

D. コロナウイルス感染症 (SARS を含む)

病原体名

コロナウイルス/coronavirus

微生物学、分類

コロナウイルス科/Family *Coronaviridae* には、トロウイルス属 (Genus *Torovirus*) とコロナウイルス属 (Genus *Coronavirus*) が含まれる¹⁾。トロウイルス属にもヒトに腸管感染症などを起こすものがあるが、ここではコロナウイルス属について述べる。

ウイルスはエンベロープを有し、直径 80~160 nm (多形性) の一本鎖 RNA ウイルスである。

コロナウイルス属は血清学的に I~III 群に分けられ、種々の動物に感染症を起こすものがある。ヒトに感染症を起こすものとして I 群の 229E と II 群の OC43 が重要である。SARS (severe acute respiratory syndrome, 重症急性呼吸器症候群) の病原体である SARS-CoV (SARS-coronavirus) は、I~III 群のいずれにも属さないとする説と II 型とする説がある^{2,3)}。その他、近年ヒトの呼吸器感染症を起こすコロナウイルスとして NL63 と HKU1 が報告されている⁴⁾。

疾患名

コロナウイルスによるヒトの感染症としては、①普通感冒 (229E か OC43 による) と、② SARS が重要である。したがって本項ではこの 2 疾患について述べる。

病原体のリザーバー

1) 普通感冒

229E と OC43 の自然宿主はヒトである。

2) SARS

SARS-CoV の自然宿主は何らかの野生動物と考えられる。当初ハクビシンやタヌキが疑われたが、近年は野生のコウモリが自然宿主とする説がある⁵⁾。

疫学

1) 普通感冒

ヒトの普通感冒の約 15% はコロナウイルスが原因とされる。とくに冬季には、普通感冒の 35% を占める⁶⁾。すべての年齢で見られるが、とくに小児に多い。

2) SARS

2002 年 11 月、中国広東省で最初のヒト感染例が出現した。2003 年 2 月、香港のホテルでの集団感染をきっかけとして他国へも拡散した⁶⁾。WHO (世界保健機関) 主導の対策が功を奏し約半年で終息したが、この間アジアを中心とした世界 20 数カ国で 8,096 名の感染者が報告された⁷⁾。SARS は院内感染の頻度が高く、医療スタッフの感染が全体の 21% を占めた。2010 年 10 月時点で地球上に SARS 感染者の報告はない。

病原性、感受性者

1) 普通感冒

229E はヒト気道上皮細胞の aminopeptidase N を、OC43 は 9-O-acetylated sialic acid を、それぞれレセプターとして付着する⁸⁾。ウイルスによる直接的な細胞傷害よりも、感染により宿主体内で二次的に放出される炎症性メディエーターが症状の発現と関連するとされる⁹⁾。感染歴があっても再感染を繰り返す。

2) SARS

Li ら⁹⁾ は SARS-CoV に対するヒト細胞のレセプターは angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) と報告した。病態には、ウイルスによる直接的な組織傷害の他、多量のサイトカイン産生など過剰な免疫反応が関連している¹⁰⁾。

関連法規

1) 普通感冒

本疾患については特段の関連法規はない。

2) SARS

感染症法上、二類感染症であり、診断した医師はただちに最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に届け出る。入院医療は原則として第二種以上の感染症指定医療機関が担う。

主要な感染経路と予防策

1) 普通感冒

飛沫感染が主経路と考えられるため、マスク着用など飛沫予防策を実施する。飛沫の付着した手等の洗浄も重要である。

2) SARS

飛沫感染が主感染経路だが、空気感染(飛沫核感染)の可能性も否定されていない¹¹⁾。CDCは、特殊な状況下(非侵襲的人工呼吸、高流量酸素吸入など)では限局的な空気感染も起こり得るとしている¹²⁾。SARS-CoVは便中へも排出されるので接触感染対策も必要である。

(CDC) 標準予防策, 空気予防策, 飛沫予防策, 接触予防策

臨床症状, 臨床検査, 画像診断

1) 普通感冒

2~4日の潜伏期間の後、頭痛、咽頭痛、鼻汁、全身倦怠感、咳嗽、悪寒などの症状が出現する。発熱も20%程度にみられるが、概して症状は軽い。感染しても無症状の例が半数程度あるとされる。肺炎等の重症例の報告もあるがまれである。喘息や慢性呼吸器疾患を有す例では、コロナウイルスの感染によりしばしば急性増悪をきたす¹⁾。

2) SARS

潜伏期間は2~10日(中央値4~5日)である。通常38℃以上の発熱と、悪寒、筋肉痛、頭痛、倦怠感などのいわゆるインフルエンザ様症状で発病する。発症後3~7日後に乾性咳嗽、呼吸困難などの下気道症状が出現する。呼吸器症状を有する例のほぼ全例で肺炎を合併する。症状の頻度を表1に示す^{13~16)}。

検査所見では、末梢血リンパ球数・血小板数減少、APTT延長、LDH、CPK、トランスアミナーゼの上昇などがみられる。

SARSの死亡率は全体で9.6%である。基礎疾患を

表1 SARSの臨床症状の出現頻度(%)

臨床症状	香港 Peiris, et al. ¹³⁾ (n=50)	香港 Lee, et al. ¹⁴⁾ (n=138)	シンガポール Hsu, et al. ¹⁵⁾ (n=20)	トロント Booth, et al. ¹⁶⁾ (n=144)
発熱	100	100	100	99.3
悪寒	74	73.2	15	27.8
筋肉痛	54	60.9	45	49.3
咳嗽	62	57.3	75	69.4
呼吸困難	20	—	40	41.7
頭痛	20	55.8	20	35.4
のまい	12	42.8	—	4.2
盗汗	—	29.0	—	4.9
下痢	10	19.6	25	23.6
悪心・嘔吐	20	19.6	35	19.4
咽頭痛	20	23.2	25	12.5
倦怠感	50	—	45	31.2

有する例や65歳以上では予後がわるく、小児は相対的に予後がよい。

診断基準, 診断手順

1) 普通感冒

特段の診断基準はない。流行期の典型的症状から臨床診断される。

ウイルス分離が難しいため、一般には血清診断がなされる。急性期と回復期のペア血清が用いられるが、迅速性を欠くため臨床的には実施されないことが多い。PCR法による核酸の検出やELISA法による抗原検出も試みられているが、これも臨床的には一般化していない。

2) SARS

2003年の流行期におけるWHOの臨床的症例定義では、①38℃以上の発熱、②咳嗽、呼吸困難、③発症前10日以内にSARSへの曝露歴がある、という三つの基準を満たす場合が「疑い例」、さらに胸部X線写真で肺炎像を伴う場合が「可能性例」とされた。現在は「非流行期におけるSARSの症例定義」¹⁷⁾が示されているので参照されたい。

病原診断法としては、血清中の抗体価測定法、RT-PCR法を用いたウイルス遺伝子検出法、ならびにウイルス分離法があげられる。新規核酸増幅法であるLAMP法を用いた迅速診断法(Loopamp[®])も実用化している。

