

患者数は人口の0.3~0.6%、集中治療が必要な患者数は0.05~0.1%と推定している⁷⁾。すでにインフルエンザの流行シーズンが終わりつつあるニュージーランドではピーク時に全国の集中治療室の4分の1が新型インフルエンザ患者によって占められ、入院患者の12%が集中治療を必要としたという報告⁸⁾やオーストラリアでは約21%の入院例が集中治療を要したという報告⁹⁾もあり、わが国においても今冬のインフルエンザ流行シーズンに重症者が多数発生した場合の医療体制に関する検討は重要であると考えられる。特に日本は、欧米諸国と比較してインフルエンザ罹患時の受療行動が高いため、この点を加味した医療体制の構築が必要であると考えられる。

我々は、季節性インフルエンザ流行時に患者がどの程度医療施設へ集積するのにかんするデータを収集するため、2008/09シーズンの山形県庄内地域における医療施設への受診状況を調査した。本研究ではこの調査データをもとに医療施設へのインフルエンザ患者の経時的あるいは医療施設区分における集積像を明らかにした。さらに、2009年8月に厚生労働省から出された被害推定¹⁰⁾をもとに、新型インフルエンザ流行時の医療施設への負担の推定を行った。

対象と方法

1. 研究対象地域

庄内地域は山形県の北部に位置しており、人口(平成21年5月1日現在)は、鶴岡市137,933人、酒田市112,912人、三川町7,838人、庄内町23,608人、遊佐町15,918人の計298,209人である。庄内保健所管内にはインフルエンザ定点が13施設あり、今回の調査に参加した医療施設はこのうちの12施設を含む34施設である。この参加医療施設を病院規模および診療標榜科をもとに、1) 病院(4カ所)、2) 小児科診療所(6カ所)、3) 内科小児科診療所(小児科を標榜している内科診療所: 6カ所)、4) 内科診療所(16カ所)、5) その他(耳鼻咽喉科と外科の2カ所)に区分した。

2. 2008/09シーズンにおける季節性インフルエンザ患者の受診状況の観察

先にあげた庄内地域の34医療施設を対象として、2009年第5疫学週(1月26日~2月1日)から第20疫学週(5月11日~5月17日)までに受診した外来患者数およびインフルエンザ患者数を性・年齢階層別に集計した。今回の調査におけるインフルエンザ患者とは、国が実施している感染症発生動向調査の症例定義に従い、1) 突然の発症、2) 高熱、3) 上気道炎症状、4) 全身倦怠感などの全身症状の4つ全ての所見を満たすか、これらのうちのいくつかと迅速診断キットでインフルエンザ抗原陽性の場合と定義した。外来患者とは疾病の詳細を問わず観察期間に参加医療施設

の外来を受診したものと定義した。このデータをもとに季節性インフルエンザ流行時の患者を医療施設区分の違いにおいて時系列解析を行い、また各医療施設区分の平均インフルエンザ患者数をもとにどの区分に最も患者が集積したのか(集積率)を算出した。あわせて外来におけるインフルエンザ受診患者の年齢構成についても検討した。

3. 新型インフルエンザにおける地域の被害推定

厚生労働省の発表した新型インフルエンザの推定発症率(20~30%)および推定入院率(発症者において1.5~2.5%)を参考に庄内地域における新型インフルエンザ発症患者数、入院患者数の推定を行った。ここでは既免疫群は小さいと考え、庄内地域の人口を母集団として考えた。また流行動態の推定を行うためにSEIR(Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered)モデルを構築した¹¹⁾。本モデルの平均潜伏期間や平均感染性期間、および今回の新型インフルエンザA(H1N1)における基本再生産係数(Basic reproductive number)に関しては過去のパンデミックインフルエンザに関する検討¹²⁾¹³⁾およびメキシコにおける新型インフルエンザA(H1N1)の検討¹⁴⁾などの先行研究に従っている。さらに推定発症者数が前述の厚生労働省のシナリオに従い、かつ医療施設への受診が2008/09シーズンで見られた分布に従うとして各医療施設区分への予測受診者について検討を行った。なお受診率については不明であるためにすべての発症者が受診するものと仮定している。

結 果

1. 2008/09シーズンの季節性インフルエンザ患者受診状況

観察期間中に合計305,117人の外来受診患者が参加医療施設を受診し、そのうち6,828人がインフルエンザ患者であった。インフルエンザ患者に有意な男女差はなかった(男/女=1.05)。庄内地域の2008/09シーズンの流行は第3疫学週に定点あたり10を越えて、第4疫学週に1回目のピーク(定点あたり22.8)を迎えた後、第12疫学週(3月16日~3月22日)に再びピーク(定点あたり27.3)を迎えその後流行は終息している。2008/09シーズンの流行株は季節性インフルエンザA/H1N1が当初は優勢であったが第11疫学週を境にインフルエンザBへと移行した。今回の調査期間中に新型インフルエンザA(H1N1)の発生はなかった。

観察期間中に経時的に受診状況を観察し、病院と一般診療所の間で週毎のインフルエンザ患者受診数を比較したところ、観察期間を通して病院でより多くの患者集積を認めた。しかし、両者の外来受診患者全体に対するインフルエンザ患者が占める割合をみたところ

平成22年1月20日

Fig. 1 Influenza-like illness cases per hospital or clinic (bar graph) and percentage of all outpatients (line graph), by hospital and clinic per week

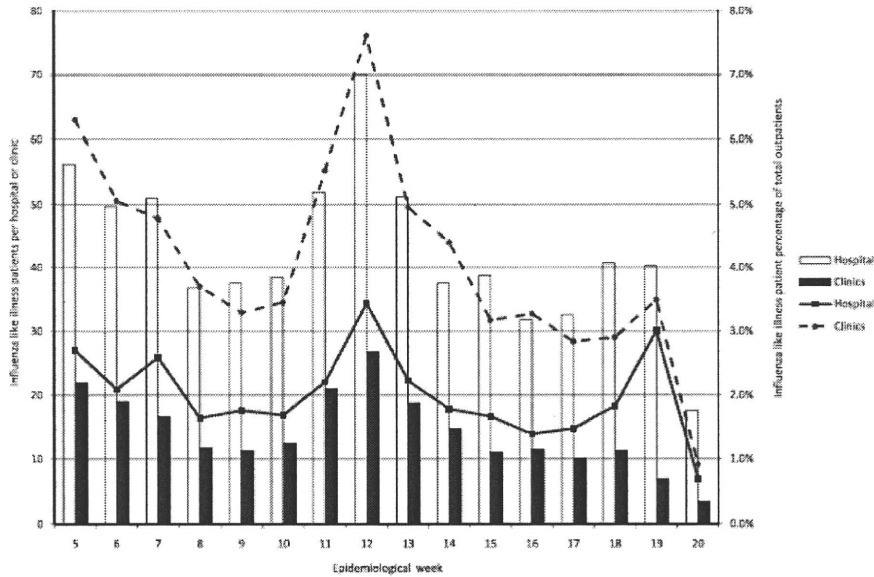
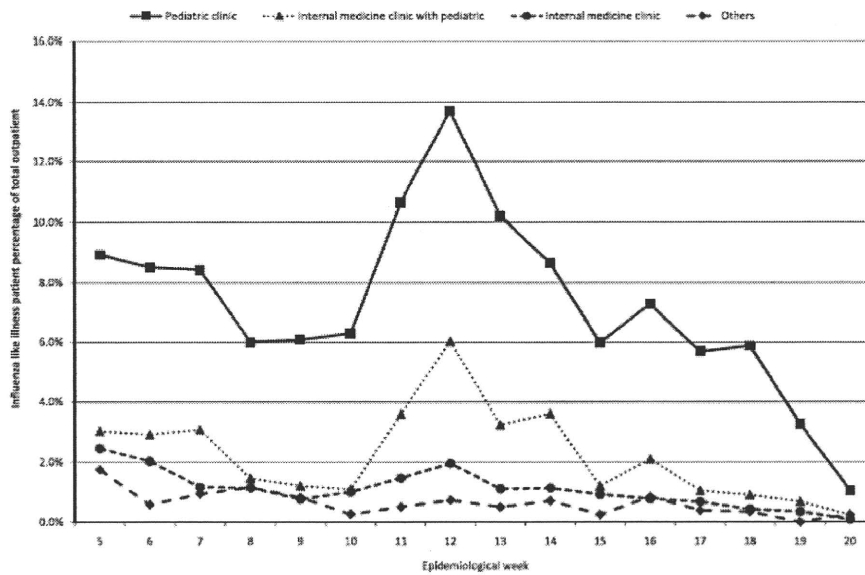


Fig. 2 Influenza-like illness case percentage of all outpatients per week, comparing pediatric clinics, internal medicine and pediatric clinics, internal medicine clinics, and others



