

## C. 結果

### 1. A(H5N1)のヒト感染例

#### (1) 発生状況

A(H5N1)のヒト感染例は、散発例を中心に1997年以降も毎年継続的に報告されている。WHOが収集した2003年以降のデータ(図1)によると、2013年2月の時点で15か国から計620例の症例が報告された<sup>1)</sup>。死亡例はそのうち367例(case fatality rate =59%)であった。15か国のうち、東南アジアの国が8か国でその症例数の合計は422例であり全体の68%を占めていた。最も症例が多かった国はインドネシアで192例(192/620=31.0%)、以下順にエジプト170例(27.4%)、ベトナム123例(19.8%)、中国45例(7.3%)、カンボジア28例(4.5%)、タイ25例(4.0%)、トルコ12例(1.9%)であった(図2)。

エジプトにおける、家禽でのA(H5N1)の発生状況とヒト感染例の発生状況との関連を検証した研究<sup>2)</sup>では、家禽とヒトでの疫学曲線は統計学的に有意な関連があった。ヒトでの感染例が発生するリスクを多変量解析で分析した結果では、低い気温、低い都市化、家禽の密度、最近の家禽でのアウトブレイクの発生がリスク因子とされた。

#### (2) 疫学情報

WHOの公開資料では2011年単年の疫学情報しか入手できなかったため、Fiebigらの論文<sup>3)</sup>を参照した。彼らはドイツのRobert Koch Instituteが開発したツールにより、WHOなどに報告された鳥インフルエンザのヒト感染例のラインリストを作成し、2006年9月～2010年8月の

4年分のデータを用いて疫学的分析を行った。検査室診断でA(H5N1)感染が確定された症例は235例であった。以下に主な結果を抜粋する。

- 全体の年齢中央値18歳(男性14歳、女性21歳)。ただし国によるばらつきが大きい。エジプトは中央値が6歳で、男女差も顕著だった(男性4歳、女性16.5歳)。

- 最も多い年齢群はエジプトでは10歳未満(54%)だが、インドネシア、中国、ベトナムでは20-29歳の年齢群が最多である。

#### 感染源

- 96%の症例で鳥への曝露歴を認めた。

- Case fatality rate (CFR:累積死亡割合):全体としては56%(132/235)だが、国によって差があった。最も低いCFRはエジプトの28%(27/98)、高いCFRはインドネシアの87%(71/82)。CFRと19か月間のデータに基づいて算出されたrolling CFR は減少傾向であり特に2008-2009年に大きく減少した。

- 発症から入院までの日数がわかった197例の、日数の中央値は4日(第1-第3四分位:2-6日)であり、生存例と死亡例の日数を比較したところ生存例での中央値は2日(同1-4日)、死亡例では5日(同3-7日)であり、有意な差があった。ただし、国別に比較するとエジプト以外の国では差はなかった。

- 死亡例における発症から死亡までの日数は、中央値9日だった。性別や年齢での差はなかった。すべての死亡例が発症から8日以降に入院していた。

- 多重ロジスティック回帰分析の結果では、発症から入院まで1日遅延する毎に死亡のリスクが33%上昇した。

タイにおいて季節性インフルエンザ252例とA(H5N1)感染例25例を比較した論文<sup>4)</sup>では、年齢・性別・職種に差は無く、病気の家禽との接触歴(特に2回以上の複数回の接触歴)に差を認めていた。ヒトのA(H5N1)感染例との接触歴には差がなかった。臨床像では季節性インフルエンザでの死亡例に比べて、A(H5N1)感染死亡例では、咽頭痛、嘔吐、入院時のレントゲン写真での肺炎像やARDS、ARDSによる呼吸不全が有意に頻度が高かった。

## 2. ブタ由来変異型インフルエンザウイルス (variant influenza virus)

### (1) 発生状況<sup>5)</sup>

米国CDCのレポートによると、過去、1~2年に1例の頻度でブタ由来変異型インフルエンザウイルスによる症例の報告を受けていた。近年はもっと高い頻度で報告されるようになっていたがこれは、サーベイランスの制度が各州で整備されてきたことによる探知・報告の増加、2007年以降、あらゆる“新型”インフルエンザウイルスが米国内および国際的に報告対象となったこと、真の症例数の増加などが原因として考えられる、と考察されている。2005年以降、米国で報告されたブタ由来変異型インフルエンザウイルスは計348例である。ウイルス株毎の内訳はA(H1N2)vが2つの週から計5例(1%)、A(H1N1)vが8つの州から計14例(4%)、A(H3N2)vが14の州から計329例(95%)である。A(H3N2)vは2011年7月に初めて分離され、M遺伝子がA(H1N1)pdm09ウイルス由来であることが確認された。2011年は7-12月の間に12例の報告であったが、2012年は7月以降急激に増加し、9月までの間に307例の症例が報告された。ただしこれらの症例はブタとの接触が

あり軽症例が大半を占めていた。入院を必要とした症例は16例(5%)のみだった。大勢の客がブタと接触する機会がある各地の農業祭(County fair または State fair)<sup>6)</sup>が終わる2012年9月以降2013年2月現在、米国での新たなA(H3N2)v感染例は報告されていない。

### (2) オハイオ州における入院例<sup>7)</sup>

2012年9月の時点で、オハイオ州におけるA(H3N2)v感染例は106例、そのうち入院例は11例であり、これは米国全体の入院例の69%を占めていた。Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) に報告された入院例の特徴によると、年齢中央値6歳(範囲0-61歳)で8例は女性だった。死亡例は1例のみで61歳、女性、基礎疾患として糖尿病、真菌症、高血圧症があり、リンパ腫の既往もあった。ブタとの接触歴については1例をのぞき、すべての症例でcounty fairなどでの直接・間接的な接触歴があった。感染機会と思われるブタとの接触から発症までの日数は0~8日であった。抗インフルエンザ薬は6例で投与され、発症から投与開始までの日数は2日が4例、3日が2例だった。入院前に投与されていた症例は1例のみだった。小児の10例のうち、基礎疾患は4例にあり、喘息2例(うち1例は先天性疾患もともなっていた)、喘息の既往1例、急性リンパ性白血病1例であった。酸素投与が必要だったのは1例だけで基礎疾患に喘息と先天性疾患を持つ症例であった。11例の入院期間の中央値は1日(範囲1-3日)であった。

## D. 考察

ヒトのA(H5N1)感染例はアジアを中心に継続的に報告され、累積のCFRはいまだに50%-60%であるが、おおむね減少傾向にある。各

国間のCFRには30~100%と差があるが、これにはサーベイランス体制(鑑別診断、確定診断、報告の体制)の質、軽症例の受診行動、医療機関へのアクセスなど、各国の背景が影響していると思われる。多くの場合において感染源となっている家禽・野鳥のサーベイランス体制もまた、ヒトへの感染に影響を与えている。家禽の間でH5N1が発生した場合の、行政から農家への金銭的な保障が得られない場合、農家はその発生を躊躇するため家禽の間でA(H5N1)が蔓延するまで予防対策が十分にとれないため結果的にヒトへの感染機会が増す。家禽・野鳥のA(H5N1)の早期探知はヒトへの感染対策の根本なので、各国とも家禽・野鳥でのサーベイランス体制を強化・整備しているが、発展途上国においてはその体制の維持などに問題が生じる可能性は十分にある。また不活化型鳥インフルエンザワクチンの家禽類への接種も流行状況に影響を与える可能性がある。今後も鳥、ヒトのA(H5N1)サーベイランスには今後も国際的な持続的支援が必要だろう。

ブタ由来変異型インフルエンザウイルスについては、ヨーロッパ諸国をはじめ、サーベイランス体制が整っていない国が大半であるなか、2005年以降サーベイランスを強化していた米国ではA(H3N2)vを中心にヒトへの感染例が報告されている。現在のところ、これらのインフルエンザウイルスにヒトが感染するのは患者との濃厚な接触によるものであり、効率的にヒト-ヒト感染をおこしているとする調査結果はない。ただし、次のpandemic influenza virusの出現をいち早く探知できるよう、これらのウイルスの家禽・ブタの間での発生状況やヒトへの感染例の発生状況は常に注視しておくべきである。

