

200931005B

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

インフルエンザ (H5N1) の死因となる劇症型
ARDS の病態解析と治療法の開発に関する研究

(H19-新興-一般-005)

平成19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者 河内 正 治

平成22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

インフルエンザ (H5N1) の死因となる劇症型
ARDS の病態解析と治療法の開発に関する研究

(H19-新興-一般-005)

平成19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者 河内 正 治

平成22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
総合研究報告書

インフルエンザ（H5N1）の死因となる劇症型ARDSの病態解析と
治療法の開発に関する研究

研究代表者：所属施設：国立国際医療センター 手術部 部長
氏 名：河内正治

研究分担者

所属施設：宮崎大学医学部生殖発達学講座 小児科学分野 教授

氏 名：布井博幸

所属施設：東邦大学医療センター大森病院 呼吸器内科 教授

氏 名：本間 栄

所属施設：国立国際医療センター麻酔科 医長

氏 名：前原康宏

所属施設：日本赤十字医療センター病理部 医長

氏 名：熊坂利夫

所属施設：熊本大学大学院生命科学研究部微生物学分野 助教

氏 名：岡本竜哉

所属施設：国立国際医療センター麻酔科 技官

氏 名：志賀由佳

所属施設：千葉大学大学院医学研究院 特任教授

氏 名：鈴木和男

所属施設：千葉大学大学院医学研究院 教授

氏 名：中山俊憲

所属施設：国立国際医療センター研究所 国際臨床研究センター長

氏 名：山本健二

所属施設：国立感染症研究所免疫部 室長

氏 名：大島正道

所属施設：東北大学大学院医学系研究科 教授

氏 名：川上和義

所属施設：熊本大学大学院生命科学研究部微生物学分野 教授

氏 名：赤池孝章

所属施設：国立感染症研究所感染病理部 室長

氏 名：永田典代

所属施設：国立感染症研究所感染病理部 主任研究官

氏 名：中島典子

所属施設：横浜市立大学大学院国際総合科学研究科 教授

氏 名：荒谷康昭

目 次

I. 総合研究報告書

インフルエンザ（H5N1）の死因となる劇症型（ARDS）の病態解析と治療法の開発に関する研究

河内正治・・1

II. 分担研究報告書

1. 臨床班分科会

1) 劇症呼吸促迫症候群を呈するインフルエンザ感染症対策への考案

布井博幸・・17

2) ARDS における有用な検査法ならびに有効な治療・予防法の開発と重症化要因の臨床的検討

本間 栄・・23

2. 基礎分科会

1) インフルエンザ誘導の急性肺障害機構の解析

鈴木和男・・27

2) Ventilator-induced lung injury (VILI)モデルマウスにおける

サイトカイン、ケモカインの関与についての研究

前原康宏・・39

3) FARDS マウスモデルの確立とその発症病態の解析

そして新たな治療法開発に関する研究

川上和義・・43

4) インフルエンザウイルス肺炎・ARDS における酸化ストレスバイオマーカー

赤池孝章・・51

5) 劇症型 ARDS の量子ドットによる microRNA 治療に向けて

山本健二・・61

6) ARDS における Th1/Th2 バランスの異常

中山俊憲・・65

7) インフルエンザウイルス感染に対する宿主側抵抗因子とその発現誘導の解析

大島正道・・77

8) 好中球機能不全による肺病変の解析

荒谷康昭・・81

9) ARDS の発症機構および病態モデルを用いた病理学的解析

永田典代・・87

10) 鳥インフルエンザウイルス（H5N1）感染症の病態解析

中島典子・・93

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・99

IV. 研究成果の刊行物 ・ 別刷・・103

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

総合研究報告書

インフルエンザ(H5N1)の死因となる劇症型 ARDS の病態解析と

治療法の開発に関する研究（H19-新興-一般-005）

研究代表者 河内正治 国立国際医療センター 手術部 部長

研究要旨：鳥インフルエンザ（H5N1）患者では発症初期から胸部X線像上両側浸潤影を呈し、肺全体の急速に進行するDAD（diffuse alveolar damage；びまん性肺胞損傷）が生じて劇症型ARDS（H5N1-FARDS）が進行する。すなわち、発症初期から劇症型ARDSが進行することが特徴であり、新型インフルエンザとして流行した場合にはその脅威は極めて大きい。しかし、わが国では、鳥インフルエンザ（H5N1）患者の発生はなく病態を直接解析できないため、1. H5N1-ARDSに特徴的な、多臓器不全を伴わない肺胞の広範囲な破壊を主とした劇症型ARDSの動物モデルを作成する（感染モデル、非感染モデル）、2. 海外と連携して鳥インフルエンザ（H5N1）症例の臨床データ及び病理学的なデータを得て、ARDS症例と比較検討する研究が必要である。本研究は日本国内研究機関とベトナム国立病院を連携して、1) 鳥インフルエンザ（H5N1）劇症型ARDS（H5N1-FARDS）と重症ARDSを同一施設患者にて比較検討し、鳥インフルエンザ（H5N1）患者病態解明を行う。そのために特に鳥インフルエンザ（H5N1）患者の、BALF、血液、病理標本などを採取し解析する。2) モデル動物とARDS患者（H5N1症例含む）のサイトカインから特定マーカとなる因子を抽出する。3) ARDS（H5N1症例含む）における好中球、マクロファージ浸潤にかかわるサイトカインと、その調節にかかわる分子の特定をモデルマウスおよびARDS患者のBALFおよび血清から解析する。4) 鳥インフルエンザ（H5N1）による脳症発症の有無、5) 鳥インフルエンザ（AH1 pdm）の重症化例の臨床像／肺病理の解析（21年度に追加緊急ミッション）を検証し、将来の治療薬開発研究などにつなげることを目的とし、劇症型ARDSモデルマウスとして感染モデル、器械的損傷モデルに加え、化学的損傷モデルのDAD作成実験は完成した。特定マーカ因子の推定、ベトナムとの共同研究計画（retrospective studyのデータ取得は19年度内に終了、症例の病理結果は報告発表（JJID 2008; 61: 157-60）、Prospective studyも19年10月より開始、20年末までの解析結果を解析/公表（JID 2009; 200: 510-515））、国内ARDS患者研究の成果発表（JJSICM 2010; 17: 179-184）、H5N1を含むインフルエンザ脳症の病態解析を開始した。また、21年度にはインフルエンザAH1pdmによるパンデミックが発生したため、急遽インフルエンザAH1pdm重症例の臨床／病理学的解析も行ない報告した（JJID 2010; 63: 67-71）。

以上、3種類のARDSマウスモデル作成、鳥インフルエンザ（H5N1）臨床例の病態解析／臨床症例の検体標本の解析については研究を公表でき、ほぼ当初の研究目的を達成した。しかし治療法については、臨床例が十分ではないために統計解析に耐えるデータ取得ができず、いまだ有効な新しい治療方法の明確な提言はできない状況である。

A. 研究目的

鳥インフルエンザ（H5N1）においては、重症の劇症型ARDSによる呼吸不全が生じ、非常に短い期間（9-10日）で高い死亡率（約61%）が特徴である（NEJM 358:3, 2008）。このため、劇症型ARDSの病態解析と治療法の開発が緊急課題となり、我々も18年度特別研究で病態解析と治療法の開発準備をスタートした。

