

# JH ospitalist Network

# 48時間以上経過したインフルエンザ様症状患者に抗ウイルス薬のメリットはあるのか?

施設名:東京医科歯科大学医学部附属病院 総合診療科

作成者:酒井 和久

監修者:赤石 雄

分野:症候診断

テーマ:鑑別診断、診断検査



主訴:発熱、咳嗽

現病歴:午前5時から、39度の発熱、咳嗽、多関節痛が出現した。喀

痰はなく、消化器症状や嗅覚・味覚障害も認めなかった。新型コロナ

ウイルス感染症が心配であり、午前10時に当院を受診した。

既往歴:なし 常用薬:なし

生活歴:飲酒なし・喫煙なし

周囲の流行状態:インフルエンザとCOVID-19が流行している



#### <review of systems >

・陽性症状

#### 鼻汁、咳嗽、関節痛、筋痛、悪寒

・陰性症状

頭痛、喀痰、呼吸困難、胸痛、動悸、腹痛、腹部膨満感、嘔気、嘔吐、下痢、 排尿時痛、排尿困難、四肢冷感

#### <身体所見>

身長 165cm、体重 55kg、BMI 22

血圧 125/78mmHg、脈拍 98bpm 整、体温 38.5℃、呼吸数16回/分、SpO2 98%

口腔内 咽頭後壁リンパ濾胞なし

胸背部・腹部・四肢に特記すべき所見はない

#### <検査所見>

インフルエンザ迅速抗原検査;陰性 COVID-19 PCR;結果待ち



臨床症状から、新型コロナウイルス感染症もしくは、インフルエン ザ迅速抗原検査は陰性であるものの、インフルエンザ感染症を疑い、 オセルタミビルを処方して帰宅とした。

2日後、COVID-19 PCRは陰性であり、結果を電話連絡したところ、本人はインフルエンザ迅速抗原検査陰性を理由にCOVID-19だと思い込み、オセルタミビルを飲んでいないことが判明した。



症状の悪化はなく、咳嗽などは改善傾向であった。しかし、38度台の発熱が持続しており倦怠感もある。本人は早く治る可能性があるなら内服したいという希望があった。

#### **Clinical Question**

インフルエンザ様症状の出現から48時間以上経過している場合、合 併症などリスクのない患者に、抗ウィルス薬のメリットがあるのか?

-5



#### Back ground: 一般社団法人日本感染症学会提言 ~抗インフルエンザ薬の使用について~最終更新日<u>2019年10月24日</u>

下記の患者については、インフルエンザが確 定あるいは疑われたならば,ワクチン接種の 有無に関わらず,可及的早期に抗ウイルス治 療を開始する。 下記のインフルエンザの合併症のリスクのない患者については, インフルエンザが確定あるいは疑われたならば, ワクチン接種の有無に関わらず, 抗ウイルス治療を検討してよい。

- 入院までの期間に関わらず、インフルエンザで入院したすべての患者
- 罹病期間に関わらず、重症あるいは症状の進行する外来患者
- 慢性疾患及び免疫抑制患者を含む,インフルエンザの合併症のリスクが高い外来 患者
- 2 歳未満の小児および 65 歳以上の高齢者
- 妊婦および産後2週以内の患者

- 発症後2日以内の外来患者
- インフルエンザの合併症のリスクの高い人, とりわけ重症の免疫抑制患者と家庭内で接触のある症状を呈した外来患者
- インフルエンザの合併症のリスクの高い人, とりわけ重症の免疫抑制患者を日常的にケアする医療従事者の患者。

