

サーモグラフによる顔面及び頸部皮膚温の状況

| | | 人数 | 平均値 | 標準偏差 | 95%信頼区間 | | 最小値 | 最大値 |
|-------|-----|-----|------|------|---------|------|-------|------|
| | | | | | 下限 | 上限 | | |
| 顔面皮膚温 | 男性 | 67 | 33.2 | .77 | 33.0 | 33.4 | 30.7 | 34.6 |
| | 女性 | 69 | 32.8 | .67 | 32.6 | 33.0 | 31.33 | 34.4 |
| | 子ども | 40 | 33.1 | .92 | 32.8 | 33.4 | 30.45 | 34.9 |
| | 合計 | 176 | 33.0 | .79 | 32.9 | 33.1 | 30.45 | 34.9 |
| 頸部皮膚温 | 男性 | 66 | 33.6 | .56 | 33.5 | 33.8 | 31.67 | 34.6 |
| | 女性 | 68 | 33.6 | .53 | 33.5 | 33.8 | 32.55 | 35.0 |
| | 子ども | 39 | 34.2 | .57 | 34.0 | 34.4 | 32.92 | 35.2 |
| | 合計 | 173 | 33.7 | .60 | 33.7 | 33.8 | 31.7 | 35.2 |

ANOVAを用いた検定では、顔面皮膚温は女性で男性や子どもに比べ有意に低かった($p < 0.01$)。

しかし、頸部皮膚温では男女間に有意差はなく、子どもと男性、女性のそれぞれの群で有意差を認めなかった($p < 0.01$)。また、すべての群で頸部は顔面より有意に皮膚温が高かった (paired t-test, $p < 0.01$)。顔面と頸部の相関係数は 0.44 であった。有熱者では顔面、頸部とも皮膚温が 34.0°C をこえていた。

C. 考察

栄研人工気候室における実験結果と同じく、女性では男性に比べ顔面皮膚温が低い傾向にあることが明らかとなった。しかし、頸部の皮膚温は差がみられなかったことから、有熱者のスクリーニングには顔面と頸部をあわせて測定し、両者がともに高値を示す場合は腋下温を測定することが望ましいと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



図 1. 要再検者(正常体温)

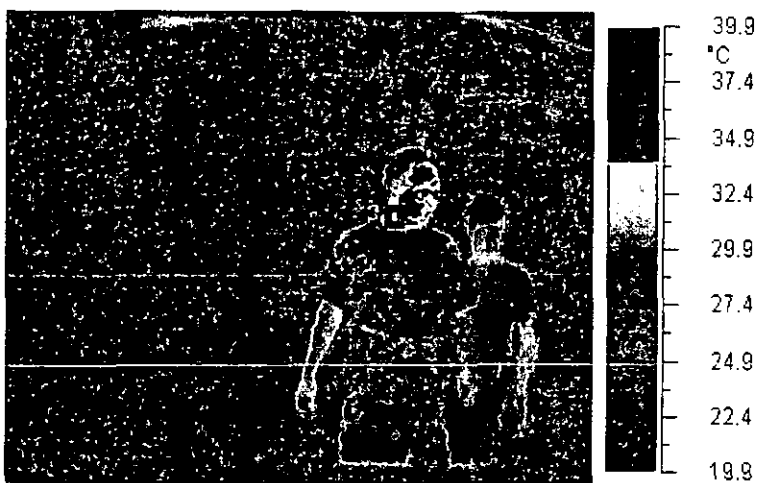


図 2. 要再検者(有熱者)

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書研究課題：SARS の特性に着目した院内感染防止策の開発
分担研究者：倉辻 忠俊（国立国際医療センター研究所）

研究要旨

A. 研究目的

重症急性呼吸器症候群（Severe acute respiratory syndrome, 以下SARSと略）は、2002年11月に南中国から発生、伝播した新興感染症で、急激な発熱と呼吸困難を主徴候とする致死率が9.6%の高い呼吸器症候群である。原因にSARSコロナウイルス（以下CoVと略）と確定した。患者の多くは院内感染で発症し、また患者全体の20%以上が医療従事者であることがSARSで特異な点である。本研究は、SARSの感染伝播の特性を抽出し、その結果に基づいた効果的な院内感染防止策を提示し、SARSの院内感染を防止するとともに、市中感染伝播の防止方法を確立し、また種々の医療保健機関が手軽に利用できるようにその結果とガイドラインを冊子およびホームページ状に公開し普及させ、もって市民をSARSの脅威から解放することを目的とする。

B. 研究方法

1. ピア・レビュー：今回のSARSの流行は、幸い日本には及ばず、患者発生はなかった。また患者は中国を中心とした東アジアに集中し、そこから旅行者によりカナダ等の全世界の各地に感染伝播した。そこで、先ず国際学術雑誌に発表されたSARS関連論文のうち、臨床および疫学に関する論文、PubMedでSARS, hospital-infection, nosocomial-infection, secondary-infection, preder, epidemiology, quarantineなどのキーワードで検索、文献を收拾して分析した。また、WHOやCDCの報告やレビューも参照した。その中から特に、患者数とその中の家族数、医療従事者数の比率、年齢別患者頻度、限られた空間での感染力（航空機内感染）、限られた曝露関係での感染力（母子感染）、症状時期と二次感染等を分析した。

2. 臨床疫学調査：ベトナム、ハノイ市のフレンチ病院（香港経由のSARS第1例が入院、多数の院内感染を起した病院）、熱帯医学研究所病院（フレンチ病院閉鎖後、フレンチ病院のSARS患者を受け入れ、またその後SARS患者が入院、院内感染を1例も起さなかった病院）、およびバックマイ病院（同じ敷地内の病院で、救急外来、ICU、呼吸器外来でSARS患者を少数扱う）の3病院を対象に、臨床疫学調査を行った。患者44名、高曝露者222名、軽曝露者50名、非曝露者70名を対象に、診療録調査、アンケート調査、インタビ

ュー、血清抗体検索を行った。

SARS感染発症者の診療録は、バックマイ病院の医師の協力の下に精密に点検した。疫学調査は、職種、曝露の種類と頻度、標準予防策、接触感染予防策、飛沫感染予防策、個人感染防護具、SARSおよび一般感染症に関する知識・態度・行動、発症、非発症感染、非感染をアンケートおよびインタビューで調査し、その結果をSPSSver.10JおよびAMOSver.5.0に入力し、疫学統計分析を行ない、院内感染の危険因子を抽出した。血清抗体はSARS-CoVの部分ペプチドを用い、luminex法により測定した（笹月健彦および久留米大、伊藤）。

（3）ピア・レビューの結果およびベトナム3病院の調査結果をもとに、院内感染防止策を開発する。（4）フレンチ病院の曝露者および感染者に対し、さらに詳しい時間的要素および距離・建築構造要素を加えて、院内感染の数理モデルを開発する。

