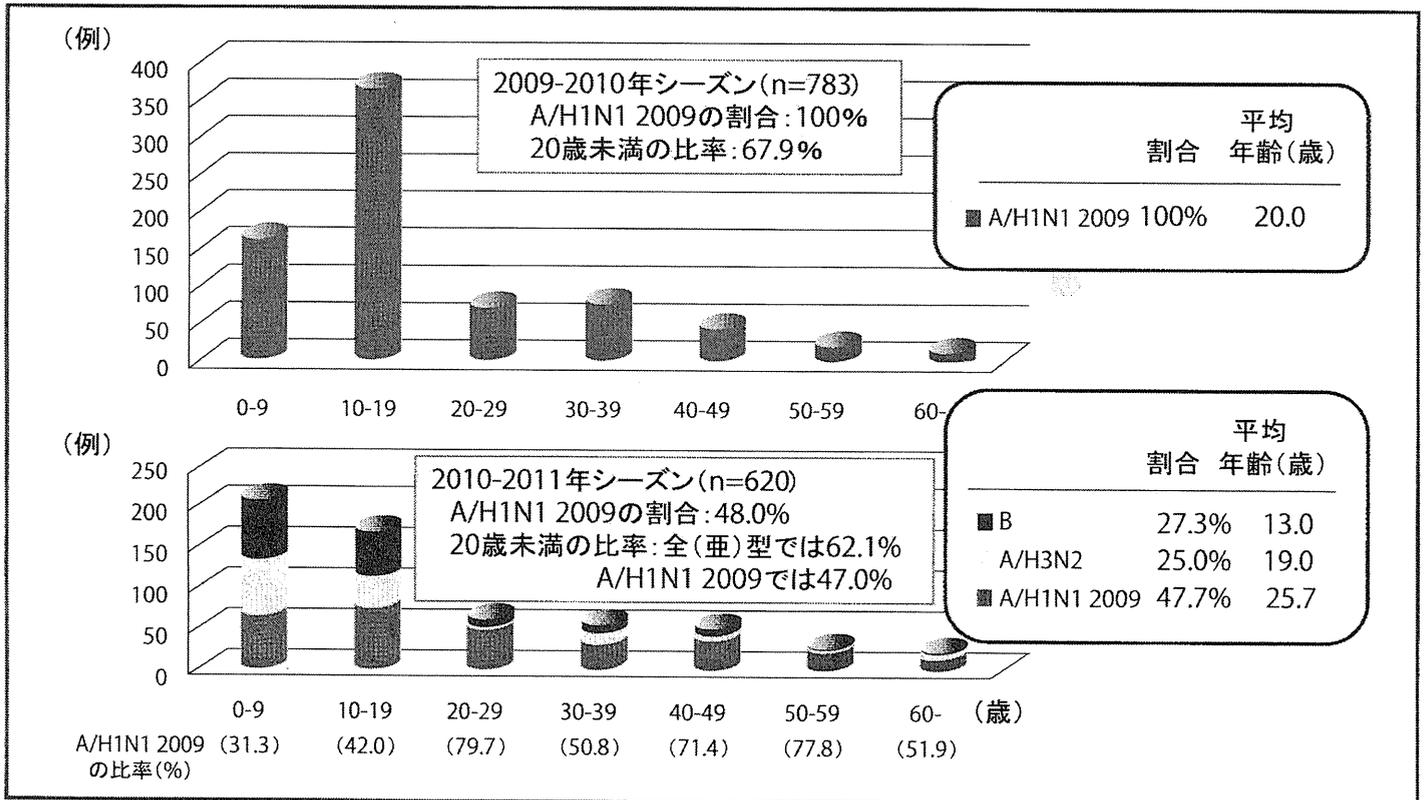


■ 図1 PCRによる2010-2011年シーズンの各亜型の年齢分布 (2009-2010年シーズンとの比較)



—2010-2011年シーズンの日臨内インフルエンザ研究速報—

A/H1N1 2009であった。

2. インフルエンザワクチンの有効性

2010年度のインフルエンザのワクチン株は A/California/7/2009 (H1N1 2009)、A/Victoria/210/2009 (H3N2)、B/Brisbane/60/2008 (B) が用いられた。しかし、ワクチン接種後の HI 抗体価 40 倍以上の割合は、37 例において、A/H1N1 2009 が 62.2%、A/H3N2 が 40.5%、B が 37.8% で、とくに A/H3N2 と B はあまり高くなかった。

