

| | | | | |
|------------------|------------------|------------------|------------------|--------|
| 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 | | | | |
| 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) | |

《臨床経過》

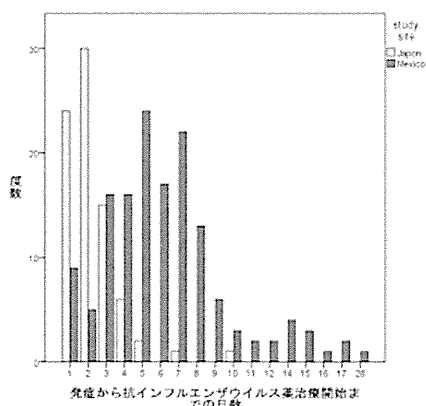
- 発症から入院までの日数 - 中央値(IQR)
 - 日本 3日 (2-4)
 - メキシコ 5日 (3-7)

P<0.001
- 発症から抗インフルエンザ薬投与までの日数-中央値(IQR) (図 11)
 - 日本 2日 (1-3)
 - メキシコ 6日 (4-8)

P<0.001
- 入院日数- 中央値(IQR)
 - 日本 8日 (6-9)
 - メキシコ 7日 (5-10)

P=0.210

図 11 発症から抗インフルエンザ薬治療開始までの日数



日本 (NCGM) の症例は、発症から治療開始及び入院までの期間がメキシコ (INER 他) に比して早く、入院時の肺炎像の広がりが少なく、酸素飽和度も高値を示し、肺傷害度が低かった (表 6、図 11)。

表 7 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 N=90 | ステロイド投与 発症から 3日以内 N=57 | ステロイド投与 発症から4日 以上 N=78 | P 値 |
|------|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------|
| 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 |

《propensity-matched case-control study によるアウトカムズ比較》

日本とメキシコ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群に分類し(表7: 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)、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表8のとおりであった。つまり、抗インフルエンザ投与下(同一条件)で発症後3日以内のステロイドの投与が ARDS への進行リスクが非投与群及び4日以上投与群に比して低かった。

表 8 propensity-matched 患者群間の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

| | 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(≥4日)群 propensity-matched 56例 vs. コルチコステロイド治療(≤3日)群 | 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) | |
| | ICU admission 2.970 (0.741-11.898) | 0.201 |
| | Death 0.942 (0.881-1.008) | 0.243 |

研究成果を論文投稿した。

Kudo K, et al. Early Use of Corticosteroids for preventing ARDS Due to H1N1p09 and seasonal influenza in 2009-12: Multicenter Study in Japan and Mexico. submitted.

4-②-3: 全身性コルチコステロイド治療評価: 文献レビュー

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) をレビューし、コルチコステロイドのインフルエンザウイルス感染に対する治療評価を比較・検討し、治療の是非を考察した。

| | | | | |
|---|--|-----------------------|-----------------|---|
| 6 | Quisp-Laime et al (2009) アルゼンチン | 2009 前向き研究 | 13 ALI-ARDS | ARDS 患者に対し、LIS と SOFA、入院中の死亡改善させる。 |
| 7 | Martin-Loeches I, et al. (2010) ヨーロッパ集中治療学会 | 2009-2010 後ろ向き観察研究 | 220 ICU 患者 | ICU admission の時に投与開始するコルチコステロイド治療はより良いアウトカムズに影響せず、細菌感染のリスクに関係する。 |
| 8 | Kil H-R, et al. (2011) 韓国 | 2009 前向き観察研究 | 32 肺炎 | 迅速なコルチコステロイド治療は、臨床的、画像的悪化を停止させ、ARDS への進行を防止する可能性がある。 |
| 9 | Kudo K, et al. (2012) 日本 | 2009-2010 後ろ向き観察研究 | 89 軽症～中等症の肺炎 | コルチコステロイド治療は入院期間、解熱までの時間に影響しない。 |

参考文献 4～12

表 9 研究とコルチコステロイド治療のアウトカムズ概要

| 研究 No. | 研究 (出版年) 国 | 研究の実施年とデザイン | サンプルサイズ及び患者の重症度 | 結論 |
|--------|---------------------------------------|--|----------------------------|---|
| 1 | Brun-Buisson C, et al. (2011) フランス | 2009-2010 後ろ向きコホート研究 | 208 ARDS | ARDS の患者には、効果的であるという立証はできない。 |
| 2 | Kim SH, et al. (2011) 韓国 | 2009-2010 後ろ向きコホート研究 Propensity-matched case-control study | 245 ICU | 新型インフルエンザによる重症患者には、ステロイド治療はより強く死亡に関係する。 |
| 3 | Linko R, et al. (2011) フィンランド | 2009 前向きコホート研究 | 132 ICU | コルチコステロイド治療群と非治療群では、入院でのアウトカムに対して同等であった。 |
| 4 | Han K, et al. (2011) 中国 | 2009 後ろ向きコホート研究 | 83 重症患者 | MV からの日数が早い患者でもコルチコステロイド治療はより重症化と死亡リスクを上昇させる。 |
| 5 | Diaz E, et al. (2012) スペイン | 2010 前向き観察研究 | 372 肺炎、 内 148 ICU | コルチコステロイドは生存を改善させない。 |

コルチコステロイド治療に対して、報告されている研究 (表 9 中の研究 1-7) では、対象となっている患者の重症度 (治療ステージ) が主に ARDS、人工呼吸器管理 (MV)、ICU admission など、死亡に対するリスクを検討しており、本ステージでは、コルチコステロイドの効果の立証は困難か、死亡への関与を示唆できると結論付けている。

一方、治療ステージをより早期 (入院後すぐ) の患者を対象とした研究 (表 9 中の研究 8, 9) では、ARDS への進行を防止できる可能性があることを結論している。

我々の先の研究から、新型インフルエンザによる肺炎治療には、発症早期 (3 日以内) の抗インフルエンザウイルス薬との併用によるコルチコステロイド治療は有効に働く可能性が確認された。

これらより、新型インフルエンザによる肺炎が重症化した患者へのコルチコステロイド治療は、治療効果が見られないか、アウトカムズを悪化させる可能性があるが、より早期 (入院後 3 日以内) の治療では重症肺炎を防止できると評価できる。しかしながら、コルチコステロイド治療の可否と有効な投与方法については、今後更なる症例と RCT を含む臨床研究によるエビデンスの蓄積が必要である。

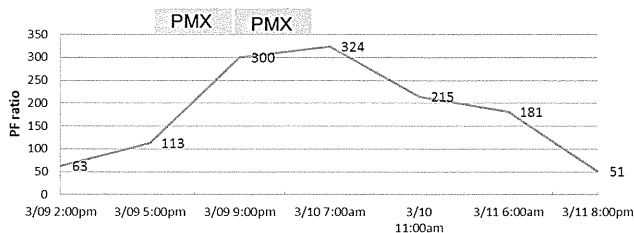
5. インフルエンザによる重症肺炎 (ARDS) に対する効果的治療法の検討 (ポリミキシン B カラムを使用した血液浄化療法の検討)

5-①. 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 (図 12)

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）

図12 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。

5-②: 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）（表10）

表10 インフルエンザ重症肺炎へのPMXによる治療報告からの患者背景・治療経過

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|
| 著者(出版年) | Kudo K, et al. (2012) | Kudo K, et al. (2012) | Yokoyama T, et al. (2010) | Takeda S, et al. (2010) | atera K, et al. (2011) |
| 年齢/性別 | 25/F | 27/M | 35/F, ダウン症 | 16/F | 56/M |
| ウイルス型 | H5N1 | H5N1 | H1N1pdm09 | H1N1pdm09 | H1N1pdm09 |
| 発症から治療開始までの日数 | 6日目 (ARDS発症後≤24時間) | 10日目 (ARDS発症後>24時間) | 4日目 | | 7日目 |
| PMX治療法 | 24時間、24時間、24時間 (カラム3本) | 24時間、24時間 (カラム2本) 後、 | 14時間、18時間、18時間 (カラム3本) | | |
| PMX開始時 | 多臓器不 | 多臓器不 | SpO ₂ 80% | 入院時 | SpO ₂ 72% |

| の臨床所見 | 全P/F比, 65; SOFA, 13; APACHE II, 22 | 全P/F比, 38; SOFA, 11; APACHE II, 24 | P/F比 80.8 IL-6: 88.4pg/ml 細菌感染なし | P/F比 148、APRVにて224に上昇するも、PMX開始時144 MRSA | |
|-----------|--|--|----------------------------------|---|------------------------|
| PMX治療後の成果 | P/F 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)急速に低下 | P/F 開始時 38、24時間後 47、48時間後 43 SOFA: 開始時 11、24時間後 12 | P/F 開始時 80 4日後 259 8日後 328 | P/F 開始1時間後: 184 8時間後: 308、終了時: 407 終了時のサイトカインレベル (IL-6 93、IL-8 0、IFN-γ <15) | P/F比開始後3日、403 胸部X線像の改善 |
| 転帰 | 回復 | 死亡 | 回復 | 回復 | 回復 |

