

(59) H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスの 水系感染リスクの定量的評価

北島 正章^{1*}・片山 浩之¹・Charles N. HAAS²・古米 弘明¹

¹ 東京大学大学院工学系研究科 (〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1)

² ドレクセル大学土木建築環境工学専攻 (3141 Chestnut Street, Philadelphia, PA 19104, USA)

* E-mail: ktajima@env.t.u-tokyo.ac.jp

近年、海外においてH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの集団感染が発生しており、我が国にも渡り鳥によってこのウイルスが持ち込まれる危険性がある。そこで、一羽の感染カモ糞便に汚染された河川水を感染源とした水系感染リスクを定量的に評価した。不確実性を含む原単位はその分布を推定した上でモンテカルロ法による計算を実施した結果、河川での遊泳に伴う感染確率の中央値は $9.4 \cdot 10^{-11}$ [infection/person/swim]、浄水場でのウイルス除去率を4 log₁₀とした場合の水道水飲用に伴う感染確率の中央値は 10^{-13} [infection/person/year]未満と算出された。更に、空気を介した感染リスク評価モデルを開発した。本研究で開発したモデルは、様々な曝露シナリオにおけるH5N1ウイルスの感染リスク評価に応用可能である。

Key Words : H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses, quantitative risk assessment, waterborne infection, secondary transmission, Monte Carlo simulation

1. はじめに

H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルス（以下H5N1ウイルス）は、家禽だけではなくヒトにも致死的な疾病を引き起こす。1997年、香港においてこのウイルスがヒトに感染を引き起こしたことが初めて確認され、この時感染が確認された18名のうち6名が死亡した¹⁾。その後一旦は終息したかに見えたものの、2003年以降再びアジア諸国を中心として家禽及びヒトに大規模な流行を引き起こし、現在でも中東、ヨーロッパ及びアフリカ諸国に拡大伝播を続けている。これまでにWHOに報告されたヒトのH5N1確定感染者数は498名、そのうち死亡者数は294名にもぼり(2010年5月8日現在)²⁾、59%もの極めて高い致死率を示す。このように、H5N1高病原性鳥インフルエンザは今や世界規模での公衆衛生上の重大な問題へと発展してきており、まさにヒトにとっての代表的な新興感染症である。

インフルエンザウイルスは、オルソミクソウイルス科 (Family Orthomyxoviridae) に属し、エンベロープ（宿主細胞由来の脂質二重膜）を有するRNAウイルスである。ウイルス核蛋白質(NP)とマトリックス蛋白質(M1)の抗原性の違いからA、B、Cの三つの型に分類されるが、高病原性鳥

インフルエンザを引き起こすのはA型インフルエンザウイルスに限られる。A型インフルエンザウイルスは、直径80-100nmのエンベロープ（宿主細胞由来の脂質二重膜）の内部に8本に分節化した一本鎖RNA(-)を遺伝情報として含有している³⁾。ウイルス粒子表面に存在するヘマグルチニン(hemagglutinin: HA)とノイラミニダーゼ(neuraminidase: NA)の抗原性の違いから、HAではH1-H16の16種類、NAではN1-N9の9種類に分類され、その組み合わせにより亜型が決定される。

全ての亜型のA型インフルエンザウイルスは野生水禽類に遺伝的起源を持ち³⁾、水禽類においては主に腸管で増殖して水を介した糞便-経口経路により感染を成立させている。大部分のA型インフルエンザウイルスは自然宿主である水禽類には病原性を示さないが、一部がニワトリや陸生の哺乳類に感染性を獲得し、高い病原性を示すようになることがある。実際に、ブタ由来の新型インフルエンザウイルス(A/H1N1)及びH5N1ウイルスのいずれも野生水禽のウイルスに遺伝的起源を持つことが明らかとなっている⁴⁾。

インフルエンザウイルスは水禽類の間では水を介して感染することから、ヒトにも飲料水等を介した水系感染を引き起こす可能性があることが指摘されている⁵⁾。さらに、感染鳥の糞

便とともに排出されたH5N1ウイルスにより水環境が汚染され、それに伴うヒトへの水系感染が生じる可能性がある。実際に、カンボジア⁷⁾およびベトナム⁸⁾において、感染原因としてH5N1ウイルスに汚染された池での遊泳が疑われる感染事例が報告されている。

我が国では、現在までのところH5N1ウイルスの初期段階での封じ込めに成功しており、ヒトへのH5N1ウイルス感染は確認されていないが、鶏⁹⁾および野鳥^{10,12)}への感染が複数報告されている。一部の国々では、現在も終息が望めないまま常在化に至っているため、渡り鳥により再び国内にH5N1ウイルスが持ち込まれる危険性がある。現在のところ、H5N1ウイルスはパンデミックを引き起こすほどのヒト-ヒト間の伝播能力は獲得していないものの、海外では家庭内におけるヒト-ヒト感染が散発的に発生している¹³⁾。更に、H5N1という亜型はこれまでヒトがパンデミックを経験したことのない亜型であることから、次にパンデミックを引き起こす有力な候補ウイルスとされており、ヒトへの感染拡大に十分な警戒が必要である。

以上の背景のもと本研究では、野生水禽類によって我が国に鳥類由来のH5N1ウイルスが持ち込まれるという状況を想定し、感染鳥の糞便と共に排出されたウイルスによって汚染された水を感染経路としたヒトへのH5N1ウイルスの感染確率及び感染により生じる健康被害を定量的に評価した。更に、空気を介した二次感染リスク評価モデルを開発した。

2. 感染リスク評価方法

(1) 水系感染シナリオの概要

本研究では、H5N1ウイルスに関する前述の現状に基づき、鳥類由来のH5N1ウイルスに感染した一羽の野生カモが河川水中にウイルスを排出した場合の、下流での河川水への曝露に伴うヒトへの感染リスクを評価した。すなわち、ここでは野生カモが排出した鳥類由来のH5N1ウイルスがヒトへの感染を引き起こすことを想定しており、このシナリオにおける用量-反応関係の解析と感染確率計算（後述）にあたっては、鳥類から分離されたH5N1ウイルス株を哺乳類に感染させた実験データに基づいて感染確率を算出した。曝露シナリオとしては、遊泳及び水道水の飲用とした。

感染リスク計算に使用する各原単位は不確実性と変動性を含むため、これらを考慮した上で最終的なリスク計算にはモンテカルロ法を使用することを前提とし、不確実性が予想される原単位およびパラメータについては、その分布形を推定した。

(2) H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスの用量-反応解析

a) 経鼻曝露の用量-反応関係

H5N1ウイルスはヒトに対し高い病原性及び致死率を示すことから、ヒトへの感染実験データは存在しない。そこで本研究では、マウスまたはフェレットを哺乳類モデルとして使用した経鼻感染実験から得られたデータを使用し、用量-反応解析を実施した。ここで、 ID_{50} の値のみから用量-反応関係を決定する必要があったため、用量-反応関係式としては次式(1)で表現される指数モデルを使用した。

$$P(d) = 1 - \exp(-k \times d) \quad (1)$$

ここで、 d は曝露量(用量)、 $P(d)$ は感染確率、 k はパラメータである。

表-1に、これまでに報告されている哺乳類モデルに対するH5N1ウイルスの50%感染用量(ID_{50} , 50% infectious dose)の値を示した。尚、ここに示しているH5N1ウイルスは、全て高病原性型のアミノ酸配列(HAのプロテアーゼ開裂部位における塩基性アミノ酸の連続配列)²⁰⁾を有する株であり、且つ全て経鼻的にウイルスを感染させた実験に基づくものである。下式(2)により指数モデルのパラメータ k の値を算出した。

ここで、ウイルス株によって ID_{50} の値が大きく異なったことから、感染リスク算出の際のモンテカルロ計算に用いるパラメータ k の値の分布形を推定した。さらに、ヒトから分離されたウイルス株と鳥類から分離されたウイルス株の ID_{50} の間には有意な差が認められた(t -test, $P < 0.001$)ため、表-1にはヒトと鳥類からの分離株を分けて示している。ヒト由来および鳥類由来のウイルス株に対し、それぞれ用量-反応解析を実施した。