一般診療所において高かった (Fig. 1)。さらに一般診療所を小児科、内科小児科、内科、その他に区分してインフルエンザ受診患者の外来受診患者全体に占める割合を比較したところ小児科診療所で最も高く、ピーク時には全外来受診患者数の 13.7% を占めた (Fig. 2)。逆に小児科を標榜していない診療所ではインフル

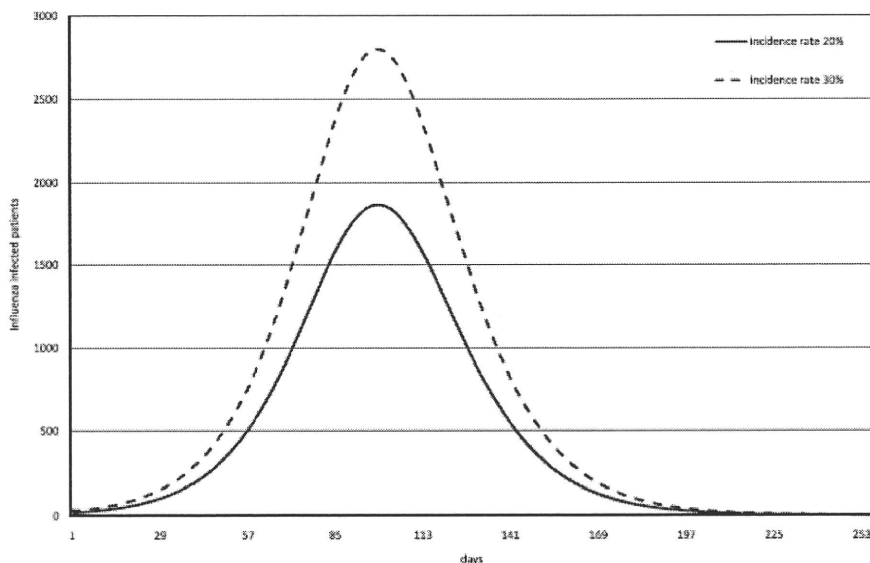
エンザの流行にあわせた経時的な増減は認めなかった。また各医療施設区分におけるインフルエンザ患者の集積率をみると、病院と小児科診療所でそれぞれ全体の 39.9% と 33.6% を占めており、観察期間中の 73.5% のインフルエンザ患者がどちらかを受診していることが分かった (Table 1)。一方で内科診療所

Table 1 Influenza-like illness (ILI) cases during 2008/09 season investigation and estimated ILI cases in pandemic (H1N1) 2009 influenza in Shonai, Yamagata, Japan
Estimated incidence here is 20-30%. Estimated ILI cases for individual healthcare facility classifications were calculated using the proportion observed during the 2008/09 influenza season.

Group	Observed data from 2008/09 season investigation		Estimated ILI patients for pandemic influenza
	ILI patients	Proportion	
Hospital	2728	39.90%	23,800-35,700
Pediatric clinic	2297	33.60%	20,040-30,060
Internal medicine clinic with pediatric	731	10.70%	6,380-9,570
Internal medicine clinic	997	14.60%	8,710-13,060
Others	75	1.10%	660-980
Total	6,828	100.00%	59,642-89,463

Fig. 3 Estimated time shift in pandemic (H1N1) 2009 influenza-infected cases based on the SEIR (Susceptible-Exposed-infectious-Recovered) model during the pandemic.

Pandemic is defined as when influenza-like illness cases exceed 10 per sentinel site. Estimated incidence is 20% (straight line) and 30% (dotted line).



(14.6%) やその他 (1.1%) にもインフルエンザ患者が受診しており、偏りがあるものの流行シーズンには様々な医療機関へインフルエンザ患者が受診していることが明らかになった。インフルエンザ受診患者を年齢階層別に見たところ、年齢階層別人口 1,000 人あたり 5 歳未満が 118 人、5~19 歳が 84 人、20~39 歳が 17 人、40~59 歳が 6 人、60 歳以上が 5 人であった。

2. 新型インフルエンザ流行時の医療施設への推定負担

厚生労働省の試算基準に準拠した際の庄内地域の新型インフルエンザ発症患者の総数は 59,600~89,400 人と推定でき (Table 1)、流行期間中に 895~2,240 人

の入院患者が推定された。SEIR モデルにより推定されたインフルエンザ発症者数の時間的推移は Fig. 3 のような結果になる。ピーク時には 1 日あたりのインフルエンザ発症者数が 1,860~2,800 人となると考えられ、もし全ての新型インフルエンザ発症者が医療施設を受診すると仮定し、我々が 2008/09 シーズンに観察したインフルエンザ患者の医療施設区分の分布に従うとすれば、1 日あたり病院全体では 742~1,117 人、小児科診療所全体では 695~941 人の新型インフルエンザ患者が受診すると考えられる。

考 察

庄内地域で 2008/09 シーズンの第 5~20 疫学週にお

平成 22 年 1 月 20 日

いて季節性インフルエンザ患者数を病院と一般診療所で比較したところ病院で多くの患者の集積を認めたが、医療施設あたりの外来受診患者全体に占めるインフルエンザ患者の割合を比較した場合、一般診療所の方が高かった。これは病院への総外来受診患者数が診療所と比較して多かったからと考えられる。特に病院外来へはインフルエンザシーズン中も多くのインフルエンザ以外の患者が受診している。ここから病院にある潜在的な受療行動人口に加えてインフルエンザ流行時には、インフルエンザによる患者の増加が存在することが分かり、病院外来としては流行期の感染管理などに留意する必要があると考えられる。さらに一般診療所を4つの区分に分けて観察した場合、外来受診患者全体に占めるインフルエンザ患者の割合はシーズンを通して小児科診療所で最も高く、また小児科を有する内科診療所でもピーク時には外来患者に占める割合が大きくなることが観察され、インフルエンザの流行に伴って小児科を有する診療所への負担が上昇することが明らかとなった。また耳鼻咽喉科を含むその他においても規模は大きくはないもののインフルエンザ患者の受診が見られた。特に咽頭痛、鼻汁や咳などの上気道炎症状および合併症としてよく知られる中耳炎症状を主訴にインフルエンザ患者が耳鼻咽喉科を受診することが考えられる¹⁰⁾。また米国やオーストラリアにおける今回の新型インフルエンザA (H1N1)の発症者の年齢中央値は13歳で、季節性インフルエンザと比較すると若年である¹⁶⁾¹⁷⁾。米国での新型インフルエンザA (H1N1)の発症者を年齢階層別にみると、年齢階層別人口100,000人あたり5歳未満で10.2人、5~24歳で14.2人、25~64歳で2.5人、65歳以上で0.6人であった¹⁸⁾。すなわち、今回の新型インフルエンザA (H1N1)では、小児と若年者で患者集積が起こっている。そのために従来のインフルエンザシーズンで見られるような小児科への大きな受療行動とともに内科への受療行動も増加するものと考えられる。また、2008/09シーズンの受療行動がそのまま新型インフルエンザ流行時にも見られ、我々が観察した季節性インフルエンザ患者の医療施設区分の分布に従うと仮定すると、流行期間を通して病院全体では23,800~35,700人、小児科診療所全体では20,040~30,060人の新型インフルエンザ受診患者が推定できる (Table 1)。このことより非常に大きな負荷が病院外来にかかることが予想される。病院外来の多くは多科に渡って診療を行っており、外来受診患者数は多い。また病院では新型インフルエンザA (H1N1)の重症化のリスク因子を持つ患者が通院していると考えられ、これらの患者がインフルエンザ患者に暴露される可能性に注意した感染管理を行う必要があると考えられる。小児科診療

所については医療施設毎にまんべんなく流行時に負荷がかかっており、発症率 (あるいは罹患率)の増加がそのまま負荷としてかかることが予想される。わが国では季節性インフルエンザと変わらない重症度であるときでも、新型インフルエンザ流行時に急性上気道炎症状が出現した際に85%が医療機関を受診としている¹⁹⁾。このことから2008/09シーズンにおけるそれぞれの医療施設区分への集積率から患者推定をすることは妥当であると考えられる。さらに、我が国では医療施設への地理的あるいは、症状出現時に容易に受診ができるという社会的アクセスが容易であることからパンデミック期において多くのインフルエンザ発症患者が医療施設を受診することが予想される。その際、医療施設への負荷は大きいと考えられ、それに対応する策が必要である。対策としては、病院や診療所においてトリアージポストを設置しリスク因子のある者とインフルエンザ患者との接触を最小限にすることや、パンデミック期に医療従事者不足に陥らないために各々の医療施設で事業継続計画の策定と事前に医療スタッフの確保を行い、人材配置について前もって考慮しておくことなどが挙げられる。その他には医療施設におけるインフルエンザ患者のマスク装着や手指アルコール消毒の設置、個人で行うマスク装着、手洗いや手指の消毒、咳エチケットなどの基本的な対策が挙げられる。

