

いまなぜ感冒や肺炎に注目すべきか

小林 治¹⁾・國島 広之²⁾・石井 誠³⁾・関 雅文⁴⁾・阿部 修一⁵⁾

¹⁾ 国立がん研究センター中央病院感染症部*

²⁾ 聖マリアンナ医科大学感染症学

³⁾ 慶應義塾大学医学部呼吸器内科

⁴⁾ 東北医科薬科大学医学部感染症学

⁵⁾ 山形県立中央病院感染症内科

受付日：2021年7月5日 受理日：2021年8月12日

感冒やインフルエンザはしばしば肺炎球菌性肺炎を合併することが知られているが、COVID-19における合併例は多くない。

インフルエンザも COVID-19 もそれぞれ呼吸器ウイルス感染症であるので、その病像は宿主免疫反応に依存している。したがって、臨床的には病初期における正確な病原診断によって緻密な治療計画を策定することで、患者の予後改善に寄与する可能性がある。今後は感冒、インフルエンザ、COVID-19を含めた呼吸器ウイルス感染症と細菌性肺炎とを一連の病態と考えた研究と開発の必要性を発信したい。

Key words: common cold, influenza, COVID-19, bacterial pneumonia

はじめに

1918年冬からパンデミックが発生したスペインかぜは、それによる死亡数で AIDS が24年かかったものをわずか24カ月で、ペストが1世紀かかったものをわずか1年で上回ったことから、その病原性と伝播性の高さが脅威とされている。ウイルスが観察可能な電子顕微鏡が開発される以前のこの時代においては、スペインかぜの死亡例の肺から検出されたパイフェル菌（インフルエンザ菌）や肺炎球菌がその病原性を悪化させると考えられ、特に重症例からの検出頻度が高いパイフェル菌を抗原としたワクチンの接種が盛んに行われたとされる¹⁾。このように、感冒の経過中に細菌性肺炎が合併して予後の悪化要因となることは100年も以前から経験的に知られていたが、それは当時の日本でも同様であったと報告されている²⁾。

2014年、日本において肺炎が死亡原因の第3位

となった³⁾。先に日本呼吸器学会から発行された『成人肺炎診療ガイドライン2017』で提唱されているとおり、CAP (Community-Acquired Pneumonia)、HAP (Hospital-Acquired Pneumonia) や NHCAP (Nursing and Health Care-Associated Pneumonia) と、発生場によって3つにカテゴライズされる肺炎診療の問題は (1) 高齢化が進む日本において特に HAP と NHCAP は疾患末期、老衰などの不可逆的な終末期を基盤とした肺炎治療の在り方が不明確であること (2) 高齢者の病前 ADL は、ひとたび肺炎に罹患した後に急速に低下する可能性があり、病後のケアは家族や社会にとって重大な課題を及ぼすことに集約されている⁴⁾。特に、NHCAP 等ではインフルエンザがその発生リスク要因となることが知られており、また、インフルエンザが超過死亡 (Excess Mortality) にかかわることも周知されている。超過死亡とは、「過去のデータをもとに統計モデルから予測された死亡数と実際に観測された死亡数と

*東京都中央区築地 5-1-1

Table 1. Comparison of outbreaks of influenza, SARS, MERS and COVID-19

	Seasonal flu	(H1N1) pdm09	SARS	MERS	COVID-19
Disease onset	—	May 2009	Nov. 2002	Sep. 2012	Dec. 2019
PHEIC	No	26 th . Apr. 2009	—	No	20 th . Jan. 2020
Mortality (in Japan) ¹²⁾	0.1% ⁷⁾ (0.02-0.03%)	0.001-1% ⁸⁾ (0.001%)	9.5% ⁹⁾ (—)	34.4% ¹⁰⁾ (—)	2.2% ¹¹⁾ (1.4%) ¹³⁾
Antiviral drug used	Oseltamivir Zanamivir Laninamivir Peramivir Baloxavir	Oseltamivir Zanamivir Laninamivir Peramivir Baloxavir	—	—	Remdesivir
Vaccine	Yes	Yes	No	No	Yes

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome, MERS: Middle East Respiratory Syndrome, COVID-19: Corona Virus Disease 2019

