

201225002B

平成 22-24 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

総合研究報告書

平成 25 年 5 月

研究代表者 小林 信之

## 目 次

### I. 総合研究報告

- 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 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—……………12  
工藤 宏一郎
2. 入院治療を要したインフルエンザ肺炎に関する研究……………25  
小林 信之
3. インフルエンザ心筋炎の全国臨床調査研究……………32  
浮村 聡
4. 3シーズンにおけるインフルエンザ流行時の亜型の検討……………37  
池松 秀之
5. 3シーズンにおける抗インフルエンザ薬の有効性に関する研究……………41  
河合 直樹
6. 3シーズンにおけるインフルエンザウイルス遺伝子解析、薬剤耐性、抗インフルエンザ剤の効果……………45  
齋藤 玲子

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………59

### IV. 研究成果の刊行物……………65



## 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

2009年にパンデミックを起こした新型インフルエンザ(A/H1N1)は2011年より季節性に移行したが、いずれのシーズンにおいても重症・死亡例の多くは肺炎によるものである。しかし、肺炎の重症化を未然に防ぐ方法、重症肺炎の有用な治療法について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病態把握、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および心筋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、今後起こりうる「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。

- 1) 新型インフルエンザ(Influenza A(H1N1)pdm09)の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、重症肺炎の死亡へのリスクファクター、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)について確認・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(工藤)。
- 2) 喘鳴を伴うインフルエンザ肺炎患者において、全身性ステロイドの投与は、抗ウイルス薬の併用下において、肺炎に対するネガティブな影響は認められなかった。パンデミック以降、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が、入院後転帰については両群で差はみられなかった(小林)。
- 3) インフルエンザの重篤な合併症である心筋炎について全国調査を行った。2009/10シーズンの新型インフルエンザ心筋炎は25例(劇症型15例)であったが、翌シーズンは4例(劇症型2例)に減少した。小児の心筋炎は、パンデミック後の3シーズンで、それぞれ8例、4例、2例であった。心筋炎は3日以内に急激に発症してくる例が多く、診断には心電図、心筋逸脱酵素によるスクリーニングが重要であり、劇症型心筋炎では体外式補助循環を躊躇せず使用することが救命に必要である(浮村)。
- 4) 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。2009年に出現したA(H1N1)pdm09は3シーズン目にはほとんどみられなくなり、H3N2とB型が2010/11シーズン以降に復活した。各亜型で罹患者の平均年齢が徐々に上昇する傾向がみられた。A(H1N1)pdm09ではオセルタミビルに対するIC<sub>50</sub>値の異常高値が1~2%程度にみられた(池松)。A亜型については、4剤のNA阻害薬間の有効性に関して、解熱時間やウイルス残存率ではほとんど差がないと考えられた(河合)。
- 5) インフルエンザウイルス株の遺伝子抗原性については、2009/10年、2010/11年のA/H1N1pdm09株はCluster 2に属し、2011/12年のA/H3N2株はA/Victoria208系統に属したが前年に比べ進化していた。B型株は2010-12年の2シーズン、ビクトリア系と山形系の混合流行であった。薬剤感受性試験を実施し、2010/11年のA/H1N1pdm09では、薬剤投与歴のない患者から2件(3.3%)オセルタミビルとペラミビルに200-300倍の感受性低下した株が検出され、NA蛋白にH274Y変異を認めた(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
斎藤玲子	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

エンザ(A/H1N1)は2011年より季節性に移行したが、いずれのシーズンにおいても重症・死亡例の多くは肺炎によるものである。しかし、肺炎の重症化を未然に防ぐ方法、重症肺炎の有用な治療法については確立されていない。致命率の高い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病態把握、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、今後起こりうる「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

2009年にパンデミックを起こした新型インフル

1) わが国では、新型インフルエンザの重症・重篤・死亡例について、解析出来る集積されたデータが少なかつた事を受け、発生国であり、とくに初期には重篤・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）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、新型インフルエンザの重症化の要因を究明する。これらの研究成果を新型インフルエンザ重症肺炎の概要としてまとめ、有効な治療法の確立を図り、将来の新型インフルエンザ重症肺炎の対応策として提案とする。

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。また、新型インフルエンザ感染により国立国際医療研究センターに入院した肺炎患者を対象として、ステロイド薬の有効性について検討する。

3) インフルエンザによる心筋炎は、頻度は低いが致死的となりうる重要な合併症である。インフルエンザ心筋炎については迅速診断キットと RT-PCR 法による病因診断とノイラミダーゼ阻害薬による原因療法が確立しており、その点が他の病因による心筋炎との大きな相違点である。本研究の目的は、日本におけるパンデミック以降のインフルエンザ心筋炎の疫学を明らかにし、次のパンデミックにおける心筋炎の対策を立案することにより、致死率低下に貢献しようとする。

4) 新型インフルエンザ対策として、流行するウイルスの型・亜型の状況や、その臨床的な特徴と抗インフルエンザ薬の効果について迅速に情報を集め解析することは重要である。2009 年のパンデミック以降もシーズン毎に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) 2009/10 年から連続した 3 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、抗インフルエンザ剤の解熱効果について検討する。

## B. 研究方法

1) 新型インフルエンザ H1N1 病態及び重症化要因の解明（工藤）

① 国立国際医療研究センター（東京：NCGM）とメキシコ国立呼吸器疾患センター（メキシコシティ：INER）に入院した新型インフルエンザ患者（NCGM 105 例、INER 241 例）の臨床情報について国際比較を行

った。

② INER に新型インフルエンザで入院した患者の剖検肺を使った肺病理像を検討した。

③ INER の ICU に入院し人工呼吸器管理を要した新型インフルエンザ 76 例を対象とし、重症化及び死亡へのリスクファクターについて解析した。

④ INER を受診した新型インフルエンザ肺炎患者を対象とし、抗インフルエンザウイルス薬の早期投与の有効性について検討した。

⑤ 呼吸器症状のため NCGM に入院した新型インフルエンザ患者を対象とし、コルチコステロイド投与の是非について検討した。

⑥ パンデミック以降の 3 年間における小児インフルエンザ肺炎患者 225 名（NCGM、INER 他 2 施設）を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、propensity-match 後の各群における、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。

⑦ 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として、ポリミキシン B カラムを使用した血液浄化療法について、自験例を含めて文献的な考察を行った。

⑧ 得られた成果から新型インフルエンザ肺炎の臨床対応を総括する『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』を作成する。

（倫理面への配慮）研究プロトコールは、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）

2009/10 年のパンデミックシーズンに新型インフルエンザ（A/H1N1）感染により、呼吸器症状を主訴に国立国際医療研究センターに入院した 89 例を対象に、肺炎の有無、喘鳴の有無により 4 群に分け、臨床的特徴について検討した。とくに喘鳴を伴って発症した肺炎入院患者に対して、全身ステロイドの投与が適切かどうか焦点を当てて解析した。

インフルエンザ肺炎の全国調査については、2009 年 8 月から 2012 年 6 月までの 3 シーズンにおいて、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臨床データを収集した。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。パンデミックとポストパンデミックにおける肺炎の臨床像の推移についても検討した。

（倫理面への配慮）アンケート調査を用いた研究プロトコールは、「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。

### 3) インフルエンザ心筋炎の全国臨床調査研究（浮村）

平成 22 年度は日本循環器学会と共同で後ろ向きの新型インフルエンザ心筋炎の全国臨床観察研究を行った。平成 23 年度は循環器専門医研修施設（976 施設）を対象として、2009/10 シーズン（大流行時）と 2010/11 シーズン（大流行後）におけるインフルエンザ H1N1pdm2009 心筋炎の全国調査を再度行った。平成 24 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（パンデミック 2009/10、2010/11、2011/2012）におけるインフルエンザ心筋炎の疫学調査および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) 3 シーズンにおけるインフルエンザ流行時の亜型の検討（池松）

