

- oseltamivir—2008/2009 influenza season, northern hemisphere. World Health Organization, Geneva, Switzerland. http://www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1webupdate20082008_kf.pdf. Accessed May 05, 2009.
42. **World Health Organization Influenza Center London.** 2009. February 2009 report. World Health Organization Influenza Center London, London, United Kingdom. http://www.nimr.mrc.ac.uk/wic/report/docs/interim_report_feb_2009.pdf. Accessed 5 May 2009.
43. **Yang, Z. Y., C. J. Wei, W. P. Kong, L. Wu, L. Xu, D. F. Smith, and G. J. Nabel.** 2007. Immunization by avian H5 influenza hemagglutinin mutants with altered receptor binding specificity. *Science* **317**:825–828.
44. **Yen, H. L., N. A. Ilyushina, R. Salomon, E. Hoffmann, R. G. Webster, and E. A. Govorkova.** 2007. Neuraminidase inhibitor-resistant recombinant A/Vietnam/1203/04 (H5N1) influenza viruses retain their replication efficiency and pathogenicity in vitro and in vivo. *J. Virol.* **81**:12418–12426.

2. 新型インフルエンザ—臨床の立場から—

工藤 宏一郎, 間辺 利江

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

2010年4月、メキシコ発の新型インフルエンザウイルス（パンデミック（H1N1）2009）感染の発生が報告され瞬く間に地球規模で拡大、発生国メキシコでは多数の死亡例も報告された。折しもアジア諸国を中心に発生している致死率の高い高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）がパンデミックに繋がるのでは、という懸念が世界的にも増大していた時であった。パンデミック H1N1 2009 の発生を受け、発生国メキシコの臨床的実情を調査する機会も得、現地の医療機関と共同臨床研究を実施した。これらから、パンデミック H1N1 2009 と H5N1、スペインインフルエンザ等のこれまでのインフルエンザパンデミックとの病態、重症化因子を対比したところ、インフルエンザの感染拡大、重症化、死亡には、宿主、ウイルス間の相互関係が重要であること、社会・疫学的にはグローバルな疾患にも関わらずリージョナル（地域的）な側面が強いことを確認した。

これらを踏まえ、パンデミック H1N1 2009 の病態・臨床像と、重症・重篤・死亡に影響する医学的因子、社会的因子を述べる。

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、それに特徴的な症状を呈する為、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⁾。近年で著名なものは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、人類初めての巨大なインフルエンザパンデミックが世界を襲った。この時の感染者数は6億人、死亡者は世界全体で2000万から4500万人、日本でも50万人近くに達すると言われている²⁾。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による大流行を意味するが、スペインかぜのウイルスの型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言われている²⁾。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のパンデミックが発生、感染は現代のグローバリゼーションを反映し、またたく間に世界の国々に拡大した。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、特に既に90年以上経っ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。ここではスペインかぜでは、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、の二つの疑問を考察する。つまり、これらは現在の我々が直面する事態に公衆衛生学的にも臨床的対応としても、重要な点を示唆する。

保存されていたスペインかぜの当時の疫学調査の記録によって、オスローでは第一波の感染者数は約3カ月後の第二波と比べると格段に多いにも関わらず、第二波の死亡者数は第一波の約2倍である。コペンハーゲンでは感染者数、

連絡先

〒162-8655
東京都新宿区戸山1-21-1
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
TEL: 03-3202-7181（内線2126）
FAX: 03-3202-7861
E-mail: kudo@dcc.go.jp

