

## EDITORIAL



## 重症急性呼吸器症候群の症例集積

Jeffrey M. Drazen M.D.

3月13日、世界保健機構（WHO）は世界に向けて、重症急性呼吸器症候群（SARS）に関する緊急警告を出した。発生源は中国南部広東省と考えられ、急速に進行し致死的となる可能性もある肺炎とされている。WHOから警告が発せられた時点でSARS症例が確認された国は、中国（中国本土および香港特別自治区）、ベトナム、シンガポール、カナダのみであったが、3月末には12カ国以上で、1,600例以上の症例と50例以上の死亡が報告された。現時点では、10日後、100日後の感染者数がどのくらいになっているかは予測不可能である。SARSの病像は急速に変化するため、われわれはホームページを活用して医療関係者に重要な情報を提供する。

SARSは感染症であることがしだいに明らかになってきている。このホームページ上で報告されているカナダおよび香港の症例の集積<sup>1,2</sup>によると、SARSが感染症以外の環境に起因する疾患である可能性はきわめて低く、病原体としてコロナウイルスの新種かメタニューモウイルスの新種が示唆されている。原因ウイルスに関する確定的な情報が待ち望まれる。SARS感染が急激に拡大した原因には、潜伏期間中（1～11日間、平均約5日間）に患者から別の人間に感染することがある。現在、発端患者から二次感染者、三次感染者まで報告されているが、私はこの連鎖が抑制される前にさらに拡大すると確信している。

ウイルスに関する理解がすすむにつれ、未知であった感染経路や早期発見に関する多くの疑問が解明されつつある。症状で診断するのではなく、検査所見で確定診断を行う方法がいずれ開発されるであろう。そして今後、有効な治療法が見出されることが期待される。世界中の科学者たちによる前例のない協力体制（<http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/>）により、解明作業は急ピッチですすんでいるものの、いまだ不明な点が多い。

現時点でわかっているのは、SARSの感染力は強いように思われるが、一様ではないということだ。香港の感染源患者<sup>2</sup>は、中国南部から香港に帰省し、義弟と市内観光とショッピングをした翌日に入院し、入院11日目に死亡した。トロントの感染源患者<sup>1</sup>は、香港の感染源患者と同じホテルの同じフロアに泊まったが、香港の感染源患者と密接な接触をしたことは確認されていない。この一連の症例のいずれの場合にも、ウイルスに同じようにさらされたと思われるにもかかわらず、臨床的な疾患が発現しなかった人々がいる。

SARSは世界中に拡大しているのは、航空網が発達し、ある場所でウイルスに感染した人が次の日に発症するときには地球の裏側にいることが可能なためである。いったんSARSが進行すれば、患者は重症になり医療機関を受診する可能性が高い。医師、看護師、病院職員は、感染の頻度が高い集団である。残念なことに、SARSの定義に貢献したWHO感染症専門医カルロ・ウルバニ医師（46）が、SARSにより3月29日に死亡した。原因ウイルスが分離されたら、ウルバニ医師の名前が授けられることを願ってやまない。

だれもがSARSの自然消滅を願っているが、願いだけではすまされまいだろう。現在、世界中の医療関係者のキーワードは「警戒」であり、「パニック」ではない。SARSの疑いのある患者を診察した場合は、SARSが多様な症状を呈することに注意し、WHOのWebサイト（<http://www.who.int/csr/sars/guidelines/en/>）やCDCのWebサイト（<http://www.cdc.gov/ncidod/scars/clinicians.htm>）のアドバイスに従っていただきたい。SARSに感染した患者には、隔離対策を行うべきである。四次感染、五次感染の発生が確認され始めており、既知の症例との疫学的結び付きが不明瞭になる可能性があるため、つねにSARSの疑いをもつことが大切である。疑わしい患者や診察で異常所見のある患者に対しては、酸素飽和値測定や胸部X線写真の検査を、たとえ間違っていたとしても、行うに越したことはないとは私は考える。

SARSに対する理解は日に日に変化するため、われわれのホームページから目を離さないでいただきたい。最新情報や、他の重要な情報源へのリンクを掲載する予定である。SARSは、従来の医学誌が最新情報を提供する以上の速度で変化しているが、本誌のホームページでは情報を広く公開し、患者に最善のケアを提供するのに必要な情報を求める者はだれもが利用できるようにになっている。

本稿は2003年3月31日、[www.nejm.org](http://www.nejm.org)に発表された。

1. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348.
2. Tsang KW, Ho PL, Ooi Gc, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348.

ORIGINAL ARTICLE

## 香港における重症急性呼吸器症候群の集積症例

### A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong

Kenneth W. Tsang, M.D., Pak L. Ho, M.D., Gaik C. Ooi, M.D., Wilson K. Yee, M.D.,  
Teresa Wang, M.D., Moira Chan-Yeung, M.D., Wah K. Lam, M.D., Wing  
H. Seto, M.D., Loretta Y. Yam, M.D., Thomas M. Cheung, M.D., Poon  
C. Wong, M.D., Bing Lam, M.D., Mary S. Ip, M.D., Jane Chan, M.D., Kwok  
Y. Yuen, M.D., and Kar N. Lai, M.D., D.Sc.