前向き試験で、国産のスプリット

ワクチンの接種群と非接種群の登録患者がシーズン中にどれだけ罹患 (迅速診断で A または B 型) したかを検証したところ、全年齢層ではワクチン接種による有効性は顕著ではなかったが、成人、とくに 50 代では非接種群よりも接種群のほうが有意 ($p < 0.05$) にインフルエンザの発症率が低く、一部の年代でワクチンは有効であった。

前シーズンはそれまでまったくみられなかったパンデミック A/H1N1 2009 一色の流行であり、このパンデミックワクチンの有効性は 70% 程度と高いことを報告した。しかし、本シーズンは A/H1N1 2009

のほかに A/H3N2、B が混合流行し、成人は A/H1N1 2009 の比率が比較的高かったものの、小児では A/H3N2、B の比率が高く、前述のように A/H3N2 や B 型株における抗体価の上昇があまりよくなかったことも、このような結果に関係した可能性があるかも知れない。なお、安全性は従来同様に高かった。

3. 抗インフルエンザ薬の使用状況

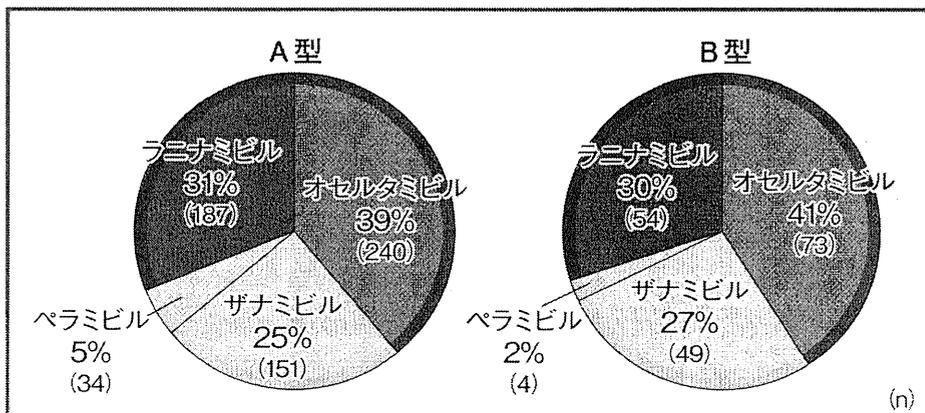
最初に述べたように、本シーズンは初めて 4 種類の NA 阻害薬が使用可能となっており、このシーズン

の日臨内インフルエンザ研究グループにおける各薬剤の使用割合を図2に示す。迅速診断でA型、B型と判定された症例はいずれもオセルタミビルの使用頻度が最も高く、以下、ラニナミビル、ザナミビル、ペラミビルの順であり、ペラミビル以外の3剤で対象患者がほぼ3分された形になっていた。

患者の年齢層別に使用薬剤を検討したのが図3である。4歳以下および5～9歳ではオセルタミビルの使用頻度が最も高く、10代ではザナミビルが最も多く、次いでラニナミビルが使用された。20～50代はラニナミビルが最も多く、次いでオセルタミビル、ザナミビルの順であった。

