

2019年5月21日

東北大学大学院医学系研究科
仙台医療センター・臨床研究部
東北大学大学院医工学研究科

発熱か？解熱か？それが問題 インフルエンザウイルス感染時の解熱の必要性を証明

【発表のポイント】

- インフルエンザウイルスに感染した際の高熱にはウイルスの増殖抑制と免疫機能活性化の役割がある反面、体調への悪影響が懸念されている。
- インフルエンザウイルスに感染していない細胞(A)と感染した細胞(B)を平熱と高熱条件で培養した結果、高熱ではウイルス感染のない状態でも細胞(A)に傷害が生じること、高熱でも平熱と同様に、感染後に細胞(B)は傷害をうけることが明らかになった。
- 子供や高齢者など、高熱によって体調が悪影響を受けやすい患者では解熱剤を使用する必要性が明確になった。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座の山谷睦雄(やまやむつお)教授、仙台医療センター・臨床研究部の西村秀一(にしむら ひでかず)ウイルスセンター長、東北大学大学院医工学研究科健康維持増進医工学分野の永富良一(ながとみ りょういち)教授らの研究グループは、インフルエンザウイルスに感染した際の高熱に相当する高温(39℃、40℃)が細胞障害に与える影響を調べました。インフルエンザウイルス感染時の高熱はウイルスの増殖を抑える効果がある反面、熱性けいれんや脱水症を併発する危険があるなど体調への悪影響が懸念されています。呼吸器の細胞(気道上皮細胞)を培養し、ウイルスの複製と細胞の傷害性を検討した結果、ウイルス感染のない状態でも高温下で細胞傷害が生じること、細胞傷害に起因してインフルエンザウイルスの増殖が減少すること、インフルエンザウイルス感染後に平熱と同様の細胞傷害を生じることが明らかになりました。これらの結果は、とくに子供や高齢者などインフルエンザウイルス感染の際の高熱による体調への悪影響を受けやすい患者において、解熱の必要性を細胞レベルで示した重要な報告です。本研究によって、インフルエンザウイルス感染時の治療における、安全性の確立されている解熱剤の使用の必要性が明確になり、インフルエンザ患者の重症化を防ぐ治療の促進に貢献することが期待できます。

本研究成果は英国科学雑誌 Heliyon に掲載されました。

【研究内容】

インフルエンザウイルスに感染すると、白血球などから放出されるインターフェロンなどの発熱物質によって発熱が促されます。他方で、インターフェロンにはインフルエンザウイルスの増殖を抑制する効果があり、免疫反応を活性化する役割もあります。しかし、高熱が長く続くと、小児では「けいれん」の原因になり、高齢者では脱水などのために症状が重症化することが指摘されていました。このため臨床の現場では、インフルエンザ患者の症状を改善し重症化を防ぐ目的で解熱剤が使用されています。しかし、インフルエンザウイルスに感染した際の高体温が人体にどのような悪影響を与えるのか、これまで科学的に示されておらず、「発熱の維持か？解熱か？」、どちらが患者にとって有益なのか曖昧なままでした(図 1)。

先進感染症予防学寄附講座の山谷睦雄教授らの研究グループは、ヒト由来の呼吸器の細胞(気道上皮細胞)を高温(39℃、40℃)および平熱(37℃)で培養し、インフルエンザウイルスの感染が気道上皮細胞の傷害性に及ぼす影響を調べました。インフルエンザウイルスを感染していない細胞と2009年新型インフルエンザウイルスを感染させた細胞を比較した結果、5日間高温で培養すると、インフルエンザウイルスを感染しない場合でも細胞の生存率が低下することがわかりました(図 2)。また、ウイルスを感染した場合、感染3日後から平熱で培養した細胞に比べて高温で培養した細胞の生存率が大幅に低下しました(図 2)。さらに、2009年新型インフルエンザウイルスを感染させた細胞を高温下で3日間以上培養するとインフルエンザウイルスの増殖(放出量)が減少しました(図 3)。2009年新型インフルエンザウイルス以外の季節性インフルエンザウイルスでも同様の結果でした。また、インフルエンザウイルスが細胞に侵入するために利用している細胞内の小胞(酸性エンドソーム)が高温で減少し、高温による細胞傷害がウイルスの増殖の抑制に関連していることも明らかになりました(図 4)。