治療

1) 普通感冒

特異的な治療方法はなく、対症療法が主である。

2) SARS

有効性が確立した抗ウイルス薬はない。流行期間中はribavirinが多く使用されたが、*in vitro*では、臨床的に到達可能なribavirinの濃度域ではSARS-CoVの増殖は抑制できないことが判明している。プロテアーゼ阻害薬であるlopinavir/ritonavirの臨床的有効性を示唆する論文もある¹⁸⁾。

予防接種, その他の予防手段

1) 普通感冒

229EとOC43についてはワクチンは実用化していない。

2) SARS

研究が進められているが, 実用化していない。

文献, 関連 URL

- 1) Mcintosh K, Anderson LJ : Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Ed, Mandell GL, Bennett JE et al. (eds), Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004 ; p.1990-1997.
- 2) Ksiazek TG, Erdman D, et al. : A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003 ; 348 : 1953-1966.
- 3) Weiss SR, Navas-Martin S : Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. Microbiol Mol Biol Rev. 2005 ; 69 : 635-664.
- 4) Pirc K, Berkhout B, et al. : The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. J Virol. 2007 ; 81 : 3051-3057.
- 5) Li W, Shi Z, et al. : Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. Science 2005 ; 310 : 676-679.
- 6) CDC : Update : outbreak of severe acute respiratory syndrome-worldwide, 2003. MMWR 2003 ; 52 : 241-246.
- 7) WHO : Cumulative number of reported probable cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). 21 April 2004.
(http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html)
- 8) Linden M, Greiff L, et al. : Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 1995 ; 25 : 166-172.
- 9) Li W, Moore MJ, et al. : Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003 ; 426 : 450-454.
- 10) Gu J, Korteweg C : Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. Am J Pathol. 2007 ; 170 : 1136-1147.
- 11) Booth TF, Kournikakis B, et al. : Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. J Infect Dis. 2005 ; 191 : 1472-1477.
- 12) CDC : Guideline for isolation precautions : preventing transmission of infectious agents in healthcare settings 2007.
(<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/Isolation2007.pdf>)
- 13) Peiris JSM, Chu CM, et al. : Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia : a prospective study. Lancet 2003 ; 361 : 1767-1772.
- 14) Lee N, Hui D, et al. : A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. N Engl J Med. 2003 ; 348 : 1986-1994.
- 15) Hsu LY, Lee CC, et al. : Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. Emerg Infect Dis. 2003 ; 9 : 713-717.
- 16) Booth CM, Matukas LM, et al. : Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. JAMA 2003 ; 289 : 2801-2809.
- 17) WHO : Alert, verification and public health management of SARS in the post - outbreak period.
(<http://www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/>)
- 18) Chu CM, Cheng VCC, et al. : Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS : initial virological and clinical findings. Thorax 2004 ; 59 : 252-256.

新型インフルエンザ (A/H1N1)

わが国における対応と今後の課題

監修 宮村達男 (前・国立感染症研究所所長)

編集 和田耕治 (北里大学医学部公衆衛生学)

Pandemic(H1N1)2009 in Japan

医師が発熱外来で罹患し、休業した際の補償を誰がどのようにするのか、発熱外来の設置時期・場所を誰がどのように決めるのか、またその際の報酬を各施設独自ではなく一律に定めることができないか、電話相談への対応はボランティアのままがいいのか、こうした措置や対応を病院単位ではなく、全県的に行えないのか、また今回の新型インフルエンザ（A/H1N1）では軽症患者が多く、入院患者はそれほど多くなかったが、今後さらに入院患者、重症患者が増加した場合、今回のような外来対策と並行して入院対策も連携しなければならないが、はたしてこれが今回のようにうまく機能するかどうか、などの課題、疑問点は残されたままである。

この新型インフルエンザへの対応は、その地域の流行状況、医療体制によってさまざまだと思われる。インフルエンザに限らず、その他の流行性疾患への対応も念頭にその地域でその病院が果たすべき役割を再確認し、院内ならびに地域の連携を密にして、スピーディーに対応していけるよう、今回のパンデミックを振り返り、次の準備をしていくことが必要であることはいままでもない。

(4) 治療のための情報提供

治療のための情報提供が厚生労働省や学会などから示された。

厚生労働省からは、5月19日現在の神戸市における新型インフルエンザ（A/H1N1）の臨床像（暫定報告）や、9月18日に厚生労働科学特別研究班から人工呼吸管理を要した症例や脳症症例等、6例を紹介する症例集が取りまとめられた。これらの概要について川名明彦氏にご執筆いただいた。

初期の国内の重症例報告

防衛医科大学校内科学2（感染症・呼吸器）教授
川名 明彦

1 はじめに

世界保健機関（WHO）やわが国の新型インフルエンザ対策行動計画では、パンデミックを引き起こす可能性が最も高いのは鳥由来のインフルエンザ（A/H5N1）であると、その致死率も比較的高い（2%程度）ことが想定されていた。しかし2009年に実際

に出現したウイルスはH1N1であり、病原性も季節性インフルエンザを超えるものではなかった。このため流行後の総括において、国のパンデミック対策は過剰であったとか、大げさな喧伝によりパンデミックの恐怖が煽られた、といった批判もなされた。しかし、流行の初期には、その病原体に関する情報は限定的であるため、その出現当初から楽観視すべきではなく、情報の集積に応じて対策を切り替えるのは妥当な方法と筆者は考える。2009年の新型インフルエンザ(A/H1N1)も、当初は病原性が高い可能性が否定できず、厳しい対応が採られたが、真の姿が明らかになるにつれて対策は現実的なものに変更された。このプロセスは、今後も新型感染症が出現するたびに繰り返されると想像できる。本稿では、わが国の流行の初期段階で新型インフルエンザ(A/H1N1)の臨床像がどう認識されていたか、またその後の臨床像の理解について考察したい。

2 新型インフルエンザに関する流行初期の情報

2009年4月24日、WHOのウェブサイト¹⁾に、新型インフルエンザ(A/H1N1)(この時点ではブタインフルエンザA/H1N1と記載されていた)に関する第一報が掲載された。その概要は次の通りである。

「米国で7人のブタインフルエンザA/H1N1感染例が報告された。全員軽症のインフルエンザ様症状(ILI)を呈したが、うち1人は短期間の入院を要した。死亡例はない。一方メキシコでは、直近の約1か月間に、メキシコ市で854人の肺炎(うち59人死亡)、中部のサンルイスポトシで24人のILI(うち3人死亡)、米国との国境付近で4人のILI(死亡例なし)がそれぞれ報告された。メキシコ症例のうち18人はブタインフルエンザA/H1N1感染が確定された。メキシコの症例の大部分は若年成人である。」

それから3日後の4月27日、WHOはメキシコの同インフルエンザ確定例26人のうち7人(27%)が死亡したと報告した。さらに4月29日には、米国の確定例91人のうち初の死亡(1歳11か月の幼児)が報じられた。この段階では新型インフルエンザ(A/H1N1)の致死率が高い可能性も現実味をもって懸念されていた。しかしその後、患者数の増加とともに致死率は相対的に低下し続けることとなる。

