

2013/8047A

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

# 高病原性鳥インフルエンザの 診断・治療に関する国際連携研究

(H25-新興-一般-011)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 河内 正 治

平成26 (2014) 年 3 月

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

# 高病原性鳥インフルエンザの 診断・治療に関する国際連携研究

(H25-新興-一般-011)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 河内 正 治

平成26 (2014) 年 3 月

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）  
総括・分担研究報告書

高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究

研究代表者：所属施設：国立国際医療研究センター 手術管理部門長  
氏 名：河内正治

研究分担者

所属施設：宮崎大学医学部小児科 教授

氏 名：布井博幸

所属施設：東邦大学医療センター大森病院 呼吸器内科 教授

氏 名：本間 栄

所属施設：国立感染症研究所感染病理部 主任研究官

氏 名：中島典子

所属施設：国立感染症研究所免疫部 室長

氏 名：大島正道

所属施設：国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター第二室 室長

氏 名：影山 努

所属施設：国立国際医療研究センター研究所 総長特任補佐

氏 名：山本健二

所属施設：国立感染症研究所感染症疫学センター第一室 室長

氏 名：松井珠乃

所属施設：国立国際医療研究センター ICU/CCU/HCU 管理室医長

氏 名：岡本竜哉

所属施設：国立感染症研究所感染病理部 部長

氏 名：長谷川秀樹

所属施設：国立感染症研究所感染病理部 室長

氏 名：鈴木忠樹

所属施設：国立国際医療研究センター麻酔科 医師

氏 名：篠原亜樹

## 目 次

### I. 総括研究報告書

高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究

河内正治・・・ 1

### II. 分担研究報告書

1. ベトナムの小児の医療状況と感染症情報

布井博幸・・・ 17

2. 特発性肺線維症の急性増悪（びまん性肺胞障害）における Recombinant human soluble thrombomodulin の有用性

本間 栄・・・ 21

3. ハノイ国立小児病院 PICU に入院した重症 ARDS 症例の病原体の検索

中島典子・・・ 35

4. 高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)剖検試料からの NS1 遺伝子の回収とその解析

大島正道・・・ 39

5. 全ての Clade を検出可能な H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの Direct RT-LAMP 法を用いた検出法の検討

影山 努・・・ 43

6. 病院における院内感染は、入院患者数によりアウトブレイクになる可能性が高くなる

山本健二・・・ 49

7. 鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルス感染症の発生状況

松井珠乃・・・ 51

III. 班会議プログラム等資料・・・ 55

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・ 61

高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究  
(H25-新興-一般-011)

研究代表者 河内正治 国立国際医療研究センター 手術管理部門長

研究要旨：高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)（以下、HPAI-A(H5N1)）は 80%に達する高い死亡率が特徴であり（Kawachi,S: JID, 2009）、その死因の大部分はウイルス性肺炎からの ARDS である。これら高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）を含むウイルス感染が引き起こす重症化因子としての重症 ARDS の病態解明と診断／治療の研究は、インフルエンザパンデミックのみならず、他のウイルス感染症においても流行期があるため緊急を要する重大な社会的要請である。HPAI-A(H5N1)や他の鳥インフルエンザ（H7N9 等）は我が国でのヒト感染事例はないため、国際医療協力が必須である。われわれは、19 年度からベトナム国と連携して重症 ARDS の先行的共同研究を開始し（H19-新興-一般-005, H22-新興-一般-014）、現在までに 5 例の高病原性鳥インフルエンザ感染例の病理標本と、重症 ARDS 102 症例の血清などの標本を得た。これまでの研究で得られた臨床例/検体/標本を礎にベトナムにおける共同研究の実績を生かし、現在日本国内では得られないが今後の感染流行があり得る HPAI-A(H5N1)、鳥インフルエンザ A(H7N9)などの感染症に対して国際連携研究を推進／発展させた。

25 年度は、重症 ARDS の共同研究に際し、血清／鼻咽頭拭い液／TLF(tracheal lavage fluid)／BALF などの検体採取/死亡例の剖検（標本）施行を含めた臨床共同研究計画を作成し、当該国政府(MOH)・連携病院と承認及び倫理的承認を得て、real time PCR による多種ウイルス遺伝子解析を現地病院ラボと協力の下に開始した。また、感染症について海外情報を収集し、研究班としての疫学的な研究基盤を構築した。

#### A. 研究目的

高病原性鳥インフルエンザA(H5N1)（以下、HPAI-A(H5N1)）は80%に達する高い死亡率が特徴であり（Kawachi,S: JID, 2009）、その死因の大部分はウイルス性肺炎からのARDSである。これらHPAI-A(H5N1)を含むウイルス感染が引き起こす重症化因子としての重症ARDSの病態解明と診断／治療の研究は、インフルエンザパンデミックのみならず、他のウイルス感染症においても流行期があるため緊急を要する重大な社会的要請である。現在日本国内では得られないが今後の感染流行があり得るHPAI-A(H5N1), A(H7N9)などの感染症に対しては、我が国でのヒト感染事例はないため、

国際医療協力が必須である。これら問題解明の目的で本研究班は結成され、以下の特徴を持つ。

1. 海外との連携. 1-1. ベトナム・ハノイの国立病院と連携：18 年度からの共同研究で臨床上の差異の発見（JID, 2009）、病理標本の解析（JJID, 2008）、サイトカイン分析（JI, 2011/MI, 2011/2012）、5 例の H5N1 症例の病理学的検討（Modern Pathology, 2013）などの成果を上げてきた。今後も HPAI-A(H5N1) ヒト感染症例を中心に日本では得られにくいウイルス感染症例を集積／解析して現在の研究を発展継続する。1-2. アジア地域を中心にベトナム以外の国との国際協力：現

在までにインドネシア国、ラオス、タイ王国などを訪問し共同研究の提案を医療機関に対して行なってきた。今後さらに WHO などを通じて他国（HPAI-A(H5N1)発生源）への共同研究アプローチを続行する。1-3. 治療法の開発：ベトナム国などの実際の臨床現場で有効と考えられる薬剤、呼吸管理法などの治療を現地医師団とともに現場で行なう。1-4 診断法の開発／改良：迅速診断法実践の共同研究を推進する。

2. 臨床医師団（剖検チーム）の結成。病理専門医師を中心にチームを作り、必要などときには直ちに現地入り可能な医師団の確保する。
3. 共同研究により得られた検体全例に real time PCRによる多種ウイルス遺伝子解析を現地病院ラボと協力の下に行ない、より厳密に感染源に関する情報が得られる体制を構築する。
4. 病理標本、及び培養細胞を用いた免疫組織学的病態解明。
5. 臨床班の試料から劇症型ARDS発症の特定マーカーとなりうる、サイトカイン／MPO／チトクロームC／ニトロ化合物などの変動を現地で定量する。
6. 感染症について海外情報を収集し、WHO と連携して研究班の疫学的な研究基盤を構築する。

## B. 研究方法

各分担者の報告参照、主任者が行った研究については成果の各項に記載。

## C. 研究成果

### 倫理規定について

患者の血液・血清の使用に当たっては、主任研究者の該当部分については、国立国際医療研究センターの倫理委員会（以下

「委員会」）規定に従い実施した。患者の検体が派生することが予想される場合には、1) 研究計画を含む具体的な研究計画書、2) 主治医を含む共同研究者との合意文書、3) 患者とのインフォームドコンセントに関する実施計画概要を記載した書式を、予め「委員会」に提出し「委員会」の許可を得て実施した。患者個人情報にはコード化し、ネットワークでの個人情報交換はしないなど、プライバシー情報の漏洩がないよう万事を期した。分担研究者において実施する場合も同様の手順により行い、所属機関の倫理規定により許可を得て実施した。動物実験に関しては、動物実験計画書を所属機関の動物委員会（分担研究者においては当該機関の同等委員会）に提出し、その許可を得て動物愛護のもとに研究を実施した。

