

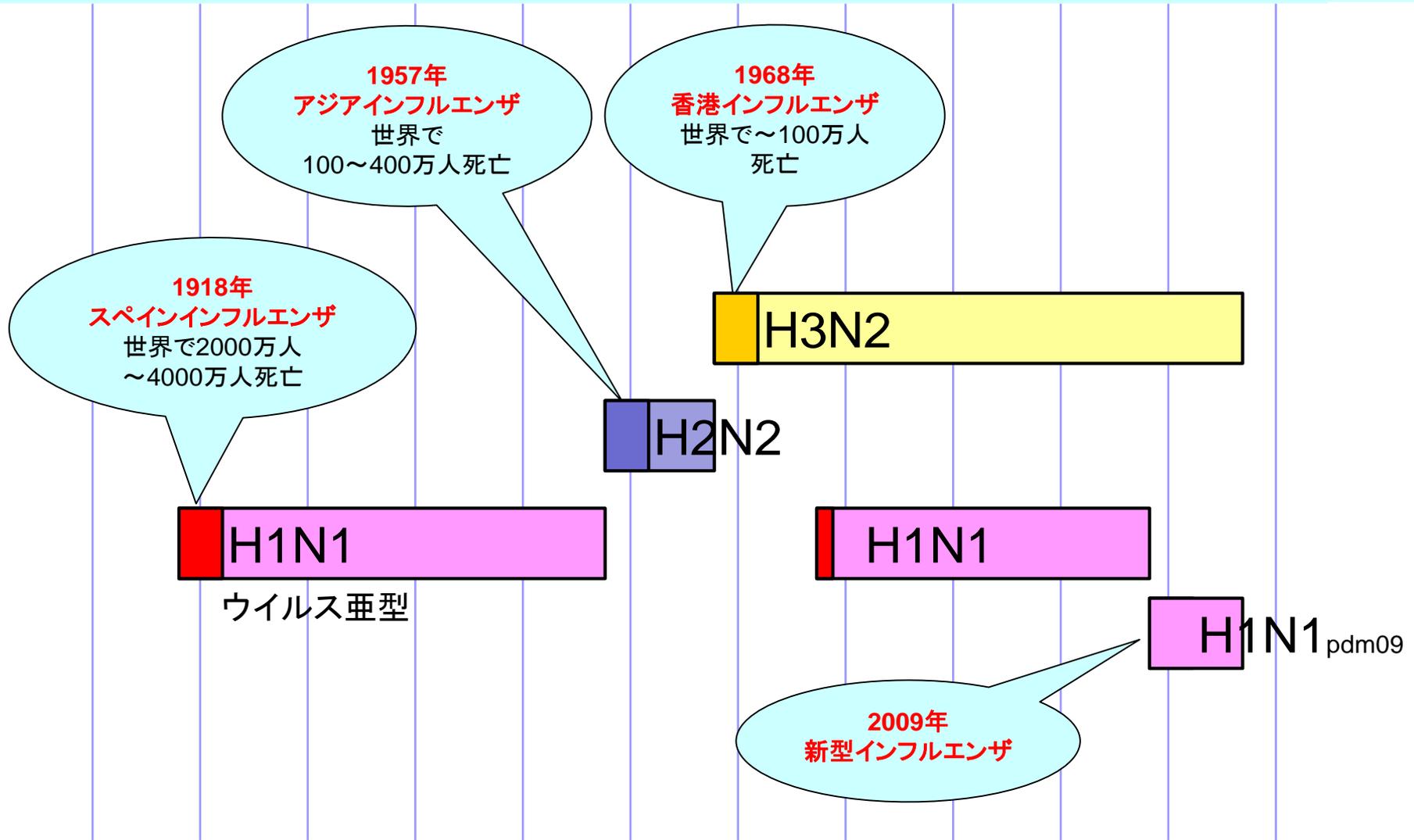
平成30年度 新型インフルエンザの診療と対策に関する研修
パンデミックの歴史から学ぶ新型インフルエンザ対策
2018年10月28日(日)

スペインインフルエンザと 2009年の新型インフルエンザの臨床像

～パンデミック時の臨床評価の難しさ～

防衛医科大学校
内科学講座(感染症・呼吸器)
川名明彦

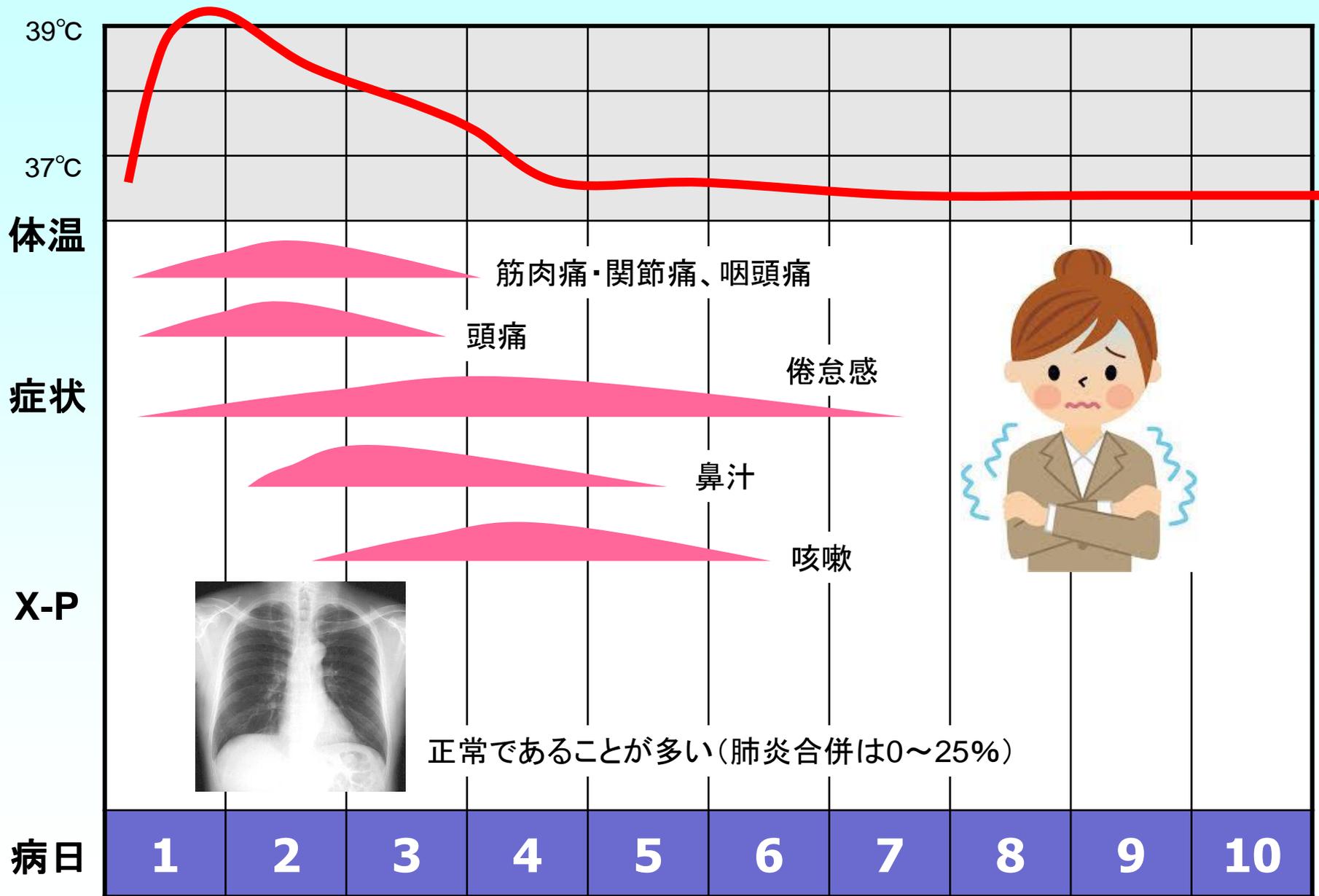
20世紀～現在までの新型インフルエンザ出現とパンデミック



1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020

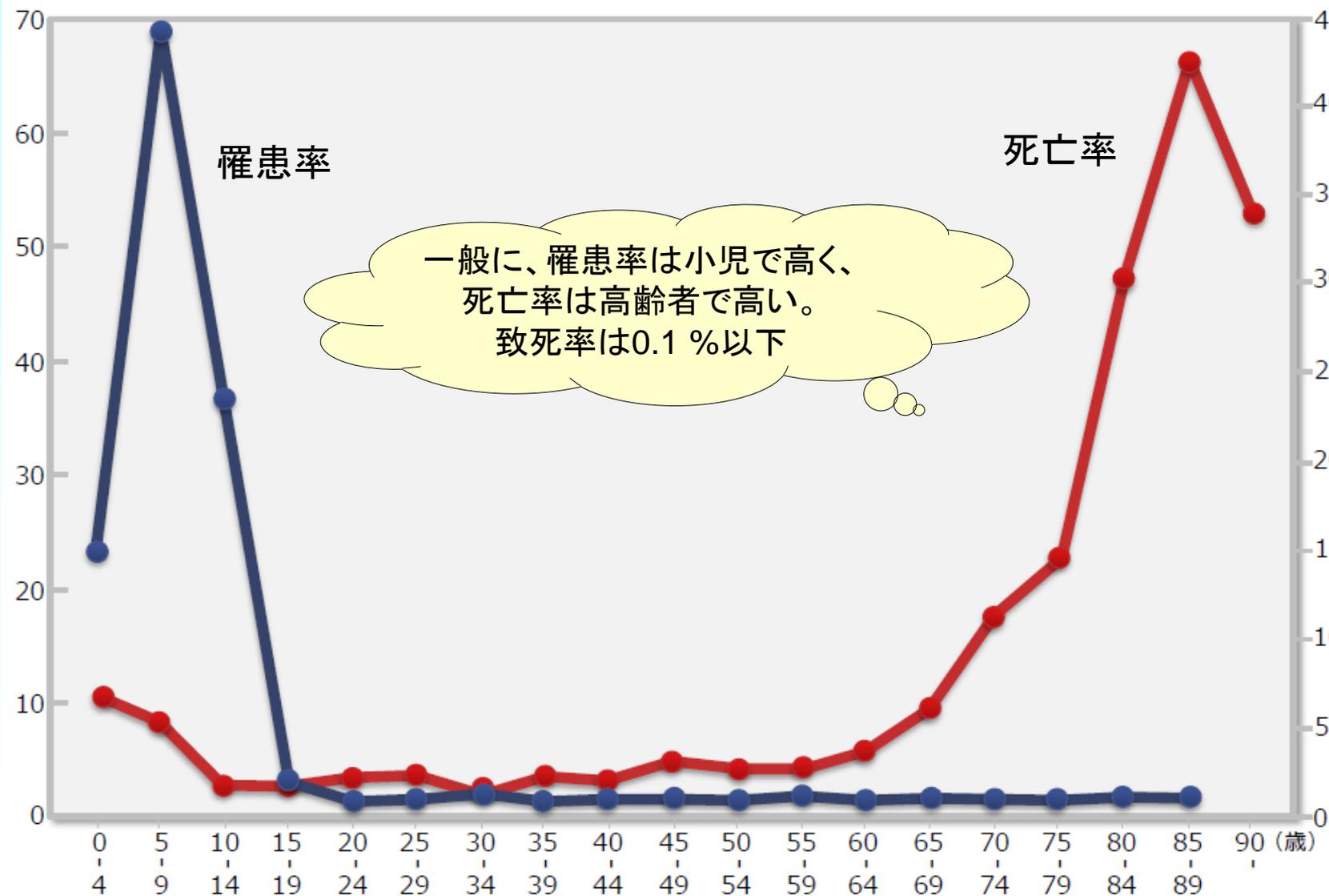
季節性インフルエンザの臨床像

季節性インフルエンザの臨床経過



季節性インフルエンザの年齢別罹患率および致死率

罹患率（人口十萬対）



死亡率（人口十萬対）

季節性インフルエンザ 成人入院患者の経過

調査対象

- カナダの21の病院
- 2シーズン(2004~05、2005~06)

