

カナダにおける重症急性呼吸器症候群の同定 Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada

Susan M.Poutanen,M.D.,M.P.H.,Donald E.Low,M.D.,Bonnie Henry,M.D.,
Sandy Finkelstein,M.D.,David Rose,M.D.,Karen Green,R.N.,
Raymond Tellier,M.D.,Ryan Draker,B.Sc.,Dena Adachi,M.Sc.,
Melissa Ayers,B.Sc.,Adrienne K.Chan,M.D.,
Danuta M.Skowronski,M.D.,M.H.Sc.,Irving Salit,M.D.,Andrew E.Simor,M.D.,
Arthur S.Slutsky,M.D.,Patrick W.Doyle,M.D.,M.H.Sc.,Mel Krajden,M.D.,
Martin Petric,Ph.D.,Robert C.Brunham,M.D.,and Allison J.McGeer,M.D.,
for the National Microbiology Laboratory,Canada,
and the Canadian Severe Acute Respiratory Syndrome Study Team*

抄 録

背 景

重症急性呼吸器症候群 (SARS) は原因不明の疾患で、最近アジアや北米、ヨーロッパの患者で認知されたものである。この報告はカナダでのSARS症例の同定と、それに続く初期の疫学的所見、臨床記述および診断所見の要約である。

方 法

SARSは2003年3月上旬にカナダではじめて確認された。最初の10症例の疫学、臨床、診断データを、確認された時点から前向きに収集した。病原微生物を同定するため、全症例の検体を地元、州、国の研究所、そして国際研究センターに送付した。

結 果

患者の年齢は24～78歳で、そのうち60%は男性であった。感染は密接に接触した場合にだけ生じた。もっともよくみられた症状は発熱(症例の100%)と倦怠感(70%)で、その後に乾性咳(100%)と、胸部X線検査で認められた浸潤(100%)に関連した呼吸困難(80%)が生じた。リンパ球減少(データのある患者の89%)や、乳酸脱水素酵素値の上昇(80%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の上昇(78%)、クレアチニンキナーゼ値の上昇(56%)がよく認められた。経験的治療として主に、抗菌薬、オセルタミビル、静注リバビリン投与がされた。患者5例で機械的人工呼吸が必要となった。3例が死亡し、5例が臨床的改善を示した。検査室での調査結果は、患者9例中5例の呼吸器検体からヒトメタニューモウイルスが増殖され、9例中5例の患者の呼吸器検体から新型コロナウイルスが分離・増殖された以外は、陰性あるいは臨床的に有意ではなかった。4例からはこの両方の病原体が分離された。

結 論

SARSは相当程度の罹患率と死亡率に関連した疾患で、飛沫感染や接触感染を示唆する伝播様式をもつ、ウイルスが原因の疾患と思われる。ヒトメタニューモウイルス、新型コロナウイルス、あるいはその両方の役割については、さらに詳しい研究が必要である。

From the Toronto Medical Laboratories and Mount Sinai Hospital Department of Microbiology,Toronto (S.M.P.,D.E.L.,K.G.,A.J.M.);the Department of Laboratory Medicine and Pathobiology (S.M.P.,D.E.L.,R.T.,A.E.S.,A.J.M.);Department of Medicine Division of Infectious Diseases (D.E.L.,A.K.C.,I.S.,A.E.S.,A.J.M.);and Department of Medicine and Interdepartmental Division of Critical Care (A.S.S.), University of Toronto,Toronto;the City of Toronto Public Health Department (B.H.);Scarborough Hospital,Toronto (S.F.,D.R.);the Hospital for Sick Children,Toronto (R.T.,R.D.,D.A.,M.A.);Epidemiology Services (D.M.S.)and Laboratory Services (M.K.,M.P.),British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver;University Health Network, Toronto (I.S.);Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre,Toronto (A.E.S.);St.Michael's Hospital,Toronto (A.S.S.);the Department of Pathology and Laboratory Medicine,Vancouver Hospital and Health Sciences Centre and University of British Columbia,Vancouver (P.W.D.);and the University of British Columbia Centre for Disease Control,Vancouver (R.C.B.)— all in Canada..Address reprint request to Dr.McGeer at the Toronto Medical Laboratories and Mount Sinai Hospital,Department of Microbiology,600 University Ave.,Rm.1460, Toronto,ON M5G 1X5,Canada.

*Members of the National Microbiology Laboratory,Canada,and the Canadian Severe Acute Respiratory Syndrome Study Team groups are listed in the Appendix.

This article was published at www.nejm.org on March 31,2003.

Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society.

重症急性呼吸器症候群 (SARS) は、最近アジアや北米、ヨーロッパで患者が確認された原因不明の疾患である。世界保健機関 (WHO) が定めた SARS の疑い例とは、発熱 (38 以上の熱)、下気道の感染症状、SARS とと思われる人との接触または SARS の伝播が確認された地域への旅行歴の3つを満たす人の症例である。X線で肺炎の所見、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、あるいは原因不明の呼吸器疾患で死亡した疑い例で、剖検結果では原因が特定できない ARDS の症状を示す患者は、SARS の可能性例と考えられる¹。

この報告はカナダで SARS が同定されたあとの、初期の疫学的所見、臨床記述、診断所見を要約したものである。

方法と結果

集団発生に関する記述

トロント

トロントでの最初の症例は、トロント在住の香港系多世代家族に発生した (図1および2)。トロントの発端症例 (患者No.1) とその夫は、2003年2月13日～2月23日に親戚を訪ねて香港を旅行した。香港で息子を訪問中に、患者No.1とその夫は2月18日～2月21日のあいだホテルAに滞在した。香港における SARS の感染源としてその後確認された患者が、ホテルAの同じフロアに滞在していた²。患者No.1とその夫は夜だけホテルで過ごし、日中は息子を訪問していた。2003年2月23日、患者No.1とその夫はトロントのアパートに戻った。アパートでは2人の息子と1人の息子の妻、そして5ヵ月になる孫と同居していた (家庭A)。

患者No.1は2型糖尿病と冠動脈心疾患の既往をもつ78歳の女性で、自宅に戻った2日後に発熱し、食欲不振や筋肉痛、咽頭痛、軽度の乾性咳を呈した。3日後、家庭医の診察では咽頭痛発赤が認められたが、他の異常は認められなかった。経口抗菌薬が処方され、女性は自宅に帰された。その2日後呼吸困難を伴う咳が悪化し、3日後の3月5日、疾患発症後9日目に自宅で死亡した。剖検は行われなかった。

