



WHO が確認した鳥インフルエンザ A(H5N1) ヒト感染症例の疫学

(2006 年 6 月 30 日)

原文：<http://www.who.int/wer/wer8126.pdf>

1997 年、最初の鳥インフルエンザ A (H5N1) ヒト感染症例が中国の香港特別行政区において報告された。この 18 例は 6 例の死亡例を含み、家禽農場および鳥を生きのまま販売している市場における、高病原性鳥インフルエンザ H5N1 の集団発生と同時期におこった。香港におけるニワトリの全てを迅速に殺処分することにより、ヒト症例の発生は止まった。2003 年 2 月には更に 2 例のヒト症例（うち 1 例は死亡）が、中国本土の福建省を直近に旅行した香港在住の家族で発生したことが確認された。

2003 年中ごろには高病原性 H5N1 ウイルスは東南アジアのいくつかの地域の家禽の間で循環し始め、数ヶ月のうちに 8 カ国に広がり、その地理的広がりにおいて前例のない集団発生となった。2003 年 12 月にベトナムにおける集団発生に関係した最初のヒト症例が報告された。同疾患は、2005 年中旬までは東南アジアの動物とヒトとに限定されていたが、その後その地理的広がりを中央アジアからヨーロッパ、アフリカ、そして中東に広げた。2003 年 12 月 1 日から 2006 年 4 月 30 日の間に、9 カ国から 205 例の実験室診断確定例と 113 例の死亡例が WHO に報告された。同期間に、国際獣疫事務局（訳注：OIE）は約 50 カ国において、家禽または野鳥の間での H5N1 感染による集団発生を報告している（地図 1）。この分析の目的は、実験室診断確定された H5N1 ヒト感染例の疫学を記述することである。

