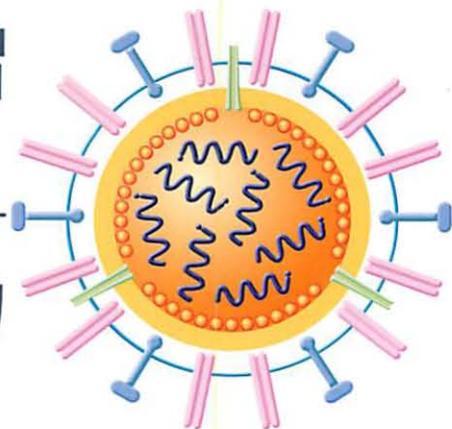


インフルエンザ 診療マニュアル



2015-2016年シーズン版 (第10版)



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

2015-2016年シーズン版(第10版)

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 編

柏木征三郎、岩城紀男【監修】

河合直樹、廣津伸夫、池松秀之【著】

発行にあたって

一般社団法人日本臨床内科医会 会長 猿田 享男

日本臨床内科医会では公益事業としてインフルエンザ研究班を組織し、全国の会員の皆様に参加していただき、2000-2001年のインフルエンザシーズンからインターネットを活用した多施設共同研究を実施してきました。その成果は毎年インフルエンザ研究班の皆様方の努力によってまとめられ、その年のインフルエンザの流行状況、症状と合併症、迅速診断キットの有用性、さらにインフルエンザワクチンや抗インフルエンザ薬の有用性や安全性が報告されてきました。2006年からその結果はインフルエンザ診療マニュアルとして発行されるようになり、インフルエンザ診療に携わる先生方に役立つ情報を提供しています。

季節性インフルエンザの流行は毎年異なった様相を呈し、流行するウイルスに応じた的確な診断と治療が必要です。2014-2015年シーズンは、ほぼA香港型一色の流行でワクチンや抗イ薬の有効性も確認されていますが、今回その流行状況、ワクチンや抗インフルエンザ薬の効果等新しい知見を加えて、インフルエンザ診療マニュアル2015-2016年シーズン版（第10版）としてまとめられました。このインフルエンザ診療マニュアルが、日常臨床の第一線で活躍されている先生方のインフルエンザ診療に役立つことを願っています。

日常臨床のご多忙のなかで、インフルエンザ研究に従事され、このマニュアルのまとめにご尽力くださった先生方のご努力に厚く感謝申し上げます。

監修にあたって

一般社団法人日本臨床内科医会 特任理事 岩城 紀男

インフルエンザ診療は、小児から高齢者までの全年齢層を、さらに一般の健常者から種々の疾病を有する例までを対象としています。また日常の診療では、診断、治療、予防が中心になりますが、学校、職場などでの感染予防対策として公衆衛生的知識も必要となります。

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班では、2000-2001年シーズンより継続的に臨床研究を行ってまいりましたが、2008-2009年シーズンにはタミフル耐性H1N1、2009-2010年シーズンにはH1N1pdmが出現し、近時山形系のB型など毎年様相の異なる流行が展開されています。本書には、これらの季節性インフルエンザの流行状況、臨床症状、ノイラミニダーゼ阻害薬の効果などをまとめ、また迅速診断キットの有用性、ワクチンの効果なども併せて記載しています。

毎年改訂を重ね、今回第10版の発行を迎えましたが、このような長年にわたる継続的調査は世界的にも類をみないものと自負しています。監修にあたり臨床の先生方のインフルエンザ診療に有益なマニュアルとなりますよう祈念いたします。

目次

発行にあたって…………… 一般社団法人日本臨床内科医会 会長 猿田 享男

監修にあたって…………… 一般社団法人日本臨床内科医会 特任理事 岩城 紀男

1章 インフルエンザの流行状況 …………… 2

2章 インフルエンザの症状 …………… 6

3章 インフルエンザの診断 ―迅速診断キットを中心に― …………… 11

4章 インフルエンザワクチンの有効性と安全性 …………… 16

5章 抗インフルエンザ薬の概要 …………… 22

6章 抗インフルエンザ薬の耐性化とウイルス残存について …………… 29

7章 抗インフルエンザ薬による予防とその他の治療 …………… 34

8章 肺炎とその予防 …………… 37

9章 感染対策 …………… 40

文 献…………… 42

資 料…………… 43

あとがき…………… 著者一同

1章 インフルエンザの流行状況

ポイント

- 2014-15年シーズンは前シーズン3年ぶりに流行したH1N1pdmが再び姿を消しB型も少なく、ほとんどがH3N2(香港)型であった。
- 2014-15年のH3N2は例年に比し19歳以下と60歳以上が目立ち、B型は成人が多かった。

A型はパンデミックが秋に流行した2009年を除いて、毎年12～3月頃を中心に流行している。ただパンデミック翌年以降の直近5シーズンを比較すると、2014-15年は流行の開始もピーク(1月18日)も例年より2週間程度早かった(図1-1)。B型は2008-09年シーズンまではほぼ隔年に、また2010-11年以降2013-14年までは毎年流行し、特に2013-14年はA型に匹敵するくらい流行が大きかったが、2014-15年は流行規模が小さかった(図1-1, 図1-2)。

日臨内研究で培養や核酸検出(PCR)検査を開始した2002-03年以降、A亜型は2006-07年シーズンまではH3N2が主体、2007-08と2008-09年シーズンはH1N1(ソ連型)主体であり、2008-09年シーズンはH1N1(ソ連型)のほぼ100%がH275Y変異によりオセルタミビルに耐性化した。さらにパンデミック型が出現した2009-10年はパンデミック一色となり、以後H1N1(ソ連型)は消滅した(図1-2)。翌2010-11年シーズンはH1N1pdm, H3N2, B型の混合流行であったが、2011-12年と2012-13年はH1N1pdmが姿を消してH3N2, B型の混合流行となり、2013-14年はH1N1pdmが再び流行したものの2014-15年はH1N1pdmがまた消えた(図1-2, 図1-3)。B型の系統解析では2010-11, 2011-12年シーズンはビクトリア系統主体であったが、その後、山形系統の比率が高まり2014-15年シーズンはほとんどが山形系統であった。

2009-10年シーズン以降、H1N1pdmが流行した3シーズンの患者年齢をみると、2009-10年は10歳代が半数近くを占め、2010-11, 2013-14年と次第に小児から成人中心に変わった(図1-4)。この間、H1N1pdmの抗原性変化はほとんど報告されていない。一方、H3N2は2009-10年シーズンは全く姿を消し、再び流行が始まった2010-11年は19歳以下の若年者の比率が大きく、その後、成人の比率が増大していたが、ここ2シーズンは再び小児の比率が高まっている(図1-5)。

B型では2010-11, 2011-12, 2013-14年シーズンでは19歳以下が多かったが、2014-15年は流行規模が小さいだけでなく、成人中心で小児患者は少なかった(図1-6)。

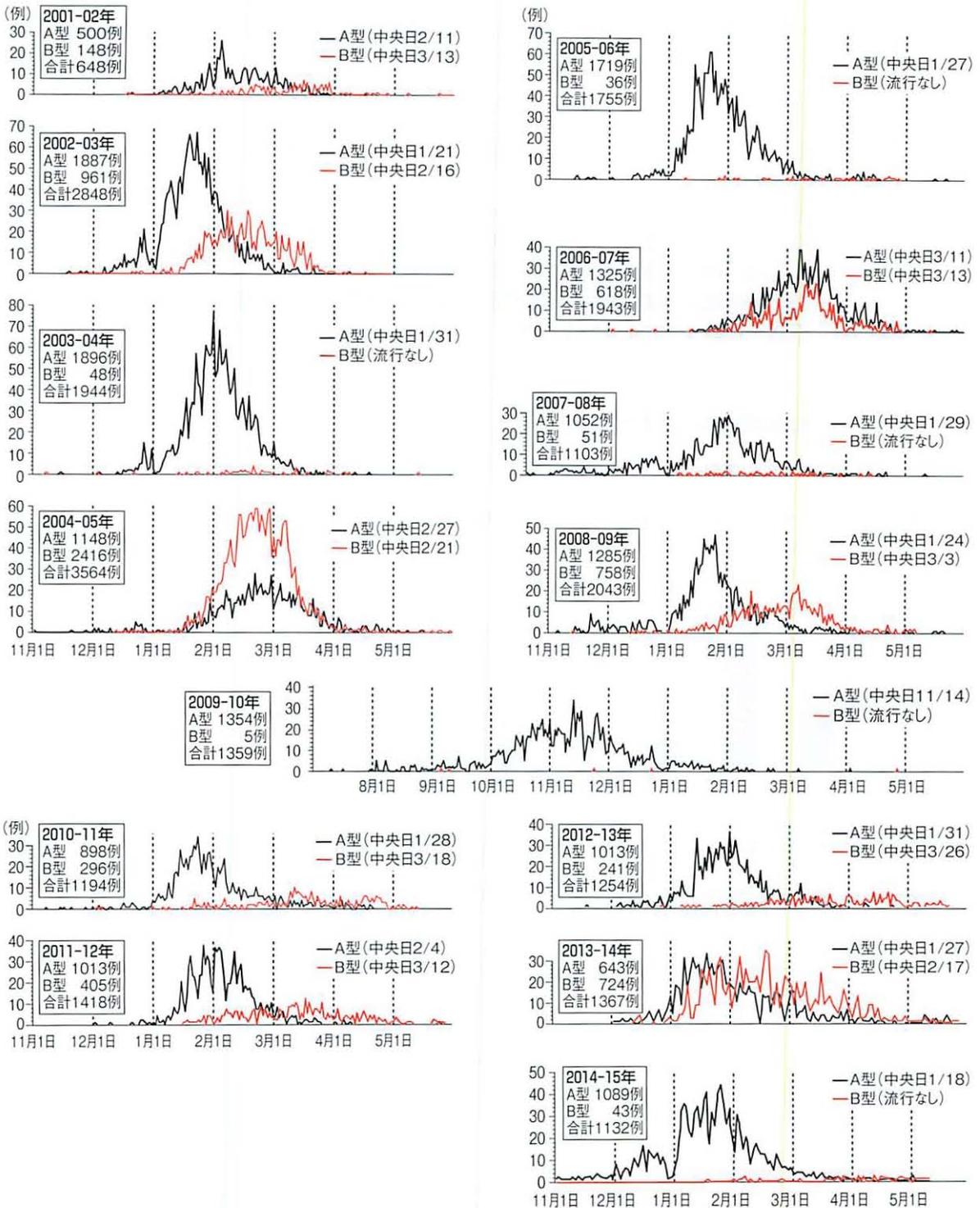


図 1-1 過去14シーズンにおける発症日別の罹患者数 (2001 ~ 2015年)

H1N1pdmが秋に大流行した2009-10年を除いて、主にA型は冬、B型は冬～春に流行している。B型は2008-09年まではほぼ隔年に流行していた。パンデミック流行の翌年以降の5シーズンを比較すると、A型は2014-15年は例年よりも流行の開始もピークも早かった。また2013-14年まで毎年流行していたB型は2014-15年はあまり流行しなかった

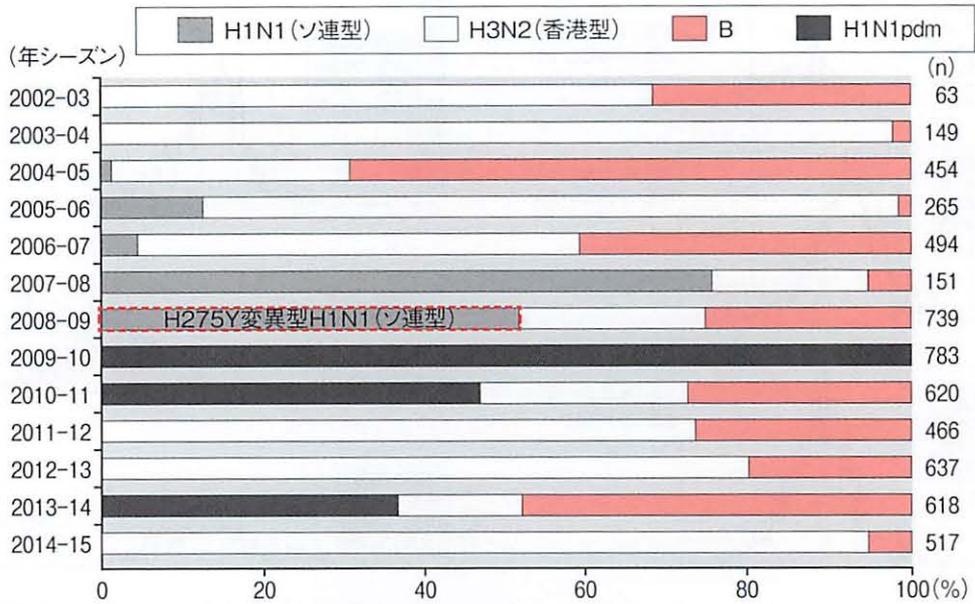


図1-2 インフルエンザの型・亜型別の内訳 (過去13シーズン)

A亜型の主体はH3N2 (2006-07以前) →H1N1ソ連 (2007-08, 2008-09) →H1N1pdm (2009-10, 2010-11) →H3N2 (2011-12, 2012-13) →H1N1pdm (2013-14) →H3N2 (2014-15) とめまぐるしく変化している

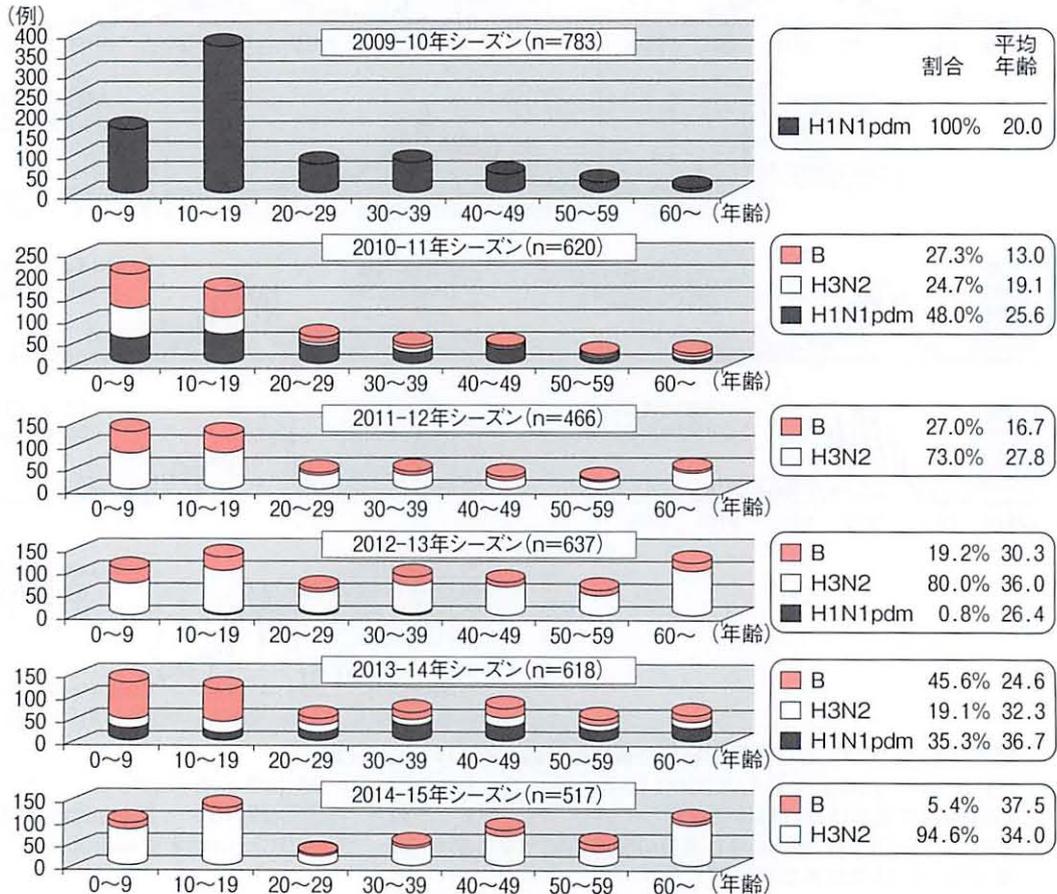


図1-3 最近6シーズンの各年代における亜型の内訳 (PCR確定例)

小児では2013-14年はB型が多かったが、2014-15年はH3N2が多かった。2014-15年は60歳以上の高齢者も多かった

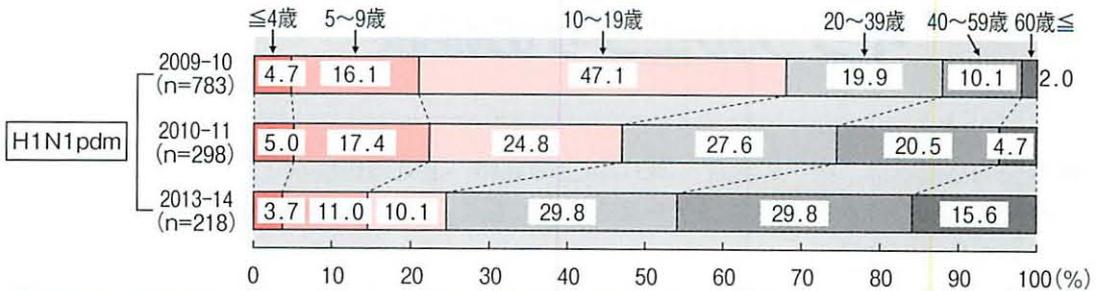


図1-4 最近3シーズンのH1N1pdmにおける各年齢層の割合 (PCR確定例)