本研究チームは、以下の特色を持って臨床班と基礎班に分かれた研究集団を形成している。①ARDS専門の臨床家集団、インフルエンザ脳症の専門家、②サイトカインストームを解析するサイトカインラボの基礎部門、③異常好中球および炎症細胞、細胞機能の機能解析の基礎部門、④モデル動物の開発における臨床と基礎とのコラボレーション、⑤ウイルス学の専門家、⑥肺病理学専門家。これらに加えて、ベトナム国ハノイの国立病院との共同研究により、鳥インフルエンザ（H5N1）感染症に対して、臨床像の確立と新たな治療法の提案が可能になることが本研究班の最終目的である。具体的には研究目的は以下の8項目に集約できる。

- 1) 劇症型ARDS病態解析のための新たな劇症ARDSモデル動物の開発。①器械的侵襲モデル、②インフルエンザ感染モデル、③化学的侵襲モデル。
- 2) 超急性期ARDS症例でのBALF採取とサイトカインなどの解析。

- 3) 変動するサイトカインの同定・定量を、少量(15 μ L)検体による多種サイトカイン同時測定を行うことで可能にする。
- 4) 上記1) 2) 3) より、鳥インフルエンザ（H5N1）を含む劇症型ARDSにおけるマーカーとなる特定因子抽出への足がかりを得る。
- 5) 鳥インフルエンザ（H5N1）を含む劇症型ARDSで好中球浸潤を誘発するサイトカイン群、関連する免疫細胞の特定。
- 6) インフルエンザ脳症の新たな知見と発生機序の解明への手がかりの獲得。
- 7) 鳥インフルエンザ（AH1 pdm）の重症化例の臨床像／肺病理の解析（21年度に追加緊急ミッション）。
- 8) 以上より鳥インフルエンザ（H5N1）の迅速診断法（特定マーカーの同定）の確立と新たな治療法の提案。

B. 研究方法

各分担者の報告参照、代表者が行った研究については成果の各項に記載。

C. 研究成果

倫理規定について

患者の血液・血清の使用に当たっては、主任研究者の該当部分については、国立国際医療センターの倫理委員会（以下「委員会」）規定に従い実施した。患者の検体が派生することが予想される場合には、1) 研究計画を含む具体的な研究計画書、2) 主治医

を含む共同研究者との合意文書、3) 患者とのインフォームドコンセントに関する実施計画概要を記載した書式を、予め「委員会」に提出し「委員会」の許可を得て実施した。患者個人情報はコード化し、ネットワークでの個人情報交換はしないなど、プライバシー情報の漏洩がないよう万事を期した。分担研究者において実施する場合も同様の手順により行い、所属機関の倫理規定により許可を得て実施した。動物実験に関しては、動物実験計画書を所属機関の動物委員会（分担研究者においては当該機関の同等委員会）に提出し、その許可を得て動物愛護のもとに研究を実施した。

鳥インフルエンザ（H5N1）は、重症の肺急性呼吸障害（ARDS:急性呼吸窮迫症候群）を短時間で誘発し、短期間で高い死亡率をもたらすことが特徴である。本研究ではそれぞれの研究班（分担）ごとに以下の成果が得られた。臨床班は、**a.** 一般の ARDS の病態解析：1) 超急性期 ARDS の気管支肺胞洗浄液採取と分析：研究計画）、2) 治療方法の開発、**b.** 鳥インフルエンザ（H5N1）感染を病因とする劇症型 ARDS（H5N1-FARDS）のベトナムでの調査と病態解析（ベトナム、ハノイ国立二病院：国立小児病院、国立熱帯感染研究所）：3）、4) ベトナムにおけるインフルエンザ（H5N1）を含む ARDS 臨床例の解析計画（J-V FARDS）、5) インフルエンザ（AH1 pdm）の重症化例の臨床像／肺病理の解析（21年度に追加緊急ミッション）を行なった。

基礎班においては、**a.** 劇症型 ARDS モデル動物作製：1) PR8 感染モデル、2) VILI モデル、3) LPS モデル、**b.** サイトカインな

どの解析：1) サイトカイン／ケモカイン等の解析、4) 酸化ストレスバイオマーカー解析、5) 量子ドットによる microRNA 治療の検討、**c.** インフルエンザ感染に関わる免疫系の解析：6) Th1/Th2 バランスの異常、7) 宿主側抵抗因子とその発現誘導、8) 好中球機能不全による肺病変の解析、**d.** 病理学的解析：9) 発症機構および病態モデルを用いた病理学的解析、10) 鳥インフルエンザ（H5N1）感染症の病態解析、を行い後述する成果が得られた。以下に主任者が主たる研究者として行った部分の研究手法と研究成果、ならびに各分担研究者の研究成果の概要をまとめた。

1. 臨床班分科会：劇症型 ARDS の病態解析に関する臨床分科会

臨床班として、(1)ARDS 患者 BALF 液および血漿中のサイトカイン濃度測定（河内）（研究計画書；倫理委員会の承認済み）、(2) ベトナムにおけるインフルエンザ（H5N1）感染症例を含む ARDS 臨床例の解析（prospective study）（ベトナムハノイの国立小児病院、国立熱帯感染症研究所スタッフと共に）及び retrospective study の開始・終了（河内、布井、尾崎、佐藤、病理：熊坂、中島）、(3)日本の臨床現場における ARDS の現状調査および ALI/ARDS に対する PMX-DHP の有用性（本間）、(4)日本、およびベトナムにおける H5N1 を含むインフルエンザ脳症について調査（布井）、(5) インフルエンザ（AH1 pdm）の重症化例の臨床像／肺病理の解析（21年度に追加緊急ミッション）以上5点を行なった。

1) ARDS 患者 BALF 液および血漿中のサイトカイン濃度測定

(河内正治：国立国際医療センター)

研究方法：国立国際医療センターICU に入室中 ARDS 患者の BALF および血漿中のサイトカイン測定部分について Bio-Plex を用いて測定し解析した。

研究成果：インフルエンザ (H5N1) は、河内は、倫理委員会の承認を得て、5 名の ARDS 症例と 2 名の重症肺疾患患者において 17 種類サイトカイン同時測定を行った。結果、2 例の ARDS ではない呼吸障害患者と比較すると、ARDS 患者 5 例においては、超急性期 BALF 中のサイトカインのうち G-CSF, MCP-1 (MCAF), MIP-1b などの細胞遊走因子に関わるものおよび IL-6 が高値を示したことが特徴的であった。血漿サイトカイン値においてはそれほど顕著な差は認めなかった (図 1)。

以上の研究成果は、*J Jap Soc Intensive Care Med* に発表した (Osaki Y, et al. Analysis of cytokine/chemokine levels in bronchoalveolar lavage fluids from patients with acute respiratory distress syndrome. *J Jpn Soc Intensive Care Med* 2010; 17: 179-184.)。

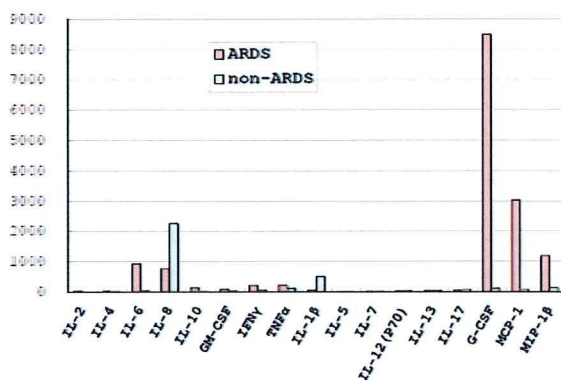


図 1 BALF 中の cytokine 値 (mean, n=5, 2)

