

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

院内感染対策に関する研究

分担研究者 川名 明彦 国際疾病センター医長

研究要旨

高病原性鳥インフルエンザA/H5N1は、致死率の高い感染症である。本疾患を封じ込めるための感染対策マニュアルの作成を試みた。作成したマニュアルはHP上で公開し、意見を集約し、また実地演習を行なう事で実効性を高めた。本マニュアルは厚生労働省のガイドライン作成の資料として貢献した。今後は発展途上国への導入を進める予定である。

A. 研究目的

高病原性鳥インフルエンザA/H5N1は、現時点では効率よいヒトへの感染性を有さないが、ヒトに感染した場合60%以上が死亡する危険な感染症である。本感染症を封じ込めるための感染対策の指針としてWHOがガイドラインを発表しているが、実際の診療の現場で使用するためにはより具体的な記述が必要である。今回の研究では、本疾患についてより具体的な感染対策マニュアルを作成することを目的とした。

B. 研究方法

WHOは、動物の間に新型ウイルスが出現し、徐々にヒトへの適応が進行し、最終的にヒトの世界で感染が拡大して世界的大流行をきたすまでの経過を6つの段階に分けている(パンデミックフェーズ分類1～6)。しかしこの分類は、ウイルス学的・疫学的知見に基づくものであり、実際の診療には必ずしも適切とは言えない。そこで本研究では、フェーズ1～2を「季節性インフルエンザ感染対策強化の時期」、フェーズ3～5を「鳥インフルエンザ封じ込めの時期」ならびにフェーズ6を「大流行の時期」の3つのグループに分け、各段階における感染対策の方法をマニュアルとしてまとめた。さらにこのマニュアルについてインターネットを用いて公開し、広く意見を求め改善する方法を採った。次いでマニュアルに従った演習を実施し、問題点を検証した。本疾患はマニュアル作成が主目的であり、特に問題はないと考えるが、倫理的に十分配慮した。

C. 研究結果

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。本マニュアルに従った高病原性鳥インフルエンザA/H5N1感染対策訓練も実施し、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。

D. 考察

現在世界各国はWHOの指針に従い、各フェーズにおける感染対策マニュアル・ガイドラインの開発を急いでいる。すでに米国CDC、カナダ、イギリスなどからは具体的な高病原性鳥インフルエンザA/H5N1および新型インフルエンザ感染対策ガイドラインが発表されている。わが国においても、厚生労働省新型インフルエンザ専門家会議が中心となり同様のガイドライン作成を急いできた。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。

われわれのマニュアルの独創的な点は、ベトナムなど発展途上国においても実行可能でありながら、わが国の事情にも適合したものである点である。また、実地演習を繰り返しながら実用度の高いマニュアル作りを目指した点も独創的であるといえる。今後は途上国への導入を進める。

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

高病原性鳥インフルエンザA/H5N1を想定した感染対策マニュアルを作成した。HP上で公開し、またマニュアルに沿った実地演習を行なう事でさらに実効性の高いマニュアルに改良してゆく予定である。本マニュアルは、厚労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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 国立国際医療センター インフルエンザ対応マニュアルー通常のインフルエンザ、鳥インフルエンザから新型インフルエンザまでーhttp://www.dcc.go.jp/dis_center/pdf/influ_manual.pdf

2) 川名明彦. 新型インフルエンザパンデミックへの対応ー病院レベルでの対応ー. 日本胸部臨床.

Vol.65, No.10, p906-913, 2006

3) 川名明彦、加藤康幸、工藤宏一郎．大規模施設でのマニュアルの作り方ー当施設での新型インフルエンザ対応マニュアル作りー．インフェクションコントロールVol.15, No.10, p970-977, 2006

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

特になし。

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

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による発症機序に関する研究
-Calu-3細胞を用いた検討-

分担研究者・・・	松下育美	国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部
	慶長直人	国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部
	土方美奈子	国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部
	櫻田紳策	国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部

研究要旨

高病原性鳥インフルエンザヒト感染病態に関連して、我々はヒト型、鳥型インフルエンザウイルスレセプターのヒトの気道上皮細胞における発現様式の解析を進めている。われわれはこれまでにBEAS-2B、NCI-H292ヒト気道上皮細胞株のレクチン染色性を検討してきたが、本年度は、嚢胞性線維症、SARSなどの病態解析モデルとして利用され、気相液相培養下に極性を有する細胞として現在注目されている、ヒト気道上皮様細胞株Calu-3における $\alpha 2$ -6結合型シアル酸 (SA2-6Gal: Sialic acid $\alpha 2$ -6Gal)および $\alpha 2$ -3結合型シアル酸 (SA2-3Gal: Sialic acid $\alpha 2$ -3Gal) の発現状態を、レクチン染色、レクチン定量系を用いて検討した。今後、確立した系を用いて、ヒトインフルエンザレセプターの発現状況をさらに検討する予定である。

A. 研究目的

ウイルス学的に、インフルエンザウイルスはオルソミクソウイルス科に属するRNAウイルスである。特にA型インフルエンザウイルスは、病原性が高く、これまでも、1918年のスペイン型、1968年の香港型、1977年のソ連型インフルエンザのような大流行を引き起こしてきた。今後、再び、抗原性の異なるヒト新型インフルエンザが出現すると、既存の免疫を持たないために、重症で且つ世界的な大流行を引き起こすことが懸念されている。

トリインフルエンザに関しては、1997年香港で、直接ヒトへ感染、死亡するという事例により注目され、2003年のオランダ、2003-4年以降、東南アジアを初めとする諸地域で、高病原性トリインフルエンザの流行、感染及び死亡例が増加し、新型インフルエンザの出現の可能性が、今までになく高まっている。

A型インフルエンザウイルスでは、ウイルス粒子の表面に2種類のスパイク糖蛋白質が存在する。赤血球凝集素であるヘマグルチニン (HA: hemagglutinin) 及びノイラミニダーゼ (NA: neuraminidase) であり、それぞれ3量体、4量体でスパイクを形成している。抗原性の相違から、HAは15の亜型 (H1-15)、NAは9の亜型 (N1-N9) に分類されている。

インフルエンザウイルスは侵入時、細胞表面の糖蛋白や糖脂質の糖鎖の末端に存在するシアル酸を宿主側受容体としている。トリインフルエンザウイルスのHAが認識するレセプターは、シアル酸と隣のガラクトースとの結合様式が $\alpha 2$ -3結合のシアル酸であるのに対し、ヒトインフルエンザウイルスは $\alpha 2$ -6結合のシアル酸をレセプターとして認識して吸着することが知られている。

ヒトの気道上皮には主に $\alpha 2$ -6結合型シアル酸 (SA2-6Gal: Sialic acid $\alpha 2$ -6Gal)、トリの腸管上皮には、 $\alpha 2$ -3結

