

今週の話題：

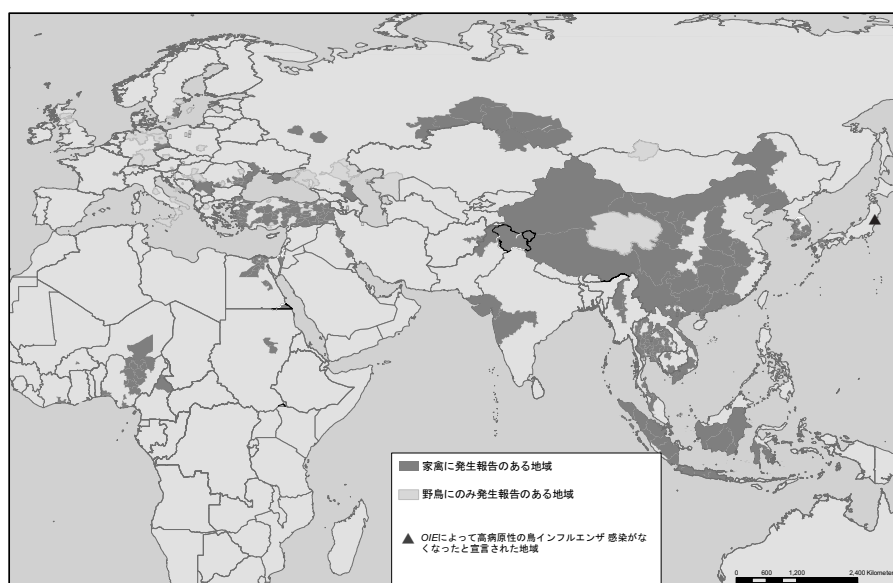
<WHOにより確認された鳥インフルエンザ A (H5N1) 型のヒトへの感染症例の疫学>

* 背景：

1997年に中国の香港で、鳥インフルエンザ A (H5N1) 型ウイルスのヒト感染例が初めて報告された。18例のうち6例が死亡し、同時に農家の家禽や生きた家禽を販売している市場で高病原性の H5N1 型の集団発生があった。香港での全ての鶏の早急な処分により、ヒト感染は終息した。2003年2月、さらに2例のヒト症例（うち1例は死亡）が確認された。2003年中頃、高病原性 H5N1 型ウイルスが東南アジアの家禽の間で広がり始め、数ヶ月のうちに8ヶ国で空前の集団発生が起こるまでとなった。2003年12月、ベトナムで家禽の集団発生に関連した初めてのヒト症例が発生した。2005年中頃まで、病気は東南アジアの動物とヒトに限られていたが、この頃にウイルスは、中央アジアからヨーロッパ、アフリカ、そして中東にまで地理的範囲を広げていた。2003年12月1日から2006年4月30日までの間で、9ヶ国で205例のヒト症例が研究機関で確認され、113例の死亡がWHOに報告された。同期間中、国際獣疫事務局は、約50カ国（地図1）における家禽や野鳥の H5N1 型感染の集団発生を報告した。この解析の目的は、研究機関で確認された H5N1 型のヒト感染例の疫学を報告することである。

地図1：2006年4月28日現在の動物における H5N1 型感染の集団発生

2003年以降の家禽および野鳥における鳥インフルエンザ H5N1 型の発生が確認報告された地域



* 方法：

この解析は、2003年12月1日から2006年4月30日までに、WHOのウェブサイトには報告された全ての研究所確認された H5N1 型のヒト感染例を含んでいる。追跡調査中の血清検査により回顧的に確認された不顕性の症例は除外した。本研究に用いられた全ての陽性症例は、気道から採取された1つ以上の検体をPCRにより、または血清検体を微量中和試験により確認したものである。

* データ収集と解析：

データは保健省、WHOの疫学者、WHOの国際的感染症対策ネットワークにより収集されたものから抜粋した。もとのデータは監視活動のために集められていたために、各国のデータ間で質、信頼性、形式は一致しなかった。正確な発症日が不明であった場合、報告日、死亡日や入院期間の情報を使用して発症月を概算した。分布は χ^2 検定により比較し、中央値はKruskal-Wallis検定を用いて比較した。

* 結果：

・症例数と発生率：2003年12月1日から2006年4月30日まで、9ヶ国から H5N1 型鳥インフルエンザのヒト症例が計205例であることがWHOに報告された（表1）。このうち、接触者の調査中に確認されたベトナムの無症状の2例（81歳男性と67歳女性）は、解析から除外され、計203例となった。居住地と性別は全症例で明らかになった。年齢は1例だけ不明であった。発症日は6%（13/203）が不明であり、入院日は22%（45/203）が不明であった。発症日が不明の9例については、入院日より発症月を概算した。入院日も不明である4例に関しては、症例報告月を発症月とした。

2003年12月から2006年4月までの間で H5N1 型のヒト感染は3回のピークがあり、北半球での冬と春に一致した（図1）。鳥の間での集団発生が地理的に広がった後、2005年10月以降、 H5N1 のヒト感染を報告する新しい国の数が急激に増加した。2005年中頃までに、 H5N1 型のヒト感染は4ヶ国のみで報告されたが、2005年10月から2006年4月末までに、新たに5ヶ国で H5N1 型のヒト感染が報告された（表1）。表1：国別 H5N1 型のヒト症例の分布および最初と最後に報告された症例の発症月と年、図1：ヒトにおける H5N1 型確認症例数、発症月別、2003年12月1日-2006年4月30日（WER参照）

