

連載 第 73 回

季節性インフルエンザ

診療のための最新知識

菅谷憲夫 (写真)

神奈川県警友会 けいゆう病院小児科・感染制御
慶應義塾大学医学部 客員教授

企画・監修 田原卓浩

たはらクリニック(山口市) 院長



ウイルスと症状



●インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルス (図) は、表面に2種類のスパイクを持つ。赤血球凝集素 (hemagglutinin; HA) と、ノイラミニダーゼ (neuraminidase; NA) である。感染防御に関係するのは、HAに対する抗体、赤血球凝集阻止 (hemagglutination inhibition; HI) 抗体で、HI抗体を人工的に作るのがインフルエンザワクチンである。ウイルスが細胞内で増殖し、周囲に拡散する際に作用する酵素、NAを阻害するのが、ノイラミニダーゼ阻害薬 (neuraminidase inhibitor; NAi) である。

●インフルエンザウイルスの種類

ヒトに感染する主なインフルエンザウイルスには、A型として、2009年に出現した新型インフルエンザA (H1N1) pdm09、A香港型インフルエンザ (H3N2)、さらにB型のビクトリア株と山形株の系統を加え、計4種類がある。インフルエンザワクチンには、2015年からこの4種類がすべて含まれることになった。

●症状の特徴

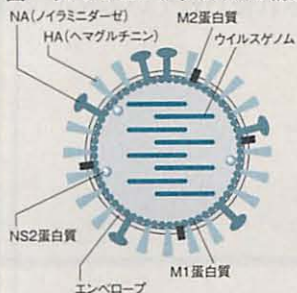
学童では、成人と同様の典型的なインフ

ルエンザ症状を呈す。突然の高熱から始まり、咽頭痛、頭痛、関節痛、倦怠感など全身症状が強い。2~3日で解熱し、その頃から鼻漏、咳嗽など呼吸器症状が目立ってくる。低年齢になると全身症状は軽く、呼吸器症状が中心となり、普通感冒との鑑別が困難となる。B型インフルエンザでは下肢の筋炎を合併することがあり、嘔吐、腹痛などの胃腸症状が比較的強い。

A (H1N1) pdm09 流行の際には、発病早期に喘息様気管支炎、無気肺などが多発し、多くの小児が低酸素血症となり入院した。小児では、インフルエンザ脳症が問題である。脳症では咽頭からウイルスが分離されるが、髄液からは陰性であり、脳症にいたる原因は明らかではない。持続する痙攣、異常行動、異常言動は、脳症の初期症状の可能性がある。

インフルエンザには接触感染と飛沫感染があるが、空気感染の関与も考えられる。潜伏期が短く、24時間から48時間である。インフルエンザウイルスは、発病後3~5日間は咽頭から分離される。乳幼児では1週間以上排出されることもある。

図 インフルエンザウイルスの構造



菅谷憲夫：インフルエンザ診療ガイド2014-15：日本医事新報社から引用一部改変

検査・治療

●検査

インフルエンザ抗原迅速診断では、ウイルス分離を基準とすると、60～90%程度の感度がある。偽陽性はほとんどないので、陽性の場合、A型あるいはB型と診断しやすい。A香港型とA(H1N1)pdm09の区別が可能なキットも発売されている。

●治療

ザナミビル (Zanamivir) 商品名「リレンザ®」

吸入で使用するNAIである。5歳以上に承認されている。治療では、1回2吸入（計10mg）、1日2回、5日間、口から気道に吸入する。ハイリスク児では、同量を1日1回、10日間吸入の予防投与が認められている。

副作用として、気道の攣縮を誘発する可能性があり、喘息患者の治療には注意が必要である。肺炎患者では使用しない。耐性出現はほとんどない。

オセルタミビル (Oseltamivir) 商品名「タミフル®」

内服で使用するNAIである。体重37.5kg以上の小児に投与が認められており、治療では1カプセル75mgを1日2回、5日間内服する。1歳以上を対象とした小児用ドライシロップ剤もある（1回2mg/kg、1日2回、5日間）。

1歳以上のハイリスク児では、同量を1日1回、10日間内服の予防投与が認められている。1歳未満の乳児のオセルタミビルによる治療は、医師の判断により可能である。

日本の報告では、発症してから2日以内に来院したインフルエンザ患者にオセルタミビルを投与すると、翌日には44%の患者が37.5℃以下に解熱し、2日後には86%の患者が解熱した。NAI、特にオセルタミビルは、B型インフルエンザ患者の解熱効果が低く、幼児ではB型に無効という報告もある。

オセルタミビルの副作用として、悪心、嘔吐、下痢が見

られるが、食物とともに内服すると軽減する。オセルタミビルを治療に使用した場合、耐性ウイルスがやや高頻度に検出され、成人で1%以下、小児では5.5%と報告されている。治療により生じた耐性ウイルスは、ヒトからヒトに感染することはなく、臨床的には問題にならない。

ペラミビル (Peramivir) 商品名「ラピアクタ®」

小児では、ペラミビルとして1日1回、10mg/kgを点滴静注する。症状に応じて連日投与も可能である。この10mg/kg用量は成人の倍量投与と同等で、これをさらに倍量にするのは誤りである。基本的には1回静注で有効な、長時間作用型のNAIである。

