

一般社団法人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】

<内容>

要約

はじめに

1. H5N1 と比べて H7N9 は広汎に感染が広がることが考えられます
2. H7N9 の鳥から人への感染は、日本ではごく低頻度でしか起きないでしょう
3. H7N9 の発症例は重篤な経過を示します
4. 迅速診断キットがスクリーニングには有用と思われるが、臨床診断が重要です
5. 確定例や疑い例の管理は国の指示に従いましょう
6. 治療は H5N1 の例での報告が参考になります
7. H7N9 感染症にも抗インフルエンザ薬の早期投与が基本であり、感染例（疑い例）にはオセルタミビルまたはペラミビルが推奨されます
8. 各地域でのネットワークの構築を含めた医療体制の整備を提案します
9. H7N9 に対する他のガイドラインの考え方

おわりに

要約

- ・ 本提言は、2013 年 5 月 13 日現在の情報を基に鳥インフルエンザ A (H7N9) 感染症に対する暫定的な対応の指針を示すものあり、順次、改訂を考えています。
- ・ 2013 年 2 月から中国国内で発症した A (H7N9) 感染症は、当初の 50% 近くの死亡率が現在は 20~25% 前後ですが、これは最初に重症例が報告されるからと思われます。
- ・ 同じ鳥インフルエンザである A (H5N1) と比べて鳥インフルエンザ A (H7N9) の場合は、より広汎に感染が広がることが考えられますが、現時点の感染・発症は限定的な範囲にとどまっています。
- ・ 現時点ではヒト-ヒト感染は確認されていませんが、ヒト-ヒト感染が起こってパンデミックに至る可能性はゼロではありません。
- ・ 感染源は現在のところ、生きた鳥を一般市民に販売する市場 (live bird market) で売られている家禽であると思われます。

- ・ 鳥インフルエンザ A(H7N9) では、A(H5N1) の事例よりも死亡率は低いものの、発症例は著明な呼吸不全や全身感染の様相を呈して重篤な経過を辿る例のあることが報告されています。
- ・ 鳥インフルエンザ A(H7N9) のスクリーニングには迅速診断キットが有用と考えられますが、感度が必ずしも高くはなく、臨床診断が重要です。
- ・ 疑いの強い例を含めてノイラミニダーゼ阻害薬による早期治療開始が最も重要であり、発症後 48 時間以内に投与開始しますが、48 時間を過ぎていても投与すべきです。
- ・ 投与薬剤は、原則としてオセルタミビルを推奨しますが、服薬困難例や経口薬の効果が期待できないような例ではペラミビルを最初から投与します。
- ・ 吸入薬（ザナミビル、ラニナミビル）は、現時点では使用を推奨いたしません。
- ・ 発症が疑われる例の早期受診・早期診断・早期治療開始が行えるような診療体制を各地でも構築することが求められます。
- ・ わが国のこれまでの優れたインフルエンザ診療体制を効果的に駆使すれば鳥インフルエンザ A(H7N9) 感染症の被害を小さくすることが可能です。

はじめに

2013 年 3 月に中国から発生が伝えられた鳥インフルエンザ A(H7N9) は、最初の発症例が 2 月に発症し、2013 年 5 月 9 日現在では 131 名が発症して 32 名が死亡したとされています。死亡率は当初 50% 近くでしたが、現時点での全体死亡率は 20% 前後で推移しています。これは、当初は重症例が早く確認・報告され、その後に軽症例が遅れて確認されることに拠ると思われませんが、死亡率が 20% 前後もあり、しかも鳥からの直接の感染だけでなく、今後は広汎なヒト-ヒト感染が起きてパンデミックに至る可能性も完全には否定できません。

