

新型インフルエンザのウイルス性肺炎は 近距離空気感染による

いずみ
泉のぶ
信 夫

キーワード：新型インフルエンザ，迅速インフルエンザ診断テスト (RIDT)，
脳症，ウイルス性肺炎，近距離空気感染

要 旨

新型 Flu による重症患者の厚労省への届出より，16歳以下の脳症50名と肺炎・呼吸不全26名の神経，呼吸困難症状と迅速診断テスト成績の関連を検討した。問題症状は第1日までに78%と88%に発症した。テスト陽性は症状発症前後までに96%と65%，症状があるのに陰性は0と8名(31%)であった。上気道のウイルス増殖が下気道に及び肺炎になったとは考え難い。新型のHAの受容体との親和性は季節性より高く，比較的に高濃度エアゾルの下気道への沈着により下気道・肺病変をきたしうる(近距離空気感染)。換気と加湿の必要性を強調すべきである。肺炎患者の推定感染時やFlu発症後の部屋などの状況を把握したい。

はじめに

日本も新型インフルエンザ(Flu)の本格的流行に突入した。確定診断された重症患者の厚労省への届出はホームページで閲覧できる。10月24日現在，129名(試算)の届出があり，小児例の多くは脳症か肺炎である(喘息の増悪，心筋炎，無気肺もある)。新型Flu(関連を含む)により29名(小児9名)が死亡した。

新型Fluの肺炎例の大多数はウイルス性肺炎

(以下，肺炎)であるが^{1,2)}，ウイルスがエアゾルで肺に達したのなら，その対策が重要になる。一般に部屋の換気や，状況によりN95マスクの使用もあるが，一層の強調が必要になる。患者が呼出しエアゾル化した粒子の再吸入による肺炎を防ぐ意義も生じる。

他方，迅速Flu診断テスト(RIDT)の感度は鼻咽頭部のウイルス量とよく相関し早期は低い。新型では季節性の同等以下とされる^{3,4)}。

脳症，肺炎ともにFlu発症後早期に発症し，速い進行が特徴とされ⁵⁾，新型も同様とされるが，小児の届出例で確認したい。さらに脳症例と肺炎例のRIDTの結果の比較により，肺炎が空気感染よ

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科
連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町613

ることの傍証が得られると考えた。

I. 対 象

1. 対象 重症（脳症，ICU 治療，人工呼吸器（MV）使用）または死亡し，新型Flu感染を遺伝子検査で確認し，届出られた16歳以下例は7月22日より10月24日現在94名になる。このうち脳症と肺炎・呼吸不全を対象とした。

2. 脳症 50名あり，うち20名を「脳症」としたが，ICU・MVの16名（1名は来院時死亡）と，意識障害が3日に跨る（確かに24時間以上）4名である。30名を「脳症（軽）」としたが，意識障害が翌日には軽快等，軽症（推定を含む）の届出例で，ICU入室の後，否定の1例も含めた。

3. 呼吸不全 肺炎はMV使用またはICU治療のみの届出で16名あり，呼吸困難，呼吸不全，急性肺障害と届出された10名を加え計26名を「肺炎・呼吸不全」（以下，肺炎）とした。基礎疾患に気管支喘息が8名と「感冒時に喘鳴」が1名あるが，届出に発作を窺わせる記載のない例である。

4. 除外 脳症とあるが詳細の無い4名，痙攣

と肺炎など両者合併（可能性を含む）の4名，喘息発作（同）3名，心筋炎，血尿，頭蓋内出血，各1名など18名は除外した。

5. 特徴（表1） いずれの群も年齢中央値は7歳で1～2歳より14～16歳に分布する。男女比は「脳症」1.5，「脳症（軽）」2.3，「肺炎」2.7といずれも男児が多い。

基礎疾患の喘息は脳症の両群で50名中5名（10%），「肺炎」で26名中8名（31%）と後者が多い。

II. 経 過 ・ 進 行

何らかのFlu症状発症の記載日を第0日とし，神経症状，呼吸困難の出現（ほぼ全例が即時入院）の記載日から進行具合をみた（表2）。夕方に感冒症状，深夜に神経症状の如く2日に跨っても，24時間以内が明白な場合は第0日とした。

