

臨床医のために

インフルエンザ (最近の話題)

倉根 修二

日本医科大学内科学第4教室

Recent Progress in Influenza Management

Shuji Kurane

Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

はじめに

インフルエンザシーズンに突入し、インターネットを介して日々刻々、全国の発生状況が把握できる。一昨年、昨年と小規模な流行に留まり、本稿執筆時点では今冬(2001~2002シーズン)も大流行の兆しはないものの、インフルエンザに対する関心は、数年前と比較にならないほど高まってきている。1997年の香港におけるトリ型インフルエンザ(H5N1)の人への感染事例や、1998~1999シーズンの流行における肺炎患者の急増は大きな社会的問題となった。

インフルエンザを契機に肺炎を併発したり基礎疾患の悪化により死亡者数が増加することは従来より観察されている。いわゆる“超過死亡”で、こうした視点から見れば、本邦ではもっぱら小児の疾患として捉えられてきたインフルエンザは、高齢者や基礎疾患を有する患者の予後にも重大な影響を及ぼす疾患であることが再認識される(図1)。こうした状況を反映し、遅まきながら本邦でも1999年4月施行の感染症新法において定点把握の必要な4類感染症に指定され、かつ定点医療施設数も従来の小児科施設のための3000施設に加え、内科2000施設が新たに加えられ観測網が整備されてきている。

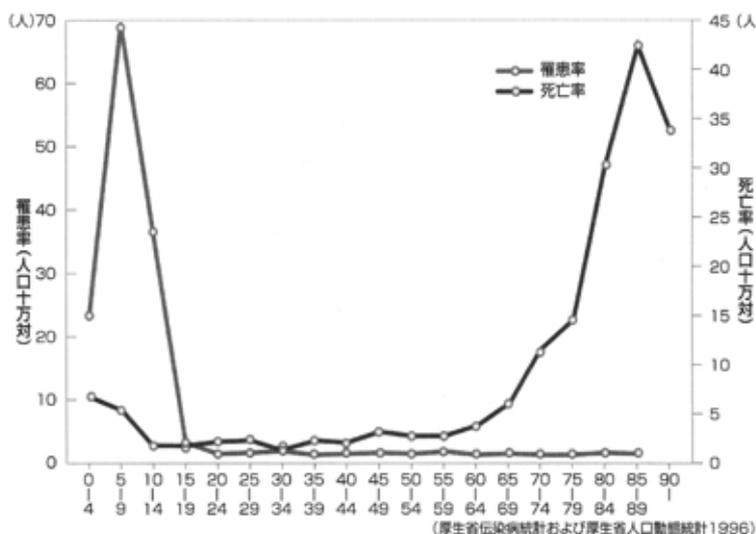
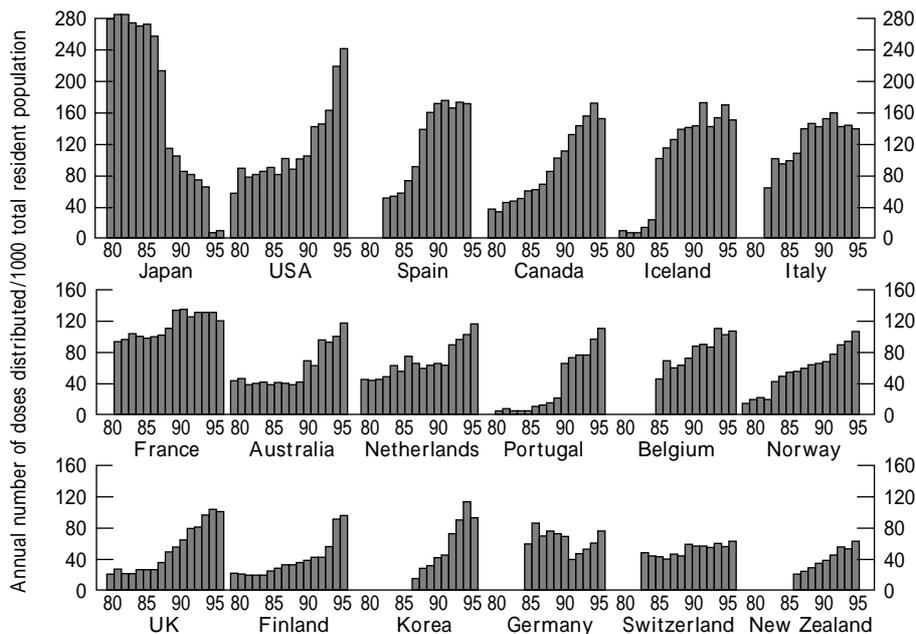


