



## WHO が確認した鳥インフルエンザ A(H5N1) ヒト感染症例、 2003 年 11 月～2008 年 5 月

### はじめに

2003 年 11 月より、WHO では検査室検査にて鳥インフルエンザ A (H5N1) ウイルスに感染したヒトのケースを記録している。2008 年 5 月末現在 383 例のヒト感染例が WHO に報告されている。H5N1 ヒト感染例の疫学的特徴は前回の WHO の報告から大きな変化はないが、発生国により多少の違いが出てきている。

### 方法

このレポートには 2003 年 11 月から 2008 年 5 月までに WHO に公式に報告された実験室診断で確定された全てのヒト H5N1 感染例の情報が含まれている。症例は発症年月日、場所 (国)、人口学的特徴 (年齢と性別)、臨床経過 (発症時から入院まで)、そして転帰について分析されている。二値データに関してはオッズ比 (OR) を、連続的データは順位値を用いた t-test を、連続的データの副次的解析には Wilcoxon 順位和検定を用いて解析を行った。国別の罹患率は 2006 年度の世界人口予想を用いた。25 症例以上発生している国においてはさらに別の項目に関して解析を行った。

### 結果

#### 時間と地理的分布

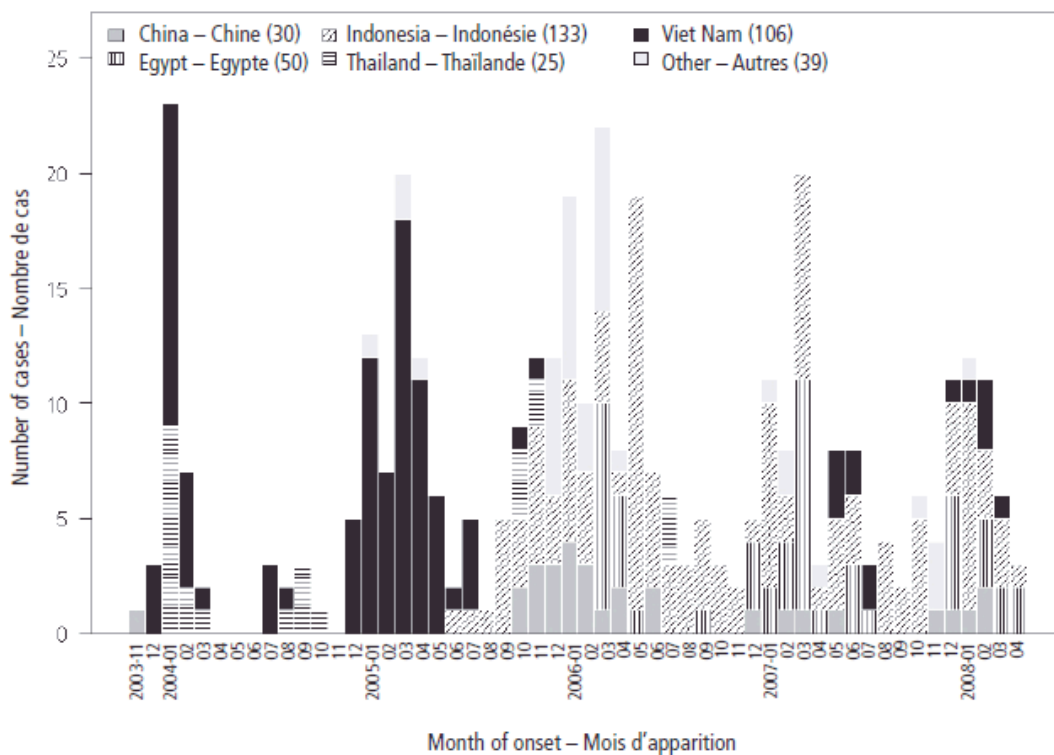
2003 年 11 月から 2008 年 5 月までに 383 例の実験室診断確認されたインフルエンザ A (H5N1) 感染例が 15 か国から WHO に報告された (表 1)。そのうち 5 つの国で全体の 90% を占めている (インドネシア<133>、ベトナム<106>、エジプト<50>、中国<30>、タイ<25> ; <>内は報告数)。ヒト感染例を報告した国の数は、A (H5N1) の家禽での集団発生 of 地理的拡大に伴って、2003 年の 2 カ国から 2006・2007 年の 9 カ国へと増加した。感染例発症時期は毎年 12 月から 3 月にかけてピークを迎え、7 月から 9 月の報告数は少なくなっている (図 1)。