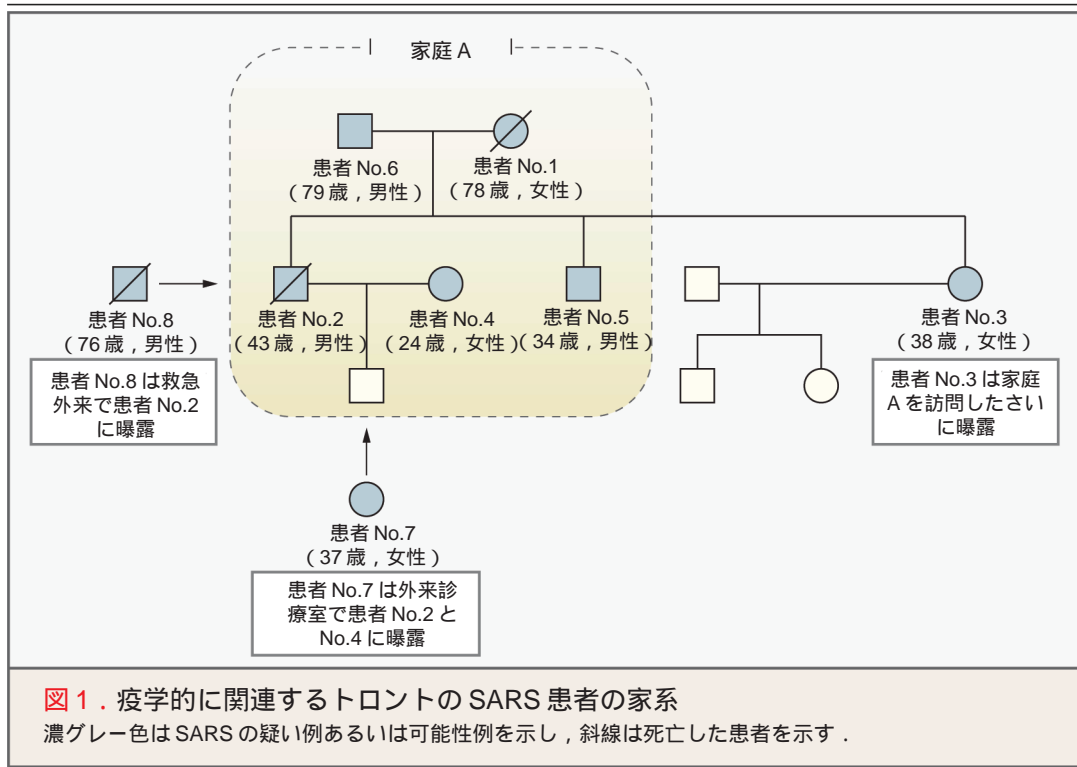
発端患者の43歳になる息子 (患者No.2) は2型糖尿病と高血圧の既往をもっていたが、母親の症状が最初に認められた日の2日後、2月27日に発熱と発汗を呈した。ほぼ5日以内に解熱したと同時に、乾性咳、胸痛、呼吸困難が発現した。胸部X線検査で右中葉および下葉に中等度の含気病変像が認められ、抗菌薬を投与された。症状が続いたため病院で検査を受けると、発熱 (39.8) と大気中で82%と酸素飽和度の低下が認められた。胸部X線検査で両側肺底部の含気病変像が明らかになった。患者は市中感染性肺炎と診断されて入院し、マスクを使用した呼吸補助療法に加え広域抗菌薬による治療を受けた。入院翌日、結核の可能性を考慮し、抗結核薬と空気感染に対する予防措置が追加された。感染の基礎にある病原体が不確定であることを考慮し、接触感染に対する予防措置がさらに追加された。入院2日目には呼吸状態が悪化したため、患者は挿管され機械的人工呼吸を受けた。集中的な呼吸補助にもかかわらず多臓器不全症候群を発現し、入院6日後、発病後15日目の2003年3月13日に死亡した。原因菌を調べるためのルーチン検査は陰性であった。剖検では、肺組織に急性呼吸窮迫症候群症状 (ARDS) に合致するびまん性肺胞障害が明らかになった。ウイ

ルスが原因であることを示唆する肺胞内単核球と間質内単核球が認められたが、ウイルスによる細胞変性効果はみられなかった。肝臓の検査で微小胞性の脂肪変化や局所出血、好酸性小体が散在している肝細胞壊死が明らかになったが、ウイルス封入体は認められなかった。脾臓には虚血性壊死と思われる大きな領域と、細動脈周囲鞘に異型リンパ球が若干認められた。特定の病原体の検査については詳細を以下に記す。

3月8日と9日、家族の結核の可能性を懸念して残った家族の大人5人と子供3人 (5ヵ月, 9歳, 17歳) がスクリーニング胸部X線検査を受けた。全員が発端患者に家庭で曝露しており、発熱、咳、呼吸困難、あるいはそのすべてが全員に発現していた。胸部X線検査では、3人の子供と患者No.3の夫を除いて異常が認められた。この3人の子供と男性は、この時点から現在にいたるまで無症状でX線所見が正常である。これらの異常と、患者No.1およびNo.2の死亡について、考えられる解釈としてSARSが考慮された。振り返ってみると、患者No.1とNo.2は、SARSの可能性例としての基準を満たしていた。(患者No.1は基準のほぼすべてを満たしたが、同定可能な原因を除外するための剖検および微生物学的検査は完了していなかった。) これらの考える解釈を考慮に入れて、症状を示す大人にはそれぞれ、3月13日に再度診断評価を行った。1例がSARSの疑い例の基準と合致し (患者No.4)、3例がSARSの可能性例の基準と合致した (患者No.3, No.5, No.6)。4例は全員入院した。そのうち3例は集中治療室に入り、1例は機械的人工呼吸が必要であった。4例は全員広域抗菌薬やオセルタミビル、静注リバピリンによる治療を受け、完全に回復したが、2例が発症後約3週間経過した現在でも労作時に軽度の呼吸困難が持続している。

