

今週の話題：

＜新型インフルエンザ A (H1N1) 型ウイルスのヒト感染、神戸における学校に関連した集団発生の臨床的観察、日本、2009 年 5 月＞

2009 年 6 月 11 日現在、74 カ国から新型インフルエンザ A (H1N1) 型ウイルス感染が確認された症例報告は計 28774 例に昇り、うち 144 例は死亡したと WHO に報告された。アメリカ地域に起源のあるこの伝染病は、アフリカ地域を除く WHO の全地域に広がっている。

日本の学校に関連した新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルス感染の発生に対する対応は、全ての疑い例や確認症例に対する病院での隔離と治療、大規模集会の中止、大規模な学校閉鎖等の積極的な封じ込め等の公共保健手段を含んだ。この記事は、兵庫県神戸市(日本)における、学校に関連した新型インフルエンザウイルス A (H1N1) ウイルスのヒト感染の、臨床的特徴をまとめたものである。

## \* 背景：

2009 年 6 月 2 日時点で、日本の厚生労働省は WHO に、計 379 例の確認された新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルス感染を報告している。

2009 年 5 月 16 日、新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルス感染が神戸の 3 名の生徒に確認された。そのうちの誰も、過去の報告された輸入症例のいずれとも疫学的に関連していなかった。追加症例が兵庫県の北部と西部から後に確認され、隣接する大阪府からも同様に確認された。

このレポートは、日本の感染症法に基づいて入院した、神戸市の 49 症例から得られた 2009 年 5 月 25 日時点での臨床情報を含む。

日本の感染症法によって、神戸市の疑い例は最初全て入院した。しかし、この発生の早期段階の間に新型インフルエンザ A (H1N1) と診断された症例数は限定されていたが、全ての指定病院のベッドは満床となった。患者の大多数において観察された、病院での治療を必要としない軽い症状を考慮に入れて、2009 年 5 月 18 日、神戸市と大阪府は入院が必要である症状や基礎疾患をもつ症例にのみ入院を限定することを決めた。

## \* 確認症例の要約：

神戸市で学校に関連して発生した 49 の確認症例の大多数は、青年期(年齢の中央値は 17 歳、幅は 5-60 歳)であり、男女比率は 1:1 であった(男性 23 名、女性 26 名)。潜在的な疾患は慢性気管支喘息(6 例)、アトピー性皮膚炎(2 例)、アレルギー性鼻炎(1 例)を含む。慢性心疾患、免疫抑制状態、糖尿病、悪性がんを有した人はいなかった。女性の症例では妊娠や妊娠している可能性のある人はいなかった。症例の大多数(33 例)は学校内で感染した生徒や教師であり、2 つの学校関連の発生の間に疫学的な関連があった(n=1874)。

予防接種歴が分かる 43 例のうち 22 例(51.2%)が 2008-2009 年のインフルエンザの季節に季節性インフルエンザの予防接種を受けていた。過去のインフルエンザ流行季節の間、45 例のうち 4 例(8.9%)がインフルエンザ(不特定のサブタイプ)の感染歴を持ち、そのうち 2 例(50%)が 2008-2009 年の季節性インフルエンザワクチンを受けていた。

症状が現れてから迅速診断キットを用いて検査するまでの期間は、0-4 日の幅があった(中央値は 1 日)。熱が 38°C 以上(6 例は 38°C 未満)になった 43 例のうち、25 例(58%)が検査陽性であり、18 例(42%)が陰性であった。これらの検査の感受性は、発熱当日に測定した症例よりも後日測定した症例のほうが高かった(表 1)。全ての症例は後に rRT-PCR で確認された。

表 1：神戸の病院で 38 度を超える発熱を示した新型インフルエンザ A (H1N1) 型ウイルス感染 43 例の研究所確認症例の迅速診断検査の結果、日本、2009 年 5 月 (WER 参照)

症状の出現から受診までの期間は 0-7 日の幅があった(中央値は 1 日)。49 例のうち、ほぼ 90%が 38 度以上の発熱があった。高い割合(60-80%)で全身の倦怠感、熱(または熱っぽさ)、咳、喉の痛みのような症状が見られた。症例のおよそ 50%で鼻づまり、鼻汁、頭痛、筋肉痛または関節痛が見られ、吐き気は症例の 24%で見られた。嘔吐や下痢を含む胃腸症状は症例の 10%で見られ、結膜炎は 7%であった(表 2)。神経症状はどの症例にも見られなかった。

表 2：神戸の新型インフルエンザ A (H1N1) 型ウイルス感染 49 例の入院での臨床症状、日本、2009 年 5 月 (WER 参照)

