



ミサイル防衛システム —Toll-like receptors II—

杏林大学 救急医学 むらたあつお 村田厚夫

以前、ヒトを含む脊椎動物が備えている innate immunity (自然免疫) と adaptive immunity (獲得免疫) を制御する Toll-like receptors (TLRs) に関する topics を紹介したが、今回はその続報である (Roeder A et al: Toll-like receptors and innate antifungal response. *TRENDS Microbiol* 12: 44-49, 2004).

救急集中治療領域では、しばしば難治性感染症から、真菌感染症に悩まされる。*Candida albicans* が主流だが、最近では *C. tropicalis* や *C. glabrata* など *Candida species* が分離同定されることも多い。その場合、通常の抗真菌剤では効果が少なく、ますます治療に難渋する。

そのことから、臨床の現場でも、生体が本来備えている生体防御機構の要でもある innate immunity と、侵入してきた微生物に対する固有の防御機構としての adaptive immunity に関する知識は不可欠である。

自然免疫システムの最初は、pattern recognition receptors (PRRs) による侵入物に対する速やかな反応で、pathogen-associated molecular pattern (PAMPs) が TLRs というレーダーと反応する。この細胞表面に存在する監視レーダーは、細胞内の MyD 88 (myeloid differentiation marker) とともに、TOLLIP (Toll-interacting protein) と IRAKs (interleukin-1 receptor-associated kinases) の結合体を活性化し、それが TRAF 6 (tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor 6) と結合して、その結果核内の NF- κ B あるいは AP-1 を介して生体防御に関与するサイトカインなどの遺伝子発現が行われる。NF- κ B に関しては、この IRAK-TRAF 6 によって I κ B が外れることによって活性化されることもわかっている。まるで「魔法」のような複雑かつ繊細なミサイル監視システムによって、生体防御機構が発動するのである。

ところで、真菌に対するレーダーは今のところ TLR 2 と TLR 4 が挙げられている。前回説明したように一般のバクテリア、とくにグラム陰性菌の LPS などは TLR 4 が認識して、その後の反応が起こると同じシステムである。真菌由来のリポテイコ酸 (lipoteichoic acid)、ペプチドグリカンなどが PAMPs となって TLR と反応する。この TLRs を介した adaptive immunity (能動免疫機構) は侵入してきた微生物にかかわらず、同じようなシステムで行われる。つまり、PAMPs と TLRs の反応、あるいは直接的な endocytosis により、例えば immature dendritic cell (DC) などの抗原提示細胞が mature DC となり、そのなかでナイーブ T 細胞に抗原を提示したり、IL-12 を介して Th 1 細胞から IFN- γ などの proinflammatory cytokines が誘導され、生体防御反応が惹起されるのである。

しかしヒトでは、この TLRs は 10 種類見つかっており、まだまだその相互作用や臨床的側面に関する知見は少ない。今後の研究が期待される。

Med-Wires [41]

「新興感染症－ウイルスの反撃」

杏林大学救急医学 助教授

村田 厚夫

医薬の門 第44巻 第4号 別刷

平成16年9月5日発行

臨病医のためのインターネットワーキング



— 応用編 —

「新興感染症 —ウイルスの反撃」

杏林大学救急医学 助教授 村田 厚夫*

昨年はSARSで大騒ぎだった。そして今年はトリインフルエンザ。西ナイルウイルスの日本上陸も時間の問題かと思われている。ハンタウイルスは北米で毎年見られているし、エボラもアフリカでは未だに続いている。

このようにウイルス性疾患が世界中に蔓延している。今回は、トリインフルエンザを中心に「ウイルスの反撃」について情報収集したものをまとめてみる。

トリインフルエンザは何も最近出てきたものではない。20世紀初めのスペイン風邪(インフルエンザの大流行)も、元はトリインフルエンザウイルス由来ではないかと考えられている。当時このインフルエンザ大アウトブレイクにより、アメリカでは第一次世界大戦の戦死者数より遙かに多い若者が亡くなっている。

従来トリ類に感染するインフルエンザウイルスはヒト

には感染できない。ただブタはヒトのインフルエンザウイルスにも、またトリのインフルエンザウイルスにも感染する。したがって、トリインフルエンザがブタに感染し、ブタの細胞の中で遺伝子組み換えを起こし、ヒトにも感染できるようなトリインフルエンザ変異株が出来る可能性がある。その結果図1のように、昨年後半からベトナム、タイを中心に、トリインフルエンザのヒト感染例が報告され、死亡例も出ている(国立感染症研究所感染症情報センターより)。トリインフルエンザには水鳥を中心に高い伝染性と病原性を示す「高病原性」トリインフルエンザウイルスと、比較的病原性の低いタイプがある。高病原性トリインフルエンザウイルスにはH5N1(アジアが多い)やH7N2、H2N2、H5N2(主に米国)、さらにH7N3(カナダ)など

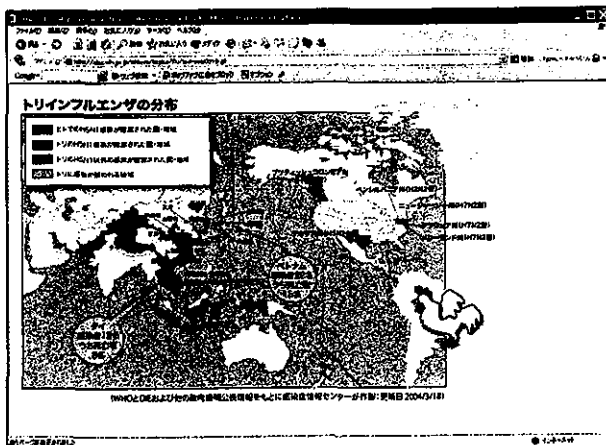


図1 トリインフルエンザの拡大

(<http://idsc.go.jp/others/topics/flu/ tori-asia0318.gif>)

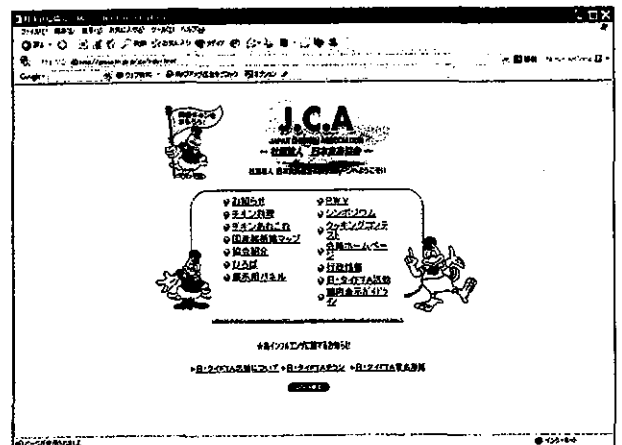


図2 日本食鳥協会のホームページ

(<http://groupin.go.jp/jca/index.html>)

* Official : falcon51@kyorin-u.ac.jp

Personal : falcon@momo.so-net.ne.jp



図3 日本食鳥協会が出しているポスター

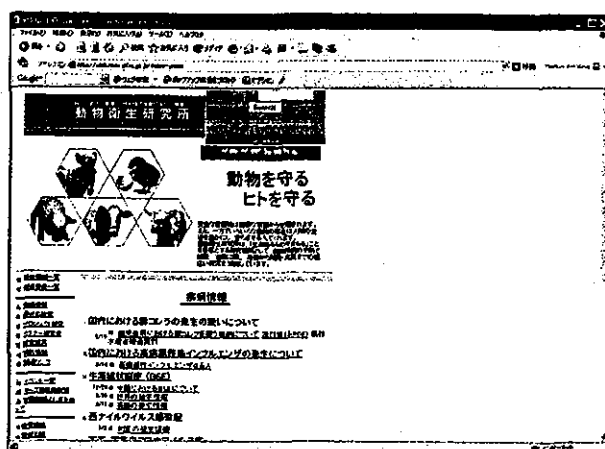


図5 日本動物衛生研究所のホームページ
(<http://niah.naro.affrc.go.jp/index-j.html>)

