

今週の話題：

<動物接触によりインフルエンザ感染したヒトの症例、2013年>

本報告は、2013年に7か国から報告された、A型トリインフルエンザ（H5N1）ウイルスがヒトに感染したことが検査室で確定された39例についての疫学情報を記述し、他の季節性でないインフルエンザウイルスのヒトへの感染についての情報をまとめたものである。

*A型インフルエンザ（H5N1）ウイルスのヒトへの感染：

・時間・地理的分布

2013年の検査室で確定診断がついたヒト症例報告数は39例であり、2012年の32例に比べやや増加したが、それ以前の2011年62例、2010年48例、2009年73例に比べ低値を保っている。39例中1例はバングラデシュ、26例はカンボジア、2例は中国、4例はエジプト、3例はインドネシア、2例はベトナム、そして1例は発症前に3週間中国旅行していたカナダ在住者で起こっていた。世界食糧農業機関（FAO）からの情報によると、A型インフルエンザ（H5N1）ウイルスは、バングラディッシュ、中国、エジプト、インドネシア、ベトナム、そしてインド東部の大部分の家禽において持続的に流行している。カンボジアのパスツール研究所の最近の研究によると、このウイルスがカンボジアの家禽において持続的に流行していることが示された。2011年にカンボジアの生鳥マーケット（LBMs）から採取された環境試料のうちA型（H5N1）陽性反応検出は18%だったのに対して、2013年には25%が陽性だった。ラオス、ミャンマー、ネパールを含むいくつかのアジアの国でも家禽における感染の散発的アウトブレイクを定期的に経験している。また、先述したカナダの例を除き、2013年にヒトの症例を報告した全ての国（図1）で、過去にも報告があった。

図1 2013年12月31日までの月ごと、国ごとのA型（H5N1）インフルエンザ感染と確定診断されたヒトの症例数（WER参照）

・年齢・性別分布

2013年のほとんどの症例は子供と青年であった。92%（39例中36例）が40歳未満、56%（39例中22例）が10歳未満であった。症例の年齢範囲は生後8か月から58歳までで、中央値は、2009年は5歳、2010年は25歳、2011年は13歳、2012年は18歳、2013年は6歳と2009年以降毎年変化してきた。39例中26例がカンボジアで起こったもので、他の症例は6か国に分かれていた。カンボジアでは、症例の中央値は5歳で、症例が報告された初め5年間に比べて3年連続低年齢を保っている。2009年の中央値は57歳であったが、2010年では39.5歳にまで下がり、2011年は5.5歳、2012年は6歳と低年齢化が続いた。症例数においては、2012年3例、2011年8例、2010年2例、2009年1例と、過去の症例数に比べ2013年の報告数は相対的に多かった。パターンは国や年齢集団によって異なっていたが、2003年から2012年の間に報告された全ての国からのデータをまとめると、男女比は1:1.2だった。2013年は合計数が男性19名、女性20名、男女比は1:1.1であった。カンボジアでは13名の男性と13名の女性感染者が報告された。

・臨床転帰

2013年の報告症例のうち、全致死症例の割合は64.1%（39例中25例）であり、過去3年間に比べ少し高くなった（2012年62.5%、2011年55%、2010年50%）。これまで、生存率は10歳未満の子供がそれより上の年齢群より高かった。2013年は全年代の中で、これまで知られている最高の致死症例数が0歳から9歳でみられた（54.5%、22例中12例）。カンボジアでは、2013年の全致死症例の割合は53.8%（26例中14例）であり、10歳未満の子供20名中9名が死亡した（45%）。以前は子供の症例数は少なかったが、10歳未満の子供は全て死亡していた。