## E. 結論

次のpandemic influenza virusの出現をいち早く探知できるよう、鳥インフルエンザウイルスあるいはブタインフルエンザウイルスなどの発生状況やヒトへの感染例の発生状況は常に注視しておく必要がある。

## 参考文献

- 1) World Health Organization (2013). "Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO."
- 2) Rabinowitz, P. M., et al. (2012). "Comparison of human and animal surveillance data for H5N1 influenza A in Egypt 2006-2011." PLoS One 7(9): e43851.
- 3) Fiebig, L., et al. (2011). "Avian influenza A(H5N1) in humans: new insights from a line list of World Health Organization confirmed cases, September 2006 to August 2010." Euro Surveill 16(32).
- 4) Shinde, V., et al. (2011). "A comparison of clinical and epidemiological characteristics of fatal human infections with H5N1 and human influenza viruses in Thailand, 2004-2006." PLoS One 6(4): e14809.
- 5) CDC (2012). "Update: influenza activity - United States and worldwide, May 20-September 22, 2012." MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61(39): 785-789.
- 6) CDC (2012). "Notes from the field: Outbreak of influenza A (H3N2) virus among persons and swine at a county fair--Indiana, July 2012." MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61(29): 561.

7) CDC (2012). "Influenza A (H3N2) variant virus-related hospitalizations: Ohio, 2012." MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61: 764-767.

#### F. 研究発表

- 1) 岡部信彦: 今後の新型インフルエンザ行動計画・ガイドライン策定の方向 Nursing Business 6(8):714-716, 2012.
- 2) Tamie Sugawara, Yoko Ibuka, Yasushi Ohkusa, Hirokazu Kawanohara, Kiyosu Taniguchi, Nobuhiko Okabe: Real-time Prescription Surveillance and its Application to Monitoring Seasonal Influenza Activity in Japan, J Med Intern Res, 14(1), 1-9, 2012.
- 3) Yoshiaki Gu, Tomoe Shimada, Yoshinori Yasui, Yuki Tada, Mitsuo Kaku, Nobuhiko Okabe: National Surveillance of Influenza-Associated Encephalopathy in Japan over Six Years, before and during the 2009–2010 Influenza Pandemic. PLoS ONE 8(1): e54786.  
doi:10.1371/journal.pone.0054786

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

図 1. A(H5N1)のヒト感染例国別報告数

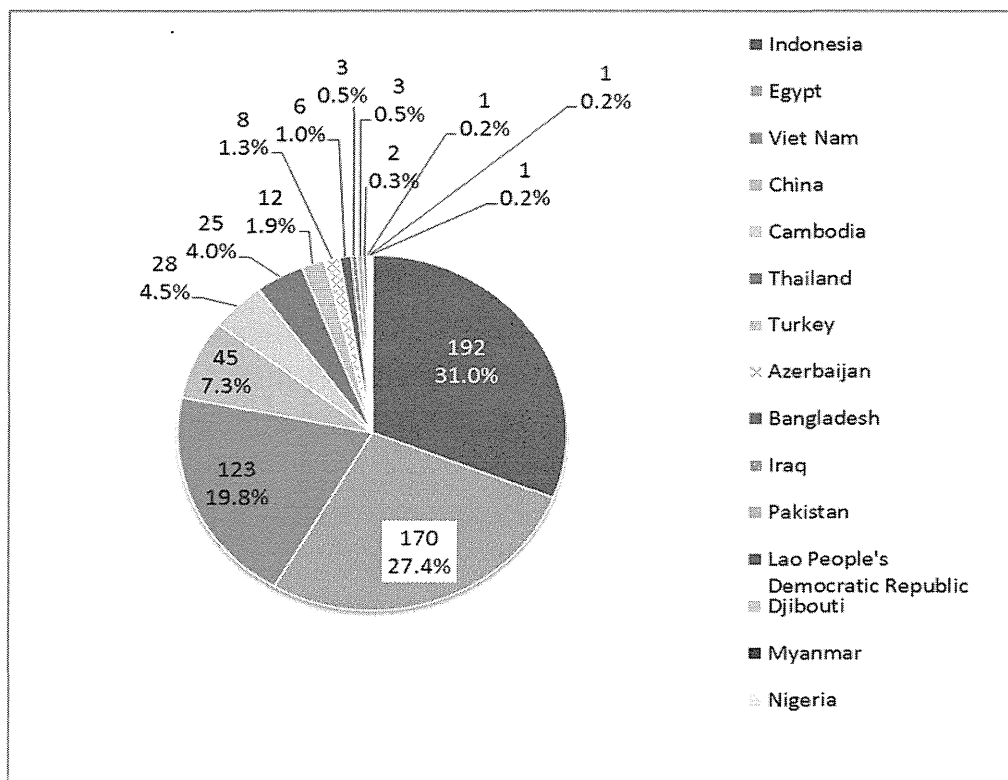
2003-2013

Country	2003-2009*		2010		2011		2012		2013		Total		CFR
	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	Cases	Death	
Azerbaijan	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5	63%
Bangladesh	1	0	0	0	2	0	3	0	0	0	6	0	0%
Cambodia	9	7	1	1	8	8	3	3	7	6	28	25	89%
China	38	25	2	1	1	1	2	1	2	0	45	28	62%
Djibouti	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0%
Egypt	90	27	29	13	39	15	11	5	1	1	170	61	36%
Indonesia	162	134	9	7	12	10	9	9	0	0	192	160	83%
Iraq	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	67%
Lao People's Democratic Republic	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	100%
Myanmar	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0%
Nigeria	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	100%
Pakistan	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	33%
Thailand	25	17	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17	68%
Turkey	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4	33%
Viet Nam	112	57	7	2	0	0	4	2	0	0	123	61	50%
<b>Total</b>	<b>468</b>	<b>282</b>	<b>48</b>	<b>24</b>	<b>62</b>	<b>34</b>	<b>32</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>620</b>	<b>367</b>	<b>59%</b>

引用文献 1) より抜粋

図 2. A(H5N1)ヒト感染例国別報告数割合 2003-2013、n=620

(凡例は報告数の多い順に掲載)



厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究  
分担研究報告書

感染症発生動向調査に基づいた 2012/2013 年シーズンのインフルエンザの発生動向と  
同時期の入院サーベイランスおよびインフルエンザ脳症報告の解析結果について

分担研究者：多屋馨子（国立感染症研究所感染症情報センター）

研究協力者：安井良則（国立感染症研究所感染症情報センター）

### 研究要旨

感染症発生動向調査による 2012/2013 年シーズン（2013 年第 5 週まで）の日本国内におけるインフルエンザの発生動向とインフルエンザ脳症の報告、およびインフルエンザによる入院サーベイランスの結果とそれぞれの解析結果について示す。

2012/2013 年シーズンのインフルエンザの流行は、2013 年第 4 週にインフルエンザ定点当たり報告数が 36.44（患者報告数 180,085）と今シーズンの最高値となった。2013 年第 5 週までの累積の推計受診患者数は 726 万人（95%信頼区間：702～750 万人）であり、性別では男性 369 万人（95%信頼区間：356 万人～382 万人）であった。今シーズンは昨シーズンと比較して成人の発症が多く、70 歳以上は約 44 万人であり、昨シーズン同時期の累積推計値約 27 万人を大きく上回っている（以上全て暫定値）。

発症者から検出されているインフルエンザウイルスは、これまでのところ昨シーズンと同様に AH3 亜型が 89.6%と大半を占めている。

インフルエンザ脳症の報告数は 2013 年第 5 週までに 33 例が報告されており、9 歳以下が 19 例（57.6%）と全体の過半数を占めている。一方、成人では 60～79 歳の年齢群が 6 例（18.2%）であった。

