

# 透析室のインフルエンザ対策

—アウトブレイクをどう防ぎ、どう対応するか—

菊地 博\*1 川崎 聡\*2 島田久基\*3 柄澤 良\*1

\*1 新潟県厚生連豊栄病院内科 \*2 信楽園病院呼吸器内科 \*3 同 腎センター

key words : 透析, インフルエンザ, 感染対策, アウトブレイク

## 要 旨

感染リスクの高い多くの患者が頻繁に集合し、比較的狭い空間に長時間とどまって治療を受ける血液透析治療では、インフルエンザの集団感染・アウトブレイクの発生が懸念される。重症化する割合も高いため、適切なインフルエンザ対策が必要である。インフルエンザは主に飛沫感染と接触感染により伝播する。流行期前には、患者、スタッフに飛沫・接触感染を念頭に、感染予防および感染拡大予防について教育を行い、ワクチン接種を推奨する。流行期、感染者発生時には、速やかに空間的、時間的隔離を行う。インフルエンザと診断された場合には積極的に抗インフルエンザ薬による治療を行う。感染患者との接触が疑われる場合は、迅速に抗インフルエンザ薬による暴露後予防投与も積極的に使用することが推奨されている。これら総合的対策により、感染予防、感染拡大予防、感染の早期収束を図る。

## はじめに

わが国の維持透析患者は、2017年末には33万人を超え、さらに増え続けている。透析患者の年間死亡数は3万人を超えるが、感染症は死亡原因の第2位で、近年はその割合が20%を超える<sup>1)</sup>。慢性腎不全は感染症重症化のハイリスク状態と考えられ、透析患者における死亡率は、一般住民に比し全感染症で約7倍、インフルエンザでは約3倍高いと報告されている<sup>2)</sup>。インフルエンザは毎年各地に大小の流行を生じる。

国内での感染者数は各シーズン1,000~2,000万人程度と推定されている<sup>3)</sup>。人口動態統計によると、最近10年間のインフルエンザを原因とする死亡者数は、161~3,323人と報告されており<sup>4)</sup>、その年の流行状況に大きく左右されることがわかる。インフルエンザは、基礎疾患の悪化等により、間接的に死亡に影響を与えることも多い。流行がなかったと仮定した場合に期待される死亡数を統計的に推計し、実死亡数との差を求める超過死亡という概念は、インフルエンザ感染によって生じる直接的、間接的死亡を推計する方法として用いられている。この概念によると、年間平均約12,000名もの死亡が、インフルエンザ感染に影響して生じていると推定される<sup>3)</sup>。

感染リスクの高い多くの患者が頻繁に集合し、比較的狭い空間に長時間とどまって治療を受ける血液透析治療では、インフルエンザの集団感染・アウトブレイクの発生が懸念される。重症化する割合も高いため、集団感染・アウトブレイクの回避・予防、また、アウトブレイクしたさいの早期収束の手段を講じる必要がある。インフルエンザ対策としては、感染の予防と感染拡大の予防がある。いずれもインフルエンザ感染の特性を理解して行う必要がある。

## 1 インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスにはA, B, C, Dの4型があるが、人で流行性を示すのはA型とB型のみである。A型とB型ウイルス粒子表面には赤血球凝集素(HA)とノイラミニダーゼ(NA)という糖蛋白があ

り、これらが感染防御免疫の標的抗原となる。とくに A 型では、HA には 18 種類、NA には 11 種類の抗原性の異なる亜型が存在し、これらの様々な組み合わせを持つウイルスが、ヒト以外にもブタやトリなどその他の宿主に広く分布している。

インフルエンザウイルスでは、突然変異の蓄積により、同一の亜型内で HA と NA の抗原性のマイナーな変化（連続抗原変異）が頻繁に起こるので、毎年のように流行を繰り返す。また、A 型インフルエンザでは、従来亜型に代わり、突然別の亜型のウイルスが出現（不連続抗原変異）することで、数年から数十年ごとに世界的な大流行（パンデミック）を生じる<sup>3, 4</sup>。最近では、2009 年に H1N1pdm09 によるパンデミックを生じたが、将来さらに新しいウイルスによるパンデミックの発生が危惧されている。

