

インフルエンザ（総説） The Lancet, Aug.12, 2017

西伊豆早朝セミナー H29.11 西伊豆健育会病院 仲田和正

Influenza (Seminar)

著者

Catharine Paules MD,

Kanta Subbarao, MBBS (Bachelor of Medicine, Bachelor of Surgery)

国立アレルギー・感染症研究所、感染症科、Bethesda, USA

先日、小生もインフルエンザの接種を行いました。

The Lancet, Aug.12,2017 にインフルエンザのセミナーがありましたのでまとめてみました。世界最新のインフルエンザ知識です。

最重要点は次の 13 点です。

【The Lancet セミナー「インフルエンザ」最重要点 13】

- ・世界的流行を起こすのはインフルエンザ A であり B は起こさぬ。
- ・現在の流行はインフルエンザ A の H3N2（死亡率高い）と H1N1。
- ・2 峰性発熱はインフルエンザ後細菌性肺炎疑え。
- ・A と B は antigenic drift で小変異起こし、A のみが antigenic shift で大変異。
- ・インフルエンザの平均再生産数は 1.28（1 人が 1.28 人にうつす）。

- ・インフルエンザ A の宿主はヒト以外では水鳥と豚、B の動物宿主はない。
- ・ウイルスの細胞接着はヒトで α 2,6 シアル酸、鳥は α 2,3、豚は両者を介する。
- ・インフルエンザ診察はサージカルマスク着けよ。気管支鏡では N95。
- ・ウイルス排出は発症初期 1, 2 日がピーク、この時期に swab 検査せよ。
- ・タムフル、リレンザ、ラビアクタは発症 48 時間以内が効果的、健康人で症状を 1 日未満短縮。

- ・タムフル、リレンザ、ラビアクタは重症患者で肺炎（risk reduction 0.56）、入院期間(0.37)を減らす。
- ・予防に最も効果的なのはワクチン！65 歳以上、妊婦、小児、免疫不全、医療者で推奨！
- ・ワクチン株と流行株が一致すればワクチン有効率は 50-60%。

この総説は The Lancet のセミナーですが、セミナーの語源は何だろうと調べてみたところ、

種を育てる所、つまり教育機関です。以前、滋賀県の安土城に家族で行ったところ、山の麓に「セミナリオ（神学校）跡」があって感動でした。山の上の安土城天守閣のすぐ下には森蘭丸邸址もありました。

この安土のセミナリオは 1581 年に立てられ 3 階建ての修道院で上階がセミナリオでした。10 歳から 18 歳の日本人生徒が在籍しラテン語、日本文学、キリスト教理、修辞学、音楽が教えられ、特に音楽は重視されました。ラテン語でアヴェ・マリアなどがヴィオラの演奏で歌われていたのです。

アヴェ・マリアはラテン語では下記のように歌われます。戦国時代に日本の少年たちがこれを歌っていたなんて感動です。小生、目下ラテン語を勉強しているのですが、語順の余りの奔放さには驚きます。普通、形容詞は名詞のすぐ前か、フランス語なら後にありますが、ラテン語ではとんでもなく離れていたりして、語尾活用に常に注意を払わないと見当もつきません。

Ave Maria, gratia plena
Dominus tecum,
Benedicta tu in mulieribus
et benedictus fructus ventris tui Jesus

Sancta Maria mater Dei,
ora pro nobis peccatoribus
nunc, et in hora mortis nostrae.
Amen.

アヴェ マリア、恵みに満ちた方、
主はあなたと共におられます。
あなたは女性のうちで祝福され
胎内の御子イエスも祝福されています。
神の母、聖マリア
わたしたち罪びとのために
今も死を迎える時もお祈りください。
アーメン

九州の全セミナリオの中から 13、14 歳の少年 4 名が選ばれ天正少年使節が派遣されました。九州のセミナリオでは生徒達は流暢なラテン語で、発表会、討論が行われスペイン、ポルトガルから来た宣教師達が驚いています。天正少年使節はイタリアのベネチアではムラノ島のガラス工場の見学もしています。

昔、小生ベネチアに行った時、彼らが訪ねたムラノ島のガラス工場で、美しいグラスを買いました。ポルトガルの今なお現存するエヴォーラ大聖堂（リスボンの 100 km 東）では、伊東マンショと千々岩ミゲルが何とパイプオルガンを演奏しています。

