

厚生労働科学研究研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

高病原性鳥インフルエンザの疫学臨床研究に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

平成19(2007)年4月

主任研究者 工藤 宏一郎

目 次

I. 総括研究報告	
高病原性鳥インフルエンザの疫学臨床研究に関する研究	1
工藤 宏一郎	
II. 分担研究報告	
1. 臨床疫学研究、遠隔診断支援システム(e-medicine)の有効利用に関する研究	5
工藤 宏一郎	
2. 高病原性鳥インフルエンザの病理・免疫組織化学的研究に関する研究	8
佐多 徹太郎	
3. 高病原性鳥インフルエンザの病理学的研究に関する研究	11
岡 輝明	
4. 鳥インフルエンザの臨床に関わる専門家養成プログラムの開発に関する研究	13
加藤 康幸	
5. H5N1感染症例の臨床的特徴に関する検討	17
新保 卓郎	
6. 院内感染対策に関する研究	19
川名 明彦	
7. 高病原性鳥インフルエンザによる発症機序に関する研究-Calcu-3細胞を用いた検討	21
慶長 直人	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷	26

厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)
総括研究報告書

高病原性鳥インフルエンザの疫学臨床研究に関する研究

主任研究者 工藤 宏一郎 国立国際医療センター 国際疾病センター長

研究要旨

本研究は、近い将来危惧される高病原性鳥インフルエンザ及び新興インフルエンザ等の新興感染症発生の事態に備えることを目的として、ベトナム及びアジア諸国の医療スタッフと協力した疫学臨床研究を中心に、新興呼吸器感染症に対応出来る専門家の人材養成に関する研究を実施し、高病原性鳥インフルエンザ及び新興感染症に対する予防・治療・感染の封じ込め等への具体的方法を探究する。

分担研究者 川名 明彦
国立国際医療センター
国際疾病センター医長
岡 輝明
公立学校共済組合関東中央病院
病理科部長
加藤 康幸
国立国際医療センター
国際疾病センター技官
慶長 直人
国立国際医療センター
研究所部長
佐多 徹太郎
国立感染症研究所
感染病理部部長

死亡例の病理を分析し、その臨床像を明らかにする。3)

鳥インフルエンザ患者及び危険な微生物による感染遺体の解剖を可能とする解剖システムを構築し、研究に必要な臓器・組織の採取を安全に実施するシステムを作り上げる。

4) 鳥インフルエンザの臨床に関わる専門家養成プログラムの開発・実行及び、第一種感染症指定医療機関の準備状況の調査・改善を行い、そのネットワークを構築する。

5) ベトナムで発生した鳥インフルエンザ症例を使用した、鳥インフルエンザの重症例抑制における oseltamivir の疫学臨床研究を実施し、鳥インフルエンザ(H5N1型)感染患者の臨床像を記述し、アウトカムと関連する要因について検討する。

6) 病院対策に関して、高病原性鳥インフルエンザ並びに新型インフルエンザ対応マニュアル、院内感染マニュアルを作成する。

7) インフルエンザレセプターの発現局在、分化、炎症の場における発現制御機構を検討し、宿主側のレセプターの立場から、ヒト鳥インフルエンザ発症機構の一端を解明する。

8) ベトナムで発生した鳥インフルエンザの症例に対して、発生症例の疫学統計を作り、今後の発生防止の一助とする。

(倫理面への配慮)

本研究の中で、ベトナムから検体を入手する必要がある研究及び、ベトナムの医療機関及びベトナム人研究者と協力して実施する研究においては、ベトナムの保健省、協力先医療機関、及び国立国際医療センター倫理委員会の承認を得て実施された。

A. 研究目的

本研究は、近い将来危惧される高病原性鳥インフルエンザ及び新興インフルエンザ等の新興感染症発生の事態に備えることを目的として、ベトナム及びアジア諸国の医療スタッフと協力した疫学臨床研究を中心に、新興呼吸器感染症に対応出来る専門家の人材養成に関する研究を実施し、高病原性鳥インフルエンザ及び新興感染症に対する予防・治療・感染の封じ込め等への具体的方法を探究する。

B. 研究方法

1) 前年度本研究で構築した遠隔診断支援システム(e-medicine)を利用し、臨床経過、放射線画像、病理像などの情報をもとにしたメディカルカンファレンスや症例検討会などを行い、迅速な情報の共有化を図る。

2) ヒト鳥インフルエンザの過去の症例の臨床知見及び

C. 研究結果

1) 遠隔診断支援システム(e-medicine)の有効利用

平成17年度、医学会議・共同診療用相互交換型テレビ会議システム『e-medicine』を構築した。平成17年度は、本システムの構築と共に、国立国際医療センター(IMCJ/東京)、バクマイ病院(BMH/ベトナム・ハノイ市)、に設置して、セキュリティーシステムを加えたネットワークを確立、インターネットで両医療機関を結んだ。その後、バクマイ病院との医療会議(Medical Conference between IMCJ - BMH)を開始させ、これまでに、平成17年12月 - 鳥インフルエンザ、平成18年2月 - 結核、3月 - HIV、5月 - BAL、10月 - OPCABを実施した。加えて、平成18年1月に鳥インフルエンザをトピックとして、IMCJ - バクマイ病院にオーストラリア・シドニー大学を結んだ3点カンファレンスを実施。また、操作が簡便で場所のとらない簡易型の『コンパクトe-medicine』を開発、公立学校共済組合関東中央病院病理部に設置し、日越間の病理研究を強化した。

平成18年度は、同様のTV医学会議システムを設置済の、ホーチミン医科薬科大学(ホーチミン)、国立小児病院(ハノイ)、国立感染症・熱帯病病院(ハノイ)を本ネットワークに取り込んだ。首都圏感染症指定医療機関研究会(平成18年7月/於: 国立国際医療センター大会議室)では、e-medicineを使用して、ベトナム・ハノイから国立感染症・熱帯病研究所のHa副院長が特別講演を行った。この他、日常的に研究の打ち合わせ会議や症例検討、コンサルテーションなどに本システムを使用。日越両国の専門家養成に有効的に利用している。

2) 高病原性鳥インフルエンザの病理・免疫組織化学研究に関する研究

ベトナムの国立小児病院(ハノイ市)のインフルエンザ剖検例 3 例(2003 - 2004 年)のホルマリン固定パラフィン包埋肺組織を入手し、病理像を検討する機会を得た。

病理所見としては、いずれも肺泡領域に硝子膜形成がみられdiffuse alveolar damage (DAD)の組織所見を示したが、経過のより長い17日と18日では器質化が認められた。好中球も認められた。細気管支には著変を認めなかった。

3) 鳥インフルエンザ患者及び危険な微生物による感染遺体の解剖を可能とする解剖システムの構築

鳥インフルエンザ患者のような、感染の危険性が高く、致命率の高い感染症の病理解剖を安全に実施することが可能な解剖システムの構築として、内視鏡(デジタルマイクロスコープ)を用いた臓器採取法の開発を実施した。方法としては、内視鏡、光源、解剖器具などを胸壁から胸腔に挿入し、これらのすべて機器を十分な強度と良好な透過性を兼ね備えた厚手のビニール袋で密閉し、この袋を胸壁に密着させる。つまり、胸腔に密着した閉鎖空間を作り、臓器の採取やその回収を含めてすべての操作はこの中で行なうことにした。

