

医療従事者向けインフルエンザ研修会
2014年11月2日

成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン

国立感染症研究所・感染症疫学センター
大石和徳

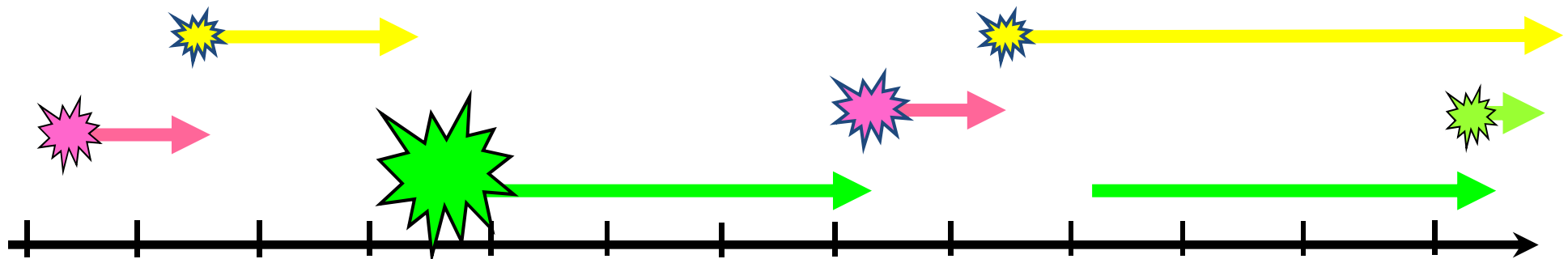
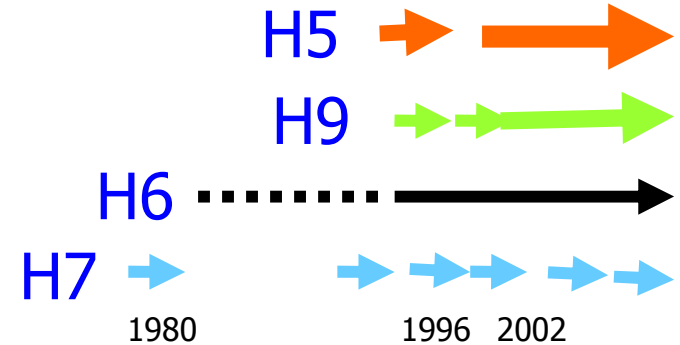
内容

- 鳥インフルエンザA (H7N9)と肺炎
- Pdm インフルエンザH1N1と肺炎
- 成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン

新型インフルエンザの出現

ブタインフルエンザ (H1N1)

鳥インフルエンザ



1889
Russian
Influenza
H2N2

1900
Old HK
Influenza
H3N8

1918
Spanish
Influenza
H1N1

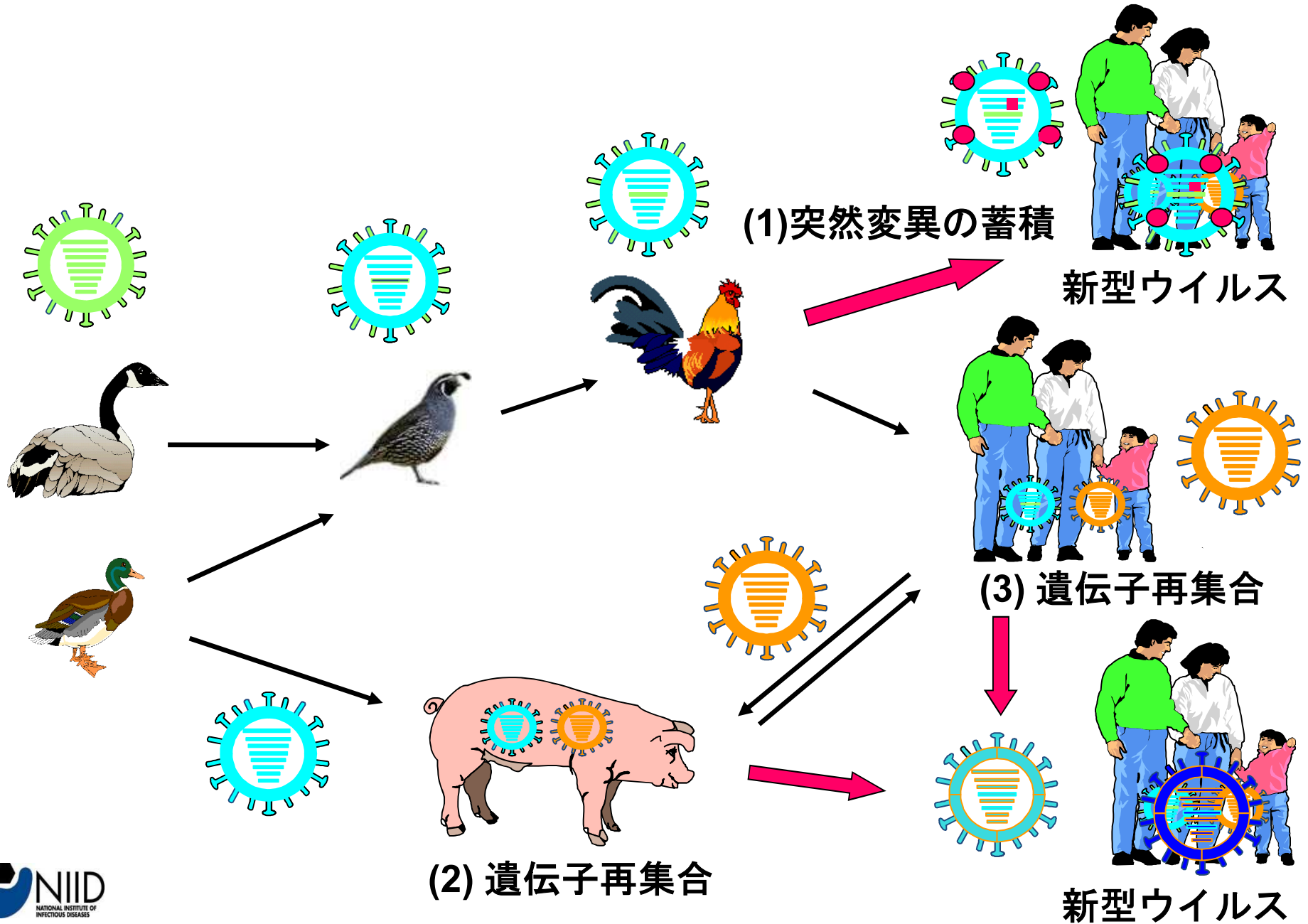
1957
Asian
Influenza
H2N2

1968
Hong Kong
Influenza
H3N2

2009
Pandemic
H1N1pdm09

インフルエンザパンデミック

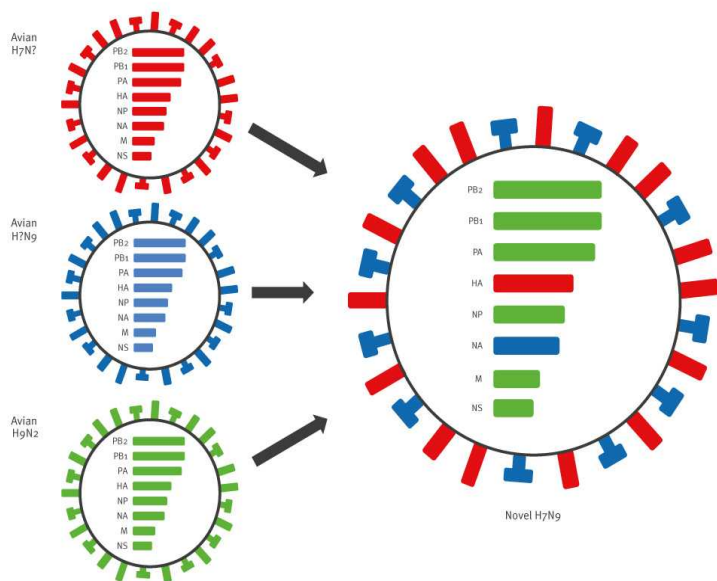
鳥からヒト新型インフルエンザウイルスへの経路



鳥インフルエンザA (H7N9)ウイルス

2013年3月31日にWHO中国インフルエンザセンター(中国CDC)と杭州CDCは、ヒト、鳥、環境から分離された7株のウイルス遺伝子配列をGISAID フル シーケンスデータベースに公開し、国立感染症研究所・インフルエンザウイルス研究センターを含む研究機関が解析をおこなった ヒト分離株電子顕微鏡所見

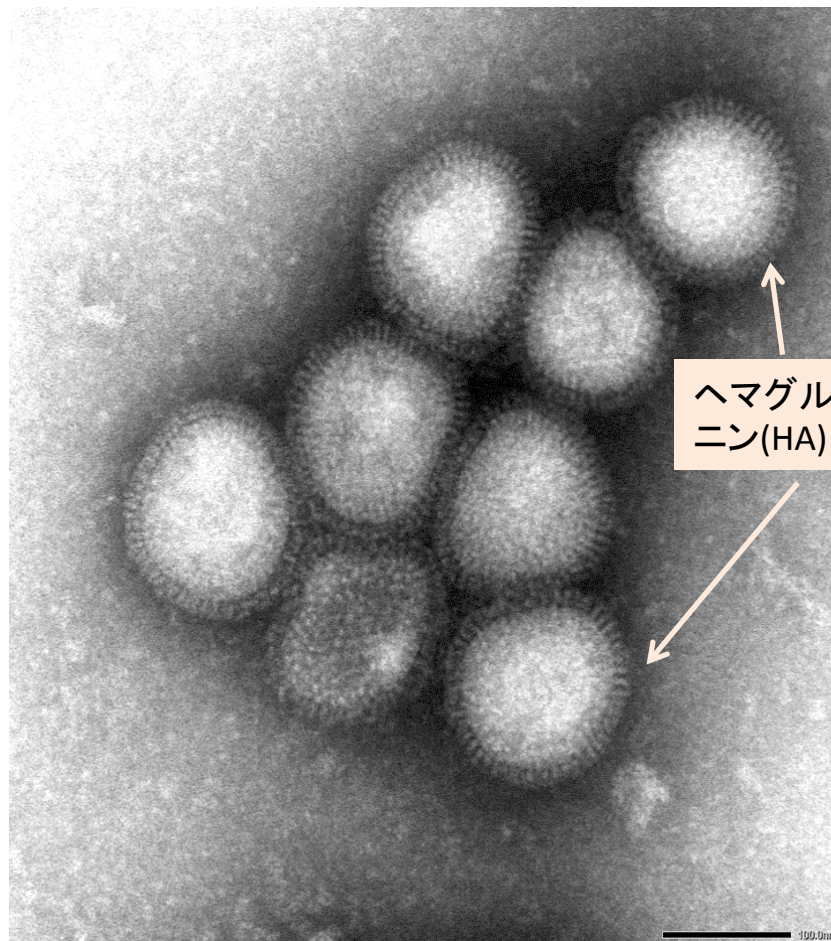
FIGURE 3
Schematic diagram of novel influenza A(H7N9) virus generation



HA: haemagglutinin; NA: neuraminidase.
The novel influenza A(H7N9) viruses are likely to have acquired their HA gene from an avian H7 virus of unknown NA subtype, their NA gene from an avian N9 virus of unknown HA subtype, and their remaining six viral segments from avian H9N2 viruses circulating in poultry.