インフルエンザ予防に最も効果があるのはワクチンです。

かつて日本では、インフルエンザに対し、1962年から1987年まで小中学校で強制的にワクチン接種が行われていました。

しかし副作用事例にマスコミ、市民が過剰反応し、1987年以降、任意接種となりました。

これがどのような恐るべき結果を引き起こしたか、なんと米国の研究者

(日本人の共同研究者もいる)により2001年のN Engl J Medの3月22日号に発表されました。

それが次の論文です。日本の厚労省の死亡統計を詳しく調べ上げて書かれた論文です。

「The Japanese Experience with vaccinating schoolchildren against influenza
Thomas A.R : N Engl J Med, March22,2001」

この要点は次の3つです。

- ① 日本でインフルエンザワクチン接種は1962-1987年まで学校で強制的に行われた。
- ② 1987年の中止により日本の全死亡率及び老人の肺炎死亡率が上昇した。
- ③ ワクチン強制接種は群免疫 (herd immunity) により老人死亡率を抑制していた。

つまり、小中学生がワクチン接種によりインフルエンザに罹らなかったことにより老人も罹らず、そしてこれは老人の肺炎死亡を抑制していたのです。

小生自身もかつては、インフルエンザワクチン接種は意味がないと思ひ込み、患者さんに勧めることはありませんでした。

しかしこの論文を見て、このことで多くの老人達を死に追いやっていたことを知り驚愕、深く反省しました。

2001年にこの論文を読んだとき、これは国内で大問題になると思いました。

しかし、マスコミはこの論文を完全に黙殺し、一切話題にはなりませんでした。

1. 世界的流行を起こすのはインフルエンザ A であり B は起こさぬ。

インフルエンザは過去100年に4つの pandemics (世界的大流行) を起こしました。

なお endemic、epidemic、pandemic 等の言葉の定義は次の通りです。

- ・ Endemic : 風土病。特定の地域で発症する病気
- ・ Epidemic : 流行病。地域で一時期に多数の発症。
- ・ Pandemic : 世界的流行病。国中または世界中で発症。

インフルエンザ A と B は epidemic (流行病) を起こしますが、A は散発的に pandemic (世界的流行) を起こします。

へーと思ったのは、インフルエンザ B は、世界的流行 (pandemic) は起こさないことです。

過去、世界的流行には下記 4 回がありました。いずれもインフルエンザ A です。

- ・ 1918 年 H1N1 Spanish influenza, 世界で 2000—4500 万人死亡。
1977 年再発生したが pandemic にならなかった。
- ・ 1957 年 H2N2 Asian influenza
- ・ 1968 年 H3N2 Hong Kong influenza : この罹患率、死亡率が最も高い。
- ・ 2009 年 H1N1 swine influenza

2. 現在の流行はインフルエンザ A の H3N2 (死亡率高い) と H1N1。

現在、世界で流行しているのは、1968 年の H3N2 influenza A と、
2009 年に pandemic を起こした H1N1 swine (豚) influenza A で、Influenza B と
ともに流行しています。

Swine (スワイン、豚) はドイツ語では Schwein (シュバイン) と言います。
小生、学生の時、シュツットガルトのユースホステルに泊まりました。

当時、ユースホステルでは、ベッドに入る時は、ホステルシートという
布 1 枚の寝袋のようなものを必ず持参し、その中に入ってその上から毛布をかけました。
夜中の 12 時に管理人が突然、バチンと大部屋の電気を点けて部屋に入ってきました。
そして寝袋を使用せずに毛布に入っていたアメリカ人学生を見つけて、
「Du Schwein! (貴様、豚め)、すぐ出ていけ」と追い出してしまったのにはたまげました。
まるで強制収容所みたいだなあと思いました。

小生が先日接種したインフルエンザ株を調べたところ次の 4 つの株が入っていました。
H1N1 の swine influenza も入っています。
インフルエンザ株の記号の意味は次の通りです。

【ウイルスのタイプ (A、B) /最初に分離された場所/株の番号/年号/HA と NA の亜型】

- ・ A/シンガポール/GP1908/2015(H1N1)pdm09
- ・ A/香港/4801/2014 (H3N2)
- ・ B/プーケット/3073/2013 (山形系統)
- ・ B/テキサス/2/2013 (ビクトリア系統)

