

総 説

グローバルでリージョナルな感染症—何をすべきか、何が出来るか— インフルエンザパンデミックから考える

工藤宏一郎

国立国際医療研究センター国際疾病センター長

(平成 23 年 4 月 5 日受付)

グローバリゼーションにより、世界中の人や物の行き来が容易になったことに伴い、感染症の伝播が速度を増した。2009 年 4 月以降の新型インフルエンザの地球規模での拡大の早さや、熱帯感染症が旅行者により国内に持ち込まれるなどは、その脅威を示している。

更には、鳥類間の鳥インフルエンザ (H5N1) が日本のあちこちで報告されるなど、ヒト、動物によらず、感染症には国境がないという認識が深まる場所である。

感染症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岐である。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共に、国や地域を統合したリージョナルなアプローチの検討、そして各々の優位点を国際的に相互交換することは、今後の国際的に伝播する感染症対策の検討には必須である。それには、国際共同研究の実施、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活動などが有効に働くと考えられる。更には、日本の社会・経済の国際化に伴う海外在住者や渡航者らへの感染症対策も重要な検討項目である。本稿では、国境や地域を超える感染症の脅威に対して、日本は今後どのように対応すべきか、何をすべきか、何が出来るのかを、医学的、社会経済的、政策的など包括的視点で対応策を考察する。

新型インフルエンザの疫学・病態及び治療

我が国の新型インフルエンザ感染者は、累積入院患者数 17,646 人、死亡 198 例¹⁾(2010 年 3 月末現在)で、幸いにして他国と比して死亡例数は少なかった。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¹⁾。これを他国の状況と比較すると(表 1)²⁾、明らかに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 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³⁾。

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、と言える。新型インフルエンザであるにも関わらず、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何故なのか、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米国 CDC からの報告がある⁴⁾。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、これらに起因して、生体側に広い意味での何かの免疫が既に獲得されていたことが示唆される。

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発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。新型インフルエンザの大多数の患者は、上気道系への感染症であり、一過性(軽症)・無症性に経過した。なお軽症といっても、発熱、咳嗽、咽頭痛、鼻汁・鼻閉などの臨床症状を呈し、罹患・発病者にとって苦痛なもので、一過性とは 1~2 週間程度で治癒し、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極めて一部であるが、ウイルス性肺炎や脳症が引き起こされる。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。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喘息例、あるいは過去に軽度の喘息があったが、数年間は症状はなく、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^{5)~11)}。このことは、ウイルス感染が喘息の悪化のみならず、喘息自体の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、初期のメキシコの重症例 18 例の報

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

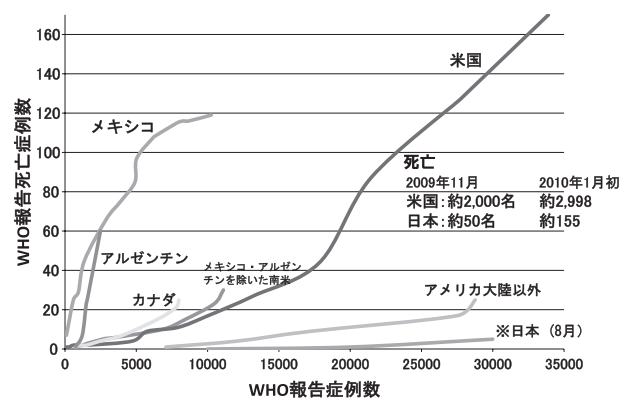
国名	他疾患のない入院例 %	妊婦の入院 %	累積入院例数	人口 10 万人当たりの入院発生率	入院年齢の中央値	死亡例数	死亡率 (人口 100 万人当たりの死亡例数)
カナダ	38	5	1,999	5.8	24	95	2.8
日本	63	0.3	3,746	2.9	8	35	0.2
英国	43	7.5	—	—	15 ~ 24	135	2.2
メキシコ	—	—	10,337	9.3	—	328	2.9
米国	27	7	9,079	3.0	21	1,004	3.3
アルゼンチン	47	—	9,974	24.5	20	593	14.6
オーストラリア	51	6	4,844	22.5	31	186	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, WHO¹³⁾ から抜粋

告⁵⁾によると、病態は重症肺炎あるいは ARDS で、病理像の特長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。ブラジル、アメリカ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である¹²⁾¹³⁾。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も報告されている¹⁴⁾。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。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 の治療法について、WHO 及び米国 CDC から治療ガイドラインが出されているが、何れも早期治療介入を推奨している。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、更には、重症化する症例に対して、ノイラミターゼ阻害剤 (オセルタミビル、ザナミビル) の早期投与が推奨されている¹⁵⁾¹⁶⁾。抗ウイルス薬のパンデミック (H1N1) 2009 への効果については、早期のオセルタミビルの投与で、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へ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¹⁷⁾¹⁸⁾。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など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 (ペラミビル) が、更にその後 10 月には 1 回の吸入のみで有効性を発揮する吸入薬 (ラニナミビル) が上市された。今後の更なる新規抗ウイルス薬の開発・上市にも期待したい。

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 などを使用した全身管理、ARDS に対

図1 確定症例と死亡例との関係
2009年4月～7月

してはポリミキシン 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¹⁹⁾²⁰⁾。

国別に重症・死亡率が異なったのはなぜか？

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例の重症肺炎の内、821例が入院、100例が死亡であった²¹⁾。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、発生初期からみ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²²⁾ (図1)。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²³⁾。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、国毎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いる²⁴⁾。これは、パンデミック (H1N1) 2009 は、病原性がほぼ同一のウイルスによるグ

ローバルな疾患にも関わらず、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、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²⁵⁾²⁶⁾。

