

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、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「重症肺炎」は大きな問題とな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登録された症例で、肺炎例の情報を収集した。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。2012-13年流行期に登録されたインフルエンザ患者はA(H3N2)が340例、B型が126例で、A(H1N1)pdm09は5例で、A型であった。肺炎は、2011-12年流行期は2例、2012-13年流行期も2例で、全体における割合はそれぞれ0.4%、0.3%であった。70才以上での肺炎あるいは入院の割合はそれぞれ15%、4%と高率で、高齢者において重症例の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も、ICU入室や人工呼吸器の利用は70才以上に集中していた。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メカニズムは不明であるが、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重症例が出る可能性は高く、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。

新型インフルエンザと呼ばれたH1N1pdm09の流行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、今回の経験とは異なった大きな被害が出ることも危惧される。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から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。2012-13 年流行期に登録されたインフルエンザ患者は A (H3N2) が 340 例、B 型が 126 例で、A (H1N1) pdm09 は 5 例であった。患者の年齢分布においては、2012-13 年流行期は A (H3N2) が 30 歳以上に比較的多数みられ、特に 70 歳以上の患者が多かった (図 1)。

2011-12 年流行期の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、上段)。2012-13 年流行期の肺炎あるいは入院の報告は肺炎が 2 例で、70 才と 85 才の男性で、全員 A 型であった (表 1)。肺炎の全体における割合は 0.3% であった。

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、基幹病院における入院患者の総数は 2012 年が 350 人、2013 年が 186 人であった (表 2)。その中で 2012 年は ICU 入室が 8 例、人工呼吸器の利用は 3 例となっている。2013 年は ICU 入室が 12 例、人工呼吸器の利用は 3 例となっている。年齢分布をみると、2012 年は 1 才から 9 才と 70 才以上に集中していた。2013 年は 70 才以上の占める割合が 75% (8/12) と高率であった。

### 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うまでもない。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る。2011 年 9 月より国がインフルエンザ入院に関するサーベイランスを基幹病院にて実施し、入院や肺炎症例のデータが蓄積され始めたが、まだまだ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、2011-12 年流行期は 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。2012-13 年流行期は 532 例中 2 例の肺炎が報告されている。ノイラミニダーゼ阻害薬により肺炎合併は減少していると考えられるが、肺炎例の年齢をみると 6 歳の小児例を除くと 5 例全員が 70 才以上であり、肺炎は高齢者において発生頻度が決して低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。2 年間の調査結果では、糖尿病や高血圧は基礎疾患としてみられなかったが、慢性呼吸器疾患、とくに気管支喘息が 3 名において基礎疾患であったことは興味深い。慢性呼吸器疾患が重要な因子となっているかについてはさらに検討する価値があると思われる。しかし、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ことが重要であることには変わりはないと思われる。

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。

また昨年度実施された、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とともに重要な問題であると考えられる。

高齢者人口は今後も増加すると考えられる。新型インフルエンザ発生時に高齢者に多数の肺炎発症者が出る可能性があり、その頻度が 1% を越

える可能性が高いことを考えると、その対策として病床の確保とICU入室が必要な重症例への受け入れ態勢については事前に十分な検討が行われていることが必要と思われた。

#### 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). *日本臨床内科医会会誌* 27巻2号臨時付録, 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2013-2014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). *日本臨床内科医会会誌* 28巻2号臨時付録, 2013

7 Ikematsu H, Kawai N, Iwaki N, Kashiwagi S. The duration of fever and other symptoms after the initiation of laninamivir octanoate hydrate in the Japanese 2011-2012 influenza season. *J Infect Chemother*. 2013.

#### 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抗体価測定の成績. 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 各流行期における肺炎合併例および入院例

流行期	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	
2011-12年	6	F	A/H3	23	肺炎	外来 治癒	L	27hr			なし	なし	なし	なし
	71	M	A/H3	50	肺炎	外来 治癒	P	1hr	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	43hr	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	2.5hr	1.6	7000	なし	1回	2回	気管支喘息
2012-13年	85	M	A/H3	40	肺炎	外来 治癒	P	24hr	13.2	1210 0	なし	なし	なし	気管支喘息 COPD
	70	M	A	80.7	肺炎	外来 治癒	O	22hr			なし	1回	なし	なし

L : laninamivir P : peramivir O : Oseltamivir

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2012～2013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	2012 年	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
	2013 年	0人	3人	0人	1人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	3人	5人
人工呼吸器の 利用	2012 年	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
	2013 年	0人	0人	0人	1人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	1人	3人
インフルエンザ 入院全数	2012 年	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
	2013 年	19人	52人	14人	8人	1人	1人	4人	4人	11人	12人	20人	40人	186人

図1. 各年代における各型の患者数

