

2009.5.13. AM 記

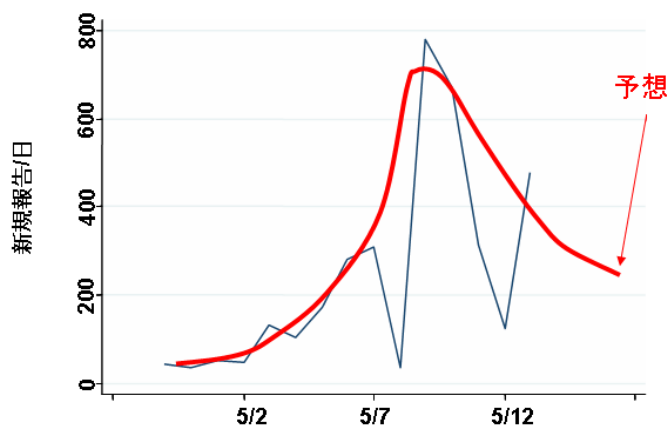
2009.5.14 AM 修正

WHO のデータ分析

1. WHO 報告データより

2009年4月29日、WHOが global pandemic alert level を phase 5 に引き上げて以降も新型インフルエンザ: novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) 感染確認例は世界において増えつつある。しかし、メキシコとUKで急な増加をみるだけで、これは週明けに検査結果が一度に報告されたのではないかと思われる。

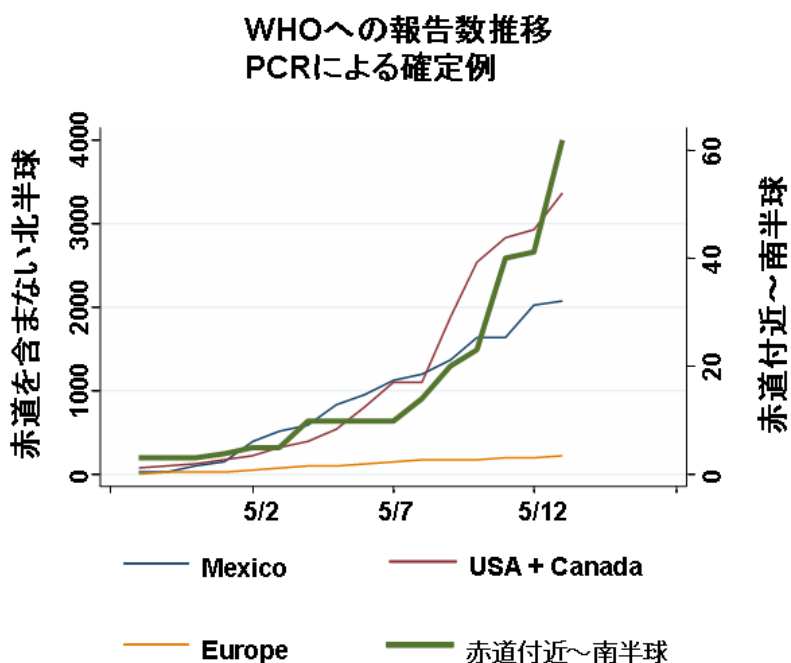
メキシコを除く世界各国の WHO への新規報告例の数を時系列でみると、下図のように、5月9日をピークに減少に転じた。しかし、ここにきてまだアメリカでの新規報告例などを含めると、新型インフルエンザは消滅するというよりは、まだしばらく世界各地でくすぶるように思われる。



然しながら、このデータは WHO への新型インフルエンザ PCR による確定報告例であり、発症日を示すわけではない。特に冷凍庫などに保管してあったものをまとめて検査する場合なども当然ありうるわけだ。また、週末は休みということもありうる。そのため日本時間の火曜～水曜あたりの報告数が増えるかもしれない。そのように数値を読んでも、5月9日をピークに減少に転じたようにみえる。メキシコ、アメリカでもほぼ新規発生をみなくなっていることから、今後終息に向かう可能性が高い。しかし、なだらかな減少カーブとなっており、この先も新規発生がゼロになるとは限らない。

終息に向かっている理由として、各国の対応も適切だったともとれるが、気候が夏に向か

うにつれインフルエンザが感染しにくくなっている可能性もある。もしも後者であれば、やがて南半球に流行の場が移るであろう。



北半球では5月9日にピークをむかえたわけであるが、赤道を含む南半球（メキシコを除く）では5月9日以降増加傾向にあるようにも見える。この傾向が顕著化するようであれば、熱帯、亜熱帯であれば雨季という気候、温帯、冷帯であれば冬という季節がインフルエンザ流行の条件となる。すなわち、次のシーズンに北半球に再度この新型インフルエンザが戻ってくる可能性が高い。日本は、そのような点も見据えて中長期の戦略を練るべきであろう。

