

成人の新型インフルエンザ 治療ガイドライン

第 2 版

2017 年 11 月

平成 28～29 年度 日本医療研究開発機構
新興・再興感染症に対する
革新的医薬品等開発推進研究事業
新型インフルエンザ等への対応に関する研究(27270501)
(研究開発代表者: 森島恒雄)

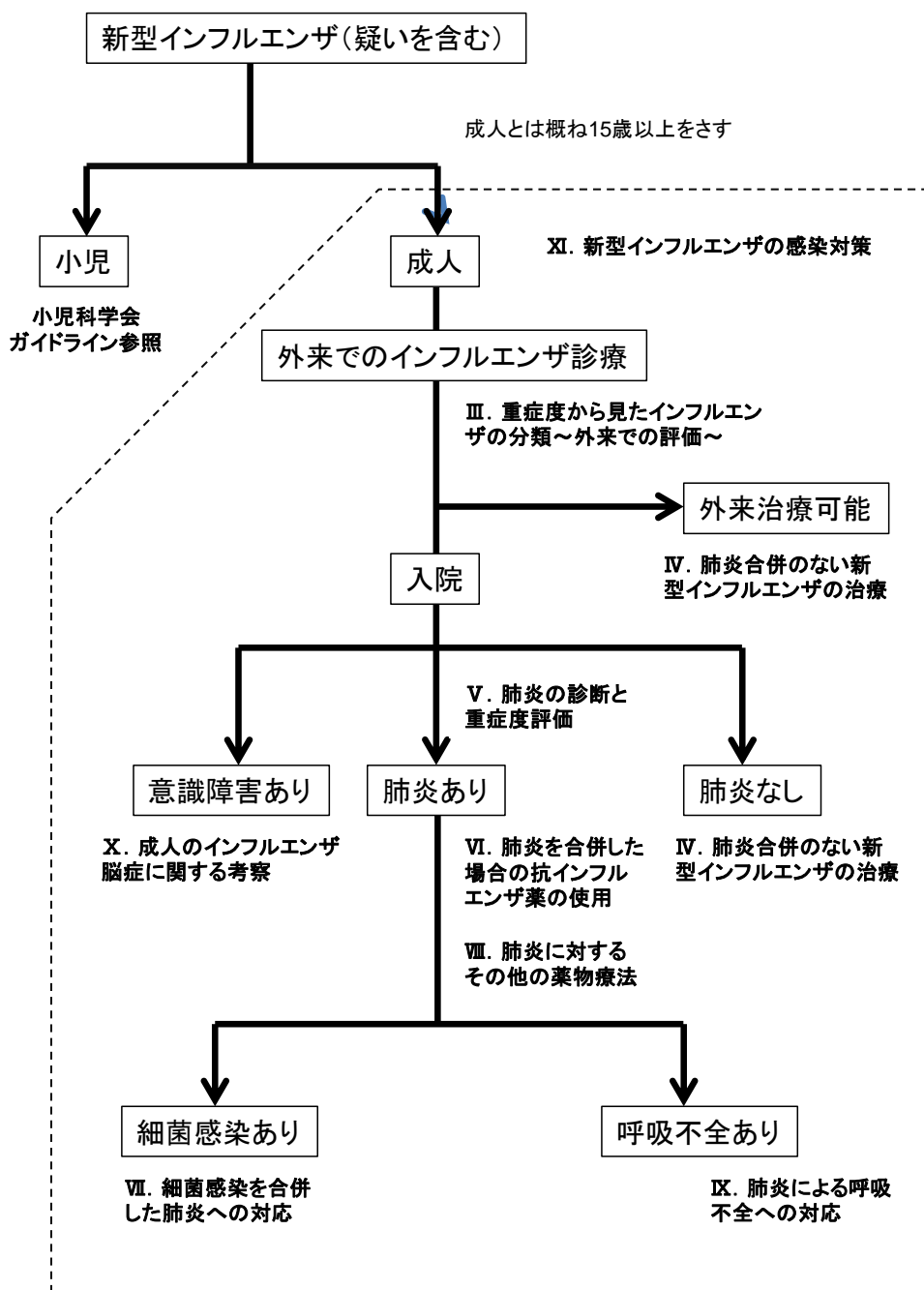
成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン

目次

本ガイドラインの構成

- I. はじめに
- II. 次の新型インフルエンザ発生に関する考察
- III. 重症度から見たインフルエンザの分類～外来での評価～
- IV. 肺炎合併のない新型インフルエンザの治療
- V. 肺炎の診断と重症度評価
- VI. 肺炎を合併した場合の抗インフルエンザ薬の使用
- VII. 細菌感染を合併した肺炎への対応
- VIII. 肺炎に対するその他の薬物療法
- IX. 肺炎による呼吸不全への対応
- X. 成人のインフルエンザ脳症に関する考察
- XI. 新型インフルエンザの感染対策
- XII. 症例提示

本ガイドラインの構成(点線内)



I. はじめに

第2版の序

この度、防衛医科大学校感染症・呼吸器内科 川名明彦教授が中心となり「成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン」改訂の運びとなりました。初版のガイドラインの作成の時期は、中国において A(H7N9)高病原性鳥インフルエンザのヒトへの感染拡大が起こり、我が国への侵入が危惧された時期に一致します。国立感染症研究所感染症疫学センター長大石先生と相談し、この「新型インフルエンザ」に対応する成人のガイドラインを計画し、作成過程で多くの関連学会・診療科の先生方の参加をいただき、インフルエンザの初期診療から集中治療までをカバーする画期的な内容となりました。その後、わが国のインフルエンザ肺障害の診断・治療は、大きく進歩したと思います。一例をあげますと、重症インフルエンザにおける ECMO を用いた治療成績は、2009 年パンデミックでは生存率約 35% であり、世界的にも良好とは言えない状況でした。しかし、最近では ECMO に至る診療や適応基準などが見直され、2015/16 年インフルエンザシーズンの同治療成績は生存率 83% と大幅に改善されています。これは本ガイドラインが目指す「初期診療から集中治療までのシームレスな診療指針」が少しずつ効果をあげている結果と考えることもできます。今回の改訂はその後のエビデンスを加えたものとなっています。今後は、いかにこのガイドラインを広く臨床の場に普及させていくか、が重要な課題となります。

一方、次にわが国に侵入する新型インフルエンザがどんな特徴を持つかは不明です。ターゲットとなる年齢層、主な病態・症状は何か(重症肺傷害／脳症／多臓器不全など)、抗インフルエンザ薬の治療効果などを明らかにし、速やかに対策を立てる必要があります。その時、本ガイドラインは有用な手引書(もちろんその特徴に応じて部分的な手直しは必要ですが)として役立つことが期待されています。同様に大切なことは、本ガイドライン作成・改訂に尽力された先生方や組織を中心に、このガイドライン作成を通じて、速やかに新型インフルエンザの脅威に立ち向かう連携が出来ているということです。この連携を今後も維持していくことが大切です。現在、研究班において、小児のインフルエンザ肺障害指針(改訂版)・小児のインフルエンザ脳症ガイドライン(改訂版)・成人のインフルエンザ脳症診療ガイドライン(新たに作成)の準備が着実に進行しています。これらにより、2009 年パンデミックにおいて世界的に立証された我が国のインフルエンザ診療の質をさらに向上させたいと思います。

(AMED「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」主任研究者 岡山大学 森島恒雄)

初版の序

2009 年～2010 年のインフルエンザ A(H1N1)pdm09 流行時には、わが国では 2000 万人の国民が罹患したとされているが、患者の大半は小児であった。また、早期診断、早期の抗インフルエンザ薬の使用により、わが国における初期の死亡率は海外と比較して低率であった。しかし、少

数例ながら成人の重症呼吸不全例に対する体外式膜型人工肺 (ECMO) の治療が報告されており、その奏効率は低かった。この報告において、十分な装備、治療ガイドラインの整備、ECMO センターへの搬送体制等の欠如が問題点として指摘された¹⁾。

一方、2013年2月、中国において世界で初めての鳥インフルエンザ A(H7N9)によるヒト感染事例が発生した。本ウイルスは、ヒトへの適応を高めているものの、現時点で継続的なヒト-ヒト感染伝播は認められてない²⁾。しかし、今後、鳥インフルエンザ A(H7N9)が新型インフルエンザに移行する可能性は否定できない。2013年2月～5月までの第1波、2013年10月～2014年3月28日までの第2波を含めて400症例が報告されている。患者の大半は成人でその多くは重症肺炎・急性呼吸促進症候群 (ARDS) を発症し、抗インフルエンザ薬治療にかかわらず、患者の致命率は30%に達している。重症呼吸不全患者に対してはECMOを用いた治療も試みられている。

このような背景から小児及び成人領域のECMO治療を含む新型インフルエンザ等治療体制の整備が喫緊の課題となっている。このため、平成25年度から厚生労働省の支援のもとに、新型インフルエンザに関与する3つの厚生労働省研究班が集まり、小児科・内科・救急集中治療領域をカバーする学会の垣根を越えた「新型インフルエンザ等標準治療ガイドライン策定」が検討されてきた。

「成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン」の目的は、新型インフルエンザ発生時の内科診療として、軽症から重症症例までに対応できる治療指針を示すことである。ここでは、現在の人類のほとんどが免疫を持たないインフルエンザウイルスが、継続的なヒト-ヒト感染によりパンデミックを起こした場合を想定しており、そのような疾患を「新型インフルエンザ」と呼ぶこととする。本ガイドラインでは、成人領域の合併症のない症例に対する抗インフルエンザ薬を含む治療、肺炎例に対する抗インフルエンザ薬、抗菌薬を含む治療、肺炎例に対する人工呼吸療法、ECMO治療、感染対策について概説し、また成人脳症の考察と重症肺炎例の提示を加えた。本ガイドラインはインフルエンザ A(H1N1)pdm09 に対して行われた治療を基にし、鳥インフルエンザ A(H7N9) を想定して作成された。今後、新たな新型インフルエンザが発生した場合は必要に応じて本ガイドラインの改訂を検討する。最後に本ガイドライン作成に尽力いただいた先生方に深謝する。

なお、本ガイドラインは一定のエビデンスに基づいて作られたものであるが、保険診療上認可されていない治療法についても記載してある点にご注意いただきたい。

引用文献

- 1) Takeda S, Kotani T, Nakagawa S et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) severe respiratory failure in Japan. J Anesth 2012; 26: 650-7
- 2) 国立感染症研究所. 鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応.
(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2276-flu2013h7n9/a-h7n9-niid/4519-riskassess-140328.html>)

(国立感染症研究所感染症疫学センター 大石和徳)

Ⅱ. 次の新型インフルエンザ発生に関する考察

1. 近年のヒトにおける動物由来のインフルエンザ A 感染症の疫学状況

鳥インフルエンザ A (H5N1)は 1996 年に中国広東省の鳥から初めて分離され、日本を含むアジア各国で鳥における感染が確認されている。一方、ヒト感染症としては、1997 年の香港での事例を発端に、2003 年から 2017 年 9 月 27 日までに、世界 16 か国から A(H5N1)の確定症例が計 860 例、うち死亡 454 例(致命率 53%)が世界保健機関(WHO)に報告されている¹⁾。未だ継続的なヒト-ヒト感染伝播は認められていない。

一方、鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスによるヒトへの感染事例が、2013 年 3 月 31 日に中国政府から WHO に対して報告された。以後、主に中国本土から 2017 年 9 月 27 日までに 1564 例が報告されており、うち少なくとも 612 例(39%)が死亡している。患者報告数は、冬季にピークがあり、2013 年から現在までに第 1 波～第 5 波を認めている(図Ⅱ-1)。特に 2016 年末からの第 5 波では、第 1 波～第 4 波に比べて、報告数及び地理的広がりが大きかった¹⁾。また、第 1 波から第 4 波までに分離されたウイルスは全て家禽に対して低病原性ウイルスであったが、第 5 波では患者および生鳥市場の鶏や環境から高病原性鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスが分離されている。

ウイルス学的検討では、ヒト由来の鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスは、ヒト型レセプター(シアル酸 2,6 α)への結合が鳥型レセプター(シアル酸 2,3α)より有意になっていること、フェレットにおける気道伝播モデル実験から、ヒト由来 A(H7N9)ウイルスが鳥由来 A(H7N9)ウイルスより、ヒトに対する適応を高めていることが示唆されている²⁾。

さらに、最近になって、動物実験において、ヒトおよびニワトリから分離された高病原性ウイルスが、インフルエンザ感染のモデル動物であるフェレットにおいて低病原性ウイルスと同様に効率は良くないが飛沫感染で感染伝播すること、さらに一部のウイルスでフェレットに対して致死的な感染伝播を示す場合があることが報告された^{3,4)}。

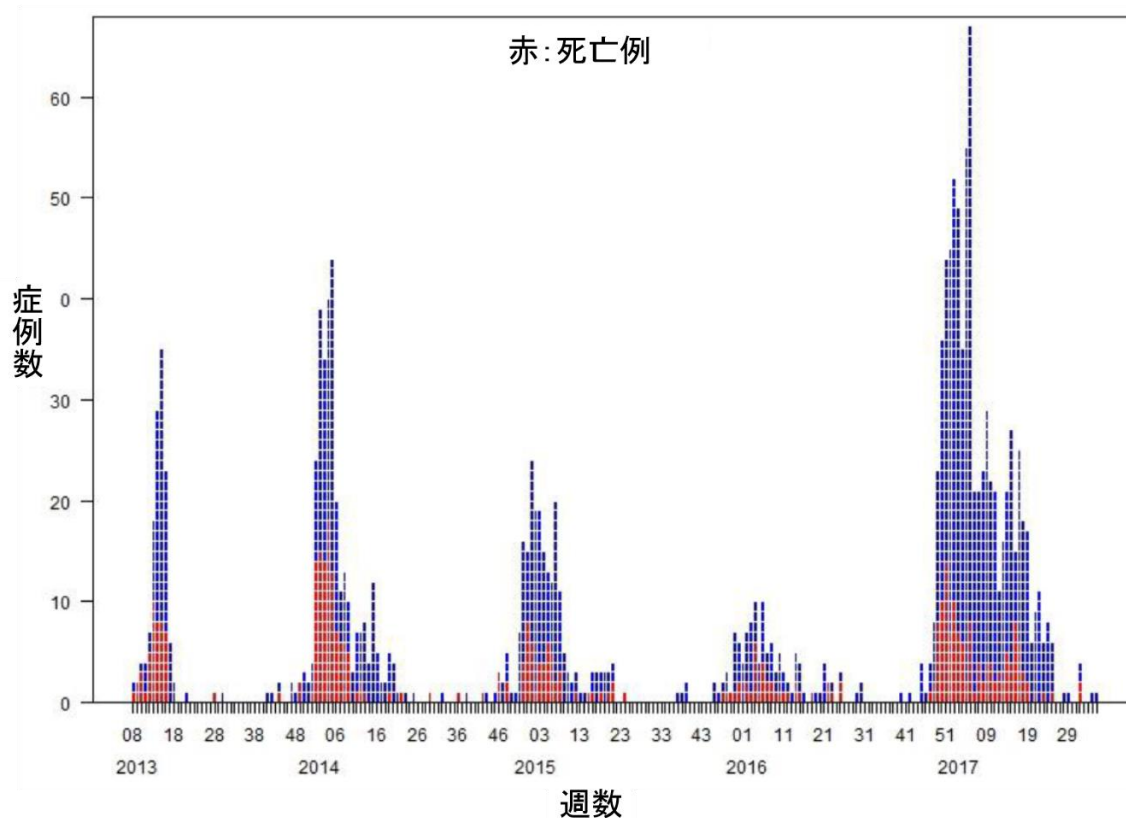
2015 年から 2016 年 5 月にかけて、中国では 14 例の鳥インフルエンザ A(H5N6)ウイルス感染症が検出され、そのヒト症例での高い致命率(71%)が報告されている。

また、2009 年 4 月に米国で新型のブタ由来のインフルエンザ A(H1N1)ウイルスが患者から分離され、これが 2009 年の新型インフルエンザ A(H1N1)発生の始まりであった⁵⁾。このウイルスはブタ由来、鳥由来、ヒト由来のウイルス遺伝子によるトリプル再集合体ウイルスであった。この新型インフルエンザウイルスの起源となった 2005～2009 年に北アメリカで発生したブタ由来のインフルエンザ A(H1)ウイルスによるヒト事例については、新型インフルエンザ A(H1N1)pdm09 ウイルスの出現まではあまり注目されなかった⁶⁾。

2011年には米国の5つの州でヒトのインフルエンザA(H3N2)vウイルスによるヒト症例が報告された⁷⁾。このウイルスは、米国で1990～2011年に北アメリカで発生したブタ由来のトリプル再集合体ウイルスとヒトインフルエンザA(H1N1)pdm2009ウイルスとの再集合体であった。さらに、2012年には10州において305例のインフルエンザA(H3N2)vウイルスによるヒト症例が報告された⁸⁾。これらの症例の5%が入院し、死亡は1例のみであった。

図Ⅱ-1

2017年9月27日時点でのヒトの鳥インフルエンザA(H7N9)週別報告数



2. 新型インフルエンザの発生予測の試み

このような、鳥、ブタ等動物由来のインフルエンザウイルスのヒト感染事例からは、次に出現する新型インフルエンザの発生を予測することは極めて困難と考えられる。しかしながら、これまでに新型インフルエンザ発生の可能性に関して、理論的に検討が行われている。

Rejmanekらは、ジーンバンクに登録されたインフルエンザAウイルスの亜型、分離地域、動物宿主のHA遺伝子配列の情報を解析し、21種類の亜型は病原性新型インフルエンザ発生の優先度の高い亜型と定義している(表Ⅱ-1)⁹⁾。また、著者らは登録されたインフルエンザAウイルス

ス亜型のウイルス塩基置換頻度を調査し、頻度の高い11のウイルス亜型の遺伝子変異頻度は、東アジア地域が北米地域より高いことを明らかにした。この結果は東アジアにおける新型ウイルスの発生のリスクが高いことを示唆している。

また、米国疾病予防管理センター（CDC）は、専門家の意見を体系的に統合する枠組みとして Influenza Risk Assessment Tool（IRAT）を開発した⁸⁾。IRATでは個々のウイルスの評価とその優先順位の設定に焦点を置いて解析している。IRATによっても次の新型インフルエンザ発生を予測することはできないが、新型インフルエンザ対策の方向性に根拠を与えることができるとされている。IRATには、持続的なヒト-ヒト感染の可能性とヒト-ヒト感染が持続した際の社会的インパクトという2つの評価分野が設定され、それぞれのリスク評価が行われている。

2011年11月時点でのH3N2vウイルスのヒト-ヒト感染伝播をおこすリスクスコア、社会的インパクトをおこすリスクスコアはいずれも中等度のリスク(5以上)とされていた。しかし、2012年にアウトブレイクが発生した時点では、多くの症例でブタとの接触歴があること、市中感染の証拠はないこと、国民における交差免疫の情報からヒト-ヒト感染伝播をおこすリスクスコア、社会的インパクトをおこすリスクスコアはいずれも中等度リスクから下方修正された。また、2013年の4月中旬における鳥インフルエンザA(H7N9)の継続的なヒト-ヒト感染伝播を起こすリスクスコアは6.2(中等度リスク)と評価され、2013年4月における予備評価の時より高い値を示した。一方、継続的なヒト-ヒト感染を起こした場合に社会的インパクトを起こすリスクスコアは7.0(中等度リスクの上限以下)であった。すなわち、鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスはヒト-ヒト感染伝播をおこすリスクスコア、社会的インパクトをおこすリスクスコアはいずれも中等度と評価されている。また、IRATの評価結果は、新しい疫学、ウイルス学等のデータが追加されるたびにリスクの再評価の必要があることを示唆している。しかしながら、IRATはウイルス及び宿主の特徴、環境および疫学といった多角的なウイルス関連情報について複数の専門家の評価が定量的に評価できる点で有用である。