世界規模でみると、過去には女性の転帰が男性よりもわずかに悪く、その傾向は2013年まで続いた。2013年は、男性の致死割合が63%（19例中12例）であったのに対し、女性は65%（20例中13例）だった。2013年に報告された39例中36例で入院が必要だった。入院治療データが報告されていない症例は3例だった。そのうち1例はインフルエンザ様疾患（ILI）サーベイランスから抽出され、2例は熱病研究の一部として検出された。発症から入院までの期間は35例について得られ、範囲は1~12日であった（中央値5日）。そのうち4例（11%）は発症から2日以内に入院していたが、35例（89%）は発症から2日以上経ってから入院した。2013年はこれまでと同様、2日以上経ってからの受診より2日以内の受診の方がより生存しやすかった [致命割合（CFR）は4例中2例（50%）対31例中22例（71%）で、オッズ比（OR）：2.4、95%信頼区間（CI）：0.3~20.1]。入院した症例のうち42%（36例中15例）のみがオセルタミビルを服用したことが知られている。オセルタミビルの治療日がわかっているのは14例あり、入院当日に治療開始した症例はほとんどなかった。発症からオセルタミビル治療開始までの期間に関する情報は2003年以降113例について得られている。発症から4日以内のオセルタミビル治療された症例は発症から4日以降に治療された症例より生存率は高かった [CFR：61例中12例（19%）：52例中36例（69%）；OR：9；CI：3-24]。

・曝露情報

2013年に報告された39例のうち曝露についての情報が得られたのは23例だった。以前の数年同様、症例の大多数(23例中19例)は病気または死亡している家禽への曝露と報告された。2013年は症例の集団発生の報告はなかった。

・ウイルス学情報

2013年にヒトの症例から分離され特徴付けられたA型(H5N1)ウイルスは、クレイド1.1.2(カンボジア、ベトナム)、クレイド2.1.3.2(インドネシア)、クレイド2.3.2.1(ベトナム)、クレイド2.3.4(中国)に属している。中国への旅行者がカナダで発症した症例から単離されたA型(H5N1)ウイルスの全ゲノム配列の分析は、クレイド2.3.2.1A型(H5N1)ウイルスからの7つの遺伝子と、A型(H9N2)の鳥インフルエンザウイルスからのPB2遺伝子の再集合体ウイルスとして、このウイルスを特徴付けた。入手可能な情報に基づけば、ヒトから分離したウイルスのクレイドは、各地区の家禽内で流行しているものと同じであった。カンボジアでは2013年にクレイド1.1.2に属するヘマグルチニン(HA)及びノイラミニダーゼ(NA)遺伝子とクレイド2.3.2.1に属するウイルス内部の遺伝子の再集合によって生成したA型(H5N1)ウイルスが、ヒトの症例や家禽から分離された。

ほとんどのヒト集団はA型(H5N1)インフルエンザウイルスに少ししかあるいは全く免疫がないと考えられている。現在流行しているA型(H5N1)インフルエンザウイルスの遺伝的進化や抗原の多様化によって、パンデミックに備える目的で複数のA型(H5N1)候補ワクチンウイルスの開発が求められている。現在23個のA型(H5N1)候補ワクチンウイルスが利用可能であり、新しいワクチンの候補も開発中である。

* 動物で流行している、他のインフルエンザウイルスのヒト感染:

2013年のヒト感染例の中には、過去にヒト検出のなかった亜型も含め、動物で流行しているインフルエンザワクチンからのものも報告されている。これらのウイルスの動物リザーバーからの明らかな感染が、散発的なヒト症例あるいは動物への濃厚接触者における小規模な集団発生という結果に至った。疫学的調査では、過去にこれらのウイルスのどれ一つとしてコミュニティレベルの持続感染についてエビデンスが明らかになったことはなかった。

・A型(H7)インフルエンザウイルスのヒト感染

A型(H7)インフルエンザウイルスは、世界中の多くの国で、家禽集団における病気のアウトブレイクを引き起こしている。稀に検出されるA型(H7)インフルエンザウイルスのヒト感染は、主に感染家禽や汚染された環境に直接曝露した人々におけるものであった。重篤で致命的な疾病感染の原因となるA型(H7N9)インフルエンザ感染を例外として、他のA型(H7)ウイルスは、通常、結膜炎あるいはヒトにおける軽度なインフルエンザ様症状のような軽度な疾病をもたらす。血清学的な研究の1つが、感染家禽に曝露した養鶏場作業員における抗A型(H7)抗体価の上昇を記述しているが、他の数多くの研究は、養鶏場作業員あるいは一般の集団における抗A型(H7)抗体の存在について納得のいくような記述はしていない。

