



【トピックス】

③ 鳥インフルエンザと
パンデミックインフルエンザ

喜田 宏

北海道大学大学院獣医学研究科 特任教授・同人獣共通感染症リサーチセンター センター統括

1. はじめに

「鳥インフルエンザ」や「新型インフルエンザ」など、用語の誤りが誤解と妄想を引き起こしている。インフルエンザは病名である。鳥インフルエンザは鳥のインフルエンザウイルス感染症であり、ヒトの病気ではない。また、紀元前から人々が悩まされてきたインフルエンザに新型も旧型もない。“新型”は、“パンデミック”の誤訳に始まったものである。

パンデミックの例として、1918年のスペインインフルエンザが引き合いに出される。「H5N1鳥インフルエンザウイルスがパンデミックを起こすのは秒読み段階」とのオオカミ少年たちの合唱が続いている。2008年には、水酸化アルミニウムアジュバントを添加した不活化H5N1ウイルス全粒子をプレパンデミックワクチンと称して、6,000人の医療従事者と小児に接種した。2009年には、外国企業から1億ドースものH1N1 2009パンデミックウイルスワクチンを購入し、使用せずに廃棄した。さらに、日本で64万人が“新型”インフルエンザによって死亡するとの予測から、2013年、新型インフルエンザ等対策特別措置法が施行された。これらの間違いはすべて、誤解と妄想の結果である。

2. インフルエンザウイルスの病原性と伝播性

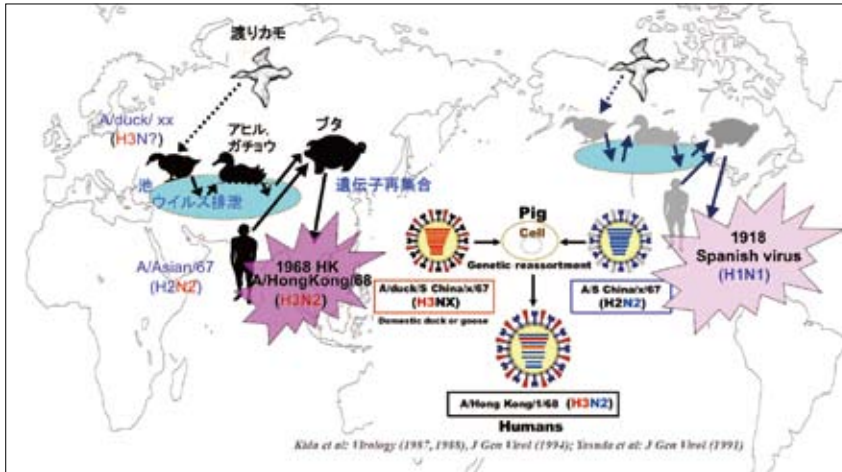
高病原性鳥インフルエンザウイルスは、ニワトリに致死的なインフルエンザを起こす。インフルエンザウ

イルス粒子は毒素ではないので、“毒性”は間違いである。しかしいまだに「毒性の高いインフルエンザ」がまかり通っている。“病原性”とすべきである。病原性はウイルスの性質である。インフルエンザウイルスの病原性は、ウイルスが感染した宿主動物のウイルス増殖に対する応答の程度をもって測られる。したがって、宿主を特定しない病原性はありえない。人々に免疫がないHA亜型のウイルスは、インフルエンザの大流行（パンデミック）を起こす可能性がある。すなわち、「伝播性」が高い。しかし、ヒトの体内で激しく増殖しない限り、ヒトに対する「病原性」は低い。メディアのみならず、いわゆる専門家でさえ、伝播性と病原性を混同して、混乱を引き起こしている。パンデミックウイルスより季節性インフルエンザウイルスの方がヒトの体内でよく増殖するので、病原性が高いはずである。日本の季節性インフルエンザによる死亡者は、年に数千から2万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、特にもっと効くワクチンを供給する努力を放棄して、新型、新型と大騒ぎが続く状況は異常である。季節性インフルエンザ対策の改善こそが、パンデミックインフルエンザ対策の基盤である。

