

201225002A

平成24年度 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

新型インフルエンザH1N1の病態把握と  
重症化の要因の解明に関する研究

総括・分担研究報告書

平成25年5月

研究代表者 小林 信之

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 新型インフルエンザ H1N1 の病態把握と重症化の要因の解明に関する研究……………1  
小林 信之

### II. 分担研究報告

- 1) 新型インフルエンザH1N1の病態及び重症化要因の解明  
インフルエンザ肺炎の臨床及び治療の手引きの作成……………8  
工藤宏一郎
- 2) 入院治療を要した成人のインフルエンザウイルス肺炎……………16  
小林 信之
- 3) インフルエンザ心筋炎の全国臨床調査研究……………20  
浮村 聡
- 4) インフルエンザ流行における亜型の検討……………24  
池松 秀之
- 5) 2011-12 年シーズンの抗インフルエンザ薬の使用状況と有効性に関する研究……………27  
河合 直樹
- 6) 2011-2012年本邦におけるインフルエンザ流行、薬剤耐性、抗インフルエンザ剤の効果……………32  
齋藤 玲子

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………43

### IV. 研究成果の刊行物……………45

## 新型インフルエンザ H1N1 の病態把握と重症化の要因の解明に関する研究

研究代表者 小林信之 国立国際医療研究センター呼吸器内科医長

### 研究要旨

2011年より新型インフルエンザは季節性に移行したが、肺炎重症化を未然に防ぐ方法、重症肺炎の有用な治療法は確立されていない。本研究班では、新型インフルエンザの重症化要因の究明とともに、パンデミック以降のわが国における重症肺炎の診療実態を調査し、薬剤の耐性や有効性などの最新情報に基づき、今後起こるとされている新たな「新型」インフルエンザパンデミックに対する予防・治療・管理方法を確立することを目的としている。本年度の研究要旨は以下のとおりである。

1. インフルエンザ A(H1N1)pdm09 により ICU に入室した重症肺炎患者における死亡への関連因子として、P/F 比と肺コンプライアンスという 2 つの独立した因子が検出された。メキシコおよび日本における小児の新型インフルエンザ肺炎 225 名の入院患者を統合して propensity-matching を行い、コルチコステロイドのアウトカムズ(ARDS, ICU 入室、死亡)に対する影響を検討した結果、コルチコステロイドの非投与群では、発症 3 日目までの投与群より ARDS になるリスクが高いことが示された。(工藤)
2. パンデミック以降の入院治療を要した成人のインフルエンザウイルス肺炎における死亡に関連する因子として、年齢、SpO<sub>2</sub>、コルチコステロイド使用という 3 つの独立した因子が検出された。ポストパンデミックの 2 シーズン (2010/11、2011/12) ではパンデミックシーズンと比べて成人のインフルエンザ肺炎の重症度は低く、ARDS の合併は少なかったが、死亡率については両群で差はみられなかった。(小林)
3. パンデミック以降 3 シーズンにおける小児のインフルエンザ心筋炎について全国調査を実施した結果、2009/10 シーズン (大流行時) の小児の心筋炎は 8 例 (うち死亡 3 例) に対し、2010/11 シーズンでは 4 例 (うち死亡 1 例)、2011/12 シーズンでは 2 例 (うち死亡 1 例) と少なかった。小児科医に対する意識調査では、成人において心筋炎診断のスクリーニングに有用である心電図検査の実施率が低いことが明らかとなった。(浮村)
4. 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班では、全国から得られた臨床検体からウイルスを分離し、型・亜型と臨床症状との関連、抗インフルエンザ薬の効果についてリアルタイムに情報を提供している。2011/12 年流行期は前 2 シーズン (2009/10 と 2010/11 年) に流行した A(H1N1)pdm はほとんどみられなくなり、患者より分離されたウイルスは A(H3N2) 型が最も多く、残りは B 型であった。(池松) 解熱時間の検討により、A(H3N2) 型、B 型のいずれでも各ノイラミニダーゼ阻害薬の高い有効性が示され、前シーズンに比較しても有効性の低下はみられなかった。(河合)
5. 2011/12 年シーズンに日本各地から A/H3N2 型 519 件、B 型 425 件のインフルエンザウイルスを分離した。B 型はビクトリア系 382 件 (90%)、山形系 43 株 (10%) の 2 系統が検出された。A/H3N2 型は、2011/12 年シーズンのワクチン株から抗原性が変化していたが、B 型のビクトリア系株はワクチン株と一致していた。4 種類の NA 阻害剤に対する薬剤感受性試験 (IC<sub>50</sub> 値) を行った結果、A/H3N2 型および B 型ともに高度薬剤耐性株の出現はなく、NA 阻害剤に対して感受性であると考えられた。(斎藤)

### 研究分担者

工藤宏一郎	早稲田大学アジア研究機構客員教授
浮村 聡	大阪医科大学内科学総合診療科 教授
池松秀之	九州大学先端医療イノベーション センター臨床試験部門 教授
河合直樹	日本臨床内科医会 インフルエンザ研究班長
齋藤玲子	新潟大学大学院医歯学総合研究科国 際保健学分野 (公衆衛生) 教授

インフルエンザ心筋炎の全国的な実態把握も重要である。さらに、パンデミックから季節性インフルエンザへの移行過程におけるウイルス抗原、抗インフルエンザ薬の臨床効果、薬剤耐性の解析は貴重な情報となる。本研究班では、新型インフルエンザの重症化要因の究明とともに、パンデミック以降のわが国における重症肺炎や心筋炎の診療実態、薬剤の耐性や有効性などの最新情報に基づき、今後起こるとされている「新型」インフルエンザパンデミックに対する予防・治療・管理方法を確立することを目的としている。

### A. 研究目的

2011年より新型インフルエンザは季節性に移行したが、肺炎重症化を未然に防ぐ方法、重症肺炎の有用な治療法は確立されていない。致命率の高いイ

1) 新型インフルエンザの重症化要因の解明として、重症例についての lung injury、病態と死亡との関係を詳細に解析する。重症インフルエンザ肺炎におけるコルチコステロイドの治療効果について、日本とメキシコの臨床データを結合させ、治療までの時

間と、投与量、投与日数と治療成果との関係について解析する。これまでの成果をまとめて、「新型インフルエンザ重症肺炎の対応策の検討」を作成する。

2) インフルエンザウイルス肺炎は重症化して入院治療を必要とすることが多いが、わが国の全国的な実態調査はなされておらず、その適切な治療法についても明らかなエビデンスは得られていない。本研究では、わが国におけるパンデミック以降の成人インフルエンザ肺炎の発症と治療、予後に関する実態を把握し、新たなパンデミックに向けての有効な治療法について検討する。

3) インフルエンザによる心筋炎は、頻度は低いが致死的になりうる重要な合併症である。本研究で行った全国調査では、心筋炎は 2009/10 シーズンで 25 例、2010/2011 シーズンで 4 例であったが、小児は 2 年間で 29 例中 5 例のみであった。本年度は小児循環器の診療施設を対象に、過去 3 シーズンにおけるインフルエンザ心筋炎の疫学調査ならびに小児科医の意識調査を実施する。

4) 2011/12 シーズンにおいてインフルエンザ患者から分離されたウイルスの型・亜型を決定し、臨床症状との関連、4 種類の抗インフルエンザ薬の使い分けの状況、各亜型における各薬剤の有効性について明らかにする。分離されたインフルエンザウイルス株を用いて薬剤の *in vitro* の効果や H275Y 変異の有無について検討を行う。

5) 2011/12 年シーズンに流行したインフルエンザウイルスを全国から収集・分離し、ウイルスの抗原性、薬剤耐性の出現について検討する。

## B. 研究方法

1) 新型インフルエンザ H1N1 の病態及び重症化要因の解明 (工藤)

インフルエンザ A(H1N1)pdm09 感染によりメキシコ国立呼吸器疾患センター (INER) に入院した、重症肺炎患者を対象として、死亡へのリスクファクターを求めた。インフルエンザ肺炎におけるステロイド治療の有効性については、2009 年 4 月～2010 年 3 月の間に国立国際医療研究センターまたはメキシコシティの INER 他 2 施設に入院した 1～20 歳の症例を対象として行った。コルチコステロイド治療開始までの日数別に 3 群 (非投与、発症から投与開始までの日数が 3 日以内、同 4 日以上) に分類し、各群間でステップワイズ法によるロジスティック回帰分析によりステロイド治療に対する propensity score モデルを作成し、1:1 propensity-match を行った。Propensity-match 後の各患者群におけるアウトカムズ (ARDS, ICU 入室、死亡) についてのオッズ比を求めた。

(倫理面への配慮) 研究プロトコルは、国立国際医療研究センター及びメキシコ国立呼吸器疾患センターの倫理委員会の承認を得た。

2) 入院治療を要した成人の重症インフルエンザウイルス肺炎に関する全国調査 (小林)

わが国の医療機関において、2009 年 8 月から 2012 年 6 月までの間に、インフルエンザ感染により入院

治療を要した成人のインフルエンザウイルス肺炎の症例のデータを収集した。日本呼吸器学会認定施設に対してアンケート依頼用紙を送付し、インターネットで回答を得た。調査した臨床情報は、シーズン、基礎疾患、ワクチン接種歴、入院理由、酸素飽和度、人工呼吸管理、発症から抗ウイルス薬投与までの日数、解熱時間、薬物治療 (抗ウイルス薬、抗菌薬、ステロイドなど)、血液浄化療法、人工心肺の使用等である。データ解析は SPSS ver19 を用い、死亡、ARDS のリスク要因についてはロジスティック回帰分析により検討した。

(倫理面への配慮) アンケート調査を用いた研究プロトコルは、「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、国立国際医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得て実施した。IC の取得は行わないが、研究を実施していることが対象患者に周知されるよう、NCGM のホームページで本研究の内容を開示した。

3) インフルエンザ心筋炎の全国臨床調査研究 (浮村)

本年度は、小児におけるインフルエンザ心筋炎の疫学を明らかにするため小児循環器の診療施設 512 病院を対象に過去の 3 シーズン、すなわち 2009/10 シーズン (大流行時)、および 2010/11 シーズン、2011/12 シーズンにおけるインフルエンザ心筋炎の疫学調査ならびに小児科医のインフルエンザ心筋炎の意識調査を行った。また、インフルエンザ心筋炎の発症機序の解明のため、マウスにインフルエンザウイルス H1N1pdm2009 を感染させ、インフルエンザ心筋炎を惹起させ、心臓超音波検査による心機能の評価と組織学的検討を行った。

(倫理面への配慮) 大阪医科大学の倫理委員会で承認を得るとともに、個人情報保護を行った。感染動物実験については動物実験の委員会の承認を得て実施した。

4) インフルエンザ流行における亜型の検討 (池松)

2011/12 年シーズンのインフルエンザ流行期に、症例から採取された臨床検体より、ウイルスの分離培養を実施し、感染したインフルエンザウイルスの型・亜型を、抗血清を用いて HA 法により確定した。亜型の判定に関しては、特異的なプライマーを用いて PCR 法により同様に確定した。治療後において、これらの症例から採取された臨床検体より、同様にウイルスの分離培養および PCR を用いて、ウイルスの残存について検討した。

(倫理面への配慮) 被験者に対しては本研究の目的等を十分に説明し、文書または口頭で同意が得られた患者のみを対象とした。登録基本データには個人の特定につながる情報は記載しなかった。

5) 2011/12 年シーズンの抗インフルエンザ薬の使用状況と有効性に関する研究 (河合)

