

《 第29回 モーニングレクチャー 》

パワーアップ！！

ひとつ上のインフルエンザ診療

研修医2年目

中尾 文彦

典型的なインフルエンザの経過

生来健康なAさん、会社でインフルエンザが流行。
2月某日に突然悪寒を伴う38度台の発熱が出現。
始めは頭痛と節々の痛みが主であった。

...

3~4日経って自然と熱が下がり始めた頃から、
咳、鼻水、咽頭痛等の症状が出現。
解熱後しばらくは倦怠感が続いたが4~5日で軽快。

典型的なインフルエンザの経過

生来健康なAさん、会社でインフルエンザが流行。
2月某日に突然悪寒を伴う38度台の発熱が出現。
始めは頭痛と節々の痛みが主であった。

...

3~4日経って自然と熱が下がり始めた頃から、
咳、鼻水、咽頭痛等の症状が出現。
解熱後しばらくは倦怠感が続いたが4~5日で軽快。

- 非典型的な経過を辿る症例も多数存在する。
- 普通感冒と異なり、上気道症状が先行しないことが多い。
- 通常は後遺症もなく、数日で軽快する。

流行期において、インフルエンザと確定診断される各所見毎のオッズ比。

所見	オッズ比	95% 信頼区間
発熱($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$)	3.26	3.87-2.75
咳	2.85	3.68-2.21
鼻水	1.98	2.54-1.54
衰弱・倦怠感	1.54	2.22-1.07
食欲不振	1.43	1.86-1.10
咽頭痛	0.72	0.91-0.57

n=3744

★ 流行期に 37.8°C 以上の発熱があるだけで、インフルエンザである確率は76.9%

流行期における迅速検査キット使用後の検査後確率

A,B型インフルエンザウイルス抗原検出試薬の(H1N1)2009ウイルスに対する感度

経過時間	~6h	6~12h	12~18h	18~24h	24~48h	
感度	50%	70.6%	75.6%	95.5%	87.5%	n=102

原土井病院臨床研究部

総じて、感度 = 62.3%, 特異度 = 98.2%程度

Ann Intern Med 2012, 156: 500-511.

流行期に発熱($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$)、倦怠感、食欲不振を訴える患者の検査前確率は80%程度と仮定すると...

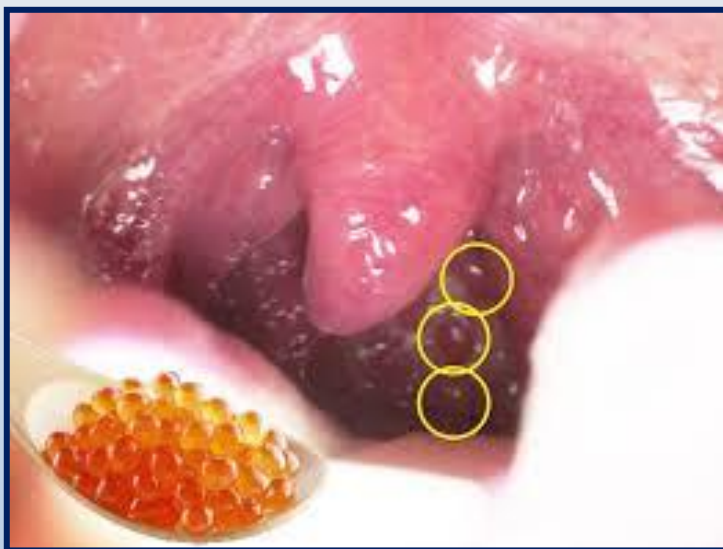
検査後の 陽性的中率 = 99.4%

陰性的中率 = 55.1% (※感度=80%、特異度=98%として計算)

迅速検査が陰性でもインフルエンザは否定できない！！

Supplement:

influenza follicles (咽頭後壁リンパ濾胞)を見つけたら
インフルエンザでほぼ確定！？



★流行期において・・・

A(H1N1)pdm09

⇒ 感度 = 100%, 特異度 = 97%

季節性インフルエンザ

⇒ 感度 = 95.4%, 特異度 = 98.4%

- 実際には観察者の練度により精度にバラつきがある。
- 診断の補助程度の位置付けが現実的。

抗インフルエンザ薬は有症状期間をわずかに短縮するだけ。

★ oseltamivirやzanamivirは発症48時間以内に投与開始した場合、有症状期間を1~1.5日間短縮する。

★ インフルエンザウイルスのoseltamivir耐性株が今後増えるかも！？

(H1N1)2009ウイルスのoseltamivir耐性株検出率

	2009-10	2010-11	2011-12	2012-13	2013-14
耐性株(%)	1.0%	2.0%	0%	1.8%	<u>4.1%</u>

国立感染症研究所

★ 麻黄湯は抗インフルエンザ薬と同等以上に有症状期間を短縮。

Journal of Infection and Chemotherapy 2012; 18; 534-543

★ 患者の免疫力を高める⇒普通感冒にも有効。

迅速診断が陽性でも陰性でも麻黄湯で十分！！

インフルエンザ迅速診断の適応は限られる。

- 検査が陰性でもインフルエンザは否定できない。
 - 検査が陽性でも普通感冒と同じ治療で十分。
- ⇒ 迅速診断検査を行う意義は小さい。

★ インフルエンザ迅速診断の適応(提案)。

- 抗インフルエンザ薬が必要なハイリスク患者。
- 他疾患に急性の発熱が合併した場合。
- 検査前確率が十分に高くないとき(非流行期など)。
- 休業に検査での証明が必要な場合。患者が切望する場合。

