

## 8. インフルエンザ —最近の臨床の進歩—

菅谷 憲夫

日本では、学童集団接種は無意味であったという意見が流布し、集団接種を中止したことは当然のように考えられてきた。しかし、学童集団接種が実施されていた1970年代、1980年代のインフルエンザによる死亡者数（超過死亡）を調査してみると、1990年代に比べて大幅に低く、学童集団接種による集団免疫により、高齢者の死亡が大幅に抑えられていたことが明らかとなった。最近の数年間で、日本のインフルエンザの診断と治療は急速に進歩して、世界のトップとなった。インフルエンザは、臨床的にインフルエンザ様疾患として、抗生剤、解熱剤等を投与する時代は終わり、迅速診断を実施しその結果に基づいてノイラミニダーゼ阻害剤で治療するという先進的なインフルエンザ診療が、世界に先駆けて日本において確立しつつある。インフルエンザ脳症と報告されている症例の一部は、インフルエンザウイルスとHHV-6またはHHV-7の重感染が関連している可能性が報告された。

### はじめに

インフルエンザといえば学級閉鎖、休校が、冬季の話題となってきたが、1994年の学童集団接種の中止以降、高齢者施設でのインフルエンザの流行や死亡の多発が報道されるようになった。1997年には香港でH5N1インフルエンザが出現し、30%以上の高い死亡率が報告され、新型インフルエンザが流行すれば、日本でも多数の死亡者がでる可能性が厚生省の検討会で明らかにされた。さらに1999年初頭のシドニーインフルエンザ流行では、各地で救急車の記録的な出動回数、レスピレーター不足などが話題となり、日本国民もインフルエンザが、単なる感冒ではなく生命に関わる疾患であることを認識するようになった。以上のような経緯から、高齢者のインフルエンザワクチン一部公費

負担による接種が2001年の秋から開始された。一方、脳炎脳症の多発から、乳幼児のインフルエンザ予防対策も急務となっている。

最近の数年間で、日本のインフルエンザの診断治療は急速に進歩して、世界のトップになった。まさに「インフルエンザ診療の革命」である。インフルエンザ迅速診断は、日本の病院やクリニックの冬のルーチン検査となった。インフルエンザ迅速診断は、単に診断目的に有用だったのではなく、医師のインフルエンザの認識を完全に改めた点に真の意義があった。迅速診断の普及に伴い、日本の医師にとって、インフルエンザは「かぜ」から、「インフルエンザウイルス感染症」に変貌した。インフルエンザにより多数の人が入院したり死亡していることを医師は実感し、これが急速な抗ウイルス剤の普及、ワクチン接種率の上昇につながった。

インフルエンザは、臨床的にインフルエンザ様疾患として、単に抗生剤、解熱剤等を投与する時代は終わり、外来やベッドサイドで迅速診断を実施し、抗ウイルス剤で治療する疾患となった。日本では昨年からはノイラミニダーゼ阻害剤がインフルエンザの治療に認可されたが、臨床医の関心は高く、すでに世界で最も多く使用される国となった。その結果、迅速診断を実施しノイラミニダーゼ阻害剤で治

日本鋼管病院小児科, 現 けいゆう病院小児科 (〒220-8521 横浜市西区みなとみらい3-7-3)