本研究では主として高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)が引き起こす劇症型肺急性呼吸障害（ARDS:急性呼吸窮迫症候群）について研究を行い、最終的にはその成果を公表することが目標である。

1. 重症 ARDS の共同研究に際し、血清／TLF／CSF などの検体採取/死亡例の剖検（標本）施行を含めて、連携病院と計画を作成する。25 年度は研究の根幹となる感染源同定基本研究計画を共同で作成し開始した。当該国政府(MOH)の承認及び倫理的承認を得て、全例に real time PCR による多種ウイルス遺伝子解析を現地病院ラボと協力の下に開始し、同時に収集した検体を日本国に送る方法を確認した。25 年度は症例集積開始年度であるが、次年度以降では本格的に症例集積を行なう（目標 30 症例/年、H5N1、H7N9 症例は全例）。25-27 年度を通じて HPAI-A(H5N1)・A(H7N9)などの迅速診断法を実施して検証し確立する。25 年度には作成した A(H5N1)用の迅速診断キットが A(H7N9)診断に有用であることが確認された。死亡例に対しては現地病理医と共同で病理解剖を行う体制を作り（剖検チーム：臨床医師団）、病理免疫学的な病態

と死亡要因の解明を行う(H5N1、H7N9症例は全例)。臨床症例に対しては、現地医師とともに使用可能な薬剤の選定を25年度に開始し、研究計画への取り込みなど26年度以降に続行する。人工呼吸管理法に加えてECMO/PCPS等を施行し、実際に治療を行ないながら治療方法を開発する。

2. 日本国内の研究機関で国際共同研究によって得られた検体の多種同時multi-plate法による感染源の遺伝子解析を25年度に開始。病理標本の組織免疫学的な解析続行。
3. 日本国内の医療機関でECMO・人工呼吸管理等の現地治療法の技術的検証続行。
4. 感染細胞から、インフルエンザ等ウイルス性重症ARDSの発症機構を明らかにし、病因を解明するとともに治療法を検証する。現地から得られた感染源の遺伝子解析。
5. 2013年はカンボジアでHPAI-A(H5N1)ヒト感染症例が多かったことから、26-27年度へ引き続きWHOなどを通じてカンボジアへの共同研究アプローチを重点的に続行する。
6. 25-27年度にHPAI-A(H5N1)および鳥インフルエンザA(H7N9)等重症ARDSの原因となるウイルスについて迅速診断法およびより簡便な遺伝子診断法を開発し、検証/確立する。
7. 25-27年度：感染症についてWHOと連携して海外情報を収集し、研究班として疫学的研究基盤構築。

#### 1. 重症ARDSの病態解析に関する臨床からのアプローチ

臨床側からのアプローチとして今年度は、(1)日本に存在しない感染症を扱うため、高病原性鳥インフルエンザA(H5N1)、鳥インフルエンザA(H7N9)ヒト感染による重

症ARDS(H5N1-ARDS)とその他の重症ARDSに対して海外医療機関と先行的臨床共同研究の策定を現地医師団とともに行った。重症ARDSの共同研究に際し、血清/鼻咽頭拭い液/TLF(tracheal lavage fluid)/BALFなどの検体採取ならびに死亡症例の剖検(又はネクロプシー)施行を含めて、当該国政府(Ministry of Health)および連携病院における研究計画承認ならびに倫理委員会の承認を得て、全例にreal time PCRによる多種ウイルス遺伝子(20種)同時解析を現地病院ラボと協力の下に開始した(2013/10-)。(河内、布井、中島、岡本、影山、長谷川、鈴木、篠原、松下、平橋)

(2) 日本国内の研究機関で国際共同研究によって得られた検体の生化学/免疫学的な解析、サイトカイン/MPO/チトクロームC/ニトロ化合物などなどの特徴的バイオマーカーの検証/開発、病理標本の組織免疫学的な解析。(大島、中島、影山、山本、岡本、布井)

(3) 日本国内の医療機関でECMO・人工呼吸管理等の現地治療法の技術的検証。(本間、布井、河内)

(4) 共同研究で得られた症例から、鳥インフルエンザ(H5N1)および鳥インフルエンザA(H7N9)ほかウイルス感染による脳症発症の有無を検証し、その発症機転を解明。(布井、河内、岡本、中島、本間)

(5) 感染症について海外情報を収集し、研究班としての疫学的な研究基盤構築。(河内、松井、山岸、布井、中島、岡本、長谷川秀樹、鈴木忠樹、篠原、影山、安田、古屋)、以上5点を行なった。

#### 1) ベトナムにおけるインフルエンザ(H5N1)を含む劇症型ARDS(FARDS)臨床例の解析計画(J-V FARDS)

(河内正治、篠原亜樹、岡本竜哉：国立国際医療研究センター、中島典子、長谷川秀樹、鈴木忠樹：国立感染症研究所、布井博幸：宮崎大学医学部)  
研究方法：ハノイ国立小児病院(NHP-Hanoi:

National Hospital Pediatrics)) との ARDS 共同研究計画書に基づいて、25 年度は新たな研究計画の策定とインフルエンザ ARDS の研究を行った。内容は、

①25 年度から NHP-Hanoi 間と新たな研究計画の策定 (インフルエンザ-ARDS 共同研究計画) (河内、布井、中島、長谷川、鈴木、篠原)。

②インフルエンザ (H5N1 など) 感染を含むウイルス性肺炎を病因とする重症 ARDS (H5N1-ARDS) の臨床病態の解明 (河内、布井、中島、鈴木忠樹)

③H5N1-ARDS を含む ARDS 症例検体の生体活性物質の測定 (布井、岡本、河内)、

④病理学的・組織学的解析 (中島、鈴木忠樹、長谷川) である。

研究成果：2013/12 までに以下の criteria で先行的に重症 ARDS を集積し、この中には 3 例の A(H5N1)症例を含んでいた。NHP-Hanoi の PICU に入室した症例のうち、①AECC1984 の診断基準を満たす ARDS 症例で、かつ②PICU 入室中に  $P/Fratio \leq 100$  を呈し、③年齢が一ヶ月以上であるすべての症例を先行的に集め、同時に気管内挿管時に気管内分泌物 (または気管洗浄液) と血清を採取した。criteria に入って集積できたのは 102 例で、うちインフルエンザ感染が PCR にて証明された症例は 8 例、内訳は高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1) 3 例、2009 A H1N1-pdm 4 例、季節性インフルエンザ A(H3) 1 例であった。H5N1 は 2/3 死亡、A(H1N1)は 4/4 死亡、A(H3)は混合感染を来し、別要因で死亡した。2007 年以前に NHP では 13 例の A(H5N1)症例が PICU に入院し、これらの症例は retrospective study として同じく症例集積を行ない、うち 12