入院を要する高齢者の季節性インフルエンザは現在でも楽観できない

	全体 (n=327)	オセルタミビル(-) (n=219)	オセルタミビル(+) (n=103)	P
年齢中央値	77.2(16-99)	75.4(15-99)	78.9(17-98)	0.05
慢性基礎疾患あり	245(75)	167(76)	76(74)	0.78
ワクチン接種あり	216/303(71)	134/199(67)	77/99(78)	0.08
インフルエンザA	265(81)	168(77)	93(90)	0.004
ICU入室	52(16)	36(16)	16(14)	0.84
入院期間中央値	6(1-103)	6(1-103)	7.5(1-63)	0.07
15日以内死亡	27(8.3)	22(10)	4(3.9)	0.03

(%)

肺炎、呼吸器感染症: 11
 心筋梗塞: 3
 心膜炎、心不全、COPD急性増悪、肺がん、急性腎不全、進呈し、多臓器不全、腸閉塞: 各1

スペインインフルエンザの臨床像

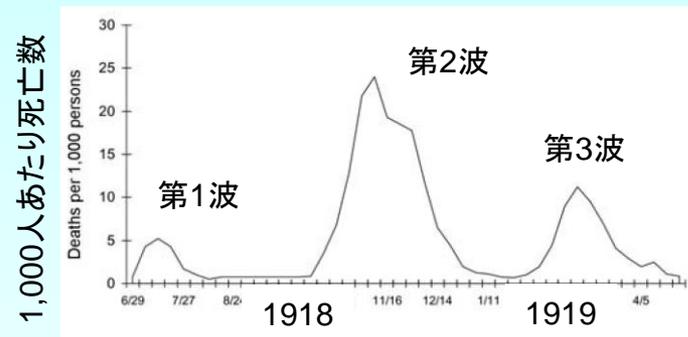
1918年(大正7年)

1918 Pandemic (H1N1 virus)

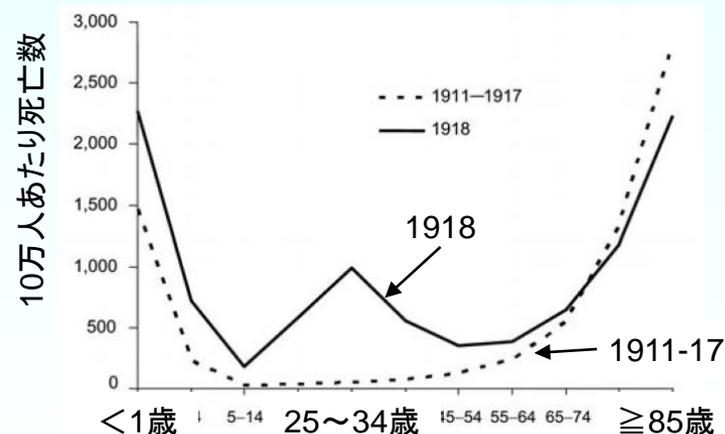
“スペインインフルエンザ”

- 20世紀最大のパンデミック
 - 抗菌薬やワクチンの無い時代
 - 北米、ヨーロッパ、アジアで同時期に発生
 - 3波が観測(第2波の被害が最大)
- 被害推計
 - 感染者は世界で5億人(総人口の1/3)
 - 死亡は2,000万~4,000万人(致死率2.5%等)
 - 米国:675,000人、日本:390,000人
- 死亡率
 - “W字型”といわれる
 - 若く健康な人も死亡した

インフルエンザと肺炎による死亡率の推移(英国)



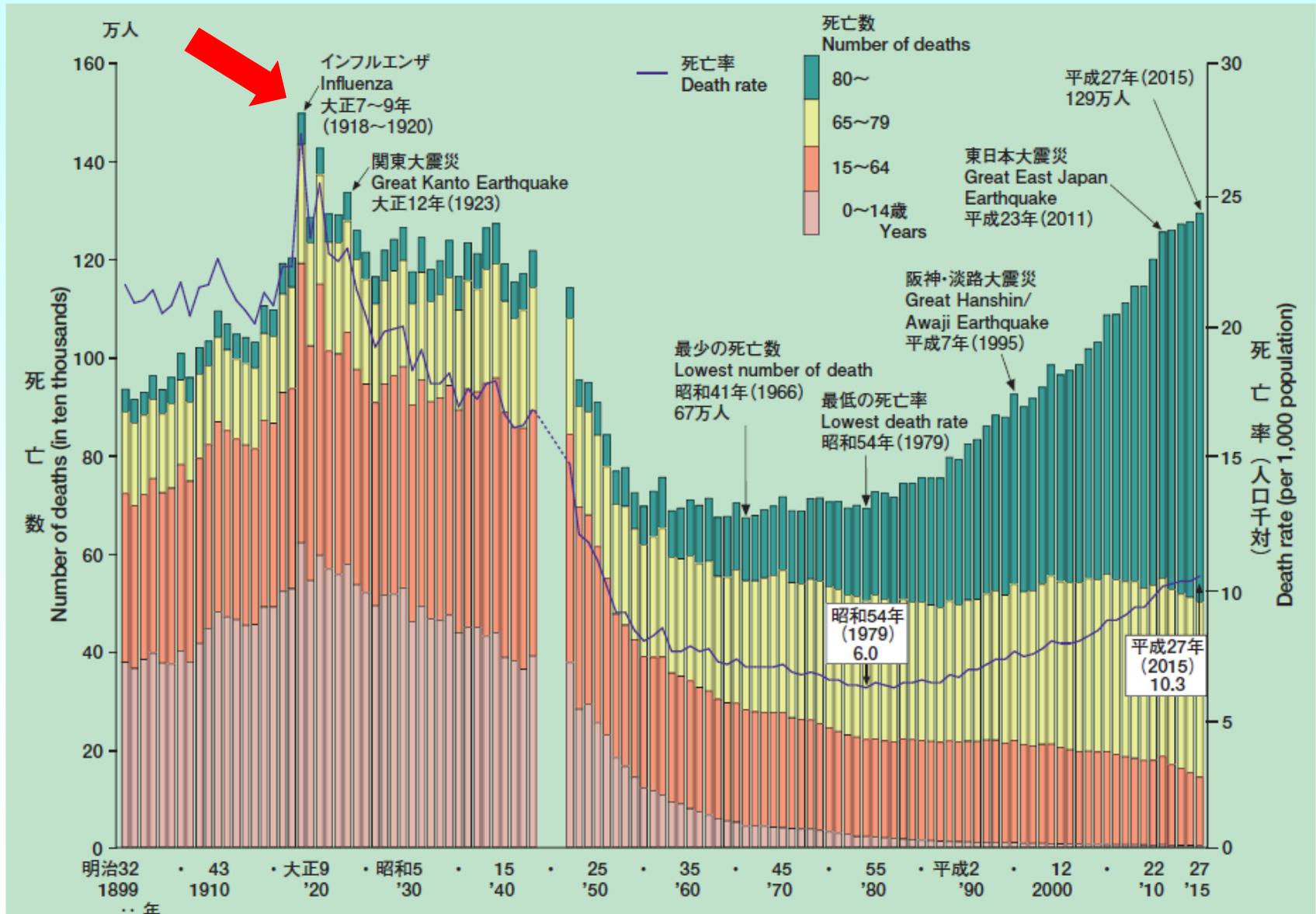
年齢別インフルエンザと肺炎による死亡率(米国)



日本人の死亡数および死亡率の年次推移

1899~2015

(平成29年 我が国の人口動態 厚生労働省政策統括官)



対象となった診療録ならびに入院目録

国立国際医療研究センターに保管されていたもの(のべ678人分)

施設	資料	期間	患者数
○ 東京第一 衛戍病院	病床日誌 目録	1918年1月 ～11月	127★
東京第一 衛戍病院	診療録	1918年2月 ～20年5月	398
○ 第五陸軍病院 (シベリア)	診療録	1919年3月 ～20年4月	132★
東京第一衛戍 病院袋村分院	診療録	1918年1月 ～20年5月	18
東京第一衛戍 病院中野分院	診療録	1918年11月	3

★死亡例を含む

施設内感染

当部隊、隣接する部隊ともに流行性感冒が猖獗(しょうけつ)し、12月12日には**当部隊の患者累計75人となり倍々蔓延の兆し**があったため警戒に努めたが、兵舎を共にする者が次々と発症している。本患者は、最近10日間外出も外来者との接触も無かった。以上より**営内感染**による発病と認める

大正8年(1918年)12月1日

事實證明書

近衛師團近衛歩兵第一聯隊第四中隊

陸軍歩兵一等卒 遠藏

右生來强健ナラス幼時胸膜炎及肺炎ヲ患ヒ爾來時々氣管支炎ニ罹ルト稱スルモ昨年十一月一日壯軀ヲ以テ入隊シ著患ヲ認メ兵業ニ精勵中大正八年十二月十二日夕俄然頭重寒熱發シ覺レ咽頭痛咳嗽ヲ發セシヨリ翌朝受診ス體温三十九度五分脈搏百至ヲ算シ兩前胸部ニ水泡音ヲ聽取スル外他覺的著變ヲ認メザルモ咳嗽時強度咽頭痛四肢關節痛全身倦怠食慾不進等ヲ訴フルヨリ流行性感肩ニ侵サレタルト認メ即日東京第一衛戍病院ニ入院セシメタルモ、當時隣接聯隊及當聯隊共ニ流行性感肩猖獗シ十二日ニ聯隊ノ患者累計七拾五

名ニシテ倍々蔓延ノ兆アリ警戒ニ努メタルモ當中隊ニ於テモ十日患者ヲ初發シ兵舎ヲ共ニスル第一中隊ニハ本月五日發病者ヲ初メトシ參名ノ患者アリ兵舎對立營庭ヲ共ニスル第一中隊ハ聯隊ノ初發且ツ多發中隊ニシテ罹患者拾五名ニ及ビ居リ互ニ相往來スル機會ヲ免レズ關係上不幸感染セルモノ、如ク本人ハ最近十日間外出セシト並ニ外來者ニ接シタルコト無シ以上ノ事實ニ徴シ全營内感染ニ因ル發病ト認ム仍テ右事實證明候也

大正八年十月十三日 近衛歩兵第一聯隊第四中隊長 陸軍歩兵大尉 [署名] [印]

近衛歩兵第一聯隊附陸軍二等軍醫 [署名] [印]