・A型(H7N9)インフルエンザウイルスのヒト感染

最新・詳細情報 http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/

・時間・地理的分布

2013年3月初め、WHOは、初めてA型(H7N9)インフルエンザウイルスのヒト感染についての中国からの報告を受けた。この中国からの報告は、WHOに報告されたA型(H7N9)ウイルスの初めてのヒト感染例だった。2013年のうちに、このA型(H7N9)インフルエンザウイルスのヒトへの感染について、52人の死亡例を含む158例の検査室で確定診断がついた症例が報告された。これらの報告には、2013年2月から5月までの第一波(n=133)があり、次いで、2013年7月、8月に2例が報告された。2013年10月から、A型(H7N9)ウイルスのヒトへの感染例の追加報告が再び増加した。A型(H7N9)ウイルスのヒトへの感染症例は、中国東部の10省と2都市でこのウイルスに曝露したものと報告された。このウイルスは中国で流行している鳥類ウイルスからの遺伝子全ての再集合体であることが示されている。それ以来、家禽とその飼育環境、特にヒト感染報告のある省のLBM(生鳥マーケット)で同定されてきた。このウイルスは、それ以前には同定されることがない。動物とヒトにおける分布と有病割合、ウイルスが流行している動物でのリザーバーホスト、ヒトへの主な曝露と伝播経路に関して、重要な知識の欠落が残っている。中国以外ではA型(H7N9)ウイルスのヒト症例は報告されていない。FAOによると、ベトナムやミャンマー、ラオスのLBMで現在までに実施された、家禽とその飼育環境をターゲットにしたリスクベースのウイルス学的サーベイランスの中では全く検出されなかった。

・年齢・性別分布

感染報告は女性より男性の方が多く、最も多い症例は50歳を超える男性である一方、10歳未満の子供の症例はほとんどなく、10歳から30歳になると更に少ない。

・臨床転帰

2013年に報告された症例のうち全致死症例の割合は33%(158例中52例)であった。症例の多くは

重篤だったと考えられるが、10歳未満では軽症だった子供もいて、そういう子供はインフルエンザ様症状（ILI）サーベイランスあるいは既に確定診断のついたA型（H7N9）のヒト症例の接触者追跡調査から検出された。A型（H7N9）インフルエンザウイルス感染からの結果として重症あるいは死亡に至る危険因子には、肥満、慢性閉塞性肺疾患、免疫抑制剤投与といった慢性の基礎条件が含まれていた。

・曝露情報

ヒト感染は感染家禽や汚染された環境、特にLBMへの曝露と関連しているようにみえる。ヒト症例の少なくとも80%は鳥類またはLBMへの曝露歴があり、ヒトから分離されたウイルスは鳥類や環境から分離されたウイルスと遺伝的に類似していた。2013年の中国の症例対照研究は、家禽との接触やLBM訪問（たとえば家禽との接触がなくても）が、A型（H7N9）ウイルスに感染するリスクの増大と関連していることを示している。しかしながら、LBMや家禽への曝露が報告されていない場所でも、かなりの数のA型（H7N9）ウイルス感染のヒト症例がある。動物や動物のいる環境からの多数の標本が国家規模で検査されたが、その中のほんの少数がA型（H7N9）ウイルス陽性であった。しかし、A型（H7N9）のヒト症例と疫学的に関連しているLBMを対象にした検査では、国全体の検査結果に比べ、より高い割合の標本で陽性を示した。ヒト-ヒト感染を起こしている可能性がある小規模な集団発生が、家族（または密接な接触者）の間で起こっていたが、今のところ、ヒト-ヒト感染が継続しているという証拠はない。最近の血清学的研究の中には、養鶏場作業員における抗A型（H7N9）抗体の存在を記載しているものもいくつかあった。これらの報告において血中抗体陽性割合は6%から14%（赤血球凝集抑制価が1:80-1:160のものを陽性と判定）であったが、一般集団の人から採取した血清サンプルを検査したときは抗A型（H7N9）抗体は検出されなかった。