この症例は、発症48時間経過したリスクのない19歳の外来患者であり、該当しない



# EBM実践の5 steps

### Step 1 疑問の定式化

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適応

Step 5 Step 1-4の見直し



#### Patient:

インフルエンザ様症状が48時間以上経過し、かつ合併症などリスクのない患者

#### Intervention:

抗インフルエンザ薬治療

#### Comparison:

抗インフルエンザ薬治療をしない

#### Outcome:

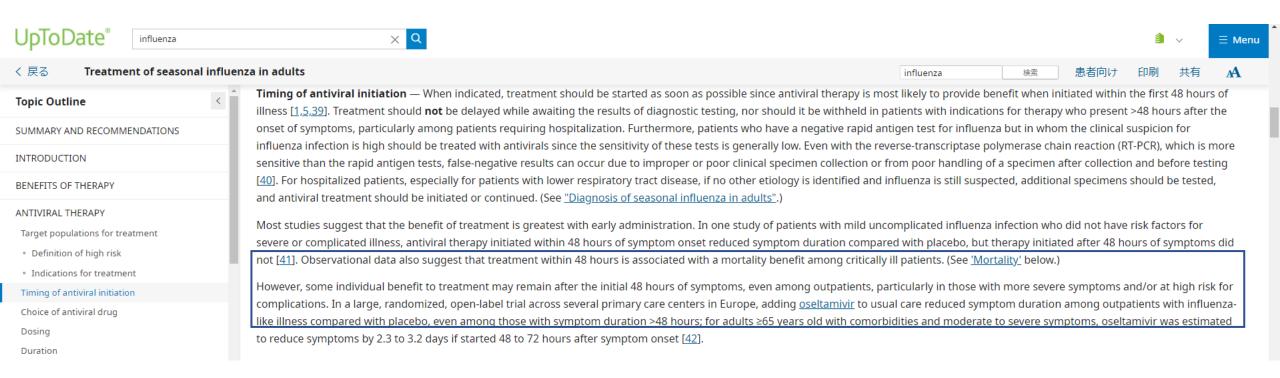
予後が改善するか (発熱期間・入院・死亡)



### EBM実践の5 steps

Step 1 疑問の定式化 Step 2 論文の検索 Step 3 論文の批判的吟味 Step 4 症例への適応 Step 5 Step 1-4の見直し





#### Up To Dateにて検索:

発症から48時間以上でも有効性を示唆するRCTの紹介あり。



# Oseltamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial

Christopher C Butler, Alike W van der Velden, Emily Bongard, Benjamin R Saville, Jane Holmes, Samuel Coenen, Johanna Cook, Nick A Francis, Roger J Lewis, Maciek Godycki-Cwirko, Carl Llor, Sławomir Chlabicz, Christos Lionis, Bohumil Seifert, Pär-Daniel Sundvall, Annelies Colliers, Rune Aabenhus, Lars Bjerrum, Nicolay Jonassen Harbin, Morten Lindbæk, Dominik Glinz, Heiner C Bucher, Bernadett Kovács, Ruta Radzeviciene Jurgute, Pia Touboul Lundgren, Paul Little, Andrew W Murphy, An De Sutter, Peter Openshaw, Menno D de Jong, Jason T Connor, Veerle Matheeussen, Margareta Ieven, Herman Goossens, Theo J Verheij

→ 前述の提言とは異なる内容であり、内容を確認して みた。



#### Introduction

明らかなこと①

✓ ガイドラインにおいて、リスクの高い因子を持つ、確定患者または 疑い患者に抗ウィルス薬を投与することが推奨。

Centres for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. Centres for Disease Control and Prevention, 2018

✓ 欧州のプライマリケアでは、抗ウィルス薬の処方は多くない。理由 としては、費用対効果と副作用の問題があり、また、どのような人 にメリットが多いか明らかでないため。

BMJ. 2013; 347f5061



#### Introduction

明らかなこと②

- ✓ メタ分析による報告
  - ・成人において、オセルタミビルがプラセボに対してより早期に症状緩和をし、その差の時間の中央値が17.8 h (95% CI 27·1-9·3)であった。

Lancet. 2015; **385**: 1729-1737

- ✔ しかし、上記の分析に対する批判があり、下記を指摘された。
  - ·sample数不足
  - ・報告のoutcomeが恣意的に選択されている
  - ・十分な数の小児や高齢者を含んでいない
  - ・ワンシーズンしかリクルートしていない