図1 インフルエンザの罹患率と死亡率

Correspondence to Shuji Kurane, Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan
 E-mail: skurane@nms.ac.jp
 Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)



文献4. より引用

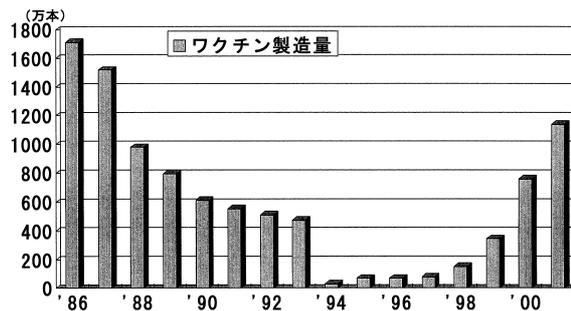
図2 ワクチン接種率の推移 (80 95)

本稿では、こうしたインフルエンザに関する最近の話題を紹介する。

ワクチンの有効性に関する検証

インフルエンザは他の呼吸器親和性のあるウイルスと異なり、上気道局所の症状のみならず、38～39度を超える急な発熱に加え、筋・関節痛、頭痛等の全身症状が強いことが特徴である。ウイルス感染により線毛上皮細胞は破壊され脱落し、局所の感染抵抗性は極度に低下する。高齢者や基礎疾患を有する患者、免疫機能が低下している場合には、感染抵抗性の更なる低下により、容易に細菌性気管支炎や肺炎、時に敗血症や髄膜炎を引き起こすことが知られている²。

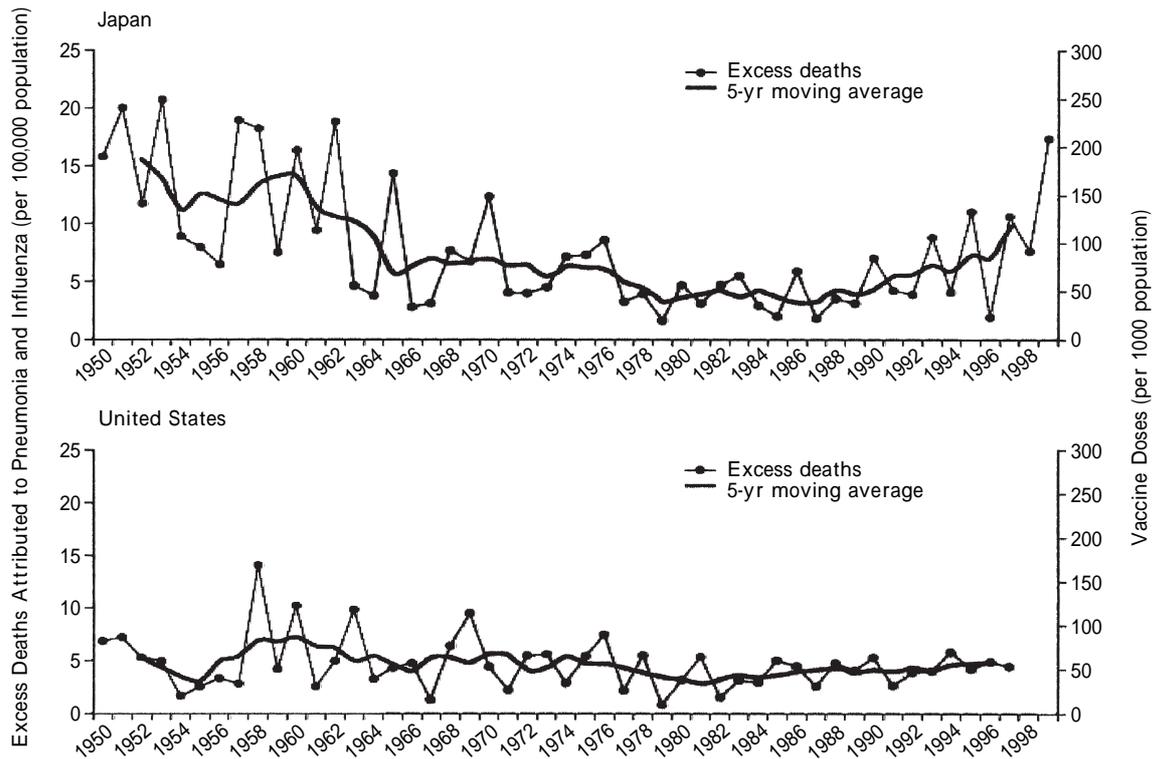
近年欧米諸国ではインフルエンザワクチンの有効性が高く評価されており、ワクチン接種により罹患率や重症化の低減、肺炎による死亡率の低下が認められるとして、高齢者や基礎疾患を有する患者を中心にその接種が勧められてきた³。一方我が国の状況とはいえば、1960年代から1985年までは世界に冠たるワクチン接種大国であった(図2)。当時すでに我が国ではインフルエンザは「国民全体の健康に脅威となる重大疾患」と認識されており、この疫病から社会を防衛するためには、学童を中心とした予防接種の普及が重要であるとされていた。則ちインフルエンザの流行は、抵抗力に乏しい小児を中心とした学校での集団感染を契機とし、その家庭を通じて社会全体の流行へと拡大するものと捉え、