・ウイルス学情報

ヒト、家禽、環境から分離されたA型インフルエンザ（H7N9）ウイルスの特徴は、全てのA型（H7N）ウイルスゲノムが中国で流行している鳥類ウイルスに由来することである。このHA遺伝子は中国東部に生息する鴨から検出されたA型（H7N3）ウイルスの遺伝子と最も類似している。NA遺伝子は、中国や韓国で飼育されているアヒルの間で近年流行しているウイルス内のN9型のNA遺伝子と最も類似している。6つのウイルス内部の遺伝子は、東アジアの家禽で流行しているA型インフルエンザ（H9N2）ウイルス由来のものである。遺伝子配列の解析により、全遺伝子が鳥類由来であるが、遺伝子マーカーの中にはヒトを含む哺乳類により大きな感染能力を与える可能性があるようにみえるものもあることが示された。これらのウイルスの中での抗原多様性は限られており、それらはWHOが推奨しているワクチンウイルスA/Anhui/1/2013と抗原的に類似している。A型（H7N9）ウイルスは抗ウイルス薬であるノイラミニダーゼ阻害薬類に感受性があると期待される。現在、8個のA型（H7N9）候補ワクチンウイルスが利用できる。

*A型（H7N7）インフルエンザウイルスのヒト感染：

2013年8月14日から9月9日の間に、6回のA型（H7N7）トリインフルエンザのアウトブレイクがイタリアの家禽場で報告された。これらのアウトブレイクの間に殺処分に従事していたヒトにおいて、A型（H7N7）インフルエンザウイルスによる結膜炎3例と、インフルエンザ様症状1例が記述されている。これらのヒトは治療せずに皆回復した。遺伝的には、これらの家禽から分離されたA型（H7N7）ウイルスは、2003年にオランダでヒトと家禽への感染を引き起こしたA型（H7N7）ウイルスに似ているのと同様、ヨーロッパに生息する野鳥で流行しているウイルスと中央・北ヨーロッパの家禽に散発的で限られた規模のアウトブレイクの原因となっているウイルスに似ていた。抗原がA型（H7N7）ウイルスに似ている、5個のH7ワクチン候補ウイルスが利用できる。

*A型（H9N2）インフルエンザウイルスのヒト感染：

A型（H9N2）ウイルス感染のヒト症例が2例、発症は2013年だが、2014年に初めて報告された。うち1例は中国で、もう1例は中華人民共和国香港特別行政区（香港SAR政府）であった。両者とも症状があり、1例は基礎疾患を持ち入院中であり、もう1例は外来患者として治療を受けていた。このうち1例だけが家禽若しくは汚染された環境と濃厚接触があったと報告されている。調査では、これらの症例と接触した人の中に、このウイルスに新たに感染したヒトが見つかることはなかった。トリインフルエンザA型（H9N2）ウイルスは、アフリカやアジアや中東の一部地域に生息する家禽集団において風土病として流行しており、世界中の多くの地域に生息する鳥類から分離され続けている。現在、5個のA型（H9N2）ワクチン候補ウイルスが利用可能であり、新たに1つのウイルスが提案されたところである。これら2例のヒト感染より前には、A型インフルエンザ（H9N2）ウイルスのヒト感染は2011年にバングラディッシュでの報告が最後である。様々な地域での抗A（H9）抗体の存在に関する近年の研究では、2%から9%の範囲で血清抗体陽性割合が報告されているが、これらのほとんどはハイリスク集団（養鶏場あるいは農業労働者）における研究だったので、一般のヒトの集団についての推論に用いるには限界がある。

*A型（H6N1）インフルエンザウイルスのヒト感染：

台北疾病コントロールセンター（台北 CDC）は 2013 年 5 月に 1 例のインフルエンザ A 型（H6N1）ウイルスのヒト症例を報告した。患者は軽度の肺炎で入院した。調査では、感染原因も不明であり、濃厚接触した人の中に新たな症例も全く検出されなかった。患者の居住地周辺 1km 圏内にある 2 つの家禽場からの検体は陰性であった。濃厚接触者は合計 36 人同定され、追跡された。このうち 4 人はインフルエンザ様症状を経験した。喉頭スワブやペア血清検体はこの A 型（H6N1）インフルエンザウイルス陰性であった。A 型（H6N1）トリインフルエンザウイルスはこの地域の家禽集団及び世界中でふつうに流行している。これまでの血清学研究にもヒトにおける A 型インフルエンザ（H6）への抗体の存在を記述したものはあるが、今回の報告は、A 型（H6N1）トリインフルエンザへの症状のあるヒト感染の最初の報告である。台北 CDC は、この症例から分離されたウイルスのゲノム配列が、その地域の家禽において流行しているトリインフルエンザ A 型（H6N1）と非常に似ていると報告した。現時点では、ワクチン候補ウイルスはまだ提案されていない。

