

- 2) World Health Organization : World Health Organization issues emergency travel advisory, 15 March 2003. http://www.who.int/csr/sars/archive/2003_03_15/en/
- 3) World Health Organization, Communicable Disease Surveillance and Response : Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome(SARS). WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11 <http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>
- 4) 感染症情報センター SARS 対策チーム : 本邦における SARS : 重症急性呼吸器症候群サーベイランスへの報告症例. *Infectious Agents Surveillance Report* 24(7) : 8-11, 2003.
- 5) Smith W, Andrewes CH, Laidlow PP : A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 2 : 66-68, 1933.
- 6) 内務省衛生局 : 流行性感冒, p84, 倭文社, 1922.
- 7) 感染症情報センター : Influenza. *Infectious Agents Surveillance Report* 24(11) : 1-14, 2003.
- 8) World Health Organization : WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome : Kuala Lumpur, Malaysia, 17-18 June 2003. http://www.who.int/csr/sars/conference/june_2003/materials/en/
- 9) World Health Organization : Alert, verification and public health management of SARS in the post-outbreak period, 14 August 2003. <http://www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/>
- 10) Peiris JSM, Chu CM, Cheng VC *et al.* : Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia : a prospective study. *Lancet* 361 : 1761-1766, 2003.

* * *

Practical Transfusion Medicine

実践輸血医学

edited by Michael F. Murphy, Derwood H. Pamphilon

定価 15,750円(本体15,000円+税5%)

B5判上製392頁(カラー2頁) 写真10点 図版62点 表128点 ISBN4-87402-090-9

—— 訳 者 ——

<p>(監訳) 十字猛夫 日本赤十字社中央血液センター 田所憲治 日本赤十字社事業局 松崎道男 虎の門病院輸血部</p>	<p>高橋孝喜 東京大学医学部附属病院輸血部 中村幸夫 国立国際医療センター産婦人科 南 陸彦 横浜市立大学大学院医学研究科免疫学・ 医学部附属病院輸血部</p>
--	---

- ◇現代輸血医学に関する包括的で実践的な内容を網羅し、外科医、麻酔科医、その他の臨床医や看護師、さらには血液学・輸血学者や専門施設の技術スタッフへの、より簡潔で「役立つ」情報を満載。
- ◇内容を体系的に5章に分類し、輸血医学の原則、特定の臨床場面での輸血の実施、血液センターや病院での実践的な側面、輸血に伴う合併症、さらに今後の輸血サービスの発展的進歩について詳述する。



近代出版

〒150-0002 東京都渋谷区渋谷2-10-9
TEL 03-3499-5191 FAX 03-3499-5204
<http://www.aya.or.jp/~kindai-s>

2. 呼吸器感染

A. SARS の脅威

(1) 流行と疫学

重松美加* 谷口清州*

要 旨

重症でヒト-ヒト感染し、世界的流行をする能力を備えた21世紀初めての疾患として、重症急性呼吸器症候群(SARS)は出現した。わずか4か月での封じ込めの成功に象徴されるようにSARSは、未知の疾病との闘いにおいて国や地域、専門領域を越えた「協力と協調」が非常に重要であることを示すとともに、原因不明の集団発生において、疫学手法とそれに基づく公衆衛生的対応が非常に有効であることを再確認した。本稿では、2003年のSARS流行の経過と、現在までに知られている疫学的知見の概略について述べる。

Summary

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is the first severe and readily transmissible new disease of epidemic prone that has emerged in the twenty-first century. Rapid containment in only a four-month period illustrated the importance of good "cooperation and coordination", cross-border and multidisciplinary, for combating brand-new diseases. Equally, the epidemiological approach and public health measures are proven to be highly effective in controlling outbreak of unknown cause. This piece will provide an overview of a previous global outbreak and the epidemiological findings.

Key words 重症急性呼吸器症候群(SARS; severe acute respiratory syndrome), 流行(global outbreak), 臨床像(clinical feature), 疫学(epidemiology), 疫学研究(epidemiological study)

Threat of SARS-Global outbreak and epidemiology

- * Mika SHIGEMATSU, MD, PhD and Kiyosu TANIGUCHI, MD, PhD
Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases (IDSC NIID)
国立感染症研究所 感染症情報センター(〒165-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1)

はじめに

重症急性呼吸器症候群 (SARS) は新興・再興感染症に対する関心と警戒の中、21 世紀最初の重症かつヒト-ヒト感染伝播が可能な感染症として出現した。それは、国際的に深刻な公衆衛生上の脅威となった未知の病原体への挑戦であったと共に、高い死亡率、急速な広域拡大、他領域への影響といった点において、前世紀の終わりごろに発生した新興・再興感染症 (HIV/AIDS, エボラ出血熱, ウエストナイル熱, コレラ, マラリアなど) とは大きく異なっていた。

I. SARS の発生と流行

SARS は、2003 年 3 月中旬に、原因不明の急性肺炎としてベトナムからはじめて報告された。その後の世界保健機関 (WHO) の調査により、実際の流行は 2002 年 11 月の中国広東省における 305 症例 (うち 5 例死亡) の非定型肺炎の集団発生¹⁾にはじまり、アジアから世界へと広がったことが確認された²⁾。

2003 年 2 月 11 日、WHO は 305 症例の非定型肺炎集団発生の原因が調査中であることを “Disease Outbreak Report” に発表した。さらに 2 月 19 日に香港で、肺炎を発症した親子よりトリ・インフルエンザウイルス H5N1 亜型が分離されたことから、一連の肺炎の発生は、新型インフルエンザのパンデミック (大規模流行) の前兆ではないかと考えられた。しかし、続くベトナムと香港での院内感染では、H5N1 亜型の感染および既知の病原体は次々と否定された。国際的な共同研究の結果、約 1 ヶ月後の 4 月 16 日に、患者から分離された *Coronaviridae* に属するウイルスが病原体と特定され、SARS-associated coronavirus (SARS-CoV) と暫定的に命名された³⁾。

広東省で肺炎患者を診察し、自らも感染したひとりの医師 (index case) により、非定型肺炎の病原体は 2 月 21 日に広東省から運び出され、香港のホテル M の 9 階に宿泊中に 12 人の同じ

フロアの宿泊客あるいは訪問者へと感染が広がった。この中に、前出のベトナム、ハノイ市のフレンチホスピタルにおける院内感染の発端者となった 48 歳の男性 (2 月 26 日入院) と、香港でのプリンスオブウエールズ病院の発端者となった 26 歳の男性 (3 月 4 日入院)、さらに、カナダ、シンガポール、および複数の香港の病院における集団発生の発端者となった人々が含まれていた⁴⁾。ホテルのスタッフには発症者は無く、接触の機会、空調、媒介物など、感染経路は現在に至るまで特定されていない。