メディアが注目した結果、3つの新たな SARS 症例が確認された。最初の症例は、それまで健康であった37歳のアジア系の女性家庭医 (患者No.7) である。患者No.2とその妻 (患者No.4) を3月6日に診察した医師であるが、この時点で患者No.2とNo.4は症状を発現していた。患者No.7は3月9日に激しい頭痛に襲われ、その後発熱 (最高40) と筋肉痛、倦怠感を生じた。4日後、乾性咳が発現し、発熱 (38.5) と大気中での酸素飽和度100%で頻呼吸が認められた。胸部X線検査で左下肺野にわずかな浸潤像がみられた。女性はSARSの疑い例と診断され、内科病棟に入院し、広域抗菌薬、オセルタミビル、静注リバピリンを投与され、その後回復した。

2番目の新たな症例は76歳の非アジア系の男性 (患者No.8) で、2型糖尿病、冠動脈心疾患、高血圧の既往があり、患者No.2が入院した病院で検査を受けていた。3月7日、患者No.8は心房細動により救急診療部で診察を受け、患者No.2とは綿のカーテンで1～2m隔てた移動ベッド上で状態を観察されていた。患者No.2はこのとき、入院ベッドが空くのを一晩待機しており、呼吸感染や接触感染に対する予防措置は施されていなかった。患者No.8は翌日3月8日に帰宅したが、2日後に発熱 (最高40)、発汗、疲労感を呈した。胸部X線検査で右上葉と両側肺底部に間質性浸潤像が認められた。抗菌薬で治療を行ったにもかかわらず乾性咳と呼吸困難が悪化し、軽度の低体温 (36.6) と大気中で酸素飽和度が70%と低下が認められた。患者はSARSの可能性例と診断され、集中治療室に入院し、挿管して機械的人工呼吸を行う必要があった。広域抗菌薬、オセルタミビル、静注リバピリンを投与されたにもかかわらず、患者は入



院後5日目、発症後12日目の3月21日に死亡した。剖検が行われ、その結果は現在報告待ちの状態である。

3番目に新たに診断された症例(患者No.9)は、前述の家族内症例集積とは関連していなかった。患者は心房細動の既往をもつ62歳の非アジア系の男性で、3月はじめに南アジアを旅行していたときに胸痛、咽頭痛、頭のふらつきを呈し、その後咳や呼吸困難、発熱を起した。3月14日にトロントに戻ると、SARSの可能性例と診断されて入院し、広域抗菌薬、オセルタミビル、静注リバビリンによる治療を受けた。入院2日後に、呼吸状態が悪化したため、挿管と機械的人工呼吸が必要となった。患者の状態はその後安定しており、ゆっくりと改善に向かっているが、発症後16日経過したいまなお呼吸補助を必要としている。

バンクーバー

バンクーバーでの唯一の症例は患者No.10である。それまで健康な55歳の男性で、2003年2月20日～3月6日に妻と一緒に香港とパリを旅行した。2月20日～2月24日に香港を訪れたときに、患者No.10とその妻もホテルAに滞在していたが、患者No.1や患者No.6、そして最終的に香港のSARS感染源患者と同定されたホテルの客とは別のフロアに泊まっていた。ホテルに滞在中、患者No.10と妻はホテル内のレストランでは一度も食事を取っておらず、ホテル内の客を自分の部屋に招いたり、訪問したりすることもなかった。旅行中、香港を出発した2日後に患者No.10は倦怠感を感じ、発熱(39.4℃)、悪寒、頭痛を呈した。さらに翌日、進行性呼吸困難と乾性咳を発現した。3月7日にバンクーバーに戻ると、男性は診察を受け、38.5℃の熱、大気中で45%とかなり低い酸素飽和度を示し、胸部X線検査で含気病変像と網様像が広汎に混ざり合ってみられた。患者は集中治療室に入院し、24時間以内に、十分な酸素投与を維持

するため挿管と機械的人工呼吸が必要となった。間もなくSARSの可能性例であることが認められ、広域抗菌薬による治療を受けている。発症してから30日後も呼吸補助を受け、集中治療室にいる。

臨床像と初期調査の要約

カナダで同定されたSARSの最初の10症例(可能性例8例、疑い例2例)の臨床像と初期調査の要約を表1に示した。患者は全例が成人で、年齢は24～78歳であった。10例中6例が男性であった。10例中8例がアジア系であった。3例(患者No.1, No.2, No.8)は2型糖尿病で、2例が基礎肺疾患(患者No.3は喘息、No.6は原因不明で慢性の咳)を有していた。4例(患者No.2, No.6, No.8, No.9)が喫煙歴をもっていたが、現在はだれも喫煙していない。接触時間が明確な患者(患者No.3, No.7, No.8)から考えると、潜伏期間は3～10日の範囲であると推定できる。しかしながら、患者No.3の潜伏期間は1日であるという可能性を排除することができない。

発現症状としては、全例で発熱、倦怠感(10例中7例)、筋肉痛(10例中2例)などがある。初期症状の一部として、患者10例のうち3例が胸痛を、3例が咽頭痛を、そして3例が頭痛を訴えた。乾性咳(10例全員)と呼吸困難(10例中8例)がよくみられたが、これらの呼吸器症状は5例では主症状ではなかった。3例では、呼吸器症状が発現する前に発熱が改善していた。10例のうち5例が下痢を起し、1例が嘔吐したが、このうちの4例は胃腸に副作用が高頻度に生じる薬剤も服用していた。発疹の出た患者はいなかった。

初診時に、患者9例中5例が発熱し(38.4～40.0℃)、1例が微熱を(37.9℃)、3例が軽度の低体温(35.5～36.5℃)を呈していた。頻脈(9例中5例)、頻呼吸(9例中7例)、境界域低血圧(9例中5例)がよくみられた。9例中7例に、大気中での酸素

