

●緊急報告●

## 新型インフルエンザ 2009 influenza A(H1N1)

日本呼吸療法医学会 新型インフルエンザ委員会  
竹田晋浩<sup>1)</sup>・小谷 透<sup>2)</sup>・中川 聡<sup>3)</sup>・落合亮一<sup>4)</sup>

2009年4月、メキシコと米国で感染が確認された新型インフルエンザは、またたく間に全世界に広がり、日本国内でも8月に感染拡大が始まり、現在世界的大流行（パンデミック）が起きている。今回のインフルエンザウイルスは、幸いなことに毒性は比較的弱いと考えられているが、海外においては重症化による死亡が多数生じており、国内でも重症患者は増加の一途をたどっている。重症化には年齢、基礎疾患の有無をはじめとして多くの要因が重なっていると思われるが、一番の問題は何もリスクファクターを持たない人々が重症化することにある。特にこれから冬の時期を迎える北半球では、さらなる感染拡大が懸念されている。本稿では現時点での最新の情報（行政データ含）と特に重症呼吸不全に対する治療の方向性を解説する。

### 微生物学的特徴

新型インフルエンザの微生物学的特徴としては以下の4つが上げられる。

(1) 2種類のブタ H1N1、ヒト H3N2、トリ亜型の4つの異なるウイルス由来の弱毒型ウイルスであり、季節性インフルエンザと同程度の病原性を持つ。

(2) ヒト H1N1 亜型ウイルス（ソ連型）とは抗原性が大きく異なり、交差免疫はほとんどなく、従来のソ連型のワクチンは有効ではない。

(3) オセルタミビル、ザナミビルに感受性がある。特に早期治療が有効である。一方で抗ウイルス薬による治療の遅れが重症化の要因となっている可能性があ

る。またオセルタミビル耐性ウイルスは出現しているが、その頻度は少ない。

(4) 弱毒性ではあるが季節性と比べ若干毒性が強いと思われる。動物実験では新型インフルエンザウイルスは明らかに肺における増殖能が高く、肺胞レベルの病変が強いことが確認されている<sup>1)</sup>。

新型インフルエンザウイルスが重症呼吸不全を引き起こすメカニズムは十分には解明されていないが、次のような点が指摘されている。本来、ヒトインフルエンザウイルスの HA を認識する受容体である  $\alpha$ 2-6 結合シアル酸は、ヒトでは上気道粘膜に多く存在し、肺胞にはないため、肺胞に直接病変を引き起こすことはない。ところが肺胞上皮細胞には  $\alpha$ 2-3 結合シアル酸が多く存在し、この  $\alpha$ 2-3 結合シアル酸に対し新型インフルエンザウイルスは親和性を持つ可能性があり、このために ARDS をはじめとする重症呼吸不全が発症すると考えられている。

### 症状およびリスクファクター

ほとんどの患者は軽症のインフルエンザ様症状を呈し、多くが治療せずに回復する。また下痢・嘔吐が約10%にみられる（これは著者の自験例であるが、重症化し気管挿管・人工呼吸を行う際に、胃管より抗ウイルス薬を投与する。この時、胃管より消化管液の逆流が非常に多く、投与した薬物がすべて戻されることがしばしば経験された）。重症化の背景としては、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、糖尿病などの代謝性疾患、腎機能障害、ステロイド内服などによる免疫機能不全などの慢性疾患の合併がある。また妊婦、幼児、高齢者、肥満も重症化のリスクファクターとして上げられる。一方で問題なのは、何もリスクファクターを持た

<sup>1)</sup> 日本医科大学付属病院集中治療室

<sup>2)</sup> 東京女子医科大学麻酔科学講座

<sup>3)</sup> 国立成育医療センター手術集中治療部

<sup>4)</sup> 東邦大学医学部麻酔科学講座

ない健康な若年、青年層が重症化することにある。

**発症および死亡率**

厚生労働省のデータ（11月3日時点）によると、日本では5,072人の入院患者のうち、実に64%は何も基礎疾患（妊婦を含む）を持たない患者であった。特に20歳未満が4,444人を占め、このうち基礎疾患を持たない患者の割合は更に大きく69%にもなる。また若年者においては男性が女性の約1.2倍の発症率となっている。一方で、20歳以上の場合には基礎疾患を持たない割合は31%であり、中高年では基礎疾患の合併が重症化の要因になっていると思われる。現時点では中学・高校生から小児へと患者発生が移行しているようであるが、今後、中高年に感染が拡大することで基礎疾患を有する人たちの入院率がさらに上昇する可能性もあり、注意深い観察が必要となる。

