

ベトナムの小児の医療状況と感染症情報

研究分担者 布井博幸：宮崎大学医学部小児科

研究協力者：河内正治，岡本竜哉：国立国際医療センター

Pham Nhat An, Thuy T.B. Phan Huu Phuc, Le Thanh Hai：ハノイ国立小児
病院、ベトナム

中島典子：国立感染症研究所

研究要旨：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年間にお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治験が進んでいるが、その対策が十分立っていない状況である。

A. 研究目的

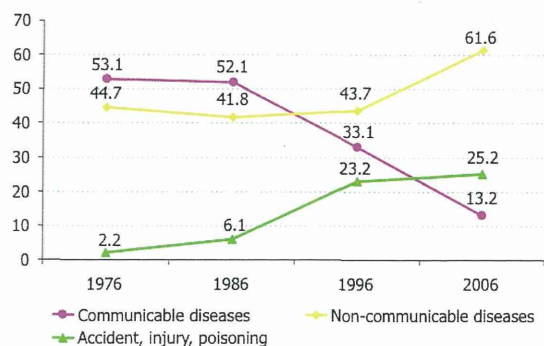
これまで鳥インフルエンザによる重症呼吸窮迫症候群(sever Acute Respiratory Distress Syndrome: sever ARDS)を中心にその背景について検討してきた。この間、重症ARDS 88症例の中で、Rhinovirus感染症を経験し、遺伝子解析の結果、軽度の上気道感染を起こすとして知られるRhinovirus A型が確認された。それだけでは重症ARDSの説明ができず、さらに他の重要な因子があるのではないかと思われた。そこで、今回は、ベトナムにおける小児医療状況とハノイ国立小児病院での感染症情報(特に神経感染症)について、An 副病院長のご許可のもと、2001、2010年のベトナムの小児医療状況について解析した。図1のベトナムでの小児の衛生統計に示す様に、1歳以下の死亡率は急速に改

善し、感染性疾患による死亡率も低下している。一方で、事故や非感染性の疾患による死亡率が上昇している(図2)。しかし、なお感染による死亡が多いことから、ベトナムで問題となっている神経感染症の事情について、An 先生とデータを基に、その現状と対策を検討した。

図1:ベトナムにおける小児衛生統計

DATA	2001	2010
Life Expectancy	68	73
Mortality of < 1 Y O	35	15.8
Mortality of < 5 Y O	42	25
Rate of < 2,500gr Newborn	7.1	5.1
Rate of Complete Vaccination for children	97 (6 vaccines)	95 (7 vaccines)
MD/10,000 habitants	4	7
Hospital bed/10,000 habitants	17.71	20.5

図2: 感染性、非感染性、事故による死亡率



ベトナムでのワクチン接種については生後1ヶ月でBCG, HBVを、生後2, 3, 4ヶ月で3種混合 (DTaP), Hib, PVを、また生後9ヶ月にMeasles, (Mumps, Rubella)が定期接種に定められている。しかし、実際は各地域により接種率には幅があり、HBV接種が35-69%で、他の予防接種は75-80%にとどまっている。

B. 研究方法

ハノイ国立小児病院 (National Hospital of Pediatrics: NHP) における神経感染症統計: NHPにおける小児感染症部門 (90ベッド)での年間入院数は2500-3500名である。その内訳は神経感染症では脳炎脳症400-500名、髄膜炎150-200名である。その他は、A型、B型肝炎、敗血症などが多い。ここでは、2008年から2012年の5年間における脳炎脳症を来した2565名を対象にその病因検索を髄液検査、頭部CT, MRI検査を行い、細菌培養、抗体検査、PCR検査にて行った。

NHPでのウイルス検査はPCR検査を行い、その後ウイルス培養なども行われている。培養が出来ない場合はPCR検査の結果を採用している。PCR検査については2012年から全自動DNA, RNA抽出器が導入され、最近では1日3回の合計200-300検体の検査がreal time PCRや定性的PCRで行われている。それ以前も医師の指示でウイルス解析が行われている。

脳炎脳症の基準はSIRSの定義 (下記) を満たし、意識障害を呈した患者とした。

SIRSの定義は以下の2項目以上が該当するものとしている。(1) 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$ 、(2) 心拍数 $>90/\text{min}$ 、(3) 呼吸数 $>20/\text{min}$ または $\text{PaCO}_2 : <32\text{Torr}$ 、(4) 白血球数 $>12000/\text{mm}^3$ 、または $<4000/\text{mm}^3$ 、あるいは未熟顆粒球 $>10\%$