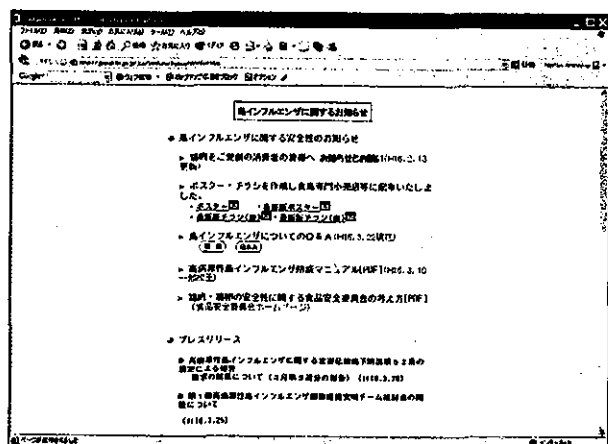


図4 日本食鳥協会にまとめられているトリインフルエンザの情報

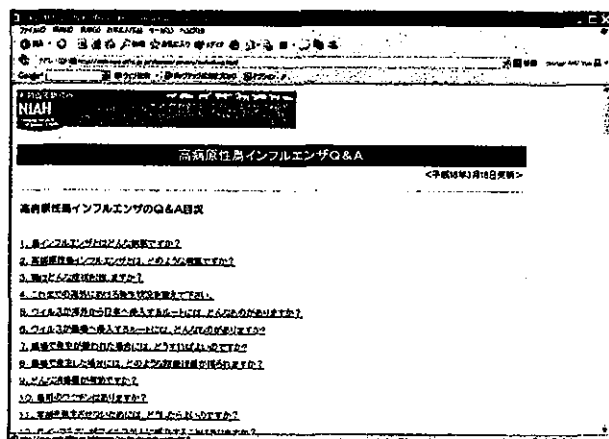


図6 日本動物衛生研究所のトリインフルエンザQ&Aのページ
(<http://niah.naro.go.jp/disease/poultry/toriinflua.html>)

があり、それぞれヒトへの感染例も報告されている。重症の場合はARDS様の重症呼吸不全に陥る。詳しくは感染症情報センターやCDC、WHOに完璧な情報が出ているので、そちらの解説を見てもらいたい。

今回トリインフルエンザウイルスを取り上げたのは、やっかいなことにSARSの時と異なり、このトリインフルエンザウイルス感染が日本でも見られたことである。もちろん、まだヒトへの感染例はないが(この原稿を書いているのは4月初め)、山口県の養鶏場を始め、京都府内など日本の数カ所で鶏を中心にトリインフルエンザウイルス感染が見られ、多数の鶏など

が処分された。養鶏場の周りにいたカラスからもトリインフルエンザウイルスが発見され、日本はこのトリインフルエンザウイルスの感染国にリストアップされている。日本食鳥協会(JCA)(図2)は慌てて図3のようなポスターを作って、食用の鶏肉などは安全であることを伝えている。しかし実際、鶏の体液にじかに接触する一般日本人はいないであろうから、そんなに心配する必要はないと思われる。図4はそのホームページにあるトリインフルエンザに関する情報のまとめである。要領よくまとめてあり、一般の人に説明するのに便利である。

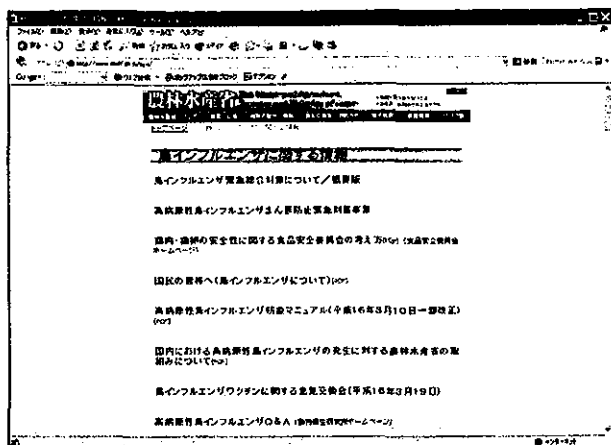


図7 農林水産省のホームページにあるトリインフルエンザ Q&Aのページ
(<http://www.maff.go.jp/tori/>)

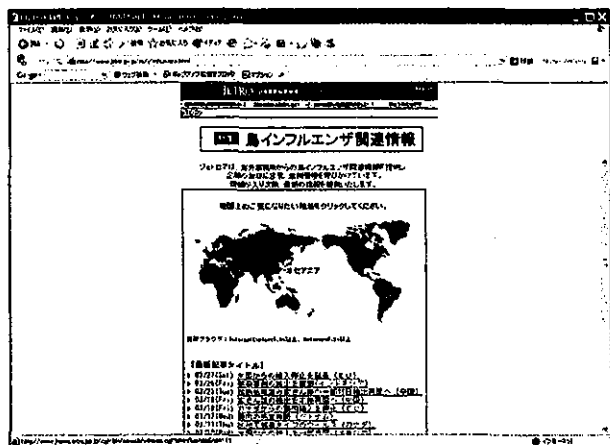


図9 日本貿易振興機構(ジェトロ)のトリインフルエンザ情報
(<http://www.jetro.go.jp/re/j/influenza.html>)

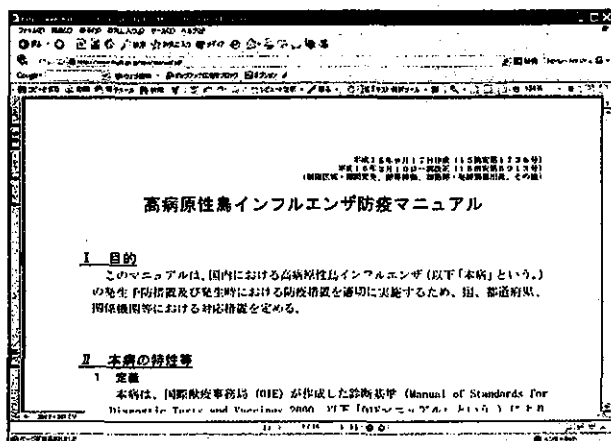


図8 農林水産省が出している「高病原性鳥インフルエンザ防疫マニュアル」
(<http://www.maff.go.jp/tori/manual.pdf>)

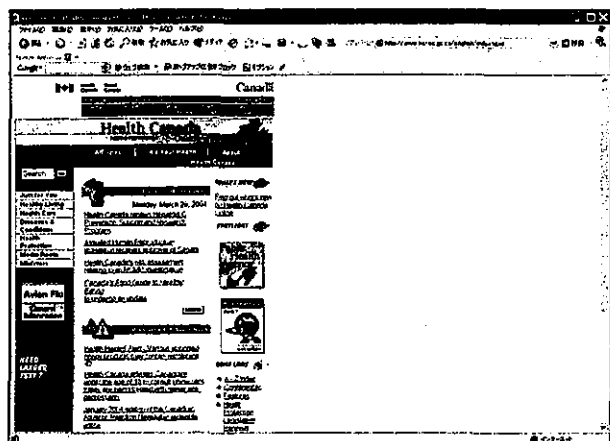


図10 Health Canadaのホームページ
(<http://www.hc-sc.gc.ca/english/index.html>)

もともと動物や鳥類の感染症であるので、われわれ医療関係者はあまりチェックしていないと思われるサイトが、図5の日本動物衛生研究所であろう。もちろん食用を含めて、動物の衛生を守ることはわれわれを守ることになり、さらに地球全体を守ることになるから、極めて重要な仕事といえる。このところ医療現場でも公衆衛生などの再確認が言われているが、同様に動物などの衛生環境を含めた厳重なチェックが必要である。何も牛のBSE問題だけではないだろう。人間は家畜を食べて生きていることを忘れてはならない。そこでも図6のようにトリインフ

ルエンザに関する情報をQ&A方式で掲載している。図7は農林水産省のホームページに掲載されているトリインフルエンザQ&Aのページである。日本動物衛生研究所と同じようにうまくまとめられているので、一部は取り込んでプリントアウトしておくとう便利であろう。これまで何度も繰り返してきたことであるが、「見たこともない感染症、つまり新興感染症に対応するには、出来る限り多くの情報を持つておくこと」しかないのである。これまでの臨床経験にない、説明のつかない病態を示す患者を見たときに、「これは何かいつもと違うなあ」と気づくかどうかの違いなので