現在、新型インフルエンザA (H1N1)による重篤な入院患者や死亡患者の出現が問題となっている。流行が終息しつつある南半球では、入院例の約20%が集中治療管理を必要としたという報告⁹⁾やピーク時には全ICU病床の4分の1が新型インフルエンザの重症化例によって占められたという報告がある⁸⁾。今回の調査はインフルエンザシーズンの医療施設外来における受診数を調査したもので、インフルエンザ患者による入院に関する情報は無い。このため、医療体制を考える上で死亡率の軽減という別の視点から考える必要がある。

本研究の制限として、我々がインフルエンザ患者として定義した症例のインフルエンザ抗原検出やウイルス分離による確定診断が不明である点が挙げられる。しかし感染症発生動向調査において例年ウイルスサーベイランスと定点サーベイランスとは高い相関性を持っており、動向は捉えられると考えられる。もう1つの制限としてデータ収集が第5疫学週から始まっているために、それ以前に発生した患者の動向が含まれていないことが挙げられる。

まとめ：今後、新型インフルエンザの流行による感染拡大が予想されるが、庄内地域では59,600~89,400人の患者発生が予想され、この患者が2008/09シーズ

ンと近い医療受療行動をとった場合には、病院外薬および小児科標榜診療所への負荷の増強が予想される。医療体制の準備とともに住民への新型インフルエンザの対応に関する啓発が重要であると考えられる。

謝辞：本疫学調査を行うにあたり多大なるご協力をいただいた酒田地区医師会、鶴岡地区医師会、各医療機関、庄内保健所の方々に深謝いたします。

文 献

- 1) World Health Organization. Influenza (Seasonal). April 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
- 2) 国立感染症研究所感染症情報センター：2004/05 シーズンインフルエンザ流行のインパクト。病原微生物検出情報 2006；26：293—5.
- 3) 柏木征三郎：内科医が知っておくべきインフルエンザの基礎知識 最近のインフルエンザ流行状況。内科 2006；98（5）：787—92.
- 4) 内田 耕、鈴木 智、柳澤京介：診療の実際現場で遭遇する諸問題 インフルエンザとその他の呼吸器感染症。内科 2006；98（5）：805—9.
- 5) 尾身 茂：新型インフルエンザ：公衆衛生的観点から。日公衛誌 2009；56：439—45.
- 6) Shimada T, Gu Y, Kamiya H, Komiya N, Odaira F, Sunagawa T, *et al.* : Epidemiology of influenza A (H1N1) v virus infection in Japan, May-June 2009. Euro Surveill 2009；14（24）.
- 7) Report to the president on U.S. preparations for 2009-H1N1 Influenza. 2009. http://www.whitehouse.gov/assets/documents/PCAST_H1N1_Report.pdf.
- 8) Baker MG, Wilson N, Huang QS, Paine S, Lopez L, Bandaranayake D, *et al.* : Pandemic influenza A (H1N1) v in New Zealand: the experience from April to August 2009. Euro Surveill 2009；14（34）.
- 9) Lum ME, McMillan AJ, Brook CW, Lester R, Piers LS : Impact of pandemic (H1N1) 2009 influenza on critical care capacity in Victoria. Med J Aust 2009.
- 10) 厚生労働省：新型インフルエンザ患者数の増加にむけた医療提供体制の確保等について。 <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/horei/2009/08/dl/info0828-01.pdf>.
- 11) Chowell G, Ammon CE, Hengartner NW, Hyman JM : Transmission dynamics of the great influenza pandemic of 1918 in Geneva, Switzerland: Assessing the effects of hypothetical interventions. J Theor Biol 2006；241（2）：193—204.
- 12) Mills CE, Robins JM, Lipsitch M : Transmissibility of 1918 pandemic influenza. Nature 2004；432（7019）：904—6.
- 13) Sertsov G, Wilson N, Baker M, Nelson P, Roberts MG : Key transmission parameters of an institutional outbreak during the 1918 influenza pandemic estimated by mathematical modelling. Theor Biol Med Model 2006；3：38.
- 14) Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, *et al.* : Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. Science 2009；324（5934）：1557—61.
- 15) 末武光子：インフルエンザと急性中耳炎。インフルエンザ 2003；4（3）：243—8.
- 16) CDC : Flu activity and surveillance. <http://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.htm>.
- 17) Kelly HA, Grant KA, Williams S, Fielding J, Smith D : Epidemiological characteristics of pandemic influenza H1N1 2009 and seasonal influenza infection. Med J Aust 2009；191（3）：146—9.
- 18) Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2009. MMWR Recomm Rep 2009；58（RR-10）：1—8.
- 19) 菅原民枝, 大日康史, 谷口清州, 岡部信彦：新型インフルエンザ流行時における受療行動の選択と発熱外来設置の検討。感染症誌 2009；83（2）：206—7.

Epidemiological Study of Health Impact on Influenza Outpatients
During 2008-2009 Influenza Season, Shonai, Yamagata

Nao NUKIWA, Taro KAMIGAKI, Akiko HASHIMOTO, Masato KAWAMURA,
Raita TAMAKI & Hitoshi OSHITANI
Department of Virology, Tohoku University Graduate School of Medicine

To make up for the lack of data on influenza-like illness (ILI), we studied patterns among 6,828 ILI patients seen at 34 healthcare facilities during the 2008-2009 influenza season in Shonai, Yamagata, Japan. Healthcare facilities were classified into 1) hospitals, 2) pediatric clinics, 3) internal medicine and pediatric clinics, 4) internal medicine clinics, and 5) others. The majority went to hospitals, but the highest percentage in all outpatient visits was 13.7% seen at pediatric clinics during the peak epidemiological week. Based on estimated incidence and hospitalization data for pandemic (H1N1) 2009 from Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, we estimated the number of ILI patients at 59,600-89,400 and the number hospitalized for pandemic (H1N1) 2009 at 895-2,240 in Shonai. If those with ILI follow the same consultation patterns as outpatients in the 2008/09 influenza season, this indicates an estimated 23,800-35,700 with ILI will go to hospitals and 20,040-30,060 to pediatric clinics during the H1N1 pandemic. This in turns means that an urgent need will arise for appropriate measures reducing this potentially huge burden during pandemic (H1N1) 2009 outbreak in Japan.

パンデミックインフルエンザ(H1N1) 2009の流行の疫学的特徴

押谷 仁

パンデミックインフルエンザ(H1N1)2009は、当初考えられていたよりも病原性は高くなかったものの、世界中で18,000人以上の死亡者がこれまでWHO(世界保健機関)に報告されている。しかし、実際にはこれよりも多くの人が死亡したと考えられている。

日本でも2009年5月に最初の感染例が確認され、9月以降は全国的な流行が起きた。これまでのパンデミック対策を考えるために、疫学モデルに基づくシミュレーションなどがなされてきたが、実際に起きたパンデミックインフルエンザ(H1N1)の疫学像はそれほど単純なものではなく、国によってあるいは地域によっても、大きく異なる特徴を持っていた。

本稿では今回のパンデミックインフルエンザ(H1N1)の日本における疫学的特徴についてまとめていきたい。

パンデミックインフルエンザ(H1N1)2009 の出現と世界への拡散

パンデミックインフルエンザ(H1N1)はそれまでブタの間で伝播していたウイルスが、ヒトからヒトへの感染性を獲得することによって、ヒトの間でのパンデミック(世界規模の流行)を引き起こしたものであるが、どの時点でそのような変化が起きたのかは正確にはわかっていない。ヒトでの最初の感染が確認されたのはアメリカのカリフォルニア州であり、2009年3月下旬から4月上旬

にかけて発症した2名の小児からブタインフルエンザ由来のH1N1が検出されたことが、米国CDC(Centers for Disease Control and Prevention)から発表された¹⁾。次いでメキシコの患者からも同じウイルスが見つかったことが報告される²⁾。このような事態を受け、WHOは4月27日にパンデミックフェーズ4であることを宣言する。本来、フェーズ4は小さな感染者のクラスター(集積)が検出された場合に、早期封じ込めが可能であるかどうかを検討するという段階である。しかし、この時点でメキシコおよびアメリカで広範囲にウイルスが拡散していることがすでに判明しており、早期封じ込めが成功する可能性はなかった。WHOは4月29日にはフェーズ5に段階を上げることになり、実際に5月9日までに、日本を含む29か国から3,440例の感染者が報告されるまでに感染が拡大することになる。