全国約 500 か所の基幹定点病院からのインフルエンザによる入院累積報告数は、2013 年第 5 週までで 5,049 人であった。60 歳以上の割合が 57.6%と過半数を占め、9 歳以下の入院例と合わせると全体の 85.2%を占める。入院サーベイランスについては、約 500 か所の基幹定点病院を対象に行っていることによる制限、入院時の状況に関する調査項目の制限等、本調査の目的も含めて、再検討すべき課題があると考えられた。

### A. 研究目的・背景

国立感染症研究所感染症情報センターでは、1999 年 4 月より全国約 5000 箇所（うち小児科定点医療機関約 3000 箇所）から都道府県、政令市を通じて週毎に報告されるインフルエンザの発生状況のデータ集計を行い、シーズン毎のインフ

ルエンザの発生動向の解析を行っている。

急性脳炎は 2003 年 11 月に 4 類感染症定点把握疾患から 5 類感染症全数把握疾患に変更となり、2004 年 3 月からインフルエンザ脳症も同疾患として全数届出対象となった。

また、2012 年 9 月からは、インフルエンザ発症に起因した入院症例について、全国約

500 か所の基幹定点病院からの報告（入院サーベイランス）が始まった。

2009/2010年シーズンは、2009年に発生した新型インフルエンザ《インフルエンザ A (H1N1) 2009》が世界的にも日本国内でも大きく流行したシーズンであり、翌 2010/2011年シーズンは日本では前シーズンと同様にインフルエンザ A (H1N1) 2009 が流行の主流を占めたが、AH3 亜型や B 型インフルエンザの流行もみられた。

2011/2012年シーズンは AH3 亜型が流行の中心であり、AH3 亜型が中心の流行は 2006/2007年シーズン以来であった。また、過去 2 シーズン多数を占めていたインフルエンザ A (H1N1) 2009 は大きく減少した。

本稿では、2012/2013年シーズン（2012年第 36 週～2013年第 35 週）のインフルエンザの流行状況とインフルエンザ脳症の報告（急性脳炎の報告例のうち原因がインフルエンザとされているもの）および 2011/2012年シーズンから始まったインフルエンザの入院サーベイランスについて、2013年第 5 週までの集計と解析結果の報告と考察を行う。

## B. 方法

全国約 5000 箇所のインフルエンザ定点医療機関（小児科定点約 3000 箇所、内科定点約 2000 箇所）より都道府県、政令市を通じて毎週のインフルエンザの発生状況が報告されており、国立感染症研究所感染症情報センターでデータを集計している。そのデータを活用して、2012/2013年シーズン（2013年第 5 週まで）のインフルエンザの発生動向の分析を行った。

また、全国の地方衛生研究所及び検疫所から報告される病原体検出結果のうち、インフルエンザウイルスの分離・検出報告について集計・解析を行った。

感染症発生動向調査では、インフルエンザ脳症は、2004年 3 月から感染症法に基づく五類感染症の全数届出疾患である急性脳炎に含

まれるものとして、診断したすべての医師に診断から 7 日以内に届け出ることが義務づけられている。（急性脳炎の届出基準：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekka-ku-kansenshou11/01-05-03.html>）。

2012/2013年シーズン（2013年第 5 週まで）に全国の医療機関から 5 類感染症全数把握疾患として都道府県、政令市を通じて報告される急性脳炎の報告例のうち、インフルエンザ脳症と診断されたもののみを抽出して集計・解析を行った。

インフルエンザに関連する入院例については、2012/2013年シーズン（2013年第 5 週まで）に全国の基幹定点から報告されたデータを集計し解析を行った。

## C. 結果

### 1) 2012/2013年シーズンのインフルエンザの発生動向（暫定値）について：

インフルエンザの定点当たり報告数は 2012年第 43 週以降継続的に増加し、第 50 週に全国的な流行開始の指標である 1.00 を上回って 1.17 となった。

2013年に入るとインフルエンザの定点当たり報告数は急増し、第 4 週には 36.44（患者報告数 180,085）と今シーズンの最高値となった。2012年第 43 週以降連続して増加していた報告数は、2013年第 5 週に 15 週間ぶりに減少し、35.82（患者報告数 177,271）となった（図 1）。

2012年第 36 週～2013年第 5 週までの定点当たり累積報告数の全国平均値は 111.72（総患者累積報告数 547,975）であり、都道府県別では千葉県 160.94、埼玉県 155.09、福島県 149.60、茨城県 147.32、新潟県 146.78、群馬県 146.10、長崎県 145.90、愛知県 141.87 の順であった。インフルエンザの流行開始が早かった地域が高値を示しているが、インフルエンザの流行は続いており、今後まだ大きく

変化していくものと予想される。

2013年第4週の推計受診患者数は約214万人(95%信頼区間:200万人~228万人)、第5週の推計受診患者数は約208万人(95%信頼区間:193万人~223万人)であった。2006年以降、推計受診患者数の統計を開始しているが、200万人を超えたのは2011/2012年シーズンの2012年第5週(約211万人、95%信頼区間:194万人~229万人)と第6週(約201万人、95%信頼区間:183万人~219万人)のみであったが、2012/2013年シーズンも200万人を超えた週が2週連続して認められた。2012年第36週~2013年第5週までの累積の推計受診患者数は726万人(95%信頼区間:702~750万人)であり、性別では男性369万人(95%信頼区間:356万人~382万人)、女性351万人(95%信頼区間:339万人~363万人)、年齢群別では5~9歳約103万人、30代約96万人、10~14歳約84万人、40代約83万人、0~4歳および20代共に約79万人、15~19歳および50代が共に約54万人の順であった。また70歳以上は約44万人であり、2011/2012年シーズンの同時期の累積の推計値約27万人を大きく上回っている(以上全て暫定値)(図2)。

2012年第36~2013年第4週までに、全国の地方衛生研究所から1,783検体のインフルエンザウイルスの分離・検出が報告された。AH1pdm09が49件(2.7%)、AH3亜型1,579件(89.6%)、B型137件(7.7%)であり、2011/2012年シーズンと同様に、これまでのところAH3亜型が大半を占めている(図3)。

## 2) 感染症発生動向調査による2012/2013年シーズンのインフルエンザ脳症の報告(暫定値)について:

2012年第36週~2013年第5週に急性脳炎として報告があったものの内、原因がインフルエンザによるものとされたのは33例(年齢

1~80歳、年齢中央値8歳)であった(2013年第5週現在集計値)(表1)。

2012年第36週に1例の報告があり、第51週以降はインフルエンザの報告数の増加に伴ってインフルエンザ脳症も継続的に報告され、2013年第3週に11例と最多の報告数となった。第4週、第5週については、今後更に報告数が増加することが予想される(図4)。

男性19例(57.6%)、女性14例(42.4%)であり、年齢別では小児では4歳児が4例、7歳児が3例報告されており、9歳以下が19例(57.6%)と全体の過半数を占めた。成人では60~79歳の年齢群が6例(18.2%)となっている(図5)。ウイルスの型別ではA型26例(78.8%、うちAH1pdm09が0例、AH3が3例)、B型3例(9.1%)、型別不明4例(12.1%)となっており、今シーズンの流行を反映してA型が多数を占めている(図6)。

## 3) インフルエンザの入院サーベイランスの解析結果について:

全国約500か所の基幹定点病院からのインフルエンザによる入院例の報告数は、2012年第5週が1,402例と最多で、2012年第36週以降第5週までの累積報告数は5,049人となった。

年齢群別内訳は、80歳以上1,556人(30.8%)、0~4歳965人(19.1%)、70代941人(18.6%)、60代465人(9.2%)、5~9歳374人(7.4%)の順であり、60歳以上の割合が57.6%と過半数を占めた。60歳以上と、9歳以下を合わせると全体の85.2%を占めている(図7)。

入院時の状況についてはICU入室197例、人工呼吸器装着125例、頭部CT検査502例(一部重複あり)となっているが、これらのいずれにも該当しない例が4,379例(86.7%)と大半を占めている(図8)。

