

ICUに入室した新型インフルエンザA(2009-H1N1) 感染患者データベースの分析

日本集中治療医学会 新生児小児集中治療委員会*1

日本呼吸療法医学会 新型インフルエンザ委員会*2

日本集中治療医学会 新型インフルエンザ調査委員会*3

要約:【背景】本邦のICUにおいて新型インフルエンザA(2009-H1N1)感染患者に対して行われた人工呼吸管理などの集中治療の内容と、その結果は明らかではない。【目的】ICUに入室した2009-H1N1感染患者に行われた治療の有効性を検討する。【方法】研究計画はデータベースを分析する観察研究である。日本呼吸療法医学会と日本集中治療医学会の公告を受け自由に参加した施設から、事前に作成した情報収集様式を用いて患者情報を収集しデータベース(呼集-DB)を構築した。分析対象は2009年7月1日から2010年3月31日の期間に入院した患者とした。参加施設は67 ICU、患者数は219人であった。【結果】小児(年齢16歳未満)は162人で、その分布は中央値6歳(interquartile range, IQR: 5~9歳)、成人(年齢16歳以上)は57人で中央値43歳(IQR: 31~56歳)であった。成人でbody mass index (BMI)が25以上の割合は35.7% (20/56)、35以上は8.9% (5/56)であった。妊婦は2人。肺炎の合併は73.5% (161/219)であった。成人のAcute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IIスコアは中央値19 (IQR: 15~23)、平均値19.6であった。小児で基礎疾患があった割合は3.7% (6/162)であった。小児の退院時死亡率は2.5% [95%信頼区間(confidence interval, CI): 0.7~6.2]、成人の退院時死亡率は28.1% (95%CI: 17.0~41.5)であった。人工呼吸器は小児の79.6% (129/162)、成人の94.7% (54/57)に装着されていた。そのうち、acute lung injury (ALI)は6人、acute respiratory distress syndrome (ARDS)は61人であった。ARDSのうち成人は39人、小児が22人であった。ALIの死亡は1人。ARDSの死亡率は成人33.3% (95%CI: 19.1~50.2)と小児4.6% (95%CI: 0.1~22.8)であった。人工呼吸器が装着された183人のうちpercutaneous cardio-pulmonary support (PCPS)あるいはextracorporeal membrane oxygenation (ECMO)が導入されたのは7.1% (13/183)であった(成人10人、小児3人)。死亡率は成人が20% (2/10)、95%CI: 2.5~55.6で、小児の死亡はなかった。成人のARDSに対するPCPSあるいはECMOは6人に施行され、人工呼吸器の装着が継続された群と比較して死亡の危険を低下させる傾向が認められたが、有意差はなかった(odds ratio: 0.364, 95%CI: 0.04~3.52, chi-square: 0.181, $P=0.671$)。新型インフルエンザワクチン接種者と季節性インフルエンザワクチン接種者のいずれにも死亡はなかった。抗ウイルス薬の投与は、オセルタミビルが96.8% (212/219)、ザナミビルが11.9% (26/219)であり、両者が投与されていたのは10.0% (22/219)であった。いずれも投与されていないのは1.4% (3/219)で、うち1例にはペラミビルが投与されていた。【結論】小児の死亡率は成人と比較して低く、成人の死亡率は諸外国の報告と比較して高かった。成人の2009-H1N1感染に起因するARDSに対し実施されたPCPSあるいはECMOは、有効である可能性はあるが、統計学的に有意差は認められなかった。呼集-DBには患者(標本)選択に偏り(sampling bias)があり、今回の分析結果を一般化することには限界がある。

Key words: ①H1N1 influenza, ②mechanical ventilation, ③extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO), ④ICU, ⑤mortality, ⑥acute respiratory distress syndrome (ARDS)

*1 新型インフルエンザ担当グループ
志馬伸朗(京都府立医科大学): 委員長
阪井裕一(国立成育医療センター): 前委員長
植田育也(静岡県立こども病院)
上田康久(北里大学)
櫻井淑男(埼玉医科大学総合医療センター)
清水直樹(東京都立小児総合医療センター)
中村友彦(長野県立こども病院)

*2 竹田晋浩(日本医科大学): 委員長
中川 聡(国立成育医療センター)
小谷 透(東京女子医科大学)
落合亮一(東邦大学)

*3 妙中信之(宝塚市立病院): 委員長
西村匡司(徳島大学)
氏家良人(岡山大学)
川前金幸(山形大学)
多治見公高(秋田大学): 執筆責任者

受付日2010年9月24日
採択日2010年9月28日

はじめに

2009年4月にWHOからメキシコと米国における新型インフルエンザA (2009-H1N1) 感染者の報告があり¹⁾, それに続いて全世界的な流行が起きた。国内においても大規模な流行に備え, 行政機関, 医療機関, 事業所などは種々の対応策を講じた。都道府県は国の指示の下, ICU病床数(特定集中治療室管理料, 救命救急入院料, 新生児特定集中治療室管理料, 総合周産期特定集中治療室管理料を取得しているICU病床)と人工呼吸器保有台数を把握し, 不足が懸念された医療機関へ人工呼吸器の配置を行った²⁾。また, 関連する学術団体等は種々の情報収集とその提供を行った。

厚生労働省は感染者の情報を継続的に収集し, 開示した³⁾。2010年8月11日時点のまとめによると, 2009-H1N1感染重症患者数と予後は, 人工呼吸器が装着された急性肺炎434人, 急性脳症546人, ICU入室1,011人, 死亡202人であった。そのうち, 基礎疾患を有する者145人, 入院外死亡29人と報告されている。人工呼吸器装着患者数とICU入室患者数が公表されたことは人工呼吸管理あるいは集中治療の重要性が認識された結果であり, また医療機関が対策を立てる参考資料として社会的意義は大きい。

流行が終息した諸外国・地域から, ICU入室2009-H1N1感染重症患者の治療と転帰についての学術論文が相次いで発表されている。今回, 日本呼吸療法医学会と日本集中治療医学会の3つの委員会が, それぞれ集積したICU入室2009-H1N1感染患者情報を統合し, 合同で治療内容と転帰について分析した。

方法

研究計画は, 日本呼吸療法医学会と日本集中治療医学会の公告に対して自由に参加した施設を対象として, 担当医師の判断により提出された患者情報を呼吸療法医学会と集中治療医学会の統合データベース(呼集-DB)とし分析した観察研究である。患者情報の収集には, 事前に作られた情報収集様式を用いた⁴⁾。

