

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。

ベトナム・ハノイの国立病院と連携：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。特にウイルス感染症があると ARDS が重症化することが知られているため、インフルエンザを含む主要ウイルス感染の有無を全症例で検索する。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 の特徴を明らかにする。

## B. 研究方法

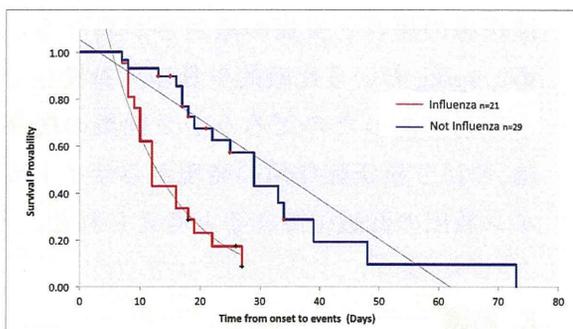
NHP-Hanoi の PICU に入室した症例のうち、①Berlin Definition 2012 の診断基準を満たす ARDS 症例で、かつ②PICU 入室中に  $P/F_{ratio} \leq 100$  を呈し、③年齢が一ヶ月以上であるすべての症例を先行的に集め、同時に気管内挿管時に気管内分泌物（または気管洗浄液）と血清を採取した（図1）。臨床経過は発症日を病日 1 として PICU 入室から PICU 退室（あるいは入室 28 日まで）を記録した。臨床経過記載項目は、年齢、性、体重、身長、既往歴、家族歴、現病歴、発症月日、入院月日、PICU 入室月日、呼吸器症状、呼吸器条件、治療、臨床検査値、病原体検査日とその結果などである。

Prospective study : From Nov. 2013 to (Mar. 2016)	
1. Severe ARDS cases in PICU at National Hospital of Pediatrics, Hanoi	
2. [Criteria]	
1. Age : over 1 month	
2. $P/F_{ratio} \leq 100$	at least 1 time in arterial-BGA, within 72 hours after PICU admission.
Serum, and tracheal lavage fluid and/or nasopharyngeal aspirate samples (TLF/NPA) were collected on admission to PICU. Several kinds of viral genomes were examined by PCR or RT-PCR method with TLF/NPA samples of each patient.	
ARDS : $P/F$ below 100 total : 49 cases/ confirmed cases 33	
all direct lung injury cases (pneumonia)	
viral : 33 cases	influenza : 4 cases    A(H1pdm) 2    B 2 Others : 29 cases    Adenovirus, CMV, RSV Measles, Boca, PV, EBV
bacterial/ unknown : 1 case	

図1 研究プロトコールと結果

## C. 研究結果

これまでに 2nd stage 研究に entry した肺内要因による重症 ARDS の症例数は 51 例である（予備調査例 2 例を含む、本研究 entry 症例は 49 例）。そのうち 34 例でリアルタイム RT-PCR/PCR 法により気管洗浄液中のウイルスゲノム検査が施行された。うち 4 例からインフルエンザウイルス A(H1N1)および B ゲノムが検出され、29 例から何らかの呼吸器感染にかかわるウイルスゲノムが検出された (V 群, n=33)。不明あるいは細菌感染が疑われたのは 1 症例のみであった (NV 群, n=1)。NV 群の症例数が少ないため統計的解析は困難である。今回の 1st stage にて得られたインフルエンザによる重症 ARDS 症例 17 例と合わせて、21 例のインフルエンザ症例について他のウイルス感染 ARDS と比較検討した。



Overall comparisons of survival time : Influenza or not Influenza  
**n=50 Influenza : n=21, not Influenza: n=29**

survival time(days)    influ : 14.971  
                                   not influ : 31.427

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

Log-lank test : Peto-Peto	p = 0.0004
Cochran-Mantel-Haenszel	p = 0.0001
Wilcoxon test : Gehan-Breslow	p = 0.0002
Peto-Prentice	p = 0.0002

図2 インフルエンザ群 (n=21) とインフルエンザ以外のウイルス群 (n=29) における生存曲線 (Kaplan-Meier 法) と統計計算結果

インフルエンザ群 (I 群) とインフルエンザ以外のウイルス感染群 (NI 群) で生存曲線を比較検討したところ、生存日数は NI 群で I 群の倍以上であった (31.4 vs. 15.0 日)。生存率においても、図 2 に示したように有意に NI 群で高かった (p=0.004; log-lank test, p=0.002; Wilcoxon test)。

一方、重症 ARDS に対する治療法としてわれわれが従来から試みている IVIG 療法については I 群内で生存率に有意差が認められた (図 3) (Log-lank test : Peto-Peto p=0.0030, Cochran-Mantel-Haenszel p=0.0004 ; Wilcoxon test : Gehan-Breslow p=0.0016, Peto-Prentice p=0.0020)。

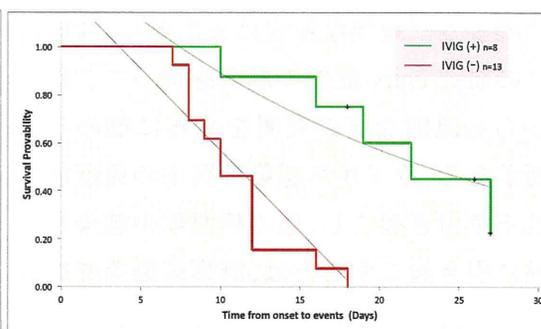


図3 I 群内で IVIG(+)症例 n=8 と IVIG(-)症例 n=13 の生存率比較検討 (Kaplan-Meier 法)

この IVIG 症例の 8 症例のうち 1g/kg 投与が 3 例、2g/kg 投与が 5 例であったが、両者の効果に差は認めず、IVIG(+) と IVIG(-) で全体とほぼ同様の有意差が得られた (図 4)。

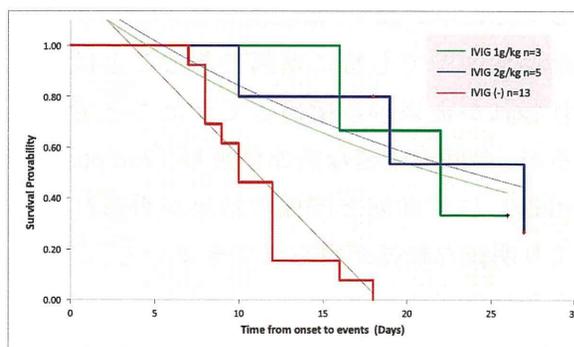


図4 I 群内で IVIG1g/kg 症例 n=3, IVIG2g/kg 症例と IVIG(-) 症例 n=13 の生存率比較検討 (Kaplan-Meier 法)

#### D. 考案

今回の結果で最も驚くべきことは、ウイルスゲノム解析が確定したほぼ全例 (33/34 例) で、何らかのウイルスゲノムが気管洗浄液中から発見されたことであり、臨床的にはウイルス感染症が元になった肺炎から重症 ARDS を発現していたことである。乳幼児の肺炎重症化因子の一つがウイルス感染であることは以前から指摘されていることではあるが、少なくとも

