

201123017A

平成 23 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)

新型インフルエンザ H1N1 の病態把握と  
重症化の要因の解明に関する研究

総括・分担研究報告書

平成 24 年 4 月

研究代表者 小林 信之

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 新型インフルエンザ H1N1 の病態把握と重症化の要因の解明に関する研究……………1  
小林 信 之

### II. 分担研究報告

1. インフルエンザ肺炎の臨床及び治療の手引きの作成……………9  
工藤 宏 一 郎
2. インフルエンザにより入院を要した症例の治療に関する研究……………17  
小林 信 之
3. インフルエンザ心筋炎の全国臨床調査研究……………21  
浮 村 聡
4. インフルエンザ流行における亜型の検討……………25  
池 松 秀 之
5. 2010-11年シーズンのインフルエンザ各亜型における症状の解析、ならびに抗インフルエンザ薬の使用状況と有効性に関する研究……………29  
河 合 直 樹
6. 2009-2012年本邦におけるインフルエンザ流行と薬剤耐性……………35  
齋 藤 玲 子

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………43

### IV. 研究成果の刊行物……………45

新型インフルエンザ H1N1 の病態把握と重症化の要因の解明に関する研究

研究代表者 小林信之 国立国際医療研究センター呼吸器内科医長

研究要旨

2009年にパンデミックを起こした新型インフルエンザ(A/H1N1)の重症・死亡例の多くは肺炎によるものであったが、肺炎重症化を未然に防ぐ方法、重症肺炎の有用な治療法は確立されていない。2011年より新型インフルエンザは季節性に移行したが、その過程におけるインフルエンザ流行の実態をウイルス学的に解析し、抗インフルエンザ薬の臨床効果を検証することは、医療者側にとっても患者側にとっても貴重な情報となるであろう。本研究班では、これらの状況を背景として新型インフルエンザの重症化要因の究明とともに、薬剤の耐性や有効性など最新情報に基づいた、今後起こるであろう、新たな「新型」インフルエンザパンデミックに対する予防・治療・管理方法を確立することを目的としている。本年度の研究要旨は以下のとおりである。

- 1) 新型インフルエンザ(A/H1N1)の重症患者の中で、最も高頻度にみられる病態は肺炎である。肺炎の重篤・死亡例を多く経験したメキシコ国立呼吸器疾患センターとの共同研究を実現し、重症肺炎の死亡へのリスクファクターについて検討したところ、発症から抗ウイルス薬投与までの日数、呼吸数、P/F比、血清クレアチニン値（入院後3日目）、以上4つの独立した因子が明らかとなった。（工藤）
- 2) 新型インフルエンザ A/H1N1 感染により入院を必要とするような肺炎を合併した患者を対象として、その治療法と予後について検討した。全身性ステロイドは喘鳴を伴う多くの肺炎患者に対する治療薬として使用されていたが、抗ウイルス薬の併用下に、肺炎の治癒過程に対するネガティブな影響は認められなかった。（小林）
- 3) 新型インフルエンザ心筋炎は、頻度は低い致死率が高く、重篤な合併症の1つである。アンケートによる全国調査の結果、2009/10シーズンの新型インフルエンザ心筋炎は25例であったが、2010/11シーズンは4例のみであり、パンデミックシーズンに比して次のシーズンでは大きく減少した。劇症型心筋炎では17例中8例が死亡し、救命には体外式補助循環を必要とした。（浮村）
- 4) 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班では、全国から得られた臨床検体からウイルスを分離し、型・亜型と臨床症状との関連、抗インフルエンザ薬の効果についてリアルタイムに情報を提供している。2010/11シーズンにおいては、A(H1N1)pdm09が最も多く、次いでH3N2、Bの順であり、年齢層別にみると0-9歳、10-19歳のA(H1N1)pdm09感染者が2009/10シーズンと比較して少なかった。（池松）A(H1N1)pdm09の症状は他の季節性A(H3N2)やBよりも強い可能性が示され、また一方では、解熱時間の検討から、A(H1N1)pdm09にはNA阻害薬の効果が高いことが示された。（河合）
- 5) 2009/10、2010/11シーズンに日本各地から採取・分離したインフルエンザウイルス株の薬剤耐性、および耐性変異の解析を行った。2009/10シーズンのA/H1N1pdmは、NA阻害試験により2株が軽度のはずれ値を示した。2010/11シーズンには、A/H1N1pdmの初診時株に5株、A/H3N2に2株の薬剤耐性株が確認され、その中でA/H1N1pdm 2株はオセルタミビル耐性H274Y変異を認めた。（斎藤）

研究分担者

工藤宏一郎 国立国際医療研究センター

J-GRID-NCGM 研究 代表

浮村 聡 大阪医科大学内科学総合診療科 教授

池松秀之 九州大学先端医療イノベーションセンター臨床試験部門 教授

河合直樹 日本臨床内科医会

インフルエンザ研究班長

斎藤玲子 新潟大学大学院医歯学総合研究科

国際感染医学講座公衆衛生分野 教授

## A. 研究目的

2009年、新型インフルエンザ(A/H1N1)は全世界で大流行し、多数の重症者・死亡者を出した。わが国においても、国際的にみると少ないとは言われるものの、基礎疾患を有する者を中心に、多くの重症・死亡例がみられている。また、重症・死亡例の多くはウイルス性肺炎あるいは細菌性肺炎の合併によるものであった。そして、そのような経験をしたにもかかわらず、依然として、肺炎の重症化予防、重症肺炎の有効な治療法の確立はされていない。新型インフルエンザ A/H1N1 の重症・重篤・死亡例の病態と重症化因子を解明することは、今後起こりうる、新たな「新型」インフルエンザパンデミックに備えるという意味で重要であろう。また、頻度は少ないものの致命率の高いインフルエンザ心筋炎について、その診断・治療に関する全国の実態を把握することも重要である。2011年より新型インフルエンザは季節性インフルエンザに移行したが、その移行過程におけるインフルエンザ流行の実態をウイルス学的に解析し、抗インフルエンザ薬の臨床効果を新しい薬剤を含めて検討することは、医療者側にとっても患者側にとっても貴重な情報となるであろう。本研究班では、これらの研究を基盤として新型インフルエンザの重症化要因の究明とともに、薬剤の耐性や有効性など最新情報に基づいた新型インフルエンザの予防・治療・管理方法を確立することを目的としている。

- 1) 新型インフルエンザ(A/H1N1)の発生国であるメキシコにおいて、重症例の中での“死亡”へのリスクファクターを解明し、予後に関係する重症化因子を検討する。さらに、疾患ステージによる診療・治療現場(クリニック、基幹病院、ICU)毎の重症化因子を解明し、抗ウイルス薬、全身性ステロイド薬などを含む治療概略を検討することにより、臨床対応の手引書の作成につなげる。
- 2) 2009/10シーズンと2010/11シーズンにおけるインフルエンザにより入院を要した患者を対象に、その臨床像の推移について検討した。また、2009/10シーズンに新型インフルエンザ(A/H1N1)感染による呼吸器症状のために入院を必要とした患者を対象として、実際に行われた治療方法とその適切性について検討した。
- 3) インフルエンザによる心筋炎は、頻度は低いが致死的になりうる重要な合併症である。インフ

ルエンザ心筋炎の早期診断のための検査法、IABPやPCPSなどの補助循環、ノイラミニダーゼ阻害薬の有用性について検討するために、2009/2010シーズン(大流行時)と2010/2011シーズン(大流行後)におけるインフルエンザH1N1pdm2009心筋炎の全国後ろ向き観察研究を行った。

4) 2010/11シーズンにおいてインフルエンザ患者から分離されたウイルスの型・亜型を決定し、各型・亜型と臨床症状との関連、さらに4種類の抗インフルエンザ薬の使い分けの状況、各亜型における各薬剤の有効性について明らかにする。分離されたインフルエンザウイルス株を用いて薬剤の*in vitro*の効果(IC50)やH275Y変異の有無について検討を行う。

5) 2009-2010、2010-2011、2011-2012シーズンの本邦に於けるインフルエンザ流行状況、流行株の特徴と薬剤耐性の頻度について調査を行う。

## B. 研究方法

- 1) 新型インフルエンザ H1N1 病態及び重症化要因の解明(工藤)

メキシコ国立呼吸器疾患センター(INER)との共同研究により、重症肺炎(人工呼吸器装着患者)の臨床疫学データよりインフルエンザA(H1N1)pdm09による死亡へのリスクファクターを求めた。また、全身性ステロイドの治療について、国立国際医療研究センターに入院を要した肺炎患者を対象に検討し、メキシコ INER における研究成果と比較検討した。各診療ステージでの受診・重症化因子を検討し、各因子に従って、新型インフルエンザの国内臨床体制に応用できる治療方法を検討した。

(倫理面への配慮) 研究プロトコールは、国立国際医療研究センター及びメキシコ国立呼吸器疾患センターの倫理委員会の承認を得た。

- 2) インフルエンザにより入院を要した症例の治療に関する研究(小林)

インフルエンザ感染により2009/10シーズンおよび2010/11シーズンに、国立国際医療研究センターに入院を要した症例を対象に、ウイルスの型・亜型、入院理由、肺炎合併、SpO<sub>2</sub>、入院日数、治療方法、予後についてレトロスペクティブに検討した。2009/10シーズンの新型インフルエンザ(A/H1N1)感染については、とくに喘鳴を伴って発症した肺炎入院患者に対して、全身ステロイドの

投与が適切かどうか焦点を当てて解析した。  
(倫理面への配慮) 研究プロトコールは、「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、倫理審査委員会の承認を得て実施した。

### 3) インフルエンザ心筋炎の全国臨床調査研究 (浮村)

日本循環器学会の新型インフルエンザ心筋炎特別調査委員会との共同で、2009/2010 シーズン (大流行時) と 2010/2011 シーズン (大流行後) におけるインフルエンザ心筋炎比較の全国後ろ向き臨床観察研究をアンケート調査にて行った。インフルエンザ心筋炎の発症機序の解明のため、マウスのインフルエンザ H1N1pdm2009 心筋炎モデルを作成しコクサッキーウイルス B3 心筋炎との比較検討を行った。

