

社団法人日本感染症学会
新型インフルエンザ対策委員会

「2010年の総括と2010/2011冬に向けた日本感染症学会の考え方」

内容

- ① はじめに
- ② 第一波において日本の死亡が少なかったのはなぜでしょうか
- ③ 日本感染症学会の提言も役割を果たしました
- ④ 第二波への対策は緩めるべきではありません
- ⑤ 新しい抗インフルエンザウイルス薬とワクチンの考え方
- ⑥ 今後の流行はどうなるでしょう？
- ⑦ おわりに

① はじめに

パンデミックインフルエンザウイルス A (H1N1) 2009 による「新型」インフルエンザ (以下、H1N1 インフルエンザ 2009) に関して、WHO は 2010 年 8 月、Post Pandemic (後パンデミック期：地球規模での大流行は落ちついたが、原因ウイルスは依然として存在する状況は変わっていない) に移行したことを宣言しました。WHO の宣言の前後、昨年ほどの規模の発生はありませんでしたが、南半球のニュージーランドその他では比較的大きい地域的な流行が起こっていました。わが国でもこの冬以降に、H1N1 インフルエンザ 2009 の第二波流行の起こる可能性は高いと考えられます。昨年来の第一波の流行に関して反省すべき点や活かすべき点を総括しておくことが必要と考えます。また、今シーズンの流行に対しての備えと注意点を明らかにしておくことが必要です。(注：国内においては 2009 年～2010 年の状況—特に 2009 年夏から 2010 年春先くらいまで—を第一波、次のインフルエンザウイルス A/H1N1 2009 の流行を第二波と称することが多いので、本文においても以下そのように述べます)

② 第一波において日本の死亡が少なかったのはなぜでしょうか

わが国の厚生労働省がまとめた世界各国の H1N1 インフルエンザ 2009 による死亡状況¹⁾では、米国の死亡数が最も大きく、2010 年 2 月中旬までに推計 12,000 名が死亡したとされていますが、わが国は 2010 年 5 月末の時点で 199 名の死亡であり、2010 年秋になっても 200 名強の死亡にとどまっています(表 1)。米国

の死亡数が推定値であるのに対し、それ以外の国々の死亡数はインフルエンザの診断確定例数であり、単純に比較することはできません。しかし、日本では他の国とは異なって迅速診断検査の技術が普及しているため診断の精度は相対的に高く、実際の死亡者数がこの 200 名を大幅に上回っていたとは考えられません。

表1. H1N1インフルエンザ2009による各国の死亡の状況
(文献1より引用・改編)

	米 国	カナダ	メキシコ	豪 州	英 国	シンガポール
集計日	13/	10/	12/	12/	14/	4月末
死亡数	12,000 ²⁾	428	1,111	191	457	25
死亡率 ¹⁾	(3.96)	1.32	1.05	0.95	0.76	0.57
PCR施行	-	全例	-	-	-	全例

	韓 国	フランス	ニュージーランド	タ イ	ドイツ	日 本
集計日	14/	-	21/	-	18/	26/
死亡数	257	312	20	225	255	199
死亡率 ¹⁾	0.53	0.51	0.46	0.35	0.31	0.16
PCR施行	全例	260名	-	全例	-	184名

¹⁾人口10万対死亡率

²⁾推計値

今回の流行の特徴として、世界各国で、妊婦の重症化と死亡の多いことが報告され、死亡者の 5～10%が妊婦であるとされています。これをわが国に当てはめれば約 200 名の死亡の内、10～20 名が妊婦であることとなりますが、実際にはわが国の妊婦では死亡はおろか、重症化して人工呼吸器管理となった例は一例もありませんでした。これは世界でも例のないことであり、わが国の被害が世界でも格段に少なかったことを明確に物語っている証拠と考えられます。なお、世界で流行したウイルスは遺伝子学的にはほぼ同一であり、地域によって病原性が異なったということはありません。

私どもは、わが国の死亡が少なかった最大の理由は、抗インフルエンザウイルス薬の早期からの適正な投与を確実に実行できたため、と考えています。そして、それが実現出来たのは、①わが国の国民皆保険体制が文字通り国民に開放されていてしかも効率的であり、早期受診と早期治療開始が可能であったこと、②約 10 年前から迅速診断キットと抗インフルエンザウイルス薬を駆使してわが国が世界に先駆けて行ってきたインフルエンザ診療の経験が大きかったこと、にあると考えています。

