

200905001A

平成 21 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)

秋以降の新型インフルエンザ流行における
医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の
効果に関する研究

総括・研究分担報告書

平成 22 年 3 月

研究代表者 工藤 宏一郎

目 次

I. 総括研究報告書

秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の
効果に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1

工藤 宏一郎

II. 研究分担報告

1. 新型インフルエンザ重症例の検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・4

泉 信有・工藤 宏一郎

2. 新型インフルエンザH1N1pdmに関するウイルス型、薬剤耐性、薬効評価、臨床症
状に関する調査研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10

齋藤 玲子

3. 新型インフルエンザ流行時における抗インフルエンザウイルス薬の臨床効果の検
討・・19

河合 直樹

4. 新型インフルエンザに係る標準診療ガイドラインの作成と普及医療体制検討・23

川名 明彦

5. 新型インフルエンザに係る医療体制の検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25

北 徹

6. 医療品等の必要量及び流通状況の把握・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・35

栄田 敏之

III. 研究成果の刊行に関する一覧・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・43

IV. 研究成果の刊行物・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・45

秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の効果に関する研究

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>

2009年4月末、WHOからメキシコでの新型インフルエンザ（パンデミック H1N1 2009）の発生宣言があり、その感染は瞬く間に拡大した。我が国においても、空港での検疫、そして神戸における発生を受け、いわば封じ込め作戦がとられた。幸い8月末までの我が国の死亡者は少なく、感染症の重篤性については、発生当初危惧された程ではないと判明した。しかし、国際的な感染拡大と死亡者の増加に伴い、我が国でも秋以降の感染拡大や重症者の発生増大が危惧されるところであった。そこで、そうした事態に備えるべく、分担テーマのもとで、本研究班が急遽立ち上げられた。本研究は、新型インフルエンザの発生進行と、同時にとられた対応を分析し、後ろ向き研究と実態調査的研究と、我が国の医療体制や重症化の病態などを調査・分析や、とられた対策の検証などを実施し、我が国の将来の対応に資するためのものである。

分担研究者

泉 信有
国立国際医療センター
国際疾病センター特別疾病征圧班医長
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
公衆衛生学分野 講師
河合 直樹
日本臨床内科医会 理事
川名 明彦
防衛医科大学校 第2内科
(感染症・呼吸器) 教授
北 徹
神戸市立医療センター中央市民病院 院長
栄田 敏之
京都大学大学院薬学研究科
統合薬学フロンティア教育センター 教授

が国で採取されたウイルスの抗ウイルス薬の感染感受性テスト、臨床効果の判定、医療資材の医療機関への必要量と流通状況実態調査となっている。

1. 総括 (工藤 宏一郎)
2. 新型インフルエンザ重症例の検討 (泉 信有)
3. 新型インフルエンザ流行時におけるインフルエンザ患者の臨床像と薬剤耐性ウイルス解析 (斎藤 玲子)
4. 新型インフルエンザ流行時における抗インフルエンザウイルス薬の臨床効果の検討 (河合 直樹)
5. 新型インフルエンザ診療に係る標準診療ガイドラインの作成と普及医療体制検討 (川名 明彦)
6. 新型インフルエンザに係る医療体制の検討 (北 徹)
7. 医薬品等の必要量及び流通状況の把握 (栄田 敏之)

A. 研究目的

新型インフルエンザ（パンデミック H1N1 2009）は我が国において、秋以降に流行をおこすことが懸念されている。秋以降の流行において、

1. 重症患者に関する臨床情報を収集し、医療機関での治療を支援する。
2. 抗インフルエンザ薬の効果、薬剤耐性ウイルス分離率等を把握する。
3. これまでのパンデミック H1N1 2009に関する医療体制、薬剤流通等を検討し、秋以降に予想される流行に備える。

を目的とする。

B. 研究方法

本研究の目的に沿うべく、以下のテーマで分担した。それぞれの方法は、発生現地調査や、日本での発生進行した症例の集積、また、5～6月にとられた神戸での医療体制の実態とその総括、我

C. 研究結果

1. 新型インフルエンザ重症例の検討(工藤・泉)

特に発生初期に重症例が多数見られたメキシコの医療機関(INER/National Institute of Respiratory Diseases, Mexico city)などを視察し、症例を検討した。パンデミック H1N1 2009の重症例の大多数は慢性基礎疾患を有しており、さらに治療開始が遅いなどの傾向が認められ、重症化更には死亡につながるものが強く推測された。更にその背景を考察すると、医学的要因と

社会的要因が影響していることを伺われた。今後、医学的側面からの更なる病態把握の為、INERとの共同臨床研究を実施することで合意し、その体制整備を行った。

2. 新型インフルエンザ流行時におけるインフルエンザ患者の臨床像と薬剤耐性ウイルス解析（斎藤）

H20年度厚労科研特別研究事業「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」での枠組みを利用し、2009-2010年シーズンに流行したH1N1pdmのウイルス型、薬剤耐性、薬効評価、臨床症状について検討した。2009年9月以降の6県13医療機関で587件のH1N1pdmを採取・解析、全てニューヨーク系Cluster 2に属し、季節性インフルエンザは検出されなかった。H1N1pdm感染小児にオセルタミビル、ザナミビルを投与、約9割の患者に著効を示した。季節性インフルエンザと比較しても明らかに薬剤投与時の解熱が早かった。

3. 新型インフルエンザ流行時における抗インフルエンザウイルス薬の臨床効果の検討（河合）

H20年度厚労科研特別研究事業「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」での枠組みを利用し、全国50か所の協力医療機関からインターネットを利用し、H1N1pdm感染症を含めた過去3シーズンのA(H1N1)感染症で症状や抗インフルエンザ薬の有効性を比較した。解熱時間の検討では、ザナミビルの有効性は過去3シーズンほぼ不変であり、オセルタミビルの有効性では新型では耐性化のみられた08/09年ソ連型よりも高く、07/08年ソ連型とは同等以上と考えられた。新型では両抗インフルエンザ薬投与後のウイルス残存率が特に15歳以下で高かった。