しかしながら現時点では、もっぱら中国で鳥→ヒトと思われる感染が進展している状況です。一方、日本国内では、生きた家禽や鳥類と接触する機会は少なく、しかも世界で最も優れたインフルエンザ診療体制がありますから、日本国内で鳥インフルエンザ A(H7N9) の鳥→ヒト感染が拡大する可能性はかなり低いと考えられます。ただし、中国から来日する旅行者や中国から帰国する日本人が鳥インフルエンザ A(H7N9) を発病する危険性が高まりつつあります。

日本感染症学会インフルエンザ委員会は、鳥インフルエンザ A(H7N9) の確定例だけでなく、疑いの強い例をも含めて検査・診断の考え方と治療について現時点で可能な対策について提言を行い、このインフルエンザを適切にコントロールする助けにしたいと考えています。なお、15 年ほど前に発生して現在も発症が散発的に継続している A(H5N1) 高病原性鳥インフルエンザの事例が参考になると考えています。

1. H5N1 と比べて H7N9 は広汎に感染が広がることが考えられます

今回の事例は、1997年に香港で発生して以来、継続して問題となっている A(H5N1) 高病原性鳥インフルエンザウイルスの事例と比較して考えると対応が分かり易くなります。まず、感染性に関して考えてみましょう。

鳥に対しては高病原性を示す A(H5N1) は、これまでの約 15 年間で 600 例を超えるヒトでの発症例が報告され、60%前後の死亡率が続いています。ただ、A(H5N1) ウイルスに感染した鳥はほぼ 100%発症しますから、病鳥を発見したらその周囲の鳥を全羽屠畜することで感染の拡大を防ぐことが出来ます。1997年に発生した香港では、市場に出ていた 150 万羽とも言われる鶏を 3 日間で屠畜し、感染を終息させています。ただし、一部の国では全羽屠畜ではなく、このウイルスに対するワクチンを鳥に接種する対策を取っていますから、発病しても死亡に至らない鳥や不顕性感染の鳥が出てきます。それらの鳥が生き残ってこのウイルスを排出し、ヒトへの感染源となるため、これらの国々ではヒトでの A(H5N1) 感染例が散発的に継続して発生しています。

一方、鳥に対する A(H7N9) ウイルスの病原性は A(H5N1) よりはるかに低く、健康と思われる鳥からこのウイルスが検出される例も報告されています。病鳥を発見して全羽屠畜、という対策が立てられませんから、このウイルスがわが国に伝播する可能性がないとは言えません。鳥インフルエンザ A(H7N9) のヒトへの感染が A(H5N1) の場合よりも広汎に起こることも考えられるのですが、獣疫学的な対策は容易ではないのです。A(H5N1) の場合のような封じ込めは困難とも思われ、日本国内でも発症する例が出てくる可能性があります。したがって、発症したヒトへの対応が重要となります。

2. H7N9 の鳥から人への感染は、日本ではごく低頻度でしか起きないでしょう

これについても、A(H5N1) 高病原性鳥インフルエンザウイルスの事例を先に見てみましょう。A(H5N1) の事例は約 15 年間で 600 例超の発生が報告されていますが、ほとんどが単発発生の例です。複数の例が同時に発症した報告は多くはないのですが、その中にヒト-ヒト感染の疑われる事例が数件あります。ただし、これはいずれも家族内感染の事例です。この家族内感染の事例では、配偶者間での感染成立は見られず、いずれも血縁関係にある者の間（親子や兄弟間）でのみ発症したと言われています。

A(H5N1) ウイルスに感染しやすい何らかの要因を共通に有することが考えられ、しかも配偶者間では感染が成立しないことからこうした要因を持つヒトは極めて少ないものと考えられます。

鳥インフルエンザ A(H7N9) の事例ではどうでしょうか？WHO の報告によれば、発症した患者と接触した 1200 例ほどを追跡しても感染発症した例がなく、現時点で鳥インフルエンザ A(H7N9) は効率的で持続的なヒト-ヒト感染は起こしていません。家族内で複数発症した例が 2 件報告されていますが、残念ながらその詳細は明らかになってはいませんので、A(H5N1) の場合の「何らかの要因」についてはまだ全く分かりません。ただし、中国国内での患者数が 100-200 名前後であることからしても、2009 年のインフルエンザ (H1N1)

