

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 17 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293115

研究課題名(和文) 医療制度と歴史背景から見たインフルエンザパンデミック 国際比較と二次元的実証研究

研究課題名(英文) Two-dimensional assessments on Influenza pandemics: history and socioeconomics

研究代表者

工藤 宏一郎 (Kudo, Koichiro)

早稲田大学・付置研究所・その他

研究者番号：20107618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,400,000円

研究成果の概要(和文)：インフルエンザパンデミックの発生や重症化について、国際比較と歴史的背景からの二次元的検証を行った。スペインかぜ1919年の診療録より重症化因子は、聴診肺雑音、解熱後の体温の再上昇、入院中最高呼吸数、入院から6日以上持続の高熱であった。院内細菌感染、ウイルス性重症肺炎を示唆する。インフルエンザH1N1pdm09では、社会・経済レベルの低い国でより死亡者数が多く、診療総費用が少なかった。2009年のパンデミック発生国のメキシコでは、初期の急激な死亡者の多さは、同国の社会保障制度の質的な格差、医療提供の周知や理解不足等による、受診や治療の開始の遅れが重要因子であった。

研究成果の概要(英文)：We conducted two-dimensional assessments on influenza pandemics from 20th century. The principal themes were: Markers of disease severity in Spanish influenza, 1919-1920; Examinations of relationships between socioeconomic factors and mortality and morbidity of 2009 influenza pandemic in Asia-Pacific countries; Spatial and temporal disease clustering on avian influenza and 2009 influenza pandemic. The markers of disease severity of Spanish influenza were adventitious discontinuous lung sounds, maximum respiration rate, continuation of high fever, and diphasic fever. Along with the clinical factors, multiple factors including social security, socioeconomics, traditions and welfare policies influenced the mortality and morbidity of influenza pandemics. The spatial clustered areas of avian and pandemic influenza were matched with the geographical areas of national poverty lines. The results of studies would contribute the preparedness for the further influenza pandemic.

研究分野：呼吸器内科・呼吸器感染症

キーワード：インフルエンザパンデミック スペインかぜ 鳥インフルエンザ 歴史的・社会的背景 医療制度

## 1. 研究開始当初の背景

20世紀に入り、インフルエンザの世界的な大流行(パンデミック)として、通称、スペインかぜ(1918年)は世界で約4000~6000万人の死亡者を出したと言われている。その後、アジアかぜ(1957年)、香港かぜ(1968年)と続き、それぞれ約100万~200万人の死亡者を記録した。21世紀初の新型インフルエンザ(H1N1pdm09)パンデミックが2009年春、メキシコから報告された。発生後5日間で報告された死亡者数は100例にのぼり世界中を震撼させた。感染は、昨今のグローバル化を反映し急速に拡大したものの、その後、時間軸に拠らない解析においても、メキシコ、アメリカ、カナダ、日本、ヨーロッパ諸国においては、確定症例件数と確定死亡者数間の関係が、地域によって大きく異なることが解析された。これは、新型インフルエンザがグローバルな疾患であったにも関わらず、死亡率は国や地域の医療政策や制度や医療技術や資源などに影響されることが示唆される。一方、過去のインフルエンザパンデミックと比較すると、世界的な死亡者総数は、かなり低くなっている。インフルエンザパンデミックの犠牲者数の相違は、歴史の経過と共に、医療・医学や公衆衛生の進歩によるところが大きいと思われる。

各時代を通して、インフルエンザパンデミックの被害規模は、歴史的経過・医療・医学・公衆衛生の進歩と国や地域での医療保険などの政策に大きく影響されると言える。スペインかぜ等過去のインフルエンザパンデミックの資料は限られており、記述的なものが多い。更に、2009年新型インフルエンザパンデミックによる各国の健康被害を、社会的側面と臨床的側面の両方で比較検討された先行研究は少ない。

## 2. 研究の目的

スペインかぜ当時の診療録や、研究者らのこれまでの研究基盤を利用したベトナム、メキシコ等の現地機関の臨床データ、聞き取り調査等により、各国の医療制度と感染拡大や重症化への関係要因を、質的・量的、歴史的に検証し、将来のパンデミック対策に資することを目的とした。

