

—人と動物の共通感染症の最新情報 (V)—

鳥インフルエンザ

西藤岳彦[†] (国研農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門越境感染症研究領域長)

1997年に香港でH5N1亜型高病原性鳥インフルエンザウイルス (HPAIV), いわゆるGs/Gd系統ウイルスに18人が感染し, うち6人が死亡した事例は20世紀のインフルエンザ研究においての大きなパラダイムシフトであった。A型インフルエンザウイルスは, 野鳥を自然宿主とし, これらのウイルスが遺伝子再集合や遺伝子の変異の蓄積などによって人への感染性を獲得することで, 数十年に一度, 人でのパンデミックを引き起こすと考えられている。パンデミックを起こしたウイルスは, その後, 人の季節性インフルエンザウイルスとして定着する。この過程で, ウイルスのレセプター結合タンパク質である赤血球凝集素タンパク質 (HA) のレセプター結合部位のアミノ酸変異が起こり, 鳥インフルエンザウイルス (AIV) のレセプター結合様式がトリ型のレセプター認識からヒト型のレセプター認識に変わると考えられている。このため, 通常のAIVは, ヒト型レセプターに結合できないことから, 直接人に感染することはないと考えられていたからである。

香港でのH5N1 HPAIVの人感染事例の際には, 香港の公衆衛生当局, 家畜衛生当局の迅速な対応によって, 香港中の家禽が淘汰され, 人への感染は封じ込められた。この事例以前にも文献的にはいくつかのAIVの人への感染事例を見いだすことはできるのだが, この事例以降の20年の間に多くのAIVの人での感染事例が報告されており, 現在ではAIVの人感染事例はパンデミックインフルエンザ出現に対する重要な監視事項となった。

1 H5N1亜型高病原性鳥インフルエンザウイルス

1996年に中国広東省のガチョウ農場で発生したHPAIの起因ウイルス (Goose/Guangdong/1996) に由来するHA遺伝子を持つウイルスをGs/Gd系統ウイルスと呼ぶ。この系統のウイルスは先に挙げたように, 1997年に香港で人感染事例を起こしたのち, 2003年後期から2004年にかけて東南アジアを中心とした家禽で

のH5N1亜型HPAIVの大流行を引き起こした。この系統のHA遺伝子を持つH5N1亜型ウイルスは現在ではアジアを中心に家禽に常在化しており, さらに近年他の亜型のNA遺伝子を持つAIVとの遺伝子再集合によって, H5N2, H5N6, H5N8亜型のHPAIVとして世界的に家禽での流行を引き起こしている。Gs/Gd系統のHPAIVはH5N1亜型HPAIVとして2004年 [1], 2007年, 2010~2011年 [2], H5N8亜型HPAIVとして2014~2015年 [3, 4], H5N6亜型HPAIVとして2016~2018年 [5] に国内の家禽に侵入し, HPAIの被害をもたらしている。

2003年に始まったH5N1亜型の家禽での流行に際して, 感染した家禽との濃厚な接触による人感染事例も多発し, 2003年にはベトナムで3人がこのウイルスに感染して死亡し, 翌年にはタイでは17人が感染し12人が死亡, ベトナムでは29人が感染して, 20人が死亡した。また, レトロスペクティブな解析によって, 2003年に中国でSARSの感染によって死亡したと考えられていた1人の患者は, 実はH5N1亜型HPAIVの感染によって死亡していたことがわかっている (表)。その後GS/Gd系統H5N1亜型HPAIVの家禽での感染の拡大によって, 2005年にはカンボジア, インドネシアで, 2006年にはアゼルバイジャン, ジブチ, エジプト, イラク, トルコ, 2007年には, ラオス, ミャンマー, ナイジェリア, パキスタン, 2008年にはバングラデシュでも感染者が発生している。家禽におけるHPAI対策や公衆衛生領域における感染予防のための啓蒙活動の浸透などの結果, H5N1亜型HPAIV感染者の数は2006年の115人 (うち79人死亡) を最高に, その後減少している。2018年は7月時点でH5N1亜型感染者は1人も出ておらず, 2003年から2018年までの本ウイルスによる感染の確認された患者総計は, 860人 (うち454人死亡) で致死率は約53%である [6]。