2009/10 年～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長につながる情報は記載しなかった。

### 5) 3 シーズンの抗インフルエンザ薬の有効性に関する研究（河合）

過去 3 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(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B の 3 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) 3 シーズンにおけるインフルエンザウイルス遺伝子解析、薬剤耐性、抗インフルエンザ剤の効果（齋藤）

2009/10 年から連続した 3 シーズンに日本各地の 9 都道府県 19 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。各地域から均等に培養株を選び、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）遺伝子のシークエンスを行い、遺伝子近縁性について樹形図解析を行い検討した。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。NA 阻害剤試験で、外れ値を示したウイルスは NA 遺伝子シークエンスを行い耐性に関連するアミノ酸変異を推定した。抗インフルエンザ剤の効果については、受診（治療）から 37.5 度以下に解熱するまでの時間を薬剤別に単変量解析の Kaplan-Meier 法で検討し、Log Rank test で有意差検定を行った。

（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た。

## C. 研究結果

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

① NCGM（日本）の入院症例は、殆どが 19 歳以下、特に 9 歳以下に集中していたのに対し、INER（メキシコ）では入院、外来共に 20-50 歳代に集中しており、特に 60 歳以上は入院症例が多かった。NCGM の入院症例は発症から初診まで、発症から抗インフルエンザウイルス薬投与までの日数は共に 1 日（中央値；IQR, 1-2）であったのに対し、INER では、発症から抗インフルエンザウイルス薬投与までの日数は、外来症例で 3 日（中央値；IQR, 2-6）、入院症例は 7 日（中央値；IQR, 5-10）であった。

② 新型インフルエンザ感染の剖検肺の病理像の特徴は、びまん性肺胞障害（diffuse alveolar damage : DAD）と細気管支炎であることが示されている。本研究では、肺泡道・管内壁の硝子膜の形成、硝子膜の繊維化、細気管支炎のほか、間質性組織浮腫、肺胞浮腫、肺胞出血、微小血栓、細菌性肺炎、BOOP 様肺炎など多彩な所見を認めた。

③ 人工呼吸器管理を要した新型インフルエンザ患者における死亡の予測因子として、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。

④ 抗インフルエンザ薬の早期投与により肺炎の発生、重症化のリスクを減らし、入院期間を短縮すること、さらに、48 時間以降の投与でも効果が期待できることを示した。

⑤ NCGM に入院した肺炎の患者を対象に、全身性コルチコステロイド治療に対する多変量解析を行ったところ、喘鳴、肺炎、酸素飽和度が因子として検出された（詳細は小林分担研究報告参照）。

⑥ 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。

⑦ インフルエンザ感染による重症肺炎の治療法として、早期にPMXによる血液浄化療法を実施すること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。

⑧ これまでの研究成果を踏まえて、『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』を作成した。

## 2) 入院治療を要したインフルエンザウイルス肺炎に関する検討 (小林)

### ① 新型インフルエンザ感染により入院を要した症例の検討 (2009/10 シーズン)

新型インフルエンザの感染により国立国際医療研究センターに入院を要した肺炎患者 58 例を、ステロイド投与群、非投与群に分けて比較すると、ステロイド投与群では喘鳴の見られるものが多く、SpO<sub>2</sub>が低く、酸素投与の必要な例の多いことが明らかとなった。すなわち、ステロイドは呼吸状態の悪い例で多く使われていた。カプランマイヤー法によりステロイド投与群と非投与群の比較をすると、入院から解熱までの時間、入院期間、ともにログランク検定では有意な差はみられなかった。この結果は、ステロイドの投与は肺炎の治療経過に悪影響を及ぼしてはいないことを示唆していると考えられる。

### ② 入院治療を要した成人インフルエンザウイルス肺炎の全国調査

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)

平成 22 年度は日本循環器学会と共同で後ろ向きのインフルエンザ心筋炎の全国臨床観察研究を行い、15 例(男性 9 例、女性 6 例)の心筋炎患者を報告した。平均年齢は 44 歳、7 例は基礎疾患を有さなかった。劇症型心筋炎が 12 例で、10 例は体外補助循環を要し、8 例で救命できた。

平成23年度の郵送による2009/10シーズン(大流行時)と2010/11シーズン(大流行後)におけるインフルエンザ心筋炎比較の全国調査では360施設から回答を得た。2009/10シーズンのインフルエンザ心筋炎

(H1N1pdm2009)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。新型インフルエンザ(H1N1pdm2009)心筋炎では、組織所見は比較的軽度であった。29例中16例においてインフルエンザ様症状

の発症後3日以内に心症状が出現した。基礎疾患がない患者は15例であった。心電図変化ではST-T変化が高頻度に認められ、心臓超音波検査では心筋収縮力の低下を認めた。血液検査ではCPK、トロポニンなどの心筋逸脱酵素の上昇を認めた。劇症型は計17例でそのうち8例が死亡した。13例でIABPあるいはPCPSなどの体外式補助循環が単独ないし併用で使用され、このうち9例で救命でき4例が死亡した。非使用の4例は全例が死亡した。

平成 24 年度の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) 3 シーズンにおけるインフルエンザ流行時の亜型の検討 (池松)

2009/10 年流行期は A(H1N1)pdm09 がほぼ 100% を占め、次いで 2010/11 年期は A(H1N1)pdm09 が 48% と最多であったが、H3N2 (24.7%) と B (27.3%) も復活し混合流行となった。さらに 2011/12 年流行期は A(H1N1)pdm09 はほとんどみられなくなり、H3N2 が 73% と最も多く、これと B 型との 2(亜)型の混合流行であった。A(H1N1)pdm の平均年齢は 2009/10 年期が 20.0 歳、2010/11 年期は 25.6 歳と若干上昇した。また H3N2 の平均年齢も 2010/11 年期から 2011/12 年期に 19.1 歳から 27.8 歳に大幅に上昇し、2011/12 年流行期の H3N2 では 60 歳以上の割合が 13.5% と最も高かった。

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 2009/10 および 2010/11 年流行期の A(H1N1)pdm09 で 1~2% 程度であった。オセルタミビルに対する IC<sub>50</sub> 値が異常に高い 2 例ではペラミビルに対する IC<sub>50</sub> 値も異常高値を示し、H275Y 変異を認めた。H3N2 や B 型に対する IC<sub>50</sub> の異常高値はみられなかった。

## 5) 3 シーズンの抗インフルエンザ薬の有効性に関する研究 (河合)

日本臨床内科医会は 2002/03 年シーズン以降、オセルタミビルとザナミビルにおける解熱時間をシーズン毎に検討しているが、オセルタミビルはほぼ 100% の A 型ウイルスが耐性化した 2008/09 年シーズンに解熱時間が 50 時間弱と大幅に延長した以外はいずれのシーズンにおいても解熱時間は 30 時間前後で推移した。一方、ザナミビルは 2008/09 年シーズンを含めた全シーズンにおいて解熱時間は

30 時間前後と良好な効果が確認された。この解熱時間は IC<sub>50</sub> 値が低値の薬剤感受性が高い群では短く、IC<sub>50</sub> 値が高値の薬剤感受性が低い群では長い傾向にある。

2011/12 年シーズンにおける NA 阻害薬の使用状況は年齢層で大きく異なり、4 歳以下、5~9 歳と 60 歳以上ではオセルタミビルが、10 歳代ではザナミビルが多く使われ、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。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ず、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) 3 シーズンにおけるインフルエンザウイルス遺伝子解析、薬剤耐性、抗インフルエンザ剤の効果(齋藤)

3 シーズンに 9 府県の病院または医院から 3404 件の臨床検体が採取され、A/H1N1pdm09 1033 件、A/H3N2 1007 件、B 型 457 件のインフルエンザウイルスが分離された。2009/10 年シーズンは A/H1N1pdm09 のみ、2010/11 年は A/H1N1pdm09 と A/H3N2 と B 型の混合流行、2011/12 年は A/H3N2 と B 型の混合流行であった。

