

今週の話題：

<2003年1月から2009年3月までにWHOに報告された、高病原性鳥インフルエンザA (H5N1) ウイルスのヒト感染に関する概要 (集団関連症例) >

*** 背景：**

1969年に、WHOは病気の国際的な伝播を防ぐために、法的拘束力を持つ国際協定である国際保健規則を策定した。2005年の改訂版 (IHR (2005) として知られている) は、コレラ、ペスト、黄熱という元来の規則の範囲から、その原因の如何にかかわらず全世界で健康に重大な脅威を与える公衆衛生に関する事象にまで範囲を広げ、2007年6月に発効された。IHRの添付文書には、国際的に関心を向けるべき公衆衛生上の危機についても定義されている。その中には鳥インフルエンザの孤発例及び集団発生も含まれており、とくに集団発生やパンデミックはヒト-ヒト感染を伴う強いウイルス伝播を示唆するからである。IHR (2005) に関する重要な特色として、加盟国がそれらの健康に対する脅威を調査しWHOに通告することが要求される。

また、感染や重大な疾病に遺伝的に感染しやすい可能性や、家庭内でのウイルス伝播に関する情報を提供しうるので、H5N1型ウイルスのヒトへの集団感染も重要である。これまでに中国やタイからヒト-ヒト感染の可能性を示唆する集団発生例が報告されたことがある。WHOは2003年以来、加盟国からヒトにおけるH5N1ウイルス感染の報告を受けており、続いて集団の調査に参加した。WHOに報告されたほとんどのデータが、個々の国によって別々に公表されたが、世界中の集団の概要は記されていない。個々の国からの報告が各症例の詳細を提供しているため、この分析の目的は、2009年8月の終わりまでに発生した集団関連症例の世界的な疫学の記述を提示することであった。

*** 方法：**

WHOに報告されたデータは、個々の国によって行われた調査と、それらの共有により成り立つ。いくつかの設定においてデータの総合評価が困難であったり、データ不備のため分析に含まれなかったりした場合には、分母を報告した。特に公開される包括的なデータは2003-2007年の報告であった。

H5N1ウイルス感染が確定された例と可能性例を含め、可能性例は以下の2つの定義の1つに当てはまるものとした。(i) 疑診例の定義にあてはまることに加え、肺炎と呼吸機能不全のX線写真の所見あるいは臨床検査でインフルエンザA型が確定されるもH5N1ウイルス感染の証拠は不十分である、のどちらかがみられる、もしくは(ii) 疫学的に可能性例もしくは疑診例に関係のある説明できない急性の呼吸器疾患で死亡したのどちらかである。

また、臨床症状に加えて、(i) H5N1ウイルスが検出される、(ii) 2つの異なったポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) テストでH5ウイルス陽性、(iii) 急性期の血清標本 (発症の7日後までに採取されたもの) と比較して回復期血清標本におけるH5N1ウイルス中和抗体価の4倍以上の上昇 (回復期血清の中和抗体価が80倍以上である)、または(iv) H5N1に対して1:80以上のマイクロ中和試験の抗体力価が発症14日以降に採取された単独の血清標本で確認され、異なる血清学的検査での陽性となった場合を確定例とした。

集団は、H5N1ウイルス感染が1例以上確定し、家庭、近親者、病院、他の居住方施設、軍隊の兵舎、キャンプなどの特定の設定で、2週間以内に発症した症例に関連づけられたその他の可能性例および疑診例からなる群と定義した。

ヒトの曝露を評価する際、先に発症した症例の500m以内で暮らしていた人々を近接例と定義した。直接的なヒトとの接触は、触れる、同じベッドで一緒に寝る、確定症例または疑診例の枕元で看病をする、死亡した確定例または疑診例を処理したり、キスをした場合である。間接的な接触は確定例または疑診例と一緒に住んでいる、病院へ見舞うもしくはともに社会的活動に参加した場合と定義した。

トリへの曝露を評価するために、直接接触は発症の前にトリとの接触が暗示される活動、もしくは「直接触れる」か「近接する」という言葉が報告書で使用される場合と定義された。トリへの近接接触は家か、家の近くでトリが現れる、もしくは発症前に敷地内やその近くでトリが育てられた他の家を訪問した事がある場合とした。

