

特集：インフルエンザ

インフルエンザによる超過死亡

橘 とも子¹⁾, 箕輪 眞澄²⁾

Excess mortality from influenza epidemics

Tomoko TACHIBANA, Masumi MINOWA

1. インフルエンザによる超過死亡とは何か

インフルエンザは、「かぜ症候群」の構成感染症の中でも、臨床症状の重さや合併症の問題に加えて、A型インフルエンザに特徴的なインフルエンザの大（汎）流行や健康被害の大きさから、研究者や保健医療関係者のみならず一般の人々の関心を引きつけてきた疾病である。ウイルス学的検査が可能なすべての国でインフルエンザの流行は繰り返されている。1918年（スペインかぜ）、1957年（アジアかぜ）、1968年（香港かぜ）、1977年（ソ連かぜ）と、20世紀に入ってから4度の世界的大流行があった。このうちスペインかぜの際には、世界中で約2,500万人以上が死亡し、我が国においても約50万人が死亡したとされており、社会活動にも甚大な被害・損失を与えたことが記録されている¹⁾。

インフルエンザの流行に伴って、様々な診断名による死亡率が非流行時に比べ有意に上昇する現象、すなわち「超過死亡」がインフルエンザ流行の信頼しうる指標のひとつであることは広く認められているところであり、1973年WHOは超過死亡を世界的規模でのインフルエンザ監視に用いることを提案した²⁾。超過死亡をインフルエンザ流行規模の指標とすれば、臨床診断確定の有無に左右されないため先進国・途上国を問わず各国間の流行規模比較が可能であるとしている。

日本においては、大島ら³⁾の1961～1974年全国を対象とした分析が超過死亡に関する最初の報告であった。その後河合ら⁴⁾により1966～1978年の動向報告、橘ら⁵⁾による1980～1994年の報告がなされたほか短期間を対象とする解析がみられるにすぎず、現時点では超過死亡は日本における継続的監視指標ではない。

2. インフルエンザ流行規模（severity）指標としての超過死亡

臨床的にインフルエンザは、ごく近年に至るまで感染の迅速確定診断が困難であった。そのため継続的な流行規模の把握も容易ではなかった。

イングランドおよびウェールズでは長年の慣行として、直接・間接死因を問わず、死亡診断書に「インフルエンザ」という記載のある例を全部集計してインフルエンザ死亡率を算出していた。1940～1970年の年次比較において、死亡率が100万あたり100を超えた年には主としてインフルエンザA型の流行が起こっている。ただし1946年および1959年の2回はインフルエンザB型による中程度の流行が記録されている¹⁾（図1）。

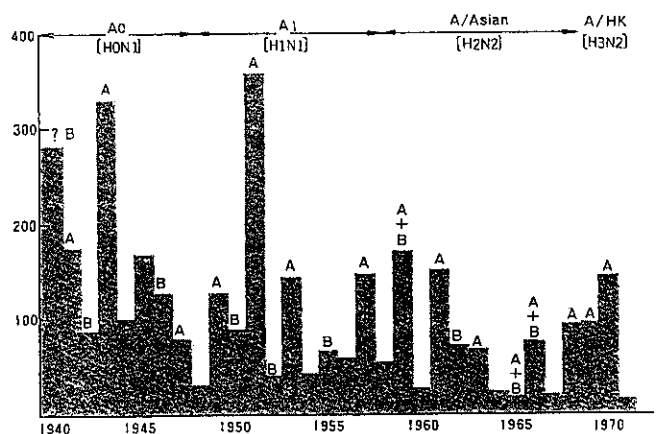


図1 人口100万あたりのインフルエンザによる死亡率、イングランドおよびウェールズ、1940～1971年（Registrar-general and Office of Population Censuses and Surveys）¹⁾柱の上にその年に分離されたウイルスの型を記す。図の上部の矢印はA0、A1、A/アジア型、およびA/香港型（HK）ウイルスの流行期間。

死亡率の高さは流行の大きさを反映しているが、1951年は例外であって、この年には全国的にみた流行の規模に比べてイングランド及びウェールズの死亡率は異常に高かった。これは1950～51年の冬 Liverpool に大きな流行があり、特に高齢層に非常に死亡率が高かった事による。この流行の最盛時の死亡率は、1918年の最悪の時期のそれをもしのぐほどであった。しかしイギリス全体ではこの年の流行は中程度にすぎず、死亡率もけって高くはなかった。Semple (1951)⁶⁾によればこの年の Liverpool における局地的寒波がその原因の一つであった。アジア型ウイルス