加えて、上記解剖システムをベトナムの病理医と協力

して開発する為のインフラ整備の一環としてバクマイ病院との定期的病理カンファレンスを始動させた。今後、隔月に実施予定。

4) 鳥インフルエンザの臨床に関わる専門家養成プログラムの開発

○全国の第一種感染症指定医療機関にアンケート調査を行い、全国14の第一種感染症指定医療機関から回答を得た。研修は個々の病院に任されている実態が明らかとなった。

○4月と7月に9施設が参加して、首都圏感染症指定医療機関研究会を開催した。なお、国の新型インフルエンザガイドライン案に対する意見交換会も行った。

○10月に2日間、輸入感染症講習会を行った。全国の感染症指定医療機関や大学から25名の医師が参加した。

○うベトナム・ホーチミン市熱帯病病院の医師と共同で、5日間の国外研修プログラムを作成した。

5) 鳥インフルエンザの重症化抑制におけるoseltamivirの疫学臨床研究

国立感染症・熱帯病研究所(ベトナム・ハノイ市)に 2004年1月から2005年7月までに入院した、38例の患者(平均年齢38.3歳)の診療録が調査された。このうち死亡は8例(21.0%)であった。死亡と関連のあった要因は、白血球減少、血小板減少、アルブミン低値、GOT高値などであった。一方、年齢には関連を認めなかった。

Oseltamivirは33例が使用していた。使用例での死亡は6/33例(18.2%)であり、未使用例での死亡は2/5例(40.0%)であった($p=0.28$)。患者の重症度は不均一であり、これを調整するため白血球数を用いて多重ロジスティック回帰を行った。Oseltamivir使用例の死亡オッズ比は0.11(95%信頼区間0.01-1.73)であり、なお信頼区間は広がった。

6) 病院感染対策に関する研究

○すでにマニュアル案が完成し、現在もインターネット上で公開中である。<http://www.dcc.go.jp/>

○本マニュアルに従った高病原性鳥インフルエンザA/H5N1感染対策訓練(「新興感染症患者受入れ訓練」平成18年11月)を実施、参加機関は国国際医療センター、東京検疫所、東京都港湾局、国立感染症研究所、東京入国管理局などである。

○これを受け、マニュアルの問題点の検証作業が進行中である。今後はさらに内容の充実を図ってゆくことを予定している。

○本マニュアルは、厚生労働省の新型インフルエンザ対策ガイドラインの資料となった。

7) 肺病変からみた重症化機構の研究

本年度は、細胞上のSA2-6Gal及びSA2-3Galの発現を、レクチン染色および定量系を用いて検討した。

○レクチン染色

Calu-3細胞による、SNAおよびMAAによる染色性はともに明らかであり、これらの染色性は、ともに、シアリダーゼ処理により消失した(図1)。

○レクチン定量

シアリダーゼの濃度依存的に、レクチンの結合能は低下した。本法を用いることにより、SNA, MAAの発現定量が可能であった。

8) ベトナムにおけるヒト鳥インフルエンザの臨床疫学研究

国立感染症・熱帯病研究所(National Institute of Infectious and Tropical Diseases/NIITD・ハノイ市)におけるヒト鳥インフルエンザの入院例(40症例)、及び熱帯病病院(ホーチミン市)の入院例(18症例)についての臨床疫学調査を実施した。

疫学統計の地域的な違いを考慮し、ハノイの症例とホーチミンの症例を別々に調査することになった。

NIITD(ハノイ)の症例については、臨床疫学調査を実施すべく、NIITDのカウンターパートと協議を重ね、研究計画を作成・同意をした。

熱帯病病院(ホーチミン市)について、2004年から2005年7月までの間にベトナム南部で報告された20症例のうち、18人の患者が熱帯病病院に入院しているが、その後は新たな間やの入院はなく、現在までに至っている。過去の18人の患者について、出来る限りの患者データ抽出、分析・疫学を実施中である。現在までに出了たデータをあげると下記のとおりである。

○ Exposures (18 cases in Tropical Disease Hospital in HCM City)

- ◇ Direct contact ill poultry 14/18
- ◇ Slaughter ill chicken 11/18
- ◇ Care chicken combat 02/18
- ◇ Play with duckling 01/18
- ◇ Eat uncooked duck's blood 00
- ◇ Use water where have ill duck 02/18
- ◇ Unknow exposure 02/18

○ CLINICAL MANIFESTATIONS

1. Incubation: Time from last exposure to onset of illness: 2-4 days (1 case - 7 days)

2. Prodrome: 3 days

- + High fever (>38°C) (with chill)
- + Headache, myalgia
- + Catarrh, cough, Chest pain.

Patient stay at home, Difficult to recognize Avian influenza

3. Fulminant period:

- + High fever with chill.
- + Patient admitted with symptom of severe

e pneumonia: cough (productive or dry); chest pain; dyspnea; cyanosis...

+ Respiratory failure (5 days of illness).

+Tachycardia (hypotension ⇒ shock).

4. Clinical outcome:

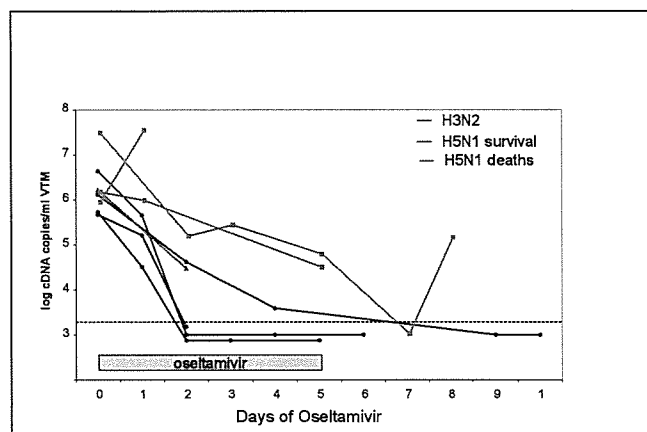
In case of early diagnosis and treatment, mild patient will recover after 2-3 weeks of illness.

Severe cases will die after 9-10 days with progressive lesion of the lung.

Children and aged patients; Patients with chronic diseases (Hypertension, diabet...) have severe clinical manifestation.

○ Treatment with oseltamivir and viral load

Survival cases (3 cases) tend to decrease viral load, compared with dead cases after the administration of oseltamivir. However, oseltamivir effectiveness can not be determined because of a few cases experiences.



D. 考察

1) 遠隔診断支援システム(e-medicine)の有効利用

e-medicineは、本研究全体のインフラとして、非常に重要な役割を担っているといえる。

本システムを使ったネットワークをアジア諸地域に拡大し、今後、より広く、より密度の濃い情報を収集すべく、インドネシア、タイ、カンボジア、中国などに本ネットワークを広げ、アジア感染症ネットワークなるものを構築すると共に、人材育成、研究の活性化にもますます本システムを充実、拡大させて行くべきである。

2) 高病原性鳥インフルエンザの病理・免疫組織化学研究に関する研究

H5N1ウイルスはおもに肺泡領域に感染が成立し、少なくとも発症5日後にはほとんどが2型肺胞上皮に変わっており、その細胞にも感染が成立していることになる。細気管支領域にもウイルス感染細胞が見つかったことから、ウイルスは経気道で感染し、気道系でもっとも感染に弱い細気管支末端から肺泡領域にかけて、おそらく1型肺

