

2009年の沖縄県における 新型インフルエンザ入院症例の検討



琉球大学大学院医学研究科感染症制御学講座分子病態感染症学分野 准教授
健山 正男

1. 背景と目的

2009年の沖縄県における新型インフルエンザの流行は、6月29日に1例目が認められて以降、定点あたりの県内インフルエンザ患者の報告数は、33週（8月10日～16日）では29.60、34週（8月17日～23日）では46.31と一貫して報告数の増加を認め（図1）、その時期のインフルエンザの殆どが新型インフルエンザA/H1N1pdmであった。

11月時点での県内定点病院の患者数は18,000人を超え、実際の患者数は4～5倍前後であることから10万人近くの県民が罹患したことが予想される。しかしながら、死亡者数は2名（2009年11月4日現在）と諸外国の報告と比較して極めて低率であることが注目されている。

本研究では死亡率を低減することができた県内の医療の特徴と患者特性を明らかにすることを目的として、県内救急告示病院（17施設）（表1）を対象とした調査を実施した。

表1. 調査病院一覧（地域別順）

北部地域			
県立北部病院	北部地区医師会病院		
中部地域			
県立中部病院	中頭病院	中部徳洲会病院	琉球大学附属病院
南部地域			
浦添総合病院	県立南部医療センター・子供センター	那覇市立病院	
大浜第一病院	沖縄赤十字病院	ハートライフ病院	与那原中央病院
豊見城中央病院	沖縄協同病院		
先島地域			
県立宮古病院	県立八重山病院		

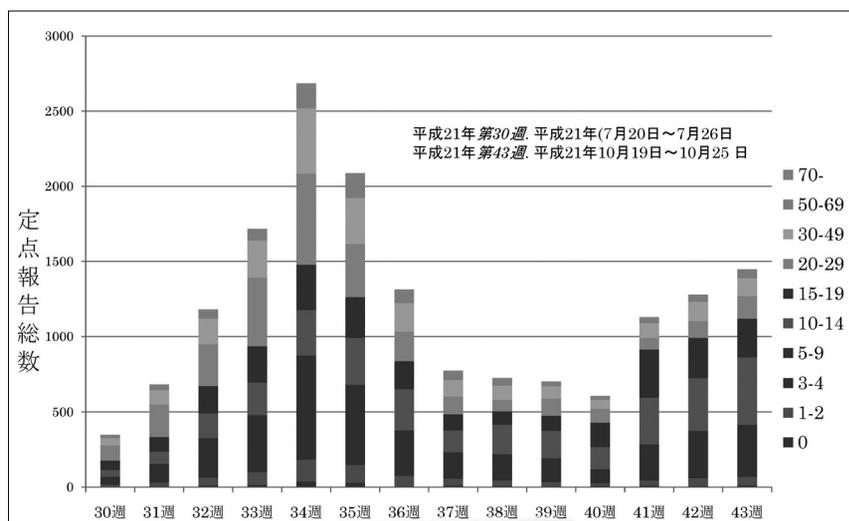


図1. 沖縄県の新型インフルエンザ発生状況

— 調査期間

沖縄県健康増進課データより

2. 方法

1) 調査期間

2009年6月28日～9月28日

2) 集積症例の定義

同期間内に簡易診断キットによりA型インフルエンザまたはPCR法によりA/H1N1pdmと診断され、24時間以上入院となった症例。

3) 調査方式

県内の救急告示17病院より調査紙法により集計した。

4) 解析項目

- a) 患者特性（年齢、性別、基礎疾患、妊婦）
- b) 発熱から抗インフルエ

ンザ薬の投与までの期間と転帰

c) 肺炎の合併率と転帰

d) 使用された抗インフルエンザ薬の種類

e) ステロイド投与症例数と転帰との関連

5) 解析比較対象群

2009年5月1日～6月29日 米国24州から報告されたA/H1N1pdmと診断された13,217症例中、入院となった1,082症例中、初期に報告された272症例¹⁾を対象として解析した。

表2. 入院症例の年齢群別宿主特性の比較

	沖縄県の入院症例(242症例)				米国の入院症例(272症例) ¹⁾				
	18歳未満 (124例) 51.2%		18歳以上 (118例) 48.8%		18歳未満 (122例) 44.9%		18歳以上 (150例) 55.1%		
宿主因子	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	
基礎疾患有り	60	48	64	52	73	60	125	83	※※※
気管支喘息	48	39	13	11	35	29	41	27	※※※
慢性肺疾患	0	0	35	30	0	0	22	15	※
糖尿病	1	1	12	10	11	2	37	25	※
慢性心疾患	2	2	5	4	5	4	30	20	※※
慢性腎疾患	2	2	15	12	7	6	18	12	
神経認識障害	2	2	7	6	14	11	6	4	
神経筋疾患	0	0	1	1	13		6	4	※※
妊婦	0	0	5	4	1	1	17	11	
発作性疾患	5	4	1	1	13	11	5	3	
その他	6	5	17	14	0	0	0	0	※※

※<0.05 ※※<0.001 ※※※<0.0001

3. 結果

2009年6月28日～9月28日 沖縄県内の入院症例242人(以下:沖縄県)を対象として解析した。比較対象は米国の入院患者272症例¹⁾(以下:米国)である。

患者背景に関する項目では(表2)、沖縄県は51%(124/242症例)が18歳未満の小児であり、米国の45%(122症例)と有意差は認めなかった。重症化のハイリスクグループとされる2歳未満では有意差は認めないが沖縄県が多かった。一方、同じ重症化のハイリスクグループである65歳以上の高齢者の占める割合は、沖縄県は14.5%(35/242症例)と米国の4.8%(13/272症例)に比して有意に高かった(図2、表3)。沖縄県では51.3%(124/242症例)が基礎疾患・危険因子(喘息、糖尿病、心疾患、肺疾患、神経疾患、妊婦)を有していた。米国の73%(199/272症例)に比して沖縄県は基礎疾患・危険因子の保有率は有意に低かった(表2)。両群の治療の比較(表3)では肺炎の合併率は沖縄県は44%(95/242症例)、米国は40%(100/272症例)であり、両群で合併率に有意差は認めなかった。

表3. 沖縄県と米国の治療の比較

比較項目	沖縄県		米国 ¹⁾		
	(n=242)	(%)	(N=272)	(%)	
解析対象症例	2009年6月28日～9月28日		2009年5月1日～6月9日		
調査期間	2009年6月28日～9月28日		2009年5月1日～6月9日		
年齢	平均年齢(範囲)	29(0-95)	平均の記載無し(1-86)		
	18歳未満 症例数	124/242	122/272	45	
	65歳以上 症例数	35/242	14/272	5	※※
死亡率	症例数(%)	2	19	7	※※※
肺炎併発	症例数	95/216	44	100/242	40
基礎疾患保有率		124/242	51.3	199/272	73
抗ウイルス薬	投与された症例数/全数	211/223	94.6	200/268	75
	≤2日 症状出現後 症例数/全数	185/209	88.6	75/195	39
	日数の中央値 症状出現後(範囲)	1(-3~14)		3(0-28)	
抗菌薬	投与された症例数/全数	126/242	52	206/265	78
プレドニン	投与された症例数/全数	54/173	31	86/239	36

※<0.05 ※※<0.001 ※※※<0.0001

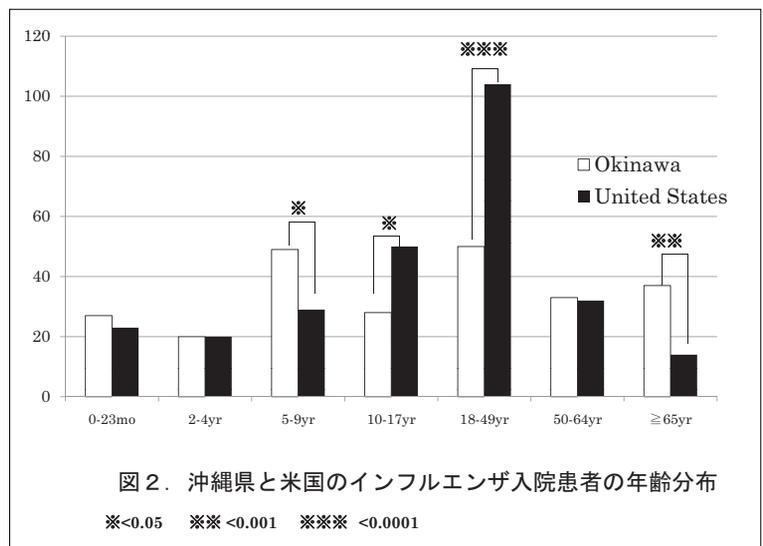


図2. 沖縄県と米国のインフルエンザ入院患者の年齢分布
※<0.05 ※※<0.001 ※※※<0.0001

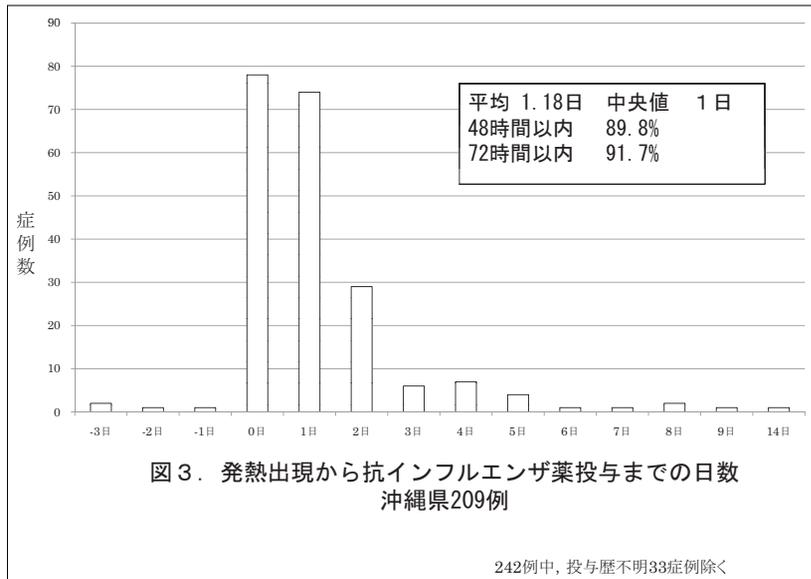


図3. 発熱出現から抗インフルエンザ薬投与までの日数 沖縄県209例

沖縄県では88.6% (185/209症例) が発症2日以内に抗ウイルス薬を投与され、米国の39% (75/195症例) と有意差を認めた(図3)。投与された日数の中央値は沖縄県では1日(-3~14日)、米国では3日(0~28日)であった。沖縄県で投与された抗ウイルス薬の種類はoseltamivir (タミフル) 193例、zanamivir (リレンザ) 20例、併用2例であった。

ステロイドが投与された患者の割合は沖縄県は31% (54/173症例)、米国は36% (86/239症例) と有意差は認めなく、ステロイド投与と転帰の間に有意差は認めなかった。

抗菌薬の投与率では沖縄県は52% (126/242症例)、米国では78% (206/265症例) と米国が有意に高かった。

沖縄県の入院患者の死亡率は0.8% (2/242症例) であった。一方、米国では25% (68/272症例) がICUに入院し、7% (19/272症例) が死亡した。米国と比較すると有意に死亡率は低かった。

4. 考察

米国の死亡例(19例)は90%が抗インフルエンザ薬を投与されていたが¹⁾、発症から抗インフルエンザ薬投与までの平均日数は8日間(3~20日)であり、48時間以内に抗インフルエンザ薬を投与された症例はいなかった。米国症

例の多変量解析により、予後に良好な影響を与える有意な因子は、「48時間以内に抗インフルエンザ薬を投与されること」のみであった。メキシコからも同様の報告がなされ治療群と非治療群の死亡率のオッズ比は7.6であった²⁾。このことから沖縄県の死亡率が低い理由として、新型インフルエンザの死因の最大リスクとなる肺炎の合併率は両群で差がないことから、早期から抗ウイルス薬の投与が行われたことと推察される。

また、沖縄県の高齢者の占める割合が有意に高いにも関わらず、基礎疾患保有率が低いことも死亡率低下に影響したと思われる。入院の適応が欧米に比べて緩やかである日本の医療環境では、入院患者が増加するため相対的に入院死亡率が低下することも否めないが後述するように国民人口に対する死亡者数の比は歴然としている。

2010年2月10日時点の厚生労働省資料³⁾では入院患者数の累計は17,195人、死亡者数は166人であった。国立感染症研究所⁴⁾は2010年2月12日、昨年7月以降の累計は約2028万人と推計値を発表した。一方、United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC)は同年2月12日、新型インフルエンザの米国の感染状況について最新の推計値を発表した⁵⁾。2009年4月末から2010年1月16日までの約9カ月の累計で、感染者数は中央値で5,700万人(4,100~8,400万人)、入院患者数は中央値で257,000人(183,000~378,000人)、死亡者数は中央値で11,690人(8,330~17,160人)と推計している。

我々が行った調査期間以降、日米の死亡率は10倍から50~100倍以上へとますます乖離幅が増大している。医療保険など医療アクセスの問題は考慮するとしても、日米の死亡率の差は甚大である。日本の迅速診断キット使用率と抗ウイルス薬処方率の高さは諸家に批判されるこ

ともあるが、転帰の観点からみると、トータルの医療資源と経済コストの抑制に役立つことも評価されるべきと考える。CDCも重症化するリスクのある患者群への早期治療を推奨している。また、中等症以上の症例には48時間を超えても投与すべきとの見解を表明している⁶⁾。

沖縄県の人工呼吸器管理された9例の重症患者の治療薬はタミフル6例、リレンザ3例と非人工呼吸器管理群に比してリレンザの割合が高いが、転帰との有意差は認めなかった。しかし、米国食品医薬局 (FDA) はリレンザのネブライザー投与や人工呼吸器回路からの投与は薬剤のデリバリーが低下するので注意を喚起している⁷⁾。

5. 結語

沖縄県の新型インフルエンザ入院症例の死亡率の低さは、早期診断と迅速に投与された抗インフルエンザ薬の効果である。

文献

- 1) Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med. 2009.
- 2) Dominguez-Cherit, G, Lapinsky, SE, Macias, AE, et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico. JAMA 2009; 302:1880.
- 3) 厚生労働省報道資料
(<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/2010/02/dl/infuh0217-01.pdf>)
- 4) 国立感染研報道資料
(http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/index.html)
- 5) United States Centers for Disease Control and Prevention report. Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, Hospitalizations and Deaths in the United States, April 2009 – January 16, 2010
(http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm)
- 6) United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season.
(<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm> (Accessed December 15, 2009) .
- 7) United States Food and Drug Administration. MedWatch Safety Alert. Relenza (zanamivir) inhalation powder. .
(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm186081.htm>) (Accessed October 9, 2009) .