H1N1pdmでは2009-10年の10～19歳は半数近くを占めたが、再流行した2013-14年は10%程度にとどまった

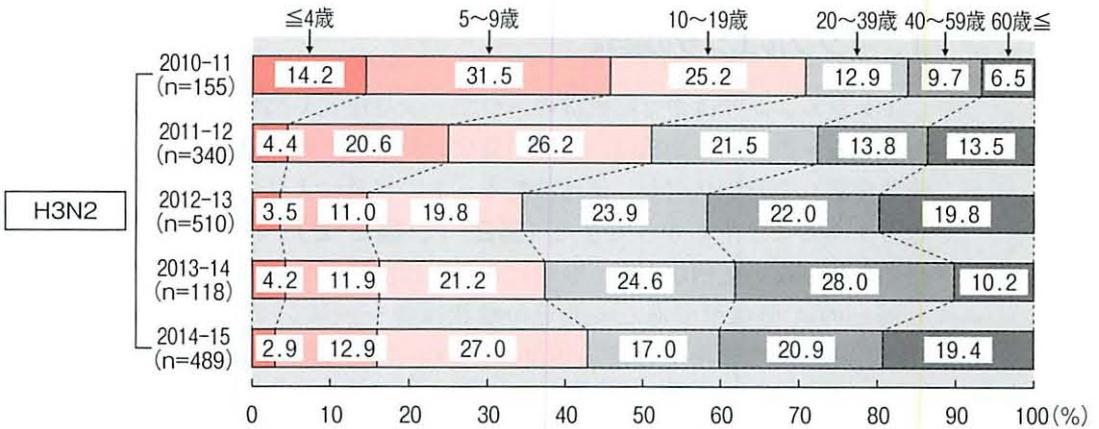


図1-5 最近5シーズンのH3N2型における各年齢層の割合 (PCR確定例)

19歳以下の若年者の割合は2010-11および2011-12年は高く、その後いったん低下したもののまたこの2シーズンやや増加傾向にある。また2014-15年は60歳以上の比率も高かった

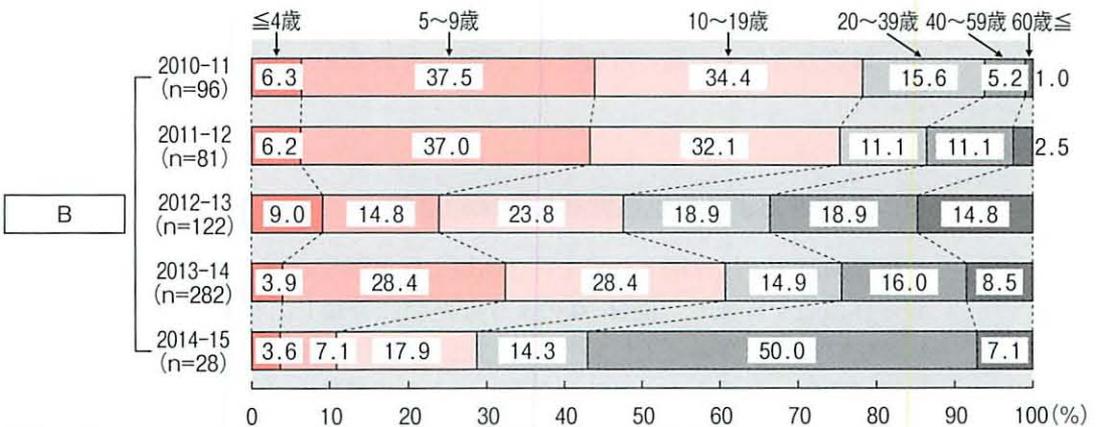


図1-6 最近5シーズンのB型における各年齢層の割合 (PCR確定例)

2014-15年はそれ以前の4シーズンに比して小児の割合は小さかった

2章

インフルエンザの症状

ポイント

- 典型的な症状は、突然の発症、38℃以上の高熱、上気道炎症状・呼吸器症状、全身症状だが、典型症状を呈さないケースも少なくなく、特に高齢者では微熱にとどまることがまれではない。
- 日臨内研究の結果、B型における二峰性や遷延性の発熱例ではウイルス残存率が高い。
- インフルエンザに随伴する異常言動はどのノイラミニダーゼ（NA）阻害薬にもみられ、無治療例や治療薬投与前にもみられている。

1. インフルエンザの症状

インフルエンザはかぜ症候群の一つで、全身症状や高熱を伴う点が普通感冒と異なる。典型的な症状は、突然の発症、38℃以上の高熱、上気道炎症状・呼吸器症状、全身症状だが、迅速診断キットの普及により、典型症状を呈さない患者があることもわかってきた（図2-1，図2-2）。特に高齢者のB型では高熱を呈さない症例があり、3章にある迅速診断キットの使用が必要になる。

同一のA型重型であってもその症状は各シーズンで若干異なっている。H1N1pdm例の罹患中の最高体温は、2009-10年のパンデミック時よりも翌2010-11年の方が高かったことをわれわれは過去に報告したが¹⁾、2013-14年シーズンに再流行したH1N1pdmでは、いずれの年代においても最高体温は2009-10年の水準まで戻っていた。H3N2例の過去4シーズンの年齢別の最高体温を比較すると2013-14年シーズンは40～59歳、60歳以上で他のシーズンより最高体温が高くなっており、今回2014-15年シーズンのこの年齢層の最高体温は他のシーズンより低かった（図2-3）。60歳以上での最高体温の違いが肺炎の合併や入院の増加などと関連しているか、現時点でははっきりしない。

2. 二峰性および遷延性発熱の臨床的意義

日臨内研究では原則として1日3回以上体温測定を行い、その測定した時間から体温表を作成し、図2-4のような熱型に分類し、検討している。ここでは37.5℃以上を発熱とし、いったん37.5℃未満に解熱したが24時間経過以降に再度発熱した場合を二峰性と定義し、また二峰性ではないが抗インフルエンザ薬（抗イ薬）を投与開始後72時間以上発熱が続く場合を、遷延性の発熱と定義している。

2011-12および2012-13年シーズンの2年間において、二峰性または遷延性の発熱症例ではそうでない正常型よりもウイルス残存率が高く、特にB型では有意（ $p<0.001$ ）に高かった（図2-5）。

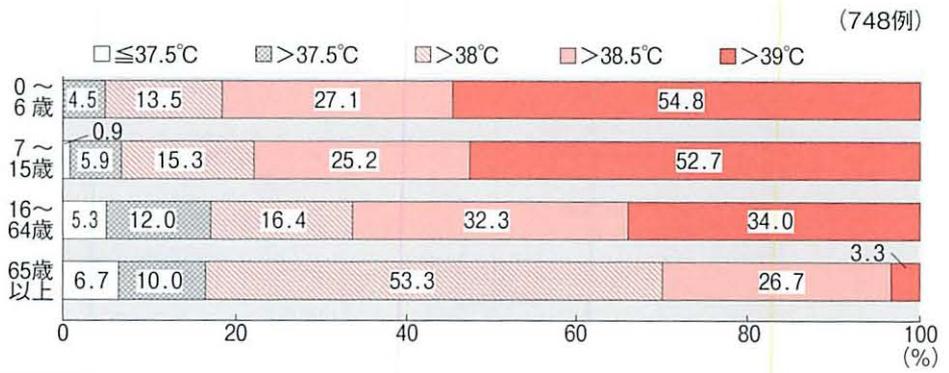


図2-1 A型インフルエンザの最高体温 (2010-11年シーズン)

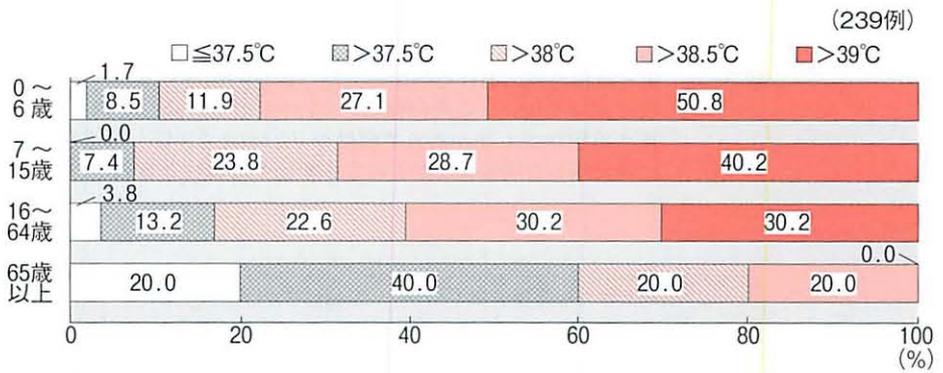


図2-2 B型インフルエンザの最高体温 (2010-11年シーズン)

最高体温(罹患中最も高い体温)が38°C超、39°C超の割合は、小児に比し成人ではやや低く、37.5°C以下の症例が65歳以上では他の年齢層と比較して多い

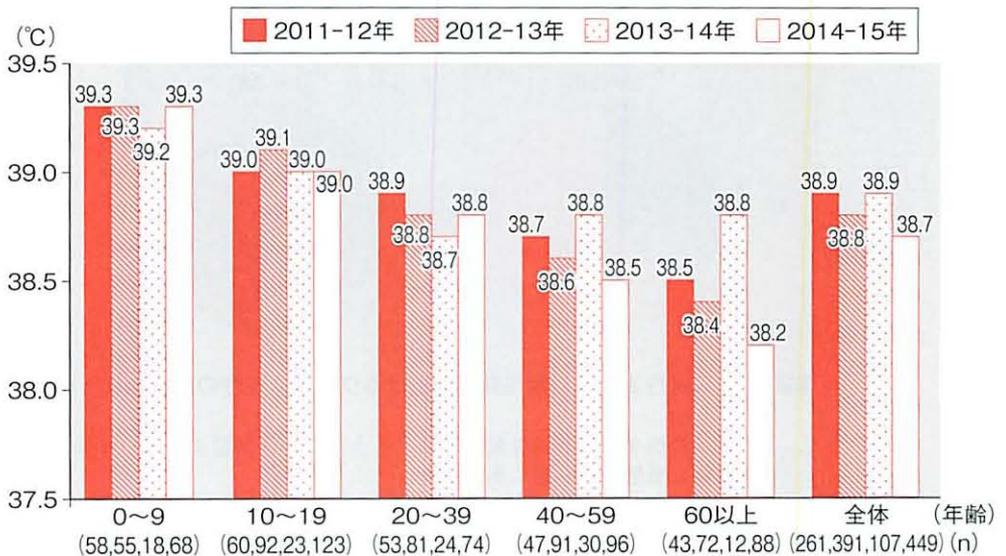


図2-3 2011-12年、2012-13年、2013-14年、2014-15年シーズンのH3N2例における最高体温の比較

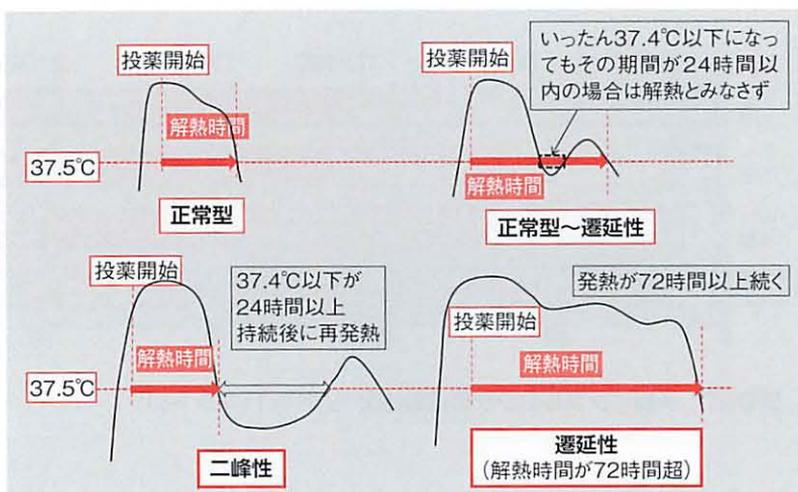


図2-4 抗イ薬投与例における熱型の分類（日臨内試案）

抗イ薬投与後いったん解熱し、24時間以上経過して再発熱した場合を二峰性、抗イ薬投与にもかかわらず発熱が72時間（3日）以上続く場合（24時間以内に再発熱した場合は解熱とみなさず）を選延性と定義した

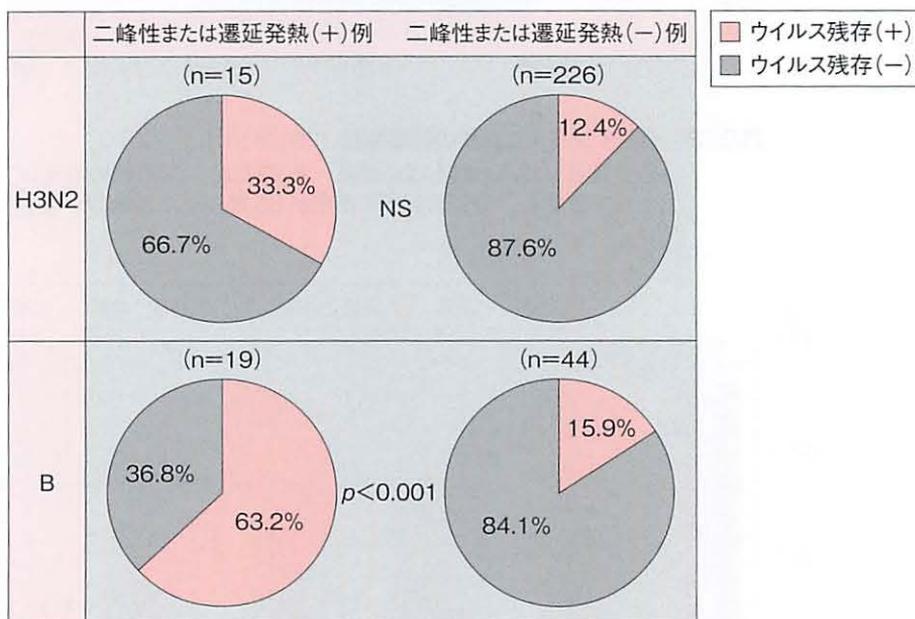


図2-5 二峰性または選延性発熱におけるウイルス残存の割合（2011-12および2012-13年シーズン）

二峰性または選延性発熱では、そうでない正常型よりもウイルス残存率が高く、特にB型では有意に高かった

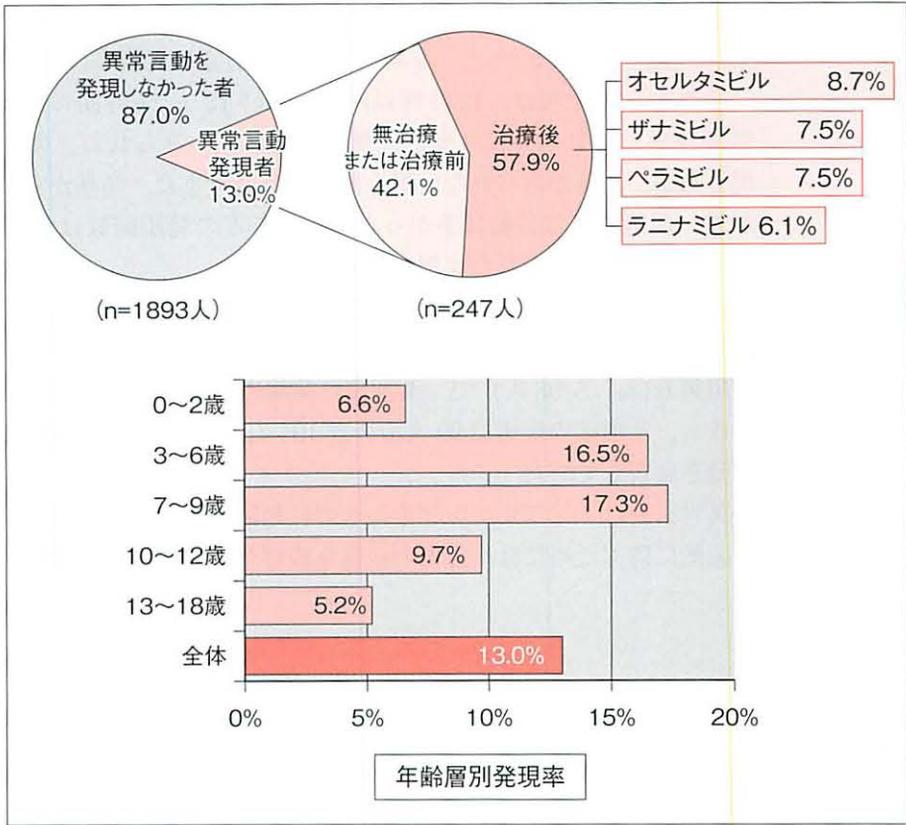


図2-6 異常言動の発現率と薬剤との関係および年齢層別発現率（2011-12年シーズン）

18歳以下のインフルエンザ罹患患者1893例において、異常言動発現が247例（13.0%）にみられた。そのうちの42.1%は無治療、または治療前に発現している。薬剤間に有意な発現率の差は認められない。また、異常言動の発現率は、年齢間で有意に異なっていた。

3. インフルエンザに随伴する異常言動

10歳代のオセルタミビルの服用は、事故につながる異常言動を誘発する可能性があるという理由で、実質的には禁止されている。

異常言動の定義は、発症直後から回復までの間に、軽度の意識障害に伴い知覚異常、幻覚、精神運動興奮、認知機能障害、感情不安のいずれかがあり、保護者の観察に基づいた「普段ではあり得ない理解不可能な言動」とした。症状は全般的に軽いものが多かったが、事故に直結するような衝動的な行動もみられた。

図2-6に異常言動の発現率と薬剤との関係および年齢層別発現率を示す。異常言動は観察された罹患患者1893人中247人（13.0%）に認められた。A型では13.1%、B型では13.2%で差は認められなかった。性別では、男性14.0%、女性12.1%と男性の方がやや多い傾向にあったが有意差はなかった。

年齢層別では 0～2 歳 6.6%， 3～6 歳 16.5%， 7～9 歳 17.3%， 10～12 歳 9.7%， 13～18 歳 5.2% と、年齢間において有意に発現率は異なっていた。

発熱からの発現は、12 時間以内に 41%， 12～24 時間に 27%， 24～48 時間に 28%， それ以降に 4% と、発熱早期に多くみられた。多くは高熱時に発現したが、高熱がみられない例も散見された。また、発熱から解熱までの時間が長い症例に異常言動は多かった。症例ごとの発現回数は 66% が 1 回で、4 回の異常言動がみられた症例もあった。

