

今週の話題：

<インフルエンザ A (H1N1) 型のヒト感染：メキシコや他の流行国の臨床的観察、2009 年 5 月>

2009 年 5 月 20 日現在、死亡例 80 例を含む新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルス感染の確定症例 10, 243 例が、41 カ国から WHO に報告された。症例のほとんどが北アメリカからで、死亡例の大部分はメキシコから報告された (表 1)。今回は H1N1 ウイルスのヒト感染の臨床的特徴をまとめ、臨床管理における WHO の初期ガイダンスを提供する。

* 臨床的特徴：

H1N1 ウイルス感染の疾患は、非発熱の軽度上気道疾患から重度もしくは致命的肺炎にまで及ぶ。ほとんどの症例は合併症を伴わない、典型的なインフルエンザ様疾患で、自然に回復する。最も多く報告される症状は、咳、発熱、咽頭痛、倦怠感、頭痛であるが (表 2)、発熱がみられない症例もある。消化管症状 (吐き気、嘔吐、下痢) は米国で外来患者の 38% にみられた。

* 臨床的特徴：

・ 入院患者：

米国やカナダの症例の約 2 - 5%、メキシコの約 6% が入院した。メキシコの急性呼吸器疾患を示す患者のうち 13% が H1N1 ウイルス陽性を示した (約 5 分の 1 が季節性インフルエンザの既往歴)。そのうち約 10% は入院し、その 3 分の 1 が人工呼吸器を必要とした。

米国の入院患者のほぼ半数、メキシコの死亡例の 46% (表 2) に妊娠、喘息、他の肺疾患、糖尿病、病的肥満、自己免疫疾患を含む基礎疾患や、自己免疫抑制療法、神経障害、心疾患がみられた。米国では H1N1 ウイルスに感染した妊婦 20 人のうち 3 人が入院治療を必要とし、1 人が死亡した。この患者は発症後 13 日で抗ウイルス療法を始めた。カリフォルニアの入院患者 30 人のなかで、64% に基礎疾患がみられ、妊婦 5 人のうち 2 人に自然流産や早期破水を含む合併症が生じた。

メキシコの死亡例の 54% は生来健康で (表 1)、ほとんどは 20-59 歳の間であった (表 2)。1 人は妊娠 34 週目であった。子供や 10 代の若者の死亡率は成人に比べ低かった (表 1)。急速進行性呼吸器疾患が重症例や死亡例のほとんどを占めた。発症から入院までの平均期間は、米国の入院症例の 4 日に比べ、メキシコでの死亡例では 6 日であった。死亡例では主兆候として発熱、息切れ、筋肉痛、重度の倦怠感、頻脈、頻呼吸、酸素飽和度の低下などがあり、たまに低血圧やチアノーゼもみられる。来院後すぐに心肺停止となった患者もいる。下痢は入院症例ではまれであった。

メキシコでの臨床経過では、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の急速な進行や腎不全もしくは多臓器不全と同様に、重度の肺炎、結節性肺胞や、頻度は少ないが胸部 X 線検査における基部不透明を含む多発性浸潤が目立った。発症から死亡までの平均期間は 10 日であった。カリフォルニアで入院中の患者に肺炎を示す画像がみられた。多葉性浸潤の患者も含み、また人工呼吸器を必要とする人もいた。

白血球増加症と白血球減少症の両方が入院患者にみられた。メキシコでは、多くの患者にリンパ球減少症の症状が現れ、アミノ基転移酵素や乳酸脱水素酵素が上昇した。クレアチニンホスホキナーゼがかなり高くなる人もいた。最大で入院患者の半数が腎不全を示した。低血圧、脱水症、低酸素症を含む他の原因も一因となるかもしれないが、おそらく横紋筋融解症やミオグロビン尿症に続発したものであろう。急性心筋炎が疑われた患者もいたが、脳炎はいなかった。

