

図 3 重症化・死亡率への影響要因

ク (H1N1) 2009 についてはマスコミなどを通じて、情報が豊富に提供されており、不安を感じたらすぐに医療機関にかかる。また、提供される医療レベルも高く、医療機関側の感染防止対策も整備されている。わが国では世界的には使用習慣の少ないマスクの着用や石鹸での手洗いなど、感染伝播を抑える生活習慣もあり、公衆衛生に対する意識が高い。言い換えれば、すでに早期診断・早期治療体制、感染拡大防止体制が整っている。これらの日本の社会的背景が、重症例を少なくしている重要な要因になっていると思われる。さらに、行政の指導の効果により、わが国の十分な抗インフルエンザの備蓄と整備も早期投与を可能にし、重症化の減少を得た重要な因子と思われる。これらは、いまだ疫学的な報告はないが、いずれも医学的結論が出されると思われる (図 3)。

グローバルな感染症といえども、その発生と社会における疾患の重篤性はウイルスの特性のみに規定されるものでない。インフルエンザの重症化を防止するには、医療インフラを整備する政策と、国民への疾病に対する理解の徹底、正確な情報を迅速に提供することが不可欠であるといえよう。

今後の対応

一わが国における新型インフルエンザの診療体制一

2009 年 8 月 21 日、厚生労働省は、全人口のうち新型インフルエンザに感染し、かつ発症する確率として、国民全体の 20% が発症、最大で 30%、

都市部ではさらに発症率が高くなる可能性がある」と発表した³¹⁾。このような膨大な数の予想ではあったが、結局感染が疑われた患者数は、国民全体の 16% 相当と思われる。そしてパンデミック (H1N1) 2009 が総じて軽症例が多い疾患であったため、感染者数に比して国民的パニックが起こることはなく、何とか終息し得たといえるかもしれない。今回の経験やそれから得た教訓を今後を生かす課題は多くあると思われる。なかでも医療連携体制の構築は重要ではないだろうか。発生初期はある程度過剰に対応せざるを得ないと思われるが、疾患の重篤性 (今回は軽症) が判明してからの診療体制を変更する柔軟性が必要である。また、拡大期には、一部の医療機関のみへの負担で医療を崩壊させてはならず、より広範囲な医療機関が診療に加わる体制が必要ではないだろうか。将来、いわゆる病原性の強い強毒型のパンデミックが発生した場合は、現状の医療体制では十分であろうか。確立すべき診療体制として、発生初期には感染症指定医療機関 (専門医療機関) と医師会、保健所の連携、さらに拡大期となった場合は、診療所・クリニックも加わった、個々の医療機関が役割分担する体制である。診療所・クリニックでも通常の季節性のインフルエンザ診療には携わってきている。また、基礎疾患を持つ患者には基本的にかかりつけ医での診療も行っている。必要に応じ他医療機関との連携が必要であろうし、入院・重症者はそれに対応できる指定病院・総合病院が対応する。つまり、毎年発生している季節性インフルエンザに対する地域での医療連携体制をきちんと施していくことによって、病原性の強い新型ウイルスの発生時も充分対応できるのではないか。つまり、診断と治療が完結する地域医療連携による患者本位の診療体制が施されるべきであろう。手初めにその体制作りの社会的コンセンサスが得られることが今日的に急務なのではないだろうか。

さいごに

パンデミック (H1N1) 2009 ウイルスは、多くの感染者が重症化を引き起こすような強毒性のウイルスではなかった。しかし、総感染者数からみ

れば少数例ではあるが重症・死亡例が発生している。なぜこのような重症例が発生するのかについては、ウイルス自体の感染性・病原性といったウイルス側の要因と基礎疾患や免疫状態などの宿主側の相互関係、いわば host-parasite (この場合は virus) の相互関係によるところが大きいと考えられる³²⁾。この点についても未だ説明が不十分である。そして治療に直結できるメカニズムの解明が強く待たれる。こうした医学的、医療的要素の他に、一国の社会情勢・経済情勢・医療インフラ等が疾患の重篤性に色濃く影響することも経験した。それには、それらを上位で規定する行政、政治的事項が存在することも理解した。ここに記した事項全体を考慮した対応策を検討することを望まれる。

文 献

- 1) Chowell G, Bertozzi MS, Colchero MA, Lopes-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, Miller MA. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N. Eng. J. Med* 2009 ; 361.
- 2) 国立国際医療センター DCC/ICC. 新型インフルエンザ (豚由来 H1N1) 病原性と今後の推移について—臨床的対応の検討—. 2009 年 5 月 25 日 [online]. Available at http://www.dcc.go.jp/emergency_information/short_communication.html
- 3) Yoshikura H. Jpn. Tow Parameters characterizing 2009 H1N1 Swine Influenza Epidemic in Different Countries/Regions of the World. *J. Infect. Dis.* 62s, 2009.
- 4) Yoshikura H. Common Features of 2009 H1N1 Influenza Pandemic in Different Parts of the World Revealed by Log-Log Plot of the Cumulative Numbers of Infected and Decreased Cases. *Jpn. J. Infect.* 2010 ; 63 : 148-149.
- 5) 厚生労働省. 日本におけるインフルエンザ A (H1N1) の死亡者の年齢別内訳/死亡例まとめ. [online] Available at <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/index.html>
- 6) Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Wkly Epidemiol Rec* 2009 ; 84 : 481-4.
- 7) SALUDE. Situación actual de la epidemia. available at http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_260410.pdf
- 8) Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, Dong L, DeVos JR, Gargiullo PM, Brammer TL, Cox NJ, Tumpey TM, Katz JM. Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. *N. Eng. J. Med.* 2009 ; 361 : 1945-52.
- 9) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 680-9.
- 10) Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, Poblano-Morales M, Baltazar-Torres JA, Bautista E, Martinez A, Martinez MA, Rivero E, Valdez R, Ruiz-Palacios G, Hernández M, Stewart TE, Fowler RA. Critical Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009 ; 1536.
- 11) Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D. Factors Associated with Death or Hospitalization Due to Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Infection in California. *JAMA* 2009 ; 302 (17) : 1896-1902.
- 12) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1). *The New England Journal of Medicine* 2009 ; 361.
- 13) CDC. Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection—California, April-May 2009. *MMWR* [online]. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr>
- 14) Intensive-Care Patients With Severe Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection—Michigan, June 2009 *MMWR*.
- 15) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, Ahern SP, Smith O, Siddiqui F, Jovet P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall

- R, Fowler RA. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. *JAMA* 2009 ; 302 (17) : 1896-1902.
- 16) Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, Silva LFF, et al. Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 181 : 72-79.
- 17) Shien W-J, Blau DM, Denison AM, Deleon-Carnes M, et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Pathology and Pathogenesis of 100 Fatal Cases in the United States. *AJP* 2010 ; 177 (1) : 166-75.
- 18) Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. *Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection*. *N. Eng. J. Med* 2009 ; 362 : 1708-19.
- 19) Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006 ; 440 (23) : 435-436.
- 20) Child RA, Plasma AS, Whgarton S, et al. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *NatBiotechnol* 2009 ; 27 : 797-9.
- 21) WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and other Influenza Viruses, Geneva : World Health Organization, February 2010. [online] at http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf
- 22) Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season, December 07, 2009. Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention, 2010 (Accessed July 29, 2010) [online] at <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
- 23) Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1)—New York City, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010 ; 58 : 1436-40.
- 24) Jaian S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April—June 2009. *N Engl J Med* 2009 ; 302 : 1896-902.
- 25) Takeda S, Munakata R, Abe S, Mii S, et al. Hypercytokinemia with pandemic H1N1 (pH1N1) influenza successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. *Int Care Med* 2010 ; 36 : 906-907.
- 26) Yokoyama T, Tateishi K, Tsushima K, Agatsuma T, et al. A Case of Severe ARDS Caused by Novel Swine-Origin Influenza (A/H1N1pdm) Virus : A Successful Treatment with Direct Hemoperfusion with Polymyxin B-Immobilized Fiber. *J Clin Apher* 2010.
- 27) 工藤宏一郎, 泉信有. 墨国パンデミック H1N1 2009 調査チーム : 墨国パンデミック H1N1 2009 感染症調査報告書—New Horizon for Mexico and Japan Collaboration against Pandemic Infeluenza—1. 新型インフルエンザの重症例の検討. 厚生労働科学研究費特別研究事業 (研究代表者 : 工藤宏一郎), August 2009.
- 28) 工藤宏一郎, 間辺利江ら. 墨国パンデミック H1N1 2009 調査チーム : 墨国パンデミック H1N1 2009 感染症調査報告書—New Horizon for Mexico and Japan Collaboration against Pandemic Infeluenza—2. 新興呼吸器感染症の社会的背景. 文部科学省新興・再興感染症研究拠点形成プログラム (研究代表者 : 工藤宏一郎), August 2009.
- 29) Enrique Ruelas. Health care quality improvement in Mexico : challenges, opportunities, and progress. *Proc (Bayl Univ Med Cent.)* 2002 ; 15 (3) : 319-322.
- 30) Wong R, Jose Diaz J. Health care utilization among older Mexicans : health and socioeconomic inequalities. *Salud plica Cuernavaca* 2007 ; 49 (14).
- 31) 新型インフルエンザ患者数の増加に向けた医療提供体制の確保等について, 別添1 新型インフルエンザ (A/H1N1) 流行のシナリオ. 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部. 2009年8月28日.
- 32) 工藤宏一郎, 間辺利江. 新型インフルエンザ—臨床の立場から. *ウイルス* 2010 ; 60 (1) : 9-16.