3タイプの鳥由来の遺伝子(H7N3のHA, H7N9由来のNA, H9N2の内部遺伝子)による再集合体

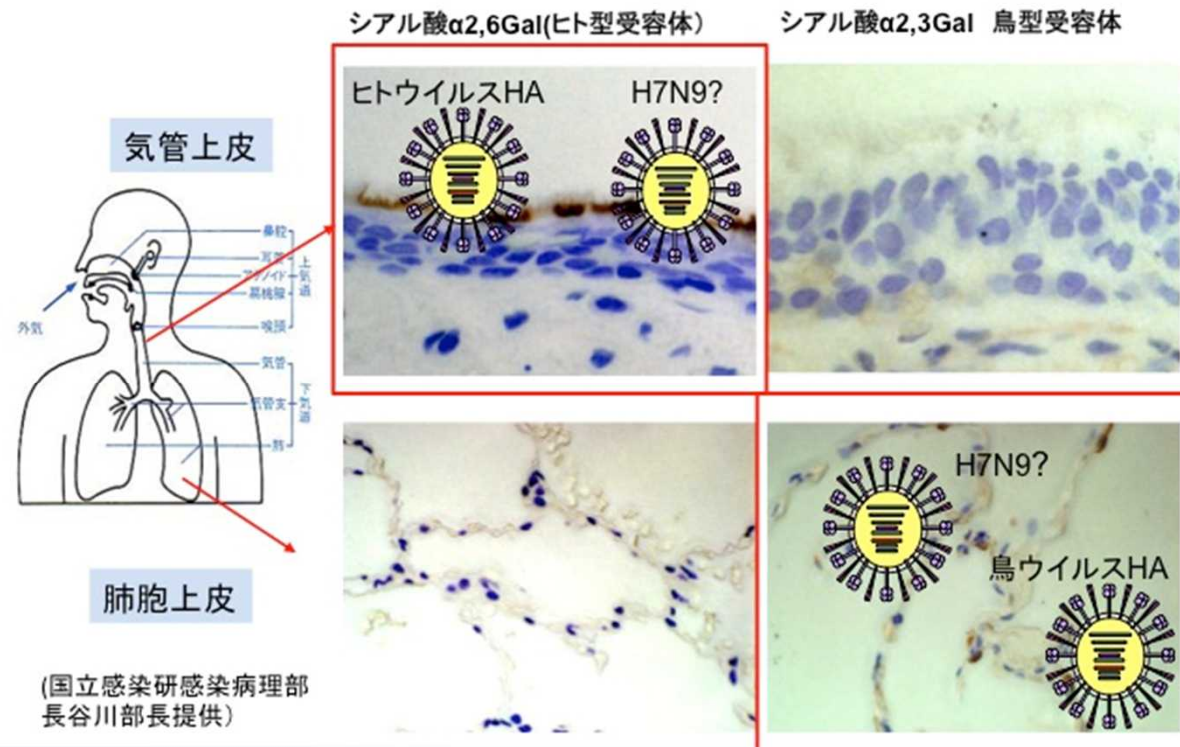
(Kageyama et al. Eurosurveillance, 18(15), 11 April 2013)



(国立感染症研究所感染病理部)

遺伝子解析による鳥インフルエンザA (H7N9)ウイルスの特徴

- **ヘマグルチニン(HA):**
ヒト型のレセプター結合が高まる (H5N1より高い)
鳥に対して低病原性である
- **PB2:** ほ乳類への適応が高まる (34°Cで増殖:ヒトの上気道の温度)
- **ノイラミニダーゼ (NA):** ノイラミニダーゼ阻害剤への感受性低下はない



鳥インフルエンザA(H7N9)

現在までのすべての症例(2013年2月1日～2014年10月16日) N=452

年齢中央値	58	男性	307	患者	死亡者
範囲	0～91	女性	139	452	172*
N	446(不明6)	不明	6	致命率	38%

*死亡者数は中国国家衛生・計画生育委員会
10月13日発表に基づく

2014年9月12日から10月16日までにDONで報告された症例 N=0

年齢中央値		男性	
範囲		女性	
N		不明	

疫学的所見

- 鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスによるヒト感染例は今回の中国での感染事例が世界初の報告である。
- 症例111例のまとめは以下のとおり[H Gao, et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 2277-2285.]
- 76.6%の症例がICUに入室し27.0%が死亡の転帰をとった。

症例の年齢中央値は61歳、42.3%の症例が65歳以上、31.5%が女性であった。61.3%の症例が少なくとも一つの併存症を持っていた。

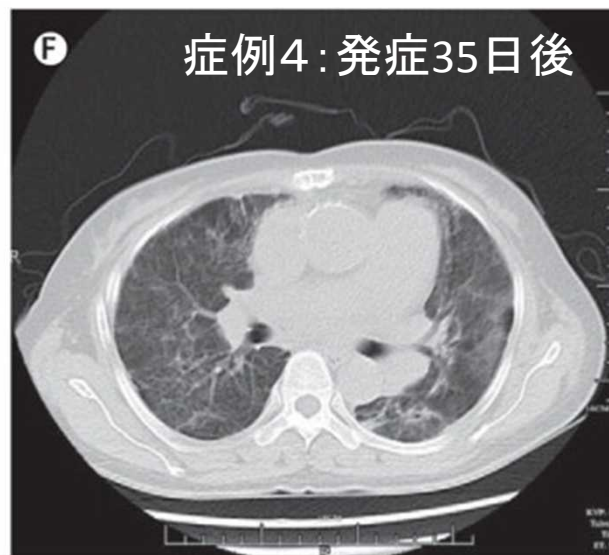
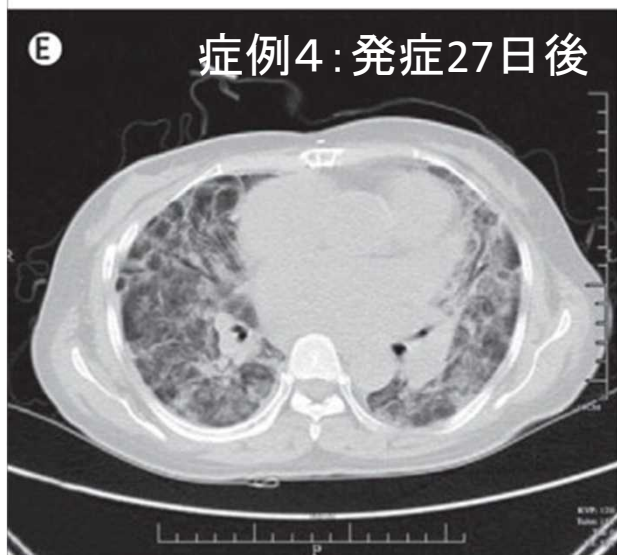
入院時に97.3%の症例に肺炎の所見があり、すりガラス状陰影と浸潤影が最もよくみられた所見であった。

- 97.3%の症例が抗ウイルス剤の投与を受けており、中央値で発症後7日目に開始されていた。
- 71.2%の症例が急性呼吸促迫症候群(ARDS)を発症しており、多変量解析では併存症があることがARDSの独立したリスク因子であった。

症例の胸部画像所見(浸潤影)



いずれも生存例

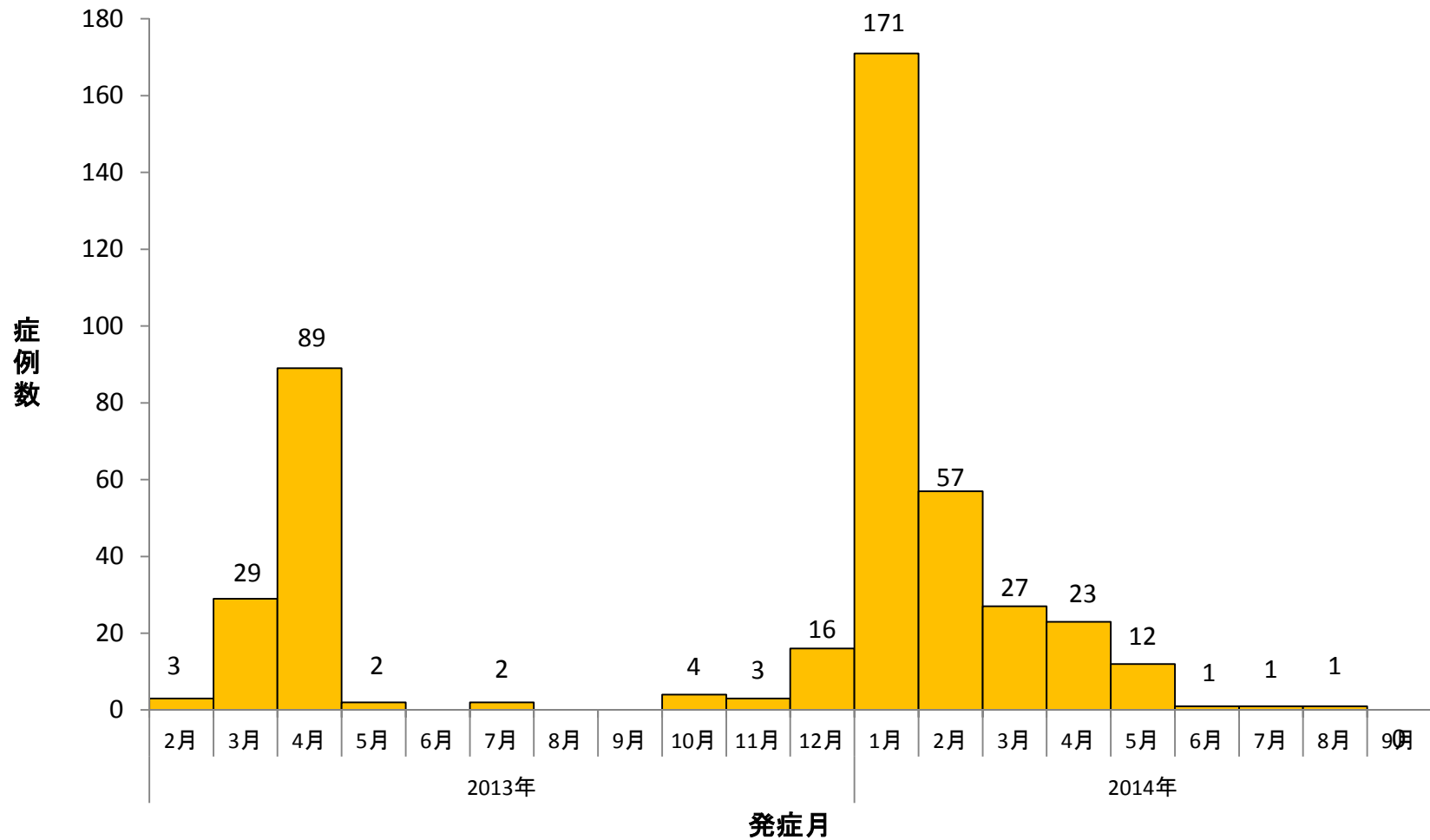


(Chen Y, et al. Lancet Published on line April 25, 2013)

鳥インフルエンザA(H7N9)流行曲線

(n=441、2013年2月～2014年10月16日：発症日不明の11例を除く)

