

鶏インフルエンザと人の健康

伊藤 壽 啓

鳥取大学農学部獣医学科獣医公衆衛生学教室, 鳥取市湖山町南 4-101 680-8553

人には感染しないと考えられていた鳥インフルエンザが 1997 年に香港で発生したときには 18 名に感染し, うち 6 名が死亡した。この H5 ウイルスはヒトからヒトに感染することはなかった。結果的に世界規模の大流行に至らなかったのはこのウイルスが未だヒトに十分適応しておらず, レセプター特異性が鳥型のままであったことが幸いしたと考えられる。2 年後の 1999 年 3 月, 同じ香港で今度は鳥インフルエンザ H9 ウイルスが 2 人の女の子から分離された。このケースでもウイルスはヒトからヒトに感染することはなかった。この事件はレセプター特異性が異なるにも関わらずヒトに感染する鳥ウイルスは H5 ウイルスに限らずすべての亜型 (H1 と H3 以外) のウイルスがヒトに感染する新型ウイルスになり得ることを示唆している。そのウイルスがもしレセプター特異性を変化させ, ヒトからヒトへ感染する能力を獲得すれば新たな血清型に対する抗体を持たない我々にとって脅威となることはほぼ間違いない。それがいつ起こるかはわからないが, 我々はその日を想定して広範な監視体制の確立と具体的な対応策を早急に確立しておく必要に迫られている。

キーワード: 鶏インフルエンザ, 家禽ベスト, 香港, 新型インフルエンザ

はじめに

鶏がかかる強毒のインフルエンザを別名「家禽ベスト」と呼ぶ。この病気がひとたび流行するとその国の養鶏産業は壊滅すると言われるほど恐ろしい伝染病である。しかし, この病気は今のところわが国には存在しない。「今のところ」と断ったのは, いつこの病気が日本に侵入してくるかわからないからである。と言うよりもむしろ, まさにその危機がまじかに迫っていると言っても過言ではない。わが国における家禽ベストの発生は 1924 年の流行が最後であった。そのため, この家禽ベストの存在は我々の脳裏から徐々に薄れていった。今や実際に家禽ベストに罹患した鶏を見たことのある人間は我が国にはほとんどいない。一方, 諸外国を眺めれば, この間にもイギリス, アメリカ, フランスなど, 家禽ベストは絶え間なく世界各地で猛威を振るってきた (表 1)。1990 年代に入ってからオーストラリア, イタリア, メキシコなど各国で発生が見られる。にもかかわらず, わが国では対岸の火事として, ごく最近になるまで, この病気に関心が払われることはなかった。

一方, 一般の人々にとって「インフルエンザ」といえば, 鶏の感染症というよりも, 人の流行性感冒としての

方が圧倒的に馴染みが深いだろう。しかし, 1997 年暮れから 98 年初頭にかけて, 香港で新型インフルエンザウイルスが鶏から人に直接伝播し, 6 名の死者を出した事件は, 世界中の人々に鶏インフルエンザを注目させる結果となった。これまで, 鶏のインフルエンザウイルスは人には感染しないと考えられていた。世界各地の養鶏場で鶏インフルエンザの流行が幾度となく報告されてきたが, それが人に伝播して流行した例は一例も無かった。ところが香港におけるこの事件は, その考えを改めなければならないことを我々に教えてくれた。

1. インフルエンザウイルスの宿主域とレセプター

「宿主域」と言う言葉は聞き慣れない人も多いかも知れないが, 平たく言うとインフルエンザウイルスがどのような動物には感染し, またどのような動物には感染しないかということである。毎年, 寒い時期には多くの人々がインフルエンザに罹って高熱や頭痛, 咳, 鼻水, 筋肉痛に悩まされるが, 例えばそのインフルエンザに罹った人間が鶏の近くで咳をしたらウイルスが鶏にうつるだろうか? 逆にインフルエンザに感染した鶏の側に, 我々が近づいただけでウイルスが鶏から人に伝染するだろうか? 「宿主域」とはそういったことを表す言葉である。そしてこの「インフルエンザウイルスの宿主域」という問題は人の新型インフルエンザが如何にして