1) 品川区保健所保健サービス課, 2) 国立公衆衛生院疫学部

(1957～58年), 香港型ウイルス(1969～70年)により起こった大流行においても, インフルエンザによる死亡率の高さは流行を必ずしも反映せず, 流行指標として適当ではなかった。

WHO は1970年から, 呼吸器疾患「超過死亡」の利用に関する共同研究を異なる気候の13か国による参加のもとに開始した。1973年の報告では, 各国における呼吸器疾患死亡の「観察死亡数(実際に報告された死亡数)」および「期待死亡数(インフルエンザの流行がなかったと仮定した場合の死亡数)」を算出することにより, 1963/64-1972/73の期間におけるインフルエンザ流行規模の評価を行った(図2, 3)。その結果, 得られた観察死亡曲線および期待死亡曲線によって, どの国の間でも迅速かつ視覚的にインフルエンザ流行規模の比較が可能であった。この研究では, 全死因死亡による超過死亡は必ずしもインフルエンザによる死亡の超過を示さなかったため, 少なくとも報告の時点では呼吸器疾患死亡の超過死亡に限定すべきとしている。さらに, 超過死亡は国単位にとっての指標価値よりも, 異なる気候の国の間におけるインフルエンザ流行規模(severity)比較指標としての価値が大きいと結論づけている²⁾。

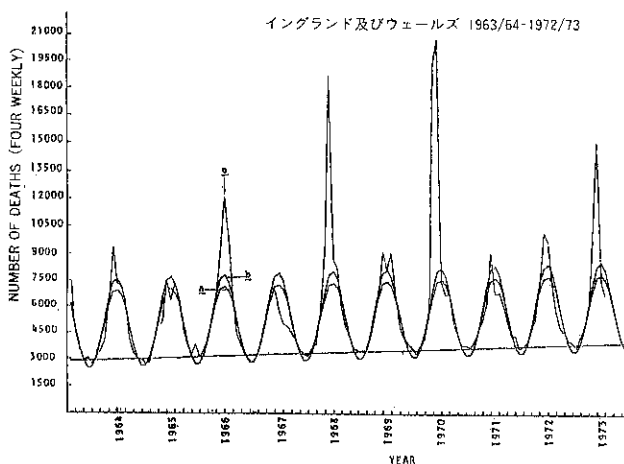


図2 イングランド及びウェールズ1963/64-1972/73²⁾

2つの期待死亡曲線, ①大きなインフルエンザの流行がなかった時の低い死亡数の年における死亡から算出する方法, ②観察期間において非常に高いピークを示す週を除いたすべての年の死亡に基づいて算出する方法, ②の曲線が実際の事実によく適合したので, 他国における期待死亡曲線は②の方法のみで求めた。

超過死亡を急性呼吸器疾患死亡のみから算出した場合, WHO 報告のオランダの例にみられるように, 死因分類が変更された場合の継続性が保たれないという問題が生じる。1980-1994年の日本における日本人の死亡を分析した橋らの報告⁵⁾では, 全死因死亡率でも十分鋭敏に超過死亡を検出でき, インフルエンザ流行規模指標として有用であると報告している(図4, 5)。

3. 超過死亡の算出方法

超過死亡(excess mortality)は, インフルエンザの流行があった場合に, インフルエンザの流行がなかったと想定した場合に較べての死亡数の増加であると定義される。従って超過死亡は次式により定められる。

超過死亡数(率) = 観察死亡数(率) - 期待死亡数(率)
季節変動を有する死亡(率)曲線において, 超過死亡(率)の値は期待死亡(率)の算出方法に依存する。

以下, (1)期待死亡(率)を理論式より算出する方法, と(2)観察死亡(率)より算出する方法を記述する。

(1) 理論式に基づく方法

Serfling⁷⁾は統計学的処理を行い, インフルエンザ或いはその他の呼吸器疾患全体による超過死亡率を求め, これを流行の指標に用いることを提唱した。

超過死亡率を求めるには, まずインフルエンザの流行のなかった時期における月別死亡率から, 1年のうちの各月における肺炎およびインフルエンザの死亡率の期待値を計算する⁸⁾。この期待死亡率と実際に報告された月別死亡率との差が超過死亡率である。肺炎による死亡率曲線は, 単純に余弦(cosine)曲線のみで非常によく説明できるとし, これに2つの余弦関数を足し合わせる下記の理論式が期待死亡率曲線に用いられた。

$$y = \mu + r_1 \times t + r_2 \times t^2 + \sum_{j=1}^2 A_j \cos(i\theta + \phi_j)$$

