

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

(H22-新興-一般-014)

平成22年度～平成24年度 総合研究報告書・別冊
(重症新型インフルエンザ診断と治療の手引き)

研究代表者 河 内 正 治

平成25 (2013) 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）
総合研究報告書－別冊

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 手術部 部長
氏 名：河内正治

研究分担者

所属施設：宮崎大学医学部生殖発達学講座 小児科学分野 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：東北大学大学院医学系研究科 教授

氏 名：川上和義

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：熊本大学大学院生命科学研究部微生物学分野 教授

氏 名：赤池孝章

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 室長

氏 名：影山 努

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：国立国際医療研究センター麻酔科 医師

氏 名：志賀由佳

はじめに

鳥インフルエンザ（H5N1）感染患者は、2003年以来2013年2月15日までに620人がWHOに報告されており367人が死亡しています（図1）。100人以上の感染者が報告された国はインドネシア、エジプト、ベトナムで、これに中国を加えた4カ国が主要感染地域とされており、東南アジアと中東が主な感染地域となっています。地域的な傾向としてはインドネシアの死亡率が高くエジプトの死亡率が飛び抜けて低いのですが、低いエジプトでも1/3は死亡している重篤な感染症で、季節性インフルエンザとは全く異なったものです。

私たちはこのあまりに重大な感染性疾患に注目して、2006年から厚生労働省の科学研究費助成を受けてベトナムに入り、この鳥インフルエンザ（H5N1）感染症について実際の患者を診ながら様々な議論をしてきました。鳥インフルエンザ（H5N1）の特徴は、まず発症年齢が若いことです。発症年齢はベトナムでは南（ホーチミン市）でも北（ハノイ市）でも20歳代で、平均死亡年齢は19歳代でした。また、死亡例においては発症（たとえば高熱発生）から死亡までの期間も非常に短く、数日から2週間程度で死亡する例が大多数です。しかも私たちが調べた範囲内では多臓器不全が直接死因である死亡例は少なく、多くの症例で肺以外の臓器は正常のまま呼吸不全が直接の死亡原因となっていました。また、全身のウイルス血症を生じている例も一例もなく、鳥における発病機転とは明らかに異なっていることがうかがえます。

「インフルエンザ」という感染症には他の感染症に比して特異な点があります。1番目はインフルエンザが人畜共通感染症であることです。つまり、鳥インフルエンザ（H5N1）のように大部分は鳥の間で大流行している病気が、人にも感染して発症します。2番目はウイルス自体が変化してもととの宿主（ウイルスが感染する相手）を変更する（2009年ではブタからヒト）ことが簡単に起こることです。3番目に、A型インフルエンザウイルスは遺伝子の変異などを容易に起こして刻々とその能力（感染力など）を変化させることができます。この変化したインフルエンザウイルスがヒトをターゲットにしたものと、新しいウイルス（抗原）ですから、もしいったんどこかで誰かに感染しますとなかなか人が持っている個々の抵抗力（免疫、抗体）で撃退することができません。そのうえインフルエンザウイルスの感染力は非常に強力なので、2009年に生じたようにあっという間に世界中に広がります。2009年のAH1pdmは、感染力は強力でしたが幸いにして季節性インフルエンザよりも死亡率がずっと低くパンデミックは収束しました。しかし、もし鳥インフ

ルエンザ（H5N1）が変異して人に感染するタイプになったらどうでしょうか？ WHO や政府（厚生労働省）、インフルエンザウイルス学者たちが気にしているのは、まさにこの高い死亡率のパンデミックインフルエンザの流行なのです。例えば死亡率が10%としても、日本だけで100万人以上の死者が出ることになります。2012年5月11日に「新型インフルエンザ等対策特別措置法」が交付され、2013年春に施行される予定です。この法律は2009年のパンデミックを教訓として、高病原性パンデミックが生じたときに日本国内での対策を迅速に行なうことを可能にして社会的混乱を最小限に抑えるために、整備されるものです。この重症インフルエンザについてのマニュアルがちょうどこの法案の施行に間に合う形で発行できるのは私達としても喜ばしいことです。

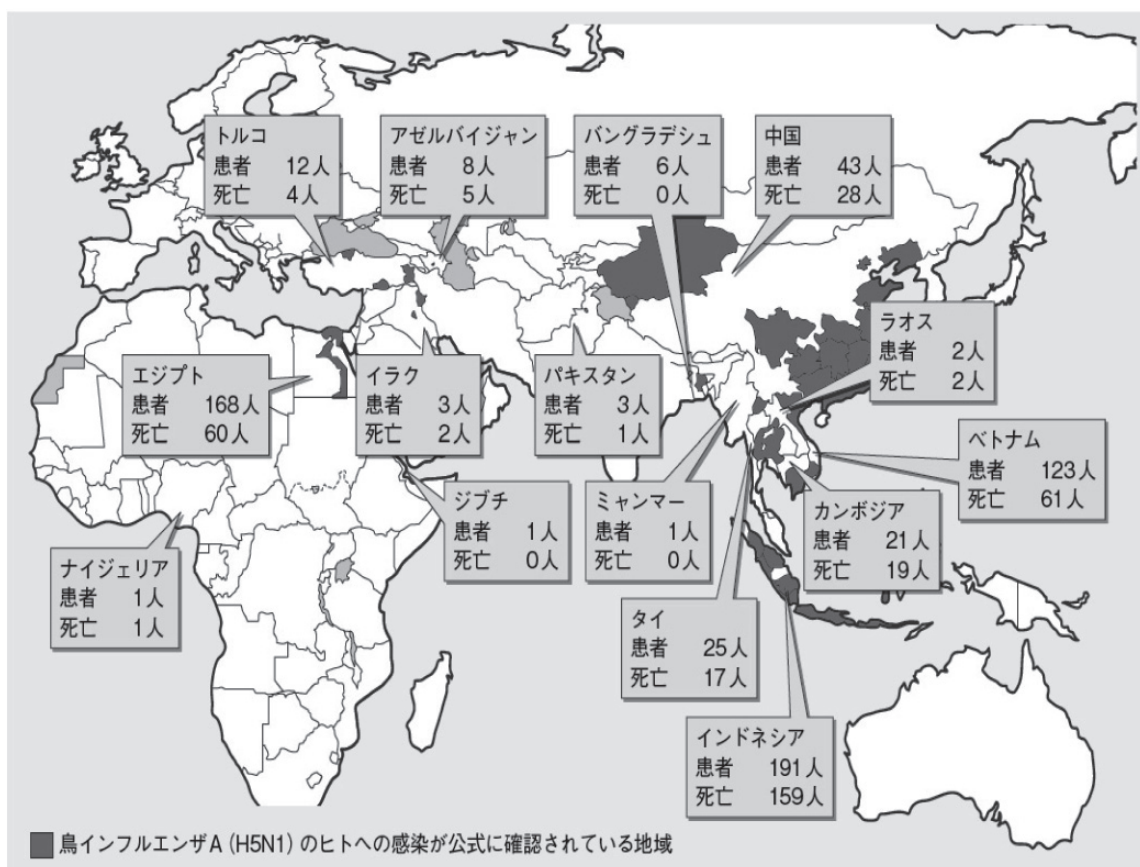


図1 鳥インフルエンザ（H5N1）ヒト症例の WHO の公式発表にもとづく分布（2003～2013年*）

*発症時期にもとづく。WHO に報告された情報をもとに作成（2013年2月1日更新）

出典 WHO/HP。WHO の許可を得て引用

http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/2003_Avianinfluenza_GlobalMap_01Feb13.png

1. インフルエンザの基礎知識

1-1 イントロダクション

インフルエンザウイルスによって引き起こされる疾患がインフルエンザである。人畜共通感染症であり、鳥が感染するのは鳥インフルエンザ、豚が感染するのは豚インフルエンザといった具合に呼ぶことになっている。人間の場合は、単にインフルエンザと呼ぶ。本章の記述を進める前に、いくつかの基本的な概念についてまず解説しておこう。

インフルエンザウイルスには、A型、B型、C型の3つの型が知られている。このうちパンデミック（世界的大流行）を起こす可能性が懸念されているのは、A型である。A型のウイルスのゲノムは、変異を起こして、新しい亜型（sub-type）を生じやすい性質を持つ。亜型の種類は、そのウイルスの持つヘマグルチニン（HA、赤血球凝集素ともいう）（H1～H16の16種類）と、ノイラミニダーゼ（NA）（N1～N9の種類）の組み合わせによって表される。

新型インフルエンザの定義
（厚生労働省による）

季節性インフルエンザと抗原性が大きく異なるインフルエンザであって、一般に国民が免疫を獲得していないことから、全国的かつ急速なまん延により、国民の生命および健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるもの。

毎年のように流行する季節性のインフルエンザとは異なり、新しい亜型の新型インフルエンザは、数十年（10～40年）に一度の頻度でパンデミックを起こしてきたと推測されている。新しいウイルスに対しては、ほとんどの人が免疫をもっていないので、世界的な大流行をおこしやすいのである。

ヒトが罹患するインフルエンザは、ウイルスの感染様式から3種類に分類される。「季節性インフルエンザ」、「鳥インフルエンザ」、「新型インフルエンザ」である。季節性インフルエンザは、ソ連風邪や香港風邪を引き起こしたA型インフルエンザウイルスや、B型インフルエンザウイルスによって引き起こされる。鳥インフルエンザは、本来は鳥の間で循環しているインフルエンザが、ヒトに感染して病気を引き起こすものである。

表1 パンデミックインフルエンザのフェーズ分類

フェーズ分類		定義	イメージ	呼称
1		ヒトから新しい亜型のインフルエンザは検出されていないが、ヒトに感染する可能性をもつウイルスが動物から検出される。		鳥インフルエンザ
2	A	ヒトから新しい亜型のインフルエンザは検出されていないが、動物からヒトへ感染するリスクの高いウイルスが動物から検出される。		
	B			
3	A	ヒトへの新しい亜型のインフルエンザ感染が確認されているが、ヒトからヒトへの感染は基本的でない。		新型インフルエンザ
	B			
4	A	ヒトからヒトへの新しい亜型のインフルエンザ感染が確認されているが、感染集団は小さく限られている。		
	B			
5	A	ヒトからヒトへの新しい亜型のインフルエンザ感染が確認され、大きな集団発生がみられる。パンデミック発生のリスクが高まる。		
	B			
6	A	パンデミックが発生し、世界の一般社会で急速に感染が拡大している		
	B			
後パンデミック期		パンデミックが発生する前の状態へ、急速に回復する時期		

A：国内発生なし，B：国内発生あり

国立国際医療研究センターの「インフルエンザ対応マニュアル」2006年版をもとに改変

新型インフルエンザは、季節性インフルエンザ以外のウイルスが効率よくヒトからヒトに感染するようになったものである。鳥（あるいは他の動物）で検出された新しい亜型のインフルエンザウイルスが、ヒト集団内でパンデミックのピークを引き起こすまでの段階は、表1で示すようないくつかの段階（フェーズ）を経る。鳥のウイルスがヒトに感染しやすくなるように変化する仕組みとしては、遺伝子の変異や遺伝子の再集合といったメカニズムが考えられる。

パンデミックの定義

地理的に広い範囲内の世界的流行、および非常に多くの数の感染者や患者を発生する流行

新型インフルエンザのパンデミック

厚生労働省の「新型インフルエンザ対策報告書」（2004年）²⁾ による定義：「過去数十年間に経験したことのないヘマグルチニン（HA、血液凝集素）またはノイラミニダーゼ（NA）亜型のウイルスの新型インフルエンザウイルスが、ヒトの集団に広範かつ急速に、ヒトからヒトへの感染を介して広がり、世界的大流行を呈する状況

現在懸念されている高病原性の鳥インフルエンザウイルスは、A型のH5N1という亜型である。2012年12月1日時点で、このH5N1ウイルスは、鳥からヒトへの感染は起きているが、ヒトからヒトへの効率よい感染は基本的には起きていない段階にある。

1-2 インフルエンザの歴史

インフルエンザの歴史は古く、すでに古代エジプト時代や古代ギリシャのヒポクラテスの時代に、咳と高熱をきたす流行性疾患が記録に残っている。周期的に流行がみられることから、中世イタリアの占星術師たちは天体の運行や寒さの影響（influence）によってこの病気が起こると考え、これがインフルエンザの語源となった。

日本では、平安時代の『源氏物語・夕顔』（1008年）や『大鏡』（1010年）に「しはぶきやみ（咳逆疫）」と呼ばれる呼吸器系の流行性疾患が記載されている。『増鏡』（1329年）には、しはぶきやみが流行して多くの人が亡くなったと記述されており、インフルエンザ様疾患を意味しているものと考えられる。江戸時代に入ると、インフルエンザ様疾患を「風邪」や「はやり風邪」と呼んだ。悪い風が吹いて人々を病気にするという認識があったという。鎖国の時代にあっても全国的な流行がみられ、「谷風（1784）」「薩摩風（1802）」「琉球風（1832）」「アメリカ風（1856）」など、当時の世相や流行場所を反映した名称で呼ばれた。1890年（明治23年）の世界的大流行の頃より、インフルエンザ様疾患のことを「流行性感冒」と呼ぶようになった（1891年『愛氏内科全書』¹⁾）。

インフルエンザの世界的大流行（パンデミック）は、人類の歴史上、これまでに数十年（10～40年）周期で発生してきたものと推測されている。血清疫学的に証明されているのは、19世紀後半以降からである³⁾。

1-2-1 H1 亜型ウイルスのヒトーヒト感染 スペイン風邪（1918 ～ 1919年）

第一次世界大戦中の1918（大正7）年に始まったスペイン風邪は、人類史上最も甚大な被害をもたらした感染症の1つといわれる。感染者数は世界人口の3分の1に相当する約6億人、死亡者は5,000万人に上ったと推定されている⁴⁾。致死率は2.5%以上で、これ以降のインフルエンザパンデミックの致死率が概ね1%程度であることから高い致死率といえる。わが国では、当時の人口約5,700万人に対し、約2,400万人の感染者と約38万人の死亡者が出たと報告されており、すなわち国民の約4割が感染し、致死率は1.6%であったことがわかる（内務省衛生局）⁵⁾。原因病原体に関する学術的論争や、医療従事者感染によって医療体制が壊滅状態に陥ったことなどが、当時の新聞でも大きく取り上げられている。

A 型インフルエンザウイルスが分離される（1933年）

インフルエンザウイルスは、1933年にフェレットを用いた動物実験によって初めて分離され、コッホの3原則に基づいた病原性の証明がなされた。後にこの分離株は、H1N1 亜型の A 型インフルエンザウイルスと同定された。

B 型と C 型ウイルスが分離される（1940 年と1950年）

1940年、インフルエンザに罹患した患者から、A 型ウイルスと抗原性が交差しないウイルスが分離され、B 型インフルエンザウイルスと名付けられた。また、1950年に分離された C 型インフルエンザウイルスは、ヒト（主に小児）に軽い上気道炎を起こす病原性の低いウイルスである。