2011/12 年シーズンにおいて流行したインフルエンザ症例について、池松らが報告する PCR の結果に基づいて、A (H3N2)、B の 2 群に分け、①キットによりインフルエンザと診断された患者における NA 阻害薬の使用状況、②各ウイルス型、薬剤における解熱時間、③ウイルス培養法によるウイルス残存について検討した。

(倫理面への配慮) 被験者に対しては本研究の目的

等を十分に説明し、文書または口頭で同意が得られた患者のみを対象とした。

#### 6) 2011/12 年本邦におけるインフルエンザ流行と薬剤耐性 (齋藤)

2011/12 年シーズンに日本各地の 8 府県 16 医療機関に受診した患者から鼻腔ぬぐい・鼻腔吸引液または咽頭ぬぐい液を採取し、新潟大学に輸送後、リアルタイム PCR を用いてインフルエンザの型・亜型を決定した。さらに、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビルに対して MUNANA を用いた蛍光法による NA 阻害剤感受性検査を行った。各シーズン、各型・亜型、4 剤の薬剤毎に、ウイルス株の IC<sub>50</sub> 値から外れ値を定義し、その値を超えたものを耐性と判定した。ウイルスヘマグルチニン (HA) 遺伝子とノイラミニダーゼ (NA) 遺伝子のシーケンスを行い、遺伝子近縁性について樹形図解析を行った。

(倫理面への配慮) 検体採取と患者情報聴取にあたり、各医療機関にて患者に十分な説明を行い、新潟大学医学部倫理委員会で承認を受けている。

### C. 研究結果

#### 1) 新型インフルエンザ H1N1 の病態及び重症化要因の解明 (工藤)

インフルエンザ A(H1N1)pdm09 感染による重症肺炎で INER に入院し、人工呼吸器管理を必要とした 76 例のうち死亡者は 28 例で、死亡へのリスク因子を解析した結果、P/F 比 (OR, 0.98; 95%CI, 0.97-1.00) と肺コンプライアンス (OR, 2.51; 95%CI, 1.21-5.22) という 2 つの独立した因子が検出された。インフルエンザ肺炎に対するステロイド治療の有効性については、コルチコステロイド非治療群 vs. 発症 3 日までの治療群 (propensity -matched 72 例) を解析対象とした場合、ARDS 発症のオッズ比は 6.22 (1.59-24.31)、p=0.009 であり、ステロイドの早期投与が ARDS の発症防止に有用であることが示唆された。

#### 2) 入院治療を要した成人の重症インフルエンザウイルス肺炎に関する全国調査 (小林)

インターネットによる全国アンケート調査により 25 都道府県、49 医療機関から 158 例の成人インフルエンザウイルス肺炎の症例データを収集した。年齢は中央値が 62 歳、性別では男性が 65.8%、シーズン別では 2009/10 年が 37.3%、2010/11 年が 31.6%、2011/12 年が 31.0% であった。全 158 例を、死亡群 24 例と生存群 134 例の 2 群に分け、多変量解析により死亡に関与する独立因子を求めたところ、年齢、SpO<sub>2</sub>、コルチコステロイド使用の 3 つの独立した因子が検出された。2010/11 および 2011/12 年 (ポストパンデミック) では 2009/10 年 (パンデミック) に比べて ICU 入室、人工呼吸管理が少なく、ARDS や DIC の合併が少なかった。ポストパンデミックの方が COPD や細菌性肺炎の合併が多かったが、入院後転帰については両群で差はみられなかった。

#### 3) インフルエンザ心筋炎の全国臨床調査研究 (浮村)

小児におけるインフルエンザ心筋炎の疫学調査では小児循環器の診療施設 512 病院中 287 施設から回

答があった。2009/10 シーズン (大流行時) の小児の心筋炎は 8 例 (死亡 3 例) 2010/11 シーズンは 4 例 (死亡 1 例) 2011/12 シーズンは 2 例 (死亡 1 例) のみであった。劇症型で IABP/PCPS を使用した患者は 4 例で、そのうち 3 例で救命された。小児科医の意識調査では 451 名から回答を得た。インフルエンザ診療において「心筋炎の合併を想定する」と回答した小児科医は 20.8%、「重症例で想定する」が 68.3%、「全く想定しない」が 6.8% であった。「入院時に心電図をルーチンに施行する」と答えた小児科医は 3.3% と低かった。マウスの H1N1pdm2009 心筋炎モデルでは心臓超音波検査において左心室径の拡大と収縮力の低下を認め、心機能低下は抗ノイラミニダーゼ阻害薬投与により抑制された。

#### 4) インフルエンザ流行における亜型の検討 (池松)

2011/12 年流行期では、前シーズンに流行した A(H1N1)pdm09 はほとんどみられなくなり、H3N2 型が 73%、B 型が 27% であり、2 つの型の混合流行であった。年齢別にみると、H3N2 亜型では 10 歳代が最も多く、次いで 9 歳以下が多かったが、20 歳代以上の患者も前シーズンより明らかに多かった。B 型の患者数は 9 歳以下が最も多く、次いで 10 歳代が多かったが、20 歳代以上の成人や高齢者では少なかった。オセルタミビルに対する IC<sub>50</sub> 値が著しく高いウイルスは H3N2 型、B 型では分離されなかった。

#### 5) 2011/12 年シーズンの抗インフルエンザ薬の使用状況と有効性に関する研究 (河合)

NA 阻害薬の使用状況は年齢層で大きく異なった。4 歳以下ではほとんどの症例でオセルタミビルが使われ、5~9 歳と 60 歳以上ではオセルタミビルが過半数で使用された。10 歳代ではザナミビルが最も多く使われ、次いでラニナミビルが使用された。20~59 歳の成人層ではオセルタミビルとラニナミビルが多く使用された。A(H3N2) と B の各 (亜) 型において、4 種類の NA 阻害薬投与後の解熱時間を検討した結果、H3N2 型では 4 剤のいずれでも解熱時間は 27~28 時間であり、薬剤間の差はみられなかった。B 型ではいずれの薬剤でも H3N2 型より解熱時間が長い傾向にあった。ウイルス残存率は H3N2 型では全年齢で 10~10 数% と低かった。B 型では特に年少者の使用例が多いオセルタミビルでは 40% 前後と高かったが、ザナミビルでは 20 数% と比較的良好であった。

#### 6) 2009-2012 年本邦におけるインフルエンザ流行と薬剤耐性 (齋藤)

2011/12 年シーズンの臨床検体から 944 株のインフルエンザウイルスを分離し、A/H3N2 が 519 株 (55%)、B 型が 425 株 (45%) であった。B 型は B/Victoria 系が 382 株 (90%)、B/山形系が 43 株 (10%) で B/Victoria 系が優勢であったが、B/山形系は流行が終わりに近づくにつれ数が増してくる傾向にあった。赤血球凝集素阻止試験 (HAI) による抗原性解析では、A/H3N2 の流行株はワクチン株と抗原性が異なっていた。初診・再診をあわせ 230 株 (A/H3N2 165 株、B 型 65 株) のインフルエンザ株を選び、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビルの 4 剤に対する薬剤感受性試験を行った。A/H3N2 の IC<sub>50</sub> 値を検討した結果、初診時および

再診時とも薬剤耐性を認めなかった。B型のIC<sub>50</sub>値はA/H3N2と比べて10倍ほど高かったが、いずれの薬剤に対しても耐性はみられなかった。

#### D. 考察

##### 1) 新型インフルエンザ H1N1 の病態把握と重症化要因の解明

###### ① インフルエンザ肺炎の重症化因子

インフルエンザ A (H1N1) pdm09 の重症化因子を検討するに際し、わが国では死亡例が少なく解析に十分な症例数を得られないため、多くの重症例を経験したメキシコ INER の症例を対象に、重症化と死亡へのリスクファクターを検討した。INER のインフルエンザ A (H1N1) pdm09 による死亡例は、入院時にすでに重度の肺損傷 (Lung Injury score >2.5) を呈しており、死亡への独立因子として、「P/F 比」、「肺コンプライアンス」が検出された。これまでの我々や多数の病理報告から、新型インフルエンザ肺炎重篤例の主な病理像として DAD、壊死性気管支炎などが確認されている。今回の研究により、これらの高度な肺障害による肺コンプライアンスの低下と P/F 比の強度の低下が死亡へ強く起因していることが確認され、肺障害への早期治療介入の重要性が示された。

インフルエンザ肺炎における全身性コルチコステロイドの投与については、これまで早期投与でネガティブな影響があることが報告されている一方、我々の前年度の研究では、発症早期にコルチコステロイドを投与した症例では、解熱時間、入院期間に影響を与えないことを示した。そこで、より広い時間レンジの中でのコルチコステロイド投与の是非を検討するため、日本とメキシコの症例を統合し、propensity-matching を行い、バイアスと交絡因子の調整を図り、コルチコステロイドのアウトカムズに対する影響を検討した。これまでの検討では ICU 入室や既に ARDS を発症している例を対象としており、コルチコステロイドの「早期投与」の定義が一致していなかった。本研究では、発症からコルチコステロイド投与までの期間に着目しリスク因子を検討した。コルチコステロイドの非投与群は、3 日目までの投与群より ARDS になるリスクが高いことが示され、発症早期ではコルチコステロイドを投与した方が ARDS の発生を抑えられることが示唆された。

###### ② 入院を要した成人インフルエンザ肺炎

わが国における全国調査の結果、パンデミック以降 3 シーズンにおいて、入院を要した成人のインフルエンザウイルス肺炎の死亡率は 15.2% であり、治療開始時に死亡を予測する因子として、高齢と低酸素血症という因子が検出された。しかし、これらはインフルエンザ肺炎に限ったことではない。また、コルチコステロイド使用と死亡との関連が示されたが、コルチコステロイドは重症患者に対して使用されたとも解釈される。成人のインフルエンザ肺炎におけるコルチコステロイドの使用の是非については議論の分かれるところであり、その有用性については、さらに後ろ向き研究による症例の収集・蓄積と前向きの RCT による検証が必要であると考え。シーズン別の検討の結果、ポストパンデミックの 2 シ

ーズンではパンデミック期と比べて成人のインフルエンザ肺炎の重症度は低く、ARDS の合併は少なかった。しかし、入院後転帰については、両群で差はみられなかった。これは、ポストパンデミックでは年齢がより高く、COPD や細菌性肺炎の合併が多いことと関連すると思われる。すなわち、ポストパンデミックでは、インフルエンザ肺炎自体の重症度ではなく、併存疾患の存在に起因した死亡が増える可能性が考えられる。

###### ③ インフルエンザ心筋炎

2009/10 シーズンのインフルエンザ心筋炎は 25 例であったのに対し、2010/11 シーズンは 4 例のみであった。今回の小児対象の調査では 2009/10 シーズンの小児の心筋炎は 8 例、2010/11 シーズンは 4 例、2011/12 シーズンは 2 例であった。これらの結果から大流行時に心筋炎が増加することは成人と同様に小児においても認められるが、インフルエンザの患者数を考えると小児における心筋炎発症の頻度は成人より低い。動物実験でも明らかのように、インフルエンザウイルスの心臓親和性は決して高くはなく、心筋炎の発症には心臓の血管内皮細胞の活性化、引き続いておこる炎症性サイトカインが強く関与する。小児において心筋炎の発症率が低い理由の 1 つとして、小児では成人に比して過剰な免疫反応が繰り返りにくいことが考えられる。

