

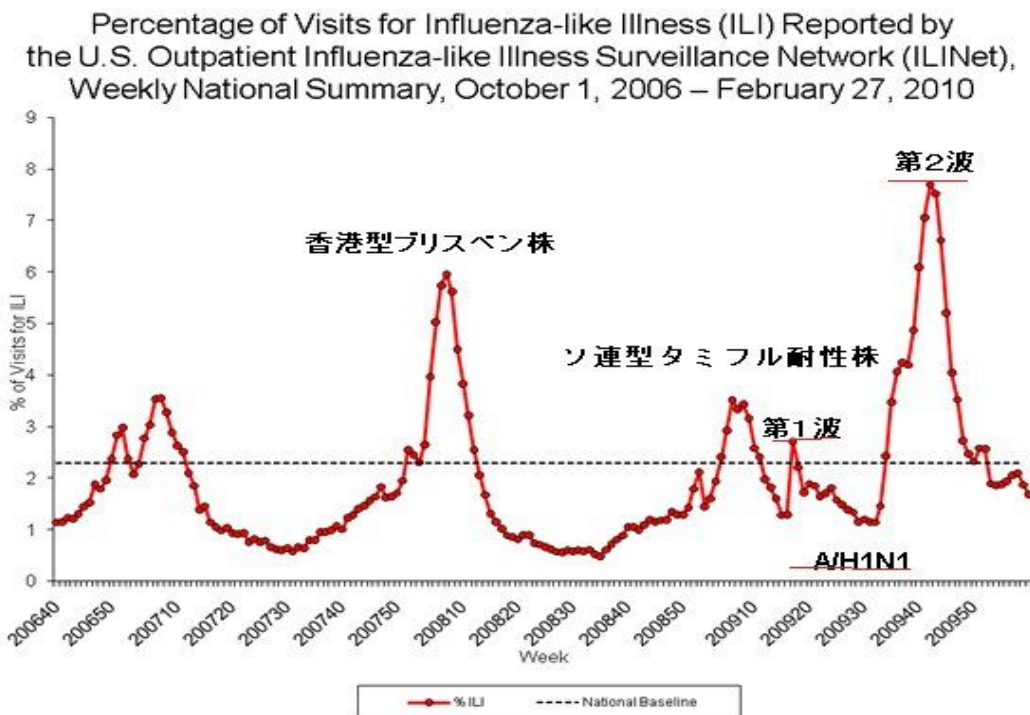
パンデミックインフルエンザ アラート 情報 2010/3/8

新型インフルエンザ2009/H1N1

国際

8月中旬には一端流行が小康状態になった北米と英国では、学校が新学期となる秋に再流行の懸念が抱かれていたが、カナダと米国では9月に入ってから大流行が起きた。これは春から夏に流行した**第1波**と区別して**第2波**と呼ばれる。なお日本では明確な二つの波は存在していない。

第2波は下図の米国のように、冬期間の季節性インフルエンザ以上（各年度10週前後に見られる山）に多くの感染者を出したが、大半は15歳以下の小児であった。



9月以降の大流行は主に北米と日本を含むアジアで見られ、いずれも季節性インフルエンザ以上の感染者数を出したが、死者数は少なく、大半の国では季節性インフルエンザの数分の一以下であった。この理由は成人での感染率が低く、季節性インフルエンザで多く見られる高齢者の肺炎合併による死亡が少なかったからである。高齢者施設などでの集団発生は各国とも希だったと考えられる。

米国における流行のピークだった42週の定点医療機関における年齢別感染者数を示す。80%近くが24

歳以下で占められ。50歳以上は6%と少ない。この傾向は日本を含めていずれの国でも同じであった。

年代	0～4歳	5～24歳	25～49歳	50～64歳	64歳以上
全体に占める感染率(%)	19.2	57.3	17.6	4.3	1.6

高齢層での感染率が低いのはA/H1N1インフルエンザの特性と考えられ、1957年まで流行していた“スペイン風邪”の末裔ウイルスであるH1N1ウイルスと、今回のパンデミックウイルスであるA/H1N1ウイルスが類似していることで、1957年以前に生まれた成人では免疫があるとの考え方が主流となっている。しかし米国で1976年に発生したブタインフルエンザH1N1予防のためにワクチン接種を受けた人々の間でも(5000万人接種、現在35歳以上)、A/H1N1ウイルスに免疫があるとの報告もある。