#### 抄 録

#### 背 景

重症急性呼吸器症候群 (SARS) の臨床特性についての情報は、SARS患者を診療する可能性のある臨床医に有益である。

#### 方 法

香港の病院で、2003年2月22日～3月22日のあいだにSARSと診断された中国人患者で疫学的に関連する10例の患者(男性5例、女性5例、年齢38～72歳)の、臨床症状と経過に関するデータを要約した。

#### 結 果

感染源となった患者と二次感染した患者たちの接触の程度は、最低限の接触から、患者と医療関係者の接触まで大きな幅があった。潜伏期間は2～11日であった。発熱はすべての患者にみられ(38°C以上が24時間以上)、多くの患者は悪寒、乾性咳、呼吸困難、倦怠感、頭痛、低酸素症を呈した。胸部の聴診でクラックル(ばちばち音)、打診で濁音が認められた。リンパ球減少が9例の患者でみられ、多くの患者はアミノトランスフェラーゼ値がやや上昇していたが、血清クレアチニン値は正常であった。胸部X線の経時的な所見では進行性の含気病変像が認められた。2例が進行性呼吸不全で死亡し、肺の病理解剖所見ではびまん性肺胞障害がみられた。肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*)、肺炎クラミジア (*Chlamydia pneumoniae*)、レジオネラ・ニューモフィラ菌 (*Legionella pneumophila*) などによる感染の所見はみられなかった。すべての患者は平均(±SD) 9.6 ± 5.42日間コルチコステロイドとリバビリンでの治療を受け、8例は初期にβラクタム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の併用療法を4 ± 1.9日間受けたが、臨床的にもX線像上でも治療改善効果はみられなかった。

#### 結 論

SARSは、もともと感染性であると思われる。発熱に続き急速に進行する呼吸不全が起るのがこの疾患の特徴であり、その名称の由来となっている。SARSの病原微生物は依然として不明である。

From the University Departments of Medicine (K.W.T., M.C.-Y., W.K.L., P.C.W., B.L., M.S.I., J.C., K.N.L.), Clinical Microbiology (P.K.L., T.W., K.Y.Y.), and Diagnostic Radiology (G.C.O.), University of Hong Kong; the Department of Medicine, Kwong Wah Hospital (W.K.Y.); and the Department of Medicine, Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital (L.Y.Y., T.M.C.)—all in Hong Kong, China. Address reprint requests to Dr. Lai at the University Department of Medicine, University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Pokfulam, Hong Kong, China.

This article was published at [www.nejm.org](http://www.nejm.org) on March 31, 2003.

Copyright (c) 2003 Massachusetts Medical Society.

## 結 果

2002年秋、中国南部広東省から、感染力が非常に強く重症化する原因不明の非定型性肺炎305例の報告があった。疾患は医療関係者とその家族にとくに多く、急速に悪化し死亡した症例が多くみられた<sup>1</sup>。この原因不明の肺炎は中国以外にも広がり、2003年3月13日世界保健機関（WHO）はこの疾患の発生について緊急警告を出し、世界的なサーベイランスを開始した。2月下旬に米国疾病管理予防センター（CDC）はこれを重症急性呼吸器症候群（SARS）と名付け、臨床所見に基づく定義付けを行った<sup>2</sup>。ここに、疫学的に関連するSARS患者10例の臨床症状とその経過、X線検査および臨床検査結果を報告する。これら症例の病原微生物はまだ解明されていないため、症例の認識と治療に役立つよう臨床疫学的な情報を提供する。

## 方 法

## 患 者

2003年2月22日～3月22日、われわれ香港の病院（Queen Mary Hospital, Kwong Wah Hospital, Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital）で、疫学的に関連する10例の患者（全員が中国南部の人）を確認した。患者の症状は、2003年3月17日に発表されたCDCのSARS定義に当てはまった（表1）<sup>2</sup>。患者間の接触の可能性を調査するため患者と面談し、その結果を図1に示した。

## X線検査所見

患者10例の胸部X線像を、臨床所見の詳細を参考にせずに評価した。コントラスト強化コンピュータ高解像度断層撮影（CT）は3例の患者（患者No.3, 4, 10）で撮影されており、これらも検討した。X線診断上のパターンを、含気像（スリガラス陰影、巣状硬化、肺葉硬化、斑状硬化等）、間質性（網様性）、びまん性（肺のすべての領域）に分類した。また胸水の存在についても記録した。

## 病原微生物の検索

呼吸器分泌液（痰は患者全員、気管吸引および気管支肺胞洗浄液は患者No.1, 2, 3）について一般的なバクテリア（血液寒天、チョコレート寒天、マッコンキー寒天培地使用）、レジオネラ・ニューモフィラ菌（*Legionella pneumophila*）（BCYE  $\alpha$ 培地使用）、およびマイコバクテリア（LJ培地使用）の培養検査を行った。グラム染色とオーラミン・ローダミン染色塗抹でバクテリアや抗酸菌の有無を検査した。

1つの血清サンプル、可能な場合は2つのサンプルで肺炎マイコプラズマ（*Mycoplasma pneumoniae*）（Serodia-Myco-II, Fujirebio）および肺炎クラミジア（*Chlamydia pneumoniae*）とオウム病クラミジア（*C. psittaci*）の検査（MRL microimmuno-fluorescence kit）を行った。レジオネラ・ニューモフィラ菌（*L. pneumophila*）と肺炎球菌の尿中原抗原検査（Binax Now test kits, Binax）を行った。鼻咽頭吸引液（および患者No.1の気管支肺胞液）の抗原検査には、市販の試薬キット（Dako DiagnosticsとChemicon International）で蛍光抗体法を行った。

## 患者と接触歴

10例の患者（男性5例、女性5例）の平均（ $\pm$ SD）年齢は52.5  $\pm$  11.0歳（中央値49.5、年齢幅35～72歳）であった。次に記す3例以外、患者に特別な既往歴はなかった。患者No.2は安定した高血圧症と良性前立腺肥大、患者No.4は虚血性心疾患とインスリン非依存型糖尿病、患者No.10はインスリン非依存型糖尿病であり右腎の腎細胞癌切除を受けていた。患者No.2はメトプロロールとニフェジピン、患者No.4はアスピリン、ジルチアゼム、メトホルミン、患者No.10はグリクラジドとメトホルミンを服用していた。10例中8例は喫煙歴がなく、1例は現在も喫煙（25本/日）しており、他の1例は5年前（20本/日）から禁煙していた。

この10例の接触歴を図1Bに示す。香港で最初の症例である患者No.1は中国南部の病院勤務の腎臓病専門医で、2003年2月21日香港に旅行し、症状は5日前から出ていた。香港に着いたときは義理の弟と観光や買い物をするほど体調がよかったが、翌日に呼吸不全で応急処置を必要とし、すぐに病院Aの集中治療室（ICU）に入院した。患者No.2は香港の住民で、患者No.1の義理の弟であり観光と買い物で患者No.1と10時間行動を共にしていた。患者No.3は病院Aの事故救急部の看護師で同じ救急蘇生室にいたが、別の医師と看護師チームが治療に当たっていた患者No.1からは1m以上離れていた。患者No.3は患者No.1と直接の接触はなく、その当時手術用マスクをしていた。患者No.5は病院AのICUの治療助手として働いており、患者No.2とマスクと予防衣なしで6時間の接触があった。

患者No.4は中国系カナダ人のビジネスマンで2003年2月13日家族に会うため香港に帰省した。香港に帰る前は12ヵ月以上トロントから出たことはなかった。このビジネスマンのホテルXでの滞在は患者No.1と1日重なっていた。患者No.1と患者No.4が直接接触していたかは不明である。患者No.4はホテルの公共スペースで患者No.1をみたことがあるか思い出せなかった。患者No.6, 7, 8は、患者No.4が病院Cに移される前に肺炎の治療で6日間入院していた病院Bの看護師である。この期間、この看護師は患者No.4の入院している一般病棟に8時間交替で5回の勤務に就いた。この3人の看護師は、患者No.4が2003年3月3日下痢を起し大便失禁をしたさい、清拭するため接近していたことがわかった。看護師たちは病棟内のどの患者に対する日常的な看護にも、マスクや予防衣を着用することはなかった。患者No.9は患者No.4の甥でホテルX、病院Bおよび病院CのICUに1度ずつ訪ねており、それぞれの時間は10分間であった。最後の訪問のときは、患者No.4はマスクを使った陽圧換気法を受けていた。患者No.10は病院Bで患者No.4と同じ病棟の同じ病室（6床）に、切除可能な右腎細胞癌の腎全摘術後、順調に回復しながら計5日間入院していた。ベッドは互いに離れていた。この2例の患者は共にほとんどベッドに寝たきりの状態であり、接触することはなかった。これらの接触以外、患者No.1を除いては、だれも他の呼吸器疾患患者に接触したことはなく、少なくともこの3ヵ月間中国南部、ベトナム、シンガポールに旅行したこともなかった。

図1Aは患者10例についての接触と症状の発生の時間的な関

表1. 初診時の患者の特徴\*

	Patient No.										Summary
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
性別	M	M	F	M	F	F	F	F	M	M	—
年齢	64	53	35	72	56	38	47	54	50	56	52.5 ± 11.0
喫煙歴	Never	Never	Never	Never	Never	Never	Never	Never	Current	Former	
症状											
咳	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	8+
痰	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1+
呼吸困難	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	6+
胸膜炎	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	3+
咽喉痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	—
鼻汁	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1+
倦怠感	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	7+
筋肉痛	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-	5+
悪寒	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	9+
発熱 (38°C以上が24時間以上)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10+
頭痛	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	7+
理学的徴候											
クラックル (ばちばち音)	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	9+
打診上の濁音	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	7+
ヘモグロビン (g/dl)	13.7	13.7	11.4	13.5	14.3	11.6	13.3	11.4	14.2	11.6	12.9 ± 1.22
白血球数 (× 10 <sup>9</sup> /L)	12.2	11.4	3.6	8.6	9.3	5.6	6.1	5.2	3.2	5.9	7.1 ± 3.1
リンパ球数 (× 10 <sup>9</sup> /L)	1.2	1.6	0.8	0.6	1.4	0.4	0.9	0.6	1.3	0.6	0.9 ± 0.4
血小板数 (× 10 <sup>9</sup> /L)	239	160	134	245	309	170	235	115	161	354	212.2 ± 77.8
ALT (U/L)	62	48	16	21	63	20	198	14	58	78	57.8 ± 54.4
AST (U/L)	84	67	35	51	62	—	—	—	96	103	71.1 ± 24.5 †
クレアチニン (μ mol/L)	77	84	80	115	81	69	57	66	103	148	88.0 ± 27.1
大気中でのPaCO <sub>2</sub> (kPa)	3.51	4.4	NA	4.8	3.4	NA	NA	NA	3.8	NA	4.0 ± 0.6
大気中でのPaO <sub>2</sub> (kPa)	6.7	8.3	NA	7.0	10.2	NA	NA	NA	11.9	NA	8.8 ± 2.2 ‡
大気中での酸素飽和度 (%)	60	91	97	80	94	94	96	93	96	99	90 ± 11.8 ‡

