

新型インフルエンザ肺炎・脳症の診断・治療法開発研究

研究分担者 佐々木 信一（順天堂大学医学部附属浦安病院 呼吸器内科 准教授）
研究協力者 南條 友央太（順天堂大学医学部附属浦安病院 呼吸器内科 助教）

研究要旨

インフルエンザ(IFV)脳症、重症肺炎症例をいち早く診断するバイオマーカーの解明と確立を目的とし、インフルエンザ患者血清および気管支肺胞洗浄液検体からの ATP をはじめとした各種バイオマーカー検査体制を整え、インフルエンザ患者を中心に計 16 症例において各種 marker を測定した。多くの症例で IL-6、MMP-9 や TNF- α といったサイトカインの高値が認められた。血中の乳酸を ATP の値で割った ATP-lactate energy risk score (A-LES) の値は概ね 20 以下の低値を示したが、B 型インフルエンザ 2 例で高値を示した。今後症例を増やして、さらなる検討を続けて行く。

A. 研究目的

2009 年に勃発した新型インフルエンザ（A/H1N1pdm09）では小児における脳症（図 1、2）ならびに ARDS に陥る重症肺炎が認められ問題となった。本プロジェクトの主任研究者の木戸らによりインフルエンザ(IFV)脳症、重症肺炎の病態には、血管内皮と臓器に誘発される IFV サイトカイン プロテアーゼサイクルが深く関わっていることが解明されてきている。しかしながら、重症化する症例をいち早く診断するバイオマーカーは現在のところ不明で、診断の遅れが問題となっている。本年度の研究目的は、これら重症化のバイオマーカー（Flu alarmin）の測定系を確立し、早期診断に向けた戦略を構築することにある。Flu alarmin の候補として、患者末梢血の ATP-lactate energy risk score (ALES)、各種サイトカイン等を測定し、その実用性の検証を行う。

B. 研究方法

患者の鼻腔もしくは咽頭ぬぐい棒検体からインフルエンザ迅速キットで検査し、インフルエンザと診断された症例を対象に、同意を得られた患者より血液もしくは肺胞洗浄液を採取し検査を施行した。ATP の測定は、和光純薬工業株式会社の ATP 測定キット（AMERIC-ATP Kit）を用いて、患者検体（血液・気管支肺胞洗浄液）から測定。同時に採取した検体から各種検査（アルブミン、グルコース、乳酸、LDH、尿酸、ケトン体、トリプシン、CRP、IL-6、IL-33、MMP-9、TNF- α 等）を測定した。具体的には、ATP は当院で患者検体から ATP 抽出溶液を作成し凍結保存後、SRL 社に委託してルミノメーターで測定。同時に採取した血清から、他の項目も SRL 社に委託し測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、順天堂大学医学部附属浦安病倫理委員会の承認を得た上で、対象者には研究内容を説明し、同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

昨年度、当院の倫理委員会に諮り、本研究(浦倫24-43号:「重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の診断・治療に関する研究:新規診断・治療に関する提案と検証」)は承認された。これを元に、今インフルエンザシーズンは計16例のインフルエンザ患者等から同意を得、患者血液検体から各種markerを測定した。現在各マーカーの検証中である。検討した症例内訳は、A型インフルエンザ:7例、B型インフルエンザ:3例、細菌性肺炎:2例、急性肺障害:4例である。途中経過であるが、主な結果を図1に示す。多くの症例でIL-6、MMP-9やTNF- α といったサイトカインの高値が認められたが、血中の乳酸をATPの値で割ったATP-lactate energy risk score(A-LES)の値は概ね20以下の低値を示したが、B型インフルエンザ症例2例で比較的高値を示した(値:91.7、40.4)。

D. 考察

本年度は、現時点で計16症例において各種markerを測定することが出来た。現在各種病態とmarkerの値の関係を解析中である。インフルエンザ症例や肺炎、急性肺障害例では、かなりの症例で各種サイトカインの高値が認められ、いわゆるサイトカインストームの状態が示唆された。現時点で死亡例は経験しておらず、それを反映してかA-LESは概ね低値であったが、B型インフルエンザ症例で高値になる傾向が認められた。この傾向がインフルエンザウイルススタ

