

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）
分担研究報告書

重症例の治療効果および予後に関する検討

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 臨床試験部門
研究協力者 日本臨床内科医会 インフルエンザ研究班

研究要旨

2009年に出現し新型インフルエンザとされたH1N1pdm09による被害は、世界において比較的少なかったが、次に新型インフルエンザが出現した際の備えを怠ると、今回の新型の経験とは異なった大きな被害が出ることも予測される。その際に重要なポイントの一つは「重症肺炎」であることは確実と思われる。

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班が実施しているインフルエンザ研究における肺炎例の情報を集めた。2011-12年流行期に登録されたインフルエンザ患者はA型が340例、B型が126例で、肺炎あるいは入院の報告は4例で全員H3N2型であった。肺炎は2例で全体における割合は0.4%であった。入院の報告は2例であった。70才以上における肺炎あるいは入院の割合は15%（3/20）と高率で、高齢者において発生頻度が高いことが確認された。福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランスの結果では、ICU入室や人工呼吸器の利用が70才以上と1~9才に集中していた。高齢者においてインフルエンザの発症頻度が低いのに肺炎や重症例が多いのかについて、そのメカニズムは不明である。今回の調査結果では必ずしも糖尿病などの基礎疾患が重要な因子とはなっていなかった。高齢者人口が今後も増加することを考えると新型インフルエンザ発生時に高齢者にも多数の発症者が出る可能性があり、その対策については十分な検討が必要と思われた。

A. 研究目的

2009年4月に出現したブタ由来と考えられる新型インフルエンザウイルスH1N1pdm09は世界中に流行が拡大し、日本でも2009-2010年流行期はH1N1pdm09が流行の主体となった。新型インフルエンザの出現から1年経過した2010-2011年流行期は、H1N1pdm09と共にH3N2とB型の流行がみられ、従来の季節性インフルエンザの流行パターンに類似した流行となった。2011-2012年流行期は、H3N2とB型の流行がみられH1N1pdm09はほとんどみられなくなった。

今回の新型インフルエンザとされたH1N1pdm09の出現による被害は少なかったが、次に新型が出現した際の備えを怠ると、今回の新型の経験とは異なった大きな被害が出ることも予測される。その際に重要なポイントの一つは「重症肺炎」であることは確実と思われる。現在の毎年のインフルエンザ流行においても肺炎の合併は稀ではなく、重症肺炎による死亡もめずらしくない。しかしながらその疫学や病態についてのデータは少ない。

本研究では日本臨床内科医会インフルエンザ研究班が実施しているインフルエンザ研究における肺炎例の情報を集め、肺炎及び重症肺炎の発

生やリスクファクター、有効な治療、予後などについて検討を行う。また、九州地区における協力病院でのデータや、厚生労働省が行っているサーベイランス事業のデータを参照し、重症肺炎の治療法やガイドラインについて考えることを目的とする。

B. 研究方法

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の研究は、日本臨床内科医会に所属する全国の医療機関の中で研究への参加を希望した医療機関による研究である。その研究対象はインフルエンザを疑って迅速診断が実施された外来患者である。研究への協力について同意が得られた患者について、迅速診断の結果が陽性、陰性に関わらず原則としてウイルスの分離とPCR法によるインフルエンザウイルス検出が実施されている。検体としては鼻腔拭い液、咽頭拭い液、鼻腔吸引液、鼻汁・鼻かみ液を用い、ウイルス分離は標準的な方法でMDCK細胞を用いて実施している。PCRには、H1N1pdm09および季節性インフルエンザのAH1N1、AH3N2、B、それぞれのインフルエンザウイルスに特異的なプライマーを用いている。入院や肺炎に

関する情報は、主として患者本人及び家族よりの聞き取りによって行われている。

(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

2011-12 年流行期に登録されたインフルエンザ患者は A 型が 340 例、B 型が 126 例であった。A 型は全例 H3N2 型で A (H1N1) pdm09 はみられなかった。肺炎あるいは入院の報告は 4 例で全員 H3N2 型であった(表 1)。肺炎は 2 例で全体における割合は 0.4%であった。患者の年齢は 6 才と 71 才であり男性 1 名女性 1 名であった。入院の報告は 2 例で 74 才の男性と 82 才の女性であった。70 才以上における肺炎あるいは入院の割合は 15%(3/20)と高率であった(図 1)。