の差」と定義されるが⁵⁾, 2020年1月から11月までのデータではあるが, 新型コロナウイルス感染症 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) が流行し, インフルエンザの発生数がきわめて少なかったこの期間の超過死亡数は概ね2012年以降と同程度であった一方, 全死亡からCOVID-19による死亡を除いた死亡数, および呼吸器系の疾患による死亡は例年以上の過少死亡数であったと報告されている⁵⁾。

私どもは, インフルエンザをはじめとする呼吸器ウイルス感染症は時に細菌性肺炎を併発すると承知していた。しかしながら, 2020年からのパンデミックでCOVID-19は呼吸不全の合併は発生するものの, 肺炎球菌性肺炎の合併は少ない⁶⁾。

かつて, 平成29(2017)年に開催された第66回日本感染症学会東日本地方学会術集会・第64回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会のシンポジウム「感冒から肺炎に至る疾病のメカニズム・治療・予防」を企画した後に, 当時の日本化学療法学会雑誌編集委員長の館田一博先生から総説の依頼を拝受したままであったが, 今回COVID-19の長いパンデミックを経験する中で, あらためてインフルエンザとCOVID-19とを対比しつつ, 感冒と細菌性肺炎とを一連の病態として考えることを発信したい。

1. 疫学と生命予後

感冒の報告は乏しいので, 季節性インフルエンザ, (H1N1) pdm09, Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Middle East Respiratory Syndrome (MERS), COVID-19の各疾患の特徴を比較する

(Table 1)。ここに示した比較表に挙げた疾患は, それぞれが呼吸器ウイルス感染症である。認可された抗ウイルス薬およびワクチンがないSARSとMERSの死亡率は群を抜いているが, 治療薬とワクチンをもつ季節性インフルエンザ, (H1N1) pdm09, COVID-19の死亡率がいずれも低く示された⁷⁻¹³⁾のは, 各種ウイルスが宿主に及ぼす影響の大きさのみではないと考える。さらに, 治療薬やワクチンがあっても, 世界保健機関 (World Health Organization, WHO) によりその疾病の感染流行がPHEIC (Public Health Emergency of International Concern) に該当する旨の宣言があると, 死亡率が低下することが示されている。PHEICは国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態を示し, WHOの国際保健規則 (International Health Regulations, IHR) により2005年に定義されたものである。この宣言は, 疾病の国際拡大により他国に公衆保健上の危険をもたらすと認められる事態や緊急に国際的対策の調整が必要な事態であり, 過去の例では2009年の(H1N1) pdm09, 2014年の野生型ポリオウイルス感染症やエボラ出血熱の拡大, 2016年のジカ熱, 2019年のエボラ出血熱があるが, SARS流行の2002~3年頃には定義自体が存在しなかったので宣言はされていない。ここに, 呼吸器ウイルス感染症の制圧において, 治療薬やワクチンの存在と同様に, WHOによるPHEIC宣言の重要性が示された。PHEICの宣言により各国における当該疾患の報告数が増加し相対的に死亡率が低下する, というところであろうが, 宣言により各国が対応策を発令することによる感染予防効果も否定はできない。

Table 2. High-risk factors for influenza-related complications

- Persons aged over 65 years old.
- Woman who will be pregnant during influenza season pregnant women.
- Persons with chronic pulmonary, cardiovascular, renal, hepatic, hematologic or metabolic disorders.
- Immunosuppressed persons.
- Persons with any condition that can compromise respiratory function or the handling of respiratory secretions or increase the risk of aspiration.
- Persons with obesity, defined as a body mass index of greater than 40.
- Residents of nursing homes and other chronic-care facilities.

