

【原著・臨床】

葉書アンケートによるインフルエンザ治療実態調査

栩野 吉弘¹⁾・藤岡 雅司²⁾・渡辺 徹也¹⁾・田中 秀典¹⁾・浅井 一久¹⁾
木村 達郎¹⁾・鴨井 博¹⁾・金澤 博¹⁾・新宅 治夫³⁾・平田 一人¹⁾

¹⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器病態制御内科学*

²⁾ ふじおか小児科

³⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

(平成 24 年 2 月 2 日受付・平成 24 年 6 月 15 日受理)

背景：2009 年に新型インフルエンザ (A/H1N1) が流行し、2010 年には抗インフルエンザ薬の laninamivir と peramivir が使用可能となった。

目的：葉書アンケートによりインフルエンザ治療の実態を調査すること。

方法：2010 年 12 月から 2011 年 4 月に迅速診断によりインフルエンザと診断された患者に、診断医が直接アンケート葉書を渡した。内容は患者背景(年齢・性別・合併疾患)、使用薬剤、ワクチン接種歴、症状とその経過、薬剤の副作用とした。

結果：回収率は 25.8% (249/963) で、合併疾患は気管支喘息が最も多かった。ワクチン接種により発熱の程度や有熱期間に変化はなかった。症状は A 型で関節痛、B 型で倦怠感・頭痛が多かった。使用薬剤は A 型 10 歳以上では oseltamivir (34%), zanamivir (31%), laninamivir (33%) が同程度で、9 歳以下では圧倒的に oseltamivir (77%) が多かった。一方、B 型は吸入薬が多かった。各薬剤間で解熱までの日数に有意差はなかったが、A 型では laninamivir が早期に解熱する傾向があり、副作用も少ない傾向があった。

結論：laninamivir は効果と副作用が他剤と同等以上であり、単回吸入で完結する簡便さからインフルエンザ治療の中心になりうる薬剤と考えられた。また、今後のインフルエンザ治療では各薬剤の特性(投与経路や耐性など)を生かした薬剤選択を考慮すべきである。

Key words: influenza, questionnaire, laninamivir

2009 年に新型インフルエンザ (A/H1N1) が出現し、ワクチン接種の重要性や新薬の開発などインフルエンザの注目度が増している。インフルエンザの流行は厚生労働省・感染症サーベランス事業により全国約 5,000 のインフルエンザ定点医療機関を受診した患者数が週ごとに把握されており、大阪府では 41 の保健所が情報を管理している。また、インフルエンザ患者の実態を把握しようとしたアンケート調査や研究がいくつか報告されている¹⁻³⁾が、これらの調査は流行を把握するのに有用であるものの実際の患者の症状経過や治療を十分に把握するものではない。そして、実臨床においては、インフルエンザ流行期の煩雑な外来診療の背景から、診断時に処方したのちに再診しないことが多いために、薬剤の効果や副作用などの情報を患者から得られにくい現状がある。

インフルエンザの治療においては、ノイラミニダーゼ阻害薬が中心であり、2009 年までは、oseltamivir と zanamivir が主流であったが、薬剤耐性ウイルスの増加や異常行動などの副作用の問題が指摘されてきた。2010 年に新しい薬剤の

laninamivir と peramivir が承認され、治療薬の選択肢が増えており薬剤の特性を把握することの重要性が増している。現在まで全年齢層を対象とした治療実態下における抗インフルエンザ各薬剤の有効性と安全性を比較検討したデータはなく、インフルエンザの症状と患者背景(インフルエンザの型、年齢、ワクチン接種の有無、治療薬)を検討した研究は臨床重要であるにもかかわらずその報告は非常に少ない。その背景には、インフルエンザ流行期の煩雑な一般外来診療においては時間的な余裕がないことから十分なデータ収集が困難であったことも一因である。そこで今回、簡便で多くの施設に参加していただけるように葉書アンケートによるインフルエンザ実態調査を行うこととした。より多くの医師が参加できるように、医師の記載部分は年齢・性別・インフルエンザの型・処方薬剤にとどめた。患者にとっても負担にならないように、その内容は薬剤の効果として熱の経時的変化と症状の変化、薬剤の副作用、合併疾患、ワクチン接種歴など最低限とした。2010~2011 年度は、大阪府内 45 の医療施設で協力して