成人における免疫保有状態に関しては未だ諸説があるが、疫学的状況から判断すると成人層では感染しづらく、何らかの免疫があることは間違いないことと考えられる。ワクチンの1回接種で高率に抗体が産生されるのも、そうした考えを強く示唆している。

2010年1月下旬までのデータから算定したA/H1N1インフルエンザの入院率と致死率、および死亡率を米国、カナダ、および日本で比較すると下記のようなになる。

	人口(万人)	感染者数(万人)*1	感染率(%) *2	入院数(人)	入院率/全感染者数(%)	入院数/人口100万人	死者数(人)	致死率(%)	死亡数/100万人
米国	33,000	5,700	17	257,000	0.45	778	11,690	0.02	35.4
カナダ	3,360	538	16	8,507	0.16	253	426	0.0079	12.6
日本	13,000	2,000	15	17,195	0.085	132	192	0.00096	1.47

*1:カナダは感染率を16%と想定した。
*2:カナダは感染者数の推定値が発表されていないから、感染率を米国と日本の中間の16%とした。

致死率は米国でもっとも高く日本では桁違いに低い。100万人中の死者数の比率も米国で35.4人と高く、日本ではわずか1.47人にすぎない。この違いは死者の定義による可能性もあるが、大体の傾向としては正しく示されていると思う。

問題はこの致死率であるが、2007年に作成された米国のパンデミック重症度分類(Pandemic Severity Index)に従うと、今回流行したA/H1N1インフルエンザは極めて軽度のパンデミックに相当する。

分類	致死率	例
1	0.1%以下	季節性インフルエンザ、ブタインフルエンザ
2	0.1%～0.5%	アジア&香港インフルエンザ
3	0.5%～1%	
4	1%～2%	
5	2%以上	スペインインフルエンザ

A/H1N1に関してこれまでに得られた知見をまとめると、1) 病原性は低く、致死率は一般の季節性インフルエンザよりも低い、2) 感染は主に若年層が中心となり、高齢者層では免疫を保有していると考えられ、感染率は低い、3) 成人層での感染率が低いため、社会的インパクトは低い。

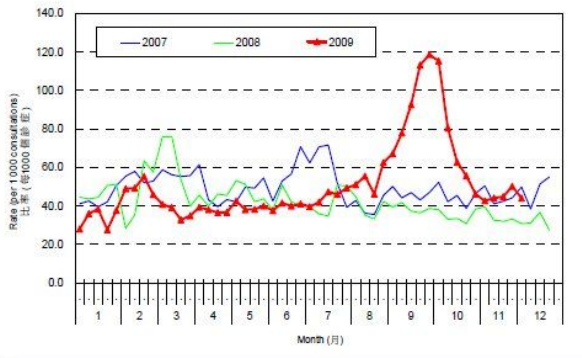
一方、致死率は低いものの、若年世代で重症化し、時には早期の死亡につながる重症ウイルス性肺炎の存在が、感染者数が増えだした2009年7月頃から多く報告され出した。原因はA/H1N1ウイルスが人の気管支に感染して増殖する傾向にあるため、肺炎に進展しやすいことがあげられた。季節性インフルエンザウイルスは上気道から気管の細胞に感染するが、肺内の気管支には感染しないとされている。

重症ウイルス性肺炎は早期から抗インフルエンザ薬を服用すると予防できるか、またはワクチン接種で予防できるかは現在のところ不明である。

いずれにしても状況からA/H1N1インフルエンザ感染が明らかな場合は、日本や英国では早期から抗インフルエンザ薬の服用が勧められている。

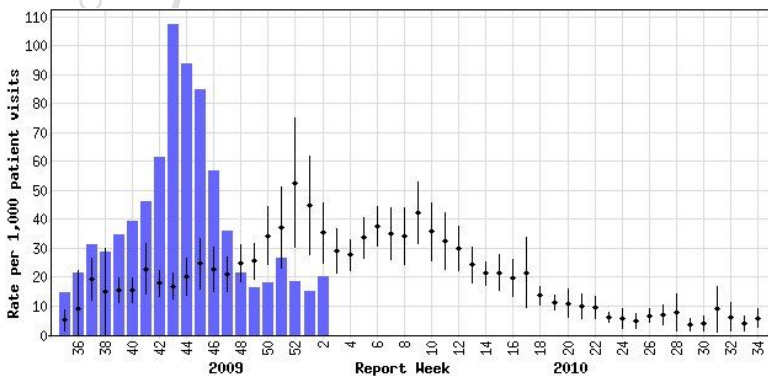
またオーストラリアの医師団からは免疫グロブリンIgG2が欠損または低下している患者で重症化する傾向が報告され、免疫グロブリン製剤の静注が効果を呈する可能性が示唆されている。

流行のピークは国によって若干異なったが、もっとも早くピークに達して小康状態に入ったのは香港で10月下旬にはほぼ終息している。



In week 49 (Nov 29 to Dec 5), the average consultation rates for ILI among sentinel private doctors were 44.2 (per 1,000 consultations) (Figure 3).