合型シアル酸 (SA2-3Gal: Sialic acid $\alpha 2$ -3Gal)が発現している。ブタの気道上皮にはSA2-6Gal、SA2-3Gal双方のシアル酸が存在するため、ヒトとトリの両インフルエンザが感染することができるとされている。1997年香港でのH5N1型高病原性トリインフルエンザウイルスのヒトへの感染例をはじめ、それ以降アジア諸国で見られた感染例では、どのような機序でヒトに感染をきたしたのか注目されている。ヒト気道上皮では主にSA2-6Galが発現しているが、最近、気道上皮細胞の局在や分化に伴い、SA2-3Galが発現し、これらのレセプターを介してトリインフルエンザウイルスが感染しうるとの報告が散見される。ヒトへの易感染性の違いは、このように、SA2-6Gal及びSA2-3Galの発現量の個人差に起因している可能性も考えられる。

これらの発現検討には、ヒト気道上皮細胞を生体内に存在していたときの状況に近づけた状態で培養し、細胞固有の機能をみるのに適した、気相液相培養系が用いられることがあり、我々もこの系を確立している。具体的には、透過性コラーゲン膜上に上皮細胞を培養、膜上層部を気相に、底面部を培養液として培養を行う方法である。しかしながら、正常細胞は一般に増殖が遅く、多くの検討を行うのは不向きであるため、正常細胞より扱いやすく、しかも気相液相培養系により細胞極性を示し、分化しうる気道上皮様細胞株として、Calu-3細胞に注目し、本年度は、この細胞上の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ので報告する。

B. 研究方法

① レクチン染色

Calu-3 細胞をスライド上に培養し、digoxigenin-glycan differentiation kit (Boehringer, Mannheim, Germany) を用い、レクチン染色の条件を検討した。レクチンは、SA2-6Gal を特異的に認識する SNA (Sambucus nigra agglutinin) および、SA2-3Gal を認識する MAA (Maackia amurensis agglutinin) を用いた。発色には NBT/X-phosphate を用いた。陰性対照には、シアリダーゼで消化した細胞を用いた。細胞の固定法、レクチン濃度、シアリダーゼ処理条件について検討した。

固定法は、4% PFA 及びアセトンのどちらでも可能であった。抗体濃度は、SNA : 1/1000、MAA : 1/200 が至適と考えられた。シアリダーゼ消化は、0.5% sialidase/20mM Hepes (pH7.0)、37°C over night の条件下で、十分な消化効果が得られた。

② レクチン定量

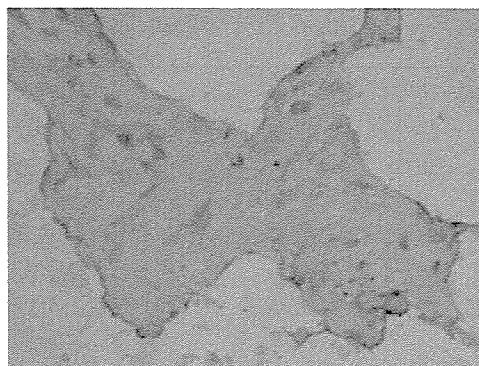
Calu-3 細胞を 96 ウェルプレート上に培養し、SA2-6Gal 及び SA2-3Gal の発現定量を行うため、上記レクチン染色を応用したレクチン定量系を実施した。即ち、4%パラホルムアルデヒド (PFA) 固定後、digoxigenin-glycan differentiation kit (Boehringer, Mannheim, Germany)で用いられている SNA 及び MAA を細胞表面に結合させた。通常のレクチン染色には不溶性の色素が用いられているが、ELISA を用いたレクチン定量を行う目的で、可溶性の pNPP 試薬を用い、発色を、プレートリーダーにて測定した (波長 405nm での吸光度)。シアリダーゼ濃度を 0, 0.004, 0.02, 0.1 及び 0.5% の 5 段階で細胞を消化して、各条件下でのレクチン結合量を定量した。Calu-3 細胞のレクチン定量培養系を構築する際、シート状に接着している細胞をできるだけ個々の細胞に分け、細胞数を一定とするため、トリプシン処理を 17.5 分に延長して、96 ウェルプレートに撒いて、検討を行った。

C. 研究結果

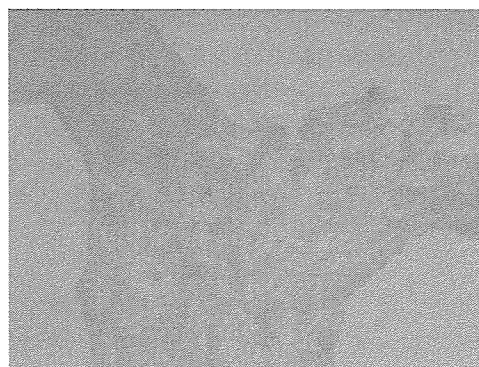
① レクチン染色

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)。

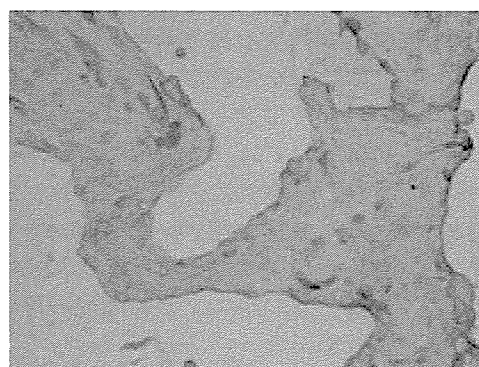
[SNA]



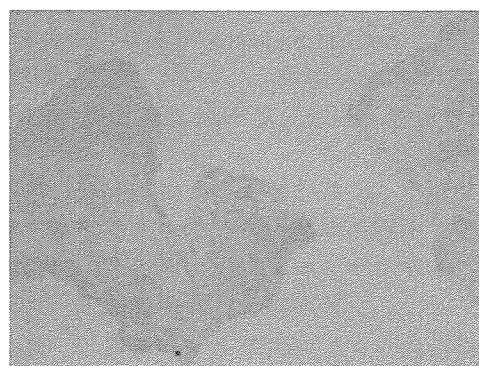
[SNA + sialidase]



[MAA]



[MAA + sialidase]



[Lectin (-)]

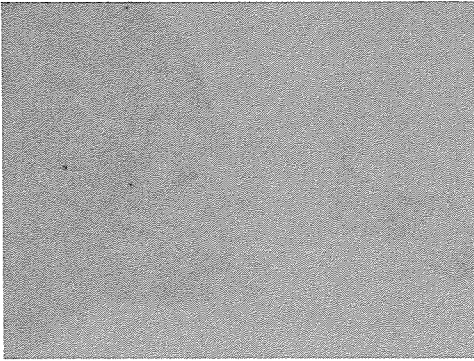
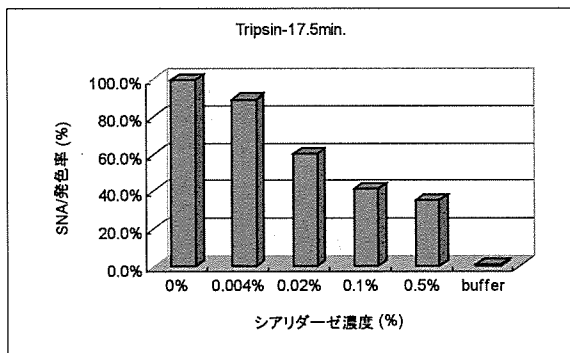


