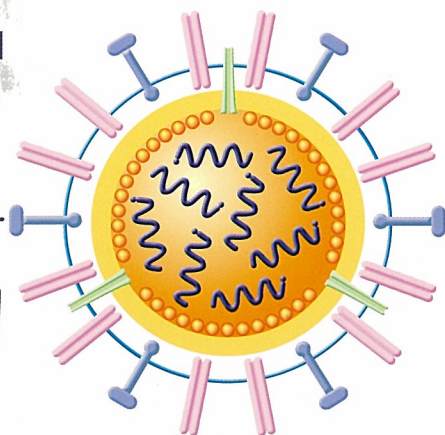
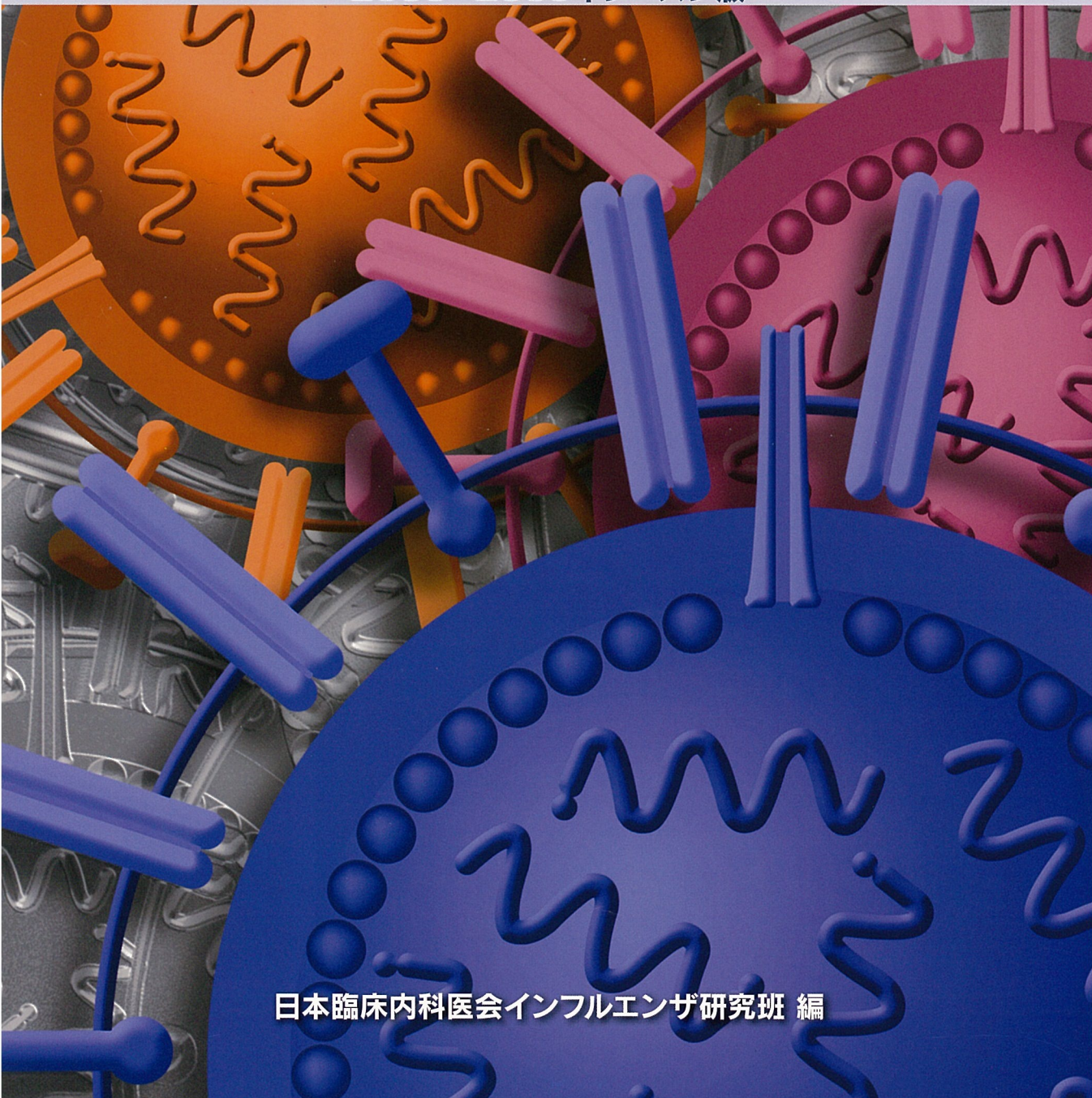


インフルエンザ 診療マニュアル



季節性インフルエンザと新型インフルエンザの基礎知識
2008-2009年シーズン版



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

季節性インフルエンザと新型インフルエンザの基礎知識

2008-2009年シーズン版

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 編

柏木征三郎、岩城紀男【監修】

河合直樹、廣津伸夫、池松秀之【著】

発行にあたって

一般社団法人日本臨床内科医会 会長 後藤 由夫

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班では、2000年-01年インフルエンザシーズンから、インターネットを活用した全国会員参加の多施設研究を実施し、毎年インフルエンザの流行状況、ワクチンや抗インフルエンザ薬の有効性、迅速診断キットの有用性に関する調査研究を報告してきました。本研究の特徴は、小児から高齢者を含む幅広い年齢層の豊富な臨床例を有し、インターネットを利用することにより、迅速なデータの集積と解析が可能であり、いち早く国内外に向けて成績を発信できることにあります。

これまでの研究成果を基に、一昨年インフルエンザ診療マニュアルを発行し、昨年新しい知見を加え改訂し、いずれも好評を博しました。近時、世界的に新型インフルエンザの脅威が叫ばれており、医療現場での不安も広がっています。そのため今回新型インフルエンザの基礎知識を充実させて第3版といたしました。

このマニュアルが我が国のインフルエンザ診療の向上に役立つことを期待し、多忙な日常診療の中でインフルエンザ研究を続けておられる方々に敬意を表します。

監修にあたって

一般社団法人日本臨床内科医会 インフルエンザ研究班特別顧問 柏木征三郎
国立病院九州医療センター名誉院長

一般社団法人日本臨床内科医会 常任理事 岩城 紀男

“インフルエンザ診療マニュアル”は、平成18年12月に2006-2007年シーズン版として初版を発行いたしました。過去7年間にわたる日本臨床内科医会Flu Study Groupの研究の成績をまとめたものでした。2006-2007年シーズンにおいて新知見が得られ、第2版として2007-2008年シーズン版として出版されました。さらに、昨シーズンの2007-2008年シーズンにおいても新たな興味ある成績が得られ、今シーズンはこれに新型インフルエンザの基礎知識も加えて出版することとなりました。いずれも、日本臨床内科医会の研究グループの、大規模で全年齢層を対象とした研究成果を示したものであり、臨床上有益なものと確信しています。

目次

発行にあたって…………… 一般社団法人日本臨床内科医会 会長 後藤 由夫

監修にあたって……………
一般社団法人日本臨床内科医会 インフルエンザ研究班特別顧問 柏木征三郎
国立病院九州医療センター名誉院長
一般社団法人日本臨床内科医会 常任理事 岩城 紀男

PART. I 季節性インフルエンザ

1 章	インフルエンザの流行状況……………	2
2 章	インフルエンザの症状と合併症……………	3
3 章	インフルエンザの診断 —迅速診断を中心に— ……	5
4 章	インフルエンザワクチンの有効性と安全性……………	7
5 章	インフルエンザの治療について……………	11
6 章	インフルエンザウイルスの動態と感染予防……………	16
7 章	インフルエンザ様疾患から —RS ウイルス感染について— ……	17

PART. II 新型インフルエンザの基礎知識

8 章	新型インフルエンザとは……………	18
9 章	トリインフルエンザの発生状況（疫学）……………	19
10 章	A/H5N1 の特徴……………	20
11 章	症状，経過および検査成績……………	21
12 章	診 断……………	22
13 章	治療と耐性ウイルス……………	22
14 章	予防対策……………	23
15 章	新しい抗インフルエンザ薬の開発……………	24

文 献 …………… 26

資 料 …………… 28

あとがき …………… 著者一同

1 章

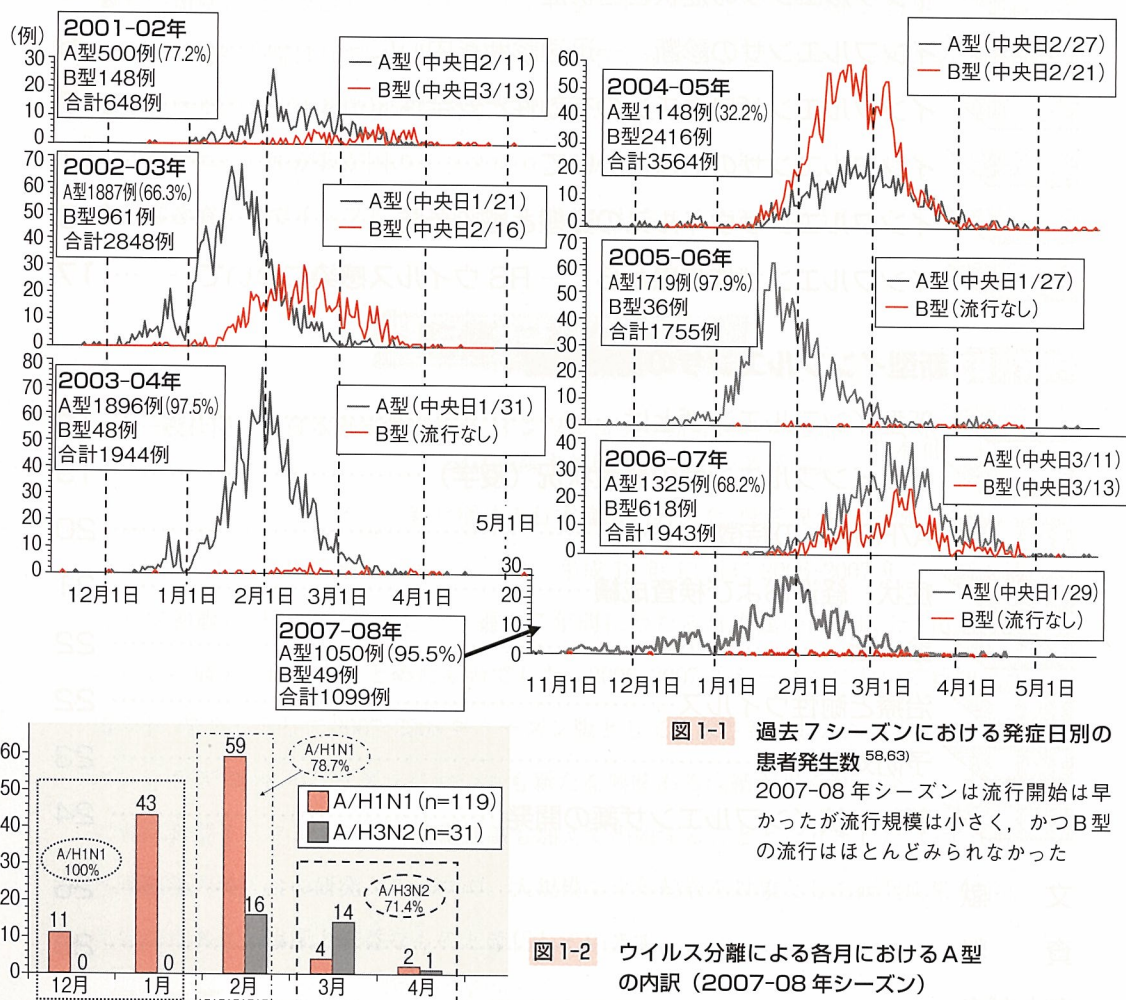
インフルエンザの流行状況

ポイント

- インフルエンザは、ほぼ毎年エビデミック（流行）を繰り返し、かつ数十年おきにパンデミック（大流行）を起こすことがある。
- 流行の時期や規模、流行するウイルス型は毎年異なる。

インフルエンザは古くからヒトに関わってきた最も身近な感染症の一つである。20 世紀以降も、1918 年のスペインかぜ、1957 年のアジアかぜ、1968 年の香港かぜなど、世界的な大流行（パンデミック）を起こし、現在も毎年のように流行（エビデミック）を繰り返している。

A 型はほぼ毎年流行するが、B 型の流行は最近隔年のことが多く、年によって流行時期も若干異なる。2007-08 年は A 型のみで流行開始は早く（図 1-1）、シーズンの前半は A/H1N1、後半は A/H3N2 が主であった（図 1-2）。



(注) 原土井病院提出のウイルス分離結果で、この他に B 型 9 例も検出 (2 月 1 例、3 月 4 例、4 月 4 例)

2章

インフルエンザの症状と合併症

ポイント

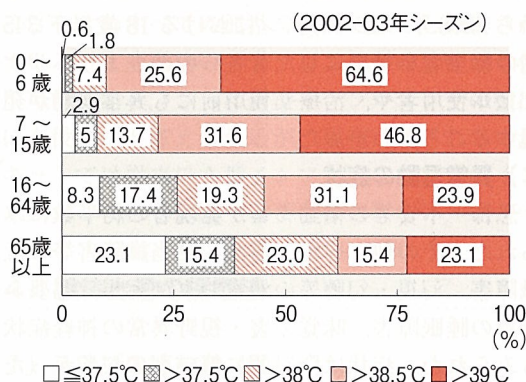
- 典型的な症状は、突然の発症、38℃以上の高熱、上気道炎症状、呼吸器症状、全身症状だが、このような典型的な症状を呈さないケースも多い。特に高齢者やB型では微熱にとどまることがまれではない。
- 異常言動はインフルエンザ自体に起因する可能性が高い。
- 合併症のうち肺炎はつねに念頭におかななければならない。小児の脳症はまれではあるが、注意を要する。