臨床検査において全体的な異常値の傾向は何も見られなかった。白血球の減少と上昇の両方が報告された(n=26、中央値は 5100/mm<sup>3</sup>、幅は 3200-11400/mm<sup>3</sup>)。CRP のわずかな上昇(n=28、中央値は 1.2mg/dl、幅は 0-9.2mg/dl)、アミノトランスフェラーゼの正常範囲またはわずかな上昇(GOT : n=24、中央値は 17IU/dl、幅は 12-64IU/dl GPT : n=24、中央値は 11.5IU/dl、幅は 7-168IU/dl)などがあったが血清尿素窒素とクレアチニンは正常であった。

熱が 38 度以上あった症例 43 例のうち、呼吸器症状、特に喉の痛みや咳は発熱の前に出現し、その解消後も残ることが多いことが共通して報告された。頭痛、筋肉痛、関節痛は殆どの症例で発熱に伴って出現した(表 3、図 1)。全ての症例は合併症なく回復した。1 例を除く全ては、抗ウイルス治療を受けた(表 4)。発熱から解熱までの期間は 1-8 日であった(中央値は 3 日)。2009 年 6 月 2 日時点では、人

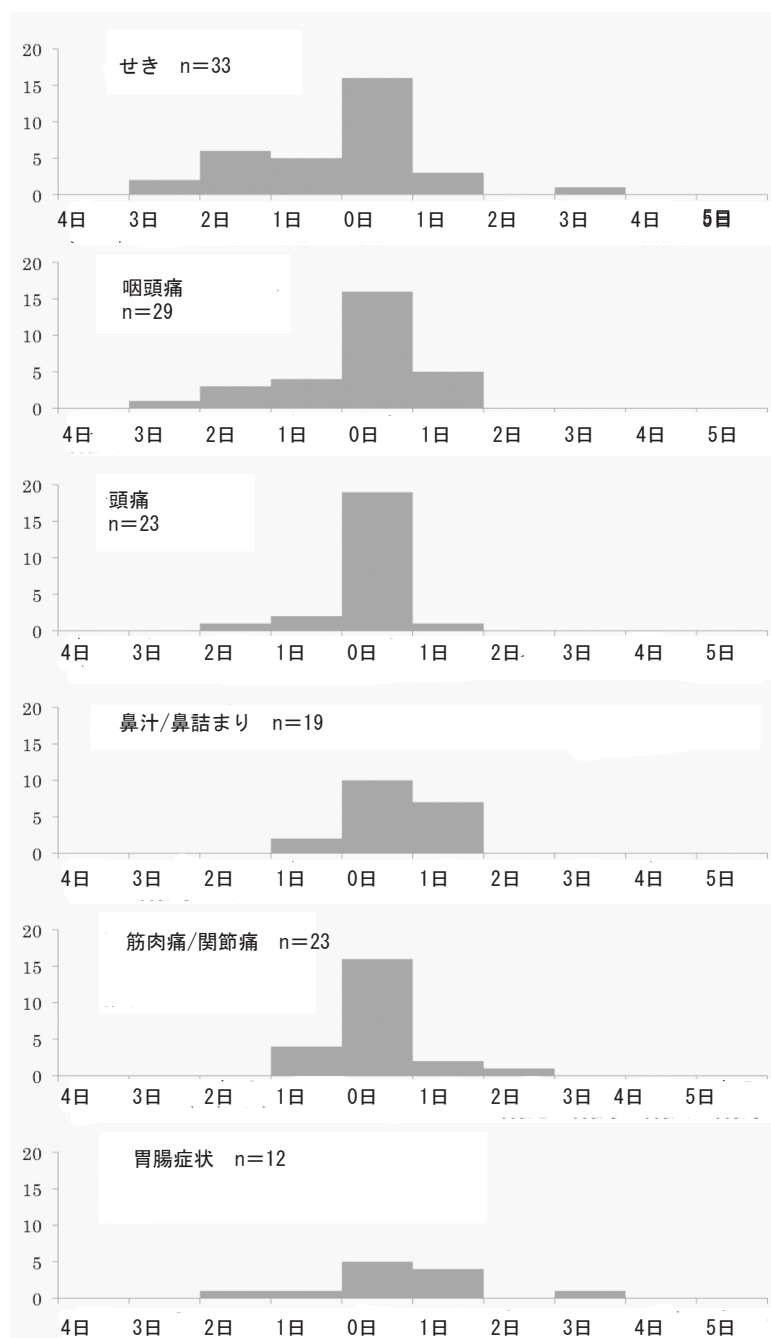
工換気を必要とした症例も死亡した症例も無い。殆どの症例は入院後すぐに退院した。

確認された 49 症例のうち、48 例 (98%) は抗ウイルス薬治療を受けた (22 例はタミフル、26 例はリレンザ)。日本の厚生労働省は、タミフルの 10 代の若者への投与は精神障害の副作用の可能性があるため制限するよう医療者に勧告している。しかしながら、何名かの患者は喘息の既往歴があるためタミフルを使用した。