図1. Calu-3細胞にSNAおよびMAAを結合させ、染色性を検鏡した。陰性対照として、レクチンなし(-)及び、シアリダーゼ処理を行った細胞を用いた。(上から、SNA染色, SNA+sialidase, MAA染色, MAA+sialidase, Lectin (-))

② レクチン定量

図2に示すごとく、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。

[SNA]



[MAA]

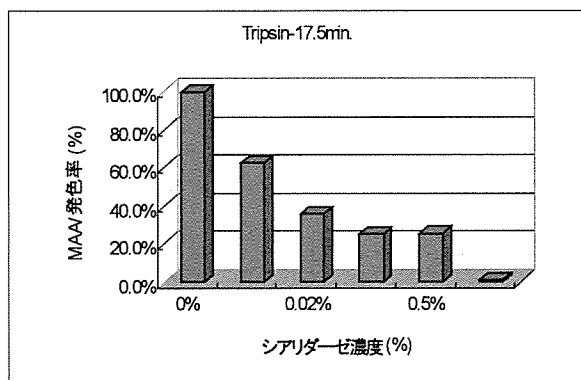


図2. Calu-3細胞におけるシアリダーゼ濃度依存的なレクチン結合能の低下(上段SNA、下段MAA)。

D. 考察

宿主側のウイルス受容体は、ウイルス感染の発症機序を考える上で、重要な因子であると考えられる。インフルエンザでは、宿主側の糖鎖末端のシアル酸の多様性が、ヒトへの易感染性の違いに何らかの影響を与えている可能性がある。また、最近、ヒト気道上皮にSA2-3Galが発現し、トリインフルエンザウイルスが感染しうるとの報告がいくつか見られるが、気道上皮細胞の種類とその分布の特性については結論が得られていない。また炎症時には、正常時と異なる糖鎖発現が見られる可能性もあり、このSA2-6Gal及びSA2-3Galの発現量の炎症病態における個人差などを詳細に解析することが、感染の発症機序を考える上で重要であると思われる。

本年度、これらの点を検討するべく、SNAおよびMAAのレクチン定量系を気道炎症性疾患の病態解析モデルとして注目されているCalu-3細胞に応用した。Calu-3は、気相液相培養法(air-liquid interface culture system ; ALI)により分化させることができる細胞株として知られ、インフルエンザ研究における応用が期待される。Calu-3細胞では、これまで検討したBEAS-2B細胞同様、通常の培養条件下では、SNA、MAAともに結合性を有することが明らかになった。未分化な状態では、これらの細胞株では、SA2-6Gal及びSA2-3Galがともに発現し、分化の方向性により、どちらかの染色性が減弱していく可能性があり、今後、気相液相培養を用いた分化の系を用いて、SA2-6Gal及びSA2-3Galの発現量の変化を検討する必要があると思われる。

E. 結論

Calu-3細胞株は、近年、気道上皮細胞のさまざまな性質を見る上でのモデルとしてさまざまな研究に用いられており、今後、この分野での応用が期待されるCalu-3細胞を用いた、インフルエンザ宿主側レセプターの局在、定量のための系を構築した。SNAおよびMAAにより認識される、SA2-6Gal及びSA2-3Galはともに強く発現しており、これはヒトの正常気道上皮細胞における分布とは異なるため、さらにCalu-3細胞を分化させると、SA2-3Galの発現が減少するのかなど、発現の量的変化を検討し、モデルとしての意義を確立したい。このような方法論により、宿主側のレセプターの立場から、鳥インフルエンザヒト発症機構の一端が解明されることを期待している。

参考文献

- Dimitrov DS. Virus entry: molecular mechanisms and biomedical applications. Nat Rev Microbiol. 2004;2:109-122.
- Smith and Helenius. How Viruses Enter Animal

Cells. Science 2004; 237-242

- Gagneux P, Cheriyan M, Hurtado-Ziola N, van der Linden EC, Anderson D, McClure H, Varki A, Varki NM.. Human-specific regulation of alpha 2-6-linked sialic acids. J Biol Chem. 2003;278(48):48245-50.
- Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. Nature. 2006;440(7083):435-6.
- Ibricevic A, Pekosz A, Walter MJ, Newby C, Battaile JT, Brown EG, Holtzman MJ, Brody SL. Influenza virus receptor specificity and cell tropism in mouse and human airway epithelial cells. J Virol. 2006;80(15):7469-80. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(13): 4620-4.

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
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	工藤翔二 土屋了介 金沢実 大田健	Annual Review	中外医学社	東京	2007	70-8
新保卓郎	「直る」と「治す」 ー風邪の抗菌薬問題	尾藤誠司	医師アタマ	医学書院	東京	2007	46-51

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
工藤宏一郎	研究の周辺からー国際疾病センターの設立と課題ー	呼吸	25巻 7号	659-660	2006
加藤康幸	高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)の臨床ーベトナムの症例とアジアで得られた知見からー	日本胸部臨床	65	886-96	2006
加藤康幸	ヒトの鳥インフルエンザ感染症の臨床	内科	98	872-5	2006
加藤康幸	高病原性鳥インフルエンザ	アレルギー・免疫	13	1545-8	2006
加藤康幸	感染症診療は進んだか?	臨床研修 プラクティス	12	952	2006
新保卓郎 高橋由光	非特異的上気道炎、副鼻腔炎、咽頭炎、気管支炎に対する抗菌薬の必要性	日本臨床	65巻 増刊 号2	573-577	2007

「治る」と「治す」 なぜの抗菌薬問題

新保 卓郎

症例

30歳の男性が感冒様症状で受診した。5日前から黄色の鼻漏、咽頭痛、咳、黄色の痰がある。発熱はない。既往歴はアレルギー性鼻炎。喫煙は20本/日。2週間後から出張があるので、早く治したいという。診察では血圧110/80mmHg、脈拍80/分、体温は37.1℃、呼吸は正常安静呼吸。副鼻腔の圧痛なし、咽頭発赤あり、後鼻漏あり。扁桃腺は軽度腫脹するが分泌物は付着せず。頸部リンパ節触知せず。心音純、肺野清明。

日常診療で最も一般的な急性呼吸器感染症の患者であるが、読者の方々はどのように診療をされるのだろうか？ なぜの診療については、どのような治療がよいのか、どのような症例に抗菌薬が適応となるのか、なぜ適応がないとわかっていても抗菌薬処方を止めがたいか、ほかの医師はどのように診療しているか、など興味深い問題がある。

近年、抗菌薬の過剰処方が今まで以上に問題になっている。私自身の体験だが、3日間高熱が続いたため受診し、アモキシシリンを処方された翌日に突然解熱したことがある。このため恥ずかしながら、最近までなぜの患者で、とくに発熱のある場合には抗菌薬を処方していた。