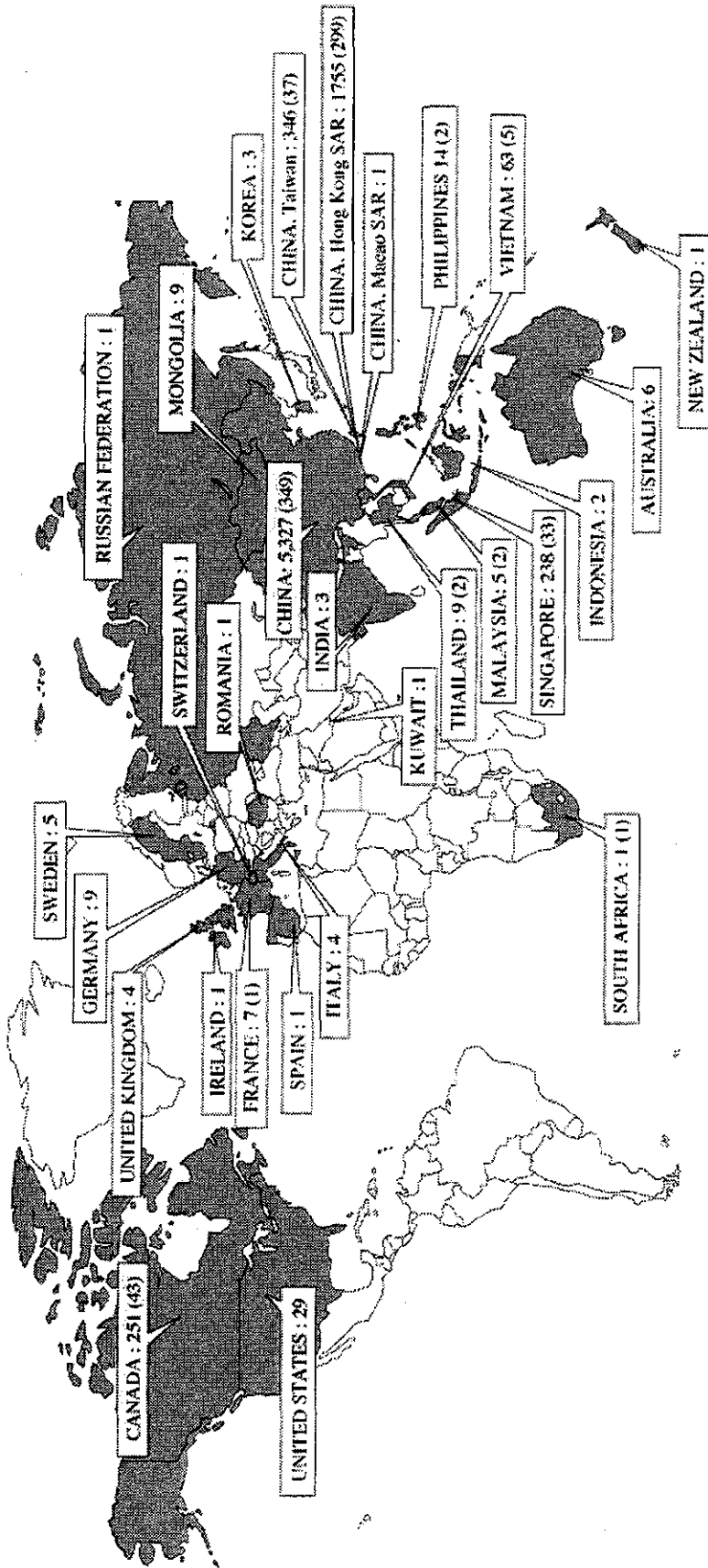
ホテル M から複数の国における院内感染の多発へ進展し、2003 年 3 月 12 日に WHO は “Global Alert” を発令し、情報提供の呼びかけと事態の収集を開始した。3 月 15 日の第 2 回目の “Global Alert” およびその歴史上はじめての感染症を原因とした緊急渡航勧告において、Severe Acute Respiratory Syndrome の疾患概念が WHO によって提唱された⁵⁾。この新興感染症は約 4 ヶ月間という短期間で封じ込めに成功したものの、終息宣言までの間に世界中へと拡大していった (図 1)。

II. SARS の記述疫学・臨床疫学

2002 年 11 月 16 日に中国広東省仏山市で最初の非定型肺炎例が検知されてから、2003 年 7 月 5 日に WHO がヒト-ヒト感染伝播の連鎖が断ち切られたことを宣言するまでの間 (流行期) に、WHO の症例定義による Probable cases 8,098 例 (774 死亡例) が中国本土、台湾、香港、ベトナム、シンガポール、カナダなどを中心に 29 の国および地域から報告された (図 1)⁶⁾。なお、非流行期に入った 2003 年 9 月にシンガポールで⁷⁾、同 12 月に台湾で⁸⁾、各 1 例の実験室内感染例が報告され、中国広東省からも 4 例の報告 (うち WHO が確認したのは 3 例) があったが、いずれも孤発例であり二次感染者は報告されなかった⁹⁾¹⁰⁾。

日本国内の医療機関から届けられた報告症例総数は、2003 年 6 月末で 68 例 (疑い例 52, 可能性例 16) であったが、すべてが除外規定

合計累積数 8,098例 (うち死亡者数 774例) : 2003年8月7日時点*

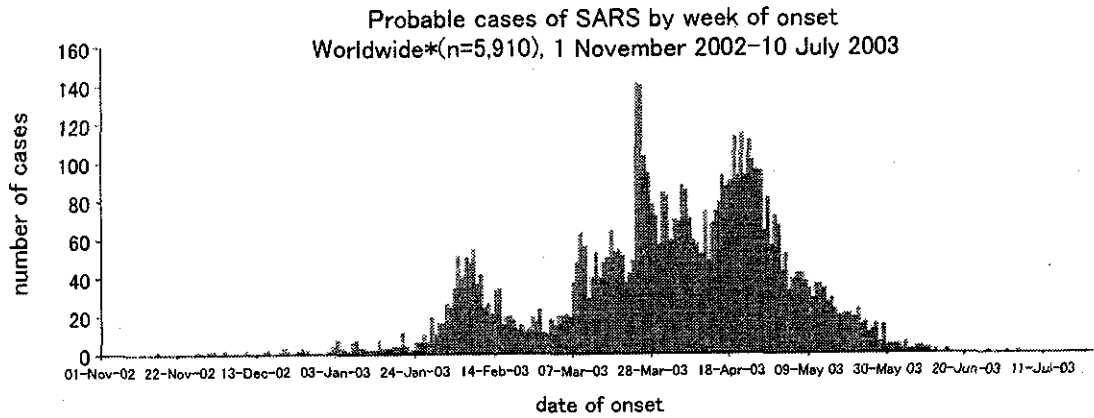
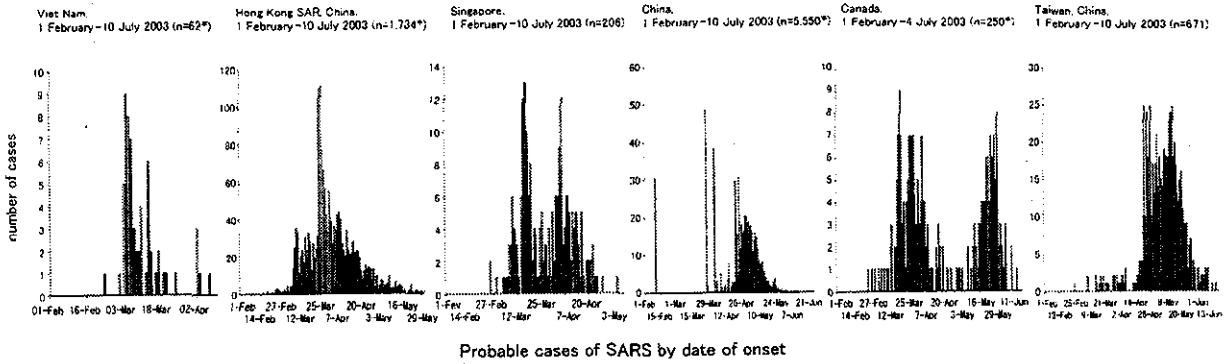


* 2002年11月1日~2003年8月7日までのデータ (2003年9月26日作成)

© IDSC, Oct 2003

(資料: WHOホームページ http://www.who.int/csr/sars/country/table2003_09_23/en/)

図1 SARSによる累積「可能性例」数および死亡者数



*This graph does not include 2,527 probable cases of SARS(2,521 from Beijing, China), for whom no dates of onset are currently available.

