



2021年2月1日放送

「コロナ禍におけるインフルエンザの診療」

琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学教授 藤田 次郎

はじめに

2019年12月に中国湖北省武漢にて発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、急速に世界中に広がり、2021年1月初旬の段階で、全世界で感染者約8,600万人、死亡者約186万人と報告されています。わが国においても、2020年1月15日に最初の患者が報告されて以降、患者数は増加し続け、2021年1月5日の時点で感染者数累計253,491人、死亡者3,755人となっています。患者数は5月上旬をピークに一旦減少し、全国での緊急事態宣言が解除されたものの、その後も再増加がみられ、9月下旬以降では感染者数の下げ止まり状態にあり、さらに年末・年始にかけて再増加したことから、首都圏では再び緊急事態宣言が出されました。

このような背景の下、「コロナ禍におけるインフルエンザの診療」についてお話いたします。なお筆者が委員の一人であったこともあり、啓蒙も兼ねて、一般社団法人日本感染症学会「インフルエンザ-COVID-19 アドホック委員会」がまとめた日本感染症学会提言「今冬のインフルエンザと COVID-19 に備えて（2020年8月3日）」¹⁾から引用した部分のあることをご了解願います。

With コロナのインフルエンザリスク

1) COVID-19 とインフルエンザとの合併¹⁾

従来のコロナウイルスの伝播モデルから SARS-CoV-2 の流行を推測した研究によると、冬季に COVID-19 の大きな流行が起こることが予測され、実際にわが国でもその傾向があります。特に、インフルエンザの流行期と重なると重大な事態になることが危惧されます。また中国からブタ由来の新型インフルエンザの発生も報告されており²⁾、このウイルスに関して今後の動向に留意する必要があります。

一昨年の COVID-19 とインフルエンザとの合併の報告によると、インフルエンザとの混合感染は、COVID-19 による入院患者の 4.3-49.5% に認められています。また meta-analysis によると、SARS-CoV-2 では、細菌感染合併は 7%、RS ウイルスやインフ

ルエンザなどウイルス感染との合併は3%と報告されています。

2) COVID-19 とインフルエンザとの合併：我が国の状況¹⁾

日本の2019/2020年シーズンのインフルエンザの流行に関して、例年に比して、2020年に入ってから患者数が大きく減少していることが報告されました³⁾。これは、COVID-19対策としての飛沫感染対策、および手指衛生等の予防策が、インフルエンザについても有効であったことを示唆しています。インフルエンザ患者減少は世界的に見られ、SARS-CoV-2の出現が、インフルエンザ流行に何らかの原因で、干渉したとの説も考えられています⁴⁾。

3) COVID-19 とインフルエンザとの合併：沖縄県の動向

まず沖縄県の定点調査のデータでは(図1)、2020年に入り、コロナウイルスの流行が始まり、マスク、手洗いなど飛沫感染予防策が幅広くとられるようになった後、沖縄県で例年認めていた夏のインフルエンザはほぼ消滅しました(図1)。

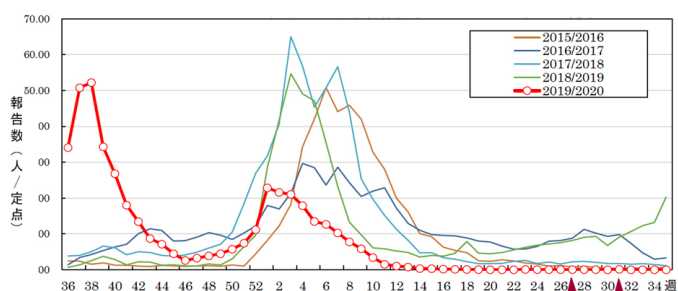


図1

救急診療を実施している那覇市近郊の4病院におけるインフルエンザの発症を解析したデータ(図2)では、COVID-19のパンデミック後も、インフルエンザの迅速検査は週60件程度はなされているものの、インフルエンザ症例が極めて少ない状況が続いています(図2)。

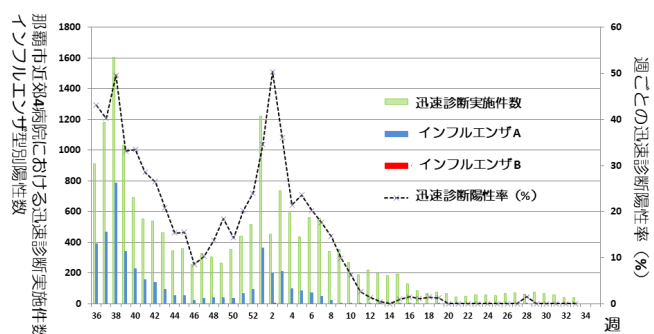


図2

4) COVID-19 とインフルエンザとの合併：南半球の動向

同時流行が起こるか、干渉がみられるかは、今年夏季の南半球の流行状況に注目する必要があります。南半球の様々な国(オーストラリア、ニュージーランド、南アフリカ、チリ)において、例年に比して冬季のインフルエンザを認めないことが報告されました。このことはCOVID-19に対する感染対策が南半球における冬季のインフルエンザの流行を抑制していることを示唆します。