今回の意識調査ではインフルエンザ診療において心筋炎の合併を想定する小児科医は 20.8% にすぎなかった。昨年までの結果から診断において心電図変化、特に ST-T 変化は非特異的であるが頻度は高く、スクリーニングとして有用と考えられ、成人の入院例では心電図検査がルーチンに行われている。一方で今回の意識調査ではインフルエンザ患者の入院時に心電図をルーチンに施行すると答えた小児科医は 3.3% にすぎなかった。インフルエンザ心筋炎の注意喚起により、必要な検査の実施や軽症例の診断率が向上する可能性はあると考えられた。

##### 2) インフルエンザ流行における型・亜型および薬剤耐性、薬物治療効果のモニタリング

###### ① インフルエンザ流行における亜型の検討

2011/12 年流行期には H1N1pdm09 亜型はほとんど検出されなかった。H1N1pdm09 亜型は海外ではまだ発生がみられている地域もあるが、2009 年の出現当初からウイルスの変異があまりみられていないこと、またこの亜型に対するワクチンの有効性も高いことなどから、広い年齢層ですでに一応の免疫を獲得されており、流行しなかった可能性が考えられる。

2011/12 年に流行した H3N2 亜型に関しては、20 歳以上の成人がほぼ半数を占め、とくに 60 歳以上の患者の割合は前シーズンよりも有意に多かった。60 歳以上の高齢者は過去に繰り返し H3N2 に罹患し、ワクチン接種したことあると考えられるが、このような年齢層で 2011/12 年シーズンに患者数が増えたことは、この H3N2 の連続変異が進んでいる可能性が示唆された。NA 阻害薬に対する耐性ウイルスの出現は非常に重要な問題であり、2009/10 年、2010/11 年流行期には、A (H1N1) pdm09 にのみオセルタミビルに対する IC<sub>50</sub> 値が著しく高いウイルスがそれぞれ 1~2% 程度

検出された。しかし H3N2 型、B 型ではオセルタミビルに対する IC<sub>50</sub> 値が著しく高いウイルスは 1 例も検出されていない。

### ② 抗インフルエンザ薬の使用状況と臨床効果

NA 阻害薬の使用状況については、4 歳以下ではオセルタミビル以外の選択が難しく、10 歳代ではオセルタミビルの使用が困難なため、吸入薬のザナミビルやラニナミビルが主体とならざるを得ない。また 20~59 歳の成人層ではオセルタミビルとラニナミビルが使用者を 2 分した形になり、60 歳以上の高齢者ではオセルタミビルが中心であった。2011/12 年シーズン、H3N2 型よりも B 型の方が各薬剤ともに解熱時間が長い傾向にあったのは従来のわれわれの報告と一致している。ただ H3N2 型ではこの 4 剤の有効性にほとんど差がなかったことから、臨床現場での薬剤選択では患者の年齢、状態などを勘案していずれの薬剤を選択しても特に大きな問題はないと考えられた。ウイルス残存率は従来のわれわれの成績と同様に、小児の特に B 型で高いことが示唆された。しかし H3N2 亜型では残存率は低く、耐性ウイルスの存在は考えにくいと思われた。

### ③ インフルエンザ流行と薬剤耐性

ウイルス遺伝子解析の結果、A/H3N2 型において、2011/12 年の流行株は、前シーズンからかなり進化しており、当該シーズンのワクチン株と流行株では血清抗原的にずれが生じていたことが判明した。シーケンスの結果、HA 遺伝子に 6 箇所以上のアミノ酸に変異がみられ、特に、A198S と V223I は抗原決定部位と推定されるアミノ酸であり、抗原性の変化に関連したと推測される。ここ 4、5 年間の B 型は、ビクトリア系のウイルスが流行しており、ワクチン株もビクトリア系が選択されていた。本研究の結果、2011/12 年の B 型ビクトリアの流行株の抗原性はワクチン株と一致していた。しかし、世界的には数年ぶりに山形系のウイルスが流行の兆しがある。

NA 阻害剤感受性検査の結果、2011/12 年の A/H3N2 型、B 型共に、4 剤の NA 阻害剤（オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル）に対し、初診時株は感受性であった。薬剤治療後の株でも耐性の出現は無かった。B 型は一般的に A 型に比べ NA 阻害剤の効きが悪いとされる。NA 阻害試験の結果からは B 型の IC<sub>50</sub> 値は A 型の 10 倍ほど高く、臨床効果の減弱の原因の一つにあげられる。一般的に A/H3N2 型と B 型は H1N1pdm09 に比べて NA 阻害剤耐性が出現しにくいと言われており、本研究の結果はそれと一致していた。

## E. 結論

1) 新型インフルエンザ重症肺炎の死亡へのリスク因子として、「P/F 比」、「肺コンプライアンス」が検出された。Propensity をマッチさせたインフルエンザ肺炎患者を解析対象とした場合、コルチコステロイド非投与群では発症 3 日までの投与群に比べて ARDS の発症率が有意に高かった。

2) 入院治療を要した成人のインフルエンザ肺炎に関する全国調査を実施し、死亡に関与する因子として、3 つの独立因子（年齢、SpO<sub>2</sub>、コルチコステロイド使用）が検出された。ポストパンデミックの 2 シーズンではパンデミック期と比べて肺炎の重症度は低く、ARDS の合併は少なかった。

3) 小児インフルエンザ心筋炎の全国調査を実施した結果、2009/10 シーズンの 8 例に対し、2010/11 シーズンでは 4 例、2011/12 シーズンでは 2 例と少なかった。意識調査では、心筋炎診断のスクリーニングに有用な心電図検査の実施率が小児では低いことが明らかとなった。

4) 2011/12 年流行期のインフルエンザウイルスの型・亜型は、H3N2 型が 73.0%、B 型が 27.0%であり、H3N2 型では成人患者が明らかに増えた。

5) 2011/12 年シーズンにおいて流行した A(H3N2) 型や B 型において、NA 阻害薬の高い有効性が示された。ウイルス残存率からは、いずれの薬剤についても耐性化の兆候はみられていない。

6) 2011/12 年シーズンのインフルエンザウイルス A/H3N2 ではワクチン株から抗原性が変化していたが、B 型のビクトリア系株についてはワクチン株と一致していた。A/H3N2 および B 型ともに 4 種類の NA 阻害剤に対して高度薬剤耐性株の出現はみられなかった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) [Kudo K](#), Binh NG, Manabe T, Co DX, Tuan ND, Izumi S, Takasaki J, Minh DH, Thuy PTP, Van TT, Hanh TT, Chau NQ. Clinical preparedness for severe pneumonia with highly pathogenic avian influenza A (H5N1): Experiences with cases in Vietnam. *Respiratory Investigation* 2012;50:140-50.
- 2) [Kudo K](#), Takasaki J, Manabe T, Uryu H, Yamada R, Kuroda E, [Kobayashi N](#), Matsushita T. Systemic Corticosteroids and early administration of antiviral agents for pneumonia with acute wheezing due to influenza A(H1N1)pdm09 in Japan. *PLoS ONE* 2012;7(2):e32280.
- 3) Manabe T, Higerá Iglesias AL, Vazquez Manriquez ME, Alfaro Ramos L, Leticia Valadez MEM, Takasaki J, [Kudo K](#). Socioeconomic factors influencing hospitalized patients with pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 in Mexico. *PLoS ONE* 7(7): e40529. doi:10.1371/journal.pone.0040529.
- 4) Manabe T, Hanh TT, Lam MD, Thuy TPP, Huyen

- TTD, Phuong TTM, Minh DH, Takasaki J, Chau GQ, Toan QL, Kudo K. Knowledge, attitude, practices and emotional reactions among residents of avian influenza (H5N1) hit communities in Vietnam. *PLoS ONE* 2012;7(10): e47560.
- 5) Higuera Iglesias AL, Kudo K, Manabe T, Corcho Berdugo AE, Corrales Baeza A, Alfaro Ramos L, Guevara Gutiérrez R, Manjarrez Zavala ME, Takasaki J, Izumi S, Shimbo T, Bautista E, and Perez Padilla JR. Reducing occurrence and severity of pneumonia due to pandemic H1N1 2009 by early oseltamivir administration: A retrospective study in Mexico. *PLoS ONE* 2011;6(7): e21838.
  - 6) Kudo K, Higuera Iglesias AL, Manabe T, Vazquez Manriquez ME, Zavala Manjarrez ME, Takasaki J, and Perez Padilla JR. Systemic corticosteroid and factors to mortality in patients with ARDS due to influenza A(H1N1)pdm09 in Mexico. 2012 (submitted).
  - 7) Ukimura A, Ooi Y, Kanzaki Y, Inomata T, Izumi T. A national survey on myocarditis associated with influenza H1N1pdm2009 in the pandemic and post-pandemic season in Japan. *J Infect Chemother*, 2013; 19(3):426-431.
  - 8) Ukimura A, Satomi H, Ooi Y, Kanzaki Y. Myocarditis Associated with Influenza A H1N1pdm2009. (Review) *Influenza Res Treat*, 2012. doi:10.1155/2012/351979.
  - 9) Ikematsu H, Kawai N, Kashiwagi S. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 season in Japan. *J Infect Chemother*, 2012; 18(4): 529-533.
  - 10) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Kondou K, Hirotsu N, Kawashima T, Maeda T, Tanaka O, Doniwa KI, Iwakuni O, Egashira K, Yamaji K, Kashiwagi S. Persistence of pandemic influenza H1N1 virus in young patients after oseltamivir therapy in the 2009-2010 season. A comparison with seasonal H1N1 with or without H275Y mutation. *J Infect Chemother*, 2012; 18(2):180-6.
  - 11) Kawai N, Ikematsu H, Kawashima T, Maeda T, Ukai H, Hirotsu N, Iwaki N, Kashiwagi S. Increased symptom severity but unchanged neuraminidase inhibitor effectiveness for A(H1N1)pdm09 in the 2010-2011 season. Comparison with the previous season and with seasonal A(H3N2) and B. *Influenza Other Respi Viruses*, 2012; 7(3):448-455.
  - 12) Dapat IC, Dapat C, Baranovich T, Suzuki Y, Kondo H, Shobugawa Y, Saito R, Suzuki H; the Japanese Influenza Collaborative Study Group. Genetic characterization of human influenza viruses in the pandemic (2009-2010) and post-pandemic (2010-2011) periods in Japan. *PLoS One* 2012;7(6):e36455.
  - 13) Shobugawa Y, Saito R, Sato I, Kawashima T, Dapat C, Dapat IC, Kondo H, Suzuki Y, Saito K, Suzuki H. Clinical effectiveness of neuraminidase inhibitors -oseltamivir, zanamivir, laninamivir, and peramivir for treatment of influenza A(H3N2) and A(H1N1)pdm09 infection: an observational study in the 2010-2011 influenza season in Japan. *J Infect Chemother*. 18(6), 858-864, 2012
  - 14) 河合直樹, 池松秀之, 柏木征三郎, 石黒信久. インフルエンザ診療 2012-2013 の対策 (内科/小児科). *Physicians' Therapy Manual (PTM)* 5: Nov, 1-4, 2012.
  - 15) 河合直樹, 廣津伸夫, 池松秀之. インフルエンザ診療マニュアル 2012-2013 年シーズン版. インフルエンザ研究班編集 (柏木征三郎, 岩城紀男監修). *日本臨床内科医会誌* 27 巻 2 号臨時付録, 2012.
  - 16) 河合直樹, 前田哲也, 川島崇, 廣津伸夫, 池松秀之, 柏木征三郎. 4種のノイラミニダーゼ阻害薬の使い方. *インフルエンザ* 13:105-110, 2012.
  - 17) 河合直樹, 池松秀之, 柏木征三郎. 抗ウイルス薬治療の実際. *インフルエンザ. 臨床と研究* 89: 1369-1373, 2012.
  - 18) 河合直樹, 池松秀之, 柏木征三郎. 新型インフルエンザは再びおこるか. *インフルエンザの治療-成人. 臨床と研究* 89: 1645-1649, 2012.
  - 19) 河合直樹, 池松秀之, 柏木征三郎. 今シーズンにおける抗インフルエンザ薬の使い方. *日経メディカル* 2013年1月号 (第542号) 107-109.
2. 学会発表
    - 1) Takasaki J, Jodai T, Sato N, Izumi S, Manabe T, Kudo K, Kobayashi N. Characteristics of patients who required hospitalization with respiratory complication due to influenza virus infection during and post pandemic 2009. 17th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Dec. 2012, Hong Kong.
    - 2) Ukimura A, Kanzaki Y, Izumi T. Fulminant myocarditis associated with Influenza A H1N1pdm2009 in Japan. The ESC CONGRESS 2012 Congress, Aug. 25-29, 2012. Munich Germany.
    - 3) Saito R, Shobugawa Y, Sato I, Kawashima T, Dapat C, Dapat IC, Kondo H, Suzuki Y, Saito K and Suzuki H. Clinical effectiveness of neuraminidase inhibitors - oseltamivir, zanamivir, laninamivir, and peramivir - for treatment of influenza A(H3N2) and A(H1N1)pdm09. Severe Influenza: Burden Pathogenesis and Management. 29-31st Oct, 2012, Hanoi, Vietnam.
    - 4) Dapat IC, Saito R, Saito K, Dapat C, Kondo H, Masaki H, Kimura S, Kobayashi H, and Suzuki H. Genetic characterization of human