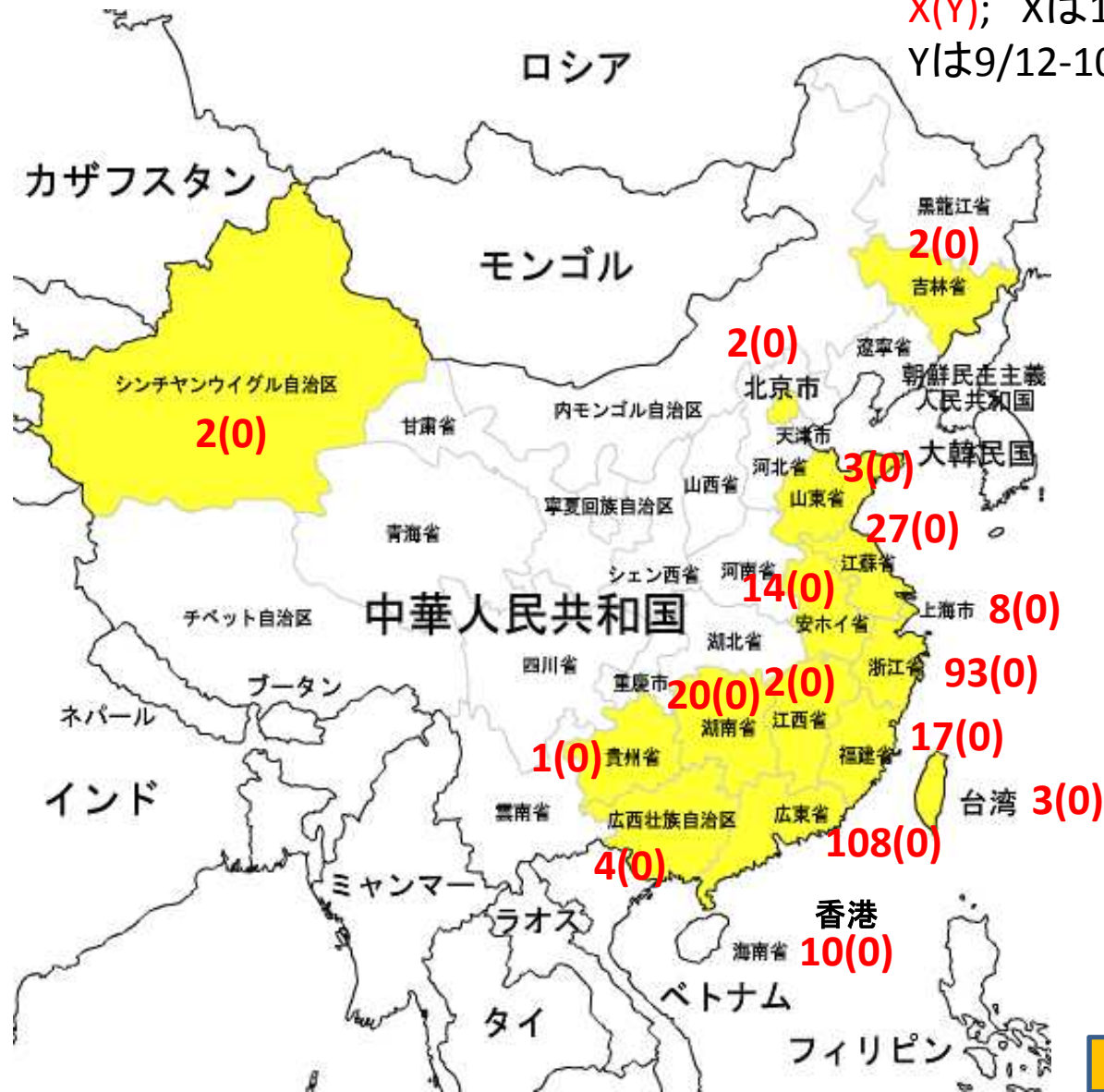
感染症法上は指定感染症



WHOの発表に基づいて作成

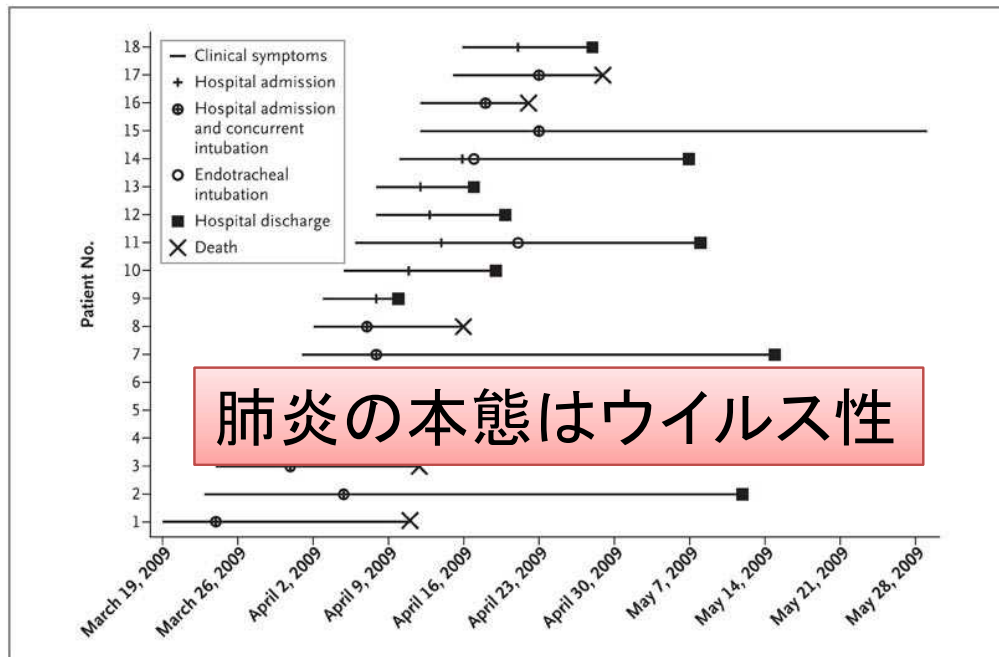
鳥インフルエンザA(H7N9)報告地域 2013年10月以降(N=317)

X(Y); Xは10月以降の総数
Yは9/12-10/13の新症例数



メキシコで発生した新型インフルエンザpdm H1N1

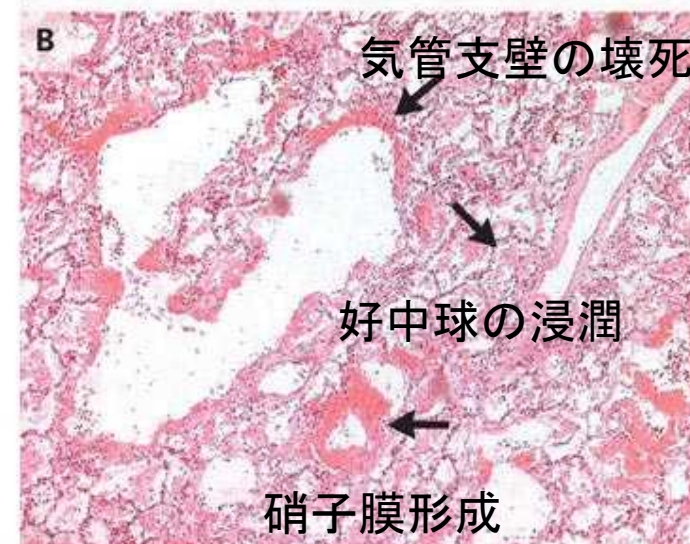
18症例の臨床経過



死亡例の7/8は人口呼吸管理例
(これらはすべてARDS)

(Perez-Padilla. et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza (H1N1) in Mexico. N Eng J Med 361, 2009)

