

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：中島 典子（国立感染症研究所・感染病理部）
3. 研究開発の成果

本研究班の目的は、海外医療機関と連携して、今後、国内発生も考えられる鳥インフルエンザウイルス（H5N1、H7N9）ヒト感染症ならびにその死因である急性呼吸速迫症候群（ARDS）の病態を解明するとともに、鳥インフルエンザの迅速診断法と治療法を開発することである。①早期迅速診断法の実用化、②小児重症 ARDS の病因ならびにバイオマーカーの検索、③重症 ARDS の治療プロトコルの確立を研究開発目標とした。①**早期迅速診断法の実用化**：平成 25-26 年度に影山研究開発分担者らが確立した、インフルエンザの型・亜型が同定できる迅速簡便なウイルス診断キットの有効性の検証を国際医療機関で行うことを試み、最終年度にベトナム、ハノイのバクマイ病院と連携研究実施契約が結ばれ、双方で策定した共同研究プロトコルに沿って連携研究を行った。ICU 科、呼吸器科、感染症科にインフルエンザ様症状で入院した計 120 例の患者の上気道、下気道から、入院時に採取された検体を用いて、インフルエンザウイルスを含む呼吸器感染症関連ウイルス 16 種類について Direct RT-LAMP 法をベースとした迅速、簡便な核酸検査法と 33 種類のウイルス・細菌病原体ゲノムを検出する市販のマルチプレックス PCR、RT-PCR 法（MP-PCR 法）を使用して、原因となるウイルス等の探索を行い、バクマイ病院における呼吸器感染症を引き起こすウイルスのトレンド解析を行った。導入した Direct RT-LAMP 法はほぼ全ての例で、MP-PCR 法の結果と一致し、信頼性の高い検査である事が検証された。②**小児重症 ARDS の病因ならびにバイオマーカーの検索**：鳥インフルエンザの主な死因である重症 ARDS の病態について研究プロトコルを作成し、ハノイ国立小児病院・小児集中治療室（NHP-PICU）に入院した、肺炎に併発する重症 ARDS 症例を解析対象とし、平成 25 年 11 月より平成 27 年 6 月まで該当患者を登録した。集積した 61 例の患者の平均年齢は 1 歳で、55%が死亡、60 例に何らかのウイルスゲノムが検出され、半数以上で重複感染がみられた。細菌・真菌感染併発例は 39%に見られ、その 79%が死亡した。麻疹関連肺炎で死亡した小児 16 人の肺病理組織を分子病理学的に解析した結果、10 人はアデノウイルス 7 型肺炎が死亡原因であったことがわかった（Emerg Infect Dis, 22(4), p687-690, 2016）。また重症 ARDS の病勢評価のための血清中のバイオマーカーを同定することを目的に PICU 入院時のサイトカイン・ケモカイン濃度を測定した結果、PICU 入院時の血清 IFN $\gamma$  値は、呼吸器ウイルス感染を伴う重症 ARDS の病態／予後を評価できるバイオマーカーとなることが示唆された。また松井分担研究開発者らは重症 ARDS 症例について、性別・年齢等を切り口に解析することにより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を探索した。③**重症 ARDS の治療プロトコルの確立**：本研究班が NHP-PICU に導入した大量  $\gamma$  グロブリン療法の有効性を 21 例のインフルエンザ関連重症 ARDS 症例に対して、後ろ向きに解析したところ、治療症例で有意に死亡率が低いことがわかった。ヒト組み換えトロンボモジュリン（rTM）は抗凝固作用のみならず、抗炎症作用を有する既存薬として注目されており、本間分担研究開発者らは国内の慢性進行性間質性肺炎の急性憎悪症例における rTM の有効性について報告した（Respiration 89(3), 201-207, 2015）。鳥インフルエンザウイルス感染症等による重症呼吸器感染症/ARDS に対する新しい併用療法として rTM を使用するというパイロットスタディについて平成 25 年度より NHP-PICU 医師らと討議してきたが、平成 27 年 5 月にプロトコルが確定し、8 月までに両国の倫理審査承認を得て、9 月より症例登録を開始した。平成 28 年 3 月までに予定通り 3 例の症例登録が完了し、DIC を併発した重症 ARDS の患者に rTM を投与した結果、3 例とも軽快した。以上より大量  $\gamma$  グロブリン療法、rTM 療法は、鳥インフルエンザに重症 ARDS が併発した場合考慮すべき併用療法となる可能性が示された。