スペイン風邪 (H1N1) が流行した 1918 年 (大正 7 年) は小生の父が生まれた年で、
大流行の真ただ中だったんだなあと思いました。
第一次世界大戦が 1914 年から 1918 年までです。
以前外来で、この年に生まれたお婆さんが、両親、兄弟全員がスペイン風邪で死亡し
祖母、祖父に育てられたと言っていました。

1995年、米国陸軍病理研究所でスペイン・インフルエンザにより死亡した患者の肺標本からウイルス遺伝子が分離され H1N1 であったことが判りました。

「日本を襲ったスペイン・インフルエンザ 速水融、藤原書店 2006」という本があります。日本全国と、当時日本領だった朝鮮、樺太の新聞を丹念に調べ上げた力作です。日本のスペイン・インフルエンザ流行についてまとめた本としてはこれしかないと思います。

日本内地だけで約 50 万人の死者（当時の人口が 5500 万人）、世界全体で 2000 万から 4500 万の死者（世界人口 20 億人）と推定しています。第一次世界大戦の死者が約 1000 万ですから、死者はそれよりもずっと多かったです。

スペイン・インフルエンザは世界的に流行したのですが、戦争当事国はこれを報道せず、中立国だったスペインのみが報道したため、「スペイン・インフルエンザ」の名になったのだそうです。

レマルクの「西部戦線異状なし」は第 1 次世界大戦の時のドイツとフランスの戦線を舞台にした小説です。小生、高校生の時読みました。主人公の志願兵パウル・ボイメルが戦死した日、司令部報告は「西部戦線異状なし、報告すべき件なし」でした。映画だと、主人公が塹壕の前に止まった蝶に手を出したところでフランス兵に狙撃されて戦死します。

日本国内のスペイン・インフルエンザですが、愛媛県の「海南新聞」によると、松山市では人口 6 万の内、罹患者は 2 万から 2 万 5000 に達し、高熱の患者の熱冷ましに大量の氷の需要が生じて価格が高騰、1 貫 (3.75 kg) 12-13 銭だったのが 50 銭-1 円で取引されたとのことでした。

大正 7 年 11 月、大阪市では死亡者の大幅な増加により平時は 3 つの火葬場で 1 日 70-80 体を焼却していたのが 120 体以上の処理が必要となり死体を堆積せざるを得なくなりました。また葬儀夫も罹患し、火葬自体が困難となり、大阪駅から地方へ死体を送ったとのことでした。

大阪医大助教授がインフルエンザ後の肺炎で死亡しましたが、翌日遺言により解剖が行われ、肺全体が侵されていることがわかりました。演出家、島村抱月（「カチューシャ可愛や」のカチューシャの歌の作詞者）もインフルエンザ後の肺炎で死亡、その愛人の松井須磨子が後追い自殺をしています。

The Lancet 総説によるとインフルエンザ関連肺炎は 1957 年の pandemic で報告されましたが、1918 年時点でも存在が推測されていました。そもそも 1918 年の時点でインフルエンザがウイルスによるとはわかっていなかったのです。

インフルエンザウイルスによる肺炎の画像は、両側びまん性浸潤影で喀痰培養は陰性です。死亡率は高く、剖検では壊死性気管支炎、硝子膜、肺胞出血・浮腫、間質の炎症があります。

一方、インフルエンザ後の細菌性肺炎は、1918年に報告されました。2009年のH1N1のpandemicの死亡は細菌性肺炎が多かったそうです。インフルエンザの症状が治まったあと、4-14日目に発熱、呼吸困難、湿性咳嗽、肺陰影が出現します。つまり2峰性の発熱が起こったらインフルエンザ後の細菌性肺炎を疑うのです。

細菌で多いのは、肺炎球菌、Staphylococcus aureus(MRSA), Haemophilus influenza, Streptococcus species, グラム陰性桿菌などです。無論、ウイルスと細菌性肺炎の合併も起こり得るし、インフルエンザで細気管支炎やクループ、COPD悪化、喘息再燃も起こります。