4. 新型インフルエンザ診療に係る標準診療ガイドラインの作成と普及医療体制検討（川名）

わが国におけるパンデミック H1N1 2009の臨床像を調査し、結果と内外の知見をもって適切な診療方針を提案し、診療の標準化とガイドライン作成を企図した。厚生労働省に届けられた症例のうち、6例のパンデミック H1N1 2009感染例をまとめて症例集を作成、厚生労働省のホームページにおいて公開した。診療に関するガイドラインを作成し、厚生労働省ホームページにおいて公開し

た。

5. 新型インフルエンザに係る医療体制の検討（北）

パンデミック H1N1 2009の国内発生時の医療体制について、神戸における国内感染例が判明した平成21年5月16日以降の発熱外来相談センター相談件数・相談内容（神戸市保健所データベースから）、発熱外来受診者数の経時的推移、受診経路、発熱外来受診者のPCR検査陽性率などから検討した。その結果、当初一日70-80件の相談を3回線に対応していた相談が、16日588件、17日1875件、18日2809件、19日2678件を15回線での対応に増大し、3交代で一日100人以上を投入した。受診者数については、16日（土）70件、21日には446件に達したがその後は感染者数の減少に伴い受診者数は減少した。受診経路では、ルール通り発熱相談センターを経由してきた者は2/3であった。発熱外来受診者（593名）のうちPCR検査での診断では、H1N1pdm 6%、季節性インフルエンザA 7.4%、季節性インフルエンザB 0.4%、インフルエンザでないとして診断された例は86.1%であった。

6. 医薬品等の必要量及び流通状況の把握（栄田）

パンデミック H1N1 2009国内発生時における抗インフルエンザ薬、医療資材等の流通状況において、全国の235の感染症指定医療機関を対象に、アンケート調査を実施した。130施設（55.3%）より回答を得、抗インフルエンザ薬については、通常時より過剰に使用した医療機関の割合は全体の20-30%、在庫量で不足した施設、納品遅延等が認められた施設の割合はともに10%で、「診療に影響があった」と回答した施設はなかった。一方、インフルエンザ迅速診断キット、手指消毒薬、マスクについての、不足、納品遅延は深刻であった。

D. 考察

本研究は目的に沿った結果を出し得たと思われる。つまり、H1N1pdmの病原性はあまり強くなく、しかし感染力の強い同一のウイルスが世界中に伝搬したにも関わらず、国、あるいは広域地域によって、人的被害（端的には死亡率）が著しく異なったことは、先ず社会的、医学的インフラの如何が、死亡率に影響する何よりの大きな因子であることが推定された。特に我が国での死亡率は他国に比べ極めて低い。この理由は、

柴田の分担研究でも明らかのように、抗ウイルス薬の備蓄が我が国においては、比較的十分であったことが判明しており、このことから患者が感染・発症し、医療機関に受診した場合、早期に抗ウイルス薬が投与されたことが強く推定される。そして、今回のウイルス遺伝子や薬剤耐性のモニターの研究（斎藤、河合）からは、抗ウイルス薬が極めて有効であることが実証されている。そしてウイルス耐性のモニターの重要性も改めて認識された。また、国内での発生が確認された神戸での医療は極めて困難な状況に直面したにも関わらず、その困難を乗り越え、その地域での封じ込めに尽力したと言える（北）。また、国内外の重症・死亡例の臨床的検討からは、抗ウイルス薬や抗炎症療法の早期投与が、重症化・死亡防止の重要な戦略であることが強く示唆される。つまり、我が国のパンデミック H1N1 2009の人的被害が国際的にみて低かったことは、我が国の社会的インフラ・医療インフラの水準の高さ、国民の意識の高さが反映された結果であったと強く推論される。

一方問題がなかったわけではない。神戸での地域医療が崩壊寸前であったこと、我が国でも少数といえども死亡例の存在したこと等、各分担研究報告から詳述されているように、日常から準備しておかなければならない重要な課題が提起される。例えば、この様なパンデミック 時の地域医療を財政的支援を含めて如何に確立するか、あるいは臨床的に重症インフルエンザに対する確固とした治療法の確立など、早急に検討・整備し、準備にとりかかる必要性が高い課題が多いと思われる。

E. 結論

パンデミック H1N1 2009は、一時終息してきたかと思われる。しかしながら、アジア諸国を中心として未だ患者発生している高病原性H5N1鳥インフルエンザ由来の、新型の強毒性ウイルスによるパンデミックはいつ起きても良い状態である。今回の教訓を生かし、我が国の体制整備は急務であると考え、個々の具体的な課題から提起されている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 工藤宏一郎, 泉信有. New Horizon for Mexico and Japan Collaboration against Pandemic Influenza—新型インフルエンザ重症例の検討. 平成21年9月

- 2) 工藤宏一郎, 間辺利江, 叶谷文秀, Vera M, 山本健二. 新興呼吸器感染症の社会的背景. 新興・再興感染症海外研究拠点形成プログラム. 平成21年9月

2. 学会発表

- 1) Kudo K. Pandemic (H1N1) 2009 and H5N1 Avian Influenza. 113th Annual Meeting of the Japan Pediatric Society. Morioka, Iwate, Japan. April 2010
- 2) 工藤宏一郎. 新型インフルエンザ - 病態について - 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2010 年 5 月
- 3) Kudo K. Pandemic Influenza –Medical Prospective. Association Mexico Japonesa, A.C. Mexico city, Mexico. October 2009

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

References

- 1) Chowell G, Bertozzi MS., Colchero MA., Lopes-Gatell H., Alpuche-Aranda C., Hernandez M., Miller MA. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N. Eng. J. Med* 2009;361.
- 2) 国立国際医療センターDCC/ICC. 新型インフルエンザ（豚由来H1N1）病原性と今後の推移について—臨床的対応の検討—. 2009年5月25日 [online]. Available at http://www.dcc.go.jp/emergency_information/short_communication.html
- 3) Yoshikura H. Jpn. Tow Parameters characterizing 2009 H1N1 Swine Influenza Epidemic in Different Countries/Regions of the World. *J. Infect. Dis.* 62s, 2009
- 4) 厚生労働省. 日本におけるインフルエンザ A (H1N1) の死亡者の年齢別内訳/死亡例まとめ. [online] Available at <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/index.html>
- 5) Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, Dong L, DeVos JR, Gargiullo PM, Brammer TL, Cox NJ, Tumpey TM, Katz JM. Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. *N. Eng. J. Med.* 2009;361:1945-52
- 6) SALUDE. Situación actual de la epidemia. available at http://portal.salud.gov.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_260410.pdf