※ 検査前確率が40%のとき、

陽性的中率 = 96.4%, 陰性的中率 = 88% (※感度=80%、特異度=98%として計算)

抗インフルエンザ薬が必要な患者とは？

抗インフルエンザ薬の適応は・・・

- I. 重症で入院を要する患者
- II. インフルエンザ合併症*のある患者
- III. 合併症*のハイリスク患者

米国疾病予防管理センター ガイドライン

※ インフルエンザ合併症

(インフルエンザ肺炎、2次性肺炎、Reye症候群、横紋筋融解症、脳炎 など)

oseltamivirによる治療効果

	非治療群	oseltamivir群	相対効果(95% CI)
死亡率(重症例)	24.4%	7.1%	0.23(0.13-0.43)
入院率	1.2%	0.86%	0.75(0.66-0.88)
肺炎の合併	2.1%	1.3%	0.83(0.59-1.16)
循環器疾患の再燃	13.4%	6.1%	0.45(0.25-0.81)

Ann Intern Med 2012, 156: 512-524.

インフルエンザ合併症のハイリスク群

<ハイリスク因子>

5歳未満の子供(特に2歳未満)

65歳以上

慢性疾患を有する患者(腎、呼吸器、循環器疾患、糖尿病など)

免疫抑制患者

妊婦、産後2週間以内

19歳未満で長期アスピリン内服中

BMI>40の病的肥満

米国疾病予防管理センター ガイドライン

★ 慢性疾患患者、高齢者等は超過死亡も起こしやすい。

臨床現場でのインフルエンザ治療の実際

★ 抗インフルエンザ薬

- amantadine, rimantadine: インフルエンザAでほぼ耐性、Bは自然耐性
- oseltamivir(タミフル): 2カプセル/日 分2 × 5日(総額: 3090円)
- zanamivir(リレンザ): 4ブリスター/日 分2 × 5日(総額: 3374円)
- laninamivir(イナビル): 2キット/単回投与(総額: 4161円)
- peramivir(ラピアクタ): 600mg × 1回/日 点滴 (600mgで12432円)

※ 吸入薬は高齢者には少し難しい。リレンザは気管支攣縮作用がある。

※ 静注薬は内服困難な重症例に温存するべき(耐性株を作りたくない)。

※ 内服可能で抗インフルエンザ薬の適応例ではタミフルが望ましい(私見)。

臨床現場でのインフルエンザ治療の実際

★ 漢方薬

- 麻黄湯:3包/日 分3 × 3~5日(3日で182.25円)

- 葛根湯:2包/日 分2

※ 高血圧、虚血性心疾患、緑内障、前立腺肥大症に注意！！

※ 葛根湯は副作用の消化器症状に注意。

- 小柴胡湯:2包/日 分2

※ 小柴胡湯は治りかけに適している。

★ 解熱剤

- アセトアミノフェンが無難。

(メフェナム酸、ジクロフェナクは禁忌、その他NSAIDSも使いにくい。)

治療が必要な疾患を見逃さないことが大事。

インフルエンザ様症状
(発熱・悪寒・頭痛・咳・鼻水・咽頭痛...etc)

真のインフルエンザ

治療が必要

その他感染症

ウイルス性

細菌性

抗菌薬
投与

その他緊急疾患

ウイルス感染症と細菌感染症の鑑別ポイント

- ウイルスは多臓器症状、細菌感染は原則ひとつの臓器症状。
(例外は血流感染、感染性心内膜炎 など)

⇒ 全身の臓器症状の検索が大事！！

例：頭痛、髄膜刺激徴候、上気道症状、下気道症状、耳閉感、顔面叩打痛、肺音、呼吸音、消化器症状、腸蠕動音、腹部圧痛、腹膜刺激徴候、CVA叩打痛、排尿時痛、肝脾腫、皮膚・関節の発赤・腫脹・疼痛、全身の表在リンパ節、甲状腺腫大・圧痛、シバリングの有無、意識レベル、バイタル・・・