\* Plus-minus values are means ± SD. A plus sign indicates that the sign or symptom was present, and a minus sign that it was absent. Normal ranges are as follows: for hemoglobin, 13 to 18 g per deciliter; for the leukocyte count, 4 × 10<sup>9</sup> to 11 × 10<sup>9</sup> per liter; for the lymphocyte count, 1.5 × 10<sup>9</sup> to 4 × 10<sup>9</sup> per liter; for the platelet count, 150 × 10<sup>9</sup> to 400 × 10<sup>9</sup> per liter; for alanine aminotransferase, 6 to 53 U per liter; for aspartate aminotransferase, 13 to 33 U per liter; for creatinine, 82 to 106 μ mol per liter; for the partial pressure of carbon dioxide (PaCO<sub>2</sub>), 4.7 to 6.0 kPa; and for the partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>), 12 to 17 kPa. To convert values for creatinine to milligrams per deciliter, divide by 88.4. NA denotes not available.

† Data were available for seven patients.

‡ Data were available for five patients.

係を示したものである。潜伏期間を、可能性のある接触から症状の発生までの期間として計算すると<sup>3</sup>, 患者No.2, 3, 4, 5に限っては(それぞれ2, 2, 6, 2日)正確に決めることができるが, ほかの患者は感染源患者との接触が複数回あるため確定できない。患者No.6, 7, 8, 9, 10について考えられる潜伏期間はそれぞれ1~6日, 5~11日, 5~11日, 1~5日, 2~7日である。

#### 臨床像と他の特徴

10例の患者全員に38°C以上の熱が24時間以上継続してみられ, 1例を除いて全員に悪寒がみられた(表1)。発熱症状が現れてから呼吸困難が発現するまでの日数は, 中央値で5日間(範囲3~7日)であった。コルチコステロイドとリバビリンによる経験的な治療を開始するまで, 全員が発熱状態にあった。初診時に, 半数以上の患者が発熱に加え乾性咳, 呼吸困難, 倦怠感, 頭痛を訴えた。胸部聴診では, ほとんどの患者にクラック