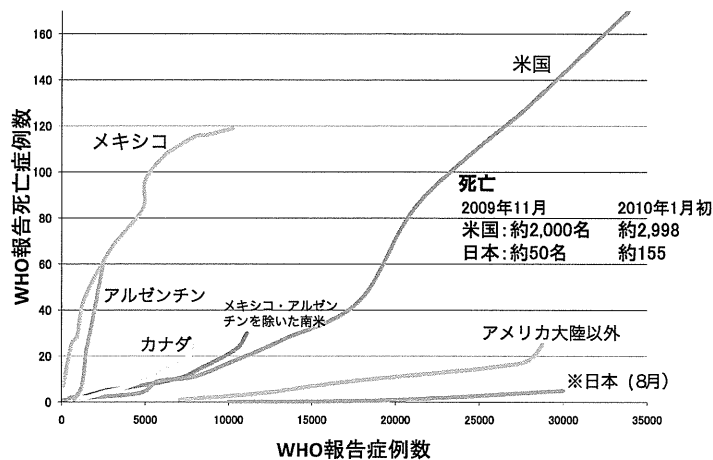


図1 確定症例と死亡例との関係

2009年4月—7月

死亡者数共に第二波と比して第一波の方が少ないものの、第二波の死亡者数は第一波のはるかに多いことが示す報告がある³⁾。一方、Morensらの2008年の論文では、保存されていた1918—1919年の96例の剖検肺標本での検討では、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ると同時に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、ブドウ球菌等）が集中的に同定されている⁴⁾。本論文は、スペインかぜの第二波の時に、抗ウイルス薬は勿論、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二次性細菌性肺炎によっての死亡例が多く存在していたことを示唆する。更に当時の細菌学検索に関する論文では、特定の病院から、特定の病原細菌が高率（80～100%）に剖検肺から検出されている⁵⁾。こうした傾向は多くの論文で示唆されており、ウイルスの存在が不知の当時は大流行疫病の原因菌として同定された細菌の主病因について大きな論争がなされた。この事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、医療従事者の診療等を鑑みると、現代の概念からみて院内感染が多くあったのではないと思われる。何故ならば、現代のように院内感染・防止の概念は当時存在しなく、それへの注意がなされなかったと思われる。90年前の医学的条件での当時の論文内容と近年の論文で、当時の事態に関する論文を付き合い合わせると、先ず先の疑問2に対する答えとして、細菌性の併発性肺炎が多く、その主な原因は院内感染によるものと思われ、当時の医学的要因が影響している、そして第1の疑問、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不知だった、新型の強毒性のウイルスであった、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。更に、第一次世界大戦中の出来ごとで、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。従って、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の事態は避けられると思われる。

尚、第一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⁵⁾。この内容は、当時は確立していなかったが、現代では確立しているDAD（Diffuse Alveolar Damage／びまん性肺胞障害）の概念に全く該当するものである（DADについては後述）。アジアかぜにおける肺炎の多くも続発性細菌性肺炎の関与を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⁶⁾。尚、疑われているスペインインフルエンザウイルスの強毒性への変異については、証拠は確認されていない。

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2155例の重症肺炎の内、821例が入院、100例が死亡であった⁷⁾。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）で比較した所、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見られた⁸⁾。その後、時間軸に拠らない解析においても、メキシコ、アメリカ、カナダ、日本、ヨーロッパ諸国とでは、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⁹⁾。（図1）

このことから、パンデミック H1N1 2009 は、グローバルな疾患であるが、ナショナルあるいはリージョナルな要

因、つまり国や国内地域、あるいは複数の国が集合した広域の社会経済的背景、保健政策、医療インフラなど、社会・経済的因子が疾患の発生や重症・重篤・死亡例に影響を及ぼしていると考えられる。

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¹⁰⁾と他国と比して死亡例数は少ない。人口比としての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¹⁰⁾。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。新型インフルエンザであるにも関わらず、成人・年長者に感染・発症者が比較的少ないことは、何故なのか、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、CDCからの論文が提出されている。つまりこの層ではパンデミック H1N1 2009 と弱い交差性の抗体を有するものが存在する¹¹⁾。一方、我々が調査したメキシコの場合を例にとると、10歳～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～54歳が全体の約70%を占める¹²⁾。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や、これまでの何回か接種しているワクチンとの交叉性や、これらに起因する広い意味での生体側の免疫性の獲得関与が示唆される。このことから、本疾患の発症、重症化は生体側にとっても各国別のリージョナルな要因が強いことが伺える。

