

平成25年度新型インフルエンザの診療に関する研修 (2013.11.24 東京)

鳥インフルエンザ(H7N9)への対応

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構

倉敷中央病院 呼吸器内科

石田 直

鳥インフルエンザ(Avian influenza, Avian flu, bird flu)

- * 鳥インフルエンザとは、A型インフルエンザウイルスが鳥類に感染して起きる鳥類の感染症
- * 鳥インフルエンザウイルスは、野生の水禽類の腸管内で増殖し、水中に排泄された糞を媒介して感染する
- * 家禽類に感染すると非常に高い病原性をもたらすものがあり、そのタイプを高病原性鳥インフルエンザ(HPAI)と呼ぶ
- * ヒトインフルエンザウイルスと混じり合い、人間の間で感染する能力を持つウイルスが生まれる可能性がある

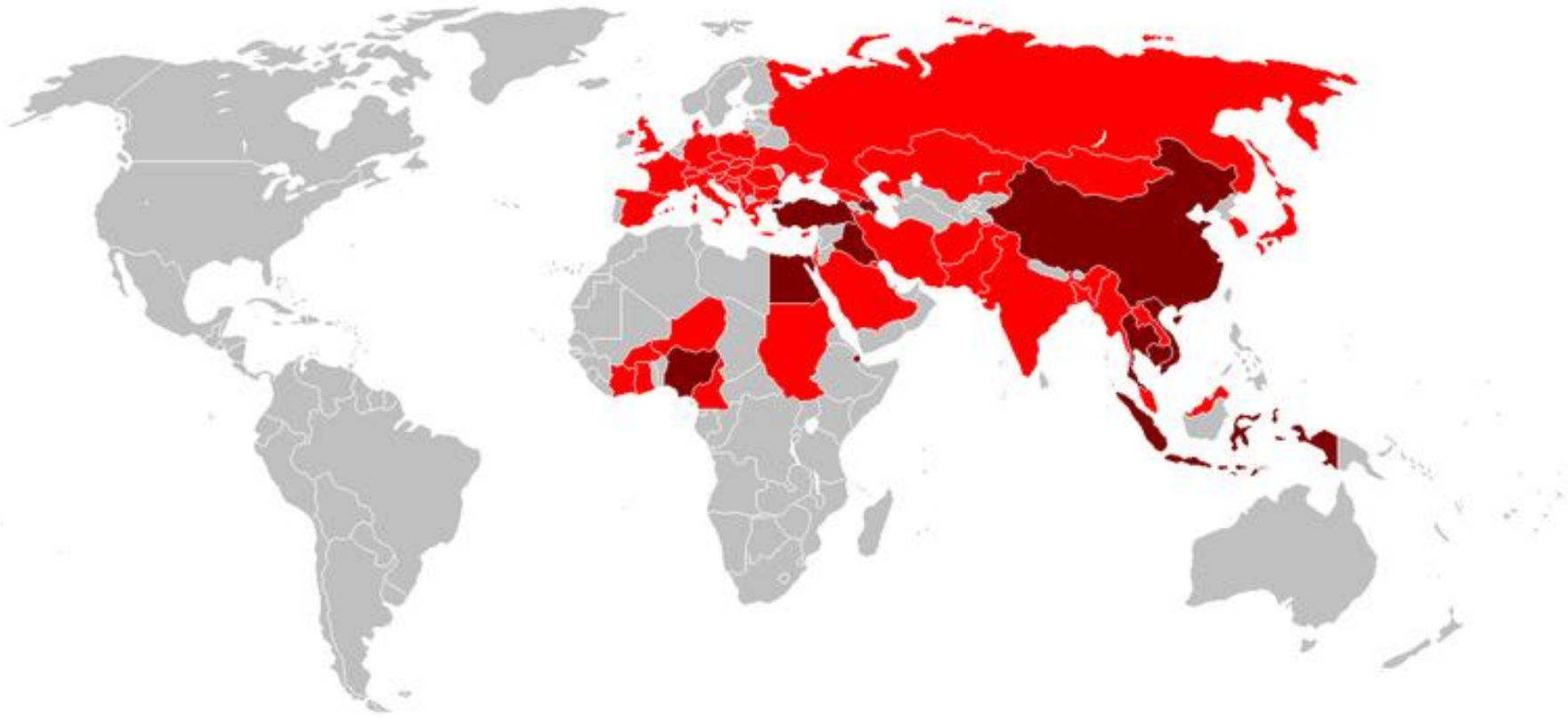
インフルエンザウイルスレセプター

- ・宿主細胞表面には、シアル酸残基と呼ばれるウイルス受容体が存在。
- ・シアル酸残基にはガラクトースが繋がり、結合パターンには、 $\alpha 2,6$ 結合と $\alpha 2,3$ 結合がある。
- ・ヒト気道上皮細胞では $\alpha 2,6$ 結合(HuIV-Rs)
- ・トリ気道上皮細胞では $\alpha 2,3$ 結合(AIV-Rs)
- ・ブタ気道上皮細胞では両者が発現

鳥インフルエンザA(H5N1)

- * 1997年、香港で人への感染例が発生**
- * 東南アジアを中心に流行**
- * 現在までに、600例を超えるヒトでの発症例が報告**
- * 死亡率は60%**

H5N1の拡がり



- : 家禽か野鳥が死亡
- : 人と家禽か野鳥が死亡

H5N1ウイルス感染患者の特徴

- 小児、若年者に患者、重症例、死亡例が多い
- 潜伏期
 - 2- 8 日 (平均 4 日)
 - 7- 15日の報告もある(暴露・感染時期の特定が困難)
- 感染様式
 - 飛沫感染が主な感染経路
 - ウイルス排泄期間は潜伏期から発症後2週間と長い
 - 空気感染の証拠は無い(可能性はある)
 - 経口感染(感染した鳥を食べて感染した例)
 - 糞口感染?(糞便中にもウイルスが排泄される)
- 病気や死亡した鳥との接触歴
 - 家族内感染などヒト-ヒト感染例もある
 - ニワトリ業者や医療従事者には患者は少ない
 - アヒルのいる池などで遊んだ子供が感染

ヒトA/H5N1感染症の臨床症状

- **重症疾患**; 通常のインフルエンザの概念を超える。
 - **全身感染の可能性+サイトカインストーム** (鳥や動物と類似)
 - **致死率50%以上** (37~88%)
- 1. 全身症状:
 - 発熱(38°C以上)、出血傾向、**多臓器不全**
- 2. 呼吸器症状; 下気道~肺の感染
 - 軽症ARI、乾性せき、肺炎、血痰、呼吸困難、SpO₂低下
 - 急性呼吸促迫症候群(**ARDS**)
- 3. 消化器症状; **腸管感染**
 - 下痢(70%、血性もある)、腹痛
- 4. その他の症状;
 - 脳炎、心筋炎、鼻血、歯肉出血、胎盤・胎児感染**
- ウイルス、ウイルス遺伝子の検出(~第14病日)
 - 咽頭スワブ、肛門スワブ、糞便、尿、血液(**ウイルス血症**)
 - **不顕性感染例はほとんど無い。**