図2 SARSの流行曲線(2002年11月～2003年7月)

出典: WHO SARS ウェブサイトより <http://www.who.int/csr/sars/epicurve/epiindex/en/index.html>

〔1. 他の診断によって病状が説明できるもの、
2. 標準の抗生剤治療等で、3日以内に症状の改善を見るもの(細菌性感染等抗生剤反応性疾患の可能性が高い)〕に一致したため、SARSの国際報告はゼロであった¹¹⁾。

流行期間とピークは各国で異なり、図2に示すようにWHO発表の流行曲線はそれを反映して多峰性になっている。報告症例数の多かった地域の流行曲線と比較すると、最初のピークは中国での発生を、2番目はMホテルに端を発した香港、ベトナム、カナダ(トロント)での院内感染を、3月末の峻鋭なピークは3月30日に確認された香港淘大花園(アモイガーデン)の集団発生¹²⁾を反映していることなどが分かる。

流行の前半は医療機関における院内感染が顕著な特徴で、後半では香港、中国本土の事例のように二次、三次感染が起り市中へと感染が拡散した¹³⁾。また、カナダの第二波や台湾など、

非典型的な病像のSARS症例が発端となった院内感染も発生し、症例の98.5%(死亡例の99.0%)は先に挙げた6地域からの報告であった⁶⁾。

症例の男女比や年齢分布は集団発生ごとに異なっていた。医療施設内と地域社会での感染があった香港の例をみると女性が多く、20～49歳の成人が中心で、小児は非常に少なかった(図3)¹⁴⁾。単一の点曝露あるいは曝露期間のはっきりした症例から、潜伏期は中央値4～5日、最短1日、最長14日間と推計された¹³⁾。「外れ値」を除くと、2～10日で急激な発熱、咳、全身倦怠、筋肉痛などのインフルエンザ様の前駆症状が現れ、約1週間後に呼吸困難、乾性の咳などの肺炎症状が現れ始める。肺炎症例の80～90%が1週間程度で回復したが、10～20%は重症化し人工呼吸器などを必要とした。約70%が経過中に下痢を発症した。呼吸器症状の有無とは別に、第3～4病日で胸部レントゲン写真、

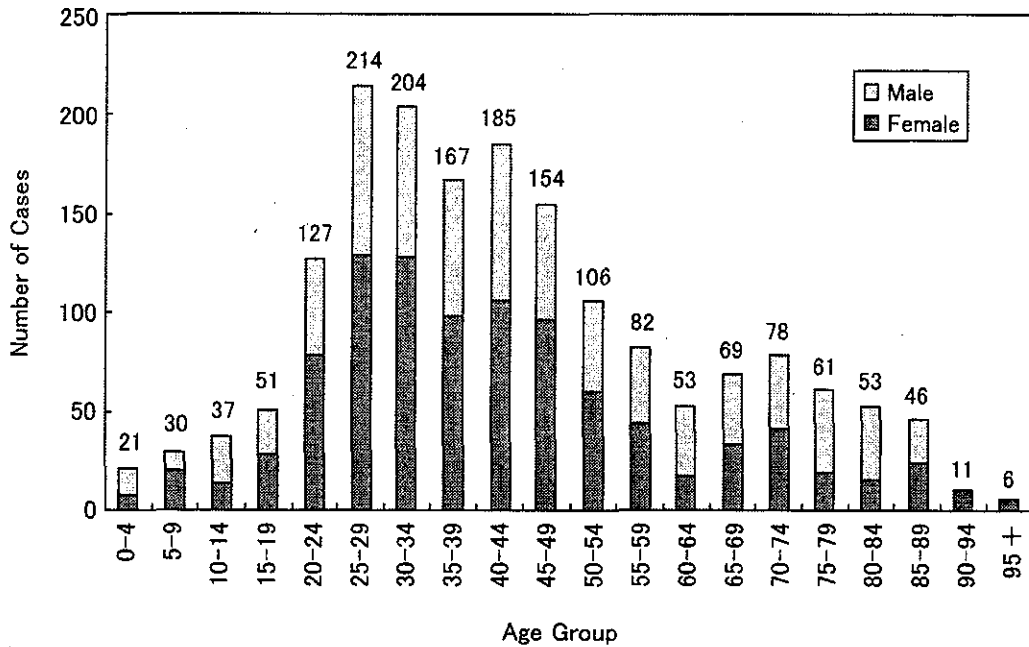


図3 香港におけるSARS流行期(2003年7月5日以前)の性別・年齢群別報告症例数
 出典: Report of the SARS Expert Committee (香港衛生署) "SARS in Hong Kong: from Experience to Action"

表1 推定された致死率の一覧

地域	粗死亡率	
カナダ	9.3%	
中国	年齢群別致死率	
	20~29	0.9%
	30~39	3.0%
	40~49	5.0%
	50~59	10%
	60~69	17.6%
	70~79	28%
80+	26.3%	
香港特別行政区	年齢群別致死率	
	0~24	0% (n=0)
	25~44	6% (n=29)
	45~64	15% (n=35)
65+	52% (n=87)	
台湾	13%	
シンガポール	14%	
ベトナム	9.7%	
米国・WHOヨーロッパ地域	0%	

*異なる統計法を用いて求めたものを下記から抜粋したものである。

参照: "World Health Organization. Update 49-SARS case-fatality ratio, incubation period."

http://www.who.int/csr/sars/archive/2003_05_07a/en/

あるいはCT上で肺炎所見が観察され、血清学的検査には疾患固有の変化はないが、リンパ球減少、LDHの上昇、電解質異常などがみられている。世界的にコンセンサスの得られた治療

法はまだなく、対症療法が中心である。前駆期に相当する発熱・咳嗽期の患者の感染力は弱いですが、発症後第2週に入り肺炎期に進行すると次第に感染力は増し、肺炎の極期や重症であるほ

ど強くなり、潜伏期や無症状期における他への感染力はゼロ、またはきわめて感染の可能性は低いと考えられている¹³⁾。

全体の致死率はこれまでの報告から約 9.6%⁶⁾、年齢群別では 0~50%の広範囲に広がっている(表 1)¹³⁾。高齢者や基礎疾患のある者の致死率が高く、20~40 歳では症例数が多いが致死率が低く、さらに小児年齢では報告症例数も少なく致死率も低かった¹³⁾。SARS は感染症の集団発生としては例外的で、血清抗体価の検討からも小児の感染率が低いことが分かっている。また、年齢補正を行った国/地域別致死率は、香港を 100 とするとカナダ 86(95% CI 62, 117)とシンガポール 110(95% CI 76, 155)はほぼ同一水準にあるが、中国本土は著しく低く 72(95% CI 65, 80)、台湾は最も高い 128(95% CI 110, 149)。診断の正確さ、症例確認、治療、代替療法の利用、看護方法などの違いが影響していると考えられる¹²⁾¹³⁾。