表2 インフルエンザのパンデミックと研究の歴史

インフルエンザの流行	年	出来事
•旧アジア風邪A(H2N8) 亜型	1889-1890年	
•旧香港風邪A(H3N8) 亜型	1898-1900年	
•スペイン風邪A(H1N1) 亜型	1918-1919年	
	1933年	•インフルエンザウイルス(A型)の分離
	1940年	•B型インフルエンザウイルスの分離
	1950年	•C型インフルエンザウイルスの分離
•アジア風邪A(H2N2) 亜型	1957-1958年	
•香港風邪A(H3N2) 亜型	1977-1978年	
•ソ連風邪A(H1N1) 亜型	1977年	
	1997年	•高病原性インフルエンザウイルスA(H5N1) 亜型の鳥からヒトへの感染が初めて報告される
	1999年	•A型とB型の鑑別が可能な迅速診断キットが日本で導入される
•A(H1N1) pdm09の流行	2009年	

1-2-2 H2 亜型ウイルスのヒトーヒト感染 アジア風邪 (1957 ～ 1958年)

H1N1 亜型ウイルスは、その後も HA や NA の抗原性を少しずつ変化させながら、季節性インフルエンザとして小～中規模の流行を繰り返した。しかし、1957年、新型の H2N2 亜型ウイルスによるアジア風邪がパンデミックを引き起こすと、それまで流行していた H1N1 亜型は姿を消した。

H2N2 は、1957年2月に中国で流行が始まり、4月には香港、5月にはシンガポール、台湾などの東南アジア各地と日本へと波及し、その後約半年で世界中に広がった。第1波（5月～8月）では、学童期児童に感染が集中した。これは、既存免疫が充分でなかったためと考えられ、新型インフルエンザの特徴の1つとされる。第2波（9月～12月）では高齢者が多く感染し、冬期と重なったこともあってか、第1波より

死亡率が高かった。

わが国の当時の人口約 9,100 万人に対し、約 100 万人が罹患し、約 8 千人が死亡した（致死率 0.8%）とされているが、これは届出によるもので、実際の患者数・死亡者数は、これよりもはるかに多かったものと推測される（旧厚生省統計）¹⁾。このパンデミックによる全世界での超過死亡者数は 200 万人以上と推定されている。

アジア風邪の臨床上の特徴として、黄色ブドウ球菌の二次感染による劇症肺炎が注目された。また妊婦や心疾患などの基礎疾患のある症例に、劇症の原発性ウイルス性肺炎もみられた⁸⁾。

H2N2 亜型はその後10年間、季節性の流行を繰り返し、香港風邪の出現を境に姿を消した。

1-2-3 亜型 H3 のヒトーヒト感染 香港風邪 (1968 ～ 1969年) とソ連風邪 (1977 ～ 1978年)

1968 年、H3N2 亜型による香港風邪のパンデミックが起こった。旧厚生省の統計によると、我が国の当時の人口約 1 億人に対し、約 14 万人が罹患し、約 2 千人が死亡した（致死率 1.4%）とされている¹⁾。全世界での超過死亡者数は約 100 万人といわれ、アジア風邪に比較して小規模なパンデミックに終わった。この理由については香港風邪とその直前のアジア風邪がどちらも N2 亜型を共有していたため、アジア風邪に対する免疫が防御的に働いたため¹⁰⁾、あるいは1898 ～ 1900年のパンデミック時の抗体保有者が存在していたといったことなどが考えられている。

1977年、H1N1 亜型によるソ連風邪の中

規模流行が起こった。25歳以上では抗体を保有する人が多く、罹患者の多くは10歳未満の若年層であったという。アジア風邪以降姿を消していた H1N1 亜型が、約 20 年のブランクを経て、なぜソ連風邪として再出現したかについて、その機序はまだわかっていない。アザラシなどヒト以外の生物が保存していたという説もあるが、研究室で凍結保存されていたウイルスが何かの間違いで漏れ出てしまったという可能性も指摘されている。これまでと異なり、ソ連風邪の流行により H3N2 亜型は姿を消すことなく、以後 H1N1 亜型と H3N2 亜型が共に生き伸び、B 型ウイルスと共に、現在の季節性インフルエンザ（ソ連型、香港型）

の主な原因ウイルスとなっている。

1-2-4 亜型 H5 が鳥からヒトへ感染

A 型インフルエンザウイルスの表面には赤血球凝集素 (HA) とノイラミニダーゼ (NA) という抗原性を持つ 2 つの突起があり、これまでに HA は H1 から H16 の 16 種類, NA は N1 から N9 の 9 種類の亜型が見つかっている。これらすべての亜型ウイルスは自然宿主であるカモなどの水禽類が保有しており、ヒトや家畜等へのウイルスの供給源となってきた。先の新型インフルエンザウイルスの出現では、当時、これら新型インフルエンザウイルスに対する免疫をほとんどの人が持っていなかったため、世界的な大流行すなわちインフルエンザ・パンデミックが起きたと考えられている。このような強毒型ウイルスを高病原性鳥インフルエンザ (highly pathogenic avian influenza : HPAI) ウイルスと呼ぶ。そのようななか、1997 年香港で、H5N1 亜型のウイルスが鳥からヒトに直接感染し、18 例が発症し 6 例が死亡した^{11, 12)}。鳥からヒトへの種を超えた感染は起きないというそれまでの定説がくつがえされ、きわめて深刻な人畜共通感染症として認識されるようになった。そして 2003 年の冬以降、インドネシア、エジプト、ベトナム、中国など東南ア

ジアを中心に高病原性の H5N1 亜型ウイルスの鳥からヒトへの感染が継続的に発生している。WHO が集計したヒトへの感染例は 2013 年 2 月 15 日現在、620 人、死亡例は 367 人となっているが、これらの数字は氷山の一角であり、実際にはこれよりも多いと考えられている。WHO の数字にもとづくと、致死率は概ね 60% と驚異的な高さである¹³⁾。海外における高病原性鳥インフルエンザの発生状況については、農林水産省のホームページの「鳥インフルエンザに関する情報」でも閲覧することができる。2003 年以降の鳥インフルエンザの発生状況を「はじめに」の図 1 に示した。なお、H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染があった国々では、直近に鳥インフルエンザが発生してから、鳥からヒトへの直接感染が起きてきた場合がほとんどである。これまでヒトから分離された H5N1 亜型ウイルスは、鳥型と同じ受容体 (後述) を認識する鳥型のウイルスであり、ヒトからヒトへ効率よく伝播する性質をまだ獲得していないものと考えられ、ヒトからヒトに感染して広がっているという兆候は今のところみられていない。

H5N1 の日本での状況

日本では、2004 年、2007 年、2008 年および 2010 年から 2011 年にかけて家禽・飼育鳥もしくは野鳥においては、H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスへの感染事例が報告されているが、幸いにもヒトでの

発症例は報告されていない。

しかし、2004 年 2 月に、京都府の養鶏場で発生した高病原性鳥インフルエンザの集団発生の事例では、防疫作業に従事した人のなかで、インフルエンザ様疾患のない無

症状感染が少数で発生したと考えられている。これは、同意の得られた防疫作業従事者58人（養鶏場従事者16人、京都府職員42人）、対照群として作業に従事しなかった京都府職員33人に対して、H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの京都分離株である A/Chicken/Kyoto/3/2004 に対する血清中和抗体価を測定した結果から、対照群は33人全員と防疫作業従事者58名中53人は血清中和抗体価が検出感度以下（抗体価10未満）となったが、防疫作業従事者の京都府職員1人および養鶏従業員4人（うち、1人はペア血清による抗体価の

上昇が確認された）は、血清中和抗体価が10以上となり、この5人は感染したあるいは感染の可能性が高いと考えられている。

また、ヒト型受容体を認識でき、かつ PB2 ポリメラーゼタンパク質にヒト型ウイルスにみられるアミノ酸置換（PB2-627K）を含む H5N1 亜型ウイルスがヒトから分離されている^{14, 15)}。以上のことから、高病原性インフルエンザ A（H5N1）亜型ウイルスが新型インフルエンザとしてパンデミックを起こす可能性が危惧され、さまざまな対策がとられている。

1-2-5 ブタからヒトへ感染したインフルエンザウイルス感染症（2009年）

2009年4月メキシコから、新型インフルエンザの流行が始まったのは記憶に新しい。ブタの間で流行していたウイルス（swine flu）が農場などでブタからヒトに直接感染し、ヒトの間で広まった。H1N1 亜型ではあるが、スペイン風邪やソ連風邪とは異なっており、「A（H1N1）pdm 09」と命名され、人々が免疫を持っていないため、季節外れの大規模な流行が起きた。感染者の大半が若い年齢層で、20歳未満が85%を占め、60歳以上は1%と少なかった。我が

国においては累計900万人が感染し、200人が死亡したとされる。2010年は、ワクチン接種や、実際に罹患したことによって多くの人が免疫を獲得し、通常の季節性インフルエンザと同じ時期に流行が起こった。このような状況を踏まえ、2011年4月からは「新型」ではなく季節性インフルエンザとして分類されることになった。

このインフルエンザは全体的には軽症ではあるが、重症肺炎からARDSに至る例も報告されている。

1-3 インフルエンザウイルスの基礎

1-3-1 インフルエンザウイルスの構造

インフルエンザウイルスは、オルソミクソウイルス（Orthomyxoviridae）科に属し、ゲノムとして、一本鎖マイナスRNAを持つ。インフルエンザウイルスには、A、B、Cの3つの型（type）があり、A型とB型では、ゲ

ノムが8つの分節に分かれて存在し、C型では

7つの分節に分かれて存在する。ウイルスの外側はエンベロープに包まれている（エ

A型、B型、C型はどうやって区別する？

核タンパク質とマトリックスタンパク質の抗原性の違いで分類できる。

ンベロープは、宿主細胞の細胞膜に由来する成分からなる)。エンベロープ表面からは、HA（ヘマグルチニン）と NA（ノイラミニダーゼ）という 2 種類のウイルス膜糖タンパク質がスパイク状に突き出ている（図 1）。

HA は、ウイルスに含まれるタンパク質の 40% を占め、おもに 2 つの役割を持つ。1 つは、宿主細胞膜上の受容体への結合で、もう 1 つは、宿主の免疫応答（特に中

和抗体産生）における標的抗原となることである。

一方、NA は、シアル酸を切断する酵素で、ウイルスの放出・遊離において重要である。

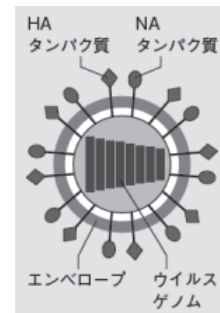


図1 インフルエンザウイルスの構造

インフルエンザウイルスは、直径 80 ～ 120nm の球状ないしは紐状の粒子。一本鎖 RNA からなるゲノムは、A 型と B 型では 8 分節に分かれ、C 型では 7 分節に分かれている。

HA と NA の種類により A 型ウイルスの亜型が分類される

ウイルスのエンベロープ表面にスパイク状に突き出たウイルス膜糖タンパク質である HA（ウイルスゲノムの第 4 分節にコードされている）と NA（第 6 分節にコードされている）には、抗原性の違い、すなわち亜型（subtypes）が存在する。A 型インフルエンザウイルスにおいては、HA は 16 の亜型（H1 ～ H16）、NA は 9 の亜型（N1 ～ N9）に分類されている。カモにはすべ

ての組み合わせの 亜型ウイルス（144 種）が感染し、その多くは不顕性感染で、自然界における リザーバーとして機能している。ヒトやその他の哺乳動物からは限られた亜型のウイルスが分離されるが、そのすべてはカモなどの野生水禽類に由来すると考えられている。B 型インフルエンザウイルスの HA、NA は 1 種類で亜型は存在しない。

1-3-2 インフルエンザウイルスの感染・増殖のメカニズム

ウイルスが細胞に感染して増殖する過程を詳しく解説する。

感染の第一段階は、ウイルスが、宿主細胞膜上に存在する受容体シアル酸に結合することである（図 2 の①）。インフルエンザウイルスの場合は、HA タンパク質が、宿主細胞膜上の受容体シアル酸を認識して結合する。

受容体に結合したウイルス粒子は、細胞に受動的に取り込まれ、ウイルスゲノム RNA（リボ核タンパク質：RNP）が細胞質内へと放出される（脱殻、③）。この過

程には水素イオンチャンネルである M2 タンパク質が重要な働きを演じている。

細胞質内に放出されたウイルスゲノムは、宿主細胞の核に移動し、ウイルスゲノムの転写や複製がウイルスの RNA ポリメラーゼにより進行する（④）。転写された mRNA からは、ウイルスの各タンパク質が翻訳される。（⑤）翻訳されたタンパク質のうち、RNA ポリメラーゼのサブユニット（PA、PB1、PB2）と NP タンパク質は核に移行して、複製されたウイルスゲノムと新たな複合体（RNP）を形成する（⑥）。

エンベロープ膜タンパク質 (HA, NA, M2 など) はゴルジ体を経由して細胞表面へと輸送される。RNP は M1 と NS2 の働きで核外に輸送され (⑥), 細胞表面にてエンベロープ膜タンパク質と会合 (集合) し, 新たなウイルス粒子が形成される (⑦)。

細胞表面より出芽したウイルス粒子は, 感染細胞膜上の受容体シアル酸に直ちに結合し, その放出が妨げられるが, NA によっ

てシアル酸が分解されることで効率よく放出される (⑧)。

ウイルス増殖の 1 サイクルはおよそ 8 時間で, 1 個のウイルスが感染した細胞からは, 概ね 100 個程度の子ウイルスが放出されるといわれる。したがって, 48 時間のうちに 1 個のウイルスはおよそ 1 兆個 (10^{12} 個) に増殖することが計算上予想される。

インフルエンザウイルスの構成成分と機能

構成成分	機能
RNA ゲノム	各ゲノム分節には, NP タンパク質が結合している。これに RNA ポリメラーゼが結合してリボ核タンパク質 (RNP) 複合体が形成され, 転写やゲノム複製がおこなわれる。 RNA ポリメラーゼ: PA, PB1, PB2 サブユニットからなる。転写やゲノム複製をおこなう。
HA (ヘマグルチニン, 血液凝集素ともいう)	宿主細胞膜上の受容体への結合に重要。また, 宿主の免疫応答 (特に中和抗体産生) における標的抗原となる。
NA (ノイラミニダーゼ)	シアル酸を切断する酵素で, ウイルスの放出・遊離において重要。
マトリックスタンパク質 M1	M1 タンパク質はエンベロープの内側を裏打ちする形で局在し, 実質的な殻の役割を果たしている。また HA, NA, RNP 複合体と結合し, 子ウイルス粒子の形成に重要な働きを持つ。
マトリックスタンパク質 M2	水素イオンチャンネルであり, ウイルス粒子の脱殻に重要
非構造タンパク質 (non-structural protein) の NS1	ウイルス粒子中には含まれず, 感染細胞内に認められるである。感染後早期より合成され, 宿主細胞の mRNA 合成や輸送を抑制するとともに, 宿主の免疫応答に作用することで大量のサイトカイン産生 (サイトカインストーム) に関与している可能性が示唆されている ^{19, 20)} 。
NS2 タンパク質	ウイルス粒子中には含まれず, 感染細胞内に認められるである。RNP を核外に輸送する働きがある。