## D. 考察



2013年第5週までの発生動向調査結果が明らかになっているだけで途中経過ではあるものの、2012/2013年シーズンは2011/2012年シーズンに引き続いてAH3亜型を中心とした流行となっている。2012/2013年シーズンのインフルエンザの流行の特徴としては、小児より成人層の発病者の割合が高いことがあげられる。インフルエンザ定点は内科定点数が約2000、小児科定点数が約3000の計約5000定点であり、国内の医療機関の割合とは異なっており、小児科の割合が高いなっていることから、小児での発症者の割合が高いと、定点からの患者報告数が多くなる傾向にある。2012/2013年シーズンのインフルエンザの定点当たり報告数が2011/2012年シーズンのピーク時の値を下回っているにも関わらず、定点数や割合を補正して算出した推計受診患者数が第4週、第5週と2週連続して昨シーズンのピーク時とほぼ同数であるのは、成人の割合が高いためと考えられる。

2012/2013年シーズンのインフルエンザ脳症の報告数は2013年第5週現在、33例であるが、途中経過であり、今後更に増加する可能性がある。これまでのところ4歳児の報告数が最多であり、また9歳以下が過半数を占めていることは2011/2012年シーズンと同様であるが、60～79歳の年齢群からの報告割合が2011/2012年シーズンは2.2%であったのに対して、2012/2013年シーズンは18.2%と高く、今後の推移を注意深く観察していく必要がある。

入院サーベイランスは、全国約500か所の基幹定点病院という限られた病院からの報告数ではあるものの、これまで一貫して患者発生の中心とは異なる60歳以上の高齢者からの報告が60%前後を占めている。入院サーベイランスは2011/2012年シーズンから開始されたものであり、過去のシーズンのデータとの比較は不可能ではあるが、2012/2013年

シーズンの高齢者の入院割合は、高齢者の患者発生数の増加に伴って、高くなっている可能性が考えられる。

入院時の状況については、調査項目がICU入室、人工呼吸器装着、頭部検査の3項目のみであり、実際にはいずれにも該当しない例が大半を占めており、入院例の重症度や肺炎、意識障害等の有無の解析には適していない。入院サーベイランスについては、約500か所の基幹定点病院を対象に行っていることや、入院時の状況に関する調査項目について、本調査の目的を考慮して、再検討すべき課題があると思われる。

#### E. 結論

2012/2013年シーズンのインフルエンザの流行は、2013年第4週に今シーズンの最高値となり、2013年第5週までの累積の推計受診患者数は726万人（95%信頼区間：702～750万人）であった。2012/2013年シーズンは成人の発症が多く、70歳以上の推計受診患者数は約44万人であり、昨シーズン同時期の累積推計値約27万人を大きく上回っている（以上全て暫定値）。

発症者から検出されているインフルエンザウイルスは、昨シーズンと同様にAH3亜型が最も多い。

インフルエンザ脳症の報告数は2013年第5週までに33例が報告されており、9歳以下が19例（57.6%）、60～79歳が6例（18.2%）であった。

全国約500か所の基幹定点病院からのインフルエンザによる入院累積報告数は、2013年第5週までで5,049人であった。60歳以上の割合が57.6%と過半数を占め、9歳以下の入院例と合わせると全体の85.2%を占めている。入院サーベイランスについては、約500か所の基幹定点病院を対象に行っていることによる制限、入院時の状況に関する調査項目の変

更等、本調査の目的も含めて、再検討すべき  
課題があると考えられた。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

なし

**2. 学会発表**

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む。)