参考文献 13-16

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。今後、症例を収集、エビデンスの蓄積が必要。

6. 『新型インフルエンザ重症肺炎の臨床対応策の検討』作成

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（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5章: インフルエンザの重症化への社会疫学調査
- 第6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（新型インフルエンザ）の重

症化要因を検討するに際し、わが国だけではデータ解析に十分な症例数を得られなかった。また、新型インフルエンザの重症化と抗インフルエンザウイルス薬の投与までの日数との関係が報告されているが、日本の症例はほとんどが早期に受診・治療開始されているため、治療の遅れによる重症化例についての観察が困難であった。そこで我々は、新型インフルエンザの発生国でありかつ、多くの重症例を経験したメキシコとの共同研究を実施し、新型インフルエンザの病態・重症化（死亡）要因を検討する事とした。

まず、重症例の病態・病理について。肺病理像の特徴は、ウイルス感染による間質性浮腫、硝子膜形成、炎症、線維化、肺胞出血、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[1, 17]。更にこれらの所見が一剖検肺上に同時にみられるのも特徴的であった[18]。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。

メキシコの重症患者（ICU, 人工呼吸器管理を要した76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胞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。更に、患者の感染による肺損傷の程度（外来、入院、ICU/人工呼吸器管などの診療ステージ毎に）の考慮等、重症化因子の解析には重症の定義（アウトカム）をどこに置くかによっても、リスク因子が異なることが確認された。以上を考慮に入れて、主な重症化のリスクは、4因子（年齢、発症から抗インフルエンザウイルス薬投与までの日数、肺損傷度、合併症）となることを確認し、それを以下のように考察した。

まず、入院へのリスク因子は、患者年齢（2歳より下の幼児）、発症から3日経過が主な因子である。

軽度～中等度の肺損傷の入院患者について、重症の肺損傷（呼吸不全や人工呼吸器管理の必要）へのリスク因子は、抗インフルエンザウイルス薬の投与までの日数5日以上、酸素飽和度の低下、リンパ球数減少である。

軽度～重症までを含めた肺損傷の入院患者が人工呼吸器管理や死亡へのリスク因子となるのは、前述の軽度～中等度患者の重症化因子に、低酸素血症

(P/F \leq 250)、基礎疾患、年齢 (\geq 65歳)、細菌性二次感染が追加される。

重症患者（ICU, 人工呼吸器管理）のみで解析した死亡へのリスク因子は、低酸素血症 (P/F \leq 200)、肺コンプライアンス ($<$ 40ml/cmH₂O) と解析された。また、死亡例の殆ど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が7日以上であった。

今回の重症化要因の検討は、現場の臨床的判断と診療に役立てる事を目的とした為、重症化の要因となりうる感染のウイルス量の問題、生体の反応を表す炎症性マーカーなど、生体側の因子を入れていない。重症化要因の全様の解明には、今後の追加研究が必要と思われる。

次に治療方法についてである。剖検肺の病理検討により、病理像の主たる特徴はDADである。これは不可逆的で、現状では薬物治療が困難と考えられている。そこで、重症肺炎になる前の治療、つまり抗インフルエンザウイルス薬の早期投与と、臨床現場ではその使用が多く見られた全身性コルチコステロイド治療、更にARDSの治療としてPMXによる血液浄化療法の3点について検討した。

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[19]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生を抑える可能性も示唆された[19]。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。

次に、全身性コルチコステロイド薬の投与についてであるが、これまで、重症の新型インフルエンザ感染患者（人工呼吸器管理）に対するコルチコステロイド治療は、死亡へのリスクとなるという報告も出ている[20, 21]。しかしながら、新型インフルエンザでの入院患者（特に小児）では、喘息及び喘息様症状を示す患者が多く、喘息ガイドラインに従って、コルチコステロイド治療された例が、NCGM（日本）には多かった。また、前述の報告に比べて患者は圧倒的に発症初期で軽症である事から、コルチコステロイド治療の診療ステージが異なるという視点で、コルチコステロイドを投与の影響を観察した。結果、解熱時間、入院期間に影響を与えない事が確認された[12]。また、新型インフルエンザ感染に対してのコルチコステロイド投与についての文献レビューから、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、ということを確認した。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（ARDS, ICU入室、死亡）に対する影響を検討した。コルチコステロイド非投与、早期投与（発症から3日以内）、遅延投与（発症から4日以降）の3群の検討により、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した方がARDSへの進行を抑えられることが示唆された。

既にARDSに進行し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。新型インフルエンザでのARDSでの死亡とARDSを発症していない呼吸器症状の中等度、軽度の患者との比較において、血中サイトカイン、特にインターロイキン(IL)6、IL-10、IL-15は重症度を増すに従って、レベルが上昇したという報告がある[22]。PMX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。我々は、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(H3N2, H5N1)への治療成績を検討と新型インフルエンザによるARDSにPMX治療を行った症例報告をまとめ、PMX治療を評価した。結果、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事を示唆した。しかし、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の診療・治療対策への貢献としたいと思う。

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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 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) 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.

2. 学会発表

- 1) Kudo K. 5th Japan-China Bilateral Symposium on Influenza. January 25th, 2010. Tokyo. Reducing Severity of Pneumonia due to Pnademic H1N1 2009 by Early Oseltamivir Administration: Retrospective Study.
- 2) Kudo K. Institut Pasteur Annual Meeting 2010. Nov, 2010. Hong Kong. Comprehensive Therapy for Human H5N1.
- 3) 工藤宏一郎. 重症 H5N1 感染への包括的治療戦略: 成功例—ベトナムにて. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 特別シンポジウム、徳島、2010 年 11 月.
- 4) 工藤宏一郎. グローバルでリージョナルな感染症 - 何をすべきか、何が出来るか—インフルエンザパンデミックから考える. 第 58 回日本職業・災害医学会、千葉、2010 年 11 月.
- 5) 工藤宏一郎. インフルエンザについて - 新型インフルエンザの教訓と今後の対策 - 第 49 回全国自治体病院学会、秋田、2010 年 10 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

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) 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.
- 5) 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.
- 6) Linko R, Pettila V, Ruokonen E, Varpula T, Karlsson S, et al. and The FinnH1N1-Study Group. (2011) Corticosteroid therapy in intensive care unit patients with PCR-confirmed influenza A (H1N1) infection in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:971-9.
- 7) Han K, Ma H, An X, Su Y, Chen J, et al. (2011) Early Use of Glucocorticoids Was a Risk Factor for Critical Disease and Death From pH1N1 Infection. *CID* 53(4): 326-33.
- 8) Dias E, Martin-Loeches I, Canadell L, Vidaur L, Suarez D, et al; H1N1 SEMICYUC-CIBERES-REIPI Working Group (GETGAG). (2012) Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect.* 64(3):311-8.
- 9) Quispe-Laime AM, Bracco JD, Campagne CG, Rolfo VE, et al. (2010) H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med.* 36(1):33-41.
- 10) Martin-Loeches I, Lisboa T, Moreno RP, Silvia E, et al. and The ESICM H1N1 Registry Contributors. (2011) Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. 37:272-83.
- 11) Kil HR, Lee JH, Rhim JW, Youn TS, Kang JH. (2011) Early corticosteroid treatment for severe pneumonia caused by 2009 H1N1 influenza virus. *Critical Care* 15:413. doi: 10.1186/cc10082.
- 12) Kudo K, Takasaki J, Manabe T, Uryu R, Yamada R, et al. Systemic Corticosteroids and Early Administration of Antiviral Agents for Pneumonia with Acute Wheezing due to Influenza A (H1N1)pdm09 in Japan. (2012) *PLoS ONE* 7(2): e32280. doi:10.1371/journal.pone.0032280.
- 13) Kudo K, Chau NQ, Manabe T, et al. Clinical preparedness for severe pneumonia with highly pathogenic avian influenza A (H5N1): Experiences of cases in Vietnam. *Resp Inv* 2012;50(4):140-50.
- 14) Yokoyama T, Tateishi K, Tsushima K, et al. A Case of Severe ARDS Caused by Novel Swine-Origin Influenza (A/H1N1pdm) Virus: A Successful Treatment with Direct Hemoperfusion with Polymyxin B-Immobilized Fiber. *Journal of Clinical Apheresis* 2010;Doi10.1002/jca.20252.
- 15) Takeda S, Munakata R, Abe S, et al. Hypercytokine with 2009 pandemic H1N1 (pH1N1) influenza successfully treated with Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. *Intensive Care Med.* 2010;36:906-7
- 16) Yatera K, Yamasaki K, Kawanami T, et al. A Case of Successful Treatment with Polymyxin B-immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion in Acute Respiratory Distress Syndrome after Influenza A Infection. *Intern Med* 2011;50:601-605.
- 17) Shien W-J, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Pathology and Pathogenesis of 100 Fatal Cases in the United States. *AJP* 2010;177(1):166-175.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) To KK, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin. Infect Dis* 2010;5--:850-0.