1918年のスペイン・インフルエンザ(H1N1)流行時、群馬県の「上毛新報」によると「・・・火葬場に於いては友引でも寅の日でも、満員の有様で、毎日二つや三つ取り残されぬことはなく、棺を送っていく職人や人夫などは、焼場成金が出来るの、医者成金が出来るのと騒いでいるが、其のお医者様さへも大分遣られて奥さんや子供の冒されているのもあって、もう医者なんかやめたくなると熟々とこぼして居る先生もある」とのことでした。

大正8年の北海道の「北海タイムス」によると、「東京電報：悪性感冒で全村惨死 残る者唯六人。福島県若松市近くの人口276人の1部落は村民皆インフルエンザに罹り270人は無残の死を遂げ一村全滅の形なり」とあります。

大正9年6月6日の「北海タイムス」では、択捉(エトロフ)島では、「死体を原野に運び山積して火葬す。惨状目もあてられぬ」とのことでした。

3. AとBはantigenic driftで小変異起こし、Aのみがantigenic shiftで大変異

インフルエンザAが次々と変異していく理由は、インフルエンザの遺伝子は単鎖RNAでDNAに比べ非常に不安定であるためです。インフルエンザAとBは抗原連続変異(antigenic drift)と言って、抗体結合部位で遺伝子の点変異(point mutation)が蓄積しワクチンが効かなくなります。

一方、インフルエンザ A のみで起こるのが 抗原不連続変異 (antigenic shift) と言って 2 種以上のウイルス株が結合して新しい subtype ができます。
例えば H1N1 と H3N2 から、H1N2 や H3N1 が出来るのです。新株ですから人口の多くは免疫を持ちません。
これがインフルエンザ B でなく A が世界的流行を起こす理由でしょう。

温帯ではインフルエンザは毎年季節的に epidemic (流行) を起こしますが、熱帯では通年で起こり発生の予測ができないのだそうです。

4. インフルエンザの平均再生産数は 1.28。

この総説によるとインフルエンザの流行は平均再生産数 (reproductive number, 1 人が平均何人に感染させるか) 1.28 で発病率 (attack rate: cumulative incidence) は 10-20% だそうです。

インフルエンザ患者 1 人が平均 1.28 人に感染させるという意味です。

この平均再生産数の意味がよくわかる論文が N Engl J Med, Oct.19,2014 にありました。
「コンゴ民主共和国のエボラ熱 (原著論文)
Ebola Virus Disease in the Democratic Republic of Congo」です。

コンゴでのエボラ熱発症は 2014 年 7 月 26 日に始まりました。

Boende という町の近くの村です。発端者 (index patient と言います) は妊婦です。この婦人の夫が死んだ猿を拾ってきたので 食用のため、妊婦が猿を解体したところ、7 月 26 日にエボラ熱を発症、この婦人は 8 月 11 日に 死亡しました。

医師と補助者 3 人が、亡くなった妊婦の 死体の帝王切開を行い、胎児を取り出して別々に埋葬しようとしたのですが この 4 人全員がエボラ熱を発症、死亡したのです。

7 月 26 日から 10 月 7 日までにエボラ熱は 69 名 (確定 38、おそらく 28、疑い 3) 発症しました。

平均再生産数 (R: reproduction number: 一人の感染者からの二次感染者数) は 1.29 (95%CI, -4.71 to 7.29) でした。

しかし発端者からの最初の 21 人の感染者数を除くと、R は 0.84 (95%CI, -0.38 to 2.06) で、感染継続する 1 より小さく自然終息することになります。

R が 0.84 なので 8 月中旬から発生が減少し、10 月 4 日に最後の患者が発生した後は 発症はありませんでした。

なるほど、感染継続するかどうかはこうやって計算するのかあと感心しました。

当、西伊豆健育会病院の内科医が、各疾患の平均再生産数を教えてくれました。
出典は国立感染症研究所 感染症情報センターです。

「基本再生産数」は感染者 1 人が免疫を持たない集団で何人にうつすかです。

「集団免疫率」は感染拡大阻止に必要な免疫保持者の割合です。

【感染症	基本再生産数	集団免疫率 (%)】
麻疹	16-21	90-95
ムンプス	11-14	85-90
風疹	7-9	80-85
水痘	8-10	90
ポリオ	5-7	80-86
天然痘	5-7	80-85
百日咳	16-21	90-95
インフルエンザ	2-3	50-67

