

わが国の感冒・インフルエンザ・肺炎の治療

関 雅文

東北医科薬科大学医学部感染症学*

東北医科薬科大学病院感染症内科・感染制御部

受付日：2018年9月3日 受理日：2018年10月2日

感冒、インフルエンザ、肺炎は一連の関連をもった呼吸器感染症である。病態と同時に、その治療に関しては、比較的軽症での過剰な治療は耐性菌を生む素地となり、重症患者での耐性菌抑制の考慮は、救命や予後改善に悪影響を及ぼす可能性がある。したがって、適切な患者予後の評価と抗菌薬適正使用の考え方を、バランスよく実践することが重要となろう。

Key words: antibiotics, anti-influenza agents, baloxavir-marboxil, severity, antimicrobial stewardship

はじめに

肺炎をはじめとする呼吸器感染症への対応は超高齢社会に突入したわが国の重要な問題となっている。

また、一方で、毎年のインフルエンザの流行の他、若年者にも多い麻疹などによるウイルス肺炎の報告も増加しているのが昨今の特徴である。

感冒、インフルエンザ、そして肺炎は一連の増悪サイクルから派生することも多く、その治療思想に関しては、おのおのの原因微生物に則した治療薬が必要な一方、連携した治療思想をもって臨まなければ、さらなる増悪や耐性微生物の発生を誘導し、次のステップでの治療困難が生じかねない。この点こそが、現在「抗菌薬適正使用支援（AS：Antimicrobial Stewardship）」の観点から、最も重要視されているポイントといっても差支えなからう¹⁻⁴⁾。

本稿では、感冒、インフルエンザ、肺炎の具体的治療を、それぞれに他の病態を意識しながら論説したい。

1. 感冒治療の基本的考え方

～抗菌薬適正使用とAS～

「なぜに抗菌薬は必要か？」との問いは、古くからわれわれ臨床医・実地医家にとって大きな課題で

あった。もちろん、抗菌薬は主たる原因微生物がウイルスである感冒に対する効果が直接的には期待できるはずもなく、答えは原則「No」である。

しかしながら、細菌の2次感染による重症化が懸念されたり、免疫調節作用・毒素抑制作用（マクロライド系薬が有名である）を期待しての投与は、眼前に感冒様症状で苦しんでいる患者がいたとすれば、せっかくなぜに対する抗菌薬も含めた処方期待して来院した患者をがっかりさせて帰すことにもなり、しっかりとした説明と根拠をもって考慮されることもありうる。

この点に一定の見解を示したのが、「抗微生物薬適正使用の手引き」である⁵⁾。この手引きは、主に開業医やプライマリーケア医を対象に、基礎疾患もない、普段は比較的元気な患者が「なぜ」をひいて来院された場合を念頭に書かれている。

もちろん、耐性菌をいたずらに増やすだけとなる安易な抗菌薬投与、特に外来での投与を厳に慎むべきとのスタンスで展開されており、おおむね賛成であり、その基本思想はきわめて参考になる。

しかしながら、前述のように、実際に扁桃痛などを訴えて来院した咽頭炎患者の痛みが、「Red flag」として、ほぼ唯一抗菌薬投与が許容されている「人

*宮城県仙台市宮城野区福室 1-15-1

Table 1. Anti-influenza agents

General name	Laninamivir	Peramivir hydrate	Favipiravir	Baloxavir-Marboxil
Code Name	CS-8958	S-021812	T-705	S-033188
Compound originator	Daichi-Sankyo	BioCryst	Toyama chemical	Shionogi
Marketing company	Daichi-Sankyo	Shionogi BioCryst	Toyama chemical	Shionogi
Route	Inhalation	Drip infusion	Oral	Oral
Dose	Once	Once	Twice × 5 days	Once
Mechanisms	Neuraminidase inhibitor (LANI)*	Neuraminidase inhibitor (LANI)*	RNA polymerase inhibitor	CAP endonuclease inhibitor
Date of sale and name	2010, October (Inavir)	2010, January (Rapiacta)	2014, March In special case of (Avigan)	2018, March (Xofluza)

* LANI: Long-Acting Neuraminidase Inhibitors

生で1番の痛み」以外ならば(例えば, 人生で1番ではなく, 2, 3番目の痛みならばどうするのか?), 本当に抗菌薬適応なし, として帰してよいのか。重症化する可能性と, 重症化した場合に補填できるのか, など, まだまだ確認すべき, わが国でのエビデンスが不足しているかもしれない。