III. SARS の解析疫学・研究

A. 感染効率

シンガポールからのデータを元に Gay らが、感染効率について検討している¹⁵⁾。図 4 に示す

ように、発症後 5 日以内に、つまり、肺炎期以前にその症例が隔離された場合には二次感染例は出ていない。これは、Peiris らが定量的 reverse transcriptase PCR によって経時的検体を検討した結果(第 6~14 病日で 50%以上陽性)や、香港の Government Virus Unit による結果(9~11 日に 61%陽性)と良く相関している¹⁴⁾¹⁶⁾。また、便中への排泄は同時期にほぼ 100%となることも知られている。感染症症例のトリアージの実施、バリアーナーシング、SARS-CoV に有効な消毒方法の熟知など、院内感染の徹底が重要である。逆に、通常の日常生活を送っているような軽症例からの感染機会は低いとも言えるが、これには反証もあり、不顕性感染、軽症例、前駆期の症例からの感染リスクや伝播様式についてはさらに解析が必要であると考えられている。現在までのところ、解熱後 10 日以上経過した症例が感染の拡大に寄与したと言う報告はない¹²⁾¹³⁾。

B. 基礎再生産数 (R_0)

基礎再生産数 " R_0 (アールゼロ)" は、全員が感染する可能性のある(感受性)人口集団において、特別な感染制御対策のない状態で流行がひとりの感染者から何人に広がるかを示す数字で

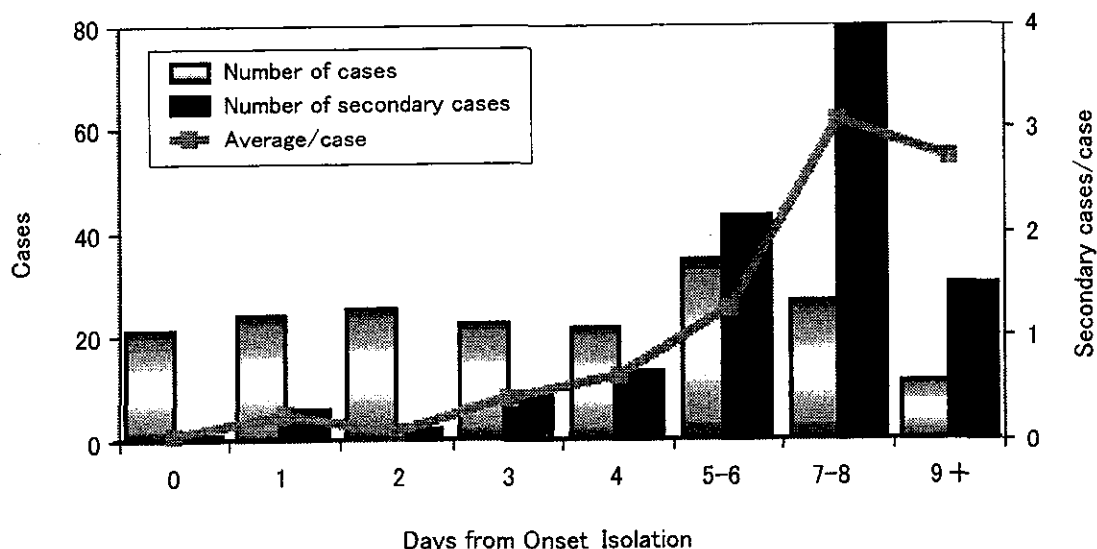


図 4 原因症例の隔離日別 SARS 二次感染者の発生状況 (REF: コンセンサス)
(シンガポール, 2003 年 4 月 15 日報告分まで)

あり、その感染症がどれだけ集団発生につながり易いかを示している¹⁷⁾。複数の研究者により、流行期の数カ国における発生状況に数学的モデルを当てはめて $R_0=2\sim 4$ と推定されている。この数字からは、他のほとんどの呼吸器疾患に比べ感染伝播の確率が低く、より対策の影響を受けやすいといえる¹³⁾。さらに、集団発生が制御され収束するために必要な、対策導入後の実効再生産数 (R_t) が 1 未満の条件も満たしていたと推計されている¹⁸⁾¹⁹⁾。一方これらの数学的モデルでは、1 人で 10 人以上の多数に感染を伝播し、未だ原因が解明されていない“super spreading”事例の発生頻度の推定は困難であった。

C. 感染経路その他

ヒト-ヒト感染が感染経路の主体であり、重症者の看護・介護等を始めた密接な接触時の飛沫感染、接触感染であることでコンセンサスが得られているが、特定の条件下での糞口感染、空気感染の可能性を否定することはできない¹³⁾。動物の感染実験、野生・家畜動物からのウイルス分離や抗体保有状況の確認が進んでおり、非流行期に入り中国から報告された例では、野生動物との接触による感染が疑われている症例もあるが、ヒトへの感染のメカニズムなどは依然解明されていない。高齢者における非定型的な臨床経過、妊娠期の感染によるリスク、航空機内のような閉鎖空間における感染の状況についてなど、検討課題が残っている。

おわりに

SARS の流行時に、事態の早期収拾のための対策立案のために世界へ提供された情報はここに記したような基本的な記述疫学に基づくものであった。ウイルス学的研究成果と併せて、系統的に収集された疫学情報を、未知の事態の発生初期に共有することが、世界的規模の感染症への対応には不可欠であり、また、感染症とは伝播してゆくものであり、社会全体の問題であることを認識することが公衆衛生学的対策の成功をもたらす鍵であると考えられる。

文 献

- 1) Rosling L, Rosling M. Pneumonia causes panic in Guangdong province. *BMJ* 2003; 326: 416.
<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7386/416>
- 2) World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva, 20 May 2003.
http://www.who.int/csr/media/sars_wha.pdf
- 3) World Health Organization. Update 31: Coronavirus never before seen in humans is the cause of SARS. 16 April 2003.
http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_16/en/
- 4) Anonymous. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome — Worldwide, 2003. *MMWR* 2003; 52: 241-8.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>
- 5) World Health Organization issues emergency travel advisory. WHO 15 March 2003.
http://www.who.int/csr/sars/archive/2003_03_15/en/
- 6) World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (revised 26 September 2003).
http://www.who.int/csr/sars/country/table2003_09_23/en/
- 7) World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore, 10 September 2003.
http://www.who.int/csr/don/2003_09_10/en/
- 8) World Health Organization. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Taiwan, China, 17 December 2003.
http://www.who.int/csr/don/2003_12_17/en/
- 9) World Health Organization. Update 4: Review of probable and laboratory-confirmed SARS cases in southern China, 27 January 2004.
http://www.who.int/csr/don/2004_01_27/en/
- 10) World Health Organization. New case of laboratory-confirmed SARS in Guangdong, China - update 5, 31 January 2004.
http://www.who.int/csr/don/2004_01_31/en/
- 11) 感染症情報センター SARS 対策チーム. 本邦における SARS: 重症急性呼吸器症候群サーベイランスへの報告症例. *IASR* 2003; 24: 156-9.
<http://idsc.nih.gov.jp/iasr/24/281/pr2824.html>
- 12) SARS Expert Committee. SARS in Hong Kong: from Experience to Action. Hong Kong October 2003.

- 13) World Health Organization. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Geneva, November 2003.
<http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>
- 14) Lim W. Government Virus Unit, Department of Health Hong Kong SAR. Presentation at the epidemiology breakout session, WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome, Kuala Lumpur, Malaysia, 17-18 June 2003.
- 15) Gay N, Ma S. Presentation on the modelling of data from Singapore, Global Meeting on the Epidemiology of SARS World Health Organization, Geneva, Switzerland, 16-17 May 2003.
- 16) Peiris JSM, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767-72.
- 17) Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford: Oxford University Press, 1991.
- 18) Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361: 1761-6.
- 19) Wallinga J. Presentation at the Global Meeting on the Epidemiology of SARS World Health Organization, Geneva, Switzerland 16-17 May 2003.

