

(1) IDSA/ATS による「重症市中肺炎の診断基準」

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

表IV-2 重症市中肺炎の診断基準(IDSA/ATS)

大基準	気管挿管、人工呼吸管理が必要 ショックのため昇圧薬が必要
小基準	呼吸回数 ≥ 30 回/分 PaO ₂ /FiO ₂ 比 ≤ 250 多葉に及ぶ浸潤影 意識障害 腎機能障害(BUN ≥ 20 mg/dL) 白血球減少(白血球数 $< 4,000/\text{mm}^3$) 血小板減少(血小板数 < 10 万/ mm^3) 低体温(深部体温 $< 36^\circ\text{C}$) 輸液が必要な低血圧
判定	大基準のいずれか、もしくは小基準のうち3つを満たす症例は、重症であるため直ちにICUでの集中的な管理が必要。

(2) 市中肺炎の予後予測ルール

市中肺炎の予後予測ルールとして国際的に汎用されているものに、PSI(pneumonia severity index)¹²⁾とCURB-65¹³⁾がある。いずれも該当するリスク項目が多いほど予後不良と評価される。これらの評価法はインフルエンザ肺炎にも応用可能と考えられるが、インフルエンザ肺炎では重症度が過小評価されるとの報告もある¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。わが国で用いられているA-DROP法^{17),18)}もインフルエンザ肺炎の重症度評価の参考としうる。上記3種類の重症度評価項目を表IV-3に示す。

表IV-3 市中肺炎の予後予測ルールにおける重症度評価項目

	PSI	CURB-65	A-DROP
患者背景	男性 年齢数 女性 年齢数-10 ナーシングホーム居住 +10	65歳以上	男性70歳以上 女性75歳以上
合併症	悪性腫瘍 +30 肝疾患 +20 うっ血性心不全 +10 脳血管障害 +10 腎疾患 +10		
身体所見	精神状態の変化 +20 呼吸数>30回/分 +20 収縮期血圧<90mmHg +20 体温<35°Cか>40°C +15 脈拍数>125回/分 +10	混迷 呼吸数30/分以上 収縮期血圧90mmHg未満 拡張期血圧60mmHg未満	脱水 意識障害 収縮期血圧90mmHg以下
検査値	動脈血pH<7.35 +30 BUN>30mg/dL +20 Na<130mEq/L +20 血糖値>250mg/dL +10 Ht<30% +10 PaO ₂ <60Torr +10 胸水の存在 +10	BUN7mmol/L以上	BUN21mg/dL以上 SpO ₂ 90%以下 (PaO ₂ 60Torr以下)
重症度評価	合計点数 90点以下:軽症 91~130点:中等症 130点以上:重症	0~1:軽症 2:中等症 >3:重症	0:軽症 1~2:中等症 3:重症 4~5:超重症 (ショックは1項目で超重症)

引用文献

- 1) Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. CID. 2009; 48: 1003-32
- 2) CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the advisory committee on immunization practices – United States, 2013-2014. MMWR. 2013; 62: 1-43
- 3) Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009

- influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302: 1896-1902
- 4) Chaves SS, Aragon D, Bennett N, et al. Patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza during the 2010–2011 influenza season: exploring disease severity by virus type and subtype. *J Infect Dis*. 2013; 208: 1305-14
 - 5) Gao H-N, Lu H-Z, Cao B, et al. Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9) Virus Infection. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2277-85
 - 6) WHO. Update: WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection, 25 November 2003 – 24 November 2006. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007; 82: 41-8
 - 7) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会. 2007年1月15日発行
 - 8) Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest*. 1959; 38: 213-65.
 - 9) Treanor JJ. Influenza viruses, including avian influenza and swine influenza. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, ed. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010: 2265-88
 - 10) Dolin R. Influenza. In: *Harrison's Infectious Diseases*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Education, 2013: 833-841
 - 11) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *CID*. 2007; 44: S27-72
 - 12) Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997; 336: 243-50.
 - 13) Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003; 58: 377-82.
 - 14) Muller MP, McGeer AJ, Hassan K, et al. Evaluation of pneumonia severity and acute physiology scores to predict ICU admission and mortality in patients hospitalized for influenza. *PLoS One*. 2010; 5: e9563
 - 15) Bjarnason A, Thorleifsdottir G, Love A, et al. Severity of influenza A 2009 (H1N1) pneumonia is underestimated by routine prediction rules. Results from a prospective, population-based study. *PLoS One*. 2012; 7: e46816
 - 16) Pereira JM, Moreno RP, Matos R, et al. Severity assessment tools in ICU patients with 2009 influenza A (H1N1) pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 1040-8
 - 17) The committee for The Japanese Respiratory Society guidelines for the management of respiratory infections. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults, revised edition. *Respirology*. 2006; 11(Suppl 3): S79-133
 - 18) Kohno S, Seki M, Watanabe A and the CAP study group. Evaluation of an assessment system for the JRS 2005: A-DROP for the management of CAP in adults. *Intern Med*. 2011; 50: 1183-91