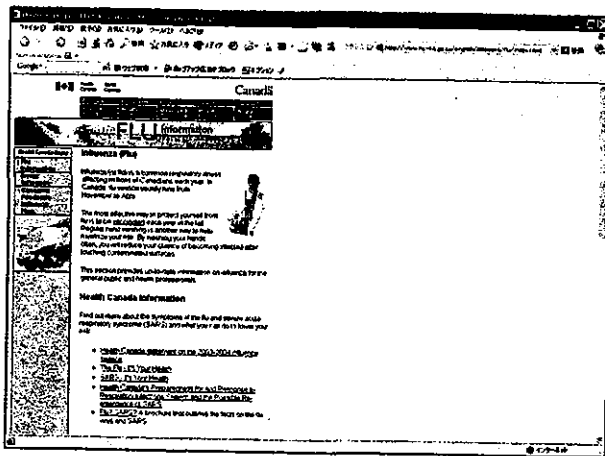


図11 その中のインフルエンザのページ
<http://www.hc-sc.gc.ca/english/disease/flu/index.html>

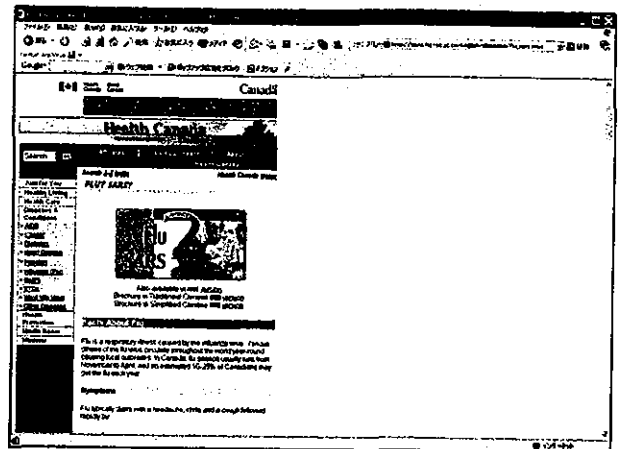


図13 インフルエンザとSARSはどちらも呼吸器を冒すウイルス性疾患である。

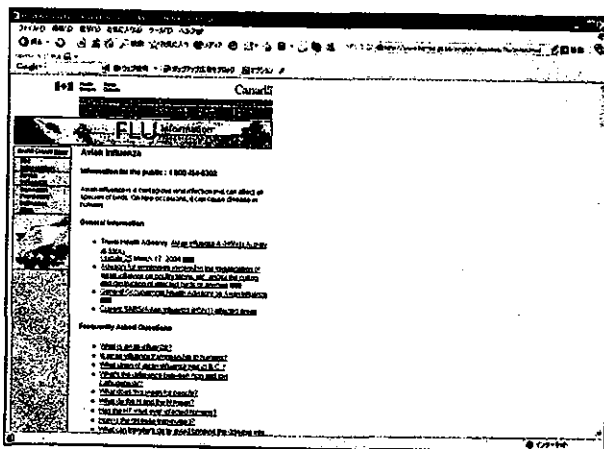


図12 トリインフルエンザ(avian influenza)に関しても多くの情報が提供されている。

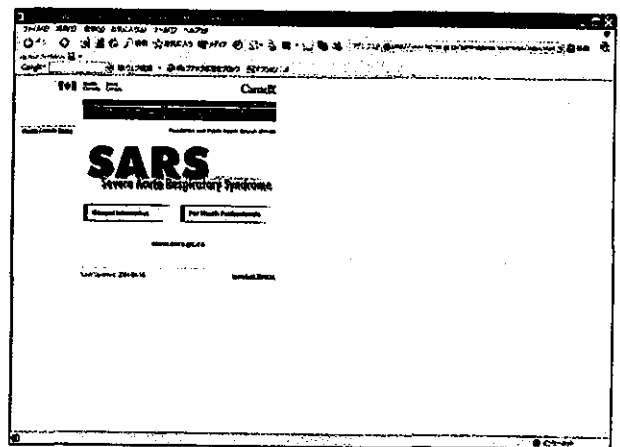


図14 SARSのページ
<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspssp/sars-sras/index.html>

ある。何も知らないまま単に「多臓器不全」とか「心不全」「呼吸不全」などで片づけられた症例が絶対には限らない。つまり、気づかなければ、そのまま、ということである。図8は農林水産省が出した「高病原性鳥インフルエンザ防疫マニュアル」の一頁目である。PDFでダウンロードしておきたい。

アジアを中心として日本などではトリインフルエンザH5N1であったが、北米、ヨーロッパでもトリインフルエンザが流行しており、異なるタイプのウイルスである。つまり、この新興感染症はまさに「地球規模(global)」で広がっていることになる。図9は日本質

易振興機構(JETRO; ジェトロ)が提供しているトリインフルエンザ(特に高病原性)に関する世界の情報をまとめたものである。

前回のSARSはアジアから主にカナダに感染が拡大した。そのためカナダのホームページを常にチェックする習慣になった。図10はHealth Canadaのホームページである。図11のようにインフルエンザのページには、図12のようにトリインフルエンザウイルスのページが作られている。さらにカナダでは、あのSARSのアウトブレイクを経験しているため今でも図13のようにSARSのページは充実しており、インフルエンザとSARSの症

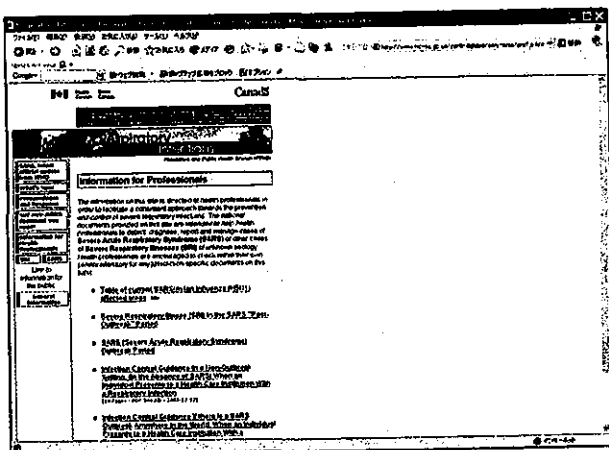


図15 そこには、SARSだけでなく、呼吸器感染症としてトリインフルエンザに関する情報が掲載されている。
(http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspssp/sars-sras/prof_e.html)

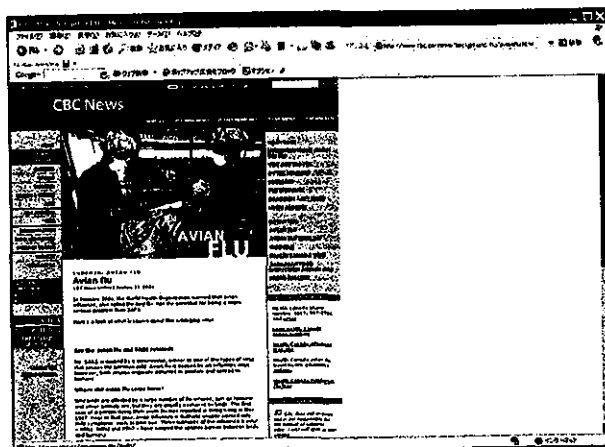


図17 カナダのCBCニュースに出たカナダにおけるトリインフルエンザ感染情報
(<http://www.cbc.ca/news/background/flu/avianflu.html>)

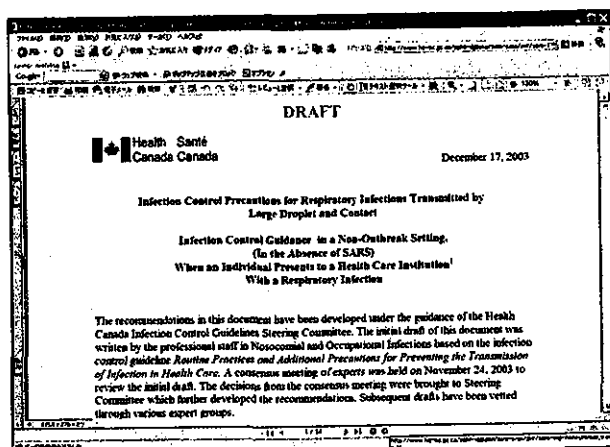


図16 Health Canadaが2003年12月に出した「Infection Control Precautions for Respiratory Infections Transmitted by Large Droplet and Contact」のdraft
(<http://www.hc-sc.gc.ca/english/index.html>)

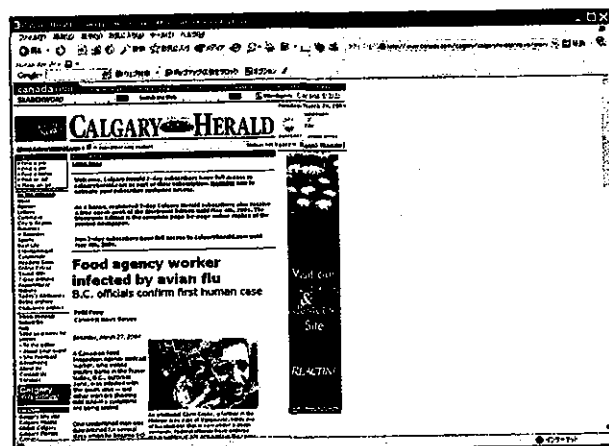


図18 カナダ・カルガリーのカルガリーヘラルドオンラインニュースに出たカナダで初めてのトリインフルエンザのヒト感染症のニュース
(<http://www.canada.com/calgary/calgaryherald/news/index.html>)

状が似ていることから注意を促している。図14はSARSのページであり、図15のように、その中で呼吸器感染症としてSARSだけでなく、今年はアジアのH5N1による呼吸器感染症などについてもまとめられている。さらに医師向けに感染制御に関する各種マニュアルを提供しており、図16のように、殆どの呼吸器感染症がdropletや接触による伝搬であることから、その防御などに関するdraftが無償で提供されている。