異常言動発現者はザナミビル使用例で 7.5% (74/984 人)、オセルタミビル使用例 8.7% (59/681 人)、ペラミビル使用例 7.5% (4/53 人)、ラニナミビル使用例 6.1% (6/98 人) で、薬剤間に発現率の差はなかった。また、無治療群で 5 人、治療前の症例で 99 人の合計 104 人 (42.1%) が治療薬に関係なく異常言動を発現していた。

異常言動はインフルエンザそのものに起因する可能性が考えられ、事故発生を未然に防ぐためには、患児の厳重な観察が必要だと思われる。

3章 インフルエンザの診断 —迅速診断キットを中心に—

ポイント

- 2014-15年シーズンにおいても迅速診断キットにより、短時間で精度の高い診断がなされている。
- 診断キットの高い性能を発揮させるには正しい検体採取が重要である。
- 鼻汁検体でも精度の高い診断は可能であり、一部のキットでは鼻汁検体が保険適用となっている。
- A型の亜型を鑑別できるキットやH1N1pdmを鑑別できるキットも開発されている。

冬期にインフルエンザ様疾患 (ILI) の患者から分離されるウイルスはインフルエンザウイルスが多いが、アデノやRS、パラインフルエンザ、ヒトメタニューモ (hMP) などのウイルスが検出されることもまれではない^{1,2,10)}。インフルエンザでは臨床症状のみでの診断は必ずしも容易ではなく、迅速診断キットが有用となる。

1. インフルエンザの確定診断

インフルエンザの確定診断法としては、ウイルス分離、ペア血清による血清学的診断、核酸検出 (PCR) などがあるが、これらは診察室で簡単に行えるものではなく、日常診療での利用はほとんど行われていない。ウイルス遺伝子を検出する診断法や診断キットが開発されているが、まだ普及は進んでいない。

2. 迅速診断キット

イムノクロマト法を用いたウイルス抗原検出キット (迅速診断キット) は、特別な器具が不要で、診察室でも実施可能な診断法である。キットは年々改良され、また検体採取者の技量も上がってきて、感度・特異度ともに向上している。

キットの感度や特異度は一般にウイルス分離を基準として評価されるが、検体の種類、ウイルス型によってわずかながら差がみられる。この13シーズンについてウイルス分離およびPCRと迅速診断キットを比較した成績では、キットの陽性試験予測率は高く臨床的には非常に有用であると思われる (表3-1)。なお発症早期のウイルス量が少ない時期には迅速診断陰性で、半日～1日後に陽性化することもある。2014-15年シーズンはキットで陽性となったがウイルスが分離されない検体が例年より多くみられた。これらの検体ではPCRが陽性となる例が多くみられ、2014-15年シーズンのウイルスは培養に用いられる。Madin-Darby canine kidney (MDCK) への感染性が低下していることが示唆される。

表3-1 迅速診断キットの陽性一致率

年シーズン	A型			B型		
	迅速診断キット(+)	培養or PCR(+)	陽性試験予測率	迅速診断キット(+)	培養or PCR(+)	陽性試験予測率
2002-03	173例	159例	91.9%	96例	71例	74.0%
2003-04	117例	98例	83.8%	(流行なし)		
2004-05	(小流行)			168例	148例	88.1%
2005-06	248例	215例	86.7%	(流行なし)		
2006-07	277例	255例	92.1%	212例	189例	89.2%
2007-08	135例	127例	94.1%	(流行なし)		
2008-09	662例	556例	84.0%	200例	184例	92.0%
2009-10	691例	670例	97.0%	(流行なし)		
2010-11	428例	384例	89.7%	153例	148例	96.7%
2011-12	365例	346例	94.8%	131例	123例	93.9%
2012-13	566例	515例	91.0%	696例	636例	91.4%
2013-14	402例	375例	93.3%	337例	326例	96.7%
2014-15	496例	451例	90.9%	23例	21例	91.3%

3. 検体とその採取法

迅速診断キットを実施する際には、十分な感度を得るために適切な検体を得ることが必要となる。

1) スワブの持ち方 (図3-1)

2) 咽頭の拭い方 (図3-2)

咽頭全体の発赤部位を中心にスワブの先端を粘膜面にしっかりと接触させ、数回擦過する。

3) 鼻腔の拭い方 (図3-3)

スワブを鼻腔孔から耳孔を結ぶ線にほぼ平行に、鼻腔底に沿ってゆっくりと数cm挿入し、抵抗を生じたところで止める。スワブを10秒間そのままの位置に保ち、鼻汁を浸透させた後、ゆっくりと回転させながら引き抜く。

4) 鼻腔吸引 (図3-4)

ベッドへ寝かせ、介助者は頭と手を固定する。吸引トラップは鼻腔孔から耳

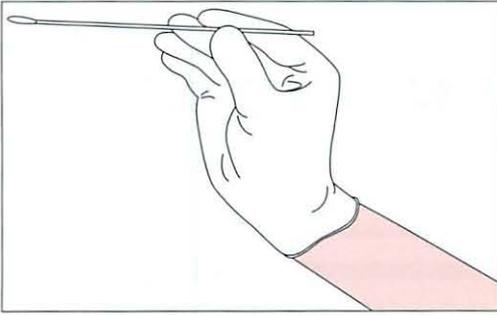


図3-1 スワブの持ち方

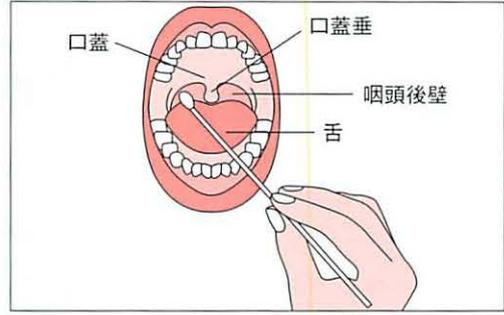


図3-2 咽頭の拭い方

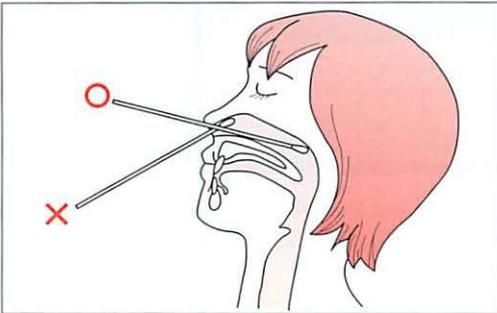


図3-3 鼻腔の拭い方



図3-4 鼻腔吸引

孔を結ぶ線を想定して挿入し、片方を吸引ポンプにつなぎ、もう一方のチューブを鼻腔の最奥部までしっかりと挿入してから陰圧にして鼻咽頭分泌液を採取する。

5) 鼻汁

サランラップやビニールシート等を使用し、鼻をかませて採取する。鼻汁検体採取専用のシートも市販されている（ニチレイ製）。鼻かみ鼻汁検体が保険適用となっているキットと、なっていないキットがある。

4. A型の亜型鑑別キット

現在使用されているキットの多くはウイルスの核蛋白に対する抗体を使用しており保険適用とはなっていないが、ヒトに感染するA型およびB型のウイルスを検出できる。A型ではヒト由来のH1, H2, H3を含めすべてのA型の亜型を検出できるようになっており、トリを含む動物のインフルエンザの診断にも使用可能である。トリインフルエンザH5N1, H7N9を鑑別できるキットもすでに開発されている。

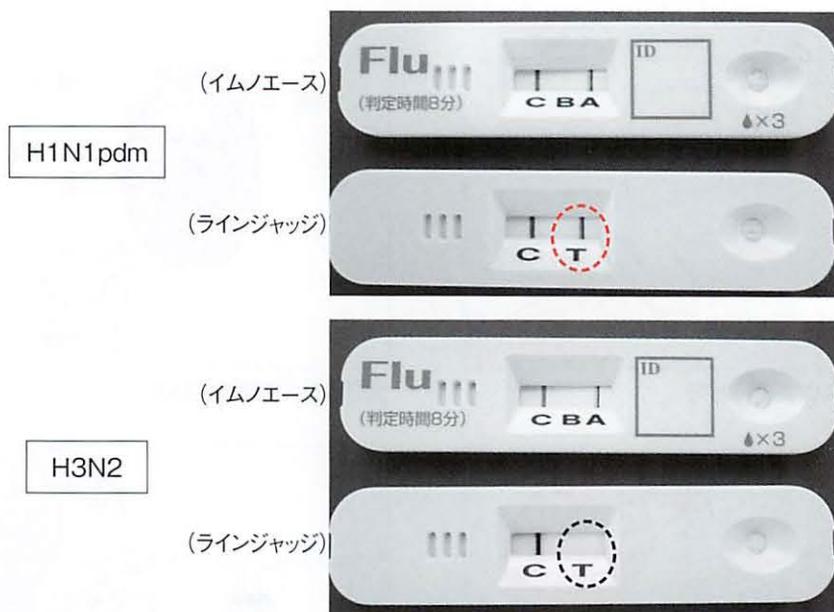


図3-5 亜型鑑別用迅速診断キット (ラインジャッジFluA/pdm)
H1N1pdmではラインが出現するが (上図), H3N2ではラインは出現せず, H1N1pdmを鑑別できる

5. H1N1pdm キット

H1N1pdmも通常の迅速診断キットでA型として検出される。H1N1pdmのみを検出するキットがいくつか開発されている。ラインジャッジFluA/pdm (タウンズ社)を用いた2012-13年および2013-14年シーズンの検討では、キットの陽性一致率は96.3%、陰性一致率は98.4%で、H1N1pdmを鑑別できている (図3-5)。

6. ウイルス量の測定について

イムノクロマト法を使用したキットでは抗原すなわちウイルスが多くなれば陽性判定時間は短くなるとともに、出現するラインは濃くなる。キットの一つであるイムノエースFluでは、専用のクロマトリーダーを用いてラインの呈色を測定することによってウイルス量の判定が可能となっている。患者の症状と発熱の程度により、重症度を軽い方から1~3, 4~6, 7~9, 10 \leq と分類すると、ウイルス量は検査実施時の症状の重症度と関連している (図3-6)。ウイルス量の測定をどのように臨床で活用していくかについては今後の検討が必要である。

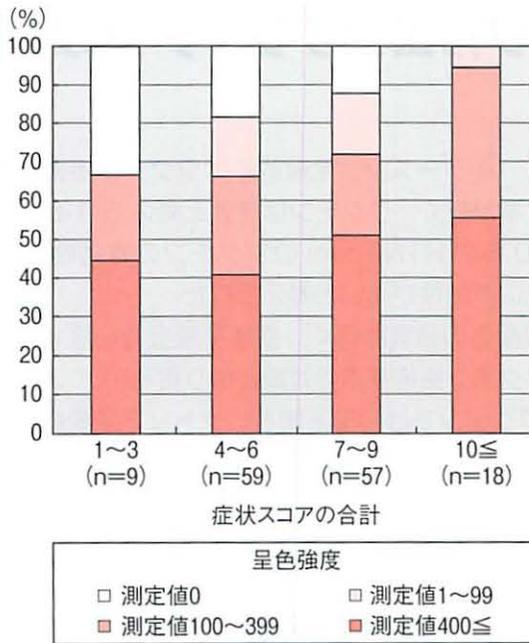


図3-6 重症度と呈色強度

症状スコアをもとに4段階に分類した重症度と呈色強度の間には明らかな関連がみられた

4章 インフルエンザワクチンの有効性と安全性

ポイント

- 日臨内研究では過去14シーズン、全般的にはワクチン接種群の方が非接種群よりもインフルエンザ発生率が低く、ワクチンは有効と考えられる。
- 近年では2009-10年のH1N1pdmのワクチンの有効性は高く、また2014-15年も10歳代を中心に有効性が高いと考えられた。
- 本研究でも毎年の副反応の頻度は低く、接種不適当者を除き、発症および重症化を防ぎたい者はすべてワクチン接種考慮の対象となり得る。
- B型は従来の3価ワクチンでは山形系統とビクトリア系統の両方をカバーできなかったが、2015-16年シーズン用から4価ワクチンに変更され有効性の向上が期待される。

1. 現行のインフルエンザワクチンについて

現行のインフルエンザワクチン（以下、ワクチン）はエーテル処理によりウイルス粒子の形態を壊して不活化したスプリットワクチン（HAワクチン）で、これはウイルス粒子をそのまま不活化した全粒子ワクチンよりも副反応は少なく安全性は高いが、免疫原性が低く有効性に限界があるとされている。季節性ワクチンは2009-10年シーズン用まではA型のH3N2（香港型）とH1N1（ソ連型）およびB型の3価のワクチンであり、2009年はこの季節性にH1N1pdm単独ワクチンが急速加わって2本立てとなった。その後2010-11年用以降はH1N1pdm、H3N2、B型を含む3価のワクチンとなっていたが、2015-16年用からB型は山形系統とビクトリア系統の両方を含む4価ワクチンに変更された（表4-1）。

本ワクチンの適応は、予防接種法で接種が勧奨されている者、すなわち65歳以上の高齢者、60～64歳で基礎疾患を有する者（心臓、腎臓、呼吸器、免疫機能不全など）であるが、医学的に接種が不適当な者を除けば、インフルエンザ発症と重症化を防ぎたい者すべて（特に重症化や合併症のリスクが高い者の家族や医療従事者など）が、任意接種を考慮するとよいとされている。なお、予防接種実施規則第6条による接種不適当者は、「明らかな発熱（通常37.5℃を超える場合）を呈する者、重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者、予防接種液の成分によってショック、アナフィラキシーを呈したことが明らかな者、その他予防接種を行うことが不適当な状態にある者」等となっている。

2. インフルエンザワクチンの有効性

日臨内ではインターネットにより、ワクチンの有効性に関する前向き研究を2001-02年シーズンから本格スタートした¹⁻³⁾。本研究では12月末までのワ

表4-1 過去14シーズンおよび今シーズンのワクチン株

年シーズン	H1N1	H3N2	B	流行(Victoria:山形)*
2001-02	A/ニューカレドニア/20/99	A/パナマ/2007/99	B/ヨハネスバーグ/5/99(山形)	Victoria
2002-03	A/ニューカレドニア/20/99	A/パナマ/2007/99	B/山東/7/97(Victoria)	Victoria
2003-04	A/ニューカレドニア/20/99	A/パナマ/2007/99	B/山東/7/97(Victoria)	山形
2004-05	A/ニューカレドニア/20/99	A/ワイオミング/3/2003	B/上海/361/2002(山形)	山形
2005-06	A/ニューカレドニア/20/99	A/ニューヨーク/55/2004	B/上海/361/2002(山形)	Victoria
2006-07	A/ニューカレドニア/20/99	A/広島/52/2005	B/マレーシア/2506/2004(Victoria)	Victoria
2007-08	A/ソロモン諸島/3/2006	A/広島/52/2005	B/マレーシア/2506/2004(Victoria)	山形
2008-09	A/ブリスベン/59/2007	A/ウルグアイ/716/2007	B/フロリダ/4/2006(山形)	Victoria
2009-10	A/ブリスベン/59/2007	A/ウルグアイ/716/2007	B/ブリスベン/60/2008(Victoria)	Victoria(92:8)
2010-11	A/カリフォルニア/7/2009	A/ビクトリア/210/2009	B/ブリスベン/60/2008(Victoria)	Victoria(96:4)
2011-12	A/カリフォルニア/7/2009	A/ビクトリア/210/2009	B/ブリスベン/60/2008(Victoria)	Victoria(67:33)
2012-13	A/カリフォルニア/7/2009	A/ビクトリア/361/2011	B/ウイソコンシン/01/2010(山形)	山形(32:68)
2013-14	A/カリフォルニア/7/2009	A/テキサス/50/2012	B/マサチューセッツ/2/2012(山形)	山形(27:73)
2014-15	A/カリフォルニア/7/2009	A/ニューヨーク/39/2012	B/マサチューセッツ/2/2012(山形)	山形(1:16)
2015-16	A/カリフォルニア/7/2009	A/スイス/9715293/2013	B/ブーケット/3073/2013(山形) B/テキサス/2/2013(Victoria)	

* 国立感染症研究所インフルエンザウイルス分離・検出状況より

クチン接種者と、背景が似ている非接種者を事前登録し、4月末までに被登録者が実際にインフルエンザに罹患したか否か、および副反応の発現状況を報告している。なお本研究では、インフルエンザを「発熱などの症状で医療機関を受診し、迅速診断でA型かB型と診断された症例」と定義している。

日臨内研究では図4-1のように、多くのシーズンで接種群の方が非接種群よりもインフルエンザ発生率が低く、ワクチンの有効性が示されており⁴⁻⁷⁾、特に最近5シーズンでは2009-10年のH1N1pdm単価ワクチンをはじめ有効率の高いシーズンや年代が認められている。H3N2がほとんどを占めた直近の2014-15年シーズンは10歳代を中心に有効性が高いことが示唆された(図4-1, 図4-2)。

3. ワクチン有効率と血清抗体価

ワクチンの有効性を考える上で重要なのは中和抗体であるが、中和抗体の測定は手間と費用が非常にかかるため、血清HI(赤血球凝集阻止)抗体価が指標として用いられる。ワクチン接種でH1N1, H3N2, Bの各HI抗体価が感染