福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランスでは 350 人の報告があった(表 2)。その中で ICU 入室が 8 例、人工呼吸器の利用は 3 例となっている。それらの年齢分布をみると 1 才から 9 才と 70 才以上に集中していた。

九州地区における病院の入院した肺炎患者の 2010 年 11 月から 2011 年 4 月までの調査からは 146 例の入院データが得られた(表 3)。この中でインフルエンザ迅速診断キットが陽性であるという事が確認されている。インフルエンザである事が確認された 6 例は 1 月から 4 月にみられており、流行がみられていた 1 月及び 2 月にそれぞれ 2 例と 3 例と多かった。

D. 考察

重症肺炎はインフルエンザにおける重要な合併症であり、その対策はインフルエンザ対策、特に新型インフルエンザ対策において重要な課題であるということはいままでのない。ノイラミニダーゼ阻害薬を用いた発症から 48 時間以内の治療により、肺炎の発症頻度は大幅に低下したと考えられているが、実際の肺炎や重症インフルエンザの発生についてのデータは少ない。日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の調査では 466 例のウイルス分離による確定例において 2 例の肺炎と

2 例の入院が報告されている。年齢をみるとやはり 70 才以上が 3 例であり高齢者において発症頻度が高いことが確認された。

何故高齢者においてインフルエンザの発症頻度が低いのに肺炎や重症例が多いのかについて、そのメカニズムは不明である。今回の調査結果では必ずしも糖尿病などの基礎疾患が重要な因子とはなっていなかった。慢性疾患を持たない高齢者においても肺炎や入院が少なからず起こることを認識する必要があると思われる。高齢者人口が今後も増加することを考えると新型インフルエンザ発生時に高齢者にも多数の発症者が出る可能性があり、その対策については十分な検討が必要と思われた。

今回の研究の直接的な結果ではないが、福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランスの結果でも ICU 入室や人工呼吸器の利用が 70 才以上と 1~9 才に集中していることをみると、高齢者におけるインフルエンザ予防と肺炎の発症を予防するための治療が重要であると思われる。また、九州地区における入院肺炎の調査でインフルエンザと診断された肺炎入院患者がインフルエンザ流行と時期を同じくして増加している。新型インフルエンザ流行時にその流行の速度を低下させる対策やそのピークにおける発生患者数を低下させる対策は重症インフルエンザ患者の治療対策の一つとして重要な因子であると考えられる。

E. 結論

(1) インフルエンザ罹患時の肺炎や入院はノイラミニダーゼ阻害薬を用いた早期治療が普及した現在でもその頻度は低いが発生しており、特に 70 才以上ではその頻度が高い。

(2) ICU 入室や人工呼吸器が使用された重症例は 70 才以上で特に多く、重症化のメカニズムについては年齢という因子を考慮した研究が必要である。

(3) 重症例や肺炎例の発生はインフルエンザ自体の流行に関連しておりインフルエンザの流行対策は間接的に重症インフルエンザの治療体制を考える上で重要な点であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ikematsu, H., N. Kawai, and S. Kashiwagi. 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): p. 529-33.

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.

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.

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.

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

2. 学会発表

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) 2012.4.15

池松秀之. インフルエンザ診療の進歩. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会 (長崎), 2012.4.25

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) 2012.4.25

H. Ikematsu, N. Kawai, N. Iwaki, S. Kashiwagi. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 influenza seasons in Japan. 15th International Congress on Infectious Diseases (Bangkok), June, 16th. 2012

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) 2012.10.7

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) 2012.10.12

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) 2012.11.05

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 2011-12年流行期における肺炎合併例および入院例(A/H3 340例、B型 126例)

年齢 (yr)	性	型・ 亜型	体重 (kg)	合併症	転帰	治療薬	発症から 治療開始 まで	CRP	WBC	昨年 罹患	ワクチン		基礎疾患
											昨年	今年	
6	F	A/H3	23	肺炎	外来 治癒	L	27 hr	N/A	N/A	なし	なし	なし	なし
71	M	A/H3	50	肺炎	外来 治癒	P	1 hr	5.3	4800	なし	1回	1回	心疾患、脳卒中
74	M	A/H3		喘息 発作	入院 治癒	P	43 hr	6.8	8200	なし	1回	1回	気管支喘息、脳卒中、 糖尿病
82	F	A/H3	67.4		入院 治癒	P	2.5 hr	1.6	7000	なし	1回	2回	気管支喘息