（倫理面への配慮）

臨床疫学研究では、フレンチ病院、熱帯医学研究所病院、バックマイ病院合同し、バックマイ病院のQuy院長をベトナム側の研究代表者に、こちらは笹月所長を代表にプロトコルを作成、ベトナム保健省の基にある臨床研究倫理委員会に提出、許可を受けた。患者、曝露者、非曝露者には研究の意義、インタビュー、血清抗体検査、採血の際の苦痛と合併症の可能性について十分に説明し、断っても何も不利益がないこと、途中からでも断れることも説明した。また、協力者の名前等は結びつけ可能な匿名化をし、データ分析上個人が特定できないようにした。特に、血清抗体検査協力者に対しては、ベトナム保健省の定める協力謝金以外は支払わず、謝金がインセンティブにならないように注意した。インタビュアーについては、特にインタビューを受ける者のプライバシー尊重の重要性と守秘義務を教育し、研修を2回施行して徹底した。

C. 研究結果

1. SARS論文のピア・レビュー

PubMed(NCBI)のデータベースを検索した結果、感染伝播の側面から調査すると、[SARS]x[epidemiology]が467、[epidemic]にすると354あった。[transmission]で284、[outbreak]で154、[exposure]で137、[close-contact]で29あり、[reproductive-number]

とすると 5 であった。院内感染関連に絞ると [SARS]x [hospital-infection] が 64、[nosocomial-infection] が 48、[health-care-worker] で 67 であった。感染の場、臨床面で診療の場を調べると、[community] が 57、[travel] が 84、[plane] が 12、[hospital] が 163、[health-care-settings] が 2、[intensive-care-unit] が 29、[emergency unit] が 4、[outdoor-patient-department] が 1、検査や治療等医療行為については、[bronchoscopy] が 1、[endoscopy] が 5、[intubation] が 14 であった。感染制御の面から [SARS]x [surveillance] だと 476、[quarantine] だと 58、[isolation] だと 264、[risk-management] は 17、[risk-assessment] は 16 あった。

以上の論文から重複を避けて集め、内容を検討、同じ目的の論文は重複症例がないことを確認してメタアナリシスを行った。

1) SARS の院内感染率

医療従事者の感染率は中国が 19.0%、台湾が 19.7%、香港が 22.0%、カナダが 43.4% である一方、比較的早く感染伝播を制御できた国ではシンガポール 40.8%、ベトナム 57.1% と高くなっている。全世界を平均すると中国・香港の患者数が他と比較して非常に多いために 21.1% となるが、これに医療従事者以外の面会者を加えると患者の半数以上が院内感染といえる。しかし患者の年齢分布を調べると、10 再未満のところに第 2 のピークが現れず、通常インフルエンザなどの飛沫感染とは大きく異なる。これは、患者の多くが医療関係者であることを考慮しても、その年齢分布は通常と同じく生殖年齢にも分布していることから、SARS では特異な要因があることを示唆する。

2) SARS の感染力

reproductive number を計算した論文は、いずれも時間の要素を入れていない R_0 であった。しかし実際は時間を要素に入れた R_t が重要であり、また空間構造や流体力学の概念を入れた感染力が院内感染防止には有力な要素となるため、後述の新しい数理モデルを開発中である。 R_0 は報告者により多少の差はあるが、香港の事例からの計算では 2.0 - 3.5、カナダの事例では 3.3、シンガポールの事例では 3.0 となっており、いずれも空気感染の麻疹の 10、飛沫感染の風疹 6 に比べると、感染力はあまり強くないと言える。

3) 限られた空間での感染

極端な限られた空間として、飛行機内の感染報告を分析すると、一般飛行旅客数に対する感染割合は 10 万対 5.9 で低い。しかし確実に SARS 患者が搭乗したフライトに限ると全 40 便中に 37 人の発端者に対して二次感染者は 29 名で、これも感染力が強いとは言えない。

4) 密着した感染 (母子感染)

特殊な濃密な接触感染例として、母子感染がある。SARS に罹患した妊婦約 100 症例中、きちん

とした報告があるものを分析すると、第 1 トリメスターに母親が感染した場合は、母親が死亡した 1 例以外は 4 例とも流産であった。臍帯血などのウイルス検索では SARS-CoV は見つからなかったが、胎盤の検索はしていない。妊娠中期および後期に SARS に感染した 5 名の母親中 2 名は死亡したが、他の母親から生まれた新生児のフォローアップでは SARS 感染を起こさなかった。従って、母子感染が証明された例はない。

5) SARS 経過中の感染性

臨床報告、SARS-CoV の患者からの分離報告、環境中の残存実験報告を総合すると、潜伏期には感染力はなく、鼻腔中からもウイルスは分泌されない。咳など呼吸器症状が出始めると鼻咽頭、尿、便中にウイルスは分泌され、また第 10 病日前後に感染力はピークに達する。回復期には感染力はほとんどなくなるが、便中には SARS-CoV は分泌され続けることが問題である。しかし、まだ感染発症につながる SARS-CoV のウイルス量の minimum essential は確かめられていない。香港の高層アパート例の様に、糞便を介した接触感染を強く示唆する多発事例もある。

以上を総合すると、SARS の特性は、感染力はあまり強くないが、飛沫および濃密な接触により感染し、通常の接触ではほとんど影響がないと思われる。

2. ベトナム事例の臨床疫学研究

ベトナム国ハノイ市のフレンチ病院および熱帯医学研究所病院に入院した患者 63 名中 44 名、患者への高曝露者 222 名 (フレンチ病院 102 名、熱帯医学研究所病院 120 名)、軽曝露者 50 名 (バックマイ病院)、非曝露者 70 名 (バックマイ病院) を対象に、診療録調査、アンケート調査、インタビュー、血清抗体検索を行った。患者以外の無症状抗体保有者も感染者として、疫学調査との間の相関関係を SPSS で分析した。接触は診療あるいは介護で患者に濃密に直接接触すると感染の機会が非常に増加する。しかし患者環境を開放系にすると、感染率は非常に下がる。マスク (一般の通常マスク) および手洗いと手指の消毒は、感染防御に有力な手段であることがわかった。

3. SARS 院内感染防止策ガイドライン

上記 1) のピア・レビューおよび 2) のハノイ市 3 病院の感染疫学研究の結果をふまえ、SARS 院内感染防止策ガイドラインを作成し、国立国際医療センターのホームページに掲載した。同時に利用者と意見交換ができるように、そのページから自由にメールで研究班に質問を寄せられるようにプログラムした。また、とくに SARS 患者が集中する感染症病棟の運用マニュアルも同時に掲載した。これらを国立感染症研究所感染症情報センターの SARS のページとリンクさせた。

特に、SARS が疑われる場合は直接医療機関に

訪問する前に、保健所への相談を徹底することが大切で、次に、医療機関訪問時の外来トリアージをシステムとして取り上げることが重要である。

また、診察時の個人防護具の使用、患者診察後の部屋の換気、ハイリスクポイント（診察用具、机、ドアノブ）の消毒、感染性医療廃棄物処理が重要ポイントである。

4. SARS 院内感染数理モデル

フレンチ病院を対象に、建物および外来、診察室、処置室等の構造と気流、時間単位の行動などをさらに詳しく調査し、時間・距離・構造あたりの感染伝播数理モデルを開発中で、より現実的なSARS 院内感染防止策への資料とする（現時点でまだ開発中である）。