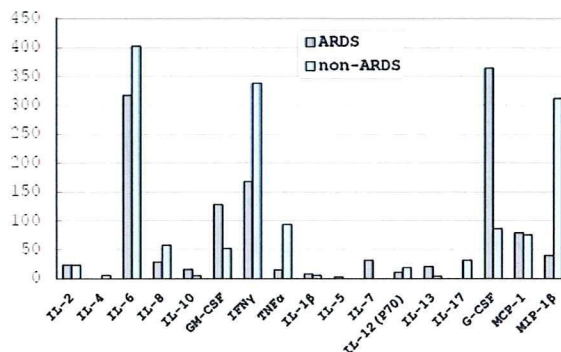


図 2 血清中の cytokine 値 (mean, n=5, 2)

2) ARDS における有用な検査法ならびに有効な治療・予防法の開発と重症化要因の臨床的検討

(本間榮、菊地直：東邦大学医療センター)

本間らは最終的に検査法として SP-D 測定の ARDS 検査法としての有用性と、15 員環系マクロライド薬 (AZM) の予防投与の有用性を提案した。

その他に、新規治療・予防法として、ARDS 症例における PMX-DHP 使用症例では予後に有意差は認めなかったものの、循環動態、特に血圧を適正に維持するカテコラミン量を減じることができた。また低容量換気 (HFOV) の使用は、酸素化の上昇、高濃度酸素投与の回避、VALI の回避等の効果があり ARDS の肺保護換気として有効な呼吸管理法であった。さらに、気管内挿管・人工呼吸器管理を施行した症例において、15 員環系マクロライド薬 (AZM) の予防投与により人工呼吸器関連肺炎 (VAP) の発症率が有意に低下した。

インフルエンザウイルス感染に続発する重症 ARDS において、細菌性肺炎起炎菌の判明した症例はともに肺炎球菌 + インフルエンザ菌あるいはブドウ球菌の重複感染を認めた。

3) ベトナムにおけるインフルエンザ (H5N1) を含む ARDS 臨床例の解析計画 (J-V FARDS)

(河内正治、松下竹次：国立国際医療センター、熊沢利夫：順天堂大学、中島典子：国立感染症研究所、布井博幸：宮崎大学医学部、鈴木和男：千葉大学大学院医学研究院)

研究方法：19年度に作成した、ハノイの国立小児病院（NHP: National Hospital Pediatrics）、および国立熱帯感染症研究所（NIITD: National Institute of Infectious Tropical Diseases）とのARDS共同研究計画書（JV-FARDS）に基づき20-21年度には先行的研究（症例確保）を行った。内容は、①インフルエンザ（H5N1）感染を病因とする劇症型ARDS（H5N1-FARDS）の臨床病態の特徴の解明（河内、松下、布井、鈴木）、②H5N1-FARDSを含むARDS症例検体の生体活性物質の測定（鈴木、布井、岡本、河内）、③病理学的・組織学的解析（熊坂、中島、鈴木）である。

研究成果：Retrospective study については2007年10月以前の全H5N1感染症例の臨床経過を得た（図3）。2007年10月以降のH5N1感染症例はProspective studyとして症例解析を続行し、2010/2までに集積した症例データは65症例で、13例のH5N1症例を含んでいる（図4）（解析可能症例数63例、うちH5N1症例12例）。

2007年10月以降2008年10月までのハノイの国立小児病院（NHP: National Hospital Pediatrics）における発表した成果（Kawachi S, et al. Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome followed by avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children, *JID* 2009; 200: 510-515）の要約を以

下に示した。

1. ハノイ国立小児病院 PICU に入院したARDS症例（H5N1感染症例を含む）のうち、年齢が一か月以上で経過中P/F値が100未満を呈した全重症ARDS症例を先行的に症例集積した。
2. 内訳はH5N1感染ARDS症例12例と他病因ARDS27例であった（total:39例）。
3. 生存率はH5N1非感染例と比較してH5N1感染例で有意に低かった（13日 vs. 32日）（図3）。
4. H5N1感染例では受診時の換気能は正常であり、他のARDS症例とは異なる所見であった。
5. H5N1感染症例で報告されている特徴的な血清検査値は同様であった。1)白血球数の減少、2)血小板数の減少、3)肝トランスアミナーゼ値の上昇。
6. 以上より、H5N1感染ARDSの病理診断はARDSであるが、通常のARDSとは死亡率など明らかに異なった臨床経過を呈し、われわれはこの差を明らかにするために劇症型ARDS（Fulminant ARDS）（H5N1-FARDS）と命名した。

ハノイ国立小児病院に受診した全H5N1症例は、2009年2月までに13例で、平均年齢 6.5 ± 3.8 歳、男：女=9：3であった。ほぼ半数の6例に鳥との直接接触歴が確認された。死亡は9例、生存4例（死亡率70%）で、死亡までの期間7-16日であった（図3）。

治療法については、従来のタミフル、ステロイドの標準治療方法に加えた治療法で、ベトナムで使用可能な大量ガンマグロブリン療法（2g/kg）を実際に鳥インフルエンザ（H5N1）患者に現地医師団と協議の上開始したが、症例がその後無かったために有意

差のある効果が得られなかった (図5)。今後さらに症例を集積する必要がある。

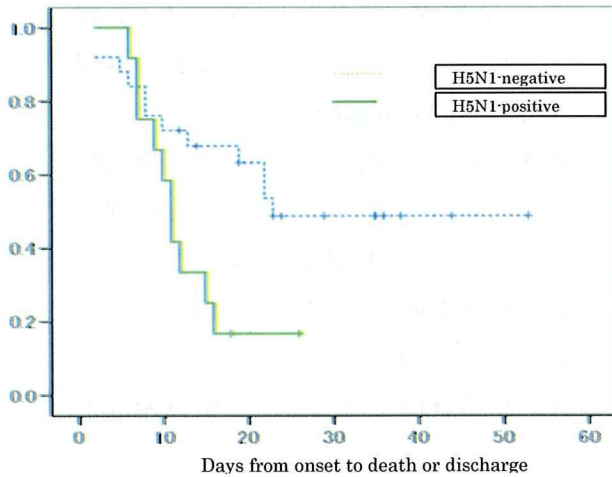


図3 H5N1-FARDS 症例と ARDS 症例の生存率曲線 (Kaplan-Meier)

No.	Gender	Age	H5N1	Contact	Prognosis	PF	BT onset	Days
1	F	12	Y	U	D	29	39.5	7
2	M	5	Y	U	D	70	39	16
3	M	4	Y	U	A	157	39.5	20
4	M	10	Y	U	D	84	39.5	11
5	F	5	Y	Y	D	29	39.5	7
6	M	4	Y	Y	D	41	39.5	15
7	F	1	Y	Y	D	190	38.5	6
8	M	13	Y	N	D	607	39	9
9	M	11	Y	N	D	34	39	11
p1	M	4	Y	Y	D	31	38.5	12
10	F	9	Y	N	A	43	39.5	26
p14	M	7	Y	Y	A	116	38.5	18
p19	M	11	Y	Y	A	52	39.5	18

図4 ハノイ国立小児病院における全 H5N1 症例 (2003/Dec. - 2008/Mar.)