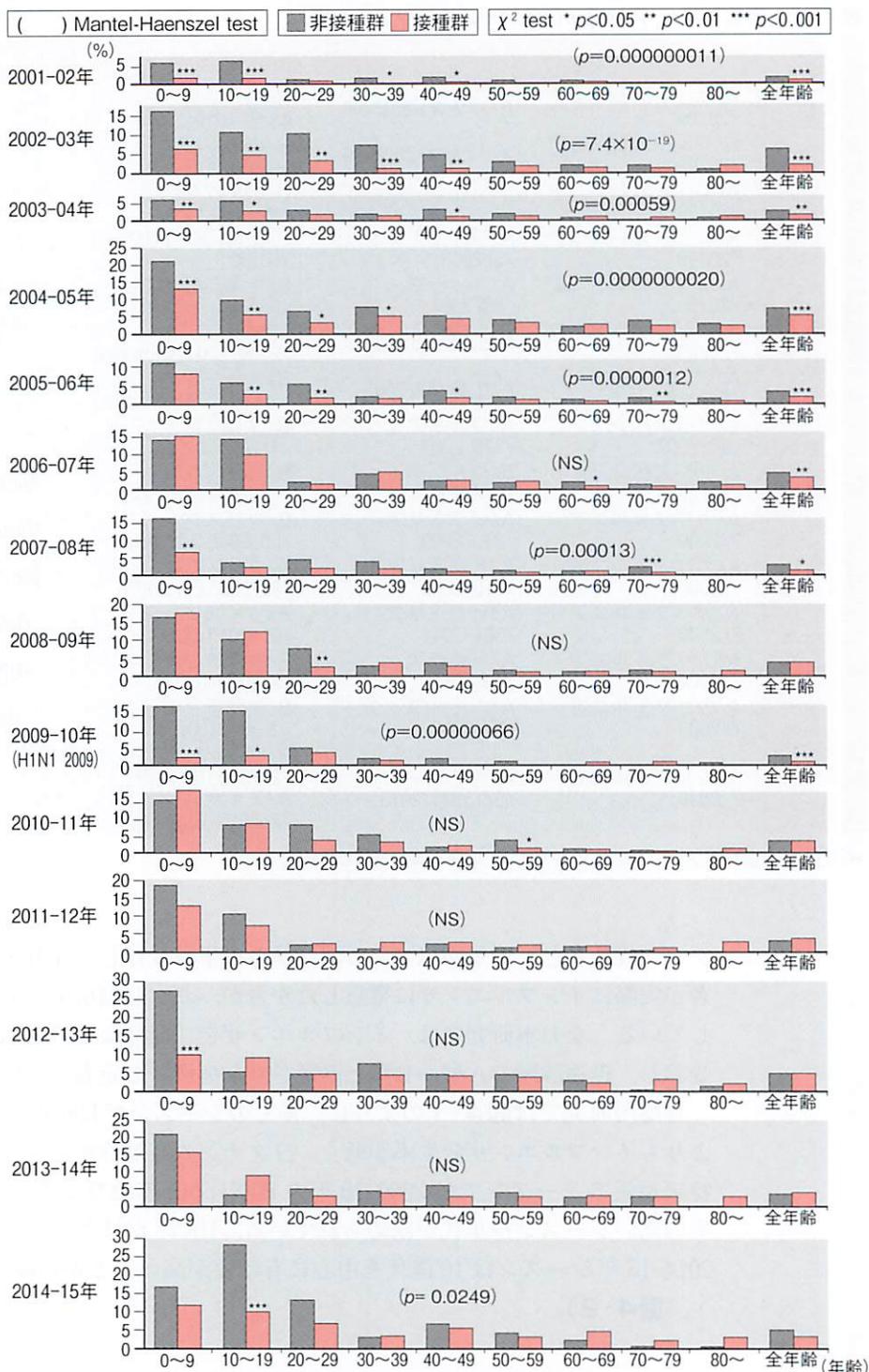


図4-1 前向き試験による過去14シーズンのワクチン接種・非接種群におけるインフルエンザ発生率⁴⁻⁶⁾
 過半数のシーズンにおいては、ワクチン非接種群よりも接種群の方が全年齢における χ^2 検定あるいは年齢補正したMantel-Haenszel検定(図中カッコ内)で有意にインフルエンザ(迅速診断陽性者)の発生率が低く、ワクチンは有効であった。2009-10年のH1N1pdm単価ワクチンをはじめ有効率の高いシーズンや年代が認められている

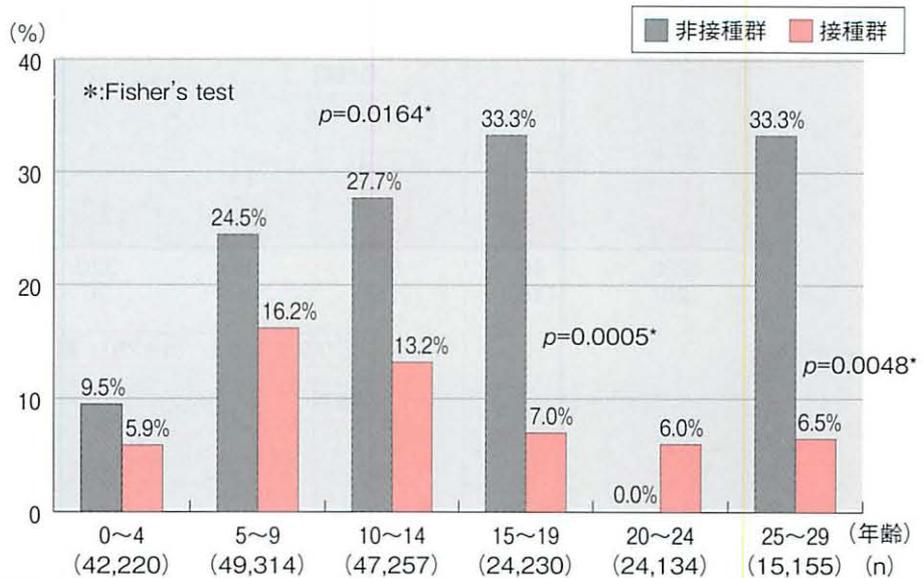


図4-2 2014-15年のワクチン接種・非接種群におけるインフルエンザ発生率(0～29歳)
H3N2がほとんどを占めた直近の2014-15年シーズンは10歳代を中心にワクチンの有効性が高いことが示唆された

表4-2 ワクチン接種前後のHI抗体価40倍以上の割合

2014-15年シーズンでは、ワクチン接種後のHI抗体価40倍以上の割合がH1N1で68.8%、H3N2で96.8%であり、A型の両亜型とも良好な抗体価の上昇がみられた。B型は82.2%と従来よりその割合は高かった

年シーズン	対象者数	ウイルス型					
		H1N1		H3N2		B	
		前(%)	後(%)	前(%)	後(%)	前(%)	後(%)
2003-04	251	45.8	84.5	64.1	87.3	8.8	27.5
2004-05	258	69.4	89.1	53.5	86.0	33.3	65.9
2005-06	184	74.5	94.0	29.9	81.0	44.0	66.3
2006-07	262	62.2	79.4	52.3	70.2	11.5	27.5
2007-08	174	47.7	81.6	81.6	93.7	14.9	24.7
2008-09	111	40.5	66.7	19.8	70.3	25.2	50.5
2009-10 (季節性)	83	61.4	71.1	32.5	49.4	28.9	36.1
2009-10 (H1N1pdm)	151	9.9	67.5	-	-	-	-
2010-11	37	29.7	62.2	13.5	40.5	18.9	37.8
2011-12	168	57.1	81.5	83.3	97.0	50.6	63.7
2012-13	194	66.0	85.1	77.3	95.4	42.3	69.6
2013-14	272	40.4	61.4	68.0	84.2	50.7	64.3
2014-15	349	53.0	68.8	89.4	96.8	68.8	82.2

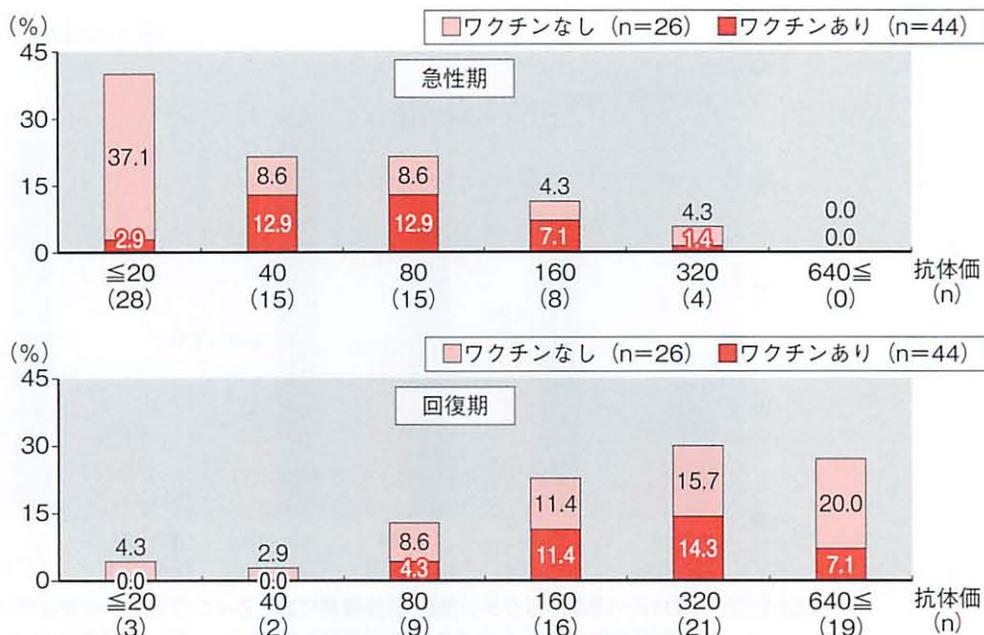


図4-3 ウイルス分離患者における急性期および回復期（2～4週）のHI抗体価（2014-15年シーズン，H3N2例）

表4-3 HAワクチンの副反応

ワクチンの副反応は頻度が低く，大部分は局所反応であった

年シーズン	対象者数	副反応発現 症例数 (%)
2001-02	6,626	96 (1.4)
2002-03	8,816	128 (1.5)
2003-04	12,763	141 (1.1)
2004-05	13,637	216 (1.6)
2005-06	9,764	241 (2.5)
2006-07	8,422	232 (2.8)
2007-08	7,103	221 (3.1)
2008-09	6,860	257 (3.7)
2009-10 (季節性)	5,589	190* (3.4)
2009-10 (H1N1pdm)	2,255	54 (2.4)
2010-11	5,315	271 (5.1)
2011-12	5,117	246 (4.8)
2012-13	4,866	277 (5.7)
2013-14	7,229	301 (4.0)
2014-15	5,913	273 (4.6)

* 季節性で副反応がみられた190名の中でH1N1pdmも接種した91名中副反応は29名（31.9%）に出現

防御水準まで達したか、実際にインフルエンザで回復期において HI 抗体価がどの程度上昇したのかなどを調べる。もしもワクチン株に対する抗体価はあまり上昇せずに、実際の流行株に対する抗体価が上昇したのであればワクチン株と流行株のミスマッチが考えられる。ワクチン株は流行したウイルスの抗原性の変化を考慮して、ときに変更される（表4-1）。

表4-2は過去12シーズンにおいて、HI抗体価が感染防御水準と考えられる40倍以上であった人の比率をワクチン接種前後で示す。2014-15年シーズンはA型B型ともに40倍以上の抗体価保有率は高かった。

4. ワクチン接種に関する留意事項と安全性

ワクチン株と流行株が微妙にずれることはインフルエンザの場合不可避である。このためワクチン接種をすすめる際には「接種したからといって100%インフルエンザに罹らずにすむということではない」点をよく説明する必要がある。しかし、ワクチンが発症予防に一定の効果があることは日臨内研究でも明らかであり、また重症化予防も期待されることから接種不適当者を除いて積極的に接種をすすめることが望ましい。2014-15年シーズンのH3N2罹患者の中にはHI抗体価が40倍以上のワクチン接種者が少なからずみられている。流行したウイルスの抗原性がワクチン株とはずれていた可能性が考えられる（図4-3）。回復期にはほとんどの患者でワクチン株に対するHI抗体価が上昇した（図4-3）。

2011-12年シーズンから13歳未満のワクチンの接種量・接種間隔が変更され用法・用量は次のようになっている。6ヵ月以上3歳未満（ただし北里第一三共ワクチンは1歳以上3歳未満）には0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満には0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回接種する。13歳以上については、0.5mLを皮下に、1回またはおよそ1～4週間の間隔をおいて2回接種が推奨されている。

ワクチンの副反応としては、局所反応が10～20%前後にみられるとの報告もあるものの、ほとんどは一過性である（表4-3）。これまでの日臨内研究では10万人以上の登録者があったが、その中に重篤な副反応はみられていない。

5章 抗インフルエンザ薬の概要

ポイント

- 現在、オセルタミビル（経口）、ザナミビル（吸入）、ペラミビル（点滴注射）、ラニナミビル（長期作用型吸入）の4種類のノイラミニダーゼ阻害薬が使用できるが、薬剤によって使用に適した年齢などが異なり、臨床現場での使い分けが必要。
- ノイラミニダーゼ阻害薬の有効性はA型ではきわめて高いのに比し、B型では若干低い傾向にある。しかし薬剤間の有効性の差は比較的少ない。
- RNAポリメラーゼ阻害薬のファビピラビル（経口）は、国の判断により製造、使用される薬剤として承認されている。

1. 抗インフルエンザ薬の種類と作用機序

抗インフルエンザ薬（抗イ薬）として1998年アマンタジン（商品名シンメトレル）がA型に、また2001年ノイラミニダーゼ（NA）阻害薬のオセルタミビル（同タミフル）とザナミビル（同リレンザ）がA型またはB型に保険適用となり¹⁰¹⁾、インフルエンザ治療は対症療法中心から抗イ薬中心に一変した。その後はこの3種類の抗イ薬がインフルエンザ治療の中心であったが、2010年1月に点滴注射薬のペラミビル（ラピアクタ）が、また同9月に長期作用型吸入薬のラニナミビル（イナビル）が保険適用となった。またこれらとは作用機序の全く異なるRNAポリメラーゼ阻害薬であるファビピラビル（アビガン）が、他のインフルエンザ薬が無効または効果不十分な新型または再興型インフルエンザが発生し、これらのウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合に、患者への投与が検討される医薬品として、2014年3月に承認された。

これらの抗イ薬の作用機序を図5-1に示すが、アマンタジンはM2蛋白阻害薬（細胞内におけるウイルスの脱殻を阻害）、ファビピラビルはRNAポリメラーゼ阻害薬（細胞内におけるウイルスRNA合成を阻害）であり、その他のオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビルの4剤はNA阻害薬である。このNA阻害薬にファビピラビルを加えた5剤の化学構造式を図5-2に示す。NA阻害薬は細胞内で増殖したインフルエンザウイルスが細胞外に遊離するのを阻害する薬剤で、A、B型インフルエンザに有効である。この4種類のNA阻害薬のそれぞれの特徴を表5-1に示す。いずれの薬剤の添付文書にも、①症状の発現から2日以内（オセルタミビル、ザナミビル）あるいは可能な限りすみやかに（ペラミビル、ラニナミビル）投与開始すること、②症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者での有効性を裏づけるデータはないこと、③小児・未成年者では薬剤との因果関係は不明だが異常行動による転落等の方が一の事故を防止するため、薬剤治療開始後は異常行動の発現のおそれがあることや、少なくとも2日間は小児・未成年者が一人にならない

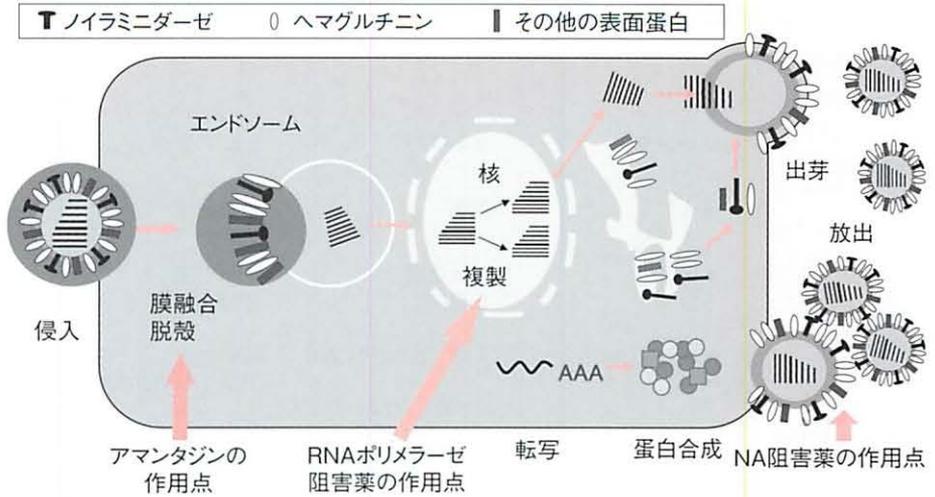


図5-1 抗インフルエンザ薬の作用点

NA 阻害薬は増殖したウイルスが細胞から遊離するのを阻害するが、ポリメラーゼ阻害薬は細胞内におけるウイルス RNA 合成を阻害する

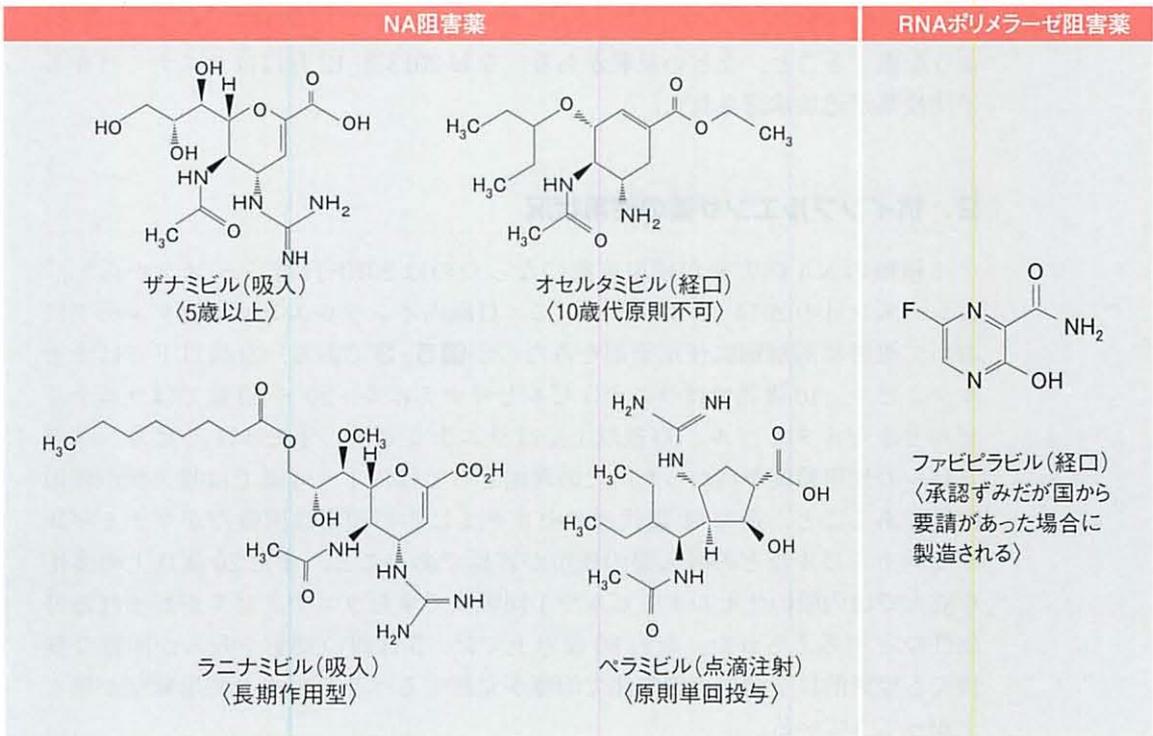


図5-2 抗インフルエンザ薬の構造式

従来から使用されているNA阻害薬であるザナミビルとオセルタミビルに加えて、2010年に点滴注射薬であるペラミビルと吸入薬のラニナミビルが市販された

表5-1 NA阻害薬の種類

一般名	ザナミビル 水和物	オセルタミビル リン酸塩	ペラミビル 水和物	ラニナミビル オクタン酸エステル
商品名	リレンザ	タミフル	ラビアクタ	イナビル
投与経路	吸入	内服	点滴静注	吸入
用法・用量	1日2回 5日間	1日2回 5日間	単回点滴 (複数回可)	単回吸入
	1回10mg (2ブリスター)	1回75mg(1Cap) 幼小児 ドライシロップ 1回2mg/kg (75mgまで)	300mg 小児 10mg/kg (600mgまで 増量可能)	40mg(2容器) 10歳未満 20mg(1容器)
予防投薬 (保険適用外)	(成人・小児) 1日1回 10mg 10日間	(成人・幼小児) 1日1回成人は75mgを7~ 10日間, 幼小児は2mg/kg (最高75mgまで)を10日間	未承認	(成人・10歳以上の小児) 20mg(1容器)を 1日1回, 2日間吸入