入院治療を要したインフルエンザ肺炎に関する研究

| | | |
|-------|--------|-----------------------------|
| 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 |
| | 泉 信有 | 国立国際医療研究センター 呼吸器内科医長 |
| | 松下 竹次 | 国立国際医療研究センター 小児科医長 |
| | 瓜生 英子 | 国立国際医療研究センター 小児科 |

研究要旨

インフルエンザ感染が重症化をきたす、最も重要な要因はインフルエンザ肺炎の発症である。わが国の2009/10年の新型インフルエンザパンデミック、およびその後の2シーズンにおける重症インフルエンザ肺炎の発症、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。本分担研究では、まず、2009/10シーズンにおいて国立国際医療研究センターに入院した新型インフルエンザ肺炎患者を対象に、ステロイド薬の有用性について検討を行った。全身性ステロイド薬は肺炎患者の8割弱に使用されていたが、抗ウイルス薬の併用下において、肺炎の治癒過程におけるネガティブな影響は認められないことを報告した。次に、パンデミックシーズンおよびその後の2シーズンにおける同センター入院症例を対象として、入院を要する患者の臨床的特徴およびその変遷について検討した。ポストパンデミックの2シーズンではパンデミックシーズンに比べて入院患者数は減少し、同時に肺炎合併率、喘鳴合併率の低下を認め、SpO₂の低下もより軽度であった。また、ポストパンデミックでは入院患者の年齢は高齢にシフトし、これまでの季節性インフルエンザの臨床像に戻ったと思われる。3シーズンを通して入院を要したインフルエンザ患者は15歳以下の若年者が多くを占めたが、ICU入室10例のうち死亡した4例はいずれも成人であった。わが国における成人の重症インフルエンザ肺炎の実態については十分な検討が行われていないため、本研究では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の変遷について検討した。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、SpO₂、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年に全世界で大流行し、多数の重症者・死亡者を出した新型インフルエンザ（A/H1N1）は、2011年4月には季節性インフルエンザへ移行した。わが国における新型インフルエンザによる死亡者数は少なく、「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が、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、まず、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、ステロイド薬の有用性について

検討した。次に、パンデミックおよび翌シーズン以降、当センターに入院したインフルエンザ患者を対象に、その型・亜型、肺炎の重症度、合併症の頻度がどのような推移を辿るか検討した。パンデミック以降のインフルエンザ肺炎による入院例については、成人より小児の例が多いが、死亡に至る例は成人に多いことを経験している。しかし、成人のインフルエンザウイルス肺炎に関する全国規模での詳細な研究報告はされていない。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診療実態の把握を目的として、インターネットを用いたアンケート調査を行った。

B. 研究方法

2009年8月から2010年3月の間に、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を焦点を当てて解析した。

新型インフルエンザ感染により2009/10シーズンに同センターに入院を要した症例、およびポストパンデミックとして2010/11シーズン、2011/12シーズンに入院を要した症例を対象に、ウイルスの型・亜型、入院理由、肺炎合併、SpO₂、入院日数、治療方法、予後についてレトロスペクティブに調査し、入院を要したインフルエンザ患者の推移について検討した。

パンデミック以降における入院を要した成人インフルエンザウイルス肺炎の全国調査については、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、2009年8月から2012年6月までの間に入院した症例のデータをインターネットで回答を得て収集した。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、人工心臓の使用等である。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、カテゴリー変数の比較は χ^2 test、Fisher's exact testにより検定した。ロジスティック回帰分析により、死亡あるいはARDSのリスク因子について検討した。検定はすべて両側でp<0.05を有意差ありとした。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)

国立国際医療研究センターにおける診療録調査による後ろ向き研究については、「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、倫理審査委員会の承認を得て実施した。研究の目的、方法、個人情報の保護について、ポスターおよびホームページ掲示により公開した。

アンケートによる全国調査は、「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、ホームページで本研究の内容を開示し、当院の倫理審査委員会の承認を得て研究を開始した。

C. 研究結果

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104例のうち、呼吸器症状のために入院した89例の症例を解析の対象とした。ICUに入室した患者は除外した。肺炎で入院した例は58例で、喘鳴を伴う肺炎と伴わない肺炎の群に分け、さらに肺炎なし群31名を上気道感染症状群と喘鳴群に分け、以上の4群に分けて比較検討した(表1)。喘鳴群および喘鳴を伴う肺炎群では喘息の既往・合併率が高く、SpO₂は低く、全身性ステロイド薬、他の喘息薬、抗菌薬の投与が有意に多いことが明らかとなった。

表1 呼吸器症状で入院した患者の臨床的特徴

| | 上気道 症状 n=22 | 喘鳴 n=9 | 肺炎 喘鳴+ n=30 | 肺炎 喘鳴- n=28 | P 値 |
|--------------------|-------------------|-----------|-------------------|-------------------|--------|
| 男性 % | 45.5 | 100.0 | 56.7 | 32.1 | 0.004 |
| 15歳未満% | 81.8 | 88.9 | 100.0 | 85.7 | 0.143 |
| 喘息既往% | 13.6 | 55.6 | 43.3 | 17.9 | 0.017 |
| 喘息家族歴% | 18.2 | 33.3 | 43.3 | 17.9 | 0.107 |
| 体温 °C | 38.5 | 38.6 | 38.6 | 38.6 | 0.729 |
| SpO ₂ % | 96.5 | 91.0 | 90.0 | 93.0 | <0.001 |
| 細菌感染% | 27.3 | 77.8 | 46.7 | 46.4 | 0.081 |
| 症状～投薬日数 | 1.8 | 1.7 | 2.4 | 1.6 | 0.054 |
| 全身ステロイド % | 18.2 | 77.8 | 93.3 | 64.3 | <0.001 |
| 他喘息薬% | 27.3 | 100.0 | 100.0 | 75.0 | <0.001 |
| 酸素投与% | 31.8 | 55.6 | 63.3 | 67.9 | 0.002 |
| 抗菌薬% | 36.4 | 88.9 | 93.3 | 67.9 | <0.001 |
| 入院～解熱時間 | 35 | 44 | 32 | 37 | 0.967 |
| 入院日数 | 4.9 | 6.8 | 8.4 | 7.6 | <0.001 |

肺炎患者58例をステロイド投与46例、非投与12例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、SpO₂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(表2)。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。

表2 ステロイド投与・非投与群別の肺炎の特徴

| | ステロイド非投与群 n=12 | ステロイド投与群 n=46 | P 値 |
|--------------------|-------------------|------------------|--------|
| 喘鳴% | 8.3 | 58.7 | 0.002 |
| 細菌感染合併% | 25.0 | 52.2 | 0.093 |
| 体温-℃ | 38.2 | 38.6 | 0.261 |
| SpO ₂ % | 95.6 | 90 | <0.001 |
| WBC | 6385 | 8200 | 0.024 |
| LDH | 255 | 270 | 0.687 |
| CRP | 2.69 | 1.16 | 0.154 |
| 抗ウイルス薬投与までの日数 | 1.8 | 2.0 | 0.589 |
| 他の抗喘息薬% | 50.0 | 97.8 | <0.001 |
| 抗菌薬% | 50.0 | 89.1 | 0.006 |
| 酸素投与% | 8.3 | 97.8 | <0.001 |
| 入院から解熱までの時間 | 35.5 | 36.0 | 0.611 |
| 入院日数 | 7.7 | 8.2 | 0.607 |

Kaplan-Meier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(図1)、入院期間(図2)、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。

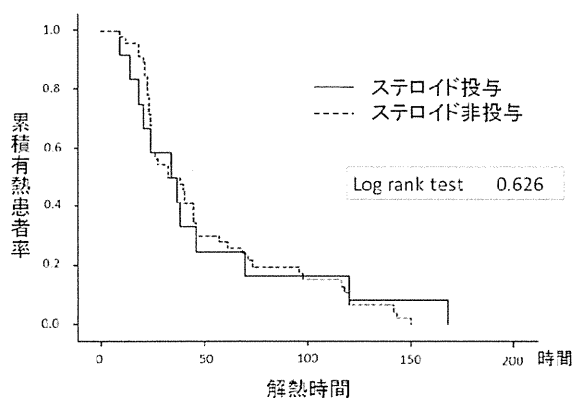


図1 入院から解熱までの時間

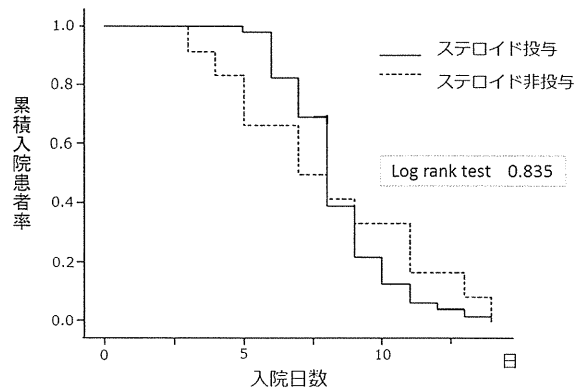


図2 入院期間

インフルエンザ入院患者に全身性ステロイド投与を行った要因についてはロジスティック回帰分析を行い、その結果として、喘鳴あり、肺炎あり、SpO₂低下の3つの独立した因子が検出された(表3)。