表Ⅱ - 1 新型インフルエンザ発生の優先度の高いHA亜型(n=21)

| | | | | | | | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| H1N1 | H2N2 | H3N1 | H4N2 | H5N1 | H6N1 | H7N1 | H8N4 | H9N1 | H10N2 | H11N1 | H12N3 | H13N9 |
| H1N2 | H2N3 | H3N2 | H4N6 | H5N2 | H6N2 | H7N2 | | H9N2 | H10N4 | H11N2 | H12N4 | |
| | H2N7 | H3N3 | H4N8 | H5N3 | H6N3 | H7N3 | | | H10N7 | H11N6 | H12N5 | |
| | H2N8 | H3N6 | | H5N8 | H6N4 | H7N7 | | | | H11N9 | | |
| | H2N9 | H3N8 | | H5N9 | H6N6 | H7N8 | | | | | | |
| | | | | | H6N8 | H7N9 | | | | | | |

優先度の高いHA亜型(グレーの背景)は1つの国で3種類以上の宿主を持ち、少なくとも2カ国で報告と定義される(文献⁹⁾より改変)

3. おわりに

今後、動物由来のインフルエンザAウイルスの突然変異あるいは、遺伝子再集合体形成により、継続的なヒト-ヒト感染、すなわち新型インフルエンザ発生に繋がることも考えられる。しかしながら、次に出現する新型インフルエンザの発生を予測することは極めて困難である。世界中のヒト及び動物におけるインフルエンザAウイルス及び宿主の特徴、環境や疫学など幅広い知見を蓄積し、継続的に解析することが必要である。

文献

- 1) Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment, 25 July to 27 September 2017. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_09_27_2017.pdf?ua=1
- 2) Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, et al. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature* 2013; 501: 551-5
- 3) Imai M, Watanabe T, Kiso M, et al. A highly pathogenic avian H7N9 influenza virus isolated from a human is lethal in some ferrets infected via respiratory droplets. *Cell Host & Microbe*. 2017; 22:1-12
- 4) Shi J, Deng G, Kong H, et al. H7N9 virulent mutants detected in chickens in China pose an increased threat to humans. *Cell Res*. 2017 :1-13
- 5) Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Eng J Med* 2009; 361: 1-10
- 6) Shinde V, Bridge CB, Uyeki TM, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in human in the United States, 2005-2009. *N Eng J Med* 2009; 360: 2616-25
- 7) Lindstrom S, Garten R, Balish A, et al. Human infections with novel reassortant influenza A(H3N2)v viruses, United States, 2011. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 834-7
- 8) Jung MA, Epperson S, Biggerstaff M, et al. Outbreak of variant influenza A(H3N2) virus in the United States. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 1703-12
- 9) Rejmanek D, Hosseini PR, Mazet JAK, et al. Evolutionary dynamics and global diversity of influenza A virus. *J Virol* 2015; 89: 10993-1001
- 10) Troock SC, Burk SA, Cox NJ. [Development of framework for assessing influenza virus pandemic risk](#). *Emerg Infect Dis*. 2015; 21: 1372-8

(国立感染症研究所 感染症疫学センター 大石和徳)

Ⅲ. 重症度から見たインフルエンザの分類～外来での評価～

インフルエンザは、一般的には自然治癒することの多い比較的予後良好な疾患である。医療機関を受診する患者においても、その大部分は外来治療(主として抗インフルエンザ薬の投与)により軽快する。しかし一方では、重症化し死亡に至る例もある。

このため、インフルエンザの診療においては、まず外来(救急外来を含む)において患者の重症度を把握し、入院の要否、肺炎合併の有無を判断し、治療方針を決定することが重要である。このような外来での判断については、日本感染症学会がすでに基本的な方針¹⁾を示しているの、それを以下に引用する。この基本的な方針は、今後どのような新型インフルエンザが出現した場合でも応用可能な、現時点での基礎となるものと言える。

1. 重症度の観点からみたインフルエンザ患者の分類

日本感染症学会による、重症度の観点からみたインフルエンザ患者の分類を表Ⅲ - 1 に示す。

表Ⅲ - 1 重症度の観点からみたインフルエンザ患者の分類¹⁾

| | |
|------------------------|--|
| A 群 入院管理が必要とされる患者 | A-1 群: 重症で生命の危険がある患者: たとえば、昇圧薬投与や人工呼吸管理等の全身管理が必要な例、肺炎・気道感染による呼吸状態の悪化例、心不全併発例、精神神経症状や意識障害を含むその他の重大な臓器障害例、経口摂取困難や下痢などによる著しい脱水で全身管理が必要な例、などがこれにあたる。 |
| | A-2 群: 生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断される患者: A-1 群には該当しないが医師の判断により入院が必要と考えられる患者、合併症等により重症化するおそれのある患者、などがこれに当たる。なお、この群を、次の2群に分ける。 A-2-1群: 肺炎を合併している患者 A-2-2群: 肺炎を合併していない患者 |
| B 群 外来治療が相当と判断される患者 | 上記 A 群のいずれにも該当しないインフルエンザ患者 |

2. 患者群ごとの抗インフルエンザ薬の使用指針

日本感染症学会の推奨する抗インフルエンザ薬の使用指針を表Ⅲ - 2 に抜粋する。新型インフルエンザに対する具体的な使用方法については各論(Ⅳ、Ⅵ)で述べられる。

表Ⅲ - 2 群ごとに推奨される抗インフルエンザ薬とその注意事項¹⁾

| A 群. 入院管理が必要とされる患者 | |
|--|--|
| A-1 群: 重症で生命の危険がある患者 | |
| オセルタミビル(タミフル [®]) ペラミビル(ラピアクタ [®]) | 重症例での治療経験はオセルタミビルがもっとも多い。経口投与が困難な場合や確実な投与が求められる場合、また、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用を考慮する。その際、1 日1回600mg を投与し、重症度に応じて反復投与を考慮するが、副作用の発現等に十分留意しながら投与する(3日間以上反復投与した経験は限られている)。なお、A-1群では吸入の困難な患者が多いと考えられるため、吸入剤の投与は避けるべきである。 |
| A-2-1 群: 生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され、肺炎を合併している患者 | |
| オセルタミビル(タミフル [®]) ペラミビル(ラピアクタ [®]) | オセルタミビルの使用を考慮するが、経静脈補液を行う場合、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用を考慮する。なお、肺炎を合併しているこの群の患者では吸入剤の効果は限定されると考えられるため、吸入用製剤を投与適応から除外した。また、前述したように、ペラミビルの増量例や反復投与例における安全性は慎重に観察すべきである。 |
| A-2-2 群: 生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され、肺炎を合併していない患者 | |
| オセルタミビル(タミフル [®]) ペラミビル(ラピアクタ [®]) ザナミビル(リレンザ [®]) ラニナミビル(イナビル [®]) | オセルタミビルの使用を考慮するが、経静脈補液を行う場合、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用を考慮する。なお、吸入投与が可能な例ではザナミビル、ラニナミビルの投与も考慮する。また、前述したように、ペラミビルの増量例や反復投与例における安全性は慎重に観察すべきである |
| B 群. 外来治療が相当と判断される患者 | |
| オセルタミビル(タミフル [®]) ラニナミビル(イナビル [®]) ザナミビル(リレンザ [®]) ペラミビル(ラピアクタ [®]) | オセルタミビルやラニナミビルあるいはザナミビルの使用を考慮する。ラニナミビルは1回で治療が完結するので、医療機関で服用することにより確実なコンプライアンスが得られるが、吸入剤であるので吸入可能な患者に使用することを考慮する。経口や吸入が困難な場合や、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用も考慮できる。なお、外来での点滴静注や吸入投与に際しては患者の滞留時間も考慮し、特に診療所等で有効空間が狭い場合でも、飛沫感染予防策・空気感染予防策など他の患者等へのインフルエンザ感染拡散の防止策を考慮することが必要である。 |

引用文献

- 1) 社団法人日本感染症学会・新型インフルエンザ対策委員会. 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)～ http://www.kansensho.or.jp/guidelines/110301soiv_teigen.html

(防衛医科大学校 感染症・呼吸器内科 川名明彦)

IV. 肺炎合併のない新型インフルエンザの治療

本稿では、肺炎等の合併症のない症例の治療について解説するが、現時点で、新型インフルエンザとなる可能性のある、鳥インフルエンザ A(H7N9)、A(H5N1)を想定して述べる。患者の状態に応じて入院治療か外来治療を選択する。治療の中心はノイラミニダーゼ阻害薬の投与であり、対象は、①新型インフルエンザがウイルス分離や PCR 等のウイルス学的検査で確定したもの、②インフルエンザ様症状があり、迅速診断検査(イムノクロマト法、以下同)でインフルエンザ A が陽性であるがサブタイプが不明なもの、③インフルエンザ様症状があり、10 日以内に新型インフルエンザ流行地域への旅行歴あるいは新型インフルエンザ患者との密接な接触のあるものが考えられる¹⁾。

ノイラミニダーゼ阻害薬の投与は、発症よりできるだけ早期(48 時間以内)に開始すべきである。発症前に健常であった人にも治療は薦められるが、とりわけインフルエンザ合併症のリスクのある人(65 歳以上の高齢者、妊婦、免疫能低下を示すような基礎疾患を有するなど)には治療が重要であり、発症後 48 時間を超えていてもノイラミニダーゼ阻害薬の投与を開始すべきである²⁾。既に症状が改善している外来患者への投薬は臨床的判断によるが、無治療であっても今後の症状の変化を観察する必要がある²⁾。

1. 抗インフルエンザ薬

2009-2010 年のインフルエンザ A(H1N1)pdm09 によるパンデミックおよび季節性インフルエンザの臨床例のメタアナリシスにより、ノイラミニダーゼ阻害薬の早期投与による重症化抑制が認められている^{3,4)}。また、エジプトにおける A(H5N1)感染症に対して、ノイラミニダーゼ阻害薬の早期投与が有効であった⁵⁾。一方、ノイラミニダーゼ阻害薬の A(H7N9)ウイルスに対する効果を見た報告は未だ少ないが、実験室的には、オセルタミビルは A(H7N9)感染マウスに対して死亡減少効果を認め、特に 48 時間以内の投与が有効であった⁶⁾。中国での 111 例の A(H7N9)感染症症例の臨床経過をまとめた報告によると、97.3%の患者でオセルタミビルあるいはペラミビルの投与が行われたが、48 時間以内に投与されたのは 1 割に過ぎず、その効果は不定である⁷⁾。

以上の結果より、米国 CDC は A(H7N9)ウイルス感染症に対して、可能な限り早期のノイラミニダーゼ阻害薬投与を推奨している²⁾。オセルタミビルの治療経験が最も多いため、第一選択として推奨されるが、注射薬であるペラミビルの投与も可能である。合併症のない季節性インフルエンザではペラミビルの単回投与が薦められているが、新型インフルエンザについてはエビデンスが不十分なため、5 日間以上の投与を薦めている。外来での点滴静注に際しては患者の滞留時間を考慮し、飛沫感染予防策など他の患者へのインフルエンザ感染拡散の防止策を考慮することが必要である。なお、オセルタミビルは、10 代の若年者には原則として投与を差し控えるべきとされている。

A(H7N9)ウイルス感染症は高率に肺炎や呼吸不全を合併する⁷⁾。そのため、吸入薬であるザナミビル、ラニナミビルについては、肺炎病巣に確実に分布するかどうかのエビデンスがないため、現在のところ推奨されてはいない⁸⁾が、今後肺炎のない軽症例についての治療経験が蓄積されれば、選択肢として考えられる。また、気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患(COPD)等の慢性気道疾患を有している患者には、吸入薬の使用は推奨されない²⁾。

CDC のガイダンスおよび日本感染症学会の提言では、重症化が懸念される場合はノイラミニダーゼ阻害薬(オセルタミビル、ザナミビル)の倍量投与あるいは投与期間延長(10 日間)も選択肢として挙げているが、合併症のない A(H7N9)ウイルス感染症に対する抗ウイルス薬投与期間は、季節性インフルエンザ同様 5 日間としている²⁾(ノイラミニダーゼ阻害薬の倍量投与あるいは投与期間延長についてはⅥ参照)。中国で、A(H7N9)ウイルス感染患者に対する、オセルタミビル単独群と、オセルタミビル+ペラミビル併用群を比較した報告⁹⁾では、両群間に臨床経過の差異は認められなかったが、いずれも症状発生から平均 5 日間以上経過してからの投与である。

現在懸念されているのは、A(H7N9)ウイルスのノイラミニダーゼ阻害薬耐性化の問題である。中国において、オセルタミビル投与が奏功せず、重症の呼吸不全に陥った A(H7N9)ウイルス感染症患者で、ステロイド治療を受けていた 2 例より検出されたウイルスのノイラミニダーゼ遺伝子に変異が認められ耐性ウイルスとなっている¹⁰⁾。未だ少数例の報告なので、ノイラミニダーゼ阻害薬使用の方針が変更されるものではないが、今後の推移に留意する必要がある。

ファビピラビルは、新規に開発された抗ウイルス薬で RNA ポリメラーゼ阻害作用があり、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性となったインフルエンザに効果が期待できるが、副作用、特に胎児毒性のため、その使用には強い制限がかけられている(ファビピラビルについてはⅥ参照)。

抗ウイルス薬の種類と用法・用量を以下に示す(用量は成人量)。なお、実際の使用においては添付文書を参照すること。

(1) オセルタミビル(タミフル[®])

用法・用量： 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間内服

注意点：10 歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として使用を差し控える。使用する場合は投与中の異常行動について留意する。

(2) ペラミビル(ラピアクタ[®])

用法・用量： 通常、成人にはペラミビルとして 300 mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。合併症等により重症化するおそれのある患者には、1 日 1 回 600 mg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

注意点：未成年者については投与中の異常行動について留意する。

(3) ザナビル(リレンザ[®])

用法・用量：1回10mg(5mg プリスターを2 プリスター)を、1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

注意点：気管支攣縮の報告があり、気管支喘息や COPD の患者には推奨されない。未成年者については投与中の異常行動について留意する。乳製品に過敏症の既往のある患者への投与は注意する。

(4) ラニナビル(イナビル[®])

用法・用量：40mg を単回吸入投与する。

注意点：同効の吸入薬のザナビルにおいて、気管支喘息患者に使用した際に気管支攣縮の報告がみられているため気管支喘息や COPD の患者には推奨されない。また、単回吸入にて治療が終了するため、確実な吸入が求められる。未成年者については投与中の異常行動について留意する。乳製品に過敏症の既往のある患者への投与は注意する。

2. 抗菌薬

インフルエンザ感染症は、しばしば肺炎を含む細菌性呼吸器感染症を続発し、超過死亡の原因となる¹¹⁾。A(H7N9)ウイルス感染症は高率に呼吸不全を合併するので、肺炎合併例は原則入院加療が望ましいが、パンデミック期には軽症の細菌感染症合併例は外来治療の対象となりうる。インフルエンザ罹患後の続発性細菌性肺炎の原因菌として頻度の高いものは、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスであり、2009-2010年のインフルエンザ A(H1N1)pdm09 流行時に死亡した症例の検討でもこれらの菌種が多く認められた¹²⁾。抗菌薬投与は、これらの菌種を想定し、肺炎ガイドライン¹³⁾⁻¹⁶⁾等を参考として施行することとなる(細菌感染を合併した肺炎への対応はⅦ参照)。

わが国から、マクロライド系抗菌薬がインフルエンザ感染時の炎症を制御し、発熱や咳嗽等の症状を抑制することが報告されている¹⁷⁾⁻²⁰⁾。抗インフルエンザ薬との併用により効果が期待できる可能性がある。しかし、基礎疾患のない健常成人を対象にした多施設前向き臨床研究では、マクロライド系抗菌薬のノイラミニダーゼ阻害薬との併用は、発熱や咳嗽などの臨床症状を改善する効果のないことが確認され、そのサブ解析では受診時に咳嗽の発現していない患者群においてのみ、その後の咳嗽の持続期間が短縮されたと報告されている²¹⁾。また、肺炎のないインフルエンザ A 患者にオセルタミフルとアジスロマイシンを併用した場合は、タミフル単剤に比して、炎症

性サイトカインやケモカインの発現に差は見られなかったが、最高体温を抑制したとの報告²²⁾もあり、マクロライド系抗菌薬の併用効果に関しては、今後さらなる検討が必要である(マクロライド系抗菌薬についてはⅧも参照)。

3. 外来での経過観察

外来治療の場合は、抗インフルエンザ薬を処方の上、基本的に自宅安静とする。しかしながら、高熱が持続する場合、一旦下熱傾向を示した後に再び上昇するような場合、膿性痰が増加した場合、または呼吸困難が増強する場合は続発性の細菌性肺炎も含めた肺炎の可能性があるので再受診するように説明する。また、意識障害や全身倦怠感が強い場合も入院治療への切り替えを検討する。

引用文献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention: Interim guidance on case definition for investigations of human infection with avian influenza A (H7N9) virus in the United States. 2016-1-26
<http://www.cdc.gov/flu/avianflu/h7n9/case-definitions.htm>
- 2) Centers for Disease Control and Prevention: Interim guidance on the use of antiviral medications for treatment of human infections with novel influenza A viruses associated with severe human disease. 2016-5-26.
<http://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-treatment-guidance.htm>
- 3) Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 395-404.
- 4) Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2015; 385: 1729-37.
- 5) Nagai Y. A watershed in clinical outcomes of human infections with highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses: lessons from case-management in Egypt. *Rev Med Virol* 2012; 22: 351-3.
- 6) Baranovich T, Burnhaum AJ, Marathe BM, et al. The neuraminidase inhibitor oseltamivir is effective against A/Anhui/1/2013(H7N9) influenza virus in a mouse model of acute respiratory distress syndrome. *J Infect Dis* 2013; 209: 1343-53.
- 7) Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al.: Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 2277-85.
- 8) 日本感染症学会インフルエンザ委員会：鳥インフルエンザ A(H7N9)への対応 [暫定]. 2013-5-17
http://www.kansensho.or.jp/influenza/pdf/1305_teigen.pdf
- 9) Zhang Y, Gao H, Liang W, et al. Efficacy of oseltamivir-peramivir combination therapy compared to oseltamivir monotherapy for Influenza A (H7N9) infection: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2016 Feb 10;16:76.

doi: 10.1186/s12879-016-1383-8.

- 10) Hu Y, Lu S, Song Z, et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet* 2013; 381: 2273-9.
- 11) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.* 2008; 198: 962-70.
- 12) Centers of Disease Control and Prevention. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1071.
- 13) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会、東京, 2007.
- 14) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン委員会. 成人院内肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会、東京, 2008.
- 15) 日本呼吸器学会: 医療・介護関連肺炎(NHCAP)診療ガイドライン作成委員会. 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会. 東京, 2011.
- 16) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会. 成人肺炎診療ガイドライン 2017. 東京, 2017
- 17) Sato K, Suga M, Akaike T et al. Therapeutic effect of erythromycin on influenza virus-induced lung injury in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 853-7.
- 18) Yamaya M, Shinya K, Hatachi Y, et al. Clarithromycin inhibits type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 81-90.
- 19) 渡辺 彰. インフルエンザ流行予測とマクロライドの有効性. *日本胸部臨床* 2003; 62: 819-27.
- 20) 鈴木 悟. 小児におけるインフルエンザ感染症における抗ウイルス薬とマクロライド併用療法に関する臨床的検討. *Jpn J Antibiot* 2006; 59: 49-53.
- 21) Ishii H, Komiya K, Yamagata E, et al. Clarithromycin has limited effects in non-elderly, non-severe patients with seasonal influenza virus A infection. *J Infect* 2012; 64: 343-5.
- 22) Kakeya H, Seki M, Izumikawa K, et al. Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for influenza: a multicenter, open-label, randomized study. *ProS One* 2014; 14: e91923.