各委員会における患者情報収集に関する経緯を以下に示す。

1) 各委員会の活動と症例集積方法

①日本集中治療医学会新生児小児集中治療委員会は, 独自に策定した情報収集様式に従い2009年9月初旬より, 全国の独立型pediatric ICU (PICU) を中心とした共同研究遂行ネットワーク(The Japanese Society of Intensive Care Medicine-Pediatric Intensive Care Unit network,

JSICM-PICU network)を介して, 電子媒体を使用し(一部はWebを用いた集積システムを利用)情報収集を行った。2009年9月にはJSICM-PICU network有志によるエキスパート診療オピニオンとして「小児インフルエンザ重症肺炎・ARDSの診療戦略」を報告し⁵⁾, さらに初期の9症例のまとめを2010年1月に委員会による緊急調査報告として出版した⁴⁾。(志馬)

②日本呼吸療法医学会新型インフルエンザ委員会は, 2009年10月2日, 評議員に対しメールにて症例集積の呼びかけを開始した。さらに2009年12月2日, 会員および一般の医療従事者からも幅広く多くの症例集積を行うべきであるという観点から, ホームページ上に症例集積を呼びかける公告を掲載した。情報収集は, 日本集中治療医学会新生児小児集中治療委員会が策定した情報収集様式に若干の改訂を加えたものを用い, 電子媒体で行った。(竹田)

③日本集中治療医学会新型インフルエンザ調査委員会は, 日本呼吸療法医学会が集積している症例とデータを統合することを前提に症例集積を開始した。2009年12月8日, ホームページ上に症例集積の公告を掲載した。さらに2010年1月7日, 評議員施設に対して文書(郵送)で症例集積を呼びかけた。情報収集は日本集中治療医学会新生児小児集中治療委員会が策定した情報収集様式を使用した。(妙中)

2) データベース構築

2010年7月25日, 両学会は合同委員会を開催し, 各委員会で集積した患者情報を統合し, 呼集-DBとすることで最終合意形成が図られた。

今回の分析対象は, 2009年7月1日から2010年3月31日の期間に参加施設に入院した患者とした。各委員会に登録された患者数は, 日本呼吸療法医学会新型インフルエンザ委員会が101人, 日本集中治療医学会新型インフルエンザ調査委員会が86人, JSICM-PICU networkが81人であった。重複登録の49人を同一症例として処理し, 最終的に呼集-DBの患者数を219人と確定した。なお, 施設数は67 ICUであった。

3) 分析と統計学的手法

検討する患者群あるいは事項の呼集-DBからの抽出は, 情報収集様式の各項目の選択肢を単独あるいは組み合わせて行った。転帰は死亡率と95%信頼区間(confidence interval, CI)で示した。死亡率の群間比較はodds ratioと95%CIを示し, 有意差検定にはchi-square検定を用いた。年齢, 人工呼吸管理開始ま

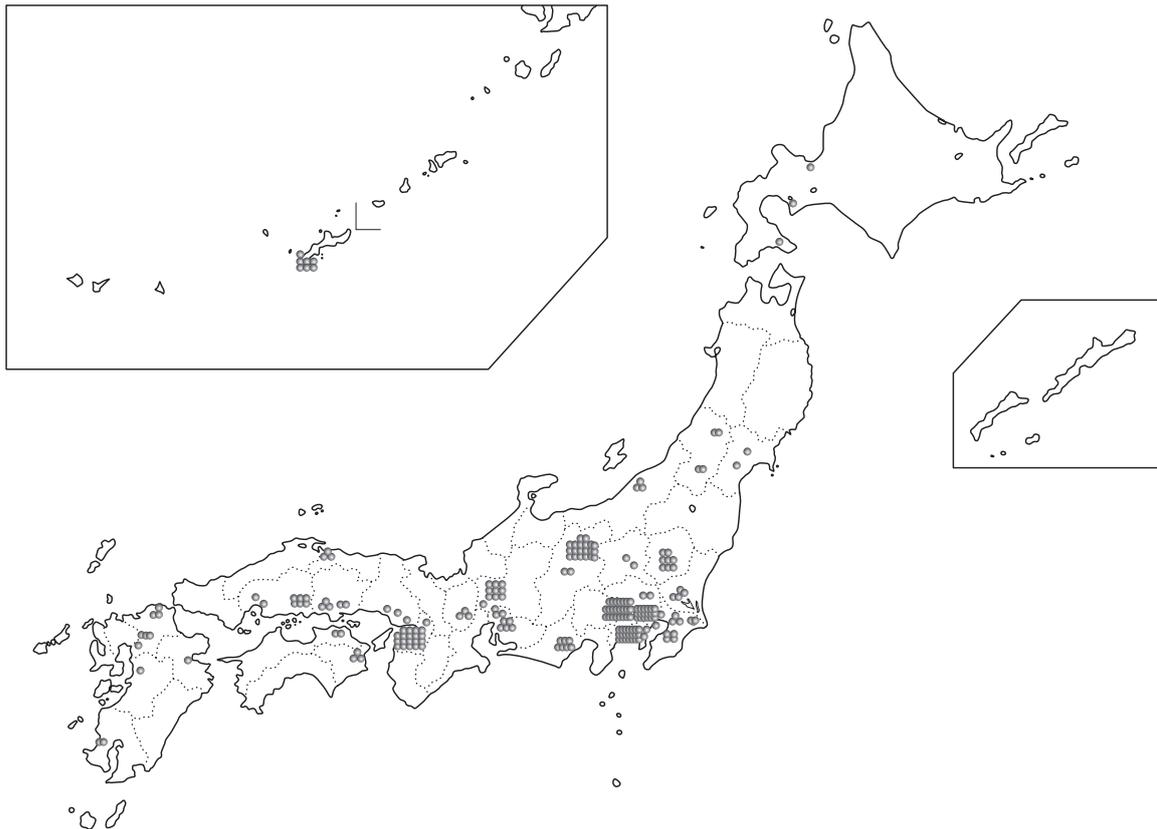


Fig. 1 Location of registered 2009-H1N1 infection cases plotted on a Japanese map according to prefecture
Each dot indicates one ICU admitted case.