**1. 特許取得**

なし

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

なし

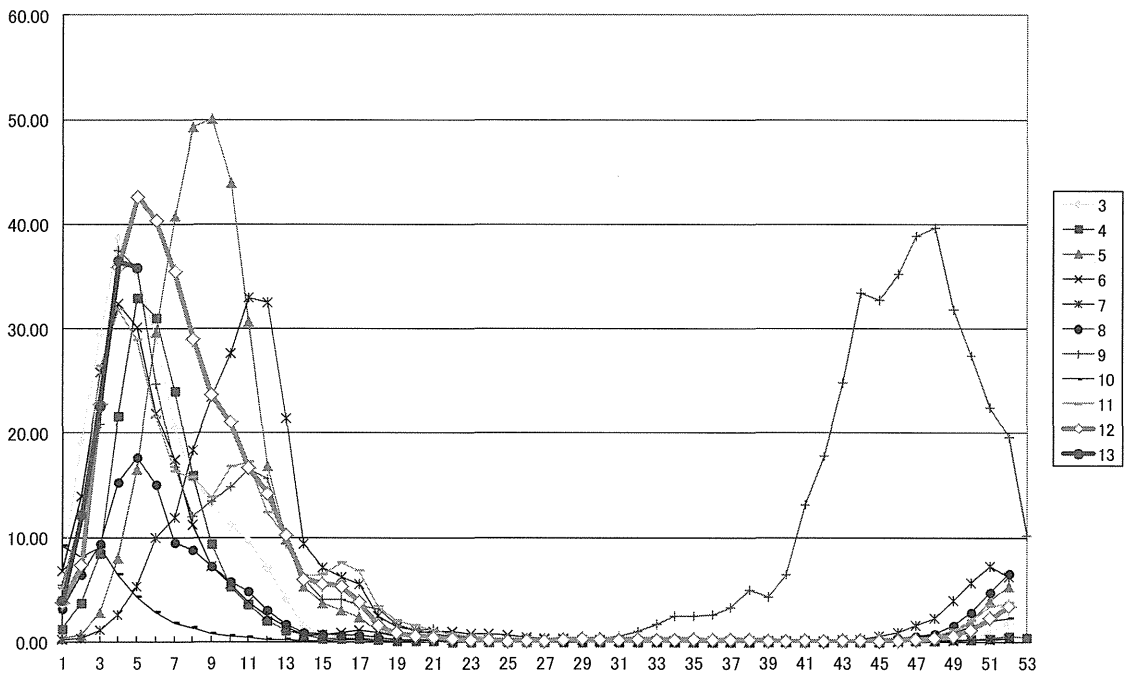


図 1. 2003 年第 1 週～2013 年第 5 週インフルエンザ定点当たり報告数週別推移（暫定値）

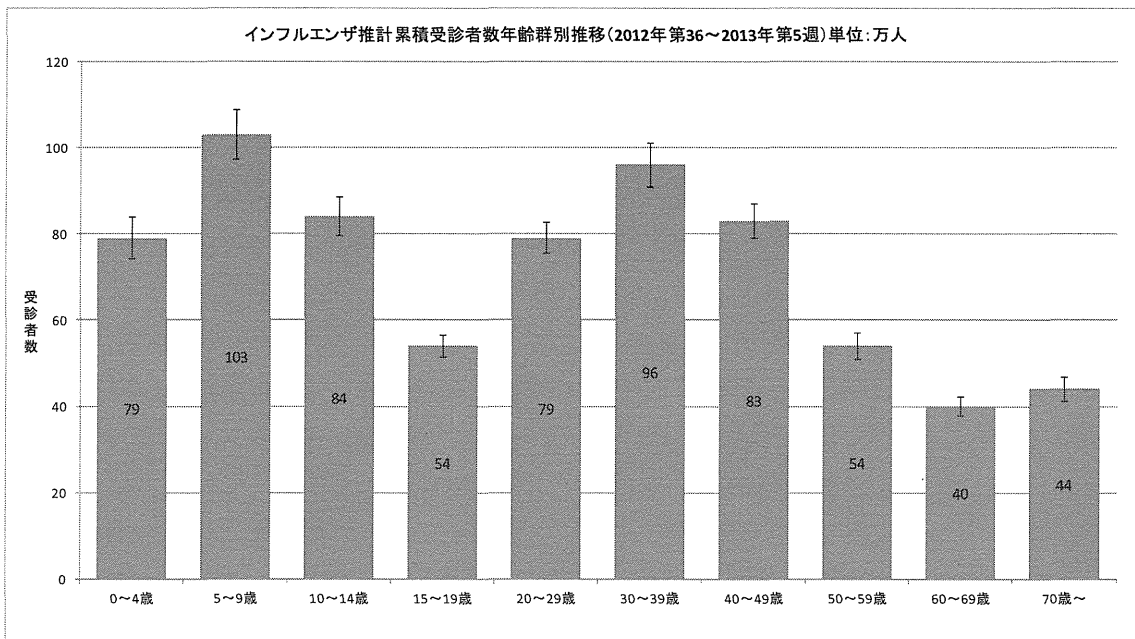


図 2. インフルエンザ累積推計受診患者数年齢群別（暫定値）（2012 年第 36 週～2013 年第 5 週：各年齢群の 95%信頼区間をグラフに示す）

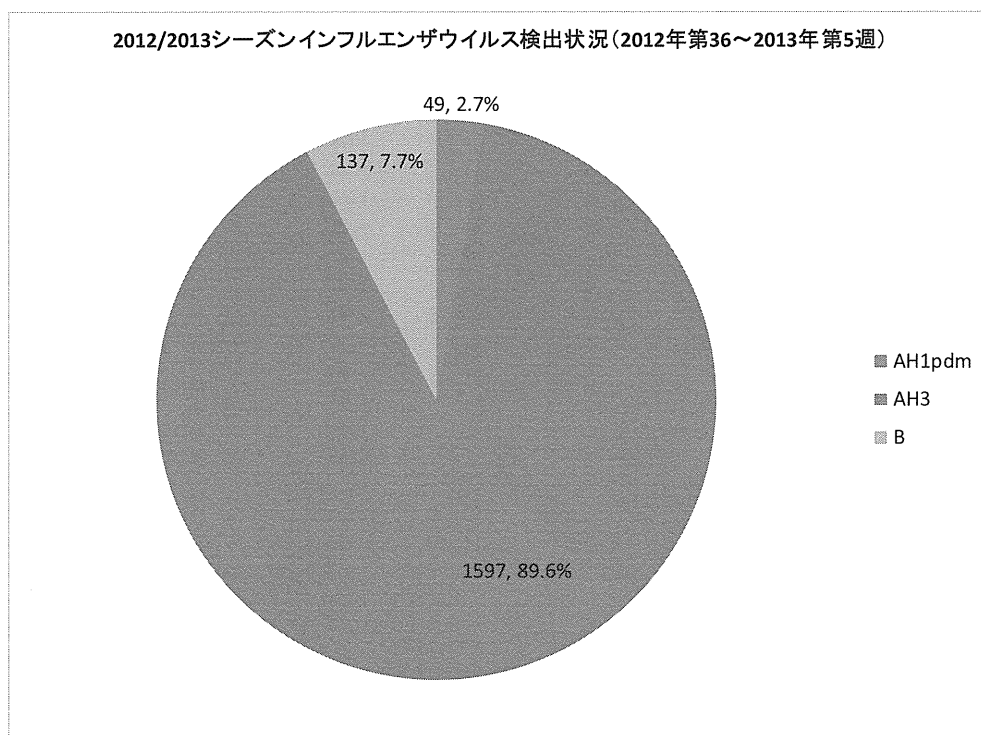


図 3. 2012/2013 年シーズンインフルエンザウイルス検出状況 (2012 年第 36 週～2013 年第 5 週)

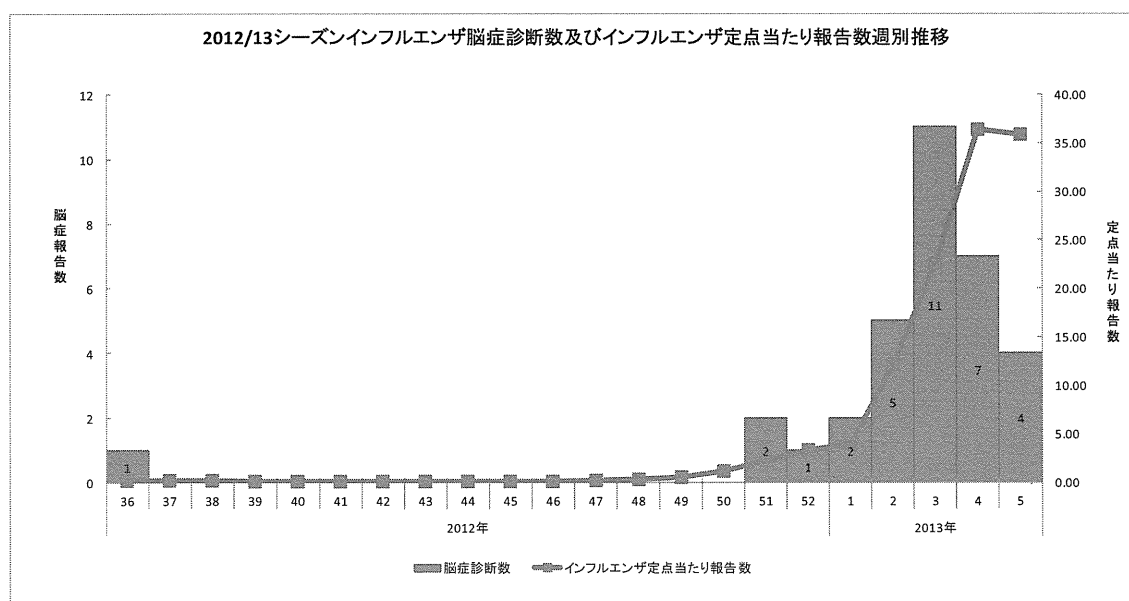


図 4. 2012/2013 年シーズンインフルエンザ脳症報告数およびインフルエンザ定点当たり報告数週別推移 (暫定値) (インフルエンザ脳症累積報告数=33)