胞上皮細胞に感染し、細胞が脱落し、血清成分の漏出が起こり、硝子膜形成がおこる。そして増殖してきた2型肺胞上皮にもさらに感染が広がっていく。そして肺胞内器質化するころ(発症17-18日後)には、ウイルス抗原は消失し、サイトカインの働きも加わって重篤な器質化肺炎から呼吸不全に進行していくのではないかと考えることができる。今回の剖検例組織は、組織の固定が十分とはいえないのか、シアル酸のレクチンによる検出は、とくにα2.3シアル酸でははっきりしなかったのも、レセプターとの関連については不明である。しかし、この肺病変がSARSの場合と酷似していることは明かである。また患者の年齢以外は、臨床所見も類似しており、おそらくウイルスが肺胞に感染し増殖することによってサイトカインの動きが活発となって肺病変が進行していると考えられる。重症化にはさらに病変の量的な関係もあるかと思われる。今回血管内皮細胞や肺胞内単球やマクロファージに検出できなかったことから、血行性に肺に感染するのではないこと、単球・マクロファージに感染したサイトカイン等が分泌されるのではなさそうと考えられた。

3) 鳥インフルエンザ患者及び危険な微生物による感染遺体の解剖を可能とする解剖システムの構築

○内視鏡(デジタルマイクロスコープ)を用いた臓器採取法の開発：実際に応用することをシミュレーションしてみると、内視鏡に慣れない病理医が使用することから内部操作の習熟や操作時間などの点で多くの困難が予想された。そこで、内視鏡ではなくデジタルマイクロスコープを用いる方法の開発に着手することとした。すなわち、胸壁に小切開を加え、そこからデジタルマイクロスコープ(光源内臓)と解剖器具を挿入することによりほぼ直視下の操作を行なう方法を考案した。デジタルマイクロスコープは限られた狭い視野の死角をカバーすることが可能である。場合によっては深く挿入して内視鏡の代用の機能を果たすこともできる。また、デジタルマイクロスコープは内視鏡よりもはるかに小型で、このシステムを構築するうえで利点が多い。現在、このシステムを構築中である。

○バクマイ病院との定期的カンファランス：画像交換が重要なので、現在のベトナムのインターネット環境の不安定さに対応する方法の検討が重要である。

4) 鳥インフルエンザの臨床に関わる専門家養成プログラムの開発

感染症指定医療機関従事者の臨床研修は、組織的に行われておらず、今後、国の支援が期待される場所である。都道府県を越えた広域な情報交換は、有意義であり、国際感染症に関する国内短期研修の需要は高いことが明らかとなった。ヒト鳥インフルエンザを含めた新興感染症や輸入感染症について、例数の多い国外病院で研修をすることは、たとえそれが短期研修でも十分に効果のあがることが示唆された。

5) 鳥インフルエンザの重症化抑制におけるoseltamivir

の疫学臨床研究

本研究の症例は、既報と比較して死亡率が低かった。他の研究と比べて白血球数が高く、このため軽症例が多く含まれていた可能性がある。死亡は白血球数の他、臓器障害を示唆する所見と関連があった。

Oseltamivir使用例では死亡例が少なかったが、オッズ比の信頼区間は広がった。また白血球数により重症度は調整したが、観察研究でありなお交絡因子の影響の可能性は残った。特に重症例で、重篤である結果としてoseltamivirが服用できない場合などでは、oseltamivirの効果を過大評価しうる。Oseltamivirが未使用症例では、未使用の理由などを検討する必要があると考えられた。

本研究では診療録からデータを抽出したが、一部のデータについては再確認をして信頼性を高める必要がある。さらに分析、検討を進める予定である。

6) 病院感染対策に関する研究

われわれのマニュアルは、厚生労働省の医療体制と院内感染対策を考える上で重要な資料となった。

今後はインターネットを介した本マニュアルに関する意見の収集と、実地演習を通じての問題点の分析を通じ、マニュアルの実用性をより高めてゆく。

E. 結論

本年度は、3年間の本研究課題の3年目である。最終年度として、高病原性鳥インフルエンザの予防、新たな治療方法の開発、感染の封じ込めなどの為に、臨床疫学研究をまとめあげると共に、いつ発生してもおかしくないと言える新たな感染症に対応出来る、迅速な情報交換ツールとしてのe-medicineを使ったアジア感染症ネットワークを拡大すると共に、臨床的、人的要件の工場を目的として、本研究をまとめ上げたい。

F. 健康危険情報

インフルエンザ(H5N1)は検疫法第2条第4号の政令で定める感染症(検疫感染症)に定められており、これを徹底する。

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 (予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

e-medicineの有効利用

主任研究者 工藤 宏一郎 国立国際医療センター 国際疾病センター

研究要旨

相互交換型の共同診療を可能とする遠隔診断システム(e-medicine)を構築し、それを維持・発展、有効利用することで、高病原性鳥インフルエンザをはじめとする新興感染症に関する迅速な情報交換・共有化を可能とする。加えて、日本及びベトナムのみならずe-medicineを他のアジア地域へと拡大し、アジアの及び世界の国々をネットワークで結び、必要な情報の収集・発信を迅速に、効果的に実現できる感染症ネットワークを構築する。

A. 研究目的

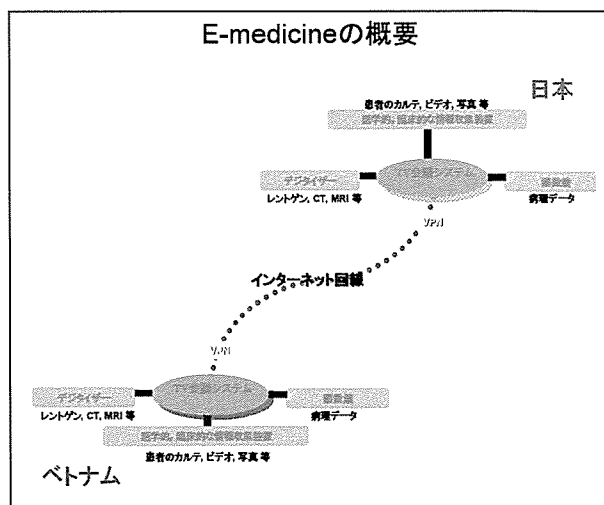
相互交換型の共同診療を可能とする遠隔診断支援システム(e-medicine)を構築し、国立国際医療センター及びベトナム国内、及びアジア諸国の研究協力先に設置。医学カンファランス、コンサルテーション、ケーススタディー、専門家会議などに有効利用し、迅速な情報の交換・共有化を図る。

B. 研究方法

現在、種々のテレビ会議システムが市場にあるが、医療用として構築されているのは、病理データの交換可能なテレパソロジー用の医学会議システムが主であり、遠隔医療などに使用されている。我々はこれを一步拡大させ、病理画像を交換する為の顕微鏡は勿論、X線、CT画像などを取り込む為のデジタイザー、患者のベッドサイドの患者の情報を直接送る為のベッドサイドモニターなどの医療機器をTV会議システムへ接続、データの送受信を可能とさせた。またこれは、患者カルテやPC上プレゼンテーションなどをリアルタイムで見ながら会議を進めることが出来る新たなシステム(e-medicine)である。本相互交換型の共同診療・研究を可能とする遠隔診断システム(e-medicine/e-メディスン)は、インターネットを利用して設置した場所同士をネットワーク化することで、外国にいる医師達と同時にリアルタイムで患者の状態を診たり、病理標本やレントゲンフィルムを見て、共同で診療を行うことを可能となる。

本研究の初年度(平成17年度)本システムを構築し、国立国際医療センター(IMCJ/東京)、バクマイ病院(BMH/ベトナム・ハノイ市)、に設置して、両医療機関を結んだ。加えて、操作が簡便で場所のとらない簡易型e-medicineを構築し、本システムを関東中央病院病理部に設置し、病理会議やコンサルテーションを実施する体制を整えた。本システムは、TV会議システムに医療カンファランスに必要な病理画像、X線画像な