表 1: メキシコにおける新型インフルエンザ A (H1N1) 型ウイルス感染のヒトにおける年齢別の確定症例数と死亡数、2009 年 5 月 20 日現在、表 2: 新型インフルエンザ A (H1N1) 型ウイルス感染が確定した死亡例 (メキシコ) と他の患者の臨床的特徴 (WER 参照)

* 微生物学と病原性：

入院時に細菌感染の形跡があった患者はほとんどいなかったが、人工呼吸器関連肺炎と同様に、蓄膿症、壊死性肺炎、細菌の重感染の症例はあった。入院前に抗生物質の投与を受けた症例もあった。メキシコでは、3 つの死亡例から細菌の重感染が記録された。分子検出手法を利用した予備研究により、重症例と死亡例から 2 つの重感染 (*Streptococcus pneumoniae*, adenovirus) が発見された。メキシコからの最初の検視報告は、その病状がびまん性肺胞障害、細気管支と血管周囲のリンパ球浸潤、過形成の気道変化、閉塞性細気管支炎を含む原発性ウイルス性肺炎に続発する ARDS に一致することを示唆している。

* H1N1 ウイルスのヒト感染における臨床管理についての WHO の初期ガイダンス：

限られた臨床情報と進行状況に基づき、WHO は H1N1 ウイルスのヒト感染における臨床管理に対して以下の方法を勧めている。

・ 軽症：必要に応じ、症状に基づく補助的治療 (例：パラセタモール、流動食) を行う。ライ症候群の恐れがあるため、子供や若年成人にサリチル酸塩 (アスピリン、アスピリン含有薬) は使用してはならない。抗ウイルス薬が利用可能ならば、危険な状態にある患者 (共存症、妊娠中) に、早期のノイラミニダーゼ阻害薬投与 (オセルタミビル) の経口投与、ザナミビルの吸入投与が勧められる。H1N1 ウイルスはノイラミニダーゼ阻害薬 (オセルタミビル、ザナミビル) 感受性であるが、M2 イオンチャネル阻害薬 (アマタ

ジン、リマンタジン)に耐性を示す。自宅での適切な感染予防策(咳エチケット、手指衛生、自然換気)を行うべきである。

・入院患者：可能ならばオセルタミビルによる抗ウイルス治療が勧められる。H1N1 ウイルス感染による進行性疾患もしくは肺炎に特に勧められる。H1N1による重度の肺炎所見は、鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルスのヒト感染による所見と類似している。さらにデータが得られるまでは、H1N1 ウイルス感染患者に対して、H5N1 ウイルス感染の臨床管理ガイダンスが適用される。

