

インフルエンザ 治療法新たな試み

岩手県 〇耳鼻咽喉科医院

1 はじめに

インフルエンザウイルスは毎年小さな変異を繰り返し、抗体を持ったと思われる前年の感染やワクチン接種にもかかわらず、冬の寒く、乾燥の続く時期に流行する。このインフルエンザの診断・治療法はインフルエンザ迅速診断法が簡単に実行できるようになったことや抗インフルエンザ薬の開発により大きく変わったと思われる。そのいずれもが2000年頃に開発、発売され、また知識的には筆者のような一般開業医（インフルエンザ専門医以外）に影響を与えてくれた松本慶蔵先生の編集された（日本ロシュ社）『インフルエンザのすべて』と柏木征三郎先生編集主幹のインフルエンザ（メディカルレビュー社）によると思われる。そのような中で私はインフルエンザの初発感染・増殖部位である上咽頭に注目し、その部位に直接、抗インフルエンザ薬を効果的に作用させることを研究、治療を試み、予想以上の効果が認められたので報告する次第である。

2 抗インフルエンザ薬とインフルエンザの感染と増殖

インフルエンザは上気道粘膜に『吸着後・進入・膜融合・脱殻・vRNAの転写・複製・RNP・出芽・放出・遊離』の経過（約10時間）を辿り、1つのインフルエンザウイルスが100個に増殖すると云う行程を繰り返す。

抗インフルエンザ薬のシンメトレルは膜融合から脱殻の行程を阻害し、細胞内での有効性が認められている。

一方、タミフルやリレンザのようなノイラミニダーゼ阻害剤は最後の行程である、放出から遊離の過程でウイルスが遊離せず、凝集して以後の感染が不可能になる細胞外での作用である。

タミフルは内服薬で内服後血中濃度が1時間半後（バイオアベイラビリティ80%と高値）で高くはなるが血中から上咽頭粘膜内に入り、上咽頭粘膜の外に、即ち上咽頭腔に出て初めて効果を表すものである。内服から消化管で吸収され血中、粘膜内、粘膜外に達する時間は凡そ10時間と云われているが定かではないが、効果を表すまでの時間が凡そ10時間と見てよいと思われる。

一方、リレンザは口からの吸入薬である。吸入した場合の薬剤の附着先は口腔・咽頭77.6% 気管内1.2% 肺内部13% 吸入器具（ブリストア）内に残る8%と云われている。一番到達してほしい上咽頭に分布する量はごく少量と思われる。又インフルエンザ感染時の上咽頭には粘膜の発赤腫脹、粘液、漿液などが分泌されており、直に粘膜に付着する量は少ないと思われるがリレンザの

MIC 濃度がインフルエンザウイルスの感受性の 1000 倍以上といわれており、ごく少量でも有効性は高いと見られる。

最近の報告では両者共に発熱時間・解熱時間ほとんど同じ約 36・48 時間であった。

即効性のあるリレンザを直接感染部位である上咽頭粘膜に付着させられたら、その有効性は高いのではと筆者は考え、インフルエンザ感染患者に鼻内の分泌物を吸引し、鼻粘膜を収縮させ、上咽頭粘膜に直接噴霧することを治療とした。

(図 2) この治療法をリレンザ吸入法(通常の)と同様に 1 日 2 回の噴霧を 2~3 日続けて、1クールとして希望者にはタミフル内服の場合は 2~3 日間、リレンザ吸入希望の場合はやはり 2~3 日間とした。タミフル異常行動の問題が出てからは内服の希望者(主に若年者)はほとんど無かった。20 才以上の成人には希望通り投与した。

3 インフルエンザ症例治療と結果

38℃以上の患者さんで迅速診断施行し(図 1 鼻入口部より水平に約 10 cm 奥の上咽頭粘膜より採取)、および他医院でインフルエンザと診断された症例に鼻処置・鼻汁吸引・ネブライザーをした後、鼻内粘膜の肥厚充血が無いようにして長さ約 8 cm の粉状噴霧器にて直接上咽頭にリレンザをカプセルから出して噴霧器に入れたものを 1~2 回噴霧(通常 1 人分 10 回の噴霧量で 30 人分になる 30×4 回)を 1 日 2 回(午前・午後)治療して 2~3 日の経過を診た。

この療法の特徴は鼻内のみの噴霧で下咽頭にほとんど行くことはなく、当然のことながら気管、気管支、肺、食道にも到達しない。上咽頭のみでの噴霧のため、噴霧量が極端に少ない、また万が一消化管に入り込んでも吸収はほとんどない、リレンザのバイオアベイラビリティ 2%から判断すると血中に吸収されてもほとんどがその型のままで排泄されると思われる。以上のことより極めて安全性が高く、使用量が少ないことがわかる。成人のみならず、今問題の 10 代の青少年・乳幼児・妊婦まで治療の対象になると考えられる。

当院では平成 16 年ごろより、リレンザ上咽頭噴霧療法を施行して初日に 2 回噴霧できた症例の 70%~80%は翌日平熱になって来院するという結果を示していた。その方々は 2 日目の噴霧をして治癒とした。噴霧のみではなく、タミフル併用やリレンザ併用(吸入)の症例は翌日の来院はほとんど無く、発熱時間や解熱時間がどの程度であったか不明である。後日、他の疾患で来院されたときに伺っても良くなったとは云われるが、はっきりとした結果は分からなかった。