(y : 期待死亡率, t : 月数, μ , r_1 , A_j , ϕ_j はパラメータ)

大島ら⁹⁾は, 1961-74年の日本におけるインフルエンザによる超過死亡率を各種死因ごとに算出した。非流行時の各疾患の期待死亡率は Serfling ら⁸⁾の理論式に準じ, 年次傾向と季節変動の算出には次式を用いている。

$$Y = a + bt + c \sin(\pi t/6 - \theta)$$

(Y : 期待死亡率, t : 月数, θ : 位相のずれ, a, b, c : 係数)

a, b, c の各係数は, 最小2乗法で算出される。

θ は, 各疾患とも次式により与えられる標準偏差が最小となる値を求める。

$$SD = \sqrt{\sum (Y - \bar{Y})^2 / (n - 3)}$$

(Y : 実際の死亡率, $\bar{Y}$: 死亡率の期待値, n : 月数)

超過死亡率の統計的有意さの程度は Relative intensity (超過死亡率を標準偏差で割った値: 「比較強度」)により示される。

また, 米国における超過死亡サーベイランスでは曲線回帰モデル(sinusoidal regression model)により期待死亡を算出している(後述)。

(2) 観察死亡率に基づく方法

河合ら⁴⁾は, 1966-1978年の日本における超過死亡率算

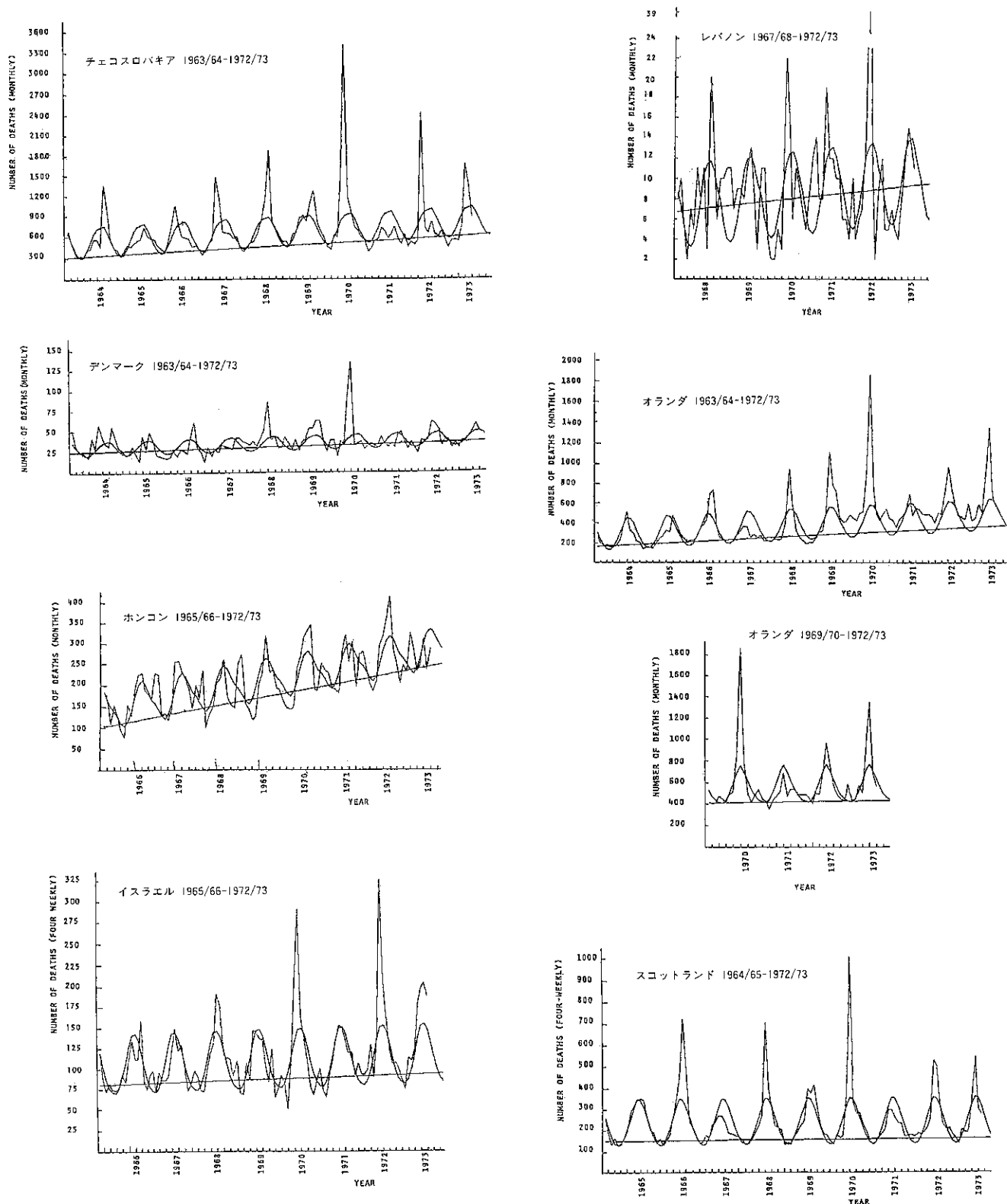


図3 呼吸器疾患死亡チェコスロバキア, デンマーク, 香港, イスラエル, レバノン, オランダ, スコットランド, USA, USSR²⁾
 イスラエル, USA, USSRがインフルエンザと肺炎だけを除いて, すべての国においてインフルエンザと肺炎, 気管支炎による実際の死亡数および期待死亡数のグラフである。オランダは, 1969年以降のデータにICD-8(1965)を採用した影響が加わったため, 2つのグラフが存在する。デンマークはコペンハーゲンのみ, レバノンはいェールートのみ, USAは122市, USSRは30市のみの値を用いている。