インフルエンザは、主に飛沫感染と接触感染により伝播する。飛沫の直接被曝または手指から経鼻、あるいは経口的にウイルスに暴露されることにより生じる。飛沫感染は、直径 5 μm 以上の大きさを持つ飛沫を介して感染が広がる。患者の咳やくしゃみによって放出された病原体は、飛沫自体の重みでおよそ 2 m 程度の範囲内に落下するため、それより離れた場所では感染する確率が低くなる<sup>4, 5</sup>。接触感染は患者との直接接触や、物品や環境の表面に触れることにより間接触により感染が成立する。そのため、患者だけでなく、室内環境も病原体で汚染されている可能性を考慮して対策を行う必要がある<sup>4</sup>。

## 2 流行期前の対策

### 2-1 患者・スタッフへの教育

流行期前、または必要に応じて流行期にも、患者やスタッフに感染対策について教育を行う（表 1）。感染予防のため、ウイルス暴露を避ける方法を指導する。また、体調管理に留意を促し、ワクチン接種を推奨する。体調不良時の連絡方法や隔離の必要性などについて説明を行い、理解（同意）を得ておくことも重要である。スタッフに対しては、標準的予防策の他、感染者（疑いを含む）発生時の具体的な対応についてマニュアルを作成し、共通理解を得る必要がある<sup>4</sup>。

### 2-2 インフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンの有効性について、透析患者においても入院や死亡が有意に減少することが示されている<sup>5, 6</sup>。一方では、一般人に比し効果が低いとする報告もある<sup>7</sup>。一般に、発症、重症化率が高いと考えられる高齢者においては、重症化率の減少を認めるが、若年者に比し発症率を低下させる効果は低い<sup>6</sup>。感染症のリスクの高い透析患者においても、発症率を著しく低下させる効果までは期待できない。2009 年に流行したインフルエンザ A (H1N1) 2009（いわゆる新型インフルエンザ）ワクチンの効果について、透析患者において約 80% の有効率を示し、一般人と同様に高かったとする報告がある<sup>8</sup>一方、一般人の半分程度しか免疫がつかなかったとする報告もある<sup>9, 10</sup>。いずれの報告でも透析患者におけるワクチンの安全性は示されている。また、Remschmidt らは、システムマテ

表 1 患者、スタッフへの主な指導項目

患者への指導項目	スタッフへの指導項目
1. 感染予防 流行地渡航回避 人ごみ回避 流行期のマスク着用 手指衛生 栄養や睡眠による体調維持 ワクチン接種 2. 感染拡大予防 体調不良時の通院前連絡 通院前の体温測定 体調不良発症時の迅速な申し出 咳エチケット マスク着用 手指衛生	1. 感染予防 患者と同様 2. 感染拡大予防 標準的予防策 体調不良者の対応 飛沫感染対策 空間的隔離、時間的隔離 感染者と非感染者の動線確認 清拭、消毒

ィックレビューの結果から、透析患者におけるインフルエンザワクチン接種を推奨している<sup>11)</sup>。

インフルエンザは予防接種法において、個人予防を目的とする感染症（B類疾患）に分類されている。透析患者の場合、この法律により、65歳以上の高齢者の他、60～64歳においても定期接種の対象となり、公費補助を受けることができる。60歳未満は任意接種となる。スタッフや患者家族のワクチン接種も勧められる。

肺炎球菌ワクチンは、死亡率、入院率の減少と関連し、インフルエンザワクチンとの相乗効果が認められており<sup>12,13)</sup>、高齢患者や糖尿病患者では肺炎球菌ワクチンの接種も合わせて検討されるべきである。

### 3 流行期の対策

#### 3-1 発症疑い例出現後の対応

日本感染症学会提言<sup>4)</sup>の、病棟入院患者の発症を想定した院内におけるインフルエンザ感染予防フローチャートを図1に示した。患者の移動を比較的制限、管理しやすい病棟に比べ、透析室（施設）では人の出入

りが激しく、外来と病棟の中間的な位置づけであり、特別な対応が求められる。発症疑い例が発生した場合、隔離、診断、治療、予防投薬等の対策を迅速に行うことが重要である。