指数モデル(式 1)のパラメータ k は、 ID_{50} を用いて次式(2)で表現される。

$$k = -\frac{\ln 0.5}{ID_{50}} \quad (2)$$

ヒトからの分離株の場合にはリスク解析ソフトCrystal Ball[®]を使用してパラメータ k_{human} の値の分布形を推定し、鳥類からの分離株の場合にはR言語により記述した最尤法を用いてパラメータ k_{bird} の分布形を推定した。いずれの場合も、Kolmogorov-Smirnov検定によって最も高い適合度を示すと判断される分布形を採用した。尚、 k_{human} 及び k_{bird} はそれぞれヒト由来株及び鳥類由来株が哺乳類に感染する場合の指数モデルのパラメータである。

b) 経口曝露の用量-反応関係

現在のところ、H5N1ウイルスを経口的に感染させた実験に基づく用量-反応データは報告されていない。Schijvenら²⁴⁾は、水道水の飲用に伴うH5N1ウイルスのヒトへの感染リスク評価の際の指数モデルのパラメータとして 10^{-5} という値を与えているため、本研究でもこの値を k_{po} として使用した。これは、H5N1ウイルス1粒子を経口的に摂取することにより生じ

表-1 哺乳類への H5N1 ウイルスの実験感染データ

H5N1 virus strain ¹	Model ²	ID ₅₀ ³	k ⁴	Reference
<i>Isolates from humans</i>				
HK/483/97	Mouse	10 ⁰⁵	2.2×10 ⁻¹	14)
HK/483/97	Mouse	10 ²²	4.4×10 ⁻³	15)
HK/485/97	Mouse	10 ¹¹	5.5×10 ⁻²	15)
HK/156	Mouse	10 ³²	4.4×10 ⁻⁴	15)
HK/486	Mouse	10 ¹²	4.4×10 ⁻²	15)
HK/483/97	Ferret	10 ²	6.9×10 ⁻³	16)
HK/486	Ferret	10 ²	6.9×10 ⁻³	16)
HK/213/03	Mouse	10 ¹⁸	1.1×10 ⁻²	17)
Thai/16/04	Mouse	10 ¹³	3.5×10 ⁻²	18)
VN1203/04	Mouse	10 ¹⁸	1.1×10 ⁻²	18)
VN1204/04	Mouse	10 ²³	3.5×10 ⁻³	18)
Thai/SP83/04	Mouse	10 ¹⁸	1.1×10 ⁻²	18)
HK/213/03	Mouse	10 ²⁸	1.1×10 ⁻³	19)
HK/483/97	Mouse	10 ⁷⁵	1.2×10 ⁻¹	20)
HK/486/97	Mouse	10 ²⁵	3.9×10 ⁻³	20)
HK/483/97	Mouse	10 ⁰⁵	2.2×10 ⁻¹	21)
HK/486/97	Mouse	10 ¹⁵	2.2×10 ⁻²	21)
<i>Isolates from birds</i>				
Gs/VN113/01	Mouse	10 ⁴³	3.5×10 ⁻⁵	14)
CK/Korea/ES/03	Mouse	10 ¹⁸	1.1×10 ⁻²	22)
CK/Korea/ES/03	Mouse	10 ²³	3.5×10 ⁻³	18)
Ck/Indon/7/03	Mouse	10 ⁵³	3.5×10 ⁻⁶	18)
Ck/VN/NCVD8/03	Mouse	10 ⁵⁸	1.1×10 ⁻⁶	18)
Ck/VN/NCVD31/04	Mouse	10 ³⁵	2.2×10 ⁻⁴	18)
Dkmt/01	Mouse	10 ⁴⁵	2.2×10 ⁻⁵	15)

¹All strains were *wild-type*, Multi-basic amino acid sequences, indicating high pathogenicity, were observed for all strains.

²Administered intranasally to the model animals for all experiments.

³ID₅₀, 50% infectious dose; Values are expressed as 50% egg infectious dose (EID₅₀).

⁴Parameter of exponential dose-response model calculated by eq. (2).

る感染確率が10⁻⁵であることを意味する。

(3) 障害調整生存年数(DALY)による健康被害の評価

世界保健機関(WHO)は、異なる要因で発生する健康被害を比較するための指標として障害調整生存年数(DALY, disability adjusted life years)を提案しており、DALYは次式(3)で表される。

$$DALY = YLL + YLD \quad (3)$$

ここで、YLL (years of life lost) は死亡による損失余命、YLD (years of life lived with a disability) は障害をもって過ごす時間であり、YLLは死亡率と損失余命の積で表される。

WHOの公式発表によれば、現在(2010年5月6日)までにWHOに報告されたヒトのH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルス確定症例数は498人、死亡例数は294人である²⁾。

したがって、死亡率は次式(4)で算出される。

$$294 / 498 = 0.590[\text{death / case}] \quad (4)$$

尚、この死亡率はこれまでヒトへのH5N1ウイルス感染が認められている海外諸国(特にアジアからアフリカにかけての発展途上国)からの報告数を基に算出したものである。我が国は、現在主にH5N1ウイルスが流行している発展途上国と比較して、タミフルなどの抗インフルエンザウイルス薬の投与や重症疾患に陥った場合の救命体制の準備がより整っていると考えられるため、死亡率は低く抑えられることが期待される。しかしながら、我が国でヒトのH5N1ウイルス感染事例は報告されていない現時点では、我が国における死亡率を具体的に推定することが困難であるため、前述の通りに算出した値を死亡率として採用した。

損失余命は、平均的な寿命と死亡した年齢の差で表される。厚生労働省発表の平成20年簡易生命表²⁹⁾に基づき、平均寿命は82.67歳とし、H5N1ウイルス感染による死亡者の平均年齢はベトナムにおける疫学調査の結果($n=26$)²⁹⁾から18歳とした。すなわち、H5N1ウイルス感染に伴う損失余命は64.67歳である。但し、我が国における死亡者の平均年齢がベトナムでの例と異なることも想定されるが、前述の死亡率の場合と同様の理由により、実際にヒトのH5N1ウイルス感染に関する疫学的知見が得られているベトナムでの調査結果を死亡者の平均年齢として採用した。

YLDは、健康被害の重篤度を表す0以上1未満の係数と、その被害の継続期間の積で表される。H5N1ウイルス感染は肺炎を主訴とする²⁹⁾ため、肺炎に対して与えられている重篤度係数0.279²⁹⁾を採用した。また、健康被害の継続期間として、ベトナムにおける疫学調査の結果から得られた発症後入院までの日数(中央値6日、 $n=41$)²⁹⁾と入院から退院までの日数(中央値16日、 $n=41$)²⁹⁾の和、すなわち22日を与えた。

(4) 遊泳に伴う感染リスクの評価方法

a) 感染カモ糞便中へのH5N1ウイルス排出量

表-2に、これまでに報告されているカモへのH5N1ウイルスの感染実験により得られた感染カモ糞便中のウイルス量^{29,30)}を示す。これらのデータに基づき、リスク解析ソフトCrystal Ball[®]を使用して感染カモの糞便1g中のウイルス量 n の分布形を推定した。

カモ一羽が一日に排出する糞便量 W は6.9 [g]³¹⁾を採用した(表-3)。糞便1gあたりのウイルス量 n とこの値を乗することにより、感染カモ一羽が一日に排出するウイルス量を計算した。

