2024 年 8 月第 1 週 中国の感染症状況と鳥インフルエンザ診療方案

2024.8.3 吉川淳子（中国執業医師 南京市）

CONTENTS

1. 6 月の百日咳，手足口病、猩紅熱の症例数とエンテロウイルス D68……1
2. 台湾の COVID-19 症例数は 3 週連続減少も、多い死亡例（台湾 CDC）……11
3. 日本滞在歴のある Y 群 ST167 型髄膜炎菌性髄膜炎死亡症例（2023 年 9 月広東省）……13
4. 中国の 2024 年版鳥インフルエンザ診療方案と H5N1 感染症例の臨床像……15

中国では 7 月初めから学校が夏休みに入り、発熱外来や小児科の逼迫は報道されていない。2023 年 11 月以来増加が顕著な百日咳は、2024 年 5 月の 97,669 例をピークに、6 月は 85,817 例（死亡 1 例）と下降に転じた。専門家は、この百日咳症例の激増は就学前～学齢期の症例の増加によると分析。マクロライド耐性強毒百日咳株の出現と蔓延が学齢期症例の入院増と、乳幼児の重症化を招いている可能性を指摘。原因菌は *B. pertussis* であり、*Bordetella* 属の他の菌の影響はほとんどないことを明らかにした。

1. 6 月の百日咳，手足口病、猩紅熱の 6 月の症例数とエンテロウイルス D68

1-1. 2024 年 6 月の全国百日咳症例数、死亡数（図 1-1-1）[1]

2024 年 6 月の全国百日咳症例数は 85,817 例（前月 97,669 例）、死亡 1 例（前月 2 例）であった（図 1-1-1）。2024 年の前 6 か月の症例数は計 334,216 例、死亡数は計 23 例。

2023 年末からの症例急増を解明するための研究が精力的に進められている。北京小児病院姚開虎（Kaihu Yao）医師らの最新の研究 2 編を紹介する。

(国家 CDC 全国法定感染症概況データより筆者作成)

[1] 国家 CDC 全国法定感染症データ『2024 年 6 月全国法定传染病疫情概況』2024.7.29
https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1817822961194610688.html

① 百日咳入院、重症症例の異例の急増――単一施設 19 年間の研究[2]

・2006 年 8 月～2024 年 4 月の北京小児病院（Beijing Children's Hospital ,BCH）の入院記録を分析。

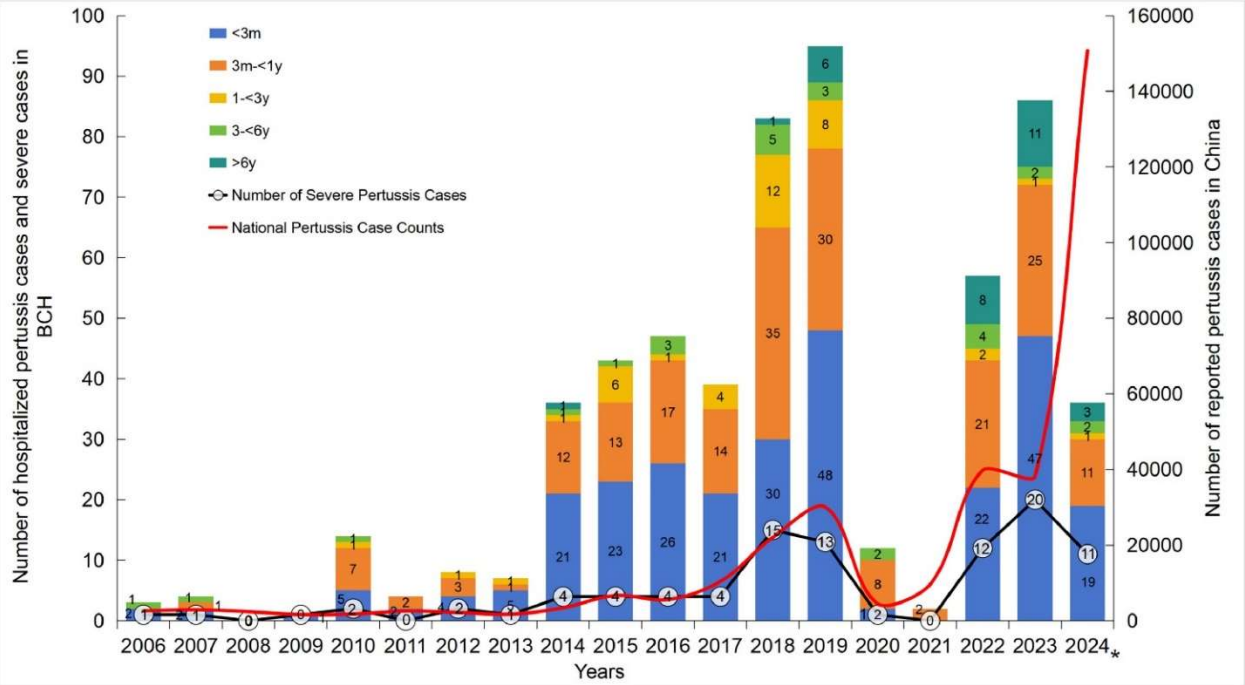

図 1-1-2　2006～2024 年 4 月の北京小児病院（BCH）の百日咳入院症例、
重症例の年齢分布と発生率、および全国の百日咳症例数（赤線）。

Atypical surge of hospitalized and severe cases of pertussis: A single center 19-years study from China.

重症の定義：≧24 時間の ICU 入室または死亡に至った百日咳症例。

結果（図 1-1-2,3）：入院症例計 577 例、重症症例 96 例（うち死亡 3 例）。

・重症症例の 63.5%（61/96 例）で経鼻的持続陽圧呼吸療法（NCPAP）が必要。

→ 55.7%（34/61 例）は重症化に伴い侵襲的機械的換気が必要。

・重症百日咳小児の ICU 滞在期間の中央値は 13 日（1～42 日）。

・北京小児病院のデータは、2024 年初の全国症例数急増以外は全国症例数と一致。

← 最近の急増は就学前および学齢期の小児（通常入院の必要なし）が中心。

・1 歳未満：入院症例の 83.5%（482/577 例）、重症例の 94.8%（91/96 例）。

・3 ヶ月未満（ワクチン接種未開始）：入院症例の 48.5%（280/577 例）、重症例の 62.5%（60/96 例）。

・入院症例の年齢：生後 15 日～15 歳 8 か月、中央値は生後 3 か月と 2 日。

・重症例の年齢：生後 16 日～2 歳 10 か月、中央値は生後 2 か月と 6 日。

---

[2] Hu Y, Yao K,et al. Atypical surge of hospitalized and severe cases of pertussis: A single center 19-years study from China. Pulmonology. 2024 Jul 12:S2531-0437(24)00099-0. https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2024.06.006. Epub ahead of print. PMID: 39003188.

・≧1 歳の小児の症例数、入院症例に占める割合は 2018 年以降増加したが、入院症例は乳児が多数。

・1 歳未満：2024 年の第 1 四半期の入院数（17 例）は過去 6 年で最多（2019-2022 年は 0～12 例）。

→ 乳児の症例数の顕著な増加がないにもかかわらず、非常に毒性の強い病原体の流行により、乳児の百日咳がより高い重症度を示す可能性がある（仮説）。

・入院は第 3 四半期にピークだったが、2023 年の冬は異常な急増 → 通常の季節的パターンから逸脱。

・学齢期小児の入院率増加 ← 重症度の上昇 ← マクロライド耐性強毒百日咳株の出現と蔓延に起因。

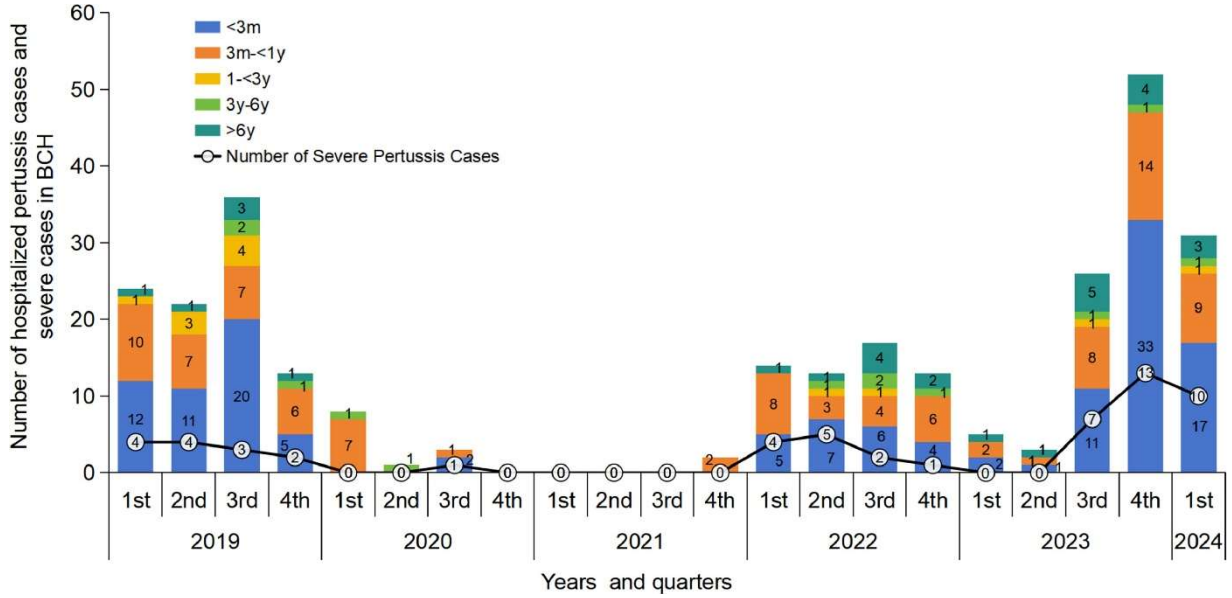

図 1-1-3　2019-2024 年四半期ごとの北京小児病院（BCH）の年齢別百日咳入院、重症症例数の変化

Atypical surge of hospitalized and severe cases of pertussis: A single center 19-years study from China.

結論

・百日咳の入院率、重症化率の急増 → 百日咳パンデミックに効果的に対応する必要。

⑴ 新ワクチン戦略の迅速な評価と改善 ⑵ 症例サーベイランスの強化

⑶ 早期診断手順と予防的治療の強化、等の迅速な実施が望まれる。

② 2018～2024 年百日咳様疾患小児の *Bordetella* 属細菌の内訳[3]

・百日咳様の症状をひき起こす *Bordetella* 属の細菌には、百日咳菌（*Bordetella pertussis*）の他に、パラ百日咳菌（ボルデテラ・パラパーツシス *Bordetella parapertussis*）、 ボルデテラ・ホルメシイ（*Bordetella holmesii* ）、気管支敗血症菌（ボルデテラ・ブロンキセプティカ *Bordetella*

[3] Hu Y, Shi W, Meng Q, Yuan L, Gao W, Wang L, Yao K. Detection of Bordetella spp. in children with pertussis-like illness from 2018 to 2024 in China. J Infect. 2024 Jul 11;89(3):106222. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106222. Epub ahead of print. PMID: 39002934.

bronchiseptica）が知られる。

・北京小児病院の研究グループは、中国での百日咳再流行、特に 2023 年末以降の急増について、*Bordetella* 属の菌の影響を調べた。

小児の百日咳の疑い例の定義：他に明らかな原因がなく 2 週間以上持続する咳、または以下の症状の少なくとも 1 つを伴う：発作性咳嗽、吸気性笛音、咳嗽後嘔吐、1 歳未満の小児の無呼吸、百日咳が確認された症例との濃厚接触。

方法：

・2018 年 1 月～2024 年 3 月北京小児病院外来、入院の百日咳の疑い症例から鼻咽頭スワブ採取。

・培養を行なうとともに、real-time multiplex PCR 法により Bordetella 属菌種を同定。

結果

培養と PCR（計 7,732 検体）

・PCR：*B. pertussis* 陽性 1,531/7,732 例（19.8%）、*B. parapertussis* 陽性 10/7,732 例（0.1%）

B. holmesii 感染と同定された症例はなかった。

・培養：*B. pertussis* 陽性 973 例、

B. parapertussis 陽性 4 例

（ともに PCR 法でも陽性）。

B. holmesii、*B. bronchiseptica* と同定されたものはなかった。

陽性例の地理的分布（図 1-1-4）

・百日咳疑い症例は 30 省に分布。

・PCR で確認された百日咳症例 1,522 例は 26 省に分布。

・765/1,522 例が北京（Beijing,50.3%）、551/1,522 例が河北（Hebei,36.2%）。

図 1-1-4　百日咳疑い症例、PCR 確定症例の地理的分布

（数字は検出総数/*B. pertussis* 陽性数，*B. parapertussis* 陽性数）

Atypical surge of hospitalized and severe cases of pertussis:
A single center 19-years study from China.

