

平成27年度 新型インフルエンザの診療と対策に関する研修
2015年11月1日（日）

明日から役立つ 成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン

防衛医科大学校
感染症・呼吸器内科
川名明彦

季節性インフルエンザの治療 (抗ウイルス治療)

日本で使用できるノイラミニダーゼ阻害薬

(2015年9月現在)

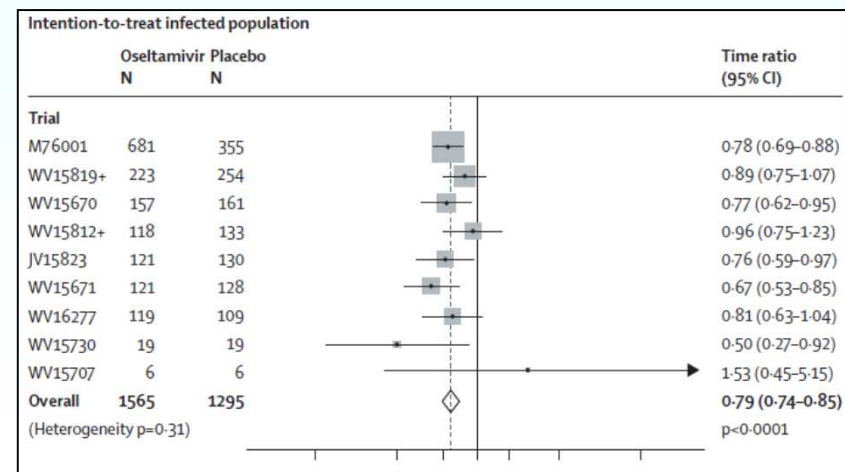
	オセルタミビル (タミフル®)	ザナミビル (リレンザ®)	ラニナミビル (イナビル®)	ペラミビル (ラピアクタ®)
用法・用量	(治療) 1回75mgを1日2回, 5日間経口投与	(治療) 1回10mg (2ブリスター) を1日2回, 5日間吸入	(治療) 1回40mgを単回吸入	(治療) 300mgを15分以上 かけて 単回点滴静注
	(予防) 1回75mgを1日1回, 7~10日間経口投与	(予防) 1回10mg (2ブリスター) を1日1回, 10日間吸入	(予防) 20mgを1日1回、 2日間吸入投与	合併症等により重症化する恐れのある患者には、1日1回600mg単回投与も可能であり、症状に応じて連日反復投与できる

成人インフルエンザに対するオセルタミビル治療の有効性

RCTのメタアナリシス *Lancet* 2015; 385: 1729-37

- 755の論文から9論文を抽出 (4,328人)
- インフルエンザ感染が確認された症例を対象とした場合、
 - オセルタミビルはプラセボに比較し**有症状期間を25.2時間 (21%) 短縮**
 - オセルタミビル : 97.5時間 vs プラセボ : 122.7時間
 - オセルタミビルは48時間以内の**下気道合併症 (抗菌薬を要する肺炎・気管支炎) の出現を44%減少**
 - 65歳以上、慢性気道病変合併例ではその効果が低下
 - オセルタミビルは**入院のリスクを63%減少**
- プラセボに比較し、嘔気・嘔吐が増加
 - 神経学的、精神的異常は増加しなかった

	Intention to treat infected				
	Oseltamivir N	Placebo N	Estimates of median time and their difference (h)		
			Oseltamivir	Placebo	Difference
M76001	681	355	96.3	120.5	-24.2
WV15819_876_978	223	254	150.0	174.9	-24.9
WV15670	157	161	87.4	116.5	-29.1
WV15812_872	118	133	151.5	161.0	-9.5
JV15823	121	130	70.0	93.3	-23.3
WV15671	121	128	71.5	103.3	-31.7
WV16277	119	109	80.3	99.3	-19.0
WV15730	19	19	78.2	143.9	-65.8
WV15707	6	6	53.3	31.3	22.0
Overall*	1565	1295	97.5	122.7	-25.2 (-36.2 to -16.0)



Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children (Review)

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ



ノイラミニダーゼ阻害薬による成人および小児のインフルエンザの予防と治療 (レビュー)

Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Oseltamivir versus placebo for treatment, outcome: 1.1 Time to first alleviation of symptoms in adult treatment (ITT population) [hours].