D. 考察

SARS は患者分布、二次感染形態、ウイルス分泌経時変化、環境中残存実験結果、感染疫学調査、血清抗体検査から、暫定的に院内感染防止ガイドラインを策定した。しかしピア・レビューや疫学的調査結果からは、通常の飛沫感染ではない、特殊な感染伝播形態が考えられる。むしろ糞口感染あるいは直接感染の方が主力とも考えられるが、数理モデルの結果をまっけて結論したい。

E. 結論

SARS 文献のピア・レビューおよびベトナム国ハノイ市の3病院の臨床疫学調査の結果に基づき、SARS の特性を見出して、院内感染防止ガイドラインを作った。これを広く普及させるため、国立国際医療センターホームページのトピックス「院内感染」の欄に掲載した。また、これについて質問・提案ができるように、そのページから直接入力して送信し、対話ができるようにセットしてある。現在まで1日平均2通の質問が寄せられている。さらに国立感染症研究所感染症情報センターのSARSのページとリンクさせた。

また、同欄に、一般的な院内感染防止資料として「エビデンスに基づいた感染制御」および「院内感染防止手順」を併せて掲載し、SARS 院内感染防止の基礎に利用できるようにした。また同ホームページのトピックス「SARS」には、感染症病棟の運営マニュアルを掲載した。

更にSARSの新しい数理モデルについては、結論が出次第学術雑誌に投稿すると共に、同じホームページに掲載し、その解釈に基づき、第1版を改定する。

F. 健康危険情報

SARS は感染力は低いといえども、医療従事者は二次感染のハイリスクである点、また感染した場合、致死率が年齢とともに平行して高くなる。医療従事者は十分にこの点を認識する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

倉辻忠俊「SARS 病院内感染防止の指針」

<http://www.imcj.go.jp/kansen/sarsisisin.pdf>

（国立国際医療センターのホームページ
<http://www.imcj.go.jp/imcjhome.htm> からは入り、Topics の「感染防止対策について」

<http://www.imcj.go.jp/kansen/topmenu.htm> で3を選ぶ

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の 編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|--------------------|---------------|---|----------------------------|-----|------|------|
| 倉辻忠俊 | SARS病院内感 染防止の指針 | | http://www.imcj.go.jp/kansen/sars-sisin.pdf | 国際医療 センター ホームペ ージ | 東京 | 2004 | 1-22 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-------|---------|------|----|-----|-----|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

厚生労働科学特別研究費（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

SARS に関する緊急研究
SARS 症例分析に基づく標準的治療法の開発

分担研究者 岩本愛吉 東京大学医科学研究所 教授

研究要旨

2002 年 11 月に突如出現し、翌年 2 月より急速に世界中に広がって流行した重症急性呼吸器症候群（Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS）は、ヒトからヒトへの高い伝染力を有し、重篤な病態を呈する新興ウイルス感染症である。総数 8,098 例の SARS 可能性例と 774 例の死亡者（死亡率 9.6%）が集計されており（WHO:2003 年 9 月 26 日）、さらに 65 歳以上の高齢者における死亡率は 50% 以上と報告されているように、極めて致死率の高い疾患である。このため当初より、抗ウイルス薬やステロイドをはじめとする、いくつかの既存の薬物を用いた治療が経験的および理論的に行われた。しかし、急速な経過で重症化するという疾患特異性もあり、無作為比較試験などは施行されておらず、有効性が証明された治療法は未だ存在していない。すなわち、国内で SARS 患者が発生した場合、治療法の選択に関して医療機関における混乱は必至である。そこで本研究では、文献的考察および流行地視察をもとに、あくまでも暫定的ではあるが SARS に対する治療方針を提示した。

SARS の病態に関しては未だに不明な点も多いが、患者によって重症度が異なっており、無治療でも約 20-3 週間の経過で自然軽快する症例が存在することが知られている。SARS 可能性例では、初診時から重篤な場合を除き、まず無治療にて 48 時間までの経過観察を行い、自然軽快傾向を示す場合には積極的な薬物治療をおこなわない。胸部 X 線所見にて明らかな陰影の悪化を認めるか、もしくは低酸素血症が進行した場合にはステロイド（メチルプレドニゾロン 3 mg/kg/day より漸減）の投与を行う。これに反応しない場合には、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1 g/day を 3 日間）を加える。国内において患者が多発した場合には、明確な有効性のエビデンスはないが、インターフェロンやグリチルリチン、リバビリン、抗 HIV プロテアーゼ阻害剤などの併用療法について臨床試験を行うことを考慮する。

A. 研究目的

SARS の治療に関しては、経験的および理論的に使用された様々な薬物療法の効果や、*in vitro* における研究成果などについて多くの知見が報告さ

れているものの、科学的根拠をもって有効性が証明された治療法は未だ存在していない。極めて重篤な病態を呈する SARS に対して、確立した治療法がないという現状は、患者側からも医療従事者側からみても非常に

不安なものであり、早急になんらかの方針を暫定的にでも決定する必要があると考えられる。

本研究では、文献的検索や症例分析を中心とした詳細な検討をもとに、最も有効で、かつ、副作用が少ない治療方針をリアルタイムに提供することを目的とした。これによって、今後、国内の各地で患者が発生した場合においても、統一した治療法をもとに各施設からのフィードバックを集積することによって、さらに優れた治療法が見いだされることも期待される。すなわち、本研究によって、標準的な治療指針を国内の医療機関に提示することができ、SARS 患者発生時の治療法の選択に関する混乱を最小限に抑えることが可能になると考えられる。

B. 研究方法

薬物および理学的治療法に関して記載のある臨床報告（おもに英文による学術論文）を詳細に比較検討し、その有効性や有害事象などについて調べた。治療薬に関連した *in vitro* における研究結果についても参考にした。また、SARS の流行地を視察して、実際の治療に従事した医療関係者からの情報を収集・分析した。

（倫理面への配慮）

本研究は文献調査であり、特に倫理面への配慮は要しない。

C. 研究結果

別表 1 に、数多くの SARS 症例報告のうち、使用された治療薬剤と予後に関してある程度詳細な記載のある 15 論文について、地域、検討症例数、年齢、治療薬（投与量・投与方法）および、予後（気管内挿管を要した症例

数・死亡者数）をまとめて列挙した。なお、ほぼすべての報告において、ニューキノロン薬、もしくは、βラクタム剤＋マクロライドなどの広域抗菌薬が投与されている。これは、特にクラミジアやレジオネラなどによる非定型肺炎と SARS との鑑別が難しいことや、もちろん一般細菌による肺炎の可能性も考えて必要だと考えられるが、PCR などによって SARS の診断が確定すれば、適宜中止してよいと思われる。

1) リバビリリンとステロイドの併用療法

2003 年 3 月末～ 4 月上旬にかけて *N Engl J Med* および *Lancet* のオンライン版で、カナダ（トロント）の Poutanen ら（別表 1, No. 1）(1)と、香港の Tsang ら（別表 1, No. 2）(2)、Lee ら（別表 1, No. 3）(3)、Peiris ら（別表 1, No. 4）(4)による 4 編の SARS 症例報告が発表された。これらの症例は、SARS が新型のコロナウイルスによる感染症であることが証明される以前より(5, 6)、なんらかのウイルス感染症としてエンピリックに治療を受けていた。