イプによる特性なのか、単に重症度の問題なのかは、現在症例を蓄積し検討中である。

ARDSに陥る症例はインフルエンザに限らず存在するため、そのメカニズム解明とインフルエンザ症例との比較検討のために、今後はインフルエンザ以外のARDS症例(細菌性肺炎、敗血症、重症外傷等)においても検討を加える予定である。

また、当院は東京ディズニーランドに隣接しており、現在中国において問題となっている鳥インフルエンザ(A/H7N9)患者が中国からの観光客として来訪する可能性も秘めているため、患者トリアージシステムを構築し、疑い例を直ちに隔離する体制を確立している。鳥インフルエンザ(A/H7N9)疑いの患者が当院を受診した際には、中国語等で同意を得、本研究に生かせるよう現在同意書の翻訳版(英語版、中国語版)を準備している。

E. 結論

今後さらに症例数を増やし、さらに検討を深めていく。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(ア) 論文発表

1. Nagashima O, Ohashi R, Yoshioka Y, Inagaki A, Tajima M, Koinuma Y, Iwakami S, Iwase A, **Sasaki S**, Tominaga S, Takahashi K. High prevalence of gene abnormalities in young patients with lung cancer. J Thorac Dis 2013;5:27-30.
2. Mori T, Tajima K, Hiramama M, Sato T, Kido K, Iwakami S, **Sasaki S**, Iwase A, Shiomi K, Maeda M, Hino O, Takahashi K. The n-erc

index is a novel monitoring and prognostic marker for advanced malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis 2013;5:145-148.

3. 門屋講太郎, 吉岡 泰子, 難波由喜子, 桂 蓉子, 高 遼, 小池 建吾, 吉岡 正剛, **佐々木信一**, 富永 滋, 高橋 和久. 肺膿瘍・膿胸 7 例における歯周病細菌 PCR 検査の臨床的意義の検討. 日本呼吸器学会雑誌 2013; 2: 79-84.

4. 南條友央太, **佐々木信一**, 松野 圭, 石森絢子, 牧野文彦, 吉岡正剛, 吉岡泰子, 富永 滋, 山口哲生. *Nocardia wallacei* が検出され, ST 合剤投与で軽快した気管支拡張症の 1 例. Therapeutic Research 2013; 34: 759-60.

5. 磯部 全, **佐々木 信一**, 富永 滋, 前野敏孝, 倉林 正彦. 喘鳴を伴わずに発症した好酸球性細気管支炎の 1 例. 日本呼吸器学会誌 2013; 2: 607-11.

6. 磯部 全, **佐々木信一**, 神戸将彦, 相澤智弘, 原 健一郎, 前野敏孝. 咯血を主訴とし, びまん性肺胞出血との鑑別を要した気管支骨軟骨形成症の 1 例. 気管支学 2014; 36: 73-7.

(イ) 学会発表

1. 高 遼, **佐々木 信一**, 松野 圭, 石森 絢子, 南條 友央太, 牧野 文彦, 吉岡 正剛, 吉岡 泰子, 富永 滋, 高橋 和久: Fexofenadine は EGFR TKI 投与に伴う interstitial lung disease 発症を抑制する. 第 53 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2013.04.19

2. 石森 絢子, **佐々木 信一**, 松野 圭, 南條 友央太, 牧野 文彦, 吉岡 正剛, 吉岡 泰子, 中沢 武司, 富永 滋: 幼少期に発症した気管支拡張症の経過観察中に、喀痰培養で *Aspergillus lentulus* を検出した一例. 第

87 回日本感染症学会学術集会, 2013.06.05

3. 笹野仁史, 吉岡泰子, 松野 圭, 石森絢子, 南條友央太, 牧野文彦, 吉岡正剛, **佐々木信一**, 富永 滋: 早期の PMX-DHP を含む集学的治療を行った amyopathic dermatomyositis 合併急速進行性間質性肺炎の 1 例. 第 205 回日本呼吸器学会関東地方会, 2013.07.13