鳥インフルエンザ：H7N7

鳥インフルエンザA/H7N7のヒト→ヒト感染、2003年－オランダ

2003年2月28日、オランダで初めて家禽から、高病原性鳥インフルエンザウイルスA/H7N7が分離された。その後、RT-PCRによって89名で感染が確認されたが、そのうち78名が結膜炎を発症していた。

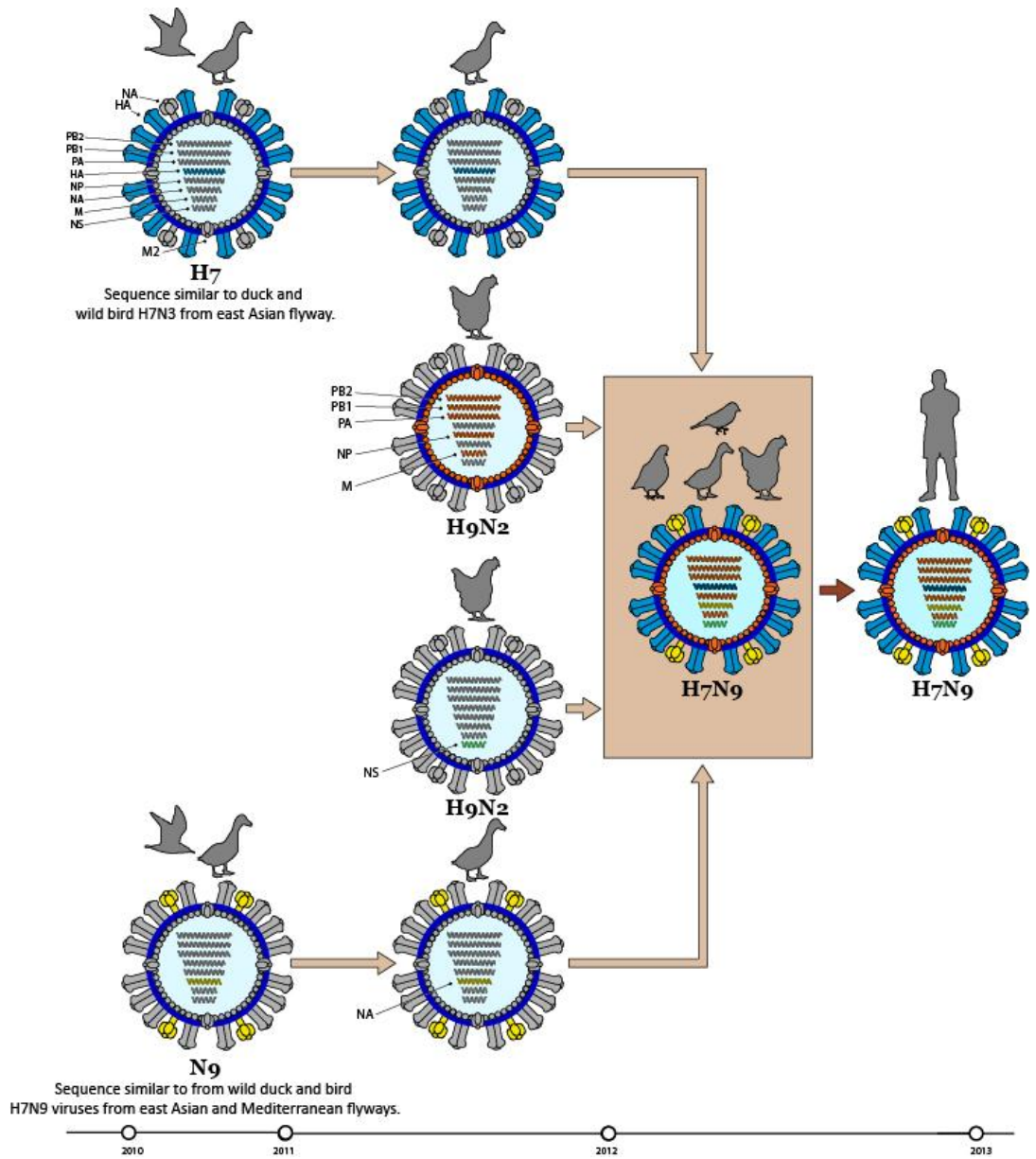
2013年8-9月、イタリアで3名のH7N7感染が確認

出典：国立感染症研究所

<http://idsc.nih.gov/iasr/27/312/fr3121.html>

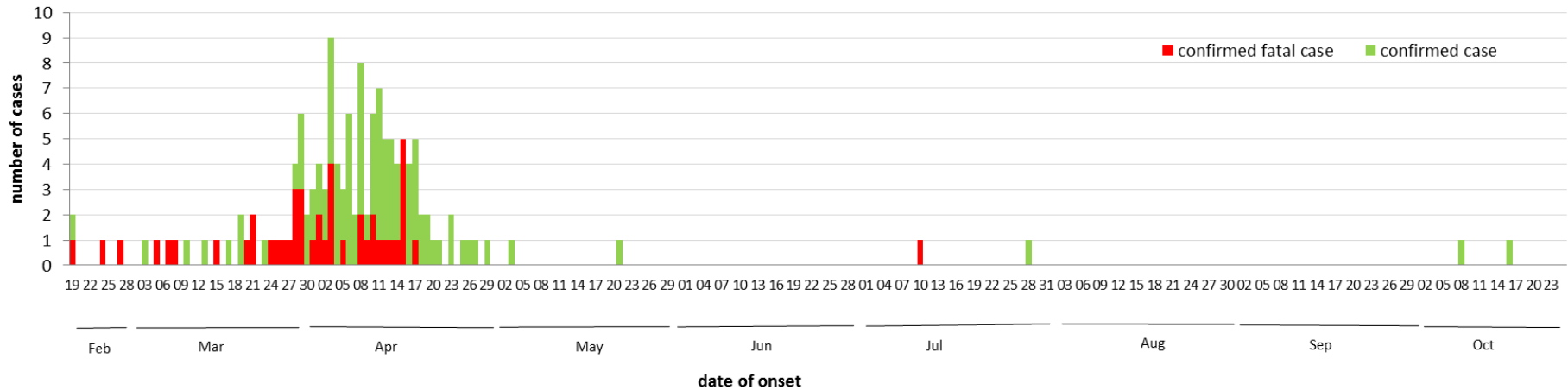
鳥インフルエンザA(H7N9)

