



2020年10月5日放送

「インフルエンザと COVID-19」

日本臨床内科医会 インフルエンザ研究班リサーチディレクター 池松 秀之
はじめに

2019年12月に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の発生が武漢から報告されて以来、世界中に拡大し、WHO はパンデミックを宣言しました。日本においても2020年1月に患者が報告されて以降、様々な地域で流行が確認され社会に大きな影響を与えています。

これまで、日本では、インフルエンザの診療として、迅速診断キットを用いて早期に正確な診断を行い、抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬を用いて発症早期から治療を行うことが一般的になっていました。しかし、COVID-19 の出現により、インフルエンザ診療においても新たな対応が求められています。

2019-20 シーズンのインフルエンザの流行

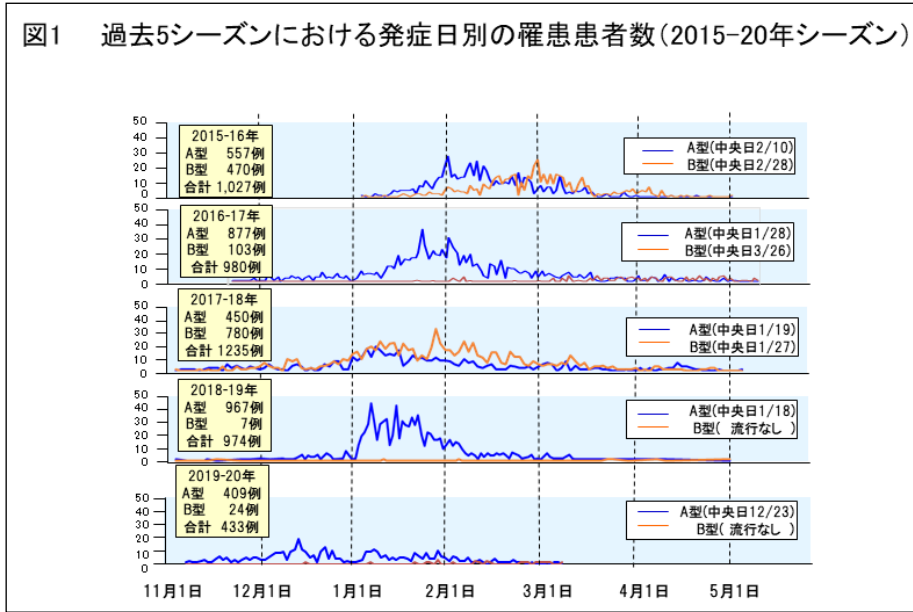
インフルエンザの流行は今年どうなるかということだと思います。

国立感染症研究所の2019-20シーズンのサーベイランス報告では、流行開始は11月で、早い流行開始でした。2019年の12月第52週に、定点当たりの報告数が23.24となり、ピークを迎えました。ピーク時の定点当たりの報告数は、過去2シーズンと比較すると、約半分でした。2020年に入ってから、12月のピークを更新することなく、徐々に減少しました。インフルエンザの推計受診者数は、一昨年より推計方法が変更されましたが、昨シーズンは約729万人とこの10年の中で一番少ないものでした。

分離されたウイルスの型・亜型は、2019-20シーズン前半はAH1pdm09亜型が大部分を占め、後半、B型ビクトリア系統が少し増加しはじめ、終盤には減少したA型全体を上回りました。シーズンを通じてAH3型の検出は少なく、B型山形系統は検出されていませんでした。

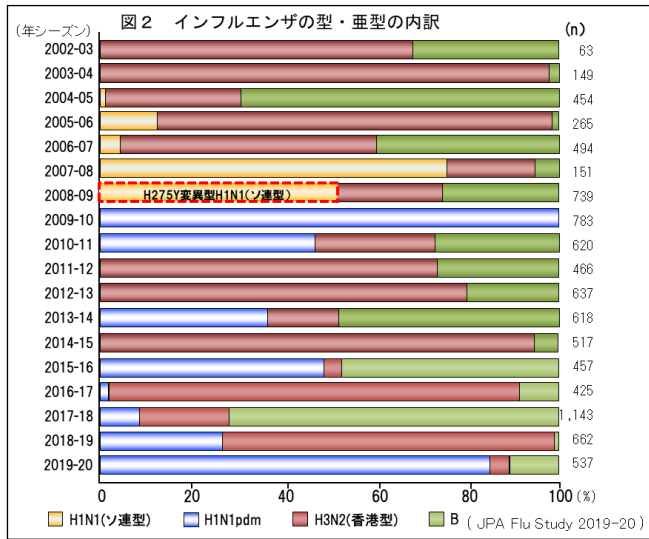
成人例の割合が比較的高い臨床内科医会インフルエンザ研究班の検討でも、流行開始時期は11月で、早い流行開始でした。2019年12月にピークを迎えました。2020年

に入ってから、徐々に減少しました（図1）。分離されたウイルスの型・亜型は、A(H1N1)pdm09が80%以上を占め、B型が10%より少し多く、A(H3N2)型は非常に少ないという成績でした（図2）。