過去の新型インフルエンザパンデミックでは、夏に流行したこともあった。

アメリカのデータ分析

2. New Engl J Med 2009; May 8

2009年4月15日から5月5日まででアメリカでS-OIV感染と確認できた642例を対象に検討を加えた。年齢は3か月から81歳。その60%は18歳以下。18%はメキシコへの最近の渡航歴がある。16%は学校でのアウトブレイクにより感染。症状は基本的に季節性インフルエンザ同様、発熱(94%)、咳(92%)、咽頭痛(66%)等であるが、嘔吐、下痢などの胃腸症状が新型が目立つ。

[分析]

H5N1鳥インフルエンザでも胃腸炎症状が強い傾向にある。SARSのときもそうであったが、吐物に含まれるウイルス量が多い可能性があり（一般的にはインフルエンザウイルスは胃酸に弱いといわれているが。。）、その処置にはゴーグル、マスク、ガウン、手袋をするなど慎重に行うべき。

入院したか否かの情報を得られた399人中36人(9%)が入院していた。

[分析]

アメリカでは国民皆保険ではなく、10~20%が保険未加入である。日本ほど熱がでただけで医療機関を受診する国民性はない。そのため軽症者は医療機関を受診していない可能性がある。しかし分母を2割増しの480人としても入院率は7.5%であり、比較的重症である可能性が考えられる。仮に軽症例も含めて3600人居たとすると、入院率は1%になるわけであるが、それでもめったに患者を入院させないアメリカにおいては高い数値だと思う。そのため、この新型が日本で流行すると、季節性インフルエンザより重症化しやすく、入院率も高くなるかもしれない。

情報入手可能だった入院患者22例を中心に検討

5歳未満乳幼児4人(18%)

妊婦1人(4%)

慢性疾患9人(41%)

複数の免疫抑制剤を使用中の自己免疫疾患(41歳女性)

先天性心疾患をもつダウン症(35歳男性)

喘息、リウマチ性関節炎、乾癬、妊娠35週(33歳女性)

新生児重症筋無力症の既往、心室中隔欠損、嚥下障害、慢性低酸素症(22ヶ月乳児)

喘息 x 5人

[分析]

喘息などの呼吸器疾患、リウマチなどの免疫疾患等、基礎疾患を有する場合、また5歳未

満の乳幼児では、入院（重症化）のリスクとなる。そのため、ワクチンの優先順位としては、喘息、5歳未満の乳幼児がまずあげられるべき。これだけで1千万人分はってしまうであろう。可能なら循環器疾患や糖尿病などとなるが、人口に占める割合が極めて高いことから、製造可能ワクチン数を考えると難しいのではないか？これより、**first responder** を含む医療従事者を優先するべきであろう。しかし、それでもかなりのワクチン数が必要となる。

日本国内で発生すると、保健所発熱相談センターを介さず新型インフル疑い患者が直接病院や診療所を受診する可能性が高くなるであろう。そうすると、新型インフルエンザ患者が慢性疾患患者に医療機関の病棟ないし外来でウイルスをうつす危険性がでてくる。発熱患者の多くは軽症であろうが、慢性疾患をもつ患者や癌化学療法中などで免疫力の低下した患者に感染すれば、そのことによる慢性疾患患者の死亡例もでるかもしれない。そのため、国内感染例が発生しヒトからヒトに効率的に感染する兆候がみられれば、**日本全国への急な蔓延を予防するため、**まず学校等を積極的に閉鎖するべきであろう。

- ・7日以内にメキシコ渡航歴あり：7人（32%）
- ・放射線で診断された肺炎：11人（50%）
肺縦隔炎、壊死性肺炎、肺気腫、
- ・ICU入院：8人（36%）
- ・人工呼吸器を必要とする呼吸不全：4人（18%）
- ・入院後タミフル治療（74%）
- ・5月5日の時点で18人（82%）が回復
- ・特別なリスクのない**23ヶ月幼児と30歳女性が呼吸不全で危険な状態**
- ・死亡：2人 新生児重症筋無力症の既往、心室中隔欠損、嚥下障害、慢性低酸素症（22ヶ月乳児）
喘息、リウマチ性関節炎、乾癬、妊娠35週（33歳女性）
（その後1人の死亡が報告されているが、循環器疾患をもっていた）