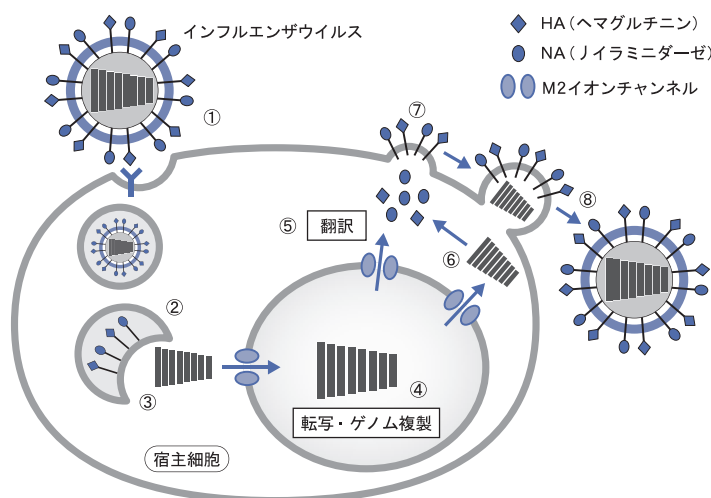


図2 インフルエンザウイルスの生活環と抗インフルエンザ薬の作用点

1-3-3 受容体シアル酸と感染種の指向性

A 型インフルエンザウイルスは、カモなどの水禽類を自然宿主とし、ニワトリなどの家禽類に加え、ブタ、ウマ、イヌ、クジラ、アザラシなどといった哺乳動物、そしてヒトにも感染する世界規模の人畜共通感染病原体である。だが、一般には、種の壁を越えた感染は起こりにくく、鳥のインフルエンザウイルスは鳥から鳥に、ヒトのインフルエンザウイルスはヒトからヒトに感染するといったように、感染種の指向性（トロピズム）がみられる。

指向性を決める 1 つの要因は、ウイルスの HA タンパク質が認識する宿主細胞膜上の受容体シアル酸の違いである。宿主細胞膜上の受容体シアル酸には、2 つのタイプがあり、そのうちの 1 つ $\alpha 2,3$ 型 (SA $\alpha 2,3\text{Gal}$) は鳥型ウイルスに親和性が高く、もう 1 つである $\alpha 2,6$ 型 (SA $\alpha 2,6\text{Gal}$) はヒ

ト型ウイルスに親和性が高い。ヒトの上気道粘膜上皮には $\alpha 2,6$ 型 が発現しており、鳥の腸粘膜上皮には $\alpha 2,3$ 型 が発現しているため¹⁶⁾、ヒト型ウイルスはヒトの上気道に感染し、鳥型ウイルスは鳥の腸管に感染するという指向性が生じる。

ただし、ヒト型受容体と鳥型受容体の違いは、遺伝子の受容体結合領域の数個の配列が変異するだけで、変化可能であることがわかっている^{17, 18)}。

幸い、実際にヒトから分離された鳥型 H5N1 亜型ウイルスにおいて、ヒト型に受容体親和性がシフトした変異株は現在のところ認められていない。しかし 2004 ～ 2006 年にベトナムおよびタイでヒトから分離された株のなかには、鳥型とヒト型の両方の受容体に親和性を示す変異株が見つかっており、今後嚴重な警戒が必要と思われる^{19, 20)}。

1-4 インフルエンザウイルスの変異

鳥インフルエンザウイルスが、ヒトからヒトへ連続的に感染・伝播する性質を獲得し、新型インフルエンザウイルスとなる過程には、さまざまな生物学的経路が可能である。その過程で、ウイルスゲノムが変化する分子レベルの仕組みには、遺伝子変異や遺伝子再集合などがある。

1-4-1 遺伝子変異

RNA ウイルスであるインフルエンザウイルスは、変異を起こしやすいことが知られている。RNA の転写や複製の際に起こるエラーの頻度は DNA に比べおよそ 1,000 倍高いとされ、また 8 時間という短時間でおおよそ 100 倍の子ウイルスを産生するという高い増殖能力を持ちながら、エラーを修

復する機構が備わっていないため、高頻度に変異体を生じる。ウイルス遺伝子上の 1 塩基の変異、すなわち点突然変異 (point mutation) が、宿主免疫応答の標的である HA や NA 遺伝子に蓄積し、アミノ酸配列、ひいてはその抗原性の変化が生じることを抗原連続変異 (antigenic drift) という。イン

フルエンザウイルスは、A型B型いずれも、増殖に伴って恒常的に抗原連続変異を繰り返しており、宿主の免疫記憶を巧妙にすり抜け、季節性インフルエンザとして毎年流行する。B型は抗原連続変異をするといえども遺伝子は比較的安定しているため、免疫は長期間続く。A型に見られる抗原連

続変異も、所詮は同じ亜型内における変異にすぎず、過去の流行ウイルスに対する交差免疫が働くためパンデミックに至ることはない。

しかし、ウイルスの感染種指向性や病原性にかかわる部位に変異が起きた場合には、ウイルスの性質が大きく変わることがある。

1-4-2 遺伝子再集合

A型インフルエンザウイルスのゲノムは8本に分節化されているため、もし異なる亜型のウイルスが1つの細胞に同時に感染するようなことがあると、その細胞内で複製された8本の分節が混ざり合い、それぞれのウイルスの分節をさまざまな組み合わせで持った多様なゲノムのウイルスが誕生する可能性がある。この現象を、遺伝子再集合 (reassortment) とよぶ。抗原不連続変異 (antigenic shift) の分子機序の1つと考えられている。

抗原不連続変異とは、遺伝子再集合などにより、ウイルス抗原性が大きく変化することをいう。

1957年のアジア風邪ウイルス H2N2 は、HA, NA, PB1 の遺伝子分節を鳥インフルエンザウイルスから、残りの5分節を既に流行していた H1N1 亜型のヒトインフルエンザウイルスから獲得した遺伝子再集合体であることがわかっている。また、1968

年の香港風邪ウイルス A (H3N2) は、HA, PB1 の遺伝子分節を鳥インフルエンザウイルスから、残りの6分節を H2N2 亜型のヒトインフルエンザウイルスから獲得した遺伝子再集合体である^{23, 24)}。2009年の新型インフルエンザ A (H1N1)pdm09 は大変複雑な遺伝子再集合体で、HA, NP, NS, M の遺伝子分節を元々の H1N1 亜型ブタインフルエンザウイルスから、PB2 と PA の遺伝子分節を鳥インフルエンザウイルスから、そして NA, PB1 の遺伝子分節を H3N2 亜型ヒトインフルエンザウイルスから獲得した3種類のウイルスよりなる遺伝子再集合体がまず形成され、さらに別の H1N1 亜型ブタウイルスとの間で遺伝子再集合体を形成し、NA, M の遺伝子分節を獲得したものであることがわかっている⁶⁾。新型インフルエンザの多くは中国で発生するといわれているが、家禽とブタとヒトが密接に生活する環境がその要因の1つとされる。

1-4-3 ブタはヒト型と鳥型のウイルス受容体を持つ

新型インフルエンザの発生において、ブタは特別な意味を持つ動物である。ブタの気道上皮細胞には、ヒト型 (SA α 2,6Gal) と鳥型 (SA α 2,3Gal) の両方のシアル酸

が発現しているから、鳥とヒトの両方のインフルエンザウイルスの重複感染が起こりやすい。それゆえブタは、前項で紹介したような遺伝子再集合が起きる温床になって

いる²²⁾。ブタは、インフルエンザウイルスの交換器ともいわれている。

また、ブタ間で感染が繰り返されている最中に、鳥型受容体に親和性を示すウイルスがブタ体内で変異を起こし、ヒト型受容体を認識する能力を獲得する場合もあるだろう。最近、インドネシアのブタから、ヒト型受容体に親和性を示す H5N1 変異株が

発見されたが、それがその例である²⁷⁾。

ブタ体内で、鳥の H5N1 亜型ウイルスと、ヒト型ウイルス（季節性ウイルスもしくは H1N1pdm09）が遺伝子再集合を起こし、ヒトからヒトへ感染する能力を獲得した H5N1 亜型ウイルスが出現することが最悪のシナリオの 1 つであるが、大いに警戒する必要がある²⁷⁾。

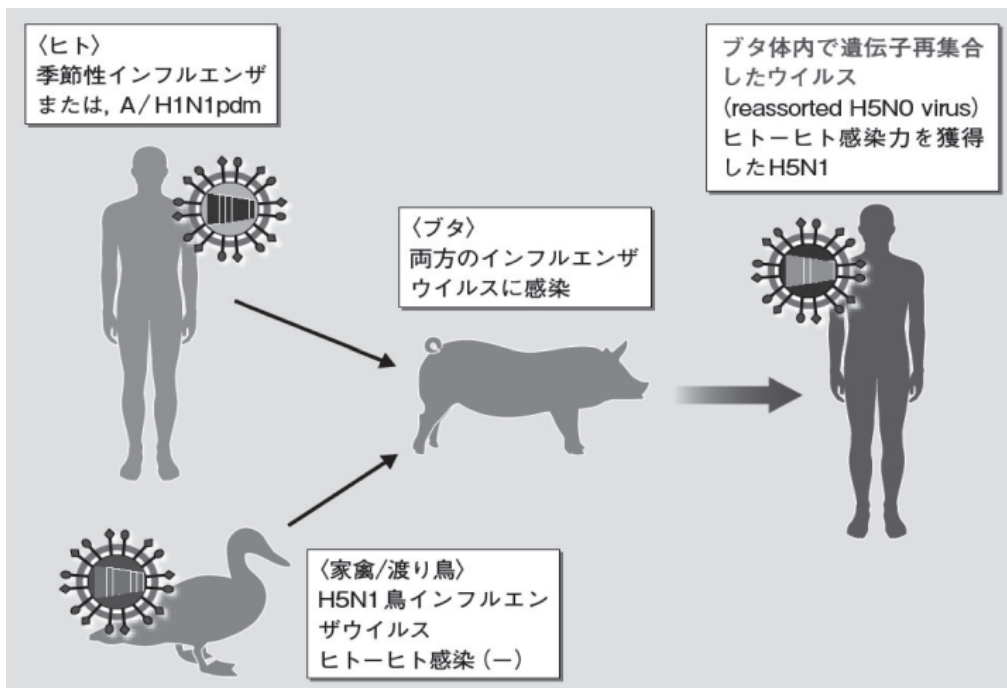


図 3 ブタ体内で起きた遺伝子再集合によるヒト感染力の獲得

鳥インフルエンザウイルスがヒト感染力を獲得する過程にはさまざまな経路が考えられる。ここでは一例を示した。
ヒト：季節性インフルエンザウイルスまたは A (H1N1) pdm09
家禽や渡り鳥：H5N1 鳥インフルエンザウイルスに感染、ウイルスに感染、ヒト-ヒト感染 (-)
ブタ：鳥とヒトの両方のインフルエンザウイルスに感染。ブタ体内で遺伝子再集合が起きて、H5N1 がヒト-ヒト感染力を獲得

1-5 予後不良因子

本項ではインフルエンザ（主に鳥インフルエンザ）の一般的な予後不良因子について述べる。

1-5-1 インフルエンザ感染症での予後不良因子

インフルエンザ感染症での予後不良な状態として、ARDS とインフルエンザ脳症が

最も重要だと思われる。

鳥インフルエンザ（H5N1）については、

インフルエンザ脳症を示す患者は、私たちがベトナムで経験した13症例には認められず、ほとんどは激しい呼吸不全（重症ARDS）で、約半数がそれに伴う臓器不全を呈した。H5N1 鳥インフルエンザウイルス感染症での予後不良因子としては次の3つがあげられる^{29,30)}。

- 6歳以上の小児。乳幼児期には少ない。
- 高熱。
- 入院時検査での白血球減少、血小板減少。

インフルエンザ脳症を疑われる症例において、下記の所見を認めた場合、より注意

深い経過観察と集中的な治療を行うことが望ましい³¹⁾。

- 症状…最高体温（41℃以上）、下痢
- 使用薬剤…ジクロフェナク、
メフェナム酸
- 以下の検査所見の異常
 - ・血液検… Hb 14 g/dL以上、血小板10万/μL未満、AST・ALT 100 IU/L以上、CK 1000 IU/L以上、血糖 50mg/dL未満または150mg/dL以上、PT 70%未満、アンモニア 80 μg/dL以上
 - ・尿検査…血尿、タンパク尿
 - ・頭部CT検査…浮腫、出血、低吸収域

BOX H5N1ウイルスゲノムの進化

高病原性インフルエンザウイルス H5N1 亜型のゲノムは非常に変異を起こしやすく、短期間の間に、ゲノム配列が僅かに異なるたくさんの種類のウイルスが生じている。これらのウイルスのゲノム配列を詳しく解析すると、ウイルスがどのように変異して生じてきたかがわかり、それをもとに、ウイルスの進化系統樹を作成することができる。H5N1ウイルスの場合、ウイルス粒子表面に発現しているヘマグルチニン（HA）遺伝子の配列に生じた変異が分類の基準になっている²⁸⁾。

こうしたHA遺伝子の配列の違いとそれがもたらす抗原性の違いも考慮し、ウイルスの系統（クレード）（図4）が階層的に分類され、進化系統樹が作成される。2003年以降ヒトへの感染が確認されているのは、主に、クレード1、2.1、2.2、2.3である。これらのクレードは流行地域、時期に分かれ、さらに細分化され、例えば、2.3は、さらに、2.3.1～2.3.4、さらに2.3.4は、2.3.4.1～2.3.4.3というように分類されている。2011年に日本で家禽および野鳥の間で大流行したウイルスは、クレード2.3.2.1である。