- influenza viruses in Japan, 2011-2012. 第 60 回ウイルス学会、大阪、2012 年 11 月.
- 5) Ikematsu H, Kawai N, Iwaki N, Kashiwagi S. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 influenza seasons in Japan. 15th International Congress on Infectious Diseases (Bangkok), June, 16th. 2012
  - 6) 城臺孝之、高崎仁、泉信有、飯倉元保、小林信之、工藤宏一郎. インフルエンザ感染により喘息症状を呈した入院患者の検討. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会、大阪、2012 年 5 月.
  - 7) 浮村 聡. 大流行時とその後のインフルエンザ H1N1pdm による心筋炎の疫学調査. 第 5 回日本病院総合診療医学会、横浜、2012 年 9 月.
  - 8) 浮村 聡 大流行時とその後の 2 シーズンにおける小児のインフルエンザ心筋炎の全国調査. 第 6 回日本病院総合診療医学会、岐阜、2013 年 3 月.
  - 9) 池松秀之. インフルエンザウイルス感染症. 第 109 回 日本内科学会講演会、京都、2012 年 4 月.
  - 10) 池松秀之. インフルエンザ診療の進歩. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会、長崎、2012 年 4 月.
  - 11) 池松秀之. 50 歳以上の急性呼吸器感染患者におけるインフルエンザの臨床症状および社会的影響の検討. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会、長崎、2012 年 4 月.
  - 12) 池松秀之. インフルエンザにおける迅速診断キットと HI 抗体価測定の結果. 第 26 回日本臨床内科医学会、徳島、2012 年 10 月.
  - 13) 池松秀之. 最近のインフルエンザの流行状況と抗インフルエンザ薬の有効性. 第 61 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会、東京、2012 年 10 月.
  - 14) 池松秀之. インフルエンザの診断と治療. 第 60 回日本化学療法学会西日本支部総会/第 55 回日本感染症学会中日本地方会学術集会/第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、福岡、2012 年 11 月.
  - 15) 河合直樹. インフルエンザの流行状況とワクチン、抗イ薬の有用性について. 第 26 回日本臨床内科医学会、徳島、2012 年 10 月.
  - 16) 河合直樹. インフルエンザの流行状況と治療の現状ーラニナミビルを中心に. 第 60 回日本化学療法学会西日本支部総会、第 55 回日本感染症学会中日本地方会、第 82 回日本感染症学会西日本地方会、イブニングセミナー2. 福岡、2012 年 11 月.
  - 17) 近藤 大貴、齋藤 玲子、菖蒲川 由郷、齋藤 孔良、Dapat Clyde、Dapat Isolde、佐藤 勇、川島 崇、小林 信之、鈴木 宏. 2009-2012 年の 3 シーズンにおいて本邦で検出されたノイラミニダーゼ阻害剤耐性ウイルスの調査. 第 60 回ウイルス学会、大阪、2012 年 11 月.

## H. 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

**新型インフルエンザ H1N1 の病態及び重症化要因の解明**  
インフルエンザ肺炎の臨床及び治療の手引きの作成

研究分担者 工藤 宏一郎 早稲田大学 アジア研究機構 客員教授  
複十字病院 診療アドバイザー  
研究協力者 小林 信之 国立国際医療研究センター 呼吸器内科医長  
高崎 仁 国立国際医療研究センター 国際疾病センター/呼吸器内科  
間辺 利江 早稲田大学 アジア研究機構  
Anjarath Lorena Higuera Iglesias National Institute of Respiratory Diseases  
María Eugenia Vázquez Manríquez National Institute of Respiratory Diseases

**研究要旨**

2009年メキシコで発生した新型インフルエンザ（Influenza A (H1N1) pdm09）について、これまでの諸外国から、ウイルス感染を受けた大多数においては、一過性・軽症で済むのに対し、感染者のうち基礎疾患を有する者を中心として重症例が認められ、わが国においても同様の傾向が認められた。本研究では、発生国メキシコにおける重症肺炎の臨床および病理検討を基盤として、新型インフルエンザの重症化要因を究明し、今後のわが国における新型インフルエンザの臨床対応、重症肺炎に対する有効な治療方法を評価・検討し、『新型インフルエンザ重症肺炎の概要と臨床対応策の検討』としてまとめる。

**A. 研究目的**

人類は2009年新型インフルエンザのアウトブレイクを経験、殆ど全世界の国々に感染が拡大、17,700名以上の死亡者が報告された[1]。幸いにして我が国では予想された被害よりは軽かったという総括がなされているが、インフルエンザ A (H1N1) pdm09 感染（新型インフルエンザ）と診断され死亡した方は198人と（2009年3月23日まで）と報告されている[2]。また、重症・死亡例の多くは肺炎によるものであった。そのような経験をしたにも関わらず、依然として肺炎の予防、重症化予防、重症肺炎の有効な決定的な治療法の確立はされていない。そこで、インフルエンザ A (H1N1) pdm09 の重症・重篤・死亡例と合併症との関係を分析し、その病態解明することは、今後起こりうる、新型インフルエンザパンデミックに備えることは重要であろう。インフルエンザ A (H1N1) pdm09 の重症・重篤・死亡例は、わが国では少なかった事を受け、発生国で、初期には重篤・死亡例を多く経験したメキシコの高度医療研究機関であるメキシコ国立呼吸器疾患センター（INER）[3]と共同研究を実施し、重症肺炎の臨床及び病理検討を行うと共に、世界各国からの報告を検証し、インフルエンザ A (H1N1) pdm09 の重症化の要因を究明した。これらから、今後のインフルエンザにおける重症肺炎の有効な治療法の確立を図り、我が国でのインフルエンザ重症肺炎の治療マニュアルの作成を目的とした。

初年度の研究では、パンデミック期間中 INER を受診し、RT-PCR でインフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルスが確定された442例（内、入院241）について、重症肺炎に寄与するリスクファクターについて研究

し、早期診断、早期治療の重要性が確認された[4]。更に、死亡例について病理像の検証を行い、病態は重症肺炎あるいはARDSで、病理像の特徴はウイルス感染によるDAD（Diffuse Alveolar Damage）と細気管支炎で、更に肺胞出血、基礎疾患の合併や細菌性感染（肺炎）も死因に寄与していた例もみられた[5]。

2年度目はINERの重症例（人工呼吸器装着患者）76例での“死亡”への影響要因を解明した。更に国立国際医療センターの入院例について、使用が多々みられた全身性ステロイド薬の効果を検証し、入院期間、解熱までの時間には影響を与えないという結論を得た。

本年度はこれまでの研究の総括として、新型インフルエンザの重症化要因の解明として、重症例についてのLung injury、病態と死亡との関係を詳細に解析することとした。更に、重症インフルエンザ肺炎についての効果的治療法の検討として、コルチコステロイドの治療効果について、日本とメキシコの臨床データを結合させ、治療までの時間と、投与量、投与日数と治療成果との関係を解析、血液浄化療法の効果についての検討などを行い、これまでの研究成果を学術論文として発表することを目的とした。

最終的にこれらの成果をまとめて、『新型インフルエンザ重症肺炎の対応策の検討』を作成することとする。

**B. 研究方法**

研究目的に従って、下記4課題の研究を行った。

研究Ⅰ：新型インフルエンザによる重症例の病態と死亡へのリスクファクターの解明

研究Ⅱ：全身性コルチコステロイドのインフルエンザ肺炎に対する治療効果の検討

研究Ⅲ：インフルエンザによる重症肺炎 (ARDS) に対する効果的治療法の検討 (ポリミキシンB カラムを使用した血液浄化療法の検討)

研究Ⅳ：これまでの研究成果から『新型インフルエンザ重症肺炎の対応策の検討』の作成

研究Ⅰ. 新型インフルエンザによる重症例の病態と死亡へのリスクファクターの解明

- 研究デザイン：後ろ向き観察研究  
重症肺炎の病理像の検討
- 研究対象 (次の①～④全てに該当する症例)
  - ① インフルエンザ A (H1N1) pdm09 感染による重症肺炎で、INER に 2009 年 3 月～2010 年 3 月の間に入院した 76 例。
  - ② 人工呼吸器管理を必要とした。
  - ③ RT-PCR にて、インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルス陽性と確定された。
  - ④ オセルタミビルによる治療を受けた。
- 定義：
  - 重症肺炎：胸部レントゲン画像にて肺浸潤影を呈し、人工呼吸器管理を必要とした例
  - ARDS (急性呼吸窮迫症候群)：P/F 比 ≤ 200
  - ALI (急性肺障害)：P/F 比 >200 - ≤300
  - 肥満：BMI ≥ 30

研究Ⅱ. インフルエンザ肺炎への全身性コルチコステロイド治療の検討の為の臨床疫学研究

- 研究デザイン：ケースコントロール研究
- 研究対象  
インフルエンザ A (H1N1) pdm09 または季節性インフルエンザ感染と診断されて、NCGM 又はメキシコシティの INER 他 2 施設に 2009 年 4 月～2010 年 3 月の間に入院した 1～20 歳の症例。全ての症例は抗ウイルス剤の治療を受けた。

研究Ⅲ. インフルエンザによる重症肺炎 (ARDS) に対する効果的治療法の検討 (ポリミキシンB カラムを使用した血液浄化療法の検討)

