

インフルエンザによる呼吸不全の発症機構

今井 由美子

秋田大学大学院医学系研究科情報制御学・実験治療学講座

(平成 22 年 2 月 8 日掲載決定)

Mechanisms of respiratory failure mediated by Influenza virus infection

Yumiko Imai

*Department of Biological Informatics and Experimental Therapeutics,
Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan*

はじめに

2009 年 4 月、メキシコと米国でこれまで検出されていなかった新しいタイプのブタ由来のインフルエンザウイルスの感染者が報告された。このように新たに人から人に伝染する能力を有することとなったインフルエンザを新型インフルエンザと呼ぶ。その後、新型インフルエンザはまたたく間に全世界に広がり、世界的大流行（パンデミック）を起こしている。インフルエンザは過去にも 30～40 年毎にパンデミックを起こしているが、現在私たちは、2009 年 H1N1 インフルエンザのパンデミックの真っ只中にある。これまでのところ、新型インフルエンザは弱毒型であるものの季節性インフルエンザよりは毒性が強いとされている。海外では集中治療を必要とする重症例が多数報告されている。日本においてはその数は海外に比べて明らかに少ないものの、昨年秋以降、患者数の爆発的増加に伴い急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、心筋炎、脳炎などの重症例が報告されている。その中には体外式膜型人工肺（ECMO）を必要とするような超重症例も含まれている。

このような状況を背景に、ここではまず、新型イン

フルエンザウイルスの特徴および臨床像、特に国内外の重症例に焦点を当てて述べる。次いで、インフルエンザウイルスが ARDS をはじめとした重篤な呼吸不全を引き起こすメカニズムに関して最近の知見を中心に述べたい。

インフルエンザウイルスの性状 —構造と増殖機構—

インフルエンザウイルスには、A 型、B 型、C 型があるが、新型インフルエンザや季節性インフルエンザを引き起こすのは、A 型インフルエンザウイルスである。インフルエンザウイルスは、エンベロープを持つマイナス鎖、一本鎖 RNA ウイルス（図 1）で、表面にヘマグルチニン（HA）とノイラミニダーゼ（NA）というスパイクタンパク質を持っている。抗原性の違いから HA は 16 の亜型（H1～H16）に、NA は 9 の亜型（N1～N9）に分けられ、これらの組み合わせで H1N1、H5N1、H3N2 等の様々なタイプに分類される。現在流行している新型インフルエンザウイルスは、H1N1 型であることがわかり、当初ブタインフルエンザウイルスと呼ばれていたが、現在は“2009 年 H1N1 インフルエンザウイルス”と呼ばれている。ウイルスは、HA や NA の他にも、PB1、PB2、PA、NP、NA、M1、M2、NS1、NS2 といったウイルスタンパク質を持っている（図 1）。そして、粒子の中心には、8 文節からなるウイルスゲノム（RNA）を持ち、これがそれぞれ上述のウイルスタンパク質をコードしている。

ウイルスは、細胞内小器官を持たないので、自己複

Correspondence: Yumiko Imai, M.D.
Department of Biological Informatics and Experimental
Therapeutics, Akita University Graduate School of Medicine,
1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
Tel: 81-18-884-6065
Fax: 81-18-836-2603
E-mail: imai@med.akita-u.ac.jp
※平成 21 年 1 月 9 日 新任教授就任講演

(10)

