

200805019A

平成20年度 厚生労働科学研究費補助金  
(厚生労働科学特別研究事業)

わが国におけるオセルタミビル耐性ウイルスによる  
インフルエンザの現状把握と  
抗インフルエンザウイルス薬の適正使用に関する研究

総括・研究分担報告書

平成21年3月

研究代表者 工藤 宏一郎

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- わが国におけるオセルタミビル耐性ウイルスによるインフルエンザの現状把握と抗インフルエンザウイルス薬の適正使用に関する研究 . . . . . 1  
工藤 宏一郎

### II. 研究分担報告

1. わが国における薬剤耐性インフルエンザウイルスの現状把握 . . . . . 4  
齋藤 玲子
2. 今シーズンにおける抗インフルエンザ薬の臨床効果解析と治療指針の作成 . . . . . 16  
河合 直樹
3. 国際的な抗インフルエンザ薬使用状況に関する調査 . . . . . 22  
河野 正和

- III. 研究成果の資料 . . . . . 29

わが国におけるオセルタミビル耐性ウイルスによるインフルエンザの現状把握と  
抗インフルエンザウイルス薬の適正使用に関する研究

研究代表者 工藤 宏一郎 国立国際医療センター 国際疾病センター長

研究要旨

海外で報告されているオセルタミビル耐性インフルエンザウイルス(H1N1)は、国立感染症研究所が昨シーズンにおいて鳥取県などで分離率の高いことを報告した。しかし、感染症発生動向調査では、患者情報を含めた詳細な検討が難しい。そのため、現行の発生動向調査を補完するような緊急調査が必要である。特に、オセルタミビル耐性インフルエンザに罹患した患者の臨床経過の検討が必要である。さらに、わが国においては、抗インフルエンザウイルス薬の使用が頻用になっており、それらの使用状況を把握することがわが国のインフルエンザ対策上必要である。

本研究は、下記3つの分担研究を結びつけることにより、オセルタミビル耐性の問題を研究室レベルに限らず、実際の患者における同薬の臨床効果を検討することにある。

1. 新潟大学にて多施設（北海道、新潟、群馬、京都、兵庫、鳥取、長崎）で得られた検体から、ウイルス分離を行い、インフルエンザH1N1中のオセルタミビル耐性頻度と、さらにオセルタミビル耐性小児患者の臨床経過記録から、オセルタミビルに対する臨床効果について、無治療群とリレンザ治療群との比較を行った。
2. 日本臨床内科医会に所属する全国多施設の協力を得て、迅速診断でインフルエンザと確定した症例における抗インフルエンザ薬の使用状況を把握するとともに、A型、B型別にインターネットWEB上にオセルタミビル、ザナミビル投与後の解熱時間と発熱時間をリアルタイム表示するシステムを構築し、両薬の有効性を速やかに把握できるようにした。また各施設から提出された検体からウイルス分離を行い、亜型を確定して上記のリアルタイム集計に反映させるとともに、一部の株で遺伝子解析によりH274Y変異の有無を検討した。
3. 本邦及び海外で既に公表されている学術誌及び公的な報告書または文献的検索により季節性インフルエンザ対策における抗インフルエンザ薬の現在の位置付けについて、本邦及び欧米諸国の抗インフルエンザ薬の現状での使用方針の概略をまとめた。本邦の使用指針の確立に向けての一助とした。

分担研究者

斎藤 玲子

新潟大学大学院 医歯学総合研究科国際感染医学講座  
公衆衛生分野・講師

河合 直樹

日本臨床内科医会・理事

河野 正和

東京海上日動メディカルサービス株式会社第三医療部

2. 各施設における抗インフルエンザ薬の使用状況を把握するとともに、抗インフルエンザ薬投与後の解熱時間等の治療効果、および各施設から提出されたウイルス培養結果などをインターネット上でリアルタイムに表示することで、オセルタミビル耐性ウイルスにおける各薬剤の治療効果を速やかに把握し、対応することを目的とした。

3. インフルエンザ対策における抗インフルエンザ薬についての現時点の知見と、各国の季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザ薬の使用指針の概要を示し、本邦の指針と比較し、オセルタミビル耐性H1N1の対応方針を中心に、既知の知見、今後の課題の検討を目的とする。加えて、現在開発中の薬剤の状況を調査する。

4. 1～3の分担研究を結びつけることにより、わが国における薬剤耐性インフルエンザウイルスの出現頻度が、現行の感染症発生動向調査を補完し、併せてオセルタミビル耐性の議論を研究室レベルに限らず、実際の患者における同薬の

A. 研究目的

1. 全国の臨床医と協力して、直接インフルエンザ検体を採取し、2008-2009年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の頻度調査とオセルタミビル耐性株の患者の臨床経過について検討し、わが国におけるオセルタミビル耐性ウイルスによるインフルエンザの流行について、現状把握を行う。

臨床効果を検討することで、国民の不安を軽減する。

## B. 研究方法

下記テーマの研究を実施する。

### 1. わが国における薬剤耐性インフルエンザウイルスの現状把握 (斎藤 玲子)

- ① 全国複数個所の医療機関と協力し、インフルエンザウイルス検体と患者情報を収集する
- ② インフルエンザウイルス薬の薬剤耐性を検査する

### 2. 今シーズンにおける抗インフルエンザ薬の臨床効果解析と治療指針の作成 (河合 直樹)

- ① 全国複数個所の医療機関と協力し、インフルエンザウイルス検体と患者情報を収集する
- ② 抗インフルエンザ薬の臨床効果（特に発熱消失時間）について解析する

### 3. 国際的な抗インフルエンザ薬使用状況に関する調査 (河野 正和)

諸外国のガイドラインや文献等を批判的に吟味する。それらを踏まえ、既存薬剤の使用戦略等について検討する。

## C. 研究結果

本研究で得られた結果を記す。

### I. わが国における薬剤耐性インフルエンザウイルスの現状

本研究の斎藤玲子らの研究が示すように、2008年-2009年の流行シーズン期間、北海道、新潟、群馬、京都、兵庫、鳥取、長崎地区で採取した検体からのインフルエンザウイルスの総計1451株の内訳は次のとおりで、本シーズン我が国で流行したH1N1型（ソ連型）はほぼ100%オセルタミビル耐性であった。

A型	H1N1型	47.8%	オセルタミビル耐性100% ／アマンタジン耐性0%
	H3N2型	20.3%	アマンタジン耐性100%
B型		8.1%	オセルタミビル有効
型不明 (検査中)		0.2%	
陰性		23.6%	

耐性株とは、薬剤感受性試験(IC<sub>50</sub>)によるものであり、阻止濃度が949±381nMで、感受性株に比して300倍以上であり、すべてNA遺伝子H275Yの変異によるものであった。

### II. オセルタミビル耐性インフルエンザウイルス(A/H1N1)感染症に対するオセルタミビルの臨床効果の低下について

2つの分担研究グループの臨床的検討は、いずれも

retrospective observation研究で、限界性は有すると思われるが、一定の同様の成績を示している。薬物の投与年齢には一定の制限がある。つまりオセルタミビルの副作用の懸念が指摘されている現状では、10-20歳にオセルタミビルはほとんど投与されておらず、吸入薬も低年齢と高齢者には投与されていない。

