

鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス感染症
小児治療指針

2018 年 12 月 29 日

H7N9 小児治療指針作成委員会編集

監修

日本小児感染症学会
日本小児呼吸器学会
日本小児救急医学会

目次

1. はじめに	(担当：河島尚志)	… 4
2. インフルエンザ A (H7N9) ウイルスの疫学	(担当：小田切孝人)	… 5
3. A (H7N9) ウイルスの特徴	(担当：小田切孝人)	… 8
4. A (H7N9) ウイルス感染症の診断—迅速キットの有用性	(担当：森地振一郎)	… 12
5. 院内感染対策	(担当：加藤康幸)	… 14
6. A (H7N9) ウイルス感染患者への対応	(担当：石和田稔彦)	… 17
7. A (H7N9) ウイルス感染患者の臨床像	(担当：石和田稔彦)	… 20
8. 集中治療管理	(担当：中川聡)	… 26
9. 抗ウイルス薬の使用法	(担当：河島尚志)	… 28
10. ワクチン	(担当：小田切孝人)	… 32
Q&A 1～7		… 36
Q&A 1 国内での流行状況はどこで知ることができますか？	(担当：小田切孝人)	
Q&A 2 他の鳥インフルエンザとの違いは何ですか？	(担当：加藤康幸)	
Q&A 3 重症化しやすい患者の特徴は？	(担当：河島尚志)	
Q&A 4 新規の抗インフルエンザ薬は手に入りますか？	(担当：河島尚志)	
Q&A 5 A (H7N9) ウイルスと他の型の感染症の予後の違いは？	(担当：小田切孝人)	
Q&A 6 A (H7N9) ウイルスの薬剤耐性ウイルスの検出状況は？	(担当：小田切孝人)	
Q&A 7 患者の搬送手段について教えてください。	(担当：加藤康幸)	

2013年にヒト感染例が初めて報告された鳥インフルエンザ A(H7N9) は、次のパンデミックウイルスの最も可能性が高いウイルスと位置づけられている。2018年まで、中国を中心に6回の流行波があり、家禽に対して高病原性に変異したウイルスも検出されているが、2017-18シーズンの第6波での感染者は激減している。

A(H7N9)ウイルス感染症の臨床像は本邦での報告がなく文献的な情報のみである。家禽の曝露歴がある者が90%を占め、90%が重症呼吸器感染症に至り、致命率は39%にのぼる。小児の臨床像についての報告は限定的であるが、小児の死亡例はなく成人に比べ軽症である。2013~17年の検討では、15歳以下の症例は4%とされ、成人を含めて酸素投与が3/4に、人工呼吸管理とICU管理が約半数になされている。ECMOの適応は5~18%程度で、腎代替や肝補助を必要とする患者は15~30%程度と推察されている。A(H7N9)ウイルス感染症では、年齢が上がるにつれて重症例と死亡例が増加するが、48時間以内の抗ウイルス薬投与は致命率を減らす。

患者への対応は、疫学的調査で追える段階（国内発生早期）と疫学的調査で接触歴が追えなくなった段階（新型インフルエンザとして対応）で異なる。現在、A(H7N9)ウイルス感染症は感染症法により二類感染症に指定されており、早期には疑似症患者を含む患者は指定医療機関に移送する。つまり、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、生きた家禽・鳥類との接触のあった場合、疑い例も含めて臨床的に鳥インフルエンザの診断とし対応する。A(H7N9)ウイルスは国内で市販されているインフルエンザ迅速診断キットにいずれも反応する。

A(H7N9)ウイルスにはノイラミニダーゼ阻害薬とキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬が有効である。もっとも知見が得られている薬剤はオセルタミビルであるが、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル水和物も効果的と考えられ、バロキサビルマルボキシルも有効である。いずれの治療もこれらA(H7N9)感染症では、臨床検査の確定診断や薬剤の耐性結果を待たずに、確定例・疑い例に対し、できるだけ早く薬を使用することが推奨される。また、A(H7N9)ウイルスでもノイラミニダーゼ阻害薬の薬剤耐性が約4%に認められている。

ワクチンに関しては、平成31年度の備蓄分からA(H7N9)亜型のワクチンを国家備蓄することとなり、感染研から必要時に速やかにワクチン製造メーカーに配布できる体制を維持している。

また、本治療指針では本文を補完するため流行状況や情報収集のサイトを含めての各種Q&Aに掲載している。

1. はじめに

鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス感染症の小児治療指針

委員長 河島 尚志

インフルエンザウイルスは連続抗原変異(antigenic drift)あるいは、不連続抗原変異(antigenic shift)により免疫機構から逃れ、ヒトを含めた動物界でリアソータントにより抗原性を変化させながら流行し続けている。抗原性に差があるほど、感染を受けたときの流行が多くなり、世界的なパンデミックとなっている。過去の100年間のパンデミックは、鳥インフルエンザとヒト季節型インフルエンザに同時感染した豚で産生されている。2013年から中国で報告され始めた鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス感染者は、すでに1567名確認され、内615名(39%)が死亡している(2018年3月時点)。中国では4市19省4自治区、香港特別区、マカオ特別区、台湾、マレーシア、カナダですでに発生しており、WHOによれば次のパンデミックウイルスの最も可能性が高いウイルスと位置づけられている。現在のところ、持続的なヒト-ヒト感染は認めていないが、高病原性への変異はすでに確認されていることから、ヒト-ヒト感染力が強い変異を獲得する場合には世界的な流行が危惧される。特に、A(H7N9)ウイルスは、H1N1 pdm 09と同様に α 2-3(鳥型レセプター)と α 2-6(ヒト型レセプター)の両者のシアル酸すなわち、上気道と下気道の両者に存在するシアル酸に結合するとされる。このため、H1N1 pdm 09による呼吸不全と同様に、A(H7N9)ウイルス感染でも重症な呼吸障害をきたす肺炎や多臓器不全により重症化する。

ノイラミニダーゼ阻害薬による抗ウイルス薬は、2001年から使用され、本邦における使用量は世界でも類をみないものである。使用後の罹患者では耐性株(正確にはノイラミニダーゼ阻害薬に対する低感受性株)が出現する。すでにA(H7N9)ウイルスの抗ウイルス薬耐性ウイルスによる感染例が報告されている。今までに、小児インフルエンザ重症呼吸不全に対する診療戦略や、小児インフルエンザ重症肺炎・ARDSの診療戦略、A(H1N1) pdm 09耐性株による小児肺炎治療指針が発表されている。本治療指針は、A(H7N9)ウイルスにおける小児感染例において診断と治療を含めた対応を提示することで、ウイルスを封じ込め、有効な感染対策を行うことを目的とし作成した。本治療指針には、治療法や感染制御、ワクチン開発までの予防を含めて実地医家が迷わないよう作成した。なお、この診療の治療指針は、2018年現時点のA(H7N9)ウイルスによる感染者の診断と治療水準を元に作成している。このため、本邦での感染者は現在出現していないこともあり、刻々と変わる診断や治療あるいは新たに導入される薬剤によるものは含んでいない。国内でパンデミックがおきた場合には、実際の症例から得られることにより変更されることもあることを念頭に入れて参照していただきたい。

2018年

2. インフルエンザ A (H7N9) ウイルスの疫学

(担当：小田切孝人)

2.1 疫学

2013年3月に家禽に対して低病原性の鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスによるヒト感染例が中国で初めて報告された¹⁾。それ以降、毎シーズンヒト感染事例が報告され、2018年現在までに6回の流行波があり(図1)、現時点で1567人の感染者と615人の死亡例(致死率39%)が報告されている²⁾。これまでA(H7N9)ウイルスの流行は、香港-マカオ-広州を中心とした珠江三角洲(Pearl River Delta)地域や上海を中心とした長江三角洲(Yangtze River Delta)地域など中国南東部の家禽での流行が主であったが、徐々に中国全省に広がりだし、それに伴ってヒトの感染例も中国各地から報告されるようになった³⁾。最もヒト感染例が多かったのは、2016-17シーズンの第5波で、このシーズンだけで759人が感染し、281人の死亡が報告されている⁴⁾。ヒト感染例の殆どは家禽市場に出入りした経歴があり、家禽や環境汚染物質との何らかの接触による感染で³⁾、患者の家族内感染(Family cluster)を除いては、ヒトから直接的に感染した例は報告されていない。また、家族内感染例も各流行波で少数報告されているが、その数が増えるような傾向はなく、現時点では総数39例にとどまっている⁵⁾。従って、本ウイルスによる継続的なヒト-ヒト感染はまだ起こっていないと考えられる。

一方、2017-18シーズンの第6波になるとA(H7N9)ウイルスによる感染者は3名だけと激減し²⁾、2018年2月以降では感染者は出ていない⁶⁾。なぜこのように激変したのか理由は明確ではないが、可能性としては、2017年9月からH5/H7混合2価ワクチンが中国全省の家禽へ一斉に接種されはじめたこと⁷⁾、生鳥市場の環境物質からのウイルス検出例も激減していること⁷⁾、また、生鳥市場の清浄化の徹底や生鳥ではなく食肉としての販売方式に徐々に切り替えつつある食習慣の改善など、公衆衛生対策も功を奏しているのかも知れない。

A(H7N9)ウイルスの流行はこれまで中国国内に限定されており、海外での発生例は台湾、マレーシア、カナダからの報告があるが、これらはいずれも中国で感染した輸入感染例である⁸⁾。一方、わが国では、2016年に低病原性A(H7N9)ウイルスが、2017-18シーズンには高病原性A(H7N9)およびA(H7N3)ウイルスがそれぞれ検出されている⁹⁾。これらはいずれも中国人旅行者による密輸アヒル肉から動物検疫所で検出されたものである⁹⁾。

最大のヒト感染事例を記録した2016-17シーズンの第5波で注目すべきは、家禽に対して**高病原性***に変異したA(H7N9)ウイルスが出現し、低病原性A(H7N9)ウイルスと同時流行し始めたことである。高病原性に変異したA(H7N9)ウイルスは10省からの検出報告があり、そのうち27件のヒト感染例が確認されている¹⁰⁾。本ウイルスによる感染でヒトの死亡例もあるが、低病原性A(H7N9)ウイルスによる死亡数と比較して特段増えているわけではなく、感染後に回復しているケースも多く、家禽に対しては高病原性となっているが、ヒトに対してのリスクは、低病原性ウイルスと大きく変わっていない。

*¹⁾ 高病原性鳥インフルエンザウイルスの定義：4~8週齢のニワトリ最低8羽にウイルス液を静脈内接種した場合、10日以内に75%以上のニワトリを死亡させる病原性を持つウイルス¹¹⁾。あくまでも家禽類に対しての定義であり、ヒトを含む哺乳動物には当てはまらない。