続いてカナダは11月下旬に流行は小康状態に入り、2010年に入ると流行は終息した。そして2月に開催されたバンクーバーのオリンピックでは発生を見なかった。



米国の場合も10月中旬にピークとなり、12月中旬には感染者数は例年の流行域の下限を下回りだし、2010年に入ってから多くの州では散発的発生となった。2月に入ると地域的集団発生を認めているのは、南東部の一部の州だけとなった。2月に米国内で行われたアンケート調査によると、国民の4割は流行が去ったと答えている。

一方ヨーロッパでは第2波はそれほど顕著ではなく、英国をはじめとして西ヨーロッパでは、例年のインフルエンザ発生数以下の状態が秋から初冬に続き、2010年に入ってからには感染者の発生は希となった。しかし東欧圏ではある程度の流行が見られたが、例年の季節性インフルエンザの域は出なかった。

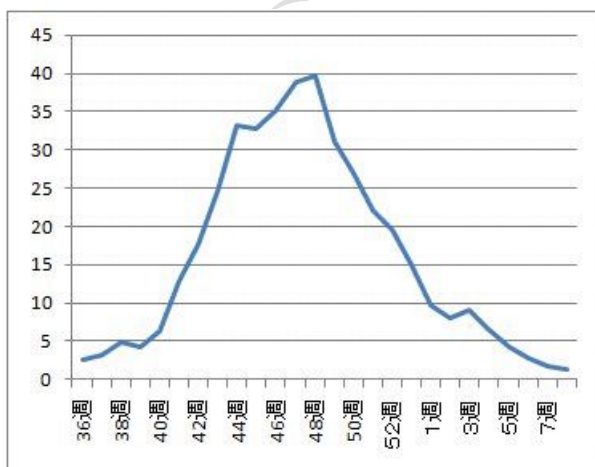
A/H1N1インフルエンザは従来の季節性インフルエンザのように、低気温ほど感染性を増すという特性が明確ではなく、北半球での流行が早期に小康状態に入った地域は、カナダ、アイルランド、スコットランド、北欧などであり、本格的冬に入る前に感染者数は減った。一方、中東地域、南アジア等の気温がそれほど低下していない国では12月～1月にかけて流行が見られた。また3月に入ってから北アフリカのエジプト等でも感染者は出ている。A/H1N1ウイルスの感染力と至適環境気温が、従来の季節インフルエンザウイルスと異なることが示唆される。

国内

日本国内では5月に関西の高校で集団発生が見られた後、東京や九州でも感染者が確認されだし、徐々に感染者数は増えていたが、8月に入ってから沖縄で明確な流行が見られ、中旬には全国定点医療機関における患者数が週平均1人を超えだし、流行期に入ったことが国から発表された。

沖縄での流行（7月下旬から9月上旬）は当初医療機関の混乱を招いたが、全国的には1～2ヶ月後（42～48週、10月中旬から11月下旬）に小児科を中心に患者数の殺到が見られ、夜間救急も含めた医療機関に過大な負荷が加わった。

下図は日本における感染者数の推移である。縦軸は定点医療機関を1週間に訪れたインフルエンザ患者数の平均である。



患者数が増えると、それに伴い死者数も報告されだしたが、3月4日の時点で197人と発表されている。その人口に占める割合は海外のすべての国に比較して少ない（人口100万人当たり1.47人）。1月下旬

までのデータに基づく推定致死率は0.00096%であるが、日本の場合、成人の方が死亡者数は多く、小児よりも致死率は10倍高いと算定される。(小児：0.0003%、成人：0.003%)。

これらの数値をどのように評価するかは難しいが、数値の上だけでは致死率は季節性インフルエンザよりも遙かに少ないと考えられる。季節性インフルエンザ、特に香港型の場合は高齢者の肺炎合併による死亡が多い。A/H1N1インフルエンザの場合、特に重篤な基礎疾患を保有していない高齢者での発病率は非常に低く、それ故死者数の発生も少ない。これは各国共通の特徴である。

