

緊急報告

重症急性呼吸器症候群 (SARS ; Severe Acute Respiratory Syndrome) に関する知見

¹国立国際医療センター呼吸器科, ²同 エイズ治療・研究開発センター,³国際協力事業団(JICA)国際緊急援助隊事務局川名 明彦¹⁾ 照屋 勝治²⁾ 山下 望³⁾

Key words : SARS ; Severe Acute Respiratory Syndrome, Infection Control, Vietnam

要 旨

重症急性呼吸器症候群(Severe Acute Respiratory Syndrome, 以下 SARS と略)は, 突如出現し, 急速に世界に拡散しつつある. 同時にこの疾患の病態解明も驚くべきスピードで進行している. 本疾患に関する現時点での知見を, 我々の調査結果を含めて概説したい. なお, 原稿執筆から校正までのわずかの間にも新たな研究成果が蓄積されており, 特に重要と思われる最新情報に関しては校正時に(注)として追加記載した.

〔感染症誌 77 : 303 ~ 309, 2003〕

1. 「原因不明の重症肺炎」流行の始まり

2003年2月中国政府は, 前年11月頃より広東省で原因不明の異型肺炎が流行し, それまでに305名が発病し, 5名が死亡したことを報告した.

次いで隣接する香港からも, 3月初旬より同様の異型肺炎が流行し始め, 特に病院内で医療スタッフを中心に多数の感染者が出ているという報告がなされた.

ベトナムのハノイでは, 香港から来た肺炎患者を受け入れた病院で, 20名以上の医療スタッフが続々と類似の肺炎に感染するという事件が発生していた.

このように, 中国広東省, 香港, ベトナムでそれぞれ原因不明の肺炎が流行し始めたことを受け, WHOは3月12日, 世界に向けて「異型肺炎の流行に関する警報(Global alert)」を出した¹⁾. WHOがこの種の警報を出すのは同機関が設立さ

れた1948年以来初めてのことであった. この中で, 医療従事者への感染のリスクが高いため厳重な感染管理が必要であることが強調された. 病原体に関しては全く不明であった.

WHOは, ホームページ上でこの肺炎を重症急性呼吸器症候群(Severe Acute Respiratory Syndrome ; SARS)と表現した.

2. ベトナムでの調査と考察

SARSの被害を受けていたベトナム政府は, WHOの警報を受け, 日本に対し緊急援助を要請した. 日本政府は国際協力事業団(以下JICAと略)を通じ, 直ちに国際緊急援助隊専門家チームを派遣することを決定した. WHOの報告によるとこの時点でベトナムに47人のSARS患者がいるとされ, 実態の不明な中国を除くと同国は世界最大の流行地であった. 我々はチームの専門家として3月16日から同25日までハノイに滞在し, 治療方針や感染対策についての助言, 感染防御資器材の供与ならびに調査を行った.

最初の症例を受け入れた French Hospital(以下

別刷請求先 : (〒162 8655 東京都新宿区戸山1 21 1
国立国際医療センター呼吸器科

川名 明彦

フレンチ病院)は、ハノイの中心部にあり比較的医療水準の高い病院である。2月26日に香港から来た肺炎患者(後にSARSと判明)が入院して約1週間が経過した頃から同病院スタッフが続々とSARSを発症し、我々の調査開始時点で同病院には39名が入院していた。同病院のSARS入院患者の内訳を図1に示す。看護職員が感染者の半数(20人, 51%)を占め、以下医師が9人(23%)、助産婦と患者家族がそれぞれ3人(8%)となつて

いた。フレンチ病院はこの事態のため、外来を閉鎖し、3月12日以降は隣接するBach Mai Hospital(以下バックマイ病院)にSARS患者を入院させる措置をとった。

バックマイ病院は約1,400床の総合病院で、ハノイ医科大学の最重要教育病院である。1994年から日本が援助を開始、2000年には無償資金協力により新病棟が建築されている。SARS患者を新たに受け入れることになった同病院ではWHOの助言を受け、当初から敷地内の別の建物(熱帯病研究所病棟)にSARS患者を隔離し、厳重な感染対策を開始した。日本政府も直ちにJICAを通じて我々を含む国際緊急援助隊専門家チーム(第一陣・第二陣)を現地に派遣し、感染管理を支援し、感染対策用器材の供与(約1,300万円相当)を行った。