研究デザイン：重症インフルエンザ肺炎 (H5N1 感染疑い例) に対するポリミキシンB カラムの治療効果の症例報告及び文献レビュー

研究Ⅳ. 『新型インフルエンザ重症肺炎の対応策の検討』作成

- 新型インフルエンザ感染と診断され INER に入院した症例の、病理検討から病態病理を考察。
- 抗インフルエンザウイルス薬の早期投与について、これまでの研究成果に加え、INER、NCGM の新型インフルエンザにて外来診療・入院治療を要した臨床情報の解析を比較し、投与までにかかる日数と成果 (入院、ARDS、ICU での治療、死亡) に対する関係を検討し、それを記述した。
- 2009 年 4 月以降、インフルエンザ感染に対するコルチコステロイド治療について PubMed からキーワード：influenza, pandemic, H1N1,

corticosteroid, steroid で抽出された全ての研究論文 (症例報告, letter 等は除く) をレビューし、コルチコステロイド治療と成果との関係について、問題点の洗い出しを行った。これまで我々の研究班で実施したコルチコステロイドの治療効果についての研究成果をそれらと照らし合わせ、インフルエンザ肺炎への全身性ステロイド薬による治療方法を検討し、これを記述した。

- これらの内容を『新型インフルエンザ重症肺炎の対応策の検討』としてまとめた。

(倫理面への配慮)

研究プロトコルは、それぞれの研究実施機関 (国立国際医療研究センター、メキシコ国立呼吸器疾患病院、バクマイ病院) の倫理委員会の承認を得た。メキシコ、ベトナムでの症例については、全ての患者またはその家族から書面にて、インフォームドコンセントを得た。NCGM の症例については、ポスター及びホームページを作成し、研究実施の旨を公表した。研究実施に際しては、我が国及び各国の臨床研究に関する倫理指針及び疫学研究に関する倫理指針に準拠して行われた。

## C. 研究結果

研究Ⅰ：新型インフルエンザによる重症例の病態と死亡へのリスクファクターの解明。(メキシコ INER)

1) 研究対象者の背景

- 調査対象者 76 名、内死亡例は 28 例 (31.6%)
- 性別：男性 52 (68.4%)、女性 24 (31.6%)
- 年齢分布：
  - 中央値 40.0 歳 (IQR, 32.3-50.8 歳)
- 基礎疾患 1 つ以上を持つ：36 (47.4%)
- 肥満：41 (53.9%)
- 喫煙：41 (53.9%)
- アルコール依存症：61 (80.3%)

2) ICU 入院時の主な臨床症状・検査値、臨床経過の生存・死亡例の比較

	回復 (n=48)	死亡 (n=28)	p 値
症状等, no. (%)			
発熱 (≥37.5°C)	43 (89.6)	27 (96.4)	0.404
呼吸困難	48 (100.0)	26 (92.9)	0.133
咳	34 (70.8)	21 (75.0)	0.794
心拍数 (<80 /分)	37 (77.1)	24 (35.7)	0.755
呼吸数 (≥25)	18 (37.5)	17 (60.7)	0.050
SpO <sub>2</sub> (≤80%)	20 (41.7)	17 (60.7)	0.154
検査値, 中央値 (IQR)			
白血球 (10 <sup>3</sup> /μL)	6.15 (4.38-12.48)	7.50 (3.10-8.60)	0.955
ヘモグロビン (g/dL)	14.5 (12.8-15.5)	14.6 (12.7-15.6)	0.754
血小板 (10 <sup>3</sup> /μL)	156.3 (63-346)	156 (58-480)	0.754
BUN (mg/dL)	14.0 (11.0-21.0)	19.0 (17.0-35.0)	0.008
クレアチニン (mg/dL)	0.9 (0.8-1.1)	1.1 (0.9-1.3)	0.014
LDH (mg/dL)	592 (379-604)	758 (328.5-836.5)	0.057

ALP (mg/dL)	93.8 (66.0-163.1)	112.3 (94.7-119)	0.256
AST (mg/dL)	67.5 (33.2-107.7)	60.5 (45.5-121.5)	0.690
<b>臓器不全, 中央値 (IQR)</b>			
APACHE2 score	12.5 (9.3-18.0)	18 (14.3-26.3)	0.008
Glasgow	14.0 (7.0-15.0)	7.0 (6.5-12.5)	0.595
細菌感染, no. (%)	20 (41.7)	10 (35.7)	0.636
敗血症, no. (%)	11 (22.9)	9 (32.1)	0.425
<b>臨床経過, 日, 中央値 (IQR)</b>			
ICU 治療までの日数*	6.0 (4.0-8.8)	7.0 (5.3-9.8)	0.367
入院期間	25.0 (17.0-34.3)	11.5 (8.0-18.8)	<0.001
<b>治療</b>			
<b>抗インフルエンザウイルス薬</b>			
発症から投与までの日数, 日, 中央値 (IQR)	6.0 (4.0-11.0)	9.0 (7.0-14.0)	0.159
<b>コルチコステロイド治療</b>			
ステロイド治療, no. (%)	34 (70.8)	16 (57.1)	0.316
発症からステロイド治療までの日数, 日, 中央値 (範囲) (n=50)	8.5 (6.5-12.3)	10.0 (7.0-13.3)	0.293
<b>人工呼吸器 (MV) 管理</b>			
発症から MV 管理までの日数, 日, 中央値 (IQR)	7.5 (5.0-11.0)	8.0 (6.0-9.8)	0.662
MV 治療の日数	12.5 (8.3-20.0)	11.0 (7.3-17.0)	0.272

### 3) 入院時、肺損傷度の比較

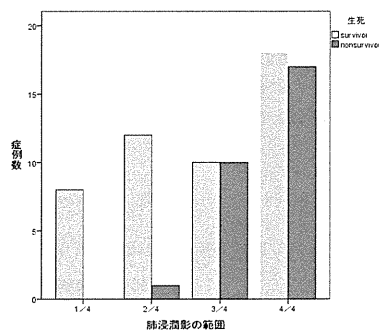
Lung injury score\*による比較 —no. (%)

	回復 (n=48)	死亡 (n=28)
肺損傷なし	0 (0)	0 (0)
軽度～中等度の肺損傷 スコア 0.1-2.5	15 (31.3)	0 (0)
重度の肺損傷 (ARDS) スコア ≥2.5	33 (68.8)	28 (100)

P 値 <0.001

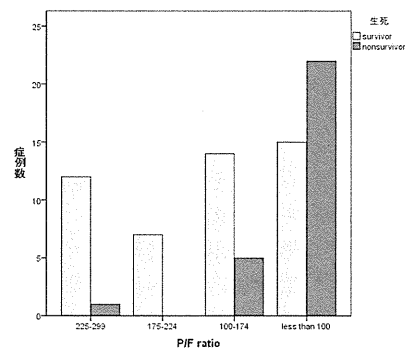
Murray JF, et al : An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 138 : 720, 1988.

### 胸部 X 線像 - 肺浸潤影の範囲 (全肺野対)



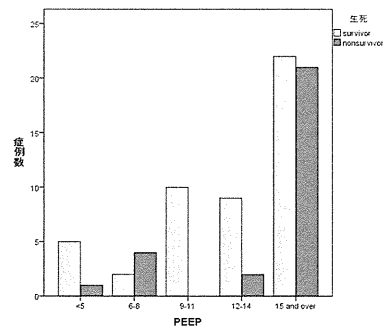
P=0.002

### 低酸素血症 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) スコア



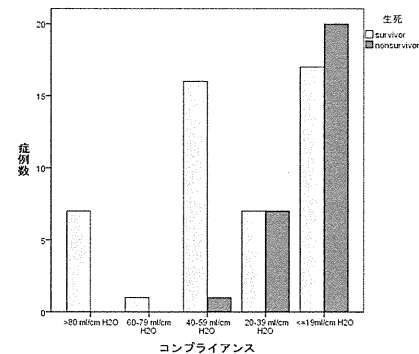
P=0.001

### PEEP スコア



P=0.009

### 肺コンプライアンススコア

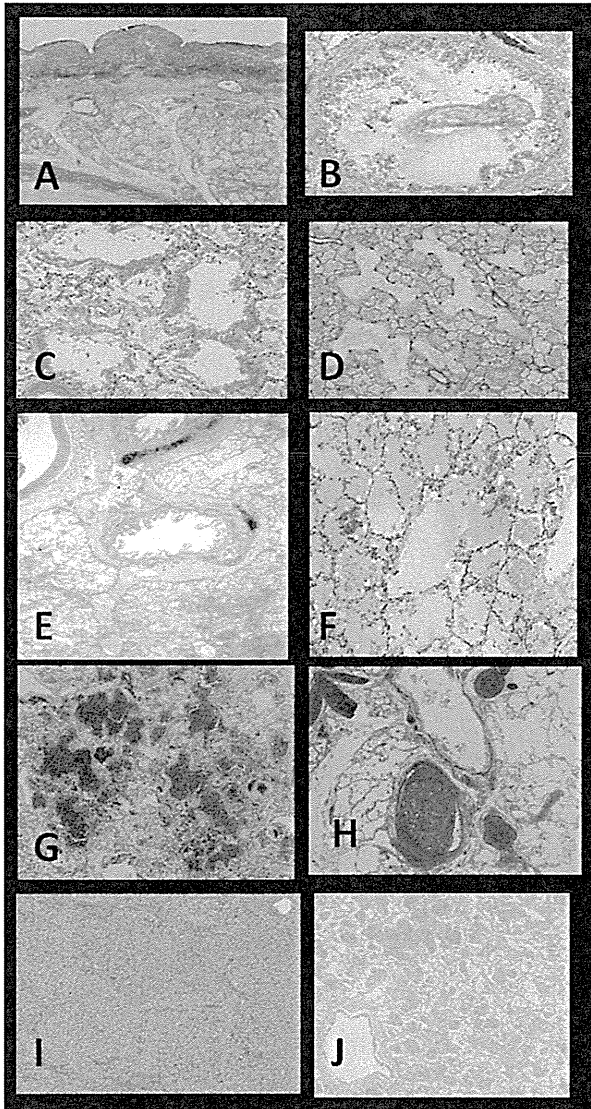


P=0.002

### 4) 死亡に対する影響因子 : ロジスティック回帰分析

	係数	標準誤差	P 値	オッズ比 (95%信頼区間)
PF 比	-0.02	0.01	0.01	0.98 (0.97- 1.00)
肺コンプライアンス	0.92	0.37	0.01	2.51 (1.21-5.22)
定数	-1.73	1.49	0.24	

5) 死亡例についての病理像検討



A:気管支炎 (壊死性気管肺炎のよばれる程激しい気管支粘膜、気管支下組織の激しい炎症像を呈す)  
 B:細気管支炎 (細気管支の横断面、気管支粘膜、内腔の強度の炎症像を示す)  
 C:肺胞管・囊内壁に硝子膜の形成  
 D:硝子膜の繊維化  
 E:間質性浮腫  
 F:肺胞浮腫  
 G:肺胞性出血  
 H:微小血栓  
 I:細菌性肺炎 (肺胞内を埋める多核白血球の浸潤像)  
 J:BOOP 様肺炎 (細胞内に肉芽腫様病変の形成)

新型インフルエンザ重症肺炎による剖検肺の多彩な所見の多くは広くびまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage : DAD) と呼ばれるものである。これらの所見及びこれまでの大部分の報告は、不可逆性の病変で、現状では、薬物療法での治療は困難である。尚、肺胞出血 (図 G), 微小血栓 (図 H) は播種

性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) の併発と考えられる。つまりこのような高度、広範囲に器質化した肺障害は、呼吸機能でみると、肺コンプライアンスの低下 (肺が“固くなる”) と P/F 比の低下に反映されると考えられる。ロジスティック回帰分析による死亡に対する影響因子 (P/F 比と肺コンプライアンス) という結果は、合理性があると考えられる。