- 2013年2月に中国で最初のヒト発症例が報告
- 11/5現在、全中国で確定患者数139例、死亡例45例
- 5月に一旦終息するも、7月になって河北省で新たな感染例が報告(8/10死亡確認)
- 8月以降報告がなかったが、10/15と10/23に浙江省で35歳男性、67歳男性の発症が確認
- 11/5、広東省の3歳男児、浙江省の64歳女性の発症を発表、ともに生鳥との接触有り。
- 現時点で持続的なヒトーヒト感染は確認されていない
 - 家族内感染と思われる例はあり



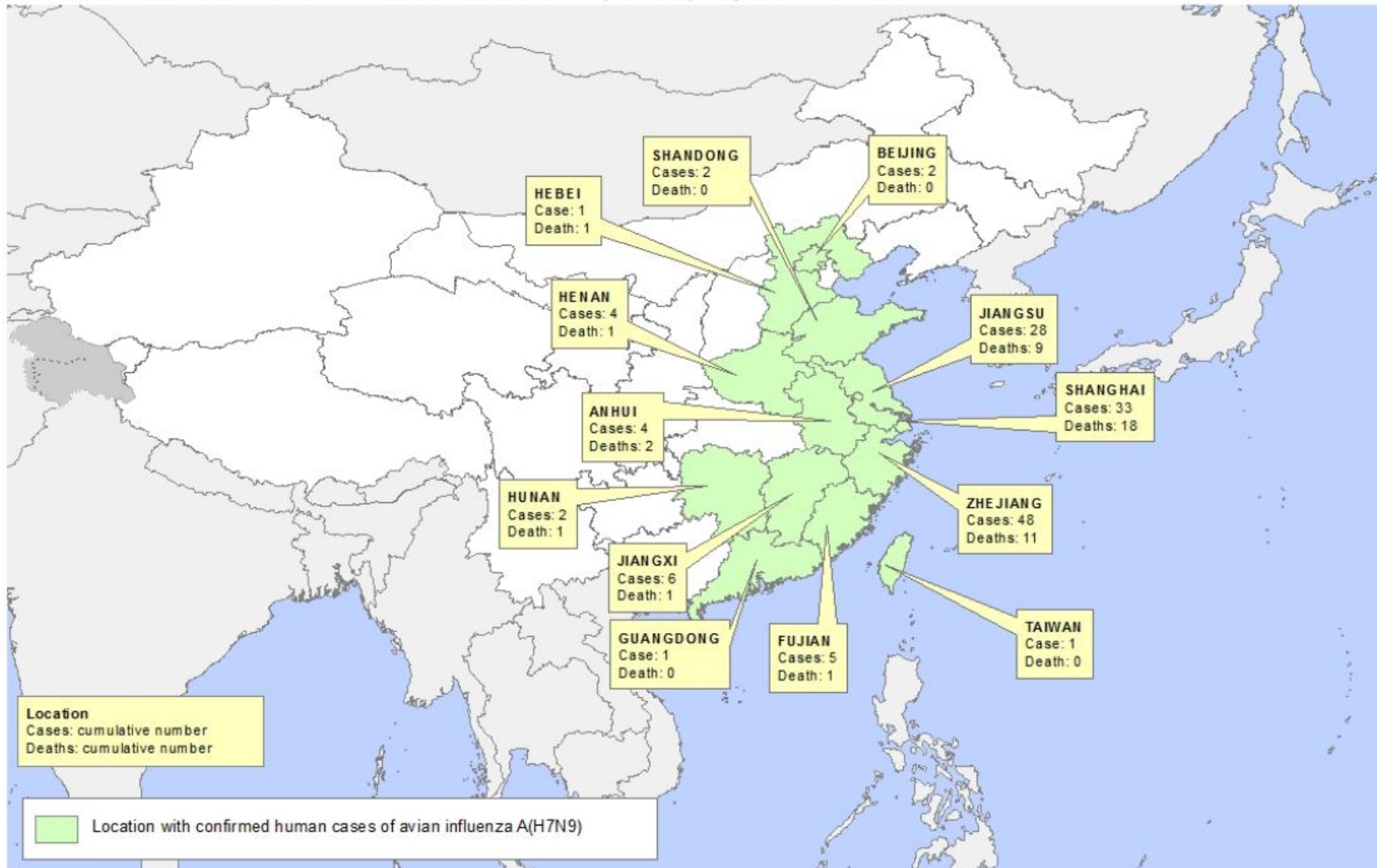
Confirmed cases of avian influenza A(H7N9) reported to WHO, by day, 2013

Oct. 25 発表



Geographical location

Confirmed human cases of avian influenza A(H7N9) reported to WHO



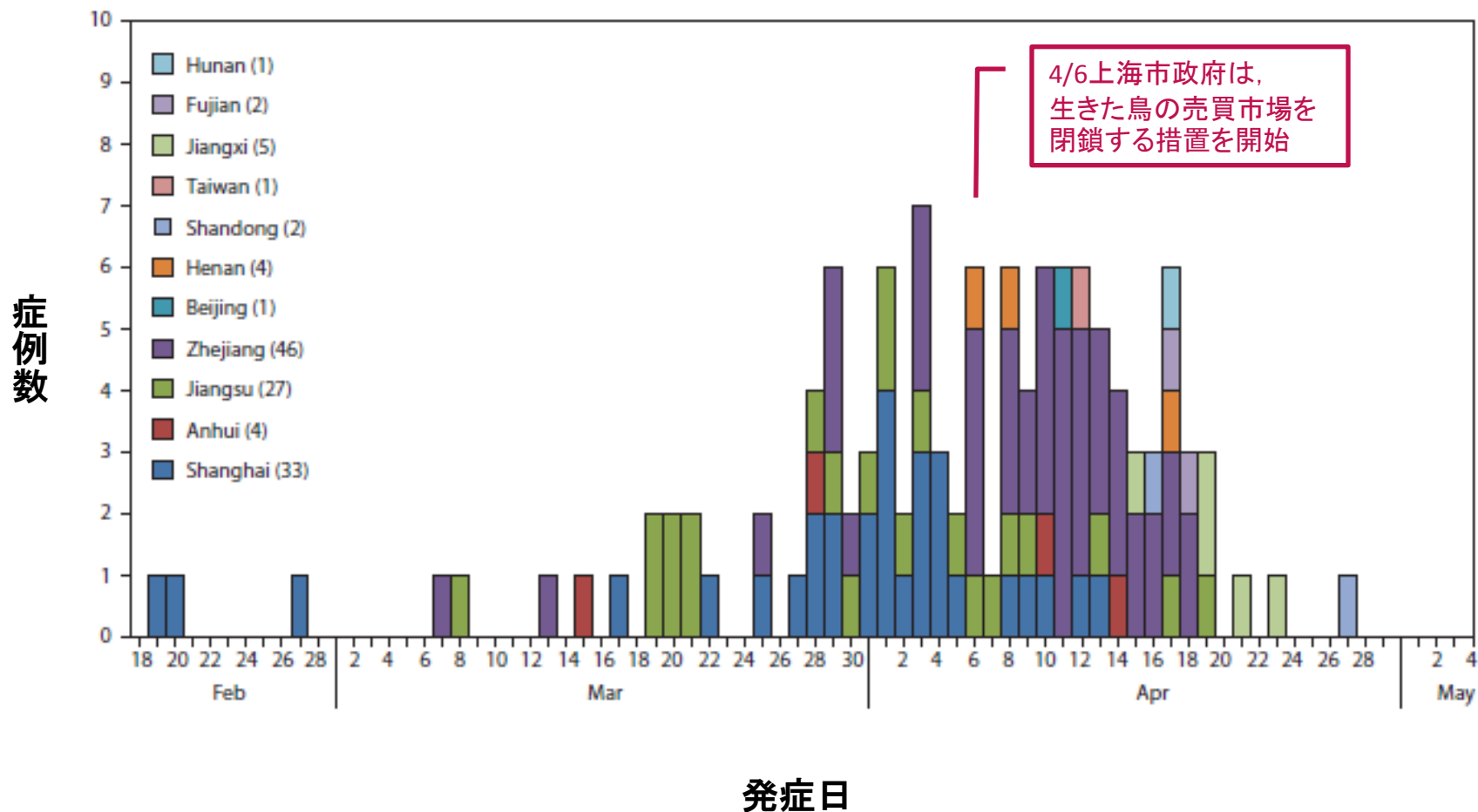
Data as of 25 October 2013, 8:00 GMT+1
Source: WHO/GIP