A revolutionary change in the diagnosis and treatment of influenza

Norio Sugaya, MD

Department of Pediatrics, Keiyu Hospital

3-7-3 Minatomirai, Nishi-ku, Yokohama, Kanagawa 220-8521

TEL: 045-221-8181 FAX: 045-681-9665

## 死亡数（インフルエンザと肺炎）

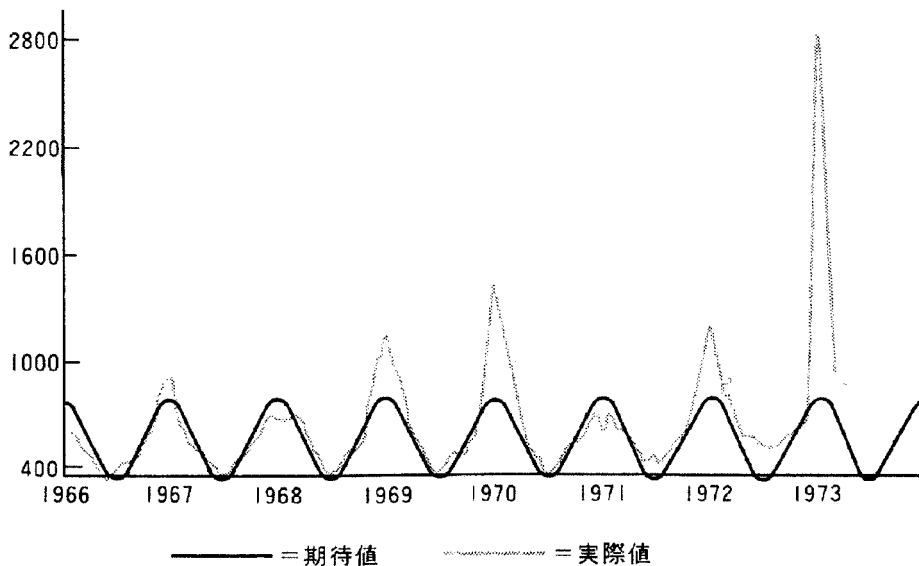


図1 超過死亡

療するという先進的なインフルエンザ診療が、世界に先駆けて日本において確立しつつある。

### I. インフルエンザワクチン

日本では1994年に学童のインフルエンザワクチン集団接種を中止し、一時、インフルエンザワクチン接種は、ほとんど行われなくなり、その結果、日本の社会、特に高齢者とハイリスク患者は、インフルエンザに対して無防備状態となった<sup>1)</sup>。まさにその時点で、日本以外のすべての先進諸国では、高齢者、ハイリスク患者のインフルエンザワクチン接種を推進し、接種率が急上昇していた事実がある。2001年秋に改正予防接種法が国会を通過して、学童の集団接種中止から7年を経過して、高齢者の一部公費負担によるインフルエンザワクチン接種が開始された。

#### 1. 超過死亡

日本では従来、学童のインフルエンザ罹患数がインフルエンザ流行の指標として広く用いられてきた。学童の罹患者が100万人をこえると大規模な流行、50万人以下だと小規模な流行というわけである。一方、欧米ではインフルエンザ流行の指標として超過死亡が用いられ、米国では毎年1万人から4万人のインフルエンザによる死亡者、つまり超過死亡が発生している。超過死亡は、日本では馴染みのない概念と思われるので以下に紹介する。

毎月の死亡統計から（日本では厚生労働省の人口動態統計）、インフルエンザと肺炎を合計した死亡数を求め、それを月毎にプロットしていくと、図1のように、夏には少なく、冬になると増加して山を作り、サインカーブのよう

な季節性のある形をとる。これが期待値であるが、インフルエンザの流行が無い年でも、冬季にはRSウイルスなど様々なウイルスが流行し、寒さや乾燥した環境により細菌等に対する呼吸器系の防衛機能が低下するので肺炎の死亡者が増加する。しかし、インフルエンザが流行すると、予測された曲線からはずれて高いピークが見られる（実際値）。この実際値と期待値の差が超過死亡であり、インフルエンザの流行により生じることがわかっている。超過死亡はインフルエンザ流行の大きさの指標として使われ、米国ではこれが毎年1-4万人に達するわけである。

肺炎またはインフルエンザという病名の入院患者数も同様に調査すると、米国ではインフルエンザが流行した年は、10万人から20万人の超過入院があるという。超過死亡と超過入院の大部分は、高齢者と基礎疾患を持つハイリスク患者で占められる。この超過死亡と超過入院を抑制するために、欧米では、高齢者とハイリスク患者を対象に、インフルエンザワクチン接種を積極的に勧奨してきた。

インフルエンザの流行があると、インフルエンザと肺炎という呼吸器感染症以外にも、循環器疾患、脳血管障害、糖尿病などにも超過死亡をもたらすことが知られている。そのため、これらを含んだ全ての原因による死亡者数を検討したほうが、インフルエンザ流行のインパクトを正確に鋭敏に反映すると考えられる。また全ての原因による死亡者数を検討した方が、死亡統計方法の基準の変更にも影響されない利点がある。日本の国民総死亡数から検討した超過死亡（全ての原因による死亡）は、国立感染症研究所の進藤らによれば、1990年は6359人、1993年は9540人、1995年は2万2446人、1997年は1万4431人、さらに1999年は3