この間, 2004年, 2005年の2年間で90人の感染者 (うち39人死亡) を出したベトナムでは, 家禽でのHPAI

[†] 連絡責任者: 西藤岳彦 (国研農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門越境感染症研究領域)

〒305-0856 つくば市観音台3-1-5 ☎・FAX 029-838-7738 E-mail: taksaito@affrc.go.jp

表 WHO によって確認された H5N1 亜型鳥インフルエンザの人感染事例
(http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2018_07_20_tableH5N1.pdf?ua=1 より改変)

国	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者
アゼルバイジャン	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
バングラデシュ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
カンボジア	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	1	0	1	0	1	1	8	8
カナダ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中国	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	4	4	7	4	2	1	1	1
ジブチ	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
エジプト	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	8	4	39	4	29	13	39	15
インドネシア	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	24	20	21	19	9	7	12	10
イラク	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ラオス	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
ミャンマー	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ナイジェリア	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
パキスタン	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
タイ	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トルコ	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ベトナム	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	6	5	5	5	7	2	0	0
総計	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	44	33	73	32	48	24	62	34

国	2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		総計	
	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者	感染者	死亡者
アゼルバイジャン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
バングラデシュ	3	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	8	1
カンボジア	3	3	26	14	9	4	0	0	0	0	0	0	0	0	56	37
カナダ	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
中国	2	1	2	2	2	0	6	1	0	0	0	0	0	0	53	31
ジブチ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
エジプト	11	5	4	3	37	14	136	39	10	3	3	1	0	0	359	120
インドネシア	9	9	3	3	2	2	2	2	0	0	1	1	0	0	200	168
イラク	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
ラオス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
ミャンマー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ナイジェリア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
パキスタン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
タイ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
トルコ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
ベトナム	4	2	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	127	64
総計	32	20	39	25	52	22	145	42	10	3	4	2	0	0	860	454

発生事例を減少させることが人への感染事例の減少に繋がるとの考えのもと、2005年に家禽でのワクチン接種を開始した。これによって、2006年にはベトナムでのH5N1亜型HPAIV感染者数はゼロになった。しかしながら、家禽へのワクチン接種でも家禽での発生そのものを根絶するには至らなかったため、2007年以降2014年までの間（2011年以外は10人未満ではあるが）、感染者が発生していた。

感染の主要な要因は、感染家禽との濃厚な接触とされ、これは、感染の多発した地域では家禽を食用に供す

るに当たり、生きた家禽を生鳥市場で買い求め、調理に先立ってと殺解体を自ら行ってウイルスを多く含む血液、筋肉に直接接触する機会が多いためである。さらに血餅（Blood budding）を食するという習慣のある地域もあり、ウイルス血症となった血液を十分加熱しないまま食することは、大きな感染リスクとなる。また、家禽でのHAPIがまん延した地域では多くの感染家禽が生鳥市場に集められるため、生鳥市場の環境そのものがウイルスにより高度に汚染しているため、生鳥市場を訪れること自体も感染のリスクを高めることとなる。

生鳥市場で生きた家禽を買い求めて自家と殺をするという習慣は、中国を中心とした地域で冷蔵、冷凍肉よりも新鮮な自家と殺肉や市場で目の前でと殺された肉の方が美味である、という考え方に支えられている。このような食文化に加え、多くの感染者を出している発展途上国においては、冷凍、冷蔵肉の流通を支えるコールドチェーンが未発達であるため、肉の腐敗を防ぐために家禽が生きた状態で取引され、調理の直前にと殺せざるを得ないといったインフラ整備上の問題も存在している。東南アジアを中心に人での感染事例が多発した背景には、このような家禽を取り巻く食文化とインフラ整備の問題が複雑に絡み合っていると考えられる。近年では、これらの地域での家禽での H5N1 亜型 HPAIV による発生件数そのものが減少傾向にあることやこういった食文化に潜む感染リスクの啓蒙などがこのウイルスによる人感染事例の現象に貢献していると考えられる。一方で、このような背景の中で、感染した家禽との密接な接触が頻繁である生鳥市場関係者の感染報告が少ないというのは興味深い。