よう配慮すること、などの記載がある。なお2013年12月にはラニナミビルも予防投薬が追加承認された。

2. 抗インフルエンザ薬の使用状況

4種類のNA阻害薬が使用可能になったのは2010-11年シーズンからで、5シーズン目の2014-15年シーズンに、日臨内インフルエンザ研究グループにおいて患者年齢層別に使用薬剤をみたのが図5-3である。9歳以下ではオセルタミビル、10歳代ではラニナミビルとザナミビル、20~59歳ではラニナミビルとオセルタミビル、60歳以上ではラニナミビル、オセルタミビル、ペラミビルの使用頻度が高かった。この理由としては、1~4歳では吸入薬が使用困難であること、逆に10歳代はオセルタミビルの使用は困難だがザナミビルやラニナミビルなどの吸入薬の使用が容易であること、また20歳以上の多忙な成人では内服のオセルタミビルや1回吸入ですむラニナミビルが好まれる可能性などが考えられた。なお60歳以上では、5日間の投薬や吸入が困難な症例でも原則的に1回の点滴静注で治療が完結するペラミビルの使用頻度が年々上がってきている。

この4種類のNA阻害薬はいずれもB型よりもA型で有効性が高い傾向にあり、A型では2014-15年を含む過去4シーズンを比較しても解熱時間の悪化等はみられず、耐性化などで薬剤の効果が落ちる兆しは全くみられなかった(図5-4, 図5-5)。

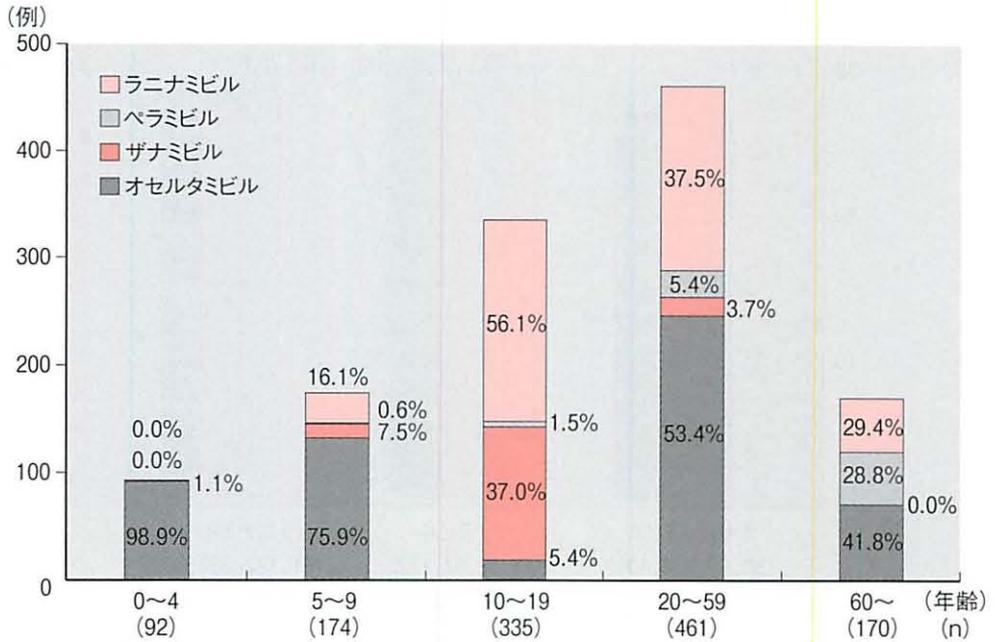


図5-3 各年齢層における抗インフルエンザ薬 (NA阻害薬) の使用状況 (2014-15年シーズン)
9歳以下ではオセルタミビル, 10歳代ではラニナミビルとザナミビル, 20~59歳ではラニナミビルとオセルタミビル, 60歳以上ではラニナミビル, オセルタミビル, ヘラミビルの使用頻度が高かった

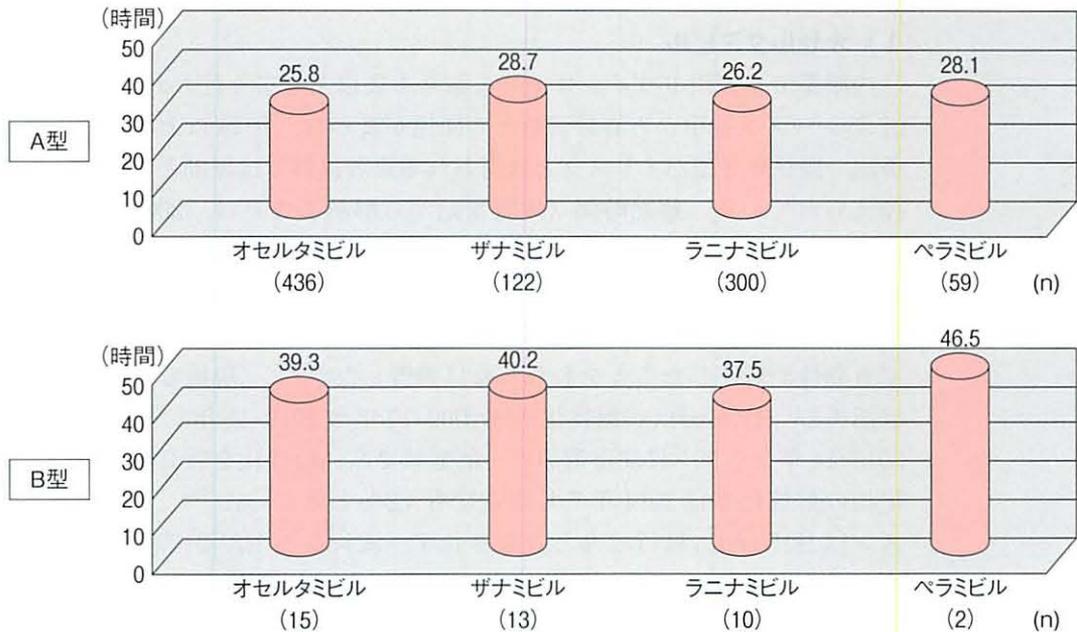


図5-4 迅速診断キットA型およびB型における平均解熱時間 (2014-15年シーズン)
A型では各薬剤の有効性の差はほとんどなく, いずれの薬剤もB型ではA型よりも有効性がやや低い傾向にある

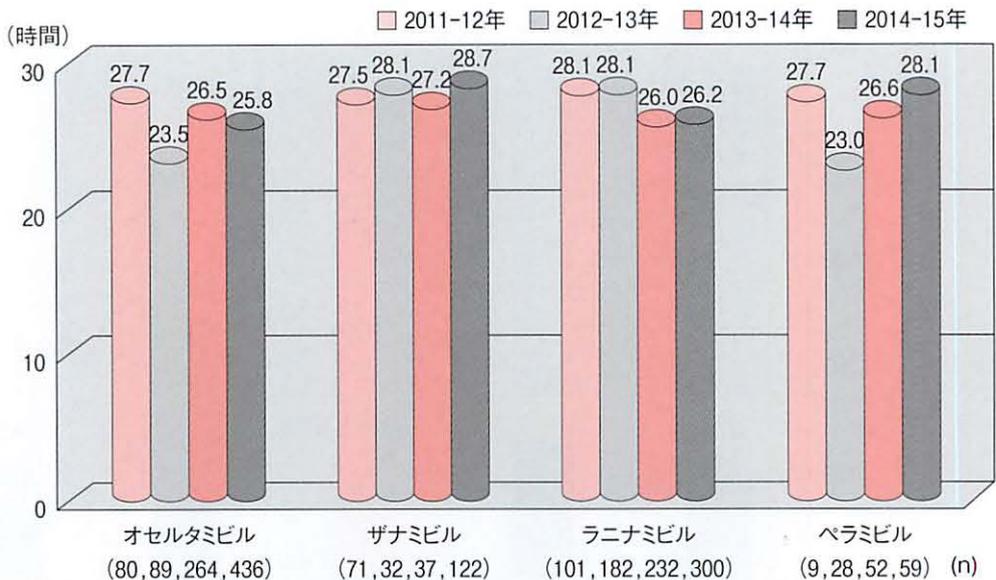


図5-5 過去4シーズンの迅速診断A型における平均解熱時間
 過去4シーズン、各薬剤の解熱時間に大きな経年変化はみられず、耐性化等を示唆する所見は見出しにくかった

3. 抗インフルエンザ薬の各論

1) オセルタミビル

内服薬で小児用ドライシロップもあり1歳以上で広く使われてきた。2006-07年シーズン途中から異常言動との関連が疑われ、10歳以上の未成年では合併症、既往歴等でハイリスクと判断される患者以外では原則として使用が差し控えられている。解熱時間（内服開始から解熱まで）は、2004-05年にA型（H3N2主体）に比して、B型では若干効果が劣ることをわれわれは報告したが、その後、他のNA阻害薬でも本薬と同様な結果を得ている^{1,2,102)}。またAソ連型は2008-09年シーズンのH275Y変異による本薬剤耐性化により、特に小児で有効性が低下したことをわれわれは報告したが^{3,4)}、現状ではH1N1ソ連型は消失し、H1N1pdmの耐性化率は2009-10年と2010-11年シーズンは低く⁵⁾、2013-14年シーズンに北海道等の一部地域で高い耐性化を報じられたが、全国平均の耐性化率は2014年7月現在でも4.2%と低かった¹⁰³⁾。2014-15年シーズンはH1N1pdmはほとんど分離されず、流行したH3N2では耐性化はきわめてまれ（0.3%）であったことが、国立感染症研究所からも報告されている¹⁰⁴⁾。実際に2014-15年シーズンの日臨内研究ではオセルタミビル投与後の解熱時間は20数時間と他の薬剤、あるいは過去3シーズンとほぼ同等であった（図5-4、図5-5）。

2) ザナミビル

本薬は吸入薬でウイルス増殖部位の気道系に直接かつ迅速に作用することから、全身への影響は少なく、耐性ウイルスの報告もきわめて少ない。ただ本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられたという報告があり、特に気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患等の患者に本剤を投与する場合には気管支攣縮が起こる可能性があることに留意する必要がある。また重要な副作用として、ショック、アナフィラキシーが報告されているが、頻度はきわめてまれと思われる。小児への投与に関しては適切に吸入できると判断された場合には使用可能であり、われわれの2006-07年シーズンに行った患者アンケート調査の結果でも、吸入器の操作や吸入は10歳以上ではそれほど困難ではないとの回答が得られている⁶⁾。本薬はH275Y変異型(オセルタミビル耐性型)のH1N1ウイルスを含め、どのタイプのインフルエンザにも使用がすすめられる⁴⁾。

3) ペラミビル

塩野義製薬が米国より導入した注射薬で、長時間作用型NA阻害薬である。薬効は1回の点滴でオセルタミビル5日間投与に匹敵するとされ、A型およびB型インフルエンザウイルスや高病原性トリインフルエンザウイルスH5N1にも強い抗ウイルス活性を示す。成人には300mg、小児には10mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注で用いられるが、重症化の恐れがある場合は1日1回600mgまでの使用や連日の投与が可能である。H275Y変異株で本薬の感受性低下が報告されていることには留意が必要だが、経口や吸入が困難な症例、ハイリスク例、重症例、特に肺炎例などにおいては使用する意義が高い。2011-12年～2014-15年シーズンの日臨内の検討ではA型、B型ともに高い有効性が認められている(図5-5)。

4) ラニナミビル

第一三共が創製・開発した純国産で吸入型の長時間作用型NA阻害薬である。発症後、1回だけの吸入で気管や肺に長時間貯留し効果を示す。1回の吸入で5日間投与のオセルタミビルと同等の効果がみられ、また、オセルタミビル耐性ウイルスにも有効である。2011-12年～2013-14年シーズンの市販後調査(10歳未満20mg、10歳以上40mg)⁷⁻⁹⁾あるいは2011-12年～2014-15年シーズンの日臨内研究成績においても高い有効性が示され、問題となる副作用は認められなかった。1回の吸入で治療が完結するため利便性に優れ、服用が中断される心配がないため、コンプライアンスの面でも優れた薬剤である。

5) ファビピラビル (RNAポリメラーゼ阻害薬)

富山化学工業により研究・創製された錠剤タイプの経口薬で、インフルエンザウイルスの遺伝子複製酵素であるRNAポリメラーゼを選択的に阻害する新規な作用メカニズムを有する(図5-1)。本薬は、既存薬とは全く異なる作用メカニズムを有しており、非臨床の検討からトリインフルエンザウイルスA

(H5N1) および A (H7N9) 等に対する抗ウイルス作用が期待できることから、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効または効果不十分な新型または再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本薬を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合に、患者への投与が検討される医薬品として承認されている。本薬剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエンザウイルスへの対策の情報を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用することが求められる。

6) アマンタジン (M2 蛋白阻害薬)

A 型のみ有効で安価な M2 蛋白阻害薬であり、以前はよく使用されたが、2006 年 1 月に H3N2 型で耐性ウイルスが高頻度となったために、米国の CDC (米国疾病予防管理センター) は当面、本症の治療目的では使用しないよう勧告した。日臨内の検討でもアマンタジンの効果の低下がみられている¹⁰⁾。現在、流行している H3N2 および H1N1pdm は遺伝子型がアマンタジン耐性型とされ使用は推奨されていない。

6章

抗インフルエンザ薬の耐性化とウイルス残存について

ポイント

- アマンタジンは H3N2 で耐性ウイルスが高率にみられ、H1N1pdm では耐性化のため治療には推奨されていない。
- 2008-09年の H1N1 (ソ連型) はほぼ 100%に H275Y 変異がみられ、オセルタミビルの有効性は特に小児で低かったが、その後このウイルスの流行はみられていない。
- H1N1pdm のごく一部の症例に H275Y 変異がみられ、オセルタミビル耐性が報告された。
- ザナミビルやラニナミビルの耐性化は 2012-13年シーズンもみられなかった。
- 抗インフルエンザ薬投与後のウイルス残存率は、A型では各薬剤ともに大差なく、B型では A型よりも一般に高い傾向にある。

1. 抗インフルエンザ薬の耐性について

インフルエンザウイルスは、M2蛋白質の 26, 27, 30, 31, 34 番目のアミノ酸のいずれか一つに変異が起こるとアマンタジン耐性となる。実験室内では、アマンタジン存在下でインフルエンザウイルスを培養すると、1回継代しただけでアマンタジン耐性ウイルスが検出される。2006-07年シーズン以降、H3N2ではアマンタジン耐性ウイルスが高率にみられている¹⁾。H1N1pdmはアマンタジン耐性型とされている。現在インフルエンザの治療には推奨されていない。

2007年11月～2008年1月にかけて、H1N1(ソ連型)で高頻度に H275Y 変異によるオセルタミビル耐性ウイルスが北欧等で報告された(ノルウェーでは 70%)。2008年夏には、アフリカなどの南半球でもこの耐性ウイルスの頻度が増大し、日本では 2008-09年シーズンの H1N1(ソ連型)は、ほぼ 100%に H275Y 変異がみられるようになった。

日臨内の検討でも、H1N1(ソ連型)に対するオセルタミビルの感受性(IC₅₀)は、2008-09年シーズンは前年の約 1/200 に低下(IC₅₀が上昇)しており、遺伝子検査を行った 49 例全例で H275Y 変異がみられた(前年の解析 44 例では同変異例はなし)。オセルタミビル投与後の解熱時間は、2008-09年シーズンの H1N1では 2007-08年の H1N1や 2008-09年の H3N2よりも有意に長く、小児でオセルタミビルの臨床的な有効性低下が確認された^{2,3)}。海外では成人でも免疫不全などのハイリスク例で、本耐性ウイルス感染後、オセルタミビルを使用し死亡した例が報告されており、ハイリスク例や小児では H1N1(ソ連型)にはオセルタミビルの投与を避けた方がよいとされていた^{101,102)}。しかし、このオセルタミビル耐性 H1N1ウイルスの流行は近年みられていない。