2001年に、成人の急性呼吸器感染症の診療に関するガイドラインが『Annals of Internal Medi-

cine』に掲載された¹⁾。これは明快に、かつ具体的に記載されており、なかなか優れている。日本呼吸器学会も2003年に「呼吸器感染症に関するガイドライン—成人気道感染症診療の基本的考え方」²⁾を発表している。どちらも抗菌薬の過剰処方に警鐘を鳴らす点では共通しているが、推奨される診療内容はやや異なる。この内容も紹介しつつ、なぜの診療のなかで誰にどのような論理が働くのか、考察してみたい。

なぜの診療における患者の論理と医師の論理

患者の論理は、推測するに以下のようなであろう。「しんどくて痛くてたまらないので、とにかく早く治したい」「何でもいから効く薬が欲しい」「前日も治りが悪く受診したところ、いっぱい薬が出て服用したら治ったので、今度も薬が欲しい」「ただのかぜかどうか、ほかに大病がないか心配である」。

医師の論理としてありうるのは以下のようなであろう。「黄色い鼻漏や痰は膿で、細菌感染を示唆する」「細菌感染ならば抗菌薬を処方しないと確実に悪化する」「抗菌薬を出さないと不安だ」「患者は抗菌薬を期待しているに違いない」「一度の受診で改善しなければ病院の評判が落ちる」「せっかく受診したのに薬を少ししか出さないのは申しわけない（おみやげが必要）」「診察の最後に「抗菌薬も入れて薬を出しておきます」というのが挨拶になっている（口癖、習慣）」。

抗菌薬の処方に関しては医師の論理と患者の論理の間にはあまり矛盾はなく、その結果、抗菌薬が処方される。しかし、目に見えにくいところの問題点として、耐性菌の出現、医療費の増大、副作用がある。眼前の患者の「今」だけを考えるより、もう少し広い視点からの注意が必要なのである。

ガイドラインの記載

米国のガイドラインは急性呼吸器感染症を非特異的上気道炎、急性副鼻腔炎、咽頭炎（扁桃炎）、気管支炎に分類している。抗菌薬の処方については、非特異的上気道炎では適応なし、急性副鼻腔炎では重症で7日以内は適応なし、咽頭炎（扁桃炎）は臨床所見・迅速抗原検査から溶連菌が除外できれば適応なし、気管支炎は臨床所見・X線から肺炎が除外できれば適応なし、とそれぞれの場合での診療アルゴリズムを提供している。

急性細菌性副鼻腔炎の可能性を高める所見として、とくに片側性の副鼻腔の痛み、圧痛、上顎歯痛、7日以上症状の持続をあげている。副鼻腔のX線撮影は勧めていない。咽頭炎の患者で溶連菌咽頭炎を示唆する四つの所見は、発熱の病歴、咳がない、前頭部の圧痛のあるリンパ節腫脹、扁桃腺の分泌物の付着。このうち三つ以上で抗菌薬（アモキシシリン10日間）開始が、二つ以上で迅速抗原検査（ストレプA®など）をする。咽頭培養は勧めていない。咳の患者で気管支炎から肺炎を区別する所見は、脈拍100/分以上、発熱（口腔温38℃以上）、呼吸数24/分以上、胸部診察上の異常（ラ音や呼吸音減弱）、である。インフルエンザの流行期には、迅速キットより臨床診断を勧めている。患者の満足度は、抗菌薬の処方よりは十分な患者教育に影響されることを強調している。

小児に関しては、小児向けの診療ガイドラインがこれに先んじて報告されている⁽¹⁵⁾。ほぼ同様の記載内容であるが、中耳炎が1章を割いて取り上げられており、気管支炎についての記載が異なるようにみえる。

日本呼吸器学会のガイドラインでは、膿性の分泌物は細菌感染を示唆し抗菌薬の適応であり、血液検査も鑑別に有用と記載されている。

ガイドラインの問題点

米国のガイドラインは優れているが、多少の問題を感じる。細菌性副鼻腔炎や気管支炎での抗菌薬の効果は「あるけれども小さい」と解釈されている。ここには価値判断が入る。咽頭炎で迅速抗原検査を用いず臨床所見に頼った時、伝染性単核球症との鑑別が問題になる。気管支炎でX線を撮影して肺炎を除外するのはいつでも容易なわけではない。「X線撮影するよりは抗菌薬を使う」という戦略はありえないか？ 気管支炎のランダム化比較試験では抗菌薬の効果は小さいとされるが、対象患者から発熱の患者が除外された研究が多い。咳の強いインフルエンザと肺炎を臨床所見により鑑別することは、困難かもしれない。

一方、日本のガイドラインはevidence-basedな記載ではない。膿性痰の時に抗菌薬を処方すべきかどうかは、気管支炎のランダム化比較試験で検討されている。このような試験では前記のような問題はあるにしても、膿性痰の患者は抗菌薬を使用しなくても軽快している。血液検査が細菌感染の判断のために推奨されているが、どのような症例に検査をするのか不明確にみえる。

より安心して診療するためには、ガイドラインのとおりで本当に大丈夫かという研究が欲しい。小児については検討が始まっている⁽¹⁶⁾。米国ガイドラインに基づいた診療により、抗菌薬の処方が減っても再受診率は増えなかったという。最近では電子カルテにより、個人レベルでも患者の経過が確認しやすいのでありがたい。

患者への適応

症例の患者では、鼻、のど、咳（下気道）の症状があるので、非特異的上気道炎、副鼻腔炎、咽頭炎、気管支炎のどれに当てはめて診療アルゴリズムを開始すべきかわかりにくい。元来、急性呼吸器感染症の罹患部位別診断名は明確にできるものではないのだろう。最も顕著な症状に注目して診断名をつけ、診療アルゴリズムを開始する。この患者の場合、鼻の症状が強ければ副鼻腔炎として診療アルゴリズムを開始する。丁寧にしようとするればほかの二つのアルゴリズムを動かし、治療方針が変わらないか確認する。

この患者では、副鼻腔炎の局所の症状がなく、発症から5日目であり、急性細菌性副鼻腔炎を示唆する所見に乏しい。咽頭痛があっても溶連菌咽頭炎の、咳があっても肺炎の所見はない。膿性鼻漏の患者を対象にしたランダム化比較試験では、抗菌薬により鼻症状は多少早めに軽快するが、全般的な症状はプラセボ群と同様であり、かつ抗菌薬群では下痢が増える¹⁷⁾。今回は点鼻薬、抗ヒスタミン薬、鎮痛薬で対処した。

「治る」と「治す」

このようなかぜの診療では、患者教育が重要といわれる。このために、問題となる患者の論理をもう一度検討してみる。

第一に、「かぜは短期間で症状がすべて軽快するはずで、長引くのはかぜ以外の病氣である」という論理である。これは誤解というべきであろう。たとえば、咳は2週間など長めに続く¹⁸⁾。そのことを