インフルエンザの伝播が主に飛沫感染と接触感染により生じることを念頭に、未感染者へのウイルス暴露を防ぐために、インフルエンザ発症（疑いも含む）者の隔離を行う<sup>4)</sup>。インフルエンザが疑われた場合には他患者と空間的、時間的隔離を行う対策を講じる。個室での隔離透析が望ましいが、不可能であればベッド間隔を2m以上あけるか、それもできなければカーテンやスクリーンなどで仕切りを行う。治療時間をずらして透析を行うこと（時間的隔離）も効果的である。待合室、更衣室、談話室、体重測定時など、治療室内以外での接触も避けるように配慮しなければならない。そのため、自宅で発熱や体調不良を発症した場合には、受診前に電話等で医療スタッフに連絡することを徹底し、スタッフは通院時間、入室経路等を確実に指示する。高齢者で自覚症状を訴えられない場合もあるため、来院前に体温測定を行うことを推奨する。

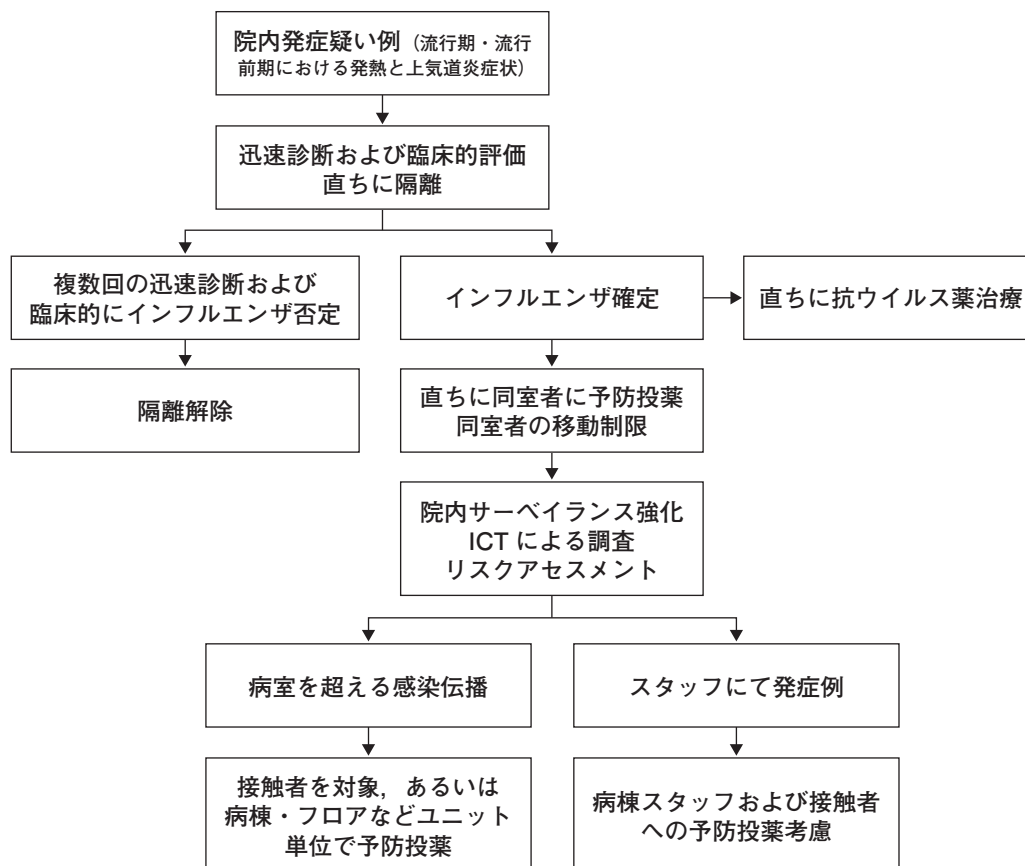


図1 院内におけるインフルエンザ感染予防のフローチャート  
(文献14から引用)

患者の室内環境も病原体で汚染されている可能性を考慮し、ベッド柵、ドアノブ、手すりなどの高頻度接触部位はエタノールクロスなどを用いて清拭を行う。汚染部位と接触する可能性がある場合は、ディスプレイの非透水性ガウンまたはプラスチックエプロンを着用する。治療開始後にインフルエンザ様症状を発症した場合は、その時点でカーテンやスクリーンで隔離する。患者から2 m以内で医療行為を行うさいにはサージカルマスクを着用する<sup>4)</sup>。

