



インフルエンザ

尾田正仁[†] 森 伸晃

IRYO Vol. 75 No. 1 (89-93) 2021

【キーワード】 インフルエンザ, 迅速診断検査, PCR, ノイラミニダーゼ阻害薬, バロキサビル

はじめに

例年12月から1月にピークを迎えるといわれるインフルエンザであるが、2019年12月のCOVID-19の世界的な流行から2019年シーズンのインフルエンザは減少している。2020年も新型コロナウイルス感染症収束の兆しがなかなかみえない中で、南半球ではインフルエンザのピークが7-8月頃といわれているが2020年は極端に減少している¹⁾。本稿では主に成人における季節性インフルエンザについて述べていく。

インフルエンザの疫学

インフルエンザウイルスはオルトミクソウイルス科に属するRNAウイルスで、ウイルス内のタンパクによりA, B, Cの3つの型に分類される。A型はヘマグルチニンとノイラミニダーゼの抗原性の違いから複数の亜型に分類される。インフルエンザは温帯気候の地域では冬の間、熱帯地域では雨季の間に呼吸器疾患の季節的な発生に関連するウイルス感染症である。インフルエンザの季節的流行の理由ははっきりとはわかっていない。低湿度や低温などの

環境要因と悪天候時の登校や室内の混雑など、インフルエンザAおよびBウイルスの人から人への感染を容易にする社会的行動の組み合わせが関係していると考えられている。世界保健機関 (World Health Organization : WHO) によると、インフルエンザは毎年世界人口の25から30%が罹患し、300万人から500万人の重症患者と30万人から50万人の死亡者を出している²⁾。厚生労働省からの報告によると日本では年間1,000万人程度が罹患し、2,000人から3,000人の死亡者を出している。インフルエンザ後の肺炎などを含めると年間1万人前後が死亡している³⁾。

インフルエンザの症状

急性上気道炎、いわゆる風邪とインフルエンザの症状はどのように異なるだろうか。急性上気道炎の症状は一般的には鼻汁や咳嗽、咽頭痛の3つの上気道症状が同程度に出現することが多い。一方で、インフルエンザの症状は急性経過の高熱や頭痛、筋肉痛、倦怠感などの全身症状が目立ち、咳嗽や咽頭痛、鼻汁などの上気道症状をとまなう。全身性の症状が強いことがインフルエンザを急性上気道炎と鑑別す

国立病院機構東京医療センター 総合内科 †医師

著者連絡先：尾田正仁 国立病院機構東京医療センター 総合内科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

e-mail : oda.masahito.zc@mail.hosp.go.jp

(2020年12月4日受付, 2021年2月19日受理)

Influenza

Masahito Oda and Nobuaki Mori, NHO Tokyo Medical Center

(Received Dec.4, 2020, Accepted Feb.2021)

Key Words : influenza, rapid-diagnosis influenza virus kits, polymerase chain reaction test, Neuraminidase inhibitors, Baloxavir

表1 インフルエンザの合併症

呼吸器	肺炎（インフルエンザ肺炎、二次性細菌性肺炎）
呼吸器以外	筋炎、横紋筋融解症、心筋炎、心膜炎、Reye症候群、脳脊髄炎、Guillain-Barré症候群、髄膜炎、脳炎

る大きな特徴である。インフルエンザの発熱は通常38度から40度程度の高熱を呈する。合併症をとまわらないインフルエンザでは身体所見での異常所見はほとんどみられない⁴⁾。また、インフルエンザは1から4日（平均2日）の潜伏期間を経て発症する⁵⁾。感染力は発症後から5日くらいまではあり、感染のピークは発症2-4日目である⁶⁾。

インフルエンザの合併症にはさまざまなものがある（表1）が最も多いのは肺炎である⁷⁾。インフルエンザウイルスそのものによる肺炎もありうるが、二峰性の呼吸器症状の増悪時に疑うのは二次性の細菌性肺炎である。一般的な肺炎の原因微生物である肺炎球菌などに加えて黄色ブドウ球菌による肺炎に注意が必要となる⁸⁾。また、侵襲性肺アスペルギルス症は重症インフルエンザ感染症の合併症として近年注目されている⁹⁾。

● インフルエンザの診断

身体所見としてインフルエンザ濾胞（俗に「イクラサイン」とも呼ばれる）という咽頭後壁にできる濾胞が診断に有用との報告がある¹⁰⁾。

インフルエンザウイルスを証明するゴールドスタンダードはウイルス分離培養であるが、現在臨床的に使用できるのは抗原検査とPCR検査である。PCR検査については鼻腔咽頭拭い液を検体としたFilmarray[®]呼吸器パネルとしてインフルエンザウイルスのほかにアデノウイルスやRSウイルスなどウイルス17種、細菌3種を検出できる検査キットが保険適応となっている。インフルエンザの診断に最も一般的に使用されるのはインフルエンザ抗原の迅速診断検査である。この検査はウイルス分離培養やPCRと比較して感度が62%、特異度98%で、陽性尤度比は34.5、陰性尤度比は0.38であり、発症後1-4時間で陽性になり始める¹¹⁾。