表 1. これまで発生した主な家禽ペストウイルス

発生年	国名	ウイルス名
1902年	イタリア	A/chicken/Brescia/02 (H7N1)
1922年	インドネシア	A/FPV/Dutch/22 (H7N7)
1924年	日本	A/chicken/Japan/24 (H7N7)
1934年	ドイツ	A/FPV/Rostock/34 (H7N1)
1959年	イギリス	A/chicken/Scotland/59 (H5N1)
1962年	南アフリカ	A/tern/South Africa/61 (H5N3)
1963年	イギリス	A/turkey/England/63 (H7N3)
1966年	カナダ	A/turkey/Ontario/7732/66 (H5N9)
1975年	オーストラリア	A/chicken/Australia/75 (H7N7)
1983年	アメリカ	A/chicken/Pennsylvania/83 (H5N2)
1983年	アイルランド	A/turkey/Ireland/83 (H5N8)
1991年	イギリス	A/turkey/England/91 (H5N1)
1995年	メキシコ	A/chicken/Queretaro/95 (H5N2)
1997年	香港	A/chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1)
1999年	イタリア	A/chicken/Italy/99 (H7N1)

人間社会に出現するののかという問題と非常に密接に関係している。

元来、インフルエンザウイルスは鶏や人だけでなく馬、豚、アザラシ、クジラ、ミンクなどの哺乳動物や水鳥を含む様々な鳥類にも自然感染する。ところが、このウイルスは人から人、鳥から鳥、豚から豚といった同じ種の間では容易に伝染するが、異なる動物種の間、例えば鳥から人、あるいは豚から馬といった種を越えた伝播というのは滅多に起こらない。このようにインフルエンザウイルスにとっては、異なる宿主と宿主の間に「壁」のようなものが存在しているらしい。ではこの「宿主の壁」とは一体何なのだろうか？ 何がこのウイルスの宿主域を規定しているのだろうか？ さらに滅多に無いけれども、インフルエンザウイルスがその「宿主の壁」を乗り越えるときがあるとすれば、それは一体どんなときなのだろうか？

一般にウイルスが宿主に感染する最初の段階はウイルス粒子が宿主体内の細胞に吸着することである。そしてそのウイルスが吸着する相手は細胞表面にある「レセプター」と呼ばれる物質である。レセプターは細胞の表面に生えている草のようなもので、インフルエンザウイルスの場合、その先端に「シアル酸」という糖がついている。人間や動物の身体のほとんどすべての細胞表面にこのシアル酸レセプターが存在する。そして、そのシアル酸レセプターに吸着するという点では人由来であろうと、鳥由来であろうと、どの動物由来のインフルエンザウイルスでも同じだが、詳細に調べるとウイルスによって微妙に違いのあることが判明した。すなわち人由来ウ

イルスは $\alpha 2-6$ 型といわれるシアル酸レセプターに強く結合するのに対し、鳥や馬のウイルスは $\alpha 2-3$ 型とよばれるほんの少し構造の違ったシアル酸レセプターに強く結合することが明らかとなった(図1)。

一方、感染を受ける宿主側の細胞にどのようなレセプターがあるのかを調べた成績から、人の喉の細胞にはこの2種類のレセプターのうち、 $\alpha 2-6$ 型のレセプターのみが優位に存在することが明らかとなった(Baum and Paulson, 1990)。これは人のインフルエンザウイルスが $\alpha 2-6$ 型のレセプターに強い親和性があるという事実と相関する。一方、鶏の気管やカモの腸管(インフルエンザウイルスは水鳥では腸管で増殖する)の細胞には人とは逆に $\alpha 2-3$ 型のレセプターが優位に存在する(Ito *et al.*, 1998)。これは同様に鳥のインフルエンザウイルスが $\alpha 2-3$ 型のレセプターに親和性が強いという事実と一致する。言い換えれば、人のウイルスは $\alpha 2-6$ 型レセプターを持たないカモの腸管には感染しないし、逆にカモのウイルスは $\alpha 2-3$ 型レセプターが存在しない人の喉では増殖できないということになる(図2)。

