

# 鳥インフルエンザA/H7N9の現状 (2014年4月12日までの情報)

大阪府済生会中津病院感染管理室 & ICT  
安井 良則

# はじめに

2013年春に中国国内で多数の感染発病者がみられた鳥インフルエンザA/H7N9が、再活性化しており、2013年10月以降これまでに280名以上、特に2014年1月以降既に250名を超える発病者がみられています。

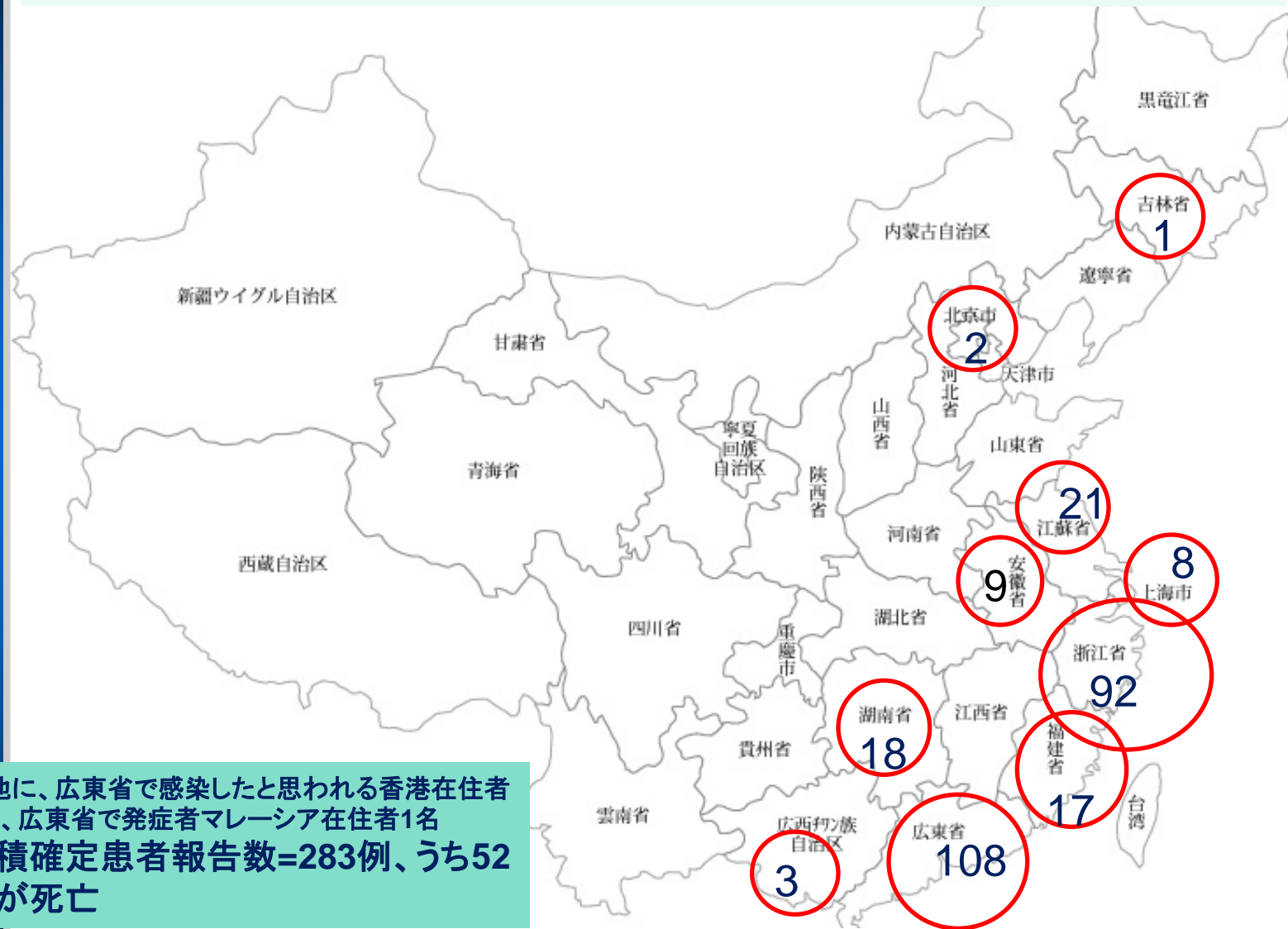
今後日本国内での患者発生の可能性も十分に考えられますが、そのための準備としては、日々変わる情報を正確に把握し、対応していく必要があります。

