

話題の感染症

# インフルエンザ感染症について

## Influenza virus infection

たむら だいすけ すが や のり お  
 田村大輔<sup>1)</sup> : 菅谷憲夫<sup>2)</sup>  
 Daisuke TAMURA Norio SUGAYA

### I. インフルエンザウイルスの種類と型

インフルエンザウイルスは、オルソミクソ科に属するマイナス鎖 RNA ウイルスであり、A、B、C および 2016 年に認められた D 型が存在する。オルソミクソ科には、インフルエンザウイルスのほか、トゴウイルスとイサウイルスが存在するが、後者 2 つのウイルスはヒトへの感染には関与しない。

A 型ウイルスはヒト以外の動物にも広く分布している人獣共通感染症ウイルスで、本来の宿主は鳥、特にカモなどの水鳥である。現在までに、HA および NA のそれぞれの抗原性の違いから、HA は 16 の亜型 (H1 ~ H16) に、NA は 9 の亜型 (N1 ~ N9) に分類されている。そのため、これらのコンビネーションにより、理論上は 144 種類の亜型が存在する。

過去 100 年、A 型ウイルスはヒトの中で H1N1、H1N2、H2N2、H3N2 が流行してきたが、現在の流行は、H1N1、H3N2 である。H5N1、H7N7、H7N9、H9N2 のヒトへの感染も確認されているが、局地的な流行にとどまっている (図 1)<sup>1)</sup>。B 型ウイルスは、ヒトが主な感染宿主であるが、アザラシからも検出されている。C 型ウイルスも主な宿主はヒトであり、小児では小規模の流行を起こし、急性上気道炎、いわゆるかぜとして診断される事が多い。時に、ブタからも分離されている D 型ウイルスは、ウシで検出されているが、ヒトへの感染は不明である。

A および B 型ウイルスは 8 分節 (PB2、PB1、PA、HA、NP、NA、M、NS)、C および D 型ウイルスは 7 分節 (PB2、PB1、P3、HEF、NP、M、NS) のマイナス鎖 RNA を保持している。A および B 型ウイルスの粒子表面には、宿主細胞表面のレセプターに結合す

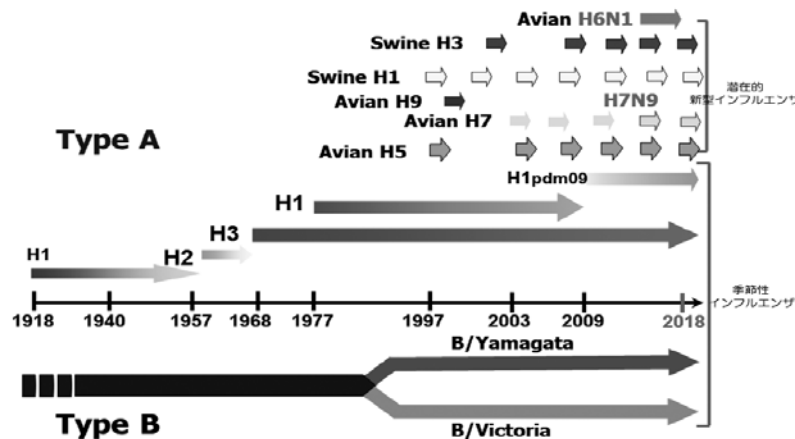


図 1 ヒトに感染するインフルエンザ A 型・B 型ウイルス

1918 年から、ヒトに感染してきたインフルエンザ A 型 B 型ウイルスのまとめ。上段は、ヒトに持続的に感染を引き起こす鳥もしくはブタインフルエンザウイルスであり、下段は、ヒトで流行している A 型および B 型ウイルスである。

(文献 1 を参考に作成)

1)自治医科大学 小児科  
 ☎329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1  
 2)けいゆう病院 小児科  
 ☎220-8521 神奈川県横浜市西区みなとみらい3丁目7番3号

1)Department of Pediatrics, Jichi Medical University  
 (3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi)  
 2)Department of Pediatrics, Keiyu Hospital  
 (3-7-3 Minatomirai, Yokohama, Kanagawa)

る赤血球凝集素・ヘマグルチニン (hemagglutinin、HA) と、子孫ウイルスがレセプターのシアル酸を切断するノイラミニダーゼ (neuraminidase、NA) の 2 種類の糖タンパク質が存在する。一方、C および D 型ウイルスでは HA、エステラーゼ活性および膜融合活性を併せもつ 1 種類の HEF (hemagglutinin-esterase-fusion) 糖タンパク質のみが粒子表面に存在する。

