

6. インフルエンザウイルス

菅谷 憲夫

神奈川県警友会けいゆう病院小児科

最近の数年間で、インフルエンザは、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、現在、ノイラミニダーゼ阻害薬のオセルタミビル（商品名タミフル）、ザナミビル（商品名リレンザ）、およびアマンタジン（商品名シンメトレル）が、インフルエンザ治療に使用されている。世界的に見ると、これだけ広くノイラミニダーゼ阻害薬による治療が普及している国はないが、それだけに、今後は、ノイラミニダーゼ阻害薬の副作用と耐性発現の注意深い監視が肝要である。

最近の数年間で、インフルエンザは、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¹⁾。日本では、現在、ノイラミニダーゼ阻害薬（neuraminidase inhibitor）のオセルタミビル（商品名タミフル）、ザナミビル（商品名リレンザ）、およびアマンタジン（商品名シンメトレル）が、インフルエンザの治療に使用されている。

1. アマンタジン (amantadine)

日本では、以前からパーキンソン病や脳梗塞に使用されてきたが、1998年からA型インフルエンザ感染症の治療薬としても認可された。A型インフルエンザに有効で、B型には無効である。日本では小児でのアマンタジンの使用は認められていない。アマンタジンは、ウイルス表面のM2蛋白の機能を阻害し、インフルエンザウイルスの脱殻を抑えウイルス増殖を防止する²⁾。

アマンタジンは内服後、小腸で吸収され、腎臓から排泄される。健康成人でも、血液中の半減期が12-18時間と長く、予防的に長期間にわたり内服した場合は、蓄積され副作用が生じやすくなる。特に、高齢者ではアマンタジンの半減期は、健康成人の2倍程度（30時間）といわれている。腎機能が低下している場合は副作用が生じやすい。中枢神

経系への移行は良好である²⁾。

アマンタジンをA型インフルエンザの治療に用いる場合、発病後48時間以内に投与すると軽症化の効果がある。アマンタジンとノイラミニダーゼ阻害薬は、ほぼ同等の下熱効果があるが、アマンタジンでは2峰性の発熱がみられることが多いという報告もある。日本では成人の用量は100mg/日、分2投与であるが、小児用量は確立されていない。米国の小児での基準は、5 mg/kg/日で3-5日間投与である。中枢神経系への移行が良好なので、インフルエンザ脳症の治療に、胃内チューブでのアマンタジン投与、注腸投与などの報告もされている³⁾⁴⁾。その有効性については確立されていない。

予防的に使用すると、成人では100mg/日の投与により、約75%の発病防止が期待される。内服開始後、24時間以内に有効血中濃度に達し、予防効果の発現がワクチン接種に較べて極めて早いのは、抗ウイルス剤による予防に共通した利点である²⁾。米国やカナダでは、A型インフルエンザによる施設内流行が疑われた場合は、ワクチン接種が実施されていても、全員にアマンタジンを予防投与するという、ワクチンと抗ウイルス剤による二重の感染対策が勧告されている⁵⁾。

アマンタジンの副作用は、予防的に長期間投与すると、血液中の濃度が上昇し生じることが多い。短期間の治療投与では少ない。消化器と中枢神経にみられる。不眠、集中力低下、食欲低下、嘔気等が、5-33%のケースで認められている²⁾。重大な中枢神経系の副作用としては、抑うつ、振戦、幻覚などがある。小児での治療投与では、血中濃度は低く副作用は少ないと考えられる⁶⁾。興奮、不眠などの

連絡先

〒220-0012 横浜市西区みなとみらい3-7-3

TEL : 045-221-8181

FAX : 045-681-9665

報告もあるがインフルエンザ自体による症状との区別が困難である。

アマンタジンは治療投与すると、2-3日という短期間に、20-30%と高率に耐性ウイルスが出現する⁷⁾⁸⁾。最近、小児では耐性の出現が70-80%にも達することが報告された⁹⁾。耐性ウイルスは周囲に感染する能力を持つが、ウイルスの毒性が高まることはない。A型インフルエンザの治療中に耐性インフルエンザウイルスが出現しても、その臨床症状が悪化することはない。耐性ウイルスは高率に発生し家族内や病院の同室者に感染することはあっても、施設全体あるいは社会に広く耐性ウイルスが流行することはない。それはアマンタジンを中止すると、耐性ウイルスは減少し、再び感受性のある野生株が増殖するからと考えられる⁹⁾。アマンタジンは催奇形性が報告されており、妊婦への投与は禁忌である。授乳中の投与は避ける。