での時間などの時間経過, ICU滞在日数, 在院日数は, 中央値と四分位数範囲 (interquartile range, IQR) を示した。その群間比較の有意差検定にはt検定を用いた。それぞれの検定で $P < 0.05$ を有意差ありとした。なお, 呼集-DBには, 未入力項目があった。

結果

以下の結果と考察の記述では, 項目あるいは選択肢を明確にする必要がある場合に「」を付し示した。

1) 患者の特徴など

都道府県別では症例登録のない県があった (Fig. 1)。患者数は2009年7月から漸増し, 2009年11月に最高となり, その後漸減した (Fig. 2)。

性差は男性139人 (63.5%), 女性80人 (36.5%) であった。小児 (年齢16歳未満) は162人で, その分布は中央値6歳 (IQR: 5~9歳), 成人 (年齢16歳以上) は57人で中央値43歳 (IQR: 31~56歳) であった (Fig. 3)。

成人で肥満の指標である body mass index (BMI) が25以上の割合は35.7% (20/56), 35以上は8.9% (5/56) であった。妊婦は2人。肺炎の合併は73.5% (161/219) であった。成人の Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II スコアは中

央値19 (IQR: 15~23), 平均値19.6であった (Table 1)。初診時体温は中央値38.2°C (IQR: 37.5~39.0°C) で, 最高体温は中央値39.3°C (IQR: 38.8~40.0°C) であった。

2) 抗ウイルス薬・薬物治療・基礎疾患・合併症など

新型インフルエンザワクチン接種者と季節性インフルエンザワクチン接種者いずれにも死亡はなかった (Table 2, Table 3)。抗ウイルス薬は, オセルタミビルが96.8% (212/219), ザナミビルが11.9% (26/219) であった。両者が投与されていたのは10.0% (22/219) であった。いずれも投与されていなかったのは1.4% (3/219) で, うち1例にはペラミビルが投与されていた。抗菌薬は85.4% (187/219) に投与されていた。ステロイドパルス療法は26.9% (59/219) に行われていた。そのうち2人は脳症に対して投与されていた。ステロイド少量投与は42.0% (92/219) に行われていた。シベレスタットは15.5% (34/219) に投与されていた。

汎発性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC) の合併は12.3% (27/219) であった。急性腎不全の合併と細菌感染の合併は, ともに死亡率を高くした (Table 4, Table 5)。

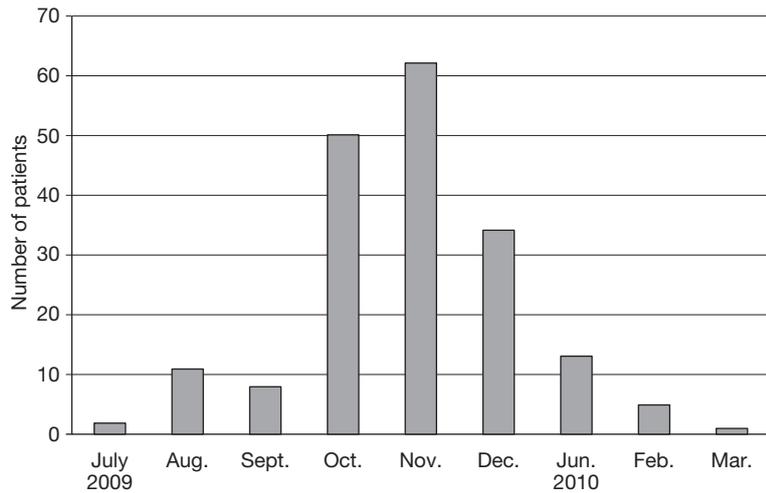


Fig. 2 Monthly histogram of the number of ICU admitted patients with 2009-H1N1 infection across Japan in 2009 to 2010

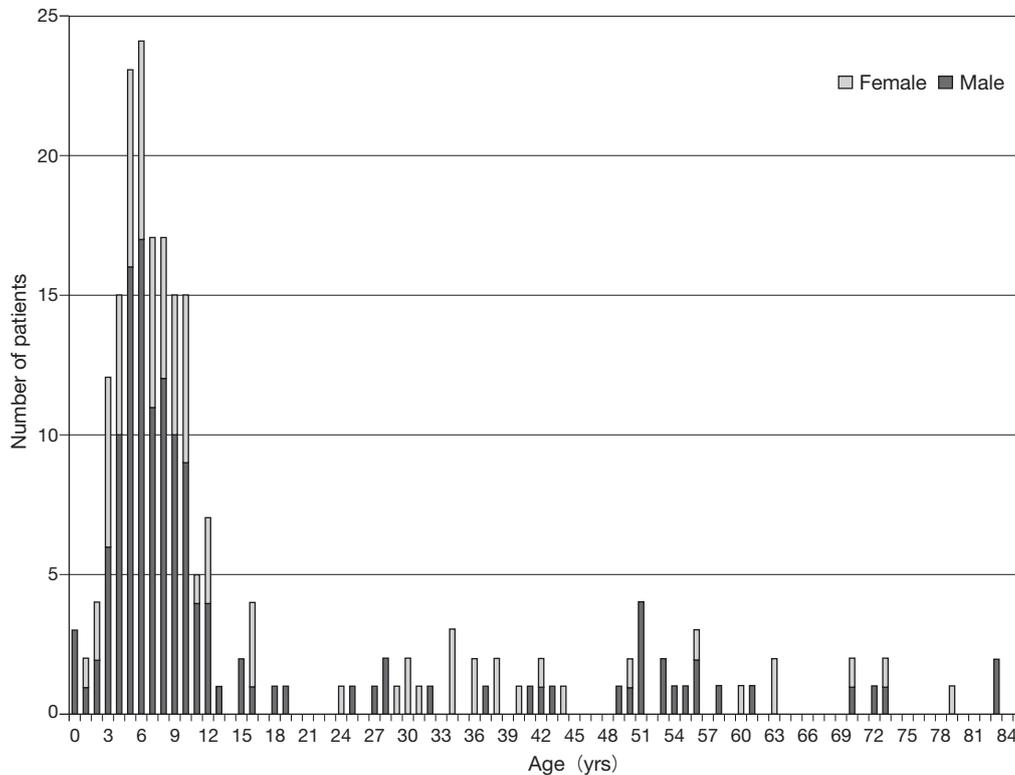


Fig. 3 Number of ICU admissions according to age and gender

妊婦は2人で、いずれも生存。うち1人がacute respiratory distress syndrome (ARDS) で人工呼吸管理を施行されていた。

自由記載で収集した基礎疾患に関する情報では、成人で基礎疾患があった割合は16.4% (9/55)、小児では3.7% (6/162)であった。

3) 退院時転帰

2010年3月31日時点で死亡20人、入院中13人、不

明1人であった。小児の死亡率は2.5% (4/162), 95% CI: 0.7%~6.2, 成人の死亡率は28.1% (16/57), 95% CI: 17.0~41.5であった。