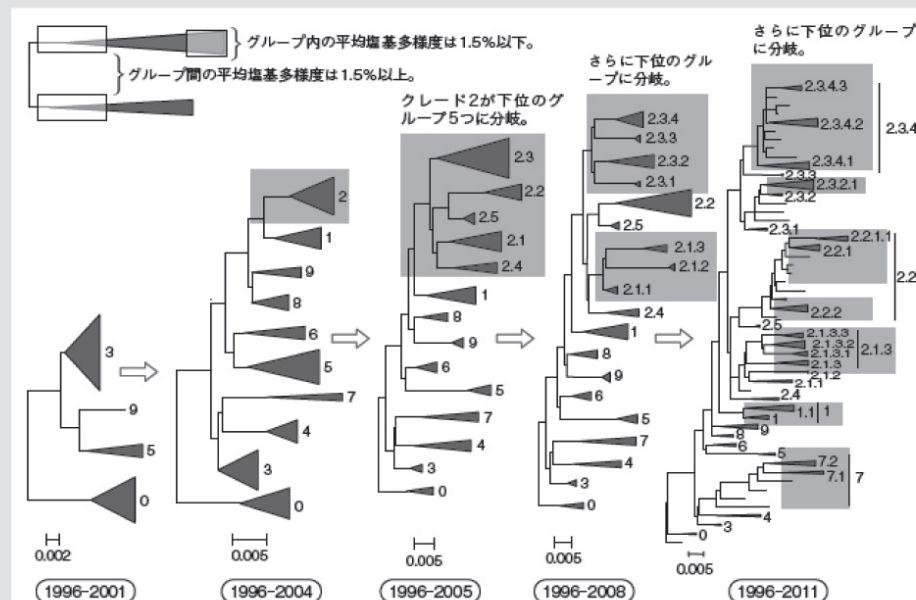


図4 H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスのHA遺伝子の進化
HA遺伝子の変異により、インフルエンザウイルスの系統（クレード）が分岐してきた。2003年以降、ヒトへの感染が確認されているのは、クレード2.1、2.2、2.3。2011年に日本で家禽と野鳥間で流行したクレードは2.3.2.1。

1-5-2 インフルエンザ感染症の重症度にかかわるバイオマーカー

インフルエンザ脳症の診断や重症度予測のため、さまざまなバイオマーカーが検討されている。インフルエンザ脳症は予後良好な軽症例から急激に不幸な転帰をとる重症例まで幅広く、両者を含む全体では測定値が大きくばらつく。そこで脳症予後不良群（死亡例や後遺症を残した症例）を脳症予後良好群や熱性けいれん群と比較検討した報告がなされてきた。これらの報告をまとめると、脳症の予後不良因子として上記のように血小板減少、血尿・タンパク尿、AST 高値、CK 高値、血糖低値または高値などがある。

さらに研究段階のマーカーとしては血清中の TNF- α 、IL-6、IL-10、可溶性 TNF 受容体、シトクロム c、TIMP-1 高値、髄液中の IL-

6、可溶性 TNF 受容体、シトクロム c、NO $_x$ 、dROM、14-3-3 タンパク質の高値があげられる。ただしこれらのマーカーが実地の診療に応用可能か否かについての検討は、まだ十分でない。

鳥インフルエンザ（H5N1）による劇症型 ARDS の危険因子とバイオマーカーとしても、同様の血清サイトカイン測定がなされているが、シトクロム c も含めて、血中の上昇はあまり認めず、むしろ咽頭拭い液または気管吸引液からのサイトカインの上昇を認めており、病変が肺組織にかなり限局されていることから、ウイルス側の病原性が注目されており、インフルエンザウイルスがコードする NS-1 の役割などに興味注がれている³²⁾。

1-6 インフルエンザの予防

臨床的にインフルエンザを引き起こすのは A 型および B 型インフルエンザウイルスであるが、症状からこれらを区別することは困難である。通常のインフルエンザは、冬期（11 月～3 月頃）をピークに流行が繰り返されるため、季節性インフルエンザと呼ばれる。

主な感染経路は、咳・くしゃみなどで排出される飛沫（直径 5 μ m 以上の水滴）を吸い込むことによる飛沫感染である。粘膜・結膜への直接的接触、あるいは飛沫に汚染された環境（机、ドアノブ、スイッチ等）を介する間接的接触も感染経路となる。

通常、飛沫は 1.5m 以内までしか到達しないため、2 m 以上離れていれば感染のリスクは低いと考えられている。だが、密室など特殊な環境下でウイルス濃度がきわめて濃密になった場合には、空気感染（飛沫核感染）の可能性もある。

ウイルスの排出は、発症の 1 日前から発症後 5 日目まで（子供の場合は 7 日目まで）みられ、発症後 3 日目頃が最も感染力が強い。

●文献

- 1) 加地正郎. インフルエンザ流行の歴史. 臨牀と研究 1998 ; 887 : 2515-2521.
- 2) 厚生労働省健康局. 新型インフルエンザ対策報告書 2004 ; 1-55.
- 3) Shaw MW, Arden NH, Maassab HF. New aspects of influenza viruses. Clin Microbiol Rev 1992; 5: 74-92.
- 4) Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. Emerg Infect Dis 2006; 12: 15-22.
- 5) 池田一夫, 藤谷和正, 灘岡陽子ほか. 日本におけるスペイン風邪の精密分析: Precise Analysis of the Spanish Influenza in Japan. 東京都健康安全研究センター年報 2005 ; 56 : 369-374.
- 6) Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. Nature 2009; 459: 931-939.
- 7) Kobasa D, Jones SM, Shinya K, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. Nature 2007; 445: 319-323.
- 8) Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 1959; 38: 213-265.
- 9) Mulder J, Masurel N. Pre-epidemic antibody against 1957 strain of Asiatic influenza in serum of older people living in the Netherlands. Lancet 1958; 1: 810-814.
- 10) Viboud C, Grais RF, Lafont BA, et al. Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic: evidence for a smoldering pandemic. J Infect Dis 2005; 192: 233-248.
- 11) Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. Lancet 1998; 351: 467-471.
- 12) Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med 2008; 358: 261-273.
- 13) http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/index.html. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) reported to WHO.
- 14) Bogs J, Kalthoff D, Veits J, et al. Reversion of PB2-627E to -627K during replication of an H5N1 Clade 2.2 virus in mammalian hosts depends on the origin of the nucleoprotein. J Virol 2011; 85: 10691-10698.
- 15) Butler D. Alarms ring over bird flu mutations. Nature 2006; 439: 248-249.
- 16) Shinya K, Ebina M, Yamada S, et al. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. Nature 2006; 440: 435-436.
- 17) Glaser L, Stevens J, Zamarin D, et al. A single amino acid substitution in 1918 influenza virus hemagglutinin changes receptor binding specificity. J Virol 2005; 79: 11533-11536.
- 18) Stevens J, Blixt O, Glaser L, et al. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. J Mol Biol 2006; 355: 1143-

1155.

- 19) Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, et al. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature* 2006; 444: 378-382.
- 20) Auewarakul P, Suptawiwat O, Kongchanagul A, et al. An avian influenza H5N1 virus that binds to a human-type receptor. *J Virol* 2007; 81: 9950-9955.
- 21) Childs RA, Palma AS, Wharton S, et al. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 797-799.
- 22) Kida H, Ito T, Yasuda J, et al. Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol* 1994; 75 (Pt 9): 2183-2188.
- 23) Connor RJ, Kawaoka Y, Webster RG, et al. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology* 1994; 205: 17-23.
- 24) Matrosovich M, Tuzikov A, Bovin N, et al. Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals. *J Virol* 2000; 74: 8502-8512.
- 25) Hatta M, Gao P, Halfmann P, et al. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 2001; 293: 1840-1842.
- 26) Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nat Med* 2002; 8: 950-954.
- 27) Nidom CA, Takano R, Yamada S, et al. Influenza A (H5N1) viruses from pigs, Indonesia. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1515-1523.
- 28) WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group. Continued evolution of highly pathogenic avian influenza A (H5N1): updated nomenclature. *Influenza and Other respiratory Viruses* 2011; 6: 1-5.
- 29) Kawachi S, Luong ST, Shigematsu M, et al. Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome and avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children. *J Infect Dis.* 2009; 200: 4: 510-515.
- 30) Furuya H, Kawachi S, Shigematsu M, et al. Clinical factors associated with severity in hospitalized children infected with avian influenza (H5N1). *Environ Health Prev Med.* 2011 Jan; 161: 64-8.
- 31) インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版 平成21年厚生労働省インフルエンザ脳症研究班
- 32) Phung TT, Sugamata R, Uno K, et al. Key role of regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted, nonstructural protein1 and myeloperoxidase in cytokine storm induced by influenza virus PR-8 (A/H1N1) infection in A549 bronchial epithelial cells. *Microbiol Immunol* 2011; 55: 874-884.

2. 症 例

2-1 鳥インフルエンザ A (H5N1) のヒト感染症例

高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) ウイルス (以下 H5N1 と略す) は、1998年に最初のヒト感染例が香港で報告 (1997年 5 月15日～ 12月22日の間に12例が発症) されて以来¹⁾、しばらくヒトへの感染報告はなかったが、2003年から再び東南アジアを中心に発生し、2010年 7 月 1 日に 500 例を数え²⁾。一時ヒトへの感染は収束したかに思われたのであるが、2003年からは感染者数は増加しないものの毎年ほぼ一定の症例数が報告され、2012年はちょうど10年目にあたる。

鳥インフルエンザは、なぜ恐ろしいのか？

ヒトの肺胞細胞に侵入し、重症の ARDS を発症するリスクが高いから。

H5N1 はもともと渡り鳥を中心に発生流行し、アジアにおいて家禽の間で大流行を引き起こしたと考えられる。この大流行の発生中心は中国の南中央部が最も疑わしいとされる³⁻⁵⁾。

また、インドネシアからの2005～2007年の症例解析報告 (H5N1 確定感染者数107例、疑い感染者数302例) によれば⁶⁾、家禽における感染数とヒト感染者数はどちらもほぼ一定の割合を保って推移しており、やはり基本となる鳥の間での大流行が押さえられないかぎり、家禽あるいはヒトへという感染ルートはなくなるのであろう。

また、インドネシアでは、同じ地域内でブタに H5N1 ウイルスが感染していることが証明されており、いつ A (H1N1)pdm09 のように人に感染する遺伝子組み換えなどの遺伝子変異が生じてもおかしくないとの報告もある¹⁴⁾。

この章では、ベトナムで得た H5N1 のヒト感染症例をもとに H5N1 と ARDS 全体について解説する。

ARDS

急性呼吸窮迫症候群
(acute respiratory distress syndrome)

2-1-1 肺胞上皮に侵入する H5N1ウイルス

1918年のスペイン風邪の大流行と比較されて、ヒト-ヒト感染が成立した場合の被害の大きさが強く懸念され、さまざまな対策が取られている^{3, 8-10)}。なぜ、このように鳥インフルエンザに対して特別な警戒がなされるかという理由の1つは、鳥インフルエンザウイルスはヒトに感染すると肺胞上皮細胞内に侵入して、ウイルス肺炎から非常に重篤な ARDS を引き起こすためであり、さらにこの鳥インフルエンザによる ARDS は通常の ARDS とは比較にならないほど高

い死亡率を示す¹¹⁾ からでもある。ARDS については本章後半で詳しく解説する。

鳥インフルエンザウイルスや2009年のパンデミックインフルエンザウイルス A (H1N1)pdm09 がヒトに感染した場合には、実際に、重症例において肺胞上皮細胞

ウイルスの受容体が存在する細胞

- ・鳥インフルエンザ 肺胞上皮の細胞膜：○
- ・季節性インフルエンザ 上気道の細胞膜：○
- 肺胞上皮の細胞膜：×

にウイルス感染が証明されている^{12, 13)}。これに対して、季節性インフルエンザは主に

上気道（咽頭／喉頭・気管など）の細胞に感染し、肺胞上皮細胞への感染はないとされている。このウイルスの種類による感染標的細胞の特異性は、細胞表面に存在する受容体のウイルスに対する親和性に起因し、季節性インフルエンザでは、細胞膜上に存在する感染可能な受容体が上気道細胞に存在し、肺胞上皮細胞膜上にはないことから、肺胞上皮細胞（肺内）にインフルエンザウイルスが侵入することは原則としてありえない、とされている^{14, 15)}。

スペイン風邪は、史上最も多い死亡者を出したパンデミックインフルエンザとしてよく知られている。ところが、その高い死亡率は見かけ上のもので、治療法の改善や新薬の開発が進んだ現代社会においては高い病原性をインフルエンザウイルスがふるうことはないのではないか、との意見がある。しかし、スペイン風邪の流行期に死亡

した症例の肺胞上皮細胞や肺胞内マクロファージを新たに病理組織免疫学的に検索したところ、それらの細胞からインフルエンザウイルスが検出され、上気道細胞のみならず肺胞上皮細胞へのインフルエンザウイルス感染が証明された¹⁶⁾。このことより、スペイン風邪のインフルエンザウイルスは、ヒト型のインフルエンザウイルス受容体ばかりではなく、鳥インフルエンザウイルスが結合する受容体を持つと考えられる細胞にも感染したと推測される¹⁶⁾。したがって、スペイン風邪の恐ろしく高い死亡率は（全世界で推定 5,000 万人が死亡）、治療法や薬剤が乏しかったために生じた見かけ上のものというわけではなく、実際に病原性の高いインフルエンザウイルス感染症の大流行（パンデミック）であった可能性が増してきた。

ARDS の Berlin Definition（ベルリン定義）

私たちの研究班が研究を開始した2006年には、ARDS の定義として、AECC（American-European consensus conference on ARDS）による定義が一般に使用されていた。しかし、当時は病態が激しいARDSを定義する概念はなく、私たちの研究班では、P/F 比が100mmHg以下のARDSを「劇症型ARDS（fulminant-ARDS）」と名付けて区別することとした。

AECCが開催されたのは1992年のことで、この会議により「ALI/ARDS」の定義や概念が統一され、それが1994年よりほぼ世界中で使われるようになった。この定義は、主に動脈血酸素分圧と吸気酸素濃度の比（P/F 比（PaO₂ / FiO₂ 比））のみで ARDS の診断基準を規定するという大胆かつ画期的なものであった。「急性発症であること」、「胸部X線写真で両側性の浸潤影があること」、および「左心不全の兆候がないこと」を満たした場合、

- ・ P/F 比が 300mmHg 以下の場合 は ALI
- ・ P/F 比が 200mmHg 以下の場合 は ARDS

と診断することと規定された。この定義により、ARDS 自体の疾患概念や治療法が大いに改善された。

しかし、この定義 も万能ではなく、また主に重症の ARDS を切り分ける必要が生じてきた。そこで2011年、ベルリンで「ARDS definition taskforce」が開催され、再定義がなされた。従来の ALI という概念を排し、以下のような基準にもとづき、ARDS を軽症／中等症／重症（mild/moderate/severe）に分類することと定められた。

- ・ P/F 比が 300mmHg 以下は軽症 ARDS
- ・ P/F 比が 300 ～ 100mmHg は中等症 ARDS
- ・ P/F 比が 100mmHg 以下重症 ARDS