[分析]

呼吸器への影響が目立つ。ICU入院が入院22例の36%、人工呼吸器が18%に使用されている点から、肺炎でもかなり重症化している。また、死亡した3例以外に特別なリスクのない23ヶ月幼児と30歳女性が呼吸不全で危険な状態であり、憂慮される。心臓さえ動いていれば、人工呼吸器などを使って生存期間を延ばすことは現代医療では難しいことではない。そのため、アメリカのような国では、発症人数の増加よりかなり遅れて死者数が増える可能性があり、アウトブレイク初期の段階で死亡率が低い（あるいは高い）と判断するのは難しい。特に医療先進国での死亡率データは初期において過小評価されやすいかもしれない。

仮に現在報告されている 2600 人中 3 人が死亡したとすると

CFR: 0.115% 95%Confidence Interval: 0.02% - 0.336%

仮に現在報告されている 2600 人中現在危険な状態にある 2 人が 3 人に加えて死亡したとすると

CFR: 0.192% 95%Confidence Interval: 0.06% - 0.448%

季節性インフルエンザの死亡率が仮に 0.05%であることを考えると 2600 人中 5 人の死亡はやはり例年より統計学的にも有意に多く、しかし 2600 人中 3 人の死亡は有意ではない。新型が季節性より死亡率が高いか否かについては、現時点では微妙なところである。

1918 Spanish Flu: CFR > 2.5%

1957 Asian Flu: CFR < 0.1%

1968 Hong Kong Flu: CFR < 0.1%

Seasonal Flu 0.07%

Swine influenza.

Kerr JR.

J Clin Pathol. 2009 May 10. [Epub ahead of print]

メキシコのデータ分析

Science May 11 2009

Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): Early findings

メキシコ 4月末までのデータ

感染者数 23,000 (6,000 – 32,000)

[分析]

La Gloria でのアウトブレイクでは 1575 人の住人中 616 人が呼吸器症状を呈しており、半数近い人が感染している。しかし死者はでていない(最近 1 人が死亡していたことが判明)。5 月 5 日時点で 11,357 人が可能性、822 人が確定 (合計 12,179 人) とメキシコは発表している。上記推計にはかなりの不確実性が含まれると考えるべき。何故なら不顕性感染や軽症で病院を受診しない場合も考えられるからである。

患者死亡率(CFR): 0.4% (0.3% - 1.5%)

[分析]

感染者数は症状が明確であったり重症例が医療機関を受診しやすい。一方、症状が軽い場合には医療機関を受診しない傾向にある。インフルエンザの場合、感染した人全員が典型的な症状を呈するわけではなく、感冒と区別がつかない程度の軽症や、ほとんど症状のない場合もある。そのため、インフルエンザの患者数は過小評価されやすい。一方、死亡数の方が明らかであり、死亡率に関しては過大評価しやすい。過去数年間の同じ地域、同じ月の死亡率と比較する超過死亡率で評価するべきであろう。また、貧困であるが故に重症になるまで医療機関を受診しにくい国での死亡率は、熱がでてすぐに医療機関を受診できる国民皆保険の日本には必ずしもあてはまらない。そのため新興国の場合、死亡率が過大評価されやすい。一方、メキシコの場合、新型流行時には季節性のインフルエンザも流行していたため、季節性インフルエンザのデータが混入したことにより死亡率が不正確になっている可能性もある。また、流行初期においては検体を保存していないなど診断も不正確であったであろう。

発症率：15 歳未満は 15 歳以上の 2 倍

[分析]

小中学校の学校閉鎖が最も効率的であろう。乳幼児はリスクであり、幼稚園、保育園も積極的に閉鎖するべき。共稼ぎの家庭あるいは母子家庭では、母親が仕事にでられなくなる。医療機関の看護は女性に頼る部分が大きく、二重の打撃を受ける。

$R_0 = 1.4 - 1.6$: 1 人が何人に感染させるか (感染症疫学では最も重要なパラメータ)

論文中にはこの値は過去のパンデミックの中では低い方であると位置付けている。

感染症数理モデル

R_0 とは 1 人が何人に感染させるかを示している。

R_0 or $R(t)$ を減らすためには？

- コントクトを減らす: 隔離、検疫、社会対応(学校閉鎖等)
- 感受性者数を減らす: ワクチン、薬剤の予防的投与
- 感染強度および期間の減少: 治療

$$R_0 = D \times C \times p \times \beta$$

Mean length of infectious (D)
Rate at which contacts occur (C)
Probability of transmission per contact (p)