この時点で採択された治療法が、抗ウイルス薬であるリバビリリンとステロイドの併用療法である。併用の根拠としては、①急性のウイルス感染初期においては、細胞融解などの免疫病理学的ダメージがウイルスの増殖に伴っておこるため、抗ウイルス薬の使用が重要であること、②ウイルスおよびウイルス感染細胞を排除するために生じる激しい炎症性傷害を抑制するために、ステロイドなどの免疫抑制作用を有する薬剤の使用が必要であることなどが述べられていた。

リバビリリンの作用機序については不明な点も多いが、プリンヌクレオシ

ド類似体であり主にRNAポリメラーゼ活性を選択的に阻害してウイルスの複製を抑制する。本邦においてはインターフェロン α -2bとの併用によるC型肝炎治療にのみ承認されている。RSウイルスやインフルエンザウイルス、出血熱ウイルスなど複数のウイルスに対して有効性が示されていることなどから、SARSに対しても効果が期待された。投与量に関しては、トロントではおもに出血熱ウイルス感染症治療に準じて1日4g静注から漸減という高用量が、香港では1日24mg/kg(1.2g/日)静注から漸減という量が主に用いられている。

当初は、リバビリンとステロイドの併用療法の効果についてはおおむね肯定的な印象が述べられており、SARSの原因ウイルスが確定した後の5月上旬にも、リバビリンとステロイドを中心とした治療プロトコールがKorenら、Lapinskyら、およびSoらによって発表されている(7-9)。

Soら(9)は、31例の患者治療経験(別表1. No. 6)をもとに上記のプロトコールを作成しているが、メチルプレドニゾン初期投与量が1mg/kg/dayでは病勢を抑える効果が不十分であったことや、用量の漸減を20-3日間で行うとリバウンドがみられた症例があったことを根拠に用量・投与期間を設定している。31例の治療経過は、1例(SARSウイルス抗体・RNA陽性例)は抗菌薬のみで改善し、17例では併用療法によって速やかに持続的な改善がみられている。残りの13例では、2例にメチルプレドニゾン投与量の再増量が、11例にパルス療法が必要であった。16例に酸素投与が必要であり、4例に非侵襲的人工換気が必要であったが、挿管による人工呼吸管理を要したものはなく、死亡例もなかったと報

告している。さらに彼らのグループは、その後に出したレビューのなかで、症例数を88例に増やして検討した結果でも、本プロトコールに沿った治療による救命率は96%以上であったと述べている(10)。

ステロイドの使用に関しては、その免疫抑制作用によってウイルスの排除が障害される可能性があることや、細菌、真菌、他のウイルスなどによる二次感染の発生を助長すること(11)、および急性呼吸促迫症候群(ARDS)の病態に対するステロイド使用のコンセンサスが得られていないことなどから否定的な意見もある(12, 13)。しかし、多くのSARS症例において、ステロイドの投与により、臨床症状や画像所見の改善がみられ一般的には有用であると報告されている。これは、急性ウイルス感染症の肺病変に関与している炎症性サイトカインによる間接的傷害を抑制するためと考えられる(14-18)。

ステロイドの種類や用量、投与期間、投与対象および投与時期などについては報告によって様々である。投与量に関しては、Hoら(19)は最初からパルス療法をおこなった方が、より効果的で副作用も少なかったと報告している(別表1. No. 11)。Zhaoら(20)も、最初から高用量のステロイドを用いた治療群の予後が最も良かったと報告している(別表1. No. 9)。しかし、これらは厳密な無作為比較試験ではなく、症例数も少ないため、さらに検討が必要だと思われる。一方、あまり少量のステロイドでは病態の抑制が不十分であるとの見解もある。現時点では、別表1に示した報告の多くで使用されている程度の、中等量(メチルプレドニゾン3mg/kg/日)のステロイドを用いて20-3週間の経過で漸減

し、パルス療法（メチルプレドニゾン1g/日で3日間）は増悪時のレスキュー的に用いるのが、適切ではないかと思われる。最近、中国および香港のSARSに罹患していた患者において大腿骨頭壊死が高頻度でみられていることが報道されており、その要因のひとつとしてステロイドの過剰投与が指摘されている。今後、そのエビデンスが明らかになれば、ステロイドの投与量に関しても再検討する必要があると思われる。なお、ステロイドの投与が長期化・大量化して、細菌や真菌による二次感染が危惧される場合には、適切な抗菌薬、抗真菌薬の投与が必要である。

ステロイドの投与対象および投与時期についても、一定の見解は得られていない。SARSの診断後ただちに全例に投与するというものから、広域抗菌薬を投与しながら48時間¹72時間の経過観察後に、血液ガスや画像所見が悪化傾向を示す症例のみに投与するというもの、あるいは極めて重篤な状態になった場合にのみ使用するというものまで様々である。これに関しては、SARSは無治療にて自然軽快する例もみられることから、初診時から重症である場合を除いては、経過観察によってステロイドを投与するかどうかを考慮してもよいのではないかと考えられる。また、気道分泌物や糞便中のウイルス量のピークは第10日前後であるが、ウイルスが減少し始める第2週病目に病態が急速に悪化する患者が存在することも報告されており⁽²¹⁾、その時点でパルス療法をおこなうというのも一つの選択肢であると考えられる。ただし、SARSの予後には年齢が大きく関与しており、年齢別の死亡率は、24歳未満では1%、25¹44歳では6%、45¹64歳では15%、65

歳以上では50%以上と言われている⁽²²⁾。すなわち、経過観察の際には年齢を考慮する必要がある、高齢者の場合、悪化が疑われればより積極的に治療介入すべきである。もうひとつの危険因子である基礎疾患（糖尿病、慢性肝炎、心疾患）の有無についても同様に考慮する。

一方、リバビリンに関しては、トロントのBoothら⁽²³⁾およびAvendanoら⁽²⁴⁾、の論文では、リバビリン（1日4g 静注¹）による溶血性貧血や電解質異常などの副作用が強調されており、SARSの治療に有用ではない、という印象が述べられている。香港のPeirisら⁽²¹⁾は、リバビリン（1日24mg/kg 静注）の副作用については特に指摘しておらず、考察のなかでもリバビリンの免疫調節作用⁽²⁵⁾について言及するなど、リバビリンの使用について否定はしてない。しかし、SARS可能性例の診断がつき次第、リバビリンとステロイドが投与されて、ほぼ全例で48時間以内に一旦平熱になったにもかかわらず、85%の症例では平均8.9日後に再度発熱がみられたことや、定量的RT-PCRによる経過観察においても治療によるウイルス量の低下がみられないことが述べられている⁽²¹⁾。

また、リバビリンは、通常の濃度ではSARSコロナウイルスに対して*in vitro*での抗ウイルス作用が認められないことや^(26, 27)、SARSで死亡した患者の肺組織中にはリバビリン治療後であってもウイルスが検出されていること⁽¹⁶⁾も報告されている。