例が先行的研究の criteria に合致した。以上より 2013 年までに NHP-Hanoi の PICU にて、重症 ARDS に対する共同研究によって得られたインフルエンザ-重症 ARDS 症例は 17 例で、他のウイルスに起因する重症 ARDS 症例は 22 例であった。インフルエンザ以外に同定されたウイルスは Cytomegalovirus : CMV (13), Rhinovirus(8), Adenovirus (5), Respiratory syncytial virus (RSV) (5), Measles (1)であった。中には Rhinovirus のようになら非特異的な、日本では一般には肺炎 (ARDS) の原因とは考えられない病原体も含まれていたところが特徴的であった。しかしながら、特に Rhinovirus については近年東南アジアを中心に死亡例の肺炎が報告され、C 型が非常に重症化しやすいことが指摘されているところでもあり、日本においても普遍的なウイルスであるので大いに注意を喚起しておく必要がある。さらにこれらウイルス感染が証明されたウイルス肺炎と思われる症例の死亡率は異常に高く 67%に達しており、ウイルス肺炎以外の症例死亡率が 32%であることを考えると、劇症型 ARDS (H5N1-ARDS) の病態生理/重症化要因/治療を追求するにあたって、ウイルス性肺炎であることに検討要因が存在すると考えられた。さらに、ウイルス肺炎のうちでもインフルエンザ ARDS は重篤で、今回はウイルス陽性例のうちのインフルエンザ-ARDS 症例について解析した。



No.	Virus in naso-pharyngeal or bronchial aspiration										Bacteria	
	Influenza A(H5N1)	Influenza A(H1N1) 2009	Seasonal (A or B)	Rhinovirus	Adenovirus	CMV	RSV	Morax	HSV	Mycoplasma		EBV
p1	○											Enterococcus
p2				○								
p3					○	54,100						
p4				○								
p5				○		62,000						
p6	○											
p7	○											
p8												
p9												
p10						1200,000						
p11						14000		○				
p12								○				
p13								○				P. Aeruginosa
p14			○									
p15			○									
p16			○									
p17												
p18												
p19												
p20												
p21						111,000			○			
p22						○						Capsid
p23						2,210						
p24						252,000						
p25						366,000						P. Aeruginosa, Klebsiella
p26												
p27												
p28						1705,000						
p29												
p30												
p31						43,800						
p32						21,200						
p33												
p34												
p35												
p36												
p37												
p38												
p39												
p40												
p41												
p42												
p43												
p44												
p45												
p46												
p47												
p48												
p49												
p50												
p51												
p52												
p53												
p54												
p55												
p56												
p57												
p58												
p59												
p60												
p61												
p62												
p63												
p64												
p65												
p66												
p67												
p68												
p69												
p70												
p71												
p72												
p73												
p74												
p75												
p76												
p77												
p78												
p79												
p80												
p81												
p82												
p83												
p84												
p85												
p86												
p87												
p88												
p89												
p90												
p91												
p92												
p93												
p94												
p95												
p96												
p97												
p98												
p99												
p100												

図1 先行集積した重症 ARDS のうちウイルス肺炎と考えられた全症例の PCR 結果 (n=31, 2007/Oct. - 2013/Dec.)

一方、NHP においては 2009 年以降 H5N1 感染症例の入院は無かった。したがって新たな H5N1 ヒト感染例は今年度も得られなかったが、先行的研究で取得した血清/気管分泌物の解析を続行し、ARDS 症例における Bio-Marker について 2011 年 (Phung; Ji, 2011)、2012 年 (*Microbiol Immunol* 55(12): 874-884, Phung TTB ら) に引き続き今年度も結果報告をした (Sugamata R, 他. The contribution of neutrophil-derived myeloperoxidase in the early phase of fulminant acute respiratory distress syndrome induced by influenza virus infection. *Microbiol Immunol*, 2012) / (Yuka Shiga, 他. Effect of invariant natural killer T cells with IL-5 and activated IL-6 receptor in ventilator-associated lung injury in mice. *Experimental Lung Research*, 2013)。

上述のようにウイルス性肺炎を原因疾患とする FARDS の死亡率は非常に高く、われわれの先行的症例集積研究において

も 67%と、高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1) 感染に匹敵するほどの高い死亡率である (図 2: 生存曲線)。生存期間も viral 群 24.85 日に対し non-viral 群 42.25 日とほぼ半分に近い。今回の症例は、全く同じ基準で先行的に集積した症例のみについての研究結果であるので、その意義は大きいと考える。特に、ウイルス陽性群と非陽性群では背景因子や検査データなどに差はなく、唯一生存期間のみに有意差が認められた事実は大きい。

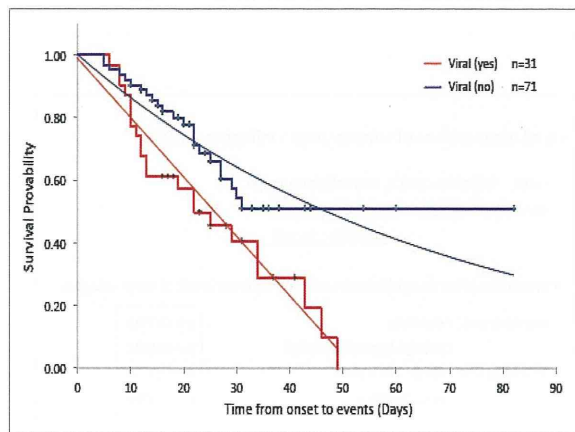


図2. 先行研究にて得られた全 FARDS 症例。Viral 群, Non-viral 群における生存曲線 (Kaplan-Meier) n=102

しかしながら、この Viral-ARDS の中でも influenza に感染して発症した例はさらに重篤であった。Viral 群を Influenza 群 (n=17) と Not-Influenza 群 (n=22) で比較してみると Influenza 陽性例では死亡率が高く (88% vs. 64%)、さらに生存期間も influenza 群では 13 日と not-influenza 群 (31.143 日) の半分以下で有意に短い日数を示した (図 3、4)。

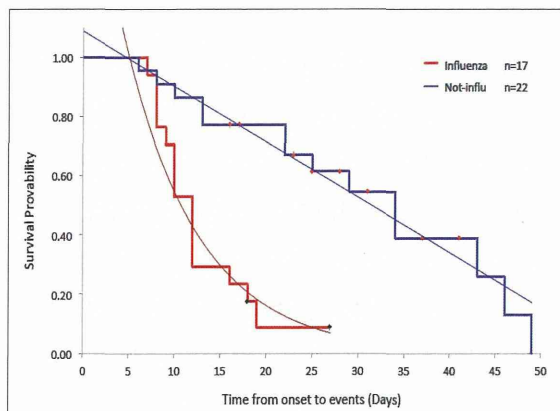


図3 Viral群のうち、Influenza群/Not-Influenza群における生存曲線 (Kaplan-Meier) n=39  
Influenza; n=17, Not-influenza; n=22

Overall comparisons of survival time : Influenza or not

n=39 Influenza : n=17, Not-Influenza : n=22  
 survival time(days) Influenza: 13.000  
 Not-Influ : 31.143

Test of equality of survival distributions for the different levels of cause category

Log-rank test : Peto-Peto	p = 0.0005
Cochran-Mantel-Haenszel	p = 0.0001
Wilcoxon test : Gehan-Breslow	p = 0.0003
Peto-Prentice	p = 0.0003

図4 Influenza群/Not-Influenza群における生存期間 n=39 (Influenza; n=17, Not-influenza; n=22)