1. インフルエンザの症状

インフルエンザはかぜ症候群の一つで、全身症状や高熱を伴う点が普通感冒との違いとされてきた。厚生省の感染症発生動向調査実施要項による診断基準は、

「A：診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ次の4つの基準をすべて満たすもの(①突然の発症、②38℃を超える発熱、③上気道炎症状、④全身倦怠感等の全身症状)。B：上記の基準は必ずしも満たさないが、診断した医師の判断により症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ病原体診断や血清学的診断によって当該疾患と診断されたもの」となっている。

しかし、迅速診断法の普及により、典型的な症状を呈さない患者が存在することもわかってきた(図2-1、2-2)。特に高齢者やB型では高熱を呈さない症例があり、上記の症状基準①～④すべ

図2-2 B型インフルエンザの最高体温¹²⁾

最高体温(罹患中もっとも高い体温)が38℃超の割合は、小児ではA型(図2-1)、B型ともに90%以上だが、成人ではやや低い。また、最高体温37.5℃以下の症例は65歳以上のA型13.6%(図2-1)、B型23.1%にみられ、このような症例を迅速診断キットなしに診断することは困難である

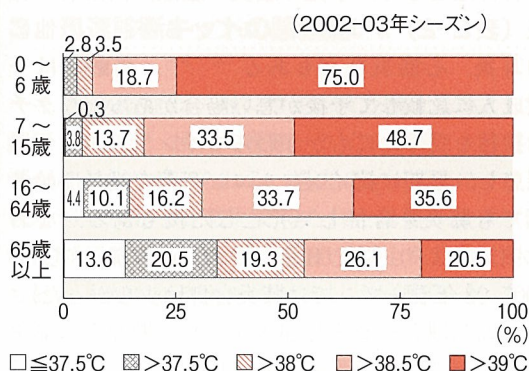
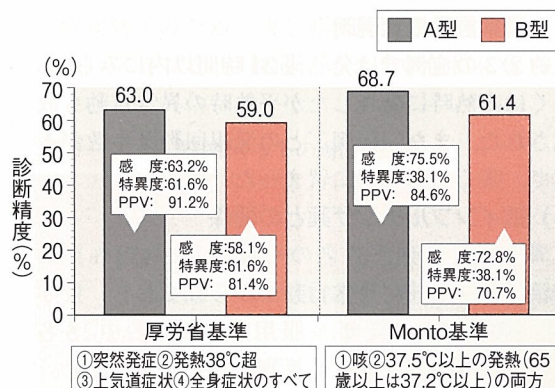
図2-1 A型インフルエンザの最高体温¹²⁾

図2-3 症状診断基準の精度(2006-07年シーズン)

厚生省基準、Monto基準¹⁰⁾などは陽性試験予測率(PPV)は高いが精度には限界がある

てを満たす場合を症状基準陽性とする、この症状基準は陽性試験予測率 (PPV: Positive Predictive Value) は高いが精度は必ずしも高くない (図2-3)。したがって正確な診断には3章の迅速診断が必要になる。

2. インフルエンザによる異常言動

オセルタミビルにより異常言動が出現する可能性があるという理由で、厚生労働省は10代におけるオセルタミビルの使用を2006-07年シーズン途中から事実上禁止している。しかし、2006年から2008年の2シーズンにおける18歳以下345名の罹患者を対象にした著者らの調査より、ザナミビル使用者や、治療薬使用前にも異常言動が発現することがわかった。

1) 異常言動の症状

恐怖・不安等の情動異常が発現者の約半数にみられた。その他、昏睡・錯乱・見当識障害等の意識障害、幻視・幻聴等の幻覚および妄想、悪夢・夜驚の睡眠障害、味覚障害・視野異常の神経症状もみられた。症状は全般的に軽いものが多かったが事故に直結するような衝動的な行動もみられた。

2) 異常言動の頻度

対象345名のうち異常言動を発現したのは65名(18.8%)で、男性にやや多かった。インフルエンザの型別、年齢層別の発現率に差は認められず、ワクチン接種、最高体温などの背景因子にも特徴はなかったが、発熱から解熱までの時間が長い症例に異常言動は多かった。

3) 異常言動の発現時期

約2/3の症例では発熱後24時間以内にみられ、多くは高熱時に発現したが平熱時の異常言動も散見された。また、症例ごとの発現回数は半数が1回で、多くても3回に留まった。

4) 抗インフルエンザ薬との関係

異常言動発現者65名のうち28名(43.1%)は無治療か服薬前に異常言動がみられており、投与後ではオセルタミビル服用者の138名中18名(13.0%)、ザナミビル使用者166名中19名(11.4%)に異常言動を認めた(表2-1)。このように、異

表2-1 異常言動発現率

	対象者数	異常言動発現者	発現率(%)
無治療	13	3	23.1
オセルタミビル	138	18	13.0
ザナミビル	166	19	11.4
2剤使用	3	0	0.0
合 計	320	40	12.5

※ この他にオセルタミビルまたはザナミビル投与開始前に異常言動が出現した症例が25名あり、この25名を加えた異常言動発現者65名中、無治療か服薬前の発現は28名(43.1%)。なお、この25名を加えた計345名中65名(18.8%)で異常言動がみられた

表2-2 A型インフルエンザの肺炎合併率¹³⁾(2002-03年シーズン)

年齢層	対象者数	肺 炎	合併率(%)
0～15歳	729	1	0.14
16～64歳	969	8	0.83
65～79歳	97	2	2.06
80歳以上	30	4	13.33
合 計	1825	15	0.82

常言動発現例の43.1%が無治療または服薬前に発現したことより、異常言動はインフルエンザそのものに起因すると考えられた。インフルエンザ罹患時における異常言動は、罹患中の注意深い観察によってのみ把握されるもので、異常言動による事故発生を防ぐためには、インフルエンザ患児の厳重な観察が必要である。

3. インフルエンザの合併症

合併症として、小児の脳炎・脳症、高齢者の肺炎(表2-2)がよく知られているが、この他に中耳炎、心筋炎などもある^{102～105)}。高齢者は一般成人に比較して予後が悪い場合がある。ワクチン接種を受けたにもかかわらずインフルエンザに罹患し、早期に抗インフルエンザ薬を投与開始されても肺炎を合併して死亡した例もある。なおA/H3N2よりもA/H1N1のほうが流行した2007-08年シーズンでは肺炎合併は少なかった。

3章

インフルエンザの診断 —迅速診断を中心に—

ポイント

- インフルエンザ様疾患の患者から、インフルエンザ以外のウイルスが分離されることはまれではない。
- 迅速診断キットにより、短時間で精度の高い診断が期待できる。
- 判定に必要な時間はおおむね15分前後とされているが、5分程度で可能な場合が多い。

冬期にインフルエンザ様疾患の患者から分離されるウイルスはインフルエンザウイルスが多いが、アデノやパラインフルエンザ、RS、ヒトメタニューモなどのこともまれではない^{48,106)}。インフルエンザは特に発症早期は臨床症状のみで診断することは困難なことも多く、迅速診断が必要となる。

1. インフルエンザの確定診断の方法

インフルエンザの確定診断法としては、ウイルス分離、血清学的診断、核酸検出などがあるが、これらは診察室で簡単にできるものではなく、日常診療ではほとんど行われていない。

2. 迅速診断キットの原理

ここ数年普及したイムノクロマト法を用いた迅速抗原検出キットは、特別な器具がいらずに、診察室でも実施可能な診断法である。キットは年々改良され、検体採取者の技量も上がってきて、感度・特異度ともに向上してきている。

3. 迅速診断キットの診断能

キットの性能は一般にウイルス分離を基準として評価されるが、検体の種類、ウイルス型によってわずかながら差がみられる。過去6シーズンにウイルス培養、PCRと比較して得られた陽性一致率（陽性試験予測率）はA型では90%以上あり、B型でも最近90%前後以上になっている（表3-1）。なお発症ごく早期のウイルス量が少ない時期には迅速診断陰性で、半日～1日後に陽性化することもある。

現在使用されているキットは、ヒトに感染する

A型およびB型の多くのウイルスを検出でき、いくつかのキットはA型でヒト由来のH1、H2、H3を含めすべての亜型を検出できると報告されている。また動物のインフルエンザの診断にも使用可能であり、さらに新型インフルエンザの検出にも役立つと考えられるが、現在市販されているキットでは従来のA型インフルエンザと新型インフルエンザとを区別することはできない。

4. 検体とその採取法

1) スワブの持ち方（図3-1）

2) 咽頭の拭い方（図3-2）

スワブを口腔から咽頭に挿入し、咽頭全体の発赤部位を中心にスワブの先端を粘膜面にしっかりと接触させ、数回擦過する。

3) 鼻腔の拭い方（図3-3）

スワブを鼻腔孔から耳孔を結ぶ線にほぼ平行に、鼻腔底に沿ってゆっくりと数cm挿入し、抵抗を生じたところで止める。なお小児の場合はベッドへ寝かせ、介助者が頭と手を固定する。

危険防止のため、決して無理に挿入してはならない。スワブを10秒間そのままの位置に保ち、

表3-1 迅速診断キットの陽性一致率

シーズン	A型			B型		
	迅速診断 キット(+)	培養 or PCR(+)	陽性試験 予測率(%)	迅速診断 キット(+)	培養 or PCR(+)	陽性試験 予測率(%)
2002-03年	297	273	91.9	96	73	76.0
2003-04年	117	110	94.0	(流行なし)		
2004-05年	(小流行)			168	152	90.5
2005-06年	248	227	91.5	(流行なし)		
2006-07年	277	258	93.1	212	192	90.6
2007-08年	137	131	95.6	(流行なし)		

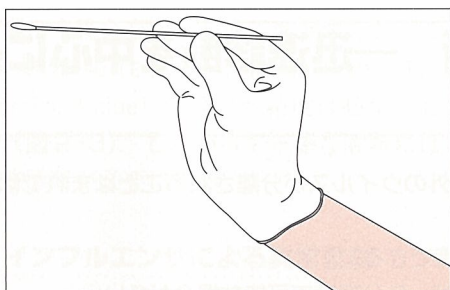


図3-1 スワブの持ち方

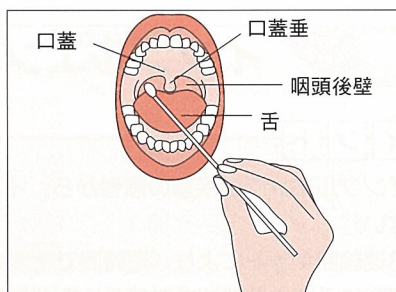


図3-2 咽頭の拭い方

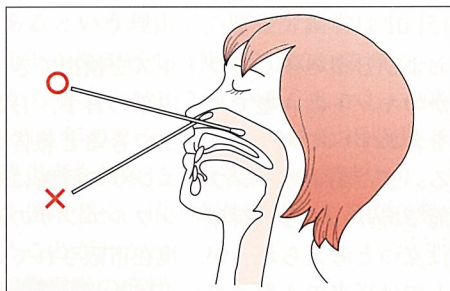


図3-3 鼻腔の拭い方

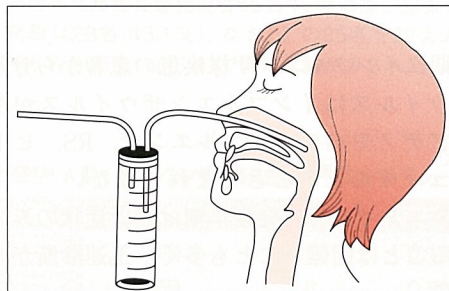


図3-4 鼻腔吸引液

鼻汁を浸透させた後、ゆっくりと回転させながら引き抜く。

4) 鼻腔吸引液 (図3-4)

ベッドへ寝かせ、介助者は頭と手を固定する。吸引トラップの挿入は鼻腔孔から耳孔を結ぶ線を想定して行う。

吸引トラップを吸引ポンプにつなぎ、もう片方のチューブを鼻腔の最奥部までしっかりと挿入して陰圧にし、鼻咽頭分泌液を採取する。小児で鼻汁が多い場合に有用。

5) 鼻汁

ビニールシート等を使用し、鼻をかませて採取する。この鼻汁検体はQuickVue ラピッド S P influ とエスプライン-N はすでに保険適用になっており、他の一部のキットでも現在、承認申請中である。QuickVue ラピッド S P influ を用いた検討では、鼻汁検体は鼻腔拭いと高い一致率を示し(A型 95.4%, B型 96.1%), ウイルス培養と比較して高い診断精度 (同 92.1%, 96.1%) を示した⁴⁷⁾。

5. 陽性判定時間とこれに関連する因子

現在用いられているキットの添付文書では、判定時間は15分が多いが、実際にはさらに短時間で判定可能なことが多い^{30~32,107)} (図3-5)。

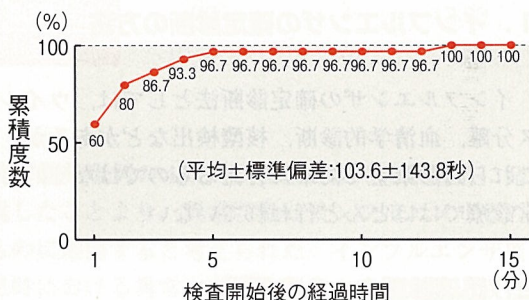


図3-5 迅速診断キット (キャピリア Flu A+B) が陽性化するまでの時間 (2005-06 年シーズン)^{31, 32)}
—ウイルス培養陽性の 30 例について—
迅速診断キットのひとつであるキャピリア Flu A+B を用いた検討では、1 分では 60%, 3 分では 86.7%, 5 分では 90% 以上の症例が陽性と判定された

この陽性ライン出現 (陽性化) 時間は抗原 (ウイルス) 量が多い方が短くなることが実験的に証明されている³²⁾。このため検体採取はより多くの抗原が得られる方法が望ましく、咽頭拭いと鼻腔拭いの同時採取もよい。