わが国の臨床現場ではこの10年、インフルエンザを疑ったら、多くは迅速診断キットで検査し、結果が陰性であっても臨床症状などから総合的に判断して疑いの強い患者には抗インフルエンザウイルス薬を投与してきました。今回のH1N1インフルエンザ2009では欧米の報告では迅速診断キットの感度が40～70%程度²⁾とされていますが、日本で発売・使用されているキットの感度を解析した報告では、キットにより差は大きいのですが、60～80%程度と欧米に比べて感度は高いことがわかっています³⁾。しかしながら、迅速診断キットには偽陰性があることやインフルエンザ発症後の早期に検査すると偽陰性が多いこともわが国の医療者はよく知っています。また、インフルエンザ発症後48時間以内に抗インフルエンザウイルス薬の投与を受けると効果が高いことは、医療者だけでなく、多くの国民の常識ともなっています。以上のような季節性インフルエンザにおける経験の蓄積が、今回のH1N1インフルエンザ2009の診療について有効に働いたものと思われまます。

③ 日本感染症学会の提言も役割を果たしました

平成21年1月22日、日本感染症学会内に新型インフルエンザ対策検討ワーキンググループ（以下、WG）が設置されましたが、この時期はH1N1インフルエンザ2009が出現する前であり、この委員会はH1N1インフルエンザ2009を予期していたわけではありません。WG設置の主な目的は、当時策定されつつあった国のインフルエンザ対応指針への意見をまとめることでした。

しかるに同年3月以降、メキシコと米国から全世界にH1N1インフルエンザ2009が広がるに至って、WGはこれに対する提言⁴⁾⁶⁾とガイドライン⁷⁾を順次発出して参りました。ところが、その内容は各国の対応姿勢とは異なっていました。最大の相違は抗インフルエンザウイルス薬の投与指針でした。私どもの提言は「抗インフルエンザウイルス薬を、健康小児や健康成人を含めて、罹患者には全例に早期から積極的に投与する」ことを推奨しました。一方、世界各国では、軽症インフルエンザの健康小児や健康成人への早期からの抗インフルエンザウイルス薬投与を推奨するものではありませんでした。「大部分の健康人においては抗ウイルス薬による治療は不要」とした米国CDC⁸⁾のガイドラインがその典型でもありました。

この私どもの指針に対してわが国の臨床医の多くから賛同が寄せられましたが、一部から批判もいただきました。その趣旨は、「世界の基準（CDCやWHOのガイドライン）に従うべきであり、抗インフルエンザウイルス薬の広汎な投与は慎むべきである」というものです。

WHOのガイドライン⁹⁾では、「健常人では抗ウイルス薬の投与は必ずしも必要ではない」と訳されていますが、これは、健康な人の感染には治療が必要ない

という意味ではありません。原文では、「Patients not in ‘at risk’ groups who have uncomplicated illness due to confirmed or strongly suspected influenza virus infection need not be treated with antivirals.」となっています。これは、WHO 加盟の多くの国では抗インフルエンザウイルス薬の供給が十分に出来ない事情があるからであり、それを考慮して「need not be treated with antivirals」としたためです。すなわち、WHO のガイドライン⁹⁾は、抗インフルエンザウイルス薬の供給が潤沢ではない国々にも向けたガイドラインと捉えるべきです。

また、日本のみが抗インフルエンザ薬を大量に消費することへの医療経済的な疑問もあるかと思えます。しかしながら、抗インフルエンザ薬の早期治療を広く行わなかった場合、欧米の一部でみられたように、集中治療室への患者の入室が激増して、より多くの医療資源が消費された可能性もあります。

