
シンポジウム

パンデミックインフルエンザへの対応

Response to Pandemic Influenza

第 649 回新潟医学会

日 時 平成 21 年 5 月 23 日
 会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 鈴木 宏教授 (公衆衛生学)

演 者 鈴木 宏 (公衆衛生学), 山崎 理 (県福祉保健部健康対策課長), 塚田弘樹 (新潟市民病院感染症科部長), 齋藤玲子 (公衆衛生学)

指定発言 竹内 裕 (市保健所長), 吉沢浩志 (県医師会理事), 田邊嘉也 (第二内科)

1 パンデミック (H1N1) 2009 対応の総括と今後の考え方

鈴木 宏

新潟大学大学院医歯学総合研究科
 国際感染医学講座, 公衆衛生学分野

Overviews of Pandemic (H1N1) 2009 Strategy and Future Direction

Hiroshi SUZUKI

Division of Public Health
Department of Infectious Disease Control and International Medicine
Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences

Reprint requests to: Hiroshi SUZUKI
 Division of Public Health
 Department of Infectious Disease Control and
 International Medicine
 Niigata University Graduate School of Medical
 and Dental Sciences
 1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
 Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
 新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座
 公衆衛生学分野 鈴木 宏

要 旨

10年前からパンデミック発生が危惧されてきたが、2009年春に豚インフルエンザH1N1からのパンデミックとなった。発生後既に1年を経過しようとしているが、今回の流行は、これまでの想定とはまったく異なり、多くの点でシナリオの変更を余儀なくされる程の混乱を招いた。今回の混乱を来たした最大の点は、パンデミック対策の基本とすべき罹患率と致死率などのよる重症度分類が今でも提示されないことにある。今回のパンデミックは、季節性インフルエンザの規模と近いくらいであり、対応としてやり過ぎの面はあるが、第二波や将来の次のパンデミックに備える一つの試練ととらえ、各部署での今回の総括を早期に行うべきと思われる。

キーワード：パンデミック、新型インフルエンザ、抗ウイルス薬

はじめに

1997年に香港、2003年にベトナムから高病原性トリインフルエンザH5N1が発生し、本ウイルスによるパンデミック発生が危惧されてきた。2009年春に豚インフルエンザH1N1からのパンデミックとなった。これに対処すべく、緊急企画集会を開催した。講演者の講演内容を本会誌に記載することを約束したが発行が遅れ、流行開始時の内容では既に古くなったことから、これまでのパンデミックの経過を総括し、現状と将来について述べることにした。なお、今回の流行は、これまでの想定とはまったく異なり、多くの点でシナリオの変更を余儀なくされた。

新型インフルエンザH1N1発生と

これまでの教訓

1. これまでの疫学状況と大枠の対応

これまでH5N1を新型インフルエンザの最大候補としたが、今回のH1N1は人、鳥の遺伝子も持つ北米の豚と新たにユーラシアの豚由来の遺伝子を持つ新しい型のウイルスであった。しかも、発生地が東南アジアでなくメキシコから始まり、短期間の世界的な感染拡大へとつながった事は、SARS(重症呼吸器症候群)の時の香港と同様であり、この発生環境は今後の新興感染症での重要な留意点になる。

これまでの新型インフルエンザの議論は、流行が終了した後の諸研究からの話であるが、今回は

リアルタイムに流行の経過詳細を検討しての対応となる。これは、学問分野だけでなく、対策の第一線に活動する診療所の医療従事者、市町村や企業の担当者でも同様であり、応用問題の連続であった。国を含め対応が日々刻々変更することを多くの人が非難をするが、初期対応は大筋で良いとしても、問題はその後ウイルスの変異に柔軟に対応しているかには疑問が残る。

今回のH1N1は国によって異なるが、現在のところ本邦では季節性のインフルエンザ流行と同度ないしはそれ以下である。しかも、季節性インフルエンザの発生は限定的であり、特異なシーズンとなった(3月中旬まで)。疫学的な面から、今回の流行はすべての予想を覆し、春から始まり夏季も衰えず緩やかな上昇カーブをとり、11月にピークを迎えて下降し、年が明けても上昇傾向は無く3月にはほんの少しの発生に止まっている。死亡者は約200名と少ない。

今回のH1N1ウイルスの遺伝子解析、伝播、病原性、増殖力、免疫への影響などの点を取っても高度の病原性を疑うものは無く、現在のウイルスはマイルドと表現されている。重要な点は、原因は不明であるが罹患者の多くが20歳以下に集中し、それ以外の年齢層での罹患が極めて少ないことがある。しかし、今後のウイルスの変化により、年齢層と致死率が大きく変化するかを注意深く見守ることはもちろんである。