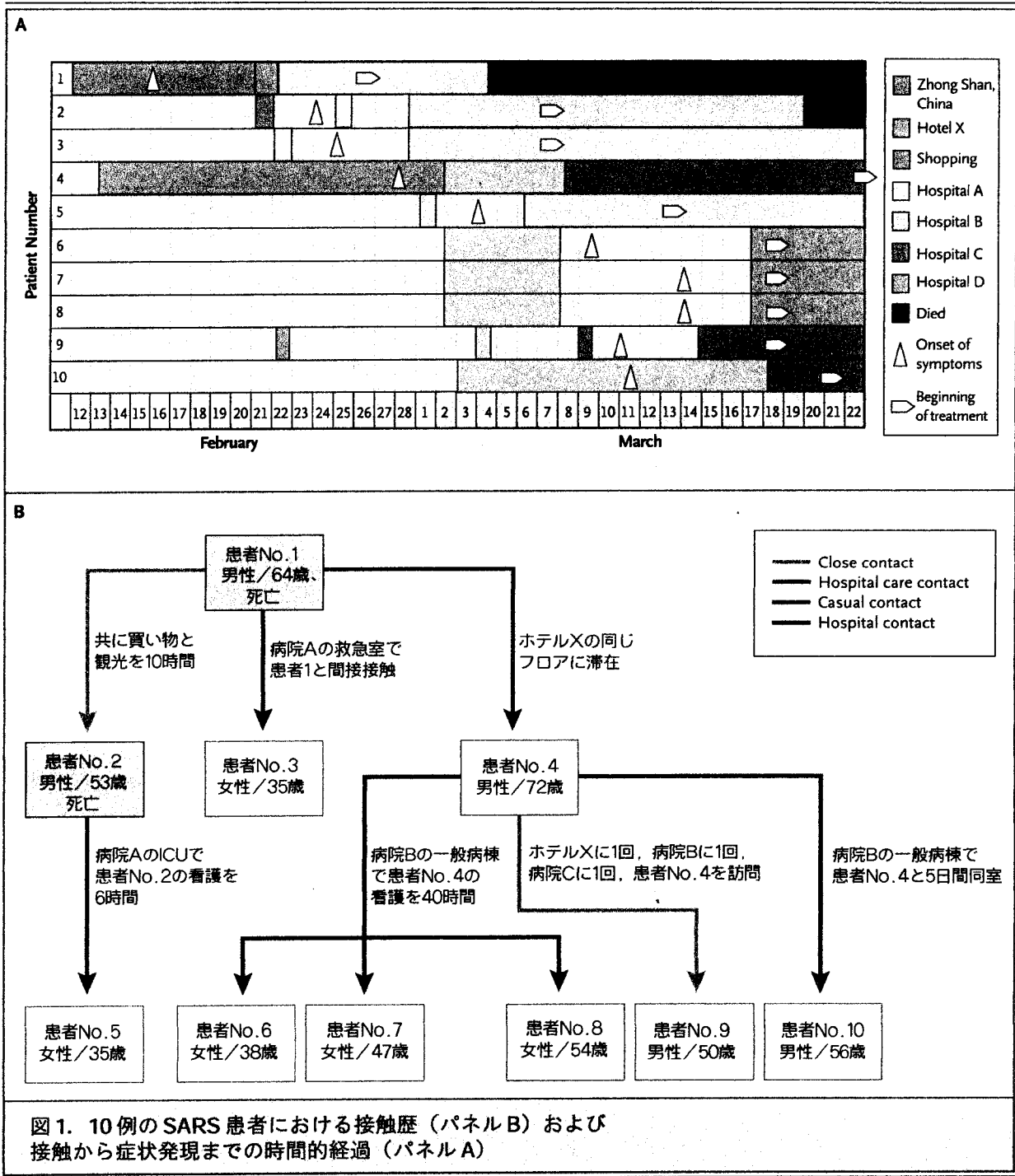


図1. 10例のSARS患者における接触歴（パネルB）および接触から症状発現までの時間的経過（パネルA）

ル（ばちばち音）、打診で濁音が認められた。心血管、腹部、および神経学的検査の結果は、もともとあった疾患を除き患者全例が正常であった。患者2例は、初診時に軽度の白血球増加と白血球減少がそれぞれ認められた。リンパ球減少（1,500/cmm未満）が9例の患者で認められたが、臨床的に有意な血小板減少症（50,000/cmm未満）は認められなかった。7例の患者では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST, GOT）値、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT, GPT）値、あるいはその両方にわずかな上昇（基準域上限の4倍に満たない程度）がみられ、8例の患者では、血清クレアチニン値は正常であっ

た。5例の患者が低酸素を呈し、3例の患者（患者No.4, 6, 8）は、発熱後の3日間にとまどき下痢を起していた。患者No.6と8は下痢を起す前には抗菌剤を投与されておらず、抗菌剤によって下痢を起した可能性はない。

病原微生物の検査

喀痰培養では、常在菌のみが確認された（表2）。気道分泌物の抗酸性染色検査は患者全例が陰性であった。インフルエンザウイルスAおよびB型、パラインフルエンザウイルス1, 2および3型, RSウイルス, アデノウイルスに対する鼻咽頭吸引物

表2. 10例のSARS患者における病原微生物の検査結果\*

Patient No.	Sputum Culture	Sputum AFB Smear	NPA	Serologic Analysis			Urinary Antigen Detection	
				<i>C.pneumoniae</i>	<i>C.psittaci</i>	<i>M.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>L.pneumophila</i>
1	C	—	—	<1:32	<1:32	<1:40	ND	ND
2	C	—	—	<1:32	<1:32	<1:40	ND	ND
3	C	—	—	<1:32	<1:32	<1:40	ND	ND
4	C	NA	NA	<1:32	<1:32	<1:40	—	—
5	C	—	—	<1:32	<1:32	<1:40	ND	ND
6	C	—	—	1:32	<1:32	<1:40	—	—
7	C	—	—	<1:32	<1:32	<1:40	—	—
8	C	—	—	<1:32	1:32	<1:40	—	—
9	C	—	—	1:32	<1:32	<1:40	—	—
10	C	NA	NA	1:128	<1:32	<1:40	—	—

\*C denotes commensals, AFB acid-fast bacilli, NPA nasopharyngeal aspirate for rapid viral antigen detection, NA not available, and ND not done.

の迅速ウイルス抗原検査の結果は陰性であった。7～10日間にわたり全患者で肺炎クラミジア (*C. pneumoniae*)、オウム病クラミジア (*C. psittaci*)、肺炎マイコプラズマ (*M. pneumoniae*)の血清学的力価の有意な上昇はみられなかった。レジオネラ・ニューモフィラ菌 (*L. pneumophila*) および肺炎双球菌の抗原に対する尿検査の結果は全例が陰性であった。現段階で、SARSの病原微生物は不明である。

#### X線評価

患者No.2を除き全例に初診時の胸部X線検査で異常が認められた。初診時の胸部X線検査での主な異常所見は含気像であり、スリガラス様陰影(患者No.4, 5, 10)、巣状硬化像(患者No.3, 9)、あるいは斑状硬化像(患者No.6, 7, 8)が認められた(図2A)。胸部X線検査では、間質性の病変は認められなかった。これらの陰影は、8例(患者No.2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10)では下肺野に多く認められ、1例(患者No.4)では上肺野に多く認められた。胸水はどの患者にもみられなかった。

7例の患者(患者No.3, 4, 5, 6, 7, 9, 10)では、入院後10日以内に含気像が大きく広がり、重症化がみられた。患者No.1の胸部X線像には、初診時から死亡時まで臨床的に有意な変化は認められなかったが、肺全体にびまん性の粟粒結節が認められた。患者No.2の胸部X線像では、1週間以上も際立った変化は認められず、その後びまん性陰影が発現しており(図2B)、患者No.5もこれと同様の過程をたどっていた。生存している患者のうち、6例(患者No.3, 4, 6, 8, 9, 10)では、受診後2週間で、含気像にある程度の改善がみられたが、さまざまな形状の網様陰影の残存がある。

初期のCTスキャンで認められた主な異常所見は、気管支含気像とスリガラス様陰影を伴う胸膜下の巣状硬化像であった。これらの異常所見は、すべてではないが大半が肺下葉背面にみられた(図2C)。胸水、縦隔内の結節性病変、肺塞栓は認められなかった。