バックマイ病院にはその後、合計26名のSARS患者が入院したが、5月10日現在まで、医療スタッフへの感染は1例も報告されていない。図2に、フレンチならびにバックマイ両病院に入院した日毎のSARS患者数を示した。2月26日に第1例目が入院し、約1週間の潜伏期間を経て院内感染が多発したが、12日にバックマイ病院で患者を受け入れるようになってからスタッフへの感染は

図1. フレンチ病院に入院したSARS患者(39人)の内訳
(Data from French hospital)

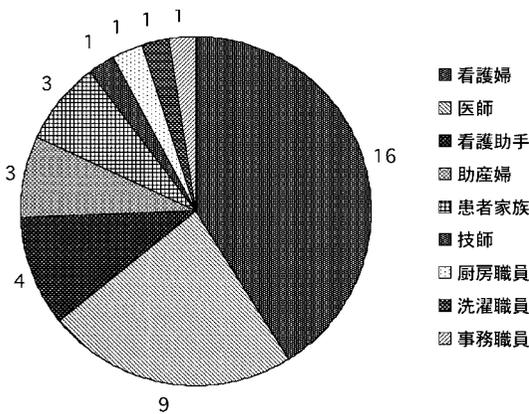
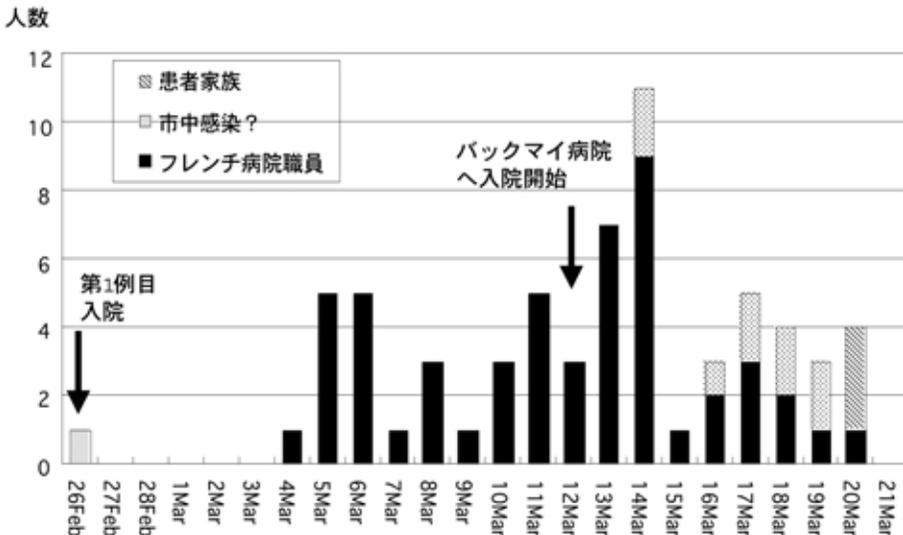


図2. 両病院に入院したSARS患者数とその内訳
(Data from Bach Mai hospital and French hospital)



終息したのである。この頃にはフレンチ病院でも十分な感染管理が開始された。

フレンチ病院ではスタッフへの爆発的な院内感染がおこり、バックマイ病院ではおこらなかった、この違いはどこにあったのだろうか。フレンチ病院がSARSの第1例目を受け入れたときは、これが「未知の新感染症」であるという認識が無かったのに対し、バックマイ病院ではWHOの警報を受け、当初より十分な感染対策をもって臨んだことが最大の要因と思われる。また、バックマイ病院は、以前から日本の協力により感染対策マニュアルを作成し、感染管理医師を配置するなど、もともと感染対策の意識が高かったことも幸いした。

SARSに対する感染対策として彼らが実施したことは(1)敷地内別棟への患者隔離(2)医療スタッフは標準予防策に加え、N-95マスク、ゴーグル、ディスポーザブルガウン、キャップ、ゴム手袋を着用(3)病棟への人の出入りの制限(4)職員教育、などである。なお、陰圧室は準備されていない。SARSは無防備で濃厚な接触をすると大流行するが、以上の対策で職員への感染が制御できたという事実は、今後の本疾患の感染管理を考える上で大いに参考になるものとする。