いずれの臨床研究も解熱時間（初回内服～解熱37.5℃以下）、発熱時間（発症～解熱）を臨床効果の指標としている。

結果は、オセルタミビル耐性ウイルスに対して、オセルタミビルの臨床結果は概して低下していることが示されたが、薬物未治療群に比べて、有意の有効性が示された。但し、7歳以下の患者では有効性は認められなかった。つまり、耐性は臨床的効果の低下をきたしていることを示していたが、年齢により低下の程度に違いがあった。つまり小児（7歳以下）においては、ほとんど無効であったが、大人では全く無効だということではなかった。

## III. 薬物療法ガイドラインに向けて

欧米諸外国のインフルエンザ予防・治療は、ワクチンを主体とした包括的なもので、薬物療法はその一部を成す。抗ウイルス薬の適応は、その中でも基礎疾患を持つhigh risk患者や、重症者にある。通常インフルエンザに対して抗ウイルス薬を頻用しているわが国の状況は、欧米諸国に比べると例外的である。

## D. 考察

- ・ オセルタミビル耐性薬剤は、臨床効果の低下を示したが、完全に無効というわけではない。有効性については、IC<sub>50</sub>、H274Yだけで規定されない他の因子の存在が示唆される。但し、その有効性に寄与する率は検討を要す。
- ・ 臨床現場で、亜型や薬剤感受性を知ることは出来ず、厳密な薬物選択をすることは出来ない。従って、流行株や薬物感受性についての情報を臨床現場に迅速に伝えることが今後重要となってくるであろう。
- ・ オセルタミビルだけではなく、アマンタジン、ザナミビル等他の抗ウイルス剤についての薬剤感受性のモニタリングも有用性が出てくる。
- ・ 今シーズンのオセルタミビル耐性株出現の原因は不明である。わが国でのオセルタミビルの頻用が直接の原因になっているとは思われない。
- ・ わが国での抗ウイルス薬のガイドラインを目指すならば、予防・治療を含む包括的ガイドラインを目指し、国際的な調和を考慮されなければならないと思われる。

## E. 結論

- ・ 正しい情報を迅速に配信する情報発信システムが重要であろう。
- ・ ガイドライン確立の為、今後の研究の継続が必要

と思われる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ①抗インフルエンザ薬治療の現状と問題点。  
耐性ウイルスと10歳代への対応等（仮題）。  
インフルエンザ誌2009年10月号（予定）

### 2. 学会発表

- ① Yasushi Suzuki, Reiko Saito, Hassan Zarak et, Isolde Dapat, Clyde Dapat, Tatiana Baranovich, and Hiroshi Suzuki. Circulation of oseltamivir resistance influenza A/H1N1 in Japan. US/Japan Cooperative Medical Science Meeting, 13<sup>th</sup> Acute Respiratory Infections Subcommittee. Feb 16-17, 2009, Chiba, Japan.
- ② 鈴木康司、齋藤玲子、西藤岳彦、ザラケット・ハッサン、小熊妙子、バラノビッチ・タチアナ、川島崇、佐藤勇、日比成美、生嶋聡、藤原史博、橋田哲夫、真崎宏則、星野和彦、麻生憲史、出川聡、川上千春、鈴木宏. 本邦6地域におけるオセルタミビル耐性H275Y変異A/H1N1インフルエンザウイルス発生頻度. 第83回日本感染症学会総会. 2009年4月23-24日. 東京（発表予定）
- ③抗インフルエンザ薬のウイルス亜型別、年次別の有効性. 第106回日本内科学会総会（2009年4月10日東京）

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## わが国における薬剤体制インフルエンザウイルスの現状把握

研究分担者 齋藤 玲子

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座公衆衛生分野・講師

共同研究者： 鈴木康司、Tatiana Baranovich、Clyde Dapat、Isolde Dapat、Hassan Zaraket、小熊妙子、鈴木宏（新潟大学）

### 研究要旨

2008年以降、ヨーロッパを中心にオセルタミビル耐性インフルエンザ A/H1N1 株が A/H1N1 亜型の中で多くを占めた。我々は、本邦多施設（北海道、新潟、群馬、京都、兵庫、鳥取、長崎）で、インフルエンザ H1N1 中のオセルタミビル耐性頻度と、さらにオセルタミビル耐性小児患者の臨床経過記録から、オセルタミビルに対する臨床効果について、無治療群とリレンザ治療群との比較を行った。

2008-09年、全国7県で採取した686件のインフルエンザ A/H1N1 は全て、NA 遺伝子に H275Y 変異を持つオセルタミビル耐性株であったが、ザナミビル、アマンタジンに対しては感受性であった。一方、同時流行した A/H3N2 の 295 株はアマンタジン耐性であった。

H275Y 変異株は薬剤感受性試験 (IC50) で、オセルタミビルに対する阻止濃度が  $949 \pm 381 \text{ nM}$  と感受性株に比して 300 倍以上上昇し、ザナミビルに対しては感受性であった。

15才以下の小児例で、オセルタミビル耐性 H1N1 株に対してオセルタミビルを投与した群 87 例（平均年齢 5.6 才）、ザナミビル投与群 64 例（10.2 才）、無治療群 87 例（5.7 才）の 3 群に分けて受診後体温推移について検討したところ、オセルタミビル群と無治療群では、ザナミビル群に比して解熱が遅い傾向があった。さらに年齢群別比較を行い、7才以上と7才未満で検討したところ、7才以上ではオセルタミビル群はザナミビルと同様に速やかに解熱していたが、7才未満ではオセルタミビル群は無治療群と解熱経過が変わらなかった。年齢によりオセルタミビル耐性株に対するオセルタミビルの臨床効果に差が生じる可能性があり、今後、継続的な検討が必要である。

近年のインフルエンザでは薬剤耐性ウイルスの割合が高くなっており、臨床的な薬剤選択を難しくしている。耐性モニタリングと臨床への影響調査はこれまで以上に重要であると考えられる。

### A. 研究目的

インフルエンザの予防・治療に、M2 阻害

剤（アマンタジン）と、ノイラミニダーゼ阻害剤（オセルタミビル、ザナミビル）が

有効であり、我が国で保険診療に用いられている。これまで、我々は、M2 阻害剤に対する耐性 A 型インフルエンザ株の割合が 2005 年以降多くを占めるようになり、本邦において A/H1N1, A/H3N2 の 60-100% を耐性株が占めていることを報告した。

2008 年初頭、耐性株の出現が低いとされたオセルタミビル (タミフル®) に対する耐性株がヨーロッパを中心に高い頻度 (40-70%) で流行した。これらの耐性株は、全て NA 遺伝子の 275 位 His→Tyr の変異を持っていた。本邦では、我々や国立感染症研究所の調査で 2007-08 年シーズンのオセルタミビル耐性頻度は 0.6-3% と低いものであったことが判明した。

本課題では、独自のネットワークにより、北海道から九州までの臨床医と協力して直接インフルエンザ検体を採取し、2008-09 年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の頻度調査と、オセルタミビル耐性株の患者の臨床経過について検討した。

## B. 研究方法

2008 年 12 月から 2009 年 3 月まで、本邦 7 県 19 医療機関 (北海道、新潟、群馬、京都、兵庫、鳥取、長崎) で調査を行った。インフルエンザ様疾患で受診した患者にインフルエンザ迅速診断キットでスクリーニングを行い、キットで A 型又は B 型インフルエンザ陽性の検体について、患者の承諾後、ウイルス輸送培地に鼻腔・咽頭ぬぐい液または鼻汁吸引液を採取し、新潟大学に搬送した。同時に、医療機関で、患者情報 (性、年齢、ワクチン歴、渡航歴、受診までの時間)、抗インフルエンザ剤治療の種類 (オセルタミビル、ザナミビル、アマンタジン) と、受診時の症状 (体温、呼吸器症状、消化器症状の有無など) を臨床医が記録した。治療選択は倫理的な配慮から患者