その後、この定義が1992年の AECC の定義よりより正確であることが検証され、2012年、新しいARDSの定義「Berlin Definition（ベルリン定義）」を使うよう呼びかけた論文が JAMA 誌に発表された（JAMA 2012; 307: 2526-2533）⁶⁴⁾。このような経緯のなかで、この本では、しばしば「劇症型 ARDS」という語句が登場するが、これは新しい定義の「重症 ARDS」とほぼ同じ意味であると捉えていただいて差し支えない。私たちの研究班が世界よりも先んじていた⁶⁵⁾、ということになるのだろうか。

2-1-2 重症化因子にかかわる NS1 遺伝子

高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) のヒト感染は、死亡率がきわめて高く、重症化しやすいことから、当初より大いに警戒され、封じ込めや高い死亡率の原因検索に努力がなされた¹⁷⁾。

この H5N1 のヒト感染症が重症化する理由としては、細胞内に入り込んだ NS1 遺伝子がサイトカインの大量産生などの炎症を悪化する働きをしているとの説が出されている¹⁸⁾。私たちは、実際の H5N1 のヒト感染症例では、血清中および気管洗浄液中

でサイトカインなどの化学伝達物質が通常より高い値であることを報告したが¹⁹⁾、さらにそのことは気管枝上皮細胞に NS1 遺伝子を入れることによってより顕著に生じることが判明した²⁰⁾。やはり NS1 遺伝子がインフルエンザ感染の鍵になっているようである。

NS1 遺伝子とは
8 分節からなるインフルエンザウイルスの第 8 分節に含まれる非構造体遺伝子 (non-structural: NS) 遺伝子の 1 つ。合成される NS-1 タンパク質は、宿主細胞に大量のサイトカインを産生させる働きを持つ可能性が議論されている。

2-1-3 感染にかかわるホスト側の因子

ヒトへの感染は H5N1 に感染した鳥との直接接触が主とされている^{21, 22)}。ヒト-ヒト感染が疑わしい症例報告はあるが^{23~25)}、現在までのところ確定したヒト-ヒト感染による大きな感染拡大の報告はない²⁶⁾。最も注目すべきは兄弟間で感染伝播をしたと考えられるパキスタンからの報告であるが、兄弟 (4 人) 以外への感染拡大はなかった²⁷⁾。したがって WHO の勧告でも、H5N1 に感染した鳥との接触を避けることが最も有効な感染防御の手段であるとし医療従事者については患者隔離を含む厳重な感染防御手

段を講じる必要があるとしている^{28~30)}。

しかし、現在の鳥に流行している高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) がヒトに感染する機序においては、むしろ、宿主側の因子も大きく関与しているとの議論もあり、例えば、鳥インフルエンザの受容体を通常より多く持っていて肺に感染しやすい体質が存在するのではないかと、などの検索が遺伝子レベルでおこなわれている³¹⁾。この点を考慮すると、ヒト-ヒト感染による感染拡大は否定的なのに同一家系内における感染者が多いことの説明は可能である。

2.1.4 若年層に発症が多い

感染患者が若年者に多いことが H5N1 鳥インフルエンザウイルスのヒト感染の特徴で WHO の報告においては 0~9 歳: 28%, 10~19 歳: 24% と全体の半数以上が 20 歳未満であり³⁰⁾、また、別の診断基準にもとづいて H5N1 ウイルスのヒト感染患者を登録した (Global Patient Registry) 308 例

で、18 歳未満の症例が 193 例 (63%) を占めた^{33, 34)}。2007 年までは比較的年齢層が高かった (平均 23.5 歳) エジプトにおいては、2008~2009 年のシーズンには平均年齢が 3.0 歳と極端に低年齢層化している³⁵⁾。

表 1 2003年から2011年12月までにハノイ国立小児病院に入院した受診あるいは入院し加療した H5N1 感染症例13例

No.	性別	年齢	Contact	予後	MOF	初診時 P/F	発病から退院（死亡）までの日数	治療		
								IVIg (2g/kg)	タミフル	ステロイド
1	F	12	U	D	DOB 12y	29	8	N	N	Y
2	M	5	U	D	—	70	18	N	N	N
3	M	4	U	A	—	157	23	N	N	N
4	M	10	U	D	—	84	12	N	N	Y
5	F	5	Y	D	—	29	8	N	N	Y
6	M	4	Y	D	—	41	16	N	N	N
7	F	1	Y	D	PLT 79	190	7	N	Y	Y
8	M	1.3	N	D	PLT 31	607	10	N	Y	Y
9	M	11	N	D	DOA < 5y	34	12	N	Y	Y
10	F	9	N	A	—	43	27	N	Y	Y
11	M	4	Y	D	DOB 7.5y DOA 10y	31	13	Y	Y	Y
12	M	7	Y	A	—	116	26	Y	Y	Y
13	M	11	Y	D	PLT 63	49	10	Y	Y	Y

最終症例は2008年3月11日受診の症例 No.13 であり、その後新たな小児 H5N1 患者はハノイ国立小児病院には入院していない。確定診断はすべて、咽頭部拭い液中または気管支洗浄液中の H5N1 ウイルスを real time RT-PCR にて同定しておこなわれた（ハノイ市のベトナム国立衛生疫学研究所にて）。

M：男性，F：女性，Y：yes，N：no

contact：発症前に死亡あるいは生きている家禽（野生鳥も含む）との接触の有無。U：unknown（不明），Y：接触あり，N：接触なし
MOF：multiple organ failure

P/F：PF ratio（動脈血酸素分圧・吸入気酸素濃度比）

発病：初回発熱日を発病した日（第1病日）とした

血液ガス分析値については、ハノイ国立小児病院を受診後最も早い時点の測定値を記した。FiO₂=1.0（吸入気酸素濃度=100%）の症例は全例、検査施行時人口呼吸管理下にあった。

一方ベトナムにおいては、2003～2005年に南部（ホーチミン市）を中心に多くの感染患者が発生し、ホーチミン市の熱帯感染症研究所を中心に封じ込めと治療が積極的におこなわれた。ホーチミン市近郊の症例は比較的年齢層が高く、17例の報告では生存例（5例）20.8歳、死亡例（12例）19.2歳となっている（Dr.Phong, Oct. 2006講演会より）。2006年のベトナムにおける患者数はゼロとなって収束したかに思えたが、2007年からは主に北部（ハノイ市）を中心に比較的若年層に2010年まで毎年5～10人の感染患者が生じ、2011年は発生がなかったが、2012年には4例の感染が報告されていて、その約半数は小児感染例であった。

私たちが鳥インフルエンザ感染症の肺病態解明を目的に、厚生労働省の研究班（厚生労働科学研究費補助金：H18-特別-指定-018）として積極的に関与するためにベトナムに入ったのは2006年秋である。そのころは上述のように感染の中心は北部にシフトしており、また若年者に患者が多いことが判明していたので、私たちはベトナムでH5N1の共同研究をするにあたり、2007年からの活動拠点をベトナムハノイ国立小児病院（National Hospital of Pediatrics, Hanoi：NHP-Hanoi）に決定した。私たちが2012年までにNHP-Hanoiで集計したH5N1症例は13例である（表1）。そのうち、臨床経過などが判明している死亡した3例について症例を提示する。

2-2 ハノイ国立小児病院の3症例紹介

2-2-1 症例 No.1 12歳女性 (図 3, 4)

初発症状は咳, 高熱。現病歴は第1病日に高熱 (39 ~ 40°C), 咳, 震えで発症し, 第6病日にハノイ国立小児病院 (NHP-Hanoi) 受診, 高熱と引き続く呼吸困難を訴えていた。受診時現症では, 意識やや混濁, 高熱 (39°C), 呼吸困難あり, 直ちにPICUに入室となった。入院時の血算では白血球 2,100 /mm³, 赤血球 4.51×10⁶ /mm³ 血小板, 45,000 /mm³ と, 白血球と血小板が低値であった。また, 血液ガス分析では (FiO₂ 1.0, 人

工呼吸管理下) pH=7.48, PaO₂=29.1mmHg, PaCO₂=30.7mmHg と, 高度の低酸素血症と頻呼吸による血中二酸化炭素分圧の低下を呈していた。

PICU 入室後直ちに人工呼吸管理とし, 肺保護療法による機械的人工呼吸管理をおこなった。第7病日に気管内吸引液の RT-PCR にてインフルエンザ H5N1 陽性が判明したが, 翌日第8病日に死亡した。

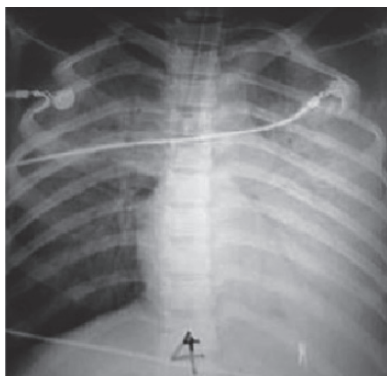


図3 症例No.1の来院時の胸部X線写真

左側肺野が有意の, 高度の両側肺浸潤影を呈している。症例No.1は, ハノイ国立小児病院としてもH5N1の1例目。

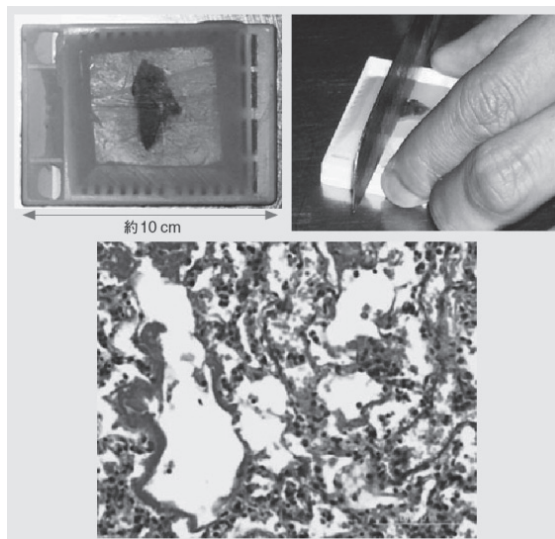


図4 症例No.1の左肺ネクロプシー標本

NHP 病理医が施行したネクロプシー標本がパラフィンブロックで保管されていることを知り, NHP-Hanoi 病院長と交渉して半分を譲り受け, 日本に戻ってから国立感染症研究所にて病理学的に解析し, 結果を学術雑誌に発表した (Liem NT, et al. Jap J Infect Dis 2008; 61: 157-160)。下は, 顕微鏡拡大写真のうちの1枚 (HE 染色)。

2-2-2 症例 No.11 4歳男性 (図 6, 7)

初発症状は咳, 頻呼吸, 呼吸困難, 高熱 (39°C 以上) で, 家禽との接触歴が認められた。現病歴は, 第1 ~ 10病日に, 高熱 (39 ~ 40°C) にて発症, その後も高熱, 咳, 胸痛, 呼吸困難があり自宅にて様子をみていたが, 第10病日に呼吸困難が引き続くうえ

に意識が低下してきたのでハノイ国立小児病院で受診, 直ちにPICUに入院となった。

受診時現症では意識低下 (昏睡状態), 38°C 以上の高熱, および呼吸困難で, 呼吸数 60 /分, SpO₂ 80% (10L /mask) であった。血算では白血球 3,700 /mm³, 赤血球 4.88

$\times 10^6 / \text{mm}^3$, ヘモグロビン 12.7 g/dL, 血小板 $95,000 / \text{mm}^3$ と症例 1 ほどではないが、やはり白血球と血小板が低値を示した。血液生化学検査では、AST/ALT が 233 / 134 IU/L とやや高値、また腎機能は BUN / Crea 5.11 / 1.09 mg/dL と正常であった。血液ガス分析 (10L の酸素マスク下) では pH=7.499, PaO₂ 61mmHg, PaCO₂ 31.6 mmHg, SaO₂ 80% と高度の低酸素血症と頻呼吸による低二酸化炭素血症を呈してい

た。

PICU 入室後直ちに気管挿管施行, 人工呼吸管理として肺保護療法による機械的人工呼吸管理をおこなった。同日気管内吸引液の RT-PCR にてインフルエンザ H5N1 陽性が判明したため直ちに抗インフルエンザ薬 (タミフル) などによる治療を開始したが, 第12病日 (21時) に呼吸不全にて死亡した。

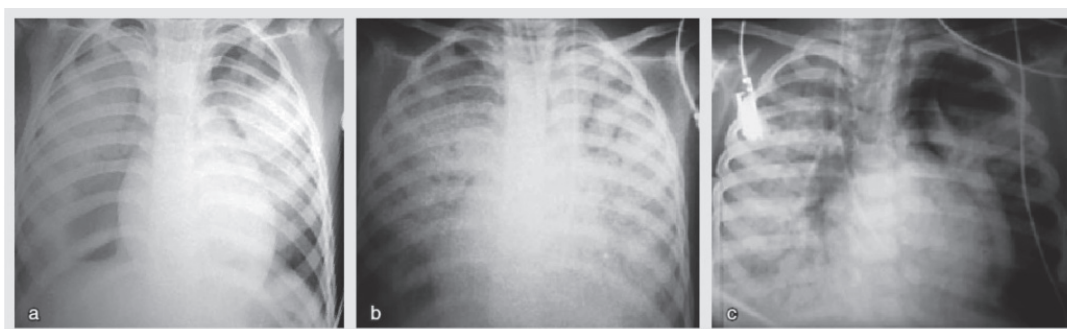


図 6 症例 No.11 の胸部 X 線写真

a 第10病日 (受診時), b 第11病日, c 第12病日。受診時から高度の両側肺浸潤影を呈している。第12病日には左肺に気胸が生じている。

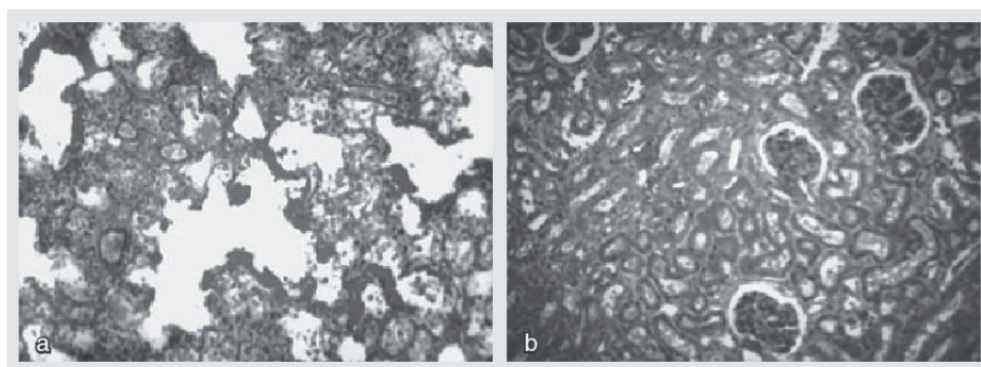


図 7 NHP-Hanoi の病理部門による症例 No.11 の病理標本

a 肺, b 腎 (HE 染色)。このころは、病理標本の重要性を彼らに十分に理解させることができていたので、現地病理部で多臓器 (本症例では肺臓、腎臓、心臓、肝臓) の標本作製し、HE 染色をおこなっていた。これらについても、標本を日本の感染研に持ち帰り、臨床病理部で免疫染色法など、ベトナムは施行できない病理学的解析をおこなっている。