1962年(昭和37年)学童を対象に集団接種を勧奨。
1976年(昭和51年)予防接種法に基づく接種開始。
1987年(昭和62年)保護者の同意が必要となる。
1994年(平成6年)予防接種法改正(任意接種となる)。

図3 日本におけるインフルエンザワクチン製造量と制度の変遷

この学童間での伝搬を阻止することこそが、最も効果的な対策であると考えられていたのである。今思えばまさに卓見であつといえようが、当時世界にも希なる壮大な実験を検証する疫学的手法や社会背景に乏しく、十分な有効性を示せないまま副作用に対する過大な危険性の指摘等により2度の予防接種法の改正を経て、我が国のインフルエンザに対するワクチン政策は崩壊したのである(図3)。こうした状況下での1998～1999シーズンにおける流行時の混乱は記憶に新しい。この流行により多数の死亡者が報告されているが、その多くが高齢者であり、ワクチンの重要性が



文献5. より引用

図4 ワクチン接種率と超過死亡との関連

再認識される契機となった。こうした事態を受けて2001年11月に改正された予防接種法ではインフルエンザは、従来の小児を対象としていた旧予防接種法の考え方から、個人の発病又はその重症化を防止することに比重を置いた二類疾病として位置づけられ、高齢者への接種を勧奨するなど、我が国のワクチン政策も急速に変化してきている。このように紆余曲折を経てきた我が国のインフルエンザ対策であるが、最近になり疫学的な解析から、過去数十年間にわたる学童への徹底したワクチン接種が、当初の目的通り、間接効果として高齢者を中心とした超過死亡の抑制に寄与していたとする報告(図4)も見られ、もはやインフルエンザワクチンの有効性は疑いの余地もないものといえる。

