

事務連絡
平成29年11月2日

各検疫所 御中

健康局 結核感染症課

医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全企画課
検疫所業務管理室

鳥インフルエンザA(H7N9)のリスクアセスメントについて

今般、国立感染症研究所において、別紙のとおり、鳥インフルエンザA(H7N9)のリスクアセスメントが更新されましたのでお知らせします。

(参考資料)

別紙：国立感染症研究所「鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応」

厚生労働省ホームページ「鳥インフルエンザA(H7N9)について」

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000144470.html>

国立感染症研究所「インフルエンザA(H7N9)」

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flua-h7n9.html>

検疫所 (FORTH) 海外感染症情報

<http://www.forth.go.jp/topics/fragment2.html>

検疫所 (FORTH) 海外感染症情報「鳥インフルエンザ(H7N9、H5N1)」

<http://www.forth.go.jp/useful/infectious/name/name54.html>

鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応

2017年11月2日更新

国立感染症研究所

背景

冬季を迎え、中国において、昨シーズンと同様に感染者数が急増する可能性があり、鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスの日本国内への侵入リスクは高まることが考えられる。加えて、中国における鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルス感染症の第5波において、家禽に対して致死性を示すウイルスに変異した高病原性鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルス (HPAI(H7N9)ウイルス) に感染した患者が確認され、それに関する新しい知見が報告されていることから、リスクアセスメントをアップデートする。今後も、事態の展開があれば、リスクアセスメントを更新していく予定である。

疫学的所見

1) 事例の概要

- 最初の鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルス (以下、H7N9 ウイルス) に感染した患者は、2013年3月に中国から WHO へ報告された。この時点で、同ウイルスは家禽に対して致死性を示さない低病原性鳥インフルエンザウイルス (LPAI(H7N9)ウイルス) であった。以後、2017年9月27日現在までに、中国本土からの報告例、もしくは中国本土に滞在歴があるか、中国本土から輸入した家禽との接触歴のある台湾・香港・マカオ・マレーシア・カナダからの患者を含め、1564例が報告されており、うち少なくとも612例(39%)が死亡している。患者の発生は、中国での冬季にピークを示し、2013年から現在までで5つのピークを認めている。第5波(2016年10月1日～)は、第1～4波に比較し、感染者数、地理的広がり共に規模が大きかった¹(図1参照)。
- 中国から WHO に報告されたデータによると、第1波の患者数は135例、第2波は320例、第3波は226例、第4波は119例と報告されている²。また、第5波については、ECDCのみ具体的な人数を公開しており、2017年7月13日の時点で、758例(2016年疫学週第41週～)と報告されている³。
- 中国の研究グループによる、2013年2月～2017年2月に報告された1220例の確定例の解析によると、第4波や第5波では、第1～3波に比べ準市街地や農村地域からの報告が多かった⁴。また、年齢分布では、第1波では、60歳以上の報告の割合が多かったが、第5波では16～59歳の割合が増加していることが分かった。しかし、性別、家禽

への曝露歴の有無、入院患者の重症度、については、これまでの流行期と変わっていないことが報告された。本研究による中国本土からの報告の分布を示す（図2参照）。

- 第1波から第4波では、計26のクラスター（少なくとも2例以上のリンクのある患者）を認めた（うち3は院内感染、残りは家族内での発生）⁵。第5波では、これまでに7つの省または市、自治区（安徽省、江蘇省、河北省、浙江省、陝西省、チベット、北京市）から計10のクラスターを認めている^{6,7-11}。このうち4つのクラスターでは家庭内での接触による感染が疑われているが、生鳥への接触歴を認めているため⁸⁻¹¹、鳥への共通曝露も否定できない。これまでに、3次感染例は認めていない。
- Chinese National Influenza Centerによると、2017年8月14日の時点で、広東省、湖南省、広西チワン族自治区、台湾（広東省への旅行歴あり）から計25例のHPAI(H7N9)ウイルスに感染した患者が報告されている¹²。
- 2016年9月1日～2017年3月31日の期間に広東省（2例）、湖南省（1例）、広西チワン族自治区（5例）で検出された8例と中国全土から検出されたLPAI(H7N9)ウイルスに感染した患者553例を比較した研究によると、HPAI(H7N9)ウイルスに感染した患者の方が、田舎に在住、病鳥・死鳥との接触歴があり、また、発症から入院までの期間が短い傾向にあった¹³。また、2016年11月1日～2017年3月31日の期間に広東省で検出されたHPAI(H7N9)ウイルスに感染した9例とLPAI(H7N9)ウイルスに感染した51例を比較した研究によると、入院期間はHPAI(H7N9)ウイルスに感染した患者で長い傾向にあったが、臨床症状や転帰に差は認めなかった。また、病気或いは死んだ鳥への接触が最大のリスク因子であると考察されている¹⁴。

