

鳥インフルエンザから 新型インフルエンザへ

新型インフルエンザ対策における
事前準備と大流行時の緊急対応

国立感染症研究所
ウイルス第3部
田代 真人



1997 香港
H5N1型 流行
18名 発症
6名 死亡

大きな衝撃
鳥ウイルスが直接ヒトに感染
強毒型ウイルスの感染
新型ウイルス出現の危機

危険因子
ニワトリとの接触

年末にニワトリ、アヒル等
140万羽を全処分



医療従事者における H5N1型ウイルス抗体調査(香港)

Group	調査数	H5N1 抗体 (+)	P-value
H5N1感染患者 と接触した職員	217	3.7%	
非接触職員	309	0.7%	0.01
養鶏・鳥販売業	290	17.2%	

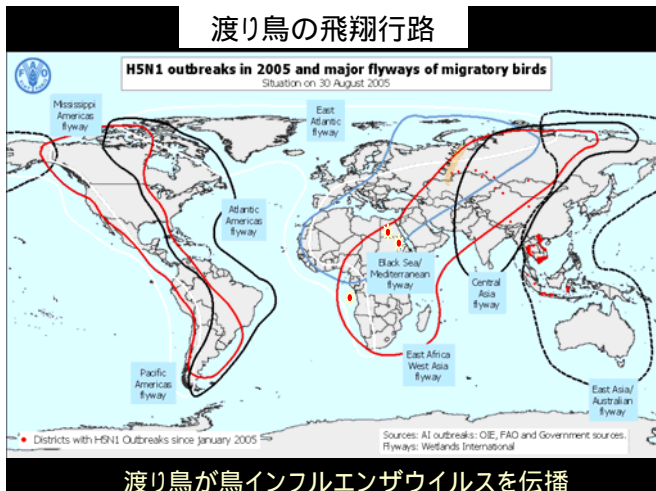
院内感染(ヒト ヒト間)が強く示唆される

AIV直接感染人事件

時間	地点	病毒亜型	感染人数
1996	英国	H7N7	1
1997	香港	H5N1	18(6例死亡)
1999	香港	H9N2	2
1999	中国	H9N2	5
2003	香港	H5N1	2(1例死亡)
2003	荷兰	H7N7	83(1例死亡)

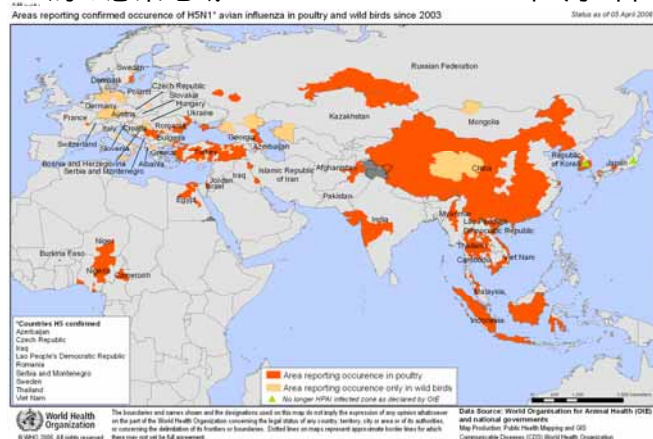
中国南部では、鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染が
しばしば起きている

渡り鳥の飛翔行路



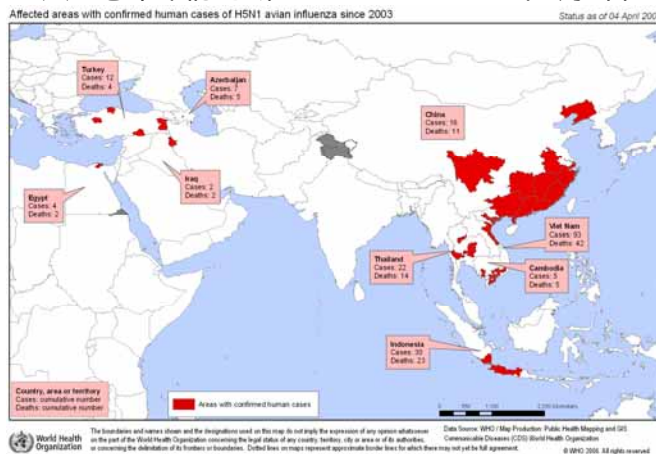
鳥の感染地域

2006年4月6日



人の感染確認地域

2006年4月4日



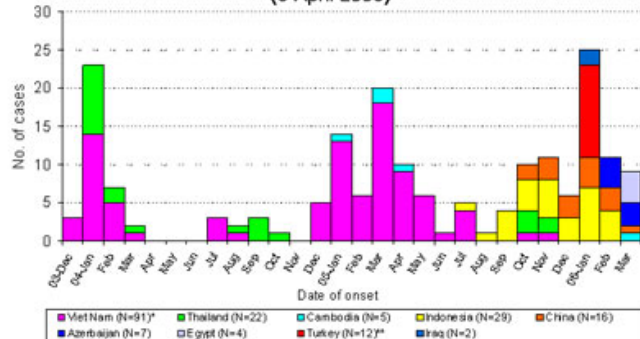
A(H5N1)感染患者確認症(11 April 2006)