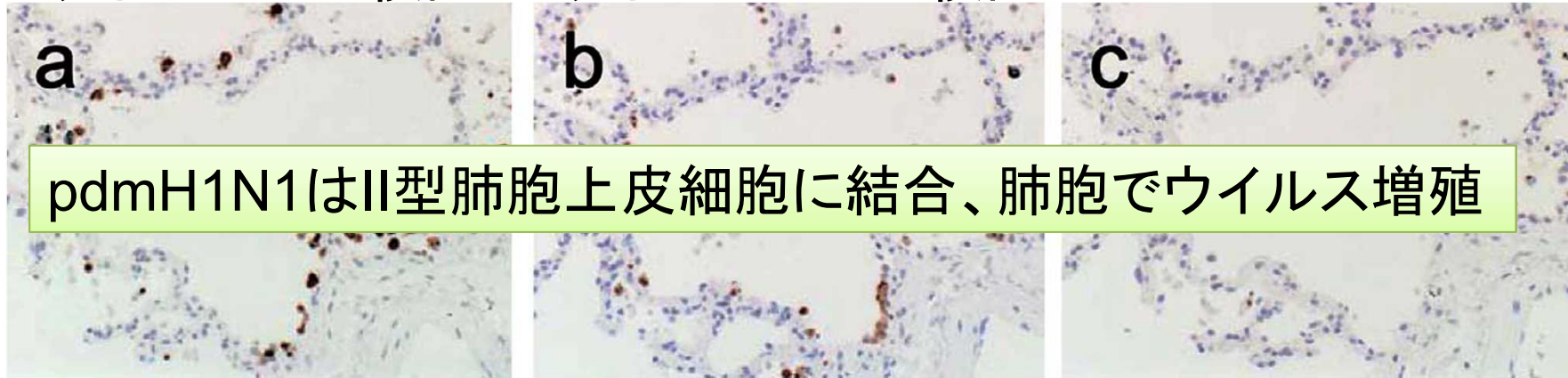
症例3の胸部X線と肺組織所見



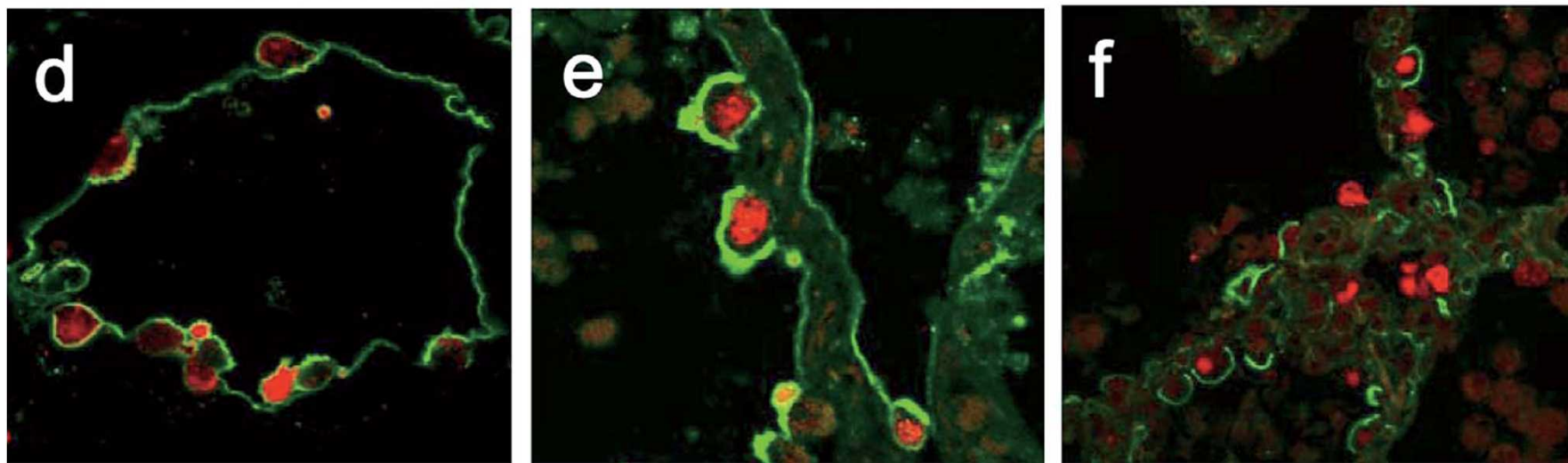
肺組織中のPdm H1N1: 723 copy/ cellと高濃度

ウイルスRNA検出

ウイルスmRNA検出



pdmH1N1はII型肺胞上皮細胞に結合、肺胞でウイルス増殖

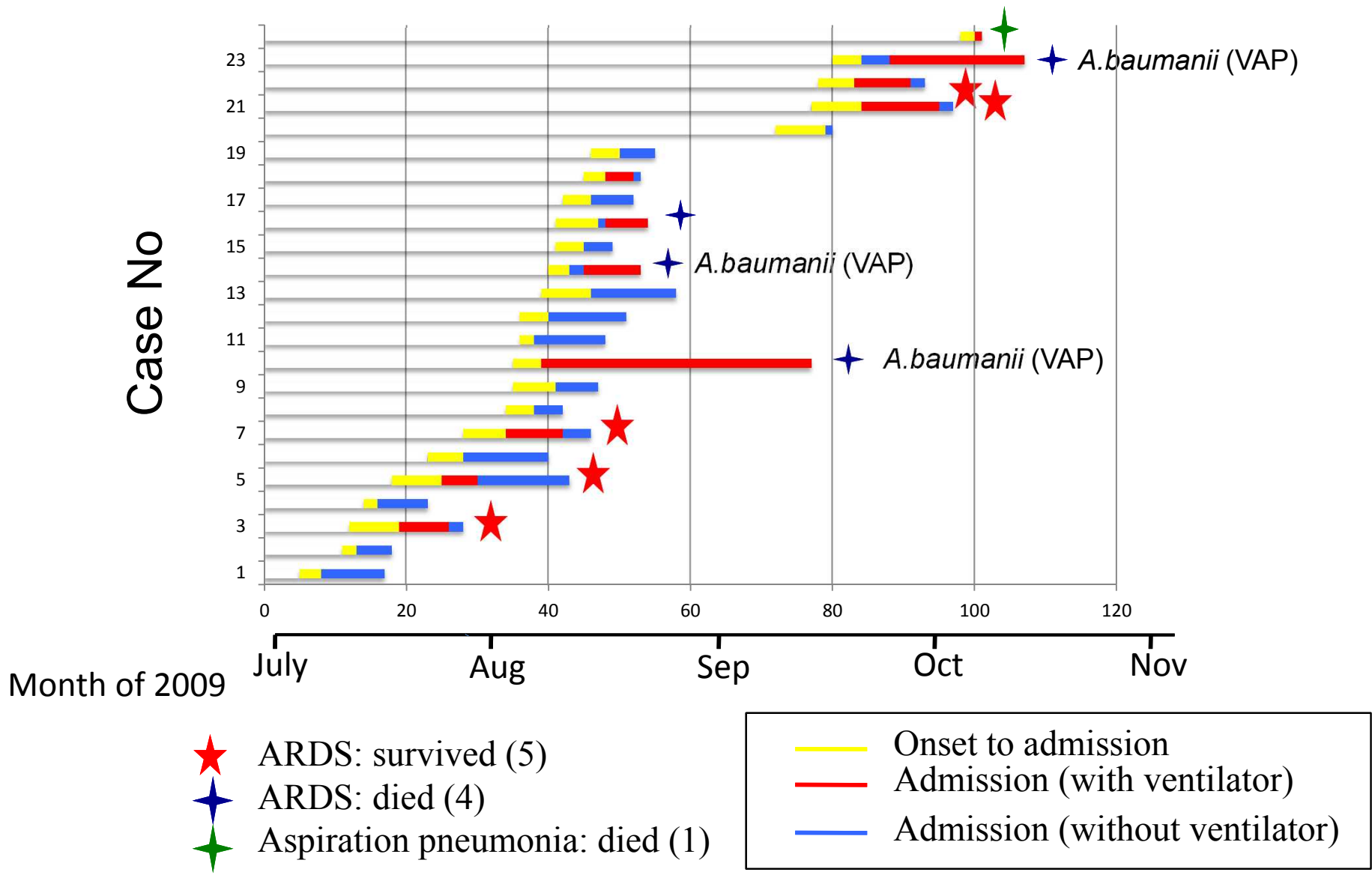


II型肺胞上皮細胞にウイルスNPが共存

SA α2-3 Gal (green)にウイルスNPが共存

(Nakajima N, et al. Jap JID 63,67,2010)

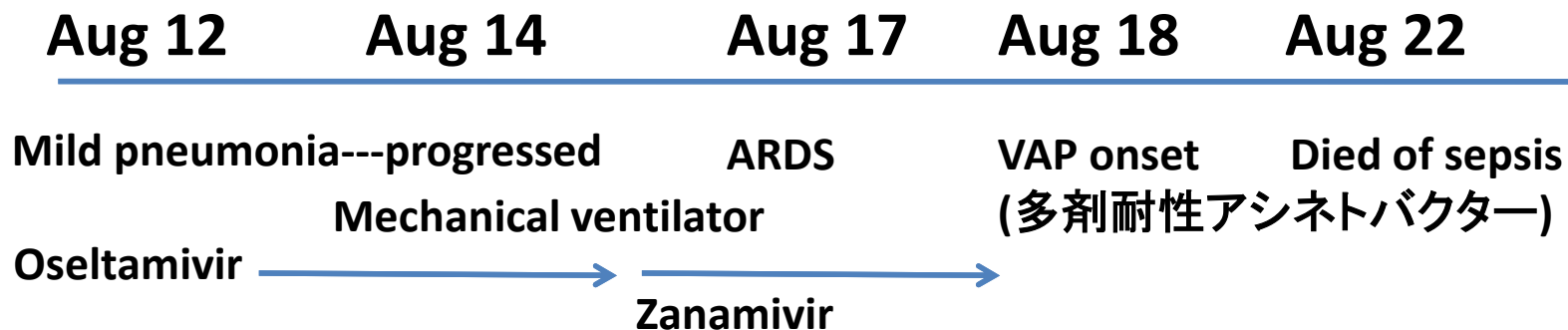
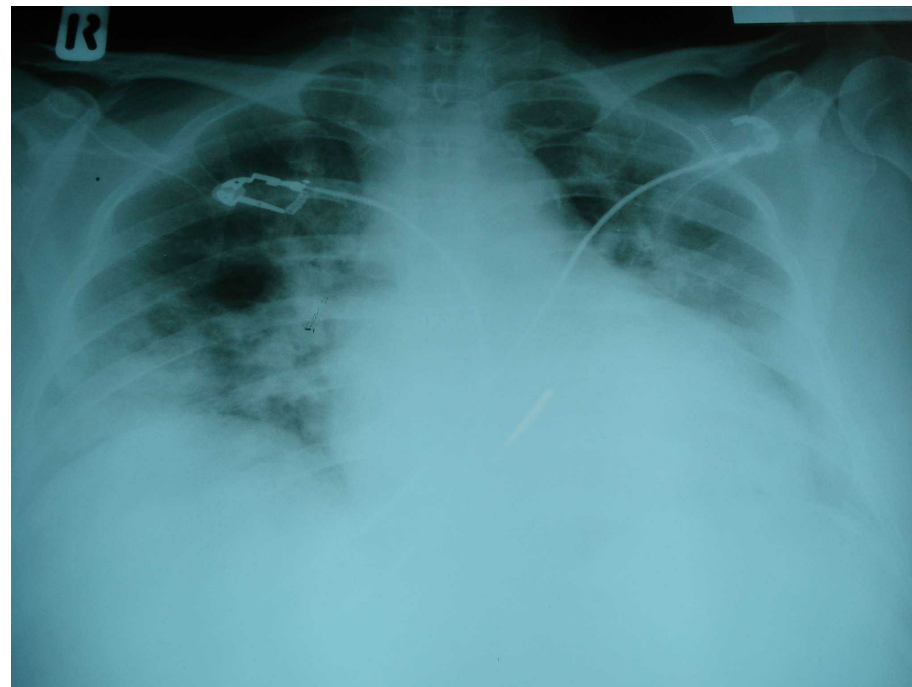
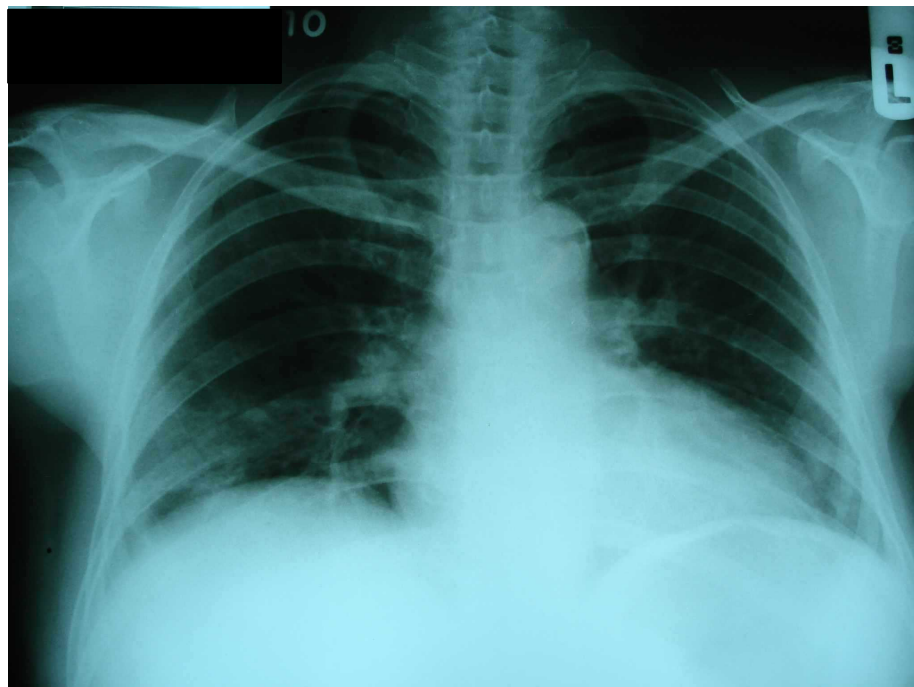
タイにおける成人Pdm H1N1関連肺炎の24症例



(Champunot R, et al. Jap J Infect Dis 63:251-6,2010)

45歳女性: pdmH1N1関連肺炎

(併存症; アルコール性肝障害、発症から入院まで3日)
入院当日 (Aug 12) 入院6病日 (Aug 17)



成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン

2014年3月31日

厚生労働省

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究

科学特別研究事業

新型インフルエンザ等を起因とする急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に対する

体外式膜型人工肺(ECMO)療法の治療成績向上のためのシステム構築

新型インフルエンザ等、標準診療ガイドライン策定委員会

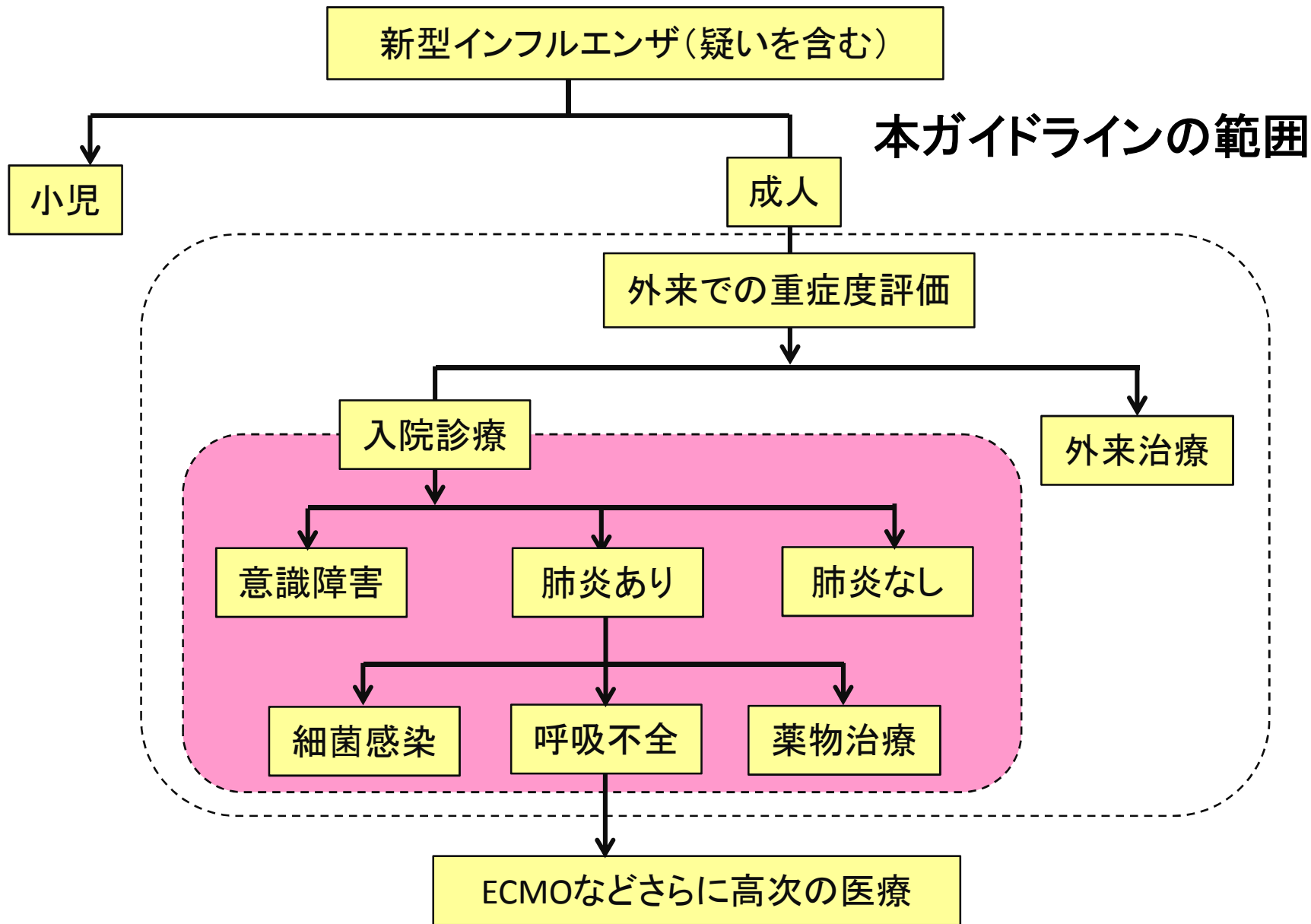
- 厚生労働省 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究(研究代表者:森島恒雄)」
- 厚生労働省 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究(研究代表者:大石和徳)」
- 科学特別研究事業「新型インフルエンザ等を起因とする急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に対する体外式膜型人工肺(ECMO)療法の治療成績向上の為のシステム構築(研究代表者:竹田晋浩)」