どを見る為のさまざまな装置を接続することで、画像データ、患者カルテやPC上プレゼンテーションなどをリアルタイムで見ながら会議を進めることが出来る。インターネット回線を使用していることから、一度設置するとインターネットの使用料のみで通信が可能となり、移動や通信にかかるコストや時間を大幅に削減出来るというメリットもある。しかしながら、日本と違うインターネット回線の環境を調査・整備し、本ネットワークでの良好な通信状態を保つことにある適度の時間を要し、現在の距離を感じさせない会話と画像交換状況を作るまでに至った。加えて、患者データなどの個人データを交換することから、〇VPNを使用した高セキュリティーなネットワーク保護、〇パケットの通過、破棄を決定する動的パケットファイリング、〇IPアドレスのアクセス制限、〇WAN側ポートスキャンを非応答にし、WAN側ネットワークからの攻撃回避、などの方法を使い、他社の進入が個人情報の流出に対するセキュリティー強化を図った。



平成18年度(本研究2年次度)は、本システムがインターネットを利用しており、広くアジアの諸地域との情報交換を拡大する目的で、ベトナムのホーチミン医

科薬科大学(ホーチミン)、国立小児病院(ハノイ)、国立感染症・熱帯病病院(ハノイ)(文部科学省新興調整費)も本ネットワークに接続した。本ネットワークを使用して、ベトナム国内のシステム設置医療機関とのTV会議を頻回に実施した他、TV会議システムを持っている施設との単回接続をすることで、オーストラリア・シドニー大学とのカンファレンスや、ベトナム国内の施設同士(バクマイ病院-ホーチミン医科薬科大学)も独自の感染症カンファレンスを実施している。また、平成19年度4月からは、「BMH-IMCJ間の病理コンサルテーション会議」を隔月、「ホーチミン医科薬科大学-IMCJ間の国際的感染症ケース・ディスカッション」を毎月行うことが決まっており、本ネットワークの更なる活用によって、両国間の専門家の育成に繋がるものと期待される。また、本システムを拡大化し、感染症専門家養成の為にe-learningにも取り入れる計画である。また、今後、本システムをインドネシア、タイ、カンボジアなど他のアジア地域に広げることで、新興感染症(特に鳥インフルエンザ、新型インフルエンザなど)の脅威に対応するためのアジア地域における感染症ネットワークを構築する。

(倫理面への配慮)

インターネットによる情報の流出、個人情報の流出に最新の注意を払いシステム設計をする。

C. 研究結果

医学会議・共同診療用相互交換型テレビ会議システム『e-medicine』を開発した。平成17年度は、本システムの構築と共に、国立国際医療センター(IMCJ/東京)、バクマイ病院(BMH/ベトナム・ハノイ市)、に設置して、セキュリティシステムを加えたネットワークを確立し、インターネットで両医療機関を結んだ。

また、操作が簡便で場所のとらない簡易型の『コンパクトe-medicine』を開発、国内で、公立学校共済組合関東中央病院病理部に設置し、日越間の病理研究を強化した。

平成18年度、本システムがインターネットを利用していることから、同様のTV医学会議システムを設置済の、ベトナム・ホーチミン医科薬科大学(ホーチミン)、国立小児病院(ハノイ)、国立感染症・熱帯病病院(ハノイ)を本e-medicineネットワークに取り込みアジア感染症ネットワークの輪を広げた。

<過去実施のカンファレンス>

○ 主な定例カンファレンス

『Medical Conference between IMCJ – BMH』

- 平成17年12月-鳥インフルエンザの現状と対応
- 平成18年2月-抗HIV療法のモニタリングと薬剤耐性
- 平成18年3月-結核症 東京-ハノイ

- 平成18年5月-Procedure and Application of BAL(Broncho Alveolar Lavage) in Respiratory Diseases
- 平成18年10月-Off-pump CABG (off-pump coronary artery by pass graft) – Basic Technique and its application

○ 主な随時カンファレンス

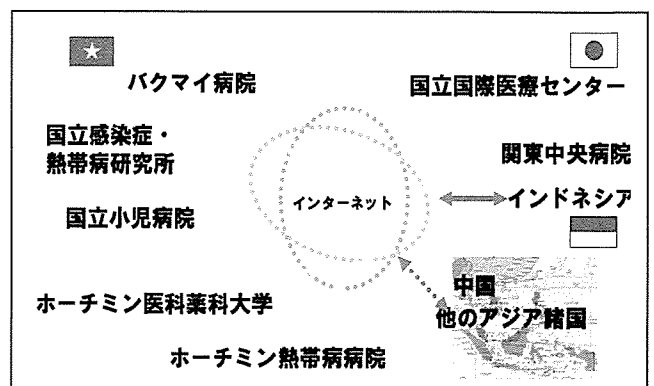
- 平成18年1月-鳥インフルエンザ (IMCJ-バクマイ病院にオーストラリア・シドニー大学を結んだ3点カンファレンス)
- 平成18年12月-病理コンサルテーション IMCJ-BMHキックオフミーティング (IMCJ-BMH-関東中央病院を結んだ3点カンファレンス)
- 平成18年7月 首都圏感染症指定医療機関研究会

Dr. Ha, Vice Director (National Institute of Infectious and Tropical Disease/ベトナム・ハノイ)特別講演

この他、日常的に研究の打ち合わせ会議、専門家会議、症例検討、コンサルテーションなどに本システムを使用している。ベトナム国内でも、バクマイ病院(ハノイ市)とホーチミン医科薬科大学(ホーチミン市)がe-medicineを使ってカンファレンスを実施(平成18年6月:講演者Carl D. Mottram, BA RRT RPFT FAA RC, Director - Pulmonary Function Laboratories and Rehabilitation, Assistant Professor of Medicine - Mayo Clinic College of Medicine, Topic: Spirometry)など、日越両国の専門家養成に有効的に利用されている。

D. 考察

e-medicine構築及び設置当初は、使用する側の医療従事者達に本システムの利便性と有効性を理解してもらうまでに時間を要したが、頻回に使用するうちに、e-medicineを利用することへの習慣が出来、また便利さの認識の高まりと共に、気軽な気持ちでe-medicineを使用することが出来るようになり、これは、本研究全体のインフラとして、非常に重要な役割を担っているといえる。



今後出現するであろう未知の感染症を含め、新興感染症に対し十分な情報収集体制と、準備体制を構築しておくことは必須である。そこで、本システムを使ったネットワークをアジア諸地域に拡大し、今後、より広く、より密度の濃い情報を収集すべく、ベトナム、日本に踏みとどまらず、インドネシア、タイ、カンボジア、中国などに本ネットワークを広げ、アジア感染症ネットワークなるものを構築していくことが課題といえる。

E. 結論

アジア感染症ネットワークの拡大と共に、従来の本ネットワークを使用した医学カンファレンスをより頻回に実施したり、TV 会議システムを持っている施設との単回接続をしたりすることで、ネットワーク外の施設との医学カンファレンスや、ベトナム国内の施設同士の医学カンファレンスも拡大することで、情報の収集と共に、本システムを使った人材の育成・教育にも有効利用できる。

平成 19 年度 4 月からは、バクマイ病院-IMCJ 間の病理コンサルテーション会議を隔月、ホーチミン医科薬科大学-IMCJ 間の国際的感染症ケース・ディスカッションを毎月行うことが決まっており、本ネットワークの更なる活用と共に、両国間の専門家の育成に繋がるものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

工藤宏一郎. 研究の周辺から-国際疾病センターの設立と課題-. 呼吸. 2006;25.7.659-660.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