ましてや, クリニックに来院する患者のほとんどが高齢者で, 何らかの基礎疾患(高血圧など, 比較的軽微とされるものも含む)をもっているわが国の現状からは, 非現実的な机上の空論とも, 実地医家の先生方からの意見も少数ながらも頂戴した。

今後, われわれ, 特に呼吸器感染症を専門領域とする感染症医・研究者の大きな課題は, まだまだ山積しているといえよう。

II. インフルエンザ治療の基本的考え方

～早期治療開始と新たな抗インフルエンザ薬の登場～

インフルエンザに関しては, まずは「感冒」とは区別して考えたい。

なぜならば, ①呼吸器症状ではなく, 高熱をはじめとする全身症状が主となる急性感染症であり, ②かつ肺炎の合併から致死性になる可能性が高いこと, ③そして, 同じウイルス性疾患とはいえ, いわゆる感冒と異なり, 抗インフルエンザ薬(ノイラミニダーゼ阻害薬など)が, きちんと存在しているからである。

したがって, 原則として抗インフルエンザ薬をできるだけ早期, できれば48時間以内に投与開始したい⁶⁾。この点は患者が重症になればなるほど重要となるが, インフルエンザ合併症(肺炎など)のリスクのある人(65歳以上の高齢者, 妊婦, 免疫能

低下を示すような基礎疾患を有するなど)には, 発症後48時間を超えていても, 少しでも重症化を防ぐためにも, 抗インフルエンザ薬を投与すべきと考えられている。

現在, 4つのノイラミニダーゼ阻害薬が使用可能である。ノイラミニダーゼ阻害薬はB型には若干効果が低い傾向があり, かつタミフル低感受性とされるアミノ酸H275Y変異をもつウイルス株にも一定の注意が必要である。

また一方, 緊急使用が認められているRNA阻害薬のファビピラビル(商品名アビガン)の他, まったく新規の作用機序であるCapエンドヌクレアーゼ阻害薬で, かつ単回投与の内服薬であるバロキサビル マルボキシル(商品名ゾフルーザ)も登場した⁷⁾(Table 1)。今後, 抗インフルエンザ薬として, 最も頻用されるタミフルにとって代わる可能性が高く, インフルエンザ診療の現場は大きく変化することが予想される。

1. 重症度に応じた抗インフルエンザ薬の使用

日本感染症学会では, 重症度の観点からみたインフルエンザ患者の分類を示しており, 特に重症インフルエンザ患者の対応を意識した「成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン」にも, ほぼそのまま反映されている(Table 2)^{6,8)}。

基本的には,
A群:入院管理が必要とされる患者とB群:外来治療が相当と判断される患者に分け, A群に関しては, さらに

- A-1群:重症で生命の危険がある患者
- A-2-1群:生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され, 肺炎を合併している患者

Table 2. Classification of influenza patients by Japanese Association for Infectious Diseases

Classification based on the severity of the patients disease		
Group A Patients who need hospitalization	A-1: Patients with severe illness or threat to life	A-2-1: Complication with by pneumonia
	A-2: Patients without threat of to life, but need hospitalization	A-2-2: No complication with by pneumonia
Group B Patient considered as a candidate for ambulatory treatment		

• A-2-2 群：生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され，肺炎を合併していない患者の3つに分類して考える。

治療薬は最も標準的とされるオセルタミビルが基本となるが，経口が難しい場合は点滴薬のペラミビル，腎不全などで全身投与が難しい場合は吸入薬のラニナミビルやザナミビルが適応となろう。

なお，わが国では点滴薬のペラミビルを必ずしも重症患者のみでなく，その早くかつ高い臨床改善効果から，外来でも早期改善が必要な，緊急性の高い用件を抱えたビジネスマンや受験生などの存在も加味して，容認している点が大きな特徴である。

以下に，2018年のバロキサビル マルボキシルの登場もあるため，今後考えられる具体的な処方例は以下となる【筆者私案】。

2. 典型的治療レジメン例

(1) A 群：重症で生命の危険がある～生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され，肺炎を合併していない患者。

1；ラビアクタ点滴静注薬

1回 300 mg，15分以上かけて単回点滴静注。重症の場合，600 mg 単回や 300 mg 連日反復投与。

2；ゾフルーザ

1回 20 mg を 2 錠，単回投与。

3；タミフルカプセル

75 mg を 2 カプセル，分 2，5 日間。

4；アビガン（ただし，新型インフルエンザ出現時の緊急使用）

1 日目は 1 回 1,600 mg を 1 日 2 回，2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回経口投与する。総投与期間は 5 日間とする。