4) ICU滞在日数と在院日数

ICU滞在日数は、記入のあった211人のうち、小児は中央値5日 (IQR: 3~8日), 最大78日, 成人は中央値11日 (IQR: 6~16日), 最大46日であった。在院日数は、記入のあった203人のうち、小児は中央値10日

Table 1 Baseline characteristic of patients

Characteristic	Value
Age --- yr (pediatric: < 16), n = 162	
Median	6
IQR	5~9
Age --- yr (adult: ≥ 16), n = 57	
Median	43
IQR	31~56
Male sex --- no./total no. (%)	139/219 (63.5)
Pregnant --- no./adult no. (%)	2/57 (3.5)
Adults with BMI > 25 --- no./total no. (%)	20/56 (35.7)
Adults with BMI > 35 --- no./total no. (%)	5/56 (8.9)
Diabetes --- no./total no. (%)	1/219 (0.5)
Asthma --- no./total no. (%)	4/219 (1.8)
COPD --- no./total no. (%)	6/219 (2.7)
Immunodeficiency --- no./total no. (%)	19/219 (8.7)
2009-H1N1-influenza vaccination --- no./total no. (%)	10/219 (4.6)
Seasonal influenza vaccination --- no./total no. (%)	15/219 (6.9)
Pneumonia --- no./total no. (%)	161/219 (73.5)
APACHE II score (age ≥ 16)	
Median	19
IQR	15~23
Mean	19.6

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IQR, interquartile range; no., number.

Table 2 Novel 2009 influenza vaccine and mortality

	Dead	Alive
Novel 2009 influenza vaccine (+)	0	11
Novel 2009 influenza vaccine (-)	20	155

Table 3 Seasonal influenza vaccine and mortality

	Dead	Alive
Seasonal influenza vaccine (+)	0	16
Seasonal influenza vaccine (-)	20	129

Table 4 Acute kidney injury and mortality

	Dead	Alive
Acute kidney injury (+)	10	15
Acute kidney injury (-)	10	129

Odds ratio: 8.6, 95%CI: 3.1~24.1, chi-square test: 21.296, $P < 0.0001$.

Table 5 Bacterial infection and mortality

	Dead	Alive
Bacterial infection (+)	11	51
Bacterial infection (-)	9	146

Odds ratio: 3.5, 95%CI: 1.4~8.9, chi-square test: 6.181, $P = 0.013$.

(IQR: 7~14日), 成人は中央値21日 (IQR: 11~35日), 最大107日であった。

5) 人工呼吸器装着と「PCPS/ECMO」の導入と転帰 (Fig. 4)

①人工呼吸器装着

人工呼吸器は小児の79.6% (129/162), 成人の94.7% (54/57) に装着されていた。人工呼吸器装着例の死亡率は, 小児で3.1% (4/129), 95%CI: 0.9~7.8, 成人で29.6% (16/54), 95%CI: 18.0~43.6であった。

「来院(あるいは入院)」から「人工呼吸開始(気管挿管)」までの時間は, 前医で気管挿管が9人, 1時間以内で気管挿管が35人であった。気管挿管が1時間以

降に施行された小児 (n = 41) では, 中央値3時間 (IQR: 1時間30分~12時間), 最大90時間であった。成人では, 中央値6時間30分 (IQR: 2時間37分~22時間15分), 最大312時間であった。

「気管挿管直後のPEEP値」に対して「最大のPEEP値」は, 小児, 成人, いずれも有意に高かった (Fig. 5a, 5b)。小児と成人で「気管挿管直後のP/F比」に対して「P/F比の最低値」は, いずれも有意に低下していた (Fig. 6a, 6b)。

②PCPS/ECMO導入

人工呼吸管理を施行された183人のうちpercutaneous cardio-pulmonary supportあるいはextra-

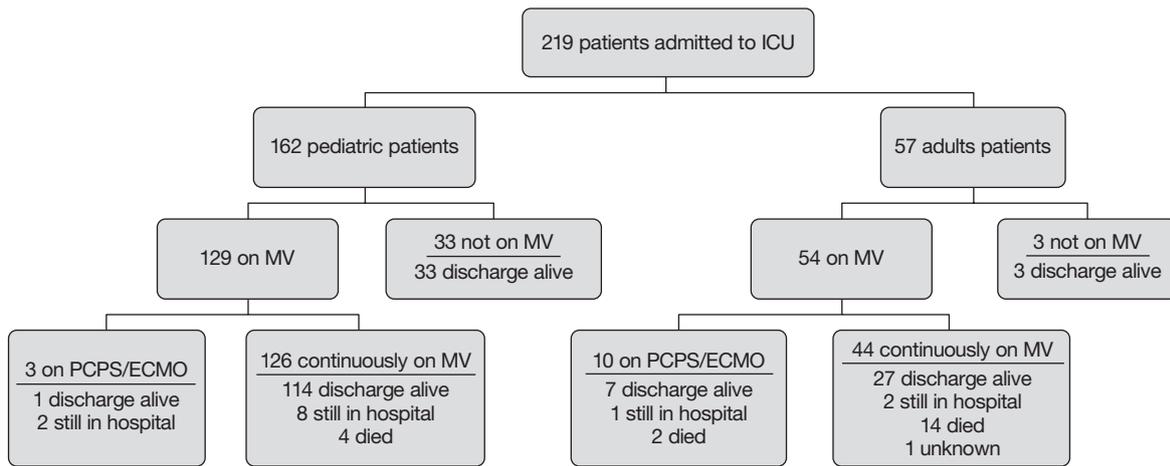


Fig. 4 Flow diagram of ICU admitted patients with 2009-H1N1 infections receiving mechanical ventilation or ECMO at participating ICUs
ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; MV, mechanical ventilation; PCPS, percutaneous cardio-pulmonary support.