インフルエンザによる呼吸不全の発症機構

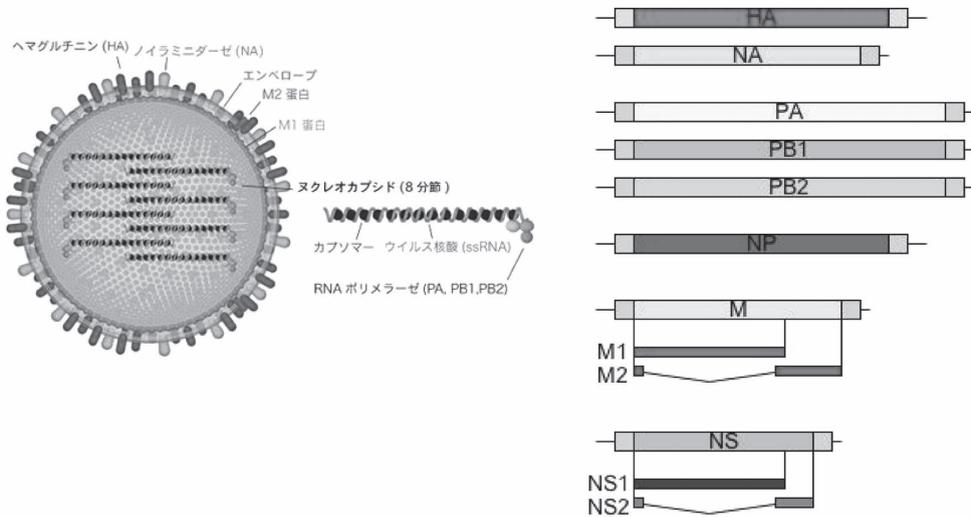


図1. Structure and genome of influenza A virus (ウィキペディアより抜粋, 一部改変)

製することができないので、宿主の細胞に侵入して、宿主のシステムを利用して子孫ウイルスを作るというユニークな方法で増殖する。具体的には、インフルエンザウイルスの感染は、HA タンパク質が宿主の細胞表面の受容体であるシアル酸に結合することによって始まる(吸着)。吸着したウイルスは細胞内に取り込まれ(侵入)、その後エンドゾームという細胞内器官で、膜融合が起きて、ウイルス RNA が細胞質内に放出される(脱殻)。放出された RNA は、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼという酵素のはたらきで、細胞質内あるいは核内で、子孫ウイルスの部品にあたるウイルスタンパク質とゲノムを合成する。これらウイルスの部品は、細胞膜に移行して細胞表面で新しいウイルスが組み立てられ、これがノイラミニダーゼ (NA) の働きで切り出され(出芽)、子孫ウイルスが細胞外に放出される(図2)。

ウイルスの変異と新型インフルエンザの出現

上述のような増殖プロセスでウイルスの遺伝情報が子孫ウイルスに伝えられるが、この際、間違っただけの遺伝情報が伝わることもある。これがウイルスの変異である。インフルエンザウイルスのように分節を持つウイルスでは、一つの細胞に同種の異なったウイルス株が混合感染すると、両方の親ウイルスの遺伝子分節がさまざまな組み合わせで混ざり合って子ウイルスに取り

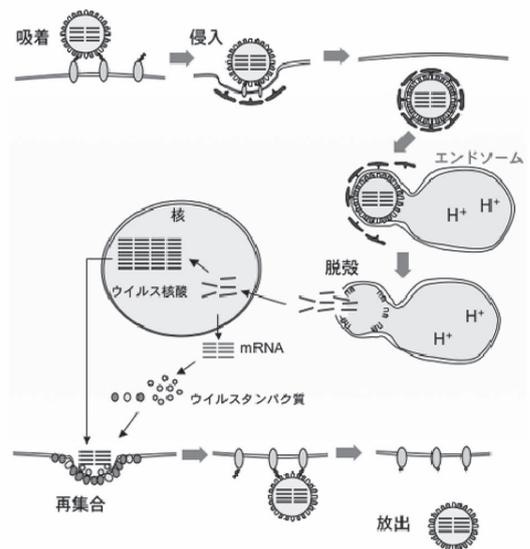


図2. Replication cycle of influenza A virus (ウィキペディアより抜粋)

込まれることがある。これをリアソートメントという。新型インフルエンザウイルスの出現はこの機序によるものである。現在パンデミックをおこしている 2009 年 H1N1 インフルエンザウイルスは、それ以前に流行していたヒトのインフルエンザウイルス、トリのイン

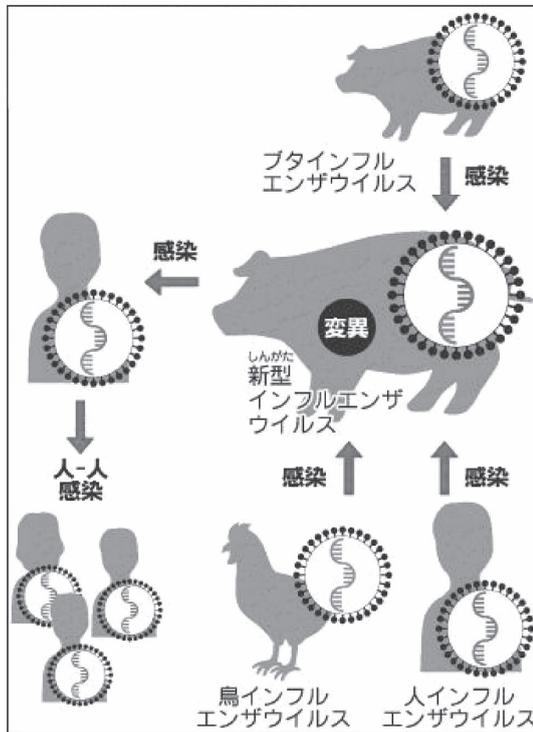


図3. Emerging of novel influenza virus and reassortment

毎日新聞 <http://mainichi.jp/select/wadai/wakaru/kagaku/archive/news/2009/20090612org00m040021000c.html> より引用