C 結果

- 1) NHPにおける5年間における脳炎髄膜炎の病因検索結果: 脳炎髄膜炎患者は2565名であった。その内、培養、抗体価やPCRでも確定出来なかった患者は約60%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%であった (図3)。病因が特定できた疾患の内訳は図4の様に日本脳炎ウイルス、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。風疹ウイルスが2011年に流行し、先天性風疹症候群患者による脳炎が多数認められたが、その1年だけであった。

図3: 急性脳炎脳症患者の病因検索結果

Etiology	Number	%
UNKNOWN ORIGIN	1,554	60.58
VIRAL	874	34.07
Bacterial	58	2.26
Parasite	51	1.99
Rickettsia	3	0.12
Fungal/HIV/AIDS	4	0.16
Non Infection (ADEM, Vaccine related, toxic - acute lead poisoning)	21	0.82
total	2,565	

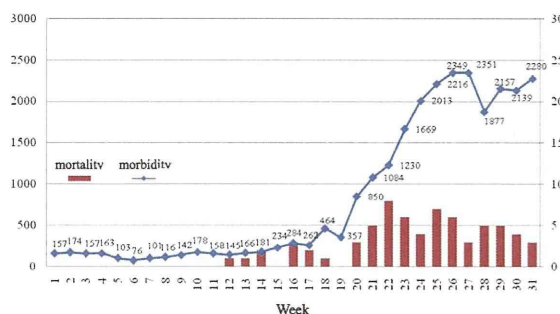
図4：病因が特定できた症例の結果

	HSV1	JE	EV	EBV	CMV	Rubella	Others	Defined total	Σ
2008	30	94	19	11	3		13	170	371
2009	21	69	92	13	7		19	221	515
2010	27	79	15	30	9		26	186	514
2011	33	54	12	7	3	103	33	245	600
2012	47	60	22	7	7		46	189	565
Σ	158	356	160	68	29	103	137	1011	2565

3) 2011年に流行したEV71による脳炎脳症：

2011年夏にはエンテロウイルス 71 による手足口病の流行とそれに伴う死亡者が報告された (図5)。

図5：2011年夏のEV71感染罹患者と死亡者数



D. 考察

病因が特定できた脳炎脳症の中では日本脳炎ウイルスが最も多かった (図4)。その原因として、1) 提供されている日本脳炎ワクチンがベトナムで製造されているものと、諸外国で作成されたものが混乱していること、2) 2012年から接種が無料化したものの国内生産のワクチンでその実績がまだ十分検討されていないこと、3) 5歳以上ではワクチンの接種が有料であり、4) 3回接種を完了できていない子どもが多いことが考えられた。

EV71 ウイルスは亜型の問題などがまだ十

分解決されておらず、抗原性も強くないが、現在中国、台湾、シンガポールの企業でのEV71 ワクチン開発が急がれている。しかし、まだ治験段階である。

E. 結論

小児の予防接種率が 75-80% (HBV は 35-60%) で、1歳以下の死亡率が約 16% に留まっている状態である。神経感染症では、日本脳炎の発生率が未だ高く、予防接種率の向上が重要である。次に多いEV71 脳炎脳症に関しては、まだ予防接種の開発されておらず、十分な対策が立っていない状態である。

F. 参考文献

1. Pham Nhat An 第 18 回日本神経感染症学会 宮崎
2. Wilkie RP, et al. *Infect Immun.* 2007
3. Mauno Vihinen et al, HUMAN MUTATION 13:280-285 (1999)

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Konomoto T, Tanaka E, Imamura H, Orita M, Sawada H, Nunoi H. Nephrotic syndrome complicated by idiopathic central diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* in press, 2014.
 - 2) Yamada A, Moritake H, Shimonodan H, Yokogami K, Takeshima H, Marutsuka K, Nunoi H. Efficacy of temozolomide in a central nervous system relapse of neuroblastoma with O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Jan;35(1):e38-41.
 - 3) Moritake H, Kamimura S, Kojima H, Shimonodan H, Harada M, Sugimoto T,

Nao-I N, Nunoi H. Cytomegalovirus retinitis as an adverse immunological effect of pulses of vincristine and dexamethasone in maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2):329-31.