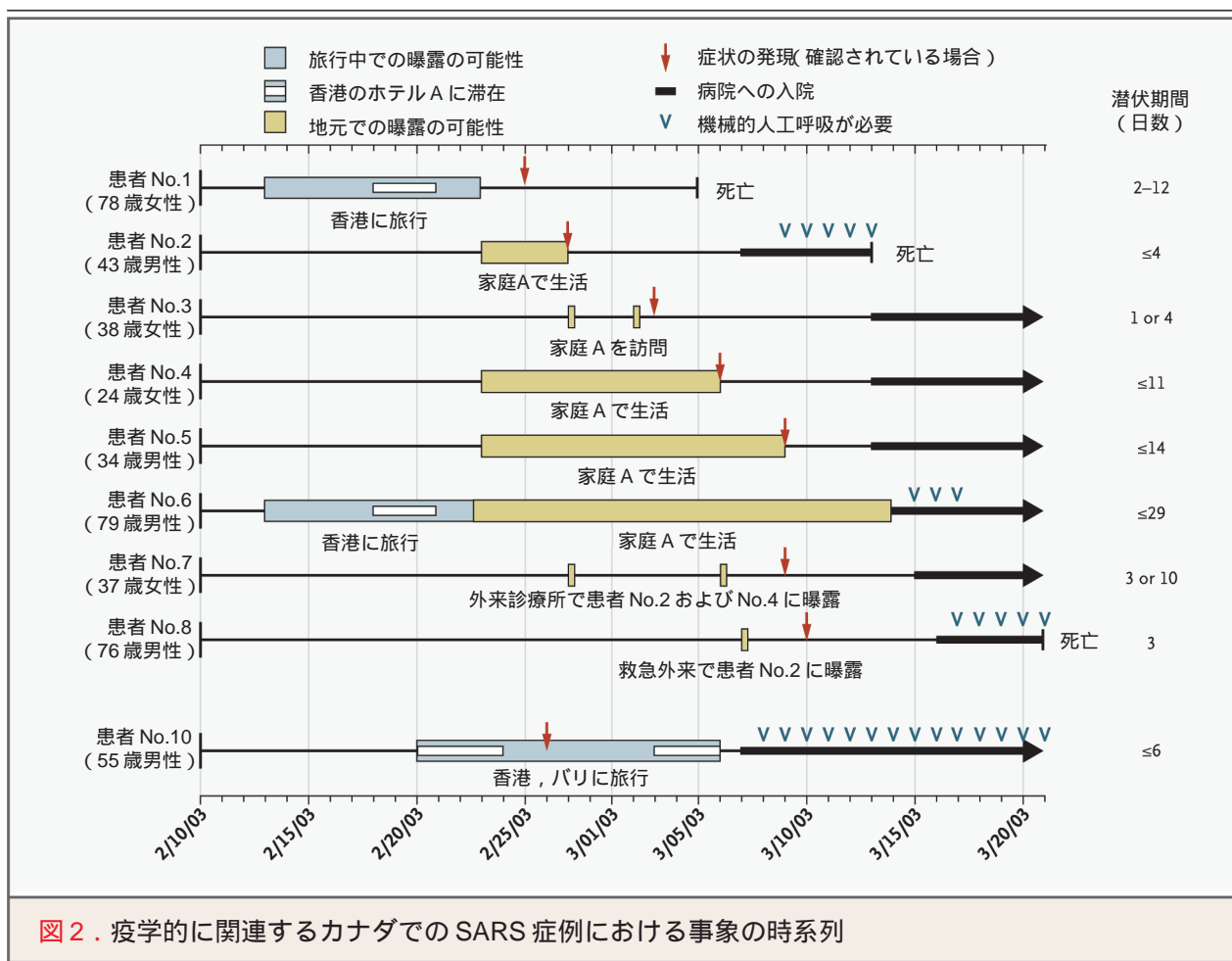


図2. 疫学的に関連するカナダでのSARS症例における事象の時系列

飽和度が95%未満と低下がみられた。診察では呼吸器系を除き、すべての患者が正常であった。肺底部に対称的なクラックル(ばちばち音, 8例中4例), 非対称的なクラックル(8例中1例)も認められ, うち2例には気管支呼吸音やヤギ音も認められた。胸部X線検査では, この9例全員に異常が認められた。3例の患者を除いた全員で, 変化は両側にみられ, 大部分が下肺野に認められた。9例中5例に最初に認められた異常はわずかで, 主に間質性網様パターンであった。これらの患者のうち2例は, その後の胸部X線検査で正常と判定された。他のすべての患者には, その後のX線撮影で, 主として含気病変像の対称性の進行が認められた。胸水はみられなかった。図3に代表的な胸部X線写真を示す。

検査でもっとも高頻度に認められた異常には, リンパ球減少, 乳酸脱水素酵素値の上昇, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の上昇, クレアチンキナーゼ値の上昇などがあげられる。より頻度の低かった異常に, 軽度の血小板減少や軽度の白血球減少などがあつた。

ケース・マネジメント

トロントの病院でSARSの疑い例あるいは可能性例と判断された患者7例全員が, 経験的に, ウイルス性出血熱治療に推奨される投与計画(初回量は2g, その後4日間は6時間ごとに1gを投与, さらにその後4~6日間は8時間ごとに500mgを投与)³ののりつ静注リパピリンに加え, 推奨量投与量で経口オセ

ルタミビルと広域抗菌薬の治療を受けた。他の3例の患者は, 経験的に広域抗菌薬だけで治療された。SARSの疑い例または可能性例と診断された場合, 全例にただちに呼吸感染および接触感染に対する予防措置が取られた。

臨床経過

SARS患者5例は, 疾病経過の一時点で呼吸不全が悪化したため機械的人工呼吸が必要になり, これらの患者のうち2例が死亡した(患者No.2とNo.8)。患者No.2は当初マスクでの人工呼吸を受け, その後挿管され, 4日後に死亡するまで機械的人工呼吸を受けた。1回換気量は500~700mLで, 分時換気量はだいたい10~15Lであった。最大吸気圧は17~42cmであったが, 35cm水柱以下が一般的で, 呼吸終末陽圧値は5~15cm水柱であった。酸素分圧(PaO₂)と最初の96時間中における吸気酸素分画(FiO₂)との比率は概して150を超えていたが, その後100~150に減少した。つまり, PaO₂は71mmHgより下に下がることはなかった。患者No.8は挿管され, 1回換気量が500~750mLの換気を受けた。FiO₂は0.9~1.0, PaO₂とFiO₂との比率は, 呼吸終末陽圧値が14cm水柱であるにもかかわらず56:85であった。最大吸気圧は大体24~38cm水柱で, 約15~20L/分にまで分時換気量を増加させたにもかかわらず, 二酸化炭素の分圧は4日間のあいだで約25~50mmHgにまで増加した。患者はどちらもPaO₂:FiO₂の比率が著しく異常を示していたが, 決して極端な低酸素に陥っていたわけではなく,