これからのインフルエンザ対策

インフルエンザの臨床

成人

KUDO KOUICHIRO/MANABE TOSHIE

工藤宏一郎/間辺利江

◎国立国際医療研究センター国際疾病センター

要旨 新型インフルエンザの経験から得られた教訓は多い。中でも被害を少なくするためには医学・社会・政策的介入が有効であることを知った。特集のテーマに従って、今回の新型インフルエンザを振り返ってみたい。

はじめに

メキシコからパンデミック (H1N1) 2009 の発生が宣言され、瞬く間に世界的に伝播した^{1,2)}。折しも H5 由来の病原性の強いパンデミックインフルエンザの発生が危惧されていた時期と相まって、発生当初は過度の診療体制がとられたことは否めないが、香港かぜ (1968 年発生) 以来のインフルエンザパンデミックとされたパンデミック (H1N1) 2009 ウイルスは、感染力は強いものの病原性は弱いものであった。発生から約 1 年経過した 2010 年 4 月末までには、WHO への感染確定例は世界のほとんどの国々 (214 カ国以上) から報告され、病原性は弱いものの、17,853 例以上の死亡者を出した³⁾。我が国では、感染症発生動向調査によると、2009 年 7 月 27 日から 2010 年 3 月 23 日までの新型インフルエンザによる受診者数は約 2061 万人 (インフルエンザ様症状を呈し、かつ医療機関を受診した患者数と自宅療養者合計、不顕性感染者を含まない) と推計⁴⁾される。入院患者については、2010 年 3 月末現在で、累積入院患者数 17,646 人⁵⁾、死亡 198 例⁶⁾と世界的に伝播したウイルスはほぼ同一であったにもかかわらず

ず、他国と比して入院・死亡例数は極端に少なかった。

この新型インフルエンザが、今後どのような経過をたどるのか断言できないが、南半球は冬季を迎えている 8 月段階の状況をみると、パンデミック (H1N1) 2009 は季節性インフルエンザに移行してゆく可能性が高いと思われる⁷⁾。本稿では、主にパンデミック (H1N1) 2009 を疫学・病態・治療面から検討してみた。本特集のテーマに資すれば幸いである。

1 パンデミック (H1N1) 2009 の疫学

2009 年 4 月 24 日の WHO 新型インフルエンザ発生宣言以降、29 日までの 5 日間でメキシコ保健省に報告された 2,155 例の重症肺炎のうち、821 例が入院、100 例が死亡であった⁸⁾。発生から約 1 カ月経過後、世界的に感染が拡大した 5 月末の時点で、WHO に報告された累積確定感染者数と、累積死亡者数を国別 (メキシコ、メキシコ以外の国々) で比較したところ、発生初期に比べて死亡者数の割合は減少しているものの、メキシコとそれ以外の国々では大きな違いがみられた⁹⁾

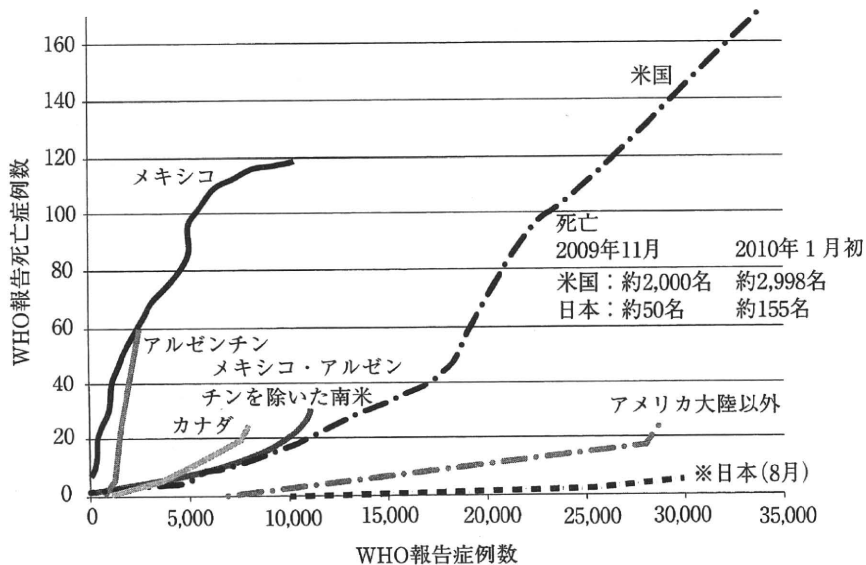


図1 確定症例と死亡例 (2009年4月～7月)

表1 パンデミック (H1N1) 2009 の重症例の国別特徴¹³⁾ (2009年11月6日まで)

国名	他疾患のない入院例%	妊娠の入院%	累積入院例数	人口10万人あたりの入院発生率	入院年齢の中央値	死亡例数	死亡率(人口100万人あたりの死亡例数)
カナダ	38	5	1,999	5.8	24	95	2.8
日本	63	0.3	3,746	2.9	8	35	0.2
英国	43	7.5	—	—	15~24	135	2.2
メキシコ	—	—	10,337	9.3	—	328	2.9
米国	27	7	9,079	3.0	21	1,004	3.3
アルゼンチン	47	—	9,974	24.5	20	593	14.6
オーストラリア	51	6	4,844	22.5	31	186	8.6
ブラジル	79	8.3	17,219	8.8	26	1,368	7.0
チリ	47	2.4	1,852	10.8	32	140	8.1
ニュージーランド	—	6.5	1,001	23.3	20~29	19	4.4

(図1). その後、時間軸によらない解析においても、メキシコ、米国、カナダ、日本、ヨーロッパ諸国においては、確定症例件数と確定死亡者数間の関係が、地域によって大きく異なることが解析された¹⁰⁾. パンデミック (H1N1) 2009 は当初警戒されていた病原性の強いものではなく、ほとんどが軽症で、重篤・死亡するリスクが低いことから、日本を含めた多くの国々で、すべての疑い患者に対する確定検査がなくなり、WHOからの国別症例数の発表も中止され、大陸・地域別のみになってしまったため、国別データの把握が困難になった。そして、その後のWHO発表の最終国

別データ (2009年11月22日) でも、国ごとの確定症例数と死亡者数の関係は、発生当初と同様の推移をたどっていることが示されている¹¹⁾. これによって、パンデミック (H1N1) 2009 は、病原性が同一のウイルスによるグローバルな疾患にもかかわらず、死亡率は国や地域の社会・経済的要因に大きく影響されることが強く示唆された。

我が国では、2010年3月末現在で、累積入院患者数17,646人、死亡198例と、幸いにして他国と比して圧倒的に死亡例数は少ない。入院患者の年齢分布は5~9歳が全体の約45%を占め、次に10~14歳が約21%、1~5歳未満が16%と続

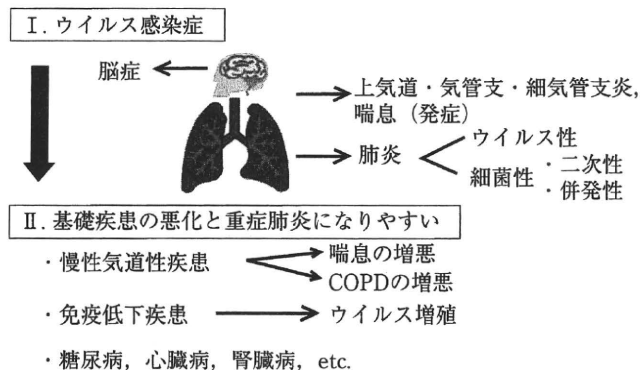


図2 パンデミック (H1N1) 2009 の病態

き、15歳未満が患者のほとんどを占める¹²⁾。これを他国の状況と比較すると(表1)¹³⁾、我が国の患者年齢の中央値は8歳と低く、他国と際立った違いを示している。一方、表では空白になっているメキシコの状況は、我々が調査したところでは、10～30歳の年齢層が確定症例数の約50%を占めており、死亡者の年齢層は20～54歳が全体の約70%を占める¹⁴⁾。

年齢別入院患者数が罹患層を反映すると仮定すると、本インフルエンザの我が国の罹患の疫学的特徴として、①若年者(20歳以下)が多く、軽症者が多数を占めている、②成人の発症者は比較的少ないが、高齢者が発症すると重篤化する率が高い、といえる。新型インフルエンザであるにもかかわらず、感染・発症者が若年層に偏り、成人・年長者に比較的少ないのはなぜなのか、重症例について国別に年齢の差異があるのはなぜなのか。現在のところ、明確な解答はない。これを部分的に示唆するものとして、年長者には、パンデミック(H1N1)2009と弱い交差性の抗体を有する者が比較的多く存在するという米国CDCからの報告がある¹⁵⁾。このことは成人・年長者が過去に患ったインフルエンザとの何らかの交差性、これまで何回か接種しているワクチンとの交差性、これらに起因して、生体側に広い意味での何らかの免疫がすでに獲得されていたことが示唆される。当初、新型であるがゆえに、人類の全年齢層に広がる感染症と想定された。しかし、実際はそうでは

なかった。今後、新型のインフルエンザが発生した場合、今回の事態にも留意すべきであろう。

2 パンデミック (H1N1) 2009 の病態 (成人) (図2)

