

# インフルエンザ診療 Up to Date

東京ベイ浦安市川医療センター 総合内科

作成: 安田 圭吾

監修: 江原 淳

分野: 感染症

テーマ: 治療

# 症例1

- 40歳 女性
- 2日前から悪寒、頭痛あり。昨日から38度台の発熱あり受診
- 特記すべき既往・内服なし
- 1週間前、子供が同様の症状でインフルエンザと診断されている
- インフルエンザ迅速検査でインフルエンザA型が陽性であった

患者より「最近、新しい薬が発売されたんですよね？

新薬の方が早く治りますか？」

# 症例2

- 18歳 男性
- 今朝から37.2度発熱あり受診。症状は倦怠感のみ
- 特記すべき既往・内服なし
- 同居の両親・妹が、この1週間でインフルエンザの診断を受けている
- 患者の希望でインフルエンザ迅速検査を行ったが、陰性であった

患者より「検査陰性ならインフルエンザではないのですか？

予防薬を処方してもらうことはできますか？」

その他にも...

- 今日熱が出たばかりだけど、検査しても無意味？
- そもそも、抗インフルエンザ薬の処方って必要？
- どの薬を選択したらいいの？

インフルエンザはありふれた疾患だが、

日常診療では多くの疑問もあるのではないだろうか？

# Clinical Question

インフルエンザの診断は？

抗インフルエンザ薬の適応は？

抗インフルエンザ薬の選択は？

# インフルエンザの診断

- 日常診療では、キットを用いた迅速検査が頻繁に行われている

感度は62.3%、特異度は98.2%

(成人での感度は53.9%、小児では66.6%)

*Ann Intern Med.* 2012;156(7):500-511

- ウィルス分離法、リアルタイムPCRなどの方法もあるが、  
かかる費用・時間の点で日常診療で用いることは稀

# インフルエンザの診断

- 年齢・時間経過と迅速検査の感度・特異度の関係
- 特異度は高いが、感度はいつ施行しても結局低い

**Table 2** Sensitivity and specificity of BinaxNow Influenza A&B Test compared with RT-PCR, stratified by age group and duration of symptoms

Category	No. of subjects	Influenza prevalence (%)	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)
Age (y)				
<5	90	21.1	26.3 (10.1-51.4)	100 (93.6-100)
5-17	52	38.5	30.0 (12.8-51.3)	96.9 (82.0-99.8)
18-50	295	26.1	24.7 (15.9-36.0)	98.6 (95.7-99.6)
>50	124	12.1	13.3 (2.3-41.6)	99.1 (94.3-100)
Symptom duration (d)				
<2	175	24.6	23.3 (12.3-31.8)	100 (96.5-100)
2-3	200	25.5	21.6 (11.8-35.7)	97.3 (92.8-99.1)
>3	186	19.9	29.7 (16.4-47.2)	99.3 (95.8-100)
All subjects	561	23.4	24.4 (17.5-32.9)	98.8 (97.1-99.6)

インフルエンザ様症状の561人に対し迅速検査を施行

# インフルエンザの診断

「発症して間もないので、明日また検査しに来てください」は、  
翌日に迅速検査をしたところで感度は低く、あまり意味がない

むしろ、インフルエンザを疑う患者を繰り返し来院させることで、  
感染を拡大させるおそれがある

→迅速検査の結果によらず、臨床的に疑わしければ  
インフルエンザと診断して対応した方がよいかもしれない



# 抗インフルエンザ薬の適応

どのような患者が抗インフルエンザ薬による治療の対象になるのか？

- 日本感染症学会

重症度によって使い分けを、との記載はあるが、

処方自体の是非については明記されていない

- 日本小児科学会

「幼児や基礎疾患があり重症化しやすい患者や呼吸器症状が強い患者には投与が推奨される。一方で、多くは自然軽快する疾患でもあり、抗インフルエンザ薬の投与は必須ではない」

# 抗インフルエンザ薬の適応

- 重症患者（下気道感染症を有する、または入院を要する）は、  
発症からの日数によらず投薬が推奨される
- 重症化リスクのある患者については発症48時間以内、あるいは  
48時間以上経過していても改善のない場合は治療適応  
（重症化リスク：5歳以下、65歳以上、免疫抑制患者、妊娠中、施設入所者、  
糖尿病、心・肺・腎・肝・血液・神経筋疾患などの既往）
- 上記の重症化リスクがなく症状が軽微であれば、  
積極的な抗インフルエンザ薬の処方是不要である

# 抗インフルエンザ薬の適応

- 非重症患者において、発症から48時間以上経過した後の  
抗インフルエンザ薬の投与は効果がない
- 48時間以内でも、有症状期間を半日～一日短縮する程度の効果

Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD008965

- 「半日～一日しか」なのか、「半日～一日も」なのかは、  
人によって価値観は異なるため、考慮する必要がある

# 抗インフルエンザ薬の種類

- ノイラミニダーゼ阻害薬

内服 ・オセルタミビル(タミフル®)

吸入 ・ザナミビル(リレンザ®)

・ラニナミビル(イナビル®)

点滴 ・ペナミビル(ラピアクタ®)

- キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬

内服 ・バロキサビル(ゾフルーザ®)

# オセルタミビル（商品名：タミフル®）



- 2001年に発売された内服の抗インフルエンザ薬
- 治療は1日2錠、5日間内服。予防は1日1錠、7～10日間内服
- 薬価は272円/錠、後発品で136円/錠も2018年に発売
  
- 成人治療では、有症状期間が7日→6.3日に短縮
- 健康な小児では、29時間短縮（喘息の小児には効果なし）
- 副作用としては、嘔気嘔吐、精神症状、腎イベントのリスク上昇