2009-10年シーズンの H1N1pdm では、日本において分離されたウイルスの

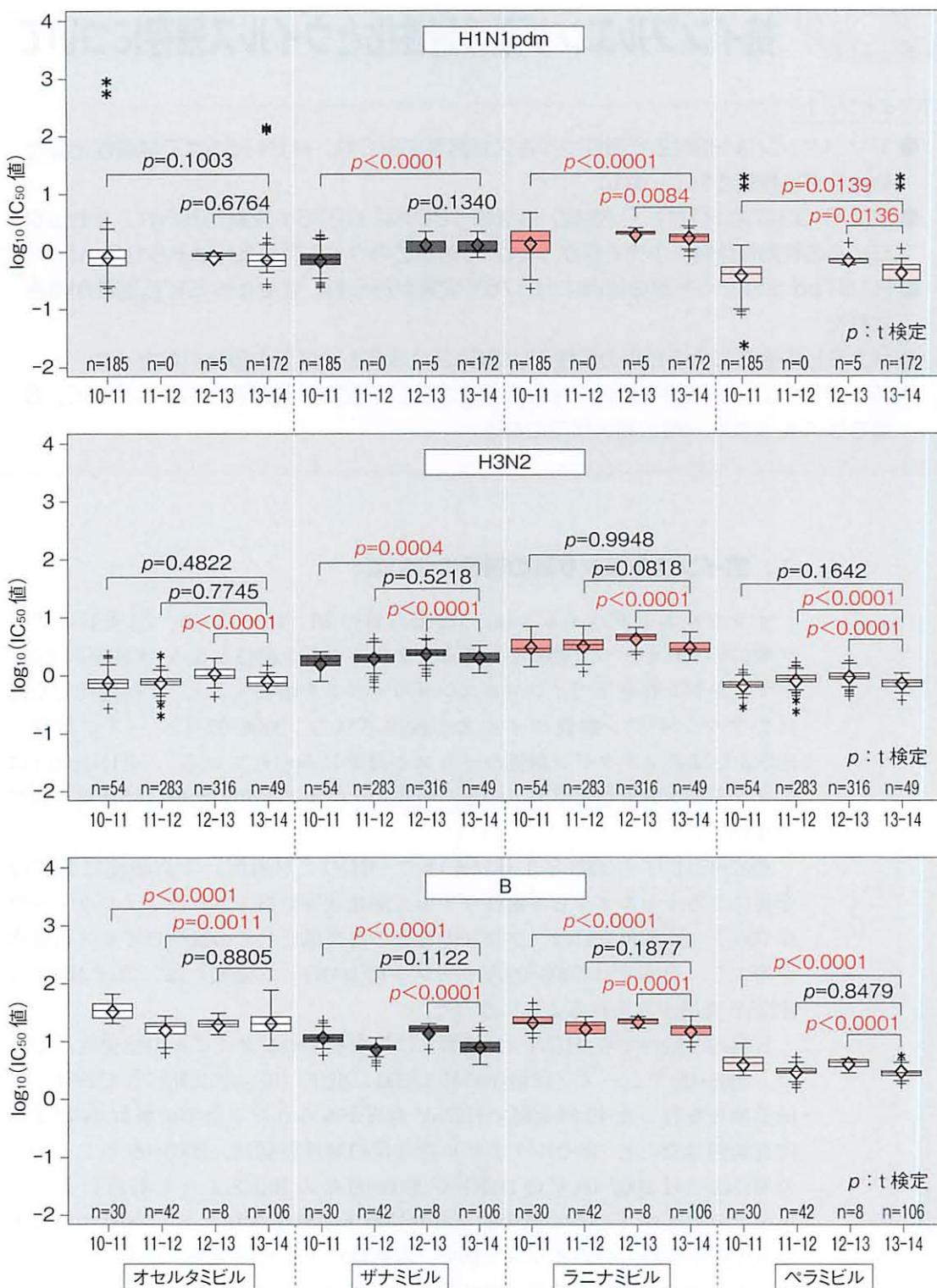


図6-1 2010-11年, 2011-12年および2012-13年, 2013-14年シーズンのウイルス型・亜型別にみた各抗インフルエンザ薬の IC_{50} 値
 ◇: 算術平均値 +: 箱から1.5四分位範囲~3四分位範囲の値
 *: 箱から3四分位範囲より離れた値

約1%が、H275Y変異を有するオセルタミビル耐性ウイルスであったと報告されている。

2010-11年シーズンに分離されたウイルスの各薬剤についての IC_{50} を測定した結果では、H1N1pdmの2株においてオセルタミビルの IC_{50} の値が著しく上昇しており、この2株では、ペラミビルに対する IC_{50} も著しく上昇していた(図6-1)⁴⁾。2013-14年シーズンにもH1N1pdmの2株においてオセルタミビルの IC_{50} の値が著しく上昇しており、この2株では、ペラミビルに対する IC_{50} も著しく上昇していた(図6-1)。これらの2株ではH275Y変異があることが、塩基配列の解析より確認されている。一方、ザナミビルとラニナミビルの IC_{50} の上昇はみられなかった。H3N2やB型においては、どのノイラミニダーゼ(NA)阻害薬に対しても IC_{50} が著しく上昇するウイルスはみられなかった。2011-12年シーズンにはH3N2とB型が分離されているが、どのNA阻害薬に対しても IC_{50} が著しく上昇するウイルスはみられていない⁵⁾。2011-12年シーズンのB型ではビクトリア系統と山形系統が分離されているが、 IC_{50} 値には2系統間に治療効果に影響が考えられるような差はみられていない(表6-1)。

薬剤耐性ウイルスの出現は、薬剤によって治療された患者から出現する可能性だけではなく、自然界においても出現することがあると考えられ、各抗インフルエンザ薬への耐性化の状況には今後も十分注意を払う必要があると思われる。

2. ウイルス残存について

NA阻害薬を使用すると比較的すみやかに解熱するが、ウイルスはその後しばらくの間感染部位に残存し排泄される場合が少なくない。日臨内では2003-04年シーズン以降、流行した各(亜)型について、ウイルス分離によりオセルタミビルなどの投与開始 5 ± 1 日目のウイルス残存率を検討している。2012-13年シーズンにおける各NA阻害薬のウイルス残存率については、H3N2型を図6-2に、B型を図6-3に示す。全般的にはウイルス残存率はH3N2よりもB型で高く、15歳以下の小児の方が16歳以上の成人よりも高い傾向にある。またオセルタミビル投与例は幼小児に多いことを考慮すると、特にH3N2では各薬剤間でウイルス残存率に大きな差はないと思われる。

2013-14年シーズンのウイルス残存率を日数別に検討した成績では、治療開始4日目ではまだウイルスの残存率は高く、6日目では残存している患者は著しく少なくなっていた(図6-4)。2014-15年シーズンのH3N2ウイルスはMDCKでの増殖効率が著しく低下しており、ウイルス残存の正確な検討は困難であった(3章2節参照)。

薬剤への耐性化はウイルスの残存率に影響を与える。われわれの研究では、2008-09年シーズンに流行したH275Y変異によるオセルタミビル耐性H1N1において、15歳以下でウイルスの残存率は著しく上昇していたが、16歳以上でのウイルスの残存率には顕著な上昇はみられず、H275Y変異によるオセル

表6-1 B型 ビクトリア/山形系別の, 抗インフルエンザ薬のNA 阻害活性 (2011-12年シーズン)

	IC ₅₀ (nM)			
	ビクトリア		山形	
	n	幾何平均値 (95% CI)	n	幾何平均値 (95% CI)
オセルタミビル 活性体	26	17.931 (16.796 ~ 19.142)	16	11.776 (9.172 ~ 15.119)
ザナミビル	26	7.007 (6.362 ~ 7.718)	16	7.638 (6.736 ~ 8.660)
ラニナミビル	26	16.705 (14.501 ~ 19.245)	16	14.849 (12.145 ~ 18.156)
ペラミビル	26	2.989 (2.829 ~ 3.157)	16	2.738 (2.301 ~ 3.258)

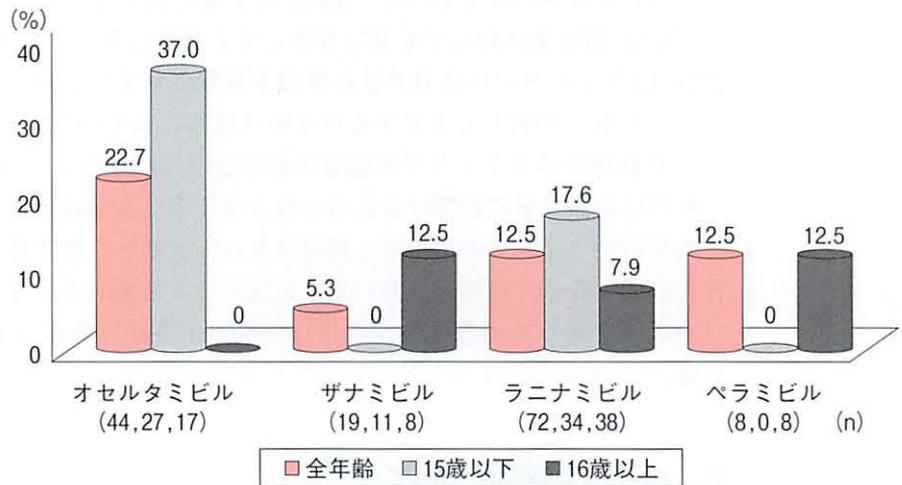


図6-2 H3N2型におけるNA阻害薬別のウイルス残存率 (培養法) (2012-13年シーズン) 各NA阻害薬の投与前と投与開始5±1日目のウイルス培養検査でウイルス残存がみられた症例の割合を示す. ザナミビルは症例数が少なく, オセルタミビル使用例は幼児が多いことに留意する必要がある

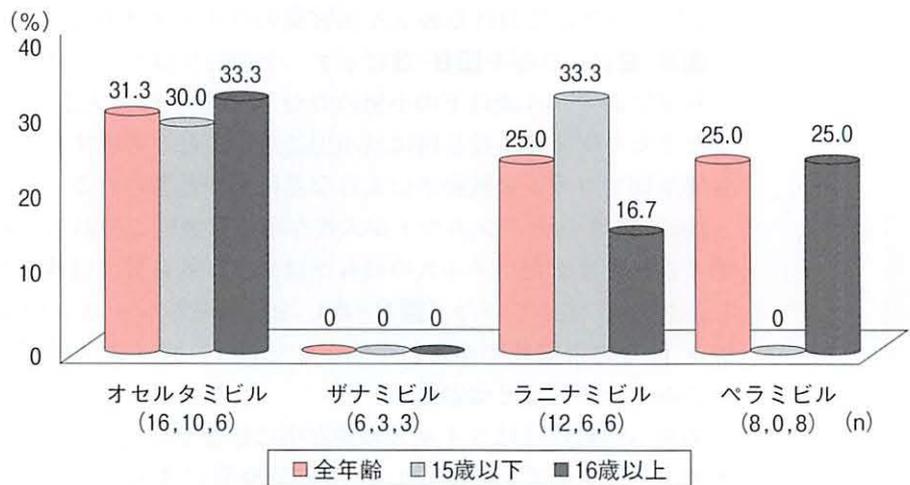


図6-3 B型におけるNA阻害薬別のウイルス残存率 (培養法) (2012-13年シーズン) 一般的にB型ではH3N2型よりもウイルス残存率が高い傾向にある

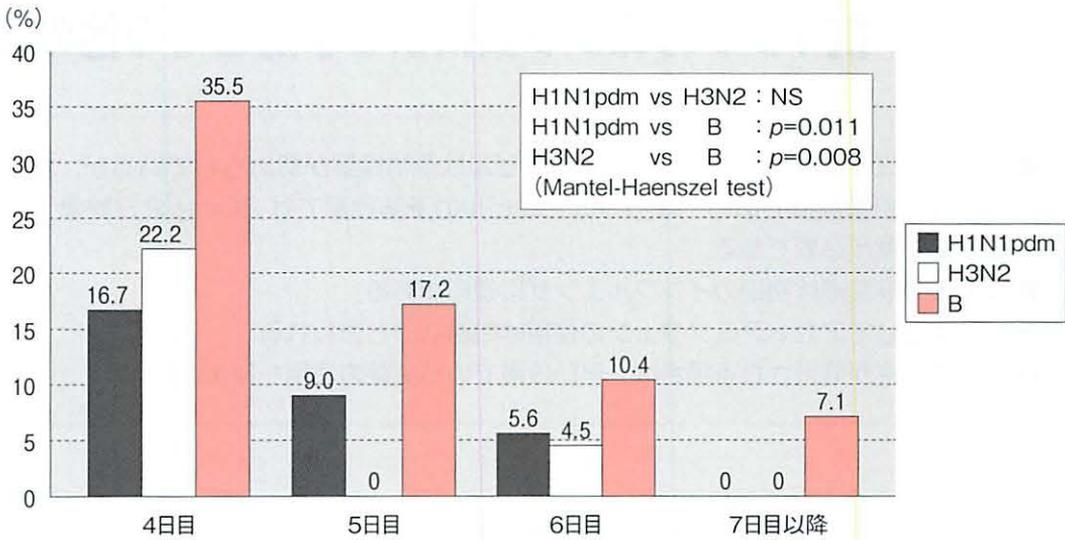


図6-4 日数別ウイルス残存率（2013-14年シーズン）

各NA阻害薬の投薬開始4日目には、どの型・亜型でもウイルス残存がまだ20%程度みられるが、7日目以降はほとんどみられない。B型での残存率は他のウイルスより高い

タミビル耐性の影響は15歳以下で大きかった^{2,6)}。またH1N1pdmでもパンデミックのシーズン（2009-10年）には、オセルタミビル投与後のウイルス残存率が、特に15歳以下の小児で高い傾向にあったこともわれわれは報告している⁶⁾。

7章

抗インフルエンザ薬による予防とその他の治療

ポイント

- オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビルは予防投薬が認められているが、保険適用はなく自費診療である。なおラニナミビルの予防投薬では20mg 2日間吸入である点に注意が必要である。
- 漢方薬の麻黄湯は初期のインフルエンザに適応がある。
- 解熱薬としてアセトアミノフェンの使用は問題ないと思われる。
- 肺炎の合併が危惧される場合は、早い段階での抗菌薬の使用が望まれる。

1. 抗インフルエンザ薬の予防投薬

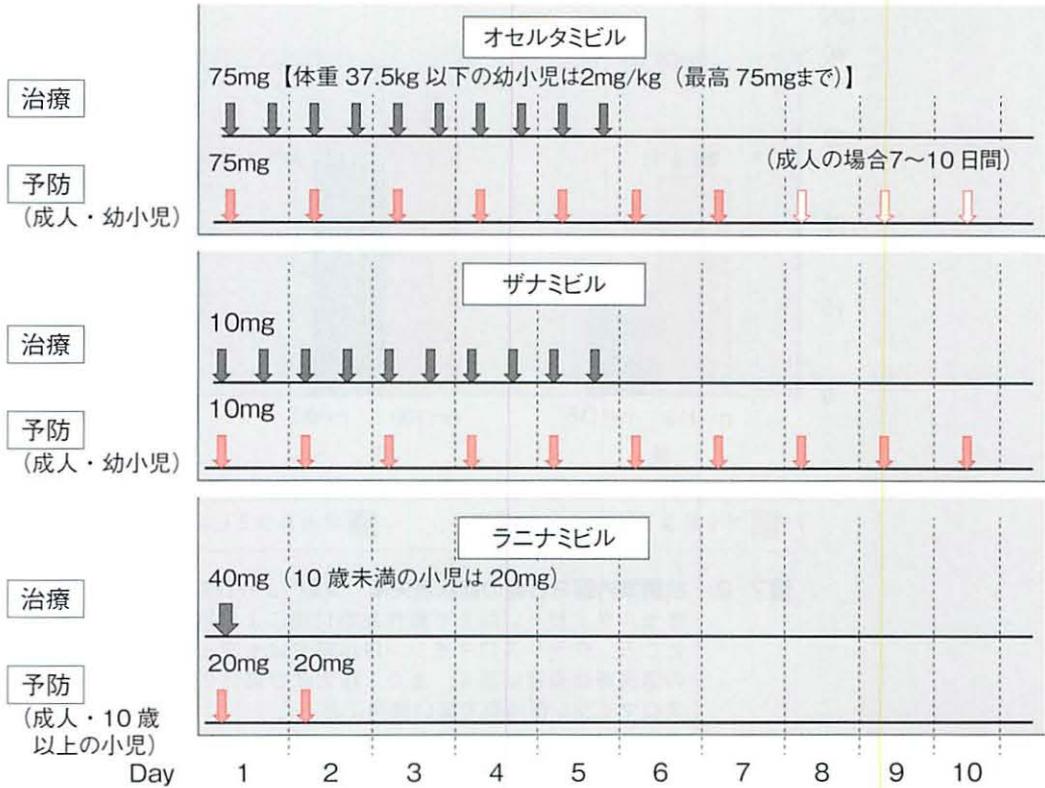
ノイラミニダーゼ（NA）阻害薬のオセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビルは保険適用がなく自費診療であるが予防投薬が承認されている。オセルタミビルの予防投薬法は、通常成人および体重37.5kg以上の小児は1回75mgを1日1回、7～10日経口投与する。幼小児はドライシロップ剤をオセルタミビルとして1回2mg/kg、1日1回10日間経口投与するが、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。またザナミビルの予防投薬法は通常、成人および小児で1回10mg（5mgプリスターを2個）を、1日1回10日間吸入する。ラニナミビルは成人と10歳以上の小児で20mg（1容器）を1日1回、2日間吸入することとされ、治療の際の40mg 1回吸入とは投与日数が異なることに留意が必要である（図7-1）。予防投薬は有意義と思われるが、安易な使用は避けた方が無難である。

2. その他のインフルエンザ適用薬

漢方薬の麻黄湯はインフルエンザの初期に保険適用があり、発熱や症状の改善に有効とする報告が多くみられる。麻黄湯の抗ウイルス作用については、確かな評価は得られておらず、さらなる検討が必要と思われる。麻黄湯の効果に関しては小児においても有用であったという臨床医の意見は多い。作用機序としてサイトカイン調節作用による可能性が高いと考えられている。

3. 解熱薬について

15歳未満のインフルエンザ患者では、アスピリンなどのサリチル酸系解熱鎮痛薬、ジクロフェナクナトリウムやメフェナム酸などの解熱薬は投与しないことになっている。小児のインフルエンザに伴う発熱に対しては、より危険性の少ないアセトアミノフェンが適切である。



