

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08883

研究課題名（和文）インフルエンザ肺炎の早期診断法の確立とサイトカインパネルを用いた重症化機序の解明

研究課題名（英文）Establishment of an early diagnosis method for influenza pneumonia and elucidation of the mechanism of severe illness using a cytokine panel

研究代表者

林 正周（hayashi, masachika）

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：40463997

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：2018/19、2019/20シーズンともにインフルエンザ罹患者数が例年より少ない傾向であった。そのため、少ないインフルエンザ罹患者数の中でインフルエンザ肺炎を発症した症例はごくわずかにとどまった。さらに、2020/21シーズンは新型コロナウイルス感染症の影響により、インフルエンザが流行することがなくインフルエンザ罹患者自体ほとんどいなかった。以上から、解析に足るだけの症例集積が達成できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インフルエンザ罹患者数の減少、インフルエンザ肺炎発症症例の減少、さらには新型コロナウイルス感染症の流行という予期せぬ出来事が重なってしまったことから、十分な解析が可能な症例数の確保が困難であり、本課題によってインフルエンザ肺炎の重症化機序を解明することはできなかった。ただ、新型コロナウイルス感染症はいずれ収束し、インフルエンザが再興する時代が来るであろう。その時に改めて重症化機序の解明に取り組みたい。

研究成果の概要（英文）：In both the 2018/19 and 2019/20 seasons, the number of influenza cases tended to be lower than in previous years. As a result, only a few cases of influenza pneumonia developed among the small number of influenza cases. Furthermore, due to the impact of COVID-19, there was no influenza epidemic in the 2020/21 season, and there were almost no influenza cases. Therefore, we were not able to collect enough cases for analysis.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：インフルエンザ肺炎 重症化 サイトカインパネル 迅速検査

(1) . 研究開始当初の背景

インフルエンザは毎年冬季に流行するウイルス感染症である。その伝染力は非常に強く、本邦では1シーズンに人口の5~10%、日本では600~1200万人が罹患する。多くは軽症であり、対症療法のみで自然治癒する一方、小児や高齢者では重症化し死亡に至るケースがある。2009/2010シーズンに大流行したインフルエンザ A/H1N1pdm09(以下、H1N1pdm09)は、非高齢健康成人に重症例、死亡例が多いことが報告された。それらの多くは、原発性ウイルス性肺炎が原因であった。重症肺炎を診療するうえで、1. 早期診断、2. 治療成績の向上、の2点が医療現場に求められる最重要課題である。

(2) . 研究の目的

2009/2010シーズンのサーベイランスの結果、抗インフルエンザ薬による早期治療が重症化予防に有効であることが明らかとなり、インフルエンザを早期に診断することがインフルエンザ診療の根幹をなす。インフルエンザウイルスの検査法として、培養細胞によるウイルス分離や感染初期と回復期のペア血清を用いた血清診断が一般的な検査として用いられていた。しかし、結果を得るのに時間がかかり、治療に結びつけることは難しい。1999年に導入された迅速診断キットは、15分以内で判定を行えるためにインフルエンザ診療に大きな変革をもたらした。すなわち、インフルエンザ流行期に高熱、上気道症状、全身倦怠感、筋痛などのインフルエンザ様症状を認めた場合にはまず上気道検体(鼻腔拭い液、鼻腔吸引液、咽頭拭い液)の迅速検査を行い、陽性であれば抗インフルエンザ薬(主にノイラミニダーゼ(NA)阻害薬)を投与する、という診断・治療の流れが臨床現場に浸透した。季節性インフルエンザの迅速検査の精度は、概ね感度90%以上、特異度は100%に近い。しかし、H1N1pdm09に対する迅速検査の感度は、季節性インフルエンザのそれと比べ明らかに低いことが指摘され、海外では10~70%、国内でも80%程度と報告されている。インフルエンザ様症状とともに胸部画像検査で肺炎を疑う陰影を呈する患者のインフルエンザ迅速検査が陰性であった場合、インフルエンザ肺炎と臨床所見が類似する他疾患(細菌性肺炎、非定型肺炎、急速進行性間質性肺炎など)を鑑別すること困難な場合もあり、診断の遅れや抗インフルエンザ薬投与の遅れから、インフルエンザ肺炎患者の予後が悪化することが懸念される。当院および関連病院で経験した2013/2014シーズンにおけるH1N1pdm09肺炎症例の検討でも、インフルエンザ迅速検査陰性例は全例初期診断を誤っており、アウトカムに影響を及ぼしている。

また、他疾患と誤って診断された場合、不必要な検査・治療が行われることとなり、それに伴う医療経済的なコスト増加も大きな問題である。以上の観点から、迅速検査陰性インフルエンザ肺炎を早期診断するためのシステムを構築することは大変意義深いものであることに異論はない。

インフルエンザ A/H1N1pdm09によるウイルス性肺炎は宿主の過剰な免疫応答によるサイトカインストームに起因すると考えられている。これまでの報告では、血清中のTNF- α 、IL-6、IL-10、などが、バイオマーカーの候補として挙げられている。しかしながら、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。

サイトカインパネルは、マルチプレックスアッセイ法により多種類のサイトカインを同時に測定することでサイトカインシグナルの全体像を把握することができる、新しい測定系である。当科における急速進行性間質性肺炎症例の検討では、治療前の抗 CADM-140/MDA5 抗体価と 38 種の血清サイトカイン濃度との相関を調べたところ、0.4 以上の相関係数を示すサイトカインが 13 種類みられた。インフルエンザ肺炎に関する報告は少なく、今後の検討が待たれている。

(3) . 研究の方法

対象

年齢：20 歳以上、性別：不問

新潟大学医歯学総合病院とその関連病院を受診し、発熱や呼吸器症状とともに胸部 CT で両肺に浸潤影またはすりガラス影を認める症例を対象とする。

迅速検査

上気道検体（鼻腔拭い液、鼻腔吸引液、咽頭拭い液）および下気道検体（喀痰または気管支肺胞洗浄液）を採取し、迅速検査を行う。迅速検査キットの種類は不問とする。

ウイルス学的検討

- a. 検体保存
- b. ウイルス分離培養
- c. ウイルス型別
- d. 薬剤感受性試験
- e. ウイルス量測定
- f. ウイルス遺伝子検査
- g. HI 抗体価による感染確認

サイトカインパネル 上述の保存血清からサイトカインパネル解析を行う。解析には Luminex[®]/マルチプレックス[®] サスペンションアレイを用いて、38 種類のサイトカイン/成長因子を同時に測定する。

4 . 研究成果

2018/19、2019/20 シーズンともにインフルエンザ罹患者数が例年より少ない傾向であった。そのため、少ないインフルエンザ罹患者数の中でインフルエンザ肺炎を発症した症例はごくわずかにとどまった。さらに、2020/21 シーズンは新型コロナウイルス感染症の影響により、インフルエンザが流行することがなくインフルエンザ罹患者自体ほとんどいなかった。以上から、解析に足るだけの症例集積が達成できなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小屋 俊之 (Koya Toshiyuki) (90444158)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関