またウイルス培養と比較し、陽性化時間が短い症例の方がインフルエンザである確率 (陽性試験予測率) がより高い^{28,47)}。

なお、今シーズンに向け、新しい着色粒子を用いて、さらに視認性の向上や、陽性化時間の短縮をはかったキットが新たに発売されている。

4 章

インフルエンザワクチンの有効性と安全性

ポイント

- 日臨内研究では過去数シーズンいずれも、ワクチン接種群の方が非接種群よりもインフルエンザ発生率が有意に低く、ワクチンは有効であった。ただし有効率はシーズンによってかなり異なる。
- 本研究では毎年、接種者の数 % に副反応がみられるが、いずれも一過性で重篤なものは発生していない。
- 接種不適当者を除き、発症および重症化を防ぎたい者はすべてワクチン接種考慮の対象となり得る。

1. インフルエンザワクチンの概要

現行のインフルエンザワクチン（以下、ワクチン）はエーテル処理によりウイルス粒子の形態を壊したスプリットワクチン（HAワクチン）で、ウイルス粒子をそのまま不活化した全粒子ワクチンよりも副反応は少ないが、免疫原性が低く、有効性に限界があるとされる。

本ワクチンは A/H3N2 型、A/H1N1 型、B 型の混合であり、毎年の流行株予測をもとに株が選定されるが、ウイルスの抗原性の連続変異により、有効性が年によって異なる可能性がある。

本ワクチンの適応は、予防接種法で接種が勧奨されている者、すなわち 65 歳以上の高齢者、60～64 歳で基礎疾患を有する者（心臓、腎臓、呼吸器、免疫機能不全など）であるが、医学的に接種が不適当な者を除けば、インフルエンザ発症と重症化を防ぎたい者すべて（特に重症化や合併症のリスクが高い者の家族や医療従事者など）が、任意接種を考慮するとよいとされている。

なお、予防接種実施規則第 6 条による接種不適当者は、「明らかな発熱（通常 37.5℃ を超える場合）を呈する者、重篤な急性疾患にかかっている者、予防接種液の成分によってアナフィラキシーショックを呈したことが明らかな者、その他予防接種を行うことが不適当な状態にある者」等となっている。

2. インフルエンザワクチンの有効性

日臨内ではインターネットにより、ワクチンの有効性に関する前向き研究を 2001-02 年シーズン

から本格スタートした^{1,2,8)}。

本研究では 12 月末までのワクチン接種者と、背景が似ている非接種者を事前登録し、4 月末までに被登録者が実際にインフルエンザに罹患したか否か、および副反応の発現状況を報告している。なお本研究では、インフルエンザを「発熱などインフルエンザ様症状で医療機関を受診し、迅速診断法で A 型か B 型と診断された症例」と定義している。

日臨内研究では、図 4-1 のように、毎年、接種群の方が非接種群よりもインフルエンザ発生率が低く、毎年ワクチンの有効性が示された。さらに毎年の A 型、B 型別の有効率を図 4-2 に、また A/H3N2、A/H1N1 と B のワクチン株と流行株、および A 型中における A/H3N2 の比率を表 4-1 に示す。たとえば A/H3N2 株がワクチン株、流行株ともにパナマ株で一致したと思われる 2001-02、2002-03 年は A 型有効率が 70% 前後と高かった。2003-04～2005-06 年の 3 シーズンは株のマッチングが悪かったことが知られており¹⁰⁸⁾、有効率はやや低い。

3. ワクチン有効率と血清抗体価

ワクチン有効率を考えるうえで、血清 HI（赤血球凝集阻止）抗体価の検討は重要である。2006-07 年の有効率は 26.5%（A 型 20.5%、B 型 40.0%）とやや低かったが⁴⁹⁾、これはワクチン接種後も感染防御水準である 40 倍以上の抗体価保有率が高くならなかったことも一因と考えられた（表 4-2）⁵¹⁾。2007-08 年は特に A/H3N2 主体のシーズン後半は有効率が低かった。これは 40 倍以上の抗体価保有率が A/H3N2 では接種前から

高く、ワクチン接種による抗体価上昇の意義が少なかったことや、抗原性の変化したウイルスの流行に起因する可能性がある(表4-2, 図4-3).
ただし最近4シーズン、高齢者の有効率は比較的高い(図4-4).

なお2008-09年に向けてのワクチン株はAソ連

型(A/プリズベン/59/2007), A香港型(A/ウルグアイ/716/2007), B型(B/フロリダ/4/2006)の全てで入れ替わった. また現在ワクチンの効果を高めるために経鼻ワクチンや新しいアジュバントの検討も進められている.

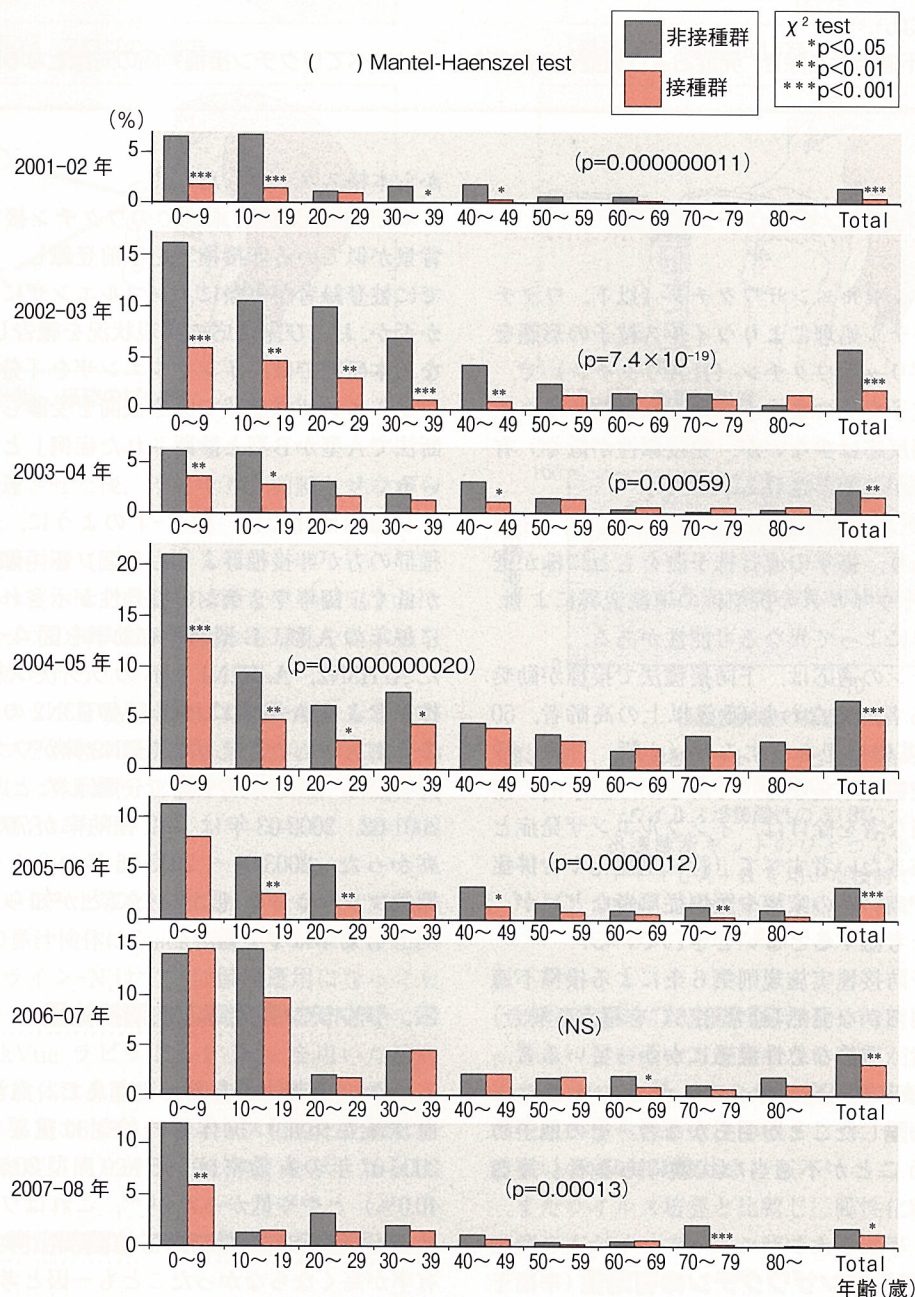


図4-1 過去7シーズンのワクチン接種・非接種群におけるインフルエンザ発生率^{44, 51)}

ワクチン非接種群よりも接種群の方が有意にインフルエンザ(迅速診断陽性者)の発生率が低く、ワクチンは有効と考えられた(全年齢における χ^2 検定あるいは年齢補正したMantel-Haenszel検定(図中括弧内))

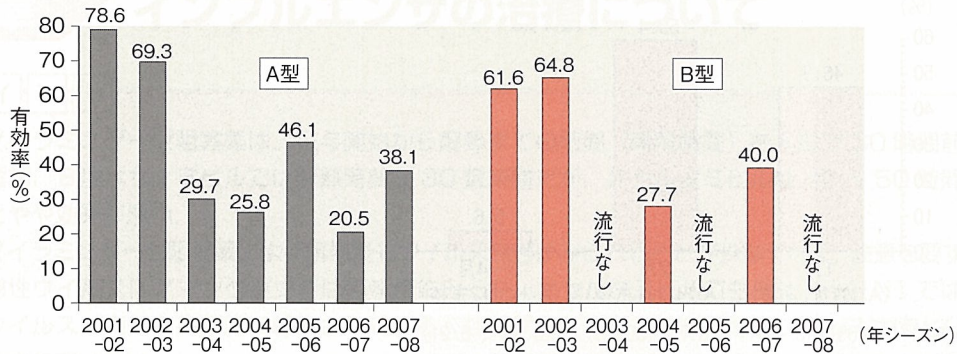


図4-2 A型およびB型インフルエンザに対するワクチン有効率

有効率は毎年一定ではなく、ワクチン株と流行株のマッチング(表4-1)や接種後の抗体価上昇(表4-2)の良否に左右されると思われる^{44,51)}

表4-1 A/H3N2, A/H1N1とBのワクチン株と流行株およびA型中のA/H3N2の比率

シーズン	A/H3N2			A/H1N1		B	
	ワクチン株	主な流行株**	A型中の比率(%)*	ワクチン株	主な流行株	ワクチン株	主な流行株**
2001-02年	パナマ	パナマ	不明	ニューカレドニア	ニューカレドニア	ヨハネスバーグ(Y)	山東(V)
2002-03年	パナマ	パナマ	100	ニューカレドニア	ニューカレドニア	山東	山東
2003-04年	パナマ	福建	100	ニューカレドニア	ニューカレドニア	山東	上海(Y)
2004-05年	ワイオミング	カリフォルニア	95.7	ニューカレドニア	ニューカレドニア	上海	上海
2005-06年	ニューヨーク	ウィスコンシン	87.8	ニューカレドニア	ニューカレドニア	上海	マレーシア(V)
2006-07年	広島	河南***	92.5	ニューカレドニア	ソロモン諸島	マレーシア	マレーシア
2007-08年	広島		20.7	ソロモン諸島		マレーシア	
2008-09年	ウルグアイ			ブリスベン		フロリダ(Y)	

Y=山形系統, V=ビクトリア系統, 2007-08年シーズンの流行株は現時点で未発表。

*日臨内研究データ, **国立感染症研究所感染症センター(病原微生物検出情報)からの引用。

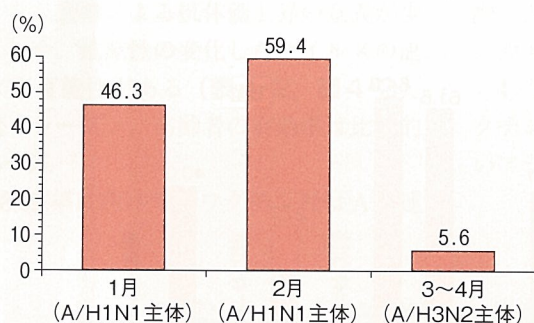
ワイオミング株は福建株類似, ニューヨーク株はカリフォルニア株類似, 広島株はウィスコンシン株類似。

***河南:Henan Jinshui

表4-2 ワクチン接種前後の40倍以上のHI抗体価保有率^{51, 64)}

HI抗体価が感染防御水準と考えられる40倍以上の抗体価保有率を接種前後で示す。2006-07年は接種後のA/H1N1とA/H3N2株に対する40倍以上の抗体価保有率は低かった。また2007-08年の40倍以上の抗体価保有率は特にA/H3N2は接種前にすでに高かった。

	A/H1N1		A/H3N2		B	
	接種前 (%)	接種後 (%)	接種前 (%)	接種後 (%)	接種前 (%)	接種後 (%)
2003-04年 (n=251)	45.8	84.5	64.1	87.3	8.8	27.5
2004-05年 (n=258)	69.4	89.1	53.5	86.0	33.3	65.9
2005-06年 (n=184)	74.5	94.0	29.9	81.0	44.0	66.3
2006-07年 (n=262)	62.2	79.4	52.3	70.2	11.5	27.5
2007-08年 (n=174)	47.7	81.6	81.6	93.7	14.9	24.7

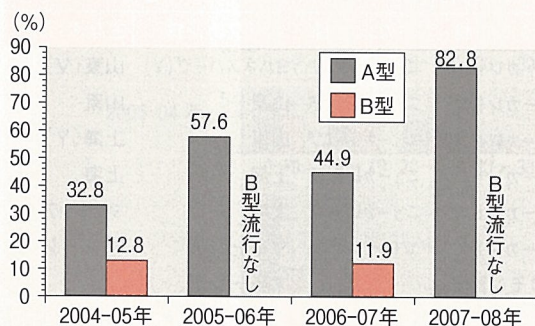


A型中の割合	H1N1	100% (43/43)	78.7% (59/75)	28.6% (6/21)
	H3N2	0% (0/43)	21.3% (16/75)	71.4% (15/21)

(ウイルス分離)