インフルエンザは、本質的には気道系(鼻腔・咽頭・気管支等の上気道と気管支/細気管支の下気道)と肺実質へのウイルス感染症である。その易感染性は主に宿主の免疫の有無に依存し、感染が成立した時の重篤性は宿主-ウイルスの複雑な相互関係によると思われる。高熱・関節痛・脳症等の全身症状は、ウイルスが全身にまわるのではなく、呼吸器系臓器への感染によって誘発産生されるサイトカイン等の炎症性物質によるものとされている。パンデミック(H1N1)2009の大多数の患者は、上気道系のみへの感染症であり、一過性(軽症)・無症性に経過する。なお、軽症といっても、発熱、咳嗽、咽頭痛、鼻汁・鼻閉等の臨床症状を呈し、罹患・発病者にとって苦痛なもので、一過性とは1～2週間で治癒し、入院治療を必要としない程度のものである。感染者総数からみればきわめて少数であるが、ウイルス性肺炎や脳症を引き起こす。脳症は小児に多い。他の基礎疾患を有する例では、感染を契機に基礎疾患の悪化とウイルス性肺炎を引き起こしやすいと指摘されている。このメカニズムもいまだ明確でない。

重症例について述べる。初期のメキシコの重症例18例の報告²⁾によると、病態は重症肺炎ある

いは ARDS (acute respiratory distress syndrome) で、病理像の特徴はウイルス感染による DAD (diffuse alveolar damage) と細気管支炎であることが示されている。この論文は、新型インフルエンザ発生初期 (第一波) の症例についてであり、抗インフルエンザ薬が投与されなかったり、投与されても遅れた例で、インフルエンザに対する治療としては、無治療あるいは不十分であった。いわばインフルエンザの自然経過をたどった例という見方もできる。ブラジル、米国からの病理の報告で、それぞれの国の死亡例 21 例、100 例の剖検肺の所見の研究であるが、いずれもインフルエンザウイルス感染による DAD や壊死性気管支炎、肺胞出血等の共通した病理所見を示している^{16,17)}。また、基礎疾患の合併や細菌性感染 (肺炎) も死因に寄与していることが報告されている¹⁸⁾。基礎疾患を有さずとも、急激に重症肺炎に至る例が存在することも示されており、重症化因子は同定できないとする考えも強い。なぜ重症化する例と、軽症の上気道感染症として終息する例 (圧倒的に多い) に分かれるのか。生体側の反応、ウイルスの感染部位の差異が想定されているが、現時点では明確な解答はない。

3 パンデミック (H1N1) 2009 の予防・治療

ワクチンの有用性・重要性については、論ずる必要性がないほど明白であろう。ただし、今回のように新型インフルエンザウイルスの出現時には、製造が間に合わず、その有効性を期待することはかなわない。今回も我が国では流行のピークが過ぎてから、実際にワクチンの接種が開始された。現時点 (2010 年 8 月) では、本ウイルスに対するワクチンの有効性と来季シーズンに向けた接種の重要性は、WHO も強調している⁷⁾。ワクチンについては、他項に譲りたい。

パンデミック (H1N1) 2009 の薬物治療法について、WHO および米国 CDC から治療ガイドラインが出されているが、いずれも早期治療介入の

重要性がいわれている。つまり、基礎疾患などのハイリスク患者、入院治療を要する例、さらには、重症化する症例に対して、ノイラミニダーゼ阻害剤 (oseltamivir, zanamivir) の投与が推奨されている^{19,20)}。具体的には早期の oseltamivir の投与で、入院期間の短縮や ICU での治療を必要とするほどの重篤化や死亡のリスクを減少させる可能性があることが報告されている^{21,22)}。国内研究では、斎藤らにより、oseltamivir, zanamivir ともに解熱までの時間を有意に短くしている傾向がみられたことが報告されている²³⁾。パンデミック (H1N1) 2009 の発生時、すでに我が国では、行政の指導の効果により、oseltamivir の備蓄が十分に整備されており、パンデミック (H1N1) 2009 感染 (疑い) 患者に対して抗ウイルス薬の投与の迅速化に寄与できたと思われ、これが他国と比較して重症化・死亡例が少なかった重要な要因の一つと推測される。抗ウイルス薬の使用に関して、今後は、副作用や耐性の出現等のモニタリングが重要と考える。また、新規抗インフルエンザウイルス薬として、2010 年 1 月に注射剤が上市されたが、今後のさらなる新規抗ウイルス薬の開発・上市にも期待したい。

抗ウイルス薬は抗生物質とは異なり、直接的にウイルスを死滅させる効果はなく、ウイルスの増殖を間接的に抑制する作用であるとみなされる。したがって、抗ウイルス薬の早期投与は、ウイルスの増殖を抑制し、病態の進行・重症化を防ぐ効果を持つと想定される。この抗ウイルス薬の早期投与に加えて、生体の過剰反応を抑制すべく、抗炎症療法の併用が重症化、あるいは重症化しそうな例に有効と考えられる。

パンデミック (H1N1) 2009 においては、基礎疾患を有する場合、それに対する徹底的治療を怠ることなく、またその中でも、合併症の治療を十分に施すことも重要であろう。

また、二次性の細菌性肺炎の治療には抗生物質の投与、重症肺炎や呼吸不全などを呈した場合は、呼吸補助、人工呼吸器、ECMO などを使用した

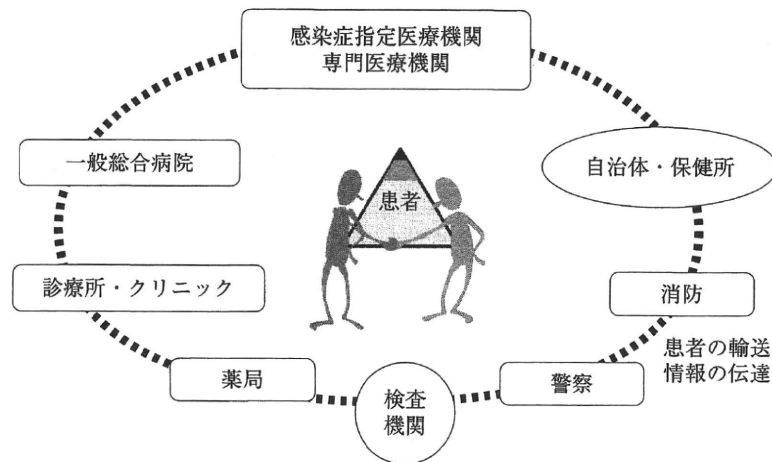


図3 地域医療連携のモデル図

全身管理，ARDS に対しては polymyxin B カラム等を使った血液浄化療法の有用性を示す報告がなされつつある^{24,25)}。

◆ 今後の対応－我が国における 新型インフルエンザの診療体制

2009年8月21日，厚生労働省は，全人口のうち新型インフルエンザに感染し，かつ発症する確率を国民全体の20%（最大で30%），都市部ではさらに発症率が高くなる可能性があるとして発表した²⁶⁾。このような膨大な数の予想ではあったが，結局，感染が疑われた患者数は，国民全体の16%相当と思われる。そして，パンデミック（H1N1）2009が総じて軽症例が多い疾患であったため，感染者数に比して国民的パニックが起こることはなく，何とか終息し得たといえるかもしれない。

将来，今回より病原性の強い，そして規模の大きいパンデミックが生じるかもしれない。その備えとして，今回の経験やそこから得た教訓を今後に生かす課題は多くあると思われる。中でも医療連携体制の構築は重要ではないだろうか。

今回，医療現場は，かなり混乱した。発生初期はある程度過剰に対応せざるを得ないと思われるが，疾患の重篤性（今回は軽症）が判明してからの診療体制を変更する柔軟性が必要であったと思われる。拡大期には，一部の医療機関のみへの負

担で医療を崩壊させてはならず，より広範囲な医療機関が診療に加わる体制が必要なのではないだろうか。確立すべき診療体制として，発生初期には感染症指定医療機関（専門医療機関）と保健所の連携，さらに拡大期となった場合は，医師会・診療所・クリニックも加わった個々の医療機関が役割分担する体制である。診療所・クリニックでも通常の季節性インフルエンザ診療に携わってきている。また，基礎疾患を持つ患者には基本的にかかりつけ医での診療も行っている。必要に応じ他医療機関との連携が必要であろうし，入院・重症者はそれに対応できる指定病院・総合病院が対応する。つまり，毎年発生している季節性インフルエンザに対する地域での医療連携体制を基本に構えて，その上で大規模のパンデミック発生時にも十分対応できる体制を備えておく必要がある。それには，診断と治療が完結する自治体・地域保健所，患者の搬送に携わる救急隊，地域薬局，警察を含めた地域連携体制を築きあげることが必要なのではないだろうか（図3）。そのような体制作りの社会的コンセンサスが得られることが今日的に急務と思われる。