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not be full agreement.
© WHO 2013. All rights reserved.





日別のH7N9感染者



Effect of closure of live poultry markets on poultry-to-person transmission of avian influenza A H7N9 virus; an ecological study

Yu H, et al. Lancet doi:10. 1016/S0140-6736(13)61904-2

H7N9の最初のoutbreakが起こった後、上海、杭州、湖州、南京で2013.4にlive poultry marketが閉鎖されたところ、97-99%の患者の減少を認めた。

Probable person to person transmission of novel avian influenza A (H7N9) virus in Eastern China, 2013: epidemiological investigation.

[BMJ 2013;347:f4752.doi:10.1136/bmj.f4752.](https://doi.org/10.1136/bmj.f4752)

Xian Qi, et al.

- 2013.3 中国江蘇省で60歳男性が家禽との接触5-6日目に発症、肺炎、ARDSでICU入室。DICおよび多臓器不全で死亡。
- 看病をしていた32歳の娘(家禽との接触なし)が、父親との最後の接触から6日目に発症、肺炎、ARDSでICU入室。多臓器不全で死亡。
- 2名から検出されたH7N9型ウイルスのゲノム解析では、遺伝子学的にほぼ同一
- 2名と接触した43名全てにおいて、抗体上昇は認められなかった。

H5N1とH7N9との相違

- H5N1に発症した鳥は、ほぼ100%発症する
- 病鳥を発見したら、周囲の鳥を全部屠畜することにより感染拡大を防止できる
 - 一部の国では屠畜ではなく、ワクチン接種を行っている：
鳥からウイルスが持続的に排泄され、ヒトへの感染源となる
- H7N9は鳥への病原性がはるかに低く、健康な鳥からも検出される
- 病鳥周囲の鳥を屠畜する対策が立てられない
- 封じ込めが困難なため、H5N1よりもヒトへの感染が広範に起こる可能性
- H5N1より患者報告数が多い。

H7N9とH1N1pdm09との相違

- 人類はH1型によるパンデミックを繰り返し経験してきた。
- 高齢者では、過去にH1に曝露された可能性が高い。
- H1N1pdm09によるアウトブレイク前に採取した血清中の抗H1N1抗体を調べたところ、有意な抗体陽性率は、0-4歳で1.8%であったのに対して80歳以上では31.3%であった。
 - Miller E, et al. Lancet 275: 1100-1108, 2010
- 過去に明らかかなH7型によるパンデミックは明らかではない。
- ほとんどの人が曝露されていない可能性。
- パンデミックでは、高齢者にも多くの発症がみられ超過死亡の増加が予想。

2013年5月17日

日本感染症学会提言
鳥インフルエンザA(H7N9)への対応
【暫定】

一般社団法人日本感染症学会・インフルエンザ委員会
渡辺 彰*、荒川創一、谷口清州、青木洋介、石田 直、
國島広之、菅谷憲夫、三鴨廣繁、*委員長

Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9) Virus Infection (NEJM 368:24,2013 2277-85)

H7N9インフルエンザ感染が確定された131名中111名に関する調査報告

患者の年齢分布（中央値 61歳）

0-4歳1名, 5-14歳1名, 15-49歳28名, 50-64歳34名, 65歳以上47名

**入院時に97.3%の患者に肺炎症状, 88.3%の患者にリンパ球減少症,
39.6%の患者に血小板減少症がみられている**

**抗ウイルス薬（オセルタミビル又はペラミビル）投与 97.3%
48時間以内11名, 120時間以内32名, 120時間超65名**

死亡 27%(30名)

**難治性低酸素血症22名, ショック1名, 急性心不全2名, 二次性感染症3名
不整脈2名**

入院期間（中央値）21日間

中国のH7N9感染者111例の人口統計学的・疫学的特徴

特徴		特徴	
年齢		冠動脈疾患	11 (9.9)
中央値(範囲) 歳	61 (3-88)	免疫抑制*	10 (9.0)
サブグループ(%)		慢性閉塞性肺疾患	8 (7.2)
0-4歳	1 (0.9)	癌†	6 (5.4)
5-14歳	1 (0.9)	脳血管疾患	4 (3.6)
15-49歳	28 (25.2)	B型肝炎‡	4 (3.6)
50-64歳	34 (30.6)	慢性腎疾患	2 (1.8)
65歳以上	47 (42.3)	妊娠	2 (1.8)
女性(%)	35 (31.5)	喫煙者(%)	27 (24.3)
併存疾患(%)		生きた家禽との接触	
あり	68 (61.3)	14日以内(%)	62 (55.9)
高血圧	51 (45.9)	潜伏期間の中央値 (四分位範囲)日	5 (2-8)
糖尿病	18 (16.2)	入院(%)	109 (98.2)

*:免疫抑制は、ヒト免疫不全ウイルス感染、発症1ヵ月前の化学療法又は放射線療法の施行、発症前15日間のグルココルチコイド治療(プレドニゾロン30mg/日相当)に起因している可能性がある。

†:乳癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、胸腺腫、リンパ腫を含む。これらの癌のうち、リンパ腫の1例のみ活動性であったが、他は安定していた。