(倉敷中央病院呼吸器内科 石田 直)

V. 肺炎の診断と重症度評価

1. 肺炎合併のハイリスクとは

成人の季節性インフルエンザでは、一般に表 V-1 に示す因子が合併症のリスクとされる(順不同)¹⁾⁻⁴⁾。リスクを持つ患者は肺炎などの合併症を発症する可能性が高い。これらの因子は、新型インフルエンザにおいても肺炎合併のハイリスクと考えてよいと思われる⁵⁾。ただし年齢については新型インフルエンザでは高齢層だけがハイリスクとは限らない可能性もあり注意を要する⁶⁾。

表 V-1 合併症のハイリスク

- ・ 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)
- ・ 妊婦
- ・ 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

2. インフルエンザ肺炎の診断

肺炎とは、何らかの病原微生物が肺に侵入して肺実質の急性炎症をきたした状態と定義される。臨床的には発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛などの症状を呈し、血液検査でも急性炎症所見を認める。炎症の場が肺にある証拠として、胸部 X 線写真上新しく出現した浸潤影やすりガラス影が認められるが、脱水が著明な場合など陰影が明らかでないこともある。鑑別すべき疾患として、心原性肺水腫、種々の原因による気道の閉塞性陰影・無気肺、びまん性肺疾患(薬剤性肺炎、特発性間質性肺炎、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、器質化肺炎等)他が挙げられる⁷⁾。

インフルエンザ肺炎も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。

3. インフルエンザ肺炎の病型⁷⁾⁻¹⁰⁾。

インフルエンザ肺炎は通常以下の 3 型に分類することが多い。もちろん明確に分類できない症例もあり得るが、治療方針の決定に有用なため引用する。

(1) 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。季節性インフルエンザにおいては比較的まれとされる。インフルエンザ発症後 3 日間以内に急速に進行し、呼吸不全となる。発熱、呼吸困難、チアノーゼを認める。喀痰は少ないが血液混入痰を見ることがある。胸部画像では、両側性の網状影、すりガラス影や間質性陰影や浸潤影を見る。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。心肺疾患を持つ者や妊婦が多いが、若年者でも発症する。

(2) 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。本病型も、65 歳以上の高齢者など、合併症のハイリスク者に多い。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。気道からインフルエンザウイルスが検出され、また病原細菌(肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌が多い)も検出される(細菌感染を合併した肺炎への対応はⅦ参照)。

(3) 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。65 歳以上の高齢者など、合併症のハイリスク者に多い。発熱、咳嗽、膿性痰などの臨床症状、末梢血白血球数増加、CRP 陽性などの検査所見は、いずれも細菌性肺炎に一致する。胸部画像ではコンソリデーションを認める。この肺炎は、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 などの抗菌薬耐性菌が原因となるリスクが高まる。インフルエンザウイルス感染後時間が経過しているためウイルスは検出されないことも多い(細菌感染を合併した肺炎への対応はⅦ参照)。

4. 肺炎の重症度評価法

インフルエンザ肺炎の重症度について確立した評価法はまだないため、市中肺炎の重症度評価法を準用することが考えられる。

(1) IDSA/ATS による「重症市中肺炎の診断基準」

IDSA/ATS(米国感染症学会/米国胸部学会)の市中肺炎のガイドライン¹¹⁾は、「重症市中肺炎の診断基準(表V-2)」のうち、大基準のいずれか、もしくは小基準のうち3つを満たす症例は重症と判断し、直ちに集中治療室(ICU)での管理が必要であるとしている。

表V-2 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 $< 36^\circ C$) 輸液が必要な低血圧 |
| 判定 | 大基準のいずれか、もしくは小基準のうち3つを満たす症例は、重症であるため直ちにICUでの集中的な管理が必要。 |

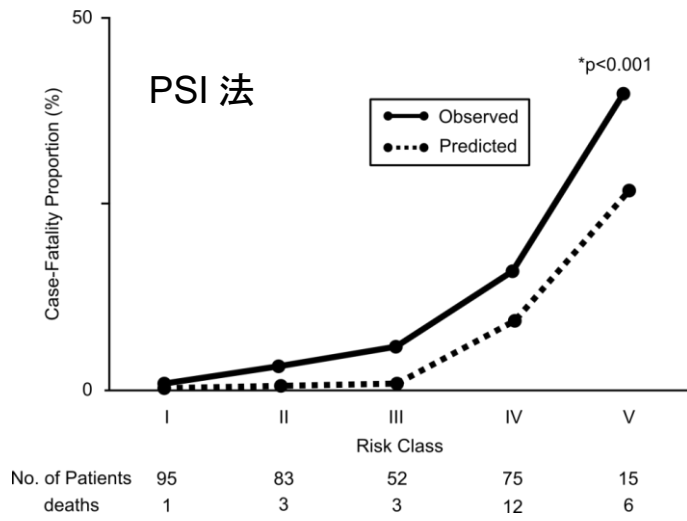
(2) 市中肺炎の予後予測ルール

市中肺炎の予後予測ルールとして国際的に汎用されているものに、PSI(pneumonia severity index)¹²⁾とCURB-65¹³⁾がある。また、わが国では日本呼吸器学会のA-DROP法^{8),14),15)}も用いられる。上記3種類の予測ルールの概要を表V-3に示す。いずれも該当するリスク項目が多いほど予後不良と評価される。これらの評価法はインフルエンザ肺炎にも応用可能と考えられるが、インフルエンザ肺炎の予後を必ずしも正確には反映しないとの報告もある¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。われわれも、2009年のパンデミック期に見られたインフルエンザ肺炎を上記3種類のルールで評価したところ、いずれも同じ重症度であればインフルエンザ肺炎のほうが一般的な市中肺炎より致死率が高かった¹⁹⁾(図V-1)。すなわち、これらの市中肺炎の予後予測方法は、インフルエンザ肺炎の重症度を過小評価する恐れがある点に注意が必要である。

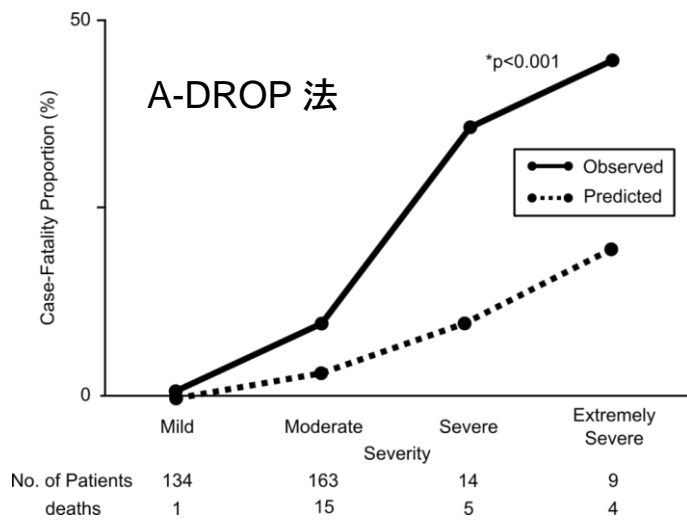
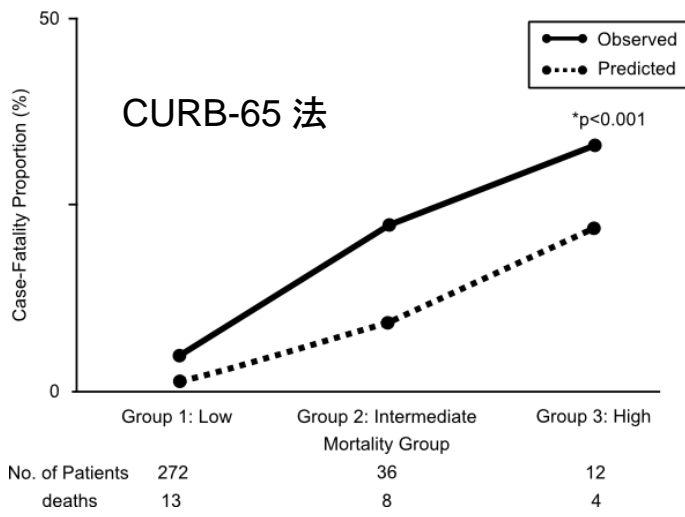
表 V-3 市中肺炎の予後予測ルールにおける評価項目

| | PSI ¹²⁾ | | CURB-65 ¹³⁾ | A-DROP ^{8),14),15)} |
|------|---|---|--|--|
| 患者背景 | 男性 女性 ナーシングホーム居住 | 年齢数 年齢数-10 +10 | 65歳以上 | 男性 70歳以上 女性 75歳以上 |
| 合併症 | 悪性腫瘍 肝疾患 うっ血性心不全 脳血管障害 腎疾患 | +30 +20 +10 +10 +10 | | |
| 身体所見 | 精神状態の変化 呼吸数>30回/分 収縮期血圧<90mmHg 体温<35°Cか>40°C 脈拍数>125回/分 | +20 +20 +20 +15 +10 | 混迷 呼吸数 30/分以上 収縮期血圧 90mmHg 未満 拡張期血圧 60mmHg 未満 | 脱水 意識障害 収縮期血圧 90mmHg 以下 |
| 検査値 | 動脈血 pH<7.35 BUN>30mg/dL Na<130 mEq/L 血糖値>250mg/dL Ht<30% PaO ₂ <60Torr 胸水の存在 | +30 +20 +20 +10 +10 +10 +10 | BUN 7mmol/L 以上 | BUN 21mg/dL 以上 SpO ₂ 90%以下 (PaO ₂ 60Torr 以下) |
| 判定 | 合計点数 90点以下:軽症 91~130点:中等症 130点以上:重症 | | 0~1:軽症 2:中等症 >3:重症 | 0:軽症 1~2:中等症 3:重症 4~5:超重症 (ショックは1項目で超重症) |

図 V-1



実線: インフルエンザ肺炎
破線: 市中肺炎



引用文献

- 1) Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 1003-32
- 2) CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the advisory committee on immunization practices – United States, 2013-2014. *MMWR.* 2013; 62: 1-43
- 3) Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA.* 2009; 302: 1896-1902
- 4) Chaves SS, Aragon D, Bennett N, et al. Patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza during the 2010–2011 influenza season: exploring disease severity by virus type and subtype. *J Infect Dis.* 2013; 208: 1305-14
- 5) Gao H-N, Lu H-Z, Cao B, et al. Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9) Virus Infection. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2277-85
- 6) WHO. Update: WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection, 25 November 2003 – 24 November 2006. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007; 82: 41-8
- 7) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 東京, 2007
- 8) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会. 成人肺炎診療ガイドライン 2017. 東京, 2017
- 9) Luria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest.* 1959; 38: 213-65.
- 10) Treanor JJ. Influenza (including avian influenza and swine influenza). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser M, ed. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 2000-24
- 11) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *CID.* 2007; 44: S27-72
- 12) Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997; 336: 243-50.
- 13) Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58: 377-82.
- 14) The committee for The Japanese Respiratory Society guidelines for the management of respiratory infections. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults, revised edition. *Respirology.* 2006; 11(Suppl 3): S79-133
- 15) Kohno S, Seki M, Watanabe A and the CAP study group. Evaluation of an assessment system for the JRS 2005: A-DROP for the management of CAP in adults. *Intern Med.* 2011; 50: 1183-91
- 16) Muller MP, McGeer AJ, Hassan K, et al. Evaluation of pneumonia severity and acute physiology scores to predict ICU admission and mortality in patients hospitalized for influenza. *PLoS One.* 2010; 5: e9563

- 17) Bjarnason A, Thorleifsdottir G, Love A, et al. Severity of influenza A 2009 (H1N1) pneumonia is underestimated by routine prediction rules. Results from a prospective, population-based study. *PLoS One*. 2012; 7: e46816
- 18) Pereira JM, Moreno RP, Matos R, et al. Severity assessment tools in ICU patients with 2009 influenza A (H1N1) pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 1040-8
- 19) Fujikura Y, Kawano S, Kouzaki Y, et al. Mortality and severity evaluation by routine pneumonia prediction models among Japanese patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia. *Respir Investig*. 2014; 52: 280-7

(防衛医科大学校 感染症・呼吸器内科 川名明彦)

VI. 肺炎を合併した場合の抗インフルエンザ薬の使用

1. 抗インフルエンザ薬の選択

(1) ノイラミニダーゼ阻害薬

臨床的に用いられる抗インフルエンザ薬には、M2蛋白阻害薬(アマンタジン)とノイラミニダーゼ阻害薬があるが、アマンタジンはA型インフルエンザウイルスに耐性かつB型には活性を有しないため、現実的にはノイラミニダーゼ阻害薬が選択される¹⁾⁻⁴⁾。ノイラミニダーゼ阻害薬はA型、B型いずれにも有効である。

現在わが国で使用可能なノイラミニダーゼ阻害薬には、経口薬のオセルタミビル(タミフル[®])、吸入薬のザナミビル(リレンザ[®])とラニナミビル(イナビル[®])ならびに点滴静注薬のペラミビル(ラピアクタ[®])の4種類があり、患者背景を考慮して適切な薬剤を選択する¹⁾⁻³⁾。肺炎を合併している患者においては、吸入薬の効果は限定されると考えられるため、内服薬か点滴静注薬が推奨される³⁾。各薬剤の特性や基本的な使用方法についてはIV参照のこと。

オセルタミビル、ペラミビルではウイルスのNA蛋白のH275Y変異などにより耐性株の報告もあるため、インフルエンザ流行株の最新情報に注意し、治療薬選択の参考にする(H275Y 変異株でも、臨床的には有効であったとするデータもある^{1),5)})。

ノイラミニダーゼ阻害薬は、発症後48時間以内の投与が推奨され^{1)-3),6)}、肺炎を合併したインフルエンザではより早期の投与が重要である。インフルエンザ流行期において、臨床的にインフルエンザの可能性が高いと判断した患者については、迅速診断検査の結果が陰性であっても、直ちに抗インフルエンザ薬の投与を開始する^{2),7)}。

オセルタミビルは、10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として使用を差し控える。使用する場合は投与中の異常行動について留意する。また、ペラミビル、ザナミビル及びラニナミビルについても未成年者の投与中の異常行動について留意する。

(2) ファビピラビル

ファビピラビル(アビガン[®])はRNAポリメラーゼ阻害薬である。本剤は、他の抗インフルエンザ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である。本剤は動物実験において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への投与は禁忌である。また、治療に先立ち、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など、その使用にあたり厳しい

制限が設けられている。国が示す当該インフルエンザウイルスへの対策を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用する。

2. 患者の重症度と抗インフルエンザ薬投与の実際

肺炎合併のない新型インフルエンザの治療についてはⅣで述べられているので、ここでは肺炎を合併し、入院管理が必要と判断される成人患者について記す。なお、実際に使用の際は必ず添付文書を参照のこと。

(1) 生命に危険は迫っていないと判断される患者

(2)に該当しない患者。

- ・ オセルタミビル(タミフル[®]): 1回75mgを1日2回、5日間経口投与
または
- ・ ペラミビル(ラピアクタ[®]): 300mgを15分以上かけて単回点滴静注^{2),3)}。
または
- ・ ペラミビル(ラピアクタ[®]): 1日1回600mgを15分以上かけて単回点滴静注(合併症等により重症化するおそれがある患者に対して^{2),3),8),9)})。合併症のハイリスクについては表Ⅴ-1参照。

(2) 重症で生命の危険があると判断される患者

日本感染症学会の提言³⁾では、「昇圧薬投与や人工呼吸管理等の全身管理が必要な例、心不全併発例、精神神経症状や意識障害を含むその他の重大な臓器障害例、経口摂取困難や下痢などによる著しい脱水で全身管理が必要な例」を、生命の危険がある状態の例としている。その他、IDSA/ATSの重症市中肺炎の診断基準(表Ⅴ-2)や、市中肺炎の予後予測ルール(表Ⅴ-3)において重症と判断される例はこのカテゴリーに含まれる。なお、このような市中肺炎の予後予測方法をインフルエンザ肺炎に当てはめた場合、重症度を過小評価する可能性がある点に注意する(図Ⅴ-1)。

- ・ オセルタミビル(タミフル[®]): 1回75mgを1日2回、5日間経口投与
または
- ・ ペラミビル(ラピアクタ[®]): 1日1回600mgを15分以上かけて単回点滴静注、症状に応じて連日反復投与^{2),3),6),8),9)}。
または
- ・ ファビピラビル(アビガン[®])^{1),10)}: 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日間とすること。

ペラミビルの連日投与は、3日間以内が目安となるが、5日間以内は許容されよう^{8),9)}。5日を超えて10日間までの投与に関しては、副作用が増加する傾向があるため慎重に行う⁹⁾。なお、他の抗インフルエンザ薬の前投薬があった場合や48時間以降での投与開始症例でも、効果を示す可能性がある⁹⁾。ファビピラビルについては上述のとおり、他の抗インフルエンザ薬が無効または効果不十分な場合にのみ選択肢となる。

3. 抗インフルエンザ薬の併用や増量、投与期間の延長についての考察

既存のノイラミダーゼ阻害薬の併用による相乗効果のエビデンスは存在しない。オセルタミビルとザナミビルの併用は、それぞれの単独使用と有効性に差はなかった¹¹⁾。

ノイラミダーゼ阻害薬を増量したり、投与期間を延長したりすることでインフルエンザの予後が改善するか否かについてはこれまでエビデンスが整理されていなかった。このため、厚生労働省研究班(谷口ら¹²⁾⁻¹⁵⁾)により検討された結果、少なくともオセルタミビルに関しては、常用量の倍量・倍期間投与の有効性の証拠は現在までのところ無いと結論付けられた。従って、本ガイドラインでも倍量・倍期間投与を推奨していない。参考として本研究班が検討した論文¹⁶⁾⁻²⁰⁾を引用文献に示した。

引用文献

- 1) 厚生労働省. 平成28年度 今冬のインフルエンザ総合対策について. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/influenza/index.html>
- 2) 日本感染症学会/日本化学療法学会 JAID/JSC呼吸器治療ガイドライン-呼吸器感染症- 日本化学療法学会雑誌 2014; 62: 1-109
- 3) 一般社団法人日本感染症学会. 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)～. http://www.kansensho.or.jp/guidelines/110301soiv_teigen.html
- 4) CDC Update: drug susceptibility of swine –origin influenza A (H1N1) virus 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 433-5.
- 5) Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, et al Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 5267-76.
- 6) Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. CMAJ. 2010; 182: 257-64.
- 7) Chratrang C, Leeflang MM, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 156: 500-11.
- 8) Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in

- high-risk patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:2803-12.
- 9) Ison MG, Fraiz J, Heller B, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. *Antivir Ther.* 2013; 19: 349-61.
 - 10) Sidwell RW, Barnard DL, Day CW, et al. Efficacy of orally administered T-705 on lethal avian influenza A (H5N1) virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:845-51
 - 11) Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med.* 2010; 7, :e1000362.
 - 12) 「感染症発生時の公衆衛生対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究」(研究代表者:谷口清州) 平成 28 年度 厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
 - 13) 分担研究「新型インフルエンザに対する公衆衛生対策・感染対策に関する検討」(研究分担者:田辺正樹、研究協力者:西村秀一、田村大輔) 平成 28 年度 厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
 - 14) 「新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネージメントに資する感染症のリスク評価及び公衆衛生的対策の強化に関する研究」(研究代表者:谷口清州)平成 29 年度 厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
 - 15) 分担研究「新型インフルエンザに対する抗ウイルス薬備蓄に関する系統的評価のエビデンスの検討」(研究分担者:田辺正樹、研究協力者:西村秀一、田村大輔)平成 29 年度 厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
 - 16) South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ.* 2013, 346:f3039.
 - 17) Flannery AH, et. al. Oseltamivir Dosing in Critically Ill Patients With Severe Influenza. *Ann Pharmacother.* 2014 48(8):1011-1018.
 - 18) Noel ZR, et. al. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza . *J Intensive Care Med.* 2016 in press
 - 19) Welch SC, et. al. High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2015 41(7):1365-6.
 - 20) Lee N, et. al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clin Infect Dis.* 2013, 57(11):1511-9.