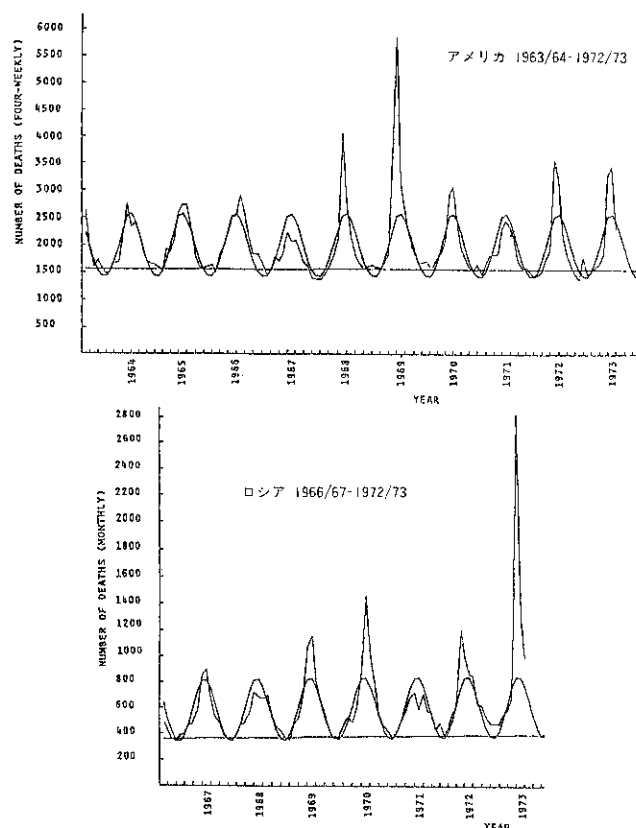


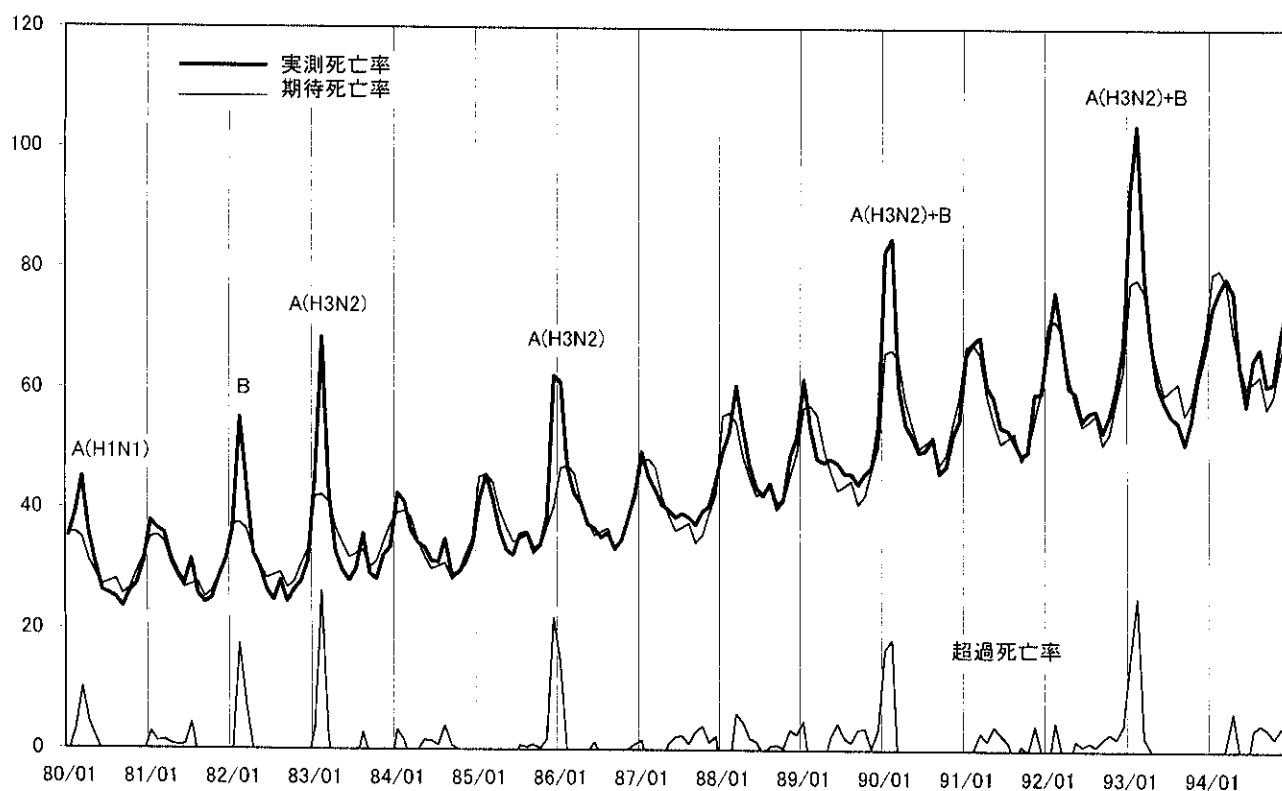
図3 (続き)