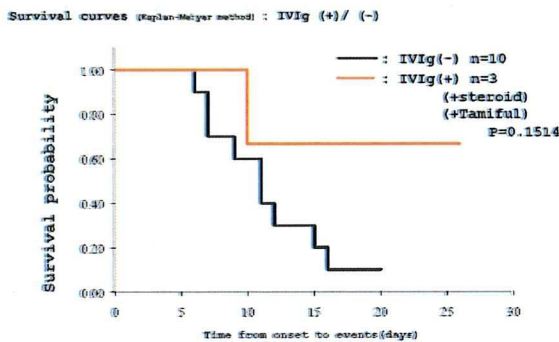


図5 IVIg 療法とその生存曲線

病理学的検索

病理標本 : 症例 No.4 は病理学的解析結果を公表した(JJID, 2008, 図6)。



図6 症例 No. 4 : 細気管支細胞核内 A 型インフルエンザウイルス局在。

病理標本 : 症例 p-1、p-19 は詳しい検索を現在行っている (図7, 8)。

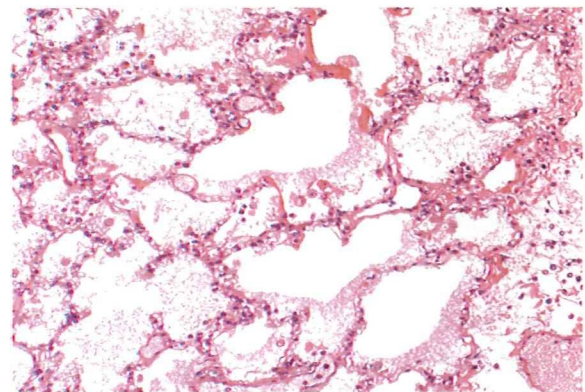


図7 症例 No. p1 : 肺の HE 染色

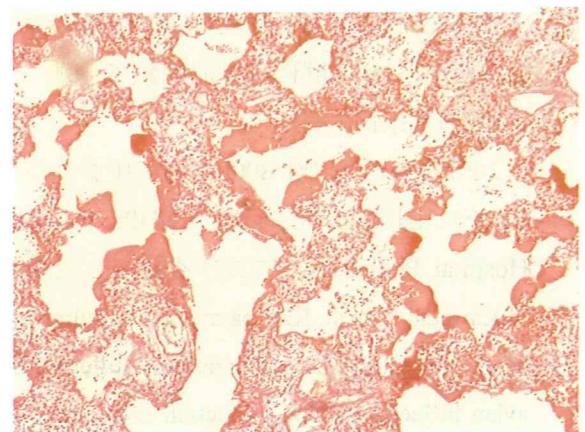


図8 症例 No. p19 : 肺の HE 染色

4) 劇症呼吸促迫症候群を呈するインフルエンザ感染症対策への考案

(布井博幸：宮崎大学医学部、河内正治：国立国際医療センター)

布井らは、FARDS を救命するためのネットワーク構築を最終的に提案した。三年間のハノイ国立小児病院での調査研究から、H5N1 インフルエンザ感染では約 1 週間の高熱期をへて、急速に劇症呼吸促迫症候群 (Fulminant Acute Respiratory Syndrome: FARDS) を呈することが明らかになった。一方、布井はアポトーシスの指標として血中 cytochrome c を定量でき、高サイトカイン血症による臓器障害がアポトーシスの過程を経て起こっていると提案してきた。これらから、H5N1 インフルエンザ感染を含む重症の ARDS 症例で、血中 cytochrome c が低値の場合があり、全身臓器不全を反映しているものの、肺局所の重症度を反映するものではないことを報告した。今回、ハノイおよび日本の新型インフルエンザ(H1N1pdm) 感染症による重症 ARDS 合併例でも血中 cytochrome c 測定は弱陽性で、多臓器不全を伴わず、肺に激しい臓器障害が留まっていると考えられた。日本の症例では経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardiopulmonary support:PCPS) で救命でき、肺の予後もよいことを報告した。結論：インフルエンザ感染による重篤な ARDS 症例では早期診断と抗ウイルス剤投与など早急に重症化を予防すると同時に、血中 cytochrome c 測定で肺障害に留まるような FARDS 症例では PCPS による治療が有効であり、FARDS 症例が多数発生した場合の対策として PCPS ネットワークの整備が必要になるのではないかと考えられる。

5) インフルエンザ (AH1 pdm) の重症化例の臨床像／肺病理の解析

(河内正治、松下竹次：国立国際医療センター、中島典子：国立感染症研究所、布井博幸：宮崎大学医学部)

2009/5 にパンデミックインフルエンザが日本においても発生し、肺病変がその重症化因子として発現したため、急遽その重症化因子、ウイルス血症の有無などを当班で解析した。病理学的解析は分担研究者の中島が中心となっており、臨床のサンプル確保や病態の把握を各班員が分担して行なった。季節型のインフルエンザではみられない病型であるが、AH1pdm 感染患者の重症例では肺が主に侵されるタイプが多く、その病理像は鳥インフルエンザ H5N1 の肺病理像と似ていることが判明した (JJID 2010, 63: 67-71)。このタイプの重症化例では鳥インフルエンザ H5N1 と同様に、多臓器不全や細菌感染を生じる前に ARDS を病因として死亡する例があり、インフルエンザを原因とする ARDS (FARDS) の治療方法や病態解析をする上で非常に大きな意味を持つ。布井らの報告と同様に、この結果からもインフルエンザによる ARDS (FARDS) が多数生じた場合には、PCPS ネットワークの整備が必要になると考えられる。

血液を介した感染拡大の可能性の話題などが巷間をにぎわせたが、我々が採取した軽症から死亡例に至る気道分泌物 PCR 陽性例の血液検体検査では、ウイルス血症を生じている例は一例もなかった。社会的に緊急報告が必要とされていたこともあり、調べた範囲では一例もウイルス血症は生じていないことを報告した。

2. 基礎分科会：劇症型 ARDS モデルマウスならびにサイトカイン、免疫機能、病理組織解析

1) インフルエンザ誘導の急性肺障害機構の解析

(鈴木和男、長尾朋和：千葉大学大学院医学研究院)

本研究において、鈴木らは H5N1 にて短期間で誘発される劇症型 ARDS(FARDS)の病態に関与する因子を解析し、絞り込んだ。解析システムをハノイ国立小児病院に導入し、咽頭ぬぐい液、血漿のサイトカインなどを解析した。結果、IL-6sR が咽頭／気管で、IL-12p40 と TNFR2 が肺腔や血管内皮細胞で産生され、活性化好中球から分泌された Myeloperoxidase MPO とともに、血液中に分布されたと推定された。

他方、この劇症肺炎のマウスモデルを作製し、劇症肺炎に連動したサイトカイン・ケモカインの変動の網羅的解析から、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中の KC、RANTES、MCP-1、IL-6、G-CSF、IL-1 α が順に経時的に上昇し、それと共に、BALF 中には多数の好中球浸潤が観察されることを示した。MPO 欠損マウスでは、サイトカイン・ケモカイン動態はほとんど差がなく、肺の傷害度は弱かった。これらの結果は、KC による好中球の浸潤とその活性化によって、MPO が BAL 中に放出され傷害を惹起している可能性が示唆された。以上より H5N1 陽性 ARDS 患者とモデルマウスでの結果を比較すると、IL-6、IL-12p40 および TNFR2 と MPO が傷害惹起に関与して劇症型になると推定される。この様に、重症化時の肺傷害機構にかかわる

因子を明らかにしたことで、患者重症化の対応に向けた治療法開発が可能となり、日本国内発生 of インフルエンザによる重症化に対応できる可能性が広がった。研究分担した課題目標は達成できた。