2)臨床情報

- これまでの報告から、潜伏期間は多くが3日～7日（最長10日）と推定されている¹⁵。
- 発熱、咳嗽、呼吸困難、頭痛、筋肉痛、全身倦怠感などの症状が出現し、患者の多くは、重症肺炎の病像を呈する¹⁶。一方で、軽症から中等度の病像を呈し、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で探知された報告もある¹⁷。
- 死亡10例と生存30例を比較した疫学研究によると、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（生存例で発症から治療までの中央値で4.6日、死亡例で7.4日。両群ともオセルタミビル感受性あり）が報告されている¹⁸。
- H7N9ウイルス感染症に関して、リアルタイムRT-PCR法による呼吸器検体を用いた検査が推奨されている¹⁹。

3)感染源・感染経路

- 調査が可能であった第5波（2016年9月～同年12月）の97例中、87例（90%）で

は、鳥への接触歴があり、そのうち 72 例（83%）が生鳥市場への訪問歴があった。対応として、広東省、浙江省では都市部での生鳥の取引を禁止し、食鳥処理場は集約化されている。また、江蘇省や安徽省などの多くの患者が報告されている地域でも生鳥市場を禁止するなどの対応がとられている⁶。

- 広東省から報告された HPAI(H7N9)ウイルスに感染した患者 2 例と台湾から報告された HPAI(H7N9)ウイルスに感染した患者 1 例からノイラミニダーゼ阻害剤に対して低感受性を示すウイルス遺伝子変異が検出されている²⁰。いずれの患者でも検体採取前に抗ウイルス薬が投与されており、二次感染は発生していない。また、全ての患者が治療抵抗性であったわけではなかった。
- 第 5 波で、ヒト感染例の報告が急増した原因の一つとして、生鳥市場や生鳥に関連する環境からのサンプル中の H7N9 ウイルス陽性率の増加が 2016 年の 12 月に認められ、以前の流行より相対的に早かったことが示唆されている¹³。患者が多く報告されている地域では、飼育鳥に関連する環境中のウイルス検出数も多く報告されている（図 3 参照）。2017 年 2 月 22 日から 28 日に広東省の 9 都市 27 か所の市場で行われたサンプリング調査において、855 検体が採取され、83 検体（10%）が H7 陽性であった²¹。なお、これまでに、中国本土の野鳥からも H7N9 ウイルスが検出されたことが報告されている²²。

ウイルス学的所見

- 2013 年に中国で初めてヒト感染事例を引き起こした LPAI(H7N9)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再集合体であると考えられ、家禽に対して低病原性を示し、ヒトに感染すると重篤な症状を来し得ることが報告されている。第 4 波までに分離されたウイルスは全て家禽に対して病原性が低い LPAI(H7N9)ウイルスであったが、第 5 波では患者および生鳥市場の鶏や環境から HPAI(H7N9)ウイルスが分離されている。HPAI(H7N9)ウイルスも含め、鳥インフルエンザ H7N9 ウイルスは、継続的にヒト-ヒト間で感染伝播するような能力は獲得していない^{13,23-25}。LPAI(H7N9)ウイルスの主な遺伝子解析所見については、2014 年のリスクアセスメントに記載している (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/a/flu-a-h7n9/2276-a-h7n9-niid/4324-risk-ass-140129.html>)。また、最近になって、動物実験（マウス、フェレット、カニクイザル）において、ヒトおよびニワトリから分離された HPAI(H7N9)ウイルスが、インフルエンザ感染のモデル動物であるフェレットにおいて LPAI(H7N9)ウイルスと同様に効率は良くないが飛沫感染で感染伝播すること、さらに一部のウイルスでフェレットに対して致死感染伝播を示す場合があることが報告された^{26,27}。さらに、哺乳動物に馴化した変異（PB2-627K や 701N）を獲得した HPAI(H7N9)では、飛沫感染伝播の効率がさらに高まることが報告された²⁷。