2009 年には患者数が短期間で爆発的に増加した状況とは比べものになりませんから、現時点では A(H7N9) を発症するヒトの範囲はかなり限定的であると言えます。

しかしながら、鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルスが鳥類の中で広汎に拡散する確率は、H5N1 よりはるかに高いと考えられ、また A(H7N9) ウイルスの遺伝子の解析でも、H5N1 よりも人への馴化が認められています。鳥→ヒトと思われる感染が続く中で、ヒトに対して感染性や病原性の高いウイルス株が選択されて増加する、すなわち、パンデミックに進行する可能性も考えられますので、サーベイランス等、厳密かつ細心の対応が必要です。

ただし、万が一、鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルスがパンデミックを起こした場合、現在のように高い病原性、死亡率が続くでしょうか？これについては予想は極めて困難ですが、高病原性鳥インフルエンザウイルス A(H5N1) とヒトのインフルエンザウイルス A(H1N1) pdm09 との遺伝子組み換え操作で作成した高病原性鳥インフルエンザウイルス A(H5N1) がフェレットに高率に感染を起こす能力を示したとする Imai・Kawaoka らの報告¹⁾を見ると、フェレットの肺には高率に感染病巣が作られて体重も減少するものの、病原性自体は弱くなり、死亡するフェレットは見られなくなっています。高い感染性と強い病原性とは両立しない可能性も予想されるのですが、今後の経過を慎重に観察する必要があります。

感染経路についてはどうでしょうか？鳥インフルエンザ A(H7N9) 発症例の調査では、8割前後という多くの例で最近の動物への接触歴のあったことが確認されています。しかもその接触は、生きた鳥を一般市民に販売する live bird market での接触が殆どであったことも確認されていますから、この live bird market の鳥が感染源である可能性は高いと思われます。中国や東南アジアでは live bird market が日常生活の中にありますから、わが国とは比べものにならないほど一般市民がこのウイルスに曝露される頻度は高いと思われますが、わが国では生きた鳥と日常的に接触する機会は少ないので、鳥インフルエンザ A(H7N9) が発症するとしてもその頻度は極めて低いものと思われます。

3. H7N9 の発症例は重篤な経過を示します

次に、このウイルスのヒトでの病原性を考えてみましょう。2013 年 5 月初旬での死亡率は 20～25% であり、症例報告が増加するに連れ、このレベルにほぼ低下してきました。このレベル自体は、A(H5N1) の事例での 60% 前後の死亡率よりは低いものの、20% という死亡率は高い数字であり、発症例は重篤な経過をたどっています。

NEJM に報告された臨床疫学的知見によると、感染源の可能性があると推定される動物や環境への詳細な曝露歴が判明している鳥インフルエンザ A(H7N9) の確定例 23 名の解析では、潜伏期の中央値は 6 日 (IQR: 1～10 日) であり²⁾、中国 CDC による「診断と治療に関する protocol」では潜伏期は 1 週間と記載されています³⁾。季節性インフルエンザと比較すると発症までは日数を要していますが、発熱や咳嗽などの症状を発症した後、多くの患者が 1～2 日以内に医療機関を受診しています。また、2013 年 4 月 17 日までの