表1 国別のヒトインフルエンザA (H5N1) 感染実験室診断確認症例数、2003年11月～2008年5月

Country – Pays	Year <sup>a</sup> – Année <sup>a</sup>													
	2003		2004		2005		2006		2007		2008		Total	
	No. cases <sup>b</sup> – Nbre de cas <sup>b</sup>	No. deaths – Nbre de décès	No. cases – Nbre de cas <sup>b</sup>	No. deaths – Nbre de décès	No. cases – Nbre de cas <sup>b</sup>	No. deaths – Nbre de décès	No. cases – Nbre de cas <sup>b</sup>	No. deaths – Nbre de décès	No. cases – Nbre de cas <sup>b</sup>	No. deaths – Nbre de décès	No. cases – Nbre de cas <sup>b</sup>	No. deaths – Nbre de décès	No. cases – Nbre de cas <sup>b</sup>	No. deaths – Nbre de décès
Azerbaijan – Azerbaïdjan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	8	5
Bangladesh	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Cambodia – Cambodge	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0	7	7
China – Chine	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	3	3	30	20
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Egypt – Egypte	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	7	3	50	22
Indonesia – Indonésie	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	16	13	133	108
Iraq	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2
Lao People's Democratic Republic – République Démocratique populaire lao	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Nigeria – Nigéria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1
Thailand – Thaïlande	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	25	17
Turkey – Turquie	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	12	4
Viet Nam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	5	5	106	52
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	32	24	383	241

<sup>a</sup> Dates refer to onset of illness. – Les dates font référence au début de la maladie.  
<sup>b</sup> The total number of cases includes the number of deaths. – Le nombre total de cas comprend le nombre de décès.

図1 国別・発症日別のヒトインフルエンザ A (H5N1) 感染実験室診断確認症例の流行曲線、2003年11月～2008年5月



## 性別と年齢分布

インフルエンザ A (H5N1) 感染例の男女比は同じであった。しかし国別にみると、女性の割合はタイの 38% からエジプトの 68% までばらつきがみられた (表 2)。いくつかの国では時間の経過で男女比率が変化した。例えばインドネシアでは 2007 年の女性の罹患者数の割合は他の年より有意に高かった (OR 2.6; 95% 信頼区間 1.2-5.6)。

感染者の平均年齢は 21.7 歳、中央値は 20.0 歳であった。症例の年齢は 1 歳未満から 81 歳まで分布していた。国別の平均年齢では、エジプトの 17.4 歳から中国の 28.1 歳まで幅が見られた (表 3)。

感染者全体のうち 0-9 歳は 28%、10-19 歳は 24%、20-29 歳は 25% を占めている。エジプトとタイでは 0-9 歳のグループが最も感染者が多かったが、中国、インドネシア、ベトナムではわずかではあるが 20-29 歳のグループのほうが感染者は多かった。国ごとの年齢分布を用いた年齢特異的罹患率の分析でもこの傾向は変わらなかった。

表 2 発症年・国別の女性インフルエンザ A (H5N1) 感染実験室診断確認症例の割合、2003 年 11 月～2008 年 5 月

Country – Pays	Year* – Année*						Total
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
China – Chine	0 (1)		63 (8)	62 (13)	20 (5)	33 (3)	50 (30)
Egypt – Egypte				72 (18)	72 (25)	43 (7)	68 (50)
Indonesia – Indonésie			40 (20)	42 (55)	64 (42) <sup>b</sup>	44 (16)	49 (133)
Thailand – Thaïlande		47 (17)	20 (5)	0 (3)			36 (25)
Viet Nam	67 (3)	48 (29)	51 (61)		25 (8)	20 (5)	47 (106)
All countries – Tous les pays	50 (4)	48 (46)	49 (104)	50 (109)	60 (88)	38 (32)	51 (383)

<sup>a</sup> Data are presented as % of female cases (total number of cases). – Les données sont présentées sous la forme: pourcentage de cas chez les femmes (nombre total de cas).