### 3-2 診断

重症化をきたしやすい透析患者のインフルエンザ感染症に対しては、抗インフルエンザ薬による積極的な治療が推奨されている<sup>4)</sup>。そのためには迅速に診断を行う必要がある。

インフルエンザ診断マニュアル<sup>4)</sup>によると、インフルエンザの診断基準は流行期間中（例年11～4月）に

- ① 突然の発症
- ② 高熱
- ③ 上気道炎症状
- ④ 全身倦怠感等

の全身症状の四つの症状をすべて満たすものとされている。

迅速な確定診断を目的に、迅速診断キットによる臨床分離検体中のウイルス抗原の検出を行う。一般的に抗原検出用キットは、ウイルス分離やRT-PCR法などのウイルス遺伝子検出法に比べて検出感度や特異度が低いとされ<sup>4)</sup>、2011/2012～2017/2018の7シーズンにおいて、陽性一致率（感度）は約90～95%程度と報告されている<sup>14)</sup>。特にウイルス量の少ない発病初期

などではウイルス抗原を検出できない場合があり、特に6時間以内では70～80%程度であったとする報告もある<sup>15)</sup>。

抗原検出用キットでの陰性結果は、完全にインフルエンザウイルス感染を否定するものではないことに留意しなければならない<sup>4)</sup>。典型的な病歴、症状でインフルエンザと診断される場合、または強く疑われる場合には、遅滞なく治療を行うべきと考えられる。また、迅速キット陰性例の隔離解除についても慎重でなければならない。

### 3-3 治療

インフルエンザの治療には、主に5製剤が使用される（表2）。

オセルタミビルは、添付文書に透析患者の推奨を記載していない。75 mgを1回内服し、症状残存時には5日後にも1回内服する方法と、30 mgを透析後に内服する方法が有効であるとの報告<sup>16)</sup>があり、ガイドラインでも推奨されている<sup>4)</sup>。ザナミビルは、1回10 mg、1日2回、5日間連続投与。ラニナミビルは40 mg単回投与で、いずれの吸入薬も常用量の使用が推奨されている。点滴剤であるベラミビルは経口、吸入が困難な患者や重症患者に使用される。透析で除去されるため、透析終了後に50 mgを点滴静注する<sup>4)</sup>。重症化の恐れがある場合には、100 mgを透析後に投与する。残存する症状に応じて、次の透析時に同量の追加投与を検討する。

これら4剤はNA阻害剤である。増殖したウイルスが細胞から周囲に広がる時（出芽）、細胞のレセプターとウイルスの結合を切るNAを阻害することにより出芽を抑制する<sup>17)</sup>。

表2 透析患者における抗インフルエンザ薬の用法・用量

薬剤名	治療	予防
オセルタミビル（経口）	75 mg 単回投与 5日後症状が残る場合はもう1回 または、30 mg 透析後	75 mg を内服 5日後に75 mg 追加
ザナミビル（吸入）	1回10 mg を1日2回 5日間	10 mg を1日1回 10日間
ラニナミビル（吸入）	40 mg を単回投与	40 mg を単回投与 または20 mg を1日1回 2日間
ベラミビル（点滴）	50 mg を透析後に単回投与 症状により次回透析後同量追加 重症化の恐れのある時：100 mg を透析後に単回投与 症状 により次回透析後同量追加	適応なし
パロキサビル（経口）	体重40 kg 以上 40 mg 単回投与 体重20～40 kg 20 mg 単回投与	適応なし

2018年3月に新しい作用機序の薬剤であるバロキサビルが発売され、2018/2019シーズンから本格的に使用された。バロキサビルはキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害によりウイルスの増殖を抑制する。腎機能正常者と同用量の1回内服で治療を完了する<sup>17)</sup>。投与量は体重により決定される。蛋白結合性が高いため<sup>17)</sup>、血液透析による除去を受けにくく、透析後投与でなくともよい。ウイルス増殖そのものを抑制するため、オセルタミビルと比較して体内のウイルス量を速やかに減少させる<sup>18)</sup>。治療後、より早期から感染性を減弱させる可能性があるとして期待されている。ただ、透析患者での有効性、安全性を検討したデータは現在のところほとんどない。