パンデミック H1N1 2009 の病態

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。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、気道上皮細胞への感染症であり、一過性(軽症)・無症性に経過する。なお軽症といっても、38℃以上の発熱、咳嗽、咽頭痛、鼻汁・鼻閉などの臨床症状を呈し、一過性に治癒してゆく。更に一部であるが、ウイルス性肺炎や脳症を引き起こす。(ウイルス性肺炎は後述。)脳症は小児に多く、脳へ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。このメカニズムも未だ明確でない。なお、基礎疾患として喘息が注目されている。治療されていない軽症例、あるいは過去に軽度の喘息があったが、数年症状はなく、治癒・寛快したと考えられる例で、このウイルス感染を契機に重症喘息発作が発現した例が多く報告されている¹³⁻¹⁹⁾。このことは、ウイルス感染が喘息

の悪化のみならず、発症原因になることを示しているようである。

重症例について述べる。メキシコの重症例18例の報告¹¹⁾によると、病態は重症肺炎あるいはARDSで、病理像の特長は肺胞上皮細胞と細気管支上皮への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。他の報告では、細菌感染症は二次的かつ少ない¹²⁻¹⁵⁾。また、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、重症化因子は同定出来ないとする考えも強い。我々がメキシコの医療機関で見たパンデミック H1N1 2009 の一剖検例の肺は、赤色を帯び、大きく腫脹していた。担当医師の説明によると、重症肺炎患者は、気管挿管直後に大量の滲出性分泌物(しばしば血液混入)噴水のように喀出するとの所見も示された。つまり急性のウイルス肺炎は、極く初期の分泌過多に引き続いて、DADに移行していくことが想定される。なぜ重症化する例と軽症の上気道感染症で終息する例(圧倒的に多い)に別れるのか、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。

パンデミック H1N1 2009 / H5N1 鳥インフルエンザ / スペインかぜの重症肺炎像の対比

まず、H5N1高病原性鳥インフルエンザ感染の病態について述べる。大多数のヒト H5N1 感染症例の進行は急激でARDSを引き起こす。これは、二次性の細菌性肺炎でなく、ウイルス肺炎である。極く少数の重症例ではウイルス血症も見られ、多臓器障害にも陥る。ヒト H5N1 の肺病理の報告は少ないが、一致することはDADの所見である²¹⁾。前述の部分は、我々の得た数少ないベトナムでの肺標本からも、初期に死亡した方の病理は、滲出性期のDAD、後期は激しい増殖期、繊維期の像を示す知見が得られている²²⁾。ウイルスは、主に肺胞Ⅱ型上皮細胞に感染している。これは新矢、河岡らのインフルエンザウイルスに対するレセプターの解析²⁰⁾と合致する。但し、感染ウイルス量が多い場合は、インフルエンザウイルス一般の性質として、気管支上皮細胞への感染も充分あり得る²³⁾。

メキシコのパンデミック H1N1 2009 の死亡例・重症例の臨床・疫学的特長¹³⁻¹⁹⁾はベトナムのH5N1による重篤な肺炎と類似している。先述のとおり肺炎はARDSであり、報告されている病理はDADと強度の細気管支炎を示している。重症例の発生率には両者間に差異があるものの、パンデミック H1N1 2009 ウイルスとH5N1鳥インフルエンザウイルスによって引き起こされるウイルス性の重症肺炎の臨床像、病理像は両者ともおそらく類似のものと考えられ、重症例については、同様の治療戦略が適用出来ると思われる。スペインかぜの場合は、発症後期にはファイファー桿菌(インフルエンザ桿菌)、連鎖球菌、ブドウ球菌など