L : laninamivir P : peramivir

図1 最近2シーズンの各年代におけるH3N2とBの患者数 (PCR確定例)

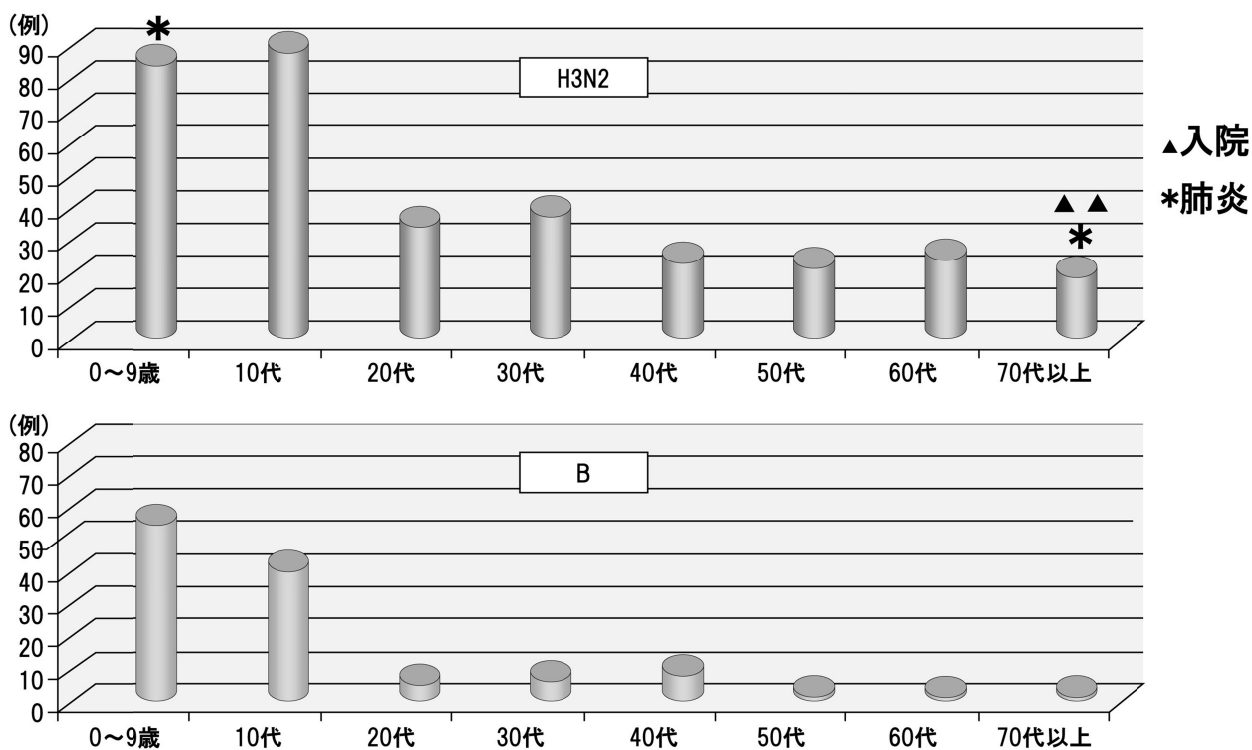


表2 福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランス2012年

年齢	1歳未満	1～4歳	5～9歳	10～14歳	15～19歳	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳	80歳以上	計
ICU入室	0人	2人	3人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	1人	2人	8人
人工呼吸器の利用	0人	0人	1人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	2人	3人
頭部CT検査、頭部MRI検査、脳波検査のいずれかの実施(予定含む)	2人	15人	14人	0人	0人	0人	0人	1人	0人	1人	4人	7人	44人
いずれにも該当せず	19人	66人	25人	16人	9人	4人	5人	5人	11人	20人	47人	68人	295人
計(一部重複あり)	21人	83人	43人	16人	9人	4人	5人	6人	11人	21人	52人	79人	350人

表3 九州地区における肺炎入院患者の月別解析

入院日	Flu+			Flu-			Unknown(2)			総数
	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	
2010年11月	0	0	0	3	0	3	16	5	21	24
2010年12月	0	0	0	4	1	5	13	9	22	27
2011年1月	2	0	2	4	6	10	4	8	12	24
2011年2月	2	1	3	5	9	14	6	5	11	28
2011年3月	0	0	0	3	4	7	10	7	17	24
2011年4月	0	1	1	3	1	4	11	3	14	19
小計	4	2	6	22	21	43	60	37	97	146