A/H1N1pdm09 の HA 遺伝子と NA 遺伝子は樹形図解析上 Cluster2 に属し、1 年目に比べ 2 年目のウイルスは HA 遺伝子、NA 遺伝子共に進化していたがワクチン株と抗原性は一致していた。A/H3N2 では、2010/11 年のウイルスの HA 遺伝子と NA 遺伝子は Perth16 系統と Victoria208 系統の 2 系統に分かれ、2011/12 年のウイルスは全て Victoria208 系統に属しており、約 9 割のウイルスがワクチン株と一致していなかった。B 型は 2010/11、2011/12 年ともビクトリア系と山形系のウイルスの 2 系統がみられたが、ビクトリア系が多数を占め、流行株とワクチン株はほぼ一致していた。

各地から選んだ 442 株について NA 阻害剤に対する感受性試験を行った。A/H1N1pdm09 の初診時株では、2009/10 年は 0 件(0%)、2010/11 年は 2 件(3.3%)がオセルタミビルとペラミビルに対して 200-300 倍程度の薬剤濃度の上昇を示し、耐性株であった。この株は NA 蛋白 274 位に変異(His→Tyr)を有していた。薬剤を投与した H1N1pdm09 ペア検体では、オセルタミビル投与後に 2009/10 年には 17%(1/6 件)、2010/11 年には 40%(2/5 件)に H274Y 変異をもつ薬剤耐性株が出現していた。A/H3N2 および B 型では初診時、再診時とも薬剤耐性株の出現はなかった。

2010/11 年に A/H3N2 に罹患した 15 歳以下の小児に対して 4 種類の NA 阻害剤で治療を行った際の解熱時間を比較した。結果として、ペラミビルの解熱が 17.0 時間と最も早く、オセルタミビルに比べて有意に解熱時間が短かった。また、2011/12 年に小児科医院を受診した患児を対象に、オセルタミビルとラニナミビルの治療効果を解熱時間で評価した。来院時間、性、年齢、ワクチン歴などを補正した多変量解析の Cox 比例ハザードモデルでの解析によると、オセルタミビル群ではラニナミビル群より有意に早

く解熱していた。

## 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 新型インフルエンザ感染による重症肺炎患者の病態・病理

重症肺炎の病理像の特徴は、ウイルス感染による間質性浮腫、硝子膜形成、炎症、線維化、肺泡出血、微小血栓形成などを含む DAD と壊死性の気管支・細気管支炎であった。更にこれらの所見が一部検肺上に同時にみられるのも特徴的であった。このように高度、広範囲に器質化した肺障害は、重症例の臨床所見で得られた、肺コンプライアンスの低下と P/F 比の低下に対応するものと考えられた。ただし、このように死亡(高度で広範囲な肺障害)までに至るまでの時間経過の中で、どのような過程をとって来たのか、治療効果が得られるチャンスがあったのかどうかについては、本終末病理所見からは、解明出来ず、治療経過や臨床的評価から判断することが出来ない。従って、重症化への過程と治療効果を検討すべく、重症例、入院例の臨床指標と治療介入について検討した。

② 新型インフルエンザ肺炎の重症化因子

メキシコの重症患者(ICU, 人工呼吸器管理を要した例)の研究において、死亡に対するリスク因子は『P/F 比』、『肺コンプライアンスの低値』と得られた結果は、死亡例においては ARDS の進行、病変部位の拡大によるものであると推察される。細菌性感染(肺炎)や肺病理像で認められた肺泡出血や微小血栓の形成から、DIC の併発など、合併症も死因に寄与したと考えられる。入院患者の重症化要因としては、多彩な因子があげられるが、大きく分けると年齢、抗インフルエンザウイルス薬の投与までの日数、肺損傷度が主要因子であり、これに合併症(基礎疾患の有無、細菌性感染の合併等)が加わることが考察された。

③ 新型インフルエンザ肺炎に対する治療法

軽症~中等症の肺炎の重症肺損傷へのリスク因子は、抗インフルエンザウイルス薬の 5 日以降の投与であると解析された。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した。本研究では、発症から 2 日以上を経過していても抗インフルエンザウイルス薬が肺炎の発症を抑える可能性も示唆された。これらより、抗インフルエンザウイルス薬の早期投与と、発症から時間が経過していても、投与する事を推奨したい。

全身性コルチコステロイド薬の投与については、これまで、重症例では死亡へのリスクとなるという報告も出ている。しかし、新型インフルエンザで入院した NCGM の患者(特に小児)では、喘息あるいは喘息様症状を示す患者が多く、結果として、コルチコステロイド治療は解熱時間、入院期間に影響を与えないことが確認された。文献レビューから、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い。

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により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。コルチコステロイドの非投与は、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確認され、発症早期にはコルチコステロイド投与した方がARDSへの進行を抑えられることが示唆された。

PMXによる血液浄化療法は、血液中のエンドトキシン吸着の結果炎症性サイトカインが減少し好中球の活性化が抑制され、酸素化能を改善すると考えられており、敗血症やARDSへの有効性が示唆されている。自験例および文献レビューよりPMXによる血液浄化療法は既にARDSに進行した患者の治療方法として有効な治療法となる可能性はあるが、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。

#### ④ 入院を要した成人インフルエンザ肺炎の全国調査

アンケート調査による本研究は、日本呼吸器学会専門医を対象とし、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る。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明らかとなった。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。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。先に述べたわれわれの研究では、ステロイド投与は肺炎の治癒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。成人の入院を要した肺炎を対象とした今回の調査結果では、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結果とも解釈される。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。

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。

#### ⑤ インフルエンザ心筋炎

インフルエンザウイルスは心筋炎の病因ウイルスの1つであるが、心筋炎を起しやすいウイルスとは考えにくい。しかし、パンデミックの2009/10シーズンではインフルエンザ心筋炎25例のうち、約半数が劇症型心筋炎となり、その場合、体外補助循環を用いないと死亡する確率は極めて高いことが明らかとなった。翌シーズンには心筋炎の頻度は大きく減少したが、それでも劇症化率、致死率は高かった。小児の心筋炎については、成人と同様に大流行時には増加するが、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。その理由の1つとして、小児では成人に比して過剰な免疫反応がおこりにくいことが考えられる。インフルエンザ心筋炎の臨床像については、インフルエンザ様症状出現後3日以内に発症し急激に悪化している症例が多い。診断においては、心電図変化は非特異的であるが、その変化の頻度は高くスクリーニングとして有用である。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%にすぎず、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。

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、組織学的にはリンパ球浸潤が主体の限局した心筋炎病巣を認めるのみであった。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、心筋炎の発症機序として、インフルエンザ感染によりトリプシンが心臓の血管内皮細胞で活性化し、それに引き続いておこる炎症性サイトカインが強く関与するという仮説は有力である。

今後の方策として、急性期の速やかなる対外補助循環による集中治療が劇症型心筋炎の救命につながるため、集中治療の可能な医療施設との地域連携の強化が重要と思われる。また、ワクチン接種による抗体獲得がインフルエンザ心筋炎発症抑制に重要であり、ワクチンの開発、製造、接種を速やかに行うことが必要と考えられる。

#### 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

H1N1pdm09ウイルスは2009/10年流行期にパンデミックウイルスとして出現し、この後のシーズンもH1N1pdm09主体の流行が続くと思われたが、翌2010/11年流行期には早くもH3N2亜型が復活し、Bと併せて3(亜)型の混合流行となった。そして2011/12年期には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、この亜型に対するワクチンの有効性が高いことなどから、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。また、この3亜型に共通して最初は罹患患者の平均年齢が低く、翌シーズンにはより高い年齢層で流行する、という傾向がみられた。この原因については不明であるが、ウイルス遺伝子の変異が関与している可能性が考えられる。IC<sub>50</sub>の異常高値はH1N1pdm09では1~2%と