	Influenza n=17		Not influenza n=22		P value
	M or + or D	For- or A	M or + or D	For- or A	
Gender	12	5	4	18	0.0012
Age (year)	5.80±3.71		0.39±0.49		0.0000
Weight (kg)	16.38±7.41		4.51±2.30		0.0000
P/F ≤ 100 on admission	13	4	19	3	0.4247
Prognosis	15 (88%)	2	14 (64%)	8	0.0811
MODS	8	9	14	8	0.3005
BT onset	38.85±0.77		37.28±0.86		0.0000
Days onset	12.71±5.29		26.00±12.48		0.0006

図5 Influenza群/Not-Influenza群における患者背景因子の検討 (influenza vs. not-influenza) n=39

	influenza n=17	Not influenza n=22	P value
pH	7.43±0.11	7.29±0.10	0.0004
PaO2	61.96±49.39	52.12±16.35	0.8762
PaCO2	34.87±12.94	58.02±17.03	0.0001
FiO2	0.86±0.25	0.89±0.21	0.9853
P/F	96.45±137.36	64.58±32.36	0.9543
P/F lowest	39.18±18.80	44.27±21.89	0.5515
AST	1943.75±3510.36	188.24±248.58	0.0015
ALT	741.29±1406.39	139.84±400.27	0.0174
LDH	1615.09±854.76	1170.92±1003.37	0.1427
WBC	4526±3746	14575±7382	0.0000
RBC	3730±1103	3822±1018	0.5946
PLT	141.69±61.30	350.05±109.23	0.0000
CRP	6.39±10.26	4.13±6.52	0.4992
PT	76.50±33.81	79.54±21.78	0.8262

図6 Influenza群/Not-Influenza群における呼吸関連因子、血液検査値の検討 n=39 (influenza vs. not-influenza)

背景因子の検討では (図5)、医学的意味は不明だがインフルエンザで男が多い結果になった。また、年齢は明らかにインフルエンザ以外のウイルス感染で低い (5.8 vs. 0.4 歳) が、これは一般のウイルス感染重症 ARDS がハノイ近郊の孤児院で発症している例多いことに対して、インフルエンザ重症例は明らかにより広範な地域からの搬送患者が多いことに起因していると思われたが、明確な理由は不明である。一方呼吸機能関連因子では (図6)、pH と二酸化炭素動脈血分圧に有意差を認めた。特に二酸化炭素動脈血分圧は Influenza-ARDS では有意に低かった。このことは、Influenza-ARDS では入院時には呼吸換気量は比較的保たれていることを示している。理由としては、本研究班の中島らが示したように (後述) Influenza-ARDS においてはインフルエンザウイルスの直接肺胞上皮細胞への侵入と破壊が ARDS (DAD: diffuse alveolar damage)の原因であるために、感染細胞の増加に伴って先に酸素化能が障害されるためであると考えられた。

治療法; 病理学的な検査結果からも抗ウイルス薬の早期投与が最も効果的であることは明白となった。しかし重症化した患者に対しては ARDS の治療として、抗炎症療法 (シベレスタット、ミ

ラクリッド、IVIg など ARDS に特有の抗炎症療法)、抗凝固療法 (リコンビナントトロンボモジュリンなど)、呼吸療法 (人工呼吸戦略、ECMO 等) などを積極的に導入する必要がある。このうち、われわれの研究班が今年度まで継続して行ってきたのは IVIG (2g/kg  $\gamma$ -globulin 投与) であるが、influenza-ARDS 症例に対しての投与では、初めて生存期間にて有意差が得られた (図 7、8)。

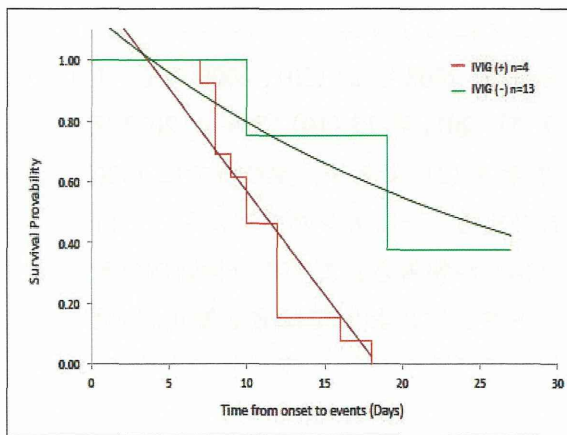


図 7 Influenza 群における生存曲線 (Kaplan-Meier) IVIG(+) vs. IVIG(-) n=17  
IVIg(+); n=4, IVIG(-); n=13

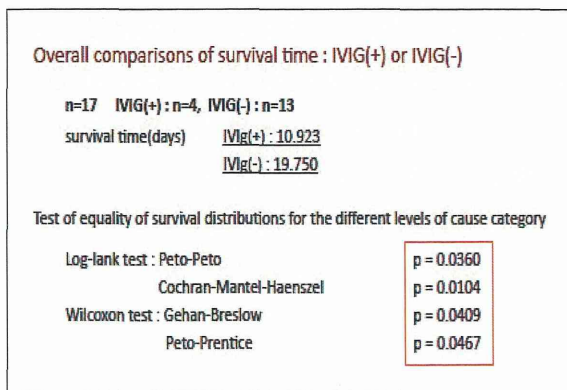


図 8 Influenza 群における生存期間の検討  
IVIg(+); n=4, IVIG(-); n=13

## 病理学的検討

中島らは 5 例の H5N1 症例の病理学的検討のまとめ (Modern Pathology, 2013) を公表した。いずれも肺病変は ARDS(DAD)を呈しており (図 9)、肺病変が死因であると考えられ他の臓器へのウイルス感染は認めなかった。また、臓器 (肺) におけるウイルス RNA 量とサイトカイン等の産生 RNA 量が相関することを示したのは大きな進展で、これによってインフルエンザウイルスへの感染細胞が増加すれば (ウイルス量が増加すれば) より重篤な症状を呈する (より多くのサイトカインが発現する) 傍証が得られた (図 10)。

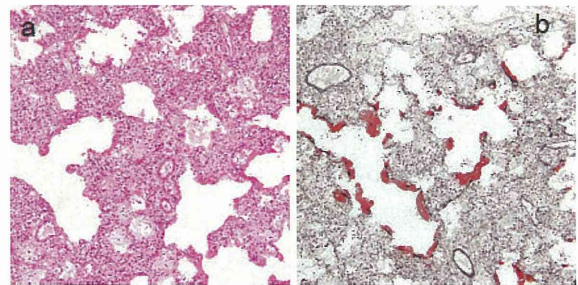


図 9 A(H5N1)症例における ARDS 病変

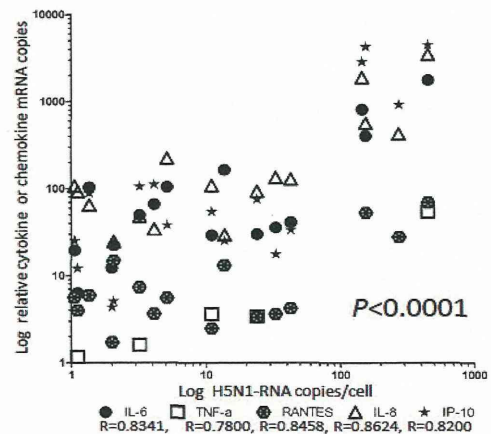


図 10 H5N1RNA 量とケモカイン mRNA 量 (対数表示), IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, IP-10 の mRNA 量は H5N1 の RNA 量と相関している (p<0.0001)

## 2) インドネシア・ベトナム国との国際協力—迅速診断キットを使用した疫学的研究の試み

(河内正治、秋山徹、岡本竜哉：国立国際医療研究センター、布井博幸：宮崎大学医学部、影山努：国立感染研究所)

