

B 疾患各論

7 インフルエンザ

Point

インフルエンザとは

- インフルエンザウイルスの感染により起きる急性熱性疾患で、急激に発病し、流行は爆発的で短期間に広範囲に蔓延し、高い罹患率を示す。
- 全身症状が強く肺炎、脳症などの合併症を起こして重症化することがあるので、かぜ症候群（普通感冒）とは区別して考える必要がある。

症状

- 飛沫感染、接触感染により伝播し、1～4日間（平均2日間）の潜伏期間の後に発熱（通常38℃以上の高熱）、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛・関節痛で発症し、咳嗽、咽頭痛、鼻汁などの上気道炎症状、消化器症状を伴う

検査・診断

- 流行状況の把握とイムノクロマト法による迅速診断キットを用いた迅速診断が有用である。

治療・予防

- ノイラミニダーゼ阻害薬のオセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬のバロキサビル マルボキシルの早期投与が有効である。
- 予防として、インフルエンザワクチンの毎年の接種が行われている。
- ノイラミニダーゼ阻害薬の曝露後予防投与により、発症を予防することができる。

Keywords▶ インフルエンザ、飛沫感染、接触感染、ノイラミニダーゼ阻害薬、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬、インフルエンザ HA ワクチン

1 インフルエンザとは¹⁻³⁾

インフルエンザ* (influenza) はインフルエンザウイルスの感染により起きる急性熱性疾患で、急激に発病し、流行は爆発的で短期間に広範囲に蔓延し、高い罹患率を示すのが特徴である。基本的にはウイルス性の気道感染症であるが、高熱を伴い、全身症状が強く、重症化して肺炎や脳症などを発症する場合もあることから、一般の「かぜ症候群」(普通感冒)とは分けて考えるべきである。和訳は「流行性感冒」である。

温帯地域より緯度の高い国々での流行は冬季にみられ、北半球では1～2月ごろ、南半球では7～8月ごろが流行のピークとなる。熱帯・亜熱帯地域では、雨季を中心として流行がみられる。国内では毎年11月下旬～12月上旬ごろに始まり、翌年の1～3月ごろに患者数が増加し、4～5月にかけて減少していくが、近年は夏季にも罹患者がみられるなど、冬季以外の季節にも発症の報告がある。

豆知識 インフルエンザ*の語源

イタリア語で「影響」を意味する「influenza (インフルエンツァ)」で、冬に流行し、春になると終息することから、当時の占星術師が星の動きや寒気の影響による病気であると考えて名づけたと伝えられている。

ヒトにインフルエンザを起こすインフルエンザウイルスには A・B・C 型があるが、季節性インフルエンザとして毎年流行しているのは A・B 型で、とくに A 型が大きな流行を起こす場合が多い。インフルエンザウイルス粒子の表面には赤血球凝集素 (hemagglutinin : HA) とノイラミニダーゼ (NA)* という糖タンパク質があり、これらが感染防御免疫の標的抗原となっている。このうち A 型では、HA には 16 種類、NA には 9 種類の抗原性の異なる亜型が存在し、これらのさまざまな組み合わせをもつウイルスが、ヒト以外にもブタやトリなどさまざまな宿主に広く分布している。とくに A 型インフルエンザウイルスはその抗原性が変異しやすく、常に小変異を続けながら、現在はインフルエンザ A (H3N2) 亜型と A (H1N1) pdm*09 亜型、および B 型の 3 種のインフルエンザウイルスが、世界中で共通した季節性インフルエンザの流行株となっている。

一方、時としてこの抗原性が大きく異なるインフルエンザウイルスが現れ、世界規模で大きな流行が起きる。これが新型インフルエンザ*であり、ひとたび発生すれば、市民の健康および社会生活や、医療体制、社会経済に大きな影響を与えることになる。季節性インフルエンザと新型インフルエンザの最も大きな違いは、季節性インフルエンザでは死亡者が高齢者に多いのに対し、新型インフルエンザでは基礎的な免疫がないため重症化しやすく、死亡者が小児から高齢者まで全年齢にわたってみられることである。今後、新型インフルエンザの原因として可能性が考えられているインフルエンザウイルスとしては、鳥インフルエンザ A (H5N1)、鳥インフルエンザ A (H7N9) などがあげられているが、いずれもヒトでの流行が起きるためには、ヒトに対する親和性が大きく高まる必要がある。