## Ⅱ. ウイルスの抗原変異

インフルエンザウイルスは、種特異性があり種の壁を越えて他種に感染流行することはない。しかし、2 種類以上のウイルスが 1 つの細胞に同時感染し、ウイルス遺伝子が混ざり合い、結果としてヒトへの感染性を獲得した新たな HA 亜型と NA 亜型の組み合わせを持つウイルスが出現した場合、ウイルスの不連続変異による世界的な大流行、つまり「パンデミック」が起こる。不連続変異とは、A 型のみにかかる現象で、別名、抗原シフトや大変異ともいわれている。過去のパンデミックも不連続変異により出現したと考えられている。一方、遺伝子再集合のように、パンデミックを引き起こす大きな遺伝子変異でなくとも、ウイルス表面のタンパク質をコードする HA 遺伝子、NA 遺伝子に 1 個～数個の変異が起こる (連続変異) と、そのタンパク質構造が変化し、過去の感染やワクチン接種などで獲得していた抗体が反応しにくくなる。連続変異は、インフルエンザ感染症の制圧が難しい理由の 1 つである。

## Ⅲ. インフルエンザウイルスが種の特異性を示す理由

種特異性を持つ理由の一つは、ウイルスが認識する宿主細胞表面の糖鎖末端が異なるためである。ウイルスは、細胞に感染時、細胞表面に分布しているシアル酸をターゲットとしており、鳥のウイルスはシアル酸がガラクトースに  $\alpha 2-3$  結合したものを、ヒトのウイルスは  $\alpha 2-6$  結合したものを特異的に認識する。ヒトの上気道である鼻腔、咽頭には、ヒト型  $\alpha 2-6$  結合が圧倒的に多く、鳥のウイルスは感染できない。一方で、ヒトの下気道には、ヒト型  $\alpha 2-6$  結合が少なく、鳥型  $\alpha 2-3$  結合が多く存在する<sup>2)</sup>。そのため、鳥インフルエンザに感染した鳥との濃厚接触等、条

件が重なり鳥のウイルスが下気道まで到達すると、ヒトの体内で鳥インフルエンザが発症する。

## Ⅳ. インフルエンザの治療と抗インフルエンザウイルス薬の現状

現在、国内の抗インフルエンザウイルス薬 (以下抗ウイルス薬とする) は、作用機序の異なる 4 種類の薬剤が存在する。ウイルスの M2 蛋白の機能を阻害する塩酸アマンタジン (シンメトレル<sup>®</sup>) と、ウイルス表面の NA 機能を阻害するオセルタミビル (タミフル<sup>®</sup>)、ザナミビル (リレンザ<sup>®</sup>)、ラニナミビル (イナビル<sup>®</sup>)、ペラミビル (ラピアクタ<sup>®</sup>)、RNA のポリメラーゼを阻害するファビピラビル (アビガン<sup>®</sup>)、そして、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬のバロキサビルマルボキシル (ゾフルーザ<sup>®</sup>) である。

アマンタジン耐性ウイルスは、2000 年初頭から出現し、その後、世界的に流行を拡大していった。現在では世界中で流行しているウイルスのほぼ 100% がアマンタジンに耐性化しているため、抗ウイルス薬として使用されていない。NA 阻害薬は、現在のインフルエンザ治療の主流であり、その使用量は、毎年約 1000 万人前後である<sup>3)</sup>。毎年のインフルエンザ罹患者数と NA 阻害薬の使用量がほぼ同量であることから、インフルエンザ治療が、いずれかの NA 阻害薬によって行われていることになる。NA 阻害薬の投与経路は内服・吸入・そして点滴静注と多様性に富み、患者ニーズとさまざまな症状に対応できるため、外来患者から入院を要する重症患者、そして乳幼児から高齢者まで幅広く処方できる。内服コンプライアンスの点から、乳幼児から学童はオセルタミビルドライシロップの使用量が多く、初回の吸入で治療が完結するラニナミビルは、成人での使用量が多い (図 2)<sup>3)</sup>。10 歳代のオセルタミビル使用には制限があったが、2018 年 5 月、医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて、オセルタミビル内服と異常行動との明確な因果関係は不明と結論付けられたため、10 歳代にもオセルタミビルを制限なく使用可能となった<sup>4)</sup>。

RNA ポリメラーゼ阻害剤であるファビピラビルは、2014 年、日本で承認された<sup>5)</sup>。適応は、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症 (ただし、他の抗ウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。)