鳥インフルエンザ A (H7N9) 確定例 82 名についての NEJM の同報告では、入院を要した患者が 81 名 (99%) であり、このうち 17 名 (21%) が死亡し、発症から死亡までの中央値は 11 日 (interquartile [25-75 percentile] range : 7~20 日) とされています²⁾。さらに、報告時点での生存者 64 名でも重症者が多く、各サブ解析では、ICU 管理が必要な患者が 65% (33/51 名)、ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome: 急性呼吸窮迫症候群) 合併患者が 48% (19/40 名) であり、症状出現から ARDS 発症までの中央値が 8 日 (IQR : 5~10 日) とされています (ARDS 発症までの期間は A (H5N1) 感染症 = 7.5 日とほぼ同じ)。オセルタミビルの治療を受けた患者が 64% (41/64 名) であり、治療開始までの日数も中央値 6 日 (IQR : 4~8 日) と遅延があるとは言え、生命予後や重症度の点では、鳥インフルエンザ A (H7N9) は 2009 年のインフルエンザ (H1N1) 2009 や季節性インフルエンザと異なり、極めて重症度が高く、H5N1 型の健康被害に近い感染症であることが判ります²⁾。

今回の散発的感染が認められた初期の詳細な 3 症例 (基礎疾患として、COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 慢性閉塞性肺疾患) / 高血圧、活動性 B 型肝炎、うつ病 / 肥満 / B 型肝炎; 全例死亡) の報告⁴⁾では、受診時の検査所見では白血球数は正常ないし減少傾向を示し、リンパ球減少を認めることが報告されています。CRP 上昇は一般の細菌性肺炎と同程度の値ですが、急速に胸部 X 線での両側びまん性スリガラス状陰影を呈し、著明な呼吸不全のみでなく、AST、LDH、CK、myoglobin の上昇が認められており、全身感染の様相を呈する例が少なくないと考えられます。

ベッドサイドでの迅速診断ができない現時点では、「患者との接触歴がある、あるいは発生報告のある中国の国内地域への 1 週間以内の渡航歴を有し、高熱、咳嗽、呼吸困難に加え、上記の血液検査所見、胸部 X 線所見を認める重症肺炎患者」においては、抗インフルエンザ薬の投与を積極的に行うことが中国から提案されています⁵⁾。ARDS を発症した場合のステロイド (corticosteroid) 投与については、細菌感染症とは免疫病原性が異なるインフルエンザウイルス感染症では過剰な炎症反応を良好にコントロールすることができないうえに、副反応のため弊害を生じる可能性が高い、という理由により同薬剤の投与を推奨しないとする意見が海外で述べられています⁶⁾。しかし、後述するようにわが国では、重症インフルエンザ感染症にステロイドが奏功したと考察された事例もあるため、ステロイド投与については議論の余地が残されているかも知れません。

以上のような鳥インフルエンザ A (H7N9) のヒトにおける高い病原性を考慮すると、救命および重症化防止のためには、本感染症を早期に適確に診断し、かつ、早期に抗インフルエンザ薬による治療を開始することが最も重要であると考えられ、後述いたします。

4. 迅速診断キットがスクリーニングには有用と思われませんが、臨床診断が重要です

既にわが国では国立感染症研究所が主導して、中国から提供されたこのウイルス株 (発症したヒトから分離されたもの) を用いて、PCR 法により H7 亜型が各地方衛生研究所レベルにおいてチェック出来る検査の体制が確立されています。確定診断はこのシステム

を用いればよいのですが、初発で疑いのある例に対してはA型インフルエンザウイルスを検出できる従来からの迅速診断キットも有用と考えられます。その感度や特異度についての詳細な検討成績はまだありませんが、中国CDCもこれがスクリーニングに有用であるとしています³⁾。日本でも、スクリーニングとしては、鼻咽頭拭い液などを検体として迅速診断キットを使ってよいと思いますが、迅速診断キットの感度は100%ではありません。今回の事例でも、喀痰ではPCR法でこのウイルスが陽性であったものの、咽頭では継時的に追っても陰性であった症例も報告されています⁷⁾し、従来の季節性インフルエンザでも迅速診断キットの感度は必ずしも高くはないことが言われています。こうしたことに留意しながら、たとえば、中国からの帰国者や中国からの旅行者でインフルエンザ様症状を呈しており、特に生きた家禽、鳥類との接触のあった場合には、迅速診断では陰性であっても十分に注意が必要です。そして、鳥インフルエンザA(H7N9)の疑いが否定できなければ臨床的にインフルエンザの診断をすべきです。その場合、ただちにオセルタミビル（タミフル[®]）またはペラミビル（ラピアクタ[®]）で治療を開始の上（第6項以下を参照）、PCR検査を実施しましょう。