当院ではそのために日々の患者発生状況に関するデータをもとに患者発生マップとグラフを作成し、臨床現場の皆様に提供することといたしました。

本データが今後の皆様の日常診療および鳥インフルエンザA/H7N9に対する対応の一助となれば幸いです。

# インフルエンザA(H7N9) 2nd Wave

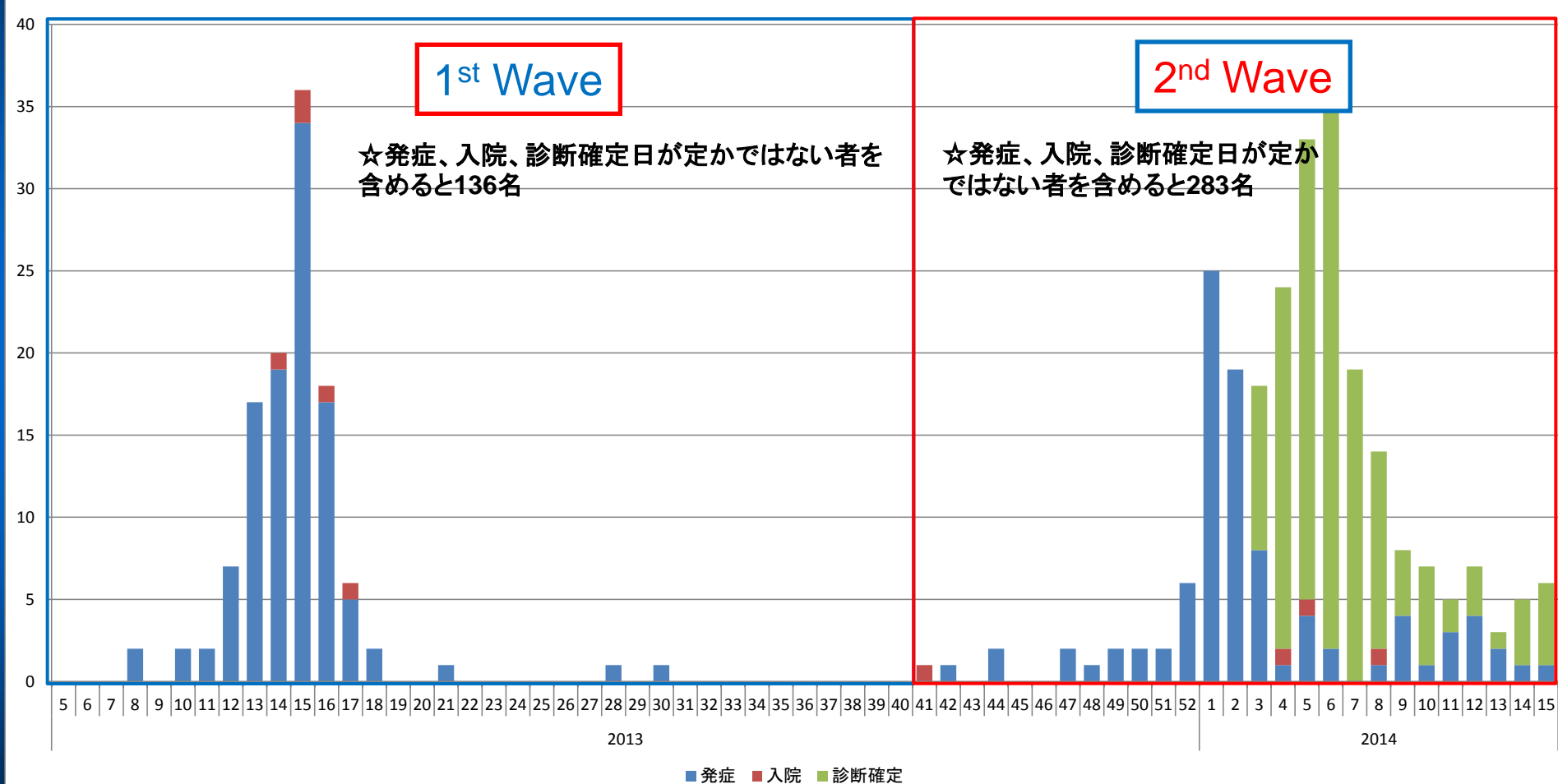
## 2013年10月以降に感染発病が確定した者の居住地域



☆他に、広東省で感染したと思われる香港在住者3名、広東省で発症者マレーシア在住者1名  
累積確定患者報告数=283例、うち52例が死亡

# 鳥インフルエンザA/H7N9のヒト感染発症例数の週別推移 (2013年第5週～2014年第15週)

鳥インフルエンザA/H7N9ヒト感染発症例数の週別推移(2013年第5週～2014年第15週)



CIDRAP Latest case informationより引用したデータを分析して作成:  
<http://www.flutrackers.com/forum/showpost.php?p=489904>