臨床像

23歳

胸膜炎以外特記すべき既往症なし
大正8年12月1日、健康に入隊し、
以来、兵業に精励中であつた。

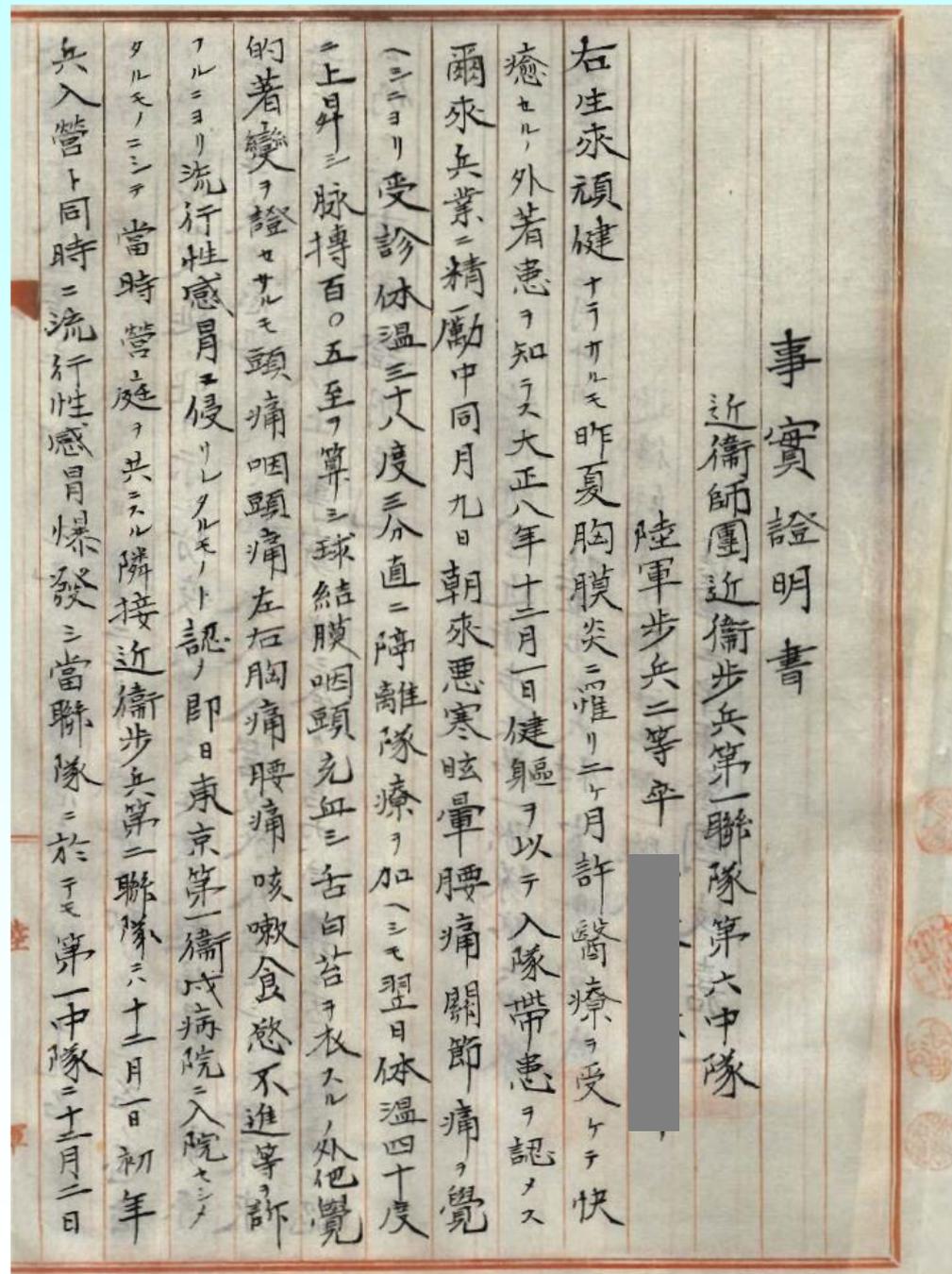
同月9日、朝から**悪寒、眩暈、腰痛、
関節痛**を自覚し受診。

体温**38.3℃**、直ちに**隔離**、隊療とし
た。

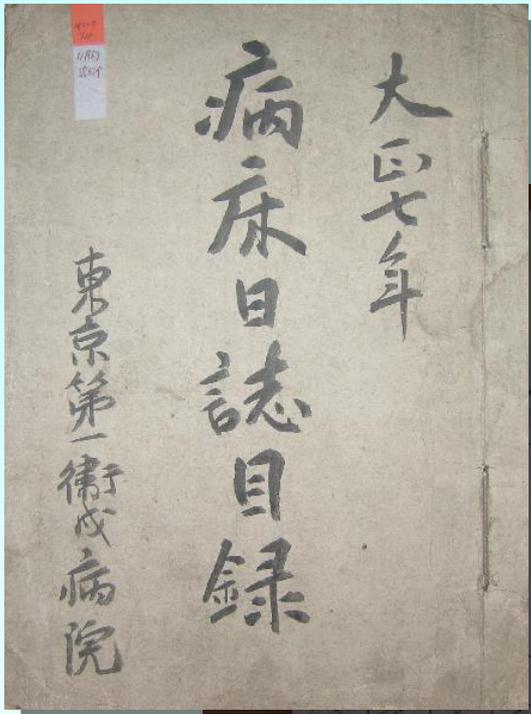
翌日体温40℃、脈拍105、眼球結膜
充血、咽頭発赤し舌白苔を認めた。
頭痛、咽頭痛、**左右胸痛**、腰痛、咳
嗽、食欲不振の訴えあり。

流行性感冒と診断し、即日東京第
一衛戍病院に入院させた。

大正8年(1918年)12月1日



1918年(大正7年)病床日誌目錄



東京第一衛成病院 大正七年十一月

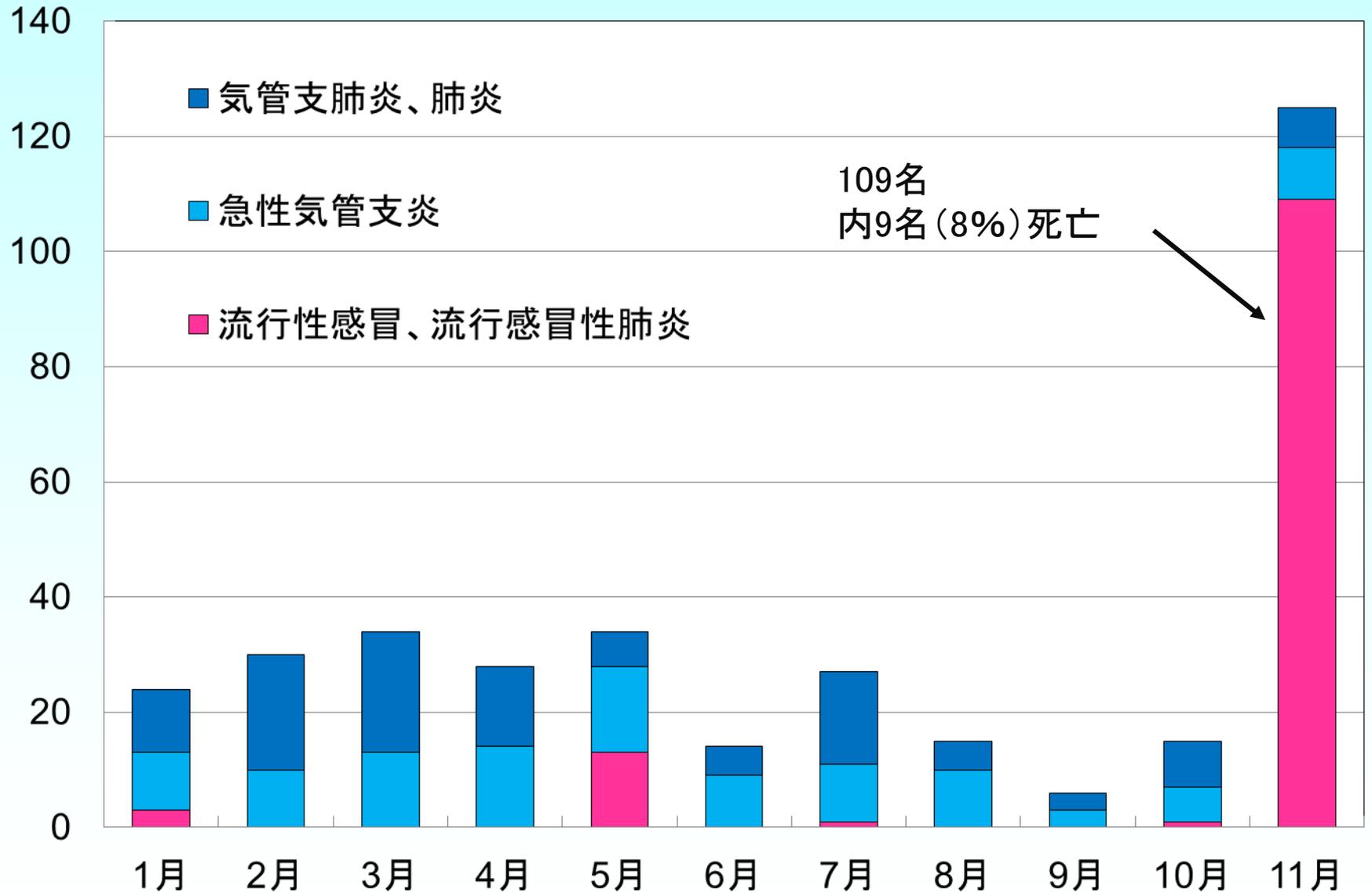
番號	病類	傷名	等差	隊	號	年級	姓名
三六號	流行性感冒性肺炎	流行性感冒	一等差	士官隊	七中	一等	松本 清次
三七號							
三九號							
四〇號							
四一號							
四二號							
四三號							
四四號							
四五號							
四六號							
四七號							
四八號							
四九號							
五〇號							
五一號							
五二號							
五三號							
五四號							
五五號							
五六號							
五七號							
五八號							
五九號							
六〇號							
六一號							
六二號							
六三號							
六四號							
六五號							
六六號							
六七號							
六八號							
六九號							
七〇號							
七一號							
七二號							
七三號							
七四號							
七五號							
七六號							
七七號							
七八號							
七九號							
八〇號							
八一號							
八二號							
八三號							
八四號							
八五號							
八六號							
八七號							
八八號							
八九號							
九〇號							
九一號							
九二號							
九三號							
九四號							
九五號							
九六號							
九七號							
九八號							
九九號							
一〇〇號							

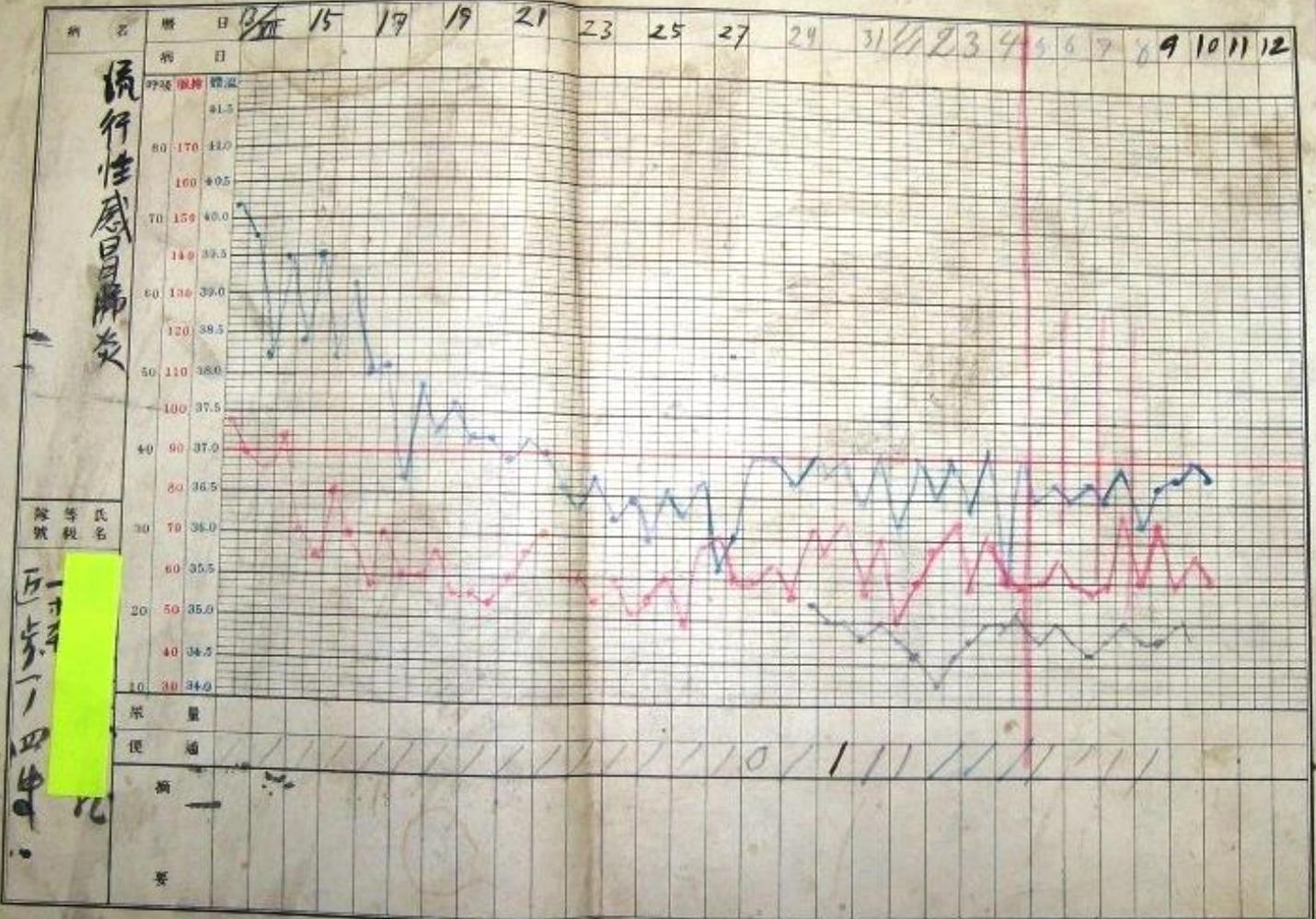
死亡

死亡

1918年東京第一衛戍病院疾患別入院数の推移

(人)