*大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

Table 1. Characteristics of the patients

Characteristic	Influenza A n = 179			Influenza B n = 68		p < 0.0001*
	≥10 n = 99	≤9 n = 80		≥10 n = 18	≤9 n = 50	
Age						
Gender	male	58	37	9	22	p = 0.78
	female	41	43	9	28	
Vaccination	yes	33	48	8	30	p = 0.27
	no	62	31	10	19	
	unclear	4	1	0	1	
Complications	yes	25	11	3	1	p = 0.05
	no	74	69	15	49	
		Asthma (8) Hypertension (6) Allergy (4) Hay fever (2) Interstitial pneumonia (1) Pulmonary emphysema (1) Hyperlipemia (1) Atopic dermatitis (1) Rhinitis (1) Gastric ulcer (1) Gastritis (1) Prostatomegaly (1)	Asthma (7) Allergy (3) Asthmatic bronchitis (1) Atopic Dermatitis (1) Pyelitis (1)	Asthma (2) Enuresis (1)	Hay fever (1)	

Patients with influenza A were significantly older than those with influenza B (*P<0.05). The number of vaccinated patients was greater than non-vaccinated patients (※P<0.05).

いただくこととなった。

I. 材料と方法

研究対象：2010年12月から2011年4月末までに来院し、インフルエンザ抗原の迅速診断キットにてインフルエンザと診断され、抗インフルエンザ薬を処方された患者。

方法：各施設の患者数に応じて10~30枚ずつ配布し、合計1,000枚の薬書を配る予定とした。診断した医師が抗インフルエンザ薬を処方された患者にアンケートの趣旨を説明し、理解を得られたらアンケート薬書を渡した。薬書はアンケートを記載後、患者自身に投函してもらった。

具体的な手順：

- ①医師が同意を得た患者の年齢、性別、インフルエンザ型、処方した薬剤を薬書に記入し患者あるいは家族に渡す。
- ②患者が下記項目を薬書に記載。
 - 1) インフルエンザワクチン接種の有無
 - 2) インフルエンザ感染症以外の合併疾患とその治療薬
 - 3) 治療後調査期間内の熱の推移
受診日 (Day0)・翌日 (Day1)・2日目 (Day2)・3日目 (Day3)・4日目 (Day4) 各日の朝と夜の

2回測定。

- 4) 特に強かったインフルエンザ症状(咽頭痛・倦怠感・頭痛・鼻水・関節痛の選択肢)と症状が完治するまでの日数。
 - 5) その他、副作用など
- ③薬書は大阪市立大学呼吸器病態制御内科学で回収。
④患者背景、患者治療薬別で解熱・症状改善までの日数を解析する。
⑤解析方法：薬剤の解熱、症状改善効果については一般化ウイルコクソン解析、各観察時点の検定にはFisherの直接確率計算法を用いる。
- 本研究は大阪市立大学倫理委員会にて承認されたうえで実施した(承認番号1910)。

II. 結果

アンケート薬書は最終的に963枚が配布され249枚回収された。回収率は25.8%であった。

患者背景と合併疾患 (Table 1)：

- 1) 合併疾患として気管支喘息が最も多かった。
- 2) インフルエンザ罹患者のうちワクチン接種患者は約半数で、ワクチン接種患者の割合は小児で高かった。
- 3) B型はA型と比較して有意に9歳以下(小児)が多かった (P<0.0001)。