日本での初期段階の感染拡大

日本で感染が確認されたのは、5月9日にアメリカから成田空港に帰国した3名からウイルスが検出されたのが最初である。5月16日には神戸の渡航歴のない高校生で感染が確認され、翌日には大阪でも渡航歴のない高校生からパンデミックインフルエンザ(H1N1)が確認され、その後も感染者が高校生を中心として相次いで報告されることになる。このような事態を受け、兵庫県および大阪府では広範囲に及ぶ、学校の一斉休業が行わ

おしたに ひとし：東北大学大学院医学系研究科微生物学分野 連絡先：☎980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

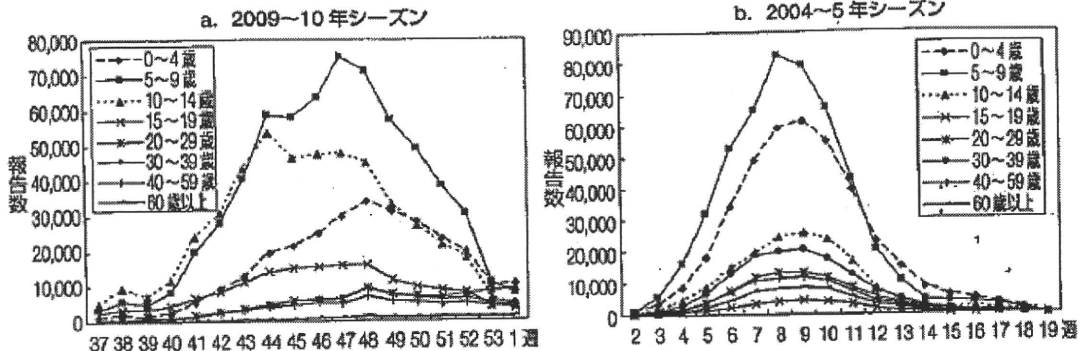


図1 パンデミックインフルエンザ(H1N1)(2009~10年シーズン)および季節性インフルエンザ(2004~5年シーズン)の年齢階層別の推移(定点サーベイランスのデータより作図)

れることになる。学校の休業措置が行われた後、兵庫県や大阪府での感染者は減少し、5月末までにはほとんど感染者が見られなくなり、この初期の流行はいったん終息することになる。

学校閉鎖はインフルエンザの流行早期に行えば、ある程度感染拡大を抑制する効果があるとされており³⁾、神戸や大阪での流行の終息には学校閉鎖が大きな役割を果たしたと考えられている⁴⁾。しかしこの初期の流行時には学校閉鎖以外にも外出の自粛、手洗いやマスクの着用など、他の対策も同時に行われており、学校閉鎖がどの程度効果があったかを疫学的に検証することは難しい。

この数週間前にニューヨークでも、神戸・大阪と同じような流行が高校で起きており、124例の感染者が1つの高校で確認されている⁵⁾。この高校自体は休校措置を9日間に亘って行うが、その周辺の学校の休校措置は行われず、またニューヨーク市当局はこれ以降流行が起きても、学校閉鎖は原則として行わないという方針を打ち出す。この結果、ニューヨークでは当初流行の起きた学校の周辺から流行が拡大し、5月下旬までに60万人近くの人が罹患し、6月下旬までにニューヨーク市だけで47名の感染者が死亡するという大きな流行が起きることになる(New York City Health Department ウェブサイト)。

もし、神戸や大阪で大規模な学校閉鎖やその他の対策が行われなかった場合、ニューヨークのよ

うな大規模な流行が早期に起きていた可能性はあると考えられる。

日本での本格的流行後の疫学的特徴

2009年8月に入ると、まず沖縄県で大きな流行が起きる。なぜ沖縄県で最初の大きな流行が起きたのかはよくわかっていない。死亡者も沖縄県で8月15日に国内での最初の死亡例が確認された。その後、9月には北海道で流行が起き、9月下旬以降は全国で大規模な流行が起これり、日本全体での流行のピークを11月下旬に迎えることになる。ここでは、定点サーベイランスから見られる日本の疫学的特徴について見ていきたい。

まず、年齢階層別の報告数の推移を示したものが図1である。図1aはパンデミックインフルエンザ(H1N1)の2009~10年での流行を、図1bは2004~5年シーズンの季節性インフルエンザの流行を示している。2004~5年シーズンでは5~9歳とともに0~4歳の乳幼児の年齢層がまず増加し、20歳以上の成人でもこれらの年齢層と同じような増加パターンを示している。これに対して2009年のパンデミックインフルエンザ(H1N1)の流行では、まず5~9歳、10~14歳での著しい増加が認められている。2004~5年に比べると、0~4歳の増加はかなり遅れて起これり、ピーク時の患者数も2004~5年に比べ少ないことがわかる。また成人では2009~10年では緩やかに増加

し、明確なピークを示していない。特に30代では2004～5年シーズンのピーク時の報告数の半分以上である。これはパンデミックインフルエンザ(H1N1)は学校での大規模な流行が起きたが、学校以外の家庭や職場などでの感染拡大は限定的にしか起きなかったことを意味している。

図2は年齢階層別の累積報告数を2004～5年シーズンと2009～10年シーズンで比較したものである。2009～10年シーズンのパンデミックインフルエンザ(H1N1)では特に10～14歳、15～19歳の年齢層で感染者が顕著に多かったことがわかる。5～9歳でも2009～10年シーズンのほうが多かったが、0～4歳では逆に2004～5年シーズンのほうが多くなっている。成人でも30代以上では2004～5年シーズンのほうが多く、特に60歳以上では2009～10年は顕著に少なかったことがわかる。パンデミックインフルエンザ(H1N1)に対しては、高齢者は一定の割合で抗体を持っていることが示されており、このデータも高齢者が相対的に感染を受けにくかったという可能性を示唆している。しかし、既存の免疫だけでは0～4歳が少なかった理由は説明できない。

日本における重症者および死亡者の状況

厚生労働省の発表では、2010年3月31日までにパンデミックインフルエンザ(H1N1)により入院した患者は17,646人に上っている。このうち15歳未満の小児が13,981人(79.2%)を占める。特に5～9歳の年齢層が最も多く、7,050人(40.0%)となっている。これに対して死亡者は合計198人のうち、15歳未満の小児は38人(19.2%)と、その割合は少なくなっており、15歳以上の死亡者が全体の80%を占めていることになる。特に40代、50代での死亡者が多く、それぞれの年齢層で31人ずつが死亡している。つまり、発症者や入院患者の大半を小児が占めていたが、死亡者としては罹患率の低かった成人のほうが多かったということになる。このことは、小児では入院患者は多かったが、致死率は非常に低く、成人では小児に比べ致死率が高かったことを意味している。

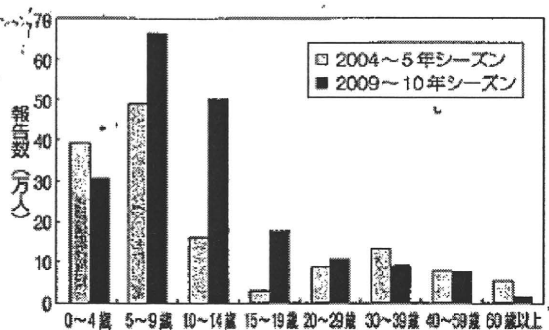


図2 パンデミックインフルエンザ(H1N1)(2009～10年シーズン)および季節性インフルエンザ(2004～5年シーズン)の年齢階層別の累積報告数の比較(定点サーベイランスのデータより作図)

図3に死亡者の推移を示す。この図から2009年45週までは15歳未満の小児の死亡も多く見られていたが、46週以降は死亡のほとんどを15歳以上の年齢層が占めていたことがわかる。これは図2aで見たように、12月以降、小児での感染は急速に収束に向かっていったが、成人での感染は年明けまで続いていたことと関連があるものと考えられる。

アメリカでは日本よりもはるかに多くの方が今回のパンデミックインフルエンザ(H1N1)の流行で死亡したと考えられており、CDC(Centers for Disease Control and Prevention)は「12,470人が死亡した」とする推計を発表している⁶⁾。日本の致死率が低かった理由として、抗ウイルス薬などを含めた早期治療が有効だったとする意見もあるが、疫学的な特徴がアメリカとは大きく異なるということも、日本での致死率が低かった理由である可能性がある⁷⁾。アメリカでは推計で6,100万人の人が罹患したとされているが、このうち4,100万人、つまり2/3以上が18歳以上の成人であったと推計されている。これは受診者の59.5%が15歳未満の小児である日本とは対照的である。入院患者でもアメリカでは274,000人のうち187,000人(68.2%)が18歳以上の成人であり、死亡者に至っては、12,470人のうち11,190人(89.7%)が18歳以上であったと推計されている。