カナダではそれ以外に図17のようにCBCニュースでも、さらに図18はカルガリーヘラルドオンラインニュ

ースでも、このトリインフルエンザウイルスがヒトに感染したことを報じている。

これ以外にもブタのコレラなど、聞き慣れない動物感染症が流行りだしている。これは、地球規模で生態系が変化し、野生がなくなり、本来は接触しなかったヒトと動物とが同じ環境で生活するようになったこと、さらに、ジェット機による国際間移動が一般的になったことや食品や動植物の輸出入が増えたことで、本来は見られないはずの地域限定(!)感染症が世界のどこでも起こり得ることを示しているのであろう。

サイドメモ

このトリインフルエンザによるヒトの感染症に関しても、最初は例のProMED メーリングリストに情報が流れた(図19)。SARS騒ぎの時にも最初は香港でトリインフルエンザが流行したことから、avian influenzaというキーワードはアジアでは要注意の感染症であり、今回も「危ないなあ」と最初から思っていた。山口県の養鶏場のこともメールで流れたし、その前に韓国でも多くの鶏の感染例が報告されていた。

このProMEDの情報を翻訳して提供してくれているのが、図20の厚生労働省による「海外渡航者のための感染症情報(FORTH)」である。図の左下にある「ProMED」をクリックしていくと、最新バージョンのProMEDに流れた情報の翻訳が出ている。是非BOOKMARKされておくことをお勧めする。

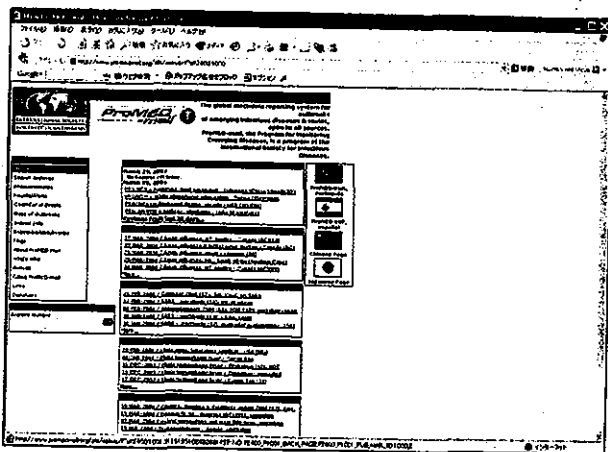


図19 ProMED メーリングリスト
(<http://www.promedmail.org>)

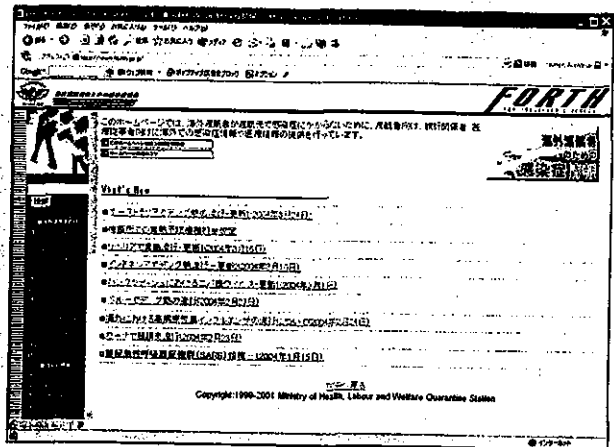
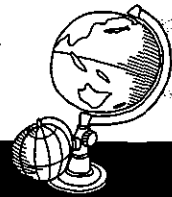


図20 厚生労働省にある「海外渡航者のための感染症情報(FORTH)」のサイトから、このProMEDの情報の翻訳を見ることが出来る。
(<http://www.forth.go.jp>)



Emerging Infectious Diseases —増え続ける感染症への挑戦—

杏林大学 救急医学 ^{むらたあつお} 村田厚夫

人口の増加、テクノロジーの発達、社会生活様式の変化など、この地球では「変化」が続いている。それとともに、新たな微生物もその環境に応じた「選択」を受ける。今回は、この「新興感染症」に対して、臨床家は常に最新の情報を持ち続けなければならないという「警鐘」ともいえる文献を紹介する (Racaniell VR: Emerging infectious diseases. J Clin Invest 113: 796-798, 2004)。

「新興感染症」とは、新たなあるいは、これまで認識されていなかった微生物による感染症を指す。ここ 30 年あまりの間に出現したものとしては、ロタウイルス、レジオネラ、エボラ出血熱、ライム病、エイズ(HIV)、C型肝炎、ビブリオコレラ(O139)、病原性大腸菌 O157:H7、ハンタウイルス呼吸症候群、ヒトヘルペスウイルス 8、インフルエンザウイルス A H5N1、SARS コロナウイルスによる重症急性呼吸器症候群、西ナイルウイルスなどがある。図は、世界地図から見たこれら新興感染症の出現地域を示している。

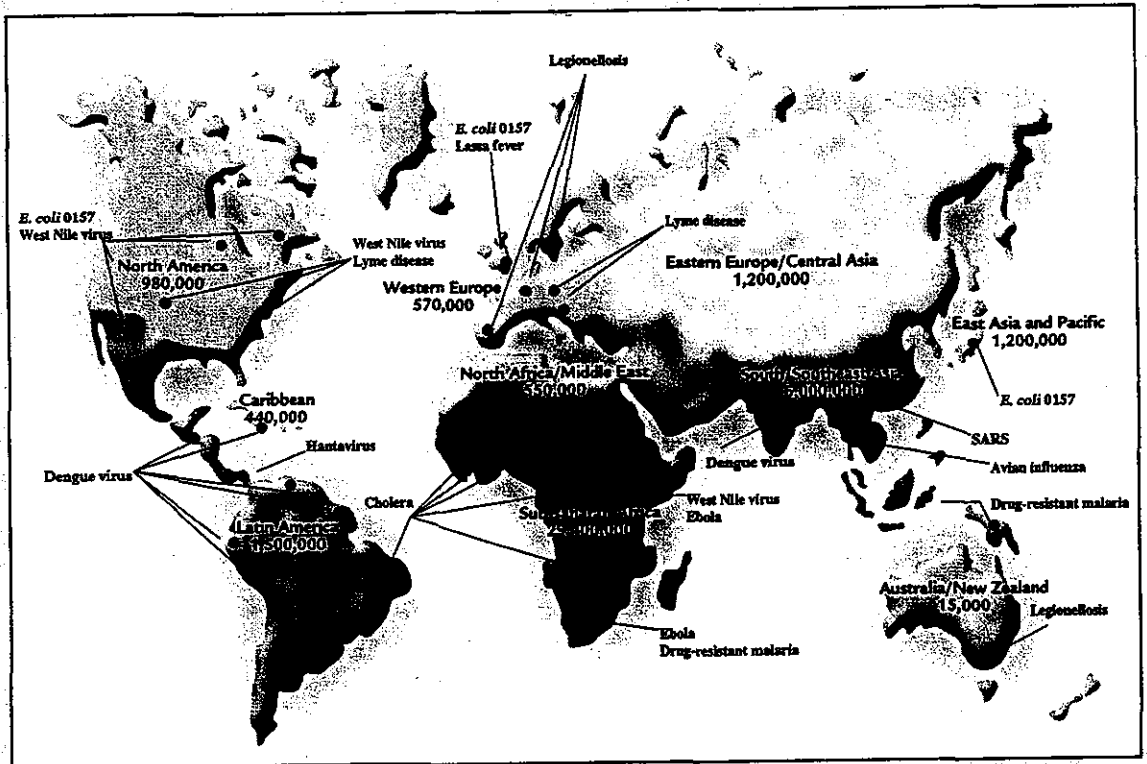
一般臨床家が、これらすべての新興感染症の知識を常にブラッシュアップしておくには、何らかの受動的な情報収集法が必要となる。一つに、ProMED-Mail というメーリングリストがある (www.promedmail.org)。あの SARS も最初はこのメーリングリストで、広東省の妙な肺炎の死亡例の報告から始まった。もう一つは、米国疾病管理センター(CDC)が毎月オンラインで発行している Emerging Infectious Diseases という雑誌がある (www.cdc.gov)。

歴史的な新興感染症としては、紀元前 1580~1350 年の第 8 エジプト王朝時代の poliomyelitis がある。当時のヒトのライフスタイルの変化がこの疾患を出現させたのではないかと考えられている。同様に、アフリカや今の西アジアなどにあった西ナイルウイルスはあのアレキサンダー大王の死因ともいわれているが、1999 年突然米国ニューヨーク州で出現した。