高病原性鳥インフルエンザの病理・免疫組織化学的研究に関する研究

分担研究者	佐多 徹太郎	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者	中島 典子	国立感染症研究所感染病理部
	佐藤 由子	国立感染症研究所感染病理部
	片野 晴隆	国立感染症研究所感染病理部

研究要旨

高病原性鳥インフルエンザがヒトに感染した場合の病理・病態はいまだ不明である。本年度はベトナムのH5N1感染剖検症例を共同研究の一環として入手し検索する機会を得た。組織学的には種々の程度のDADがみられ、A型インフルエンザウイルス抗原(NP抗原)は肺泡領域を主とし、細気管支の一部にも認められた。気管支細気管支病変が中心となる通常のヒトインフルエンザの病理と異なり、病変の主座は肺泡領域であることがあきからとなった。

A. 研究目的

高病原性鳥インフルエンザがヒトに感染した場合の病理・病態はいまだ不明である。とくに重症化の病理について検討し、病態を明らかにし、診断・治療への示唆を与えることを目的とする。

B. 研究方法

ベトナム小児病院との共同研究として2003-2004年のインフルエンザ剖検例3例のホルマリン固定パラフィン包埋肺組織を入手し、病理像を検討する機会を得た。各パラフィンブロックから切片を作製し、HE染色ほかの通常標本を作製した。また、インフルエンザウイルス抗原を組織切片上で検出するための免疫組織化学法は、昨年度に報告したモノクローナル抗体を反応させた後、LSABキット(Dako)を用い、ジアミノベンチジンで発色した。ほか種々の細胞マーカー抗体を用いて免疫染色、および二重染色を行った。組織切片はヘマトキシリンで核染色後、検鏡した。一部は蛍光標識抗体で染色し共焦点レーザー蛍光顕微鏡で写真撮影を行った。さらに、各症例の肺パラフィンブロックから10 μ mの切片5枚を作製し、脱パラフィンの後、Isogenを用いてRNAを抽出し、H5N1のrealtime RT-PCRを行い、ウイルスゲノムの検索を行った。

(倫理面への配慮)

ベトナム保健省の了承のもと、共同研究契約にもとづいて臨床歴とともにホルマリン固定パラフィン包埋組織を入手した。

C. 研究結果

1)症例：12才女児、5才と4才の男児の計3例で、発症から剖検までそれぞれ5日、18日、17日であった。胸部X線像では広範な陰影増加を認めた。いずれの症例

もBALを行いPCR法でH5N1型のA型インフルエンザウイルスゲノムが陽性で、血清抗体は一例検索されたが陰性であった。

2)病理所見：いずれも肺泡領域に硝子膜形成がみられdiffuse alveolar damage (DAD)の組織所見を示したが、経過のより長い17日と18日では器質化が認められた。好中球も認められた。細気管支には著変を認めなかった。

3)免疫組織化学所見：A型インフルエンザウイルス抗原はおもに肺泡領域の上皮細胞にの核と細胞質に検出された。核内のみ存在する感染細胞もみられた。細気管支上皮細胞にはほとんど検出できなかったが、一部で陽性となった。DAD病変としては滲出性の時期ではウイルス抗原が検出できた(図1)が、器質化が見られるようになった経過の長い例ではウイルス抗原は検出できなかった。また感染細胞のマーカーとウイルス抗原の二重染色により、感染細胞の同定を試みた。その結果、2型肺泡上皮細胞(図2)と一部の細気管支上皮細胞が感染していることが判明した。単球、肺泡内マクロファージ、血管内皮細胞、リンパ球にはインフルエンザウイルス抗原は検出できなかった。 α 2.6シアル酸は感染細胞に陽性であったが、 α 2.3シアル酸は特異染色が不明であった。

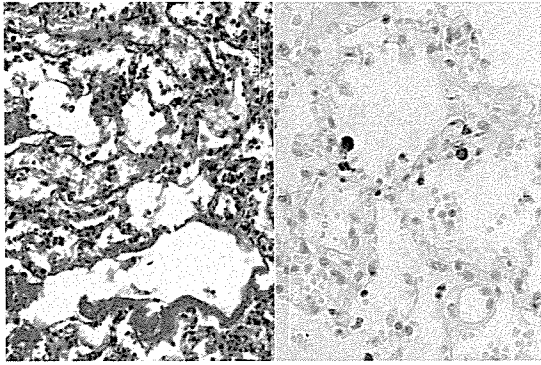


図1 左図はHE染色で、DAD病変を示す。右図はインフルエンザウイルスのNP抗原でおもに肺胞上皮細胞に陽性である。

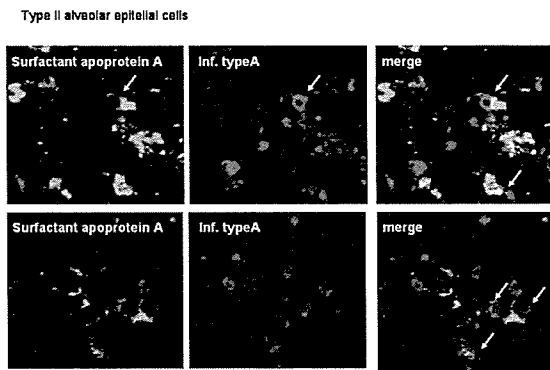


図2 緑色はSurfactant apoprotein Aの抗原で2型肺胞上皮細胞のマーカー。赤はインフルエンザウイルスのNP抗原で、右端の図で両者がマージしている。

4) Realtime RT-PCR：各例3ないし5個のパラフィンブロックから検索を行った。その結果、12才女児の肺のみから18-183コピーのH5N1インフルエンザウイルスゲノムが検出された。ほか2例の肺組織は陰性であった。陰性対照としてVZVのrealtime PCRを行ったが、陰性であった。

D. 考察

人の肺組織では、インフルエンザウイルスの細胞レセプターとしてシアル酸が知られており、ヒトインフルエンザウイルスでは $\alpha 2.6$ シアル酸が、鳥インフルエンザウイルスでは $\alpha 2.3$ シアル酸がレセプターとして機能することが知られている。昨年には新矢らにより、ヒトの肺胞上皮細胞には $\alpha 2.3$ シアル酸が、細気管支気管支上皮細胞では $\alpha 2.6$ シアル酸が上皮細胞に分布することが明らかにされ、またヒトや鳥インフルエンザウイルスの感染実験からレセプターの分布と感染細胞の分布が一致することが報告されている。今回、BAL液からPCR法でH5N1ウイルスゲノムが検出され、典型的なヒト鳥インフルエンザ症状を示した剖検例の組織で病理・免疫組織化学法ではじめて検討した。また、今回realtime RT-PCR法でも1例のパラフィン包埋肺組