姓名
 年龄
 性别
 职业
 住址
 入院日期
 出院日期
 主治医师
 住院医师
 护士
 药师
 检验师
 营养师
 其他

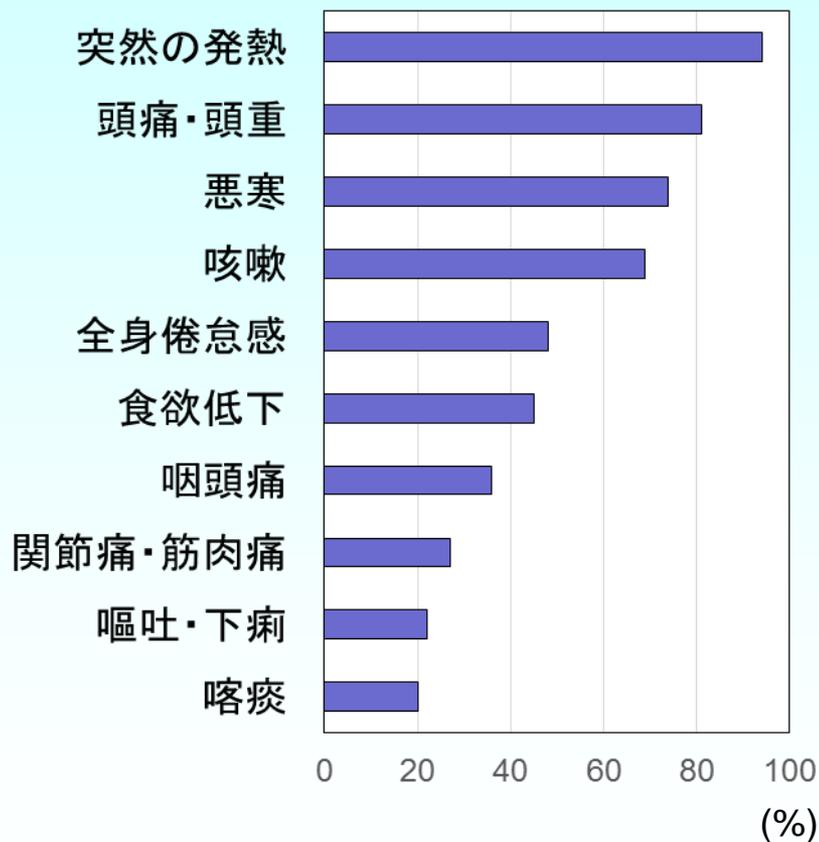
第五陸軍病院の流行性感冒患者132人の内訳 (1919年3月～20年4月)

入院施設	シベリア ベリョーゾフカ第五陸軍病院
患者属性、性別	陸軍歩兵、全例日本人男性
もとの職業	農業:47.0%
年齢	22.7±4.1(19~49)歳
既往症	生来健康:72% 胃腸疾患:7% マラリア:6% 麻疹:5%、脚気:4%など
発病から入院まで	4.7±3.9(0~24)日
入院期間	14.8±12.0(3~79)日
致死率	6.0%(8/132)

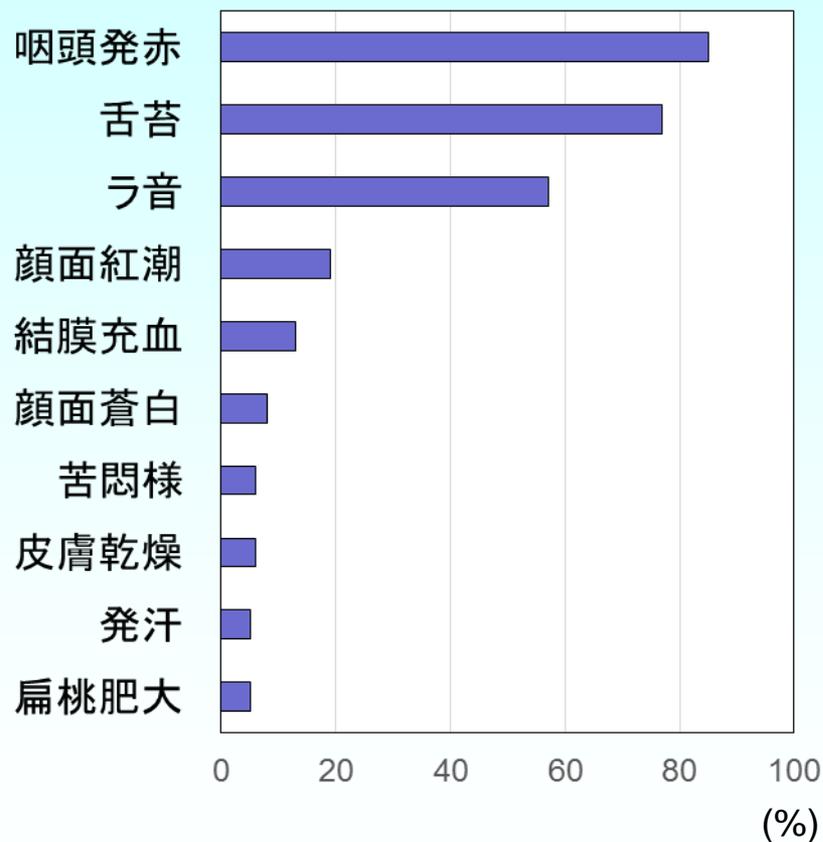
スペインインフルエンザの入院時の臨床像

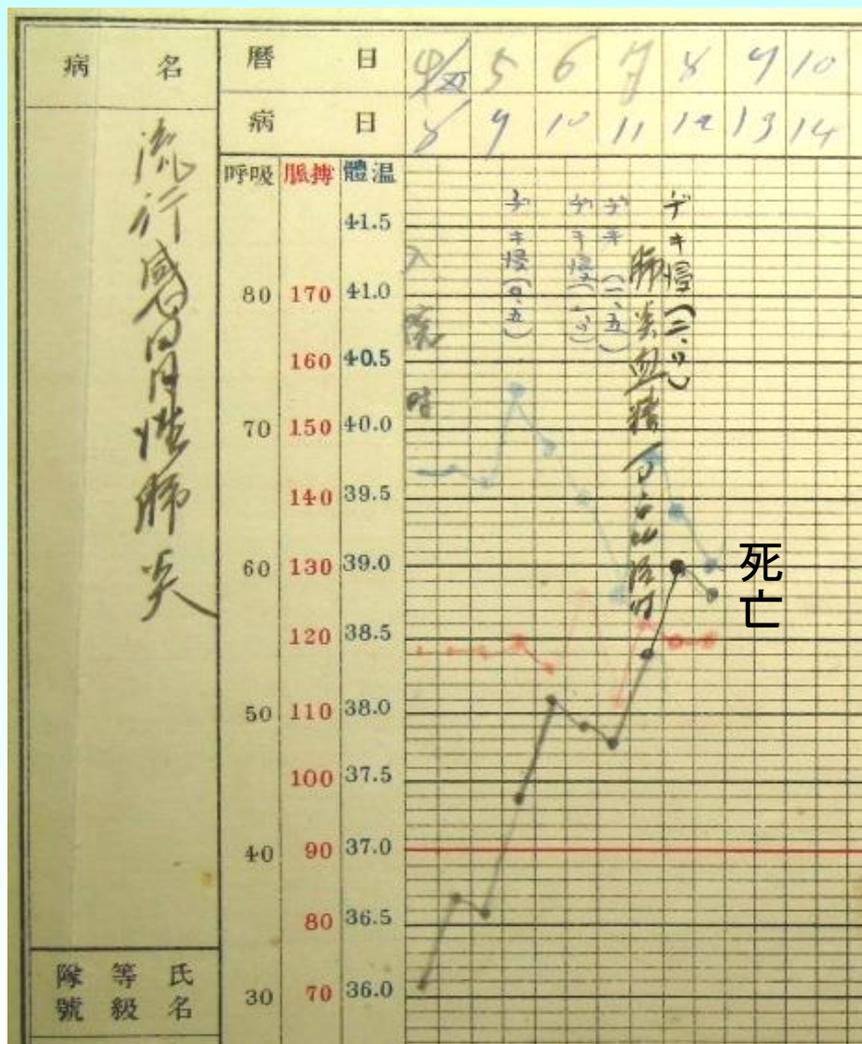
(n=日本人132人)