の希望を優先として、無作為割付は行わなかった。

患者の経過については、小児科のみで記録した。オセルタミビル、ザナミビルの 1 日あたりの処方本邦の小児の投与量に準じ、原則的に 4 日間投与とした。経過記録は保護者が記録し、受診後の患児の体温の 1 日 3 回計測値 (9 時、12 時、20 時)、インフルエンザの主な症状 (咳、鼻水、咽頭痛など) を最高 8 日まで記録した。解熱鎮痛剤は、38°C 以上発熱したときのみ頓服で用いた。

各医院からのインフルエンザ検体搬送後、当教室にて、MDCK 細胞によるインフルエンザウイルス分離と型別 (A/H1N1, A/H3N2, B 型) を行い、さらに A/H1N1 株について、オセルタミビルとザナミビルに対する蛍光法 (MUNANA) を用いた薬剤感受性試験 (IC50) を行い、NA 遺伝子 275 位の His→Tyr 変異を検索した。H275Y 変異株については、当教室で開発した SNIPs の迅速診断 Real Time PCR 法であるサイクリングプローブ法で全検体を検査した。さらに各地域からランダムに選んだ株について NA 遺伝子のフルシーケンスを行い、H275Y 以外のアミノ酸変位の確認と、樹形図解析を行った。

なお、全ての分離検体についてアマンタジン耐性検査 (TCID50 法と M2 遺伝子 31 位変異 Ser→Asn 確認) も行った。

患者の臨床経過記録は、1 日 3 回計測した体温中の最高値を用い、受診後各日の平均値を計算した。1 日の最高体温を用いたのは、解熱鎮痛剤による一時的な体温低下の影響を除去するためである。2 群間の平均値の有意差検定には T 検定を用い、3 群間の平均値の検定については Sheffe の解析を用いた。なお、解析に当たっては第一病日の体温が 37.5°C 以上の患者を対象とした。

(倫理面への配慮)

本調査の検体採取と患者情報聴取に当たっては、患者及び保護者に十分な説明を各医療機関で行い、患者の承諾書を取得した。なお、本調査は新潟大学倫理委員会で2008年1月に承諾を受けている。

## C・研究結果

### 耐性ウイルス解析

2008-09年シーズンは1,757件の鼻腔・咽頭ぬぐい・吸引検体を採取し、1,106件のインフルエンザを分離した。型別を行った分離株のうち、693件(62.7%)がA/H1N1で、295件(26.7%)がA/H3N2、118件(10.7%)がB型であった。A/H1N1のうち、H275Y変異を持つオセルタミビル耐性頻度は100%(693/693件)、アマンタジン耐性頻度は0.0%であった。一方、A/H3N2は100%(295/295件)アマンタジン耐性であった(表1)。

地域別の流行型をみると、A型インフルエンザの中では、北海道、新潟、群馬、京都、長崎はA/H1N1が主流であったが、鳥取ではA/H3N2が過半数をしめ、地域により流行したA型インフルエンザウイルス型が違っていた(図1)。しかし、いずれの地域でも、H1N1はすべてオセルタミビル耐性であり、H3N2は全てアマンタジン耐性であるということは共通していた。アマンタジンについては前年度から引き続いて高い頻度で耐性であったが、オセルタミビルに関しては昨年の我々の調査では0.6%の耐性頻度であったのに対し、今年は100%耐性となっており、頻度が大きく上昇した。なお、オセルタミビル耐性株が検出された患者では、オセルタミビルの受診前投与や、渡航歴はなく、耐性株が薬剤投与の有無に関わらず伝播感染していることが判明した。

各地域で検出されたNA遺伝子H275Y変異

H1N1株に対して、IC50検査を行いオセルタミビル及びザナミビル耐性の度合いを検査した。今年のH1N1のH275Y変異株のうち、各地からランダムに選出された65件に対してIC50を行ったところ、オセルタミビルに対する阻止濃度は $949 \pm 381 \text{ nM}$ と昨年のH1N1感受性株の3nM前後と比較すると300倍以上の阻止濃度の上昇があり、オセルタミビル耐性と判定された(図2)。ザナミビルに対しては $1.58 \pm 0.86 \text{ nM}$ と昨年の株と比較して阻止濃度に変化は見られず、全て感受性であった。これらのH275Y変異株のIC50値は文献にみられる阻止濃度と同様であった。しかし、文献ではしばしば同じH275Y変異中でもIC50が10倍を超えるようなばらつきを示しているものがあるが、我々の方法では図2の箱ひげ図に見られるように、阻止濃度はかなり均一な値をしめしていた。これは、蛍光法を用いて、一定の検者が検査を行い、さらにIC50を行う際に全ての株でNA活性の一次定量を行い、一定の力価に揃えた後で次に薬剤阻止濃度検査を行っているためこのような均一な値となったと考えられる。

採取株のNA遺伝子の樹形図解析を行ったところ、今シーズンに採取されたA/H1N1は、全てWHO分類のClade 2Bに属し、ワクチン株であるA/Brisbane/59/2007と類似の株であった(図3)。それに加え、全てH275YとD354G変異をもつ、北欧系のオセルタミビル耐性ウイルスであった。昨年と異なり、ハワイ系の耐性株は見られなかった。2008-09年に世界各地でみられたタミフル耐性株の大流行でも、北欧系が主流であることから、このタイプのウイルスが人から人への伝播感染により、本邦に輸入され冬期に流行を起こしたと考えられる。HA遺伝子に関しては現在解析中である。

### 臨床経過解析



ウイルス学的に A/H1N1 オセルタミビル耐性であり、十分な臨床経過記録が取得された 2008-09 年の 15 才以下の小児 238 例について、オセルタミビル治療群、ザナミビル治療群、無治療群の 3 群に分けて、臨床経過記録の熱型の比較を行った。体温以外の症状については（咳、咽頭痛など）、客観性に乏しい可能性があり十分な検討が必要なたため、今回、解析は行わなかった。

各群の内訳は、オセルタミビル群は 87 名（平均年齢 5.6±2.1 才）、ザナミビル群は 64 名（10.1±2.0 才）、無治療群 87 名（5.7±2.9 才）であった。年齢は、有意差をもってザナミビル群が、オセルタミビル及び無治療群に比べて高かったが、これはザナミビルの保健適応年齢が 5 才以上であることと、オセルタミビルが 10 代には原則投与回避であることを反映したものである。

初発熱から受診までの時間はオセルタミビル群 0.54±0.43 日、ザナミビル群 0.60±0.50 日、無治療群 0.80±0.90 日と無治療群が受診までの時間が長かった。発症直前の海外渡航歴のある者や前医での抗インフルエンザ剤の処方を受けた患者はいなかった。

オセルタミビル、ザナミビル、無治療群間で、個々の症例における 1 日 3 回測定の体温プロットを行ったところ、オセルタミビル群と無治療群では 4 病日 (Day4) 以降に熱が遷延、あるいは二峰性をしめず症例がザナミビル群に比べて目立った (図 4, 5, 6)。

各群で 1 日の最高体温の平均値を第 6 病日まで計算したところ、オセルタミビル群の第一病日の最高体温平均値は 38.92±0.69°C、ザナミビル群では 38.76±0.59°C、無治療群では 38.74±0.66°C で、3 群間に有意差は見られなかった (図 7)。各群とも病日の経過と共に解熱したが、第 3 病日には、無治療群がザナミビル群に対して有意に体温が高く (無 vs ザナ、37.35±0.89°C vs