それから10日ほどのちの5月9日、成田空港検疫所で日本人初の感染者が4人確認されたがいずれも軽症であり、さらにその後兵庫県と大阪府で発生した局地的な流行においても、多くの感染者は軽症のまま回復することが確認された。5月中旬頃には、新型インフルエンザ(A/H1N1)は季節性インフルエンザと類似する点が多いと認識されるようになったが、海外からの報告によると基礎疾患(糖尿病、喘息等)を有する者で重篤化や死亡がみられるとされていた²⁾。

わが国では2009年6月25日に新型インフルエンザ(A/H1N1)の累積患者報告数が1000人を超えた³⁾が、この時点でも死者は出ていなかった。一方米国では、同日の累積

患者数は2万7717人、うち127人がすでに死亡(0.5%)していた⁴⁾。新型インフルエンザ(A/H1N1)の病原性は高くないとする認識が拡がるなか、米国での爆発的な流行と、決して低いとはいえない致死率は懸念材料であった。

このため厚生労働省は、米国における新型インフルエンザ(A/H1N1)の流行と臨床像の調査を目的としたチームの派遣を決定した。筆者は同チームの一員として、厚生労働省や国立感染症研究所の方々とともに同年7月上旬の米国調査に参加させていただく機会を得た。調査においては、ニューヨークの数か所の大規模病院で多くの重症インフルエンザ症例の提示を受けたが、それらの多くは平素みることのない成人の純インフルエンザウイルス肺炎と考えられる症例であった。また、重症例・死亡例のなかには医療保険未加入等の理由で抗インフルエンザウイルス薬の早期投与がされていない例が少なからず含まれていることも判明した。本調査で得た知見についてただちに厚生労働省に報告するとともに、日本の臨床医にも公開すべく厚生労働省を通して米国の担当者と交渉いただいたが、米国側の許可が得られず、胸部X線写真やCT画像などを含む患者情報を公式に開示することができなかった。

3 わが国の流行初期の重症例

2009年8月15日、日本人初の死亡例(基礎疾患を有する57歳の沖縄県の男性)が報告され、8月19日には厚生労働省が国内の本格流行入り宣言を行ったが、米国と比較すると日本国内の患者数の増加は比較的緩やかで、この時期、国内の臨床医の大部分はまだ新型インフルエンザを経験していなかった。診療経験がないということは臨床医にとっては不安材料であり、詳しい臨床情報に関するニーズが高まっていた。

厚生労働省は、入院サーベイランス⁵⁾を継続していたため、国内の重症例の発生動向と臨床情報を把握していたが、同省への届けは公開を前提にしたものではなく、詳細な臨床情報は公開されていなかった。しかし、日本の臨床医が新型インフルエンザに関する臨床情報を共有することは喫緊の課題と考えられたため、厚生労働科学特別研究班(主任研究者:工藤宏一郎)、厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部ならびに重症インフルエンザ症例を経験した医師らにより、9月初めに「国内における新型インフルエンザ症例集」が作成され公開された⁶⁾。そのなかから2例の概要を、報告者の承諾を得て転載する。

(1) ウイルス性肺炎を合併した60代男性(国立病院機構東広島医療センター呼吸器科:西村らの報告)⁶⁾

症例:60代男性。

既往歴:明らかな基礎疾患なし。肥満なし。

現病歴：第1病日より悪寒出現。第3病日より発熱(39.3℃)，咽頭痛，湿性咳嗽出現。

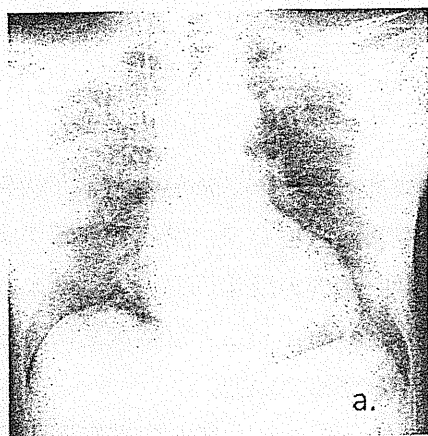
近医を受診したがインフルエンザ迅速検査は陰性。気管支炎と診断され抗菌薬処方される。第5病日，症状改善せず別の医療機関を受診。CT検査で両肺野にすりガラス陰影が認められた。インフルエンザ迅速検査でA型陽性となり同日入院。オセルタミビル，抗菌薬，酸素投与開始されるも症状悪化。第9病日上記医療センターに転院となる。

入院時現症(第9病日)：意識清明，体温37.3℃，呼吸数30/分，脈拍74/分，血圧136/74mmHg，SpO₂92% (酸素10L/分吸入)，呼吸音は右で低下するがラ音なし。

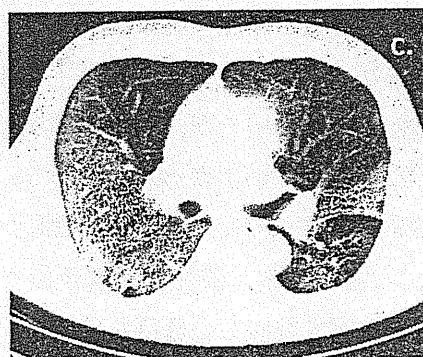
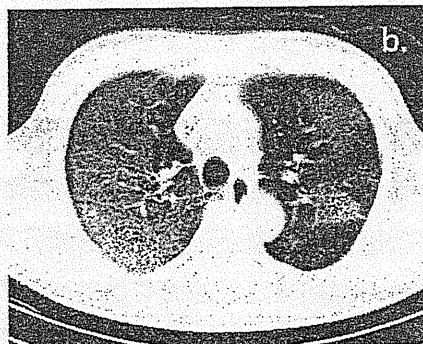
入院時検査所見：白血球6500/μL，血小板15万/μL，CRP13.4mg/dL

入院時画像所見(写真1)：胸部X線写真，胸部CTにて両側肺に広範にすりガラス陰影を認めた。背景には肺気腫が疑われた。

写真1 ウイルス性肺炎を合併した60代男性



a. 胸部単純X線写真



b.c. 胸部単純CT

入院後経過：入院当日よりメチルプレドニゾロン500mg/日開始。翌日(第10病日)，咽頭ぬぐい液から新型インフルエンザウイルス(A/H1N1)が確認され，ザナミビルも併用開始した。以後症状改善傾向となり，第17病日酸素吸入終了，第23病日コルチコステロイド投与終了(最初の3日間のみメチルプレドニゾロン500mg/日，以後プレドニゾロン40mg/日から漸減)，第26病日退院となった。

本例は、新型インフルエンザ（A/H1N1）による純ウイルス性肺炎と考えられた症例である。インフルエンザ迅速キットが第5病日に初めて陽性になったこと、オセルタミビル投与開始が第5病日と遅かったこと、担当医らがオセルタミビルとザナミビルの併用やメチルプレドニゾン大量療法を試みたこと、これらの治療により軽快したことなど、非常に貴重な知見が満載されている。