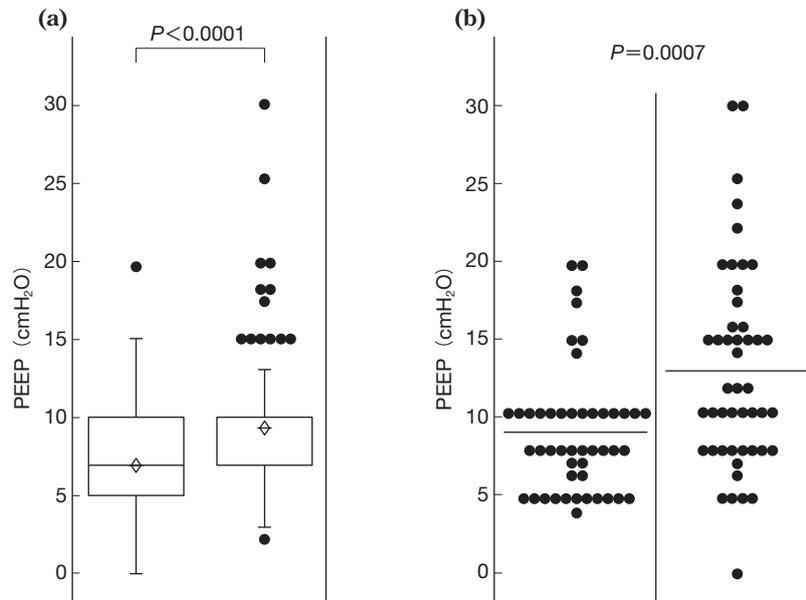


Fig. 5 Comparison of PEEP between “immediately after intubation” (left) and “maximum value” (right) in pediatric patients (a) and adults (b)
(a) The “PEEP value immediately after intubation” (n = 119) was a median 7 cmH₂O (IQR: 5~10 cmH₂O), and the maximum value was 20 cmH₂O. The “maximum value of PEEP” (n = 122) was a median 10 cmH₂O (IQR: 7~10 cmH₂O), and the maximum value was 30 cmH₂O. The line (—) indicates the median value. The diamond (◇) indicates the mean value.
(b) The “PEEP value immediately after intubation” (n = 45) was a median of 8 cmH₂O (IQR: 5~10 cmH₂O), and the maximum value was 20 cmH₂O. The “maximum value of PEEP” (n = 45) was a median of 12 cmH₂O (IQR: 8~16 cmH₂O) and the maximum value was 30 cmH₂O. The line (—) indicates the mean value.
IQR, interquartile range.

corporeal membrane oxygenation (PCPS/ECMO)が導入されたのは7.1% (13/183)であった(小児3人, 成人10人)。死亡率は成人20% (2/10), 95%CI: 2.5~55.6で, 小児の死亡はなかった。

PCPS/ECMOの導入と人工呼吸継続で, 「気管挿管

直後のP/F比」(Fig. 7a), 「気管挿管直後のPEEP」(Fig. 7b), 成人のAPACHE IIスコア (Fig. 7c)を比較したが, いずれにも有意差は認められなかった。

③ARDS

Acute lung injury (ALI)は6人, ARDSは61人で,

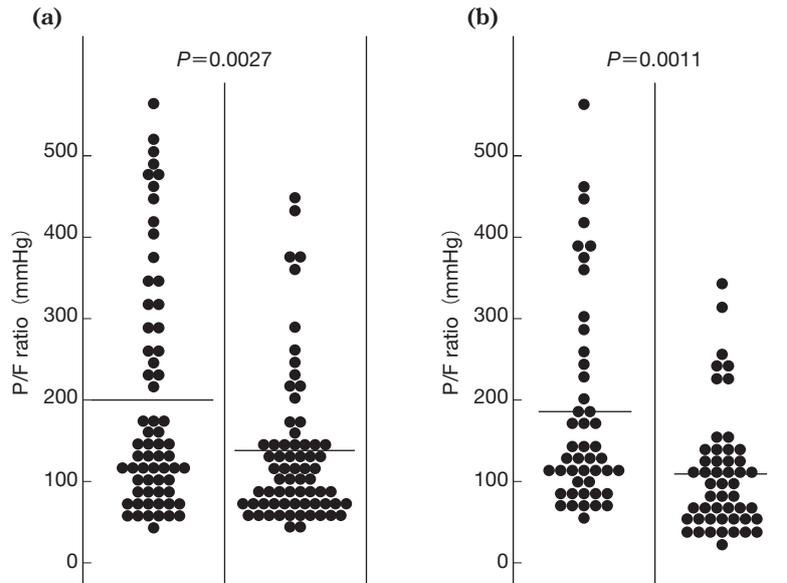


Fig. 6 P/F ratio at “immediately after intubation” (left) compared with “the lowest value” (right) in pediatric patients (a) and adults (b)
 (a) The median value of “P/F ratio immediately after intubation” was 137 mmHg (IQR: 90~291 mmHg), and the minimum value was 46 mmHg (n = 64). The median value of “the lowest P/F ratio” (n = 68) was 104 mmHg (IQR: 71~146 mmHg). The line (-) indicates the mean value.
 (b) The median value of “P/F ratio immediately after intubation” was 128.5 mmHg (IQR: 98~245 mmHg), and the minimum value was 63.6 mmHg (n = 46); the median value of “the lowest P/F ratio” (n = 50) was 99.5 mmHg (IQR: 61~138 mmHg). The line (-) indicates the mean value.
 IQR, interquartile range.