おわりに

パンデミック（H1N1）2009 ウイルスは，多くの感染者が重症化を引き起こすような強毒性のウイルスではなかった。しかし，総感染者数からみ

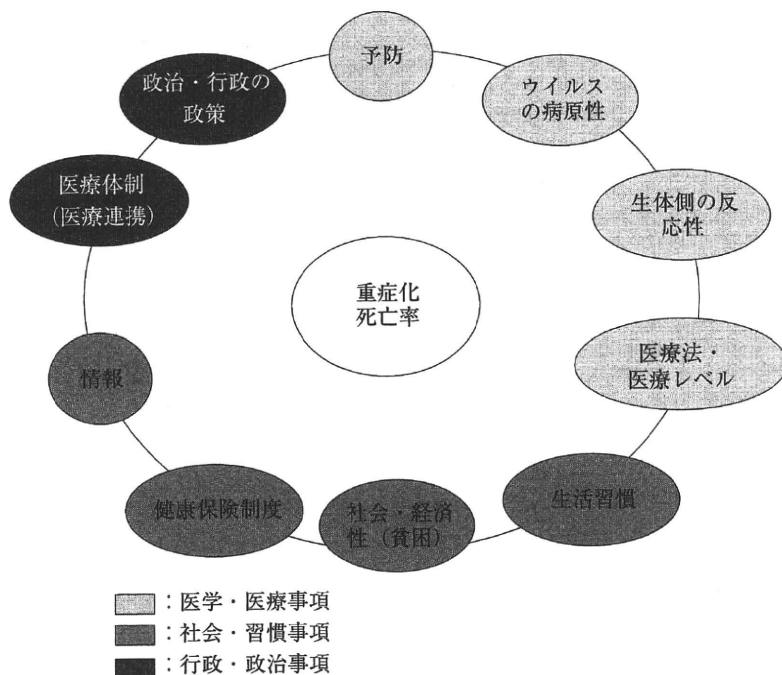


図4 インフルエンザの重症化・死亡に関する要因

れば少数例ではあるが重症・死亡例が発生している。なぜ、このような重症例が発生するのかについては、ウイルス自体の感染性・病原性といったウイルス側の要因と、基礎疾患や免疫状態などの宿主側の相互関係、いわば host-parasite (この場合は virus) の相互関係によるところが大きいと考えられる²⁷⁾。未解明なことが多いが、何よりも治療に直結できるメカニズムの解明が強く望まれる。こうした医学的、医療的要素の他に、一国の社会情勢・経済情勢・医療インフラが疾患の重篤性に大きく影響することも経験した。それには、それらを上位で規定する行政、政治的事項が存在することも理解した。以上のことから、重症化、死亡に影響すると思われる要因を図4に示した。特に不十分な点を今後に向けて検討し、強化・発展させることが望まれる。

文 献

- 1) Echevarria-Suno S, Mejia-Arangure JM, Mar-Obe-so AJ *et al.*: Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 374: 2072-2079, 2009.
- 2) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S *et al.*: Pneumonia and respiratory failure

- from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 361: 680-689, 2009.
- 3) Pandemic (H1N1) 2009-update94, World Health Organization, Geneva, April 23, 2010. http://www.who.int/csr/don/2010_4_23a/en/index.html
- 4) 新型インフルエンザの発生動向～医療従事者向け疫学情報～Ver.3, 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部, 2010年4月23日. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/100423-01.pdf>
- 5) 日本におけるインフルエンザA (H1N1) の新型インフルエンザによる入院患者数の概況, 厚生労働省, 2010年3月31日. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/100331-02.html>
- 6) 日本におけるインフルエンザA (H1N1) の年齢別内訳/死亡例まとめ, 厚生労働省, 2010年3月30日. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/100331-03.html>
- 7) H1N1 in post-pandemic period, World Health Organization, Geneva, August 10, 2010. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/index.html
- 8) Chowell G, Bertozzi MS, Colchero MA *et al.*: Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N Eng J Med* 361: 674-679, 2009.
- 9) 国立国際医療センター DCC/ICC: 新型インフルエンザ(豚由来 H1N1) 病原性と今後の推移について一臨

- 床的対応の検討一, 2009年5月25日
http://www.dcc.go.jp/emergency_information/short_communication.html
- 10) Yoshikura H : Two parameters characterizing 2009 H1N1 swine influenza epidemic in different countries/regions of the world. *J Infect Dis* 62 : 411-412, 2009.
 - 11) Yoshikura H : Common features of 2009 H1N1 influenza pandemic in different parts of the world revealed by log-log plot of the cumulative numbers of infected and decreased cases. *Jpn J Infect* 63 : 148-149, 2010.
 - 12) 厚生労働省 : 日本におけるインフルエンザ A (H1N1) の死亡者の年齢別内訳/死亡例まとめ.
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/rireki/index.html>
 - 13) Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Wkly Epidemiol Rec* 84 : 481-484, 2009.
 - 14) SALUDE : Situacion actual de la epidemia.
http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_260410.pdf
 - 15) Hancock K, Veguilla V, Lu X *et al.* : Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Eng J Med* 361 : 1945-1952, 2009.
 - 16) Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD *et al.* : Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 181 : 72-79, 2010.
 - 17) Shien W-J, Blau DM, Denison AM *et al.* : 2009 Pandemic influenza A (H1N1) pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *AJP* 177 : 166-175, 2010.
 - 18) Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza : Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Eng J Med* 362 : 1708-1719, 2009.
 - 19) WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A (H1N1) 2009 and other influenza viruses, World Health Organization, Geneva, February 2010.
http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf
 - 20) Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season, December 07, 2009. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2010. (Accessed July 29, 2010)
<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
 - 21) Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) - New York City, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58 : 1436-1440, 2010.
 - 22) Jaian S, Kamimoto L, Bramley AM *et al.* : Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April -June 2009. *N Engl J Med* 302 : 1896-1902, 2009.
 - 23) 斎藤玲子, 鈴木 宏, 鈴木康司ほか : 新型インフルエンザ H1N1pdm に関するウイルス型, 薬剤耐性, 薬効評価, 臨床症状に関する調査研究. 平成 21 年度厚生労働科学特別研究事業「秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の効果に関する研究 (研究代表者・工藤宏一郎)」総括・研究分担報告書, 10-18, 2010.
 - 24) Takeda S, Munakata R, Abe S *et al.* : Hypercytopenia with pandemic H1N1 (pH1N1) influenza successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. *Int Care Med* 36 : 906-907, 2010.
 - 25) Yokoyama T, Tateishi K, Tsushima K *et al.* : A case of severe ARDS caused by novel swine-origin influenza (A/H1N1pdm) virus : A successful treatment with direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *J Clin Apher* : 2010.
 - 26) 新型インフルエンザ患者数の増加に向けた医療提供体制の確保等について, 別添 1 新型インフルエンザ (A/H1N1) 流行のシナリオ. 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部, 2009年8月28日.
 - 27) 工藤宏一郎, 間辺利江 : 新型インフルエンザ - 臨床の立場から. *ウイルス* 60 : 9-16, 2010.

* * *

特集

新型インフルエンザ(パンデミックH1N1 2009)の 教訓と今後の対策

6. 新型インフルエンザの 重症化についての社会的インパクト

Manabe Toshie

問辺 利江

Kudo Koichiro

工藤宏一郎*

*独立行政法人国立国際医療研究センター国際疾病センター

はじめに

グローバリゼーションにより、世界中の人や物の往来が容易になったことに伴い、感染症の伝搬の速度がかつてに比べると爆発的に増した。パンデミック(H1N1)2009の地球規模での拡大の早さは、国境のない感染症の脅威を確認することとなった。幸いパンデミック(H1N1)2009は、その発生が危惧されていた高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)パンデミックのそれとは異なるものであったが、発生から約1年経過した2010年4月末までに、214の国や地域から、少なくとも17,853例の死亡者がWHOに報告されている¹⁾。わが国では、2010年3月23日までに、厚生労働省に198人の死亡が報告²⁾され、累積推計受診者数約2,061万人³⁾と推計され、受診者の10万人に1人が死亡したものと推計され、他国と比して死亡例数は極端に少ない。このことは、パンデミック(H1N1)2009は、グローバルな感染症であるにもかかわらず、その発生や重症化に対して、国や地域の歴史・慣習などの社会的要因、経済的要因、政策、医療インフラなどの影響が大きいことを示している。インフルエンザパンデミックの今後の対応策を検討する上で、それぞれの国別(ナショナル)アプローチの検討が必須であるとともに、国や地域を統合したリージョナルなアプローチの検討、そしてそれぞれの優位点を国際的に相互交換することは重要である。今後、国際社会の中での日本の役割を検討すべく、パンデミック(H1N1)2009の発生国メキシコの現地調査をもとに、パンデミック(H1N1)2009の医学的側面と密接に関係する社会経済的、政策的側面を述べる。

パンデミック(H1N1)2009の疫学

2009年4月24日のWHO新型インフルエンザ発生宣言以降、29日までの5日間でメキシコ保健省に報告された2,155例の重症肺炎のうち、821例が入院、100例が死亡であった⁴⁾。発生から約1カ月経過後、世界的に感染が拡大した5月末の時点で、WHOに報告された累積確定感染者数と、累積死亡者数を国別(メキシコ、メキシコ以外の国々)で比較したところ、発生初期から比較して死亡者数の割合は減少しているものの、メキシコとそれ以外の国々では大きな違いがみられた(図1)⁵⁾。

その後、時間軸によらない解析においても、メキシコ、アメリカ、カナダ、日本、ヨーロッパ諸国においては、確定症例件数と確定死亡者数間の関係が、大きく異なることが解析された⁶⁾。パンデミック(H1N1)2009は、当初警戒されていた強毒型のもではなく、ほとんどが軽症で、重篤・死亡するリスクが低いことから、日本を含めた多くの国々で、すべての疑い患者に対する確定検査がなくなり、WHOからの国別症例数の発表も中止され、大陸・地域別のみになった。国別データの把握が困難になったものの、その後のWHO発表の最終国別データ(2009年11月22日)でも、その差異は国ごとの確立症例数と死亡者数の関係は、発生当初と同様の推移をたどっていることが示されており⁷⁾、さらにはWHOのレポートの国別死亡率(人口100万人当たりの死亡例数)からも確認される(表1)⁸⁾。これらより、パンデミック(H1N1)2009は、病原性が同一のウイルスによるグローバルな疾患にもかかわらず、死亡率は国や地域で大きく異なり、それにはその