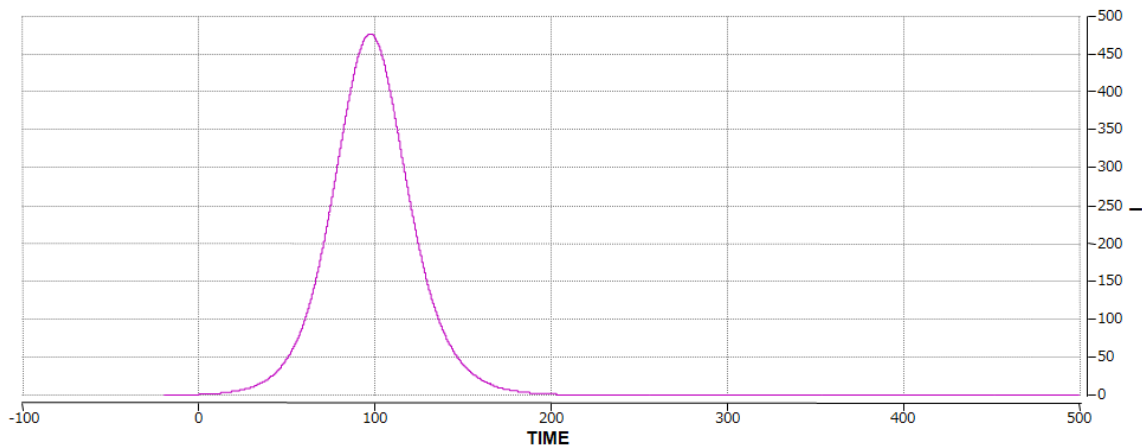
$$R(t) = \frac{R_0 \times S}{N}$$

$R(t)$ は時間 t の時点での R を示している。 $R(t)$ を減らすには、上記のようにすればよい。
 $R_0 = 1.4$ で、例えば隔離により R が半分になれば、 $R(t)=0.7$ で感染は終息する。