(東北医科薬科大学病院 感染症内科・感染制御部 関 雅文)

VII. 細菌感染を合併した肺炎への対応

重症のインフルエンザ症例において細菌性肺炎の合併が高頻度で見られることは良く知られている¹⁾。2009年の新型インフルエンザ A(H1N1)pdm09 大流行時にも多数の疫学解析が実施され、細菌性肺炎合併の重要性が改めて確認された。本項では、インフルエンザに合併する細菌性肺炎の頻度、病原体の疫学、発症病態と重症化メカニズム、さらに併用される抗菌薬の必要性和その実際について概説する。

1. インフルエンザに合併する細菌性肺炎の頻度

1918年のインフルエンザ大流行時(スペインかぜ)の8,000例を超える死亡例の解析からそのほとんどの症例において細菌性肺炎の合併がみられていたことが報告されている²⁾。しかし、その当時はインフルエンザウイルス自体が見つからない時代であり、またペニシリンなどの抗菌薬の導入前の事象であることを考慮しておかなければならない。さらに最近では、オセルタミビル、ザナミビルをはじめとする多数の抗インフルエンザ薬の臨床応用が進み、インフルエンザの疫学

表VII-1. 2009年 新型インフルエンザ(H1N1)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 | 文献 |
|------|---------------------|-----------------|---|----|
| ICU例 | アルゼンチン | 80/325例 (25%) | <i>S. pneumoniae</i> | 3 |
| | カナダ | 41/168例 (24%) | <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> | 4 |
| | スペイン | 113/645例 (18%) | <i>S. pneumoniae</i> | 5 |
| | 米国 | 207/683例 (30%) | <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> | 6 |
| | 米国 | 46/1088例 (4%) | <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> | 7 |
| | オーストラリア ニュージーランド | 140/689例 (20%) | 記載なし | 8 |
| 剖検例 | 米国 | 18/33例 (55%) | <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> | 9 |
| | 米国 | 22/77例 (29%) | <i>S. pneumoniae</i> | 10 |
| | ブラジル | 8/21例 (38%) | <i>S. pneumoniae</i> | 11 |

に大きなインパクトを与えていることが推察される。このような状況の中で 2009 年に A(H1N1)pdm09 の世界的な流行が発生した。表Ⅶ-1 に 2009 年の新型インフルエンザ流行時の細菌性肺炎の合併頻度に関する代表的な報告をまとめて示した。報告ごとにかんがりのばらつきが認められているが、ICU での管理が必要となった重症例においては 4~30%³⁾⁻⁸⁾、剖検例では 29~55%⁹⁾⁻¹¹⁾で細菌性肺炎の合併がみられている。これらの疫学情報は、“スペインかぜ”の時代に見られたものとは異なるものの、今日においても重症のインフルエンザにおいて細菌性肺炎は重要な合併症の 1 つであることを示している。

2. インフルエンザに合併する肺炎の分類と原因菌

インフルエンザに関連する肺炎は大きく3群に大別することができる。すなわち、(1)インフルエンザウイルスによる肺炎(原発性インフルエンザウイルス肺炎)、(2)インフルエンザ経過中に合併する細菌性肺炎(ウイルス細菌混合性肺炎)、(3)インフルエンザ治癒(軽快)後に発症する細菌性肺炎(二次性細菌性肺炎)、である(Vも参照)。

(2)に関しては、インフルエンザ症状の出現から 5.2 日、インフルエンザ感染から約 6 日で発症することが多いとされている⁶⁾。この時期は呼吸器系におけるインフルエンザウイルスの増殖と一致し、ウイルスによる気道細胞傷害と相まって続発する細菌感染のリスクが増加する(後述)。原因病原体としては肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、A 群溶血性連鎖球菌などのグラム陽性球菌が重要である³⁾⁻¹¹⁾。また近年、欧米を中心に増加している市中感染型 MRSA を原因とするインフルエンザ合併肺炎例が散見されており注意しなければならない¹²⁾⁻¹⁴⁾。

(3)は、インフルエンザは改善傾向にある中で、経過中の挿管処置、抗菌薬投与などの医療行為と関連して二次的な細菌性肺炎の合併がみられるものである。この場合には、院内肺炎の要素が強くなり、上述した口腔内のグラム陽性球菌に加え、緑膿菌、アシネトバクター、腸内細菌、MRSA などの抗菌薬耐性菌が原因となるリスクが高まる^{15),16)}。また頻度は低いものの、インフルエンザ後にアスペルギルスなどの真菌感染症の合併がみられることにも注意する必要がある^{17),18)}。

3. 細菌性肺炎の合併および重症度を増加させる因子

健康人のインフルエンザは、そのほとんどは合併症なく自然軽快する。若年者のインフルエンザにおける細菌性肺炎の合併頻度は約 0.5%であり、高齢者および何らかの易感染性要因を有

する宿主ではこれが約 2.5%に増加することが報告されている¹⁹⁾。一般に、細菌性肺炎を含めインフルエンザにおける合併症を増加させる因子としては、65 歳以上の高齢、5 歳以下の小児、妊娠、肥満(BMI \geq 40)、感染防御能の低下を来す基礎疾患(慢性閉塞性肺疾患、心血管疾患、肝・腎・神経疾患、免疫抑制剤投与)などが重要である²⁰⁾。また、上気道における肺炎球菌や黄色ブドウ球菌の保菌がインフルエンザの重症化、ICU 管理に関連することが報告されている^{21),22)}。特に市中感染型 MRSA による肺炎を合併した場合、重症化傾向が強いことが報告されている¹²⁾⁻¹⁴⁾。

4. インフルエンザに合併する細菌性肺炎の臨床的特徴

原発性インフルエンザウイルス肺炎とウイルス細菌混合性肺炎の症状(発熱、咳嗽、呼吸困難、筋肉痛)や胸部 X 線所見は類似しており、両者の鑑別はしばしば困難である^{4),6)}。細菌性肺炎の合併の確定診断のためには下気道検体の採取が重要となるが、全身状態が悪く、低酸素血症を呈する症例では下気道検体が採取できない症例も多い。血液培養から肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、A 群溶血性連鎖球菌が分離された場合の診断的価値は高いが、その頻度は必ずしも高くない。肺炎球菌性肺炎の診断には尿中抗原が有用である。しかし全ての莢膜型の肺炎球菌感染症を診断できないこと、またいったん陽性になった症例では長期間にわたって陽性が持続すること、小児においては偽陽性が多いことなどが知られている。一方、細菌感染を合併したインフルエンザにおいては、ショックの合併や人工呼吸器装着の割合が高く、長期の ICU 入院が必要となることが多い⁶⁾。前述したように、市中感染型 MRSA による肺炎を合併した場合の予後は不良である。Gillet らは 50 例の Panton-Valentine leukocidin 陽性の市中感染型 MRSA による肺炎症例を解析し、その死亡率が 56%であったこと、気道出血、紅皮症、白血球減少が予後不良因子であったことを報告している²³⁾。

これに対して、インフルエンザ軽快後にみられる二次性細菌性肺炎の診断は比較的容易である。多くの症例では全身状態の一時的な軽快ののち発熱、悪寒・戦慄、膿性痰、胸痛、呼吸困難などの症状がみられる。喀痰・気管支洗浄液などの呼吸器検体から上述したグラム陰性菌や耐性菌が分離された場合には、汚染菌か原因菌かの判断を含め分離菌の病原的意義を慎重に判断する必要がある。

5. 合併する細菌性肺炎の発症病態と重症化メカニズム

インフルエンザウイルスが細菌性肺炎の合併を助長することは、動物実験モデルを用いて詳細に検討されている²⁴⁾。何れの報告においても、インフルエンザの先行感染が肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、A 群溶血性連鎖球菌による感染症を増悪させることが確認されている。細菌感染への感受性亢進のメカニズムとしては、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などが重要である。Pittet らは、インフルエンザ感染による線毛運動の減弱が肺炎球菌のクリアランスを障害することを報告している²⁵⁾。また Kash らは、2009 年に流行した A(H1N1)pdm09 株と肺炎球菌の混合感染系において、先行するウイルス感染が気道上皮細胞の再生・修復を抑制することを報告した²⁶⁾。Peltola らは、ウイルスの産生するノイラミニダーゼが気道上皮細胞のシアル酸を切断し、細菌の付着を増幅することを報告している²⁷⁾。これに関連して、インフルエンザ感染後の肺炎球菌性肺炎に対してノイラミニダーゼ阻害剤の併用が肺炎の発症率を低下させ、生存率を高めることがマウス感染モデルで証明された²⁸⁾。これらの事実は、抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ阻害剤が細菌による 2 次感染を抑制する可能性を示唆しており興味深い。

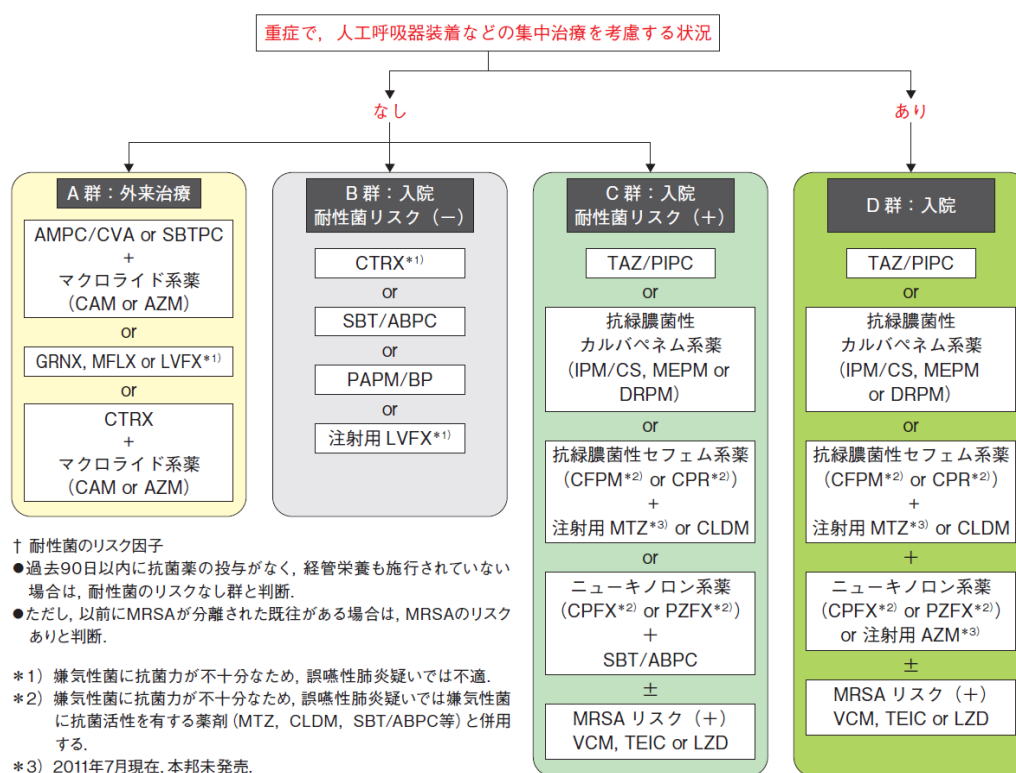
インフルエンザ軽快(治癒)後の細菌感染に対する感受性の亢進に関してもいくつか報告がみられる。インフルエンザ感染治癒後 14 日目に肺炎球菌を感染させると、コントロール群に比べ優位に高い肺内 IL-10 の産生がみられ、これが致死感受性の亢進に関与していることが報告されている²⁹⁾。また、インフルエンザ感染ののち数か月経過したマウスにおいて、Toll-like 受容体シグナルの減弱、好中球遊走の低下が認められている³⁰⁾。これらの動物実験における成績は、インフルエンザ感染を受けた宿主においては比較的長期間にわたって細菌性肺炎に対する感受性亢進が持続している可能性を示すものである。

6. 合併する細菌感染症に対する抗菌薬療法

インフルエンザに肺炎を合併して入院が必要な症例においては、細菌性肺炎合併の診断の有無に関わらず、入院後直ちに抗菌薬療法を開始することが重要である。前述したように、インフルエンザに合併する細菌性肺炎の原因としては肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、A 群溶血性連鎖球菌などのグラム陽性球菌が重要である。欧米では初期抗菌薬としてレスピラトリーキノロンあるいはβ-ラクタム系薬+マクロライド系薬が推奨されている。重症例や市中感染型 MRSA による壊死性肺炎(気道出血、胸水、白血球減少、ARDS)を疑う症例においては入院時からバンコマイシンあ

るいはリネゾリドの併用投与が考慮される²³⁾。また高齢、長期療養型施設入所、透析、免疫抑制剤投与など医療介護関連肺炎としてのリスクが高い宿主においては、緑膿菌、腸内細菌、アシネトバクターなどのグラム陰性菌や MRSA などの耐性菌を考慮した抗菌薬療法を行う。本邦においては日本呼吸器学会が市中肺炎、院内肺炎、医療・介護関連肺炎の診療のガイドラインを出版しており、これらを参考に抗菌薬を選択する³¹⁾⁻³⁴⁾。図Ⅶ-1に医療・介護関連肺炎診療ガイドラインにおける抗菌薬の選択の例を示した³³⁾。呼吸器検体、血液などから原因菌と考えられる病原体が分離された場合には、その抗菌薬感受性試験結果をもとにより適切な抗菌薬へと de-escalation することが望ましい。

図Ⅶ-1. 医療・介護関連肺炎における抗菌薬の選択フローチャート³³⁾



引用文献

- 1) Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. JAMA 2013; 309: 275-82
- 2) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis. 2008; 198: 962-70
- 3) Estenssoro E, Rios FG, Apezteguía C et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 41-8

- 4) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302:1872-9
- 5) Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest*. 2011; 139:555-62
- 6) Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med*. 2012;40:1487-98
- 7) Louie JK, Acosta M, Winter K et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302:1896-902
- 8) ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, Seppelt I et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009;361:1925-34
- 9) Gill JR, Sheng ZM, Ely SF et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:235-43
- 10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:1071-4
- 11) Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:72-9
- 12) Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS. et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis*. 2006;12: 894-9
- 13) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza--Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *MMWR* 2007;56: 325-9
- 14) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe coinfection with seasonal influenza A (H3N2) virus and *Staphylococcus aureus*--Maryland, February-March 2012. *MMWR* 61: 289-91
- 15) Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C. et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 41-8
- 16) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S. et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009; 361: 680-9
- 17) Fischer JJ, Walker DH. Invasive pulmonary aspergillosis associated with influenza. *JAMA*. 1979;241:1493-4
- 18) Lewis M, Kallenbach J, Ruff P, Zaltzman M, Abramowitz J, Zwi S. Invasive pulmonary aspergillosis complicating influenza A pneumonia in a previously healthy patient. *Chest*. 1985;87:691-3
- 19) Metersky ML, Masterton RG, Lode H et al. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis*. 2012;16: e321-31
- 20) Fiore AE, Uyeki TM, Broder K et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-8):1-62

- 21) Palacios G, Hornig M, Cisterna D et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. PLoS One. 2009; 4(12):e8540
- 22) Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. J Infect Dis. 2008; 197: 1226-34
- 23) Gillet Y, Vanhems P, Lina G et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis. 2007; 45: 315-21
- 24) van der Sluijs KF, van der Poll T, Lutter R et al. Bench-to-bedside review: bacterial pneumonia with influenza - pathogenesis and clinical implications. Crit Care. 2010; 14: 219, DOI: 10.1186/cc8893
- 25) Pittet LA, Hall-Stoodley L, Rutkowski MR et al. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010;42: 450-60
- 26) Kash JC, Walters KA, Davis AS et al. Lethal synergism of 2009 pandemic H1N1 influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* coinfection is associated with loss of murine lung repair responses. MBio. 2011;2. pii: e00172-11
- 27) Peltola VT, Murti KG, McCullers JA. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. J Infect Dis. 2005; 192: 249-57
- 28) McCullers JA. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. J Infect Dis. 2004; 190: 519-26
- 29) van der Sluijs KF, van Elden LJ, Nijhuis M et al. IL-10 is an important mediator of the enhanced susceptibility to pneumococcal pneumonia after influenza infection. J Immunol. 2004; 172:7603-9
- 30) Didierlaurent A, Goulding J, Patel S et al. Sustained desensitization to bacterial Toll-like receptor ligands after resolution of respiratory influenza infection. J Exp Med. 2008; 205:323-9
- 31) 日本呼吸器学会. 成人院内肺炎診療ガイドライン 2006 年
- 32) 日本呼吸器学会. 成人市中肺炎診療ガイドライン 2007 年
- 33) 日本呼吸器学会. 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン 2011 年
- 34) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会. 成人肺炎診療ガイドライン 2017. 2017 年

(東邦大学医学部 微生物・感染症学講座 舘田一博)

VIII. 肺炎に対するその他の薬物療法

インフルエンザ A(H1N1)pdm09、A(H5N1)、A(H7N9)によるウイルス性肺炎は宿主の過剰な免疫応答によるサイトカインストームに起因しており、病理組織学的にはびまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage; DAD)、臨床像としては ARDS の病態を呈する¹⁻⁴⁾。インフルエンザに伴う肺炎の治療は抗インフルエンザ薬や抗菌薬が基本であるが、実際の臨床現場では重症のインフルエンザ肺炎に対して、宿主の過剰な炎症を制御する目的で副腎皮質ステロイド薬、マクロライド系抗菌薬、スタチンおよび好中球エラスターゼ阻害薬などの抗炎症薬を使用することがある。

現時点におけるこれらのウイルス性肺炎に対する抗炎症薬の臨床的有用性の報告は、A(H1N1)pdm09 をはじめとする A(H1N1)による肺炎に対する副腎皮質ステロイド薬やマクロライド系抗菌薬の臨床研究が主体であるが、研究のデザインや結果は多様であり抗炎症薬の適応の是非については未だ議論のあるところである。また、ウイルス性肺炎に合併する細菌性肺炎あるいは二次性細菌性肺炎におけるこれら抗炎症薬の有用性についても大規模な質の高い臨床研究は少なく、明確な結論は得られていない。従って、実際には市中肺炎や敗血症、ARDS、あるいは重症インフルエンザウイルス感染症に対する副腎皮質ステロイド薬、マクロライド系抗菌薬およびスタチンの有用性の報告を参考にして抗炎症薬の適応を決定することが多い。

1. 副腎皮質ステロイド薬

(1) ウイルス性肺炎

ウイルス性肺炎を合併した A(H1N1)pdm09 感染症における多施設共同後向き観察研究では、発症から 72 時間以内にステロイド薬が投与された群あるいは 72 時間以降に投与された群は非投与群に比して、重症化しやすかったと報告されている⁵⁾。また 4 つの観察研究をまとめた報告によるとステロイド薬投与群は、①入院死亡を増加させる傾向がある、②死亡率に差がなかった、③90 日後の死亡率が高い、④人工呼吸管理期間や ICU 滞在日数が長くなり細菌性肺炎を起こしやすくなった、など、ステロイド薬の有効性を疑問視している⁶⁾。23 の観察研究をまとめた結果では、総計 6,650 人(2,515 名が ICU 管理)のほとんどが ARDS や肺炎を合併した A(H1N1)pdm09 患者において、2404 患者にステロイド薬が使用(使用量は様々)されていたが、ステロイド薬使用群のほうが予後不良であり、喘息患者に限っては重症化や死亡を抑制していたと報告されている⁷⁾。また、A(H7N9)によるウイルス性肺炎で ARDS を発症した 3 例に対してステロイド薬が使用されていたが、3 例とも死亡している⁸⁾。さらに 14 例の A(H7N9)インフルエンザ感染症のうち 4 例にステロイド薬を使用しているが、その有用性は明らかでなく、むしろウイルス量の増加やウイルスの変異に関与することが示唆されている⁹⁾。最近の報告でも、A(H7N9)インフルエンザ肺炎による 288 例の入院症例において、ステロイド薬使用(80mg /日 methylprednisolone 換算で発症後