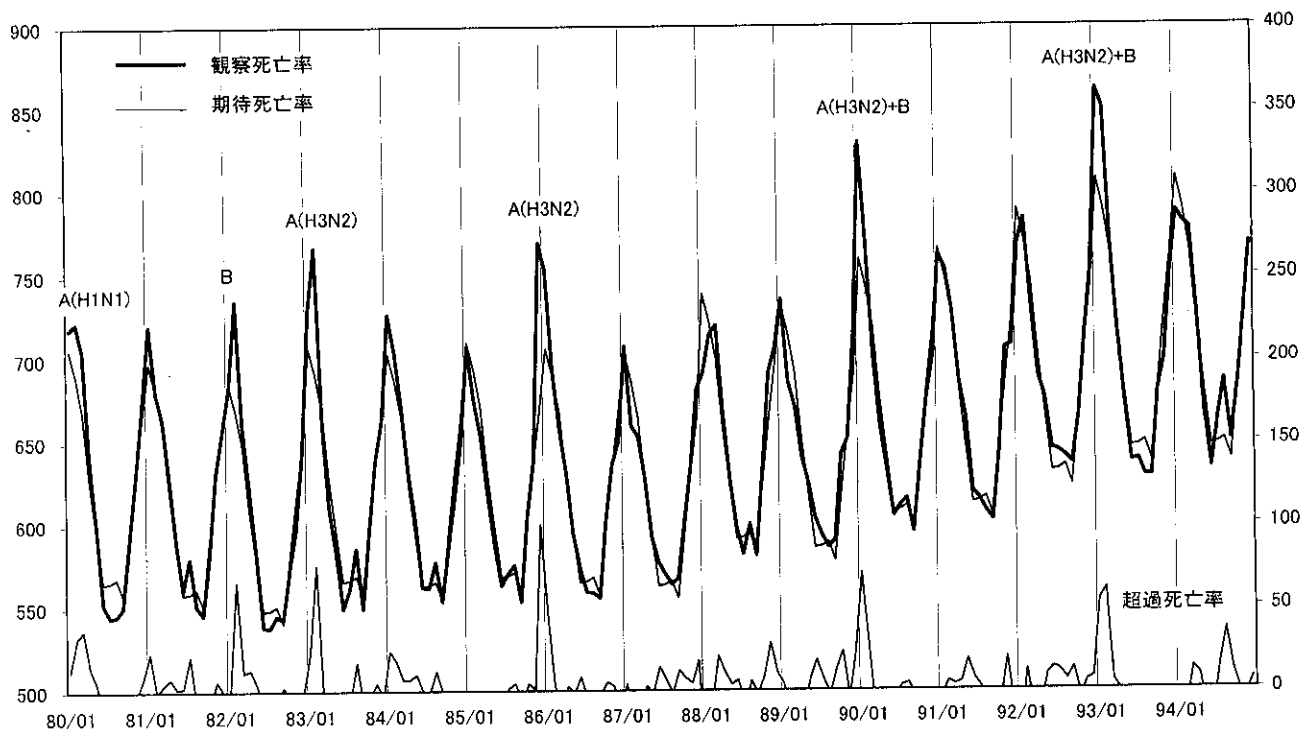
出に際して、大島らの用いた理論式による期待死亡率の算出方法は、以下の点で問題があるとした(河合ら, 1980)。