2) Ventilator-induced lung injury (VILI)モデルマウスにおけるサイトカイン、ケモカインの関与についての研究

(前原康宏、河内正治、志賀由佳：国立国際医療センター；戸高玲子、大島正道：国立感染症研究所免疫部)

前原らは ARDS の発症機序を解明する端緒として、Ventilator-induced lung injury (VILI)モデルマウスの作製を試み、その病態解析を進めてきた。Balb/c マウスを用い、人工呼吸を高換気量、低換気量で 15 分～360 分継続した。その結果、30 分以上の人工呼吸により高換気量では低換気量に比べ BALF 中の TNF- α 、IL-6 など proinflammatory cytokines が上昇することが確認された。血清中でも高換気量では、BALF での変化と同様に IL-1b, IL-6, KC, TNF- α などは経時的に増加することが示された。血清中では、IL-6、KC が 60 分以上で、IL-1 α , -2, G-CSF、MCP-1 が 240 分で有意に増加していた。

また、これらの VILI の進展に好中球が重要な役割を果たしていると考えられることから、ミエロペルオキシダーゼ欠損 (MPO-KO)マウスを用い、同様の測定を行った。また、好中球エラストアーゼ阻害薬としてすでに臨床応用されている sivelestat Na を投与し、その効果についても検討した。

3) FARDS マウスモデルの確立とその発症病態の解析そして新たな治療法開発に関する

る研究

(川上和義：東北大学大学院医学系研究科)

ARDS の病態解析のために、LPS を全身あるいは気管内投与した動物モデルが用いられてきたが、これらのモデルは ARDS の病態を十分に反映するものではなかった。本研究で川上は、 α -galactosylceramide (α -GalCer) を気管内に投与することで肺内の natural killer T (NKT) 細胞を活性化し、その上で24時間後に再びLPSを気管内投与することで、肺泡浮腫、硝子膜形成を伴った致死性のヒトの病態に類似した動物モデルを作成することに成功した。このマウスでは、肺内での interferon (IFN) γ や tumor necrosis factor (TNF) α の著明な産生増加が認められるとともに、これらのサイトカインに対する中和抗体を投与することで肺の炎症軽減、死亡率の改善が観察された。さらに α -GalCer の代わりに IFN- γ を前投与あるいは LPS と同時投与、TNF- α と LPS を同時に気管内投与することで、肺の著明な炎症が誘導された。フローサイトメトリー解析では、肺内における IFN- γ 産生は NKT 細胞、Gr-1^{dull}/Ly-6C⁺単球で認められ、TNF- α 産生は Gr-1^{bright}/Ly-6G⁺細胞 (好中球) 及び Gr-1^{dull}/Ly-6C⁺単球で検出された。さらに、抗 Gr-1 抗体を投与することで Gr-1⁺細胞を除去すると、死亡率の改善、肺の炎症軽減、TNF- α 及び IFN- γ の産生減少が観察された。これらの結果から、肺内の NKT 細胞、Gr-1^{dull}/Ly-6C⁺単球、Gr-1^{bright}/Ly-6G⁺好中球が炎症性サイトカインの過剰産生を引き起こすことで、ARDS の発症病態に深く関与することが示唆された。また、現在わが国で ARDS の治療薬として用いられているシプレスタットについて、本モデルでの治療

効果について検証したところ、肺内での炎症反応の軽減とともに、生存期間の延長効果が認められた。本研究成果から、今後はヒトの ARDS においても NKT 細胞を標的とした病態解析や治療法の開発が必要になるものと考えられた。

4) インフルエンザウイルス肺炎・ARDS における酸化ストレスバイオマーカー

(赤池孝章、岡本竜哉：熊本大学大学院生命科学部微生物学分野)

赤池らは、NO・ROS による蛋白質チロシン残基や核酸塩基といった生体分子の酸化・ニトロ化修飾 (酸化ストレス) についての解析から、鳥インフルエンザ (H5N1) に特異的なバイオマーカーの検討を行ってきた。H19, 20 年度は、マウスのインフルエンザウイルス肺炎モデルにおける 3-ニトロチロシン (3-NT) と 8-ニトロ-cGMP の生成について検討し、誘導型 NOS (iNOS) の誘導と肺炎の病勢に一致した生成を認めた。また免疫組織染色にて、野生型マウスにおいては、ウイルス増殖の場である気道上皮に強い 3-NT と 8-ニトロ-cGMP の陽性像を認めたが、iNOS 欠損マウスにおいては認めなかった。さらに、8-ニトロ-cGMP は酸化ストレス応答シグナルとして働き、ヘムオキシゲナーゼ-1 といった抗酸化分子を誘導することも明らかにした。岡本は H21 年度に現地にて、高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) 感染症を含む小児の劇症型 ARDS 症例における血漿蛋白質中の 3-NT の解析を行なった。2008-2009 年にベトナム・ハノイ国立小児病院にて入院加療を受けた ARDS 症例 (27 例・36 検体) を対象とし解析を行ったところ、6 検体において高いレ

ベルの 3-NT の生成を認めた。3-NT のレベルは、死亡例に比べ生存例にてより高く、また呼吸不全が重度の例に比べ軽度の例にてより高い傾向がみられた。

以上、感染病態において生成する 3-NT や 8-ニトロ-cGMP は、HPLC-ECD 法を用いることで定量的かつ特異的に検出することが可能であり、インフルエンザウイルス肺炎・ARDS 病態における酸化ストレスを評価する上で、臨床応用が可能であるバイオマーカーであることが示唆された。

5) 劇症型 ARDS の量子ドットによる microRNA 治療に向けて

(山本健二、星野昭芳 国立国際医療センター研究所臨床研究センター)

現在、遺伝子治療を行なうには一般的にはレトロウイルスベクターやアデノウイルスベクター利用している。ところが、細胞増殖のコントロールがうまくできていないため現状ではその開発研究は急速に低下した。その原因は、現在不明であるがアデノアソシエイトウイルスを用いて研究が再現している。アデノアソシエイトウイルスを用いた研究は、1980年代中頃まで研究が進んでいたが、当時はレトロウイルスベクターやアデノウイルスベクターの開発の勢いに圧倒されて来た。安全性については、それら2つのウイルスより高い事が当時から判っており、近年再び開発研究が進められている。

一方薬剤伝達システムは、臓器特異的、細胞特異的、細胞内器官特異的に薬剤を伝達する事が一部可能と成っている。本研究は、この技術を利用し遺伝子伝達システムを開発する。現在まで GFP 遺伝子を量子ド

ットに結合し核移行シグナルを用いて細胞の核に伝達し発現させる事に成功した。

6) ARDS における Th1/Th2 バランスの異常

(中山俊憲：千葉大学大学院医学研究院、長谷川明洋：山口大学大学院医学系研究科)

ナイーブ CD4T 細胞は、外来抗原の刺激により Th1 または Th2 タイプのメモリーT細胞に分化する。Th1 細胞と Th2 細胞は生体防御機構における中心的な役割を担っており、感染症やアレルギーの病態と Th1 と Th2 のバランスには密接な関係があると考えられている。一方 CD69 分子は c-type lectin ファミリーに属する II 型の膜分子で、早期活性化マーカー分子としてリンパ球の活性化の指標として広く用いられている。機能の詳細はこれまであまり明らかにされていないが、さまざまな炎症反応の誘導・維持に重要な役割を果たしていると考えられる。