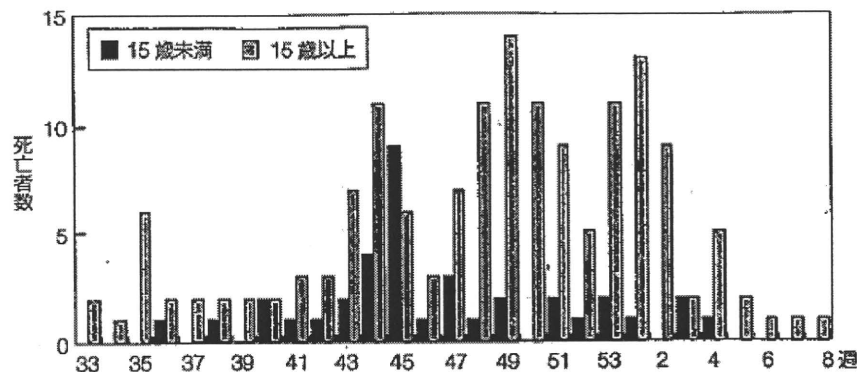


図3 パンデミックインフルエンザ(H1N1)の死亡者数の推移(2009年33週から2010年8週まで)
*厚生労働省発表のデータに基づく(発症日で集計、発症日の明らかでなかった7例を除く191例の集計)

しかもそのうち9,570人は18~64歳であり、65歳以上の高齢者は1,620人に過ぎなく、通常の季節性インフルエンザとは異なり、死亡の主体が高齢者ではなく65歳未満の成人層であったことになる。

日本でもアメリカでも致死率は成人のほうがはるかに高い傾向にあったが、日本では罹患者の大半が小児であったために死亡者が少なく、逆にアメリカでは成人での罹患率も高かったために死亡者が多くなってしまったと考えられる。なぜ日本で成人の感染が少なかったかという理由については、今後の疫学的解析が必要である。

今後の日本の課題

上記のように日本では、成人の多くは感染しないままに、2009年から2010年始めにかけての流行は終息したと考えられる。また、成人でのパンデミックワクチンの接種率はそれほど高くないと予想される。つまり、成人の多くは感受性者のまま残っていることになる。パンデミックインフルエンザ(H1N1)が今後短期間に消えることは考えにくく、流行を繰り返しながら季節性インフルエンザに移行していくと予想される。過去のパンデミックでも2シーズンに亘って大きな流行が起きた場合があり、1968年に起きたパンデミックである香港インフルエンザの際には、アメリカでは最初のシーズンに大きな超過死亡が見られ、2シ

ーズン目の超過死亡は小さかった。これに対して日本やヨーロッパでは、1シーズン目よりも2シーズン目のほうがはるかに大きな超過死亡があったことが報告されている⁸⁾。

日本では来シーズン(2010~11年シーズン)にアメリカで起きたように成人が主体の流行が起きれば、死亡者が多発するような事態も考えられる。2009年の流行での致死率が低かったことで慢心することなく、次の流行への備えをしておくことが求められる。特に罹患もせず、ワクチンも接種していない人に対しては、ワクチン接種を積極的に呼び掛けていくことが必要であると考えられる。

文献

- 1) Swine influenza A (H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 58(15) : 400–402, 2009
- 2) Update: infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus—United States and other countries, April 28, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 58(16) : 431–433, 2009
- 3) Cauchemez S, et al: Closure of schools during an influenza pandemic. Lancet Infect Dis 9(8) : 473–481, 2009
- 4) Kawaguchi R, et al: Influenza (H1N1) 2009 outbreak and school closure, Osaka Prefecture, Japan. Emerg Infect Dis 15(10) : 1685, 2009
- 5) Lessler J, et al: Outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) at a New York City school. N Engl J Med 361(27) : 2628–2636, 2009
- 6) CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases.

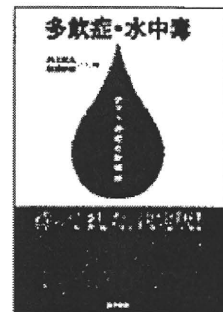
- Hospitalizations and Deaths in the United States. April 2009–March 13, 2010, CDC, 2010
- 7) Kamigaki T, et al: Epidemiological characteristics and low case fatality rate of pandemic (H1N1) 2009 in Japan. PLoS Curr Influenza: RRN1139, 2009
- 8) Viboud C, et al: Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic; evidence for a smoldering pandemic. J Infect Dis 192(2): 233-248, 2005

公衆衛生 書評

精神科治療者の真摯な姿勢を示す良書

『多飲症・水中毒—ケアと治療の新機軸』

評者 穴水 幸子 慶大精神神経科



水のような本である。「多飲症・水中毒—ケアと治療の新機軸」という題名の通り、至極当然のように水と身体のかかわりのことが書かれた本なのではあるが、ブルーと白の2色のシンプルな美しい装丁で飾られ、さっぱりとした筆致で書かれて大層読みやすい。しかし読者はその美しさに惑わされ、ふわりと読み流してしまっはいけない。この本には、多飲症に罹患した人々が示す、水への飽くなき要求と依存、あるいはその経過中に訪れる激しい消化器症状、失禁、低ナトリウム血症、神経症状、意識障害、けいれん発作、昏睡という身体症状が描かれている。本書は疾病に真正面から向かい合うタフでハードな治療記録でもある。

水中毒は精神科臨床医療では治療の中で、身体管理上、最も苦慮する病態の一つである。本書を紐解くと、ヒトの身体における水の在り方をあらためて意識させられる。

第1部「多飲症・水中毒についてのQ&A」、第2部「実践編」、第3部「知識編」と3部構成になっており、水中毒の疾患を治療した経験のない医師やスタッフや医学生にも理解しやすい。例えば、知識編にある人体と水のバランス、ヒトの体重の約60%が水分であり、さらにそのうちの3分の2が細胞内液で、3分の1が細胞外液である。そしてこの水分バランスを一定に保つために、浸透圧受容体と圧受容体の変化は神経伝達を介してモニターされ、随時調整が行われている。あらためてヒトの身体における水との切っても切れない曖昧な関係をみるような心持がする。しかし、いったんこの曖昧さが壊れたとき、水中毒という特殊な病態を呈するのである。

編者である川上宏人医師と松浦好徳看護師長らが勤務されておられる山梨県立北病院以外にも、慢性期の統合失調症入院患者さんたちを治療している精神科病院においては、高い頻度で水中毒患者に遭遇する。深刻な水中

毒の症状にスタッフは慌てふためき、「どう症状に対応し、介入し、治療していけばよいのか」と難渋するところである。編者らも水中毒治療に葛藤した時期もあったであろうと推察される。なにせ治療者が「水を飲むと倒れるぞ、飲み過ぎるな」と真剣に患者に諭し、水から脅迫的に選ばせようとするほど、そうした人は水を求めるものだから。

編者らの山梨県立北病院では、患者らが看護室で水を飲むこと(申告飲水)を第一義的に重要な行動変容ととらえ、多少水を多く飲んでしまっても、見えないところで水を飲む(隠れ飲水)より病態経過は好転しているのとらえている。治療における信頼関係が何よりも大切という視点をもつ。そして患者への心理教育、多飲症家族教室を地道に積み重ねる。さらに多飲症専門病棟までをも構築し、多飲症・水中毒という複雑な病態に向かい合う。このような精神科治療者の真摯な姿勢を示し得たことこそが、水のごとき清楚な様態をもつ本書の最も本質的な美点である。

アルコール依存、薬物依存、摂食障害、また自身を傷つけるほど他者の愛情を惜しみなく求める人格障害など、ヒトの渴望と依存性から生まれるさまざまな精神疾患の治療書、指南書は世にあまたと存在する。しかし、水中毒という特殊な疾病において、新たにこのような良書が生まれたのは初であり、その点が大変喜ばしい。

庄子いわく「交わること水の如し」である。水中毒を含めた依存性・中毒疾患をもつ患者と治療者間には、まずは穏やかな協力的潮流を作りあげていきたい。患者と治療者は、依存物質抑止のみを目的とした「水と油」の関係に決して陥ってはいけない。

WHOの新型インフルエンザ対策

押谷 仁*

キーワード 新型インフルエンザ インフルエンザ パンデミック WHO

はじめに

新型インフルエンザによるパンデミックが起きた場合、その影響は世界中に及ぶと予想されており、WHO(World Health Organization: 世界保健機関)も新型インフルエンザを最重要課題の1つとして位置付け、その対策を推進してきている。ここではWHOの取り組みを中心として、グローバルな視点から新型インフルエンザ対策を考えていきたい。