表3 全身性ステロイド投与を行った要因

| 変数 | 係数 | 標準誤差 | P 値 | オッズ比 | 95% CI |
|------------------|--------|-------|-------|-------|------------|
| 切片 | 20.444 | 8.927 | | | |
| 喘鳴 | 2.401 | 0.841 | 0.004 | 11.03 | 2.12-57.33 |
| 肺炎 | 1.298 | 0.618 | 0.036 | 3.66 | 1.09-12.30 |
| SpO ₂ | -0.229 | 0.094 | 0.015 | 0.80 | 0.66-0.96 |

2) 入院を要したインフルエンザ患者の推移

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を要した症例は2009/10シーズンでは104名(平均11.4歳)、2010/11シーズンでは40名(平均16.3歳)、2011/12シーズンでは53名(平均28.0歳)であった(表4)。入院理由については、各シーズンとも呼吸器系(肺炎、喘息など)が多かった(それぞれ65%、58%、51%)。肺炎合併率は2009/10シーズンでは55.7%に対し、2010/11シーズンでは33.3%、2011/12シーズンでは33.9%と少なかった。ポストパンデミックシーズン(2010/11、2011/12)ではパンデミックシーズンに比べて、SpO₂が高く、喘息症状のある例が少ない傾向がみられた。抗ウイルス薬はポストパンデミックシーズンではペラミビルが多く使用されていた。

表4 インフルエンザ入院患者のシーズン別比較

| | 2009/10 n=104 | 2010/11 n=40 | 2011/12 n=53 |
|--------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 性別：男性 (%) | 54(51.9) | 25(59.5) | 32(60.4) |
| 年齢 | 11.4±14.5 | 16.3±24.3 | 28.0±34.0 |
| 肺炎合併例 | 58例(55.7%) | 14例(33.3%) | 18例(33.9%) |
| SpO2 | 94.6±4.1% | 96.3±2.7% | 96.6±2.1% |
| 入院日数 | 8.4±9.5日 | 8.2±4.7日 | 9.7±8.8日 |
| 喘鳴あり | 45例(43.2%) | 14例(33.3%) | 11例(20.7%) |
| SpO2 | 94.6±4.1% | 96.3±2.7% | 96.6±2.1% |
| A(H1N1)pdm09 | 92(88.4) | 7(16.7) | 0 |
| 型・重型 | | | |
| A(重型不詳) | 12(11.6) | 25(59.5) | 9(17.0) |
| A(H3) | 0 | - | 24(45.3) |
| B | 0 | 10(23.8) | 20(37.7) |
| ステロイド薬 | 59.2% | 52.4% | 35.8% |
| ICU入室 | 4(3.8%) | 2(4.8%) | 3(5.7%) |
| 入院日数 | 8.4±9.5日 | 8.2±4.7日 | 9.7±8.8日 |
| 転帰：死亡 | 1(1.0%) | 1(2.4%) | 2(3.8%) |

当センターで診療した最重症例 (ICU入室例) は2009/10 シーズンでは5例、2010/11 シーズンでは2例、2011/12 シーズンでは3例であった (表5)。入院理由は小児では脳症、成人ではARDSが多かった。成人では何らかの基礎疾患を有していた。

表5 最重症例 (ICU入室例)

| | 年齢 | 性別 | 型・重型 | 入院理由 | 基礎疾患 既往症 | 挿管 | 転帰 |
|---------|----|----|------|----------|---------------|----|----|
| 2009/10 | 72 | F | AH1 | ARDS | 肝硬変 | あり | 死 |
| | 57 | M | AH1 | ARDS | 多発性骨髄腫 | あり | 生 |
| | 5 | M | AH1 | 脳症+肺炎 | 特になし | なし | 生 |
| | 4 | M | AH1 | 肺炎+喘息 | 特になし | なし | 生 |
| | 6 | F | AH1 | 脳症+肺炎+喘息 | リンパ管腫 熱性痙攣 | あり | 生 |
| 2010/11 | 76 | F | AH3 | ARDS | 喘息 | なし | 死 |
| | 62 | M | B | 肺炎 | 慢性腎/心不全 | あり | 生 |
| 2011/12 | 81 | M | B | ARDS | 糖尿病 | なし | 生 |
| | 88 | F | AH3 | ARDS | 狭心症, うつ病 | なし | 死 |
| | 77 | M | AH3 | ARDS | 高血圧 | なし | 死 |

3) 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。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。

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SpO2が低値であり (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因子を求めたところ、年齢 (OR:0.946, 95%CI:0.905-0.99)、SpO2 (OR:1.066, 95%CI:1.023-1.11)、コルチコステロイド使用 (OR:4.374, 95%CI:1.04-18.46) の3つの独立した因子が検出された (表6)。

表6 入院治療を要した成人のインフルエンザウイルス肺炎—死亡に関与するリスク因子 (ロジスティック回帰分析)

| | 係数 | 標準 誤差 | P値 | オッズ 比 | 95% CI |
|---------|-------|----------|-------|----------|------------|
| 年齢 | -0.06 | 0.023 | 0.016 | 0.95 | 0.91-0.99 |
| SpO2 | 0.06 | 0.021 | 0.003 | 1.07 | 1.02-1.11 |
| ステロイド治療 | 1.48 | 0.735 | 0.045 | 4.37 | 1.04-18.46 |
| 定数 | -1.65 | 1.914 | 0.39 | 0.19 | |

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 7)。

表 7 ARDS 合併 48 例における死亡関連因子 (合併症および治療)

| | OR (95%CI) | P 値 | 調整 OR (95%CI) | P 値 |
|-------------|------------------------|-------|-------------------------|-------|
| 合併症 | | | | |
| DIC | 1.8 (0.459-7.055) | 0.494 | 3.437 (0.694-17.017) | 0.130 |
| 基礎疾患 | 8.0 (0.910-70.34) | 0.059 | 8.479 (0.932-77.124) | 0.058 |
| 喘鳴 | 0.19 (0.466-7.316) | 0.489 | 1.473 (0.344-6.315) | 0.602 |
| 細菌性肺炎 | 0.944 (0.280-3.183) | 1.000 | 0.538 (0.130-2.232) | 0.393 |
| 治療 | | | | |
| oseltamivir | 0.60 (0.174-2.060) | 0.447 | 1.094 (0.260-4.595) | 0.902 |
| peramivir | 2.99 (0.883-10.1) | 0.130 | 1.750 (0.420-7.285) | 0.442 |
| 抗菌薬 | 0.63 (0.053-7.40) | 1.000 | 0.632 (0.051-7.841) | 0.721 |
| ステロイド | 0.75 (0.135-4.159) | 1.000 | 1.048 (0.167-6.584) | 0.960 |
| パルス療法 | 1.23 (0.374-4.045) | 0.769 | 1.003 (0.284-3.547) | 0.996 |
| γ-グロブリン | 1.13 (0.328-3.855) | 1.000 | 1.882 (0.455-70780) | 0.383 |
| シベレス | 0.58 (0.179-1.890) | 0.390 | 0.921 (0.243-3.484) | 0.903 |
| タット | 6.00 (1.09-32.98) | 0.058 | 4.784 (0.831-27.532) | 0.080 |
| ヘパリン | 0.26 (0.044-1.482) | 0.215 | 0.314 (0.048-2.039) | 0.225 |
| 人工呼吸 | 0.53 (0.149-1.896) | 0.366 | 0.271 (0.061-1.210) | 0.087 |
| NIPPV | 2.63 (0.750-9.19) | 0.209 | 2.816 (0.751-10.557) | 0.125 |
| 血液浄化療法 | 2.50 (1.748-3.576) | 0.077 | | |
| ECMO | | | | |

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 8)。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。