# インフルエンザA(H7N9) 1st Wave 2013年2月～9月に感染発病が確定した者の居住地域

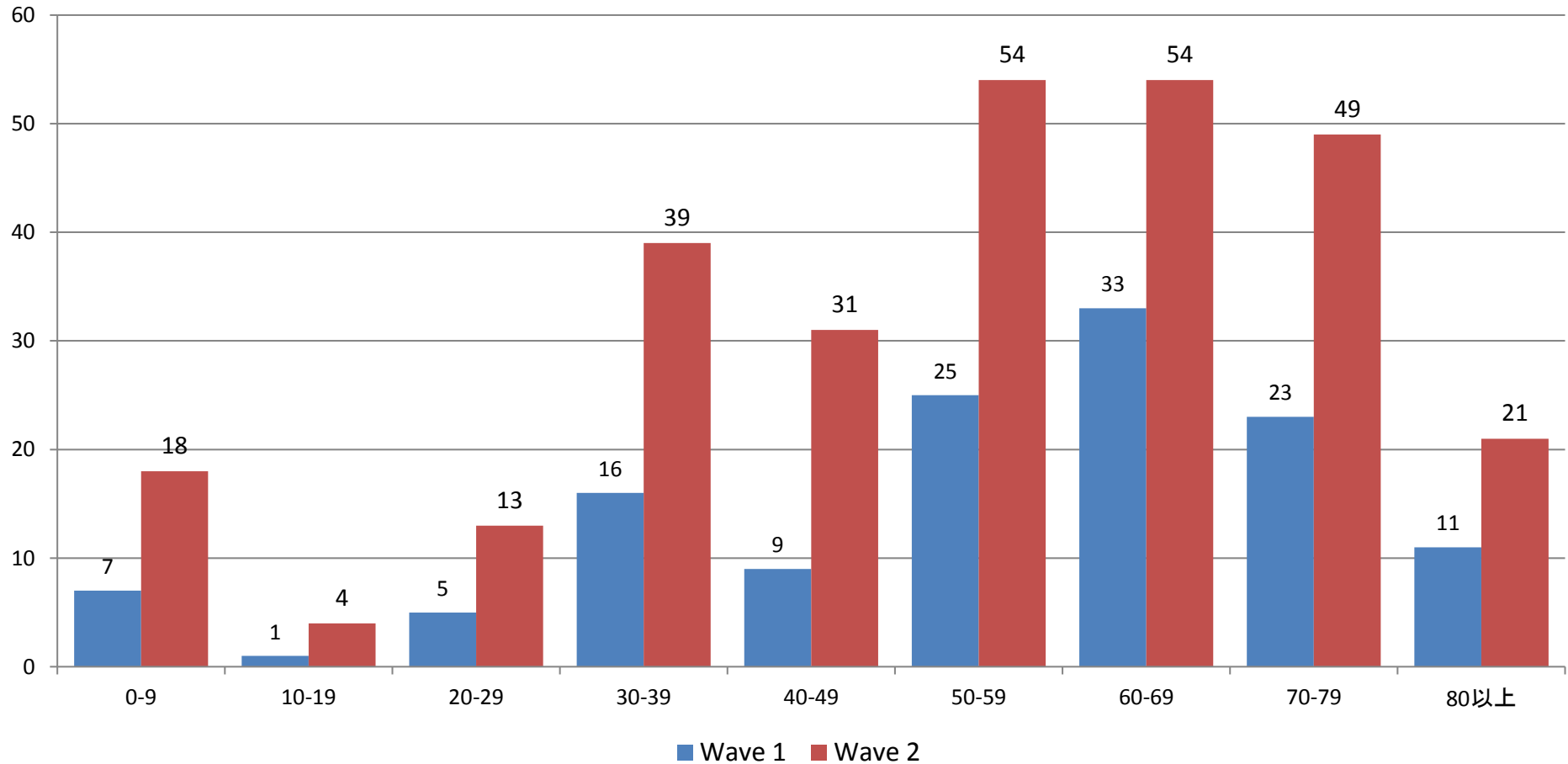


累積確定患者報告数=136例、  
うち32例が死亡

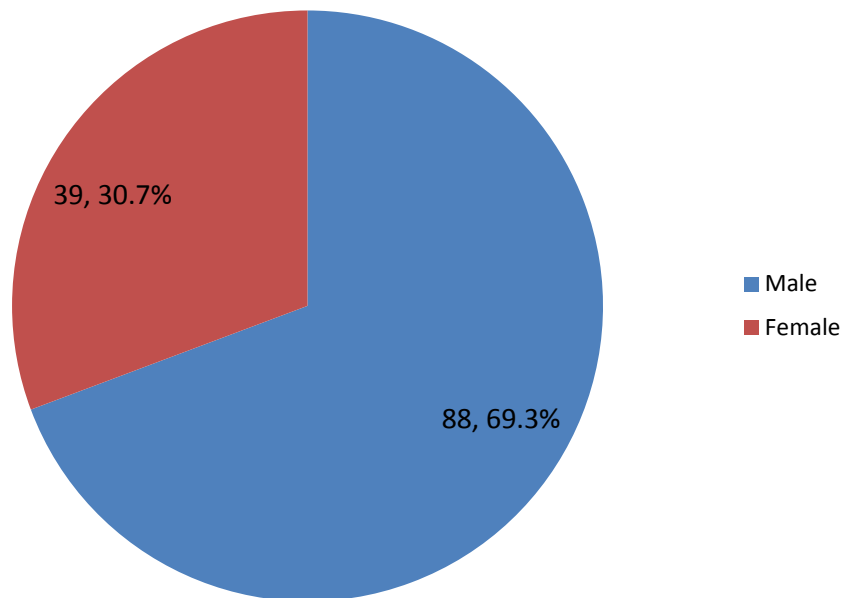
本日の情報はWHO:

[http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