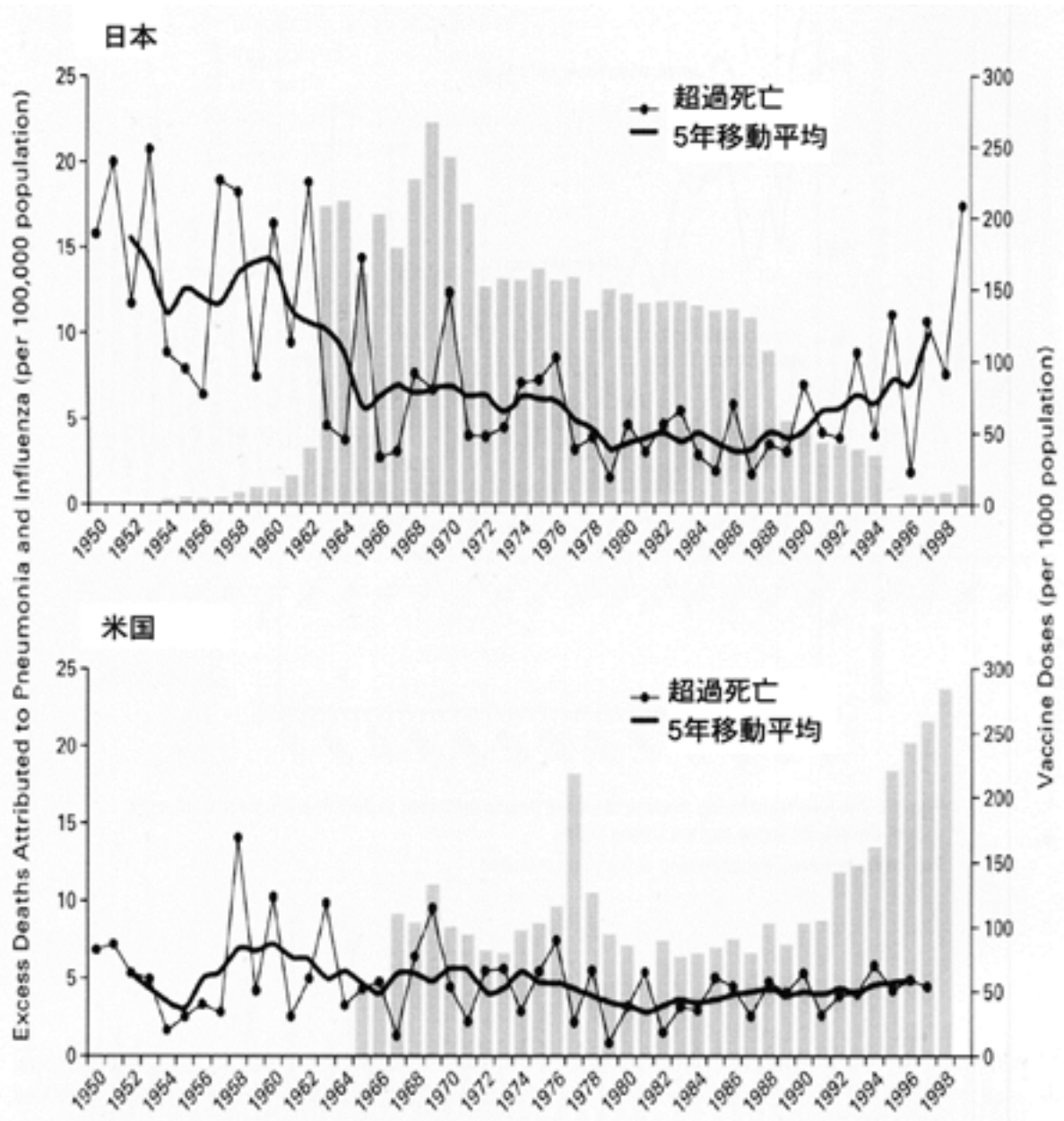


図2 日米での50年間の肺炎とインフルエンザの超過死亡。

5年移動平均も示した。日米両国でのインフルエンザワクチン生産量は棒グラフで示した。日本では、学童の集団接種が開始されてから超過死亡が大幅に減少したが、1980年代後半にワクチン接種率が低下するにつれ、再び超過死亡が増え始めて、特に1994年に集団接種を中止してから、著明に増加している。