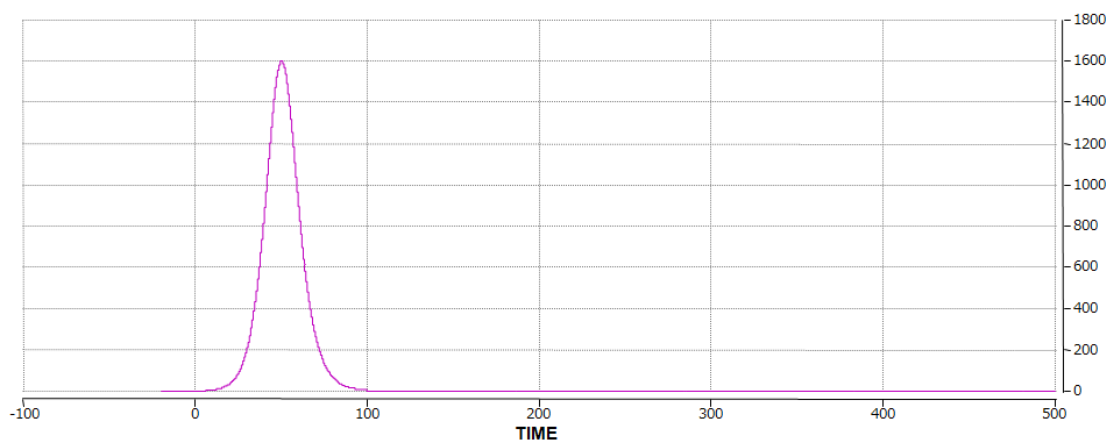
R_0 の違いにより、流行曲線にどのような相違がでるかを見てみよう。

$R_0 = 1.4$: 約 100 日後にピークをむかえ、そのころ、人口の 5% 弱が感染しているであろう。

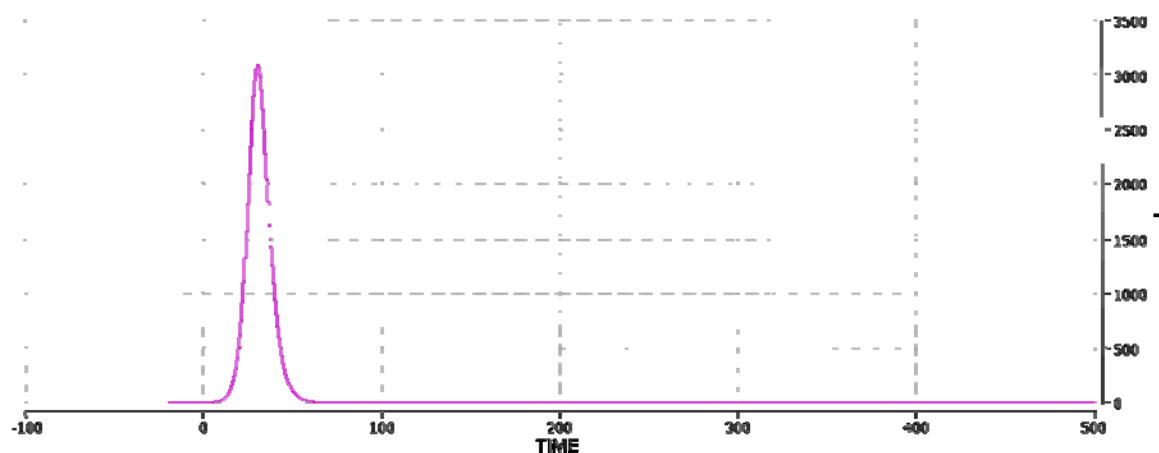
縦軸は 1 日の罹病率であり、1 万人当りの人数を示している。



$R_0 = 2.0$: 約 50 日後にピークをむかえ、そのころ、人口の 16% が感染しているであろう。



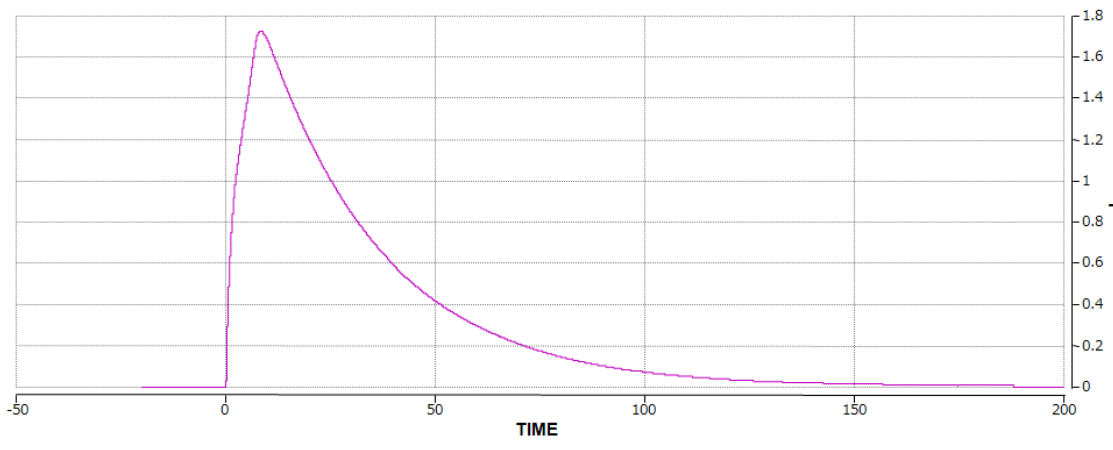
$R_0 = 3$: 約 30 日後にピークをむかえ、そのころ、人口の 30% が感染しているであろう。



人口の 30% がインフルエンザに罹患すれば、仮に致死率が低かったとしても社会経済活動は麻痺するであろう。しかもピークがシャープであり、病院に多くの患者が殺到する可能性があり、医療機能不全に陥るであろう。