別表1に示した各報告間の比較では、リバビリンの投与量の違いによる予後の差は明らかではない。No. 9⁽²⁰⁾およびNo. 15⁽¹⁷⁾ではリバビリン未使用群が含まれているが、リバビリンを

使用しないことによって、挿管を要する重症化率や死亡率が明らかに高くなることはなさそうである。さらに、現地視察として、実際に多数の SARS 患者の臨床経験を持つシンガポールの Tan Tock Seng Hospital およびトロントの Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre を訪問して、治療に関する見解を求めたところ、いずれもリバビリンの使用に関しては、副作用の多さと明らかな臨床効果がみられなかったという印象から否定的な見解であった。

以上より、リバビリンの使用についての分担研究者のまとめとしては、当初から積極的にリバビリンを使用する根拠はないと判断する。ただし、リバビリンの有効性が完全に否定されたわけではない(18)。数多くの SARS 症例の治療経験のある香港中文大学の Prince of Wales Hospital では、*in vitro* の検討と予備的臨床試験の結果より、後述する抗 HIV プロテアーゼ阻害剤（カレトラ）とリバビリンの併用療法の有用性を述べている(28)。以下に述べるインターフェロンとの併用なども含めて、今後も臨床比較試験をおこなう意義は残されていると考えられる。なお、その場合には副作用の出現頻度を考慮した用量設定をおこなう必要があるであろう。

2) インターフェロン

インターフェロンは、様々なウイルス蛋白の翻訳過程に作用する。IFN 分子が細胞に結合すると、2'-5'オリゴアデニル (OA) 合成酵素系とプロテインキナーゼ (PK) 系が活性化される。2'-5'OA 酸は RNA 分解酵素 (RNase) を活性化してウイルス RNA を分解し、一方、PK は蛋白合成開始因子 (eIF-2 α)

をリン酸化して失活させることによって作用する。また、T細胞、NK細胞、マクロファージなどの免疫担当細胞を活性化することにより、免疫調節作用も有している。現在の国内での適応症は、B型・C型慢性肝炎、亜急性硬化性全脳炎、HTLV-I 脊髄症に限られているが、鼻腔内への投与によって、従来のヒトコロナウイルス感染症に有効であることも報告されている(29, 30)。

Cinatlら(31)は、*in vitro* の検討で、特にインターフェロン β (β -1b) が、インターフェロン α -2b や γ -1 よりも効果的に SARS コロナウイルスの複製を抑制することを報告した。その後、このインターフェロン α と β 間の効果の差に関しては異論も唱えられたが(32, 33)、少なくともインターフェロンが *in vitro* で抗ウイルス作用を有することは示された。

SARS に対するインターフェロンの使用経験はこれまでに3つの論文(英文)で報告されている(すべてインターフェロン α) (17, 20, 34)。Wangら(34)は96例の SARS 患者のうち66名に、インターフェロン α 100万単位/日の筋注を5日7日間施行したと記載しているが、ステロイドやリバビリン、 γ グロブリン製剤なども併用されており、インターフェロン自体の効果については明記されていない。Zhaoら(20)は、別表1. No. 9に示すように、リバビリン使用の有無やステロイドの投与量などによって分けられた4つの治療群のうち3群でリコンビナントインターフェロン α 300万単位/日の筋注を併用(治療群によっては一部のみ)している。彼らは、増悪時の高用量のステロイドと非侵襲的人工換気を用いた治療群(最下段の60例)

での予後がよかったと結論しているが、インターフェロン自体の効果については考察のなかでも特に言及していない。この報告ではインターフェロンの有効性については明らかでないが、全例にインターフェロンを少量限局的なステロイドとともに使用した治療群で30例中2例(6.7%)の死亡例がみられており、少なくともインターフェロン α 単独で非常に有効であるとは言えないかもしれない。

トロントのLoutfyら(17)は、インターフェロン アルファコン-1 (遺伝子組み換えコンセンサスインターフェロン)を用いた予備的な臨床比較試験の結果を報告している(別表1. No. 15)。胸部陰影を認めるSARS可能性例すべてにステロイド投与を開始したうえで、48時間以上の経過観察をおこない、肺野の20%以上を占める胸部陰影の増悪を認め、さらに呼吸状態の悪化がみられた9症例に対してインターフェロン アルファコン-1が8~13日間連日投与されている。ステロイド単独投与群(13例)に比べて、胸部X線所見の改善と低酸素血症の改善にかかる期間が有意に短く、CKの増加を抑制し、LDHレベルの正常化を早め、死亡者もみられなかったとして、ステロイドにインターフェロン アルファコン-1を併用した治療の有効性が示唆されている。一過性の軽度の白血球減少とトランスアミナーゼの上昇以外に特に副作用もみられていない。症例数も少なく、予備的な検討結果ではあるが、期待のもてる治療法であると考えられる。今後、患者が多発した場合には、インターフェロンを用いた臨床比較試験をおこなう必要があると思われる。

3)その他の薬物治療

抗HIVプロテアーゼ阻害剤であるロピナビル・リトナビル合剤(カレトラ)が、SARSコロナウイルスヒトに対しても*in vitro*で増殖抑制作用があり、リバビリンおよびステロイドとの併用によって臨床的にも有用であったという予備的なデータが、香港中文大学のグループから学会報告されている(28)。同グループでは、今後SARS患者が多発した場合には、リバビリンとカレトラの併用療法による臨床試験をおこなう用意があると述べており、その結果を検証する必要はあるが、当初から積極的に使用する根拠は現在のところは乏しいと思われる。

グリチルリチン(強力ネオミノファーゲン)が、*in vitro*においてSARSコロナウイルスの吸着や侵入を抑制することが、インターフェロンの*in vitro*の効果を報告したCinatlらによって報告されている(27)。本薬剤は我が国において慢性肝炎に対して日常的に使われており、比較的安全に使用できる薬剤であるが、現在のところは、SARS患者に臨床的に投与された報告はみられない。当初から積極的に使用する根拠は現在のところは乏しいと思われる。

その他、 γ グロブリン製剤が中国や香港のいくつかの病院で使用されているが(20)、他の薬剤との併用でありその効果については全く不明である。回復期血漿(convalescent plasma)については、香港の40例の患者を2群に分けて回復期血漿を投与したスタディで、投与群では死亡者がいなかったのに対して、非投与群では3例が死亡しており、発症2週以内の投与によって入院期間、発熱回数および死亡率を低下させることができたと記載されたレビューがある(35)。しかし、

その詳細については不明であり、我が国での使用は難しいと思われる。

その他、メラトニン(36)やペントキシフィリン(37)の有用性に関する報告などもみられるが、エビデンスはない。

今後のSARS治療薬開発の展望としては、AG7088 (human rinovirus 3C protease inhibitor) という、ライノウイルスによる普通感冒に対する治療薬として開発中の薬剤について、SARSウイルスが作る酵素の立体構造がライノウイルスの酵素と構造が似ていることより、AG7088を改良すれば、SARSウイルスの増殖を抑制できる可能性が示唆されている(38, 39)。