・*B. parapertussis* 陽性患者（PCR）の 70%（7/10 例）が北京に居住。

時間的変動（表 1-1-1）

***B. pertussis* の検体数と検出率の推移**

・2020 年初め：

検体数は顕著に減少。

・2020.3 月～2021.11 月：

検体数＜40 例/月、

半年以上陽性検出なし。

表1-1-1　北京小児病院での *B. pertussis* の検体数と検出率の推移

Atypical surge of hospitalized and severe cases of pertussis: A single center 19-years study from China.

年	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024 第1四半期
検体数(例)	1,709	1,936	308	306	754	1,842	877
検出率	26.90%	20.70%	11.40%	4.20%	17.60%	16.00%	22.30%
陽性数(例)	(459/1,709)	(400/1,936)	(35/308)	(13/306)	(133/754)	(295/1,842)	(196/877)

百日咳疑い症例と確定例の季節パターン（図 1-1-5）

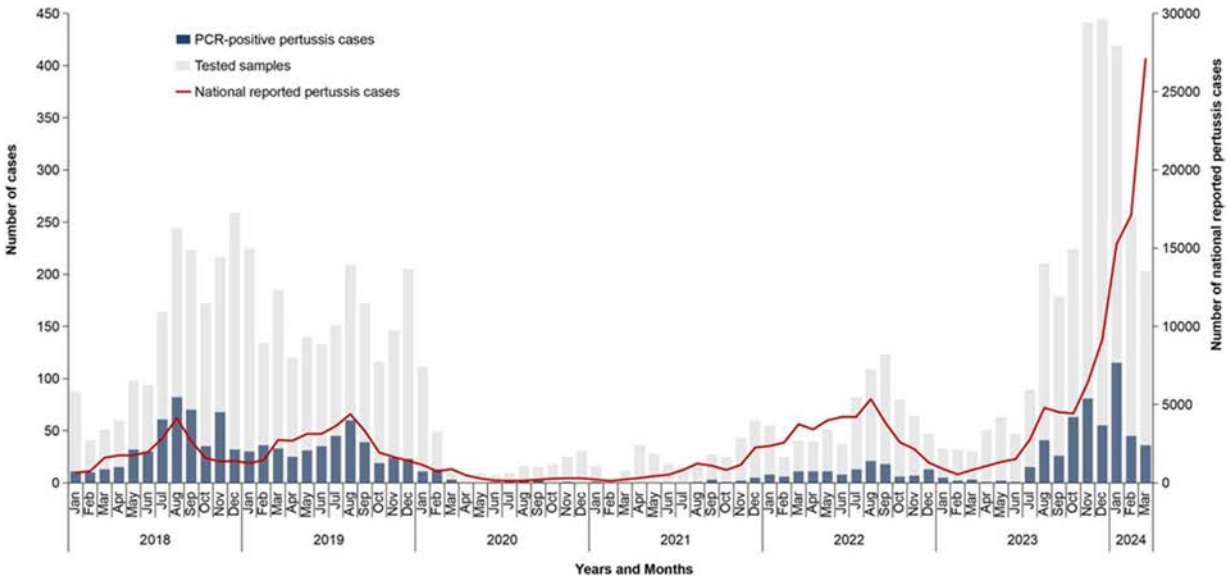

図 1-1-5　2018 年 1 月~2024 年 3 月、PCR による月別百日咳症例数(青)、検体検査数（灰）と全国百日咳症例数（赤）

Atypical surge of hospitalized and severe cases of pertussis: A single center 19-years study from China.

・百日咳疑い症例は例年 2 月から年末にかけて増加。確認例のピークは夏。

・冬の百日咳疑い症例数は他の季節を上回るが、冬の陽性率は低い。

・本研究で確認された百日咳症例の月ごとの変動は、全国百日咳症例の変動と酷似 (図 1-1-5)。

・*B. pertussis* 陽性例の 8/10 例が冬季に発生。

年齢と性別（表 1-1-2、図 1-1-6）

・6～16 歳未満の *B. pertussis* 陽性小児は上昇中。

2018 年 2.0%（9/459 例）→

2024 年第 1 四半期 40.8%（80/196 例）

・*B. pertussis* 陽性 1,531 例中、男性 825 例、女性 706 例。

表1-1-2　北京小児病院での年齢別 *B. pertussis* 陽性率

Atypical surge of hospitalized and severe cases of *pertussis* : A single center 19-years study from China.

年齢	陽性率	陽性数(例)
＜3か月 ワクチン接種年齢未満	18.3%	(316/1,724)
3～6か月 基礎百日咳免疫段階	29.8%	(346/1,162)
6～12か月	24.3%	(238/980)
1～＜3歳	23.1%	(227/984)
3～＜6歳 未就学児	17.1%	(180/1,051)
6～＜16歳　学齢期	12.2%	(224/1,831)

***B. parapertussis* 陽性者：**・生後 18 日～3 歳の 10 例（男性 6 例、女性 4 例）、うち 3 例が入院。

考察

2018～2024 年の百日咳疑い小児症例 7,732 例：

・*B. pertussis* が絶対的優勢(99.4%、1,531/1,541 例)。

・*B. parapertussis* は散発的(0.6%、10/1,541 例))。

・*B. holmesii* や *B. bronchiseptica* による感染は確認されなかった

→ 百日咳疑い小児症例の主な病原菌は *B. pertussis* 。

・*B. parapertussis*、*B. holmesii*、*B. bronchiseptica* は、現在の百日咳流行にほとんど関与せず。

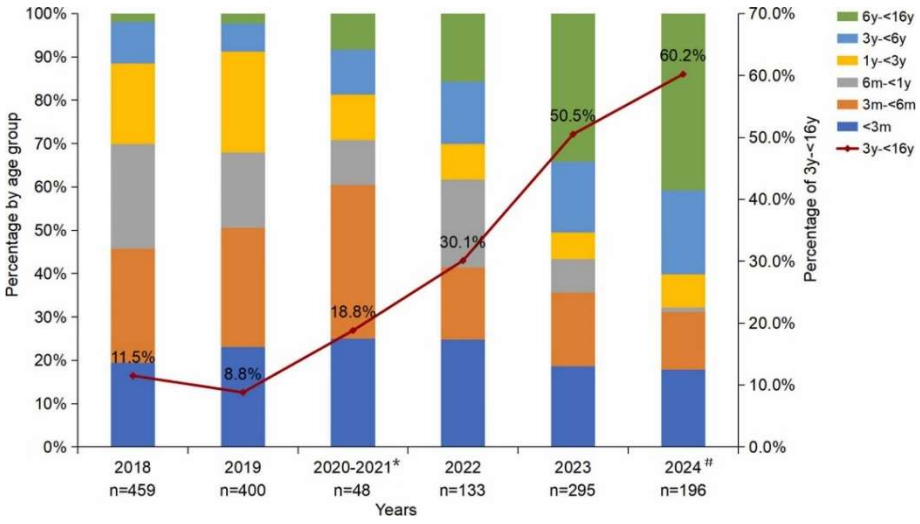

図 1-1-6　2018 年 1 月~2024 年 3 月の百日咳症例の年齢分布
（2020～2021 年は症例減少のため合計で表示）
Atypical surge of hospitalized and severe cases of pertussis: A single center 19-years study from China.

B. holmesii が検出されなかった理由

・*B. holmesi* は青年、成人で感染率が高い（5.8–20.3%）という研究[4]があるが、本研究対象は小児。

・2012 年の日本の研究[5]では、同じ中学の *B. holmesi*i 感染者に疫学的関連性。

→ 学校、託児所、近隣地域、活動場所で *B. holmesi*i の調査が必要。

B. bronchiseptica が検出されなかった理由

・臨床診断での認識が限られている。

・ヒトでは免疫不全等の基礎疾患に関係しており、症例が少ない。

→ 北京小児病院の 2012～2024 年細菌培養報告中、2012～2017 年に同定された B. bronchiseptica 分離株は 4 株。そのうち 3 例は、急性リンパ芽球性白血病、先天性奇形、遺伝的代謝疾患などの基礎疾患を有する免疫不全患者由来。

---

[4] Fong W.,et al. Detection and incidence of Bordetella holmesii in respiratory specimens from patients with pertussis-like symptoms in New South Wales, Australia.*Pathology.* 2018; 50: 322-326https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.10.014

[5] Kamiya H、Nao Otsuka, Yuka Ando.et al.Transmission of Bordetella holmesii during pertussis outbreak, Japan.Emerg Infect Dis. 2012; 18: 1166-1169 https://doi.org/10.3201/eid1807.120130

COVID-19 対策時の非薬学的介入（NPI）の影響

・NPI 初期段階で百日咳の発症が効果的に抑制された可能性。

・2022 年：百日咳菌検体数、検出率は COVID-19 以前のレベルの約半分まで急速に回復、

全国百日咳症例数は COVID-19 以前のレベルに回復（図 1-1-5）。

・百日咳症例は 2023 年後半以降劇増。→ NPI の正確な実施、動態ゼロ戦略に関連？

・百日咳の罹患集団、感受性パターン、疾患の進行、季節性、地理的分布は、COVID-19 とは有意に異なるため、これらの措置は、百日咳蔓延にとっては有利な条件を提供した可能性。

例）COVID-19 制御のための短期間の隔離後、百日咳患者は人との社会的活動をより頻繁に行う。

百日咳感染の年長児へのシフト（2018～2024 年、図 1-1-7）

・3 歳以上の小児百日咳患者（就学前と学齢期）の割合は徐々に増加。

・6 歳以上（学齢期）患者：2018 年 2.0%（9/459 例）→ 2024 年 40.8%（80/196 例）へ急増。

・就学前と学齢期の小児百日咳患者が最近の症例の急増の原因である可能性を示唆。

1-2. 2024 年 6 月の全国手足口病症例数、死亡数（図 1-2-1）

2024 年 6 月の全国手足口病症例数は 275,966 例（前月 226,183 例）、死亡例はなかった。増加傾向ではあるが、昨年同月の 433,084 例よりは少ない。引き続き EVA71 ワクチン接種が呼びかけられている。

(国家 CDC 全国法定感染症概況データより筆者作成)

1-3. 2024 年 6 月の全国猩紅熱症例数、死亡数（図 1-3-1）

2024 年 6 月の全国猩紅熱症例数は 12,397 例（前月 10,271 例）、死亡例はなし。通常 5～6 月が春のピーク、11 月～1 月が冬のピークで、増加傾向。

(国家 CDC 全国法定感染症概況データより筆者作成)

1-4. 小児科現場より――エンテロウイルス D68 検出例が増加中

① 2024 年 5 月より検出例が増えている（卓正医療小児科医の SNS）[6]

・小児科厳虎医師の診療所卓正医療（上海）ではエンテロウイルス D68（EV-D68）検出が増加中。

5 月：シーケンス 65 例中 3 例、6 月～：シーケンス 78 例中 12 例。

・在宅 PCR 検査でライノウイルス陽性となり来院 → 同院のシーケンスで EV-D68 と判明した例あり。

（両者のゲノム配列は比較的近い）

・同院の患児の特徴：頻繁な咳嗽、発熱。皮疹や疱疹は見られない。

② 中国のエンテロウイルス D68 の分子疫学と組換え状況[7]