H5N1 亜型 HPAIV の人感染事例はほとんどの場合、感染は第一感染者に留まっており、人一人感染は限られている。家族内での発生クラスターが認められた場合においても、同一の感染源に暴露されたと考えられるケースや、発症した患者の看病の為に濃厚な接触があったケースが主であり、ウイルスが容易に人から人へ感染する能力を獲得したと考えられるケースはほとんどない。このことは、家禽から人に感染して人で増殖したウイルスであっても、人への伝播性を容易に獲得するわけではないことを示唆している。

2 H5N6 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルス (HPAIV)

Gs/GS 系統の H5 亜型 HA 遺伝子を持つ HPAIV は、2012 年以降これまでの H5N1 亜型 HPAIV だけではなく、他の亜型の NA 遺伝子を持つ AIV との遺伝子再集合によって、H5N2、H5N6、H5N8 亜型等の HPAIV として世界的な規模で家禽での流行を引き起こしている。一方で、これらの異なった亜型の NA 遺伝子を持つ Gs/GD 系統の H5 亜型 HPAIV のうち、これまでのところ人への感染事例が報告されているのは、H5N6 亜型 HPAIV のみで、2014 年以降 2017 年までの間に 19 例（うち 11 例死亡）が中国で報告されている [7]。また、これらの感染例の多くは H5N1 亜型の感染事例と同様、家禽との接触がおもな感染原因として考えられている。2018 年の H5N6 亜型 HPAIV による人感染事例は 9 月 30 日現在で 2 例が報告されている。

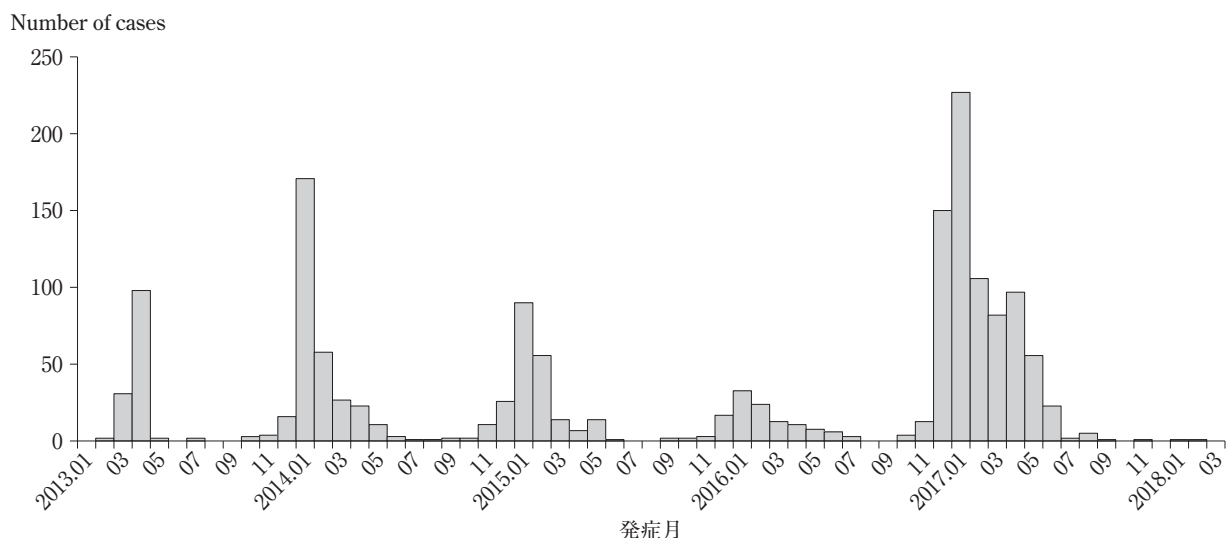
3 H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルス (AIV)