新型インフルエンザ重症例の検討

研究分担者 泉 信有 国立国際医療研究センター 国際疾病センター医長
研究分担者 工藤 宏一郎 同 国際疾病センター長
研究協力者 高崎 仁 同 国際疾病センター医師

<研究要旨>

メキシコでは新型インフルエンザ（A/H1N1pdm）発生当時、同感染症の重症例・死亡例が多発した。これらの症例の臨床像を多面的に解析した結果、重症化因子として、医学的因子、社会経済的因子の両者が密接に関係することが判明した。重症化因子の詳細な特定のためには、さらに分子生物学的手法、疫学的解析による検討が必要と思われる。

A. 研究目的

新型インフルエンザ（A/H1N1pdm）の重症例の臨床像を多面的に解析し、さらに症例の社会背景を知ること、重症例の発生の防止、治療方法の開発に繋げる。

B. 研究方法

重症例が多数みられたメキシコの下記医療機関を視察し、重症例の詳細な臨床情報、病理像、さらに疫学情報の検討を行った。得られた知見を新型インフルエンザに関する医療関係者向けのホームページなどにより提供した。

訪問医療機関：

- 在メキシコ日本国大使館（メキシコ, D.F.）
- 国立呼吸器疾患病院（メキシコ, D.F.）
- キンタナロー州立カンクン総合病院（カンクン）
- シミラレス（メキシコ, D.F.、プラヤ・デル・カルメン）
- チェーン調剤薬局（メキシコ, D.F.、プラヤ・デル・カルメン）
- 私立スペイン病院・ホスピテン（カンクン）
- マヤ族民間療法施設（プエルト・モレロス）

（倫理面への配慮）

研究成果の公表については、個人を特定可能な情報は一切公表せず、プライバシーの保護に努める。

C. 研究結果

在メキシコ日本国大使館をはじめ、メキシコの各医療機関（国立センターから民間療法施設まで）を訪問し、メキシコにおけるA/H1N1pdmの状況を調査した。メキシコ国において多数の重症例・死亡例が発生した。これらの臨床情報（カルテ、画像データ）や医師たちとの討議から、これら新型インフルエンザ患者が重症

化する因子として、①医学的因子、②社会経済的因子の両者が密接に関係することを確証した。

①医学的因子

1. 重症化の危険因子として、糖尿病、高血圧、肥満、妊産婦が挙げられた。一方、メキシコで生じたアウトブレイク初期には、気管支喘息を含めた慢性気道疾患は、重症化因子としての位置づけは軽度だった。また同国の特徴として、重症化患者のなかにコカイン使用者が含まれていた。

2. メキシコでのA/H1N1pdmアウトブレイク初期に国立呼吸器疾患センター（Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias: INER）の集中治療室に入院し、死亡転機をとった患者の一覧を（図1）に示す。いずれも合併症（重症化因子）を有する患者であったが、1) 40歳前後の中年層成人層が多いこと、2) 発症から治療（タミフル投与）開始までの時間が長い（治療開始が遅い）ことが、本邦と比して特筆すべき特徴であった。一部で二次性細菌感染を合併していた。また、ほぼ全例でコルチコステロイド剤が投与されていた。重症例のうち2例を提示する（資料1, 2）。

3. A/H1N1pdmの重症・重篤・死亡例とベトナムでの鳥インフルエンザA/H5N1ヒト感染例（重症・死亡）の臨床像・病理・病態が極めて類似していた。すなわち、発熱あるいは咳嗽といったインフルエンザ様症状で発症するが、その後急激に悪化する。しかし、重度の呼吸苦など重篤な症状を呈するまでは、患者は医療機関を受診しないため、結果、治療開始が遅れることにより重症化する。剖検例の肺組織を検討すると、A/H1N1pdm感染死亡例はA/H5N1感染死亡例と同様に、ウイルス感染に伴うびまん性肺胞障害（Diffuse Alveolar Damage: DAD）を呈していた（図2, 3/添付資料2）。重症例

の発生率には両者間に差異があるものの、その病態生理は類似しており、重症例に対しては同一の治療戦略を適用してよいと考えられた。

②社会経済的因子

メキシコでは社会的あるいは経済的な背景の差異により、国民各個の生活圏、生活様式、情報量、行動様式が大きく異なる。同国では国民健康保険を持たない者が47%に達することに加え、医療制度にアクセスしない者が12%も存在する(図5)。貧困層や極貧層の人々は、インフルエンザ様症状が出現しても病院受診という行動をとらず、早期治療の機会を逸して、重症化に至っていた(添付資料1,3)。さらにこれらの貧困層の生活様式が、①で述べた重症化の背景危険因子となる各慢性疾患を惹起する傾向があることも指摘された。

D. 考察

重症化の危険因子として挙げられている疾患・病態は、いずれもが肺脈管系(特に肺静脈系)のうっ血、あるいは恒常的な肺血管内皮障害を惹起する病態と考えられる。このような病態が背景にあると、ウイルス感染で肺局所に生じたDADにより血管内皮細胞が傷害される際、肺胞腔内への滲出がさらに増強されると考えられ、これが急激な呼吸不全(ARDS)を引き起こすことで重症化の機序病態となり得ると考える。さらに糖尿病、妊産婦は免疫変調状態であることが知られており、気道・肺胞領域におけるウイルス増殖が通常よりも速く強いことが想定され、これも重症化に関連していると思われる。