季節性インフルエンザ超過死亡は全死亡に伴う超過死亡にも影響することが知られている¹⁴⁾。特に、その季節で H3N2 の検出比率が高い時にその傾向は顕著であり、加えて細菌性肺炎死亡も多くなる。肺炎とインフルエンザによる死亡率の統計は、おそらくインフルエンザが人口に与える真の影響を過小評価していると思われる。特に近年、臨床現場で抗原抗体法による病原検査を用いたインフルエンザ診断が一般化してから、インフルエンザ関連死の実態はイメージする以上に大きいことが明確化しつつある。

インフルエンザの重症化因子として、年齢、妊娠、生活習慣病や免疫不全症を伴う基礎疾患、肥満、医療介護を必要とする状態、が挙げられている (Table 2)。流行期において、インフルエンザ発症件数は小児期に多いが、壮年期以降では急性肺疾患による入院数、肺炎ならびにインフルエンザ関連による死亡数も多い¹⁵⁾。妊娠がインフルエンザの罹患率と重症化率を上げることは知られていたが、それがより顕著に表現されたのは (H1N1) pdm09 パンデミックであった¹⁶⁾。特に、(H1N1) pdm09 では、多くのメタ解析により基礎疾患に気管支喘息を含む慢性肺疾患や心血管疾患、血液疾患、糖尿病などの内分泌疾患、がんや自己免疫疾患、慢性維持透析を含む免疫抑制状態等はインフルエンザ関連合併症の高度リスク群とされた^{17,18)}が、それは SARS や MERS でも同様とされた¹⁹⁾。特に、近年はインフルエンザや COVID-19 などの重症化リスクとして BMI が 40 を超える高度肥満が挙げられているが、これは動物実験において分子生物学的に証明されている²⁰⁾。また、日本からの多施設研究で、インフルエンザの入院においては細菌性肺炎の合併が最も多いことが判明している²¹⁾が、このようなインフルエンザ後の細菌性肺炎のメカニズムとして、自然免疫や獲得免疫への

修飾因子の鍵がヒストン蛋白であることが動物実験でも報告されている²²⁾。

COVID-19 は 2019 年から 2020 年にかけての年末年始に中国湖北省武漢市を端に発生し、2021 年 7 月 2 日現在、世界中で 182,651,733 人の感染例と 3,955,824 人の死亡例が確認され、なおも流行中の新興ウイルス感染症である²³⁾。重症化因子はインフルエンザと同様であるが、原因ウイルスである SARS-CoV-2 がヒト末梢気道に存在する ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) を受容体として細胞内に侵入し複製を行い感染細胞に対する傷害を来す²⁴⁾。感染者は I 型呼吸不全を呈するが自覚症状に乏しいまま入院することもある。しばしば微細血栓症や肺血栓症が合併し、呼吸不全が発生する。時に著しい徐脈がみられることがあるが生命予後にかかわることは少ない。呼吸不全以外の消化器、神経、循環障害についての詳細は不明である。インフルエンザと異なり患者検体からは 4 週間以上 PCR 法によって陽性結果が継続することは珍しくないが、軽症例ではインフルエンザのように合併症として二次性細菌性肺炎を合併することはまれである。

II. 病態生理

一般に、インフルエンザウイルスはヒト粘膜上の IgA や機械的な防御機構がなければ、気道上皮細胞内に侵入する。感染細胞内ではインフルエンザウイルスの PA 蛋白が出現し、共出現した蛋白質を変性させ、結果として細胞内の生存に重要な蛋白が失活することによって細胞死にいたるとされている。特に A 型および B 型インフルエンザではこのような機構により感染細胞のアポトーシスを誘導することが知られている。感染細胞死からウイルス遊離までは数時間のサイクルであるが、アポトーシスした感染細胞から遊離されたウイルスは隣接するヒト細胞に侵入し、ウイルス複製を繰り返して気道傷害が発

生する。インフルエンザにおけるサイトカイン反応は、ウイルス量が高まり臨床的な潜伏期間を終える感染後2日頃にIFN- α がピークに達し、その時点で症状が出現、4日後にTNF- α が、その後IL-6やIL-8といった炎症性サイトカインが主体の上昇を示すことが報告されている²⁵⁾。