自覚症状

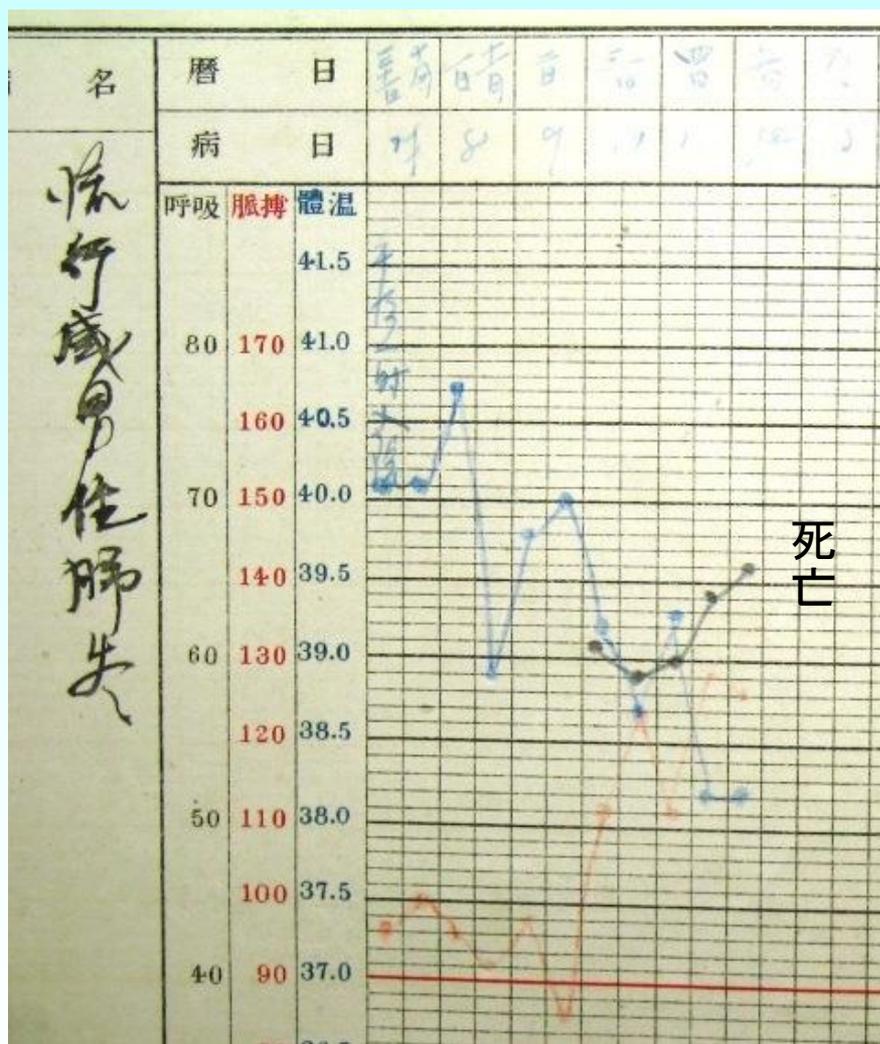


他覚所見





22歳男性(農業) 入院 5日目に死亡

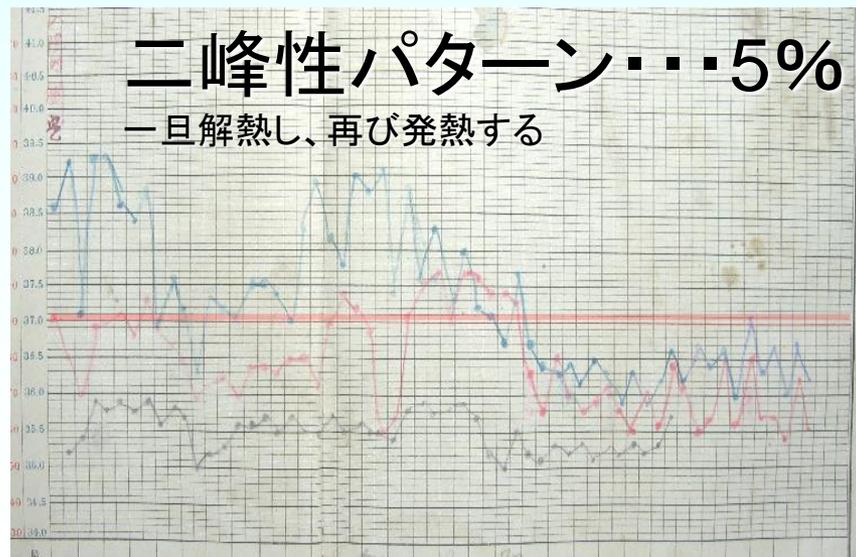


24歳男性(商業) 入院 6日目に死亡

死亡例と生存例の比較

	死亡例 (n=8)	生存例 (n=124)	P値
年齢	22.8	22.7	>0.9
体温	39.9	38.7	0.0005
脈拍	106	89	0.004
発症から入院までの日数	6.8	4.5	0.14
在院日数	7.1	14.8	0.04
既往症あり	2/8	31/116	>0.9
ラ音(肺雑音)あり	8/8	63/116	0.01
咽頭発赤あり	7/8	98/116	>0.9
消化器症状あり	4/8	23/116	0.07
苦悶様所見あり	3/8	5/116	0.009

熱形の多様性 (n=132)



長期入院のリスク

日本人患者462人(1919~1920年)における長期入院(≧21日)のリスク

Cox proportional hazards model

リスク要因	Hazard ratio (95% CI)	p value
二相性発熱	1.73 (1.33–2.25)	<0.001
発熱遷延(入院後6日以上)	1.70 (1.29–2.25)	<0.001
頻呼吸(最大26回/分以上)	1.57 (1.19–2.06)	<0.001
断続性ラ音	1.56 (1.17–2.07)	<0.001

二相性発熱:入院後、38℃以上の発熱が一度37.5℃以下に下がり、再び38℃以上に上昇したものの



二相性発熱、発熱遷延、頻呼吸、断続性ラ音は長期入院のハイリスクである

新型インフルエンザA(H1N1)の臨床像

2009年(平成21年)

2009 Pandemic (H1N1pdm09 virus)

“新型インフルエンザ”

- 2009年、メキシコ
- 鳥、豚、ヒトのインフルエンザウイルス由来の遺伝子を含む。
- 被害推計
 - 世界で約15万～57万人が死亡
 - 米国：
 - 患者:6,080万人、入院:27万人、死亡:12,469人
 - 日本：
 - 患者(推計受診者数):2,061万人、入院:17,583人、死亡:198人
 - 病原性は季節性インフルエンザと著変なし。
- 患者特性：
 - H1N1pdm09関連死の80%は65歳未満
 - 季節性インフルエンザ関連死の70～90%は65歳以上
 - 年長児の脳炎

メキシコのコロナバ保健
相は24日、豚インフルエン
ザで死亡した疑いがある患
者はメキシコ市、サンルイ

WHO きょう緊急委

【ワシントン】山田哲朗、リオデジャネイロ小寺
以作】米疾病対策センター(CDC)は24日、メキシコの
豚インフルエンザ患者が採取したウイルスとアメリ
カの患者のウイルスが一致したと発表した。メキシコ
とアメリカの離れた地域で、同じウイルスの人から人
への感染が確認されたことで、流行拡大の懸念が高ま
ってきた。世界保健機関(WHO)は、患者が1000人
を超えたメキシコへ、専門家チームを派遣するととも
に、25日午後(日本時間同日夜)に緊急委員会を開き、
危険度の分析を急ぐ。〈関連記事16面〉

「みちのくの小京都」といわれる
仙北市角館町の武家屋敷を彩るシ
ダレザクラ。風情と色の対比が
美しい—24日、池谷美帆撮影



メキシコ患者1000人超す

豚インフル人々感染

では例年より3月にインフ
ルエンザが流行するが、今
年は首都メキシコ市を中心
に4月を過ぎても感染や死
者が報告されていた。
一方、米国では、カリフ
オルニア州サンディエゴ周
辺で子供の患者が新たに1
人見つかり、テキサス州の
患者を含め計8人となっ
た。1人が入院しただけで
全員が回復していた。
メキシコで多数の死者が
出るなど症状が重いこと
について、記者会見したC
DCのリチャード・ベッサー

吉川英治本 連40年	9	政治 4	国際 6
い週末農業 が首位発達	13	経済 7	気流 8
地誌サヨナラ	17	書評 9	10 11
	21	家庭・学ブ スポーツ 18	13 14 17 19 21 22
	19	小説 8	藝・芸能 21



水際警戒

成田空港では、他の便の乗客との接触を避けるため、到着ゲート近くに体温測定用のサーモグラフィが設置された。メキシコからの搭乗客らをマスクで防護した検査所の職員(右)が検査した(25日午後) —安川純徳撮影

WHOによる新型インフルエンザ警戒レベル(6段階)と政府対応

レベル	WHOによる新型インフルエンザ警戒レベル(6段階)	【政府対応】
フェーズ1	人から新型のウイルスは検出されていないが、人へ感染する可能性を持つウイルスを動物に検出	【海外発生期】首相と全大臣による「対策本部」を設置
フェーズ2	人から新型のウイルスは検出されていないが、動物から人へ感染するリスクが高いウイルスが検出	発生国からの旅客機、客船を4空港、3港に集約 在外邦人の帰国手段の検討
フェーズ3	人への新型のウイルス感染が確認されているが、人から人への感染は極めて限定されている	【国内発生早期】学校の休校やイベントの自粛を要請
フェーズ4	人から人への新型のウイルス感染が確認されているが、感染集団は小さい	医療関係者らへのインテックワクチンの先行接種 感染の可能性がある人を呼びかける見舞い外来の要請
フェーズ5	人から人への新型のインフルエンザ感染が確認され、大流行の可能性が高い、より大きな集団で発生	入院治療は重症患者に限定し、それ以外は在宅療養を要請
フェーズ6	大流行し、一般社会で急速に感染が拡大している	インフルエンザ治療薬の適切な配分に努める

【ジュネーブ】金子守、世界保健機関(WHO)のマーカレット・チャン事務局長は25日午後、電話インタビューを通じて記者会見し、メキシコや米国で多数の感染者が出ていた豚インフルエンザについて、「事態は急速に進んでおり、極めて深刻な状況」との認識を示した。世界的大流行への懸念については「潜在的な可能性はある」としながらも、「メキシコと米国以外の地域への感染拡大は見られない。まだ十分な検証がなされていない」として、特定を避けた。チャン氏は「あと数日かからない。全体像は把握できないだろう」と述べた。

は、渡航自粛やインフルエンザワクチンの増産なども
世界保健機関(WHO)は25日、新型インフルエンザ流行の危険度を引き上げるかどうかの検討に入った。危険度は6段階(フェーズ)で、現在は危険性が低い方から3番目の「フェーズ3」だ。人から人への感染したことを意味する「フェーズ4」以上に引き上げられた場合、政府は麻

豚インフル「極めて深刻」

WHOが緊急会合

危険度引き上げ

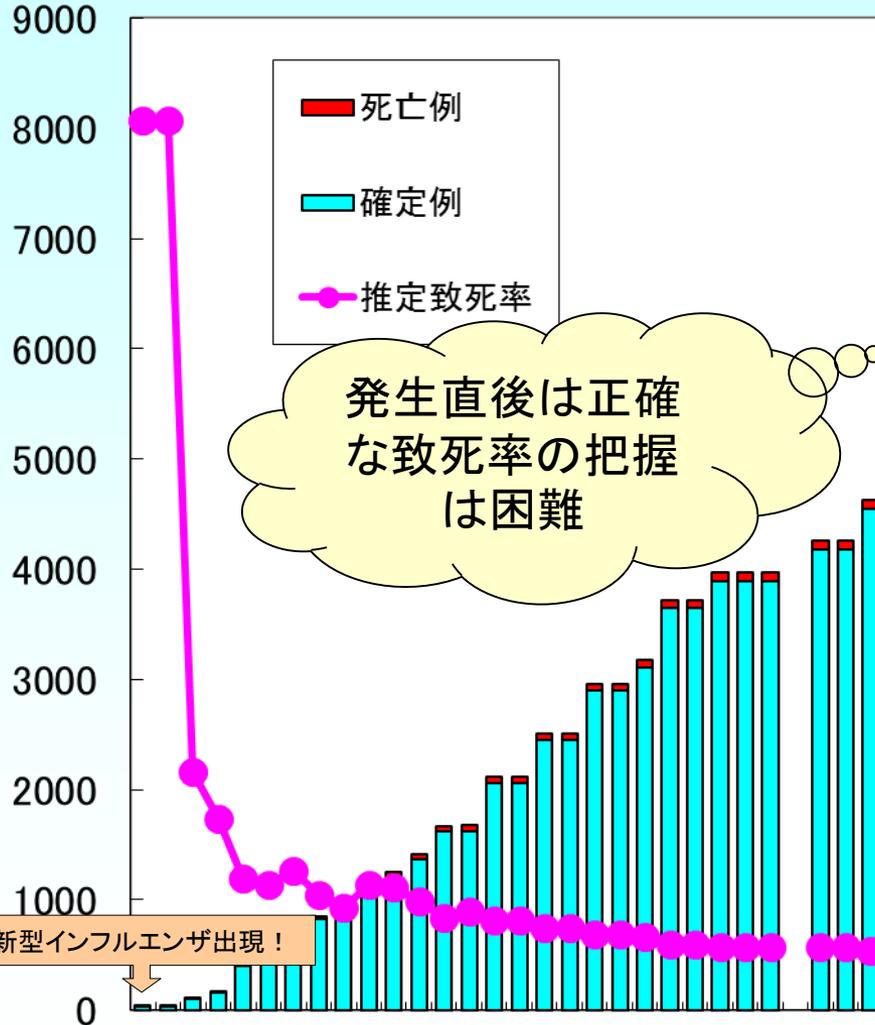
発生直後は致死率が高いと考えられた

2009年4月25日
「メキシコでは患者1000人超、死者68人」

2009年4月26日
WHO「きわめて深刻」との認識。
「青壮年に感染者が出ている」

メキシコにおける累積新型コロナウイルスA(H1N1)感染者数と報告された致死率(WHO)