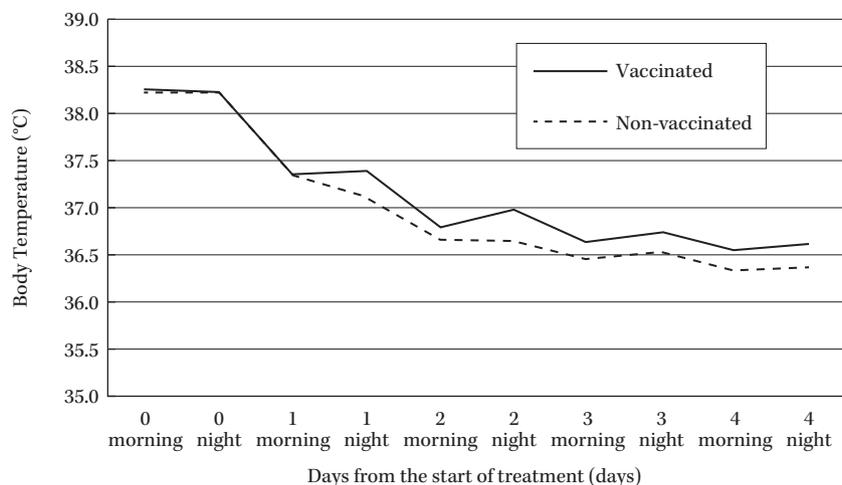


Fig. 1. Shift of the body temperature of the patients with or without vaccination. There was no difference in elevation of body temperature and the duration of fever between vaccinated and non-vaccinated patients.

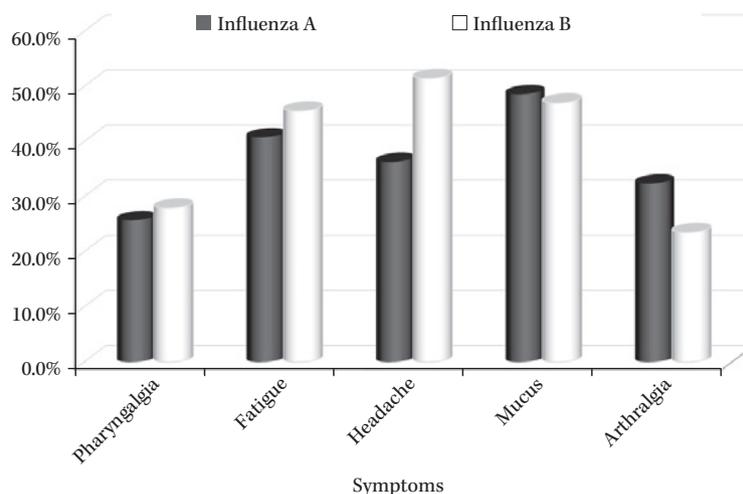


Fig. 2. Proportion of symptoms.

Arthralgia was more frequent in patients with influenza A than with influenza B. Headache and fatigue were more frequent in patients with influenza B than with influenza A.

4) A型・B型ともに男女差はみられなかった。

ワクチン接種により発熱は軽くなるか? : ワクチン接種の有無で比較したが, 発症時の発熱の程度は変わらず ($p=0.88$), 有熱期間にも違いはなかった ($p=0.62$) (Fig. 1)。

インフルエンザ型別症状の違い: 各症状においてA型とB型の間に有意差はみられなかったが, A型に関節痛, B型に倦怠感, 頭痛の頻度が高かった (Fig. 2)。

治療薬使用状況: 全体としては oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir の処方割合はそれぞれ, 47%, 29%, 22%, 2% であり, A型では oseltamivir の処方割合が 53% と高く, B型では zanamivir の処方割合が 47% と高かった。年齢別 (10歳以上と9歳以下) で

見てみると, A型の10歳以上では oseltamivir (34%), zanamivir (31%), laninamivir (33%) はほぼ同程度処方されていたが, 9歳以下の患者には oseltamivir が一番多く (77%) 処方されていた。B型の10歳以上では laninamivir (50%), 9歳以下では zanamivir (46%) が多く処方されていた (Fig. 3)。

治療効果: 全249例のうち, 症例数が少なかった peramivir (4例) と薬剤名未記載の1例, 受診日朝の体温が 37.4°C 以下の症例を除外した207例を解析対象とした。

①薬剤ごとの 37°C 以下への解熱までの日数 (解熱: 24時間以上の 37°C 以下へ低下し続けた日と定義した場合) 全体として, oseltamivir ($n=95$), zanamivir ($n=62$),

