



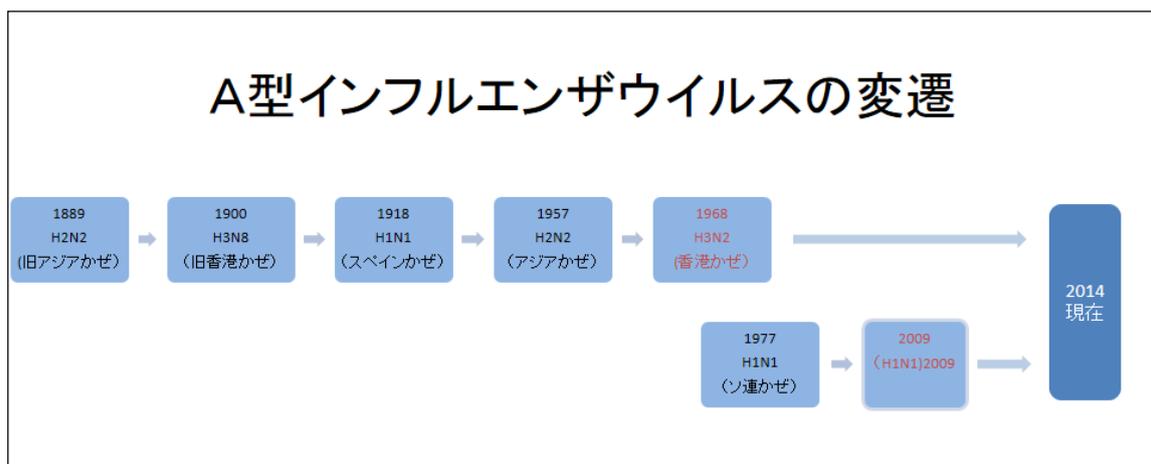
2014年10月22日放送

「インフルエンザの診断と治療～2014-15年シーズンを前に」

永寿総合病院 小児科部長
三田村 敬子

はじめに

インフルエンザウイルスは、A、B、Cの3つのタイプがありますが、毎年冬に季節的な流行をするのはA型とB型です。2009年メキシコから始まったH1N1パンデミック以来、現在季節性インフルエンザとして流行しているのは、A型は、従来のH3N2香港型と、H1N1ソ連型に代わって(H1N1)2009、B型は山形系統とビクトリア系統です。昨シーズンはこれらの4つの亜型と系統の混合流行が、12月から3月にかけてみられました。このような流行状況を把握しておくことは、インフルエンザの診断や治療薬の選択、また、施設内の感染防止対策をとるうえで、とても重要です。



インフルエンザの診断

インフルエンザの診断は、流行のピーク時や、感染者との接触が明らかである時には、典型的なインフルエンザ様症状、すなわち、突然の高熱や上気道症状と全身症状

によって、比較的容易に診断できることもあります。わが国では、インフルエンザウイルス抗原検出試薬、いわゆる迅速診断キットが広く使われていますが、その性能を確認して、適切な検体を採取して行うことが重要です。迅速診断キットの特異度は比較的高いので、キットで陽性反応が出れば、インフルエンザと判断してほぼ間違いありません。しかし、流行ピーク時に、迅速診断キットで陰性の場合には、それが偽陰性、すなわち、インフルエンザを検出出来ていない可能性がやや高いことに注意します。インフルエンザの確認検査としては、ウイルス分離や核酸検出検査、ペア血清の抗体検査が行われます。ウイルス分離や血清抗体検査は急性期の診断には向かないため、最近では、PCR や LAMP 法などの核酸検出検査が多用されるようになりました。核酸検出検査は保険適応もありますが、増幅反応ですので、コンタミネーションに注意して管理します。肺炎の症例では、上気道からウイルスが検出できなかったという報告もありますので、下気道の検体が有用です。抗インフルエンザ薬などの治療開始にあたって、必ずしも検査で確認をしなくてはならないということはありませんが、適切な時期に検体を採取しておくことは、重症例ほど大切です。また、細菌の関与が疑われる症例では、抗菌薬開始前に細菌検査を提出するのが原則となります。