#### Introduction

不明なこと

✔ 抗ウィルス薬治療が日常生活への復帰、QOL、要介護状態に与える 影響が明らかでない

#### この研究で明らかとしたいこと

✓ インフルエンザ様症状を呈する患者の通常のプライマリケアに、抗ウィルス治療を追加することが、日常生活への回復時間を短縮するのに効果的かどうか



### EBM実践の5 steps

Step 1 疑問の定式化 Step 2 論文の検索 Step 3 論文の批判的吟味 Step 4 症例への適応 Step 5 Step 1-4の見直し



#### 論文の批判的吟味

- ①論文のPICOは ?
- ②ランダム割り付け、隠蔽化されているか
- ③群間の差がないか
- ④すべての患者の転帰がoutcomeに反映されているか
- -ITT解析か:割り付けした通り解析されているか
- 脱落はどれくらいあるか
- ⑤マスキング(盲検化)されているか
- ⑥症例数は十分か
- ⑦結果の評価
- ※南郷栄秀先生のホームページ ("The SPELL")を参考にさせていただきました。 (http://spell.umin.jp/) 16



#### ①論文のPICOは ?

#### Patient:

・1歳以上のインフルエンザ症状の患者

#### Intervention:

・オセルタミビルを(発熱に対する)通常加療に追加

#### Comparison:

・(発熱に対する)通常加療

#### Outcome:

・日常生活への回復時間



Study design;

open-label, pragmatic, response-adaptive, platform, randomised controlled trial

Participants; inclusion criteria

- インフルエンザ様症状の患者
- 症状に関して、研究に参加している医療機関に電話にて予約や 相談をした患者
- 一歳以上の患者



#### Participants; exclusion criteria

- CKDの患者
- 免疫抑制状態の患者
- 緊急の加療や入院が必要な患者
- オセルタミビルにアレルギーの患者
- 2週間以内に全身麻酔を用いる手術や処置を予定している患者
- 余命が半年以内と予想される患者
- 重症の肝障害の患者
- ・ 症状発現の72時間以内に割り付けができない患者
- 今後7日以内に生ワクチンの接種が必要な患者
- 妊娠中、授乳中の女性患者



#### Primary outcome

- ・自己申告による日常生活に復帰するまでの時間
- ・発熱、頭痛、筋肉痛は軽微な問題または問題なしとして、主要サブ グループとして評価を受ける

#### Secondary outcomes

・通常診療に抗ウイルス薬を追加した際の費用効果、入院の発生率、 合併症、医療機関への再受診率、インフルエンザ症状の回復時間、 新規または症状の悪化の発生、症状の初期軽減までの時間、抗菌薬 を含む追加処方の使用、家庭内感染の状況、インフルエンザ様症状に 対する自己対応(市販薬の使用など)



#### ②ランダム割り付け、隠蔽化されているか

- 中央割り付け方式 (remote online electronic data capture system)
- 適応的ランダム化 (adaptive randomization)
- 層別ブロックランダム化(Stratified block randomisation)
- 1:1に割り付け
- Concealment (隠蔽化) あり



#### ③群間の差がないか

結果に影響を与える可能性のある 因子はすべて検討されているかを チェック。

性別・年齢・合併症・重症度・発症からの時間・症状・熱・脈拍・ 喫煙、ワクチン接種の有無、イン フルエンザPCRの結果が記載され ている。

群間の差はほぼない

	Usual care (control), n=1635*	Usual care plus oseltamivir (intervention), n=1624*
Sex		
Male	731 (45%)	707 (44%)
Female	904 (55%)	917 (56%)
Age		
<12 years	223 (14%)	225 (14%)
12-65 years	1306 (80%)	1296 (80%)
>65 years	106 (6%)	103 (6%)
Comorbidity	239 (15%)	251 (15%)
Heart disease	76 (5%)	71 (4%)
Diabetes	42 (3%)	40 (2%)
Chronic respiratory condition	92 (6%)	104 (6%)
Hepatic, haematological, neurological, or neurodevelopmental condition	11 (1%)	21 (1%)
Stroke or transient ischaemic attack	9 (1%)	4 (<1%)
Overnight hospital stay in preceding year	45 (3%)	51 (3%)
Severity of influenza-like illness		
Mild	353 (22%)	340 (21%)
Moderate	985 (60%)	983 (61%)
Severe	297 (18%)	301 (19%)
Previous symptom duration		
s24 h	454 (28%)	448 (28%)
>24-48 h	633 (39%)	616 (38%)
>48-72 h	548 (34%)	560 (34%)
Signs and symptoms (major or m	oderate)	
Fever	1264 (77%)	1287 (79%)
Running or congested nose	990 (61%)	1001 (62%)
Sore throat	968 (59%)	946 (58%)
Headache	1190 (73%)	1189 (73%)
Cough	1134 (69%)	1093 (67%)
Shortness of breath†	387 (24%)	381 (23%)
Muscle ache and pains	1147 (70%)	1139 (70%)
Sweats or chills†	1109 (68%)	1103 (68%)