感染症法では、鳥インフルエンザ A (H5N1) および鳥インフルエンザ A (H7N9) は二類感染症として、それ以外の鳥インフルエンザは四類感染症として、医師は診断した場合直ちに届出を行わなければならない。また季節性インフルエンザは五類感染症 (定点把握疾患) に位置づけられており、指定届出機関 (インフルエンザ定点) の管理者は週単位で届出を行わなければならない。

2 症状¹⁻³⁾

インフルエンザウイルスの感染から 1~4 日間 (平均 2 日間) の潜伏期間の後に発症する。典型的な症状は発熱 (通常 38℃ 以上の高熱)、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛・関節痛と、2~3 日後に出現する咳嗽、咽頭痛、鼻汁などの上気道炎症状が主な症状で、嘔吐や下痢などの消化器症状を有する場合もある。普通感冒と比べて全身症状が強い。合併症を起こさなければ約 1 週間の経過で軽快する。

ウイルスは患者の上気道より排出され、咳やくしゃみに含まれるウイルスを吸い込むことによる「飛沫感染」、およびウイルスが付着した手で口や鼻に触れることによる「接触感染」により広がる。ウイルスの排出期間は症状が出現する前から発症後 7 日間程度であるが、免疫不全者ではより長期間持続することもある。



ノイラミニダーゼ (NA)*

neuraminidase. インフルエンザウイルスの増殖サイクルに必須の酵素で、細胞表面にあるシアル酸とウイルス膜表面タンパク質である赤血球凝集素との結合を破壊し、感染細胞内で増殖したウイルス粒子の遊離を促進する。

pdm*

pandemic : パンデミック。



豆知識

過去に流行した新型インフルエンザ*

1918~1920 年のスペインかぜ (インフルエンザ A (H1N1)), 1957~1958 年のアジアかぜ (インフルエンザ A (H2N2)), 1968~1969 年の香港かぜ (インフルエンザ A (H3N2/ Hong Kong)), 1978~1979 年のソ連かぜ (インフルエンザ A (H1N1/ USSR)), 2009~2010 年の新型インフルエンザ 2009H1N1 (インフルエンザ A (H1N1) pdm09) がある。いずれも世界中に流行が広がり、多くの市民がインフルエンザに対して免疫を獲得するにつれ、このような新型インフルエンザも、季節的な流行を繰り返すようになり、季節性インフルエンザとして位置づけられるようになる。最も最近になって経験された新型インフルエンザ A (H1N1) pdm09 についても、2011 年 4 月からは季節性インフルエンザとして取り扱われている。

Topics

新型コロナウイルスによる肺炎

2019年新型コロナウイルス（SARS-CoV-2 または 2019-nCoV）による感染症（COVID-19）では、発熱、鼻水や咳、喉の痛み、筋肉痛や倦怠感など、かぜ症候群のような症状が生じるが、無症状で経過する例もみられる。嗅覚・味覚障害が起きる場合もある。初期症状は1週間程度続き、多くは回復するが、一部で重症化し肺炎を発症する。インフルエンザのような全身症状（強い倦怠感）がみられる場合もあり、初期症状だけでは、かぜやインフルエンザとの鑑別は難しい。

肺炎が重篤化すると、急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）や敗血症性ショック、多臓器不全などが起こり、場合によっては死に至る。

最も感染性の強い期間は発症初期の3日間である。

合併症としては、肺炎、中耳炎、脳症、心筋炎、心嚢炎、副鼻腔炎、筋炎、ライ（Reye）症候群、ギラン・バレー（Guillain-Barré）症候群などがみられる。高齢者や、呼吸器、循環器、腎臓などの慢性疾患、糖尿病、がん化学療法による免疫能低下などの基礎疾患を有する患者、妊婦では、肺炎を併発して重症化するリスクが高いので注意が必要である。また突然に発症する急性脳症は小児に多く、けいれん・意識障害を伴い、死亡率も高い。