(2) 重症肺炎をきたした40代女性（東海大学医学部附属病院総合内科・感染対策室：小澤らの報告）^{6),7)}

症例：40代女性。

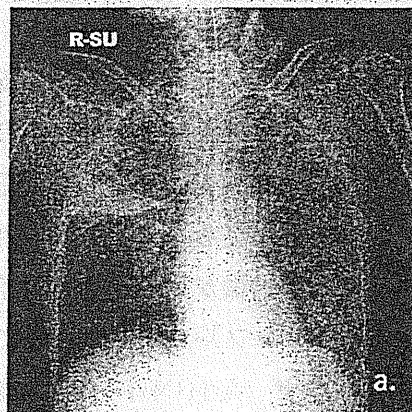
既往歴：明らかな既往症なし。喫煙歴：15本×25年。

現病歴：第1病日より発熱（38℃）、下痢出現し近医受診。抗菌薬（cefcape pivoxil）を処方されるが第5病日になっても発熱（39.1℃）、下痢が継続するため、別の医療機関受診。胸部X線検査とCT検査から肺炎と診断され入院となった。インフルエンザ迅速検査は陰性。入院後、cefzopran, メチルプレドニゾン500mg/日、酸素（10L/分）吸入で治療開始されるも呼吸困難増悪のため気管挿管され、上記大学附属病院に救急搬送となった。

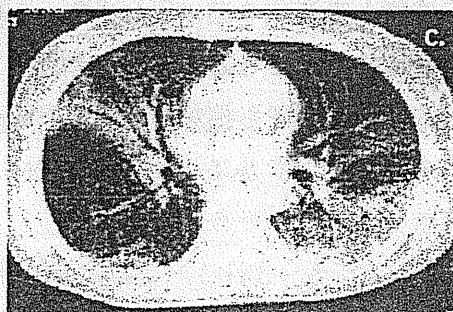
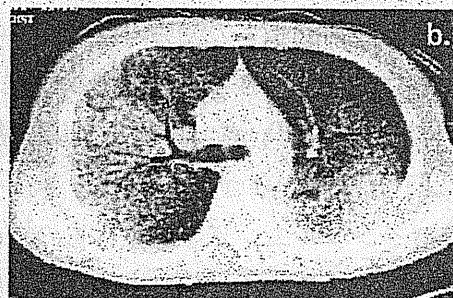
入院時現症（第5病日）：体温37.4℃、呼吸数27/分、脈拍93/分、血圧 92/32mmHg、呼吸音は右で低下し、両側特に左下肺野でラ音著明。

入院時検査所見：白血球 2100/μL（Seg 88%, Stab 1.5%, Lymph 5%, Mono 5%）、血小板

写真2 重症肺炎をきたした40代女性



a. 胸部単純X線写真



b.c. 胸部単純CT

12.3 万/ μL , Alb 1.8g/dL, CRP 17.5mg/dL, 血液ガス (FiO_2 1.0) pH 7.455, PaCO_2 29.9Torr, PaO_2 84.1Torr, 喀痰細菌培養陰性。

入院時画像所見 (写真2) : 両側広範囲に濃度上昇域と網状影を認めた。

入院後経過 : 入院当日 (第5病日) 咽頭ぬぐい液から新型インフルエンザウイルス (A/H1N1) が確認された。オセルタミビル 150 mg/日, 抗菌薬 (ceftriaxone と ciprofloxacin), 酸素吸入 (FiO_2 0.7) による治療が開始された。第7病日せん妄症状出現するも第11病日には呼吸状態・胸部 X 線所見の改善を認め抜管。オセルタミビルを中止した。

本症例は, 低栄養, リンパ球減少などの基礎疾患をもつ人の新型インフルエンザ感染例である。下痢を認める点が特徴的である。オセルタミビルの長期投与が提案されている点も興味深い。

4 新型インフルエンザ (A/H1N1) の臨床像

厚生労働省の報告⁸⁾によると, 2010年第11週 (3月21日) の時点で日本全国の医療機関を受診した新型インフルエンザ (A/H1N1) の累積推計患者数は2068万人 (日本の総人口の16%) であった。このうち, 0-9歳が全体の36%, 10-19歳が37%で, 小児が7割以上を占める。

新型インフルエンザ (A/H1N1) により1万7640人 (累積推計患者数の0.09%) が入院を要したが, 50歳以上, 特に70歳以上の年齢で入院率が高かった。入院患者のうち6563人 (37%) に基礎疾患があり, その内訳は, 慢性呼吸器疾患, 慢性心疾患, 糖尿病などであった。一方, 入院患者の63%には明らかな基礎疾患がなかった。

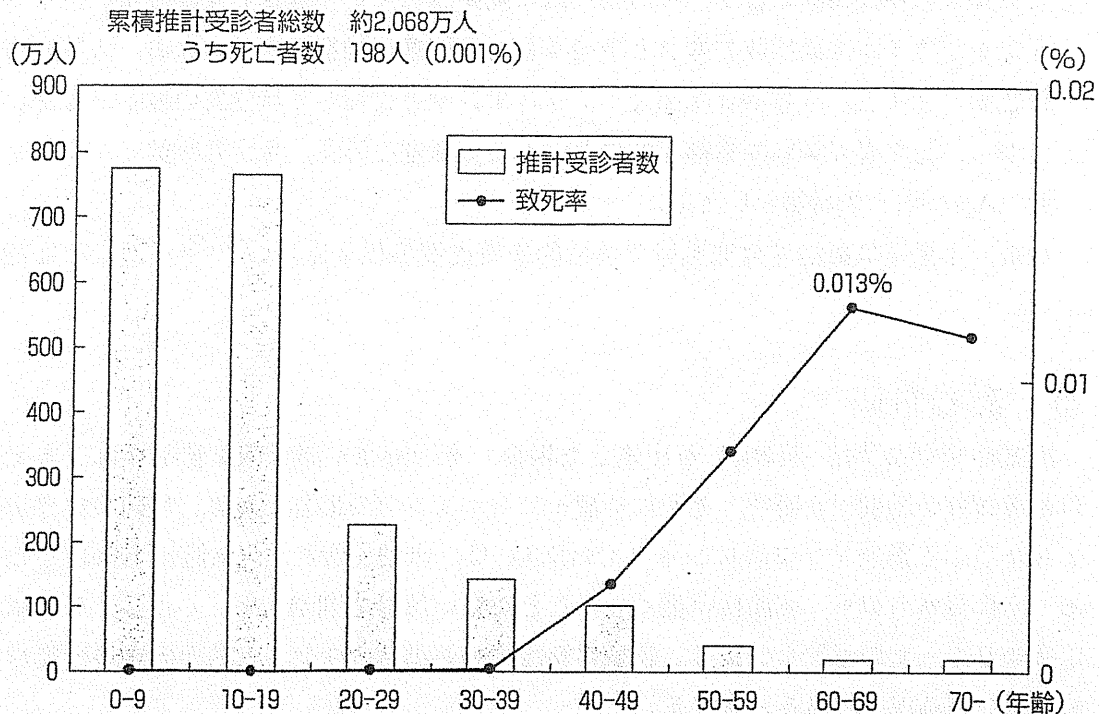
わが国では, 2010年3月23日までに新型インフルエンザ (A/H1N1) による死亡者数は198人と報告されている。累積推計受診者数を分母として概算すると, その致死率は0.001%以下となる。わが国における新型インフルエンザ (A/H1N1) の致死率は, 従来の季節性インフルエンザを超えるものではなかったといえる。しかし, 年齢階級別の致死率をみると, 季節性インフルエンザとは若干異なる特徴が指摘できる。年齢階級別推計受診者数と致死率を図に示した⁹⁾。一般に季節性インフルエンザでは死亡者のほとんどが65歳以上であるとされるが, 新型インフルエンザ (A/H1N1) では40歳から50歳代の比較的若い年齢でも相対的に致死率が高い点が特徴的である。

大多数の新型インフルエンザ (A/H1N1) は比較的軽症で予後も良好である。その一般的な症状は次の通りである¹⁰⁾。

潜伏期間は約1.5~3日で, これは季節性インフルエンザとほぼ同様である。

症状は, 上気道炎程度の例も多く, 発熱を伴わない例も8-32%程度あるとされる。

図 年齢階級別推計受診者数と致死率
(2010年3月21日までの厚生労働省集計)



それ以外の大部分は、38℃以上の発熱、筋肉痛、咳嗽、頭痛、咽頭痛、鼻閉・鼻汁等の典型的な「インフルエンザ様症状」を呈する。季節性インフルエンザに比較し、やや消化器症状の頻度が高い。新型インフルエンザ (A/H1N1) 426人についての中国の報告¹¹⁾によると、37.3℃以上の発熱が67%、咳嗽69.5%、咽頭痛36.6%、喀痰24.5%、鼻汁23.7%、頭痛19.5%、鼻閉16%、倦怠感10.3%、筋肉痛・関節痛10.1%、悪寒7.5%、下痢2.8%、嘔気・嘔吐1.9%等である。これら426人は隔離目的で入院した患者を対象としているので、軽症例を含む集団と考えられ、全員軽快退院している。

Jain ら¹²⁾は、アメリカで新型インフルエンザ (A/H1N1) のために入院した272人を対象に検討を行った。それによると、

- ・入院患者の45%は18歳未満の小児で、65歳以上は5%であった。
- ・73%は1つ以上の基礎疾患を有しており、40%に肺炎像を認めた。
- ・入院患者の75%に抗インフルエンザウイルス薬が投与されたが、発症後投与開始までの期間の中央値は3日であった。
- ・入院患者のうち、67人 (25%) はICUに入院 (年齢中央値は29歳) した。ICUに入室した患者の63%は人工呼吸管理を要し、36%は急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、31%は敗血症と臨床診断された。
- ・入院患者の7%が死亡 (年齢中央値は26歳) した。死亡した患者の90%には抗インフル

エンザウイルス薬が使用されていたが、発症から抗インフルエンザウイルス薬開始までの期間の中央値は8日で、48時間以内に開始されていた者はいなかった。抗インフルエンザウイルス薬投与の遅れと予後不良との関連が推察できる。なお、入院患者の死亡率が7%という数字は季節性インフルエンザと比較して特段高い数字ではない。しかし、死亡者の年齢中央値が26歳というのは非常に若く、今回の新型インフルエンザ(A/H1N1)の特徴といえる。

なお、小児では脳症や無気肺等の特徴的な重症例の報告も多い^{13),14)}がここでは触れない。

5 おわりに

未知の新型感染症(病原体)が出現した場合、その特徴や臨床像が解明されるまでにはある程度の時間が必要で、それは新型インフルエンザも同様である。今回の世界流行をもたらした新型インフルエンザ(A/H1N1)は、米国を含む北米大陸から出現したため、その分析も早く、病原性が高くないことも早い段階で判明した。しかし、これは単に運が良かったのだともいえる。新型感染症への対応は、少なくともその出現当初は十分慎重であるべきであると考ええる。

また、新型感染症が出現した際、迅速な情報収集と、とりわけその臨床情報について一般の臨床医が共有できるシステムが必要であることも強調したい。患者の個人情報への配慮はもちろん尊重されなければならないが、検査所見、画像所見、その他の情報については、診療に不可欠なため、臨床医が共有できるようにシステムを構築し、事前に倫理審査等を終えておく必要がある。

引用文献

- 1) World Health Organization. Situation updates-Pandemic (H1N1) 2009.
<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/updates/en/index.html>
- 2) 厚生労働省新型インフルエンザ対策本部. 基本的対処方針, 平成21年5月22日.
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/090522-03a.pdf>
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター. パンデミック(H1N1) 2009.
http://idsc.nih.gov/jp/disease/swine_influenza/index.html
- 4) Centers for Disease Control and Prevention. H1N1 flu (swine flu) : past situation updates.
<http://www.cdc.gov/h1n1flu/updates/>
- 5) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部事務局. 新型インフルエンザに係る今後のサーベイランス体制について, 事務連絡, 2009年6月25日.
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourci/2009/06/dl/info0626-01.pdf>

- 6) 川名明彦, 工藤宏一郎. 平成21年度厚生労働科学特別研究「秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の効果等に関する研究」国内における新型インフルエンザ症例集, 平成21年9月.
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0918-1d.pdf>
- 7) Ozawa H, Asai S, Jin G, Hasunuma Y, Tanaka C, Ikeda T, Kimura M, Ueda A, Yamashita T, Miyachi H. Severe pneumonia caused by a novel influenza A (H1N1) virus in an asymptomatic emphysematous smoker. *Intern Med* 2010; 49: 1667-1670.
- 8) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部. 今般の新型インフルエンザ (A/H1N1) 対策について～対策の総括のために～, 厚生労働省新型インフルエンザ (A/H1N1) 対策総括会議資料1, 2010年3月31日.
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/dl/infu100331-02.pdf>
- 9) Wada K, Nishiura H, Kawana A. An epidemiological analysis of severe cases of the influenza A (H1N1) 2009 virus infection in Japan. *Influenza Other Respi Viruses* 2010; 4: 179-186.
- 10) Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, *et al.* Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708-1719.
- 11) Cao B, Li X-W, Mao Y, *et al.* Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361: 2507-2517.
- 12) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, *et al.* Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935-1944.
- 13) 吉田裕輔, 西山光則, 川名明彦ほか. 人工呼吸管理例を含むパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 肺炎3例の治療経験, 日本小児科学会雑誌114(1): 85-87. 2010.
- 14) Nishiyama M, Yoshida Y, Sato M, *et al.* Characteristics of paediatric patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) and severe, oxygen-requiring pneumonia in the Tokyo region, 1 September—31 October 2009. *Euro Surveill* 2010; 15: 1-8.

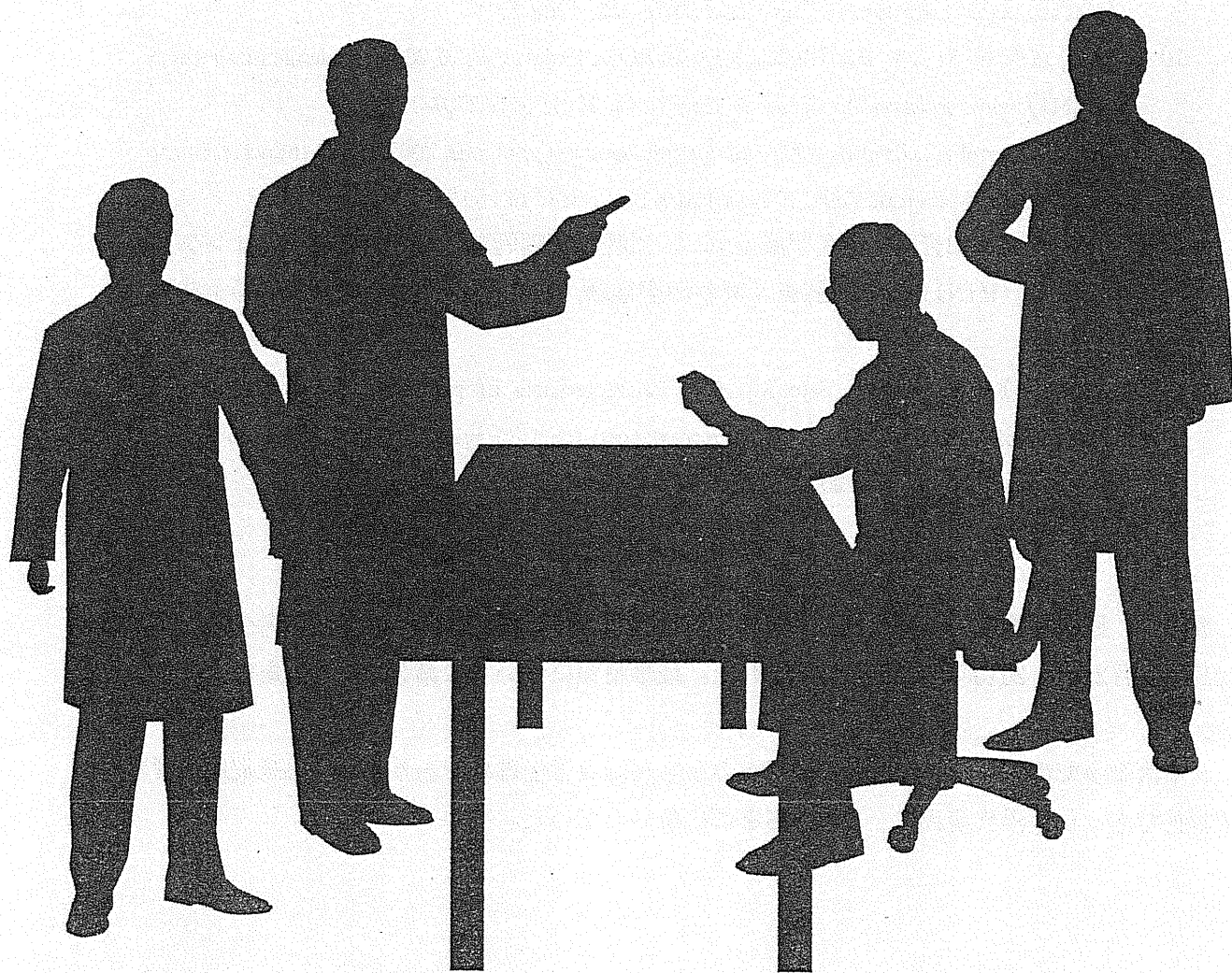
さらに、厚生労働省から医療従事者向け疫学情報として新型インフルエンザの発生動向が11月20日、12月25日、2010年4月23日に示された。疫学情報については第3章でとりあげた。

日本医師会での取り組みについて、当時の日本医師会常任理事であり、かつ感染症危機管理対策室長であった飯沼雅朗氏に、その対応をご執筆いただいた。

感染症診療 Pro & Con

デベートから見える診療の真髓

編集 | 渡辺 彰・二木芳人・青木洋介



Con

日本のガイドラインを使わない

理由

- ① 重症度評価法の再検証が必要ではないか。
- ② 軽症例における原因菌の検索は必須か。
- ③ 細菌性肺炎と非定型肺炎の区別が困難な例もある。
- ④ フルオロキノロン系抗菌薬はもっと活用できるはず。

1990年代より欧米の学会から次々と成人市中肺炎の診療ガイドラインが発表された。わが国でも、2000年に日本呼吸器学会により「成人市中肺炎診療の基本的考え方」¹⁾が示され、その後の改訂により「成人市中肺炎診療ガイドライン(2007年)」²⁾となって現在にいたっている。これはわが国の肺炎診療に多大な貢献をしたが、本項では欧米のもの^{3,4)}との比較を含め、あえて批判的な立場で考察を加えてみたい。

a 重症度評価法の再検証が必要ではないか

2000年の日本呼吸器学会の「成人市中肺炎診療の基本的考え方」¹⁾では、わが国独自の重症度評価方法が示されていた。それは、胸部X線写真の陰影の拡がり、体温、脈拍、呼吸数、脱水の有無と、白血球数、CRP、PaO₂の成績から、「軽症」「中等症」「重症」の3段階に分類するものであった。この方法は日本の臨床現場で広く用いられている胸部X線写真やCRPなどを導入したユニークなものであったが、その後の検証から、使用パラメータ(白血球数、CRP、体温)と死亡との間に十分な相関が認められないこと⁵⁾や、「重症」と判定されやすい傾向があること⁶⁾などが指摘された。このため、2007年の同学会改訂ガイドライン²⁾では旧ガイドラインの方法が削除され、新たに“A-DROPシステム”という重症度評価方法が導入された。本法は、英国胸部学会(British Thoracic Society: BTS)のガイドライン⁴⁾が用いている重症度評価方法の“CURB-65”を一部改変したものである。CURB-65は、英国、ニュージーランド、オランダの3箇国の市中肺炎患者を対象に検証した結果、該当する項目数と致死率がよく相関し、また米国胸部学会(American Thoracic Society: ATS)が推奨してきた市中肺炎重症度評価であるPneumonia Severity Index (PSI)⁶⁾ともよく相関した⁷⁾。CURB-65とA-DROPの比較を表1に示した。

日本呼吸器学会のA-DROPはPSIとよく相関することが示されている⁸⁾が、A-DROPはCURB-65とほぼ同じ評価法であることから当然の結果ともいえる。むしろ、日本呼吸器学会がCURB-65を一部改変したことについて“(CURB-65の)5項目のうち、呼吸数については経皮酸

表 1 BTS と日本呼吸器学会の市中肺炎重症度評価項目

BTS (CURB-65)		日本呼吸器学会 (A-DROP)	
C : confusion (混迷)	0 ~ 1 項目 : Low severity (在宅または入院治療)	A : age (男性 70 歳以上, 女性 75 歳以上)	0 項目 : 軽症 (外来治療)
U : urea (尿素窒素 > 7mmol/L)	2 項目 : Moderate severity (入院治療)	D : dehydration (BUN \geq 21mg/dL または脱水あり)	1 ~ 2 項目 : 中等症 (外来または入院)
R : respiratory rate (呼吸回数 \geq 30 回 / 分)	3 ~ 5 項目 : High severity (入院, 集中治療を検討)	R : respiration (SpO ₂ \leq 90%, PaO ₂ \leq 60Torr)	3 項目 : 重症 (入院治療)
B : blood pressure (収縮期血圧 < 90mmHg, 拡張期血圧 < 60mmHg)		O : orientation (意識障害)	4 ~ 5 項目 : 超重症 (ICU 入院)
65 : 年齢 > 65 歳		P : blood pressure (収縮期血圧 < 90mmHg)	