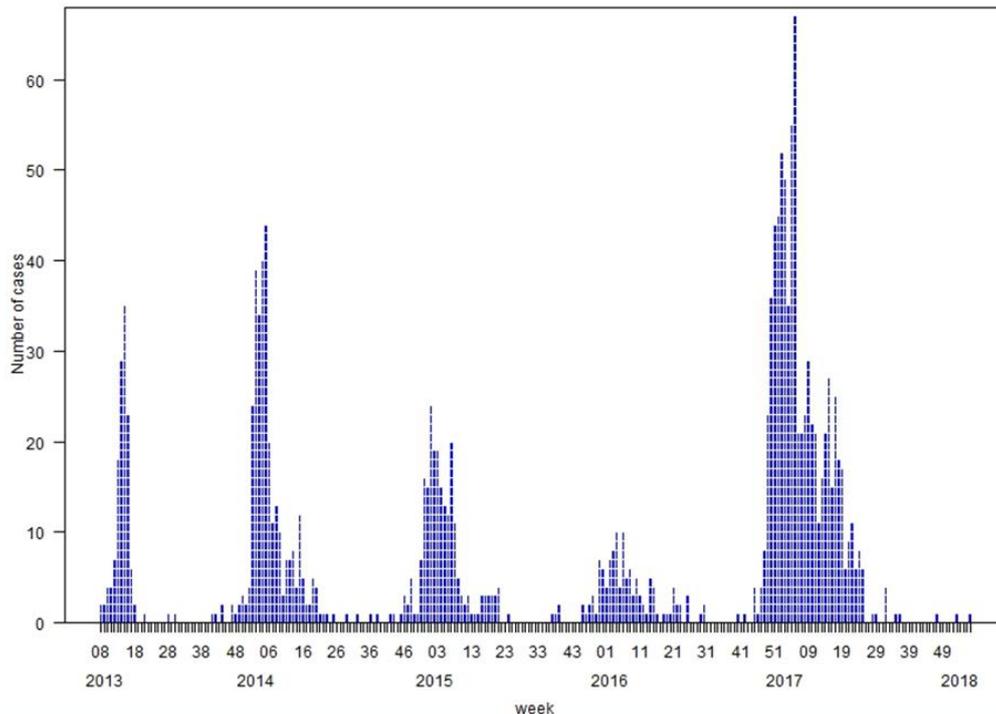


図1 各流行波ごとのA(H7N9)ウイルスによるヒト感染例。参考文献2から引用。

参考文献

1. Rongbao Gao, Bin Cao, Yunwen Hu et al. Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus *N Engl J Med* 2013; 368:1888-1897 doi: 10.1056/NEJMoa1304459
2. WHO : Human infection with avian influenza A(H7N9) virus - China: Update 5 September 2018 <http://www.who.int/csr/don/05-september-2018-ah7n9-china/en/>
3. Quan C, Shi W, Yang Y et al. New Threats from H7N9 Influenza Virus: Spread and Evolution of High- and Low-Pathogenicity Variants with High Genomic Diversity in Wave Five. *J Virol.* 2018 May 14;92(11).
4. Kile JC, Ren R, Liu L et al. Update: Increase in Human Infections with Novel Asian Lineage Avian Influenza A(H7N9) Viruses During the Fifth Epidemic - China, October 1, 2016-August 7, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(35):928-932.
5. Wang X, Wu P, Pei Y et al. Assessment of human-to-human transmissibility of avian influenza A(H7N9) virus across five Clin *Infect Dis.* 2018 Jun 29. doi: 10.1093/cid/ciy541.waves by analyzing clusters of case-patients in mainland China, 2013-2017.
6. FAO: H7N9 situation update 03 October 2018, http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/H7N9/Situation_update.html
7. Jianzhong Shi, Guohua Deng, Shujie Ma et al. : Rapid Evolution of H7N9 Highly Pathogenic Viruses that Emerged in China in 2017 *Cell Host & Microbe* 24, 558-568, October 10, 2018
8. Ji-Rong Yang, Chuan-Yi Kuo, Hsiang-Yi Huang et al: Characterization of Influenza A (H7N9) Viruses Isolated from Human Cases Imported into Taiwan *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119792.
9. Akihiro Shibata, Masatoshi Okamoto, Riho Sumiyoshi et al.: Repeated detection of H7N9 avian influenza viruses in raw poultry meat illegally brought to Japan by international flight passengers *Virology* 524 (2018) 10-17

10. Kile JC, Ren R, Liu L et al. : Update: Increase in Human Infections with Novel Asian Lineage Avian Influenza A(H7N9) Viruses During the Fifth Epidemic – China, October 1, 2016–August 7, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(35):928–932.
11. OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals.
http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.03.04_AI.pdf

3. A(H7N9)ウイルスの特徴

(担当：小田切孝人)

3.1 進化系統樹による A(H7N9) 流行ウイルスの分類

これまで家禽およびヒトから分離された A(H7N9)ウイルスの赤血球凝集素 (HA) 遺伝子解析による進化系統樹を図 2 に示す。2018 年 10 月現在、検出されている流行株は珠江三角洲系統 (Pearl River Delta-lineage) と長江三角洲系統 (Yangtze River Delta-lineage) に大別され、後者に入る流行株が 2018 年現在では主流となっている。また、2016 年終盤から出現した高病原性ウイルスは、長江三角洲系統に入るが、低病原性ウイルスとは明確に区別できる別の集団 (図 2、HPAI) を形成している。前項で示した国内動物検疫所で捕捉された 2016 年の分離株 (△印) は、低病原性ウイルス群に入り、2017~2018 年の分離株 (△△印) は高病原性ウイルス群に分類される。

フェレット感染血清を用いた流行株の抗原性解析では、これら遺伝子群に分類されるウイルスは、抗原的にもそれぞれで異なっている。

3.2 ウイルスの性状からのリスク評価

① 低病原性 A(H7N9) ウイルスの特徴

2013 年の流行初頭のヒト事例の発生から 2 週間目に、国立感染症研究所は代表株 A/Anhui/1/2013 および A/Shanghai/1/2013 を中国 CDC から入手し、国内の複数の研究機関に所属する 50 名以上の研究者からなるウイルス解析チームで性状解析を実施した。遺伝学的リスク評価、フェレットやマウス動物感染モデルによる病原性および飛沫による感染伝播力の評価、レセプター特異性の評価、抗インフルエンザ薬感受性試験などを手分けして実施し、ウイルスのリスク評価、パンデミックリスク評価が行われた¹⁾。その結果、1) ウイルス遺伝子にはヒトに馴化したマーカー変異 (PB2-E627K, A588V, D701N) があること、2) 鳥型およびヒト型両方のレセプターに親和性をもつこと、3) フェレットモデルでは、効率は良くないが飛沫で感染伝播すること、4) フェレットやマウスモデルではウイルスが下気道でも増え、重症化すること、5) ノイラミニダーゼ (NA) およびポリメラーゼ阻害薬に対しては、感受性であるが、6) 治療後の患者検体から NA 阻害薬耐性 (R292K) 変異株が混在して検出されること、7) 変異株が混在した場合、耐性変異遺伝子の割合が 70%以上にならないと、感受性試験では耐性株として検出されず²⁾、見落とされる可能性があること、などを明らかにした。これらを総合的に評価すると、高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルスよりヒトに対して親和性がありパンデミックリスクは高いことが示唆された。また、他の研究機関からも同様の観察結果が多数報告されている³⁻⁷⁾。

② 高病原性 A(H7N9) ウイルスの特徴

2016 年終盤から出現した高病原性 A(H7N9) ウイルスには、鳥に対して高病原性となる典型的な遺伝子マーカーとして知られている HA 遺伝子の開裂活性化部位に塩基性アミノ酸の連続配列が挿入されている⁸⁾。感染症研究所ではヒトからの分離株 A/Guangdong/17SF006/2017 を中国 CDC から入手し、東大医科研と合同の解析チームを結成し、上記の低病原性 A(H7N9) ウイルスと同様にリスク評価およびパンデミックリスク評価を各種の実験により実施した⁹⁾。一方、同時期に、中国ではニワトリ分離株を用いて同様のリスク評価が行われた¹⁰⁾。それぞれの研究機関から発表された結果はほぼ類似しており、低病原性ウイルスと同様に、1) ウイルス遺伝子にはヒトに馴化したマーカー変異 (PB2-E627K, A588V, D701N) があること、2) 鳥型およびヒト型両方のレセプターに親和性をもつこと、3) フェレットモデルでは、飛沫で感染伝播すること、4) フェレットやマウスなど哺乳動物に対しても病原性が高まっていること、5) 飛沫感染したフェレットも殺すことから、飛沫伝播したウイルスは高病原性を維持していること、などが明らかになった。しかし、中国からの報告では、ヒトに対しては低病原性ウイルスと病原性は変わらないとの報告がある。

3.3 Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA) による低病原性および高病原性 A(H7N9) ウイルスの評価

米国 CDC と WHO により評価の鍵となる以下の 9 項目について点数化し、パンデミックリスク評価

をするツール(TIPRA)が開発された¹¹⁾。

リスク評価項目

- Human infection
- Receptor binding properties
- Infection in animals
- Geographic distribution in animals
- Susceptibility to antiviral treatment
- Transmission in animal models
- Population immunity
- Genomic characteristics
- Disease severity

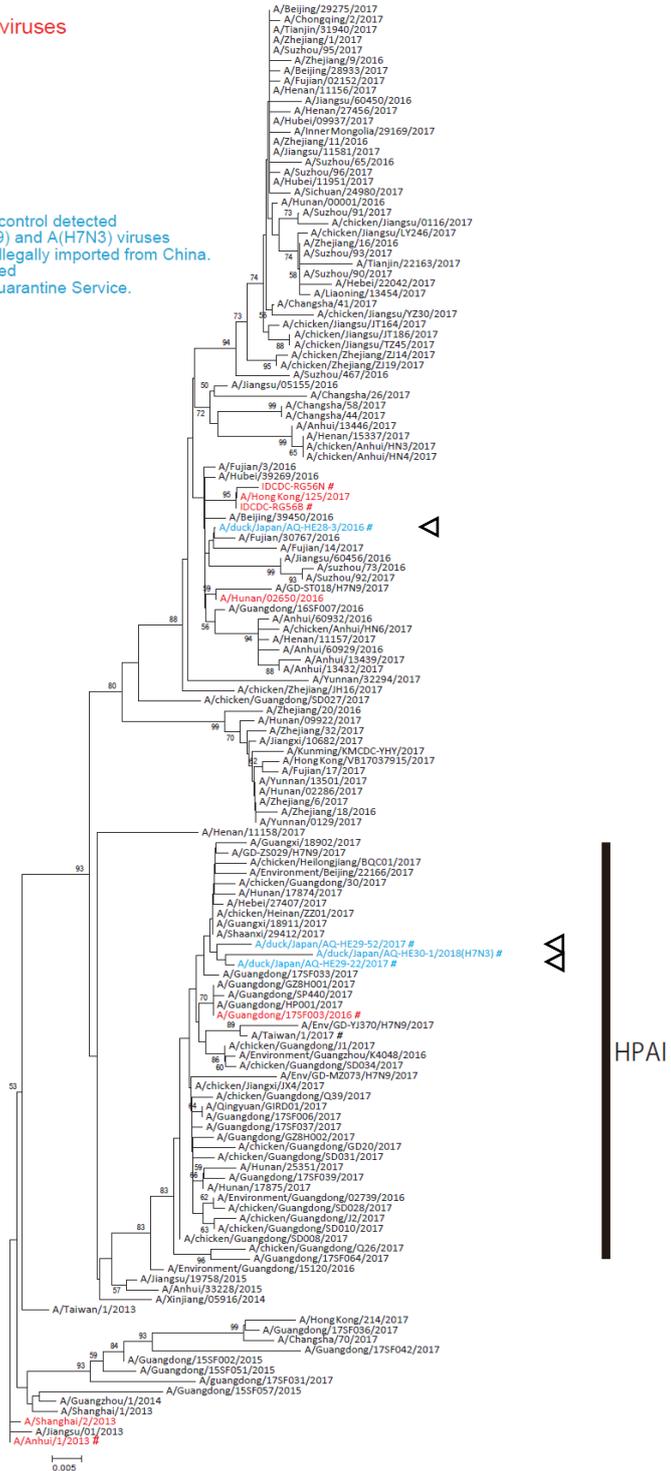
TIPRA による低病原性および高病原性 A(H7N9) ウイルスについて、季節性 A(H1N1)、A(H5N6)、A(H9N2) ウイルスを対照としてリスク評価すると、低病原性および高病原性 A(H7N9) ウイルスでは両方でヒトに対するリスクには差がない。しかし、感染伝播力が H5 亜型の高病原性 A(H5N6) ウイルスより高いことから、パンデミックリスクは H5 亜型ウイルスより高く、これまでヒト感染報告のあった動物由来インフルエンザウイルスの中では一番高いことから、今後も継続的な動向監視と警戒を続ける必要がある。

Phylogenetic relationships of H7N9 HA genes

Candidate vaccine viruses
in red

Japanese isolates
in blue

Japan's animal border control detected avian influenza A(H7N9) and A(H7N3) viruses in duck meat samples illegally imported from China. The isolates are provided by Japanese Animal Quarantine Service.