**研究方法：**ベトナム/ハノイの国立熱帯感染症病院（National Institute of Infectious Tropical Diseases: NIITD）と国立小児病院（National Hospital of Pediatrics : NHP-Hanoi）およびインドネシア感染症疾患の中心病院である Prof. DR. Sulianti Saroso Infectious Disease Hospital (Jakarta, Indonesia) に、今後の共同研究について疫学的研究を視野に入れて 22-24 年度に研究計画書を提案したが、インドネシア政府からの回答は得られなかった。25 年度は近年 A(H5N1) 症例が比較的多発しているカンボジア国などにアプローチした。

**研究成果：**ハノイの二病院においては、鳥インフルエンザ(H5N1)について患者検体を用いて迅速キットや LAMP 法等の正確性について調べた (図 1)。また、臨床の ILI についても実際に多種類の迅速キットを用いた測定を行った (図 2)。

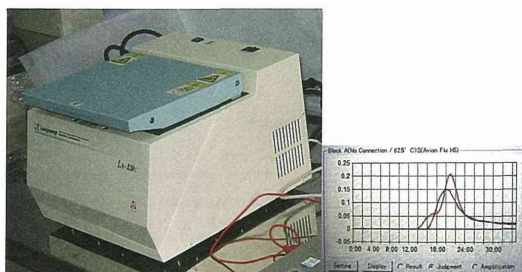


図 1. LAMP 法測定器と測定曲線（鳥インフルエンザ A(H5N1) 陽性の症例）

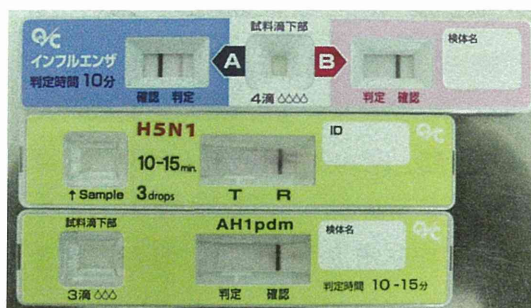


図 2. 三種の迅速キットを用いた現場での測定（この症例では季節性 A 型陽性）

WHO に公表されているデータによれば、インドネシアにおける鳥インフルエンザ (H5N1) 感染者数は、2008 年 24 (20)、2009 年 21 (19)、2010 年 9 (7)、2011 年 12 (10) であり、2012 年 9 (9)、2013 年 3 (3) であり、現在までに 193(161)人の報告がある。一方カンボジアにおいては 2013 年 26 (14) が報告されている（括弧内は死亡数）。インドネシアにおいては発症推定患者数に比して報告患者数が少なく、診断法の問題が大きいのではないかと考えられた。一方、カンボジアではメコン川の流域に感染者が多発している。以上の他国における状況を考えると、日本においても鳥インフルエンザ (H5N1) のような重症インフルエンザがパンデミック化したときの感染対策を具体的に立てておく必要がある。特に、前回のパンデミックから得られた治療上の重要な成果などを生かした最終治療方針やトリアージも含めた具体的方針の決定と、高病原性インフルエンザについての治療法を含む具体的指針の作成が必要である。

### 3) ベトナムの小児の医療状況と感染症情報

(布井博幸、河内正治、Pham Nhat An, Thuy T.B. Phan Huu Phuc, Le Thanh Hai, 中島典子)

ベトナムにおける小児医療状況とハノイ国立小児病院での感染症情報について報告する。5年間に於ける脳炎髄膜炎患者は2565名であった。ウイルス性は34%、細菌性2%、寄生虫2%、非感染性は約1%で、培養、抗体価やPCR検査でも確定出来なかった患者は約60%であった。病因が特定できたものでは、日本脳炎ウイルス、エンテロウイルス、単純ヘルペスウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルスの順であった。風疹ウイルスは2011年だけで多数認められた。日本脳炎では予防接種率の問題が、またEV71脳炎脳症では予防接種臨床試験が進んでいるが、その対策が十分立っていない状況である。またインフルエンザ脳症については発症報告は無く、疫学的背景等も不明である。

### 4) 特発性肺線維症の急性増悪 (びまん性肺胞障害)における Recombinant human soluble thrombomodulin の有用性 (一色琢磨、坂本 晋、本間 栄)

特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪 (AE-IPF) は病理学的にびまん性肺胞障害 (DAD) を呈する致死的な病態であるが、未だその治療は確立していない。近年 AE-IPF における凝固線溶系の異常が報告されており、凝固系のコントロールが AE-IPF の予後を改善する可能性がある。Recombinant human soluble thrombomodulin (rhTM) はトロンボモジュリンの遺伝子組換え製剤であり、トロンビンとの結合によ

るプロテイン C の活性化及び high mobility group box protein 1 (HMGB-1) の阻害により抗凝固能及び抗炎症作用を有する。今回我々は rhTM の AE-IPF に対する有用性を検討した。対象は2006年から2013年までに当院に入院した AE-IPF 患者41例で、rhTMを使用した16例 (rhTM群) 及び従来治療群25例 (control群) の患者背景、予後、有害事象について後ろ向きに比較検討した。両群の患者背景では年齢、性別、AE-IPF発症前の呼吸機能、AE-IPF発症時の PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比、KL-6、LDH に差を認めなかったが、control群において d-dimer 値が高値であった。rhTM群は control群と比して3ヶ月生存率が有意に良好であった (69% vs. 40%, p=0.048)。単変量解析において LDH 値とともに rhTM 治療が有意な予後因子として抽出された。有害事象に関しては rhTM 群において1例にのみ軽度の血痰を認めたが rhTM を中止することなく自然に改善した。従来治療に rhTM を併用することで AE-IPF の予後を改善できる可能性があり、またその安全性は高かった。

### 5) ハノイ国立小児病院 PICU に入院した重症 ARDS 症例の病原体の検索 (中島典子、鈴木忠樹、松井珠乃、佐藤由子、布井博幸、河内正治、Phan Huu Phuc, Le Thanh Hai)

H5N1 亜型および H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルスのヒト感染死亡例の多くは重症の ARDS を併発し、呼吸不全で死亡している。我々はこれまで H5N1 感染死亡例の剖検肺組織を病理学的に解析し、肺はびまん性肺胞障害 (DAD) 像を呈し、鳥インフルエンザウイルスは主にヒトの肺胞上皮細胞に感染することを明らかにした。さらに H5N1 感染肺では局所でサイトカインならびにケモカイン mRNA の発現が高く、同じ切片から回収される H5N1 ウイルスコピー数に相関することを明らかにした。共同研究先のハノイ

国立小児病院 (NHP) -PICU では、肺疾患に併発する重症 ARDS 例が年間 20 例ほどみられるが、重症 ARDS を引き起こす病原体については詳細に解析されていない。本分担研究では、重症 ARDS の病原体がウイルス、細菌、マイコプラズマ、真菌あるいは複数の病原体の重複感染かを明らかにすること、インフルエンザに併発する ARDS に特徴的な臨床経過、検査値などを明らかにすることを目的とし NHP-PICU に入院した重症 ARDS 症例の病原体の検索を共同研究として行う。今年度は既に 2 回 NHP を訪問し、研究計画について討議を繰り返し、双方の同意を得ながら最終的な研究計画書を作成した。