*** 結果：****・背景と人口統計学的情報：**

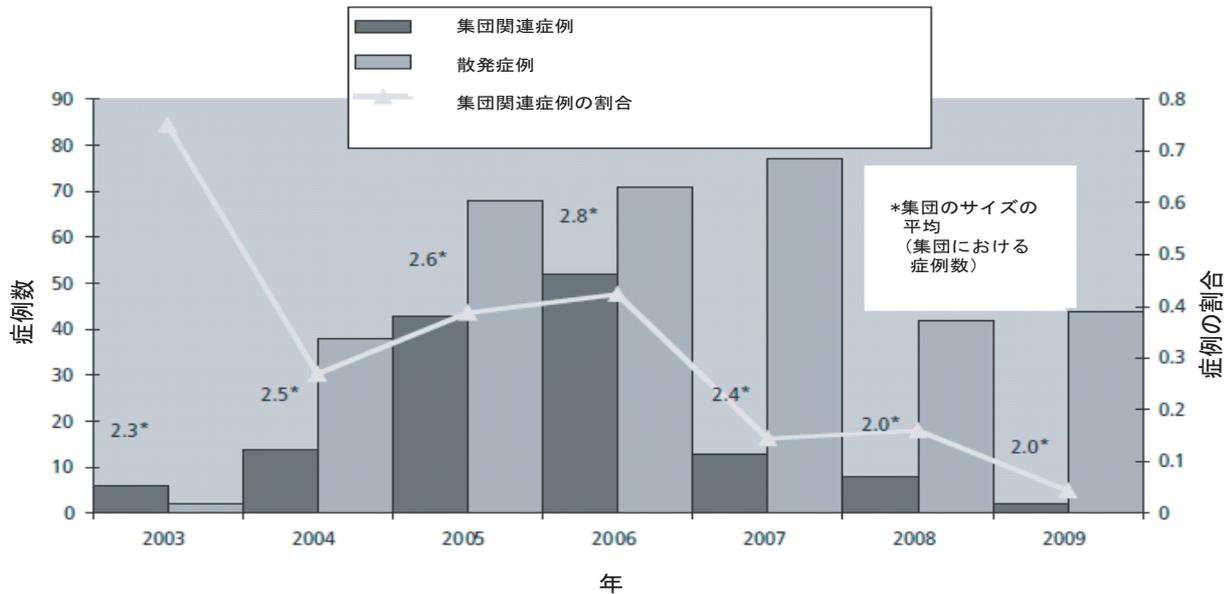
2003-2009年の間に、H5N1ウイルスに感染、もしくはその可能性のある480例のヒト症例が確認され、WHOに報告された。これらのうち54の集団に138症例が確定された (29%の症例；確定例：104症例、可能性例：34症例)。残りの342症例 (71%の症例) は散発症例であった (確定例：339症例、可能性例：3症例)。

2003-2006年の間、集団関連症例の割合は39% (115/294) で、2007-2009年では集団関連症例の割合は12%に低下した (23/186) (図1)。1集団あたりの症例数は2.5症例であった (中央値；2、範囲2-8)。2003-2006年の間、1つの集団に含まれる平均人数は増加した。38集団は2症例、10集団は3症例、3集団は4症例、および5、7、8症例ある集団が3つあった。

集団関連症例と、散発症例はそれぞれ11カ国に発生していた。7カ国が両方のタイプの症例を報告し、それらの国は集団関連症例が86% (119/138) と散発症例が99% (337/342) とを報告していた。

集団関連症例の平均年齢は19歳 (中央値: 15歳、範囲: 4カ月-81歳) で、散発症例の平均年齢は22歳 (中央値: 20歳、範囲: 1-75歳) (P=0.06) であった。集団関連症例で女性が占める割合は53% (72/137) で、散発症例では51% (173/336) であった (P=0.92)。

図1: インフルエンザA (H1N5) ウイルス感染の散発症例および集団関連症例の世界的な分布



・季節性、期間の傾向、集団の存続時間、および報告:

集団は2005-2006年の間にピークに達した。中国、インドネシア、およびベトナムは連続2年間以上集団が確認された唯一の国であった。インドネシアとベトナムには最も多くの集団があったが、季節性は確認されなかった。発症日の違いは、10日以上が7集団、14日以上が3集団であった。

最初に発症した症例がWHOに報告されるまでの期間が記録されている17集団の平均値は10日であった (中央値10日間、範囲0-22)。遅れて2番目に発症した症例がWHOに報告されるまでの期間は19集団で記録されており (すなわち、集団の存在を示す症例)、平均28日であった (中央値: 8、範囲: 3-369)。

・死亡率:

集団関連症例の死亡率 (CFR) は64%であった。CFRは43%から100%と国によってばらつきを認めた。

集団関連症例では、10-39歳のCFRは74% (n=83) であったのに対し、10歳未満のCFRは42% (n=36) (リスク比 [RR]: 1.7、95%信頼区間 [CI]: 1.2-2.7)、40歳以上のCFRは63% (n=8) (RR: 1.2、95% CI: 0.7-2.0) であった。散発症例では、年齢群別のCFRはほぼ同様であった。

集団関連症例では、CFRは徴候が現れてから入院までの時間と関連がなかったが、早期に入院した症例ほど死亡率が低かった。

早期に入院した症例を除いて、散発症例のCFRsも同様であった。発症から遅れて2日未満に入院したヒトのCFRは19% (n=48)、2-3日後に入院したヒトのCFRは62% (n=53)、4-5日後に入院したヒトのCFRは79% (n=56)、6-7日後に入院したヒトのCFRは70% (n=41)、8日以上経って入院したヒトのCFRは40% (n=31) であった。データによると、すべての散発症例は入院していた。

全ての症例を合わせると、発症から遅れて2日未満に入院したヒトのCFRは32%、2-3日後に入院したヒトのCFRは61% (RR: 0.5、95%CI: 0.3-0.8) で、4日以上経って入院したヒト、もしくは入院しなかったヒトのCFRは70%であった (RR: 0.5、95%CI: 0.3-0.7)。

集団関連症例においては、CFRの74%が女性 (n=72) で、54%が男性 (n=65) であった (RR: 1.4、95% CI: 1.1-1.8)。散発症例では、女性のCFR (66%、n=177) と男性のCFR (57%、n=164) と同様であった (RR: 1.1、95%CI: 0.97-1.4)。

集団関連症例では、より早期に発症した症例ほど死亡率が高かった。

・家庭と曝露:

41/54の集団は、家庭の住居の情報は知られていた。30例 (73%) では、すべての集団のメンバーが1軒の家に住んでいた。54集団すべてにおいて、病におかされた人々間の関係が知られており、50集団ではすべての人が血縁関係であった。

合計68の二次感染が確定された。そのうち55症例に、ヒトでの接触の情報があつた。54/55 (98%) 症例は、接触が記録されている、もしくは症状が現れる前の病気のヒトに接触した可能性があつた。

・症例調査：

44の集団に対し、一次的症例（すなわち、最も早く発症した症例）が追従して起こった症例を特定する調査につながったかどうかの情報が得られた。

表1：ヒトにおけるインフルエンザA（H1N1）ウイルス感染の集団関連感染および散発感染の特徴、国別、2003-2009年、
図2：WHOに報告されたヒトにおけるA（H1N1）型ウイルス感染の集団、4半期別、年別、国別、表2：世界のインフルエンザA（H1N1）ウイルスへのヒト感染、集団において発生した症例、曝露のタイプ別（ヒトまたは動物）、2003年2月-2007年12月（すべてWER参照）

* 考察：

この分析により、ヒトにおけるH5N1ウイルス感染の全体的な疫学に関する集団の重要性が示唆される。

集団分けにより、ウイルスが広範囲に伝播する可能性があることが示される。ヒトからヒトへの感染の存在を仮定しているが、WHOに報告された情報は、その地域の調査団にとって利用可能であるほど詳細ではなく、それゆえこの分析からヒトからヒトへの感染に関する確固たる結論を得るのが困難であった。集団関連症例の症例の大多数がトリへの接触が記録された人々であった。

死亡率に関するいくつかの変化が特定されたが、死亡率は国、年齢群、および発症から病院へ行くまでの時間にかかわらず一様に高値であった。女性により高いCFRを認めることがわかったが、これは国ごとに一定ではなかった。これが（i）遺伝的な違い、（ii）養鶏業など男女による役割の違いのためより強烈なトリへの接触がある、また習慣の違いのため1次性の症例へのより強烈な接触があるといった環境事情の違い、（iii）性行為による接触といった違いによるものであったかは明確ではない。

集団関連症例は減少しているが、国家当局は、ここに提示されたデータに注意を払い、共通の曝露源もしくはヒトからヒトへの感染があるかどうかを確認するためにH5N1症例との接触を厳しく調査しなければならない。さらに、国家当局は、確定または可能性のある症例データの収集すること、これらのデータをWHOに報告し続けることを奨励されている。

（大本靖花、渡邊香織、木戸良明）