2-2-3 症例 No.13 11歳男性 (図 8)

初発症状は咳と高熱 (39°C 以上) で、家禽との接触歴がある。現病歴は、第 1 ~ 5 病日に、高熱 (39 ~ 40°C)、咳、震え引き

続くため、第 5 病日に地域病院受診したが、高熱、呼吸困難が引き続いたために、第 7 病日にハノイ国立小児病院に転送された。

受診時現症では意識は清明（GCS 15）であったが、39°Cの高熱、および呼吸困難／頻呼吸であった。直ちにPICUに搬送され肺保護療法に基づく人工呼吸管理となった。入院時検査で、血算では白血球 $1,700/\text{mm}^3$ 、赤血球 $4.53 \times 10^6/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン 12.6 g/dL 、血小板 $207,000/\text{mm}^3$ と白血球が低値を示していた。血液生化学検査では、AST／ALTが $757/253 \text{ IU/L}$ とやや高値、また腎機能はBUN／Crea $6.7/0.57 \text{ mg/dL}$ と正常であった。血液ガス分析（ FiO_2 1.0、人工呼吸管理下）では $\text{pH}=$

7.375 、 PaO_2 48.7 mmHg 、 PaCO_2 49 mmHg 、 SaO_2 82% と高度の低酸素血症を呈していた。

入院が夜間であったため、翌日（第8病日）午前中に私たちが気管内吸引液のLAMP法（遺伝子診断法の一つ）を施行し（図9）、インフルエンザH5N1陽性が判明、直ちに抗ウイルス薬（タミフル）投与などの治療を開始した。第9病日にはRT-PCRにてインフルエンザH5N1と確定診断したが、第10病日に呼吸不全にて死亡した。

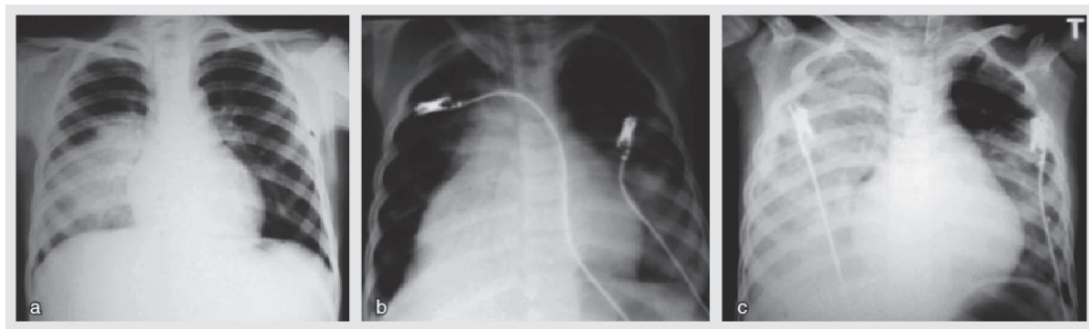


図8 症例No.13の胸部X線写真

a 第7病日（受診時）、b 第8病日、c 第10病日。症例No.1およびNo.11と同様に、受診時から両側肺浸潤影を呈している。

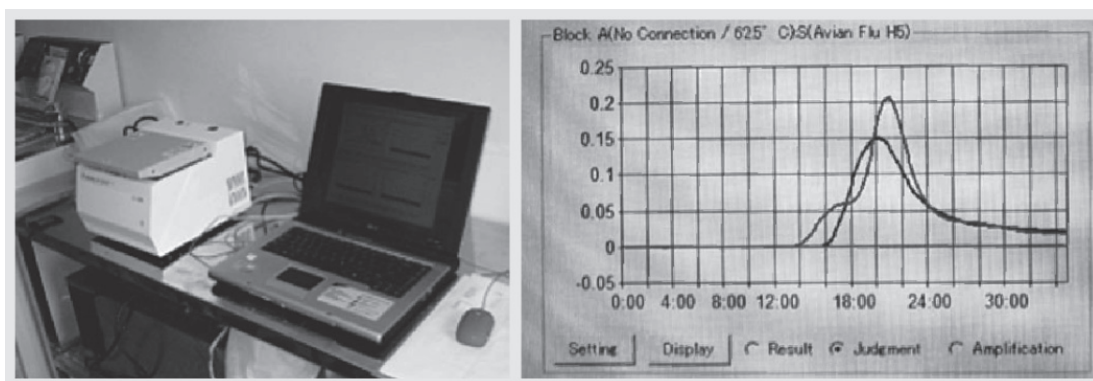


図9 LAMP法の装置（左）と症例No.13の測定結果（右）

結果はインフルエンザH5N1陽性を示している。当時は、遺伝子診断法としてのPCR（ポリメラーゼ連鎖反応）装置がハノイ国立小児病院の院内になかったため、試料を国立衛生疫学研究所（NIHE: National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi）に送付して測定しており、診断までに時間がかかっていた。そこで私たちは日本で開発されたLAMP法の装置をちょうど前日にハノイ国立小児病院に搬入し設定したところであったので、非常にタイムリーに診断をくだすことが可能であった。現在は、ハノイ国立小児病院内に2台のPCR装置があり、日常的に主に感染症疾患に対する遺伝子診断がおこなわれている。

2-3 劇症型のH5N1-ARDS

私たちが今までに日常診療上経験してきた一般的なARDSは、死亡率が20～30%以上と高く重篤な病態ではあるが、急性期に急激に呼吸不全にて死亡する症例は少なく、比較的早期に死亡する患者の原因は大部分多臓器不全(MOF: multiple organ failure)である^{36, 37)}。また、一般的なARDSでは死亡症例はほぼ1か月余りで徐々にほぼ線形に増加して、最終的に30%の死亡率に至る^{36, 37)}。ここでいう「一般的なARDS」とは、「H5N1感染症で発症するARDS(以下、H5N1-ARDSと略記)以外のARDS」をさす。

これに対してH5N1-ARDSは、死亡までの平均日数が数日(10.25日[7-16日], Hanoi小児病院のNo.13の症例(表1)(9日³⁸⁾(15.6日²⁴⁾(3.5日入院日²⁹⁾)で、死亡症例の大部分が短期間に集中し、明らかに一般的なARDSとは異なったパターンをとり、死亡率も60%以上と一般的なARDSのほぼ2倍である²²⁾。

罹患年齢も低く、H5N1感染が疑わしい625人の患者を調べたところ、H5N1症例は8人で平均年齢は10歳であったとの報告もある²⁵⁾。またICUでの重症管理を必要としたH5N1-ARDS患者の平均年齢は14歳(6～24)である^{40, 41)}。この点はARDSのリスクファクターの1つとして高齢(advanced age)があげられている⁴²⁾こととは対照的であり、実際にベトナムの症例20例の報告では、リスクファクターに16歳以下があげられている⁴³⁾。

ただし、エジプトだけはやや特殊で、若年者に罹患例が多いにもかかわらず0～9歳の死亡はなかった(2006年3月～2009年4月)との報告があり、明らかに他の地域とは異なったパターンをとっている(10代の死亡率は他地域と同様)⁴⁴⁾。必ずしも低年齢が重症化のリスク因子ではない可能性も否定できない。

このように若年者をターゲットとして急速に進展し予後がきわめて不良なことがH5N1-ARDSの大きな臨床上的特徴であり、この臨床上的差異をベトナムハノイ国立小児病院PICUにおいて、肺内要因のARDS症例において比較したところ、その生存曲線にH5N1-ARDSの特徴がよく現れた¹¹⁾。H5N1-ARDSは劇症肝炎のごとく急激に不幸な転帰をとるため、私たちはこのタイプのARDSを劇症型ARDS(FARDS: Fulminant ARDS)と呼ぶことを提案した¹¹⁾。

2-3-1 H5N1-ARDSの臨床像と診断・検査臨床像

臨床像

軽～中等度の感染症例は報告されていないので(タイで1施設、3か月間のサーベイランスの報告はあるが、感染者はいなかった³⁹⁾)、臨床像が過大評価されている可能性はあるが、少なくとも報告された症

例はほとんどが集中治療を必要とする重症例で

ある^{22, 38, 43)}。発症から病院受診までは平均5日(4～6日)、ほぼ全例で高熱や咳を初発症状とするが^{12, 22, 23, 25, 37)}、発熱と下痢が

ARDSの違い

一般的なARDS

- ・急性期に急激に呼吸不全で死亡する症例は少ない。比較的早期の死亡の原因は、大部分が多臓器不全。
- ・死亡率は20～30%
- ・死亡症例は1ヶ月あまりで徐々にほぼ線形に増加して、最終的に約30%の死亡率

H5N1-ARDS

- ・劇症型である
- ・死亡までの平均日数が数日
- ・死亡率は60%以上
- ・罹患年齢が低い

初発症状の報告もある⁴⁶⁾。頻脈／頻呼吸／両側クラックルを呈し^{16, 39)}、下痢を約70%の症例に伴うとされる^{25, 39, 40)}。その後、患者は急速に呼吸不全を呈し、H5N1-ARDSへと移行する。一般的なARDSでは死亡に至る最も大きな危険因子はMOFであるが⁴²⁾、H5N1-ARDSでは死亡例においてもMOFを生じる症例は比較的少数である⁴³⁾。

白血球減少（リンパ球減少）は80%以上の報告で認められ、また血小板減少も数多く報告されている。この初診時の白血球減少の程度を予後予測に用いることが可能とする報告もあり^{38, 39)}、白血球数 $2,000 / \text{mm}^3$ 以下は死亡例に多い。また、明確な肝機能障害を伴わない非特異的な血清AST／ALT高値もしばしば認められる^{38, 39, 43, 47)}。

多臓器不全 (MOF: multiple organ failure)

心臓、肺臓、肝臓、腎臓、中枢神経系、凝固系、消化管の臓器系のうち、2つ以上の臓器または系が同時にあるいは短期間のうちに連続して機能不全に陥った病態をいう。実際には機能不全 (failure) という最終段階に至った病態ではなく、機能低下した臓器障害が問題となるので、最近では、MOFよりも multiple organ dysfunction syndrome (MODS): 多臓器障害と呼ばれることが多い。個々の臓器の障害の程度については、それぞれの臓器障害の基準による。MOFとして特別の基準値が定められているわけではなく、多臓器障害と考えるかどうかの基準も比較的緩やかであるので、一般的にはMOFの診断根拠が記されている必要がある。

胸部X線像 (図3, 6, 8)

初期より間質性を思わせる細かい浸潤影、時にエアーブロンコグラム（気管支含気像）を両側性に呈し、急速にARDSに進展する^{4, 11, 27, 28, 31, 43, 47)}。胸水は通常みられないが気胸はしばしば認められる。ただし気

胸についてはインフルエンザ（H5N1）患者に特徴的な所見なのか人工呼吸管理に伴うVILI (ventilator induced lung injury) なのかは、不明である^{4, 28, 29, 43, 47)}。

VILI: ventilator induced lung injury

人工呼吸管理、特に陽圧呼吸をすることによって引き起こされる肺の障害のこと。もともと肺の圧損傷は古くから指摘されていたが、近年になって容量（一回換気量）損傷 (volume dependent trauma) という概念が導入され、肺胞の過膨張と肺泡虚脱の繰り返しで肺損傷をもたらすという考え方がほぼ確立した。特にARDSなどの重篤な疾患で肺コンプライアンスが低下した状態では、固くなった（広がりにくい）場合におこりやすいことは想像できる。そこで肺保護に基づく人工呼吸戦略がARDSをターゲットにたてられ、その結果、一回換気量を 6 mL/kg に設定した群では、一般的な 12 mL/kg の一回換気量に設定した群と比較して、9%も死亡率が有意に低下した。したがって、少なくともARDSの人工呼吸管理では、低一回換気量 (6 mL/kg) で過膨張を防ぎ、PEEPをある程度高くして ($10 \text{ cm H}_2\text{O}$ 以上) に行うこと（肺保護法）でほぼ世界的な合意が得られている。この呼吸管理法は、しばしば換気量の不足を伴って二酸化炭素の貯留を招くが、（終末呼気二酸化炭素濃度の増加、動脈血二酸化炭素分圧の上昇）、許容範囲すなわち permissive hypercapnea（高二酸化炭素許容人工換気法）と言われ、肺保護換気を優先することが一般的である。

診断

以上で述べてきた臨床所見は必ずしも H5N1 感染症に特異的ではなく、H5N1 感染症を疑うには、発症前10日から2週間前における家禽との近接接触の有無が大きな手がかりとなる。1) 死亡あるいは生きている家禽（野生鳥も含む）との接触、2) 養鶏場内での労働、3) インフルエンザ（H5N1）患者（疑い例も含む）との接触、4) 説明不可能な呼吸不全や肺炎患者との接触、〔およびインフルエンザ（H5N1）流行地域への旅行者〕である^{21～24, 48)}。患者検

患者管理

通常のARDS管理と同様であり、ほとんどすべての病院受診患者でICU管理を必

病理

肺は肺胞上皮細胞／肺胞隔壁の破壊、硝子体膜の造成、肺胞出血、肺胞内好中球の浸潤などが認められて、DAD（diffuse alveolar damage）が病理標本から指摘されている^{12, 38, 44, 45, 50, 51)}。臨床医としては、これらの病理像はオートプシーあるいはネクロプシー標本であるにもかかわらず、ARDSとしては急性期像に当たる病理所見が多

2-3-2 治療

補助療法

多くのインフルエンザ（H5N1）患者はARDSを急速に発症するため、24～48時間以内に人工呼吸管理を必要とする^{47, 53)}。このときの人工呼吸法はARDSの肺保護療法の治療戦略にのっとって行われる⁵⁴⁾。NIPPV（non-invasive positive pressure ventila-

tion：非侵襲的陽圧換気法）や、HFO（high frequency oscillation：高頻度人工換気）、HFJV（high frequency jet ventilation：高頻度ジェット換気）については何ともいえないが、ハノイ国立小児病院では乳児に対してHFOを使用した例や、国立感染症・熱帯病研究所（NIITD-Hanoi：National Institute of Infec-

tion）と合わせて確定診断となる。リアルタイム RT-PCR（Real-time, reverse transcription polymerase chain reaction）による H5N1 ウイルス同定が確実で、蛍光抗体法または EIA（enzyme immunoassay）による H5N1 抗原検出も有効だが、インフルエンザ簡易測定法は今のところ確定診断においてはまったく当てにならない（20%以上の疑陰性）とされる（ただし流行期には強力なツールとなりうる⁴⁹⁾）。