‡: B型肝炎は、アラニンアミノトランスフェラーゼ値が高いかどうかに関わらずHBs抗原が陽性であることと定義した。

H7N9感染者111例の臨床的特徴と検査値異常*①

特徴		特徴	
発熱		息切れ(%)	62 (55.9)
あり(%)	111 (100.0)	下痢又は嘔吐(%)	15 (13.5)
最高体温(°C)	39.2±0.8	白血球(/mm ³)	
サブグループ(%)		中央値	4450
37.3-38.0°C	11 (9.9)	四分位範囲	2900-6230
38.1-39.0°C	43 (38.7)	サブグループ(%)	
>39.0°C	57 (51.4)	>10000 /mm ³	5 (4.5)
疲労(%)	40 (36.0)	<4000 /mm ³	51 (45.9)
結膜炎(%)	0	リンパ球(/mm ³)	
咳(%)	100 (90.1)	中央値	460
痰(%)	62 (55.9)	四分位範囲	320-700
喀血(%)	27 (24.3)	リンパ球減少症(%)	98 (88.3)

*:±値は、平均値±SD(標準偏差)。

血小板減少症は、血小板数が150000/mm³未満とした。プロカルシトニン値は75例で、ミオグロブリン値は29例で測定した。Dダイマーの測定は52例で実施した。

PaO₂:FiO₂は、動脈血酸素分圧を吸入気酸素分画で除した値である。

H7N9感染者111例の臨床的特徴と検査値異常*②

特徴		特徴	
ヘモグロビン g/dL	12.9±3.1	ミオグロブリン >80 μg/mL(%)	16 (55.2)
血小板 /mm ³		PaO ₂ :FiO ₂	
中央値 /mm ³	115,500	中央値	144.0
四分位範囲	82,000-149,500	四分位範囲	107.1-226.9
血小板減少症 (%)	81 (73.0)	カリウム mmol/L	3.8±0.5
CRP >10mg/L(%)	85 (76.6)	ナトリウム mmol/L	136.8±6.0
PCT >0.5ng/mL(%)	28 (37.3)	Dダイマー >0.5mg/L(%)	47 (90.4)
AST >40U/L(%)	73 (65.8)	胸部X線所見 (%)	
クレアチニン >133 μmol/L (1.5mg/dL) (%)	10 (9.0)	両肺性	60 (54.1)
乳酸脱水素酵素 >250U/L(%)	91 (82.0)	すりガラス状陰影	62 (55.9)
クレアチンキナーゼ >200U/L(%)	49 (44.1)	浸潤影	99 (89.2)

*:±値は、平均値±SD(標準偏差)。

血小板減少症は、血小板数が150000/mm³未満とした。プロカルシトニン値は75例で、ミオグロブリン値は29例で測定した。Dダイマーの測定は52例で実施した。

PaO₂:FiO₂は、動脈血酸素分圧を吸入気酸素分画で除した値である。

H7N9感染者111例の合併症，治療，臨床転帰

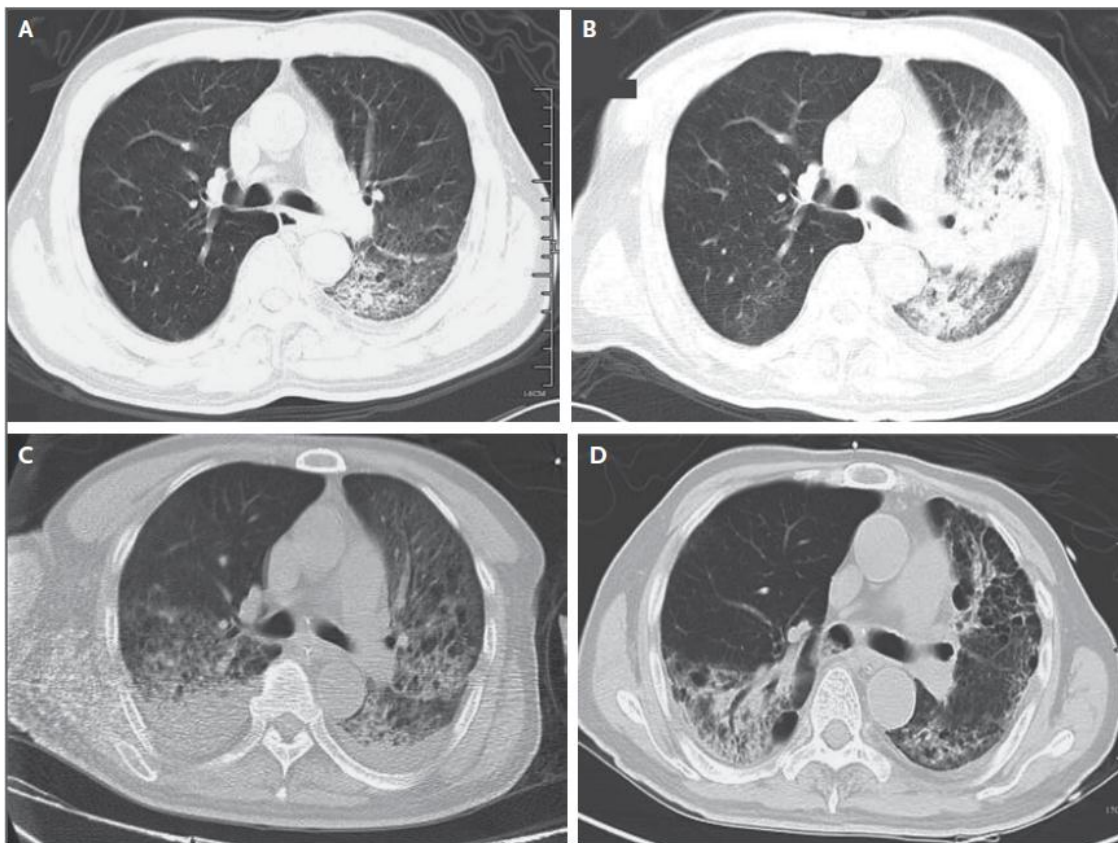
変数	患者数(%)	変数	患者数(%)	変数	患者数(%)
合併症		酸素治療		臨床転帰	
肺炎	108 (97.3)	人工呼吸		死亡	30 (27.0)
急性呼吸窮迫症候群	79 (71.2)	非侵襲性	31 (27.9)	死因	
ショック	29 (26.1)	侵襲性	65 (58.6)	抵抗性低酸素血症	22 (73.3)
急性腎障害	18 (16.2)	ICUへの入院	85 (76.6)	ショック	1 (3.3)
横紋筋融解症	11 (9.9)	体外膜型酸素供給	20 (18.0)	急性心不全	2 (6.7)
治療		持続的腎代替療法		二次性細菌感染症	3 (10)
細菌培養・分離	29 (26.1)	人工肝補助療法*		不整脈	2 (6.7)
オセルタミビル又は ペラミビルの投与	108 (97.3)	抗生物質	79 (71.2)	退院†	49 (44.1)
		抗真菌剤	1 (0.9)		
発症から抗ウイルス薬投与開始 までの期間		グルココルチコイド	69 (62.2)		
		静注用免疫グロブリン	59 (53.2)		
0-2日	11 (9.9)	*：人工肝補助療法は，重度のH7N9感染患者で症状が急速に悪化し，サイトカインストームが認められた場合，主に血漿交換法と持続的静脈-静脈血液濾過法を組み合わせで行った。 †：退院した患者の入院期間(中央値)は，21日間(四分位範囲16~27日間)であった。			
3-5日	32 (28.8)				
6日以上	65 (58.6)				