	症例	死亡例
カンボジア	6	6
タイ	22	14
ベトナム	93	42
インドネシア	31	24
中国	16	11
トルコ	21(12)	4
イラク	2	2
アゼルバイジャン	7	5
エジプト	11(5)	3
合計	210(195)	111

致死率56%

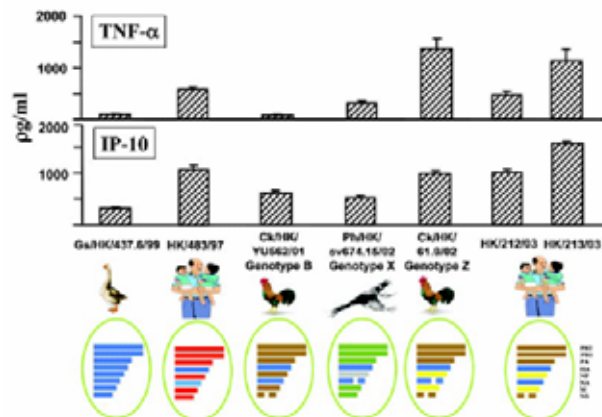
各国のH5N1ウイルス感染患者報告数

(3 April 2006)



As of 3 April 2006, total of 190 cases were reported officially to WHO.
* The 2 asymptomatic cases in Viet Nam were excluded.
** Date of onset for Turkey are based on reporting date.

H5N1型ウイルス感染ヒトマクロファージから産生される炎症性サイトカイン(年代とともに増強している)



マウスに対するH5N1ウイルスの病原性

Table 2. Replication and virulence of the H5N1 viruses in mice

Viruses	Virus replication in organs, log ₁₀ eID ₅₀ /ml*				Seroconversion†	MLD ₅₀ log ₁₀ eID ₅₀	Pathotype‡
	Lung	Spleen	Kidney	Brain			
GS60/1/96	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKGX/07/99	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKFJ/19/00	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKGD/12/00	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKZJ/11/00	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKZJ/52/00	-	-	-	-	No	>6.5	Non
DKGX/22/01	-	-	-	-	Yes	>6.5	Non
DKGD/07/00	3.7 ± 0.1	-	-	-	Yes	>6.5	Low
DKGD/1/01	1.8 ± 0.7	-	-	-	Yes	>6.5	Low
DKFJ/17/01	1.4 ± 0.4	-	-	-	Yes	>6.5	Low
DKGX/53/02	3.2 ± 0.5	-	-	-	Yes	>6.5	Low
DKGD/30/00	3.9 ± 0.5	+	-	-	Yes	6.4	Middle
DKGX/50/01	4.0 ± 0.7	+	-	-	Yes	6.4	Middle
DKSH/13/01	2.7 ± 1.4	-	-	-	Yes	5.0	Middle
DKSH/38/01	3.4 ± 1.2	1.8 ± 0.7	-	-	Yes	5.8	Middle
DKSH/8/01	5.9 ± 0.4	1.7 ± 1.2	+	+	ND	4.7	Middle
DKGD/32/02	3.2 ± 1.0	-	-	-	ND	4.8	Middle
DKSH/37/02	4.8 ± 0.6	+	-	-	ND	5.3	Middle
DKGX/35/01	5.1 ± 2.2	1.3 ± 0.8	+	+	ND	1.5	High
DKSH/35/02	5.6 ± 0.1	+	+	+	ND	2.3	High
DKFJ/01/02	6.5 ± 0.3	2.0 ± 0.6	+	+	ND	<0.5	High
DKFJ/13/02	6.6 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.1	+	ND	<0.5	High