わずかにみられたが、その頻度は低く、今のところ耐性はほとんど問題にならないと考えられた。また他の H3N2、B でも耐性を示唆するような IC<sub>50</sub> の異常高値はみられなかった。

#### 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、2010 年以降ペラミビルとラニナミビルが加わったことにより選択肢が増えたが、一部の年齢層で使用しやすい薬に限られている現状は示された。具体的には 4 歳以下ではオセルタミビル以外の選択が難しく、10 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っている。また 60 歳以上の高齢者もオセルタミビルが中心であったが、その他の年齢層ではいずれの薬剤も広く使われつつある。2011/12 年シーズン、H3N2 よりも B 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。ただ特に H3N2 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を行い、ワクチン株との相違を検討したところ、A/H1N1pdm09 は 2 シーズン続けて段階的に進化しており、遺伝子上はワクチン株とは異なるグループに属していた。しかし、別途施行した血清抗原性解析ではワクチン株と一致していた。A/H3N2 の進化は A/H1N1pdm09 以上に大きく、抗原性の変化を伴っており、2011/12 年のウイルスはワクチン株と抗原性がずれていた。B 型はビクトリア系優位の流行であり、この流行株はワクチン株と一致していた。しかし、2011/12 年では山形系の割合が増加傾向にあったため、2012/13 年のワクチン株は、これまで指定されていたビクトリア系から山形系のウイルスに変更となった。

抗インフルエンザ剤の薬剤耐性は、薬剤の効果を減弱させてしまうため、臨床的に大きな問題である。われわれの 3 年間のサーベイランスの結果から、耐性の流行が懸念されていた A/H1N1pdm09 ではオセルタミビル耐性の頻度は 0-0.5% とまだ低いことが判明した。この結果は WHO や国立感染症研究所の調査と一致していた。しかし、パンデミックの 1 年目に比して 2 年目には耐性の頻度がわずかに増加しており、最近のオーストラリア WHO グループの報告では、2011 年夏に局地的にオセルタミビル耐性株が流行したこと、耐性が流行しやすくなる補助的変異 (V241I, N386S) がすでに NA 蛋白に存在していることが報告された。なお、A/H3N2 と B 型では、耐性は出現しておらず、H1N1pdm09 でも耐性の頻度は低いことから、現在流行しているインフルエンザに対して NA 阻害剤は感受性であると言える。

## E. 結論

### 1) 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。

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 3 つの独立因子が検出された。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) インフルエンザ心筋炎の発症は大流行時には増加し、合併症のない成人や小児でも発症する。診断には心電図、心筋逸脱酵素、心臓超音波検査が重要であり、劇症型心筋炎では体外式補助循環を躊躇せず使用することが救命に必要である。

4) 2009/10 年流行期は A(H1N1)pdm09 がほぼ 100% を占め、2010/11 年期は A(H1N1)pdm09 が 48% と最多であったが、H3N2 (24.7%) と B (27.3%) も復活し混合流行となり、2011/12 年流行期は、H3N2 (73%) と B 型 (27%) の混合流行であった。

5) 過去 3 シーズンにおいては、かつて 2008/09 年シーズンに流行した A ソ連型のような NA 阻害薬に対する耐性を獲得したウイルスの流行を示唆するような解熱時間やウイルス残存率のデータは得られず、池松らの IC<sub>50</sub> 等から得られた耐性化率は現状では低いとする報告と一致した。

6) 遺伝子抗原性については、2009/10 年、2010/11 年の A/H1N1pdm09 株は Cluster 2 に属し、2011/12 年の A/H3N2 株は A/Victoria208 系統に属したが前年に比べ進化していた。2010/11 年の A/H1N1pdm09 では、2 件 (3.3%) のオセルタミビルとペラミビルに耐性を示す株が検出され、NA 蛋白に H274Y 変異を認めた。

## 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, Higer A, 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) Manabe T, Pham TPT, Vu VC, Takasaki J, Dinh TTH, Kudo K, et al. Impact of educational intervention concerning awareness and behaviors relating to avian influenza (H5N1) in a high-risk population in Vietnam. *PLoS ONE* 2011;6(8):e23711. doi:10.1371/journal.pone.0023711.
  - 7) 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).
  - 8) Manabe T, Thuy PTP, Kudo K, Van VTT, Takasaki J, et al. Impact of Education and Network for Avian Influenza H5N1 in Human: Knowledge, Clinical Practice, and Motivation on Medical Providers in Vietnam. *PLoS ONE* 2012; 7(1): e30384. doi:10.1371/journal.pone.0030384.
  - 9) Ukimura A, Izumi T, Matsumori A. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan. *Circ J*. 74(10):2193–2110, 2010.
  - 10) Kawakami C, Murata T, Nitta M, Higashiyama, Takahashi N, Ukimura A, Tamai H. Clinical Predictors of Pneumonia in Pandemic Influenza Virus Infection in H1N1pdm Pandemic Period. *Bull of Osaka Medical College*. 57(1): 9–16, 2011.
  - 11) 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*. Published online: 23 Oct. 2012.
  - 12) Ukimura A, Satomi H, Ooi Y, Kanzaki Y. Myocarditis Associated with Influenza A H1N1pdm2009. (Review) *Influenza Research and Treatment*. Published online 2012.
  - 13) Ikematsu H and N. Kawai, Laninamivir octanoate: a new long-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011; 9(10): 851–7.
  - 14) Ikematsu H, Kawai N, and 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): 529–33.
  - 15) Ikematsu H et al. The post-infection outcomes of influenza and acute respiratory infection in patients above 50 years of age in Japan: an observational study. *Influenza Other Respi Viruses*, 2012; 6(3): 211–7.
  - 16) 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* (in press).
  - 17) Kawai N, Ikematsu H, Tanaka O, Matsuura S, Maeda T, Yamauchi S, Hirotsu N, Nishimura M, Iwaki N, Kashiwagi S. Comparison of the clinical symptoms and the effectiveness of neuraminidase inhibitors for patients with pandemic influenza H1N1 2009 or seasonal H1N1 influenza in the 2007–2008 and 2008–2009 seasons. *J Infect Chemother* 2011; 17:375–81.
  - 18) Kawai N et al. 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.
  - 19) 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*. 2013; 7(3):448–455.
  - 20) 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.
  - 21) 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.
- 22) Dapat C, Suzuki Y, Kon M, Tamura T, Saito R, Dapat IC, Yamazaki O, Odagiri T, Fujisaki S, Suzuki H. Phylogenetic analysis of an off-seasonal influenza virus A (H3N2) in Niigata, Japan, 2010. *Jpn J Infect Dis* 64(3):237-41, 2011.
- 23) Suzuki Y, Saito R, Sato I, Zaraket H, Nishikawa M, Tamura T, Dapat C, Caperig-Dapat I, Baranovich T, Suzuki T, Suzuki H. Identification of oseltamivir resistance among pandemic and seasonal influenza A (H1N1) viruses by an His275Tyr genotyping assay using the cycling probe method. *J Clin Microbiol* 49(1):125-30, 2011.
- 24) Oguma T, Saito R, Masaki H, Hoshino K, Zaraket H, Suzuki Y, Caperig-Dapat I, Dapat C, Baranovich T, Kuroki R, Makimoto Y, Shirahige Y, Asoh N, Degawa S, Ishikawa H, Kageura H, Hosoi M, Suzuki H. Molecular characteristics of outbreaks of nosocomial infection with influenza A/H3N2 virus variants. *Infect Control. Hosp Epidemiol* 32(3):267-75, 2011.
- 25) Zaraket H, Saito R, Suzuki Y, Suzuki Y, Caperig-Dapat I, Dapat C, Shabana II, Baranovich T, Suzuki H. Genomic events contributing to the high prevalence of amantadine-resistant influenza A/H3N2. *Antivir Ther* 15(3):307-19, 2010.
- 26) Baranovich T, Saito R, Suzuki Y, Zaraket H, Dapat C, Caperig-Dapat I, Oguma T, Shabana II, Saito T, Suzuki H; Japanese Influenza Collaborative Study Group. Emergence of H274Y oseltamivir-resistant A(H1N1) influenza viruses in Japan during the 2008-2009 season. *J Clin Virol* 47(1):23-8, 2010.
- 27) Zaraket H, Saito R, Suzuki Y, Baranovich T, Dapat C, Caperig-Dapat I, Suzuki H. Genetic makeup of amantadine-resistant and oseltamivir-resistant human influenza A/H1N1 viruses. *J Clin Microbiol* 48(4): 1085-92, 2010.
- 28) Saito R, Sato I, Suzuki Y, Baranovich T, Matsuda R, Ishitani N, Dapat C, Dapat IC, Zaraket H, Oguma T, Suzuki H. Reduced effectiveness of oseltamivir in children infected with oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) viruses with His275Tyr mutation. *Pediatr Infect Dis J* 29(10): 898-904, 2010.
- 29) 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2010-2011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). 日本臨床内科医学会誌 25 巻 2 号臨時付録, 2010.
- 30) 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2011-2012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). 日本臨床内科医学会誌 26 巻 2 号臨時付録, 2011.
- 31) 池松秀之 他. 吸入型抗インフルエンザ薬ザナミビルの吸入後早期における臨床効果の検討～無作為化オープンラベル試験～. 日本臨床内科医学会誌, 2011.
- 32) 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.
- 33) 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). 日本臨床内科医学会誌 27 巻 2 号臨時付録, 2012.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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. 17<sup>th</sup> Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Dec. 2012, Hong Kong.
- 2) Takasaki J, Manabe T, Uryu H, Yamada R, Jodai T, Kuroda E, Kobayashi N, Kudo K. Risk factors and successful treatment for hospitalized patients due to Pandemic H1N1 2009 in Japan. 4<sup>th</sup> Oxford Influenza Conference 2011 (Oxford, United Kingdom). Sept, 2011.

