

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 九州大学大学院医学研究院臨床検査医学・学術研究員  
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への備えを怠ると、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。インフルエンザの流行と肺炎のサーベイランスは非常に重要な課題である。

流行のサーベイランスとして全国の診療所を中心とした日本臨床内科医会インフルエンザ研究班によりインフルエンザ症例および肺炎症例を集積し、流行状況、肺炎の実態とリスクファクターについて検討を行なった。

各流行期における型・亜型の内訳は、2011-12年流行期 A (H3N2)型 72.9%、B型 27.0%、2012-13年流行期 A(H1N1)pdm09型 0.8%、A (H3N2)型 80.1%、B型 19.2%、2013-14年流行期 A(H1N1)pdm09型 35.3%、A (H3N2)型 19.1%、B型 45.6%であり、それぞれ異なっていた。肺炎および入院の報告は、2011-12年、2012-13年、2013-14年流行期でそれぞれ 0.9%、0.3%、0.3%であった。肺炎および入院患者は6歳の1例以外7例は全て70歳以上であった。肺炎あるいは入院の報告例8例中7例のウイルス型はA型で、亜型が判別出来た5例は全てH3N2型であった。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。

季節性インフルエンザの流行において、抗インフルエンザ薬による治療が開始されても、重症例が高齢者に少なからず、みられることが確認された。高齢者において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が高齢者にも多数の感染を起こす場合、重症例が非常に多くなる可能性があり、その対策が必要と思われる。

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への備えを怠ると、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を参照し、重症化や肺炎について検討す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。2012-13 年流行期は A (H3N2) が 340 例、B 型が 126 例で、A (H1N1) pdm09 は 5 例であった。2013-14 年流行期は A (H1N1) pdm09 型 218 例、A (H3N2) 型 118 例、B 型 282 例であった。患者の年齢分布は(図 1)、2011-12 年流行期は 20 歳未満が多く、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。2013-14 年流行期は A (H1N1) pdm09 で 30 歳以上の患者が多く、B 型は 20 歳未満が多かった。この 3 つの流行期において流行するインフルエンザの型・亜型の割合やそれぞれの患者の年齢分布は毎年変化していた。

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。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。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。2013-14 年流行期は肺炎の報告が 2 例あり、80 歳以上の女性で A 型と B 型それぞれ 1 例であった。肺炎および入院の全体での割合は、2011-12 年、2012-13 年、2013-14 年流行期でそれぞれ 0.9%、0.3%、0.3% であったが、70 歳以上の年齢層での発生率は高かった。

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、ICU 入室や人工呼吸器の利用は 1 才から 9 才と 70 才以上に集中していた。

### 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。しかし、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の調査で、肺炎や入院の報告は少数ながら毎年みられている。肺炎および入院の全体での割合は、2011-12 年、2012-13 年、2013-14 年流行期でそれぞれ 0.9%、0.3%、0.3% と高くはなかったが、年齢をみると 6 歳の小児例を除く全員が 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くな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。3 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 4 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。

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。

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、高齢者に多数の患者が発生すると、そこから多数の肺炎発症者が出る可能性があり、その頻度は 5% を越える可能性が高いと考えられる。その対策としての病床の確保と 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が重症インフルエンザ対策上で最も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. 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):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):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*, 2013; 7(3):448-55.

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．日本臨床内科医会会誌27巻2号臨時付録1-49，2012

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．日本臨床内科医会会誌28巻2号臨時付録1-48，2013

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2014-2015年シーズン版．日本臨床内科医会会誌29巻2号臨時付録1-49，2014