フルエンザウイルス、ブタのインフルエンザウイルスがブタに混合感染し、リアソートメントを起こして、新しいタイプのウイルスが出現し、これがヒトからヒトに感染する能力を有して新型インフルエンザウイルスとなったものである(図3)。また、インフルエンザウイルスをはじめとしたRNA型ウイルスはDNA型ウイルスに比べ、点変異が起き易い。とりわけ、インフルエンザウイルスの変異は、HAやNAに起きやすいことが知られている。インフルエンザウイルスが、毎年のようにヒト世界で流行を引き起こすのは、HAやNAの抗原変異が起こるために、以前に流行していたウイルス株に対する抗体を持っていても、もはやウイルスを中和できないためと考えられている。このように、リアソートメントによって出現した新型インフルエンザウイルスは、HAやNAを中心に抗原変異を起こして、どんどん性質を変化させヒト世界でサバイバルしている。現在パンデミックを起こしている新型

インフルエンザウイルスも常に変異を続けているので、今後、病原性が変化したり、あるいは抗ウイルス薬(タミフル)耐性株が出現してウイルスの性質が変わる可能性が考えられる。

新型インフルエンザの臨床像

新型インフルエンザの症状は突然の高熱、咳、咽頭痛、倦怠感に加えて、鼻汁・鼻閉、頭痛等であり季節性インフルエンザと類似している。今までのところ、新型インフルエンザは弱毒型であるものの季節性インフルエンザよりは若干毒性が強いとされている。ほとんどの人は感染しても軽症で回復しているが、慢性呼吸器疾患(喘息等)、慢性心疾患、糖尿病などの代謝性疾患、腎機能障害(透析を受けている人)などの基礎疾患のある人、あるいは妊娠中の人では、重症化することがある。海外では集中治療を必要とする重症例が多数報告されており、その中には体外式膜型人工肺(ECMO)を必要とするような最重症ものも含まれている。日本においても本年10月以降、患者数の爆発的増加に伴いARDSをはじめとした重症例の報告が相次いでいる。以下に国内外の重症例の臨床像について述べる。

—海外重症例の報告—

まず、最初にパンデミックの起きたメキシコでは、2009年3月から6月までの3カ月に発生した899例の新型インフルエンザ感染者中入院を必要とする重症例58例(6.5%)に関して以下のように報告されている¹⁾。重症化したケースの年齢は若年者に集中しており、大部分が入院後24時間以内に呼吸不全(ARDS)を呈しICUに収容された。平均P(PaO₂)/F(F_IO₂)比が83という低酸素症、CKならびにクレアチニンの上昇、多臓器不全の合併を特徴とした。そして58例中24例(41.4%)が死亡した。生存例と死亡例の比較からはタミフルをはじめとしたノイラミニダーゼ阻害薬の投与の無が高い死亡率と関連があった。

次に、メキシコと同時期にパンデミックに見舞われた米国カリフォルニアでは、California Pandemic(H1N1) Working Groupが2009年4月から8月までの4カ月間に発生した新型インフルエンザ重症例1088例に関して報告している²⁾。患者年齢の中間値は27歳で季節性インフルエンザより低く、61%で胸部X線異常陰影を認め、31%がICUに収容され、4%に

(12)

インフルエンザによる呼吸不全の発症機構

二次性細菌感染の合併がみられた。21%は抗ウイルス薬の投与を受けていなかった。1,088例中118例(11%)が死亡し、死因の大部分はウイルス性肺炎あるいはARDSであった。また重症化した症例は小児で多いものの、死者は50歳以上の比較的高齢者で多かったと報告している。また、2009年4月から8月までの4か月間にカナダで発生した重症例168例に関しては、患者年齢の中間値は32.3歳、28病日死亡率は14.3%で、ショックあるいは多臓器不全の合併を高率に認めた³⁾。90.5%がノイラミニダーゼ阻害薬の投与を受けているが、全例でICU収容時は高度の低酸素症を認め、81.0%に人工呼吸、13.7%にNO吸入療法、11.9%に高頻度振動換気法(HFO)が施行された。そして、4.2%には体外式膜型人工肺(ECMO)が施行されており、救命に難渋する非常に重篤な呼吸不全の合併があったものと思われる。