これら重症化因子を有している患者がA/H1N1pdmに罹患しても、タミフルを用いた抗ウイルス治療が早期に導入されなかったことが、さらにメキシコにおいて重症例多発を惹起した原因のひとつと考えられた。治療が遅れる大きな原因として、患者の医療機関へのアクセスの悪さが挙げられ、これには社会情勢・経済情勢・医療事情が色濃く影響していた。インフルエンザという感染症の重症化は、ウイルス自体の感染性・病原性、あるいは宿主の免疫状態といった医学的因子のみならず、社会経済的因子も併せることによって規定されることが判明した。

また、重症A/H1N1pdm肺炎への治療として、メキシコにてステロイド薬が使用されていたことが興味深い。重症インフルエンザ肺炎に対する同薬の有用性は確立されておらず、世界保健機構(WHO)は低用量のステロイド薬(補充療法)を推奨している。一方、本邦では、A/H1N1pdm性肺炎に対して高用量ステロイド薬を併用した抗炎症療法の有用性が認識されつつある。IN

ERにおける死亡例全例に対し、中等量～高用量のステロイド薬が投与されていたが、これは投与開始が著明に遅いためであって、同薬の有用性を否定するものではない。今後、重症例の治療法として、抗ウイルス薬への非低用量ステロイド薬の併用の有用性について更なる検討が必要である。また、A/H1N1pdmの重症例の一部には、小児を中心に基礎疾患を持たない健康人も含まれていた。このような症例群における重症化機序とその予防・治療法の確立が今後の重要課題である。

E. 結論

A/H1N1pdmの重症例は基礎慢性疾患を有していた。さらに治療開始が遅い傾向が認められた。この原因として、社会経済的側面(医療インフラ・社会格差・経済事情など)が強く影響していた。重症化・死亡を防止するには早期診断と早期治療が重要であることが判明した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 工藤宏一郎, 泉信有. New Horizon for Mexico and Japan Collaboration against Pandemic Influenza - 新型インフルエンザ重症例の検討. 平成21年9月
- 2) 工藤宏一郎, 間辺利江, 叶谷文秀, Vera M, 山本健二. 新興呼吸器感染症の社会的背景. 新興・再興感染症海外研究拠点形成プログラム, 平成21年9月

2. 学会発表

- 1) Kudo K. Pandemic (H1N1) 2009 and H5N1 Avian Influenza. 11th Annual Meeting of the Japan Pediatric Society, Morioka, Iwate, Japan. April 2010
- 2) 工藤宏一郎. 新型インフルエンザ - 病態について - . 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2010年5月
- 7) Kudo K. Pandemic Influenza - Medical Prospective. Association Mexico Japonesa, A.C. Mexico city, Mexico. October 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

[図 1]

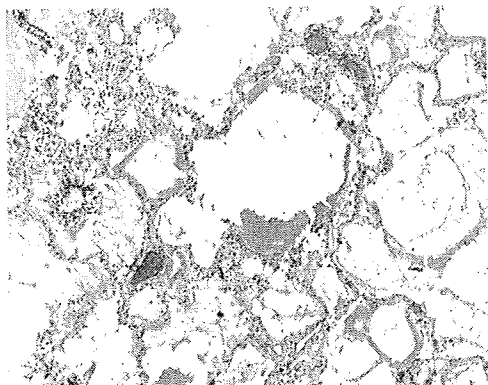
メキシコ国立呼吸器疾患センターにおける死亡例の検討

No.	年 齢	性	基礎疾患	予 防 接 種 歴	発 症 → 受 診 まで (日)	発 症 → 治 療 開 始 (日)	発 症 → 死 亡 (日)	オザルビム 150mg	ステロイド (mPSL)	細菌 感 染 合 併	気 管 内 挿 管・人 工 呼 吸 器 管 理	そ の 他
1	38	男	7Lコ-ル依存	あり	15	15	16	(+)	(-)	不詳	(+)	
2	43	女	糖 尿 病 高 度 の 肥 満	なし	9	10	29	(+)	60mg	P. aeruginosa	(+)	持 続 腹 膜 透 析
3	47	男	7Lコ-ル依 存 コカイン中 毒 有 機 溶 剤 中 毒	あり	15	15	17	(+)	(-)	不詳	(+)	
4	43	女	7Lコ-ル依 存	なし	4	10	13	(+)	1g X 3 days 60mg	(-)	(+)	
5	81	男	COPD 糖 尿 病 慢 性 心 不 全 肥 満	なし	8	9	10	(-)	(-)	S. pyogenes	(+)	
6	37	男	肥 満	なし	4	4	9	倍 量 (300mg)	80 mg	(-)	(+)	
7	33	女	Wegener 肉 芽 腫 症	なし	1	4	13	倍 量 (300mg)	80 mg	P. aeruginosa	(+)	

[図2]

A/H1N1pdm肺炎の剖検肺所見

びまん性肺泡障害Diffuse Alveolar Damage (DAD):



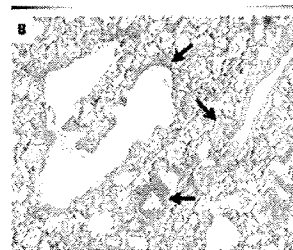
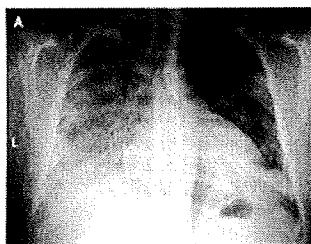
- 肺泡隔壁のびまん性の浮腫
- 肺泡腔内に硝子膜 (Hyaline membrane) の形成
- 好中球を主体とした炎症性細胞の浸潤

[図3]

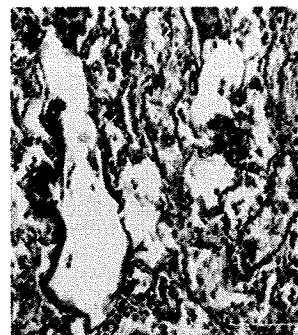
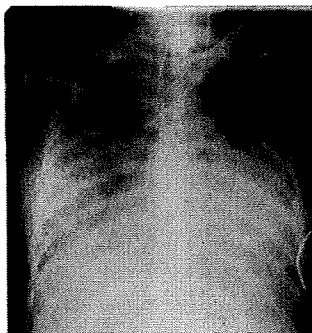
A/H1N1pdm肺炎とA/H5N1肺炎の剖検肺所見の類似性

