待される。

### 引用文献

- 1) WHO: H5N1 avian influenza: timeline, 7 April 2006. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/timeline.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/timeline.pdf)
- 2) WHO: Strengthening pandemic-influenza preparedness and response, including application of the international health regulations (2005). 59th world health assembly, provisional agenda item 11.1, 24 April 2006.
- 3) Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, Waldenstrom J, Osterhaus ADME, Fouchier RAM: Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science* 312: 384-388, 2006.
- 4) WHO: Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO. 27 April 2006, [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2006\\_04\\_27/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_04_27/en/index.html)
- 5) Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen VC, Pham TS, Vo CD, Le TQ, Ngo TT, Dao BK, Le PP, Nguyen TT, Hoang TL, Cao VT, Le TG, Nguyen DT, Le HN, Nguyen KT, Le HS, Le VT, Christiane D, Tran TT, Menno de J, Schltza C, Cheng P, Lim W, Horby P, Farrar J: Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med*, 350:1179-1188, 2004.
- 6) Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanti W, Puthavathana P, Uprasertkul M, Boonak K, Pittayawonganon C, Cox NJ, Zaki SR, Thawat-supha P, Chittaganpitch M, Khontong R, Simmerman JM, Chunsuttiwat S: Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 352: 333-340, 2005.
- 7) Rimmelzwaan GF, Riel DV, Baars M, Bestebroer TM, Amerongen GV, Fouchier RAM, Osterhaus ADME, Kuiken T: Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Amer J Pathol* 168: 176-183, 2006.

- 8) Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y : Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440: 435-436, 2006.
- 9) Riel DV, Munster VJ, Wit ED, Rimmelzwaan GF, Fouchier RAM, Osterhaus ADME, Kuiken T : H5N1 virus attachment to lower respiratory tract. *Science* 312: 399, 2006
- 10) Butler D: Alarms bring over bird flu mutations. *Nature* 439: 248-249, 2006.
- 11) 国立感染症研究所ウイルス第3部インフルエンザウイルス室：RT-PCR法によるH5鳥インフルエンザウイルス遺伝子の検出（第1版）. [http://idsc.nih.go.jp/disease/avian\\_influenza/RTpcr.html](http://idsc.nih.go.jp/disease/avian_influenza/RTpcr.html)
- 12) 国立感染症研究所ウイルス第3部インフルエンザウイルス室：RT-PCR法によるH5鳥インフルエンザウイルス遺伝子の検出（第2版）. [http://idsc.nih.go.jp/disease/avian\\_influenza/RT-PCR200507.pdf](http://idsc.nih.go.jp/disease/avian_influenza/RT-PCR200507.pdf)
- 13) Imai M, Ninomiya A, Minekawa H, Notomi T, Ishizaki T, Tashiro M, Odagiri T : Development of H5-RT-LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) system for rapid diagnosis of H5 avian influenza virus infection. *Vaccine* (in press)
- 14) Ninomiya A, Imai M, Tashiro M, Odagiri T : Inactivated influenza H5N1 whole-virus vaccine with aluminium adjuvant induces cross-protective immunity against lethal challenge with highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses. *Vaccine* (in press)
- 15) Hoffmann E, Lipatov AS, Webby RJ, Govorkova EA, Webster RG : Role of specific hemagglutinin amino acids in the immunogenicity and protection of H5N1 influenza virus vaccines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 12915-12920, 2005.
- 16) WHO: WHO recommended H5N1 prototype strains for influenza pandemic vaccine development remain the same. 28 October 2005. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/statement\\_2005\\_10\\_28/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/statement_2005_10_28/en/index.html).
- 17) 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室：遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律等に関する説明資料. 平成18年2月. [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/shinkou/seimei/06032814.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/06032814.htm)
- 18) WHO Global Influenza Programme: WHO guidance on development of influenza vaccine reference viruses by reverse genetics. 2005. [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_2005\\_6.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_6.pdf)
- 19) 国立感染症研究所情報センター：トリインフルエンザの分布図. 2006/3/9. [http://idsc.nih.go.jp/disease/avian\\_influenza/map-ai/tori060309.gif](http://idsc.nih.go.jp/disease/avian_influenza/map-ai/tori060309.gif)
- 20) 鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議：新型インフルエンザ対策行動計画. 平成17年12月. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/03a.pdf>

## **Preparedness and international contribution on H5N1 highly pathogenic avian influenza and pandemic-influenza**

**Takato ODAGIRI**

Laboratory of Influenza Viruses, Department of Virology 3,  
National Institute of Infectious Diseases,  
Gakuen 4-7-1, Musashi-Murayama,  
Tokyo 208-0011, Japan

Since the end of 2003, simultaneous outbreaks caused by H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses (H5N1-HPAIV) occurred in poultries and in wild birds in the East Asia. The outbreaks are spreading now at least 48 countries in the Middle Eastern, African and European countries in addition to the East Asia. During the outbreaks, over 200 human infection cases with 55% fatality are confirmed at the moment and some human-to-human transmission in family clusters have been observed. The outbreaks are no more out of control and pandemic potential caused by H5N1-HPAIV is major concern. Therefore, it is urgently necessary to develop new diagnostic kits and effective vaccines and to stockpile anti-influenza drugs before pandemic alert period phase 4 defined by WHO. Furthermore, international supports to the affected countries for development and improvement of diagnostic system are required in the public health aspect.