H.Chen et al., PNAS 2004

H5N1ウイルスの標的臓器域と病原性は、年代とともに増強



TRACKING THE NEXT
KILLER FLU



ベトナム、国立熱帯病病院 2005年

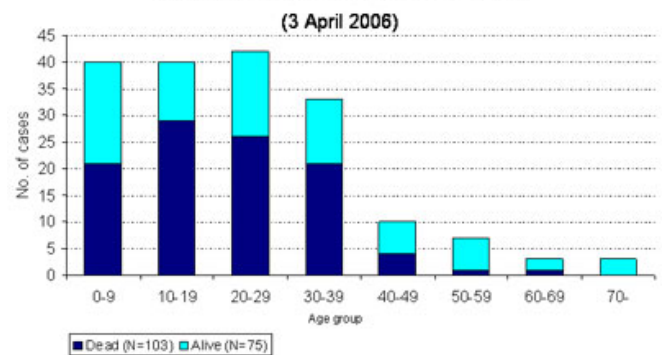


ベトナム、ホーチミン市立小児病院
2005年



インドネシア、ジャカルタ 国立病院

H5N1ウイルス感染患者の年齢別分布



* As of 3 April 2006, total of 190 cases were reported officially to WHO.
* The 12 cases in Turkey were excluded.

鳥インフルエンザウイルスはヒト細胞に感染しにくい

HA 蛋白と細胞側レセプターの相性の違い

	鳥型ウイルス	ヒト型ウイルス
	226 228	226 228
HA (H3 亜型) のレセプター 認識部位の構造	Leu-Ser-Ser	Glu-Ser-Gly
細胞レセプターの認識特異性	SA $\alpha(2-3)$ Gal	SA $\alpha(2-6)$ Gal
レセプターの分布	トリ細胞 (ヒト肺胞)	ヒト細胞 (ヒト上気道)
結合特異性の比率 $\alpha(2-3) / \alpha(2-6)$	5~10	0.1~0.2

- ・レセプター認識特異性は絶対的なものではない。
- ・初期のスペイン型(H1N1)、アジア型(H2N2)ウイルスは、トリ型レセプター認識特異性を持っていた。



鳥型からヒト型ウイルスへの変化の可能性(1)

a) レセプター特異性；

- HA 蛋白の細胞レセプター結合特異性 (HA₂₂₆₋₂₂₈)
- ・鳥型ウイルス (Leu-Ser-Ser) vs. ヒト型ウイルス (Glu-Ser-Gly)
- ・鳥細胞レセプター $\alpha(2-3)$ vs. ヒト細胞レセプター $\alpha(2-6)$
- レセプターの壁は、比較的簡単に越えられる！**
- ・HAのレセプター特異性は厳密ではない。
- ・スペインかぜ(H1N1)、アジアかぜ(H2N2)の初期ウイルスのHAは、鳥型ウイルスのレセプター結合特異性を保持していた。
- ・ヒトの呼吸器にも鳥型レセプターが存在する。
- ・上気道、肺などには $\alpha(2-6)$ が、結膜、肺胞には $\alpha(2-3)$ が分布。
- ・最近のH5N1型ウイルスのHAには、レセプター特異性に影響する変化が起こっている (Y107F, S149A, A150V)。
- ・トルコ分離株(2006年)のレセプター結合部位はヒト型に変化 (Ser227Gly) している。



鳥型からヒト型ウイルスへの変化の可能性(2)

b) ウイルスRNAポリメラーゼ；

宿主細胞の補助因子との適合性(相性)

鳥型ウイルス vs. ヒト型ウイルス

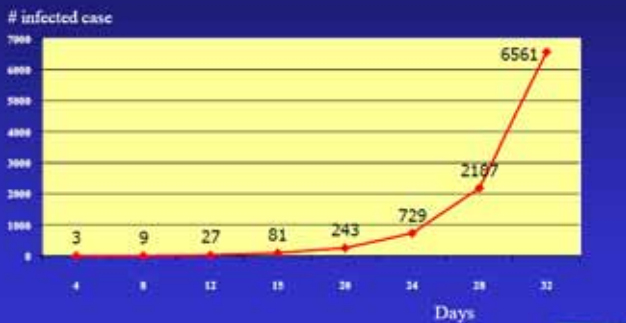
鳥細胞の補助因子 vs. ヒト細胞の補助因子

鳥の体温(42) vs. ヒトの体温(37)

- ・スペインかぜウイルスのPA、PB1、PB2蛋白には、鳥型ウイルスとの間に10個のアミノ酸変化があった。ヒト細胞の補助因子、体温との適合性に関連すると考えられる。
- ・最近のH5N1型鳥インフルエンザウイルスには同じ変化が4~5ヶ所おこっており、ヒト型ウイルスに近づいていると判断される。
- ・トルコ分離株のBP2にはE627Kの変化があり、トリよりも哺乳類でのRNA複製効率がよくなっている。