なお，肺炎の合併がない場合は

5；イナビル吸入液（20 mg/1 薬剤となっている）

単回 10mg を 2 容器。

6；リレンザ

5 mg/ブリスターを 2 ブリスター，1 日 2 回に分けて，5 日間。

も使用可とする。

(2) B 群：外来治療が相当と判断される患者。

1；タミフルカプセル

75 mg を 2 カプセル，分 2，5 日間。

2；イナビル吸入薬（20 mg/1 薬剤となっている）

単回 10 mg を 2 容器。

3；リレンザ

5 mg/ブリスターを 2 ブリスター，1 日 2 回に分けて，5 日間。

4；ゾフルーザ

1 回 20 mg を 2 錠，単回投与。

なお，重症症例では，基本的にはオセルタミビルの治療経験が最も多いため，第一選択として推奨されることが多いが，やはり，点滴薬であるペラミビルの投与を積極的に考慮すべきであろう。もちろん，新規薬バロキサビル マルボキシルも重症症例では効果が期待できる。

合併症のない季節性インフルエンザではペラミビルの単回投与が薦められているが，新型インフルエンザについてはエビデンスが不十分なため，5 日間以上の投与を薦めている。外来での点滴静注に際しては患者の滞留時間を考慮し，飛沫感染予防策など他の患者へのインフルエンザ感染拡散の防止策を考慮することが必要である。なお，オセルタミビルは，10 代の若年者には原則として投与を差し控えるべきとされてきたが⁵⁰⁾，いよいよその解除が 2018 年 8 月に厚生労働省から正式に勧告され，ある意味いびつであったインフルエンザ薬の投与バランスが是正されてくるであろう。

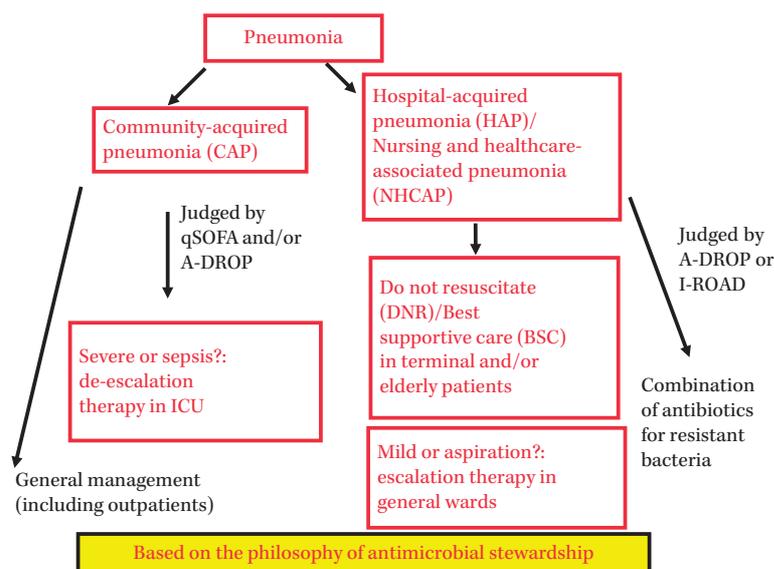


Fig. 1. Flow chart of pneumonia management

III. 肺炎診療の基本的考え方

～敗血症に準じた積極的治療導入 vs 耐性菌抑制のための AS

感冒, もしくはインフルエンザの合併症としての肺炎の重要性はいうまでもない。

わが国では, 日本呼吸器学会はこれまでのガイドラインを統合する形で, 新たに成人肺炎診療ガイドライン 2017 を発刊した⁹⁾。

特徴としては, きわめてわかりやすく, きめ細かい診療を可能にしていたこれまでの市中肺炎 (CAP: Community-acquired pneumonia), 院内肺炎 (HAP: Hospital-acquired pneumonia), 医療・介護肺炎 (NHCAP: Nursing and healthcare-associated pneumonia) という「場所による分類」を踏襲しつつ, 病状と治療適応に関しては, 若年の救命が絶対に必要な患者がありうる CAP と, 比較的高齢で, 場合によっては倫理的に「看取り」の選択を考慮せざるをえない HAP・NHCAP の 2 つに大きく分け直して, 前者では, 敗血症の概念から, qSOFA (quick SOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment) スコアなどを利用して, 早期かつ厳重な治療であるいわゆる「de-escalation 治療」の対象とすべきとし, 後者では, 看取りや狭域抗菌薬での治療開始で十分とする「escalation」治療の概念を提示した点が特徴的である (Fig. 1)。