Yangtze River
delta

HPAI

Pearl River
delta

図2 A(H7N9) ウイルス HA 遺伝子進化系統樹。流行株は珠江三角洲系統 (Pearl River Delta-lineage) と長江三角洲系統 (Yangtze River Delta-lineage) に大別される。2018年現在は、長江三角洲系統が主流で、それらは、さらに低病原性ウイルス群と高病原性ウイルス群 (HPAI) に分かれる。赤字は、ワクチン株。青地は、国内の検疫所で捕捉されたウイルス株。

参考文献

1. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S et al.: Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature*. 2013;501(7468):551-5.
2. Yen HL, McKimm-Breschkin JL, Choy KT et al: Resistance to neuraminidase inhibitors conferred by an R292K mutation in a human influenza virus H7N9 isolate can be masked by a mixed R/K viral population. *MBio*. 2013 Jul 16;4(4). pii: e00396-13.
3. Zhu H, Wang D, Kelvin DJ, et al: Infectivity, transmission, and pathology of human-isolated H7N9 influenza virus in ferrets and pigs. *Science*. 2013;341(6142):183-6.
4. Belser JA, Gustin KM, Pearce MB et al: Pathogenesis and transmission of avian influenza A (H7N9) virus in ferrets and mice. *Nature*. 2013 Sep 26;501(7468):556-9.
5. Zhou J, Wang D, Gao R et al: Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus. *Nature*. 2013;499(7459):500-3.
6. Xiong X, Martin SR, Haire LF et al: Receptor binding by an H7N9 influenza virus from humans. *Nature*. 2013;499(7459):496-9.
7. Richard M, Schrauwen EJ, de Graaf M et al: Limited airborne transmission of H7N9 influenza A virus between ferrets. *Nature*. 2013;501(7468):560-3.
8. Qi W, Jia W Liu D et al: Emergence and Adaptation of a Novel Highly Pathogenic H7N9 Influenza Virus in Birds and Humans from a 2013 Human-Infecting Low-Pathogenic Ancestor. *J Virol*. 2018 Jan 2;92(2). pii: e00921-17.
9. 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(5):615-626. e8.
10. 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;27(12):1409-1421.
11. WHO: Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA)
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/tipra/en/

4. A(H7N9) ウイルス感染症の診断 –迅速キットの有用性

(担当：森地振一郎)

2013年に日本感染症学会からの提言で鳥インフルエンザ A (H7N9) 感染への対応（暫定）が示されている¹⁾。国内では国立感染症研究所が主導して、中国から提供された本ウイルス株を用いて、PCR(polymerase chain reaction)法により H7 亜型が各地方衛生研究所で確認可能な検査の体制が確立されている。確定診断はこのシステムを用いればよいが、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され、中国 CDC(Centers for Disease Control and Prevention)ではスクリーニングに有効であるとしている²⁾。

国内の商業ベースで流通している迅速キットの有用性に関する文献は限られる。大規模データは、2013年に国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターによる、国内で流通するインフルエンザ迅速診断キットの鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルスに対する反応性についての検討がなされている³⁾。

本報告によると、対象は2013年4月、国内で製造販売承認を受けて市販されている20種類のインフルエンザ迅速診断キットを対象とし、各キットの精度を判定した。ウイルス株は中国 CDC より分与された株を発育鶏卵で増殖した鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス2株と陽性コントロールとして H1N1pdm ウイルス1株を使用した。結果は、国内で市販されている20種類のインフルエンザ迅速診断キットはいずれも鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルスにも反応することが示された。ただし、H1N1pdm 検出キットでの反応性はみられなかった。

2018年7月の時点では、2017年11月2日付の厚生労働省健康局結核感染症課からのリスクアセスメント（逐次アップデートされる）に基づき⁴⁾、鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルスの感染が疑われる場合には、迅速診断キットによるウイルス診断に頼るのではなく、所轄の保健所を通して、全国の地方衛生研究所あるいは検疫所で PCR 検査を受ける必要がある。

実際の臨床現場では、喀痰では PCR 法で本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おり⁵⁾、下気道感染（肺炎）の場合には、検体は咽頭拭い液ではなく、喀痰あるいは気管吸引液を用いることが望ましい。以上の点を踏まえて、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、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も十分に注意が必要である。A(H7N9) ウイルス感染症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として速やかに治療に移行させることが望ましい。

参考文献

1. 日本感染症学会 2013年 : Available at :http://www.kansensho.or.jp/guidelines/pdf/1305_teigen.pdf
2. 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)
3. 国立感染症研究所 2013年 : Available at :<http://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/a/flua-h7n9/2277-flucenter/3578-rdt-130523.html>
4. 厚生労働省 2017年 : Available at :<https://www.mhlw.go.jp/file/06-SeisakuJouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000183510.pdf>
5. 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)

5. 院内感染対策

(担当：加藤康幸)

5.1 院内感染の疫学

鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスのヒト間での感染は限定的である。これまでに 6 例 (2017 年 4 月集計の全 1344 症例の約 0.4%) がヒト間感染の可能性が高い症例として中国から報告されている。医療施設内感染が疑われる 1 例を除いて、二次感染は重症患者を介護した成人の家族に限られ、小児では報告されていない。また、二次症例は上気道症状に乏しく、肺炎を発症しているため、ヒト間の感染経路は近距離の飛沫核、あるいは飛沫によるものが推定される。また、病原体に汚染された環境からの接触による感染も否定できない。潜伏期間は 5 日程度と推定される。感染可能期間は不明であるが、肺炎の進行に伴って感染性が高くなると考えられる。

5.2 院内感染対策

鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスは容易にヒト間感染しないが、1) 二次感染者に肺炎など重篤な症状を認める場合もあること、2) 感染時にヒトに親和性の高いウイルスに変異する可能性を否定できないこと、などから疑似症患者および確定例を診療ケアする場合の院内感染対策は下記のような内容が推奨される。病原体の消毒薬感受性や環境での安定性はヒトのインフルエンザウイルスと大きな差はないと考えられるため、季節性インフルエンザに対する院内感染対策が参考になると考えられる。なお、鳥インフルエンザ A (H7N9) 感染は感染症法により二類感染症に指定されており、患者 (疑似症患者を含む) は都道府県等により特定・第一種・第二種感染症指定医療機関に移送されることが定められている。このため、地域内で患者が発生した場合の連携について、事前に計画されていることが望ましい。

入院勧告の 72 時間後までに感染症協議会が開催され、10 日間の延長が必要か決定されることになっている。入院勧告が終了されるのは症状消失、または病原体消失の確認までである。

① 疑い患者の管理

- 標準予防策・咳エチケット

外来や病棟において、急性呼吸器症状を示す患者には可能な限りサージカルマスクを着用させ、個室に収容する。個室を用意できない場合は、ほかの患者からできるだけ (少なくとも 1 m 以上) 距離を離す。パーティションやカーテンによって空間を分けても良い。

- 患者の速やかな特定

国による症例定義に従い、速やかに疑い患者を把握することが肝要である。2018年5月時点では、**中国に滞在中あるいは出国後 7 日以内に急性呼吸器症状を呈した患者には鳥インフルエンザ A (H7N9) 感染症を疑い、最寄りの保健所に病原体検査 (PCR) の実施について相談する。**

② 疑似症患者・患者 (確定例) の管理

- 病室

陰圧管理ができる病室が望ましい、病室内圧の維持、個人防護具の脱着スペースの確保の観点から前室が配置されていることが望ましい。複数の確定患者がいる場合には同室で管理することも可能である。

- 医療従事者の個人防護具 (PPE)

飛沫および接触予防策に準じて PPE を選択する。

ガウン	撥水性のあるもの、頭部が汚染される状況ではキャップも着用
手袋	一重でよい
アイガード	ゴーグル、フェイスシールド (PAPR でもよい)

マスク	サージカルマスク、*N95 マスク
-----	-------------------

*エアロゾル発生手技を実施する場合には空気感染予防策も実施する。

PAPR: 電動ファン式呼吸保護具

- 医療器具
可能であれば、ディスポーザブル製品を選択する。心電図モニター、血圧計、体温計は患者専用とし、病室内で管理する。
- 臨床検体
血液は通常の検体と同様に自動化機器で処理してよい。病原体を含む可能性が高い呼吸器分泌物は BSL2 対応の安全キャビネット内で取り扱う。
- 放射線検査
X 線検査は病室内にポータブル撮影装置を持ち込み実施することが望ましい。CT 検査の有用性が高いと判断される場合は、ほかの患者と時間を重ならないようにして実施する。医療従事者は PPE を着用する。患者が接触した表面は消毒用エタノールなどで清拭・消毒する。
- 食器
感染性として扱う。
- リネン
感染性リネンとして扱う。
- 廃棄物
血液、喀痰等による汚染の有無に関わらず、すべて感染性廃棄物として処理する。
- 面会
必要最小限とすることが望ましいが、小児においては家族の付き添いによるメリットも考慮する。家族や保健所職員が入室する場合には医療従事者に準じた PPE を着用させる。
- エンゼルケア・病理解剖
通常 of 患者と同様に対応する。必要に応じて、国立感染症研究所感染病理部に相談できる。

③ 医療従事者の健康管理

- 患者の病室に入室する医療従事者には 1 日 2 回の体温測定、および呼吸器症状の有無を確認する健康観察を行う。期間は患者に最後に接触した日から 10 日後までである。保健所による接触者調査が行われる場合には協力する。
- 曝露後予防内服
個人防護具を着用せずに患者と接触した医療従事者（特にエアロゾル発生手技に従事した場合）は、WHO や米国 CDC が推奨するように抗インフルエンザ薬（オセルタミビル 75 mg 1 日 2 回 5 日間あるいはザナミビル）を内服あるいは吸入を行う。（29 ページ参照）

参考文献

1. WHO. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. 2014
2. 国立感染症研究所感染症疫学センター：鳥インフルエンザ（H7N9）ウイルス感染症に対する院内感染対策（2013 年 5 月 17 日現在）
3. 環境省大臣官房廃棄物・リサイクル対策部. 廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル. 2017
4. WHO. Avian influenza A(H7N9) virus: Post-exposure antiviral chemoprophylaxis of close contacts of a patient with confirmed H7N9 virus infection and /or high risk poultry/environmental exposures.
5. Interim Guidance on Follow-up of Close Contacts of Persons Infected with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Human Disease and on the Use of Antiviral Medications for Chemoprophylaxis

<https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-chemoprophylaxis-guidance.htm>

