

## WHO 国家間会議

アジアでのヒトにおける A / H5N1 亜型インフルエンザ

(2005 年 5 月 6 日 ~ 7 日, マニラにて)

### 評価

いくつかの重要な疫学的特徴を持つヒト H5N1 感染が、2005 年 1 月から 4 月の間に北部ベトナムで発生しており、2004 年にアジアの他の地域で、および同時期に南部ベトナムで見られた事例といくつかの点で異なっているように考えられた。相違点としては、南と比べて北におけるクラスター（症例集積）事例数が増加し、クラスター事例の最初と最後の症例の間隔が延長し、臨床症状の無い感染を検出し、症例の年齢幅が広がり、死亡例が減少していることが含まれる。調査担当者は、ヒト - ヒト感染が起こったことを立証することはできなかった。しかし彼らは、疾患のパターンがヒト - ヒト感染の可能性に矛盾しない様式に変化したように見えるという懸念を示し、それは地域の臨床医にも伝えられた。

これらの差異は、H5N1 感染の疫学が、アジアにおいて進化しつつあるかもしれないことを示唆している。疫学的パターンの変化は、最近新興してきた H5N1 亜型ウイルスの方が、よりヒトに対する感染性が高まっている可能性があることと矛盾していない。さらに、数カ国から得られた鳥およびヒト H5N1 亜型ウイルスの H5N1 遺伝子の塩基配列によると、このウイルスが抗原的により多様化し、系統発生的解析に基づきはっきりと異なる集団を形成しつつあるかもしれないことを示唆している。

これらの疫学的、またウイルス学的所見の意味するところは完全には明確でないが、ウイルスが進化し続けており、継続的かつ潜在的に増大するパンデミック発生の脅威を与えることを示している。これらの懸念や所見に基づき、アジアにおいて今年の夏中に、現在の H5N1 感染の集団発生が終息あるいは消失したとしても、リスク評価手順を推進するための次の段階へ進み、地域の集団発生に対して、その感染の起こっている国が直ちに対応できる能力を強化し、家禽における鳥インフルエンザの制圧を推し進め、そしてできるだけ早く、パンデミックに対する準備行動を導入しあるいは完了させることが賢明であろう。<sup>1</sup>

### 1. 背景

2003 年後半以降の、アジアにおける鳥インフルエンザ A (H5N1) ウイルス感染により、

---

<sup>1</sup> この報告が準備されている時点 (5 月 11 日) では、4 月始めに北部ベトナムから最後のヒトの H5N1 例が発生したことを記載しておく必要がある。

1億以上の家禽の死亡または殺処分に至った。さらに、H5N1 亜型ウイルスは繰り返し「種の壁を越え」、ベトナム、タイ、カンボジアで、少なくとも合計 92 人の成人と小児に感染し（2005 年 5 月 5 日現在）、そのうち 52 人(57%)が死亡した。H5N1 亜型ウイルスは、このようにすでに十分大きな影響を与えているだけでなく、さらに進化し人々の間で容易に感染し伝播する能力を獲得した場合は、はるかに甚大な被害をもたらす可能性を持っている。この能力を獲得した H5N1 亜型ウイルスは、パンデミック（世界的大流行）と何百万人もの死亡を世界中で引き起こしうる。現在のところ、ほとんどのヒト感染症例は散発的に発生しているが、主に同居家族の間で感染したクラスターがタイ、ベトナム、そしておそらくカンボジアで発生している。ほとんどのヒトの H5N1 感染は、現在のところ感染した病鳥あるいは死鳥との、何らかの接触を通じて発生したと考えられているが、ヒト-ヒト感染の可能性のある単発事例が 1997 年に香港で、2004 年にはタイで報告され、そしてカンボジアのいくつかの事例と、最近および以前のベトナムのクラスターではそれを除外することはできない。感染が広がった国々では、すでに H5N1 亜型ウイルスの出現に対応している。専門家委員会（Expert Consultation）は、国家的分野横断的感染制圧委員会の立ち上げ（ベトナム）、クラスターの可能性事例の徹底した調査（カンボジア）、農業部門とヒトの健康部門間の緊密な協調（タイ）といったいくつかの対応を高く評価している。