2. 著書

- 1) 血管炎 増刊号 (p601-604 慢性肉芽腫症の病態解析) 鈴木和男編集 2013 日本臨床社 大阪
- 2) 神経感染症 (第2版) (P652-56 インフルエンザ感染における重症合併症 (インフルエンザ脳症)) 水澤英洋編集 2013 日本臨床社 大阪
- 3) 血液症候群 (第2版) (P101-4 Jordans 異常) 田村和夫編集 2013 日本臨床社 大阪

H. 知的財産圏の出現・登録状況、参考文献

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者：本間 栄 Sakae Homma

研究協力者：一色 琢磨 Takuma Isshiki／坂本 晋 Susumu Sakamoto／
東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科：Toho University Omori Medical Center,
Department of Respiratory Medicine

研究要旨： 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 PaO₂/FiO₂ 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。

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）は慢性進行性の経過を示す病態であるが、ときに急性増悪（AE-IPF）と呼ばれ急激な悪化をきたす。AE-IPF は病理学的にはびまん性肺胞障害（DAD）を呈する致死的な病態であり、過去にいくつかの臨床試験が試みられてきたが、確立した治療指針はなく経験的にステロイ

ドパルスを中心とした治療が行われている。しかし、その致死率は未だ高く新たな治療法の確立が望まれている。近年 AE-IPF における凝固線溶系の異常が報告されており¹⁾、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 AE-IPF に対して rhTM を用いて治療を行い、従来治療群と比較することでその有効性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

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 (男性 35 例, 年齢 73 ± 6 歳) で, そのうち 16 例において rhTM が治療に用いられ (rhTM 群), 25 例では用いられていなかった (control 群). IPF の診断は ATS/ERS/JRS/ALAT のガイドラインに準拠し, AE-IPF の診断は日本呼吸器学会の基準に準拠した。治療は全患者に対してステロイドパルス (methylprednisolone 1000mg/day) を 3 日間投与後に経口 prednisolone (0.5–1 mg/kg/day) が後治療として導入され, cyclosporine A (2.5mg/kg/day) もほぼ全例に併用されていた。rhTM 群ではステロイドパルス療法と同時に rhTM (0.06 mg/kg/day) を 6 日間投与した。また, control 群の一部の症例では 低分子ヘパリン (LMWH) が用量 75 IU/kg/day で 14 日間併用されていた。両群間の患者背景, 予後, 有害事象について後ろ向きに比較検討した。

本研究は東邦大学医療センター大森病院倫理委員会において承認されている (承認番号 23-168)。

C. 研究結果

全体の患者背景を Table 1 に示す。男性が多く, 喫煙歴を有している患者が多かった。

9 例 (22%) において外科的肺生検あるいは病理解剖で UIP パターンの病理診断が得られている。22 例 (54%) の症例で AE-IPF 発症前にステロイド剤あるいは抗線維化薬が導入されていた。両群間の患者背景を Table 2 に示す。年齢, 性別, 喫煙歴, AE-IPF 発症前の IPF 重症度及び呼吸機能検査値, AE-IPF 発症時の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比, 及び KL-6, LDH 値には差を認めなかった。AE-IPF 発症時の d-dimer 値が control 群において高値であった。AE-IPF に対する治療では両群間では control 群の症例の一部で LMWH が使用されている他は差がなかった (Table 3)。

Fig 1 及び Fig 2 に両群間の生存曲線を示す。rhTM 群において 3 ヶ月後の生存率が有意に良好であった。(69% vs. 40%, $p = 0.048$)。また, AE-IPF 発症後の全生存期間も同様に rhTM 群で有意に良好であった。(MST: 165days vs. 53days, $p = 0.031$)。Fig 3 に rhTM 群と LMWH 使用 control 群症例の生存曲線を示す。統計学的に有意差は検出されないものの rhTM 群において良好な 3 ヶ月生存率が得られた (69% vs. 46%, $p = 0.17$)。単変量解析において有意な予後規定因子は LHD 値及び rhTM 治療であった (Table 4)。

安全性に関しては rhTM 群の 1 例で治療開始翌日に軽度の血痰及び血尿が認められたが, rhTM を中止することなく自然に軽快した。両群でともに重篤な有害事象は認められた患者はいなかった。