Ref. No. 4

Reichert TA, et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 889-96より (一部改変)

万2758人と報告されている<sup>2)</sup>。毎年、冬になると、日本でも老人ホームなどの高齢者施設でのインフルエンザの被害が、数百人あるいは千人規模で報道されるが、その数字は氷山の一角にすぎないことがわかる。

## 2. 学童集団接種の再評価

欧米でのインフルエンザ対策は、超過死亡をおこす高齢者とハイリスク患者集団におけるインフルエンザワクチン

接種に注がれている。しかし、日本では1960年代から約30年間にわたり、学童へのワクチン集団接種に基づいたインフルエンザ対策が実施されていた<sup>3)</sup>。学童がインフルエンザに罹患し、それを学校に持ち込むと学校でインフルエンザが流行し、罹患した学童が再び家庭に持ち込む。結果として、学校がインフルエンザ流行の増幅の場になるという観察結果に基づいた方策であった。学校の流行を抑えることにより、社会全体のインフルエンザのインパクトを減ら



図3 弱毒生インフルエンザワクチン FluMist (日本ワイズレダリー社提供)

す、つまり間接的に高齢者、ハイリスク群を守ろうとしたユニークなインフルエンザ対策であった。

しかし、学童集団接種を実施しても、毎年、学級閉鎖、休校が繰り返し起こり、流行を抑える効果はないと批判され1994年に中止となった。さらには、インフルエンザワクチン自体の効果も疑問視される有様であった。当時は、インフルエンザは学童の単なる感冒であり、ワクチンで予防する必要性すらないという意見も聞かれた。マスコミを中心に、インフルエンザの副作用が大きく取り上げられたことも学童集団接種の中止に影響した。

現在では、学童集団接種は無意味であった、失敗であったという意見が流布し、集団接種を中止したことは当然のように考えられている。しかし、学童集団接種が実施されていた1970年代、1980年代の日本のインフルエンザによる超過死亡を調査してみると、1990年代に比べて大幅に低く、1994年の集団接種の中止以降、インフルエンザの死亡者が急増していることが、日米の共同研究により明らかにされた<sup>4)</sup>。日本の超過死亡は、学童に対するインフルエンザワクチン接種の開始に伴って、それまで米国の3-4倍であった死亡率が、米国と同程度にまで低下した(図2)。日本の学童への予防接種は、1年間に約37,000-49,000人の死亡を防止したことが明かとなった。日本は人口密度の高さなどが原因となっているのか、インフルエンザのインパクトが米国に比べてかなり大きいことがわかる。1970年代から1980年代にかけては、日本の超過死亡は米国と同レベルまで低下した。ところが、学童の接種率が低下しはじめた1980年代の後半から、再び超過死亡が増加傾向とな

り、1994年の学童集団接種中止以降、日本の超過死亡は急上昇した。

死亡例のほとんどは高齢者と考えられ、学童集団接種により、高齢者の死亡、入院が大幅に抑えられていたことになる。以前は、冬季になると、学級閉鎖、休校の多発が冬の風物詩のように報道されたが、最近では、高齢者施設でのインフルエンザ被害が大きく報道されるようになった。日本でもインフルエンザの重要性が認識されつつあるが、それは、学童集団接種を中止したために、インフルエンザによる高齢者を中心とした死亡、入院が表面化してきたのが原因である。

当然の事ながら、学童集団接種は高齢者以上に、学童の弟、妹である、乳幼児のインフルエンザを抑える効果があったと考えられる。インフルエンザが、乳幼児の冬季の入院原因となることは、現在では日本の小児科医の常識であるが、そのことが指摘されたのは1990年代に入ってからで、実は最近のことである<sup>5,6)</sup>。さらに、因果関係は明らかではないが、インフルエンザ脳炎脳症が報告されはじめたのも1990年前後からで、特に各地での多発が問題となったのは学童集団接種の中止以降である。