37.00±0.68°C)、第 4, 5 病日共にオセルタミビル群がザナミビル群に対して体温が高く (オセ vs ザナ、第 4 病日: 36.97±0.93°C vs 36.61±0.46°C、第 5 病日: 37.04°C±0.89 vs 36.54±0.41°C)、無治療群もザナミビルに対して体温が高かった (無 vs ザナ、第 4 病日: 37.07±0.98°C vs 36.61±0.46°C、第 5 病日: 37.03±0.81°C vs 36.55±0.41°C)。このように、第 4, 5 病日のオセルタミビル群及び無治療群の体温が、明らかにザナミビルに比べて高い結果となったが、今回の解析では初日の熱に有意差はなかったものの、オセルタミビル群の体温が、無治療群とザナミビルに比べてやや体温が高いことが、4, 5 病日の体温差に影響を与えている可能性もあるため、今後、さらなる解析を要する。

今回の解析では 10 才以上の患者はオセルタミビル群 87 名中 1 名しかおらず (1.1%) 年齢が低めとなり、逆にザナミビル群では臨床的に吸入可能な年齢が 7 才ごろからであるため、年齢が高くなった。我々のこれまでの解析では、受診時の最高体温と、解熱までの日数は小児では年齢に差があり、幼少児ほど経過が長くなる傾向があった。

このため、各治療群の年齢差を考慮して解析するために、次に 7 才未満と 7 才以上の二群にわけてそれぞれの群で解析を行った。これは、10 才で区分をするとオセルタミビル群の人数が極端に少なくなり評価が難しくなること、さらに区分年齢を下げすぎるとザナミビル群の評価ができなくなるため、臨床的にザナミビルの吸入可能な 7 才を区分とした。

7 才未満の年齢階層で、オセルタミビル群 64 名 (平均年齢 4.7 才) と無治療群 58 名 (4.0 才) の熱型比較を行った。両群間には、第 1 病日から第 6 病日まで体温にほとんど差はみられず、統計的にも有意差がなかった (図 8)。

7才以上 15才以下の年齢階層では、オセルタミビル群 23名 (平均年齢 8.3才)、ザナミビル群 62名 (10.3才)、無治療群 29名 (8.9才)であった。第一病日の体温はオセルタミビル群 38.91℃、ザナミビル群 38.76℃、無治療群 38.56℃とオセルタミビル群の方が、他の二群と比して高かったが、各群の人数が少ないためか有意差はなかった (図9)。病日毎の体温では、オセルタミビル、ザナミビル群での解熱は無治療群に対して、同様に早かったが、人数が少ないためか統計的有意差が示されなかった。

我々の過去の解析では、37.5℃の有熱期間で比較した際に A 型インフルエンザに対して、オセルタミビルは 6才未満でも 6才以上でも 1日以上有熱期間短縮効果を認めた。このため、2007-08年シーズンの幼少小児でのオセルタミビルの無効化はタミフルに対する耐性による臨床効果の低下が強く示唆された。

今回の解析では、7才未満の小児ではオセルタミビル群の治療効果が小さいと考えられたが、7才以上ではオセルタミビルが、ザナミビルと同様に治療効果をもつ可能性が示唆された。耐性株といっても全くタミフルが無効ではなく、年齢に依存して有効性が見られる可能性が高いと考えられ、今後小児症例数を増やしながらか、さらに 15才以上の成人・高齢者での調査を行う必要があることが必要であると考えられた。

幼少小児での耐性株に対するオセルタミビルの効果の低下は、300倍の IC50 上昇がみられる H275Y 耐性株に対しては、体重あたりの投与量 (4mg/kg) が少ないということを示唆しているのかもしれないが、増量による副作用増加の懸念もあり、薬剤血中濃度測定等を行い、今後慎重に検討すべきであると考えられた。

#### D. 考察

ヨーロッパに端を発し 2007-08年から世界中で流行したタミフル耐性 A/H1N1株は、今回の我々の調査で、2008-09年シーズンは、本邦の流行の主流を占め、驚くべき状況となっていることが判明した。NA 遺伝子解析では、北欧系のウイルスであることが判明しているが、どのような遺伝子変異が原因で、どのようなルートで日本に伝播したのか今後追求する必要がある。さらには、同時流行した A/H3N2 はアマンタジン耐性であり、臨床医としては、処方判断が非常に難しい状況となった。

この H275Y 変異オセルタミビル耐性株は、実験室的には薬剤阻止濃度が感受性株と 300倍以上違うのであるが、臨床的に、生体でオセルタミビルの効果を減弱させるものか、これまで全くデータがなかった。このため、本特別研究の大きな意義は、臨床医に対して、オセルタミビル耐性 A/H1N1 に対するオセルタミビルの効果について、エビデンスに基づいた情報を提供し、最善と思われる治療薬を提案することである。

我々の preliminary な解析結果では、年少小児 (7才未満) のオセルタミビル耐性株患者では、無治療群とオセルタミビル群の解熱経過が同様であり、オセルタミビルの治療効果が減弱していると考えられた。しかしながら年長児 (7才以上) では、オセルタミビルはザナミビルと同様の効果を示しており、耐性株に対しては年齢により効果が変わると考えられた。

ザナミビルの吸入が難しい 7才未満の年齢層では、A/H1N1 のタミフル耐性株に対しては、アマンタジンが推奨となる。しかし、実際には、今シーズンは A/H1N1 と A/H3N2 の混合流行であったため、アマンタジン耐性 A/H3N2 についての考慮をせざるをえず、やはりオセルタミビルかアマンタジンかどちらかの選択ということであろう。

7才以上の年長児では耐性株であっても

タミフルの効果が期待できるため、これまでどおり、オセルタミビルが治療の重要な手段と考えられる。

今回は小児のみの検討であり、オセルタミビルの処方制限のため 10 代の検討ができなかった。さらに、成人以降の症例での検討は行っていないため、今後も年齢層を広げて調査を行う必要がある。

さらに今回の解析は病初期の各群の体温に有意差がなかったため、各病日の体温を比べた解析を行ったが、解析の手法によっては、オセルタミビルの効果減弱が異なる年齢で見いだされる可能性もあり、今後の検討を要する。さらに、今回は評価に単変量解析を用いている。年齢、初診までの時間、ワクチン歴、第一病日の体温などの個々の患者条件を考慮に入れた多変量解析も必要かと考えるが、実際に臨床医が診察する条件を考えるとあまりに統計的な補正を加えるのはかえって実感覚から遠ざかる可能性もあり、今回はあえて単変量解析のみにとどめた。

我々の調査では地域によって A/H1N1 (100%オセルタミビル耐性)か A/H3N2(100%アマンタジン耐性)のサブタイプ頻度も違っていたため、臨床の現場で迅速診断キットにより A 型としか判定できない現状では、地域ごとに感染症サーベイランスも含め緊密な耐性モニタリングを行い、地域ごとの投薬方針を決定することが必要と考えられた。

米国 CDC のガイドラインでは 2008-09 年シーズンの第一選択はザナミビル、第二選択はオセルタミビルとアマンタジンの併用療法であるが、本邦の保健医療制度の中で二剤の併用療法が基本的に認可されていない。しかしながら、耐性株が今後定着するようであれば、多剤併用療法も、今後積極的に用い臨床効果を検討する必要があるだろう。