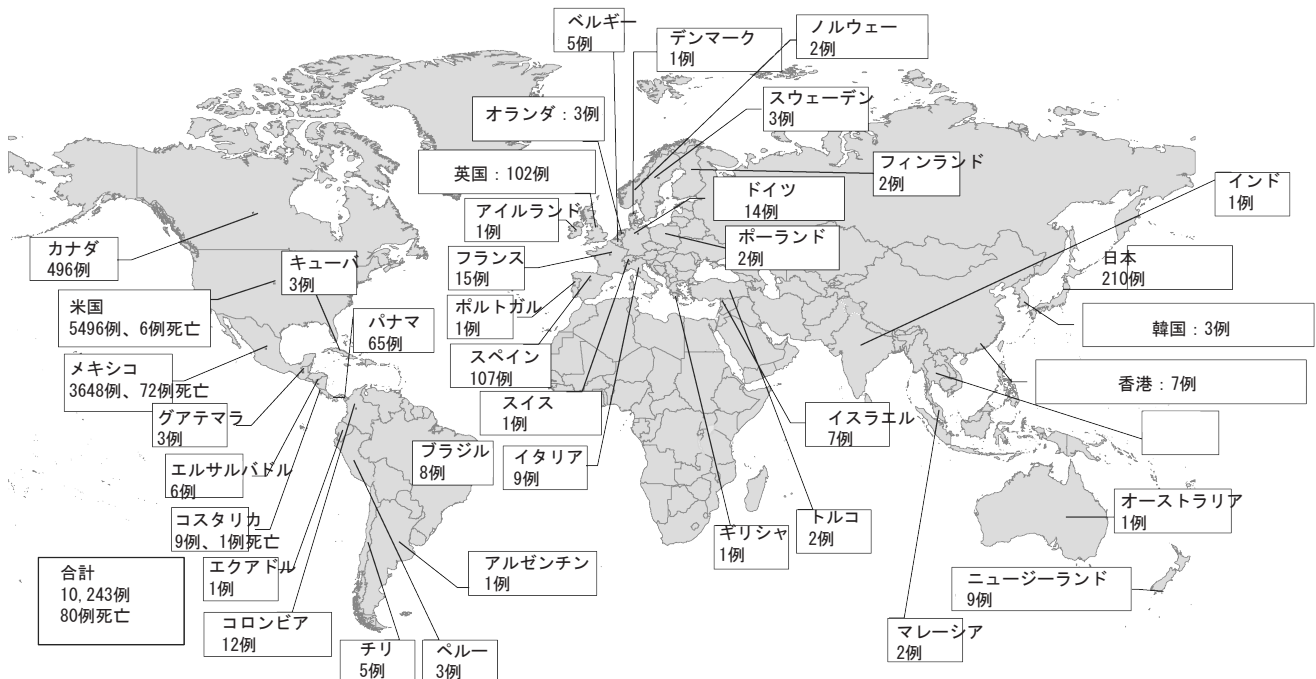
・呼吸補助：管理の基本は低酸素症の早期検出や、必要に応じた酸素補給もしくは人工呼吸器の使用である。低酸素症の治療は、酸素供給装置や酸素流量、監視、患者の薬剤服用遵守などに対して細心の注意が必要である。機械的換気補助が必要な場合、ARDSに対して低容量、低圧の肺保護換気方式を行う。

・抗生物質：肺炎の場合、大抵は市中肺炎のガイドラインの勧めに従って、抗生物質による治療を行う。抗生物質の選択は、二次感染や耐性パターン、国ごとの薬剤の入手しやすさによる病原菌の頻度の地域データに基づくべきである。注目すべきことに、季節性インフルエンザや以前のインフルエンザの世界的流行は、*Staphylococcus aureus*の二次感染のリスク増加に関連していた。*Staphylococcus aureus*感染は重篤で急速に進行する壊死性のものであり、一部の地域ではメチシリン耐性株により引き起こされた可能性があった。

・抗ウイルス薬治療：抗ウイルス療法に関する詳細な情報は現在利用できないが、重病もしくは肺炎患者に対するオセルタミビルの経口投与は有効の可能性はある。H1N1 ウイルス感染による入院患者の中には、抗ウイルス療法開始の遅れが予後不良の重要な因子となる人もいる。メキシコでの死亡例の中で、発症から抗ウイルス療法開始までの平均期間は8日であった。

・副腎皮質ステロイド：常用は H1N1 ウイルスが関わる肺炎患者には避ける。副腎皮質ステロイド治療が有効という報告はない。大量投与は H5N1 における死亡率が増加したように、重篤な副作用や SARS(重症急性呼吸器症候群)におけるウイルス増加、他の呼吸器ウイルス感染に関連している。

地図 1：新型インフルエンザ A (H1N1) 型ウイルスのヒトにおける感染：WHO に報告された研究所確認症例数および死亡数、国別 (2009 年 5 月 20 日現在)



* 編集ノート：

H1N1 ウイルス感染による疾患の程度は広く、弱い人々に感染した場合に特に広まる可能性がある。栄養不良や HIV のような慢性感染症、他の共存症の状態の人が特に弱いかもしれない。したがって、このガイダンスは暫定的なものとしてみなすべきである。適切なウイルス研究を伴う前向きで組織的な研究が、より包括的な実態の把握に必要である。

軽度もしくは不顕性感染の実際の頻度や、疾患パターンに影響する可能性のある、年齢ごとの既存の免疫の程度を決めるために血清学的研究が必要である。重症や合併疾患の危険因子は完全には解明されておらず、喫煙、あるいは大気汚染のようなさらに重度のインフルエンザの共通危険因子の研究が必要とされる。また、低酸素障害における海拔の影響も未だ解明されていない。