V. 肺炎を合併した場合の抗インフルエンザ薬の使用

患者のコンプライアンスが、まず重要となる。肺炎を合併している場合でも、呼吸不全などが比較的軽度で、吸入薬や内服薬が投与可能であれば適応となる。ただし、吸入や内服が困難であれば点滴薬を選択する。

1. 種類と有効性

流行期においては患者背景に加えて、インフルエンザ流行株の最新情報から適切な薬剤を選択する¹⁾⁻³⁾ (表V)。

(表V) 抗インフルエンザ薬の種類と亜型別の一般的有効性

薬剤名	感受性	耐性
オセルタミビル(経口)	A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B型	H275Y 変異株
ザナミビル(吸入)	A型、B型	
ラニナミビル(吸入)	A型、B型	
ペラミビル(点滴静注)	A型、B型	H275Y 変異株*
ファビピラビル(経口)	A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B型	

*オセルタミビルとペラミビルは交差耐性が懸念されているが、H275Y 変異株でも、臨床的には有効であったとするデータもある^{1),4)}。

2. 投与時期

肺炎を合併しないインフルエンザの場合よりも、より早期の投与がさらに重要となる。発症後48時間以内の投与が特に望ましい^{1)-3),5)}。インフルエンザ流行期において、インフルエンザ様症状をきたす患者の迅速診断検査の結果が陰性であっても、インフルエンザを否定しえないので、臨床診断によって直ちに抗インフルエンザ療法を開始する^{2),6)}。

3. 投与の実際

(1) 軽症:肺炎を合併しているが、コンプライアンス良好な患者

- ・ オセルタミビル経口 1回75mg、1日2回、5日間(ただし10歳代への投与は原則行わない)
- ・ ペラミビル点滴静注 1回300mg・単回^{2),3)}

- (2) 中等症: 生命に危険は迫っていないが、肺炎を合併している患者(コンプライアンス不良)。
- ・ ペラミビル点滴静注 1回300mg(重症化するおそれがある患者には600mg)、単回(症状に応じて連続反復投与できる)^{2),3),7),8)}。
 - ・ オセルタミビル経口 1回75mg、1日2回5日間(ただし10歳代への投与は原則行わない)
- (3) 重症: 命の危険がある患者
- ・ ペラミビル点滴静注 1回600mg・単回(症状に応じて連日反復を投与可能)^{2),3),7),8)}。
- +
- ・ なお、最重症(ICU管理を要する)患者では、上記にファビピラビル併用を考慮する^{1),9)}。

4. 抗インフルエンザ薬の併用や増量、変更

現存のノイラミニダーゼ阻害薬の併用による相乗効果のエビデンスは存在しない。オセルタミビルとザナミビルの併用は、それぞれの単独使用と全く有効性は変わらなかった¹⁰⁾。それゆえに、循環不全や呼吸不全、意識障害などがあり、重症度が高い(他項目参照)と判断される場合は、より全身への効果や組織移行の点から優れていると思われる点滴薬が第一選択となる。