成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン

作製委員(五十音順、敬称略)

氏名	所属	氏名	所属
○大石和徳	国立感染症研究所		
石田 直	倉敷中央病院	関 雅文	大阪大学
氏家良人	岡山大学	竹田晋浩	日本医科大学
大曲貴夫	国立国際医療研究センター	田坂定智	慶應義塾大学
落合亮一	東邦大学	舘田一博	東邦大学
門田淳一	大分大学	中川 聡	国立成育医療研究センター
川名明彦	防衛医科大学校	藤田次郎	琉球大学
具 芳明	東北大学	増野智彦	日本医科大学
國島広之	聖マリアンナ医科大学	松井珠乃	国立感染症研究所
清水直樹	東京都立小児総合医療センター	行岡哲男	東京医科大学
鈴木 昌	慶應義塾大学	渡辺 彰	東北大学

成人の新型インフルエンザ治療ガイドラインの構成



インフルエンザ肺炎の診断と重症度評価

インフルエンザ肺炎のハイリスク

- 65歳以上の年齢
- 慢性呼吸器疾患（喘息やCOPD）
- 心血管疾患（高血圧単独を除く）
- 慢性腎、肝、血液、代謝（糖尿病など）疾患
- 神経筋疾患（運動麻痺、痙攣、嚥下障害）
- 免疫抑制状態（HIV感染や、薬物によるものを含む）
- 長期療養施設の入所者
- 著しい肥満
- アスピリンの長期投与を受けている者
- 担癌患者
- 妊婦

…**新型インフルエンザにおいても概ね該当すると考えられる。**

(1) Harper SA, et al. CID. 2009; 48: 1003-32 (2) CDC. MMWR. 2013; 62: 1-43

(3) Louie JK, et al. JAMA. 2009; 302: 1896-1902 (4) Chaves SS, et al. J Infect Dis. 2013; 208: 1305-14

インフルエンザ肺炎の診断

- 市中肺炎の診断（成人市中肺炎診療ガイドライン，日本呼吸器学会，2007年）
 - 定義：病原微生物が肺に侵入し肺実質の急性炎症をきたした状態
 - 症状：発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛など
 - 検査：急性炎症所見
 - 画像：胸部X線写真上新しく出現した浸潤影やすりガラス影
 - 鑑別すべき疾患：心原性肺水腫、無気肺、びまん性肺疾患、他
- インフルエンザ肺炎
 - 概ねこの定義に基づいて診断されるが、病型により臨床症状や検査値などの病像が異なる

インフルエンザ肺炎の病型

原発性インフルエンザウイルス肺炎（ウイルス性肺炎）

インフルエンザウイルス感染による肺炎。
急速に進行し、呼吸不全となることが多い。
気道からインフルエンザウイルスが検出されるが、有意な病原細菌は認めない。

ウイルス細菌混合性肺炎

インフルエンザの経過中に細菌性肺炎を併発するもの。
発熱や咳嗽の遷延、痰の膿性化などを認める。原発性インフルエンザウイルス肺炎と細菌性肺炎とが混在した臨床像を呈す。
肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌などの関与が多い。

二次性細菌性肺炎

インフルエンザが一旦軽快し、その数日後に細菌性肺炎を続発するもの。
臨床症状、検査所見は、細菌性肺炎に一致する。
院内肺炎の要素が強くなり、上述した原因菌に加え、緑膿菌、アシネトバクター、腸内細菌、MRSAなどのリスクが高まる。

- (1) 日本呼吸器学会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会. 2007年1月15日発行
- (2) Louria DB, et al. J Clin Invest. 1959; 38: 213-65.
- (3) Treanor JJ. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. 2010: 2265-88
- (4) Dolin R. In: Harrison's Infectious Diseases. 2nd ed. 2013: 833-841

インフルエンザ肺炎の重症度評価

- インフルエンザ肺炎に限定した重症度評価法は確立していない。
 - 市中肺炎の重症度評価法（PSI、CURB-65、A-DROP等）を流用する方法が考えられる。
 - やや過小評価傾向があるとの報告が多い。
- （例）重症市中肺炎の診断基準（IDSA/ATS）

大基準	気管挿管、人工呼吸管理が必要 ショックのため昇圧薬が必要
小基準	呼吸回数 ≥ 30 回/分 PaO ₂ /FiO ₂ 比 ≤ 250 多葉に及ぶ浸潤影 意識障害 腎機能障害（BUN ≥ 20 mg/dL） 白血球減少（白血球数 $< 4,000$ /mm ³ ） 血小板減少（血小板数 < 10 万/mm ³ ） 低体温（深部体温 $< 36^{\circ}\text{C}$ ） 輸液が必要な低血圧

(1) Mandell LA, et al.. CID. 2007; 44: S27-72 (2) Fine MJ, et al. N Engl J Med. 1997; 336: 243-50.

(3) Lim WS, et al. Thorax. 2003; 58: 377-82. (4) Muller MP, et al. PLoS One. 2010; 5: e9563

(5) Bjarnason Aet al. PLoS One. 2012; 7: e46816 (6) Pereira JM, et al. Clin Microbiol Infect. 2012; 18: 2440-8

(7) Kohno S, et al. Intern Med. 2011; 50: 1183-91

抗インフルエンザ薬の使用

肺炎合併の無い新型インフルエンザ

- 治療開始のタイミング
 - できるだけ早期に開始する
 - A(H1N1)pdm09
 - A(H5N1)
 - A(H7N9)
- 選択されるノイラミニダーゼ阻害薬
 - オセルタミビル…第一選択（治療経験が多い）
 - ペラミビル
 - ザナミビル、ラニナミビル…肺炎合併が無ければ選択肢となる
- 投与方法
 - 原則としては常用量

早期投与の有効性が証明されている

石田 直 担当部分より抜粋

肺炎を合併した新型インフルエンザ

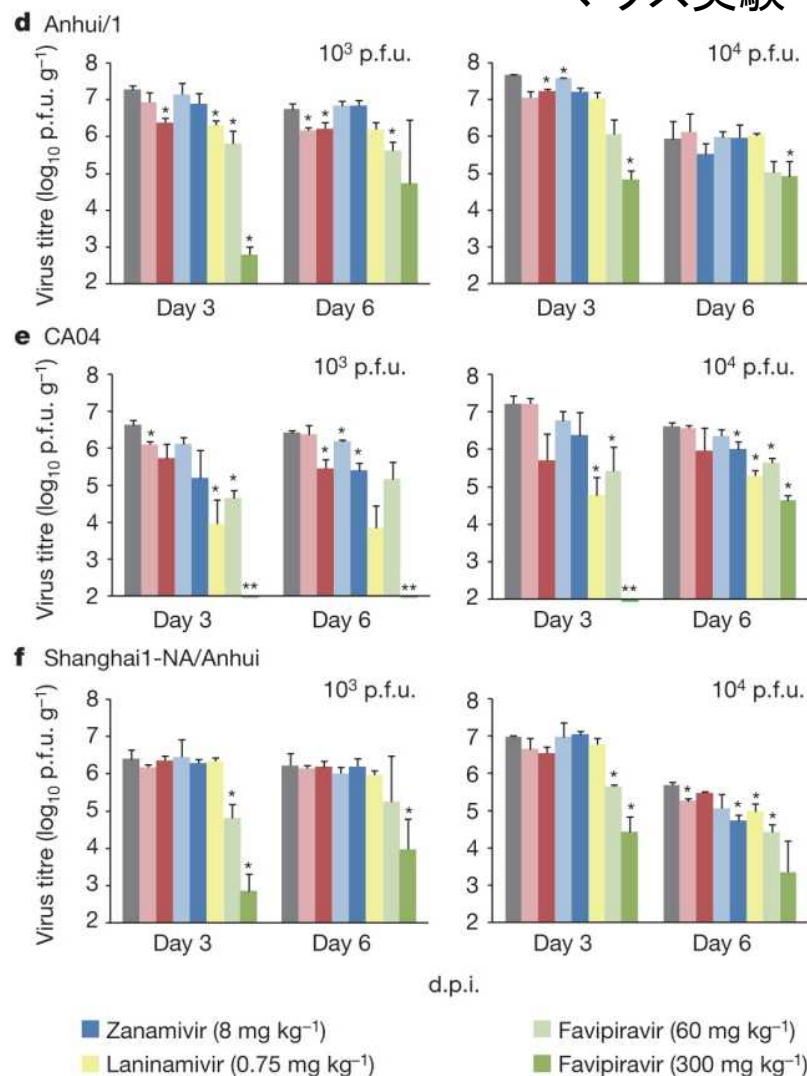
- 投与開始のタイミング
 - できるだけ早期に開始する
- 投与の実際
 - 軽症
 - オセルタミビル経口
 - ペラミビル点滴静注
 - 中等症
 - ペラミビル点滴静注（1回300mg～600mg、単回～連続反復）
 - オセルタミビル経口
 - 重症：生命の危険のある患者
 - ペラミビル点滴静注（1回600mg、単回～連続反復）
 - ファビピラビル併用を考慮する
 - 増量や連日投与も考慮する
- 最新情報から有効性（耐性）を考慮する

ファビピラビル（アビガン[®]錠）について

抗ウイルス薬のH7N9感染に対する効果

- 製造承認
 - 平成26年3月24日
- 用法及び用量
 - 成人にはファビピラビルとして1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与する。総投与期間は5日間。
- 効能または効果に関連する使用上の注意（抜粋）
 - 他の抗インフルエンザウイルス薬が無効または効果不十分な新型または再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される医薬品**

マウス実験



細菌感染を合併した肺炎への対応

2009年 新型インフルエンザA(H1N1)pdm09感染症例 にみられた細菌感染の合併頻度

症例	報告国	細菌感染合併／解析症例 (%)	主な原因菌
ICU例	アルゼンチン	80/325例 (25%)	<i>S. pneumoniae</i>
	カナダ	41/168例 (24%)	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
	スペイン	113/645例 (18%)	<i>S. pneumoniae</i>
	米国	207/683例 (30%)	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
	米国	46/1088例 (4%)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
	オーストラリア ニュージーランド	140/689例 (20%)	記載なし
剖検例	米国	18/33例 (55%)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i>
	米国	22/77例 (29%)	<i>S. pneumoniae</i>
	ブラジル	8/21例 (38%)	<i>S. pneumoniae</i>

