

SARS の臨床

川 名 明 彦

要旨 SARS の流行は全世界で8,000人以上の感染者と700人以上の死者を出して2003年7月に終息した。しかし SARS は再び流行することも懸念されている。本項では SARS の臨床像について概説した。典型的な SARS 症例は発熱、咳嗽、呼吸困難ならびに胸部 X 線写真上肺炎像を認める。検査所見は非特異的である。SARS には不顕性感染や非典型例もあることが示唆されている。とくに高齢者では診断に苦慮する例も報告されている。SARS の臨床像はインフルエンザと類似しているため、同時に流行すると混乱が予想される。

(キーワード : SARS, 臨床像)

CLINICAL FINDINGS OF SARS

Akihiko KAWANA

Abstract The outbreaks of SARS that affected more than 8,000 people, and caused more than 700 deaths worldwide came to an end in July 2003. However, the recurrence of SARS epidemics in winter is possible. This review describes the clinical findings of SARS. Typical SARS cases show fever, cough, dyspnea and pneumonic infiltration of the chest in an X-ray. Laboratory findings are non-specific. Some atypical clinical presentations of elderly patients were reported. The symptoms of SARS resemble those of influenza. Therefore, a simultaneous epidemic of both may cause great confusion. We compared clinical symptoms between SARS and influenza.

(Key Words : SARS, clinical findings)

SARS は2002年11月頃、中国広東省で始まり世界約30ヵ国に拡散し8,000人以上の感染者と700人以上の死者を出した。流行は約8ヵ月間続き、翌2003年7月終息した。その後もウイルス株などを用いた基礎的な研究は着々と進んでいるように見えるが、臨床的な情報はこの8ヵ月の流行期間中の知見がすべてといってよい。SARS の再燃の可能性も指摘される中、本稿ではこれまでの報告から本疾患の臨床像について概説した。

症 例 定 義

上記の SARS 流行期には、WHO が表1に示す SARS

の症例定義を示した(参照 : <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>¹⁾)。この定義は臨床診断の基準としては感度が低いなどとして議論がなされたが、本来この定義は診断というよりサーベイランスを目的としたもので、国際的な流行状況の把握や検疫の実施、各国の行政対応などの面で、非常に大きな役割を果たした。この定義は「最近 SARS の地域内伝播があった地域(感染地域と略)」という疫学情報を最大限に活用しているところに特徴がある。この感染地域に関する情報は SARS 流行期間中 WHO がホームページ上で頻回に更新しつつ公開していたが、'03年7月に最後の流行地域

国立国際医療センター International Medical Center of Japan 呼吸器科

Address for reprints : Akihiko Kawana, Division of Pulmonology, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 JAPAN

e-mail : akawana@imcj.hosp.go.jp

Received December 15, 2003

Accepted December 19, 2003

表 1 WHO の SARS 症例定義 (2003年 5月)

Suspect Case (疑い例)

1. '02年11月1日*以降に発症し、以下の項目を満たす者：
 - 発熱 (38°C以上)
 - 且つ
 - 咳嗽、呼吸困難
 - 且つ、発症前10日の間に、以下のうち1つ以上の曝露の既往がある者：
 - SARSの「疑い例」か「可能性例」と濃厚な接触**のあった人
 - 最近SARSの地域内伝播があった地域への旅行歴がある人
 - 最近SARSの地域内伝播があった地域に居住していた人
2. 原因不明な急性呼吸器疾患で、'02年11月1日*以降に死亡し、病理解剖が行なわれていない者で、且つ、発症前10日の間に、以下のうち1つ以上の曝露の既往がある者：
 - SARSの「疑い例」か「可能性例」と濃厚な接触**のあった人
 - 最近SARSの地域内伝播があった地域への旅行歴がある人
 - 最近SARSの地域内伝播があった地域に居住していた人

Probable Case (可能性例)

1. 「疑い例」で、胸部X線写真において肺炎の所見または呼吸窮迫症候群(RDS)の所見を示す者
2. SARSの「疑い例」で、SARSコロナウイルス検査の1つ以上で陽性となったもの
3. 「疑い例」で、病理解剖所見がRDSの病理所見として矛盾せず、はっきりとした原因が無いもの

除外規定

他の診断で疾病が完全に説明される時は、その患者はSARS症例から除く。

- * SARSと確認された中国の異型肺炎の症例を含めるために、サーベイランス開始期間を'02年11月1日とした。
- ** 濃厚な接触とは、SARSの「疑い例」あるいは「可能性例」の看護をしていた、同居していた、または気道分泌物や体液に直接接触した場合をいう。

であった台湾が除外され事実上の流行終息宣言がなされたため、それ以降この情報が診断の役に立たなくなっている。したがってその後WHOは「SARS流行が終息している時期の注意(参照：<http://www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/>²⁾)」として、38°C以上の発熱と下気道症状(咳嗽、呼吸困難、息切れ)ならびに胸部X線写真上肺炎像をとまなう例で、他に病態を説明する診断がつけられない場合はSARSの可能性も考慮すべきであるとして注意の継続を奨めている。同時にこのようなSARS疑似症例が1医療単位(病棟など)内で多発した場合は流行の再燃の可能性があり、SARSアラートと考えるべきであると指摘されている。詳細は文献2)を参照していただきたい。