(倫理面への配慮) 本臨床調査研究は大阪医科大学での倫理委員会で承認を得、個人情報の保護を行った。また、感染動物実験については動物実験の委員会の承認を得るとともに、感染動物実験専用の施設を用いた。

### 4) インフルエンザ流行における亜型の検討 (池松)

2010-2011 年のインフルエンザ流行期に、症例から採取された臨床検体より、ウイルスの分離培養を実施し、感染したインフルエンザウイルスの型・亜型を、抗血清を用いて HA 法により確定する。亜型の判定に関しては、さらに型特異的なプライマーを用いて PCR 法により同様に確定する。また、治療後において、これらの症例から採取された臨床検体より、同様にウイルスの分離培養および PCR を用いて、ウイルスの残存を検討した。

(倫理面への配慮) 被験者に対しては本研究の目的等を十分に説明し、文書または口頭で同意が得られた患者のみを対象とした。登録基本データには個人の特定につながる情報は記載しなかった。

### 5) 2010-11 年シーズンのインフルエンザ各亜型における症状の解析ならびに抗インフルエンザ薬の使用状況と有効性に関する研究 (河合)

2010-11 年シーズンにおいて流行したインフルエンザ症例について、別途池松らが報告する PCR の検討結果に基づいて、A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B の 3 群に分け、以下の①～③について検討した。  
①各(亜)型群における最高体温、および迅速キットによる診断確定時における各症状の保有率を

全年齢および年齢層別に検討した。②キットによりインフルエンザと診断された患者における NA 阻害薬の使用状況を調査した。③各ウイルス型、薬剤における薬剤感受性、解熱時間を検討し、かつ解熱時間等に対する影響因子を検討した。

(倫理面への配慮) 被験者に対しては本研究の目的等を十分に説明し、文書または口頭で同意が得られた患者のみを対象とした。

### 6) 2009-2012 年本邦におけるインフルエンザ流行と薬剤耐性 (齋藤)

2009/10 シーズン、2010/11 シーズンに日本各地の 7 県 13 医療機関に受診した患者から鼻腔ぬぐい・鼻腔吸引液または鼻腔・咽頭ぬぐい液を採取し、新潟大学に輸送後、リアルタイム PCR を用いてインフルエンザの型・亜型を決定した。さらに、選択した株で、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビルに対して MUNANA を用いた蛍光法による NA 阻害剤感受性検査を行った。各シーズン、各型・亜型、4 剤の薬剤毎に、ウイルス株の IC<sub>50</sub> 値から外れ値を定義し、その値を超えたものを耐性と判定した。オリジナル臨床検体については NA 遺伝子におけるシークエンス解析を行った。

(倫理面への配慮) 検体採取と患者情報聴取にあたり、各医療機関にて患者に十分な説明を行い、新潟大学医学部倫理委員会で承認を受けている。

## C. 研究結果

### 1) 新型インフルエンザ H1N1 病態及び重症化要因の解明 (工藤)

インフルエンザ A(H1N1)pdm09 感染による重症肺炎で、INER に 2009 年 3 月～2010 年 3 月の間に入院し、人工呼吸器管理を必要とした 76 例 (年齢中央値 40 歳、男性 52 例) を解析の対象とした。死亡者は 28 例で、死亡へのリスク因子をロジスティック回帰分析により求めたところ、オセルタミビル投与までに要した日数が 7 日以上、ICU 入室時の呼吸数が 25 回/分以上、人工呼吸器管理下での PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F 比) が 100 以下、ICU 入室から 3 日目のクレアチニン値が 1.2 mg/dL 以上、という 4 つの因子が検出された。ROC 曲線を用いたリスク因子の感度-特異度測定では、AUC が 0.85 であった。

疾患ステージによる診療・治療現場毎の予後に関係する重症化因子と治療方法について、既に報

告されている各国からの論文の検証を行った。治療アルゴリズムの基となるべく、診療ステージ毎のリスクファクターと治療内容を検討し、フローチャートを作成した。

## 2) インフルエンザにより入院を要した症例の治療に関する研究 (小林)

インフルエンザ感染により国立国際医療研究センターに入院を要した症例は 2009/10 シーズンでは 104 名 (15 歳未満 89.2%)、2010/11 シーズンでは 43 名 (15 歳未満 76.7%) であり、入院理由については、両シーズンとも呼吸器系 (肺炎、喘息など)が多かったが (2009/10 シーズン 72%、2010/11 シーズン 65%)、肺炎合併率は 2009/10 シーズンでは 57.6%に対し、2010/11 シーズンでは 27.6%と少なかった。2010/11 シーズンでは前シーズンに比べて、SpO<sub>2</sub> が高く、喘息症状のある例が少ない傾向がみられた。

2009/10 シーズンにおける肺炎患者 58 例をステロイド投与群、非投与群に分けて比較すると、ステロイド投与群では喘鳴がみられ、SpO<sub>2</sub> が低く、酸素投与の必要な例が多く、ステロイドは呼吸状態の悪い例で多く使われていた。ステロイド投与群と非投与群の比較をすると、入院から解熱までの時間、入院期間、ともにログランク検定では有意な差はみられなかった。この結果は、全身性ステロイドの投与は肺炎の治療経過に悪影響を及ぼしてはいないことを示唆している。

## 3) インフルエンザ心筋炎の全国臨床調査研究 (浮村)

今回の調査で全国の 360 施設から回答を得た。2009/2010 シーズンのインフルエンザ心筋炎 (H1N1pdm2009) は 25 例 (男性 17 例、女性 8 例、平均年齢 40±20 歳)であったのに対し、2010/2011 シーズンは 4 例 (男性 1 例、女性 3 例、平均年齢 45±15 歳)のみであった。生検あるいは剖検にて組織学的に心筋炎と確定診断が得られたのは 9 例であったが、組織学的所見 (心筋細胞壊死、心筋細胞変性、炎症性細胞浸潤、間質浮腫、線維化など)は比較的軽度であった。心電図変化については ST-T 変化が最も高頻度に認められ、致死的不整脈を 7 例で認めた。血液検査では CPK、トロポニンなどの心筋逸脱酵素の上昇を認め、2 例を除いて心臓超音波検査における心筋収縮力の低下を認めた。治療に関しては 1 例を除き抗インフルエンザ薬が早期に投与された。

劇症型は総計 17 例 (男性 12 例、女性 5 例、平均年齢 33±19 歳) でそのうち 8 例が死亡した。2009/2010 シーズンのインフルエンザ劇症型心筋炎は 15 例であったのに対し、2010/2011 シーズンは 2 例のみであった。13 例で IABP あるいは PCPS などの体外式補助循環が単独ないし併用で使用され、このうち 9 例で救命でき 4 例が死亡した。非使用の 4 例は全例が死亡した。人工呼吸器は 15 例で使用された。

マウス心筋炎モデルにおいて H1N1pdm2009 心筋炎の組織像は心膜直下あるいは血管周囲に限局した心筋炎病巣を認めるのみで病変は限局し、組織学的にはリンパ球浸潤が主体で季節性 H1N1 心筋炎と大きな差異は認めなかった。

## 4) インフルエンザ流行における亜型の検討 (池松)

2009-2010 年流行期に分離されたウイルスは 100%が A (H1N1) pdm09 であったが、23 年度 5 月までの 2010-2011 年流行期においては、A (H1N1) pdm09、H3N2、B の混合流行で A (H1N1) pdm09 が最も多く、次いで H3N2、B の順であった。年齢別にみると、2009-2010 年流行期は A (H1N1) pdm09 が 10-19 歳の年齢層で著しく患者が多かったが、2010-2011 年流行期においては、その年代での患者数は減少していた。20 歳以上の年齢層での報告数には大きな違いは認められなかった。結果として 2010-2011 年流行期は A (H1N1) pdm09 での成人の占める割合が高くなっていった。オセルタミビルに対する IC<sub>50</sub> 値が著しく高いウイルスが 2 例より分離されており、この 2 例はペラミビルに対する IC<sub>50</sub> も高値を示していた。その NA の部分塩基配列を決定したところ H275Y 変異が確認された。

## 5) 2010-11 年シーズンのインフルエンザ各亜型における症状の解析ならびに抗インフルエンザ薬の使用状況と有効性に関する研究 (河合)

最高体温については、16 歳以上では各 (亜) 型で差はなかったが、15 歳以下では 39℃超の患者割合は A (H1N1) pdm09 が 71.6%と最も高く、以下 A (H3N2) の 45.5%、B 型の 33.3%の順であった。診断確定時に A (H1N1) pdm09 では、咳、筋肉痛、倦怠感などの全身症状の保有率は H3N2 や B よりも有意に高かった。

NA 阻害薬の使用状況は年齢層で大きく異なった。9 歳以下と 60 歳以上ではオセルタミビルが最も多く使用され、10 歳代はザナミビル、ついでラ

ニナミビルが多く使用された。また 20～59 歳ではラニナミビルが最も多く使用され、ついでオセルタミビルが使用された。

各(亜)型における解熱時間は 4 種類の NA 阻害薬ともに A(H1N1)pdm09 で最も短く、オセルタミビル、ラニナミビルでは B で最も長い傾向が示された。また各 NA 阻害薬に対する IC<sub>50</sub> はザナミビル、ペラミビル、ラニナミビルのいずれでも A(H1N1)pdm09 で最も低く、B で最も高かった。解熱時間に有意に影響する影響因子は(亜)型、最高体温であり、発熱時間(発症～解熱)に有意に影響する因子としてはこの 2 因子にさらに発症～投与開始までの経過時間が加わったが、NA 阻害薬の種類を含めた他の因子は有意な影響を示さなかった。

#### 6) 2009-2012 年本邦におけるインフルエンザ流行と薬剤耐性(齋藤)

2010-2011 シーズンに 7 道府県の医療機関に受診した患者から 1278 株の臨床検体を採取した。分離した 972 株のウイルス株は、A 型は A/H1N1pdm が 414 株、A/H3N2 が 525 株、B 型は 33 株であった。2009-2010 年シーズンの A/H1N1pdm では、オセルタミビル耐性に相当する NA 遺伝子 275 位の変異 His→Tyr を持つ株は確認されなかった。2010-2011 年シーズンに分離した A/H1N1pdm は、414 株中 2 株(0.48%)に H275Y 変異をもつオセルタミビル耐性株がみられた。