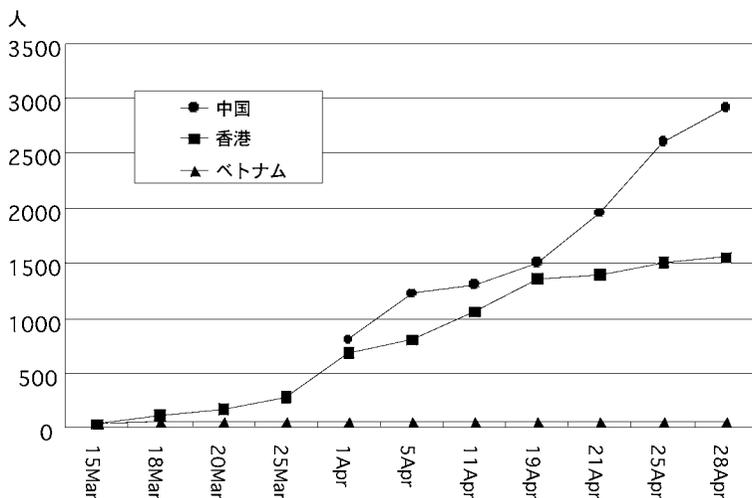
3. 感染ルートの解明

国際的な感染ルートの解明には、疫学調査が極

めて重要である。SARS流行の初期段階における感染拡大の実態が米国CDCにより克明に調査・報告された²⁾。この報告によると、すでに昨年11月から流行が始まっていた中国の広東省から1人の感染者が香港のMホテルに宿泊し、その患者と同じ階に居合わせた複数の宿泊者を中心に二次感染がおこった。感染した宿泊者達が航空機によってベトナム、シンガポール、ドイツ、カナダ、アメリカなどへ病原体を持ち帰り、それぞれの国でSARS拡散の原因になった³⁾。この報告により、広東省に端を発し、香港を中心に世界に拡散していったSARSの感染経路が明確になった。

本疾患の主な感染経路は「飛沫」と「接触」と考えられている²⁾。このため、濃厚な接触の機会の多い医療スタッフや家族に感染が多発していると考えられる⁴⁾。しかし、先に述べたようにホテルで同じ階に居合わせただけで感染した事例があり、空気(飛沫核)感染やエレベータのボタンなど器物を介しての感染の可能性も残されている。また、その後香港の巨大集合住宅でSARS患者の大流行が発生するが、このときは同じ棟の縦に並んだ部屋から感染者が多発した。それぞれの部屋が縦につながった下水管によって連結されていたため、排泄物を介した感染も疑われた(注1; WHO研究施設ネットワークは、SARS患者の糞便や尿中に多量のSARSウイルスが含まれ、1日以上生

図3. 国別SARS累積症例数(4月28日現在⁵⁾)



存することや、プラスチック表面でも2日程度生存することを示した¹⁹⁾²⁰⁾。この知見は、排泄物や不適切な下水設備により感染すること、汚染した器物を介しての感染もありうることを支持している²⁾。そのほか、昆虫や動物を介しての感染についても調査中である。

4. 世界の現況

3月中旬、世界のSARS患者数は、中国を除くと100例に満たなかったが、その後急速に世界に拡散した。5月10日現在、WHOの発表⁶⁾によると、世界の累積患者数は7,296人、うちすでに回復している例が3,087人、死亡者数が526人となっている。中国(4,884人)と香港(1,674人)だけで全患者数の90%を占め、特に中国ではさらに増加中であるのに対し、当初相対的に患者数が最も多かったベトナムでは、その後流行が抑制されているように見える(図3)。

中国、香港で急増した理由としては、第1に、この地域は本疾患の震源地であり早い段階から市中に拡散していたと推察されること、第2に、現状の把握と情報の開示が遅れたことが挙げられよう。特に後者については、中国の情報公開が遅かったとして後にWHOが非難の声明を発している。

一方、ベトナムで流行が抑制された理由としては、第1に早い時期から情報を公開し、WHOや日本など外国の援助を積極的に受け入れたこと、第2に、市中に拡散する前に病院への囲い込みに成功したことなどが挙げられよう。

5. SARSの臨床

(1) 診断基準

SARSは病原体が特定される以前から、WHOによってサーベイランスのための診断基準⁷⁾が示されている(図4)。すなわち(1)38℃以上の発熱(2)咳嗽、呼吸困難(3)発症前10日以内にSARSへの暴露歴がある、という3つの基準を満たす場合が「疑い例(suspect case)」⁸⁾、疑い例の中でさらに胸部レントゲン上肺炎像を伴う場合が「可能性例(probable case)」となる。SARSへの暴露歴が大変重要であるが、これは発症前10日以内にSARS患者と濃厚な接触があったか、SARS伝播確認地域(affected area)への旅行、居住歴があることをさす。SARS伝播確認地域は流行状況に応じてWHOが公表しており⁹⁾、5月10日現在、中国(北京、広東、香港、内モンゴル、山西、天津、台北)、カナダ(トロント)、フィリピン(マニラ)、シンガポールが含まれる(4月28日、ベト