#### 治療と転帰

10例の患者全員に対し、以下に記すように経験的にコルチコステロイドとリバビリンによる治療が行われた。この併用療法を行う前に、患者No.7と8を除く患者8例に平均(および中央値)4日間(範囲2～6日)にわたりβラクタム系抗菌薬(オーグメンチン、ロセフィン、あるいはマキシピーム)とマクロライド系抗菌薬(クラリスロマイシンあるいはアジスロマイシン)の併用療法を行ったが、全身臨床状態、発熱、あるいはX線像上の病巣に対する改善効果はなかった(表2および図2, 3)。経験的療法として、10例の患者全員に静注リバビリン(8mg/kg体重を8時間おき)あるいは経口リバビリン(1.2gを8時間おき、患者No.4に対してのみ)に加え、静注コルチコステロイド(ヒドロコルチゾン)を、用量4mg/kg体重を8時間ごとから200mgを8時間ごとまで徐々に減らす、あるいはメチルプレドニゾロン240～320mg/日を投与した(図3)。症状が発現してからコルチコステロイドとリバビリンの併用療法開始までの日数は、平均で9.6±5.42日(中央値12.5;範囲3～22日)であった。図3には、治療開始後の体温、心拍数、酸素飽和度、全白血球数、リンパ球数、血小板数の変化を示した。治療開始後2日以内に熱が下がり始め、心拍数に改善がみられた。治療開始後8日でリンパ球数と血小板数に改善がみられ始めた。

患者No.1と2では、呼吸補助をマスク使用での補助換気法から、挿管し高レベルの呼気終末陽圧をかけ、吸気酸素分圧を1.0とするレスピレータ治療にまで強化したにもかかわらず、ガス交換が着実に悪化し続けた。集中的な呼吸補助にもかかわらず、2例とも死亡した。剖検では、患者No.1の肺に出血性病巣とヒアリン膜形成を伴う明らかな肺胞浮腫が認められた。肺細胞には剥離がみられたが、肺胞腔内に多核細胞あるいは単核細胞などの遊離した炎症性細胞はほとんど認められなかった。肺胞性粘液様線維芽細胞組織の病巣が散在してみられたが、これは初期の器質化段階にある進行性肺炎の所見と一致するものであった。肺胞間中隔は軽度肥厚し、軽度の単核細胞浸潤が認められた。切片標本には、組織壊死、ウイルス性封入体、真菌、細菌はみられなかった。これらの所見は重度のびまん性肺胞障

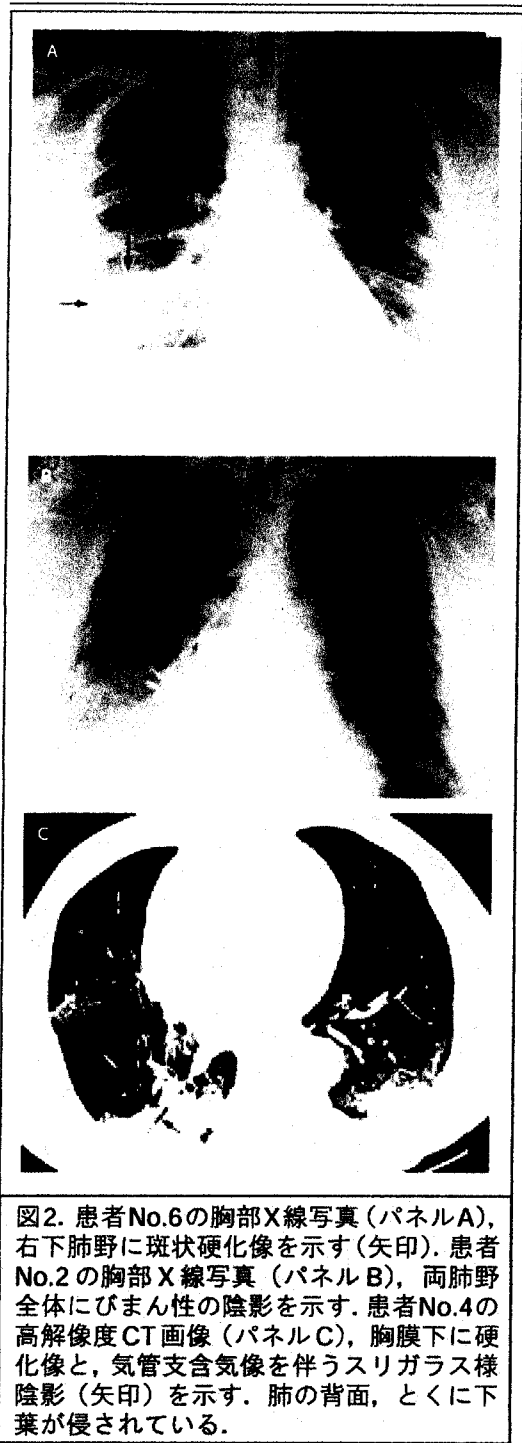


図2. 患者No.6の胸部X線写真(パネルA), 右下肺野に斑状硬化像を示す(矢印). 患者No.2の胸部X線写真(パネルB), 両肺野全体にびまん性の陰影を示す. 患者No.4の高解像度CT画像(パネルC), 胸膜下に硬化像と, 気管支含気像を伴うスリガラス様陰影(矢印)を示す. 肺の背面, とくに下葉が侵されている.