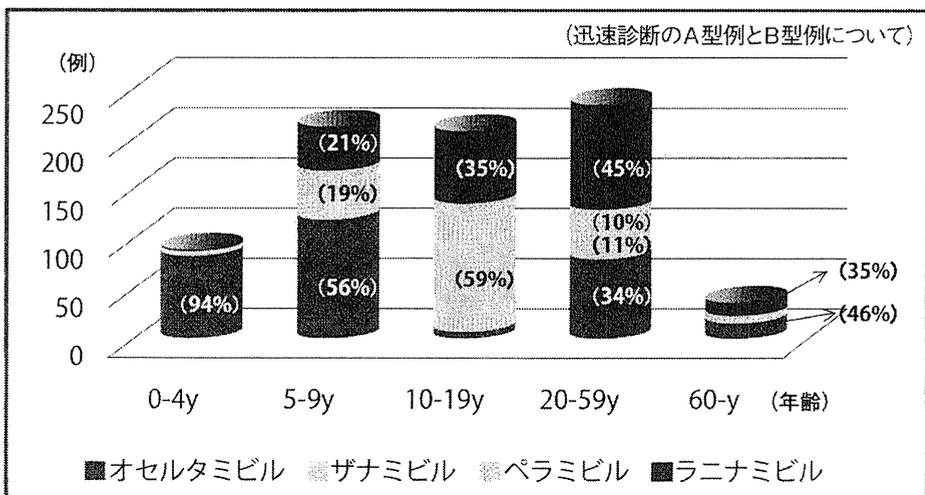
この理由としては、4歳以下では、吸入薬の使用に困難を伴うため、オセルタミビル以外の選択が困難なこと（ただし1歳未満の患児に対するオセルタミビルの安全性および有効性は確立していない）、逆に10代は、後述のようにオセルタミビルの使用がやや困難な状況にあるがザナミビルやラニナミビルなどの吸入薬の使用は容易であること、また20歳以上の成人では、多忙なため1回吸入ですむラニナミビルが好まれた可能性があることなどが考えられ、ほぼ妥当な使用状況と考えられた。

■図2 迅速診断の各型における抗インフルエンザ薬の使用割合（症例数）



—2010-2011年シーズンの日臨内インフルエンザ研究速報—

■図3 各年齢層における抗インフルエンザ薬の使用状況



—2010-2011年シーズンの日臨内インフルエンザ研究速報—

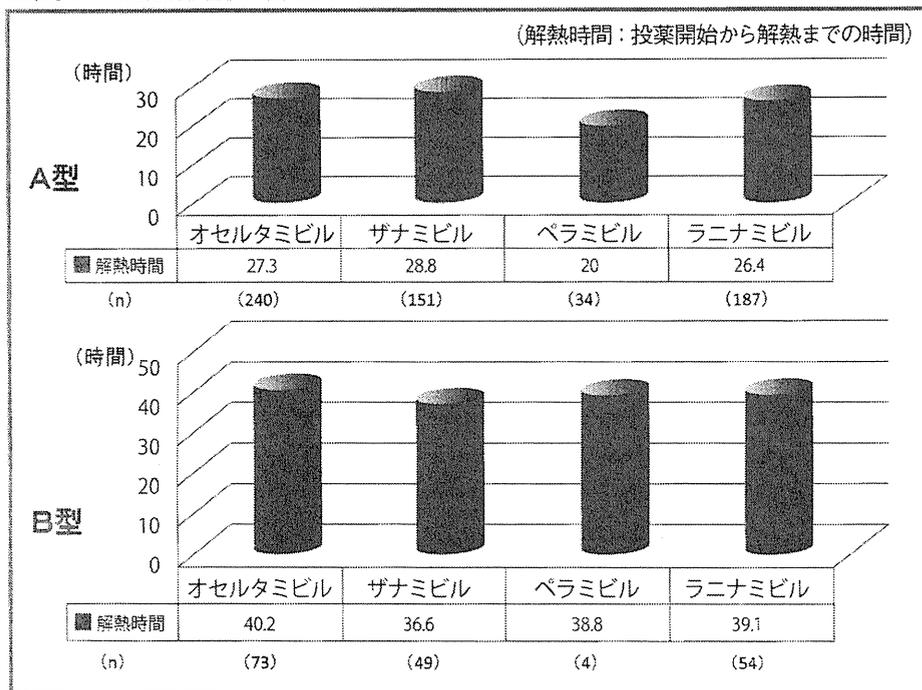
4. 抗インフルエンザ薬の有用性

発症から48時間以内に投与が開始された上記4種類の抗イ薬について、投与開始から解熱までの解熱時間を比較検討した（図4）。迅速診断キットで判定したA型における解熱時間はペラミビルが最も短いものの、他の3剤はほぼ同等であり、いずれも30時間以内であった。一方、

同キットで判定したB型ではいずれの薬剤も解熱時間はA型よりも長く、ほぼ36～40時間前後であった。

抗イ薬の有効性は、年齢、投与量（とくに小児）、患者の免疫（過去の罹患歴）などが複雑に絡んでいる可能性があり、今後さらに詳細に検討する予定である。またこの各（重）型に対する4種類の抗イ薬の薬剤感受性（IC₅₀：ノイラミニダーゼ活性の50%阻害濃度）、あるいは投与数