図4. サーベイランスのためのSARSの定義⁷⁾

疑い例 (Suspect Case)

1. 2002年11月1日以降に発症し、以下の項目を満たすもの。
 - ・ 38℃以上の発熱
 - ・ 咳嗽、呼吸困難
 - ・ 発症前10日以内に、以下のうちひとつ以上の暴露歴がある。
 - SARSの「疑い例」か「可能性例」と濃厚な接触がある。
 - 伝播確認地域に旅行歴がある。
 - 伝播確認地域に居住していた。
2. 2002年11月1日以降に原因不明の呼吸器疾患で死亡し、剖検されなかった症例で、発症前10日以内に、以下のうちひとつ以上の暴露歴がある。
 - ・ SARSの「疑い例」か「可能性例」と濃厚な接触がある。
 - ・ 伝播確認地域に旅行歴がある。
 - ・ 伝播確認地域に居住していた。

可能性例 (Probable Case)

- ・ 「疑い例」で、胸部レントゲン写真上、肺炎または呼吸器症候群の所見があるもの。
- ・ 「疑い例」で、剖検で特定の理由が無くRDSの病理像を呈するもの。

除外基準

他に、病態を十分説明できる診断がなされたものは除外する。

「濃厚な接触」とは、SARSの疑い例か可能性例患者の介護をした、一緒に住んでいた、あるいは気道分泌物や体液に直接触れた場合をいう。

「伝播確認地域」とは、SARSの局地的な伝播が明らかに認められている地域をいう。

ナムは除かれた)。

この診断基準はあくまでもサーベイランスを目的としたものであるため、特異度は低い。近い将来、後述する病原体特異的な診断技術を用いた基準が作成されると思われる。

(2) 臨床症状^{3) 4) 9)}

SARSは、健康な成人に多く発症しており、年齢は25～70歳に分布する。15歳以下は比較的少ない。その潜伏期間は2～10日とされる。通常38

以上の発熱で発症し、悪寒、筋硬直、頭痛、倦怠感、筋肉痛などの症状を伴う。一部の症例では、病初期から軽度の呼吸器症状を認める。典型例では皮疹、神経症状、消化器症状は少ない。発症後、3～7日後に乾性咳嗽、呼吸困難などの下気道症状が出現し、症例の10～20%は重症呼吸不全に陥り、人工呼吸管理が必要になる。その死亡率は約6%であるが、症例の蓄積に伴ない微増傾向にある(注2: WHOは5月7日死亡率を大幅に上方修正し、全体で14～15%とした。特に年齢は死亡率と関連し、24歳以下で1%以下、25～44歳で6%、45～64歳で15%、65歳以上で50%以上とした)。重症化の要因としては、高齢、糖尿病B型、慢性肝炎などの基礎疾患、喫煙などが挙げられているが、青壮年でも死亡例はある。本疾患の大多数は改善する。世界の報告例の約半数がすでに回復している。

(3) 検査所見、画像所見^{3) 4) 9)}

末梢血白血球数は一般に正常範囲が減少する。白血球分画ではリンパ球が減少することが多い。5万～15万程度の血小板減少も見られる。生化学検査では、CPK上昇、トランスアミナーゼ上昇が見られる。腎機能は正常に保たれることが多い。

前駆症状の時期には胸部レントゲンは正常であることが多いが、下気道症状を呈する症例では78.3%で胸部単純レントゲン異状が見られたという。初期には限局性の間質性陰影や気管支肺炎像が多いが、進行すると両側性・広汎なコンソリデーションとなる。半数が限局性・片側性、半数が多発性・両側性とする報告もある。末梢優位の分布であることが多い。胸水、空洞、肺門リンパ節腫大は稀である。胸部CTではより詳細な観察

が可能となる。辺縁不明瞭なスリガラス状陰影から実質性陰影まで多彩で、その分布は末梢特に胸膜下領域に優位である。多発斑状でBOOPに類似するとの記載もある。

(4) 治療^{3) 4) 9)}

現在、本疾患に対する特異的な治療はない。

WHOは、SARSが疑われる症例についても、まず市中肺炎としての適切な抗菌薬によるエンピリカルセラピーを開始すべきであるとしている¹⁰⁾。特にマイコプラズマやレジオネラ等の異型病原体をカバーするため、フルオロキノロンやβ-ラクタム系抗菌薬にマクロライドを併用する。