Theoretical Spread of Pandemic H5



早期封じ込め、拡大遅延には、新型ウイルス出現後3週間以内に対応する必要がある

CDC

H5N1 新型インフルエンザ準備対応計画

目的

- 大流行の予防阻止・発生遅延・発生リスクの最小化
- 健康被害(患者発生、死亡)を最小限度に抑える
- 社会活動・社会機能を維持する

行動計画(健康問題に関連する問題)

- 鳥インフルエンザ流行を制圧する
- 感染源となる鳥との接触を断ち、鳥からの感染を防ぐ
- ヒトと動物のサーベイランス(新型ウイルスの早期検知)
- 公衆衛生上の介入
- ワクチン政策
- 抗ウイルス剤
- 医療サービスの維持・確保
- 情報提供(風評、パニックを防止)

NIID

H5N1型高病原性鳥インフルエンザにおけるヒト健康問題

1) ヒト感染患者への対応: 重症、高致死率

- ウイルス感染防止
 - 感染・死亡動物との接触禁止と個人感染防護(PPE)
- 感染患者の診断基準、治療方針、管理方法
- 大流行への進展阻止
 - サーベイランス(疫学的、ウイルス学的)
 - 公衆衛生上の措置

2) 新型インフルエンザ大流行への事前準備と対応計画

- 健康被害を最小限にとどめる(患者発生、重症化、入院、死亡)
 - 公衆衛生上の介入措置(行動制限)
 - 抗ウイルス剤(備蓄、使用方法、優先順位)
 - ワクチン(緊急開発、増産、接種、優先順位)
- 医療サービスの確保
 - 医療従事者、医薬品、機材、給食、廃棄物処理、環境整備
 - 調整機能、支援体制

健康・社会危機対応と危機管理

- ライフライン(物流、食料、エネルギー供給)の確保

NIID

新型インフルエンザの可能性評価

- **リスク評価とリスク管理のための必要事項**
 - ・迅速、正確な情報の入手
 - ・科学的根拠の裏づけ
- **新型インフルエンザでは緊急判断が要求される**
 - ・不十分な情報しか得られない
 - ・不正確な情報も含まれる
 - ・最悪のシナリオも考慮する必要。

判断の際のジレンマ

- ・正確な情報や科学的根拠を待っていては**手遅れ**。
- ・誤った判断は**大きな社会的影響**をもたらす。
- ・誤判断や後からの批判は避けられない。

原則: 健康問題 >> 経済問題

NIID

3) 予防と封じ込め

E. ワクチン(ハードとソフト)

効果予測、限界

緊急開発

HPAIでは、事前にウイルスを分離して、
先回りしたワクチン開発がある程度可能
開発技術、臨床試験、製造承認(事前準備)
緊急増産(施設、発育鶏卵供給、従業員確保)
接種方針、計画(任意接種、勧奨、集団)
平等供給(緊急時、不足時における平等)
接種優先順位(法的根拠、整備)
副作用、効果のモニター、評価体制
国外への供給(国際問題)

H5N1 ワクチン開発(日本, 2004~)

2004 ~ : 厚生労働省による国の計画

試験ワクチン A/Vietnam/1194/2004(H5N1)

NIBRG-14

RG-modified HA + NA; 6 genes from A/PR/8

不活化全粒子ワクチン

(15, 5, 1.75 ug HA + Alumアジュバント)