追記：本稿脱稿後，以下の最新情報が報告されたので追記する。

中国衛生部は2004年4月22日に，1例の死亡例を含む3例のSARS症例の発生を報告し，その後さらに4例を追加発表した。感染源としては実験室内感染が疑われており，既に疫学的調査，接触者追跡調査と医学的観察，消毒といった対策が取られている。4月26日現在，北京市および安徽省からWHOの基準によるSARS Probable Cases 2例と，その密接な接触者を含む6例の Suspected cases が報告され，詳細は現在調査中である。

特集／かぜ・インフルエンザから SARS まで

SARS

SARS 流行2002～2003,そして2004

重松美加 岡部信彦

はじめに

Emerging infectious disease という言葉が、一般的な新聞でも見られるようになったのは20世紀も後半に入ってからである。エボラ出血熱、レジオネラ症、病原性大腸菌感染症 (*Escherichia coli* O157)、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病、ウエストナイル熱、ヒトの鳥インフルエンザウイルス感染症など20を越える新興感染症が前世紀を彩った。21世紀は、重症急性呼吸器症候群 (SARS) という原因不明の疾病との遭遇で幕を明けることとなったが、この疾患の世界へのインパクトはこれまでになく大きなものであった。本稿では、自然破壊による「未知との遭遇」、あるいは交通網が高度に発達して国際化した「小さな地球」の、申し子とも言えるこの疾患の疫学と公衆衛生対応を時系列に従い検討する。

I. SARS overview

SARS が人類の前に出現してわずかに3年であるが、すでに歴史と呼べるイベントが蓄積されている。2002年11月16日に中国南部の広東省で非定型性肺炎の患者が報告されたことに始まり、SARS は北半球のインド以东のアジアとカナダを中心に、32の地域や国々へ拡大した。2003年3月15日には WHO (世界保健機関) によって、原因不明の重症呼吸器疾患として Sever Acute Respiratory Syndrome (SARS) と名付けられ、「世界規模の健康上の脅威」との位置づけで、異例の旅行勧告も発表された¹⁾。この21世紀初めての世界的規模の集団発生によって、中国を中心に8,098症例が報告され、うち774例が死亡したが、2003年7月5日には WHO によって終息が宣言されるに至った²⁾。

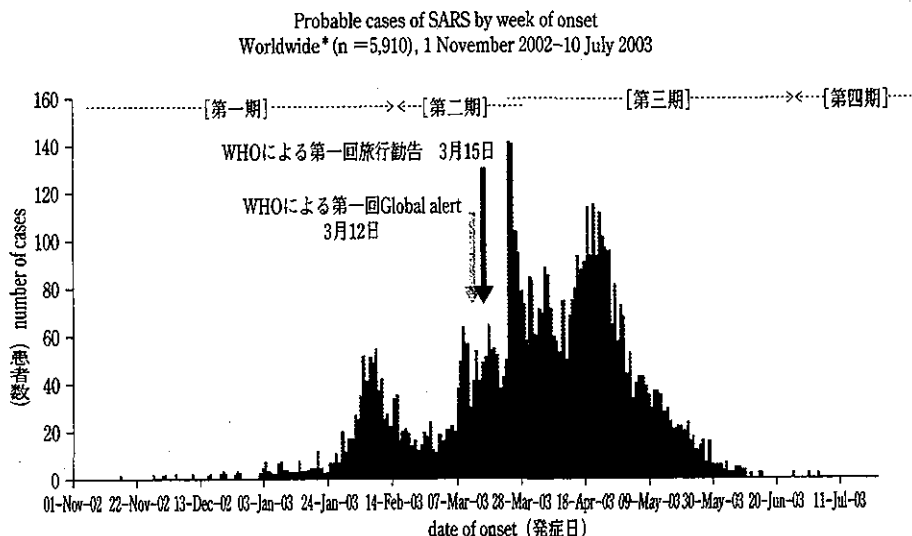
急性呼吸器感染症の代表とも言えるインフルエ
国立感染症研究所感染症情報センター

ンザの流行の記録は、ヒポクラテスの時代 (紀元前412年) に遡るが、Smithらによる病原体、即ちインフルエンザウイルスの分離 (1933年) までには数千年かかった³⁾。対する SARS は、わずか8ヵ月余りの期間中に非常に多くのことが知られるようになった。例えば、SARS コロナウイルスが分離され、特定された。動物モデルがつくられ、感染経路の究明が進み、検査法が開発された。また、サーベイランスが確立され、感染制御対策が取られ、流行が制圧された。予防対策においては、疾患の認知から2000年を経てインフルエンザのワクチンが実用化 (米国での不活化ワクチン1940年代、日本での HA ワクチンは1972年) されたのに対し、SARS のワクチンについては世界的協力体制が敷かれ、すでに開発に着手しており、米国では動物実験の成功が伝えられ⁴⁾、あまつさえ中国ではボランティアでの臨床試験 (人民網日本語版2004年8月11日付) が開始されている²⁾。

急速な展開による積み残しも多い。まず、自然宿主およびヒト社会へ侵入した感染経路については、現在も明確になっていない。従って、いつ、どのような条件で、再び同様の集団発生が起こるか、世界のどこから起こるのかは未知数である。多くの薬剤が使われ様々な知見が得られたが、病態生理学的解明は進んでおらず、根本的治療方法も確立していない。有効な感染制御対策はあるものの、その導入・実施は必ずしも徹底されていない。診断検査の感度や陽性予測値 (Positive Predictive Value) の限界から、患者を早期検知するためには、除外診断あるいは症候群としての臨床診断に頼らざるを得ない。疫学研究も不完全で、軽症例、不顕性感染、キャリアについても十分な情報があるとは言えず、疾患の感染性、重症度についての認識は現在も変化を続けている²⁾。

II. 疫学的特徴による分類

SARS の疫学的特徴を考慮すると、現時点では



*This graph does not include 2,527 probable cases of SARS (2,521 from Beijing, China), for whom no dates of onset are currently available.

文献2に再掲の世界保健機関「重症急性呼吸器症候群 (SARS) の流行曲線」へ一部加筆し再掲している。
<http://www.who.int/csr/sars/epicurve/epiindex/en/index1.html>

図 1 SARS の世界的流行と疫学的特徴による分類

四期に大別できると考えられる (図 1)。第一期は、中国広東省での限局された地域的集団発生の時期から、同省で診療に当たっていた、ひとりの医師が発端者となった香港のホテルでの集団発生までの期間 (2002年11月~2003年2月22日)。第二期は、感染したホテルの宿泊客が移動し、ベトナム、カナダ、香港での発端者となり、家族内あるいは医療施設内での集団発生が生じた、院内感染が中心であった期間 (2003年2月末~3月)。第三期は、地域社会内への感染が広がった時期、つまり香港の淘大花園 (アモイガーデン) や、北京市を始め中国各地から症例報告がはじまり、終息宣言が出されるまでの期間 (同3月後半~7月始め)。そして最後の第四期が、それ以降現在までの流行間期 (post-outbreak period) と呼ばれる期間で、2003年の秋から冬にかけてと、2004年春の中国での実験室感染に端を発したクラスター (患者集積) が含まれる。