NA 阻害試験の結果、2009-2010 年シーズンでは A/H1N1pdm の 2 株が軽度のはずれ値を示した。この 2 株にはそれぞれ NA 遺伝子に I221T 変異と M241I 変異が確認された。2010-2011 年シーズンでは、A/H1N1pdm の初診時株に 5 株、A/H3N2 に 2 株の薬剤耐性株が確認された。その中で、オセルタミビル耐性 H274Y 変異をもつウイルス株は、A/H1N1pdm で 2 株確認された。A/Hyogo/10K291/2011 株は、ペラミビル、オセルタミビルに対して最も高いはずれ値を示し(各 IC<sub>50</sub> 値:37.09nM、443.95nM)、ザナミビルに対してもわずかではあるがはずれ値を示した(IC<sub>50</sub> 値:0.54nM)。また、A/Kyoto/10K124/2011 株もペラミビルとオセルタミビルに対して高いはずれ値を示した。

#### D. 考察

##### 1) 新型インフルエンザ H1N1 の病態把握と重症化要因の解明

###### ① インフルエンザ肺炎の重症化因子

インフルエンザ A(H1N1)pdm09 の重症化因子を検討するに際し、わが国ではデータ解析に十分な症例数を得られないため、多くの重症例を経験したメキシコ INER の症例を対象に、重症化と死亡へのリスクファクターを検討した。INER のインフルエンザ A(H1N1)pdm09 による死亡者は、入院時に重症肺炎であり ARDS の後期に至っている例が多かった。ロジスティック回帰分析により、死亡の独立要因は、「発症から抗ウイルス薬投与までの日数」、「呼吸数」、「P/F 比」、「血清クレアチニン値(入院後 3 日目)」であった。先の研究成果で、抗ウイルス薬の早期投与がインフルエンザ肺炎の重症化を減少し、肺炎の発症を抑えることを報告したが、本結果により、さらに早期治療介入(抗ウイルス薬投与)の重要性が確認された。また、「呼吸数」、「P/F 比」が死亡への有意因子とされたことより、心肺障害への早期治療介入(人工呼吸器管理、心機能への配慮と治療等)の重要性が示された。また、重症になった場合に多臓器不全に陥らないように全身管理が死亡へのリスクを減少させることが示された。

###### ② 入院を要した肺炎症例の治療

2009/10 シーズンの新型インフルエンザにより入院を必要とした肺炎症例については、全身性ステロイドは喘鳴を伴う肺炎では 93.3%に投与されていたが、喘鳴のない肺炎でも 64.3%に投与されていた。肺炎患者をステロイド投与群と非投与群に分けて検討すると、全身性ステロイドは呼吸状態の悪い例に使用されていることが明らかとなった。しかし、ステロイド投与群では呼吸不全が強いにもかかわらず、解熱時間、および入院日数に関してはステロイド非投与群との間に差はみられなかった。このことは、全身性ステロイドの使用はインフルエンザの治癒過程に悪影響を与えていないことを示している。喘鳴を伴う肺炎患者において、全身性ステロイドの投与は、抗ウイルス薬の併用下において、肺炎に対するネガティブな影響は認められず、肺炎の重症化防止に役立った可能性が示唆された。2010/11 シーズンでは肺炎による入院患者は減少し、誘発される喘息の重症度も軽症化していることが示唆された。このことは、新型インフルエンザ(A/H1N1)の流行頻度が減少したことと関連している可能性がある。

###### ③ インフルエンザ心筋炎

昨年度の研究では 15 例の H1N1pdm2009 心筋炎

の検討を行い、H1N1pdm2009 インフルエンザでは、季節性に比して心筋炎合併が高頻度である可能性が示唆された。今回は 2009/2010 シーズン（大流行時）と 2010/2011 シーズン（大流行後）の比較を行ったところ、2009-2010 シーズンの H1N1pdm2009 インフルエンザ心筋炎は 25 例（劇症型は 15 例）であるのに対し、2010-2011 シーズンは 4 例（劇症型は 2 例）のみであった。従ってインフルエンザ H1N1pdm2009 心筋炎はパンデミックシーズンに比して次のシーズンでは大きく減少することが明らかとなった。

心筋炎の確定診断は心筋生検により行いうるが、今回の H1N1pdm2009 インフルエンザでは、臨床的な重症度に比し組織所見は比較的軽度であった。また、マウスのインフルエンザ心筋炎モデルもやはり組織所見は軽度でヒトと同様であり、インフルエンザウイルスの心臓親和性は高くないと考えられる。その発症機序として、インフルエンザ感染によりトリプシンが心臓の血管内皮細胞で活性化し、それに引き続いておこる炎症性サイトカインがインフルエンザ心筋炎発症に関与するという仮説が有力と考えられる。

今回の検討では IABP や PCPS などの体外補助循環を要した重症患者 13 例のうち 9 例で救命でき、体外補助循環を使用しなかった劇症型では 4 例すべてが死亡した。従って心筋炎の急性期に急速な循環動態の悪化を認める場合は補助循環の使用を躊躇すべきでなく、循環器専門病院への速やかな紹介が必要と考える。

## 2) インフルエンザ流行における型・亜型および薬剤耐性、薬物治療効果のモニタリング

### ① インフルエンザ流行における亜型の検討

2009-2010 年流行期は A(H1N1)pdm09 以外の A 型の亜型のウイルスはほとんどみられず、前年度のオセルタミビル耐性 A(H1N1) 型(ソ連型)や H3N2 型ウイルスは消失の可能性もあると考えられた。しかし、2010-2011 年流行期においては、オセルタミビル耐性 A(H1N1) 型は分離されなかったが、H3N2 型が再び分離されるようになった。

2009-2010 年流行期は分離されたウイルスはすべて A(H1N1)pdm09 であり、その年齢分布をみると 10-19 歳の患者が非常に多かった。一方、2010-2011 年流行期に A(H1N1)pdm09 が分離された患者の年齢分布をみると、前年度に比較して 10-19 歳の患者割合が大きく低下していた。10-19 歳

での流行前の A(H1N1)pdm09 に対する HI 抗体価 40 倍以上の率が高いことが報告されており、この年齢層における感染者の減少に関連のある要因であったかもしれない。

NA 阻害薬に対する耐性ウイルスの出現は非常に重要な問題であるが、2010-2011 年流行期には、A(H1N1)pdm09 にのみオセルタミビルに対する IC<sub>50</sub> 値が著しく高いウイルスが 2 株分離されたのみであり、治療薬の選択に与える影響は大きくないと思われた。

### ② 抗インフルエンザ薬の使用状況と臨床効果

2009-10 年シーズンに流行した A(H1N1)pdm09 の症状は前 2 シーズン(2007-08, 2008-09) の A(H1N1) ソ連型と比較して、各症状の保有率は同じか低い傾向がみられたが、今回の平成 23 年度の研究では A(H1N1)pdm09 患者の最高体温や全身症状の保有率等が従来の季節性の A(H3N2) や B よりもむしろ高いことが示唆された。同じウイルス(亜)型でもウイルス増殖(ウイルス量)やサイトカイン産生等がシーズンや年齢層などで異なることが考えられる。

NA 阻害薬は幼小児や高齢者では吸入が困難なことからオセルタミビルが主に使われ、10 代ではオセルタミビルが原則使用禁となっていることから吸入薬が主に使用された。20~59 歳の壮年層では 1 回吸入で治療が完結するラニナミビルが多く使用された。

IC<sub>50</sub> は A(H1N1)pdm09 で低く、B で高い傾向にあり、これは解熱時間が A(H1N1)pdm09 で短く、B で長い傾向にあることとほぼ一致すると思われた。また、この解熱時間には NA 阻害薬の種類よりも、(亜)型や最高体温の方が有意な影響を示すことが示唆された。

### ③ インフルエンザ流行と薬剤耐性

2009-2010 年シーズンの薬剤耐性については、初診時に採取された新型インフルエンザから NA 遺伝子 H275Y 変異株はみつからなかった。NA 阻害試験で定義したはずれ値以上の IC<sub>50</sub> 値を示したウイルス耐性株は、2009-2010 年シーズンに 2 株、2010-2011 年シーズンに 7 株確認された。2010-2011 年シーズンの A/H1N1pdm ウイルスの A/Hyogo/10K291/2011 株は、ウイルス分離株とオリジナルの臨床検体にオセルタミビル耐性 H274Y 変異が確認された。このウイルス株はタミフルに対して、感受性株より数百倍も IC<sub>50</sub> 値が高く、さ



らに、ペラミビルに対しても感受性株より IC<sub>50</sub> 値が数百倍高かった。H274Y 変異があると、ペントキシル基がウイルス NA 疎水性ポケットへ結合することを妨げるため、薬剤が結合できない。このため、H274Y 変異をもつ株はペントキシル基をもつオセルタミビルとペラミビルに対して耐性となり、IC<sub>50</sub> 値が上昇したと考えられる。ザナミビルとラニナミビルはペントキシル基をもたず、グアニジン基により結合するので、このアミノ酸変異の影響を受けにくいと考えられる。

オセルタミビル耐性 H274Y 変異をもつ A/H1N1pdm09 ウイルスの頻度は低い、季節性 A/H1N1 のようにオセルタミビル耐性 H274Y 変異が流行する可能性がある。したがって、今後も H274Y 変異を持つ耐性株の薬剤耐性サーベイランスを続ける必要があると考えられる。