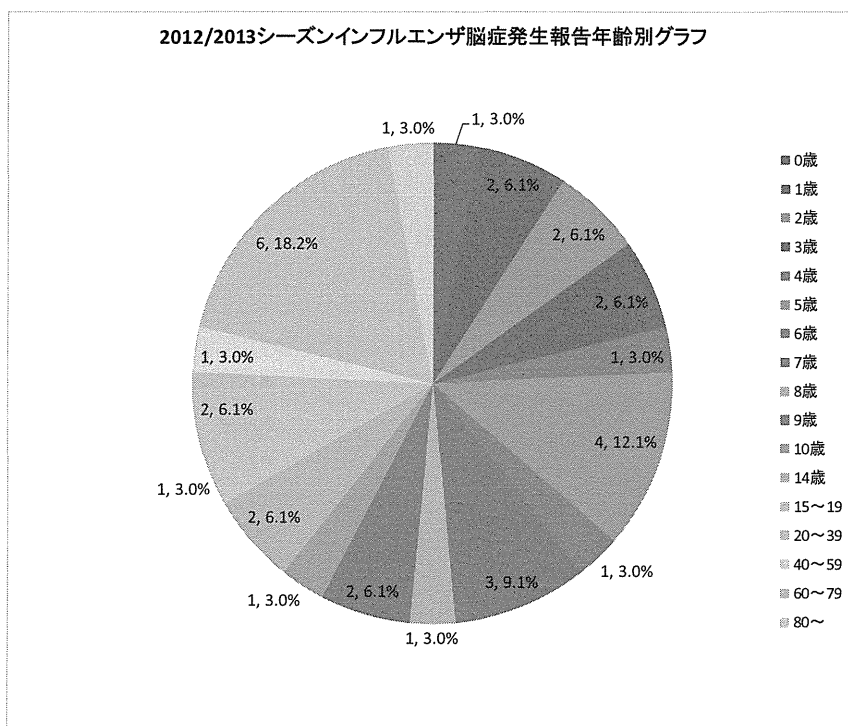


図 5. 2012/2013 年シーズンインフルエンザ脳症発生報告年齢別グラフ（暫定値）

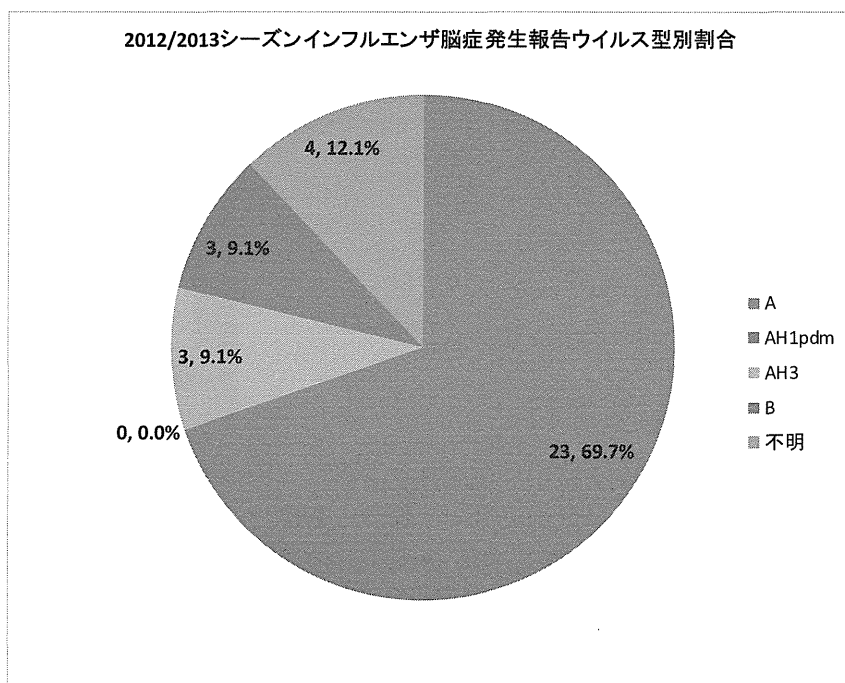


図 6. 2012/2013 年シーズンインフルエンザ脳症発生報告数のウイルス型別割合（暫定値）

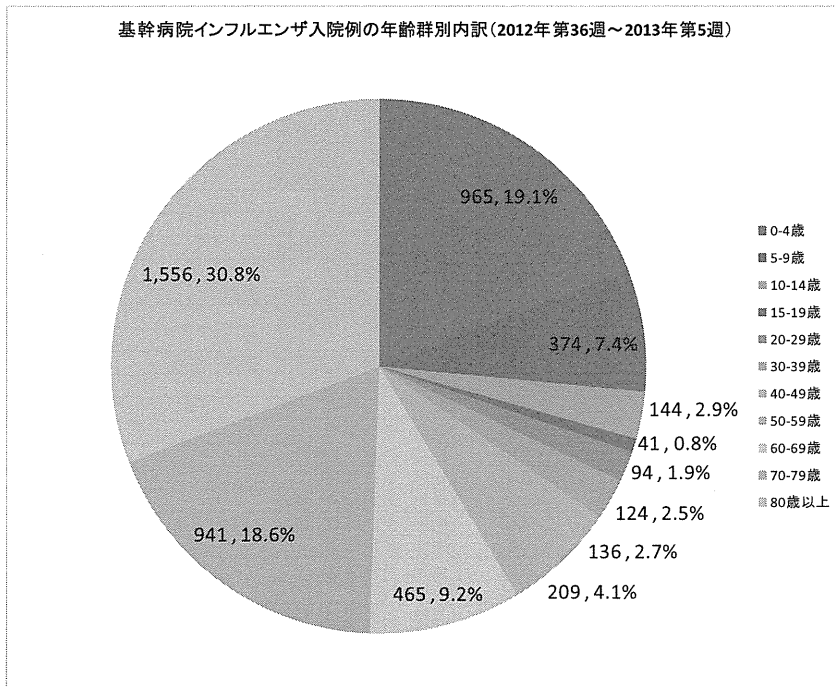


図7. インフルエンザ入院患者の累積報告数の年齢群別割合(基幹定点からの報告)(2012年第36～2013年第5週、累積報告数5,049)

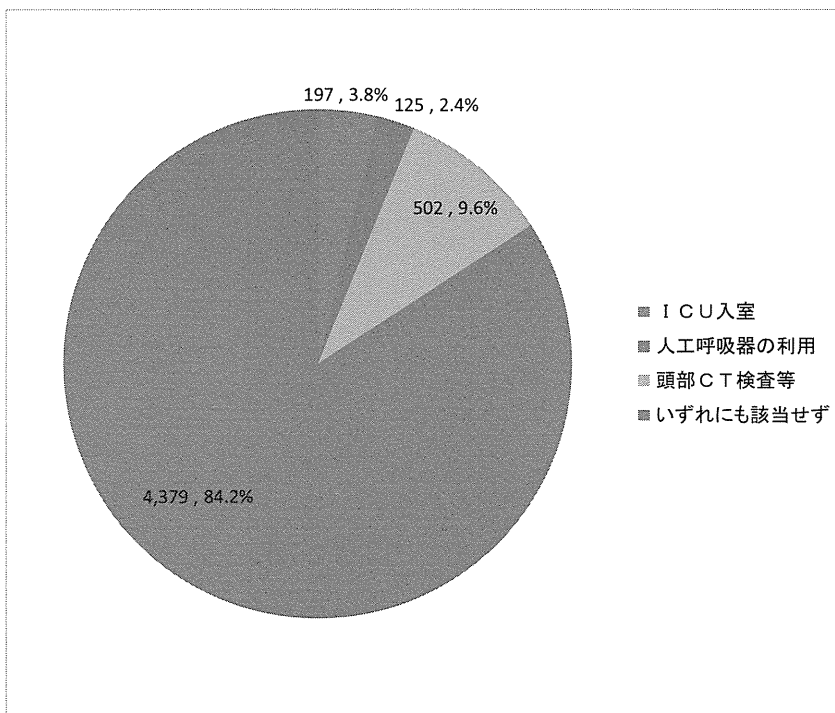


図8. インフルエンザ入院患者の累積報告数の入院時の状況別割合(基幹定点からの報告、一部重複あり)(2012年第36～2013年第5週)

No.	年齢	性別	ウイルス	初診年月日	診断週	都道府県	症状・他	死亡報告
1	72	女	A	20120906	36	鹿児島県	発熱、痙攣、意識障害	
2	14	男	B	20121215	51	愛知県	発熱、痙攣、意識障害	
3	3	男	AH3	20121223	51	栃木県	発熱、痙攣、意識障害	
4	74	男	A	20121230	52	岩手県	発熱、意識障害	○
5	3	男	A	20130101	1	埼玉県	発熱、痙攣、意識障害	○
6	8	男	A	20130102	1	東京都	発熱、痙攣、意識障害	
7	2	女	A	20130107	2	東京都	発熱、痙攣、意識障害	
8	60	女	A	20130108	2	東京都	発熱、意識障害	
9	9	男	AH3	20130110	2	新潟県	発熱、痙攣、頭痛、嘔吐	
10	80	男	A	20130109	2	愛知県	発熱、痙攣、意識障害	○
11	10	男	B	20130112	2	広島県	発熱、意識障害	
12	7	男	不明	20130109	3	千葉県	発熱、意識障害、頭痛、失語	
13	0	男	A	20130117	3	北海道	発熱、痙攣、意識障害	
14	6	男	A	20130117	3	埼玉県	不穏	
15	5	男	A	20130115	3	愛知県	発熱、痙攣、意識障害、頭痛、嘔吐	
16	4	男	A	20130117	3	福岡県	発熱、異常言動	
17	5	女	不明	20130114	3	東京都	発熱、意識障害	
18	9	女	A	20130119	3	栃木県	発熱、意識障害	
19	1	男	A	20130119	3	埼玉県	発熱、痙攣、意識障害	
20	7	女	A	20130118	3	千葉県	発熱、意識障害	
21	5	男	A	20130119	3	佐賀県	発熱、意識障害、嘔吐	○
22	67	女	A	20130120	3	愛知県	発熱、意識障害、嘔吐、ショック	
23	39	男	A	20130121	4	茨城県	発熱、意識障害	
24	64	男	A	20130116	4	大阪府	発熱、意識障害	
25	1	女	A	20130120	4	福島県	意識障害	
26	39	女	A	20130123	4	茨城県	発熱、意識障害、頭痛、嘔吐	
27	59	女	不明	20130123	4	埼玉県	発熱、意識障害、頭痛	
28	71	女	A	20130126	4	茨城県	発熱、意識障害	
29	15	女	不明	20130126	4	栃木県	発熱、痙攣、意識障害	
30	7	男	B	20130127	5	愛知県	発熱、痙攣、意識障害、頭痛、嘔吐	
31	14	男	A	20130130	5	宮崎県	発熱、痙攣、意識障害	
32	2	女	A	20130130	5	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
33	5	女	AH3	20130202	5	北海道	発熱、痙攣、意識障害、嘔吐	○

