



2018年2月7放送

「インフルエンザと関連する重症肺炎」

東北医科薬科大学 感染症学教授 関 雅文

はじめに

インフルエンザは、わが国では毎年冬に流行し、大流行が起こった年には超過死亡率が大きく上昇するため、きわめて重要な呼吸器感染症の一つといえます（文献1-5）。2011年に発刊された日本呼吸器学会の「医療・介護関連肺炎（NHCAP）ガイドライン」でも、その成因として「誤嚥性肺炎」と共に、「インフルエンザと関連する二次性細菌性肺炎」が取り上げられ、その大部分を高齢者が占めることも改めて確認されています（文献3）。昨年発刊された成人肺炎診療ガイドライン2017でもその思想は継承されています。高齢者を中心とした成人の重症インフルエンザ症例、肺炎合併例への具体的対策が、特に求められているといえます。

こうした背景を受けて、2014年には、「成人の新型インフルエンザ診療ガイドライン」が発刊されています（文献1）。このガイドラインは、新型インフルエンザの出現を念頭に置きつつ、季節性インフルエンザにおいても、特に肺炎症例への対応に関して、以前から中心的に提言を行ってきた日本感染症学会のみならず、日本呼吸器学会と日本集中治療学会も加わってまとめたものであり、昨年さらに改訂版が発刊されています。今回は、これらのガイドラインに沿いながら、インフルエンザと関連する肺炎の病態と治療、そして治療の動向を改めて考えてみたいと思います。

インフルエンザ関連肺炎の病態と分類

インフルエンザウイルス関連する肺炎は大きくウイルス感染そのものによって成立した肺炎（原発性インフルエンザウイルス肺炎）と細菌感染の関与によって引き起こされた肺炎（インフルエンザウイルス関連細菌性肺炎）に分類されます（図1）（文献1、5-10）。これらの肺炎、もしくは重症化しやすい因子としては、やはり高齢者の他、肺を中心に基礎疾患を有する者、他に糖尿病や肥満、妊娠との関連も知られており、インフルエンザガイドラインなどでも、リスクファクター患者として挙げられています（表

(図1) インフルエンザ関連肺炎の分類

分類	原発性インフルエンザウイルス肺炎	インフルエンザウイルス関連細菌性肺炎	
		続発性細菌感染型	細菌同時感染型
病態	純粋にウイルス感染のみによる肺炎	先行するウイルス感染が軽快した後、二次的な細菌感染によって起こった肺炎	ウイルス感染に細菌感染が重複し、重症化した肺炎
血液検査	白血球、好中球の増多は少ない	白血球の増多あり	白血球の増多あり
喀痰	少ない、原因菌も(-)	多い、原因菌の検出も多い	多い、原因菌の検出も多い
ウイルス分離	分離されることが多い	ほとんどなし	分離されることも多い
胸部レントゲン所見	網状影など間質性陰影が多い	浸潤影が多い	浸潤影が多い
治療	抗菌薬に不応。ステロイドや対症療法など	抗菌薬治療が第一	抗菌薬治療が第一
予後	きわめて不良。短期間で死亡もあり	重症化あり	重症化することが多い

(文献5)より

(表1) インフルエンザ肺炎・重症化のリスクファクター

- ・ 65歳以上の年齢
- ・ 慢性呼吸器疾患(喘息やCOPD)
- ・ 心血管疾患(高血圧単独を除く)
- ・ 慢性腎、肝、血液、代謝(糖尿病など)疾患
- ・ 神経筋疾患(運動麻痺、痙攣、嚥下障害)
- ・ 免疫抑制状態(HIV感染や、薬物によるものを含む)
- ・ 妊婦
- ・ 長期療養施設の入所者
- ・ 著しい肥満
- ・ アスピリンの長期投与を受けている者
- ・ 担癌患者

文献1より

1) (文献1)。

原発性インフルエンザウイルス肺炎はウイルスそのものによる肺炎であり、一般に純ウイルス型肺炎と呼ばれる肺炎です。いわゆる重症の間質性肺炎の形態をとりますが、さらに細菌感染が重複して致死化することも多く、きわめて重篤となります(文献5, 11, 12)。

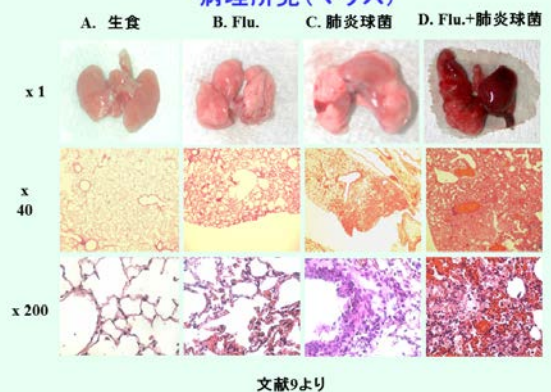
インフルエンザウイルス関連細菌性肺炎はいわゆる細菌感染の関与によって成立した肺炎です。頻度的には原発型インフルエンザウイルス肺炎よりもずっと多く、その点でより重要といえます(文献4-10)。