Cochrane review に「ノイラミニダーゼ阻害薬はインフルエンザで肺炎の進展を有意に予防するものではない」とのメタアナリシス¹⁰⁾が掲載されましたが、これは従来の季節性インフルエンザについてであり、H1N1 インフルエンザ 2009 については明記されていません。一方、2009 年春以降、早期の抗インフルエンザウイルス薬投与が H1N1 インフルエンザ 2009 の重症化や死亡を抑えた事実が各国の有力な医学誌に多数報告され始めました。Donaldson は死亡に至った例の多くで抗ウイルス薬の投与の遅れが見られ、その遅れが死亡を増やしたものと示唆されるとし¹¹⁾、米国の H1N1 インフルエンザ 2009 入院例の解析報告も早期のノイラミニダーゼ阻害薬による治療が死亡と集中治療室 (ICU) への入院を抑えるのに有効であったとしています¹²⁾。わが国以外で被害の大きかった妊婦に関しては、米国の妊婦における観察でやはり早期のノイラミニダーゼ阻害薬投与が死亡と ICU への入院を抑えるのに有効であったとされています¹³⁾。カリフォルニアの妊婦の入院例においては、発症後 48 時間以内に投与が開始された早期投与群に比べて、抗ウイルス薬の投与が遅れた群では ICU 入院と死亡のリスクが 4.3 倍増加した、と詳細な解析結果が報告されています¹⁴⁾。また、妊婦に限らない広汎かつ詳細な解析でも、ノイラミニダーゼ阻害薬の投与によって生存は有意に改善される (オッズ比 8.5) ことが報告され¹⁵⁾、また、インフルエンザ発症 2 日後以降のノイラミニダーゼ阻害薬の投与群の重症化の確率は、2 日以内投与群と比較して有意に高い (オッズ比 12.0)¹⁶⁾ という結果が報告されています。

さらに、本年の NEJM 誌のインフルエンザの臨床に関する総説¹⁷⁾では、「臨床的な判断と抗ウイルス薬の供給量に応じて、基礎疾患のない健康小児や健康成人の軽症例であっても、タミフルまたはリレンザによる治療を考慮すべきである」としており、また、健康小児や健康成人の軽症例での発病後 48 時間以内の抗ウ

ウイルス薬治療の開始は“reasonable”であるとしています。

また、重症患者の 30-40%は若年の健康小児や健康成人であり、しかも当初は軽症に見えても 4-5 日目に重症化することが多く、一旦重症化すると、しばしば 24 時間以内に挿管が必要になる例が見られました¹⁷⁾。発病当初には軽症であって、健康人だからとして、抗ウイルス薬治療をしないまま経過観察をして、数日後から急速に重症化した時点から抗インフルエンザウイルス薬を開始しても効果は低く、多数の死亡者が出てしまいます。どの患者が重症化するかは初診時には分からないのですから、ハイリスク患者は当然のこと、健康小児や健康成人であっても、そして軽症であっても早期より治療を開始することが被害を最も小さくすると考えられます。抗インフルエンザ薬の備蓄が充分である一方で、重症患者の治療体制が充分とはいえない我が国の状況下では、日本感染症学会の提言は“reasonable”であったと思われます。

④ 第二波への対策は緩めるべきではありません

H1N1 インフルエンザ 2009 に対しては、今後も対策を緩めるべきではありません。今回の H1N1 インフルエンザ 2009 では年齢による罹患状況に変化の見られる現象 (age shift) が見られました。以前の提言でも触れましたが、季節性インフルエンザの流行時に死亡の大多数を占めていた高齢者は、若年時に今回の H1N1 インフルエンザ 2009 ウイルスに極めて近似したウイルスに罹患していたために今回のウイルスに対する免疫を保有しており、世界的にも罹患数が少なく、結果的に死亡は少なかったと考えられるのですが、一方で、今回見られたように 30 歳代後半から 50 歳代までの死亡数が季節性インフルエンザの場合に比べて大幅に増加しました。これが age shift の現象です。

実際、これまでの季節性インフルエンザでは死亡の 90%前後が高齢者でしたが、今回の H1N1 インフルエンザ 2009 では逆に、死亡の 90%以上が 65 歳以下となりました。わが国では、全体の死亡者数が 200 例と極端に少なかったため age shift の現象は明確には見られませんでした。たとえばオーストラリアでは、従来の季節性インフルエンザでの死亡者の平均年齢が 83 歳であるのに対して、今回の H1N1 インフルエンザ 2009 では 53 歳と、死亡の平均年齢が 30 歳も若い方に shift しています。日本では、この age shift の現象がほとんど知られていませんが、これからの第二波においては特に 30 歳代から 50 歳代の人々に十分に警戒することが必要です。

今後の第二波で最も必要な対応策は、臨床の各現場における診療体制の充実であり、具体的には、前章までに見たように早期診断、早期治療が最も重要と考えます。インフルエンザの診断は、迅速診断キットの結果に頼るのではなく、臨床的総合的に行うべきであり、インフルエンザに対する積極的な診療を考慮