D. 考案

AE-IPF に対しては過去にシクロsporin^{2,3)}, PMX^{4,5)}, 抗凝固薬⁶⁾などの有効性が報告されてきた。Kubo らは⁶⁾ LMWH が AE-IPF の致死率を改善したと報告し, IPF

に対して抗凝固剤が有用である可能性を示したが、その後 ACE-IPF trial⁷⁾において慢性期 IPF に対するワーファリンの投与はむしろ致死率が上げたと報告された。

Collard らの検討¹⁾では慢性期 IPF と比較して AE-IPF ではⅡ型肺胞上皮細胞障害と凝固線溶系の障害を認めたとされる。また、炎症性メディエータである High mobility group box protein 1 (HMGB-1) は敗血症⁸⁾や acute lung injury (ALI)⁹⁾で上昇することが報告されてきたが、AE-IPF においても肺胞洗浄液中で HMGB-1 値の上昇が報告された¹⁰⁾。rhTM は抗凝固作用とともに HMGB-1 を阻害することによる抗炎症作用も有しており、AE-IPF に対して有効性が期待できる。

これまでの AE-IPF の3ヶ月生存率は30-40%^{11,12)}と報告されており、本研究における control 群の成績は遜色ないものであった。rhTM 群は有意に control 群と比較し3ヶ月生存率が良好であり、また単変量解析においても rhTM 治療は予後規定因子の一つであり、AE-IPF に対する rhTM の有用性が示唆された。

安全性に関しては特に出血事象が懸念されたが、重篤な出血事象を認めた症例はなかった。日常的なモニタリングの中で安全に使用できる薬剤であると考えられる。

本研究は後ろ向きの単施設研究であり症例数が比較的少なく、control 群の一部の患者で LMWH が用いられていること、d-dimer 値に差がみられたことが limitation である。今後多施設前向き研究を行い、更なる検討を行っていく必要があるものと考えられる。

E. 結論

rhTM を従来治療に併用することで AE-IPF の予後を改善できる可能性が示された。またその安全性は高かった。今後前向き試験において更なる検討が必要である。

(引用文献)

- 1) Collard HR, Calfee CS, Wolters PJ, et al: Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;299:L3-L7.
- 2) Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, et al: Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern Med* 2005;44:1144-1150.
- 3) Sakamoto S, Homma S, Miyamoto A, et al: Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010;49:109-115.
- 4) Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al: Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2006;45:1033-1038.
- 5) Hara S, Ishimoto H, Sakamoto N, et al: Direct hemoperfusion Using Immobilized polymyxin B in patients with rapidly progressive interstitial pneumonias: a retrospective study. *Respiration* 2011;81:107-117.
- 6) Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al: Anticoagulant therapy for idiopathic

pulmonary fibrosis. Chest
2005;128:1475-1482.

- 7) Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al: A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:88-95.
- 8) Wang H, Vishnubhaket JM, Bloom O, et al: Proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor and interleukin 1) stimulate release of high mobility group protein-1 by pituicytes. 1999;126:389-392.
- 9) Ueno H, Matsuda T, Hashimoto S, et al: Contributions of high mobility group box protein in experimental and clinical acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1310-1316.
- 10) Ebina M, Taniguchi H, Miyasho T, et al: Gradual increase of high mobility group protein b1 in the lungs after the onset of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Pulmonary Med 2011;doi:10.1155/2011/916486.
- 11) Agarwal R, Jindal SK: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review: European Journal of Internal Medicine 2008;19:227-235.
- 12) J.W. Song, S-B. Hong, C-M. Lim, et al: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. Eur Respir J 2011;37:356-363.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugino K, Ota H, Fuaksawa Y, Uekusa T, Homma S: Pathological characteristics in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia with emphysema and pulmonary hypertension. Respirology, in press, 2013.
- 2) Homma S, Suzuki A, Sato K: Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of pulmonologist. Clin Exp Nephrol, 17: 667-671, 2013.
- 3) Sugino K, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sano G, Sato K, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S: Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone. Respirology, in press
- 4) Sakamoto S, Itoh T, Muramatsu Y, Sato K, Ishida F, Sugino K, Isobe K, Homma S: Efficacy of pirfenidone in patients with advanced-stage idiopathic pulmonary fibrosis. Intern Med 52: 2495-2501, 2013.