非臨床試験; 2005年5月 ~

安全性 確認

免疫原性 良好

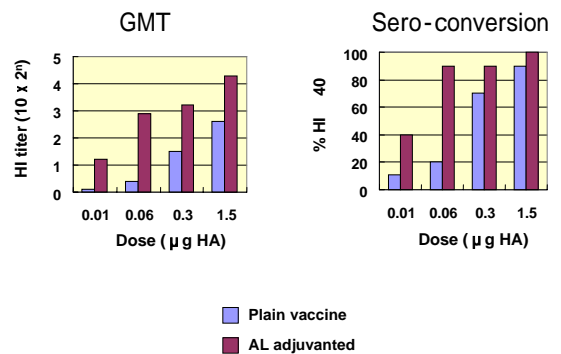
臨床試験(第1相) 2006年前半

臨床試験(第2相 + 第3相) 2006年後半

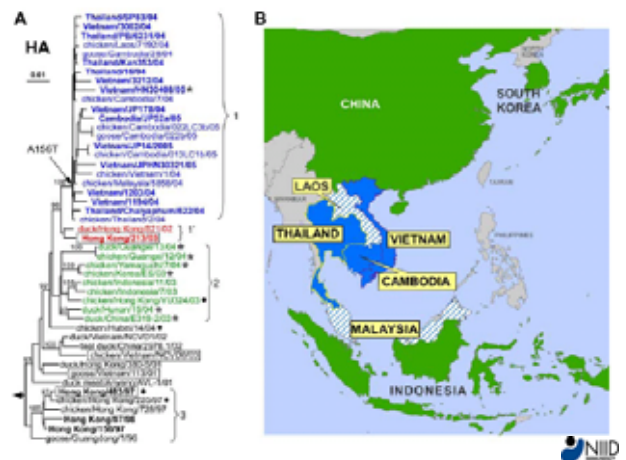
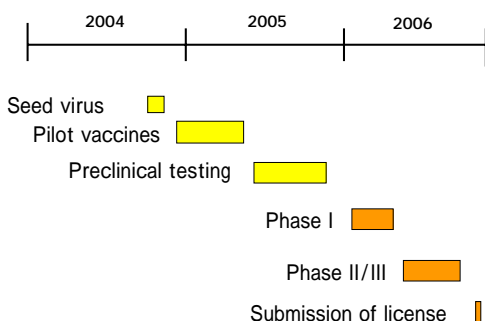
製造承認 2007年前半



Immunogenicity in mice



H5N1 ワクチン開発計画



第3、4波の北ベトナム、インドネシア、中国、ロシア、ヨーロッパ、アフリカ、インドのウイルスは大きく抗原変異を起こしている

Virus	Ferret serum						Sheep serum	
	HK/489	D/Sing	HK/213	NIBRG-12	VN/1203	VN/30321	HK/489	HK/213
HK/489/97	320	120	<10	<10	<10	<10	>1280	960
Duck/Sing/97	640	160	10	<10	<10	<10	>1280	640
HK/213/03	640	80	640	120	160	<10	640	>1280
NIBRG-12	320	160	960	120	120	<10	>1280	>1280
VietN/1194/04	<10	<10	<10	<10	160	<10	160	160
VietN/1203/04	<10	<10	40	20	320	20	320	640
VietN/1204/04	<10	<10	<10	<10	160	<10	20	160
VietN/JP30321/05	<10	<10	<10	<10	20	320	<10	20
Indonesia/5/05	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10



新型候補ワクチンの備蓄

- 従来は、新型ウイルスの出現予測は不可能であり、備蓄は出来ないと考えられていた。
- 鳥強毒型H5N1型は、事前からモニターが可能で、ある程度流行を予想できる。
- 事前にワクチン製造・備蓄しておけば、開発・製造にかかる時間が大幅に短縮できる。
- 事前接種で基礎免疫を賦与しておけば、緊急時のブースター接種で、短期間に免疫を与えられる。
- アジュバント添加で、多少の抗原変異にも対応可能。

プロトタイプワクチン(流行予想株に対するワクチン)の事前製造と備蓄計画



4) 医療

医療従事者の確保、バックアップ
 医療施設、ベッドの確保
 特定病院； 隔離、措置入院； 一般病棟
 患者救急搬送体制
 新型インフルエンザ患者の治療
 一般患者への医療提供の確保
 不急医療の制限、延期
 医薬品、医療器材の供給確保
 抗インフルエンザウイルス薬、抗生物質
 PPE器材、呼吸補助装置、酸素
 院内感染対策
 給食
 環境衛生、廃棄物処理

5) 情報提供と共有

リスクコミュニケーション

目的: 危機対応策(健康被害の最小化、社会機能維持)の効果的実施と社会秩序、安全の確保。

要素: 正確、迅速、透明性、

準備: 政府、自治体における責任者の指定

メディアの協力、国民の理解と信頼

多元的情報収集

迅速、正確な情報解析と判断

一元的な情報発信(錯綜、混乱を避ける)

ポイント: 情報不足、不信感から風評が広がる

パニックを防ぐためには、普段から情報共有が不可欠

適切な解説、解釈が必要(俄か専門家の続出)

状況、見通し等に関する悪い情報も適切に伝える

(気休め情報は逆効果)

新型インフルエンザ大流行の可能性

高病原性ウイルスのみではない

低病原性ウイルスによる可能性も高い

H9, H6, H2 など

導火線は刻一刻短くなっている

新型インフルエンザ大流行の影響

・膨大な健康被害と社会的・経済的影響

最悪の事態を想定した準備が必要

・大流行以前に準備計画と行動計画を立て、

実施しておくことが必要

・国民への情報提供・共有、理解と同意



最悪の事態に備えて十分な準備を!

- ・大流行以前に準備計画と行動計画を立てる
- ・事前準備計画を実行しておく
- ・大流行時の行動計画を実施可能としておく