Ⅲ. 第一期：風土病的な限定された地域の集団発生

中国当局が、通常のものとは臨床経過が異なり、重症化傾向のある肺炎の集積を広東省で検知したのは、発生から約90日後の2003年1月2日であった⁵⁾。遡り調査の結果判明した2002年の秋の初発患者から、広州市の病院に勤めるひとりの医師 (index case) が、訪問中の香港で2月21日発症し、

22日に入院するまでの間に一泊したメトロポールホテルで、16人の二次感染者を出すまでがこの期間にあたる。

疫学的特徴としては、初発例と考えられる患者が特定された広東省仏山市と、同省の広州市を中心として、地理的に限局した発生が見られたことが挙げられる。1月~2月の間、複数の家族内、医療施設内でのクラスターがみられ、各クラスターの発端者の感染力が非常に強かったことが感染拡大状況から推定されている⁵⁾。中国 CDC (中国疾病予防控制中心) 発表の流行曲線によると、2月初旬に一旦流行のピークを迎え、淘大花園の事例までの発生症例数は低く保たれていた。3月までに、1,000例以上が報告されているが、この時期は SARS の疾患概念や検査法が未確立であり、症例定義は接触歴と臨床診断に大きく依存していた⁵⁾。

患者特性も不明な部分が多いが、後ろ向き調査で判明した点がいくつかある。例えば、医療施設内での感染などを反映してか、患者の年齢層は20代~40代の若年成人に集中していた。男女比に大きな差はなく、小児症例は比較的少数で、医療従事者が全体の20~25%を占めていた。潜伏期は3日~10日、医療従事者、患者家族、見舞客が多くを占めた⁵⁾。特記すべきは、1月中旬までに広東省の7つの都市で特定されたクラスターの発端者は、広州市からの輸入症例1例を除きすべてがそ

の地域で感染したと考えられ、相互関連性は認められなかった²⁾ことである。また、疫学的関連の明らかでない「孤発例」も半数に上った。臨床症状では、発熱、咳嗽、息切れ、頻呼吸が多くの症例に見られ、約半数で胸部レントゲン所見上の両側性肺炎が認められた。死亡リスクは、60歳以上の高齢であること（死亡の約50%）および糖尿病などの基礎疾患をもつことで、5月にWHOがまとめたものと同様であった¹⁾⁵⁾。

中国国内では、2月から急速にサーベイランスシステムが整備され、広東省の公式な全数報告疾患として、SARSのProbable case（可能性例）の毎日報告が開始された。このサーベイランスは3月末に中国全土へ拡大されたが、報告状況は十分ではなく、WHOから再々の提言を受け、集団発生後期に向けて徐々に報告率が上昇した。報告は迅速に集計され地方へ還元されたが、詳細な疫学的解析は行われておらず、直接対策へ生かすことは難しかった。SARS症例の接触者に対しても非常に詳細な行動・接触情報が収集されたが、この時点での解析は行われていなかった。2004年8月中旬の報道（日経新聞8月17日付）によると、広東省の1,512人分（疑い例を含むと1,857人）のSARS患者データベースが完成したとあり、今後の解析結果が期待される。

感染の伝播経路は不明であり、初期の患者管理および感染対策は混乱を極めた。その後呼吸器感染として、飛沫および飛沫核感染対策がWHOにより推奨され、患者数の減少にみられるように状況は改善した。しかし広東省では、消毒薬を始め、人的、物質的な資源不足が深刻であり、ガーゼマスクの再利用や手洗いの不徹底など、感染制御対策の徹底について懸念され、WHOにより情報の開示が強く中国政府へ要望された。

メトロポールホテルでの感染の広がり、現在も確とした説明は付けられていない。エレベーター内での飛沫・空気感染説、すれ違いなどのカジュアル・コンタクトでの感染説、昆虫などの媒体の存在といった諸説がある²⁾。ホテル従業員に感染者がいない理由も謎である。SARSの存在自体が知られておらず、当然ながら、当初は通常の清掃以外にはなんら感染対策は取られていなかった。

IV. 第二期：院内感染を中心とした集団発生

香港特別行政区九龍のメトロポールホテルで感

表 1 報告されている“super spreading”事例の一覧

国・地域名	数	備 考
カナダ	1～2	初期の院内感染として10人から十数人
シンガポール	8以上	
中国（広州市）	1	2つの病院で3代の患者、82人に広がったうち59人が医療従事者
中国（山東省）	1	近親者を始め11人と医療従事者数人
香港独立行政区	2	メトロポールホテルの事例16人と洵大花園の居住者200人以上
ベトナム	1	発端者からのクラスター
フライトC	1	24名のクラスター

参照：文献1, 2, 5, 6

染した16人が渡航あるいは帰国し、トロント、香港、シンガポール、ハノイでの集団発生の発端者となった。集団発生は主に、これらの患者の入院先の医療機関である香港のプリンス・オブ・ウェールズ病院、ハノイのフレンチホスピタル、カナダの大トロント地域の病院、さらにシンガポールのタントクセン病院などの、医療従事者や入院患者、家族、見舞客を中心に拡大して行き、やがてその接触者から市中へと拡大した²⁾。地域により進行状況が異なるため、第三期と一部重複している（図1）。

この時期は、医療施設が集団発生のものであったことが最大の特徴であり、従って患者の年齢群は20～30代に集中していた。男女別ではわずかに女性が多いが、看護師の就業者における性比率を反映している可能性がある。また中国本土を除くと90%以上の症例で、SARSのProbable caseとの接触を始めとした疫学的リンクが確認されている。中国本土ではこの時期、明らかな曝露歴のないSARS症例が報告されたが、その多くが調理場、または野生動物を売買する市場などで働いていた²⁾。

もう一つの特徴が、各地における“super spreading”事例である。ひとりで10人以上への感染伝播に関与した有症状の患者が介在して、急速に感染伝播が拡大したのであるが、その原因は未だ解明されていない（表1）。ベトナムでは1件、シンガポールでは最低8件、香港では2件、カナダ1件、さらに第一期へ遡ると広州市と山西省で1件ずつの“super spreading”事例が検知されており、初期の被害の大きさはその数に比例

しているようにも見受けられる²⁾。

3月12日のWHOによる原因不明の非定型性肺炎の歴史的な“Global Alert”を受け¹⁾、各地で主症状から判断した基本的な飛沫感染対策が取られていたにもかかわらず、カナダで挿管などの高度医療に伴う曝露による感染者がみられるなど、依然として感染経路対策が不徹底で、患者管理および院内感染対策にも問題が残っていた。その後、飛沫および飛沫核感染として、患者の徹底した早期隔離、厳格なバリアーナーシングの実施、接触者の追跡調査と行動制限、サージカルあるいはN95マスクや、PPE (Personal Protective Equipment: マスク, 手袋, ゴーグル, ガウンなどの防御衣, 靴カバー) の着用が強化され、院内感染の拡大は徐々に制御され始めた。一方、長期化する緊急体勢と隔離対策などにより、医療従事者の体力的、精神的負担から、過労、ストレス症状の発生と、感染対策の緩み、医療ミスなどが懸念された。

国際的には、起因病原体特定のための協力体制が確立され、3月27日にはWHOにより新種のコロナウイルス (SARS コロナウイルスと命名) が原因であると強く示唆されて、1ヵ月足らずで確定をみた。また、異例のWHOの渡航勧告により、潜伏期症例の移動による感染拡大を最小限に留める努力も成された。国際チームによる遡り調査により第一期の流行が判明し、情報の公開とリアルタイムでの共有が国際的に合意され、WHOが中心となった連日の情報提供と臨床、疫学、検査診断の各分野での共同研究が進められた。臨床家、ウイルス学者らによる研究成果の競合も問題とはなったが、医学研究における近代史上初めて、個人の利益を越えて世界的危機の解決が目指された。