I. WHOの新型インフルエンザ対策の歩み

WHOが新型インフルエンザ対策に本格的に取り組むのは1997年の香港での鳥インフルエンザA(H5N1)の流行以降である。この香港の流行はマーケットのニワトリなどを大量に処分することによりコントロールされることになるが、新型インフルエンザのパンデミックが差し迫った危機であることを世界に広く知らせ、新型インフルエンザ対策が進むきっかけとなった。これを受け、1999年にはWHOとしての初めてのパンデミックプランである“*Influenza pandemic preparedness plan*”を公表することになる¹⁾。この文書のなかでは主に新型インフルエンザ発生時のWHOの役割について記載さ

れている²⁾。

この後、2003年末から鳥インフルエンザA(H5N1)の流行がアジアを中心として大規模に起こり、パンデミック発生のリスクがさらに差し迫ったものとして捉えられるようになった。1999年のプランには各国の対応などが必ずしも十分に記載されておらず、パンデミックのフェーズが鳥インフルエンザのリスクに対応していないなどの問題があることから、WHOは1999年のプランを全面的に見直すことになった。

2004年4月にはWHO consultation on priority public health interventions before and during an influenza pandemic³⁾という大きな会議がジュネーブで開かれ、その会議の結果を受けて、新たなパンデミックプランである“*WHO global influenza preparedness plan*”が2005年に発表された⁴⁾。このプランのなかでは、パンデミックフェーズを1~6に規定し、それぞれのフェーズごとの対応が詳細に記載されている。しかしこの2005年のプランも、その後の新型インフルエンザ対策に関する急速な進展を反映していないということで、2007年末からこのプランの見直し作業が行われている。

II. パンデミックフェーズ分類

2005年に発表されたWHOのプランでは表1に示したように、まずパンデミックの段階を大きく3つの段階、すなわちパンデミック間期(*Inter-pandemic period*)、パンデミック警戒

*おしに・ひとし: 東北大学大学院医学系研究科教授。(微生物学)。昭和62年東北大学医学部卒業。主研究領域/感染症対策。

表1 WHOのパンデミックフェーズ分類

	状況
パンデミック間期 (Inter-pandemic period)	
フェーズ1	ヒトでの新型インフルエンザの感染なし。動物にウイルスが存在してもヒトへのリスクは低い。
フェーズ2	ヒトでの新型インフルエンザの感染なし。動物に存在するウイルスがヒトへのリスクあり。
パンデミック警戒期 (Pandemic alert period)	
フェーズ3	ヒトでの新型インフルエンザの感染あり。しかしヒト-ヒト感染はないか、あっても限定的。
フェーズ4	限定的な地域的にも限られたヒト-ヒト感染を伴う。小さなヒトでのクラスター。
フェーズ5	大きなクラスター。しかしヒト-ヒト感染の拡大は限定した地域のみ。
パンデミック期 (Pandemic period)	
フェーズ6	パンデミック。ヒト-ヒト感染が確立。一般人口で拡大し、しかも持続する感染。

期 (Pandemic alert period)、パンデミック期 (Pandemic period) に分類している。

パンデミック間期は差し迫ったパンデミックの危険がない状態で、このなかには鳥類などの動物での感染有無によりフェーズ1とフェーズ2に分類されている。パンデミック警戒期は差し迫ったパンデミックの危険のある場合で、具体的にはそれまでヒトで大規模な流行を起こしたことがないか、長期間にわたり流行を起こしたことがないウイルスによるヒトの感染が確認された段階である。このなかには、ヒトからヒトへの感染がみられないか、みられても非常に限定的であるフェーズ3、およびヒトからヒトへの感染が増大し、ヒトでの感染者の集積がみられるフェーズ4と、それが地域的に拡大するフェーズ5が含まれる。さらに、世界各地にウイルスが広がってしまった段階がパンデミック期であり、これはフェーズ6ということになる。

III. パンデミックフェーズごとの基本戦略

WHOの新型インフルエンザに対する戦略的なアプローチは、2005年に作成された、"Responding to the avian influenza pandemic

threat" というWHOの文書に詳しく述べられている⁹⁾。ここではこの文書に基づいて、その概要を述べる。

1. 新型インフルエンザ出現の前段階

新型インフルエンザ出現の前段階、すなわちフェーズ3までの対策の大きな目的は、ヒトでの感染を防ぐとともに、トリでの流行をコントロールすることによって、新型インフルエンザの出現を阻止することにある。そのために、まず必要なことはトリでの流行をコントロールすることである。このためには保健分野と農業分野がその枠組みを越えて、さまざまなレベルで協力して、対策にあたる必要がある。すなわち、国際的にはWHOと国連食糧農業機関(FAO)や国際獣疫事務局(OIE)との協力が、国のレベルでは保健省と農業省との連携が欠かせない。また、トリからヒトへの感染のリスクを減じること重要となる。そのためには死んだニワトリには触らないなどという教育キャンペーンの役割も重要になってくる。

2. 新型インフルエンザの封じ込めの可能性

パンデミックを起こす可能性のあるウイルス(すなわちヒトからヒトへと容易に感染するような新型インフルエンザ)が出現しても、迅速な対応ができればウイルスの封じ込め (rapid containment) ができるという可能性がある。タ

イ農村部を舞台として構築された疫学モデルの結果によれば、封じ込めは理論的には可能であるとされている⁵⁶⁾。封じ込めの基本的な方法としては、まず初期発生例の見付かった人口数万～10万程度の地域を封じ込め地域として設定し、そのなかの住民に抗ウイルス薬であるオセルタミビル(タミフル[®])を予防投与する。予防投与を行うだけではウイルスがその地域の外に広がってしまう可能性があるため、同時に設定された地域とそれ以外の地域との人の移動の制限を行う必要がある。さらに実施地域内では自宅待機、集会の制限、学校の閉鎖などのさまざまな対策も同時に行う必要があるとされている。

このような対策を行っても、封じ込めは必ずしも成功するという保証はない。むしろ実際の現場での封じ込めの成功の可能性は低いとする専門家の意見もある。封じ込めが成功するためにはさまざまな条件を満たす必要がある。その条件のなかには、どんな場所に出現するのかというような地理的な条件、ウイルス学的条件や社会的な条件が含まれる。また、このような対策を短期間に実施することにはさまざまな困難が予想される。

しかし、新型インフルエンザが一旦、パンデミックを起こしてしまえば、それをコントロールする方法はほとんどなく、莫大な被害が想定されている以上、早期の封じ込めの可能性がわずかでもある限り、それを検討していくことは必要であると考えられる。そのような観点からWHOでは早期封じ込めのプロトコルを発表するとともに⁷⁾、特にH5N1の流行が起きている国と協力して、早期封じ込めの準備を進めている。

3. パンデミック時の対応

新型インフルエンザによるパンデミックが起きた場合、その影響は単に保健分野だけでなく、社会のあらゆる面に及ぶことが予想されている。このような状況に対応し、その影響を最小

限に食い止めるためには、さまざまな分野が協力して、事前に十分に対応を協議し、行動計画を作成しておく必要がある。WHOでは各国に国の準備計画(National Pandemic Preparedness Plan)を作成するように勧告している。パンデミック時の対策としてはいろいろなものが考えられているが、それぞれの対策には大きな弱点もあり、必ずしも絶対的な切り札とはならないのが実情である。

新型ウイルスに対しても、ワクチンは最も有効な手段の1つだと考えられる。しかし、ワクチンの開発・製造に関してはさまざまな問題を抱えている。まず、開発から製造までに要する時間が6か月～1年かかると予想されることがある。このため少なくともパンデミックの初期の段階にはワクチンは間に合わないと考えられている。また、世界的な製造能力に限界があり、製造能力をもつ国はほとんど先進国に限られている。

このワクチン供給体制の国際的な不均衡が途上国と先進国の間に政治的な問題を引き起こし、世界規模で新型インフルエンザ対策を進めるうえでの大きな障壁となっている。これまでH5N1のヒトの感染が起きているインドネシアなどの途上国がWHOへのH5N1ウイルスの供与を拒否するという事態に至っている。その理由は、途上国から供与されたウイルスを使って開発・製造されたワクチンの恩恵を受けられるのはワクチン製造能力のある先進国のみであり、ほとんどの途上国は何の恩恵も受けられないというものである。この問題を打破するためにWHOが主導する形でワクチンメーカーが途上国向けにワクチンを供与するという計画が発表されたが⁸⁾、このメカニズムを通して備蓄されるワクチンの数量は多くても数千万人分と考えられ、途上国の人口全体からみれば非常に小さな部分をカバーできるにすぎない。