- 米国 CDC の報告によると、GISAID に登録された第 5 波のヒト感染例および生鳥市場環境から集められた 74 株の H7N9 ウイルスの HA 遺伝子の塩基配列解析から、遺伝子系統樹では大きく 2 つのクラスターに分かれ (Pearl River Delta 群と Yangtze River Delta 群)、そのうち 93% (69 株) は Yangtze River Delta 群に属することを明らかにしている²⁸。

日本国内の対応

- 2013 年 4 月 26 日、「鳥インフルエンザ (H7N9) を指定感染症として定める等の政令」(2013 年政令第 129 号)、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行令の一部を改正する政令」(2013 年政令第 130 号)、「検疫法施行令の一部を改正する政令」(2013 年政令第 131 号) 等が公布され、鳥インフルエンザ A (H7N9) は指定感染症に定められた。それに伴い、2013 年 5 月 2 日付の厚生労働省通知により、38℃ 以上の発熱及び急性呼吸器症状があり、症状や所見、渡航歴、接触歴等から鳥インフルエンザ A (H7N9) が疑われると判断した場合、保健所への情報提供を行い、保健所との相談の上、検体採取 (喀痰、咽頭拭い液等) を行うこととなった。2015 年 1 月 21 日、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第 12 条第 1 項及び第 14 条第 2 項に基づく届出の基準等について」(2006 年 3 月 8 日健感発第 0308001 号厚生労働省健康局結核感染症課長通知) の別紙「医師及び指定届出機関の管理者が都道府県知事に届け出る基準」の一部が改正され、鳥インフルエンザ A (H7N9) を指定感染症として定める等の政令が廃止された。現在、鳥インフルエンザ A (H7N9) は二類感染症に定められている。二類感染症に追加後の対応に関しては、鳥インフルエンザ A (H7N9) に感染した疑いのある患者が発生した場合における標準的な対応において変更はない。

リスクアセスメントと今後の対応

- 冬季を迎え、中国において、昨シーズンと同様に感染者数が急増する可能性がある。そのため、H7N9 ウイルスの発生地域へ渡航する際には、生鳥市場への訪問や病鳥との接触を控えるなどの注意喚起は継続すべきである。
- 発生地域において鳥との接触があり、渡航後に発熱を認めるなどの体調の変化があった場合には、医療機関の受診時に渡航歴を伝えることの啓発が必要である。
- 限定的なヒト-ヒト感染があることから、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うる。
- しかしながら、先に記した疫学的・ウイルス学的所見から、ヒトへの感染が確認されている H7N9 ウイルスは、ヒト-ヒト間で容易に感染伝播するような能力は獲得しておらず、持続的なヒト-ヒト感染の可能性は低いと考えられる。