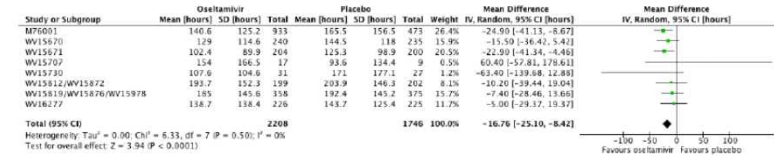


Figure 5. Forest plot of comparison: 3 Zanamivir versus placebo for treatment, outcome: 3.1 Time to first alleviation of symptoms in adult treatment (days).

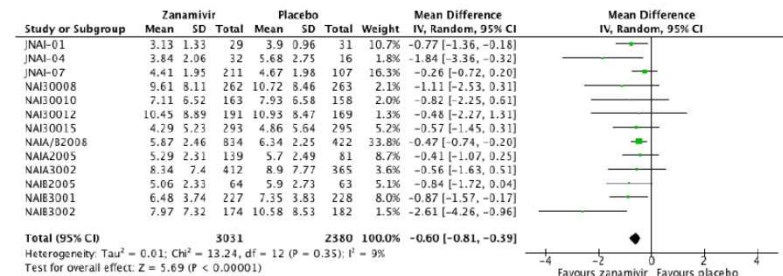
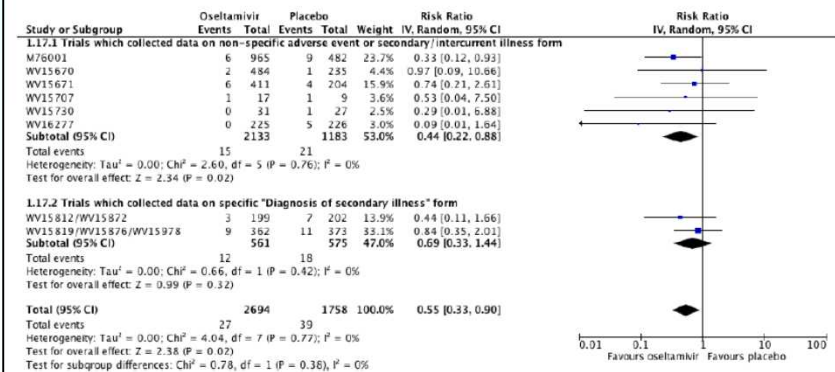


Figure 7. Forest plot of comparison: 1 Oseltamivir versus placebo for treatment, outcome: 1.17 Complications: pneumonia in adult treatment.