特に, HAP と NHCAP を, まずはひとくくりと

した後者群では, その患者重症度 (予後因子) として, より CAP に近い NHCAP では, これまで CAP で用いられてきた「A-DROP」の適応とし, HAP では, これまでどおりに「I-ROAD」システムの適応として, 従来どおり, 実は細かく区別した点などは高く評価したい (Fig. 2)。きわめて現実的な抗菌薬選択が可能といえよう。

これによって, 一見 de-escalation 群ばかりにもみえるが, 現実的には, わが国の肺炎全体の 2, 3 割は占めるであろう,

- 比較的軽症
- かつ耐性菌リスクをほとんどもたない, 多くの高齢者の肺炎 (誤嚥性肺炎?)

への, 過剰な抗菌薬使用への是正が進むことが期待され, 結果的には, 救命を前提としつつも, 耐性菌抑制を意識した AS の概念も持ち込まれ, より理想的な肺炎診療が行われることになるだろう。

おわりに

感冒, 肺炎では特に耐性菌リスクを考慮した「抗菌薬適正使用」が強調される結果となった。インフルエンザ診療に関しても, 抗ウイルス薬の積極的使用が重症化防止から強調されつつも, 抗菌薬の併用に関しては, 慎重な方向性で間違いのないであろう。

この点で, 最初に挙げた AS の考え方と実際の活

HAP (Judged by I-ROAD)		Sepsis	I-ROAD		Severity	Risk of resistant pathogens		Therapy
HAP (Judged by I-ROAD)	No	Mild	▶▶▶	Low	No	→	→	escalation
					Yes	→	→	de-escalation-Monotherapy
	No	Moderate, Severe	▶▶▶	High	No	→	→	de-escalation-Monotherapy
					Yes	→	→	de-escalation-Combination Therapy
	Yes	Mild	▶▶▶	High	No	→	→	de-escalation-Monotherapy
					Yes	→	→	de-escalation-Combination Therapy
Yes	Moderate, Severe	▶▶▶	High	No	→	→	de-escalation-Monotherapy	
				Yes	→	→	de-escalation-Combination Therapy	

NHCAP (Judged by A-DROP)		Sepsis	A-DROP		Severity	Risk of resistant pathogens		Therapy
NHCAP (Judged by A-DROP)	No	≤2 items	▶▶▶	Low	No	→	→	escalation
					Yes	→	→	de-escalation-Monotherapy
	No	≥3 items	▶▶▶	High	No	→	→	de-escalation-Monotherapy
					Yes	→	→	de-escalation-Combination Therapy
	Yes	≤2 items	▶▶▶	High	No	→	→	de-escalation-Monotherapy
					Yes	→	→	de-escalation-Combination Therapy
Yes	≥3 items	▶▶▶	High	No	→	→	de-escalation-Monotherapy	
				Yes	→	→	de-escalation-Combination Therapy	

Fig. 2. Empiric therapy for HAP/NHCAP

This figure was referred and modified by author (The Japanese Respiratory Society Guidelines for the Management of Pneumonia in Adults).