インフルエンザの診断

【臨床症状から】

インフルエンザ様疾患

- ・突然の発症
- ・高熱
- ・感冒症状
- ・全身症状

【流行・接触状況から】

- ・地域の流行・家庭・施設での発生
- ・接触歴

【検査】

1. ウイルス検出検査

- ① ウイルス分離
- ② 核酸検出
RT-PCR, real-time RT-PCR
LAMP, NASBA
- ③ 抗原検出
・迅速診断キット
・酵素免疫法(EIA)
・蛍光抗体法(IF)

2. 血清抗体検査

- ・血球凝集阻止試験(HI)
- ・補体結合試験(CF)
- ・中和試験(NT)

インフルエンザの治療/抗インフルエンザ薬

インフルエンザの治療は、早期診断早期治療開始が原則です。インフルエンザウイルスの増殖は、ウイルスエンベロープ上のヘマグルチニン：HA が細胞表面のシアル酸に吸着することから始まり、細胞内侵入、膜融合と M2 イオンチャンネルによる脱核、ウイルス遺伝子の造成と集合の後、細胞表面に出芽し、最後にノイラミニダーゼが細胞とウイルス HA の接着を切断することにより、細胞外に遊離拡散します。この過程の異なる 3 か所を阻害する薬剤が作られています。

M2 阻害薬であるアマンタジンには、A 型インフルエンザにのみ有効で、中枢神経系の副作用があること、薬剤耐性を生じやすいことが欠点です。2003 年頃から耐性化が進み、A 型ウイルスにほぼ 100% 耐性となってしまうため、現時点ではアマンタジンの使用は推奨されません。

ノイラミニダーゼ阻害薬は、ノイラミニダーゼの活性を阻害することによって、ウイルスの細胞表面からの遊離拡散を阻害します。A型にもB型にも効果がありますが、解熱効果でみると、B型についてはA型よりやや劣るという報告もあります。

オセルタミビル、販売名タミフルは、内服薬で、1日2回5日間投与します。腎排泄なので、腎機能低下の患者には用量調節が必要です。主な副作用は嘔吐などの腹部症状です。1歳以上の小児から使用され、1歳未満の乳児の場合はインフォームドコンセントの上で使用します。わが国の1歳未満児の使用例の集計では、安全性には問題なかったとされており、2009年のパンデミック時には多くの症例に使用されました。また、オセルタミビル内服後の異常行動の報告があったため、10代の患者には原則使用しないことになっています。その後の調査で、オセルタミビル以外の投薬でも異常行動があり、研究班の集計でも、オセルタミビルと異常言動との関連は特定できていませんが、ノイラミニダーゼ阻害薬処方時は、「異常言動の発現のおそれがあること」、「少なくとも2日間は小児や未成年者が1人にならないように配慮すること」を患者や家族に説明するよう求められています。

ザナミビル、販売名リレンザは、吸入薬で、1日2回5日間使用します。同じ吸入薬のラニナミビル、販売名イナビルは、1回投与で治療が終了します。どちらの薬も、吸入が確実にできなければ効果が期待できません。吸入ができるようになる年齢は、おおむね5歳前後と考えられますが、個人差もあり、吸入の指導や、吸入状態を確認することが大切です。吸入による気管支攣縮の可能性があり、気管支喘息などの患者に於いては、投与に先立って、気管支拡張剤などでコントロールしておく必要があります。

ペラミビル、販売名ラピアクタは、点滴静注一回投与の薬剤です。重症例では、増量あるいは反復投与が可能です。新生児以外の1歳未満から使用されます。経口や吸入ができない患者の場合も確実な投与をすることが出来ます。腎機能低下の場合には用量調節が必要です。

ノイラミニダーゼ阻害薬の効果/薬剤耐性/予防投与

これらのノイラミニダーゼ阻害薬の48時間以内の投与により、インフルエンザの主要症状が1日から2日短縮することが期待されます。また、(H1N1)2009のパンデミック時には、ノイラミニダーゼ阻害薬の投与により、重症化が防止されたことが報告されました。重症例では48時間を過ぎても投与されることがあります。用法の異なる薬剤がそろっているため、患者の状態に応じて使い分けることができます。重症度による薬剤の選択では、肺炎などの呼吸器合併症を併発している患者、あるいは、入院を要する重症患者に対しては全身投与が原則で、オセルタミビルかペラミビルを選択します。鳥インフルエンザのヒト感染については、東南アジアで広がっている高病原性鳥インフルエンザウイルスH5N1や、2013年中国で発生したH7N9のヒト感染例につ