#### 6) 鳥インフルエンザ A(H5N1)ウイルス感染症の発生状況 (松井珠乃、山岸拓也)

WHO 西太平洋地域事務局のウェブサイト上で提供されている症例情報をもとに、直近 3 年間のアジア地域のヒトの鳥インフルエンザ A(H5N1)の発生状況をまとめた。カンボジアにおける 2013 年の報告症例増加が最も顕著な所見であったが、ヒトの間で容易に伝播する所見は認められていない。

#### 2. 重症 ARDS の病態解析/発症機構に関してサイトカイン、免疫機能、病理組織の解析などについて。

(1)感染細胞から、インフルエンザ等ウイルス性重症 ARDS の発症機構を明らかにし、病因を解明するとともに治療法を検証。現地から得られた感染源の遺伝子解析。(大島、永田、荒谷、長谷川明洋、青柳)

(2)鳥インフルエンザ (H5N1) および鳥インフルエンザ A(H7N9)等重症 ARDS の原因となるウイルスについて迅速診断法およ

びより簡便な遺伝子診断法を開発、検証/確立。(影山、秋山、河内、布井)

(3)インフルエンザ病院内伝播の機序解明 (山本、河内)

#### 1) 高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)剖検試料からの NS1 遺伝子の回収とその解析 (大島正道)

1997 年に香港で高病原性鳥インフルエンザウイルスの人への感染が発生して以来、高病原性鳥インフルエンザによるパンデミックが危惧されている。感染者の死因は急速に進行する呼吸不全であり、その原因はウイルス感染により急速に生じるサイトカインストームや肺胞細胞のアポトーシスによる脱落等が考えられる。ウイルス側攻撃因子の NS1 は多機能性蛋白で、インターフェロンの産生抑制、抗ウイルス遺伝子の活性化の抑制を行っている。

H5N1 ウイルスの NS1 が肺胞や気管支の細胞にサイトカインストームやアポトーシスを惹起するか確認することを目的とし、ベトナム国立小児病院から H5N1 感染により死亡した剖検標本の貸与を受けた。標本から total RNA を抽出し、剖検例のウイルスがコードする NS1 遺伝子を増幅し配列を決定した。塩基配列は山東省のマガモから取られた塩基配列に最も相同性が高かった。NS1 遺伝子を解析する為に肺胞細胞株(A549)、および気管支細胞株(NCI-H292)を用い NS1 を薬剤添加により誘導発現できる系を作製した。これを用いて NS1 の発現が肺胞細胞や気管支細胞に及ぼす影響の解析を行った。NS1 を誘導発現可能な A549 細胞において、培養上清の IFN-gamma、IL-beta、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、TNF、TNF-beta を、FlowCytomix を用いて測定した。A549 細胞では NS1 の誘導発現により IL-6 の産生上昇、IFN-alpha の産生低下が観

察された。IL-8 の産生は変化を認めなかった。測定したその他のサイトカインは検出されなかった。NS1 の誘導発現に加えて MPO,H2O2 の刺激を加えたが、サイトカイン産生に関する MPO,H2O2 の影響は認めなかった。

## 2) 全ての Clade を検出可能な H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの Direct RT-LAMP 法を用いた検出法の検討 (影山 努)

海外における H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染は、WHO による 2003 年以降の集計では、2014 年 1 月現在、世界 16 カ国で 650 人の感染例と 386 人の死亡例が確認されている。2013 年はカンボジアで 26 例、カナダでは北京からの輸入感染例が 1 例、2014 年の初めには、ベトナムで 2 例、中国で 1 例の感染例が確認されるなど、未だ流行が収束する気配は無い。H5N1 感染の診断には H5 亜型の同定が必要であるが、現在、多くの国々ではコンベンショナル RT-PCR 法やリアルタイム RT-PCR 法を用いた遺伝子検査により H5 亜型の同定が行われている。しかし、検体からの核酸精製が必要で操作も煩雑なため、病院やクリニックなどの施設では検査を行う事ができない。特に、感染例が多い東南アジアの国々では、地方でも簡便に検査が行える診断方法の導入が待たれている。Direct RT-LAMP 法は、検体からの核酸精製を必要とせず、検体をバッファーに懸濁するだけで、RT-LAMP 反応を行う事ができる遺伝子診断系である。H5 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスは現在、非常に多くの Clade に分類され、

遺伝的多様性を獲得しており、従来の H5 亜型同定用 RT-LAMP 法ではベトナム南部やカンボジアで流行している Clade 1.1 との反応性が低いため、検出できない場合がある。全ての Clade に反応するように、H5 亜型同定用 RT-LAMP 用のプライマーを再設計する必要がある、今回はその検討を行った。

## 3) 病院における院内感染は、入院患者数によりアウトブレイクになる可能性が高くなる (山本健二)

インフルエンザ等、病院における院内感染においては、少なからずアウトブレイクを起こす。本研究では、計算機シミュレーションを用いてベッド数が多い医療機関ほどインフルエンザ等感染性疾患のアウトブレイクが起こりやすい事を示した。

## D. 考察

高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) は、季節性のインフルエンザにはない病態を示し、病理解剖所見から肺にはウイルスは検出困難であったが、我々はハノイの症例についてウイルスを証明した報告を行った(JJID, 2008)。また、その病態から ARDS の誘発が主要な重症化因子となり死因となっていることがわかってきた。このことから、インフルエンザ (H5N1) の脅威は極めて大きく、昨年の AH1 パンデミックの教訓を生かして、高病原性パンデミックを見据えた緊急の行政対応が必要である。さらに、今回われわれが指摘したように (布井ら)、H5N1 以外のウイルス性肺炎がその重篤化から最近注目されており、高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) ときわめて類似した重篤な重症 ARDS を生じることが判明してきた。ウイルス感染が認められた症例では死亡率が非常に高く重篤な病態を示し、今後の重要な研

究テーマとなる可能性が大きい。また、鳥インフルエンザも 25 年度には影山らが報告しているように中国で A(H7N9)が発現し、A(H5N1)に次いで多数の死亡例 (ARDS によるものと報告されている) が出た鳥インフルエンザとなった。

わが国では、高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) (H7N9) 患者や、重篤なウイルス肺炎症例の発生はきわめて稀で、病態を直接解析できないため、海外と連携してインフルエンザ (H5N1) 感染重症 ARDS 症例の臨床データ及び病理学的なデータを得て病態を解析すること、および、H5N1-ARDS に特徴的な、多臓器不全を伴わない肺胞の広範囲な破壊を主とした、重症 ARDS の動物モデルを用いた治療法の開発/検証、以上の根本的な研究が必要である。われわれの研究班では、これまでの研究成果をふまえて、これらの H5N1 に対する病態解析/治療法の開発・検証/疫学的解析を行ってきた。23 年度は、鳥インフルエンザ (H5N1) 感染症例のサイトカイン・ケモカインなどのバイオマーカの解析は一応の成果を得たが、まだ検討すべき項目は多く、特に病理免疫学的な検討や、種々のバイオマーカの検討がまだ不十分である。海外医療連携の強化を意図し、インドネシアの中心的感染症病院と共同研究の申し出を継続したが、なかなか実現には至っていない。また 24 年度はタイ王国において共同研究の提示を行なった。25 年度は最近の主な A(H5N1)発症国であるカンボジアにアプローチを開始した。確定診断も迅速に可能な遺伝子診断法の開発は影山を中心に研究中であり、今後も引き続き接触を試みる予定である。