それでも効果が見られない場合は、増量や連日投与を考慮する。ペラミビル点滴静注薬に関しては、300mg単回より、600mg単回での効果が、特にハイリスク患者で高いことが示されている⁷⁾。連日投与に関しては、一般に3日間が目安となるが、5日間以内は許容される^{7),8)}。5日を超えて10日間までの投与に関しては、若干、副作用が増加する傾向があるため慎重に行う⁸⁾。なお、他の抗インフルエンザ薬の前投薬があった場合や48時間以降での投与開始症例でも、効果を示す可能性がある⁸⁾。

他に、ファビピラビルの併用は考慮すべきかもしれない¹¹⁾。ファビピラビルは、ノイラミニダーゼ阻害以外の作用機序を有し、他の抗インフルエンザ薬との併用効果が期待できる。発症2日以上経過した症例にも、一定以上の効果を示す可能性も示唆されている⁹⁾。ただし、本薬は臨床での使用経験が限られているため、その投与は極めて慎重に検討する。

アマンタジン(M2阻害薬)の併用に関しては、A型に耐性かつB型にも活性を有しないため、基本的に使用しない^{1)-3),12)}。

引用文献

- 1) 厚労省 website インフルエンザ対策 2014
- 2) 日本感染症学会/日本化学療法学会 JAID/JSC 呼吸器治療ガイドライン-呼吸器感染症- 2014
- 3) 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～ 2011
- 4) Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, et al Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. Antimicrob Agents Chemother.

2011; 55: 5267-76.

- 5) Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ*. 2010;182:257-64.
- 6) Chratrand C, Leeflang MM, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156:500-11.
- 7) Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:2803-12
- 8) Ison MG, Fraiz J, Heller B, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. *Antivir Ther*. 2013 Aug 28. doi: 10.3851/IMP2680
- 9) Sidwell RW, Barnard DL, Day CW, et al. Efficacy of orally administered T-705 on lethal avian influenza A (H5N1) virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:845-51
- 10) Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med*. 2010;7, :e1000362.
- 11) Tarbot EB, Maekawa M, Furuta Y, et al. Combinations of favipiravir and peramivir for the treatment of pandemic influenza A/California/04/2009 (H1N1) virus infections in mice. *Antiviral Res*. 2012;94:103-10.
- 12) CDC Update: drug susceptotability of swine –origine influenza A (H1N1) virus 2009 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 433-5

VI. 細菌感染を合併した肺炎への対応

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

1. インフルエンザに合併する細菌性肺炎の頻度

1918年のインフルエンザ大流行時(スペインかぜ)の8,000例を超える死亡例の解析からそのほとんどの症例において細菌性肺炎の合併がみられていたことが報告されている²⁾。しかし、その当時はインフルエンザウイルス自体が見つかっていない時代であり、またペニシリンなどの抗菌薬の導入前の事象であることを考慮しておかなければならない。さらに最近では、オセルタミビル、ザナミビルをはじめとする多数の抗インフルエンザ薬の臨床応用が進み、インフルエンザの疫学に大きなインパクトを与えていることが推察される。このような状況の中で2009年にA(H1N1)pdm09の世界的な流行が発生した。表VI-1に2009年の新型インフルエンザ流行時の細菌性肺炎の合併頻度に関する代表的な報告をまとめて示した。報告ごとによりばらつきが認められているが、ICUでの管理が必要となった重症例においては4~30%³⁾⁻⁸⁾、剖検例では29~55%⁹⁾⁻¹¹⁾で細菌性肺炎の合併がみられている。これらの疫学情報は、“スペインかぜ”の時代にみられたものとは異なるものの、今日においても重症のインフルエンザにおいて細菌性肺炎は重要な合併症の1つであることを示している。

表VI-1. 2009年 新型インフルエンザ(H1N1)感染症例にみられた細菌感染の合併頻度

症例	報告国	細菌感染合併/解析症例 (%)	主な原因菌	文献
ICU例	アルゼンチン	80/325例 (25%)	<i>S. pneumoniae</i>	3
	カナダ	41/168例 (24%)	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>	4
	スペイン	113/645例 (18%)	<i>S. pneumoniae</i>	5
	米国	207/683例 (30%)	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>	6
	米国	46/1088例 (4%)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>	7
	オーストラリア ニュージーランド	140/689例 (20%)	記載なし	8
	米国	18/33例 (55%)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i>	9
剖検例	米国	22/77例 (29%)	<i>S. pneumoniae</i>	10
	ブラジル	8/21例 (38%)	<i>S. pneumoniae</i>	11