日本全体の流行ピークは48週(11月下旬)頃であったが、北海道や首都圏、さらに大阪などでは、それよりも早く10月中旬から下旬にピークに達して流行が小康状態に入っていた。このパターンは米国に似ていた。

12月に入ると多くの地域で感染者数の急激な減少が続き、ローティーン以下の易感染者層の多くが免疫を獲得したことが示唆された。

2010年に入ってから感染者数はさらに減少し続けて、2月に入ると流行基準の定点1以下となる地域も増えだした。

3月には感染者数は希で、流行はほぼ終息したと考えられる。しかしウイルスはいまだ少数の人々で感染を続けているから、今後も感染者は散発的に発生すると思われる。

今後の予想

2月下旬にWHOは専門家会議を開いて、A/H1N1インフルエンザの世界的流行がピークを過ぎたか否かについて討議した。会議開催前にはパンデミックのピークは終え、ピーク後期間に移行したとの宣言が出される予想ではあったが、専門家間で意見の調整がつかなかったとされる。数週後に再度会議が開かれる予定とされる。

しかしながら3月5日に発表されたWHOのパンデミック状況の週報では、以下のようにパンデミックは終息に向かっていることを示唆している。

{A/H1N1ウイルスはほとんどの地域で感染活動を低下し続けている。

北半球の温帯地域でウイルスは感染を続けているが、その活動程度は低く、ほとんどの地域で低下を続けている。

もっとも感染活動が高い地域は、タイ、ミャンマー、ロシア、ブルガリア、アルメニア、およびモルドバである。

北米ではウイルスの感染活動は極めて低いが、メキシコやペルーでは呼吸器疾患が軽度増加している。

サハラ以南の西部地域でH1N1感染者の報告がある。}

問題はこれから冬を迎える南半球での流行状況がどうなるかということと、北半球の夏から冬にかけて再流行が起きるかということである。

北半球でこの春に再流行(欧米での第3波)が起きるといった意見も聞かれていたが、最近は否定的意見が多くなっている。理由として多くの人々が感染したため、集団内に免疫獲得者の有意な数が存在することと、さらにワクチン接種により免疫を獲得した層がほぼ同程度に存在することである。米国の場合4割、日本の場合3割前後が免疫を獲得したと想定される。カナダはワクチン接種率が高く、国民の6割は免疫を獲得している

から、もはや大きな流行は起きえないと1月に保健専門家は語っている。

さらに大流行は起きえない理由として、上記の免疫獲得者の多くは易感染層であるローティーン以下の層であり、ウイルスの感染性に変化が出ない限り、標的とする易感染層が少なくなっていることがあげられる。また実際に免疫を獲得した数は、無症状感染者も多く存在することから、さらに多いと考えられ、日本でも人口の半数以上で免疫が獲得された可能性がある。

南半球では2009年秋から冬にかけてA/H1N1は大流行している(2009年7~9月)。北半球と同じく、小児を中心に多くの人々が既に免疫を獲得している可能性が高い。また数週後に接種が始まる季節性インフルエンザワクチンに、A/H1N1ウイルス抗原が加わることから、ワクチン接種により、さらに多くの層が免疫を獲得すると考えられる。南半球の冬には、ある程度の流行は起きてても大流行は起きないと考えている専門家も多い。

A/H1N1ウイルス変異の問題

A/H1N1ウイルスはタミフル耐性となった株がわずかながら見ついている。米国の例では全分離A/H1N1ウイルス株の1.2~1.5%を占めていて、世界の状況でもほぼ同じである。問題はこの耐性株が増えているかであるが、現時点では検出された患者から周辺に拡大している事例はない。院内での複数以上における感染事例と、中国における列車内での集団感染事例があるのみである。そこからさらに周辺への感染は見られていない。

WHOをはじめとして専門家の多くはタミフル耐性株の出現に、厳重な警戒は必要と考えているが、早急に大きな対策上の問題となるとは考えていないようである。

なおタミフル耐性株はH275Y変異株ともいわれるが、これは突然変異で現れる株であり、タミフルの過剰使用が直接影響して出現するとは考えられていない。

A/H1N1ウイルスが時として肺の奥に感染して重症感染を起こす理由を、ウイルス表面にある突起のヘマグルティニン(細胞に付着する糖タンパク)部位の変異(D222G変異)に求める仮説が最近出ている。D222G変異を起こすとウイルスが肺組織内の気管支周辺の細胞に付着し、そこで増殖しやすくなり、それが重症肺炎の原因となるという考えである。ノルウエーの研究者がそのように主張しているが、この仮説は必ずしも広く受け入れられてはいない。しかしA/H1N1ウイルスが時として肺の奥に感染しやすいという仮説は他にもいくつかの研究結果からだされている。