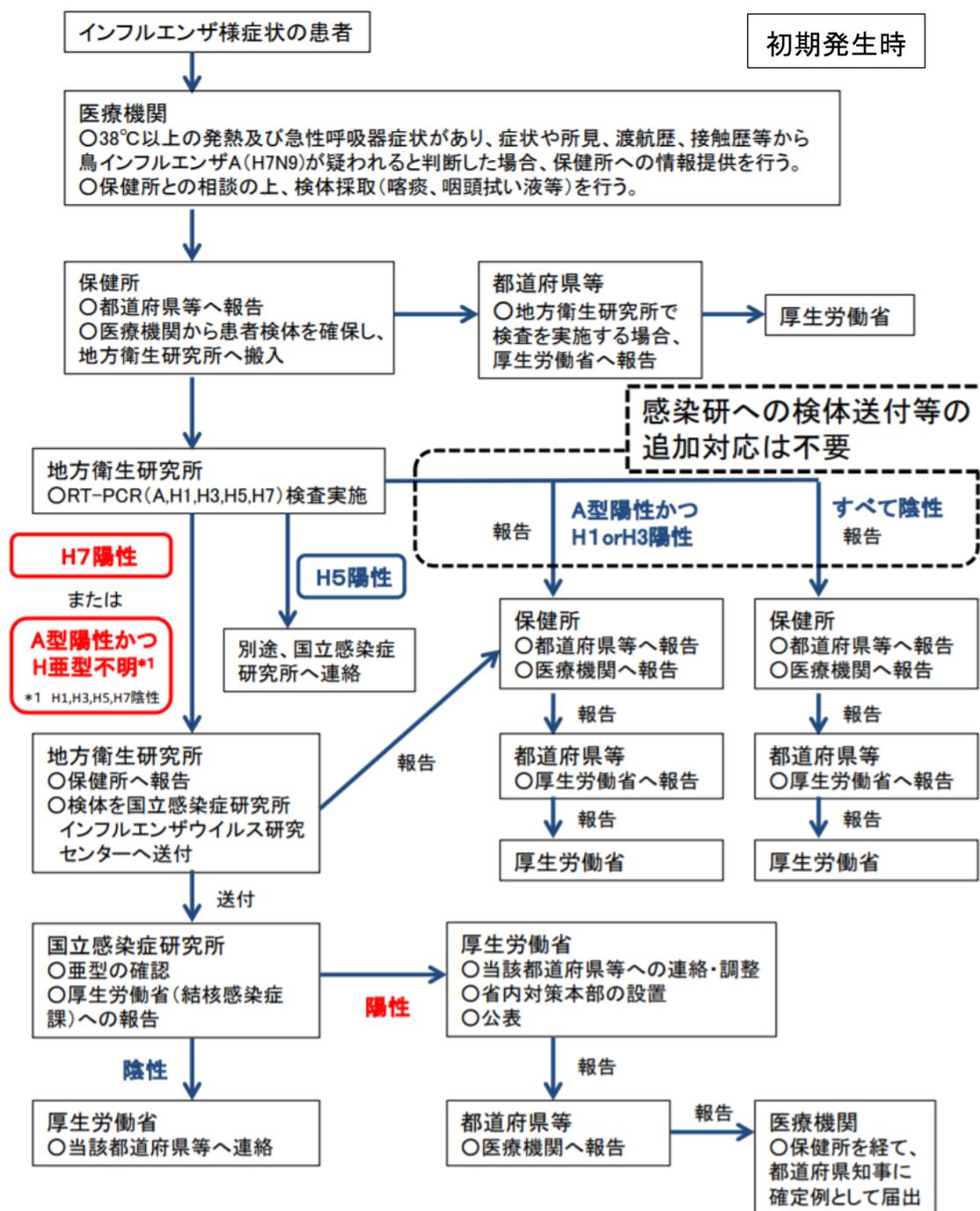
6. A(H7N9) ウイルス感染患者への対応

(担当：石和田稔彦)

初期発生時の対応 国内発生早期＝地域未発生期ないし発生早期（疫学的調査で追える段階）患者（疑い例含む）の管理は、5-2 を参照する。診断のフローチャートを以下に示す。

図 1

鳥インフルエンザA(H7N9)疑い患者が発生した場合の標準的対応フロー



国内での発症例が認められた後 国内感染期＝疫学的調査で接触歴が追えなくなった段階
外来小児患者に対し質問票（表 1）を用いた問診ならびに必要な応じたインフルエンザ迅速診断

キットを用いた検査と診察による重症度の判断を行うことで、自宅療養と要入院を識別する方式をとり、原則、この方法により対応する。

表1 鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルス感染症の症状に関する問診票

インフルエンザ H7N9 ウイルスの罹患が疑われる人をスクリーニングし、他の患者との接触をさげ、感染拡大を防ぐために、診察前に患者（保護者）に次の項目に関する回答を依頼する。

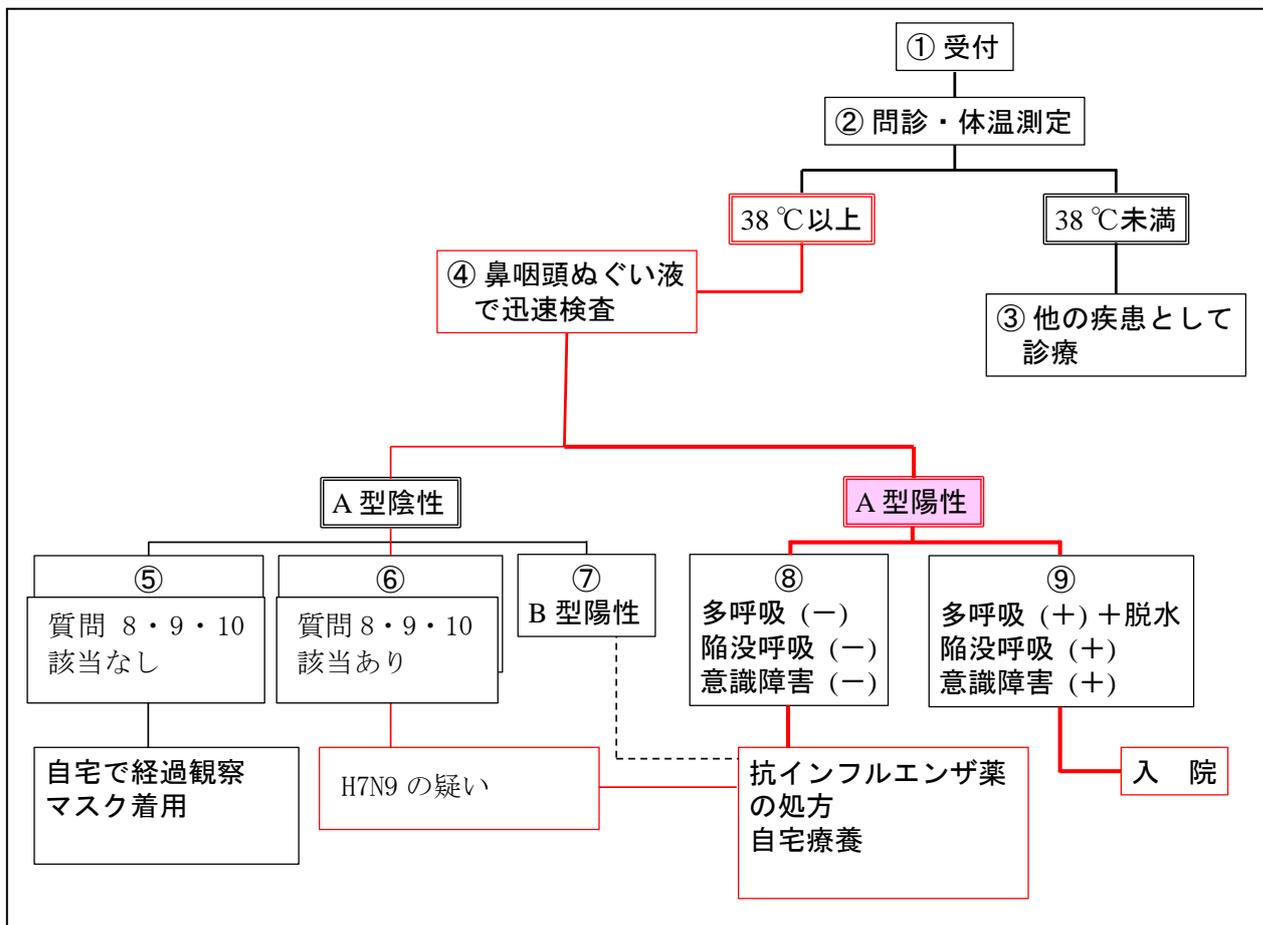
- 1 38℃以上の発熱、熱感や悪寒の有無
- 2 鼻汁・鼻閉、咳嗽、咽頭痛の有無
- 3 全身のだるさ・頭痛・筋肉痛の有無
- 4 下痢・嘔吐の有無
- 5 近所や家庭内で、同様の症状のある人の有無
- 6 保育園、幼稚園、学校で同様の症状のある人の有無
- 7 気管支喘息・心疾患・腎疾患・免疫不全などの有無と疾患名
- 8 最近1か月のインフルエンザ A(H7N9) 流行地への渡航歴
- 9 最近1か月の家禽や家禽市場への訪問歴
- 10 最近1か月のインフルエンザ A(H7N9) 患者との接触歴

付記: パンデミック(流行の主体)となった場合には8~10は除き新型インフルエンザ対応とする。

【 診断にあたってのフロー 】 (図2参照)

- ① 受付時に、問診票(表1)の項目について患者の保護者(又は患者本人)から聴取する。
- ② 診察時に、問診と体温測定を行う。
- ③ 体温が38℃未満の場合には、この時点では他の疾患として取り扱うが、翌日にも発熱がある場合には、再度受診するよう指示する。
- ④ 体温が38℃以上の場合には、鼻咽頭のぬぐい液を採取しインフルエンザウイルスの迅速検査キットを用いて検査を行う。
- ⑤ 検査の結果、A型インフルエンザウイルス陰性で、かつ、問診票の8、9、10の項目に該当しない場合には、発熱が持続する場合、症状の悪化を認めた場合には再診するよう説明し、自宅での経過観察を指示する。
- ⑥ A型インフルエンザウイルス陰性で、かつ、問診票の8、9、10の項目に該当する場合には、インフルエンザ H7N9 の疑いがある患者として抗インフルエンザウイルス薬を処方し、異常行動について、症状が改善しない場合には再診するよう説明した上で自宅療養を指示する。
- ⑦ 迅速検査キットでB型インフルエンザウイルスが陽性となった場合には、抗インフルエンザ薬を処方し自宅療養を指示する。
- ⑧ 迅速検査キットでA型インフルエンザウイルスが陽性となり、頻呼吸、陥没呼吸、意識障害がない場合には、抗インフルエンザ薬を処方し自宅療養を指示する。
- ⑨ 迅速検査キットでA型インフルエンザウイルスが陽性となり、さらに、多呼吸と脱水、陥没呼吸、意識障害のいずれかの症状がある場合には、症状の重症度を考慮した上で、入院医療機関の選定を行うとともに入院患者の受入れについての調整を行う。
- ⑩ 多呼吸・陥没呼吸・努力性呼吸を認める場合、SpO₂<95%の場合、胸部聴診上、異常所見を認める場合には、肺炎の合併有無の確認のため、胸部エックス線撮影を行う。
- ⑪ 登所(園)・登校許可書発行については、インフルエンザの流行状況を考慮し、地域の医療機関と保育所・幼稚園・学校で対応方法に関し調整を行う。

図2 小児のインフルエンザ A(H7N9) 感染症診断フロー



7. A(H7N9) ウイルス感染患者の臨床像

(担当：石和田稔彦)

国内でのインフルエンザ A(H7N9) ウイルス感染症の発生は 2018 年末まで認められていないため、その臨床像は文献的な情報のみとなるためこれを紹介する。

・2014 年 4 月中国でのインフルエンザ A (H7N9) ウイルス感染症 25 症例(4~88 歳)の報告によると 21 例 (84%) が基礎疾患を有し、15 人 (60%) の症例が中等度から重度の ARDS を合併したとされる。そして、14 例が ARDS あるいは多臓器不全で死亡している。治療の遅れが予後に影響すること、CRP 上昇・GOT/CK の上昇、リンパ球減少が ARDS 進展の高リスク因子と報告されている。なお、初期症状は発熱・咳嗽・全身倦怠感で 28%の症例が中枢神経症状を合併していた。初期症状では、ARDS に進展するかどうかの判断は困難であった¹⁾。