約 7 日間投与)症例は非使用症例に比して 60 日死亡が有意に高く(補正ハザード比、1.98; 95%CI, 1.03-3.97; p=0.04)、特に高用量(150mg/日 methylprednisolone 換算)投与群において 30 日および 60 日死亡が有意に高く、ウイルスのシェディング時間も長くなったと報告されている¹⁰⁾。A(H5N1)によるインフルエンザ肺炎 26 例における死亡群と生存群の比較では、死亡群でステロイド薬の投与期間が短かったとしているが、死亡群では ARDS を呈した症例が多く、また抗インフルエンザウイルス薬を投与されていない症例が多くみられていることから、現時点でステロイド薬の有用性は明らかでない¹¹⁾。その後の 29 症例の報告でもステロイド薬の投与群における予後の改善は認められていない¹²⁾。

ARDS や肺炎を含む超重症～重症インフルエンザ感染症の入院患者における 23 のコホートおよびケースコントロール研究で 6,000 人あまりを対象としたメタ解析では、ステロイド薬使用例での死亡リスクは、非使用例に比してそれぞれ 1.85 と 4.22 であった¹³⁾。また、同時期に報告された 19 の観察研究のシステマティックレビューとメタ解析では、インフルエンザウイルス感染症へのステロイド薬の使用は非使用患者に比して死亡リスク 1.98、院内感染リスク 3.16、人工呼吸管理期間と ICU 入室期間の延長(それぞれ 3.82 と 4.78)と、いずれのアウトカムにおいても不良という結果であった¹⁴⁾。

(2) 細菌性肺炎の合併

インフルエンザ A(H1N1)pdm09 による肺炎を発症した 197 名(146 名;74%ウイルス肺炎, 28 名;14%細菌性肺炎)における前向き観察研究では、多変量解析の結果、ステロイド薬はその後の重症化を抑制しなかったと報告されている¹⁵⁾。重症市中肺炎などに対する前向き観察研究では、ステロイド薬の大量投与の有効性は否定的である¹⁶⁾が、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、低用量のステロイド薬を持続的に投与することが有効とされている¹⁷⁾。実際に敗血症や ARDS を呈した重症市中肺炎症例を対象として低用量のステロイド薬を 1 日 24 時間、最低 7 日以上投与した臨床試験では、ステロイド薬投与群で有意に 60 日後の死亡率の減少や ICU 入室日数と人工呼吸管理離脱までの日数などが短縮したが、低用量、持続的、7 日間の条件を満たさない臨床研究ではステロイド薬の有効性は示せなかった¹⁶⁾。市中肺炎の入院症例を対象とした 10 の randomized controlled trial (RCT)における 1,780 例のメタ解析の結果では、比較的低用量のステロイド薬を 7 日間程度投与することで重篤な合併症を起こすことなく、入院期間や臨床的安定までの期間の短縮、および重症例に限っては死亡率の低下が認められている¹⁸⁾。

WHO によると、高用量のステロイド薬投与はウイルスの増殖や易感染性を助長するため重症患者には使用すべきでない¹⁹⁾、また現在までに大規模な RCT などの質の高い臨床研究はなく、ごく最近報告された観察研究のメタ解析結果においてもステロイド薬の使用は非使用に比して死亡リスクや院内感染リスクを増大するとされている²⁰⁾ため、ルーティンにステロイド

薬を使用することは避けるべきと思われる。今後質の高い研究が必要ではあるが、実臨床においてはステロイド薬の使用を制限することは難しいため、これまでの臨床研究から副腎不全が診断された症例や ARDS、あるいは敗血症を伴うような重症市中肺炎症例では、リスクとベネフィットを勘案しながら生理的用量のステロイド薬、例えば 7～10 日間程度の低用量のステロイド薬 (hydrocortisone 200 mg～300mg/日) の継続投与は容認されるかもしれない。

ステロイド薬と免疫抑制薬である mTOR 阻害薬のシロリムスの併用が呼吸不全を伴う重症の H1N1 インフルエンザウイルス肺炎に有用であったと報告されている。38 症例を 14 日間のシロリムス併用群 19 例と非併用群 19 例に無作為に割付けて前向きに臨床効果を検討したところ、シロリムス併用群において低酸素血症、多臓器不全、ウイルス排除、人工呼吸器管理期間や離脱のいずれにおいても改善効果が認められている²¹⁾。今後期待できる治療法として大規模な臨床研究が待たれる。

2. マクロライド系薬

(1) ウイルス性肺炎

2009 年の A(H1N1)pdm09 インフルエンザパンデミック時にスペイン国立インフルエンザセンターから、肺炎や全身炎症反応症候群を抑制するために抗インフルエンザ薬とマクロライド系薬の併用を勧めるという提言がなされた。その後スペインから、A(H1N1)pdm09 インフルエンザによるウイルス性肺炎と確認された急性呼吸器障害患者 733 人を対象としたマクロライド系薬の有効性に関する、ICU148 施設の前向き観察研究の二次解析結果が報告された。それによるとマクロライド系薬投与群と非投与群でほぼ全例にオセルタミビル[®]の投与がなされており、マクロライド系薬の投与は死亡率の低下に影響を及ぼさなかった²²⁾。

現時点でウイルス性肺炎に対するマクロライド系薬の有用性を示す根拠は乏しく、その使用に関しての是非は RCT による大規模な臨床研究の蓄積が必要である。

(2) 細菌性肺炎の合併

上述の Viasus らのインフルエンザ A(H1N1)pdm09 による肺炎の報告では 14% に細菌性肺炎を惹起していたが、多変量解析の結果、マクロライド系薬の投与は重症化の抑制に関連しなかったとしている¹⁵⁾。市中肺炎における 23 の RCT と観察研究のメタ解析によると、マクロライド系薬の使用は死亡率を 22% 有意に低下させた¹⁵⁾が、RCT のみに限定した解析では有意差は認められず、ガイドラインで推奨されている β-ラクタム系薬とマクロライド系薬の併用とレスピラトリーキノロンとの比較でも有意差は認められていない²³⁾。高齢者の軽症～中等症の市中肺炎入院患者 2,283 例における RCT の結果でも、β-ラクタム系薬単剤治療群、β-ラクタム系薬とマクロライド系薬の併用群、フルオロキノロン単剤治療群の間で 90 日の予後において差を認めていない²⁴⁾。一

方で、人工呼吸管理を要する重症市中肺炎 218 患者における欧州の前向き多施設観察研究では、マクロライド系薬を併用していた群は、フルオロキノロン系薬を併用していた群に比べて ICU 死亡率を有意に低下させたと報告されており²⁵⁾、重症の市中肺炎における 28 の観察研究、9,850 症例のメタ解析では、マクロライド系薬の併用が死亡率に改善効果があったと報告されている²⁶⁾。また、米国における大規模多施設 RCT の二次解析の結果では、ARDS に対するマクロライド系薬の使用は 180 日後の死亡率を改善し、人工呼吸管理期間を短縮した²⁷⁾。

すなわち、細菌感染を合併した重症肺炎あるいは ARDS においてはマクロライド系薬を併用することで予後を改善できる可能性があるが、現時点ではインフルエンザに伴う肺炎におけるマクロライド系薬の併用療法を推奨する根拠に乏しいため、市中肺炎の重症例に準じた使用にとどめるべきと考えられる。

3. その他の抗炎症薬

(1) スタチン

スタチンは脂質異常症に対して用いられている薬剤であるが、抗炎症作用を併せ持つことから肺炎を含む感染症に対してその有用性が期待されている。18 の観察研究と 1 つの RCT を含む 20 の臨床試験のメタ解析では、肺炎に関連した死亡を減少させる効果が認められている²⁸⁾。しかしその後の大規模な 11 の RCT のシステミックレビューとメタ解析では、4655 名の患者のうちの 2368 名のスタチン投与患者において、プラセボ投与群 2287 名と比して感染症のリスクや感染症関連死を減少させるという結果は得られなかった²⁹⁾。また、上述の Viasus らのインフルエンザ A(H1N1)pdm09 による肺炎に対する有効性の報告でも、スタチンの投与は臨床症状が安定するまでの期間を延長させると報告され、さらに多変量解析の結果、スタチンの投与は重症化の抑制に関連してなかったとされている¹⁵⁾。一方で、2007 年～2008 年のインフルエンザシーズン中にインフルエンザで入院した成人 3,043 例におけるスタチンの入院前投与あるいは入院中の投与は、診断後 30 日以内の死亡を抑制したと報告されている³⁰⁾。

これら報告の多くは、感染症あるいは肺炎を発症した時にはすでにスタチンが投与されている状況下での結果であり、インフルエンザ肺炎に対するスタチンの有効性の検証には、肺炎発症の急性期にスタチンを投与した時の有用性を含め今後さらに前向きの大規模な RCT が必要である。

(2) 好中球エラスターゼ阻害薬

好中球エラスターゼ阻害薬のインフルエンザ肺炎における有用性に関しては症例報告が散見されるのみであり、大規模な臨床研究は乏しい。インフルエンザ A(H1N1)pdm09 による肺出血を伴う ARDS において、オセルタミビルと非侵襲的人工呼吸管理とともにシベレスタット投与が有効

であったとする症例報告³¹⁾や、二次性肺炎球菌性肺炎を合併した重症のインフルエンザ患者にオセルタミビルと抗菌薬に加えて同薬が投与されるも呼吸状態が悪化したという症例報告³²⁾がみられるが、シベレスタット自体の有用性については明確でない。

今後、インフルエンザ肺炎を対象とした抗炎症薬の併用のタイミング、使用量、治療期間、肺炎の重症度別の検討などを踏まえた大規模な質の高い RCT が必要であるが、実際にはこのような研究は困難なことも多いため、個々の患者の状態に応じて抗炎症薬の使用を検討することが重要である。現時点では重症の市中肺炎に対する低用量のステロイド薬およびマクロライド系抗菌薬の併用は死亡率の低下などに有用かもしれないが、スタチンおよび好中球エラスターゼ阻害薬を含めてインフルエンザ肺炎に対するこれらの抗炎症薬を推奨する根拠は乏しい。

引用文献

- 1) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. INER working group on influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-9.
- 2) WHO. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708-1719.
- 3) Korteweg C, Gu J. Pathology, molecular biology, and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in human. *Am J Pathol* 2008; 172: 1155-70.
- 4) Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of the avian influenza A (H7N9) outbreak in China. *N Engl J Med* 2014; 370: 520-32.
- 5) Han K, Ma H, An X, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 326-33.
- 6) Povoia P, Salluh JI. What is the role of steroids in pneumonia therapy? *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 199-204.
- 7) Confalonieri M, Kodric M, Santagiuliana M, et al. To use or not to use corticosteroids for pneumonia? A clinician's perspective. *Monaldi Arch Chest Dis* 2012; 77: 94-101.
- 8) Gao R, Cao B, hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med* 2013; 368: 1888-97.
- 9) Hu Y, Lu S, Song Z, et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet* 2013; 381: 2273-79.
- 10) Cao B, Gao H, Zhou B, et al. Adjuvant Corticosteroid Treatment in Adults With Influenza A (H7N9) Viral Pneumonia. *Crit Care Med*. 2016; 44:e318-28.
- 11) Yu H, Gao Z, Feng Z, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. *PLoS ONE* 2008; 3(8): e2985.
- 12) Hien ND, Ha NH, Van NT, et al. Human infection with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in northern Vietnam, 2004-2005. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:19-23.

- 13) Zhang Y, Sun W, Svendsen ER, et al. Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis. *Crit Care* 2015 Feb 20;19:46. doi: 10.1186/s13054-015-0764-5.
- 14) Yang JW, Fan LC, Miao XY, et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 956-63.
- 15) Viasus D, Paño-Pardo JR, Cordero E, et al. Effect of immunomodulatory therapies in patients with pandemic influenza A (H1N1) 2009 complicated by pneumonia. *J Infect* 2011; 62: 193-9.
- 16) Confalonieri M, Annane D, Antonaglia C, et al. Is prolonged low-dose glucocorticoid treatment beneficial in community-acquired pneumonia? *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 158-66.
- 17) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536-55.
- 18) Horita N, Otsuka T, Haranaga S, et al. Adjunctive systemic corticosteroids for hospitalized community-acquired pneumonia: systemic review and meta-analysis 2015 update. *Sci Rep* 2015 Sep 16. doi: 10.1038/srep14061.
- 19) World Health Organization (WHO) website. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guideline, November 2009. Available:http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf. Accessed 2012 Jan 9.
- 20) Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Mar 7;3:CD010406. doi: 10.1002/14651858.CD010406.pub2.
- 21) Wang CH, Chung FT, Lin SM, et al. Adjuvant treatment with a mammalian target of rapamycin inhibitor, sirolimus, and steroids improves outcomes in patients with severe H1N1 pneumonia and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2014; 42:313-21.
- 22) Martin-Loeches I, Bermejo-Martin JF, Vallés J, et al. Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. *Intensive Care Med* 2013; 39: 693-702.
- 23) Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55:371-80.
- 24) Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015; 372:1312-23.
- 25) Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36:612-20.
- 26) Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014; 42:420-32.
- 27) Walkey AJ, Wiener RS. Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury. *Chest* 2012; 141:1153-9.
- 28) Janda S, Young A, Fitzgerald JM, et al. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2010; 25: 656. e7-22.
- 29) van den Hoek HL, Bos WJ, de Boer A, et al. Statins and prevention of infections: systematic review and

meta-analysis of data from large randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d7281.

- 30) Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis* 2012; 205:13-9.
- 31) Yokoyama T, Tsushima K, Ushiki A, et al. Acute lung injury with alveolar hemorrhage due to a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus. *Inter Med* 2010; 49: 427-30.
- 32) Seki M, Suyama N, Hashiguchi K, et al. A patient with fulminant influenza-related bacterial pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae* followed by *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Inter Med* 2008; 47: 2043-7.

(大分大学医学部 呼吸器・感染症内科学講座 門田淳一)

IX. 肺炎による呼吸不全への対応

2009年のA(H1N1)pdm09のパンデミックでは、欧米を中心に急性呼吸不全による死亡例が多数みられた。本邦でも気管支喘息やCOPDなどの慢性呼吸器疾患を基礎疾患にもつ患者を中心に重篤な呼吸不全例が経験されている。とくにARDSは強い炎症反応に伴う非心原性肺水腫であり、予後不良な病態である。呼吸不全患者には酸素投与を行うが、ARDS患者では陽圧換気を行わないと酸素化を維持できないことが多く、気管挿管下での人工呼吸療法が呼吸管理の基本である。非侵襲的陽圧換気(non-invasive positive pressure ventilation:NPPV)は挿管に伴う合併症を回避できるなど長所も多いが、インフルエンザ感染後の急性呼吸不全に対しては、とくに重症例で失敗率が高く、軽症例を除いては推奨されない。酸素投与でも酸素飽和度が90%以上に保てない場合や呼吸努力が強く、呼吸筋の疲労が見られる場合、意識レベルの低下が見られる場合には、人工呼吸管理を開始する。ARDSでは人工呼吸器関連肺傷害を防ぐため、一回換気量を低く設定して、気道内圧の上昇を抑えるなどの呼吸管理戦略を行う。体外式膜型人工肺(extra corporeal membrane oxygenation:ECMO)は重症呼吸不全に対して有効な治療法で、人工呼吸療法で酸素化を維持できない場合に考慮される。ただしECMOの治療効果は適切な機材を用い、経験を積んだ施設で行われることで得られるため、経験が豊富な施設での管理が求められる。

1. 呼吸不全の病態と診断

呼吸不全とは、動脈血ガス(とくに PaO_2 と PaCO_2)が異常な値を示し、そのために生体が正常な機能を営み得ない状態と定義され、一般に室内気吸入下の PaO_2 が60 Torr以下となる呼吸障害を指す。

通常のインフルエンザ感染症においては、病変の主座は上気道を含む中枢気道であり、ガス交換が行われる肺胞レベルの病変は少ないため呼吸不全に至ることは少ない。しかし原発性インフルエンザウイルス肺炎や二次性細菌性肺炎を併発した場合は呼吸不全をきたしうる。また、鳥インフルエンザA(H7N9)など末梢気道や肺胞レベルへの親和性が高いウイルスでは肺炎を起こしやすく、ARDSに陥る場合がある。

自覚症状としては呼吸困難を訴えることが多いが、とくに高齢者では失見当識や錯乱・せん妄、意識喪失などの精神・神経症状が前面に出ることもある。理学所見では頻呼吸や頻脈、チアノーゼを認めることが多い。このような症状・所見のある患者ではパルスオキシメータで酸素飽和度(SpO_2)を測定し、93%以下の場合には胸部X線写真の撮影または入院治療が可能な施設への紹介を行う。とくにインフルエンザA(H1N1)pdm09、鳥インフルエンザA(H7N9)による呼吸不全は、時間単位で急速に進行することが知られており、初診時に低酸素血症を認めなくても、数時間後に呼吸不全に陥る場合があるので、注意が必要である。

胸部 X 線で両側肺野に浸潤影やすりガラス影 (XII. 症例提示 を参照) を認めれば ARDS の可能性を考えるが、ARDS でも発症早期や脱水が著明なケースでは陰影が明らかでないこともある。そのような場合には、他の病態を除外する意味でも胸部 CT を撮影することが望ましい。

室内気吸入下の PaO₂ が 60 Torr 以下となる場合、FiO₂=0.2 であるため PaO₂/FiO₂ (P/F) 比は 60/0.2 で 300 Torr 以下となる。呼吸不全が急性発症で、両側性陰影を伴い、原因が左心不全や輸液過剰によるものでない場合は、ARDS と呼ぶことができる。ただし、2012 年に改訂された Berlin 定義¹⁾では、診断前に人工呼吸器を装着して PEEP を 5 cmH₂O 以上かけた状態で P/F 比が 300 Torr 以下で ARDS と診断することになった (表 IX-1)。ARDS の重症度は、酸素化能障害の程度によって軽症 (200 < P/F ≤ 300)、中等症 (100 < P/F ≤ 200)、重症 (P/F ≤ 100) と分けられる。ARDS の死亡率は、基礎疾患にもよるが 40~50% と予後不良な病態であり、集中的な治療・管理が必要となる。

表 IX - 1 ARDS の Berlin 定義

| | | |
|---------------------|--|--|
| 発症時間 | 既知の原因事象 (外傷など) もしくは 呼吸症状の発現や増悪から 1 週間以内 | |
| 胸部画像所見 ^a | 両側性の透過性低下 胸水、肺葉や肺全体の虚脱あるいは結節性病変等の所見だけでは説明しきれないもの | |
| 肺水腫の原因 | 心不全や水分過剰状態では説明がつかない呼吸不全 ARDS のリスク要因がない場合は静水圧による肺水腫を除外するために客観的評価 (心エコー) を要する | |
| 酸素化 ^b | 軽症 | 200 Torr < PaO ₂ /F _i O ₂ ≤ 300 Torr, PEEP or CPAP ≥ 5 cmH ₂ O にて ^c |
| | 中等症 | 100 Torr < PaO ₂ /F _i O ₂ ≤ 200 Torr, PEEP ≥ 5 cmH ₂ O にて |
| | 重症 | PaO ₂ /F _i O ₂ ≤ 100 Torr, PEEP ≥ 5 cmH ₂ O にて |

略語: CPAP, continuous positive airway pressure; F_iO₂, 吸入酸素分画; PaO₂, 動脈血酸素分圧; PEEP, positive end-expiratory pressure

a 胸部 X 線写真あるいは胸部 CT

b 高度 1000m 以上においては [PaO₂/F_iO₂ x (気圧/760)] として補正する。

c 軽症例では非侵襲的人工換気での PEEP/CPAP による診断を容認する。

インフルエンザ感染後の呼吸不全としては、ARDS 以外にも喘息重積発作や COPD の増悪などの病態があり、基礎疾患に関する問診や使用している薬剤の確認が重要である。ARDS とこれらの病態とは、薬物治療や呼吸管理の方針が大きく異なるので、呼吸器専門医のいる施設への紹介が望ましい。