図4-3 2007-08年シーズンの月別のA型ワクチン有効率

A/H1N1主体の1, 2月よりもA/H3N2主体の3月の方が有効率は低かった

図4-4 最近4シーズンの高齢者におけるA型、B型ワクチン有効率⁴⁴⁾

高齢者(65歳以上)でのA型に対する有効率はここ4シーズン、比較的高い

表4-3 ワクチンの副反応

ワクチンの副反応は頻度が比較的低く、大部分は局所反応であった

シーズン	対象者数	副反応	
		発現症例数 (%)	
2001-02年	6,626	96	(1.5)
2002-03年	8,816	128	(1.5)
2003-04年	12,763	141	(1.1)
2004-05年	13,637	216	(1.6)
2005-06年	9,764	241	(2.5)
2006-07年	8,422	232	(2.8)
2007-08年	7,103	221	(3.1)

副反応の有無の不明者は除外。副反応の大部分は局所反応(発赤、腫脹、掻痒、疼痛等)であり、全身反応(発熱、倦怠感等)はまれであった

4. ワクチン接種に関する留意事項と安全性

ワクチン株と流行株が微妙にずれることはインフルエンザの場合不可避である。このためワクチン接種を勧める際には、「接種したからといって100%インフルエンザにかからずにすむということではない」点をよく説明する必要がある。しかし、ワクチンが発症予防に有効であることは日臨内研究でも明らかであり、接種不適当者を除いて

積極的に接種を勧めることが望ましい。

接種回数については、一般的に65歳以上の高齢者は1回接種、過去の罹患歴が少ない13歳未満では2回接種が推奨され、13歳以上65歳未満は1回または2回接種とされている。なお、1歳未満ではワクチンの接種量が少ないこともあり、有効率が高くないという報告が多い。

ワクチンの副反応としては、局所反応が10~20%前後にみられるとの報告もあるものの、ほとんどは一過性である(表4-3)

5章

インフルエンザの治療について

ポイント

- ノイラミニダーゼ阻害薬は、投与開始から解熱までの時間（解熱時間）をA型で30時間前後に短縮。B型はザナミビルでは解熱時間が30数時間だが、オセルタミビルは40～50時間前後とやや効果が悪い。
- ノイラミニダーゼ阻害薬による解熱後もウイルス残存がみられることが少なくなく、注意を要する。
- 耐性ウイルスはアマンタジンでは高頻度にみられ、オセルタミビルでも最近A/H1N1では耐性ウイルスが海外で高頻度に報告されている。なおザナミビルではまだ耐性ウイルスはほとんど報告されていない。

1. 抗インフルエンザ薬の概要

抗インフルエンザ薬（抗イ薬）として1998年アマンタジン（販売名シンメトレルなど）がA型に、また2001年ノイラミニダーゼ阻害薬のオセルタミビル（同タミフル）とザナミビル（同リレンザ）がA型またはB型に保険適用となり¹⁰⁹⁾、インフルエンザ治療は対症療法中心から抗イ薬中心に一変した。この3種類の抗イ薬の特徴を表5-1に示すが、現在はA、B型の両方に保険適用があるオセルタミビルとザナミビルが治療の中心である⁵⁹⁾。

1) オセルタミビル

内服薬で小児用ドライシロップもあり1歳以上で広く使われてきた。2006-07年シーズン途中から異常行動との関連が疑われ、10歳以上の未成年では原則使用禁止となった。2007-08年シーズンの厚労省班研究等では異常行動との有意な関連は認められず、近い将来、再び10代での使用が認められる可能性もあるが、現時点（2008年10月）では不明である。

解熱時間（内服開始から解熱まで）はA型では30時間前後であるのに対し、B型では40～50時間前後とやや長く効果が劣る（図5-1、5-2）^{22,29,110)}。

耐性ウイルスは小児の入院患者などで18%にみられたとの報告があり（2004年）¹¹¹⁾、最近のWHOの報告では2008年4～10月の時点において、本薬耐性のAソ連型ウイルスが世界で39%と徐々に広がりをみせている。ただし日本における過去5シーズン（2003～2007年）のわれわれ

の解析では、A型における内服開始から解熱までの時間は平均30時間前後と、有効性に大きな変化は今のところみられていない。

なおこの過去5シーズンのウイルス培養との比較検討では本薬はA/H1N1よりもA/H3N2の方でより有効性が高い可能性が示唆され（図5-3）⁶⁴⁾、これはBoivinらがA/H3N2の方がA/H1N1よりもIC₅₀が低い（感受性が高い）とした報告と一致する¹¹³⁾。

2) ザナミビル

本薬は吸入薬でウイルス増殖部位の気道系に直接かつ迅速に作用することから、全身への影響は少なく、耐性ウイルスの報告も過去1例（免疫不全例）のみである。われわれの検討によればA型では本薬吸入後の解熱時間は30時間強でありオセルタミビルとほぼ同等であるが、B型では同時間は30数時間とオセルタミビルよりも有効性が高かった（図5-2）⁵⁰⁾。

なお米国ではまれに慢性呼吸器疾患（気管支喘息、COPD）などで使用後に気管支痙攣や呼吸機能低下がみられたとの報告がある。

小児では5歳以上に適応があり、われわれの2006-07年シーズンに行った患者アンケート調査の結果では、吸入器の操作は10～15歳の約70%は本人が操作しており、5～9歳を含めた全対象者の約80%から吸入自体も簡単だったとの回答が得られた⁴⁵⁾。

3) アマンタジン

A型のみ有効で安価なM2蛋白阻害薬であり以前はよく使用されたが、近年の耐性ウイルス増加のため¹¹⁴⁾、米国のCDC（疾病予防管理センター）

は2006年1月に当面、本症の治療目的では使用しないよう勧告している。ただし2007-08年に欧州でみられたオセルタミビル耐性のA/H1N1で

は、アマンタジンが有効であったとの報告があり¹¹²⁾、特に成人では今後、必要に応じて使用されるものと思われる。

表5-1 抗インフルエンザ薬の種類と特徴

	オセルタミビル	ザナミビル	アマンタジン
販売名	タミフル	リレンザ	シンメトレルなど
作用機序	ノイラミニダーゼ阻害	ノイラミニダーゼ阻害	M2蛋白阻害
有効なウイルス型	A型・B型	A型・B型	A型のみ
剤形(対象年齢)	カプセル(Cap:成人・小児 $\geq 37.5\text{Kg}^*$) ドライシロップ(DS:1歳以上)	吸入薬(成人,小児**)	錠剤・細粒(成人)
用法・用量	Cap: 1回1 Capを1日2回5日間 DS: 1回2mg/kg 1日2回5日間	1回10mg(5mgブリスターを2個)を1日2回5日間	1日100mgを1~2回/日(1週間以内)
使用上の注意	発症48時間以内に投与開始	同左	同左
副作用	胃腸障害等	まれ***	中枢神経症状等
耐性ウイルス	A/H3N2とBは低頻度だがA/H1N1は高頻度	1例のみ報告あり	高頻度

* 10歳以上の未成年においては、原則として使用不可

** 本剤を適切に吸入投与できると判断された場合に限る。ただし4歳以下の安全性は確立していない

*** 本剤投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられたという報告がある

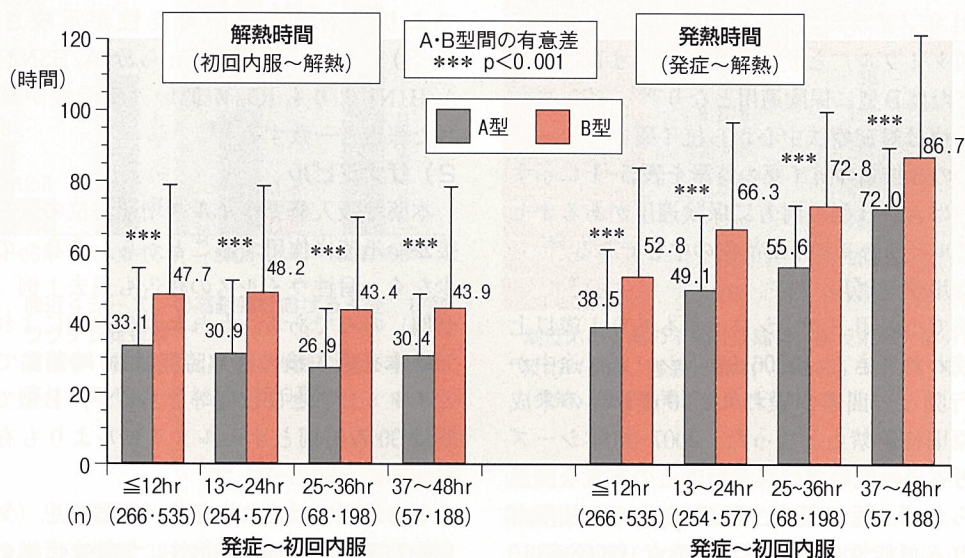


図5-1 A型とB型でのオセルタミビル内服開始時期別の解熱時間と発熱時間(2004-05年シーズン)^{25,27,29)}

発症48時間以内ならいつオセルタミビルを投薬開始しても、A型は30時間前後、B型は40~50時間で37.5℃未満に解熱。A型よりB型の方が解熱時間、発熱時間は有意に長く、また早期に開始するほど発熱時間は有意に短い

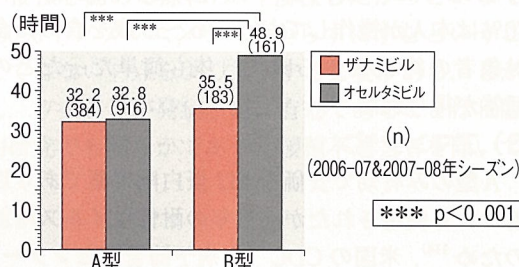


図5-2 ザナミビルとオセルタミビル投与後の解熱時間の比較(5歳以上)⁴⁶⁾

ザナミビルはオセルタミビルと比較してA型ではほぼ同等の効果があり、またB型では有意に解熱時間が短く、特にB型ではザナミビルの方が有効性が高い

(2003-04～2007-08年の5シーズン)

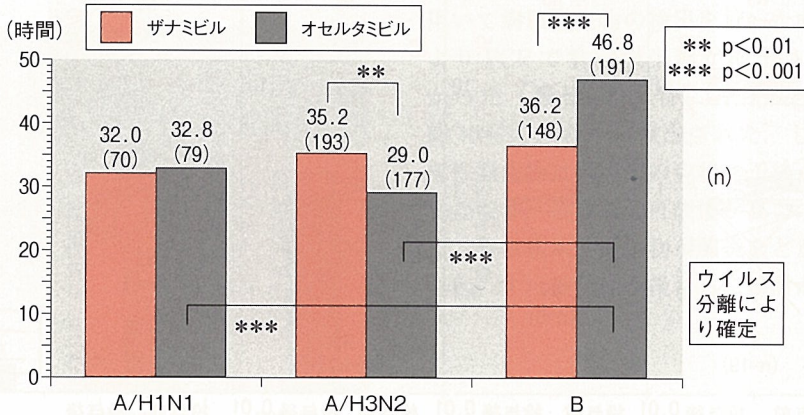


図5-3 各ウイルス型におけるザナミビルとオセルタミビル投与開始後の解熱時間の比較^{58, 64)}

過去数年間にウイルス分離された症例における両薬剤の有効性はA/H1N1ではほぼ同等であるが、A/H3N2では若干オセルタミビルの方が、またB型ではザナミビルの方が高い可能性がある

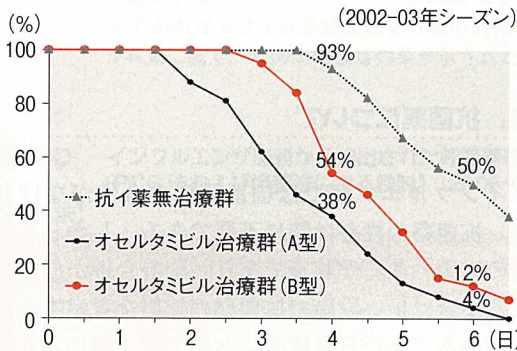


図5-4 発熱時からの経時的ウイルス残存率 (迅速診断による)¹⁴⁾

抗ウイルス無治療群に比し、オセルタミビル治療によりA型ではすみやかに、またB型はそれよりやや遅れて、ウイルスが消失することが迅速診断により確認された

2. 抗インフルエンザ薬投与後のウイルス残存

ノイラミニダーゼ阻害薬により比較的すみやかに解熱するが、ウイルスは体内に残存し排泄される場合も多く (図5-4)、周囲への感染を防ぐには5日間の投薬が望ましい¹⁴⁾。

ウイルス分離によるオセルタミビル投与開始4～6日目のウイルス残存率はA型よりB型で高く、成人よりも0～6歳の乳幼児で高い。初回感染が多い乳幼児ではウイルス量も多く、同薬を使

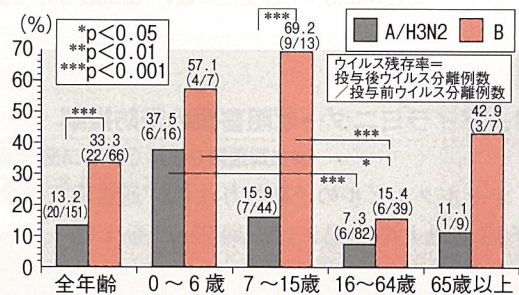


図5-5 オセルタミビル投与開始4～6日目のウイルス残存率 (ウイルス分離による)⁴⁰⁾

全年齢でA型よりもB型でウイルス残存率は有意に高い。ウイルス残存率は成人よりも0～6歳の乳幼児ではA型、B型ともに有意に高く、7～15歳でもB型では有意に高い

用してもウイルス消失が遅れることが考えられた (図5-5)。

なお、われわれが2003-04、2004-05年シーズンにウイルス残存例について、オセルタミビル投与前後でIC₅₀や遺伝子解析を行ったところ、A型よりもB型でIC₅₀は高かったが、投与前後では両型ともにIC₅₀の変化はほとんどみられず、耐性関連遺伝子変異もみられなかった (図5-6)。このことから、両シーズンはオセルタミビル耐性ウイルスは否定的であった。