その後、新型インフルエンザは冬を迎えた南半球を

直撃した。オーストラリアおよびニュージーランドでは、2009年6月から8月までの2か月間に新型インフルエンザによるARDSに対して68例でECMOを施行した⁴⁾。この間ECMOが施行されていないARDSは133例あり、新型インフルエンザによるARDSの1/3でECMOが必要となった。ECMO施行例の患者年齢の中間値は34.3歳で、ECMO施行前の平均P/F比は56と高度の低酸素症を認め、PEEPは18 cm-H₂O、Lung injury score 3.8と極めて重篤な呼吸不全を合併していた(表1)。平均ECMO施行期間は10日間であった。報告時には68例中48例が生存してICUを出ており、14例が死亡しECMO施行例の死亡率は21%であった。

これらのことから、今回の新型インフルエンザは弱毒型ではあるが、季節性インフルエンザより明らかに毒性が強く、海外では若年者を中心に、病態の急激な増悪、著しい低酸素症を特徴とするARDSを併発し

表1. Severity of ARDS before commencement of ECMO

Characteristics	2009 Influenza A (H1N1)		
	Confirmed Infection (n=53)	Suspected Infection (n=15)	All Infections (N=68)
Ventilation parameters, median (IQR)			
Lowest Pao ₂ /Fio ₂ ratio	55 (48-65)	57 (45-62)	56 (48-63)
Highest Fio ₂	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)
Highest PEEP, cm H ₂ O	18 (15-20)	15(14-18)	18 (15-20)
Highest peak airway pressure, cm H ₂ O	36 (34-40)	34 (29-36)	36 (33-38)
Lowest pH	7.2 (7.1-7.3)	7.2 (7.1-7.3)	7.2 (7.1-7.3)
Highest Paco ₂ , mmHg	69 (54-86)	67 (61-73)	69 (54-83)
Highest tidal volume, mL/kg	5.6 (4.8-6.6)	5.7 (4.4-6.7)	5.6 (4.6-6.7)
Quadrants of radiograph infiltrate, No.	4 (4-4)	4 (4-4)	4 (4-4)
Acute lung injury score ^a	3.8 (3.3-4.0)	3.5 (3.3-3.8)	3.8 (3.5-4.0)
Pneumothorax pre- ECMO, No. (%)	9 (17)	1 (7)	10 (15)
Rescue ARDS therapies used, No. (%)			
Recruitment maneuver	30 (66)	8 (66)	38 (67)
Prone positioning	11 (22)	1 (8)	12 (20)
High-frequency oscillation	3 (6)	0	3 (5)
Nitric oxide	19 (38)	1 (8)	20 (32)
Prostacyclin	12 (23)	2 (15)	14 (22)

Abbreviations : ARDS, acute respiratory distress syndrome ; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation ; Fio₂, fraction of inspired oxygen ; IQR, interquartile range ; PEEP, positive end-expiratory pressure.

^aData were missing in 4 cases for Pao₂/Fio₂ ratio, in 4 cases for PEEP, in 17 cases for lung compliance, and in 5 cases for quadrants of radiograph infiltrate.