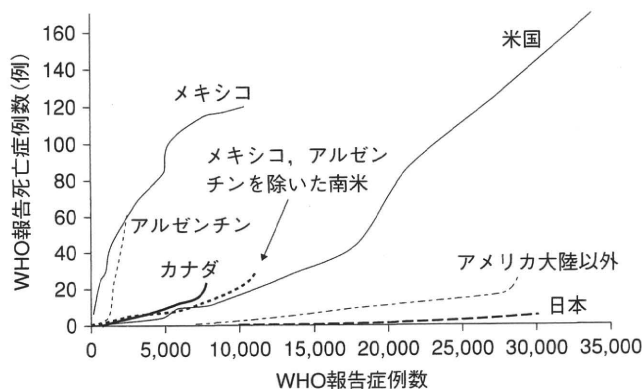


図1 確定症例と死亡例との関係2009年4月～7月
(文献5より引用)

表1 パンデミック(H1N1)2009の重症例の国別特徴(2009年11月6日まで)

国名	他疾患のない入院例%	妊婦の入院%	累積入院例数	人口10万人当たりの入院発生率	入院年齢の中央値	死亡例数	死亡率 (人口100万人当たりの死亡例数)
カナダ	38	5	1,999	5.8	24	95	2.8
日本	63	0.3	3,746	2.9	8	35	0.2
英国	43	7.5	—	—	15~24	135	2.2
メキシコ	—	—	10,337	9.3	—	328	2.9
米国	27	7	9,079	3.0	21	1,004	3.3
アルゼンチン	47	—	9,974	24.5	20	593	14.6
オーストラリア	51	6	4,844	22.5	31	186	8.6
ブラジル	79	8.3	17,219	8.8	26	1,368	7.0
チリ	47	2.4	1,852	10.8	32	140	8.1
ニュージーランド	—	6.5	1,001	23.3	20~29	19	4.4

Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus, WHO.

(文献8より引用改変)

国や地域の社会・経済的側面が影響していることを強く示唆する。

前述のとおり、わが国では、他国と比して圧倒的に死亡例数は少ない。入院患者の年齢分布は5～9歳が全体の約45%を占め、次に10～14歳が約21%、1～5歳未満が16%と続き、15歳未満が患者のほとんどを占める²⁾。これを他国の状況と比較する(表1)⁸⁾。わが国の患者年齢の中央値は8歳と明らかに低く、他国と際立った違いを示している。一方、表では空白になっているメキシコの状況を、われわれの調査から、わが国との比較を示す(表2)。10歳から30歳の年齢層が確定症例数の約50%を占めており、死亡者の年齢層は20歳から54歳が全体の約70%を占める⁹⁾。

年齢別入院患者数が罹患層を反映すると仮定すると、本インフルエンザのわが国の罹患者の疫学的特徴として、①若年者(20歳以下)が多く、軽症者が多数を占めていること。②成人の発症者は比較的少ないが、高齢

者が発症すると重篤化する率が高い、といえる。新型インフルエンザであるにもかかわらず、感染・発症者が若年層に偏り、成人・年長者に比較的少ないのはなぜなのか、重症例について国別に年齢の差異があるのはなぜなのか、現在のところ明確な解答はない。これを部分的に示唆するものとして、比較的年長者には、パンデミック H1N1 2009と弱い交差性の抗体を有するものが存在するという報告がある^{10,11)}。このことは、成人・年長者が過去に罹患したインフルエンザとの何らかの交差性や、これまでに何回か接種しているワクチンとの交差性や、これらに起因して、生体側に広い意味での何らかの免疫が既に獲得されていたことが考察できる。また、メキシコの死亡者の約70%を占める20～54歳の年齢層のほとんどは、季節性インフルエンザワクチンの接種を受けることが困難(政府による無料接種プログラムに該当しない年齢層)であることもわれわれの調査で確認されている。これらのことから、

表2 パンデミック(H1N1)2009による年齢別死亡者数
メキシコ 日本

メキシコ			日本		
年齢	死亡者数	%	年齢	死亡者数	%
1歳未満	19	1.9%	1歳未満	2	1.3%
1～4	43	4.3%	1～4	16	10.3%
5～9	40	4.0%	5～9	12	7.7%
10～14	31	3.1%	10～14	5	3.2%
15～19	30	3.0%	15～19	1	0.6%
20～24	81	8.1%	20～29	5	3.2%
25～29	106	10.5%	30～39	12	7.7%
30～34	82	8.2%	40～49	25	16.1%
35～39	140	13.9%	50～59	23	14.8%
40～44	93	9.2%	60～69	21	13.5%
45～49	95	9.4%	70～79	18	11.6%
50～54	105	10.4%	over 80	16	10.3%
55～59	78	7.8%	Totals	155	100.0%
60～64	28	2.8%			
65～69	17	1.7%			
70～74	9	0.9%			
75以上	9	0.9%			
Totals	1006	100.0%			

69.8% 74.2%

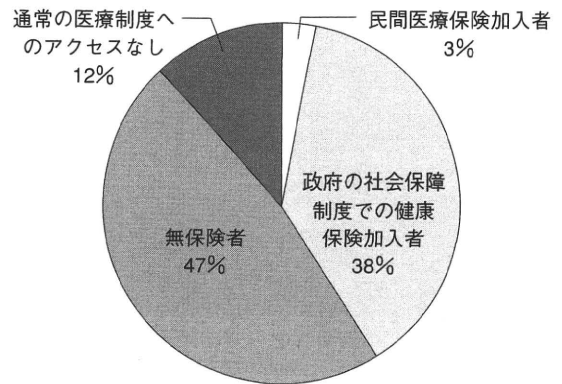


図2 メキシコの総人口における健康保険保有率
(文献14より引用改変)

本疾患の発症・重症化には、生体側因子をも国の政策や社会、経済的側面に影響されることが伺える。

●●●パンデミック(H1N1)2009 ●●●—メキシコの現地事情—

われわれは、発生初期に多くの死亡例を出したパンデミック(H1N1)2009の発生国とされているメキシコを訪問し、地域差を生み出す要因についての現地調査を実施した^{12,13)}。さらに、現地医療機関との共同臨床研究も開始し、パンデミック(H1N1)2009の重症化・重篤化・死亡にかかわる要因を医学的、社会的に深く検証する機会を得た。

メキシコは、GDP世界第13位と、中南米諸国においてはブラジルに次ぐ経済規模をもつものの、人々の経済的格差が激しい。政府による医療インフラは高度に整備されている。しかし、貧困など、個々の経済的問題で、医療へのアクセスの簡便さ、医療に対する考え方、さらには受けられる医療の質も異なり、それとともに医療行動パターンが異なる。メキシコには政府管轄による6つの社会保険組織があり、人口の約38%がこれにより、医療保険を提供されている。一方、貧困による無保険者、および非常に限られた医療のみを提供されている人口は、全人口の約47%である。12%は医療機関にかからない人である(図2)¹⁴⁾。さらに、国

勢調査によると、65歳以上の人の50%が何の医療保険ももっていない¹⁵⁾。

政府の健康保険をもつ人々の多くは、まずは州立の総合病院(地域中核病院)を受診し、特に重篤な例については、中央の高度医療施設へ移送という順序になる。地域中核病院は、地域医療のゲートキーパーとして、無保険者らにも医療を提供する。貧困層に属する、無保険かまたは非常に限られた医療のみの提供を受けるだけの人口には、政府による無料診療プログラムが提供されているが、プログラムでの受診申請には、書類手続きが面倒である上、ソーシャルワーク課は疲弊しており、長時間の順番待ちを要する。日雇い労働者が多いこのグループの人達には、これは特に困難なことであり、これにより受診の遅れにつながる。パンデミック(H1N1)2009の場合も、重症化してからやっと地域中核病院を受診し、既に重篤になって中央の高度医療施設へ移送されるという結果になった。われわれが共同研究を実施しているメキシコシティーの高度医療機関(国立呼吸器疾患研究所病院: Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias, INER)では、4月中に本疾患で20名の死亡者が出たが、患者のすべてから、困難な生活ぶりが確認できたという。

また、長時間待つ必要のない薬局で薬を購入するという方法がある。メキシコでは、コンサルト式薬局がインフォーマルの医療ケアを提供する役割を担っている。ここでは、限られた医療のみしか受けられない人達のプライマリーケアの役割を担っている。

併設のコンサルテーションルームに勤務する医師(常時勤務ではない)、または薬局勤務の薬剤師が処方箋を書き、そのまま薬局で処方薬を販売する仕組みである。コンサルテーションルームでの医師の診療は国の助成金を受けており、患者の支払いは非常に安価で

CONSULTA MEDICA	\$ 25.00
CERTIFICADO MEDICO	\$ 30.00
APLICACION DE INYECCIONES	\$ 20.00
TOMA DE PRESION ARTERIAL	\$ 10.00
LAVADO OTICO	\$ 35.00
CONTROL DE EMBARAZO	\$ 25.00
PLANIFICACION FAMILIAR	\$ 25.00
CURACION MENOR	\$ 20.00/MAS MATERIAL
CURACION MAYOR	\$ 30.00/MAS MATERIAL
DEXTROXTIS(TOMA DE GLUCOSA)	\$ 30.00
RETIRO DE PUNTOS	\$ 30.00