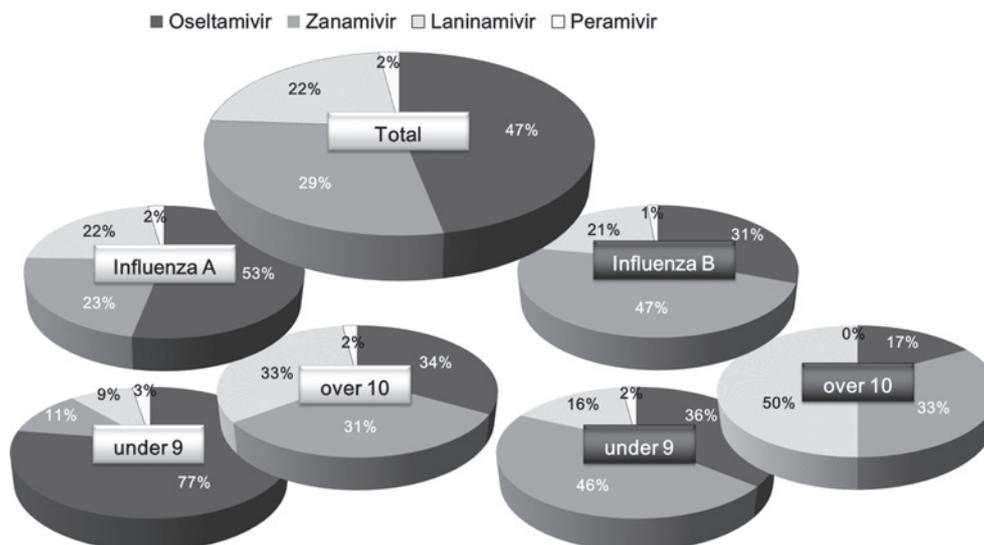


Fig. 3. Proportion of anti-influenza drugs.

Osetamivir was prescribed more frequently than other drugs in all cases and patients under 9 years old with influenza A. However, there was no preference between laninamivir, osetamivir and zanamivir in patients over 10 years old with influenza A. On the other hand, the most prescribed anti-influenza drug in influenza B was zanamivir.

laninamivir ($n=50$) の薬剤間に有意差はなかったが ($p=0.19$), 受診日夜の時点において, laninamivir は他剤と比較して有意な解熱効果がみられた ($p<0.05$). A 型においても薬剤間に有意差はなかったが ($p=0.25$), 受診日夜の時点において laninamivir で解熱する傾向 ($p=0.08$) がみられた。しかし, B 型では薬剤間の効果にまったく差はみられなかった ($p=0.88$) (Fig. 4)。

②症状改善までの日数

症状の回復が一番遅い日を改善日とした。全体として, osetamivir, zanamivir, laninamivir の各薬剤間に有意差はなく ($p=0.52$), A 型・B 型でも, 各薬剤の効果に差はなかった (各 $p=0.54$, $p=0.62$) (Fig. 5)。

有害事象 (副作用): 薬剤間で比較したところ, laninamivir の有害事象 (副作用) が有意に少なかった ($P=0.005$)。9 歳以下では薬剤間に有意な違いはなかったが, 10 歳以上で laninamivir の有害事象 (副作用) が有意に少なかった ($P=0.0004$) (Table 2)。

III. 考 察

本アンケートの回収率は 25.8% と低かったことから, 基礎疾患のある患者や副作用が出た患者が多く返信した可能性がある。そのことを考慮したうえで本アンケート調査の結果を考察する必要があると考えられる。

患者背景: 同じシーズンにおける日本臨床内科医会からの報告³⁾では, 9 歳以下が全体の約 40% で, 9 歳以下と 10 歳以上のインフルエンザ B 型の比率はそれぞれ約 40% と 20% であった。本アンケートでは, 9 歳以下の比率が 52.6% とやや高めであるものの, 9 歳以下と 10 歳以上のインフルエンザ B 型の比率はそれぞれ 38.5% と

15.4% であることから, 対象患者の患者分布については妥当であると考えられた。大阪における 2010~2011 年シーズンのインフルエンザ患者の背景から, 気管支喘息を合併している人数が多かった。気管支喘息の患者ではその治療薬として吸入ステロイドが普及していることや気管支喘息患者のワクチン接種率についての報告はないがアレルギー体質のためにワクチン接種率が低い可能性なども考えられる。

本調査では約半数の患者がワクチンを接種しているにもかかわらずインフルエンザに罹患しており, 成人に比べて小児の患者にワクチン接種者が多かった。今回の調査ではインフルエンザに罹患した患者が対象であり, ワクチンが有効であったかどうかについては評価できない。しかし, ワクチン接種率自体が小児のほうが高いことやワクチンの発病予防率が 34~70% である⁴⁻⁶⁾ことでこのような結果になったのかもしれない。