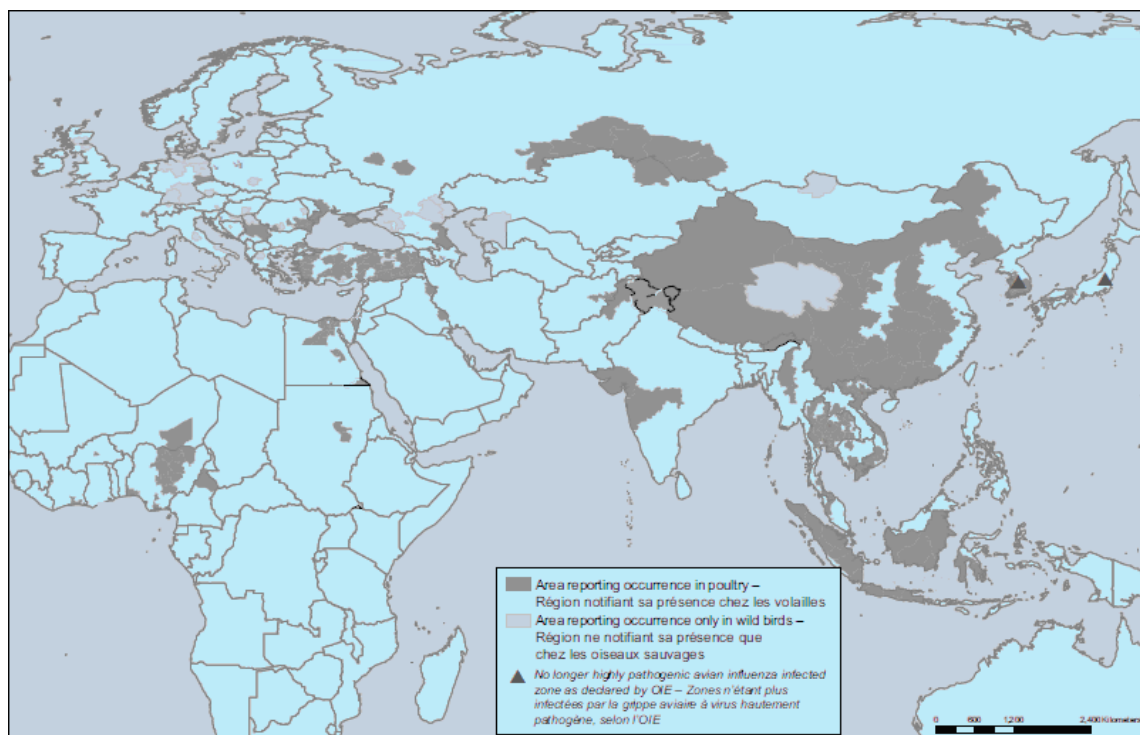
方法

本分析においては、WHO のウェブサイト¹⁾において 2003 年 12 月 1 日から 2006 年 4 月 30 日の間に発症したと報告され、実験室診断で確定された H5N1 ヒト感染例を対象とする。接触歴調査の際に血清検体によってさかのぼって確定された無症候例は除外している。

全ての陽性例は、気道から採取された検体のポリメラーゼ連鎖反応（Polymerase Chain Reaction）および/または血清のマイクロ中和試験で確定された。

信頼するに足る A/H5 インフルエンザの診断能力がない、または診断の経験がない国に対しては、A/H5 感染²⁾の確定検査は WHO のリファレンス実験施設で行われた。高い診断能力と経験をもつ他の実験施設で行われた診断結果を WHO は承認しており、これらの施設は、中国及びタイのナショナル・インフルエンザ・センター、カンボジアのパストゥール研究所、そしてエジプト・カイロにある米国海軍医学研究ユニット 3 を含む。

地図1：動物における H5N1 感染の集団発生（2006 年 4 月 28 日現在）



データの収集と分析

データは、各国政府の保健省、WHO の疫学者、そして WHO の Global Outbreak Alert and Response Network ³⁾ の協力機関によってまとめられた報告から要約された。元のデータは研究目的よりもサーベイランス活動のために集められたものであり、そのためにその質、信頼性そして様式は、異なった国からのデータの間で一貫性はなかった。曝露についてのデータは今回の報告の時点では完全ではなかったために、本分析には含まれていない。

正確な発症日がわからない場合でも流行曲線に含めることができるように、報告日の情報または死亡日および/または入院日の情報を用いて、発症月が推定された。しかし、それらの症例は、発症から入院・死亡に至るまでの日数計算からは除外された。

データは、集団発生データを管理する目的で WHO によって作られ、このデータ用にカスタマイズされたフィールド情報管理システム（field information management system）に入力された。分布はカイ 2 乗検定で比較検定され、中央値は Kruskal-Wallis 検定で比較された。

結果

症例数と発生数

2003 年 12 月 1 日から 2006 年 4 月 30 日の間に、9 カ国から 205 例の実験室診断確定された H5N1 鳥インフルエンザのヒト症例が WHO に報告された（表 1）。ベトナムにおける 2 例の無症候例（81 歳男性と 67 歳女性）は WHO の総報告数に含まれており、接触例のス