問題症状出現が第0日または第1日であるのは，「脳症」75%，「脳症（軽）」80%，「肺炎」88%と3群とも進行は非常に速い。

「肺炎」では第0日が38%と脳症以上に速い反面，第4・5日も2名ある。

表1 新型インフルエンザによる小児の脳症，脳症（軽），肺炎・呼吸不全の3群の年齢と基礎疾患 厚労省報道資料（～10月24日）より作成

| | 脳症 | 脳症（軽） | 肺炎・呼吸不全 |
|----------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 対象数（男：女） | 20（12：8） | 30（21：9） | 26（19：7） |
| 年齢中央（巾）※ | 7歳（2～16歳） | 7歳（1～14歳） | 7歳（1～16歳） |
| 基礎疾患 | 神経 1、(1) 1、 喘息 2 なし 14、不明 2 | 喘息 4 なし 14 不明 12 | 喘息 8 ※※ なし 15 不明 2 |
| 死亡 (2) | 6（3、4、5、7、 8、16歳） | なし | 1（5歳、 心筋炎も合併） |

脳症と肺炎の両者（ともに疑いを含む）がある5名は除外した。

※ 不明が各群 1名（児童）、3名（児童）、3名（幼児1名、10歳未満2名）

※※ 他に1名、感冒時に喘鳴

(1) 周期性発熱症候群

(2) 他に1名、頭蓋内出血による死亡

表2 新型インフルエンザの脳症と肺炎・呼吸不全の脳症症状、呼吸症状の発症病日
厚労省報道資料(～10月24日)より作成

| 病日 | 脳症 n=20 | 脳症(軽) 30 | 肺炎・呼吸不全 26 |
|-----|---------|----------|------------|
| 第0日 | 2 (10) | 6 (20) | 10 (38) |
| 1日 | 13 (65) | 18 (60) | 13 (50) |
| 2日 | 5 (25) | 5 (17) | 1 (4) |
| その後 | 0 | 3日 1 (3) | 4日 1、5日 1 |

()内: %

表3 新型インフルエンザによる脳症と肺炎・呼吸不全における迅速診断検査の陽性と脳症、呼吸症状の発症時期との関係

| | 脳症 n=20 | 脳症(軽) 30 | 肺炎・呼吸不全 26 |
|-------------|---------|-----------------|------------------|
| 発症>6時間前 | 9 (2) | 10 (6) | 2 |
| 発症前後 | 11 (2) | 18 (3) | 15 (4) |
| 発症>6時間後 | 0 | 1 | 6 (1) |
| 陰性 → PCR 陽性 | 0 | 1 (1) | 3 (1) |
| 1回目 陰性 | 0 | 9 (7) 症状あり 0 | 12 (5) 症状あり 8 |

()内: インフルエンザ発病 第0日

Ⅲ. 迅速診断検査 (表3)

1. 初回陽性率 初回 RIDT 検査の陽性者は、「脳症」20名全例、「脳症(軽)」30名中21名(70%)、「肺炎」26名中14名(54%)であり、脳症例で高い。

初回陰性例中、検査が第0日施行は「脳症(軽)」では9名中7名、「肺炎」では12名中5名であり、「肺炎」で初回陰性が多い理由は第0日施行が多いからではない。

2. 脳症・呼吸症状と陽性結果 例えば午前中に検査陽性で、夜に発症の場合は「6時間以上前」、発症時の検査や、帰宅時に発症の場合などは「発症前後」とした。

6時間以上前に既に陽性は、「脳症」45%、「脳症(軽)」33%に対し、「肺炎」は2名(8%)である。これに発症前後も含めると「脳症」100%、

「脳症(軽)」93%、「肺炎」65%と、脳症と肺炎では違いがある。

症状があるのに RIDT 陰性は脳症50名中0に対し、「肺炎」では8名(31%)もある。

3. 脳症の典型例 4歳男児。第0日に39.9℃。1日 RIDT 陽性で帰宅途中に痙攣がおき ICU, 2日に MV 使用し、9日に死亡。

4. 肺炎・呼吸不全の典型例 ①7歳男児。第0日に咳漱。1日40.5℃, RIDT 陰性, X線写真で肺炎像。入院後に呼吸状態が悪化し2日に MV 使用。

②5歳男児。基礎疾患なし。第0日に呼吸が苦しそう。1日15時, 38℃台, 呼吸困難増強, RIDT 陰性。24時陰性, ICU 治療。2日9時, 陰性(遺伝子検査陽性)。

