



2013年2月6日放送

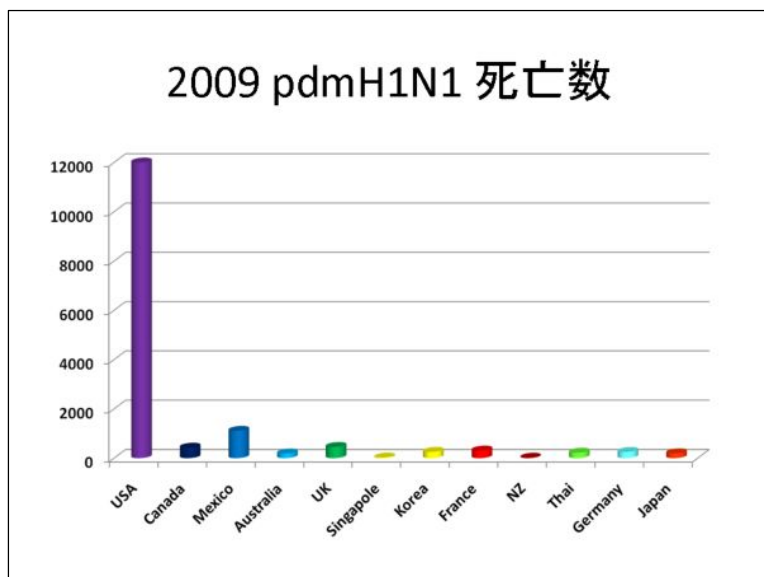
## 「われわれが目指すべきインフルエンザの治療とは」

市立岸和田市民病院 呼吸器内科  
加藤 元一

### はじめに

2009年ブタ由来でヒトに親和性を持つ新たなH1N1インフルエンザの世界的流行が生じたことはまだ記憶に新しいと思います。当初、スペイン風邪の再来との風評も流れ、世界中が恐慌状態を来しました。同時にWHOは繰り返し、豚肉やその加工品は安全である旨をアナウンスし、またその名前も当初 swine origin としていたものを（アメリカは現在でもこの言葉を使っていますが）廃し、食品への誤解を解くことにやっきとなっていました。

幸い本邦においては、この新型インフルエンザが流行したシーズンも例年と比べ大きな流行とは言えず、ワクチンの作成は遅れたものの、医療従事者への感染も重篤なものではありませんでした。このことは、きちんとした治療を行えば、インフルエンザは治癒しうる疾患であることを示唆しています。もっとも、流行の最中には、アメリカにおける多数の死亡患者の報告、本邦の医学者による、このウイルスの毒性が極めて強いことを示す報告、スペイン風邪において若年者に多くの死者が出た歴史から、その本当の死亡原因を考察することなく今回のインフルエンザでも同じことが起こりうる、などなど種



々雑多な情報に医療現場は翻弄されたきらいがありました。

しかしながら、この時期、多くの医療関係者はパニックに陥ることなく粛々と自己犠牲を顧みず診療に従事されました。現在、当時「新型」といわれたインフルエンザウイルスも既にパンデミックは起こさないものの、パンデミックを表す pdm. の文字を含んだ H1N1pdm. の名をもらいワクチンも作成され対策が講じられました。

しかしながらインフルエンザウイルスそのものは、今回の様にブタの間で流行していたウイルスが構成遺伝子の point mutation を生じヒトに親和性を持つように変化する可能性のある、いわゆる antigenic drift という現象を毎年のように起こしています。ヒトの中で既に流行しているウイルスにも、抗原性の変化はしばしば生じ、ワクチン効果の減弱を来しています。

前置きが長くなりましたが、本日は新たに忍び寄るインフルエンザウイルスについて紹介し、2009 年の世界的流行時に本邦の対策が奏功し、世界で最も死亡者が少なかった国となりえた理由を考察し、インフルエンザ増悪の要因とその対策についても述べようと思います。

### 新たな新型ウイルス

2011 年 7 月、2009 年に大流行した H1N1pdm. ウイルスと同じ matrix 遺伝子を持ち現在ブタに流行している H3N2 タイプの新たなウイルス (H3N2variant; H3N2v) による初のヒトへの感染が米国インディアナ州で生じたことが報告されました。このウイルスは、2010 年にアメリカのブタで初めて分離されたもので、ブタの間では既に流行が報告されています。発症者のほとんどがブタとの接触で感染していて、またその症状も重篤ではないと報告されています。しかしながら 2012 年 10 月までにヒトからヒトへの感染が疑われる症例や、1 例ではありますが、高齢者女性の死亡も報告されています。米国 CDC はこの結果を鑑みて、5 歳未満の幼児及び気管支喘息、糖尿病、心疾患、免疫抑制状態、妊婦、65 歳以上の高齢者に対し、不用意なブタとの接触を避けるよう勧告しています。