クリーニングの際に確認された症例であるが、本分析ではこれらの症例は除外しており、症例の総数は203例となっている。

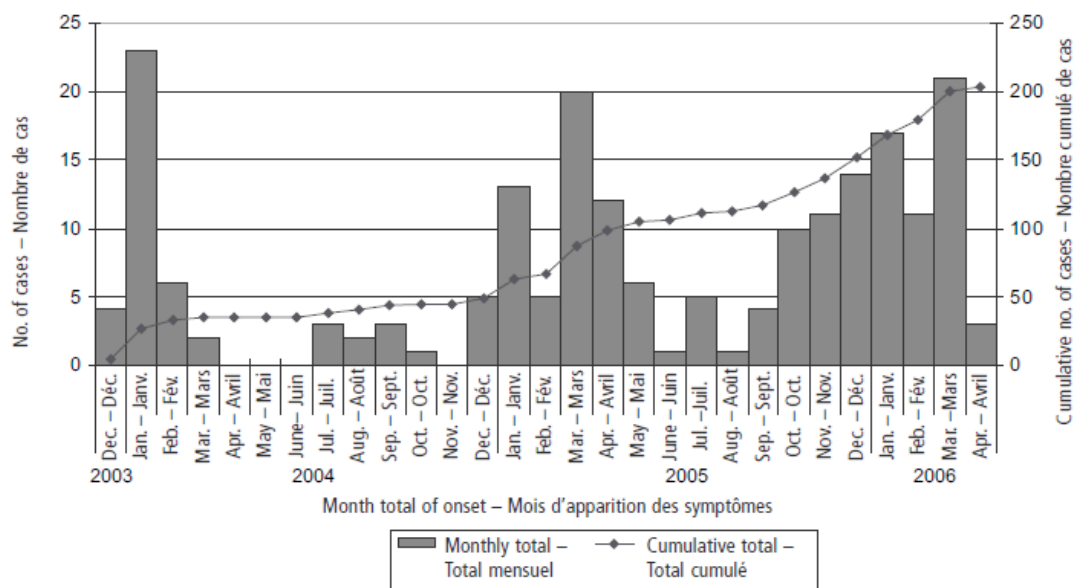
表1：H5N1 ヒト症例の、国および最初と最後の報告例の発症年月の分布

Country – Pays	Onset of first reported case – Début des symptômes, premier cas notifié	Onset of last reported case – Début des symptômes, dernier cas notifié	No. of cases – Nombre de cas	No. of deaths* – Nombre de décès*
Viet Nam	December 2003 – Décembre 2003	November 2005 – Novembre 2005	91	42
Thailand – Thaïlande	January 2004 – Janvier 2004	November 2005 – Novembre 2005	22	14
Cambodia – Cambodge	January 2005 – Janvier 2005	March 2006 – Mars 2006	6	6
Indonesia – Indonésie	July 2005 – Juillet 2005	March 2006 – Mars 2006	32	24
China – Chine	October 2005 – Octobre 2005	April 2006 – Avril 2006	18	12
Turkey – Turquie	December 2005 – Décembre 2005	January 2006 – Janvier 2006	12	4
Iraq	January 2006 – Janvier 2006	January 2006 – Janvier 2006	2	2
Azerbaijan – Azerbaïdjan	February 2006 – Février 2006	March 2006 – Mars 2006	8	5
Egypt – Egypte	March 2006 – Mars 2006	April 2006 – Avril 2006	12	4
All cases – Total des cas	December 2003 – Décembre 2003	April 2006 – Avril 2006	203	113

居住地(少なくとも最初の行政区域まで)と性別についての情報は全ての症例で確認された。年齢は1例で確認できなかった。発症日の情報は症例の6%(203例中13例)で確認されず、入院日は症例の22%(203例中45例)で確認されず。発症日の確認できなかった9症例では入院日の月をもって発症月の代わりとした。入院日も確認できなかった残りの4例では、報告月をもって発症月に代えた。

H5N1 ヒト症例の流行曲線は、2003年12月から2006年4月の間に3つのピークを示し、それは北半球の冬から春に概ね一致していた(図1)。

図1：発症月ごとのH5N1感染ヒト確定例数
(2003年12月1日～2006年4月30日、症例数203)



鳥における集団発生の地理的拡大に引き続いて、H5N1 ヒト症例を新たに報告する国の数は

2005年10月から急激に増加した。2005年中旬の前までにはH5N1ヒト症例を公式報告した国は4カ国のみであった。2005年10月から2006年4月末までに、新しく5カ国がH5N1ヒト症例を報告した（表1）。

人口統計学的特性

確定例の年齢の中央値は20歳であった。年齢の範囲は、3か月から75歳であった（症例数=202）。症例の半数は20歳未満であり、症例の90%は40歳未満であった（図2）。10歳未満の症例のうち、21人が5歳未満であり、32人が5歳～9歳であった。

全体の男女比は0.9（男性97例、女性106例）であったが、この比は年齢群によって異なっており、10～19歳および20～29歳の症例では0.6～0.7であり、10歳未満の症例では1.5であった（表2）。しかし、異なった年齢集団発生の際に統計学的有意差は無かった（カイ2乗値=7.3、自由度6、 $p=0.3$ ）。