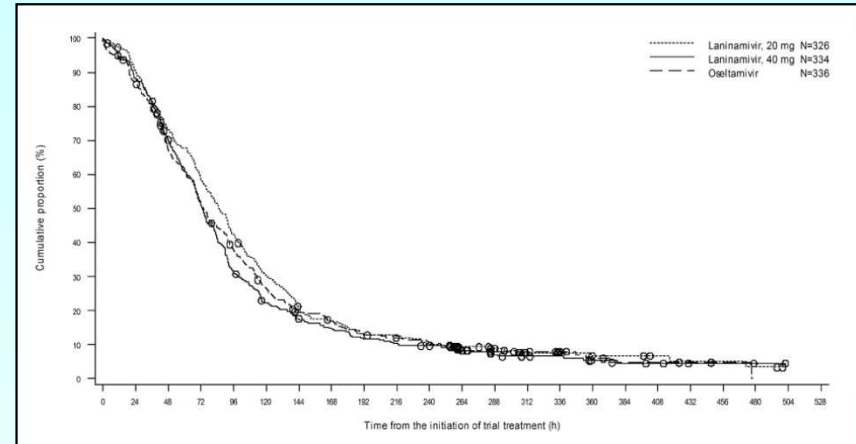


Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev 4, CD008965. 2014

ラニナミビル、ペラミビルの有効性

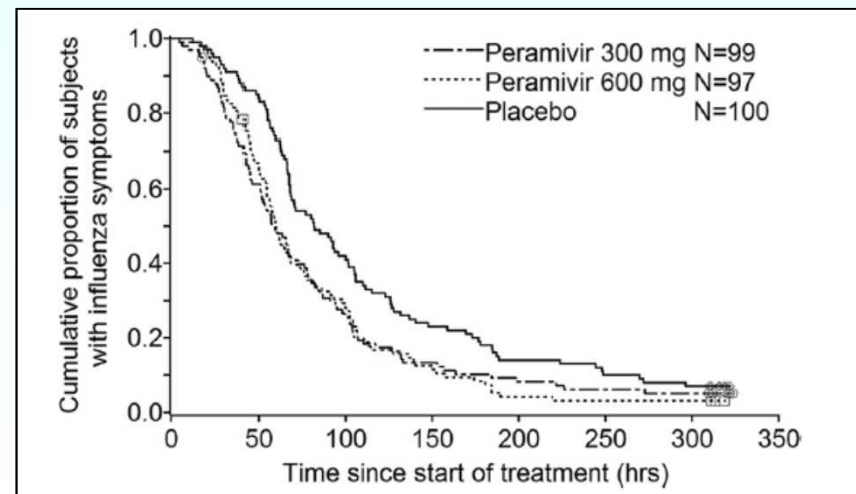
ラニナミビル1回吸入は季節性インフルエンザ治療においてオセルタミビルに対し非劣性である

Watanabe A, et al. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51: 1167-1175