一方、自然界にはこれらのレセプターを両方とも持っている動物がいる。それがブタである。ブタの呼吸器には $\alpha 2-3$ 型と $\alpha 2-6$ 型の両方のレセプターが存在する(Ito *et al.*, 1998)。そしてこのことは、ブタが人のウイルスと鳥のウイルスの両方に感受性があること、そしてさらにその両方のウイルスがブタに同時に感染し、両者の合いの子ウイルスがブタの体内で産生され、それが人にとっての新型ウイルスとして人間社会に侵入するという新型ウイルス出現仮説を裏づける一つの証拠となっている

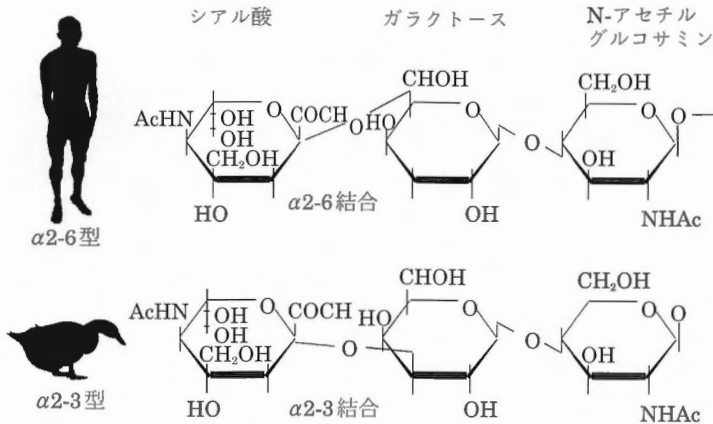


図 1. インフルエンザウイルスのレセプターの構造

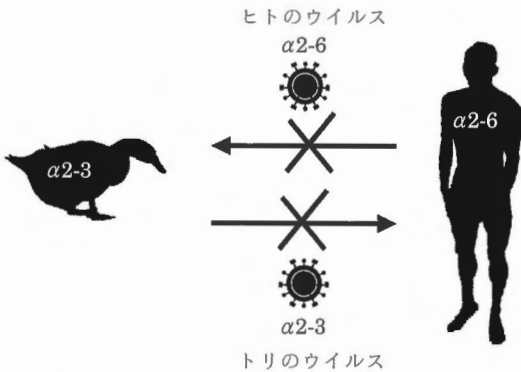


図 2. インフルエンザウイルスの宿主域制限

ところが、香港におけるこの事件は明らかに鶏由来のウイルスが人に直接伝播して6名を死にいたらしめた事件だった。ではこの香港の鶏由来新型ウイルスとは一体どんなウイルスだったのだろうか？

この流行は、1997年の5月に、香港で3歳の男の子が風邪の症状を示して個人病院を訪れたことに始まる。39℃以上の高熱と咳、そしてライ症候群（乳幼児に限って見られる中毒性の脳症）を示して重症となり、集中治療を受けた。しかしその甲斐もなく発症からわずか10日でこの男の子は残念ながら亡くなってしまった。その後、11月と12月に重症患者が次々と報告され、合計18名が感染し、うち6名が死亡した。これらの患者からはいずれもH5型と呼ばれるウイルスが分離された。インフルエンザウイルスは血清学的に亜型で分類される。インフルエンザウイルスの本来の宿主と考えられる水鳥からは自然界に存在するすべての血清亜型すなわちH1型からH15型までのウイルスが分離される。一方、人に感染するウイルスはH1、2および3型のみであった。少なくとも過去数十年間に渡り人間社会に存在しない血清亜型のインフルエンザウイルスが出現した場合、人々はそのウイルスに対して免疫を持たないため、世界規模の大流行（パンデミック）が起こる。これを人の新型インフルエンザウイルスという。香港において出現したH5型のウイルスはこれまで鳥類にしか存在しなかったウイルスであり、当然ながらこの新型パンデミックウイルスの出現かと世界中が注目した。

この事件で、疫学上最も重要なポイントは、香港では（中国本土も）街中で生きた鶏が売り買いされているということである。主婦や家政婦がマーケットで生きた鶏を購入し、自ら調理をするのが一般的であるため、市民が生きた鶏に接する機会は当然多い。人への感染が報告

る（図3）。実際、今世紀に出現した新型インフルエンザのうち、1957年のアジア風邪と1968年の香港風邪のウイルスはいずれもこのブタが仲立ちをして生まれたものと推定されている（Scholtissek *et al.*, 1985）。

以上のようにインフルエンザウイルスにとって異なる動物種の間には存在する「宿主の壁」とは、個々の宿主動物体内に存在するレセプターの種類の違いであると結論される。そして、この壁がインフルエンザウイルスの異なる動物種間伝播を減多に起こらなくしている大きな要因の一つとなっている。

2. 宿主の壁を乗り越えた鶏由来 H5 ウイルス

ところが今から4年前、このレセプターと宿主域の相関に一見矛盾する事件が発生した。それが香港の鶏由来新型ウイルスの出現である。上述のように、これまで鳥のインフルエンザウイルスは鶏を一夜にして全滅させることはあっても、人に病気を起こすことは無いと考えられていた。そしてそれは人が鳥型（α2-3型）レセプターを持っていないためであると我々は理解していた。

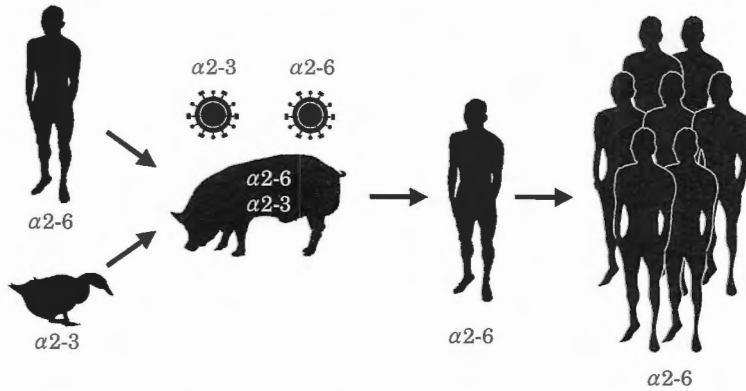


図 3. アジア風邪 (H2), 香港風邪 (H3) ウイルスのレセプター特異性

されたと同じ時期に香港で鶏が強毒インフルエンザで次々と死んでいたことから、このウイルスが人へ直接伝播したのではないかと考えられた。香港はこのとき致死率 30% 以上のこの殺人ウイルスの流行で一時パニック状態となった。そして香港政府はその年の暮れに香港中の鶏約 150 万羽をすべて殺処分することを決定した。

著者はちょうどその最中に国際疫学調査チームの一員として香港に赴いた。我々は香港の人々を襲ったその新型ウイルスが一体何処から来たのかを明らかにするべく、香港中の鳥や動物からサンプルを収集した。鶏、アヒル、ガチョウ、ウズラ、ハト、野鳥、動物園の鳥、ドブネズミ、ハツカネズミ、野犬、野良猫に至るまでサンプル数は膨大な数に上ったが、約一ヶ月の間に集めたこれらのサンプルから 50 株以上の H5 ウイルスが分離された (Shortridge *et al.*, 1998)。その H5 ウイルスのすべてが生きた鶏を扱うマーケットのサンプルから分離されたものであった。マーケット以外の場所すなわち公園、動物園、カモ農場、野鳥保護区等のサンプルからは 1 株も分離されなかった。さらに H5 ウイルスが分離されたマーケットの場所は 18 名の患者が出た地区とほぼ同じ範囲に分布していた。従って、この流行の直接の感染源がマーケットの鶏であったことがこれらの成績からほぼ確実となった。

香港におけるこのウイルスの流行はある種の鶏由来 H5 ウイルスが鳥型のレセプター特異性のままで、人に致命的な感染を引き起こすことができるということをはじめて示した。ただ、注目すべきことはこの H5 ウイルスの人から人への伝播は一切認められなかったことである。家族を含めて、これらの患者に接触した人々に二次感染はなかった。このことはこの 18 名の感染例がいずれも独立した鳥から人への直接伝播によるものであったことを示している。

香港の人口は約 650 万人。では何故この 18 名だけが感染したのだろうか？特にこの 18 名が鶏と濃厚な接触があったわけでもなく、中には全く鳥との接触はなかったという患者もいて、その感染経路には今尚、疑問が残されている。一方、レセプター特異性という観点に戻って考えた場合、この 18 名だけが特に鳥のウイルスに感受性が高かった、すなわちこの 18 名だけが身体の中に鳥型のレセプターを持っていた可能性も考えられないわけではない。しかし、生き残った 12 名の患者の喉の細胞を調べた結果では、特にこれらの人々が我々と違うレセプターをもっていたという証拠は得られていない。

かつて人から人へ伝播し、世界中で大流行した 1957 年のアジア風邪 (H2 型)、1968 年の香港風邪のウイルス (H3 型) は、上述のようにブタの体内で生まれた鳥と人のウイルスの合の子ウイルスであったが、これらのウイルスはいずれも流行当初から、α2-6 型レセプターすなわち人型のレセプターによく吸着する性質を獲得していた。すなわち効果的に人から人へ感染が広がるためにはそのウイルスのレセプター特異性は人型に変化しなければならない、言い換えれば香港の鶏由来ウイルスはまだ人に充分適応していなかったため、幸い世界規模の流行には至らなかったものと考えられる (図 4)。その意味において香港政府の全鶏殺処分という速やかな対応はこのウイルスに適応変異の時間を与えなかったという点で評価に値する。

3. 新たな鶏由来ウイルスの人への感染とその意義

1999 年 3 月、同じく香港で今度は血清亜型 H9 のインフルエンザウイルスが 2 名の女の子 (1 歳と 4 歳) から分離された (Peiris *et al.*, 1999)。この H9 ウイルスも H5 ウイルス同様、これまで鳥のみが持っていた血清亜型で人から分離されたのははじめてだった。しかし、H5 ウイルスの流行とは異なり、この H9 ウイルス感染患者

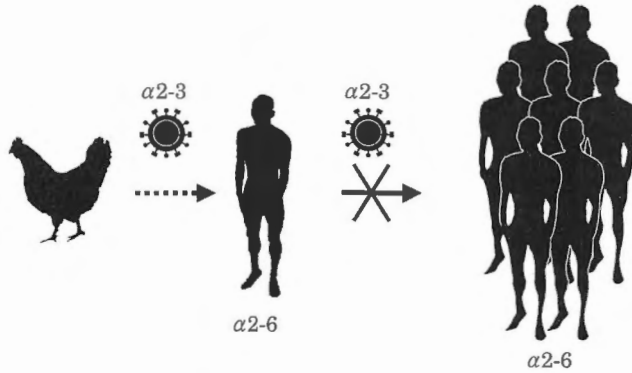


図 4. 香港 H5 ウイルスのレセプター特異性

はいずれも軽いインフルエンザ症状を呈したのみで、重症には至らなかった。

H9 ウイルスは 1966 年にアメリカで最初に七面鳥から分離された。1970 年代から 80 年代にかけての香港における疫学調査では野鳥からこの H9 ウイルスが分離されたことはあったが、この段階ではまだ鶏にこのウイルスは入っていなかった。ところが 1992 年と 1994 年に中国広東省のレイヤー農場において産卵率低下、致死率 40% の H9 ウイルスの流行が認められ、1996 年には韓国における大流行があった。隣の国と言うことでこの H9 ウイルスが日本にも入ってくるのではないかと一時大騒ぎをしたことを皆さんもご記憶かもしれない。そして 1997 年の香港における H5 ウイルス流行時にはすでにこの H9 ウイルスも香港、中国を含めてかなり広範囲の鶏に広がっていたと考えられる。そして 1999 年にととう香港で人への感染が認められた。

ではこの鶏由来 H9 ウイルスの人への感染は何を意味しているのだろうか？ まず一つはレセプター特異性が異なるにも関わらず人に直接感染することができる鳥のウイルスは H5 ウイルスに限らないということである。鳥が持つすべての亜型（H1 から H15 までのうち現在、人に流行中の H1 と H3 を除く）のウイルスが人の新型ウイルスになり得ることがこの事件でより強く示されたことになる。もう一つはこの H9 ウイルスも H5 ウイルスと同様に未だ人に充分適応してはいない、すなわちレセプター特異性が鳥型のままであったため人から人へ伝播して世界中に流行することはなかったという点である。ただし、警戒すべきはむしろ H5 ウイルスの場合と違って、この H9 ウイルスが弱毒である点であろう。感染しても人は重篤な症状を出さないため見逃される場合が多い。その間に人での増殖が繰り返され、人に適応した H9 ウイルスが出現する可能性は H5 ウイルスよりも

はるかに高いのかもしれない。

ま と め

香港における鶏由来 H5 ウイルスあるいは H9 ウイルスが何故、鳥由来ウイルスでありながら人に対しても感染性を持っていたのか、これまでの鳥のウイルスといったいどこが違うのかという疑問に対する明確な答えは未だ得られていない。レセプターに関わる宿主域の壁はこれらのウイルスにとってはそれほど高くない壁だったのかもしれない。しかし、人から人への伝播が幸いにも起こらなかったことを考えると、これらのウイルスが新型ウイルスとして人間社会に定着するには、やはりこの宿主域の壁すなわちレセプター特異性の不一致が取り払われる必要があるのだろう。過去の新型ウイルス、アジア風邪 (H2) と香港風邪 (H3) の例を考えても、これらのウイルスのレセプター特異性が鳥型から人型へ変化することは比較的簡単に起こり得る。そして、ひとたびその壁が取り払われ、ウイルスが人から人へ容易に伝播する能力を獲得すれば、その新型ウイルスに対して抗体を持たない世界中の人々にとって脅威となることは間違いない。それがいつ起こるのかは誰にも予測できないが、我々はその日を想定して鶏インフルエンザの広範囲な監視体制と家禽ペスト発生時を想定した具体的且つ万全な対応策を早急に確立しておく必要に迫られている。

引 用 文 献

- Baum LG and Paulson JC. Sialyloligosaccharides of the respiratory epithelium in the selection of human influenza virus receptor specificity. *Acta Histochemistry*, 40 : 35-38. 1990.
- Ito T, Nelson J, Couseiro SS, Kelm S, Baum LG, Castrucci MR, Donatelli I, Kida H, Paulson JC, Webster RG and Kawaoka Y. Molecular basis for

- the generation of pandemic influenza viruses in pigs. *J. Virol.*, 72 : 7367-7373. 1999.
- Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, Orr WK and Shortridge KF. Human infection with influenza H9N2. *Lancet*, 354 : 916-917. 1999.
- Scholtissek C, Burger H, Kistner O, Shortridge KF. The nucleoprotein as a possible major factor in determining host specificity of influenza H3N2 viruses. *Virology*, 147 : 287-294. 1985.
- Shortridge KF, Zhou NN, Guan Y, Gao P, Ito T, Kawaoka Y, Kodihalli S, Krauss S, Markwell D, Murti G, Norwood M, Senne D, Sims L, Takada A and Webster RG. Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology*, 252 : 331-342. 1998.

Avian influenza and human health

Toshihiro Ito

Department of Veterinary Public Health Faculty of Agriculture Tottori University
Tottori 680-8553

An H5N1 avian influenza A virus was directly transmitted from birds to humans in 1997-1998 in Hong Kong, infecting 18 humans, 6 of whom died. Epidemiological studies indicate that there has been no human-to-human transmission of the virus, suggesting that human cases in Hong Kong originated from independent transmission of the virus from birds. The H5N1 viruses isolated from humans have still displayed avian virus-like receptor specificity. This property is consistent with the fact that the virus did not establish within human populations. Subsequently, in March of 1999, another avian virus with the H9N2 subtype was isolated from two persons in Hong Kong. This virus also did not have the capacity for human-to-human spread. However, this case suggests that all subtypes of avian viruses (except H1 and H3 viruses) could be novel human influenza viruses with pandemic potential. It also supports the contention that intensive monitoring of bird populations should be an integral part of control policies for new human pandemic of influenza.

(Japanese Poultry Science, 40 : J83-J88, 2003)

Key words : avian influenza, fowl plaque virus, Hong Kong, pandemic influenza