図2：H5N1症例の年齢群分布（2006年4月30日現在）

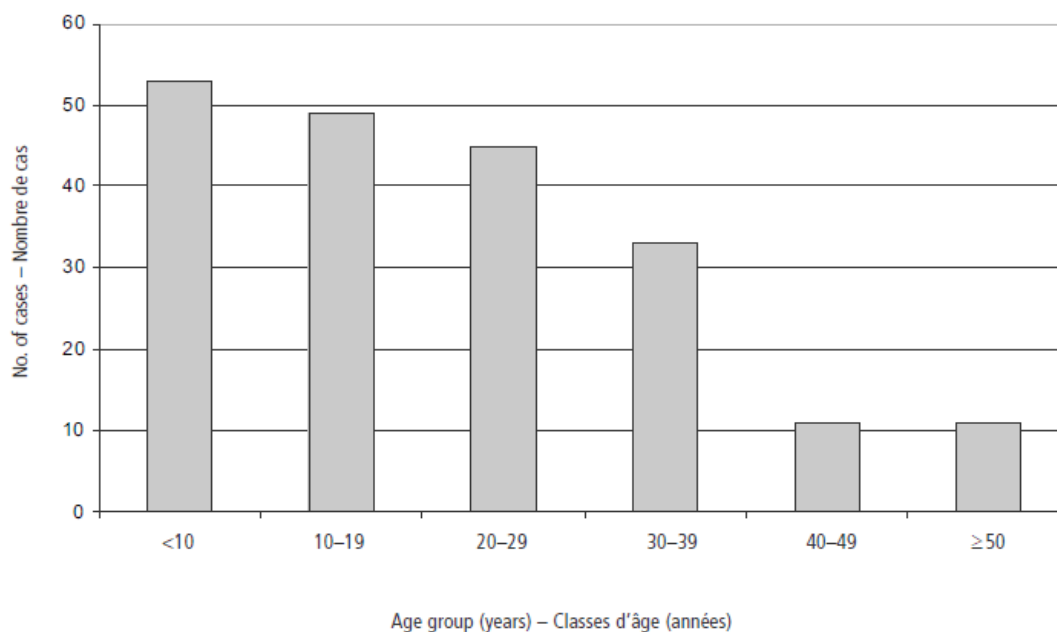


表2 性・年齢群ごとのH5N1症例

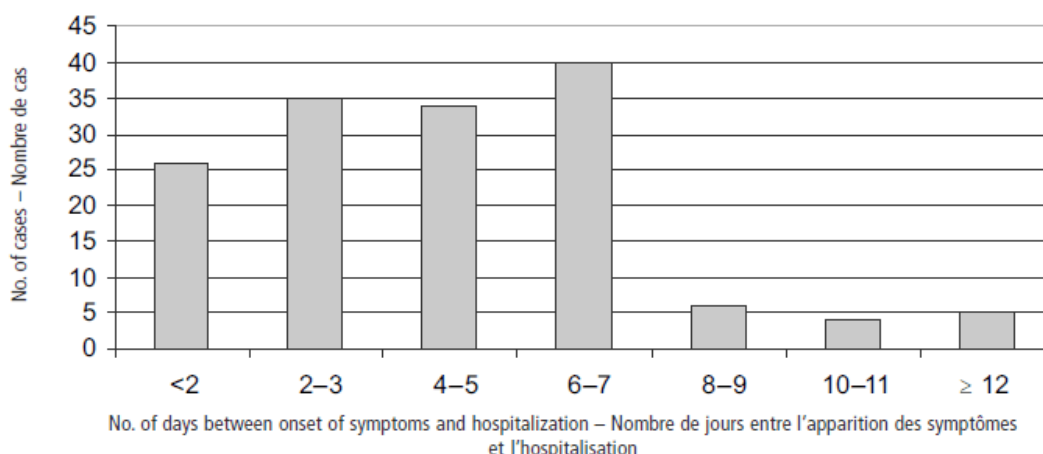
Age group (years) - Classe d'âge (ans)	Male - Homme	Female - Femme	Sex ratio ^a - Sex-ratio ^a
<5	13	8	1.6
5-9	19	13	1.5
10-19	18	31	0.6
20-29	18	27	0.7
30-39	17	16	1.1
40-49	5	6	0.8
≥50	6	5	1.2
Total	96	106	0.9

^a Ratio given as male:female. - Rapport donné sous la forme homme/femme.