一方で、COVID-19のヒト生体内での反応は解明の途上にある。COVID-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2のRNAはToll-Like Receptors (TLRs), RIG-I-Like Receptors (RLRs) およびNOD-Like Receptors (NLRs) の3つの受容体を介して自然免疫にかかわる炎症細胞に認識され、Interferon (IFN) の遊離の他、NK細胞やCD8陽性T細胞といった抗ウイルス作用がある獲得免疫を誘導させる²³⁾。このような炎症の首座は主に肺の末梢気道の細胞であり、臨床像は主に進行性の肺炎の様相を呈する。なお、SARS-CoVを用いた検討ではTNF、IL-6といった炎症性サイトカインの過剰な上昇とIL-10といった抗炎症性サイトカインの抑制によりサイトカインストームの発症が観察され²⁶⁾、これが重症SARSにARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) が合併しやすい理由とされていたが、SARS-CoV-2が関連したCOVID-19ではIL-6のみならずIL-10の上昇もみられること²⁷⁾から、COVID-19においては炎症性および抗炎症性サイトカインの不均衡な破綻はまれな一方で、重症COVID-19ではリンパ球減少に加えて抗ウイルス作用を有するIFN- γ が減少する傾向がみられている。すなわち、SARSに比較してCOVID-19ではARDSの合併がまれであるが呼吸不全は着々と悪化する経過をとること、長期にわたってPCR陽性が持続されることの根拠と考えられる。ただし、COVID-19では咽頭採取検体から数週間にもわたりPCR検査で陽性が示されるが、これは増殖不能なSARS-CoV-2の残骸を検出しているにすぎず、実際の感染可能期間は7~10日程度と考えられている²⁸⁾。

おわりに

インフルエンザとCOVID-19とを対比してみると、同じ呼吸器ウイルス感染症であっても、感染ウイルスによって宿主の反応は異なり、病像もまた別なものとなる。すなわち、COVID-19では感染後の

炎症反応によって呼吸不全が重症化するが、インフルエンザの重症化過程ではそれに加えて細菌性肺炎を併発することがあり、インフルエンザと細菌性肺炎とを一連の病態として捉える必要がある。

いま、COVID-19臨床現場に居て、原因ウイルスを正確に特定すること、ウイルス特定に基づいた合併症対策を含めた的確な治療計画の策定と実行、また平時より感染予防に備えた行政と診療機関との連携の仕組み等のソフト部分と、ワクチン開発等のハード面での充実の必要性を痛感している。すなわち、マルチプレックス迅速PCRの普及や可能であればaliveな病原体の検出が可能な検査方法の開発と認可、創薬やワクチン開発、有事にただちに使用可能な連携システムの構築の必要性を痛感しているところである。

今後はインフルエンザやCOVID-19以外の呼吸器系ウイルス感染症、いまは感冒とされている呼吸器ウイルス感染症に続発する合併症を明確にし、必要な検査機器、治療薬とワクチンの開発と社会システムの構築の必要性につき、COVID-19の医療現場から発信した次第である。

利益相反自己申告：関 雅文は、第一三共(株)、塩野義製薬(株)、ファイザー(株)、杏林製薬(株)より講演料を受けている。

関 雅文は、旭化成ファーマ(株)より奨学(奨励)寄附金を受けている。

小林 治、國島広之、石井 誠、阿部修一は申告すべきものなし。

文献

- 1) Barry J M: The Great Influenza, Viking Penguin, New York, 2004; 162-6
- 2) 内務省衛生局 編：東洋文庫 778, 流行性感冒「スペイン風邪」大流行の記録, 平凡社, 東京, 2008; 251-92
- 3) 厚生労働省：人工動態調査 [cited 2021 Jul 2] <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>
- 4) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会：成人肺炎診療ガイドライン 2017, 日本呼吸器学会, 東京, 2017
- 5) 国立感染症研究所感染症疫学センター：我が国における死因別の超過および過剰死亡数 (2020年11月までのデータ分析) [cited 2021 Jul 2] <https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc/493-guidelines/10364-excess-mortality-210518.html>
- 6) Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A, Sheppard C L, Litt D, Fry N K, et al: Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pan-