ノルウエーの研究チームは、この突然変異株がさらに拡大し、A/H1N1ウイルスのすべてに置き換わることを危惧している。しかし米国CDCでは、そのような結論を出すだけのデータは世界にはないと反論している。

2年前、ノルウエーの研究チームが、タミフルをほとんど使用していない同国で、ソ連型H1N1株でタミフル耐性株が増えだしたことを報告した。その耐性株はその冬にヨーロッパ内で拡大し、そして翌年冬には米国、日本にも拡大し、現在はソ連型H1N1株はほぼ完全に耐性株に置き換わっている。

ノルウエーチームの危惧感が現実のものにならないことを祈る。

結論としてA/H1N1インフルエンザは北半球で終息に向かっている。今後季節性インフルエンザとして再流行してくる可能性は高いが、著しい変異を起こさない限り、大流行に至る可能性はないと考えられる。

A/H5N1鳥インフルエンザ

2009年1月に中国で8人の感染者をだし、その後エジプトで乳幼児を中心に同年末まで40人近い感染者をだしたH5N1鳥インフルエンザは、A/H1N1のパンデミック発生の陰に隠れて世界の関心を引いていなかった。しかし2010年に入ってからエジプトで多発し出している。東南アジアではベトナムやインドネシア等若干の国でも人における感染例が報告されている。

下記はエジプトにおける2009年と2010年における感染例をまとめたものである。

今年度（2010年）は1月と2月に14人も感染者が発生している。WHOでは全て感染した家きんからの感染と判断している。エジプトでは、昨年からの多くの乳幼児が感染しているが、そのほとんどで治癒しており、発病しても軽症化している可能性がある。乳幼児の感染が軽症治癒する状態になると、多くの事例が見逃されている可能性が高い。発熱や呼吸器症状は乳幼児では、感冒を中心として良く見られる症状である。

エジプトのH5N1鳥インフルエンザ発生状況に関して、WHOから懸念するような明確なコメントは出ていない。

また現在エジプトではA/H1N1インフルエンザが人の間で流行しているが、このウイルスがH5N1ウイルスに感染した人に同時に感染すると、遺伝子交換（遺伝子再集合）が起きる可能性がある。そうすると人に容易に感染しやすいH5N1インフルエンザウイルスが誕生する危険性もある。このウイルスのハイブリッド誕生は豚で多く起きることが知られているが、エジプトの豚は昨年A/H1N1が流行し始めたとき、相当数殺処分されている。

エジプトで致死率の高いインフルエンザが発生したならば要警戒であるが、同時に現在流行しているA/H1N1の病原性の変化についても注意を要する。

エジプトにおけるH5N1鳥インフルエンザ感染者発生状況					
2009年			2010年		
1月13日	21ヶ月女児	安定	1月6日	20歳女性	安定
1月26日	2歳女児	安定	1月7日	1歳男児	安定
2月5日	2歳男児	安定	1月12日	45歳男性	安定
2月9日	18ヶ月男児	安定	1月19日	3歳男児	安定
3月2日	2歳男児	安定	1月27日	29歳女性	重体(死亡?)
3月5日	2歳8ヶ月男児	安定	1月31日	40歳女性	安定
3月11日	1歳半女児	安定	2月?日	?	?
3月18日	38歳女性	安定	2月?日	?	死亡?
3月27日	2歳半女児	安定	2月?日	?	死亡?
4月2日	2歳男児	安定	2月10日	13歳少年	安定
4月4日	1歳9ヶ月男児	安定	2月10日	10歳男児	やや重体
4月6日	6歳少年	死亡	2月10日	30歳女性	安定
4月16日	33歳女性	死亡	2月22日	1歳男児	安定
4月18日	25歳女性	死亡	2月27日	53歳男性	重体
4月20日	1歳半女児	安定			
4月22日	4歳男児	安定			
4月24日	34歳女性	安定			
5月11日	5歳少女	安定			
5月14日	4歳男児	安定			
5月16日	3歳男児	安定			
5月18日	3歳男児	安定			
5月18日	4歳男児	安定			
5月18日	4歳女児	死亡			
5月27日	4歳女児	安定			
5月27日	4歳男児	安定			
6月1日	1歳男児	安定			
6月1日	1歳2ヶ月女児	安定			
6月2日	4歳女児	安定			
6月5日	4歳女児	安定			
6月15日	1歳男児	安定			
8月12日	1歳半男児	安定			
8月12日	8歳少女	安定			
8月21日	14歳少女	安定			
8月23日	2歳女児	安定			
9月24日	1歳2ヶ月女児	安定			
9月24日	13歳男子	安定			
11月11日	21歳男性	安定			
11月21日	3歳男児	安定			
12月19日	21歳女性	安定			