上、下気道のウイルス量を含む、H1N1 ウイルス感染のウイルス学的進行が解明される必要がある。ウイルスが肺外播種を引き起こすかどうかは解明されていない。季節性インフルエンザに比べて、消化管症状の頻度が高いようなので、ウイルスが消化管に影響を及ぼすか、排泄物や嘔吐物に感染性があるかを評価するため、さらなる研究が必要である。

H1N1 ウイルスのヒト感染の臨床管理についての初期ガイダンスはWHOのウェブサイトを利用可能である。進行状況の最新情報は *Weekly Epidemiological Record* で刊行される。

<イエメンのハンセン病：症例発見の動向、1982-2008>

* 序論：

ハンセン病の疾病負担を軽減する目的で 2005 年から行われている、イエメンのハンセン病掃滅プログラムはうまく維持されている。ハンセン病の負担のさらなる軽減と、管理活動の維持のためのWHOによる世界的戦略(2006-2010)：運用指針に沿って、管理活動をプライマリーヘルスケアシステムに組み込むために、国家プログラムは取り組みを強化した。主な焦点は全ての患者が良質のサービスを利用可能にすることであった。照会システムは別の区域で働く皮膚科医のネットワークを取り入れ、ハンセン病の人を診る診療所のサポートを改善することにより強化された。

* 1 年の新規症例の検出動向：

1982 年から 2008 年までの新規症例のデータが、動向を解析するために再調査された。表 1 は分類(多菌型の事例)、性別、子供における症例数およびグレード 2 障害の症例数で新規症例のデータを示している。

初期段階(1982、1983 年)の間、リファンピシンやクロファジミンの投与や、ダブソン単剤療法を受けたことがある症例は全て新規症例として登録された。1990 年以降、症例発見活動は強化され、1993 年にピークを迎え 721 の新規症例が発見された(表 2)。拡大するハンセン病の管理活動を、予備計画では含まれていなかった北部地域だけでなく、再統一後の南イエメンにも盛り込んだ。

1998 年に別の症例発見の増加が観察された。これは、未発見の症例を探すために行われた、ハンセン病掃滅キャンペーンとハンセン病掃滅のための特別活動計画の実施によるものであった。

新規症例の検出率は 1993 年(図 1)と 1998 年にピークを迎え、1998 年以降は新規症例の検出率はゆるやかに減少していった。2002-2008 年間では、新規症例の検出率は 10 万人に 1-2 人であった(表 2)。強化したプログラムと高い人口増加率が原因となっている。

2007 年と 2008 年には、総合的な皮膚調査を開始したため、新規症例発見の顕著な増加があった。この調査では、主要なヘルスケアセンターを中心としたハンセン病のための研修と、地域社会における衛生教育、接触者追跡を組み合わせている。

表 1：ハンセン病新規症例の特徴、年別、イエメン、1982-2008 年、表 2：ハンセン病新規症例発見率と新規症例の特徴、イエメン、1982-2008 年、図 1：ハンセン病の新規症例数および 10 万人あたりの検出率、イエメン、1982-2008 年(すべて WER 参照)

* 診断の受けやすさ：

2004-2008 年の間で、プログラムの地域達成範囲や、診断や治療の受けやすさにおいて大きな変化はなかった(図 2)。新規症例の 25-40%は家から 50km 以上離れた診療所で診断された。

図 2：ハンセン病と診断された患者の家から病院までの距離、イエメン、2004-2008 年(WER 参照)

* 症例発見方法：

方法は自己申告、接触調査、皮膚科医や主要な医療施設からの照会、集落調査を組み合わせている。皮膚病に焦点を当てた集落調査は、毎年およそ 10-20%の割合を占めた(図 3)。接触調査もよく似た結果となった。1996 年以前の新規症例の大部分は、人々の認識を高めるために主にマスコミ、特にテレビを使った受動的な方法を通して検出された。