/influenza\\_h7n9/en/index.html](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/index.html) より引用

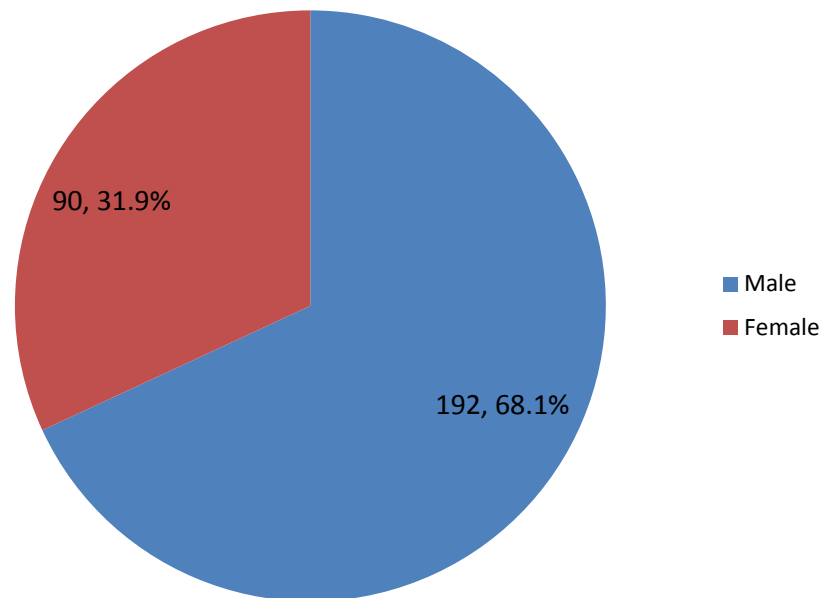
## 鳥インフルエンザA/H7N9の年齢群別患者発生状況 (第1波2013年2月～9月、第2波2013年10月以降)