#### E. 結論

- 1) 新型インフルエンザ肺炎の死亡への要因として、発症から抗ウイルス薬投与までの日数、呼吸数、P/F 比、血清クレアチニン値（入院後 3 日目）、以上 4 つの独立因子が明らかとなった。
- 2) 新型インフルエンザ A/H1N1 感染による喘鳴を伴う肺炎患者において、全身性ステロイドの投与は、抗ウイルス薬の併用下において、肺炎に対するネガティブな影響は認められなかった。
- 3) 新型インフルエンザ心筋炎は 2009-10 シーズンでは 25 例であったが、次のシーズンは 4 例と大きく減少した。劇症型心筋炎では 17 例中 8 例が死亡し、救命には体外式補助循環を必要とした。
- 4) 2010-2011 年のインフルエンザ流行期においては、A(H1N1)pdm09 が最も多く、次いで H3N2、B の順であり、年齢層別にみると 0-9 歳、10-19 歳での A(H1N1)pdm09 感染者が 2009-2010 年流行期と比較して少なかった。
- 5) 2010-11 年シーズンにおいて、A(H1N1)pdm09 の症状は他の季節性インフルエンザ A(H3N2) や B よりも強い可能性が示され、また一方では、解熱時間の検討から、A(H1N1)pdm09 には NA 阻害薬の効果が高いことが示された。
- 6) 2010-2011 年シーズンには、A/H1N1pdm の初診時株に 5 株、A/H3N2 に 2 株の薬剤耐性株が確認された。その中で、オセルタミビル耐性 H274Y 変異をもつウイルス株は、A/H1N1pdm で 2 株確認された。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Kudo K, Takasaki J, Manabe T, Uryu H, Yamada R, Kuroda E, Kobayashi N, Matsushita T. Systemic corticosteroids and early administration of antiviral agents for pneumonia with acute wheezing due to influenza A(H1N1)pdm09 in Japan. *PLoS ONE* 2012; 7(2):e32280.
- ② Higuera Iglesias AL, Kudo K, Manabe T, Corcho Berdugo AE, Corrales Baeza A, Alfaro Ramos L, Guevara Gutiérrez R, Manjarrez Zavala ME, Takasaki J, Izumi S, Shimbo T, Bautista E, and Perez Padilla JR. Reducing occurrence and severity of pneumonia due to pandemic H1N1 2009 by early oseltamivir administration: A retrospective study in Mexico. *PLoS ONE* 2011; 6(7): e21838.
- ③ Manabe T, Higuera Iglesias AL, Vazquez Manriquez ME, Alfaro Ramos L, Leticia Valadez MEM, Takasaki J, and Kudo K. Socioeconomic factors influencing hospitalized patients with pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 in Mexico. 2012 submitted.
- ④ Kudo K, Higuera Iglesias AL, Manabe T, Vazquez Manriquez ME, Zavala Manjarrez ME, Takasaki J, and Perez Padilla JR. Systemic corticosteroid and factors to mortality in patients with ARDS due to influenza A(H1N1)pdm09 in Mexico. 2012 submitted.
- ⑤ Kawakami C, Murata T, Nitta M, T Higashiyama, Takahashi N, Ukimura A, Tamai H. Clinical predictors of pneumonia in pandemic influenza virus infection in H1N1pdm pandemic period. *Bull of Osaka Medical College*. 57(1): 9-16, 2011.
- ⑥ JCS Joint Working Group. (Chair: Izumi T) Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ J*. 75(3): 734-743, 2011.
- ⑦ Takeuchi I, Imaki R, Inomata T, Soma K, Izumi T. MRI is useful for diagnosis of H1N1 fulminant myocarditis. *Circ J*. 74(12):

2758-2759, 2010.

- ⑧ Ikematsu H, Kawai N, Kashiwagi S. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 season in Japan. *J Infect Chemother* (in press).
- ⑨ Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Kondou K, Hirotsu N, Kawashima T, Maeda T, Tanaka O, Doniwa KI, Iwakuni O, Egashira K, Yamaji K, Kashiwagi S. Persistence of pandemic influenza H1N1 virus in young patients after oseltamivir therapy in the 2009-2010 season: a comparison with seasonal H1N1 with or without H275Y mutation. *J Infect Chemother*. 2011 Dec 23. (DOI 10.1007/s10156-011-0314-2)
- ⑩ 浮村 聡, 神崎裕美子, 出口寛文: インフルエンザ感染と心筋炎. *呼吸と循環*. 59(4):401-408, 2011.
- ⑪ 池松秀之: 吸入型抗インフルエンザ薬ザナミビルの吸入後早期における臨床効果の検討—無作為化オープンラベル試験—日本臨床内科医学会誌: 26:215-219, 2011.
- ⑫ 河合直樹, 廣津伸夫, 池松秀之: インフルエンザ診療マニュアル 2011-2012 年シーズン版. インフルエンザ研究班編集 (柏木征三郎, 岩城紀男監修). *日本臨床内科医学会誌* 26 巻 2 号臨時付録, 2011.
- ⑬ 河合直樹, 岩城紀男, 池松秀之, 柏木征三郎: 近年の H1N1 型の症状経過とウイルス学的検討. H1N1pdm を中心として. *インフルエンザ* 12:157-163, 2011.
- ⑭ 河合直樹, 池松秀之, 柏木征三郎: 2010-2011 年インフルエンザ流行状況と治療の有効性. *Clinic Magazine* 506:9-13, 2011.
- ⑮ 河合直樹: インフルエンザの流行状況とワクチン, 抗インフルエンザ薬の有用性について. *日本臨床内科医学会誌* 26(4):101-106, 2011.
- ⑯ 河合直樹, 池松秀之, 柏木征三郎: インフルエンザ診療マニュアル 2011-2012 年シーズン版. *Guideline digest* vol. 51.
- ⑰ 河合直樹, 池松秀之, 柏木征三郎: 今シーズンにおける抗インフルエンザ薬の使い方. *日経メディカル* 2012 年 1 月号 141-143.

## 2. 学会発表

- ① Ukimura A, Izumi T: Myocarditis Associated

with Influenza A(H1N1)pdm in Japan: Featured research Session, The 75<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Aug. 2-3, 2011 Yokohama.

- ② Takasaki J, Manabe T, Uryu H, Yamada R, Jodai T, Izumi S, Kuroda E, Kobayashi N, Kudo K. Risk factors and successful treatment approach for hospitalized patients due to Pandemic H1N1 2009 in Japan. 16th Congress of the APSR. (Shanghai, China). Nov, 2011.
- ③ 浮村 聡, 東山智宣, 鈴木 薫, 中野隆史, 村尾 仁: 新型インフルエンザ A(H1N1)2009 対策としてのオセルタミビル予防内服の副作用とワクチン接種の副反応に関する調査結果. 第 85 回日本感染症学会, 東京, 2011 年 4 月.
- ④ 浮村 聡: パンデミック (H1N1)2009 によるインフルエンザ心筋炎の病像. 第 59 回日本化学療法学会, 札幌, 2011 年 6 月.
- ⑤ 池松秀之: インフルエンザにおける迅速診断キットの成績と HI 抗体価測定の成績. 第 25 回日本臨床内科医学会, 札幌, 2011 年 9 月.
- ⑥ 池松秀之: 2010/11 年シーズンのインフルエンザウイルス株に対する抗インフルエンザウイルス薬の感受性について. 第 81 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 北九州, 2011 年 10 月.
- ⑦ 河合直樹: インフルエンザの流行状況とワクチン, 抗イ薬の有用性について. 第 25 回日本臨床内科医学会, 札幌, 2011 年 9 月.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 新型インフルエンザH1N1 病態及び重症化要因の解明

インフルエンザ肺炎の臨床及び治療の手引きの作成

研究分担者 工藤 宏一郎 国立国際医療研究センター J-GRID-NCGM 研究 代表  
複十字病院 診療アドバイザー  
研究協力者 小林 信之 国立国際医療研究センター 呼吸器内科医長  
高崎 仁 国立国際医療研究センター 国際疾病センター/呼吸器内科  
間辺 利江 国立国際医療研究センター 国際疾病センター  
Anjarath Lorena Higuera Iglesias National Institute of Respiratory Diseases  
María Eugenia Vázquez Manríquez National Institute of Respiratory Diseases

### 研究要旨

2009年メキシコで発生した新型インフルエンザ（Influenza A(H1N1)pdm09）について、これまでの諸外国から、ウイルス感染を受けた大多数においては、一過性・軽症で済むのに対し、感染者のうち基礎疾患を有する者を中心として重症例が認められ、わが国においても同様の傾向が認められた。本研究では、発生国メキシコにおける重症肺炎の臨床および病理検討を基盤として、新型インフルエンザの重症化要因を究明し、今後のわが国における新型インフルエンザの臨床対応、重症肺炎に対する有効な治療方法を確立し、将来の『新型インフルエンザ重症肺炎の臨床対応手引き』を作成する。

### A. 研究目的

人類は2009年新型インフルエンザのアウトブレイクを経験した。幸いにも我が国では予想された被害よりは軽かったという総括がなされているが、重症・死亡例は国際的にみると少ないと言われる程ではなかった。また、重症・死亡例の多くは肺炎によるものであった。そして、そのような経験をしたにも関わらず、依然として肺炎の予防、重症化予防、重症肺炎の有効な決定的な治療法の確立はされていない。そこで、インフルエンザA(H1N1)pdm09の重症・重篤・死亡例と合併症との関係を分析し、その病態解明することは、今後起こりうる、新型インフルエンザパンデミックに備えることは重要であろう。インフルエンザA(H1N1)pdm09の重症・重篤・死亡例は、わが国では少なかつた事を受け、発生国で、初期には重篤・死亡例を多く経験したメキシコの高度医療研究機関であるメキシコ国立呼吸器疾患センター（INER）<sup>1)</sup>と共同研究を実施し、重症肺炎の臨床及び病理検討を行うと共に、世界各国からの報告を検証し、インフルエンザA(H1N1)pdm09の重症化の要因を究明した。これらから、今後のインフルエンザにおける重症肺炎の有効な治療方法の確立を図り、我が国でのインフルエンザ重症肺炎の治療マニュアルの作成を目的とした。

初年度の研究では、パンデミック期間中 INER を受診し、RT-PCR でインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ウイルスが確定された 442 例（内、入院 241）について、重症肺炎に寄与するリスクファクターについて研究し、早期診断、早期治療の重要性が確認された[1]。更に、死亡例について病理像の検証を行い、病態は重症肺炎あるいは ARDS で、病理像の特徴はウイルス感染による DAD (Diffuse Alveolar Damage) と細気管支炎で、更に肺胞出血、基礎疾患の合併や細菌性感染（肺炎）も死因に寄与していた例もみられた。