織切片から検出できた。ウイルス抗原はおもに2型肺胞上皮細胞の核および細胞質内に検出された。一部の細気管支上皮細胞にも認められた。この感染細胞の肺内分布としては、通常のヒトインフルエンザウイルスの感染病変が気管・気管支病変であることから、全く異なっていた。インフルエンザウイルス抗原は感染細胞の核内には感染早期に、細胞質内には感染後期に認められ、細胞マーカーとの二重染色では、2型肺胞上皮細胞のマーカーであるSurfactant apoprotein Aと気管支系上皮細胞のマーカーであるCytokeratin AE1/AE3とインフルエンザウイルス抗原が同じ細胞、あるいは一部ダブって陽性となることが判明し、他の細胞マーカーでは陰性であった。肺病変のDADの程度からすると感染早期で肺胞内の器質化が進んでいない例でのみ、ウイルス抗原が検出された。したがって、H5N1ウイルスはおもに肺胞領域に感染が成立し、少なくとも発症5日後にはほとんどが2型肺胞上皮に変わっており、その細胞にも感染が成立していることになる。細気管支領域にもウイルス感染細胞が見つかったことから、ウイルスは経気道で感染し、気道系でもっとも感染に弱い細気管支末端から肺胞領域にかけて、おそらく1型肺胞上皮細胞に感染し、細胞が脱落し、血清成分の漏出が起こり、硝子膜形成がおこる。そして増殖してきた2型肺胞上皮にもさらに感染が広がっていく。そして肺胞内が器質化するころ(発症17-18日後)には、ウイルス抗原は消失し、サイトカインの働きも加わって重篤な器質化肺炎から呼吸不全に進行していくのではないかと考えることができる。今回の剖検例組織は、組織の固定が十分とはいえないのか、シアル酸のレクチンによる検出は、とくに $\alpha 2.3$ シアル酸でははっきりしなかったため、レセプターとの関連については不明である。しかし、この肺病変がSARSの場合と酷似していることは明かである。また患者の年齢以外は、臨床所見も類似しており、おそらくウイルスが肺胞に感染し増殖することによってサイトカインの動きが活発となって肺病変が進行していると考えられる。重症化にはさらに病変の量的な関係もあるかと思われる。今回血管内皮細胞や肺胞内単球やマクロファージに検出できなかったことから、血行性に肺に感染するのではないこと、単球・マクロファージに感染したサイトカイン等が分泌されるのではなさそうと考えられた。

E. 結論

高病原性鳥インフルエンザウイルス感染ヒト肺組織を病理学および免疫組織化学的に検討し、ウイルスはおもに肺胞上皮細胞で増殖していることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

高病原性鳥インフルエンザの病理学的研究に関する研究

分担研究者 岡 輝明 公立学校共済組合関東中央病院 病理科

研究要旨

感染の危険性の高い患者の病理解剖を、感染対策の整備された解剖室ではない場所で安全に実施するための新しい解剖システム(デジタルマイクロスコープを用いた局所密閉式解剖システム)を構築し、この方法を用いて高病原性鳥インフルエンザ症例の病理解剖を実施する。

A. 研究目的

感染の危険性が高く、致命率の高い感染症の病理解剖を安全に実施することが可能な解剖システムを構築し、実施する。また、これをヴェトナムの病理医と共同で実施してゆくためのインフラ整備の一環として、バクマイ病院の病理医と定期的に電話回線を用いた遠隔会議を開催する。

B. 研究方法

1)内視鏡(デジタルマイクロスコープ)を用いた臓器採取法の開発：内視鏡、光源、解剖器具などを胸壁から胸腔に挿入し、これらのすべて機器を十分な強度と良好な透過性を兼ね備えた厚手のビニール袋で密閉し、この袋を胸壁に密着させる。つまり、胸腔に密着した閉鎖空間を作り、臓器の採取やその回収を含めてすべての操作はこの中で行なうことにした。

2)バクマイ病院との定期的カンファランス：電話回線を用い、モニター、顕微鏡、パソコンを連結させたシステム(e-medicine)を使用して、隔月1回の会議を実施した。

C. 研究結果

1)内視鏡(デジタルマイクロスコープ)を用いた臓器採取法の開発：解剖室そのものを整備することなく危険性の高い解剖を安全に実施することができる。この方法を用いれば、解剖室のない場所でも臓器採取を行なうことも可能である。

2)バクマイ病院との定期的カンファランス：通信者の顔、レントゲン画像、臓器の肉眼所見、組織像を通信しあうことが可能であった。組織像については顕微鏡から直接画像を送ることが可能であり、現在は静止画ではあるが疑似動画として使用でき、指示によって操作すれば望む視野の観察が可能であった。

D. 考察

1)内視鏡(デジタルマイクロスコープ)を用いた臓器採取法の開発：初年度はこの目的のために内視鏡を用い

る方法を構築しつつあったが、実際に応用することをシミュレーションしてみると、内視鏡に慣れない病理医が使用することから内部操作の習熟や操作時間などの点で多くの困難が予想された。そこで、内視鏡ではなくデジタルマイクロスコープを用いる方法の開発に着手することとした。すなわち、胸壁に小切開を加え、そこからデジタルマイクロスコープ(光源内臓)と解剖器具を挿入することによりほぼ直視下の操作を行なう方法である。デジタルマイクロスコープは限られた狭い視野の死角をカバーすることが可能である。場合によっては深く挿入して内視鏡の代用の機能を果たすこともできる。また、デジタルマイクロスコープは内視鏡よりもはるかに小型で、このシステムを構築するうえで利点が多い。現在、このシステムを構築中である。

2)バクマイ病院との定期的カンファランス：回線の容量が小さいためときどき中断してしまうことが現在のところ唯一の問題である。

E. 結論

1)内視鏡(デジタルマイクロスコープ)を用いた臓器採取法の開発：このシステムは胸壁に密着させた小さな閉鎖空間の中で操作を実施することが特長であり、解剖室がない場所でも一定範囲での解剖が実施可能である。このシステムを応用すれば、制限はあるものの、手術室のない場所で無菌的に手術を行なうこともできるのではないかと思われ、災害地などにおける緊急手術にも応用可能であろうと考えられる。

2)バクマイ病院との定期的カンファランス：これによって相互にほぼ満足できる病理学的議論ができることが確認できた。この方法で、リアルタイムな意見交換が可能となった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)
 分担研究報告書

鳥インフルエンザの臨床に関わる専門家養成プログラムの開発

分担研究者 加藤 康幸 国立国際医療センター

研究要旨

鳥インフルエンザなどのまれな国際感染症に対する感染症指定医療機関医療従事者の研修システム整備は緊急の課題である。指定機関間の情報交換の場として、首都圏感染症指定医療機関研究会を開催した。また、国内研修として、輸入感染症講習会を提案した。ベトナム・ホーチミン市熱帯病病院の医師と共同で、短期国外研修プログラムを作成した。

A. 研究目的

鳥インフルエンザなどのまれな国際感染症に対する感染症指定医療機関医療従事者の研修システムの実態を明らかにし、新しい研修プログラムを提案する。

B. 研究方法

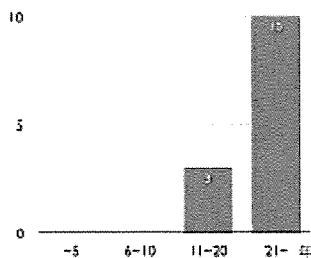
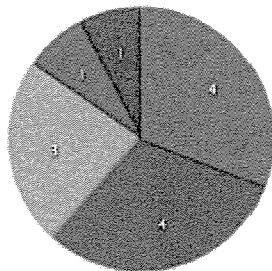
1. 全国の第一種感染症指定医療機関にアンケート調査を行う
2. 国立国際医療センターがある首都圏において、都県を越えた情報交換の仕組みを作成し、試用する
3. 国内研修プログラムを作成し、試用する
4. 鳥インフルエンザの診療経験がある感染症専門医と共同で、国外研修プログラムを作成する