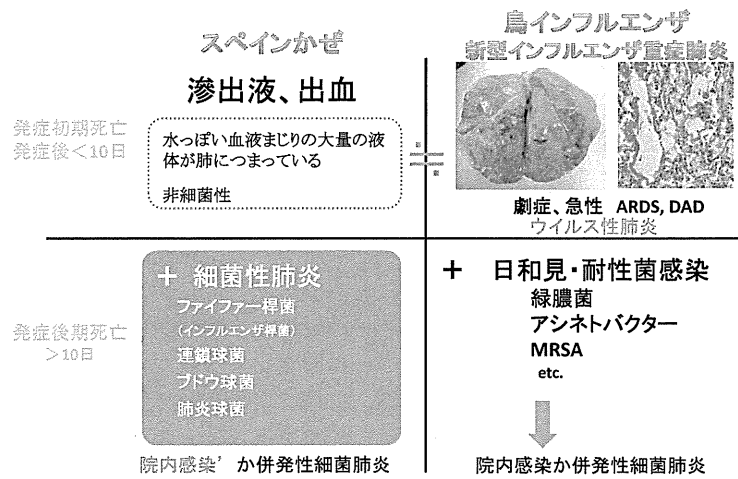


図2 各インフルエンザの重症肺炎像の対比
ウイルス性肺炎と細菌性肺炎の関係

によって細菌性肺炎を引き起こしており⁴⁾その頻度は極めて高い。これは先述したとおりである。現代のインフルエンザであるパンデミック H1N1 2009 及び H5N1 鳥インフルエンザの発症後期には、日和見感染や抗生物質耐性細菌感染を起こし、併発性の細菌肺炎を引き起こすが、その頻度は低い。現代の抗生物質や院内感染防止の概念の発達・徹底が反映していると思われる。これらのことを図2にまとめた。

パンデミック H1N1 2009 に対する基本的治療方針

前述のとおり、パンデミック (H1N1) 2009 では、基礎疾患 (慢性呼吸器疾患, 慢性心疾患, 代謝性疾患, 腎障害, 免疫機能不全, 肥満等) を有する場合と幼児・小児などが、ハイリスクグループとなる^{13,16-19)}。重症化については、インフルエンザ感染が重症ウイルス性肺炎及び細気管支炎へと移行する場合と、もともと基礎疾患が重症化する場合の二つがあることに注意し、それぞれに応じた治療をする必要がある。

治療戦略としては、まずは、重症化の早期発見と早期治療が基本となるであろう。同時に患者の持つ基礎疾患自体も十分に日常的にコントロールすることが必要である。ハイリスク患者にはかかりつけ医の外来治療が主で必要に応じて入院治療を行う。関連する専門の診療科との連携治療体制が必要である。また、有効なワクチン製造が間に合えば、これらハイリスクの患者には、ワクチン接種で、予防対策にも力を入れるべきであろう。

インフルエンザウイルス性重症肺炎に対しての治療は、重症化・重篤化を阻止することが重要であろう。重症化の早期診断と抗ウイルス剤の早期治療開始が第一とすることである。更に肺炎の重症化の兆候がみられるならば、ステ

ロイド薬や他の療法を含めた抗炎症療法を併用することは、有用性があると思われる。しかしながらこの抗炎症療法の有用性についての EBM は現時点では存在しない。今後の課題であろう。ウイルス感染の確診を持って治療を開始するのでなく、臨床的総合診断を優先させ、治療を先行させる。細菌感染には、入院後の院内感染や、併発性肺炎があるが、確診された場合、あるいは疑われる場合は抗生物質を使用した方が良いと思われる。小児の脳症に対する治療等については、ガイドラインを参考にされたい²⁰⁾。

パンデミック H1N1 2009 の重症化の社会・経済的因子

先述、図1のとおり、パンデミック H1N1 2009 の発生及び重症・重篤・死亡例数は、国や地域によって大きく異なる。我々は、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、世界的に地域差を生み出す要因についての現地調査を実施した。更に、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・重篤・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、人々の社会的・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。更には受けられる医療の質も異なり、それと共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及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38%である。12%は、医療機関にかからない人達である²⁴⁾(図3)。更に、国勢調査によると、65歳以上の人の50%が何の医療保険を持っていない²⁵⁾。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には、書類手続き