表2 感染カモ糞便中のH5N1 ウイルス量

H5N1 virus strain	Log ₁₀ EID ₅₀ /g-feces	Reference
HK156/97	1.7	29)
Ck/HK/220/97	4.5	29)
Ck/HK/YU562/01	1.7	29)
Ck/HK/FY150/01	3.5	29)
Ph/HK/FY155/01	4.5	29)
Ck/HK/873.3/01	3.2	29)
Teal/HK/2978.1/02	3.3	29)
RB poch/HK/821/02	3.3	29)
HK/213/03	1.7	29)
Ph/HK/NT123/03	1.7	30)
Ck/HK/SSP94/03	1.7	30)
Ck/HK/WF27/03	1.7	30)
Ck/VN/133/04	2.0	30)
Ck/VN/48C/04	2.0	30)
Dk/VN/40D/04	1.7	30)
Pigeon/HK/WF32/03	1.7	30)
Ck/HK/YU46/03	1.7	30)
Ck/HK/SSP171/03	2.7	30)
S.Ck/HK/SSP7/03	3.7	30)
Ck/VN/C58/04	1.7	30)
VN/1203/04	1.7	30)

b) 河川流量および曝露地点までの流達時間

感染カモが糞を排出する河川は小規模の河川とし、河川流量 Q は $1 \text{ [m}^3/\text{sec]}$ すなわち $8.6 \times 10^7 \text{ [L/day]}$ ³⁰⁾ とした。また、曝露地点までの流達時間 T_{res} は 1 [day] とし、この間に河川流量は変化しないと仮定した(表-3)。

c) 河川水中におけるH5N1ウイルスの不活化速度

河川水中のウイルスの不活化率 μ は、 28°C (遊泳に適した水温) の河川水中における不活化率 $-0.23 \sim -0.20 \text{ [log}_{10}/\text{day}]$ ³⁰⁾ を採用した。不活化率 μ の値は、この範囲で一様に分布するとした(表-3)。

d) 遊泳に伴う鼻腔内への河川水曝露量

H5N1ウイルスに汚染された河川での遊泳に伴うウイルスの曝露経路は鼻腔内への河川水の曝露であるとし、一度の

遊泳における鼻腔内への水の曝露量としては 10 [mL] ³⁴⁾ を採用した(表-3)。

e) 感染確率の算出

a)~d)のデータを基に遊泳に伴う鼻腔内へのH5N1ウイルス曝露量 d_{swim} を算出した。用量-反応式として指数モデル(式3)を用いて感染確率 P_{swim} を計算した。

$$P_{\text{swim}}(d_{\text{swim}}) = 1 - \exp(-k_{\text{bird}} \times d_{\text{swim}}) \quad (3)$$

(5) 水道水の飲用に伴う感染リスクの評価方法

a) 非加熱水道水摂取量

非加熱水道水の摂取による感染リスク算出に使用した原単位を表4に示す。非加熱水道水摂取量分布としては、オランダでのアンケート調査によって得られた平均 $\mu = -1.88$ 、標準偏差 $\sigma = 1.12$ を分布形パラメータとする対数正規分布³⁰⁾ を用いた。尚、このデータは水道水中のノロウイルス又はクリプトスピジウム³⁷⁾の摂取により生じる感染リスクの評価にも使用されている³⁸⁾。

b) 感染確率の算出

水道原水としては河川水を想定し、感染確率算出のための水道原水(河川水)中のH5N1ウイルス濃度には、遊泳による曝露評価の際に算出した河川水中のH5N1ウイルス濃度を使用した。

非加熱水道水の飲用による感染確率は、浄水場におけるウイルスの除去率に大きく影響される。米国環境保護局(U.S. EPA)は、浄水処理(ろ過および消毒)によって表流水および地下水中のウイルスを $4 \log_{10}$ (99.99%) 除去あるいは不活化することを規定している³⁹⁾が、本研究ではこの規定及びより危険なシナリオ(除去率 $0 \sim 4 \log_{10}$) の場合の感染確率を算出した。前述のデータを基に、浄水場における除去率 ($0 \sim 4 \log_{10}$) に応じた水道水の非加熱摂取に伴うH5N1ウイルスの一日あたりの経口摂取量 $d_{\text{tap, day}}$ を算出し、用量-反応関係式(式4)を用いて感染確率を計算した。

$$P_{\text{exp, day}}(d_{\text{tap, day}}) = 1 - \exp(-k_{\text{tap}} \times d_{\text{tap, day}}) \quad (4)$$

一人一日あたりの感染確率 $P_{\text{exp, day}}$ を算出した後、年間にわたって水道水源が H5N1 ウイルスに汚染された場合を想定

表3 遊泳による感染リスク算出に使用した原単位

Description		Value	Unit	Reference
Amount of H5N1 virus in feces of infected duck	n	Distribution ¹	$\log_{10}$ virus/g-feces	29), 30)
Amount of feces excreted by a duck	W	6.9	g-feces/day	31)
River flow rate	Q	8.6×10^7	L/day	32)
Inactivation rate of H5N1 virus in river water (at 28°C)	μ	Uniform ($-0.23 \sim -0.20$)	$\log_{10}/\text{day}$	33)
Length of time to suspend in river water (from excretion to exposure)	T_{res}	1	day	—
Volume of water ingested by nose during a swimming episode	V_{swim}	10	mL/swim	34)
Parameter of exponential dose-response model	k_{bird}	Distribution ¹	infection/virus	14), 15), 18), 22)

¹Values were collected from literatures and distributions were determined in the present study.

表4 水道水の摂取による感染リスク算出に使用した原単位

Description	Value (parameters)	Unit	Reference
Amount of unboiled tap water consumption	V_{tp} Log-normal distribution ($\mu=-1.88, \sigma=1.12$)	Log ₁₀ virus/g-feces	35)
Parameter of exponential dose-response model	k_{tp}	10^{-5} infection/virus	24)

し、ある日の感染確率は他のどの日の感染確率とも独立なものであるとして年間当たりの感染確率 $P_{tp, year}$ を次式(5)を用いて算出した

$$P_{tp, year} = 1 - (1 - P_{tp, day})^{365} \quad (5)$$

(6) 室内における二次感染リスク評価モデル

図-1に、H5N1 ウイルスの家庭内における二次感染モデルの概要を示した。ここでは、遊泳又は非加熱水道水の摂取に伴う水系感染(一次感染)者が高病原性鳥インフルエンザ症状を呈し、一次感染者が咳とともに排出したウイルスのうちエアロゾル化したものを吸入することにより家族等に二次感染するとした。

a) 感染者の咳に伴いエアロゾル化するウイルス量

二次感染リスクの算出に使用した原単位を表-5に示す。感染者の咳の頻度 f_{cough} は、肺炎患者で報告されている値 0.2 [cough/min]³⁹⁾を使用し、一度の咳により飛沫化する唾液の量 V_{saliva} として 0.044 [mL/cough]⁴⁰⁾を与えた。

H5N1 感染者の唾液中のウイルス遺伝子量の実測値⁴¹⁾より、唾液中のウイルス量 C_{saliva} として 10^7 [virus/mL-saliva]を与えた。すなわち、ここでは唾液から検出されたウイルス遺伝子は全て感染性ウイルス粒子由来であると仮定した。飛沫化した唾液のうち、大部分はエアロゾル化せずに速やかに沈降するが、エアロゾル化し空气中を漂う割合 R_{aero} は液量比で 0.001 とした⁴²⁾(表-5)。

感染者の咳に伴い 1 分間あたりにエアロゾル化するウイルス量 E [virus/min]は、これらの値を乗することにより計算した(図-1)。

b) エアロゾル化したウイルスの低減率

感染者の咳に伴ってエアロゾル化し部屋の空气中を漂うウイルスは、一定の割合 λ で低減するとした。

すなわち、一度エアロゾル化した微粒子が沈降する割合 λ_d は 0.00544 [1/min]⁴³⁾を、空气中におけるインフルエンザウイルスの不活化率 λ_i は 0.0073 [1/min]⁴⁴⁾(相対湿度 15-40%の場合の実験データ)、部屋の換気に伴い室外に排出される割合 λ_e は 0.0083 [1/min]⁴⁵⁾を採用した。