あらかじめ説明しておくのは有用であろう。

第二に、「薬でかぜを治す」という論理である。患者の論理のなかで、治癒を意図した治療と対症療法は、意外と区別されていない。たとえば「以前、高血圧の薬を服用したら2週間で治った。今回また血圧が上がったので薬が欲しい」といわれたりする。かぜ薬の多くは「治す」薬ではないことを理解してもらう必要がある。薬は症状を抑えるだけで、後は「治る」まで待つのみである。頑張つて飲む必要はない。治療的行為や介入の目的は「治癒（病期期間の短縮）」「対症療法（症状の緩和）」「予防（今は症状はない）」などであろう。患者のなかでは時に、これらが一種類の「治療」という概念で把握されている。

例のかぜ薬のテレビCM「早めの〇〇〇〇」は、たったの8文字で強力なメッセージを発している。思わず自分も引き込まれてその気になってしまう。これには「治す」という含意があるように思える。これに匹敵する患者教育が必要なのであろうが、日々診療室で一人ひとりの患者さんに話すのはいかにも効率が悪い。

また、薬の授受には慈愛の表出という側面もある気がする。テレビCMはこういう面もうまくとらえているのだろう。比較のお手ごろな値段で愛情表現ができるとすれば、これは得かもしれない。EBMを学ぶ同僚たちの家では、夫人がかぜの時にevidence-basedに「寝てれば治るよ」といって、「なんて冷たい人なの」といわれてしまうらしい。

尾藤誠司	国立病院機構本部医療部研究課臨床研究推進室長／東京医療センター学会内科
名郷直樹	社団法人地域医療振興協会地域医療研修センター長
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
松村昌司	松村医院院長／東京大学医学教育国際協力研究センター客員研究員
浅井 篤	熊本大学大学院医学薬学研究部環境社会医学部門生命倫理学教授
稲葉一人	科学技術文明研究所特別研究員／東京大学大学院医学系研究科客員研究員
宮田靖志	札幌医科大学医学部地域医療総合医学講座講師

医師アタマ—医師と患者はなぜすれ違うのか？

発行 2007年3月1日 第1版第1刷 ©

編集 尾藤誠司

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金原 優

〒113-8719 東京都文京区本郷 5-24-3

電話 03-3817-5600 (社内案内)

印刷・製本 三美印刷

本書の複製権・翻訳権・上訳権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は併医学書院が保有します。

ISBN 978-4-260-00404-6 Y2200

IPIS <®日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。
複写される場合は、そのつと事前に®日本著作出版権管理システム
(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199) の許諾を得てください。

贈 呈

研究の周辺から —国際疾病センターの 設立と課題—



国立国際医療センター

工藤 宏一郎

はじめに—設立目的—

2002～2003年にかけて世界的に流行したSARSの経験から、2004年10月、国立国際医療センター内に国際疾病センター(Disease Control and Prevention Center: DCC)が新たな部門として設立された。目的は新興・再興感染症等に対して国の内外を問わず臨床的対応を展開することであり、組織として疾病制御班、渡航者外来室、情報収集支援室を置いた。この場を借りて、現在のプロジェクトや今後の課題について紹介したい。

鳥インフルエンザから新型インフルエンザへの危機

記憶が少しうすれた方もおられると思うが、SARSの発生は当時、医学界のみならず、一般社会、経済、産業界に強い衝撃を与えるものであった。最終的には約9,000人の発症者を出し、死亡率約10%弱のパンデミックであった。得られた教訓は多くあるが、新興感染症への警戒心の希薄性に対する警告であったと同時に、大量輸送時代にあっては、短期間で世界に拡散するという新しい様相をもつパンデミックに対する警告でもあった。SARSは昨今沈静化したようだが、現時点では新たに鳥インフルエンザの世界的発生が起これ、それに引き続く新型インフルエンザによるパンデミックの発生が危惧されている。

SARS、鳥インフルエンザ、これらはいずれも人畜共通感染症(zoonosis)である。

とりわけインフルエンザはコントロールがほぼ不可能なzoonosisである。その理由を述べたい。インフルエンザウィルスの種類はヘマアグルチニン(HA)型で、H1～15、ノイラミニダーゼ(NA)の型でN1～9まで存在する。これらのインフルエンザウィルス類は膨大な鳥類を宿主として普遍的に感染しており、遺伝子の変異や再構築を繰り返している。そして一部が哺乳類や家畜、ヒトに入り込んでいるのが現状であり、ヒトインフルエンザはインフルエンザウィルス類にとってはほんの一部でしかない。

1997年に出現したH5N1型が香港で発生し、家禽(かきん)の大量死とヒトの死者を出した。その後2003年に世界的流行を来し、大量の家禽の死亡と感染鳥類との濃厚な接触のあったヒトに、鳥インフルエンザ肺炎を発症させている(2006年3月で確定例186例、死亡率約60%)。現在のところ家禽→ヒト感染が殆どで、ヒト→ヒト感染は特殊な状況を除いて発生していない。しかし、このH5N1ウィルスの遺伝子にもう一段階の変化を来した場合(ヒト→ヒト感染を起こす変化——H5N1の遺伝子のどこかに突然変異が生ずるか、現在流行している通常型ヒトインフルエンザH3N2と高病原性インフルエンザH5N1が共通宿主であるブタやヒトで、遺伝子再集合を起こした場合など)はパンデミックとなる。現在、その瀬戸際

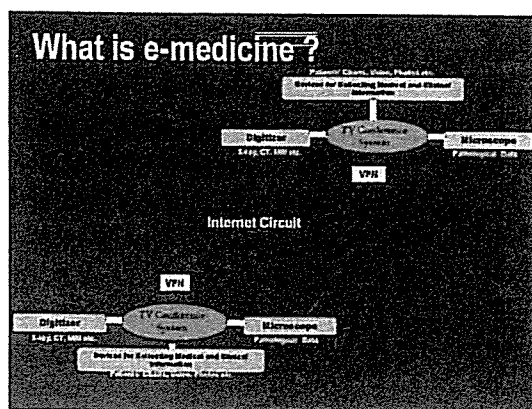


図 1

に来ていられる (WHO パンデミックフェーズ分類 I～VI のなかでの phase IIIb)。過去 90 年間に発生したスペイン風邪 (1918～1919 年)、アジア風邪 (1957～1958 年)、香港風邪 (1968 年) は 20 世紀のパンデミックと呼ばれており、甚大な人的被害を被っている。現在の状況はかなり深刻である。鳥類の世界をヒトがコントロールできないのは明白である。したがって我々が直面している問題のスケールはとてつもなく大きい。つまり、医学、獣医学関係のみならず、行政 (厚生労働、農林水産、文部科学、経済産業省など) と政治、しかも一国のみならず世界的規模の問題である。また、それに対する準備も急がなければならないし、いったんことが生じた場合の対処には迅速性が要求される。