ここで迅速診断検査の感度が70%、特異度が98%として、迅速診断検査がインフルエンザの診断にどれほど有用であるかを考えてみる。インフルエンザ

の流行期に検査前確率が50%であると見積もった場合に迅速検査が陽性であれば検査後確率は97.2%、陰性であれば23.4%となる。この場合は検査陽性であればほぼ間違いなくインフルエンザと診断して問題ないだろう。しかし、陰性でも4人に1人はインフルエンザの可能性がある。一方で流行期でなく検査前確率が1%と低い場合はどうなるだろうか。検査陽性であれば検査後確率は26.1%となるため、検査陽性であったとしても4人に1人しかインフルエンザに感染していないということになる。このように検査結果の解釈は検査前確率と関連しているため注意が必要である。

● インフルエンザの治療

インフルエンザは基本的には自然に軽快するウイルス感染症である。先に述べたとおり、日本ではインフルエンザ後の肺炎などを含めると年間1万人前後が死亡している。しかし、その70%程度は何らかの免疫不全や高齢者などリスクのある患者となっている。したがって、高リスクの患者（表2）では抗ウイルス薬などの使用が推奨される¹²⁾。

とくに既往のない健常な成人に対する抗ウイルス薬投与の必要性の有無に関して議論のあるところではあるが、厚生労働省からは投与を控える場合もあるという記載にとどまる¹³⁾。日本感染症学会からはインフルエンザ発症早期に重症化するかどうかの判断は困難であり、インフルエンザが確定あるいは疑われる患者について、発症後48時間以内に抗ウイルス薬の投与を開始して症状の緩和を試みることは、ノイラミニダーゼ阻害薬の適応に沿った治療であるとの提言がある¹⁴⁾。

アメリカ疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）では、インフルエンザの感染が疑われるまたは確認された患者で、入院（罹患期間にかかわらず）や重症・進行性の外来患者、上記の高リスク外来患者（罹患期間にかかわらず）に対してはインフルエンザワクチン

表2 インフルエンザ合併症の高リスク患者

インフルエンザ合併症の高リスク患者

- 5歳未満（とりわけ2歳未満）の幼児
- 65歳以上の高齢者
- 慢性の、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）
- 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

の摂取の有無にかかわらず、速やかに抗インフルエンザ薬での治療開始が推奨される¹⁵⁾。一方で、健康成人であり発症から48時間以上経過した場合やインフルエンザから回復している患者の場合には抗インフルエンザ薬の対象とはならない。



インフルエンザの治療薬は内服や吸入、点滴がある。それぞれの薬剤についてまとめたものが以下の表である（表3）。

オセルタミビル（タミフル[®]）は健康成人ではプラセボと比較して有症状期間を16.8時間短縮させ、入院や重篤な合併症は減らさなかった。ザナミビル（リレンザ[®]）は健康成人では有症状期間を0.6日短縮した¹⁶⁾。ラニナミビルはプラセボと比較し有症状

期間を短縮させないとの報告がある¹⁷⁾。ペラミビル（ラピアクタ[®]）は健康成人ではプラセボと比較して有症状期間を1日短縮させたとの報告がある¹⁸⁾。

2017年に承認された新薬であるバロキサビル（ゾフルーザ[®]）はこれまでの抗インフルエンザ薬がノイラミニダーゼ阻害薬であるのに対してエンドヌクレアーゼ活性阻害薬である。オセルタミビルと臨床効果は同等であることがわかっている¹⁹⁾。別の報告でもバロキサビル単回投与は高リスク外来患者におけるインフルエンザ症状の改善に対して、プラセボよりも優れた有効性を有し、オセルタミビルと同等の有効性を有していた。また、インフルエンザの合併症リスクが高い患者に対する早期治療を行うこと

表3 抗インフルエンザ薬

	実物の写真	剤形	作用機序	投与期間	副作用
オセルタミビル (タミフル [®])		内服	ノイラミニダーゼ阻害薬	5日	嘔気・嘔吐
バロキサビル (ゾフルーザ [®])		内服	エンドヌクレアーゼ活性阻害薬	1日	下痢
ザナミビル (リレンザ [®])		吸入	ノイラミニダーゼ阻害薬	5日	喘息や慢性肺疾患で気管支攣縮や呼吸機能の低下 血管迷走神経反射様の症状 乳製品アレルギー患者のアナフィラキシー
ラニナミビル (イナビル [®])		吸入	ノイラミニダーゼ阻害薬	1日	消化器症状
ペラミビル (ラピアクタ [®])		点滴	ノイラミニダーゼ阻害薬	1日*	下痢 Stevens-Johnson症候群 多形性紅斑