上記の研究目的の実現の為、下記のテーマについての研究目的を設定した。

### (1) スペインかぜ患者の重症化及び死亡要因の検討

1919年スペインかぜ患者の診療録から、患者が重症化・死亡に至ったリスク要因を明らかにした。

### (2) 新型インフルエンザパンデミック発生源となったメキシコにおけるインフルエンザ

### ザパンデミックの発生と社会・経済因子の調査研究

2009年新型パンデミックの発生源での現地聞き取り調査等により、20世紀以降のインフルエンザパンデミックの各国の罹患率、死亡率と社会保障や社会経済背景との関係を考察する。

### (3) インフルエンザパンデミックの空間的・時間的集積性と社会経済的背景とその関係の検討

20世紀以降のインフルエンザパンデミック及び将来のインフルエンザパンデミックが危惧される鳥インフルエンザウイルス感染の空間的・時間的集積性を解析し、各国の社会経済的背景がインフルエンザパンデミックの感染患者の時間的、地理的集積性との関係を考察する。

以上より得られた成果をガバナンス、国際関係論、臨床医学の専門家が包括的に検討し、将来のパンデミック対策に資する。

## 3. 研究の方法

### (1) スペインかぜ患者の重症化及び死亡要因の検討

東京第一衛戍病院陸軍病院(旧陸軍病院)の診療録(現在、国立国際医療研究センターにて保管)から、1918-1920年に入院したスペインかぜ(診断名:流行性感冒性肺炎)患者470名についての観察研究を実施した。患者の基本属性、臨床症状、温度板から熱型パターン、聴診呼吸副雑音、入院日数を収集した。重症度を入院日数の長さで定義した。入院日数は、 $\leq 10$ 日間、 $11 - \leq 20$ 日間、 $\geq 21$ 日間の3群に分類した。

死亡のリスク因子については、死亡者数が全体の患者数に比し少なかった(死亡、8例)であったので、死亡者の病態等を記述した。生存者の重症化リスク因子については、入院日数による3群間で単変量解析を、更に重症度(入院日数)をアウトカムとして、コックスハザードモデルにて重症化リスク因子を推定した。

定義については下記のとおりにした。

『熱型』・パターン : 高熱持続(入院時より体温 $\geq 38$ が6日以上持続)・パターン : 二相性の発熱(入院時体温 $\geq 38$ 、その後、 $\leq 37.5$ に下熱したが再度 $\geq 38$ に上昇)

『肺聴診音副雑音』当時の肺雑音の所見(ドイツ学派、及びその日本語版分類)を後世の国際分類に準じた(Murphy and Holford, 1980)分類:不連続性肺雑音、連続性肺雑音、肺野に聴取する気管支音、胸膜摩擦音

### (2) 新型インフルエンザパンデミック発生源となったメキシコにおけるインフルエンザパンデミックの発生と社会・経済因子の調査研究

メキシコで新型インフルエンザパンデミック発生当時の新型インフルエンザの際の患者の受診行動の把握の為、現地調査を行った。

【調査方法】

個々の国民が加入する健康保険により4つのカテゴリー(A~D)に分類した。分類と調査機関は下記の通り。調査は新型インフルエンザ感染患者の診療録やレントゲン画像情報の収集やの担当医師との討議、一般市民へのインタビュー調査などを実施した。

カテゴリーA：民間健康保険の利用者

ホスピテン（別名スペイン病院）

カテゴリーB：国民健康保険（社会保障制度を利用した医療補助）の利用者

国立呼吸器疾患センター（メキシコシティ、INER）

キンタナロー州立カンクン総合病院（カンクン）

カテゴリーC：無保険者

チェーン薬局・シミラレス（診療所併設の後発品専門薬局）

カテゴリーD：通常の医療制度にアクセスしない（出来ない）者

マヤ族民間療法・テマスカル(EL Temascal)