(国立感染症研究所 感染症情報センターより)

麻疹、ムンプス、百日咳の感染力ってすごいんだなあと驚きました。

麻疹患者が 1 人いると 16 人から 21 人に感染するのです。

麻疹や水痘は空気感染します。空中に漂っていますから近づくだけで感染するのです。

インフルエンザは、人口の 50-67%が免疫を持っていないと、流行を抑えられません。

ワクチン接種の重要さがわかります。

水鳥 (waterfowl: とくに鴨) や岸辺の鳥(シギ、サギ)は influenza A の天然の reservoir (保有動物) です。

ベトナムのホーチミンに家族旅行で行った時、街にもものすごい数のオートバイが

走っていて道の横断が一苦勞でした。急いで渡ると事故を起こしかねず、

バイクがこちらの動きを予想できるようにゆっくりゆっくりと横断します。

バイクが、ぐわぐわ鳴く多数のアヒルの入った大きな籠を積んで、

街を行き交っていました。人と水鳥との距離が大変近いんだなあと思いました。

香港郊外の水田に行った時、案内の方に「まさか、コブラなんていませんよねえ」

と聞いたら「えっ、普通にいますよ」との返事にはギクッとしました。

コブラって小生、インドとエジプトにしかいないと思っていました。

水鳥でインフルエンザは呼吸、消化管感染を起こし腸管で増殖して糞により

水が汚染されます。これにより家禽 (にわとり、あひる、ガチョウ、七面鳥) に

伝染します。

外来の患者さんに養鶏場で働いているお婆さんがいます。

卵を産まなくなった鶏をどうしているのか聞いたところ、たまげたのは、そういう鶏は味が悪いので食肉にはならず、なんと動物園のライオンの餌になるのだそうです。まるでネロに迫害されたキリスト教徒です。

インフルエンザウイルスは細胞を出る時、膜を拝借して殻を被ります。

他人の家を出る時、傘を失敬するようなものです。

この殻表面には haemagglutinin と neuraminidase の二種類の棘がたくさんあります。

ウイルス自体は細胞に直接侵入することができません。ウイルスと細胞の仲介をするのがシアル酸です。

殻の haemagglutinin が細胞表面の糖タンパクであるシアル酸に接着して初めて細胞内に侵入できるのです。

Neuraminidase は、haemagglutinin を溶かして増殖したウイルスを放出するものです。neuraminidase 阻害剤（タミフル、リレンザ、ラピアクタ）はこれの阻害です。

Haemagglutinin はH1 から H16 まで 16 種類、neuraminidase はN1 から N9 まで 9 種類あります。この組み合わせで H○N○は 144 種類できます。

一方、インフルエンザBは Victoria と Yamagata の 2 種あり動物の reservoir（宿主）はありません。

5. ウイルスの細胞接着はヒトで $\alpha 2,6$ 、鳥は $\alpha 2,3$ シアル酸、豚は両者を介する。

ウイルス表面の Hemagglutinin 蛋白は宿主細胞表面の

シアル酸 (sialyloligosaccharides) の受容体に接着します。

ヒトのインフルエンザウイルスは、とくにヒトの上気道にある

$\alpha 2,6$ -linked sialyloligosaccharides に好んで接着し、一方、

鳥インフルエンザウイルスは、下気道に多い $\alpha 2,3$ -linked sialyloligosaccharide 受容体に接着します ($\alpha 2,6$ と $2,3$ の違いに注意)。

人と鳥では、シアル酸が $\alpha 2,6$ と $\alpha 2,3$ で異なるので普通、鳥インフルエンザはヒトに感染しません。ただ、皆無ではありません。

しかし鳥インフルエンザがヒトに感染した場合、

ヒト・ヒト感染は起こしにくいのです。

例えば、1997年香港で3歳児がARDSを起こし完全な鳥インフルエンザウイルス H5N1 avian influenza が分離されました。

2016年10月にもインドネシア、ベトナム、エジプト等で856例発生、452例の死亡が起きました。これは家禽のと殺 (butchering)、羽抜き (defeathering)、病鳥の摂取、生鳥の市場などで感染家禽に接したことによります。H5N1のヒト-ヒト感染も見られましたがその感染維持は起こりませんでした。