急性呼吸窮迫症候群79例の危険因子の多変量解析

リスク因子	オッズ比 (95% CI)*	p値
65歳以上	1.01(0.99-1.03)	0.30
基礎疾患	3.42(1.21-9.70)	0.02
リンパ球数 <1000個/mm ³	2.73(0.60-12.52)	0.20
AST >40U/L	1.37(0.42-4.43)	0.60
クレアチニンキナーゼ >200U/L	1.80(0.59-5.48)	0.30
発症から抗ウイルス薬投与開始までの期間 >3日	2.42(0.49-11.99)	0.28

*:対照群は、65歳未満の患者で、併存疾患がなく、リンパ球数が1000個/mm³以上で、AST≤40U、クレアチニンキナーゼ≤200U、抗ウイルス薬投与開始が3日以内であった。

68歳男性 鳥インフルエンザA(H7N9) に起因する肺炎の胸部CT画像



A:発症後7日目(入院時), 左肺上下部の気管分岐部で, 片側性のすりガラス状陰影と部分浸潤影が認められた。

B:9日目, すりガラス状陰影が急速に広がり, 右肺下葉まで及んだ(図示せず)。左肺の浸潤影も認められた。

C:16日目, 左肺のすりガラス状陰影と両肺の浸潤影が広範囲に認められた。

D:42日目(退院時), 顕著な網状変化と肺実質病変が存在していた部分のゆがみが認められ, すりガラス状陰影と両肺の浸潤影が消失し始めた。

鳥インフルエンザA(H7N9)の治療

- **ノイラミニダーゼ阻害薬は有効**

- China CDC: Diagnostic and treatment protocol for human infections with avian influenza A (H7N9) (2nd edition, 2013)
- WHO: Frequently Asked Questions on human infection caused by the avian influenza A(H7N9) virus. 2013-04-30.
- CDC: Interim Guidance on the Use of Antiviral Agents for Treatment of Human Infections with Avian Influenza A (H7N9). 2013-04-18.

- **エジプトで、H5N1に対して発症早期からのノイラミニダーゼ阻害薬が有効**

- 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(6):351-3, doi: 10.1002/rmv.1730.

- **中国、米国のCDCでは、重症例に対してノイラミニダーゼ阻害薬の倍量投与または長期投与を薦めている**

「鳥インフルエンザA（H7N9）への対応【暫定】」

基本は、抗インフルエンザ薬の早期投与

鳥インフルエンザA(H7N9)例(疑い例を含む)への抗インフルエンザ薬使用指針(成人の用法・用量)

下記の薬剤の内、タミフル®の保険上の用法・用量の上限は、成人では1回1カプセル(75mg)、1日2回、5日間であるが、重症化が懸念されるような例では下記の(1)を推奨する。

- (1) タミフル®(75) 1回1カプセル(75mg)または2カプセル(150mg)、1日2回内服、10日間
- (2) ラピアクタ® 600mg 点滴静注、単回投与、症状により連日反復投与
- (3) 現時点では、リレンザ®, イナビル®は原則として推奨しない

鳥インフルエンザA(H7N9)例(疑い例を含む)への抗インフルエンザ薬使用指針(小児の用法・用量)

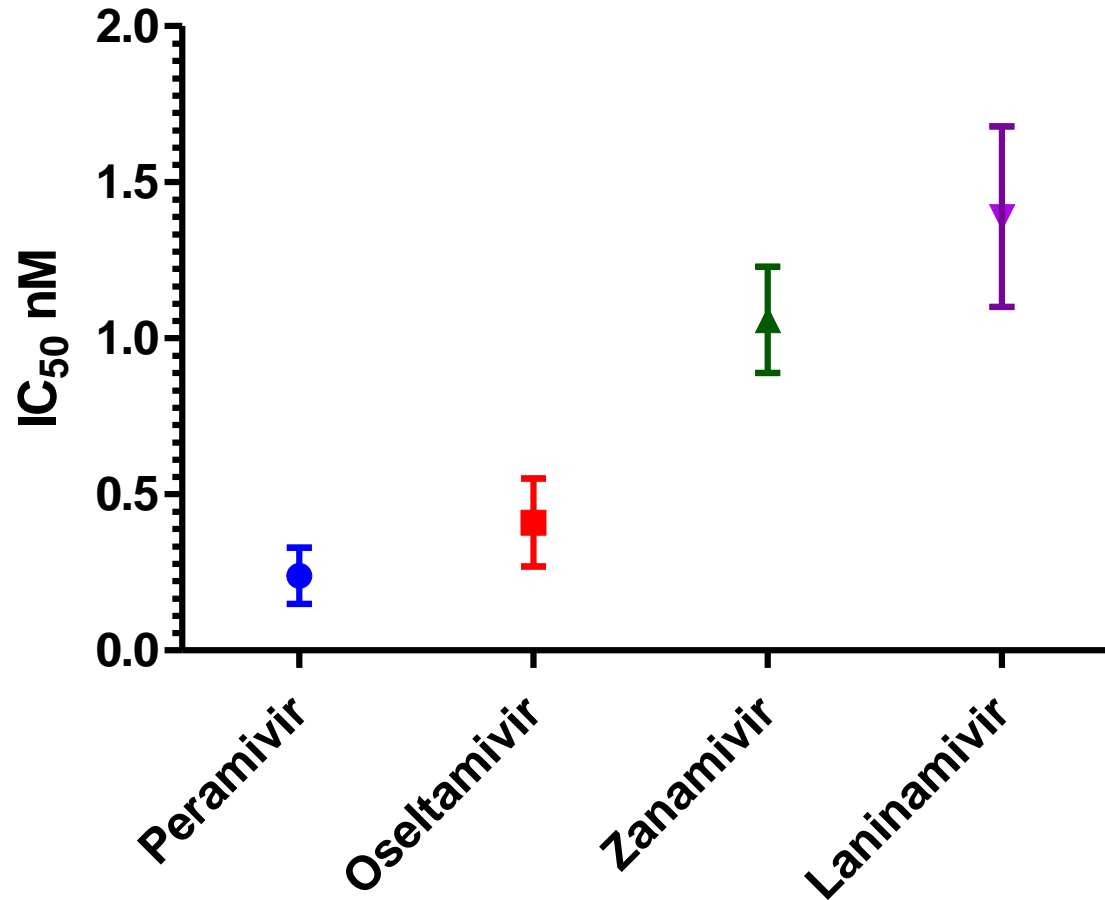
下記の薬剤の内、タミフル®の保険上の用法・用量の上限は、小児では1回最大75mg(1日150mg)であるが、重症化が懸念されるような例では下記の(1)を推奨する。
なお、中学生以上の治療は成人と同様に行う。