# オセルタミビル(商品名:タミフル®)

- 内服した中学生がマンションから転落する事故が相次ぎ、  
2007年から10代への処方が禁忌とされていた
- 厚生労働省研究班による約10年間の追跡で、  
オセルタミビルを含む各抗インフルエンザ薬と異常行動には  
因果関係が証明されなかった

→2018年8月、オセルタミビルの10代への処方制限が解除された

(投薬の有無に関わらず、異常行動への注意喚起をするように添付文書が改訂された)

# ザナミビル(商品名:リレンザ®)



- 2000年に発売された、吸入の抗インフルエンザ薬
- 薬価は147円/ブリスター
- 治療は1日4ブリスター、5日間。予防は1日2ブリスター、10日間
- 成人治療では、有症状期間が6.6日→6日に短縮
- 消化器系の副作用がオセルタミビルと比べ少ないが、  
bioavailabilityの低さによるのではないかとコメント
- オセルタミビルのザナミビルも、合併症(肺炎など)や  
重症化による入院を減らすことはできなかった

# ラニナミビル(商品名:イナビル<sup>®</sup>)



- 2010年に発売
- リレンザと同様に吸入の抗インフルエンザ薬
- 薬価は約2140円/キット
- 成人及び10歳以上の小児は2キット(40mg)を単回吸入する
- 日本、韓国、台湾、香港で行われたRCT「MARVELstudy」でオセルタミビルとの有症状期間の比較で非劣性が証明された

Clin Infect Dis. 2010 Nov 15;51(10):1167-75.



# ラニナミビル(商品名:イナビル<sup>®</sup>)

- しかし、欧米で実施された「IGLOO trial」では、インフルエンザが検出された248人に対し、ラニナミビル40mgvsプラセボを比較した結果、3日目にウィルス培養が陽性となる割合や、二次的な細菌感染症の発生率は有意に低かったものの、**症状軽快までの期間は102時間vs104時間で有意差がなかった**
- この結果を受けて、日本以外ではラニナミビルは販売が断念された

# ペナミビル(商品名:ラピアクタ®)



- 2010年に発売された、唯一の点滴薬
- 薬価は6216円/袋で抗インフルエンザ薬の中では最も高価
- 成人に対し300mg単回投与、重症化するおそれのある患者には600mgへ増量可、症状に応じて反復投与可
- オセルタミビルとの比較で、有症状期間の非劣性が証明  
(ただし、300mgと600mg投与間には有意差なし)

Antimicrob Agents Chemother 2011;55:5267

→高価でもあり、使用は内服・吸入ができない患者に限るべき

# バロキサビル(商品名:ゾフルーザ®)



- 2018年3月に発売された内服の抗インフルエンザ薬
- 成人及び12歳以上の小児には40mgを単回投与する  
(ただし、80kg以上の患者には、80mgを単回投与する)
- 薬価は約2400円/錠
- Phase III trialであるCAPSTONE-1 trial は、製品発売後の  
2018年9月に発表された
- 非ハイリスク群を対象としたオセルタミビルとの比較において、  
症状改善までの期間は同等であった

# バロキサビル(商品名:ゾフルーザ®)

「単回内服でアドヒアランスが良く、ウィルスカ価がオセルタミビルと比べ  
2-3日早く下がる」のが宣伝文句のバルキサビルであるが、

- ・高齢者や妊婦、基礎疾患を持っている患者など、  
ハイリスク群での効果は証明されていない
- ・症状が改善するまでの期間はオセルタミビルと同等である、  
むしろ5日目以降の比較では改善が遅くなっている可能性がある
- ・副作用が出現した場合、休薬する手段がない
- ・耐性ウィルスの出現率が高く、症状遷延や周囲へ広まる可能性がある

# バロキサビル(商品名:ゾフルーザ®)

- 日本感染症学会

「今後の臨床経験を蓄積して、当薬剤の位置づけを  
決めていく必要がある」

- 日本小児科学会

「同薬の使用については十分なデータを持たず、  
現時点では検討中である」

# 抗インフルエンザ薬の予防投与

インフルエンザの予防投与としての適応があるのは

- ・オセルタミビル(タミフル®)
- ・ザナミビル(リレンザ®)
- ・ラニミナビル(イナビル®)

の3製剤である

オセルタミビル・ザナミビルについては下記のオッズ比の効果がある

	流行季節の発症予防	家族内での暴露時の予防
オセルタミビル	0.26 [0.08-0.84]	0.10 [0.04-0.29]
ザナミビル	0.31 [0.14-0.64]	0.19 [0.09-0.38]

# 抗インフルエンザ薬の予防投与

予防投与の対象となるのは

インフルエンザ発症患者の同居家族または共同生活者であり、

(1)65歳以上(2)慢性心疾患・呼吸器疾患

(3)代謝性疾患(糖尿病等)(4)腎機能障害

このいずれかに該当する方が適応となる

※ただし、上記適応であっても保険適応ではないため、

自己負担となることを患者に説明する必要がある

中外製薬 タミフル適正使用のお願い(2018年11月作成)

[https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/news/detail/PDF/1405244075412/20181100\\_tam\\_oshirase.pdf](https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/news/detail/PDF/1405244075412/20181100_tam_oshirase.pdf)

# Take Home Message

- 迅速検査は感度が低く、病歴や症状での臨床診断が重要である
- 治療適応となる患者層を念頭におきつつ、日常診療を行う
- 重症患者・ハイリスク群に属する患者を認識し、的確な介入を行う
- 薬剤ごとの長所・短所を把握し、症例ごとに適切な選択をする