## E. 結論

2008-09 年は A/H1N1 が 100%のオセルタミビル耐性であり、耐性インフルエンザ株が流行株の多くを占めていることが判明した。

耐性株に対する臨床効果は年齢により違いがある可能性が示唆され、今後さらなる症例の蓄積が重要と考えられた。

近年のインフルエンザでは A/H1N1, A/H3N2 共に薬剤耐性ウイルスが大流行を来しており、臨床的な薬剤選択を難しくしている。A/H5N1 でも薬剤耐性ウイルスが増えているという報告もあり、耐性モニタリングはこれまで以上に重要になると考えられる。

最後に、本邦は世界でも希に見る抗インフルエンザ剤高使用国であることから（世界の使用量の半分以上は日本の使用）、オセルタミビルをはじめとする耐性インフルエンザ株に対する抗インフルエンザ剤の効果を実証できるのは日本において他にないと考えられる。そのためにも、今後も同様の課題を継続し、エビデンスを蓄積して、世界に情報を発信するべきであると考えられる。

## 謝辞：

今回の調査にご協力いただいた以下の先生方に深謝いたします。

木村眞司先生（松前町立松前病院）、佐々木暢彦先生（町立厚岸病院）、須貝理香先生（北海道立紋別病院）、佐藤勇先生（よいこの小児科さとう）、川島崇先生（川島内科クリニック）、日比成美先生（日比小児科クリニック）、生嶋聡先生（生嶋こどもクリニック）、藤原史博先生（ふじわら小児科内科医院）、綱本健太郎先生（つなもと医院）、橋田哲夫先生（はしだ小児科）、松田隆先生（まつだ小児科医院）、石谷暢男先生（石谷小児科医院）、瀬口正史先生（ファミリークリニック）

せぐち小児科)、真崎宏則先生(まさき内科  
呼吸器クリニック)、白髭豊先生(白髭内科  
医院)、出川聡先生(愛野記念病院)、黒木  
麗喜先生、星野和彦先生(田上病院)、麻生  
憲史先生(十善会病院)、石川秀文先生(石  
川内科クリニック)、西藤成雄先生(西藤小  
児科)、西藤岳彦先生(動物衛生研究所)

特記すべきこと無し

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. なし

### 2. 学会発表

1. Yasushi Suzuki, Reiko Saito, Hassan Zaraket, Isolde Dapat, Clyde Dapat, Tatiana Baranovich, and Hiroshi Suzuki. Circulation of oseltamivir resistance influenza A/H1N1 in Japan. US/Japan Cooperative Medical Science Meeting, 13<sup>th</sup> Acute Respiratory Infections Subcommittee, Feb 16-17, 2009, Chiba, Japan.

2. 鈴木康司、齋藤玲子、西藤岳彦、ザラケ  
ット・ハッサン、小熊妙子、バラノビッチ・  
タチアナ、川島崇、佐藤勇、日比成美、生  
嶋聡、藤原史博、橋田哲夫、真崎宏則、星  
野和彦、麻生憲史、出川聡、川上千春、鈴  
木宏、本邦 6 地域におけるオセルタミビル  
耐性 H275Y 変異 A/H1N1 インフルエンザウイ  
ルス発生頻度、第 83 回日本感染症学会総会、  
2009 年 4 月 23-24 日、東京(発表予定)

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

表1. 2008-09年シーズン本邦7県におけるインフルエンザ型別頻度とオセルタミビル耐性(H275Y変異株)及びアマンタジン耐性(S31N変異株)頻度

県	検体数	検査施行 検体数	A型インフルエンザ						B型 インフルエンザ	型不明 (検査中)	総性
			H1N1			H3N2					
			検体数	タミフル 耐性	アマンタジン 耐性	検体数	タミフル 耐性	アマンタジン 耐性			
北海道	34	34	22	22/22 (100%)	0/22 (0%)	1	-	1/1 (100%)	0	0	11
新潟	851	660	280	280/280 (100%)	0/280 (0%)	28	-	28/28 (100%)	71	1	280
群馬	20	20	7	7/7 (100%)	0/7 (0%)	5	-	5/5 (100%)	6	1	1
京都	588	501	266	266/266 (100%)	0/266 (0%)	169	-	169/169 (100%)	30	1	35
鳥取	126	126	43	43/43 (100%)	0/43 (0%)	67	-	67/67 (100%)	7	0	9
長崎	138	110	75	75/75 (100%)	0/75 (0%)	25	-	25/25 (100%)	4	0	6
合計	1757	1451	693/1451 (47.8%)	693/693 (100%)	0/693 (0%)	295/1451 (20.3%)	-	295/295 (100%)	118/1451 (8.1%)	3/1451 (0.2%)	342/1451 (23.6%)

図1. 2008-09年シーズン本邦7県におけるインフルエンザ型別頻度とアマンタジン耐性(S31N変異株)、及びオセルタミビル耐性(H275Y株)頻度

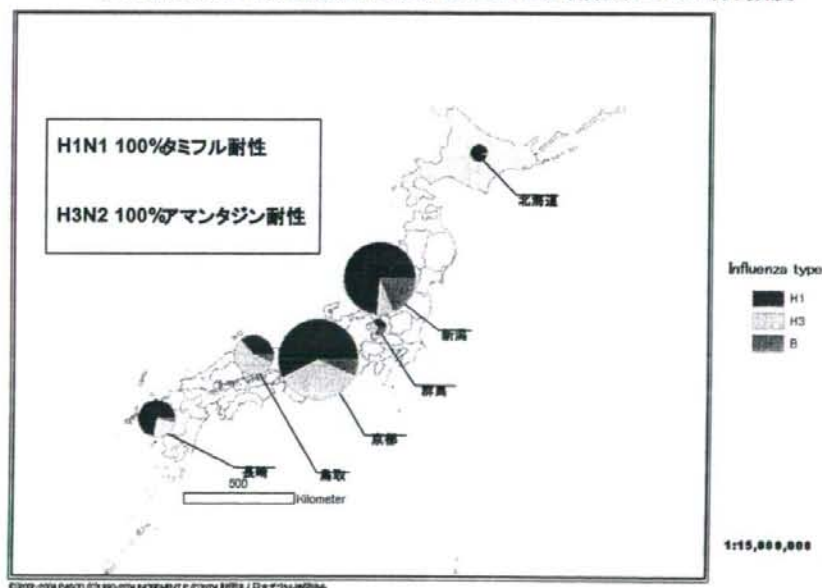


図2. 2008-09年シーズンH1N1株

(IC50)結果

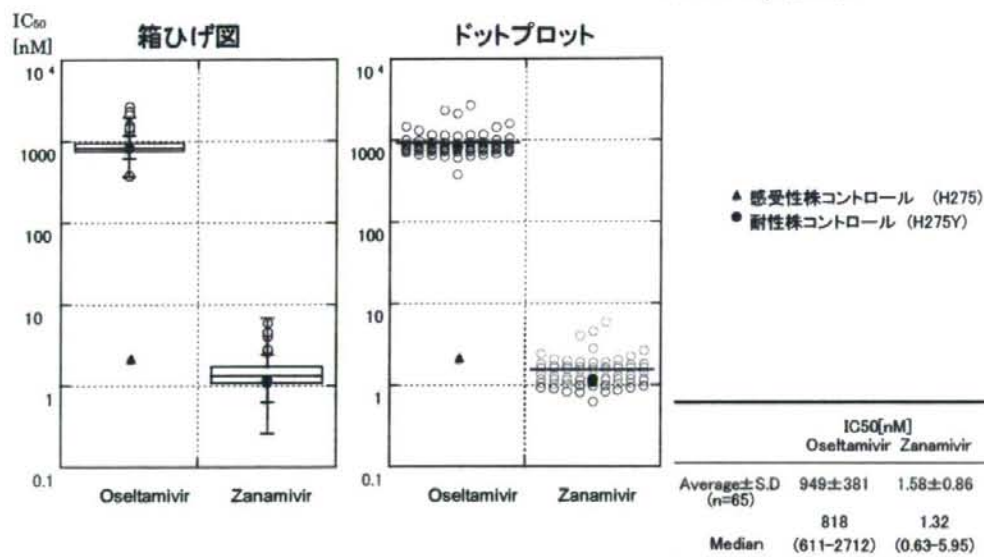


図3. 2008-09年に採取されたH1N1株のNA遺伝子解析 (Neighbor-joining method)