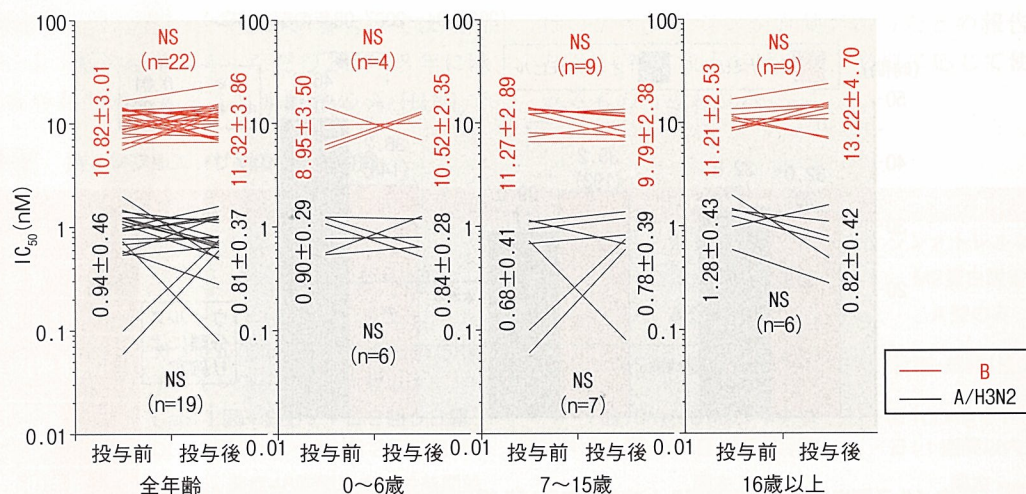


図5-6 オセルタミビル投与前および投与開始4～6日目におけるIC₅₀の変化⁴⁰⁾

IC₅₀（ノイラミニダーゼ活性の50%阻害濃度）はA型でもB型でも投与前後で有意な変化を認めず、著しいIC₅₀の増加例はなかった。またIC₅₀の1.5倍以上の増加例での遺伝子解析では耐性化に関連した遺伝子変異はみられなかった。なおB型ではA型（A/H3N2）よりもIC₅₀は有意に高く、オセルタミビルに対する感受性は低い（2003-04、2004-05年シーズン）

3. ノイラミニダーゼ阻害薬の予防投薬

オセルタミビルの予防投与法は、通常成人および13歳以上の小児には1回75mgを1日1回、7～10日間経口投与する。またザナミビルの予防投薬法は通常、成人および小児には1回10mg（5mgプリスターを2個）を、1日1回、10日間吸入する。これらの予防投薬は保険適用がなく自費診療で、使用期間中のみ有効である。

4. その他のインフルエンザ適用薬

漢方薬の麻黄湯はインフルエンザの初期に保険適用があり、発熱や症状の改善に有効とする報告が多くみられる⁶⁶⁾。

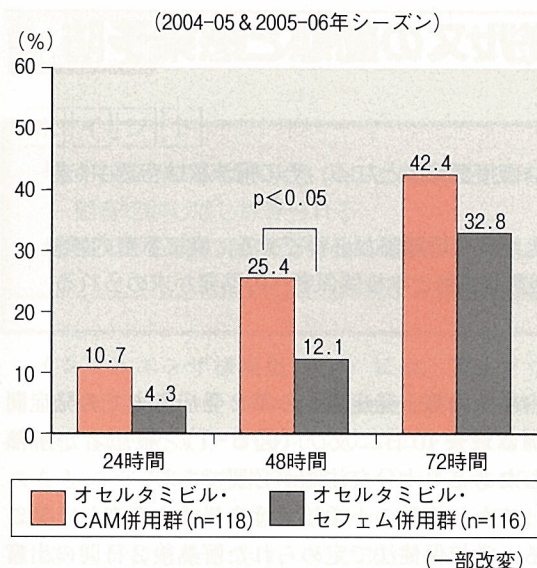
5. 解熱薬について

15歳未満のインフルエンザ患者では、アスピリンなどのサリチル酸系解熱鎮痛薬、ジクロフェナクナトリウムやメフェナム酸などの解熱薬は投与しないことになっている。小児のインフルエンザに伴う発熱に対しては、より危険性の少ないアセトアミノフェンが適切である。

6. 抗菌薬について

インフルエンザでは細菌感染の合併がなければ、抗菌薬の投与は特に不要である。しかし高齢者の死因の多くが肺炎であり、肺炎合併が危惧される場合は早い段階で抗菌薬の使用を考慮する必要がある。また日常臨床において抗イ薬により熱が下がっても咳、喀痰などがしばしば長く続くことがあるが、この症状改善にはオセルタミビルに*in vitro*で気道環境改善効果が証明されている抗菌薬のクラリスロマイシン（CAM）の併用が有効であった（図5-7）。また、ザナミビルにCAMを併用した場合においても、オセルタミビルと同様に咳の優れた改善効果が認められた⁵³⁾。この理由の一つとして非定型病原体の関与が考えられたが、2シーズンの研究よりその関与はきわめて少ないことが示唆され（表5-2）、本薬の咳改善効果は抗菌力に加えて抗炎症作用や免疫制御作用など抗菌力以外の作用が抗イ薬の効果に相加的にはたっている可能性が示唆された。

インフルエンザに伴う咳などを改善することは、患者のQOL向上とともに感染拡大の予防にもつながると考えられ、その意義は大きいと思われる。

図5-7 抗菌薬内服後の経時的な咳の消失率³⁶⁾

オセルタミビルに加えて無作為割付法により抗菌薬を投与したところ、クラリスロマイシン(CAM)はセフェム系抗菌薬より咳の消失率が有意に高く、咳の早期改善効果が示された

インフルエンザ患者で喀痰、咽頭拭い液などを用いて病原微生物の検出を行った成績では、培養よりPCRで病原微生物が検出される頻度が高かった(表5-2)。特に *H. influenzae* はPCRで約40%の患者から検出された。しかしこれら病原性微生物は検出例の症状や予後が非検出例と有意差なく、常在菌の可能性が高い。何らかの機序でこれら病原性微生物が肺炎など重篤な病態を引き起こす可能性は今後さらに検討が必要である。

表5-2 インフルエンザ患者から検出された呼吸器感染症の起炎菌になりうる主な病原微生物(PCR法および培養法による検討)(2006-07 & 2007-08年シーズン)

【PCR法】

検体の種類	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
咽頭拭い液	10	25	2	1	1
喀痰	8	21	2	0	0
鼻汁	1	1	0	0	0
全体	19	47	4	1	1

77 症例 (95 検体)

【培養法】

検体の種類	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Moraxella Catarrhalis</i>
咽頭拭い液	1	1	1	13	1
喀痰	6	3	0	21	0
鼻汁	1	0	0	0	0
全体	8	4	1	34	1

76 症例 (93 検体)

キットを用いたPCR法ではインフルエンザ菌および肺炎球菌が、また同検体を用いた培養法では黄色ブドウ球菌が高頻度に検出された

6 章

インフルエンザウイルスの動態と感染予防

ポイント

- 咳やくしゃみ、鼻汁によって排泄されるウイルスは直接感染源となる。その飛沫核は空气中を浮遊し、インフルエンザの拡散に寄与する。
- インフルエンザ拡散の阻止には、感染経路の遮断と感染者の隔離が必要である。特に家庭内感染は小児が感染の源であるケースが多く、家庭での厳重な注意と学校関係者への啓発が求められる。

インフルエンザはウイルスが気道粘膜に感染したあと増殖を繰り返し、およそ24時間の潜伏期間を経て発症する。増殖したウイルスは、咳、くしゃみ、鼻汁により空气中に排泄され直接感染源となる。さらに、排泄されたウイルスから水分が失われた飛沫核も、乾燥した冷たい空气中を浮遊し感染源となる。

したがって感染予防には、ウイルスや飛沫核の気道侵入を防ぐため、ウイルス対応のマスクの使用、室内の加湿加温、空気の入替え、環境整備等が必要となる。うがいも咽頭粘膜浄化により局所の感染防御機構を保つとされ、有効である。またワクチンが予防に有効なことはいうまでもない。

日臨内研究により、インフルエンザ罹患者の1/3がなんらかの形で家庭内感染にかかわり、特に小児が家庭内感染の源となり、多くの母親が家庭内で感染を受けることが明らかになった。家庭

内感染の第1発症者から第2発症者までの発症間隔は最長10日に及び(図6-1)、罹患者が解熱したあとも十分な注意が必要である。

また、複数の小学校で感染様式を調査したところ、学校保健法で定められた解熱後2日間の出席停止期間を経た学童からの感染は少なかったが、病欠期間が4日間未満の症例から感染する可能性が示唆された。一方、クラスに新たに罹患者が出た場合、同日から数日の間に次々と病欠者が出ることが多く、感染が主に学童の罹患初期に生じていると考えられた。

ある小学校でインフルエンザ罹患者のうち11%は有熱で登校し、10%は校内で発熱しているという調査結果を得たが、インフルエンザウイルスの拡散を防止するためには、それぞれの家庭での厳格な判断と学校関係者に対する啓発が必要と思われる。

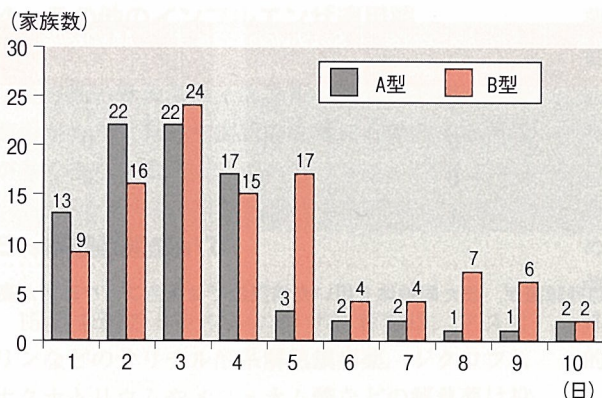


図6-1 家庭内感染における第1発症者から第2発症者までの発症間隔ごとの家族数⁵⁴⁾

第1発症者から第2発症者の発症までの平均発症間隔は、A型では2.57日、B型では3.54日とB型の方が長い

7章

インフルエンザ様疾患から —RSウイルス感染について—

ポイント

- インフルエンザ様疾患 (ILI) として RS ウイルス (RSV) 感染は乳幼児のみならず, 成人, 特に高齢者ではしばしばみられる。
- 成人でも咳は高度だが, 他の症状は乳幼児よりも軽い傾向にある。

インフルエンザ様疾患 (ILI) には, アデノウイルス, RS ウイルス (respiratory syncytial virus, 以下 RSV), パラインフルエンザウイルスなどのウイルス感染症がある。このうち RSV は通常, 生後1歳までに半数以上, 2歳までにほぼ100%が初感染を受け, うち30~40%が下気道炎を発症し, 1~3%が重症化し入院治療を要する。一度の感染で終生免疫が獲得されず, 一生の間再感染を繰り返し, 毎冬未感染・既感染の両者を巻き込んだ流行を起こす¹¹⁶⁾。

本症は本邦では乳幼児の感染症という印象が強く, RSV 迅速診断キットも保険適用は入院患者のみである。しかし欧米では PCR によりほぼ全年齢層で ILI 中に RSV が検出されること, 高齢者 nursing home では年間5~10%が RSV に罹

患し, うち10~20%が肺炎を合併し, 2~5%が死亡していることなどが報告されている^{117~119)}。

われわれは2006-07年シーズンに発熱と咳, 鼻汁等で医療機関を受診し, インフルエンザ迅速診断で陰性であった77例についてPCRでRSVを検討した⁴⁸⁾。その結果, RSV感染の頻度は3歳以下(30%前後)のみならずこのシーズンは高齢者でも高く(70代25%, 80代60%, 図7-1), 流行ピークはインフルエンザ流行前の12~1月であった。咳は全例で高度で, 喘鳴は小児(全例)のみでみられた。CRPや白血球数は正常~軽度増加にとどまった。本研究によりRSV感染はわが国でも小児のみならず成人, 特に高齢者では頻度が低くないことが示され, 高齢者のILIでは一応念頭におく必要があると思われる。

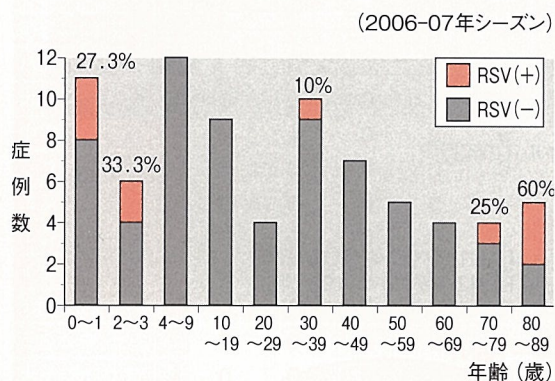


図7-1 インフルエンザ陰性ILIにおけるRSV陽性例, 陰性例の年齢別分布⁴⁸⁾
(棒グラフの上の%は年代別のRSV陽性率)

8 章

新型インフルエンザとは

ポ イ ン ト

- インフルエンザ A ウイルスの不連続変異により新しいヒト型インフルエンザウイルスが出現する。
- 20 世紀に入りスペインかぜ A/H1N1, 新型インフルエンザとして, アジアかぜ A/H2N2 および香港かぜ A/H3N2 を経験し, 多数の死者を出している。
- 現在, A/H5N1 は新型ではないが, 毒性が強いだけに新型に変異した場合のことが今世界中で懸念されており, この PART II では高病原性トリインフルエンザ A/H5N1 で得られたエビデンスを中心に述べる。

図8-1に示すように、20世紀には、すでに1918年のスペインかぜA/H1N1、1957年のアジアかぜA/H2N2および1968年の香港かぜA/H3N2の新型インフルエンザを経験している。新型インフルエンザとはインフルエンザAウイルスの特徴の一つである不連続変異により全く新しいヒト型インフルエンザが出現することである。図

8-2に示すようにインフルエンザ A ウイルスには 144 型のサブタイプが存在し、どのウイルスが新型として出現するかは不明である。しかし、現在、世界中でトリのみならずヒトにも A/H5N1 が感染し、死亡率も高く、新型として登場してくることが危惧されている。