10歳未満の小児ではタミフル(ドライシロップ含)、  
10歳代や成人ではイナビルが最も使用されている。

	タミフル(ドライシロップ含)	イナビル	リレンザ	ラピアクタ
10歳未満	約129万人 (68%)	約33万人	約25万人	約2万人
10歳-19歳	約25万人	約91万人 (48%)	約69万人	約3万人
20歳以上	約143万人	約207万人 (49%)	約52万人	約19万人
合計推定処方数	約285万人 (2013.8-2014.3)	約331万人 (2013.10-2014.3)	約146万人 (2013.10-2014.4)	約24万人 (2013.10-2014.4)

参考：平成26年度第6回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(第二部) 資料(平成26年10月29日)に基づき  
結核感染症課で作成

出典：「新型インフルエンザに関する小委員会 第1回医療・医薬品作業班会議」(厚生労働省)  
(<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000086276.pdf>)を引用、なお、引用時に一部改変した。

図2 平成25年から26年での抗インフルエンザウイルス薬年齢別の処方状況

10歳未満の小児では、約70%が、オセルタミビル(ドライシロップを含む)である一方、20歳以上の成人では、約50%でラニナミビルが処方されている。

であり、使用条件は、「本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合」とされている。世界に先駆けた承認であったが、承認時、有効性が限定的であったことや全ての動物試験(マウス、ラット、ウサギ、サル)で催奇形性を認めたことから、有効性および安全性への懸念が大きく、「条件付き承認」とされた。2017年3月、追加試験により「条件付き」は解除されたが、本剤の適応は、あくまで、他の抗ウイルス薬が無効又は効果不十分な新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対し国が使用すると判断した場合にのみである。季節性インフルエンザへの適応はない<sup>5)</sup>。

キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬であるバロキサビルマルボキシルは、2018年2月、国内での製造販売が承認された。宿主細胞内でウイルスm-RNAの合成を阻害する<sup>6)</sup>。In vitroでは、NA阻害薬耐性ウイルスや鳥インフルエンザウイルスにも有効性があり、さらに単回内服で治療が完結するため高い内服コンプライアンスが期待できることから、新規抗ウイルス薬として注目されている。国内第Ⅲ相治験結果では、治療開始後の解熱効果および主要インフルエンザ症状の改善はNA阻害薬と比較し同等であった。一方で、治療開始24時間後の体内ウイルス量は、治療開始前の10万分の1程度まで劇的に

減少する。オセルタミビル治療では、同時期の体内ウイルス量の減少が100分の1程度であることを考えると、バロキサビルのウイルス増殖抑制効果は非常に高い。一方で、耐性ウイルス出現の懸念もある。国内第Ⅲ相小児対象治験では、12歳以下の小児患者78名のうち18名(約23%)にバロキサビル耐性ウイルスが検出されている<sup>6)</sup>。平均年齢8歳でのオセルタミビル耐性ウイルス出現率が約8%<sup>7)</sup>であることから、バロキサビルの耐性化が高頻度に起こる可能性が示唆されている。さらに、治療開始4日目頃から体内に出現した薬剤耐性ウイルス量が、再度上昇する現象も確認されていることから、NA阻害薬耐性ウイルスよりウイルスの安定性が高く、増殖能力も高い可能性がある。今後の薬剤耐性ウイルス出現頻度と、感染伝播効率の評価は必要である。

## 文 献

- 1) WHO, 「WHO Influenza at the human-animal interface summary and assessment, 26 January to 2 March 2018.」  
[http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/Influenza\\_Summary\\_IRA\\_HA\\_interface\\_02\\_03\\_2018.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_02_03_2018.pdf?ua=1)(引用2019/2/14)
- 2) Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Influenza virus receptors in the human airway. Nature. 2006; 440: 435-436.

- 3) 厚生労働省,「新型インフルエンザに関する小委員会 第1回医療・医薬品作業班会議」<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000086276.pdf> (引用2019/2/14)
- 4) 厚生労働省,「平成30年度第1回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会」<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000206683.html> (引用2019/2/14)
- 5) 医薬品医療機器総合機構,「アビガン錠 添付文書」  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400022\\_625004XF1022\\_2\\_01.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400022_625004XF1022_2_01.pdf) (引用2019/2/14)
- 6) 医薬品医療機器総合機構,「ゾフルーザ 添付文書」  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/340018\\_6250047F1022\\_1\\_05.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/340018_6250047F1022_1_05.pdf) (引用2019/2/14)
- 7) Tamura D, Sugaya N, Ozawa M, et al. Frequency of drug-resistant viruses and virus shedding in pediatric influenza patients treated with neuraminidase inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2011 ; 52(4) : 432-437.