

【総 説】

インフルエンザ診療，最近の進歩

菅 谷 憲 夫

神奈川県警友会けいゆう病院*

(平成 15 年 1 月 14 日受付・平成 15 年 1 月 21 日受理)

最近の数年間で，日本のインフルエンザの診断と治療は急速に進歩して，世界のトップとなった。インフルエンザは，外来やベッドサイドで迅速診断を実施し，抗ウイルス剤で治療する疾患となった。日本では，今後，ノイラミニダーゼ阻害剤が広く使用されることになるが，その耐性と副作用の監視が重要となる。新型インフルエンザ対策として，ノイラミニダーゼ阻害剤の備蓄を検討すべきである。

Key words: インフルエンザ，ノイラミニダーゼ阻害剤，新型インフルエンザ，zanamivir, oseltamivir

I. 日本のインフルエンザ診療革命

最近の数年間で，日本のインフルエンザの診断治療は急速に進歩して，世界のトップとなった。まさに「インフルエンザ診療の革命」である。インフルエンザ迅速診断は，日本の病院やクリニックの冬のルーチン検査となった。2001～2002 年にかけて，30～40 億円の売り上げがあったといわれ，全国で 200 万人前後がインフルエンザ迅速診断を受けたと考えられる。インフルエンザ迅速診断は，単に診断目的に有用だったのではなく，医師のインフルエンザについての認識を完全に改めた点に真の意義がある。迅速診断の普及に伴い，日本の医師にとって，インフルエンザは単なる「かぜ」から，「インフルエンザウイルス感染症」に変貌した。インフルエンザにより多数の人が入院したり死亡していることを医師は実感し，これが急速な抗ウイルス剤の普及，ワクチン接種率の上昇につながった。

インフルエンザは，臨床的にインフルエンザ様疾患として，単に鎮咳剤，解熱剤などを投与する時代は終わり，外来やベッドサイドで迅速診断を実施し，抗ウイルス剤で治療する疾患となった。日本では 2001 年からノイラミニダーゼ阻害剤がインフルエンザの治療に認可されたが，臨床医の関心は高く，すでに世界でもっとも多く使用される国となった。その結果，迅速診断を実施しノイラミニダーゼ阻害剤で治療するという理想的なインフルエンザ診療が，世界にさがけて日本において確立しつつある。

II. 迅速診断

迅速診断キットは，臨床現場でのインフルエンザの診断には最適の方法である。現在広く使用されるようになった抗インフルエンザ薬の選択や，施設内流行に対する迅速な対応などのためには，正確な早期診断が必要であり，臨床診断を補助する迅速診断キットのニーズは高い。

A 型インフルエンザのみを検出するキット¹⁾が最初に

導入されたが，最近では，A 型と B 型両方のインフルエンザを検出するキットが主流となっている。そのなかでは，A 型と B 型の区別はできないが，両方のインフルエンザを同時に検出するキット²⁻⁵⁾，あるいは，A 型と B 型を鑑別可能なキットがある⁶⁾。

検査法としては，ほとんどが抗原抗体反応を利用した免疫法である。従来の酵素免疫法に加えて，より簡便なイムノクロマト法によるキットが，国内のメーカーから発売されている。各キットとも，操作は簡便で短時間に検査できる。

インフルエンザの迅速診断では，検体の採取部位により感度が異なるのがひとつの特徴であり，ウイルス分離と比較した感度は，咽頭ぬぐい液を検体とすると 50～70%，鼻腔ぬぐい液 70～90%，鼻腔吸引液で 90～100% 程度である。鼻腔洗浄液や気管内吸引液などの検体も使用できる。

検出率は，発病からの日数によっても左右される。通常，発症後 4～5 日で陰性化するが，低年齢の小児では，7 日以上陽性が続くこともある。また発症当日（発熱）は陰性で，翌日から陽性化することがしばしば経験されている。