ワクチンの接種は11月～12月初旬までに高齢者、成人は1回、13歳以下の小児や、基礎疾患等のある患者では1～4週間程度の間隔を空けた2回が勧められる。

インフルエンザの診断と治療

従来 臨床の現場ではインフルエンザの診断は、症状や地域の流行状況からの臨床診断が中心であり、時間のかかる抗体検査やウイルスの分離による確定診断は

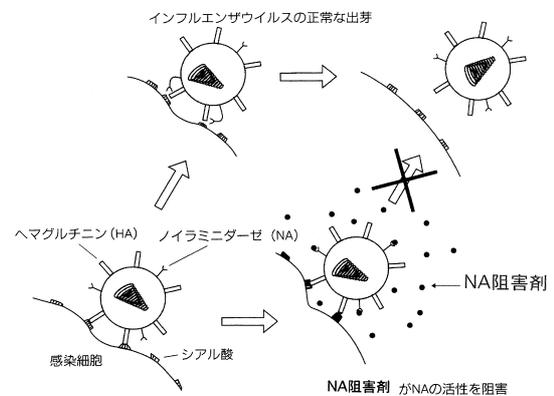


図5 ノイラミニダーゼ阻害剤の抗インフルエンザ活性機序

補足的に行われるのみであった。しかし、近年本邦でもベッドサイドで利用可能な迅速診断キットが発売され、検出感度・特異度は抗体検査やウイルス分離にやや劣るものの、重症化する前に診断を確定できるため患者に対する処置や処方、周囲への感染対策を行う上で有用である⁶。簡便さ故の乱用も懸念されるため適応を選んで行うことを徹底する必要がある。

一方、鎮痛解熱剤や鎮咳剤の投与など、対症療法が中心であったインフルエンザの治療に関してもここ数年大きな進歩が見られた。1999年秋にはA型インフル

エンザに有効な塩酸アマンタジン（シンメトレル）の保険適応が認められ、2001年2月にA、B両型インフルエンザウイルスに有効なノイラミニダーゼ阻害剤（ザナミビル、オセルタミビル）が認可されている。本薬剤は、そのウイルスの出芽に必須の酵素であるノイラミニダーゼの働きを阻害することによりその拡散および増殖を抑制する（殺ウイルス作用は無い）ため（図5）、ウイルスが感染後早期に（症状出現後36～48時間以内）に投与を開始する必要がある。インフルエンザウイルスの増殖は上気道粘膜に感染後3～4日でピークに達する。すなわちウイルスの増殖がピークに達する以前にノイラミニダーゼ阻害剤の投与を開始しなければ、この薬剤の効果を引き出すことはできない。発症後数日を経過して来院した患者に必要な治療はノイラミニダーゼ阻害剤の投与ではなく従通りの対症療法である。この意味から流行期にインフルエンザ様症状が出現した際には、速やかに医療機関を受診させ、感染ありと診断した場合は直ちに抗インフルエンザ薬の投与を開始することが、重症化の予防に重要であり、かつ細菌二次感染症の発症を低減することが期待される⁷。

細菌二次感染症（肺炎）への対応

通常インフルエンザに伴う細菌性肺炎や気管支炎は、インフルエンザ発症から4～5日以降、インフルエンザによる諸症状が改善し始める頃あるいはこれに引き続いて発症することが多い。健康成人の一時的な細菌感染に対しては、必ずしも抗生剤の投与を必要としない。しかし前述のごとく高齢者や基礎疾患を有する患者に細菌感染の兆候が出現した際には、速やかな抗菌薬の投与開始を考慮する必要がある。

インフルエンザによる二次細菌性肺炎の起炎菌としては、肺炎球菌・インフルエンザ桿菌・ブドウ球菌の他に、肺炎桿菌や緑膿菌も含まれる。

近年は耐性菌の増加が著しく、これを考慮した抗菌薬の選択が求められる。起炎菌が不明の場合、β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリンやニューキノロン系薬剤等の経口投与や、中等症以上では第2、3世代セフェム系あるいはカルバペム系薬剤、フルオロキノロン系薬剤の点滴静注が必要となる。患者の全身状態や基礎疾患を考慮した、迅速な対応が重要であるといえる。

一方、二次細菌性肺炎の予防として、肺炎球菌ワクチンの有効性が見直されてきている。前述のごとく、起炎菌として重要な肺炎球菌の抗菌薬に対する耐性化が問題となりつつあり⁸、一度耐性菌による肺炎を発症

表1 インフルエンザの世界的大流行（今世紀）

| | | |
|--------|-------|-----------------------------------|
| ・1918 | 1919年 | スペインかぜ（H1N1）：全世界で3千万人の死亡 |
| ・1957 | 1958年 | アジアかぜ（H2N2） |
| ・1968 | 1969年 | 香港かぜ（H3H2） |
| ・1977年 | | ソ連かぜ（H1N1）* 1957年以降に生まれた世代を中心に流行。 |

すれば重症化・難治化することは容易に想像される。こうした状況を背景に肺炎球菌感染症予防に対するワクチンの接種が注目されている。米国での取り組みは早く、その摂取率は飛び抜けて高い⁹。近年インフルエンザワクチンとの併用で患者の入院率および死亡率の減少に関し相加効果が認められる¹⁰など、本邦においても肺炎球菌ワクチンの有効性を見直すべき時に来ているといえる。