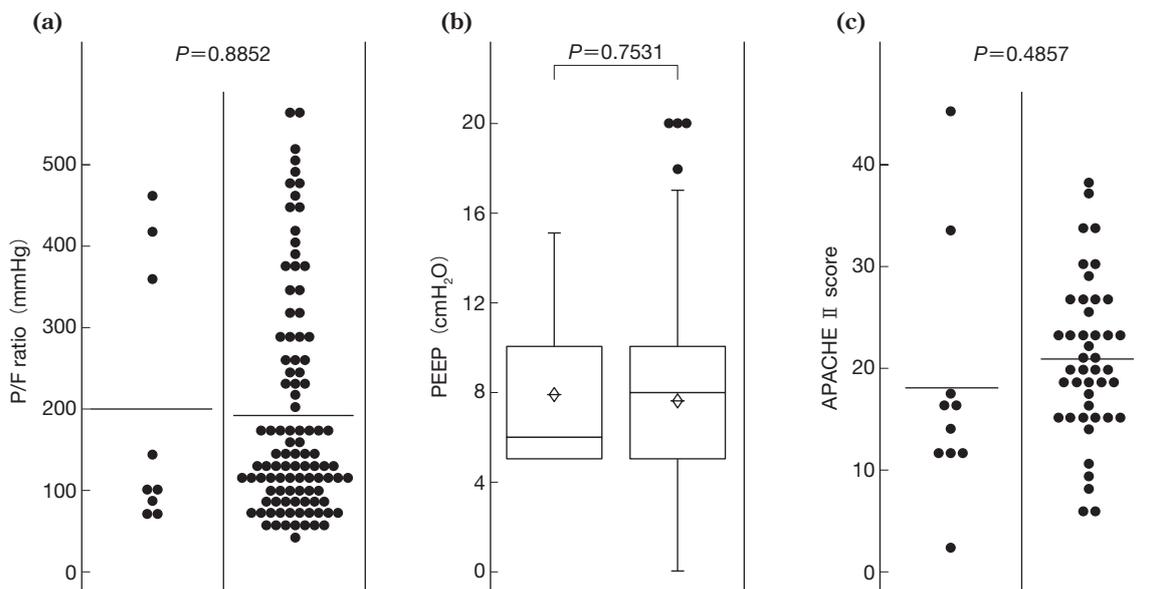


Fig. 7 Comparison of P/F ratio (a), PEEP (b) and APACHE II score (c) between ECMO and mechanical ventilation
 (a) P/F ratio at immediately after intubation was compared between ECMO (n = 9) and mechanical ventilation (n = 101) cases. The median ECMO value (left) was 108 mmHg (IQR: 80.3~355 mmHg) and that of mechanical ventilation (right) was 136 mmHg (IQR: 100~257 mmHg). The line (-) indicates the mean value.
 (b) PEEP value immediately after intubation in adult patients compared between ECMO (n = 11) (left) and the mechanical ventilation (n = 156) (right) cases. The median value was 6 cmH₂O (IQR: 5~10 cmH₂O) in ECMO and 8 cmH₂O (IQR: 5~10 cmH₂O) in the mechanical ventilation groups. The line (-) indicates the median value. The diamond (◇) indicates the mean value.
 (c) APACHE II score of adult patients was compared between ECMO (left) and mechanical ventilation (right) cases. The median value of the APACHE II score in the ECMO group (n = 10) was 15 (IQR: 12~17), while that in the mechanical ventilation group (n = 44) was 20 (IQR: 15~25). The line (-) indicates the mean value.
 APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; IQR, interquartile range.

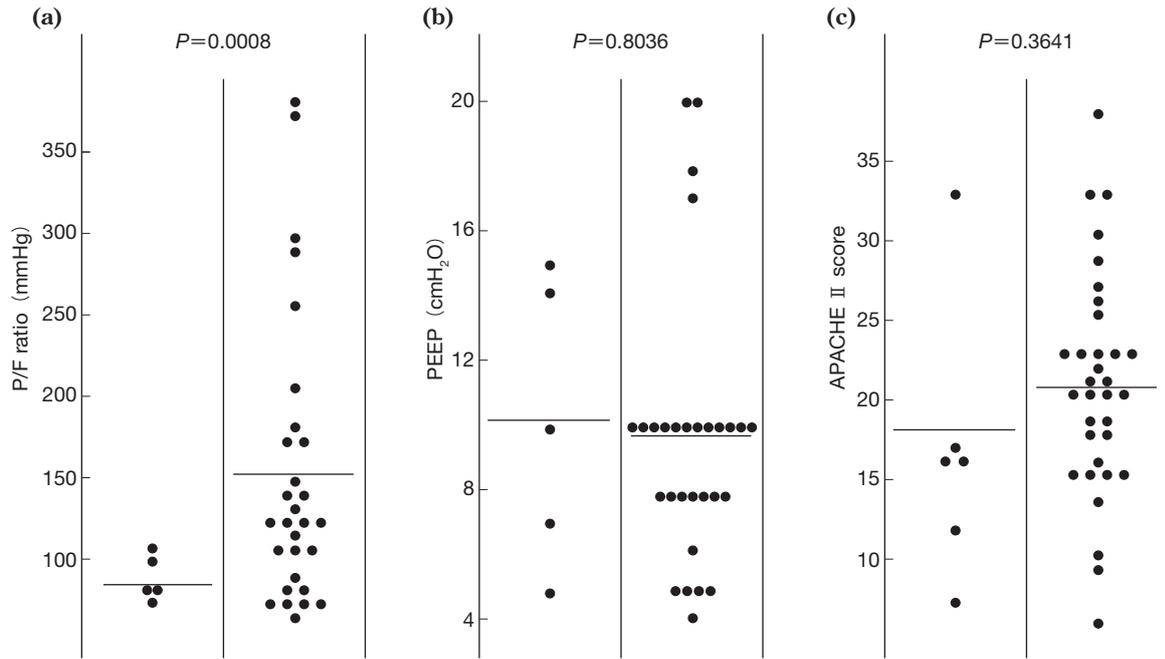


Fig. 8 Comparison of P/F ratio (a), PEEP ratio (b) and APACHE II score (c) in adult ARDS patients between ECMO and mechanical ventilation

- (a) P/F ratio of immediately after intubation in adult ARDS patients compared between ECMO (n = 5) and mechanical ventilation (n = 29) cases. The median ECMO (left) value was 80 mmHg (IQR: 79~95 mmHg), while that of the mechanical ventilation group (right) was 124 mmHg (IQR: 88~176 mmHg). The line (-) indicates the mean value.
 - (b) PEEP value immediately after intubation in adult ARDS patients was compared between ECMO (n = 5) (left) and mechanical ventilation (n = 29) (right) cases. The median value was 10 cmH₂O (IQR: 7~14 cmH₂O) in the ECMO group and 10 cmH₂O (IQR: 8~10 cmH₂O) in the mechanical ventilation group. The line (-) indicates the mean value.
 - (c) APACHE II score of adult ARDS patients was compared between ECMO (left) and mechanical ventilation (right) cases. The median APACHE II score in the ECMO group (n = 5) was 16 (IQR: 14.5~16.8), while that in the mechanical ventilation group (n = 29) was 20 (IQR: 16~23). The line (-) indicates the mean value.
- APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ARDS, acute respiratory distress syndrome; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; IQR, interquartile range.

小児は22人,成人は39人であった。ALIの死亡は1人。ARDSの死亡率は小児が4.5% (1/22), 95%CI: 0.1~22.8で,成人が33.3% (13/39), 95%CI: 19.1~50.2であった。

④ ARDSに対するPCPS/ECMOの導入

PCPS/ECMOが導入された13人のうちALIあるいはARDSは成人6人で,うち1人が死亡した。

成人のARDSの「PCPS/ECMO」導入例では,「気管挿管直後のP/F比」は,人工呼吸継続例と比較して有意に低かった (Fig. 8a) ($P < 0.0008$)。「気管挿管直後のPEEP値」には有意差を認めなかった (Fig. 8b)。APACHE IIスコアは「PCPS/ECMO」では中央値18 (IQR: 14.5~16.8),人工呼吸継続では中央値20 (IQR: 16.0~23.0)で有意差は認められなかった (Fig. 8c)。

成人のARDSに対する「PCPS/ECMO」は,人工呼吸継続と比較して死亡の危険率を低下させる傾向を認めたが,有意差は認められなかった (odds ratio 0.35,