おそらく重度低酸素血症で死亡したのではないと考えられる。患者 No.1 も自宅で死亡し、総死亡数は 10 例の患者のうち 3 例にふえた。死亡はすべて免疫能不全状態（2 型糖尿病）の患者に起った。

抗菌薬単独で治療された患者 3 例のうち、2 例が死亡し、1 例が機械的人工呼吸を必要とするため集中治療室に残っている。抗菌薬療法に加え静注リバビリンと経口オセルタミビルで治療された患者 7 例では、1 例が死亡し、1 例が機械的人工呼吸を必要とするため集中治療室に残っているが、改善の徴候を示している。機械的人工呼吸を必要とした 1 例を含め、残りの 5 例は治療の最初の 5 日以内に改善傾向を示した。これらの患者は全員が完全回復したが、2 例は発症後約 3 週間経った現在も、労作時に軽度の呼吸困難が残っている。

研究所での検査

検体の組織病理学と微生物学的検査が地元、国の研究所、そして国際研究センターで行われた。剖検で採取された患者 No.2 の組織で組織病理学検査が完了した。ルーチンおよび微生物の専門検査は 10 例中 9 例から採取したすべての検体で完了した。（SARS であると確認されないうちに死亡し、剖検が行われなかった患者 No.1 の検体は送られていない。）

組織病理学検査

患者 No.2 から採取した剖検組織標本を免疫組織化学的検査にかけ、インフルエンザウイルス A 型と B 型、RS ウイルス、アデノウイルス、ヘンドラウイルスとニパウイルス、ハンタウイルス、麻疹ウイルス、エンテロウイルス、フラビウイルス属、旧世界アレナウイルス、発疹チフスリケッチアと斑点熱リケッチア、コクシエラ属菌、ペスト菌 (*Yersinia pestis*)、肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*)、肺炎クラミジア (*Chlamydia [Chlamydia] pneumoniae*) を調べたが、すべて陰性であった。

微生物学的検査

細菌と真菌検査

患者 10 例中 9 例から採取したすべての血液検体、呼吸器検体、尿検体についてルーチンの細菌・真菌検査が完了し、結果は陰性であった。具体的にいえば、入手した血液、呼吸器、尿すべての検体について、直接鏡検（適切な場合）だけでなく培養も完了しており、結果は陰性であった。さらに、レジオネラ属菌の培養について、入手したすべての呼吸器検体上のレジオネラ属菌を確認する直接蛍光抗体検査、入手した尿検体中のレジオネラ・ニューモフィラ菌 (*Legionella pneumophila*) 血清群 1 抗原の存在を確認する検査は、すべて陰性であった。

現在までのところ、患者 10 例中 6 例から得たすべての呼吸器検体に対する細菌分子の検査が完了しており、結果は陰性であった。具体的には、DNA を抽出して *L. pneumophila*、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*、オウム病クラミジア (*C. psittaci*)、分類上属に当るクラミドフィラ、*Y. pestis*、炭素菌 (*Bacillus anthracis*)、16S rRNA を特定の標的としたポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 検出を行った結果、陰性であった。

ウイルス検査

患者 10 例中 9 例から得たすべての呼吸器検体と糞便検体に対

表 1. カナダの SARS 患者の初診時の臨床症状

変数	値 no. / no. with results (%)
症 状	
高熱	10/10 (100)*
乾性咳	10/10 (100)
呼吸困難	8/10 (80)
倦怠感	7/10 (70)
下痢	5/10 (50)
胸痛	3/10 (30)
頭痛	3/10 (30)
咽頭痛	3/10 (30)
筋肉痛	2/10 (20)
嘔吐	1/10 (10)
検 査	
X 線上の浸潤像	9/9 (100)
大気中での酸素飽和度 < 95%	7/9 (78)
白血球減少 (細胞数 < 4 × 10 ⁹ /L)	2/9 (22)
リンパ球減少 (細胞数 < 1.5 × 10 ⁹ /L)	8/9 (89)
血小板減少 (細胞数 < 130 × 10 ⁹ /L)	3/9 (33)
LDH (正常値の上限以上)	4/5 (80)
AST (GOT) (> 1.5 × 正常値の上限)	7/9 (78)
ALT (GPT) (> 1.5 × 正常値の上限)	5/9 (56)
CK (正常値の上限以上)	5/9 (56)

* 患者 10 例全員が初診時に発熱の既往があったが、初診時の検温では 9 例中 5 例に発熱が認められた (38.5 ~ 40)。1 例が微熱 (37.9)、3 例が低体温を示した (35.5 ~ 36.5)。

するルーチンの直接ウイルス検査が完了しており、結果は陰性であった。これには、インフルエンザウイルス A 型と B 型、パラインフルエンザウイルス 1, 2, 3, アデノウイルス, RS ウイルスに対する電子顕微鏡の検査と直接蛍光抗体法の陰性結果も含まれている。1 つ例外として、患者 No.10 の検体中のインフルエンザウイルス B 型に関する直接蛍光抗体結果が陽性であったが、その後確認されていない。

患者 10 例中 9 例から得たすべての呼吸器検体と血液検体に対するルーチンのウイルス分子検査が完了し、結果は大半が陰性であった。具体的には、さまざまな DNA を抽出し、DNA ウイルスに特異的な標的を検出するための PCR を完了した。アデノウイルスやパルポウイルス、サーコウイルス、ヘルペスウイルス、オルトボックスウイルスに関する結果は陰性であった。さらに、インフルエンザウイルス A 型と B 型、RS ウイルス、パラインフルエンザウイルスの亜型 1, 2, 3, 4, ヒトメタニューモウイルス、フィロウイルス (エボラウイルスとマールブルグウイルス)、アレナウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、ハンタウイルス、クリミア-コンゴ出血熱ウイルスなど、さまざまな RNA ウイルスに特異的な標的を検出するための逆転写 PCR (RT-PCR) を完了し、結果は陰性であった。