このように極端な報告はまだ無く、今後残りの研究 entry 症例の解析を待って、臨床からも原因などの究明をさらに勧める必要がある。ウイルス感染は宿主の免疫能の低下を引き起こし、他の病原体の感染を容易に引き起こすことは、麻疹感染等で従来から指摘されていたことであり、重症化の要因となっている可能性は高い。今回の調査期間に麻疹の流行期が重なったこともあって、麻疹ウイルス感染症例が多いこともこの結果をもたらした理由の一つであろう。

一方、インフルエンザ感染に伴う重症 ARDS が他のウイルス感染-ARDS に比較して死亡率が高く、重症化し易いウイルス感染症の中でも特に重篤であることはわれわれが従来から指摘してきたことであるが、今回の厳密な病原体解析 (2nd phase study) にて前回と同様の結果が得られ、より明確な根拠が得られてきている、と考えられた。

重症 ARDS の治療法としての IVIG は、われわれが報告してきたが、今回新たに加わった症例をあわせて解析してみたところ、IVIG を施行した症例は有意に死亡率が低かった。この研究の限界は、第一点は IVIG 投与が無作為割り付けできないことであり、第二点はインフルエンザ ARDS 症例の初期には、まだ NHP-Hanoi では IVIG の治療選択枝が考えられていなかったことである。従って、この結果を持って IVIG はインフルエンザ ARDS に対して有効であるとは言えないが、少なくとも有効である可能性はあると言えよう。興味あるのは、1g/kg と 2g/kg 投与で効果に有意差がみられなかったことで、川崎病等の炎症

性疾患の場合と炎症の激烈さが異なるため、1g/kg という比較的少量の大量投与でも有効であったのだろうか？効果の機序は、やはり抗炎症作用の発現からサイトカイン放出の低減化であると考えられた。

## E. 結論

ハノイ国立小児病院 PICU では H5N1 感染症例がみられなくなったが、重症 ARDS を呈する患者は多い。この重症 ARDS 症例のうち大部分がウイルス感染を生じていたことは、重大な事実であり今後のさらなる研究を要する。インフルエンザ ARDS に対しては大量ガンマグロブリン療法が有効な可能性が示された。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表・著書 別記

### 2. 学会発表

#### 【国内会議】

- 1) 篠原亜樹、久良木ルーテ彩来、河内正治. ECT での麻酔管理症例報告から学ぶ注意点. 第 110 回日本精神神経学会学術集会 (横浜、神奈川) 2014.6.26.
- 2) 河内正治. ベトナム小児における重症インフルエンザ感染症. 第 4 回 ADC 研シンポジウム. (東京) 2014.7.5.
- 3) 八木泰憲、樋口美沙子、畑 亜樹、卯月みつる、定免裕子、中川絹子、山田恭子、河内正治. 産科 DIC に進展した弛緩出血に対し大量輸血と子宮動脈塞栓術を施行し救命した 1 例. 日本麻酔科学会

北海道・東北支部 第4回学術集会（札幌、北海道）2014.9.13.

- 4) 河内正治、高崎 仁、中島典子、Thuy Thi Bich Phung, Phan Huu Phuc, Tran Minh Dien. 肺内要因の重症ARDS 症例-ハノイ国立小児病院 PICU 2nd Stage-. 第20回 MPO 研究会（熱海、静岡）2014.11.7

【国際会議】

- 1) Aki Hata, Yosuke Toyonaga, Yoko Kobayashi, Shoji Kawachi, Michiaki Yamakage. Two cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia treating with recombinant thrombomodulin. European Congress of Anaesthesiologist. May 30 - June 4, 2014. Stockholm, Sweden.
- 2) 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.

- 3) 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.

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

厚生労働科学研究費補助金  
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
分担研究報告書

次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子検出方法を用いた  
ARDS 症例の基礎疾患検索

研究分担者 本間 栄 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科 教授  
研究協力者 卜部尚久 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科  
杉野圭史 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

**研究要旨：**

ARDS は基礎疾患への治療が大切であるが、日常診療において従来の方法では基礎疾患同定が困難な症例に遭遇する。次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を用いて基礎疾患の大部分を占めるとされる感染症の病原微生物遺伝子を検出することで、基礎疾患を推定することが期待される。

**A. 研究目的**

ARDS の基礎疾患の大部分を占めるとされる感染症の病原微生物遺伝子を検出することで、基礎疾患を推定することが期待される。

**B. 研究方法**

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科または、救命救急センターに入院され、ARDS と診断された症例の気管支肺胞洗浄液残余検体から核酸を抽出。次世代シーケンサー (illumina 社 Miseq) を使用して、抽出した DNA および RNA の塩基配列解析を行う。得られた塩基配列を概知の病原体配列データベースと照合し、病原体を推定する。

**C. 研究結果**

2013年11月に次世代シーケンサーが導入され、2014年1月までに7例の Berlin definition を満たす ARDS 症例の解析を行った。その内の1症例にて、解析された細菌遺伝子 read のうち97%で *Haemophilus influenza* を検出した。この症例は気管支肺胞洗浄液培養結にて、同種の細菌を検出しており臨床的にも同種が原因の肺炎 ARDS と診断された。それ以外の症例では、臨床的に起因为菌と考えられる病原微生物の検出はできなかった。

**D. 考案**

今回の検討では、多数の症例で次世代シーケンサー内や、遺伝子抽出 Kit からの遺伝子 contamination を認めた。最近、この

ような次世代シーケンサーの遺伝子 contamination の報告が散見されており、網羅的遺伝子解析の今後の大きな問題と考えられる。さらに、真菌感染症が強く疑われる症例から真菌の遺伝子を検出できていない症例もあり、次世代シーケンサーの適応疾患や運用などにさらなる検討が必要である。

#### E. 結論

現状では、ARDS 症例の原因微生物同定には従来の培養検査を超える有用性を見いだせていない。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表（発表誌名巻号・頁・発行年記入）

- 1) 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*, 19:239-245, 2014
- 2) 一色琢磨、前村啓太、竹島英之、榎田広佑、平澤康孝、鈴木未佳、河野千代子、山田嘉仁、山口哲生、本間 栄：気胸を合併した間質性肺炎患者におけるステロイド剤の影響の検討。日呼吸誌 3:207-213,2014
- 3) Muramatsu Y, Isobe K, Sugino K, Kinoshita A, Wada T, Sakamoto S, Takai

Y, Sato F, Hata Y, Wakayama M, Sibuya K, Uekusa T, Iyoda A, Homma S: Malignant pleural mesothelioma mimicking the intrapulmonary growth pattern of epithelioid hemangioendothelioma. *Pathol Intern (Letter to the Editor)*, 64:358-360, 2014