3. パンデミックインフルエンザ

1968年に出現した新型インフルエンザウイルスA/Hong Kong/68 (H3N2)株は、カモがシベリアの営巣湖沼から家禽に持ち込んだウイルスと、それ

図1 パンデミックインフルエンザウイルスA/Hong Kong/68 (H3N2) の出現機構



1957年に出現したH2N2 アジアウイルス、1918年のH1N1 スペインインフルエンザウイルスならびに2009年のH1N1 pdm ウイルスも、ブタで産生された遺伝子再集合ウイルスであると考えられる。

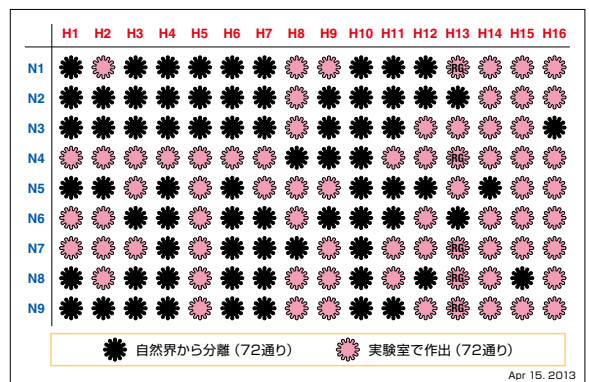
までヒトに流行していた H2N2 ウイルスが中国南部でブタの呼吸器に共感染して生じた遺伝子再集合体である。カモ、中国南部のアヒルおよびブタがそれぞれ、ウイルスの供給、伝播および遺伝子再集合体産生の役割を果たした。すなわち、H3HA 遺伝子の導入経路は、カモ→アヒル→ブタ→ヒトである (図 1)¹⁾。1957 年の H2N2 アジアウイルスも同様の経路で出現したものと推定される。1918 年 3 月に米国カンザス州の陸軍新兵訓練キャンプ、ファンストンの兵士から始まったスペインインフルエンザを引き起こした H1N1 ウイルスは北米大陸の系統の鳥インフルエンザウイルスを起源とする²⁾。同年 1 月に米国イリノイ州から広がったブタインフルエンザウイルスに由来するものと考えられる。

これまでに出現した新型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、ブタの呼吸器でヒトのウイルスの遺伝子を獲得した再集合体である。したがって、インフルエンザウイルスの自然宿主である渡りカモ、家禽、家畜 (特にブタ) とヒトのインフルエンザのサーベイランスを不断に実施し、それぞれ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、生物性状およびヒト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必要がある。

特に、自然宿主であるカモから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 亜型のウイルス株を選出、保存しておけば、新型ウイルスの出現に際して、ワクチンと診断のために的確な株をただちに提供できる。過去の新型ウイルスの 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。われわれは、すべての HA と NA 亜型の組み合わせである 144 通りの非病原性鳥インフルエンザ A ウイルス株および遺伝子のライブラリーを構築し、ウェブサイトにて公開した (図 2)³⁾。このライブラリーから H5N1、H7N7 および H9N2 ウイルスを選び、家禽およびヒト用の不活化全粒子ウイルスワクチンを試製し、ニワトリ、マウス、およびサルに対して高い

図2 インフルエンザウイルス株ライブラリー



72 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 72 通りのウイルスを “遺伝子再集合” (組み換えとは異なる、鳥、ブタなどで自然に起こる) によって作出した (赤)。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系統保存した。ウイルス 265 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、ウェブサイトにて公開した。

<http://virusdb.czc.hokudai.ac.jp/vdbportal/view/index.jsp>



免疫力価を示すことを確認した^{4, 5, 6)}。

現時点で、どの HA 亜型のウイルスがパンデミックを起こしても、それに対応できるようにすることが重要である。パンデミックインフルエンザ対策の基準は、季節性インフルエンザ対策である。季節性インフルエンザを放置して、新型、新型と騒ぐことを繰り返してはならない。特に、季節性インフルエンザワクチンは、抜本的改善を要するにもかかわらず、1972年に現行のエーテルスプリットワクチン（通称 HA ワクチン）が採用されて以来、効果が低いまま、放置されてきたことを反省しなければならない。