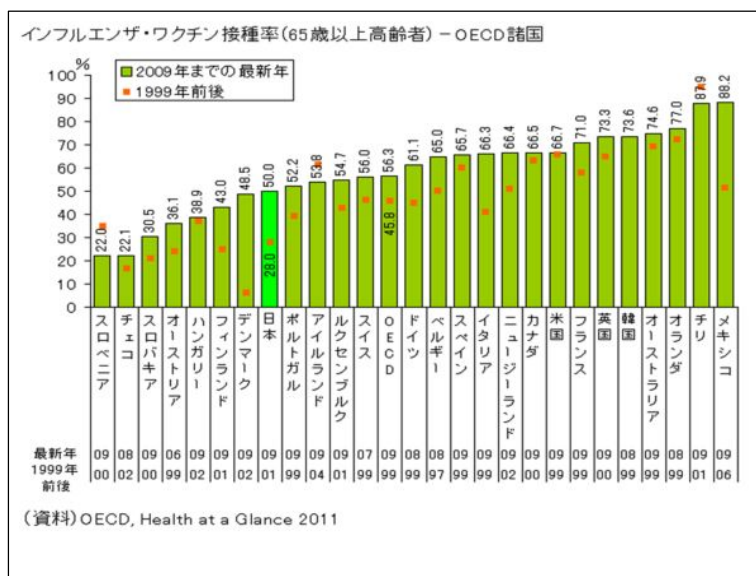
現在までの発症者の分布はアメリカ中部から東部に掛けてでありますが、新たな広がりが予想され、迅速キットによる検査が可能かどうかの検討も行われつつあります。現在までの検討では、既存の迅速キットでは、この H3N2v ウイルスに反応しない迅速キットがあることが判明しており、ヒトからヒト感染が起こりうる可能性があることから、本邦への進入が全く無いとは言えない状況では、対岸の火事とせず、本邦においても、迅速検査キットの有効性などについて検証を行う必要があると思われれます。

### 予防接種

インフルエンザワクチンの接種により、高齢者におけるインフルエンザ入院頻度と死亡者数の抑制率を示す報告が数多く認められます。インフルエンザウイルスはその表面にノイラミニダーゼとヘモアグルチニンを持ちます。このウイルスは感染すると、被感

染細胞表面のシアル酸にノイラミニダーゼが固着し、続いてヘモアグルチニンが開裂し、細胞内に侵入します。この細胞内侵入に必要なヘモアグルチニンに対する抗体がインフルエンザワクチンであります。ワクチン接種による抗インフルエンザウイルス抗体の形成によりウイルスの細胞内への侵入及び引き続き生じる、ウイルスの分裂増殖が回避されます。

現在本邦では 65 歳以上の高齢者に対して公費補助が行われていますが、65 歳未満であっても気管支喘息、血液疾患、COPD、糖尿病などの内分泌疾患、先天性・うっ血性・虚血性心疾患、腎疾患、肝疾患、代謝性疾患、神経疾患、長期間アスピリンを内服している若年者など基礎疾患をもつものに対しては積極的なワクチン接種が推奨されています。



## インフルエンザの治療

急激な発症がインフルエンザの特徴であり、鼻汁、咽頭痛、咳嗽、発熱と徐々に進行するいわゆる common cold と異なり、急速に咳嗽、発熱、全身の筋肉痛・関節痛が生じます。

迅速キットでは発症初期には偽陰性のこともあり、流行期間中ではいわゆる臨床診断が大切で、キットが陰性であるからインフルエンザ感染を否定するべきではありません。

発熱 48 時間以内のノイラミニダーゼ阻害薬の有効性は認められておりますが、48 時間以後はその有効性が落ちる可能性は否定できないものの無効であるわけではありません。特に何らかの合併症を持つ方、比較的重症な症例の場合は躊躇することなく使用することが望ましいです。

インフルエンザは、短期間に過ぎ去る感染症ですから、症状を緩和するのみであれば、麻黄湯などの漢方薬や対症療法薬のみの投与を推奨する先生方もいらっしゃいます。医療費の点から申し上げますと、麻黄湯はノイラミニダーゼ阻害薬と比べ安価であり、また症状改善までの日数に大きな差はありません。しかしながら、インフルエンザ感染対策としては、感染した個人を治療する他に患者の周辺へのウイルス蔓延をふせぐという側面があります。