人口増加、環境変化は、これまで接触することのなかった野生動物固有の感染症との接触にもつながる。野生の deer mouse の感染症であったウイルスにより Hantavirus pulmonary syndrome が出現した。他に、ライム病、HIV ウイルス SARS ウイルスなども本来は動物感染症であったものが、何らかの原因でヒトにも感染するようになったと思われる。

この「新興感染症」だけでなく、感染制御に失敗した結果、再び流行し出したものを「再興感染症(re-emerging diseases)」と呼ぶ。デング熱、デング出血熱がそれであり、媒介するのは蚊であるが、アジアでの蚊の撲滅が不十分であったためか、再び流行の兆しをみせ始めている。

そして新興感染症においても、すでに抗生剤耐性が出現しだしている。小児のデイクアセンター



ここ30年間に世界で確認された「新興感染症」

の増加や、抗生剤そのものの不必要な過剰使用、ヒトと食料とのつながりなどが新興感染症の起因微生物の抗生剤耐性をもたらせている。そのトップが抗生剤耐性マラリアの出現であり、世界レベルで問題になってしまった。

このように、我々救急集中治療の最前線にいる臨床医は、常に「感染」の危険と向き合っている。「知識が無ければ」、診断も治療も不可能である。

特集：外科領域の感染制御

I. 総論

7. 術後の呼吸器感染対策

村田厚夫

臨床雑誌「外科」第67巻 第2号〔2005年2月〕別冊

南江堂

7. 術後の呼吸器感染対策*

村田 厚夫**

【要旨】 生体に過大な手術侵襲が加わると、生体は易感染性状態に陥りやすい。とくに呼吸器系感染症発症は、それ以外の合併症を誘発し、ときに致死的な合併症となりうる。この術後呼吸器感染症、つまり術後肺炎発症のリスクファクターをポイント化する試みがなされている。また術後集中治療や重症救急患者管理の中で人工呼吸管理が長期に及ぶ場合は、人工呼吸器関連肺炎(VAP)の発症リスクが高くなる。本稿では、術後肺炎のリスクファクターインデックスの解説と、VAPの予防対策をエビデンスから評価し、何が一番推奨されるのか、あるいは臨床的に意味がない処置は何かなどについて解説する。

はじめに

“Prevention is primary”.

術後呼吸器系の感染性合併症は他のさまざまな合併症の発生につながり、ときとして致命的なものとなりうる。術後感染症そのものが一般的な外科手術後の合併症発生や致死率を高める要因の主であり、その感染症の中でも肺炎がもっとも重篤なものであるといえる。術後肺炎は術後尿路感染、創感染に次いで多くみられ、報告によると外科手術後の9～40%の患者に発生し、その死亡率は30～40%ともいわれている^{1,2)}。

この術後肺炎を含む呼吸器系合併症対策の基本

キーワード：術後肺炎，人工呼吸器関連肺炎，エビデンス，予防

* Strategy for the postoperative pulmonary complications

** A. Murata (助教授)：杏林大学救急医学。

は最初書いたように「予防」することがもっとも大切であることはいうまでもない³⁾。

本稿では、その「予防」という観点から外科領域の感染制御に関してまとめてみたい。

I. Nosocomial infectionとしての人工呼吸器関連肺炎(VAP)の発症

一般的に、外科的侵襲が生体に加わると免疫抑制状態に傾き、その結果、易感染性状態に陥る⁴⁾。その生理学的、免疫学的機序については本稿では割愛させていただく。この免疫が低下した状態に起る感染症を総称して「nosocomial infection(日和見感染)」と呼び、それにいかにして軽減するか、あるいはなくすかが外科領域ではもっとも重要なテーマでもある⁵⁾。とくに重症救急疾患をはじめ過大な侵襲が加わるような術後管理の中心は、長期の人工呼吸管理であり、それがさらに呼吸器系感染症、すなわちVAPの発症のリスクを

表1. VAPの診断基準

- | |
|--|
| <p>1. 下の4項目のうち3項目以上陽性的の場合</p> <p>a) 直腸温で38.0℃以上あるいは35.5℃未満</p> <p>b) 末梢血 WBC 増加($10 \times 10^3/\mu\text{l}$以上)そして/あるいは左方移動あるいは WBC 減少($10 \times 10^3/\mu\text{l}$未満)</p> <p>c) 気管吸引検体の高倍率下 Gram 染色で WBC $10/\mu\text{l}$以上が存在</p> <p>d) 気管吸引検体から微生物培養が陽性
そして</p> <p>2. 胸部 X 線検査で新たな持続する, あるいは悪化する浸潤陰影の存在
そして</p> <p>3. 下の3項目のうち1項目以上陽性的の場合</p> <p>a) 気管支肺胞洗浄(BAL)による検体採取で量的培養が陽性(カットオフ値 10^4 cfu/ml 以上)</p> <p>b) 他部位とは無関係で, 気道からのサンプリングの前後 48 時間以内に得られた血液の培養が陽性</p> <p>c) 胸膜内に医療器具が挿入されていない状態での胸水の培養が陽性</p> |
|--|

(文献7より一部改変して引用)

高めることになる⁹⁾。

一般的にVAPとは、人工呼吸管理を48時間以上行っているときに新たに出現した肺炎の総称である。重症患者管理において、われわれは易感染性状態の対応として、予防的抗菌薬投与、中心静脈栄養に加えて経腸栄養の早期併用などを駆使して対処している。しかし、過大な侵襲が加わった術後や重症外傷患者では長期間の人工呼吸器管理を余儀なくされ、そのような患者で経過中に「発熱」が多くみられる。この集中治療中にみられる発熱の原因としては、①薬物反応(集中管理に用いられる多種類の薬剤)、②肺以外の感染症(いわゆる外科的創部感染や尿路感染など)、③輸血など血液製剤に対する反応性発熱、④肺以外の炎症(多発外傷患者、重症肺炎患者など)が考えられる。

そしてそのような患者の重症管理中に胸部 X 線検査で肺浸潤陰影が現れた場合は、①胸水貯留、②うっ血性心不全、③外傷患者では肺挫傷や肺出血、④化学性肺炎(胃液の誤嚥や気道熱傷、化学熱傷など)以外ではVAPであることがほとんどである。表1にVAPの診断基準を示す⁷⁾が、このVAPが外科ICUや救命救急センターなどに入室している重症患者にもっとも多くみられる感染症といえる。

II. 術後肺炎のリスクとその対応策

VAPの診断は比較的容易である。臨床的な問題はそのやっかいなVAPをいかにして予防するかにつきる⁹⁾。感染制御の基本はエビデンスに基づいたものでなければならない。VAP予防に関しても多くの予防策、ガイドラインが出されているが、なかなか統一されたものができない。その一つに、集中治療領域における「EBM」遂行のむずかしさなのであろう⁹⁾。

表2に術後肺炎発症のリスクファクターを示す²⁾。さらに各項目の統計学的処理からみたポイントも示してあり、当然であるが、腹部大動脈瘤の手術、高齢者など、従来の因子のポイントは高い。そして、その合計ポイントからコホート集団での術後肺炎の発症リスクを示したのが表3である²⁾。これも当然であるが、ポイントが高値ほど術後肺炎発症リスクは高くなっている。今後、このリスクインデックスを用いた前向き試験が行われると、さらに興味のある結果が得られるかもしれない。

最近、そのEBM遂行が困難なICUにおけるVAP予防の教育システムも開発され¹⁰⁾、徐々にではあるが、エビデンスに基づいた臨床的に意義のあるVAP予防対応策が報告され、その中で次に示す10項目それぞれについて、VAP予防対応

策としてEBMの立場から推奨できるか否かがまとめられている¹³⁾。

1. 気管挿管ルート

気管挿管が必要な場合は経口ルートを推奨する。

2. 上顎副鼻腔炎の系統的な検索

エビデンスが不十分で推奨されない。

3. 呼吸器回路の交換頻度

患者ごとに新しい回路を用い、もし回路が汚染した場合のみ交換するが、定期的な回路交換は意味がない。

4. 気道の加湿

加温・加湿器の使用は禁忌(咯血患者や大きな分時換気量が必要な患者など)がない限り推奨される。

5. 気管挿管チューブからの吸引システム

閉鎖式気管チューブ内吸引システムが推奨される。患者ごとの交換だけでなく、必要に応じて新しいものと交換する。

6. 声門下分泌物ドレナージ(subglottic secretion drainage)