国立感染症研究所による抗インフルエンザ薬耐性サーベイランスの報告によると、オセルタミビル、ペラミビルの耐性株は毎年検出されている<sup>‡8)</sup>。感染者へ使用したさい、耐性ウイルスが出現することがある。治療後に生じたオセルタミビル耐性ウイルスの伝播については、過去に報告があるが、きわめてまれであると考えられている<sup>‡6)</sup>。2008/2009シーズンに、我が国においても、オセルタミビル耐性ウイルスが流行した<sup>‡9)</sup>。これは、野生で生じた耐性ウイルスが流行したものである。ザナミビル耐性株はほとんど報告されていない。周囲の感染症情報に留意し、耐性ウイルス流行時には感受性のある薬剤を選択する必要がある。バロキサビルは、高頻度にアミノ酸変異ウイルスが出現し、耐性（低感受性）ウイルスを生じるが、臨床的に問題となるかどうかは不明である<sup>‡7)</sup>。

### 3-4 暴露後予防

発症者との濃厚接触が疑われる者は、スタッフを含め速やかな抗インフルエンザ薬の予防投与が推奨されている（暴露後予防）<sup>4), ‡6)</sup>。予防投与は、治療以上に、できるだけ早期から開始する。可能であれば、初発患者の発症から12~24時間以内が望ましい。感染後、発症1日前の潜伏期間中から感染力があると考えられているからである<sup>4)</sup>。

現在、予防投与には、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナビルの3種類の薬剤が使用できる（表2）。オセルタミビルは、添付文書上には推奨量の記載はないが、薬物動態的な研究結果から、75 mgを1回投与し、5日後にもう1回投与する方法が推奨されている<sup>4), 16)</sup>。

私たちの施設では、2006/2007シーズンにおいて、同じクールで血液透析を行っている患者9名が、2日間で相次いでインフルエンザAを発症するアウトブレイクを経験し、透析患者におけるオセルタミビル予防投与の有効性、安全性を報告した<sup>19)</sup>。発症者出現日の透析後に、発症していない330名の患者のうち299名にオセルタミビルの予防投与を施行したところ、予防投与を受けた患者には発症者は出現せず、受けなかった31名のうち2名がインフルエンザAを発症した。安全性には大きな問題を生じなかった。予防投与は感染拡大の防止、アウトブレイクの収束にきわめて有用であった。また、2009年のインフルエンザ(A/H1N1)2009でも、透析患者411名にたいしてオセルタミビルの予防投与がなされたところ、発症者はせず、副作用も軽微で有用であったとの報告がある<sup>20)</sup>。

吸入薬であるザナミビル、ラニナビルを暴露後予防目的に使用する場合には、腎機能正常者と同じ用量の投与が推奨されている。すなわち、ザナミビルは1日1回10 mgを10日間、ラニナビルは1回40 mgを単回投与、または1日1回20 mgを2日間投与する。高齢者の多い透析患者においては、吸入による経気道的投与が困難な場合も多い。予防投与においても、周囲の流行状況（耐性菌の出現の有無）に留意する必要がある。また、予防投与の効果（インフルエンザ感染における相対リスク減少率）は70~80%程度とされており<sup>4), 21)</sup>、予防投与を過信することなく、経過観察、サーベイランスを継続して行わなければならない。

### おわりに

インフルエンザ感染に対し、流行状況などの情報収集を行い、ワクチン接種、飛沫感染対策、早期診断・治療、暴露後予防投与等、総合的な対策によりアウトブレイクを防ぎ、また生じた場合には早期収束を図る必要がある

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

### 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の実況（2017年12月31日現在）。透析会誌 2018；51：699-766。
- 2) Wakasugi M, Kawamura K, Yamamoto S, et al. : High mortality rate of infectious diseases in dialysis patients : a compar-

- son with the general population in Japan. *Ther Apher Dial* 2012; 16 : 226-231.
- 3) 逢見憲一, 丸井英二 : わが国における第二次世界大戦後のインフルエンザによる超過死亡の推定 パンデミックおよび予防接種制度との関連. *日本公衛誌* 2011; 58 : 867-878.
  - 4) 日本透析医学会 : 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (四訂版). 東京 : 三秀舎, 2015.
  - 5) Gilbertson DJ, Unruh M, McBean AM, et al. : Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63 : 738-743.
  - 6) CDC : Prevention and control of influenza, Recommendation of advisory committee on immunization practice (ACIP) 2007. *Morbidity and Mortality weekly report (MMWR)* 2007; 56 (No. RR-6) : 1-54.
  - 7) McGrath LJ, Kshirsagar AV, Cole SR, et al. : Influenza vaccine effectiveness in patients on hemodialysis : an analysis of natural experiment. *Arch Intern Med* 2012; 172 : 548-554.
  - 8) Scharpe J, Peetermans WE, Vanwalleghem J, et al. : Immunogenicity of a standard trivalent influenza vaccine in patients on long-term hemodialysis : an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54 : 77-85.
  - 9) Labriola L, Hombrouck A, Marechal C, et al. : Immunogenicity of an adjuvanted 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 1424-1428.
  - 10) Crespo M, Collado S, Mir M, et al. : Efficacy of influenza A H1N1/2009 vaccine in hemodialysis and kidney transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2011; 6 : 2208-2214.
  - 11) Remschmidt C, Wichmann O, Harder T : Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease : systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med* 2014; 12 : 244.
  - 12) Gilbertson DT, Guo H, Arneron TJ, et al. : The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 2934-2939.
  - 13) Bond TC, Spaulding AC, Krisher J, et al. : Mortality of dialysis patients according to influenza and pneumococcal vaccination status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 : 959-965.
  - 14) 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 : インフルエンザ診療マニュアル 2018-2019年シーズン版 (第13版) 第3章インフルエンザの診断—迅速診断キットを中心に—. *日本臨床内科医会会誌* 2019; 33 (2号臨時付録) : 9-12.
  - 15) 三田村敬子 : インフルエンザ迅速キットの現況—望まれるインフルエンザ迅速診断キットとは—. *インフルエンザ* 2018; 19 : 43-50.
  - 16) Robson R, Buttimore A, Lynn K, et al. : The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 : 2556-2562.
  - 17) 医薬品インタビューフォーム 抗インフルエンザ剤 バロキサビル マルボキシル錠 ゾフルーザ錠, 2018年2月.
  - 18) Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. : Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adult and adolescents, *N Engl J Med* 2018; 379 : 913-923.
  - 19) 菊地 博, 川崎 聡, 中山 均, 他 : 血液透析患者のインフルエンザウイルス感染に対するオセルタミビルの治療的予防的投与の有効性安全性に関する検討. *透析会誌* 2010; 43 : 461-466.
  - 20) Choo D, Hossain M, Lies P, et al. : Side effects of oseltamivir in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 2339-2344.
  - 21) 医薬品インタビューフォーム 抗インフルエンザ剤 タミフル (第33版) 2019年3月改訂.

#### 参考 URL

- ‡1) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課「今年のインフルエンザについて (2018/19 シーズン)」<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1819.pdf> (2019/8/30)
- ‡2) 厚生労働省「人口動態統計の年間推計 (平成 21 年～平成 30 年)」<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html> (2019/8/30)
- ‡3) 国立感染症研究所「感染症週報 2005 年 第 8 週 (通巻第 7 巻 第 8 号)」<http://idsc.nih.gov/jp/idwr/kanja/idwr/idwr2005/idwr2005-08.pdf> (2019/9/6)
- ‡4) 国立感染症研究所「インフルエンザ診断マニュアル (第 4 版) (2018 年 12 月)」<http://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/influenza20190116.pdf>
- ‡5) CDC「Influenza Vaccination of Health-Care Personnel. *MMWR* 2006; 55 (RR02) : 1-16」<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr55e209.pdf> (2019/8/30)
- ‡6) 「日本感染症学会提言 2012「インフルエンザ病院内感染対策の考え方について (高齢者施設を含めて)」」[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/1208\\_teigen.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/1208_teigen.pdf) (2019/8/30)
- ‡7) 日本感染症学会「インフルエンザ委員会 (statement)「キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬について」」[http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content\\_id=14#02](http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=14#02) (2019/8/30)
- ‡8) 国立感染症研究所「抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス」<https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist/9043-flu-r20190820.html> (2019/8/30) (2019/8/30)
- ‡9) 国立感染症研究所「2008/09 インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ (A/H1N1) オセルタミビル耐性株 (H275Y) の国内発生状況 [第 2 報]」<https://idsc.niid.go.jp/iasr/30/350/pr3503.html> (2019/8/30)