- 3) Takasaki J, Manabe T, Uryu H, Yamada R, Jodai T, Izumi S, Kuroda E, Kobayashi N, Kudo K. Risk factors and successful treatment approach for hospitalized patients due to Pandemic H1N1 2009 in Japan. 16th Congress of the APSR. (Shanghai, China). Nov, 2011.
- 4) Kudo K. 5th Japan-China Bilateral Symposium on Influenza. Jan, 2010. Tokyo. Reducing Severity of Pneumonia due to Pnademic H1N1 2009 by Early Oseltamivir Administration: Retrospective Study.
- 5) Kudo K. Institut Pasteur Annual Meeting 2010. Nov, 2010. Hong Kong. Comprehensive Therapy for Human H5N1.
- 6) Ukimura A, Izumi T: Myocarditis Associated with Influenza A(H1N1)pdm in Japan: Featured research Session, The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Aug, 2011, Yokohama.
- 7) Ukimura A, Kanzaki Y, Izumi T. Fulminant myocarditis associated with Influenza A H1N1pdm2009 in Japan. The ESC CONGRESS 2012 Congress, Aug, 2012. Munich Germany.
- 8) 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. Oct, 2012, Hanoi, Vietnam.
- 9) 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回日本ウイルス学会、大阪、2012年11月.
- 10) 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), Jun 16th. 2012.
- 11) Dapat IC, Baranovich T, Suzuki Y, Dapat C, Saito R, Suzuki H, and the Japanese Influenza Collaborative Study Group. Circulation of human influenza viruses in the pandemic (2009-2010) and post-pandemic (2010-2011) seasons. XV International Congress of Virology. Sep, 2011, Sapporo, Japan.
- 12) 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。
- 13) 浮村 聡、東山智宣、鈴木 薫、中野隆史、村尾仁。新型インフルエンザA(H1N1)2009対策としてのオセルタミビル予防内服の副作用とワクチン接種の副反応に関する調査結果：第85回日本感染症学会、東京、2011年4月。
- 14) 浮村 聡。パンデミック(H1N1)2009によるインフルエンザ心筋炎の病像：第59回日本化学療法学会、札幌、2011年6月。
- 15) 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。
- 16) 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。
- 17) 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。
- 18) 池松秀之。インフルエンザ診療の進歩。第86回日本感染症学会学術講演会、長崎、2012年4月。
- 19) 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経済的影響の検討。第86回日本感染症学会総会・学術講演会、長崎、2012年4月。
- 20) 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。
- 21) 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。
- 22) 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。
- 23) 河合直樹ほか。インフルエンザA(H1N1)ウイルス感染症の臨床的検討—新型、ソ連型(オセルタミビル非耐性、耐性)の比較。第84回日本感染症学会学術講演会、京都、2010年4月。
- 24) 河合直樹。新型インフルエンザの流行状況とワクチン、ノイラミニダーゼ阻害薬の有用性について。第24回日本臨床内科医学会。シンポジウム「日臨内インフルエンザ研究2009-10の成果」。金沢、2010年。
- 25) 河合直樹。ITを活用したインフルエンザ調査研究—岐阜県リアルタイムサーベイランスと日本臨床内科医学会インフルエンザ研究—。シンポジウム「2009年H1N1対策～インフルエンザ対策2009年4月からの総括」。第26回日本環境感染学会総会、横浜、2011年2月。
- 26) 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25回日本臨床内科医学会、札幌、2011年9月。
- 27) 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。
- 28) 河合直樹。インフルエンザの流行状況と治療の現状—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.

- 29) 鈴木康司、齋藤玲子、佐藤勇、川島崇、日比成美、藤原史博、生嶋聡、橋田哲夫、石谷暢男、小熊妙子、山口正浩、Clyde Dapat、Isolde Dapat、鈴木貴子、近藤大樹、鈴木宏. オセルタミビル (Os) 感受性季節性 H1N1、Os 耐性季節性 H1N1、及び Os 感受性新型 H1N1 に対するノイラミニダーゼ阻害剤の解熱効果. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010 年 11 月.
- 30) 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 回日本ウイルス学会、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 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 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確立し、将来の『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。

### 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]。そして重症・死亡例の多くは肺炎によるものであった。こ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上で重要であろう。

わが国では、重症・重篤・死亡例について、解析出来る集積されたデータが少なかった事を受け、発生国であり、特に初期には重篤・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、新型インフルエンザの重症化の要因を究明した。これらの研究の成果を新型インフルエンザ重症肺炎の概要としてまとめ、有効な治療法の確立を図り、将来の新型インフルエンザ重症肺炎の対応策として提案とする。

### B. 研究方法

研究目的に従って、下記6課題についての研究を行った。

- 1) 新型インフルエンザによる臨床疫学的調査・国際比較
- 2) 新型インフルエンザによる重症肺炎の病態・病理
- 3) 新型インフルエンザによる肺炎の重症化・死亡に影響するリスクファクター(重症化因子)の解明
- 4) 新型インフルエンザ肺炎に対する臨床対応の評価
  - ① 抗インフルエンザウイルス薬
  - ② 全身性コルチコステロイド薬
  - ③ 血液浄化療法
- 5) 新型インフルエンザ肺炎の発生・重症化に影響する周辺因子の調査
- 6) 1)~5)を総括した、『新型インフルエンザ重症肺炎の対応策の検討』を作成

上記1)~6)の課題に沿って研究を実施した。

- I. 国立国際医療研究センター(東京・日本)とメキシコ国立呼吸器疾患センター(メキシコシテイ)に受診・入院し、新型インフルエンザと診断を受けた患者の臨床情報等に対する後ろ向き観察研究。
  - 新型インフルエンザの臨床疫学及び国際比較  
対象患者: INER 442例(入院241例・外来201例)、NCGM 105例(入院)
  - 新型インフルエンザによる重症化及び死亡へのリスクファクターの解明  
対象患者: INERにて人工呼吸器管理を要した76例
  - 新型インフルエンザの全身性コルチコステロイドの投与に対する評価  
対象患者: NCGM 105例
  - インフルエンザ肺炎(2009-2012)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

