

インフルエンザウイルス感染症における合併症である細菌性肺炎について

暖冬であることや新型コロナウイルス感染症の流行による手洗いなどの感染対策が積極的に行われていることなどの影響があるのか、今シーズンの国内のインフルエンザウイルス感染症の報告件数は例年より少なくなっていますが、アメリカではインフルエンザウイルス感染による死者が1万人を超えるとの報道もありました。そこで今回、インフルエンザウイルス感染症において注意が必要な合併症である細菌性肺炎についてまとめました。

健常人のインフルエンザのほとんどは合併症なく自然軽快し、若年者のインフルエンザにおける細菌性肺炎の合併頻度は約0.5%であるが、高齢者および何らかの易感染性要因を有する場合、約2.5%に増加することが報告されている。一般に、細菌性肺炎などの合併症のリスク因子としては表1.に示すものが挙げられる。また、上気道における肺炎球菌や黄色ブドウ球菌の保菌がインフルエンザの重症化、ICU管理に関連することが報告されている。特に市中感染型MRSAによる肺炎を合併した場合、重症化傾向が強いことが報告されている。

表1.合併症のハイリスク

- ・ 65歳以上の年齢
- ・ 慢性呼吸器疾患(喘息やCOPD)
- ・ 心血管疾患(高血圧単独を除く)
- ・ 慢性腎、肝、血液、代謝(糖尿病など)疾患
- ・ 神経筋疾患(運動麻痺、痙攣、嚥下障害)
- ・ 免疫抑制状態(HIV感染や、薬物によるものを含む)
- ・ 妊婦
- ・ 長期療養施設の入所者
- ・ 著しい肥満
- ・ アスピリンの長期投与を受けている者
- ・ 担癌患者

インフルエンザに肺炎を合併して入院が必要な症例においては、細菌性肺炎合併の診断の有無に関わらず、入院後直ちに抗菌薬療法を開始することが重要である。インフルエンザに合併する細菌性肺炎の原因としては肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、A群溶血性連鎖球菌などのグラム陽性球菌が重要である。欧米では初期抗菌薬としてレスピラトリーキノロンあるいはβ-ラクタム系薬とマクロライド系薬の併用が推奨されている。重症例や市中感染型MRSAによる壊死性肺炎(気道出血、胸水、白血球減少、ARDS)を疑う症例においては、入院時からバンコマイシンあるいはリネゾリドの併用投与が考慮される。また高齢者、長期療養型施設入所者、透析患者、免疫抑制剤投与など医療介護関連肺炎としてのリスクが高い場合は、緑膿菌、腸内細菌、アシネトバクターなどのグラム陰性菌やMRSAなどの耐性菌を考慮した抗菌薬療法を行う。本邦においては日本呼吸器学会が市中肺炎、院内肺炎、医療・介護関連肺炎の診療のガイドラインを出版されており、これらを参考に抗菌薬を選択する。表3.に医療・介護関連肺炎診療ガイドラインにおける抗菌薬の選択の例を示した。呼吸器検体、血液などから原因菌と考えられる病原体が分離された場合には、その抗菌薬感受性試験結果をもとにより適切な抗菌薬へとde-escalationすることが望ましい。

表3. 医療・介護関連肺炎における抗菌薬の選択フローチャート

重症で人工呼吸器などの集中治療を考慮する状況	なし	A群: 外来治療 AMPC/CVA 又は SBPTC+マクロライド系薬 (CAM 又は AZM) or GRNX, MFLX 又は LVFX* or CTRX+マクロライド系薬 (CAM 又は AZM)
		B群: 入院, 耐性菌リスク(-) CTRX* or SBT/ABPC or PAMP/BP or 注射用 LVFX*
		C群: 入院, 耐性菌リスク(+) TAZ/PIPC or 抗緑膿菌性カルバペネム系薬 (IPM/CS, MEPM 又は DRPM) or 抗緑膿菌性セフェム系薬 (CFPM** 又は CPR**) + 注射用 MTZ*** 又は CLDM or ニューキノロン系薬 (CPF** 又は PZF**) + SBT/ABPC ±MRSA リスク(+) VCM, TEIC 又は LZD
	あり	D群: 入院 TAZ/PIPC or 抗緑膿菌性カルバペネム系薬 (IPM/CS, MEPM 又は DRPM) or 抗緑膿菌性セフェム系薬 (CFPM** 又は CPR**) + 注射用 MTZ*** 又は CLDM or ニューキノロン系薬 (CPF** 又は PZF**) 又は 注射用 AZM ±MRSA リスク(+) VCM, TEIC 又は LZD