V. 第三期：市中感染への拡大と世界的流行

3月の後半頃からSARSコロナウイルスの感染症は、カナダ、香港、中国本土などで、院内感染や限定されたコミュニティ内の感染から二次、三次感染を生じ、市中へ拡散した。典型的な例が、淘大花園の“super spreading”事例によるクラスターである。プリンス・オブ・ウェールズ病院で治療を受けていた深圳 (広東省) 在住の男性発端者から、家族や看護師への感染に加えて、乾燥し、かつ整備不良であった訪問先の淘大花園の浴室のU字型排水管を通じて、集団住宅の特定の

ブロックの各家庭へ汚水飛沫が流れ、そのエアロゾル吸入により、3月下旬に急速にSARSが疑われる症例数が増加し、1,400例を超えた⁶⁾。中国本土では同時期に、北京を中心とした北部での症例が急増し、北京だけで2,500例あまりが報告された²⁾。本邦においても、可能性例16例と疑い例52例が報告されたが、後日他の診断がつき取り下げられたか、あるいはSARS対策専門委員会でSARSの可能性が否定された⁷⁾。

潜伏期は平均4~6日、発症から隔離までが5日以内であれば二次感染者はほとんど無く、第2病週に感染伝播力が強い。また、致死率は約10%であり吸引検体や咽頭鼻前庭拭いまたは便からRT-PCRによりウイルス遺伝子が検出されるものの陽性予測率が低いなど、WHOによってまとめられたSARSデータの多くが、この時期の香港と中国本土の情報が中心となっていた²⁾。高齢者が初診時に非典型的症状を呈し易いことも明らかになり、その流行拡大への影響も指摘された。さらに、リスク因子として高齢であること、基礎疾患があること、男性であること、医療機関への受診行動 (頻回曝露による機会の増加や、受診の遅れによる重症化) などが指摘された。市中の感染でありながら、小児患者の発生が極めて少なく、軽症であった理由は現在も不明である。

公衆衛生対応に必要な、人と物の資源不足が強く指摘された時期である。患者発生が続いていた地域では医療機関の過重が限界に達し、資材不足によるガーゼマスクの再利用、トリアージ施設の不足、半汚染領域の欠如、診断検査の遅れ、基本的な院内感染対策としての手洗い慣習の不徹底、医療従事者の過労および精神的過重、市中感染対策案の欠如、群集心理の読み違いなど、無数の問題点が浮き彫りとなった。

他方、ヒト-ヒト感染する感染症対策の根本は、病原体にかかわらず、感染経路の徹底した遮断にあることも明らかになった。「隔離と検疫」である。SARSの感染力が第2病週から強くなることから、第4病日までに隔離が成功した場合には二次感染者1人未満と、この手法は非常に有効に働いた²⁾。

VI. 第四期：実験室感染あるいは流行間期

台湾が最後の Probable case を報告後21日を経過し、新たな症例の発生が無かったことを受けて、

表 2 第四期の報告事例の概要

	1	2	3	4
国・地域名	中国 (広東省)	中国 (広東省)	中国 (広東省)	中国 (広東省)
発端者発症日	2003年12月16日	2003年12月25日		2004年1月7日
公式発表日 (機関)	2003年12月26日 (WHO 西太平洋支局)	2004年1月8日 (中華人民共和国衛生部)	2004年1月27日	2004年1月31日 (中華人民共和国衛生部)
関連患者総数	1	1	1	1
二次・三次 感染者数	0	0	0	0
接触者調査 規模	81名	100名		48名
診断検査・ 確認検査	広東省 CDC 中国 CDC WHO リファレンスラボ (香港)	中国 CDC WHO リファレンスラボ (香港)	中国 CDC 最終結果無し	1月18日: 広州市 CDC 1月27日: 中国 CDC 1月30日: WHO リファ レンスラボ
発端者 プロフィール	32歳のテレビプロデュー サーの男性	河南省駐馬店市出身の、 20歳の広東省にあるレス トランの女性従業員	35歳のビジネスマン	40歳の男性で、広州市赤 崗大塘在住の某医院の医 師
概 要	12月20日に中山大学附属 第一医院で右下肺野の肺 炎と診断され、12月24日 に広州市第八人民医院の 隔離病棟へ搬送され、12 月26日中国衛生部と広東 省からの専門家から成る 合同委員会によって SARS 疑い例と診断。感 染経路不明。1月8日退 院。	12月25日に体調不良、26 日発熱し、31日に広州市 第一人民醫院発熱を受診 し入院。1月7日に、広 東省広州市当局が総合的 に SARS が疑われる症 例であると診断し、広州 市第八人民医院へ転院、 隔離治療となった。感 染経路として店で取り扱 っていたハクビシンが疑 われた。	詳細不明であるが1月21 日に軽快退院している。 香港の WHO リファレン スラボでの暫定検査結果 で、血清学的に陽性で、 「可能性例」と判断され ている。流行間期には確 定例以外は国際的な症 例として報告されないこ とになっている。	1月7日の夜に発熱(37.4 ℃)し、のどの痛み、鼻 閉感、脱力感などの症状 を呈した。16日に39℃ま で上昇し、右下肺野の肺 炎の診断で入院。動物や SARS 症例への接触歴は 無い。25日に広東省の専 門家委員会が SARS 確 定例と診断した。1月30 日に退院。

参照:

- 1) Report of the Review Panel on New SARS Case and Biosafety. Biosafety and SARS Incident in Singapore September 2003. 2003/9
- 2) Center for Disease Control, Department of Health, TAIWAN. A Report on the Laboratory-Acquired SARS Case in Taiwan. 2004/1/7
- 3) 中華人民共和国衛生部. 卫生部公布北京、安徽发生非典疫情原因调查结果. 2004/7/1
- 4) 世界保健機関および中国衛生部発表の情報

WHOによる終息宣言が出され(2003年7月5日)、世界中が次の冬季に向けて流行間期の対策を開始して現在までが、第四期となる(図1)。呼吸器感染症の鑑別疾患としての認識が浸透するとともに、冬季に多発するインフルエンザや他のインフルエンザ様疾患との鑑別が必要なため、特に温帯地域では、症例定義やサーベイランスの仕組みの工夫が始められた。中国の動向を世界が固唾を飲み注視していた矢先の9月に、シンガポールから実験室感染の報告があり、続いて12月に台湾から、そして中国広東省での市中感染が疑われた3例を挟み、2004年4月29日に北京の国立ウイルス学研究所での実験室感染が報告された(表2)。

この時期の症例群は二つ大別される。第一の群

は広東省からの3例(中国発表では4例)は、ハクビシンを取り扱っているレストランの従業員以外、感染源と推定される人や動物との接触が特定できておらず、また、病原体の分離確認は無く、PCR法による遺伝子痕跡の確認か、抗SARS抗体の検出に留まる。いずれも成人男女であり、症状も軽く、二次感染者もいなかった。2003年の猛威をふるったウイルス株とは、遺伝的に違いがあることが解析により確認されている⁹⁾。

第二の群に当たる台湾の例は、実験室内事故である。実験者本人がSARSを取り扱っていることを自覚した上で、実験操作の過程で、事故が起こった。実験室内安全に則り、対処されている。一方、シンガポールと4月の中国の事例では同じ

表 2 (つ づ き)