発症から入院までの期間

発症から入院までの日数は、症例の 73% (203 例中 150 例) で計算可能であった。全ての年齢集団で、発症から入院までの日数の中央値は 4 日であった(分布は 0 日～18 日)(図 3)。ほとんどの患者は、発症後 1 週間以内に治療のために受診していた。2004 年には発症から入院までの日数の中央値は 5 日であり、2005 年には 4 日、2006 年には 5 日であった。これらの中央値の間に、統計的有意差はなかった(Kruskal-Wallis 検定、 $H=1.8$ 、自由度 2、 $p=0.4$)。

図 3：発症から入院までの日数 (症例数 150)



死亡

症例全体の致死率は 56% であった。報告されている最も高い致死率は 73% であり、これは 10～19 歳の群であった(症例数 49)。最も低い致死率は 18% であり、これは 50 歳以上の群であった(症例数 11) (表 3)。年齢群間で統計学的有意差があった(カイ 2 乗値 18.47、自由度 6、 $p=0.005$)。2005 年全体の致死率 (43%) は、2004 年(73%) や 2006 年(63%) の致死率よりも低かった。

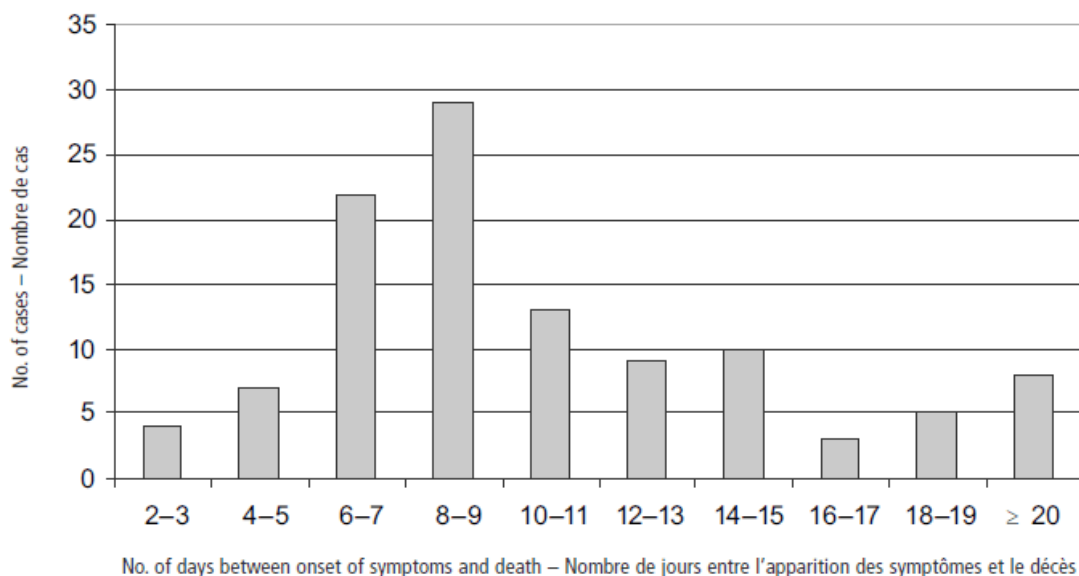
発症日から死亡日までの日数は感染死亡症例の 97%(113 例中 110 例) に対し計算された。2003 年 12 月から 2006 年 4 月までの期間において、発症から死亡までの期間の中間値は 9 日 (範囲：2～31 日) であった。2004 年には期間の中間値が 11 日であり、2005 年と 2006 年には期間の中間値が 8 日であった。これらの中間値の間に統計学的有意差は無かった (Kruskal-Wallis 検定、 $H=4.7$ 、自由度 2、 $p=0.1$)。死亡例の 95% において、発症後 23 日以内に死亡していた (図 4)。