米国が 2009 年のパンデミック時に多数の死者が出た反省点に鑑み、それ以前のイン

フルエンザ対策、すなわちワクチン接種と、手洗い、自宅隔離政策を改め、積極的にノイラミニダーゼ阻害薬の使用に転じたのは 2010 年のシーズンからであります。本邦で 100 人そこそこの死者しか出なかった 2009 年のパンデミック時に、米国では 12,000 名にのぼる死亡者が出たことは今までの対策ではインフルエンザを収束させることができないとの危機感の表れと考えられます。

麻黄湯は傷寒論に記されているとおり突然の発熱に有効な薬物であり、インフルエンザなどの熱性疾患に対しては確かに効果があります。ただし、インフルエンザ患者に投与する場合は、ノイラミニダーゼ阻害薬との併用が望ましいと考えられます。

### ノイラミニダーゼ阻害薬の使い分け

現在本邦には 4 種類のノイラミニダーゼ阻害薬が認可されています。内服薬のオセルタミビル及び吸入薬のザナミビルが 5 日間投与、吸入薬のラニナミビル及び注射薬のペラミビルが 1 回投与です。それぞれ薬効に大きな違いは無く、患者対象により選択していただければ良いと考えますが、各薬剤についていくつかの特徴が挙げられます。

オセルタミビル、ザナミビルは 5 日間投与の薬剤です。一般的に患者は症状が治まると投与された薬を早期に止める傾向があります。その理由は、1) 薬物は毒であるからできるだけ少ない量を使用した方が良く、という患者の誤解、2) 早く楽になったから残りはとっておいて、次回あるいは家人が発症した時に使おうという、誤った「エコ」です。インフルエンザウイルスに感染すると、解熱後も数日間はウイルスは放出されることが報告されています。したがって、5 日投与の薬物はきちんと 5 日間内服ないし吸入することをきちんと指導する必要があります。

ラニナミビルは 1 回のみで有効な吸入薬です。比較的若年者に処方されることが多く、きちんと吸入ができれば有効性を発揮できる薬剤ですが、たとえば気管支喘息においても繰り返し吸入指導をしても上手に吸入ができない患者がいるように、上手に吸入できなければ薬効を発揮することができません。したがって、ラニナミビルを投与するに当たっては、その場で医師の目の前で吸入が完全にできているかを行うことが望ましいの

### 治療薬

- ノイラミニダーゼ阻害薬の投与
- 麻黄湯などの対症療法薬の投与



- 麻黄湯などの対症療法薬では、個の治療はできても live virus を蔓延させる危険性がある。

### 治療薬の選択

- |         |                          |
|---------|--------------------------|
| • 5日投与薬 | Oseltamivir<br>Zanamivir |
| • 1日投与薬 | Laninamivir<br>Peramivir |

です。しかしながら、院外処方箋が一般的になった最近では、保険薬局の薬剤師による吸入指導が一般的になっており、比較的面積の狭い保険薬局で、インフルエンザの患者にきちんとした吸入指導を行うのは困難です。吸入に問題がある患者の場合は他の薬剤を選択することも必要かもしれません。

注射薬は重症者においてもその全量が確実に投与でき、薬剤投与の確実性は期待できます。しかしながら、診察室、待合室以外に余分なスペースの乏しい医療機関では、点滴投与がネックとなっています。ただ、座位での点滴ができれば、広いスペースは必要なく、投与時間も15分で済みますので、確実に投与を行いたい合併症のある患者に対しては選択すべき治療薬であると考えます。インフルエンザシーズンにはどの医療機関でも複数のインフルエンザ患者が出ることが多く、小部屋でも座るスペースがあれば座位での手背からの点滴は、吸入指導より簡便であり、内服薬の調剤や会計中に終了することができます。

### ノイラミニダーゼ阻害薬の当科データ

当科におけるインフルエンザ治療のデータを示します。High risk患者は前述した様に何らかの基礎疾患を持つもの、65歳以上の高齢者であり、確実性をもとめ注射剤型を用いるものが多い傾向でした。発熱後受診までの日数は、本邦においては48時間以内なら治療薬が有効であるという情報が浸透し、適切に早期に受診してくれた患者がほとんどでした。薬剤別の投与患者平均年齢は、吸入薬は若年に多く、注射薬はより高齢者に多い傾向でした。

合併症を持つ High risk 患者では圧倒的にペラミビルを選択された者が多く、確実性を重視した投薬になっていたものと思われます。解熱までの日数は、ペラミビルでオセルタミビルに比べ有意に短いという差を示しましたが、大きな差ではありませんでした。当科においては呼吸器合併症があり、比較的高齢者に罹患患者がシフトして