いても、早期投与で効果があったことが報告されています。

ノイラミニダーゼ阻害薬を投与後解熱しても、数日間はウイルスが残ることがあるため、感染管理には注意をし、登校停止期間にも配慮が必要です。

ノイラミニダーゼ阻害薬の薬剤耐性については、吸入薬の薬剤耐性は稀ですが、オセルタミビルとペラミビルは、投与により一定の率でA型に薬剤耐性変異が生じますが、ノイラミニダーゼ阻害薬の耐性ウイルスは増殖力も弱く、耐性ウイルスが蔓延する可能性は低いと考えられています。しかし、2008/2009 シーズンには世界的にAソ連型ウイルスがほぼ100%オセルタミビル耐性株となった事例があるため、耐性株の出現については国際的にモニターされています。2013/2014 シーズンには、北海道を中心に(H1N1)2009 ウイルスのH275Y変異株が相次いで検出されましたが、その後大きく広がることなく、最終的には国内の(H1N1)2009 ウイルスの耐性化率は、4.3%と報告されました。

ノイラミニダーゼ阻害薬の予防投与については、保険適応はありませんが、オセルタミビル、ザナミビル、イナビルの3剤が使用できます。予防投与の対象は、インフルエンザを発症している患者の同居家族または共同生活者で、①65歳以上の高齢者②慢性呼吸器疾患・心疾患患者③代謝性疾患患者④腎機能障害患者、となります。接触後早期の投与によって、70~90%の発症防止効果が期待されます。

2014年新薬であるファビピラビル、販売名アビガンが承認されました。RNAポリメラーゼ阻害薬で、ウイルス排泄を有意に減らすことが報告されています。新型や再興型インフルエンザウイルスが発生し、他の抗インフルエンザ薬が無効な場合に、国の判断で使用されることになっています。

抗インフルエンザ薬

作用機序	ノイラミニダーゼ阻害薬				M2阻害薬	RNAポリメラーゼ阻害薬
効果	A型・B型				A型	A型・B型
薬品名	オセルタミビル	ペラミビル	ザナミビル	ラニナミビル	アマンタジン	ファビピラビル
通常の治療用法	経口 1日2回 5日間	点滴静注 1回投与 反復可	吸入 1日2回 5日間	吸入 1回投与	経口 1日1回 5日間	経口 1日2回 5日間
予防投与	可	不可	可	可	可	不可
注意事項	・10代には原則使用しない ・腎機能による用量調節	・オセルタミビルと一部交叉耐性 ・腎機能による用量調節	・気道過敏性に注意 ・溶かして使用しない	・吸入を確実に ・気道過敏性に注意	・耐性を生じやすく、現在ほぼ100%耐性化している	・他剤が無効な時 ・政府の管理下 ・妊婦は禁忌

三田村作成

インフルエンザでは、しばしば、中耳炎や副鼻腔炎、重症例では肺炎、敗血症等の細菌感染症が問題になります。インフルエンザ関連肺炎の起炎菌は、肺炎球菌、フルエンザ桿菌、モラクセラ、ブドウ球菌などですが、抗菌薬に対する薬剤耐性が問題と

なっている昨今、細菌検査の重要性は増していると考えられます。

インフルエンザの診療では、全身管理と基礎疾患の悪化の防止が大切です。必要に応じ輸液等の処置を講じます。小児に対する解熱剤は、Reye 症候群に関連するアスピリンと、脳症の死亡リスク増加との関連が疑われるジクロフェナクナトリウム、販売名ボルタレン®とメフェナム酸、販売名ポンタールは禁忌となり、アセトアミノフェン 10mg/kg の屯用が推奨されます。

おわりに

インフルエンザ診療のポイントは、患者の苦痛を軽減し、全身状態を保ち、基礎疾患の悪化や合併症を防ぐこと、感染拡大を防止することです。他のウイルス感染症にはないほどワクチン、治療薬、診断薬がそろっていますが、それぞれ利点と限界があり、多方面からマネジメントすることが必要だと思われます。