迅速診断が陽性であれば，false positive は少なくインフルエンザの診断はほぼ確実である。陰性の場合，インフルエンザの可能性は否定できないので，流行状況，症状などを勘案して，総合的に診断することが重要である。たとえば，迅速診断が陰性であっても，インフルエンザの流行の最中に，インフルエンザ様の症状を呈した患者であれば，インフルエンザの可能性を考えて，抗ウイルス剤投与を考慮すべきである。インフルエンザの流行期に，健康な成人に発熱と咳がみられた場合は，インフルエンザの可能性が約 80% あり，高熱の場合はその可能性がさらに高まるという報告もある⁷⁾。

*神奈川県横浜市西区みなとみらい 3-7-3

III. 抗ウイルス剤

2001年から、ノイラミニダーゼ阻害剤が、成人を対象にインフルエンザの治療薬として認可され、さらに2002年には1歳以上の小児にも使用が認められた(oseltamivir)。現時点では(2002年12月)、日本で、小児に安全性が確認され、用法用量が確立しているのはoseltamivirのみであり、小児でのアマンタジンの使用は正式には認められていない。

日本では、臨床医のノイラミニダーゼ阻害剤に対する関心は高く、すでに世界でもっとも多く使用される国となった。2001年から2002年にかけてのoseltamivirの世界の生産量の60~70%以上が日本で使われたという。

1. アマンタジン

アマンタジンは、M2蛋白のイオンチャンネルとしての機能を阻害し、インフルエンザウイルスの脱殻を抑えウイルス増殖を防止する。そのために、M2 channel inhibitorともいわれる。アマンタジンは、A型インフルエンザには有効であるが、B型インフルエンザにはM2蛋白がなく無効である。

アマンタジン进行治疗に用いる場合、発病後48時間以内に投与すると軽症化の効果がある。日本では成人の用量は100 mg/日、分2投与であるが、小児用量は確立されていない。筆者らは、小児には米国の基準にしたがい、5 mg/kg/日で3~5日間投与してきたが、特に副作用は認めていない⁸⁾。

予防的に使用すると、成人では100 mg/日の投与により、約75%の発病防止が期待される。ほぼワクチンと等しい有効性がある。内服開始後、24時間以内に有効血中濃度に達し、効果の発現がワクチン接種に比べてきわめて早い。米国やカナダでは、A型インフルエンザによる施設内流行が疑われた場合は、ワクチン接種が実施されていても全員にアマンタジン(またはリマンタジン)を投与するという、ワクチンと抗ウイルス剤による二重の厳しい院内感染対策が勧告されている⁹⁾。

アマンタジンの副作用は、予防的に長期間投与すると起こる。短期間の治療投与では少ない⁸⁾。消化器と中枢神経にみられる。不眠、集中力低下、食欲低下、嘔気などが、5~33%のケースで認められている。重大な中枢神経系の副作用としては、抑うつ、振戦、幻覚などがある。アマンタジンの副作用は、dose-dependentであり、血中濃度が1,000 ng/mL以上になると副作用が発現しやすい。短期間の治療投与では血中濃度の上昇はあまりないので副作用は少ないが、長期間の予防投与では血中濃度が1,000 ng/mL以上になることがあり副作用の出現が多くなる。

著者らの重症心身障害者を対象としたデータでは、服用開始後5日では血中濃度は低値であるが、10日前後から上昇して、なかには1,000 ng/mLを越える症例もみられた¹⁰⁾。短期間の治療では100 mg/dayで問題はな

いが、長期の予防投与では、症例により投与量を100 mg/day以下に減量することも必要である。

アマンタジンは治療投与すると高率に耐性ウイルスが出現する^{11,12)}。耐性ウイルスは周囲に感染する能力をもつが、ウイルスの病毒性が高まることはない。A型インフルエンザの治療中に耐性インフルエンザウイルスが出現しても、その臨床症状が悪化することはない。耐性ウイルスは高率に発生するが、家族内や病院の同室者に感染することはあっても、施設全体あるいは社会に広く耐性ウイルスが流行することはない。