エアロゾル化した室内空气中の H5N1 ウイルスの低減率 λ は、以下の式(6)で表される。

$$\lambda = \lambda_d + \lambda_i + \lambda_e \quad (6)$$

c) 室内空气中のウイルス濃度

室内空气中のウイルス量を、感染者が症状を呈し始めてからの時間 t の関数 $N(t)$ とすると、 $N(t)$ は次の微分方程式の形で表現される。

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} &= E - \lambda N(t) \\ N(0) &= 0 \end{aligned} \quad (7)$$

ここで、感染者が症状を呈し始めてからの時間 0 のときの室内空气中のウイルス量は 0 であることから、 $N(0) = 0$ とした。

すなわち、 $N(t)$ は次式(8)で表される。

$$N(t) = \frac{E}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t}) \quad (8)$$

尚、一次感染者は、咳の症状を呈したままこの部屋に滞在し続けるとした。ここで、室内空気は速やかに混合し、室内空气中のウイルス濃度は均一であると仮定すると、一次感染者がこの部屋の中で咳を開始してから時間 t に依存する室内空气中ウイルス濃度 $C_{air}(t)$ は、部屋の容積 V_{room} を用いて次式(9)で計算できる。

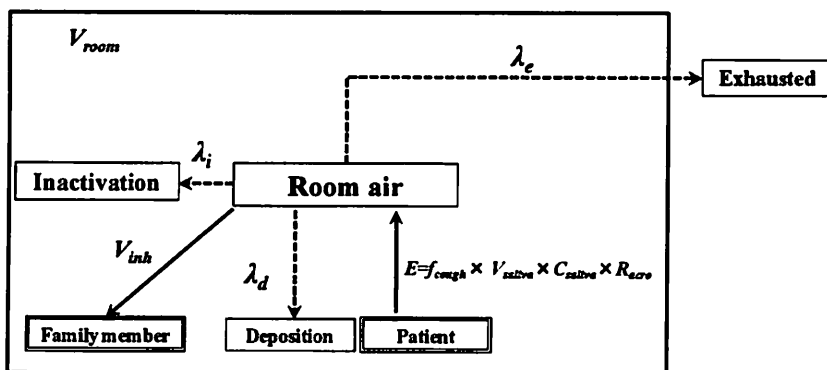


図-1 空気を経た二次感染リスク評価モデルの概要(E は1分間あたりにエアロゾル化するウイルス量、各原単位は次頁表-5参照)

表-5 二次感染リスクの算出に使用した原単位

Description		Value	Unit	Reference
Frequency of cough	f_{cough}	0.2	cough/min	39)
Volume of saliva emitted with a cough	V_{saliva}	0.044	mL/cough	40)
H5N1 virus titer in saliva of infected patient	C_{saliva}	10^7	virus/mL-saliva	41)
Ratio of aerosolized saliva volume	R_{aero}	0.001	—	42)
Deposition rate	λ_d	0.00544	/min	42)
Inactivation rate	λ_i	0.0073	/min	43)
Exhaust rate	λ_e	0.0083	/min	42)
Volume of room	V_{room}	64	m ³	42)
Volume of inhalation	V_{inh}	0.02	m ³ /min	42)
Parameter of exponential dose-response model	k_{human}	Distribution ¹	infection/virus	—

¹Values were collected from literatures and distributions were determined in the present study.

$$C_{air}(t) = \frac{N(t)}{V_{room}} \quad (9)$$

Nicas ら⁴²⁾は、インフルエンザウイルスの室内感染リスクを評価するにあたり、15ft×15ft×10ftの部屋を想定して部屋の容積 64[m³]を与えていることから、本研究でも部屋の容積 V_{room} としてこの値を採用した。

d) 二次感染者のH5N1ウイルス曝露量

ヒトの空気吸入量を V_{inh} [m³/min]、二次感染者が一次感染者が滞在する部屋に入る時間(曝露開始時間)を $t=T_1$ 、曝露時間を T_2 とすると、ウイルス曝露量 d_{air} は次式 (10) で表される。

$$\begin{aligned} d_{air} &= \int_{T_1}^{T_1+T_2} [V_{inh} \times C_{air}(t)] dt \\ &= V_{inh} \times \frac{E}{\lambda} \left[T_2 + \frac{e^{-\lambda T_1}}{\lambda} (e^{-\lambda T_2} - 1) \right] \quad (10) \end{aligned}$$

肺に取り込まれたH5N1ウイルスの用量-反応関係は経鼻摂取の場合と同じであるとして、以下の式 (11) により感染確率を計算した。

$$P_{irr}(d_{air}) = 1 - \exp(-k_{human} \times d_{air}) \quad (11)$$

二次感染ではヒトに感染を成立させた株が再びヒトに感染するため、用量-反応式にはヒトからの分離株が哺乳類に感染する場合の指数モデルのパラメータ k_{human} を使用した。

(7) 感染リスク評価

上記のデータを基に、それぞれの曝露シナリオにおける感染確率及び健康被害をモンテカルロ法により算出した。10,000回の繰り返し計算により、感染確率及び健康被害の分布を得た。

3. 感染リスク評価結果および考察

(1) リスク評価に用いたパラメータ

a) 感染カモ糞便中へのH5N1ウイルス排出量の分布形
ロジスティック分布が最も高い適合度を示した。推定された分布形パラメータは平均 $\mu = 2.29$ 、尺度 $\beta = 0.59$ であった。

b) 用量-反応関係式のパラメータ値の分布形

ヒトからの分離株のパラメータ k_{human} の分布に最も高い適合度を示したのは対数正規分布であり、推定された分布形パラメータは、平均 $\mu = 0.06$ 、標準偏差 $\sigma = 0.28$ であった。鳥類由来株のパラメータ k_{bird} についても最も高い適合度を示したのは対数正規分布であり、推定された分布形パラメータは平均 $\mu = 0.0021$ 、標準偏差 $\sigma = 0.0041$ であった。

インフルエンザウイルスの感染は、ウイルス膜表面のHAタンパク質が宿主細胞と結合することで開始されるが、HAが認識するレセプターはウイルスが由来する宿主動物によって異なる。すなわち、基本的に鳥由来ウイルスは鳥型レセプター(シアル酸がガラクトースに α 2-3 結合したもの)を、ヒト由来ウイルスはヒト型レセプター(シアル酸がガラクトースに α 2-6 結合したもの)を認識する³⁾。しかしながら、近年H5N1ウイルスの鳥からヒトへの直接感染の事例が相次いで報告されており、H5N1ウイルスは宿主域の壁をこえて感染を引き起こすように変異しつつある状況にある。本研究で設定したシナリオは、H5N1ウイルスの宿主域拡大に関するこのような現状を勘案したものである。その裏付けとして、H5N1ウイルスのがヒトの体内で増殖する過程でHAタンパク質のアミノ酸配列がヒト型レセプターを認識するように変異することが報告されており⁴⁶⁾、一度ヒトに感染を成立させたH5N1ウイルスは、ヒトへの高い感染性を獲得することがあると考えられている。ここで、用量-反応関係式のパラメータの推定結果(前述)は、鳥類由来株よりもヒト由来株のほうがヒトへの感染力が強いことを示している。この結果は、鳥類由来株を哺乳類モデルであるマウスに感染させて継代した場合、マウスに対する病原性が高くなるという知見^{45,46)}ともよく一致する。したがって、前述のパラメータ推定