以上インフルエンザ対策をまとめると

- 1) 流行前のインフルエンザワクチンの接種
- 2) 感染（症状出現）初期の迅速診断
- 3) 診断確定後の速やかな抗インフルエンザ薬（ノイラミニダーゼ阻害剤あるいはアマンタジン）による治療。
- 4) 細菌の二次感染を的確に把握（推定）し、起炎菌を考慮した抗菌薬による早期の治療開始。を徹底することである。

おわりに

最近の数年間に予防・診断・治療の分野で大きな変革および進歩のあったインフルエンザ対策ではあるが、新型インフルエンザへの対策も重要なテーマである。20世紀の100年間に登場した新型インフルエンザウイルスにより人類は4回のパンデミック（世界的大流行）を経験し（表1）、その都度多くの犠牲者が報告されてきた。ソ連かぜ（H1N1）の登場から20数年を経過し、いつ次の新型ウイルスによるパンデミックが起きても不思議ではないといわれている。インフルエンザに対する今後の最重要課題は、近い将来必ず来るであろう新型ウイルスの人類への挑戦にたいする対策（ワクチン開発や、ノイラミニダーゼ阻害薬等の抗ウイルス薬の開発、備蓄など）の確立であるといえる。

文 献

1. 進藤奈邦子, 谷口清州, 岡部信彦, 他: インフルエンザ流行に伴う超過死亡について. IASR 2000; 21: 265-267.
2. Scheiblaue: Interaction between bacteria and Influenza A virus in the development of influenza pneumonia. J Infect Dis 1992; 66: 783.
3. CDC: Prevention and Control of Influenza. MMWR 2001; 50: RR 4.
4. Fedson DS, Hirota Y, Shin HK, et al: Influenza vaccination in 22 developed countries: an update to 1995. Vaccine 1997; 15: 1506-1511.
5. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al: The Japanese Experience with Vaccinating Schoolchildren against Influenza. NEJM 2001; 344: 889-896.
6. 三田村敬子: インフルエンザ迅速診断の有用性. 臨床と研究 2000; 77: 2239-2244.
7. Kaiser O, Keene ON, Hammond JMJ, et al: Impact of Zanamivir on Antibiotic Use for Respiratory Events Following Acute Influenza in Adolescents and Adults. Int Med 2000; 160: 3234-3239.
8. RS Wilbur: Multidrug-resistant streptococcus pneumonia. N Engl J Med 2001; 344: 1330-1330.
9. Fedson DS.: Pneumococcal vaccination in the United States and 20 other developed countries, 1981-1996. Clin Infect Dis 1998; 26: 1117-1123.
10. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al: Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. Lancet 2001; 357: 1008-1011.

(受付: 2002年2月13日)

(受理: 2002年3月1日)

トピックス・用語解説

IPMT (Intraductal papillary-mucinous tumor)

粘液を産生する膵腫瘍は嚢胞腺腫・腺癌 (mucinous cystic tumor: MCT) とされてきた。一方、膵管内粘液貯留、主膵管のびまん性拡張、乳頭口開大を伴う膵癌が粘液産生膵癌と報告されたが、現在では膵癌取り扱い規約で膵管内乳頭腫瘍 (IPMT) のなかに含まれ、MCT とは異なった疾患と考えられている。

IPMT は膵腫瘍の中では比較的稀であり、悪性であっても通常型の浸潤性膵管癌に比べ、切除可能で予後がよい。治療方針としては、腫瘍径 30 mm 未満で壁在結節を認めない分枝型腫瘍は腺種である可能性が高く、リンパ節郭清を省略した十二指腸温存膵頭切除、膵分節切除など縮小手術が可能である。腫瘍の浸潤やリンパ節転移の有無など超音波検査などによる術中検索が不可欠である。通常の IPMT では幽門輪温存膵頭十二指腸切除が行われ、腺癌が疑われる場合でも広範なリンパ節郭清を必要としない。しかし、広範な膵管内進展を示す例では膵全摘が必要である。

(外科学第1教室 木山輝郎, 徳永 昭, 田尻 孝)