	Usual care (control), n=1635*	Usual care plus oseltamivir (intervention), n=1624*
(Continued from previous colum	n)	
Diarrhoea	97 (6%)	73 (4%)
Nausea or vomiting	171 (10%)	154 (9%)
Abdominal pain†	161 (10%)	149 (9%)
Low energy or tired	1334 (82%)	1336 (82%)
Not sleeping well	881 (54%)	852 (52%)
Dizziness†	362 (22%)	417 (26%)
Feeling generally unwell	1428 (87%)	1413 (87%)
Poor appetite‡	143 (60%)	144 (60%)
Crying more‡	81 (34%)	84 (35%)
Needing extra care‡	121 (51%)	135 (56%)
Clinginess‡	121 (51%)	120 (50%)
Not playing well‡	102 (43%)	119 (49%)
Irritable, cranky, fuzzy‡	105 (44%)	114 (47%)
Not interested in what is going on:	73 (31%)	76 (32%)
Unable to get out of bed‡	36 (15%)	49 (20%)
Temperature, Celsius, mean (SD)	37-5 (0-89)	37-6 (0-91)
Pulse, beats per minute, mean (SD)	87-4 (15-1)	87-7 (16-1)
Smoker, yes + occasionally (%)	257+65 (20%)	240+78 (20%)
Flu vaccination	156 (10%)	151 (9%)
Pneumococcal vaccination	86 (5%)	86 (5%)
PCR evidence of influenza	820 (50%)	852 (52%)
Influenza A	452 (28%)	496 (31%)
Influenza B	369 (23%)	357 (22%)

Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics in the

intention-to-treat population



# 4 すべての患者の転帰がoutcomeに反映されているか - ITT解析か:割り付けした通り解析されているか

・Methods; Statistical analysis partにて

The prespecified primary analysis was based on a Bayesian piece-wise exponential time-to-event model. The intention-to-treat population included all randomly assigned patients regardless of treatment received.

→ intention-to-treat解析がなされている。



#### - 脱落はどれくらいあるか

データの追跡ができず、電話連絡などに応答がない場合には、28日間で追跡終了。

追跡率 3059/3259=94% (結果 に影響を及ぼす脱落はなし。)

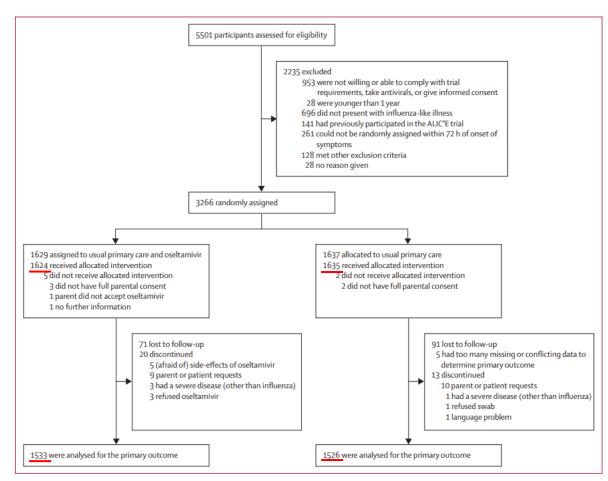


Figure 1: Study profile



#### ⑤マスキング(盲検化)されているか

#### Open labelであり、盲検化されていない。

→ 費用はかかるがプラセボの薬などを使い、盲検化することでより結果の質が上がった可能性はあり!