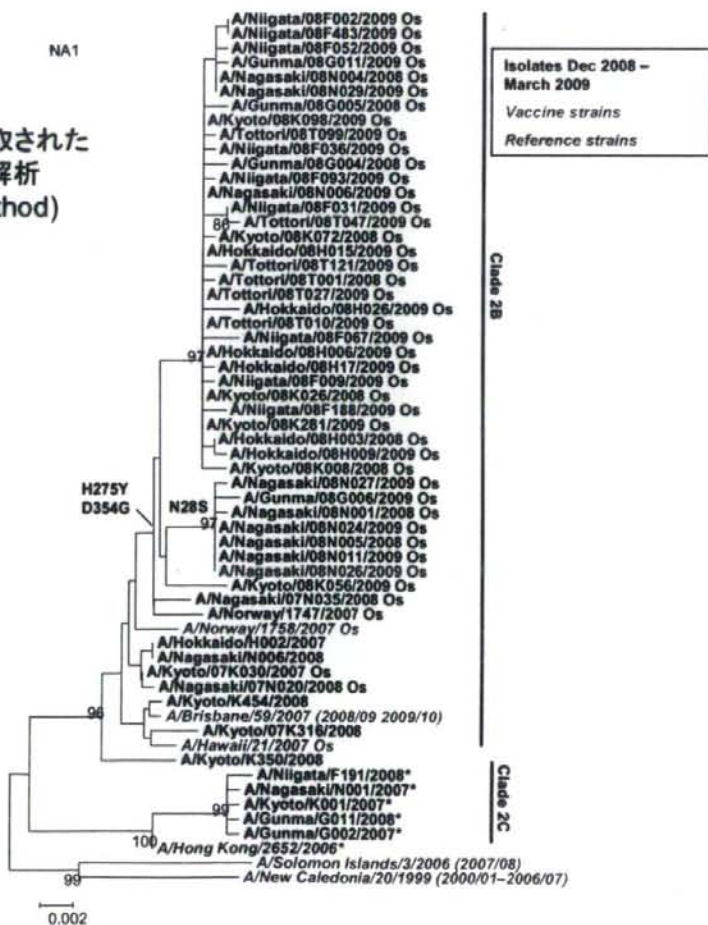


図4. オセルタミビル耐性H1N1に対してオセルタミビル治療を行った87名の患児熱型

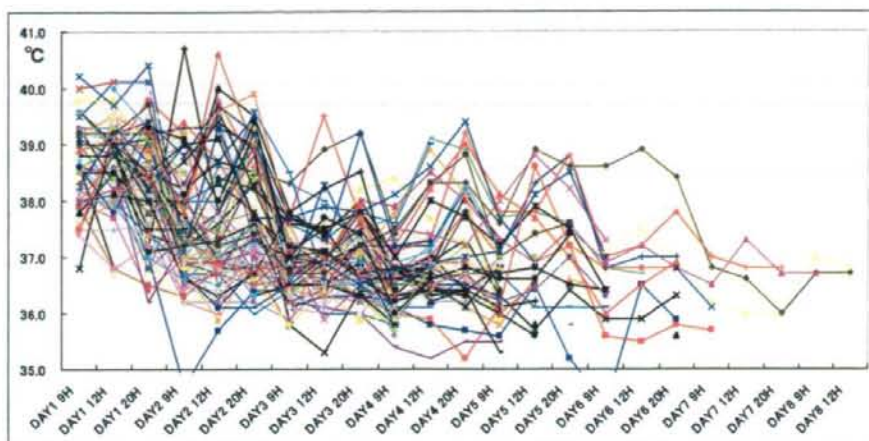


図5. オセルタミビル耐性H1N1に対してザナミビル治療を行った64名の患児熱型

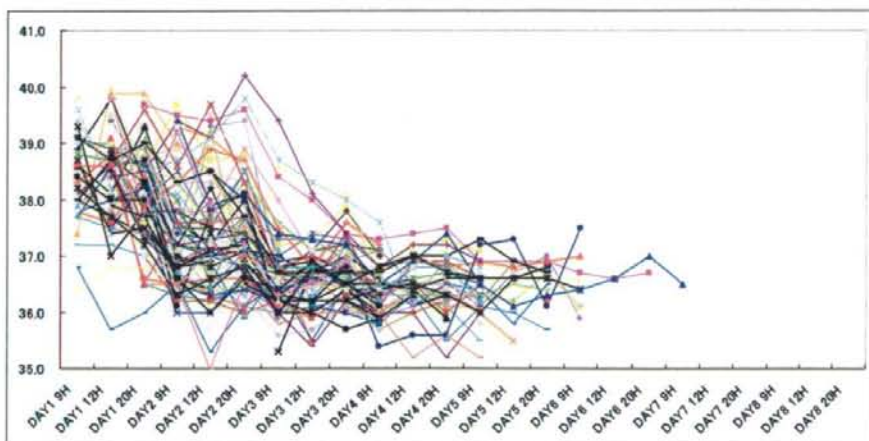


図6. オセルタミビル耐性H1N1に対して抗インフルエンザ剤治療を行わなかった(無治療)64名の患児熱型

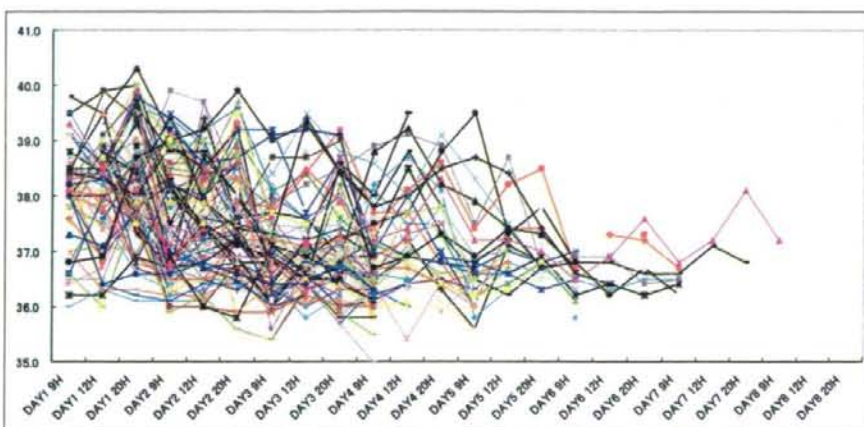


図7. 2008-09年シーズン、オセルタミビル耐性H1N1に対するオセルタミビル、ザナミビル、無治療群での熱経過

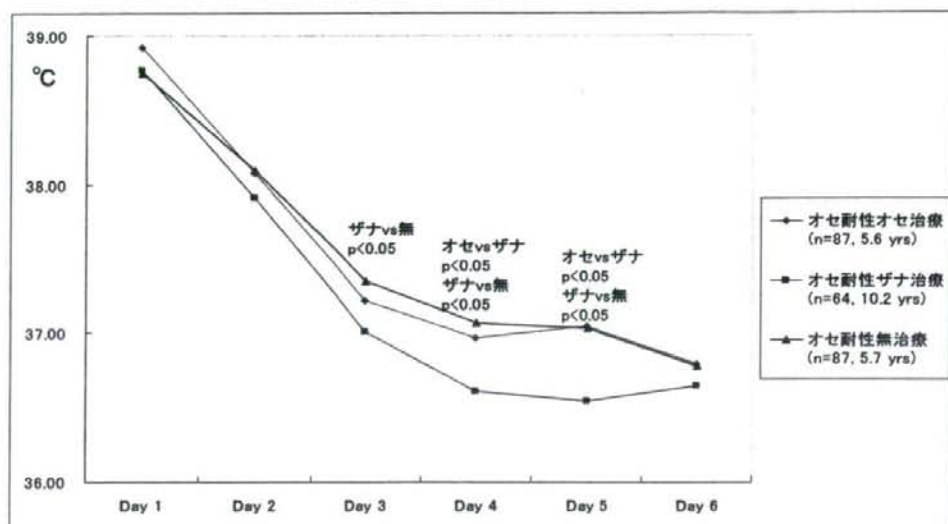


図8. 2008-09年シーズン、7才未満児でのオセルタミビル耐性H1N1に対するオセルタミビル、無治療群での熱経過

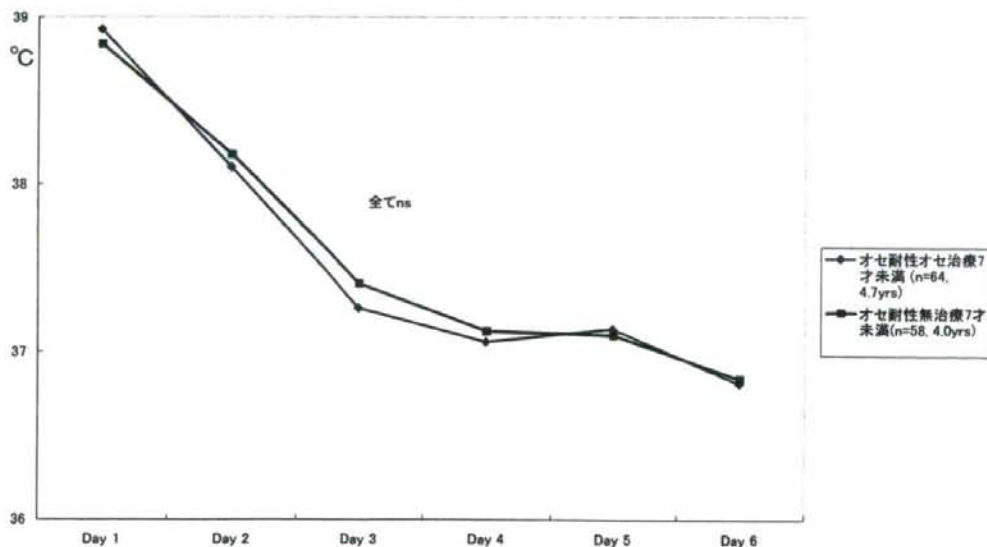
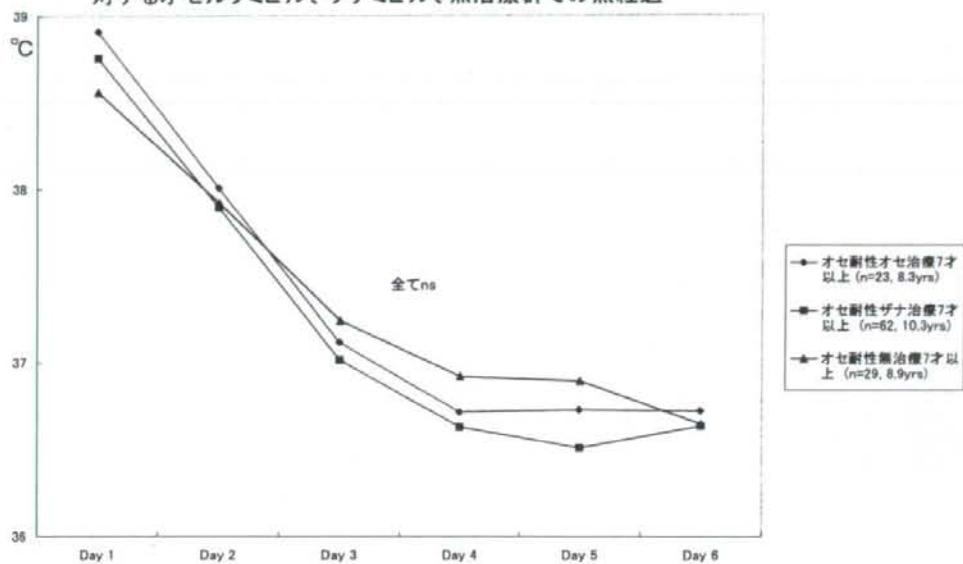




図9. 2008-09年シーズン、7才以上児でのオセルタミビル耐性H1N1に対するオセルタミビル、ザナミビル、無治療群での熱経過



## 今シーズンにおける抗インフルエンザ薬の臨床効果解析と 治療指針の作成

研究分担者 河合 直樹 日本臨床内科医会 理事  
研究協力者 池松 秀之 原土井病院臨床研究部 部長