表 1. 2012/2013 年シーズンインフルエンザ脳症報告一覧 (2012 年第 36 週～2012 年第 5 週現在)

重症例の治療効果および予後に関する検討

研究分担者 池松 秀之 九州大学先端医療イノベーションセンター 臨床試験部門  
研究協力者 日本臨床内科医会 インフルエンザ研究班

研究要旨

2009年に出現し新型インフルエンザとされたH1N1pdm09による被害は、世界において比較的少なかったが、次に新型インフルエンザが出現した際への備えを怠ると、今回の新型の経験とは異なった大きな被害が出ることも予測される。その際に重要なポイントの一つは「重症肺炎」であることは確実と思われる。

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班が実施しているインフルエンザ研究における肺炎例の情報を集めた。2011-12年流行期に登録されたインフルエンザ患者はA型が340例、B型が126例で、肺炎あるいは入院の報告は4例で全員H3N2型であった。肺炎は2例で全体における割合は0.4%であった。入院の報告は2例であった。70才以上における肺炎あるいは入院の割合は15%（3/20）と高率で、高齢者において発生頻度が高いことが確認された。福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランスの結果では、ICU入室や人工呼吸器の利用が70才以上と1~9才に集中していた。高齢者においてインフルエンザの発症頻度が低いのに肺炎や重症例が多いのかについて、そのメカニズムは不明である。今回の調査結果では必ずしも糖尿病などの基礎疾患が重要な因子とはなっていなかった。高齢者人口が今後も増加することを考えると新型インフルエンザ発生時に高齢者にも多数の発症者が出る可能性があり、その対策については十分な検討が必要と思われた。

A. 研究目的

2009年4月に出現したブタ由来と考えられる新型インフルエンザウイルスH1N1pdm09は世界中に流行が拡大し、日本でも2009-2010年流行期はH1N1pdm09が流行の主体となった。新型インフルエンザの出現から1年経過した2010-2011年流行期は、H1N1pdm09と共にH3N2とB型の流行がみられ、従来の季節性インフルエンザの流行パターンに類似した流行となった。2011-2012年流行期は、H3N2とB型の流行がみられH1N1pdm09はほとんどみられなくなった。

今回の新型インフルエンザとされたH1N1pdm09の出現による被害は少なかったが、次に新型が出現した際への備えを怠ると、今回の新型の経験とは異なった大きな被害が出ることも予測される。その際に重要なポイントの一つは「重症肺炎」であることは確実と思われる。現在の毎年のインフルエンザ流行においても肺炎の合併は稀ではなく、重症肺炎による死亡もめずらしくない。しかしながらその疫学や病態についてのデータは少ない。

本研究では日本臨床内科医会インフルエンザ研究班が実施しているインフルエンザ研究における肺炎例の情報を集め、肺炎及び重症肺炎の発

生やリスクファクター、有効な治療、予後などについて検討を行う。また、九州地区における協立病院でのデータや、厚生労働省が行っているサーベイランス事業のデータを参照し、重症肺炎の治療法やガイドラインについて考えることを目的とする。

B. 研究方法

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の研究は、日本臨床内科医会に所属する全国の医療機関の中で研究への参加を希望した医療機関による研究である。その研究対象はインフルエンザを疑って迅速診断が実施された外来患者である。研究への協力について同意が得られた患者について、迅速診断の結果が陽性、陰性に関わらず原則としてウイルスの分離とPCR法によるインフルエンザウイルス検出が実施されている。検体としては鼻腔拭い液、咽頭拭い液、鼻腔吸引液、鼻汁・鼻かみ液を用い、ウイルス分離は標準的な方法でMDCK細胞を用いて実施している。PCRには、H1N1pdm09および季節性インフルエンザのAH1N1、AH3N2、B、それぞれのインフルエンザウイルスに特異的なプライマーを用いている。入院や肺炎に



関する情報は、主として患者本人及び家族よりの聞き取りによって行われている。

(倫理面への配慮)

被験者に対しては本研究の目的等を十分に説明し、文書または口頭で同意が得られた患者のみを対象とした。登録基本データは ID、イニシャル、性別、生年月日とし、個人名や住所などの個人の特定につながる情報は記載しなかった。また、臨床検体については別に ID 番号を設定し、第三者が個人の特定をできないように配慮を行った。

### C. 研究結果

2011-12 年流行期に登録されたインフルエンザ患者は A 型が 340 例、B 型が 126 例であった。A 型は全例 H3N2 型で A (H1N1) pdm09 はみられなかった。肺炎あるいは入院の報告は 4 例で全員 H3N2 型であった (表 1)。肺炎は 2 例で全体における割合は 0.4% であった。患者の年齢は 6 才と 71 才であり男性 1 名女性 1 名であった。入院の報告は 2 例で 74 才の男性と 82 才の女性であった。70 才以上における肺炎あるいは入院の割合は 15% (3/20) と高率であった (図 1)。

福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランスでは 350 人の報告があった (表 2)。その中で ICU 入室が 8 例、人工呼吸器の利用は 3 例となっている。それらの年齢分布をみると 1 才から 9 才と 70 才以上に集中していた。

九州地区における病院の入院した肺炎患者の 2010 年 11 月から 2011 年 4 月までの調査からは 146 例の入院データが得られた (表 3)。この中でインフルエンザ迅速診断キットが陽性であるという事が確認されている。インフルエンザである事が確認された 6 例は 1 月から 4 月にみられており、流行がみられていた 1 月及び 2 月にそれぞれ 2 例と 3 例と多かった。

### D. 考察

重症肺炎はインフルエンザにおける重要な合併症であり、その対策はインフルエンザ対策、特に新型インフルエンザ対策において重要な課題であるということはいままでのまではない。ノイラミニダーゼ阻害薬を用いた発症から 48 時間以内の治療により、肺炎の発症頻度は大幅に低下したと考えられているが、実際の肺炎や重症インフルエンザの発生についてのデータは少ない。日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の調査では 466 例のウイルス分離による確定例において 2 例の肺炎と

2 例の入院が報告されている。年齢をみるとやはり 70 才以上が 3 例であり高齢者において発症頻度が高いことが確認された。

何故高齢者においてインフルエンザの発症頻度が低いのに肺炎や重症例が多いのかについて、そのメカニズムは不明である。今回の調査結果では必ずしも糖尿病などの基礎疾患が重要な因子とはなっていない。慢性疾患を持たない高齢者においても肺炎や入院が少なからず起こることを認識する必要があると思われる。高齢者人口が今後も増加することを考えると新型インフルエンザ発生時に高齢者にも多数の発症者が出る可能性があり、その対策については十分な検討が必要と思われた。

今回の研究の直接的な結果ではないが、福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランスの結果でも ICU 入室や人工呼吸器の利用が 70 才以上と 1~9 才に集中していることをみると、高齢者におけるインフルエンザ予防と肺炎の発症を予防するための治療が重要であると思われる。また、九州地区における入院肺炎の調査でインフルエンザと診断された肺炎入院患者がインフルエンザ流行と時期を同じくして増加している。新型インフルエンザ流行時にその流行の速度を低下させる対策やそのピークにおける発生患者数を低下させる対策は重症インフルエンザ患者の治療対策の一つとして重要な因子であると考えられる。

### E. 結論

(1) インフルエンザ罹患時の肺炎や入院はノイラミニダーゼ阻害薬を用いた早期治療が普及した現在でもその頻度は低いが発生しており、特に 70 才以上ではその頻度が高い。

(2) ICU 入室や人工呼吸器が使用された重症例は 70 才以上で特に多く、重症化のメカニズムについては年齢という因子を考慮した研究が必要である。

(3) 重症例や肺炎例の発生はインフルエンザ自体の流行に関連しておりインフルエンザの流行対策は間接的に重症インフルエンザの治療体制を考える上で重要な点であると思われる。

### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

①Ikematsu, H., N. Kawai, and S. Kashiwagi. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 season in Japan. J Infect Chemother, 2012. 18(4): p. 529-33.