<sup>b</sup> In Indonesia the percentage of female cases was significantly higher in 2007 when compared with earlier years (OR, 2.6; 95% CI 1.2–5.6). – En Indonésie, le pourcentage des cas chez les femmes a été nettement plus élevé en 2007 qu'au cours des années précédentes (OR: 2,6; IC 95%: 1,2-5,6).

表 3 国別のヒトインフルエンザ A (H5N1) 感染実験室診断確認症例の平均年齢、2003 年 11 月～2008 年 5 月

Cases – Cas	Country – Pays					
	China – Chine	Egypt – Egypte	Indonesia – Indonésie	Thailand – Thaïlande	Viet Nam	All countries – Tous les pays
All cases – Ensemble des cas	28.1 <sup>a</sup>	17.4	20.6	22.3	25.6	21.7
Males – Hommes	28.7	11.7	19.9	16.0	27.3	21.2
Females – Femmes	27.4	20.1	21.2	33.6 <sup>b</sup>	23.7	22.1
Fatal cases – Cas mortels	28.6	28.1	21.2	21.3	21.1	22.3
Surviving cases – Cas ayant survécu	27.0	9.0 <sup>c</sup>	17.8	24.5	30.0 <sup>d</sup>	20.6

<sup>a</sup> The mean age of cases was significantly different between China and Egypt ( $P=0.032$ ). – L'âge moyen des cas a montré une différence significative en Chine et en Egypte ( $p = 0,032$ ).

<sup>b</sup> In Thailand, the mean age of female cases and male cases was significantly different ( $P=0.02$ ; ranked  $P=0.005$ ). – En Thaïlande, l'âge moyen des cas chez les femmes montrait une différence significative par rapport à celui chez les hommes ( $p = 0,02$ ; «ranked»  $p = 0,005$ ).

<sup>c</sup> In Egypt, the mean age of fatal cases and surviving cases was significantly different ( $P=3.3 \times 10^{-4}$ ; ranked  $P=1.4 \times 10^{-4}$ ). – En Egypte, l'âge moyen des cas mortels a montré une différence significative par rapport à celui des cas ayant survécu ( $p = 3,3 \times 10^{-4}$ ; «ranked»  $p = 1,4 \times 10^{-4}$ ).

<sup>d</sup> In Viet Nam, the mean age of fatal cases and surviving cases was significantly different ( $P=0.009$ ; ranked  $P=0.02$ ). – Au Viet Nam, l'âge moyen des cas mortels a montré une différence significative par rapport à celui des cas ayant survécu ( $p = 0,009$ ; «ranked»  $p = 0,02$ ).

## 転帰

実験室診断で確認された H5N1 感染症例の総死亡率は 63% であった。しかしこの

死亡率は年度や国で多少の違いがあった。感染者が多かった上位 5 カ国で見ると、死亡率はエジプトの 44%からインドネシアの 80%までばらつきがみられた(表 4)。全世界の結果を合わせると、死亡率は 10-19 歳で最も高かったが (78%)、年齢による傾向はみられなかった。性別で見ると女性のほうが死亡率は高かった(OR 1.6、95%信頼区間 1.06-2.46)。エジプトでは男性に比べて女性は 10 倍も死亡率が高かった(OR 10、95%信頼区間 1.71-75.8)。