※(予防効果持続時間) [オセルタミビル, ザナミビル] 連続して服用している期間のみ
[ラニナミビル] 初回投与後10日間

図7-1 予防投薬が認められている3種類のNA阻害薬の治療と予防における投薬方法
3薬剤ともに治療と予防では投薬方法が異なるが、特にラニナミビルは40mg
1回投与ではなく、20mgの2日間連続投与である点に留意が必要である

4. 抗菌薬について

インフルエンザでは細菌感染の合併がなければ、抗菌薬の投与は特に不要である。しかし、高齢者の死因の多くが肺炎であり、血清アルブミン値が低下しているような高齢者など肺炎の合併が危惧される場合は、早い段階で抗菌薬の使用を考慮する必要がある。

また、日常臨床において抗インフルエンザ薬により熱が下がっても咳、喀痰、鼻汁などがしばしば長く続くことがあるが、この症状改善にはクラリスロマイシン (CAM) が有効であった (図7-2)。このCAM併用による症状改善効果は、オセルタミビル、ザナミビルともに同様であった^{1,2)}。インフルエンザに伴う咳や鼻汁などの症状を改善することは、患者のQOL向上とともに感染拡大の予防にもつながる。さらにCAMには炎症制御作用 (抗サイトカイン効

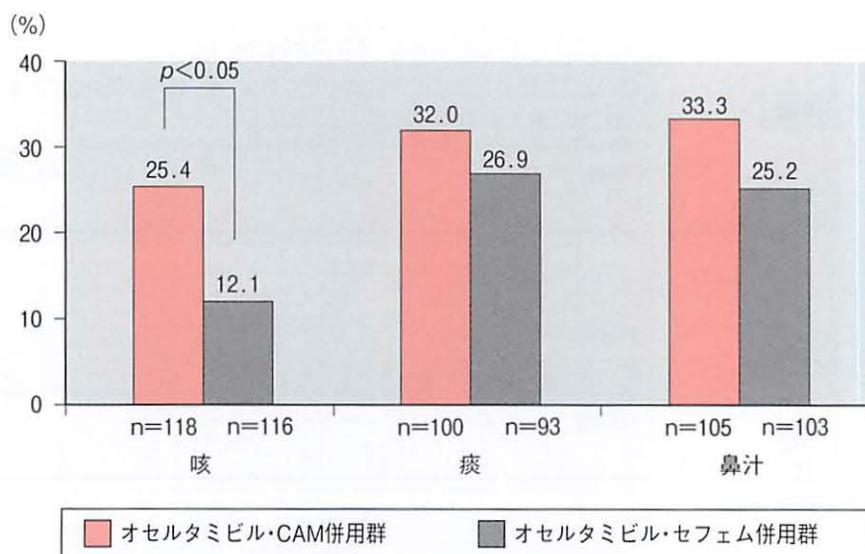


図7-2 抗菌薬内服2日後の症状消失率 (文献²⁾より作成)

オセルタミビルに加えて無作為割付法により抗菌薬を投与したところ、クラリスロマイシン併用群ではセフェム併用群より咳の消失率は有意に高く、また、痰および鼻汁の消失率もクラリスロマイシン併用群で高い傾向にあった

果) や、粘膜免疫増強作用、直接的な抗ウイルス効果なども報告されている^{101, 102)}。

インフルエンザに合併する細菌性肺炎の起炎菌としては肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌の頻度が高いことが知られており、日臨内研究においてもこれらの菌の検出頻度が高かった。肺炎球菌は重症化しやすく、さらに近年は種々の抗菌薬への耐性化が進んでいるため、高齢者や基礎疾患を有する成人患者には、肺炎球菌に対して強い抗菌力を有し、優れた効果が期待できるガレノキサシンをはじめとするレスピラトリーキノロンの選択が有用であると思われる。

8章 肺炎とその予防

ポイント

- インフルエンザ肺炎の中で2次性細菌性肺炎の合併率が高齢者では高く、注意が必要である。
- 肺炎予防対策として、起炎菌として頻度の高い肺炎球菌に対するワクチン接種が高齢者にすすめられるが、2014年10月から始まった65歳以上に対する23価肺炎球菌ワクチン（PPV23）の定期予防接種化（公費負担）により2014-15年は接種率が大幅に向上した。
- 従来のPPV23に加え、小児用として接種されてきた13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）が65歳以上の高齢者にも接種可能となっている。

1. 肺炎の合併

インフルエンザ後に肺炎を合併することはよく知られているが、その頻度は高齢者で高い。特に抗インフルエンザ薬による治療が普及していなかった時代には、全身状態の悪い高齢者でインフルエンザ罹患により20%程度の肺炎合併率が観察されていた。抗インフルエンザ薬による治療がなされるようになって、インフルエンザ肺炎は大幅に減少したと考えられる。しかし、外来のインフルエンザ患者において、高齢者でのインフルエンザ患者数は小児よりも少ないものの、2002-03年シーズンの成績では肺炎の合併率は高く、注意が必要である（表8-1）¹⁾。

2011-12年シーズンから2014-15年シーズンまでの本研究での肺炎合併および入院例を表8-2に示す。1例を除いてすべてが70歳以上の高齢者であり、気管支喘息を基礎疾患にもつ例も少なくない。慢性の呼吸器疾患をもつ患者においては、インフルエンザ罹患時に肺炎の合併に特に注意が必要と思われる。

表8-1 A型インフルエンザの肺炎合併（2002-03年シーズン）

年齢層	対象者数	肺炎	合併率(%)
0~15歳	729	1	0.14
16~64歳	969	8	0.83
65~79歳	97	2	2.06
80歳以上	30	4	13.33
合計	1825	15	0.82

表8-2 過去4シーズンの肺炎合併および入院例

年シーズン	年齢(歳)	性	型+亜型	体重(kg)	合併症	転帰	治療薬	発症から治療開始まで(時間)	CRP (mg/dL)	WBC (/ μ L)	昨年罹患	ワクチン		基礎疾患	患者背景
												昨年	今年		
2011-12年	6	F	A/H3	23	肺炎	外来	L	27			なし	なし	なし	なし	外来通院中
	71	M	A/H3	50	肺炎	外来	P	1	5.3	4800	なし	1回	1回	心疾患 脳卒中	外来通院中
2012-13年	85	M	A/H3	40	肺炎	外来	P	24	13.2	12100	なし	なし	なし	気管支喘息 COPD	外来通院中
	70	M	A	81	肺炎	外来	O	22			なし	1回	なし	なし	外来通院中
2013-14年	85	F	A	43	肺炎	入院	P	17			なし	なし	なし	気管支喘息	入院中
	84	F	B	32	肺炎	外来	O	28	23	6700	なし	1回	1回	なし	入所中
2014-15年	70	F	A/H3	50	肺炎	外来	O		9.2	10310	なし	なし	1回	なし	外来通院中
	84	F	A/H3	51	肺炎	入院	P	22			なし	1回	1回	右横隔膜 神経切断術	外来通院中

L: ラニナミビル P: ペラミビル O: オセルタミビル

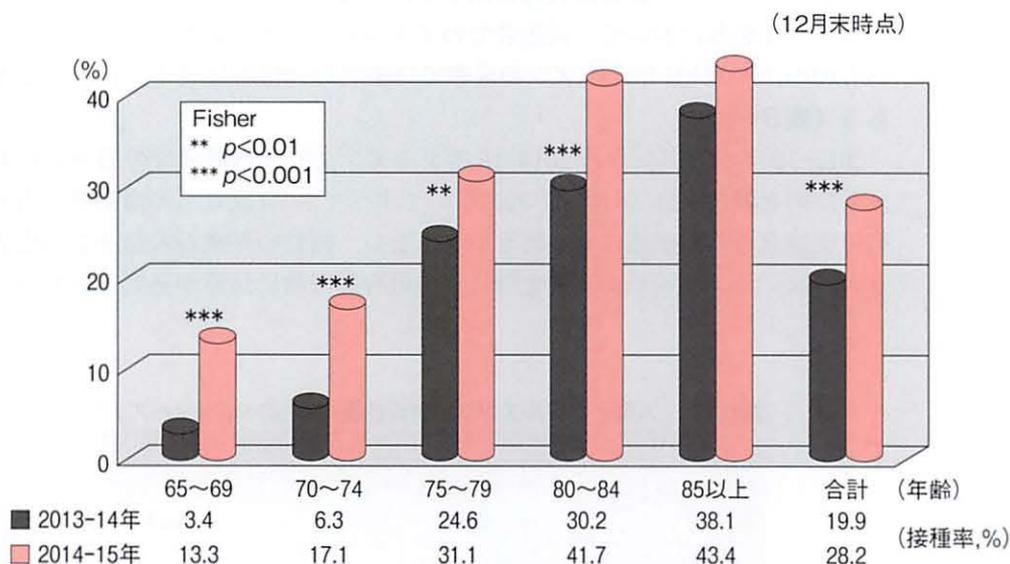


図8-1 肺炎球菌ワクチン接種の2シーズン比較 (PPV23またはPCV13)
12月末時点での接種率の比較では2013年末よりも2014年末のほうがいずれの年齢層でも接種率の向上がみられた

表8-3 23価ワクチンと13価ワクチンの比較

	PPV23	PCV13
商品名	ニューモバックス	プレベナー 13
ワクチンの種類	多糖体ワクチン	結合型ワクチン
抗原	莢膜多糖体 (23種類)	莢膜多糖体 (13種類) + キャリアタンパク
活性化	B細胞	B細胞 T細胞
効果	抗体産生 (形質細胞)	抗体産生 (形質細胞) 免疫記憶 (メモリー B細胞)

2. 肺炎球菌ワクチン

肺炎の原因微生物の中で、肺炎の原因菌として最も頻度が高いのは肺炎球菌であることが認識されている。このため、インフルエンザワクチンとともに肺炎球菌ワクチンが高齢者でのインフルエンザ肺炎を予防することが期待される。インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの効果として、23価肺炎球菌ワクチンにおいて、75歳以上の症例と歩行困難な症例に対する肺炎の抑制効果と医療費削減効果がみられ、高齢者施設入所者を対象とした臨床試験で、肺炎発症の予防効果と肺炎球菌性肺炎の死亡を抑制する効果が報告されている^{101, 102)}。

さらに2014年10月から65歳以上でのPPV23に対する定期接種（公費負担）が開始された。対象は65歳の者および60歳以上65歳未満で特定の疾患を有する者（心臓、腎臓もしくは呼吸器の機能またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に障害を有する者）となっている。2019年3月までは、65歳、70歳、75歳、80歳、85歳と5歳刻みで100歳までと101歳以上が定期接種（経過措置）として1回の接種を受けることができる。また、今回の定期接種には2014年に成人への適応が承認されたPCV13はまだ含まれていない。このPPV23の定期接種化による接種率の向上は目覚ましいものがあり、本研究での調査でも接種率が1年間で大幅に向上した。前年の2013年末時点よりも2014年末時点で、接種率は、65～69歳では3.4%→13.3%、70～74歳で6.3%→17.1%と大幅に増加した。また80歳以上での接種率は現在40%以上になっていると考えられる（図8-1）。

2014年6月に、従来小児用肺炎球菌ワクチンとして接種されてきた13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）が、65歳以上の高齢者にも接種が可能となった。このPCV13については最近オランダでの大規模試験の成績が公表され、高齢者での肺炎の予防効果が確認された¹⁰³⁾。表8-3には23価ワクチンと13価ワクチンの特徴を示している。免疫原性が高いといわれる13価ワクチンを今後どのように使用していくかについての検討が重要な課題となっている。

9章 感染対策

ポイント

- インフルエンザ拡散の阻止には、感染経路の遮断と感染者の隔離が必要である。家庭での厳重な注意と学校関係者への啓発が求められる。
- インフルエンザウイルスは解熱した後も数日間残存する。学校、幼稚園、保育園では、解熱後最低2日間の登校停止期間が守られるべきである。

1. 家庭内感染

インフルエンザの流行に家庭内感染は大きな役割を果たしている^{1,2)}。家族内での感染率を低下させるためには、発端者への早期の治療と、他の家族への接触機会を減らすことが重要である。患者の隔離、患者へのマスク着用には一定の効果があることが示されている。患者以外の家族の通常のマスク着用、うがい、手洗いの効果についての評価はさだまっていない。家族へのノイラミニダーゼ（NA）阻害薬による予防が可能であるが、ハイリスク者以外では発症後の治療で十分と考えられる。

2. 学校内感染と出席停止期間

インフルエンザの流行に学校内感染は非常に大きな割合を果たしていると考えられる。学校や幼稚園、保育園では第1罹患者に続き短期間のうちに連続的に感染が広がる。罹患者の出席停止や学級閉鎖、休校は感染拡大の抑制に有効とされている。

学校保健安全法で学校において予防する感染症と、これらの感染症に罹患した場合の出席停止が規定されている。保育所は児童福祉施設であるが、学校保健安全法に準拠して行われる。平成24年4月より学校保健安全法施行規則が改正され、インフルエンザ（トリインフルエンザ（H5N1）および新型インフルエンザ等感染症を除く）では、発症した後5日を経過し、かつ、解熱した後2日（幼児にあっては3日）を経過するまでとなった。日数の数え方はその現象がみられた日は算定せず、その翌日を第一日とすることになっている（図9-1）。しかし、「学校医その他の医師において感染のおそれがないと認めるときは、この限りでない」と併記されており、適切な医師の判断が臨床の現場では重要となっている。

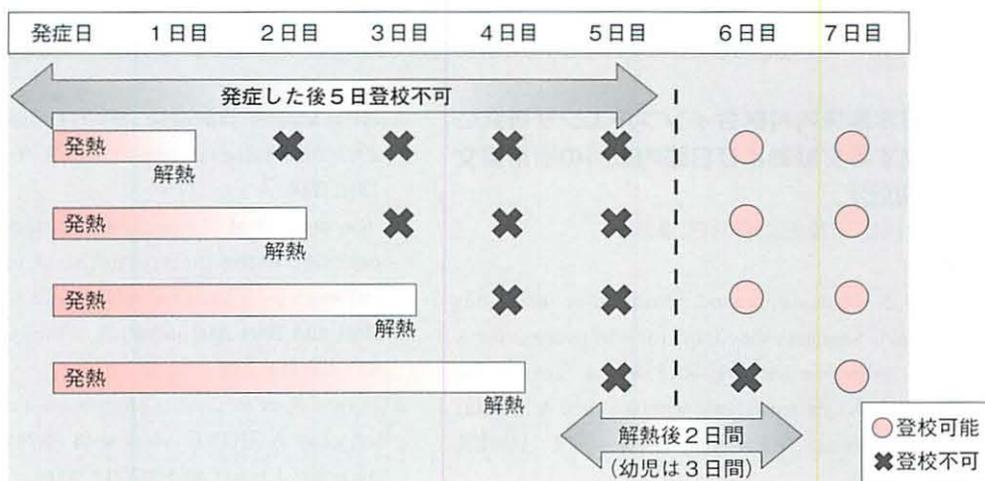


図9-1 インフルエンザの出席停止期間

インフルエンザによる学校の出席停止期間は発症した後5日を経過し、かつ、解熱した後2日（幼児にあっては3日）を経過するまで。ただし、病状により学校医その他の医師において感染の恐れがないと認めるときは、この限りでない（学校保健安全法施行規則第19条）

文 献

■ 1. 日本臨床内科医会インフルエンザ研究に関する文献および日臨内以外の引用論文(初出)

(3ケタ数字は、日臨内以外の引用論文)

2章

- 1) Kawai N, et al. Increased symptom severity but unchanged neuraminidase inhibitor effectiveness for A (H1N1) pdm09 in the 2010-2011 season : comparison with the previous season and with seasonal A (H3N2) and B. *Influenza Other Respir Viruses* 7 : 448-455, 2013

3章

- 1) 河合直樹, ほか. PCRによる高齢者を含めたRSウイルス検出例の検討. *感染症誌* 82 : 1-5, 2008
- 2) Ikematsu H, et al. The post-infection outcomes of influenza and acute respiratory infection in patients above 50 years of age in Japan : an observational study. *Influenza Other Respir Viruses* 6 : 211-217, 2012
- 101) インフルエンザ 5 : 291-304, 2004

4章

- 1) 河合直樹, ほか. インフルエンザワクチン接種動向と有効性・安全性に関する前向き研究. *日本医事新報* 4044 : 23-30, 2001
- 2) 河合直樹, ほか. インターネットデータベースを利用したインフルエンザ全国多施設調査. *日本医事新報* 4104 : 16-24, 2002
- 3) Kawai N, et al. A prospective, internet based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. *Vaccine* 21 : 4507-4513, 2003
- 4) 河合直樹, ほか. 過去数シーズンにおけるワクチンの有効性. *化学療法の領域* 23 : 1897-1905, 2007
- 5) 池松秀之, ほか. インフルエンザワクチンの有効率の推移. *インフルエンザ* 9 : 51-56, 2008
- 6) 河合直樹, ほか. インフルエンザワクチンの有効性. 藤田次郎編. *これでわかるインフルエンザ診療のポイント*. 南江堂, 2010 : 109-118
- 7) 河合直樹. インフルエンザの流行状況とワクチン. 抗インフルエンザ薬の有用性について. *日臨内科医会誌* 26 : 408-413, 2011

5章

- 1) Kawai N, et al. Factors influencing the effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of