いことが気になる点である。肺以外の臓器では血球貪食像が認められて、HLH（Haemophagocytic Lymphohistiocytosis）との関連も指摘されており^{46, 48, 52)}、HLHの治療戦略がH5N1治療に応用できるかもしれないとの意見もある。また、ウイルスの高病原性（high pathogenicity）をもたらしている要因についてもさまざまな議論がなされている⁵³⁾。

tion：非侵襲的陽圧換気法）や、HFO（high frequency oscillation：高頻度人工換気）、HFJV（high frequency jet ventilation：高頻度ジェット換気）については何ともいえないが、ハノイ国立小児病院では乳児に対してHFOを使用した例や、国立感染症・熱帯病研究所（NIITD-Hanoi：National Institute of Infec-

tious Tropical Disease) の ICU においては、人工呼吸器からの離脱に NIPPV を使用し

抗ウイルス薬

流行期には肺炎症状を有する患者にはただちに抗ウイルス薬投与を開始する（予防的意味合いも含む）。通常は H5N1 感染がかなり疑わしい場合か、確定診断が出た場合に投与開始する。

アマンタジン、リマンタジンなどのイオンチャンネル阻害薬（ion channel blocker）は A 型インフルエンザウイルスの M2 タンパク質の阻害薬である。水素イオンのウイルス粒子中への流入が阻止されるため脱殻がおこなわれず、感染細胞内でのウイルスの増殖が阻止される。B 型ウイルスは M2 タンパク質を持っていないので、アマンタジンは無効であり、A 型においても非常に耐性化が誘導されやすい。単独でインフルエンザ（H5N1）治療薬としては使用しない²²⁾。

ノイラミニダーゼ阻害薬（オセルタミビル [タミフル]、ザナミビル [リレンザ]）は、出芽したウイルスが感染細胞から放出される過程を阻止する。そのため子ウイルスは感染細胞から分離できなくなり、細胞表面に結合したまま死滅する。A 型 B 型両方のウイルスに有効で、単独でも早期投与で死亡率を低下させる可能性がある^{26, 27, 40, 41)}。

エジプトでは、このオセルタミビル（タミフル）の早期投与が死亡率の低減に効果的であったとの報告が出されている。それでも死亡率は 30% 以上であり、必ずしも劇的な効果が期待できるわけではないが、インドネシアの報告などで以前から指摘され

た症例もある。

ていた早期治療開始の重要性⁵⁴⁾ が検証されたと考えられる^{55, 56)}。また、最近のメタ解析（meta-analysis）によれば、オセルタミビル投与群では生存率の有意な上昇をみている³³⁾。重症例の H5N1 患者に対しては、WHO はオセルタミビル投与を通常量の $75\text{mg} \times 2 / \text{day} \times 5 \text{ days}$ ではなく、倍量以上の $300\text{mg} \times 7 \text{ days}$ を推奨している²²⁾。

ザナミビルはバイオアベイラビリティ（生物学的利用率）が 29% と低く（オセルタミビルは経消化管で 80%）、吸入薬なので、特に人工呼吸中の患者には使用は困難である。一方、季節性 H1N1 でオセルタミビル抵抗株の世界的流行が指摘されたが⁵⁷⁾、H5N1 についてもオセルタミビルに抵抗性の株がすでに 0.4 ~ 4 % の患者に存在するとされている⁵⁸⁾。

最近、点滴で経静脈投与可能な抗ウイルス薬ペラミビル（ラピアクタ）が開発され、経口摂取が難しい人工呼吸管理を必要とする重症例においても抗ウイルス薬投与が非常に容易になった。また、最も新しい吸入粉末薬であるラニナビル（イナビル）は単回投与なので使用しやすく、何よりコンプライアンスが高い。しかしいずれもノイラミニダーゼ阻害薬であるので、早期投与の必要性は変わらないと考えられる。

これから臨床導入予定のファビピラビル（T-705）は経口の RNA ポリメラーゼ阻害薬で、高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する効果も期待されている。

ステロイド

副腎皮質ステロイドは多くの症例で使用されているが、予後を改善したという報告も証拠もない。また ARDS での使用も、ショックを伴う症例か慢性期以外は意

その他

抗菌薬の予防的投与は禁止事項であるが、通常の混合感染に対する使用は推奨されている^{22, 29)}。また、そのほかの抗炎症薬については使用された報告はないが、感染

味がないとされる（どちらも死亡率は改善はみられず、慢性期の使用も最近は問題が指摘されている³⁶⁾。したがって H5N1 感染症例においてはステロイドの使用は推奨されていない²⁹⁾。

が今後さらに拡大するようであれば、現在 ARDS の治療の武器となっている抗炎症薬やガンマグロブリンなどの使用も考慮される可能性はあると考えられる。

2-3-3 予 後

病院 (ICU) での死亡率は 90% におよぶ施設もあり、入院してから死亡するまでの入院期間は 6 日である^{1, 11, 24, 40, 41, 43, 54)}。この異常な高死亡率は、部分的には発症から診断・治療までに要する期間がもたらすものであろうし、また 発症地が医療機関に遠いことが多い、といった地域性もあると考えられる。さらに、軽症～中等症の患者は受診しないためもあって、実際の H5N1 感染患者の死亡率はこのようには高くはないとも考えられる。

ただし、タイ国において鳥間の流行時期に家禽との濃厚接触がある住民 901 人に対

して H5N1 抗体を調べたが、110 人がインフルエンザ様症状を経験していたにもかかわらず、抗体は 1 例も持っていなかったとの報告があり⁵⁹⁾、またバリ島での 841 人に対する調査においても、H5N1 抗体発現者は見つからなかった⁶⁰⁾。以上、現在までに軽症や不顕性感染の H5N1 症例が存在する明らかな証拠はない。いずれにしてもインフルエンザ H5N1 の致死性は高く、エジプトで実証されたように素早く診断を下して抗ウイルス薬による治療を可能な限り早く開始することが重要であろう^{55, 56)}。

感染拡大の問題

今のところ医療スタッフへの確定した感染や、ヒト-ヒトによる感染拡大は明確ではないが、死亡例の H5N1 ウイルスを培養したところヒト型の細胞表面受容体に適合する遺伝子変異を約半数に生じた、との報告はある（インフルエンザがヒトの細胞に感染する機序については序章参照⁶¹⁾。はじめに述べたように、H5N1 がパンデミック

の原因となった場合の被害の大きさは想像を絶するものがあり、実際に生じた場合の被害の状況を把握しワクチンなどの対策を考えておくことは必須で、感染シミュレーションなどを十分におこなっておく必要がある⁶³⁾。今後、H5N1 インフルエンザの病態解明・治療法の開発を含め、可能な限り被害を少なくするために多くの努力が必要である。

●文献

- 1) Yuen KY, Chan PK, Periris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351: 467-471.
- 2) Tarantola A, Barboza P, Gauthier V, et al. The influenza A (H5N1) epidemic at six and a half years: 500 notified human cases and more to come. *Euro Surveill* 2010 July 22; 15 (29): pii=19619.
- 3) Webster RG, Govorkova EA. H5N1 influenza-Continuing evolution and spread. *N Engl J Med* 2006; 355: 2174-2177.
- 4) Monke J. Avian influenza: Multiple strains cause different effects worldwide. CRS Report for Congress. Washington, DC: Congressional Research Service, Library of Congress, May 2004.
- 5) Wu B, Wang C, Dong G, et al. New evidence suggests Southern China as a common source of multiple clusters of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus. *J Infect Dis* 2010; 202 (3): 452-458.
- 6) Eyaner PC, Singhasivanon P, Kaewkungwal J, et al. Human avian influenza in Indonesia: Are they really clustered? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011; 42: 583-595.
- 7) Nidom CA, Takano R, Yamada S, et al. Influenza A (H5N1) Viruses from pigs, Indonesia. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1515-1523.
- 8) Collins SD, et al. Age and sex incidence of influenza and pneumonia morbidity and mortality in the epidemic of 1928-29 with comparative data for the epidemic of 1918-19. *Public Health Rep* 1913; 46: 1909-1937.
- 9) Taubenberger JK, Morems DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 15-22.
- 10) Mermel LA. Pandemic avian influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 666-667
- 11) Kawachi S, Luong ST, Shigematsu M, et al. Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome and avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children. *J Infect Dis* 2009; 200: 510-515.
- 12) Liem NT, Nakajima N, Phat LLP, et al. H5N1-infected cells in lung with diffuse alveolar damage in exudative phase from a fatal case in Vietnam. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 157-160.
- 13) Nakajima N, Hata S, Sato Y, et al. The first autopsy case of pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection in Japan: Detection of a high copy number of the virus in type II alveolar epithelial cells by pathological and virological examination. *Jpn J Infect Dis* 2010; 63: 67-71.
- 14) Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006; 440: 435-436.
- 15) Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, et al. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature* 2006; 444: 378-382.
- 16) Sheng Z-M, Chertow DS, Ambroggio X, et al. Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak. *Proc Natl Acad Sci: U S A* 2011; 108: 16416-16421.
- 17) Shortridge KF, Zhou NN, Guan Y, et al. Characterization of avian H5N1 influenza viruses from

poultry in Hong Kong. *Virology* 1998; 252: 331-342.

- 18) Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nat Med* 2002; 9: 950-954.
- 19) Phung TT, Luong ST, Kawachi S, et al. Interleukin 12 and myeloperoxidase (MPO) in Vietnamese children with acute respiratory distress syndrome due to Avian influenza (H5N1) infection. *J Infect* 2011; 62: 104-106.
- 20) Phung TT, Sugamata R, Uno K, et al. Key role of regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted, nonstructural protein 1 and myeloperoxidase in cytokine storm induced by influenza virus PR-8 (A/H1N1) infection in A549 bronchial epithelial cells. *Microbiol Immunol* 2011; 55: 874-884.
- 21) Gray GC, McCarthy T, Capuano AW, et al. Evidence for avian influenza A infections among Iowa's agricultural workers. *Influenza Other Respi Viruses* 2008; 2: 61-69. 950-954.
- 22) Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. Update on avian influenza A (H5N1) Virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008; 358: 261-273.
- 23) Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352: 333-340.
- 24) Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med* 2006; 355: 2184-2194.
- 25) Oner AF, Bay A, Arslan S, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in Eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med* 2006; 355: 2179-2185.
- 26) Fasina FO, Ifende VI, Ajibade AA. Avian influenza A (H5N1) in humans: lessons from Egypt. *Euro Surveill* 2010; 15: 19473.
- 27) Human cases of avian influenza A (H5N1) in North-West Frontier Province, Pakistan, October-November 2007. *Wkly Epidemiol Rec* 2008; 83: 359-364.
- 28) Bridges BC, Katz JM, Seto WH, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000; 181: 344-348.
- 29) World Health Organization: Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Updated 15 August 2007.
- 30) Update: WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection, November 2003-May 2008. *Wkly Epidemiol Rec* 2008; 83: 415-420.
- 31) Horby P, Sudoyo H, Viprakasit V, et al. What is the evidence of a role for host genetics in susceptibility to influenza A / H5N1? *Epidemiol Infect* 2010; 138: 1550-1558.
- 32) Horby P, Nguyen NY, Dunstan SJ, et al. The role of host genetics in susceptibility to influenza a systematic review. *PLoS One* 2012; 7: e33180.
- 33) Adisasmito W, Chan PKS, Lee N, et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A

- (H5N1) infections: analysis of a global patient registry. *J Infect Dis* 2010; s202: 1154-1160.
- 34) Oner AF, Dogan N, Gasimov V, et al. H5N1 avian influenza in children. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 26-32.
 - 35) Schroedl, A. Age-based human influenza A virus (H5N1) infection patterns, Egypt. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 161-162.
 - 36) ARDS Clinical Trial Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671-1684.
 - 37) Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: Results of the STRIVE study. *Crit Care Med* 2004; 32: 1695-1702.
 - 38) Tran TH, Nguyen TD, Luong TS, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179-1188.
 - 39) Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201-209.
 - 40) Gruber PC, Gomersall CD, Joynt GM. Avian influenza (H5N1): Implications for intensive care. *Intensive Care Med* 2006; 32: 823-829.
 - 41) Sedyaningsih ER, Isfandari S, Setiawaty V, et al. Epidemiology of cases of H5N1 virus infection in Indonesia, July 2005-June 2006. *J Infect Dis* 2007; 196: 522-527.
 - 42) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-1349.
 - 43) Liem NT, Tung CV, Hien ND, et al. Clinical features of human influenza A (H5N1) infection in Vietnam: 2004-2006. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1639-1646.
 - 44) Dudley JP. Age-specific infection and death rates for human A (H5N1) avian influenza in Egypt. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19198
 - 45) Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-1385.
 - 46) Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1321-1324.
 - 47) Korteweg C, Gu J. Pathology, molecular biology, and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) Infection in humans. *Am J Pathol* 2008; 172: 1155-1170.
 - 48) Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363: 617-619.
 - 49) World Health Organization: Recommendations and laboratory procedures for detection of avian influenza A (H5N1) virus in specimens from suspected human cases. Revised August 2007.
 - 50) To KF, Chan PK, Chan KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001; 63: 242-246.
 - 51) Gu J, Xie Z, Gao Z, et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet* 2007; 370: 1137-1145.

- 52) Henter JI, Chow CB, Leung CW, et al. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *Lancet* 2006; 367: 870-873.
- 53) Arabi Y, Gomersall CD, Ahmed QA, et al. The critically ill avian influenza A (H5N1) patient. *Crit Care Med* 2007; 35: 1397-1403.
- 54) Kandun, IN, Tresnaningsih, E, Purba WH, et al. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. *Lancet* 2008; 372: 744-749.
- 55) Abdelwhab EM, Hafez HM. An overview of the epidemic of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in Egypt: epidemiology and control challenges. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 647-657.
- 56) Kayali G, Webby RJ, Ducatez MF, et al. The epidemiological and molecular aspects of influenza H5N1 viruses at the human-animal interface in Egypt. *PLoS One* 2011; 6 (3): e17730.
- 57) Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med* 2009; 360: 953-956.
- 58) de Jong MD, Thanh, TT, Khanh TH, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667-2672.
- 59) Dejjpichai R, Laosiritaworn Y, Phuthavathana P, et al. Seroprevalence of antibodies to avian Influenza virus A (H5N1) among Residents of Villages with Human Cases, Thailand, 2005. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 756-760.
- 60) Santhia K, Ramy A, Jayaningsih P, et al. Avian influenza A H5N1 infections in Bali province, Indonesia: a behavioral, virological and seroepidemiological study. *Influenza Other Respi Viruses* 2009; 3: 81-89.
- 61) Naughtin M, Dyason JC, Mardy S, et al. Neuraminidase inhibitor sensitivity and receptor-binding specificity of Cambodian clade 1 highly pathogenic H5N1 Influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2004-2011.
- 62) Yasuda H, Yoshizawa N, Kimura M, et al. Preparedness for the spread of influenza: prohibition of traffic, school, closure, and vaccination of children in the commuter towns of Tokyo. *J Urban Health* 2008; 85: 619-635.
- 63) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
- 64) ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-2533.
- 65) Kawachi S, Luong ST, Shigematsu M, et al. Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome and avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children. *J Infect Dis* 2009; 200: 510-515.