2. 学会発表

【国内会議】

- 1) 本間 栄:特発性肺線維症の診断と最新治療.第110回日本内科学会講演会(2013年)(教育講演),東京,2013.4
- 2) 本間 栄: 特発性肺線-治療を巡る新展開-:NAC療法.第53回日本呼吸器学会学術講演会,シンポジウム,東京,2013.4
- 3) 坂本 晋、石田文昭、菊池 直、廣田 直、佐藤敬太、佐野 剛、杉野圭史、磯部和順、高井雄二郎、本間 栄:重症度3-4度 IPF に対する Pirfenidone と

- N-acetylcysteine 併用投与例の臨床的検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, ミニシンポジウム, 東京, 2013.4.
- 4) 菊池 直、杉野圭史、坂本 晋、高井雄二郎、吉原克則、本間 栄：特発性肺線維症急性増悪 (IPF-AE) に対する PMX-DHP 吸着療法の有用性. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, ミニシンポジウム, 東京, 2013.4.
 - 5) 関谷宗之、坂本 晋、石田文昭、菊池 直、佐藤敬太、佐野 剛、佐藤大輔、廣田 直、杉野圭史、磯部和順、高井雄二郎、吉原克則、本間 栄：急性間質性肺炎の臨床的検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013.4.
 - 6) 木下ありさ、坂本 晋、菊池 直、石田文昭、佐藤敬太、佐野 剛、杉野圭史、磯部和順、高井雄二郎、本間 栄：特発性肺線維症急性増悪に対するリコンビナントトロンボモジュリン(rTM)の併用効果. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013.4.
 - 7) 本間 栄：特発性肺線維症の増悪. 第 23 回日本呼吸器学会学術集会 (教育講演), 東京, 2013.10.
- 【国際会議】
- 1) S Homma, K Sugino, F Ishida, N Kikuchi, N Hirota, G Sano, K Sato, K Isobe, S Sakamoto, Y Takai: Clinical Characteristics Of Combined Pulmonary Fibrosis And Emphysema. 2013 American Thoracic Society International Conference Philadelphia USA, 2013.5
 - 2) T Isshiki, K Maemura, K Makita, H Takeshima, Y Hirasawa, M Suzuki, C Kono, Y Yamada, T Yamaguchi, S Homma: Clinical Characteristics Of Secondary Pneumothorax In Interstitial Pneumonia. 2013 American Thoracic Society International Conference Philadelphia USA, 2013.5
 - 3) K Sugino, M Kobayashi, Y Nakamura, K Gocho, F Ishida, N Kikuchi, N Hirota, K Sato, G Sano, K Isobe, S Sakamoto, Y Takai, N Shiraga, S Homma: Xenon Ventilation Imaging Using Dual-Energy Computed Tomography In Combined Pulmonary Fibrosis And Emphysema. 2013 American Thoracic Society International Conference Philadelphia USA, 2013.5.
 - 4) K Sugino, F Ishida, N Kikuchi, N Hirota, G Sano, K Sato, K Isobe, S Sakamoto, Y Takai, S Homma: Comparison of clinical characteristics and prognostic factors between combined pulmonary fibrosis and emphysema/UIP versus non-UIP. 2013 ERS Barcelona Spain 2013.9.
 - 5) S Homma: Use of the severity grade for IPF in Japan ? 20 years experience from empirical to RCT practice. Essential strategy for the better clinical trial of IPF: 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Yokohama, 2013.11 (Congress Symposium).
 - 6) A Kinoshita, S Sakamoto, N Kikuchi, F Ishida, K Sato, G Sano, K Isobe, Y Takai, S Homma: Recombinant human soluble thrombomodulin in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. 18th Congress of the Asian Pacific

Society of Respiriology. Yokohama,
2013.11.

- 7) S Sakamoto, T Ito, Y Muramatsu, K Sato,
F Ishida, N Kikuchi, N Hirota, G Sano, K
Sugino, K Isobe, Y Takai, S Homma:
Efficacy of pirfenidone combined with
N-acetylcysteine treatment in patients with
advanced idiopathic pulmonary fibrosis.
18th Congress of the Asian Pacific Society
of Respiriology. Yokohama, 2013.11.
- 8) K Furuya, S Sakamoto, F Ishida, N
Kikuchi, N Hirota, G Sano, K Sato, K
Isobe, Y Takai, S Homma: Clinical and
radiological characteristics of rapidly
progressive interstitial pneumoniae. 18th
Congress of the Asian Pacific Society of
Respirology. Yokohama, 2013.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む）
なし

Table 1. Patient characteristics of all patients.