の多施設共同研究

対象患者：NCGM 79 例、INER 他メキシコシ  
ティー内の 3 施設 146 例

- II. メキシコ INER に新型インフルエンザで入院した患者の剖検肺を使った肺病理像の検討  
対象患者：INER 6 症例
- III. ベトナム国立バクマイ病院に入院したインフルエンザ重症肺炎 (H5N1 疑い例) に対する PMX 治療経験の報告  
対象患者：1 例 (インフルエンザウイルス H3 による重症肺炎)
- IV. 文献レビュー
  - 新型インフルエンザによる抗インフルエンザウイルス薬の治療評価  
PubMed からキーワード: influenza, pandemic, H1N1, oseltamivir で抽出され、治療評価、早期投与に言及した 2009 年 4 月以降の全ての臨床研究論文 (症例報告, letter 等は除く) のレビュー
  - 新型インフルエンザによる全身性コルチコステロイド薬の治療評価  
PubMed からキーワード: influenza, pandemic, H1N1, corticosteroid, steroid, で抽出された 2009 年 4 月以降の全ての臨床研究論文 (症例報告, letter 等は除く) のレビュー
  - インフルエンザ肺炎に対する PMX による血液浄化療法の評価  
PubMed からキーワード: PMX, Polymyxin B, influenza, pandemic, H1N1 で抽出された 2009 年 4 月以降の全ての臨床研究論文 (症例報告及び letter も含める) のレビュー

上記の研究プロトコール及び研究方法により評価・解析を行い、得られた成果から新型インフルエンザ肺炎の臨床対応を総括する『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』の作成につながった。

(倫理面への配慮)

研究プロトコールは、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センター、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。

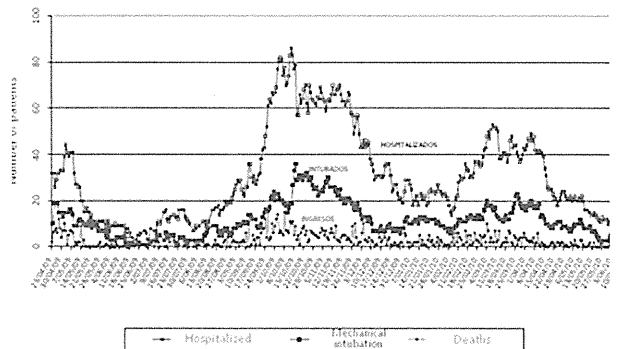
C. 研究結果

1. 新型インフルエンザの臨床疫学

2009 年春、メキシコでは 3 月 24 日から 4 月 24 日の新型インフルエンザの発生宣言までの間、2,155 例の重症肺炎の患者が報告され、内、821 例が入院、死

亡 100 例がメキシコ保健省に報告された。メキシコ国立呼吸器疾患センター (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias: INER) では、2009 年の 3 月末からの原因不明の重症肺炎の患者の多くを診療し、4 月 24 日までの一ヶ月の間に、インフルエンザ様症状で救急部を受診した肺炎患者 214 名、その内、98 名が入院という数は、明らかにそれまでの年度と異なっていた。4 月 25 日の WHO の新型インフルエンザの発生宣言後、いち早く患者の臨床情報等を New England Journal of Medicine に報告した [2]。INER では、その後も多くの患者の診療にあたり、2009 年のインフルエンザ及び肺炎 (細菌感染も含む) 患者数は 961 名、内、死亡は 125 名であった (図 1)。

図 1) 2009 年 INER にて診療した入院、人工呼吸器管理、死亡者数の推移



一方、わが国では、2009 年 5 月中旬に兵庫、大阪での地域的流行を認めた後、全国各地から散発的に発生者の報告がなされ、8 月末頃より本格的な全国流行が認められた。

国立国際医療研究センター (NCGM) でも、8 月初旬からインフルエンザ疑い患者の来院が増え始め、全国的流行のピークであったと考えられる 11 月を中心に、患者の受診は約 5 か月間続き、その間インフルエンザ様症状での受診者数 3,790 名、その内、インフルエンザ迅速診断キットで A 型と診断された例は 1,281 名であった。内、入院は 105 名、死亡 1 名であった。入院例中の肺炎患者は 58 例であった。患者の臨床疫学的情報の入手が可能であった INER (メキシコ) の外来、入院患者、NCGM (日本) の入院患者について、患者背景、臨床的特徴等を表 1 に示す。

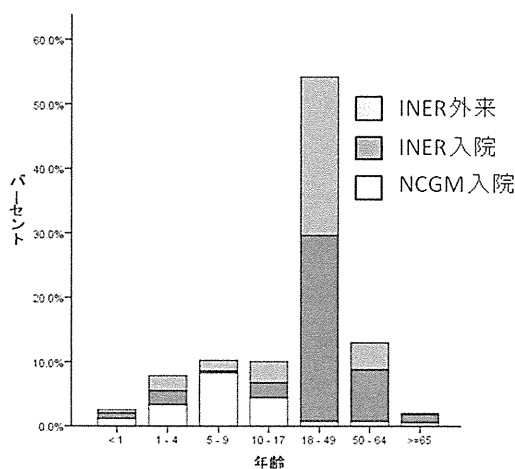
表 1 新型インフルエンザの臨床疫学・患者の特徴 INER vs. NCGM

	INER (メキシコ)		NCGM (日本)
	外来	入院	入院
患者数	201	241	105
性別 - 男性	105 (52.2)	143 (59.3)	55 (52.4)
- 女性	96 (47.8)	98 (40.7)	50 (47.6)
年齢, 歳 - 中央値 (IQR)	28.8 (16.6-41.5)	39.3 (26.6-49.0)	7 (5-11)
死亡	0 (0.0)	24 (10.0)	1 (1.0)
人工呼吸器使用	-	71 (29.5)	2 (1.9)

基礎疾患			
喘息	12 (6.0)	30 (12.4)	25 (24.3)
肥満	6 (3.0)	48 (19.9)	1 (1.0)
高血圧	8 (4.0)	30 (12.4)	0 (0.0)
糖尿病	5 (2.5)	20 (8.3)	2 (1.9)
喫煙	43 (21.4)	92 (38.2)	2 (1.9)
アルコール依存	18 (9.0)	31 (12.9)	-
薬物依存	0 (0.0)	7 (2.9)	-
入院時の症状・状態			
体温	37.5 (36.5-38.5)	37.0 (36.5-38.0)	38.5 (37.9-39.2)
呼吸数	22 (20-24.5)	24 (20-28)	35.5 (24-42)
脈拍数	100 (90-115)	91.5 (80-110.8)	130 (109.5-140)
酸素飽和度-%	93 (90-95)	88 (84-91)	94 (92-97)
胸部X線像-肺浸潤影 (入院時)		236 (97.9)	73 (70.9)
異常呼吸音	27 (13.4)	129 (53.5)	34 (33.0)
咳	141 (70.1)	199 (82.6)	84 (87.5)
痰	8 (4.0)	37 (15.4)	36 (51.4)
呼吸困難	48 (23.9)	176 (73.0)	42 (41.6)
頭痛	106 (52.7)	86 (35.7)	15 (15.0)
咽頭痛	50 (24.9)	18 (7.5)	28 (28.0)
筋痛	105 (52.2)	116 (48.1)	6 (6.0)
下痢	6 (3.0)	18 (7.5)	8 (7.8)
嘔吐	9 (4.5)	42 (17.4)	36 (35.0)
インフルエンザワクチン 接種歴	4 (2.0)	3 (1.2)	20 (19.4)
臨床経過			
発症から初診までの日数	3 (2-6)	6 (5-9)	1 (1-2)
発症から抗ウイルス薬 投与までの日数, 日- 中央値 (IQR)	3 (2-6)	7 (5-10)	1 (1-2)
発症から 48 時間以内 での抗インフルエンザ ウイルス薬投与患者数	71 (35.3)	21 (8.7)	89 (86.4)
発症から挿管までの日数	-	8 (6-14)	-
挿管日数	-	8 (4-14.5)	-
発症から死亡までの日数	-	18 (16-31.25)	-
入院日数	-	9 (6-14)	5 (3-6)