5. 確定例や疑い例の管理は国の指示に従いましょう

鳥インフルエンザA(H7N9)の例が国内で発症しても、当初はその病原性や重篤度、周囲への感染性は不確定ですから、通常の季節性インフルエンザに対するよりは少し厳しい対策を取る必要があります。既に国では、鳥インフルエンザA(H7N9)の例は指定感染症として対応することを決定し、これは5月6日から施行されています。ただし、指定医療機関への搬送には手続きその他で時間を要しますから、診断したらすぐ、治療を開始することが重要です。

なお、2009年のインフルエンザ(H1N1)2009の感染がわが国で拡大した早期において、既に国内での発症が相次いで多数の患者がプライマリケアクリニックを受診している状況が明らかになっても、空港検疫や発熱外来体制を国が解除するのが遅れたような事態は厳に避けたいものです。その都度、臨機応変に状況を把握し、適切な対応策の取られることを望むものです。

6. 治療はH5N1の例での報告が参考になります

鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスもA型インフルエンザウイルスですから、現行のノイラミニダーゼ阻害薬はいずれも有効と考えられます。WHO[®]や中国CDC³⁾、米国CDC⁹⁾、及びわが国の国立感染症研究所は、このウイルスに対してオセルタミビルとザナミビル（リレンザ[®]）の抗ウイルス活性があることを既に報告・言及しています。また、同じ鳥インフルエンザウイルスであるインフルエンザウイルスA(H5N1)による感染発症例に対するノイラミニダーゼ阻害薬の発症早期からの投与が有効であったというエジプトでの経験が大きな参考になります。これについてはNagaiが報告しています¹⁰⁾。すなわち、エジプトではA(H5N1)ウイルスの感染発症が疑われる例は専門施設に転入院の上、直ち

にオセルタミビル[®]の投与を開始していますが、2006～2012年にエジプトで発症した中で、PCR法で診断が確定したA(H5N1)インフルエンザ感染症125例を、発症後の治療開始日の別に転帰を比較したところ、3日以内治療開始例の死亡率が6.3% (4/63)、4日目以降治療開始例の死亡率は53.2% (33/62)であり、大きな有意の差が見られたというものです。

より死亡率の高いA(H5N1)インフルエンザでもこれだけの高い臨床効果がみられたのですから、鳥インフルエンザA(H7N9)の感染発症例でも可能な限り早期からノイラミニダーゼ阻害薬を投与することが重要であり、より高い臨床効果が得られることも考えられます。また、鳥インフルエンザA(H7N9)の疑いが否定できない例であれば検査結果の確定を待つことなく投与開始することが必要です。確定診断が得られるまでには時間を要することが考えられるからです。中国CDCは、オセルタミビルでの発症後48時間以内の治療を勧告していますし、治療が遅れた場合でも、発症後5日以内であれば一定の有効性が得られるとしています³⁾。

前述しましたが、インフルエンザの重症例の治療におけるステロイド薬の投与の是非については賛否両論があります。2009年のインフルエンザ(H1N1)2009の経験からWHOのガイダンスなどでは、重症ウイルス肺炎例に対するステロイド薬の使用は禁忌とされていますが、一方、日本では早期のノイラミニダーゼ阻害薬治療に加えて、ステロイド薬の併用投与で肺炎が軽快した経験が少なからず報告されています。海外からの報告は、ノイラミニダーゼ阻害薬の投与開始が遅れて肺炎を起こしたような症例にステロイド薬が投与されても有効が得られなかった、とするものが多い可能性も考えられ、内外の事例の比較検討が望まれます。