IV. ノイラミニダーゼ阻害剤

ノイラミニダーゼ阻害剤(neuraminidase inhibitor)は、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性を特異的に抑制する。ノイラミニダーゼは、①感染細胞からのウイルスの遊離、②細胞から遊離したウイルスの凝集の防止などの作用がある。ノイラミニダーゼ阻害剤は、活性化部位に付着してノイラミニダーゼの活性化を阻害する。したがって、気道の細胞内部で増殖したインフルエンザウイルスは、細胞の周辺で不活化されて周囲の細胞への感染拡大が阻害される。

ノイラミニダーゼ阻害剤の利点は、アマンタジンと比べて、①A型、B型、両方のインフルエンザに有効で、②耐性ウイルスの出現頻度が低く、耐性ウイルスは感染性が弱く、③副作用もほとんどないという3点である。現在は2種類のノイラミニダーゼ阻害剤が使用されている。

1. zanamivir (商品名リレンザ)

吸入で使用するノイラミニダーゼ阻害剤である。治療薬として、日本でも15歳以上を対象に承認された。米国では昨年から、7歳以上の小児にも適応が拡大された。国内でも、小児の治験は終了し、早期の承認が期待される。

治療では、吸入器を用いて、1回2吸入(計10 mg)、1日2回、5日間、口から気道に吸入する。小児も成人も用法、用量は同じである。アマンタジンと同様、有効な結果を得るためには、できる限り発病早期に吸入を開始する必要がある(36~48時間以内)。

zanamivir投与により、インフルエンザの主要症状が1日以上短縮する¹³⁾。予防効果は、健康成人を対象とした報告で、1日1回吸入で、発熱防止でみると84%の有効率が報告されている¹⁴⁾。

副作用として、zanamivirの吸入により、まれではあるが、喘息や慢性閉塞性肺疾患患者では気道の攣縮を誘発する可能性がある。zanamivirの優れた点は、耐性ウイルスの発生がないことである¹⁵⁾。ウイルスが増殖する気管、気管支に、直接、高濃度に分布するためと考えられる。

zanamivirの治療効果を、患者のアンケートで調査した報告では、吸入開始後、12時間以内に主要な症状が

消失したと答えた患者が24%, 24時間以内52.6%, 48時間以内79.6%であった¹⁶⁾。12時間以内とは、はじめての1回目の吸入後に症状が消失と回答した患者が24%もいたことになる。吸入器は91.3%の患者が使いやすいと回答した。

zanamivirは吸入薬のために日本や欧米でもあまり使われていないようであるが、zanamivirは、事実上、耐性ウイルスが出現しないという大きなメリットをもった薬剤である。今後、ノイラミニダーゼ阻害剤が日本で広く使用され、耐性ウイルスが問題化すれば、zanamivirの有用性があらためて見直されると思われる。

zanamivirは、ほとんど体内に吸収されないの腎機能低下の患者や、すでに種々の薬剤を常用して、副作用や相互作用が懸念される患者などには特に適している。したがって、多くのハイリスク群に属する患者にも有用性が期待される。また、小児では、嘔吐や下痢があり、内服の困難な患者には適している。

2. oseltamivir (商品名タミフル)

内服で使用するノイラミニダーゼ阻害剤である。治療では、1カプセル(75 mg)を1日2回、5日間内服する。1歳以上を対象に、小児用のドライシロップ剤もある(1回2 mg/kg, 1日2回、5日間)¹⁷⁾。

oseltamivirの内服により、インフルエンザの主要症状が1日以上短縮する¹³⁾。有効な結果を得るためには、発病早期に服用を開始する必要がある(36~48時間以内)。

筆者らの小児を対象とした報告では、発症してから2日以内に来院した小児のインフルエンザ患者に、oseltamivirを投与すると、翌日(1日後)には44%の患者が37.5℃以下に下熱し、2日後には86%の患者が完全に下熱することが明らかになった¹⁸⁾。また下熱効果には、A型とB型インフルエンザ患者の間で有意差はなかった。

小児のインフルエンザ入院患者の年齢分布を検討してみると、幼児、特に低年齢層が圧倒的に多く、1~2歳にピークがある。

oseltamivirの有効性については、3歳以下と学童で下熱効果には差はみられず、低年齢層でもoseltamivirは高い下熱効果があることが明らかとなった。したがって、oseltamivirの導入により、今後、小児のインフルエンザが原因となった入院が大幅に減少することが示唆された¹⁸⁾。