・2015年9月～2016年8月の4回目の中国における流行期の解析では、患者は775名で中国本土での発症が主体で、海外では、香港（16例）、台湾（4例）、カナダ（2例）、マレーシア（1例）の発症であった。775名中316例（41%）が死亡していた。主症状は発熱（95%）と咳嗽（81%）であった。53%の症例が何らかの基礎疾患を有していた。これまでの3回のエピソードに比べ、年齢分布などは同じであったが、肺炎合併例が多く、ICU入室率も高い傾向が認められた²⁾。

・2016年10月～2017年8月の5回目の中国における流行期の解析では、患者は1557名で致命率は605例（39%）であった。罹患者の平均年齢が57歳（4～93歳）で家禽の曝露歴がある者が90%を占め、90%が重症呼吸器感染症に至った³⁾。

・A（H1N1）によるARDS26例とA（H7N9）ウイルスによるARDS18例（全て成人例）を比較した論文によると、画像所見は類似していたが、A（H7N9）ウイルスによるARDSの方が、重症例が多く、肺障害を残す例も多かった⁴⁾。

・2013年～2017年の中国 広東省でのH7N9症例のまとめによると、256例中、小児は22例であった。致命率は39%であったが、小児の死亡例はなく、成人に比べて軽症であった。初発症状は、発熱と咳嗽が80%、倦怠感34%、筋肉痛22%、咽頭痛21%の順であった。肺炎の合併は60.2%、ARDS合併は46.3%、Septic shockは、22.3%に認められた。オセルタミビルの平均投与開始日は発症5日後であった。早期の抗ウイルス薬投与は、生存に関与していた。ステロイドはWHOガイドラインでは推奨されていないが、40%の症例で投与されていた⁵⁾。

・2013年最初の流行時の臨床データの論文によると、発熱と咳嗽が主症状で、嘔吐・下痢は13.5%の症例でのみ認められた。血液データでは88.3%でリンパ球減少・73%で血小板減少が認められた。白血球数は正常か軽度増加。GOT/CK/LDHの上昇が認められた。97.3%で肺炎像が認められ、両側のすりガラス状陰影と硬化像が主体であった。検討した111人中、18人で細菌感染の合併が認められた。*Acinetobacter baumannii*が12人と主体であった。97.3%に抗ウイルス薬が、71.2%の症例に抗菌薬が投与された。79人がARDSとなり、65歳以上で基礎疾患を有する者の予後が不良であった⁶⁾。

・細菌感染の合併に関して、生存例30例と死亡例10例を比較した論文において、生存例では、細菌の重感染は10例（33.3%）に対して、死亡例では6例（60%）であったとされる⁷⁾。

・A（H7N9）ウイルスとA（H7N9）ウイルス以外の呼吸感染症を比較した論文によると、A（H7N9）ウイルスは、「poultry exposure」、「Hemoptysis」、「Shortness of breath」、「Low leukocyte count」、などが特徴的であった⁸⁾。

・年齢と性別を合わせるとH1N1pdmとA（H7N9）ウイルス感染症の重症度に差はない⁹⁾。

小児の臨床像に関する報告は限定的である。

・2013～2014シーズンの中国におけるウイルス検査で確定したインフルエンザA（H7N9）感染症の小児7例の臨床像の検討では、年齢2.5歳～17歳（平均13歳）。5例が家禽との接触歴あり。発熱（7例）、咳（4例）、鼻汁（4例）、喉の違和感（4例）であった。発熱は全例38℃以上。発熱のみの症状の者もいた。全例軽症で肺炎の合併もなく小児では軽症例が多かった¹⁰⁾。

・2013年3月30日に初めて報告されたインフルエンザA（H7N9）感染症は33名の感染者のうち14名が死亡した¹¹⁾。同時期に上海での症例をみると19例のうち、10名が死亡したが、いずれも成人であった。また、生存した重症例も成人で、軽症例は2名とも小児であった。17例の成人のうち、

13 例が胸部レントゲン上斑状陰影を呈しており、異常所見は下肺野>中肺野の順に多かった。3つ以上の肺野に異常を認めた症例が8例認められた。小児例は肺炎の合併もなかった。小児例は成人例に比べ医療機関への受診時間が短く、抗ウイルス薬の投与も早かった。血液データでは、死亡例の方が、生存例に比べ末梢血白血球数の低下、リンパ球減少が明らかであった¹²⁾。

・小児の臨床像に関して A (H5N1) と A (H7N9) ウイルスを比較検討した報告によると、小児が占める割合は、H7N9の方が有意に低かった (31.1% vs 6.4%)。個々の症例 H5N1 (244 例) と H7N9 (41 例) を比較すると、H7N9 は、H5N1 に比べ軽症例が多く、感染拡大しやすい傾向が認められた。感染経路に関しては、H5N1 感染例の方が、病気や死亡した家禽との接触歴が有意に高く (50.5% vs 7.3%)。一方、H7N9 では、H7N9 感染患者の家族内検索で見つかることが多かった。また、Index case に比べ 2 次感染として見つかるケースは軽症であることが多かった¹³⁾¹⁴⁾。

・中国の 3 回の流行期の 15 歳未満の小児患者 42 例中 41 例が軽症。1 例死亡。成人の軽症例は 7% のみであった。家禽との接触歴、家禽市場での感染が疑われた者が多く、家族内などの 2 次感染も認められた¹⁵⁾。

・父親から 5 歳の子どもへの感染事例報告。父親は 1 月 4 日から症状出現。抗菌薬不応。9 日オセルタミビル治療開始。肺炎、ARDS に進展。1 月 10 日 H7N9 診断された (30 日までウイルス PCR 陽性)。10 日時点では児は無症状、インフルエンザ陰性。1 月 14 日から症状出現。オセルタミビル治療により重症化せず改善した。その他の家族や接触者に発症者はなかった¹⁶⁾

・15 歳インフルエンザ様症状で受診。インフルエンザ迅速キットで A 陽性。分離で A (H3N2) ウイルスと A (H7N9) ウイルスの両方検出。オセルタミビルで改善した事例¹⁷⁾。

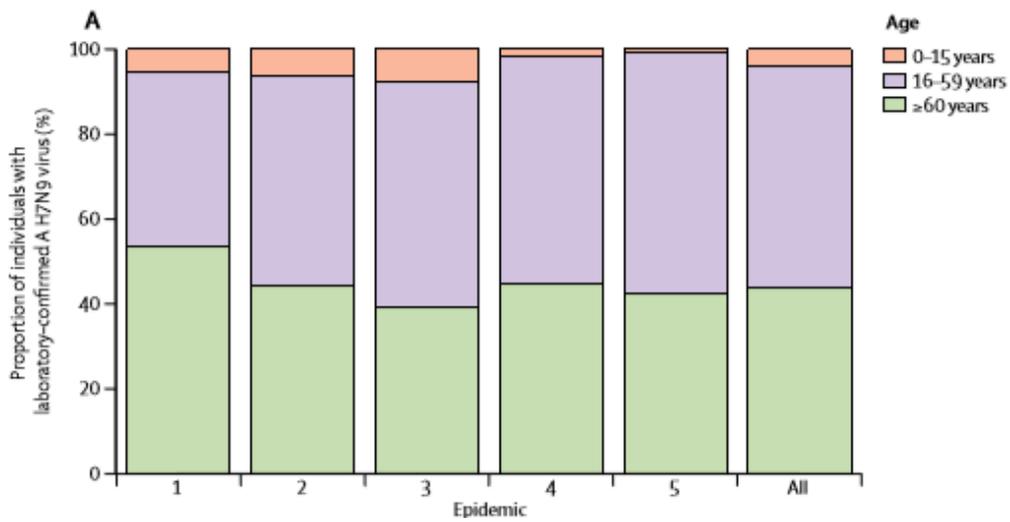
治療に関する報告 (抗菌薬の併用に関しては文献^{6, 7)}を参照)

・成人例 (44 歳女性) ARDS 症例に対して ECMO が有効であった¹⁸⁾。

・288 例の 15 歳以上 (平均 58 歳) の A (H7N9) ウイルスによる肺炎例に対するステロイド治療に関する検討。51.4% に基礎疾患あり。204 例がステロイド投与を受けており、投与量はメチルプレドニゾロン換算で平均 80 mg (40~120 mg) 平均 7 日間であった。投与群で 60 日以内の致命率が有意に高く、高用量群で 30 日、60 日以内の致命率が高かった。投与群でウイルス排泄期間も長かった¹⁹⁾。

・A (H7N9) ウイルス感染症に対するオセルタミビル単独治療 43 例とオセルタミビル+ペラミビル併用治療 39 例の比較 (後方視的検討)。平均投与期間 6.5 日 vs 7 日。投与中の ARDS 発症 63.9% vs 77.8% (有意差なし)。致命率 25.6% vs 43.6% (有意差なし)。併用群が単独群に比べて有効とは言えなかった²⁰⁾。

・2013 年~2017 年の中国本土での A (H7N9) ウイルス感染症 (検査確定例) 1220 例の検討。15 歳以下の症例は 48 例 (4%)。全体の抗ウイルス薬投与 74%。抗菌薬投与 80%、ステロイド投与 46%、酸素投与 75%、人工呼吸管理 46%、ECMO 5%、ICU 入室 55%、全体の致命率 40%。48 時間以内の抗ウイルス薬投与は致命率を減らす。年齢が上がるにつれて重症例と死亡例が増加していた²¹⁾。



Age distributions of laboratory-confirmed cases of A H7N9 virus infection by the five epidemics in mainland China, 2013-17 (文献 21 参照)

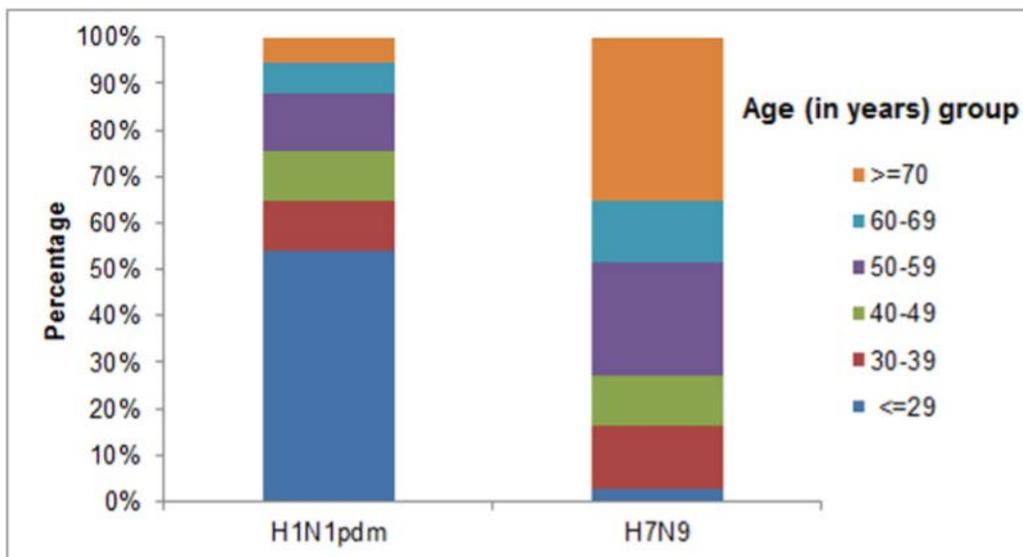


Fig 1. Age distribution of severe patients infected with influenza H7N9 and H1N1pdm in Jiangsu Province, China.