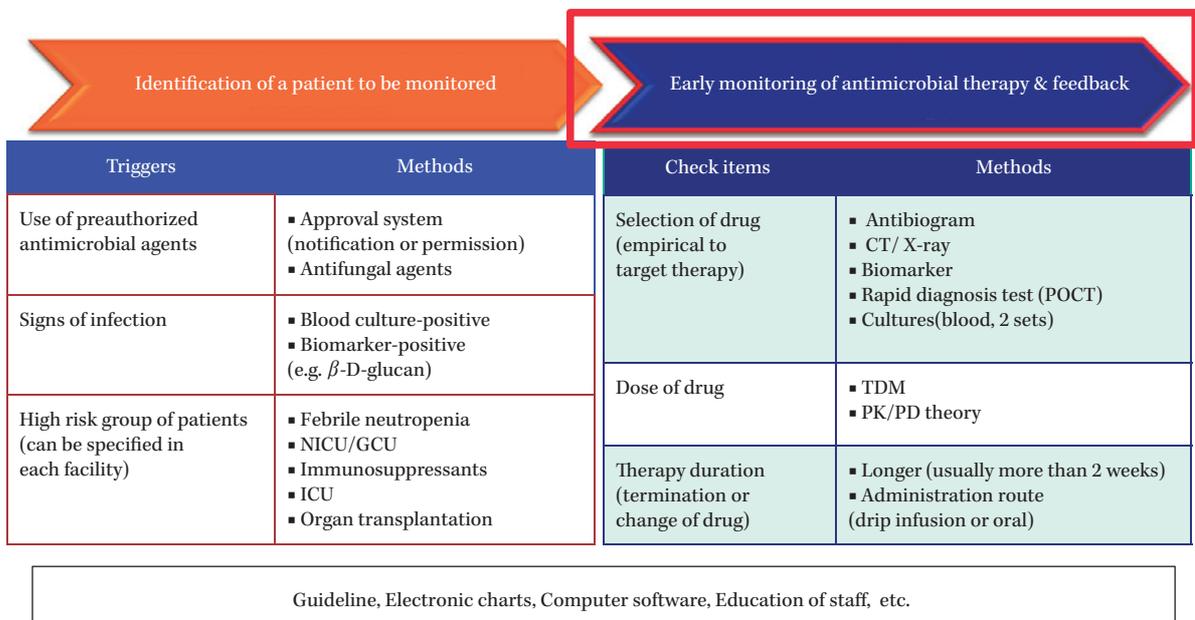


Fig. 3. Prospective audit and feedback (PAF) by antimicrobial stewardship team (AST) in Japan^{1~4)}

動はきわめて重要であることを改めて強調したい^{1~4)}。AS活動は、2018年度より診療加算の対象

となり、抗菌薬治療を効果的かつ慎重に進めるために、多くの要素を「モニタリング」しつつ、治療現

場へ「フィードバック」することになる (Fig. 3)。主に活躍するのは，医師よりも，むしろ薬剤師を中心に，臨床検査技師・看護師も含めたメディカル・スタッフであろう。

この点で，これまでも看護師を中心に行われてきた感染制御 (ICT) と並ぶ，2つ目の重要な「多職種連携」による呼吸器感染症の治療を大きくサポートしてくれる柱が誕生したことは喜ばしい。今後は，臨床検査技師を中心に，診断に重きを置いた「Diagnostic stewardship」チームも期待されている。

今後，予防の観点からも，そしてそれぞれの疾患の特殊性や重症度に応じながらも，リンクした「感冒・インフルエンザ・肺炎の治療」が進むことが期待される。

利益相反自己申告：著者 関雅文は，アステラス製薬 (株)，塩野義製薬 (株)，大日本住友製薬 (株)，Meiji Seika ファルマ (株)，MSD (株)，ファイザー (株)，大正富山医薬品 (株) より講演料を受けている。著者 関雅文は，アステラス製薬 (株)，塩野義製薬 (株)，第一三共 (株)，大日本住友製薬 (株)，Meiji Seika ファルマ (株)，MSD (株)，大正富山医薬品 (株)，ベーリンガーインゲルハイム社，扶桑薬品工業 (株) より研究費・助成金などを受けている。

文献

- 1) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会：抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス。日化療会誌 2017; 65: 650-87
- 2) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会：抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス。感染症誌 2017; 91: 709-46
- 3) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会：抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス。環境感染誌 2017; 32: 1-38
- 4) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会：抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス。日臨微誌 2017; 27: 227-66
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課 編：抗微生物薬適正使用の手引き 第一版。厚生労働省，東京，2017
- 6) 成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン (第2版) 作成委員：成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン第2版。平成28~29年度日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 新型インフルエンザ等への対応に関する研究。東京，2017
- 7) シオノギ製薬：ゾフルーザ添付文書。シオノギ製薬，大阪，2018
- 8) 社団法人日本感染症学会・新型インフルエンザ対策委員会：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適応について (改訂版)～。2014
http://www.kansensho.or.jp/guidelines/110301/soiv_teigen.pdf
- 9) 成人肺炎診療ガイドライン作成委員会 編：成人肺炎診療ガイドライン 2017。日本呼吸器学会，東京，2017

Treatments for common cold, influenza and pneumonia in Japan

Masafumi Seki

Division of Infectious diseases and Infection Control, Faculty of Medicine,

Tohoku Medical and Pharmaceutical University, 1-15-1 Fukumuro Miyagino-ku, Sendai city, Miyagi, Japan

Common cold, influenza, and pneumonia are common respiratory infectious diseases, which are linked with each other in terms of the pathogenesis and treatment. Overuse of antibiotics in patients with mild disease may lead to bacterial resistance, while under use of antibiotics based on antimicrobial stewardship in patients with severe disease may lead to treatment failure. Therefore, appropriate consideration of both the condition of the patients, such as the disease severity, and the philosophy of antimicrobial stewardship is of importance.