2. インフルエンザに合併する肺炎の分類と原因菌

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

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

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

3. 細菌性肺炎の合併および重症度を増加させる因子

健常人のインフルエンザは、そのほとんどは合併症なく自然軽快する。若年者のインフルエンザにおける細菌性肺炎の合併頻度は約0.5%であり、高齢者および何らかの易感染性要因を有する宿主ではこれが約2.5%に増加することが報告されている¹⁹⁾。一般に、細菌性肺炎を含めインフルエンザにおける合併症を増加させる因子としては、65歳以上の高齢、5歳以下の小児、妊娠、肥満(BMI \geq 40)、感染防御能の低下を来す基礎疾患(慢性閉塞性肺疾患、心血管疾患、肝・腎・神経疾患、免疫抑制剤投与)などが重要である²⁰⁾。また、上気道における肺炎球菌や黄色ブドウ球菌の保菌がインフルエンザの重症化、ICU管理に関連することが報告されている^{21),22)}。特に市中感染型MRSAによる肺炎を合併した場合、重症化傾向が強いことが報告されている¹²⁾⁻¹⁴⁾。

4. インフルエンザに合併する細菌性肺炎の臨床的特徴

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

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

5. 合併する細菌性肺炎の発症病態と重症化メカニズム

インフルエンザウイルスが細菌性肺炎の合併を助長することは、動物実験モデルを用いて詳細に検討されている²⁴⁾。何れの報告においても、インフルエンザの先行感染が肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、A群溶血性連鎖球菌による感染症を増悪させることが確認されている。細菌感染への感受性亢進のメカニズムとしては、ウイルス感染による気道上皮細胞の脱落と細菌付着の亢進、気道線毛運動の減弱などが重要である。Pittetらは、インフルエンザ感染による線毛運動の減弱が肺炎球菌のクリアランスを障害することを報告している²⁵⁾。またKashらは、2009年に流行したA(H1N1)pdm09株と肺炎球菌の混合感染系において、先行するウイルス感染が気道上皮細胞の再生・修復を抑制することを報告した²⁶⁾。Peltolaらは、ウイルスの産生するノイラミニダーゼが気

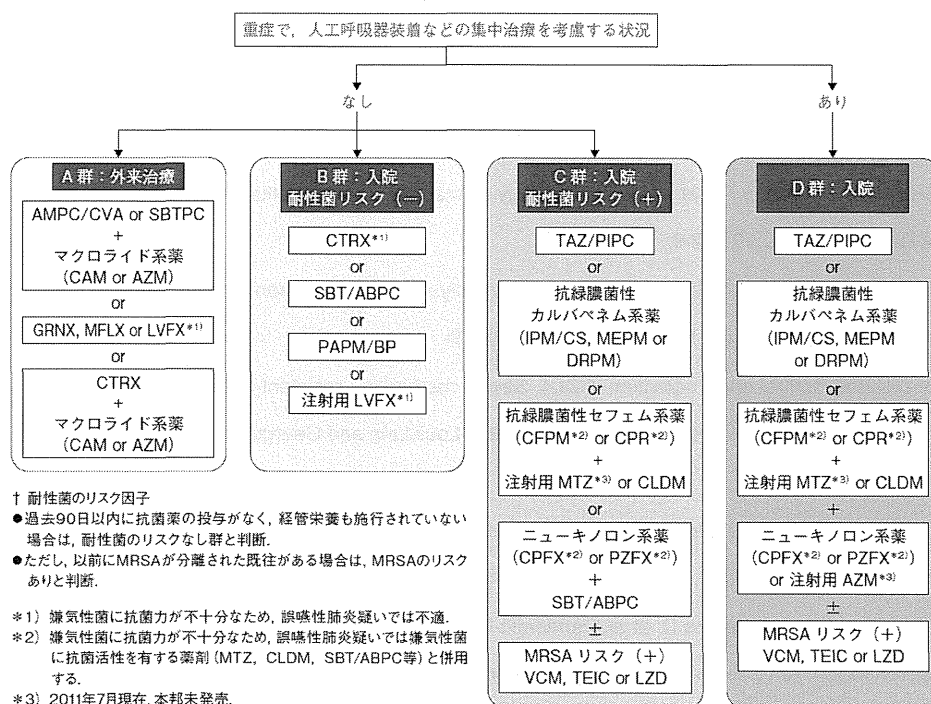
道上皮細胞のシアル酸を切断し、細菌の付着を増幅することを報告している²⁷⁾。これに関連して、インフルエンザ感染後の肺炎球菌性肺炎に対してノイラミニダーゼ阻害剤の併用が肺炎の発症率を低下させ、生存率を高めることがマウス感染モデルで証明された²⁸⁾。これらの事実は、抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ阻害剤が細菌による 2 次感染を抑制する可能性を示唆しており興味深い。