3 検査・診断¹⁻³⁾

特徴的な臨床症状、周囲での流行状況から臨床診断を行う。インフルエンザの流行状況については、国立感染症研究所感染症疫学センターや地方自治体が定期的に情報を Web 上で公開しているので、参考にするとよい。

インフルエンザウイルスの検出は咽頭・上咽頭ぬぐい液、鼻汁などの気道検体を用いて行う。細胞培養によるウイルス分離、RT-PCR*法を用いた遺伝子診断、イムクロマト法などを用いた迅速診断キットによるウイルス抗原の検出などがあるが、ウイルス分離や遺伝子診断は実験室内診断として行われるもので、国内の実臨床の場においては迅速診断キットを用いた診断法が頻用されている。迅速診断キットを用いたウイルス抗原の検出は、検出感度の問題から、ウイルス量が少ないと検出できない場合があるため、検査結果は臨床症状や地域の流行状況を考慮して総合的に解釈する必要がある。

補体結合試験（CF*試験）、赤血球凝集阻止試験（HI*試験）による血清診断も可能であるが、ワクチンの免疫原性の評価、疫学調査などに用いられるものの、臨床診断にはほとんど用いられていない。



RT-PCR*

reverse transcription-polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応。

CF*

complement fixation.

HI*

hemagglutination inhibition.

4 治療方針^{4,5)}

解熱薬などによる対症療法と抗インフルエンザウイルス薬による特異的治療が

表 1 インフルエンザ合併症のリスクの高い患者

- ・ 5 歳未満（とりわけ 2 歳未満）の幼児
- ・ 65 歳以上の高齢者
- ・ 慢性的、肺疾患（気管支喘息を含む）・心血管疾患・腎疾患・肝疾患・血液疾患・代謝性疾患（糖尿病を含む）・神経疾患（脳脊髄障害、末梢神経障害、筋障害、てんかん、脳卒中、精神遅滞、中等度以上の発達異常、筋萎縮、脊髄外傷を含む）を有する患者
- ・ 免疫抑制状態の患者（免疫抑制治療を受けているあるいは HIV 感染を含む）
- ・ 妊婦および出産後 2 週以内の産褥婦
- ・ アスピリンまたはサリチル酸を含む薬物治療を受け、ライ症候群のリスクのある 18 歳以下
- ・ BMI 40 以上の肥満者
- ・ ナーシングホーム等の長期療養施設入居者

（日本感染症学会，日本感染症学会提言—抗インフルエンザ薬の使用について，http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=37¹⁾より）

HIV：human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス），BMI：body mass index.

行われる。

インフルエンザは self-limited な疾患^{*}であり，対症療法のみで軽快することもしばしば認められるため，リスクをもたない若年者では，必ずしもすべての患者に抗インフルエンザウイルス薬を投与する必要はないとする考えもある。しかしながら，医療機関へのアクセスが容易で，迅速診断キットによる迅速診断法が普及している日本では，インフルエンザが確定あるいは疑われる患者に対して，抗インフルエンザウイルス薬が有効とされる発症後 48 時間以内に投与を開始して，症状の緩和を図る治療が従来から行われており，それが結果として，重症化や入院の必要性の抑制につながってきたと考えられている。早期治療による症状緩和，罹病期間の短縮は確認されており，早期治療が入院防止，下気道感染症合併防止に有効なことも報告されていることから，インフルエンザに対して早期診断と抗インフルエンザウイルス薬による早期治療を行うことは，患者の負担を軽減することにつながると考えられる。また，発症早期に重症化するかどうかの判断は困難であることから，合併症（重症化）リスクのない患者に対する抗インフルエンザウイルス薬の早期投与は，考慮されてよいと考える。

インフルエンザ罹患時に合併症のリスクの高い患者（表 1）に対しては，より積極的な抗インフルエンザウイルス薬の投与が推奨される。米国感染症学会（IDSA^{*}）も 2018 年 12 月に季節性インフルエンザの臨床ガイドラインを改訂し，抗インフルエンザウイルス薬投与を推奨している（表 2）。

抗インフルエンザウイルス薬には，アマンタジン，ノイラミニダーゼ阻害薬のオセルタミビル，ザナミビル，ラニナミビル，ペラミビル，RNA ポリメラーゼ阻害薬のファビピラビル，キャップ依存性エンドヌクレアーゼ（Cap-dependent endonuclease）阻害薬のバロキサビル マルボキシル（以下，バロキサビル）があり，これまでは主としてノイラミニダーゼ阻害薬が使用されてきた。2018 年 3 月に発売されたバロキサビルについては，使用経験が少なく，バロキサビル低



self-limited な疾患^{*}

特段の治療なしでも，時間の経過とともに自然治癒する疾患。

IDSA^{*}

Infectious Diseases Society of America.