2012 年 3 月に最初の症例が中国 CDC から WHO に対して報告されたのち、同年 7 月までの第 1 波では、135 症例の感染事例が確認された。その後、中国では冬期を中心に感染事例が増加し、第 2 波 (2013~2014) は 320 例、第 3 波 (2014~2015) は 223 例、第 4 波 (2015~2016) は 120 例、第 5 波 (2016~2017) は 766 例の合計 5 回の感染ピークが記録された [8]。第 5 波の期間においては過去最大の感染者数が記録されたが、家禽においてもそれまで鶏に対して低い病原性を示す低病原性鳥インフルエンザウイルス (LPAIV) であった H7N9 亜型ウイルスが鶏に対して高い病原性に変異した HPAIV が分離されるようになり、第 5 波の人感染事例の約 5% が H7N9 亜型 HPAIV の感染者であった。このような状況を受け、中国当局は全国規模で鶏での H7N9 亜型 AIV に対するワクチン接種計画を策定し、2017 年秋から H7N9 亜型ウイルスに対するワクチンの鶏での接種を開始した。これによって、2017~2018 年冬期の感染者数は激減し、3 例の感染が確認されたのみとなった。2003 年からの感染確認例は総計で 1,567 症例（うち 615 人死亡）となっている。しかしながら 2017 年秋以降も生鳥市場などの環境サンプル [9] や少ないながらも鶏での H7N9 亜型 HPAIV による発生が報告 [10] されていることから、ウイルスの完全な根絶には至っていないようである。

感染原因としては、H5 亜型 HPAIV 感染事例同様、家禽への曝露が最も可能性の高い感染経路となっており、感染者のうちで家禽への曝露を経験している者の割合は 85% 以上を占めている [11]。また限定的な人一人感染の可能性も指摘されているが、人の間で効率よく伝播するような性質を獲得しているとは考えられてはいない。

H7N9 亜型ウイルスの HA 遺伝子は大きく分けて 2 つの遺伝系統（揚子江系統、珠江系統）に分かれることが報告されている [12]。近年旅客によって海外から違法に持ち込まれ、国内の到着地での動物検疫で摘発された畜産物からの H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルスの分離が報告されている [13]。これらのうち、HPAIV とされた 2 株はともに揚子江系統に属していたことから [14]、高病原性化したウイルスはおもに揚子江系統であると考えられる。

A 型インフルエンザウイルスの宿主特異性を決める一つの要因として、HA タンパク質のウイルスレセプターへの結合特異性の違いが知られている。AIV は、糖タンパク質や糖脂質上の糖鎖の末端に α -2, 3 結合したシアル酸に結合するのに対して、人季節性インフルエンザウイルスは α -2, 6 結合したシアル酸に結合するため、それぞれをトリ型レセプター、ヒト型レセプターと呼ぶ。



* if month of onset is not available month of reporting has been used

出典：European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable Disease Threats Report (CDTR) 1-7 April 2018

図 H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルス人感染事例確認件数 (2013年3月～2018年3月 (n=1,567))