1997 年の香港における最初の H5N1 感染の集団発生以来、地域および国際的公衆衛生当局は H5N1 亜型ウイルスを監視しているが、その目的は、ウイルスがヒトに対して明らかにより感染性が高くなり、従ってパンデミックを起こす事態に近づいていることをおそらく意味するような、ウイルス学的ないしは疫学的変化を検知するためである。しかしながら、そのような変化を検知する作業は複雑である。ウイルスのパンデミック流行株への進化にはいくつもの小さな段階が先行して起こるが、そのいずれもがパンデミックが今にも開始するであろうことを明瞭に示すには十分なものではない。これは、困難な公衆衛生上のジレンマを引き起こす。もしも公衆衛生当局が動くのが早すぎれば、不必要で費用のかかる行動がとられるだろう。反面、ウイルスが人々の間で伝播するための十分な能力を持ち、パンデミックが進行するという疑いのない証拠が得られるまで動きが遅れると、おそらく地方、国家、地域での有効な対応を実施するには手遅れであり、「流行曲線の先を行き（Get Ahead of the Curve）」、多数の感染者および死亡者を防ぐ機会が失われるであろう。

2005 年 4 月 15～25 日の間、WHO の専門家チームが、特に北部ベトナムにおける現在の H5N1 の状況を評価するためにベトナム当局に招かれた。提供された疫学的情報に基づき、H5N1 亜型ウイルスまたは感染の疫学は、ベトナム国内の一部で変化しつつある可能性があり、またインフルエンザのパンデミック株出現の危険性が高まっている可能性があるとして、このチームは結論づけた。それ故に、国際的経験を持った疫学者、ウイルス学者、公衆衛生および動物衛生専門家と、カンボジア、タイ、ベトナムの国家代表者を交えて、第二回

の緊急専門家委員会が開かれた。その目的は、アジアにおけるヒトの A/H5N1 亜型の現状を再検討することと、現在のインフルエンザパンデミックのリスクに関する概観を提供すること、さらにはこれらを考慮して、状況評価とパンデミック事前対策に関する継続的な国際協力の優先順位を明らかにすること<sup>2</sup>であった。この評価は 2005 年 5 月 6 - 7 日の両日、マニラの WHO 西太平洋地域事務局(WPRO)で行なわれた。ヒトおよび動物の H5N1 感染に関連した疫学的、臨床的、ウイルス学的所見に関する情報を提供する発表が、3 カ国の代表者により行なわれた。さらに、他のアジアの国々からも情報がもたらされ、WHO 世界インフルエンザネットワークから新たなデータと解析も提供された。3 カ国は、H5N1 感染の集団発生に備えた大規模な計画と行動や、各々のパンデミックへの事前対策の計画の要旨を伝えた。

## 2. 評価の支援情報

### 2.1 評価を支援する疫学的観察 - 2005 年北ベトナムにおけるヒトの H5N1 感染

- ベトナム南部(2 事例)より北部(8 事例)で多くのクラスターが発生している。2005 年以前に見られた小さなクラスターを、タイとカンボジアの代表者が報告した
- 直近のクラスターはより長期間におよんで(即ち持続日数が長くなっている)おり(2004 年と比較して)より最近の事例が、病鳥への曝露、環境を介した感染伝播、ウイルスを排出している無症状の感染鳥への長期間の曝露、ヒト-ヒト感染を含めた、様々な感染伝播様式の混合を反映しているかもしれない可能性を提起している
- 2004 年と 2005 年の間に、感染した人の平均年齢は 17 歳から 31 歳に上昇したが、ベトナム南部ではほぼ変わらなかった(15 歳から 18 歳)。さらに、H5N1 亜型に感染した人の年齢分布は広くなり、現在では 1 歳未満から 80 歳以上となっているが、ベトナム南部では 2 歳から 40 歳未満である。タイでの第 1 波の年齢分布は 2~58 歳(中央値 12 歳)であり、カンボジアでは 8~28 歳(中央値 20 歳)であった
- 観察された致死率(CFR)は 34%(16/47)に低下したが、ベトナム南部では 83.3%(20/24)である。2004 年の、タイの致死率は 71%(12/17)であり、カンボジアでは 100%(4/4)であった