図4 迅速診断の各型における抗インフルエンザ薬別の平均解熱時間



—2010-2011年シーズンの日臨内インフルエンザ研究速報—

日後のウイルス残存率等も検討中である。

なお、いまのところ2008-2009年シーズンにA/H1N1ソ連型でみられたH275Y変異によるオセルタミビル耐性は、現在流行しているA/H1N1 2009では稀であり、2010-2011年シーズンのわれわれの速報データでも1~2%程度と思われる。

5. 2011-2012年シーズンのインフルエンザ診療に向けて

現行のスプリットワクチンの有効性には限界があり、インフルエンザは発症早期に的確に診断して、抗ウイルス薬を投与開始することが重要であ

る。

抗ウイルス薬のなかには作用機序の異なる薬剤としてM2蛋白阻害剤のアマンタジンがあり、かつてはよく使用された。しかし、アマンタジンは2006年1月に、米国のCDCがA/H3N2の90%以上は耐性としてインフルエンザ治療の目的で本薬を使用しないように勧告しており、現状でもそれは変わらないと考えられる。2011-2012年シーズンも、2010-2011年シーズンと同様に4種類のNA阻害薬が治療の中心となることは確実であり、これらの使用法について考えてみたい。

オセルタミビルは現状で唯一の経口薬であり、とくに吸入困難な1~4歳位の乳幼児等では広く使われ

ているが、10代は依然として異常行動の懸念から、ハイリスク者を除いて原則使用禁止措置が続いている。2008-2009年シーズンに、A/H1N1ソ連型のほぼ100%がH275Y変異によりオセルタミビルに耐性化したが、現在このソ連型は全くみられなくなっている。また前述のように、現状ではA/H1N1 2009におけるH275Y変異は稀であり、オセルタミビルの有効性は保たれている。

吸入薬のザナミビルとラニナミビルは、構造的に耐性ウイルスを生じにくく、いままでにいずれの(亜)型でもほとんど耐性ウイルスは報告されていない。また、ウイルスの増殖部位に直接作用して、全身への影響や副作用も少ないと考えられる。

このうちラニナミビルはプロドラッグであり、吸入後速やかに代謝されて活性物質となり、とくに気道の上皮細胞内に貯留して長期間効果を発揮すると考えられている。ラニナミビルは1回吸入で治療が完結するため、コンプライアンスに優れており、われわれの調査でもとくに現在流行の主体となっているA/H1N1 2009で高い有効性がみられている。また、われわれの以前の検討では、オセルタミビルでは1日2回5日間の投与により速やかに解熱しても、開始5±1日目になおA/H3N2で約10%、Bで約30%の症例でウイルスが残存排泄されていた。この点

についてもラニナミビルは1回吸入で治療が完結するにもかかわらず、投与5±1日目のウイルス残存率はオセルタミビルを5日間使用した場合とほぼ同程度かそれ以下であることがわれわれの2010-2011年シーズンの検討から判明しており、1回吸入で治療が完結する意義は大きい。なお、このラニナミビルは、10歳未満(20mg)と10歳以上(40mg)で投与量が異なることには留意する必要がある。

ペラミビルは点滴注射薬であり、今回の検討でも有効性が高かった。

ノイラミニダーゼとの結合様式が一部オセルタミビルと共通しており、H275Y変異型ウイルスで感受性が若干低下することも報告されているが、前述のように、現状ではH275Y変異自体が稀なため、日常臨床ではあまり問題ないと思われる。とくに経口投与や吸入ができないような患者では有用である。

6. おわりに

2010-2011年シーズンから、NA

阻害薬が4剤使用可能となって臨床での選択肢が広がった。これらの抗イ薬はいずれも有効性が高いが、それぞれ使用法が異なり、(重)型や対象年齢によっても有効性が若干異なると思われ、さらに現在詳細を解析中である。

いずれにしてもこれらの抗イ薬の使用法、特徴を熟知してうまく使い分けることは、今後の臨床現場におけるインフルエンザ診療に大きなメリットをもたらすものと考えられる。

肺炎球菌キット

ラピラン®肺炎球菌

イムノクロマト法による肺炎球菌抗原検出試薬



体外診断用医薬品
健保適用*

○：保険適用 ×：保険未収載

測定試料	疾患	肺炎	下気道感染症	中耳炎・副鼻腔炎
喀痰		○	○	—
上咽頭ぬぐい		○	○	×
中耳貯留液・耳滲		×	×	×

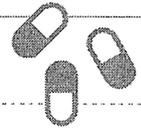
◇用法・用量(操作方法)、使用上又は取扱い上の注意等は、添付文書をご参照ください。