臨床症状³⁾⁻⁶⁾

実際の臨床診断のためには、その症状や検査所見が参

考になる。SARSはウイルスに感染してから2-10日(中央値4-6日)の潜伏期間を経た後、38°C以上の発熱で発症する。次いで悪寒、筋肉痛、頭痛などのインフルエンザ様症状、さらに数日遅れて乾性咳嗽、呼吸困難などの下気道症状が出現する。鼻汁、咽頭痛は比較的少ないとされる。胸部X線写真では初診時すでに60-70%で陰影を認めるという。発病後2週目に入ると、ステロイドや抗菌薬の投与により一旦解熱したかに見えた例でも再び発熱したり、胸部X線写真で陰影の増悪や移動が見られることがある。2週目までにほぼ全例で胸部X線写真上陰影が出現する。また報告によってはこの時期水様性下痢が半数以上に見られるという。多くの症例はこの後回復に向かうが、約20%は重症呼吸不全に陥り、その半数が人工呼吸管理を要し予後不良となる。

検査所見では、末梢血中のリンパ球数減少が70-90%において見られる他、LDHの上昇が見られる頻度が高い。その他CPK、GOT、GPTの上昇、Na、K、Clなど電解質の低下が報告されているが、

いずれも非特異的な変化といえる。

SARSの臨床経過については、Peirisら³⁾が3つの病期に分けて概説している。この分類を表2(7)に示した。第1期(1週目)はインフルエンザ様症状が主な時期で、体内でのSARS-CoVの活発な増殖を反映しているという。第2期(2週目)はウイルスに対する抗体が産生され始め大多数が改善に向かう一方、一部の症例では感染に対する生体の過剰な免疫反応が惹起される時期で、これが再発熱や胸部X線写真の増悪、移動、ARDSへの進行と関連しているという。第3期は予後がほぼ決する時期といえる。

SARSの死亡率は約10%であるが(参照：<http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>⁸⁾)、糖尿病、慢性肝炎、心肺疾患など基礎疾患を有するものはさらに予後が悪い。予後と関連する因子で最も重要なものは年齢で、死亡率との関連を見ると24歳以下では

表 2 SARS の臨床経過と検査・病理所見 (7) 一部改変

病期	臨床症状	検査所見と病理像
第1期	発病時	リンパ球減少, LDH 上昇. 胸部X線写真像は正常のこともある.
	第1週目	肺炎が進行し, 酸素が必要になる頻度が上昇する. ウイルスの増殖が活発な時期. 気道分泌液, 便, 尿から SARS-CoV が検出される. 胸部X線写真やCTではコンソリデーションの進行が見られる.
第2期	第2週目	75%の症例は徐々に改善に向かう. 25%は再発熱, 胸部X線写真上陰影の移動, 悪化, ARDSへの進行が見られる. 疫反応のおこる時期. 恐らく過剰な免疫病理学的反応による重篤な肺障害がおこる. 剖検ではびまん性肺障害 (DAD), 肺硝子膜形成, 肺胞上皮細胞の脱落が見られる.
第3期	第3週目以降	80%以上の症例は徐々に改善するが, 8-15%は死亡する. 回復患者においても, 気道分泌液 (47%), 便 (67%) および尿 (21%) から依然として SARS-CoV が検出される.

1%未満, 25-44歳では6%, 45歳-64歳では15%, 65歳以上では50%以上という (参照: http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/⁹⁾).

SARS は小児に少なく, また重症例も少ないことが指摘されているが, この理由は良くわかっていない.

SARS の不顕性感染, 非典型例

以上, SARS の典型的と思われる臨床像を示したが, 非典型的な例, すなわち感染しても無症状な例や, 発熱・呼吸器症状のない例も報告されている.

Guan¹⁰⁾ らは, 中国南部でハクピシンなどの野生動物取り扱い業者の血清中抗 SARS コロナウイルス (SARS-CoV) 抗体価を調べ, 20人中8人 (40%) が陽性だったと報告している. この対象者はいずれもSARSの症状を呈していなかった. また, 香港で300人以上の集団感染が報告されたアモイガーデンの調査でも, 無症状の住人の中に SARS-CoV 抗体陽性者が多く存在したことが報告されている. これらの調査結果は, SARS-CoV に感染しても発病しない群が存在することを示唆している.

Wong¹¹⁾ らは, 大腿骨頸部骨折手術後に誤嚥性肺炎と診断された81歳女性が SARS であったという例を報告した. この例は発熱を認めなかったという. Fisher¹²⁾ らも同様に発熱を認めず, うっ血性心不全と診断されていた78歳と63歳の例を報告している. このように発熱を認めないなど不全症状の SARS も存在する. とくに高齢

者の SARS では典型的な症状を呈さない例があり, 単に, 元気が無い, 食欲が無い, 不穏になる, 転倒する, といったような不定の症状しか見られない例も報告されている.