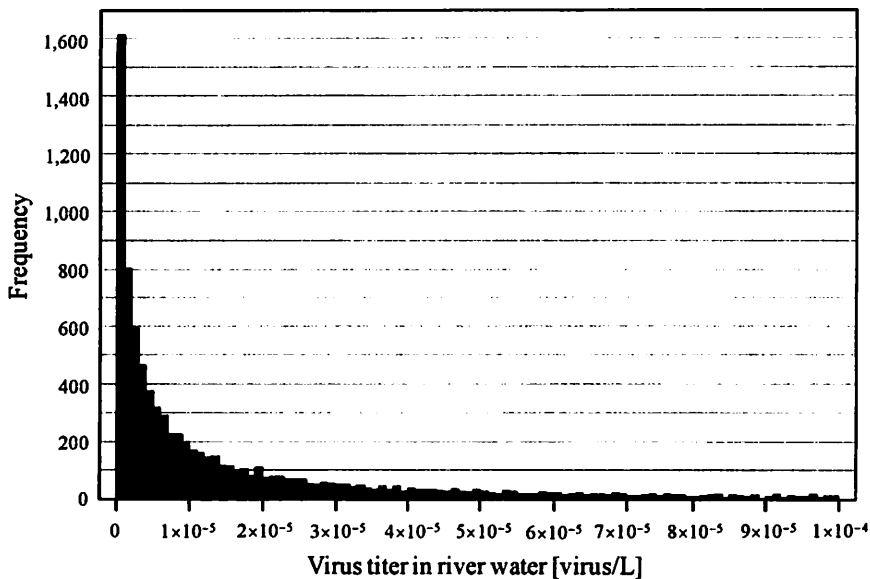


図2 モンテカルロ法により得られた河川水中のH5N1 ウイルス濃度の度数分布。

値は、本研究で想定している鳥-ヒトあるいはヒト-ヒト感染の用量-反応関係を表現するパラメータ値として適していると判断できる。

c) H5N1ウイルス感染により生じる健康被害

H5N1ウイルス感染による健康被害は次式(13)の通りに算出された。

$$DALY = 64.67 \times 0.590 + 0.279 \times \frac{22}{365} \quad (13)$$

$$= 38.155 + 0.017 = 38.172 [\text{case}]$$

DALYの内訳は、YLLが38.155 [case]、YLDが0.017 [case]であり、H5N1ウイルス感染においてはYLDに比べYLLが著しく大きいことが分かる。これは、平均死亡年齢が小さく、致死率が大きいためである。また、例えばノロウイルス感染症により引き起こされる健康被害として算出された健康被害の値 5.5×10^{-4} [DALY/case]³⁶⁾と比較して顕著に大きいことが分かる。

(2) 遊泳に伴う感染リスク

モンテカルロ法により一羽の感染カモが一日に糞便中に排出するウイルス量を算出したところ、中央値 1.3×10^3 (95%信頼区間 $9.3 \sim 1.9 \times 10^5$) [virus/duck/day]であった。モンテカルロ法により得た曝露地点における河川水中のウイルス濃度の度数分布を図-2に示す。河川水中のウイルス濃度は、中央値 9.5×10^6 (95%信頼区間 $6.6 \times 10^6 \sim 1.4 \times 10^8$) [virus/L]と推定された。

遊泳に伴い経鼻経路で河川水中のウイルスに曝露するとし、遊泳一回あたりの感染確率及び健康被害の算出結

果を図-3に示した。感染確率は中央値 9.4×10^{-11} (95%信頼区間 $3.4 \times 10^{-13} \sim 2.4 \times 10^{-8}$) [infection/person/swim]であり、健康被害は中央値 3.5×10^{-9} (95%信頼区間 $1.4 \times 10^{-11} \sim 8.4 \times 10^{-7}$) [DALY/person/swim]であった。

本研究では、鳥由来のH5N1ウイルスのヒトへの感染シナリオとして一羽のカモにより国内にH5N1ウイルスが持ち込まれた初期の状況を想定しているため、一羽の感染カモから排出されたH5N1ウイルスによる感染リスクを評価した。但し実際には、野生カモ集団にH5N1ウイルス感染が拡大し、複数の感染カモが同時にウイルスを排出するというシナリオも想定できる。また、H5N1ウイルス濃度及びその値から計算される感染確率は、河川の規模(流量)に依存するが、本研究では感染確率が比較的高くなるシナリオとして小規模の河川(流量1 [m³/sec])を

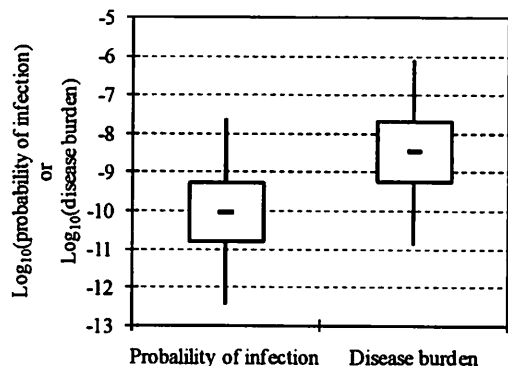


図3 遊泳に伴う感染リスク及び健康被害(箱内の線は中央値、箱は50%信頼区間を、棒は95%信頼区間を表す)。

想定した。ここに示した感染リスク評価手法は、感染カモをウイルス排出源とした鳥からヒトへの感染リスク評価についての基礎的なモデルであり、H5N1ウイルスを排出する感染カモの数や河川流量等に関する入力値を変化させた上で同様の計算を実施することで、様々なシナリオにおける感染リスクを定量的に評価することが可能である。

(3) 非加熱水道水の摂取に伴う感染リスク

水道原水(河川水)中の H5N1 ウイルス濃度としては、遊泳による曝露評価の際に算出した河川水中の H5N1 ウイルス濃度分布(図-2)を使用し、水道水の非加熱摂取による感染確率を算出した。浄水場における除去率を $0-4 \log_{10}$ としたときの非加熱水道水の摂取に伴う一人年間あたりの感染確率及び健康被害の計算結果を図4に示した。浄水場における除去率を $0 \log_{10}$ と仮定した場合でも、感染確率の中央値は 10^{-8} [infection/person/year]を下回った。除去率を $4 \log_{10}$ と仮定した場合、97.5%値(95%信頼区間の最大値)は 10^{-10} [infection/person/year]程度であったが、中央値は 10^{-13} [infection/person/year]を下回った(図-4A)。健康被害については、除去率を $0 \log_{10}$ と仮定した場合でも中央値は WHO の提唱する許容値 10^{-6} [DALY/person/year]を下回った。除去率を $4 \log_{10}$ と仮定した場合、97.5%値(95%信頼区間の最大値)は 10^{-8} [DALY/person/year]を下回り、中央値は 10^{-11} [DALY/person/year]を下回った(図-4B)。

近年の報告から、A型インフルエンザウイルスに関しては通常の浄水処理により少なくとも $4 \log_{10}$ 以上の除去、不活化が期待できることが分かっている⁷⁴⁾。水道法では給水栓末端における遊離塩素および結合塩素の下限値としてそれぞれ 0.1 mg/L および 0.4 mg/L が定められているが、これらの濃度条件および十分な接触時間が保たれた正常な水道システムにおいては、感染力を保った H5N1 ウイルスが水道水中に

存在する可能性は十分に低いと考えられる⁷⁵⁾。これらの知見と本研究による感染確率の計算結果から、給水栓末端まで十分な塩素消毒が施された正常な水道システムにより配水される水道水の摂取により生じる H5N1 ウイルスの感染確率及び健康被害は十分に小さいと考えられる。

(4) 家庭内における二次感染リスク評価モデルの開発

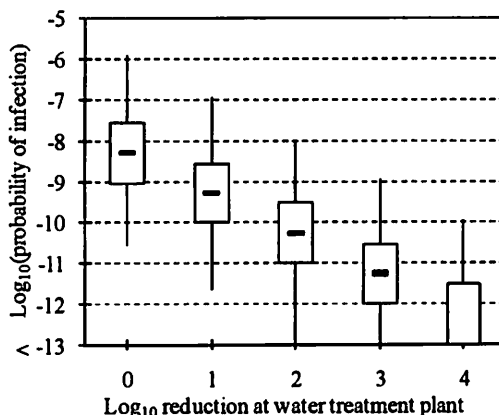
遊泳又は非加熱水道水の摂取に伴う水系感染(一次感染)者が高病原性鳥インフルエンザ症状を呈し、一次感染者が咳とともに排出したウイルスのうちエアロゾル化したものを吸入することにより家族に感染が拡大(二次感染)するとした場合の感染リスク評価モデル(図-1)を開発した。