<sup>2</sup> アジアでの A/H5N1 亜型インフルエンザに関する WHO 国家間会議の役割(Terms of Reference)である。2005 年 4 月 28 日, WHO。

- ベトナムでの確定例の密接な接触者の間で、3例の無症候性感染が明らかになっており、より軽症な H5N1 感染が発生していることを示唆している。日本では H5N1 感染鳥の殺処分に従事した 4 名が、そしてタイでは感染した虎の世話をしていた 2 名の担当者が、H5 亜型ウイルス抗体陽性であった。香港でも 1997 年の集団発生のおと、後ろ向き調査で無症候性感染が検出された

## 2.2 評価を支援するウイルス学的観察

- 一般的に、重症呼吸器感染のヒトから 2004 年に分離された H5N1 亜型ウイルスは、同じ国で鳥から分離された株と、遺伝学的、そして抗原性の面の双方において類似していた。インドシナ半島（カンボジア、ラオス、マレーシア、タイ、ベトナム）で分離されたヒトと鳥の H5N1 亜型ウイルスは、第 1 系統群（clade 1）に密接に集約し分類され、一方、中国、インドネシア、日本、韓国で鳥から分離された H5N1 亜型ウイルスは、遺伝学的により大きな多様性を示す第 2 系統群に属していた
- 2005 年の最初の 3 ヶ月間に、ベトナムでヒトから分離されたウイルス株の HA 遺伝子には、2004 年のウイルスに比べ、幾つかのアミノ酸の変化が見られた。これまでの分析では、いずれの HA 遺伝子の変化も、2005 年のウイルス株すべてに共通なものは無い。しかしながら、最も一般的に見られた変化は、受容体結合部位に近い場所にあり、受容体の結合特異性を変える可能性があり得る。北部ベトナムに最近循環しているウイルスは、HA タンパクのタンパク分解的開裂部位（proteolytic cleavage site）にある、塩基性アミノ酸連続部位のアルギニン残基を喪失していた。この開裂部位の構造が、高病原性のウイルスに典型的なもののみであることから、この変化が病原性の低下につながっているとは考えにくい。しかしながら、現時点ではこれがより多くのウイルスを解析し、一層詳細な検討を続けなければならない点である
- ヒトからの分離株すべてと、2004 年と 2005 年のカンボジア、タイ、ベトナムからの第 1 系統群に属する鳥型ウイルスの小群の系統学的解析により、ベトナム北部とタイからのウイルスが、ベトナム南部およびカンボジアからのそれとは、若干異なったクラスターを形成し始めていることを示唆している。まだ今のところ、データの不足のために、ブートストラップ（bootstrap）法による値（各系統群を正確に区別する可能性に対する確からしさの指標を提供する）が低い。ベトナムの南北地域からのウイルスの塩基配列を追加することで、系統学的解析に統計学的検出力を付加することができる
- 2005 年のベトナムからのヒト由来 H5N1 分離株は、若干抗原性に多様性がある。特に、A/Viet Nam/JPHN3021/2005 は 2004 年のリファレンス /

vaccine strain A/VN/1203/04 と A/VN/1904/04 とは抗原性の上ではっきり異なっている。この他の 2005 年のヒトの H5N1 分離株は 2004 年に分離されたそれに比べ、より抗原多様性を示す