症状が現れてから抗ウイルス薬の投与までの時間の中央値は 1 日 (幅は 0-4 日) であった。タミフル投与の場合とリレンザ投与の場合で、薬物投与前に 38 度以上の発熱が見られた期間に違いはなかった (タミフルの場合は中央値 2 日で幅は 1-4 日、リレンザの場合は中央値 2 日で幅は 1-5 日)。抗ウイルス薬の早期投与は、発熱期間の短縮に関係があると思われる (表 5)。どちらの抗ウイルス薬も副作用は報告されなかった。

表 3 : 神戸の新型インフルエンザ A (H1N1) 型ウイルス感染の症状の期間 (日)、日本、2009 年 5 月、表 4 : 神戸の新型インフルエンザ A (H1N1) 型ウイルス感染で抗ウイルス薬を投与した年齢群の分布、表 5 : 神戸の新型インフルエンザ A (H1N1) 型ウイルス感染の抗ウイルス薬治療の開始と発熱期間 (WER 参照)

図 1 : 神戸での新型インフルエンザ A (H1N1) 型ウイルス感染における各症状の始まった日 (0 日 = 発熱開始日)、日本、2009 年 5 月



\* 編集ノート：

発熱した日からの早期の治療薬の投与は症状のある期間を短縮させるが、統計学的に有意でなかった。インフルエンザの迅速診断検査は発症当日に採取した検体では約 50%が偽陰性であった。このことは、臨床的かつ疫学的情報による診断の積極的予測は迅速診断検査に勝り、またそれは合併症を持つ高リスク患者においては、時を得た抗ウイルス薬投与のためのよい選択肢であることを示唆している。

2009 年 6 月 10 日時点で複数の国々から WHO に報告された、学校に関連して発生した新型インフルエンザ A(H1N1) ウイルス感染症例の大多数は軽症で、季節性インフルエンザと臨床的特徴が似ている。しかしながら、症例の臨床的スペクトルは幅広く、メキシコやアメリカから報告された例や重症でしばしば致命的な症例では、急性の呼吸促進症候群を急速に進行させる肺炎や、腎不全や多臓器不全を含んでいた。

WHO が報告した病理学的情報は、新型インフルエンザ A(H1N1) ウイルス感染症のヒトにおける重症例と鳥インフルエンザ H5N1 ウイルス感染のヒトにおける重症例の近似性を示唆する。

日本において行われた新型インフルエンザ A(H1N1) ウイルスの学校に関連した発生を含む積極的な公共保健対策は、感染のあった府県にある 1400 校以上の学校の 7 日間にわたる閉鎖、神戸市の主要な催し物の中止を含んだ。新型インフルエンザ A(H1N1) ウイルス感染が学校に関連した発生でどの程度他の集団に広がるのか決定するために、更なる疫学的調査が必要である。

<専門家で構成された戦略顧問グループ：汎流行の中間期における認可済ヒト H5N1 インフルエンザワクチンの使用の推奨>

専門家で構成された戦略顧問グループ(SAGE)は 2009 年 4 月 6-8 日にスイスのジュネーブにおいて会合を開き、その結論と他の議題に関する推奨はすでに発表されている。

汎流行中期(フェーズ 3)における認可済ヒト H5N1 インフルエンザワクチンの使用に関する SAGE の推奨は SAGE の研究集団によって得られた証拠の徹底的な再検討に基づいており、以下のように適用される。

- ・ 認可済不活化 H5N1 インフルエンザワクチンの全てがその独自の特徴を持っていても、一般的構造を有するものを推奨する。
- ・ H5N1 ワクチンの認可は免疫原性に基づいており、保護的赤血球凝集反応抑制力価は季節性インフルエンザのワクチンと相互関係を示す。
- ・ 可能な場合は、リスク対効果の分析や費用対効果の分析はワクチン接種を決める前に各リスク集団と各ワクチンについて行われる必要がある。
- ・ 高い病原性をもつ鳥インフルエンザ (HPAI) H5N1 感染する危険性のある職業集団に対して、各国において季節性インフルエンザワクチンを投与すべきである。
- ・ ワクチン接種は他の封じ込めや、個人的な防御装備の使用や予防または暴露後の認可済抗ウイルス薬の使用を含めた防御手段に補足的で、代替ができないものである。

約 18000 人が H5N1 ワクチンを受けているが、各ワクチンのデータは限られている。SAGE は 2 つの認可済 H5N1 ワクチンを使い、日本で指揮された大規模安全試験から得られた初期の結果の評価も行った。安全性のデータに関しては特定の副作用が認められなかったが、登録された参加者数は一般的な副作用のみ評価されたため、稀な副作用または長期にわたる副作用に関しては不明である。