推奨される。

7. 胸部理学療法

推奨されない。

8. 気管切開のタイミング

気管切開のタイミングに関する推奨はない。

9. 体位に関するストラテジー

- i) カイネティックベッドは推奨される。
- ii) 半坐位も禁忌がない限り推奨される。
- iii) 腹臥位をとることは推奨されない。

表2. 術後肺炎のリスクファクターインデックス

術前因子	ポイント
手術のタイプ	
腹部大動脈瘤修復手術	15
胸部	14
上腹部	10
頸部	8
脳神経外科	8
血管	3
年齢	
80歳以上	17
70～79歳	13
60～69歳	9
50～59歳	4
機能的状態	
完全依存	10
一部依存	6
体重減少(6ヵ月以内に)10%以上	7
慢性閉塞性肺疾患の既往歴	5
全身麻酔	4
知覚異常	4
脳卒中の既往歴	4
BUN値	
8mg/dl未満	4
22～30mg/dl	2
30mg/dl以上	3
輸血(4単位以上)	3
緊急手術	3
慢性疾患に対するステロイドの使用	3
過去1年以内の喫煙歴	3
過去2週間の飲酒歴(2杯/日以上)	2

(文献2より一部改変して引用)

表3. 術後肺炎発症リスクファクターインデックスポイントからみた発症リスクの分類

リスククラス	合計ポイント	誘導群中の発症リスク(%)
1	0～15	0.24
2	16～25	1.19
3	26～40	4.0
4	41～55	9.4
5	>55	15.8

(文献2より引用)

10. 薬剤投与に関するストラテジー

a) ストレス潰瘍予防

VAPの予防のためのsucralfate投与は推奨されないが、ストレス潰瘍からの出血の高リスク患者では推奨される。

b) 消化管の選択的除染(SDD)を含む予防的抗生物質投与

局所的な抗生物質単独投与は推奨されない。SDDと局所的抗生物質使用もエビデンスが不十分であり、耐性菌出現、コストの問題により推奨されない。さらに経静脈的抗生物質の単独投与に関しても、その予防効果についてのエビデンスが不十分なため推奨されない。

おわりに

現段階でいえることは、少なくとも術後呼吸器感染に対する基本的戦略は「予防」であり、さらにその基本は「汚染の除去」につきる。生体に侵襲が加わると、サイトカインをはじめとするメディエータが数多く産生され、その結果生体の免疫反応は修飾される。いくら適切な抗生物質を予防投与しても、人工呼吸管理が長期に及ぶ高齢者の肺炎を防ぐことはできないばかりか、抗生物質耐性菌による肺炎を誘発する可能性もある。さらに保険医療財政面からも決して推奨されるものでもない。

われわれ外科医は手術のたびに次のことを肝に銘じておこう。

“Pray before surgery, but remember, God will not alter a faulty incision”.

— Arthur H. Keeney

◆ ◆ ◆ 文献 ◆ ◆ ◆

- 1) Smetana GW, Cohn SL, Lawrence VA : Update in perioperative medicine. *Ann Intern Med* 140 : 452-461, 2004
- 2) Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG et

al : Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 135 : 847-857, 2001

- 3) McAlister FA, Khan NA, Straus SE et al : Accuracy of the preoperative assessment in predicting pulmonary risk after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 167 : 741-744, 2003
- 4) 村田厚夫, 榊井武彦, 井上哲也ほか : 術後重症呼吸器感染症への対応. *臨外* 58 : 37-45, 2003
- 5) 4th Decennial Conference on Nosocomial and Healthcare-associated Infections. *Emerg Infect Dis* 7 : 169-271, 2001
- 6) 菊地 充, 村田厚夫, 武田多一ほか : 長期呼吸管理が必要であった救急症例における ventilator associated pneumonia (VAP) 発症について. *日外感染症研* 11 : 120-124, 1999
- 7) Dennessen PJW, van der Ven AJAM, Kessels AGH et al : Resolution of infections parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 163 : 1371-1375, 2001
- 8) Torres A, Ewig S : Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 350 : 433-434, 2004
- 9) Rello J, Lorente C, Bodi M et al : Why do physicians not follow evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia ? ; a survey based on the opinions of an International Panel of Intensivists. *Chest* 122 : 656-661, 2002
- 10) Babcock HM, Zack JE, Garrison T et al : An educational intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in an integrated health system ; a comparison of effects. *Chest* 125 : 2224-2231, 2004
- 11) Dodek P, Keenan S, Cook D et al : Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 141 : 305-313, 2004

*

*

*

重症急性呼吸器症候群(SARS)とインフルエンザ

疫学

SHIGEMATSU MIKA/OKABE NOBUHIKO

重松美加/岡部信彦

◎国立感染症研究所感染症情報センター

はじめに

SARS(重症急性呼吸器症候群)とインフルエンザはともに、急性のウイルス性呼吸器感染症であり、臨床症状も突然の高熱、発熱に付随する悪寒戦慄や関節痛、咳嗽などの呼吸器症状などで鑑別が難しいとされる。動物からも同種のウイルスが検出される点や、ヒトからヒトへ飛沫感染で広がる点もよく似ている。しかし、原因ウイルスはそれぞれコロナウイルス科(Coronaviridae)のSARS コロナウイルス(SARS coronavirus)と、オルソミクソウイルス科(Orthomyxoviridae)のインフルエンザウイルス(influenza virus)と異なり、感染拡大の速度、重症化率や致死率、特異的治療薬や有効なワクチンが存在するかどうかなどの点でも大きく異なる。これらの点を踏まえ、冬季に流行が懸念される両疾患の歴史を含めた疫学について述べる。

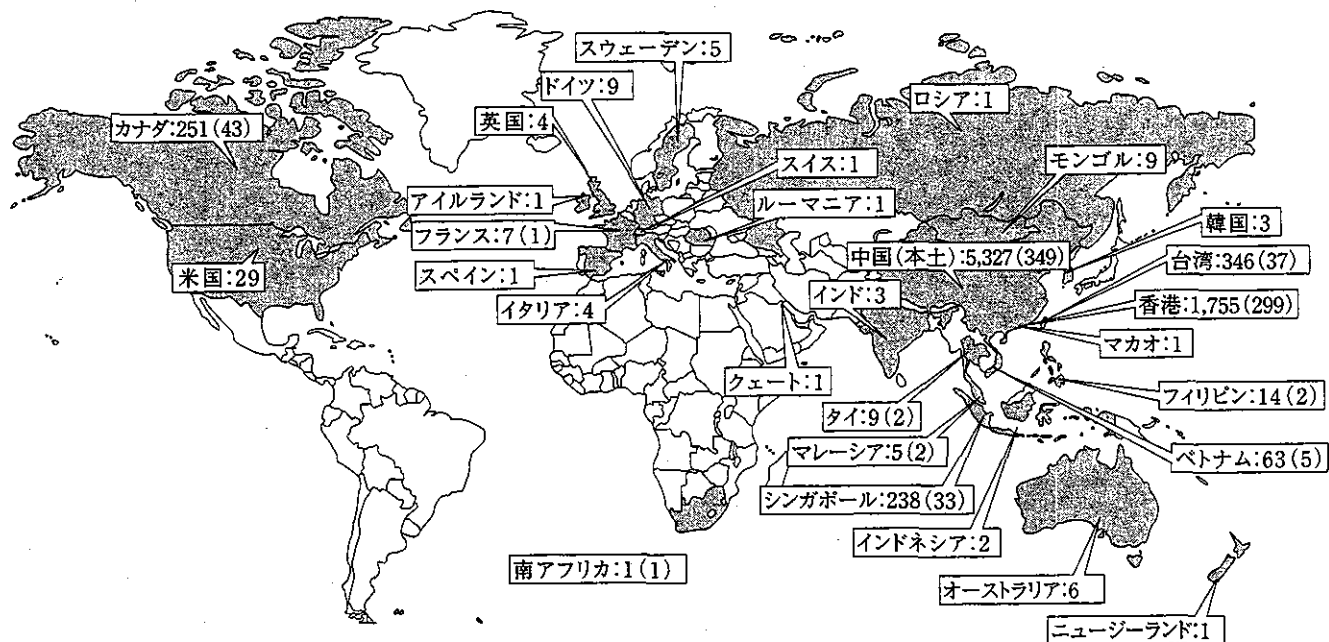
■SARSとインフルエンザの歴史

SARSの歴史は浅く、ヒト社会へ登場したのは2003年のことである。前年の11月中旬に中国広東省で流行した「非典型肺炎」に端を発し、ベトナム、香港の医療従事者を中心に感染が拡大した。引き続きカナダ、シンガポールへ広がるに至って、世界保健機関(WHO)が“Global Alert”を発して本格的な調査を開始し、2003年3月15日には