2. 酸素療法

パルスオキシメータを装着し、SpO₂ 94～95%を維持するように酸素流量を調節する。一般には鼻カニューラで開始し、より高流量、高濃度酸素を必要とする場合は単純フェイスマスク、さらにはリザーバー付きフェイスマスクへと交換する。基礎疾患として COPD などの慢性呼吸不全やその疑いがある場合は、動脈血ガス分析を行い、PaCO₂ を確認しつつ、低流量の酸素投与から開始する。

近年本邦でも普及しつつある高流量鼻カニューラ (high-flow nasal cannula: HFNC) は、患者の吸気よりも高い流量で酸素と空気の混合ガスを供給することにより、鼻腔内の死腔を減少させて吸入気酸素濃度 (F_IO₂) を正確に管理することが可能である。また呼吸仕事量の軽減や PEEP 様効果も期待できる。A(H1N1)pdm09 のパンデミックでも、呼吸不全の急性期に有用で、医療従事者への 2 次感染もなかったと報告されている²⁾。

3. 非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV)

NPPV は鼻マスクや鼻プラグ、顔マスクなどを装着して陽圧をかけることにより換気を補助する呼吸管理法であり、種々の呼吸器疾患で酸素化の改善や呼吸仕事量の軽減などの有効性が示されている。NPPV は挿管に伴う合併症が回避できる一方、肺炎など喀痰分泌の多い患者ではマスク装着に伴う喀出困難が問題となる。気道確保が優先される状況では、患者の安全のために挿管ないし気管切開を行うべきである。A(H1N1)pdm09 感染後の急性呼吸不全では、とくに重症例で NPPV の無効例 (挿管への移行例など) が多かった³⁾⁻⁵⁾。このため海外のガイドラインでも軽症例を除いて、NPPV は推奨されていない。

NPPV はできるだけ呼吸不全の初期治療として使用すべきであり、低めの圧設定から開始する。呼気時の陽圧 (EPAP) を 3～15 cmH₂O とし、酸素飽和度などをモニターしながら 2 cmH₂O 程度ずつ漸増する。胸部 CT で広範な浸潤影を認めるなど、肺胞の虚脱が顕著な場合には、肺胞のリクルートメント (再開通) のために EPAP を高めに設定する。

吸気時の陽圧 (IPAP) と EPAP との圧較差がサポート圧であり、呼吸数 25～30 回/分以下、1 回換気量 5～6 mL/kg 以上が達成できるように設定する。ただ食道入口部の静止圧が 20～30 cmH₂O 程度であるため、誤嚥防止の観点から最大気道内圧が 20 cmH₂O を超えないことが望ましい。初期治療としては、F_IO₂ 1.0、もしくは SpO₂ > 90% を達成できる F_IO₂ が用いられる。

これまで NPPV による医療従事者へのインフルエンザ感染の報告例はないものの、呼吸器感染症患者の NPPV 管理にあたっては周囲への感染伝播が問題になる⁶⁾。シミュレーターを用いた検討ではマスクから半径 0.5～1 m に飛散がみられ、IPAP が高いと拡がりが大きくなる傾向にあった⁷⁾ (XI 参照)。

4. 人工呼吸療法(図Ⅹ-1)

(1) 人工呼吸療法の適応と導入

A(H1N1)pdm09 パンデミック時の経験から、新型インフルエンザでも以下の点が予想される。

- －低酸素血症が進行し、重篤化することがある。
- －人工呼吸療法が遅れるほど予後が悪化する傾向があり、予後改善には気管挿管による人工呼吸療法を躊躇しないことが重要である。
- －人工呼吸療法を要した症例は低酸素血症そのものが死因となることが多い(通常の ARDS では多臓器不全による死亡が多い)。

(2) 人工呼吸療法の適応

新型インフルエンザの場合でも、急性呼吸不全に対する人工呼吸療法の一般的な適応基準に準拠するが、急速に低酸素血症が進行することがあるので人工呼吸療法を躊躇すべきでない。

- 1) 酸素投与でも、 $SaO_2 \geq 90\%$ (SpO_2 での代用可)を保てない場合
- 2) 呼吸努力が強く、呼吸筋の疲労が見られる場合
- 3) 意識レベルの低下が見られる場合

(3) 人工呼吸器の換気条件設定の目安^{8),9)}

急速に悪化するARDSである可能性があることから、人工呼吸開始時は下記の人工呼吸器の換気条件(目安)が推奨される。ARDSでは肺胞の虚脱と再拡張の反復や過伸展により病態が悪化する(人工呼吸器関連肺傷害)ため、PEEPで肺胞の虚脱を防ぎ、一回換気量を低く抑えるという呼吸管理(肺保護戦略)を行う。また high PEEP、腹臥位療法を試みてもよい。一回換気量を低く設定した結果として、高 CO_2 血症が見られても容認する。

表Ⅹ-2 推奨される人工呼吸器の設定

| | |
|-------|--|
| 換気モード | 任意(特に推奨されるものは無い) |
| プラトー圧 | 30 cmH ₂ O 以下 |
| 換気圧 | 15 cmH ₂ O 以下(換気圧=最大吸気圧—PEEP) |
| 一回換気量 | 6~8 mL/kg |
| PEEP | 5~20 cmH ₂ O |
| 換気回数 | 10~30 回/分 |

(4) より高度な治療が必要な場合¹⁰⁾

さらに呼吸不全(低酸素血症)が重篤化する場合は必要に応じて上記人工呼吸設定を適宜変更する。自施設での対応が困難な場合には無理をせず、その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すべきである。

5. 体外式膜型人工肺(ECMO)^{9),11)-19)}

ECMOは適切な器材を用い、経験を積んだ施設で行われた場合、重症呼吸不全に対して有効な治療法となり得るため、人工呼吸療法で酸素化を維持できない場合に考慮される。2009年のパンデミックの際、英国のECMOセンターに転送された患者では、院内死亡率が低かったことが報告されている¹³⁾。A(H1N1)pdm09の場合、呼吸不全に陥った後に急速に状態が悪化し、死亡した例が多かったことから、経験が少ない施設では近隣の施設と連携して、ECMOによる全身管理が可能な施設に早急に患者搬送を検討すべきである¹³⁾⁻¹⁷⁾。

(1) 適応

施設内で可能な人工呼吸療法を用いても十分な酸素化が得られない重症呼吸不全で、ECMOによる回復の可能性があると考えられる場合。具体的には以下の場合にECMOが考慮される。

- 低酸素性呼吸不全
F_IO₂ 1.0、PEEP 10～20 cmH₂Oの設定においてPaO₂<80Torrのまま改善傾向を認めない。
- 高炭酸ガス性呼吸不全
PaCO₂値が高く、pH<7.15で改善傾向を認めない。

(2) ポイント

- 1) ECMOの治療効果は適切な機材を用い、研修、経験を積んだ施設で行われることで得られるため、経験が豊富な施設での管理が望ましい¹³⁻¹⁷⁾。
- 2) 人工呼吸管理やECMOについて助言が得られるよう専門家との連携を図る事を薦める。
- 3) ECMO前の人工呼吸日数が7日を超えると、ECMOを行っても救命できる可能性が低くなる¹⁵⁾。
- 4) ECMO導入時に他の臓器不全の存在は予後を悪くする¹⁹⁾。

(3) 禁忌

- 1) 絶対的禁忌

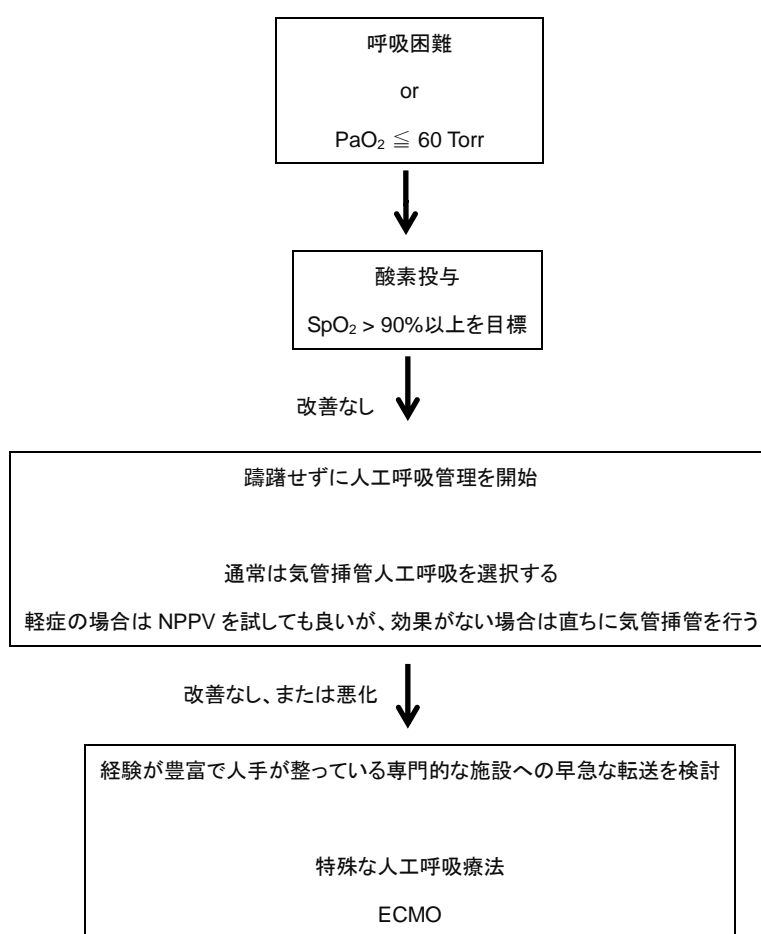
- 抗凝固療法が禁忌の場合

2) 相対的禁忌

- 免疫不全
- 頭蓋内出血
- 血管アクセス不能
- 無益な場合(全身状態不良で死亡が避けられない、末期癌など)

以上をまとめると、人工呼吸管理の流れは図IX-1のようになる。

図IX - 1 人工呼吸管理の流れ



引用文献

- 1) ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin Definition. JAMA 2012; 307: 2526-2533.
- 2) Rello J, Pérez M, Roca O, et al. High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. J Crit Care. 2012; 27: 434-439.
- 3) Masclans JR, Pérez M, Almirall J, et al: Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia.

- Clin Microbiol Infect 2013; 19: 249-256.
- 4) Timenetsky KT, Aquino SH, Saghabi C, et al: High success and low mortality rates with non-invasive ventilation in influenza A H1N1 patients in a tertiary hospital. BMC Res Notes 2011; 4: 375.
 - 5) Ríos FG, Estenssoro E, Villarejo F, et al: Lung function and organ dysfunctions in 178 patients requiring mechanical ventilation during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic. Crit Care 2011; 15: R201.
 - 6) Esquinas AM, Pravinkumar SE, Scala R3, et al: Noninvasive mechanical ventilation in high-risk pulmonary infections: a clinical review. Eur Respir Rev 2014; 23: 427-438.
 - 7) Hui DS, Chow BK, Ng SS, et al: Exhaled air dispersion distances during noninvasive ventilation via different Respironics face masks. Chest 2009; 136: 998-1005.
 - 8) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342: 1301-1308.
 - 9) 日本呼吸療法医学会新型インフルエンザ委員会. 新型インフルエンザ(H1N1)による急性呼吸不全に対する人工呼吸療法のポイント(ver.1)平成 21 年 8 月 31 日 <http://square.umin.ac.jp/jrcm/pdf/procomment-2.pdf>
 - 10) Jog S, Patel D, Dravid T, et al. Early application of high frequency oscillatory ventilation in 'H1N1 influenza' related ARDS is associated with better outcome: a retrospective study. Intensive Care Med 2013; 39: 1146-1147.
 - 11) Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. N Engl J Med 2011; 365: 1905-1914.
 - 12) Annich G, Lynch W, MacLaren G, et al. (Ed.) ECMO Extracorporeal cardiopulmonary support in critical care. 4th edition.
 - 13) Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). JAMA 2011; 306: 1659-1668.
 - 14) Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) severe respiratory failure in Japan. J Anesth 2012; 26: 650-657.
 - 15) Extracorporeal Life Support Organization. ELSO H1N1 Specific Guidelines. (<http://www.elsonet.org/index.php/resources/guidelines.html>)
 - 16) Patroniti N1, Zangrillo A, Pappalardo F, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. Intensive Care Med. 2011; 37: 1447-57.
 - 17) Pham T, Combes A, Rozé H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:276-85.
 - 18) Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al. ECMO in patients with H1N1 influenza infection: a systemic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. Crit Care. 2013 Feb 13;17(1):R30.
 - 19) Pappalardo F, Pieri M, Greco T, et al. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. Intensive Care Med 2013; 39: 275-81.

(弘前大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 田坂 定智)
(医療法人社団康幸会 かわぐち心臓呼吸器病院 竹田 晋浩)

X. 成人のインフルエンザ脳症に関する考察

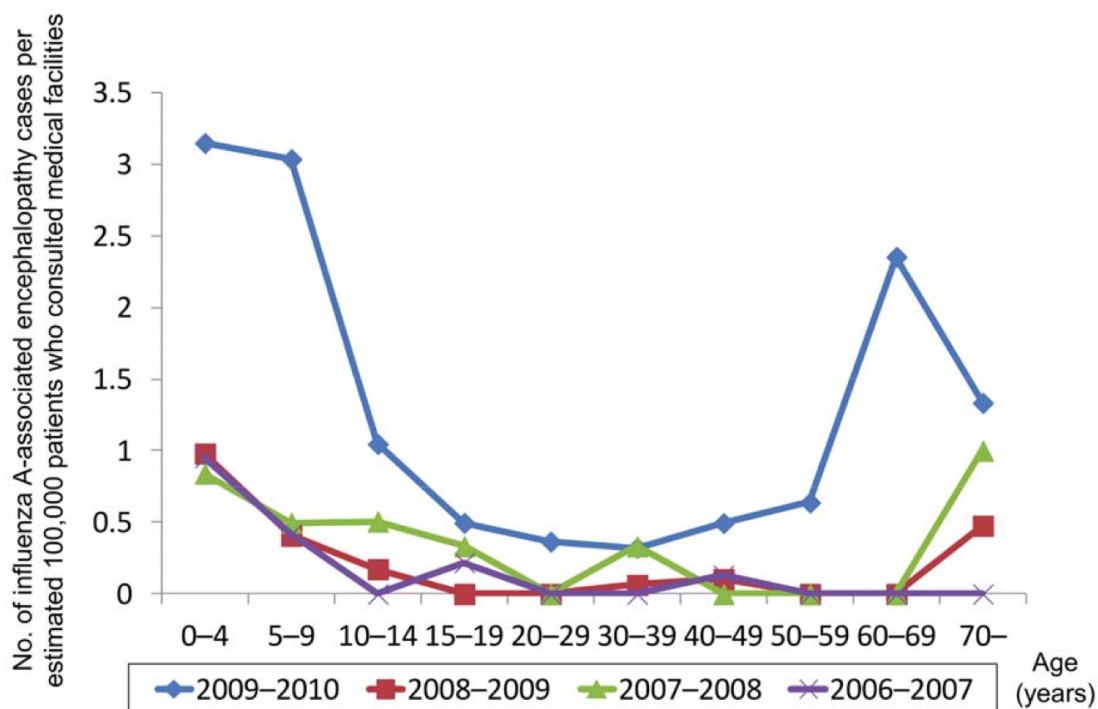
インフルエンザ脳症(influenza-associated encephalopathy: IAE)は、インフルエンザ罹患により、意識障害、痙攣、異常言動・行動などのなんらかの中枢神経症状を認める疾患である。

我が国では、感染症法における5類感染症 全数把握疾患である急性脳炎として2003年11月以降報告されている¹⁾。急性脳炎の届け出基準は、意識障害を伴って死亡した者、又は意識障害を伴って24時間以上入院した者のうち、38℃以上の発熱、何らかの中枢神経症状、先行感染症状のうち、少なくとも1つの症状を呈した場合である。

我が国で2004年から2010年までに報告された急性脳炎におけるインフルエンザ脳症に関する検討では、年齢の中央値は6才(0-83才)で、H1N1を含むA型、B型でみられ、2009年のパンデミックインフルエンザの際にはインフルエンザ罹患患者数およびインフルエンザ脳症ともに報告数の増加がみられた^{2,3)}。高齢者のインフルエンザ脳症報告数は少ないものの、推定受診患者数に占める割合は高かった(図X-1)。2011~12シーズン(2011年第36週~2012年第10週)はインフルエンザ脳症が71例、そのうち20歳以上は9例(12.7%)が報告されていた⁴⁾。2012~13シーズン以降も一定のインフルエンザ脳症が報告されており、2015~16シーズンはインフルエンザ脳症が全年齢で223例と多くみられ、若年層が多く成人例は以前より全体に占める割合は少ないものの、過去最も多い38例の成人のインフルエンザ脳症が報告されている(図X-2)⁵⁻⁸⁾。成人の報告例が増加傾向と思われる現状をふまえ、成人インフルエンザ患者とくに高齢患者の重篤な合併症として、インフルエンザ脳症にも注目していく必要がある。

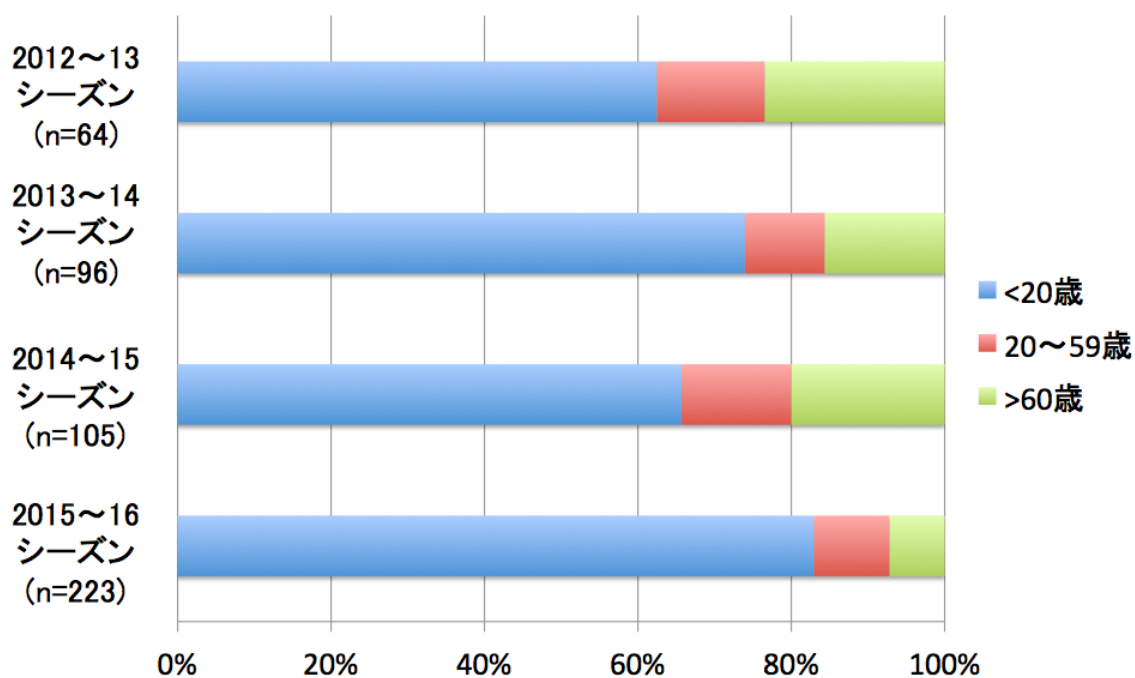
現在のところ、我が国および海外を含めて成人のインフルエンザ脳症に関する報告はあるものの⁹⁻¹⁸⁾、病態や臨床像を詳細に検討した報告は数少ないのが現状であり、成人のインフルエンザ脳症の診断・治療について今のところ確立されたものはない。現時点では小児と同様に対応してよいかどうか不明であるが、小児ガイドライン¹⁹⁾を参考にしながら症例毎に判断することとなろう。今後、神経内科医、感染症医も含めた成人インフルエンザ脳症に関する検証および前向きな情報収集も併せて評価することにより、成人インフルエンザ脳症について一定の議論が可能になることが期待される。