国際的連携の重要性と e-medicine の活用

以上のような重大な zoonosis の発生源はこのところ主にアジア地域である (SARS: 中国、鳥インフルエンザ: 1997 年香港、2003 年ベトナム、タイなど)。インフルエンザに関していえば、家禽類の密度がこの地域では高いことと、ヒトの住・食と家禽が接近していることが大きな原因と思われる。いわゆる先進国では養鶏場とヒトの住居は離れている。しかし、日本発の可能性は低いといっても、これまで述べてきたように、他国で発生した急性感染症は、輸入感染症としてまたたく間に国内で流行する危険がある。そのときになって対応するのは遅く、海外での情報、特に我々臨床的立場からいえば、臨床的知見を十分経験している国から直接集める必要がある。そのためにはわが国から専門家を派遣し、現地での調査をする方法もある。我々も必要に応じて行っているが、もっと迅速で直接的な方法はないものであろうか。そうした発想でベトナムとの連携として、e-medicine を構想し実施した。これは通常のテレビカンファランスシステムに医学的情報 (種々の画

略 歴

昭和47年 3 月	東京大学医学部卒業
昭和49年 4 月	東京大学医学部物理療法内科入局
昭和53年 1 月～ 昭和56年 8 月	カナダ マニトバ大学免疫学教室留学 (MRC 員)
昭和56年10月	東京大学医学部助手
平成 4 年 4 月	国立国際医療センター呼吸器科医長
平成16年10月	国立国際医療センター国際疾病センター 長、現在に至る

像、病理、検査データ、内視鏡所見、ビデオなど) を鮮明に伝達できる幾つかのデバイスを新たに組み合わせ、かつ個人情報保護を目的で VPN (visual protection network) システムを取り付けたものである。これを相手側 (ベトナム) とインターネットで接続し、直接的な種々のカンファランスを行う。実際ベトナム バクマイ病院と接続し、何回もカンファランスを行ったが、極めて有用なものである。時間的にも場所的にも遠隔地にありながら、同時にカンファランスを開いている様相を呈している。さらに同等の機能をもった低コストの compact system を開発した。今後感染症のみならず、多くの分野でも活用されることが期待される (図 1)。

人材の育成

わが国においては、残念ながら現在のところ、このような急性感染症の診療を経験している医療従事者は医師を含めて極めて少ない。相手国との医療連携で互いに必要とする医師、看護師等を多数養成する必要がある。そのような人材育成プログラムを相手側 (ベトナム) と協議を重ね、作成・実施しはじめた。今後広く国内の関係医療機関にも参加を呼びかけたい。

共同研究の実施

e-medicine で得られた臨床的情報をもとに検討し、ベトナムと共同研究を開始した。例えば鳥インフルエンザの臨床研究、特に治療を目指した研究を開始した。これはパンデミックにおける新型インフルエンザ肺炎の治療を視野に入れた構想である。

国内での診療体制の整備

当センターでは診療体制、あるいは感染症取扱い医療機関との連携体制の構築を目指して活動を行っている。また、診療マニュアルの作成も手掛けている。マニュアルについてはホームページ (<http://www.imcj.go.jp/dcc/shipeisenta-gaiyou.htm>) で公開しているので参考にしていただくか、ご意見をいただければ幸いである。

おわりに

DCC の活動と課題について紹介したが、パンデミックに対してわが国で準備すべき点は多い。

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—

加藤康幸*

要 旨

H5N1 亜型インフルエンザウイルスによる高病原性鳥インフルエンザの流行は、ヒトの散発例を出しながら、世界の広範な地域に広がっている。報告されているヒト症例の病態は肺炎だが、その臨床像は必ずしもあきらかではない。ベトナム国立熱帯病研究所附属病院の症例を紹介し、アジアを中心としたこれまでの流行の経緯と最近得られた主要な知見を概説した。

Key words：高病原性鳥インフルエンザ，H5N1 亜型鳥インフルエンザウイルス，動物由来感染症/highly pathogenic avian influenza

1 はじめに

野生水禽類を宿主とする A 型インフルエンザウイルスはニワトリなどの家禽類に伝播し、重篤な病気を起こすことがある。これが高病原性鳥インフルエンザ（Highly Pathogenic Avian Influenza, 以下 HPAI）であるが、近年、家禽から直接ヒトに伝播して、肺炎などを起こす場合のあることがわかってきた。

現在、国際的な関心事となっている鳥における H5N1 亜型鳥インフルエンザウイルス（以下 H5N1）による HPAI の流行は、1996 年頃に中国南部ではじまったと考えられている。その後 10 年の歳月を経て、今や欧州やアフリカにまで拡大したことが確認された。それに伴い、家禽からヒトへの感染症例の報

告も続いている。

このような中、これまでベトナム、タイなどで行われてきた研究の成果があいついで発表され、ヒトの HPAI の臨床像が明らかにされつつある。まず、その発端となった 1997 年の香港における事例をふり返ることとしたい。

2 アジアにおける HPAI の流行

1) 1997 年 香港

1997 年 5 月、急性呼吸促迫症候群（ARDS）などの多臓器不全のため死亡した 3 歳の男児から H5N1 が検出された。のちの調査で 3 月から 4 月にかけて香港北西部で鶏の間で HPAI が流行していたことがわかった。その

Clinical Features of Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans : Findings from Clinical Cases in Vietnam
Yasuyuki KATO*

* Department of Respiratory Medicine/Disease Control and Prevention Center, International Medical Center of Japan, Tokyo

* 国立国際医療センター呼吸器科・国際疾病センター（〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1）

後半年間、患者の発生はなかったが、11 月から 12 月にかけて、成人も含む 17 の症例が見つかり、うち 5 例が死亡した。ヒトとニワトリから分離されたウイルスは塩基配列で 99%以上の相同性を示した。これから、鳥インフルエンザウイルスがブタなどの中間宿主を介さずに、直接ヒトに病気を起こすことが初めて明らかとなった。家禽からヒトへの感染伝播と判断した香港政府は 12 月 29 日から 31 日にかけて域内の家禽 150 万羽を殺処分した。その後、新たな症例は発生しなかった¹⁾。この迅速な対応により流行の拡大は止まったが、H5N1 は変異と遺伝子再集合を繰り返しながら、中国南部の鳥の間で維持されていたことが後に判明した²⁾。

2) 2003 年 香港

香港に住む家族が 2003 年 1 月 26 日から 2 月 9 日まで、中国・福建省に滞在した。7 歳の女兒が 28 日に肺炎を発症し、7 日後に死亡した。ついで 33 歳の父親が 2 月 8 日に肺炎を発症した。11 日に香港の病院に入院したが、その 6 日後に呼吸不全のため死亡した。2 月 9 日には 8 歳の男児も肺炎を発症したが回復した。後 2 者の鼻咽頭から分離された H5N1 は、1997 年に同地で分離された株と高い相同性が認められた³⁾。なお、当時は広東省で始まった SARS コロナウイルスによる重症急性呼吸器症候群 (SARS) の流行が、香港を経て世界に拡大する時期と重なり、SARS の原因ウイルスが H5N1 ではないかと疑われる一幕もあった⁴⁾。