臨床像及び病態（病理）がほぼ同様

新型インフルエンザ
(A/H1N1pdm)
メキシコ
重症肺炎例



鳥インフルエンザ
(A/H5N1)
ベトナム



資料1

<症例1>

38歳男性，警備員。

既往歴：アルコール依存症，高脂血症。

生活習慣：喫煙：職場での受動喫煙（9時間/日×3年）

飲酒：毎日飲酒（週1回は酩酊）

現病歴：

2008年 12月 通常型インフルエンザワクチン接種。副反応なし。

2009年

4/11 発熱，筋肉痛，関節痛，倦怠感を認め，救急受診。NSAIDsを処方されたが改善なし。

4/19 発熱，背部痛，結膜充血で再度受診。腸チフスの（臨床）診断で，再度抗生剤（CPFX：シプロフロキサシン）を投与されたが改善せず。

4/23 咳，膿性痰が出現。

4/26 呼吸困難感出現。救急外来を受診し，緊急入院。

・入院時：（2009/04/26）

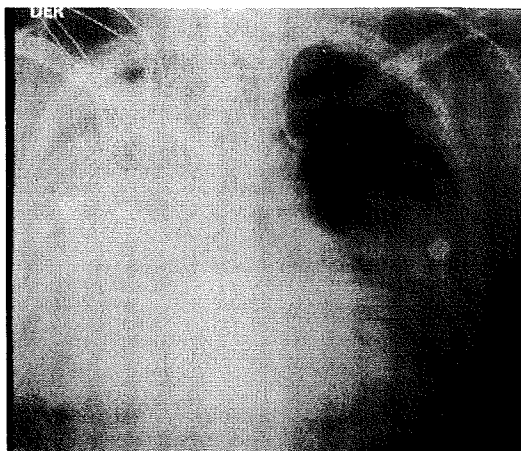
体温38.3℃，血圧60/42，脈拍130/分，呼吸回数40/分，酸素飽和度70%，動脈血液ガス分析（BGA）：pH 7.32，PaO₂ 34Torr，PaCO₂ 37Torr，HCO₃ 19.1mmol/L，P/F ratio 161.9。

・14:30 NIPPV（IPAP圧14cmH₂O，EPAP圧9 cmH₂O）と抗生剤（セフトリアキソン）開始。BGA：pH 7.31，PaO₂ 80Torr，PaCO₂ 41Torr，SaO₂ 96%。

・15:25 BGA：pH 7.28，PaO₂ 53Torr，PaCO₂ 30Torr，HCO₃ 14，SaO₂ 82%。

・20:00 気管挿管（従量換気，最高気道内圧45cmH₂O，FiO₂ 1.0，PEEP 10-18 cmH₂O，一回換気量500mL）

ショック状態から脱せず、翌朝死亡。4月末までにCanadian National Microbiology Laboratoryにより新型インフルエンザ（A/H1N1pdm）と判明（検体についての詳細不明）。



入院時胸部単純写真



剖検肺マクロ像：肺全体の腫脹と出血

資料 2

< 症例 2 >

37歳男性.

既往歴：13歳：虫垂炎（Ope後），ペニシリン・アレルギー（+）.

合併症：肥満，高血圧.

現病歴：9/22 筋肉痛と関節痛で発症.

9/24 発熱39℃.

近医を受診するも，呼吸器症状がなく経過観察とされる.

9/26 39℃の発熱が持続. 喀血と呼吸苦が出現したため受診.

救急外来受診時（2009/09/26）：

BW 137kg, BT 39.0℃, HR 115/min, RR 40/min, SpO₂ 76%（室内気）

意識清明、チアノーゼ（+），皮膚・粘膜脱水（+）

肺音：呼吸音減弱. 両側肺よりcoarse cracklesを僅かに聴取する. 腹部所見に異常なし.

BGA：pH 7.48, PaO₂ 44.5Torr, PaCO₂ 31.9Torr, HCO₃ 36mmol/L, P/F ratio 211.9.

WBC 6,400/μL, Hb 14.9g/dL, Plt 15.3 x 10⁴/μL, APACHEスコア11.

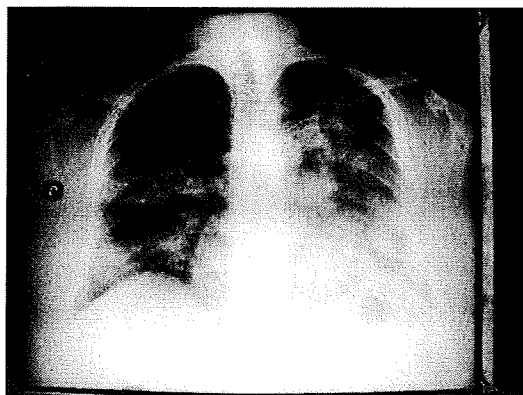
気管挿管（従厚換気，最高気道内圧14cmH₂O, PEEP 19 cmH₂O, RR 14/min., FiO₂ 1.0）

治療：タミフル300mg/日（2倍量），抗生剤（CFTR 2g, VCM 2g, CAM 1g/day iv），

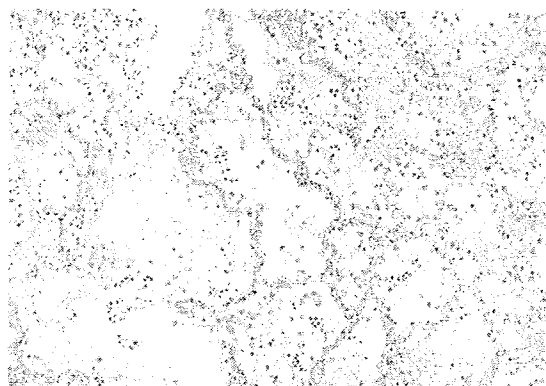
プレドニゾン 80mg/day iv.