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

6. 合併する細菌感染症に対する抗菌薬療法

インフルエンザに肺炎を合併して入院が必要な症例においては、細菌性肺炎合併の診断の有無に関わらず、入院後直ちに抗菌薬療法を開始することが重要である。前述したように、インフルエンザに合併する細菌性肺炎の原因としては肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、A 群溶血性連鎖球菌などのグラム陽性球菌が重要である。欧米では初期抗菌薬としてレスピラトリーキノロンあるいはβ-ラクタム系薬+マクロライド系薬が推奨されている。重症例や市中感染型 MRSA による壊死性肺炎(気道出血、胸水、白血球減少、ARDS)を疑う症例においては入院時からバンコマイシンあるいはリネゾリドの併用投与が考慮される²³⁾。また高齢、長期療養型施設入所、透析、免疫抑制剤投与など医療介護関連肺炎としてのリスクが高い宿主においては、緑膿菌、腸内細菌、アシネトバクターなどのグラム陰性菌や MRSA などの耐性菌を考慮した抗菌薬療法を行う。本邦においては日本呼吸器学会が市中肺炎、院内肺炎、医療・介護関連肺炎の診療のガイドラインを出版しており、これらを参考に抗菌薬を選択する³¹⁾⁻³³⁾。図Ⅷ-1 に医療・介護関連肺炎診療ガイドラインにおける抗菌薬の選択の例を示した³³⁾。呼吸器検体、血液などから原因菌と考えられる病原体が分離された場合には、その抗菌薬感受性試験結果をもとにより適切な抗菌薬へと de-escalation することが望ましい。

図Ⅷ-1. 医療・介護関連肺炎における抗菌薬の選択フローチャート³³⁾



引用文献

- 1) Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. JAMA 2013; 309: 275-82
- 2) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis. 2008; 198: 962-70
- 3) Estenssoro E, Rios FG, Apezteguía C et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 41-8
- 4) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. JAMA. 2009; 302:1872-9
- 5) Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. Chest. 2011; 139:555-62
- 6) Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. Crit Care Med. 2012;40:1487-98
- 7) Louie JK, Acosta M, Winter K et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. JAMA. 2009;302:1896-902
- 8) ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, Seppelt I et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. N Engl J Med. 2009;361:1925-34