(文献 9 参照)

参考文献

1. Wang H, Xiao X, Lu J, et al. Factors associated with clinical outcome in 25 patients with avian influenza A (H7N9) infection in Guangzhou, China. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):534.
2. Xiang N, Li X, Ren R, Wang D, et al. Assessing Change in Avian Influenza A(H7N9) Virus Infections During the Fourth Epidemic - China, September 2015–August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(49):1390–1394.
3. Kile JC, Ren R, Liu L, et al. Update: Increase in Human Infections with Novel Asian Lineage Avian Influenza A(H7N9) Viruses During the Fifth Epidemic - China, October 1, 2016–August 7, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(35):928–932.
4. Li H, Weng H, Lan C, et al. Comparison of patients with avian influenza A (H7N9) and influenza A (H1N1) complicated by acute respiratory distress syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(12):e0194.
5. Yang Y, Zhong H, Song T, et al. Epidemiological and clinical characteristics of humans with avian influenza A (H7N9) infection in Guangdong, China, 2013–2017. *Int J Infect Dis.* 2017;65:148–155.
6. 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(24):2277–85.
7. Liu S, Sun J, Cai J, et al. Epidemiological, clinical and viral characteristics of fatal cases of human avian influenza A (H7N9) virus in Zhejiang Province, China. *J Infect.* 2013;67(6):595–605.
8. Liao Q, Ip DK, Tsang TK, et al. A clinical prediction rule for diagnosing human infections with avian influenza A(H7N9) in a hospital emergency department setting. *BMC Med.* 2014;12:127.
9. Huo X, Xu K, Dai Q, et al. Age and gender adjusted comparison of clinical features between severe cases infected with H7N9 and H1N1pdm influenza A in Jiangsu Province, China. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120999.
10. Zeng X, Mai W, Shu B, et al. Mild influenza A/H7N9 infection among children in Guangdong Province. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(1):104–7.
11. 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(20):1888–97.
12. Yu X, Zhang X, He Y, et al. Mild infection of a novel H7N9 avian influenza virus in children in Shanghai. *Emerg Microbes Infect.* 2013;2(7):e41.
13. Sha J, Dong W, Liu S, et al. Differences in the Epidemiology of Childhood Infections with Avian Influenza A H7N9 and H5N1 Viruses. *PLoS One.* 2016;11(10):e0161925.
14. Dudley JP, Mackay IM. Age-specific and sex-specific morbidity and mortality from avian influenza A(H7N9). *J Clin Virol.* 2013;58(3):568–70.
15. Xiang N, Iuliano AD, Zhang Y, et al. Comparison of the first three waves of avian influenza A(H7N9) virus circulation in the mainland of the People's Republic of China. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):734.
16. Nie Z, Tang XP, Wang M, et al. Transmission of avian influenza A(H7N9) virus from father to child: a report of limited person-to-person transmission, Guangzhou, China, January 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(25). pii: 20837.
17. Zhu Y, Qi X, Cui L, et al. Human co-infection with novel avian influenza A H7N9 and influenza A H3N2 viruses in Jiangsu province, China. *Lancet.* 2013;381(9883):2134. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61135-6.
18. Nie Q, Zhang DY, Wu WJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for avian influenza

- A (H7N9) patient with acute respiratory distress syndrome: a case report and short literature review. *BMC Pulm Med.* 2017 Feb 14;17(1):38. doi: 10.1186/s12890-017-0381-y.
19. Cao B, Gao H, Zhou B, et al. Adjuvant Corticosteroid Treatment in Adults With Influenza A (H7N9) Viral Pneumonia. *Crit Care Med.* 2016;44(6):e318-28.
 20. 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.
 21. Wang X, Jiang H, Wu P, et al. Epidemiology of avian influenza A H7N9 virus in human beings across five epidemics in mainland China, 2013-17: an epidemiological study of laboratory-confirmed case series. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):822-832.

8. 集中治療管理

(担当：中川 聡)

8.1 現時点での A(H7N9) ウイルス感染小児患者での集中治療管理の必要性

これまで、中国での A(H7N9) インフルエンザウイルスでの小児の重症例や死亡例は報告されていない。そもそも、H7N9 の全体の症例中小児例は少ない。Wang X ら (2017) によると、2013 年から 2017 年までの 1220 人の患者のうち、48 人 (4%) が 15 歳以下の小児患者だった¹⁾。1220 人中死亡に至ったのは 494 人 (40%) であったが、小児の死亡症例については言及がない。Yang ら (2017) によると、2013 年から 2017 年までの広東省での H7N9 感染患者は 256 人であり、そのうち 18 歳未満の小児患者は 22 人 (9%) だったが、死亡例はなかったと報告している²⁾。また、Zeng ら (2015) は、広東省の 2013~2014 シーズンの H7N9 小児患者 7 例を報告しているが、いずれも軽症だったとしている³⁾。初期の報告の一つである Gao らの報告では、111 例中、小児症例 (14 歳以下) は 2 例 (2%) だった⁴⁾。また、Li ら (2014) の報告では、139 例中、5 歳未満の症例は 4 例 (3%) だった⁵⁾。

上記のように、小児での A(H7N9) ウイルス感染の症例は、少なく、全体の 4~9%程度と考えられる。また、ほとんどが軽症ですんでいて、集中治療を必要とした重症例や死亡症例は報告されていない。

8.2 A(H7N9) ウイルス感染成人患者での集中治療の現況

下記に、成人症例での集中治療の状況をまとめる。

上述の通り、Wang X らの 1220 症例の解析では、致命率は 40%と報告されている¹⁾。1220 例のうち、ICU 入室症例は 676 例 (55%)、人工呼吸症例は 564 例 (46%)、ECMO 症例は 62 例 (5%) とされる。また、この報告では、年齢が進むと (より高齢者ほど) 死亡の危険性と人工呼吸の必要性が高まる、としている。

初期の 2013 年時点での Gao らの報告では、肺炎症例が 97%、ICU への入室が 77%、ARDS への進展が 71%、人工呼吸症例が 77%、ECMO 管理が 18%、持続腎代替療法が 26%、人工肝補助療法が 15%で行われたと報告されている⁴⁾。

集中治療に関しては、2013 年の最初のシーズンに江蘇省で経験した 26 症例の報告がある (Yang Y, 2015)⁶⁾。24 例が ARDS を発症し、また 11 症例がショックを呈した。8 例が死亡した (31%)。この死亡症例 8 例中 7 例が、発症直後にショックを呈していた。

ECMO に関しては、2016~2017 シーズンの症例についての報告がある (Huang, 2018)⁷⁾。この時期に H7N9 による肺炎と診断された 473 症例中 35 症例 (7%) で ECMO 管理を行い、その年齢は 57±1 歳だった。ECMO 患者での致命率は 63%であった。

心血管系の合併症に関して A(H7N9) ウイルス感染症例 (24 例) と A(H1N1) ウイルス感染症例 (22 例) とを比較した研究 (Wang J, 2017) では、H7N9 症例でより ARDS が多く、統計学的有意差はないもののショック状態の患者が多い (29% vs. 9%) ことが報告されている⁸⁾。心血管系とそれ以外の合併症と死亡との関連に関しては、Ma ら (2017) の報告がある⁹⁾。江蘇省での 2013 年から 4 年間に経験した H7N9 患者 102 症例の検討で、このうち 47 人 (46%) が死亡した。ショックを呈したのが 35 例で、死亡患者が多かった (63% vs. 12%)。また、肝機能不全 38 例、腎不全 31 例で、いずれも死亡患者での発生が多かった (前者 52% vs. 30%、後者 50% vs. 18%)。

これらの報告のように、成人患者での致命率は、約 40%である。重症度に関しては不明であるが、ICU 入室を必要とする患者は 50~80%、人工呼吸症例は 50~80%程度である。ECMO の適応は、対象とした患者群によっても異なるが、5~18%程度である。また、多臓器不全への進展によって、腎代替や肝補助を必要とする患者は、15~30%程度と推察される。

*脳症に関して：現時点で、A(H7N9) ウイルスによる小児の脳症の報告例はない。このため脳症が発生した場合は、他のインフルエンザ脳症に準じて対応することになる。

参考文献

1. Wang X, Jiang H, Wu P, et al. Epidemiology of avian influenza A H7N9 virus in human beings across five epidemics in mainland China, 2013–17: an epidemiological study of laboratory-confirmed case series. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:822–32.
2. Yang Y, Zhong H, Song T, et al. Epidemiological and clinical characteristics of humans with avian influenza A (H7N9) infection in Guangdong, China, 2013–2017. *Int J Infect Dis* 2017; 65:148–55.
3. Zeng X, Mai W, Shu B, et al. Mild influenza A/H7N9 infection among children in Guangdong Province. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 34:104–7.
4. 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.
5. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A (H7N9) in China. *N Engl J Med* 2014; 370:520–32.
6. Yang Y, Guo F, Zhao W, et al. Novel avian-origin influenza A (H7N9) in critically ill patients in China. *Crit Care Med* 2015; 43:339–345.
7. Huang L, Zhang W, Yang Y, et al. Application of extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe acute respiratory distress syndrome induced by avian influenza A (H7N9) viral pneumonia. National data from the Chinese multicenter collaboration. *BMC Infect Dis* 2018; 18:23.
8. Wang J, Xu H, Yang X, et al. Cardiac complications associated with the influenza virus A subtype H7N9 or pandemic H1N1 in critically ill patients under intensive care. *Braz J Infect Dis* 2017; 21:12–18.
9. Ma W, Huang H, Chen J, et al. Predictors for fatal human infections with avian H7N9 influenza, evidence from four epidemic waves in Jiangsu Province, Eastern China, 2013–2016. *Influenza Other Resp Viruses* 2017; 11:418–424.

9. 抗ウイルス薬の使用法

(担当: 河島尚志)

9.1. 小児ではどの抗ウイルス薬を選択すべきか?

抗インフルエンザ薬にはM2タンパク阻害薬、ノイラミニダーゼ阻害薬、RNAポリメラーゼ阻害薬、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬がある。すでにほとんどのインフルエンザウイルス分離株はM2タンパク阻害薬に対して耐性であり、M2タンパク阻害薬はA(H7N9)ウイルスにも無効である¹⁾。RNAポリメラーゼ阻害薬(ファビピラビル(アビガン®))は、動物実験における初期胚の致死や催奇形性などがあり²⁾、副作用への懸念や耐性ウイルスへの流行の緊急時やエボラウイルスなどの特殊なウイルス感染への対策のため、すぐにインフルエンザには使用できない体制となっている。このためノイラミニダーゼ阻害薬とキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬をH7N9に対しては使用する。

H7N9に対してもっとも知見が得られているノイラミニダーゼ阻害薬はオセルタミビル(タミフル®)であり^{3, 4)}、小児では2 mg/kg/回(最大75mg)を1日2回経口(ないし胃管から)5日間投与する。1歳未満も、2017年に安全性が確認され、3mg/kg/回、1日2回投与する⁵⁾。また、年長児で異常行動を惹起する可能性が指摘されていたが、薬剤とは無関係とされ10歳代でも処方可能である⁶⁾。吸入ができる年長児では、ザナミビル(リレンザ®)、ラニナミビル(イナビル®)も同様に使用できる。静注製剤のノイラミニダーゼ阻害薬のペラミビル水和物(ラピアクタ®)は、小児では1日1回10mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注し、重症度に応じて複数回投与する。

新規の開発されたキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬のバロキサビルマルボキシル(ゾフルーザ®)は、10kg以上20kg未満10mg1日1錠、20kg以上40kg未満20mg1日1錠又は顆粒*2包(2%分包:0.5g(力価10mg)/包)、40kg以上で20mg1日2錠又は顆粒4包を単回経口投与で使用。ただし、体重80kg以上の患者(12歳以上)には20mg錠4錠又は顆粒8包となっている。H7N9での実験室レベルでは有効性が確認されており、10kg以上の小児ではA(H7N9)ウイルスに対し使用可能である⁷⁾。

いずれの治療もこれらA(H7N9)ウイルス感染症では、臨床検査の確定診断を待たずに、確定例・疑い例に対し、できるだけ早く薬を使用することが肝要であり、また、感染症の重篤差を考慮し48時間経過しても使用することが推奨される⁴⁾。

*顆粒製剤は近いうちに上市される。

9.2 抗ウイルス薬の薬剤耐性にどう対応するか?