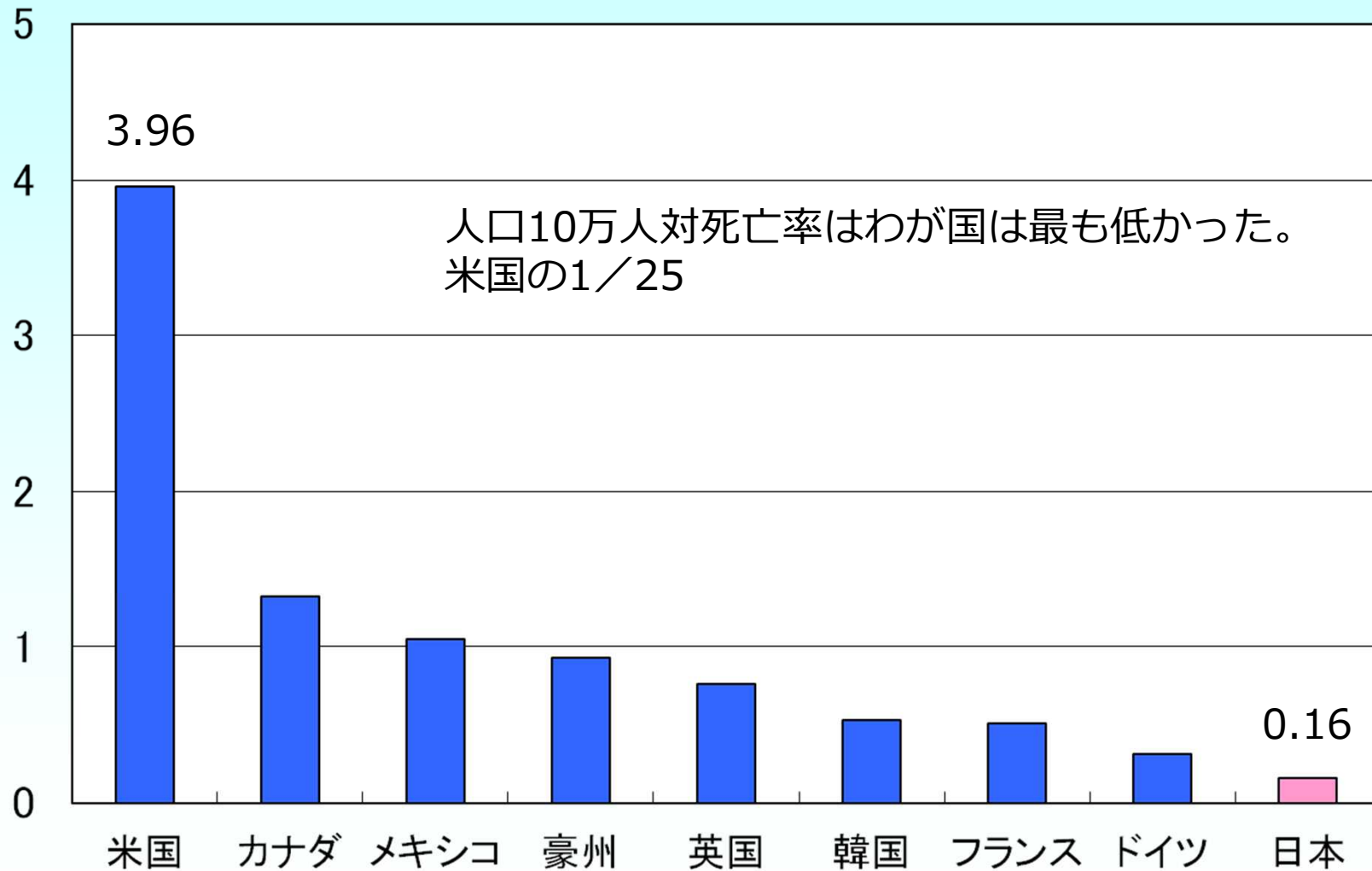


ペラミビル 300mg、600mg は季節性インフルエンザに対し有効かつ安全である

Kohno S, et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010; 54: 4568-4574



A (H1N1) pdm09によるパンデミック 人口10万人対死亡率の各国比較



各国の死亡数に関してはそれぞれ定義が異なり、一義的に比較対象とならないことに留意が必要。出典：各国政府・WHOホームページから厚生労働省で作成

インフルエンザの抗ウイルス治療（CDC）

□ 治療の原則

- 早期からの抗ウイルス治療の有用性
 - 発症後48時間以内に開始された場合にその利益が最大となる。
 - 有症状期間を短縮し、合併症（中耳炎、肺炎、呼吸不全）のリスクをおそらく減少させる。
 - 入院患者への早期治療は死亡を減少させる。
 - 確定診断を待って治療開始を遅らせてはならない。
- 次の患者には、可能な限り早く抗ウイルス治療を開始することが推奨される。
 - 入院患者
 - 重症／増悪患者、合併症を有す患者、合併症のハイリスク患者
 - 2歳以下の小児、65歳以上の高齢者
 - 慢性肺・心、血液、代謝、神経疾患を持つ患者
 - 免疫抑制状態の者
 - 妊婦、出産後2週間以内の者
 - 19歳以下でアスピリン長期投与を受けている者
 - 病的肥満（ $40 < \text{BMI}$ ）
 - 長期療養施設等の入所者