- 4) 坂本晋、後町杏子、佐藤敬太、杉野圭史、磯部和順、本間 栄：N-アセチルシステインとピルフェニドンの併用が有効であった特発性肺線維症の1例。日呼吸誌 3:713-718,2014
- 5) Hirota N, Ito T, Miyazaki S, Ebina M, Homma S: Gene expression profiling of lung myofibroblasts reveals the anti-fibrotic effects of cyclosporine. *Tohoku J Exp Med*, 233:283-293, 2014
- 6) 磯部 和順, 秦 美暢, 鏑木 教平, 坂本 晋, 高井 雄二郎, 栃木 直文, 伊豫田 明, 本間 栄：間質性肺炎合併肺癌に対する2nd line化学療法の検討。肺癌54：761-766,2014
- 7) 本間 栄：特発性肺線維症の増悪と最新治療。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 24: 105-111, 2014  
坂本 晋、本間 栄:慢性期の治療—特発性肺線維症 ピルフェニドン、N-アセチルシステイン吸入療法 日医雑誌 143:995-998,2014
- 8) 杉野圭史、本間 栄：特発性肺線維症における肺高血圧症。呼吸器内科 26:155-162,2014
- 9) 坂本 晋、本間 栄:特発性間質性肺炎(IIPs)の分類とステロイドの効果 *medicina*.51:1895-1898,2014
- 10) Homma S, Sugino K, Sakamoto S: The

usefulness of a disease severity staging classification system for IPF in Japan: 20 years of experience from empirical evidence to randomized control trial enrollment. *Respiratory Investigation*, 53: 7-12, 2015

## 2. 学会発表

### 【国内会議】

- 1) 坂本 晋、伊藤貴文、和田知博、後町杏子、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54回日本呼吸器学会学術講演会, ミニシンポジウム, 大阪, 2014.4
- 2) 清水宏繁、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、坂本 晋、高井雄二郎、伊豫田 明、渋谷和俊、植草利公、黒崎敦子、本間 栄：過敏性肺炎様の病変を認めた HTLV-1 関連、肺疾患の1VATS例. 第40回難治性気道疾患研究会, 東京, 2014.2
- 3) 一色琢磨、坂本 晋、和田知博、石田文昭、佐藤敬太、磯部和順、杉野圭司、高井雄二郎、本間 栄：Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis における気管支肺胞洗浄液の検討. 第37回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 京都, 2014.4
- 4) 磯部和順、秦 美暢、鏑木教平、佐藤敬太、佐野 剛、杉野圭史、坂本晋、高井雄二郎、栃木直文、伊豫田明、本間 栄：Inconsistent with UIP pattern を呈する CPFE 合併肺癌の臨床的特徴. 第54回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 5) 古谷賢太、坂本 晋、菊池 直、廣田直、佐藤敬太、佐野 剛、杉野圭史、磯部和順、坂本 晋、高井雄二郎、本間 栄：全身麻酔下の肺以外の術後に、間質性肺炎急性増悪を起した患者のリスク因子の検討. 第54回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 6) 菊池 直、関谷宗之、杉野圭史、磯部和順、坂本 晋、高井雄二郎、吉原克則、本間 栄：びまん性肺胞障害(DAD)病態における臨床的特徴. 第54回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 7) 一色琢磨、坂本 晋、後町杏子、杉野圭司、本間 栄：特発性間質性肺炎における急性増悪(IPF vs. non-IPF). 第54回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 8) 杉野圭史、仲村泰彦、伊藤貴文、一色琢磨、坂本 晋、本間 栄：CPFE/UIP と CPFE/non-UIP における臨床的特徴および予後因子解析. 第54回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 9) 伊藤貴文、高井雄二郎、石田文昭、菊池 直、佐藤敬太、杉野圭史、磯部和順、坂本 晋、本間 栄：気腫合併肺線維症患者における肺癌合併例の臨床的特徴. 第54回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 10) 三田村侑季、石田文昭、後町杏子、

- 磯部和順、坂本 晋、高井雄二郎、  
本間 栄：安定期 COPD 患者における CAT スコアの再現性の検討. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 11) 清水宏繁、佐野 剛、卜部尚久、石田文昭、菊池 直、佐藤敬太、杉野圭史、磯部和順、坂本 晋、高井雄二郎、本間 栄：肺炎随伴性胸水・膿胸に対する長期胸腔ドレーン留置に関連する因子についての検討. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 12) 坂本 晋、一色琢磨、木下ありさ、鈴木亜衣香、伊藤貴文、和田知博、後町杏子、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：線維化型間質性肺炎急性増悪例における HMGB1 値と予後の検討—リコンビナント・トロンボモジュリン投与例を中心に—. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 13) 黒澤武介、坂本 晋、仲村泰彦、小林 紘、菊池 直、石田文昭、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：間質性肺炎合併難治性気胸に対する自己血癒着術の臨床的検討. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 14) 佐藤敬太、鈴木亜衣香、伊藤貴文、一色琢磨、後町杏子、石田文昭、仲村泰彦、菊池 直、廣田 直、佐野剛、杉野圭史、坂本 晋、高井雄二郎、本間 栄：膠原病合併間質性肺炎急性増悪の臨床的検討. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 15) 後町杏子、杉野圭史、一色琢磨、渋谷和俊、植草利公、本間 栄：上葉優位型特発性間質性肺炎の臨床病理学的特徴. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 16) 宮本 篤、高橋由以、竹安真季子、小川和雅、佐藤寿高、花田豪郎、望月さやか、宇留賀公紀、高谷久史、諸川納早、藤井丈士、河野 匡、黒崎敦子、本間 栄、岸 一馬：間質性肺炎に合併した浸潤性粘液腺癌切除例の臨床放射線学的特徴. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014.4
- 17) 佐野 剛、清水宏繁、卜部尚久、佐藤敬太、杉野圭史、磯部和順、坂本晋、高井雄二郎、館田一博、本間 栄：クレブシエラ肺炎の臨床・画像学的検討. 第 88 回日本感染症学会学術講演会, 福岡, 2014.6
- 18) 清水宏繁、佐野 剛、卜部尚久、佐藤敬太、杉野圭史、磯部和順、坂本晋、高井雄二郎、館田一博、本間 栄：Haemophilus influenzae 肺炎についての画像学的検討. 第 88 回日本感染症学会学術講演会, 福岡, 2014.6
- 19) 和田知博、佐野 剛、菊池 直、石田文昭、廣田 直、佐藤敬太、磯部和順、坂本 晋、高井雄二郎、石渡誉郎、若山 恵、渋谷和俊、本間 栄：防風通聖散による薬剤性肺炎の 1 例. 第 89 回間質性肺疾患研究会, 東京, 2014.6