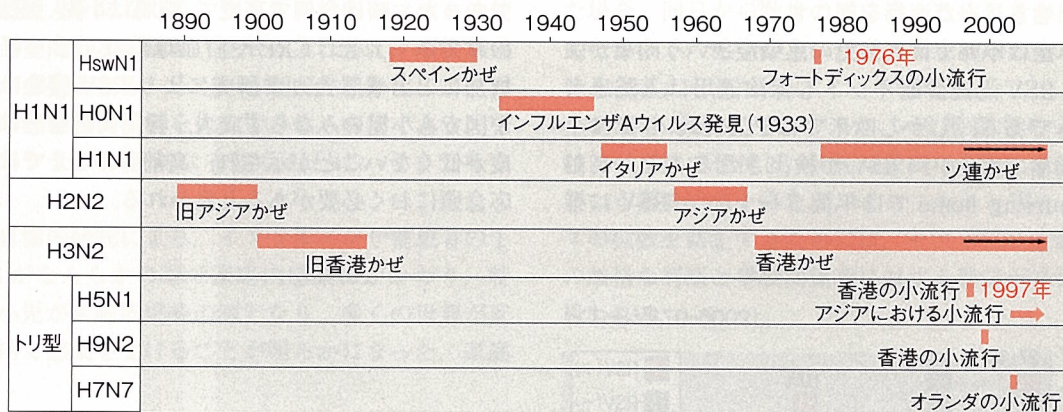


図 8-1 インフルエンザウイルスの流行史



図 8-2 A型インフルエンザウイルスのサブタイプ

9章

トリインフルエンザの発生状況（疫学）

ポイント

- トリインフルエンザ A/H5N1 の確定症例数は 387 例，死亡率は 63.3%と高率で，感染者および死亡者ともに若年者に多い。
- 主としてアジアを中心に流行しているが，国別にみると，インドネシアが最も多い。

トリインフルエンザ A/H5N1 は 1997 年に香港ではじめて小流行が出現し，次いで，2003 年に中国およびベトナムで確認されて以来，タイ，インドネシア，カンボジアなど，さらにはアジアのみならず世界各地で発生している。WHO の報告によれば，2008 年 9 月 10 日現在，確定症例数 387 例，死亡例 245 例で死亡率は 63.3%ときわめて高率である（表 9-1）。国別にみると，感染者および死亡者はインドネシアが最も多く，次いで，ベトナム，エジプトであった。ヒトへの感染は，アジアから世界 15 カ国にわたっている。

一方，感染者および死亡者の年齢別頻度をみる

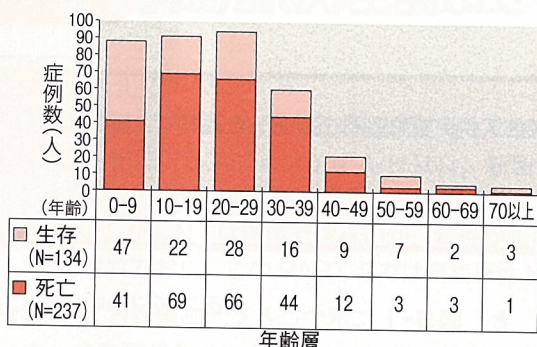
と，図 9-1 に示すごとく，感染者は 20 歳代が最も多く，次いで 10 歳代，9 歳以下であった。死亡者は，10 歳代に最も多く，次いで 20 歳代，30 歳代，9 歳以下であった。40 歳以上では感染者および死亡者は少なかった。感染者および死亡者が若年者に多いのは，ニワトリなどの家禽を世話するのは，若年者であるためと考えられている。

感染の最大の原因は，病鳥あるいは死亡した鳥から直接の暴露によるものと考えられている。「ヒトからヒト」や「ヒトからヒトさらにヒト」への感染も認められているが，限定的である。

	2003		2004		2005		2006		2007		2008		合計	
	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数	確定症例数	死亡例数
アゼルバイジャン	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	8	5
バングラデシュ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
カンボジア	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0	7	7
中国	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	3	3	30	20
ジブチ	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
エジプト	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	7	3	50	22
インドネシア	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	20	17	137	112
イラク	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2
ラオス人民民主共和国	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
ミャンマー	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
ナイジェリア	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
パキスタン	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1
タイ	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	25	17
トルコ	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	12	4
ベトナム	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	5	5	106	52
合 計	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	36	28	387	245 (63.3%)

国立感染症研究所 HP

表 9-1 A/H5N1 感染確定症例数（2008 年 9 月 10 日現在）



(2008年6月19日現在,WHOに報告された感染確定症例数385例のうちトルコの12例を除く373例を示した)

図 9-1 A/H5N1インフルエンザの年齢別症例数および死亡者数

2008年6月19日現在のA/H5N1症例数の年齢層別および生存・死亡別内訳を示す

10章 A/H5N1 の特徴

ポイント

- 季節性インフルエンザに比べてウイルス量が多い。
- 血液中からウイルスが分離されており、ウイルス血症を生じる。
- ウイルス量が多いと産生されるサイトカイン量も多く、多臓器不全の原因となる。

表 10-1 に A/H5N1 ウイルスの特徴を示す。季節性インフルエンザ (H1N1 および H3N2) に比べて、咽頭でのウイルス量は 10^7 と約 100 倍に達する。直腸においても増殖し、ウイルス量は $10^{4.8}$ と季節性インフルエンザの咽頭と同量のウイルスが直腸でも分離されている。

最大の特徴は、血液中から A/H5N1 ウイルスが分離され、RNA が半数以上に認められていることである。季節性インフルエンザの場合は、ウイルス血症はまれとされている。しかしこれらの成績は、A/H5N1 はウイルス血症を生じ、ウイルス

が身体各臓器に運ばれることを示している。

一方、ウイルス量と産生されるサイトカインやモノカインの量は比例する。すなわち、A/H5N1 ウイルスの量が有意に多いことはサイトカインの量も有意に多量となる。この高サイトカインのために、肺炎を含む多臓器不全が出現するとされている¹²⁰⁾。

また、ウイルスが長期間持続するために、高サイトカイン血症も長期に持続し、これが、季節性インフルエンザに比べて死亡率がきわめて高い原因と考えられている。

部 位	H5N1	H3N2 H1N1	P 値
鼻・咽頭 ウイルス量	5.5 7.0	4.5 4.8	0.003
鼻 咽頭			
直腸 ウイルス分離	1/7 (14%)	—	
RNA	5/7 (71%)	—	
ウイルス量	4.8	—	
血液 ウイルス分離	1/ 6 (17%)	—	0.046
RNA	9/16 (56%)	0/6	
ウイルス量	4.5	測定限界以下	

表10-1 各部位における H5N1 と H3N2, H1N1 のウイルス量等

(文献 120 より改変)

11章 症状、経過および検査成績

ポイント

- 早期に下気道に達しウイルス肺炎をおこし、ARDS（急性呼吸促迫症候群）となることもある。
- 多臓器不全となる。
- 呼吸器症状の他に、消化器症状が出現する。

A/H5N1の臨床症状は、1997年の香港での小流行の調査成績では¹²¹⁾、感染者18例中6例が死亡した。18例中11例が肺炎（ウイルス性肺炎）を合併し、6例の死亡者はすべて肺炎例であった。また、死亡6例中1例は重篤な肺炎（SLE患者）で死亡したが、残り5例は多臓器不全であった。

A/H5N1がヒトに感染した場合の症状を、現在まで報告されたものによりまとめてみると表11-1に示すごとく、強い呼吸器症状の他に消化器症状などが特徴的である。

ヒトへ感染した場合に周囲のヒトへの感染、あるいは養鶏業従事者の血清調査を行ったが抗体陽性例は少ない。したがって不顕性感染はなく、感染者は発症するようである。

経過を図11-1に示す¹²²⁾。A/H5N1感染の特

徴としては、上気道病変は少なく、下気道病変が強い。さらに、ウイルスの増殖は、季節性インフルエンザに比べ3週間以上にわたり、ウイルス量とともに、サイトカイン量も多く、長期間の高サイトカイン血症が続く。このため死亡率は高い。

検査所見としては、多臓器不全に一致する白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、血液凝固異常、DIC、肺機能異常、腎機能異常を呈す。

また、最近報告されたインドネシアでの108例の感染者の初期症状（発症2日目の症状）は、発熱は100%であるが他は非特異的であり、初期症状からはデング熱やチフス等の他の熱性疾患と診断されていた¹²³⁾。またインドネシアの症例では、67%は発症2日以内に医療機関を受診している¹²³⁾。

表11-1 強毒型トリインフルエンザの症状

- ➡ 全身症状
- ➡ 呼吸器症状
- ➡ 消化器症状(腸管感染?)
- ➡ 多臓器不全(過剰な炎症反応、サイトカインストーム)
- ➡ 不顕性感染なし…100%感染?
- ➡ 症状発現から死亡までの期間は9日間

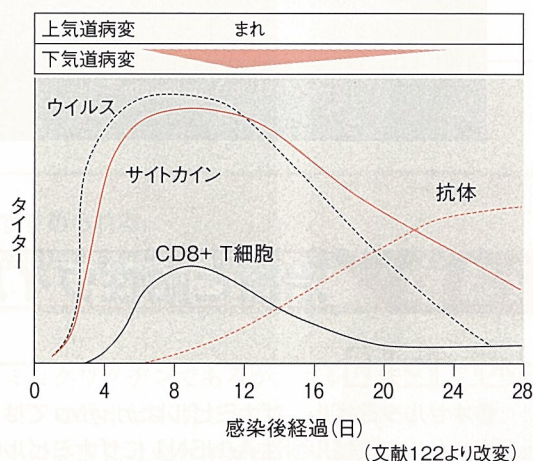


図11-1 インフルエンザウイルスA/H5N1感染後の経過図

季節性インフルエンザと異なりA/H5N1ではウイルスやサイトカインのレベルが20日以上も高く続く

12章 診断

ポイント

- 地方衛生研究所でPCRによりA/H5の診断が可能である。
- 新型インフルエンザに対応した迅速診断キット（研究用試薬）は存在する。
- 新型インフルエンザ流行期には臨床診断も必要である。

新型インフルエンザ対策として、診断の手順は決められている。すなわち、わが国において、A/H5N1感染が疑われた場合には、地方衛生研究所にてPCRでH5の有無を検査し、国立感染症研究所にて分離同定する。

現在市販されているCapilia Flu A+BやイムノエースFluなどの迅速診断キットでは全ての亜型のA型ウイルスを検出することができるが（図12-1）、A/H5N1であるかどうかの診断はできない。これらの市販キットと（株）ビーエル社が開発したヒト型（H1, H2, H3）のウイルスを特異的に検出するFlu Aキット（研究用）の2つのキッ

トを組み合わせることにより、H1, H2, H3以外のトリ型（H4～H16）が検出可能で、H5N1をトリに感染させた実験でH5N1が検出できることも確かめられている。このように市販キットとFlu A（研究用）の両キットを併用して、新型インフルエンザに感染した疑いがある検体を幅広く、かつ簡易・迅速に検出することは可能と考えられる。

またさらに同社が開発中のFlu H5キット（研究用でH5型を特異的に検出）を用いれば、新型インフルエンザのスクリーニングと同定を効率的に行えることが期待される。

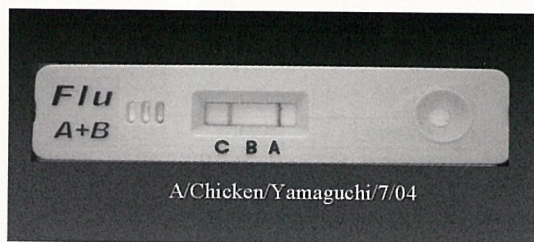


図12-1 迅速診断キット（Capilia Flu A+B）
A/H5N1により明確な陽性像を示す

13章 治療と耐性ウイルス

ポイント

- オセルタミビル、ザナミビルは*in vitro*ではA/H5N1に有効である。
- オセルタミビル耐性A/H5N1にザナミビルは有効である。

抗インフルエンザ薬として、アマンタジン、オセルタミビルおよびザナミビルの3種類が使用されている。アマンタジンは耐性化しやすく、A/H5N1もすでに耐性化ウイルスが多い。

新型インフルエンザの治療として、現行のオセルタミビルおよびザナミビルは、*in vitro*ではいずれもA/H5N1に有効であるが、現在までに、早期にA/H5N1に使用された例は少なく、とく

にザナミビルは少ない。最近の報告では、オセルタミビル耐性 A/H5N1 ウイルスではザナミビルが有効であるとの報告もある (図 13-1)¹²⁴⁾。

A/H5N1 は、季節性インフルエンザと異なりウイルス量も多く、ヒトにおける増殖期間も長い。ため現行の薬用量より増量し、期間も長く使用する

ることも必要である。また、併用療法もすすめられる。

一方、A/H5N1 に対してオセルタミビルを投与した場合には、早期の投与が有効であったとの報告があり¹²³⁾、抗インフルエンザ薬はできるだけ早期の投与が重要である。

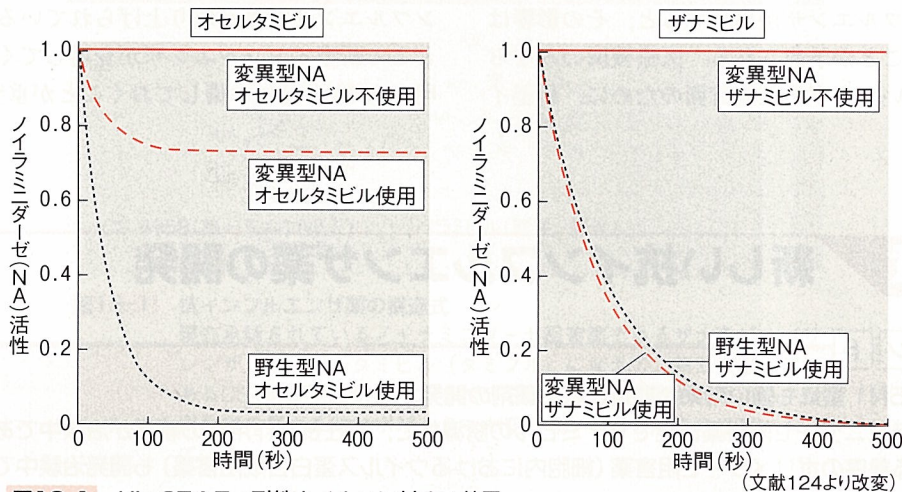


図13-1 His 274 Tyr耐性ウイルスに対する効果

オセルタミビルは野生型NAの活性を阻害するが、変異型NAの阻害活性は弱い(耐性)。ザナミビルは、野生型/変異型NAとも活性を阻害する(非耐性)