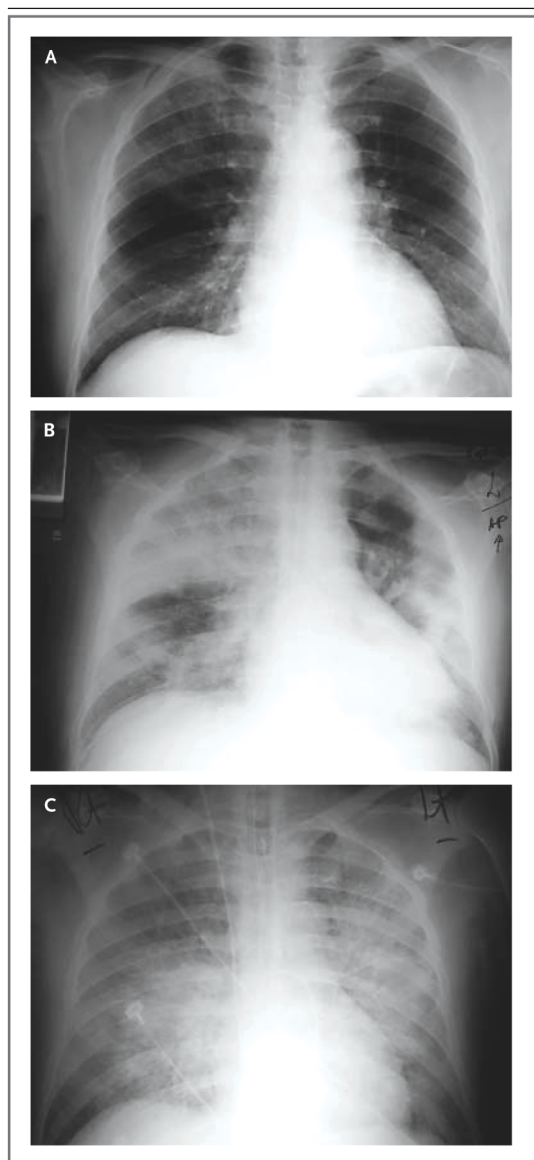


図3. 患者 No.8 の疾患の経過

患者 No.8 は75歳の男性で、3月7日に患者 No.2 に曝露し、3日後の3月10日に発熱(最高40℃)、発汗、疲労を呈した。3月14日に撮影した胸部X線では、右上葉に浸潤、両肺底部に間質性浸潤が認められた(パネルA)。その後乾性咳と呼吸困難が悪化したため、3月16日に入院した。3月17日に撮影した胸部X線では両側に斑状含気病変像が認められたが、右肺底部と左上葉では比較的少ない(パネルB)。患者は集中治療室に送られ、呼吸困難のために挿管され機械的人工呼吸を受けた。3月20日呼吸不全が進行して胸部X線所見も悪化し(パネルC)、患者は3月21日に死亡した。

患者10例中9例から得た呼吸器検体すべてに関する詳細検討が完了した。これにはウイルス培養(細胞培養や発育鶏卵への接種、乳飲みマウスの脳内接種など)や、回復期に患者 No.10 から採取した血清と鼻咽頭スワブや気管支肺胞液の免疫電子顕微鏡検査、RNAウイルスのポリメラーゼ遺伝子の保存した一部に対する RT-PCR、そして種・属特異的変性プライマ - を用いた、パラミクソウイルスとブニヤウイルスに対する nested RT-

PCR をが含まれた。2つを除いて、これらすべての検査結果は陰性であった。SARS 患者9例中5例と、トロントの患者のうちの1例(患者 No.3)と接触した無症候者の気管支肺胞洗浄液や鼻咽頭スワブから、nested RT-PCR でヒトメタニューモウイルスが増殖された。このさいのプライマ - として、5'CTTTGGACTTAATGACAGATG3' と 5'GTCTTCCTGTGCTAACTTTG3'¹⁴ を用いた。これらの陽性所見を確認するため、増幅産物の配列を決定し、他にはないことを確認して検査室での交差汚染の可能性を排除した。

さらに、SARS 患者9例中5例の呼吸器検体を接種したベロ細胞培養から、新型コロナウイルスが分離された。これらの患者のうち4例の検体はヒトメタニューモウイルスも同定されていた。ベロ細胞培養に対する細胞変性効果は培養6日目にみられた。世界の他の地域に存在する SARS 患者から新型コロナウイルスを分離したことを報告した香港の研究者と米疾病管理予防センター(アトランタ)の研究者の協力により、プライマ - ペア: 5' CAGAGCCATG C C T A A C A T G 3' , 5' AATGTTTACGCAGGTAAGCG3' を用いてコロナウイルスのポリメラーゼ遺伝子の保存領域を標的とした RT-PCR が完了した。疾病管理予防センターが報告したものと² 同じ新型コロナウイルスが、5例のすべての培養から増殖された。さらに、同じプライマ - に 5' TGT T A A A C C A G G T G G A A C 3' および 5' C C T G T G T T G T A G A T T G C G 3' を加えた nested RT-PCR で、9例中3例の気管支肺胞洗浄液から直接コロナウイルスが増殖された。

別の研究所では、検査した患者6例中3例の気管支肺胞洗浄液から直接増殖することにより、独立してコロナウイルスが同定された。この3例は、上記の細胞培養からもコロナウイルスが分離された。プライマ - 5' GCATAGGCAGTAGTTGCATC3' を用いて逆転写を完了させ、続いてプライマ - ・ペア 5' T G A T G G G A T G G G A C T A T C C T A A G T G T G A 3' と 5' T T G C A T C A C C A C T A G T T G T G C C A C C A G G T T 3' を用いて、コロナウイルス・ポリメラーゼ遺伝子の高度保存領域を標的とした PCR を行った。増幅産物の1つが配列決定された。ヌクレオチド配列は既知のコロナウイルスの配列のいずれとも異なっていたが、推測されたアミノ酸配列はいくつかのコロナウイルスのポリメラーゼアミノ酸配列と高い相同性(78%)を示した。系統発生解析によると、これは既知のコロナウイルス群(グループ1, 2, 3)のいずれとも関連性の低い、新型ウイルスであることが示唆された。

現在、ヒトメタニューモウイルスと新型コロナウイルスが単独あるいは組み合わせで SARS の原因なのかどうか、あるいは、これまで検出されていない他の病原体が SARS の原因である可能性があるのかどうかを決定する詳細検討が行われている。これら2つのウイルスと他の病原体との重複感染が SARS の原因ではないかという可能性も否定できない。