### 3. 弱毒生インフルエンザワクチン

低温での発育に馴化させたインフルエンザウイルスと、流行株を混合して培養すると、遺伝的再集合により、ウイルス表面の赤血球凝集素とノイラミニダーゼの抗原性は流行株に由来するウイルスが出現する。このウイルスを鼻から噴霧すると、鼻腔内での限局した感染を起こし、上気道

の局所免疫と、血中の HI 抗体の上昇が得られる (図 3)。生ワクチンウイルスは、抗体を保有していない乳幼児で最も増殖しやすい。インフルエンザの感染歴がない乳幼児では、生ワクチンの有用性は高いと考えられる。注射ではなく、鼻からの噴霧により接種できることも大きなメリットである。米国の治験では、健康な幼児で、A 香港型で 95%、B 型で 91% と高い有効率が報告されている<sup>7)</sup>。低年齢の小児では不活化ワクチンの有効性に限界があるので、生ワクチンへの期待は大きい。米国で小児と成人を対象に認可申請中である。

## II. 迅速診断

迅速診断キットは、臨床現場でのインフルエンザの診断には最適の方法である。抗インフルエンザ薬の選択や、施設内流行に対する対応などのためには、正確な早期診断が必要であり、臨床診断を補助する迅速診断キットのニーズは高い。A 型インフルエンザのみを検出するキット<sup>8)</sup>、A 型と B 型の区別はできないが、両方のインフルエンザを同時に検出するキット<sup>9-12)</sup>、あるいは、A 型と B 型を鑑別診断可能なキットが使用されている<sup>13)</sup>。各キットとも、特別な機器を必要とせず、目視判定で 30 分以内に検査できる。ウイルス分離と異なる点は、感染性の有無にかかわらず、一定量以上のウイルス量があって初めて検出できることである。検査法としては、抗原抗体反応を利用した免疫法と、ノイラミニダーゼを検出する方法があり、免疫法では、従来の酵素免疫法 (EIA) に加えて、より簡便なイムノクロマト法によるキットも発売された。

検体としては、咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液、鼻腔吸引液、鼻腔洗浄液など上気道からの検体や、気管内吸引液など下気道からの検体を用いる。免疫法では、咽頭より鼻腔からの検体を用いたほうが検出率が高い。検出率は、検体採取手技や発病からの日数によっても左右される。通常、発症後 4-5 日で陰性化するが、低年齢の小児では、7 日以上陽性が続くこともある。陽性であればインフルエンザの診断はほぼ確実であるが、陰性でもインフルエンザの可能性は否定できないので、総合的に判断することが重要である。

## III. ノイラミニダーゼ阻害剤

ノイラミニダーゼ阻害剤 (neuraminidase inhibitor) は、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性を特異的に抑制する。ノイラミニダーゼは、1) 感染細胞からのウイルスの遊離、2) 細胞から遊離したウイルスの凝集の防止等の作用がある。ノイラミニダーゼ阻害剤は、活性化部位に付着してノイラミニダーゼの活性化を阻害する。したがって、気道の細胞内部で増殖したインフルエンザウイルスは、細胞の周辺で不活化されて周囲の細胞への感染拡大が阻害される。

ノイラミニダーゼ阻害剤の利点は、アマンタジンと比べて、1) A 型、B 型、両方のインフルエンザに有効で、2) 耐性ウイルスの出現頻度が低く、耐性ウイルスは感染性が弱く、3) 副作用もほとんどないという 3 点である。現在は 2 種類のノイラミニダーゼ阻害剤が使用されている。

### 1. zanamivir (商品名リレンザ)

吸入で使用するノイラミニダーゼ阻害剤である。治療薬として、日本でも 15 歳以上を対象に承認された。小児でも吸入は容易で、米国では昨年から、7 歳以上の小児にも適応が拡大された。国内でも小児の治験が終了した。