2. ノイラミニダーゼ阻害薬 (neuraminidase inhibitor)

日本ではオセルタミビル (商品名タミフル) とザナミビル (商品名リレンザ) が、インフルエンザの治療に使用されている。ノイラミニダーゼ阻害薬の利点は、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) 副作用も少ないという3点である。日本では、現在、インフルエンザ治療にはほとんどオセルタミビルが使われ、毎年、世界の生産量の半分以上が日本で使用されている。上記の利点を考えれば、インフルエンザの予防と治療には、アマンタジンではなく、ノイラミニダーゼ阻害薬を第一選択として使用すべきである。

ノイラミニダーゼ阻害薬は、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¹⁰⁾。ノイラミニダーゼ阻害薬は、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。

ザナミビル (zanamivir)

吸入で使用するノイラミニダーゼ阻害薬である¹⁰⁾¹¹⁾。吸入されたザナミビルは、肺に13.2%、気管支に1.2%、口腔、咽頭に77.6%が沈着する。あとは吸入器内部に残る。肺内では、比較的均等に分散する。吸入されたザナミビルは、ほとんどが気管支から消化管に出て、便から排泄されるが、10%程度は、肺あるいは腸から吸収されて血液中に移行し尿から排泄される。中枢神経系への移行はない。

治療薬として、日本でも15歳以上を対象に承認された¹²⁾。米国では、7歳以上の小児にも適応がある。国内でも小児の治療は終了しているが、承認はされていない。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。有効な結果を得るためには、発病早期に吸入を開始する必要がある (48時間以内)。意識障害などで内服が困難なときに、ネブライザーとマスクによる吸入も試みられている。

ザナミビル投与により、インフルエンザの主要症状が1日以上短縮する¹³⁾¹²⁾。オセルタミビルと治療効果は同等である。成人を対象に、ザナミビルの治療効果をアンケートで調査した報告では、吸入開始後、12時間以内に主要な症状が消失したと答えた患者が24%、24時間以内52.6%、48時間以内79.6%であった¹⁴⁾。12時間以内とは、初めての1回目の吸入後に症状が消失と回答した患者が24%もいたことになる。A型とB型インフルエンザに同等に効果がある。

ザナミビルは、10%程度しか体内に吸収されないので腎機能低下の患者や、すでに種々の薬剤を常用して、副作用や相互作用が懸念される患者には適している。したがって、多くのハイリスク群に属する患者にも有用性が期待される。小児ではインフルエンザにより嘔吐や下痢を伴い内服の困難な患者も多いが、そのような場合にはザナミビルの吸入が適している。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¹⁵⁾。副作用として、ザナミビルの吸入により、稀ではあるが、気道の攣縮を誘発する可能性がある。

ザナミビルは吸入薬のために、臨床の現場で吸入器具の使用法の指導が必要である。その影響もあり、日本ではほとんど使われていない。しかし、オセルタミビルの耐性が予想以上に高率に見られることが明らかになり、事実上、耐性ウイルスが出現しないというザナミビルのメリットは大きい。ウイルスが増殖する気管、気管支に、直接、高濃度に分布するためと考えられる。

オセルタミビル (oseltamivir)

内服で使用するノイラミニダーゼ阻害薬である¹⁶⁾¹⁷⁾。消化管から吸収されたあと、肝でエステラーゼにより加水分解され、活性体に変換される。健康成人の試験では、血液中の濃度は、4.1-4.3時間で最高値に達し、半減期5.1-7.0時間で消失した。尿中への排泄は速やかであり、オセルタミビルの70%程度が、尿中から排泄される。高齢者での用量調節は不要であるが、高度の腎障害患者では減量が必要となる。中枢神経系には移行しない。

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2mg/kg、1日2回、5日間)。カプセルは37.5kg以上の小児には投与が認められている。現在、小児で適応が認められている抗インフルエンザ薬はオセルタミビルのみである。欧米では、15kg以下の小児では、一律に1回

30mg (1日量60mg)投与とされ、体重の少ない幼児では日本よりも1日投与量が多くなる。例えば、10kgの幼児では、日本では1日量40mg、欧米では60mgである。