気道分泌物のRT-PCRでA/H1N1pdm陽性.

入院後5日目に呼吸不全で死亡.



入院時胸部単純写真



剖検肺組織像：
肺胞腔内浮腫（肺水腫様所見）

新型インフルエンザH1N1pdmに関するウイルス型、薬剤耐性、薬効評価、 臨床症状に関する調査研究

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公衆衛生分野

研究協力者 鈴木 宏、鈴木 康司、タチアナ・バラノビッチ

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学公衆衛生分野

臨床サーベイランス協力医（一覧参照）*

<研究要旨>

2009-10年シーズンに日本各地で流行した新型インフルエンザH1N1pdmのウイルス型、薬剤耐性、薬効評価、臨床症状について検討した。

2009年9月以降6県13医療機関で、587件のH1N1pdmが採取され、オセルタミビル、ザナミビルに感受性であり、HA遺伝子解析上、全てニューヨーク系のCluster 2に属した。季節性インフルエンザは検出されなかった。

H1N1pdm感染小児にオセルタミビル(170名)、ザナミビル(106名)を投与したところ、約9割の患者が36時間以内に解熱（ $<37.5^{\circ}\text{C}$ ）し著効を示した。季節性インフルエンザH1N1と比較しても明らかに薬剤投与時の解熱が早かった。

H1N1pdm感染者（内科）148名の初診時血中酸素濃度は平均値97.1%と低下していた。息苦しさを訴えない患者の約半数は血中酸素濃度が97%以下と低下しており、H1N1pdm感染では軽度SpO₂低下の症状が現れにくい可能性が示唆された。

A. 研究目的

2009年、メキシコに端を発し、新型インフルエンザH1N1pdmが、世界大流行（パンデミック）を引き起こした。日本では夏以降に地域流行が起き、新型の重症化や耐性変異などが懸念された。我々は、2009-10年に日本の臨床医と協力して、独自のネットワークを構築し、臨床情報及び臨床検体の調査を行い以下の項目について解析を行った。

1. 新型インフルエンザの流行状況の調査
 - ・ 新型と季節性インフルエンザの流行
 - ・ 薬剤耐性インフルエンザ頻度
2. 新型インフルエンザの遺伝子解析
 - ・ ヘマグルチニン（HA）遺伝子の解析
3. 新型インフルエンザの臨床像と治療効果検討
 - ・ 小児患者における抗インフルエンザ剤による解熱効果
 - ・ 成人患者の血中酸素飽和度（サチュレーション, SpO₂）

B. 研究方法

2009年9月—2010年3月に、新潟、福島、群馬、京都、兵庫、長崎6県の13医療機関（内科・小児科）へ、インフルエンザ様疾患で受診した患者に対し、迅速診断キットを用いてインフルエンザのスクリーニングを行った。十分な説明を行った後、患者の鼻腔ぬぐい・鼻腔吸引液・咽頭ぬぐい液を採取し、性、年齢、基礎疾患、受診日、咳や熱などの各症状の発症日、パルスオキシメーター測定による受診時の血中酸素濃度（SpO₂）、処方薬などの臨床情報について記録した。患者に、1週間の熱経過表（小児科）または経過記録はがき（内科）の記載を依頼し、その後に回収した。

臨床検体は、新潟大学公衆衛生分野にて、PCR検査とウイルス培養を用いてインフルエンザを確認した。PCR検査は、新型インフルエンザと季節性インフルエンザを、それぞれリアルタイムPCR

とコンベンショナルPCRを併用して診断した。ウイルス培養はMDCK細胞を用い、HAI法とPCRを併用して型別の確認を行った。培養株から、ヘマグルチニン (HA) 遺伝子のシーケンスを行い、世界各国で採取された株との相違を見るため系統樹解析 (N-J法) を行った。遺伝子のクラスター分類は、Fereidouniら (Eurosurveillance, 14(46):pii=19409, 2009) の分類に従った。

ノイラミニダーゼ阻害剤の薬剤耐性インフルエンザは、我々が開発したリアルタイムPCRのサイクリングプローブ法を用いてNA蛋白275位の変異を検出し、さらに培養株からNA阻害試験にてオセルタミビルとザナミビルに対するIC50を測定し、耐性を判定した。

臨床的な薬効評価については、15才以下の小児で解析した。初診時の発熱が38度以上の小児が、受診後から37.5℃以下に解熱した時間を12時間毎に集計し、 Kaplan-Meier法にて生命表分析を行った。有意差検定はLog Rank検定を用いた。治療群は、オセルタミビル、ザナミビル、無治療群の3群にわけ、新型インフルエンザと、オセルタミビル耐性季節性インフルエンザH1N1(2008-09年)、オセルタミビル感受性季節性インフルエンザH1N1(2007-08年)の各群の熱経過と比較した。Randomized control studyではなく、患者の希望により投薬を決定した。

内科を受診した新型インフルエンザ患者 (当教室でPCR陽性) の血中酸素飽和度 (サチュレーション, SpO2) と「息苦しさ」の症状比較を行い、受診後の経過について検討した。

(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。

C. 研究結果

2009年9月～2010年3月に、合計714件のインフルエンザ様疾患患者から臨床検体を採取し、うち、

587件 (82.2%) が新型インフルエンザH1N1pdm陽性であった (表1)。その他の季節性インフルエンザは検出されなかった。サイクリングプローブ法を用いたオセルタミビル耐性株検査ではNA蛋白275位に変異をもつH1N1pdmは検出されなかった。オセルタミビル、ザナミビルに対する薬剤感受性をNA阻害試験にて100株検査したところ、オセルタミビルに対するIC50は平均2.28nMで、ザナミビルには1.08 nMであり、両薬剤に感受性であった (図1)。なお、うち2件についてはオセルタミビルに対するIC50が10nM前後と上昇し、未知のNA蛋白のアミノ酸変異による感受性低下が疑われるため現在調査中である。