表 8 パンデミック (2009/10 シーズン) とポストパンデミック (2010/11、2011/12 シーズン) の比較

| シーズン | パンデミック | ポストパンデミック | P 値 |
|-----------|------------|------------|--------|
| 患者数 | 59 | 99 | |
| 性別 男性 | 35 (59.3) | 69 (69.7) | 0.225 |
| 年齢 | 48 (35-59) | 72 (58-79) | <0.001 |
| ウイルス型 | | | |
| H1N1pdm09 | 30 (50.8) | 7 (7.1) | |

| | | | |
|------------------|-----------------------|------------------------|-------|
| B | 0 (0) | 18 (7.1) | |
| 不明 | 23 (49.2) | 74 (74.7) | |
| 結果 | | | |
| 死亡 | 12 (20.3) | 12 (12.1) | 0.123 |
| ICU 入室 | 22 (37.3) | 19 (19.2) | 0.015 |
| 人工呼吸 | 25 (42.4) | 24 (25.3) | 0.033 |
| ARDS | 27 (45.8) | 21 (21.4) | 0.002 |
| DIC | 9 (15.3) | 3 (3.1) | 0.011 |
| 基礎疾患 | 44 (74.6) | 79 (80.6) | 0.426 |
| COPD | 0 (0) | 16 (16.2) | 0.002 |
| 喘息 | 11 (18.6) | 12 (12.1) | 0.351 |
| 糖尿病 | 8 (13.6) | 11 (11.1) | 0.801 |
| 心不全 | 4 (6.8) | 13 (3.1) | 0.291 |
| 透析 | 0 (0) | 2 (2.0) | 0.529 |
| 臨床所見 | | | |
| 体温 | 38.2 (37.4-38.8) | 38.5 (37.8-39.1) | 0.530 |
| 呼吸数 | 21.5 (18-26) | 24 (20-30) | 0.214 |
| 収縮血圧 | 110.0 (97.5-133.5) | 128.0 (112.0-148.0) | 0.004 |
| 拡張血圧 | 69.5 (62.0-80.3) | 76.0 (61.0-90.0) | 0.092 |
| SpO ₂ | 92.0 (74.5-94.0) | 88.0 (73.0-93.0) | 0.125 |
| 喘鳴 | 20 (35.1) | 24 (25.5) | 0.268 |
| 細菌性肺炎 | 21 (35.6) | 58 (59.2) | 0.005 |
| 治療 | | | |
| 抗ウイルス薬 | | | |
| oseltamivir | 51 (96.2) | 34 (36.6) | |
| zanamivir | 1 (1.9) | 4 (4.3) | |
| laninamivir | - | 3 (3.2) | |
| peramivir | 1 (1.9) | 51 (54.8) | |
| 抗菌薬 | 50 (84.7) | 90 (91.8) | 0.191 |
| ステロイド | 35 (59.3) | 38 (40.0) | 0.021 |
| パルス | 22 (37.3) | 17 (17.9) | 0.008 |
| 臨床経過 | | | |
| 入院までの日数 | 5 (2-6) | 3 (1-5.25) | 0.198 |
| ウイルス薬投与までの日数 | 2 (1-5) | 2 (1-3) | 0.108 |
| 入院日数 | 11 (6-29.5) | 13 (9-21) | 0.621 |
| 血液検査 | | | |
| WBC | 6.9 (5.2-9.2) | 7.0 (5.3-9.9) | 0.170 |
| PLT | 14.8 (9.3-25) | 13.4 (11.1-17.2) | 0.550 |
| Alb | 3.0 (2.6-3.3) | 3.0 (2.6-3.3) | 0.377 |
| LDH | 481 (321-846) | 347 (262.8-552.5) | 0.018 |
| AST | 57 (45-108) | 47.5 (30.3-75.5) | 0.072 |
| Cr | 1.02 (0.8-1.36) | 1.2 (0.72-2.06) | 0.831 |
| CRP | 12.1 (3.1-22.7) | 17.7 (10.6-30.0) | 0.006 |
| BUN | 24 (15-30.5) | 31.3 (17.08-44.3) | 0.483 |

D. 考察

2009/10 シーズンの新型インフルエンザにより入院を必要とした症例群については、脳症など呼吸器以外の症状により入院した例、さらに超重症の ICU 入室例を除いた 89 例を対象として解析した。喘鳴を伴う肺炎例、伴わない肺炎例、喘鳴例、上気道感染症例の 4 群に分けると、喘鳴群と喘鳴を伴う肺炎の 2 群では有意に SpO₂ の低下がみられた。治療に関しては、喘鳴群と喘鳴を伴う肺炎群

で、全身性ステロイドの投与、他の喘息薬の投与、抗菌薬の投与率が有意に高かった。全身性ステロイドは喘鳴を伴う肺炎では93.3%に投与されていたが、喘鳴のない肺炎でも64.3%に投与されていた。そこで、肺炎患者をステロイド投与群と非投与群に分けて検討すると、ステロイド投与群ではSpO₂が有意に低く、酸素投与率が有意に高い、すなわち、呼吸状態の悪いことが明らかとなった。しかし、ステロイド投与群では呼吸不全が強いにもかかわらず、解熱時間、および入院日数に関してはステロイド非投与群との間に差はみられなかった。このことは、全身性ステロイドの使用はインフルエンザの治癒過程に悪影響を与えていないことを示していると考えられる。以上をまとめると、喘鳴を伴う肺炎患者において、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効果は認められず、肺炎の重症化防止に役立った可能性が示唆された。

インフルエンザにより入院を要した患者数は、2009/10のパンデミックシーズンと比べて、2010/11および2011/12のポストパンデミックシーズンの方が明らかに少なかった。入院を必要とするに至った症状については、ポストパンデミックシーズンでは2009/10シーズンと比べ、呼吸器症状が原因である率はやや低いものの、最も頻度の高い入院理由であった。しかし、パンデミックでは最も多かった肺炎の頻度(55.7%)は、ポストパンデミックシーズンでは33.3%、33.9%と減少した。そして、これに呼応するように、入院時のSpO₂もポストパンデミックシーズンの方が高い傾向がみられた。また、喘息の合併頻度はポストパンデミックシーズンではやや減少した。このことは、ポストパンデミックシーズンの方が肺炎にしても喘息にしても症状が軽いことを示唆している。その要因としては、型・亜型のなかで新型A/H1N1の頻度が減少したこととの関連性が考えられる。

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が明らかとなった。

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、SpO₂、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。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。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。また、発症から抗ウイルス薬の投与までの期間は、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示唆された。

E. 結論

入院を必要とする喘鳴を伴う新型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。

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、SpO₂、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. 研究発表

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) [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.

2. 学会発表

- 1) 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. 4th Oxford Influenza Conference 2011 (Oxford, United Kingdom). Sept, 2011.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

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

インフルエンザ心筋炎の全国臨床調査研究

研究分担者 浮村 聡 大阪医科大学内科学総合診療科 教授
研究協力者 和泉 徹 北里大学医学部名誉教授
猪又孝元 北里大学循環器内科 講師
岸 勘太 大阪医科大学小児科 助教
河上千尋 大阪医科大学小児科 助教
玉井 浩 大阪医科大学小児科 教授

研究要旨

インフルエンザの合併症として頻度は低いが、発生した場合は重篤な心筋炎について日本における疫学を明らかにするため後ろ向きインフルエンザ心筋炎の全国臨床観察研究を行った。2009/2010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）、2010/2011シーズンは4例（劇症型2例）のみであった。小児における3シーズンの比較調査では小児の心筋炎は、2009/2010シーズンが8例（7例がH1N1pdm B型が1例）、2010/2011シーズンが4例（A型が1例、B型が3例）、2010/2011シーズンがB型2例のみであった。インフルエンザ心筋炎はパンデミックシーズンには増加し、次のシーズンでは減少すると考えられた。心筋炎はインフルエンザ症状発症後3日以内に発症し急激に悪化している症例が多く、合併症のない成人や小児でも発症する。診断には病歴聴取、理学的所見に加え心電図、心筋逸脱酵素でスクリーニングし疑わしい症例では心臓超音波検査を行うことが必要である。原因療法として抗ノイラミニダーゼ阻害薬を投与し、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。

また小児科医に対する意識調査では、成人で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低いことが明らかとなった。大流行時には臨床家特に小児科医師へのインフルエンザ心筋炎合併の頻度上昇に関する注意喚起の必要性が示唆される。

A. 研究の目的

心筋炎は発症すれば重症となることが多いが発症頻度が低い。また無症候性心筋炎が多発している可能性も考えられるが、生検標本がなければ確定診断はできず疫学的に発生率は不明で心筋炎の多数例を扱った臨床研究は乏しい。心筋炎の病因ウイルスとしてはコクサッキーウイルスやアデノウイルスが多くインフルエンザの頻度は低いと考えられる。

2009年にインフルエンザパンデミックが発生し、2009-2010シーズンにおけるインフルエンザ(A/H1N1pdm2009)による死亡198例のうち13例の死因が心筋炎であり、インフルエンザの大流行時には心筋炎は重要な合併症と考えられた。通常心筋炎急性期にその原因微生物を同定できることは稀であるが、今回の大流行時の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ニダーゼ阻害薬による原因療法が確立していた。このことが他の病因による心筋炎との大きな相違点である。

本研究の目的はインフルエンザの合併症として頻度は低いが、発生した場合は重篤な心筋炎について日本における疫学を明らかとし、次のパンデミックにおける対策立案に貢献することにある。また新型インフルエンザ心筋炎の診断・治療に関するガイドラインの作成を目指す本研究は観察研究ではあるが、インフルエンザ心筋炎の過去の疫学データは乏しいことから学術的に貴重である。また本研究の結果を検討することで次のパンデミックにおけるインフルエンザ心筋炎の致死率低下に貢献しうるものと考え