7. H7N9 感染症にも抗インフルエンザ薬の早期投与が基本であり、感染例（疑い例）にはオセルタミビルまたはペラミビルが推奨されます

鳥インフルエンザA(H7N9)の中国や台湾における発症例の重篤性を見る限り、日本でも早急に治療法を確立することが必要です。治療に関しては、「基本は、抗インフルエンザ薬の早期投与である」ことは、インフルエンザ(H1N1)2009の場合と同様に変わりはありません。現実的には、どの抗インフルエンザ薬を選択するかが大きな問題です。わが国は世界で唯一、4剤ものノイラミニダーゼ阻害薬を使用できる環境にあります。ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビル、ラニナミビル（イナビル[®]）のどれを選択すべきか？です。また、投与量は通常量でよいのか？倍量にすべきなのか？投与期間は通常の季節性インフルエンザの場合と同じでよいのか？が問題となってきます。

しかし、現時点での鳥インフルエンザA(H7N9)の発症例では、オセルタミビルしかエビデンスとなる根拠はありません。また、吸入薬であるザナミビルやラニナミビルは、肺炎病巣がある場合にその病巣へ確実に分布するのか？についてのエビデンスがまだ明らかではありませんから、それが明らかになるまで、及び肺炎病巣のない軽症のH7N9感染例における有効性が確実であるというエビデンスが得られるまでは使用を控えるこ

とが望ましいと考えます。勿論、鳥インフルエンザA(H7N9)がパンデミック状態になるようなことがあれば、抗インフルエンザ薬の供給量なども勘案してこの考え方を考える必要性が出てくるかもしれません。しかし、日本の現状としては、オセルタミビル[®]の6000万人分以上を筆頭に抗インフルエンザ薬の供給量は問題ないと言われています。

なお、現時点での鳥インフルエンザA(H7N9)の重篤性を考慮すると、静注用ノイラミニダーゼ阻害薬も強く考慮する必要があります。静注用のペラミビルはわが国が開発したノイラミニダーゼ阻害薬ですが、成人患者に対して単回投与でオセルタミビル[®]の5日間治療と同等の臨床効果を示した¹¹⁾だけでなく、小児でも高い臨床効果が認められ¹²⁾、さらに慢性の基礎疾患を有する成人では600mg投与の効果が高いという成績¹³⁾が報告されています。実際に、中国もペラミビルを認可しましたし、世界各国で静注用ノイラミニダーゼ阻害薬の必要性が議論されています⁹⁾。

以上に述べたことを勘案し、日本感染症学会インフルエンザ委員会としては、救命第一という観点から、以下のような治療方法を推奨いたします。

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~~300mg~~600mg (H25-5-20訂正)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。

鳥インフルエンザ A (H7N9) の例に対するオセルタミビルによる治療については、米国 CDC は「The optimal duration and dose of therapy are uncertain in severe or complicated influenza. Pending further data, longer courses of treatment (e.g., 10 days of treatment) should be considered for severely ill hospitalized H7N9 patients.」とし、「A higher dose of oseltamivir has been recommended by some experts (e.g., 150 mg twice daily in adults with normal renal function) for treatment of influenza in immunocompromised patients and in severely ill hospitalized patients [34, 35].」としています⁹⁾。また、中国 CDC も「Oseltamivir: adult dose is 75mg twice daily, in severe cases the dose may be doubled, for 5-7 days.」としており³⁾、重症化が懸念される例ではこのような考え方をすべきです。

鳥インフルエンザ A (H7N9) による現実の脅威は、鳥→ヒトと思われる感染があること、発症した場合の重篤性、及び広汎なヒト→ヒト感染によるパンデミックの可能性が完全には否定できないこと、などですが、いずれの場合であっても対策の中心は、臨床診断を含めた早期診断により抗ウイルス薬を早期に投与することです。これについてはわが国におけるインフルエンザ (H1N1) 2009 の経験からも明らかです。