95%CI: 0.04~3.36, chi-square test: 0.222, $P = 0.638$) (Table 6)。

6) 換気様式など

High frequency oscillation (HFO) が5人 (小児4人,成人1人) に施行されて,4人が生存,1人が入院中であった。Airway pressure release ventilation (APRV) は,11.9% (26/219) に施行されていた。腹臥位は8.2% (18/219) に施行されていた。

考 察

今回の呼集-DBからは,必要ICUベッド数などの疫学数値を導き出すことはできなかった。厚生労働省の報告では,2009年5月から2010年3月までのICU入室2009-H1N1感染患者数は1,001人で,日本の人口を1億2千万人とする人口100万人当たりICU入室患者数は8.3人である。Australia New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) influenza investigatorsの報

Table 6 Mortality of patients with PCPS/ECMO vs. mechanical ventilation

	Dead	Alive
PCPS/ECMO	1	5
Mechanical ventilation	12	21

Odds ratio: 0.35, 95%CI: 0.04~3.36, chi-square test: 0.222, $P = 0.638$. ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; PCPS, percutaneous cardio-pulmonary support.

告によると、ICU入室2009-H1N1感染患者数は例年のウイルス性肺炎と比較し15倍で、流行期間中の人口100万人当たりICU入室2009-H1N1感染患者数は28.7人であった⁶⁾。この差は2009-H1N1感染患者総数の違いであろう。

本邦における2009-H1N1感染ICU入室患者の死亡率を、厚生労働省が公表した数値から推計する³⁾。分母を2010年7月27日時点のICU入室患者1,011人とし、分子を総死亡202人から入院外死亡29人を引いた173人(すべてICUに入室していたと仮定)とすると、死亡率は17.1% (173/1,011)、95%CI: 14.9~19.6と推計できる。この結果と比較し、今回の呼集-DBでは小児の死亡率は低く、成人では高い結果となった。この比較にはいろいろな意見があるが、一つの要因に呼集-DBへの参加の呼びかけが各委員会でも異なり、死亡率の低い小児例の割合が高いなど、症例登録の偏り(bias)が考えられる。また、呼集-DBは、学会が公告し自由に参加した施設からの患者情報を集積したものであり、いくつかの点で限界がある。第一に、参加医療機関は、厚生労働省⁷⁾が2009-H1N1感染患者受け入れ医療機関とした4,764施設の1.4%にあたる67医療機関(ICU)からのみ症例登録が行われていた。第二に、死亡率の分母と分子であるICU入室患者数と死亡者数も、厚生労働省の報告数のそれぞれ24.5% (217/1,011)と10.1% (19/173)であり、母集団からの解離の多い標本である。その分析結果は日本全体を代表するものではない。

次に、呼集-DBの死亡率を諸外国の報告と比較した。ANZICSの2009年6月1日から8月31日までの全患者を対象とした死亡率は14.3% (95%CI: 11.7~16.9)であった⁶⁾。Canadian Critical Care Trial Group (CCCTG)のカナダ全土を対象とした観察研究の報告では、2009年4月16日から8月12日までの重症例は168人で、28日死亡率は14.3% (95%CI: 9.5~20.7)であった⁸⁾。メキシコ市の6病院に入院した899人のうち58人(6.5%)が重症例で、その60日死亡率は41.1% (95%CI: 28.9~55.0)であった⁹⁾。呼集-DBの

成人例の年齢分布は中央値43歳 (IQR: 31~56歳)で、ANZICSの年齢分布は中央値40歳 (IQR: 26~54歳)で差がない。この二群を比較すると、呼集-DBの成人死亡率は28.1%で、ANZICSと比較して高かった。今回の分析で、本邦の成人患者の予後が不良であった理由を明らかにすることはできなかった。

今回の2009-H1N1感染の世界的流行において、呼吸管理・集中治療で注目されたのは体外式膜型人工肺(ECMO)である。2009年10月中旬、スウェーデンのカロリンスカ大学病院ECMOセンターから、2009-H1N1感染によるARDSをECMOで治療した成績が伝えられた¹⁰⁾。この施設はヨーロッパの中でECMOを行う中心的な施設であり、今回の2009-H1N1感染重症例をEU他国より受け入れていた。2009年10月9日時点で、7人(22~55歳)に対しECMOが行われた。ECMOの施行期間は3~53日(中央値22日)で、全例生存退院した。最終的には2010年3月31日時点で13人に対してECMOが行われ、全例がECMOから離脱した。後日、このうちの1人が脳内出血により死亡した(死亡率8.3%)。続いて、The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza InvestigatorsからECMOによる2009-H1N1感染によるARDSの治療例が、2009年11月4日に報告された¹¹⁾。それによると2009年6月1日から8月31日までに15のICUで68例にECMOが施行され、死亡率は21% (95%CI: 11~30)であった。これらの報告が、本邦においてECMOが導入された契機となったと考えられる。今回の呼集-DBでは、患者情報収集の際に「PCPS/ECMO」を一つの調査項目としたので、「PCPS/ECMO」で抽出した患者が心肺補助を目的とされたのか、肺補助が目的であったのかを明確には区別できなかった。他の調査項目である「ショックであるか」あるいは「ARDSであるか」と組み合わせると、成人のARDSに対して行われた「PCPS/ECMO」では統計学的な有意差はなかったが死亡の危険を減らす傾向を認めた。一方で、最新のメタ分析では、インフルエンザに起因するARDSを対象としたECMOの研究はなく、インフルエンザ以外の急性呼吸不全を対象とした研究においても強い根拠が示されていないので、インフルエンザに対しても根拠をもって推奨することはできないが、「臨床医はECMOを一つの手段として考慮すべきである」と結論している¹²⁾。

今回の2009-H1N1の流行では、人工呼吸器やICU病床の不足が懸念された。国と都道府県は人工呼吸器、一般病床数とICU病床数と稼働実績の調査を実施し、

いずれも十分であると報告している。日本呼吸療法医学会と日本臨床工学技士会の合同調査によると¹³⁾、本邦の二次医療圏単位で人工呼吸器とPCPS装置は、十分と考えられる台数の保有が確認された。PCPS装置は、心臓の補助を目的として購入配置されていると考えられる。今後の課題は、肺補助の知識の伝搬と技術集積をどのように進めるかであろう。一般的に、医療で良い結果を期待するには技術集積性を高めることが重要であり、特にECMOのような特殊な治療は、限られた専門的な施設で行われることが治療成績の向上につながる。したがって、特殊な治療を必要とする患者を集約できるシステムの構築が必要である。一方で、予想を超えた数の患者が発生した場合の対策も必要であろう。危機管理として地域における人工呼吸管理あるいは集中治療を考える時期が来ている。