SARSと名づけられて、「世界規模の健康上の脅威」である原因不明の重症非定型肺炎として取り扱われることとなった^{1,2)}。航空機の登場により、短時間で長距離の移動が可能となった“globalization”時代を象徴するかのようになり、以後数カ月間でSARSはアメリカ、ヨーロッパ、アジアなどの29の地域と国へ急速に広がった(図1)。直ちに対策として、WHOが中心となり各国支援のために専門家チームが派遣され、インターネットなどの電子情報システムを駆使した研究協力による原因病原体の同定、古典的な「隔離と検疫」を用いた院内感染を中心とした集団発生の収束などが実施された。その結果、同年4月16日には新種のコロナウイルスがSARS起因病原体であることが発表され、7月5日には感染経路の特定、確定診断の方法、特異的な治療法の確立などを待たずに、世界規模の集団発生に終息宣言が出されることとなった。現在も、WHOを中心としたネットワークでの、研究協力と国際的サーベイランスが続けられている³⁾。

わが国では、平成15年10月末現在までにSARSの患者発生はなく、報告された可能性例16例と疑い例52例はすべて他の診断がつき、取り下げられたか、あるいはSARS対策専門委員会でSARSの可能性が否定された⁴⁾。なお、感染症法の改正に伴い平成15年11月5日より、一類感染症としての報告が義務づけられるようになっ

合計累積数 8,098 例(うち死亡者数 774 例)：2003 年 8 月 7 日時点*



*2002年11月1日～2003年8月7日までのデータ (2003年9月26日作成)

© IDSC, Oct 2003

(資料：WHOホームページ http://www.who.int/csr/sars/country/table2003_09_23/en/)

図1 SARSによる累積「可能性例」数および死亡者数

た。

これに対して、インフルエンザの歴史は古く、ヒポクラテスの時代(紀元前 412 年)に、ギリシャ北方で咳嗽を主症状とし、肺炎や他の典型的な症状を呈する疾病の流行が記録されている。16 世紀に「寒気や星の巡りの影響(=influenza)」という意味で「インフルエンツァ」と呼ばれたのが疾患名の語源とされている。20 世紀以降では、1918 年の「スペインかぜ(A/H1N1)」が最大で、全世界で約 6 億人が罹患し、2～4 千万人が死亡したと推定されている。1933 年に Smith らによって初めてインフルエンザウイルスが分離された後も⁵⁾、およそ 10 年の周期で「抗原シフト*¹⁾」によって、アジアかぜ(1957 年：A/H2N2)、A 香港型インフルエンザ(1968 年：A/H3N2)、A ソ連型インフルエンザ(1977 年：A/H1N1)と、世界的大流行が続いた。このいずれも、初めて流

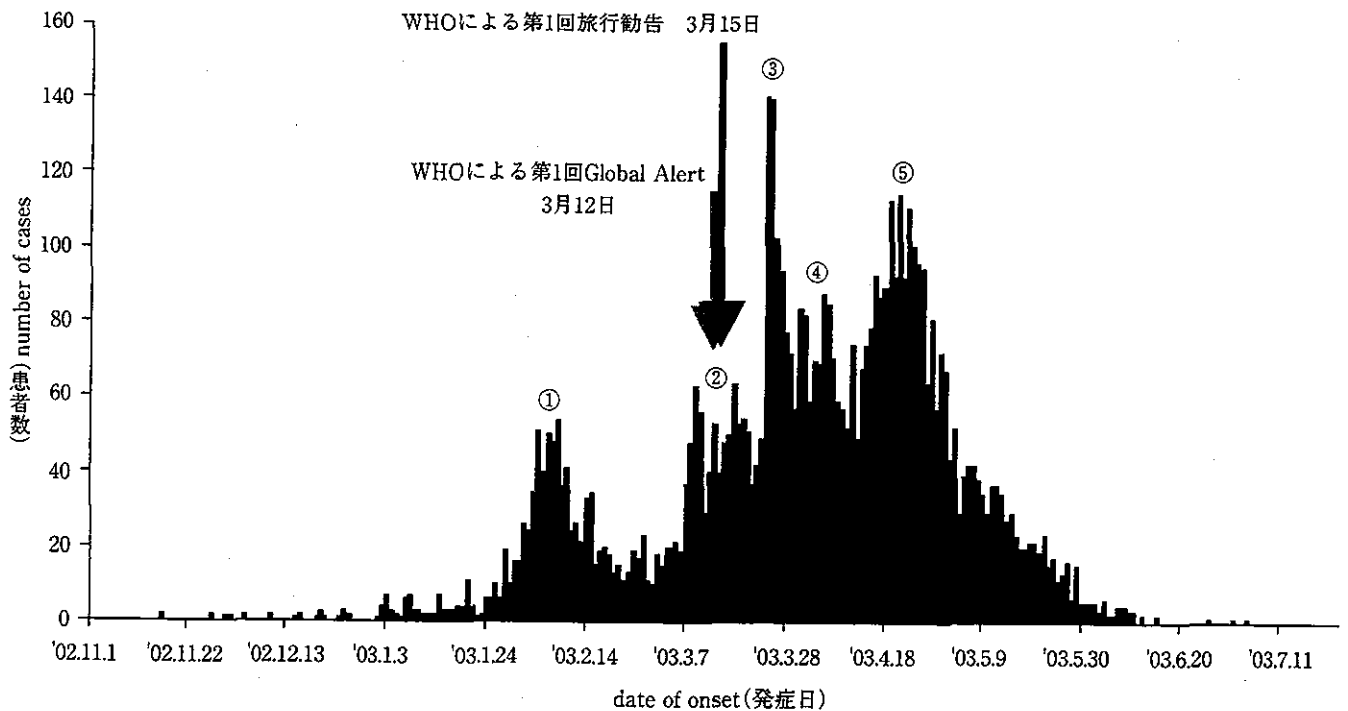
行が検知されてから 1 年足らずのうちに世界中へと広がっている。

1980 年代以降はパンデミックといわれるような大流行はなく、スペインかぜ後の小型のイタリアかぜ(1947 年：A/H1N1)の流行にみられるような「抗原ドリフト*²⁾」による中小規模の流行が繰り返されていた。しかし、1997 年 5 月には香港でトリ型インフルエンザウイルス A(A/H5N1)のヒトにおける発生があり、18 人の患者と 6 人の死者(致死率 33%)を出し、また、別のトリ型インフルエンザ A/H9N2 や A/H7N7、あるいはブタ由来の A/H3N2 のヒト感染も最近確認されている。このため、21 世紀には異なる形のパンデミックの到来を警戒し、インフルエンザサーベイランスの国際的強化が必要と考えられている。

わが国でも古くは平安時代の「増鏡」に記述がみられ、1890 年に大流行(A/H2N2)した頃より流行性感冒(流感)の呼称が定着し、先のスペインかぜでは約 2400 万人の患者と 39 万人に及ぶ死亡者を出している⁶⁾。1940 年代に米国で不活化ワクチンが実用化されたのに 30 年遅れて、1972 年に

*¹⁾：antigenic shift：それ以前にはなかった全く新しい型への抗原性の不連続な変化

*²⁾：antigenic drift：より生存しやすい(ヒトの間で流行しやすい)型への少しずつ連続的な抗原性の変化



* This graph does not include 2,527 probable cases of SARS (2,521 from Beijing, China), for whom no dates of onset are currently available.

図2 世界のSARS可能性例($n=5,910$)*の発症日別流行曲線(2002年11月1日～2003年7月10日)

第1のピークは中国での発生、第2はMetropol Hotelに端を発した香港、ベトナム、カナダ、シンガポールへの広がりやを反映し、やや幅が広い。第3の峻鋭なピークは3月末の香港の淘大花園の事例を、第4の低いピークは増加し始めた中国からの報告とベトナム以外の地域で続いていた発生を反映している。第5の広く大きなピークは、中国と台湾での発生にカナダでの第2回目の集団発生が重なったものである。

*参考資料：<http://www.who.int/csr/sars/epicurve/epiindex/en/index1.html>
<http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>

HAワクチンがわが国で実用化されたが、その接種率は依然低く、毎年数十万から数百万人単位の患者が出ている。

■疫学

1. 地域と流行時期

今回のSARSの集団発生は冬季に中国で始まり、北半球のインド以东のアジアとカナダを中心として4つの大陸へ広がり、夏季に収束した(図1)。また、2003年10月末現在までに南半球での流行の報告はなく、2002年11月～2003年7月末の間に中国を中心に8,098人の患者が報告され、このうち774人が死亡している。中でも大きな影響を受けた中国(5,327人)、香港(1,755人)、台湾

(346人)、カナダ(251人)、シンガポール(238人)での発生を反映して、流行曲線には5つのピークがあるが(図2)、居住人口10万人当たりでは香港(25.6)と台湾(23.1)での発生が多かった³⁾。わが国における届け出例も、台湾、香港、中国本土からの帰国後にSARS類似の症状を発症した人を中心に、4月前半にピークがみられた⁴⁾。