- 20) 砂川泉子、菊池 直、石田文昭、廣田 直、佐藤敬太、佐野 剛、杉野圭史、磯部和順、坂本 晋、高井雄二郎、渋谷和俊、本間 栄：多彩な肺病理所見を認め長期経過を追えたMPO-ANCA 陽性間質性肺炎(PLV)の一例. 第 211 回日本呼吸器学会関東地方会,東京,2014.9
- 21) 後町杏子、杉野圭史、石田文昭、菊池 直、佐藤敬太、佐野 剛、杉野圭史、磯部和順、坂本 晋、高井雄二郎、渋谷和俊、植草利公、本間 栄：多発嚢胞性病変の進行を伴った上葉優位型肺線維症(UIP パターン)の1 VATS 例.第 90 回間質性肺疾患研究会,東京,2014.10
- 22) 太田宏樹、杉野圭史、後町杏子、鏑木教平、石田文昭、菊池 直、廣田直、佐野 剛、磯部和順、坂本 晋、高井雄二郎、冠木敬之、石渡誉郎、植草利公、本間 栄：難知性肺高血圧症および多発性ブラを合併した特発性肺線維症の一部検例. 第 3 回びまん性肺疾患と肺高血圧 Update, 東京, 2014.10
- 23) 峰岸裕司、本間 栄、岸 一馬、小倉高志、中西洋一、谷口博之、西岡安彦、海老名雅仁、弦間昭彦、杉山幸比古：特発性間質性肺炎合併進行期/術後再発肺癌の二次化学療法に関する全国実態調査. 第 55 回日本肺癌学会学術集会,京都, 2014.11
- 【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: Efficacy Of Pirfenidone Combined With N-Acetylcysteine Therapy In Patients With Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2014American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
- 2) T Isshiki, S Sakamoto, A Kinoshita ,K Gocho, K Sugino ,S Homma: Efficacy Of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin In Acute Exacerbation Of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2014American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
- 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. 2014American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
- 4) A.Suzuki, K. Sato, S. Sakamoto, K. Sugino, S. Homma: Clinical Characteristics Of Myeloperoxidase Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Interstitial Pneumonia, [Publication Number: A1481]. 2014American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
- 5) K Sugino, M kobayashi, Y Nakamura, K Gocho, F Ishida, N Kikuchi, N Hirota, K

- ato, G Sano, K Isobe, S Sakamoto, Y Takai, N Shiraga, S Homma: Clinicopathological Characteristics Of Carcinogenesis Of Lung Cancer And Postoperative Acute Exacerbation In Patients With CPFE/UIP And IPF/UIP. 2014American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
- 6) Y Nakamura, K Sugino, M Kobayashi, 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 may predict postoperative pulmonary function in patients with primary lung cancer. 2014American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
- 7) K Furuya, S Homma: Acute Exacerbation Of Idiopathic Interstitial Pneumonia After Surgery Other Than The Lung. 2014American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
- 8) M. Bando, H. Yamauchi, T. Ogura, H. Taniguchi, K. Watanabe, A. Azuma, S. Homma, Y. Sugiyama: Long-Term Efficacy Of Pirfenidone For Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2014American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
- 9) Miyamoto, Y. Takahashi, M. Takeyasu, K. Ogawa, Y. Sato, S. Hanada, S. Mochizuki, H. Uruga, H. Takaya, N. Morokawa, T. Fujii, T. Kohno, A. Kurosaki, S. Homma, K. Kishi: High-Resolution Computed Tomography Findings Of Surgically Resected Invasive Mucinous Adenocarcinoma Associated With Interstitial Pneumonia. 2014American Thoracic Society International Conference, San Diego USA, 2014.5
- 10) S Hashimoto, Y Taguchi, T Hajiro, I Yasuda, Y Ishii, M Ebina, K Kishi, H Taniguchi, T Suda, S Homma, Y Sugiyama: A large cohort study of clinical outcomes and prognostic predictors in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. ERS International Congress 2014, Munich Germany, 2014.9
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）  
なし

厚生労働科学研究費補助金  
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
分担研究報告書

インフルエンザ等呼吸器感染症に起因する重症 ARDS の治療研究

研究分担者	高崎 仁	国立国際医療研究センター	呼吸器内科
研究協力者	河内 正治	苫小牧市立病院	副院長
	中島 典子	国立感染症研究所	感染病理部
	Thuy Thi Bich Phung	ハノイ国立小児病院	
	Phan Huu Phuc	ハノイ国立小児病院	
	Tran Minh Dien	ハノイ国立小児病院	

**研究要旨：**本分担研究は、研究班における臨床研究グループとして、主に高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)を想定した重症呼吸器感染症に起因（肺内要因）する ARDS の症例検討を行い、その予後の改善に貢献する治療法について、開発・実践することを目的とする。

我々は、これまでいくつかの抗インフルエンザウイルス薬、播種性血管内凝固症候群（DIC）治療薬、その他抗炎症作用を有する薬剤を用いた治療の可能性について検討し、カウンターパートであるハノイ国立小児病院の医師らと議論を重ねてきた。

その中で、インフルエンザ感染症に起因する重症 ARDS の治療研究として、本邦で DIC 治療薬として開発されたヒト型遺伝子組み換えトロンボモジュリン（rTM；リコモジュリン®点滴静注用 12800）のユニークな抗炎症作用に着目し、抗インフルエンザウイルス薬との併用療法について、臨床試験を進めてゆく方針で合意した。

臨床研究を推進し、本研究で得られた知見、収集した情報をもとに、最終的には重症高病原性鳥インフルエンザ感染症の病態に応じた包括的な診療ガイドラインの作成を目指す。

#### A. 研究目的

2010年4月、ベトナム北部（Bac Kan 省）で2歳の女兒が高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)に感染したが、発症2日目には抗インフルエンザウイルス薬オセルタミビルが投与され、胸部単純 X 線で異常を認めず、ARDS に至ることなく治癒した。発症後早期にオセルタミビルが投与された症例は、圧倒的に予後が良い。これは、発症早期に抗インフルエンザ薬が投与され宿主の肺内でのウイルス増殖を阻止できれば、重症 ARDS・絶対的呼吸不全への進展を抑制できるためと推察される。

しかしながら、東南アジアの A (H5N1)発生

地域において、発症後1～3日以内に抗インフルエンザ薬が投与されることは、非常に稀である。死亡例の多くは、診断時に既に発症後7日以上経過しており、その時点で抗インフルエンザ薬が投与されても救命できないことが多かった。

しかしながら、近年の A(H5N1)に対する保健医療従事者、住民の意識の向上により、早期に診断され、最先端の集中治療室で治療が受けられるシステムが整いつつあり、救命できる患者が増加する可能性が高まっている。

我々は、高病原性鳥インフルエンザウイルスによる重症感染症を克服するために、新規抗インフ

ルエンザウイルス薬やいくつかの ARDS・DIC 治療薬を用いた併用療法の可能性について検討し、カウンターパートのハノイ国立小児病院 (National Hoospital of Pediatrics; NHP) の医師らと議論を重ねてきた。