ワクチン接種により発熱は軽くなるか?: インフルエンザワクチンの発症予防効果が 34~70% で高齢者の死亡回避率は 80% 以上の報告⁴⁻⁶⁾がある。それ以外に発症時の症状軽減効果については現在までに一定の見解は得られていない。本調査の結果から, インフルエンザに感染した患者においては, ワクチン接種により発熱の程度は変わらず, 有熱期間の長さにも違いはなかった。本調査はアンケート調査であることからバイアスを考慮する必要があるものの, ワクチン接種によりインフルエンザ感染時の発熱が軽くなるということにはなかった。この理由として, ワクチンにより抗体を得られなかったために接種していない人と同等の症状がみられた可能性や軽

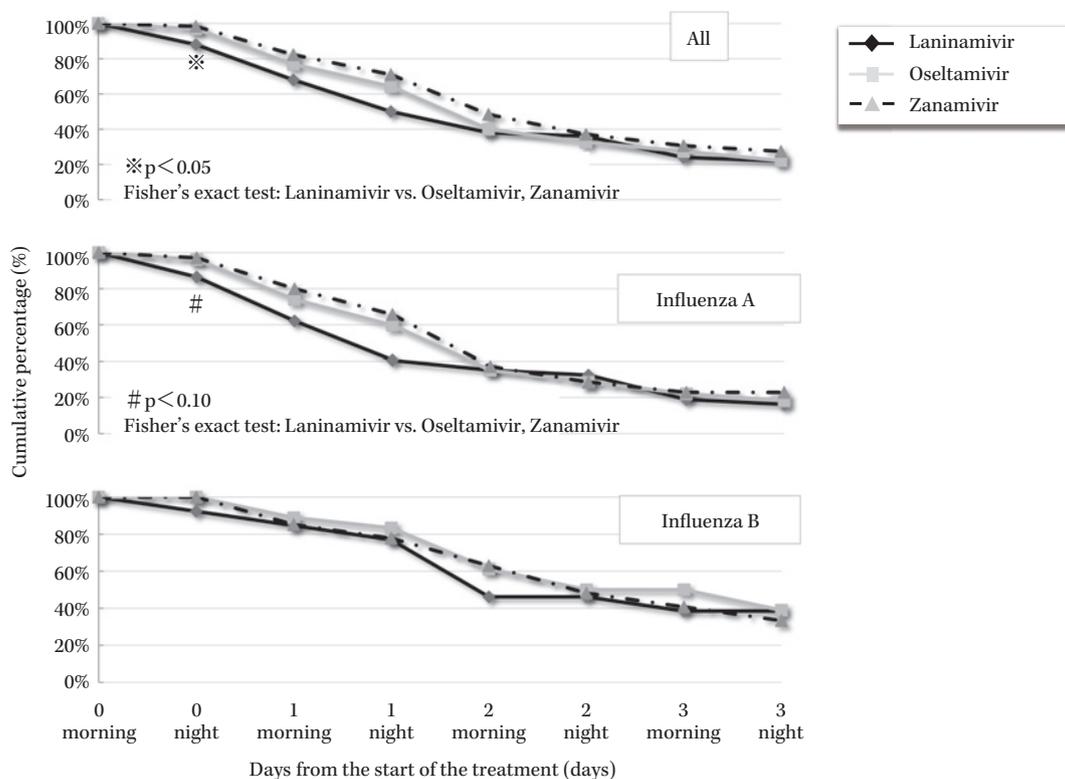


Fig. 4. Percentage of the patients with high fever over 37.0°C in each drug group. The patients with influenza A had a tendency towards a shorter duration of fever in the laninamivir group than in the other groups, while there was no difference in the duration of fever in the patients with influenza B.