IV. 考察 — 新型の毒性 (virulence)

1. 毒性 決定因子は複雑である。まず、宿主の受容体の種類とその分布、受容体と結合するHA分子の親和性に相違がある。他の分子の差異により、複製(増殖)能、免疫反応の惹起やその抑制能は異なる。抗体の保有状況、気候や生活習慣に関連するウイルスの安定性や伝播様式の違いも関する。

2. HA受容体 FluウイルスはHAを介し宿主の呼吸器上皮のガラクトース連鎖シアル酸に結合し感染する。高病原性H5N1も含む鳥Fluは α 2,3連鎖(SA α 2,3Gal)受容体に結合するが、ヒトでは呼吸細気管支から肺胞(II型細胞)に局在し、他の気道にはごく少ない⁶⁾。鳥Fluがヒトヒト感染しない最大の理由と目され、本来の毒性に加え肺障害をおこす原因となる。

豚を経るなどでHAがSA α 2,6Galとの結合性を獲得するとヒトヒト感染し、パンデミックの可能性が生じる。SA α 2,6Galは鼻粘膜に豊富で喉頭、気管、気管支、細気管支、肺胞(I型細胞)にも存在する。ただし、サル気管内を含む接種で1918年パンデミック株(剖検標本のFlu遺伝子より産生)は肺組織で増殖したが(H5N1より小規模)、季節性H1N1の増殖は感度以下である⁷⁾。

1918年株のマウス適合株を高濃度鼻内接種で肺にサイトカイン高産生の感染がおき、この株の毒性和HAとの関連が指摘されている⁸⁾。

3. 2009A(H1N1)株の感染実験 新型のHAが結合するヒト肺組織の受容体もほぼSA α 2,6Galであるが親和性は1918年株よりかなり弱い⁹⁾。しかし、両者のHA抗原性は強く関連し¹⁰⁾、このような株の再現の懸念⁸⁾が現実となった。

フェレット間の新型の非接触感染のおきやすさ

は季節性と同等¹¹⁾か、それより弱い⁹⁾。鼻腔内接種後の上気道でのウイルス増殖も同等以上^{10,11)}とある一方、くしゃみ症状は少なく⁹⁾、上気道に関する結論は出し難い。

しかし、肺病変は季節性ではほとんど無いのに対し、新型ではいずれの報告も明らかである^{9,10,11)}。ただし、接種ウイルス価は非常に高く、肺病変は全例に認める。

カニクイザルを用いた感染実験(高ウイルス価;鼻腔内、気管内など同時接種;3匹ずつ)では、上気道の増殖ウイルス価は新型で高く、高熱となった。何より新型では肺全体で増殖し、強い肺胞障害を認め、季節性との差は顕著であった(気管内接種もある点に注意)¹⁰⁾。

5. ヒトの場合 メキシコやニューヨーク市の死亡者ではヒアリン膜形成を伴う肺胞障害や、顕著な下気道病変が認められ^{1,2)}、末梢肺に著明なウイルス増殖もあり、上気道病変は季節性よりむしろ弱い²⁾。

V. 考察 — 近距離空気感染

1. メキシコ 私は前号で、メキシコで重症肺炎が3~4月に多発し新型の死亡者が初期の診断確定5千人で97名と突出し、次の5千人で22名と減り、初期の米国の重症者がメキシコ旅行者に多いことに注目した。この事態は、特別な感染様式とその5~6月以降の軽減、かつ肺病変をきたしやすい性質、の二つが揃えば説明可能と考えた⁵⁾。

前者はメキシコの高度と当時の気象の点で空気感染がおきやすかったと考えた⁵⁾。後者は前章で証明された。「肺病変は空気感染による」を考察したい。重症肺炎の防止対策、メキシコの事態の再来防止に繋がる。

2. 脳症 Fluは上皮細胞に感染と同時に増殖

を開始し、あるウイルス量で発病する。脳症では上気道の炎症が嗅覚神経を経て脳内に炎症をおこすとの推定もある。表2では脳症の80%近くが感冒症状の当日か翌日に発症し、RIDTは「脳症」の全例、「脳症(軽)」の93%が脳症発症前後には陽性であった。

3. 新型のRIDT RIDT陽性はウイルス量と相関が強い。新型のRIDTの成績は季節性の同等以下とされる。増殖に関する遺伝子が鳥型で、鳥の体温(41°C位)に適しヒトの上気道では低効率などによる。感染・発症後の時間や年齢は揃え難いが、ある採取法の報告で新型のRIDT陽性例のウイルス価は中央460万RNAコピー/ml(幅0.5万~7400万)、前年の季節性H1N1では中央7400万(400万~87億)である⁴⁾。