3) 2003 年末からの流行の概要

2003 年 12 月上旬、韓国中央部のブロイ

ラー農場で鶏が突然、大量に死亡した。原因は H5N1 による HPAI であった。日本でも 12 月末に 79 年ぶりに同ウイルスによる HPAI が発生し、山口県、大分県、京都府の農場が被害を受けた。さらに翌年の 2 月までに、ベトナム、タイ、カンボジア、ラオス、インドネシア、中国でも同様の事例が報告された。それと同時に、家禽から直接感染したと考えられるヒト症例も報告されるようになった (流行の第一波)。2004 年 7 月から始まった第二波では、マレーシアでも発生が報告された。2004 年 12 月からの第三波と第四波は、ユーラシア大陸を西方へと拡大した。現在では、欧州やアフリカにまで到達し、同時に多数のヒト症例も報告されるようになった⁵⁾。これらの地域から分離された H5N1 は、1996 年に広東省でガチョウから分離されたウイルス (A/goose/Guangdong/1/96) と共通の起源を持つことが明らかにされている。また、現在も H5N1 は中国南部の鳥の間で定着しており、家禽の輸送や渡り鳥を通じて、広範な地域に拡散していることが示されている⁶⁾。

現在の感染確認地域 (図 1) と世界保健機関 (WHO) に報告されたヒトの確定症例数 (表 1) を示す。ベトナムは最も確定症例数が多い 2005 年 10 月を最後に報告がない。一方、インドネシアでは患者の発生が現在も続いており、死亡数では最多となっている。

3 ベトナムの症例にみる臨床像

筆者はベトナムの首都ハノイにある国立熱帯病研究所 (現、国立感染症熱帯病研究所) 附属病院 (National Institute for Clinical

表 1 WHO に報告されたヒトの HPAI (H5N1) 確定症例数

発症日	2003.3.26- 2004.3.10		2004.7.19- 2004.10.8		2004.12.16- 2006.7.28		合計	
	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数
ベトナム	23	16	4	4	66	22	93	42
インドネシア	0	0	0	0	57	44	57	44
タイ	12	8	5	4	7	4	24	16
中国	0	0	0	0	21	14	21	14
エジプト	0	0	0	0	14	6	14	6
トルコ	0	0	0	0	12	4	12	4
アゼルバイジャン	0	0	0	0	8	5	8	5
カンボジア	0	0	0	0	6	6	6	6
イラク	0	0	0	0	2	2	2	2
合計	35	24	9	8	162	82	237	139

(文献 19 より改変)

Research in Tropical Medicine, 以下 NICRTM) と国立小児病院 (National Pediatric Hospital, 以下 NPH) を 2005 年に訪れる機会を得た (図 2)。NICRTM は 2003 年, となりのフレンチ病院で発生した SARS 患者を受けいれて, ひとりの院内感染者も出さずに流行を制圧した施設として名高い。いずれもベトナム北部の三次医療機関で, 人工呼吸管理のできるかぎられた施設の一つである。その集中治療室では, 主に破傷風患者の治療が行われていた。一方, 隅の隔離室では HPAI の疑われる重症肺炎患者の診療が行われていた (図 3)。

2003 年末, ハノイの医師は, HPAI よりも SARS の流行が再燃することを心配していた。現に中国・広東省では, 市中で感染したと考えられる SARS 患者の発生が報告され

ていた。このような時期, ハノイで 12 歳と 30 歳の母子があいついで原因不明の肺炎を発症し, 短期間のうちに死亡した。これらがベトナムで最初に確認された H5N1 によるヒトの HPAI 症例である。その臨床経過は以下のようなものであった⁷⁾。

4 症例

「症例」 30 歳, 女性。

ベトナム北部 Ha Nam 省在住, 農業。

現病歴: 家禽類は飼っていなかったが, 2003 年 12 月中旬から自宅近所で多数の鶏が死亡した。12 月 25 日, 12 歳の娘が肺炎を発症した。27 日, NPH に入院したが, 30 日に死亡した (死後の肺組織から H5N1 が分離された)。娘の入院中はベッドサイドに付きそつ



図 2 (a) NPH



図 2 (b) NICRTM

ていた。2004 年 1 月 1 日より倦怠感，乾性咳嗽が出現した。2 日，NPH で胸部 X 線検査を受けたが，異常は認められなかった。4 日，発熱，呼吸困難が出現した。5 日，NICRTM に肺炎の診断で入院した。国外への渡航歴はない。夫や他の 2 人の子供は健康だった。

既往歴：特記すべきものはない。

入院時身体所見：体温 38°C，血圧 80/40 mmHg，呼吸数 30 回/分，脈拍 90 回/分， SpO_2 64%，チアノーゼあり，意識清明，両側肺でラ音を聴取。右肋弓下に肝を 2 cm 触知した。

入院時検査所見：WBC 1,700/ μ l，RBC 508×104/ μ l，Plt 66,000/ μ l，AST 327 U/l，BUN 14.3 mg/dl，Na 133 mEq/l，K 3.1 mEq/l，Cl 101 mEq/l（ただし AST は入院翌日の値）。

胸部 X 線写真：図 4。

入院後経過：抗菌薬として cefepime と gatifloxacin が使用された。呼吸不全の合併があり，非侵襲的陽圧換気療法が開始されたが， SpO_2 は 83%～80% と低下した。血圧も低下して dopamin も開始された。SARS が疑われ，血清検査が行われた。6 日，azithromycin（経



図 3 ICU

口）と methylprednisolone が開始された。7 日，気管挿管，人工呼吸管理となった。1 月 9 日，呼吸不全のため死亡した。経過中，oseltamivir などの抗インフルエンザウイルス薬は使用されなかった。

1) 病鳥の症状

「症例」では，自宅周辺で鶏の大量死が観察された。同時期，ベトナム各地では，家禽の HPAI の発生が報告されており，鶏の死亡の原因はそれによるものと考えて矛盾しない。鶏における HPAI の症状は，半日から 1 日元気消失した後，突然死亡するといったもので