製造販売元
大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

資料請求先
大塚製薬株式会社 信頼性保証本部 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー

〈11.02作成〉

今シーズンにおける抗インフルエンザ薬の使い方



病態に合わせた薬剤選択が可能に

河合内科医院（岐阜市）院長、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班班長 **河合 直樹**
 九大先端医療イノベーションセンター特任教授 **池松 秀之**
 国立病院機構九州医療センター名誉院長 **柏木 征三郎**

2009年春に出現し同年秋に国内でも大流行した新型インフルエンザウイルス、A/H1N1/pdm09（A/pdm09型）は、10/11年シーズンには季節性化した。昨シーズンは、加えて、A/H3N2香港型（A香港型）やB型も流行する混合流行だった。今年も海外の流行状況から判断すると、昨シーズン同様の混合流行が予想されている。

抗インフルエンザ薬のノイラミニダーゼ（NA）阻害薬は、従来の内服薬のオセルタミビルと吸入薬のザナミビルに加えて、09/10年シーズン後半から点滴注射薬のペラミビル、10/11年シーズンからは1回投与で治療が完結する吸入薬ラニナミビルが使用可能となり、NA阻害薬4剤の時代を迎えた。なお、かつてはM2蛋白阻害薬のアマンタジンがA型によく使われたが、現在流行しているA香港型およびA/pdm09型は同薬に耐性があるとされ、ほとんど使用されなくなった。

NA阻害薬はそれぞれ投与経路や投与回数異なる。臨床医の選択肢が広がった一方で、選択に迷う場面も考えられる。ここでは、これらNA阻害薬の特徴を述べるとともに薬剤選択の参考となる事項をまとめる。

各薬剤は投与方法などに特徴がある

10/11年シーズンにおける日本臨床内科医会（日臨内）研究グループにおける各薬剤の使用状況を図1に示す。

(1) オセルタミビル

1日2回5日間服用の内服薬（プロドラッグ）。08/09年シーズンにA/H1N1ソ連型（Aソ連型）ウイルスにおい

てH275Y遺伝子変異による本薬への耐性化率が100%となり、特に小児で有効性が低下した^{1,2)}。現在流行中のA/pdm09型もH275Y遺伝子変異が生じると本薬の有効性低下が懸念されるが、幸い現状では耐性化率が1~2%と低く本薬の有効性は高い³⁾。10歳以上の未成年では、異常行動の懸念からハイリスク者を除いて原則使用禁止となっている（薬剤との因果関係は定かではない）。日臨内研究グループでは、吸入薬の使用が困難な4歳以下の小児を中心に10歳未満で最も多く使用されていた。