オセルタミビル(タミフル[®])やザナミビル(リレンザ[®])といった抗ウイルス薬の備蓄も、

日本を含め各国で新型インフルエンザ対策として進んでいるが、抗ウイルス薬も絶対的な切り札ではない。薬の絶対量が足りないということもあるが、新型インフルエンザは通常のインフルエンザと病態が異なる可能性があるため、そのようなウイルスに対してこれらの薬がどの程度の効果があるかということは、今の段階では確実には分かっていない。H5N1のヒトの感染ではオセルタミビルを早期に投与したのにもかかわらず死亡したような例も報告されており、通常の投与量ではパンデミックウイルスには不十分である可能性もある⁹⁾。

また、日本では、社会問題ともなっている異常行動などの副作用の問題や耐性ウイルスの出現という問題も抱えている。世界的にみるとオセルタミビルやザナミビルの最大の問題はその価格にある。オセルタミビルは途上国向けの値引き価格でも通常1回の治療に使われる10錠で15USドルはするといわれている。これは年間の1人当たりの平均の医療費が29USドルである最貧国ではとても負担できる額ではない¹⁰⁾。

実際にパンデミックが起きた場合にはその他の対策、たとえば患者の隔離や学校の閉鎖などの公衆衛生的対策 (non-pharmaceutical interventions)、手洗いやマスクの使用などの個人防御、医療機関での感染防御対策、国境での水際対策などを組み合わせて、いかにしてパンデミックによる被害を最小限に抑えるかということを考える必要がある。そのためには、それぞれの対策の有効性と限界を十分に理解したうえで、最も有効な対策の組み合わせを選択する必要がある。

IV. WHOのパンデミックプランの改訂

前述のように、WHOでは2005年に発表されたパンデミックプランの改訂作業を現在行っている。そのためのタスクフォースが作られ、タスクフォースの会議が2007年11月と2008

年3月に行われ、2008年5月には各国の担当事者等を招いた会議がジュネーブで開かれている。現在の予定では2009年1月までに改訂作業が終了することになっている。

改訂作業が行われている理由として、2005年のプランが出されてから新型インフルエンザ対策をめぐる状況が大きく変わってきていると、いうことがある。そのなかにはH5N1に対するワクチン開発が進み、パンデミックワクチンの供給が現実のものとなったこと、各国で抗インフルエンザ薬の備蓄が進んできていること、さらに疫学モデルの結果や過去のパンデミックのデータを再検討することから新型インフルエンザ対策に関する新しい知見が急速に得られてきていることなどがある。

現在、5つのタスクフォース、すなわち① core guidance (全体の構成と基本方針)、② communication and social mobilization、③ public health intervention、④ medical intervention、⑤ non-health sector preparednessに分かれて改訂作業が行われている。改訂されるプランのなかではフェーズ分類の見直し、公衆衛生的対策の役割の再検討、保健分野だけでなく他の分野を含んだwhole-of-society approachなどが含まれる予定である。

..... 文 献

- 1) Influenza pandemic preparedness plan. The role of WHO and guidelines for national and regional planning. WHO, Geneva, 1999.
- 2) Gust ID, Hampson AW, Lavanchy D: Planning for the next pandemic of influenza. *Rev Med Virol* 2001; 11: 59-70.
- 3) WHO global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics (WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5). WHO, Geneva, 2005.
- 4) Responding to the avian influenza pandemic threat. Recommended strategic actions (WHO/CDS/CSR/GIP/2005.8). WHO, Geneva, 2005.
- 5) Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al: Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005; 437: 209-

214.

- 6) Longini IM Jr, Nizam A, Xu S. *et al* : Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005 ; 309 : 1083-1087.
- 7) WHO Interim Protocol : Rapid operations to contain the initial emergence of pandemic influenza. WHO, Geneva, 2007.
- 8) Global pandemic influenza action plan to increase vaccine supply (WHO/IVB/06.13 2006). WHO, Geneva, 2007.
- 9) Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, *et al* : Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 261-273.
- 10) Oshitani H, Kamigaki T, Suzuki A : Major issues and challenges of influenza pandemic preparedness in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 : 875-880.

概論

世界と我が国の新型インフルエンザ(H1N1) 2009の教訓

神垣太郎 玉記雷太 押谷 仁

Lessons learned from pandemic(H1N1)2009: Japan and global prospective

Taro Kamigaki, Raita Tamaki, Hitoshi Oshitani

Department of Virology, Tohoku University Graduate School of Medicine

Abstract

Currently there have reported pandemic(H1N1)2009 over 200 countries and areas globally with more than 16,813 victims according to World Health Organization. Demographic characterization of those cases seemed to be consistent around the world that is higher incidence among school age children and higher mortality rate among elderly. Uniquely Japan has lower mortality rate compared with other countries. Based upon pandemic preparedness plan, several interventions such as personal hygiene and social distancing as well as clinical management were implemented since the beginning of pandemic. Of particular, school closure was continuously implemented during pandemic and medical access for influenza like illness cases was sustained with administration of antivirals in Japan. It is important to identify some gaps in the implementation of interventions for further preparedness.

Key words: pandemic, influenza, epidemiology, H1N1

はじめに

2009年4月よりメキシコ、アメリカで報告されたブタインフルエンザ由来のインフルエンザA(H1N1亜型)がパンデミックを引き起こし、世界保健機関によれば2010年3月14日現在で、213の国と地域から少なくとも16,813例の死亡者が報告されている。今回のパンデミック(H1N1)2009が発生するまでは過去のパンデミックや高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)によるパンデミックが想定されており、それを想定したパンデミック対策が事前準備されていた。しかしながら、今回のパンデミックにおいてはウイル

ス学的あるいは疫学的にもこれまで想定していたパンデミックとは違う側面があり、その対策の修正が途中で必要とされた。

本稿では、これまでにわかっているパンデミック(H1N1)2009に関する特徴をまとめながらその教訓について触れる。

1. 新型インフルエンザA(H1N1) ウイルスの特徴

パンデミック(H1N1)2009ウイルスについては初期症例の分離株から比較的早い時期に遺伝子解析がなされている。このウイルスは古典的なブタインフルエンザ由来、北米トリ由来およ

びヒトインフルエンザA(H3N2)の3種による遺伝子再集合ウイルスが1990年後半には出現していたが、このウイルスとユーラシア由来のブタインフルエンザウイルスが更に遺伝子再集合を起こすことで出現したとされている⁹⁾。遺伝子の8つの分節レベルでみると、HA、NP、NS遺伝子が古典的なブタインフルエンザ由来、PB2およびPA遺伝子が北米トリ由来、PB1が季節性インフルエンザであるH3N2型に由来しており、NA遺伝子とM遺伝子はユーラシア系統のブタインフルエンザが起源とされている²⁾。またこのウイルスに関連するウイルス株を含めた遺伝子解析では近縁のウイルス株が同定できないために長期間にわたりブタの中で流行していた可能性が指摘されている¹⁰⁾。また検討された分離株間において遺伝的多様性が小さいことからこのウイルスのヒトへの導入は1回のイベントあるいは遺伝的に非常に近接したウイルスによる複数回のイベントによると考えられる⁴⁾。HA遺伝子の解析によりパンデミックの初期から7つのクレードが確認されており⁹⁾、流行初期はこれらが混在していたが現在ではクレード7が主流となってきている。またフェレットなどに流行初期に分離されたウイルスを用いて実験的に感染させて病原性を検討した研究では、季節性インフルエンザと比較しても下気道においてウイルスの複製コピー数が多く、病原性が強いことが示された⁶⁾。一方で感染伝播に関しては6匹のフェレットを使った実験では季節性インフルエンザと同等であったが⁶⁾、18匹のフェレットを使った実験では効率が悪かったと報告されている⁷⁾。流行に伴ったウイルス自体の病原性の変化の程度に関しては、今後更に研究が進むものと考えられる。

2. パンデミック(H1N1)2009の流行

前述したとおり世界保健機関(WHO)によれば2010年3月14日現在で世界213の国と地域から少なくとも16,813例の死亡例が報告されている。感染者については11月27日に報告された約62万例を最後に報告がなされておらず正確な感染者数は不明である。今回のパンデミ

ックでは、程度に大小はあるものの北半球の多くの国では流行当初から継続した流行が続き、9月に入ってから大きな流行波を形成した後は季節性インフルエンザの流行レベルを下回る規模で感染が本格的なインフルエンザシーズンを迎える前に終息に向かっていった。過去のインフルエンザパンデミックでは新型インフルエンザは冬季以外にも流行したが、その流行が地域での本格的な流行を起こすのはやはりインフルエンザシーズンである冬季になってからであった。すなわちこの流行像は過去のインフルエンザパンデミックの流行像と違うものであった。