2013年以前はH7亜型 (H7N7, H7N3, H7N2) は軽症でした。

2013年、新たにH7N9が中国で出現、以後毎年出現し2016年10月3日までに798例の報告、320例の死亡例が報告されました。

ほとんどは家禽からの感染でしたが稀にヒト-ヒト感染もあり重症の呼吸器感染を起こしました。

多くは oseltamivir (タミフル) 感受性であり推奨です。

一方、豚には気道に $\alpha 2,6$ と $\alpha 2,3$ シアル酸の両方が見られ、

豚には鳥もヒトインフルエンザも感染するのです。

先週、小生が接種したワクチンには、A/シンガポール/GP1908/2015(H1N1)pdm09が入っていますが、このH1N1は豚 (swine) インフルエンザでもあります。

豚にインフルエンザをうつされるのかと思うと、あまりいい気持はしません。

豚で起こすのはH1N1, H3N2, H1N2です。

豚 influenza A はヒトに感染し、これらのウイルスは variant virus と言われ末尾に v を付けるのだそうで、H3N2v、H1N2v が米国で見られました。

特に豚と接して起こりヒト-ヒト感染も報告されましたが、

多くは小児での感染でした。

年とともに交叉反応抗体が増えるために成人には起こりにくいと思われま

6. インフルエンザ診察はサージカルマスク着けよ。気管支鏡はN95。

インフルエンザウイルスはヒト-ヒト感染が効率的に起こります。

感染は空気感染 (aerosol)、飛沫感染 (droplet)、接触感染 (contact transmission) の3つによります。

くしゃみや咳で直径 0.1–100 μm の感染粒子が排出されて飛沫感染が起こります。

以前、病院からの帰り、横を向いてくしゃみをしたらドサッと音がしました。

何だと思ったら、赤い防火用水の箱の上で猫が寝ていたのですが、くしゃみに

驚いて転落し背中から落ちたのです。猫が背中から落ちることがあるっていうのは、この時初めて知りました。

このくしゃみや咳で感染するのが飛沫感染 (droplet transmission) です。

以前、背の低い女性が、背の高い男性の横を追い抜こうとしたら、突然、男性が横を向いてくしゃみをして、しぶきを浴びたとのことでした。

この飛沫は急速に乾燥して 5 μm 以下になり数分から数時間空中を漂います。これを吸入して感染するのが空気感染 (air transmission) です。結核、麻疹、水痘は空気感染で、くしゃみ、咳をされなくても部屋に入っただけで感染します。

インフルエンザは空気感染も起こり飛行機内で数時間換気システムが壊れ 53 人中、38 人 (78%) が発症した報告があるそうです。

空気感染で有名なのは、特に結核、麻疹、水痘です。当院の内科医は、これを「ケツに麻酔 (結、麻、水)」と覚えています。下品ですが、くやしいけど一発で覚えられます。但し、結核は空気感染だけですが、麻疹と水痘は飛沫感染、接触感染も起こしえます。

結核は空気感染なので、個室隔離が必要です。患者にはサージカルマスク、医療者は N95 マスクを着けて入室します。しかし、飛沫感染や接触感染はないので、ゴム手袋や、ゴーグル、ガウンテクニックは不要なわけです。

くしゃみ、咳で出た大きな粒子は、周囲 2, 3 m に付着し、インフルエンザは接触感染も起こします。ウイルスは手の表面でも短時間残存しますし周囲の非多孔質 (すべすべした) 表面なら 48 時間位感染力があるそうです。

WHO、CDC ではインフルエンザ患者のケアでは医療者にサージカルマスク着用を推奨しています。換気がよければサージカルマスクで伝染はたいてい防げるそうです。インフルエンザ患者を外来で見る時は、サージカルマスクを着けましょう。気管支鏡、挿管では術者は N95 かレスピレーター着用すべきだそうです。

6. ウイルス排出は発症初期の 1, 2 日がピーク、この時期に swab 検査せよ。

インフルエンザの症状は、潜伏期 1-2 日で、発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、倦怠感 (malaise)、食欲不振があります。発熱が最も重要で最初の 24 時間で最高 41 度にもなります。発熱などの全身症状は典型的には 3 日続きますが 8 日まで長引くことがあります。