最近、SARSコロナウイルスのS蛋白に対する細胞表面レセプターがACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) であることが証明され(40, 41)、そのレセプターとしての構造や機能についても報告されている(42, 43)。多くのペプチドや抗体などがACE2に結合することが示されており(44)、そのなかのいずれかがSARSの治療薬として有用である可能性が示唆されている。

4)人工呼吸管理

別表にも示したように、約10~20%のSARS患者が、重篤な呼吸不全のために気管内挿管による人工呼吸管理が必要となる。特に中国の多くの病院では、鼻マスクによる非侵襲的陽圧換気療法(Non-invasive Positive Pressure Ventilation: NIPPV)が使用されており、これによって気管内挿管による侵襲を2/3に減少できたと報告されている(20, 45)。設定としては、吸気圧(IPAP)は10 cm H₂O以下に、呼気圧(EPAP)は4~6 cm H₂O程度に設定し、これで十分な効果がみられなかった

場合には、速やかに気管内挿管に移行する。NIPPVは有用であると思われるが、ウイルスの拡散を助長することも懸念されており、確実な感染防御が必要となる(46)。

気管内挿管によるレスピレーター管理の方法は、ARDSに準じた設定でおこなう(8)。従量式、従圧式いずれも用いられるが、一回換気量は5~6 ml/kg程度で、気道内圧が30 cm H₂Oを超えないようにする。SARS患者では、人工呼吸管理をおこなっていない場合でも気胸や縦隔気腫をおこすことが知られており(21)、人工呼吸管理による気圧傷害が高率(34%)におこることも報告されているため(47)、終末呼気陽圧(PEEP)は低めに設定する。

以上、文献的考察および流行地視察をもとに、SARS治療について記述した。別表2に、ステロイド、リバビリン、インターフェロン、グリチルリチン、抗HIV薬の各薬剤について、臨床使用経験や*in vitro*における結果をもとにして、「肯定的側面」、「否定的側面」、および「分担研究者のまとめ」として提示する。

これらの結果をもとにして、あくまでも暫定的ではあるが、我が国における「SARS治療フローチャート」を作成した(別表3)。治療フローチャートの補足として、経過観察の際に年齢や基礎疾患を考慮する必要があることを記載した。国内において患者が多発した場合には、臨床試験を兼ねて、ステロイドを各種薬剤(インターフェロン、リバビリン、グリチルリチン、抗HIV薬)との併用療法の検討の可能性もあることを示唆した。

D. 考察

2003年7月5日に、世界中でSARSの集団発生が封じ込まれたことがWHOによって宣言されて以来、2004年1月末の時点では新たな流行はおこっていない。しかし、最近になって中国で感染経路が不明確な3例の散発例が確認されており、今後再び流行する可能性はある。当然、その流行が国内でおこる可能性もある。

本研究では、文献の集積と現地視察による情報収集によって、現時点におけるSARS標準的治療法を提案した。ステロイドの投与開始時期や至適投与量については再考の余地が残されているかもしれない。しかし、再流行によって無作為臨床比較試験が施行されるか、SARSに特異的な治療薬やワクチンが開発されてその有用性が確認されるまでは、本研究によって提案された治療法を参考にすることが望まれる。

E. 結論

文献的考察および流行地視察をもとに、あくまでも暫定的ではあるがSARSに対する治療方針を提示した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takeshi Fujii, Tetsuya Nakamura, Aikichi Iwamoto, Review article: Current concepts in SARS treatment, *J Infect Chemother*; 2004, *In press*.