- 9) Gill JR, Sheng ZM, Ely SF et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:235-43
- 10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1071-4
- 11) Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:72-9
- 12) Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS. et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis.* 2006;12: 894-9
- 13) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza--Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *MMWR* 2007;56: 325-9
- 14) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe coinfection with seasonal influenza A (H3N2) virus and *Staphylococcus aureus*--Maryland, February-March 2012. *MMWR* 61: 289-91
- 15) Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C. et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 41-8
- 16) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S. et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009; 361: 680-9
- 17) Fischer JJ, Walker DH. Invasive pulmonary aspergillosis associated with influenza. *JAMA.* 1979;241:1493-4
- 18) Lewis M, Kallenbach J, Ruff P, Zaltzman M, Abramowitz J, Zwi S. Invasive pulmonary aspergillosis complicating influenza A pneumonia in a previously healthy patient. *Chest.* 1985;87:691-3
- 19) Metersky ML, Masterton RG, Lode H et al. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis.* 2012;16: e321-31
- 20) Fiore AE, Uyeki TM, Broder K et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-8):1-62
- 21) Palacios G, Hornig M, Cisterna D et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One.* 2009; 4(12):e8540
- 22) Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis.* 2008; 197: 1226-34
- 23) Gillet Y, Vanhems P, Lina G et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 315-21
- 24) van der Sluijs KF, van der Poll T, Lutter R et al. Bench-to-bedside review: bacterial pneumonia with influenza - pathogenesis and clinical implications. *Crit Care.* 2010; 14:219
- 25) Pittet LA, Hall-Stoodley L, Rutkowski MR et al. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;42: 450-60

- 26) Kash JC, Walters KA, Davis AS et al. Lethal synergism of 2009 pandemic H1N1 influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* coinfection is associated with loss of murine lung repair responses. MBio. 2011;2. pii: e00172-11
- 27) Peltola VT, Murti KG, McCullers JA. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. J Infect Dis. 2005; 192: 249-57
- 28) McCullers JA. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. J Infect Dis. 2004; 190: 519-26
- 29) van der Sluijs KF, van Elden LJ, Nijhuis M et al. IL-10 is an important mediator of the enhanced susceptibility to pneumococcal pneumonia after influenza infection. J Immunol. 2004; 172:7603-9
- 30) Didierlaurent A, Goulding J, Patel S et al. Sustained desensitization to bacterial Toll-like receptor ligands after resolution of respiratory influenza infection. J Exp Med. 2008; 205:323-9
- 31) 日本呼吸器学会. 成人院内肺炎診療ガイドライン 2006 年
- 32) 日本呼吸器学会. 成人市中肺炎診療ガイドライン 2007 年
- 33) 日本呼吸器学会. 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン 2011 年

Ⅶ. 肺炎に対するその他の薬物療法

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

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

1. 副腎皮質ステロイド薬

(1) ウイルス性肺炎

ウイルス性肺炎を合併した A(H1N1)pdm09 感染症における多施設共同後向き観察研究では、発症から 72 時間以内にステロイド薬が投与された群あるいは 72 時間以降に投与された群は非投与群に比して、重症化しやすかったと報告されている⁵⁾。また 4 つの観察研究をまとめた報告では、①ステロイド薬投与群は入院死亡を増加させる傾向がある、②死亡率に差がなかった、③90 日後の死亡率が高い、④人工呼吸器管理期間や ICU 滞在日数が長くなり細菌性肺炎を起こしやすくなった、など、ステロイド薬の有効性を疑問視している⁶⁾。23 の観察研究をまとめた結果では、総計 6,650 人(2,515 名が ICU 管理)のほとんどが ARDS や肺炎を合併した A(H1N1)pdm09 患者において、2404 患者にステロイド薬が使用(使用量は様々)されていたが、ステロイド薬使用群のほうが予後不良であり、喘息患者に限っては重症化や死亡を抑制していたと報告されている⁷⁾。また、A(H7N9)によるウイルス性肺炎で ARDS を発症した 3 例に対してステロイド薬が使用されていたが、3 例とも死亡している⁸⁾。さらに最近の報告において、14 例の A(H7N9)インフルエンザ感染症のうち 4 例にステロイド薬を使用しているが、その有用性は明らかでなく、むしろウイルス量の増加やウイルスの変異に関与することが示唆されている⁹⁾。A(H5N1)によるインフルエンザ肺炎 26 例における死亡群と生存群の比較では、死亡群でステロイド薬の投与期間が短かったとしているが、死亡群では ARDS を呈した症例が多く、また抗インフルエンザウイルス薬を投与

されていない症例が多くみられていることから、現時点でステロイド薬の有用性は明らかでない¹⁰⁾。その後の 29 症例の報告でもステロイド薬の投与群における予後の改善は認められていない¹¹⁾。