	5	6	7/8
国・地域名	シンガポール	台湾	中国 (安徽省・北京市)
発端者発症日	2003年8月26日	2003年12月10日	2004年3月25日/4月17日
公式発表日 (機関)	2003年9月9日 (シンガポール保健省)	2003年12月17日 (台湾衛生署)	2004年4月22日 (中華人民共和國衛生部)
関連患者総数	1	1	9
二次・三次感染者数	0	0	7 (うち1死亡例)
接触者調査規模	25名	34名	500名以上
診断検査・確認検査	9月8日:シンガポール総合病院 9月9日:シンガポール国立大学	12月16日:三軍總醫院 12月17日:台湾 CDC 12月20日:国立感染症研究所(日本)	北京あるいは安徽省 CDC 中国 CDC WHO リファレンスラボ
発端者プロフィール	シンガポール国立大学 (NUS: National University of Singapore) の微生物研究室でウエストナイルウイルスの研究を行っている、博士過程3年の27歳の中国系シンガポール人研究生	台北の國防大学予防医学研究所のP4実験室でSARS研究を行っている44歳の男性研究員	26歳の安徽医科大学の大学院生の女性および、31歳男性で、中国 CDC の国立ウイルス学研究所の博士号取得後の研究生
概 要	8月23日に SARS 実験も行われていた P3 実験室でウエストナイルウイルスの実験に従事しており、この時の実験試料が何らかの理由で SARS コロナウイルスに汚染されていたために感染したものと考えられている。8月26日真夜中ごろに熱発し、発熱、筋肉痛、関節痛を訴え、抗菌薬投与無効のため、シンガポール総合病院に入院。受診時に、SARS コロナウイルスを取り扱っている研究施設で研究活動を行っていることを伝えたため、検査が実施され9月8日に診断された。その後乾性咳嗽がみられ、レントゲン所見で肺炎が確認された。委員会報告が出されている ¹⁾ 。	12月6日の実験終了時に、こぼれた実験廃液の処理時に届かなかったために、「negative-pressure transporting chamber」内へ頭部を落し込ませた際に感染したと強く疑われた。12月10日に発熱 (38.5℃) し、下痢が始まるまで自宅に留まっていたが、その初期症状からインフルエンザに感染したものと思っていた。発症後医療機関を受診した際には、マスクを着用するなどの配慮がみられた。最終報告が台湾衛生署より出されている ²⁾ 。	第二世代の北京市健宮医院 (Jianguong Hospital) の看護師をしていた20歳の女性が、4月5日に発症したことから報告され、遡って発端者が判明。二人の発端者は、中国 CDC の国立ウイルス学研究所の一般実験室で研究を行っていた研究者であるが、不確実な不活化後の SARS コロナウイルス、あるいは SARS 取扱者のバイオセキュリティの不徹底による実験室汚染の結果、感染したと考えられている ³⁾ 。

実験室内の事故ではあるが、いずれも感染者が SARS コロナウイルスへの曝露を自覚していない⁹⁾¹⁰⁾。そのために、発症後の隔離が遅れ、後者では不幸にして二次、三次感染者が発生し、死亡例が出ている (表2)。

患者発生後の基本的対策が、感染源対策、即ち早期検知と症例の隔離治療であることは、ワクチンによる感染予防法の確立を見るまで変わらない。その実現には、入手情報を吟味した継続的な患者発生の監視、つまり効果的サーベイランスを実施することが最も効果的である。新型インフルエンザ対策と組み合わせて呼吸器疾患のサーベイランスの強化を図る方法もあるが、すでに SARS は

一般社会から姿を消しており、この疾患に限っての早期把握には、ウイルスとの接触機会というリスク因子を考慮に入れる必要がある。言い換えると、患者が発症後、最初に接触する医療機関の職員、ウイルスそのものを取り扱う可能性のある検査・研究機関職員などにおける健康管理情報が重要となる。従って、呼吸器感染のクラスターを把握するか、感染の高リスク群としての医療従事者・研究者に注目したサーベイランスの実施が、研究施設で進みつつあるバイオセーフティや、実験の安全管理と併せて重要である。

曝露自覚の無い患者の発生があることが明らかになり、基本的な院内感染対策も重要課題と言え

る。地域社会に波及する前に、先ずひとりの SARS 患者が外来診療を受診した時点で、感染のリスクを確実に見分け、トリアージを行い、必要な感染防御措置をとることができれば、パニックは無く、感染拡大も最小限に留めることが可能である。平素から、来院する患者の理解と協力を得、呼吸器症状が有る際のマスクの着用などの院内感染の防止への協力が、医療従事者を守るためだけでなく、地域社会への感染拡大を未然に防ぐといった知識の普及努力が求められる。

終 わ り に

「今後 SARS は再び流行するのか？」は、誰しも口にし、未だ誰にも正確に答えられない疑問である。しかし、2003/04のインフルエンザシーズンを振り返ると、中国以外で市中からの SARS 症例の報告はなかった。もしも SARS コロナウイルスがインフルエンザウイルスの様に人間社会へ定着したのだとしたら、その病原性は何らかの理由で発現されず覆い隠されて、共存していることになる。その場合、将来的に、突然変異などにより再度ヒトへの強い病原性を獲得しない保障は無いが、逆に、集団発生を引き起こした株は稀なもので、不安定で定着できずに自然界へと戻っていったのかもしれない。公衆衛生の立場からは、SARS への対策に集中するのではなく、SARS に代表される予測外の感染症の出現に対応できる準備をすることこそ、今回の教訓であると考え。事前対応型の感染症対策、特に特定の診断の付いた疾患をモニターするのではなく、異常事態（クラスター発生）を検知するサーベイランスと、発生時の即時対応計画を平常時から持つことが、21世紀を生き延びるための鍵であると考え。

参 考 文 献

- 1) World Health Organization, Communicable Disease Surveillance and Response. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. *World Health Organization, Geneva*, 20 May 2003.
http://www.who.int/csr/media/sars_who.pdf
- 2) Department of Communicable Disease Surveillance and Response, World Health Organization. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11.
<http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>
- 3) Smith, W., Andrewes, C. H., Laidlow, P. P.: A virus obtained from influenza patients. *Lancet*, 2: 66-68, 1933.
- 4) Yang, Z. Y., Kong, W. P., Huang, Y., Roberts, A., Murphy, B. R., Subbarao, K., Nabel, G. J.: A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. *Nature*, 428(6982): 561-564, 2004.
- 5) Chinese Center for Disease Control and Prevention. Overview of Epidemic and Responses to the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in the People's Republic of China. *Chinese Center for Disease Control and Prevention, The People's Republic of China* 16 June 2003.
- 6) SARS Expert Committee. SARS in Hong Kong: from Experience to Action. *Report of the SARS Expert Committee, Hong Kong*, 2 October 2003.
http://www.sars-expertcom.gov.hk/english/reports/reports/reports_fullrpt.html
- 7) 感染症情報センター SARS 対策チーム. 本邦における SARS: 重症急性呼吸器症候群サーベイランスへの報告症例. *IASR*, 24: 156-159, 2003.
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/24/281/pr2824.html>
- 8) Guan, Y., Peiris, J. S. M., Zheng, B. et al.: Molecular epidemiology of the novel coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 363: 99-104, 2004.
- 9) Review Panel on New SARS Case and Biosafety. Biosafety and SARS Incident in Singapore September 2003. *Report of the Review Panel on New SARS Case and Biosafety, Singapore*, September 2003.
- 10) World Health Organization. SARS in China: investigation continues - Update 6. 5 May 2004.
http://www.who.int/csr/don/2004_05_05/en/