鳥インフルエンザA/H7N9感染発病者の男女別割合  
(1st Wave: 2013年2月～2014年9月)



鳥インフルエンザA/H7N9感染発病者の男女別割合  
(2nd Wave: 2013年10月～2014年4月)



# 鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスによる感染 事例関するリスクアセスメントと対応 (平成26年3月28日現在)

国立感染症研究所感染症疫学センターホームページ:

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2276-flu2013h7n9/a-h7n9-niid/4324-riskassess-140129.html>



# 事例概要①

- WHOの発表では、2014年3月27日現在、中国本土および台湾、香港、マレーシアから400例の症例が報告されており、うち122例が死亡。年齢・性別が判明した394例では年齢中央値は58歳（5か月～91歳）、性別は女性が32%（125人）であった
- 現在報告されている初発例の発症日は2月19日であり、3月中旬までは散発的に、3月下旬から4月中旬までは継続して症例の発症が報告された。4月下旬からは症例の報告が減少し、5月21日以降しばらく発症はなかったが、7月に入って2例の発症があった後、患者報告は9月まではなかった。10月に入って再び散発的に、12月下旬からは継続して患者発生が報告され、浙江省、広東省を中心に1月に173例、2月に56例、3月は27日現在までに13例の発生報告があった
- 1月21日公表のWHOのリスク評価によると、平成25年2月から5月の症例群を第一波（136例）、平成25年10月以降の症例群を第二波（3月28日時点で266例）とすると、症例の年齢中央値は第一波で58歳、第二波で57.5歳となる。軽症例も報告されているが、臨床像は、基本的には依然として急速に進行する重症肺炎である

## 事例概要②

- 2013年10月以降は浙江省、広東省において、その他、江蘇省、上海市、福建省、北京市、広西省、湖南省、安徽省からも患者発生が報告された。平成26年1月に貴州省、2月に吉林省からそれぞれ初めての症例報告があった(貴州省の発症日は不明)
- 現時点で報告地域は中国本土2市13省となっている。症例は、浙江省(138例)、広東省(94例)、上海市(42例)、江蘇省(42例)で多く報告されている。台湾、香港、マレーシアからはそれぞれ2例、7例、1例が報告されているが、すべての症例において発症2~4日前に中国本土に居住または滞在していたことが報告されており、中国本土で感染したと考えられている

# 臨床情報①

- 最も多くの症例数(111例)をまとめた論文によると61%の症例が少なくとも1つの併存症を持っていた。発熱と咳が最もよく認められた症状であり、入院時には97%の症例で肺炎を認め、両側性のすりガラス状陰影と浸潤影が最もよくみられた所見であった
- 71%の症例が急性呼吸促迫症候群(ARDS)を発症しており、多変量解析では併存症があることがARDSの独立したリスク因子であった。97%の症例が抗ウイルス剤の投与を受けており、発症後7日目(中央値)(範囲; 1~23日)に開始されていた
- 中国本土からの症例報告の経緯を調査した論文によると、平成25年5月27日時点で報告されていた130例のうち、5例(4%)がインフルエンザ様疾患に対する病院定点サーベイランスにおいて探知された。うち2例が入院加療を受けたが、これら5例は全て軽症から中等症であったことより、報告された症例は相当数の軽症例が潜在している可能性を示唆している
- 中国の病原体不明の肺炎サーベイランスにおいて、平成25年3月30日から5月3日までの期間に、鳥インフルエンザA(H7N9)が発生している省・市から1002例の報告があり、うち94例(9%)が鳥インフルエンザA(H7N9)と確定された。また、病原体不明の肺炎の報告数および、鳥インフルエンザA(H7N9)と確定される割合は、生鳥市場閉鎖後に有意に減少していた