（各カテゴリーの分類は医療機関にとっての受け入れ市民の制限ではない。）

各カテゴリー別の調査医療機関は、以下のとおり。

**(3)インフルエンザパンデミックの空間的・時間的集積性と社会経済的背景とその関係の検討**

現在、アジア地域を中心に感染患者が報告され、その変異ウイルスによる今後のインフルエンザパンデミックが危惧されている鳥インフルエンザ A/H5N1 ウイルスのヒト感染のベトナム、カンボジア、中国での、鳥インフルエンザ A/H7N9 ウイルス感染の中国での症例（死亡例）の地理的・時間的集積性の解析を行った。使用データは、2003年～2017年2月までのWHO又はWHO西太平洋地域(WPRO)発表の感染例数・死亡数を使用した。解析は、地域集積性についてはFlexibly shaped space-time scan statistic (FlexScan)を使用し、集積地域とそのrelative risk (RR)を推定、季節変動はRoger's testを使用し、月別時間的変動を解析した。

**4. 研究成果**

**(1) スペインかぜ患者の重症化及び死亡要因の検討**

表．死亡者の基本属性及び臨床的背景

	死亡者 (8名)
年齢 中央値 - 歳 (IQR)	22 (21 - 23)
発症から初診までの日数 (IQR)	2 (1 - 3)
入院期間 - 中央値 (IQR)	7 (6 - 14)
入院からの高熱日数 - 中央値 (IQR)	7 (5 - 14)
6日以上 - n (%)	6 (75.0)
入院期間中の最高呼吸数 - 中央値 (IQR)	53 (45 - 60)
≥ 26/分 - n (%)	8 (100.0)
2相性発熱パターン - n (%)	0 (0.0)
肺副雑音 - n (%)	
不連続性	8 (100.0)
連続性	8 (100.0)
胸壁に気管支音聴取	5 (62.5)
摩擦音	2 (25.0)
臨床症状 - n (%)	
上気道症状 (咳、痰など)	7 (87.5)
呼吸困難/頻呼吸	8 (100.0)
消化器症状	5 (62.5)
精神/神経症状	7 (87.5)

死亡者は、連続性肺雑音、不連続性肺雑音は100%であった。気管支音は6名(62.5%)、高度の頻呼吸が観察された。8名中、6名は入院から高熱が持続し、6日で死亡した。8名の入院期間(中央値)は7日(範囲、6 - 19日)で、生存者(中央値, 16日; 範囲, 4 - 188日)に比べて短期間であった。

表．コックス比例ハザードモデルによる入院期間(重症度)についてのリスク因子

	ハザード比 (HR)	95% CI	P 値
二相性の発熱パターン	1.73	1.33 - 2.25	< 0.001
入院時から6日以上継続する高熱	1.70	1.29 - 2.25	< 0.001
最大呼吸数 ≥ 26/min.	1.57	1.19 - 2.06	< 0.001
不連続性ラ音聴取	1.56	1.17 - 2.07	< 0.001

n=462

死亡者については、殆どがウイルス性の劇症肺炎であったと推定された。

生存者の重症化には、細菌性の院内感染またはウイルス性の(重症)肺炎が寄与していたことが推測された。上記四つの所見が重症化要因の臨床的・理学的所見として重要であると思われた。更に肺野で聴取される気管支音の所見は画像がない状況においても肺病態の重篤性を示唆する。