これらの成績は感染症サーベイランスの結果と一致していました。

2019-20 シーズンの流行の特徴として、2020年に入ってから、インフルエンザの患者が増えなかったことが指摘されています。その原因として、COVID-19の流行によるウイルスの干渉作用や、COVID-19に対する社会全体での感染対策による影響が推測されていますが、真実は分かっていません。現時点では、



2020-21シーズンにどの型亜型のインフルエンザウイルスがどの程度流行するか予測するのは困難な状況です。今後、COVID-19との同時流行の可能性を考えて、対策を考えておく必要があります。

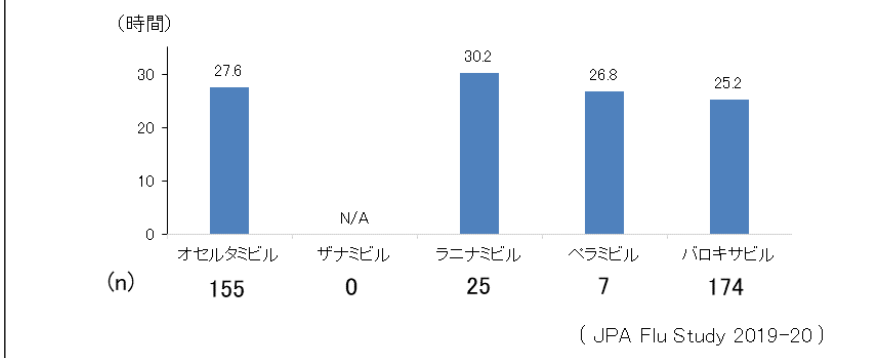
抗インフルエンザ薬の効果

インフルエンザの治療に、日本では4つのNA阻害薬に加えて、2018年3月より、バロキサビル マルボキシル(以下、バロキサビル)も使用されるようになりました。臨床試験ではオセルタミビルと同等の臨床効果と、ウイルス力価の減少から、オセルタミビルより優れたウイルス増殖抑制効果が報告されています。

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班が2018-19シーズンと2019-20シーズンに行ったNA阻害薬とバロキサビルの一般外来患者さんでの解熱時間の検討では、どの薬剤

においても治療開始から平熱に戻るまでの解熱時間に大きな差はみられませんでしたが（図3）。どの薬剤も臨床的に有効であったと考えられました。

図3 20歳以上の患者のA型での平均解熱時間(2019-20年シーズン)



抗インフルエンザ薬の耐性状況

治療に抗インフルエンザ薬を広範に使用する際の懸念として、薬剤耐性ウイルスの出現とその流行があります。新たに承認されたバロキサビルでは、臨床試験で治療を受けた患者から、治療後にバロキサビルに対する感受性が低下する PA/I38 変異ウイルスが少なからず検出されています。

日本では、インフルエンザウイルスの抗インフルエンザ薬への耐性状況についてのサーベイランスが実施されており、その成績が国立感染症研究所のホームページに公開されています。その成績では（表1）、2019-20シーズンにおいて、バロキサビルへの耐性変異を有するウイルス株は

表1 2019-20年シーズン 薬剤耐性株検出情報（国立感染症研究所）

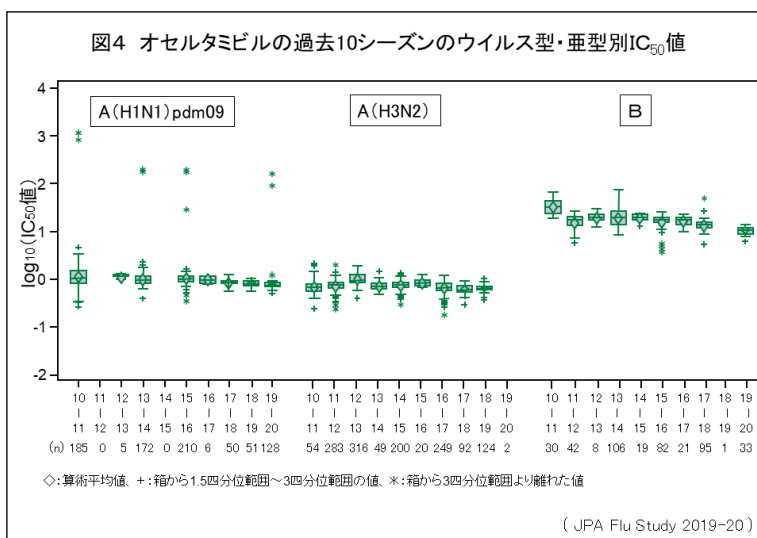
	エンドヌクレアーゼ阻害薬		ノイラミニダーゼ阻害薬			M2阻害薬
	バロキサビル	オセルタミビル	ペラミビル	ザナミビル	ラニナミビル	アマンタジン
A/H1N1pdm						
耐性株数 (%)	1 ^(a) (0.12%)	40 ^(b) (1.6%)	40 ^(b) (1.6%)	0	0	58 (100%)
解析株数	831	2,489	2,489	357	357	58
分離・検出報告数			5,048			
A/H3N2						
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0	22 (100%)
解析株数	80	82	82	82	82	22
分離・検出報告数			130			
B						
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0	
解析株数	130	139	139	139	139	
分離・検出報告数			699			