インフルエンザの抗ウイルス治療（CDC）

□ 外来患者の治療

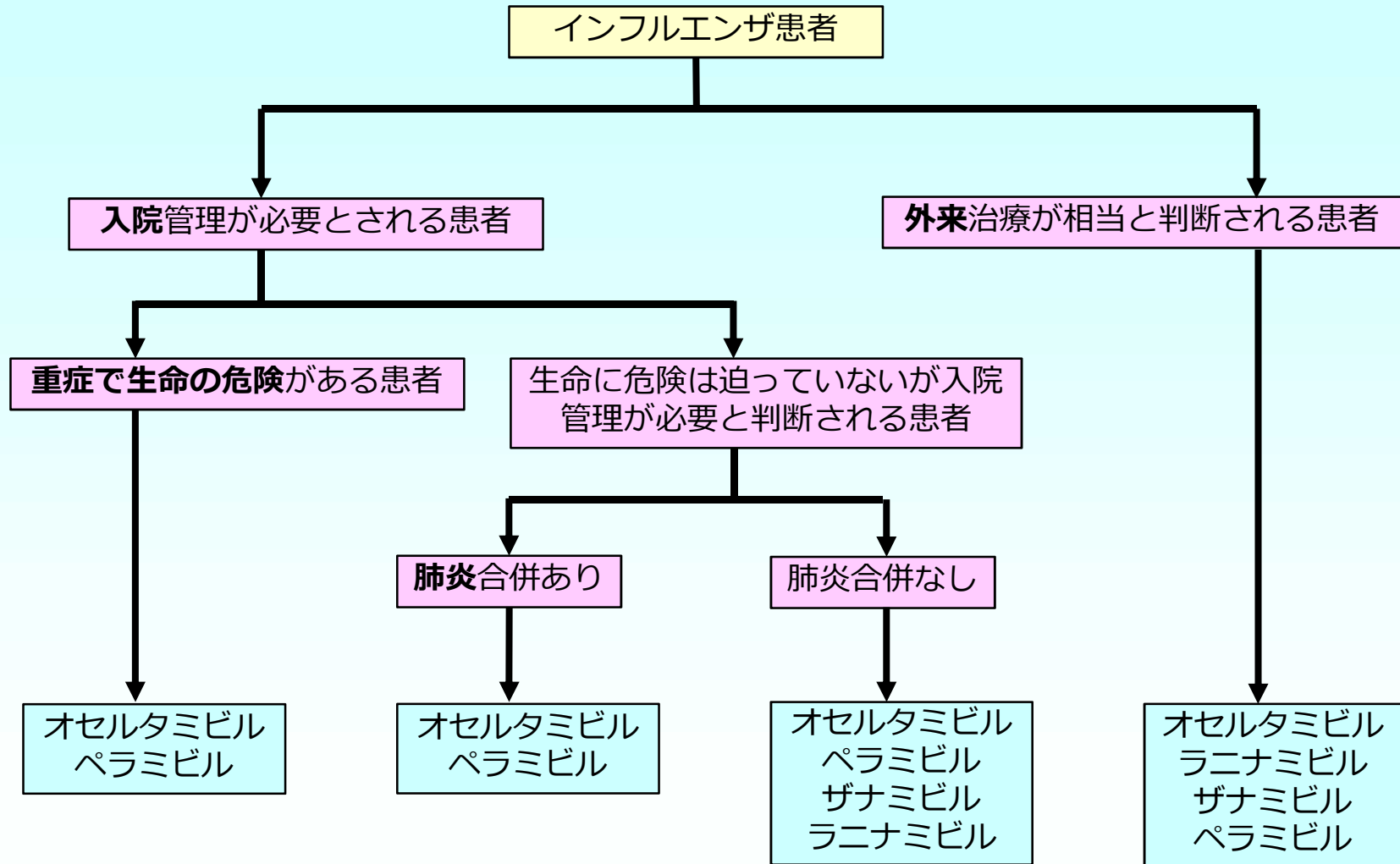
- 従来健康な患者でも、48時間以内に開始できるならば抗ウイルス治療を考慮して良い。
- 経口オセルタミビル、吸入ザナミビル、静注ペラミビルが使用できる。

□ 入院患者（重症例）の治療

- 重症／致命的インフルエンザに対する抗ウイルス薬の使用法は確立していない。
- 48時間以内に開始できなくても、重症化や死亡の回避に効果があるかもしれない。
 - 発症後4～5日目まで経口オセルタミビルは死亡リスクを減少させる報告がある。
- 薬剤の選択
 - 経口オセルタミビルが推奨される。
 - オセルタミビルの経鼻胃管からの投与が可能とする報告がある。
 - オセルタミビルが使用できない場合は、静注ペラミビルを考慮する。
- 投与期間
 - 重症例、免疫抑制状態の患者には、5日間以上の投与期間延長が検討されてよい。
- 投与量
 - 重症例、免疫抑制状態の患者には、倍量投与を推奨する意見もある。

ノイラミニダーゼ阻害薬の使用アルゴリズム

社団法人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）～平成23年



オセルタミビルは重症例での使用経験が最も多い
静注が必要な場合はペラミビルを使用
1日1回600mg、反復投与も考慮

オセルタミビルやラニナミビル
あるいはザナミビルに使用を考
慮する

新型インフルエンザの治療 をどうするか

新型インフルエンザとは（定義）

□ 感染症法第6条第7項

新たに人から人に伝染する能力を有することとなったウイルスを病原体とするインフルエンザであって、一般に国民が当該感染症に対する免疫を獲得していないことから、当該感染症の全国的かつ急速なまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるもの

□ The Academy of Medical Science (UK)