現行のインフルエンザワクチンは、副反応（実は、望ましい自然免疫応答）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40年間、何の改良もなされず今日に至っている。メディアはこぞって日本はワクチン後進国と決めつけているが、なぜ斯くも情けない現状となったかを考えれば、世論を誤誘導したメディア自身にも責任がある。ワクチンの本質についての議論を怠り、副反応の本体を見極めることもせず、免疫力価の低さに目をつぶり、40年間放置した行政の責任については言うまでもない。

パンデミックインフルエンザ対策は、これまでの事実をしっかり見据えて、予測と予防を着実に進めることに尽きる。

4. 鳥インフルエンザ

高病原性鳥インフルエンザウイルス（HPAIV）とは、ニワトリに対して致死的な病原性を示すものを指す。鳥インフルエンザウイルスの病原性は、ニワトリの静脈内に接種して測る。75%以上のニワトリを死亡させるものが高病原性鳥インフルエンザウイルスである。ニワトリ以外のヒトを含む異種動物に対する病原性は不明である。これまで、世界各地で“家禽（鶏）ペスト”（高病原性鳥インフルエンザ）が発生したが、その後、ヒトにインフルエンザが大流行したことを示す歴史的事実はない。1996年に中国広東省のガチョウから分離された H5N1 HPAIV

の末裔が、今も中国、ベトナム、インドネシアおよびエジプトに定着しており、周辺国に拡散して問題を起こしている。H5N1 ウイルスのヒトへの感染が限定的に起こっており、2003年末から2013年6月4日までに感染者は630名、うち375名が死亡している⁷⁾。このような状況から、H5N1 インフルエンザウイルスが、ヒトからヒトに伝播してパンデミックを起こすとの見方が大勢であるが、筆者は HPAIV が鳥からヒトに直接感染してパンデミックを起こすことはないと言明してきた。ただし、H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスは、これを接種したブタに感染、増殖するが、ブタは症状を示さずに耐過する。鳥インフルエンザウイルスがブタに感染を繰り返すと、ヒトのレセプター特異性を獲得する⁸⁾ ので、H5 インフルエンザウイルスをパンデミックウイルスの候補から除くことはできない。

H5N1 ウイルスがニワトリに感染を繰り返す間にヒト→ヒト感染を起こすウイルスに“変異”して、ヒトに“新型”インフルエンザを引き起こすのは“秒読み段階”とのナンセンスな議論が続いている。たった4カ国で家禽に鳥インフルエンザワクチンが誤用されているために、H5N1 ウイルスが常在化し、抗原変異ウイルスが選択され、混乱が続いている。鳥インフルエンザを鳥のみの被害に収めることこそ鍵である。4カ国の鳥インフルエンザ対策を正しくとるための援助を進め、ようやく、WHO、OIE および FAO ならびに当該4カ国の獣医当局に理解され始めたところである。

5. H7N9 低病原性鳥インフルエンザウイルス

中国政府は、2013年3月31日に H7N9 ウイルスのヒトへの感染例を WHO に報告した。2013年7月5日時点で、9省11地区で、133名が感染、うち43名の死亡が報告されている⁹⁾。ただし、症状を呈したヒトのみを感染者としているため、これらの数は、氷山の一角であって、真の感染者数ははるかに多い可能性も考慮する必要がある。中国政府は4月4日に上海市の生鳥市場で採取した一見健康なハト、ウ

ズラおよびニワトリから、ヒトから分離されたものと同じ H7N9 ウイルスが分離されたと発表した。その後、2013 年 4 月末までに、生鳥市場、食鳥処理場、家禽飼育農場および野鳥生息地、さらに屠畜場と養豚場のブタ約 22 万検体中、46 検体から H7N9 ウイルスが検出された。ウイルスが検出された生鳥市場の鳥の淘汰と施設の消毒が実施され、その後ヒトの本ウイルス感染症は沈静化したと報告されている。