(2) ザナミビル

1日2回5日間使用の吸入薬。耐性ウイルスの報告は少なく、H275Y遺伝子変異ウイルスも含め²⁾、いずれのウイルス型・亜型にも効果が高く安全性も高い。本薬剤は

図1 抗インフルエンザ薬の各年齢層における使用状況

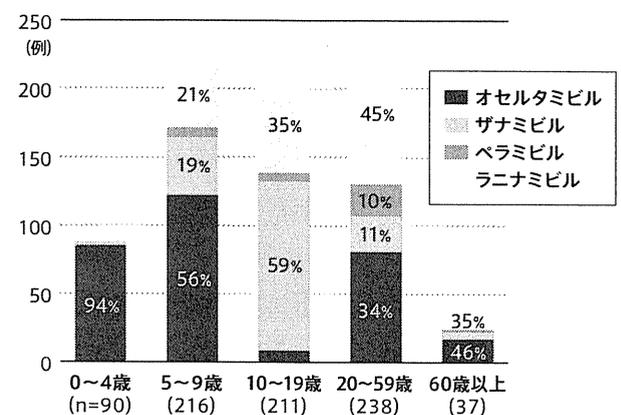


図2 各亜型における抗インフルエンザ薬投与開始後の平均解熱時間

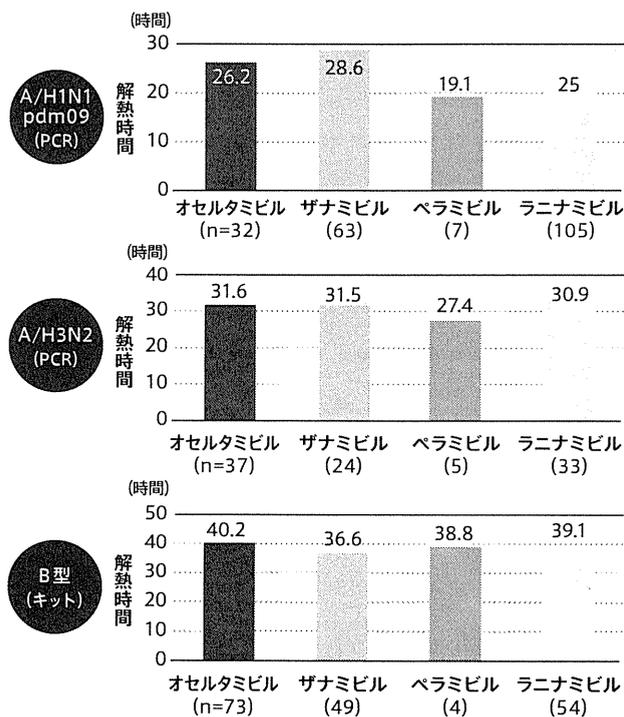


表1 解熱時間、発熱時間に及ぼす影響因子 (重回帰分析結果)

	パラメーター	t 値	p 値
解熱時間	亜型 (PCR 結果)	3.63	0.00033
	最高体温	3.49	0.00055
発熱時間	発症～投与開始 (時間)	11.2	2.1×10^{-25}
	最高体温	3.60	0.00036
	亜型 (PCR 結果)	3.49	0.00054

いずれもワクチン接種回数、年齢、性別、昨年のインフルエンザ罹患、NA阻害薬の種類は有意差なし。また解熱時間においては発症から投与開始までの間隔 (時間) は有意差なし。

プロドラッグではなく、活性物質そのものであり、高濃度でウイルス増殖部位に直接作用する。10/11年シーズンは10歳代で最も多く使用された。

(3) ペラミビル

米国より導入された点滴注射薬で、成人300mg、小児10mg/kgを15分以上かけて単回投与する。また、重症化の恐れがある場合は、成人小児ともに1日1回600mgまでの使用や連日投与が可能である。H275Y遺伝子変異株では感受性の低下が報告されているが、低下の度

合いはオセルタミビルほどではない。また、現状ではA/pdm09型におけるH275Y遺伝子変異率は少なく、特に経口や吸入が困難な症例などでは推奨される。

(4) ラニナミビル

日本で開発された長時間作用型の吸入薬 (プロドラッグ)。発症後1回投与するだけで済む。気道や肺の上皮細胞 (主にゴルジ体) 内でエステラーゼにより加水分解されて活性代謝物となり、長時間貯留して効果を発揮すると考えられる。H275Y遺伝子変異型のAソ連型ウイルスにも有効。1回完結型のため外来患者の利便性は高く、5日間投与の薬剤のような患者の判断による服薬中止の心配もない。ただ1回吸入であるが故に、特に幼小児では吸入指導が極めて重要となり、自宅よりも院内や調剤薬局などで吸入させるのが望ましい。10/11年シーズンは成人で最もよく使用された。

各薬剤の有効性の差は少ない

10/11年シーズンにおいて、4種類のNA阻害薬の有効性を初めて比較検討できた。図2に、A/pdm09型とA香港型、およびB型における各薬剤投与開始から37.4℃以下に下がるまでの解熱時間について日臨内解析結果を示す⁴⁾。なお、A/pdm09型とA香港型はPCRでウイルス型を診断したが、B型は一部でPCR実施例が少ないため、迅速診断キットを用いた。

亜型別の有効性を比較すると、いずれの薬剤でもA/pdm09型で最も有効性が高く、次はA香港型で、B型が最も低い傾向がみられた。薬剤間の比較ではペラミビルは症例数が少ないためやや評価困難だが、他の3剤についてはいずれの亜型についても有効性に大差はないと考えられた。