近年、ノイラミニダーゼ阻害薬に対する耐性ウイルスが出現してきている。H7N9でもR292K, E119V, A246Tの3種のノイラミニダーゼ阻害薬の薬剤耐性(変異毎に薬剤により感受性は異なる)が主に認められ、頻度としては約4%で前2者が主な変異である^{8, 9)}。現状では薬剤耐性株は一部のみで地域も限定されているが、重症例からも見出されている¹⁰⁾。R292K変異H7N9株は感染後も毒性や感染力に変化ないとされており、今後の動向には注意が必要である¹¹⁾。現状のノイラミニダーゼ阻害薬の薬剤耐性は、オセルタミビル/ペラミビルが主であり、ザナミビルに対しての交叉耐性は軽度である。このため、耐性が判明した場合には、年長児で吸入が可能であれば、ザナミビル、ラニナミビルを用いる。乳幼児の重症例では、ペラミビルを「10 mg/kg/回、1日2回、連日投与」が良い¹²⁾。投与日数に関しては各患者の臨床経過による判断する。ただし、添付文書に記載されていない使用方法であり、倫理的配慮が必要である。

また、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬もノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスへの効能が期待できる¹³⁾。このため、重症例に限っては、薬剤耐性の結果はすぐに得られないことを鑑み、両薬剤の併用療法も検討する。しかし、エンドヌクレアーゼ阻害薬使用例では、伝染性は低いとされているが、使用中に同薬剤に対する耐性株の出現が懸念されている。今後、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬が汎用されるようになった場合には耐性ウイルスの流行に警戒が必要であ

る。

WHO ガイドラインでは、5 日以上抗ウイルス薬投与後も症状が継続する場合、免疫不全あるいは**臨床的耐性**と考えるとしている。この際には、耐性ウイルスを考慮し、人工呼吸管理中でなければザナミビル吸入を用いるとしている¹⁴⁾。また、種々の抗ウイルス薬による combination therapy が行われるが¹⁵⁾、相乗効果は確認されず、また、常用量の倍量・期間延長の有効性は 2018 年現在確認されていない。ファビピラビル (アビガン®)、リバビリンも考慮されるが、小児での安全性は確認されていない。

9. 3 予防投与 (曝露後抗インフルエンザ薬予防投与) はどうすればよいか?

予防投薬に関して、幼小児では、オセルタミビル 2mg/kg を 1 日 1 回 10 日間投与が可能であるが健康小児では推奨されていない。A(H7N9) ウイルス感染症では、小児および若年者は軽微な症状にとどまるとされるためである。しかし、重症化と死亡のリスク要因は、肥満、慢性閉塞性肺疾患、免疫抑制剤治療などがあげられ、こういった小児では予防投与を検討する¹⁶⁾。予防投薬では 48 時間以内に、薬剤耐性ウイルスの出現を抑制するためオセルタミビルあるいはザナミビルを**治療用量を 1 日 2 回で 5 日間** (家族内では 10 日間) 内服させる。

H7N9 感染者との接触者は、最終接触から 10 日間観察する。発熱や呼吸器症状出現した場合、すぐにノイラミニダーゼ阻害薬 (オセルタミビルあるいはザナミビル) を 5 日間は服用させる¹⁷⁾。あるいは、他のノイラミニダーゼ阻害薬 (ラニナミビルやペラミビル水和物) の使用を検討する。

参考文献

1. Iuliano AD, Jang Y, Jones J, Davis CT, et al. Increase in Human Infections with Avian Influenza A(H7N9) Virus During the Fifth Epidemic - China, October 2016-February 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017 ;66:254-255.
2. アビガン錠 200 mg (ファビピラビル) 添付文書 : <http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00066852.pdf>
3. Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. The New England journal of medicine 2013; 368(24): 2277-85.
4. CDC. Interim Guidance on the Use of Antiviral Medications for Treatment of Human Infections with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Human Disease. May 26, 2016 <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-treatment-guidance.htm>
5. 森岡一朗。インフルエンザ A (H1N1) pdm 09 耐性株による小児肺炎治療指針 2017 1 歳未満の小児での抗ウイルス薬の使用はどうすべきか 2017 http://hospinfo.tokyo-med.ac.jp/shinryo/shoni/data/pdm09_2017.pdf
6. タミフルカプセル 75 mg (オセルタミビル) 添付文書 : <http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00050037.pdf>
7. 塩野義製薬株式会社 バロキサビル マルボキシルのインフルエンザウイルスの対する増殖抑制作用及び治療効果 (マウス) ゴフルーザ錠社内資料
8. Dong Z, Xia Y, Ya X, et al. Epidemiological and genetic characteristics of the fifth avian influenza A(H7N9) wave in Suzhou, China, from October 2016 to April 2017. Virus Genes. 2018;54(2):182-189.
9. CDC. Assessing Change in Avian Influenza A(H7N9) Virus Infections During the Fourth Epidemic - China, September 2015-August 2016 MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(49):1390-1394
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(9885):2273-9.

11. Hai R, Schmolke M, Leyva-Grado VH, et al. Influenza A(H7N9) virus gains neuraminidase inhibitor resistance without loss of in vivo virulence or transmissibility. *Nat Commun.* 2013;4:2854.
12. Sato M, Ito M, Suzuki S, et al. Influenza viral load and peramivir kinetics after single administration and proposal of regimens for peramivir administration against resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1643-9.
13. Jones JC, Marathe BM, Lerner C, et al. A Novel Endonuclease Inhibitor Exhibits Broad-Spectrum Anti-Influenza Virus Activity In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 ;60(9):5504-14.
14. WHO Guidelines for Pharmacological Management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses 2010
15. Dunning J, Baillie JK, Cao B, et al. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC). Antiviral combinations for severe influenza. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:1259-70
16. Zhou L, Ren R, Ou J, et al. Risk Factors for Influenza A(H7N9) Disease in China, a Matched Case Control Study, October 2014 to April 2015. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(3):ofw182.
17. CDC. Interim Guidance on Follow-up of Close Contacts of Persons Infected with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Human Disease and on the Use of Antiviral Medications for Chemoprophylaxis **March 6, 2017**
<https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-chemoprophylaxis-guidance.htm>

10. ワクチン

(担当：小田切孝人)

10.1 ワクチン株の開発状況

初期の流行で主流であった珠江三角洲系統株と 2018 年現在流行の主流である長江三角洲系統株では抗原性が大きく異なる。さらに、長江三角洲系統株の中でも低病原性株と高病原性株でも抗原性が異なり、現時点では 3 つの抗原性グループに識別されている¹⁾。このため、どのグループのウイルスでパンデミックが起こっても対応できるように、WHO は各グループの代表株からワクチン候補株を開発し (図 2、赤字のウイルス株)、要望に応じて配布できる体制をとっている (表 1)²⁾。国内では感染研が各グループのワクチン株を入手しており、種ウイルスバンクの準備が完了しており、必要時に速やかにワクチン製造メーカーに配布できる体制を維持している。

10.2 H7N9 ワクチンの免疫原性とアジュバントについて

A (H7N9) ウイルスに対するワクチンはヒトでの免疫原性が極めて低く²⁻⁵⁾、有効なワクチンとなるためには適切なアジュバントの添加が必須と言われている。これは H7 亜型ウイルスの HA 蛋白には、T 細胞に対するエピトープが他の季節性インフルエンザウイルスに比べて極端に少なく、抗原として認識されにくいからである^{6,7)}。

2018 年現在、H7N9 ワクチンに添加するアジュバントとして、沈降型アジュバントである水酸化アルミ⁸⁾、乳濁型 (oil-in-water emulsion) のスクアレンアジュバントである AS03⁹⁾、MF59^{9,10)}、およびリン脂質-サポニン-コレステロール複合体アジュバントである ISCOMATRIX¹¹⁾などが諸外国で臨床研究が進められている。これらアジュバントを用いた H7N9 ワクチンの抗体応答に関する個々の研究やメタ解析研究⁹⁾からの所見としては、1) 1 回接種では十分な抗体応答が得られず、2 回接種が必要であること、2) スクアレンアジュバント AS03、MF59 では、ワクチン抗原量を通常量から減量可能であること、3) 水酸化アルミアジュバントは、局所反応の負担が小さいが抗体応答が悪く、高容量 (45 μ g) のワクチン抗原が必要であること、などが分かっている。メタ解析研究では、最も効果的な抗体応答を示したのは、AS03 アジュバントであるが⁹⁾、本アジュバントを含む季節性インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ワクチンを接種した小児で、Narcolepsy の発生報告もあることから¹²⁻¹⁴⁾、AS03 を用いた大規模なワクチン接種の際には、慎重な使用戦略や経過観察が必要かもしれない。

10.3 パンデミック対策としての国家備蓄ワクチン

平成 18 年からわが国では新型インフルエンザ対策の一環として、パンデミック発生時に医療従事者など優先接種群に速やかにワクチン接種できるように、A (H5N1) プレパンデミックワクチン 1000 万人分を国家備蓄してきた¹⁵⁾。しかし、2016 年以降では、A (H5N1) ウイルスへのヒト感染例が激減し、2018 年では報告はないという状況にある。また、わが国でこれまで備蓄してきた A (H5N1) プレパンデミックワクチンを用いた臨床研究では、ワクチン接種者の血清抗体は、最近鳥の間で検出される A (H5N1) ウイルスとは交差反応性が低く、ワクチンとしては有効性が低いことが示唆されている。このことから、備蓄ワクチンの見直しが図られ、平成 31 年度の備蓄分からは、A (H7N9) 亜型のワクチンを備蓄することになった¹⁵⁾。ワクチン株としては、2018 年流行の主流である長江三角洲系統の高病原性ウイルス A/Guangdong/17SF003/2016 から、リバースジェネティクス法でワクチン製造用に低病原性に改変した A/Guangdong/17SF003/2016 (IDCDC-RG56N) 株が採用された。本ワクチン株で誘導されたフェレット感染血清は、同系統の高病原性および低病原性いずれの流行株とも交差反応し、流行株を広くカバーすることが期待されることから、備蓄ワクチンとして採用された。

参考文献

1. Lu J, Raghwani J, Pryce R et al: Molecular Evolution, Diversity, and Adaptation of Influenza A (H7N9) Viruses in China. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(10):1795-1805.
2. WHO: Summary of status of development and availability of avian influenza A (H7N9) candidate vaccine viruses and potency testing reagents.

http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/summary_a_h7n9_cvv_sh19_20181012.pdf?ua=1