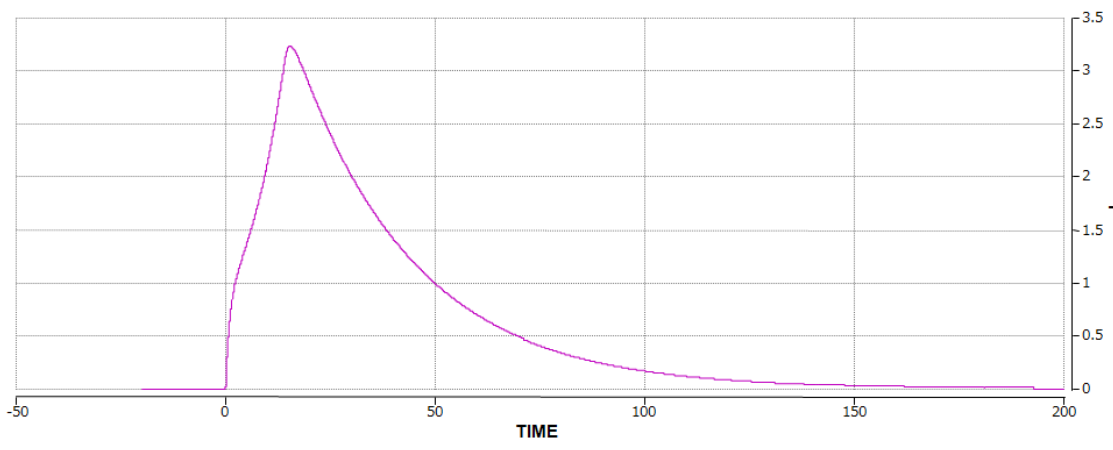
時間 t において、患者隔離等（学校閉鎖やタミフル、リレンザによる治療、予防も R_t を減ずる）により平均の R_t を 0.8 (< 1.0) にできたとする。仮に致死率が低くても、社会経済活動に悪影響を及ぼさない範囲で、感染拡大を抑制するよう努力するべきであろう。 R が 1 をきると感染症流行は終息の方向に向かう。 R_t をいかに小さくするかが重要。

国内で最初のヒト-ヒト感染が発生してから 7 日以内に患者隔離など封じ込めのための措置をとった場合

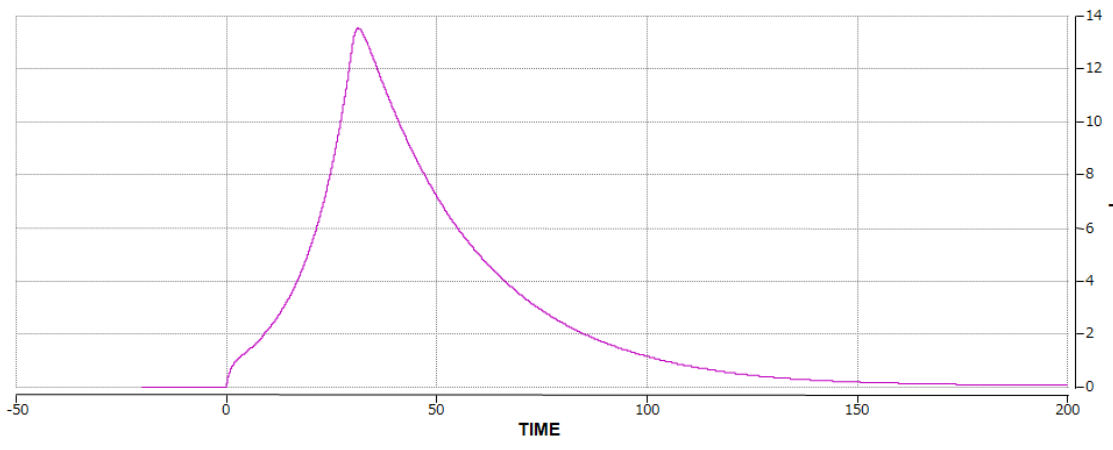


0.018%にまで患者数を抑制できる。

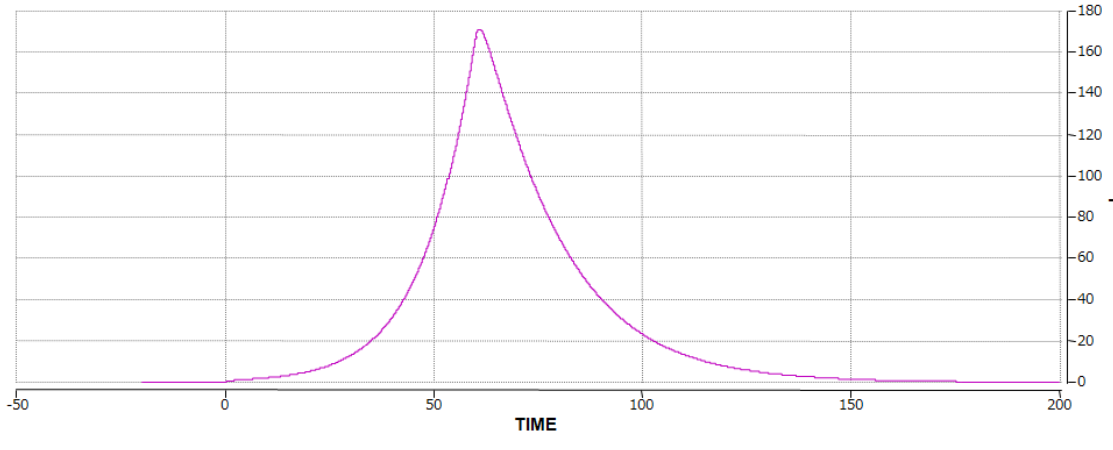
国内で最初のヒト-ヒト感染が発生してから 14 日以内に患者隔離など封じ込めのための措置をとった場合