・江漢大学医学部（武漢）の Yingying Shi 氏らによる、2008～2022 年の中国の EV-D68 の分子疫学、組換えとエピトープの変化の系統的解析研究。

・GenBank データベースから EV-D68 VP1 配列 286 例と EV-D68 全長配列 87 例を解析。

→ 系統発生解析 → B3：177 例、A2：72 例、B1：14 例、A1：6 例。

A2 と B3 が交互に優勢（図 1-4-3）

VP1 配列での系統発生解析：

中国の EV-D68 感染は 2011～2013 年は A2 遺伝子型が、2014～2018 年は B3 遺伝子型が優勢であり、その間 A2 と B3 は共存や交互に優勢になっていた。

A1 型：検出は 2010 年のみ。

B2 と C 型：検出されず。

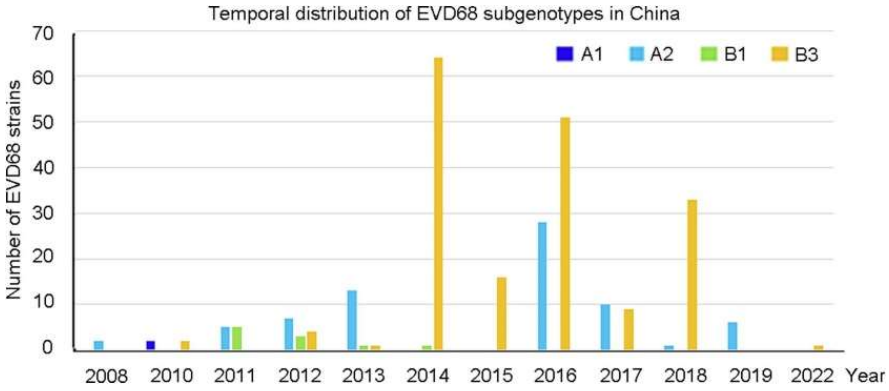

図 1-4-3　2008~2022 年中国の EV-D68 サブ遺伝子型の推移

Molecular epidemiology and recombination of enterovirus D68 in China

組換え解析：MH341715 は 5′非翻訳領域（5′UTR）で A2 遺伝子型 MH341729 と型間組換え、P1-P3 は B3 遺伝子型 MH341712 と組換え。

[6] 『最近流行的这个肠道病毒有点怪，不导致手足口病，但会攻击呼吸道和脊神经』 儿科严医生 We Chat 公式アカウント 2024.714 https://mp.weixin.qq.com/s/r7sQZWIQ_pfeX7u3nFuQqA

[7] Shi Y, Liu Y, Wu Y, Hu S, Sun B. Molecular epidemiology and recombination of enterovirus D68 in China. Infect Genet Evol. 2023 Nov;115:105512. doi: 10.1016/j.meegid.2023.105512. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37827347.

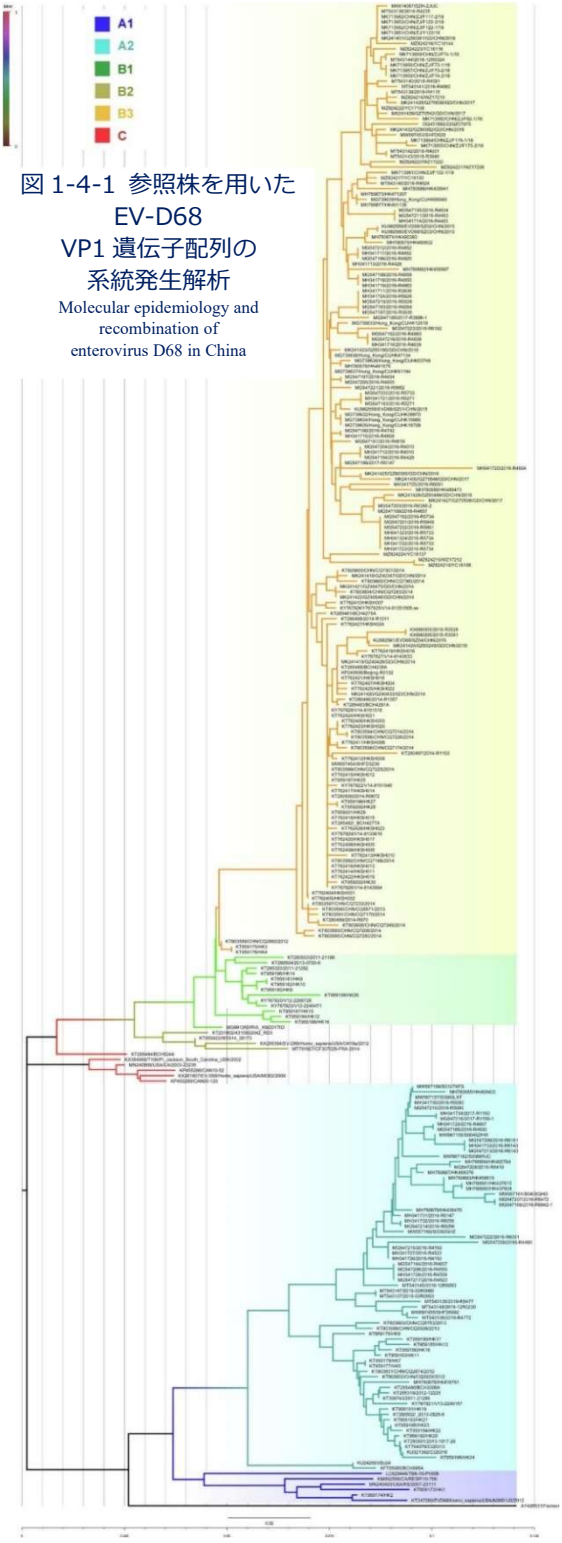

図 1-4-1 参照株を用いた
EV-D68
VP1 遺伝子配列の
系統発生解析
Molecular epidemiology and
recombination of
enterovirus D68 in China

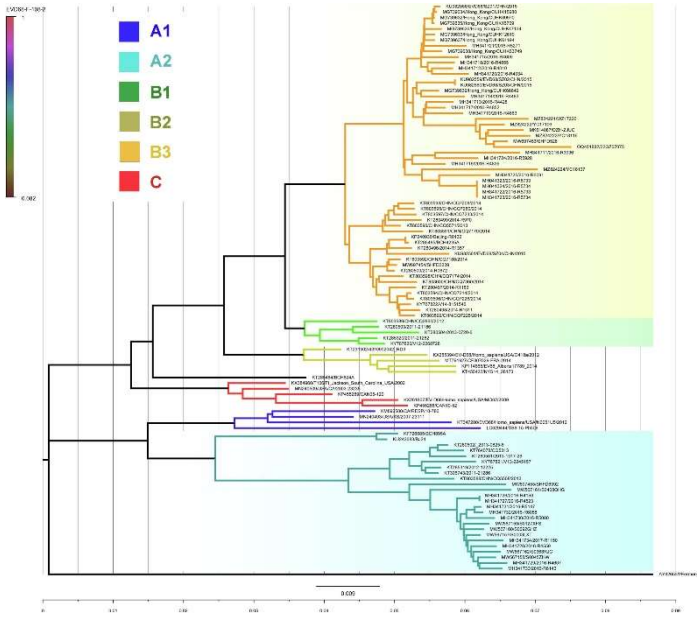

図 1-4-2 参照株を用いた
EV-D68 の完全ゲノム配列の系統発生解析
Molecular epidemiology and recombination of enterovirus D68 in China

・カプシド蛋白質 VP1 の BC ループ（89-105 アミノ酸）と DE ループ（140-152 アミノ酸）の主要なアミノ酸組成はウイルスの流行とともに変化し続け、アミノ酸組成も同じ遺伝子型の違う領域で異なる。

系統樹（図 1-4-1，2）

・全長配列の系統樹遺伝子型は VP1 の系統樹と一致

中国人の血清学的調査

・2004 年の中国人集団の抗 EV-D68 中和抗体のレベルは低く、抗 EV-D68 抗体価は 2007～2011 年に成人で有意に上昇、小児では年齢とともに抗体価が上昇[8]。

・妊婦と乳児を対象とした調査では、EV-D68 抗体の血清反応陽性は、生後 1～12 ヵ月の乳児では年齢と負の相関、1～15 歳の小児では年齢と正の相関を示した[9]。・中

[8] Xiang Z, Li L, Ren L, Guo L, Xie Z, Liu C, Li T, Luo M, Paranhos-Baccalà G, Xu W, Wang J. Seroepidemiology of enterovirus D68 infection in China. Emerg Microbes Infect. 2017 May 10;6(5):e32. doi: 10.1038/emi.2017.14 PMID: 28487560; PMCID: PMC5520479.

[9] Sun S, Gao F, Hu Y, Bian L, Wu X, Su Y, Du R, Fu Y, Zhu F, Mao Q, Liang Z. A cross-sectional seroepidemiology study of EV-D68 in China. Emerg Microbes Infect. 2018 Jun 6;7(1):99. doi: 10.1038/s41426-018-0103-4. PMID: 29872035; PMCID: PMC5988671.

国の健康な人を対象とした別の血清疫学的調査では、抗 EV-D68 中和抗体のレベルは、2012～2016 年は低かったが、2017 年には大幅に増加した[10]。

A2 サブグレードと高齢者

・高齢者集団からのほとんどすべてのサンプルが A2 サブクレードに属していた[11]。高齢群は A2 サブクレードウイルス感染に対してより感受性が高い可能性がある

急性弛緩性脊髄炎患者の D68 は B1 型[12]

・配列をコードする多型解析で、5 種類が神経病原性ポリオウイルス、EV-70 にも存在 → EV-D68 のアミノ酸組成の変化がウイルスの病原性に影響する可能性。

伝播が速く未就学児は感染しやすい

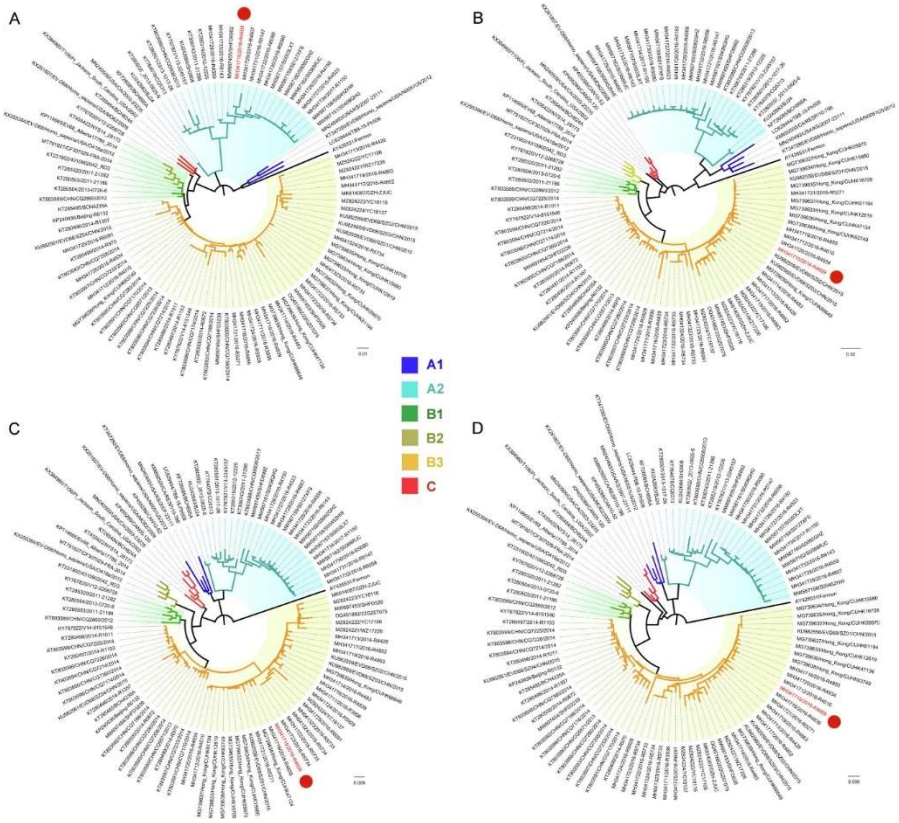

図 1-4-4 EV-D68 の 5'UTR(A)、P1 領域(B)、P2 領域(C)、P3 領域(D)のヌクレオチド配列に基づく系統樹 Molecular epidemiology and recombination of enterovirus D68 in China