抗ウイルス薬のリバビリンを使用した報告は多い¹¹⁾。リバビリンは合成核酸アナログで、in vitroで広範囲のRNAおよびDNAウイルスに対して抗ウイルス活性を示す薬剤である。本邦ではC型肝炎治療薬として認可されている。SARSに対するこれまでの試用例は、きわめて大量でありまた日本では発売されていない静脈注射剤が用いられている点など、そのまま導入できない部分がある。抗インフルエンザ薬であるオセルタミビルを使用した報告もある。いずれも明確な有効性については結論が出ていない。

ステロイドの使用も報告が多い。重症感染症の過剰な免疫反応を抑制し、呼吸不全の改善を期待して用いられる。使用量は報告によりまちまちである。

6. 病原体の解明^{12)～14)}

(1) 病原体

流行の初期には、新型インフルエンザやクラミジアが病原体の候補となった。各国が検出を試みたがこれらの病原体は検出されなかった。メタニューモウイルスも候補となったが確証が得られなかった。

3月24日、CDCは風邪の原因ウイルスの1つであるコロナウイルスの新型が、SARSの病原体であると発表した。その後もWHOの多施設共同研究で、複数のSARS患者検体から同様に新型のコロナウイルスがくり返し検出された。このウイルスはVERO細胞やFRhk-4細胞に細胞変性効果を示し、それがSARS患者回復期血清で阻害さ

れること、回復期患者血清を用いた IFA 法でウイルス感染培養細胞を検出できたこと、などから現在 SARS の病原ウイルスと考えられている¹⁵⁾。このウイルスは電子顕微鏡上コロナウイルス様であるが、遺伝子配列の解析によると、コロナウイルス属の既存の 3 つのグループのいずれとも異なることが確認されている。このウイルスは、現在 SARS ウイルス、SARS 関連コロナウイルス (SARS-associated coronavirus) などとよばれている。

(2) 病原診断

血清中の SARS ウイルス抗体価を測定する方法 (ELISA, IFA)、気道分泌物や体液などから PCR 法を用いてウイルス遺伝子を検出する方法、ならびに細胞培養 (ウイルス分離) 法がある。これらの検査の感度、特異度はまだ十分検証されていないが、欧米や日本では研究段階としてすでに実施されている¹⁶⁾。

米国で SARS 疑い例 245 例のうち、45 例に SARS ウイルスの病原診断検査を実施したところ、6 例 (13%) が陽性だったという¹⁷⁾。

7. 感染対策

流行の初期には、この疾患の感染経路は全く不明であった。我々がハノイに入ったとき、すでに現地で調査を開始していた WHO の感染症専門家 (C. Urbani 医師) が SARS に感染し、重篤な状態に陥っているとの情報を得た。専門家でも感染しているという事実は、衝撃的であった。しかしその後、先述のごとく、従来のプリコーションの概念での感染対策を実践したバックマイ病院で、医療スタッフへの感染が終息した事実から、厳密な対処により感染を制御できるとの手ごたえを感じた。その後の知見は、SARS の主な感染経路は飛沫感染と接触感染であることを支持しているが、空気感染も完全には否定されていないため、現時点では、標準予防策に「接触」「飛沫」「空気 (飛沫核)」の各感染経路別予防策を併用した厳格な対応が必要になる¹⁸⁾ (注 3: 先述のとおり、気道分泌物以外に、便や尿からもウイルスが 3 週間以上にわたって検出されることが明らかとなった^{19,20)}ため、これらを考慮した厳重な感染対策が必要であ

る)。具体的にはドアが閉鎖された陰圧個室への隔離が望ましく、部屋に立ち入るスタッフは、N95 以上 (最近 WHO は P99-P100 規格を推奨するとした) の高性能マスク、手袋、ゴーグル、使い捨てガウン、エプロン、汚染除去可能な履物を着用する必要がある。

なお、医療従事者のみではなく、患者同士の感染も避けなければならない。歩行可能な患者の場合、外来待合室で長時間ほかの患者と過ごしてしまうというような事態がおりうる。SARS に関する情報をポスターなどで周知し、速やかにトリアージを行い、患者間の感染を予防する配慮が必要である¹⁸⁾。また、一般社会生活においては、手洗いの励行、不潔な手で目や鼻をこすらないといったことを指導し、SARS 伝播確認地域への不要不急の渡航を避ける事もアドバイスすべきである。