新型インフルエンザ肺炎への細菌感染の合併

- 細菌感染合併のメカニズム
 - ウイルス感染による気道上皮細胞の脱落と細菌付着の亢進
 - 気道線毛運動の減弱
- 頻度の高い病原体
 - ウイルス細菌混合性肺炎
 - 肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、A群溶血性連鎖球菌などのGPC
 - 二次性細菌性肺炎
 - 院内肺炎の要素が強くなる
 - 上記に加え、緑膿菌、アシネトバクター、腸内細菌、MRSAなどの耐性菌、真菌
- 抗菌化学療法
 - 肺炎で入院を要する症例においては、細菌感染合併の有無に関わらず、入院後直ちに抗菌薬療法も開始する。
 - ガイドラインを参考に抗菌薬を選択、病原体確定後により適切な抗菌薬にde-escalationする。

肺炎に対するその他の薬物療法

その他の薬物療法

- 宿主の過剰な免疫応答によるサイトカインストームを制御しようとする考え。
- 現段階ではエビデンスが不十分で、推奨されない。

副腎皮質ステロイド薬

ウイルス性肺炎：

重症化・致死率↑、細菌感染合併↑、ウイルス量↑、ウイルス変異↑

喘息合併に限り重症化抑制。

細菌性肺炎合併：

重症化を抑制しない。敗血症性ショックにおいて相対的副腎不全を生じている場合には、低容量ステロイドが有効。

マクロライド系薬

ウイルス性肺炎：死亡率の低下に影響しない。

細菌性肺炎合併：重症例、ARDS例で予後を改善するとする報告もある。

スタチン

有用性は証明されていない。

好中球エラスターゼ阻害薬

症例報告散見。有用性は証明されていない。

Table 3. Risk of Developing Critical Disease After Infection With pH1N1 Influenza Virus, by Timing of Glucocorticoid Treatment After Onset of Influenza-Like Illness: Shenyang, China, October–November 2009

Timing of glucocorticoid treatment after ILL onset	Patients (n)	Critical illness attack rate (%)	Risk ratio (95% CI)	Risk ratio _{M-H} ^a (95% CI)
Compared with late (>72 h) or never				
Early (≤72 h)	17	71	1.8 (1.2–2.8)	1.8 (1.2–2.8)
Late (>72 h) or never ^b	66	39	Ref	Ref
Compared with never ^b				
Early (≤72 h) or late (>72 h)	46	61	2.3 (1.3–4.0)	2.4 (1.3–4.4)
Early (≤72 h)	17	71	2.6 (1.4–4.8)	3.3 (1.6–6.8)
Late (>72 h)	29	55	2.0 (1.1–3.8)	2.1 (1.1–4.1)
Never ^b	37	27	Ref	Ref

NOTE. CI = confidence interval.

^a Adjusted (using the Cochran–Mantel–Haenszel method) for 2 summary variables: (1) presence of any of the 19 underlying diseases examined, and (2) presence of any of the 3 known risk factors for severe influenza infection examined (ie, age ≥65 years, pregnancy, obesity).

^b No glucocorticoids administered before first intervention for critical disease or for patients who did not develop critical disease, before hospital discharge.

pH1N1による入院例において、早期の解熱や肺炎予防のための副腎皮質ステロイドの経静脈投与は重症化や死亡のリスクを高めた

Han K, et al. Clin Infect Dis, 53:326-33, 2011)

肺炎による呼吸不全への対応

新型インフルエンザ肺炎の呼吸管理の流れ

呼吸困難 or $\text{PaO}_2 \leq 60\text{Torr}$

酸素投与
 $\text{SpO}_2 > 94\%$ 以上を目標

改善なし

躊躇せずに人工呼吸管理を開始
通常は気管挿管人工呼吸を選択する
軽症の場合はNPPVを試してもよいが、効果が無い場合は直ちに気管挿管を行う

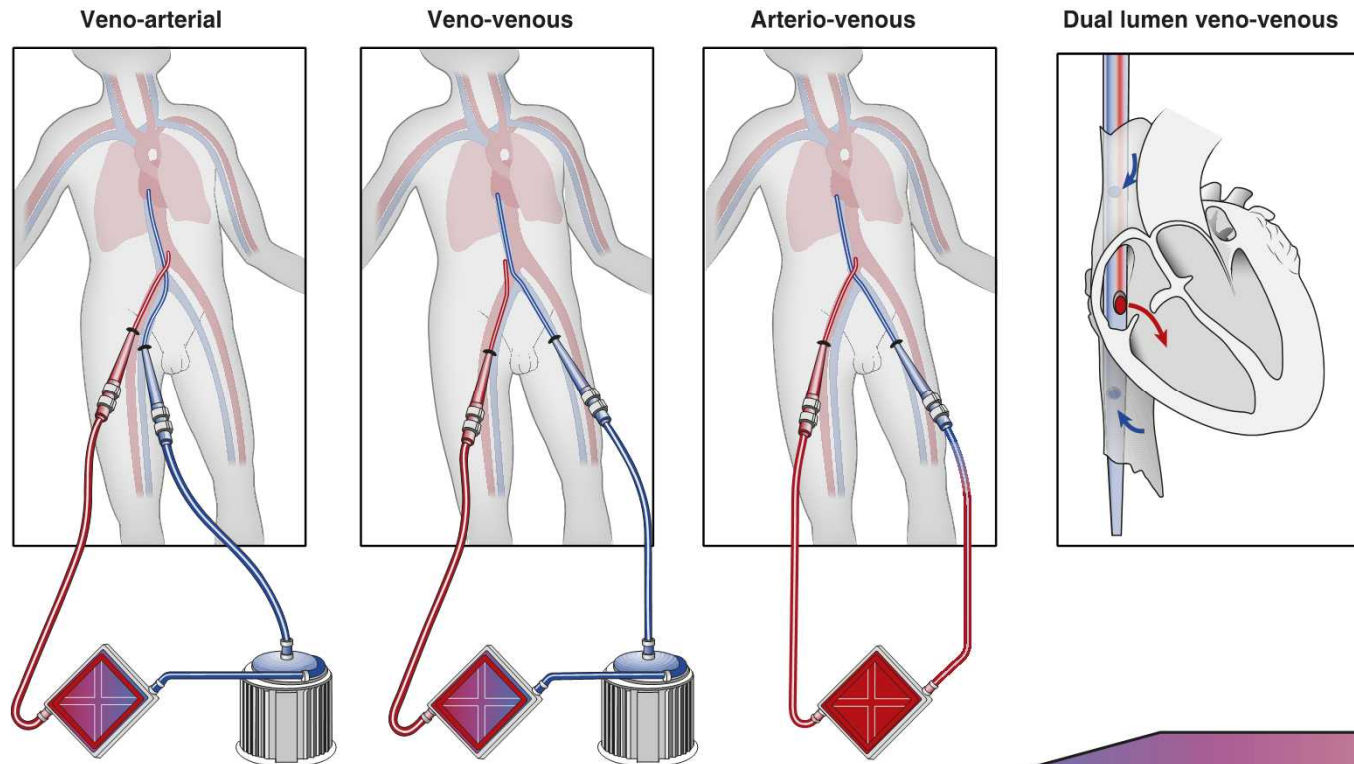
改善なし、または悪化

経験が豊富で人手が整っている専門的な施設への早急な転送を検討

特殊な人工呼吸法 (APRV、HFOV)

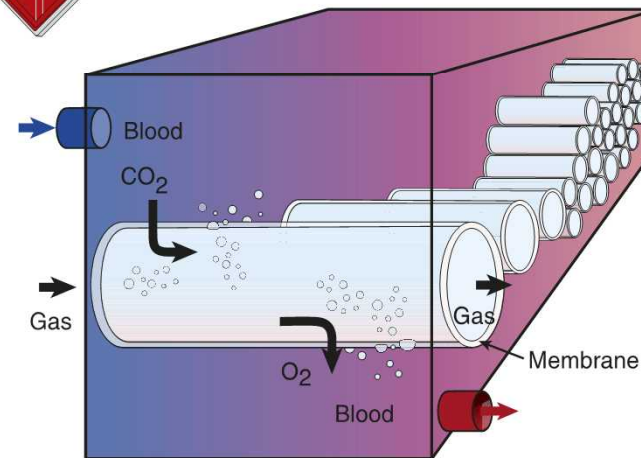
ECMO

体外式膜式人工肺(ECMO)



体外式心肺補助 (Extracorporeal Life Support)

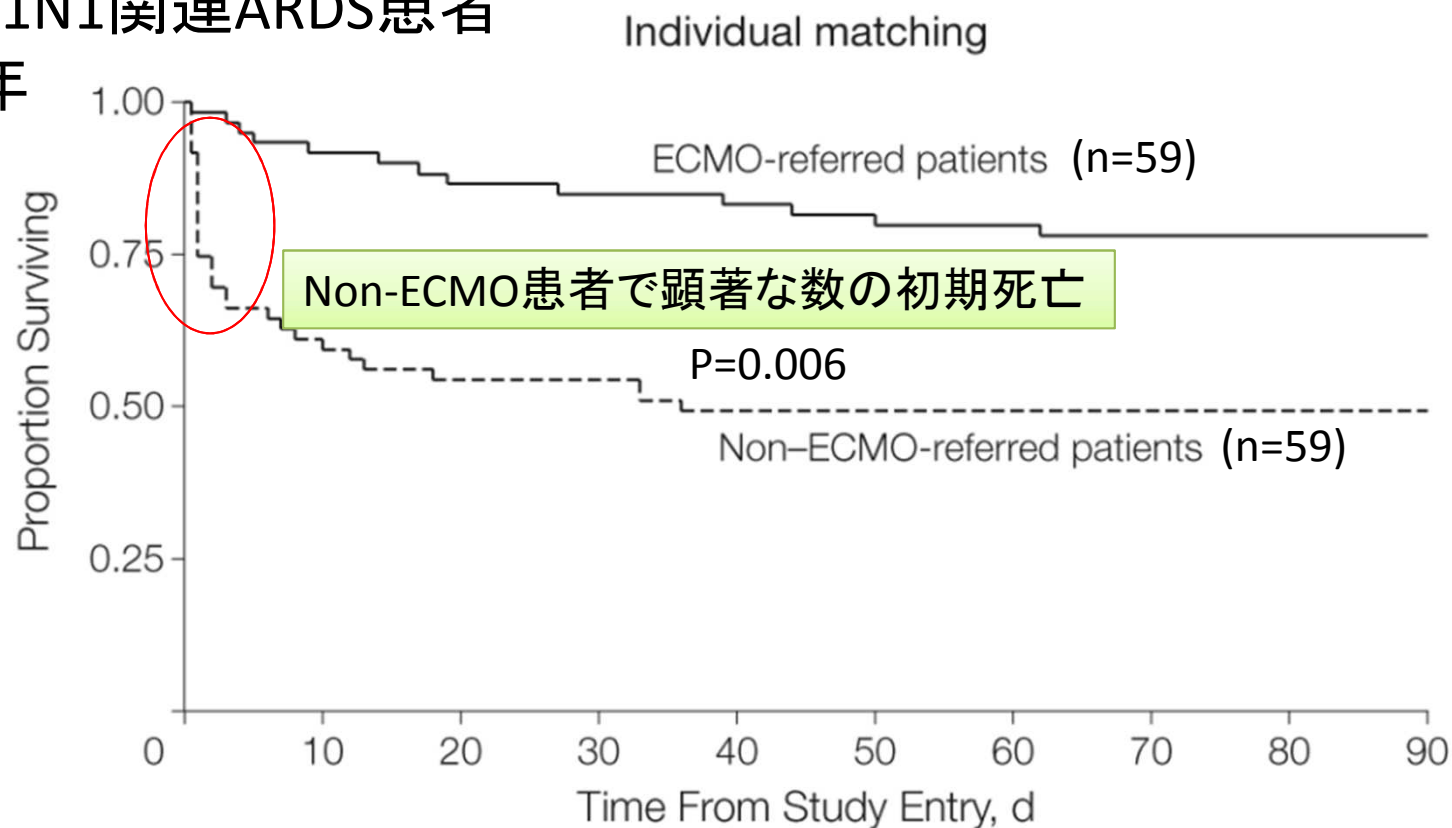
: 人工呼吸時の肺障害を避け
肺機能の回復や肺移植に
橋渡しする利点がある



(Ventetuolo CE, et al. Am J Respir Crit Care Med 190:497-508,2014)