研究Ⅱ.インフルエンザ肺炎への全身性コルチコステロイド治療の検討：日本・メキシコにおける他施設国際比較 (2009-2012)

1) 研究実施施設：

日本：

国立国際医療研究センター (NCGM)

メキシコ：

国立呼吸器疾患センター (INER)

ジアゴンザレス総合病院

サンエンゼル イン チャプレテック メキシコ総合病院

2) 研究対象者の背景

・ 調査対象者

日本 (NCGM)：観察期間中にインフルエンザによる入院 (≤20 歳) 患者 122 名の内、肺炎の 79 例。

メキシコ (INER 他 2 施設)：観察期間中、インフルエンザで入院した (≤20 歳) 146 例 (全て肺炎)。

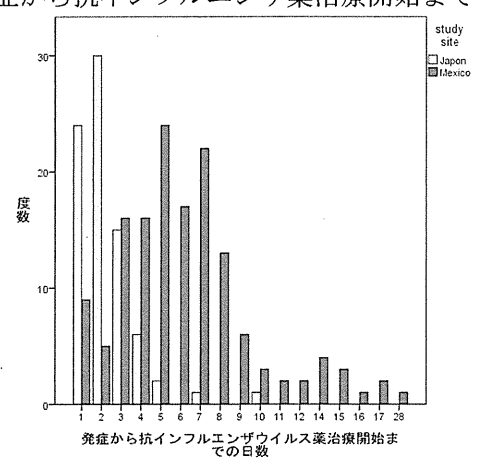
	日本 N=79 (35.1)	メキシコ N=146 (64.9)	合計 N=225	P 値
性別 (M)	37 (46.8)	85 (58.2)	122 (54.2)	0.123
年齢	6 (4-9)	4 (2-12)	5 (2-10)	<0.001
死亡	0 (0)	6 (4.1)	6 (2.7)	0.093
ICU 治療	2 (2.5)	16 (11.0)	18 (8.0)	0.037
ARDS*	0 (0)	100 (68.5)	100 (44.4)	<0.001
基礎疾患				
喘息	22 (27.8)	28 (19.2)	50 (22.2)	0.178
肥満	1 (1.3)	14 (9.6)	15 (6.7)	0.022
糖尿病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
入院時の症状等				
熱	38.7 (38- 39.4)	38 (37-39)	38.1 (37-39)	<0.001
呼吸数	32.3 (26-40)	36 (29-44)	36 (28-44)	0.165
心拍数	128 (116- 138)	128 (110- 149)	128 (110- 144)	0.821
中枢神経症状	12 (15.6)	7 (5.0)	19 (8.7)	0.011
喘鳴	42 (53.2)	77 (52.7)	119 (52.9)	1.000
酸素飽和度	93 (90-97)	54 (45-63)	65 (49-90)	<0.001
入院時の肺浸潤影の範囲・対全肺野				<0.001
1/4	50 (64.9)	48 (32.9)	98 (43.9)	
2/4	22 (28.6)	40 (27.4)	62 (27.8)	
3/4	5 (6.5)	15 (10.3)	20 (9.0)	
4/4	0 (0)	43 (29.5)	43 (19.3)	

治療	日本	メキシコ	P 値	
抗生物質	62 (78.5)	138 (94.5)	200 (88.9)	<0.001
酸素療法	42 (54.5)	146 (100)	188 (84.3)	<0.001
抗喘息薬	47 (61.0)	23 (15.8)	70 (31.4)	<0.001
ステロイド治療				<0.001
なし	18 (22.8)	72 (49.3)	90 (40.0)	
発症から≤3日治療開始	43 (54.4)	14 (9.6)	57 (25.3)	
発症から≥4日治療開始	18 (22.8)	60 (41.1)	78 (34.7)	

3) 臨床経過

	日本	メキシコ	P 値
発症から入院まで	3 (2-4)	5 (3-7)	<0.001
発症から抗インフルエンザ投与までの日数	2 (1-3)	6 (4-8)	<0.001
入院日数	8 (6-9)	7 (5-10)	0.210

発症から抗インフルエンザ薬治療開始までの日数



P<0.001

4) コルチコステロイド非投与、発症からの治療開始までの日数別アウトカム比較 (全患者 225 例)

	ステロイド非投与	ステロイド投与	P 値	
		発症から 3日以内	発症から 4日以上	
	N=90	N=57	N=78	
死亡	2 (2.2)	0 (0)	4 (5.1)	0.071
ICU	6 (6.7)	2 (3.5)	10 (12.8)	0.028
ARDS	52 (57.8)	8 (14.0)	40 (51.3)	<0.001

5) propensity-matched case-control study によるアウトカムの比較

日本とメキシコその他施設の患者を一つの母集団としての解析の為、患者の選択バイアスと交絡因子を調整すべく、コルチコステロイド治療開始までの日数別に3群に分類 (コルチコステロイド非治療群、コルチコステロイド治療開始が発症から3日以内の群、4日以降の群) し、各2群間でステップワイズ法に

よるロジスティック回帰分析によりステロイド治療に対する propensity score モデルを作成し、1:1 propensity-match を行った。Propensity-match 後の各患者群について、アウトカムズ (ARDS, ICU 入室、死亡) についてのオッズ比を求めた。

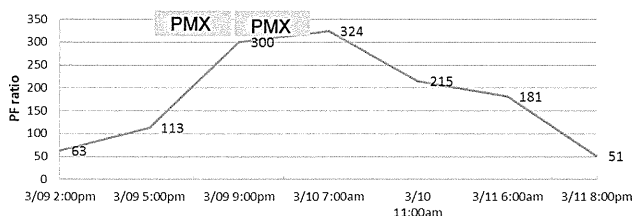
その結果、  
 コルチコステロイド非治療群 vs. コルチコステロイド治療 (≤ 3 日) 群では propensity-matched 72 例  
 コルチコステロイド治療 (≤ 3 日) 群 vs. コルチコステロイド治療 (≥ 4 日) 群では propensity-matched 56 例  
 コルチコステロイド非治療群 vs. コルチコステロイド治療 (≥ 4 日) 群では propensity-matched 104 例  
 が形成され、各群間のアウトカムズについてのオッズ比は下記のとおりであった。

	アウトカムズ Odds 比 (95%CI)	P 値
コルチコステロイド非治療群 vs. 治療群 全 225 例	ARDS 2.48 (1.44-4.29)	0.001
	ICU admission 0.73 (0.26-2.03)	0.623
	Death 1.34 (0.24-7.50)	1.000
コルチコステロイド非治療群 vs. 治療 (≤3 日) 群 propensity-matched 72 例	ARDS 6.22 (1.59-24.31)	0.009
コルチコステロイド治療 (≤3 日) 群 vs. コルチコステロイド治療 (≥4 日) 群 propensity-matched 56 例	ARDS 3.88 (1.06-14.28)	0.068
コルチコステロイド非治療群 vs. コルチコステロイド治療 (≥4 日) 群 propensity-matched 104 例	ARDS 0.920 (0.412-2.053)	0.201
	ICU admission 2.970 (0.741-11.898)	
	Death 0.942 (0.881-1.008)	

研究Ⅲ. インフルエンザによる重症肺炎 (ARDS) に対する効果的治療法の検討 (ポリミキシン B カラム / PMX を使用した血液浄化療法の検討)

- 1) 症例報告 (ベトナム・バクマイ病院 ICU)
- 30 歳、男性
  - 居住地区 (ベトナム、タインホア省) に家禽の鳥インフルエンザ H5N1 アウトブレイクが発生していた。
  - 旧正月休暇中で、鳥の生血料理を食べていた。
  - 同じ料理を食べた、息子も共に肺炎で入院。
  - 発症後 4 日で入院
  - 治療中、インフルエンザ (H3) ウイルス感染であると確定 (RT-PCR)

PMXによる血液浄化療法による治療経過



IL-4	0.6	0.31	0.31	0.11	0.21	0.41	0.51	0.51
IL-6	68.4	39.7	14.2	4.2	12.7	152.4	167.4	328.4
IL-8	114.8	68.9	57.4	45.1	27.7	50.9	31.5	79.8
IL-10	3.9	6.0	5.6	2.5	2.0	2.2	2.0	5.4
IFN-γ	1.6	1.6	73.8	6.2	1.6	1.6	19.4	96.3
TNF-α	5.6	6.8	5.6	3.1	3.1	5.6	3.1	8.8

- H5N1 感染を強く疑った重症肺炎例であったが、PMX 治療（4 時間、7 時間）により、P/F 比に改善が見られた。サイトカイン(IL-4, IL-6, IL-8, IFN-γ, TNF-α)値も低下した。
- P/F 比の改善、H5N1 陰性 (H3) の結果を受け、PMX 治療を中止した後、P/F 比が再度減少し、サイトカイン値も上昇した。

2) インフルエンザ重症肺炎に対する PMX による血液浄化療法の文献考察 (2009 年以降、PubMed 掲載論文・症例報告より)

① 著者(出版年) : Kudo K, et al. (2012)

- 患者年齢/性別 : 25/F
- ウイルス : インフルエンザ H5N1
- 発症から治療開始までの日数 : 6 日目
- ARDS 発症から 24 時間以内に本療法開始
- PMX 開始時の臨床所見 :
  - 多臓器不全
  - P/F 比, 65; SOFA, 13; APACHE II, 22
- PMX 治療法 : 24 時間、24 時間、24 時間 (カラム 3 本)
- PMX 治療後の成果
  - P/F 比 : 開始時 43、24 時間後 128、48 時間後 162、72 時間後 203
  - サイトカインレベル(IL-6, IL-8, IFN-γ)急速に低
- 転帰 : 回復

② 著者(出版年) : Kudo K, et al. (2012)

- 患者年齢/性別 : 27/M
- ウイルス : インフルエンザ H5N1
- 発症から治療開始までの日数 : 10 日目
- ARDS 発症後 24 時間以上経過
- PMX 開始時の臨床所見 :
  - 多臓器不全
  - P/F 比, 38; SOFA, 11; APACHE II, 24
- PMX 治療法 : 24 時間、24 時間(カラム 2 本)後、死亡
- PMX 治療後の成果

P/F 比 : 開始時 38、24 時間後 47、48 時間後 43

SOFA : 開始時 11、24 時間後 12

- 転帰 : 死亡

③ 著者 (出版年) : Yokoyama T, et al. (2010)

- 患者年齢/性別 : 35/F、ダウン症
- ウイルス : インフルエンザ A (H1N1) pdm09
- 発症から治療開始までの日数 : 4 日目
- PMX 開始時の臨床所見 :
  - SpO<sub>2</sub> 80%
  - P/F 比 80.8
  - IL-6 : 88.4pg/mL
  - 細菌感染なし
- PMX 治療法 : 14 時間、18 時間、18 時間 (カラム 3 本)
- PMX 治療後の成果
  - P/F 比 : 開始時 80、4 日後 259、8 日後 328
- 転帰 : 回復

④ 著者 (出版年) : Takeda S, et al. (2010)

- 患者年齢/性別 : 16/F
- ウイルス : インフルエンザ A (H1N1) pdm09
- 発症から治療開始までの日数 : 不明
- PMX 開始時の臨床所見 :
  - 入院時 P/F 比 148、APRV にて 224 に上昇するも、PMX 開始時 144
  - MRSA
  - 高サイトカインレベル (IL-6 1843、IL-8 1220、IFN-γ 462)
- PMX 治療後の成果
  - P/F 比、開始 1 時間後 : 184、8 時間後 : 308、終了時 : 407
  - PMX 終了時のサイトカインレベル (IL-6 93、IL-8 0、IFN-γ <15)
- 転帰 : 回復