図 3：イエメン国家ハンセン病掃滅プログラムを利用した新規症例の発見方法、2004-2008 年(WER 参照)

* 新規検出例における多菌型ハンセン病：

1993 年、WHO はハンセン病を多菌型(MB)と少菌型(PB)に分類するガイドラインを導入した。イエメンでのハンセン病の動向解析のため、1993 年以前は「らい腺型」「境界型」としていたものを MB として、「不確定型」「類結核型」としていたものを PB として分類した。1996 年から新規症例のうち MB 症例が 55-65%の間を推移した(表 2)。

* 子供の症例：

新規の子供発症例は、1997 年の 45 から 2008 年の 73 に増加した(表 1)。同様に、新規症例中の割合が 1997 年の 8.70%から 2008 年の 15.50%に増加した(図 4)。子供の検出増加は、1997-2008 年間に実施した前述のキャンペーン、医療従事者への研修活動の増加、国民意識の向上(特に学校)、接触調査、皮膚調査の実施などの複合的介入の結果によるようである。マスコミ、ポスター、パンフレット、小冊子、そして特定のグループを対象とした健康教育を通じて大衆の意識が向上した。

皮膚科医の広いネットワークがしかれているので、子供の症例数の増加は過剰診断では説明できない。

さらに、主要なヘルスケアセンターの医療従事者は定期的に医師から指導されている。診断前に注意が払われていることは確実である。

グレード2障害をもった子供は少ないが、診断が遅れる原因を解明するため、またサービス改善のために、監督官による適切な検討が実施されなければならない（表1、図5）。

2004-2008年間で、全新規症例のうち、MBである子供の割合は3-6%の間を推移した（表2）。

図4：ハンセン病の新規に診断された症例中の子どもの割合、イエメン、1982-2008年、図5：ハンセン病の子供の新規症例数およびグレード2障害をもつ子どもの新規症例数、イエメン、1982-2008年（WER参照）

* 女性症例：

女性の症例は全新規症例の約3分の1を占めており、最低比率(20.71%)が1994年に、最高比率(36.65%)が1998年に報告された（図6）。

女性は一般的に医療施設を利用する機会が少ない。これは新規症例における女性の割合が低いことが原因かもしれない。通常は身内の男性が医療施設に行く女性に付き添わなければならない。さらに、ほとんどの医療従事者は男性であるため、皮膚検査に限られる。別の要因として、女性は男性より公共の場で過ごす時間が比較的少なく、したがって屋外で感染源と接触する可能性が低くなるのかもしれない。また、女性症例の割合が東地中海地方の国のものと似ている。

図6：ハンセン病の女性の新規症例数および新規症例中の女性の割合、イエメン、1982-2008年（WER参照）

* グレード2障害：

グレード2障害を示す新規症例数は1998年がもっとも高く、117例(新規症例中の15.94%)で、最高比率は1984年の20.00%(32例)であった（図7）。全新規症例のグレード2障害を伴うMBの比率は1997年の8.90%から2008年の17.42%に増加した（表2）。この増加の理由は、障害の登録の向上、目の奇形をグレード2障害として含めることの重視、以前はプログラムの対象でなかった地域での症例発見活動の活性化などが考えられる。

* 結論：

イエメンのハンセン病掃滅プログラムは、ケアの質の向上や新規症例発見と診断確認に関する複合的戦略の導入に焦点を置くことによって、管理活動とサービスの維持ができています。基礎的な医療制度と一体となった、ハンセン病のためのサービス統一は順調に進み、さまざまな病院やプライマリーヘルスケアセンターの皮膚科医や医療従事者が関わっている。しかし、これらの努力にもかかわらず、診断の時点でグレード2障害である初診の患者が、いまだにかなり多く報告されている。そして女性の公共サービスへのアクセス向上にたいする取り組みが課題である。

地域社会での情報、教育、コミュニケーション戦略の改善や照会制度の引き続き強化により、障害を示す新規症例数の減少が望まれる。

（嘉門貴文、白川卓、片岡陳正）