オセルタミビルの内服により、インフルエンザの主要症状が1日以上短縮する¹⁸⁾¹⁹⁾。有効な結果を得るためには、発病早期に服用を開始する必要がある(48時間以内)。ザナミビルと治療効果に差はないと考えられる。小児では、発症してから2日以内に来院したインフルエンザ患者に、オセルタミビルを投与すると、翌日(1日後)には44%の患者が37.5度以下に下熱し、2日後には86%の患者が完全に下熱する²⁰⁾。成人でもほぼ同様の効果が報告されている。最近、B型インフルエンザ患者ではA型インフルエンザ患者に比べて、下熱効果が低いことが問題となっている。B型インフルエンザがオセルタミビルに感受性が低いことが原因の可能性もある。

予防効果は、柏木らの健康成人を対象とした研究では、オセルタミビル75mg、1日1回内服で、発症防止効果は85%と報告されている²¹⁾。欧米での報告では、症状で見ると有効率は74%で、ウイルス分離で証明された症例で見ると、有効率は87%であった¹⁷⁾。日本でも、最近、高齢者と13歳以上のハイリスク患者を対象に予防投与が認められた。

オセルタミビルの副作用として、悪心、嘔吐、下痢がみられるが、食物とともに内服すると軽減される。日本では世界で最も多くオセルタミビルが使用されているために様々な副反応が報告されているが、インフルエンザ自体の症状との区別が困難である。オセルタミビル投与と因果関係がある可能性が高く、比較的に頻度の高い副作用としては、一過性の低体温がある。オセルタミビルを中止すると、翌日には回復する。

オセルタミビルの問題点としては、治療に使用した場合、耐性ウイルスがやや高頻度に発生し、成人で1%前後、小児では5.5%と報告されている点である²²⁾。小児でも低年齢層では、さらに耐性率は高く20%前後と考えられる²³⁾。今のところ、耐性ウイルスが周囲に感染したという報告はない。耐性ウイルスは、治療開始後、4-5日目以降と遅い時期に出現するのが、アマンタジンとの違いである。

妊娠中の投与の安全性は確立していないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されたときのみ投与すること。授乳中の投与は原則として避けること。ただし、オセルタミビルはプロドラッグであり、母乳中のオセルタミビルはほとんど吸収されないと考えられる。

抗ウイルス剤による予防

最近、オセルタミビルの予防投与がpostexposure prophylaxisとして日本でも許可された²¹⁾。初発のインフルエンザ患者を抗ウイルス剤で治療して、周囲の接触者に抗ウイルス剤で予防を試みると、アマンタジンでは耐性ウ

イルスが初発患者から生じるために効果が低下する。このような場合、ノイラミニダーゼ阻害薬では、耐性が出にくいので、1週間から10日間程度の予防投与の有用性が期待される。

米国では、ノイラミニダーゼ阻害薬による施設内での長期予防、ヨーロッパ諸国では、日本と同様に、ノイラミニダーゼ阻害薬によるpost-exposure prophylaxisが認められている。予防投与では、1日1回の内服(オセルタミビル)となるので、コスト的には、5日間の治療と同じコストで、10日間の予防が可能である。

日本でもオセルタミビルの予防投与が正式に認められたので、ワクチン接種の徹底が前提ではあるが、高齢者の施設やハイリスク群を収容する病棟内でインフルエンザ感染が拡大した場合、ノイラミニダーゼ阻害薬による予防が可能となった。

ノイラミニダーゼ阻害剤の問題点

ノイラミニダーゼ阻害薬により小児インフルエンザ患者を治療した場合、解熱した段階でも、その後の数日間は、咽頭や鼻腔からウイルス排泄が続くことが報告された²⁴⁾。ノイラミニダーゼ阻害薬は解熱効果は高いが、溶連菌に対するペニシリンのような病原体を除去する効果は低い。早期に解熱した患者が周囲への感染源となる可能性があるため、成人や学童では解熱後2-3日間、乳幼児では解熱後3-4日間は家庭で静養することが必要である。

中外製薬から、オセルタミビルを1歳以上の幼児にのみ使用することが要望された。これは、幼弱ラットを使用した試験により、1歳以下の乳児における副作用の可能性が示唆されたためである。オセルタミビルを生後7日齢のラットに1000mg/kg投与したところ(小児の推奨量の500倍)、死亡例がみられ、オセルタミビルの脳中脳度が上昇した。血液脳関門が未熟であることが原因として考えられたという。