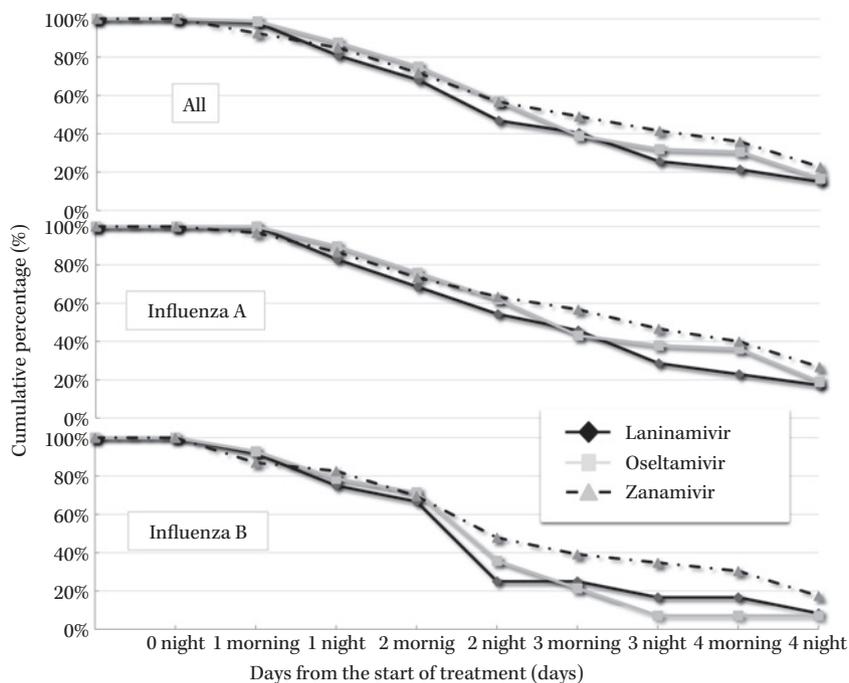


Fig. 5. Duration to alleviate all of the symptoms. There was no difference in the duration to alleviate any symptoms among the drug groups.

Table 2. Adverse events

Age	Drug	n	Frequency of adverse effects (n, %)		Adverse events	
Over 10	Laninamivir	42	2	4.8%	epigastric distress (2)	p = 0.0004※
	Oseltamivir	36	7	19.4%	dizziness, anorexia, vomiting, nausea (2), headache, pharyngalgia	
	Zanamivir	37	14	37.8%	unremembered behavior /action, urticaria, diarrhea (6), loose stool, stomachache, vomiting, sleepiness, intense cough, dysgeusia	
	Peramivir	1	1	100.0%	cough	
Under 9	Laninamivir	15	2	33.3%	delirious talk, vomiting, stomachache (2), epistaxis	n.s.
	Oseltamivir	80	17	26.3%	somniloquism, delirious talk, excited condition (2), vomiting (2), diarrhea (6), loose stools, vomit due to bitter taste, stomachache (4), epistaxis, cries due to bitter taste, talking all the time	
	Zanamivir	32	6	18.8%	somniloquism, abnormal behavior (2), screams, nausea, diarrhea	
	Peramivir	3	1	33.3%	loose stools	
ALL	Laninamivir	57	4	7.0%		p = 0.005※
	Oseltamivir	116	24	20.7%		
	Zanamivir	69	20	29.0%		
	Peramivir	4	2	50.0%		

※ $p < 0.05$, Fisher's exact test: Laninamivir vs. Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir

Adverse events were significantly less frequent in the laninamivir group than in the oseltamivir or the zanamivir group (※ $P < 0.05$).

症で済んでいる患者が医療機関に受診していないために見かけ上の症状軽減効果がみられなかったことなどが考えられた。このことについては、ワクチンの抗体価を測定するなどのさらなる検討が必要と考えられた。

インフルエンザ型別症状の違い：A型に関節痛，B型に倦怠感と頭痛が高い傾向がみられたが，A型の関節痛については，特に成人での陽性率が高く，小児ではB型と同等であった。親など家族により記載されている小児は症状を十分に伝えることができていない可能性があり，小児の症状については過小評価されているのかもしれない。

治療薬使用状況：同シーズンの日本臨床内科医会からの報告³⁾では，全体の各薬剤の処方率がそれぞれ oseltamivir 約 40%，zanamivir 約 25%，laninamivir 約 30%，peramivir 約 5% であった。今回の調査ではそれぞれ 47%，29%，22%，2% であり，ほぼ同等の処方比率であったことから，処方に大きな偏りはみられず，対象患者は妥当であると考えられる。