14章 予防対策

ポイント

- マスクの着用、抗インフルエンザ薬の予防投与がすすめられる。
- わが国においては、プレパндеミックワクチンの接種がすすめられているが、効果は不明である。

予防対策が最も重要なところは医療機関である (表 14-1)。医療機関においては、インフルエンザウイルスの飛沫感染および空気感染を防ぐため、サージカルマスクあるいはN95マスク(抗体マスクを含む)の着用がすすめられる。また抗インフルエンザ薬の予防投与を流行期間中行う。しかし、マスク着用や抗インフルエンザ薬の予防投与では免疫はできない。最も重要なものはワクチン接種である。プレパндеミックおよびパンデ

ミックワクチンであるが、プレパндеミックワクチンの効果は不明であるし、パンデミックワクチンの完成には流行開始から6ヵ月～1年の期間が必要である。これらのことを考慮すると新型インフルエンザ流行初期の対応には抗インフルエンザ薬が必要となるので、医療機関の予防対策として耐性ウイルスを考慮した複数の抗インフルエンザ薬やマスクを備蓄する事が推奨される。

表14-1 医療機関における予防対策

1. N95マスクあるいはサージカルマスク(抗体マスクを含む)
医療従事者および感染を疑われる患者
2. 抗インフルエンザ薬の予防内服
3. プレパンドミックスワクチン
4. パンデミックスワクチン

おわりに

新型インフルエンザが出現すると、その影響は甚大であることが予想される。医療機関のみならず会社においても事業継続計画のために、新型イ

ンフルエンザ対策が取り上げられている。いつ、どこで新型インフルエンザが登場してくるかは不明であるが、常に準備しておくことが重要である。

15章 新しい抗インフルエンザ薬の開発

ポイント

- A/H5N1 型にも強い効果が期待される薬剤の開発が急がれている。
- ノイラミニダーゼ阻害薬は全てザナミビル誘導体で、現在長期作用型の新薬が治験中である。
- 異なる機序のポリメラーゼ阻害薬(細胞内におけるウイルス蛋白合成阻害薬)も開発治験中である。

現在新型インフルエンザの出現に備え、新しい抗インフルエンザ薬の開発が進んでいる。現在承認されている抗インフルエンザ薬と日本で臨床試験が進行中である抗インフルエンザ薬の化学構造式を示す(図15-1)。すでに承認されている抗インフルエンザ薬と作用機序が同じノイラミニダーゼ阻害薬と、作用機序が異なるRNAポリメラーゼ阻害薬が開発されている。

T-705は富山化学が開発中の経口薬で、ウイルスのRNAポリメラーゼの活性を阻害する(図15-2)。高病原性トリインフルエンザウイルスA/H5N1に強い抗ウイルス活性を示し、H5N1が新型インフルエンザとなった際にも効果が期待される。米国のNIHがその効果に注目しており、厚生労働省より、治験の優先対面助言品目に指定され、現在第Ⅱ相試験が実施されている。

CS-8958は第一三共が開発中の吸入薬で、長時間作用型のノイラミニダーゼ阻害薬である。発症後、1回だけの吸入で効果を発揮する。肺内に長時間存在して効果を示し、その抗ウイルス力はザナミビルより約10倍強いとされている。2008-09年シーズンには第Ⅲ相試験が開始される。

ペラミビルは塩野義製薬が米国より導入した注射薬で、長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害薬である。薬効はオセルタミビル5日間投与に匹敵するとされ、A型およびB型インフルエンザウイルスに強い活性を示す。高病原性トリインフルエンザウイルスA/H5N1にも強い抗ウイルス活性を示す。米国での開発に米国保険社会福祉省が助成を行っている。日本でも2008-09年シーズンには第Ⅲ相試験が開始される。

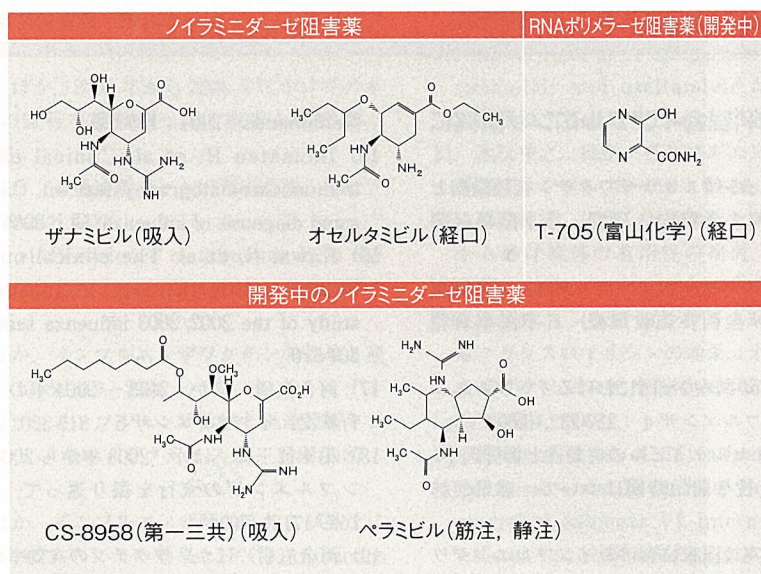


図15-1 抗インフルエンザ薬の構造式

現在承認されているノイラミニダーゼ阻害薬であるザナミビル(リレンザ)とオセルタミビル(タミフル)に加えて, 新たに吸入薬であるCS-8958と注射薬であるペラミビルの治験が行われている。作用機序の異なるRNAポリメラーゼ阻害薬T-705も治験の段階に入っている

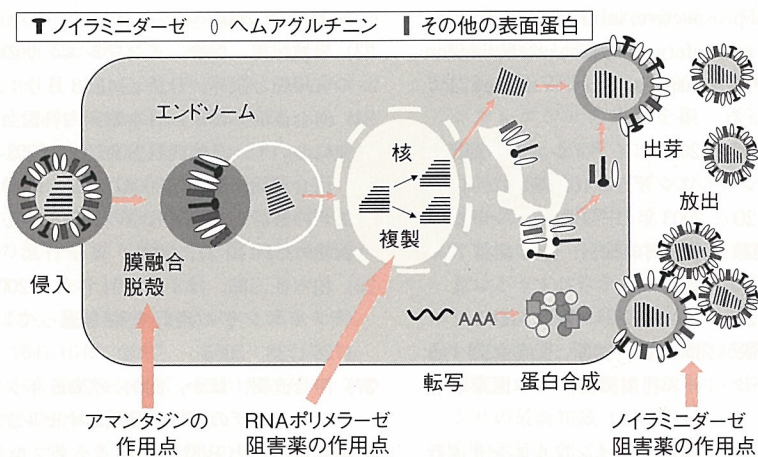


図15-2 抗インフルエンザ薬の作用点

ノイラミニダーゼ阻害薬は増殖したウイルスが細胞から遊離するのを阻害するが, ポリメラーゼ阻害薬は細胞内におけるウイルス合成を阻害する

文 献

■ 1. 日本臨床内科医会インフルエンザ研究に関する文献

- 1) 河合直樹, ほか. インフルエンザワクチン接種動向と有効性・安全性に関する前向き研究. 日本医事新報 4044 : 23-30, 2001
- 2) 河合直樹, ほか. インターネットデータベースを利用したインフルエンザ全国多施設調査. 日本医事新報 4104 : 16-24, 2002
- 3) 河合直樹, ほか. 市中医療機関におけるインフルエンザ治療の現況. インフルエンザ 4 : 227-233, 2003
- 4) 河合直樹, ほか. オセルタミビルの有効性と影響因子. 年齢, ウイルス型, 投与開始時期について. 感染症誌 77 : 423-429, 2003
- 5) 河合直樹, ほか. 実地医家におけるインフルエンザワクチン接種とその効果. インフルエンザ 4 : 325-331, 2003
- 6) 柏木征三郎, ほか. 2002 年から 2003 年にかけてのインフルエンザの流行を振り返って. 臨床と研究 80 : 1921-1930, 2003
- 7) 河合直樹, ほか. インフルエンザの予防, 診断, 治療に関する全国多施設研究. 2002/2003 年シーズンのインターネットデータベース利用調査. 日本医事新報 4144 : 24-31, 2003
- 8) Kawai N, et al. A prospective, internet based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. Vaccine 21 : 4507-4513, 2003
- 9) 河合直樹, ほか. 2002 ~ 2003 年インフルエンザ流行ーワクチンの効果. インフルエンザ 5 : 103-109, 2004
- 10) 河合直樹, ほか. 2002/2003 年のインフルエンザ流行状況と A, B 型の複数回感染例の検討. 感染症誌 78 : 120-128, 2004
- 11) 河合直樹, ほか. 2003/2004 年シーズンにおけるインフルエンザ全国多施設研究. 予防, 診断, 治療に関するインターネットデータベース利用調査. 日本医事新報 4204 : 26-32, 2004
- 12) 河合直樹, ほか. 2002/2003 年のインフルエンザ流行時における臨床症状の検討. 感染症誌 78 : 681-689, 2004
- 13) 河合直樹, ほか. インフルエンザ. 臨床と研究 81 : 1614-1618, 2004
- 14) Hirotsu N, et al. Effects of antiviral drugs on viral detection in influenza patients and on the sequential infection to their family members. Serial examination by quick diagnosis (Capilia) and virus culture. In : Kawaoka Y, eds. Options for control of influenza V. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, the Netherlands : 2004 : 105-108
- 15) Ikematsu H, et al. Clinical evaluation of an immunochromatography test kit, Capilia FluA, B for rapid diagnosis of influenza. 同上 2004 : 372-375
- 16) Kawai N, et al. The clinical outcomes of anti-influenza drug therapy : A Japanese multi-center study of the 2002/2003 influenza season. 同上 2004 : 507-510
- 17) 河合直樹, ほか. 2003 ~ 2004 年のインフルエンザ流行状況. インフルエンザ 5 : 315-320, 2004
- 18) 柏木征三郎, ほか. 2003 年から 2004 年にかけてのインフルエンザの流行を振り返って. 臨床と研究 81 : 1699-1712, 2004
- 19) 河合直樹, ほか. ワクチンの有効率の推移. インフルエンザ 6 : 231-237, 2005
- 20) 河合直樹, ほか. 過去 3 年間のインフルエンザ流行状況. インフルエンザ 6 : 301-306, 2005
- 21) 河合直樹, ほか. 進化するインフルエンザの予防・診断・治療. Infection Front 3 : 22-27, 2005
- 22) Kawai N, et al. Factors influencing the effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza. A Japanese, multi-center study of the 2002/2003 influenza season. Clin Infect Dis 40 : 1309-1316, 2005
- 23) 岩城紀男, ほか. インフルエンザの診断. 迅速キットの有用性と限界. 日経 CME 8 月号 : 3-4, 2005
- 24) 河合直樹, ほか. 日本臨床内科医会インフルエンザ研究について. 日臨内科医会誌 20 : 201-204, 2005
- 25) 河合直樹, ほか. 2004/2005 年冬におけるインフルエンザの解析. A 型と B 型の比較を中心として. 日本医事新報 4252 : 21-27, 2005
- 26) 柏木征三郎, ほか. 2004 年から 2005 年にかけてのインフルエンザの流行を振り返って. 臨床と研究 82 : 1726-1738, 2005
- 27) 河合直樹, ほか. 2004 ~ 2005 年シーズンにおけるインフルエンザの解析 - 発熱とオセルタミビルの有効性に関する A 型と B 型の比較. インフルエンザ 7 : 41-46, 2006
- 28) 河合直樹, ほか. 2005/2006 年冬におけるインフルエンザの解析. ワクチン, 抗インフルエンザ薬の有効性の推移. 日本医事新報 4294 : 70-76, 2006
- 29) Kawai N, et al. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B : a Japanese multicenter study of the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. Clin Infect Dis 43 : 439-444, 2006
- 30) 岩城紀男, ほか. インフルエンザ迅速診断キットの陽