すべきです。また、第二波では、薬剤耐性ウイルスの増加にも注意が必要であり、たとえば、健康成人や健康小児における抗インフルエンザウイルス薬の安易な予防投与は出来るだけ避け、早期治療を徹底すべきです。なお、一般的なインフルエンザ感染対策として、今後とも引き続いて、咳エチケットおよび手洗いを基本とする標準予防策、飛沫感染対策を確実に遵守し、感染拡大の防止に努めていくことが重要です。

⑤ 新しい抗インフルエンザウイルス薬とワクチンの考え方

昨年の流行早期には抗インフルエンザウイルス薬の備蓄量が懸念された時期もありましたが、実際の備蓄量としては5000万人分以上が確保されていました。今回の流行が始まってからは抗インフルエンザウイルス薬に複数の新規薬剤が加わりました。いずれも日本の開発による薬剤です⁶⁾。これらの新規薬剤は全て、国内で製造から供給までが完結することはわが国にとって大きなメリットです。これら新規の薬剤を含めた臨床適応と使い分けに関しては本年1月25日に私どもから提言を提示した⁶⁾ところですが、さらに新しい薬剤や新たな保険適応が承認された薬剤もあることから、その改訂が必要と考えています。

妊婦や小児はインフルエンザ重症化のリスクグループとなることより、抗インフルエンザ薬の早期投与が推奨されるようになったことはご存じのとおりです。新しい抗インフルエンザ薬（ペラミビル、ラニナミビル）も妊婦や小児に使用可能となっています。

今シーズンのわが国で供給されるインフルエンザワクチンは、A型がパンデミックインフルエンザウイルスA (H1N1) 2009と香港型インフルエンザウイルスA (H3N2)の2つ、およびB型、の3価ワクチンですが、いずれの型も流行する可能性がありますから、多くの方々がワクチンを接種して「インフルエンザ」の流行に備えておくべきです。また、インフルエンザ罹患後に併発することの多い肺炎の起炎菌では肺炎球菌が最も多く、しかも重症化する確率が高いのですから、肺炎球菌ワクチンの接種も励行が望まれます。幸いに成人用ワクチンの再接種が可能となっただけでなく小児用の肺炎球菌も日本で使用可能となりました。ワクチンの添付文書にはそれぞれのワクチンの接種の奨められる方が挙げられていますので参考にして下さい。

⑥ 今後の流行はどうなるでしょう？

本年(2010年)夏以降、ニュージーランドをはじめとする南半球だけでなく、既にわが国でも学生などの若年者の集団で散発的にインフルエンザの集団発生が起こっています。第二波では前回と同じ若年者集団の中で未感染の方たちが感染する可能性が高いと考えられます。昨年のわが国の経験では、小児では4-

5歳から小学低学年で入院患者が多発しました。したがって、小児では1-3歳の低年齢層だけではなく、4-5歳児から学童へのインフルエンザワクチン接種が望まれます。また、海外の死亡者の年齢の中央値は30歳代後半から50歳代が多かったわけですから、インフルエンザワクチン接種は、ハイリスク患者以外にこの年齢層にも必要です。

A 香港型インフルエンザウイルスは、今年夏以降、国内で集団感染事例が報告され、2010-2011シーズンにも注意が肝要です。A 香港型インフルエンザは最近大きな流行がなく国民の免疫状態が低下している上、比較的大きな抗原変異も確認されています。これが流行すれば、小児では低年齢層の脳症や脳炎の多発、高齢者では肺炎による重症化や死亡の多発が問題となる可能性が高いと考えられます。実際、2010年8月以降、各地から報告されているインフルエンザの検出ウイルスは、H3N2 香港型によるものがH1N1pdmによるものを上回っています。A 香港型インフルエンザの流行規模が大きくなれば、死亡者数は、H1N1インフルエンザ2009の流行した2009-2010シーズンのそれを大幅に上回るようになるでしょう。また、B型も最近大きな流行はなく、今シーズンはB型にも注意が必要です。

以上のように、これからの2010/2011シーズンは、H1N1インフルエンザ2009の第二波だけでなく、A 香港型インフルエンザ、さらにB型インフルエンザの流行が重なる可能性があり、十分な警戒が必要です。