- 二峰性の発熱や感染症状は細菌の二次感染疑う。

以下、症候毎に鑑別すべき疾患を見ていく！！

鼻症状(+発熱)が主症状の時の鑑別疾患。

★ 治療が必要な細菌性副鼻腔炎を見逃さない！

- 症状が二峰性
- 片側性の頬部痛
- 上歯痛、うつむいたときに頭重感
- 鼻汁色調の変化、膿性鼻汁
- transillumination test陽性



★ 治療適応

- ①強い片側性の頬部の疼痛・腫脹、熱感。
- ②鼻炎症状が7日間以上持続、かつ頬部の疼痛・圧痛、膿性鼻汁、二峰性の病歴

咽頭痛(+発熱)が主症状の時の鑑別疾患。

★ 嚥下時の痛み ⇒ 咽頭炎(A型溶連菌性咽頭炎)、咽頭膿瘍

咳嗽時の痛み ⇒ 急性喉頭蓋炎

それ以外 ⇒ 急性心筋梗塞、大動脈解離も！？

Centorの診断基準

症状と年齢	
38度以上の発熱	+1
圧痛を伴う前頸部リンパ節腫脹	+1
白苔を伴う扁桃の発赤	+1
咳嗽なし	+1
年齢 < 15歳	+1
年齢 ≥ 45歳	-1

✓ 4点以上 ⇒ 抗菌薬投与

✓ 1点以下 ⇒ 抗菌薬なし

✓ 2~3点 ⇒

ストレプトAテスト陽性なら
抗菌薬加療

咳嗽・発熱が主症状の時の鑑別疾患。

- ★ 細菌性肺炎、肺結核、悪性腫瘍等を見逃さない。
- 急性or慢性、二峰性の発熱、肺の基礎疾患、誤嚥、免疫状態
- 胸部X線写真の感度は100%でない。可能であれば喀痰グラム染色

Diehrの診断ルール

所見	ポイント
鼻汁	-2
咽頭痛	-1
筋肉痛	+1
寝汗	+1
1日中みられる痰	+1
呼吸数 > 25bpm	+2
体温 $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$	+2

点数	肺炎の可能性
-3	0.0
-2	0.7
-1	1.6
0	2.2
+1	8.8
+2	10.3
+3	25.0
≥ 4	29.4

その他の症状時の鑑別疾患

➤ 高熱のみ

シバリングを伴う悪寒、意識障害 ⇒

菌血症、感染性心内膜炎、急性前立腺炎、腎盂腎炎、膿瘍などを鑑別に入れる。

➤ 発熱+頭痛がメイン

意識レベル、髄膜刺激徴候(後部硬直, jolt accentuation test, Kernig徴候, Brudzinski徴候)をチェック

⇒ ウイルス性髄膜炎、細菌性髄膜炎を鑑別する。

➤ 発熱+関節痛がメイン

急性or慢性、多関節or単関節、関節腫脹・発赤の有無、可動域制限等をチェック

⇒ 化膿性関節炎、結晶性関節炎、膠原病などを鑑別に入れる。

流行期の急性発熱患者に採血はするか？

★ 採血の目的は(私見)？

理学所見の裏付けをとる(細菌感染らしさ、臓器特異的所見)、重症度を判定、治療効果の指標、脱水・電解質異常の程度をチェックなど

★ 採血が必要な症例は(私見)？

- 重篤な基礎疾患がある。反復する細菌感染の既往。
- 免疫不全患者(担癌、糖尿病、透析患者、免疫抑制薬内服中など)。
- 診察上、治療が必要そうな細菌感染の所見を認める。
- 鑑別が必要な疾患がある。重症感がある。

Supplement: 炎症所見の解釈上の注意点。

- 感染性心内膜炎、膿瘍、細菌性髄膜炎では好中球核の左方移動がないことも。
- 発症初期や重症感染症では白血球数は減少することもある。
- CRPの上昇にはタイムラグがある(24-48hでpeak)。
- 血小板数の増減が全身性細菌感染症の鋭敏な指標になる。

プロカルシトニン(PCT)検査の使いどころは？

- 感度が低く、特異度が高い⇒陽性の時、細菌感染を強く疑う。
(Cut offが0.5で感度=64.4%, 特異度=86%) *J Infect Chemother 2005; 11: 152-159*
- CRPよりも早期に上昇する(PCTは12-24h、CRPは24-48h程でpeak)。
Crit Care Clin 22: 503-519, 2006
- 重症度のダイレクトな指標となる(表)。

PCT (ng/mL)	
<0.05	正常。
<0.5	sepsisは否定的、局所感染を疑う。
0.5-2.0	sepsisも疑う、疑陽性(※)でもこの程度の上昇はありうる。
2.0-10	<u>Sepsisの可能性が高い</u> 、severe sepsisのハイリスク因子。
>10	<u>Severe sepsis, septic shockである可能性が極めて高い</u> 。

※疑陽性例: ①外傷・手術後、②深在性真菌症、③心原性ショック、
④肺小細胞癌、甲状腺様癌

★ PCT測定が有用な状況(私見)。

- 発症早期で重篤感があり、細菌感染を疑う所見を認めるとき。
- 他疾患に感染徴候が併存するとき。
- 所見が十分に取れないが感染症を疑うとき。

Take home messages

- インフルエンザ迅速診断キットの結果を正しく解釈する。
- 抗インフルエンザ薬の適応を考えて処方する。
- 治療が必要な疾患を鑑別に挙げる。