- 2005 年にベトナムでヒトから分離された H5N1 亜型ウイルスの、NA 遺伝子の塩基配列解析と、ノイラミニダーゼ阻害剤への感受性検査の結果もまた、ひとつのウイルス (A/VN/HN30408/05) で、271-H アミノ残基 (野生型) と 274-Y アミノ残基 (耐性型) の配列が、混在しているウイルス群があることが明らかになった。このウイルスは完全な耐性型の表現型 (phenotype) を示してはいないが、オセルタミビルに対する IC<sub>50</sub> 値 (50%阻害濃度) が上昇しており、したがってこのウイルスは、検査を実施した他の H5N1 分離株に比べてオセルタミビルに低感受性である。このウイルスが分離された患者は、オセルタミビルで治療された。オセルタミビルに対して耐性のウイルス株が、地域社会内に出現し、広がって行くことがもしあるとすれば、それは、A/H5N1 亜型インフルエンザの予防および感染制御に対して、重大な意味を持つことになる

**要約すると**、ウイルス学的データの解析結果から、2005 年のヒトからの分離株における、表現型と遺伝子型 (genotype) の特徴の傾向が特定された。これは、最近のヒトおよび鳥からの H5N1 亜型ウイルス分離株を加えて、さらに詳細に検討しなければならない。2005 年にヒトから分離された株が、単に家禽から得られた H5N1 亜型株の間でみられる遺伝子学的、または抗原の多様性を反映しているのか、あるいはまた、ヒトから分離されたウイルスは、鳥類のウイルスから抗原連続変異 (drift) を示し始めているのかを判断するためには、鳥類およびヒトからの分離株を解析対象に含み、比較することが必要不可欠である。後者の場合が、従来に比べ高率でヒト - ヒト感染伝播が起こっていることを示唆している可能性があると考えられるため、主な懸念材料となるだろう。最終的に、2005 年のヒト分離株が先の 2004 年のものから、抗原性および遺伝学的に連続変異していることを示唆し、またベトナム北部と南部から分離された H5N1 亜型ウイルスが、異なる遺伝子学的グループに分類される傾向にはあるものの、現在までのところ、こういった違いと南北で明らかに異なる疾病形態とが、相関している可能性を示した直接的根拠はない。2005 年のヒトおよび鳥の H5N1 亜型分離株からの追加情報を必ず入手し、以前の H5N1 亜型ウイルスのデータと共に解析しなければならない。

### 3. 評価結果の考察

H5N1 亜型ウイルス感染の疫学的パターンの明らかな変化に対して、幾つかの信憑性のある解釈が成り立ち、専門家委員会はこれらすべてについて検討した。

#### 3.1 変化は人為的なものであるか、または重要なものではない可能性がある

1. 症例数が比較的少ないことから、一見したところ新しい疫学パターンであるものが、実は単に、データの無作為変異を反映していることもあり得る。しかし生じた変化がすべて、鳥類のウイルスがヒト宿主へ適応しつつあるとして矛盾しないことから、起こりそうにないことであると考えられた。
2. サーベイランス手法あるいは実験室検査法の変更が、この変化を現実のそれよりも明白に見えるようにしてしまった可能性がある。しかしながら、昨年以來ベトナムにおいて、こういった変化につながる様な H5N1 感染症例を検知、報告、または、調査する手法の変更はなされていない。