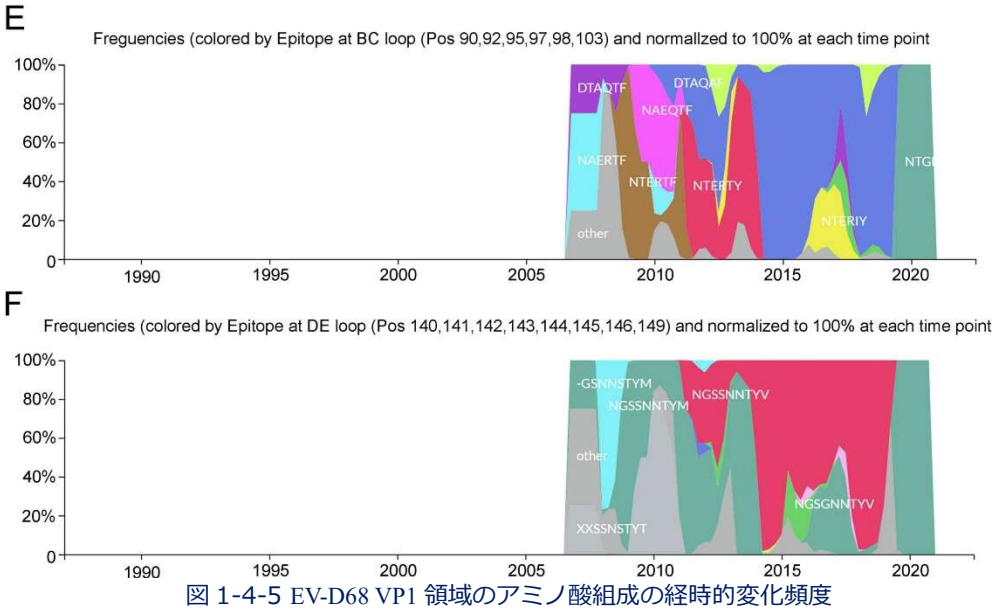

図 1-4-5 EV-D68 VP1 領域のアミノ酸組成の経時的変化頻度

E)BC ループ(pos 90、92、95、97、98、103) **F**)DE ループ(Pos 140、141、142、143、144、145、146、149)

Molecular epidemiology and recombination of enterovirus D68 in China

[10] Liu Y, Gong C, Luo M,,et al. Seroepidemiology of enterovirus D68 in a healthy population in Beijing, China, [illegible] between 2012 and 2017: A retrospective study. J Med Virol. 2021 Jun;93(6):3524-3531. doi: 10.1002/jmv.26132 Epub 2020 Oct 5. PMID: 32492201.

[11] Hodcroft EB, Dyrdak R, Andrés C, et al. Evolution, geographic spreading, and demographic distribution of Enterovirus D68. PLoS Pathog. 2022 May 31;18(5):e1010515. doi: 10.1371/journal.ppat.1010515. PMID: 35639811; PMCID: PMC9212145.

[12] Greninger AL, Naccache SN, Messacar K,. A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012-14): a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2015 Jun;15(6):671-82. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70093-9 Epub 2015 Mar 31. PMID: 25837569; PMCID: PMC6027625.

・台北の幼稚園児の呼吸器系ウイルス伝播に関する前向きコホート研究では、EV-D68 の血清陽性率は、2007 年 3～6 月には 19%（25/130 例）であったが、2007 年 9 月に EV-D68 のクラスター感染が発生し、2008 年 3～5 月には 67%（(83/124 例)に上昇していた[13]。

→ サーベイランス強化、発生可能性への迅速な対応で臨床的負担を軽減すべき。

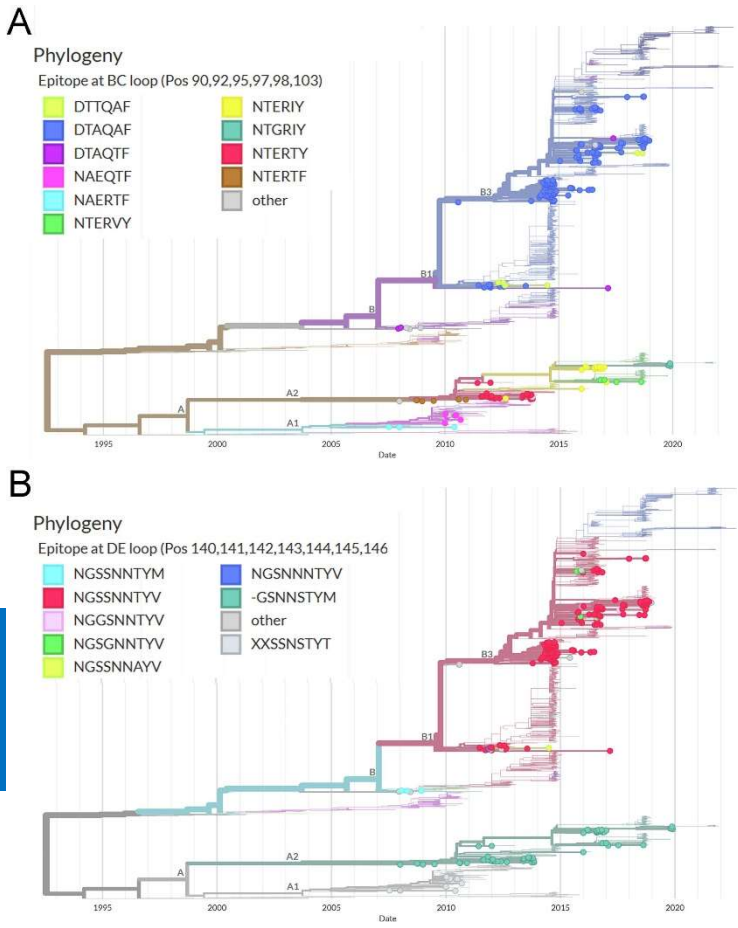

図 1-4-6 EV-D68 カプシドの分子進化
Molecular epidemiology and recombination of enterovirus D68 in China

2. 台湾の COVID-19 症例数は 3 週連続減少も、多い死亡例（台湾 CDC）[14]

・台湾の 7.23～29 COVID-19 新規確定症例は 584 例（7.16～22 は 773 例、7.9～15 は 896 例）で、3 週連続減少したが、台湾 CDC はまた流行期だと認識。

・7.23～29 COVID-19 新規死亡例は 90 例（7.16～22 は 124 例、7.9～15 は 104 例、7.2～8 は 99 例）で、前週より減少したが、依然として高い水準。

・7.23～29 の COVID-19 受診者は 5.6 万人、前週より 37%減少、3 週連続下降。

→ 台風の影響で減少したため、今後ある程度リバウンドが予想される。台風でイベントや外出が中止になり伝播が阻止された側面があり、うまくいけば 8 月中旬に流行期を過ぎる可能性。

青壮年の COVID-19 死亡例[15]

【死亡症例 1】20 代男性（南部）慢性疾患なし

---

[13] Hu YL, Huang LM, Lu,et al. Manifestations of enterovirus D68 and high seroconversion among children attending a kindergarten. J Microbiol Immunol Infect. 2019 Dec;52(6):858-864. doi: 10.1016/j.jmii.2019.04.010. Epub 2019 May 21. PMID: 31164279.

[14]『國內 COVID-19 疫情雖降但仍處流行期，須留意重症風險，建議民眾儘早接種新冠 XBB 疫苗，並落實個人衛生習慣，維護自身健康』台湾 CDC HP 2024.7.30 https://www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/6HkWY47v2FGlWd14WNUxig?typeid=9

[15]『20 多歲男染 COVID-19 逝 疾管署示警日本疫情攀升』中央社 20247.23 https://www.cna.com.tw/news/ahel/202407230249.aspx
『COVID-19 疫情連 3 週降 40 多歲女併發肺炎亡』中央社 20247.30 https://www.cna.com.tw/news/ahel/202407300246.aspx

・COVID-19 ワクチン最終接種 2022 年、XBB ワクチン未接種。

・6 月中旬より発熱、筋肉痛、診療所受診。

・発病 2 日後けいれん、意識混濁、血圧低下で搬送され、COVID-19 簡易検査陽性。

・検査所見で肺炎、脳炎。呼吸困難が続き挿管後 ICU 入室、抗ウイルス剤治療をおこなったが、脳炎が悪化し、細菌性肺炎を併発。

・入院 3 週間後死亡。死因：COVID-19 併発肺炎、脳炎、中枢神経炎症。

【死亡症例 2】40 代女性（南部）基礎疾患なし、COVID-19 ワクチン最終接種 2022 年

・6 月中旬間欠性発熱、鼻塞、鼻汁。同居家族もほぼ同時期に発熱。

・診療所受診、COVID-19 簡易検査陽性、治療薬投与。

・発症後 3 日目から呼吸困難。

・発症後 5 日目受診、低酸素血症、両側肺炎、肺炎マイコプラズマ陽性。
酸素投与も低酸素血症改善せず
→ 挿管、人工呼吸器使用、ICU 入室、抗生剤、抗ウイルス剤投与。

・発熱持続、意識混乱。気胸、肺腫瘍を合併。

・7 月下旬（入院 6 週）死亡。死因：COVID-19 併発肺炎、呼吸不全。

台湾のエンテロウイルス流行は減少傾向だが、流行期[16]

・第 30 週（7.21～27）、外来、救急外来受診者はのべ 13,268 人で、前週（16,385 人）より減少。

・現在の流行はコクサッキーA 型が中心。

・重症化しやすいエンテロウイルス A71 型と D68 型症例は散発的で、いずれも軽症。

・2024 年に入ってからのエンテロウイルス重症例は計 4 例（コクサッキーA2 型、コクサッキーA10 型各 2 例）うち 3 例が 1 歳未満の乳児。

台湾 CDC のよびかけ

乳幼児のいる家庭や保育施設では、予防に気をつけ、重症の前兆徴候（嗜眠、意識低下、元気がない、手足に力が入らない、麻痺、理由のないけいれんや急な全身性けいれん、持続する嘔吐、速い心拍等）があれば、ただちに大きな病院を受診してほしい。

[16]『國內腸病毒疫情下降，惟仍處流行期，且鄰近國家疫情上升，提醒民眾暑假出遊，不忘持續落實個人防護措施』台湾 CDC HP 2024.7.30 https://www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/rznU5RhnE38egYrk2E1KJg?typeid=9

3. 日本滞在歴のある Y 群 ST167 型髄膜炎菌性髄膜炎死亡症例（2023 年 9 月広東省）[17]

広東省 CDC は、2023 年 9 月に敗血症で死亡した輸入症例から検出した Y 群 ST167 型髄膜炎菌についての分析結果を 2024.6.30 公表した。この患者は 2023.9.1～10 日本、9.15～16 マカオに滞在歴があった。

症例と経過

・症例は 57 歳男性、最近 2 年間珠海市で独居、2023.9.1～10 日本（訳注：行程不詳）、9.15～16 マカオに滞在後、珠海に戻って仕事をし、仕事以外に 2 回食事のため外出した。髄膜炎菌ワクチン接種歴不詳。

・発熱、胸が苦しい、倦怠感、筋肉痛、四肢のしびれ等の症状で珠海市内の病院を受診。

→ 入院時は手足が冷たく、四肢と体幹部の皮膚全体に斑状出血がみられた。

→ 敗血症と診断され ICU 入室するも死亡（訳注：9 月に死亡報告、受診日、入院日、死亡日の記載なし）。

・2023.9.26、血液培養で髄膜炎菌陽性の疑いがあり、珠海市 CDC で再検査したところ、血清学、PCR 検査で髄膜炎菌陽性（Y 群）。広東省 CDC は菌株を分離した。