##### 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

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

池松秀之．第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会（岡山）、2014.10.23-24

#### 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

図1. 各年代における各型の患者数

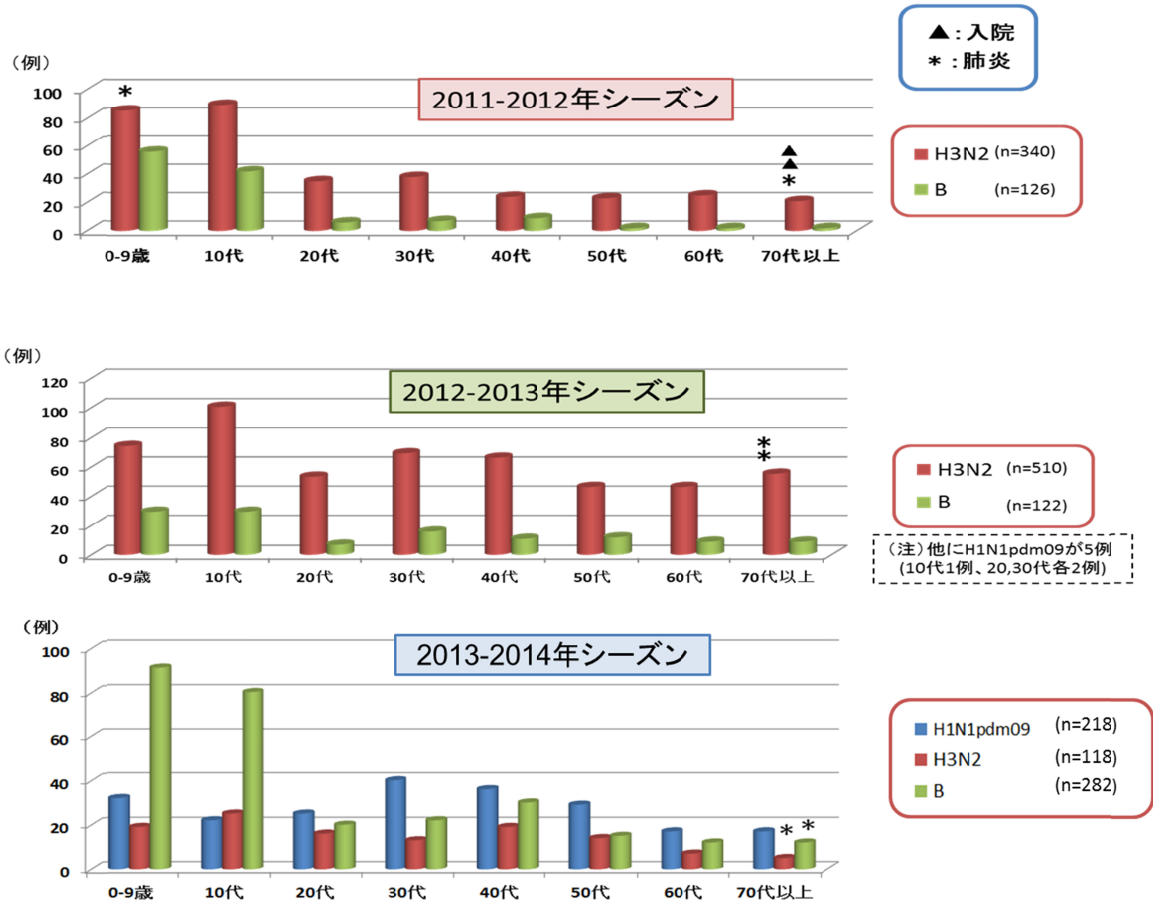


表1 各流行期における肺炎合併例および入院例

流行期	年齢	性	型・亜型	体重 (kg)	合併症	転帰	発症から治療開始まで 治療薬	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		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	12100	なし	なし	なし	気管支喘息 COPD
	70	M	A	81	肺炎	外来治癒	O 22hr			なし	1回	なし	なし
2013-14年	85	F	A	43	肺炎	入院治癒	P 17hr			なし	なし	なし	気管支喘息
	84	F	B	32	肺炎	外来治癒	O 28hr	23	6700	なし	1回	1回	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

単位:人

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	2	3	0	0	0	0	0	0	0	1	2	8
	2013年	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	3	5	12
	2014年	0	6	4	0	0	0	1	0	2	0	2	3	18
人工呼吸器の利用	2012年	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
	2013年	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	3
	2014年	0	1	0	0	0	0	1	0	1	2	1	2	8
インフルエンザ入院全体数	2012年	21	83	43	16	9	4	5	6	11	21	52	79	350
	2013年	19	52	14	8	1	1	4	4	11	12	20	40	186
	2014年	28	92	56	17	4	2	10	6	7	13	25	69	329