C. 研究結果

1. 全国14の第一種感染症指定医療機関から回答を得た。研修は個々の病院に任されている実態が明らかとなった。

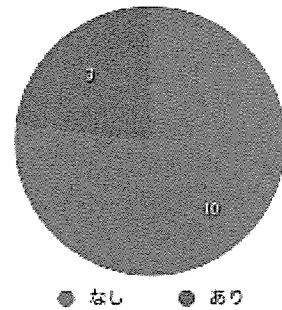
■ ご回答いただいた先生の専門・医師経験年数

- 呼吸器内科 ● 感染症内科
- 小児科 ● 血液内科
- 臨床検査科

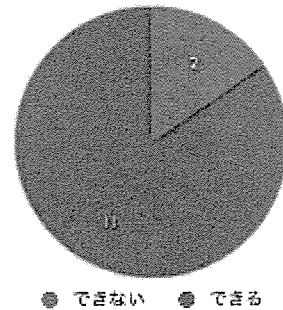


■ マラリア診療状況

2005に診療したマラリア患者数

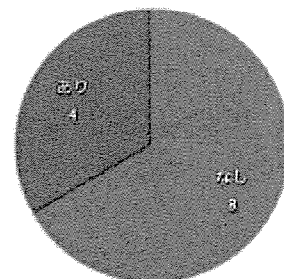


院内でのマラリア検査

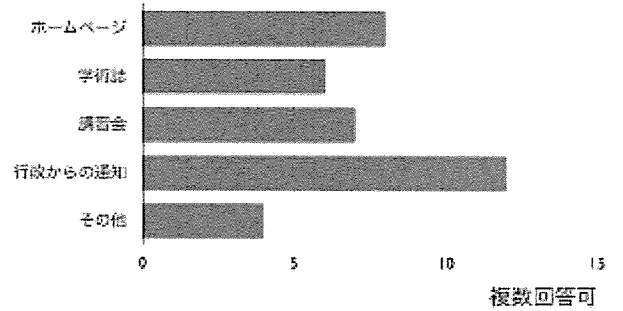
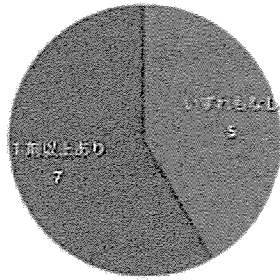


■ マラリア治療薬の保有状況

メフロキン錠

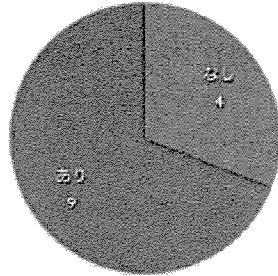


許可薬(キニーネ末、ファンシダール錠、メフロキン錠)のいずれか

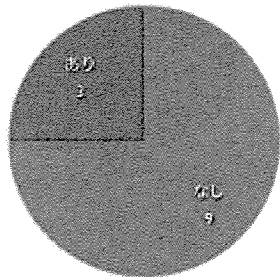


■海外帰国者肺炎の診療経験

2003年SARS疑い例および可能性例

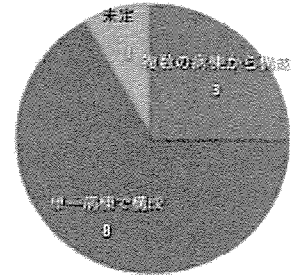


2005年

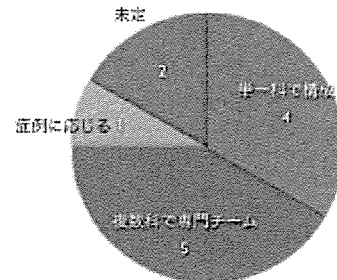


■第一種感染症室の運用(担当職員の構成)

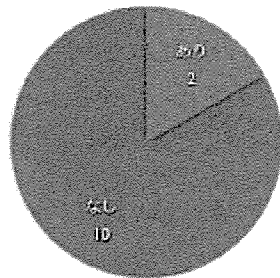
看護師



医師

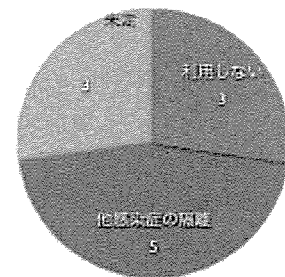


■警察や消防との定期的な訓練

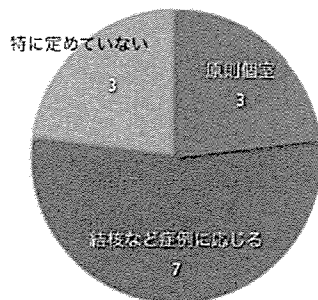


■第一種感染症室の運用(日常の利用・訓練)

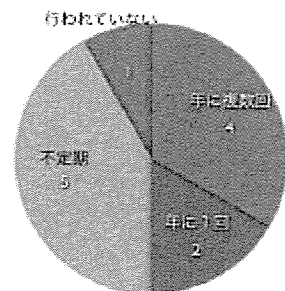
普段の病室利用



■入院の必要な肺炎患者の隔離



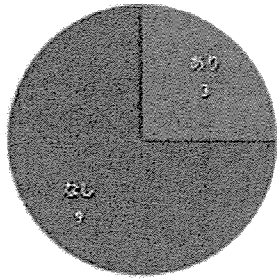
職員への講習・訓練



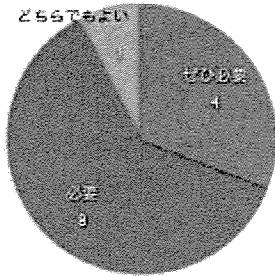
■H5N1インフルエンザに関する情報収集

■第一種感染症指定医療機関のネットワーク

他機関との定期的な情報交換



他機関との情報交換の必要性



2. 4月と7月に9施設が参加して、首都圏感染症指定医療機関研究会を開催した。なお、国の新型インフルエンザガイドライン案に対する意見交換会も行った。

■第1回首都圏感染症指定医療機関研究会(平成18年4月22日)

14:00-14:05	開会のことば	工藤宏一郎(国立国際医療センター)
14:05-14:20	ベトナムでの研修	加藤康幸(国立国際医療センター)
14:20-14:35	当院における新型インフルエンザ準備状況	相楽裕子(横浜市立市民病院)
14:35-14:50	当センターの新型インフルエンザ対策	川名明彦(国立国際医療センター)
14:50-16:00	<招聘講演> Human Avian Influenza Infection in the South of Vietnam	Nguyen Duy Phong (ホーチミン市熱帯病病院)
16:00-16:10	まとめ	

■第2回首都圏感染症指定医療機関研究会(平成18年7月8日)

15:15-15:20	開会の挨拶	工藤宏一郎(国立国際医療センター)
15:20-15:35	H5N1インフルエンザの指定感染症指定について	金成由美子(厚生労働省健康局結核感染症課)
15:40-16:20	<特別講演>ベトナム・ハノイとのTV会議 高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)の臨床	Nguyen Hong Ha(ベトナム国立感染症・熱帯病研究所)

16:30-18:00	ケーススタディ 中国から帰国した肺炎患者の診療	ナビゲーター：加藤康幸, 工藤宏一郎(国立国際医療センター) コメンテーター：野口博史(成田赤十字病院), 古宮伸洋(都立墨東病院), 高橋華子(横浜市立市民病院), 稲垣智一(東京都福祉保健局安全室感染症対策課)
-------------	----------------------------	--

3. 10月に2日間、輸入感染症講習会を行った。全国の感染症指定医療機関や大学から25名の医師が参加した。

■1 日目

時間	開講式	(講師)
10:00-10:10	開講式	(講師)
10:10-11:00	旅行者下痢症	大西健児(東京都立墨東病院)
11:10-12:10	マラリア	狩野繁之(国立国際医療センター研究所)
12:20-14:20	マラリア検査実習	
14:30-16:00	H5N1インフルエンザ	Nguyen Duy Phong (ホーチミン市熱帯病病院)
16:20-17:10	腸チフス	相楽裕子(横浜市立市民病院)
17:20-18:10	狂犬病暴露後予防	高山直秀(東京都立駒込病院)