Number	41
Gender, Male (n)	36 (88%)
Age (Yrs)	73 ± 6
Smoking History, Yes (n)	36 (88%)
Pathological diagnosis (n)	9 (22%)
%FVC (%)	78 ± 18
FEV _{1.0} % (%)	85 ± 9
%DLco (%)	55 ± 16
Treatment before AE-IPF (n)	
Corticosteroids	7 (17%)
Immunosuppressive agents	3 (7%)
Pirfenidone	7 (17%)
N-acetylcysteine	16 (39%)

AE-IPF: acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Table 2. Comparison of clinical characteristics between two groups.

	rhTM (n=16)	Control (n=25)	P value
Baseline characteristics			
Gender, Male (n)	16 (100%)	20 (80%)	0.06
Age (Yrs)	72 ± 7	73 ± 6	0.63
Smoking history, yes (n)	15 (94%)	21 (84%)	0.55
Severity stages of IPF (I/II/III/IV)	(7/0/3/4) (n = 14)	(11/4/4/5) (n = 24)	0.44
Duration (days)	8 ± 9	6 ± 5	0.80
Treatment before AE-IPF			
Corticosteroids	1 (6%)	6 (23%)	0.14
Immunosuppressive agents	0 (%)	3 (12%)	0.15
Pirfenidone	2 (13%)	5 (20%)	0.53
N-acetylcysteine	4 (25%)	12 (48%)	0.14
Last pulmonary function before AE-IPF			
%FVC (%)	82 ± 18 (n = 13)	77 ± 18 (n = 22)	0.43
FEV _{1,0} % (%)	82 ± 9 (n = 13)	87 ± 8 (n = 22)	0.07
%DLco (%)	53 ± 22 (n = 11)	56 ± 12 (n = 20)	0.58

Clinical parameters at the onset of AE-IPF

PaO ₂ /FiO ₂ ratio	258 ± 96	246 ± 99	0.20
APACHE II score	12.3 ± 3.4	13.3 ± 2.9	0.30
WBC (/μl)	9100 ± 2429	11008 ± 3527	0.07
CRP (mg/dl)	6.3 ± 5.8	9.2 ± 7.6	0.18
LDH (IU/l)	321 ± 75	390 ± 185	0.24
KL-6 (U/ml)	1417 ± 1113	1436 ± 939	0.76
D-dimer (μg/ml)	3.9 ± 3.5	10.1 ± 11.4	0.02
Mechanical ventilation or NPPV (n)	3 (19%)	5 (20%)	0.92
Radiological findings at the onset of AE-IPF			
Ground glass opacity	16 (100%)	25 (100%)	>0.99
Consolidation	2 (13%)	6 (24%)	0.96
CT pattern (D/P/M)	8/2/6	18/1/6	0.31

rhTM; recombinant human soluble thrombomodulin, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, AE-IPF:

acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis, Duration: duration between symptom onset and

initiation of treatment, NPPV: non-invasive positive pressure ventilation, CT pattern, D: diffuse, P:

peripheral, M: multifocal.

Table 3. Treatments of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis between two groups.

	rhTM (n=16)	Control (n=25)	P value
Corticosteroid pulse (n)	16 (100%)	25 (100%)	>0.99
CsA (n)	15 (94%)	23 (92%)	0.83
Antibiotics (n)	12 (75%)	22 (88%)	0.28
LMWH (n)	0 (0%)	11 (44%)	0.002

rhTM; recombinant human soluble thrombomodulin, CsA: cyclosporine A, LMWH: low molecular weight heparin.

Table 4. Univariate cox analysis.