空気中の H5N1 ウイルス濃度 $C_{air}(t)$ の経時変化を図-5Aに示す。室内空気中の H5N1 ウイルス濃度はウイルス排出開始から6時間後に定常状態($653 \text{ [virus/m}^3\text{]}$)に達した。

ここで、二次感染者(家族等)の曝露開始時間 T_1 を $t=0$ [min]とし、曝露終了時間 T_2 [min]を変化させた場合の感染確率分布をモンテカルロ法により算出し、計算結果を図-4Bに示した。このとき、 $t=T_1$ [min]から $t=T_2$ [min]までの時間、二次感染者は一次感染者と同一の部屋に継続的に滞在し、ウイルスに曝露し続けるとした。例えば、一次感染者が肺炎症状を呈した時間($t=0$ [min])に同一の部屋内の二次感染者に空気を介したウイルス曝露が始まり($t=T_1=0$), 60分間(1時間)の滞在($T_2=60$ [min])後に曝露が終了したという事象での二次感染者への感染確率の中央値は34.7%である(図-4B)。同様に、感染者の部屋に2時間滞在することにより中央値70%以上、4時間以上滞在すると中央値90%以上の確率で二次感染が成立すると推定された。

H5N1ウイルスのヒトへの感染疫学についてこれまでに行われている知見は限られているため、現時点では開発したモデルの妥当性についての検討は困難である。ま

A) Probability of infection



B) Disease burden

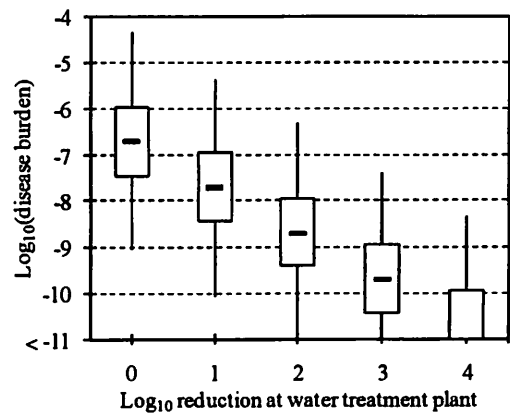
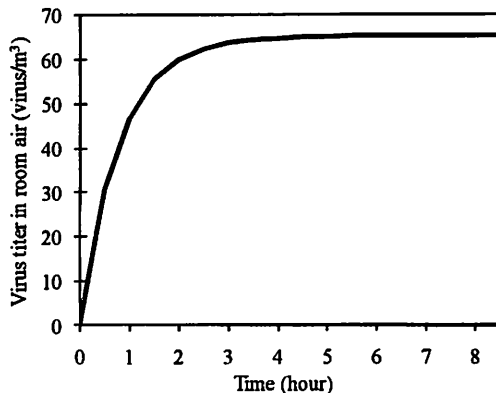


図4 非加熱水道水の摂取に伴う年間感染確率及び健康被害(箱内の線は中央値、箱は50%信頼区間を、棒は95%信頼区間を表す)

A) Virus titer in room air



B) Probability of infection

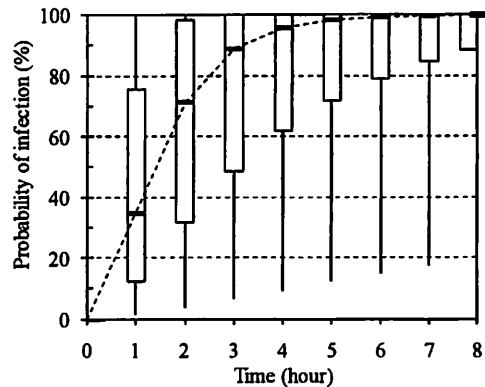


図5 空気中のウイルス濃度及び感染確率分布の経時変化(箱内の線は中央値、箱は50%信頼区間を、棒は95%信頼区間を表す)

た、感染確率算出に使用した原単位の一部には、今後の医学的知見の蓄積が待たれるものもある。例えば、感染者の唾液中のウイルス量については、遺伝子量の実測データ⁴⁾を基に、このウイルス遺伝子が全て感染性ウイルス粒子由来であると仮定した(2. (6) a)節参照)。実際には実測された全てのウイルス遺伝子が感染性ウイルス粒子由来であるとは限らないため、今回の感染確率計算においては実際よりも感染確率を過大に見積もっていることとなる。本モデルは、一次感染者を感染源としたヒト-ヒト間のH5N1ウイルスの空気感染確率を算出するための基礎的モデルであり、今後の知見の蓄積に伴い入力値を変化させることでより現実に近い感染リスク評価モデルを構築していく必要がある。

4. 結論

本研究では、親水目的及び水道水源として使用される河川水がH5N1ウイルスに汚染されたと仮定し、この河川水を感染源としたヒトへの水系感染リスクを定量的に評価した。感染確率を算出するための用量-反応解析を実施するとともに、これまでに報告されている疫学的知見に基づきH5N1ウイルス感染に伴う健康被害を推定した。H5N1ウイルスに感染した水鳥が糞便とともに河川水中にウイルスを排出したと想定した場合に、下流における遊泳又は水道水の摂取に伴う感染確率及び健康被害を算出した。さらに、一次感染者が咳とともに排出したウイルスのうちエアロゾル化したものを吸入することにより家族に感染が拡大(二次感染)するとした場合の感染リスク評価モデルを開発した。

本研究により得られた主な知見を以下にまとめる。これらの知見は、様々な曝露シナリオ下におけるH5N1ウイルスの感染リスク評価に応用可能である。

- (1) H5N1ウイルス感染により生じるヒトへの健康被害は、38.172 [DALY/case]と見積もられた。
- (2) 上述の感染シナリオを想定した場合、河川での遊泳一回当たりの感染確率の中央値は 9.4×10^{-11} [infection/person/swim]であり、浄水場におけるウイルス除去率が4 $\log_{10}$ 以上であればこの河川水を水源とした水道水の飲用に伴う一人当たりの年間感染確率は 10^{-13} [infection/person/year]未満である。
- (3) 給水栓末端まで十分な塩素消毒が施された正常な水道システムにより配水される水道水を介したインフルエンザウイルスの感染リスクは十分に小さいと考えられる。
- (4) 一次感染者の咳に伴い空気中に排出されたウイルスによる二次感染リスクを定量的に評価するための基礎的モデルを開発した。本モデルは、入力値を変化させることで様々な感染シナリオに応用可能である。

謝辞：本研究の一部は、日本学術振興会 平成21年度 第一回 優秀若手研究者海外派遣事業および科学研究費補助金 特別研究員奨励費（課題番号20-6610）の助成を受けて実施した。ここに記して謝意を表す。

参考文献

- 1) Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, Perdue M, Swayne D, Bender C, Huang J, Hemphill M, Rowe T, Shaw M, Xu X, Fukuda K, Cox N: Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness, *Science*, Vol. 279, No. 5349, pp. 393-396, 1998.
- 2) The World Health Organization: Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO, The World Health Organization HP.