疫学調査

・2023.9.15 以降の、症例の受診医療機関、住所、職場、周辺の医療機関を捜索、当該症例以外に皮下出血、紫斑、髄膜刺激症状陽性の症例なし。

・発症 7 日以内の濃厚接触者は同僚など 50 名で、いずれも調査期間終了までに関連症状は出現せず。

・濃厚接触者の咽頭ぬぐい液 38 件、その他の咽頭ぬぐい液 16 件、職場の環境サンプル 3 件を採取し、PCR と菌株分離培養を行なったが、いずれも陰性。その後関連症例、疑似症例は出ていない。

・マカオ衛生局の統計：2023 年、髄膜炎菌性髄膜炎症例とその他の髄膜炎菌感染症例の発生はない[18]。

菌株の分離と鑑別

・**API NH 生化学鑑定**(比色法)：“5002(*Nm* を示唆)”

・**ラテックス凝集反応**：髄膜炎菌 ACY/W135 群(+++)、B/*E. coli*(-)であった。

・群別用血清スライド凝集反応：A 群(++)、B 群(++)、C 群(++)、Y 群(+++)、W135 群(++)

→複数の群別用血清と反応

・**群別鑑定**（蛍光 PCR 法、血液分離株）：Y 群陽性(+)、他の血清群（A、B、C、X、W135 群）陰性(-)

・**MLST 解析**：本例（Zhuhai23）の MLST 分型は 767（ST167 クローン群）。

次世代シーケンスでスプライシング後の全ゲノムシーケンス（Illumina MiSeq）を Pub MLST データベー

[17] 李振翠,李镕,方艳梅,等. 1 例 Y 群 ST167 型脑膜炎奈瑟菌输入病例的流行病学和病原学分析.中华微生物学和免疫学杂志,2024,44(06)：480-484.DOI:10.3760/cma.j.cn112309-20240312-00087

[18] マカオ衛生局 強制性申報疾病統計資料 https://www.ssm.gov.mo/portal/

ス[19]と照合、7 つのハウスキーピング遺伝子の対立遺伝子の比較結果により確定。

・PorA、FetA 抗原分型：

Pub MLST データベースで、Zhuhai23 の対立遺伝子を比較し得られたゲノム番号：PorA_VR1(5-1)，PorA_VR2(10-8)，FetA_VR(F1-3)

系統樹解析（図 3-1）：一塩基多型(SNP)検出及び SNP システム系統樹を作成。

・異なる地区の 77 株の Y 群 ST167 クローン群と今回分離した Zhuhai23 菌株のゲノムシステムの系統樹（図 3-1）。

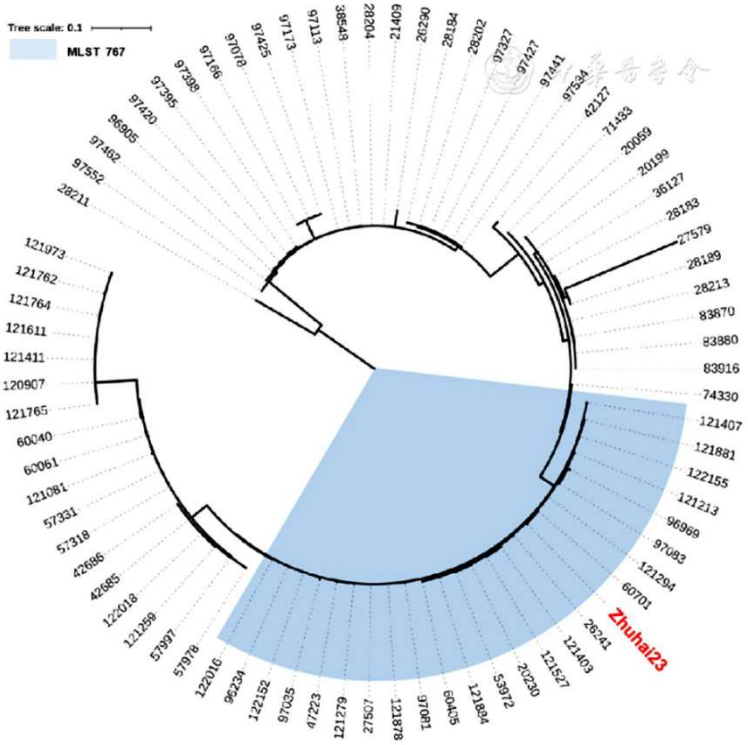

図 3-1 SNP に基づく異なる地区の ST167 クローン群系統樹

1 例 Y 群 ST167 型脳膜炎奈瑟菌輸入病例的流行病学和病原学分析

・Zhuhai23 とデータベースの MLST 767 の血縁関係は比較的近く、トルコ（id60701）、スウェーデン（id26241）などの分離株と近い（参照基準株：Neisseria meningitidis strain 11-7）。

薬剤耐性変異

・薬剤耐性ゲノムとして知られる *ponA*、*parC*、*penA* 等では薬剤耐性変異は認められなかった。*mtrR*（抑制性転写調節因子 MtrR の DNA 結合領域）においてプロモーターの逆方向反復配列の塩基置換があった。

・野生型プロモーター配列 AAAAAGTCTTTTTT → ACAAAGTCTTTTTT に変異。

薬物感受性試験

・E-test (MIC)：12 種類の抗生物質（ペニシリン、アンピシリン、メロペネム、セフトリアキソン、セフォタキシム、クロラムフェニコール、ミノサイクリン、アジスロマイシン、リファンピシン、シプロフロキサシン、トリメトプリム/スルファメトキサゾール、ナリジクス酸）に対する薬剤感受性を測定。

・**感受性**（S）：ペニシリン、アンピシリンなど 9 種類

・**中　間**（I）：シプロフロキサシン、レボフロキサシン

・**耐　性**（R）：スルファメトキサゾール/トリメトプリム

[19] https://pubmlst.org/organisms/neisseria-spp/

考察

・2007 年以前、広東省の髄膜炎菌性髄膜炎は A 群と C 群であり、しばしばアウトブレイクが発生した。

2008 年、A+C 群の髄膜炎菌ワクチンが国の拡大免疫計画に加えられてから、A 群と C 群の検出率は低下したが、それ以外の群の症例が出現しはじめ、2019 年 3 月には広東省初の Y 群症例が確認された。

・中国国内の研究によれば、1965～2020 年に分離された Y 群クローンは、大部分が CC175 クローン群で、他には ST175 群（1 例）、CC23 クローン群と *Nm*512 クローン群（CC23 に近い）であった。

本例の ST167 クローンと、2019 年の広東省初の Y 群 CC23 クローン群（N19-2-Y, PubMLST id 46123）とは異なっている。これまでに中国では Y 群 ST167 クローン関連の報道はなく、本例が初の症例。

・PubMLST の統計では、Y 群の比率が最も高いのはヨーロッパ、次が北アメリカ、アフリカ、アジア等の地域。うち Y 群 ST167 クローンは 849 例のデータ（2024.3.12）があり、主に欧米、オセアニアに分布しており、アジアでは 11 例にとどまる。日本では 2017 年、敗血症症例から ST167 菌株が 1 例分離されているが（ isolate:NIID685、MLST 14846) [20]、本例の MLST 767 型とは菌株が一致しない。

4. 中国の 2024 年版鳥インフルエンザ診療方案と H5N1 感染症例の臨床像

4-1. WHO が 2024.7.19 報告した中国の鳥インフルエンザ新規症例[21]

A(H5N6)死亡症例　70 歳女性、安徽省（2024.7.3 WHO に報告分）

・2024.6.17 発症、重症肺炎で入院し、6.19 抗ウイルス薬による治療を受けたが、死亡。

・6.19 採取の鼻咽頭検体は、A 型インフルエンザ陽性。

・6.23、RT-PCR 法により A(H5N6)ウイルスを確認。発症前生きた家禽市場接触歴あり。

・環境検査は陰性。家族にはそれ以上の症例は報告されず。

・2024.7.19 までに中国から WHO に報告があった検査で確認された A(H5N6)のヒト感染症例は計 92 例。

A(H9N2)症例　31 歳女性、貴州省（2024.7.3 WHO に報告分）

・2024.6.15 入院。初期症状は喘息の症状とされ、診察後すぐに退院。

・咳が続き、6.20 他院を受診、インフルエンザ様疾患と診断。サンプル採取。

・6.25、A(H9N2)陽性。→ 現在は回復。本症例関連の A(H9N2)ヒト感染症例は確認されず。

・発症前に生きた家禽市場に曝露。生きた家禽からの 9 つの環境サンプルは A(H9)陽性。

---

[20] 訳者注：PubMLST id88955 千葉県の 44 歳女性、strain designation:Y: P1.5-1,10-4: F3-4: ST-14846 (cc167)
https://pubmlst.org/bigsdb?page=info&db=pubmlst_neisseria_isolates&id=88955

[21]『Influenza at the human-animal interface summary and assessment, 19 July 2024』WHO 2024.7.19
https://www.who.int/publications/m/item/influenza-at-the-human-animal-interface-summary-and-assessment-19-july-2024

4-2. 中国の 2024 年版鳥インフルエンザ診療方案（2024.7.29 国家衛生健康委）[22]

・中国国家衛生健康委員会は 7.19 付けで、2005 年版、2017 年版に続く 2014 年版の診療方案を公表。以下に抜粋を翻訳する。

鳥インフルエンザ診療方案（2024 年版）

一、病原学　（略）

二、疫学

鳥インフルエンザは年間を通して発生するが、冬～春季に多い。

（一）感染源

主に病気や死亡した鳥類、鳥インフルエンザウイルスを持つ健康な鳥類である。また、鳥インフルエンザウイルスを持つ豚、牛等の哺乳動物、鳥インフルエンザウイルスに感染したヒトやその他の動物も感染源となりうる。

（二）感染経路

1. 気道伝播 鳥インフルエンザウイルス顆粒を含んだ飛沫やエアロゾルの吸入。

2. 接触伝播 感染した鳥類その他の動物や、その分泌物、排せつ物、ウイルスで汚染された環境や物品との接触。

（三）感受性のある人間集団

人々には鳥インフルエンザに対する免疫がないが、鳥インフルエンザウイルスは比較的厳格な宿主特異性があるため、一般的には人間集団に鳥インフルエンザへの感受性はないと考えられる。少数のヒト、特に家禽の飼育、輸送、加工、取引等の従事者では、曝露後感染、発病することがある。

三、発病メカニズムと病理学的変化

（一）発病メカニズム

H5、H7 亜型鳥インフルエンザウイルスのヘマグルチニンは主に α-2,3 シアル酸受容体(主に人の下気道に分布) を認識する。H9N2 亜型鳥インフルエンザウイルスは主に α-2,6 シアル酸受容体を識別する。H7、H10、H3 亜型鳥インフルエンザウイルスの一部は α-2,3 と α-2,6 シアル酸受容体の二重結合特性を持つ。ウイルスはエンドサイトーシスによって下気道粘膜上皮細胞とII型肺胞上皮細胞に入って、核内で転写と複製を行ない、子孫ウイルスを形成してその他の細胞に感染する。感染が厳重な場合はサイト

[22] 国家衛生健康委『关于印发麻疹等传染病诊疗方案（2024 年版）的通知』2024.7.29
http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202407/4662eb54f6f544338543bf053f9ce049.shtml

カインストームを誘発（IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、CXCL9、CXCL10、CCL-2等の著明な上昇）して全身性炎症反応を惹起して広範な組織と臓器の損傷をひき起こし、ARDS、ショック、脳症、多臓器不全等をみることもある。

（二）病理学的変化

標的細胞は主にII型肺胞上皮細胞である。肺炎患者の急性期の肺はびまん性の肺胞上皮損傷、気管支粘膜の壊死、肺胞内へのリンパ球浸潤、散在性局部出血、無気肺、肺硝子膜形成がみられ、後期には線維組織増殖がみられる。