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47%である。12%は、医療機関にかからない層である²⁷⁾。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²⁸⁾。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結果になった。

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篤化・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。

これらメキシコの事情と我国のそれを対比してみると、本邦の医療インフラの優位点が浮かび上がる。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者にかか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、不安を感じたら直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。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。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。更に、行政の指導の効果により、我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

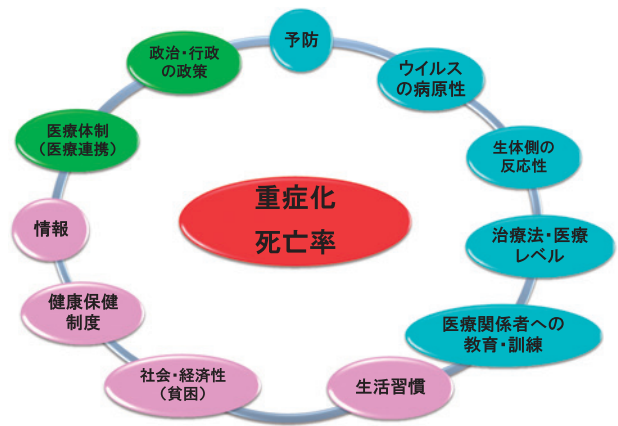


図2 重症化・死亡率への影響要因

子と思われる。これらは、未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。

グローバルな感染症に何をすべきか？

パンデミック（H1N1）2009の流行期にメキシコを訪問した際に、メキシコ在留邦人、特に日本企業の駐在員達と交流する機会を得た。インターネットやその他の通信機器等が十分に整っている現代ではあるものの、現地の日本人にとって必要な情報は充分でなく不安を抱えていること、自分達の住むメキシコという国に対する風評被害を恐れている事を彼らとの会話から感じ取れた。パンデミック（H1N1）2009についての基本的知識を提供する講演を行ったが、彼らから出る質問は、「本社からタミフルを送ってもらいましたが何時飲めば良いですか？」、「学級閉鎖中はタミフルを予防薬として飲んだ方が良いですか？」、「タミフルは発熱した場合に飲むと聞きましたが、体温が何度になったら飲んだら良いのですか？」、「熱が下がったら飲むのをやめても良いのですか？」など、具体的なものが多く、駐在員達の健康に対して、本社及び自国からのバックアップ体制の強化の必要性を感じるものだった。海外渡航者や海外在留邦人が増えている昨今、国内のみならず、国外にいる国民の安全を守り安心な情報を提供する方法が必要であると考え、それには、自社だけ、自国だけで対応策を練るのではなく、例えば日本にいる医師によるコンサルテーションを考えるのであれば、現地駐在企業同士で協力した体制を組み費用・時間的な効率を図る、現地の医療機関と日本の医療機関の協力体制を組み、日本にいるのと同程度の医療やコンサルテーション体制にアクセスすることが可能にするなど、医療従事者と企業とが一体となったシステムを作ることを提案したい。グローバルな感染症は、グローバルな視点と方策を以ってそのリージョナルに即し、リージョナルで協力しあった対応策を検討が重要である。

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²⁹⁾。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 (図2)。

文 献

- 1) 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>
- 2) Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Wkly Epidemiol Rec* 84: 481—484, 2009.
- 3) SALUDE. Situación actual de la epidemia. Available at http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_260410.pdf
- 4) 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.
- 5) 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 Eng J Med* 361: 680—689, 2009.
- 6) Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al: Critical Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 302 (17): 1880—1887, 2009.
- 7) Louie JK, Acosta M, Winter K, et al: Factors Associated with Death or Hospitalization Due to Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Infection in California. *JAMA* 302 (17): 1896—1902, 2009.
- 8) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team: Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1). *The New England Journal of Medicine* 361, 2009.
- 9) CDC. Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection—California, April–May 2009. *MMWR* [online]. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr>
- 10) Intensive-Care Patients With Severe Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection—Michigan, June 2009 *MMWR*.
- 11) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al: Critically Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. *JAMA* 302 (17): 1896—1902, 2009.
- 12) 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.
- 13) 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 (1): 166—175, 2010.
- 14) 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.
- 15) 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/publication/s/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf
- 16) 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>
- 17) Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1)—New York City, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58: 1436—1440, 2010.
- 18) 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.
- 19) Takeda S, Munakata R, Abe S, et al: Hypercytokinemia with pandemic H1N1 (pH1N1) influenza successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. *Int Care Med* 36: 906—907, 2010.
- 20) 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.
- 21) Chowell G, Bertozzi MS, Colchero MA, et al: Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N Eng J Med* 361, 2009.
- 22) 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
- 23) Yoshikura H: Tow Parameters characterizing 2009 H1N1 Swine Influenza Epidemic in Different Countries/Regions of the World. *Jpn J Infect Dis* 62s, 2009.
- 24) 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.
- 25) 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 Influenza—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.
- 26) 工藤宏一郎, 間辺利江, 他, 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 Influenza—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.
- 27) Enrique R: Health care quality improvement in Mexico: challenges, opportunities, and progress. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 15 (3): 319—322, 2002.
- 28) Wong R, Jose Diaz J: Health care utilization among older Mexicans: health and socioeconomic inequalities. *Salud publica Cuernavaca* 49 (14): 2007.
- 29) 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 (1): 9—16, 2010.

(日職災医誌, 59 : 115—119, 2011)

別刷請求先 〒162-8655 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
工藤宏一郎

Reprint request:

Koichiro Kudo
Director, Disease Control and Prevention Center, National
Center for Global Health and Medicine, 1-21-1, Toyama,
Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8655, Japan

©Japanese society of occupational medicine and traumatology <http://www.jsomt.jp>