**研究要旨** 日本臨床内科医会に所属する全国多施設の協力を得て、迅速診断でインフルエンザと確定した症例における抗インフルエンザ薬（抗イ薬）の使用状況を把握するとともに、A型、B型別にインターネットWEB上にオセルタミビル、ザナミビル投与後の解熱時間と発熱時間をリアルタイム表示するシステムを構築し、両薬の有効性を速やかに把握できるようにした。また各施設から福岡の原土井病院に検体を提出してウイルス培養を実施し、亜型を確定して上記のリアルタイム集計に反映させるとともに、一部の検体で遺伝子解析により H274Y 変異の有無を検討した。以上から得られたデータを基に3月29日時点で集計解析した。その結果、抗イ薬の使用状況としては、オセルタミビルが10代を除いて乳幼児から高齢者までの広範な年齢層で使用されたのに対して、ザナミビルは10代を中心に5歳～60代前半まででよく使用されていた。また両抗イ薬の有効性はザナミビルに比しオセルタミビルでは投与後の解熱時間は08/09年のA/H1N1は07/08年のA/H1N1、08/09年のA/H3N2よりも有意に長くA/H1N1耐性化の影響が示唆された。また発熱時間も08/09年のA/H1N1ではザナミビルに比しオセルタミビルは有意に長い、抗インフルエンザ薬（抗イ薬）非投与例（03/04&04/05年）よりは短かった。また08/09年シーズンはザナミビルに比べオセルタミビルでは解熱遷延率（解熱が48時間以降に遷延する症例の比率）が有意に高かった。これらのオセルタミビルの有効性の低下は16歳以上よりも15歳以下で顕著であった。なお遺伝子解析でH274Y変異は08/09年のA/H1N1の20例中20例で検出された。結論的としては08/09年もオセルタミビルは広汎な年齢層で使用され、08/09年のA/H1N1では07/08年のA/H1N1や08/09年のA/H3N2よりもオセルタミビルの有効性が低下していたが（特に小児）、全く無効というわけではなかった。ただ本耐性ウイルスに対するオセルタミビルの有効性には複雑な要因が絡んでいる可能性があり、今後さらなる検討が望まれる。なおこの耐性A/H1N1でもザナミビルの有効性は高かった。