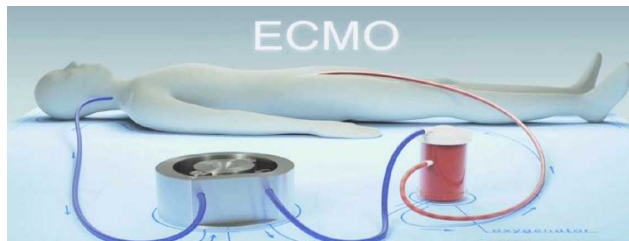
Survival Curves for ECMO-referred patients vs matched non-ECMO-referred patients

対象: 英国のH1N1関連ARDS患者
 期間: 2009-10年



No. at risk

ECMO-referred patients	59	54	51	50	49	48	47	46	46	46
Non-ECMO-referred patients	59	36	32	32	29	29	29	29	29	29



呼吸不全管理に困ったら

ECMOの依頼だけで無く、呼吸不全治療の判断にお困りの際も
遠慮なくホットラインにご連絡ください。

ECMO適応の目安

《人工呼吸管理下》

- ・ 吸入酸素濃度100%で、 PaO_2 \square 100mmHgの低酸素血症
- ・ 最高気道内圧 \square 30cmH₂Oで、 PaCO_2 \square 80mmHgの高炭酸ガス血症
- ・ 人工呼吸開始から24時間経過した時点でも高い人工呼吸器設定が必要な状態（吸入酸素濃度 \square 80%、最高気道内圧 \square 30cmH₂O）
- ・ その他、人工呼吸管理が不可能な患者（高度のエアリークなど）

\square 7日以上人工呼吸が行われた症例にECMOを導入した場合、成功率が著しく下がります。そのため、ECMO治療を出来るだけ早期に始めることが成功のカギとも言われています。

問い合わせ先：日本医科大学付属病院 外科系集中治療科 竹田晋浩・小林克也・杉田慎二
TEL: 03-5814-6347 E-mail: sicu@nms.ac.jp

新型インフルエンザの感染対策

- 標準予防策、咳エチケットの励行
- 外来
 - 発熱・呼吸器症状のある患者の入口、受付、待合室を分離
 - 呼吸器症状のある患者に接する場合は飛沫感染予防策を行う
- 入院
 - 陰圧、もしくは換気の良い個室を使用
 - エアロゾル発生手技を行う場合、および感染様式に関する知見が乏しい場合には、空気感染予防策および接触感染対策を追加。
- 新型インフルエンザ患者に曝露した医療従事者の対応
 - 適切なPPEを着用しないで曝露した場合、曝露後7-10日間は体温および呼吸器症状の出現についてチェックを行う
 - 抗インフルエンザ薬の予防投与を行う。

結 語

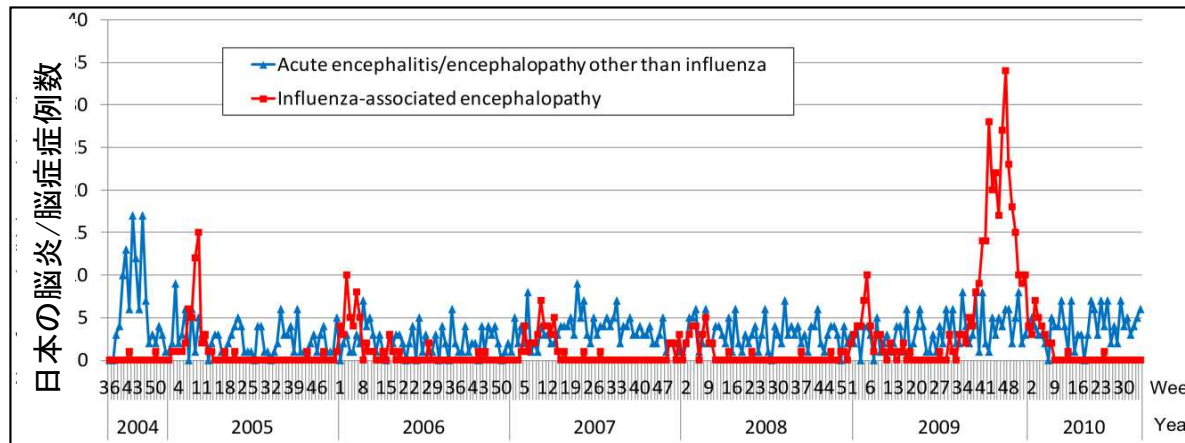
- 次の“新型インフルエンザ”はまだ発生しておらず、その病態は未知であるが、今後病原性の高いインフルエンザが出現することも想定し、重症例の治療体制の準備が必要である。
- 今回、A(H1N1)pdm09の重症例や、鳥インフルエンザのヒト感染例のエビデンスから、現状で考えられ得る治療指針が示された。
- 知見の集積により、適宜改訂する必要がある、新型インフルエンザ出現時には直ちに再検討の必要がある。

Take Home Message

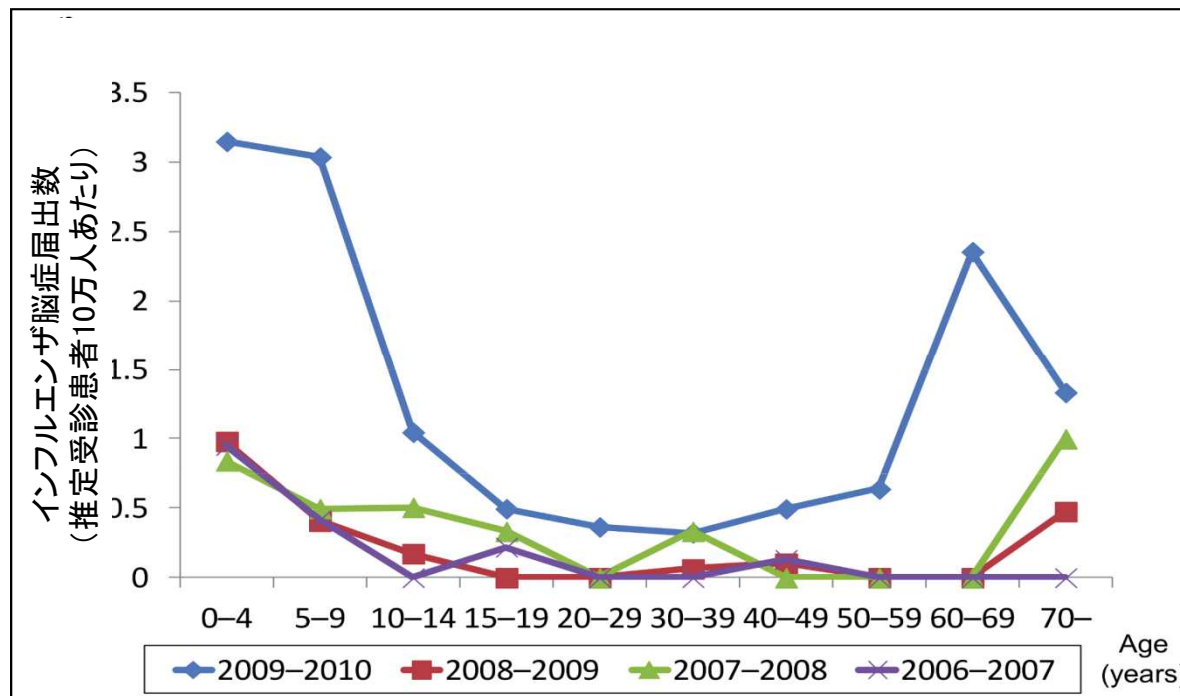
- 中国では生鳥市場を場にインフルエンザウイルスのダイナミックな遺伝子再集合体形成が起きている
- 鳥インフルエンザ、ブタ由来インフルエンザは肺胞の鳥型レセプター(SA α 2-3 Gal)に親和性があり、成人に重症肺炎を発症する可能性がある
- ECMO治療を含む新型インフルエンザ関連ARDSの治療ガイドライン、治療体制の整備が今後の課題である

ご静聴有り難うございました

新型インフルエンザと脳症



1. パンデミック時には脳症が増加した
2. 成人の脳症も増加した
3. 成人の脳症に関する治療法は確立していない
4. 小児ガイドラインを参考に判断



原図: 具 芳明、國島広之

Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A(H1N1)-induced Acute Respiratory Distress Syndrome

A Cohort Study and Propensity-matched Analysis

Tài Pham^{1,2}, Alain Combes^{3,4}, Hadrien Rozé⁵, Sylvie Chevret^{2,6}, Alain Mercat^{7,8}, Antoine Roch^{9,10}, Bruno Mourvillier^{11,12}, Claire Ara-Somohano^{13,14}, Olivier Bastien^{15,16}, Elie Zogheib¹⁷, Marc Clavel^{18,19}, Adrien Constan¹, Jean-Christophe Marie Richard^{20,21,22}, Christian Brun-Buisson^{1,23,24}, and Laurent Brochard^{20,21,24}; for the REVA Research Network*

目的

- 2009年～2011年にフランスで登録されたH1N1pdmによるARDS成人患者123例を対象に、ECMO治療患者の死亡に関連する因子とECMO治療のICU死亡への影響を評価

結果

- 年齢、乳酸値、ECMO使用下でのプラトー圧が死亡に関連
- ECMO治療の103例中最初の人口換気1週間において、52例は非ECMO群の重症度と同じ等であった、対等であったECMO群と非ECMO群の致命率には差がなかった
- 残りの非ECMO群と同等でなかった51例は年齢が若く、PaO₂/FiO₂が低く、高いプラトー圧を示したが、ICU死亡率(22%)は52例の対等であった非ECMO群(50%)より低かった