#### 6症例数は十分か

オセルタミビルにて、効能として平均1-2日の差が出るように power80%で計算し、2500から4500例を目標とした。

→ 本研究は、3059例で問題なし



#### 7結果の評価

ITTにおける通常ケア群での、 日常生活への復帰までの時間 6·73 days(平均時間) (95% Bayesian credible interval [BCrl] 6·50-6·96)

年齢・重症度・併存疾患発症から の時間により層別化

高齢・重症・併存疾患あり、発 症からの時間が48時間以上で、 回復までの時間が長い

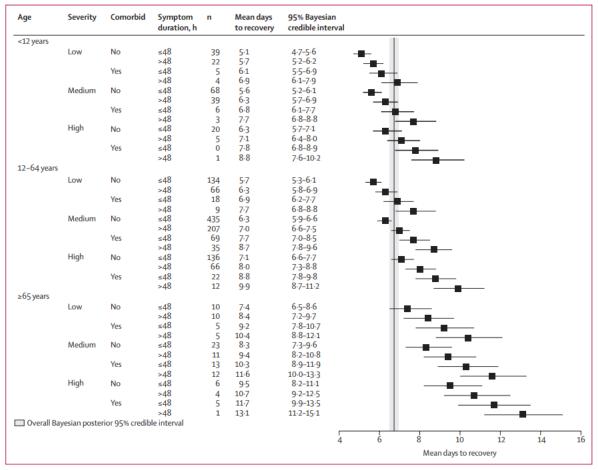


Figure 2: Estimated mean days to recovery for all subgroups in the usual care intention-to-treat population



#### 7結果の評価

オセルタミビル群の通常ケア群 との比較における効果

・回復までの時間は全体で平均 1.02日短縮された。(95%[BCrl] 1.13-1.72)

・65歳以上で重症かつ合併症ありで、発症から48時間以上している場合には、平均3.20日短縮された。(95%[BCrl] 1.00-5.50)

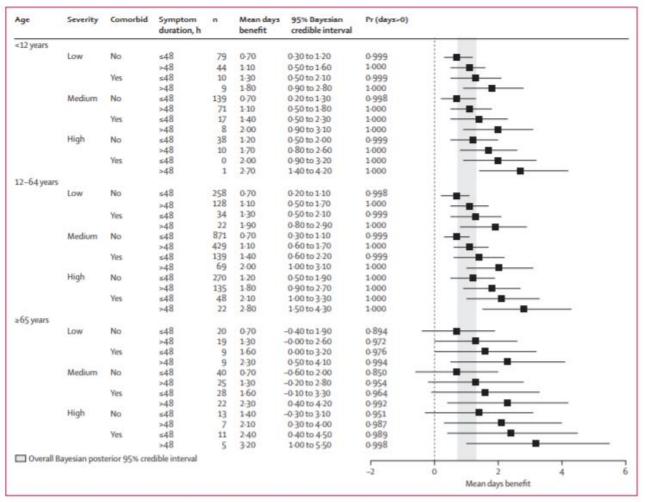


Figure 3: Estimated mean days of oseltamivir benefit for all subgroups in the intention-to-treat population Pr (days>0)=Bayesian posterior probability mean days benefit is greater than 0.



#### 7結果の評価

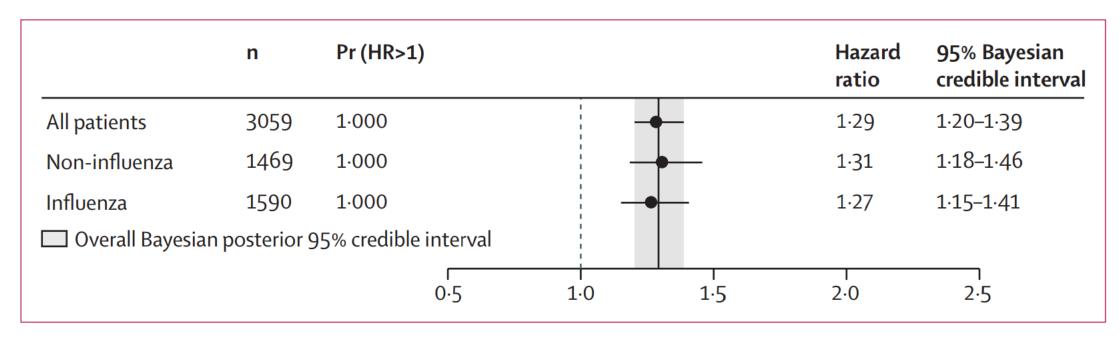


Figure 4: Modelled oseltamivir benefit by influenza status in the intention-to-treat population Pr (HR>1)=Bayesian posterior probability hazard ratio is greater than 1.