治療では、吸入器を用いて、1 回 2 吸入 (計 10mg)、1 日 2 回、5 日間、口から気道に吸入する。小児も成人も用法、用量は同じである。

zanamivir 投与により、インフルエンザの主要症状が 1 日以上短縮する<sup>14)</sup>。予防効果は、健康成人を対象とした報告で、1 日 1 回吸入で、発熱防止でみると 84% の有効率が報告されている<sup>15)</sup>。

副作用として、zanamivir の吸入により、喘息や慢性閉塞性肺疾患患者では気道の攣縮を誘発する可能性がある。zanamivir の優れた点は、耐性ウイルスの発生がないことである<sup>16)</sup>。

### 2. oseltamivir (商品名タミフル)

内服で使用するノイラミニダーゼ阻害剤である。治療では、1 カプセル (75mg) を 1 日 2 回、5 日間内服する。1 歳以上を対象に、小児用のドライシロップ剤もある (1 回 2 mg/kg、1 日 2 回、5 日間)<sup>17)</sup>。

oseltamivir の内服により、インフルエンザの主要症状が 1 日以上短縮する<sup>14)</sup>。予防効果は、健康成人を対象とした研究では、oseltamivir 75mg、1 日 1 回内服で、症状でみると有効率は 74% で、ウイルス分離で証明された症例でみると、有効率は 87% であった<sup>18)</sup>。米国と香港では予防投与が認められている。

副作用として、悪心、嘔吐、下痢がみられるが程度は軽い。oseltamivir の問題点としては、耐性ウイルスが比較的高率にみられることで、小児では 8%、成人で 1% 前後とされている<sup>17)</sup>。耐性ウイルスが周囲に感染したという報告はない。

## IV. インフルエンザ脳症と HHV-6, HHV-7

インフルエンザ脳症の pathogenesis は現在も不明である。当初は、髄液中にインフルエンザウイルスが PCR で証明されたという報告が多く、インフルエンザ脳症の診断根拠とも考えられてきた。しかし最近では、髄液中のウイルス分離や PCR は陰性であり、髄液中あるいは脳内にインフルエンザウイルスは存在しないと考えられている。現時点では、インフルエンザ感染により誘導される、サイト

カインが脳症の発症に関係しているのではないかという報告が多い<sup>19)</sup>。ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸等の解熱剤は重症化の要因の可能性はあるが、直接的に発症とは関係はないと考えられている。

今までに検討されていない脳症の原因として他のウイルスとの混合感染がある。インフルエンザ脳症においてインフルエンザウイルスが気道に感染しているのは事実であるが、同時に別の neurotropic なウイルスが中枢神経系に混合感染を生じている可能性は検討されてこなかった。最近、筆者らは、インフルエンザ脳症あるいはインフルエンザによる熱性痙攣患者の髄液中に、HHV-6、HHV-7のDNAが陽性な症例を見いだした<sup>20)</sup>。そのため、今までにインフルエンザ脳症と報告されている症例の一部には、インフルエンザウイルスとHHV-6またはHHV-7の重感染、あるいはインフルエンザ感染により潜伏していたHHV-6、HHV-7のreactivationにより脳症を起こしていた可能性もあることを報告した。

実際、HHV-6脳症にはインフルエンザ脳症との類似点が多い。例えば、インフルエンザ脳症は欧米での報告は少なく多発はないが、HHV-6脳症もまた日本での報告が圧倒的に多い。年齢層もHHV-6脳症はインフルエンザ脳症と同様に乳幼児に多発する。病的には、HHV-6脳症もインフルエンザ脳症も炎症所見に乏しく血管病変が主体である。どちらもCTやMRIで特徴的な壊死性脳症を呈することが報告されている。さらに、HHV-6はインフルエンザ脳症で推測されているようにサイトカインを上昇させ血管内皮細胞に感染することが知られている。

#### おわりに

日本では、今後、ノイラミニダーゼ阻害剤が広く使用されることになる。しかし、インフルエンザ対策の基本は、ワクチン接種であることを強調しておきたい。例えば、ノイラミニダーゼ阻害剤のハイリスク患者での治療予防効果は明らかではない。さらに重要な点は、もしもワクチン接種が十分に実施されないならば、毎年、多数のインフルエンザ患者が病院、診療所に押し寄せることになる。その患者群を抗ウイルス剤で治療しようとするれば、コストは莫大となり、抗ウイルス剤無効例や、治療が十分にしか受けられず重症化した例が多数出てくることになる。