られる。

B. 研究方法

平成22年度は日本循環器学会と共同で後ろ向きインフルエンザ心筋炎の全国臨床観察研究を行った。尚、心筋炎の診断は日本循環器学会の定めた「急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン」に準じて行い、H1N1pdm2009の診断は、インフルエンザ迅速診断キット、RT-PCR法とその時期の疫学情報から総合的に診断した。さらに新型インフルエンザ心筋炎(H1N1pdm2009)の前向き全国観察のプロトコルを作成、日本循環器学会のホームページに掲載し、学会会員にニュースレターを用いて研究参加を呼び掛けた。

平成23年度にはインフルエンザH1N1pdm心筋炎はパンデミック時期にのみ発生が増加するという仮説の検証のため郵送による2009/2010シーズン（大流行時）と2010/2011シーズン（大流行後）におけるインフルエンザH1N1pdm2009心筋炎の全国後ろ向き観察研究を行った。対象は循環器専門医研修施設(976施設)とし2011年9月に発送し2012年1月までに360施設から回答を得た。

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と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2009/2010シーズン（大流行時）、2010/2011シーズン（大流行後）、2011/2012シーズン（A型はH3N2が流行）におけるインフルエンザ心筋炎の疫学調査ならびにインフルエンザ心筋炎の意識調査を行った。287施設から回答があった。

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)

本臨床調査研究は大阪医科大学での倫理委員会承認を得、個人情報の保護を行った。ま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るとともに感染動物実験専用の施設を用いた。

C. 研究結果

平成22年度は日本循環器学会と共同で後ろ向き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)の心筋炎患者が報告された(Circ J vol. 74, 2193-2199, 2000)。平均年齢は44歳、7例は基礎疾患を有さなかった(表1)。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。さらに詳細な検討のため新型インフルエンザ心筋炎(H1N1pdm2009)の前向き全国観察のプロトコールを作成、日本循環器学会のホームページに掲載し、学会会員にニュースレターを用いて研究参加を呼び掛けたが、報告がなかった。

平成23年度の郵送による2009/2010シーズン(大流行時)と2010/2011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後ろ向き臨床観察研究では360施設から回答を得た。2009/2010シーズンのインフルエンザ心筋炎(H1N1pdm2009)は25例(男性17例、女性8例、平均年齢40±20歳)であったのに対し、2010/2011シーズンは4例(男性1例、女性3例、平均年齢45±15歳)のみであった(表1)。心筋炎は生検あるいは剖検にて9例にて組織学的に確定診断が得られた。組織的には心筋細胞壊死、心筋細胞変性、炎症性細胞浸潤、間質浮腫、線維化などの所見を認めた。今回の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。残りの症例はガイドラインに準じて臨床的に診断された。RT-PCR陽性であるか、インフルエンザA型が迅速診断陽性であることとその当時の疫学情報等からH1N1pdm2009感染症であると診断した。心筋生検1例、剖検1例で心筋組織を用いたRT-PCRを行ったがH1N1pdm2009陰性であった。

29例中16例において心症状(呼吸困難、胸痛、低血圧、失神など)がインフルエンザ様症状(発熱、咳、咽頭痛など)の発症後3日以内に出現した。一方で心症状が数週間持続し心不全で入院した症例や、いったんインフルエンザ様症状が軽快したのちに心肺停止や心不全で入院した症例など多彩な臨床像を示した。基礎疾患で最も多かったのは呼吸器疾患(喘息、慢性閉塞性肺疾患)の7例で基礎疾患がない心筋炎患者は15例であった。肺炎の合併を6例に認めた。

心電図変化についてはST-T変化が最も高頻度に認められるなど殆どの症例で認められた。致死的不整脈を7例で認めた。心不全合併例では胸部X線検査で心拡大や肺うっ血を認めた。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。2例を除いて心臓超音波検査における心筋収縮力の低下を認め、死亡した8例と不完全な改善を示した2例を除き心機能は回復した。また一部では心筋の浮腫を示す

心筋壁肥厚や心膜液貯留を急性期に認め、その後回復した。冠動脈造影あるいはCTは18例で行われ冠動脈疾患は否定された。また心臓MRIは2例で行われたが、劇症型心筋炎の1例において心臓MRI2強調画像において心筋炎病巣を反映すると考えられる高信号領域を認めたという報告を行った。

治療に関しては1例を除き抗インフルエンザ薬(オセルタミビルあるいはペラミビル)が早期に投与された。徐脈性不整脈に対して一時的ペースメーカー挿入が行われた。

劇症型は総計17例(男性12例、女性5例、平均年齢33±19歳)でそのうち8例が死亡した。2009/2010シーズンのインフルエンザ劇症型心筋炎は15例であったのに対し、2010/2011シーズンは2例のみであった。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。人工呼吸器は15例で使用された。

平成24年度の小児における3シーズンの比較調査では2009/2010シーズン(大流行時)の小児の心筋炎は8例(A型7例、B型1例、男性4例、女性4例、劇症型心筋炎が6例、死亡3例)2010/2011シーズン(大流行後)は4例(A型1例、B型3例、男性1例、女性3例、劇症型心筋炎が4例、死亡1例)2011/2012シーズンは2例(B型2例、男性1例、女性1例、劇症型心筋炎1例、死亡1例)のみであった(表1)。各シーズンの小児のべ入院患者数は各シーズン約30万人であった。また81施設からはインフルエンザによる入院患者数の報告があり、2009/2010シーズンは1977例、2010/2011シーズンは482例、2011/2012シーズンは474例であった。大流行時には所謂社会的入院はないという病院から45%を占めたという病院まで様々であった。他のインフルエンザの合併症として肺炎に関しては69病院から回答があり、2009/2010シーズン(大流行時)は1,050例、2010/2011シーズン(大流行後)は228例、2011/2012シーズンは166例であった。脳症に関しては70病院から回答があり、2009/2010シーズンは107例、2010/2011シーズンは25例、2011/2012シーズンは44例であった。

平成24年度には全国の小児科医への意識調査も行い451名から回答を得た。インフルエンザ診療において全例(8.2%)あるいは入院症例(12.6%)で心筋炎の合併を想定するとする小児科医は20.8%であった。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。入院時にルーチンに行う検査としては血液検査が97.6%、胸部X線写真が87.6%、呼吸器の培養検査が60.8%であり、心電図をルーチンに施行すると答えた小児科医は3.3%、心臓超音波は0.7%であった。心筋炎の診断、重症度の判断に有用なCPKの採血は75.4%が行うが、CPKアイソザイムは3.3%、BNPもしくはNTpro-BNPは1.8%、トロポニンT迅速検査は0.2%であった。

入院時に心電図検査を行う理由についての問いでは、心拡大を82.9%、心音異常を77.2%、心雑音を73.6%、胸痛を65.4%、頻脈を57.9%の小児科医が理由として挙げているが、ルーチンに行うとした小児科医は1.1%であった。心臓超音波検査を行う理由としての上位は心拡大が83.4%、心音異常が79.4%、心雑音が73.6%であり、次に心電図異常が75.4%であった。ルーチンに心臓超音波検査を行うとした小

児科医は0.2%であった。インフルエンザ心筋炎症例を経験したことのある医師は13.7%であった。今回の意識調査の最後にインフルエンザ心筋炎を意識しているかという問いを再度行ったところ全例(19.3%)あるいは入院症例(24.2%)で心筋炎の合併を想定する回答者は43.5%と有意に増加した。

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。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。

D. 考察

心筋炎は循環器疾患の中では重篤だが発症頻度の少ない疾病である。また無症候性心筋炎は多発している可能性が考えられるが、生検標本がなければ確定診断はできず疫学的に発生率は不明で心筋炎の多数例を扱った臨床研究は乏しい。心筋炎の多くは細菌やウイルスなどの感染によって発症する。従来、急性心筋炎の原因ウイルスとしてコクサッキーB群ウイルスなどエンテロウイルス最も高頻度とされてきた。インフルエンザウイルスは心筋炎の病因ウイルスの一つであるが、欧州で624例の心筋炎患者の心筋生検からPCRでウイルスゲノムの検出を試みた報告でインフルエンザはわずか5例(0.8%)であり、季節性インフルエンザ流行期のインフルエンザ心筋炎の症例報告も少なく、インフルエンザは心筋炎を起しやすいウイルスとは考えにくい。

インフルエンザH1N1pdm2009心筋炎はパンデミック時期にのみ発生が増加するという仮説の検証のため今回2009/2010シーズン(大流行時)と2010/2011シーズン(大流行後)におけるインフルエンザ心筋炎の比較を行った。2009-2010シーズンのH1N1pdm2009インフルエンザ心筋炎は25例、2010-2011シーズンは4例のみであった。劇症型心筋炎に限ると2009-2010は13例、2010-2011シーズンは2例のみであった。従ってインフルエンザH1N1pdm2009心筋炎はパンデミックシーズンに比して次のシーズンでは大きく減少すると考えられる。