平成 19 年 11 月より平成 20 年 3 月までにリレンザ噴霧療法施行出来た症例は 1 才~74 才までの 93 例、平均 19.8 才で年齢分布は表 1 のごとく 10 才未満が多く見られた。これは私どもの診療所の特徴なのか、リレンザ治療法の特徴なの

か他の施設との比較が必要である。当然のごとくですが、迅速診断の結果で治療開始しておりますが型別では A 型 91 例、B 型は 5~9 才の群に 2 例と A 型がほとんどであった。

症状程度推移（早期改善・中程度改善・改善遅延の分類）では主要な 5 症状（発熱・頭痛・筋肉痛・咽頭痛・咳）をこの療法は毎日診療するために症状の変化をうかがい知ることが出来、翌日の同時刻（約 24 時間後）に来院されたときの発熱・咽頭痛・咳などを重点的に問診した。早期改善群は 93 例中 70 例・中等度改善群は 6 例（その中には中耳炎のための発熱もあり）で、改善遅延群は認められなかった。1 日のみの来院（年末の来院や連休などの前日）の症例は 17 例であった。後日の電話による問い合わせには良くなったとの事であるが、脱落群とした。

内服薬 タミフル服用された症例は 20 才以上の症例で 37 例中 30 例であった。この療法の特徴はリレンザを初診時噴霧して、直ぐにタミフルを服用する。リレンザの即効性（噴霧から 10 時間効果有り）とタミフルによる効果（内服後 10 時間後に効果発現）によりの確にインフルエンザウイルスの増殖を防ぐことが出来ると考えられる。タミフルを服用しながら翌日結果を得られた成人の症例は念のために噴霧療法のこともあるが、家族の診療に付き添われての来院であった。想像以上の有効性が示された。

現在、開発中の CS-8958（第一三共社）はリレンザの 10 倍の強さと 1 回の吸入で充分であると言われている。私ども耳鼻咽喉科から言わせますと上咽頭噴霧療法の最適の薬剤ではないかと思われる。開発の成功を祈る次第である。

表 1

インフルエンザ感染症症例

年齢	0~4	5~9	10~19	20~49	50~59	60~
症例数	14	32	10	32	3	2
A:B型	14:0	30:2	10:0	32:0	3:0	2:0
2日目37, 5°C	3	2	0	1	0	0
平熱	10	27	9	21	2	1
1日のみ不明	1	3	1	10	1	1
タミフル内服	0	0	0	25	3	2

図 1

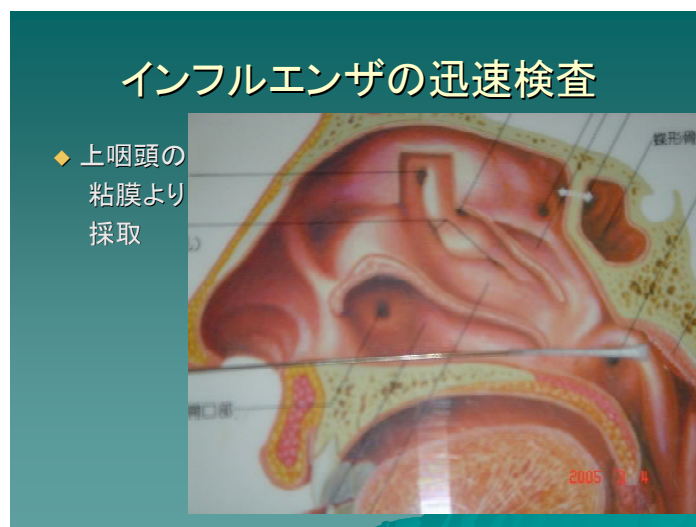
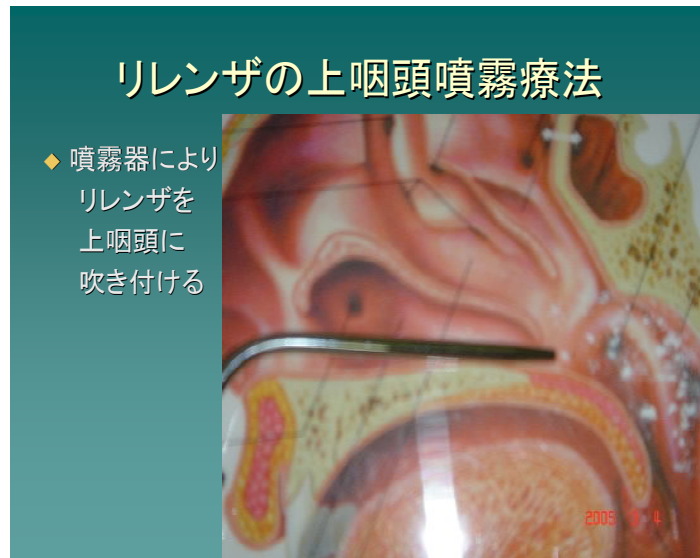


図 2



参考文献

- 1) インフルエンザのすべて 日本ロシュ株式会社
- 2) インフルエンザ メディカルレビュー社