今回の研究結果から、抗インフルエンザウイルス薬でウイルスの増殖を抑え、安全性の確立されている解熱剤であるアセトアミノフェンなどを活用して平熱に維持した方が、細胞傷害性(=身体に対する悪影響)を回避できると考えられます。本研究によって、インフルエンザウイルス感染の治療における、安全性の確立されている解熱剤の使用の必要性が明確になり、インフルエンザ患者の重症化を防ぐ治療の促進に貢献することが期待できます。

本研究の成果は英国科学雑誌Heliyonに掲載されました(Heliyon 5 (2019) e01149. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e01149)。本研究は東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座運営費および同寄附講座助成金などによってサポートされました。

インフルエンザ感染治療時の解熱の意味



解熱することは患者にとって有益か？

図 1. インフルエンザウイルスに感染した際の高熱が人体に与える悪影響は、これまで科学的に示されていない。そのため、「高熱の維持か？解熱か？」、どちらの体温が患者にとって有益なのかが曖昧なまま。

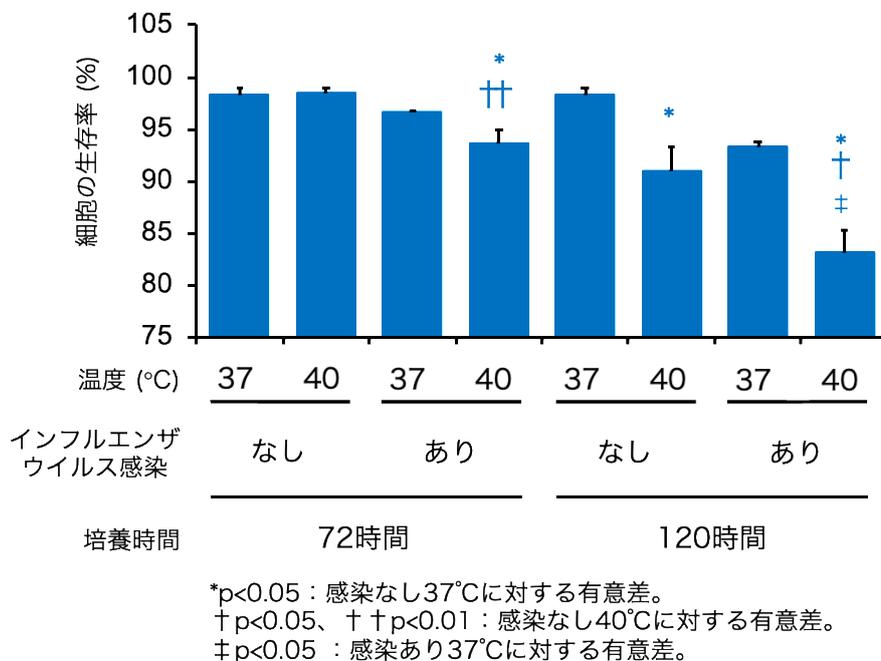
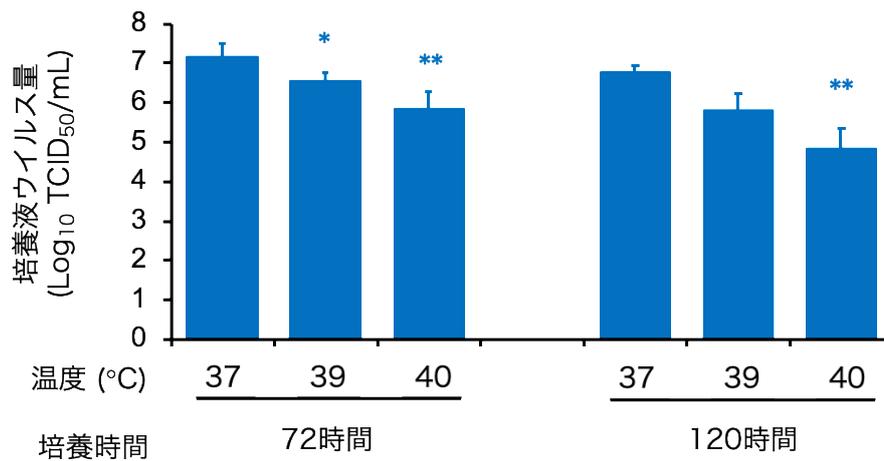
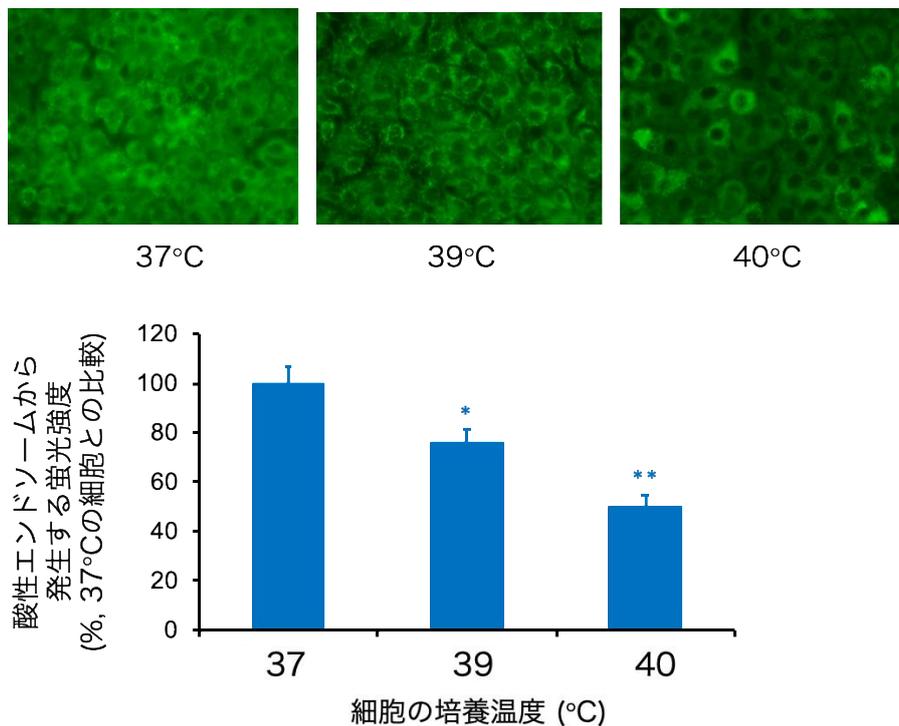