呼吸器症状としては、乾性咳嗽、鼻汁、咽頭痛。
眼科症状には、羞明、結膜炎、流涙、眼球運動痛があります。
熱が治まっても咳、倦怠感は2週間続くことがあります。

小児では成人より発熱は高いことがあり熱性けいれんも起こります。
また Croup、bronchiolitis, bronchitis、消化管症状も起こり得ます。
また小児ではふくらはぎの激しい筋肉痛や、筋炎を起こしやすいとのことです。

インフルエンザの身体所見は顔面紅潮、粘膜発赤、透明鼻汁、結膜充血、
頸部リンパ節腫脹があります。25%で diffuse rhonchi や rales もあります。
咽頭所見の名著、「佐久間アトラス、佐久間孝久著 丸善プラネット、2008」によると、
インフルエンザの咽頭所見は、「シレットとして、あまり所見がない」とのことです。
そう言われれば確かにそう思います。

インフルエンザの診断はその症状の多彩さから、症状からの診断は困難です。
流行していて発熱と咳があり見た目が重ければ疑います。
ウイルス排出 (viral shedding) は典型的には潜伏期から始まり、発症の最初の
1-2日にピークがあり減少し1週で消失、臨床症状の激しさとよく相関します。
無症候性の場合、ウイルス排出はよくわからないそうです。

インフルエンザテストはウイルス排出の多い初期に nasopharyngeal swab、
nasal wash、nasopharyngeal aspirates で行います。
Rapid antigen detection(immunochromatogenic assay)の感度は59-93%、
Viral culture と RT-PCR の感度は100%近いとのことです。

インフルエンザで肺炎も起こりますが、筋炎、横紋筋融解も稀におこり
歩行困難、腎不全に至り4-6週続くとのことです。
また心臓合併症では、心筋炎、心膜炎、心疾患再燃を起こします。

Reyes syndrome は特に小児インフルエンザや水痘でアスピリン内服により
起こります。
Reyes は脳炎や肝障害（脂肪肝）を起こしアンモニア濃度が上昇します。
特に幼児の死亡は30%です。
小児でのアスピリンが中止されてから減少しました。
その他、インフルエンザは、脳・脊髄炎、横断性脊髄炎、ギランバレー、
無菌性髄膜炎、脳炎を起こします。

7. タミフル、リレンザ、ラピアクタは発症 48 時間以内が効果的、健康人で症状を 1 日未満短縮。

抗ウイルス薬には 4 種あります。adamantanes, neuraminidase inhibitors, membrane fusion inhibitors, RNA-dependent RNA polymerase inhibitors の 4 つです。欧米で承認されているのは adamantane と neuraminidase inhibitors のみです。

adamantane にはアマンタジンと rimantadine があり Influenza A の matrix 2 ion channel を阻止します。Influenza B には効きません。現在流行しているインフルエンザはすべてアマンタジンに抵抗があり推奨できません。ということで、使うのは neuraminidase inhibitors です。

2015 年から 16 年には経口 oseltamivir(タミフル)と吸入 zanamivir(リレンザ)が欧米で推奨されました。静注 peramivir (ラピアクタ)は米国で使用されています。また米国には静注 zanamivir (リレンザ)があるそうで、タミフル耐性の重症患者で使用されます。予防投与は、最後の感染が起こってから 7 日間あるいは 14 日間投与します。

2007-2008 年に Influenza A H1N1 に対して oseltamivir (タミフル) 耐性株が出現しました。これは neuraminidase 蛋白の histidine が tyrosine に置換されたためだそうです。

H1N1pdm09 influenza A (小生が接種したワクチンの株) 出現後は、neuraminidase inhibitors に対する耐性は少ないそうです。米国で、2016 年 3 月時点で流行している influenza A H3N2 と influenza B は neuraminidase inhibitors 感受性があり、influenza A H1N1pdm09 のわずか 5%が耐性でした。

Neuraminidase inhibitors 3 種 (タミフル、リレンザ、ラピアクタ) は発症 48 時間以内の早期投与が一番効果があります。RCT ではこれにより健康成人で臨床症状は 1 日未満短縮します。「えっ、たったそれだけ？」と拍子抜けです。