表2 米国感染症学会 (IDSA) の抗インフルエンザウイルス薬投与に関する推奨

- 下記の患者については、インフルエンザが確定あるいは疑われたならば、ワクチン接種の有無に関わらず、可及的早期に抗ウイルス治療を開始する
 - ・ 入院までの期間に関わらず、インフルエンザで入院したすべての患者
 - ・ 罹病期間に関わらず、重症あるいは症状の進行する外来患者
 - ・ 慢性疾患及び免疫抑制患者を含む、インフルエンザの合併症のリスクが高い外来患者
 - ・ 2歳未満の小児および65歳以上の高齢者
 - ・ 妊婦および産後2週以内の患者
- 下記のインフルエンザの合併症のリスクのない患者については、インフルエンザが確定あるいは疑われたならば、ワクチン接種の有無に関わらず、抗ウイルス治療を検討してよい
 - ・ 発症後2日以内の外来患者
 - ・ インフルエンザの合併症のリスクの高い人、とりわけ重症の免疫抑制患者と家庭内で接触のある症状を呈した外来患者
 - ・ インフルエンザの合併症のリスクの高い人、とりわけ重症の免疫抑制患者を日常的にケアする医療従事者の患者

(日本感染症学会, 日本感染症学会提言—抗インフルエンザ薬の使用について. http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=37⁴⁾より)

感受性株の出現が認められることから、12歳未満の小児や免疫不全者に対する投与に関して、現段階では学会からの積極的な推奨は行われていない。

5 治療薬

抗インフルエンザウイルス薬 (表3)

現在用いられているものは、作用機序により①ノイラミニダーゼ阻害薬、②イオンチャンネル阻害薬、③RNAポリメラーゼ阻害薬、④キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬の4つに分類される。

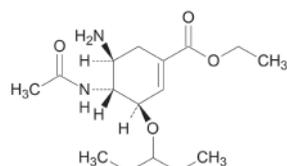
●ノイラミニダーゼ阻害薬

感染細胞内でつくられたインフルエンザ子孫ウイルスの粒子が、細胞膜を被って放出される際に必要なウイルスエンベロープ上のノイラミニダーゼ (NA) を阻害することでインフルエンザウイルス粒子を細胞内に閉じ込め、感染拡大を抑制する。インフルエンザウイルス A・B 型のいずれにも有効である。少なくとも発熱から2日間は異常行動に注意することが必要である。ペラミビル以外は予防投与も可能である。

オセルタミビル：プロドラッグであり、代謝されて活性体となり、抗ウイルス作用を示す。高度の腎機能障害患者への投与には注意を要する。1歳未満の患児 (低出生体重児、新生児、乳児) に対する安全性は確立していない。内服により消化器症状として下痢は減少するが、嘔吐・嘔気が増加する傾向にある。

ザナミビル：専用の吸入器を使用して吸入するため、小児に対しては本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与できる。低出生体重児、新生児、乳児または4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない。重症例や肺炎や気管支喘息の合併症では、吸入の効果は限定的で気管支攣縮を惹起する可能性が考