害を反映したものと考えられた. 患者No.2では, 5日目に行ったビデオ補助胸腔鏡検査による生検で, 軽度のびまん性肺胞障害のみが認められた.

この疾患の発生から本稿の執筆までの時点で, 患者No.3だけが完全な臨床的回復(12日以降は酸素吸入が不要)およびX線所見の回復(18日目に右下葉の硬化像が消退)をみた. この患者は20日目に退院したが, 26日目になっても倦怠感が継続している. 患者No.4からNo.10までの6例は, 症状発現時から平均して $23.1 \pm 5.5$ 日間(中央値25.5; 範囲18~33日)疾患が持続しており, X線所見と臨床所見にある程度の回復がみら

れた. 患者No.4, 7, 9はまだ酸素吸入を必要としており, 生存者8例での平均酸素飽和度は $95.1 \pm 2.59\%$ (中央値96; 範囲90~99%)である. 患者No.3は完全に回復し, 運動制限もないが, 患者No.4, 7, 9は平らな所を3~5歩しか歩くことができない. 患者No.5, 6, 8, 10は平らな所を明らかな制限なしに歩くことはできるが, 隔離病棟内にとどめられている. 患者No.4, 6, 7, 8, 9はまだ乾性咳を呈しているが, 発病時よりも軽くなったと自覚している. 生存している8例の患者では, 表2にあげた以外の症状はとくに報告されていない.

## 考 察

疫学的に関連した10例の患者に関するわれわれの経験から, SARSは接触感染し, 急速に進行し, わずかな接触によっても健康な人を冒す可能性のある感染症であることが確認される. しかし, たとえば患者No.4の妻がホテルの同室で患者と終始共に滞在したように, 相当の曝露があるにもかかわらず発病しない人がなぜいるのか, その理由は不明である.

SARSの主な特徴は, 乾性咳に先立ってみられる高熱(38℃以上の熱が24時間以上継続)および悪寒で, 場合によっては急速に呼吸不全に進行し, X線像上に含気病変像を伴う. 10例の患者の潜伏期間は1~11日間であり, 潜伏期間が明確な症例の大半では感染後2日で症状が発現している. したがって, 感染源患者との危険性を伴う接触(どんなにわずかな接触でも), そして発熱がSARS診断のもっとも有力な指標であることが判明している. 事実, CDCによるSARSの定義<sup>2</sup>に合致する症状がある患者の多くでは, WHOの診断基準<sup>4</sup>に合致するほど重症の呼吸不全はみられず, この疾患では明白な呼吸不全にはいたらぬ程度の呼吸機能の低下がみられる場合が多いことを示唆している.  $\beta$ ラクタム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の併用療法では症状の改善がみられなかったが, 高用量でのコルチコステロイドとリバビリンの併用による経験的治療によって臨床的改善がみられている. 大半の患者では臨床的およびX線像上の改善がみられたが, この疾患の完全な時間的経過は明らかではない. 死亡した2例の患者では, 急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の患者に多くみられる多臓器不全は発症していなかったことに注目すべきである.

SARSの主要なX線所見は, CT画像上で含気管支像を伴う胸膜下巣状硬化像と, 下葉にみられるスリガラス様陰影として判明する含気像であるが, 初診時のレントゲン所見は正常である可能性もある. 含気像は発現してから2~3日以内に大きく広がり, 重症化する. 一部の症例では, さらに進行してARDS様のびまん性陰影を示す. 含気像の消失は, この疾患が線維化段階に入ったことを示唆する所見と同時に生ずる. X線所見では, SARSは細菌性気管支肺炎やウイルス性感染と区別がつかない可能性もあるが, それ以上に重要なことは, 肺炎の原因となる閉塞性細気管支炎や急性間質性肺炎などの胸膜下の含気病変にいたる状態と同じCT所見がみられることである<sup>27</sup>. 末期の段階では, とくに肺にびまん性の病変がみられ, X線所見はARDSのものと類似している.

10例の患者に認められたこの疾患の臨床所見, X線所見, そしてとくにその強い感染性から, SARSの原因がウイルスであることが示唆されている. SARS患者のほとんどは, それぞれの感染源である患者に接触後2~5日で症状が発現している. こ