3. 診断治療マニュアル

A (H5N1) は, H5N1と略記

3-1 マニュアルの見方

インフルエンザは、通常の場合（大部分の季節性インフルエンザがそれにあたる）は発症から一週間以内に軽快する。しかし、受診のタイミングが、① 病初期であれ、② 後期であれ、重症化する（している）可能性はあり、脳症が疑われたり、重度の呼吸不全が生じた場合には専門治療が可能な病院に転送する。しかし、万が一、H5N1 鳥インフルエンザウイルスのような高病原性ウイルス株によるパンデミックが生じたら、非常に多くの重症患者が同時発生することになるため、医療機関はきわめて厳しい対応を迫られることになる。そのときに役立ててもらうために、このマニュアルを用意した（このマニュアルの改訂が必要になったときには、メディカル・サイエンス・インターナショナル社のホームページに掲載する）。

3-2 インフルエンザの経過

インフルエンザは、通常の場合（大部分の季節性インフルエンザ）は、発症から1週間以内で軽快・治癒する感染性疾患である。一般にインフルエンザで深刻な事態になるのは、インフルエンザ以外の細菌性肺炎などを合併した場合や、心臓病などの原疾患が増悪した場合が大部分である。しかし、稀ではあるがインフルエンザ自体で死亡する症例もあり、この場合は深刻な問題となりうる。この重症化しやすい原因としては、宿主（ヒト）側の因子と、ウイルス側の因子が考えられている。

発症から48時間以内に死亡する例で最も多いケースはインフルエンザ脳症で、季節性インフルエンザでの発症がよく知られており、サイトカインストームが原因とされるが、発症原因は定かではない。脳症についてはH5N1 鳥インフルエンザウイルスのヒト感染では、発症から約1週間はARDS 発症後も意識は、鮮明であり、今までのところ報告されていない。もう1つ48時間以内の死亡例の原因とされるのが心不全で、A (H1N1)pdm09 インフルエンザ死亡例において、劇症型心筋炎を発症して心不全から急速に死亡した可能性が報告された。

H5N1 鳥インフルエンザウイルスヒト感染時の重症例では、発症1～2週間での死亡が典型的

一方、発症から1～2週間でARDS（ウイルス肺炎）によって死亡する例が、H5N1 鳥インフルエンザウイルスのヒト感染時の典型的な臨床経過で、強毒型ウイルスである

高病原性鳥インフルエンザ（highly pathogenic avian influenza: HPAI）ウイルスの感染によって生じる。2009年に流行したA (H1N1)pdm09 インフルエンザでは、ARDS（ウイルス肺

炎)による死亡例の報告があるが、季節性インフルエンザではウイルス肺炎は一般には発症しない。なぜ、このような差が生じるのかは、受容体結合部位の差異やウイルス自体の問題などさまざまに論議されている。

われわれにとっての大きな問題は、この高病原性インフルエンザウイルスが大流行(パンデミック)を引き起こす可能性があることで、実際に1917年に大流行を生じた

スペイン風邪は、高い病原性を有する鳥インフルエンザウイルスによって引き起こされた可能性が高い(1-2-1 および 2-1 参照)。例えば、現在の鳥インフルエンザの60%近い死亡率は論外としても、スペイン風邪と同程度の重症化率が10%のインフルエンザ流行が生じれば、医療機関の機能は間違いなく麻痺することになり非常に重大な社会的問題となる。

受診のタイミング：病初期

インフルエンザを発症した患者が医療機関を受診するタイミングは大きく分けて2回ある。1回目は病初期で、高熱や筋肉痛などの初期症状に対する不安から受診する例で、日本では多くの症例がこれにあたるが、2009年に問題になったように重症化した症例ではこの時期に受診をしなかった例が散見された。

この時期は、まだウイルスの感染細胞数が少ない時期で、重症化因子としてはウイルス感染によって引き起こされた生体反応

に起因する脳症が代表的である。脳症や心筋症などこの時期に生じる致命的な病態はインフルエンザウイルス感染による直接の細胞の機能不全ではなく、ウイルス感染を引き金として生じる何らかの生体反応の異常によるサイトカインストーム(cytokine storm：サイトカインの嵐)が原因と考えられている。すなわち、ヒトにおいては正常免疫があると、インフルエンザでウイルス血症は生じないと考えられている。

受診のタイミング：後期

都市部では、大部分の例で病初期に受診すると考えられるが、医療機関から離れている地域などでは後期、すなわち呼吸困難が生じてから、ということもありうる。また、このタイミングは設備の充実した医療機関にクリニックなどから転送するポイントでもある。

この受診の時期による死亡率の差は、病原性が高いほど顕著である。エジプトとベトナムの例でいえば、H5N1 鳥インフルエ

ンザウイルスのヒト感染では医療インフラの整備はほぼ同等だが、都市型であるエジプトと郊外型であるベトナムの間には、死亡率にほぼ2倍の差がある(死亡率：ベトナム約60%、エジプト約30%)。この差は、現在使用されている抗ウイルス薬の作用機序によるもので、既存の抗ウイルス薬はいったん細胞内に感染したウイルスを死滅させるわけではないため、感染細胞数が多くなってから既存の抗ウイルス薬(2013

年2月現在)を投与しても体内でのさらなる感染拡大を防ぐことにしかならず、すでに深刻な機能障害を生じている肺に対しては根本的治療にならないことになる。

すなわち、感染から約1週間を経たこの時期(後期)における重症化の理由は、感染細胞の機能不全で、肺胞上皮細胞にH5N1ウイルスが感染して肺胞が機能不全に陥ったことが原因でDADが生じ、重症の呼吸不全(ARDS)に陥ると考えられる。したがってウイルスが増殖して十分な数の

肺胞細胞に感染してしまった場合には、肺におけるガス交換能力が著しく低下して生命維持が困難となる。もし医療インフラが十分に整備されていれば、ECMOなどを用いてウイルスが消失して肺胞上皮細胞がある程度修復されるまで肺機能を代行できれば、理論的には生命を救うことができる可能性が高い。事実、2009年にはヨーロッパや日本において、ECMO療法の成功例(救命例)が報告された。

3-3 インフルエンザの診断・治療の手順

インフルエンザ様症状(ILI: influenza like illness, 38°C以上の発熱+上気道症状)で来診する患者に対しては、咽頭ぬぐい液を採取し(採取の仕方は統一しておく。綿棒を咽頭壁に当てるのが非常に重要であり、鼻汁を用いることは勧められない)、迅速診断キットで診断する。しかし診断的中率は70%程度であるので、できれば同時にリアルタイムPCRによる検査をおこなうことが望ましい。特に発症後時間が経っていない場合には感染したウイルス数が少ないために、迅速診断キットでは診断が難しい。

一方高熱を伴って気道症状(呼吸不全)を訴えて来診した患者は、すでに非常に危険な病態にあるので多くは人工呼吸管理の適応である。この場合もインフルエンザの診断を優先するため、咽頭ぬぐい液/気管吸引液を用いて直ちに迅速キット、およびリアルタイムPCRを用いた検査を行う。インフルエンザウイルスの感染が確定したら直ちに抗ウイルス薬を投与する。

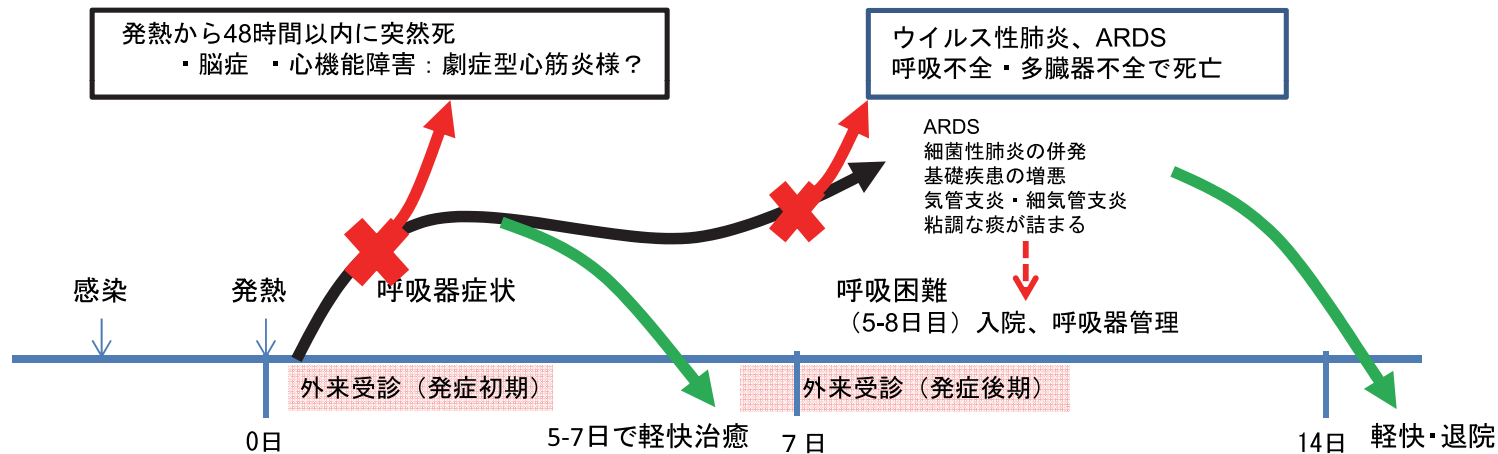
現在発売されているオセルタミビル(タミフル)などの抗インフルエンザウイルス薬はノイラミニダーゼ阻害薬であり、感染した細胞を救うことはできないので、可能な限り早期に投与することが最も大切である。重症例で経口投与ができない場合には点滴静注(ペラミビル[ラピアクタ], 300mg または 600mg)、経口投与可能例にはタミフル 150mg/day、(重症例では 300mg/day)の5日間投与が推奨されている。

既存の抗ウイルス薬(ノイラミニダーゼ阻害薬: 2013年2月当時)はいったん細胞内に感染したウイルスを死滅させる訳ではないため、感染細胞数が多くなってから既存の抗ウイルスを投与しても体内でのさらなる感染拡大を防ぐことにしかならず、すでに多くの肺胞上皮細胞にウイルスが感染して、深刻な機能障害を生じている肺に対しては根本的治療にならないことになる。現在承認申請中のファビピラビル(T-705)は、RNAポリメラーゼ阻害薬であるため発症後48時間以降でも効果が期待でき、早急の臨床導入が望まれる。

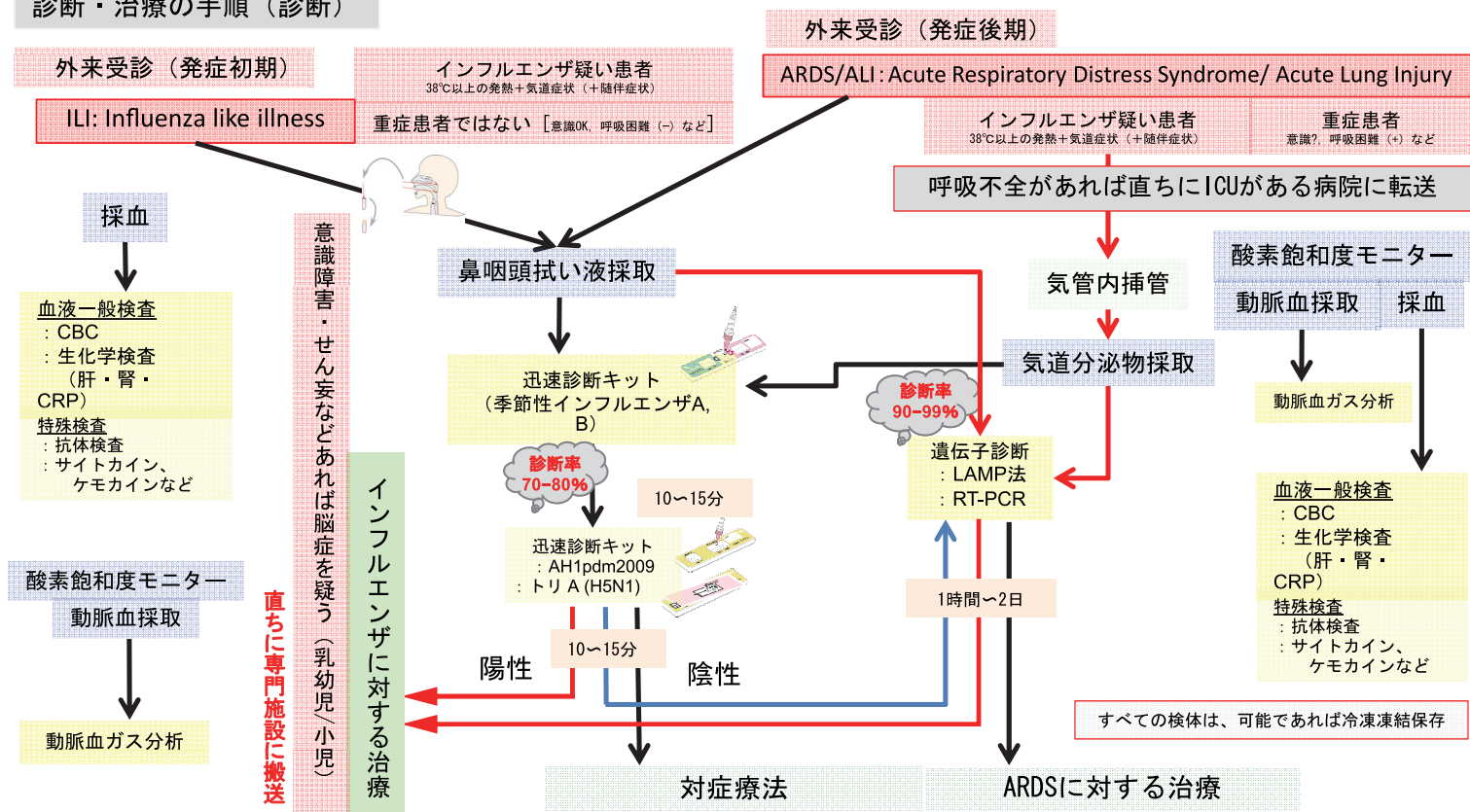
呼吸不全から ARDS に陥った症例に対しては、人工呼吸管理が必要である。ARDS の人工呼吸治療戦略に則して治療を行う。また、抗炎症薬、抗菌薬についても ARDS の治療方針にのって行う。インフルエンザ陽性例で重度の ARDS 症例については、前述のように ECMO の使用を可能であれば積極的に考える。

重症新型コロナウイルス 診断・治療マニュアル

インフルエンザの経過



診断・治療の手順 (診断)



診断・治療の手順 (治療)