文 献

- 1) 菅谷憲夫, インフルエンザ診療, 最近の進歩. 日本化学療法学会雑誌 2003 ; 51(2): 55-59.
- 2) Tominack RL, Hayden FG.: Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infection. *Infect Dis Clin N Am* 1: 459-78, 1987.
- 3) Sugaya N, Miura M. Amantadine therapy for influenza type A-associated encephalopathy. *Peidatr Infect Dis J* 18: 734, 1999.
- 4) 肥沼悟郎, 高橋努, 林拓也, 他. 1歳男児のインフルエンザ脳症に対する塩酸アマンタジン注腸投与の経験. 第31回日本小児感染症学会. 福島. 1999年10月.
- 5) Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*: 1-34,

- 2003.
- 6) 木村和弘, 込山修, 山崎雅彦, 山本敬一, 菅谷憲夫. 小児のA型インフルエンザ感染症治療でのアマンタジン血清濃度. 感染症誌 2000 ; 74(9): 699-702.
 - 7) Hayden FG, Hay AJ. Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Curr Top Microbiol Immunol* 176: 119-30, 1992.
 - 8) Saito R, Oshitani H, Masuda H, Suzuki H. Detection of amantadine-resistant influenza A virus strains in nursing homes by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis with nasopharyngeal swabs. *J Clin Microbiol* 40: 84-8, 2002.
 - 9) Shiraishi K, Mitamura K, Sakai TY, Goto H, Sugaya N, Kawaoka Y. High frequency of resistant viruses harboring different mutations in amantadine-treated children with influenza. *J Infect Dis* 188: 57-61, 2003.
 - 10) Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors. *Drugs* 56: 537-53, 1998.
 - 11) Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, Lobo M, Esinhart JD, Hussey EK. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza. *JAMA* 275: 295-9, 1996.
 - 12) 松本慶蔵, 小川暢也, 鈴木宏, 他. インフルエンザウイルス感染症に対するザナミビル (GG167) の治療効果と安全性. 化学療法の領域 16: 3-21, 2000.
 - 13) Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 337: 874-80, 1997.
 - 14) 松本慶三, 工藤翔二, 菅谷憲夫, 鈴木宏. ザナミビル治療に対する患者からの評価 (第2報) - 2001/2002年シーズンにザナミビルを処方されたインフルエンザ患者における調査-. 感染症誌 76: 1016-24, 2002.
 - 15) Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the Prevention of Influenza Among Healthy Adults. *JAMA* 282: 31-35, 1999.
 - 16) Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 282: 1240-6, 1999.
 - 17) Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to Prevent Influenza. *N Engl J Med* 341: 1336-1343, 1999.
 - 18) Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 283: 1016-24, 2000.
 - 19) 柏木征三郎, 工藤翔二, 渡辺彰, 吉村功. インフルエンザウイルス感染症に対するリン酸オセルタミビルの有効性および安全性の検討 プラセボを対照とした第3相二重盲検並行群間比較試験成績. 感染症学雑誌 74: 1044-61, 2000.
 - 20) 三田村敬子, 菅谷憲夫, 蕨沢真理, 新庄正宜, 武内可尚. 小児のA型およびB型インフルエンザでのoseltamivirの効果. 感染症誌 76: 946-51, 2002.
 - 21) 柏木征三郎, 工藤翔二, 渡辺彰, 吉村功. リン酸オセルタミビルのインフルエンザ発症抑制効果に関する検討 プラセボを対照とした第3相二重盲検並行群間比較試験成績. 感染症学雑誌 74: 1062-76, 2000.
 - 22) Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 20: 127-33, 2001.
 - 23) Kiso M, Mitamura K, Sakai TY, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 364: 759-65, 2004.
 - 24) 三田村敬子, 菅谷憲夫, 木村和弘, 川上千春. 三田村敬子, 長秀男, 川上千春, 他. 抗インフルエンザ薬を投与した小児におけるウイルス量の変化と感染性の検討. 第35回日本小児感染症学会. 富山. 2003年11月.

Anti-virals for Influenza Virus Infection

Norio Sugaya, MD.

Department of Pediatrics, Keiyu Hospital,
3-7-3 Minatomirai, Nishi-ku, Yokohama, 220-0012 Kanagawa, Japan

Dramatic advances in the diagnosis and treatment of influenza in Japan has been made in recent years. Rapid diagnosis tests for influenza are routinely performed in Japanese hospitals. Both zanamivir and oseltamivir have been approved for the treatment of influenza since 2001, in addition to amantadine. Japan has the highest figure of neuraminidase inhibitor-use in the world because the treatment of influenza with neuraminidase inhibitors is covered by Japan's National Health Insurance program. Therefore, we should carefully observe the appearance of resistance strains and side effects to neuraminidase inhibitors.