HA遺伝子のシーケンスによる系統樹解析を、遺伝子データベースに登録された株とあわせて行ったところ、9月以降本調査で採取されたH1N1pdmは、すべてCluster 2に属し、2009年4月にニューヨークで流行し全世界に広がった系統であることが判明した (図2)。一方で、遺伝子データベースに登録された5-6月の神戸・大阪の流行株はCluster 1に属し、メキシコ・カリフォルニア系であることが判明した。肺炎重症化のマーカーとして、ヨーロッパの重症例に多く見つかったというHA遺伝子のD225E変異は、我々の調査した株には見られなかった。

次に、H1N1pdm感染症小児にオセルタミビル (n=170)、ザナミビル (n=106) を投与した際の、解熱経過について無治療群 (n=27) と比較して検討した。新型インフルエンザH1N1pdmは、オセルタミビル、ザナミビル投与群共に、有意差をもってすみやかに解熱し、36時間以内の解熱がそれぞれ90.6%、91.5%であった (図3)。オセルタミビル群とザナミビル群には差がみられなかった。それに比して無治療群では36時間以内の解熱は70.4%であった。比較のために、過去の2シーズン (2007/08年、2008/09年) の季節性H1N1の解熱時間をあわせて検討した。オセルタミビル治療群では、3シーズンのなかで有意差を持って最も解熱が早かったのは、H1N1pdmであり、ついで、2007-08年

のオセルタミビル感受性H1N1が早く、解熱が遅かったのは2008-09年のオセルタミビル耐性H1N1であった(図4)。ザナミビル治療群では、H1N1pdmが有意差をもって解熱が早かったものの、過去2シーズンの季節性H1N1の間に差はなかった(図5)。これら季節性インフルエンザの経過については、昨年度の研究班で報告したものと同様であった。無治療群では、過去2シーズンに比し、有意にH1N1pdmの解熱が早かった(図6)。過去の季節性インフルエンザの流行時には、10代へのオセルタミビル投与の制限から、無治療を希望する患者が多く、それに対して今回のH1N1pdmの流行時には重症化の懸念から治療を希望する例が多かった。結果的に無治療群の数が少なく、軽症例が割り付けられバイアスがかかった可能性があるため、今後の検討を要する。

内科外来を受診した155名の臨床像の検討を行った。平均年齢は28.9才 \pm 15.0才で、平均体温は38.1 \pm 0.9 $^{\circ}$ Cであった。SpO₂の計測ができた148名の最頻値は98%で、平均値は97.1 \pm 1.3%と明らかに正常人より酸素飽和度が低下していた(図7)。問診で「息苦しい」と答えた患者40名の中のうち95%以下の低いSpO₂を示した患者は、9名(22.5%)、「息苦しくない」と訴えた患者108名の中では95%以下は10名(9.3%)と、明らかに症状を訴えている患者には低い血中酸素飽和度を示す者が多かった(χ 二乗検定: $p < 0.05$)。その一方で、受診時に「息苦しくない」と訴えていた患者53%のSpO₂が97%以下であり、軽度の血中酸素飽和度があっても症状を訴えない患者がいる可能性が示唆された。なお、「息苦しい」と訴えた患者48%のSpO₂が97%以下であった。

SpO₂が95%以下であった患者19名のうち1名は、会話時にSpO₂が92%まで低下したため呼吸不全の疑いで入院した。入院時咳をみとめたが、胸部聴診上は異常なく、胸X-p上も異常を認めなかったが胸部CT上、両側下肺野にごく軽度の気管支肺炎像をみとめた。入院後、オセルタミビル、鎮咳薬、去痰薬の内服とアミノフィリン点滴静注施行を行

った。入院同日深夜より38.7 $^{\circ}$ Cの高熱があり、アセトアミノフェン400mg服用にて解熱、その後発熱無し。呼吸苦ないもののSpO₂は94-95%で経過した。解熱し、症状軽減のため第3病日退院した。ステロイドは使用しなかった。この症例以外に、重症化した例はなかった。はがきが回収できた内科患者58名の受診後の平均有熱期間は2.8日であった。受診後最も長く続いた症状として「咳」をあげた患者が全体の26名(52.6%)と最も多く、受診後平均6.7日、咳が持続した。

D. 考察

新型インフルエンザH1N1pdmは、神戸、大阪で2009年5-6月に地域流行を起こした後、全国的に夏以降に流行し、11月にピークをむかえ、その後1月に入ってから流行の急速な減少をみた。

我々の調査で、2009-10年に各地の臨床医により採取された検体からは新型インフルエンザH1N1pdmのみで、季節性インフルエンザはみられなかった。厚生労働省(国立感染症研究所)の病原体サーベイランス報告ではA/H3N2やB型が弧発的に検出された以外は、全てがH1N1pdmによる流行であったことから、全国的に今季は、新型H1N1pdmのみの流行であったと言える。ピークの時期が通常より早かったことに関しては、これまで、日本のスペインかぜ(1918年)や、アジアかぜ(1957年)の流行の際にも最初の年は夏~秋に流行のピークがみられていることから、抗原性の全く新しいインフルエンザが流行した際には、何らかの理由でピーク時期が早くなると推測された。スペインかぜ、アジアかぜの場合に、2年目は通常季節性インフルエンザと同様に冬期に流行したことから集団免疫の有無が流行の時期に関連すると考えられる。

インフルエンザの抗原性を決定する上で最も重要なHA遺伝子の解析を行ったところ、5-6月に神戸・大阪で流行したH1N1pdmと比較して、9月以降に採取されたH1N1pdmは、我々の採取した株のみならず、遺伝子バンクに登録された株も含めて、