4. 井上 貴昭, 中沢 武司, 麻生 恭代, 成田 久美, 秋田 美佳, 石井 幸, 田中 裕, 南條 友央太, 大日方 薫, **佐々木 信一**, 堀賢: ICU が抱える感染症の諸問題 救命センターに発端をなす 2 剤耐性 *Acinetobacter Baumannii* アウトブレイクとその制御過程. 第 61 回感染症学会東日本地方会, 2013.10.10

5. Yasuko Yoshioka, **Shinichi Sasaki**, Kei Matsuno, Ayako Ishimori, Yuta Nanjo, Humihiko Makino, Keiko Muraki, Shigeru Tominaga, Kazuhisa Takahashi: Two Cases Of Rapidly Progressive Interstitial Pneumonia Associated With Clinically Amyopathic Dermatomyositis Successfully Treated With Early Intensive Therapy. 18th Congress of Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, 2013.11.12

6. 南條友央太, **佐々木信一**, 中澤武司, 木下綾子, 関口康宣, 成田久美, 岩崎沙奈美, 飯田美奈子, 月山智美, 古田あずさ, 金森由和, 玉野知佐, 伊藤友美, 鈴木俊介, 唐島孝彰, 米山桂一, 富永 滋: 当院における ART 導入した HIV 感染症 21 症例の検討. 第 27 回日本エイズ学会総会, 熊本, 2013.11.20

7. 木下綾子, **佐々木信一**, 中沢武司, 南條友央太, 高森建二, 須賀 康: 順天堂大学浦安病院における過去 10 年間の新規 HIV 感染者にともなった皮膚症状の検討. 第 27 回

日本エイズ学会総会, 熊本, 2013.11.20

8. 村木 慶子, 松野 圭, 小池 建吾, 推名 健太郎, 朝尾 哲彦, 本間 裕一郎, 宿谷 威仁, 柴山 里奈, 小山 良, 嶋田 奈緒子, 木戸 健治, **佐々木 信一**, 富永 滋, 高橋 和久: 順天堂大学におけるクリゾチニブの使用経験. 第 54 回日本肺癌学会総会, 東京, 2013.11.22

9. 長野則之, 長野由紀子, 外山雅美, **佐々木信一**, 中澤武司, 堀 賢, 柴山恵吾, 荒川宜親: NDM-1 メタロ- β -ラクタマーゼ, OXA-181 カルバペネマーゼ等同時産生の広範囲抗菌薬耐性 *Klebsiella pneumoniae* の出現. 第 25 回日本臨床微生物学会総会, 名古屋, 2014.02.01

10. 中村美子, 中澤武司, 秋田美佳, 成田久美, 井上貴昭, 大日方薫, **佐々木信一**: 選択培地を用いた *Acinetobacter* の環境リザーバーに関する環境調査. 第 29 回日本環境感染学会総会, 品川, 2014.02.15

11. 松岡遊貴, 吉岡泰子, 松野圭, 推名健太郎, 鈴木洋平, 南條友央太, 村木慶子, **佐々木信一**, 二川俊郎, 富永 滋: リンパ管シンチと胸腔鏡により漏出部位を確認した乳糜胸の 1 例. 第 208 回日本呼吸器学会関東地方会, 東京, 2014.02.22

12. 中澤武司, 南條友央太, 井上貴昭, **佐々木信一**, 西田香南, 大出恭代, 三澤 成毅, 横山栄二, 菊池 俊: 肝膿瘍より分離された *Desulfovibrio desulfuricans* の 1 例. 第 44 回日本嫌気性菌感染症学会総会・学術講演会, 那覇, 2014.02.22

(ウ) 著書

1. **佐々木信一**. がん性髄膜炎に対する治療戦略. 編集:大江裕一郎, 加藤晃史, 堀之内秀仁. ガイドラインに載っていない肺がん Practical Treatment. 東京:Medical

View 社, 2014; 181-5.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

(ア)特許取得

なし

(イ)実用新案登録

なし

(ウ)その他

なし

図 1