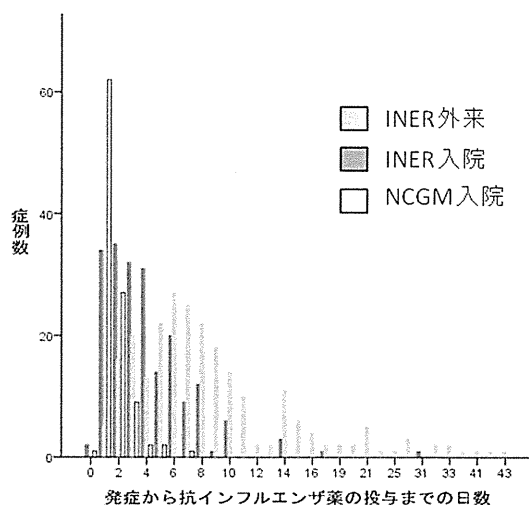
図2 年齢別患者比

INER(メキシコ)外来、INER入院、NCGM(日本)入院



NCGM(日本)の入院症例は、殆どが19歳以下、特に9歳以下に集中していたのに対し、INER(メキシコ)では入院、外来共に20-50歳代に集中しており、特に60歳以上は入院症例が多かった(図2)。

図3 発症から抗インフルエンザウイルス薬投与までの日数



NCGM(日本)の入院症例は発症から初診まで、発症から抗インフルエンザウイルス薬投与までの日数は共に1日(中央値; IQR, 1-2)であったのに対し、INER(メキシコ)では、発症から抗インフルエンザウイルス薬投与までの日数は、外来症例で3日(中央値; IQR, 2-6)、入院症例は7日(中央値; IQR, 5-10)であった(図3)。

## 2. 新型インフルエンザ感染による重症肺炎患者の病態・病理

メキシコ INER の報告[1]によると、新型インフルエンザ感染の重症例の病態は重症肺炎あるいはARDSで、病理像の特長は、ウイルス感染によるびまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage : DAD)と細菌



管支炎であることが示されている。

我々が調査した INER での新型インフルエンザによる重症肺炎によって死亡した患者 6 例の臨床背景 (表 2)、胸部 X 線像、病理像を次にまとめる。

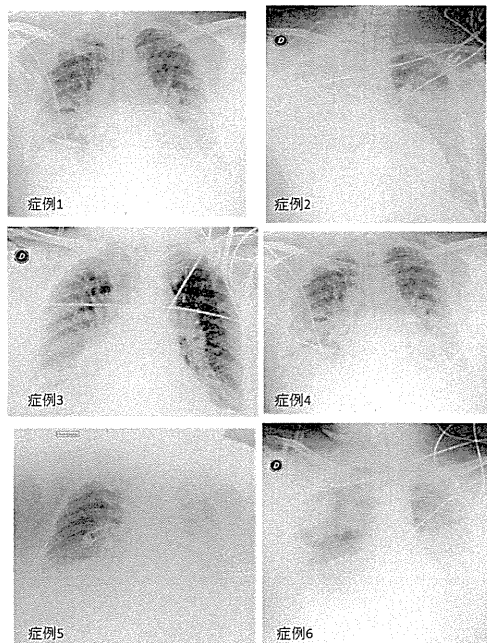
表 2 重症肺炎患者 6 例 (剖検肺) : 患者背景

	1	2	3	4	5	6
年齢	38	43	47	43	81	37
性別	M	F	M	M	M	M
基礎疾患等	アルコール依存	糖尿病肥満	アルコール依存 コカイン中毒 有機溶剤依存	アルコール依存 マリファナ依存	COPD 糖尿病 慢性心不全	肥満
受診までの日数*	15	9	15	4	8	4
オセルタミビル投与までの日数*	15	10	15	10	0	4
入院から死亡までの日数	1	20	2	9	2	5
発症から死亡までの日数	16	29	17	13	10	9
オセルタミビル治療	+	+	+	+	-	+ 倍量
コルチコステロイド治療*	-	60mg	-	1g×3日 60mg	-	80mg
細菌感染合併	NA	P. aeruginosa	NA	-	S. pyogenes	-
人工呼吸管理	+	+	+	+	+	+
その他		持続腹膜透析				

\*メチルプレドニゾン換算量

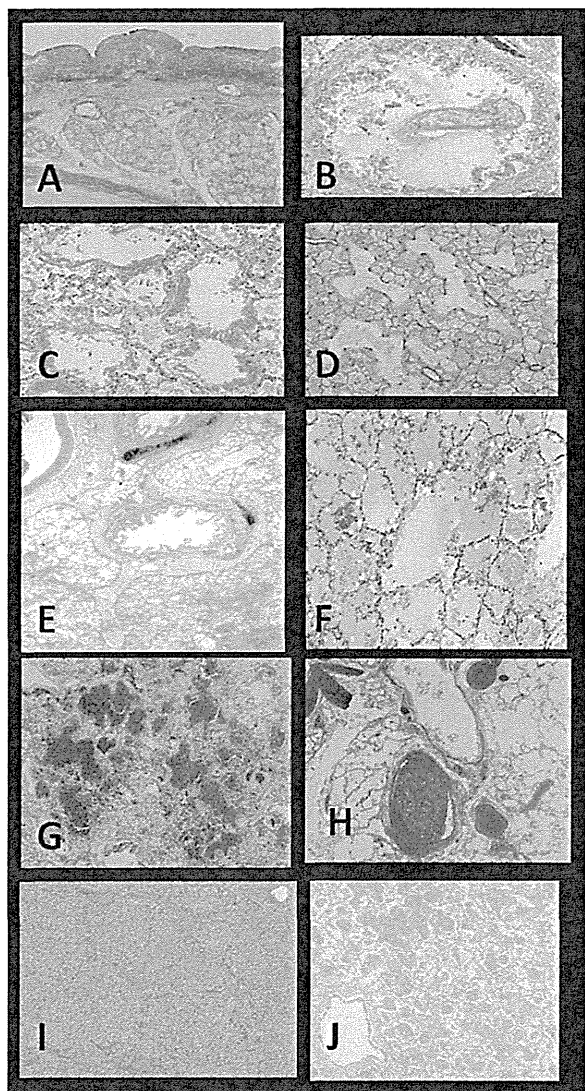
肺炎像 (剖検例の死亡直前の胸部 X 線像) を図 4 に示す。総じて全 6 症例において、両側下肺野から上肺野に向けて、広範囲にわたる consolidation 像を呈している。

図 4 新型インフルエンザ重症肺炎の胸部 X 線像



特徴的な病理像（剖検肺）を図5に示す

図5 6症例の剖検肺の病理像



- 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: 肺泡道・管内壁に硝子膜の形成
- D: 硝子膜の繊維化
- E: 間質性組織浮腫（小葉間隔壁、気管支・血管壁周囲等）
- F: 肺泡浮腫
- G: 肺泡出血
- H: 微小血栓
- I: 細菌性肺炎（肺泡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DADである。これらの所見及びこれまでの多くの報告でも示されているように、新型インフルエンザによる剖検肺所見は、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、

肺泡出血（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臨床的所見として、人工呼吸器下での呼吸器障害の指標でみると、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ことが考えられる。次項の「重症化・死亡へのリスクファクター研究」でのロジスティック回帰分析による死亡に対する影響因子として「P/F比と肺コンプライアンスの低値」という結果は、ARDSの進行、病変部位の拡大と符合するものと考えられる。