今回の分析で、ステロイドなどの薬物療法や特殊な換気様式が使われていたことが分かった。2009-H1N1感染に関連した本邦の診療指針(Clinical Practice Guideline, CPG)は、小児の重症肺炎とARDSを対象としたエキスパートのコンセンサスに基づくCPG以外には存在しない⁵⁾。また、このCPGの利用状況も不明であった。したがって、これらの治療法の選択の大部分は臨床医の経験に基づいたものと推察される。今後、CPGがない疾患や病態に対して緊急に治療が必要となった場合に、情報を整理し妥当で適切な治療法を発信することが学術団体の重要な役割の一つであろう。

結 論

小児の死亡率は成人と比較して低く、また、成人の死亡率は諸外国からの報告と比較して高かった。成人の2009-H1N1感染ARDSに対し実施されたPCPSあるいはECMOは有効である可能性はあるが、統計学的有意差は認められなかった。呼集-DBには患者(標本)選択に偏り(sampling bias)があり、今回の分析結果を一般化することには限界がある。

謝 辞

今回の新型インフルエンザ(2009-H1N1)のデータ集積にあたり、学会評議員ならびに会員の皆様には多大なご協力を

頂き、また学会員以外の多くの先生方からもデータ集積にご協力頂きました。この場を借りて感謝申し上げます。ありがとうございました。

文 献

- 1) World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico. 2009. Available from: http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html
- 2) 厚生労働省. 新型インフルエンザ患者の治療における人工呼吸器確保の考え方. 2008. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0730-13m.pdf>
- 3) 厚生労働省. 新型インフルエンザに関する報道発表資料. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou.html>
- 4) The Japanese Society of Intensive Care Medicine-Pediatric Intensive Care Unit (JSICM-PICU) network. 2009年豚由来A型新型インフルエンザ(A/H1N1 pdm)による小児重症症例集積報告. 日集中医誌 2010;17:87-95.
- 5) 植田育也, 川崎達也, 杉村洋子, 他. JSICM-PICU ネットワーク. 小児インフルエンザ重症肺炎・ARDSの診療戦略. 日小児会誌 2009;113:1501-8.
- 6) The ANZICS influenza investigators, Webb SA, Pettilä V, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. N Engl J Med 2009;361:1925-34.
- 7) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部. 新型インフルエンザに係る医療体制に関する調査結果(暫定版)について. 2009. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-02.pdf>
- 8) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. JAMA 2009;302:1872-9.
- 9) Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. JAMA 2009;302:1880-7.
- 10) 竹田晋浩. 私信.
- 11) The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. JAMA 2009;302:1888-95.
- 12) Mitchell MD, Mikkelsen ME, Umscheid CA, et al. A systematic review to inform institutional decision about the use of extracorporeal membrane oxygenation during the H1N1 influenza pandemic. Crit Care Med 2010;38:1398-404.
- 13) 日本呼吸療法医学会, (社)日本臨床工学技士会. 治療用人工呼吸器の保有台数等に関する緊急調査結果. 2010. Available from: <http://square.umin.ac.jp/jrcm/theflu2.html>

この調査報告は、『人工呼吸』第27巻第2号に掲載されているものと同一内容です。

Abstract

Database analysis of critically ill patients admitted to ICU because of novel 2009 influenza A (H1N1)

Committee of Neonatal and Pediatric Intensive Care, The Japanese Society of Intensive Care Medicine*¹

Committee of 2009 Pandemic H1N1, Japan Society of Respiratory Care Medicine*²

Committee of 2009 Pandemic H1N1 Surveillance, The Japanese Society of Intensive Care Medicine*³

Background: The novel influenza A (2009-H1N1) pandemic caused acute respiratory distress syndrome (ARDS) in some patients, who were treated with mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). **Objective:** To clarify the outcome of critical care for patients infected with 2009-H1N1 in Japanese ICU. **Design, Setting, and Patients:** An observational study using database information. Sixty-seven participating 67 ICUs in Japan were enrolled. The number of patients was 219 people. **Results:** Children (under 16 years of age) accounted for 162 patients (median age of 6 years; IQR (interquartile range): 5 to 9 years), adults (16 years of age or older) accounted for 57 patients (median age of 43 years; IQR: 31 to 56 years). Among the adults, the median Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score was 19 (IQR: 15 to 23). Among the adults, 35.7% (20/56) had a body mass index (BMI) of more than 25. Two patients were pregnant. The percentage of adults with underlying disease was 16.4% (9/55). The percentage of children with an underlying disease was 3.7% (6/162). The overall mortality rate among children was 2.5%, with 95% confidence interval (CI) of 0.7 to 6.2. The adult mortality rate was 28.1%, with a 95%CI of 16.9 to 41.5. Eighty percent of the pediatric patients (129/162) and 94.7% of the adult patients (54/57) were received mechanical ventilation. Of these patients, 6 had acute lung injury (ALI), 61 had ARDS. One patient with ALI was died. Among the patients with ARDS, 39 patients were adults and 22 were children, the mortality rates were 33.3% (13/39); 95%CI: 19.1 to 50.2 and 4.6% (1/22); 95%CI: 0.1 to 22.8, respectively. Among the 183 ventilated patients, 7.1% (13/183) were treated with percutaneous cardio-pulmonary support (PCPS) or ECMO. Of these patients, the mortality rate among adults was 20% (2/10); 95%CI: 2.5 to 55.6, and no deaths occurred among children. PCPS or ECMO for ARDS in adults tended to decrease the risk of death compared with mechanical ventilation (odds ratio, 0.364; 95%CI: 0.04 to 3.52; chi-square: 0.181; $P = 0.671$). Neither seasonal influenza vaccine and pandemic vaccine recipients died. The antiviral drugs, oseltamivir was prescribed for 96.8% (212/219) of the patients. Zanamivir was prescribed for 11.9% (26/219). Both drug were prescribed in 10.0% (22/219). **Conclusions:** The mortality rate was lower among children than among adults. The adult mortality rate was higher than among rates reported in other developed countries. PCPS or ECMO for the treatment of adult patients with 2009-H1N1-associated ARDS may be effective, but a statistically significant difference was not observed. Our database had selection bias (sampling bias); therefore, the results of this analysis are difficult to generalize.

Key words: ①H1N1 influenza, ②mechanical ventilation, ③extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO), ④ICU, ⑤mortality, ⑥acute respiratory distress syndrome (ARDS)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2011;18:000~000.