表 4 発症年・国別のヒトインフルエンザ A (H5N1) 感染実験室診断確認症例の死亡率 (死亡総数)、2003 年 11 月~2008 年 5 月

Country – Pays	Year <sup>a</sup> – Année <sup>a</sup>						Total
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
China – Chine	100 (1)		62 (8)	62 (13)	60 (5)	100 (3)	63 (30)
Egypt – Egypte				56 (18)	36 (25)	43 (7)	44 (50)
Indonesia – Indonésie			65 (20)	82 (55)	88 (42) <sup>b</sup>	75 (16)	80 (133)
Thailand – Thaïlande		71 (17)	40 (5)	100 (3)			68 (25)
Viet Nam	100 (3)	76 (29)	28 (61) <sup>c</sup>		62 (8)	100 (5)	49 (106)
All countries – Tous les pays	100 (4)	74 (46)	42 (104)	70 (109)	67 (88)	72 (32)	63 (383)

<sup>a</sup> Data are presented as case-fatality rate (total number of cases). – Les données sont présentées sous la forme: taux de létalité (nombre total de cas).  
<sup>b</sup> In Indonesia, differences in the case-fatality rate over time were significant ( $\chi^2$  for trend,  $P=0.04$ ). – En Indonésie, on a observé des différences significatives dans les taux de létalité au cours du temps ( $\chi^2$  pour la tendance,  $p = 0,04$ ).  
<sup>c</sup> In Viet Nam, the difference in case-fatality rates between 2004 and 2005 was significant (OR, 8.1; 95% CI, 2.9–22.5). – Au Viet Nam, la différence des taux de létalité enregistrés entre 2004 et 2005 a été significative (OR: 8,1; IC 95%: 2,9-22,5).

### 発症から入院までの時間

症状出現から入院までの平均時間は 4.6 日で中央値 4 日、最短 0 日、最長 22 日となっている。平均はエジプトでは 2.2 日であるがインドネシアは 5.7 日と幅があった(表 5)。生存者は死亡者に比べて発症から入院までの時間が短かったが (生存者平均 3.9 日 vs 死亡者平均 5 日、 $p=0.02$ ) 最も感染者が多かった上位 5 カ国ではエジプトでのみこの差が有意であった (表 5)。当然であるが、死亡率は発病から入院までの時間が長いほど上昇していた (発病から入院まで 0 日: 死亡率 12%、1 日: 47%、2 日: 55%、4-6 日: 70%以上。傾向性の  $\chi^2$  検定にて  $p=5.6 \times 10^{-6}$ )。

表 5 国別のヒトインフルエンザ A (H5N1) 感染実験室診断確認症例の発症から入院までの平均日数、2003 年 11 月~2008 年 5 月

Mean no. days from disease onset to hospitalization – Nombre moyen de jours séparant le début de la maladie de l'hospitalisation	Country – Pays					All countries – Tous les pays
	China – Chine	Egypt – Egypte	Indonesia – Indonésie	Thailand – Thaïlande	Viet Nam	
All cases – Ensemble des cas	4.3	2.2	5.7	4.9	4.5	4.6
Fatal cases – Cas mortels	4.2	3.3	6.3	5.0	5.0	5.0
Surviving cases – Cas ayant survécu	4.5	1.3 <sup>a</sup>	5.6	4.8	4.0	3.9 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> In Egypt, the mean number of days from disease onset to hospitalization for fatal cases and surviving cases was significantly different ( $P=0.01$ ; ranked  $P=0.02$ ). – En Egypte, le nombre moyen de jours écoulés entre le début de la maladie et l'hospitalisation a été significativement différent pour les cas mortels et les cas ayant survécu ( $p = 0, 01$ ; «ranked»  $p = 0,02$ ).  
<sup>b</sup> The mean number of days from disease onset to hospitalization for fatal cases and surviving cases was significantly different ( $P=0.02$ ; ranked  $P=0.0001$ ). – Le nombre moyen de jours séparant le début de la maladie de l'hospitalisation a été significativement différent pour les cas mortels et ceux ayant survécu ( $p = 0,02$ ; «ranked»  $p = 0,0001$ ).