*ペラミビル（ラピアクタ）は適宜継続

表4 インフルエンザと新型コロナウイルスの比較

	インフルエンザ	新型コロナウイルス
感染経路	飛沫感染、接触感染	飛沫感染、接触感染 (空気感染や糞口感染も?)
感染しやすさ	それほどでもない	インフルエンザよりある
感染時期	症状出現後が多い	症状出現前48時間が多い
潜伏期	1-4日(平均2日)	2-14日(平均5日)
重症化リスク	65歳以上、2歳未満 免疫不全 妊婦(出産後2週間以内) 重度の肥満 慢性の肺、腎臓、肝臓、心疾患 長期療養施設入居者	高齢、男性、肥満、高血圧 慢性の肺、腎臓、肝臓、心疾患 2型糖尿病、癌 潜伏期間内での手術 長期療養施設入居者
主症状	発熱、悪寒、頭痛、筋痛、咳、 鼻汁、咽頭痛、疲労感	発熱、悪寒、頭痛、筋痛、咳、 呼吸困難感、疲労感、嗅覚異常
死亡率	0.1%程度	0.25-3.0%

で、臨床的な回復を早めるとともに合併症を軽減することが示唆された²⁰⁾。一方で、バロキサビルは高率でアミノ酸変異が生じることが判明しており、変異ウイルスは健康成人において罹患期間の延長とウイルス排泄の遷延化が認められたことから、少なくとも健康成人に対しては推奨・非推奨は決定していないのが現状である。

● ワクチン接種

高齢者および何らかの基礎疾患をもつ人は、死亡を含むインフルエンザ合併症のリスクが高くなっている。インフルエンザワクチン接種は、インフルエンザ感染のリスクを低下させるだけでなく、重症化のリスクも低下させるため非常に重要である²¹⁾。また、インフルエンザワクチンそのものにアレルギーがある場合などはワクチン接種ができないため、そういった人たちを守るための集団免疫という考え方も重要である。卵アレルギーのある場合にインフルエンザワクチンの接種可能かが問題になることがある。インフルエンザワクチンの問診票にも卵アレルギーの有無に関する記載がある。しかし、インフルエンザワクチンにおける卵由来成分は微量であるためワクチン接種には問題ないとされる²²⁾。

● インフルエンザと新型コロナウイルス

とくに2020-2021シーズンはインフルエンザ感染症だけでなく新型コロナウイルス感染症について、より多くの課題が出てくるとされる。インフルエンザと新型コロナウイルスは明らかな接触歴や特徴的な症状がなければ臨床的に両者を鑑別することは困難である。インフルエンザと新型コロナウイルスについて比較した表を以下にまとめた(表4)²³⁾。

● 最後に

主に成人における季節性インフルエンザについてまとめた。インフルエンザの特徴的な症状や経過を理解しつつ検査を活用していくことが重要であると考える。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Australian Influenza Surveillance Report website (www.health.gov.au/flureport)
- 2) Catharine IP, Sheena GS, Kanta S et al. Chasing Seasonal Influenza - The Need for a Universal Influenza Vaccine. N Engl J Med. 2018 ; 378 : 7-9.
- 3) <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/>

- influ/fludoco1920.pdf
- 4) Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017 ; **390** : 697-708.
 - 5) Justin L, Nicholas GR, Ron B et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009 ; **9** : 291-300.
 - 6) Klick B, Leung GM, Cowling BJ. Optimal design of studies of influenza transmission in households. I : case-ascertained studies. *Epidemiol Infect*. 2012 ; **140** : 106-14.
 - 7) Matthew JM, Rani A, Susan R et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2014 ; **58** : 214-24.
 - 8) Eili YK, Bradley M, Alisha G et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis *Influenza. Other Respir Viruses*. 2016 ; **10** : 394-403.
 - 9) Frederike W, Filippo B, Noémie S et al. Influenza-associated aspergillosis in critically-ill patients-a retrospective bicentric cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 ; **39** : 1915-23.
 - 10) 宮本昭彦, 渡辺重行. 咽頭の診察所見 (インフルエンザ濾胞) の意味と価値の考察. *日大医誌* 2013; **72** : 11-18.
 - 11) Chartrand C, Leeflang MM, Minion J et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 ; **156** : 500.
 - 12) Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011 ; **60** : 1 -24.
 - 13) <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/090217keikaku-06.pdf>
 - 14) http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/191024_teigen.pdf
 - 15) <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
 - 16) Jefferson T, Jones MA, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 ; **2014** : CD008965.
 - 17) Zumla A, Memish ZA, Maeurer M et al. Emerging novel and antimicrobial-resistant respiratory tract infections: new drug development and therapeutic options. *Lancet Infect Dis*. 2014 ; **14** : 1136-49.
 - 18) Shigeru K, Hiroshi K, Masashi M et al. Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 ; **54** : 4568-74.
 - 19) Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med*. 2018 ; **379** : 913-23.
 - 20) Michael GI, Simon P, Yuki Y et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2) : a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 ; **20** : 1204-14.
 - 21) Jesús C, Pere G, Angela D et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. *Clin Infect Dis*. 2013 ; **57** : 167-75.
 - 22) Anne DR, Kathryn S, François G et al. Safe vaccination of patients with egg allergy by using live attenuated influenza vaccine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 ; **3** : 138-9.
 - 23) Daniel AS, Amy CS, Sanjat K. Influenza in the COVID-19 Era. *JAMA*. 2020 ; **324** : 1342-3.