*** A 型（H10N8）インフルエンザウイルスのヒト感染：**

インフルエンザ A 型（H10N8）ウイルスへのヒト感染症例が 1 例、2013 年末に中国の江西省から報告され、続いて 2014 年初めには 2 例のヒト症例が報告された。3 人の患者は全て重症であり 2 例は死亡した。全患者が家禽やあるいは汚染された環境との接触を報告している。調査の結果、症例との濃厚接触者の中に、このウイルスに感染した新たなヒト感染は見つからなかった。現在までに、1 例分離されたウイルスからの遺伝的情報が利用でき、すべての遺伝子が鳥類起源であることと、ウイルス内部の遺伝子が現在中国の家禽で広く流行している A 型（H9N2）トリインフルエンザウイルス由来であることが示された。A 型（H10N8）トリインフルエンザウイルスは、これまでも野鳥や家禽内での報告はあったが、インフルエンザ A 型（H10N8）感染のヒト症例の WHO への報告は、これが初めてである。この地域における家禽の A 型（H10N8）ウイルスの有病割合や分布の情報は、このウイルスに対するヒト集団の免疫についての情報と同様に限られているので、公衆衛生に対する潜在的なインパクトを評価するのは困難である。現時点では、ワクチン候補ウイルスはまだ提案されていない。

*** A 型（H3N2）変異型ウイルスへのヒトの感染：**

アメリカ合衆国（USA）では、2012 年には 309 例報告されたのと対照的に、インフルエンザ A 型（H3N2）の非季節性変異型へのヒトの感染は、2013 年には 19 例しか報告されなかった。この変異型は A 型（H3N2）v と表記され、これまでずっと豚で流行を続けてきたことが知られている。2013 年に発症したヒト症例から由来する 1 つのウイルスは完全に特徴を分析されているが、2012 年の USA の患者から分離された A 型（H3N2）v ウイルスとほとんど同一である。2013 年には 1 人のみがインフルエンザ A 型（H3N2）v ウイルス感染で入院し、死亡例は 1 例もなかった。インフルエンザ A 型（H3N2）v ウイルス感染したヒト症例の大半は子供に起こっており、概して軽症であり、豚への曝露に関連していて、特に北半球の夏や初秋期に行われる農業祭に参加した子供に発生していた。近年では、2 つの A 型（H3N2）ワクチン候補ウイルスが現在利用できる。多様な A 型（H3N2）インフルエンザウイルス株が、世界中ほとんどの地域で、豚の集団に風土病として流行している。地理的な場所によって、このウイルスの遺伝子や抗原の特徴は異なっている。非季節性インフルエンザ A 型（H3N2）ウイルスのヒト感染は、これまでアジアやヨーロッパ、北アメリカで報告されている。

*** A 型（H1N1）変異型ウイルスのヒト感染：**

豚において局地的に流行していた A 型（H1N1）インフルエンザウイルスの非季節性変異型（A 型（H1N1）v と表記する）に感染した 2 人のヒト症例が、2013 年に米国から報告された。2 例とも豚からの直接感染と報告され、症状は回復した。これら 2 例と関連した新規患者はいない。2012 年には、非季節性 A 型（H1N1）インフルエンザウイルスの変異型に感染した 2 例のヒト症例が報告されている。A 型（H1N1）インフルエンザウイルスの非季節性変異型の 2013 年の 3 人目のヒト感染症例は、全国 ILI サーベイランスネットワークを通して検出された。この症例は、発症前数週間において動物への既知の直接曝露を全く報告していなかった。この症例の検出後、ILI につながった接触はなかった。これら 3 例から検出されたウイルスは、遺伝的に局地的に豚で流行しているウイルス及びこれまでの年に検出された A 型（H1N1）v ウイルスと類似していた。現時点では、ワクチン候補ウイルスは、まだ提案されていない。インフルエンザ A 型（H1N1）ウイルスは、世界中多くの地域の豚集団において流行している。地域によってこのウイルスの遺伝特性は異なっている。現時点では、ワクチン候補ウイルスはまだ提案されていない。