予防効果は、柏木らの健康成人を対象とした研究では、oseltamivir 75 mg, 1日1回内服で、発症防止効果は85%と報告されている¹⁹⁾。欧米での報告では、症状でみると有効率は74%で、ウイルス分離で証明された症例でみると、有効率は87%であった²⁰⁾。

oseltamivirの副作用として、悪心、嘔吐、下痢がみられるが、食物とともに内服すると軽減される。筆者ら

の小児での経験では、嘔吐、下痢などが5%程度に認められたが、インフルエンザ自体の症状と区別がつかず、症状も軽く、投与を中止した例はなかった¹⁸⁾。

oseltamivirの問題点としては、治療に使用した場合、耐性ウイルスが比較的高頻度に発生し、成人で1%前後、小児では5.5%と報告されている点である¹⁷⁾。小児でも低年齢層では、さらに耐性の率は高く、10%近いと考えられる。いまのところ、耐性ウイルスが周囲に感染したという報告はない。

V. 抗ウイルス剤による予防

インフルエンザ予防の基本はワクチン接種であるが、現行の不活化ワクチンの発病防止効果は70~90%前後であり²¹⁾、毎年の抗原変異のために、ワクチン効果は減弱する可能性がある。したがって、高齢者やハイリスク患者ではワクチンの補助として、抗インフルエンザ薬による予防の有用性は高い。

ノイラミニダーゼ阻害剤による予防投与は、アマンタジンよりも明らかに優れているが、価格が高いため、長期間の予防に使用することは現実的ではない。現時点では、ノイラミニダーゼ阻害剤による予防投与は日本では認められていない。しかし、ノイラミニダーゼ阻害剤による治療が世界でもっとも普及した日本で、それによる予防が注目されるのは当然のなりゆきである。早急に、ノイラミニダーゼ阻害剤の予防投与の基準、ガイドラインの作成が必要と思われる。たとえば、高齢者の施設やハイリスク群を収容する病棟内での院内感染対策として、短期間であれば、アマンタジンではなく、ノイラミニダーゼ阻害剤による予防を考慮する必要がある。小児科病棟では、冬季に多数の乳幼児がインフルエンザで入院するが、小児インフルエンザ患者の隔離は困難である。小児の入院期間は通常1週間程度であり、院内感染予防にノイラミニダーゼ阻害剤を使用することは合理的な判断と思われる。

抗ウイルス剤の予防投与の利点として、効果の発現がワクチン接種に比べてきわめて早いことがある。ワクチンを接種する前に流行がはじまった状況下では、ワクチン接種と同時に抗ウイルス剤の内服を開始して、14日後に抗体が上昇した時点で、抗ウイルス剤を中止する方法も提案されている²²⁾。アマンタジンの予防投与には副作用の可能性があるが、代わりにノイラミニダーゼ阻害剤を使用すれば、より安全な予防方法となる。

初発のインフルエンザ患者を抗ウイルス剤で治療して、周囲の接触者に抗ウイルス剤で予防を試みると(これをpostexposure prophylaxisという)、アマンタジンでは耐性ウイルスが初発患者から生じるために無効である¹¹⁾。このような場合、ノイラミニダーゼ阻害剤では耐性が出にくいので、1週間から10日間程度の予防投与の有用性が期待される²³⁾。米国では、ノイラミニダーゼ阻害剤による施設内での長期予防、ヨーロッパ諸国ではノイラ

ミニダーゼ阻害剤による post-exposure prophylaxis が認められているが、いずれも保険の対象にはなっていない。

予防投与では、1日1回の吸入 (zanamivir)、または1日1回の内服 (oseltamivir) となるので、コスト的には、5日間の治療と同じコストで、10日間の予防が可能である。

VI. 新型インフルエンザ対策

新型インフルエンザ対策の根幹は、出現した新型インフルエンザウイルスを分離同定し、それをワクチン株として、できるだけ早く、大量にワクチンを製造し、多数の人々に接種することである。新型インフルエンザに対しては、従来のワクチンはまったく無効であり、ワクチンは前もって備蓄することはできない。新型インフルエンザ用のワクチンを大量に供給するには、早くても半年、おそらく1年程度は要するので、各国では、医療関係者、警察官などワクチンの優先接種が検討されている。