- (1) タミフル®ドライシロップ3% 1回2mg/kg、1日2回内服、10日間
- (2) ラピアクタ® 1回10mg/kg 点滴静注、単回投与、1回量は600mgを超えないこと、症状により連日反復投与
- (3) 現時点では、リレンザ®, イナビル®は原則として推奨しない

*重症化が懸念されるような例では、成人の場合も小児の場合も原則として(1)を投与するが、経口服薬困難例や、血行動態及び全身状態が不安定で経口薬の効果が期待できないような例では(2)から投与開始する。また、吸入薬は現時点では使用を推奨しない。

Novel H7N9 viruses are highly susceptible to peramivir*

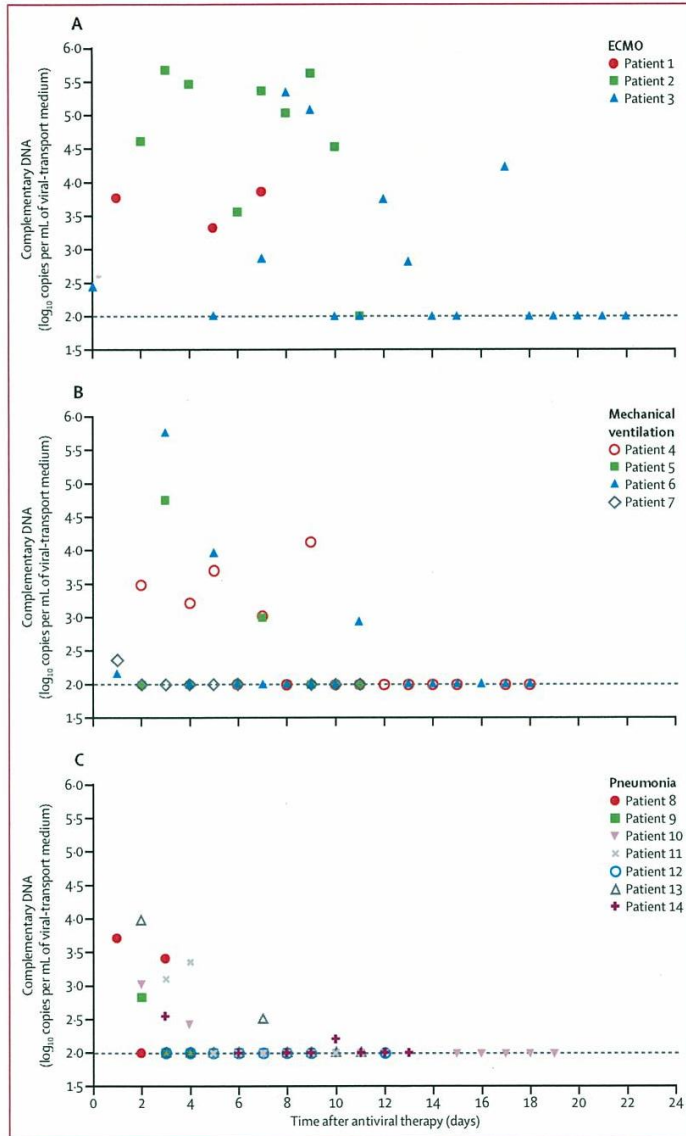
H7N9 A/Anhui/1/2013 NAI susceptibility - Mean \pm SD



In this evaluation, peramivir was very potent against H7N9

*Data courtesy of Dr Aeron Hurt, WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, Melbourne, Australia

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 381,2013 2273-79)



SPHCCに入院したH7N9インフルエンザ感染が確定された14名についての調査報告

14名中11名の患者では抗ウイルス薬投与によってウイルス量が低下したが、残り3名は抗ウイルス薬を投与してもウイルス量は高くECMOを必要とした



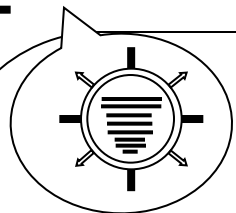
ECMO施行中の2名の患者でArg292Lysの変異が認められ、オセルタミビルが奏功しなかった

抗インフルエンザウイルス薬の作用機序

インフルエンザウイルス

M2タンパク阻害

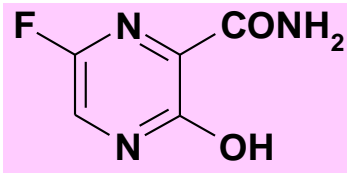
吸着



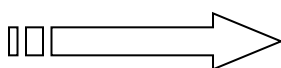
脱殻



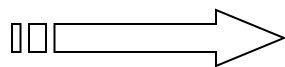
取り込み



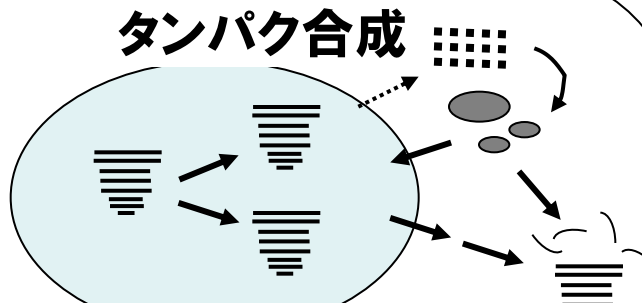
ファビピラビル



糖・リン酸化



リン酸化



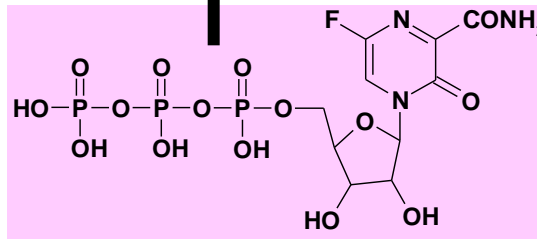
遺伝子複製

集合



遊離

NA 阻害薬



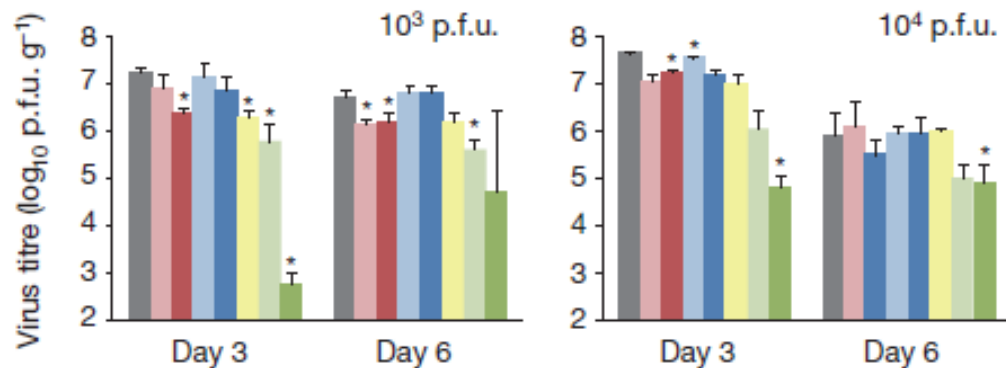
3リン酸化体
(活性本体)