本年度は更に研究を展開させ、重症例（人工呼吸器装着患者）の中での“死亡”へのリスクファクターを解明し、各病態からこれまでの多くの研究論文も参考にしながら、その後の予後に関係する重症化因子を検討した。更に、疾患ステージによる診療・治療現場（クリニック、基幹病院、ICU）毎の重症化因子を解明し、また、抗ウイルス薬、全身性ステロイド薬などを含む治療概略を検討した。それらにより臨床対応の手引書、診断・治療アルゴリズムの作成につなげた。

### B. 研究方法

研究 I. INER との共同研究により、重症例についての臨床疫学データを照らし合わせることによ

りインフルエンザA(H1N1)pdm09による死亡へのリスクファクターを検討した。研究Ⅱ. 国立国際医療研究センター(NCGM)にインフルエンザA(H1N1)pdm09感染によって入院した患者へ全身性ステロイド療法の治療の効果を検討した。全身性ステロイドの治療については、メキシコ INERでの研究成果と比較検討した。研究Ⅰ、Ⅱの成果、全身性ステロイド治療の検討、及びこれまでの研究論文等を検証し、各診療ステージでの受診・重症化因子を検討し、各因子に従って、新型インフルエンザの国内臨床体制に応用出来る治療方法を検討した。

#### 研究Ⅰ. 臨床疫学研究 (死亡因子の検討)

- 研究デザイン：後ろ向き研究
- 研究対象 (次の①～④全てに該当する症例)
  - ① インフルエンザA(H1N1)pdm09感染による重症肺炎で、INERに2009年3月～2010年3月の間に入院した76例。
  - ② 人工呼吸器管理を必要とした。
  - ③ RT-PCRにて、インフルエンザA(H1N1)pdm09ウイルス陽性と確定された。
  - ④ オセルタミビルによる治療を受けた。
- 定義：
  - 重症肺炎：胸部レントゲン画像にて肺浸潤影を呈し、人工呼吸器管理を必要とした例。
  - ARDS (急性呼吸窮迫症候群)：P/F比 $\leq$ 200
  - ALI (急性肺障害)：P/F比 $>200 - \leq 300$
  - 肥満：BMI $\geq 30$

#### 研究Ⅱ. インフルエンザ肺炎への全身性コルチコステロイド治療の検討の為の臨床疫学研究

- インフルエンザA(H1N1)pdm09による肺炎患者への全身性コルチコステロイド治療の有効性の検討と国際比較。
- 研究対象
 

NCGMにインフルエンザA(H1N1)pdm09感染と診断されて、2009年5月～2010年3月の間に入院した89例。全ての症例は抗ウイルス剤(オセルタミビル又はザナミビル)の治療を受けた。(小林信之分担研究の項を参照)

倫理委員会の承認を得た。全ての患者またはその家族から書面にて、インフォームドコンセントを得た。

#### C. 研究結果

##### 研究Ⅰ. 重症化因子検討の為の臨床疫学研究 (メキシコ INER)

##### 1) 研究対象者の背景

n=76 (内、死亡:28(31.6%))

- 年齢分布：
  - 中央値 40.0 歳 (IQR, 32.3-50.8 歳)
- 性別：男性 52(68.4%)、女性 24(31.6%)
- 基礎疾患 1つ以上を持つ：36 (47.4%)
- 肥満：41(53.9%)
- 喫煙：41(53.9%)
- アルコール依存症：61 (80.3%)

##### 2) ICU入院時の臨床症状及び検査値の生存・死亡例の比較

	回復 (n=48)	死亡	p 値
症状等, no. (%)			
発熱 ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ )	43 (89.6)	27 (96.4)	0.404
筋痛	32 (66.7)	13 (46.4)	0.096
呼吸困難	48 (100.0)	26 (92.9)	0.133
咳	34 (70.8)	21 (75.0)	0.794
喀血	5 (10.4)	2 (7.1)	1.000
嘔吐	2 (4.2)	3 (10.7)	0.351
下痢	5 (10.4)	3 (10.7)	1.000
収縮期血圧 (<100 mmHg)	9 (18.8)	10 (35.7)	0.110
拡張期血圧 (<60 mmHg)	5 (10.4)	9 (32.1)	0.030
心拍数 (<80 /分)	37 (77.1)	24 (35.7)	0.755
呼吸数 ( $\geq 25$ )	18 (37.5)	17 (60.7)	0.050
異常呼吸音-crackle	38 (79.2)	27 (96.4)	0.047
SpO <sub>2</sub> ( $\leq 80\%$ )	20 (41.7)	17 (60.7)	0.154
検査値, 中央値 (IQR)			
白血球 ( $10^3/\mu\text{L}$ )	6.15 (4.38-12.48)	7.50 (3.10-8.60)	0.955
ヘモグロビン (g/dL)	14.5 (12.8-15.5)	14.6 (12.7-15.6)	0.754
血小板 ( $10^3/\mu\text{L}$ )	156.3 (63-346)	156 (58-480)	0.754
ナトリウム (mEq/L)	138 (129-151)	140(128-150)	0.151
カリウム(mEq/L)	4.2 (1.6-5.6)	4.5 (2.6-8.2)	0.093
BUN (mg/dL)	14.0 (11.0-21.0)	19.0 (17.0-35.0)	0.008
クレアチニン (mg/dL)	0.9 (0.8-1.1)	1.1 (0.9-1.3)	0.014
LDH(mg/dL)	592 (379-604)	758(328.5-836.5)	0.057
ALP (mg/dL)	93.8 (66.0-163.1)	112.3 (94.7-119)	0.256
AST (mg/dL)	67.5(33.2-107.7)	60.5 (45.5-121.5)	0.690
PT-INR	1.13 (1.07-1.20)	1.12(1.04-1.20)	0.666
臓器不全, 中央値 (IQR)			
APACHE2 score	12.5 (9.3-18.0)	18 (14.3-26.3)	0.008
Glasgow	14.0 (7.0-15.0)	7.0 (6.5-12.5)	0.595

#### (倫理面への配慮)

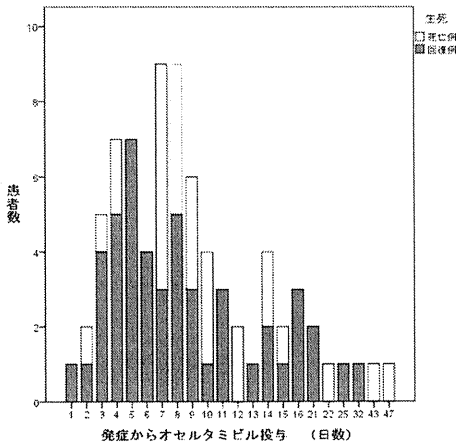
研究プロトコールは、それぞれ国立国際医療研究センター及びメキシコ国立呼吸器疾患病院の

3) 臨床経過及び治療

①入院、治療までに要した日数

○症状発生から 一日数 (IQR)

- ICU 入院まで (p=0.367)  
回復例：6.0(4.0-8.8)  
死亡例：7.0(5.3-9.8)
- 人工呼吸器管理まで (P=0.642)  
回復例：6.5(5.0-11.0)  
死亡例：9.0(7.0-14.5)
- オセルタミフル投与まで (P=0.159)  
回復例：6.0(4.0-11.0)  
死亡例：9.0(7.0-14.0)



②入院日数 (p<0.001)

回復例：25.0(17.0-34.3)

死亡例：11.5(8.5-18.8)

③ICU 入院時の呼吸器状態

- P/F 比 (p<0.001)  
回復例：132.7 (88.5-228.1)  
死亡例：71.7 (58.6-96.2)
- FiO2, % (p=0.001)  
回復例：52.5 (21.0-100.0)  
死亡例：95.0 (70.0-100.0)
- PEEP, cm H<sub>2</sub>O (p=0.016)  
回復例：14.0 (10.0-16.0)  
死亡例：15.0 (15.0-20.0)

④臨床検査値 (ICU 入院、入院後 3 日目)

○LDH 値(mg/dL) - 中央値 (IQR)

[入院時] p=0.057

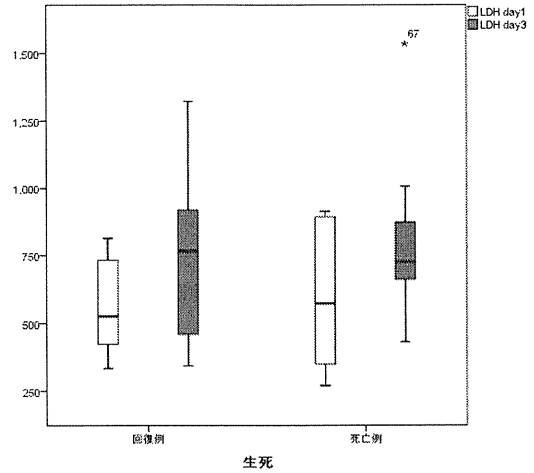
回復例：797.5 (565.3-1347.0)

死亡例：1182.0 (758.0-1809.0)

[3 日目] p=0.252

回復例：845.0 (459.0-939.0)

死亡例：772.5 (669.0-1514.3)



○血清クレアチニン値(mg/dL) - 中央値 (IQR)

[入院時] p=0.014

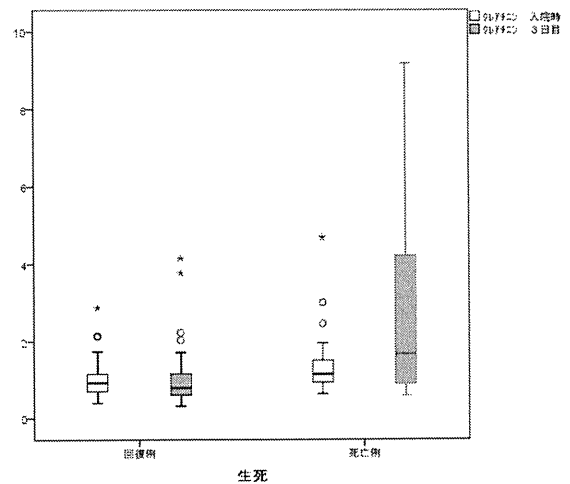
回復例：0.9 (0.8-1.1)

死亡例：1.1 (0.9-1.3)

[3 日目] p<0.001

回復例：0.77 (0.48-1.19)

死亡例：1.34 (0.72-2.43)



⑤細菌感染

- 呼吸器系感染(喀痰気道吸引液) - no. (%) p=0.636

回復例：20 (41.7)