11月初旬における厚生労働省のサーベイランス（完璧な調査ではなく、限界があるデータである）では、国民の20人に1人が発症し、発症者の1,000人に1人が入院し、入院患者の15人に1人が重症化し、発症者の13万人に1人が死亡したと推定されている。表1に示すように、10月上旬のWHOからの情報では日本の入院患者は圧倒的に若年者が多い<sup>2)</sup>。さらに死亡率は人口100万人あたり0.2人と諸外国と比べ1/10以下であり、圧倒的に低い。これはあくまでも推測であるが、抗ウイルス薬の早期投与が行われているのが死亡率を下げている要因の一つであろうと思われる。一方で、日本における50人の死亡例（厚生労働省データ、11月7日時点）において、発症から死亡までは平均5.6日、入院期間は平均3.7日であり、発症後非常に短期間で死亡に至っていることがわかる。さらに死亡例の56%が発症から翌日までの間に

表1 WHO資料（各国の状況）

Country	Proportion of Hospitalized Cases with no Comorbid Conditions	Proportion of Hospitalized Cases who are Pregnant	Cumulative Number of Hospitalizations	Hospitalization Incidence (per 100,000 population)	Median Age of Hospitalized Cases (in years)	Ratio of ICU admission/Hospitalization	Number of Deaths	Mortality Rate (deaths per million population)
Northern Hemisphere Temperate Zone								
Canada	39%	5%	1,467	4.5	23	0.21	80	4.6
Japan	63%	0.3%	3,746	2.9	8	NA	35	0.2
United Kingdom	43%	7.5%			15 ~ 24		135	2.2
Mexico			10,337	9.8			220	2.1
United States	27%	7%	9,079	3.0	21	0.25	1,004	3.3
Southern Hemisphere Temperate Zone								
South Africa				NA	NA		91	1.9
Argentina			11,086	27.5	20		580	14.4
Australia			4,844	22.7	31	0.13	183	8.6
Brazil	66%	9%	17,219	9.1	26		899	4.8
Chile	47%	2.7%	1,841	11.1	33		134	8.2
New Zealand		6.5%	1,001	24.2	20 ~ 29	0.12	18	4.1

(Monitoring severity of the Influenza H1N1 pandemic. TC 30 Oct 09. Global Influenza Programme, WHO)

抗ウイルス薬の投与を開始されており、早期に抗ウイルス薬の治療導入をしても、死亡が回避できていない可能性も疑われる。よって死亡率を減らすには、抗ウイルス薬以外のアプローチも重要である。

## 治 療

重症化した患者に対しては抗ウイルス薬の増量は必ずである。またオセルタミビルとザナミビルの併用も考慮すべきである。

カナダおよびオーストラリア・ニュージーランドから重症例の集積報告がされている<sup>3, 4)</sup>。重症例においてはICU滞在日数は7～12日、人工呼吸日数は8～12日である。新型インフルエンザによる急性呼吸不全の治療経験情報によれば、人工呼吸療法が遅れるほど予後が悪くなる傾向があり、予後改善には気管挿管による人工呼吸療法を躊躇しないことが重要であるとされている<sup>5)</sup>。急速に低酸素血症が進行し、重篤化した症例では、治療期間が長く、人工呼吸療法が3週間以上になることもある。人工呼吸療法を要した症例の死亡率は30～40%と高く、通常のARDSと異なり低酸素血症そのものが死因となることが多い。カナダからの重症例の報告によると、ICUに入院したほとんどの患者が初日から人工呼吸が行われており、このうち33%の患者では初めにnoninvasive ventilation (NIV) が用いられていた<sup>4)</sup>。NIVが今回の新型インフルエンザ症例に対し、行ってはならない治療方法とはされていないが、その成功率は非常に低く15%程度であり、残りの85%の患者は最終的に気管挿管・人工呼吸へと移行した。また人工呼吸を行った症例のうち、28%で筋弛緩薬、14%でNO吸入が用いられた。さらに通常の人工呼吸では対応出来なくなりHFOVが12%、ECMOが4%の患者に行われた。このように呼吸不全（低酸素血症）が重篤化する場合はHigh PEEP、APRV、HFOVが必要となる。