8. タミフル、リレンザ、ラピアクタは重症で肺炎（risk reduction 0.56）、入院期間(0.37)減らす。

2014Cochrane review では入院リスク、合併症に差はありませんでした。

しかし、Dobson らによると neuraminidase inhibitors で下気道感染の risk reduction 0.56(95%CI 0.42-0.75, p=0.0001)。

入院期間の risk reduction 0.37 [0.17-0.81] ; p=0.013 で、

肺炎と入院期間減少には効果はあるようです。

なお risk reduction とは薬を使わなかった時と比べて肺炎が 0.56 倍、入院期間が 0.37 倍だったということです。

2009 年 1 月から 2011 年 3 月まで 29,234 人のインフルエンザ患者で

neuraminidase inhibitors で死亡率の OR 0.81; 95%CI 0.70-0.96、p=0.0024 でした。

OR（オッズ比）とは 1 のとき効果なし、1 より大きければ有害、

1 より小さければ有効という指標です。

95%CI 0.70-0.96 とはこのトライアルを何度繰り返しても 95%の確率で

OR は 0.70 から 0.96 の間に納まるという意味です。どっちにしても 1 より小さいので、

Neuraminidase inhibitors (タミフル、リレンザ、ラピアクタ)は、

死亡率を減少させるわけです。

つまりタミフル、リレンザ、ラピアクタは、健康成人では 1 日未満症状を

減少させるに過ぎないけど、入院するような重症患者では、

肺炎（risk reduction 0.56）、入院期間減少(risk reduction 0.37)に

効果があるよということです。

9. 予防に最も効果のあるのはワクチン！65 歳以上、妊婦、小児、免疫不全で推奨！

インフルエンザ予防に最も効果のあるのはワクチン接種であり当、

西伊豆健育会病院では職員は 100%接種を目指しています。

ワクチンは特にハイリスクグループである 65 歳以上、免疫不全、小児、

妊婦、医療者で推奨されます。

ワクチンは日本でも 6 ヶ月未満では認可されていませんので母親の

ワクチン接種が乳児の予防につながります。

しかし母親は副作用を恐れて接種したがないのが現状です。

妊婦のワクチン接種で母体、胎児で副作用は増加しません。

妊婦の接種を推奨せよとのことです。

なお、oil-in-water adjuvants（抗原性補強剤）は不活化ワクチンの効果を助長しますが、

21 歳以下で narcolepsy の発症が報告されたとのことです。

WHO は次のシーズンの流行に対して推奨を年 2 回行ないます。

北半球では 2 月、南半球では 9 月です。

反対側の半球に旅行しようとしている場合は予防が難しいそうです。

ワクチン株と流行株が一致していれば有効率は 50-60% だそうです。

ワクチンが市販された後に不連続抗原変異 (antigenic drift) が起こると有効率は大幅に減少します。

それでは、The Lancet セミナー「インフルエンザ」最重要点の怒涛の反復です。

【The Lancet セミナー「インフルエンザ」最重要点 13】

- ・世界的流行を起こすのはインフルエンザ A であり B は起こさぬ。
- ・現在の流行はインフルエンザ A の H3N2 (死亡率高い) と H1N1。
- ・ 2 峰性発熱はインフルエンザ後細菌性肺炎疑え。
- ・ A と B は antigenic drift で小変異起こし、A のみが antigenic shift で大変異。
- ・インフルエンザの平均再生産数は 1.28 (1 人が 1.28 人にうつす)。

- ・インフルエンザ A の宿主はヒト以外では水鳥と豚、B の動物宿主はない。
- ・ウイルスの細胞接着はヒトで $\alpha 2,6$ シアル酸、鳥は $\alpha 2,3$ 、豚は両者を介する。
- ・インフルエンザ診察はサージカルマスク着けよ。気管支鏡では N95。
- ・ウイルス排出は発症初期 1, 2 日がピーク、この時期に swab 検査せよ。
- ・タムフル、リレンザ、ラピアクタは発症 48 時間以内が効果的、健康人で症状を 1 日未満短縮。

- ・タムフル、リレンザ、ラピアクタは重症患者で肺炎 (risk reduction 0.56)、入院期間(0.37)を減らす。
- ・予防に最も効果的なのはワクチン！ 65 歳以上、妊婦、小児、免疫不全、医療者で推奨！
- ・ワクチン株と流行株が一致すればワクチン有効率は 50-60%。