(2) 細菌性肺炎の合併

インフルエンザ A(H1N1)pdm09 による肺炎を発症した 197 名(146 名;74%ウイルス肺炎, 28 名;14%細菌性肺炎)における前向き観察研究では、多変量解析の結果、ステロイド薬はその後の重症化を抑制しなかったと報告されている¹²⁾。重症市中肺炎などに対する前向き観察研究では、ステロイド薬の大量投与の有効性は否定的である¹³⁾が、敗血症性ショックにおいて相対的副腎不全を生じている場合には、低用量のステロイド薬を持続的に投与することが有効とされている¹⁴⁾。実際に敗血症や ARDS を呈した重症市中肺炎症例を対象として低用量のステロイド薬を 1 日 24 時間、最低 7 日以上投与した臨床試験では、ステロイド薬投与群で有意に 60 日後の死亡率の減少や ICU 入室日数と人工呼吸管理離脱までの日数などが短縮したが、低用量、持続的、7 日間の条件を満たさない臨床研究ではステロイド薬の有効性は示せなかった¹³⁾。

WHO によると、高用量のステロイド薬投与はウイルスの増殖や易感染性を助長するため重症患者には使用すべきでないとしている¹⁵⁾が、現在までに大規模な randomized controlled trial (RCT)はないため、実臨床においてこれまでの臨床研究からステロイド薬の使用を制限することは難しい。副腎不全が診断された症例や ARDS、重症敗血症、重症の肺炎症例では、リスクとベネフィットを勘案しながら生理的用量のステロイド薬、例えば 7~10 日間の低用量のステロイド薬 (hydrocortisone 200 mg/日)投与はショックを発症してから 12 時間以内の肺炎患者においては有用かもしれない⁷⁾。しかし、現時点ではステロイド薬を推奨できるような明確な根拠はない。

2. マクロライド系薬

(1) ウイルス性肺炎

2009 年の A(H1N1)pdm09 インフルエンザパンデミック時にスペイン国立インフルエンザセンターから、肺炎や全身炎症反応症候群を抑制するために抗インフルエンザ薬とマクロライド系薬の併用を勧めるという提言がなされた。その後スペインから、A(H1N1)pdm09 インフルエンザによるウイルス性肺炎と確認された急性呼吸器障害患者 733 人を対象としたマクロライド系薬の有効性に関する、ICU148 施設の前向き観察研究の二次解析結果が報告された。それによるとマクロライド系薬投与群と非投与群でほぼ全例にオセルタミビルの投与がなされており、マクロライド系薬の投与は死亡率の低下に影響を及ぼさなかった¹⁶⁾。

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

(2) 細菌性肺炎の合併

上述の Viasus らのインフルエンザ A(H1N1)pdm09 による肺炎の報告では 14%に細菌性肺炎を惹起していたが、多変量解析の結果、マクロライド系薬の投与は重症化の抑制に関連しなかったとしている¹²⁾。人工呼吸管理を要する重症市中肺炎 218 患者における欧州の前向き多施設観察研究では、マクロライド系薬を併用していた群は、フルオロキノロン系薬を併用していた群に比べて ICU 死亡率を有意に低下させたと報告している¹⁷⁾。また、米国における大規模多施設 RCT の二次解析の結果では、ARDS に対するマクロライド系薬の使用は 180 日後の死亡率を改善し、人工呼吸管理期間を短縮した¹⁸⁾。すなわち、細菌感染を合併した重症肺炎あるいは ARDS においてはマクロライド系薬を併用することで予後を改善できる可能性がある。市中肺炎における 23 の RCT と観察研究のメタ解析によると、マクロライド系薬の使用は死亡率を 22%有意に低下させたが、RCT のみに限定した解析では有意差は認められず、ガイドラインで推奨されている β-ラクタム系薬とマクロライド系薬の併用とレスピラトリーキノロンとの比較でも有意差は認められていない¹⁹⁾。