ていることがわかった。

—国内の重症例—

国内では、2009年5月16日最初の感染者が神戸で確認された。その後、当初の封じ込め対策が効を奏して5月末には一旦感染者数が減ったものの、6月以降感染者は増加し続けている。8月24日以降は感染者の全数把握は行っていないが、現在学校や集会で増幅されながら市中に広く広がりパンデミックを起している。とりわけ、10月以降患者数は爆発的に増加した⁵⁾。厚生労働省が発表した2009年10月28日までの新型インフルエンザによる入院患者数の累計は3,746名で、うち重症化して集中治療室 (ICU) で人工呼吸を使用された症例が161例、死亡が32例である。死亡者の対入院者数比は0.85%である。この数字は上述の海外の重症例の報告と比べ明らかに低い。ウイルスの遺伝子配列はこれまで国内で検出されたものと海外のそれは同一であるので、空気汚染や高度等の環境要因、感染予防対策、医療システム、あるいは何らかの宿主 (ヒト) 側の因子がこの違いに関与しているものと考えられる。また、国内重症例の年齢は海外の報告と類似しており、5-19歳といった若年層に感染者が多く、60歳以上に死亡者が多い。また、慢性呼吸器疾患 (喘息等)、慢性心疾患、糖尿病などの代謝性疾患、腎機能障害 (透析を受けている人) などの基礎疾患のある人、あるいは妊娠中の人では、重症化しやすいことがわかった。一方最近、小児あるいは比較的若年者で、特別な基礎疾患がないにもかかわらずARDS、急性脳症、あるいは心筋炎を合併した症例が報告されている。2009年10月7日、日本小児科学会新型インフルエンザ対策室が発表した小児新型インフルエンザ重症例の動向⁵⁾によると、重症の呼吸不全を合併した症例では、発熱から発症までが短時間で、著明な低酸素症を呈し、胸部レントゲン所見で急速な悪化を示すという特徴が報告されている。このような重症例では人工呼吸が、さらに超重症例では今までのところ少数ではあるが体外式膜型人工肺 (ECMO) 等の救命治療が施行されている。これらのことから、今回の新型インフルエンザは、国内においても、とりわけ小児を中心に重篤化することがあり注意が必要と思われる。サルやフェレットなどの動物を使った実験でも、新型インフルエンザウイルスは、従来の季節性インフルエンザウイルスと比較して、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報告されている⁶⁾。

今後ウイルスが変異して毒性が変化する可能性がある。また、これまでのところ、新型インフルエンザにはタミフルが有効であるが、今後、抗ウイルス薬耐性ウイルスが出現することも考えられる。従って、重症化して人工呼吸あるいはECMO等の集中治療を必要とする症例が今後増える可能性を念頭においた対策が必要であると考えられる。

高病原性インフルエンザとARDS

2003年来アジアを中心に流行しているH5N1鳥インフルエンザ⁷⁾や1918年にパンデミックを起こしたスペインかぜ⁸⁾においては、感染すると高率に重症化し、このような病原性の高いインフルエンザを高病原性インフルエンザと呼ぶ。とりわけ、H5N1鳥インフルエンザに感染したヒトの死亡率は60%に及び、この高い致死率の原因は、ARDSとそれに引き続く多臓器不全である。ARDSは、インフルエンザだけではなく、敗血症、細菌性肺炎、胃液誤嚥、外傷等の様々な要因で引き起こされる。それぞれ異なる要因でARDSが誘導されるが、その病態は制御範囲を逸脱した過剰炎症、炎症性サイトカインの過剰産生、いわゆるサイトカインストームで特徴づけられる⁹⁾。ARDSでは、びまん性肺胞損傷 (diffuse alveolar damage: DAD) と肺血管透過性の亢進による肺浮腫が引き起こされ、その結果、急激に酸素化の低下 (酸素飽和度、動脈血酸素分圧の低下) ならびに二酸化炭素の蓄積 (動脈血二酸化炭素分圧の上昇) が起こる。胸部X線はびまん性の陰影を特徴とし、瞬く間に肺が真っ白になる。このような病態に陥ると、人工呼吸による呼吸補助が生命維持のために必須となる。これまでのところ、インフルエンザウイルスがなぜこのような重篤な病態を引き起こすのか、そのメカニズムは十分には解明されていないが、以下にこれまでの研究でわかってきたことを中心に述べたい。

まず、鳥インフルエンザウイルスのヘマグルチニン (HA) は $\alpha 2-3$ シアル酸レセプターに結合するが、ヒトインフルエンザウイルスのHAは $\alpha 2-6$ シアル酸レセプターに結合する。通常、ヒトインフルエンザウイルスを認識する $\alpha 2-6$ シアル酸レセプターは、ヒトでは上部気道粘膜に多く存在し、H5N1鳥インフルエンザウイルスを認識する $\alpha 2-3$ シアル酸レセプターは肺胞上皮細胞をはじめとした下部気道に多く存在する。従って鳥インフルエンザウイルスはヒトでは上気道よ