一方、抗ウイルス剤は、アマンタジンもノイラミニダーゼ阻害剤も、新型インフルエンザに有効である。1997年に出現した香港の H5N1 インフルエンザの高い死亡率が世界に衝撃を与え、抗ウイルス剤の必要性があらためて認識された。ワクチン供給が間に合わない時期に、H5N1 のような強毒のインフルエンザが流行すれば、健康成人も含め多数の死亡者が出る危険性が予測されたからである。

新型インフルエンザ対策として、副作用と耐性の点を考えると、アマンタジンを広く使用することには懸念がある。しかし、十分量のノイラミニダーゼ阻害剤があり予防と治療に活用できれば、たとえ強毒の新型インフルエンザが出現しても、数万、数十万人の生命を救うことが可能なことは明らかである。

日本も、新型インフルエンザ対策の一環として、ノイラミニダーゼ阻害剤の備蓄を検討すべきであるが、耐性を防ぐという観点では zanamivir が有利で、備蓄という点では oseltamivir が適している。原末状態の oseltamivir を大量に備蓄し、必要な時に、カプセルなどに製品化して供給することは現実的に可能である。

現時点でもっとも有効な新型インフルエンザ対策は、十分量のノイラミニダーゼ阻害剤を備蓄することであるが、当然、相応のコストがかかることになる。どの程度の量のノイラミニダーゼ阻害剤を備蓄するかについては、メーカーの主導ではなく、学会、医師会のコンセンサスとともに、国民全体の理解と承認が必要である。世界でもっともノイラミニダーゼ阻害剤が普及した日本でこそ、ノイラミニダーゼ阻害剤の備蓄を中軸にすえた、世界の範となる新型インフルエンザ対策を策定すべきである。

VII. 残る問題点

日本では、今後、インフルエンザの治療には、アマンタジンに代わり、ノイラミニダーゼ阻害剤が広く使用さ

れることになる。そのなかでいくつかの問題点をあげておきたい。

① インフルエンザ対策の基本は、ワクチン接種である。たとえば、ノイラミニダーゼ阻害剤のハイリスク患者での治療効果はまだ明らかではない。重要な点は、もしもワクチン接種が十分に実施されず、ワクチンによる集団免疫効果がなければ、毎年、多数のインフルエンザ患者が病院、診療所に押し寄せることになる。

② ノイラミニダーゼ阻害剤の使用量が世界でもっとも多い日本では、その耐性と副作用の監視は重要な課題である。特に小児では、oseltamivir に対して高率に耐性出現する可能性がある。

③ 1歳以下の乳児では認可された抗インフルエンザ薬がないので、乳児での oseltamivir の有効性、安全性の検討も早急に実施すべきである。

④ 重症のインフルエンザ患者に対しての抗ウイルス剤の治療法は確立していないので、ノイラミニダーゼ阻害剤とアマンタジンの併用療法も検討する必要がある。

⑤ インフルエンザの治療における抗菌薬併用の必要性について、明確な指針を示すべきと思われる。健康な小児ではインフルエンザの治療に際して、抗菌薬の併用は不要と考えられる¹⁸⁾。