それでも脳症例は早い段階から上気道で多量に増殖していることになる。それが大量暴露によるか、患児に増殖促進の要因があるか、変異株によるか、検討を要する。上気道の炎症が脳内に及ぶ機序やその宿主要因の解明ももちろんである。

4. 肺炎例のRIDT 肺炎も発症は早く、脳症を凌駕さえするが、RIDTの成績はかなり異なる(表2,3)。症状があるのに陰性が31%もあり(6時間前に陽性は2名のみ)、上気道での増殖の下気道への波及は考え難い。Flu症状より4,5日目の各1例はそれに該当か、自身の呼出ウイルスの下気道への吸引か細菌二次感染が考えられる。

Ⅲ章4項②のFlu発症時の症状は呼吸困難感である。肺炎例は下気道に直接感染したのではないか。二分でなく上・下気道同時感染もあり(脳炎と肺炎の合併もある)、自己の呼出ウイルスの下気道への吸引も考えられる。

5. 空気(エアゾル)感染 新型も含めFluの感染ルートは飛沫でありその付着物への接触(手

から鼻・口)もある^{12,13,14)}。空気感染もあるか意見が二分するが、受容体の密度や親和性から季節性では空気感染による下気道への感染は起き難く、否定側が主流であるのも肯ける。

空気感染には①限定的(結核;末梢肺にのみ感染しうる。N5H1も該当であろう)、②優先的(麻疹,水痘;上気道感染もあるが下気道が主)、③好機的(条件が揃った時に下気道,普通は他ルート)の3種がある¹⁵⁾。

6. 近距離空気感染 感染様式は粒子径で決まる。>50 μ mの大粒子の飛沫は上気道に沈着する。10~50 μ mの中間粒子も上気道に沈着するが、環境により瞬時に蒸発し小粒子化する。10 μ m未満、特に5 μ m未満は上気道の沈着はなく、下気道に沈着する¹⁵⁾。

Fluが空気感染するなら③好機的である。新型は受容体との親和性は季節性より大きいと推測され、機会は増す。とはいえ、①限定的や②優先的と異なり、ある程度高濃度の粒子を要する。空気感染は遠距離(病棟内,隣室など)に爆発的に発生しうることも意味するが、③では該当しない。飛沫の場合と鑑別し難く「近距離空気感染」とされる^{15,16)}。

今回の脳症と肺炎例のRIDTの成績の相違は空気感染の傍証と考える。浮遊Fluウイルスの検出は至難であるが、PCRを用いた救急室での検出報告がある¹⁷⁾。

鳥H5N1による重症肺炎も、受容体の分布よりウイルスの肺深部への吸引を示すが、鳥Fluは糞口感染し、微塵に付着したものかもしれない。

7. マスク・換気 咳の呼出粒子の99.9%は>8 μ mで¹³⁾患者のサージカルマスク装着で噴出を防止できる¹⁸⁾。呼出後に瞬時に蒸発,小粒子化する。患者の気管支鏡検査時は同室者のN95を要

する¹⁶⁾。

大部分は浮遊を続けず、床に沈着するが¹³⁾、近距離や密閉空間では小粒子の大量吸入もおこる。自然呼吸でも特に口呼吸で多量のエアゾルを出すヒトがある¹³⁾。

浮遊エアゾルは気流で容易に拡散・希釈する。ドアの開閉、室内の歩行でも影響も受け、室内の換気の心掛けで排除できる。学校は換気不良の好例とされ¹⁵⁾、肺炎が少なくない新型では心したい。浮遊ウイルスは日光や紫外線で不活化され待合室などの天井の紫外線も効果がある。

8. 妊婦と喘息 妊娠第2・3三半期と喘息は肺炎のリスクが高まる。ともに過換気・強吸気陰圧の傾向にあり(重い喘息は非発作時も)、エアゾルを下気道に吸引しやすいことが一因かもしれない。重度肥満も該当するかもしれない。また喘息患者は鼻炎があり、気道感染時は口呼吸をしやすい。

1918年頃のアスピリンの推奨投与量は過剰で1/3が過換気になるとの報告がある(3%に肺水腫も)¹⁹⁾。重症肺炎の多発に、ウイルスや大戦中の要因に加え「過換気」も示唆され興味深い。特に新型では発熱による深い呼吸の軽減は意義があるかもしれない(増殖の抑制にもなりうる)。