死亡例：10 (35.7)

- 敗血症 (血液培養) - no. (%) p=0.425

回復例：11 (22.9)

死亡例：9 (32.1)

⑥インフルエンザ A (H1N1) pdm09 感染による死亡へのリスク因子—ロジスティック回帰分析

	係数	標準誤差	P 値	オッズ比	95% 信頼区間
定数	-4.266	1.023	0.000	0.014	
オセルタミフル投与までの日数*	1.970	0.850	0.021	7.169	1.354-37.945
呼吸数†	1.284	0.655	0.050	3.612	1.001-13.033
P/F 比‡	1.522	0.633	0.016	4.583	1.327-15.835
クレアチニン§	2.124	0.694	0.002	8.367	2.149-32.577

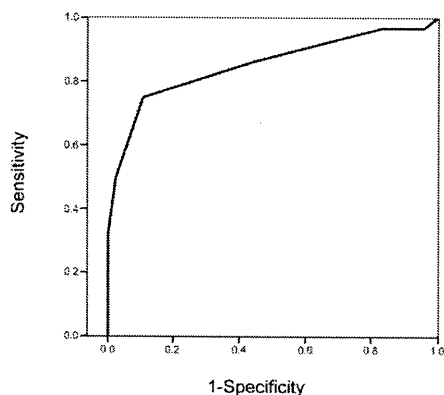
\*オセルタミフル投与までに要した日数 7 日以上

† ICU 入院時の呼吸数、毎分 25 回以上

‡ 人工呼吸器管理の下での P/F 比 100 以下

§ ICU 入院時から 3 日目の血清クレアチニン値 1.2 mg/dL 以上

⑦インフルエンザ A (H1N1) pdm09 感染による死亡へのリスク因子についての ROC 曲線



ROC 曲線を用いたリスク因子の感度-特異度測定では、AUC は 0.850 (95% CI 0.748-0.952) であった。

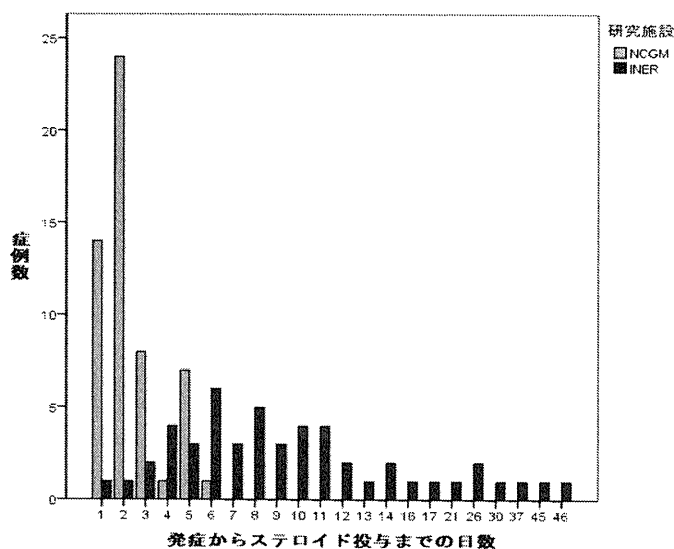
⑧INER の重症肺炎による入院例に対するコルチコステロイド投与の影響について

	Nonsurvivors n=28		P value	Survivors n=48		P value
	corticosteroid	Cortico-steroid		No cortico-steroid	Cortico-steroid	
No. (% of nonsurvivors/survivors)	13 (46.4)	15 (53.6)		13 (27.1)	35 (72.9)	
<b>Time course of illness -days,</b>						
<b>median (range)</b>						
Duration of hospitalization	8.7 (1-18)	17 (4-58)	0.003	25 (6-44)	25 (9-71)	0.823
Duration of mechanical ventilation	8 (1-17)	14.8 (3-59)	0.002	16 (4-33)	12 (4-31)	0.431
<b>Respiratory condition on ICU admission</b>						
Respiration rate	29.5 (17-40)	25.0 (18-48)	0.179	22.0 (14-44)	25.0 (16-34)	0.666
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	63.0 (39.9-141.7)	79.0 (57.3-259.5)	0.100	175.0 (80-270.6)	114.0 (28.7-422.9)	0.386
FiO <sub>2</sub> (%)	85.0 (30-100)	90 (21-100)	0.782	40 (21-100)	55 (21-100)	0.429
PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	15.6 (8-20)	16.3 (7-25)	0.509	16.0(10-20)	12.0(0-23)	0.087

Laboratory test after 3 days from ICU admission							
LDH on admission (mg/dL)	872.5 (313-957)	620.0 (270-919)	0.534	597 (424-848)	582.5 (283-979)	0.893	
LDH on 3 days from admission (mg/dL)	1228.0 (676-3099)	745.0 (432-5221)	0.364	845 (404-969)	667 (344-1379)	1.000	
Creatinine on admission (mg/dL)	1.39 (0.7-4.68)	1.14 (0.63-2.99)	0.503	0.94 (0.63-1.73)	0.89 (0.39-2.87)	0.370	
Creatinine 3 days from admission (mg/dL)	1.54 (0.58-7.20)	1.94 (0.42-9.18)	0.849	0.89 (0.53-4.15)	0.78 (0.31-4.13)	0.233	
Treatments							
Corticosteroid treatment							
corticosteroid treatment from symptom onset		9.5 (4-46)	-	-	8.0 (1.0-37.0)	-	
Oseltamivir treatment							
oseltamivir treatment from symptom onset		8.2 (2-15)	9.7 (3-47)	0.245	8.0 (3-21)	6.0 (1-32)	0.307
Duration of oseltamivir treatment		7.0 (2-15)	10.3 (5-16)	0.011	10.0 (4-23)	10.0 (5-21)	0.278
Dialysis -no. (%)		0 (0.0)	1 (2.9)	0.729	2 (33.3)	4 (66.7)	0.655
Administration of antibiotics							
Nosocomial infection - no. (%)		6 (46.2)	14 (40.0)	0.701	9 (50)	9 (50)	0.705
Sepsis - no. (%)		1 (15.4)	9 (25.7)	0.702	4 (44.4)	5 (55.6)	1.000

研究 II. インフルエンザ肺炎への全身性コルチコステロイド治療の検討の為の疫学研究 (NCGM)

1) 発症からコルチコステロイド投与までの日数



2) コルチコステロイド投与の影響について  
(NCGM)

	Steroid group*	No-steroid group*	Total	P value
Number of subjects No. (%)	46 (100)	12 (100)	58 (100)	
Symptoms and signs on admission				
Wheezing -No. (%)	27 (58.7)	1 (8.3)	28 (48.3)	0.002
Co-infection -No. (%)	24 (52.2)	3 (25.0)	27 (46.6)	0.093
Body temperature -°C, median (range)	38.6 (36.5-40.3)	38.2 (36.2-40.2)	38.6 (36.2-40.3)	0.261
Laboratory findings on admission, median (range)				
SpO <sub>2</sub> (%)	90.0 (74-97)	95.6 (91-98)	91.0 (74-98)	<0.001
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	8200 (2790-16280)	6385.0 (900-13280)	7715.0 (900-16280)	0.024
LDH (U/L)	270 (201-418)	255.5 (183-438)	267.5 (183-438)	0.687
CRP (mg/dL)	1.16 (0.05-9.23)	2.69 (0.07-10.41)	1.22 (0.05-10.41)	0.154
Sodium (mEq/L)	135.1 (130-141)	134.8 (126-139)	135 (126-141)	0.734
Potassium (mEq/L)	3.96 (3.3-4.6)	3.39 (3.3-4.5)	3.95 (3.3-4.6)	0.438
Treatment -No. (%)				
Days to administration of antiviral agents	2.0 (1-5)	1.8 (1-7)	2.0 (1-7)	0.589
Anti-asthma treatments	45 (97.8)	6 (50.0)	51 (87.9)	<0.001
Antibiotic agents	41 (89.1)	6 (50.0)	47 (81.0)	0.006
Oxygen supply	45 (97.8)	1 (8.3)	46 (79.3)	<0.001
Clinical outcomes, median (range)				
Hours to alleviation of fever after admission	36.0 (9-150)	35.5 (9-168)	35.5 (9-168)	0.611
Hospitalization days	8.2 (5-14)	7.7(3-14)	8.1 (3-14)	0.607

III. 診療ステージ毎のリスクファクター

疾患ステージによる診療・治療現場毎の予後に関係する重症化因子と治療方法について、既に報告されている各国からの論文の検証を行った。

期間	対象患者	患者数	研究目的	結果
1. 中国 (23 施設)				
2009. 10-12	入院患者 (成人 155 名)	生存 128 (82. 6%) 死亡: 27 (17. 4%)	○死亡に関するリスクファクター — ○ステロイド治療の死亡への影響	○死亡に対するリスクファクター 糖尿病, LDH 値, 敗血症 ショック, 意識障害 ○治療 オセルタミビル投与: 125 名 (80. 6%) 内, 48 時間以内の投与は 16 名 (12. 8%) コルチコステロイド投与: 52 名 (33. 5%) コルチコステロイド投与患者は死亡率が高い傾向があった
2. 韓国 (17 施設)				
2009. 9-2010. 2	入院患者 (成人 709 名)	重症患者 75 名 (ICU or MV 内, 死亡 12 名 非重症: 634 名)	○重症化リスクファクター	○重症化リスクファクター — P/F, ≤250 両側肺浸潤影 年齢 ≥ 65 (リスクファクターの数と APACHE II スコアの ROC 曲線下の AUC が一致する。)
3. 米国				
2009. 4-6	救急受診患者 (83 名)	入院 32 名 (内, ICU 患者, 16 名) 外来 51 名	○入院に関するリスクファクター —	○入院リスクファクター 年齢 < 5 歳, 呼吸困難, 頻呼吸, 低酸素症 (SpO <sub>2</sub> ≤ 92%), 肺浸潤影, 急性腎障害 ○ICU 治療の必要性へのリスクファクター, 呼吸困難, 低酸素飽和度
4. 英国				
2009. 7-2010. 2	入院患者 (成人 62 名)	ICU 患者 19 名 (内, 死亡 3 名)	○ICU 治療, MV, 死亡予測に対する STSS と SOFA スコアの有用性から探る	○STSS (Simple Triage Scoring System): 呼吸数 >30, ショックインデックス >1 (HR>BP), 低酸素飽和度, 意識障害, 年齢, 65 - 74 歳 STSS と SOFA スコアは, ICU admission, MV 治療に対して類似する。
5. イラン				