21 年度までに重症 ARDS モデルマウスとして感染モデル、器械的損傷モデル、化学的損傷モデルの 3 種の作成を終了し、25 年度には機械的損傷モデルによる ARDS 発現機序の一端を解明して報告した (Shiga; *Exp Lung Research*, 2013)。ほぼモデル動物の今回の研究班における役割は果たしたが、引き続き新規治療法開発について、基礎的アプローチを続行する。21 年度にベトナムとの共同研究計画の 20 年末までの臨床解析結果を報告 (JID 2009; 200: 510-515)、22 年度には H5N1 患者サイトカインの解析を終了し報告した (Phung; *J Infect*, 2011)。さらに重症 ARDS においてはきわめて初期から MPO が病態を形成している可能性を示し (Sugamata; *MIM*, 2012)、インフルエンザウイルスの NS-1 遺伝子が MPO とともに関与している可能性を示した (Thuy; *MIM*, 2011)。病理班は、当該病院で H5-ARDS 死亡例に直ちに対応できる体制を構築しており、23 年度は病理学者が研究プロトコルの再確認と重症 ARDS 全般についての病理学的検討を行ったが、24-25 年度は現在まで得られた高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) 病理症例の集大成となる研究成果を報告した (Nakajima; *Modern Pathol*, 2013)。これには、感染ウイルス量とサイトカイン産生量が比例関係にある、というきわめて重要な新たな知見を報告した。H5N1-ARDS ではサイトカインの動向が一般の ARDS とは異なること、またそのサイトカイン産生がウイルス感染量に比例していること、H5N1-ARDS では呼吸機能の障害が急速に悪化して死に至ること (死亡率 48%vs.83%) が証明できたことは大きな前進である。これらの成果から、とくに鳥インフルエンザ (H5N1) の臨床病態が明確化され、一般的な ARDS との差異が明らかになってきた。また、これまでの H5N1 症例などのインフルエンザ-ARDS 症例をまとめ 25 年度は、この重症 ARDS



における死亡率の異常な高さを報告した (isirv meeting 2013, Options VIII, Cape Town, 2013)。

これらの臨床上の新しい知見を踏まえて、25年度はハノイ国立小児病院において、重症 ARDS 患者の背景因子となる原因疾患や遺伝疾患の探求も可能となる、新たな3年間の共同研究計画を策定/締結し、PICUにおける ARDS の共同研究を開始した。これらの成果は短時間で得られるものではなく、今後の継続した研究が必要である。また、ウイルス性肺炎において大量ガンマグロブリン療法を試みた成果も次第に証明されつつあり、これらについて完成した3タイプの動物モデルを用いて治療実験を行い、LPS モデルと VILI モデルで抗炎症薬であるシベレスタットの有効性が検証されつつある。また、臨床的には安全性がすでにある程度確立されている抗菌薬、あるいは rhTM などが候補に挙げられ、治療効果について治療実験を行なっている。臨床的にも influenza-ARDS での IVIG の有効性、rhTM の ARDS 患者に対する有用性等、25年度は新たな成果が得られた。H5N1-ARDS の治療薬としては一定の治療効果も得られたが症例数の不足から有意な結果は得られていない抗炎症薬/抗凝固薬など、臨床面からは今後さらなる鳥インフルエンザ臨床症例の集積が必要と考えられる。

## E. 結論

インフルエンザ (H5N1) (H7N9) などのウイルス感染による重症 ARDS 患者の病態解析とその原因を究明することは将来のパンデミック対策としても重要であり、

その目的に向かって、臨床・基礎医学両面からの緊密な提携をもった研究が不可欠である。本研究班では、これまでの知識を集大成して、24年度にはインフルエンザ (H5N1) 型 ARDS の迅速特異診断および治療法を提案し、「手引き」を作成してその知識を広く人口に膾炙した。25年度は診断の精度を H7N9 などの PCR 検査に対応したものに上げて、ベトナム国ハノイ国立小児病院と PICU における重症 ARDS 患者に対する、新たな臨床共同研究計画を策定/締結した。

本研究により最近ウイルス性肺炎の脅威が東南アジアを中心に報告されつつあり、今後はこの点も網羅して将来の日本への流行に備えていくことが新たな目標となる。

## 研究協力者および研究アドバイザー

研究分担者以外に、本研究においては以下に述べる施設/研究者に研究協力者およびアドバイザーとして参加していただいた。

### 1) 臨床系

松下竹次(国立国際医療研究センター, 医長)  
平橋淳一(東京大学病院腎臓内科、助教)、  
Phan Huu Phuc (NHP Hanoi)、  
Le Than Hai (NHP Hanoi)、  
Pham Nhat An (NHP Hanoi)、  
Phung Thi Thuy (NHP Hanoi)  
Nguyen Van Kinh (NHITD Hanoi)  
Nguyen Thanh Liem (NHP Hanoi)

### 2) 基礎系

秋山徹(国立国際医療研究センター、感染症制御研究部室長)  
高田正雄 (Imperial College London、教授)  
永田典代 (国立感染症研究所、主任研究官)  
山岸拓也 (国立感染症研究所、主任研究官)  
荒谷康昭 (横浜市立大学大学院、教授)  
安田英典 (城西大学、教授)

古屋博行（東海大学、教授）  
長谷川明洋（山口大学、准教授）  
青柳哲史（東北大学大学院、助教）

### 3) アドバイザー

小川 道雄（貝塚市立貝塚病院、総長）  
佐多 徹太郎（富山衛生研究所、所長）

## F. 健康危険情報

1. 2013 年に WHO に報告されたインフルエンザ（H5N1）感染例は 39 例（25 例死亡）であった。今回 2013 年年末に新たにカナダから感染死亡者が報告されたが、中国への旅行後にインフルエンザ（H5N1）を発症しており、感染源はカナダ国内ではない可能性が高いと、考えられている。
2. ベトナムでは 2013 年 12 月までに 4 例のインフルエンザ（H5N1）感染例が報告された（2 例死亡）。いずれも南ベトナム（ホーチミン市周辺）で、北部での発生報告は 2010 年の成人例以降は無い。また、2014 年 1 月に 1 例インフルエンザ（H5N1）感染例が報告された（死亡）が、やはり南ベトナムであった。その他、ベトナムの研究ネットワークから、ヒト-ヒト感染などの従来と異なる新たな脅威となる情報は届いていない。
3. 中国において 2013 年に入って新たに発生した鳥インフルエンザ A(H7N9) のヒト感染は、当初死亡率が 20%以上で、肺炎-ARDS にて死亡していると報告され、中国国内ではアウトブレイクが大いに懸念された。一次流行期には感染者数 133 名で、一旦終焉したかにみえたが、季節性インフルエンザ流行期に

合わせて再び再流行している（感染者数これまで 74 人）。範囲も拡大し、中国国内のみならず海を越えて台湾にも患者が出ている。他に A(H10N8)、A(H9N2) のヒト感染が中国から報告されている。

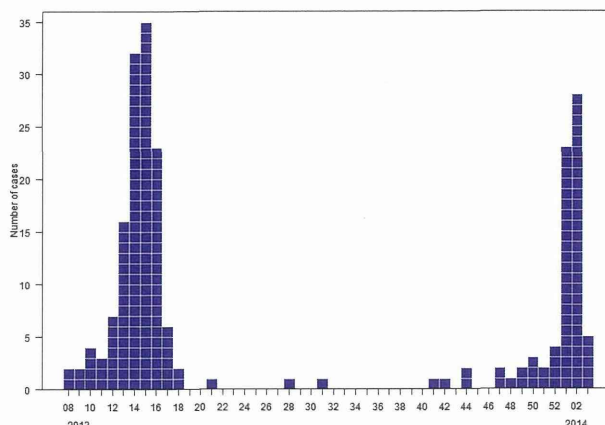


図 1. H7N9 鳥インフルエンザの流行期(中国国内)  
(WHO の報告書より)