表3 発症年と年齢群別の致死率（症例数 202）

Age group (years) – Classe d'âge (ans)	Case-fatality rate ^a – Taux de létalité ^a				
	2003	2004	2005	2006 ^b	2003–2006 ^b
<5	(0/0)	71 (5/7)	0 (0/8)	67 (4/6)	43 (9/21)
5–9	100 (2/2)	88 (7/8)	21 (3/14)	13 (1/8)	41 (13/32)
10–19	100 (2/2)	85 (11/13)	67 (12/18)	69 (11/16)	73 (36/49)
20–29	(0/0)	50 (5/10)	55 (11/20)	80 (12/15)	62 (28/45)
30–39	(0/0)	75 (3/4)	57 (13/23)	67 (4/6)	61 (20/33)
40–49	(0/0)	50 (1/2)	38 (3/8)	100 (1/1)	45 (5/11)
≥50	(0/0)	100 (1/1)	10 (1/10)	(0/0)	18 (2/11)
Total	100 (4/4)	73 (33/45)	43 (43/101)	63 (33/52)	56 (113/202)

^a Case-fatality rates are given as percentages (number of deaths/number of cases). – Les taux de létalité sont donnés en pourcentage (nombre de décès/nombre de cas).
^b Data as of 30 April 2006. – Données allant jusqu'au 30 avril 2006.

図4：発症から死亡までの日数（症例数 110）



考察

この症例詳細記述は、検査確定して WHO に報告され、かつ患者が有症状であったものに限られている。従って、これらの症例がすべての H5N1 ヒト感染をどの程度代表するものであるかを推測することはできない。患者の中には検査あるいは診断される前に死亡したものもいるであろうし、軽い症状の人々は医療を受けなかったかもしれないし、偽陽性・偽陰性の検査結果が得られた可能性もある。しかしながら、最近行なわれた血清学的サーベイでは、H5N1 感染が明確である患者に接触した医療従事者において H5N1 ウイルスに対する無症候性血清抗体陽性が非常に低い頻度でしか検知できなかった^{4,5,6)}。無症候性感染あるいは軽症の頻度は依然として不明であり、感染のリスクがある明確な集団における研究がさらになされる必要がある。

症例は一年を通じて発生しているが、H5N1 の流行曲線は今回検討した年のそれぞれに対し

て北半球の涼しい季節にピークがあった。もしこのパターンが継続するなら、2006年の終わりから2007年初めごろに症例の急激な増加が始まることが予想される。気候的条件やH5N1感染による家禽での集団発生と、関連するヒト症例の間の関係を評価するためには、さらなる研究が必要である。

症例の最も大きな部分は10~29歳の年齢層に発生している。これらの症例のほとんどが、国民が若年齢層である国に発生している（例えば、2005年現在、エジプトの人口の34%、インドネシアの人口の28%は14歳以下）⁷⁾ので、この事実は症例の発生している国の年齢分布を主として反映しているのかもしれない、ただし、曝露のリスクを増加させる年齢に関連した行動様式は明らかに重要である。10~29歳の女性において症例が増加していることは、より高いリスクの曝露（例えば、若年女性のような特定の人口集団によってしばしば行なわれている、鳥の殺処分・羽の除去・調理に参加するといった）様式を示唆している可能性がある。しかしながら、曝露に関するデータが不完全であるために、年齢と曝露の間に関連があると推論することは困難になっており、特に若年層あるいは他の集団（妊婦など）が感染を受けるリスクがより高いのかどうかを評価するために、さらなる研究が必要である。

年齢層によって死亡率の有意な差が見られた。死亡率は10~39歳の人々で最も高く、50歳以上で最も低く、9歳以下の小児では中間的であった。この年齢分布は、高齢者で最も高い死亡率が認められる通常期のインフルエンザ⁸⁾と異なっている。H5N1症例における年齢に関連する死亡率の分布の差異は、以前のインフルエンザパンデミック、特に1918年のパンデミックの際に見られた差異を連想させる。その時には、若年成人において死亡率が最も高かった⁹⁾。