第1波の初期に感染した人から分離されたH7N9亜型インフルエンザウイルス (A/Anhui/1/2013, A/Shanghai/1/2013) は、ヒト型レセプターに結合することが報告されている [15, 16]. ただし、これらのウイルスは人季節性インフルエンザウイルスが特異的にヒト型レセプターに結合するのに対して、トリ型レセプターに対する高い結合性も保持していると報告されている [16]. また、インフルエンザウイルスの人での感染モデルの一つであるフェレットを用いた実験では、金網越しに隣接したケージで飼育した3組のフェレットの片方にA/Anhui/1/2013を接種した場合、接種されたフェレットは3頭ともに感染し、さらに感染したフェレットに隣接したケージで飼育されたフェレット3頭のうち1頭が感染したことから、本ウイルスはフェレット間で飛沫感染することが示された [15]. しかしながら、同じ条件下で2009年のパンデミックの起因ウイルスであるA/California/4/2009 (H1N1pdm09) を感染させたフェレットからは隣接したケージで飼育された3頭すべてが感染したことから、人での伝播性はパンデミックウイルスには及ばないと考えられる [15]. また、2016年以降にHPAIV化したH7N9亜型ウイルスに感染した患者から分離されたA/Guangdong/17SF003/2016を用いた同様の実験でも、4組の隣接したフェレットのうち1組において飛沫感染が成立した [17].

現在米国CDCによるパンデミックリスク評価 (Influenza Risk Assessment Tool (IRAT)) では、H7N9亜型鳥インフルエンザウイルスは、中等度～高いリスクを持つと評価されている [18].

4 その他の亜型の鳥インフルエンザウイルス感染事例

1997年のH5N1亜型HPAIVの人感染事例以降、上述のH5N6, H7N9亜型ウイルス以外のAIV感染事例がいくつも報告されている。

2018年2月に江蘇省の68歳の女性のH7N4亜型LPAIV感染が中国当局から報告された。この女性は、冠状動脈疾患と高血圧の既往症があり、2017年12月25日にインフルエンザ様症状を発症、発症7日後に重度の肺炎で入院したのち、21日後に回復して退院した。本疾患に関与したH7亜型鳥インフルエンザウイルスは、既述のH7N9亜型ウイルスとは遺伝的に直接の関係はなかった [19].

2007年には、イギリスでのH7N2亜型LPAIVの家禽での流行に関連して、17人の結膜炎やいわゆるインフルエンザ様疾患の患者から同亜型の低病原性鳥インフルエンザウイルスが分離された [20].

2003年には、NY州で免疫不全の既往症のある48歳男性が発熱と肺炎症状を示して救急外来を受診、この患者からH7N2亜型LPAIVが分離された。免疫不全の既往があるため、ウイルスと下部気管疾患との関連は明白ではなかったが、本人は回復した [21].

同じく2003年には2～5月にかけて、オランダでH7N7亜型HPAIVによる家禽での発生が起こり、防疫作業に従事していた獣医師1人が同ウイルスに感染して死亡した [22]. この防疫作業に関連して、89人の従事者と従事者の家族3人から同ウイルスが検出され、その87%が結膜炎の症状を呈した。

H9N2亜型AIVは、中国を含むアジアの幅広い地域や中近東の家禽において1990年代後半から常在化しており、それに伴う人への曝露による人感染事例が中国で

報告されている。1998年には広東省で4人 [23]、それ以降1999～2012年までに10例、2013～2016年までに18例 [24]、2017年以降2018年3月までに8例の人感染事例が報告され、うち1例での死亡が確認されている [25]。一連のH9N2亜型AIVは、その出現当初よりトリ型レセプターとヒト型レセプターの双方を認識していることが知られている [26]。H9N2亜型ウイルスは、アジアを中心に広く家禽の間で常在化していること、そのレセプター特異性などから、米国CDCによるパンデミックリスク評価 (Influenza Risk Assessment Tool (IRAT)) では、中等度のリスクだと評価している [18]。