- ①インフルエンザ流行のなかった年は比較的少なく、観察期間13年間のうち6年間という少ない観察期間の値を用いて係数を算出せざるを得なかったこと。
 - ②全死因による死亡率の漸減傾向が1974年以降ことに顕著になり、年次変化が生じてきたこと。
 - ③現実の季節変動曲線と正弦曲線を用いた理論式との間に開きが大きくなったこと。これは、呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、およびインフルエンザ)による死亡率により顕著に、しかし全死因による死亡率においても明らかに夏季の小さな山が認められるが、この山が1960年代後半以降より顕著になっていることによる。
- これらの問題点に対処するために、河合ら(4)は理論式を用いずに、極端に流行の激しかった月のみを除いた全観察期間の死亡率の平均値に基づいて期待死亡率を算出する方法を提唱した。これに基づいて福富・橋本(1995)⁹⁾により採用された方法は以下の通りである。

- ①x月の死亡率を、次式により定められる年間死亡率換算値として算出する。

$$x \text{ 月死亡率} = (x \text{ 月死亡数} / x \text{ 月推定人口}) \times (365 / x \text{ 月の日数}) \times 1,000$$
- ②流行期を除いた(x月死亡率/年間死亡率)の平均を求め、x月季節指数とする。
- ③k年x月の期待死亡率=(k年死亡率)×(x月季節指数)

図4 急性呼吸器疾患による死亡率(月別年換算値, 人口10万対)(急性気管支炎, 肺炎, インフルエンザ)⁵⁾

図5 総死亡率 (月別年換算値, 人口10万対)⁵⁾

1973年のWHO報告(前述)では観察死亡数に基づいた方法で期待死亡数が算出されている。

4. 迅速なインフルエンザ流行規模 (severity) 予測指標としての応用

米国の超過死亡サーベイランスによる流行規模のタイムリーアセスメント

超過死亡をインフルエンザ流行規模の指標として利用する場合、全国の人口動態統計が分析可能となるのには2-3年かかるので、これを用いるとタイムリーな指標とならない。米国では、インフルエンザ流行規模 (severity) 予測をタイムリーに実施するために、定点の市から報告される死亡数のサーベイランスシステムを構築しており、その指標として超過死亡を利用している¹⁰⁾。

1962年から、全米人口の約1/4にあたる市や州を定点とするサーベイランスシステムにより、週ごとのP&I(肺炎およびインフルエンザ)死亡数と全死亡数がCDC(米国疾患管理センター)に報告される。収集したデータは、翌週のMorbidity & Mortality Weekly Report (MMWR)で公表される。

121市をサーベイランス定点とする1972-1996年の期間について米国におけるインフルエンザ関連死亡のタイムリーな流行規模指標としての評価がCDCにより報告されている(図6)。これは、1972-1996年の週毎の肺炎とインフルエンザの超過死亡数に曲線回帰モデルをあてはめ、1972-1992年の20回のインフルエンザシーズンの全国人口動態統計とサーベイランス分析結果とを比較したものであ

る。曲線回帰モデルに基づく期待死亡率の算出は次式による。

$$Y_t = a + b \times t + c \times t^2 + d \times \cos(2\pi t / 52.167) + f \times \sin(2\pi t / 52.167) + e_t$$

Y_t は連続週数 t における推定(期待)死亡率

t は時系列指標(実際は連続週数)

52.167は年の平均週数

e_t は連続週数 t における誤差項

この報告では、121市のサーベイランスシステムは将来のインフルエンザ流行とパンデミックのためのタイムリーな評価法として有用であると結論づけている。また同報告において、超過死亡を流行規模予測指標として用いた場合の予測規模カテゴリーも提案されている。