2009.6-12	入院患者 (46名)	ICU 患者 20名 (43%) (内、死亡7名) 非重症患者 26 (57%)	○ICU治療と死亡に対するリスクファクター	○ICU治療リスクファクター：麻薬中毒歴、咳の増加、喀血、胸痛、意識障害、Bilateral alveolar opacity、胸水、leukopenia thrombocytopenia、クレアチニン、CPK、LDHレベルの上昇、低酸素飽和度 ○死亡 オセルタミビル治療までの期間がより長期
6. スペイン				
2009.4-12	肺炎による入院患者 (364名)	N1 (+)肺炎 47 (13.2%) 死亡 24 (8.2%) H1N1 (-)肺炎 294 (80.5%) 死亡 8 (16.7%) 二次性肺炎 23 (6.3%) 死亡 2 (8.7%)	○肺炎患者の中でのH1N1患者の予測及び死亡に対するリスクファクター	○H1N1肺炎の予測：年齢<60歳 multilobar infiltrates, CRP<10mg/dL, leukopenia<5000/mm <sup>3</sup> ○入院に対するリスクファクター (全症例) H1N1 (+), LDH>600 IU/L 低酸素血症 ○死亡に対するリスクファクター H1N1 (+), 心疾患, LDH>600
7. オーストラリア				
2009.5-8	急性呼吸器疾患による入院患者 (346名)	H1N1 (+) 106 (34.6%)	○急性呼吸器疾患患者の中からインフルエンザ疑い例を抽出する決定ツールを作る	○急性呼吸器疾患のリスクポイント：年齢<18-64 (2 points); 発熱歴 (2); 咳 (1); 意識レベルが正常 (2); CRP>5 and ≤100mg/L (2); 白血球数が正常 (1) スコアが5であれば、91%のマイナス予測値となる

1. Xi X, et al. Hospitalized adult patients with 2009 influenza A(H1N1) in Beijing, China: risk factors for hospital mortality. BMC Infectious Disease 2010;10:256.
2. Oh WS, et al. A Prediction Rule to Identify Severe Cases among Adult Patients Hospitalized with Pandemic Influenza A(H1N1) 2009. JKMS 2011;26:499-506.
3. Vasoo S, et al. Predicting Need for Hospitalization of Patients with Pandemic (H1N1) 2009, Chicago, Illinois, USA, Emerg Inf Dis 2010;16:1594-1597.
4. Adeniji K, et al. The simple Triage Scoring System (STSS) successfully predicts mortality and critical care resource utilization in H1N1 pandemic flue: a retrospective analysis. Critical Care 2011;15:R39
5. Tabarsi P, et al. Factors associated with death or intensive care unit admission due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection. Annals of Thoracic Med 2011;6(2):91-95.
6. Reyes S, et al. Risk factors of A/H1N1 etiology in pneumonia and its impact on mortality. Respiratory Medicine 2011;105:1-8
7. Keijzers GB, et al. Predicting influenza A and 2009 H1N1 influenza in patients admitted to hospital with acute respiratory

illness. Emerg Med J 2011;28:500-506.

論文検証の結果及び、研究 I、II の成果を踏まえ、治療アルゴリズムの基となるべく、診療ステージ毎のリスクファクターと治療内容を検討し、フローチャートを作成した。(図 1 参照)

#### D. 考察

わが国の新型インフルエンザ感染者は、累積入院患者数 17,646 人、死亡 198 例<sup>2)</sup> (2010 年 3 月末現在) で、幸いにして他国と比して圧倒的に死亡例数は少なかった。インフルエンザ A (H1N1) pdm09 の重症化因子を検討するに際し、我が国ではデータ解析に十分な症例数を得られない為、発生国で多くの重症例を経験したメキシコの INER の症例<sup>1)</sup>を対象に、重症化と死亡へのリスクファクターを検討した。INER のインフルエンザ A (H1N1) pdm09 による死亡者は、入院時に重症肺炎であり、ARDS の後期に至っている例が多かった。ロジスティック回帰分析により、死亡の独立要因は、「発症から抗ウイルス薬投与までの日数」、「呼吸数」、「P/F 比」、「血清クレアチニン値 (入院後 3 日目)」であった。先の研究成果で、抗ウイルス薬の早期投与がインフルエンザ肺炎の重症化を減少し、肺炎の発症を抑えることを報告<sup>3)</sup>したが、本結果により、更に早期治療介入 (抗ウイルス薬投与) の重要性が確認された。また、「呼吸数」、「P/F 比」が死亡への有意因子とされたことより、心肺障害への早期治療介入 (人工呼吸器管理、心機能への配慮と治療等) の重要性が示された。また、重症になった場合に多臓器不全に陥らないように全身管理が死亡へのリスクを減少させることが示された。

全身性コルチコステロイドの投与については、これまで早期投与 (人工呼吸器管理開始から) でネガティブな影響があることが報告されている<sup>4,5)</sup>。本研究では、ARDS 後期に投与された例が多い INER の症例では、入院日数の延長にのみ影響し、他因子への影響は確認されなかった。一方、先の報告<sup>4,5)</sup>よりも発症から投与までの日数が更に短い NCGM の症例では、コルチコステロイド治療によるネガティブな効果は認められなかった。全身性ステロイドのインフルエンザ感染への治療は、発症から投与までのタイミングが関係することが示唆された。今後、更に投与タイミングと、投与量、投与期間を検証することが求められる。



## E. 結論

本年度の研究で、入院（肺炎）への影響因子、重症肺炎の死亡への影響因子を解析することが出来た。今後、それぞれの診療ステージ毎の重症化因子を整理し、各ステージの予防・治療方法、臨床対策を検討する。更に、H5N1 ウイルスによる重症肺炎の臨床データも収集し、死亡を減少させる為のインフルエンザ肺炎に対する包括的な治療方法の確立することが今後の課題と考える。これらの成果をインフルエンザ重症肺炎の診断・治療アルゴリズム・臨床対応の手引書の作成につなげる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kudo K, Takasaki J, Manabe T, Uryu H, Yamada R, Kuroda E, Kobayashi N, Matsushita T. Systemic Corticosteroids and Early Administration of Antiviral Agents for Pneumonia with Acute Wheezing due to Influenza A(H1N1)pdm09 in Japan. *PLoS ONE* 2012;7(2):e32280.
- 2) Higuera Iglesias AL, Kudo K, Manabe T, Corcho Berdugo AE, Corrales Baeza A, Alfaro Ramos L, Guevara Gutiérrez R, Manjarrez Zavala ME, Takasaki J, Izumi S, Shimbo T, Bautista E, and Perez Padilla JR. Reducing Occurrence and Severity of Pneumonia Due to Pandemic H1N1 2009 by Early Oseltamivir Administration: A Retrospective Study in Mexico. *PLoS ONE* 2011;6(7): e21838.
- 3) Manabe T, Higuera Iglesias AL, Vazquez Manriquez ME, Alfaro Ramos<sup>2</sup> L, Leticia Valadez MEM, Takasaki J, and Kudo K. Socioeconomic Factors Influencing Hospitalized Patients with Pneumonia Due to Pandemic (H1N1) 2009 in Mexico. 2012 submitted.
- 4) Kudo K, Higuera Iglesias AL, Manabe T, Vazquez Manriquez ME, Zavala Manjarrez ME, Takasaki J, and Perez Padilla JR. Systemic Corticosteroid and Factors to Mortality in Patients with ARDS Due to Influenza A(H1N1)pdm09 in Mexico. 2012 submitted.