主に入院患者の治療に用いるが、経口投与や吸入が困難な場合には外来での投与もよい。乳児の治療に唯一、承認されたNAIである。

ペラミビルに予防的な効果はない。またオセルタミビル耐性ウイルス（H275Y）と交差耐性があるが、静注後の血中濃度が高いので臨床的には有効と考えられる。本剤は米国、韓国、台湾でも承認された。

ラニナミビル (Laninamivir) 商品名「イナビル®」

日本で開発された長時間作用型の吸入薬である。吸入可能な小児に適用があり、年齢制限はない。小児では、治療初日1回の吸入で十分な治療効果が報告されている。成人と10歳以上の小児では40mgの吸入、9歳以下の小児では20mgの吸入となる。予防投与も承認された。

耐性の報告はない。気道の攣縮を誘発する可能性があり、喘息患者の治療には注意が必要である。肺炎患者では使用しない。欧米での成人治験が効果不明のため中断され、現在のところ、日本でのみ承認され使われているNAIである。

耐性ウイルスの流行と異常行動、問題点

●札幌でのオセルタミビル耐性ウイルスの流行

13～14年の流行で、H275Y変異を持つA(H1N1)

pdm09ウイルスが札幌で検出された。このウイルスは、試験管内ではオセルタミビルとペラミビルに耐性で、ラニナ

ミビルとザナミビルには感受性があった。札幌の分離ウイルスの約30%が耐性であったが、北海道以外では耐性の増加はなかった。今後この耐性ウイルスが、再度出現し感染が拡大する可能性もある。

札幌の耐性ウイルスは、08年に流行した耐性の季節性H1N1（ソ連風邪）よりも耐性の程度が弱く、オセルタミビルが臨床的に有効であった可能性が報告されている。

●NAIによる治療と異常行動

07年3月に、オセルタミビル投与後の異常行動が問題となり、厚生労働省は、10代のインフルエンザ患者でのオセルタミビルの使用を事実上禁止した。しかし、転落等の重大事故は、ザナミビル投与患者やラニナミビル投与患者、あるいはNAIを投与していない患者でも報告されている。

異常行動や転落事故は、インフルエンザ感染自体により引き起こされている可能性が高く、NAI投与の有無にかかわらず、小児インフルエンザ患者では、発病後48時間は異常行動の発現について、親・保護者の監視が必要である。

●治療上の問題点

NAIにより小児を治療した場合、解熱した段階でも数日間は、咽頭からウイルス排出が続く。早期に解熱した患者が周囲への感染源となる可能性が高いため、NAI治療開始後の5日間、あるいは解熱後2～3日間は家庭で静養することが必要である。インフルエンザでは、解熱薬としてアスピリンは使用してはならない。NAIは、B型インフルエンザに効果が低い。

●ワクチンの問題

ワクチンは、含まれる4種類のウイルスにより効果がそれぞれ異なる。

重要なのは、A香港型インフルエンザが流行した場合、高齢者にはほとんど効果がないことである。さらに、健康な成人・小児であっても、発病防止効果は40～50%とさほど高くなく、抗原変異があれば効果は大幅に低下するという点である。

A香港型に対してワクチン効果が低い原因は、ワクチン製造時の鶏卵内での抗原変異で、鶏卵を使用するのであれば避けられない。ハイリスク患者では、A香港型流行時はNAIの予防投与が必要となる。

一方、鶏卵内変異の影響を受けないA(H1N1)pdm09に

対しては、60～80%の高い有効性がある。A(H1N1)pdm09は数年後に再度の流行が予想され、オセルタミビル耐性のA(H1N1)pdm09ウイルスが主流となる危険性もあるが、その場合にはワクチン接種が重要となる。

B型インフルエンザには、ビクトリア株と山形株の二つの系統がある。毎年、どちらが流行するかを予測してワクチンに組み込んでいたが、ワクチンには今シーズン（15～16年）からB型の2系統とも組み込まれるため、B型に対する効果向上が期待される。

乳児（1歳未満児）でのワクチン効果はほとんど期待できないと考えられる。

●Test-negative case-control design

（診断陰性例対照試験）

最近のワクチン効果報告は、すべてtest-negative case-control designによるものである。インフルエンザを疑い検査を実施した症例を対象に、検査陰性例を対照群としたワクチン効果判定法であり、現在は世界のスタンダードとなっている。

抗原迅速診断が日常的に行われている日本では、その陰性・陽性の結果を用いて、ワクチン効果を各病院、医院で正確かつ簡単に調査できる*。

●経鼻接種生ワクチンの効果低下

13～14年に流行したA(H1N1)pdm09に対しては、不活化ワクチンの効果が高く、60%以上の有効性が報告されたが、経鼻接種生ワクチン（FluMist[®]）は、-31%で無効と衝撃的な結果となった。

さらに、今シーズンのA香港型流行にも効果が見られなかった。そのため米国では、2歳児から8歳児までの小児には、経鼻接種生ワクチンを優先して接種するとした決定を取り下げた。

日本でも米国から輸入して接種している病院が多く、マスコミは鼻から噴霧するという接種方法がユニークで、接種による痛みもないので好意的な報道をしてきた。しかし、2年連続してワクチンが無効であった現状を見ると、原因が解明されるまでは輸入による日本での接種は中止すべきであると考えられる。

MA

*菅谷憲夫編著：インフルエンザ診療ガイド2014-15：日本医事新報社