5. 問題点と今後の展望

インフルエンザの流行予測指標という観点では、患者数など罹患に関連する情報は、報告漏れや診断精度に影響されるなどの欠点がある。その点、死亡に関連する情報は有利である。死亡データは分析可能な形で迅速に得るのが難しいために、超過死亡率の算出結果が得られる時期が遅れる欠点があるが、この点については前述の米国タイムリーアセスメント例に倣うことで対処できる。定点死亡サーベイランス体制を構築することによって、超過死亡はタイムリーかつ継続的・妥当性のある指標となりうる。サーベイランス情報を収集・解析しているCDCでは、「定点の国に

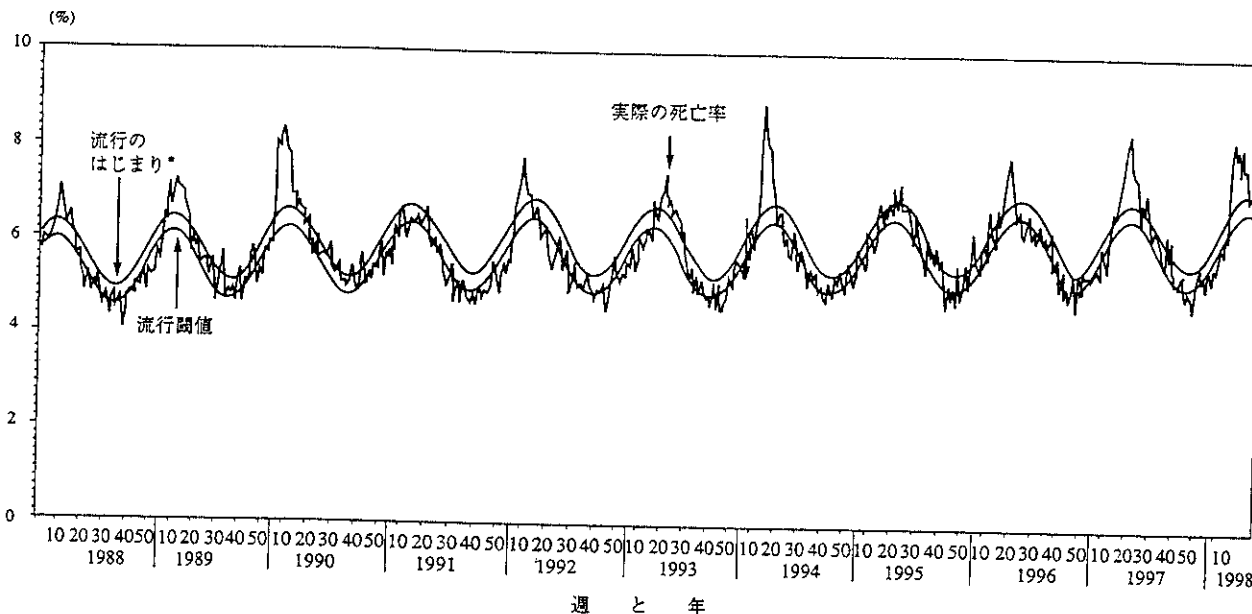


図6 121都市の全死亡に対する肺炎とインフルエンザの週別死亡率（米国，1988年1月1日～1998年3月28日）¹⁰⁾
1.645SDを流行閾値とした。期待季節曲線は、1983年以降の肺炎およびインフルエンザによる観察死亡率から曲線回帰モデルを用いて算出した。

において米国同様の肺炎とインフルエンザ死亡の発生動向調査体制を構築することは、公衆衛生行政に警鐘をならす助けになり、将来的に世界規模の流行監視体制として迅速な予防と介入戦略に役立つであろう」ことを提唱している¹⁰⁾。

一方、臨床医学的状况は変化し、インフルエンザの迅速診断検査法が普及し始めている。この迅速診断検査法とは鼻腔や咽頭のぬぐい液などからモノクローナル抗体によるEIAの検出原理により短時間で測定するものである。これにより「診断精度の不確実性」は格段に改善されると予想される。迅速診断法が確立し、臨床上十分に採用することのできる国においては、精度の高い迅速な罹患サーベイランス体制が構築できるだろう。しかし、今後新型インフルエンザウイルスが出現し日本国内に流行が及んだ場合には、この迅速診断検査法を指標とした場合、評価の継続性が一時絶たれる可能性があると考えられる。