他に人でH5N1鳥インフルエンザが発症している国はベトナム、インドネシア、およびカンボジアであるが、家きんの間ではインド、バングラデシュ、ミャンマー、ネパール、ブータンでも発生しているから警戒が必要と思われる。

日本においては一昨年の4月と5月にH5N1ウイルスに感染して死亡した白鳥が十和田湖と北海道の野付半島で発見されて以来、ウイルス感染事例は報告されていない。

しかしながら昨年は報告されていないものの、毎年のように冬から春にかけて韓国で家きんの間で流行し、その直後に日本でも家きんや野鳥の間でも感染発生事例が起きている。

韓国では先日、渡り鳥が北に戻る過程で湿原や河川に立ち寄る季節になったことから、警戒態勢に入ったと

報道された。日本においても4月末まで要注意である。

パンデミック対策案（BCP）

従来の方策案

従来作成されていた新型インフルエンザ対策案は、基本的に鳥に対して強毒性であるH5N1鳥インフルエンザが人に感染するタイプとなった新型インフルエンザを想定していた。すなわち米国のパンデミック重症度分類で5段階に相当するインフルエンザであった。

この理由は新型インフルエンザは、非常に病原性の高いH5N1ウイルス、またはそれに相当するウイルスによりもたらされると想定していたからである。

しかし米国分類で示されているように、新規に発生するインフルエンザの病原性は予知できない。その病原性は理論的に、非常に軽症なものから極度に重症なものまであり得る。

今回発生したA/H1N1インフルエンザは、全く想定していなかった軽症に分類されるインフルエンザであった。軽症であったが故に世界はその対応に戸惑った。WHOは季節性インフルエンザに準じた対応を呼びかけていたが、季節性インフルエンザの方策案（BCP）を用意していなかった我が国では、長期間に亘って過剰な対策を行った傾向にある。

インフルエンザ対策は、例年経験している季節性インフルエンザ対策が基本になる。

ウイルスの病原性の程度に応じて分類した、筆者作成のインフルエンザ危険度分類表を以下に示す。

各リスクに応じた対策案（BCP）作成が急がれるが、最初に行うべきは季節性インフルエンザの特性を十分理解して上で、その対策案の作成である。続いてその案を基に各リスクに応じた対策を作成する。

Risk1～Risk2は発生する確率は高いから、企業、教育機関、自治体では早急にマニュアルとして用意すべきである。

マニュアルは絶えず進化しなければならない。なぜならインフルエンザの状況と特性は絶えず変化するからである。そのためには情報をいつもの確に把握しているという姿勢が要求される。

	危険度 (Risk)					
	Risk1	Risk2	Risk3	Risk4	Risk5	Risk9
重症度 (Severity)	Mild、軽度	Moderate1、中等度1	Moderate2、中等度2	Severe、重度	Extreme、極度	想定外
人口全体感染率 (%)	20～40	20～40	20～40	20～40	20～40	50以上
感染率年齢特性有無*	有	やや有	有～無	有～無	無	
季節性の有無**	有～無	有～無	有～無	有～無	無	
致死率 (%)	0.01以下	0.01～0.1	0.1～0.5	0.5～2	2以上	10以上
日本での死者数 (人)	3900以下	3900～39000	39000～195000	195000～780000	780000以上	650万人以上
類似パンデミック、災害	季節性、A/H1N1	香港、アジア	バイオテロ	スペイン	戦災、未知の感染症	核戦争
対策 (BCP) レベル	A	B	C	D	E	想定外
*ウイルスに免疫を保有している年齢層がある場合は、社会全体でのインパクトは小さくなる。通常季節性インフルエンザは幼小児と高齢者が発病しやすい。新規ウイルスで感染性と病原性が高くなればなるほど感染の年齢特性は減じる						
**人に適合したインフルエンザウイルスの場合は、感染性に季節性が認められるが、新規に発生したインフルエンザウイルスの場合、またバイオテロの場合は季節性を欠く可能性が高い。						