四、臨床像と検査

（一）臨床像

潜伏期間は1～7日だが、12日以上のケースもある。

臨床像はウイルス亜型によって異なる。よくみられるのは39℃以上の発熱、咳嗽、頭痛、筋肉痛で、悪心、腹痛、下痢などの消化器症状を伴うこともある。

重症例の進行は急速で、多くは発症5～7日以内に肺炎発症、中～重度のARDSが出現することが多く、一部の患者ではショック、急性腎障害、横紋筋融解、播種性血管内凝固、ライ症候群、急性壊死性脳症、細菌/真菌感染などを合併する。

軽症例では、鼻閉、鼻汁、咽頭痛、咳嗽等の上気道炎の症状であるが、結膜炎だけの場合もある。

鳥インフルエンザ感染者の予後は感染したウイルス亜型により異なり、H5N1、H5N6、H7N9、H10N8の予後は良くない場合が多く、致死率は40%以上である。患者の年齢、基礎疾患、合併症などにも関係する。

（二）臨床検査

1. 血液一般：白血球数は正常または減少。重症例では白血球、赤血球、リンパ球、血小板が減少。

2. 血液生化学的検査：血清肝酵素値上昇（ASTはALTより著明に上昇）、LDH、クレアチニン、CRP、乳酸値などが上昇。少数の患者では、クレアチンキナーゼとミオグロビンが上昇し、アルブミンが著しく低下する。

3. 動脈ガス分析：

ARDS患者の動脈血酸素分圧、酸素飽和度、酸素化指数は低下し、酸塩基平衡が乱れる。

4. 画像検査：びまん性、多巣性または斑状の浸潤影がみられる。分節性または小葉性の実質性変化や間質性浸潤がみられることもある。重症例では、短時間で急速に両肺の多葉にわたるびまん性のすりガラス陰影および実質性変化へと進行し、病変には気管支透亮像や胸水を伴うことがある。

急性壊死性脳症出現時は、CT や MRI 検査で対称性の多発脳損傷がみとめられる。部位は両側視床、脳室周囲白質、内包、被殻、脳幹被蓋上部（第四脳室、腹側中脳水道）、小脳髄質等である。

5. 病原学と血清学的検査

PCR 検査とウイルス分離の検体は通常鼻咽スワブ、咽頭スワブ、痰、気管抽出物、肺胞洗浄液、気管支洗浄液などの気道由来検体である。

(1) 気道由来検体で鳥インフルエンザウイルス特異的 DNA を検出。

(2) 鳥インフルエンザウイルスを分離培養するとともに亜型を鑑定、確認。

(3) 鳥インフルエンザウイルス血清 IgG 抗体の陽転、または回復期血清 IgG 抗体価が急性期より 4 倍以上上昇。

五、診断

疫学的履歴、臨床所見、臨床検査結果を総合して判断する。

1. 疑似症例

上記の臨床所見があり、かつ以下の疫学的履歴のいずれかを有する者。

(1) 発病前 14 日以内に鳥類（特に病気や死亡した鳥類）、十分熱加工されていない鳥や卵製品と接触または処理をした、あるいは鳥類の排泄物や分泌物に汚染された物品、環境に曝露したことがある。

(2) 発病前 14 日以内に、生きている鳥類の取引や屠殺を行なう場所に行ったことがある。

(3) 発病前 14 日以内に、鳥インフルエンザの疑似症例、確定症例と共同生活、居住、看護等の濃厚接触があった。

(4) 発病前 14 日以内に、鳥類の異常な病気や死亡が発生した地区で居住、生活、就労、訪問したことがある。

(5) 高リスク職業歴

・家禽類の飼育、販売、屠殺、加工、診療等の業務の従事者。

・鳥インフルエンザウイルスや潜在的感染性材料に曝露の可能性がある実験室スタッフ。

・有効な個人防護措置なしで、動物鳥インフルエンザの処置をしたスタッフ。

・有効な個人防護措置なしで、ヒト鳥インフルエンザの疑似症例、確定症例を診療、看護、調査、処置を行なった医療衛生スタッフ。

2. 確定症例

疑似症例に該当し、かつ病原微生物学的または血清学的検査のいずれかの結果が陽性の者。

(1) 鳥インフルエンザウイルス特異的 PCR 検査陽性。

(2) 分離培養で鳥インフルエンザウイルスを検出、かつ亜型鑑定で確認。

(3) 鳥インフルエンザウイルス血清 IgG 抗体の陽転または回復期血清 IgG 抗体価が急性期より 4 倍以上上昇。

六、重症と危篤型症例

（一）重症

1. 成人では下記のいずれかに該当するもの。

(1) 呼吸が速く、RR≧30 回/分。

(2) 安静状態で吸気時の経皮的動脈血酸素飽和度≦93%。

(3) 動脈血酸素分圧（PaO_2）/吸入酸素濃度（FiO_2）≦300mmHg （1mmHg=0.133kPa）。

標高 1000 メートルを超える地域では以下の公式にもとづき PaO_2/FiO_2 値を補正する。

（PaO_2/FiO_2）× [760/気圧（mmHg）]

(4) 臨床症状が進行的に増悪し、肺の画像所見で 24～48 時間内の病変の著明な進展＞50%。

(5) 重度の嘔吐、下痢、脱水症状がある。

2. 小児では下記のいずれかに該当するもの。

(1) 高熱が 3 日間以上継続。

(2) 呼吸が速い（生後 2 か月以内では RR≧60 回/分。2～12 か月では RR≧50 回/分。1 歳～5 歳では RR≧40 回/分。5 歳を超える者は RR≧30 回/分）。発熱や啼泣による影響は除外する。

(3) 安静状態で吸気時の経皮的動脈血酸素飽和度≦93%。

(4) 努力性呼吸（鼻翼呼吸、陥没呼吸）が出現する。

(5) 嗜眠、けいれん発作が出現する。

(6) 拒食または哺乳不良で、脱水症状がみられる。

（二） 重篤

下記のいずれかに該当するもの

1. 呼吸不全が出現し、かつ機械的人工換気を必要とする。

2. ショック症状が出現する。

3. 急性壊死性脳症。

4.その他の臓器不全を合併し、ICU での治療を必要とする。

七、鑑別診断

1. 主に季節型インフルエンザウイルス、アデノウイルス、RS ウイルス、コロナウイルス、肺炎マイコプラズマなど他の病原体による呼吸道感染との鑑別が必要で、相応の病原微生物学検査の陽性で鑑別する。

2. 下痢などの消化器症状を伴う患者では、アデノウイルス、ロタウイルス、ノロウイルスなどの病原体による感染性下痢症との鑑別が必要で、相応の病原微生物学検査の陽性で鑑別する。

3. 脳炎などの脳症所見のある患者では、速やかに脳脊髄液検査を行い、他のウイルス性脳炎（日本脳炎、単純ヘルペスウイルス脳炎、エンテロウイルス感染による脳炎、髄膜炎などとの鑑別が必要で、相応の病原微生物学検査の陽性で鑑別する。

4. 血小板減少を伴う患者では、重症熱性血小板減少症候群との鑑別が必要で、ダビエバンダウイルス等の PCR 検査または特異性抗体検査陽性で鑑別する。

八、 治療

（一） 一般治療

1. 呼吸器感染症の要件に従って隔離治療を行なう。疑似症例は個室隔離、同じ亜型の確定症例は、同一の病室で隔離治療を行なうことができる。

2. 十分な栄養摂取を保証する。水分と電解質のバランスに注意して恒常性を維持する。高熱の場合は物理的に体温を下げ、解熱剤を合理的に選択する。小児ではアスピリン、アスピリンを含む薬物、その他のサリチル酸製剤を使用してはならない。咳嗽や痰がひどい場合は去痰薬を投与する。

3. バイタルサインをていねいに監視する。とりわけ安静時と活動後の経皮的動脈血酸素飽和度などに注意する。基礎疾患関連の指標をモニタリングする。

4. 病状に応じて、血液一般検査、尿一般検査、CRP、生化学指標（ALT、AST、γ-GTP、心筋マーカー、腎機能、クレアチンキナーゼ等）、血液凝固検査、動脈血液ガス分析、胸部画像検査などを実施する。

5. 病状に応じて経鼻カニュラ、酸素マスク、高流量鼻カニュラ酸素療法（ネーザルハイフロー、HFNC）などの有効な酸素療法を行なう。

6. 抗菌薬治療 ： 細菌の二次感染の徴候がある場合にのみ抗菌薬を使用し、乱用や不適切な投与はしない。とりわけ広域抗菌薬の併用には注意する。

7. 基礎疾患がある場合は、適切な治療を行う。

（二）抗ウイルス治療

疑似症例ではウイルス検査の結果を待たずに、できるだけ早く経験的に抗インフルエンザウイルス治療を行うべきである。発症から 48 時間以内に抗ウイルス治療を行うことで合併症が減少し、死亡率が低下し、入院期間を短縮することができる。発症後 48 時間を超えた場合でも抗ウイルス治療は有益である。

1. ノイラミニダーゼ阻害剤

(1) **オセルタミビル**（カプセル、顆粒）：成人では 1 回 75 mg を 1 日 2 回経口投与。

1 歳未満の小児に推奨される用量：生後 0～8 カ月では 1 回 3.0mg/kg を 1 日 2 回経口投与。

生後 9～11 カ月では 1 回 3.5mg/kg を 1 日 2 回経口投与。

1 歳以上の小児に推奨される用量：体重<15 kg の小児では 1 回 30 mg を 1 日 2 回経口投与。

15～23 kg の小児では 1 回 45 mg を 1 日 2 回経口投与。

23～40 kg の小児では 1 回 60 mg を 1 日 2 回経口投与。

＞40 kg の小児では 1 回 75 mg を 1 日 2 回経口投与。

5 日間服用するが、重症例では延長してもよい。腎不全のある患者では、腎機能に応じて用量を調節する。

(2) **ザナミビル水和物**（吸入噴霧剤）：成人および 7 歳以上の青少年に使用。

用法：1 回 10 mg を 1 日 2 回（12 時間間隔）、5 日間投与する。

・喘息や他の慢性呼吸器疾患を有する患者には、吸入性ザナミビル水和物は推奨されない。

・ネブライザーや機械的換気装置によるザナミビル水和物吸入粉末の投与は推奨されない。

(3) **ペラミビル**：成人の用量は 300～600 mg、生後 30 日未満の新生児は 6mg/kg、生後 31～90 日の乳児は 8mg/kg、生後 91 日～17 歳の小児は 10mg/kg を毎日 1 回、1～5 日間点滴静注。重症患者では投与期間を延長してもよい。

2. RNA ポリメラーゼ阻害剤

(1) **バロキサビルマルボキシル**：:5 歳以上の小児および成人に単回経口投与。

・用量は、体重 20～80 kg では 40 mg、体重 80 kg 以上では 80 mg である。

(2) **ファビピラビル**：

成人に使用。1 日目は 1 回 1600 mg を 1 日 2 回、2～5 日目は 1 回 600mg を 1 日 2 回経口投与。

3. ヘマグルチニン阻害剤

ウミフェノビル（アルビドール）：成人に使用。1 回 200 mg を 1 日 3 回、5 日間経口投与。

※アマンタジン（Amantadine）、リマンタジン（Rimantadine）は、現在 A 型インフルエンザウイルスでは耐性を示すため推奨しない。

（三）重症・重篤患者の治療

1. 治療原則

上述の治療の基礎の上で、積極的に合併症の予防、基礎疾患の治療、二次感染の予防、適時適切な臓器機能のサポートを実施する。

2. 呼吸ケア

(1) **経鼻カニュラ、酸素マスクによる酸素吸入**

PaO_2/FiO_2 が 300mmHg を下回る重症患者は直ちに酸素吸入を開始する。

(2) **高流量鼻カニュラ酸素療法（ネーザルハイフロー治療）または非侵襲的換気療法**

PaO_2/FiO_2 が 200mmHg を下回る場合は、高流量鼻カニューレ酸素療法（HFNC）あるいは非侵襲的換気療法（NIV）を行なう。禁忌症がない限り、同時に腹臥位換気を実施することが望ましい。覚醒時腹臥位換気とし、腹臥位治療の時間は毎日 12 時間以上とする。