本臨床研究グループでは、高病原性鳥インフルエンザウイルス感染症の予後の改善に寄与する治療研究を行うことを目的とする (図 1)。

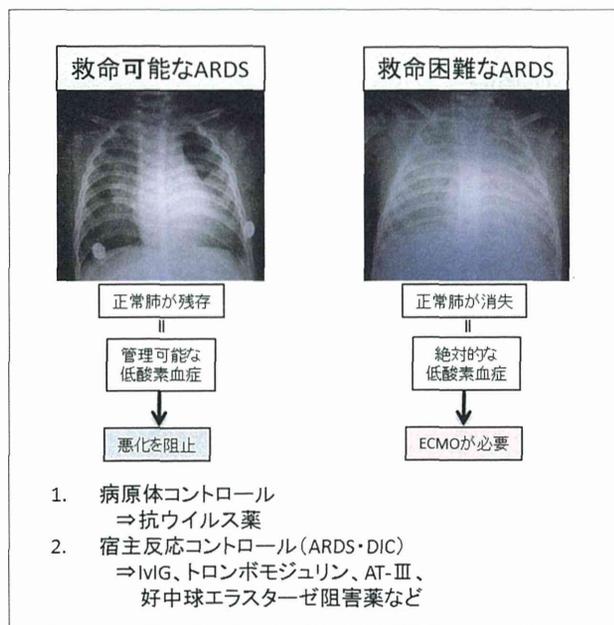


図 1. 残存肺から見た重症ウイルス性肺炎の病態と治療薬の選択肢。A (H5N1)が気道上皮細胞、肺胞上皮細胞などに感染すると、やがて宿主細胞は破壊される。重症 ARDS は高率に DIC を合併するため、抗ウイルス薬投与に加えて、抗炎症療法、抗凝固・線溶療法など宿主反応を制御する薬剤の併用が検討課題である。

## B. 研究方法

### 1) 症例検討

2014 年 11 月末までに、ベトナム国ハノイ国立小児病院集中治療室の Phuc 医師らと重症入院患者についての臨床的検討を行った。Phuc 医師から提供された胸部 X 線写真を提示し、考察した。

### 2) 治療研究

インフルエンザに起因する重症 ARDS の治療研究として、ARDS を合併した重症高病原性インフルエンザ感染症の救命率を向上させる可能性のある薬剤について検討し、最も有力と考え

られた薬剤について、臨床試験を実施する準備を進めた。

## C. 研究結果

### 1) 症例検討

ハノイ国立小児病院集中治療室の Phuc 医師から提供された重症ウイルス肺炎の胸部 X 線写真 (図 2) は、いずれも進行が速く、入院時に既に肺野に両側・広範に浸潤影が拡大しており、一般的な細菌性肺炎とは異なる画像所見を呈していた。画像的には非定型肺炎像に類似するが、患者の主訴は高熱、呼吸困難、咳嗽、喘鳴に粘稠痰を呈しており、気道の浮腫と痰づまりによる気道閉塞・無気肺が多発している。

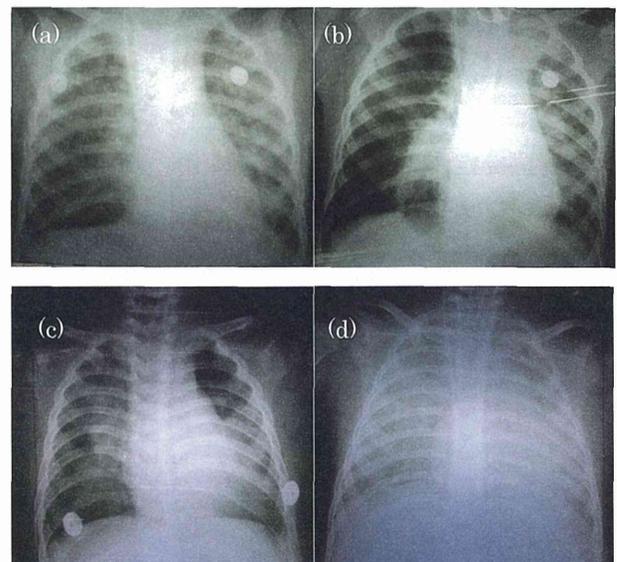


図 2 重症ウイルス肺炎(ハノイ国立小児病院)。(a)(b) 3 歳男児、基礎疾患なし。(a) 入院時胸部単純 X 線写真。両肺門部からびまん性に広がる均質な浸潤影を認める。左上区無気肺。(b) 入院翌日。右中葉も新たに無気肺を生じたが、陰影は限局し、2 日後にはいずれも改善した。(c) 7 か月女児、麻疹。左舌区、右背側(S6)などに強い浸潤影を認め、大葉性肺炎像を呈する。(d) 9 か月女児、麻疹。最重症(死亡例)であり、入院時に既に全肺野にびまん性に浸潤影が出現している。

(c)と(d)は、NHP 集中治療室で加療された 2 名の重症麻疹肺炎の入院時 X 線である。(c)は重症・生存例で、(d)は最重症・死亡例である。(d)と比較すると(c)では左上葉の一部や右肺門部以外に比較的正常と考えられる肺野を認めており、気管内挿管、PEEP 下で P/F <100 であっても経過中を通して臓器障害をきたすような

極端な低酸素血症を認めなかった。一方で、(d)では、酸素化が深刻で、膜型人工肺 (ECMO) は使用されずに死亡した。

2) 治療研究；高病原性鳥インフルエンザ等に起因する重症 ARDS に対する抗インフルエンザ薬とヒト型遺伝子組み換えトロンボモジュリン (rTM；リコモジュリン®点滴静注用 12800) の併用療法に関する検討

インフルエンザに起因する重症 ARDS の治療研究として、本邦で播種性血管内凝固症候群 (DIC) 治療薬として開発されたヒト型遺伝子組み換えトロンボモジュリン (rTM；リコモジュリン®点滴静注用 12800) の抗炎症、免疫調整作用に着目し、NHP 側との議論を重ねた結果、臨床試験を開始することに合意し、プロトコル作成に着手した。ハノイ国立小児病院内の倫理審査委員会に申請を行う。現時点での概要は以下のとおりである。

i) 患者組み入れ基準に関して

1. ハノイ国立病院の ICU 入院患者のうち、インフルエンザ等の重症肺感染症に起因する ARDS に対して人工呼吸器管理を受けているか、またはそれに準じる重症呼吸不全。
2. 年齢は、生後 1 か月以上 70 歳未満
3. 血液ガス分析にて、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio (P/F ratio)  $\leq 100$  mmHg
4. DIC 合併 (ISTH 基準で 5 点以上)
5. 文書によるインフォームドコンセント

ii) 除外基準は、以下の通りとした。

1. 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血 (継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血) のある患者 (禁忌)
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往 (禁忌)
3. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人 (禁忌)
4. 新生児、75 歳以上の高齢者 (元来頭蓋内出血のリスクが高いため、今回の臨床試験の対象から除外した。)