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

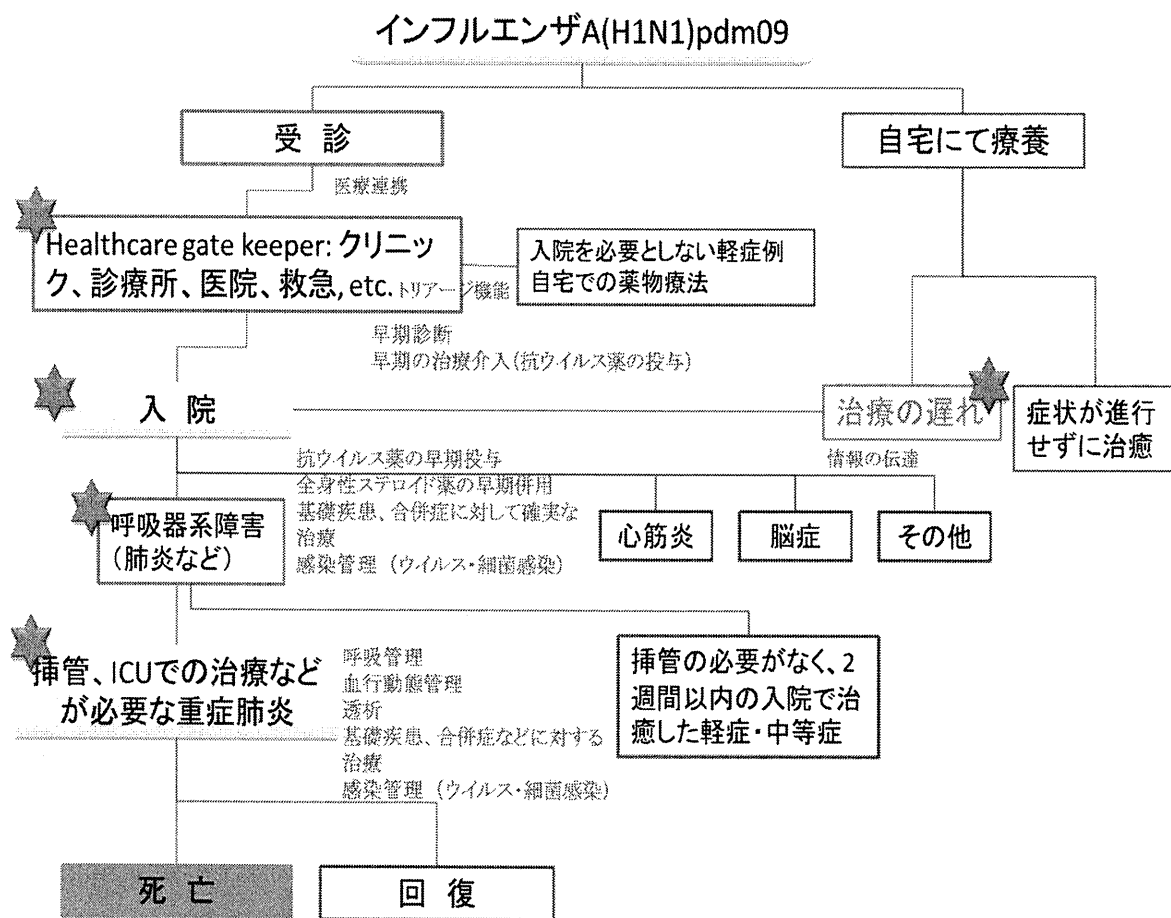
### 3. その他

なし

## 参考文献

- 1) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A(H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680-9.
- 2) 厚生労働省. 日本におけるインフルエンザA(H1N1)の死亡者の年齢別内訳/死亡例まとめ. [online] Available at <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekka-ku-kansenshou04/rireki/index.html>
- 3) Higuera Iglesias AL, Kudo K, Manabe T, Corcho Berdugo AE, Baeza AC, et al. Reducing Occurrence and Severity of Pneumonia Due to Pandemic H1N1 2009 by Early Oseltamivir Administration: A Retrospective Study in Mexico. *PLoS ONE* 2011; 6(7): e21838. doi:10.1371/journal.pone.0021838.
- 4) Kim SH, Hong SB, Yun SC, Choi WI, Ahn JJ, Lee YJ, et al. (2011) Corticosteroid Treatment in Critically Ill Patients with Pandemic Influenza A/H1N1 2009 Infection: Analytic Strategy Using Propensity Scores. *Am J Respir Crit Care Med* 183(9):1207-14.
- 5) Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiebaut AC, Brochard L. The REVA-SRLF A/H1N1 v 2009 Registry group. (2011) Early Corticosteroids in Severe Influenza A/H1N1 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 183(9):1200-6.

図1：診療ステージ毎のリスクファクターと治療法の検討



## インフルエンザにより入院を要した症例の治療に関する研究

研究分担者	小林 信之	国立国際医療研究センター	呼吸器内科医長
研究分担者	工藤 宏一郎	国立国際医療研究センター	J-GRID-NCGM 研究 代表
研究協力者	高崎 仁	国立国際医療研究センター	国際疾病センター/呼吸器内科
	間辺 利江	国立国際医療研究センター	国際疾病センター
	泉 信有	国立国際医療研究センター	呼吸器内科医長
	松下 竹次	国立国際医療研究センター	小児科医長
	瓜生 英子	国立国際医療研究センター	小児科

### 研究要旨

新型インフルエンザ A/H1N1 は重症度、診療ステージにより適切な治療方法が異なると考えられる。本研究では、2009/10 シーズンにおける入院を必要とするような重症度の新型インフルエンザ患者（ICU 入室例は除外）を対象に、背景因子、入院時所見、治療方法と予後について後ろ向きに実態を調査し、適切な治療が行われたかどうか検討した。全身性ステロイドは、肺炎患者の 8 割弱に使用されていたが、抗ウイルス薬の併用下において、肺炎の治癒過程におけるネガティブな影響は認められなかった。パンデミックの次の 2010/11 シーズンでは、入院が必要な理由としては呼吸器症状が最も多かったが、肺炎の頻度は低下がみられ、呼吸状態もパンデミックと比べて軽症化している傾向がみられた。この点については、ウイルスの型・亜型のシーズンによる違いが影響していると考えられる。入院例については peramivir の使用頻度が高かったが、その予後に対する影響については今後の検討が必要である。

### A. 研究目的

2009 年に全世界で大流行し、多数の重症者・死亡者を出した新型インフルエンザ（A/H1N1）は、2011 年 4 月には季節性インフルエンザへ移行した。わが国では新型インフルエンザにより入院が必要となった重症患者の頻度は高くはないが、その原因としては肺炎や喘息などの呼吸器疾患や脳症の合併が多いとされている。国立国際医療研究センターでは、新型インフルエンザによる入院患者のうち半数以上に喘息症状を認め、そのうち約半数は今回の感染により喘息が発症したと考えられた。パンデミックの次シーズンである 2010-11 年のインフルエンザでは、その型・亜型や薬剤耐性のみならず、重症度や合併症の頻度がどのような推移を辿るか注目されている。本研究においては、2009/10 シーズンと 2010/11 シーズンにおけるインフルエンザにより入院を要した患者を対象に、その臨床像の推移について検討した。また、2009/10 シーズンに新型インフルエンザで入院した患者のうち、呼吸器症状により入院を必要とした患者を対象として、実際に行われた治療方法とその適切性について検討した。

### B. 研究方法

インフルエンザ感染により 2009/2010 シーズンおよび 2010/2011 シーズンに、国立国際医療研究センターに入院を要した症例を対象に、ウイルスの型・亜型、入院理由、肺炎合併、SpO<sub>2</sub>、入院日数、治療方法、予後についてレトロスペクティブに調査し、入院を要したインフルエンザ患者の推移について検討した。

また、2009 年 8 月から 2010 年 3 月の間に、新型インフルエンザ（A/H1N1）感染により、呼吸器症状を主訴に入院を要した 89 例を対象に、肺炎の有無、喘鳴の有無により 4 群に分け、臨床疫学的特徴について検討した。とくに喘鳴を伴って発症した肺炎入院患者に対して、全身ステロイドの投与が適切かどうかには焦点を当てて解析した。

（倫理面への配慮）

カルテ調査による後ろ向き研究であるが、「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、倫理審査委員会の承認を得て実施した。研究の目的、方法、個人情報の保護について、ポスター掲示により公開した。

### C. 研究結果

#### 1) 入院を要したインフルエンザの推移

インフルエンザ感染により国立国際医療研究センターに入院を要した症例は2009/10シーズンでは104名(平均11.4歳、15歳未満89.2%)、2010/11シーズンでは43名(平均16.2歳、15歳未満76.7%)であった(表1)。入院理由については、両シーズンとも呼吸器系(肺炎、喘息など)が多かったが(それぞれ72%、65%)、2010/11シーズンでは消化器症状によるものが多くみられた。肺炎合併率は2009/10シーズンでは57.6%に対し、2010/11シーズンでは27.6%と少なかった。2010/11シーズンでは前シーズンに比べて、SpO<sub>2</sub>が高く、喘息症状のある例が少ない傾向がみられた。喘息症状のある症例では、2010/11シーズンの方が、SpO<sub>2</sub>が高く入院日数も短い傾向がみられた。抗ウイルス薬は2010/11シーズンではperamivirが多く使用されていた。

表1 インフルエンザ入院患者のシーズン別比較

	2009/10 シーズン n=104	2010/11 シーズン n=43
肺炎合併例	59例(57.6%)	12例(27.6%)
SpO <sub>2</sub>	94.6±4.1%	96.3±2.7%
入院日数	8.4±9.5日	8.2±4.7日
喘息症状あり	45例(43.2%)	15例(35.7%)
SpO <sub>2</sub>	93.2±3.7%	95.1±3.0%
入院日数	9.4±7.2日	8.5±4.7日
型・亜型	A(H1N1)pdm09 104例	A(H1N1)pdm09 7例 A(迅速) 23例 A+B 2例 B 11例
抗ウイルス薬	oseltamivir 62例 zanamivir 31例 oseltamivir + zanamivir 7例	oseltamivir 17例 zanamivir 1例 laninamivir 7例 peramivir 18例
ステロイド薬	58%	53%
抗菌薬	65%	53%

当センターで診療した最重症例(ICU入室例)は2009/10シーズンでは5例、2010/11シーズン

ンでは2例であった(表2)。入院理由は小児では脳症、成人ではARDSが多かった。成人では何らかの基礎疾患を有していた。

表2 最重症例(ICU入室例)

	年齢	性別	入院理由	基礎疾患 既往症	挿管	転帰
2009/10	72	F	ARDS	肝硬変	あり	死
	57	M	ARDS	多発性骨髄腫	あり	生
	5	M	脳症+肺炎	特になし	なし	生
	4	M	肺炎+喘息	特になし	なし	生
	6	F	脳症+肺炎+喘息	リンパ管腫 熱性痙攣	あり	生
2010/11	76	F	ARDS	喘息	なし	死
	62	M	肺炎	慢性腎/心不全	あり	生

#### 2) 新型インフルエンザ感染により入院を要した症例の検討(2009/10シーズン)

新型インフルエンザの感染により国立国際医療研究センターに入院を要した104例のうち、呼吸器症状のために入院した89例の症例を解析の対象とした。ICUに入室した患者は除外した。肺炎で入院した例は58例で、喘鳴を伴う肺炎と伴わない肺炎の群に分け、さらに肺炎なし群31名を上気道感染症状群と喘鳴群に分け、以上の4群に分けて比較検討した(表3)。喘鳴群および喘鳴を伴う肺炎群では喘息の既往・合併率が高く、SpO<sub>2</sub>は低く、全身性ステロイド薬、他の喘息薬、抗菌薬の投与が有意に多いことが明らかとなった。

表3 呼吸器症状で入院した患者の臨床的特徴

	上気道 症状 n=22	喘鳴 n=9	肺炎 喘鳴+ n=30	肺炎 喘鳴- n=28	P値
男性%	45.5	100.0	56.7	32.1	0.004
15歳未満%	81.8	88.9	100.0	85.7	0.143
喘息既往%	13.6	55.6	43.3	17.9	0.017
喘息家族歴%	18.2	33.3	43.3	17.9	0.107
体温℃	38.5	38.6	38.6	38.6	0.729
SpO <sub>2</sub> %	96.5	91.0	90.0	93.0	<0.001
細菌感染%	27.3	77.8	46.7	46.4	0.081
症状~投薬日数	1.8	1.7	2.4	1.6	0.054
全身ステロイ	18.2	77.8	93.3	64.3	<0.001