(3) **侵襲的人工換気療法**

一般的には PaO_2/FiO_2 が 150mmHg を下回り、とりわけ努力性吸気が顕著に強まっている患者には、気管挿管を考え、侵襲的人工換気療法を実施すべきである。肺保護換気戦略を実施する。

中～重度の急性呼吸窮迫症候群の患者や、侵襲的換気で FiO_2 が 50%を超える場合は、肺リクルートメント治療を採用できる。肺リクルートメントの反応性にもとづき、繰り返し肺リクルートメント手技を実施するべきかどうかを決定する。

（4）**気道管理**

気道の加湿を強化する。加温加湿器の採用が望ましく、密閉式の吸痰が望ましい。必要があれば気管支鏡下で痰を吸引する。

タッピングによる痰の排出、高頻度胸壁振動法、体位ドレナージなどの気道クリアランス治療を積極的に行なう。

酸素化と血行動態が安定していれば、できるだけ早い受動、能動運動を行なうことで、痰の排出や肺の回復を促進する。

（5）**体外式膜型人工肺**（ECMO）

ECMO 導入のタイミング

最良の機械換気の条件下（FiO_2≧80%、1 回換気量 6ml/kg 理想体重、PEEP≧5cmH_2O、かつ禁忌症がない）でも肺保護換気と腹臥位換気の効果が思わしくない場合で、下記のうち 1 項に該当する場合は、できるだけ早く ECMO 施行を考慮して評価を行なう。

① PaO_2/FiO_2 ＜50mmHg が 3 時間以上続く。

② PaO_2/FiO_2 ＜80mmHg が 6 時間以上続く。

③ 動脈血 pH<7.25 かつ $PaCO_2$>60mmHg が 6 時間以上続くとともに、呼吸数>35 回/分。

④ 呼吸数>35 回/分で、動脈血 pH<7.2 であると同時に、プラトー圧>30cmH_2O。

ECMO 導入指標に該当し禁忌症のない重篤患者は、できるだけすみやかに ECMO 治療を開始する。

3. 循環サポート

重篤患者ではショックを合併することがあるので、十分な輸液蘇生を行なった上で、血管作動薬を合理的に使用する。患者の血圧、心拍数、尿量の変化、さらには乳酸値と塩基過剰について注意深くモニタリングを行なう。必要な場合は血行動態モニタリングを実施する。

4. 急性腎障害および腎代替療法

重篤患者では急性腎障害の合併をみることがあるが、積極的にその病因（低灌流や薬物等の要因）を究明するべきである。病因に対する補正を積極的に行なうとともに、水、電解質、酸塩基平衡の維持に注意する。持続的腎代替療法（CRRT）の適応基準には、①高カリウム血症、②重篤なアシドーシス、③利尿剤が無効な肺水腫または水分過負荷などがある。

（四）中医学による治療　（略）

九、医療機関における院内感染の予防と対策　（略）

十、予防　（略）

4-3. H5N1 感染症例の臨床像

① 鳥インフルエンザ H7N9、H5N1、H10N8 ヒト感染症例の臨床的特徴（2015 年）[23]

・中国国内で鳥インフルエンザ患者の治療にあたってきた中日友好医院曹彬副院長の研究

H5N1

・1997 年香港で世界初鳥インフルエンザの A(H5N1)ヒト感染症例。

[23] 曹彬.人禽流感 H7N9,H5N1,H10N8 临床特征.生命科学, 2015, 27(5):5.DOI:10.13376/j.cbls/2015072.

・2005.10 月、中国本土初の A(H5N1)ヒト感染症例。

・2005.10 月～2008.4 月の中国本土のヒト H5N1 症例 26 例の後ろ向き研究[24]では、致死率は 65%。

H7N9

・2013.3 月、上海で A(H7N9)組替え体のヒト感染症例。

・2014.月 6 までに、WHO 報告の H7N9 ヒト感染症例は 450 例（中国本土 435 例、香港 10 例、台湾 4 例、マレーシア 1 例）、死亡例 165 例。

H10N8

・2013.11 月、江西省南昌で世界初の H10N8 ヒト感染症例。

【第 1 例】73 歳女性。発熱、咳嗽、胸の苦しさを訴え発病、両肺肺炎へと急速に進行、発症 9 日後死亡。

【第 2 例】55 歳女性。2014.1 月発症、重症肺炎、治療後病状安定。

【第 3 例】75 歳男性。2014.2 月発症、所見は第 1、2 例に似る。発症後 9 日後呼吸不全、腎不全、感染性ショックで死亡。

鳥インフルエンザヒト感染症例の特徴

・症例は散発的。臨床所見の重症度はさまざまで特異性に欠けるが、重症肺炎がよく見られる。

潜伏期： **H5N1 と亜系統**：1～7 d（2～4 d が多い）。**H7N9 と亜系統**： 1～15 d（平均 5d）。

主な症状と所見

発熱（大多数が 39℃ 以上）、鼻汁、鼻塞、咳嗽、咽頭痛、頭痛、筋肉痛、全身不快感等上気道感染症状。

・一部の患者では悪心、腹痛、下痢、水様便などの消化器症状。

・重症患者は高熱が下がらず、病状の急速な進行、ほとんどの患者が著明な肺炎。

・急性肺傷害、ARDS、肺胞出血、胸水、汎血球減少症、多臓器不全、ショック等さまざまな併発症がみられる。

・胸部画像：肺の斑状陰影。重症の患者では肺病変が急速に進行して、すりガラス影と肺の実質性病変が見られ、後期には両肺のびまん性実質陰影となり、胸水がみられる場合がある。

・A(H5N1)と A(H7N9)の肺の病理的変化は、A(H1N1)pdm09 の重症例、死亡例と似ている。

主な病変：急性間質性肺炎を伴う急性びまん性肺胞損傷、気管・気管支・肺胞上皮細胞の脱落、肺組織への好中球、リンパ球、単球の浸潤、広範な微小血栓、微小血管血栓形成肺胞壁と末梢気道の広い範囲で硝子膜形成が見られる。病状の経過とともに、肺組織の著明な線維化、細気管支と肺胞上皮細胞の過形成、

[24] Yu H, Gao Z, Feng Z, Shu Y, Xiang N, Zhou L, et al. (2008) Clinical Characteristics of 26 Human Cases of Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection in China. PLoS ONE 3(8): e2985. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002985

細気管支の周囲に限局性に扁平上皮化生がみられる。

② 鳥インフルエンザヒト感染症例 A(H5N1)、A(H7N9)と重症 A(H1N1)pdm09

1）フェレットモデル実験（2014 年）[25、26]

A(H7N9)ウイルスは鼻腔内接種後上気道でよく複製し、直接接触で効率的に伝播するが、エアロゾルによる伝播の有効性は低かった。

病原性：H5N1＞H7N9≒A(H1N1)pdm09

2）A(H5N1)、A(H7N9)と重症 A(H1N1)pdm09 感染入院患者の比較（2014 年）[27]

・現中国医学科学院北京協和医学院校長で中日友好病院元院長の王辰（Chen Wang）医師らの研究。

(1) **H7N9 群 123 例**：中国で 2013.2.25～5.4 に検査で H7N9 感染が確認された入院患者

(2) **H5N1 群 119 例**：

中国で 2003.11.30～2012.2.8 に検査で H5N1 感染が確認された全入院患者 43 例＋

ベトナムで 2003. 2.25～2009.3.14 に検査で H5N1 感染が確認された全入院患者 76 例

(3) **重症 pH1N1 群** 3,486 例：中国で 2009 年末～2010 年初に検査で H1N1 感染を確認した重症入院患者。

結果（Table 1～5，図 4-3-1,2）

年齢中央値：

H7N9 群 63 歳、H5N1 群 26 歳、pH1N1 群 25 歳

男性の割合：

H7N9 群 71%、H5N1 群 56%、pH1N1 群 56%

慢性疾患有病率：

H7N9 群 40%、H5N1 群 11%、pH1N1 群 21%

入院時の症状、徴候：

・H7N9 群は H5N1 群に比べ、発熱、湿性咳嗽、喀血が多かった。

・胃腸症状は H5N1 群が最多。

Table 4. Signs and Symptoms on Admission[a]

Sign or Symptom	H7N9	H5N1	*P* Value
Fever (temp ≥37.8)	99/105 (94%)	75/102 (74%)	<.001
Any cough	96/105 (91%)	89/106 (84%)	.097
Productive cough	59/104 (57%)	35/94 (37%)	.006
Dry cough	17/105 (16%)	45/94 (48%)	<.001
Yellow sputum	33/105 (31%)	10/61 (16%)	.029
Hemoptysis	25/105 (24%)	5/61 (8%)	.008
Myalgia	21/105 (20%)	12/50 (24%)	.572
Fatigue	38/105 (36%)	9/37 (24%)	.179
Shortness of breath	62/105 (59%)	54/93 (58%)	.889
Gastrointestinal symptoms	15/105 (14%)	17/53 (32%)	.01
Diarrhea	10/105 (10%)	6/50 (12%)	.64
Vomiting	4/105 (4%)	10/54 (19%)	.003
Nausea	6/105 (6%)	7/50 (14%)	.093
Central nervous system symptoms	4/105 (4%)	8/113 (7%)	.285

[a] Or earliest available time point after admission.

[25] 邓巍,et al.H7N9 禽流感病毒对雪貂的致病性及传播力研究.中国实验动物学报, 2014,22(1):32-37.

[26] Lili Xu, et al. Novel Avian-Origin Human Influenza A(H7N9) Can Be Transmitted Between Ferrets via Respiratory Droplets, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 209, Issue 4, 15 February 2014, Pages 551–556, https://doi.org/10.1093/infdis/jit474

[27] Chen Wang, Lanjuan Li,et al. Comparison of Patients Hospitalized With Influenza A Subtypes H7N9, H5N1, and 2009 Pandemic H1N1, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 58, Issue 8, 15 April 2014, Pages 1095–1103, https://doi.org/10.1093/cid/ciu053

Table 1. Characteristics of Subjects Hospitalized With Influenza A Virus Subtypes H7N9, H5N1, and pH1N1

Characteristic	H7N9[a]	H5N1	*P* Value	pH1N1	*P* Value
Age, y, median (range)	63 (4–91)	26 (1–75)	<.001	25 (0–100)	<.001
Interval from onset, admission days (IQR)	4 (3–6)	5 (3–6)	.155	4 (3–6)	.244
Male sex	87/123 (71%)	67/119 (56%)	.019	1937/3486 (56%)	.001
Any coexisting chronic medical conditions	42/105 (40%)	11/104 (11%)	<.001	748/3485 (21%)	<.001
Chronic heart disease	12/105 (11%)	1/102 (1%)	.001	147/3457 (4%)	.003
Chronic lung disease	10/105 (10%)	6/100 (6%)	.344	305/3397 (9%)	.849
Chronic renal disease	1/105 (1%)	1/102 (1%)	.984	91/3450 (3%)	.221
Chronic liver disease	5/105 (5%)	1/101 (1%)	.092	27/3478 (1%)	.002
Chronic neurological disease	3/105 (3%)	0/39 (0%)	.166	55/3472 (2%)	.356
Diabetes	18/105 (17%)	1/100 (1%)	<.001	185/3470 (5%)	<.001
Asthma	0/105 (0%)	0/0	NA	102/3442 (3%)	.013
Immune compromise	2/105 (2%)	1/100 (1%)	.586	86/3433 (3%)	.685
Hypertension	51/105 (49%)	2/41 (5%)	<.001	366/3479 (11%)	<.001
Malignancy	6/105 (6%)	1/41 (2%)	.375	92/3468 (3%)	.096
Pregnancy	2/105 (2%)	5/106 (5%)	.246	400/3436 (12%)	<.001
Smoking history	26/105 (25%)	10/88 (11%)	.015	541/3431 (16%)	.02
Obesity (BMI ≥30)	3/45 (7%)	0/10 (0%)	.265	175/2018 (9%)	.623

Any coexisting chronic medical conditions are any of the following: asthma, diabetes, chronic respiratory disease, chronic heart disease, chronic renal disease, chronic hepatic (liver) disease, chronic neurological disease, immune compromise (see Supplementary Data for definitions).