素飽和度 (SpO₂) で代用した。また、年齢については、諸外国に比し長寿であることと、男女差を考慮し、男性 70 歳、女性 75 歳とした”と記されている点に妥当性があるのか今後の検証が必要と思われる。

本項では詳しく触れないが、PSI⁶⁾ も信頼性の高い評価方法であり、現時点で市中肺炎の重症度評価法を検証する場合の標準といえる。やや煩雑とする意見もあるが、たいへん有用である。

軽症例における原因菌の検索は必須か

日本で医学教育を受けてきた筆者は、肺炎をみたら必ず喀痰のグラム染色と培養を行い、原因微生物の検索を行うべきであると確信してきた。また、病原体を特定することで適切な治療が可能となることも議論の余地がないと思われる。日本呼吸器学会のガイドラインも、「原因微生物と検査法」に多くの頁を使い、外来治療が可能な軽症例に対しても肺炎球菌尿中抗原検査の実施を推奨し、かつ良質の痰が得られる場合には喀痰のグラム染色が役に立つと記している。これらは至極当然のことに思われる。

しかし、欧米のガイドラインに目を転じると、必ずしも全ての肺炎において微生物検査が推奨されていない。この考え方の背景には医療保険制度の違いなどがあり、無条件にわが国に導入すべきではないが、その論拠を検証しておく必要はあろう。

ATS と米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America : IDSA) の合同ガイドライン³⁾ は、市中肺炎の初期治療は原則的にエンピリック (経験的) 治療を行うべきであるとし、その枠におさまらない可能性がある場合に微生物検査を勧めている。外来で治療可能な軽症患者については、合理的なエンピリック治療を行えばほとんどの症例は問題なく治癒する⁹⁾ ため微生物検査はオプションであるとしている。また、病原体特異的治療群とエンピリック治療群とで、入院期間や致死率について両群間に差がなかったとする無作為化比較試験が示されている (ただ

フルオロキノロン系抗菌薬はもっと活用できるはず

日本呼吸器学会のガイドラインは“耐性菌の抑止を目的として広域で殺菌力の強いニューキノロン系薬とカルバペネム系薬をエンピリック治療の第一選択薬としない”ことを基本としている²⁾。フルオロキノロン系薬は、細菌性および非定型肺炎の両者に有効であるが、同系薬の使用に伴う耐性菌の増加が懸念されている。すでに尿路感染症、性感染症においてキノロン耐性菌の増加が著しく、また高齢者ではキノロン耐性肺炎球菌の分離率が10~20%との報告があるため、これ以上の耐性化抑止のために、基礎疾患を有しない軽~中等症の市中肺炎においてはニューキノロン系薬の使用は制限されるべきであるとしている。

一方ATS/IDSAは、本来健康で薬剤耐性肺炎球菌のリスクのない肺炎患者で外来治療可能な軽症患者であっても(特に日本のようにマクロライド耐性肺炎球菌の多い地域では)レスピラトリーキノロンを第一に推奨している。また、入院を要する市中肺炎患者の場合は第一選択としてレスピラトリーキノロンが強く推奨され、ICUへの入室を要する重症市中肺炎患者に対してはβラクタム系薬とフルオロキノロンの併用が勧められている。すなわち市中肺炎であれば、全ての患者にエンピリック治療としてフルオロキノロンが第一選択として挙がる構成となっている。これは「c. 細菌性肺炎と非定型肺炎の区別が困難な例もある」で述べたとおり“細菌性肺炎と非定型肺炎とは臨床的に分離できない”という立場を取っていることに起因する(したがってエンピリック治療のもうひとつの選択肢は、βラクタム系薬とマクロライド系薬の併用ということになる)。

エンピリック治療としてフルオロキノロンを多用することについて筆者は決して手放しで賛成するものではないが、わが国のガイドラインももう少しフルオロキノロンを上手く使うことを提案してもよいと思える。たとえばPK-PD理論に基づき、十分量を短期間使用すれば、耐性菌の出現頻度は抑えられるはずである¹⁵⁾。また、わが国でもこの数年の間に使用可能なレスピラトリーキノロンの選択肢が拡大し、モキシフロキサシン、ガレノキサシン、シタフロキサシンが発売された。わが国の医療の現場では、診療所なども含めてこれらの新薬はすでに広く使用されている。この現実を受け止め、フルオロキノロンの使用を制限するのではなく、むしろガイドラインの中でこれらの薬剤をいかに賢く使うかを提示していく必要があると思われる。

まとめ

以上、Pro & Con という設定でConの立場で述べてきたが、筆者は日本呼吸器学会のガイドラインが提唱する“細菌性肺炎と非定型肺炎とを鑑別する”という視点は、抗菌薬という資源を有効に使うためにはどうしても必要であると考えている。日本発のエビデンスを蓄積し、よりよいガイドラインに改訂・進化を続けていただきたい。

文献

- 1) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会：「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療の基本的考え方、日本呼吸器学会、東京、2000
- 2) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：成人市中肺炎診療ガイドライン、日本呼吸器学会、東京、2007
- 3) Mandell LA, et al : Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007 ; 44 (Suppl 2) : S27-S72.