いずれにせよ、H7N9 の治療対策は、日本でも出来る限り早急に確立すべきであり、実際、米国 CDC も Interim Guidance on the Use of Antiviral Agents for Treatment of Human Infections with Avian Influenza A (H7N9) を発表し⁹⁾、抗インフルエンザの投与量と投与期間については上記のような推奨を行っています。今回、日本感染症学会インフルエンザ対策委員会も、前述した治療法を提言するものですが、今後は中国の情勢や新たな知見を参考にしながら改訂していくことが必要であると考えています。

なお、鳥インフルエンザ A (H7N9) の例では上記の薬剤の選択・使用を推奨いたしますが、通常の季節性インフルエンザの例では、吸入薬を含めたノイラミニダーゼ阻害薬の 4 剤すべての選択と使用を推奨するものであり、その選択の在り方については 2011 年 3 月 1 日の提言「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)」に詳しく述べております¹⁴⁾ので、ご参照頂ければ幸いです。

8. 各地域でのネットワークの構築を含めた医療体制の整備を提案します

5. の項でも触れたように、2009 年のインフルエンザ (H1N1) 2009 感染がわが国で拡大した早期において、国からの診療体制の指示が必ずしも適切かつ柔軟になされたとはいえない面がありました。今回、この鳥インフルエンザ A (H7N9) が指定感染症となりましたが、無用に重装備 PPE (Personal Protective Equipment : 個人防護用具) を義務付けた診察や、2009 年に実効性がなかった発熱外来が再び運用されることがないように、各自治体レベルでの臨機応変かつ実地的な医療体制の整備が肝要と考えます。この感染症が新型インフルエンザに進展するかどうかは別として、上記のことなども含め、この機会に

全国各地域での医療体制の検討がなされることは重要であると考えます。今般、内閣官房新型インフルエンザ等対策室からもホームページ上で提案されているように、「新型インフルエンザ発生前における医療体制の整備について都道府県等は、二次医療圏等の圏域を単位とし、保健所を中心として、地域医師会、地域薬剤師会、地域の中核的医療機関（国立病院機構の病院、大学附属病院、公立病院等）を含む医療機関、薬局、市町村、消防等の関係者からなる対策会議を設置するなど、地域の関係者と密接に連携を図りながら地域の実情に応じた医療体制の整備を推進すること」が求められているものと考えます。今回の鳥インフルエンザ A(H7N9)は、2009年のインフルエンザ(H1N1)2009よりはヒトにおいて重症例の頻度が高いと考えられることから、もし本感染症がヒト→ヒト感染を起こす事態となった場合には、特殊背景をもつ層（小児、妊婦、血液透析患者など）を含めて重症例をいかに適切かつ早期に十分にケアができる病院に収容できるか、言い換えれば地域医療ネットワークが機能するかどうかの鍵の一つになると考えられます。その観点も含めて、全国各地域において、二次医療圏等の圏域を単位とした上記のような会議が速やかに立ち上げられることを日本感染症学会インフルエンザ委員会から提案するものです。

9. H7N9 に対する他のガイドラインの考え方

鳥インフルエンザ A(H7N9)に対する診療ガイドラインは、現時点で世界的にも殆ど出ていません。WHO も現在、ガイドラインを作成中です。米国 CDC⁹⁾と中国 CDC³⁾が示したガイドラインはあくまでも暫定的なものであり、今後、改訂される可能性が高いのですが、現時点の考え方は日本感染症学会の本提言とあまり変わりありません。大きく異なるところは、本提言では治療を行う上で抗インフルエンザ薬の選択肢として静注用ノイラミニダーゼ阻害薬を含めて複数提示したことであり、その投与量と投与期間についても明確な考え方を示したことです。勿論、本提言自体も暫定的なものであり、今後、改訂を行うことは当然と考えておりますが、現時点で A(H7N9)インフルエンザの感染性や病原性、重篤度などがまだ不確定であって死亡率も 20%前後と高い状態ですから、高いレベルの対応を行っておくことが必要であると考えています。