	HR	95%CI	P value
Age	0.982	0.932-1.034	0.483
Male Gender	0.906	0.315-2.600	0.854
Smoking	0.496	0.118-2.088	0.339
Duration	0.969	0.914-1.026	0.281
Consolidation	1.480	0.562-3.897	0.427
CT pattern diffuse	1.665	0.797-3.481	0.175
WBC	1.000	1.000-1.000	0.127
CRP	1.023	0.968-1.081	0.416
LDH	1.003	1.000-1.006	0.020
KL-6	1.000	1.000-1.000	0.849
D-dimer	0.987	0.950-1.025	0.485
PaO ₂ /FiO ₂ ratio	0.998	0.994-1.002	0.300
APACHE II	0.989	0.877-1.115	0.852
%FVC	0.991	0.972-1.011	0.391
FEV _{1.0} %	1.025	0.976-1.076	0.327
%DLco	1.008	0.985-1.031	0.499

CsA	0.321	0.044-2.369	0.265
Antibiotics	0.384	0.116-1.226	0.116
LMWH	0.839	0.385-1.825	0.658
rhTM	0.446	0.210-0.948	0.036

Duration: duration between symptom onset and initiation of treatment, CsA: cyclosporine A,

LMWH: low molecular weight heparin, rhTM; recombinant human soluble thrombomodulin.

Figure legends

Fig 1. Kaplan-Meier curve of recombinant human soluble thrombomodulin (rhTM) treated group and control group. rhTM group shows significantly better 3 months survival, compared to those of control group (69% vs. 40%, $p=0.048$).

Fig 2. Kaplan-Meier curve of recombinant human soluble thrombomodulin (rhTM) treated group and control group after the onset of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. rhTM group shows better overall survival compared to those of control group (MST: 165 days vs. 53 days, $p=0.031$).

Fig 3. Kaplan-Meier curve of recombinant human soluble thrombomodulin (rhTM) treated group and low molecular weight heparin (LMWH) treated patients in control group. rhTM group shows favorable 3 months survival, however it did not reach the statistical significance (69% vs. 46%, $p=0.17$).

Fig1

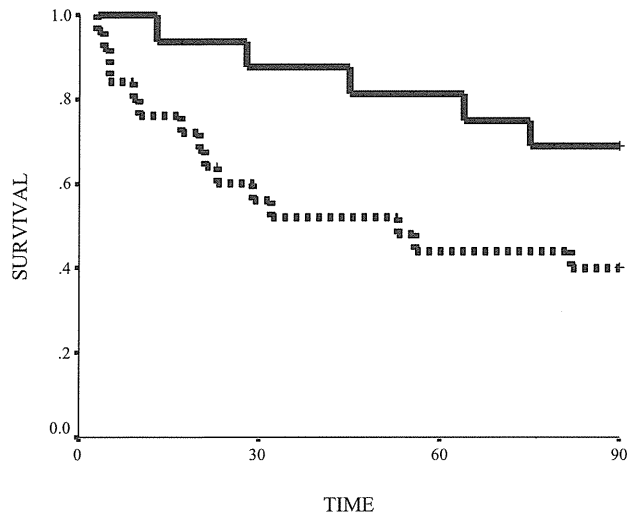


Fig2

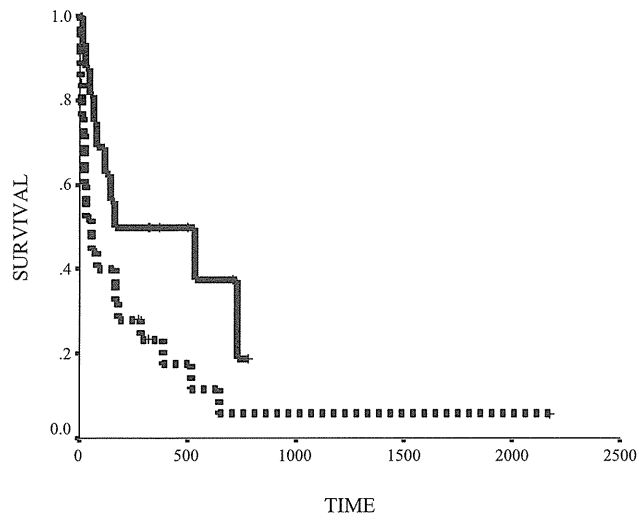
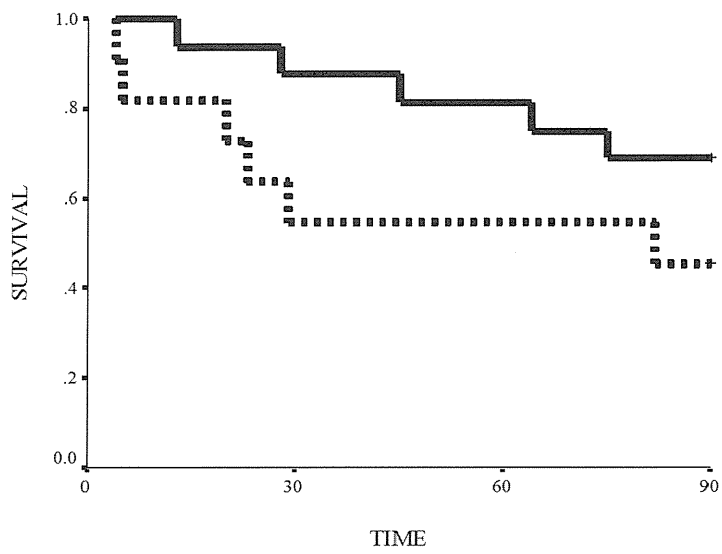