中山らは、これまでに CD69 ノックアウトマウスを作製し、疾患との関わりを解析を進め、CD69 ノックアウトマウスではアレルギー性喘息が起きないことを見出した。アレルギー性喘息は抗 CD69 抗体の投与でも抑制され、治療効果が認められることを示した。またイメージング技術を駆使した解析により、特に T 細胞上の CD69 分子がアレルギー性喘息の発症に重要であることが明らかにした。さらに ARDS の実験モデルを用いて ARDS の発症にともなう肺への免疫炎症細胞浸潤のイメージング解析と CD69 分子の関与について検討したところ、抗 CD69 抗体投与により肺への免疫炎症細胞浸潤が抑制できることが明らかになり、

CD69 分子をターゲットにした ARDS の新規治療法の可能性が示唆された。

7) インフルエンザウイルス感染に対する宿主側抵抗因子とその発現誘導の解析

(大島正道：国立感染症研究所)

外部からのウイルス感染に対して宿主側ではインターフェロン、MxA, OAS, Fas など感染防御に働く宿主遺伝子が誘導され感染に対抗する。一方インフルエンザウイルスはウイルス蛋白 NS1 を発現し宿主の抵抗因子発現を抑制し細胞を自らの複製の場に改変する。気管支系の細胞株 NCI-H292 はこの戦いに勝ちインフルエンザウイルスを排除できるが肺胞系の細胞株 A549 は排除できず死滅する。ジーンチップによる解析の結果インフルエンザウイルス感受性の A549 細胞ではウイルス感染誘導遺伝子 (VSG) の発現は抵抗性の NCI-H292 細胞に比べて抑制されている。細胞のウイルス抵抗性因子の誘導発現の相違が一次防御における結果の相違をもたらしていることが示唆される。VSG の誘導発現の系を作製してこのメカニズムを解析する。

8) 好中球機能不全による肺病変の解析

(荒谷康昭：横浜市立大学)

荒谷は、自身の作成した MPO 欠損マウス (ミエロペルオキシダーゼのノックアウトマウス) の肺にザイモザンを投与し、MPO-KO マウスでは野生型マウスよりも重篤な肺炎を誘発することを示した。肺に浸潤した細胞のほとんどは好中球であった。投与直後の肺中の MIP-2 量と KC 量は、野生型マウスよりも MPO-KO マウスの方が一過性に著しく高値を示した。MIP-2 抗体を投与する

と症状が著しく軽減した。MPO-KO マウス好中球は、野生型好中球よりも高い MIP-2 産生能を示した。すなわち、MPO の欠損による好中球からの MIP-2 産生の促進が、MPO-KO マウスにおけるザイモザン誘発性肺炎の重篤化の一因になっている可能性が示された。

9) ARDS の発症機構および病態モデルを用いた病理学的解析

(永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐多徹太郎：国立感染症研究所)

永田らは以前より SARS 発症モデルを提案し、本研究においても BALB/c マウスを用いた SARS 発症モデルにおいて、重症肺炎に関わる宿主側の因子について解析をおこなった。結果、半年齢 BALB/c マウスでは局所における TNF- α などの炎症性サイトカインの過剰な産生と低 IFN- γ 発現が明らかとなった。感染前から半年齢では Th2 にシフトしており、4 週齢マウスとのサイトカインの比較解析の結果から、ウイルス感染後の Th1/Th2 反応に相違があることが示された。またこのモデルにおいて、感染 3 時間目の IFN- γ 腹腔内投与による発症防御が確認され、IFN- γ の免疫調整作用が感染後のサイトカインストームを抑制し SARS 発症を防御すると考えられた。さらに、C57BL/6 マウスを用いた比較実験の結果から、Th1 優位な反応は SARS-CoV の排除や感染後の免疫調整作用に重要であると推測された。本モデルにおいては Th2 側へシフトした個体における感染後の免疫応答の Th1/Th2 バランス異常が SARS 発症の引き金になると結論された。

10) 鳥インフルエンザウイルス (H5N1) 感

感染症の病態解析

(中島典子：国立感染症研究所、熊坂利夫：日赤医療センター)

中島らは、病理標本の病理組織学的解析によりインフルエンザウイルスの局在等を証明した。ベトナムハノイ国立小児病院

(NHP) との共同研究により H5N1 感染症で死亡した 5 症例の肺組織について病理学的に解析した。

また、2009 年にパンデミックとなったインフルエンザ A/H1N1pdm 感染症は季節性インフルエンザの場合と異なり、ウイルス肺炎が重症化して死亡する例がある。我々は本邦初のインフルエンザ A/H1N1pdm ウイルス肺炎の剖検例を解析し、鳥インフルエンザ H5N1 感染症および季節性インフルエンザ感染症と比較検討した。

D. 考察

高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) は、季節性のインフルエンザにはない病態を示し、病理解剖所見から肺にウイルスは検出困難であったが、今回の研究班で我々はハノイの症例についてウイルスを証明した報告を行った(JJID, 2008)。また、かなり初期段階での死亡例が多数報告されており (Human Pathol 2005, NEJM 2005/2008, CCM 2006)、その病態から ARDS の誘発が主要な病因として死亡していることがわかってきた。このことから、高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) の脅威は極めて大きく、パンデミックを見据えた緊急の行政対応が必至である。

わが国では、鳥インフルエンザ (H5N1) 患者の発生はなく病態を直接解析できないため、1. H5N1-FARDS に特徴的な、多臓器

不全を伴わない肺胞の広範囲な破壊を主とした劇症型 ARDS の動物モデルを作製する、2. 海外と連携して高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) 症例の臨床データ及び病理学的なデータを得て、ARDS 症例と比較検討する研究が必要である。われわれの研究班はこれらの研究を目的として平成 19 年度に結成された。

動物モデルについては、劇症型 ARDS モデルマウスとして感染モデル (PR8 感染モデル)、器械的損傷モデル (VILI モデル)、化学的損傷モデル (LPS モデル) の 3 種の作成実験を完了した。特に LPS モデルにて、病理標本にて硝子膜形成が確認され、ARDS が確認されたことは大きな成果である。さらに、LPS モデル及び VILI モデルにおけるシベレスタットの投与実験において、その要請が示唆される報告ができたことは、今後の治療方針の決定に大きな意義を持つ。臨床において、現地医師団と共同の高病原性トリインフルエンザ (H5N1) 治療方法開発に今後の方向性をもたらした。

臨床班では、ベトナムとの共同研究計画の開始 (retrospective study のデータ取得は 19 年度内に終了、Prospective study も 19 年 10 月より開始、20 年末までの解析結果を解析終了し公表した (JID 2009;200: 510-515)。国内 ARDS 患者研究も終了し成果を論文として発表した (JJSICM, 2010;17: 179-184)。これらの成果から、とくに鳥インフルエンザ (H5N1) の臨床病態が明確化され、一般的な ARDS との差異が明らかになった。特に、発症時から受診時までにはむしろ通常の ARDS のほうが呼吸機能の障害が大きいにも関わらず、H5N1-FARDS ではその後急速に悪化して死に至ることが証明できたこと

は大きな前進である。ただし、21年度中に鳥インフルエンザ（H5N1）の新規発生症例がハノイの国立病院でなかったため、治療法の検証や開発が十分に行なえなかった。

この臨床上の新しい知見を踏まえて、ハノイ国立小児病院においてのさらなるBio-Markers（ニトロ化物質、チトクロームなど）の測定をProspective studyで得られた検体／標本にて行なった。また、完成した3タイプの動物モデルを用いて、臨床病態から推定されるインフルエンザ（H5N1）に効果あると考えられる治療法について、治療実験に取り掛かった。臨床的にはH5N1-FARDSの治療と考えてよく、治療薬としては安全性がすでにある程度確立されている抗炎症薬などが候補に挙げられているが、臨床症例数が不十分であったためにまだ治療法の開発は緒に就いたばかりと言ってよい。今後のさらなる高病原性トリインフルエンザ（H5N1）症例の集積と実証実験が必要である。