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

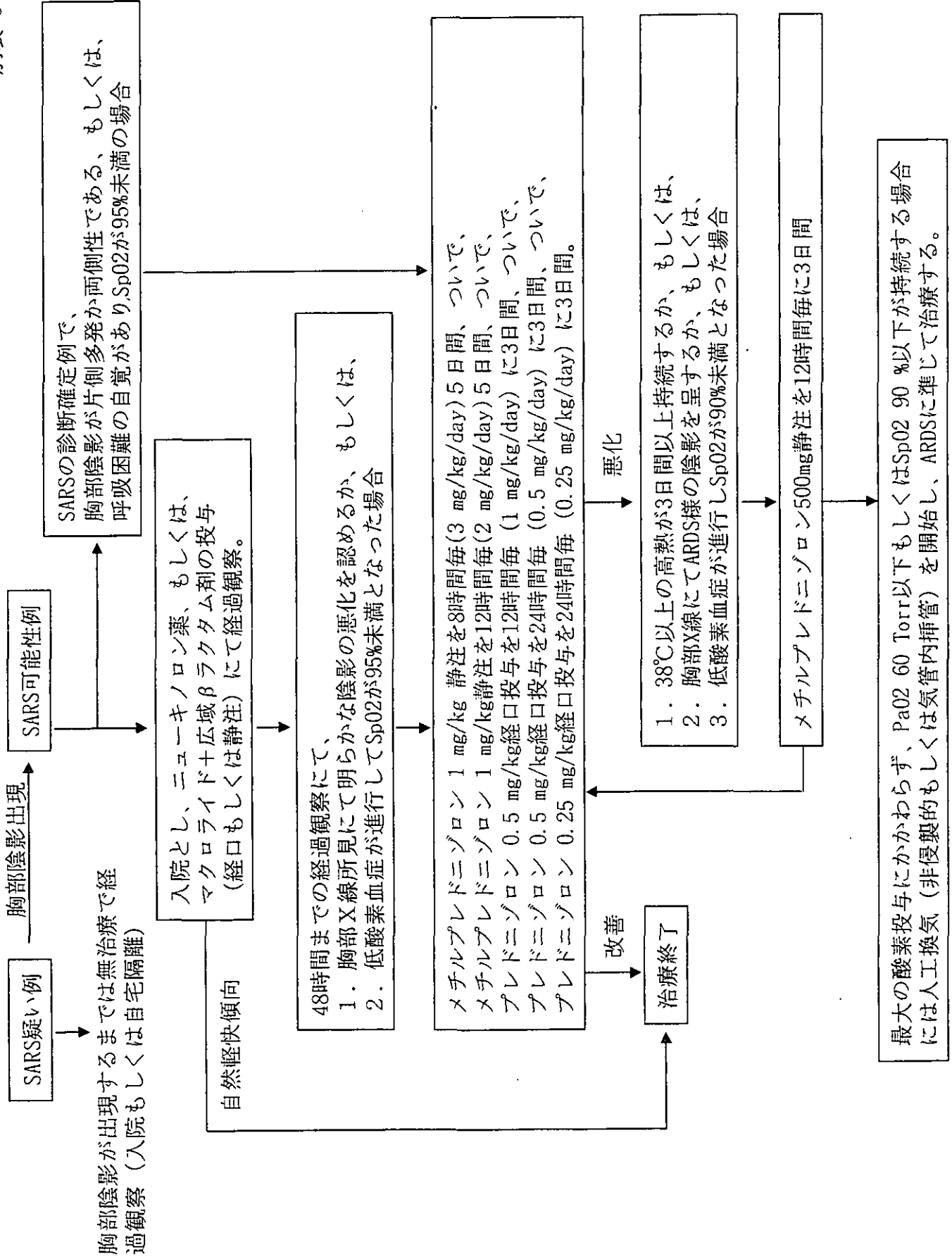
特になし。

| No | 著者 (国)(文献No.) | 症例数 (男/女) | 平均年齢 (範囲) | ステロイド(HC/ハイドロコルチゾン、PSL/プレドニゾン、m-PSL/メチルプレドニゾン) | リハビリ | その他の薬剤(抗真菌以外) | 気管挿管 | 死亡 |
|-----------------------------------|---|-------------------------|----------------------|--|--|-------------------------|---------------|--------------|
| 1 | Poutanen <i>et al.</i> (Canada)(1) | 10 (6/4) | 52.6 (24-79) | 記載なし | 2g 静注後 4g/日 静注を4日間→2g/日 静注を3日間(7例) | 使用なし | 5 (50.0%) | 3 (30.0%) |
| 2 | Tsang <i>et al.</i> (Hong Kong)(2) | 10 (5/5) | 52.5±11.0 (35-72) | HC 12 mg/kg/日、もしくは、HC 600 mg/日、もしくは、m-PSL 240-300 mg/日 | 24 mg/kg/日 静注(9例)、もしくは、3.6 g/日 内服(1例)。 * 増悪時には、1.2 g/日 静注 | 使用なし | 2 (20.0%) | 2 (20.0%) |
| 3 | Lee <i>et al.</i> (Hong Kong)(3) | 138 (66/72) | 39.3±16.8 | PSL 1 mg/kg/日 内服 * 増悪時には、m-PSL 500 mg/日 静注 | 3.6 g/日 内服 * 増悪時には、1.2 g/日 静注 | 使用なし | 19 (13.8%) | 5 (3.8%) |
| 4 | Peiris <i>et al.</i> (Hong Kong)(4) | 50 (1.3:1) | 42 (23-74) | HC 400-500 mg/日 静注、もしくは、m-PSL 1-3 mg/kg/日 静注を2-3日間→2-3週間かけて漸減(49例) | 24 mg/kg/日 静注(49例)を7-10日間 | 使用なし | 19 (38.0%) | 1 (2.0%) |
| 5 | Booth <i>et al.</i> (Canada)(23) | 144 (66/88) | 45 (34-57) | HC 20-50 mg/日 静注(57例) | 2g 静注後 4g/日 静注を4日間→2g/日 静注を3日間(128例) | 使用なし | 20 (13.9%) | 8 (5.6%) |
| 6 | So <i>et al.</i> (Hong Kong)(9) | 31 (11/20) | 39.6±13.3 | m-PSL 3 mg/kg/日 静注を5日間→2 mg/kg/日 静注を5日間→PSL 1 mg/kg/日 内服を5日間→0.5 mg/kg/日 内服を3日間→0.25 mg/kg/日 内服を3日間 * 増悪時にはm-PSL 1 g/日 静注を2日間 | 1.2 g/日 静注を3日間以上→2.4 g/日 内服 | 使用なし | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 7 | Peiris <i>et al.</i> (Hong Kong)(21) | 75 (36/39) | 39.8±12.2 | HC 600 mg/日 静注を10日間→PSL 1 mg/kg/日 内服を5日間→0.5 mg/kg/日 内服を3日間→0.25 mg/kg/日 内服を3日間 * 増悪時には、m-PSL 0.5 g/日 静注 2-3日間 | 24 mg/kg/day iv. for 14 days | 使用なし | 19 (25.3%) | 5 (6.7%) |
| 8 | Hsu <i>et al.</i> (Singapore)(48) | 19 (5/14) | 28 (19-73) | HC 400 mg/日 静注、もしくは、m-PSL 120 mg/日 静注(5例のARDS症例のみ) | 80 mg/kg/日 内服(14例) | 使用なし | 6 (31.6%) | 3 (15.8%) |
| 9 | Z. Zhao <i>et al.</i> (China)(20) | 40 | 33.6±13.9 | 使用なし | 400-600 mg/日 静注 | 使用なし | 3 (7.5%) | 2 (5.0%) |
| | | | | m-PSL 80-160 mg/日 静注を限定的に使用 | 使用なし | IFN-α 300万単位/日 筋注 | 2 (6.7%) | 2 (6.7%) |
| | | | | 増悪時にm-PSL 80-160 mg/日 静注を2-3日間 | 使用なし | IFN-α 300万単位/日 筋注を数例に使用 | 8 (13.3%) | 7 (11.7%) |
| 増悪時にm-PSL 160-1000 mg/日 静注を5-14日間 | 使用なし | IFN-α 300万単位/日 筋注を5例に使用 | 0 (0%) | 0 (0%) | | | | |

| No | 著者 (国)(文献No.) | 症例数 (男/女) | 平均年齢 (範囲) | ステロイド(HC:ハイドロコルチゾン、PSL:プレドニゾン、m-PSL:メチルプレドニゾン) | リハビリ | その他の薬剤(抗真菌薬以外) | 気管内挿管 | 死亡 |
|----|---------------------------------------|------------------|------------------|--|--|--|---------------|---------------|
| 10 | Chan <i>et al.</i> (Hong Kong)(49) | 115 (45/70) | 41.0±14.8 | HC 600 mg/kg/日 静注、もしくは、m-PSL 3 mg/kg/日 静注を2日間 *増悪時には m-PSL 0.5 ¹ g/日 静注を2日間 | 1.2 g/日 静注を10~14日間 | 使用なし | 30 (28.1%) | 18 (15.7%) |
| 11 | Ho <i>et al.</i> (Hong Kong)(19) | 55 (23/32) | 36 (23~73) | HC 8~12 mg/kg/日 静注を5日間→PSL 2 mg/kg/日 内服より漸減、もしくは、m-PSL 2~3mg/kg/日 静注を5日間→PSL 2 mg/kg/日 内服より漸減 *増悪時には m-PSL 0.5 g/日 静注を3~5日間 | 24 mg/kg/日 静注を7日間→3.6 g 内服を10~14日間 | 使用なし | 5 (9.1%) | 3 (5.5%) |
| | | | | m-PSL 0.5 g/日 静注を5~7日間、もしくは、1 g/日 静注を3日間→PSL 100 mg/日 内服より漸減 | 24 mg/kg/日 静注を7日間→3.6 g 内服を10~14日間 | 使用なし | 1 (5.9%) | 1 (5.9%) |
| 12 | Wang <i>et al.</i> (China)(34) | 96 (20/76) | 25.9±10.3 | m-PSL 80~160mg/日 静注を3~5日間→40 mg/日 静注を2~3日間→30 mg/日 内服を4~5日間(66例) | 800 mg/日 内服を7~10日間(31例) | 使用なし | 1 (1.0%) | 1 (1.0%) |
| 13 | Tsui <i>et al.</i> (Hong Kong)(50) | 323 (127/196) | 41±14 (18~83) | HC 8~12 mg/kg/日 静注を14~21日間、208例の進行例では、m-PSL平均 2.9±2 g 静注 | 24 mg/kg/日 静注 *増悪時には99 mg/kg/日 静注→60 mg/kg/日 静注 | Pentagaolinを併用 | 42 (13.0%) | 26 (8.0%) |
| 14 | Choi <i>et al.</i> (Hong Kong)(51) | 287 (104/163) | 39 (18~96) | HC 10 mg/kg/日 静注 *増悪時にはm-PSL 0.5 ¹ g/日 静注を2~3日間 | 24 mg/kg/日 静注 | 使用なし | 57 (21.3%) | 32 (12.0%) |
| 15 | Loutfy <i>et al.</i> (Canada)(17) | 9 (3/6) | 48 (27~56) | PSL 100 mg/日 内服、もしくは、m-PSL 80 mg/日 *増悪時には、m-PSL 500 mg/日 静注を3日間後、PSL内服で漸減 | 使用なし | IFNアルファコン-1 9 μg皮下注(7例)、効果が見られない場合は15 μg皮下注に増量(2例) | 1 (11.1%) | 0 (0%) |
| | | | | PSL 100 mg/日 内服、もしくは、m-PSL 80 mg/日 *増悪時には、m-PSL 500 mg/日 静注を3日間後、PSL内服で漸減 | 使用なし | 使用なし | 3 (23.1%) | 1 (7.7%) |