今回の調査では A 型インフルエンザには oseltamivir の処方割合が高く，B 型には zanamivir や laninamivir が多く処方され，いずれも吸入薬が主流であった。これは，B 型における oseltamivir の効果が A 型に比べて劣ることが影響しているのかもしれない⁷⁾。ただ，4 歳以下は A 型，B 型にかかわらずすべて oseltamivir が処方されていた (38 例)。低年齢児においては吸入が困難との判断であると思われる。今回，吸入薬が投与された最少年齢は 5 歳であり，患者アンケート調査⁸⁾では，3 割の患者の親は子供がきちんと吸えるかどうかかわからないと心配している。Laninamivir の 9 歳以下を対象とした臨床試

験⁹⁾では吸入可能な最少年齢は 3 歳であり，3 歳以上のインフルエンザ患者に対して医療従事者や薬剤師の管理の下で吸入させることで治療は完結するので，laninamivir は自宅で吸入する必要もなく，患者や親の心配を取り除くことができるかもしれない。

治療効果：今回のアンケート調査にて oseltamivir, zanamivir, laninamivir の治療効果に有意な差はみられなかったものの，A 型においては laninamivir では早期に解熱する傾向がみられた。Laninamivir の oseltamivir を対象とした MARVEL 試験¹⁰⁾ (非劣性試験) で，治療 3 日目のインフルエンザウイルス量が laninamivir 群で有意に減少しており ($p = 0.006$)，oseltamivir よりも抗ウイルス効果が強い可能性がある。あるいは，laninamivir は単回治療完結型薬剤であり，患者のコンプライアンスが良かった可能性も考えられる。

有害事象：今回のアンケート調査において有害事象を記載する欄は自由回答形式であり，「(例) 薬でお腹が痛くなった」と注意書きすることで副作用や有害事象の記載を意図して作成したが，実際の有害事象の発生率を見ると，各薬剤の市販後調査 (oseltamivir : 2.1%，zanamivir : 1.3%，laninamivir : 1.3%) よりも高率である。このことから薬剤による有害事象以外に咳のようなインフルエンザ自体の症状が記載されていた可能性がある。今回のアンケート調査では laninamivir の有害事象が少なかった。このことは laninamivir が単回投与であることから，2 日目以降は有害事象と認識されなかった可能性がある。また，他の薬剤は 2 日目以降も継続して服薬していることからインフルエンザ自体の症状を薬による症状と患者が誤認して記載している可能性もある。

以上の点を考慮しても laninamivir の安全性は他の薬剤と比較して同等以上と考えられた。

結語：葉書アンケートを用いた本調査にて大阪府内のインフルエンザの実態（患者自身の症状経過や薬剤との関連）についての評価を行った。本調査からは、2010～2011年シーズンで新たに使用可能となった laninamivir は、oseltamivir や zanamivir と比較して同等あるいはそれ以上の治療効果がみられ、有害事象（副作用）の少なさから安全性についても同等以上であった。単回吸入で完結する簡便さを考慮するとインフルエンザ治療の中心になりうる薬剤と考えられた。注射剤の peramivir に関しては、人工呼吸患者など経口摂取や吸入が困難な重症例でも使用可能であるが、今回は外来患者を対象であり処方数が少なく評価できなかった。

以上より今後のインフルエンザ治療では各薬剤の特性（投与経路、投与回数、耐性、副作用など）を考慮した薬剤選択をすべきである。また、葉書アンケートによる調査には限界があるものの、その簡便さからインフルエンザの実態を把握するうえで選択肢の一つとなりえると考えられた。

謝 辞

本調査にご協力いただいた先生方に厚く御礼申し上げます。

生野内科クリニック、育和会記念病院、石切生喜病院、泉大津市立病院、和泉市立病院、泉野医院、大阪掖済会病院、大阪船員保険病院、大島医院、大塚内科医院、北大阪医療生協光風台診療所、共和病院、後藤耳鼻咽喉科、斉藤医院、さかざきこどもクリニック、白井病院、すなみ内科クリニック、大東中央病院、高松内科（貝塚市）、武知小児科内科、たちばな内科クリニック、多根病院、遠山内科医院、戸田医院、なかじまこどもクリニック、なかの内科クリニック、浪速生野病院、はなのまちファミリークリニック、馬場記念病院・クリニック、浜崎医院、PL 病院、東佐野病院、平井クリニック、ふじおか小児科、ベルライフケアクリニック、正木クリニック、ますだ医院、みなみうら小児科、守口生野記念病院、山上医院、やまだ内科クリニック、山本内科（和泉市）（五十音順）