報告患者数(人)



2009.5/12
新型インフル

致死率、アジアかぜ並み

WHOなど分析 感染力、「季節性」以上

新型インフルエンザ(豚インフルエンザ)の致死率は、世界で1000万人以上が死亡した1957年のアジアかぜ並みの0.4%で、感染力も季節性のインフルエンザより高いとする分析結果を、世界保健機関

(WHO)と英国、メキシコの研究チームがまとめた。12日、米科学誌サイエンス電子版に緊急報告された。メキシコ政府は12日現在、感染者数は2059人、死者数56人と公表している。しかし実態は不明。

研究チームは、データが正確な欧米の感染者数を基に、メキシコの出入国者数、感染者の広がりなどから逆算し、メキシコでは4月末までに6000〜3万2000人が感染したとする推計をまとめた。2万3000

致死率

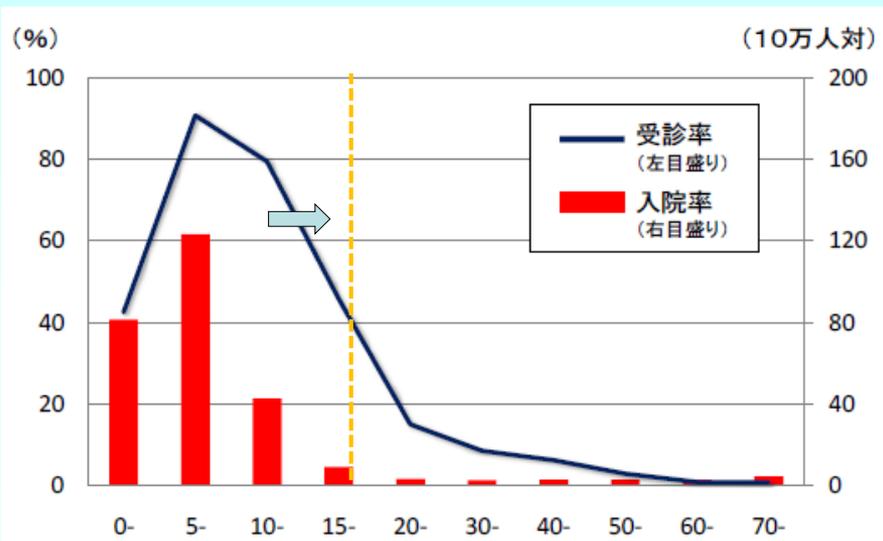


新型インフルエンザ出現!

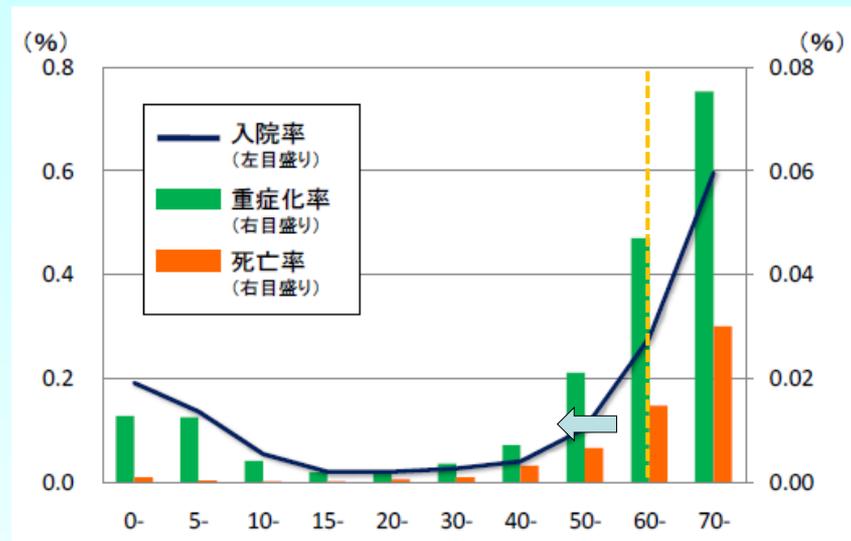
4月

28日 30日 2日 4日 6日 8日 10日 12日 14日 16日 18日 20日 22日 24日 26日 28日 30日 6月1日 3日 5日 7日 9日 11日 13日 15日 17日 19日 21日 23日

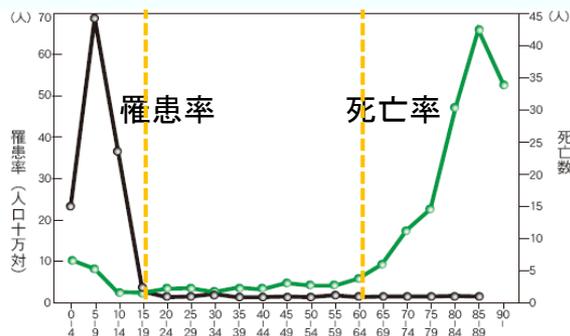
新型インフルエンザとしてのA(H1N1)pdm09 罹患率と死亡率



年齢階級別受診率および入院率
(年齢階級別人口あたり)
2009年8月3日～2010年3月16日



年齢階級別入院率、重症化率および死亡率
(推定受診者100人あたり)
2009年8月3日～2010年3月16日



典型的な季節性インフルエンザのパターン



国内における新型インフルエンザ症例集

2009年9月

喘息症状、脳症、重症肺炎

渡部誠一 先生(土浦協同病院)
福森田修 先生(岩手県立一戸病院)
小濱守安 先生他(沖縄県立中央病院)
西村好史 先生他(国立病院機構東広島医療センター)
小澤秀樹 先生他(東海大学医学部附属病院) 他
に症例を御提示いただきました。

国内における 新型インフルエンザ症例集

平成 21 年 9 月

平成 21 年度厚生労働科学特別研究
「秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗イン
フルエンザウイルス薬の効果などに関する研究」
主任研究者 工藤宏一郎

分担研究者 防衛医科大学校 川名明彦

【症例 6】重症肺炎をきたした 40 代女性

症 例： 40 代 女性
生活歴： 喫煙 (15 本 × 25 年)
既往歴： 明らかな既往疾患なし
現病歴：
Day -4 発熱 (38°C)、下痢が出現し近医受診。抗生物質 cefcapene pivoxil (フロモックス) 処方されるも軽快せず。
Day -4~ 発熱は軽快・増悪を繰り返し、食欲不振出現。
Day 1 症状改善せず発熱 (39.1°C)、下痢継続するため、別の医療機関を受診。胸部 X 線検査と CT 検査から肺炎と診断され入院となった。入院時インフルエンザ迅速簡易検査は A、B 型いずれも陰性。入院後、cefazopran (ファーストン)、コルチコステロイド薬 (メチルプレドニゾン 500 mg/日) で加療、酸素 10 L/min に増量するも酸素飽和度改善せず (88%)、呼吸音増悪のため気管挿管され、当院へ夜間救急搬送となった。
当院入院時インフルエンザ迅速簡易検査 A 型陽性。オセルタミビル 150 mg/日、抗生物質 (ceftriaxone: ロセフィンおよび ciprofloxacin: シプロキサロン)、酸素 (FiO₂ 0.7) が開始された。

現症 (Day 1)：身長 147 cm、体重 37 kg、BMI 17、体温 37.4°C、呼吸数 27/分、脈拍 93/分、血圧 92/32 mmHg、貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。呼吸音は右で低下し、両肺特に左下肺野でラ音著明。心雑音なし。腹部は平坦、軟で圧痛なし、腸蠕動音減弱。両下腿に浮腫なし。

検査所見 (Day 1)：尿検査 比重 1.023、蛋白 (-)、糖 (±)、潜血 (-)

血液検査 Hb 12.6 g/dl、白血球 2100/μl (Seg 88%、Stab1.5%、Lympho 5%、Mono 5%)、血小板 12.3 万/μl、血糖 201 mg/dl、HbA1c 4.7%、Alb 1.8 g/dl、BUN 5 mg/dl、Cre 0.44 mg/dl、T-Bil 0.4 mg/dl、AST 65 IU/l、ALT 18 IU/l、LDH 772 IU/l、ALP 223U/l、γ-GTP 55 IU/l、Na 144 mEq/l、K 3.7 mEq/l、Cl 109 mEq/l、CRP 17.47 mg/dl、IgG 578 mg/dl (基準値 870-1700)、IgA 79 mg/dl (110-350)、IgM 37 mg/dl (30-180)、抗核抗体 (ANA) 陰性。

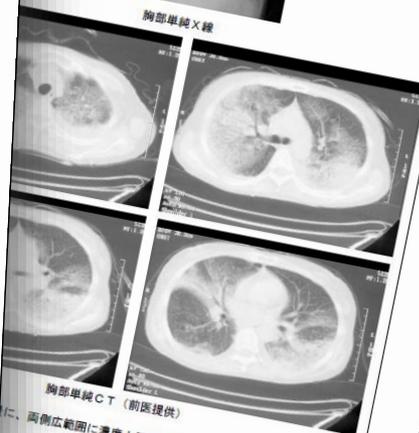
血ガス (FiO₂ 1.0) pH 7.455、PaO₂ 84.1 Torr、PaCO₂ 29.9 Torr、HCO₃⁻ 20.7 mEq/l

微生物検査 培養細菌培養 陰性
心電図 左軸偏位、胸部誘導低電位。

胸片 (Day 1)：



胸部単純 X 線



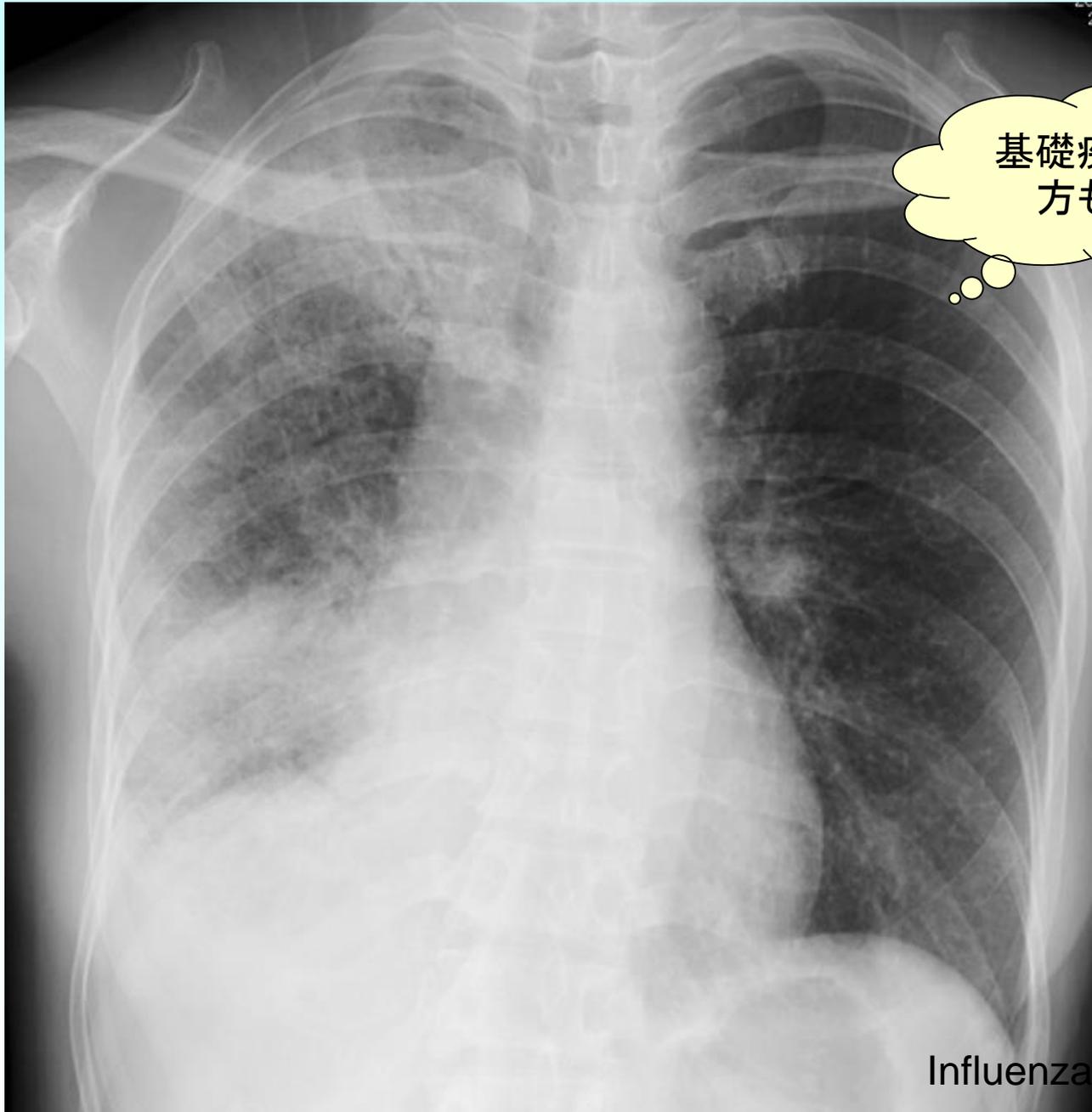
胸部単純 CT (前医提供)