ヒトと動物（主に鳥）のインフルエンザウイルスの遺伝子交雑により生じたウイルスで、ヒト-ヒト感染する能力を持つもの。人類の殆どはこのウイルスに対し免疫を持たないため、大流行となりうる。世界で同時期に普段の水準を超えて患者が発生した場合、パンデミックという。パンデミックインフルエンザは重症と考えられることが多いが、軽症である可能性もある。



ウイルスの特徴によって定義されるが、**臨床像は定義されていない（不明）**

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

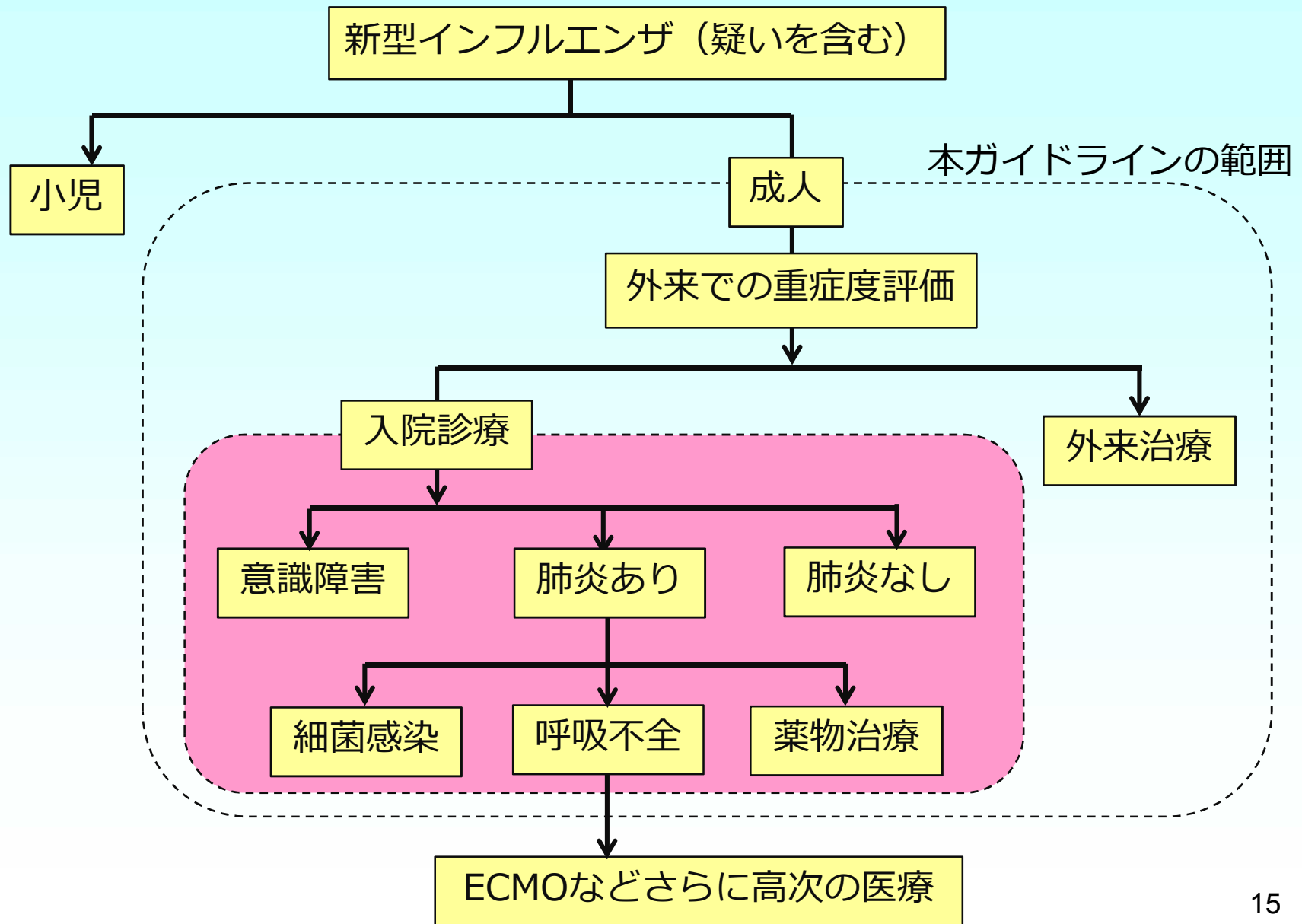
体外式膜型人工肺(ECMO)療法の治療成績向上のためのシステム構築

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



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

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
 - 増量や投与期間延長投与も考慮する
- 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