この解熱時間に及ぼす影響因子を重回帰分析すると、有意だったのは亜型と最高体温だった (表1)。また発熱時間 (発症から解熱まで) には、この2因子よりも発症から投薬開始までの経過時間がより大きな影響を及ぼした。すなわち、発症後、早期に薬剤投与を開始すればするほど早く解熱が得られた。しかし、NA阻害薬の種類は解熱時間などの有意な影響因子ではなかった。

表2 抗インフルエンザ薬投与後の亜型別ウイルス残存率（ウイルス培養法による、投与5±1日目）

	A/N1N1	A/H3N2	B型
ラニナミビル	2.3% (2/86) (pdm09)	10.5% (2/19)	29.4% (5/17)
オセルタミビル	11.4% (5/44) ※1) (ソ連)	13.2% (20/151) ※2)	33.3% (22/66) ※2)
ザナミビル ※3)	20.0% (2/10) (ソ連)	11.8% (12/102)	25.7% (26/101)

注 ※1) 07/08年シーズン ※2) 03/04と04/05年シーズン ※3) 06/07年シーズン

表3 薬剤選択における参考事項

一般名	オセルタミビル	ザナミビル	ペラミビル	ラニナミビル
商品名	タミフル（プロドラッグ）	リレンザ（活性体）	ラピアクタ（活性体）	イナビル（プロドラッグ）
投与経路	経口	吸入	点滴静注	吸入
投与回数	1日2回、5日間	1日2回、5日間	1回*	1回
予防適応（自費診療）	(+)	(+)	(-)	(-)
H275Y変異の影響	(+)	(-)	(±)	(-)
留意事項	10歳代は原則使用不可（ハイリスク者では可）	4歳以下の幼児などの使用経験は少ない	腎機能障害者では用量調節を要す	幼小児では吸入指導を特に念入りに

*重症化の恐れがある場合連日投与可

なお10/11年シーズンから使用可能となったラニナミビルについて、投与5±1日目にウイルスが残存している割合（ウイルス残存率）を培養法で検討した結果を表2に示す。ウイルス残存率は、ラニナミビルはA/pdm09型が2.3%、A香港型が10.5%、B型が29.4%であり、シーズンは異なるものの、過去にわれわれが報告したオセルタミビルおよびザナミビルのウイルス残存率と比較しても遜色はなかった。すなわち、ラニナミビル1回投与はオセルタミビル、ザナミビルの5日間投与とほぼ同等の効果を示すと考えられた。

11/12年シーズンの使い分けのポイント

NA阻害薬4剤時代になって、投与経路、投与回数の選択肢が広がっている。そこでこれらの薬剤選択の参考となる事項を表3にまとめてみた。

吸入薬のザナミビルやラニナミビルは5歳前後以上で吸入可能であれば小児から成人まで幅広い年齢で適応となる。特にオセルタミビルが原則使用不可となっている10歳代では外来治療薬の中心になると思われる。このうち1回完結型のラニナミビルは服薬を忘れがちな成人などに向いているが、幼小児で使用する場合は吸入

指導を念入りに行う必要がある。

現状ではH275Y遺伝子変異の頻度が低いため、経口薬のオセルタミビルは10歳代を除いて1歳以上の幼児から成人まで外来・入院を問わず広く使用できる。またペラミビルは点滴薬のため入院重症例を含め内服や吸入が困難な患者では特に推奨される。

おわりに

患者の病態に合わせた薬剤選択が可能になる中、本稿がその薬剤選択のヒントになれば幸いである。ただインフルエンザウイルスは毎年のように流行ウイルスが変化し、09年のA/pdm09ウイルスの流行などという、予想もしないことがしばしば起きる。本稿に記載した治療選択肢も、今後の流行や耐性化の推移によって変わってくる可能性に留意する必要があるだろう。

[参考文献]

- 1) Kawai N, et al. J Infect. 2009;59:207-12.
- 2) Kawai N, et al. Clin Infect Dis. 2009;49:1828-35.
- 3) Kawai N, et al. J Infect Chemother. 2010;17:375-81.
- 4) 河合直樹ら. インフルエンザ診療マニュアル2011-12年シーズン版（第6版）. 一般社団法人日本臨床内科医会, 東京, 2011