に、両側広範囲に濃度上昇域と網状影を認める。ウイルス性肺炎

平成21年度厚生労働科学特別研究「秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の効果等に関する研究」

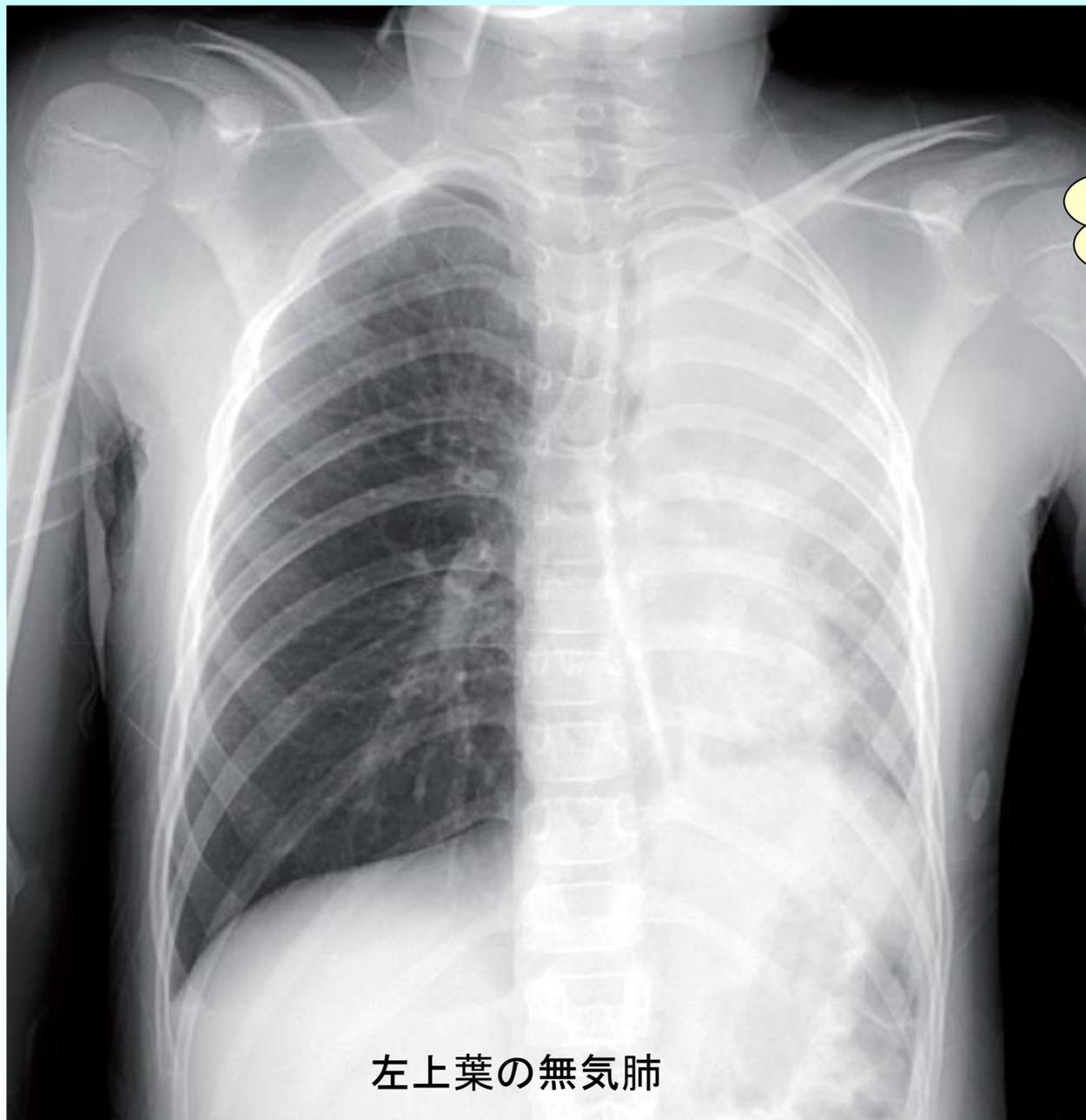
主任研究者：工藤宏一郎、分担研究者：川名明彦

http://www.hospital.or.jp/pdf/20_20090915_01.pdf



基礎疾患のない
方も重症化

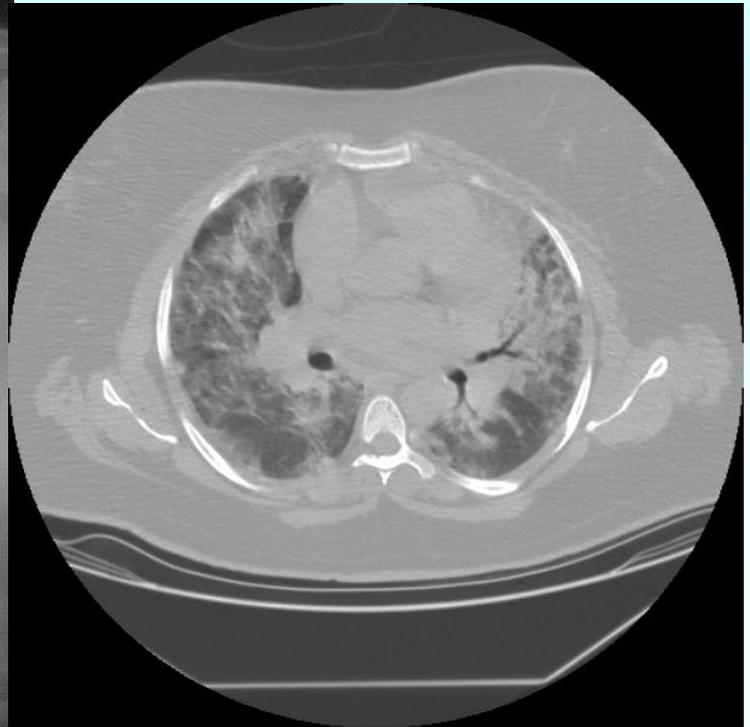
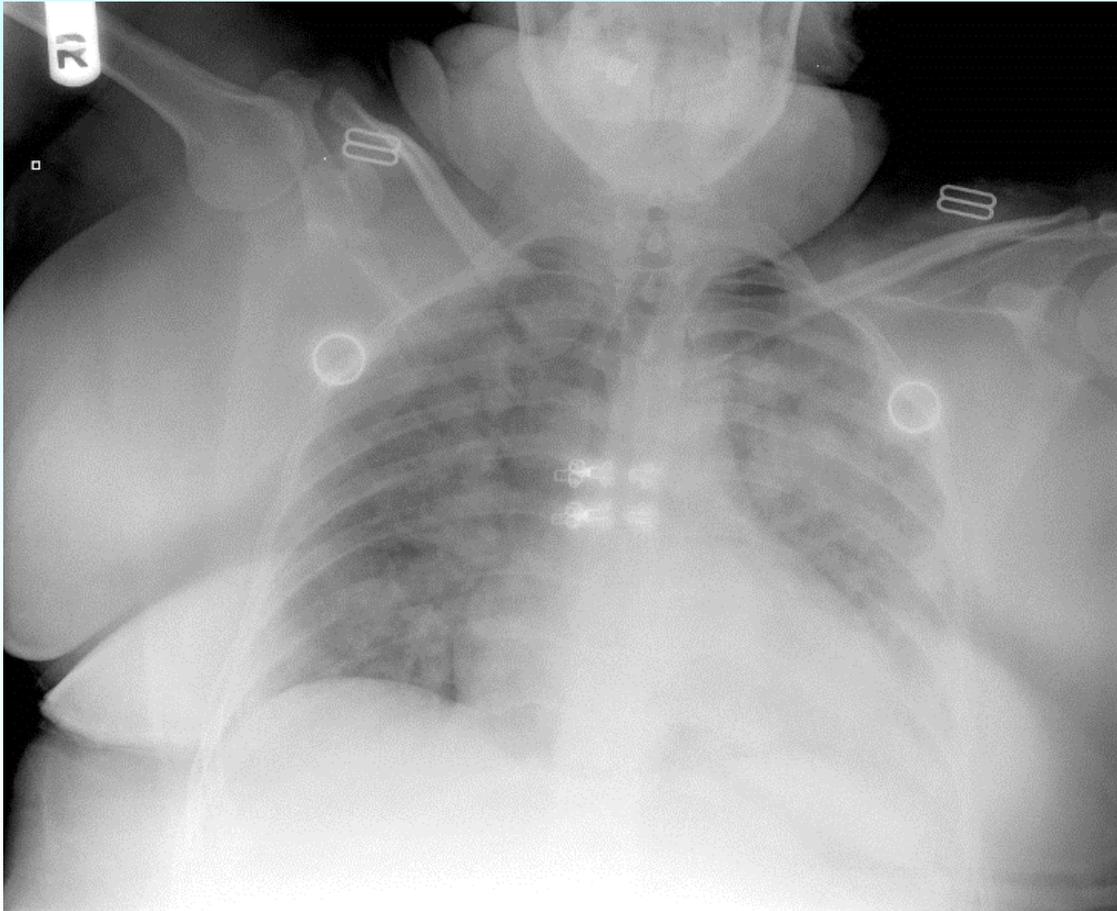
47y/o female
Influenza A/H1N1 positive



小児の鑄型気
管支炎 (plastic
bronchitis)

左上葉の無気肺

著しい肥満
タミフルへのアクセス不良



39歳女性(パキスタン人)

新型インフルエンザに関連した成人肺炎についての 呼吸器科医師へのアンケートによる疫学調査

【目的】

新型インフルエンザに関連した成人肺炎の臨床像を明らかにする。

【調査対象】

新型インフルエンザ感染に伴う成人(20歳以上)の肺炎症例。
2009年5月10日～2010年3月31日に罹患したもの。

【方法】

アンケート形式。全国の呼吸器内科2,500施設に送付。

【調査期間】

～2010年6月30日

厚生労働省科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)
Fujikura Y., Kawana A., et al. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67: 100-4
Fujikura Y., Kawana A., et al. *Respir Investig.* 2014; 52: 280-7

The image shows a survey form titled '新型インフルエンザに関連した成人肺炎の臨床像を明らかにする' (Clarifying the clinical picture of adult pneumonia associated with novel influenza). The form is divided into several sections:

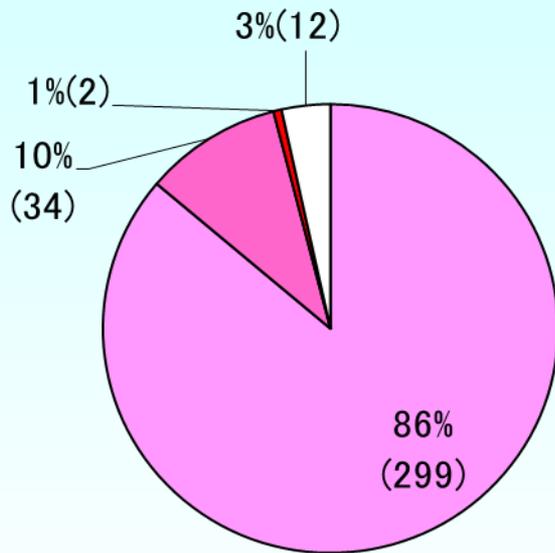
- 1 患者の基本情報** (Basic patient information): Includes gender (Male/Female), age, and date of onset.
- 肺炎の基礎情報** (Basic pneumonia information): Includes hospital type, pneumonia type (community-acquired, hospital-acquired, nursing home-acquired), and location of onset (home, hospital, nursing home).
- 肺炎の病原体** (Pneumonia pathogen): Includes influenza virus, pneumococcus, atypical bacteria, and other pathogens.
- 2 治療について** (About treatment): Includes hospital type, antibiotic use, and antiviral use.
- 3 肺炎の予後** (Pneumonia prognosis): Includes hospital type, mortality, and readmission.
- 4 肺炎の予防** (Pneumonia prevention): Includes influenza vaccination, pneumococcal vaccination, and other preventive measures.