9. 気象と伝播 温帯ではFluの季節性は明白

で、気温と相対湿度がやや複雑にウイルス要因に影響し²⁰⁾、ヒトの密集具合、上気道粘膜の健全度、暖房・換気の様子にも絡む。

モルモットの感染実験では飛沫・空気(区別する実験は不可)感染は寒冷、低相対湿度(20~35%)で最大である²⁰⁾。伝染効率は、5℃では高湿度程下がる。20℃では湿度50%位まで急低下し、それ以上でやや回復し(飛沫核とウイルスが安定)、80%では感染は無くなる。エアゾル産生とウイルス活性の両面で、過度の乾燥を避け、50%程度の湿度を保ちたい。

なお、熱帯環境の30℃(乾燥・多湿とも)では飛沫・空気感染は無く、専ら接触感染になり流行の季節性は無くなる²⁰⁾。米国では季節性Fluでも肺炎は日本程稀でない⁵⁾。内陸気候で空気が乾燥しやすいのも一因かもしれない。

おわりに

新型Fluによる小児の脳症と肺炎・呼吸不全例のRIDTの陽性率に差異があり、肺炎が近距離空気感染によることの傍証と考える。対策と患者・児の感染時等の環境調査も望みたい。

本稿の骨子は第92回小児科学会島根地方会(平成21年12月、出雲市)で発表する。

文 献

- 1) Perez-Padilla R et al: Pneumonia and respiratory failure from swine-origin Influenza A(H1N1) in Mexico. N Engl J Med 361: 680-689, 2009
- 2) New York City Department of Health and Hygiene: Health Alert #27: Pandemic (H1N1) 2009 influenza update, revised reporting requirements and testing procedures July 8, 2009
- 3) CDC: Interim guidance for the detection of novel influenza A virus using rapid influenza diagnostic tests. online source, Aug 10, 2009
- 4) Drexler JF et al: Poor clinical sensitivity of rapid antigen test for influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus. Emerg Infect Dis 15: 1662-1664, 2009
- 5) 泉 信夫: 小児のインフルエンザ感染症の重症合併症

- と死亡 — 新型と関連して. 島根医学 29 : 153-159, 2009
- 6) Shinya K et al: Influenza virus receptors in the human airway. Avian and human flu viruses seem to target different regions of a patient's respiratory tract. *Nature* 440: 435-436, 2006
 - 7) Baskin CR et al: Early and sustained innate immune response defines pathology and death in nonhuman primates infected by highly pathogenic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 3455-3460, 2009
 - 8) Kobasa D et al: Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature* 431: 703-707, 2004
 - 9) Maines TR et al: Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science* 325: 484-487, 2009
 - 10) Itoh Y et al: In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 460: 1021-1025, 2009
 - 11) Munster VJ et al: Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. *Science* 325: 481-483, 2009
 - 12) Hall CB: The spread of influenza and other respiratory viruses: Complexities and conjectures. *Clin Infect Dis* 45: 353-359, 2007
 - 13) Brankston G et al: Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 7: 257-265, 2007
 - 14) Han K et al: Lack of airborne transmission during outbreak of pandemic (H1N1) 2009 among tour group members, China, June 2009. *Emerg Infect Dis* 15: 1578-1581, 2009
 - 15) Roy CJ et al: Airborne transmission of communicable infection — the elusive pathway. *N Engl J Med* 350: 1710-1712, 2004
 - 16) CDC: Interim guidance on planning for the use of surgical masks and respirators in health care settings during an influenza pandemic. Oct 2006
 - 17) Blachere FM et al: Measurement of airborne influenza virus in hospital emergency department. *Clin Infect Dis* 48: 438-440, 2009
 - 18) Johnson DF et al: A quantitative assessment of the efficacy of surgical and N95 masks to filter influenza virus in patients with acute influenza infection. *Clin Infect Dis* 49: 275-277, 2009
 - 19) Starko KM: Salicylates and pandemic influenza mortality, 1918-1919 pharmacology, and historic evidence. *Clin Infect Dis* 49: 1405-1410, 2009
 - 20) Lowen AC et al: High temperature (30°C) blocks aerosol but not contact transmission of influenza virus. *J Virol* 82: 5650-5652, 2008