また平成24年度の小児対象の研究により、大流行時に心筋炎が増加することは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可能性が考えられる。

他の合併症について、小児の肺炎に関しては2009/2010シーズンは1,050例、2010/2011シーズンは228例、2011/2012シーズンは166例であった。小児の脳症に関しては2009/2010シーズンは107例、2010/2011シーズンは25例、2011/2012シーズンは44例であった。これらに関しても大流行時には増加したと考えられるが、A型の心筋炎の激減とは少し様相が異なる。その原因としてインフルエンザ心筋炎ではインフルエンザウイルスの心臓親和性が決して高くはなく、免疫反応の役割が高いと考えられることから、成人に比して小児において過剰な免疫反応がおこりにくいことが一つの原因である可能性が考えられる。また海外でも大流行時のインフルエンザ心筋炎について58例の報告が行われており、そのうち14例が小児であった。従ってH1N1pdm2009インフルエ

ンザでは、世界的にも季節性に比して心筋炎合併が高頻度であった可能性が示唆される。またワクチン接種ないしはインフルエンザの罹患による抗体の獲得がインフルエンザ心筋炎発症抑制に重要である可能性が考えられる。

小児科医の意識調査ではインフルエンザ診療において全例あるいは入院症例で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。ま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%、心臓超音波検査は0.7%にすぎなかった。従って小児科において軽症の心筋炎が見逃されている可能性は否定できない。今回の意識調査の最後にインフルエンザ心筋炎を意識しているかという問いを再度行ったところ全例あるいは入院症例で心筋炎の合併を念頭に入れるという回答者は43.5%に増加し、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。

今回の新型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発症後3日以内に発症し急激に悪化している症例が多く臨床的に注意が必要である。インフルエンザ症状が改善した後の亜急性期に発症した症例も認めるなど経過は多彩で、また29例中15例は合併症がなかったことから、大流行時には心筋炎の合併についての注意喚起が重要と考えられる。

診断において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と考えられる。また新しい診断法としてMRIの有用性を示す報告が行われた。入院第4病日の劇症型心筋炎症例のMRIのT2強調画像にて後壁ならびに心尖部に高信号を認め、心筋炎の組織所見は軽く、MRIにて一過性の炎症性変化をとらえられる可能性が示唆された。

2002年の日本循環器学会主導の劇症型心筋炎の観察研究の報告によれば、体外補助循環を要した患者52例で救命できたのは30例で生存率57.7%であった。平成23年度の調査では体外補助循環を要した患者13例で救命できたのは9例で生存率は69%であり、この研究と有意な差はなくノイラミニダーゼ阻害薬投与が体外補助循環を要する劇症型心筋炎の生存率を向上させるという明らかな証拠は得られなかった。ただこれはノイラミニダーゼ阻害薬投与の有用性を否定するものでは決してない。今後はインフルエンザ心筋炎に対する治療法として抗ウイルス療法、抗サイトカイン療法の両面から検証していく必要がある。

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。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。従ってマウスにおける組織所見も軽度でヒトと同様であり、インフルエンザウイルスの心臓親和性は高くないと考えられた。木戸らはマウスのインフルエンザ心筋炎発症にトリプシン2の活性化が関与し、その結果MMPやサイトカインが過剰発現し、抗トリプシン薬で抑制されると報告している。またインフルエン

ザ感染におけるサイトカイン過剰発現の中心は肺の血管内皮細胞で、上皮細胞ではないとの報告もあり、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インフルエンザ心筋炎発症に強く関与するという仮説は有力と考えられる。また分担研究者が総説で報告したように剖検例で心筋、脳において出血がみられていることも血管内皮障害の存在を支持する証拠と考える。

また心筋炎の発症頻度が低いため、多数症例の報告が少なく、エビデンスレベルは低い状況においてこのような調査の蓄積が重要と考えられる。さらに今後の方策としての重要な点として次の3点が考えられる。

1. 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可能性が示された。従ってこうした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考えられる。
2. ワクチン接種ないしはインフルエンザの罹患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る可能性が考えられる。従ってパンデミックウイルスに対するワクチンの開発、製造、接種をできるだけ速やかに行うことが必要と考えられる。
3. 臨床家特に小児科医師へのインフルエンザ心筋炎に対する注意喚起の必要性が示唆される。基礎疾患のない健康成人や健康な小児でも発症し重篤化することを周知する必要がある。

E. 結論

以上より本研究の結果を総括する。

- 1) 大流行時にはインフルエンザ心筋炎の発症は増加すると考えられる。合併症のない成人や小児でも発症する。
 - 2) 診断には病歴聴取、理学的所見に加え心電図、心筋逸脱酵素でスクリーニングし疑わしい症例では心臓超音波検査を行うことが必要である。
 - 3) 原因療法として抗ノイラミニダーゼ阻害薬を投与し、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) ワクチン接種ないしはインフルエンザの罹患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る可能性が考えられる。
 - 5) 心筋炎についての注意喚起も考慮すべきである。
- 最後に本研究の目的の一つである新型インフルエンザ心筋炎の診断・治療に関する手引きの案を表2に示す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 浮村 聡, 神崎裕美子, 出口寛文. インフル

エンザ A(H1N1) 心筋炎. *総合臨床*. 59(8):1776-1781, 2010.

- 3) 浮村 聡, 神崎裕美子. 心疾患とインフルエンザ. *ハートナーシング*. 23(10):92-94, 2010.
- 4) 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.
- 5) JCS Joint Working Group. (Chair: Izumi T) Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ J*. 75(3): 734-743, 2011.
- 6) Takeuchi I, Imaki R, Inomata T, Soma K, Izumi T. MRI is Useful for Diagnosis of H1N1 Fulminant Myocarditis: *Circ J*. 74(12): 2758-2759, 2010.
- 7) 浮村 聡, 神崎裕美子, 出口寛文. インフルエンザ感染と心筋炎. *呼吸と循環*. 59(4):401-408, 2011.
- 8) 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.
- 9) Ukimura A, Satomi H, Ooi Y, Kanzaki Y. Myocarditis Associated with Influenza A H1N1pdm2009. (Review) *Influenza Research and Treatment*. Published online 2012.

2. 学会発表

- 1) 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、2011年4月、東京.
- 2) 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、2011年6月、札幌.
- 3) 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.
- 4) Ukimura A, Kanzaki Y, Izumi T. Fulminant myocarditis associated with Influenza A H1N1pdm2009 in Japan. The ESC CONGRESS 2012 Congress, Aug, 2012. Munich Germany.
- 5) 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、2012年9月、横浜.
- 6) 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、2013年3月、岐阜.

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

表1

インフルエンザ心筋炎全国臨床調査(H22-24)

新型インフルエンザ心筋炎の後ろ向き全国臨床観察研究(H22研究)
心筋炎は15例(男性9例、女性6例)、平均年齢は44歳、7例は基礎疾患なし
劇症型心筋炎は12例で、10例は体外補助循環を要し、8例で救命。劇症型でも組織所見は軽度。

| 新型インフルエンザ心筋炎(H23研究) | 2009/10シーズン | 2010/11シーズン |
|---------------------|-------------|-------------|
| 症例数 | 25 | 4 |
| 性別(男/女) | 17/8 | 1/3 |
| 年齢 | 39±21 | 45±15 |
| 予後(生存/死亡) | 19/6 | 2/2 |
| 成人/未成年 | 20/5 | 4/0 |
| 劇症型心筋炎(成人/未成年) | 15(10/5) | 2(2/0) |
| 心筋生検/剖検 | 10/3 | 0/1 |
| IABP/PCPS使用(生存/死亡) | 13(9/4) | 2(0/2) |
| 人工呼吸器使用(生存/死亡) | 17(11/6) | 4(0/2) |

| 小児インフルエンザ心筋炎(H24研究) | 2009/10シーズン | 2010/11シーズン | 2011/12シーズン |
|---------------------|-----------------|---------------|-------------|
| 症例数 | 8 (H1N1:7, B:1) | 4 (A:1, B:3) | 3 (B:3) |
| 性別(男/女) | 5/3(H1N1:2,B:1) | 1(A:1)/3(B:3) | 1/2 |
| 予後(生存/死亡) | 5(H1N1:4,B:1)/3 | 3/1(B) | 2/1 |
| 劇症型心筋炎 | 6(H1N1pdm:6) | 3(A:1,B:2) | 3 |
| IABP/PCPS使用(生存/死亡) | 2(2/0)(H1N1) | 1(1/0)(B) | 1(0/1) |

Circ J 74: 2193-2199.2010

J Infect Chemother. Published online:23 Oct. 2012

研究分担者:大阪医科大学 浮村 聡

表2

新型インフルエンザ心筋炎の診断・治療に関する手引き(案)