図X-1 推計医療機関受診者 10万人対インフルエンザA 関連脳症数



文献 3)より

図X-2 シーズン別 インフルエンザ脳症症例の年齢割合



- 1) 国立感染症研究所病原微生物検出情報(IASR), 急性脳炎 2004~2007.8. 2007; 12: 339-40.
- 2) 国立感染症研究所 感染症発生動向調査週報 (IDWR) 2010 年第 41 号, インフルエンザ A(H1N1)pdm による急性脳炎 -4(2010 年 9 月 29 日現在) <http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/idwr10week41.html>
- 3) Gu Y, Shimada T, Yasui Y, *et al.* National surveillance of influenza-associated encephalopathy in Japan over six years, before and during the 2009-2010 influenza pandemic. PLoS One. 2013; 8: e54786.
- 4) 国立感染症研究所 感染症発生動向調査週報 (IDWR) 2012 年第 10 号 注目すべき感染症 -インフルエンザ- <http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-idwrc/1756-idwrc-1210.html>
- 5) 国立感染症研究所 感染症発生動向調査週報 (IDWR) 2013 年第 10 号 注目すべき感染症 -インフルエンザ- <http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-idwrc/3364-idwrc-1310.html>
- 6) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課. 今冬のインフルエンザについて (2013/14 シーズン) <http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1314.pdf>
- 7) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課. 今冬のインフルエンザについて (2014/15 シーズン) <http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1415-2.pdf>
- 8) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課. 今冬のインフルエンザについて (2015/16 シーズン) www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1516.pdf
- 9) Iijima H, Wakasugi K, Ayabe M, Shoji H, Abe T. A case of adult influenza A virus-associated encephalitis: magnetic resonance imaging findings. J Neuroimaging. 2002; 12: 273-275.
- 10) Ishigami A, Kubo S, Ikematsu K, *et al.* An adult autopsy case of acute encephalopathy associated with influenza A virus. Leg Med (Tokyo). 2004; 6: 252-255.
- 11) 吉村 元, 今井幸弘, 別府美奈子, *et al.* 高齢者インフルエンザ脳症の 1 剖検例, 臨床神経学 2008; 48: 713-720.
- 12) Hjalmarsson A, Blomqvist P, Brytting M, *et al.* Encephalitis after influenza in Sweden 1987-1998: a rare complication of a common infection. Eur Neurol. 2009; 61: 289-94.
- 13) Lee N, Wong CK, Chan PK, *et al.* Acute encephalopathy associated with influenza A infection in adults. Emerg Infect Dis. 2010; 16: 139-142.
- 14) Glaser CA, Winter K, DuBray K, *et al.* A population-based study of neurologic manifestations of severe influenza A (H1N1) pdm09 in California. Clin Infect Dis. 2012; 55: 514-520.
- 15) 大村和也, 川嶋隆久, 石井 昇, *et al.* パンデミック新型インフルエンザ感染による中枢神経合併症を併発した成人例 (Neurological complications of pandemic Influenza H1N1 in Japan), 日本集団災害医学会誌 2012; 17: 334-339.
- 16) Goenka A, Michael BD, Ledger E, *et al.* Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study. Clin Infect Dis. 2014; 58: 775-84.
- 17) Ishii N, Mochizuki H, Moriguchi-Goto S, Shintaku M, Asada Y, Taniguchi A, Shiomi K, Nakazato M. An autopsy case of elderly-onset acute necrotizing encephalopathy secondary to influenza. J Neurol Sci. 2015; 354: 129-30.
- 18) Kitano K, Furuta K, Kanai S, Takei Y. Fatal Encephalopathy Associated with Influenza in a Health Care Professional. Intern Med. 2016; 55: 533-6.
- 19) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】(平成 21 年 9 月). <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>

(聖マリアンナ医科大学感染症学講座 國島広之)

XI. 新型インフルエンザの感染対策

基本的な感染対策として患者、訪問者、および職員に対して咳エチケットを教育し励行させる。外来患者診療時の感染対策としては、医療機関外来に受診する発熱および呼吸器症状のある患者の入口、受付、待合室を、他の患者と分けるように努め、咳エチケットを含む標準予防策を徹底し、呼吸器症状のある患者に接する場合には飛沫感染予防策を行う。新型インフルエンザ患者及びその疑似症患者の入院時には、原則として陰圧管理できる病室、もしくは換気の良好な個室を使用する。エアロゾル発生のある手技を行う場合、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する。具体的には、N95 マスク、手袋、アイゴーグル、ガウンを着用する。新型インフルエンザ等およびその疑似症患者の移動においては、一般患者と接触することのないように動線を確認する。また、新型インフルエンザ患者の衣類やリネンの洗濯は通常の感染性リネンの取り扱いに準ずる。新型インフルエンザ等患者に適切な個人用防護具 (personal protective equipment: PPE) を着用しない状況で曝露した医療従事者は、曝露後 7-10 日間は体温および呼吸器症状の出現の有無についてチェックを行う。新型インフルエンザ患者 (海外発生期及び地域発生早期) および鳥インフルエンザ患者と個人防護具なしで接触した医療スタッフには、抗インフルエンザ薬の予防投与を行う。

1. 基本的な感染対策としての咳エチケットの施行

患者、訪問者、および職員に対して咳エチケットを教育し励行させる

咳やくしゃみが出る患者および呼吸器感染症が疑われる患者にはサージカルマスクの着用を勧める。マスクを装着していない状況で咳をする場合には、鼻や口をティッシュペーパーなどで覆うことを勧める¹⁾。この場合に使用したティッシュペーパーは廃棄容器に捨てる。咳エチケットを行った後には手指衛生をおこなう^{2),3)}。

2. 外来患者診療時の感染対策

- (1) 医療機関外来に受診する発熱および呼吸器症状のある患者の入口、受付、待合室を、他の患者と分けるように努める。

医療機関においては、新型インフルエンザ患者および疑い患者と一般患者が接触することによってインフルエンザ等が拡散することを避けなければならない。このために外来においては新型インフルエンザ等の感染症患者を可及的早い段階で発見し、適切な院内感染対策を取るための仕組みを構築する。外来の運営上工夫を行う。

具体的な取り組みとして、発熱患者には病院入り口もしくは受付にて発熱のある旨を申告させ

る、呼吸器症状のある発熱患者には咳エチケットを実施するよう指導する、咳エチケットに必要なティッシュやゴミ箱を提供する、新型インフルエンザが疑われる患者には、サージカルマスクを着用させる、待合室は他の患者と離れて空間的に分離されたところに設置する、等を行う。

このような対策は新型インフルエンザ等対策として特別に行うものではなく、日頃から呼吸器感染症の拡散予防対策として取り組むべきことである。

- (2) 外来では咳エチケットを含む標準予防策を徹底し、呼吸器症状のある患者に接する場合には飛沫感染予防策を行う

外来では患者、訪問者、および職員が咳エチケット¹⁾を含む標準予防策を徹底する。医療スタッフは、発熱および呼吸器症状がある患者を診療する場合には、飛沫感染予防策としてサージカルマスクを着用する。

3. 入院患者診療時の感染対策

- (1) 新型インフルエンザ患者及びその疑似症患者の入院時には、原則として陰圧管理できる病室、もしくは換気の良い個室を使用する。

新型インフルエンザ患者及びその疑似症患者の入院時には、原則として陰圧管理できる病室もしくは換気の良い個室を使用する。陰圧管理できる病室の用意が困難な場合には、良い換気のなされる個室(換気回数 12 回毎分以上)を使用する。患者を個室に収容できない場合には、同じ感染症に罹患している患者をコホート管理する。

- (2) エアロゾル発生の可能性がある手技を行う場合、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する。具体的には、N95 マスク、手袋、アイゴーグル、ガウンを着用する。

エアロゾル発生の可能性が考えられる場合とは挿管⁴⁾や用手換気、気管内吸引、心肺蘇生⁵⁾、気管支鏡検査^{6),7)}、手術・剖検^{8),9)}などである。エアロゾル発生のリスクがある場合には、N95 マスク、手袋、ゴーグル等の目の防護具、ガウンを着用し、陰圧管理できる病室もしくは換気の良い個室にて手技を行う^{10),11)}。個室は必ずしも陰圧室である必要はない。

4. 患者移動とその動線

新型インフルエンザ等およびその疑似症患者の移動においては、一般患者と接触することのないように動線を確保する。

患者の移動は、他の患者および医療者への曝露のリスクを最小にするため、医学的に必要な目的に限定する。患者を移動させる場合や、隔離予防策を行っている部屋や区画から出てケアを受ける場合には患者にサージカルマスクを装着させる¹²⁾。

感染様式が不明の感染症の可能性がある場合感染様式が判明するまでは、搬送担当の職員は適切な PPE を着用し、搬送後は手指衛生を施行する¹²⁾。

5. リネンの扱い

新型インフルエンザ患者の衣類やリネンの洗濯は通常の感染性リネンの取り扱いに準ずる。

新型インフルエンザ感染症の患者の衣類やリネン類の洗濯は、通常の感染性リネンの取り扱いに準じて熱水消毒が推奨される(80℃、10 分間)。

6. 新型インフルエンザ患者に曝露した医療従事者の対応

(1) 新型インフルエンザ患者に適切な PPE を着用しない状況で曝露した医療従事者は、曝露後 7-10 日間は体温および呼吸器症状の出現の有無についてチェックを行う¹¹⁾。

(2) 新型インフルエンザ患者(海外発生期及び地域発生早期)と个人防护具なしで接触した医療スタッフには、抗インフルエンザ薬の予防投与を行う。投与期間は最後の接触機会から 10 日間とする。

7. 新型インフルエンザ対策時の感染防止対策の具体的な指針

新型インフルエンザ対策時の感染防止対策の具体的な指針として平成 26 年度 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「感染症発生時の公衆衛生対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究」分担研究「新型インフルエンザに対する公衆衛生対策・感染対策に関する検討」(分担研究者 田辺正樹)による、「新型インフルエンザ等発生時に初期対応を行う「検疫所」「医療機関」「保健所」における感染対策に関する手引き」(平成 27 年3月 暫定 1.0 版)がある。これらは現場での対策に当たるものに対して図解入りで分かりやすく具体的な指針を示している¹³⁾。これらは各医療機関での具体的な指針作りに有用である。

引用文献

- 1) Respiratory Hygiene/Cough Etiquette in Healthcare Settings. Centres for Disease Control and Prevention. (Accessed 25 May 2007, 2006, at <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/resphygiene.htm>).

- 2) Luby, S.P., Agboatwalla M, Feikin DR, et al., Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005. 366(9481): p. 225-33.
- 3) Hammond, B., et al., Effect of hand sanitizer use on elementary school absenteeism. *Am J Infect Control*, 2000. 28(5): p. 340-6.
- 4) Fowler, R.A., et al., Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 169(11): p. 1198-202.
- 5) Christian, M.D., et al., Possible SARS coronavirus transmission during cardiopulmonary resuscitation. *Emerg Infect Dis*, 2004. 10(2): p. 287-93.
- 6) Catanzaro, A. and M. Jackson, Preventing nosocomial transmission of tuberculosis. *Lancet*, 1995. 345(8944): p. 204-5.
- 7) Malasky, C., et al., Occupational tuberculous infections among pulmonary physicians in training. *Am Rev Respir Dis*, 1990. 142(3): p. 505-7.
- 8) Kantor, H.S., R. Poblete, and S.L. Pusateri, Nosocomial transmission of tuberculosis from unsuspected disease. *Am J Med*, 1988. 84(5): p. 833-8.
- 9) Burton, J.L., Health and safety at necropsy. *J Clin Pathol*, 2003. 56(4): p. 254-60.
- 10) Chaovavanich, A., et al., Early containment of severe acute respiratory syndrome (SARS); experience from Bamrasnaradura Institute, Thailand. *J Med Assoc Thai*, 2004. 87(10): p. 1182-7.
- 11) Chen, M., et al., The outbreak of SARS at Tan Tock Seng Hospital--relating epidemiology to control. *Ann Acad Med Singapore*, 2006. 35(5): p. 317-25.
- 12) Garner, J.S., Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996. 17(1): p. 53-80.
- 13) 三重大学医学部附属病院 医療安全・感染管理部 . 研究等 . 2016 年 8 月 28 日にアクセス .
[http://www.medic.mie-u.ac.jp/kansen-seigy/research/.](http://www.medic.mie-u.ac.jp/kansen-seigy/research/))

(国立国際医療研究センター 国際感染症センター 大曲貴夫)

XII. 症例提示

新型インフルエンザの治療上、示唆に富む症例として、2009年にパンデミックを起こしたインフルエンザ A(H1N1)pdm09 の重症例について症例提示を行う。

症例提示 1¹⁾

【症例】24歳、女性

【主訴】呼吸困難、発熱

【既往】精神発達遅滞

【現病歴】生来健康な成人女性。来院5日前、発熱、咳嗽を主訴に前医受診。A型インフルエンザの診断でザナミビルとアセトアミノフェンを処方された。来院3日前、解熱傾向にないため前医再受診。SpO₂ 98%、WBC 7500/μL、CRP 6.03 mg/dLと炎症反応を認めたため、レボフロキサシン 300mg/日を開始した。顔色不良・咳嗽増悪・呼吸困難が出現したため、来院当日前医を再受診したところ、SpO₂ 78%、WBC 1030/μL、CRP 9.4 mg/dLであり、また胸部X線写真にて両側浸潤影が認められ、総合病院へ紹介された。迅速診断検査にてA型インフルエンザが陽性であり、RT-PCRにてA(H1N1)pdm09であることが確認された。

本症例の胸部単純X線写真、および胸部CTを図1に示す。

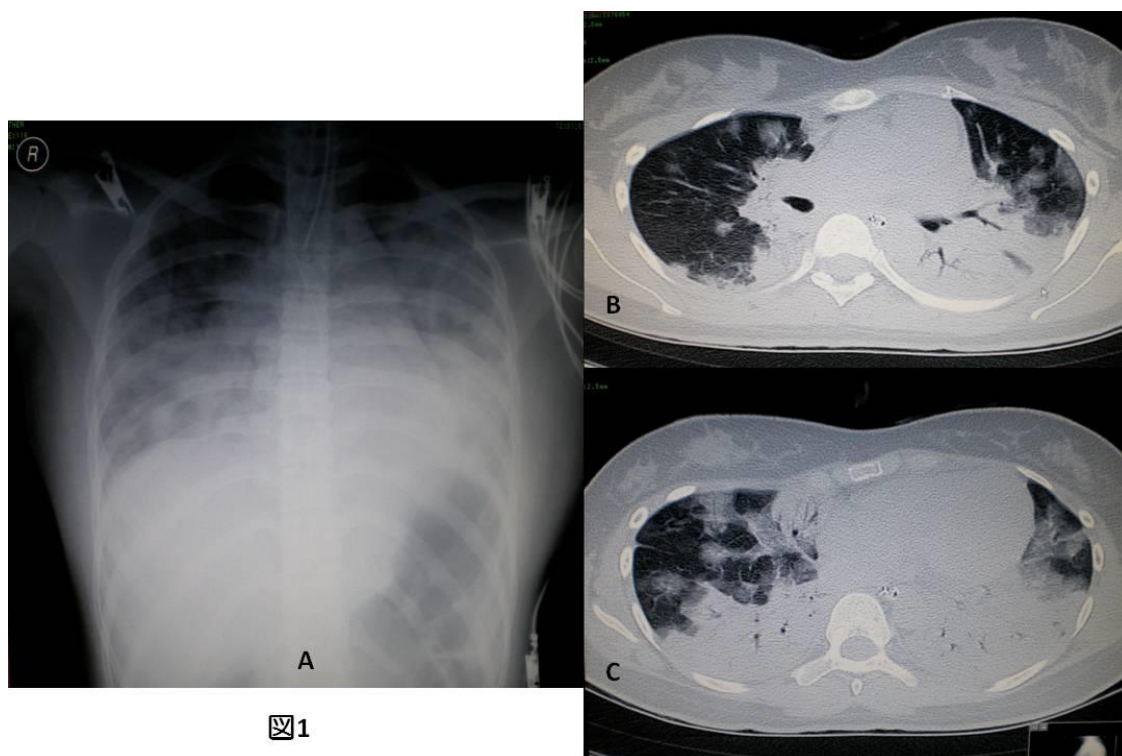


図1

図1 提示症例1の画像所見

A:胸部単純X線写真。両側びまん性の浸潤影を認めるものの、下肺野の方により浸潤影が強い。

B, C:胸部CT写真。両側性の浸潤影を認める。気管支透亮像も認められる。

本症例は入院13日目に死亡となり、剖検が施行された。入院後頻回の培養を提出しているが、血液・喀痰・尿いずれも細菌は確認されなかった。

肺の組織像は種々の化生変化を示し、びまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage)に対する修復過程を観察していると思われた(図2)。

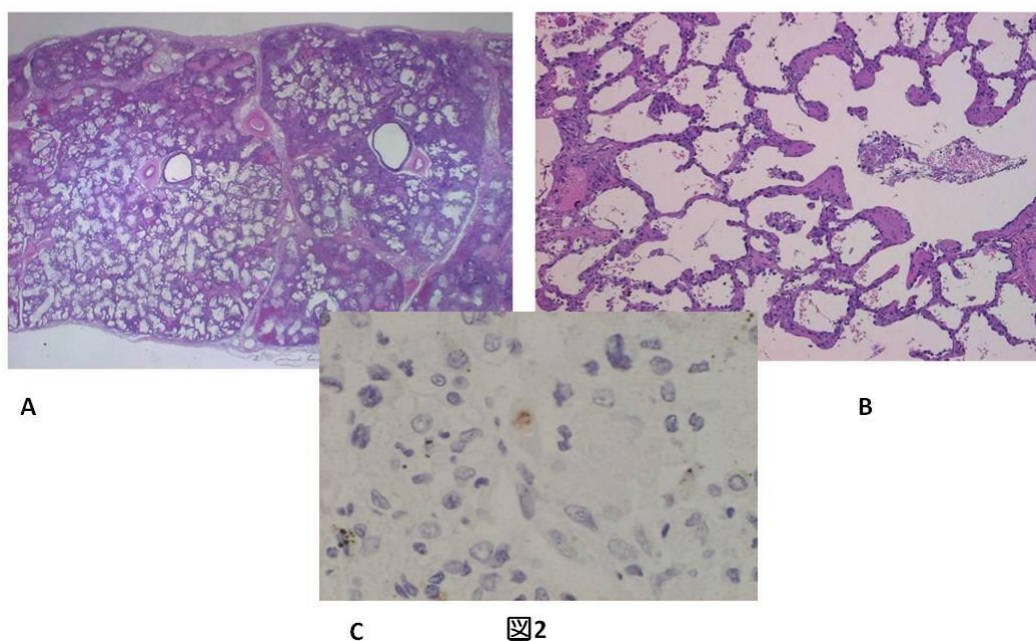


図2 提示症例1の剖検所見

A, B: Hematoxylin and eosin 染色。びまん性肺胞傷害の所見を認める。

C: 抗インフルエンザウイルス抗体による免疫染色。インフルエンザウイルス抗原はごく少量に認めるのみであり、サイトカインストームによる病態を示唆する。

抗インフルエンザウイルス抗体による免疫染色では少数の組織球に陽性と思われる像が見られた(図2C)。さらに詳細に解析すると、肺胞口の部分が上皮細胞側、および血管内皮側の両者から傷害されていることが示された(図3)。