- demical on Invasive Pneumococcal Disease and Risk of Pneumococcal Coinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Prospective National Cohort Study, England. *Clin Infect Dis* 2021; 72: e65-75. doi: 10.1093/cid/ciaa1728
- 7) WHO: Influenza (seasonal) [cited 2021 Jul 2] [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
 - 8) CDC: 2009 H1N1 Pandemic (H1N1pdm09 virus) [cited 2021 Jul 2] <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/2009-h1n1-pandemic.html>
 - 9) WHO: Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) [cited 2021 Jul 2] https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1
 - 10) WHO: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [cited 2021 Jul 2] https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1
 - 11) WHO: Weekly operational update on COVID-19 — 28 June 2021 [cited 2021 Jul 2] <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19--28-june-2021>
 - 12) 厚生労働省：新型インフルエンザに関する Q&A [cited 2021 Jul 2] <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/02.html#>
 - 13) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症の国内発生動向（速報値） [cited 2021 Jul 2] <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000716059.pdf>
 - 14) Simonsen L, Clarke M J, Williamson G D, Stroup D F, Arden N H, Schonberger L B: The impact of influenza epidemics mortality; introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997; 87: 1944-50
 - 15) Glezen W P, Keitel W A, Taber L H, Piedra P A, Clover R D, Cough R B: Age distribution of patients with medically-attended illnesses caused by sequential variants of influenza A/H1N1: comparison to age-specific infection rates, 1978-1989. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 296-304
 - 16) Siston A M, Rasmussen S A, Honein M A, Fry A M, Seib K, Callaghan W M, et al: Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517-25
 - 17) Louie J K, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al: Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896-902. doi: 10.1001/jama.2009.1583
 - 18) Siston A M, Rasmussen S A, Honein M A, Fry A M, Seib K, Callaghan W M, et al: Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517-25. doi: 10.1001/jama.2010.479
 - 19) Lu L, Zhong W, Bian Z, Li Z, Zhang K, Liang B, et al: A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81: e18-25
 - 20) Namkoong H, Ishii M, Fujii H, Asami T, Yagi K, Suzuki S, et al: Obesity worsens the outcome of influenza virus infection associated with impaired type I interferon induction in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 513: 405-11
 - 21) Ishida T, Seki M, Oishi K, Tateda K, Fujita J, Kadota J, et al: Clinical manifestation of adult patients requiring influenza-associated hospitalization: A prospective multicenter cohort study in Japan via internet surveillance. *J Infect Chemother* 2021; 27: 480-5
 - 22) Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Fujii H, Asami T, Suzuki S, et al: Histone Deacetylase Inhibition Protects Mice Against Lethal Postinfluenza Pneumococcal Infection. *Crit Care Med* 2016; 44: e980-7
 - 23) Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University: COVID-19 Dashboard [cited 2021 Jul 2] <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
 - 24) Nelemans T, Kikkert M: Viral innate immune evasion and the pathogenesis of emerging RNA virus infections. *Viruses* 2019; 11: 961. doi: 10.3390/v11100961
 - 25) Hayden F G, Fritz R, Lobo M C, Alvord W, Strober W, Straus S E: Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection: relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest* 1998; 101: 643-9
 - 26) Cheung C Y, Poon L L M, Ng I H Y, Luk W, Sia S, Wu M H S, et al: Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol* 2005; 79: 7819-26
 - 27) Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
 - 28) Wölfel R, Corman V M, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M A, et al: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465-9

Why do we focus on common cold and bacterial pneumonia

Osamu Kobayashi¹⁾, Hiroyuki Kunishima²⁾, Makoto Ishii³⁾,
Masafumi Seki⁴⁾ and Shuichi Abe⁵⁾

¹⁾ Department of Infectious Disease, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Infectious Diseases, St. Marianna University

³⁾ Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine

⁴⁾ Department of Infectious Diseases, Tohoku Medical and Pharmaceutical University

⁵⁾ Department of Infectious Diseases and Infection Control, Yamagata Prefectural Central Hospital

Common cold and influenza are often complicated by pneumococcal pneumonia, but the complication whereas pneumococcal pneumonia complicating COVID-19 is not common.

Both influenza and COVID-19 are respiratory viral infections, and their pathogenesis depends on the host immune response. Therefore, clinically, accurate pathogen diagnosis in the early stage of the clinical course for the purpose of formulating an appropriate treatment plan may contribute to improvement of the patient prognosis. Clinical characteristics of COVID-19 in clinical manifestations, epidemiological history, laboratory findings and radiological findings, some of which were different and some of which were similar from influenza or any other common cold. We would like to emphasize the importance of researching the mechanism of pneumonia induced from common cold, influenza, COVID-19 and any other respiratory viral infection.