これらの所見は、現代、近未来のインフルエンザパンデミック時のトリアージ等にも応

用され、また医療資源の乏しい開発途上国等でも適応されると思われた。

## (2) 新型インフルエンザパンデミック発生国となったメキシコにおけるインフルエンザパンデミックの発生と社会・経済因子の調査研究

### 【カテゴリーBの事情】

政府の社会保険制度により無料で医療が受けられる（ここでは、日本の健康保険制度と対応させ、“国民健康保険”と呼ぶ）を持つ人々は、地域の医療機関及び専門機関を利用し、自己負担なく医療アクセスが可能となる。2009年春、メキシコシティでは、2009年3月から重篤な呼吸器疾患の患者の入院が増加し、インフルエンザA型を検出した。INERの患者の多くは重症肺炎で死亡例も多く、周辺の州からの移送例も受け入れ、入院後、死亡という例も多数経験した。一方、カンクン総合病院は地域医療のゲートキーパーとしての役割を果たし、国民健康保険を持つグループや、無保険者、旅行者にも医療を提供する。つまり、カテゴリーCの人達にも医療提供をする。貧困層に属す人口は、無保険または、非常に限られた医療のみの提供を受けるだけの人口が、全人口の約40%となる。国勢調査によると、65歳以上の人の50%が何の医療保険を持っていない。無保険者らには政府による無料診療プログラムが提供される場合がある。しかしプログラム申請には、書類手続きが面倒であり、ソーシャルワーク課は常時超過勤務で疲弊しており、長時間の順番待ちを要する。診療を受けるのに、丸1日待合室で過ごす場合もある。日雇労働者が多いこのグループの人達にはこれは特に困難であり、受診が遅れる大きな理由となった。INERでの死亡者は、困難な生活ぶりが確認出来、新型インフルエンザの発生初期は特に、重篤・死亡者の殆どが貧困層の人々であったことがわかった。

### 【カテゴリーCの事情】

健康保険を持たない（無保険）の人達、は、長時間待ちの必要のない、町の薬局で薬を購入するという方法がある。メキシコ独特の制度で、コンサルト式薬局がインフォーマルの医療ケアを提供する。我々の調査機関のシミラレス・チェーン等がこれに当るが、ここでは限られた医療のみしか受けられない人達のプライマリーケアの役割を担っている。併設のコンサルテーションルームに勤務する医師（常時勤務していない）または薬局勤務の薬剤師が処方箋を書き、そのまま薬局で処方薬を販売する仕組みである。コンサルテーションルームでの医師の診療は国の助成金を受けており、患者の支払いは非常に安価で手軽である（受診料は約250円）。本施設

は営利企業であり、競合が激しく、安さと待ち時間の少なさで差別化を図る。シミラレスが発行する広告には、処方薬の写真とそのセール価格が、洗濯石鹸やコーンフレイクと並んで掲載されている。

また、シミラレスの医師によると、新型インフルエンザ流行宣言以前、呼吸器感染様症状の患者がコンサルテーションを受けに来た場合、気管支炎または、肺炎と診断し、アスピリン等の解熱剤と抗生物質を処方していたとのことであった。

### 【カテゴリーDの事情】

さて、メキシコには通常の医療制度に属す医療機関（病院、診療所、薬局など）にアクセスしない人達が人口の12%にも及び、貧困で医療にかけるお金がないことに由来して、罹患後は寝て治すという考え方。日収100円以下あるいは無収入の極貧層の人達が何の医療にもアクセスせずに伝統療法を利用する。マヤ族の伝統療法「テマスカル」での、薬用植物を蒸した煙で充満させた高温多湿の小屋での祈祷をするなどの方法がある。メキシコの先住民族は全人口の約30%を占める。メキシコの事実上の公用語はスペイン語であるが、先住民族の65言語も政府が認めている公用語である。新型インフルエンザに関する情報は当初スペイン語のみで伝えられ、これらの人々の医療の遅れを引き起こした。