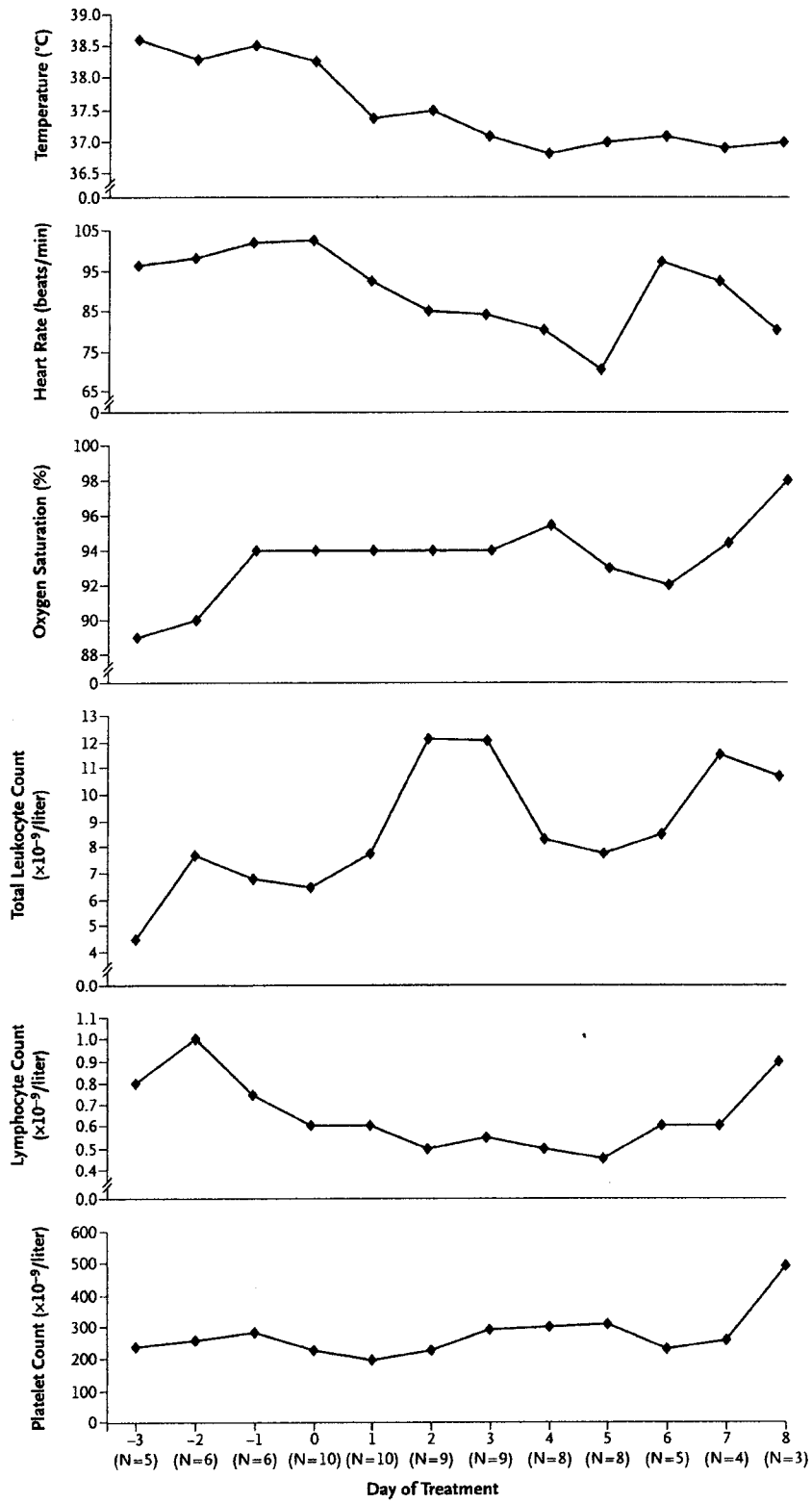


図3. 10例のSARS患者におけるコルチコステロイドとリバビリンの静注治療に対する反応



の潜伏期間の短さから、肺炎マイコプラズマ (*M. pneumoniae*) や肺炎クラミジア (*C. pneumoniae*) による感染症ではないと論じられている。*M. pneumoniae* の場合は、潜伏期間は6～32日で中央値は14日とされている<sup>3</sup>。*C. pneumoniae* の潜伏期間は明確にはされていないが長いようであり、10～30日と推定されている<sup>8</sup>。レジオネラ・ニューモフィラ菌 (*L. pneumophila*) はヒトからヒトへ感染することはないとされており、この病原体がSARSの原因である可能性はもともと低いようである。われわれが行った細菌・ウイルス検査でも、これらの病原体が原因であることを示す証拠は得られなかった。現在、SARSの病原体ウイルスの同定作業が行われている最中である。

症例の伝播に関してわれわれが提示した情報を考慮すると、SARSが疑われる患者は予防的隔離を適切に行う必要がある。

現行の勧告に関する情報は、<http://www.who.int/csr/sars/guidelines> および <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/ic.htm> で入手できる。多くの医療関係者にこの疾患が生じているため、医療関係者は、自分自身や家族にSARSを疑わせる発熱、乾性咳などの症状が現れた場合、強く疑って当然である。そうした場合には他人を危険にさらさないためにも、すすんで診察を受けるべきである。SARSの病原体が完全に解明できれば、SARS患者を同定できるより優れた方法がすぐに登場するであろう。

We are indebted to Ms. Christina Yan, June Sun, and Christine So for technical assistance and to all the medical and nursing staff members who assisted in the care of these patients.

#### 参考文献

1. Acute respiratory syndrome in China? update 3: disease outbreak reported. Geneva: World Health Organization, 2003. (Accessed March 31, 2003, at [http://www.who.int/csr/don/2003\\_2\\_20/en](http://www.who.int/csr/don/2003_2_20/en).)
2. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2003. (Accessed March 31, 2003, at <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/>.)
3. Mycoplasma. In: Hawker J, Begg N, Blair I, Reintjes R, Weinberg J. Communicable disease control handbook. London: Blackwell Science, 2001:152-3.
4. Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). Geneva: World Health Organization, 2003. (Accessed March 31, 2003 at <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition>.)
5. Muller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:983-7.
6. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Muller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:543-6.
7. Primarck SL, Hartman TE, Ikezoe J, Akira M, Sakatani M, Muller NL. Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology* 1993;188:817-20.
8. Jackson LA, Grayston JT. Chlamydia pneumoniae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practices of infectious diseases*. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2007-14.

Copyright (c) 2003 Massachusetts Medical Society.