1977～1978年のA型インフルエンザウイルスH1N1をはじめとする新しい型のウイルスが出現した。1993年（平成5年）にベルリンで開催された第7回ヨーロッパインフルエンザ会議では、新型インフルエンザウイルスによる汎流行が発生した場合、国民の25%が罹患発病すると仮定して行動計画を策定するよう勧告が出されている。この仮定（全国民の25%が新型インフルエンザに罹患）に基づいて、健康被害を試算すると、我が国では合計で約3,200万人の患者が発生することになる。また、人口動態統計によるとインフルエンザを原死因とする死亡者は約1,200人（平成7年）と報告されているが、インフルエンザの流行による超過死亡は、専門家によると数千人から1万人程度と推定され、さらに汎流行の際には最低でも3万から4万人に達する可能性があると考えられている。新型ウイルスによるインフ

ルエンザの流行が発生した場合にも超過死亡を流行監視に用いれば指標の継続性が保たれ、有用と思われる。

最後に、日本国内に限った流行監視を現在の死亡統計情報収集体制の中で応用するならば、収集される死亡データが都道府県を経由する段階での分析が可能ではないと思われる。都道府県の段階では、死因統計上の死因分類はまだなされていないが、全死因死亡における超過死亡率を指標とすればデータは分析利用可能である。流行時点とのタイムラグの大きい全国の急性呼吸器疾患死亡分析に比べ、都道府県レベルの全死因死亡分析は、結果が早期に得られる点で流行規模指標としての利用価値が存在するのではないだろうか。指標とする超過死亡の算出には、急性呼吸器疾患による死亡率の分析が本来理にかなっており、流行規模の国際比較の場合にも有用ではあるが、都道府県を定点とした全死因死亡のサーベイランス構築と考えれば、新たに体制を構築することなく実施可能と思われる。

まとめ

インフルエンザの流行に伴って様々な診断名による死亡率が非流行時に比べ有意に上昇する現象は「超過死亡」と呼ばれる。呼吸器疾患死亡の超過死亡曲線を異なる気候の国の間で比較した結果により、インフルエンザ流行規模（severity）の比較が迅速かつ視覚的に実施可能であった。WHOは、超過死亡を世界的規模でのインフルエンザ流行監視指標として用いることを1973年に提案している。

超過死亡数（率）は、観察死亡数（率）と期待死亡数（率）の差で表される。期待死亡数（率）の算出方法には、①理論式に基づく方法（Serfling et al., 1967）、②観察死亡率に基づく方法（河合ら、1980）が用いられる。

超過死亡は、診断精度に依存しない点や現行の人口動態統計システムで死亡データが得られる点が指標としての利点である。一方、全死亡データ確定後超過死亡を算出する場合には、流行と算出指標との間にタイムラグが生ずる点が欠点であるが、米国では、定点死亡サーベイランスにより、タイムリーなインフルエンザ流行規模指標として超過死亡を利用している。

- 1) C.H. スチュワート・ハリス, G.C. シルド. : インフルエンザ. 東京: 講談社, 1978; 128-143. 訳: 杉浦昭, 飛田清毅, 根路銘国昭.
- 2) Assad F, Cockburn WC, Sundaresan TK. Use of excess mortality from respiratory diseases in the study of influenza. Bull WHO 1973; 49: 219-233.
- 3) 大島健次郎, 富永真琴, 森亨, 他. インフルエンザの流行と超過死亡. 日本医事新報1976; No.2717: 48-52.
- 4) 河合道, 福富和夫, 杉浦昭. インフルエンザと超過死亡 (1966~1978). 臨床とウイルス1980; 8: 53-57.
- 5) 橋とも子, 川南勝彦, 簗輪眞澄. インフルエンザの流行と超過死亡1980-1944年. 日本公衆衛生雑誌1999; 46: 263-274.
- 6) Semple AB. Epidemiology of the influenza epidemic in Liverpool in 1950-1951. Proc. Roy. Soc. Med. 1951, 44: 794.
- 7) Serfling RE. Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. Public Health Reports. 1963; 78(6): 494-506.
- 8) Serfling RE, Sherman IL, Houseworth WJ. Excess pneumonia-influenza mortality by age and sex in three major influenza A2 epidemics, United States, 1957-58, 1960 and 1963. Am J Epidemiol 1967; 86: 433-411.
- 9) 福富和夫, 橋本修二, 季節変動の観察. 保健統計・疫学. 東京: 南山堂, 1995; 56-57.
- 10) Simonsen L, Clarke MJ, Stroup DF et al. A method for timely assessment of influenza-associated mortality in the United States. Epidemiology 1997; 8: 390-395.
- 11) 臨床と微生物. 1998; 25: 737-753.