5. 重篤な腎機能障害または肝機能障害
6. 1 年以内に脳血管障害 (頭蓋内出血、梗塞など)
7. 急性前骨髄性白血病
8. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者

iii) 治療法

rTM (リコモジュリン) を、380 U/kg/day、30 分で 3~6 日間の点滴投与を行う。DIC から早期に離脱した場合は有効と判定して中止してもよい。

iv) 投与中止基準

1. 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血。その他本剤によると考えられる出血症状の発現、増悪が見られた場合
2. 投与中に重篤な腎機能障害を生じた場合は、中止または 130U/kg に減量する。
3. その他、本薬剤が原因と考えられる重篤な副作用を生じた場合

上記の方針で、NHP の医師と調整の上、3 月の訪問でプロトコル確定、倫理審査を経て、早期に試験が開始できるようカウンターパートと準備を進めている。

## D. 考案

A(H5N1)感染に起因する肺病変の特徴は、気道上皮細胞、肺胞上皮細胞、血管内皮等に直接ウイルスが感染 (Jpn J Infect Dis 2008;61:157-60)、傷害することであり、この点が一般的な ARDS の病態とは際立って異なる。死に至った患者の多くは、絶対的な重症呼吸不全が原因であった。しかし、発症後 18 日ほど経過して死亡した患者の病理組織標本からウイルスは検出しがたく、このことは、重症 ARDS の治療においては、原因病原体のコントロールのみでは不十分であることを示している。重症呼吸器感染症の克服のためには、①病原体の制御、②宿主の様々な免疫応答の制御、③血管内皮障害・肺胞上皮障害の克服、④適切な全身管理 (人工呼吸器、

ECMO など)、が重要であり、高度な技術を要する集中治療体制のもと、最先端の薬物療法を駆使して治療にあたらなければ重症例の救命は難しい。

そこで、我々は、本邦で開発された DIC 治療薬 rTM の基礎研究に着目し、rTM が抗凝固作用のみならず、多彩な抗炎症作用を有する点から、肺内要因の ARDS 治療薬として最も期待できる薬物の一つであると考えた。リコモジュリン®は、ベトナムでは未承認薬であるため、その使用に当たっては倫理審査が複雑になることが予想される。

ベトナムハノイにおいて、最も高度な集中治療体制を備えた医療機関は、小児ではハノイ国立小児病院であり、成人では、国立バクマイ病院である。今後、バクマイ病院とのコラボレーションが実現すれば、全年齢層を対象とした臨床研究が実現する可能性があるとして期待される。

## E. 結論

ハノイ国立小児病院にて、DIC を合併したインフルエンザ等の小児の重症肺感染症・ARDS に対する rTM 併用療法の効果に関する治療研究を早期にスタートさせる。

その他の治療戦略につき、さらに検討を深める。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kowada A, Takasaki J, Kobayashi N. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay for systematic tuberculosis screening of healthcare workers in low-incidence countries. *Journal of Hospital Infection* 89 (2015) 99e108
- 2) 高崎仁. 医療機関における新型インフルエンザ等対策ミニマム・エッセンシャルズ. 第2章 新型インフルエンザ等診療のための基礎知識. 3. インフルエンザの診療、抗

インフルエンザウイルス薬について. 岡部信彦監修. 南山堂, 東京 (2014)

- 3) 山元佳, 高崎仁, 森野英里子, 小林信之, 杉山温人. MRI により診断されたイソニアジド関連と考えられる手の腱鞘滑膜炎を生じた2症例. *Kekkaku* Vol. 89, No. 7: 659-665, 2014
- 4) 森野英里子, 柳川泰昭, 高崎仁, 新保卓郎, 杉山温人, 小林信之. 塗抹持続陽性肺結核患者の培養陰性化の定義に関する検討 — 培養陰性による退院基準の見直しに関する提言 —. *Kekkaku* Vol. 89, No. 8 : 697\_702, 2014
- 5) Ryutaro Tanizaki, Jin Takasaki. Tuberculoma. *Internal medicine* Vol. 53 (2014) No.13 1457-1458.

## 2. 学会発表

国内会議

なし

国際会議

- 1) Jin Takasaki, Yoshiaki Kanno, Nobuyuki Kobayashi. Characteristics and problems of foreign tuberculosis treated in our hospital. *Asia-Pacific Respiratory society*. (Bali, Indonesia). Nov. 14, 2014.

## 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 なし

厚生労働科学研究費補助金  
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
分担研究報告書

**RT-LAMP 法を利用した迅速・簡便なインフルエンザ診断法の利用と  
リアルタイム RT-PCR 法を用いたウイルス性呼吸器感染症の診断法について**

研究分担者 影山 努 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 室長  
研究協力者 高山 郁代 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 主任研究官  
鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部 室長  
中島 典子 国立感染症研究所感染病理部 室長

**研究要旨：**

H5N1 亜型 高病原性鳥インフルエンザウイルス、H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルス、H1pdm09 亜型、H3 亜型の季節性インフルエンザウイルスおよび A・B・C 型を同定可能な Direct 蛍光 RT-LAMP 法を原理とした検査キットを、国立ハノイ小児病院に導入し、重症呼吸器疾患を呈した患者から採取した検体を用いて臨床的検討を行った。簡便で特異性の高い本キットは、インフルエンザ診断に有用であり、治療や感染拡大の防止などへの活用が考えられる。また、市販の呼吸器感染症診断キットでは検出できないウイルスについて、リアルタイム RT-PCR 法を用いた検出系を構築して、その臨床的有用性について検討を行った。

**A. 研究目的**

H5N1 亜型 高病原性鳥インフルエンザウイルスは、2003 年以降、東南アジア地域から中国、ロシア、中東、アフリカ、ヨーロッパ諸国へと流行が広がり、現在でもわが国も含めて、野鳥および家禽を中心とした流行が続いている。このウイルスに感染した鳥との濃厚接触により、ヒトへの感染例も多数報告され、2003 年以降 2015 年 1 月までに 16 カ国 694 人の感染者および 402 人の死者が確認されている。

現在、ベッドサイドで行うことのでき

るインフルエンザの診断法にイムノクロマト法を用いた迅速診断キットがある。しかし、ウイルス抗原をターゲットにしているため、特に病初期のウイルス量が少ない時期には偽陰性になりやすく、また抗原抗体反応を利用しているため、非特異反応による偽陽性が出やすいという欠点が問題となっている。また、このキットではインフルエンザウイルスの A 型・B 型の型判定しかできず、亜型までの診断を行う事はできないため、季節性インフルエンザウイルスの感染なのか、鳥インフルエンザウイルスの感染なのか

を明確に識別することができなかった。そこで、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を臨床現場で迅速に診断する事を目的とし、Direct RT-LAMP 法をベースとした、核酸精製操作が不要で臨床現場でも利用可能な蛍光核酸検査法によるインフルエンザウイルスの型・亜型同定が可能なキットを導入して、医療現場で迅速かつ簡便にインフルエンザの診断が行えるかどうかの検討を行った。