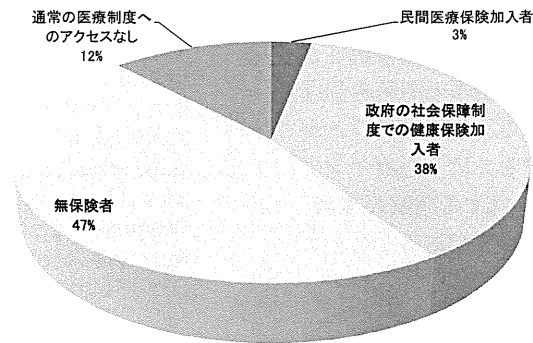


図3 メキシコの総人口における健康保険保有率

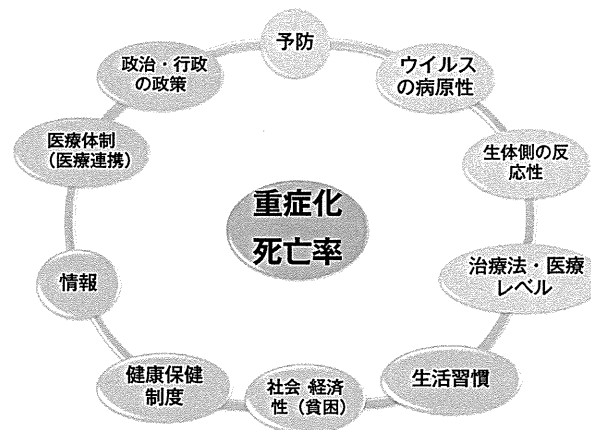


図4 重症化・死亡率への影響要因

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。日雇労働者が多いこのグループの人達には医療施設への受診は困難なことであり、受診の遅れにつながる理由である。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という状況であった。

更に、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・死亡へとつながった例も少なくないことも実感した。現地の医師らも同意見であった。

一方、H5N1 鳥インフルエンザ感染は、ウイルスに感染すると肺炎の進行が早く、診断や抗ウイルス薬の投与の遅れが、重症化・死亡へと進む要因になっていることを、我々はベトナムで痛感した。加えてベトナムでは（特に地方農村部）の家禽類と密着した生活をしている人々の生活習慣、情報や教育の不十分さが H5N1 感染のリスクを増大させている。これらのことから、ベトナム側に H5N1 感染に対する包括的治療法を提案^{26,27)}し、現在実施しているところである。

次に本邦の医療インフラの優位点を考察する。本邦では、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療機関を受診するという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 についてはマスクなどを通じて、情報が豊富に提供されており、不安を感じたら直ぐに医療機関にかかるという受診行動をとった。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。我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、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と言える。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。

これらのメキシコ、ベトナム、日本の事情から理解されると思うが、社会的・経済的・医療体制のあり方が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重篤性に強く影響していることを強く示唆する（図4）。つまり、インフルエンザはグローバルな疾患であるが、この重

篤性はウイルスの特性のみに規定されるものでなく、国・地域によってその社会で生じるインフルエンザの重篤性が大きく異なる。それは一国の社会・経済的事情や医療制度に大きく規定されていることを示唆する。これらのことから、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言えよう。

さいごに

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 の相互関係によるところが大きいと考えられる。更には、社会情勢・経済情勢・医療インフラ等が色濃く影響する。今後、重症化・重篤化・死亡の予防や治療法を検討する上で、これらの原因について十分配慮することが重要である。