#### 3.2 変化は重大なものである可能性がある

1. 鳥の H5N1 亜型ウイルスが人々に対してより感染しやすくなり、より多数へ、また異なった人々への感染を促し、より多くのクラスター（症例集積）発生につながっているのかもしれない。これが（直ぐに）ヒト - ヒト感染へ結びついているというわけではないようである。
2. 鳥の H5N1 亜型ウイルスが、ヒト - ヒト感染する能力をさらに獲得しつつある可能性もある。
3. 高リスク群の人々を感染にさらすような、曝露や行動様式の変化の存在もあり得る。例えば、家禽や、家禽の排泄物により汚染された物の表面を素手で取り扱ったり、未調理の家禽由来製品（血液など）を摂取したり、家禽の下処理をしたりなどが、ほとんどの年長児や成人の、感染につながる可能性を有する伝播経路と考えられた。しかしながら、1 歳未満の感染はこのような曝露ではより説明が付きにくく、例えば家庭内の汚染された表面への接触、汚染された水や食品の飲食、あるいは他の人からの直接的伝播に依るかもしれないといった、別の可能性を提起する。
4. ヒトの間での感染状況の変化は、無症状ではあるが、感染している家禽からの感染伝播の増加を反映していることもあり得る。幾つかのヒトのクラスターが、家禽の事例が見つかる前に検知されたことが指摘されており、このことはまた、鳥類の感染あるいは家禽の疾病におけるサーベイランスが不十分であるか、または未報告が多いことも示唆している。したがって、現在行われている国家間や、さらには国内の各地域間における家禽の疾病罹患率の比較は、根拠のあるものとは言えないかもしれない。これに加えて、かなり大きな割合のアヒルが、無症状である期間中もウ

ウイルスを排泄することができる。しかしながら、もしもこの仮説が真実とすれば、ベトナム北部の鳥における疫学は、南部のそれとは異なり、また、なぜ家禽類（アヒルを含む）での感染が一様に高いままである南部で、比較的少数の感染者しか出ていないのか、あるいは北部からより多くのクラスターが報告されているのかの説明にはならないだろう。

5. 患者の年齢分布範囲の拡大は、地域環境内においてウイルスが継続存在していることが増えていることを反映しており、あらゆる年齢層のより多くの人々へ、より多くの曝露と感染の機会を提供していると言えるかもしれない。しかし、これが即ち、ベトナム北部と南部でのパターンが、明らかに異なっていることを示しているわけではない。

#### 4. 提言

この提言は、専門家委員会の評価プロセスからそのまま得られている。関連情報が比較的少ないことから、明快な評価に到達するまでの過程において経験された困難と、評価に基づいた、インフルエンザのパンデミック株出現の可能性に対する高いレベルの懸念の両者を反映している。

##### 4.1 評価に関して

インフルエンザのパンデミック株出現のリスクを、より迅速に、継続的に、徹底して監視し、評価する能力を向上するための緊急の措置を、H5N1 亜型ウイルスが存在するすべての国において取る必要がある。具体的には以下のようなことがあげられる：

- WHO は引き続き、必要に応じ、また感染の被害が広がる国々の要望より、技術的支援を動員するべきである
- すべての関連情報は、WHO のパンデミック対策委員会（Pandemic Task Force）による再検討に、常に提供されることが必要である。この委員会は今後、WHO により定期的にパンデミックのリスクを評価するために召集されるはずである
- 動物および人間の医療保険分野は、疫学、ウイルス学、臨床のサーベイランスの取り組みに対して、FAO（国連食糧農業機関）/ OIE（国際獣疫事務局）/ WHO から末端の地域レベルまであらゆる段階において、専門の分野横断的に協調をすることが必要である。協調することにより、定期的で、タイムリーな、また有意義な情報の交換と計画に結びつくはずである
- WHO は、FAO、OIE、および要となる農業、公衆衛生、民間協力企業とも協調し、動物およびヒトの H5N1 亜型インフルエンザウイルスの、遺伝学的および抗原性の特徴に関する詳細な情報またはウイルスそのものを、制限なしで、かつ迅速に研究施設間、そ

して国家間で交換する仕組みを開発するべきである。この情報交換は、双方向性でなくてはならない。こういった仕組みは特に、ヒトおよび家禽で検出された H5N1 亜型ウイルスの比較検討を促進するために現在継続的に収集されている、アジア全域の家禽、他の鳥類、動物、ヒトから、最近分離された H5N1 亜型ウイルス株における遺伝子構造と抗原性の情報について緊急に必要である