②Ikematsu, H. et al., The post-infection outcomes of influenza and acute respiratory infection in patients above 50 years of age in Japan: an observational study. Influenza Other Respi Viruses, 2012. 6(3): p. 211-7.

③Kawai, N. et al., Persistence of pandemic influenza H1N1 virus in young patients after oseltamivir therapy in the 2009-2010 season: a comparison with seasonal H1N1 with or without H275Y mutation. J Infect Chemother, 2012. 18(2): p. 180-6.

④Kawai, N. et al., Increased symptom severity but unchanged neuraminidase inhibitor effectiveness for A(H1N1)pdm09 in the 2010-2011 season: comparison with the previous season and with seasonal A(H3N2) and B. Influenza Other Respi Viruses, 2012.

⑤河合直樹、廣津伸夫、池松秀之. インフルエンザ診療マニュアル 2012-2013 年シーズン版. インフルエンザ研究班編集 (柏木征三郎、岩城紀男監修). 日本臨床内科医会誌 27 巻 2 号臨時付録, 2012

### 2. 学会発表

①池松秀之. インフルエンザウイルス感染症. 第 109 回 日本内科学会講演会 (京都)、2012. 4. 15

②池松秀之. インフルエンザ診療の進歩. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会 (長崎)、2012. 4. 25

③池松秀之. 50 歳以上の急性呼吸器感染患者におけるインフルエンザの臨床症状および社会経済的影響の検討. 第 86 回日本感染症学会総会・学

術講演会 (長崎)、2012. 4. 25

④H. Ikematsu, N. Kawai, N. Iwaki, S. Kashiwagi. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 influenza seasons in Japan. 15th International Congress on Infectious Diseases (Bangkok), June, 16th. 2012

⑤池松秀之. インフルエンザにおける迅速診断キットと HI 抗体価測定の結果. 第 26 回日本臨床内科医学会 (徳島) 2012. 10. 7

⑥池松秀之. 最近のインフルエンザの流行状況と抗インフルエンザ薬の有効性. 第 61 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会 (東京)、2012. 10. 12

⑦池松秀之. インフルエンザの診断と治療. 第 60 回日本化学療法学会西日本支部総会/第 55 回日本感染症学会中日本地方会学術集会/第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 (福岡)、2012. 11. 05

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表1 2011-12年流行期における肺炎合併例および入院例(A/H3 340例、B型 126例)

年齢 (yr)	性	型・ 亜型	体重 (kg)	合併症	転帰	治療薬	発症から 治療開始 まで	CRP	WBC	昨年 罹患	ワクチン		基礎疾患
											昨年	今年	
6	F	A/H3	23	肺炎	外来 治癒	L	27 hr	N/A	N/A	なし	なし	なし	なし
71	M	A/H3	50	肺炎	外来 治癒	P	1 hr	5.3	4800	なし	1回	1回	心疾患、脳卒中
74	M	A/H3		喘息 発作	入院 治癒	P	43 hr	6.8	8200	なし	1回	1回	気管支喘息、脳卒中、 糖尿病
82	F	A/H3	67.4		入院 治癒	P	2.5 hr	1.6	7000	なし	1回	2回	気管支喘息

L: laninamivir P: peramivir

図1 最近2シーズンの各年代におけるH3N2とBの患者数 (PCR確定例)

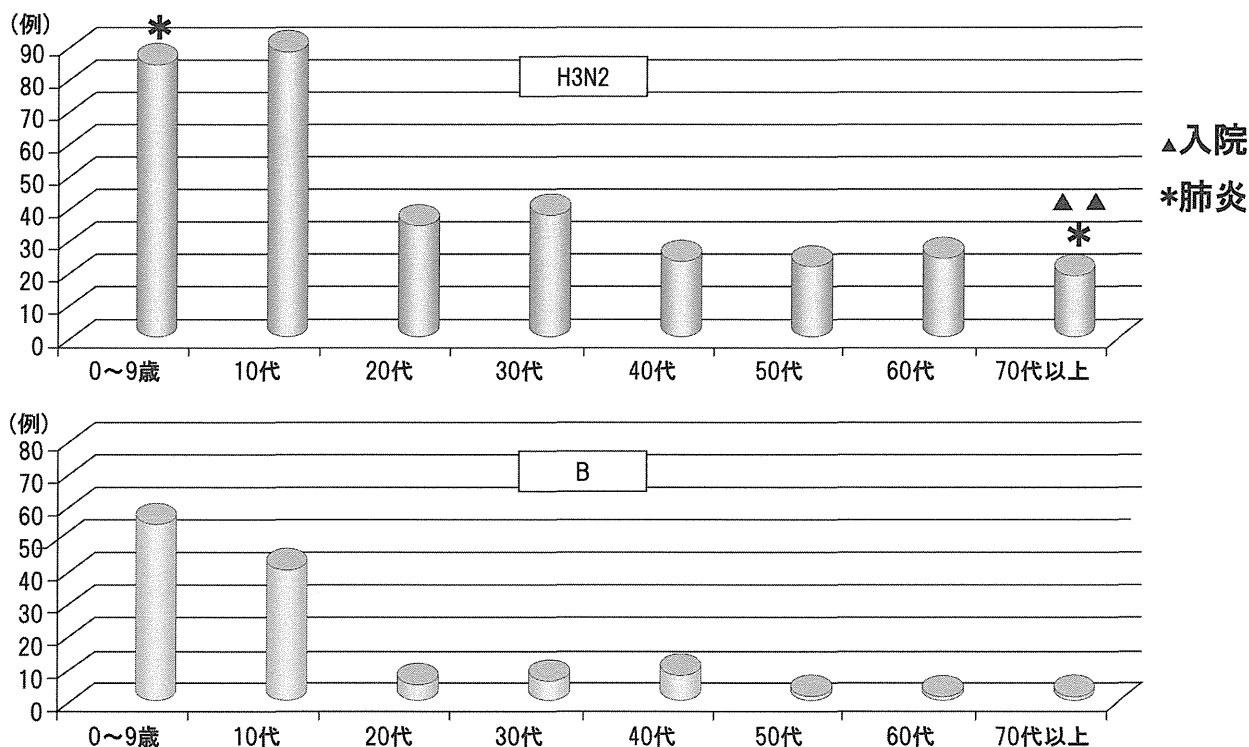


表2 福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランス2012年

年齢	1歳未満	1～4歳	5～9歳	10～14歳	15～19歳	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳	80歳以上	計
ICU入室	0人	2人	3人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	1人	2人	8人
人工呼吸器の利用	0人	0人	1人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	2人	3人
頭部CT検査、頭部MRI検査、脳波検査のいずれかの実施(予定含む)	2人	15人	14人	0人	0人	0人	0人	1人	0人	1人	4人	7人	44人
いずれにも該当せず	19人	66人	25人	16人	9人	4人	5人	5人	11人	20人	47人	68人	295人
計 (一部重複あり)	21人	83人	43人	16人	9人	4人	5人	6人	11人	21人	52人	79人	350人

表3 九州地区における肺炎入院患者の月別解析

入院日	Flu+			Flu-			Unknown(2)			総数
	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	
2010年11月	0	0	0	3	0	3	16	5	21	24
2010年12月	0	0	0	4	1	5	13	9	22	27
2011年1月	2	0	2	4	6	10	4	8	12	24
2011年2月	2	1	3	5	9	14	6	5	11	28
2011年3月	0	0	0	3	4	7	10	7	17	24
2011年4月	0	1	1	3	1	4	11	3	14	19
小計	4	2	6	22	21	43	60	37	97	146