図 2. インフルエンザウイルスに感染した細胞では 40°C培養で 3 日後(72 時間)には生存率が低下し、5 日後(120 時間)にはさらに低下した。感染していない細胞でも 40°C培養で 5 日後には生存率が低下した。



*p<0.05および**p<0.01 : 37°Cのウイルス量に対する有意差。

図 3. 培養液に放出されるインフルエンザウイルスの量は感染後 72 時間では 39°Cおよび 40°Cで培養した細胞で減少した。さらに、120 時間では 40°Cで培養した細胞でインフルエンザウイルスの量が減少した。



*p<0.05および** p<0.01 : 37°Cで培養した細胞に対する有意差。

図 4. インフルエンザウイルスが細胞内に侵入するために必要な細胞内小胞（酸性エンドソーム）は 39°Cおよび 40°Cで培養した細胞で減少した（上の写真）。酸性エンドソームから発生する蛍光強度も高温下の培養で減少した。

【論文題目】

English Title: Effects of high temperature on pandemic and seasonal human influenza viral replication and infection-induced damage in primary human tracheal epithelial cell cultures.

Authors: Mutsuo Yamaya, Hidekazu Nishimura, Nadine Lusamba Kalonji, Xue Deng, Haruki Momma, Ryoichi Nagatomi.

タイトル: ヒト気管上皮初代培養細胞における新型インフルエンザウイルスおよび季節性インフルエンザウイルスの増殖および感染誘発の細胞傷害に対する高温の効果

著者名: 山谷睦雄、西村秀一、ルサンバ カロンジ ナディーン、鄧 雪、門間陽樹、永富良一

掲載誌: Heliyon 5 (2019) e01149.

DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01149

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座
教授 山谷睦雄(やまや むつお)

電話番号: 022-717-7184

Eメール: myamaya@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp