

〈原著〉

当院における抗インフルエンザ薬の曝露後予防投与効果の検討 —オセルタミビル3日間投与の有効性について

工藤 結香¹⁾・松川 雅則²⁾・工藤ゆかり²⁾
平田 豊²⁾・阿部 隆^{1,2)}・鹿角 友美¹⁾

Efficacy of a Three-day Regimen of Oseltamivir for Post-exposure Prophylaxis for Influenza

Yuka KUDO¹⁾, Masanori MATSUKAWA²⁾, Yukari KUDO²⁾,
Yutaka HIRATA²⁾, Takashi ABE^{1,2)} and Tomomi KAZUNO¹⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Takikawa Municipal Hospital, ²⁾Infection Control Team, Takikawa Municipal Hospital

(2018年10月26日受付・2019年2月26日受理)

要 旨

インフルエンザ曝露後予防投与はノイラミナーゼ阻害薬の7から10日間投与が推奨されるが、オセルタミビル3日間投与による同等の予防効果の報告を受け、当院では感染制御マニュアルの曝露後予防投与期間を短縮した。インフルエンザ感染者と濃厚接触した入院患者および、流行拡大の恐れが強い場合に医療従事者を対象に、原則的にオセルタミビル75 mgを、前者では1日1回3日間、後者では7日間の予防投与期間とした。この間に行われた曝露後予防投与の実態を後方視的に調査し、3日間投与法の効果について検証した。2016年11月から2018年4月までの2シーズンで、予防投与事例は42件あり、曝露源は医療従事者25件、患者17件、インフルエンザA型31件、B型10件、型別不明1件であった。339例（患者250例、医療従事者89例）が予防投与を受け、投与薬剤はオセルタミビル296例、ラニナミビル41例、ザナミビル1例、ベラミビル1例であった。オセルタミビルの投与期間は、7日間89例、3日間123例、2日間3例、1日81例（血液透析患者）であった。オセルタミビルの3日間投与を行った123例中の1例と、ラニナミビル41例中の1例がインフルエンザA型を発症した。

本検討ではオセルタミビル3日間投与の予防効果は99.2%となり、これまでに報告されたより長期の予防投与効果に劣らず、十分な発症予防効果が得られる可能性が示唆された。

Key words : インフルエンザ, 曝露後予防投与, オセルタミビル

序 文

インフルエンザは、発熱、頭痛、筋肉痛、関節痛、全身倦怠感などの全身症状および鼻汁、咽頭痛、咳などの呼吸器症状が現れるよく知られたウイルス感染症であり、容易に周囲に伝播する。特に、高齢者や基礎疾患を有する患者では、二次的な呼吸器細菌感染症の併発等により重症化のおそれがあるため、入院患者でインフルエンザの感染予防対策を行うことは医療関連感染予防における重要な課題である。

日本感染症学会提言2012¹⁾では、病院や施設における

インフルエンザ対策は、手指や呼吸器衛生等の感染予防策および患者や職員へのワクチン接種に加え、抗インフルエンザ薬の積極的な曝露後予防投与を推奨している。同提言では、オセルタミビルリン酸塩（以下、オセルタミビル）またはザナミビル水和物（以下、ザナミビル）の7～10日間投与を推奨している。しかし、オセルタミビルの3日間投与でも同等の予防効果を示した研究報告²⁾がなされ、薬剤費用負担の削減、副作用発現の抑制が期待されている。一方、その後の実際の臨床現場での発症予防効果の報告は少なく、十分に検証されているとは言い難い状況である。

当院では感染制御委員会での審議を経てインフルエン

¹⁾滝川市立病院臨床検査科, ²⁾滝川市立病院感染制御チーム

ザ感染防止マニュアル（以下、マニュアル）の改定を行い、オセルタミビルの予防投与期間を3日間に短縮した。ただし、職員に対して予防投与を行わざるをえない事態には、従来通り7日間投与のままとした。このマニュアル改定後に実施した曝露後予防投与の効果について、回顧的に検証を試みたので報告する。

対象と方法

1. 対象

滝川市立病院は314床の二次医療機関である。本検討では2016/7シーズン（2016年11月から翌3月）、2017/8シーズン（2017年12月から翌4月）の間、曝露後抗インフルエンザ薬予防投与を受けた患者および医療従事者で、投与薬剤や期間等の状況と発症予防効果について後方視的に調査した。さらに、オセルタミビルの3日間および7日間投与を受けた例の臨床的背景とインフルエンザ発症予防効果を比較検討した。

インフルエンザ感染者の定義は、発熱等のインフルエンザ様症状を有し、イムノクロマト法（クイックナビ-Fluまたはクイックナビ-Flu2；デンカ生研株式会社）による迅速診断法陽性者としたが、接触履歴と典型的な臨床症状から診断されたものも含めた。インフルエンザ感染者が患者の場合は、可能な限り退院を勧奨するか、退院が困難であれば個室隔離、やむを得ない場合にはコホーティングを行った。医療従事者の場合は、発症後5日以上、かつ解熱後48時間以上経過するまで就業停止とした。いずれのインフルエンザ感染者も、原則として抗インフルエンザ薬による治療を行った。なお、インフルエンザと診断後、治療目的に入院した患者は検討対象外とした。

症状出現前日からインフルエンザ感染者に直接接触したか、同室、ないし近くで会話をした患者を予防投与対象者とした。マニュアルでは、医療従事者に対しての予防投与は原則的には不必要としている。しかし、同一病棟で複数病室にまたがる入院患者の発症、ないし同一病棟で患者および職員に発症をみた場合、給食や手術室で発症し部署内で蔓延すれば病院機能が失われる可能性が高い場合、などについては感染制御チーム（Infection Control Team：以下、ICT）による判断のもと医療従事者に対しても予防投与を行った。

2. 方法

薬剤投与方法は、まず、発端となるインフルエンザ感染者が確認された後、直ちに接触者リストを作成し、原則として患者に対してはオセルタミビル75mgを1日1回3日間の予防投与を行った。医療従事者に対して投与が必要な場合は、同薬を1日1回7日間の服用を説明と同意を得た上で行った。この時、投与対象患者には、主治医から当院のマニュアルに記載された方針として3

日間投与を行うことを説明し口頭で同意を得た。なお、7-10日間の投与方法と3日間投与の両者を提示して、どちらかを患者に選択するように説明を行った上で同意を得るようには、マニュアルでは定めてはいなかった。患者、医療従事者いずれの場合も予防投与の適応決定にはワクチン接種の有無は問わなかった。また、主治医の判断により、予防投与対象者の状態に応じて薬剤の種類や投与期間を個別化した。予防投与の費用については病院負担とした。

曝露源となったインフルエンザ感染者については、患者か医療従事者かの身分、ウイルス型別に関して、予防投与対象者については年齢、性別、身分、投与薬剤の種類と期間、予防投与効果に関して調査した。さらに、実際に予防投与を受けた例で、オセルタミビルの3日間投与を受けた患者および7日間投与を受けた医療従事者については、年齢、性別に加え、ワクチン予防接種歴を調査項目に加えた。予防投与効果は薬剤投与を開始した日から7日間、インフルエンザ様症状の有無を聴取ないし観察することにより評価し、有症状時にはインフルエンザ迅速診断法陽性時に予防投与後の発症と判定した。副作用の有無については患者、医療従事者から関連が疑われる何らかの症状の申告があった場合に副作用出現とし、患者の場合は診療記録の調査を加えた。

本論文の投稿にあたっては、論文作成後に当院の倫理委員会に諮り、倫理的妥当性について審議を受け、投稿の許可（滝川市立病院倫理委員会審査判定通知18-3号、2018年8月30日）を受けている。

結 果

期間中の予防投与事例は42件あり、合計339例に対して予防投与を行った。曝露源のインフルエンザ感染者は31件がインフルエンザA型、10件がB型、1件は迅速診断法で陰性であったが、臨床症状からインフルエンザ感染症と診断されており、感染したインフルエンザ型は不明であった。予防投与は患者に対するものが209人に250回（1回175人、2回27人、3回7人）、医療従事者に対するものが87人に89回（1回85人、2回2人）行われていた。複数回行われたそれぞれの投与を1例と数えた。3回投与されたものは全例維持血液透析患者であり、2回投与された患者では、17例が維持血液透析患者、10例が入院患者であった。曝露源が患者の場合は17件、119例（患者：76例、医療従事者：43例）の投与があり、曝露源が医療従事者の場合は25件、220例（患者：174例、医療従事者：46例）の投与があった。（表1）。42件の事例のうち1件（第13事例）は複数の病室にわたり患者、医療従事者のインフルエンザ感染が確認されたので、フロア全体に予防投与を行った。医療従事者に対しても予防投与が必要であると判断された事例は

表 1 抗ウイルス薬予防投与事例

患者曝露源事例					医療従事者曝露源事例				
事例 No.	型	患者	医療従事者	発症例	事例 No.	型	患者	医療従事者	発症例
2	A	3	0	0	1	A	0	16	0
5	A	3	3	0	3	A	1	0	0
6	A	2	0	0	4	A	16	0	0
10	A	4	0	0	7	A	1	0	0
13	A	34	40	0	8	A	13	0	0
14	A	3	0	0	9	A	2	0	0
16	A	1	0	0	11	A	1	0	0
17	A	2	0	0	12	A	6	1	0
18	A	5	0	0	15	A	36	0	0
19	A	3	0	0	20	A	1	0	0
21	A	3	0	0	22	B	1	18	0
25	A	3	0	1 (A型)	23	B	2	0	0
26	A	2	0	1 (A型)	24	A	1	0	0
27	A	1	0	0	28	A	6	0	0
31	A	2	0	0	29	B	3	0	0
35	A	2	0	0	30	A	8	0	0
40	B	3	0	0	32	A	1	0	0
					33	B	31	0	0
					34	A	2	0	0
					36	B	10	0	0
					37	B	7	0	0
					38	B	11	0	0
					39	B	0	11	0
					41	不明	9	0	0
					42	B	5	0	0
17 件	A, 16; B, 1	76 例	43 例	2 例	25 件	A, 15; B, 9; 不明, 1	174 例	46 例	0 例

脚注, 事例番号 19 までは, 2016-7 シーズン, それ以降は 2017-8 シーズン

42 件中 6 件であった。

投与薬剤の内訳はオセルタミビルが 296 例(患者:208 例, 医療従事者 88 例), ラニナミビルオクタン酸エステル水和物(以下, ラニナミビル)が 41 例(患者:40 例, 医療従事者 1 例), ザナミビルが 1 例(患者), ペラミビル水和物が 1 例(患者)であり, 大多数をオセルタミビルが占めた(図 1)。発症が認められたのは, 全期間で 2 例であった。オセルタミビルの 3 日間投与を行った患者 123 例中の 1 例(0.8%)と, ラニナミビル患者 41 例中の 1 例(2.4%)がインフルエンザ A 型を発症した。オセルタミビル 3 日間投与を行って発症した 1 例は, その当時, 病室に空きがないため曝露源のインフルエンザ感染者の個室隔離や移動ができず, やむを得ず同室の大部屋のままですべて予防投与を受け, 投与終了 3 日目に発症していた。その他の方法の投与を受けた患者および医療従事者の発症は認められなかった。また, 副作用と判断される申告ないし診療記録上の記載によると, オセルタミビル 3 日間投与を受け, 発症した患者の 1 例に薬疹が疑われる症状が認められた。

対象を絞り込んで解析するため, ラニナミビル, ザナ

ミビル, および本邦での予防投与が保険収載されていないペラミビル投与例を以後の検討から除いた(図 1)。オセルタミビルを投与した例について詳細に検討すると, 全 296 例のうち 7 日間投与は 89 例であったが, そのうち 1 例はインフルエンザ感染者の個室隔離ができず, やむをえず同室のままであった入院患者のため, 88 例(29.7%)の医療従事者に投与されていた。この 1 例については, 以後の検討から除外した。3 日間投与は 123 例(41.6%), 2 日間投与 3 例(1.0%), 1 日投与 81 例(27.4%)であり, いずれも患者であった。1 日投与となっているのは全て維持血液透析患者であり, 2 日間投与も保存期腎不全患者であった。これらの 1 および 2 日間投与例および事例 41 の曝露源が型別不明で 3 日間投与された 2 例, 計 86 例の患者を除き(図 1), 3 日間と 7 日間投与された 2 つの群に関して臨床的背景(年齢, 性別およびインフルエンザワクチン接種の有無)を比較した(表 2)。この時, 患者 9 人と医療従事者 2 人が, それぞれ 2 回の予防投与を受けており, 2 回目投与時のデータは以下の検討からは除外した。年齢は, 患者 3 日間投与群が中央値 80.5 才, 医療従事者 7 日間投与群が 35.5 才と, 前者

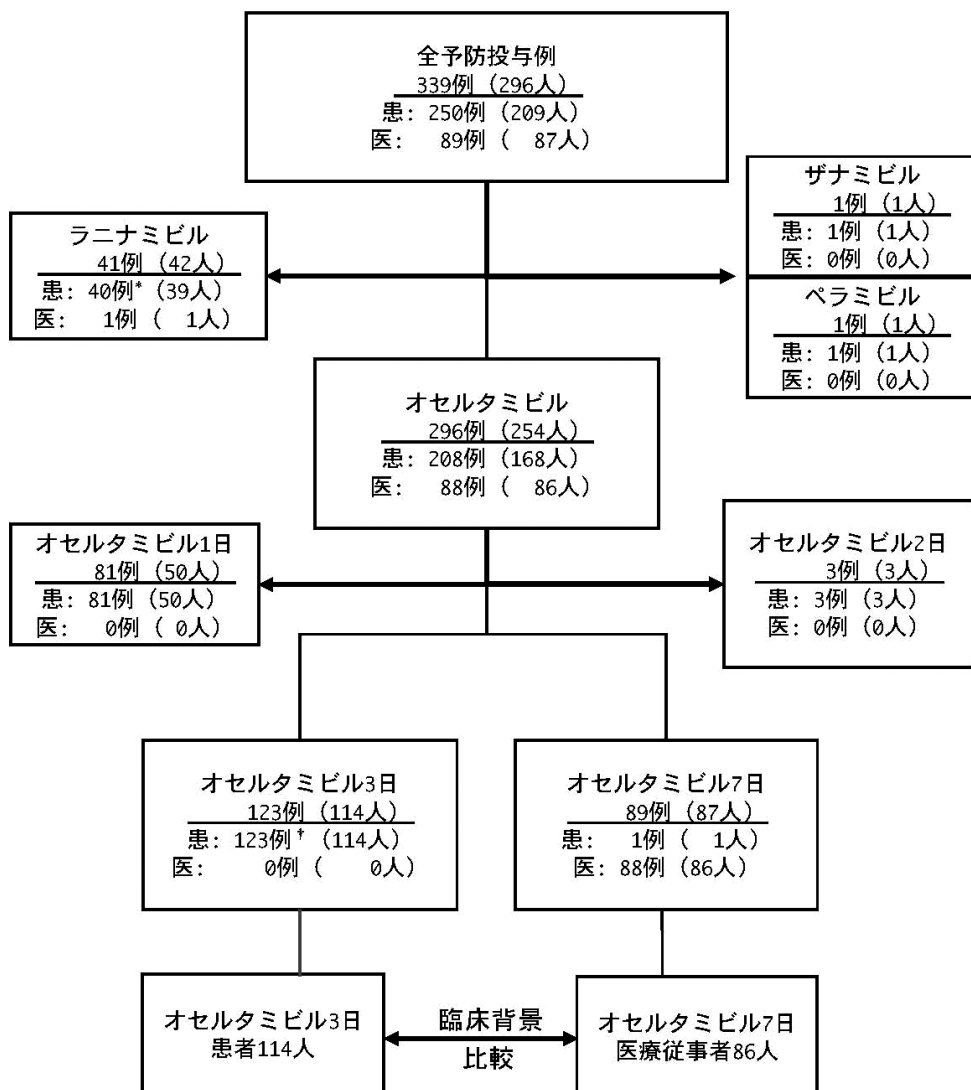


図1 全予防投与例の内訳

表2 オセルタミビル3および7日間予防投与対象者の臨床的背景

	3日間投与	7日間投与
人数	114	86
予防投与回数		
1回	114a	86
2回	9	2
患者または医療従事者	患者	医療従事者
男女比 (男:女)	49:65	28:58
年齢中央値 (範囲)	80.5 (33-94)	35.5 (19-63)
ワクチン接種歴		
あり	19	56
なし	8	10
不明	87	20

a, 1例でインフルエンザを発症

が明らかに高齢であった。男女比については患者3日間投与群では女性が約42%を占めるのに対し、医療従事

者7日間投与群では約67%であり、後者で女性の比率が高かった。インフルエンザワクチン接種率を調査した結果、患者3日間投与群で多くが不明であったのに対し、医療従事者7日間投与群では、約64%が接種されていた。当院の該当年の医療従事者でのワクチン接種率は90%以上であるが、栄養管理科や医療事務の臨時職員、看護学生などで、回顧的調査が困難なため不明とせざるを得ない例が多かった。

考 察

2016年から2018年の2シーズンで、339名の患者および医療従事者に抗インフルエンザ薬を曝露後予防投与した。そのうち、入院患者123例にオセルタミビル1日1カプセルを3日間投与後、1例のみが発症した。また、ラニナミビル患者41例中の1例がインフルエンザA型を発症した。従来の報告²⁻⁴⁾と比較して、当院における

オセルタミビル 75 mg の 1 日 1 回 3 日間投与方法は十分な発症予防効果を有するものと推測された。この投与方法によって発症した 1 例は、曝露源と同室のままですべての予防投与を受けていたことから、予防投与の効果を十分に得るためには、曝露源から速やかに隔離されること、および隔離ができない場合は予防投与期間をそれに合わせて延長することが重要と考えられた。

インフルエンザ曝露後発症予防に用いられる抗インフルエンザ薬（ノイラミニダーゼ阻害薬）の予防効果は 72-82% とされる^{4,5)}。CDC の予防投与推奨薬剤はオセルタミビルないしザナミビルであるが、本邦では、上記 2 剤に加え、ラニナミビルが予防投与の保険適応がある。Hayden ら⁴⁾は、季節性インフルエンザ流行期間中に、市中でオセルタミビルを 6 週間投与する偽薬対照無作為化比較試験を行い、対照の 4.8% に比して、1.2-1.3% に発症が抑制されたとしている。しかし、曝露時期が不明な健常者が主体の家庭内での予防投与と、曝露時期が推定可能で感染すれば重症化の危険性が高い入院患者に対する予防投与では、その投与方法と意義は異なる。Hagihara ら³⁾は、2013 年に発生したアウトブレイク時にオセルタミビルを治療投与量で 5 日間曝露後発症予防投与し、その有効性を報告している。一般に、オセルタミビルの安全性は高いと考えられているが、40% 以上に副作用が出現したとする報告もみられる⁶⁾。このため、消化管症状等の副作用発現抑制の観点から、予防投与薬剤の服用期間および投与量を最小化させることは意義がある。Ishiguro ら²⁾は、無作為化臨床比較試験ではないものの入院患者を対象としてオセルタミビルの 3 日間投与を 86 事例 227 件の患者に実施し、その予防効果は 93% であることを、曝露源を速やかに隔離する重要性を強調して報告している。患者に対するオセルタミビル曝露後予防投与期間を 3 日間に短縮する当院マニュアルの改定はこの論文を根拠としている。医薬品の添付文書に記載され、学会の提言で推奨された予防投与期間を、どの程度のレベルの根拠に基づいて変更することが妥当であるかについては、無作為化臨床比較試験による知見の集積が必要という厳密な立場から、単一の症例蓄積研究でよしとする我々の立場までありうるものと考えられる。今回の調査によって、マニュアルに定められていない薬剤による曝露後予防投与方法が主治医の判断により相当数行われていたことが明らかとなり、予防投与方法を選択する主治医の裁量の問題もあって、一概に結論づけることは現時点では困難と思われる。また、調べ得た範囲では 3 日間投与が予防投与方法として有効であるとする、動物実験等の基礎的検討は見当たらない。しかしながら、Ishiguro らの成績と今回の我々の結果を併せて考えると、曝露源を速やかに隔離した上で 3 日間投与が実用に耐える曝露後予防投与方法であることが示唆される。ただ

し、このことをもって、曝露源の隔離ができない場合や、病棟内で職員と患者の多数が罹患する蔓延状態など、インフルエンザウイルスへの持続的曝露の懸念がある場合に、状況に応じて適切に投与期間を延長する必要性を否定するものではない。

通常、医療従事者に対する曝露後予防投与は、ワクチン非接種で、曝露時に適正な個人防護具の使用がなされていない場合や、複数病室にまたがるアウトブレイク時等に考慮される⁷⁾。今回、医療従事者に対する予防投与期間を従来通り 7 日間としたのは、医療従事者が投与対象となるような感染の蔓延の危険性の高い事態でも、曝露された医療従事者が予防投与後も勤務せざるを得ず、感染拡大時に限定的な対応として長期の予防投与期間が必要だと判断したためである。したがって、本研究は、曝露後予防投与としてのオセルタミビル 3 日間投与と 7 日間投与の効果の比較を目的として前方視的に計画されたものではなく、医療従事者を予防投与の対象とせざるを得ない状況での 7 日間投与を相当数実施した経緯から、その投与対象の背景を比較したものである。

副作用については、オセルタミビルの 3 日間投与で 1 例の薬疹の副作用以外は、報告が無かったことから、予防投与期間を短縮したことによる副作用の軽減について結論づけることはできなかった。なお、この症例は、予防投与後にインフルエンザを発症した 1 例である。

今回の検討にはいくつかの限界があった。第 1 に、既に述べたように前方視的に比較検討する無作為化臨床比較試験ではないため、3 日間投与が 7-10 日間投与に対して非劣性であることを直接主張することはできない。しかも、医療従事者は通常高いワクチン接種率を有し、個人防護具を使用している反面、感染リスクを伴う業務に従事することもあって、患者とは背景が異なる。その上、投与対象を決定する際にワクチン接種の有無は勘案しなかったため、患者でのワクチン接種率も大部分が不明であった。たとえ実態調査の報告としても単純に患者と予防投与効果を比較することの意義は限定的である。そのため、本研究では、患者 3 日間投与群と医療従事者 7 日間投与群間の予防効果の統計学的検定までは行わず、背景の比較にとどめた。一方で、医療従事者と患者では、基礎疾患の有無や年齢の点で後者の方がより抵抗力が弱いと推測されるが、より易感染性と思われる患者群に短い投与期間でも有効であったことになり、3 日間投与の有効性を支持するとの解釈も可能と考えられる。第 2 に、ある事例では、同一病棟内で複数の病室にわたり患者および医療従事者の感染が確認され、フロア全体に予防投与を行った。このため、予防投与を受けた者の中には感染者との濃厚な接触が実際にはなかった例も含まれ、その分、母数が多くなって予防投与効果を押し上げた可能性がある。第 3 に、予防投与対象となった患者および医

療従事者の中で実際にどれだけの予防投与が行われたのか、換言すれば主治医や本人の判断により服用しなかった例がどの程度あったのかは、少数にとどまった印象は持っているが後方視的調査では正確な数は不明であった。第4に副作用の出現は1例しか確認されなかったが、有害事象すべてを記録している訳ではないため、見落とされている可能性は否定できない。第5に、見境のない抗インフルエンザ薬の投与により、耐性ウイルス出現の危険性が指摘⁷⁾されているが、本研究では発症例の耐性は検討できていない。最後に、ペラミビルの予防投与は本邦では保険未収載であり、予防投与効果の論評は避けた。

まとめると、本検討におけるオセルタミビルの3日間投与での予防投与効果は99.2%となり、これまでに報告されてきた7-10日間投与に劣らない効果が得られたと考えられるが、今後も症例数を蓄積して予防効果を検証していく必要があると思われる。

本論文の一部は、第33回日本環境感染学会総会・学術集会において発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 社団法人日本感染症学会・インフルエンザ委員会：社団法

人日本感染症学会提言 2012.

- 2) Ishiguro N, Oyamada R, Nasuhara Y, Yamada T, Miyamoto T, Imai S, *et al.*: Three-day regimen of oseltamivir for postexposure prophylaxis of influenza in wards. *J Hosp Infect* 2016; 94: 150-3.
- 3) Hagihara M, Kato Y, Kurumiya A, Takahashi T, Sakata M, Kato H, *et al.*: The Prophylactic Effect of Anti-influenza Agents for an Influenza Outbreak in a University Hospital. *Intern Med* 2018; 57: 497-501.
- 4) Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, *et al.*: Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336-43.
- 5) Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, *et al.*: Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748-54.
- 6) Strong M, Burrows J, Stedman E, Redgrave P: Adverse drug effects following oseltamivir mass treatment and prophylaxis in a school outbreak of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in June 2009, Sheffield, United Kingdom. *Euro Surveill* 2010; 15: pii/19565.
- 7) Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM, *et al.*: Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza -- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60: 1-24.

[連絡先：〒073-0022 北海道滝川市大町2丁目2番34号
滝川市立病院臨床検査科 工藤結香
E-mail: saikin@med.takikawa.hokkaido.jp]

Efficacy of a Three-day Regimen of Oseltamivir for Post-exposure Prophylaxis for Influenza

Yuka KUDO¹⁾, Masanori MATSUKAWA²⁾, Yukari KUDO²⁾,
Yutaka HIRATA²⁾, Takashi ABE^{1,2)} and Tomomi KAZUNO¹⁾

¹⁾*Department of Clinical Laboratory, Takikawa Municipal Hospital, ²⁾Infection Control Team, Takikawa Municipal Hospital*

Abstract

A 7-10 day course of post-exposure prophylaxis (PEP) with a neuraminidase inhibitor for influenza is recommended for inpatients. Since it was reported that a three-day regimen had a prophylactic effect comparable to the longer regimen, we shortened the PEP duration in our infection control manual. Inpatients who had been in close contact with index patients with influenza were given oseltamivir 75 mg once daily for three days as a general rule. In cases with a higher risk of an outbreak, healthcare personnel were also offered oseltamivir 75 mg once daily for seven days at the suggestion of the infection control team. We retrospectively investigated all cases who received any kind of PEP in the last two seasons in our hospital, and evaluated the prophylactic effect of the three-day regimen. From November 2016 to April 2018, there were 42 events requiring PEP for inpatients or healthcare personnel. The sources of exposure were 25 healthcare personnel and 17 inpatients, and the influenza virus types consisted of 31 of type A, 10 of type B, and one unidentified type. PEP was used in 339 cases (inpatients, 250 cases; healthcare personnel, 89 cases). The drugs used were as follows: oseltamivir, 296 cases; laninamivir, 41 cases; zanamivir, one case; peramivir, one case. Oseltamivir was administered in 88 cases (healthcare personnel) for seven days, 123 cases (inpatients) for three days, 3 cases (inpatients with impaired renal function) for two days, and 81 cases (hemodialysis patients) for one day. One of the 123 oseltamivir was a three-day-regimen case, and one of the 41 laninamivir cases developed type-A influenza.

In this study, the prophylactic efficacy of the three-day regimen of oseltamivir as PEP was 99.2%, which is comparable to that of longer, previously reported regimens. We believe that the three-day regimen as PEP for influenza is sufficiently efficacious for inpatients.

Key words: influenza, post-exposure prophylaxis, oseltamivir