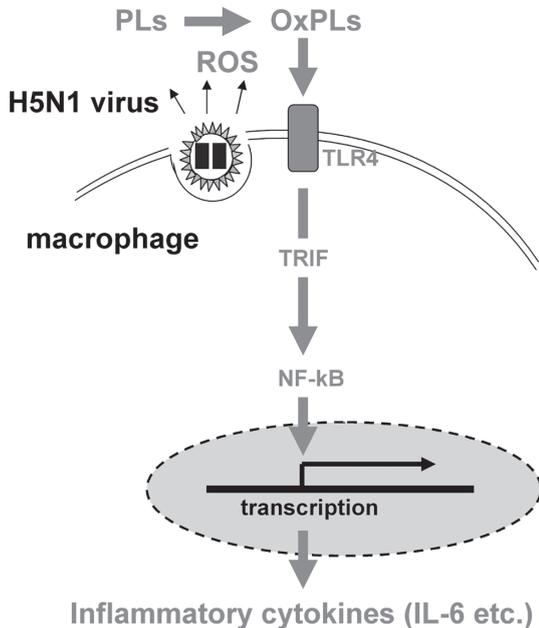


図 4. Oxidative stress and hyper-response of innate immune system lead to severe respiratory failure in highly pathogenic influenza virus infection (Imai et al. (2008) *Cell* 133, 235-249 より)

り肺胞に結合しやすいため、ARDSをはじめ末梢気道の病変を起こしやすいと考えられている¹⁰⁾。今回の新型インフルエンザウイルスは、鳥由来のウイルスの性質が残っており、 α 2-3シアル酸レセプターとの親和性を維持していることが報告されている。このことは新型インフルエンザウイルスが従来の季節性インフルエンザウイルスと比較して肺胞レベルの病変が強いこと⁶⁾と関連がある可能性がある。また、高病原性H5N1は従来型のヒトインフルエンザと異なりウイルスの増殖部位が呼吸器系に限定されず全身の臓器において増殖する力がある。通常、HAが活性化するには、HA基がヒトでは呼吸器にしか存在しないタンパク質分解酵素によって開裂される過程が必要とされるが、高病原性H5N1ではヒトの全身にあるタンパク質分解酵素で開裂が起きるためである。このことは、ヒトが高病原性H5N1に感染した場合の死亡率の高さとなると考えられている。さらに、ウイルスタンパクのアミノ酸変異と病原性に関してリバースジェネティクスの手法を応用した研究がなされている。河岡らは、PB2の627番目のアミノ酸の変異が高病原性に参与していることを見出した。また、NS1の92番目のアミノ酸

変異とH5N1の病原性の関係が報告されている。一方、インフルエンザウイルスは、増殖の過程で、宿主の細胞内に、子孫ウイルスの部品にあたるウイルスタンパク質とゲノムを大量に合成する(図2)。これらに感染性はないが、宿主細胞にいろんな免疫反応を起こしたり、重症化につながるシグナル伝達系を可動させることが考えられる。私共は、H5N1インフルエンザでは、通常ウイルスに対して防御的に働く自然免疫が過剰に応答して(暴走を起こして)、逆に病態を悪化させこれがARDSの病因となっていることを見出した(図4)¹¹⁾。この過程にマクロファージをはじめとした炎症細胞における酸化ストレスとリン脂質の酸化修飾が関与していることがわかった。このようにインフルエンザが重症化するメカニズムには、ウイルス自身の因子と、ウイルス・宿主の相互作用に関わる因子が重要であると考えられるが、まだまだ未解明な点が多くこれからの研究の進歩が期待される。

参考文献

- 1) Domínguez-Cherit, G., Lapinsky, S.E., Macias, A.E., et al. (2009) Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA*, 302, 1880-1887.
- 2) Louie, J.K., Acosta, M., Winter, K., et al. (2009) Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA*, 302, 1896-1902.
- 3) Kumar, A., Zarychanski, R., Pinto, R., et al. (2009) Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA*, 302, 1872-1879.
- 4) Davies, A., Jones, D., Bailey, M., et al. (2009) Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*, 302, 1888-1895.
- 5) 森島恒雄, http://www.jpeds.or.jp/influenza/influenza_091105.pdf
- 6) Itoh, Y., Shinya, K., Kiso, M., et al. (2009) In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature*, 460, 1021-1025.
- 7) Beigel, J.H., Farrar, J., Han, A.M., et al. (2005) Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med*, 353, 1374-1385.
- 8) Tumpey, T.M., Basler, C.F., Aguilar, P.V., et al. (2005) Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 310, 77-80.
- 9) Ware, L.B. & Matthay, M.A. (2000) The acute re-

- spiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, **342**, 1334-1349.
- 10) Shinya, K., Ebina, M., Yamada, Y., Ono, M., Kasai, N. and Kawaoka, Y. (2006) Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature*, **440**, 435-436.
- 11) Imai, Y., Kuba, K., Neely, G.G., *et al.* (2008) Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*, **133**, 235-249.