情報が限られている中で、この H7N9 ウイルスのヒトからヒトへの感染およびパンデミックを起こす可能性をまだ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。パンデミックインフルエンザ対策は、季節性インフルエンザ対策を基盤とする。すなわち、このウイルスがパンデミックを起こすとしても、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しておくことが重要課題である。

6. 新型インフルエンザ等対策特別措置法

昨年 5 月 11 日に公布、本年 4 月 12 日から施行されている“新型”インフルエンザ等対策特別措置法は、有識者と専門家の意見を聴取して練られた“危機管理法”とされる。しかしながら、本法のよりどころが誤解と妄想であるため、起こり得ない危機を前提としている。本法は、その前提が誤りであるので、適用される事態は起こらないであろう。しかし、行政において判断を誤り、内閣総理大臣が非常事態宣言を発し、地方自治体にも本法と国民行動計画の実施が求められ、無為の混乱を引き起こすことがないように、監視しなければならない。大局的見識をもった専門家が責任をもって正しい判断を具申しなければならない。水際作戦や発熱外来の設置がインフルエンザに通用すると誤解しているような専門家ではいけない。感染症の本質を見抜けるのは、臨床現場で患者を診断、治療している医師か、感染症の発生現場で状況を迅速的確に把握してその制圧対策の指揮をとることができる臨場疫学者であろう。“新型”インフルエンザ対策やワクチンについて専

門家会議で議論が続いていると報道されている。この会議メンバー各位には、本法を適用しない努力をもって責任を果たしてもらいたい。

7. おわりに

鳥インフルエンザ対策の基本は、「感染家禽の摘発・淘汰により、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。鳥インフルエンザを家禽だけで終わらせる」ことである。われわれは、国際機関と各国に働きかけ、一刻も早くアジア・アフリカから HPAIV を一掃する努力を続けるとともに、ヒトと動物の健康を目指す「One Health」の理念のもと、獣医学と医学の連携を強化し、Zoonosis 対策を推進している。パンデミックインフルエンザ対策は、季節性インフルエンザ対策の延長線上にある。季節性インフルエンザワクチンの力価を向上させること、ならびに、重症インフルエンザ患者の治療法を確立することが、喫緊の課題である。

文献

- 1) Kida H: Ecology of influenza viruses in nature, birds, and humans. *Global Environ Res* 12 : 9-14, 2008
- 2) Taubenberger JK, Reid AH, Fanning TG : The 1918 influenza virus : A killer comes into view. *Virology* 274 : 241-245, 2000
- 3) 北海道大学大学院獣医学研究科微生物学教室ホームページ : <http://virusdb.czc.hokudai.ac.jp/vdbportal/view/index.jsp>
- 4) Itoh Y, Ozaki H, Tsuchiya H, et al: A vaccine prepared from a non-pathogenic H5N1 avian influenza virus strain confers protective immunity against highly pathogenic avian influenza virus infection in cynomolgus macaques. *Vaccine* 26 : 562-572, 2008.
- 5) Itoh Y, Ozaki H, Ishigaki H, et al: Subcutaneous inoculation of a whole virus particle vaccine prepared from a non-pathogenic virus library induces protective immunity against H7N7 highly pathogenic avian influenza virus in cynomolgus macaques. *Vaccine* 28 : 780-789, 2010.
- 6) Miyake T, Soda K, Itoh Y, et al: Amelioration of pneumonia with *Streptococcus pneumoniae* infection by inoculation with a vaccine against highly pathogenic avian influenza virus in a non-human primate mixed infection model. *J Med Primatol* 39 : 58-70, 2010.
- 7) World Health Organization: Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) reported to WHO. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/
- 8) Shichinohe S, Okamatsu M, Sakoda Y, et al: Selection of H3 avian influenza viruses with SA a2, 6Gal receptor specificity in pigs. *Virology* (in press) .
- 9) World Health Organization: Number of confirmed human cases of avian influenza A (H7N9) reported to WHO. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/Data_Reports/en/index.html