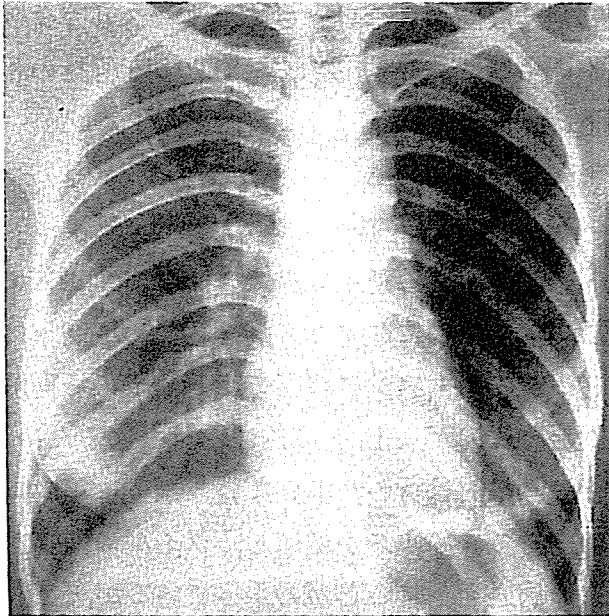


図 4 (a) 第 2 病日

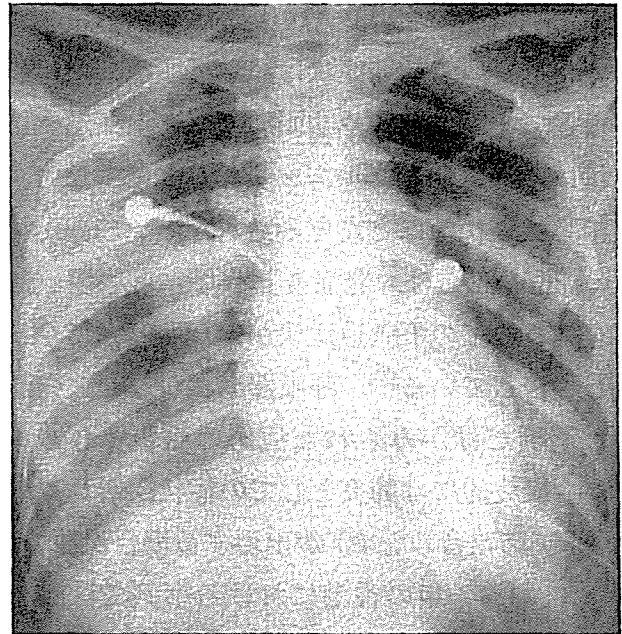


図 4 (b) 第 5 病日

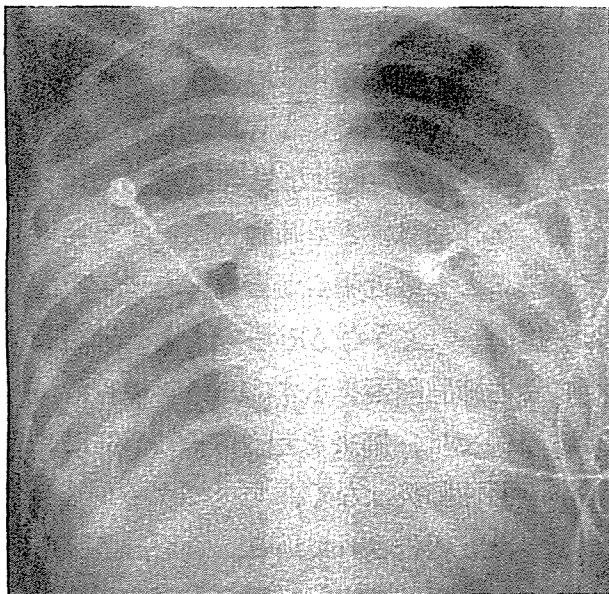


図 4 (c) 第 7 病日

ある。呼吸器症状や下痢，顔面の腫脹，肉冠の浮腫とチアノーゼ，脚部の皮下出血などの病変が出現することもある。伝播力はきわめて強い⁸⁾。一方，同じ家禽のアヒルでは，ウイルスは増殖するが，まったく症状のない場合が多い。アジアで H5N1 が定着した背景に

は，ウイルスキャリアとしてのアヒルの役割が大きいと指摘されている⁹⁾。

2) トリとの濃厚接触

「症例」は（おそらく HPAI に罹患した）病鶏との接触があったと推定されている。Areechokchai らは，タイにおけるヒトの 16 症例について症例対象研究を行い，死んだ家禽に直接ふれる，家禽の羽をむしる，家禽の調理をする，などが感染リスクの高い行為と報告した¹⁰⁾。H5N1 はトリの呼吸器や消化管粘膜上皮のみでなく，全身で増殖しており，個体あたりのウイルス量はいちじるしく多い。トリからヒトへの感染伝播の効率が悪いが，このような時にウイルスの大量曝露が起き，感染が成立すると考えられる。一方，感染家禽の処分従事者の発症は報告がない。

3) 臨床像（表 2）

患者の多くは若年者で性差はない。「症例」

では明らかでないが、潜伏期は 2-5 日という報告が多い。初発症状は発熱、頭痛、筋肉痛などであり、鼻汁や咽頭痛などの上気道炎症状は通常のインフルエンザに比べて少ない。結膜炎症状はほとんどみられない。Chotpityasunondh らは、発症 5 日目頃に呼吸困難、息切れなどの下気道症状がはっきりしてくると報告している¹¹⁾。呼吸器症状がなく、発熱と下痢だけがみられた症例の報告¹²⁾もあるが、最終的には肺炎としての症状、所見（頻呼吸、肺雑音の聴取）が出現することが多い。なお、1997 年の香港における事例では、18 例中 7 例は肺炎を発症しなかったと報告されている。Thornson らは、ベトナムで病鳥との接触がある者にインフルエンザ様症状が有意に多くみられたと報告している¹³⁾。これには血清疫学情報が含まれていないため、症状が HPAI によるものか評価できないが、軽症例が認識されていない可能性はある。

NICRTM では呼吸不全の程度に応じて、重症度を 3 つに分類している（表 3）。致死率が他国より低い、この理由として、① HPAI への認識が一次および二次医療機関に広まり、軽症例を検出できるようになった、② 小児の致死率が高いため、成人例しか診療しない NICRTM で低くなる、③ ベトナムにおいて H5N1 のヒトへの病原性が弱まってきた、④ 治療内容が改善した、などが考えられるがはっきりしない。

4) 検査所見

「症例」にもみられたように、血液検査所見では、白血球およびリンパ球減少、血小板減少が認められるほか、血清トランスアミナーゼが高値を示すことが多い。胸部 X 線写真で

特徴的な陰影はない。さまざまなスリガラス陰影や浸潤影が見られる。CT 検査所見の報告は少ない。

5) 病理

病原体である鳥インフルエンザウイルスについては他項にゆずり、病理について簡単に述べる。東南アジア諸国では、ヒトの病理解剖を行うのが文化的、法的に困難であるため、十分な検討は行われていない。家禽においては全身でウイルスが増殖し、ウイルス性出血熱の病態を示すことがわかっているが、ヒトの場合ははっきりしていない。Uiprasertkul らは、ヒトの呼吸器粘膜上皮、特に 2 型肺胞上皮が主な感染の場であることを示した。消化管粘膜上皮にもウイルスが感染していることがわかったが、鳥の場合のような多臓器への感染は証明されていない¹⁴⁾。鳥インフルエンザウイルスの主要な受容体である α -2,6 結合シアル酸は、2 型肺胞上皮で多く発現していることも最近明らかとなった¹⁵⁾。重症例は「症例」のような ARDS を呈し、肺組織はびまん性肺胞障害を示す。1997 年の香港における事例では、肺炎を起こした 11 例に二次性の細菌性肺炎はなく、すべてウイルス性肺炎だったと報告されている。また、多臓器不全を来した症例の病態は反応性組織球症（血球貪食症候群）であることも強調されている。血漿からウイルスが分離できた症例もあり¹⁶⁾、今後の詳しい検討が待たれる。

6) ヒト—ヒト感染

本例は一家族内に複数患者が発生しており、症例間間隔は 7 日間である。病鶏に複数回接触している可能性があるが、ヒト—ヒト