抗ウイルス剤は、新型インフルエンザの出現直後には、唯一の予防手段となる。香港のH5N1インフルエンザの高い死亡率が世界に衝撃を与え、抗ウイルス剤の必要性が改めて認識された。新型インフルエンザには、アマンタジンも有効ではあるが、副作用と耐性の点から考えると、アマンタジンを広く使用することは実際的ではなく、ノイラミニダーゼ阻害剤の役割が重要となる。したがって、新型インフルエンザ対策としても、日本政府がzanamivirとoseltamivirを認可したことは大きな進展である。

#### 参考文献

- 1) 菅谷憲夫. インフルエンザ対策, ワクチンとアマンタジン. 日医報 1999; **3900**: 37-43.
- 2) 進藤奈邦子. 日本での超過死亡. インフルエンザ 2001; **2** (3): 215-222.
- 3) 菅谷憲夫. インフルエンザ予防接種の問題点. 学校保健研究 1993; **35** (11): 537-542.
- 4) Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med 2001; **344** (12): 889-896.
- 5) 菅谷憲夫, 葦沢真理, 三田村敬子, 他. 小児科入院患者からみたインフルエンザウイルスの流行. 日児誌 1992; **96** (6): 1489-1494.
- 6) Sugaya N, Nerome K, Ishida M, et al. Impact of influenza virus infection as a cause of pediatric hospitalization. J Infect Dis 1992; **165** (2): 373-375.
- 7) Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. N Engl J Med 1998; **338** (20): 1405-1412.
- 8) 三田村敬子, 菅谷憲夫, 葦沢真理, 高橋浩治, 清水英明, 平位芳江. 小児科入院患者から見たA香港型インフルエンザの流行と迅速診断. 感染症誌 1998; **72** (9): 119-124.
- 9) 三田村敬子, 菅谷憲夫, 清水英明, 他. Optical immunoassayによるA, B型インフルエンザウイルス迅速診断キットの臨床的検討. 感染症誌 1999; **73** (10): 1069-1073.
- 10) 山崎雅彦, 木村和弘, 渡辺寿美, 他. 鼻咽頭吸引液を検体としたOptical Immunoassay法によるインフルエンザ迅速診断. 感染症誌 1999; **73** (10): 1064-1068.
- 11) 三田村敬子, 山崎雅彦, 菅谷憲夫, 他. ノイラミニダーゼ活性を利用したA, B型インフルエンザウイルス迅速診断キットの臨床的検討. 感染症誌 2000; **74** (1): 12-16.
- 12) 山崎雅彦, 三田村敬子, 木村和弘, 他. イムノクロマトグラフィー法によるインフルエンザ迅速診断キットの臨床的検討. 感染症誌 2001; **75** (12): 1047-1053.
- 13) 山崎雅彦, 木村和弘, 三田村敬子, 他. インフルエンザウイルスA, B型を区別して検出可能な迅速診断キットの臨床的検討. 感染症誌 2000; **74** (12): 1032-1037.
- 14) Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors. Drugs 1998; **56** (4): 537-553.
- 15) Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the Prevention of Influenza Among Healthy Adults. JAMA 1999; **282**: 31-35.
- 16) Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J 2000; **19** (5): 410-417.
- 17) Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr

- Infect Dis J 2001 ; **20(2)** : 127–133.
- 18) Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to Prevent Influenza. *N Engl J Med* 1999 ; **341(18)** : 1336–1343.
  - 19) Ito Y, Ichiyama T, Kimura H, et al. Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated encephalopathy. *J Med Virol* 1999 ; **58(4)** : 420–425.
  - 20) Sugaya N, Yoshikawa T, Miura M, Ishizuka T, Kawakami C, Asano Y. Influenza Encephalopathy Associated with Infection with Human Herpesvirus 6 and/or Human Herpesvirus 7. *Clin Infect Dis* 2002 ; **34(4)** : 461–466.