インフルエンザウイルスPCR陽性患者と陰性の患者で オセルタミビルのメリットに差はほとんどない



#### ⑦結果の評価

#### Secondary outcomes

入院率などに統計学な有意 な差はなかった。

抗ウイルス投与群にて 抗菌薬使用と家庭内感染を 減少させた。

	Usual care (control), n=1529*	Usual care plus oseltamivir (intervention), n=1535*	Difference (95% CI)
Week 1-2			
Hospital attendance	52/1462 (4%)	43/1469 (3%)	0.6% (-0.7 to 2.0)
Hospital overnight stay	14/51 (27%)	8/42 (19%)	8-4% (-10-8 to 27-6)
X-ray confirmed pneumonia	12/21 (57%)	7/15 (47%)	10·5% (-28·2 to 49·1)
Week 3-4			
Hospital attendance	22/1393 (2%)	19/1426 (1%)	0·2% (-0·7 to 1·2)
Hospital overnight stay	4/22 (18%)	4/17 (24%)	-5·3% (-36·4 to 25·7)
X-ray confirmed pneumonia	3/5 (60%)	0/0 (0%)	
Repeat attendances with health-care services (except hospital)†	805/1529 (53%)	796/1535 (52%)	0.8% (-2.8 to 4.4)
Took over-the-counter or other medication†	1258/1529 (82%)	1254/1535 (82%)	0.6% (-2.2 to 3.4)
Use of antibiotics†	202/1529 (13%)	142/1535 (9%)	4·0% (1·7 to 6·3)
Median days on antibiotics (IQR)	7 (5-8)	5 (3-7)	
Use of acetaminophen containing medicine†	974/1529 (64%)	924/1535 (60%)	3.5% (0.0 to 7.0)
Use of ibuprofen containing medicine†	621/1529 (41%)	594/1535 (38%)	1·9% (-1·6 to 5·4)
Reports of new infections within the household	553/1222 (45%)	485/1237 (39%)	6.0% (2.1 to 10.0)

Data are n/N (%) unless otherwise specified. \*For the calculation of secondary outcomes, denominator and percentages are those with information from patients' diaries; for hospital admission or overnight stay and pneumonia, data is from phone data too. Overnight hospital stay was calculated for those who attended the hospital and x-ray confirmed pneumonia for those who had an x-ray in the hospital. †If patients did not give an answer to the questions for repeat attendances, over-the-counter or other medication, and antibiotic use it was assumed the answer to the question was no. From over-the-counter medication, acetaminophen and ibuprofen (containing medication) use is shown separately.

Table 2: Secondary outcomes



#### Discussion

・本研究被検者は、日常生活への回復時間は6.5日程度だった。 オセルタミビルを処方された群では、1日復帰が早かった。

- ・オセルタミビルの48時間以降の開始においても、日常生活への復帰までの時間を短縮した。
- ・高齢者で、基礎疾患があり、中等症以上で、すでに48時間以上経過した症状がある場合には、オセルタミビル処方群の方が、2-3日回復が早かった。



#### Discussion

・インフルエンザ確定被験者と、結果が陰性であった被検者では、 利益に差がなかった。

#### 〈有害事象に関して〉

- ・医療機関への再受診、入院、重度の有害事象に関しては、 有意差がなかった。
- ・オセルタミビル群にて、副作用である嘔吐や嘔気の有害事象 は多かった。



### 批判的吟味の総括

- ①論文のPICOは ?
- ②ランダム割り付け、隠蔽化されているか
- ③群間の差がないか
- ④すべての患者の転帰がoutcomeに反映されているか
- -ITT解析か:割り付けした通り解析されているか
- 脱落はどれくらいあるか
- ⑤マスキング(盲検化)されているか
- ⑥症例数は十分か
- ⑦結果の評価