Abbreviations: BMI, body mass index; IQR, interquartile range; pH1N1, 2009 pandemic H1N1 virus.

[a] Reference group.

Table 2. Age- and Sex-Adjusted Risk Factors for Hospitalization

Risk Factor[a]	Source of Baseline Prevalence Data	H7N9 RR (95% CI)[b]	H5N1 RR (95% CI)[b]	pH1N1 RR (95% CI)[b]
Asthma[c]	[12, 15]	NC	NC	1.76 (1.43–2.15)
COPD[c] (assume zero prevalence aged <40 y)	[11]	0.73 (.35–1.52)	4.25 (1.34–13.48)	1.76 (1.43–2.18)
Diabetes (assume zero prevalence aged <20 y)	[10]	1.11 (.67–1.87)	0.23 (.03–1.67)	1.11 (.94–1.30)
Chronic heart disease (assume zero prevalence aged <20 y)	[10]	9.68 (5.24–17.9)	NC	16.51 (13.68–19.91)
Chronic renal disease (assume zero prevalence aged <18 y)	[13]	0.07 (.01–.54)	NC	0.47 (.37–.58)
Hypertension (assume zero prevalence aged <20 y)	[10]	1.28 (.85–1.91)	0.45 (.10–1.99)	0.63 (.55–.71)
Smoking[d]	[10]	0.38 (.24–.60)	0.41 (.20–.88)	0.74 (.66–.84)
Obesity (BMI ≥30)[c]	[10]	1.16 (.36–3.74)	NC	2.42 (2.03–2.88)

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NC, not calculable due to insufficient data; RR, relative risk.

[a] See the Supplementary Data for definitions.

[b] Adjusted for cubic spline for age (continuous) and sex where data were available.

[c] Sex-specific data not available.

[d] Restricted to subjects aged ≥20 years only.

Table 3. Age- and Sex-Adjusted Risk Factors for Death Among Hospitalized Patients

Risk Factor[a]	H7N9 Death[b], OR (95% CI)	H5N1 Death[b], OR (95% CI)	pH1N1 Death[b],OR (95% CI)
Asthma	NC	NC	0.24 (.06–1.01)
COPD	2.55 (.38–17.20)	0.92 (.12–6.83)	0.98 (.51–1.89)
Diabetes	3.68 (.97–14.03)	NC	0.85 (.51–1.44)
Chronic heart disease	0.96 (.18–5.17)	NC	1.22 (.72–2.08)
Chronic renal disease	NC	NC	1.56 (.86–2.80)
Hypertension	1.06 (.36–3.13)	0.24 (.01–6.92)	0.87 (.58–1.29)
Smoking	0.66 (.20–2.17)	1.23 (.25–5.99)	1.12 (.79–1.60)
Obesity (BMI ≥30)	NC	NC	0.96 (.59–1.56)

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NC, not calculable due to insufficient data; OR, odds ratio.

[a] See Supplementary Data for definitions.

[b] Adjusted for cubic spline for age (continuous) and sex.

Table 5. Laboratory Results on Admission[a]

Result	H7N9[b]	H5N1	*P* Value	pH1N1	*P* Value
White cell count	4.5 (2.9–6.2)	3.9 (2.5–7.1)	.805	6 (4.2–8.8)	<.001
Lymphocyte count	0.5 (0.3–0.7)	0.9 (0.6–1.4)	<.001	1 (0.6–1.5)	<.001
Neutrophil count	3.3 (2.2–5.4)	3 (1.5–5.4)	.203	4.3 (2.6–6.9)	.004
Platelet count	114 (82–147.5)	126 (86–196)	.203	173 (132–229.8)	.004
AST	53 (38–96.5)	100 (47–233)	.076	40 (26.4–68.5)	<.001
ALT	35.5 (24–64.5)	48.5 (29.5–99.5)	<.001	24 (15.6–44)	<.001
Serum creatinine	70.7 (58.3–85)	83 (54–100)	.028	62 (45.4–81)	<.001
CK	195 (96–562)	552 (126.5–939.8)	.255	120 (62–304)	<.001
CRP	65 (25–113)	51 (14.2–118.3)	.191	25.4 (7.9–75.5)	<.001
LDH	498 (388–661)	1025 (334.8–1832.5)	.525	307 (217–491)	<.001
Leukopenia	48/105 (46%)	54/107 (50%)	.489	736/3305 (22%)	<.001
Lymphopenia	88/99 (89%)	54/98 (55%)	<.001	1601/2891 (55%)	<.001
Neutropenia	13/103 (13%)	24/97 (25%)	.027	221/2891 (8%)	.086
Neutrophilia	5/103 (5%)	15/97 (15%)	.011	477/2891 (16%)	<.001
Thrombocytopenia	80/104 (77%)	69/105 (66%)	.073	1106/3066 (36%)	<.001
Elevated AST	54/103 (52%)	41/54 (76%)	.004	1165/3197 (36%)	.001
Elevated ALT	34/100 (34%)	25/52 (48%)	.093	668/3167 (21%)	.003
Elevated serum creatinine	11/103 (11%)	9/62 (15%)	.469	201/3054 (7%)	.129
Elevated CK	48/98 (49%)	13/20 (65%)	.188	1018/2951 (34%)	.004
Elevated CRP	83/92 (90%)	9/12 (75%)	.162	1193/1708 (70%)	<.001
Elevated LDH	89/98 (91%)	17/21 (81%)	.218	1617/2922 (55%)	<.001

Data are presented as median (IQR) or No. (%).

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CK, creatine kinase; CRP, C-reactive protein; IQR, interquartile range; LDH, lactate dehydrogenase; pH1N1, 2009 pandemic H1N1 virus.

[a] Or earliest available time point after admission.

[b] Reference group.

考察

1）H7N9 患者の年齢中央値が高い

・H7N9 ウイルス中和抗体保有率は全年齢で低いと考えられるため、液性免疫の差によるものではない。

→ 高齢者が H7N9 ウイルスを持つ動物/環境中の保有宿主に曝露されることが多い、曝露後に感染または重症化する傾向が高いことからくる。

・冠動脈疾患（CHD）は H7N9 ウイルス感染による入院リスクの上昇と関連。

← CHD 患者（ほとんどが高齢）は H7N9 ウイルス感染後重症化しやすい → 発見された患者は高齢。

中国の CHD 患者は男性が多い → 感染患者も男性が多い。

・ヒトから単離された H7N9 ウイルスは、α2-6 および α2-3 結合シアリダーゼの両方に結合する混合受容体特異性を示す。H7N9 ウイルスは、ヒトおよびフェレットの上気道および下気道の両方の細胞に感染することができ、フェレットの疾患は気管内接種後により重度となる。

→ ヒトの重症 H7N9 疾患への感受性は、下気道でのウイルス複製制御能力の低下の結果である可能性。

・H7N9 群：湿性咳嗽、喀血、リンパ球減少、好中球減少が多い。

H5N1 群：好中球減少、血小板減少、肝酵素の上昇が多く、より重度の転帰と関連。

・pH1N1、H5N1、重症急性呼吸器症候群：リンパ球絶対数低値が転帰不良と関連。

・H7N9 群：重度の全身性疾患を有する。高濃度のケモカイン、サイトカインを同定。

・H7N9 ウイルス：肺外ウイルス複製に関連する HA 切断部位に多塩基性アミノ酸モチーフがない。

・H7N9 入院患者の致死率リスクは、pH1N1 患者と H5N1 患者の中間で、H5N1 患者や pH1N1 患者よりも臨床経過が長く、死亡までの期間の中央値および入院期間が最も長かった。

・宿主因子が H7N9 ウイルス感染の重症度に重要な寄与因子である可能性。

→検出されていない軽度の H7N9 ウイルス感染が多数あったという観察と一致。現在までに検出された軽度の感染患者は主に若年（平均年齢 13 歳）であった。

・従来季節性インフルエンザ罹患での重度合併症のリスクが高い慢性疾患患者は、予防的介入の対象とすべきであり、呼吸器疾患を発症した場合には抗ウイルス薬による早期治療の対象とすべきである。

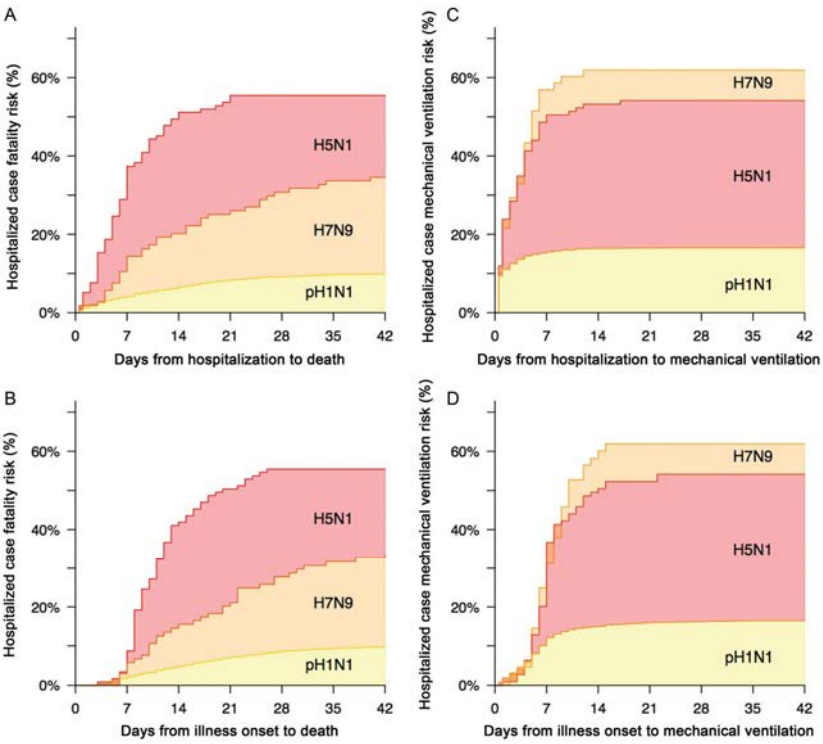

図 4-3-1 入院患者の致死率リスクと侵襲的換気リスク
A,B:ウイルス群別の入院日(A)と発症日(B)からの致死率リスク
C,D:ウイルス群別の入院日(C)と発症日(D) からの侵襲的換気リスク
Comparison of Patients Hospitalized with Influenza A Subtypes H7N9, H5N1, and 2009 Pandemic H1N1

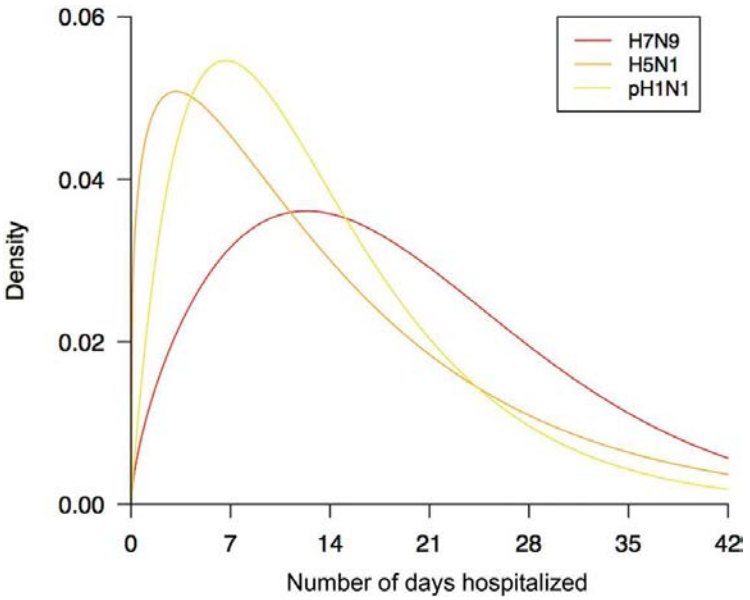

図 4-3-2 ウイルス群別の患者の入院日数の分布
Comparison of Patients Hospitalized with Influenza A Subtypes H7N9, H5N1,and 2009 Pandemic H1N1