- 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**
- 警告（抜粋）
 - 動物実験において、本剤は**初期胚の致死および催奇形性**が確認されていることから、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
 - 治療開始に先立ち、患者またはその家族等に有効性および危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に文書にて説明し、**文書で同意を得てから投与**を開始すること。

市中肺炎の重症度評価

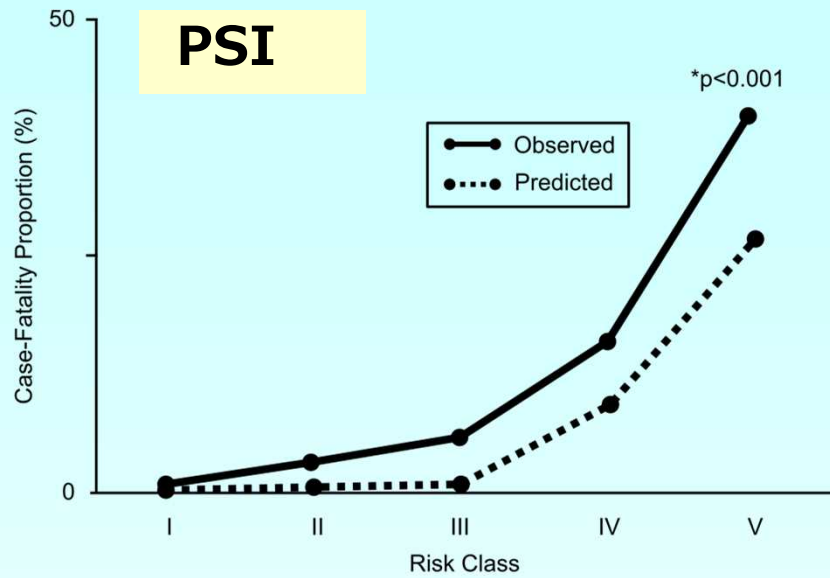
学会	判断ポイント		判断
日本呼吸器学会 A-DROP 法 ¹⁾	A; age	男性70歳以上、女性75歳以上	0項目 → 外来治療 1～2項目 → 外来または入院 3項目 → 入院治療 4～5項目 → ICU入室
	D: dehydration	BUN 21mg/dl以上または脱水あり	
	R: respiration	SpO2 90%以下 (PaO2 60Torr 以下)	
	O: orientation	意識障害	
	P: pressure	血圧 (収縮期) 90mmHg以下	
英国呼吸器学会 CURB-65 法 ²⁾	C: confusion	混迷	0～1 軽症 → 外来 2 中等症 → 一般病棟 > 3 重症 → ICU
	U: urea	Urea > 7mmol/l	
	R: respiratory rate	30以上	
	B: blood pressure	収縮期 < 90、拡張期 < 60	
	65: age	年齢65歳以上	

1. The Committee for the Japanese Respiratory Society. *Respirology* 2006;11: S79-133.
2. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. *Thorax* 2003;58:377-82.

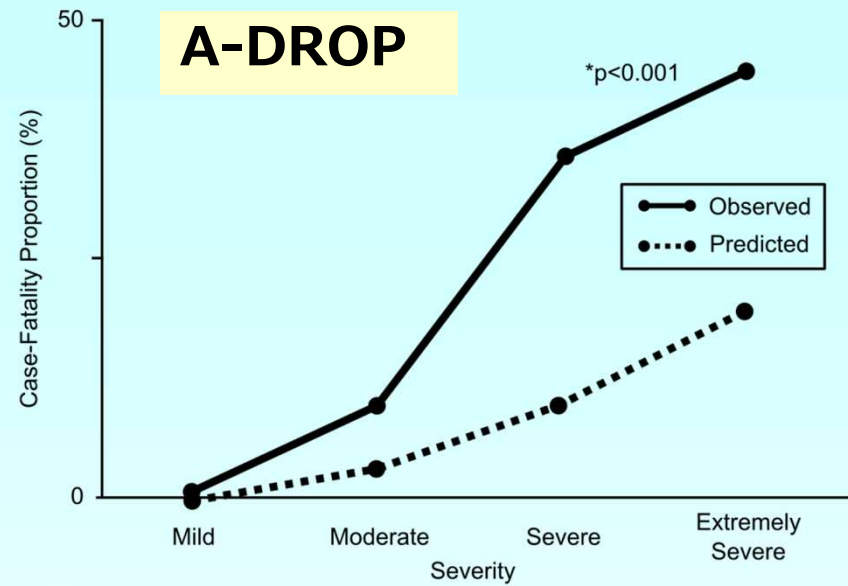
市中肺炎の重症度評価 PSI法 (IDSA)