COVID-19 とインフルエンザとの鑑別¹⁾

COVID-19 とインフルエンザとの鑑別を行う試みがなされています。Luoらは、COVID-19肺炎とインフルエンザ肺炎とを、それぞれ1000例以上集積した上で比較し、

血液検査所見の多変量解析により、両者の鑑別が可能であるとしています。また、CT所見を用いる解析も報告されています。インフルエンザと COVID-19 の臨床上の相違について上記のような検討はありますが、外来診療の場において、確定患者と明らかな接触があった場合や、特徴的な症状（インフルエンザにおける突然の高熱発症、COVID-19 における味覚障害や嗅覚障害など）がない場合、臨床症状のみで両者を鑑別することは困難です¹⁾。日本感染症学会提言「今冬のインフルエンザと COVID-19 に備えて（2020年8月3日）」においては、両者の差異を示しています（表1）¹⁾。

表1 インフルエンザとCOVID-19の相違（文献1より引用）

	インフルエンザ	COVID-19
症状の有無	ワクチン接種の有無などにより程度の差があるものの、しばしば高熱を呈する	発熱に加えて、味覚障害・嗅覚障害を伴うことがある
潜伏期間	1-2日	1~14日（平均5.6日）
無症状感染	10% 無症状患者では、ウイルス量は少ない	数%~60% 無症状患者でも、ウイルス量は多く、感染力が強い
ウイルス排出期間	5-10日（多くは5-6日）	遺伝子は長期間検出するものの、感染力があるウイルス排出期間は10日以内
ウイルス排出のピーク	発病後2、3日後	発病1日前
重症度	多くは軽症~中等症	重症になりうる
致死率	0.1%以下	3-4%
ワクチン	使用可能だが季節毎に有効性は異なる	開発中であるものの、現時点では有効なワクチンは存在しない
治療	オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、バロキサビル マルボキシル	症例については、確立された治療薬はなく、多くの薬剤が臨床試験中
ARDSの合併	少ない	しばしばみられる

COVID-19 については、地域により流行状況に大きな差異があります。患者の発生がみられ、COVID-19 患者に遭遇する蓋然性の高い地域では、冬季に発熱患者や呼吸器症状を呈する患者を診る場合は、インフルエンザと COVID-19 の両方の可能性を考える必要があります。ただし医療機関が検査に追われて医療体制が逼迫するおそれもあることから、検査体制の整備への支援が求められます。








インフルエンザワクチン戦略

1) 高齢者の肺炎予防でのインフルエンザ診療

日本呼吸器学会の発刊している「成人肺炎診療ガイドライン 2017」⁵⁾の中には25の clinical questions (CQ) が設定されています。その中でインフルエンザ診療に関わるものが2項目含まれています。それは、高齢者の肺炎予防でのインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種、および成人のインフルエンザ関連肺炎予防での抗インフルエンザ薬投与です。

特に今冬は COVID-19 の流行もあり、ワクチンで予防できる病気は予防しておこうというのが基本的戦略となります。このため65歳以上の高齢者においては、インフルエンザワクチンのみならず、肺炎球菌ワクチンを併用接種することが求められます⁵⁾。

表2 主な抗インフルエンザウイルス剤一覧

ノイラミニダーゼ阻害剤					
ザナミビル水和物	吸入薬	【グラクソ・スミスクライン】			
オセルタミビルリン酸塩	経口薬	カプセル75 【中外製薬】		ドロシロップ 3%	
ペラミビル水和物	点滴静注	点滴静注液 バッグ300mg 【塩野義製薬】		点滴静注液 バイアル150mg	
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	吸入薬	吸入粉末剤20mg 【第一三共】		吸入懸濁用 160mgセット	
キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤					
バロキサビルマルボキシル	経口薬	ソフルーザ® 錠20mg 【塩野義製薬】		ソフルーザ® 錠10mg	

2021年1月現在

またわが国のインフルエンザ診療においては、迅速診断キットの普及と、多くの抗インフルエンザ薬の存在（表2）で世界一の診療体制を築いてきました。特に発症48時間以内に診断し、48時間以内に抗インフルエンザ薬で治療することで、インフルエンザの予後を改善することができます。

2) インフルエンザ HA ワクチンの効果と接種対象者

インフルエンザワクチンは、インフルエンザウイルスの感染やインフルエンザの発症そのものを完全に防御できるわけではありませんが、重症化や合併症の発生を予防する効果は証明されており、重症化予防を主目的とするワクチンです。65歳以上の高齢者福祉施設に入所している高齢者は34～55%の発病を阻止し、82%の死亡を阻止する効果があったとされています⁸⁾。また、6歳未満の小児を対象とした2015/16シーズンの研究では、発病阻止に対するインフルエンザワクチンの有効性は50～60%と報告されています⁹⁾。