その症例については既に多くのところで報告されているとおり感染者に明らかな性差はなく、3月12日現在の米国における推定感染者数を年齢階層別にみると57.6%が18-64歳であり、32.2%が17歳以下であった¹¹⁾。また英国における第一波を中心とした時期では最も高い罹患率は5-14歳の群でみられ、致死率は65歳以上で最も高かったと報告されている²⁾。我が国でも年齢群間での罹患率および死亡率については似たような状況であり、感染症発生動向調査によれば73.0%は20歳未満であり、10歳代と10歳以下がほぼ等しい割合であり、厚生労働省が集計している入院患者は64.8%が10歳以下であった。

3. 集団における感染力と感染効率

集団でどの程度の伝播力をもって感染が拡大していくのかを表す指標として、基本再生産係数が知られている。従来の季節性インフルエンザに関する基本再生産数については米国、フランスおよびオーストラリアにおいてインフルエンザ関連死に基づいた検討がなされ、基本再生産係数が1.3(95%信頼区間1.2-1.4)であると報告されている¹²⁾。一方で過去に起こったインフルエンザパンデミックに関しては、1918-19年のスペインインフルエンザでは2-3¹³⁾、1957年のアジアインフルエンザでは1.7-1.8¹⁴⁾であると推定されている。今回のパンデミック(H1N1)2009に関する感染力についても知見が集められており、流行初期のメキシコでは1.4-

1.6¹⁴⁾、6月末までのニュージーランドでは1.96 (95%信頼区間1.80-2.15)¹⁵⁾という推定がなされている。また神戸の高校でのアウトブレイクでは2.3(95%信頼区間2.0-2.6)¹⁶⁾と推定されている。これらの値は季節性インフルエンザより高く、少なくとも初期のアウトブレイクあるいは限局した状況でのパンデミック(H1N1)2009による再生産係数は季節性インフルエンザと同等以上のものであることが示唆されている。一方でコミュニティによっては季節性インフルエンザと変わらない感染性¹⁷⁾であったが、ウイルスそのものの感染力が低かったのか集団免疫による影響であるのかはこれから研究がなされるものと考えられる。また英国における血清疫学調査では65歳以上で約23%の既得免疫層が存在したが子供では非常に限られていることとともに、初期の流行において地域により流行規模に明らかな差があったことや流行が大きかった地域では特に小児における抗体価の上昇が顕著であったと報告¹⁸⁾され、地域的あるいは感染者の年齢区分によっても感染拡大にばらつきがあると考えられる。

4. パンデミック(H1N1)2009の臨床的対応

パンデミック(H1N1)2009の臨床症状としては咽頭痛や鼻汁などの上気道炎症状、発熱、悪寒、筋肉痛などの全身的な愁訴が主であり、大多数は発症するものの数日で自然寛解している。しかしなかには重篤な病態を呈して集中治療を必要とする症例も含まれる。入院患者に関しては幾つかの地域でまとめられており、入院に対する基準が違うために単純な比較はできないが34-74%の範囲で基礎疾患が認められており¹⁹⁻²¹⁾、基礎疾患の有無がICU入室のリスクになるという報告もある²²⁾。我が国においても最大で37.2%が何らかの基礎疾患を有していたとされている。また治療としてはまずオセルタミビルをはじめとするノイラミニダーゼ阻害薬の投薬がなされており、幾つかの観察研究でもその重症化の阻止効果が認められている。また発症から5日以上投与群ではそれより前に投

与した群と有意に鼻咽頭ぬぐい液からの核酸増幅法によるウイルス検出時期が延長したという報告²³⁾もあり、抗ウイルス薬が投与されない場合にはウイルス排泄期間の遷延する可能性が考えられる。重症化する症例の多数は、ウイルス性肺炎やそれに惹起された急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を呈する。これまでの計画においては流行時には患者数の増大とともに医療機関への受診機会が増えるものとして医療体制の準備が検討されてきた。今回のパンデミック(H1N1)2009によっても救急外来の受診者が平均して60.9%増加したというニューヨークの報告²⁴⁾もあり、やはり流行に伴い大きな医療機関への負荷が生じている。今回のパンデミック(H1N1)2009に際して、重症度という点でのインパクトが当初考えられていたものよりも低いということがあるが、行動計画を通してパンデミックに対する事前計画を策定していたことが医療体制の維持につながった面もあるものと考えられる。また我が国においては入院患者数およびICU管理例が流行期間中に定期的に報告されてきた。このように感染者の動向を適時的に監視していた点が過去のインフルエンザパンデミックと大きく違う点であると考えられる。

5. パンデミック(H1N1)2009のインパクト

前述した英国における血清疫学においても従来のインフルエンザサーベイランスと最大で10倍近い患者数の差があったと報告されており、相当数の不顕性感染者が今回のパンデミックでは存在したと推察される。更に従来のインフルエンザ様疾患として探知される急激な発症、38度以上の発熱および急性呼吸器症状を示さないような症例も存在しており、罹患者数はサーベイランスで探知されているよりもはるかに多いと考えられる。また流行初期には高いと考えられた症例の致死率(case fatality rate: 有症状者に対する死亡者の割合)は0.02%²⁵⁾や0.005%²⁶⁾という報告がなされており、通常の季節性インフルエンザと変わらないかやや低かったと考えられる。過去のインフルエンザパン

デミックの致死率に関してはスペインインフルエンザでの約2%が最も高かったが、その死亡率(mortality rate: 全人口に対する死亡者の割合)には各国によりかなりばらつきがあったとされており²⁶⁾、致死率あるいは死亡率を評価する際にも留意する必要がある。どの程度のインフルエンザ関連死が流行時期に存在したのかについては超過死亡による検討が必要であるが、アメリカにおける初期解析では7,500-44,100人とこれまでの季節性インフルエンザを大きく超えるものでない結果が示されており²⁷⁾、我が国でも同様の結果であると推察される。以上のことから通常のインフルエンザ様サーベイランスでみられた患者の集積以上の負荷が外来にかかっていたが、mortality impactとしては通常の季節性インフルエンザを超えるものではなかったと考えられる。ここで述べているのはあくまで医療機関を中心とした負荷であり、社会的あるいは経済的なインパクトについてはこれから検討が進むものと思われる。

6. パンデミック(H1N1)2009への対応

パンデミック対策には大きく分けてワクチンや抗ウイルス薬といった薬物対応と公衆衛生対応の2つがあげられる。公衆衛生対応の一つである水際作戦は今回の流行初期には多くの国で行われた。これまでの感染症モデルを利用した研究でも水際作戦による被害軽減の効果は限られたものであるとされていたが、今回のパンデミック(H1N1)2009においてもその効果は限定的であったと考えられる。更にシンガポールでの初期の旅行歴のある症例についても空港のサーモスクリーナーによって40%しか検出されなかったという報告²⁸⁾もあり、スクリーニングの方法についても検討が必要であると考えられる。またインフルエンザは学校に通学する年齢に好発していることから学校閉鎖の有効性は以前から指摘されてきた。今回のパンデミックでも香港での観察研究によって罹患率の減少が示されており²⁹⁾、我が国においても流行初期の大阪・神戸における感染拡大の抑止についても効果があったと考えられている。市中の感染が主とな

ったと考えられる秋以降の流行における学校閉鎖の効果については明らかではないが、我が国における死亡率が他国と比して小さいことを説明する1つの要素であると考えられる意見もある。個人防御についてはマスク、咳エチケットとともに手洗いが励行された。とくに密集した学生寮における無作為介入試験によればマスクと手洗いにより季節性インフルエンザ罹患率が有意に低下したという研究³⁰⁾が報告され、密集した状況での感染防御にはエビデンスがあると考えられる。しかし屋外における効果についてはまだ明らかではなく、今後知見が集められるものと考えられる。

薬物対応のうちワクチンについては、パンデミック(H1N1)2009が季節性インフルエンザワクチンとの免疫交差性がほとんどないことがわかり、新型インフルエンザワクチンの接種が必要と考えられ、各国でワクチンの開発・生産が行われた。3月26日現在で最大2,282万人に接種されたと報告されており、全体的に低い接種率で推移するものと考えられるが、選定されていた優先接種の対象者群における接種率については今後検討する必要があると考えられる。全体的な低い接種率については、海外で行われたワクチン接種に対する受容度の調査で副作用に関する懸念が大きな障害となっていると報告されており、我が国でもこの関与は当然考えられる。我が国でも受容度調査などを通して、ワクチン接種を効果的に行うために問題点の整理を行っておく必要があると考えられる。

おわりに

1967年に発生したアジアインフルエンザから40年余りを経て新たなパンデミック(H1N1)2009によるパンデミックを経験した。我が国でも世界各地と同じような流行像をとったが、世界保健機関によって人口100万あたり0.2人と算出されている非常に低い死亡率が特徴的である。人口100万あたり3.3人の死亡率が認められた米国でも、先行研究による超過死亡数は季節性インフルエンザでみられる規模と変わらないことから、今回の新型インフルエンザによ