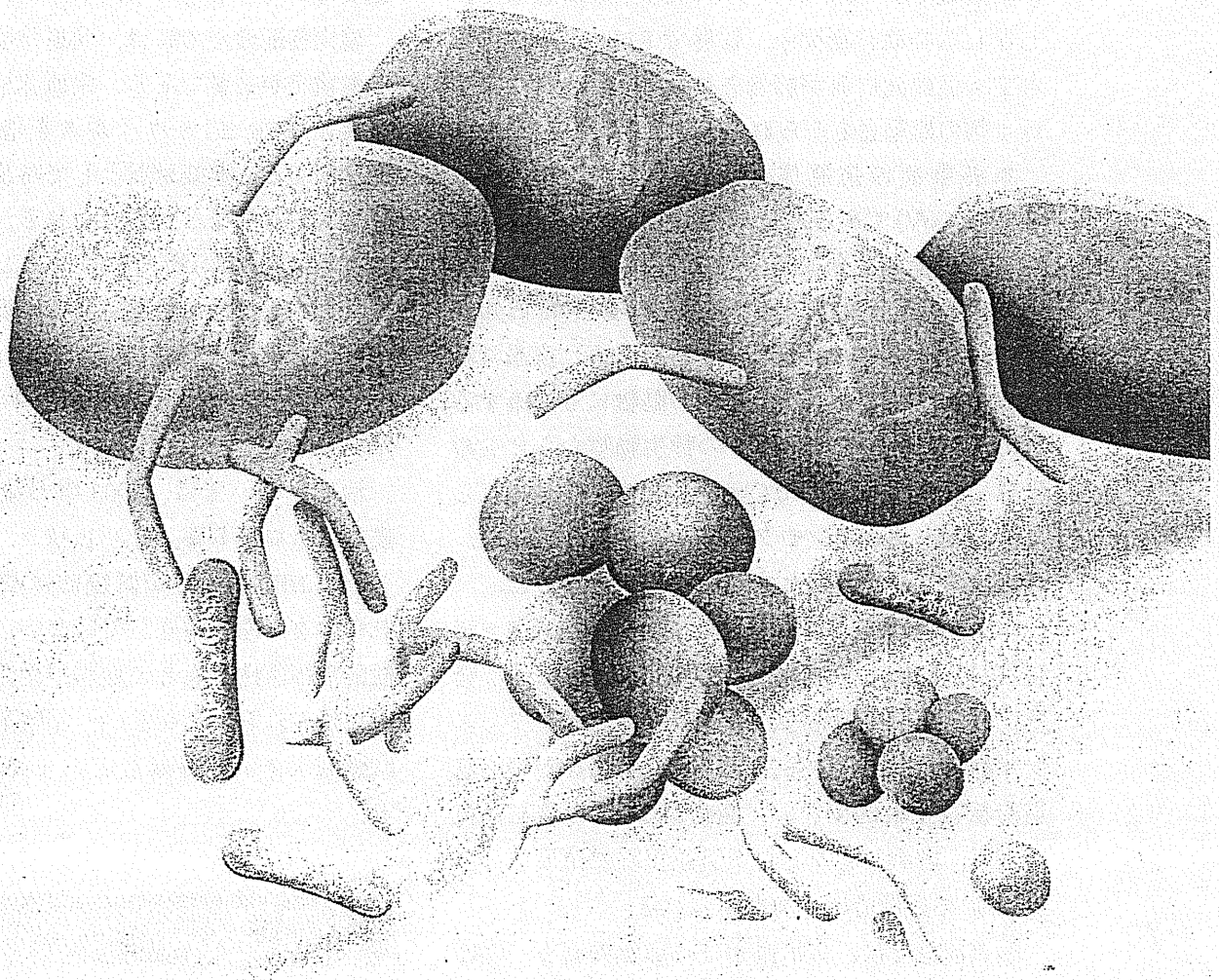
- 4) Pneumonia guidelines committee of the BTS standards of care committee : British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults : Update 2009. *Thorax* 2009 ; 64 (Suppl III) : iii1-iii55
- 5) 川名明彦, ほか : 日米3学会の5種類の市中肺炎診療ガイドラインの比較検討. *日本呼吸器学会雑誌* 2001 ; 39 : 829-836
- 6) Fine MJ, et al : A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 243-250
- 7) Lim WS, et al : Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital : An international derivation and validation study. *Thorax* 2003 ; 58 : 377-382
- 8) 五味和紀, ほか : 市中肺炎の実態調査と新旧市中肺炎診療ガイドラインの検証成績. *日本呼吸器学会雑誌* 2007 ; 45 : 836-843
- 9) Malcolm C, Marrie TJ : Antibiotic therapy for ambulatory patients with community-acquired pneumonia in an emergency department setting. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 797-802
- 10) van der Eerden MM, et al : Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community-acquired pneumonia : A prospective randomized study. *Thorax* 2005 ; 60 : 672-678
- 11) Barrett-Connor E : The nonvalue of sputum culture in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1971 ; 103 : 845-848
- 12) Lentino JR, Lucks DA : Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 1987 ; 25 : 758-762
- 13) Waterer GW, Wunderink RG : The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001 ; 95 : 78-82
- 14) American Thoracic Society : Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 1730-1754
- 15) Pletz MW, et al : Low prevalence of fluoroquinolone resistant strains and resistance precursor strains in *Streptococcus pneumoniae* from patients with community-acquired pneumonia despite high fluoroquinolone usage. *Intern J Med Microbiol* 2011 ; 301 : 53-57

小児 感染症学

Pediatric
Infectious Diseases

改訂第2版

編集 岡部 信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長





SARS コロナウイルス

1. 概念

21世紀最初の新興感染症といわれる重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome: SARS) は、2002年11月頃中国広東省でヒトの流行が始まった。当初は同国内での局地的な流行であったが、翌2003年2月の香港のホテルでの集団感染をきっかけに短時間で世界に拡散した。WHO (世界保健機関) の展開した流行地域への渡航延期勧告などの国際的な封じ込め戦略や、主に被災した中国やベトナムでの国家主導の感染対策が功を奏し、2003年7月には流行は終息した。しかしこの流行期間中、世界で8,096名の感染者と774名の死亡者が報告された¹⁾。幸いわが国では1例の感染者もみられなかった。

本感染症の病原体はSARS コロナウイルス (SARS-CoV) である。ヒトのコロナウイルスはこれまで軽症の上気道感染症を起こすOC43株と229E株が知られていたが、SARS-CoVは旧知のどのグループにも属さない新型である。本来コロナウイルスはヒト以外の種々の動物にも感染するため、SARS-CoVも何らかの野生動物からヒトの世界に来たと推定されている。その自然宿主として、当初ハクビシンやタヌキなどが疑われたが、その後コウモリ由来とする説が有力となった。

本疾患は、成人の場合、ウイルス感染後2~10日 (中央値5~6日) の潜伏期間を経て、急激な発熱、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛などのインフルエンザ様症状で発症する。鼻汁や咽頭痛などの上気道症状は比較的少ない。発症後2~7日後に、乾性咳嗽、呼吸困難などの下気道症状が出現する。約25%の症例では下痢もみられる。

検査所見では、末梢血リンパ球数の減少、軽度の血小板減少、APTT延長、ALT、AST、LDH、CPKの上昇、Na、Kなど電解質の低下がみられる。

胸部X線写真では、多発性浸潤影、間質性陰影、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) など多彩な像がみられるが、空洞、肺門リンパ節腫大、胸水はまれである。胸部CTでは胸膜下領域にすりガラス状陰影をみることが多い。陰影の移動も報告されている。

発症後2週目以降には、症例の約80%は回復に向かうが、残りの20%は病状が悪化し、呼吸不全に進行する。人工呼吸管理を必要とする例も多い。最終的に約10%が死亡する。50歳以上の高齢者や、糖尿病、心疾患、慢性肝疾患などの基礎疾患を有する者は予後が悪い。

確定診断のためには、病原体検査あるいは血清学的検査が必要である。病原体検査には、遺伝子増幅法 (PCR法) とウイルスを培養・同定する方法とがある。検査材料として喀痰、咽頭拭い液、便、尿、血液などが用いられる。ウイルス排泄は発症10日目頃が最大なので、この時期の検体を材料とすることが重要である。血清学的検査は、血液中の抗体を調べるもので、酵素免疫測定法 (ELISA)、免疫蛍光法 (IFA)、中和試験法 (NT) が用いられる。

治療については、2003年の流行時には、副腎皮質ステロイド薬、リバビリン、インターフェロン、抗HIV薬などが試験的に使用されたが、それらの有用性は確立していない。発症早期には一般的な細菌性肺炎との鑑別が困難なため、抗菌薬が使用されることが多い。呼吸不全に対しては、酸素吸入や人工呼吸などの支持療法が中心となる。

2. 疫学

先述の通り、先のSARSの世界流行では世界で8,000人以上の感染者が報告された¹⁾が、そのうち18歳未満の小児は5%を占めたに過ぎない。