⑤ 著者 (出版年) : Yatera K, et al. (2011)

- 患者年齢/性別 : 56/M
- ウイルス : インフルエンザ A (H1N1) pdm09
- 発症から治療開始までの日数 : 7 日目
- PMX 開始時の臨床所見 : SpO<sub>2</sub> 72%
- PMX 治療後の成果
  - P/F 比開始後 3 日、403
  - 胸部 X 線像の改善

以上より、インフルエンザウイルスの型によらず、インフルエンザ染による重症肺炎の治療法として、PMX は一つの有効な治療法となりうるが、治療開始のタイミング、治療時間、日数等の検討が必要である。今後、症例を収集、エビデンスの蓄積が必要である。

#### 研究IV.『新型インフルエンザ重症肺炎の対応策の検討』作成

これまでの研究成果を踏まえ、インフルエンザ重症肺炎の臨床対応についての提案をまとめた。(別冊参照)

内容は以下のとおり。

第1章：新型インフルエンザ H1N1 の臨床疫学と国際比較

第2章：新型インフルエンザ H1N1 の重症化の病態・病理

第3章：新型インフルエンザの重症化のリスク因子

第4章：新型インフルエンザ H1N1 の治療

1. 抗インフルエンザウイルス薬における早期投与の検討
2. 全身性コルチコステロイドの有効性の検討
3. その他の重症インフルエンザ肺炎の治療法についての検討

第4章：インフルエンザの重症化への社会疫学調査

第5章：将来の新型インフルエンザ診療・治療対策への提言

#### D. 考察

わが国の新型インフルエンザ感染者は、累積入院患者数 17,646 人、死亡 198 例 (2010 年 3 月末現在) [2]で、幸いにして他国と比して圧倒的に死亡例数は少なかった。本研究班の研究課題に沿って、インフルエンザ A (H1N1) pdm09 の重症化因子を検討するに際し、我が国ではデータ解析に十分な症例数を得られない為、発生国で多くの重症例を経験したメキシコの症例 [3]を対象に、病態・重症化 (死亡) 要因を検討した。更に、新型インフルエンザ (インフルエンザ A (H1N1) pdm09) 感染により入院した患者について、発症から抗インフルエンザウイルス薬の投与までの日数 (中央値) は、日本では 2 日 (IQR, 1-3)、メキシコでは 6 日 (IQR, 4-8)であった。新型インフルエンザの重症化要因を検討する上で、両国の患者を同時に比較・解析することは、新型インフルエンザ感染が無治療の場合を理解することにつながると考えられ、メキシコとの共同研究を実施した。

メキシコの新型インフルエンザ感染で入院・人工呼吸器管理を必要とした (ICU 入室) した患者 (n=76) は、ICU 入室時に既に重症肺炎 (Lung Injury score, 0.1~2.5 以上) であり、その中でも特に死亡者は、全員が重度の肺損傷 (LIS, >2.5) で ARDS であった。発症から抗インフルエンザウイルス薬投与までにかかった日数 (中央値) は回復例、死亡例、それぞれ 6 日 (IQR, 4-11)、9 日 (IQR, 7-14) であり、両者に統計的有意差はないものの、抗インフルエンザウイルス薬による治療の遅れが、重症化につながる傾向があると考えられる。更に、死亡例・回復例の比較では、死亡例では入院時の肺浸潤影の全肺野への広がり度が高く (p=0.002)、低酸素血症の重症度も高かった (p=0.002)。本患者群において、ロジスティック回帰分析によって、死亡要因を解析したところ、死亡への独立因子は、「P/F 比 (OR, 0.98; 95%CI,

0.97-1.00)」、「肺コンプライアンス (OR, 2.51; 95%CI, 1, 21-5, 22)」であった。これまでの我々の初年度での病理解析及びこれまでの新型インフルエンザ感染の多数の病理報告から、主な病理像は DAD、壊死性気管支炎などが確認されており多くの病変が一部検肺に混在して認められている [5]。これらの高度な肺障害による肺コンプライアンスの低下と P/F 比の強度の低下が死亡へ強く起因していることが確認され、肺障害への早期治療介入の重要性が示された。また、細菌性感染による肺炎の合併も優位に観察され、それに対する管理・治療の重要性も認識された。また、DIC の併発と考えられる場合は、適切な治療管理が必要である。

我々は、これまでの研究成果で、抗ウイルス薬の早期投与がインフルエンザ肺炎の重症化を減少し、肺炎の発症を抑えることを報告 [4]したが、全身性コルチコステロイドの投与については、これまで早期投与 (人工呼吸器管理開始から) でネガティブな影響があることが報告されている [6, 7]。一方、我々の前年度の国立国際医療センターに入院した発症早期にコルチコステロイドを投与した症例では、解熱時間、入院期間に影響を与えない、という事が確認されていた [8]。そこで、より広い時間レンジの中でのコルチコステロイド投与の是非を検討すべく、日本とメキシコの症例を統合し、propensity-matching を行い、バイアスと交絡因子の調整を図り、コルチコステロイドのアウトカムズ (ARDS, ICU 入室、死亡) に対する影響を検討した。これまでのコルチコステロイドの治療効果の検討の患者は ICU 入室や既に ARDS を発症させている群に対してであり、『早期投与』に対する定義が一致していなかった為、我々の解析では、コルチコステロイド非投与、発症 3 日目までの投与、発症 4 日以降の投与の 3 群に分け、それぞれの群間のアウトカムに対するリスクを検討した。結果、コルチコステロイドの非投与は、3 日目までの投与群より ARDS になるリスクが高い (OR, 2.48; 95%CI, 1.44-4.29) ことが確認され、発症早期にはコルチコステロイド投与の方が ARDS の発生を抑えられることが示唆された。

既に ARDS になってしまった患者の治療方法としては、PMX による血液浄化療法を検討した。PMX の市場が限られている為、臨床研究が承認されているベトナムでのインフルエンザ重症肺炎 (H3, H5N1) への治療成績を検討したところ、治療によるサイトカインレベルの低下と P/F 比の上昇度が認められた。これまでの日本からの新型インフルエンザ重症肺炎に治療された報告もまとめて評価したところ、ウイルスの型によらず、インフルエンザによる重症肺炎の治療法として、PMX は一つの有効な治療法となりうるが、治療開始のタイミング、治療時間、日数等の検討が必要であり、更なるエビデンスの蓄積が求められることが確認された。

#### E. 結論

これまでの研究により、新型インフルエンザの病



態、死亡へのリスク因子、治療法（抗インフルエンザウイルス薬、コルチコステロイド薬、PMXによる血液浄化療法）を確認・評価することが出来た。これらの研究成果を包括的視点で踏まえ、インフルエンザ重症肺炎の臨床対応についての提案を『新型インフルエンザ重症肺炎の概要と臨床対応策の検討』としてまとめた。（別冊参照）将来おこりうる新型インフルエンザ診療・治療対策としたいと思う。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kudo K, Binh NG, Manabe T, Co DX, Tuan ND, Izumi S, Takasaki J, Minh DH, Thuy PTP, Van TT, Hanh TT, Chau NQ. Clinical preparedness for severe pneumonia with highly pathogenic avian influenza A (H5N1): Experiences with cases in Vietnam. *Respiratory Investigation* 2012;50:140-50.
- 2) Kudo K, Takasaki J, Manabe T, Uryu H, Yamada R, Kuroda E, Kobayashi N, Matsushita T. Systemic Corticosteroids and Early Administration of Antiviral Agents for Pneumonia with Acute Wheezing due to Influenza A(H1N1)pdm09 in Japan. *PLoS ONE* 2012;7(2):e32280.
- 3) Manabe T, Higuera Iglesias AL, Vazquez Manriquez ME, Alfaro Ramos L, Leticia Valadez MEM, Takasaki J, Kudo K. Socioeconomic Factors Influencing Hospitalized Patients with Pneumonia Due to Pandemic (H1N1) 2009 in Mexico. *PLoS ONE* 7(7): e40529. doi:10.1371/journal.pone.0040529.
- 4) Manabe T, Hanh TT, Lam MD, Thuy TPP, Huyen TTD, Phuong TTM, Minh DH, Takasaki J, Chau GQ, Toan QL, Kudo K. Knowledge, Attitude, Practices and Emotional Reactions among Residents of Avian Influenza (H5N1) Hit Communities in Vietnam. *PLoS ONE* 2012;7(10): e47560.
- 5) Higuera Iglesias AL, Kudo K, Manabe T, Corcho Berdugo AE, Corrales Baeza A, Alfaro Ramos L, Guevara Gutiérrez R, Manjarrez Zavala ME, Takasaki J, Izumi S, Shimbo T, Bautista E, and Perez Padilla JR. Reducing Occurrence and Severity of Pneumonia Due to Pandemic H1N1 2009 by Early Oseltamivir Administration: A Retrospective Study in Mexico. *PLoS ONE* 2011;6(7): e21838.
- 6) Kudo K, Higuera Iglesias AL, Manabe T, Vazquez Manriquez ME, Zavala Manjarrez ME, Takasaki J, and Perez Padilla JR. Systemic Corticosteroid and Factors to Mortality in Patients with ARDS Due to Influenza

A(H1N1)pdm09 in Mexico. 2012 submitted.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 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

#### 参考文献

- 1) Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, et al. Clinical aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362: 1708-1719.
- 2) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部. 新型インフルエンザの発生動向～医療従事者向け疫学情報～ver. 3. Available: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/100423-01.pdf>
- 3) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A(H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680-9.
- 4) Higuera Iglesias AL, Kudo K, Manabe T, Corcho Berdugo AE, Baeza AC, et al. Reducing Occurrence and Severity of Pneumonia Due to Pandemic H1N1 2009 by Early Oseltamivir Administration: A Retrospective Study in Mexico. *PLoS ONE* 2011; 6(7): e21838. doi:10.1371/journal.pone.0021838.
- 5) Vazquez-Manriquez ME, Makino A, Tanaka M, Abe Y, Yoshida H, et al. Emergence of HA mutants during influenza virus pneumonia. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(8):787-95.
- 6) Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiebaut AC, Brochard L. The REVA-SRLF A/H1N1 v 2009 Registry group. (2011) Early Corticosteroids in Severe Influenza A/H1N1 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 183(9):1200-6.
- 7) Kim SH, Hong SB, Yun SC, Choi WI, Ahn JJ, Lee YJ, et al. (2011) Corticosteroid Treatment in Critically Ill Patients with Pandemic Influenza A/H1N1 2009 Infection: Analytic Strategy Using Propensity Scores. *Am J Respir Crit Care Med* 183(9):1207-14.
- 8) Kudo K, Takasaki J, Manabe T, Uryu H, Yamada R, et al. (2012) Systemic Corticosteroids and Early Administration of Antiviral Agents for Pneumonia with Acute Wheezing due to Influenza A(H1N1)pdm09 in Japan. *PLoS ONE* 7(2): e32280. doi:10.1371/journal.pone.0032280

## 入院治療を要した成人の重症インフルエンザウイルス肺炎に関する全国調査

研究分担者 小林 信之 国立国際医療研究センター 呼吸器内科医長  
研究分担者 工藤 宏一郎 早稲田大学 アジア研究機構 客員教授  
研究協力者 高崎 仁 国立国際医療研究センター 国際疾病センター/呼吸器内科  
間辺 利江 早稲田大学 アジア研究機構