8. 終わりに

今回の国際緊急援助活動を通じ、SARS という新興感染症出現の現場と、現地の医療スタッフの努力を目の当たりにした。多くの患者、医療スタッフが犠牲になったが、同時に驚くべきスピードで本疾患についての知見も集積している。すでに感染コントロールに成功しつつある国もある。特にベトナムは早くから SARS の被害を受けた国であったが、4 月 28 日、WHO は「ベトナムは SARS の封じ込めに成功した最初の国である」と宣言し、伝播確認地域の指定からはずした。同国の取り組みに敬意を表すと同時に、日本も若干の貢献ができたことを嬉しく思う。

この原稿執筆時点で、幸い日本には明確に SARS と診断された症例は報告されていない。しかし航空機による膨大な人の往来がある現在、日本で出現しない理由は無い。他国の経験を検証し、日本でも十分な対策を講じることが急務である。

また、途上国ではマスクなど感染防御器材の不足のために感染してしまう医療スタッフが多い。今後も継続して日本からの援助が必要である。

謝辞：調査に協力いただいたバックマイ病院の Quy 院長、金川 JICA 専門家ほか職員、フレンチ病院の Nicolai 院長ほか職員、ベトナム保健省、在ベトナム日本大使館、JICA ベトナム事務所、WHO ベトナム事務所、WHO/

WPRO 事務所の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) WHO : WHO issues a global alert about cases of atypical pneumonia. Cases of severe respiratory illness may spread to hospital staff. 12 March 2003. Available at <http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr22/en/>
- 2) CDC : Update : Severe Acute Respiratory Syndrome United States, 2003. MMWR 2003 ; 52 : 241 - 248. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>
- 3) Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, *et al.* : Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. N Engl J Med, at www.nejm.org on March 31, 2003
- 4) Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, *et al.* : A cluster of cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. N Engl J Med, at www.nejm.org on March 31, 2003
- 5) Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong Main findings of investigation. Available at http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf
- 6) WHO : Cumulative number of reported probable cases of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Available at http://www.who.int/csr/sarscountry/2003_05_10/en/
- 7) WHO : Case definitions for surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Available at <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>
- 8) WHO : Affected areas-Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Available at http://www.who.int/csr/sarsareas/2003_05_10/en/
- 9) Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, *et al.* : A major outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. N Engl J Med, at www.nejm.org on April 7, 2003
- 10) WHO : Management of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Available at <http://www.who.int/csr/sars/management/en/>
- 11) Koren G, King S, Knowles S, Phillips E : Ribavirin in the treatment of SARS : A new trick for an old drug? CMAJ, at www.cmaj.ca on April 16, 2003. Available at http://www.cma.ca/cmaj/early_releases/practice_koren.pdf
- 12) Ksiazek TG, Erdman DD, Goldsmith C, Zaki SR, Peret T, *et al.* : A novel coronavirus associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med, at www.nejm.org on April 10, 2003
- 13) Drosten C, Gunther S, Preiser W, Sylvie van der Werf, Brodt HR, *et al.* : Identification of a novel coronavirus in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med, at www.nejm.org on April 10, 2003
- 14) Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, *et al.* : Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet April 8, 2003, at <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>
- 15) WHO : Summary on major findings on relation to coronavirus by members of the WHO multi-center collaborative network on SARS aetiology and diagnosis. 4 April 2003. Available at <http://www.who.int/csr/sars/findings/en/>
- 16) WHO : SARS : Availability and use of laboratory testing. 24 April 2003. Available at http://www.who.int/csr/sars/testing2003_04_18/en/
- 17) CDC : Update : Severe Acute Respiratory Syndrome United States, 2003. MMWR 2003 ; 52 : 357 - 360. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5216a1.htm>
- 18) WHO : Hospital infection control guidance for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Available at <http://www.who.int/csr/sars/infectioncontrol/en/>
- 19) WHO : First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network. 4 May 2003. Available at http://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/
- 20) Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, *et al.* : Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia : a prospective study. Lancet May 9, 2003, at <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>

Severe Acute Respiratory Syndrome

Akihiko KAWANA¹⁾, Katsuji TERUYA²⁾ & Nozomu YAMASHITA³⁾

¹⁾Division of Pulmonology International Medical Center of Japan

²⁾AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan

³⁾Disaster Assistance Division, Japan International Cooperation Agency