Fig3



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

研究分担者 中島典子：国立感染症研究所・感染病理部 主任研究官

研究協力者 鈴木忠樹、松井珠乃、佐藤由子：国立感染症研究所
布井博幸：宮崎大学医学部小児科
河内正治：国立国際医療研究センター
Phan Huu Phuc, Le Than Hai：ハノイ国立小児病院

研究要旨： 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。ここに研究計画および NHP の検査体制、病原体検索の方法について報告する。

A. 研究目的

肺疾患に併発する重症の急性呼吸促迫症候群（ARDS）の病因を明らかにするために病原体検索を行う。これによって感染症の有無、その病原ウイルス、細菌、真菌などがわかる。病原体により検査値、臨床経過、予後、死亡率に相違があるか検討し、インフルエンザに併発する ARDS の特徴を明らか

かにする。

B. 研究方法

a. 対象患者

ハノイ国立小児病院の PICU に入院後 72 時間以内に P/F 値が 100 以下となる重症の ARDS(2012 年ベルリン定義) と診断された 1 か月以上 16 歳未満の小児とする。気管支

肺低形成、右一左シャントを伴う心疾患患者は除く。

b. 臨床経過記録期間

PICU 入院から PICU 退室（あるいは入院 28 日まで）。発症日を病日 1 とする。

c. 臨床経過記載項目

年齢、性、体重、身長、既往歴、家族歴、現病歴、発症月日、入院月日、PICU 入室月日、呼吸器症状、呼吸器条件、治療、臨床検査値、病原体検査日とその結果。

d. 材料

血液、尿、便、気管洗浄液、髄液（必要時）

e. 採取日

入院日、主治医の判断で追加

f. 理学所見記入間隔

入院日、入院 1 週目：毎日、2 週目：隔日、3 週目：2 日おき、4 週目：3 日おき。退院日。エクセル表に記入し、ファイルはベトナムと日本で共有する。

g. 検査項目

患者の診断と治療に要するルーチン検査については優先して行う。患者検体は残ったものを小分けして-80℃に保存する。また検査科の全自動核酸抽出器で抽出した DNA/RNA に関しても残ったものを-80℃に保存する。

h. 細菌検査

血液培養に加え、LighCycler SeptiFast kit を用いて全血中の 25 種類の細菌/真菌を検出する。

i. ウイルス検査

-80° に保存しておいた気管洗浄液中の DNA、RNA をそれぞれ QIAamp DNA Mini kit と QIAamp Viral RNA Mini kit を用いて抽出する。なお抽出作業は日本人研究者がハノイ訪問時に行い、国際宅急便で日本に

核酸を送る予定である。到着後、感染研にて Multi-virus PCR で一度に 163 種類のウイルス核酸をスクリーニングする。陽性のウイルス核酸については個別にリアルタイム PCR/RT-PCR で定量する。

C. 研究結果

今年度は研究方法を討議し、研究計画書を作製した。倫理委員会に申請し、研究許可を得る予定である。

D. 考案

対象が小児のため、採血性貧血などを考え、採血量に制限が出てくる場合がある。検査項目に優先順位を設定し、患者の不利益にならないように留意する。

E. 結論

ハノイ国立小児病院では H5N1 感染症例がみられなくなったが、H5N1 感染者が発症する ARDS を呈する患者は多い。ARDS を呈する患者の感染症の有無、インフルエンザウイルス感染の有無などを明らかにし、ベトナムの小児の重症 ARDS の病因を解明するための共同実験計画およびプロトコールを作成した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S, Murakami S, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakoda Y, Takashita E, McBride R, Noda T, Hatta M,