◆オセルタミビル



◆ザナミビル

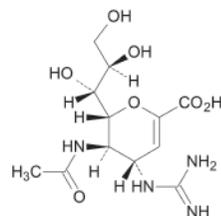


表3 抗インフルエンザウイルス薬

抗インフルエンザウイルス作用機序	一般名 (商品名)	剤形	適応	用法・用量
ノイラミニダーゼ阻害による子孫ウイルスの出芽抑制	オセルタミビルリン酸塩 (タミフル [®])	カプセル剤	治療	成人・体重 37.5 kg 以上の小児：1 回 75 mg, 1 日 2 回, 5 日間, 経口投与
			予防	成人・体重 37.5 kg 以上の小児：1 回 75 mg, 1 日 1 回, 7~10 日間 (小児は 10 日間), 経口投与
		ドライシロップ剤	治療	成人：1 回 75 mg, 1 日 2 回, 5 日間, 用時懸濁して経口投与 小児：1 回 2 mg/kg, 1 日 2 回, 5 日間, 用時懸濁して経口投与 (1 回最高用量は 75 mg)
			予防	成人：1 回 75 mg, 1 日 1 回, 7~10 日間, 用時懸濁して経口投与 小児：1 回 2 mg/kg, 1 日 1 回, 10 日間, 用時懸濁して経口投与 (1 回最高用量は 75 mg)
	ザナミビル水和物 (リレンザ)	吸入剤	治療	成人・小児：1 回 10 mg, 1 日 2 回, 5 日間, 専用の吸入器で吸入
			予防	成人・小児：1 回 10 mg, 1 日 1 回, 10 日間, 専用の吸入器で吸入
	ペラミビル水和物 (ラピアクタ [®])	注射剤 (点滴静注液)	治療 (予防への適応なし)	成人：1 回 300 mg, 15 分以上かけて単回点滴静注, 重症患者には単回 600 mg 上限, 連日反復投与可能 小児：1 日 1 回, 10 mg/kg, 15 分以上かけて点滴静注, 連日反復投与可能, 上限は 600 mg/回
	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 (イナビル [®])	吸入粉末剤	治療	成人・10 歳以上小児：1 回 40 mg, 1 日 1 回, 単回吸入 10 歳未満：1 回 20 mg, 1 日 1 回, 単回吸入
予防			成人・10 歳以上小児：1 回 40 mg, 1 日 1 回, 単回吸入, また, 1 回 20 mg, 1 日 1 回, 2 日間吸入 10 歳未満：1 回 20 mg, 1 日 1 回, 単回吸入	
吸入懸濁用		治療	160 mg を生理食塩水 2 mL で懸濁し, ネブライザーを用いて単回吸入	
イオンチャネル阻害による脱殻抑制	アマンタジン塩酸塩 (シンメトレル [®])	錠剤, 細粒	治療 (予防への適応なし)	成人：1 回 100 mg, 1 日 1~2 回分割経口投与, 症状・年齢に応じて適宜増減可 高齢者, 腎障害患者：1 日 100 mg 上限, 投与期間は可能な限り短期間とする 小児：医師の判断で投与
RNA ポリメラーゼ阻害によるゲノム複製抑制	ファビピラビル (アビガン [®])	錠剤	治療 (予防への適応なし)	成人：1 日目：1 回 1,600 mg, 1 日 2 回, 2~5 日目：1 回 600 mg, 1 日 2 回経口投与, 総投与期間は 5 日間, 適応は新型または再興型インフルエンザウイルス感染症 (ただし, 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ものに限る)
キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害によるウイルス mRNA 合成抑制	バロキサビルマルボキシル (ゾフルーザ [®])	錠剤, 顆粒剤	治療 (予防投与における有効性および安全性は確立していない)	成人および 12 歳以上小児：1 回主成分として 40 mg を単回経口投与 体重 80 kg 以上の場合：1 回 80 mg を単回経口投与 12 歳未満：体重 40 kg 以上の場合 1 回 40 mg, 体重 20 kg 以上 40 kg 未満の場合 1 回 20 mg, 体重 10 kg 以上 20 kg 未満の場合 1 回 1 錠 (10 mg) を単回経口投与

えられるため避けるべきである。耐性株の出現は非常に少ない。

ペラミビル：単回点滴静注により投与する。予防的投与は適応がない。外来患者に対して使用する場合は、他の経口や吸入の抗インフルエンザウイルス薬を十分考慮したうえで、静注治療が適応と医師が判断した場合に行われる。

ラニナミビル：プロドラッグであり、加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換され有効となる。単回吸入投与で有効である。乳製品に対して過敏症の既往

◆ペラミビル