文 献

- 1) 三田村敬子, 菅谷憲夫, 葦沢真理, 他: 小児科入院患者から見た A 香港型インフルエンザの流行と迅速診断。感染症誌 72: 119~124, 1998
- 2) 三田村敬子, 菅谷憲夫, 清水英明, 他: Optical immunoassay による A, B 型インフルエンザウイルス迅速診断キットの臨床的検討。感染症誌 73: 1069~1073, 1999
- 3) 山崎雅彦, 木村和弘, 渡辺寿美, 他: 鼻咽頭吸引液を検体とした Optical Immunoassay 法によるインフルエンザ迅速診断。感染症誌 73: 1064~1068, 1999
- 4) 三田村敬子, 山崎雅彦, 菅谷憲夫, 他: ノイラミニダーゼ活性を利用した A, B 型インフルエンザウイルス迅速診断キットの臨床的検討。感染症誌 74: 12~16, 2000
- 5) 山崎雅彦, 三田村敬子, 木村和弘, 他: イムノクロマトグラフィー法によるインフルエンザ迅速診断キットの臨床的検討。感染症誌 75: 1047~1053, 2001
- 6) 山崎雅彦, 木村和弘, 三田村敬子, 他: インフルエンザウイルス A, B 型を区別して検出可能な迅速診断キットの臨床的検討。感染症誌 74: 1032~1037, 2000
- 7) Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, et al.: Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med 160: 3243~3247, 2000
- 8) 木村和弘, 込山 修, 山崎雅彦, 他: 小児の A 型インフルエンザ感染症治療でのアマンタジン血清濃度。感染症誌 74: 699~702, 2000
- 9) Bridges CB, Fukuda K, Cox NJ, et al.: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 50 (RR-4): 1~44, 2001
- 10) 菅谷憲夫: 新型インフルエンザ対策: ワクチンと抗ウ

- イルス剤。ウイルス 47: 25~35, 1997
- 11) Hayden F G, Hay A J: Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Curr Top Microbiol Immunol* 176: 119~130, 1992
 - 12) Saito R, Oshitani H, Masuda H, et al.: Detection of amantadine-resistant influenza A virus strains in nursing homes by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis with nasopharyngeal swabs. *J Clin Microbiol* 40: 84~88, 2002
 - 13) Calfee D P, Hayden F G: New approaches to influenza chemotherapy. *Neuraminidase inhibitors. Drugs* 56: 537~553, 1998
 - 14) Monto A S, Robinson D P, Herlocher M L, et al.: Zanamivir in the Prevention of Influenza Among Healthy Adults. *JAMA* 282: 31~35, 1999
 - 15) Hedrick J A, Barzilai A, Behre U, et al.: Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 19: 410~417, 2000
 - 16) 松本慶三, 工藤翔二, 菅谷憲夫, 他: ザナミビル治療に対する患者からの評価 (第2報)—2001/2002年シーズンにザナミビルを処方されたインフルエンザ患者における調査—。感染症誌 76: 1016~1024, 2002
 - 17) Whitley R J, Hayden F G, Reisinger K S, et al.: Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 20: 127~133, 2001
 - 18) 三田村敬子, 菅谷憲夫, 葦沢真理, 他: 小児のA型およびB型インフルエンザでのoseltamivirの効果。感染症誌 76: 946~951, 2002
 - 19) 柏木征三郎, 工藤翔二, 渡辺 彰, 他: リン酸オセルタミビルのインフルエンザ発症抑制効果に関する検討 プラセボを対照とした第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験成績。感染症誌 74: 1062~1076, 2000
 - 20) Hayden F G, Atmar R L, Schilling M, et al.: Use of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to Prevent Influenza. *N Engl J Med* 341: 1336~1343, 1999
 - 21) Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 49 (RR-3): 1~28, 2000
 - 22) Tominack R L, Hayden F G: Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infection. *Infect Dis Clin N Am* 1: 459~478, 1987
 - 23) Kaiser L, Henry D, Flack N P, et al.: Short-Term Treatment with Zanamivir to Prevent Influenza: Results of a Placebo-Controlled Study. *Clin Infect Dis* 30: 587~589, 2000

Recent advance in diagnosis and treatment of influenza in JAPAN

Norio Sugaya

Department of Pediatrics, Keiyu Hospital, 3-7-3 Minatomirai, Nishi-ku, Yokohama,
Kanagawa 220-0012, Japan

In Japan, the diagnosis and treatment of influenza virus infection has advanced dramatically. Rapid diagnosis of influenza is routine in many Japanese hospitals and clinics during winter. Influenza treatment using neuraminidase inhibitors is covered by National Health Insurance, so Japan has the world's highest neuraminidase inhibitor use, requiring careful monitoring of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors and side effects. Japan is expected to achieve a pandemic plan based on stockpiling of neuraminidase inhibitors.