インフルエンザウイルス関連細菌性肺炎は、いったんインフルエンザウイルス感染症が軽快した後に、障害を受けた肺や気管支に細菌が感染することで起きる、いわゆる二次性細菌感染型と、インフルエンザウイルス感染と時期を同じくして細菌感染も重複したために、さらに重症化したと考えられる細菌同時感染型の2つに分けて考えます。

これらの原因菌としては、いわゆる市中肺炎の原因菌と同じ肺炎球菌やインフルエンザ菌が最も重要であり、我々も、マウスを用いた実験で、肺炎球菌とインフルエンザウイルスの重複感染の系で、その重症化が起こることを確認しています(図2)(文献9)。

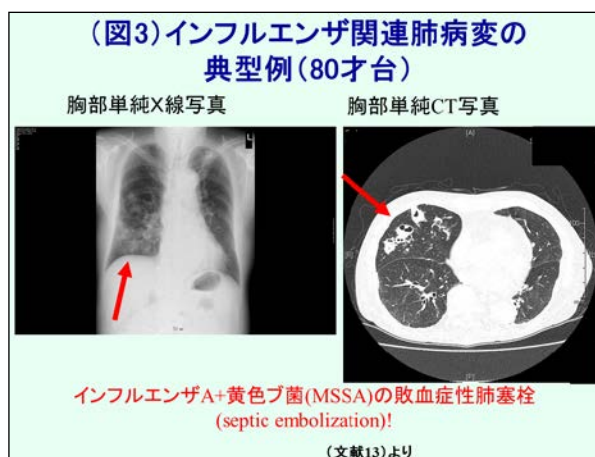
また、インフルエンザウイルス関連細菌性肺炎では普段肺炎の原因菌となりにくい黄色ブドウ球菌の合併頻度が高いことが特徴です(文献4, 5, 13)。これは黄色ブドウ球菌がもつ細菌性プロテアーゼがインフルエンザウイルスの表面蛋白HAの開裂を促進し、

(図2) インフルエンザ関連肺炎球菌性肺炎: 病理所見(マウス)



文献9より

ウイルスの活性化を促すためと考えられています。但し、実際の症例では、黄色ブドウ球菌は、経気道感染よりも、血行性感染が主となり、一般的な肺炎よりは、敗血症性肺血栓症 (septic embolization) の形態をとることが多いのが特徴です (図3) (文献13)。そのため、特に重症化、致命的になることが多いため、より厳密な対応と積極的な治療を行うべきと考えます。



他にも、ウイルス感染に伴う気管上皮の障害やフリーラジカルの産生など、ウイルスと細菌の重複感染時の重篤化を説明するさまざまな機序が示唆されています。なお、我々は、組織障害のみならず、血管透過性の亢進に伴う肺浮腫がその病態の主要な成因である可能性も見出しています(文献11、12)。

治療：抗インフルエンザ薬と抗菌薬

まずは、患者の重症度を把握し、適切な治療の場を決定することが重要といえます。日本感染症学会では、日本呼吸器学会が用いている A-DROP システムを、インフルエンザ肺炎診療にも導入することを提言しています (文献1、2)。A-DROP システムは年齢と血圧、呼吸など主な身体所見のわずか5項目で、予後を正確に予測できる有用なシステムであり、これによって、軽症～超重症に分類し、外来もしくは入院で、それぞれ経口薬もしくは点滴薬中心の治療を行うことができます。

インフルエンザそのものに対する治療は、オセルタミビル (タミフル[®]) やザナミビル (リレンザ[®]) などの抗インフルエンザ薬の登場により、従来の対症療法中心の時代とは比較にならないほど飛躍的な発展を遂げたのはいうまでもありません。

2009年のいわゆる新型インフルエンザのパンデミックもあり、次々と新しい抗インフルエンザ薬が適応承認され、インフルエンザ治療は新たな局面を迎えたことも大きいといえます (表2) (文献1)。1回点滴もしくは吸入で十分な薬剤が導入されたことが最も大きな特徴であり、これらをベースに使用しながら、抗菌薬など他の薬剤をいかに使用するかが問題となります。

(表2) 新しい抗インフルエンザ薬の開発と特徴

一般名	ラニナミビル (Laninamivir)	ペラミビル水和物 (Peramivir hydrate)	ファビピラビル (Favipiravir)
開発名	CS-8958	S-021812	T-705
compound originator	第一三共	BioCryst	富山化学
開発・販売	第一三共	塩野義 (日本) BioCryst (米国)	富山化学
投与方法	吸入	注射	経口
投与回数	1回	1回	1日2回 x5日間
作用機序	ノイラミニダーゼ 阻害(LANI)*	ノイラミニダーゼ 阻害(LANI)*	RNAポリメラーゼ 阻害
今後の予定	2010年10月に上市 (商品名 イナビル)	2010年1月に上市 (商品名 ラビアクタ)	2014年3月 条件付承認 (商品名 アビガン)