ここまで示してきたように、高い致死率を念頭とした初期の新型インフルエンザ対策計画とまったく異なった流行状況であった。今回の混乱を来

たした最大の点は、私が以前から主張してきたパンデミック対策に、罹患率と致死率などのによる重症度分類が今でも提示されないことにある。例えば台風、地震ではそれぞれ指標があり、それに沿った対策、身構えができる。政府は今回の流行初期に、ウイルスの病原性は弱いと強調し、柔軟な対応を繰り返し訴えていた。しかし、最高の病原性を想定した対策しか持ち合わせない段階で、多くの人はどの幅で対応したらよいか混乱を来したのは当たり前である。

米国は致死率別の指標重症度を5段階に分け、スペイン風邪では2%以上、香港風邪では0.5%、季節性ではそれ以下とした対応を提示している(図1, 表1)。私は、大・中・小の3分類とそれらに応じた対策を最低でも作るべきと思っている。今回は小に該当するが、勿論新型インフルエンザである特徴を押さえての対応が必要である。

2. 一般的対応

パンデミック対策は、流行が一気に起きないように発生時期を遅らせ、流行ピークの患者数を減らす努力が必要となる。しかし、封じ込めは日本などでは現実的でないし、上陸を防ぐ方法としての検疫強化もインフルエンザの潜伏期を考慮すれば、有効な方法とは思えない。

パンデミックを含めインフルエンザへの対応は、簡単に言えばこれさえしっかりすれば感染しないとの決め手がない。人ごみに行かない、用のない外出をしない、咳エチケットを徹底し、できるだけ感染の機会を減らすことなどを単独でなく組み合わせた予防法を行う必要がある。今回は、集会の禁止までは必要な無い程であった。

3. ワクチン接種

パンデミックが発生し、約半年後にワクチンが市場に出回る予測が現実となった。A/California/7/2009株をもととし、ウイルスのHA部位を主とした鶏卵からの製品であり、海外では、培養細胞で製造しアジュバンドを添加した製品であった。国内ワクチン製造量では全国民への接種には不足することから、政府はこれまでの国産のみから海

外のワクチンの緊急輸入を政治的判断でなされた。今回の決定は今後のワクチン政策にさまざまな影響があると思われる。結果的には、大量のワクチンが余ることとなった。

ワクチン効果と関連し、通常新型インフルエンザは2回の接種が不可欠であったが、詳細な機序は不明であるとはいえ日本では13歳以上、WHOは10歳以上の人に1回となり、限られたワクチン量により倍の接種者となった。

ワクチン優先接種対象の選別と、接種にあたり混乱が見られた。これは、国のパンデミック対策の詳細が決まっていなかったことと、最初に述べた致死率によるカテゴリー分類が無いことに起因すると思われる。今回のように、マイルドなウイルスであったにもかかわらず死亡者が多数発生するカテゴリー分類と同様な優先順を踏襲することには、疑問が残る。接種法についても、ワクチン量が限られていることもあるが、パンデミックは国家的な危機であり、最悪の流行時には政府主導で集団接種もありうる。今回問題とされた10mパイアルは集団接種時に最大の効果を発することや、集団接種といっても昔の形式を取らない前提での活動である事が、十分に理解されなかったのは残念である。

来年のワクチンとして、WHOは季節性インフルエンザのB型とA型ではH3N2とこれまでのH1N1でなく、新型のH1N1と決めた。しかし、今後の流行でもどのウイルスが混在し続けるかは不明である。

4. 医療対応システム

医療の基本として、患者を軽症と重症を区別するトリアージが重要となる。

今回の特徴は、典型的なインフルエンザ様症状ではなく、軽症で終わる症例が多かった。時には無症候性に経過することも例も多いとされた。ウイルス量の問題もあり、迅速診断キットでの診断が困難な例が多く、限られた症例にのみがPCR法による確認診断となった。新潟県では問題はなかったが、今後の新興感染症においてこの手技に手慣れた技師の確保が今後の重要点になると思わ