インフルエンザも冬季(熱帯・亜熱帯地方では雨季)に各国で季節性流行をする疾患である。常に地球上のいずれかの国で流行しており、一旦地域内で流行が始まると短期間に全年齢層を巻き込んで、県・地方・国を越えてあっという間に広がり、人口の約10～20%にのぼる膨大な数の患者が発生する。1952年からは世界的ネットワーク

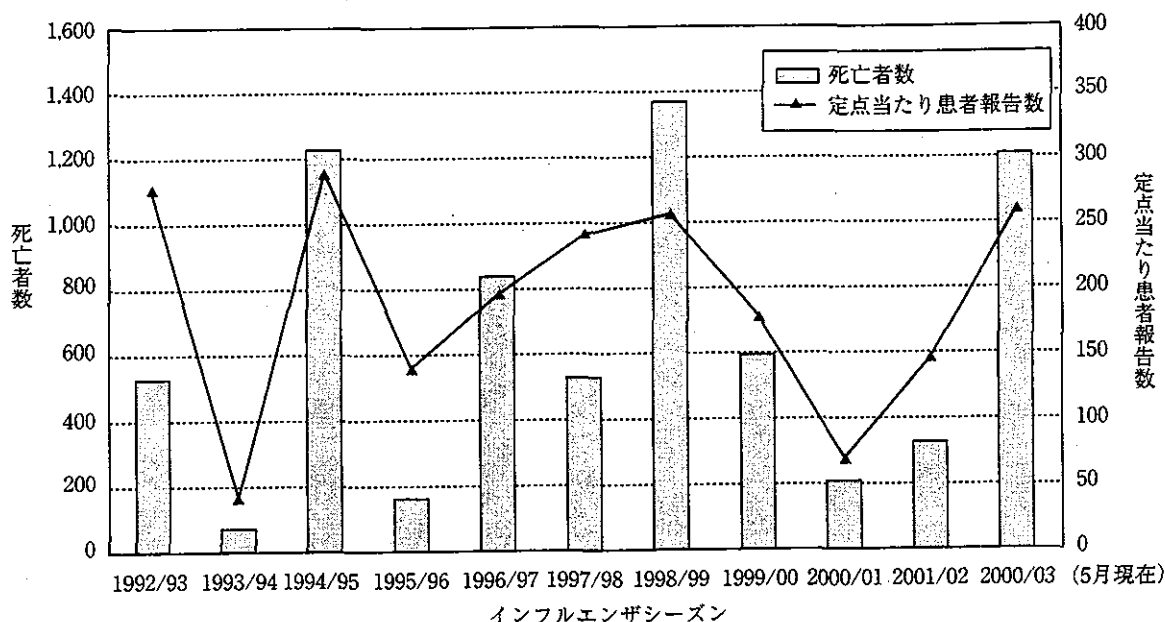


図3 本邦におけるインフルエンザ死亡者数と定点当たり患者報告数

参考資料：厚生労働省「人口動態統計」および「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく発生動向調査

(FluNet^{*3})によるインフルエンザ活動状況の監視が続けられているが、例えば米国CDC(疾病制御予防センター)によると米国内だけで年間数百万人が罹患し、約2万人の死亡者が出ている。

北半球にあるわが国のインフルエンザは、年ごとに流行の大きさと時期が多少変わるが、11月下旬から12月上旬頃に発生が始まり、翌年の1～2月頃にその数が増加し、流行のピークを迎え、4月にかけて減少していくというパターンを繰り返している。また最近では、九州地方から流行が始まり、北上、拡大していく傾向がみられている。1シーズン当たりのインフルエンザ患者は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の五類(旧四類)感染症定点報告疾患

として、全国5,000の定点医療機関(小児科3,000と内科2,000)から集められた報告に基づく平均75万人で、SARSに比べその市民生活への直接的影響は非常に大きい。2002/03シーズンは約122万人、最近10シーズン中3番目に多い定点当たり約260人の報告があり(図3)、全国で約1500万人のインフルエンザ患者の発生があったと推計されている。

2. 症 例

インフルエンザが10歳未満の学童を中心に(2003年は56.8%)患者発生があるのに対して⁷⁾、SARSは成人層を中心に発生し、15歳未満の小児例は多いところでも10%未満と少なかった。死亡を含む重症化はSARSの2割弱でみられ、患者の15%あまりを占める65歳以上の高齢者や、基礎疾患を有する人々から有意差をもって多く報告された。このほかにSARSに特異的なリスク因子として、男性であること、患者の21%(3～43%)を占めた医療従事者であることがあげられ、野生動物の管理と屠殺に関与した者にも感染のり

*3 : FluNet : WHO Global Influenza Surveillance Network のことで、世界規模でのサーベイランスを行うために、米国、英国、豪州、日本の4つのWHOインフルエンザ研究協力センターと83カ国から国レベルのインフルエンザセンター112施設が協力して各国での患者、ウイルス分離、分離株に関する情報などのウイルスの流行状況をモニタリングしている。

<http://rhone.b3e.jussieu.fr/fiunet/www/>

スクが認められている⁸⁾。インフルエンザも患者の3%に満たない65歳以上が死亡の9割を占め、心血管系や呼吸器系基礎疾患などが重症化のリスク因子となる点が共通している。

両者ともに、発熱とそれに伴う悪寒・戦慄、関節痛、頭痛などが8割以上にみられ、鼻汁や咳などがインフルエンザで比較的早期にみられるのに対して、SARSでは第7病日以降に呼吸器症状が出現することが多く、20~60%に下痢症状がみられる点が異なっている。通常インフルエンザは3~5日で回復し、SARSは7~10日かかる^{3, 9)}。

ともに飛沫感染が主体と考えられているが、潜伏期が約2日(1~3日)のインフルエンザに対し、SARSは平均5日(2~10日)とやや長い。また、前者は発症時から3日間が最も感染力が強いものに対して、後者は第7病日以降の肺炎症状が出現した時期に最も強い^{3, 9)}。SARSコロナウイルスの排出は第10~14病日にピークに達すると報告されている^{3, 10)}。さらに、「全員が感受性のある社会で、1人の感染力のある患者から発生する二次感染者の平均の数」を示す R_0 (basic reproductive rate)は、SARSでは2~3とされているが³⁾、インフルエンザでは5~10程度といわれている。したがって、発症早期に隔離治療ができれば、SARSの2次感染を効果的に防止することが可能であるが、インフルエンザは事前の感染予防が重要であり、解熱後の感染力にも注意が必要となる。両者ともに、手洗い、うがいといった一般予防策に加え、患者への接触には十分な距離をとって、お互いにマスクなどを着用し、感染防御に努める必要がある点は同じである。

インフルエンザの致死率は通常0.1%未満であるがSARSは平均11%と高く、さらに患者の年齢群や国ごとに、15歳未満の0%から65歳以上の50%超、あるいは米国の0%からカナダの16.7%(probable caseのみ)と大きなばらつきがみられた³⁾。また、SARSには神経系の症状の報告は非常に少ないが、インフルエンザの場合は関連が疑われる脳炎・脳症で、年間100~200人に

及ぶ子どもが死亡している。

SARSコロナウイルスの世界における分布も、抗原性の変遷や亜型の存在の有無などが依然調査研究段階であるのに対して、インフルエンザは、例えばわが国では定点医療機関のうち約10%の病原体定点から、咽頭ぬぐい液などの検体を地方衛生研究所へ集め検査し、流行株の情報を得ている。病初期の数日以内に、高い確率でSARSコロナウイルスを検出できる迅速診断検査法が現時点でないことや、軽症者や無症状感染者などについて各国の情報精度に差があるため、今後の研究課題となっている。

考察

SARSコロナウイルスが実験で低温に強いこと、既知のコロナウイルスが冬季に流行すること、キャリアーの存在が否定できないこと、媒介の可能性が疑われている野生動物の流通が中国において再開されたことなどから、2003/04インフルエンザシーズン中のSARS再発生が危惧されているが、これは世界中の誰にもわからない。逆にインフルエンザは、死亡率の減少などに伴い、次第に「かぜの一種でたいしたことはない」と軽視されがちであるが、流行に伴う個人的・社会的損失は非常に大きく、新型インフルエンザの出現と併せて、十分な警戒と理解が必要であることになりなく、迅速診断キットやワクチンもある。両疾患の初期における臨床的鑑別は難しく、医療現場に混乱を招く可能性が懸念される今、われわれにできることは、存在しない伝播確認地域やSARS患者に診断の拠所を探すのではなく、両者のサーベイランスを強化し、予防策のある方をまずコントロールすることであり、周囲への配慮を含めた一般的感染予防策の普及であると考えられる。

参考文献

- 1) World Health Organization. Communicable Disease Surveillance and Response: Severe acute respiratory syndrome(SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. WHO, Geneva, 20 May 2003.
http://www.who.int/csr/media/sars_wha.pdf