* LANI: Long Acting Neuraminidase Inhibitors (長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤)
文献11、12より改変

また、最近では、ファビピラビル（商品名：アビガン）の適応が記載されています。ファビピラビルは、ウイルスの複製そのものを阻害するため、その抗ウイルス作用はきわめて強力であり、同じ RNA ウイルスであるエボラ出血熱ウイルスや SFTS への適応も報道されて、さらに注目されています。但し、高尿酸血症も含めた副作用の問題が若干残っているため、厚労省としても、その使用には特に厳密な適応を求めています。また、通常のかぜ症候群であれば抗菌薬の投与は必要とせず、対症療法を基本とします。しかし、インフルエンザウイルス感染症の場合は細菌性肺炎の合併が多く、特に高齢者であれば、抗ウイルス薬のみならず、積極的な抗菌薬の併用も考慮すべきでかもしれません。

但し、漠然と投与するのではなく、原因菌として高頻度に検出される原因菌を標的とした抗菌薬の適切な選択が望まれます。この場合、抗菌活性では耐性肺炎球菌などに若干の不安は残るものの、やはりペニシリン系薬が第一選択となり、比較的高用量での使用が推奨されます。

予 防

インフルエンザウイルス感染症およびそれに関連した肺炎予防の柱は、ワクチン接種です。発症予防ではなく、重症化の抑制や死亡率の低下といった側面から、先ほど挙げたようなハイリスク患者、すなわち高齢者、特に慢性肺疾患を有する患者へはワクチン接種は特に必須と考えるべきかもしれません（文献 1-5）（表 3）。

近年は肺炎球菌ワクチンもわが国においても一般的となり、65 歳以上での再接種も認可されています。インフルエンザワクチンとの相乗効果も報告されているため、使用機会の増大が強く進められています（文献 4）。

2014 年に、23 価ワクチンが、まず先行して定期接種として公費助成の対象となり、さらに、これまで小児に使われていた 13 価ワクチンも成人への使用が認められるようになっていきます（表 4）。13 価ワクチンは、カバーされる肺炎球菌の血清型は若干狭いが、コンジュゲートを含有しているために、より強力な免疫賦活が可能となります。したがって、13 価ワクチンを 1 回目・23 価ワクチンを 2 回目に追加接種するレジメンが検討されつつある。一般の患者には 23 価ワクチン、移植患者など特に免疫不全が懸念される患者には 13 価ワクチンといった使い分けも念頭におきつつ、13 価ワクチンも公費助成の対象として、23 価ワクチンに引き続いて認可されることが期待されています。

**(表3) 13価結合型ワクチン(プレベナー)と
23価荚膜多糖体ワクチン(ニューモバックス)の比較**

	プレベナー	ニューモバックス
カバーできる血清型	やや狭い(13価)	広い(23価)
値段	やや高い(11000円)	安い(6000→3000円?)
定期接種	なし	あり
免疫誘導	強い (コンジュゲートあり)	やや弱い (コンジュゲートなし)
投与方法	筋注(小児は皮下注)	筋注または皮下注

・一般にはニューモバックス⇔大病院(免疫抑制)ではプレベナー?
・但し、プレベナー初回→ニューモバックス追加接種が理想?

おわりに

毎冬のインフルエンザの流行は高齢者を中心に多数の犠牲者を出し、大きな社会問題となっています。院内感染、施設内感染の対策は急務です。ガイドラインでも取り上げられたように、肺炎は特に重要な合併症として重要となります。インフルエンザウイルスと細菌の重複感染による相乗的な悪化は明らかであり、この両者への対策は急務です。今後、H5N1 のみならず、H7N9 鳥インフルエンザも含めて、インフルエンザおよび関連する重症肺炎への積極的な治療、ECMO をはじめとする集中治療領域的な管理、そして予防の観点がより重要となるでしょう。

文献

1. 成人の新型インフルエンザ診療ガイドライン 2014
2. 日本呼吸器学会 市中肺炎診療ガイドライン 2007
3. 日本呼吸器学会 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン 2011
4. 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 編 インフルエンザ診療マニュアル 2011-2012 年シーズン(第6版)
5. 関 雅文、河野 茂 日本医師会雑誌 2006;134:1929-1933.
6. Seki M et al *Acta Medica Nagasakiensia* 2006;51:121-124.
7. Seki M et al *Intern Med* 2007;46:953-958.
8. Kosai K, Seki M, et al. *Scan J Infect Dis.* 2007;
9. Seki M et al *Eur Resp J* 2004 ;24 :1434-149.
10. Seki M et al *Clin Exp Immunol* 2004 ;137 :35-40.
11. Seki M et al *J Immunol* 2010
12. 関 雅文ら 日本感染症学会雑誌 北里賞受賞記念論文 2011
12. 日本感染症学会・新型インフルエンザ対策委員会：
日本感染症学会提言「抗インフルエンザ薬の使用適応について（改訂版）」，2011年3月
13. 関 雅文 Try the Quiz!; *Infection Front* 2014