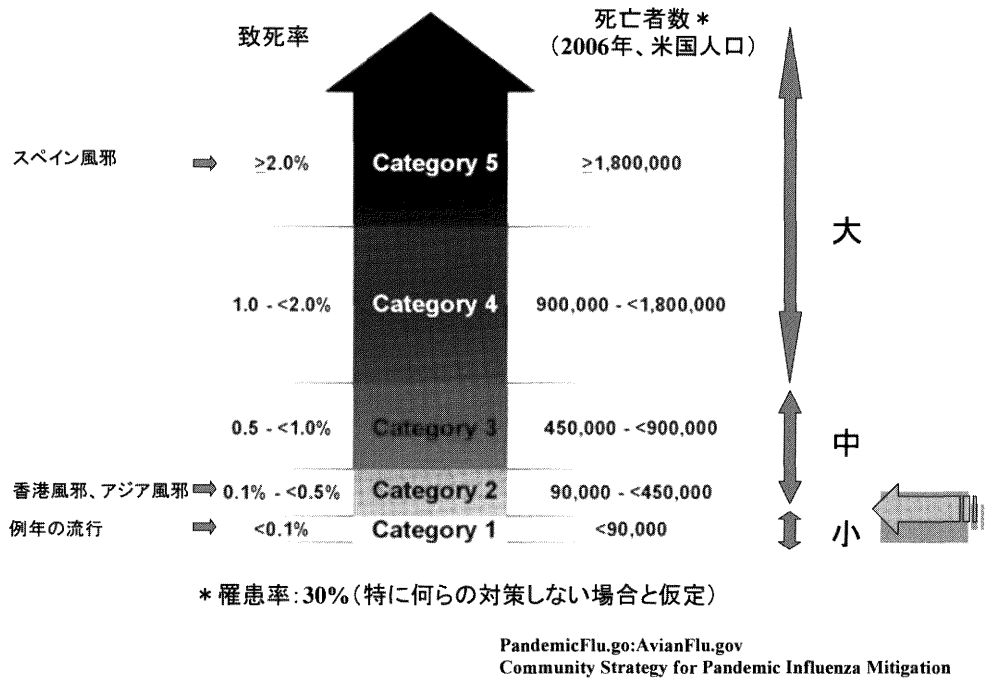


図1 米国パンデミック対策への致死率を基本としたカテゴリー分類 (文献5を改変)

表1 米国カテゴリー分類別パンデミック対策 (文献5)

対処法	パンデミック重症別カテゴリー		
	1	2&3	4&5
<家庭>			
・ 患者の自発的隔離 (抗ウイルス剤治療との併用)	推奨	推奨	推奨
・ 患者家族の自発的隔離 (抗ウイルス剤による予防と併用)	あまり推奨しない	考慮する	推奨
<学校:子供の社会との接触>			
・ 学校閉鎖、学校関連活動中止、乳幼児保育活動の中止	あまり推奨しない	考慮する (4週以下)	推奨 (12週以下)
・ 学校外の社会活動、接触の縮小	あまり推奨しない	考慮する (4週以下)	推奨 (12週以下)
<職場・社会:大人の社会との接触 >			
・ 社会活動の縮小 (電話会議の推奨、対面会議法の改善)	あまり推奨しない	考慮する	推奨
・ 人との接触間隔を広くする (交通、職場での密集度の減少)	あまり推奨しない	考慮する	推奨
・ 社会での人との接触を減少すべく集会 (スタジアムや劇場での集会、興行) の延期、中止、集会法の改善	あまり推奨しない	考慮する	推奨
・ 職場の日程、勤務法の改善 (電話、ITによる勤務、時差出勤)	あまり推奨しない	考慮する	推奨

れる。

流行発生当初、法律の制限から窮屈で過度の医療システムがあったのは仕方がないとして、もっと早く現状に即応した柔軟さが強く望まれた。流行前の考えとして、大流行で重症患者発生が大量となった際に休校になった学校やデイケアセンター等を臨時的措置施設として活用することも考えられた。しかし、最終的には、各医療機関での対応と、現状に即したものに推移した。この間の混乱は、今後の参考になると思われる。

5. 治療

抗ウイルス薬にはノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬としてのリレンザ[®]、タミフル[®]、「M2 阻害薬」としてのアマンタジン (シンメトリル[®]) がある。今回の H1N1 ウイルスは、リレンザ[®]、タミフル[®]に感受性、アマンタジンに耐性である。しかし、今後のタミフル耐性株発生から、タミフル、リレンザ、アマンタジンと 3 剤とバランスのとれた備蓄が必要と思われる。なお、2 月になり、政府はリレンザの備蓄を推進することを推奨したのは良かった。細菌による混合感染も今後無視できず、薬剤備蓄の項目に抗生物質も考えておくべきである。

今後は、耐性株のグローバルなサーベイランスのみならず臨床への影響の検討を積極的にすすめる。新たな抗ウイルス薬のさらなる開発が必要と思われる。朗報として、極めて短期間に塩野義製薬のノイラミニダーゼ阻害剤で、1 回の静注で効果がある「ラピアクト」が市場に出て治療に選択肢が増えた。