3. De Groot AS, Ardito M, Terry F et al: Low immunogenicity predicted for emerging avian-origin H7N9: implication for influenza vaccine design. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(5):950-6.
4. Couch RB, Decker WK, Utama B et al: Evaluations for in vitro correlates of immunogenicity of inactivated influenza A H5, H7 and H9 vaccines in humans. *PLoS One.* 2012;7(12):e50830.
5. Guo L, Zhang X, Ren L et al: Human antibody responses to avian influenza A(H7N9) virus, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(2):192-200.
6. De Groot AS, Ardito M, Terry F et al: Low immunogenicity predicted for emerging avian-origin H7N9: implication for influenza vaccine design. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(5):950-6.
7. Moise L, M Biron B, Boyle CM et al: T cell epitope engineering: an avian H7N9 influenza vaccine strategy for pandemic preparedness and response. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(9):2203-2207.
8. Zheng D, Gao F, Zhao C et al: Comparative effectiveness of H7N9 vaccines in healthy individuals. *Hum Vaccin Immunother.* 2018 Aug 27:1-11. doi: 10.1080/21645515.2018.1515454
9. Jackson LA, Campbell JD, Frey SE et al: Effect of Varying Doses of a Monovalent H7N9 Influenza Vaccine With and Without AS03 and MF59 Adjuvants on Immune Response: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(3):237-46.
10. Mulligan MJ, Bernstein DI, Winokur P et al: Serological responses to an avian influenza A/H7N9 vaccine mixed at the point-of-use with MF59 adjuvant: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(14):1409-19.
11. Morelli AB, Becher D, Koernig S et al: ISCOMATRIX: a novel adjuvant for use in prophylactic and therapeutic vaccines against infectious diseases. *J Med Microbiol.* 2012;61(Pt 7):935-43.
12. Melén K, Partinen M, Tynell J et al: No serological evidence of influenza A H1N1pdm09 virus infection as a contributing factor in childhood narcolepsy after Pandemrix vaccination campaign in Finland. *PLoS One.* 2013;8(8):e68402.
13. Ahmed SS, Schur PH, MacDonald NE et al: Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun.* 2014;50:1-11.
14. Vaarala O, Vuorela A, Partinen M et al: Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic vaccines: implications for pandemrix-associated narcolepsy risk. *PLoS One.* 2014;9(12):e114361.
15. 厚生労働省: プレパンデミックワクチンの今後の備蓄方針等について、平成 30 年 5 月 23 日 新型インフルエンザ対策に関する小委員会 ワクチン作業班
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kousei-kagakuka/0000208084.pdf>

表1 WHO から推奨されていた A(H7N9) ワクチン候補株。参考文献 2 から引用。

Antigenic prototype	Candidate vaccine virus	Type of virus or reassortant	Developing institute	Available from
A/Guangdong/175F003/2016	Wild type virus			WHO CCs
	CNIC-GD003*	Reverse genetics	CCDC, China	CCDC, China
	CBER-RG7C*	Reverse genetics	CBER/FDA, USA	CBER/FDA, USA
	IDCDC-RG56N*	Reverse genetics	CDC, USA	CDC, USA
A/Hong Kong/125/2017	Wild type virus			CDC, USA
	IDCDC-RG56B*	Reverse genetics	CDC, USA	CDC, USA
A/Shanghai/2/2013 Synthetic HA&NA	Wild type virus			CDC, USA
	IDCDC-RG32A*	Reverse genetics	CDC, USA	CDC, USA NIBSC, UK CBER, USA
	IDCDC-RG32A.3*	Reverse genetics	CDC, USA	CDC, USA
	NIBRG-267*	Reverse genetics	NIBSC, UK	NIBSC, UK
	CBER-RG4A*	Reverse genetics	CBER, USA	CBER, USA
A/Anhui/1/2013	Wild type virus			WHO CCs
	NIBRG-268*	Reverse genetics	NIBSC, UK	NIBSC, UK
	NIIDRG-10.1*	Reverse genetics	NIID, Japan	NIID, Japan
	IDCDC-RG33A*	Reverse genetics	CDC, USA	CDC, USA
	SJ005*	Reverse genetics	SJCRH, USA	SJCRH, USA

*）リバーシジェネティクス法で作製されたこれら候補株は、動物試験により安全性が確認されている。

これらワクチン株の提供機関と連絡先：

CBER: CBERshippingrequests@fda.hhs.gov

CDC: dwentworth@cdc.gov (Subject: CVV request)

NIBSC: standards@nibsc.org or enquiries@nibsc.org

NIID: nobusawa@nih.go.jp

SJCRH: richard.webby@stjude.org

WHO

CCs:

http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/collaborating_centres/list/en/

Q&A

Q1 国内での流行状況はどこで知ることができますか？

(担当：小田切孝人)

A: 国内でヒト感染例が検出された場合は、以下のウェブサイトで情報入手が可能である。
 厚生労働省：<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000144461.html>
 国立感染症研：<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/a/flu-a-h7n9.html>
 国内で動物から検出された場合は、
<http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/tori/>

Q2 他の鳥インフルエンザとの違いは何ですか？

(担当：加藤康幸)

A ヒトの重症呼吸器感染症の原因となりうる鳥インフルエンザには、H7N9以外にも H5N1 亜型によるものが知られている。近年、中国において、高病原性 H5N6 亜型、低病原性 H10N9 亜型の致死的なヒト感染も報告されているが、いずれも患者数が少なく、小児の報告はない。

	H7N9	H5N1	H5N6
発生地	中国	東・東南アジア、中東、北アフリカ	中国
報告患者数	1,559(2013/3-2018/3)	250 (2013-2017)	17 (2014-2017)
小児の割合	6.4%	31.1%	0%
小児の致死率	2.56%	75.0%	-
好発年齢	60歳代	20歳代	40歳代
ニワトリに対する病原性	低	高	高
感染症法による分類	2類	2類	4類

なお、H7 亜型の鳥インフルエンザウイルスはヒトに結膜炎を起こすことが多いとされている。鳥インフルエンザ (H7N9) で結膜炎の報告はまれであり、H7 亜型では例外的と考えられている。

参考文献

1. Jianping S, Dong W, Liu S, et al. Differences in the epidemiology of childhood infections with avian influenza A H7N9 and J5N1 viruses. PLoS ONE 2016;11:e0161925
2. Jiang H, Wu P, Uyeki TM, et al. Preliminary epidemiologic assessment of human infections with highly pathogenic avian influenza A (H5N6) virus, China. Clin Infect Dis 2017;65:383-388
3. Belser JA, Lash RR, Garg S, et al. The eyes have it: influenza virus infection beyond the respiratory tract. Lancet Infect Dis 2018 online

Q3 重症化しやすい患者の特徴は？

(担当：河島尚志)

A A(H7N9) ウイルス感染は直接あるいは間接の家禽(かきん)類と接触が感染のリスクとなるのが前提である。これ以外に中国におけるリスクファクターの統計では、慢性疾患を一つ以上もっていることとなっている。内訳として、COPD や他の呼吸器疾患 (結核、喘息など)、循環器系疾患、糖尿病、免疫抑制剤服用中、喫煙者で有意差があり、肥満・腎疾患・リウマチなどでは有意差はなかったとされる¹⁾。小児での感染者は 2018 年現在まで非常に少なく、また ECMO などの使用が必要な重症例の報告はない。これは感染機会が少ないことに起因すると同時に、小児では重症化しにくいのかは不明である。成人での呼吸窮迫 ARDS のなるリスクとして、65 歳以上、他疾患の合併、リンパ球数 1000/ μ l 以下、CK 200U/l 以上、治療の開始まで 3 日以上となっている²⁾。こういったこと

から、小児でも基礎疾患も持つ者、特に、呼吸・循環器疾患や免疫抑制剤を服用する児で重症化が予測される。

参考文献

1. Zhou L, Ren R, Ou J, et al. Risk Factors for Influenza A(H7N9) Disease in China, a Matched Case Control Study, October 2014 to April 2015. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(3):ofw182.
2. Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *The New England journal of medicine* 2013; 368(24): 2277-85.

Q4 新規の抗インフルエンザ薬は手に入りますか？

(担当：河島尚志)

A A(H7N9)ウイルスに対し有効と考えられる抗インフルエンザ薬では、ノイラミニダーゼ阻害薬、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬は処方が可能である。RNAポリメラーゼ阻害薬（ファビピラビル（アビガン®））は、新型又は再興型インフルエンザウイルスが既存の薬剤に無効または効果不十分の場合に国が必要と判断した場合のみ使用可能である。また、ファビピラビルは動物実験における初期胚の致死や催奇形性などがあり²⁾、妊婦には使用しないとされている。こういった状況で、国が認めた緊急時やインフルエンザ以外の特殊なウイルス感染（マダニ感染やエボラ）への対策のために、200万人（目標値）を備蓄しているが、医療機関においてすぐにA(H7N9)ウイルスの感染者に使用できない体制である。

また、新規の開発されたエンドヌクレアーゼ阻害薬のバロキサビルマルボキシルの顆粒剤型が近いうちに使用可能である。

Q5 A(H7N9)ウイルスと他の型の感染症の予後の違いは？

(担当：小田切孝人)

A 臨床像および予後については、感染研HP（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2276-flu2013h7n9/a-h7n9-niid/8106-riskassess-180614.html>）ならびに、本指針の7. H7N9患者の臨床像を参照。

Q6 A(H7N9)ウイルスの薬剤耐性ウイルスの検出状況は？

(担当：小田切孝人)

A 自然界で鳥およびヒトから検出されるウイルスの殆どは、ノイラミニダーゼ阻害薬およびポリメラーゼ阻害薬に感受性である。しかし、感染者の薬剤治療例からは、耐性株の検出報告がある。長期の薬剤投与は、耐性株の出現を招くことから、要注意である。

Q7 患者の搬送手段について教えてください。

(担当：加藤康幸)

鳥インフルエンザA(H7N9)の疑似症患者、または確定患者に対して、都道府県知事（政令市の市長）は感染症指定医療機関（特定、第一種・二種）へ入院を勧告することができる。この指示に基づく患者搬送（移送）は都道府県の業務と位置づけられている（感染症法第21条）。このため、患者の搬送手段について、担当する保健所、あるいは搬送従事者の指示に従う。

可能であれば、患者にはサージカルマスクを着用させ、搬送従事者は適切な个人防护具（アイガード、手袋、ガウンなど）を着用することで感染リスクを低減させることができる。患者家族は車両に同乗しないのが原則であるが、同乗する場合は、上記の个人防护具を着用することが望ましいと考えらる。このような感染対策を行えば、移送用アイソレータを用いる必要はない。使用後の車両について、肉眼的に汚染が確認できる箇所、および手の接触が多い箇所に対して、清拭・消毒を行う。消毒薬は消毒用エタノール、0.05-0.5%次亜塩素酸ナトリウムなどである。

参考文献

1. 国立感染症研究所感染症疫学センター・国立国際医療研究センター病院国際感染症センター：中東呼吸器症候群（MERS）・鳥インフルエンザ（H7N9）患者搬送における感染対策（2014年7月25日現在）
2. 厚生労働省健康局結核感染症課：感染症の患者の移送の手引きについて（平成16年3月31日健感発第0331001号）

参考資料

- 1) 厚生科学審議会感染症部会 新型インフルエンザ対策に関する小委員会 新型インフルエンザ対策におけるファビピラビルのあり方について（案）平成29年3月8日
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000157878.pdf>

本治療指針は日本医療研究開発機構研究費（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）「ウイルス性重症呼吸器感染症に係る診断・治療法の研究」の研究費によった。

執筆者一覧

- 河島尚志 東京医科大学 小児科学分野
- 小田切孝人 国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター
- 石和田稔彦 千葉大学真菌医学研究センター 感染症制御分野
- 中川聡 国立成育医療センター 手術・集中治療部 集中治療科
- 加藤康幸 国際医療福祉大学医学部 感染症学
- 森地振一郎 東京医科大学 小児科学分野

利益相反に関して

本治療指針では、日本小児科学会が策定予定している COI 開示は以下の如くである。
石和田稔彦 ファイザー株式会社（共同研究費）