(a)うち薬剤未投与例1
(b)うち薬剤未投与例28、薬剤投与例11、不明1
(2020/8/11 現在)
<https://www.niid.go.jp/niid/images/flu/resistance/20200811/dr19-20j20200811-1.pdf>

AH1pdm 亜型の 1 例 (0.13%) のみで、AH3 亜型、B 型では検出されていません。また、NA 阻害薬については、オセルタミビルとペラミビルに対する耐性株が AH1pdm 亜型で 38 例 (1.6%) 検出され、38 例中 26 例は NA 阻害薬未投与でした。AH3 亜型と B 型では、薬剤耐性株は検出されていません。現時点で薬耐性ウイルスが広まっていることはないようです。

臨床内科医会インフルエンザ研究班が参加し、継続している調査では、2010-11 シーズン以降の 10 シーズンで、A(H1N1)pdm09 にオセルタミビルの IC₅₀ 値が著しく上昇したウイルス株が 1%前後分離されています（図4）。ザナミビルやラニナミビルでは薬剤

耐性ウイルスは検出されていません。また、A(H3N2)とBに関しては、全てのNA阻害薬で、耐性ウイルスはみられませんでした。NA阻害薬の治療への使用によって、耐性ウイルスが拡散されている兆候はないようです。また、バロキサビルに関して、外来で投与が行われた患者でのウイルス学的検討が行われて



います(表2)。A(H1N1)pdm09では、投与前にはPA/I38変異ウイルスはみられず、投与後5日目にウイルスが検出されたのは4例で、その中の2例でPA/I38変異ウイルスが検出されました。変異ウイルスが検出された2例の解熱時間は全体の解熱時間の平均とほぼ同等かやや短いという成績で、治療効果への影響は観察されませんでした。

表2 バロキサビル投与後のウイルス残存(2019-20シーズン)

ウイルス 型・亜型	投与前 陽性数	投与後5日		投与後10日	
		陽性数	%	陽性数	%
A(H1N1)pdm09	61	4	6.6	0	0.0
A(H3N2)	1	0	0.0	0	0.0
B Victoria	17	6	35.3	1	5.9

(JPA Flu Study 2019-20)

A(H3N2)とBでは、投与前後どちらにもPA/I38変異ウイルスはみられませんでした。バロキサビルへの耐性ウイルスが拡散されている兆候はないようであり、治療後の耐性ウイルスによる症状の遷延なども明らかではありませんでした。

ただ、薬剤耐性ウイルスの出現は、薬剤によって治療された患者からだけでなく、自然界においても出現する可能性があります。そのため、ウイルス変異による耐性化についての継続的なサーベイランスが必要と思われます

COVID-19 流行を考えたインフルエンザ診療

日本においては、迅速診断キットの使用により正確な診断がなされ、抗インフルエンザ薬による治療が標準的に行われています。もし、COVID-19の流行が収束しない場合でも、インフルエンザ流行期において、インフルエンザの正確な診断の有用性が失われることはないと思われます。しかし、COVID-19の流行がある場合、インフルエンザの検査を行うために、鼻腔および鼻咽頭ぬぐい液を採取する際は、上気道由来検体の採取に該当するため、接触・飛沫感染対策を念頭に、マスクの着用、手袋・長袖ガウンの着

用、目の防護具としてのフェイスシールドなどの装着が求められ、一般の診療所における検査は難しい状況となります。現在、一部のインフルエンザ迅速診断キットでは、患者が自らとった鼻かみ鼻汁を検体として検査を行うことができます。感染リスクの低減や、感染防御に必要な資材や労力の節減が可能性です。一般外来においては、鼻かみ鼻汁によるインフルエンザ迅速診断に加え、必要に応じた唾液による COVID-19 の PCR 検査が、検査の精度と診療現場の安全性の面からは有用な選択肢になると思われます。

一方、地域おける PCR 検査実施体制には違いがあり、流行状況によっては、より多くの患者に迅速に対応するために、一般外来で鼻腔拭い液や、鼻腔吸引液を採取して、診断をすることが求められることも考えられます。COVID-19 については、新たな検査方法の開発が続けられており、その成績の報告が続いていますが、PCR 検査を含め、検査結果には偽陰性、偽陽性があることを認識しておくことが重要です。ウイルス量は、症状の有無や、発症からの日数、さらに検体種による影響を受けますので、検体が採取された状況を考慮する必要があるでしょう。

おわりに

この冬、インフルエンザと COVID-19 の両者の同時流行に備えた対応が求められる状況にあります。その対応に関して、それぞれ地域や臨床現場での状況に合わせ、十分な準備が必要になると思われます。