### 研究要旨

わが国における重症インフルエンザウイルス肺炎の発症と治療、予後の実態を把握することは、今後起こると考えられる新たなパンデミックに向けての有効な治療法を構築するための重要かつ必要な課題である。本研究では、2009年8月から2012年6月までの間に、インフルエンザ感染により入院治療を要した成人インフルエンザウイルス肺炎の症例についてインターネットを用いた全国調査を実施し、予後悪化を予測する因子について、また、シーズン別の診療状況について検討した。全国から収集された158例の成人インフルエンザウイルス肺炎患者を対象とし、多変量解析により死亡に関与する因子を求めたところ、年齢、SpO<sub>2</sub>、コルチコステロイド使用という3つの独立した因子が検出された。またARDS48例（うち死亡21例）を対象とした解析の結果、死亡に関連する因子として、基礎疾患あり、ヘパリン使用という因子が検出された。さらに、シーズン別の検討の結果、ポストパンデミックの2シーズンではパンデミック期と比べて成人のインフルエンザ肺炎の重症度は低く、ARDSの合併は少なかった。しかし、入院後転帰については両群で差はみられず、ポストパンデミックではインフルエンザ肺炎自体の重症度ではなく、季節性インフルエンザと同様に年齢や併存症（COPD、細菌性肺炎など）に起因した死亡が増えている可能性が示唆された。

### A. 研究目的

2009年、新型インフルエンザA(H1N1)pdm2009の流行時、日本での死亡者数は少なく、「比較的軽症」と総括されたが、実際には小児を中心に数多くの患者が肺炎を発症し入院を必要とした。その後の2シーズンでは、流行したウイルスの型・亜型は劇的に変化した。いずれのシーズンにおいてもウイルス感染による最も重要な重症化要因は肺炎の発症と思われる。インフルエンザウイルス肺炎は、重症化して入院治療を必要とすることが多いが、わが国における全国的な実態調査はなされておらず、その適切な治療法についても明らかなエビデンスは得られていない。2009年のパンデミック以降、重症ウイルス肺炎に対する治療として、PMXを用いた血液浄化療法など新しい治療が有効であった症例報告も散見されるが、その有用性に関する明確なエビデンスはない。また、ウイルス肺炎に対するステロイド使用の是非についても議論が分かれている。以上の点を踏まえ、わが国における重症インフルエンザウイルス肺炎の発症と治療、予後の実態を把握することは、今後起こると考えられている新たなパンデミックに向けての有効な治療法を構築するための重要かつ必要な課題であると思われる。本研究では、わが国におけるパンデミック以降の成人インフルエンザ肺炎の実態を把握し、有効性に対する評価が定まっていない治療戦略について検討する。

### B. 研究方法

わが国の医療機関において、2009年8月から

2012年6月までの間に、インフルエンザ感染により入院治療を要した成人のインフルエンザウイルス肺炎の症例のデータを収集した。対象患者から誤嚥性肺炎は除外。方法は、日本呼吸器学会認定施設に対して郵送でアンケート依頼用紙を送付し、インターネットで回答を得た。調査する臨床情報は、シーズン、年齢、性別、基礎疾患、ワクチン接種歴、入院理由、体温、酸素飽和度、身体所見、血液検査所見、人工呼吸管理、発症から抗ウイルス薬投与までの日数、治療開始後の解熱時間、薬物治療（抗ウイルス薬、抗菌薬、ステロイドなど）、血液浄化療法、人工心肺の使用等である。データ解析はSPSS ver19を用い、連続変数の比較はMann-Whitney U test、Kruskal-Wallis testにより、カテゴリ変数の比較は $\chi^2$  test、Fisher's exact testにより検定した。死亡あるいはARDSのリスク因子についてはロジスティック回帰分析により検討した。検定はすべて両側で、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

（倫理面への配慮）

今回の全国調査は、「疫学研究に関する倫理指針」、既存資料等のみを用いる「観察研究」に位置づけられる。ICの取得は行わないが、研究を実施していることが対象患者に周知されるよう、NCGMのホームページで本研究の内容を開示した。なお、本研究は当院の倫理審査委員会の承認を得て開始した。

### C. 研究結果

#### 1) 対象症例

インターネットによる全国アンケート調査によ

り 25 都道府県、49 医療機関から 158 例の成人インフルエンザウイルス肺炎の症例データを収集した。年齢は中央値が 62 歳、性別では男性が 65.8%、シーズン別では 2009-10 年が 37.3%、2010-11 年が 31.6%、2011-12 年が 31.0%であった。基礎疾患ありは 77.8%、ワクチン接種ありは 39.2%、入院時所見では喘鳴ありが 27.8%、中枢神経症状ありが 15.2%、細菌性肺炎ありが 50%であった。ARDS 合併は 48 例 (30.6%)、DIC 合併は 12 例 (7.7%)、ICU 入室は 41 例 (25.9%) であった。治療薬に関しては、抗ウイルス薬は 96.2%に使用され、うちペラミビルは 39.9%に使用された。コルチコステロイドは 47.4%に、抗菌薬は 88.6%に使用され、人工呼吸器は 31.8%に装着された。全 158 例のうち死亡例は 24 例 (15.2%) であった。また、ARDS48 例のうち死亡例は 21 例 (43.8%)、生存例は 27 例 (56.3%) であった。

## 2) 生存群と死亡群の比較

全 158 例を、死亡群 24 例と生存群 134 例の 2 群に分けて比較検討した。年齢については死亡群で高い傾向 ( $p=0.072$ ) があり、シーズン別では 2009-10 シーズンで死亡例が多い傾向 ( $p=0.061$ ) であった。死亡群では基礎疾患ありが有意

( $p=0.029$ ) に多く、その中では慢性心不全が多い傾向であった。入院時身体所見では死亡群で SpO<sub>2</sub> が定値であり ( $p<0.001$ )、中枢神経症状が多くみられた ( $p=0.003$ )。検査所見では死亡群において血小板数低下、LDH 上昇、AST 上昇、Cr 上昇、BUN 上昇を認めた。また、死亡群では ARDS の合併率 ( $p<0.001$ )、DIC の合併率 ( $p=0.003$ ) が高かった。抗ウイルス薬については、薬剤の種類による予後の差はみられなかった。コルチコステロイドは死亡群で多く使用されていた ( $p=0.001$ )。発症から抗ウイルス薬投与までの日数、入院までの日数については、両群で差はみられなかった。

多変量解析により死亡に関与する独立因子を求めたところ、年齢 (OR:0.946, 95%CI:0.905-0.99)、SpO<sub>2</sub> (OR:1.066, 95%CI:1.023-1.111)、コルチコステロイド使用 (OR:4.374, 95%CI:1.036-18.46) の 3 つの独立した因子が検出された (表 1)。

## 3) ARDS を呈した患者を対象とした検討

ARDS48 例 (うち死亡 21 例) を対象として、死亡に関連する治療方法について解析した。多変量解析の結果、基礎疾患あり (OR:8.479, 95%CI:0.932-77.124,  $p=0.058$ )、ヘパリン使用 (OR:4.784, 95%CI:0.831-27.532,  $p=0.080$ )、が死亡へのリスクが高かった (表 2)。

## 4) パンデミック期に発症した例とパンデミック後のシーズンで発症した例の比較

2009-10 シーズン (パンデミック) と 2010-11 および 2011-12 シーズン (ポストパンデミック) に分けて、両群について比較した (表 3)。単変量解析の結果、ポストパンデミックではパンデミッ

クに比べて ICU 入室、人工呼吸管理が少なく、ARDS や DIC の合併が少なかった。また、ポストパンデミックの方が COPD や細菌性肺炎の合併が多く、コルチコステロイドの使用が少なかった。血液検査では、ポストパンデミックではパンデミックに比べて LDH が低く、CRP が高かった。しかし、入院後転帰については両群で差はみられなかった。

## D. 考察

本研究は、日本全国の呼吸器専門医を対象とし、成人のインフルエンザウイルス肺炎の診療実態についてインターネットを用いて調査したものであり、過去 3 シーズンにおける 158 例の臨床データが収集された。これまで、小児のインフルエンザ肺炎の全国調査はあるものの、成人の入院を要したインフルエンザ肺炎に関する全国規模での調査は報告されていない。また、回答した半数以上の施設では、選択基準を満たすような成人のインフルエンザウイルス肺炎の入院症例を経験していないことがわかった。

入院を要したインフルエンザウイルス肺炎の死亡率は 15.2%であり、多変量解析の結果、死亡に関与する因子として、年齢、SpO<sub>2</sub>、コルチコステロイドの使用という因子が求められた。すなわち、治療開始時に死亡を予測する因子として、高齢と低酸素血症が重要であることが示されたが、これらはインフルエンザ肺炎に限ったことではない。インフルエンザ肺炎におけるコルチコステロイドの使用の是非については議論の分かれるところである。昨年度のわれわれの研究報告では、ステロイド投与は肺炎の治療過程に悪影響を及ぼさないことを示したが、対象はパンデミック期の小児であり、対象患者の肺炎の重症度は軽度～中等度であった。今回、成人の入院を要した肺炎を対象とした調査結果では、コルチコステロイド使用と死亡との関連が示されたが、コルチコステロイドは重症患者に対して使用されたとも解釈される。ステロイドの有用性に関しては、さらに後ろ向き研究による症例の収集・蓄積と、前向きの RCT による検証が必要であると考えられる。なお、発症から抗ウイルス薬の投与までの期間については、死亡群と生存群の間で差はみられなかった。

ARDS を呈した肺炎患者を対象として解析した結果、有意差はでなかったが、基礎疾患あり、ヘパリンの使用が死亡を予測する因子となりうることを示された。肺炎による死亡例の剖検所見では、肺出血や肺微小血栓が認められ、DIC の併存が推測される。この点については、ヘパリンを必要とする患者では予後が悪いという結果と合致すると思われる。ARDS を合併したインフルエンザ肺炎の予後予測因子についても、さらに症例数を増やした検討が必要であろう。

シーズン別の検討の結果、ポストパンデミックの 2 シーズンではパンデミック期と比べて成人のインフルエンザ肺炎の重症度は低く、ARDS の合併

は少なかった。しかし、入院後転帰については、両群で差はみられなかった。これは、ポストパンデミックでは年齢がより高く、COPD や細菌性肺炎の合併が多いことと関連すると思われる。すなわち、ポストパンデミックでは、インフルエンザ肺炎自体の重症度ではなく、併存疾患の存在に起因した死亡が増える可能性が考えられる。

#### E. 結論

入院治療を要した成人の重症インフルエンザウイルス肺炎に関する全国調査を実施し、死亡に関与する因子として、3つの独立因子（年齢、SpO<sub>2</sub>、コルチコステロイド使用）が検出された。ポストパンデミックの2シーズンではパンデミック期と比べて成人のインフルエンザ肺炎の重症度は低く、ARDSの合併は少なかったが、入院後転帰については両群で差はみられなかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 城臺孝之、高崎仁、泉信有、飯倉元保、小林信之、工藤宏一郎. インフルエンザ感染により喘息症状を呈した入院患者の検討. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会、大阪、2012年5月.
- 2) Takasaki J, Jodai T, Sato N, Izumi S, Manabe T, Kudo K, Kobayashi N. Characteristics of patients who required hospitalization with respiratory complication due to influenza virus infection during and post pandemic 2009. 17<sup>th</sup> Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Dec, 2012, Hong Kong.

#### H. 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