図3 コンサルテーション料金表

コンサルテーションルームの待合室の壁に、そのままペンキで書かれた料金表(表示はメキシコペソ)。

手軽である(受診料は約250円, 図3)。ここでは、パンデミック(H1N1)2009流行宣言以前は、気管支炎または肺炎と診断し、アスピリンなどの解熱薬と抗生物質を処方していた。

さらに、メキシコには通常の医療制度に属する医療機関(病院、診療所、薬局など)に全くアクセスしない人達が人口の12%にも及ぶ¹⁴⁾。貧困で医療にかけるお金がないことに由来して、病気になったらまず、家で寝て治す。さらに、特に先住民族の伝統では、健康に対する相談相手は、医師ではなくまず、その家族の長老であり、長老達は自然の薬用植物などを用いた家庭療法を実施し、それでも治らない場合は祈祷師のところに行きなさい、という。日収100円以下、あるいは無収入の極貧層の人達が、何の医療にもアクセスせずに伝統療法を利用する。これらの人々の衛生状態は悪く、シャワーや下着を変える習慣もない。実際、地方の州立総合病院でみた重症・死亡患者のカルテには、患者の家の部屋数と住人の数、下着をどのくらいの間隔で取り換えるか、などの患者の経済状態や、日常の衛生状態を測れる詳細な患者の経済情報までもが詳細に記載されていた。

最後になったが、メキシコの総人口、1億670万人のうち、先住民族は全人口の約30%を占める。メキシコの事実上の公用語はスペイン語であるが、先住民族の65言語も政府が認めている。パンデミック(H1N1)2009発生当初は、情報はスペイン語で伝えられていたという。先住民族の中には、通常の医療にアクセスせずいまでも伝統療法「祈祷」を頼る者も多く、当初、マヤ族の呪術師がインフルエンザの儀式を行えるという噂も出ていた。その後、政府はオセeltaミビルによる無料治療プログラムがあることの情報伝達に努めた(図4)。パンデミック(H1N1)2009発生当初は、先住民族の居住地からも多くの患者が発生したことからも、



図4 タクシーの窓などを利用した政府広報

「タミフルが無料で処方される政府のプログラム」のことを車の窓に書いた宣伝活動

インフルエンザの重症化を防止するには、医療インフラを整備する政策と、国民への疾病に対する理解の徹底、正確な情報を迅速に提供することが不可欠であるといえよう。

社会的インパクト—日本の優位点—

次に、わが国の医療インフラの優位点を考察する。わが国では、国民皆保険制度が導入されており、国民のほとんどは保険を有していることから、医療へのアクセスが容易である。病気に罹患すると、すぐに医者にかかるという習慣も根づいており、早期受診の意識が高い。特に、パンデミック(H1N1)2009については、マスコミなどを通じて情報が豊富に提供されており、不安を感じたらすぐに医療機関にかかる。また、提供される医療レベルも高く、医療機関側の感染防止対策も整備されている。わが国では、世界的には使用習慣の少ないマスクの着用や石鹸での手洗いなど、感染伝播を抑える生活習慣もあり、公衆衛生に対する意識が高い。さらに、パンデミック(H1N1)2009の発生時、既にわが国では、行政の指導の効果によりオセeltaミビルの備蓄が十分に整備されていた。全国の感染症指定医療機関を対象にしたアンケート調査でも、国内流行時の抗インフルエンザ薬の流通は「診療に影響があった」と回答した施設はなかった¹⁶⁾。このことは、パンデミック(H1N1)2009感染(疑い)患者に対して、抗ウイルス薬の投与が迅速にできたことが考察され、これが他国と比較して重症化・死亡例が少なかった重要な要因の1つと推測される。言い換えれば、既に早期診断・早期治療体制、感染拡大防止体制が整っている。これらの日本の社会的背景が、重症例を少なくしている重要な要因になっていると思われる。

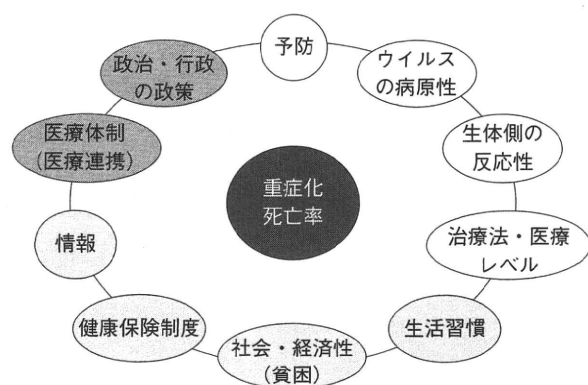


図5 インフルエンザの重症化・死亡に関する要因

●●● おわりに

われわれの共同研究先であるメキシコ国立呼吸器疾患研究所病院(INER)は第三次高度医療機関であるため、通常軽症の患者はほとんど診ない。感染症の外來患者は1日平均約15人、入院は5人程度であった。パンデミック(H1N1)2009の発生以降、2009年4月末には1日の外來が300人を超える日もあり、HIV/AIDS病棟など他疾患病棟を閉鎖し、本疾患の対応に当たった。このとき国からは、WHOの宣言と等しく4月23日、メキシコ保健大臣から新型インフルエンザの発生と、春休みから戻ったばかりであった学校を1週間休校にする、抗ウイルス薬による無料治療プランがあると発表した。これは、その後のメキシコのパンデミック(H1N1)2009の症例数と、重症・重篤・死亡例の減少に大きく貢献することとなったと思われる。つまり、学校閉鎖という政策による感染拡大の防止、国民への早期治療の重要性の喚起、国民の医療へのアクセスの容易化、抗ウイルス薬の早期投与が可能になったのである。

パンデミック(H1N1)2009では、その発生や重症化に対して、国や地域の歴史・慣習などの社会的要因、経済的要因、政策、医療インフラなどの影響が多であった(図5)¹⁷⁾。それぞれの国の重症化・死亡に関する社会経済的・政策的な背景を検証し、それぞれの優位点を国際的に相互交換することは必須である。他国に比して、重症例や死亡者数が少なかったわが国の優位点に注目し、パンデミック(H1N1)2009および将来のインフルエンザパンデミックに備えて、国際共同研究、迅速な情報の相互交換の確立、医療従事者や住民に対する教育啓蒙活動への貢献などを行うことが、今後の国際社会の中でのわが国の役割ではないかと考える。

●●● 文 献

- 1) World Health Organization : Pandemic (H1N1) 2009-update94, Geneva, 2010. (http://www.who.int/csr/don/2010_4_23a/en/index.html).
- 2) 日本におけるインフルエンザA(H1N1)の年齢別内訳/死亡例まとめ, 厚生労働省, 東京, 2010年3月 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou04/rireki/100331-03.html>).
- 3) 日本におけるインフルエンザA(H1N1)の新型インフルエンザによる入院患者数の概況, 厚生労働省, 東京, 2010年3月 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou04/rireki/100331-02.html>).
- 4) Chowell G, Bertozzi MS, Colchero MA, et al : Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009 ; **361** : 674-679.
- 5) 国立国際医療研究センター DCC/ICC : 新型インフルエンザ(豚由来H1N1)病原性と今後の推移について—臨床的対応の検討—. 2009年5月 (http://www.dcc.go.jp/emergency_information/short_communication.html).
- 6) Yoshikura H : Two Parameters characterizing 2009 H1N1 swine influenza epidemic in different countries/regions of the world. *J Infect Dis* 2009 ; **62** : 411-412.
- 7) Yoshikura H : Common features of 2009 H1N1 influenza pandemic in different parts of the world revealed by log-log plot of the cumulative numbers of infected and decreased cases. *Jpn J Infect Dis* 2010 ; **63** : 148-149.
- 8) Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Wkly Epidemiol Rec* 2009 ; **84** : 481-484.
- 9) SALUDE. Situacion actual de la epidemia. (http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_260410.pdf).
- 10) Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al : Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009 ; **361** : 1945-1952.
- 11) Xu R, Ekiert DC, Krause JC, et al : Structural basis of preexisting immunity to the 2009 H1N1 pandemic influenza virus. *Science* 2009 ; **328** : 357-360.
- 12) 工藤宏一郎, 泉 信有; 墨国パンデミックH1N1 2009調査チーム: 墨国パンデミックH1N1 2009感染症調査報告書—New Horizon for Mexico and Japan Collaboration against Pandemic Infeluenza -1. 新型インフルエンザの重症例の検討. 厚生労働科学研究費特別研究事業(研究代表者: 工藤宏一郎), 2009年8月.
- 13) 工藤宏一郎, 間辺利江, 叶谷文彦ほか; 墨国パンデミックH1N1 2009調査チーム: 墨国パンデミックH1N1 2009感染症調査報告書—New Horizon for Mexico and Japan Collaboration against Pandemic Infeluenza -2. 新興呼吸器感染症の社会的背景. 文部科学省新興・再興感染症研究拠点形成プログラム(研究代表者: 工藤宏一郎), 2009年8月.
- 14) Enrique R : Health care quality improvement in Mex-

- ico : challenges, opportunities, and progress. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2002 ; 15 : 319-322.
- 15) Wong R, Diaz JJ : Health care utilization among older Mexicans : health and socioeconomic inequalities. Salud Publica Mex 2007 ; 49(Suppl) : S505-S514.
- 16) 栄田敏之, 角山香織 : 医薬品の必要量及び流通状況の把握. 平成21年度厚生労働科学特別研究事業「秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の効果に関する研究(研究代表者・工藤宏一郎)」総括・研究分担報告書 2010 : 35-42.
- 17) 工藤宏一郎, 間辺利江 : 新型インフルエンザ—臨床の立場から. ウイルス 2010 ; 60 : 9-16.