また、ウイルス性呼吸器感染症の診断をより正確に行うために、xTAG® RVP FAST v2 RUO 呼吸器感染ウイルス検出キット(インフルエンザウイルス A 型・B 型、H1pdm09、RSV-A、Parainfluenza virus 1・2・3・4、Human Metapneumovirus、Human Bocavirus、Enterovirus/Rhinovirus、Coronavirus NL63・229E・OC43・HKU1、Adenovirus を検出可能) (Luminex)では検出できない、Measles、ADV-B、CMV、VZV、HRV-A、HHV6、RSV-B、EBV の検出系をリアルタイム RT-PCR 法を用いて構築し、その臨床的有用性について検討を行った。

## B. 研究方法

現在、家禽および野鳥で流行している H5N1 亜型 高病原性鳥インフルエンザウイルスは、赤血球凝集素 (HA)の遺伝的系統から Clade 0 から 10 のグループに大きく分類され、例えば Clade 2 は、Clade 2.1.1～2.1.3、Clade 2.3.1～2.3.4、Clade 2.3.2.1、Clade 2.3.4.1～2.3.4.4 などにさらに細かく細分化されている。ベトナムではこれまで、北部では Clade 2.3.4.2、Clade 2.3.4.4、

南部やカンボジアでは Clade 1.1 が家禽の間で流行しており、ヒト感染例も報告されていたが、近年は、北部や南部でも Clade 2.3.4.4 が流行の主流となっている。また、最近ではベトナムの南部やカンボジアでヒト感染例から分離されたウイルスが、Clade 1.1 と 2.3.2.1 の遺伝子交雑(リアソータント)(HA と NA は Clade 1.1、その他遺伝子は Clade 2.3.2.1 由来)もしくは Clade 2.3.4.4 である事が報告されている。

今回は、ベトナム北部で流行している Clade 2 が検出できる H5 亜型検出系を含み、インフルエンザウイルスの A 型、B 型、C 型、季節性インフルエンザウイルスの H1pdm09 亜型、H3 亜型、H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルスを検出可能な、Direct 蛍光 RT-LAMP 法を用い、検体からの核酸精製操作が不要な検査キットを国立ハノイ小児病院に導入し、重症呼吸器疾患を呈した患者から採取した検体を用いて同キットの評価を行った。

また、同病院ではウイルス性呼吸器感染症の検査に xTAG® RVP FAST v2 RUO 呼吸器感染ウイルス検出キットを用いている。しかし、このキットでは呼吸器疾患を引き起こす Measles、ADV-B、CMV、VZV、HRV-A、HHV6、RSV-B、EBV の検出は行う事ができない。そこで、新たにこれらのウイルスについてリアルタイム RT-PCR 法による検出系を構築し、monoplex もしくは duplex リアルタイム RT-PCR 法により、これらのウイルスを検出できるかどうかを含め、重症呼吸器疾患を呈した患者から採取した検体を用いて、その臨床的有用性について検討を行った。

### C. 研究結果

ベトナム北部で流行している H5N1 亜型 高病原性鳥インフルエンザウイルスを検出できる Direct 蛍光 RT-LAMP 法を用いた H5 検出系の導入を行ったが、近年ヒト感染例がベトナム北部では報告されておらず、H5 亜型については臨床検体を用いた検討を行うことはできなかった。一方、季節性インフルエンザについては、臨床検体を用いて、今回導入したキットの検証を行った結果、xTAG® RVP FAST v2 RUO 呼吸器感染ウイルス検出キットでは検出できなかった検体にて、B 型インフルエンザウイルスを検出する事ができた。また、当時、流行の主流であった H1pdm09 も同様に検出可能であった。なお、H3 亜型については、検討を行った時点でベトナム北部での流行が少なかったためか、今回は検出する事ができず検討を行う事ができなかった。また、C 型および H7N9 亜型は今回検討した臨床検体からは検出されなかった。

一方、Measles、ADV-B、CMV、VZV、HRV-A、HHV6、RSV-B、EBV のリアルタイム RT-PCR 検出系について臨床検体を用いて検証した結果、いくつかの臨床検体から Measles、ADV-B、CMV が検出され、中には、ADV-B と CMV が重複感染した例もあった。その他のウイルスについては今回の検討では検出されなかった。

### D. 考案

H7N9 亜型 鳥インフルエンザウイルスのヒト感染例は 2013 年 3 月に、中国で世界初の報告があったが、2015 年 2 月まで

に、マレーシア、台湾、カナダでの輸入感染例を含めて 489 の感染例が報告されており、また、H7N9 亜型 鳥インフルエンザウイルスは、家禽への病原性が低いいため、死亡しないことから追跡が困難であり、ウイルスに感染した鳥を診断する事は非常に難しく、既にベトナムと国境を接している中国広西壮族自治区でこのウイルスが検出されている事から、ベトナム国内への流行が懸念されている。

従来は検査室に臨床検体を送付し、核酸精製を経てから RT-PCR 等により HA 亜型の確定検査を行っており、鳥インフルエンザウイルス感染の診断に少なくとも半日以上の時間を要していた。今回導入した Direct 蛍光 RT-LAMP 法を用いたインフルエンザウイルス(A・B・C 型、H1pdm09・H3・H5・H7 亜型)検査キットは、ウイルス RNA を用いた事前検討では、RNA が 50 コピーRNA/反応以上あれば、これらの型・亜型を特異的に 30 分以内で検出可能であった。今回の臨床検体を用いた検討では A・B 型、H1pdm09 亜型が特異的に検出できたが、他の型・亜型については引き続き臨床検体を用いた検討が必要である。ただし、H5 および H7 亜型については、近年ベトナム北部ではヒト感染例が報告されておらず、これ以上、ヒト由来の臨床検体を用いた検証は難しい状況ではあるが、ウイルス RNA を用いた事前検討では、高感度かつ特異的な検出が可能である事から、本キットは鳥インフルエンザ診断に対しても有用と考えられる。

本キットを病院等の臨床現場で用いる事ができれば、迅速な亜型同定が可能と

なり、季節性インフルエンザウイルスと H5N1、H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルスを区別する事が可能となり、診断や治療だけでなく、感染拡大の防止などインフルエンザ対策への活用にも応用可能と考えられる。

また、重症呼吸器感染症の中には、xTAG® RVP FAST v2 RUO 呼吸器感染ウイルス検出キットでは検出できない、Measles、ADV-B、CMV の感染例が、今回導入したリアルタイム RT-PCR 検出系で多く見つかっており、xTAG® RVP FAST v2 RUO 呼吸器感染ウイルス検出キットだけでは、ウイルス性呼吸器感染症の診断は不十分である事が明らかとなった。

## E. 結論

ベトナムでの H5N1 亜型 高病原性鳥インフルエンザウイルスや H7N9 亜型 鳥インフルエンザウイルス、季節性インフルエンザウイルスについては、今回導入した Direct 蛍光 RT-LAMP 法を用いた検査キットを用いる事により、迅速にこれらを診断する事が臨床現場でも可能となるため、そのメリットは計り知れない。また、非常に簡便であるため、同キットを用いたインフルエンザウイルスのリアルタイムサーベイランスにも活用可能で感染症対策にも寄与できると考えられる。