また人工呼吸だけでは酸素化を維持できないほど重篤化する場合は、積極的に膜型人工肺を用いた体外循環 (ECMO) を併用すべきである<sup>6)</sup>。オーストラリア・ニュージーランドからの報告では7～8月の2ヶ月間（南半球での冬の時期）で68名がECMOによる治療を受け、調査終了時点での死亡率は21%であった<sup>7)</sup>。今秋、著者がスウェーデンのカロリンスカ大学病院ECMOセンターを訪問した時に提供してもらった資

表2 Karolinska University Hospital での新型インフルエンザによるARDSに対するECMO症例 (2009年10月9日時点)

全例、呼吸不全を対象としてECMOが開始された
患者数 7名
3名 健康者 (22歳、22歳、26歳)
4名 合併症あり
2名 妊婦 (26歳、27歳)
1名 心筋症 (23歳)
1名 DM、肥満 (55歳)
1名が細菌性肺炎合併
全例ECMOに至る前に人工呼吸にて高圧の設定を必要とした
6名がV-V ECMOで開始され、そのうち2名が不整脈などを理由にV-A ECMOへ移行
心筋症の1名は初めからV-A ECMOを行った
ECMOの期間は3～53日 (median 22日)
全例生存退院

(ECMO Department Karolinska, Kenneth Palme 医師から提供)

料を表2に示す。この施設はヨーロッパの中でもECMOを行う中心的な施設になっており、今回の新型インフルエンザ症例も英国より患者搬送を受け入れ治療を行っていた。10月上旬の時点で7名がECMOによる治療を受け、治療対象となっている年齢が若いこともあるが全員生存退院している。基本的にはV-V ECMOで開始され、心機能に問題があるようならV-A ECMOに変更していた。施行期間はメディアン値で22日間と非常に長期間であったが、新型インフルエンザに対しては回復する可能性が十分に期待できる治療方法であると思われる。

また大まかな推測ではあるが、北半球での2009～2010年の冬にECMOが必要となる患者数の予測は米国で800人、EUで1,300人とされている<sup>7)</sup>。日本で、はたしてどれほどの症例にECMOが必要となるかは、重症化率が異なるので推測が困難である。しかし、このような特殊な人工呼吸療法やECMOが必要な症例でも、適切に治療すれば回復する可能性は十分に期待出来るので、必要とされる症例があればECMOによ

る治療を積極的に考慮すべきである。また自施設での対応が困難な場合には無理をせず、その経験が豊富で人手が整っている専門的な施設への早急な転送を検討すべきである。

#### 参考文献

- 1) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al : In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature*. 2009 ; 460 : 1021-1025.
- 2) Monitoring severity of the Influenza H1N1 pandemic. TC 30 Oct 09. Global Influenza Programme, WHO.
- 3) The ANZIC Influenza Investigators : Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009 ; 361 : 1925-1934.
- 4) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al : Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009 ; 302 : 1872-1879.
- 5) Pandemic H1N1 2009 Clinical Practice Note - Managing Critically Ill Cases. 28 July 2009. Royal College of Anaesthetists. Health Protection Agency. The Intensive Care Society. [http://www.rcoa.ac.uk/docs/H1N1\\_guidance.pdf](http://www.rcoa.ac.uk/docs/H1N1_guidance.pdf)
- 6) 日本呼吸療法医学会・新型インフルエンザ委員会. プロフェッショナルコメント・新型インフルエンザ (H1N1) による急性呼吸不全に対する人工呼吸療法のポイント (ver.1). 平成21年8月31日. <http://square.umin.ac.jp/jrcm/procomment-2.pdf>
- 7) ANZ ECMO influenza investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009 ; 302 : 1888-1895.