されている

ない

ITT

6%

なし

十分

妥当



#### 批判的吟味の総括

- ・疑問を解決する可能性のある「オセルタミビルの開始が、症状発現から48時間以降でも、日常生活への回復までの時間を短縮した。」という報告を発見した。
- ・盲検化が行われておらず、結果に影響を及ぼしていた可能性がある。しかし、それ以外の部分では、結果に影響を及ぼす大きい構成上の問題はなかった。



### EBM実践の5 steps

Step 1 疑問の定式化 Step 2 論文の検索 Step 3 論文の批判的吟味 **Step 4 症例への適応** Step 5 Step 1-4の見直し



#### 症例への適応

#### 症例のPICO

#### 論文のPICO

#### Patient:

・インフルエンザ様症状が、48時間 以上経過し、かつリスクのない患者

#### Intervention:

・抗インフルエンザ薬治療

#### Comparison:

・抗インフルエンザ薬治療をしない

#### Outcome:

・予後が改善するか(発熱期間・ 入院・死亡)

#### Patient:

・1歳以上のインフルエンザ症状の 患者

#### Intervention:

・オセルタミビルを通常加療に追加

#### Comparison:

・ (発熱に対する) 通常加療

#### Outcome:

・日常生活への回復時間



#### 症例への適応

#### 〈目の前の患者と論文の状況の相違は?〉

・患者と論文の対象患者ほとんど一致するが、国と人種、 COVID-19流行中であることが異なる。

> 症例は、論文の対象患者とある程度一致 していると考えられる。

#### 〈患者の病状と周囲を取り巻く環境〉

- ・患者に適応可能な治療である。
- ・オセルタミビルは処方済みであり、追加の費用はかからない



#### 症例への適応 <u>〈論文の中で、本症例に必要なアウトカムが</u> <u>適切に検証されているか?〉</u>

#### Primary outcome

- ・自己申告による通常生活に復帰するまでの時間
- ・発熱、頭痛、筋肉痛は軽微な問題または問題なしとして、主要 サブグループとして評価を受ける

#### Secondary outcomes

・通常診療に抗ウイルス薬を追加した際の費用効果、入院の発生率、 合併症など

本症例に必要なアウトカムを扱っている。



#### 症例への適応 治療の利益と副作用やコストは?

#### ・治療の利益

症例の患者は、19歳で中等症(38度で倦怠感あり)、 併存疾患なしで、症状は48時間以上経過している。この場 合、治療により1日程度日常生活への復帰が早くなる。

#### ・副作用とコスト

オセルタミビル内服にて消化器疾患の割合が、若干上昇。 後発品であれば、1錠128円 2錠/日。5日間で計1280円



#### 症例への適応 目の前の患者に対してどうするか

- ・早期の通常生活への復帰を望んでおり、患者は治療を希望している。
- ・費用対効果や副作用も考慮し、発症から48時間以上経過していたが、オセルタミビルを内服開始するように、指示をした。
- ・しかし、症状が遷延する場合には、(他疾患の可能性もあり)発熱 外来での再診が望ましい。そのため、来院前に電話連絡するように 説明した。



### EBM実践の5 steps

Step 1 疑問の定式化 Step 2 論文の検索 Step 3 論文の批判的吟味 Step 4 症例への適応

Step 5 Step 1-4の見直し



### Step 1-4の見直し

#### Step 1 疑問の定式化

PICOを使用し、疑問を定式化した。

#### Step 2 論文の検索

Up To Dateから疑問を解決する論文を検索した。

#### Step 3 論文の批判的吟味

フォーマットを使用し、批判的吟味を行った。プラセボ薬を使用し、盲検化されているとさらに質が上がると思われた。

#### Step 4 症例への適応

本人の希望により今回は、内服を勧めた。しかし、日常生活への復帰が1日だけ早くなるだけでは、同様のケースにおいて積極的な処方推奨とはならないと判断される。



### まとめ



- ・オセルタミビルの48時間以降の開始においても、日常生活への復帰までの時間を短縮した。
- ・高齢者で、基礎疾患があり、中等症以上で、すでに症状が48時間以上経過している場合には、オセルタミビル処方群の方が、2-3日回復が早かった。
- ・基礎疾患のない成人に対する効果は限定的なため、全症例での処方と するのではなく、患者背景やニーズを考慮し、対応すべきことが望ま しい。