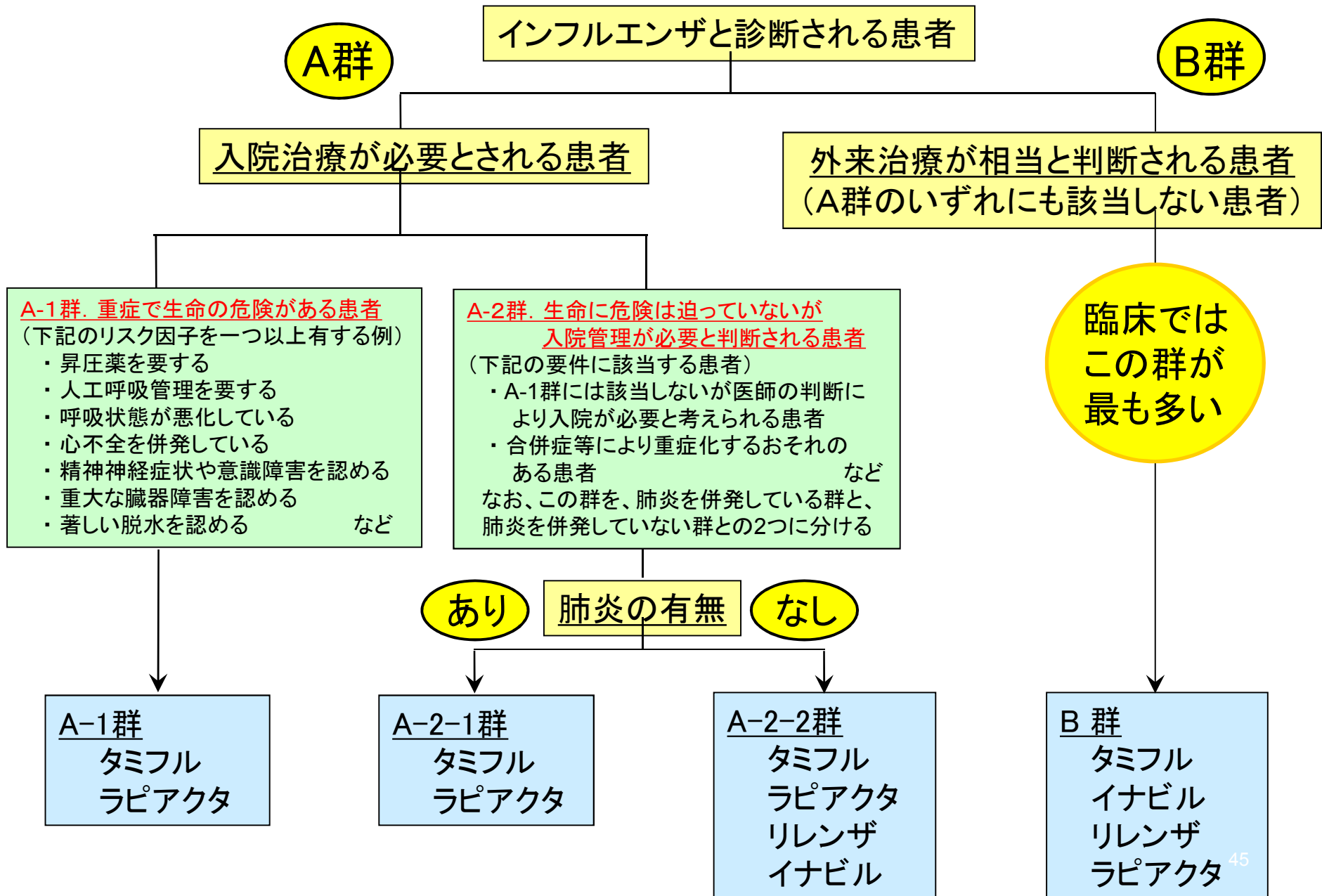
結論

- H1N1pdm関連ARDSにおいて、ECMO群、非ECMO群の致命率には差がなかったが、同等でない、重度の低酸素、低年齢のECMO治療患者では致命率が低下した

(Pham T, et al. Am J Respir Crit Care Med 187: 276-285,2013)

抗インフルエンザ薬治療のアルゴリズム／日本感染症学会

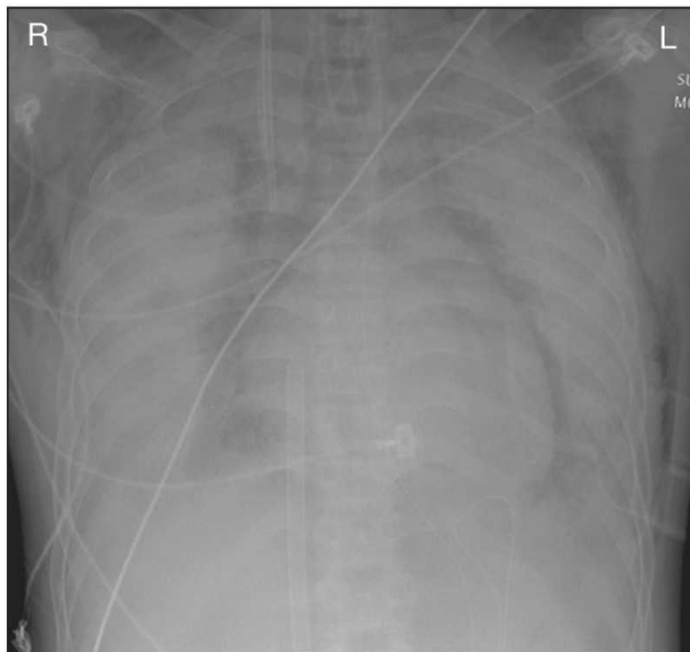
日本感染症学会提言～抗インフルエンザ薬の使用適応について(改訂版). 2011年3月1日 [http://www.kansensho.or.jp/influenza/pdf/110301soiv_teigen.pdf]より作図



From: **Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome**

JAMA. 2009;302(17):1888-1895. doi:10.1001/jama.2009.1535

Chest radiograph



Computed tomogram



Figure Legend:

ECMO indicates extracorporeal membrane oxygenation. The images demonstrate severe bilateral airspace disease with massive loss of normal aerated lung tissue.

H7N9患者の治療と予後 (n=14)

	Age (years)	Sex	Comorbidities	Date of disease onset	Time from disease onset to admission (days)	Time from disease onset to initiation of antiviral therapy (days)	Antiviral regimen (time after disease onset)	Corticosteroid (methylprednisolone) (time after disease onset)	Outcome (time after disease onset)
ECMO (patients 1-3)									
1	74	Male	Cardiac disease; hepatitis B	Mar 31	6	5	Oseltamivir 75 mg twice daily (day 5-11)	None	Death (day 11)
2	88	Male	Hypertension; diabetes; COPD	April 10	7	6	Oseltamivir 150 mg twice daily (day 6-10); peramivir 0.6 g once daily (day 10-16)	40 mg once daily (day 7-8); 40 mg twice daily (day 9-16)	Death (day 19)
3	56	Male	None	April 2	2	2	Oseltamivir 75 mg twice daily (day 2-10); 150 mg once daily and 75 mg once daily (day 11-12); 150 mg twice daily (day 13-15); peramivir 0.6 g once daily (day 16-20)	40 mg every 8 h (day 7); 40 mg once daily (day 8-12)	ECMO dependent as of May 18 (day 46)
Mechanical ventilation (patients 4-7)									
4	81	Female	Cardiac disease	April 4	5	4	Oseltamivir 75 mg twice daily (day 4-8); 150 mg once daily and 75 mg once daily (day 9-19)	None	Discharge (day 22)
5	79	Female	Cardiac disease; hepatitis B	April 11	6	5	Oseltamivir 75 mg twice daily (day 5); peramivir 0.6 g once daily (day 6-16)	None	Under treatment as of May 18 (day 37)
6	62	Male	Hypertension	April 1	8	8	Oseltamivir 75 mg twice daily (day 8-14); 75 mg once daily (day 15-26)	None	Discharge (day 35)
7	78	Male	Hypertension	April 4	9	10	Oseltamivir 75 mg twice daily (day 10-14); 150 mg twice daily (day 15-22)	40 mg once daily (day 11-19)	Discharge (day 31)
Pneumonia (patients 8-14)									
8	74	Female	Cardiac disease; hypertension; diabetes	April 13	7	7	Oseltamivir 150 mg twice daily (day 7); peramivir 0.6 g once daily (day 8-13)	None	Discharge (day 22)
9	53	Male	None	April 7	6	5	Oseltamivir 75 mg twice daily (day 5-14)	None	Discharge (day 14)
10	75	Female	Cardiac disease; hypertension; diabetes	April 1	9	7	Oseltamivir 150 mg twice daily (day 7-11); 150 mg once daily and 75 mg once daily (day 12-26)	None	Discharge (day 32)
11	68	Male	Hypertension	April 4	7	5	Oseltamivir 75 mg twice daily (day 5-17)	None	Discharge (day 17)
12	74	Male	COPD	April 4	9	7	Oseltamivir 75 mg twice daily (day 7-17)	40 mg once daily (day 10-15)	Discharge (day 21)
13	47	Male	None	April 11	5	4	Oseltamivir 75 mg twice daily (day 4-11)	None	Discharge (day 16)
14	65	Male	Hypertension	April 1	5	3	Oseltamivir 75 mg twice daily (day 3-16)	None	Discharge (day 17)

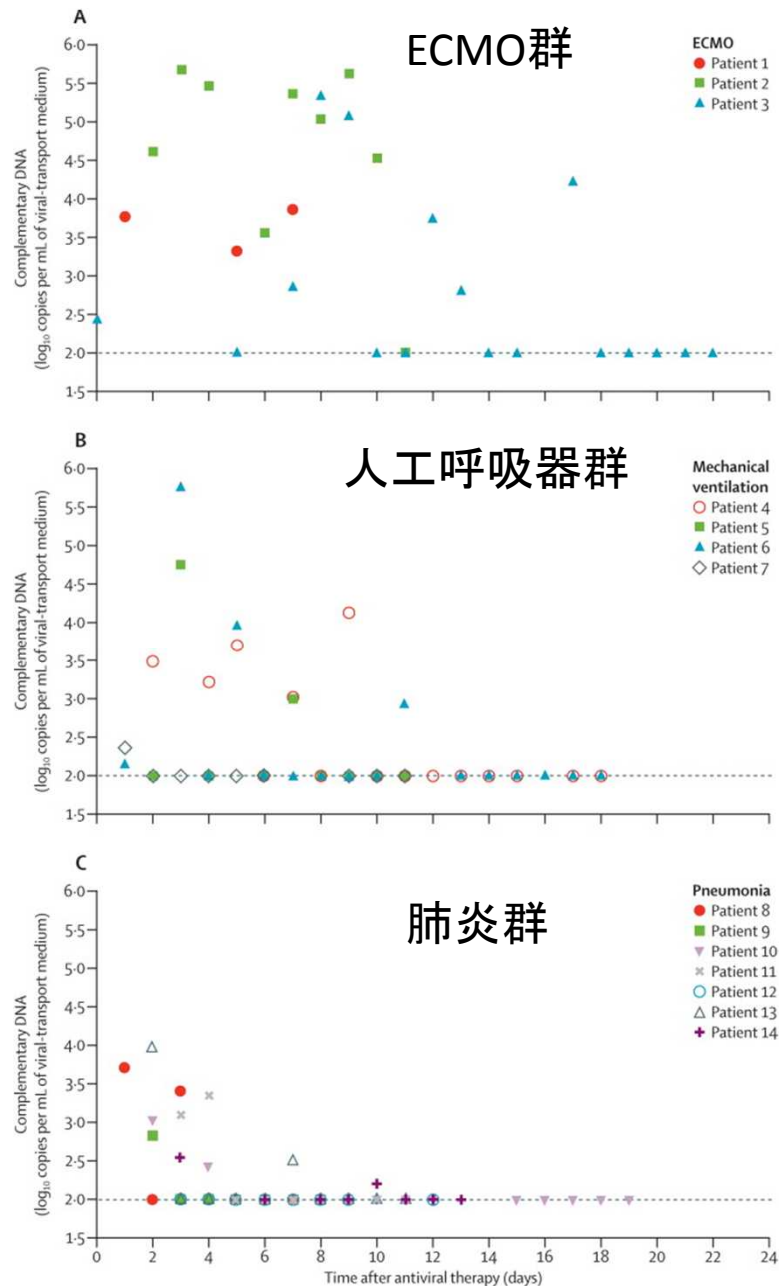
ECMO=extracorporeal membrane oxygenation. COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

Table 1: Demographic details, therapy, and outcome of patients with A/H7N9 infection

2013年4月4日～4月20日
まで上海公衆衛生臨床
センターに入院した14例

(Hu Y, et al. Lancet May 28, 2013)

抗ウイルス治療中の咽頭スワブのウイルス量の推移



- ECMO治療例のウイルス量は肺炎群より有意に高い
- 生存した11例では抗ウイルス剤の投与とウイルス量の低下が相関
- NA Arg292Lys 変異 (Oseltamivir, Zanamivir耐性) がECMO治療の2例で検出、いずれもステロイド治療を受けていた
- **ステロイド治療例で耐性ウイルス出現、その予後は不良**

(Hu Y, et al. Lancet May 28, 2013)