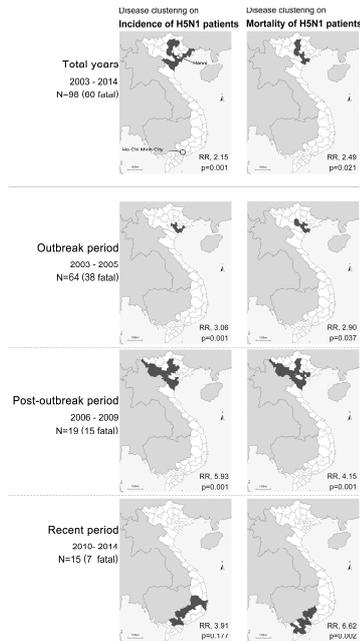
### 【カテゴリーAの事情】

カテゴリーAの市民を診療する、民間資本（スペインに本社を持つホスピテン社）が運営する私立病院ホスピテンでは、メキシコ全土の中・大都市に私立病院を設立し、地域密着型の医療を、全人口の3~5%のメキシコの富裕層に医療を提供している。訪問した調査したホスピテンは、カリブ海に面した世界屈指のリゾート地カンクンに位置し、患者の殆どが、観光客及び外国系民間保険利用者という医療機関であった為、新型インフルエンザが与えた衝撃は強かった。院長らは、新型インフルエンザは『壊滅的経済的災害』と呼び、流行宣言以降、外国人患者がゼロになり、医療機関としても、観光地としても経済的打撃が強く、国のGDPの約10%が減少した。これに対応すべくWHO事務次官、メキシコ大統領、メキシコ保健大臣、米国CDC長官、カナダ保健局長官らがカンクンにて、インフルエンザ官僚サミットを実施し、カンクンは安全であることを世界に発信した。

## (3) インフルエンザパンデミックの空間的・時間的集積性と社会経済的背景とその関係の検討

**【ベトナムにおけるヒト H5N1 ウイルス感染の集積性】**

図 . ベトナムにおけるヒト H5N1 感染の地理的集積性の年代別変化



2003～2014年のベトナムにおけるH5N1ウイルス感染は、症例 (relative risk [RR], 2.15)・死亡例 (RR, 2.49)ともベトナム北部に有意に集積していた。しかしながら、2010年以降(2010-2014)、H5N1 症例・死亡例共にはベトナム南部のカンボジアとの国境付近、メコンデルタ地域に集積していた(症例 RR, 3.91; 死亡例 RR, 6.62)。

**【中国におけるヒト H5N1・H7N9 ウイルス感染の集積性】**

中国のH5N1ヒト感染症例は、2003年～2009年には南西部に地域集積が観察された。しかし、2013年にH7N9ウイルスのヒト感染が中国から初めて報告されてから、H5N1感染の集積地域は中国南部のベトナム、ラオスとの国境地帯(広西チワン族自治区、貴州省、雲南省)に移動した。

しかし、H5N1ヒト感染の発生はH7N9ヒト感染発生後も継続して報告されている。

H7N9ヒト感染の疾病集積性は、第一波(2013年)時は中国東部の沿岸部長江デルタ地域(江蘇省、上海、浙江省)に高い(RR, 6.56)で観察された。その後、患者数の減少が見られたものの、第四波の2016年2017年に患者数が急激に上昇した。集積地域は南部の珠江デルタ地域および内陸部へと広がった(湖南省、湖北省、江蘇省、安徽省、上海、浙江省、江西省、福建省、広東省、香港特別行政区)(RR, 2.36)。

**ヒト H5N1 感染と H7N9 の疾病集積地域の重複は同定されなかった。**

図 . 中国における H5N1・H7N9 感染の地域集積性



薄いグレー：ヒト H5N1 感染集積地域  
濃いグレー：ヒト H7N9 感染集積地域

各ウイルスの集積地域(省別)と経済状況の関係を下記に示す。

**中国におけるヒト H5N1 感染の集積地域と省 GDP**

	GDP (億元)	ランキング (31 省中)
広西チワン族自治区	16803.12	17
貴州省	10502.56	25
雲南省	13717.88	23
平均	13674.5	22

**中国におけるヒト H7N9 感染の集積地域**

	GDP (億元)	ランキング (31 省中)
湖南省	29047.2	10
湖北省	29550.19	8
江蘇省	7.06 万	2
安徽省	22005.6	14
上海	2.5 万	12
浙江省	42886	4
江西省	16723.8	18
福建省	2.59 万	11
広東省	7.28 万	1
香港特別行政区	-	-
平均	107768.1	9

ヒト H7N9 ウイルス感染は、経済活動が活発な地域に集積し、ヒト H5N1 ウイルス感染は、経済活動がより低い地域に集積している。このことは、日本で鳥インフルエンザ感染が拡大するならば、H5N1 感染よりも H7N9 感染タイプのウイルスが拡大する可能性が高いことが言えるのではないかと考察される。将来のインフルエンザパンデミック対策に地域集積性解析が寄与すると思われる。

**【総括】**

インフルエンザパンデミックの発生や重症化に国や地域の歴史・慣習などの社会的・経済的要因、政策、医療インフラなどの影響が確認された。これらの背景を考慮した国際的な視点の下での日本のインフルエンザパンデミック対策が必要である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1. **Kudo K**, Manabe T, Izumi S, Takasaki J, Fujikura Y, Kawana A, Yamamoto K. Markers of Disease Severity in Patients with Spanish Influenza in the Japanese Armed Forces, 1919-1920. *Emerg Infect Dis*. 査読有、Vol. 23, No. 4, 2017, pp662-664.
2. Manabe T, Yamaoka K, Tango T, Nguyen GB, Dao XC, Nguyen DT, Izumi S, Takasaki J, Ngo QC, **Kudo K**. Chronological, Geographical, and Seasonal Trends of Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) in Vietnam, 2003-2014: A Spatial Analysis. *BMC Infectious Diseases*, 査読有. Vol. 16, No. 1(6) doi: 10.1186/s12879-016-1391-8, 2016.
3. Nguyen GB, Manabe T, Dao XC, Nguyen DT, Thach PT, **Kudo K**. Polymyxin-B-immobilized-fibre column haemoperfusion with oseltamivir treatment for ARDS due to influenza H1N1/09. *Respirol Case Rep*. 査読有、Vol. 3, No. 2, 2015, pp57-60.
4. Muthuri SG, **Kudo K**, et al., PRIDE Consortium Investigators, Jonathan S Nguyen-Van-Tam. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an IPD meta-analysis. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 査読有、Vol. 10, No. 3, 2016, pp192-204.
5. Muthuri SG, **Kudo K**, et al; PRIDE Consortium Investigators, Nguyen-Van-Tam JS. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 査読有、Vol. 2, No. 5, 2014, pp395-404.
6. **工藤宏一郎**, 間辺利江. 種々の疾患における ARDS: インフルエンザによる ARDS - 新型インフルエンザ, 鳥インフルエンザ(H5, H7)日本胸部臨床, 査読無, Vol. 73, No. 6, 2014, pp639-656.

〔学会発表〕(計 6 件)

1. **Kudo K**, Manabe T, et al. Risk factors for severe influenza infection from clinical point-of-view: Spanish flu and influenza H1N1pdm09  
The 6<sup>th</sup> China-Japan Bilateral Symposium on All Influenza virus. March 2017, Beijing China
2. Manabe T, **Kudo K**, et al. “Challenges for detecting disease clustering on human cases of avian influenza (H5N1/H7N9) using a Spatial-Temporal Analysis”

The 6<sup>th</sup> China-Japan Bilateral Symposium on All Influenza virus. 同上

3. Manabe T, **Kudo K**, Binh G, et al. “Chronological, geographical and seasonal trends of human cases of avian influenza A(H5N1) in Vietnam, 2003 – 2014: a spatial analysis”  
The 20<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific Society of Respiratory. Nov. 2016 Bangkok, Thailand. (Poster)
4. **Kudo K**, Manabe T, Takasaki J, Higuera AL, et al. “Socioeconomic and Education Concerning Awareness and Behaviors Relating to Influenza in Mexico”  
The 19<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific Society of Respiratory. Nov. 2014, Bali, Indonesia.
5. 間辺利江, **工藤宏一郎**, 高崎仁. 「鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルスのヒトへの感染リスクの検討 - 空間・時間解析 - 」  
第 32 回日本環境感染学会総会・学術集会、2017 年 2 月、神戸
6. Manabe T, Takasaki J, Higuera AL, **Kudo K**, et al. “A patient education program reduced hospitalized pneumonia Due to Influenza Infection in Mexico”  
第 56 回日本呼吸器学会学術講演会、2016 年 4 月、京都

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

医療制度と歴史背景から見たインフルエンザパンデミック

<http://kklabo.gr.jp/>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

工藤 宏一郎 (KUDO, Koichiro)

早稲田大学 地域・地域間研究機構・招聘  
研究員

研究者番号：20107618

(2) 研究分担者

山田 満 (YAMADA, Mitsuru)

早稲田大学 社会科学総合学院・教授  
研究者番号：50279303

(3) 連携研究者 無

(4) 研究協力者

間辺 利江 (Manabe, Toshie)