発症から入院までの期間の中央値は検討した期間すべてを通じて4~5日であった。このことは、1997年の香港における18症例のH5N1感染集団発生において見られたもの（中央値3日）^{4,10)}に匹敵する。データが面談を通じて得られた場合には、発症日と入院日に関する記憶のバイアスが生じているのかもしれない。特に発症から長期間後に調査が開始された症例においてはそうであろう。さらに、症例の22%（203例中45例）では入院日が不明であり、このことは結論を導き出す上で障害になる。同様に、発症から死亡までの日数の中央値は9日であり、今回検討した期間を通じてほぼ同様であった。

これらのデータに関する時系列的所見（発症から入院までの間隔と発症から死亡までの間隔）とほぼ類似した死亡率は、検討した期間を通じて疾患の様式が本質的に変化してないことを示唆している。しかし、医療へのアクセスとその質、抗ウイルス薬の使用、合併症などのその他の要因の重要性を評価するためには更なる研究が必要である。

このような限界があるにもかかわらず、この分析は曝露リスクを同定する目的で行なわれる掘り下げた研究のための仮説を立てることの一助となるであろう。また、介入戦略の改善につながる将来のデータ収集に対する基盤を提供するであろう。疫学的・臨床的データの収

集・検証・分析をより標準化することにより、具体的な曝露様式を特定する能力を大いに高め、またリスク集団をより明確に同定することが可能になるであろう。それもまた、研究者が予防方策を適応させ対象を絞るのに役立つ。ヒト症例の疫学や重症度および性質における変化を監視することは、ウイルスがヒトからヒトへ伝播したり異なる様式の疾患を起こしたりする能力が変化したことを同定するのに役立つだろう。抗ウイルス薬による治療と予後に関する詳細な情報をもっと集めること、そして特にこの情報を連続的なウイルス検体採取とリンクさせることにより、将来の患者管理上の判断に対して情報を提供することができよう。

結論として、この解析はヒト H5N1 感染症例の現在の疫学を述べるとともに、この疾患をよりよく理解し症例の管理を改善するために必要な必須データを収集することにおける重要なギャップを明らかにした。H5N1 ウイルスは今や世界のいくつかの場所の家禽の間で蔓延していると考えられ、新たな地域の鳥に広がりつつあるので、散發的なヒト症例は発生し続けるであろう。さらに、家禽における H5N1 ウイルスの分布が広範囲にわたること、ヒトが今後も曝露され続けるであろうことにより、ウイルスがヒトにおいてもっと感染伝播しやすい形へと進化するリスクは依然として高い。従って、データの共有は、共通する脅威からすべての国を共同で守る早期警戒システムの一部と見ることができる。2006 年 5 月に世界保健総会 (World Health Assembly) はインフルエンザパンデミックの脅威に関連した国際保健規制 (International Health Regulations, 2005) の規定を直ちに自発的に遵守することを求める決議 WHA59.2¹⁾ を採択した。国々がこれらの規定に従うならば、その国々・国際社会・WHO が変化していく状況を監視し、適切な対応を支援し、信頼できるリスク評価の実施を可能にするための大きな助けとなるであろう。

1) http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en/index.html

2) http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/referencelabs/en/index.html

3) <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/>

4) The Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Human Influenza A/H5N1 Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353:1374–1385.

5) Liem NT, Lim W, World Health Organization, International Avian Influenza Investigation Team, Viet Nam. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerging Infectious Diseases*, 2005, 11:210–215.

6) Apisarnthanarak A et al. Seroprevalence of anti-H5 antibody among Thai health care workers after exposure to Avian influenza (H5N1) in a tertiary care center. *Clinical Infectious Diseases* [online journal], 2005, 40:e16-8 (<http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v40n2/34804/34804.web.pdf>).

7) <http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/indwm/ww2005/tab1b.htm> (accessed 19 June 2006).

8) WHO. Avian influenza: assessing the pandemic threat, 2005 (<http://www.who.int/>

csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en/index.html; accessed 22 May 2006).

9] Simonsen L et al. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178:53–60.

10] Yuen KY et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet*, 1998, 351:467–471.

11] http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59/WHA59_2-en.pdf