また、市販の呼吸器感染ウイルス検出キットでは検出できないウイルスによる重症呼吸器感染症を呈する患者が多数いた事から、臨床研究を行うためにも、さらに他のウイルスを Multiplex に検査できる高感度なリアルタイム RT-PCR 検出系

の拡充が必要であり、将来はベッドサイドで検査が行えるように、Direct 蛍光 RT-LAMP 法の導入などの検討が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Mina Nakauchi, Ikuyo Takayama, Hitoshi Takahashi, Masato Tashiro, Tsutomu Kageyama. Development of a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay for the rapid diagnosis of avian influenza A (H7N9) virus infection. J Virol Methods. Aug;204:101-104, 2014

### 2. 学会発表

#### 【国内会議】

- 1) 中内 美名, 高山 郁代, 大場 邦弘, 高橋 仁, 田代 真人, 影山 努. RT-LAMP 法を用いた A/H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルス検出系の構築. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 横浜. 2014 年 11 月

## G. 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

なし

厚生労働科学研究費補助金  
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
分担研究報告書

## 重症急性呼吸促迫症候群の症例情報解釈における年齢・性別情報の重要性

研究分担者 松井珠乃 国立感染症研究所感染症疫学センター第一室室長

研究協力者 有馬雄三 国立感染症研究所感染症疫学センター第二室主任研究官

### 研究要旨：

ベトナムの国立ハノイ小児病院の PICU において、2007 年 10 月から 2014 年 12 月の重症急性呼吸促迫症候群（ARDS）症例の発症状況を年齢・性別の切り口からまとめた。インフルエンザによるものは他の重症 ARDS 症例とは異なる性差・年齢層を示し、性差・年齢層が起因病原体ごとの疫学を端的に表現するインジケータであることが示された。また、年齢・性別は容易に収集できる情報であり、この継時的変化を解析することにより、リソースが限られたセッティングにおいても、地域の疾患発生状況の変化を的確にかつ迅速にとらえることができる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

ベトナムの国立ハノイ小児病院の PICU において、重症急性呼吸促迫症候群（ARDS）症例を疫学の基本要素である年齢・性別の切り口からまとめた。容易に収集できる年齢・性別は、起因病原体や曝露歴のインジケータでもあり、疫学的に解析・評価することが重要である。

### B. 研究方法

当研究班を通じて継続的に収集されている国立ハノイ小児病院の PICU に入室している重症 ARDS の症例情報を、2007 年 10 月から 2014 年 11 月まで、疫学的に解釈し、性差・年齢層に注目し、まとめた。また、重症 ARDS 症例の患者背景

を理解するために、病理・病原体・治療の部門を担当する分担研究者とともに、現地で意見交換を行った。

### C. 研究結果

157 例の重症 ARDS 症例のうち、24 例はインフルエンザ（12 例の鳥インフルエンザ A（H5N1）を含む）、42 例はインフルエンザ以外のウイルス感染症、81 例は細菌感染症もしくは病原体不明であった（その他 10 例は、インフルエンザ以外のウイルスと細菌の混合感染）（暫定）。

71 例中 157 例（45%）が男児であったが、それぞれの起因病原体の群の性の分布を比較すると、インフルエンザは 24 例中 15 例（63%）が男児（鳥インフルエンザ

A (H5N1) は 12 例中 8 例男児、その他のインフルエンザは 12 例中 7 例男児)、インフルエンザ以外のウイルス感染症は 42 例中 16 例 (37%) が男児 (女児の孤児院でのライノウイルス集団発生の症例 (女児 10 例) を除くと 32 例中 16 例 (50%) が男児)、細菌感染症・病原体不明は 81 例中 36 例 (44%) が男児であり、インフルエンザは男児に多い傾向であった。

年齢は、インフルエンザは中央値が 3 歳 (範囲: 4 カ月~12 歳) に対して、インフルエンザ以外のウイルス感染症は 3 か月 (範囲: 1 か月~5 歳)、細菌感染症・病原体不明は 3 か月 (範囲: 1 か月から 14 歳) であった。鳥インフルエンザ A (H5N1) (中央値が 6 歳 (範囲: 1~12 歳)) を除いても、インフルエンザでは中央値が 2 歳 (範囲: 4 カ月~8 歳) であり、その他の群と比較して年齢が高かった。

また、インフルエンザのみの症例に絞ると、16 例中 11 例が男児、中央値が 5 歳 (範囲: 1~8 歳) であり、インフルエンザの性別と年齢分布の特徴がより顕著に見られた (鳥インフルエンザ A (H5N1) を除いても同じ傾向)。多変量ロジスティック回帰分析でも、年齢 (1 年ごとの増加に対するオッズ比 1.2 (95%信頼区間 1.0-1.4;  $p=0.02$ ) と年齢・性の交互作用変数 ( $p=0.02$ ) はともに有意であった。

致命率を見ると、全体では 53% で、男児が 54%、女児が 51%、1 歳以上が 59%、1 歳未満が 50% と男児 1 歳以上に高い傾向が認められたが、これはインフルエンザの致命率が高いこと (鳥インフルエンザ A (H5N1) は 12 例中 10 例死亡、その他のインフルエンザは 12 例中 8 例死亡)

を示していた。男児、一歳以上の群にインフルエンザ症例が多く、層別化すると、男女ともにインフルエンザ症例は致命率が同様に高く、24 例のインフルエンザ中 21 例が 1 歳以上であった。また、発症から入院までの期間については、男女で大きな差はなかった。インフルエンザでは致命率が 24 例中 18 例 (75%)、インフルエンザ以外のウイルスでは 42 例中 27 例 (64%)、そして細菌感染症・病原体不明では 80 例中 32 例 (40%) であった。インフルエンザが占める重症 ARDS は 15% だが死亡例 ( $n=82$ ) の 22% はインフルエンザであった。多変量ロジスティック回帰分析でも、年齢と性の調整後、インフルエンザはその他の重症 ARDS と比較すると致命率が高いことがみられ (オッズ比 4.1 (95%信頼区間 1.3-12.8)、鳥インフルエンザ A (H5N1) 症例を除いても統計的には有意では無いものの同様の傾向であった (オッズ比 2.5 (95%信頼区間 0.7-9.0))。

最後に、2013 年末期から 2014 年上半期には、麻しんの大流行により重症 ARDS 症例の発生率が大きく上昇し、性別と年齢分布でも大きな変化が認められた。2013 年 12 月から 2014 年 6 月まで、37 例の重症 ARDS が登録され、うち 20 例 (54%) が男児で 29 例 (78%) は 1 歳未満であった。37 例のうち 22 例 (59%) が麻しんで、これは、2013 年 12 月前においては 1 例のみが麻しんであったのと対照的であった。麻しん 22 例のうち 12 例が男児で 17 例が 1 歳未満であった。