現在と将来の汎流行時ワクチン製造能力が評価された。それによると、最も起こりそうな筋書きでは、工場は製造ウイルス株を受け取ってから 12 ヶ月以内に汎流行ワクチンを 25 億回分製造できることが明らかになった。この評価に基づくと、世界の需要を満たすには 4 年かかる。12 ヶ月の製造能力を今後 5 年間で 50 億回分以上に増やすことにより世界の需要を満たすのに要する時間が 2.5 年に短縮されることが望まれる。

認可済 H5N1 ワクチンの接種は HPAI H5N1 ウイルスの大規模製造または処置に携わる人々、これらのウイルスを長期間扱う仕事に従事する人々等に対して強く推奨される。

H5N1 ウイルスを扱うが上記のような活動には従事しない検査室の全職員については、H5N1 ワクチン接種に関係するリスクと利益はそれらが利用可能になる前に評価されるべきである。

感染動物と潜在的に接触する可能性のある人々(例えば家禽農場経営者)のリスクは、そのリスクが研究者や最初の応答者に比べて低く評価されていたが、利用できる情報に基づいては計れない。従って、H5N1 ワクチン接種は現時点では推奨されないが、ワクチンは家禽と接触する人々や確認された活動的発生のある地域に住む人々が、家畜地方病性のレベルや暴露リスク、適当な他の防御手段の効果に応じて使用可能になるだろう。現在、これは大規模集団を含んでおらず、ワクチンが利用可能になる前に慎重なリスク評価が行われるべきである。

今のところ、ヘルスケア労働者以外では、必要な労働者(言い換えれば重大な経済基盤の部門の鍵となる労働者)における鳥 H5N1 インフルエンザウイルスの感染リスクが一般市民より高いことを示すデータは無い。従って、HPAI ウイルスが家畜地方病性である地域において、汎流行中期にすべての必要な労働者が H5N1 インフルエンザワクチンを利用できるようにすべきであると提案するには証拠が不十分である。一方、指定外来患者または入院患者の委託施設における、H5N1 感染が疑わしいまたは確認された患者を評価し管理するヘルスケア労働者に対してはワクチン接種が勧められる。これらのヘルスケア労働者は特に人から人への伝染の可能性が増加しているウイルスが現れる時には他のヘルスケア労働者より感染リスクが高いただろう。特定の地理的領域において作られたリスク評価に基づいて、鳥 H5N1 ウイルスが家畜地方病性である国々や、ヒトの症例が発生し続けヘルスケア労働者に暴露の脅威を与える国々の他のヘルスケア労働者に対しても認可済 H5N1 ワクチンが利用可能になるだろう。これは H5N1 感染が疑わしい患者がまず受診する多数の 1 次ヘルスケア施設に勤務するヘルスケア労働者を含む。

HPAI H5N1 インフルエンザに冒された国々でも、一般市民の感染リスクは非常に低いままである。ワクチンに関係する深刻な副作用のリスクは低く、でもそれが除外できない時、HPAI H5N1 ウイルス感染に対して一般市民に免疫を付けるための H5N1 ワクチン接種は勧められない。

認可済 H5N1 ワクチン備蓄の保有者は、安全性、免疫原性、交差反応、有効期限などのさらなる情報を公衆衛生に生かすために、H5N1 ワクチンの利用の経験を増やすように勧められる。そのような経験は、試験計画、臨床研究や特にリスクが増加すると思われる人々(例えば感染家禽と接触する可能性のある人々)または汎流行においてリスクが増加すると思われる人々(例えばヘルスケア労働者)に限定したワクチン接種を通じて得られる。さらなる知見は試験計画や特別な人口集団(例えば子供、高齢者、免疫抑制された人々や特別な健康状態にある人々)における臨床研究を通じても得られる。臨床研究に続いて行われる基礎研究によって、様々な H5N1 ウイルス株の保存期間も決めるべきである。

上記の企画や研究の結果は、適切な時に最新の推奨の改訂を可能にするために、WHO や国際社会とただちに共有されるべきである。また、進行中のリスク利益分析のための長期安全データを集めるため、認可後や流通後の監視手順を確立することも大事だろう。

WHO の国際的な備蓄については、過去に SAGE が推奨したように、H5N1 のヒトからヒトへの感染における封じ込め政策を直ぐ完遂するための 5 億回分と、最も必要なサービスの維持を援助するために、低一所得の国々へ公平に配布する 10 億回分を備蓄するという考えを変更する根拠は無い。

(松浦香織、塩谷英之、伊藤光宏)