現時点ではマクロライド系薬の併用療法を推奨する根拠に乏しいが、市中肺炎の重症例に準じた使用にとどめるべきと考えられる。

3. その他の抗炎症薬

(1) スタチン

スタチンは脂質異常症に対して用いられている薬剤であるが、抗炎症作用を併せ持つことから肺炎を含む感染症に対してその有用性が期待されている。18 の観察研究と 1 つの RCT を含む 20 の臨床試験のメタ解析では、肺炎に関連した死亡を減少させる効果が認められている²⁰⁾。しかしその後の大規模な 11 の RCT のシステミックレビューとメタ解析では、4655 名の患者のうち 2368 名のスタチン投与患者において、プラセボ投与群 2287 名と比して感染症のリスクや感染症関連死を減少させるという結果は得られなかった²¹⁾。また、上述の Viasus らのインフルエンザ A(H1N1)pdm09 による肺炎に対する有効性の報告でも、スタチンの投与は臨床症状が安定するまでの期間を延長させると報告され、さらに多変量解析の結果、スタチンの投与は重症化の抑制に関連してなかったとされている¹²⁾。

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

(2) 好中球エラスターゼ阻害薬

好中球エラスターゼ阻害薬のインフルエンザ肺炎における有用性に関しては症例報告が散見されるのみであり、大規模な臨床研究は乏しい。インフルエンザ A(H1N1)pdm09 による肺胞出血を伴う ARDS において、オセルタミビルと非侵襲的人工呼吸管理とともにシベレスタット投与が有効であったとする症例報告²²⁾や、二次性肺炎球菌性肺炎を合併した重症のインフルエンザ患者にオセルタミビルと抗菌薬に加えて同薬が投与されるも呼吸状態が悪化したという症例報告²³⁾がみられるが、シベレスタット自体の有用性については明確でない。

今後、抗炎症薬の使用のタイミング、使用量、治療期間、インフルエンザ肺炎の重症度別の検討などを踏まえた大規模な RCT が必要であり、個々の患者の状態に応じて抗炎症薬の使用を検討することが重要である。しかし現時点では、これらの抗炎症薬を推奨する根拠に乏しく、肺炎に対するステロイド薬、マクロライド系抗菌薬、スタチンおよび好中球エラスターゼ阻害薬は推奨されない。

引用文献

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

- Vietnam, 2004-2005. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:19-23.
- 12) Viasus D, Paño-Pardo JR, Cordero E, et al. Effect of immunomodulatory therapies in patients with pandemic influenza A (H1N1) 2009 complicated by pneumonia. *J Infect* 2011; 62: 193-9.
 - 13) Confalonieri M, Annane D, Antonaglia C, et al. Is prolonged low-dose glucocorticoid treatment beneficial in community-acquired pneumonia? *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 158-66.
 - 14) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536-55.
 - 15) World Health Organization website. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guideline, November 2009. Available: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf. Accessed 2012 Jan 9.
 - 16) Martin-Loeches I, Bermejo-Martin JF, Vallés J, et al. Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. *Intensive Care Med* 2013; 39: 693-702.
 - 17) Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36:612-20.
 - 18) Walkey AJ, Wiener RS. Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury. *Chest* 2012; 141:1153-9.
 - 19) Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55:371-80.
 - 20) Janda S, Young A, Fitzgerald JM, et al. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2010 ; 25: 656. e7-22.
 - 21) van den Hoek HL, Bos WJ, de Boer A, et al. Statins and prevention of infections: systematic review and meta-analysis of data from large randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d7281.
 - 22) Yokoyama T, Tsushima K, Ushiki A, et al. Acute lung injury with alveolar hemorrhage due to a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus. *Inter Med* 2010; 49: 427-30.
 - 23) Seki M, Suyama N, Hashiguchi K, et al. A patient with fulminant influenza-related bacterial pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae* followed by *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Inter Med* 2008; 47: 2043-7.

Ⅷ. 肺炎による呼吸不全への対応

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

1. 呼吸不全の病態と診断

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

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

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

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

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

表 VII-1

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

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

a 胸部 X 線写真あるいは胸部 CT

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

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

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