References

- 1) Marphy, B.R. and Webster, R.G.: *Orthomyxoviruses in Fields Virology*. 3rd edition edited by Fields B.N. et al. 1997, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996.
- 2) 速水融. 日本を襲ったスペイン・インフルエンザ—人類とウイルスの第一次世界戦争— 2006年, 藤原書店, 東京
- 3) Andreasen V, Viboud C, Simonsen L. Epidemic Characterization of the 1918 Influenza Pandemic Summer Wave in Copenhagen: Implications for Pandemic Control Strategies. *JID* 2008; 197: 270-278
- 4) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness. *JID* 2008; 198: 962-97
- 5) Goodpasture, Ernest W. Broncho-pneumonia Due to Hemolytic Streptococci Following Influenza. *JAMA*; 72: 724-725, 1919
- 6) アジアかぜ流行史. 財団法人日本公衆衛生協会. 1960
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) Yoshikura H. Jpn. Tow Parameters characterizing 2009 H1N1 Swine Influenza Epidemic in Different Countries/Regions of the World. *J. Infect. Dis.* 62s, 2009
- 10) 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. Available at <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/index.html>
- 11) 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
- 12) SALUDE. Situación actual de la epidemia. available at http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_260410.pdf
- 13) 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; 10.1056/NEJMoa0904252
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) CDC. Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection – California, April-May 2009. *MMWR* [online]. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr>
- 18) Intensive-Care Patients With Severe Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection --- Michigan, June 2009 *MMWR*
- 19) 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, Jouve 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
- 20) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]. 平成 21 年 9 月 [online] available at <http://www.jpeds.or.jp/influenza/influenza090928.pdf>

- 21) Korteweg C, Gu J. Pathology, Molecular Biology, and Pathogenesis of Avian Influenza A(H5N1) Infection in Humans, *American J. of Pathology* 2008; 172: 1155-1170
- 22) Liem NT, Nakajima N, Phat LP, Sato Y, Thach HN, Hung PV, San LT, Katano H, Kumasawa T, Oka T, Kawachi S, Matsushita T, Sata T, Kudo K, Suzuki K: H5N1-infected cells in lung with diffuse alveolar damage in exudative phase from a fatal case in Vietnam. *Jpn J Infect Dis* 61: 157-160,2008
- 23) Shinya K, Ebina M, Shinya Y, Ono M, Kasai N, Kawao-ka Y: Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440: 435-436,2006
- 24) Enrique Ruelas. Health care quality improvement in Mexico: challenges, opportunities, and progress. *Proc (Bayl Univ Med Cent.)* 2002; 15(3)319-322
- 25) Wong R, Jose Diaz J. Health care utilization among older Mexicans: health and socioeconomic inequalities. *Salud plica Cuernavaca* 2007; 49(14).
- 26) 工藤宏一郎. H5N1 抗病原性鳥インフルエンザウイルスヒト感染症の診断と治療—早期受診, 早期診断, 早期治療. *日本医師会雑誌* 2009; 137(10): 2059-2063
- 27) 工藤宏一郎. アジアでみられる高病原性鳥インフルエンザウイルス H5N1 の臨床—早期治療導入のための包括的治療法とパンデミック(H1N1) 2009 との位置付け. *治療学* 2009; 43(11): 72-76

Clinical and sociological prospectives on pandemic (H1N1) 2009

Koichiro KUDO, Director

Toshie MANABE

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

A new pandemic influenza A(H1N1) virus has emerged and rapidly spread throughout the world. The clinical and pathological findings associated with severe illness in Pandemic (H1N1) 2009 and the risk factors are similar to the high pathogenic avian influenza (H5N1).

The effective treatment methods for severe influenza in Pandemic (H1N1) 2009 could strongly refer to the treatment method for human H5N1 infection. In this article, the experiences, the investigation and our collaboration studies for Pandemic (H1N1) 2009 in Mexico and Avian Influenza (H5N1) in Vietnam and the examination for the past pandemic influenza will be described. The effective treatments for critical pneumonia caused by influenza will be discussed from the medical, regional and global point-of-view which can be applied to any type of pandemic influenza.