E. 結論

インフルエンザ（H5N1）感染による劇症型ARDS患者の病態解析とその原因を究明することは将来のパンデミック対策としても重要であり、その目的に向かっては、臨床・基礎医学両面からの緊密な提携をもった研究が不可欠である。本研究は、ベトナムにおけるヒトインフルエンザ（H5N1）感染症例と劇症型ARDSモデル動物を使用してサイトカインストームと産生細胞の機能調節機構を明らかにし、インフルエンザ（H5N1）型ARDSの臨床病態解明および治療法を提案することが最終目標である。臨床病態解明については一応の結論を見たが、

治療法の開発は緒に就いたばかりである。今後のさらなる高病原性トリインフルエンザ（H5N1）症例の集積と実証実験が必要である。

研究協力者および研究アドバイザー

研究分担者以外に、本研究においては以下に述べる施設／研究者に研究協力者およびアドバイザーとして参加していただいた。

1) 臨床分科会

小林茂人(順天堂大学附属順天堂越谷病院)
斉藤玲子(新潟大学大学院)
豊田恵美子(国立病院機構東京病院)
松下竹次(国立国際医療センター)
Nquyen Duc Hien (NIITD Hanoi)
Nguyen Hong Ha (NIITD Hanoi)
Nguyen Quoc Thai (NIITD Hanoi)
Nguyen Thanh Liem (NHP Hanoi)
Luong Thi San (NHP Hanoi)
Phung Thi Thuy (NHP Hanoi)

2) 基礎分科会

高田正雄(英国 Imperial Collage)
赤川清子(北里研究所)
鳥羽 健(新潟大学)
平橋淳一(東京大学医学部附属病院)
長尾朋和(千葉大学大学院医学研究印)
星野昭芳(国立国際医療センター研究所)
鄒 軍(中国廈門大学医学院)
丸茂丈志(東京大学医学部附属病院)
富沢一夫(国立国際医療センター)

3) アドバイザー

小川道雄(貝塚市立貝塚病院)
藤倉敏夫(慶応義塾大学病院)

F. 健康危険情報

1. ベトナムでは2010年3月に入って3例

のインフルエンザ (H5N1) 感染例が報告されている (2 例死亡)。本年に入ってもベトナムにおけるヒトインフルエンザ (H5N1) 症例の発症は継続しており、致死率は依然として極めて高く注意が必要である。3 月末現在において、ベトナムの研究ネットワークから、ヒトヒト感染などの従来と異なる新たな脅威となる情報は届いていない。

2. WHO が 2010 年 3 月 12 日に発表したヒトインフルエンザ (H5N1) 症例数は、2003 年以降 488 例となった (289 例死亡、死亡率 59.2%)。2010 年に入ってからすでに 20 例 (7 例死亡) が報告されており、昨年より症例数は多い。昨年来エジプトでの発症件数が多いが、エジプトは死亡率が低い (2009 年以降 55 例発症、9 例死亡：死亡率：16.4%)。抗ウイルス薬の早期投与が死亡率引き下げに有効であったとする情報もある。引き続き発症報告はインドネシア、ベトナム、エジプトからで、発症地域の傾向は変わらない。

G. 研究発表

(研究代表者分のみ、研究分担者発表については各項参照)

1. 論文発表

- 1) Yuka Osaki, Yasuhiro Maehara, Atsuko Matsuya, Masaki Sato, Akiyoshi Hoshino, Kenji Yamamoto, Tomokazu Nagao, Kazuo Suzuki, Shoji Kawachi. Analysis of cytokine/chemokine levels in bronchoalveolar lavage fluids from patients with acute respiratory distress syndrome. *Jpn Soc Intensive Care Med* 2010; 17: 179-184.
- 2) Shoji Kawachi, San Luong Thi, Mika Shigematsu, Hiroyuki Furuya, Thuy Phung Thi Bich, Phuc Phan Huu, Hiroyuki Nunoi, Liem Nguyen Thanh, Kazuo Suzuki. Risk

parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome (FARDS) followed by H5N1 influenza infection in Vietnamese children. *J Infect Dis* 2009; 200: 510-515.

- 3) Takeshi Marumo, Keiichi Hishikawa, Masahiro Yoshikawa, Junichi Hirahashi, Shoji Kawachi, Toshiro Fujita. Histone deacetylase modulates the proinflammatory and fibrotic changes in tubulointerstitial injury. *Am J Physiol Renal Physiol* (November 11, 2009). doi:10.1152/ajprenal.00400.2009.
- 4) 河内正治: H5N1 鳥インフルエンザの感染最前線. LiSA 2009; 16 別冊:72-82.
- 5) 河内正治: 重症患者と栄養管理 Q&A 改訂版 (p156-62、IV-29 呼吸障害患者の栄養管理は?). 東口高志編, 2010/2/24, 総合医学社, 東京.
- 6) Hidenori Yasuda, Nobuaki Yoshizawa, Mikio Kimura, Mika Shigematsu, Shoji Kawachi, Masamichi Oshima, Kenji Yamamoto, Kazuo Suzuki. Preparedness for the Spread of Influenza: Prohibition of Traffic, School Closure, and Vaccination of Children in the Commuter Towns of Tokyo. *J Urban Health*, 2008, 85: 619-635.
- 7) Nguyen Thanh Liem, Teruaki Oka, Late Le Phuc Phat, Hoang Ngoc Thach, Pham Viet Hung, Luong Thi San, Yuko Sato, Noriko Nakajima, Harutaka Katano, Toshio Kumasaka, Shoji Kawachi, Takeji Matsushita, Tetsutaro Sata, Koichiro Kudo, Kazuo Suzuki. The characterization for H5N1-infected cells in lung tissue sections of a fatal case in Vietnam. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 157-160.
- 8) 河内正治: クリティカルな状態にある患者の栄養療法. ナースが取り組む栄養療法 (p86-91、part2-8). 丸山道生監修, 2008/7, アンファミエ, 東京.
- 9) 鈴木和男、河内正治: はじめに. 特集「ARDS とインフルエンザ (H5N1)」。 *医学の歩み* 2008; 224(11): 813-814.
- 10) 河内正治: インフルエンザ (H5N1) による ARDS の病態と治療. 特集「ARDS とインフルエンザ (H5N1)」。 *医学の歩み* 2008; 224(11): 815-819.
- 11) 河内正治: とりインフルエンザとベトナム (編集余滴). *医療* 61(12): 831-832, 2007.
- 12) 河内正治: 生体防御医学事典 (p325-329、