わが国において、インフルエンザはB類疾病として定期接種対象疾病に導入されています。定期接種の対象は、①65歳以上の高齢者、②60歳以上65歳未満であって、心臓、腎臓又は呼吸器の機能に自己の身の日常生活活動が極度に制限される程度の障害を有する者およびヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者です。その他の年齢では任意接種となるが、インフルエンザは伝播性の高いウイルスであるから、高齢者や小児を感染リスクから守るためにも、幅広い年齢層で接種率の向上が望まれます。特にハイリスクグループ（表3）

表3 CDC*によるインフルエンザのハイリスク因子（文献10より引用・改変）

ハイリスク 因子	<ul style="list-style-type: none"> a. 喘息又は慢性肺疾患〔慢性閉塞性肺疾患（COPD）、嚢胞性線維症等〕を有する患者。 b. 内分泌疾患（糖尿病を含む）を有する患者。 c. 長期療養施設（介護施設等）に入所している患者。 d. 免疫抑制状態にある患者〔プレドニゾン20mg以下又は等価の副腎皮質ホルモン薬の投与を受けている患者、現在治療中で、過去6ヵ月以内のCD4数が350cells/mm³超のヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者を含む〕。 e. 神経疾患及び神経発達障害〔脳疾患、脊髄疾患、末梢神経疾患、筋疾患を含む。脳性麻痺、てんかん（てんかん発作）、脳卒中、筋ジストロフィー、脊髄損傷等〕を有する患者。 例：脳性麻痺、てんかん（てんかん発作）、脳卒中、筋ジストロフィー、脊髄損傷 f. 心疾患を有する患者（先天性心疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患等）。ただし、高血圧症のみの患者は除く。 g. 65歳以上の患者。 h. アメリカインディアン及びアラスカ先住民。 i. 血液疾患を有する患者（鎌状赤血球症等）。 j. 代謝異常を有する患者（先天性代謝異常、ミトコンドリア病等）。 k. 病的な肥満〔体格指数（BMI）40以上〕の患者。 l. 出産後2週間以内で授乳中ではない患者。
-------------	---

*CDC（Centers for Disease Control and Prevention）；米国疾病管理予防センター

¹⁰⁾には優先した接種が求められます。

おわりに

COVID-19 パンデミックとインフルエンザ流行への影響は今後の観察が求められます。臨床医の実感として、COVID-19 とインフルエンザとは全く異なる疾患です。特に重症化した際に、その差異は顕著となります。COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 の受容体は、angiotensin-converting enzyme 2（ACE2）であり、このACE2が全身に広く分布していることから全身病として理解する必要があります。一方、インフルエンザ

ウイルスの受容体はシアル酸であり、このシアル酸は上気道に分布するため、主たる病変の場は上気道です。ただしサイトカイン放出症候群を伴った際には、両者の病態は酷似していることも理解しておく必要があります。

文献

- 1) 一般社団法人日本感染症学会「インフルエンザ-COVID-19 アドホック委員会」: 日本感染症学会提言「今冬のインフルエンザと COVID-19 に備えて (2020年8月3日)」
http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=41
- 2) Sun H, Xiao Y, Liu J et al : Prevalent Eurasian avian-like H1N1 swine influenza virus with 2009 pandemic viral genes facilitating human infection. Proc Natl Acad Sci USA 117 (29) : 17204-17210, 2020
- 3) Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P : Seasonal influenza activity during the SARS-CoV-2 outbreak in Japan. JAMA 323 (19) : 1969-1971, 2020
- 4) Lina B. Clinical Manifestations of COVID-19, influenza and RSV: full webinar (<https://vimeo.com/432055343>)
- 5) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会. 日本呼吸器学会「成人肺炎診療ガイドライン 2017」. 日本呼吸器学会、東京、2017
- 6) 健発 0424 第 2 号 令和 2 年度インフルエンザ HA ワクチン製造株の決定について (通知) (<https://www.mhlw.go.jp/content/000627034.pdf>)
- 7) 第 5 回厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会 季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会 資料 2 (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203023_00005.html)
- 8) 平成 11 年度 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業「インフルエンザワクチンの効果に関する研究 (主任研究者: 神谷齊 (国立療養所三重病院))」
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=199900458A>
- 9) 平成 28 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「ワクチンの有効性・安全性評価と VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究 (研究代表者: 廣田良夫 (保健医療経営大学))」
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201617016A>
- 10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . Information for Specific High Risk Groups. <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>

図の脚注

図1：インフルエンザ定点当たり患者報告数の過去との比較（沖縄県）

沖縄県においては一年中インフルエンザの流行を認める。また夏にもインフルエンザの流行を認めることがある（2019年参照）。COVID-19のパンデミックに伴って、2020年には沖縄県の夏のインフルエンザが消滅した（矢頭）。

図2：那覇市近郊4病院における迅速診断検査実施件数、インフルエンザ型別陽性数、および週ごとの迅速診断陽性率（%）

那覇市を中心とした地域の浦添総合病院、那覇市立病院、沖縄赤十字病院、沖縄県立南部医療センター・こども医療センターの4施設から検査依頼された調査結果のまとめであり迅速診断検査実施件数、インフルエンザ型別陽性数、および週ごとの迅速診断陽性率（%）を示した（2019/2020年シーズン）。