- (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_05_06/en/index.html)
- 3) Wright P.F., Neumann G., Kawaoka Y.: Orthomyxoviruses, pp. 1691–1740, *In* Knipe D.M. and Howley R.M. (eds.), *Fields virology*, 5th ed., Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, 2007.
 - 4) Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A., Shu B., Lindstrom S., Balish A., Sessions W.M., Xu X., Skepner E., Deyde V., Okomo-Adhiambo M., Gubareva L., Barnes J., Smith C.B., Emery S.L., Hillman M.J., Rivaller P., Smagala J., de Graaf M., Burke D.F., Fouchier R.A., Pappas C., Alpuche-Aranda C.M., López-Gatell H., Olivera H., López I., Myers C.A., Faix D., Blair P.J., Yu C., Keene K.M., Dotson P.D. Jr., Boxrud D., Sambol A.R., Abid S.H., St. George K., Bannerman T., Moore A.L., Stringer D.J., Blevins P., Demmler-Harrison G.J., Ginsberg M., Kriner P., Waterman S., Smole S., Guevara H.F., Belongia E.A., Clark P.A., Beatrice S.T., Donis R., Katz J., Finelli L., Bridges C.B., Shaw M., Jernigan D.B., Uyeki T.M., Smith D.J., Klimov A.I., Cox N.J.: Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans, *Science*, Vol. 325, No. 5937, pp. 197–201, 2009.
 - 5) Xu X., Subbarao K., Cox N.J., Guo Y.: Genetic characterization of the pathogenic influenza A/Guangdong/1/96 (H5N1) virus: similarity of its hemagglutinin gene to those of H5N1 viruses from the 1997 outbreaks in Hong Kong, *Virology*, Vol. 261, No. 1, pp. 15–19, 1999.
 - 6) The World Health Organization: Questions & Answers on potential transmission of avian influenza (H5N1) through water, Sanitation and Hygiene and was to reduce the risks to human health, The World Health Organization HP, 2007.
(http://www.who.int/water_sanitation_health/emerging/AI_WASH_working_group_qas_april_2007.pdf)
 - 7) Vong S., Ly S., Van Kerkhove M.D., Achenbach J., Holl D., Buchy P., Som S., Seng H., Uyeki T.M., Sok T., Katz J.M.: Risk factors associated with subclinical human infection with avian influenza A (H5N1) virus—Cambodia, 2006, *Journal of Infectious Diseases*, Vol. 199, No. 12, pp. 1744–1752, 2009.
 - 8) de Jong M.D., Bach V.C., Phan T.Q., Vo M.H., Tran T.T., Nguyen B.H., Beld M., Le T.P., Truong H.K., Nguyen V.V., Tran T.H., Do Q.H., Farrar J.: Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma, *New England Journal of Medicine*, Vol. 17, No. 7, pp. 686–691, 2005.
 - 9) 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*, Vol. 332, No. 1, 167–176, 2005.
 - 10) Uchida Y., Mase M., Yoneda K., Kimura A., Obara T., Kumagai S., Saito T., Yamamoto Y., Nakamura K., Tsukamoto K., Yamaguchi S.: Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) isolated from whooper swans, Japan., *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 14, No. 9, pp. 1427–1429, 2008.
 - 11) Shirakoti S., Ito H., Otsuki K., Ito T.: Characterization of H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza Virus Isolated from a Mountain Hawk Eagle in Japan, *Journal of Veterinary Medical Science*, Vol. 72, No. 4, 2010.
 - 12) Tanimura N., Tsukamoto K., Okamatsu M., Mase M., Imada T., Nakamura K., Kubo M., Yamaguchi S., Irishio W., Hayashi M., Nakai T., Yamauchi A., Nishimura M., Imai K.: Pathology of fatal highly pathogenic H5N1 avian influenza virus infection in large-billed crows (*Corvus macrorhynchos*) during the 2004 outbreak in Japan, *Veterinary Pathology*, Vol. 43, No. 4, pp. 500–509, 2006.
 - 13) Yang Y., Halloran M.E., Sugimoto J.D., Longini I.M. Jr.: Detecting human-to-human transmission of avian influenza A (H5N1), *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 13, No. 9, pp. 1348–1353, 2007.
 - 14) Nguyen D.C., Uyeki T.M., Jadhao S., Maines T., Shaw M., Matsuoka Y., Smith C., Rowe T., Lu X., Hall H., Xu X., Balish A., Klimov A., Tumpey T.M., Swayne D.E., Huynh L.P., Nghiem H.K., Nguyen H.H., Hoang L.T., Cox N.J., Katz J.M.: Isolation and characterization of avian influenza viruses, including highly pathogenic H5N1, from poultry in live bird markets in Hanoi, Vietnam, in 2001, *Journal of Virology*, Vol. 79, No. 7, pp. 4201–4212, 2005.
 - 15) Lu X., Tumpey T.M., Morken T., Zaki S.R., Cox N.J., Katz J.M.: A mouse model for the evaluation of pathogenesis and immunity to influenza A (H5N1) viruses isolated from humans, *Journal of Virology*, Vol. 73, No. 7, pp. 5903–5911, 1999.
 - 16) Zitzow L.A., Rowe T., Morken T., Shieh W.J., Zaki S., Katz J.M.: Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets, *Journal of Virology*, Vol. 76, No. 9, pp. 4420–4429, 2002.
 - 17) Desheva J.A., Lu X.H., Reksin A.R., Rudenko L.G., Swayne D.E., Cox N.J., Katz J.M., Klimov A.I.: Characterization of an influenza A H5N2 reassortant as a candidate for live-attenuated and inactivated vaccines against highly pathogenic H5N1 viruses with pandemic potential, *Vaccine*, Vol. 24, No. 47–48, pp. 6859–6866, 2006.
 - 18) Maines T.R., Lu X.H., Erb S.M., Edwards L., Guamer J., Greer P.W., Nguyen D.C., Szretter K.J., Chen L.M., Thawatsupha P., Chittaganpitch M., Weichareon S., Nguyen D.T., Nguyen T., Nguyen H.H., Kim J.H., Hoang L.T., Kang C., Phuong L.S., Lim W., Zaki S., Donis R.O., Cox N.J., Katz J.M., Tumpey T.M.: Avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals, *Journal of Virology*, Vol. 79, No. 18, pp. 11788–11800, 2005.
 - 19) Hoelscher M.A., Garg S., Bangari D.S., Belser J.A., Lu X., Stephenson I., Bright R.A., Katz J.M., Mittal S.K., Sambhara S.: Development of adenoviral-vector-based pandemic influenza vaccine against antigenically distinct human H5N1 strains in mice, *Lancet*, Vol. 367, No. 9509, pp. 475–481, 2006.
 - 20) Szretter K.J., Gangappa S., Lu X., Smith C., Shieh W.J., Zaki S.R., Sambhara S., Tumpey T.M., Katz J.M.: Role of host cytokine responses