以上のように, 不顕性感染や, 非定型例の存在は, 臨床症状の身からの診断の限界を示すと同時に, 症例のスクリーニングやトリージを実施するうえで大きな問題を提起している. また, このような例が感染源となりうるのか否かも検討が必要である.

インフルエンザとの比較

SARS の臨床像はインフルエンザと類似しており, 同時に流行した場合の混乱が予想されている.

インフルエンザの潜伏期間は短く, 通常1-2日である. 突然の40℃近い高熱に続いて鼻汁・咽頭痛などの上気道症状と筋肉痛, 頭痛, 食欲減退, 倦怠感などの全身症状が出現する. やや遅れて咳嗽などの下気道症状が出る. これらはいずれも報告されている SARS の初期症状と類似しており, 臨床症状のみからこの両疾患を区別することは困難といえよう. あえて挙げるならばインフルエンザに比し SARS では, 鼻汁・咽頭痛などの上気道症状の頻度が低い, 消化器症状の頻度が高い, 胸部レントゲンで肺炎像を認める頻度が高い, といった傾向があるが, いずれも鑑別の決め手とはなりえない. インフルエンザの迅速診断キットで陽性となればインフルエンザの可能性が高くなるが, この結果をもって SARS を否定することはできない.

一般の診療の現場では, SARS とインフルエンザを分けて対策することをめざすより, 咳嗽, 発熱などインフルエンザ様症状を示す患者を診察する場合には常にマスク着用など飛沫感染対策を実施しておくのが現実的と思われる. このような症状を呈す患者にはマスク着用を奨めるなど, 「レスピラトリーエチケット」を奨めることが重要である (参照: <http://www.phppo.cdc.gov/PHTN/webcast/sars-return/Linda-Chiarelo.pdf>¹³⁾).

SARS の治療¹⁴⁾

本疾患に対して明確に有効性が証明された治療法はない.

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

抗ウイルス薬のリバビリンを使用した報告は多い。直接の抗ウイルス作用以外に本剤の免疫修飾作用が治療効果と関連するとした論文もあるが、有効性に否定的な見解も多い。

ステロイドの使用も報告が多い。重症感染症の過剰な免疫反応を抑制し、呼吸不全の改善を期待して用いられる。プレドニゾロンで0.5-1.0mg/kg/day 程度で重症例にはパルス療法を数回繰り返すなどの方法が報告されている。しかしステロイドには免疫抑制作用他の副作用があるため、使用に否定的な見解もある。

その他、オセルタミビル、SARS 患者回復期血清、グロブリン製剤、グリチルリチンなど様々な薬剤が試用され報告されている。HIV感染症の治療に用いられるプロテアーゼ阻害剤（ロピナビル/リトナビル；カレトラ[®]）が有効であるとする報告もある。

おわりに

SARS の臨床像について文献的知見をまとめたが、その初期像は非特異的でインフルエンザなど他の急性呼吸器感染症との鑑別は困難と思われる。それゆえ前回の流行時には多くの病院が最初は「普通の肺炎」として患者を受け入れ院内でのアウトブレイクをおこした。本稿執筆時点で、SARS の診断キット実用化が近いとの情報があり、大いに期待したい。

文 献

- 1) WHO : Case Definitions for Surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS).
- 2) WHO : Alert, verification and public health management of SARS in the post-outbreak period.
- 3) Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC et al : Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia, a prospective study. *Lancet* **361** : 1767-1772, 2003
- 4) Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA et al : Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* **289** : 2801-2809, 2003
- 5) Lee N, Hui D, Wu A et al : A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* **348** : 1986-1994, 2003
- 6) Hsu LY, Lee CC, Green JA et al : Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore : clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* **9** : 713-717, 2003
- 7) Wong GWK, Hui DSC : Severe acute respiratory syndrome (SARS), epidemiology, diagnosis and management. *Thorax* **58** : 558-560, 2003
- 8) WHO : Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS).
- 9) WHO : Update 49-SARS case fatality ratio, incubation period.
- 10) Guan Y, Zheng BJ, He YQ et al : Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* **302** : 276-278, 2003
- 11) Wong KC, Leung KS, Hui M : Severe acute respiratory syndrome (SARS) in a geriatric patient with a hip fracture. *J Bone Joint Surg* **85A** : 1339-1342, 2003
- 12) Fisher DA, Lim TK, Lim YT et al : Atypical presentation of SARS. *Lancet* **361** : 1740, 2003
- 13) Chiarello LA : Infection control preparedness planning for SARS.
- 14) Wenzel RP, Edmond MB : Managing SARS amidst uncertainty. *N Engl J Med* **348** : 1947-1948, 2003
(平成15年12月15日受付)
(平成15年12月19日受理)