### 3. 新型インフルエンザによる重症化及び死亡へのリスクファクターの解明

新型インフルエンザ感染による重症化因子について、幼児（特に2歳以下の乳児）、高齢者（65歳以上）、妊婦（特に2又は3半期）、基礎疾患を有する者などが報告されている。

我々は、INERを受診・入院した、特に重症例（人呼吸器管理を要した例）について、患者の臨床データ、病理像等を解析し、重症化要因について検討した。対象患者は、2009年3月末から2010年3月までにINERに入院し、ICUでの治療（人口呼吸器管理）を要したH1N1pdm09ウイルス感染確定例76例。内、28例が死亡。本対象患者のICU admissionの時の患者のバックグラウンド、臨床的特徴を表3に示す。

表3 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
<b>検査値, 中央値 (IQR)</b>			
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
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

臨床経過, 日, 中央値 (IQR)			
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
治療			
抗インフルエンザウイルス薬			
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
コルチコステロイド治療			
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 (6.0-12.3)	10.0 (7.0-13.3)	0.293
人工呼吸 (MV) 管理			
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

表 4 入院時、肺損傷度の比較

Lung Injury score (LIS)\*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 < 0.001

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

入院時の肺損傷度 Lung Injury score (LIS)、およびその項目別の比較を示す (表 4、図 6～9)。全ての項目について、死亡症例 vs. 回復症例間に有意な差があった。

図 6 胸部 X 線像—肺浸潤影の範囲 (全肺野対)

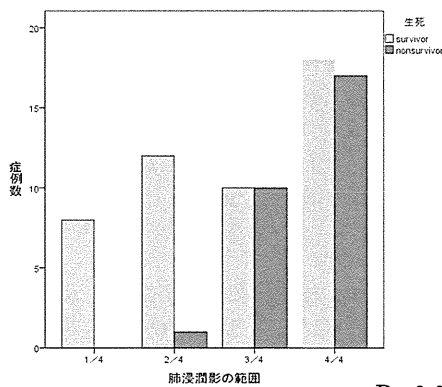


図 7 低酸素血症 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) スコア

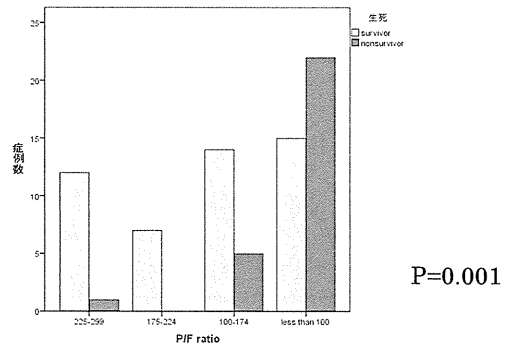


図 8 PEEP スコア

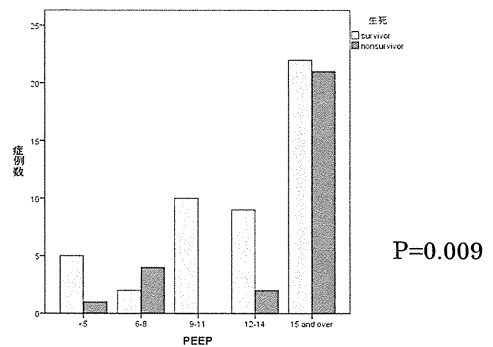
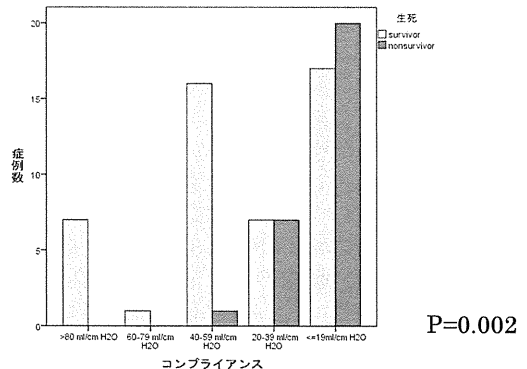


図 9 肺コンプライアンス\*スコア



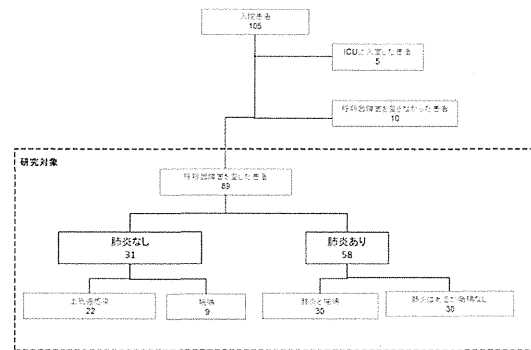
\*肺コンプライアンス: 1 回換気量 / 気道最大内圧 - PEEP

単変量解析で、死亡症例 vs. 回復症例間の有意差のあった変数及び死亡を予測すると思われる変数 (LIS の項目含) を選択し、ロジスティック回帰分析を行ったところ、死亡への予測因子は、P/F 比、肺コンプライアンスであった (表 5)。

表5 死亡に対する影響因子:ロジスティック回帰分析

	標準誤差		P 値	オッズ比 (95%信頼区間)
	係数	差		
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	

図10 対象患者



本研究成果を論文として投稿した。

Vazquez Manriquez ME, et al. Factors to Mortality in Patients with ARDS Due to Influenza A(H1N1)pdm09 in Mexico. Submitted.

4. 新型インフルエンザ肺炎に対する臨床的評価

4-①: 抗インフルエンザウイルス薬

- 早期投与により肺炎の発生、重症化のリスクを減らし、入院期間を短縮する。
- 48時間以降の投与でも効果が期待できることを示した。

Higuera IL, Kudo K, Manabe T, 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.

4-②: 新型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評価

4-②-1: 全身性コルチコステロイド治療評価 (国立国際医療センター入院患者への治療評価) (国内での入院患者を対象とした解析)

NCGM に2009年8月から2010年3月末までに新型インフルエンザ感染で入院した患者105例の内、呼吸器障害を呈した89例を対象にした(図10)。その内、喘鳴を伴う患者が39例(43.8%)と高率であった。喘鳴が喘息によるものか、細気管支炎によるものかの鑑別は困難で、もし喘息によるものであるなら、喘息のガイドラインによると全身性コルチコステロイド療法が推奨されている。NCGMでは、肺炎を合併した患者にも投与することが結果として多かった。そこで、患者を4群(上気道感染のみ、肺炎なしだが喘鳴あり、肺炎・喘鳴共にあり、肺炎ありだが喘鳴なし)に分け、インフルエンザ肺炎に対する全身性コルチコステロイドの効果を検証した。

肺炎の患者55名のみを対象に、全身性コルチコステロイド治療に対する多変量解析を行ったところ、喘鳴(OR, 11.03; 95%CI, 2-12-57.33; p=0.004)、肺炎(OR, 3.66; 95%CI, 1.09-12.30; p=0.036)、酸素飽和度(OR, 0.80; 95%CI, 0.66-0.96; p=0.015)が因子であった。

研究成果を論文発表した。

Kudo K, et al. 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.

(本研究は、小林分担研究報告書に詳細を記載)

4-②-2: 全身性コルチコステロイド治療評価: NCGM及びメキシコシティのINER他2施設の症例による propensity-matched case control 研究

《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(年齢≤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(年齢≤20歳)146例(全て肺炎)。

表6 新型インフルエンザによる肺炎で入院した患者(1~20歳)の背景・臨床的特徴の国際比較: 日本 vs. メキシコ

	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				
体温	38.7 (38-39)	38 (37-39)	38.1 (37-39)	<0.001
呼吸数	32(26-40)	36(29-44)	36(28-44)	0.165