接触者の追跡

2003年3月30日現在、グレータートロント地域における接触者の追跡調査により、さらに100例の患者が SARS の可能性例または疑い例として確認されている。これらの患者の民族的背景は広く異なっている。いままでのところ、1例の死亡が新たに報告された。感染は、患者と密接な接触をもった人(すなわち同居家族か、接触感染および呼吸感染に対する予防措置を取

らなかつた医療従事者)に限られている。患者を発見するための対策によっても、SARSの伝播が確認されているカナダ国外の地域から帰国した旅行者の中から、SARSを示唆する症状を呈す者がさらに確認されている。

考 察

カナダのSARSが、別の大陸での発生後わずか2,3週間後に同定されたことは、病原体が、海外旅行が盛んなこの時代にあつてはともたやすく伝染できることを物語っている。それはまた、世界保健機関(WHO)のWebサイトのCommunicable Disease Surveillance and Response DepartmentとDisease Outbreak Newsのページ(<http://www.who.int/csr/don>)や、国際感染症学会がバックアップする情報ネットワークProMED-mail(新興疾患監視プログラム,<http://www.promedmail.org>)⁵のような、情報・警戒システムの重要性和有用性を示唆している。

疫学的調査や検査室調査では、トロントとバンクーバーの、SARSの定義に合致する患者の大半は、共通の感染源と共通の潜在的原因因子と関連している可能性を示唆している。予備調査を踏まえると、この症候群は、新型の呼吸器ウイルス病原体ヒトメタニューモウイルス⁶や、新型コロナウイルス、あるいはその両方に一部起因するものようである。

ヒトメタニューモウイルスの役割に関する証拠としては、カナダ人患者9例中5例、および無症候の接触者1例の呼吸器検体から増殖されたこと、非カナダ人のSARS患者の呼吸器検体からヒトメタニューモウイルスが同定されたことなどがあげられる(John Tam, 香港中文大学細菌学部: 個人的情報交換)。さらにその臨床所見の範囲は、無症候性疾患から重度肺炎や死亡にいたるまで、ヒトメタニューモウイルス感染症⁷の記述とよく似ている。一方、カナダ人のSARS患者が呈した重症度や、密接な接触をもった人の中でのSARSの発病率の高さは、ヒトメタニューモウイルス感染症患者には認められていない。これはヒトメタニューモウイルスだけがSARSの原因ではないことや、ヒトメタニューモウイルスの遺伝的変異型が原因である可能性があること、あるいはヒトメタニューモウイルスはSARSに関係なく、偶発所見であることの可能性を示唆している。実のところ、ヒトメタニューモウイルスの無症候保菌率については、現在ほとんどわかっていない。もしそれがわかれば、SARSの基準^{8,9}を満たす患者でウイルスが増殖されたことの意味を解釈するうえで役に立つであろう。

カナダ人の患者9例中5例に同定された新型コロナウイルスも、SARSの原因因子である可能性がある。別の証拠としては、世界中の研究者が他のSARS患者の検体からコロナウイルスを分離同定していることや、新型ウイルスが分離された患者の血清を用いた免疫蛍光抗体法の陽性結果が報告されていることなどがあげられる²。また、カナダ人のSARS患者に認められた症状よりも概して軽度ではあるが、既知のヒトコロナウイルスは呼吸器感染を引き起こすことが認められている¹⁰。そして最後に、コロナウイルスは動物にもヒトにも感染することが知られているため、新興感染症の出現は、動物宿主に源を発したがいまはヒトまでが宿主に含まれるほど進化した新型コロナウイルスの出現と関係があると考えるのは理にかなっている¹¹。コロナウイルスとヒトメタニューモウイルスの双方に、SARSの病因としての役割があると推測することが可能だが、それぞれのウイ

ルスがSARSの発症に際して(なんらかの役割があるとして)どのような役割を果たしているのか、現時点では明らかではない。より詳細な共同研究が必要である。

カナダ人のSARS患者の病状は、低酸素血とは関連していない熱性呼吸器疾患から、挿管と機械的人工呼吸を必要とし、死にいたる重症肺炎にまで及ぶ。こうした疾患重症度の違いを説明する要因として、遺伝的素因、年齢、基礎疾患、喫煙状態、発症前免疫状態、2つ以上の病原体の重複感染などがあげられる。トロントにおけるSARSの家族内集積例では、酸素投与が必要となった重症患者の全例が、遺伝的に関係があった。この事実は、重症疾患にかかりやすくなる遺伝的素因が基礎に存在する可能性を示しているとも考えられるが、これらの人々のあいだでは接触の度合いがもっとも密接になる傾向があった。高齢と内科的基礎疾患の存在は、ヒトメタニューモウイルスやコロナウイルスなどを含む呼吸器ウイルス感染症患者の重症疾患と関係があると報告されているが、SARSでも重症化のリスク因子になる可能性がある^{7,12}。確かに、挿管を必要とした死亡したカナダ人のSARS患者はすべて、内科的基礎疾患をもつが年齢が55歳以上であった。喫煙もまた他の呼吸器感染の危険因子であるが¹³、これもまたより重症SARSの危険因子となる可能性がある。喫煙歴のあった4例のカナダ人患者では、全例が機械的人工呼吸が必要となったのに対し、非喫煙者では6例中1例のみであった。SARSの病因因子(1つあるいはそれ以上)に対する事前の免疫の欠如も、2種以上の病原体の重複感染も、疾患症状の重症化の危険因子である可能性がある。重複感染は、他のウイルス性疾患において重症度の上昇と関連している。たとえば、Greensillら¹⁴は重症のRSウイルス細気管支炎にかかった幼児10例について報告しているが、これらの幼児には重症化の危険因子はなく、9例(90%)がヒトメタニューモウイルスに重複感染していることが判明した。SARSでも同様に、ヒトメタニューモウイルスや他の病原体が共通病原体(copathogen)の役割を果たしており、新型コロナウイルスや他の未同定の病原体が二次的に生じる疾患の根本的な重症度を悪化させている可能性が考えられる。