- 第5波では HPAI(H7N9)ウイルスが生鳥市場の環境や家禽から分離され、このウイルスに罹患した患者も報告された。これまでのところ、HPAI(H7N9)ウイルスの出現でヒトに対する疫学的パターンに変化がみられた証拠はなく、LPAI(H7N9)ウイルスから HPAI(H7N9)ウイルスへの変異により、ヒトでの病原性や感染力に影響を及ぼすという科学的な根拠は認められていない²⁹。今後も、HPAI(H7N9)ウイルスに関する情報を収集し、適宜リスクアセスメントを実施する必要がある。
- WHO インフルエンザ協力センター（米国 CDC, 米国 St Jude 小児研究病院）で実施された抗原解析の結果、Pearl River Delta 群に属するウイルスは WHO が推奨する2013年のワクチン候補ウイルスと抗原的に類似しているが、流行の主流となっている Yangtze River Delta 群に属するウイルスはワクチン候補ウイルスから抗原性が変化しており HPAI(H7N9)ウイルスもこの群に含まれる。この群から新たに HPAI(H7N9)ウイルスを含む2株のワクチン候補株（A/Guangdong/17SF003/2016-like virus, A/Hunan/2650/2016-like virus）が作製されることになった²⁸。
- 感染研は「鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス感染症に関する臨床情報のまとめ：臨床像・検査診断・治療・予防投薬」（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flu-a-h7n9/2273-idsc/3492-clin-info.html>）を2013年4月26日に、「鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルス感染症に対する院内感染対策」（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flu-a-h7n9/2273-idsc/3550-hospital-infection.html>）を2013年5月17日に、「鳥インフルエンザ A(H7N9)患者搬送における感染対策」（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flu-a-h7n9/2273-idsc/4859-patient-transport-mersandh7n9.html>）を2014年7月16日に、感染研ホームページに掲載しているところであるが、今後も WHO、中国等からの情報に基づき、正確な情報を提供していく。

参考文献

1. World Health Organization. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment, 25 July to 27 September 2017
2. Iuliano AD, Jang Y, Jones J, et al. Increase in Human Infections with Avian Influenza A(H7N9) Virus During the Fifth Epidemic — China, October 2016–February 2017. *MMWR*. 2017;66(9):254–255.
3. ECDC. Communicable Disease Threats Report, 22 July 2017. Wang X, Jiang H, Wu P, et al. Epidemiology of avian influenza A H7N9 virus in human beings across five epidemics in mainland China, 2013–17: an epidemiological study of laboratory-confirmed case series. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(8):822-832.
4. Wang X, Jiang H, Wu P, et al. Epidemiology of avian influenza A H7N9 virus in

- human beings across five epidemics in mainland China. 2013–17: an epidemiological study of laboratory-confirmed case series. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(8):822-832.
5. Xiang N, Li X, Ren R, et al. Assessing Change in Avian Influenza A(H7N9) Virus Infections During the Fourth Epidemic-China, September 2015-August 2016. *MMWR*. 2016;65(49):1390-1394.
 6. Zhou L, Ren R, Yang L, et al. Sudden increase in human infection with avian influenza A(H7N9) virus in China, September–December 2016. *Western Pac Surveill Response J*. 2017;18;8(1):6-14.
 7. World Health Organization. Disease outbreak news, 15 March 2017
 8. World Health Organization. Disease outbreak news, 18 April 2017
 9. World Health Organization. Disease outbreak news, 20 April 2017
 10. World Health Organization. Disease outbreak news, 23 May 2017
 11. World Health Organization. Disease outbreak news, 28 June 2017
 12. Chinese National Influenza Center. Chinese Influenza Weekly Report. http://www.chinaivdc.cn/cnic/en/Surveillance/WeeklyReport/201708/t20170814_149400.htm
 13. Zhou L, Tan Y, Kang M, et al. Preliminary Epidemiology of Human Infections with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H7N9)Virus, China, 2017. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(8):1355-1359.
 14. Kang M, Lau EHY, Guan W, et al. Epidemiology of human infections with highly pathogenic avian influenza A(H7N9) virus in Guangdong, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2017;6;22(27).
 15. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A (H7N9) virus in China. *N Engl J Med*. 2014;370:520.
 16. Ke Y, Wang Y, Liu S, et al. High severity and fatality of human infections with avian influenza A(H7N9) infection in China. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1506.
 17. Ip DK, Liao Q, Wu P, et al. Detection of mild to moderate influenza A/H7N9 infection by China's national sentinel surveillance system for influenza-like illness: case series. *BMJ*. 2013;346:f3693.
 18. Liu S, Sun J, Cai J, et al. Epidemiological, clinical and viral characteristics of fatal cases of human avian influenza A(H7N9) virus in Zhejiang Province, China. *J Infect*. 2013;67(6):595-605.
 19. Interim Guidance for Specimen Collection, Processing, and Testing for Patients with Suspected Infection with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Disease in Humans.