- influenza. A Japanese, multi-center study of the 2002/2003 influenza season. *Clin Infect Dis* 40 : 1309-1316, 2005
- 2) Kawai N, et al. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B : a Japanese multicenter study of the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 43 : 439-444, 2006
- 3) Kawai N, et al. Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A (H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect* 59 : 207-212, 2009
- 4) Kawai N, et al. The clinical effectiveness of oseltamivir or zanamivir for the influenza A (H1N1) virus with the H274Y mutation. A Japanese multi-center study of the 2007-2008 and 2008-2009 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 49 : 1828-1835, 2009
- 5) Ikematsu H, et al. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 season in Japan. *J Infect Chemother* 18 : 529-533, 2012
- 6) 岩城紀男, ほか. 吸入薬ザナミビルの患者使用実態調査. *臨床と研究* 84 : 1599-1607, 2007
- 7) Ikematsu H, et al. The duration of fever and other symptoms after the initiation of laninamivir octanoate hydrate in the Japanese 2011-2012 influenza season. *J Infect Chemother* 20 : 81-85, 2014
- 8) Ikematsu H, et al. Continued effectiveness of laninamivir octanoate hydrate for influenza treatment in Japan : comparison between the 2011-2012 and 2012-2013 influenza seasons. *J Infect Chemother* 20 : 799-803, 2014
- 9) Ikematsu H, et al. Clinical outcome of laninamivir octanoate hydrate for influenza in the 2013-2014 Japanese season. *J Infect Chemother* : 2015 in press
- 10) Kawai N, et al. A change in the effectiveness of amantadine for the treatment of influenza over the 2003-2004, 2004-2005 and 2005-2006 influenza seasons in Japan. *J Infect Chemother* 13 : 314-319, 2007
- 101) *感染症誌* 74 : 1044-1061, 2000
- 102) *Clin Infect Dis* 44 : 197-202, 2007
- 103) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>
- 104) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2068-flu/flu-dr/5798-flu-dr20150715.html>

6章

- 1) Kawai N, et al. A change in the effectiveness of amantadine for the treatment of influenza over the 2003-2004, 2004-2005 and 2005-2006 influenza seasons in Japan. *J Infect Chemother* 13 : 314-319, 2007
- 2) Kawai N, et al. Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A (H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect* 59 : 207-212, 2009
- 3) Kawai N, et al. The clinical effectiveness of oseltamivir or zanamivir for the influenza A (H1N1) virus with the H274Y mutation. A Japanese multi-center study of the 2007-2008 and 2008-2009 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 49 : 1828-1835, 2009
- 4) Ikematsu H, et al. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 season in Japan. *J Infect Chemother* 18 : 529-533, 2012
- 5) Ikematsu H, et al. In vitro neuraminidase inhibitory activity of four neuraminidase inhibitors against influenza virus isolates in the 2011-2012 season in Japan. *J Infect Chemother* 20 : 77-80, 2014
- 6) Kawai N, et al. Persistence of pandemic influenza H1N1 virus in young patients after oseltamivir therapy in the 2009-2010 season : a comparison with seasonal H1N1 with or without H275Y mutation. *J*

Infect Chemother 18 : 180-186, 2012

101) *N Engl J Med* 359 : 1074-1076, 2008

102) *JAMA* 301 : 1042-1046, 2009

7章

1) 池松秀之, ほか. インフルエンザの呼吸器症状に対するクラリスロマイシンの効果. オセルタミビル治療例およびザナミビル治療例での比較検討. *化学療法の領域* 24 : 78-84, 2008

2) 池松秀之, ほか. インフルエンザ時の咳および鼻汁に対するクラリスロマイシンの効果. *JPN J Antibiotics* 61 : suppl A : 105-109, 2008

101) *Respirology* 14 : 1173-1179, 2009

102) *J Pharmacol Exp Ther* 333 : 81-90, 2010

8章

1) 河合直樹, ほか. インフルエンザ. *臨床と研究* 81 : 1614-1618, 2004

101) *Vaccine* 28 : 7063-7069, 2010

102) *BMJ* 340 : c1004, 2010

103) *N Engl J Med* 372 : 1333-1341, 2015

9章

1) 廣津伸夫. インフルエンザの感染期間と出席停止期間. *日本医事新報* 4633 : 46-47, 2013

2) 廣津伸夫. 地域社会に及ぼす家族と学校におけるインフルエンザの伝播. *小児科* 54 : 343-351, 2013

GA : 2008 : 570-573.

6) Kawai N, et al. Comparison of the effectiveness of Zanamivir and Oseltamivir against influenza A/H1N1, A/H3N2, and B. *Clin Infect Dis* 48 : 996-997, 2009

7) Kawai N, et al. Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A (H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect* 59 : 207-212, 2009

8) Kawai N, et al. The clinical effectiveness of oseltamivir or zanamivir for the influenza A (H1N1) virus with the H274Y mutation. A Japanese multi-center study of the 2007-2008 and 2008-2009 Influenza Seasons. *Clin Infect Dis* 49 : 1828-1835, 2009

9) Kawai N, et al. Comparison of the clinical symptoms and the effectiveness of neuraminidase inhibitors for patients with pandemic influenza H1N1 2009 or seasonal H1N1 influenza in the 2007-2008 and 2008-2009 seasons. *J Infect Chemother* 17 : 375-381, 2010

10) Ikematsu H, et al. Immunogenicity and safety of a novel AS03A-adjuvanted H1N1 2009 pandemic

資料

■ 1. 日臨内インフルエンザ研究論文発表
(2008年以降)

- 1) Kawai N, et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. *J Infect* 56 : 51-57, 2008
- 2) Hirotsu N, et al. Intra-familial transmission of Influenza A and B. In: Kats JM, eds. *Options for the control of influenza VI*. International Medical Press, Atlanta, GA : 2008 : 54-56.
- 3) Iwaki N, et al. The speed and reliability of the antigen detection kit Capilia Flu A, B when used in a clinical setting. International Medical Press, Atlanta, GA : 2008 : 311-313.
- 4) Ikematsu H, et al. Clinical effectiveness of Zanamivir for both influenza A and B patients. International Medical Press, Atlanta, GA : 2008 : 565-566.
- 5) Kawai N, et al. Diagnosis of influenza by clinical symptoms : A comparison with the results by antigen detection kits. International Medical Press, Atlanta,

GA : 2008 : 570-573.

6) Kawai N, et al. Comparison of the effectiveness of Zanamivir and Oseltamivir against influenza A/H1N1, A/H3N2, and B. *Clin Infect Dis* 48 : 996-997, 2009

7) Kawai N, et al. Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A (H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect* 59 : 207-212, 2009

8) Kawai N, et al. The clinical effectiveness of oseltamivir or zanamivir for the influenza A (H1N1) virus with the H274Y mutation. A Japanese multi-center study of the 2007-2008 and 2008-2009 Influenza Seasons. *Clin Infect Dis* 49 : 1828-1835, 2009

9) Kawai N, et al. Comparison of the clinical symptoms and the effectiveness of neuraminidase inhibitors for patients with pandemic influenza H1N1 2009 or seasonal H1N1 influenza in the 2007-2008 and 2008-2009 seasons. *J Infect Chemother* 17 : 375-381, 2010

10) Ikematsu H, et al. Immunogenicity and safety of a novel AS03A-adjuvanted H1N1 2009 pandemic

- influenza vaccine in adults in Japan. *Human Vaccines* 6 (11) : 888-893, 2010
- 11) Kawai N, et al. Persistence of pandemic influenza H1N1 virus in young patients after oseltamivir therapy in the 2009-2010 season : a comparison with seasonal H1N1 with or without H275Y mutation. *J Infect Chemother* 18 : 180-186, 2012
 - 12) Ikematsu H, et al. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 season in Japan. *J Infect Chemother* 18 : 529-533, 2012
 - 13) Ikematsu H, et al. The post-infection outcomes of influenza and acute respiratory infection in patients above 50 years of age in Japan : an observational study. *Influenza Other Respir Viruses* 6 : 211-217, 2012
 - 14) Kawai N, et al. Increased symptom severity but unchanged neuraminidase inhibitor effectiveness for A (H1N1) pdm09 in the 2010-2011 season : Comparison with the previous season and with seasonal A (H3N2) and B. *Influenza Other Respir Viruses* 7 : 448-455, 2013
 - 15) Ikematsu H, et al. The duration of fever and other symptoms after the initiation of laninamivir octanoate hydrate in the Japanese 2011-2012 influenza season. *J Infect Chemother* 18 : 81-85, 2014
 - 16) Ikematsu H, et al. Continued effectiveness of laninamivir octanoate hydrate for influenza treatment in Japan : comparison between the 2011-2012 and 2012-2013 influenza seasons. *J Infect Chemother* 20 : 799-803, 2014
 - 17) Ikematsu H, et al. In vitro neuraminidase inhibitory activity of four neuraminidase inhibitors against clinical isolates of influenza virus in the Japanese 2012-2013 season. *J Infect Chemother* 21 : 39-42, 2015
 - 18) Ikematsu H, et al. In vitro neuraminidase inhibitory activity of four neuraminidase inhibitors against clinical isolates of the influenza virus circulating in the Japanese 2013-2014 season. *J Infect Chemother* 21 : 634-638, 2015
 - 19) Ikematsu H, et al. Clinical outcome of laninamivir octanoate hydrate for influenza in the 2013-2014 Japanese season. *J Infect Chemother* : 2015 in press
 - 20) 池松秀之. これからのインフルエンザ診療. *日本医事新報* 4582 : 67-74, 2012
 - 21) 西村美香, ほか. 新しいインフルエンザウイルス抗原検出(迅速診断)キット「ブライトボック Flu」の基礎的検討及び臨床性能評価. *医学と薬学* 682 : 327-336, 2012
 - 22) 池松秀之. 3. 感染症—最近の動向と今後の課題— 4) インフルエンザウイルス感染症. *日内会誌* 101 : 2604-2609, 2012
 - 23) 池松秀之. インフルエンザの診断. *臨床と研究* 89 : 1640-1644, 2012
 - 24) 河合直樹, ほか. インフルエンザ診療 2012-2013 の対策(内科/小児科). *Physicians' Therapy Manual(PTM)* 5 : Nov, 1-4, 2012
 - 25) 河合直樹. 検査・投薬のポイント—インフルエンザ診療マニュアルから. *Medical ASAHI* November : 19-21, 2012
 - 26) 河合直樹, ほか. 4種のノイラミニダーゼ阻害薬の使い方. *インフルエンザ* 13 : 105-110, 2012
 - 27) 河合直樹, ほか. 抗ウイルス薬治療の実際. *インフルエンザ, 臨床と研究* 89 : 1369-1373, 2012
 - 28) 河合直樹, ほか. 新型インフルエンザは再びおこるか. インフルエンザの治療—成人. *臨床と研究* 89 : 1645-1649, 2012
 - 29) 廣津伸夫. インフルエンザによって異常行動は起こるのでしょうか. *インフルエンザ* 13 : 28, 2012
 - 30) 柏木征三郎, ほか. 2011年から2012年にかけてのインフルエンザの流行を振り返って. *臨床と研究* 89 : 1437-1448, 2012
 - 31) 柏木征三郎, ほか. 2011-12年のウイルス流行と治療効果—A香港型とB型が流行し, 抗インフルエンザ薬の効果は良好. *クリニックマガジン* 10月号 : 2012
 - 32) 河合直樹, ほか. 今シーズンにおける抗インフルエンザ薬の使い方. *日経メディカル* 542 : 107-109, 2013
 - 33) 廣津伸夫. インフルエンザの感染期間と出席停止期間. *医事新報* 4633 : 46-47, 2013
 - 34) 廣津伸夫. 地域社会に及ぼす家族と学校におけるインフルエンザの伝播. *小児科* 54 : 343-351, 2013
 - 35) 河合直樹, ほか. 2012-2013年インフルエンザ流行状況と治療の有効性. *Clinic Magazine* 532 : 14-17, 2013
 - 36) 河合直樹, ほか. 昨シーズンのノイラミニダーゼ阻害薬の治療成績. *インフルエンザ* 14 : 167-172, 2013
 - 37) 河合直樹, ほか. インフルエンザ診療 2013-2014の対策(内科/小児科). *Physicians' Therapy Manual(PTM)* 2014年1月号 : 1-4, 2014
 - 38) 河合直樹, ほか. 治療薬解説. ノイラミニダーゼ阻害薬. *カレントセラピー* 32 : 66-72, 2014
 - 39) 河合直樹, ほか. 今シーズンのインフルエンザ診療の要点. *日経メディカル* 554 : 74-77, 2014
 - 40) 河合直樹, ほか. 実地医療に役立つインフルエンザトピックス. *日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の活動. インフルエンザ* 15 : 17-21, 2014
 - 41) 河合直樹, ほか. 「臨床と研究」インフルエンザ座談会 10年を振り返って. *臨床と研究* 91 : 133-136, 2014
 - 42) 河合直樹, ほか. 2013-2014年シーズンの流行状況とワクチン・抗インフルエンザ薬の有効性. *Clinic Magazine* 544 : 9-12, 2014
 - 43) 河合直樹. インフルエンザの治療. *臨床と研究* 91 : 1574-1580, 2014
 - 44) 河合直樹. 2013-14年シーズン インフルエンザの流行状況とワクチン・抗インフルエンザ薬の有効性. *日臨内科医会誌* 29 : 494-497, 2014
 - 45) 河合直樹, ほか. 今シーズンのインフルエンザ診療の要点. *日経メディカル* 566 : 31-36, 2015

■ 2. 国際学会発表

- 1) Options for the control of influenza V Conference (October 7-11, 2003, Okinawa, Japan)

- 2) The 4th World Congress of the Society for Pediatric Infectious Diseases (September 1-4, 2005, Warsaw, Poland)
- 3) 12th ICID (June 15-18, 2006, Lisbon, Portugal)
- 4) IVW 2006 : The World Influenza Vaccination Conference (October 18-20, 2006, Vienna, Austria)
- 5) Options for the Control of Influenza VI Conference (June 17-23, 2007, Toronto, Canada)
- 6) Third DITAN International Conference on Infectious Diseases (July 30-August 2, 2009, Beijing, China)
- 7) Options for the Control of Influenza VII (Sep 3-7, 2010, Hong Kong, China)
- 8) Options for the Control of Influenza VIII (Sep 5-11, 2013, Cape Town, South Africa)

■ 3. 厚生労働省研究班・会議等

- ・2008年度・2009年度厚生労働科学研究（特別研究）
- ・2010年度～14年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
- ・予防接種に関する検討会（2005年2月厚生労働省）
- ・新型インフルエンザ対策における医療体制の意見交換会（2010年2月厚生労働省）

2014-15年シーズンの研究参加医師名

（都道府県別，敬称略）

＜北海道＞	八重柏政宏	＜岐阜＞	河合直樹
＜秋田＞	佐藤家隆	＜京都＞	山内 知
＜山形＞	吉田 元	＜大阪＞	李 雲柱
＜群馬＞	川島 崇	＜奈良＞	吉村 緑
＜千葉＞	牧野 毅	＜和歌山＞	山西康仁
＜神奈川＞	廣津伸夫， 鷗養 宏， 富田さつき， 山本晴章， 中尾誠利	＜兵庫＞	松浦伸郎， 森 和夫
＜石川＞	岩城紀男， 洞庭賢一， 近藤邦夫， 若狭 豊， 長尾 信	＜徳島＞	田中 治
		＜福岡＞	池松秀之， 柏木征三郎
		＜長崎＞	吉嶺裕之
		＜熊本＞	前田哲也
		＜沖縄＞	友利博朗， 田名 毅

（以上，19道府県，29名）

■ 監修者，著者のプロフィール

● 柏木征三郎

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班特別顧問，国立病院九州医療センター名誉院長

● 岩城紀男

日本臨床内科医会特任理事（インフルエンザ研究班担当），金沢大学非常勤講師

● 河合直樹

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班班長，日本臨床内科医会理事，岐阜県医師会副会長

● 廣津伸夫

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班副班長，川崎市高津区医師会副会長，神奈川県内科医学会常任理事，川崎市内科医会副会長

● 池松秀之

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班リサーチディレクター，久留米臨床薬理クリニック顧問

あ と が き

2000-2001年シーズンにスタートした日本臨床内科医会のインフルエンザ研究は、会員の先生方の多大なご協力により、これまでに15シーズンという長期にわたりデータを蓄積することができました。今回、節目となる第10版2015-2016シーズン版を発行する運びとなりました。このインフルエンザ診療マニュアルは日本臨床内科医会の会員のみならず、多くの医療関係者および医学研究に携わる方の注目を集めるようになってきています。

2014-2015年シーズンは、2013-2014年シーズンに流行したH1N1pdmは姿を消しました。このH1N1pdmウイルスもH275Y変異を生じた場合はオセルタミビルやペラミビルへの感受性低下(IC₅₀値の著しい上昇)が確認されており、その動向が心配されていましたが、2014-15年シーズンはH1N1pdm自体の流行がみられず、幸いにも問題とはなりませんでした。

インフルエンザワクチンの効果についてはさまざまな議論がありますが、この診療マニュアルには毎年の前向きな観察の結果がおさめられています。2014-2015年流行期10歳代でワクチンの効果が示されています。2015-2016年シーズンは、不活化HAワクチンがB型の山形系統とビクトリア系統の両者を含む4価ワクチンとなります。また経鼻ワクチンやその他のワクチンの開発が進んでいます。ワクチンに関してはデータの蓄積がますます重要となってくると考えられます。

インフルエンザにおいて高齢者での肺炎合併が問題となりますが、2014年秋より高齢者への肺炎球菌ワクチンの接種が定期化され、PPV23の接種率は向上していました。PPV23に加えてPCV13も2014年に高齢者に接種可能となりましたが、この使用はまだ進んでいないようです。今後も継続的な動向の調査は有用な情報になると期待されます。“インフルエンザ診療マニュアル”はインフルエンザの新しいデータを毎年加えたYEAR BOOK的な冊子となっています。インフルエンザの基礎から新型パンデミック対策までを解説した単行本「よくわかるインフルエンザのすべて」(次頁)とともに、新しいデータがインフルエンザの臨床の一助になることを祈念しております。

最後になりましたが、本研究に対して日頃から温かいご支援、多大なご協力をいただいている日本臨床内科医会の各先生にあらためて深謝し、あとがきといたします。

2015年9月 著者一同

インフルエンザ診療マニュアル 2015-2016年シーズン版(第10版)

(日本臨床内科医会会誌 第30巻第2号 臨時付録)

編集 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

監修 柏木征三郎, 岩城紀男

著者 河合直樹, 廣津伸夫, 池松秀之

発行 平成27年10月15日

発行人 猿田享男

発行所 一般社団法人 日本臨床内科医会

〒100-0003 東京都千代田区一ツ橋1-2-2 住友商事竹橋ビル13階

Tel. 03-5224-6110 Fax. 03-5224-6155 E-mail jpa@oregano.ocn.ne.jp

ホームページ <http://www.japha.jp/>

製作/インテルナ出版(株)

〒170-0003 東京都豊島区駒込1-43-9 Tel. 03-3944-2591 Fax. 03-5319-2440