Socioeconomic Impact for Severe Respiratory Symptoms Caused by Pandemic (H1N1) 2009 Infection

Toshie Manabe and Koichiro Kudo*

*Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine

In April 2009, an outbreak of novel swine-origin influenza A/H1N1 (pandemic (H1N1) 2009) has reported from Mexico and has spread so rapidly in the world-wide. However, the number of populations for severe cases caused by this infection has a big difference among the counties. It has been considered that the socioeconomic elements of each countries and regions effected to its severity. We have been analyzing that the considerable reasons why first nations people have experienced such high rate of severe conditions from the socio-economic point of view. The poverty, life and health behavior, information, education and healthcare insurance are elements which make the strong impact for the severity of pandemic (H1N1) 2009 as well as national policy and tradition. Also, the advantage of Japan that was resulted the low mortality causing pandemic (H1N1) 2009 was considered. The early treatment with anti-viral agents and the early diagnosis which requires the early access to the healthcare were one of big advantage of Japan. However, proposing the advantage of Japan, exchange the information, international cooperative studies will be effective for preparing the further pandemic.

過去のインフルエンザに対する臨床的考察と 新型インフルエンザの社会的インパクト

Lessons from experiences of Pandemic influenza in the past and Pandemic (H1N1) 2009

独立行政法人国立国際医療研究センター国際疾病センター長 工藤宏一郎 Koichiro Kudo

独立行政法人国立国際医療研究センター国際疾病センター 間辺 利江 Toshie Manabe

Key words

スペインかぜ, 新型インフルエンザ, インフルエンザパンデミック, 重症化因子, 社会的インパクト

Summary

インフルエンザは古代ギリシャの記録にも残るほど、古くからある疾患である。20世紀に入ってから、スペインかぜ(1918年～), アジアかぜ(1957年～), 香港かぜ(1968年～)という3つのパンデミックが世界を襲った。21世紀に入り、香港かぜから40年以上経過した2009年4月、メキシコ発の豚由来新型インフルエンザパンデミック[パンデミック(H1N1)2009]が発生し、またたく間に世界中に拡大した。パンデミック(H1N1)2009は過去3回のパンデミックと比較すると

犠牲者が少なく、懸念されていた病原性を増したウイルスの感染による第2波の発生はなかった。さらには国別、地域別に重症・死亡者数に大きな違いがあったと総括できる。これはなぜなのか。本稿では、過去のインフルエンザの臨床的考察からの教訓や、インフルエンザの重症化・死亡に影響を与える社会経済的要因などを検討し、これらの疑問に答えるべく、今後のパンデミックに対する臨床対応に必要な包括的視点の必要性を述べる。

I これまでのインフルエンザとパンデミックからの臨床医学的考察

インフルエンザは特徴的な症状を呈するため、それを示唆する記録は見出しやすく、古代ギリシャ(紀元前5世紀)のヒポクラテスの記録にもインフルエンザを示唆する記録がみられ

る¹⁾。これよりさらに15年前、ギリシアの軍人ツキジデスが、「アテネにおける大疫病、多数の死者」という記録を残しているが、1985年にLangmuirらが、大疫病はインフルエンザであったと推測する、と発表している²⁾。近年で著名なものとして、1918年から1919年にかけて通称スペインかぜ(H1N1亜型)の大流行が発生し、人類初の巨

大なインフルエンザパンデミックが世界を襲った。このときの感染者数は6億人、死亡者数は世界全体で2,000万～4,500万人、わが国でも50万人近くに達したといわれている³⁾(図1)。しかしこれは、インフルエンザウイルスが発見(1933年)される以前のことである。インフルエンザパンデミックとは、A型インフルエンザの新しい亜型

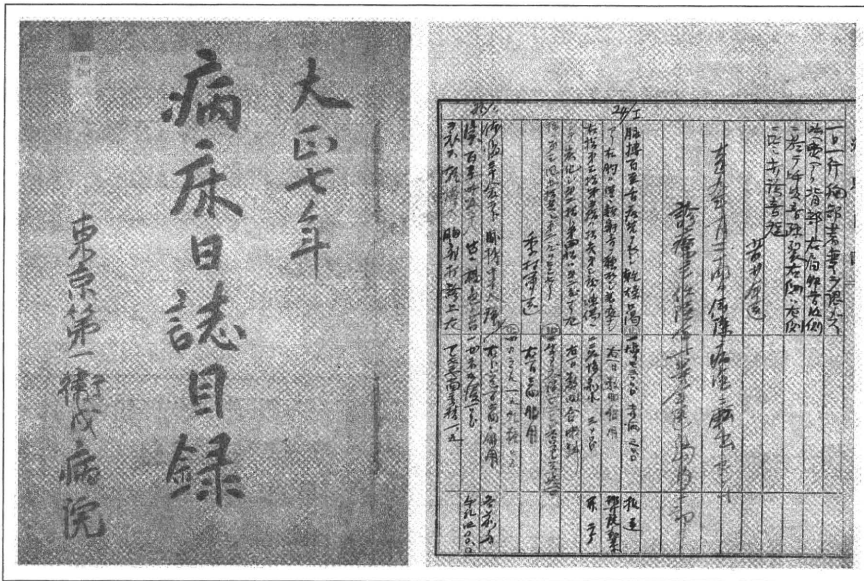


図1. 東京第一衛成病院(国立国際医療研究センターの前身)スペインかぜの診療録(1918～)

による大流行を意味するが、スペインかぜの原因がウイルスであることと、H1N1亜型であることはその後の研究により判明した。その後、アジアかぜ [1957年, A (H2N2)], 香港かぜ [1968年, A (H3N2)] のインフルエンザパンデミックが発生、それぞれ100万～400万人の死亡者が出たといわれている³⁾。

最後のパンデミックの発生から40年以上が経過した2009年4月、メキシコ発の新型インフルエンザパンデミック [パンデミック (H1N1) 2009] が発生した。感染は現代のグローバル化を反映し、またたく間に世界の国々に拡大したが、幸いにも前世紀のような多数の死亡者を出すまでには至らなかった。ひるがえって20世紀のパンデミックインフルエンザ、特に90年以上が経過しているスペインかぜの経験や考察から学ぶべきものは多い。つまりスペインかぜについて、①なぜ犠牲者が多かったのか、②なぜ第2波の死亡

者が多かったのか、の2つの疑問を考察することは、現代のわれわれが直面する事態に対して、公衆衛生学的にも、また臨床的対応としても重要な点を示唆される。

保存されていたスペインかぜの疫学調査の記録に、オスローでは第1波の感染者数は約3ヵ月後の第2波と比べると格段に多いにもかかわらず、第2波の死亡者数は第1波の約2倍、コペンハーゲンでは感染者数、死亡者数ともに第2波と比して第1波のほうが少なく、第2波の死亡者数は第1波よりはるかに多いことが示されている⁴⁾。一方、Morensらの2008年の論文では、保存されていた1918～1919年の96例の剖検肺標本の検討では、致死的になったと思われる細菌性肺炎の病理像を示していた。また細菌学的な検索では、ある特定の細菌(肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、ブドウ球菌など)が集中的に同定されている⁵⁾。本論文は、ス

ペインかぜの第2波の際、抗ウイルス薬はもちろん抗生物質もなかった時代に、併発性肺炎あるいはウイルス感染に引き続く続発性細菌肺炎による死亡例が多く存在していたことを示唆する。さらに当時の細菌学検索に関する論文では、特定の病院において、剖検肺から特定の病原細菌が高率(80～100%)に検出されている⁶⁾。こうした傾向は多くの論文で示唆されており、ウイルスの存在が知られていなかった当時、大流行疫病の原因として同定された異なる細菌が主病因だとする激しい議論がなされた。このことは何を意味するのか。

つまり、当時の治療施設(病院、治療ステーション)の設置や環境、医療従事者の診療などを現代の概念から鑑みると、院内感染が多くあったのではないと思われる(図2)。なぜならば、現代のように院内感染防止の概念は当時存在せず、注意が払われなかったと思われる。90年前の医学的条件下の論文内容と、当時の事態に関する近年の論文を付き合わせると、まず先の疑問②に対する答えとして、細菌性肺炎(併発性および続発性肺炎)が多く、その主な原因は院内感染によるものと思われる。そして第1の疑問、①なぜ犠牲者が多かったのか、に対しては、ウイルスの存在がそもそも知られていなかった、新型の強病原性の高いウイルスであった、抗ウイルス薬・抗生物質がなかった、院内感染防止の概念がなかった、全身管理の医学が未発達であった、公衆衛生の概念が乏しかった、などの時代的要因が大きかったことが考えられる。さらに、第一次世界大戦中の出来