The form also includes a footer with the text '謝辞: 協力ありがとうございました。' (Thanks: Thank you for your cooperation.)

治療薬は早期から十分使用されていた

肺炎の治療

抗インフルエンザウイルス薬の使用 (n=330)



- オセルタミビル (タミフル)
- ザナミビル (リレンザ)
- ラピアクタ (ペラミビル)
- 使用せず

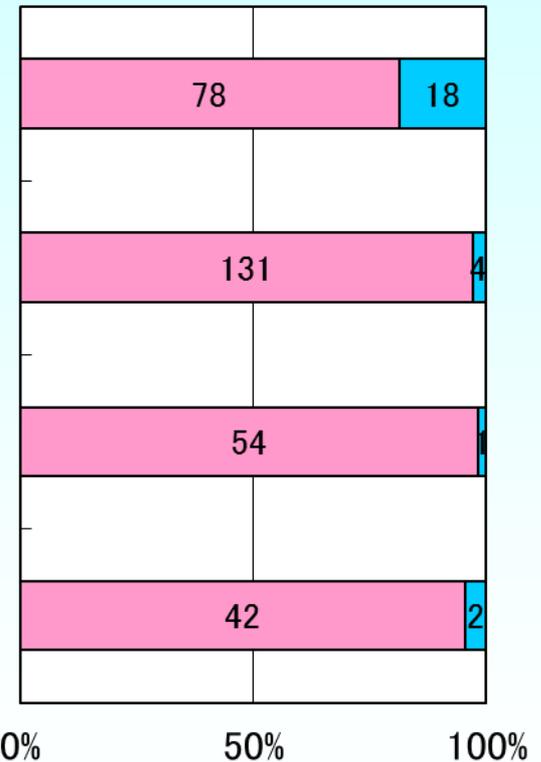
抗菌薬の使用 (n=330)

純インフルエンザウイルス肺炎 (96)

ウイルス細菌混合性肺炎 (135)

二次性細菌性肺炎 (55)

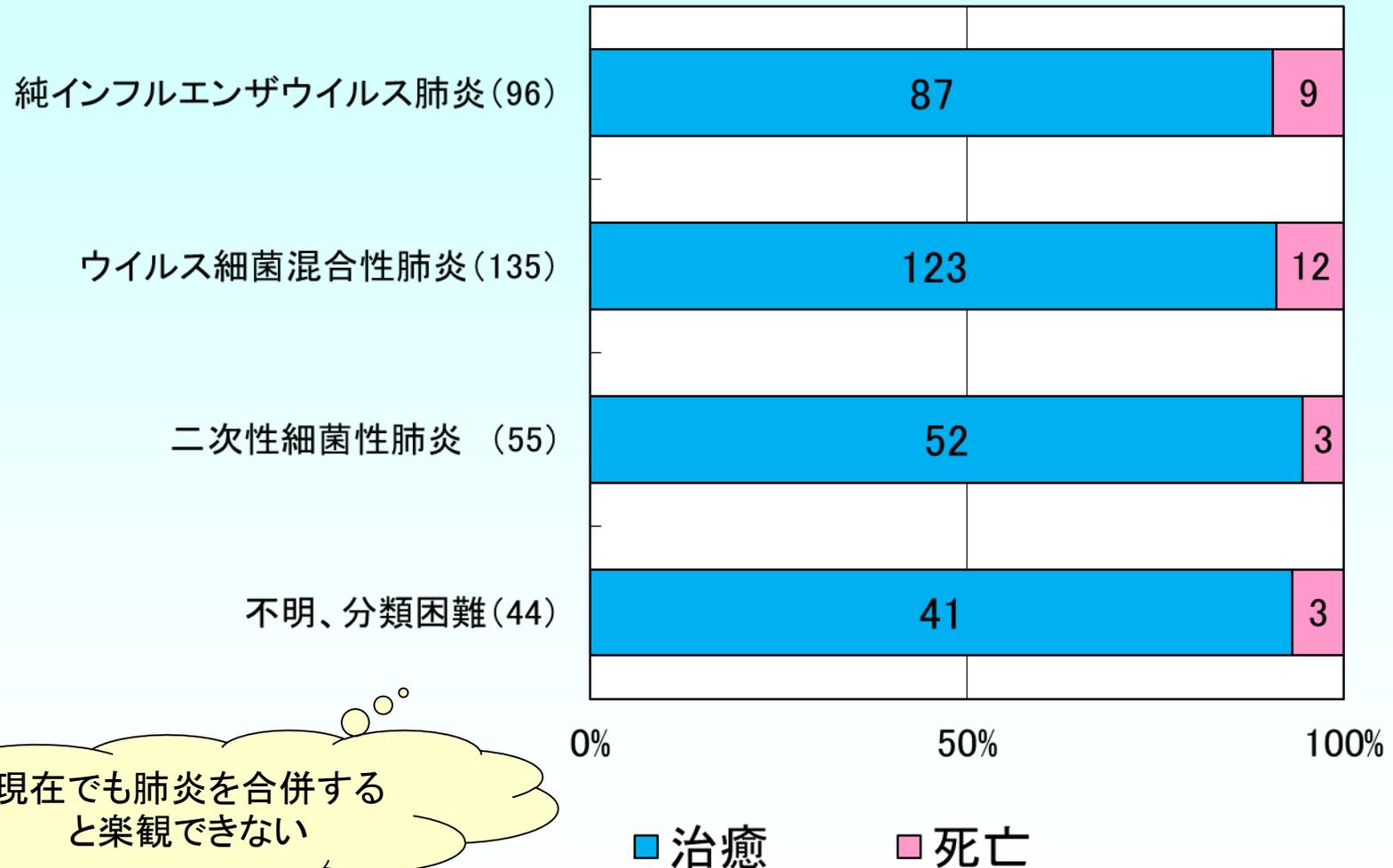
不明、分類困難 (44)



- 抗菌薬投与あり
- なし

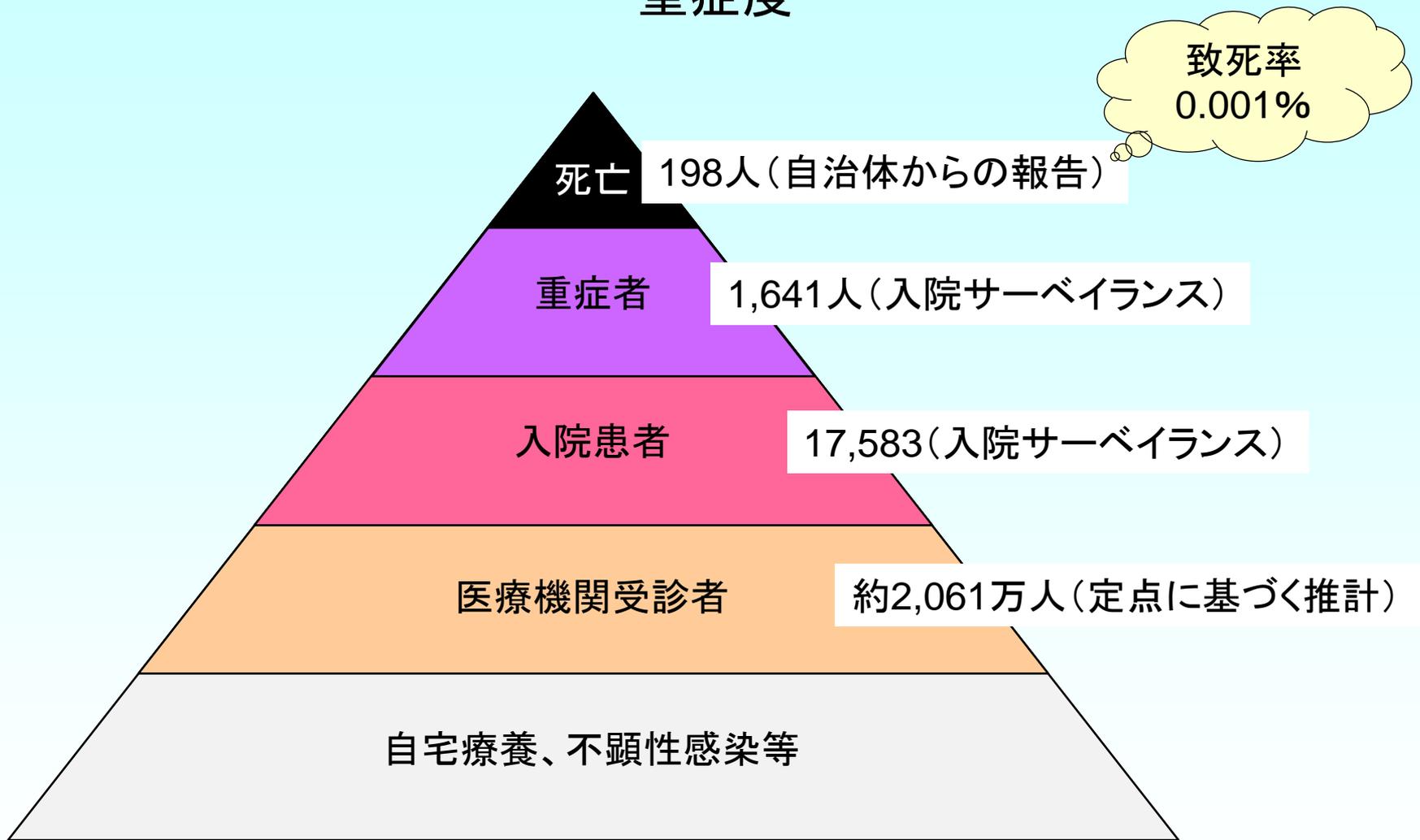
肺炎の予後 (n=331)

全体の致死率 27/331 (8.2%)



現在でも肺炎を合併すると楽観できない

新型インフルエンザとしてのA(H1N1)pdm09 重症度



まとめ

- スペインインフルエンザ
 - 20世紀以降最大の被害をもたらした
 - 青壮年層も重症化し死亡した
 - 身体所見は重症度評価に役立つ
- 2009パンデミック
 - 重症度は季節性インフルエンザを超えるものではなかった
 - しかし質的には季節性インフルエンザと異なる特徴も見られた
 - 抗インフルエンザウイルス薬、抗菌薬が早期から使用された
- 新型インフルエンザの重症度を発生早期から適切に評価するのは困難
 - 過大評価されがち
 - 入院患者を分母にすると、季節性も新型も致死率が類似