特性	ポイント	特性	ポイント
背景		体温35℃未満か40℃以上	
年齢： 男性	年齢	脈拍数125/分以上	+ 10
女性	年齢-10	検査値	
ナーシングホーム居住	+ 10	pH 7.35 未満	+ 30
合併症		BUN 10.7mmol/L 以上	+ 20
悪性腫瘍	+ 30	Na 130 mEq/L 未満	+ 20
肝疾患	+ 20	血糖 13.9mmol/L以上	+ 10
うっ血性心不全	+ 10	Ht 30% 未満	+ 10
脳血管障害	+ 10	PaO2 60 Torr 未満	+ 10
腎疾患	+ 10	SpO2 90 % 未満	
身体所見		胸水の存在	+ 10
精神状態の変化	+ 20		
呼吸数 30/分以上	+ 20		
血圧90mmHg未満	+ 20		

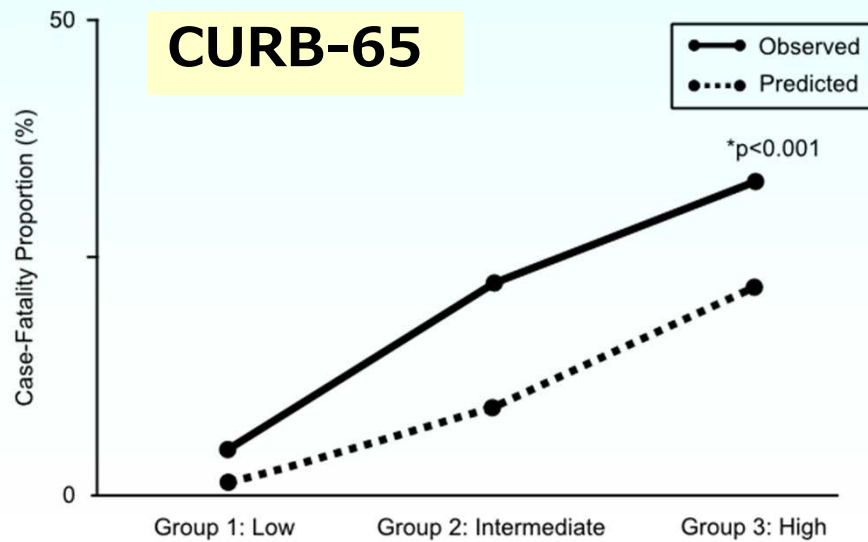
70点以下 外来
70～90点 短期入院
91点以上 入院



No. of Patients	95	83	52	75	15
deaths	1	3	3	12	6



No. of Patients	134	163	14	9
deaths	1	15	5	4



No. of Patients	272	36	12
deaths	13	8	4

インフルエンザ肺炎（320人）について市中肺炎の重症度評価法を流用し、重症度と致死率の関係を評価した。

Fujikura Y., Kawana A., et al. *Respir Investig* 2014; 52: 280-287

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) Loria DB, et al. J Clin Invest. 1959; 38: 213-65. 22
- (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

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。

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。

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

新型インフルエンザの感染対策

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。

「成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン」 についての考察

- 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、病原性の高いインフルエンザが出現することも想定し、準備しておく必要がある。
- 本ガイドラインは、A(H1N1)pdm09の重症例や、鳥インフルエンザのヒト感染例などの経験を参考に策定された。
- 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、ウイルスの特徴に応じて直ちに再検討する必要がある。
- 基本は、季節性インフルエンザの診療！

御清聴有難うございました