1. インフルエンザ症状発現後、1-3日後に、心症状(胸痛、失神、呼吸困難、動悸、ショック、けいれん、チアノーゼ)を発症するものが多い。
2. 基礎疾患としては肺疾患の頻度が高いが、基礎疾患のない子供や20代、30代の成人でも発症する。
3. 鼻腔ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、鼻腔吸引液などを用いた迅速キットあるいはRT-PCRによりインフルエンザの病因診断が発症時に可能である。インフルエンザ心筋炎の証明にはpolymerase chain reaction(PCR)法を用いた心筋からのウイルスゲノム検出が用いられるが、生検組織からの検出は困難で剖検やLVAD装着時の切除心筋など一定量の組織が必要な可能性が高い。
4. 身体所見では、頻脈、徐脈、不整脈、心音微弱、奔馬調律(Ⅲ音やⅣ音)、心膜摩擦音などがみられる。
5. 多くの場合、心電図は経過中に何らかの異常所見を示すことが多く、スクリーニングに有用である。所見としては、ST-T波が非特異的だが頻度が高い。I~Ⅲ度の房室ブロック、心室内伝導障害(QRS幅の拡大)、R波減高、異常Q波、低電位差、期外収縮の多発、上室頻拍、心房細動、洞停止、心室頻拍、心室細動、心静止など多彩である。
6. 心エコー図では、局所的あるいはびまん性に壁肥厚や壁運動低下がみられ、しばしば心膜液貯留を認める。
7. 血清中に心筋構成蛋白(心筋トロポニンTやCK-MB)を検出できる。CRPの上昇、白血球の増多も認める。トロポニン定性の感度は十分でなく高感度トロポニン定量が望ましい。
8. 上記の第2~5の四項目所見は数時間単位で変動する。被疑患者では経時的な観察が必要である。
9. 成人では、急性心筋梗塞との鑑別診断が不可欠である。
10. 心内膜心筋生検による組織像(心筋壊死あるいは変性、リンパ球中心の細胞浸潤、間質の浮腫)の検出は診断を確定する。ただし、組織所見は比較的軽度で、組織像が検出されなくても本症を除外できない。またMRIのT2強調画像での高信号は心筋の炎症を反映し有力な診断法となりうる。
11. 抗ノイラミニダーゼ薬による原因療法を行う。
12. 劇症型心筋炎は救命のため体外式補助循環による集中治療を要する。従って円滑な患者の搬送のため施設間連携体制を確立し、大流行時に心筋炎合併の頻度が上がることの注意喚起を行う必要がある。
13. 大流行時には心筋炎発症の頻度は増加する。ワクチンによる抗体獲得により心筋炎発症を抑制できる可能性が高い。

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

| | | |
|-------|--------|-------------------------|
| 研究分担者 | 池松 秀之 | 九州大学先端医療イノベーションセンター特任教授 |
| 研究協力者 | 河合 直樹 | 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班長 |
| | 柏木 征三郎 | 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 |
| | 岩城 紀男 | 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 |
| | 廣津 伸夫 | 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 |

研究要旨

過去3シーズン（2009-2010～2011-2012）において、流行したインフルエンザウイルスの型および亜型は変化した。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型がこの研究の2シーズン目である2010-2011シーズン以降に復活した。ま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。2009-2010と2010-2011シーズンのA(H1N1)pdm09では、患者より分離されたウイルスで、オセルタミビルに対する IC_{50} 値の異常高値が1～2%程度にみられた。これらのウイルスではペラミビルに対する IC_{50} 値も高く、その原因と考えられるH275Y変異の存在が2010-2011年期の解析により示された。

A. 研究目的

H21年（2009年）に新型として出現したA(H1N1)pdm09はWHOによりパンデミック宣言がなされた。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。

流行するインフルエンザの亜型は毎年のように変化していることから日本臨床内科医会インフルエンザ研究班では、所属する全国約10数施設を中心に、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、その情報を臨床データの解析に提供して、ウイルスの型・亜型と抗インフルエンザ薬の効果等との関連を明らかにする調査を継続している。

本研究において、各インフルエンザ流行期の亜型を経年的に調査し、ウイルスの型・亜型別の臨床的な特徴や抗インフルエンザ薬の効果についての検討を可能にした。また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（ IC_{50} ）やH275Y変異の有無について検討を行うことにより、耐性ウイルスの出現に関する情報収集も行った。

B. 研究方法

2009-2010年～2011-2012年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、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、さらに型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。また、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、ウイルスの残存を検討した。さらに各ノイラミニダーゼ（NA）阻害薬に対する IC_{50} 値も測定し、一部の症例ではH275Y変異の有無を遺伝子解析した。

（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。登録基本データはID、イニシャル、性別、生年月日とし、個人名や住所などの個人の特定につながる情報は記載しなかった。また、臨床検体については別にID番号を設定し、第三者が個人の特定をできないように配慮を行った。

C. 研究結果

(1)2002-2003年以降、日本臨床内科医会（日臨内）ではPCRによる（亜）型のデータを解析しており、これらのデータも含めて図1に示す。2009-2010年流行期はA(H1N1)pdm09がほぼ100%を占め、次いで2010-2011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2011-2012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（図1、2）。

(2)A(H1N1)pdmの平均年齢は2009-2010年期が20.0歳、2010-2011年期は25.6歳と若干上昇した。またH3N2の平均年齢も2010-2011年期から2011-2012年期に19.1歳から27.8歳に大幅に上昇し、2011-2012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（図3）。これに対してBは2010-2011年期から2011-2012年期に、平均13.0歳から16.7歳に若干上昇したものの、両シーズンともに平均20歳以下と低かった。

(3)オセルタミビルに対する IC_{50} 値が著しく高いウイルスは2009-2010および2010-2011年流行期のA(H1N1)pdm09で1～2%程度であった。2010-2011年には他のNA阻害薬に対する IC_{50} 値も測定したが、オセルタミビルに対する IC_{50} 値が異常に高い2例ではペラミビルに対する IC_{50} 値も異常高値を示した（ただしその異常の程度はオセルタミビルよりも軽かった）。なおこの2例ではH275Y変異を認めた。またH3N2やB型に対する IC_{50} の異常高値はみられなかった。

D. 考察

H1N1pdm09 ウイルスはパンデミックウイルスとして出現し、2009-2010年流行期はA(H1N1)pdm09一色の流行となり、これ以外のA型ウイルスはほとんどみられなかった。この後も2009-2010年同期同様のH1N1pdm09主体の流行が何年か続くと思われたが、翌2010-2011年流行期には早くもH3N2型が復活し、Bと併せて3(型)の混合流行となった。そして2011-2012年期にはH1N1pdm09型はほとんど検出されなかった。H1N1pdm09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。また、この3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、遺伝子変異と患者の年齢と言う観点から研究を進める事も意義があるのではないかと思われた。

抗インフルエンザ薬の効果の指標として、ウイルスの各薬剤に対する IC_{50} が測定されている。本研究において、 IC_{50} 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_{50} の異常高値はみられなかった。しかしかつて2007-2008年シーズンに北欧等で発生したH275Y変異によるオセルタミビル耐性ソ連型が1年余りで世界中を席卷したことを考えると、今後も引き続き耐性ウイルスに対する警戒は必要と考えられた。

オセルタミビルに対する IC_{50} 値が著しく高いウイルスではH275Y変異が認められ、ペラミビルに対しても IC_{50} の異常高値を示した、H1N1型のウイルスにおいてはH275Y変異により、オセルタミビルだけでなくペラミビルの臨床効果が低下する可能性があり、その出現については継続的なサーベイランスが必要と思われる。

E. 結論

(1) 2009-2010年流行期はA(H1N1)pdm09がほぼ100%を占め、2010-2011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、2011-2012年流行期は、H3N2(73%)とB型(27%)の混合流行であった。

(2) 流行する型は毎年のように変化しているが、現状では4種類のNA阻害薬に対する耐性はH1N1pdm09の一部(1~2%程度)を除いてはほとんど問題ないと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawai, N. et al., Clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir for treatment of influenza A virus subtype H1N1 with the H274Y mutation: a Japanese, multicenter study of the 2007-2008 and 2008-2009 influenza seasons. *Clin Infect Dis*, 2009. 49(12): p. 1828-35.
- 2) Kawai, N. et al., Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A(H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect*, 2009. 59(3): p. 207-12.
- 3) 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): p. 851-7.
- 4) Kawai, N. et al., 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(3): p. 375-81.
- 5) 池松秀之ほか. 吸入型抗インフルエンザ薬ザナミビルの呼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～. *日本臨床内科医会誌*, 26(2): 215-219, 2011.
- 6) 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;18:529-33.
- 7) 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): p. 211-7.
- 8) 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): p. 180-6.
- 9) Kawai, N. et al., 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.
- 10) 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.
- 11) 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.