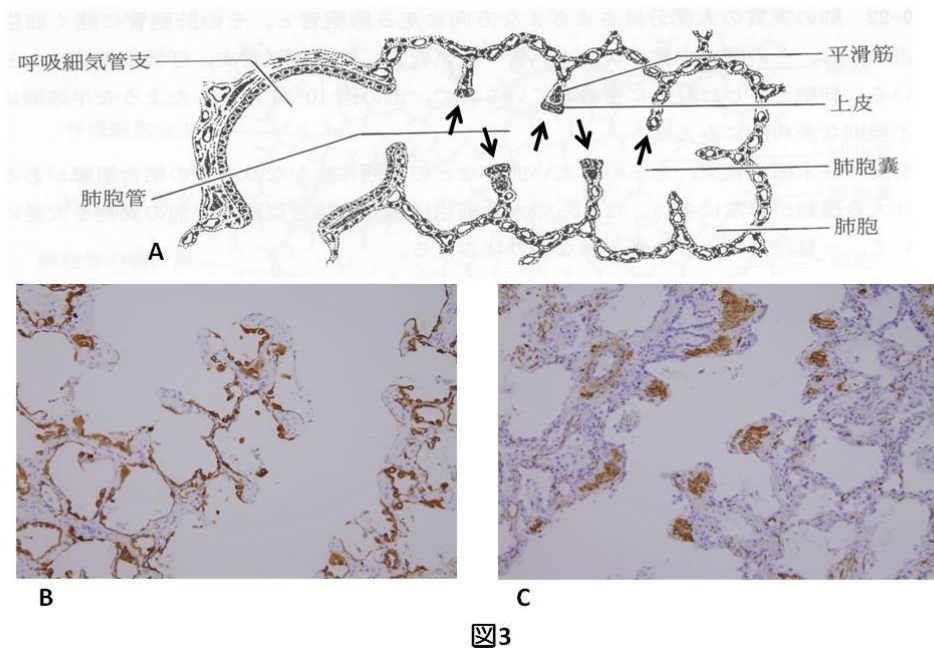


図3

図3 重症インフルエンザ肺炎の病態は肺胞口の部分の上皮・内皮傷害

A: 肺胞口の模式図。呼吸運動に際しては、肺胞口の部分がダイナミックに開閉し、肺胞のサイズを調整している。

B: 抗サイトケラチン抗体による免疫染色。肺胞口の部分の上皮細胞が傷害され、一部欠損している。

C: 抗 α -smooth muscle actin 抗体による免疫染色。肺胞口の部分の血管内皮側には、筋線維芽細胞が多数、増生している。

本症例のポイント

本症例は 24 歳の若年女性であったが、精神発達遅滞があり、抗インフルエンザ薬の服用が十分ではなかった。総合病院受診時には呼吸不全があり、集中治療がなされたが救命し得なかった症例である。ただし剖検所見が得られたため、純ウイルス性肺炎としての病理所見が示され、肺胞口の血管内皮側からの傷害はサイトカインストームによるものと考えられた。

症例提示 2^{2,3)}

【症例】59 歳男性 (BMI 31.2)

【主訴】39℃ 台の発熱、乾性咳嗽

【現病歴】高血圧にて近医通院中であつた。2011 年 1 月 15 日頃より咽頭痛が出現。1 月 18 日には 39℃ 台の発熱が出現し改善しないため 1 月 20 日再度近医を受診、インフルエンザ迅速診断検査は陰性で、総合感冒薬、およびアセトアミノフェンの処方を受けた。しかし、その後も症状改善を認めないため 1 月 22 日に近医を再受診。呼吸音の異常を指摘され、肺炎の疑いとして前医へ紹介受診となった。ウイルス感染の疑いから再度インフルエンザ迅速診断検査を施行されるも、陰性であつた。

本症例の前医受診時の胸部単純 X 線写真にて、両側中・下肺野を主体にすりガラス陰影を認めた(図 4)。

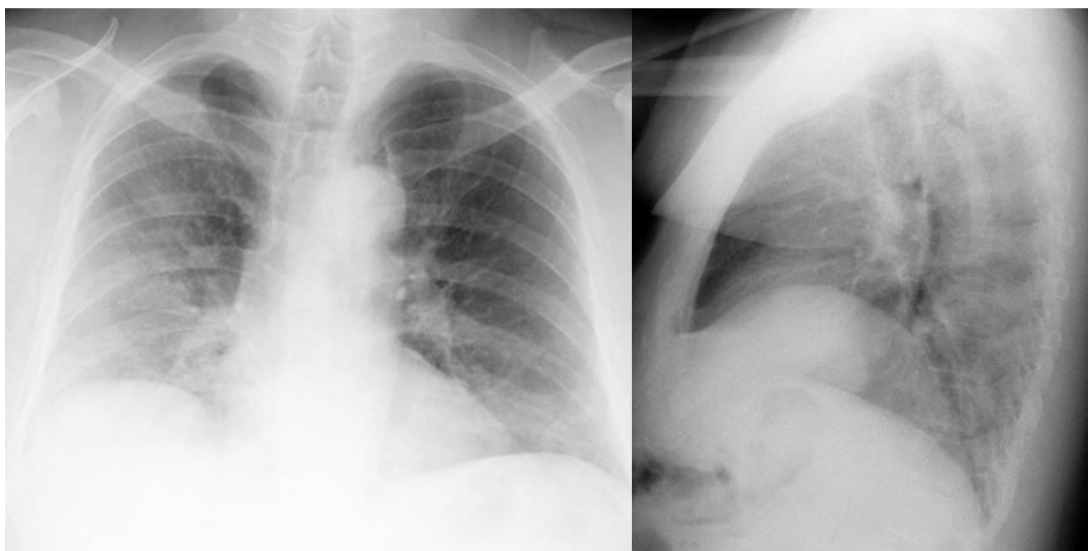


図4

図4 純ウイルス性肺炎症例の胸部単純 X 線所見。

両側性、中・下肺野優位にすりガラス陰影、および浸潤影を認める。

同じ日に胸部 CT も施行され、重力の影響を受けて、ほぼ正常の部分、すりガラス陰影、および浸潤影の混在する所見が得られた(図 5)。



図5 純ウイルス性肺炎症例の胸部 CT 線所見

血流の多い部分では浸潤影、血流が中等量の部分ではすりガラス陰影(血管が透見可能)、血流の少ない部分では、ほぼ正常と、血流の多寡によって陰影の程度が変化している。

急性間質性肺炎の疑いから気管支鏡検査が施行された。右 B⁴b よりの気管支肺胞洗浄 (BAL) 所見は、1 本目は透明だったものの、2 本目から 3 本目は血性であった(図 6A)。リンパ球を主体とした胞隔炎であり、かつ肺胞出血を伴っていることが示唆された。

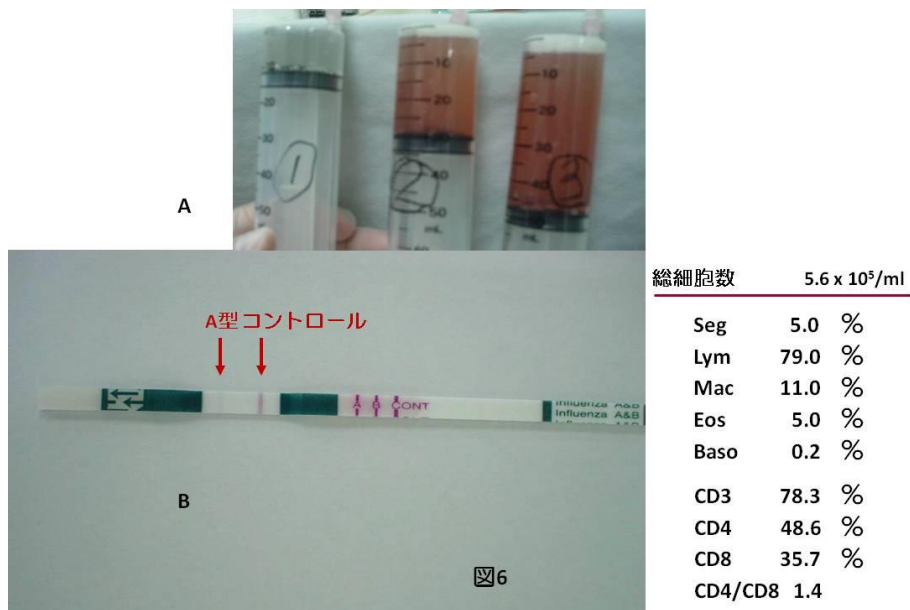


図 6 症例 2 の気管支肺胞洗浄液 (BALF) の解析²⁾

A: BAL の肉眼所見

2 本目、および 3 本目の肺胞洗浄液は赤味を帯びており、肺胞出血の所見である。

B: BALF を用いた迅速診断検査

BALF を検体として、迅速診断検査を実施したところ、弱陽性であった。

インフルエンザの迅速診断検査は上気道の検体では、3 回陰性であったものの気管支肺胞洗浄液 (BALF) を用いた PCR 検査にて、A(H1N1)pdm09 が証明された。また BALF を用いた迅速診断検査でも A 型が弱陽性となった (図 6B)。経気管支肺生検にて、びまん性肺胞傷害の所見 (図 7) を認めた。

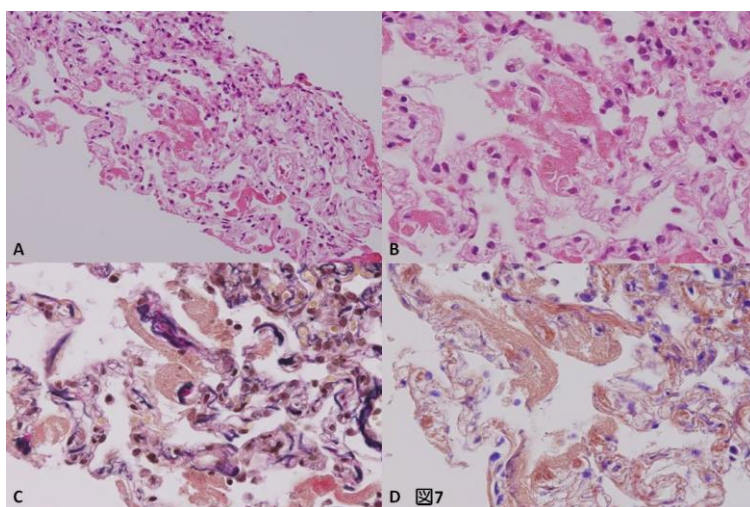


図 7 提示症例 2 の経気管支肺生検²⁾

A、B: Hematoxylin and eosin 染色

C、D: Phosphotungstic Acid-Hematoxylin (PTAH) 染色

いずれもびまん性肺胞傷害の所見を認めた。硝子膜が形成されている。

本症例のポイント

本症例は高血圧を有する 59 歳の男性 (BMI が 31.2) であったが、迅速診断検査が陰性のため、抗インフルエンザ薬の処方がなされなかった。総合病院受診時には呼吸不全があり、急性間質性肺炎との臨床診断であった。BALF の RT-PCR にて A(H1N1)pdm09 が証明しえた。下気道の分泌物からの検査が重要であることが示唆された。また画像所見、および病理所見から純ウイルス性肺炎と診断できた。また血流の多い部分が強く傷害されているという胸部 CT 所見からサイトカインストームの関与が示唆された³⁾。

新型インフルエンザにおいては、鼻腔、または咽頭の迅速診断検査では陰性のことがありえるので、純ウイルス性肺炎を疑う症例においては下気道からの検体を用いた検査 (遺伝子診断も含め) を実施することが求められる。さらに地域の疫学情報を把握し、臨床診断から早期治療に繋げることで重症化を防止しうる可能性があることに留意する。

症例提示 3

[症例]61 歳、男性

[主訴]発熱、意識レベル低下、来院時は心肺停止状態

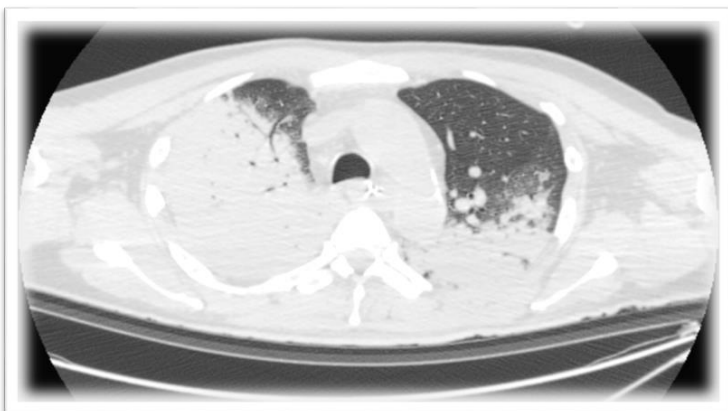
[既往歴]アルコール中毒

[現病歴]来院 2 日前から、40℃の発熱が持続していた。病院受診はせず解熱剤を内服するも、解熱と発熱を繰り返していた。食事もとれておらず、ビールとポカリスエットを飲んでいて、来院当日は朝 10 時に起床したが、ややぼーっとしていた。午前 11 時にビールを飲もうとしたが、飲みきれなかった。徐々に意識レベル低下し、家人の目の前で意識消失し転倒した。午前 11 時半に救急要請され、救急隊到着時、心肺停止状態であった。蘇生術を施行されながらストレッチャー搬送で来院した。

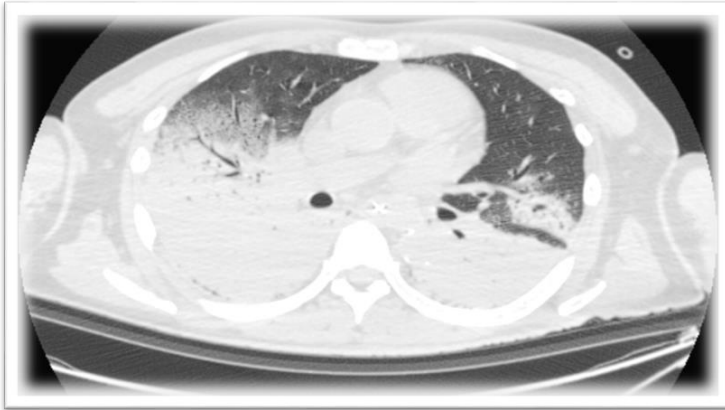
本症例の胸部単純 X 線写真、および胸部 CT を図 8 に示す。



A



B



C

図 8 提示症例 3 の画像所見

A: 胸部単純 X 線写真では右上・中肺野、および左中肺野に新浸潤影を認める。

B, C: 胸部 CT では両肺に広範囲の浸潤影を認める。一部 air bronchogram が確認できるものの、明らかな内部壊死、空洞、または胸水などは認めなかった。

[検査成績] WBC 13100/ μ L、RBC 439×10^4 / μ L、Hb 9.9g/dL、CRP 22.61 mg/dL、肺炎球菌：尿中抗原陽性、インフルエンザ迅速キット：来院時は陰性、翌日の喀痰でインフルエンザ A 陽性、PCR にて A(H1N1)pdm09 陽性。

[入院後経過]胸部 CT にて、両肺に肺炎像があり、肺炎球菌尿抗原が陽性であったことから肺炎球菌性肺炎による敗血性ショックが考えられた。重症の肺炎球菌性肺炎に対して、バンコマイシン、セフトリアキソン、デキサメタゾンを開始、Endotoxin Activity Assay にて強陽性あり、PMX-CHDF を 2 回施行したが、明らかな改善傾向は見られず永眠された。

本症例のポイント

新型インフルエンザ対策として、ワクチンの確保、およびタミフル[®]の備蓄などが講じられている。新型インフルエンザ感染症の人類への影響については、1918-1919 のスペインかぜ、1957 年のアジアかぜ、および 1968 年の香港かぜの事例を参考にすることができる。最近の解析ではこれらのパンデミックにおいて、直接死因となったのは、ウイルス感染そのものによるものではなく、むしろ大多数が二次性細菌感染によるものであったとの解析が報告されている^{5, 6)}。このような報告を加味すると、今後予測される新型インフルエンザのパンデミックに際しては、抗ウイルス対策のみならず、肺炎球菌ワクチン接種、あるいは適切な抗菌薬の確保も視野に入れておく必要がある。

本症例では、肺炎球菌による二次性細菌性肺炎が直接死因となった。実際に A(H1N1)pdm09 流行の際にも、二次性細菌性肺炎の起炎菌として肺炎球菌を代表とする連鎖球菌、黄色ブドウ球菌、

またはインフルエンザ菌が重要であることが示されている⁷⁾。特に、i)心血管系、または肺に慢性疾患を有する者、ii)糖尿病、腎疾患、ヘモグロビン異常、または免疫不全を有する者、iii)養護老人ホームおよび長期療養施設の入所者、iv)50歳以上の者、においては、肺炎を合併するリスクが高いことが示されていることから、これらのハイリスク患者に対しては、インフルエンザワクチン、および肺炎球菌ワクチンの両者を接種するとともに、耐性菌(ペニシリン耐性肺炎球菌、あるいは β -lactamase-nonproducing ABPC-resistant *H. influenzae* [BLNAR])の増加を考慮した抗菌薬の投与を積極的に行うべきである。

引用文献

- 1) Fujita J, Higa H, Azuma M, et al. Immunohistochemical findings of an autopsied lung specimen from a patient with pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection. *Intern Med* 2012; 51:507-12.
- 2) Fujita J, Ohtsuki Y, Higa H, Azuma M, et al. Clinicopathological findings of four cases of pure influenza virus A pneumonia. *Intern Med.* 2014; 53:1333-42.
- 3) Fujita J, Tohyama M, Haranaga S, et al. Hamman-Rich syndrome revisited: how to avoid misdiagnosis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013; 7:4-5.
- 4) Fujita J, Haranaga S, Higa F, Hokama A. Gravity-dependent opacity in pure influenza viral pneumonia. *Intern Med* 2013; 52:411-2.
- 5) Oseasohn R, Adelson L, Kaji M. Clinicopathologic study of thirty-three fatal cases of Asian influenza. *New Engl J Med* 1959; 260:509-18.
- 6) Luria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959; 38:213-65.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1071-4.

(琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学 藤田 次郎)

成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン(第1版)作製委員

＜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

＜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

委員(五十音順)

庵原 俊昭(国立病院機構三重病院)

石井 芳樹(獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科)

石田 直(倉敷中央病院呼吸器内科)

氏家 良人(岡山大学救急医学)

大石 和徳(国立感染症研究所感染症疫学センター)

大曲 貴夫(国立国際医療研究センター国際感染症センター)

川名 明彦(防衛医科大学校感染症・呼吸器内科)

竹田 晋浩(日本医科大学付属病院集中治療室)

舘田 一博(東邦大学微生物・感染症学)

中川 聡(国立成育医療研究センター手術集中治療部)

藤田 次郎(琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学)

細矢 光亮(福島県立医科大学小児科学)

森島 恒雄(岡山大学小児科学)

行岡 哲男(東京医科大学救急医学)

渡辺 彰(東北大学抗感染症薬開発研究部門)

成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン(第2版)作製委員

平成28年度 日本医療研究開発機構

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

新型インフルエンザ等への対応に関する研究(課題管理番号27270501)

| | | |
|----------|------|--------------------------|
| 研究代表者 | 森島恒雄 | 岡山大学 |
| 委員(五十音順) | 石田 直 | 倉敷中央病院呼吸器内科 |
| | 大石和徳 | 国立感染症研究所感染症疫学センター |
| | 大曲貴夫 | 国立国際医療研究センター国際感染症センター |
| | 門田淳一 | 大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座 |
| | 川名明彦 | 防衛医科大学校感染症・呼吸器内科 |
| | 國島広之 | 聖マリアンナ医科大学感染症学講座 |
| | 関 雅文 | 東北医科薬科大学病院 感染症内科・感染制御部 |
| | 竹田晋浩 | かわぐち心臓呼吸器病院 |
| | 田坂定智 | 弘前大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 |
| | 舘田一博 | 東邦大学微生物・感染症学 |
| | 藤田次郎 | 琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学 |
| | 渡辺 彰 | 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発寄附研究部門 |