- ヒトの H5N1 感染のサーベイランスは、感染リスクのある地域から戻った旅行者を含む、H5N1 感染の疑い例、確定例のクラスターの特定と特徴の把握を含んでいるべきである
- 優先事項のひとつとして WHO は、H5N1 感染が疑われるクラスターの調査への取り組み方の手引き書 (handbook) を完成させる必要がある
- 各国および各研究者は、H5N1 亜型ウイルスおよび関連活動についてすでに収集されている情報について、早急に解析し、情報提供をするべきである

#### 4.2 パンデミック事前対策に関して

- 鳥の H5N1 亜型ウイルスの感染が広がっている国も、そうでない国も両方を含めてすべての国において、必要に応じて WHO および他の機関の支援を受けて、パンデミック事前準備実践作業計画を策定あるいは完成に向けて、可及的速やかに推進する必要がある
- WHO は引き続き、インフルエンザのパンデミックによる脅威あるいは被害を、減少させるために利用することができる国際的対応を検討し、整備するべきである。これには、初期の境界領域を越えた拡大が懸念される、ヒトの H5N1 感染の集団発生の対策に用いるために、非常に迅速に供与することが可能である様な、抗ウイルス剤の国際備蓄が含まれる
- 備蓄の配備を含む、集団発生初期における早期かつ迅速な対応に習熟するために、必要に応じて WHO の支援を受け、各国により一層の演習が実施される必要がある
- WHO は、世界的な H5N1 ワクチン製造力の強化の実現可能性を確立するために、専門技術者、国々、製造業者、資金的援助の提供可能者をひとつにまとめることで、現在被害を被っているアジアの国々に対して、パンデミックの開始前にヒト H5N1 ワクチンが入手できるように、あらゆる仕組みの可能性を検討する必要がある。これには、もしも最近の分離株が遺伝的、また抗原性の面から以前のものと異なっているのであれば、新しいワクチンの種ウイルス株 (seed strain : 元になるウイルス株) の必要性の検討も、含まれていなければならない

#### 4.3 鳥インフルエンザの感染制御に関連して

- 家禽における感染が制御あるいは根絶されたところにおいては、もはやヒトの症例は発生していないことがわかった。今の期間において、ヒトにおける H5N1 鳥インフルエン



ザの予防は、家禽の感染の制御対策により最も良く達成できる。FAO および OIE によってすでに推奨されている様に、この疾患に対する感染制御戦略としては、以前に成功を収めている家禽のワクチン接種、を考慮する必要がある。現在までの事実は、ベトナムにおけるヒトのクラスターの発端者は、感染家禽への曝露後発生していることを示唆しており、この疾患がまだ動物由来感染症であることを表している

#### 4.4 評価結果に関連して

- H5N1 感染および他の新興感染症の脅威の診断技術能力の強化のために、外部からの資金援助を必要としている国々は、資金提供の過程を促進するために、農業および公衆衛生部門における国家レベルの需要を調整し、優先順位を付けて、WHO および資金提供者に対してこの情報を提供する必要がある
- 国際的援助資金提供機関は、活動に対する不必要な、あるいは重複した資金提供を最小限に留め、資金提供のギャップを埋めるような協調努力をするべきである。支援は能力強化と、切迫した、あるいは緊急の対策とに同様に提供されるべきであり、また、より広い意味での新興感染症と、インフルエンザの様に地域に継続的に見られる感染症対策への一般的需要とを、同じように対象にする必要がある。開発を支援する機関は、特に各国あるいは WHO からの具体的申し入れを受ける必要がある。なぜならば、パンデミックが、地域的、世界的な健康安全保障 (health security)、社会的および経済的開発に対し、非常に大きな意味を持つからである