6. 学校の対応

公衆衛生的対応である休校措置は、ウイルスを子供が長期間、大量に排出することより、学校への措置により学童から社会へのウイルス伝播を阻止するためである。海外には例を見ない季節性インフルエンザの流行防止として、日本では 1950 年代から休校閉鎖が行われてきたが、措置のタイミング、種類、期間の一定の基準は無い。しかも、措置の有効性の科学的根拠は未だ示されていない

にもかかわらず、学校保健のインフルエンザへの重要な対応策として行われてきた。

最近 WHO は消極的 school closure (Reactive School Closure) と積極的 school closure (Proactive School Closure) を提案した。これまでの日本の措置は消極的 school closure にあたる。パンデミックの措置は流行初期に地域での拡大を抑えるための積極的 school closure であり、今回のパンデミック初期に関西地域で行われた積極的 school closure は、一定の効果があったと評価されている。しかし、大規模な地域全体の措置になれば経済的な影響は大きい可能性があり、今後の課題である。

我々の過去の解析から、学校の流行は学級単位で発生し、学級単位の措置を欠席率 10 % に達した際に 2 日行うことで翌週の流行を抑える事を確認している。しかし、この措置が地域の流行へ影響を及ぼしたかは不明なままである。一方、疫学モデルによる研究では、休校はウイルスの感染性が低い場合には有効であるが、感染性が高くなると効果が限定的になるとされている。

H5N1 によるパンデミックの際には、県内に 1-2 例の発生であっても全県の学校閉鎖を決めていた。しかし、今回は、インフルエンザ様疾患による学級の欠席率が 10 % 以上の際に 4 日間の学級閉鎖とした。なお、今回の H1N1 の学校での流行を GIS (地図情報システム) により解析すると、地域の疫学状況として流行が何度も短期間に繰り返して起きている特異な状況が見られる。このことから、パンデミックでも季節性でも、流行時は学校のみならず学外でも感染の可能性が高く、学校措置効果を最大限にするために休校中の塾やスポーツ活動などでの校外活動なども含む子供の過ごし方を早急に検討すべきと思われる。すなわち、インフルエンザの感染力や致死率といった知識、学校の閉鎖措置の目的や期間中の注意点などを学校や保護者に理解させるプログラム開発や啓発活動も必要である。

さいごに

今回の新型インフルエンザの第一波は軽い流行

で終わろうとしているが、パンデミック対策が多くの部署で行われた貴重な経験を今後有効に用いるべく、なるべく早期にこれまでの経過を評価する事業が強く望まれる。

* 講演者は、新潟県福祉保健部健康対策課長山崎理、新潟市民病院感染症科部長塚田弘樹、新潟大学大学院公衆衛生学齋藤玲子、新潟市保健所長竹内裕、新潟県医師会理事吉沢浩志、新潟大学大学院第二内科田邊嘉也の諸先生方と私である。

参考文献

- 1) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team: Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans, *New Eng J Med* 360: 2605 - 2615, 2009.
- 2) Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, Lindstrom S, Gubareva LV, Deyde V, Garten RJ, Harris M, Gerber S, Vagasky S, Smith F, Pascoe N, Martin K, Dufficy D, Ritger K, Conover C, Quinlisk P, Klimov A, Bresee JS and Finelli L: Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005 - 2020. *New Eng J Med* 360: 2616 - 2625, 2009.
- 3) Morens DM, Taubenberger JK and Fauci AS: *New Eng J Med* 361: 225 - 229, 2009.
- 4) Belshe RB: Implications of the Emergence of a Novel H1 Influenza Virus *New Eng J Med* 360: 2667 - 2668, 2009.
- 5) PandemicFlu.gov.: Community strategy for pandemic influenza mitigation <http://www.pandemicflu.gov/plan/community/committigation.html>.

2 新潟県新型インフルエンザ対策

山崎 理

県福祉保健部健康対策課長

3 新型インフルエンザへの新潟市民病院の対応

塚田 弘樹

新潟市民病院呼吸器・感染症科

Preparation for Influenza A (H1N1 variant) in Niigata City General Hospital

Hiroki TSUKADA

Division of Respiratory and Infectious Disease

Niigata City General Hospital

Reprint requests to: Hiroki TSUKADA
Division of Respiratory and Infectious Disease
Niigata City General Hospital
463 - 7 Shumoku Chuo - ku,
Niigata 950 - 1197 Japan

別刷請求先: 〒950 - 1197 新潟市中央区鐘木 463 - 7
新潟市民病院呼吸器・感染症科 塚田弘樹