耐性菌のリスク因子
 ・過去 90 日以内に抗菌薬の投与がなく、経管栄養も施行されていない場合は耐性菌のリスクなし群と判断
 ・ただし、以前に MRSA が分離された既往がある場合は、MRSA のリスクありと判断

*嫌気性菌に抗菌力が不十分なため、誤嚥性肺炎疑いでは不適
 **嫌気性菌に抗菌力が不十分なため、誤嚥性肺炎疑いでは嫌気性菌に抗菌活性を有する薬剤 (MTZ, CLDM, SBT/ABPC 等) と併用する
 ***本邦未発売

インフルエンザウイルスが細菌性肺炎の合併を助長することは、動物実験モデルを用いて詳細に検討されており、インフルエンザの先行感染が、細菌感染症を増悪させることが報告されている。細菌感染への感受性亢進のメカニズムとしては、ウイルス感染による気道上皮細胞の脱落と細菌付着の亢進、気道線毛運動の減弱などが考えられる。インフルエンザウイルスの産生するノイラミニダーゼが気道上皮細胞のシアル酸を切断することで、細菌の付着を増幅するとの報告がある。ノイラミニダーゼ阻害剤の投与はインフルエンザ感染後の肺炎球菌性肺炎の発症率を低下させ、生存率を高めることがマウス感染モデルで証明されており、抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ阻害剤が細菌による2次感染を抑制する可能性を示唆している。表2.に本邦で使用可能なノイラミニダーゼ阻害薬とその特徴を示した。オセルタミビル、ペラミビルは腎排泄の薬剤であるため、腎機能に応じて用量調節が必要である。また、妊婦への使用に関しては添付文書では有益性投与となっているが、妊婦のインフルエンザ感染が重篤化しやすいことやオセルタミビル、ザナミビルの妊婦や胎児への安全性が報告されていることを説明の上で使用を強く勧めるべきである。また、ラニナビルは112名の解析において、妊婦や胎児への悪影響はなかったことが報告されているが、ペラミビルについては使用経験が乏しいため重症例への投与に制限すべきである。

表2.ノイラミニダーゼ阻害薬一覧

	オセルタミビル (タミフル [®])	ザナミビル (リレンザ [®])	ラニナビル (イナビル [®])	ペラミビル (ラピアクタ [®])
剤型	経口剤	吸入剤	吸入剤	注射剤
用法・用量 (成人量)	1回75mg 1日2回、5日間	1回10mg 1日2回、5日間	1回40mg 単回	1回300mg 単回(反復投与可)
予防投与	○	○	○	×
妊婦への使用	◎*	◎*	○*	重症例には使用*
授乳婦への使用	○(母乳とくすりハンドブック改訂第3版より)			
代謝経路	腎排泄	-	-	腎排泄

*妊婦への使用は有益性投与

ノイラミニダーゼ阻害薬以外の抗インフルエンザウイルス剤はキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性阻害剤のバロキサビル(ゾフルーザ[®])とRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤のファビピラビル(アビガン[®])がある。バロキサビルはインフルエンザ罹病期間の短縮は認められているが、細菌性肺炎の発症が抑制されるかはまだ分かっておらず使用成績の集積が待たれている。12歳未満の小児に対しては、使用経験の報告が乏しい事や低感受性株の出現頻度が高い事を考慮し、慎重に投与を検討することとされている。ファビピラビルの製造販売承認は「新型インフルエンザが流行し他の薬が効かないと国が判断した場合に、厚生労働大臣の要請を受けて製造を開始する」という条件付き承認となっている。動物実験で胎児への催奇形性がみられたため妊婦への投与は禁忌となっている。また、インフルエンザウイルス感染症だけでなくエボラ出血熱など他のウイルスに対する効果も研究されており、2月22日厚生労働大臣より新型コロナウイルス感染症の治療薬として投与が開始されたとの発表があり、その効果が期待されている。

参考文献: 成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン第2版 2017年11月
抗インフルエンザ薬の特徴と使い方 月刊薬事 2018年10月号
妊婦のインフルエンザ予防と治療 月刊薬事 2018年10月号