### 考察

この追跡レポートは、この 4 年半の間に WHO に報告された実験室診断にて確認されたインフルエンザ A (H5N1) 感染症例についての人口統計学的、疫学的特徴

をまとめたものである。インフルエンザ A (H5N1) のヒト感染例はいまだにまれであり、その疫学的特徴は 2007 年のレポートと大差はなかった。

今のところ、ヒトに感染した A (H5N1) ウイルスは鳥インフルエンザウイルスの遺伝子型を保っており、限定的なヒト-ヒト感染が通常家族内感染といったいくつかの状況でのみ起こっている。前回まとめた 256 症例では、中央値 18 歳、性差なし、死亡率 60% (10-19 歳が最も高い死亡率)、女性の高い死亡率と発症から入院までの平均が 4 日ということが分かっていた。

国によって疫学的特徴に多少の違いがあることがわかった。それは社会的行動様式、文化や宗教行動、医療へのアクセス、症例の確認、治療、ウイルスの毒性の違いが反映されているのかもしれない。

今回の分析は、主に受動的なサーベイランスによって同定され WHO に公式に報告された実験室診断確定症例のみを扱っている。従って、これらの結果は過小評価で、より重症例のみの情報である可能性を含んでいる。しかしながら、無症状、あるいは非常に症状の軽いヒト A (H5N1) ウイルス感染症例がどの程度発生しているのかは不明である。数少ない血清疫学研究の結果によると、ヒトにおける無症状のインフルエンザ A (H5N1) ウイルス感染は比較的まれであることが示唆されている。

しかしながら、もっとも重要でかつまだ答えのわからない疑問は、なぜ、2003 年より動物の間では 60 カ国で集団発生が起こっているにもかかわらず、ヒト症例の 90% (2003 年 11 月から 2008 年 5 月までに報告された 383 症例中) が 5 カ国のみから報告されているのかという点である。60 カ国のほとんどでは動物での集団発生が限定的でありかつ迅速に封じ込められているが、いくつかの国では A (H5N1) ウイルスが現在も循環しているか繰り返し侵入しており、ヒトが感染した動物に曝露される機会は十分にあったことが予想される。これらの国でヒト感染症例が少なかったのは、リスク要因や曝露機会、感染防御や予防手段、ヒトやウイルスの遺伝子的因子、サーベイランスの精度やサンプリングの方法などに関する国家間での差を反映している可能性が考えられるため、今後さらに調査する必要がある。同じような疑問は、なぜ 383 人が発症し、同じように曝露された他の人々が発症しなかったのか、という点である。小集積事例における症例のうち 90% 以上の症例が血縁の家族内に発生している事実が、この疑問の答えの一部を示しているのかもしれない。

北半球では、ヒト感染症例は繰り返し寒い季節に認められてきており、それは動物の A (H5N1) ウイルス感染集団発生や季節性インフルエンザの流行と一致する。熱帯地方では A (H5N1) ウイルスと季節性インフルエンザの流行の同一性ははっきりしていない。

これらのことや他の事への対応を支援するためには、世界各国の間で曝露、臨床的特性、ウイルスの特性に関する標準化されたデータを収集し解析する協力が、重要な要因を理解し明確にすることを促進するであろう。WHO の臨床要約用紙などを各国が共に使用することでその作業が容易になる。ウイルスサーベイランスや疫学的サーベイランスの結果に、血清学的調査、環境調査や、リスク要因や曝露に関したさらに詳しい症例対照研究などの結果が補足されるべきである。WHO やその協力機関は曝露に関連する要因を調査する一方で、生きた家禽など

が売られている市場の役割についても調査している。

このような調査を容易に進めるために、WHOは一般の知識との差を反映するインフルエンザ研究計画表を作成し、その差を埋めるために何を優先し、世界各国がどのような努力を行っていくべきか示すことを計画している。

鳥インフルエンザ A (H5N1) の集団発生が続く限り、ヒトへの曝露リスクとパンデミック株の発生する可能性は重大な問題として存在し続ける。この状況の疫学的、生態学的、そしてウイルス学的特徴を包括的に調査する努力は続けられるべきであり、そのような努力が新型インフルエンザウイルスとそのパンデミックの可能性に対するより良い理解につながるのである。