さて、若年者の間でH1N1インフルエンザ2009の感染発症が蔓延してこの集団の大多数が免疫を獲得すると、ウイルスが流行を持続させるためには抗原変異を起こすことが不可避の条件になると考えられています。変異が起り始めると、数年間で感染は次第に高齢者へ拡大していくでしょう。すなわち、今回見られたage shiftは次第に消失し、従来見られた季節性インフルエンザの流行のパターンに近づくことが予想されますから、高齢者を中心に被害(死亡数)はむしろ増加する可能性が高いと考えられます。二次感染として重要な細菌感染症対策を含めて対処することが肝要です。そのためには、先述した肺炎球菌ワクチン接種なども積極的に行うことが推奨されます。

⑦ おわりに

日本で確立したインフルエンザ診療、すなわち迅速診断キットと抗インフルエンザウイルス薬による早期治療に関しては、今回のパンデミックH1N1流行でその有効性が証明されたと考えられます。重篤な被害の少なかったことがそれを物語っていますが、被害はさらに抑えなければなりません。しかし、今回のインフルエンザも従来からの季節性インフルエンザも同じインフルエンザです。今後の動向には不明なところもありますが、従来からわが国が行ってきた対策

をさらに拡大・充実させていけば、被害はさらに抑えられると考えます。医療関係者のさらなる努力が期待されます。

また、一方で鳥インフルエンザ H5N1 のヒト感染拡大による WHO フェーズ 4 への再移行や、H7 型などの「新たな」新型インフルエンザの発生の懸念は依然として続いています。その警戒を含めた姿勢と情報共有が、今後とも重要と考えられます。

最後に、今回の日本の経験からその様な状況にない国々でも早期の治療が可能となるような施策がとられるように相互に努力すべきであると考えられます。

参考文献

- 1) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部：各国の状況について。第 6 回厚生労働省新型インフルエンザ (A/H1N1) 対策総括会議資料、infu100528-05。厚生労働省、<http://www.mhlw.go.jp/>、2010年5月28日。
- 2) CDC: Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus - United States, 2009. MMWR 58:826-829, 2009.
- 3) Sakai-Tagawa Y, Ozawa M, Tamura D, Le MQ, Nidom CA, Sugaya N, Kawaoka Y: Sensitivity of influenza rapid diagnostic tests to H5N1 and 2009 pandemic H1N1 viruses. J Clin Microbiol 48:2872-2877, 2010. Epub 2010 Jun 16.
- 4) 日本感染症学会新型インフルエンザ対策ワーキンググループ：日本感染症学会緊急提言「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」。日本感染症学会、<http://www.kansensho.or.jp/>、2009年5月21日。
- 5) 日本感染症学会新型インフルエンザ対策委員会：社団法人日本感染症学会提言「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」第2版。日本感染症学会、<http://www.kansensho.or.jp/>、2009年9月15日。
- 6) 日本感染症学会新型インフルエンザ対策委員会：社団法人日本感染症学会提言 2010-01-25～新規薬剤を含めた抗インフルエンザ薬の使用適応について～。日本感染症学会、<http://www.kansensho.or.jp/>、2010年1月25日。
- 7) 日本感染症学会新型インフルエンザ診療ガイドラインワーキンググループ：新型インフルエンザ診療ガイドライン。日本感染症学会、<http://www.kansensho.or.jp/>、2009年9月15日。
- 8) CDC: 2009 H1N1 and seasonal flu -What you should know about flu antiviral drugs-. <http://www.cdc.gov/>, Oct. 8, 2009
- 9) WHO: WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 and other influenza viruses, 20 August. <http://www.who.int/en/>,

Aug. 20, 2009.

- 10) Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systemic review and meta-analysis. *BMJ* 339: b5106, doi:10.1136/bmj.b5106, 2009.
- 11) Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FE, Mytton OT, Pebody RG, et al: Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: Public health surveillance study. *BMJ* 339: b5213, doi:10.1136/bmj.b5213, 2009.
- 12) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al: Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1991–3.
- 13) Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al: Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303:1517–25.
- 14) Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group: Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California. *N Engl J Med* 2010;362:27–35.
- 15) Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, , et al: Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880–7.
- 16) Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychanski R, Pisipati A, Ahern S, et al: Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ* 2010;182:357–63.
- 17) Writing committee of the WHO consultation on clinical aspects of pandemic (H1N1) 2009 influenza: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708–19.

平成22年12月3日

社団法人日本感染症学会・新型インフルエンザ対策委員会

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目28-8 日内会館2F、e-mail :
info@kansensho.or.jp

TEL:03-5842-5845、FAX:03-5842-5846、ホームページ
<http://www.kansensho.or.jp/>