原因となった病因の伝播機序ははまだ解明されていない。しかしながら、伝播が家族、医療従事者、接触感染および呼吸感染の予防措置を取られなかった他の患者といった、感染患者と密接に接触した者に限られているという事実は、飛沫感染、直接感染、間接感染のいずれかがおそらく役割を果たしていることを示唆している。しかし一部の症例で明らかにされているように、伝播の容易さは憂慮すべき問題である。トロントの発端患者とバンクーバーの患者はどちらも、香港のホテルで、SARSにかかっていた少なくとも一方が客であった期間に同じホテルに滞在していたが、2人は他の客とは最小限の曝露しかしていない。この例では、空気感染は完全に排除できない可能性であるが、間接接触の機会もおそらく多かったと考えられる。飛沫感染、直接感染、あるいは間接接触がもっとも可能性の高い伝播様式であることを支持しているのは、SARS患者と接触患者全員に対する追跡調査では、これらの経路で説明できない二次感染者が出ていないという事実である。

この小規模な症例群に基づく治療勧告には、明らかに制限がある。しかし、ヒトメタニューモウイルスやコロナウイルスが原因であると仮定し、これまでに観察された高い死亡率を考慮すると、SARSの原因に対する理解がすすむまでのあいだは

パピリンのような抗ウイルス剤による経験的治療を検討するのが賢明と考えられる。リバピリンはRNAウイルスゲノムの致死突然変異誘発を引き起こすリボヌクレオシド類似体で、RSウイルス¹⁶、ヒトメタニューモウイルスに関連する肺炎ウイルス、コロナウイルス^{11,17}などのRNAウイルスに対して広域活性を示す¹⁵。リバピリンによる治療を受けたカナダ人のSARS患者7例のうち5例(71%)の状態は治療によって改善したが、患者はさまざまな治療薬で治療されており、リバピリンが臨床転帰に影響したかどうかは明らかではない。それどころかSARSに対するリバピリンの有効性はまだ確立していないため、現時点での標準治療とみなすことはできない。機械的人工呼吸を受けた患者は、胸部X線所見でびまん性浸潤があり、左室不全徴候のない低酸素血で急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の診断基準¹⁸を満たした。ARDSに有効な治療はない。すなわち、治療は保

存療法となり¹⁹、酸素化能を改善し、呼吸仕事量を低減させるため機械的人工呼吸を行う。1例の患者(患者No.2)にマスクを使用しての人工呼吸を行ったが、呼吸不全が進行したため24時間以内に挿管しなければならなかった。肺換気を行っているSARS患者に対する最良のアプローチは不明であるが、多臓器不全症候群^{21,22}の発症を阻止することでARDS患者の死亡率を低下させることが実証されている、肺を保護する方法²⁰を取り入れることが妥当なようである。

カナダ細菌性疾患ネットワーク(Canadian Bacterial Diseases Network)、カナダ保健研究機構(Canadian Institutes of Health Research)、およびトロント小児病院(Hospital for Sick Children)から助成金を一部受けている。

appendix

Investigators from the National Microbiology Laboratory, Canada, working in collaboration with the Canadian Public Health Laboratory Network, include F. Plummer, Y. Li, N. Bastien, H. Artsob, K. Bernard, T. Booth, D. Bowness, M. Czub, D. Dick, L. Dillon, M. Drebot, R. Flick, M. Garbutt, A. Grolla, L. Fernando, S. Jones, A. Kabani, C. Li, G. McClarty, A. Meyers, Z. Mohammed, C. Munro, S. Normand, E. Ongsansom, U. Stroehrer, G. Tipples, S. Tyler, R. Vogrig, G. Wang, D. Ward, and B. Watson. Additional investigators from the Canadian Severe Acute Respiratory Syndrome Study Team include M. Fearon, Ontario Provincial Laboratory; R. Chow, B. Willey, and S. Pong-Porter, Toronto Medical Laboratories and Mount Sinai Hospital Department of Microbiology; J. Butany, Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto and University Health Network, Toronto; S. Zaki, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; M. Vearncombe, E. Phillips, and A. Rachlis, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto; L. Davies, Scarborough Hospital, Grace Division, Toronto; L. Dresser, Mount Sinai Hospital, Toronto; W. R. Bowie, J. Ronco, E. A. Bryce, F. Ryan, and K. Craig, University of British Columbia and Vancouver Hospital and Health Sciences Centre, Vancouver; M. Naus, British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver; L. MacDougall and L. F. Srouf, Field Epidemiology Training Program, Population and Public Health Branch, Health Canada; and T. Tam, J. Macey, and A. King, Division of Immunization and Respiratory Diseases, Health Canada.

参考文献

- Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:81-3.
- Update: outbreak of severe acute respiratory syndrome — worldwide, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:241-8.
- Borio L, Inglesby T, Peters CJ, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 2002;287:2391-405.
- Peret TC, Boivin G, Li Y, et al. Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J Infect Dis* 2002;185:1660-3.
- Heymann DL, Rodier GR. Hot spots in a wired world: WHO surveillance of emerging and re-emerging infectious diseases. *Lancet Infect Dis* 2001;1:345-53.
- van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
- Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002;186:1330-4.
- Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2002;8:897-901.
- Nissen MD, Siebert DJ, Mackay IM, Sloots TP, Withers SJ. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J Aust* 2002;176:188.
- Vabret A, Brouard J, Petitjean J, Eugene-Ruellan G, Freymuth F. Infections a corona-virus humains: importance et diagnostic. *Presse Med* 1998;27:1813-7.
- Truyen U, Parrish CR, Harder TC, Kaaden OR. There is nothing permanent except change: the emergence of new virus diseases. *Vet Microbiol* 1995;43:103-22.
- Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, et al. The "common cold" in frail older persons: impact of rhinovirus and coronavirus in a senior daycare center. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:706-11.
- Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. *Respir Med* 2000;94:954-63.
- Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:372-5.
- Crotty S, Maag D, Arnold JJ, et al. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat Med* 2000;6:1375-9. [Erratum, *Nat Med* 2001;7:255.]
- Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang ATS, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991;325:24-9.

17. Sidwell RW, Huffman JH, Call EW, Warren RP, Radov LA, Murray RJ. Inhibition of murine hepatitis virus infections by the immunomodulator 2, 3, 5, 6, 7, 8-hexahydro-2-phenyl-8, 8-dimethoxy-imidazo [1, 2a]pyridine (PR-879-317A). *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1130-4.
18. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
19. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
20. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
21. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1721-5.
22. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation enhances end organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction. *JAMA* (in press).

Copyright (c) 2003 Massachusetts Medical Society.