<https://www.cdc.gov/flu/avianflu/h7n9/specimen-collection.htm#diagnostic>

20. World Health Organization. Disease outbreak news, 27 February 2017
21. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). H7N9 situation update, 26 July 2017.
http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/H7N9/Situation_update.html
22. Zhao B, Zhang X, Zhu W, et al. Novel avian influenza A(H7N9) virus in tree sparrow, Shanghai, China, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5):850-3.
23. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, et al. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature.* 2013;501(7468):551-5.
24. Xiong X, Martin S, Haire LF, et al. Receptor binding by an H7N9 influenza virus from humans. *Nature.* 2013;499(7459):496-9.
25. Tharakaraman K, Jayaraman A, Raman R, et al. Glycan receptor binding of the influenza A virus H7N9 hemagglutinin. *Cell.* 2013;153(7):1486-93.
26. Imai M, Watanabe T, Kiso M, et al. A highly pathogenic avian H7N9 influenza virus isolated from a human is lethal in some ferrets infected via respiratory droplets. *Cell Host & Microbe.* 2017;22:1–12.
27. Shi J, Deng G, Kong H, et al. H7N9 virulent mutants detected in chickens in China pose an increased threat to humans. *Cell Res.* 2017 :1-13.
28. World Health Organization. Analysis of recent scientific information on avian influenza A(H7N9) virus. 10 February 2017
29. World Health Organization. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. March 2017

Figure 1: Epidemiological curve of avian influenza A(H7N9) cases in humans by week of onset, 2013-2017.