# 臨床情報②

- 上海の1医療機関における14例の入院加療経験をまとめた論文から、11例の治癒症例においては、抗ウイルス剤による治療が咽頭でのウイルス量低下に関連があったと結論している。一方、抗ウイルス薬に反応が悪く体外式膜型人工肺(ECMO)導入となった3例のうち2例については、ザナミビルとオセルタミビルへの耐性を示す遺伝子変異が確認されている
- 浙江省からの12例の検討によると、髄液・尿・血液からはRT-PCRではウイルスは検出されなかったが、呼吸器系検体以外に一部の症例の便からはウイルスが検出された。また、ウイルスの検出は下気道検体からのほうが、鼻咽頭スワブより感度が良いことが指摘されている
- 上気道検体に対する迅速診断キットの有効性に関しては、現在のところ信頼できる情報はない
- 死亡10例と生存30例を比較した論文によると、死亡のリスク因子として高齢、慢性肺疾患、免疫不全状態、長期の投薬歴、オセルタミビル投与の遅延が報告されている

# 感染経路について①

- 人浙江省湖州市の症例12例についての詳細な調査では、すべて発症前に家禽との接触歴があること、症例が訪れた市場の環境サンプルで鳥インフルエンザA(H7N9) ウイルス遺伝子が陽性であったことなどから、家禽が感染源となった可能性があると推察している
- 症例130例の検討では、75%の症例に発症日前14日以内の家禽との接触歴があり、また鳥への曝露から発症までの推定潜伏期の中央値は3.1日(95%信頼区間:2.6-3.6)であった
- 浙江省で2013年4~5月に実施された鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスに対する血清HI抗体価の調査において、一般の健常人ではほとんどが抗体陰性であったが、家禽市場で働く健常人の6%(25/396)に抗体陽性者が認められ、家禽市場の従業者で不顕性感染が起きていることが示唆されている
- 確定例に対する接触者調査からはいくつかの家族内クラスターにおいて、限定的なヒト-ヒト感染が確認されており、その曝露から発症まで潜伏期は6-7日であった

# 感染経路について②

- ガウン・マスク・手袋を装着して3時間の鳥インフルエンザA(H7N9)に感染した家禽の殺処分に従事した政府職員61名のうち、1名が鳥インフルエンザA(H7N9)と確定診断されたが、臨床的には軽度の呼吸器症状を認めたのみであった
- 咽頭ぬぐい液検体と比べ喀痰検体においてより長くウイルス排出が認められた
- 何らかの症状を認めた13名を含む60名の同僚の咽頭ぬぐい液検体からはRT-PCR法にてウイルスは検出されなかった
- 上海市、杭州市、湖州市、南京市で報告された第一波の鳥インフルエンザA(H7N9)感染者の80症例中の60例の分析では、都市部における生きた家禽市場の閉鎖により1日の平均感染者数が各地域で急速に減少した。また、本研究から、生きた家禽市場の閉鎖の重要性が明らかとなり、また急速な症例数の減少から平均潜伏期は3.3日(1.4 - 5.7)と推定された

# ウイルス学的所見①

- 当該ウイルスは少なくとも3種類の異なる鳥インフルエンザウイルスの遺伝子交雑体であると考えられる
- ハト、ニワトリおよび環境からの分離ウイルス7株の遺伝子解析の結果からは、ヒト分離ウイルスのうちの14株と類似性が高く、同系統のウイルスと考えられる。しかし、鳥とヒトのウイルス株の間には明らかに異なる塩基配列もあり、今回報告された鳥分離ウイルスが患者に直接に感染したものであるとは考えにくい
- ヒト分離ウイルス15株の全てのHA遺伝子は、ヒト型のレセプターへの結合能を上昇させる変異を有していた。しかし、これら分離株は、トリ型レセプターへの結合能も併せて保持しているため、まだ継続的にヒト-ヒト間で感染伝播するまでにはヒト型に馴化していないと判断される
- 追加の変異によってその能力を獲得する可能性があるため、パンデミックを起こす可能性については、鳥インフルエンザウイルスA(H5N1)よりも高いと推定される

# ウイルス学的所見②

- ヒト分離ウイルスおよび鳥、環境からの分離ウイルス計22株の遺伝子解析の結果からは、鳥に対して高病原性を示す遺伝的マーカーの変異は見られず、家禽への感染実験でも低病原性であることが確認された
- ブタへの感染実験においても不顕性感染であることが確認され、この系統のウイルスがこれらの動物の間で症状を示さずに伝播され、ヒトへの感染源になる可能性が示唆された
- NA遺伝子の塩基配列からは、ヒト分離株のうちの1株A/Shanghai/1/2013が、抗インフルエンザ薬のオセルタミビル、ペラミビルおよびザナミビルに対する耐性変異(R292K)をもつことが指摘されていたが、詳細な遺伝子解析やクローニング実験から耐性株と感受性野生株との混合ウイルスであることが確認された