おわりに

以上、鳥インフルエンザ A(H7N9)の確定例や疑いが強い例などに対する検査・診断と治療について現時点で可能な対策について提言を行いました。このインフルエンザが適切にコントロールされることを願うものです。なお、予防ワクチンについては現在、細胞培養法で製造する方針を国が決めましたが、免疫原性が高く有効、かつ安全性の高いワクチンが実用化されるかどうか？いつ実用化されるか？は現時点では不明であり、本提言では言及することを避けました。現在は鳥インフルエンザ A(H7N9)のパンデミックが起こっている訳ではなく、鳥→ヒトと思われる感染が限定的に起こっている状況ですから、診断と治療を確実に行うことが最優先の課題です。わが国は、2009年のインフ

ルエンザ(H1N1)2009 のパンデミックを世界最小の被害で乗り切った実績を持つ国であり、インフルエンザ診療では世界で最も優れている国ですから、早期診断と抗インフルエンザ薬の早期投与をこれまでどおり行えば鳥インフルエンザ A(H7N9) インフルエンザによる被害を小さくできることが高い確率で予想されます。

文 献

- 1) Imai M, Watanabe T, Hatta M, Das SC, Ozawa M, Shinya K, et al: Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature*. 2012; 486: 420–8, doi:10.1038/nature10831.
- 2) Li Q, Zhou L, Zhou M, Chen Z, Li F, Wu H, et al: Preliminary report: Epidemiology of the avian influenza A(H7N9) outbreak in China. *N Engl J Med*, 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1304617.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1304617#t=articleTop>, (cited 2013-04-30)
- 3) China CDC: Diagnostic and treatment protocol for human infections with avian influenza A (H7N9) (2nd edition, 2013).
http://www.chinacdc.cn/en/research_5311/Guidelines/201304/t20130425_80443.html, (cited 2013-04-30)
- 4) Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al: Human infection with a novel avian-origin influenza A(H7N9) virus. *N Engl J Med*, 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1304459,
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1304459#t=articleTop>, (cited 2013-04-30)
- 5) Cao B: What clinicians should know to fight against the novel avian-origin influenza A (H7N9) virus? *Chin Med J* 126:1–2, 2013.
<http://www.cmj.org/Periodical/PDF/201341755398950.pdf>, (cited 2013-04-30)
- 6) Lee N, Hui DSC: Dexamethasone in community-acquired pneumonia. *Lancet* 2011; 378: 979–80.
- 7) Chan Y, Liang W, Yang S, Wu N, Gao H, Sheng J, et al: Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome. *Lancet*, 2013, doi:10.1016/S0140-6736(13)60903-4,
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60903-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60903-4/fulltext), (cited 2013-04-30)

- 8) WHO: Frequently Asked Questions on human infection caused by the avian influenza A(H7N9) virus. 2013-04-30.
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/faq_H7N9/en/, (cited 2013-04-30)
- 9) CDC: Interim Guidance on the Use of Antiviral Agents for Treatment of Human Infections with Avian Influenza A (H7N9). 2013-04-18.
<http://www.cdc.gov/flu/avianflu/h7n9-antiviral-treatment.htm>, (cited 2013-04-30)
- 10) 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.
- 11) Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, 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.
- 12) Sugaya N, Kohno S, Ishibashi T, Wajima T, Takahashi T. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic H1N1 influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:369-77.
- 13) Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:2803-12.
- 14) 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）. 日本感染症学会 [http://www.kansensho.or.jp/influenza/pdf/110301soiv_teigen.pdf] (2011年3月1日).

平成 25 年 5 月 17 日

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、三嶋廣繁、*委員長）

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目28-8 日内会館2F e-mail:info@kansensho.or.jp
TEL:03-5842-5845、FAX:03-5842-5846、ホームページ <http://www.kansensho.or.jp/>

※一般社団法人日本感染症学会インフルエンザ委員会委員の利益相反については、学会で把握しております。