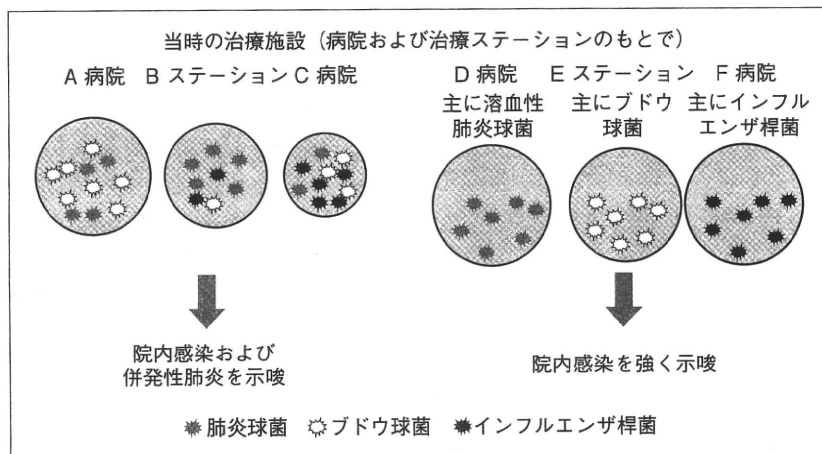


図2. スペインインフルエンザでの細菌性肺炎：続発性および併発肺炎が原因として院内感染が強く疑われる。

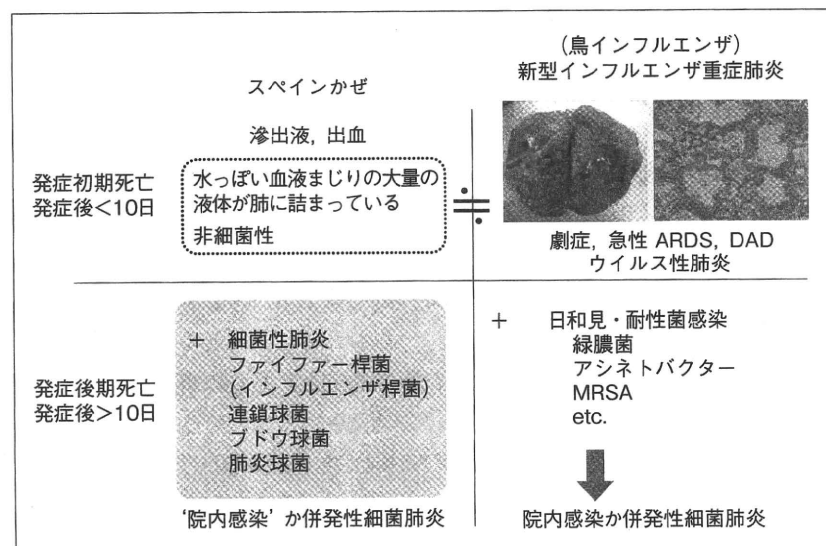


図3. 各インフルエンザの重症肺炎像の対比

ARDS: acute respiratory distress syndrome, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

事で、軍隊の多数の若者の移動が感染を拡大させたという社会的要因も加味される。したがって、現代の医学、医療を最大限有効活用すれば、スペインかぜのような人的大惨事は避けられると思われる。

なお、第1波での死亡者の剖検肺の

病理所見は、Goodpastureらによって明確に記述されている⁶⁾。この内容は、当時は確立していなかったびまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage; DAD)の概念に全く該当するものである。私見ではあるが、ウイルス肺炎によるDADとウイルス感染による併発

性肺炎もしくは続発性細菌感染の関係を図示する(図3)。アジアかぜにおける肺炎の多くも続発性細菌肺炎の関与が強く示唆されているが、その比率はスペインかぜよりも減少している⁷⁾。なお、疑われているウイルスの病原性増大への変異については、証拠は確認されていない。

II パンデミック(H1N1) 2009の重症化・死亡に関する社会経済的インパクト

パンデミック(H1N1)2009ウイルスは、多くの感染者で重症化を引き起こすような強毒性のウイルスではなかった。しかし、総感染者数からみれば少数例ではあるが重症・死亡例が発生している。なぜこのような重症例が発生するのかについては、ウイルス自体の感染性・病原性といったウイルス側の要因と基礎疾患や免疫状態などの宿主側の相互関係、いわば host-parasite(ここでは virus)の相互関係によるところが大きいと考えられる。さらには、社会情勢・経済情勢・医療インフラなどが色濃く影響する(図4)。今後、重症化・重篤化・死亡の予防や治療法を検討するうえで、これらの原因について十分配慮することが重要である。

パンデミック(H1N1)2009の発生および重症・重篤・死亡例数は、国や地域によって大きく異なる。われわれは、発生初期に多くの死亡例を出したパンデミック(H1N1)2009の発生国とされているメキシコを訪問し、地域差を生み出す要因について現地調査を実施した。さらに、現地医療機関との共同

臨床研究も開始し、パンデミック(H1N1)2009の重症化・重篤化・死亡に関わる要因を医学的、社会的に深く検証する機会も得た。

メキシコでは、社会的・経済的格差が大きく、経済的収入によって医療へのアクセスの簡便さ、医療に対する考え方も異なる。さらには受けられる医療の質も異なり、それとともに医療行動パターンが異なる。メキシコには政府始動による6つの社会保険組織があるものの、貧困による無保険者、および非常に限られた医療のみを提供されている人口は全人口の約47%である。12%は、医療機関にかからない人たちである(図5)⁸⁾。国勢調査によると、65歳以上のうち50%が何の医療保険も入っていない⁹⁾。これら無保険者らには、政府による無料診療プログラムが提供されているが、プログラムでの受診申請は書類手続きが煩雑であるうえ、ソーシャルワーク課は疲弊しており、長時間の順番待ちを要する。日雇労働者が多いこのグループの人々には医療施設への受診は困難なことであり、受診の遅れに繋がる理由となる。パンデミック(H1N1)2009の場合も、重症化してからようやく地域中核病院を受診し、重篤になって中央の高度医療施設へ移送される結果となった。さらに、医療にアクセスしにくい階層には、正確な情報伝達の遅れ、疾病に対する理解の不徹底などにより受診が遅れて重症化・死亡へと繋がった例が少なくないことも実感した。現地の医師からも同意見であった。

次にわが国の医療インフラの優位点を考察する。わが国では、国民皆保険制度が導入されており、国民のほとん

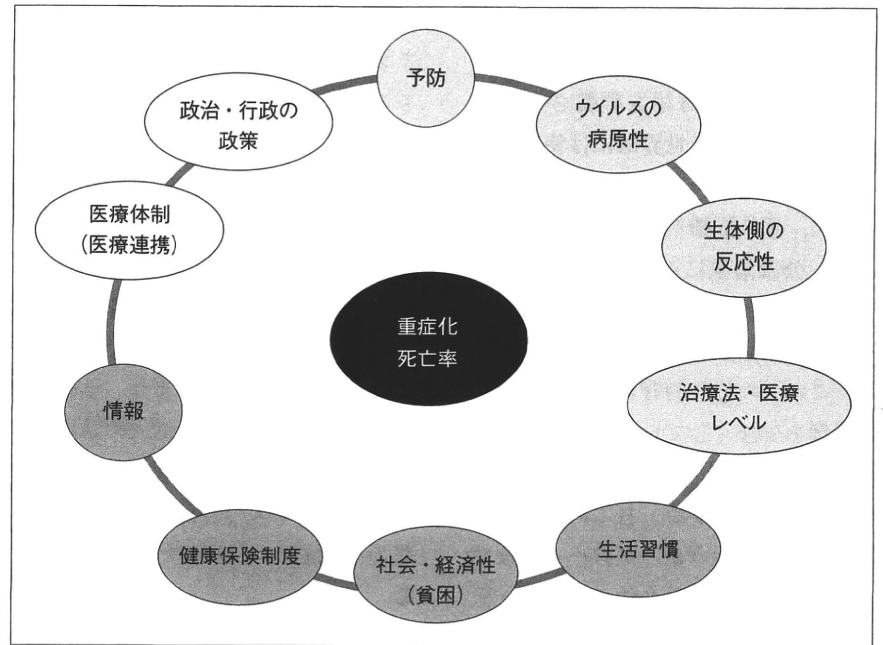


図4. インフルエンザの重症化・死亡に関する要因

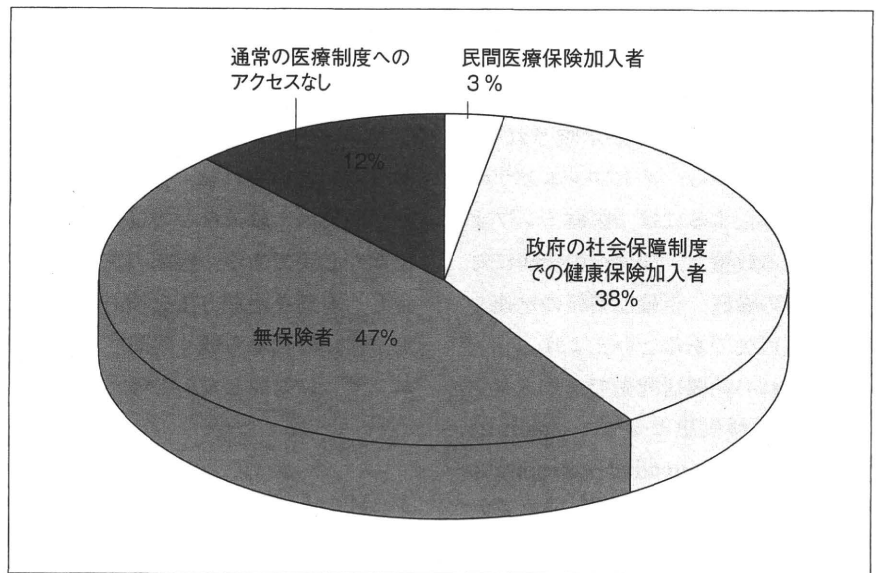


図5. メキシコの総人口における健康保険保有率

どは保険を有していることから、医療へのアクセスが容易である。病気に罹患するとすぐに医療機関を受診する習慣も根付いており、早期受診の意識

が高い。

特に、パンデミック(H1N1)2009はマスコミなどを通じて情報が豊富に提供されており、不安を感じたらすぐに