### A. 研究目的

各施設における抗イ薬の使用状況を把握するとともに、抗イ薬投与後の解熱時間等の治療効果、および各施設から提出されたウイルス培養結果などをインターネット上でリアルタイムに表示することで、オセルタミビル耐性ウイルスにおける各薬剤の治療効果を速やかに把握し、対応することを目的とした。

### B. 研究方法

日本臨床内科医会のインフルエンザ

研究用インターネットデータベース（岐阜市医師会館のサーバールームに設置）を利用し、全国29都道府県50施設（図1）から、受診したインフルエンザ患者の背景や発症日時、抗イ薬の種類、初回内服日時、解熱日時などを入力し、サーバー内で解熱時間（初回内服～解熱）や発熱時間（発症～解熱）などを自動計算した（図2）。また各施設から培養検体を福岡原土井病院に送付し亜型の決定や一部でH274Y変異の有無を検査した。これらの培養結果も原土井病院からインターネットに結果入力することで亜型別の解

熱時間等がインターネット集計に反映され、速やかに抗インフルエンザ薬の有効性を研究参加医師が把握できるようにした（図3）。

#### （倫理面への配慮）

研究登録患者には原則として口頭で研究目的を説明し了解を得た。なおインターネットサーバーへは患者氏名等の個人情報登録しなかった。一般に閲覧できる情報は集計結果だけとし、個別データへのアクセスには、管理者と参加医師が別々に設定した二重のIDとパスワードの入力を必要とした。

### C. 研究結果

#### 1. 迅速診断結果と抗イ薬の使用状況

2008/2009年シーズンのデータとして3月29日時点でインターネット登録されたのは1379例で、迅速診断ではA型943例、B型376例、陰性60例であった。このうち発症48時間以内に医療機関で治療を受け、かつデータ記載漏れ等がなくデータ解析の対象となったのは973例（A型716例、B型257例）であった。この973例中、348例でオセルタミビル、388例でザナミビルが使用され、両抗イ薬の使用割合はオセルタミビルが47.3%、ザナミビルが52.7%であった。この両抗イ薬の使用割合を年齢層別にみると図4の通りであり、5～9歳と20～64歳ではオセルタミビルとザナミビルの比率がほぼ拮抗していた。それに対してザナミビル適用年齢から外れる4歳以下ではオセルタミビルが98%、オセルタミビルの使用がハイリスク者を除いて原則禁止となっている10代ではザナミビルが94%と圧倒的多数を占め、両薬剤の適用年齢が適正に守られていることが分かった。また65歳以上の高齢者ではオセルタミビルが89%と多数を占め、高齢者ではザナミビル使用が困難である可能性も示唆された。

#### 2. A（亜）型における抗イ薬の有効性

迅速診断A型での解熱時間はオセルタミビル40.2±25.9時間、ザナミビル32.0

±20.9時間でオセルタミビルの方が7.8時間長かった。また発熱時間はオセルタミビル57.0±28.0時間、ザナミビル48.3±22.2時間であった。

2008/2009年シーズンのA/H1N1亜型とA/H3N2亜型および2007/2008年のA/H1N1亜型を比較した亜型別の解熱時間、発熱時間の結果は次のようであった。オセルタミビル投与後の平均解熱時間は08/09年のA/H1N1（77例）は49.1±30.2時間で07/08年のA/H1N1（41例）の32.0±18.9時間や08/09年のA/H3N2（31例）の33.7±20.1時間よりも有意（各々 $p<0.001$ と $p<0.01$ ）に長く、同じA/H1N1でも08/09年のザナミビルの27.5±18.5時間よりも有意に長かった（ $p<0.001$ ）。

発熱時間も同様の傾向がみられたが、08/09年のA/H1N1のオセルタミビル投与例の平均66.6時間は、03/04および04/05年の同非投与例82.4±36.0時間よりは有意に短く（ $p<0.05$ ）、オセルタミビル投与は抗イ薬非投与よりは発熱時間の短縮に効果がある可能性が示唆された。

また投薬48時間超の解熱遷延率等で検討すると、08/09年のオセルタミビルは37.7%と同年のザナミビル（12.6%）、および07/08年のオセルタミビル（14.6%）よりも有意に発熱の遷延患者が多かった（図5）。この解熱遷延率を15歳以下の小児と16歳以上の成人で比較すると成人では07/08年と08/09年の間で有意差がないのに対して小児では07/08年（10%）よりも08/09年（39.5%）の方が有意に高く、成人よりも小児で有効性の低下がより顕著である可能性が示唆された（図6）。

なお本耐性ウイルスに対するオセルタミビルやザナミビル投与による特別な副作用等はみられなかった。

### D. 考察

文献的にA/H1N1のH274Y変異ウイルスでは*in vitro*でオセルタミビルのノイラミニダーゼ阻害効果を1/265あるいは1/400に減弱すると報告されているが、一方で同薬投与後の血中濃度はIC<sub>50</sub>の500

～1500倍程度と報告されており、本耐性ウイルスにおいてもある程度の効果がある可能性が示唆された。しかし症例を個別に検討すると、同じ H274Y 変異があってもタミフルの効果が大幅に減弱している症例とあまり減弱していない症例が存在するようであり、今後これらの有効性の差異の原因がどこにあるのか、等を詳細に検討する必要があると考えられた。

オセルタミビル耐性 A/H1N1 においてもザナミビルは有効性が従来通り保たれていることが示唆されたが、ザナミビルの適用年齢は5歳以上であり、また高齢者では吸入困難例も少なくない。一方で、本耐性ウイルスではアマンタジンが有効との報告も多い。通常の患者においては本耐性ウイルスの予後は悪くないものの、免疫不全例やハイリスク患者における死亡が世界で2例報告されている。また現在の迅速診断キットでは A/H1N1 と A/H3N2 を鑑別できない。このため今後、本耐性ウイルスに対する治療指針を如何にすべきかについて引き続き検討する必要があると考えられた。

#### E. 結論

オセルタミビル耐性ウイルスではザナミビルの投与が望ましいが、ハイリスク

例を除き、特に成人においては従来通りオセルタミビル投与を行ってもある程度の効果が期待でき、大きな問題はないと考えられる。しかし吸入が困難なハイリスク例や5歳未満の小児のようにザナミビルが使用できない場合にどのような治療が望ましいか、などの点は未解決と考えられ、今後の研究継続が必要と結論された。なお本システムはインターネットを利用することで迅速に抗イ薬の有効性を把握し、耐性ウイルス等に対する薬剤選択に有効な情報を提供することが確認された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

・抗インフルエンザ薬治療の現状と問題点、耐性ウイルスと10歳代への対応等（仮題）、インフルエンザ誌 2009年10月号（予定）

##### 2. 学会発表

・抗インフルエンザ薬のウイルス亜型別、年次別の有効性、第106回日本内科学会総会（2009年4月10日東京）

協力：柏木征三郎（国立病院九州医療センター名誉院長）、岩城紀男（日本臨床内科医会常任理事）