63 ARDS の臨床). 鈴木和男監修, 2007, 朝倉書店, 東京.

2. 学会発表

- 1) R. Sugamata, T. Nagao, H. Dobashi, K. Tomizawa, K. Yamamoto, N. Nakajima, Y. Sato, Y. Aratani, R. Todaka, M. Oshima, T. Sata, K. Kobayashi, S. Kawachi, T. Nakayama, K. Suzuki. Role of neutrophils and myeloperoxidase in lung injury induced by influenza A/H1N1 (PR-8) infection in mice. Annual scientific meeting of the European Society for Clinical Investigation, 24-27 February 2010, Bari, Italy
- 2) 志賀由佳、富澤一夫、長尾朋和、河内正治、中山俊憲、鈴木和男 急性呼吸窮迫症候群モデル -TNF α 、IL-6 の先行投与と VILI によるびまん性肺障害 (DAD) の初期浸潤期の誘導 / Early phase of diffuse alveolar damage induced by TNF α , IL-6 prior to VILI in mice. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪市, 12 月 2-4 日, 2009.
- 3) Tomizawa Kazuo, NAGAO Tomokazu, SUGAMATA Ryuichi, ARATANI Yasuaki, KOBAYASHI Kazuo, KAWACHI Shoji, NAKAYAMA Toshinori, SUZUKI Kazuo. Role of neutrophils and myeloperoxidase in lung injury induced by influenza A/H1N1 (PR-8) infection in mice. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪市, 12 月 2-4 日, 2009.
- 4) 河内正治、布井博幸、Phung Thi Bich Thuy、鈴木和男. NHP・ハノイにおけるインフルエンザ (H5N1) 症例を含む FARDS における治療方針の検討. 第 15 回 MPO 研究会, 下野市 (栃木県), 11 月, 2009.
- 5) 菅又龍一、長尾朋和、土橋英紀、山本紀一、富澤一夫、中島典子、佐藤由子、荒谷康昭、鄒軍、戸高玲子、大島正道、佐多徹太郎、小林和夫、河内正治、中山俊憲、鈴木和男. 劇症型インフルエンザ肺炎の発症機構に関する MPO の解析. 第 15 回 MPO 研究会, 2009 年 11 月 7-8 日、栃木
- 6) 河内正治. 人へ感染したインフルエンザ (H5N1) [鳥インフルエンザ]とパンデミックインフルエンザ (A/H1N1 pdm) -重症症例では肺病変がよく似ている-. 第三回アウトリーチシンポジウム (NIID)、東京都、11 月、2009.
- 7) 河内正治. インフルエンザの話 - 新型インフルエンザと鳥インフルエンザ: ひと感染 update -. 葉山ハートセンター講演会、三浦郡葉山町 (神奈川県)、9 月、2009.
- 8) 河内正治. トリインフルエンザ (H5N1) ヒト感染の臨床 -ベトナム ハノイ国立小児病院の症例から. 緊急特別企画検討会「新型インフルエンザ(A/H1N1)による重症患者の治療体制」(厚生労働省、日本呼吸療法学会共同主催)、東京都、10 月、2009.
- 9) 中島典子、佐藤由子、下ノ原望、片野晴隆、熊坂俊夫、Nguyen Thanh Liem、河内正治、鈴木和男、佐多徹太郎. 鳥インフルエンザウイルス (H5N1) 感染症の病態の病理学的解析. 第 57 回日本ウイルス学会、東京都、10 月、2009.
- 10) 長尾朋和、土橋英紀、山本紀一、中島典子、佐藤由子、富澤一夫、荒谷康昭、鄒軍、戸高玲子、大島正道、佐多徹太郎、小林和夫、河内正治、中山俊憲、鈴木和男 インフルエンザウイルス PR-8(H1N1)感染による肺傷害機構の解析 20 回日本生体防御学会学術集会、東京、2009 年 7 月 25-26 日
- 11) 長尾朋和、土橋英紀、山本紀一、中島典子、佐藤由子、荒谷康昭、鄒軍、戸高玲子、大島正道、佐多徹太郎、小林和夫、河内正治、中山俊憲、鈴木和男 インフルエンザウイルス 感染誘導による劇症型 ARDS の発症機構の解析第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009 年 6 月 26-27 日
- 12) 鄒軍、長尾朋和、志賀由佳、前原康宏、土橋英紀、河内正治、中山俊憲、鈴木和男 ARDS 病態モデルの肺組織傷害初期に産生する TNF- α と連動するサイトカイン・ケモカイン IL-6 と KC 第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009 年 6 月 26-27 日
- 13) Yasuhiro Maehara, Shoji Kawachi,

- Tomokazu Nagao, Zou Jun, and Masamichi Oshima, Kazuo Suzuki. Cytokines and chemokines in the early phase of ventilator-induced lung injury model in mice. 2009 International Anesthesia Research Society Annual Meeting, San Diego, CA, USA, March 14-17, 2009
- 14) 鄒軍、前原康宏、長尾朋和、戸高玲子、大島正道、小林和夫、志賀由佳、河内正治、中山俊憲、鈴木和男 ARDS 病態モデルの肺組織変化に連動するサイトカインストームの意義/The pathological findings of Lung involved in cytokine storm from an animal model of ARDS. 第38回日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 12月1-3日, 2008.
- 15) 河内正治. トリインフルエンザ: ヒト感染最前線. 宮崎大学病院医師会講演会、宮崎市、11月、2008.
- 16) 河内正治、布井博幸、鈴木和男. NHP-Hanoiにおけるインフルエンザ(H5N1)症例 H5N1-ARDS(FARDS)と non H5N1-ARDS の差異の検討. 第14回MPO研究会, 東京都, 10月, 2008.
- 17) 鄒軍、長尾朋和、前原康宏、土橋英紀、志賀由佳、河内正治、中山俊憲、鈴木和男. ARDS 病態モデルの肺組織障害に連動するサイトカインストーム開始時のTNF- α の解析. 第14回MPO研究会, 東京都, 10月, 2008.
- 18) 河内正治. H5N1 鳥インフルエンザのヒト感染アップデート. 成育医療センターセミナー、東京都、9月、2008.
- 19) 河内正治. H5N1 鳥インフルエンザのヒト感染最前線. 東京麻酔専門医会 Annual Refresher Course Lecture 2008、東京都、7月、2008.
- 20) 前原康宏、河内正治、鈴木和男、長尾朋和、戸高玲子、大島正道. Ventilator-induced lung injury モデルマウス作製の試み. 日本麻酔学会第55回学術集会, 横浜市, 6月, 2008.
- 21) 尾崎由佳、河内正治、前原康弘、松谷厚子、鈴木洋平、佐藤正規、鈴木和男. ARDS 患者における BALF 中 Cytokines 値測定. 第35回日本集中治療医学会. 東京都, 2月, 2008.
- 22) Shoji KAWACHI, Kazuo SUZUKI. Is Treatment of FARDS (H5N1 Flu) with IVIg Effective? -From the Cases of NHP-Hanoi-. International Conference Regulation of Inflammatory Diseases – Vasculitis and Asthma-2008 in Chiba. (Chiba, JAPAN), January 18-19, 2008.
- 23) 河内正治. 人へ感染したインフルエンザ(H5N1) [鳥インフルエンザ]はどのようなものか?—ベトナムでの実情—. 第一回アウトリーチシンポジウム(NIID)、東京都、11月、2007.
- 24) 布井博幸、河内正治、鈴木和男、H5N1インフルエンザ感染症のベトナムにおける調査研究、第39回日本小児感染症学会、2007
- 25) 河内正治、鈴木和男. ARDS 患者における急性期 BALF 中 Cytokines 値測定. 第13回MPO研究会, 広島市, 10月, 2007.河内正治.
- 26) ARDS 発症機序への提言—H5N1 インフルエンザの病態と考えられる FARDS との比較検討—. 第一回炎症制御治療フォーラム千葉, 千葉市, 7月, 2007.
- 27) 前原康弘, 河内正治. ARDS 病態モデルとしての VILI マウス作成. 第一回炎症制御治療フォーラム千葉, 千葉市, 7月, 2007.
- H. 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 : 特になし