4. インドネシア（人、スマトラ）：疑い例 2 例がパダンで入院、患鳥との接触歴あり、インドネシア（人と鳥、西ジャワ）：鳥の集団発生拡大、3 万羽以上に影響、41 人の人感染例、等の報告が 2013 年にインドネシア地方紙へなされているが、WHO からこの件についての報告は無い。
5. WHO が 2014 年 1 月 24 日に発表したヒトインフルエンザ（H5N1）症例数は、2003 年以降 650 例となった（386 例死亡、死亡率 59.4%）。2014 年に入ってはまだ 1 例（1 例死亡）の報告しかない。ベトナムのメコン川河口流域からの感染報告である。2004-2006 年のベトナムでの流行もメコンデルタから生じたことを考えると今年度も引き続き、ベトナムにおいては A(H5N1) の流行を警戒する必要があるように思われる。

## G. 研究発表

(研究代表者分のみ、分担研究発表については各項参照)

### 1. 論文発表

- 1) Noriko Nakajima, Ngo Van Tin, Yuko Sato, Hoang Ngoc Thach, Harutaka Katano, Pho Hong Diep, Toshio Kumasaka, Nguyen Trung Thuy, Hideki Hasegawa, Luong Thi San, Shoji Kawachi, Nguyen Thanh Liem, Kazuo Suzuki, Tetsutaro Sata  
Pathological study of archival lung tissues from 5 fatal cases of avian H5N1 influenza in Vietnam. *Modern Pathology*. Mar.26(3): 357-69, 2013.
- 2) Yuka Shiga, Ryuichi Sugamata, Chiaki Iwamura, Tomokazu Nagao, Jun Zao, Kazuyoshi Kawakami, Shoji Kawachi, Toshinori Nakayama, Kazuo Suzuki. Effect of invariant natural killer T cells with IL-5 and activated IL-6 receptor in ventilator-associated lung injury in mice. *Experimental Lung Research*, in press, 2013.
- 3) Chikako Aoyama, Shoji Kawachi, Yoshihiro Ogawa and Norihiro Kato. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. Accepted for publication: November 1, 2013  
Published online: December 17, 2013.
- 4) 河内正治：高病原性鳥インフルエンザA(H5N1)の動向. *日本呼吸器学会 2 巻増刊*：57, 2013
- 5) 河内正治：結核とわかっている患者の緊急手術-空気感染防止のために、呼吸器系からの分泌物への対処に重点を置く *Lisa* 20(7):644-8, 2013.
- 6) 野尻記世, 小林陽子, 青山千賀子, 朝山京子, 志賀由佳, 前原康宏, 保坂茂, 河内正治：右側大動脈の急性大動脈解離術後に気管食道瘻を生じた 1 症例 *麻酔* 62(8): 956-9, 2013.

### 2. 著書

- 1) *麻酔科学レビュー2014* (p65-72、11 吸入麻酔薬). 天羽敬祐監修, 2014/3, 総合医学社, 東京.
- 2) *重症新型インフルエンザ診断・治療の手引き*. -鳥インフルエンザは人に感染する-. 河内正治編著, 2013/3/27, メディカルサイエンス, 東京.

### 3. 学会発表

#### 【国際学会】

- 1) Shoji Kawachi, Thuy Thi Bich Phung, San Thi Luong, Noriko Nakajima, Tatsuya Okamoto, Hiroyuki Nunoi, Aki Hata, Kikuko Takenouchi, Sae Hayashi, Fumiyo Nojiri, Kazuo Suzuki, and Liem Thanh. Nguyen. Severe cases of influenza infection in Vietnamese children. - From the Prospective Study Cases in PICU of NHP-Hanoi -. isirv 2013 meeting, Options VIII, September 4-10, 2013, Cape Town.
- 2) Noriko Nakajima, Yuko Sato, Harutake Katano, Shoji Kawachi, Kazuo Suzuki, Nguyen Thanh Liem, Tetsutaro Sata, Hideki Hasegawa. Pathological study of ARDS complicated by influenza virus infection. isirv 2013 meeting, Options VIII, September 4-10, 2013, Cape Town.
- 3) Shoji Kawachi, Noriko Nakajima, Hiroyuki Nunoi, Kazuo Suzuki, Nguyen Trung Thuy, Tran Minh Dien, Liem Thanh Nguyen. Severe ARDS cases due to influenza infection in Vietnamese children. International symposium on Trends in Quality of Healthcare and Asian Infectious Diseases, January 19, 2014,

Tokyo.

- 4) Noriko Nakajima, Yuko Sato, Hideki Hasegawa, Hoang Ngoc Thach, Nguyen Trung Thuy, Tran Minh Dien, Nguyen Thanh Liem, Shoji Kawachi, Kazuo Suzuki. Pathological study of Severe ARDS cases in NHP-Hanoi. International symposium on Trends in Quality of Healthcare and Asian Infectious Diseases, January 19, 2014, Tokyo.

#### 【国内学会】

- 1) 岡本竜哉、赤池孝章、Thuy TB Phung, Liem T Nguyen, 林早恵、河内正治. 小児 ARDS 症例および鳥インフルエンザウィルス感染症例の血漿蛋白質 3-ニトロチロシンの解析. 日本集中治療学会第 40 回学術集会、長野、2 月 23-3 月 2 日、2013
- 2) 篠原亜樹、豊永庸佑、小林陽子、篠原康介、岡本竜哉、河内正治. アーテスネート静注と血液透析による支持療法で救命しえた重症熱帯熱マラリアの 2 例. 日本集中治療学会第 40 回学術集会、長野、2 月 23-3 月 2 日、2013.
- 3) 河内正治. 高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) の動向. 日本呼吸器学会第 53 回学術講演会 ICD 講習会、東京、4 月 19-21 日、2013.
- 4) 篠原亜樹、小林陽子、豊永庸佑、岡本竜哉、河内正治. 間質性肺炎急性増悪例におけるリコンビナントトロンボモジュリンの使用経験. 第 22 回 日

本集中治療学会地方会、茨城、8 月 24 日、2013.

- 5) 豊永庸佑、林 早恵、大塚弘晃、竹内菊子、古屋美香、佐々木立朗、河内正治. Stewart-Fencl 法を用いたケトアシドーシス患者の血液ガス分析の検討. 関東甲信越・東京支部、第 53 回合同学術集会. 東京、9 月 7 日、2013.
- 6) 豊永庸佑、小林陽子、伊藤大真、河内正治. 一般腹部症例における Fencl-Stewart 法を用いた周術期動脈血ガス分析の検討. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会、金沢、11 月 1-3 日、2013.
- 7) 野尻記世、志賀由佳、竹内菊子、小林陽子、前原康宏、河内正治. 多発外傷後の胸部大動脈損傷に対し弓部大動脈人工血管置換術と胸部ステントグラフト内挿術を施行した 1 症例. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会、金沢、11 月 1-3 日、2013.
- 8) 河内正治. インフルエンザが引き起こす重症 ARDS- 鳥インフルエンザ A(H5N1); A(H7N9) および AH1pdm09-. 呼吸器疾患勉強会 -病病・病診連携も含めて-、東京、11 月 1 日、2013.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特になし