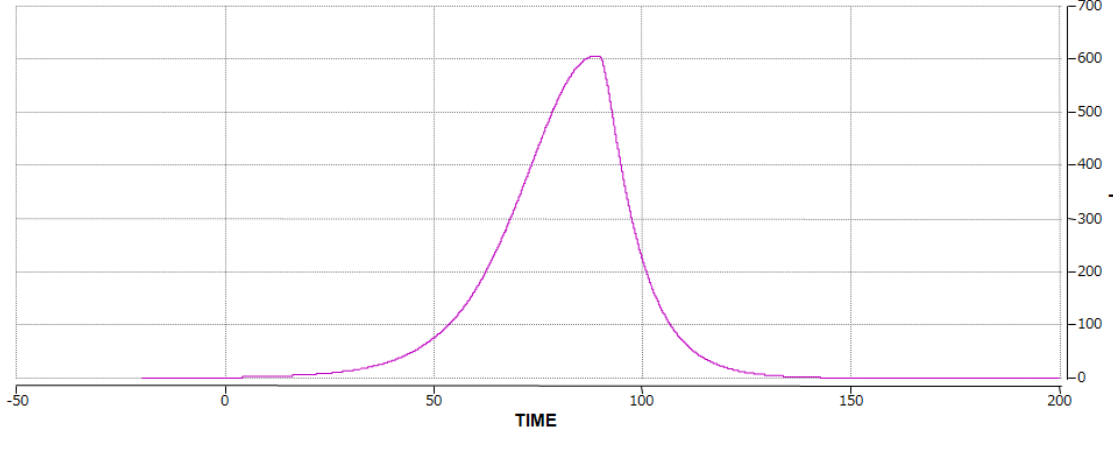
国内で最初のヒト-ヒト感染が発生してから 30 日以内に患者隔離など封じ込めのための措置をとった場合



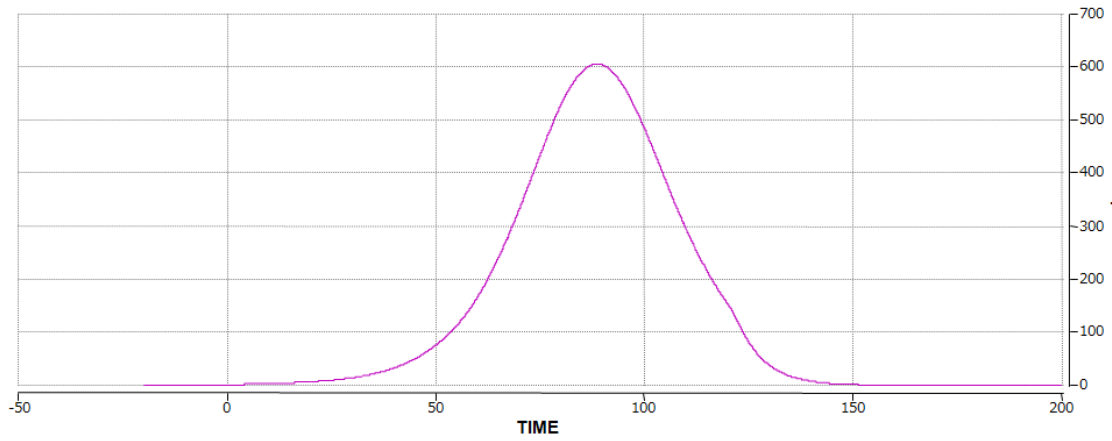
国内で最初のヒト-ヒト感染が発生してから 60 日以内に患者隔離など封じ込めのための措置をとった場合



国内で最初のヒト-ヒト感染が発生してから 90 日以内に患者隔離など封じ込めのための措置をとった場合



国内で最初のヒト-ヒト感染が発生してから 120 日以内に患者隔離など封じ込めのための措置をとった場合



死亡率が季節性インフルエンザ程度であれば、感染流行がはじまってから 1 ヶ月以内に全国的な対策がとられれば許容範囲と思われる。

Most plausible and optimistic scenario

5月末までには報告が無くなり、WHO は14日ないし20日間(潜伏期間 max times two)の新規報告が無いことを確認して、引き続き注意深い監視を必要とするとしつつも、一旦は phase 5 を解除するのではないかと予想する。そのため、6月中には平常に戻るであろう。日本では秋以降も引き続き PCR 検査も含め注意深い監視が成され、H3N2, H1N1(ソ連)、H1N1 (メキシコ) が混在する形で流行するも、季節性インフルエンザの通常流行と重症度は目立って異なることもなく経過する。