2013年には台湾で肺炎の20歳の女性からH6N1亜型AIVが分離された。本人はその後回復した [27]。

2013年12月から2014年2月にかけて3例のH10N8亜型AIV感染事例が中国江西省で報告された。3例とも重症事例であり、うち2人が死亡している [28]。

5 AIVの人における病原性

人における鳥インフルエンザウイルス感染時の症状については、穏やかなインフルエンザ様疾患から重篤な肺炎まで、ウイルス性状、感染者の既往症、免疫状態によって幅広い症状を示す。H5N1亜型やH7N9亜型ウイルスの感染による重症例では、急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory distress syndrome; ARDS) を発症する例も多い [29]。潜伏期はH5N1亜型HPAIVの場合、おおむね2～8日、H7N9亜型AIVの場合でおおむね1～10日とされている。初期のH7N9亜型の事例から明らかのように、鶏に対して高い病原性を示すHPAIVであるか否かということは、人での症状の重篤化には直接は関係がないと考えられる。しかしながら、H5N1亜型HPAIV、H7N9亜型AIVの感染確認事例から計算される致死率は季節性インフルエンザウイルスによる致死率をはるかに上回っている。

中国で流行しているH7N9亜型AIV以外のH7亜型AIV感染事例においては、結膜炎の報告例が多い [18]。

以上のように、近年AIVの人感染事例として、H5N1亜型HPAIV、H7N9亜型AIVに加えて、その他の亜型のAIVによる感染事例の報告が増加している。AIV以外でも猫から人へのH7N2亜型インフルエンザウイルス感染事例 [30] やブタインフルエンザウイルスの人感染事例など [31]、A型インフルエンザウイルスによる人獣感染事例があり、パンデミックインフルエンザ候補としてこれらの事例に対する警戒、監視も必要であろう。

参 考 文 献

[1] Mase M, Tsukamoto K, Imada T, Imai K, Tanimura N,

- Nakamura K, Yamamoto Y, Hitomi T, Kira T, Nakai T, Kiso M, Horimoto T, Kawaoka Y, Yamaguchi S : Characterization of H5N1 influenza A viruses isolated during the 2003–2004 influenza outbreaks in Japan, *Virology*, 332, 167–176 (2005)
- [2] Uchida Y, Suzuki Y, Shirakura M, Kawaguchi A, Nobusawa E, Tanikawa T, Hikono H, Takemae N, Mase M, Kanehira K, Hayashi T, Tagawa Y, Tashiro M, Saito T : Genetics and infectivity of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses isolated from chickens and wild birds in Japan during 2010–11, *Virus Res*, 170, 109–117 (2012)
- [3] Kanehira K, Uchida Y, Takemae N, Hikono H, Tsunekuni R, Saito T : Characterization of an H5N8 influenza A virus isolated from chickens during an outbreak of severe avian influenza in Japan in April 2014, *Arch Virol*, 160, 1629–1643 (2015)
- [4] Saito T, Tanikawa T, Uchida Y, Takemae N, Kanehira K, Tsunekuni R : Intracontinental and intercontinental dissemination of Asian H5 highly pathogenic avian influenza virus (clade 2.3.4.4) in the winter of 2014–2015, *Rev Med Virol*, 25, 388–405 (2015)
- [5] Takemae N, Tsunekuni R, Sharshov K, Tanikawa T, Uchida Y, Ito H, Soda K, Usui T, Sobolev I, Shestopalov A, Yamaguchi T, Mine J, Ito T, Saito T : Five distinct reassortants of H5N6 highly pathogenic avian influenza A viruses affected Japan during the winter of 2016–2017, *Virology*, 512, 8–20 (2017)
- [6] WHO : Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003–2018, WHO HP, (online), (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2018_07_20_tableH5N1.pdf?ua=1)
- [7] 国立感染症研究所 : H5亜型の高病原性鳥インフルエンザの発生状況およびヒト感染例について (2018年6月22日現在), 国立感染症研究所HP, (オンライン), (<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/hpai/hpai20180622.pdf>)
- [8] European Centre for Disease Prevention and Control : Influenza A (H7N9) -China -Monitoring human cases, COMMUNICABLE DISEASE THREATS REPORT, CDTR Week 14, 1–7 April 2018, European Centre for Disease Prevention and Control HP, (online), (<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Communicable-disease-threats-report-7-apr-2018.pdf>)
- [9] World Organisation for Animal Health : Immediate notifications and follow-up reports of highly pathogenic avian influenza (types H5 and H7), Avian Influenza Portal, WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH HP, (online), (<http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/2018/>)
- [10] Food and Agriculture Organization of the United Nations : H7N9 situation update, Animal production and health, Food and agriculture organization of the united nations HP, (online), (http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/h7n9/situation_update.html)

- [11] Zhou L, Ren R, Yang L, Bao C, Wu J, Wang D, Li C, Xiang N, Wang Y, Li D, Sui H, Shu Y, Feng Z, Lia Q, Ni D : Sudden increase in human infection with avian influenza A (H7N9) virus in China, September-December 2016, *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 8, 6-14 (2017)
- [12] Wang D, Yang L, Zhu W, Zhang Y, Zou S, Bo H, Gao R, Dong J, Huang W, Guo J, Li Z, Zhao X, Li X, Xin L, Zhou J, Chen T, Dong L, Wei H, Li X, Liu L, Tang J, Lan Y, Yang J, Shu Y : Two outbreak sources of influenza A (H7N9) viruses have been established in China, *J Virol*, 90, 5561-5573 (2016)
- [13] 農林水産省動物検疫所 : 持ち込みできなかった未加熱畜産物からのウイルス分離状況. 農林水産省動物検疫所 HP, (オンライン), (<http://www.maff.go.jp/aqs/topix/attach/pdf/mizugiwa-21.pdf>)
- [14] Shibata A, Okamoto M, Sumiyoshi R, Matsuno K, Wang ZJ, Kida H, Osaka H, Sakoda Y : Repeated detection of H7N9 avian influenza viruses in raw poultry meat illegally brought to Japan by international flight passengers, *Virology*, 524, 10-17 (2018)
- [15] Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S, Murakami S, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakoda Y, Takashita E, McBride R, Noda T, Hatta M, Imai H, Zhao D, Kishida N, Shirakura M, de Vries RP, Shichinohe S, Okamoto M, Tamura T, Tomita Y, Fujimoto N, Goto K, Katsura H, Kawakami E, Ishikawa I, Watanabe S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Sugita Y, Uraki R, Yamaji R, Einfeld AJ, Zhong G, Fan S, Ping J, Maher EA, Hanson A, Uchida Y, Saito T, Ozawa M, Neumann G, Kida H, Odagiri T, Paulson JC, Hasegawa H, Tashiro M, Kawaoka Y : Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans, *Nature*, 501, 551-555 (2013)
- [16] Zhou J, Wang D, Gao R, Zhao B, Song J, Qi X, Zhang Y, Shi Y, Yang L, Zhu W, Bai T, Qin K, Lan Y, Zou S, Guo J, Dong J, Dong L, Zhang Y, Wei H, Li X, Lu J, Liu L, Zhao X, Li X, Huang W, Wen L, Bo H, Xin L, Chen Y, Xu C, Pei Y, Yang Y, Zhang X, Wang S, Feng Z, Han J, Yang W, Gao GF, Wu G, Li D, Wang Y, Shu Y : Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus, *Nature*, 499, 500-503 (2013)
- [17] Imai M, Watanabe T, Kiso M, Nakajima N, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Yamada S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Shirakura M, Takashita E, Fujisaki S, McBride R, Thompson AJ, Takahashi K, Maemura T, Mitake H, Chiba S, Zhong G, Fan S, Oishi K, Yasuhara A, Takada K, Nakao T, Fukuyama S, Yamashita M, Lopes TJS, Neumann G, Odagiri T, Watanabe S, Shu Y, Paulson JC, Hasegawa H, Kawaoka Y : A highly pathogenic avian h7n9 influenza virus isolated from a human is lethal in some ferrets infected via respiratory droplets, *Cell Host Microbe*, 22, 615-626 (2017)
- [18] Centers for Disease Control and Prevention : Summary of influenza risk assessment tool (IRAT) results, Centers for disease control and prevention HP, (online), (<https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/monitoring/irat-virus-summaries.htm>)
- [19] World Health Organization : Emergencies preparedness, response, Human infection with avian influenza A (H7N4) virus – China, World Health Organization, HP, (online), (<http://www.who.int/csr/don/22-february-2018-ah7n4-china/en/>)