■2 日目

9:00-9:50	インフルエンザ	川名明彦(国立国際医療センター国際疾病センター)
9:50-10:50	デング熱	水野泰孝(国立国際医療センター国際疾病センター)
11:00-11:30	トラベルワクチン	金川修造(国立国際医療センター国際疾病センター)
11:40-12:10	熱帯病治療薬	源河いくみ(国立国際医療センター国際疾病センター)
13:30-15:00	ケース・スタディー(1)	加藤康幸(国立国際医療センター国際疾病センター) 水野泰孝(国立国際医療センター国際疾病センター)
15:30-17:00	ケース・スタディー(2)	Nguyen Duy Phong (ホーチミン市熱帯病病院) Nguyen Quoc Thai(ベトナム国立感染症・熱帯病研究所)
17:00-17:30	終了式	

4. 12月に日本で36年ぶりに発生したヒト狂犬病について緊急セミナーを開催した。参加者200名。

ヒトの狂犬病:忘れられた死の病	高山直秀(都立駒込病院)
症例報告	山本舜悟(洛和会音羽病院)
狂犬病の検査・診断	井上 智(国立感染症研究所)
ディスカッション	加藤康幸(国立国際医療センター)

5. ベトナム・ホーチミン市熱帯病病院の医師と共同で、5日間の国外研修プログラムを作成した。

8:30	Registration
9:00	Malaria/CNS infections ward Clinical review (Malaria)
14:00	Adult ICU ward Clinical case discussion
15:00	Isolated ward for Avian influenza
8:30	Malaria/CNS infections ward Seminar (Laboratory diagnosis)
10:30	Tetanus ward Clinical review (Tetanus)
14:00	University Hosp visit
15:00	Meeting with DCC by E-medicine
16:00	University Facility Tour
8:30	Tetanus ward
10:30	Pediatric ICU ward Clinical case discussion (Dengue, Bacterial meningitis)
14:30	Faculty of Traditional Medicine visit
8:30	Malaria/CNS infections ward Prof. Farrar morning round
10:00	Seminar (Dengue: Dr. Trung)
14:30	Long An District Hospital visit (Nguyen Van Tuyen Hospital)
8:30	Malaria/CNS infection ward Prof. Farrar morning round
9:00	HIV / AIDS ward
10:30	Meet Prof. Farrar
14:00	Gastro-enterology ward Clinical review (Viral hepatitis, Facioliasis, Typhoid)
15:00	Seminar (Meningitis: Dr. Phong)

D. 考察

1. 感染症指定医療機関従事者の臨床研修は、組織的に行われていない。国の支援が期待されている。
2. 都道府県を越えた広域な情報交換は、有意義である。
3. 国際感染症に関する国内短期研修の需要は高いことが明らかとなった。
4. 症例数の多い国外病院では、短期研修でも十分効果のあがることが示唆された。

E. 結論

全国に第一種感染症指定医療機関が整備されつつあるが、医療従事者研修などのソフト面が伴っていない。プログラムは、国内研修に加えて、症例数が多い国外施設での研修を考慮する必要がある。医療従事者が参加しやすい短期研修を主体にすべきである。国が、これらの事業に継続的に関わっていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 加藤康幸. 高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)の臨床---ベトナムの症例とアジアで得られた知見から---. 日本胸部臨床 2006;65:886-96.
- 加藤康幸. ヒトの鳥インフルエンザ感染症の臨床. 内科 2006;98:872-5.
- 加藤康幸. 高病原性鳥インフルエンザ. アレルギー・免疫 2006;13:1545-8.
- 工藤宏一郎, 加藤康幸. 高病原性鳥インフルエンザとパンデミック. Annual Review 呼吸器 2007:70-8.
- 加藤康幸. 感染症診療は進んだか? 臨床研修プラクティス 2006;12:952.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

H5N1感染症例の臨床的特徴に関する検討

分担研究者 新保卓郎 国立国際医療センター研究所医療情報解析研究部 部長

研究要旨

後ろ向きの症例集積研究により、ベトナムハノイで発生した鳥インフルエンザウイルス(H5N1)感染患者の臨床的特徴を検討した。そして予後と関連のある所見、特にoseltamivirについて検討した。調査された38例のうち、oseltamivirは33例が使用していた。使用例での死亡は6/33例(18.2%)であり、未使用例での死亡は2/5例(40.0%)であった ($p=0.28$)。重症度を調整するため、白血球数を用いて多重ロジスティック回帰を行った。Oseltamivir使用例の死亡に関するオッズ比は0.11(95%信頼区間0.01-1.73)であり、なお信頼区間は広がった。また観察研究であり、交絡因子の影響の可能性も残った。

A. 研究目的

人での鳥インフルエンザウイルス(H5N1)感染症の報告はなお少ない。本研究では、ベトナムハノイで発生した鳥インフルエンザウイルス(H5N1)感染患者の臨床的特徴を検討した。そして予後と関連のある所見、特にoseltamivirの使用と生存との関連について検討した。

B. 研究方法

後ろ向きの症例集積研究である。ベトナムハノイ市国立熱帯医学研究所に入院したすべてのH5N1感染患者の診療録を調査し、患者属性、接触歴、病歴、症状、徴候、検査、胸部X線、治療内容、予後などを記録した。その上で臨床的特徴を記述し、予後と関連のある所見をoseltamivirの使用も含めて検討した。対象患者はすべてRT-PCRによりH5N1ウイルス感染が確認された症例である。

(倫理面への配慮)

本研究は、ベトナム国立熱帯医学研究所と国立国際医療センター倫理委員会の承認を得て実施された。

C. 研究結果

2004年1月から2005年7月までに入院した、38例の患者(平均年齢38.3歳)の診療録が調査された。このうち死亡は8例(21.0%)であった。死亡と関連のあった要因は、白血球減少、血小板減少、アルブミン低値、GOT高値などであった。一方、年齢には関連を認めなかった。

Oseltamivirは33例が使用していた。使用例での死亡は6/33例(18.2%)であり、未使用例での死亡は2/5例(40.0%)であった($p=0.28$)。患者の重症度は不均一であり、これを調整するため白血球数を用いて多重ロジスティック回帰を行った。Oseltamivir使用例の死亡オッズ比は0.11(95%信頼区間0.01-1.73)であり、なお信頼

区間は広がった。

D. 考察

本研究の症例は、既報と比較して死亡率が低かった。他の研究と比べて白血球数が高く、このため軽症例が多く含まれていた可能性がある。死亡は白血球数の他、臓器障害を示唆する所見と関連があった。

Oseltamivir使用例では死亡例が少なかったが、オッズ比の信頼区間は広がった。また白血球数により重症度は調整したが、観察研究でありなお交絡因子の影響の可能性は残った。特に重症例で、重篤である結果としてoseltamivirが服用できない場合などでは、oseltamivirの効果を過大評価しうる。Oseltamivirが未使用症例では、未使用の理由などを検討する必要があると考えられた。

本研究では診療録からデータを抽出したが、一部のデータについては再確認をして信頼性を高める必要がある。さらに分析、検討を進める予定である。

E. 結論

Oseltamivir使用例では死亡例が少なかったが、オッズ比の信頼区間は広がった。また白血球数により重症度は調整したが、観察研究でありなお交絡因子の影響の可能性は残った。さらに個々の症例の検討や他の症例の検討が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。