- 性反応時間と臨床的意義. 臨床と研究 83 : 1413-1417, 2006
- 31) 柏木征三郎, ほか. 2005年から2006年にかけてのインフルエンザの流行を振り返って. 臨床と研究 83 : 1579-1590, 2006
- 32) 河合直樹, ほか. 迅速診断キットの判定時間. インフルエンザ 7 : 279-284, 2006
- 33) Kawai N, et al. Prevalence of influenza B in the 2004-2005 season in Japan. Clin Infect Dis 43 : 1226-1228, 2006
- 34) 河合直樹, ほか. インフルエンザワクチンの効果と適応. 治療学 40 : 1315-1319, 2006
- 35) 岩城紀男, ほか. インフルエンザ診療と迅速診断キットの使い方. クリニカルプラクティス 25 : 1183-1187, 2006
- 36) 池松秀之, ほか. インフルエンザ時の咳および鼻汁に対するクラリスロマイシンの効果. JPN J Antibiotics 61 : suppl A : 105-109, 2008
- 37) 河合直樹, ほか. 臨床的診断基準の精度. インフルエンザ 8 : 133-140, 2007
- 38) Kawai N, et al. Zanamivir treatment is equally effective for both influenza A and influenza B. Clin Infect Dis 44 : 1666, 2007
- 39) 河合直樹, ほか. 過去5シーズンにおけるアマンタジンの有効性の推移. インフルエンザ 8 : 217-221, 2007
- 40) Kawai N, et al. Longer virus shedding in influenza B than in influenza A among outpatients treated with oseltamivir. J Infect 55 : 267-272, 2007
- 41) Kawai N, et al. A change in the effectiveness of amantadine for the treatment of influenza over the 2003-2004, 2004-2005 and 2005-2006 influenza seasons in Japan. J Infect Chemother 13 : 314-319, 2007
- 42) 柏木征三郎, ほか. 2006年から2007年にかけてのインフルエンザの流行を振り返って. 臨床と研究 84 : 1421-1432, 2007
- 43) 柏木征三郎, ほか. 高齢者のインフルエンザワクチン. 臨床と研究 84 : 1647-1649, 2007
- 44) 河合直樹, ほか. 過去数シーズンにおけるワクチンの有効性. 化学療法の領域 23 : 1897-1905, 2007
- 45) 岩城紀男, ほか. 吸入薬ザナミビルの患者使用実態調査. 臨床と研究 84 : 1599-1607, 2007
- 46) 河合直樹, ほか. インフルエンザ診療マニュアル 2007-2008年シーズン版. PTM 治療マニュアル vol.17, 2007
- 47) 岩城紀男, ほか. インフルエンザ抗原迅速診断の際の鼻かみ鼻汁検体の診断学的有用性について. 臨床と研究 84 : 1298-1302, 2007
- 48) 河合直樹, ほか. PCRによる高齢者を含めたRSウイルス検出例の検討. 感染症誌 82 : 1-5, 2008
- 49) 河合直樹, ほか. 2006/2007年冬におけるインフルエンザの解析. 日本医事新報 4381 : 72-77, 2008
- 50) Kawai N, et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. J Infect 56 : 51-57, 2008
- 51) 池松秀之, ほか. インフルエンザワクチンの有効率の推移. インフルエンザ 9 : 51-56, 2008
- 52) 岩城紀男, ほか. 迅速診断キットの陽性判定速度-鼻かみ鼻汁検体の有用性の検討. インフルエンザ 9 : 39-43, 2008
- 53) 池松秀之, ほか. インフルエンザの呼吸器症状に対するクラリスロマイシンの効果. オセルタミビル治療例およびザナミビル治療例での比較検討. 化学療法の領域 24 : 78-84, 2008
- 54) Hirotsu N, et al. Intra-familial transmission of Influenza A and B. In: Kats JM, eds. Options for the control of influenza VI. International Medical Press, Atlanta, GA : 2008 : 54-56.
- 55) Iwaki N, et al. The speed and reliability of the antigen detection kit Capilia Flu A, B when used in a clinical setting. International Medical Press, Atlanta, GA : 2008 : 311-313.
- 56) Ikematsu H, et al. Clinical effectiveness of Zanamivir for both influenza A and B patients. International Medical Press, Atlanta, GA : 2008 : 565-566.
- 57) Kawai N, et al. Diagnosis of influenza by clinical symptoms : A comparison with the results by antigen detection kits. International Medical Press, Atlanta, GA : 2008 : 570-573.
- 58) 柏木征三郎, ほか. 2007年から2008年にかけてのインフルエンザの流行を振り返って. 臨床と研究 85 : 1483-1494, 2008
- 59) 河合直樹, ほか. インフルエンザ. ガイドライン外来診療 2009 (印刷中)
- 60) 岩城紀男. 一般医のあり方 : かかりつけの人々への注意はどうすべきか? 鈴木宏・松本慶蔵編, インフルエンザの最新知識 (印刷中)
- 61) 河合直樹, ほか. 日本臨床内科医会のインフルエンザ研究班の研究報告は? 鈴木宏・松本慶蔵編, インフルエンザの最新知識 (印刷中)
- 62) 柏木征三郎, ほか. インフルエンザ座談会. 医薬ジャーナル 44 : 2617-2624, 2008
- 63) 河合直樹, ほか. インフルエンザ診療マニュアル 2008-2009年シーズン版. PTM 治療マニュアル vol.29, 2008
- 64) 河合直樹, ほか. 2007/2008年冬におけるインフルエンザの解析. 日本医事新報 (投稿中)
- 65) 柏木征三郎, ほか. 季節性および新型インフルエンザワクチンの現状と展望. インフルエンザ (印刷中)
- 66) 柏木征三郎, ほか. 新型インフルエンザと漢方治療. 漢方医学 32 : 214-224, 2008

■ 2. 日臨内以外の引用論文

2章：

- 101) Arch Intern Med 160 : 3243-3247, 2000
- 102) Epidemiol Rev 4 : 25-44, 1982
- 103) Am J Public Health 77 : 712-716, 1987
- 104) 臨床と研究 88 : 1945-1948, 2000
- 105) 感染症誌 71 : 944-947, 1997

3章：

- 106) インフルエンザ 5 : 291-304, 2004
- 107) インフルエンザ 5 : 227-233, 2004

4章：

- 108) Vaccine 25 : 2842-2851, 2007

5章：

- 109) 感染症誌 74 : 1044-1061, 2000
- 110) Clin Infect Dis 44 : 197-202, 2007
- 111) Lancet 364 : 759-765, 2004
- 112) Eurosurveillance 13 : 1-2, 2008
- 113) Antiviral Res 2002 : 54 : 143-147, 2002

- 114) 臨床と研究 83 : 1333-1336, 2006

- 115) 感染症誌 74 : 1062-1076, 2000

7章：

- 116) 感染症誌 79 : 857-863, 2005
- 117) Lancet 358 : 1410-1416, 2001
- 118) Drugs Aging 22 : 578-587, 2005
- 119) Am J Respir Crit Care Med 173 : 639-643, 2006

10章：

- 120) Nature Medicine 12 : 1203-1207, 2006

11章：

- 121) CID 34 : s58-s64, 2002
- 122) Lancet 371 : 1464-1475, 2008
- 123) Lancet 372 : 744-749, 2008

13章：

- 124) Nature 453 : 1258-1262, 2008

資料

■ 1. 国際学会発表

- 1) Options for the control of influenza V Conference (October 7-11, 2003, Okinawa, Japan).
- 2) The 4th World Congress of the Society for Pediatric Infectious Diseases (September 1-4, 2005, Warsaw, Poland).
- 3) 12th ICID (June 15-18, 2006, Lisbon, Portugal).
- 4) IVW 2006 : The World Influenza Vaccination Conference (October 18-20, 2006, Vienna, Austria).
- 5) Options for the Control of Influenza VI Conference (June 17-23, 2007, Toronto, Canada)

(2005年10月東京)

■ 2. 主要な国内学会発表

- ・日本内科学会総会：第100回(2003年4月福岡), 第101回(2004年4月東京), 第102回(2005年4月大阪), 第103回(2006年4月横浜, プレナリーセッションでも発表), 第104回(2007年4月大阪), 第105回(2008年4月東京).
- ・日本感染症学会総会：第79回(2005年4月名古屋), 第80回(2006年4月東京), 第81回(2007年4月京都), 第82回(2008年4月島根).
- ・日本ワクチン学会：第6回(2002年12月千葉), 第8回(2004年10月札幌).
- ・日本小児科学会：第108回(2005年4月東京).
- ・予防接種に関する検討会：2005年2月(厚生労働省).
- ・日本化学療法学会西日本支部総会：第54回(2006年12月福岡). 日本化学療法学会東日本支部総会：第52回

■ 3. 過去8年間(2000-01 ~ 2007-08年

シーズン)の研究参加医師名(都道府県別, 太字は全シーズンまたはそれに準ずる参加者)【北海道】木村 孝, 鈴木寛一, 平根敏光, 相原峰子, 大島昭夫, 高村一郎, 山本秀樹【青森】福士道夫, 藤巻健一, 鈴木竹一, 佐々木義博【秋田】佐藤家隆, 三田重人, 安田忠彦, 佐藤正一, 小山幸夫, 井田隆夫【岩手】金沢英夫, 星 進悦, 佐々木盛徳【山形】武田由美子, 橋 英郎, 吉田 元【宮城】大里篤彦【福島】山本純, 圓谷幸雄, 藤田矩男【栃木】長谷川和夫, 木村 透, 中山信彦【群馬】川島 崇, 久保田芳男, 中野正幸, 川田敏夫, 森田丈夫, 原 永庫【茨城】手塚義五郎【埼玉】藤川万規子, 大島誠一, 安田福輝, 塩野 潔, 斎藤久雄, 高木正人【千葉】磯部洋子, 中村一也, 牧野 毅, 戸叶嘉明【東京】安藤 潔, 川上忠志, 吉田幸子, 菅原正弘, 松永貞一, 北原久枝, 星島説夫, 小松 真, 押田芳郎, 花島隆敏, 神津 仁, 五十嵐秀之, 秋元 博, 中尾誠利【神奈川】廣津伸夫, 国島 修, 宮地清光, 高岸 泰, 羽鳥 裕, 荒井 潔, 宮川政昭, 椎名美純, 斎藤明子, 堀井さつき, 伊村文伯, 鶴養 宏【静岡】河村研一, 加藤繁夫, 高平好美【富山】中川彦人【石川】岩城紀男, 近藤邦夫, 洞庭賢一, 越野慶隆, 林 清次【福井】島田政則, 辻 光昭【長野】野口 修, 前澤秀彦, 塚田健介, 平野 格【愛知】亀井三博, 安藤忠夫, 田中岑也, 永井 徹, 鈴木 例【岐阜】河合直樹,

可知常昭, 伊藤裕康, 田所充伸, 河合 潔, 石川 裕, 北川浩司, 門元則達 【三重】鈴木紀元, 吉田 寿, 吉田康子, 田中成典 【滋賀】西藤なるを, 雨森正高 【京都】山内 知, 上田通章, 関 透, 小川 直, 井本雅美 【大阪】高橋 徳, 外山 学, 寺本 清, 高安 健, 津久田康成, 茂松茂人, 近藤龍輔, 長谷川博規, 清水 先, 湊 宏司, 井波静孝, 平岡健二郎, 西谷昌也 【奈良】玉井精雄, 下間頼甫, 高見武志, 松山正経, 吉村 緑, 朝倉 晃, 榎本泰久 【和歌山】伊藤周平, 山西康二, 水本博章 【兵庫】松浦伸郎, 中牟田健, 丹家元陽, 戸田和夫, 森 和夫 【鳥取】松田 潔, 藤田直樹, 菅村昭夫 【岡山】佐藤 端 【広島】土本泰三, 中川文雄, 古川義紀, 増岡俊治, 安部 勉 【山口】岡山 勁, 吉岡春紀, 岸田健伸, 村重典昭, 脇本真理 【香川】小林宏暢 【徳島】田中 治, 井上庄二, 安岡 劭 【愛媛】重松 武, 三瀬直久, 佐藤公平, 小松紀子, 近松徹也 【福岡】池松秀之, 石井文理, 北崎徹郎, 末松知真, 中越大士, 藤島八重, 木村 明 【佐賀】満岡 聰, 高柳和弘, 小野辰也 【長崎】原田知行, 石田芳英, 柴田英

徳 【熊本】前田哲也, 澤田知宏, 橋口英夫 【大分】境隆太郎, 井上雅公, 河野道昌, 渡辺義信 【宮崎】富田雄二, 野田 隆, 志多武彦, 長井 章 【鹿児島】川島久典, 島田紘一, 楠元孝幸, 友松博美 【沖縄】友利博朗, 砂川隆二, 玉城清酬, 田名 毅, 伊集守政 (以上, 43都道府県, 196名)

■ 4. 監修者、著者のプロフィール

- 柏木征三郎：日本臨床内科医会インフルエンザ研究班特別顧問, 国立病院九州医療センター名誉院長
- 岩城紀男：日本臨床内科医会常任理事 (インフルエンザ研究班担当), 金沢大学非常勤講師
- 河合直樹：日本臨床内科医会インフルエンザ研究班長, 日本臨床内科医会理事
- 廣津伸夫：日本臨床内科医会インフルエンザ研究班副班長, 川崎市高津区医師会副会長, 神奈川県内科医学会常任理事, 川崎市内科医会副会長
- 池松秀之：日本臨床内科医会インフルエンザ研究班顧問, 原土井病院臨床研究部長

あとがき

2000-2001年にスタートした日本臨床内科医会のインフルエンザ研究は、会員の先生方の多大なご協力を得て毎年継続され、9シーズン目を迎えようとしています。一昨年からはこの研究で得られたエビデンス、図表を基として本マニュアルが毎年発行され、幸い大変好評を得て、今回第3版の2008-2009年シーズン版を発行する運びとなりました。

昨2007-2008年シーズンは近年珍しくA/H1N1が流行の主体であったこと、またこのところ異常行動、異常言動などが注目を集めていることから、この2008-2009年シーズン版では季節性インフルエンザに関してこれらの成績を加え、また迅速診断キット、耐性ウイルスなどの新しい情報も加えました。さらにはこの1,2年、厚労省や各都道府県が中心となって新型インフルエンザ対策・対応マニュアルが策定されつつありますが、特に懸念されているA/H5N1型ウイルス感染症に関する最新情報を第一線の臨床医の先生方に提供する目的で、このマニュアルの後半に新型インフルエンザの基礎知識と新薬の開発状況を加えました。

このマニュアルが日常診療や新型インフルエンザ対策に役立つことができれば幸いと存じます。最後になりましたが、本研究に対して日頃から温かいご支援、多大なご協力をいただいている日本臨床内科医会の各先生に深謝してあとがきといたします。

2008年11月 著者一同

インフルエンザ診療マニュアル 季節性インフルエンザと新型インフルエンザの基礎知識 (2008-2009年シーズン版)

(日本臨床内科医会会誌 第23巻第4号 臨時付録)

編集 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

監修 柏木征三郎、岩城紀男

著者 河合直樹、廣津伸夫、池松秀之

発行 平成20年12月10日

発行人 後藤由夫

発行所 一般社団法人日本臨床内科医会

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-5 東京都医師会館 3階

Tel. 03-3259-6111 Fax. 03-3259-6155 E-mail jpa@oregano.ocn.ne.jp

ホームページ <http://japha.umin.jp/>

製作/インテルナ出版

〒170-0003 東京都豊島区駒込1-43-9 Tel. 03-3944-2591 Fax. 03-5319-2440