- [20] BBC : BBC NEWS, Outbreak of bird flu 'has ended', BBC HP, (On Line), (http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/wales/north_west/6724209.stm)
- [21] Ostrowsky B, Huang A, Terry W, Anton D, Brunagel B, Traynor L, Abid S, Johnson G, Kacica M, Katz J, Edwards L, Lindstrom S, Klimov A, Uyeki TM : Low pathogenic avian influenza A (H7N2) virus infection in immunocompromised adult, New York, USA, *Emerg Infect Dis*, 18, 1128-1131 (2003)
- [22] Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Van Doornum GJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M, Osterhaus AD : Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome, *P Natl Acad Sci USA*, 101, 1356-1361 (2004)
- [23] Sun Y, Liu J : H9N2 influenza virus in China: a cause of concern, *Protein Cell*, 6, 18-25 (2015)
- [24] Pu J, Sun H, Qu Y, Wang C, Gao W, Zhu J, Sun Y, Bi Y, Huang Y, Chang KC, Cui J, Liu J : M gene reassortment in H9N2 influenza virus promotes early infection and replication: contribution to rising virus prevalence in chickens in China, *J Virol*, 91, e02055-02116 (2017)
- [25] World Health Organization : Influenza at the human-animal interface, Summary and assessment, 20 July to 3 October 2016, World Health Organization HP, (online), (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_10_03_2016.pdf?ua=1)
- [26] Saito T, Lim W, Suzuki T, Suzuki Y, Kida H, Nishimura SI, Tashiro M : Characterization of a human H9N2 influenza virus isolated in Hong Kong, *Vaccine*, 20, 125-133 (2001)
- [27] Wei SH, Yang JR, Wu HS, Chang MC, Lin JS, Lin CY, Liu YL, Lo YC, Yang CH, Chuang JH, Lin MC, Chung WC, Liao CH, Lee MS, Huang WT, Chen PJ, Liu MT, Chang FY : Human infection with avian influenza A H6N1 virus: an epidemiological analysis, *Lancet Resp Med*, 1, 771-778 (2013)
- [28] Chen H, Yuan H, Gao R, Zhang J, Wang D, Xiong Y, Fan G, Yang F, Li X, Zhou J, Zou S, Yang L, Chen T, Dong L, Bo H, Zhao X, Zhang Y, Lan Y, Bai T, Dong J, Li Q, Wang S, Zhang Y, Li H, Gong T, Shi Y, Ni X, Li J, Zhou J, Fan J, Wu J, Zhou X, Hu M, Wan J, Yang W, Li D, Wu G, Feng Z, Gao GF, Wang Y, Jin Q, Liu M, Shu Y : Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: a descriptive study, *Lancet*, 383, 714-721 (2014)
- [29] World Health Organization : Influenza (Avian and other zoonotic), World Health Organization HP,

(online), ([http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic)))

- [30] Hatta M, Zhong G, Gao Y, Nakajima N, Fan S, Chiba S, Deering KM, Ito M, Imai M, Kiso M, Nakatsu S, Lopes TJ, Thompson AJ, McBride R, Suarez DL, Macken CA, Sugita S, Neumann G, Hasegawa H, Paulson JC, Toohey-Kurth KL, Kawaoka Y : Charac-

terization of a Feline Influenza A (H7N2) Virus, *Emerging Infectious Diseases*, 24, 75-86 (2018)

- [31] Centers for Disease Control and Prevention : Influenza (Flu), Information on swine influenza/variant influenza, Centers for Disease Control and Prevention HP, (online), (<https://www.cdc.gov/flu/swineflu/index.htm>)