*** 考察：**

2013 年中国での A 型（H7N9）ウイルスによるヒトの重症例の発生は、非季節性インフルエンザウイルスが、潜在的なパンデミックの可能性をもつだけでなく、公衆衛生と経済に直接のインパクトをもつという地球規模の危機に光を当てた。これほど短い時間で報告された非季節性インフルエンザの亜型と関連したヒトの重症例が相対的に多数であることは、前代未聞である。A 型（H5N1）ウイルス同様、A 型（H7N9）ウイルスは、ヒトの間では容易には伝播しない。どちらのウイルスも、ヒトの重症例や死亡例

を引き起こし続けているけれども。しかしながら、A 型 (H5N1) ウイルスと違い、A 型 (H7N9) ウイルスは感染家禽の中では臨床症状を引き起こすように見えない。このことは家禽におけるサーベイランスやヒトでのリスク削減を困難にしている。2013 年には、A 型 (H5N1) インフルエンザのヒト感染例の大多数はカンボジアから報告された。以前に比べてカンボジアでのヒト感染例が顕著に増加した理由は明らかでない。ありうる説明としては、医師の知識と症例の同定の増加、サーベイランスの変化、あるいは家禽集団におけるウイルス流行の増加が含まれる。2013 年には、異なるクレイド間で再集合を起こしたウイルスが、カンボジアのヒト症例と鳥類で検出された。この再集合体ウイルスは、過去に流行していたクレイドに比べ、ヒトの間でより感染しやすいようにも見えないし、ヒトにおいてより病原性が強くなるようにも見えない。ヒトからヒトへの伝播も、症例の集積もなかった。

A 型 (H5N1) インフルエンザウイルスは進化し続けてきたし、遺伝的に多様化し続けてきた。クレイド 2. 3. 2. 1 は最初インドネシアの家禽で検出された、他の国の家禽で何年も流行し続けてきたし、バングラディッシュと中国のヒト症例から分離されているけれども。現在の情報に基づけば、クレイド 2. 3. 2. 1 ウイルスのインドネシアでの公衆衛生リスクは、これまで流行してきた A 型 (H5N1) クレイドウイルスと違っては思われない。これまでに特徴がわかっているヒト-動物の接点において、インフルエンザウイルスの大多数は、抗ウイルス剤のノイラミニダーゼ阻害薬クラスに感受性があることが期待されている。2013 年にヒト感染した非季節性インフルエンザウイルスの中には、ヒトからヒトへ容易に伝播する能力を獲得したものはないし、コミュニティレベルでの感染拡大も報告されなかった。多様で、以前には報告のなかったヒト感染をもたらすインフルエンザ亜型が 2013 年に検出されたのは、おそらく、ヒトのサーベイランス強化の結果である。これらの非季節性ウイルスへの軽度の感染はこれまでも発生していたけれども、検出されないままに無くなっていたのかもしれない。インフルエンザウイルスが動物集団の中で流行しているときはいつでも、それらに直接曝露するヒトに、とくに動物が家庭内にいる状況で、これらの非季節性インフルエンザウイルスの散発的なヒト症例や、ヒト感染の小規模な集積が起こると予期できる。だから、サーベイランスと検査室の診断能力が強化され続けるにつれ、動物集団内で流行しているウイルスへのヒトの感染が検出され続けるであろうというのは、ありそうなことである。インフルエンザウイルスの連続的な進化と、ヒトにおける非季節性ウイルスの検出は、ヒトと動物の接点における持続的なサーベイランスの重要性を強調する。特に抗原の特徴付けや全ゲノム配列解析といったウイルスの特徴付けは、これらのウイルスの潜在的なパンデミックの可能性を評価するために不可欠であり、そのためには動物の健康と公衆衛生のパートナーの間の密接な協力が鍵である。WHO はインフルエンザウイルスを地球規模で監視することの重要性を強調し続け、全加盟国に日常業務としてのインフルエンザサーベイランスを強めるよう勧める。パンデミックを引き起こす可能性をもつ A 型インフルエンザウイルスのヒト感染の全てが、国際保健規則 (2005) の下で、WHO に報告されるべきである。

(山口裕子、齋藤いずみ、中澤港)