SARSに対する治療薬

| | 肯定的側面 | 否定的側面 | 分担研究者のまとめ |
|----------|---|--|--|
| ステロイド | <ol style="list-style-type: none"> 急性ウイルス感染症の肺病変に関与している炎症性サイトカインによる間接的傷害を抑制する。 多くのSARS症例において、ステロイドの投与により画像所見を含めた臨床像の改善が明らかに認められている。 | <ol style="list-style-type: none"> 免疫抑制作用によって、ウイルスの排除が障害される可能性がある。 細菌、真菌、他のウイルスなどによる二次感染の発生を助長する。 ARDSの病態に対するステロイド使用のコンセンサスは得られていない。 | <ol style="list-style-type: none"> 自然軽快例もみられるので軽症例に対しては臨床経過観察によって投与の有無を決める必要があるが、病像の悪化がみられる症例に対する使用については肯定的な意見が多い。 少量の使用では病態の抑制が不十分であるとの見解もあり、やや高用量(m-PSL 3mg/kg/day程度)が使用されている。病初期からのパルス療法が有用との報告もみられるが、レスキュー的な使用が一般的である。 |
| リバビリン | <ol style="list-style-type: none"> 免疫調節作用の効果が期待できる可能性がある。 香港における予備的臨床試験の結果では、カレトラとの併用療法の有効性が示唆されている。 前方視野的臨床試験の可能性を残している。 | <ol style="list-style-type: none"> 通常の濃度では、<i>in vitro</i> でのウイルス抑制作用が認められない。 定量的RT-PCRによる経過観察においても治療によるウイルス量の低下がみられない。 治療後においても肺組織中にウイルスが検出される。 溶血性貧血などの副作用がある。 シンガポールやトロントの医師は使用に関して否定的である。 | <ol style="list-style-type: none"> 当初から積極的に使用する根拠はない。 有効性が完全に否定されたわけではないので、今後も臨床比較試験を行う意義はある。 |
| インターフェロン | <ol style="list-style-type: none"> トロントにおける予備的臨床試験の結果では、有効性が示唆されている。 <i>in vitro</i> におけるウイルス抑制作用が報告されている。 | | <ol style="list-style-type: none"> 使用効果の情報は少ないが、期待できるとの意見は多い。 |
| グリチルリチン | <ol style="list-style-type: none"> <i>in vitro</i> におけるウイルス抑制作用が報告されている。 | | <ol style="list-style-type: none"> 積極的に使用する根拠はないが、比較的安全に使用できる薬剤であり、臨床比較試験を行う意義はある。 |
| 抗HIV薬 | <ol style="list-style-type: none"> 香港における予備的臨床試験の結果では、カレトラとリバビリンの併用療法の有効性が示唆されている。 | | <ol style="list-style-type: none"> 積極的に使用する根拠はないが、臨床比較試験を行う意義はある。 |



- SARSの予後には年齢が大きく関与しており、年齢別の死亡率は、24歳未満では1%、25~44歳では6%、45~64歳では15%、65歳以上では50%以上と言われている。すなわち、経過観察の際には年齢を考慮する必要がある、高齢者の場合、悪化が疑われればより積極的に治療介入すべきである。基礎疾患（糖尿病、慢性肝炎、心疾患）の有無についても同様に考慮する。
 - 明らかなエビデンスはないが、特に国内において患者が多発した場合には、わが国の治療方針を確立するため、以下にあげた薬剤などの併用療法について臨床試験を行うことを考慮する。
1. インターフェロン α ： IFN- α を 300万IU 600万単位 1日1回筋注 14日間、もしくは、 IFN alfacon-1を1200万IU 1800万単位 1日1回筋注14日間
 2. インターフェロン β ： IFN- β を 300万IU 600万単位 1日1回静注 14日間
 3. グリチルリチン（強力ネオミノファーゲンC）： 1日1回60mlを静注 14日間
 4. リバビリン： 1200 mg（6錠）経口投与を8時間毎（3.6g/day）7日間、ついで1200 mg（6錠）経口投与を12時間毎（2.4g/day）に7日間
 5. 抗HIV薬の併用（ロピナビル・リトナビル合剤（カレトラ）： 6 cap 2x 内服 14日間など）については、さらに検討が必要である。

参考文献

1. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348(20):1995-2005.
2. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348(20):1977-85.
3. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348(20):1986-94.
4. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361(9366):1319-25.
5. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1953-66.
6. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1967-76.
7. Koren G, King S, Knowles S, Phillips E. Ribavirin in the treatment of SARS: A new trick for an old drug? *Cmaj* 2003;168(10):1289-92.
8. Lapinsky SE, Hawryluck L. ICU management of severe acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29(6):870-5.
9. So LK, Lau AC, Yam LY, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361(9369):1615-7.
10. Lau AC, So LK. Severe acute respiratory syndrome treatment: present status and future strategy. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4(8):918-20.
11. Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, Kang W. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. *N Engl J Med* 2003;349(5):507-8.
12. Thompson BT. Glucocorticoids and acute lung injury. *Crit Care Med* 2003;31(4 Suppl):S253-7.
13. Oba Y. The use of corticosteroids in SARS. *N Engl J Med* 2003;348(20):2034-5; author reply -5.
14. Li Z, Guo X, Hao W, et al. The relationship between serum interleukins and T-lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2003;116(7):981-4.
15. Glass WG, Rosenberg HF, Murphy PM. Chemokine regulation of inflammation during acute viral infection. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(6):467-73.
16. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361(9371):1773-8.
17. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *Jama* 2003;290(24):3222-8.
18. Zhaori G. Antiviral treatment of SARS: Can we draw any conclusions? *Cmaj* 2003;169(11):1165-6.
19. Ho JC, Ooi GC, Mok TY, et al. High Dose Pulse Versus Non-Pulse Corticosteroid Regimens in Severe Acute Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003.
20. Zhao Z, Zhang F, Xu M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 2003;52(8):715-20.
21. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a