いましたが、確実性を重んじるのであれば注射剤型も一つの選択になり得ると考えます。

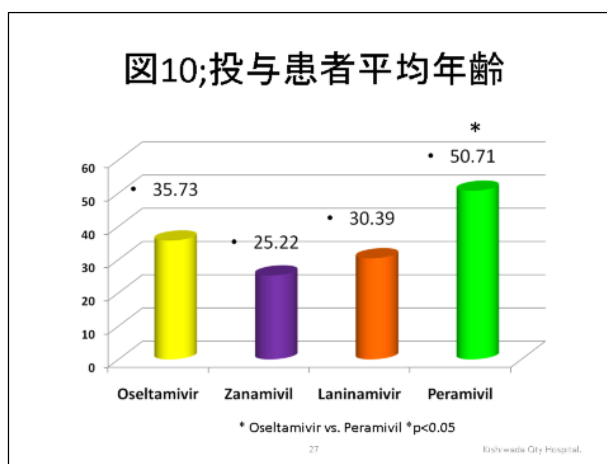
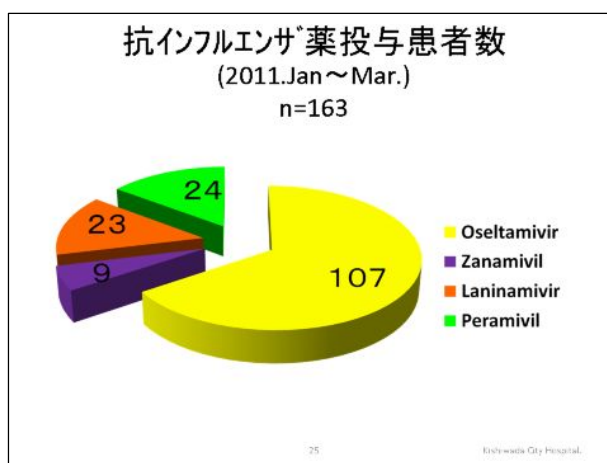


図11; High risk 患者の割合(%)

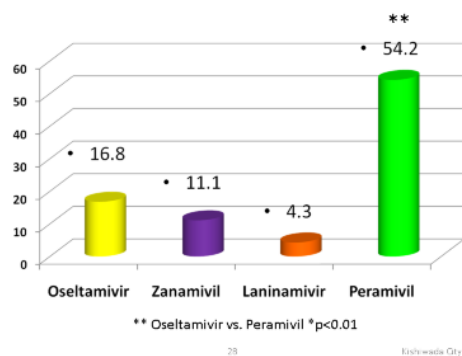
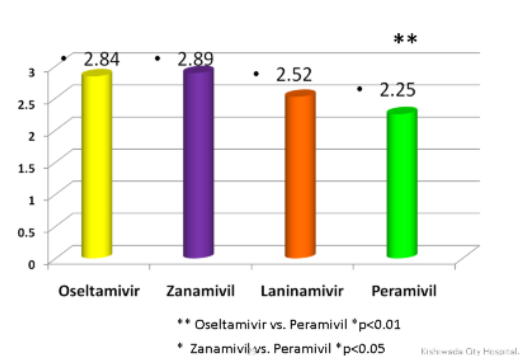


図12; 解熱までの日数(日)



### インフルエンザの二次感染

スペイン風邪の流行時、多数の若年者が死亡し、その原因はウイルス感染により若年では免疫機能が強いいためいわゆるサイトカインストームが生じて死亡したとの説が流布しましたが、現在では、永久凍土から発見された死体と2008年のMorensらのスペイン風邪死亡者の病理学的再検討で死亡の主原因ではないとされています。

スペイン風邪当時にインフルエンザで死亡した罹患者の病理像は明らかな細菌感染が認められ、抗菌薬の発見前のインフルエンザ感染により、肺炎球菌、インフルエンザ菌などの重複感染により命を失ったものがほとんどでした。このことは、現在においてもインフルエンザウイルス感染後に容易に細菌の二次感染を生じる可能性があることが示唆されます。2009年のアメリカ胸部疾患学会におけるClinical in Review.では、Morensの論文を参考に、世界的にはオセルタミビルを備蓄するよりも抗菌薬を備蓄した方が良いとの意見もでていました。インフルエンザウイルスに感染したHigh risk患者では、早期の抗菌薬の併用が望ましいと考えられますが、合併症のない若年のインフルエンザ感染には抗菌薬の併用は必要ありません。高齢者で何らかの基礎疾患がある患者では抗菌薬の併用も視野に入れておく必要があると考えます。