- in the pathogenesis of avian H5N1 influenza viruses in mice, *Journal of Virology*, Vol. 81, No. 6, pp. 2736–2744, 2007.
- 21) Szretter K.J., Gangappa S., Belser J.A., Zeng H., Chen H., Matsuoka Y., Sambhara S., Swayne D.E., Tumpey T.M., Katz J.M.: Early control of H5N1 influenza virus replication by the type I interferon response in mice, *Journal of Virology*, Vol. 83, No. 11, pp. 5825–5834, 2009.
 - 22) Lee C.W., Suarez D.L., Tumpey T.M., Sung H.W., Kwon Y.K., Lee Y.J., Choi J.G., Joh S.J., Kim M.C., Lee E.K., Park J.M., Lu X., Katz J.M., Spackman E., Swayne D.E., Kim J.H.: Characterization of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses isolated from South Korea, *Journal of Virology*, Vol. 79, No. 6, pp. 3692–3702, 2005.
 - 23) Hatta M., Gao P., Halfmann P., Kawaoka Y.: Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses, *Science*, Vol. 293, No. 5536, pp. 1840–1842, 2001.
 - 24) Schijven J.F., Teunis P.F.M., de Roda Husman A.M.: Quantitative risk assessment of avian influenza virus infection via water, RIVM report 70319012, 2005.
 - 25) 厚生労働省: 平成 20 年簡易生命表の概況について, 厚生労働省 HP.
(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/suikin/hw/life/life08/index.html>)
 - 26) Liem N.T., Tung C.V., Hien N.D., Hien T.T., Chau N.Q., Long H.T., Hien N.T., Mai le Q., Taylor W.R., Wertheim H., Farrar J., Khang D.D., Horby P.: Clinical features of human influenza A (H5N1) infection in Vietnam: 2004–2006, *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 48, No. 12, pp. 1639–1646, 2009.
 - 27) Bay A., Etik O., Oner A.F., Unal O., Arslan H., Bora A., Davran R., Yuca S.A., Dogan M.: Radiological and clinical course of pneumonia in patients with avian influenza H5N1, *European Journal of Radiology*, Vol. 61, No. 2, pp. 245–250, 2007.
 - 28) Niessen L.W., ten Hove A., Hilderink H., Weber M., Mulholland K., Ezzi M.: Comparative impact assessment of child pneumonia interventions, *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 87, No. 6, pp. 472–480, 2009.
 - 29) Sturm-Ramirez K.M., Ellis T., Bousfield B., Bissett L., Dyrting K., Rehg J.E., Poon L., Guan Y., Peiris M., Webster R.G.: Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks, *Journal of Virology*, Vol. 78, No. 9, pp. 4892–4901, 2004.
 - 30) Sturm-Ramirez K.M., Hulse-Post D.J., Govorkova E.A., Humbert J., Seiler P., Puthavathana P., Burnathai C., Nguyen T.D., Chaisingh A., Long H.T., Naipospos T.S., Chen H., Ellis T.M., Guan Y., Peiris J.S., Webster R.G.: Are ducks contributing to the endemicity of highly pathogenic H5N1 influenza virus in Asia? *Journal of Virology*, Vol. 79, No. 17, pp. 11269–11279, 2005.
 - 31) Webster R.G., Yakhno M., Hinshaw V.S., Bean W.J., Murti K.G.: Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks, *Virology*, Vol. 84, No. 2, pp. 268–278, 1978.
 - 32) Schijven J., Rijs G.B., de Roda Husman A.M.: Quantitative risk assessment of FMD virus transmission via water, *Risk Analysis*, Vol. 25, No. 1, pp. 13–21, 2005.
 - 33) Brown J.D., Swayne D.E., Cooper R.J., Burns R.E., Stallknecht D.E.: Persistence of H5 and H7 avian influenza viruses in water, *Avian Diseases*, Vol. 51, Suppl. 1, pp. 285–289, 2007.
 - 34) Cabanes P.A., Wallet F., Pringle E., Penin P.: Assessing the risk of primary amoebic meningoencephalitis from swimming in the presence of environmental *Naegleria fowleri*, *Applied and Environmental Microbiology*, Vol. 67, No. 7, pp. 2971–2981, 2001.
 - 35) Teunis P.F.M., Medema G.J., Kruidenier L., Havelaar A.H.: Assessment of the risk of infection by *Cryptosporidium* or *Giardia* in drinking water from a surface water source, *Water Research*, Vol. 31, No. 6, pp. 1333–1346, 1997.
 - 36) Masago Y., Katayama H., Watanabe T., Haramoto E., Hashimoto A., Omura T., Hirata T., Ohgaki S.: Quantitative risk assessment of noroviruses in drinking water based on qualitative data in Japan, *Environmental Science & Technology*, Vol. 40, No. 23, pp. 7428–7433, 2006.
 - 37) Masago Y., Katayama H., Hashimoto A., Hirata T., Ohgaki S.: Assessment of risk of infection due to *Cryptosporidium parvum* in drinking water, *Water Science and Technology*, Vol. 46, No. 11–12, pp. 319–324, 2002.
 - 38) U.S. Environmental Protection Agency: National primary drinking water standards, EPA 816-F-03-016, Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2003.
(<http://www.epa.gov/safewater/consumer/pdf/mcl.pdf>)
 - 39) Loudon R.G., Brown L.C.: Cough frequency in patients with respiratory disease, *American Review of Respiratory Disease*, Vol. 96, No. 6, pp. 1137–1143, 1967.
 - 40) Nicas M., Nazaroff W.W., Hubbard A.: Toward understanding the risk of secondary airborne infection: emission of respirable pathogens, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, Vol. 2, No. 3, pp. 143–154, 2005.
 - 41) de Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N., Hoang D.M., Chau N.V., Khanh T.H., Dong V.C., Qui P.T., Cam B.V., Ha do Q., Guan Y., Peiris J.S., Chinh N.T., Hien T.T., Farrar J.: Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia, *Nature Medicine*, Vol. 12, No. 10, pp. 1203–1207, 2006.
 - 42) Nicas M., Jones R.M.: Relative contributions of four exposure pathways to influenza infection risk, *Risk Analysis*, Vol. 29, No. 9, pp. 1292–1303, 2009.
 - 43) Hemmes J.H., Winkler K.C., Kool S.M.: Virus survival as a seasonal factor in influenza and poliomyelitis, *Nature*, Vol. 188, No. 4748, pp. 430–431, 1960.
 - 44) Yamada S., Suzuki Y., Suzuki T., Le M.Q., Nidom C.A., Sakai-Tagawa Y., Muramoto Y., Ito M., Kiso M., Horimoto T., Shinya K., Sawada T., Kiso M., Usui T., Murata T., Lin Y., Hay A., Haire L.F., Stevens D.J., Russell R.J., Gamblin S.J., Skehel J.J., Kawaoka Y.: Haemagglutinin

- mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors, *Nature*, Vol. 444, No. 7117, pp. 378–382, 2006.
- 45) Mase M., Tanimura N., Imada T., Okamoto M., Tsukamoto K., Yamaguchi S.: Recent H5N1 avian influenza A virus increases rapidly in virulence to mice after a single passage in mice, *Journal of General Virology*, Vol. 87, No. 12, pp. 3655–3659, 2006.
- 46) Li J., Ishaq M., Prudence M., Xi X., Hu T., Liu Q., Guo D.: Single mutation at the amino acid position 627 of PB2 that leads to increased virulence of an H5N1 avian influenza virus during adaptation in mice can be compensated by multiple mutations at other sites of PB2, *Virus Research*, Vol. 144, No. 1–2, pp. 123–129, 2009.
- 47) 北島正章, 片山浩之, 高田礼人, 古米弘明: インフルエンザウイルス(H1N1 および H5N3 亜型)の塩素, モノクロラミンおよび紫外線による不活化特性, 第 44 回日本水環境学会年会, p.171, 2010.
- 48) 北島正章, 片山浩之, 高田礼人, 古米弘明: A 型インフルエンザウイルスに対する塩素, モノクロラミンおよび紫外線消毒の有効性, 第 60 回全国水道研究発表会講演集, pp. 532–533, 2010.
- 49) Lénès D., Deboosere N., Ménard-Szezebara F., Jossent J., Alexandre V., Machinal C., Viallet M.: Assessment of the removal and inactivation of influenza viruses H5N1 and H1N1 by drinking water treatment. *Water Research*, Vol. 44, No. 8, pp. 2473–2486, 2010.
- 47) 北島正章, 片山浩之, 高田礼人, 古米弘明: インフルエンザウイルス(H1N1 および H5N3 亜型)の塩素, モノクロラミンおよび紫外線による不活化特性, 第 44 回日本水環境学会年会, p.171, 2010.

(2010. 5. 21 受付)

Quantitative Risk Assessment of H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza Virus Infections through Water

Masaaki KITAJIMA¹, Hiroyuki KATAYAMA¹, Charles N. HAAS² and Hiroaki FURUMAI¹

¹Dept. of Urban Engineering, The University of Tokyo

²Dept. of Civil, Architectural and Environmental Engineering, Drexel University

Recently, highly pathogenic avian influenza A viruses of the H5N1 subtype have infected humans and caused severe diseases in many countries. We have quantitatively evaluated waterborne infection risks of the H5N1 virus assuming that a single H5N1-infected duck shed the virus in the river water used for drinking water production and recreational purposes. The results of the Monte Carlo simulation demonstrated that the median probability of infection associated with swimming in the contaminated river was 9.4×10^{-11} [infection/person/swim]. The median probability of infection associated with consumption of tap water was less than 10^{-13} [infection/person/year] when the virus reduction efficiency at the drinking water treatment plant was 4 log₁₀. Furthermore, we have developed a basic model to evaluate a household, airborne, secondary transmission risk. The models developed in the present study will be useful to evaluate the risks of H5N1 virus infection under various exposure scenarios.