* 人口統計学的特徴：

確認症例の年齢の中央値は20歳であった。年齢幅は3ヶ月から75歳であった(n=202)。半数が20歳未満で、90%が40歳未満であった(図2)。10歳未満の症例では、5歳未満が21人、5から9歳が32人であった。男女比は0.9(男=97、女=106)であったが、年齢群により差があり、10-19歳と20-29歳では0.6-0.7、10歳未満では1.5であった。しかし、統計学的に有意差はなかった。 $(\chi^2=7.3, df=6, P=0.3)$

図2：年齢別H5N1型の分布、2005年4月30日現在、表2：H5N1型ヒト症例、男女別、年齢別(n=202)(WER参照)

* 発症から入院までの日数：

発症から入院までの日数が明らかとなったのは73%(150/203)であった。どの年齢群も発症日から入院までの日数の中央値は4日(幅は0-18)であった(図3)。ほとんどの患者が発症から1週間以内の治療を必要とした。2004年は5日、2005年は4日、2006年は5日であり、いずれも有意差はなかった(Kruskal-Wallis $H=1.8, df=2, P=0.4$) 図3：発症から入院までの日数(n=150)(WER参照)

* 死亡率：

全体の症例致死率は56%であった。最も高い致死率は10-19歳の73%(n=49)であった。最も低い致死率は50歳以上の18%(n=11)であった。両群間に有意差があった($\chi^2=18.47, df=6, P=0.005$)。最も致死率が低かった年は2005年(43%)で、2004年は73%、2006年はこれまで63%であった。全死亡例のうち発症から死亡までの日数を確認できたのは97%(110/113)であった。2003年12月から2006年4月までの発症から死亡までの日数の中央値は、9日であった(幅は2-31日)。2004年の中央値は11日、2005年と2006年は8日であった。中央値間に有意差は見られなかった(Kruskal-Wallis $H=4.7, df=2, P=0.1$)。死亡例の95%は発症後23日未満で死亡した(図4)。図4：発症年および年齢群別死亡率(WER参照)

* 考察：

今回の解析はWHOに報告されたデータのみであるために、これらの症例によりH5N1型のヒト感染のすべてを推定することはできない。今日の血清学的調査では、H5N1型感染陽性の不顕性感染を検出する頻度は非常に少なく、不顕性感染や症状が弱い症例については不明であるため、感染のリスクが高い集団でのさらなる調査が必要である。

H5N1型感染による症例は、北半球の涼しい季節の間にピークがあった。この傾向が続けば、2006年末から2007年初めにかけてH5N1型感染症例が増加することが見込まれる。気候、家禽のH5N1型感染の流行、そしてヒト症例との関連をさらに研究する必要がある。最も発症が多かったのは、10-29歳であった。H5N1の暴露についてのデータが不十分であり、年齢とH5N1の暴露との間の関連性を推定することは難しく、さらなる調査が必要である。

年齢群間で、致死率に有意差があった。致死率は10-39歳が最も高く、50歳以上で最も低く、10歳未満が中間の値を示した。この傾向は老人の死亡率が高い季節のインフルエンザとは異なっている。

発症から入院までの日数の中央値は4-5日であった。これは1997年の香港の流行時と一致する(平均日数=3日)。入院日の記憶があいまいであり、22%(45/203)の症例で入院日が不明であることから、結論を出すことが阻まれる。また、発症から死亡までの日数の中央値は9日であった。時間的経過(発症から入院や死亡までの日数)や死亡率の類似などにより、この数年間に疾患のパターンは変化していないことが示唆される。しかし、治療の質や合併症などのほかの要因についても調査が必要である。

限界はあるものの今回の解析はさらなるデータ収集の基礎となり、戦略の改善へとつながるものである。データの収集、確認及び解析のより良い基準化により、H5N1型に特徴的な暴露様式を発見する能力が向上し、またリスク群の同定が可能となる結果、予防策を標的とする研究を助けるであろう。ヒトの感染例の疫学的変化、病気の重症度や特徴を監視することが、ヒトからヒトへの感染を可能とするようなウイルスの変化を発見する助けとなる。抗ウイルス剤による治療と結果に関する情報をさらに集めれば、将来の管理に役立つ情報となるであろう。

この解析により最近のH5N1型のヒト感染例を表すことができたが、同時に、疾患やウイルスの管理方法を知るために必要なデータ収集に大きなへだたりがあることも浮き彫りにされた。ウイルスが新地域に広がり続けると、爆発的にヒト感染が起こるかもしれない。さらに、H5N1型が広がり続け、ヒトとの接触が続けば、ヒトからヒトへの感染が可能であるウイルスが現れる危険性が高くなることが示唆される。よって、ウイルスの脅威から全ての国を守る警告システムとして、データの共有が必要である。

2006年5月、WHOは、インフルエンザの世界的流行の脅威に関連した国際保健規則の規定を自発的に承諾するよう要求したWHA59.2決議を採択した。世界の国々がこの規定に従えば、信頼あるリスク調査ができると同時に、状況調査や適切な対応において、自国、国際的地域そしてWHOに大きく貢献するであろう。

<81巻、2006年1-26号の索引>

(北井陽子、小西英二、石川雄一)