利益相反自己申告：申告すべきものなし。本試験で検討された薬剤に関連する製薬会社との利益相反も申告すべきものではありません。

文 献

- 1) 東野博彦, 大阪小児科医会：小児科定点医へのアンケート調査結果 迅速検査使用状況と感染症発生动向調査事業に対する評価。日本小児科医学会会報 2007; 33: 119-23
- 2) 今村政信, 塚本 仁, 渡辺享平, 中村敏明, 脇屋義文, 後藤伸之, 他：インフルエンザ治療薬である経口ノイラミニダーゼ阻害薬リン酸オセルタミビル（タミフル[®]）の有効性と安全性に関するアンケート調査（2006年インフルエンザシーズン）。医療薬学 2007; 33: 526-33
- 3) 柏木征三郎, 岩城紀男, 廣津伸夫, 河合直樹, 池松秀之：インフルエンザ治療における抗ウイルス薬の位置づけ～2010/2011年の臨床データを比較して～。医薬ジャーナル 2011; 47: 160-6
- 4) 平成9～11年度厚生科学研究（新興、再興感染症研究事業）報告書：「インフルエンザの効果に関する研究」（主任研究者：神谷齊）
- 5) CDC: Chapter 16; Influenza. In National Immunization Program Pink Book, 9th ed. CDC, Atlanta, 2006; 233-53
- 6) 河合直樹, 廣津伸夫, 池松秀之：日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 編：インフルエンザ診療マニュアル, 2010～2011年シーズン版, 日本臨床内科医会, 東京, 2010; 12-177
- 7) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Kawashima T, Maeda T, Mitsuoka S, et al: Longer virus shedding in influenza B than in influenza A among outpatients treated with oseltamivir. J Infect 2007; 55: 267-72
- 8) 高久史磨：インフルエンザに関する調査。健康日本21推進フォーラム, 東京, 2010; 1-10
- 9) Sugaya N, Ohashi Y: Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2575-82
- 10) Watanabe A, Chang S C, Kim M J, Chu D W, Ohashi Y; MARVEL Study Group: Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: A double-Blind, randomized, noninferiority clinical trial. Clin Infect Dis 2010; 51: 1167-75

A questionnaire study concerning the current status of influenza patients and their medication in Osaka Prefecture

Yoshihiro Tochino¹⁾, Masashi Fujioka²⁾, Tetsuya Watanabe¹⁾, Hidenori Tanaka¹⁾,
Kazuhisa Asai¹⁾, Tatsuo Kimura¹⁾, Hiroshi Kamoi¹⁾, Hiroshi Kanazawa¹⁾,
Haruo Shintaku³⁾ and Kazuto Hirata¹⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka City University, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka, Japan

²⁾ Fujioka Pediatrics

³⁾ Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Osaka City University

Background: An A/H1N1 influenza pandemic occurred in 2009 and two new drugs against the influenza virus were released in 2010 in Japan.

Objectives: We investigated the current status of influenza medication.

Method: Patients diagnosed as having been infected by the influenza virus in Osaka Prefecture answered a postcard questionnaire, which included their characteristics, flu vaccination status, symptoms, treatment drugs and drug-related adverse events.

Results: The flu vaccination did not change the degree and duration of fever. Arthralgia was more frequent in patients with influenza A than with influenza B. Headache and fatigue were more frequent in patients with influenza B than with influenza A. Oseltamivir was prescribed more frequently than the other drugs in all and under 9-year-old patients with influenza A. However, there was no preference between laninamivir, oseltamivir and zanamivir in over 10-year-old patients with influenza A. On the other hand, the most prescribed anti-influenza drug in influenza B was zanamivir. The times taken for the fever drop to below 37.0°C were not significantly different among the influenza drugs. However, laninamivir had a tendency to control fever faster and had significantly less frequent adverse events than the other drugs.

Conclusion: We should choose influenza drugs based on the individual patient's condition and taking each drug's characteristics into consideration.