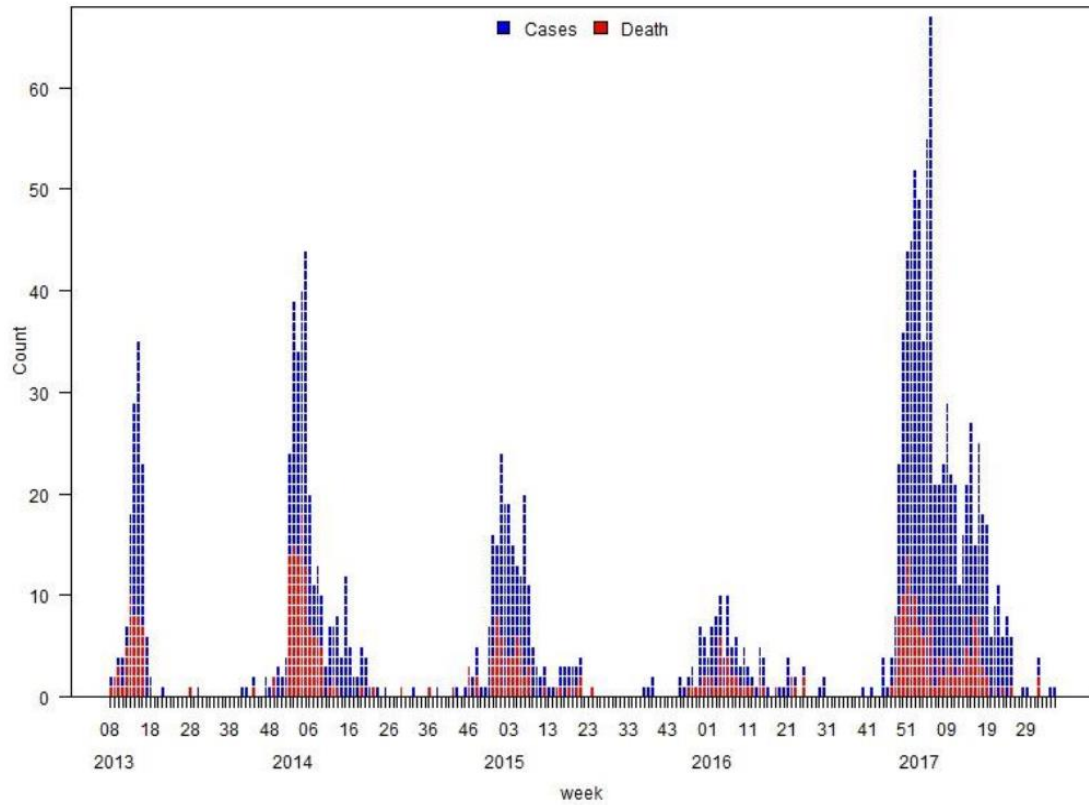


図1. 鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスのヒトへの感染例 n=1564 (9月27日現在, 文献1から引用)

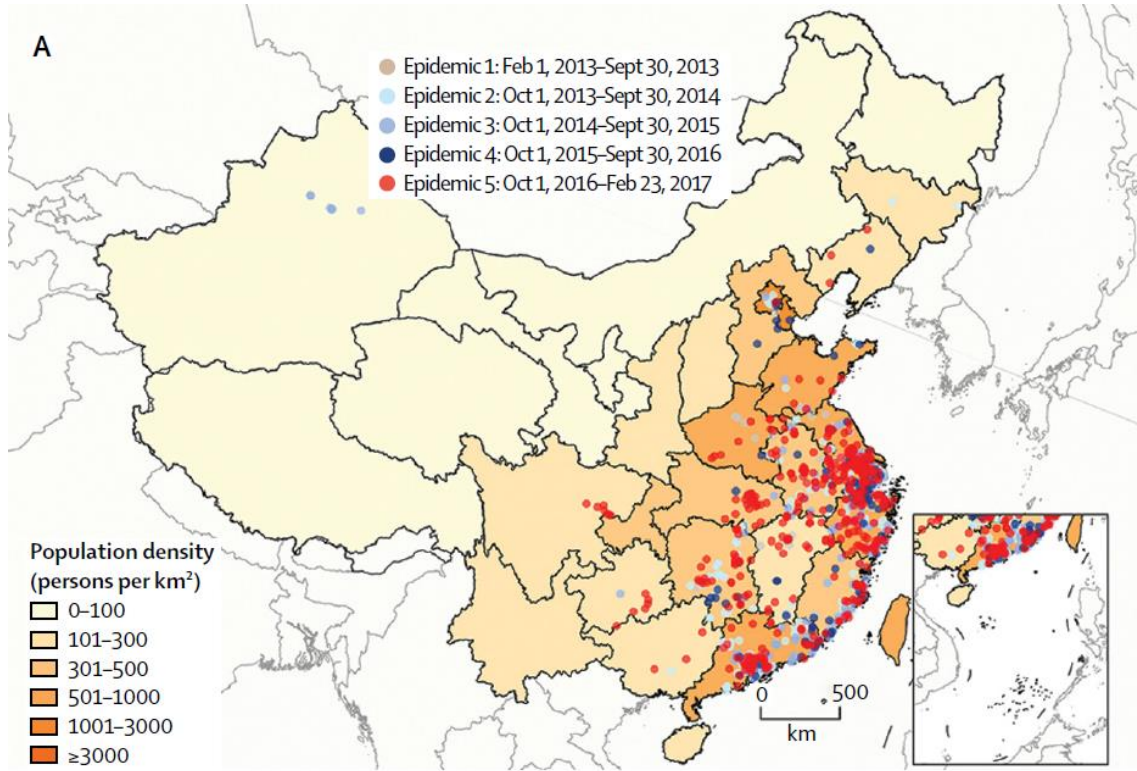


図 2. 中国本土の鳥インフルエンザ A (H7N9) 確定例報告地域 2013 年～2017 年 (n=1220, 文献 4 から引用)



図3. 中国本土の鳥インフルエンザ A (H7N9) ヒト患者とトリ・環境中の陽性例の報告地域 2015年10月～2017年7月26日 (文献21から引用)