I. Worst case scenario

南半球も含め、新規発症例は少数ながら存在していた。6月以降雨季に入った亜熱帯、熱帯地域に流行国がシフト。熱帯のある国において、1週間あたりインフルエンザ様疾患の急な増加があり、今回の新型 H1N1 インフルエンザと H5N1 鳥インフルエンザ由来遺伝子が検出された。不顕性感染例の症例数把握が困難な上に、政府が情報提供をこばみ、疫学調査をすることができず、致死率、感染力ともに高そうであるが、正確な case-fatality rate (CFR) および R0 は不明なままである。本感染症は10月頃より世界に蔓延しはじめる。しかし、2009年春に新型 H1N1 インフルエンザ患者数の比較的多かったメキシコ、アメリカ、カナダ、イギリス、スペインでの感染者は必ずしも多くなく、患者数の少なかった日本、韓国、中国を中心に急速な拡大をみせる。CFR はおよそ 1.0 %、R0 はおよそ 2.0 であった。

II. Intermediate case scenario

一旦流行は落ち着くが、11月になって H1N1 (メキシコ) 国内ヒト-ヒト感染例が確認される。既に国内では H1N1 (メキシコ) 感染が蔓延しており、11月後半から学校閉鎖の措置をとる学校が急増する。しかし、致死率は 0.001%程度であり、季節性インフルエンザと同等かそれ以下と判断して、11月末、政府は通常インフルエンザに準じた対応方針を決定する。

1月中旬以降 H1N1 (メキシコ) 感染患者が急増。重症例も多く、特に20歳以下の若年者の入院率が通常の10倍程度となる。入院患者から医療スタッフ、そして院内感染により、喘息、糖尿病、循環器疾患、癌患者などの入院中患者に蔓延するケースが増加。基礎疾患をもつものの中から死亡例が media を通じて報道されるようになり、社会不安へと発展する。

H1N1 (メキシコ) インフルエンザに対するワクチンは、1500万人分製造されたが、医療従事者を含む first responder を中心に投与されるに留まっており、政府に対する批判す

る声が目増しに大きくなっていった。しかし、3月に入って、患者数は急速に減少し、平静を取り戻した。

III. Best case scenario

I のパターンで、秋以降 H1N1（メキシコ）感染例も無し。

しかし、ワクチンを作っておいて、まったく流行がなく、ワクチンによる健康被害が発生すれば、それはそれで悪いシナリオといえる。

1976年アメリカでは、今回のような新型インフルエンザの再来を考慮してワクチン製造を試算している。そして流行が10%の確率で発生すると仮定して、1人分が\$0.50、ハイリスクグループに限定するのではなく、25歳以上をターゲットにして59%を超える接種率で経済的に採算がとれると結論した(N Engl J Med 295; 759-765, 1976)。

参考資料

<http://dr-urashima.jp/pdf/s-4.pdf>

ボストン医師によるスペイン風邪当事の報告の概要

By Samuel W. Myers MD, Boston

Clinical Observations in Recent Epidemic of Influenza

S.W. Myers

Boston Medical and Surgical Journal 1919;180:98-101, Jan 23, 1919

私の地域では 1918 年 9 月 16 日から 10 月 16 日まで 1 ヶ月流行が続いた。最初の 2 週間は患者数が多く、その後徐々に減少していった。一方、後半 2 週間では肺炎の割合が多かった。期間中 250～500 人の患者を受け持った。

特徴

小児例は比較的軽症で 2 人肺炎をみただけであった。

嘔声が特徴的、扁桃腺は正常なのに口蓋垂が赤かった

虚脱症状が初期より顕著

呼吸は弱々しく浅い 呼吸が深い場合には無気肺や肺炎になっていることが多い

熱は頻脈を伴う

皮膚はチアノーゼ

• • • • •

トイレ以外はベッド上安静。部屋の換気を十分に行う。熱が完全に下がってから、3 日間はベッド上安静。肺炎を合併した場合、解熱後 5～7 日は絶対安静とした。その結果、これを無視して退院したものの一部は死亡したが、きちんと守ったもので死亡したものはほとんど無かった。