NA 阻害薬

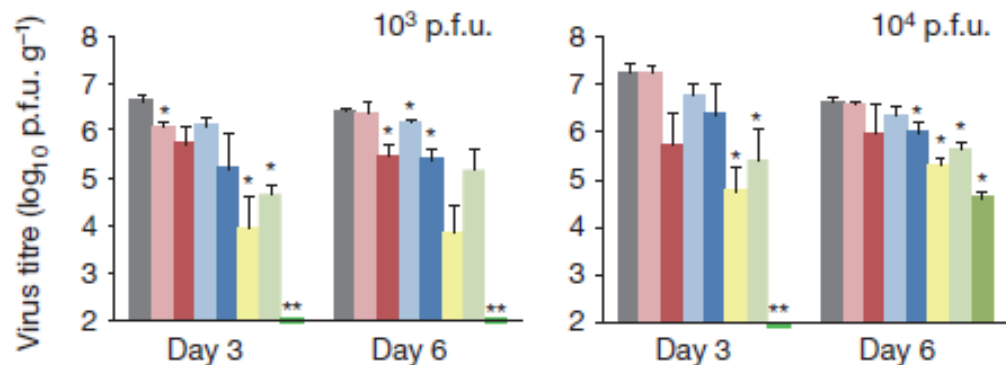
H7N9マウス感染モデルでの肺ウイルス推移に及ぼす影響

Nature online July 10 2013
Tokyo Univ. (Dr.Kawaoka's) data

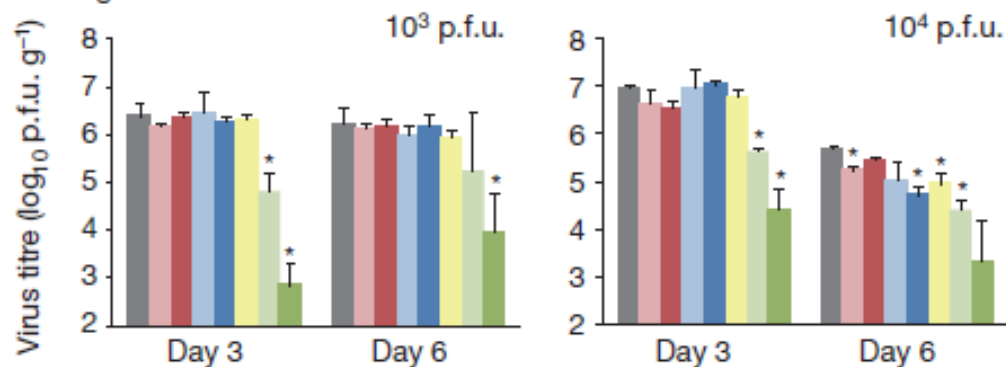
d Anhui/1



e CA04



f Shanghai1-NA/Anhui



d.p.i.

A (H7N9) ウイルスに対する感受性試験

CDC データ

Infectious virus yield reduction in MDCK-SIAT1 cells in the presence of favipiravir

Virus name	Subtype	Favipiravir ($\mu\text{g/ml}$) and mean virus yield \pm SD (\log_{10}/ml)						IC ₉₀ \pm SD		
		0	0.2	0.7	2.2	6.7	20	$\mu\text{g/ml}$	μM	
Experiment 1										
1	A/Anhui/1/2013	H7N9	6.8 \pm 0.5	7.3 \pm 0.4	7.1 \pm 0.1	6.4 \pm 0.4	2.9 \pm 0.1	<2	1.01 \pm 0.06	6.40 \pm 0.38
2	A/California/12/2012	H1N1pdm09	6.6 \pm 0.7	6.2 \pm 0.2	6.4 \pm 0.6	4.9 \pm 0.1	2.5 \pm 0.5	<2	0.64 \pm 0.04	4.10 \pm 0.22
Experiment 2										
3	A/Anhui/1/2013	H7N9	7.9 \pm 0.3	7.8 \pm 0.2	7.5 \pm 0.5	6.6 \pm 0.3	4 \pm 0.6	<2	1.47 \pm 0.54	9.43 \pm 3.46
4	A/Shanghai/1/2013 R292K	H7N9	7.1 \pm 0.6	6.7 \pm 0.2	6.2 \pm 0.3	5.2 \pm 0.5	2.3 \pm 0.2	<2	0.48 \pm 0.06	3.06 \pm 0.40
5	A/California/12/2012	H1N1pdm09	6.4 \pm 0.2	6.2 \pm 0.4	6.2 \pm 0.3	5.1 \pm 0.3	3.1 \pm 0.3	<2	0.61 \pm 0.16	3.93 \pm 1.04
6	A/California/04/2009	H1N1pdm09	5.6 \pm 0.2	5.2 \pm 0.3	5.4 \pm 0.3	4.3 \pm 0.3	2.3:2.3	<2	0.49 \pm 0.07	3.15 \pm 0.48

S.D. - standard deviation, 4 measurements.

Nature online July 10 2013 Tokyo Univ. (Dr.Kawaoka's) data

The IC₅₀ values of favipiravir, determined by plaque-reduction assays in MDCK cells, were low for Anhui/1 and the control CA04 virus (1.4 $\mu\text{g/ml}$ and 1.2 $\mu\text{g/ml}$)

ファビピラビルはH7N9亜型ウイルスに対して、H1N1pdmウイルスと同程度の活性を示し、NA阻害剤耐性ウイルスに関しても同様の活性を示した。

まとめ

- H7N9は現在，明らかな広範なヒトーヒト感染は認められていないが，今後pandemicを起こす可能性はある。
- H7N9の動向には留意が必要であるが，その対策は通常の子節性インフルエンザ診療の延長である。
- 全ての医療機関がインフルエンザ診療に対応する必要がある。
- 早期受診、早期治療が原則である。