# ウイルス学的所見③

- 純化した耐性変異株はこれら抗ウイルス薬に強い耐性を示すことが確認された。臨床分離株では混合ウイルスとして回収される場合が多く、耐性株が見落とされる可能性がある
- M遺伝子については、解析した全てのウイルスが、アマンタジン、リマンタジンに対して耐性であると判断された
- ヒト由来株のA/Anhui/1/2013(以下Anhui/1)株はフェレットでの気道飛沫による感染伝播が3匹中1匹に確認された。飛沫による感染伝播効率は季節性インフルエンザウイルスほどは高くないが、追加の変異によって効率よく伝播するように変化する可能性があり、注意を要する
- WHOおよび中国CDCによると、2013年10月以後の第二波において、ヒト・動物・環境から分離されたウイルスのHA, NA遺伝子の性状は第一波のウイルスとほぼ同一である。抗原性は均一で、ワクチン株であるA/Anhui/1/2013と類似である

# ウイルス学的所見④

- ヒトからヒトへの伝播性の増強を規定する遺伝子変異や、病原性の増強を示唆する遺伝子変異は新たに生じておらず、2013年春に流行したウイルスとは基本的には変わっていない
- 第2波のウイルスは、第1波のウイルスと同様に、依然として弱毒型(低病原性)の鳥型ウイルスである
- ヒトへの感染性とヒト呼吸器上皮での増殖性は、第1波のウイルスと同様に、本来の鳥のウイルスに比較して高いが、ウイルス解析からは、第2波のウイルスにはパンデミックを起こすような新たな変化や病原性を高めるような変化は起こっていない
- 第1波のウイルスに比べて、第2波のウイルスでは、今後想定される被害リスクおよびパンデミックの発生リスクには大きな変化はないと判断される
- 検査された最近のH7N9ウイルスにおいては、ノイラミダーゼ阻害薬耐性に関連する既知のアミノ酸変異は見つかっていない

# リスクアセスメントと今後の対応①

- 5月初めに流行地域の鳥市場を閉鎖した後は、新たな患者発生は大幅に減少していたが、平成25年12月下旬からは浙江省、広東省などにおいて継続的な患者発生が報告されている。冬季に入り、鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルス感染症の流行が活発になっていることが推察される
- 上海市・杭州市・金華市以外の地域では家禽市場での取引が行われていると考えられ、継続して症例が発生することが懸念される。このため、今後も国内への患者の流入の可能性を注視する必要がある
- 鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルス感染症の病態については、軽症例が潜在している可能性も示唆されており、今後の中国における調査研究の進展に注意を払うべきである
- 家禽が主な感染源であるというエビデンスがいくつか報告されているが、結論は得られていない

# リスクアセスメントと今後の対応②

- 限定的なヒト-ヒト感染が起こっていると指摘されていることから、国内に入国した感染者から家族内などで二次感染が起こりえることを考慮すべきである
- 保健所は医療機関と密接に連携し、疑い患者から採取した検体を地方衛生研究所へ搬入する。その際、臨床症状に応じて下気道からの検体採取を考慮する。
- 鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスであるAnhui/1株は、マウス感染実験ではpandemic H1N1 2009ウイルスと比較して、ノイラミニダーゼ阻害剤治療に対する感受性が劣るという結果も得られている。今後も中国から出される情報を注視していくとともに、日本で症例が出た場合に備えて有効な治療法に関する情報を集めていく
- 現時点で、効率的なヒト-ヒト感染は確認できていないが、Anhui/1株が、フェレット伝播モデルにおいてある程度の飛沫感染伝播が起こることが確認され、またヒト型レセプターへの結合能およびヒト上気道の温度で効率よく増殖することが確認されたことから、本ウイルスが哺乳類への適応性を高めていることが示めされている
- 残り数カ所の遺伝子変異が生じるとパンデミックを起こす可能性は否定できない。厚生労働省・感染研は適時のリスク評価にもとづいて、パンデミックへの対応強化を行っていく