異なる群に属した。このことより、神戸・大阪の流行はいったん終息した後、国外からのインフルエンザの輸入感染により夏以降のH1N1pdm流行が起こったことが判明した。なお、神戸・大阪の株のHA遺伝子はCluster 1というメキシコ・カリフォルニアで4-5月に流行したグループに属するが、9月以降の株は別の群のCluster 2に属している。Cluster 1とCluster 2は、HA遺伝子上の203位のアミノ酸によって分けられる。遺伝子データベース上、最も早く採取されたCluster 2は、4月25日ごろの、ニューヨークで採取された株である。このため、同じ米国の中でも西海岸と東海岸では、ほぼ同時期に異なる遺伝子型のウイルスが流行していた可能性がある。メキシコ・カリフォルニアで最初にCluster 1がはやったが、最終的には、ニューヨークで流行したCluster 2が、全世界を席卷したことになる。Cluster 2のウイルスが、いつごろ、どこでCluster 1から分かれたのか不明である。なお、神戸・大阪のウイルスはCluster 1とCluster 2の遺伝子再集合を起こしたウイルスであったが（NAとM遺伝子はcluster 2、それ以外はCluster 1）、これもどこで起こったのか定かではない。しかし同様のウイルスが韓国でも採取されているため、米国内でCluster 1とCluster 2が同時流行するうちに、遺伝子再集合が起こり、日本・韓国に輸出されたと推測される。しかし、Cluster 1とCluster 2は血清学的な抗原性はほぼ同じとされるため、Cluster 1に属するワクチン（A/California/7/2009）は、Cluster 2に対して防御能をもち、さらに、Cluster 1にすでに感染した健常成人であればCluster 2への再感染はないと考えられる。

今回採取された新型インフルエンザの初診時株に、NA蛋白275位（His→Tyr）変異をもつオセルタミビル耐性株はなく、ザナミビル耐性株も見られなかった。前シーズンである2008-09年はNA蛋白275位（His→Tyr）変異をもつオセルタミビル耐性H1N1株が世界的に流行し、前年度の研究班で、オセルタミビル治療の際に薬剤の効果が減弱する

ことを報告した。その後の我々のウイルス学的解析で耐性インフルエンザの大流行には、HA蛋白の特定部位の変異が関連することが示唆されたが、新型インフルエンザでは未だその部位に変異が起こっていない。

ノイラミニダーゼ阻害剤による小児の治療効果の検討では、新型インフルエンザは、オセルタミビル、ザナミビルとも、9割の患者が1.5日以内に解熱して著効していることが判明し、薬剤感受性試験の結果と合致していた。過去の、季節性H1N1（それぞれオセルタミビル耐性、オセルタミビル感受性）に比しても、H1N1pdmの治療時の解熱は有意に早く、臨床医が「今年のインフルエンザは症状が軽い」と感じていたことと一致する。重症化する場合はあったとしても、大部分の症例ではむしろ季節性インフルエンザより早く治癒することが示された。今回は単変量解析のみ行っているため、今後、年齢、受診までの時間等を補正した多変量解析を検討する必要がある。無治療群のバイアスの可能性については結果の欄でのべたが、解熱剤の使用については、高熱時のアセトアミノフェン頓服のみ主治医より許可されており、今回の解析のように解熱経過全体を評価している場合にはその影響が少ないと考えられた。今後新型インフルエンザの2年目、3年目の流行に於ける臨床経過のフォローアップが重要と考えられる。

成人の血中酸素飽和度と臨床症状の関連性の検討では、明らかに、正常人に比してH1N1pdm感染でSpO₂の低下（最頻値98%、平均97.1%）がみられたが、軽度の低下では息苦しさを訴える患者が少ない可能性が示唆された。喘息発作時の気道抵抗の上昇とは異なり、H1N1pdm感染では肺泡がウイルスにより直接的に障害されるため、「息苦しき」を感じにくいかもしれないが、一方でPlastic Bronchitisのような気道分泌の過剰状態も報告されているため、今後、原因の検討を要する。今回調査した成人において入院例は1例のみでステロイド使用せずとも軽解し、人工呼吸器装着等の重症例はみられなかった。

E. 結論

2009-10年の新型インフルエンザのウイルス型、薬剤耐性、薬剤治療効果、臨床経過について検討した。新型インフルエンザH1N1pdmの流行は、20010-11年もみられる可能性が高く、ウイルスの抗原性変異、薬剤耐性、重症化等について、今後も注意深くモニタリングを続けていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 論文発表

- 1) Zaraket, H, Saito, R, Suzuki, Y, Baranovich, T, Dapat, C, Caperig-Dapat, I, Suzuki, H. The Genetic Makeup of Amantadine-Resistant and Oseltamivir-Resistant Human Influenza A/H1N1 Viruses. J Clin Microbiol. 48 (4):1085-1092, 2010.
- 2) Baranovich, T, Saito, R, Suzuki, Y, Zaraket, H, Dapat, C, Caperig-Dapat, I, Oguma, T, Shabana, II, Saito, T, Suzuki, H. Emergence of H274Y oseltamivir-resistant A(H1N1) influenza viruses in Japan during the 2008-2009 season. J Clin Virol. 47 (1):23-28, 2010.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

2. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

* 臨床サーベイランス協力医

(新潟)

佐藤 勇先生 よいこの小児科さとう

(福島)

菖蒲川 由郷先生 有隣病院 内科

飯塚 卓先生 有隣病院 院長

(群馬)

川島 崇先生 川島内科クリニック

(京都・神戸) 「小児感染症研究グループ」

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

(長崎)

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 内科

麻生 憲史先生 十善会病院 内科

黒木 麗喜先生 田上病院 内科

星野 和彦先生 田上病院 内科

表1. 新型インフルエンザの流行状況

県	検体数	検査施行 検体数	型不明 (検査中)	A型インフルエンザ				B型 インフルエンザ	陰性
				2009 H1N1		H1N1	H3N2		
				検体数	タミフル 耐性	検体数	検体数		
福島	88	84	4	51	0/51	-	-	0	33
新潟	100	100	0	75	0/75	0	0	0	25
群馬	31	31	0	28	0/28	0	0	0	3
京都	306	279	27	276	0/276	-	-	0	3
兵庫	66	66	0	62	0/62	-	-	0	4
長崎	123	119	4	95	0/94	0	0	0	24
合計	714	679	35	587	0	0	0	0	92

図1. ノイラミニダーゼ阻害剤薬剤耐性試験 -初診採取時の株-

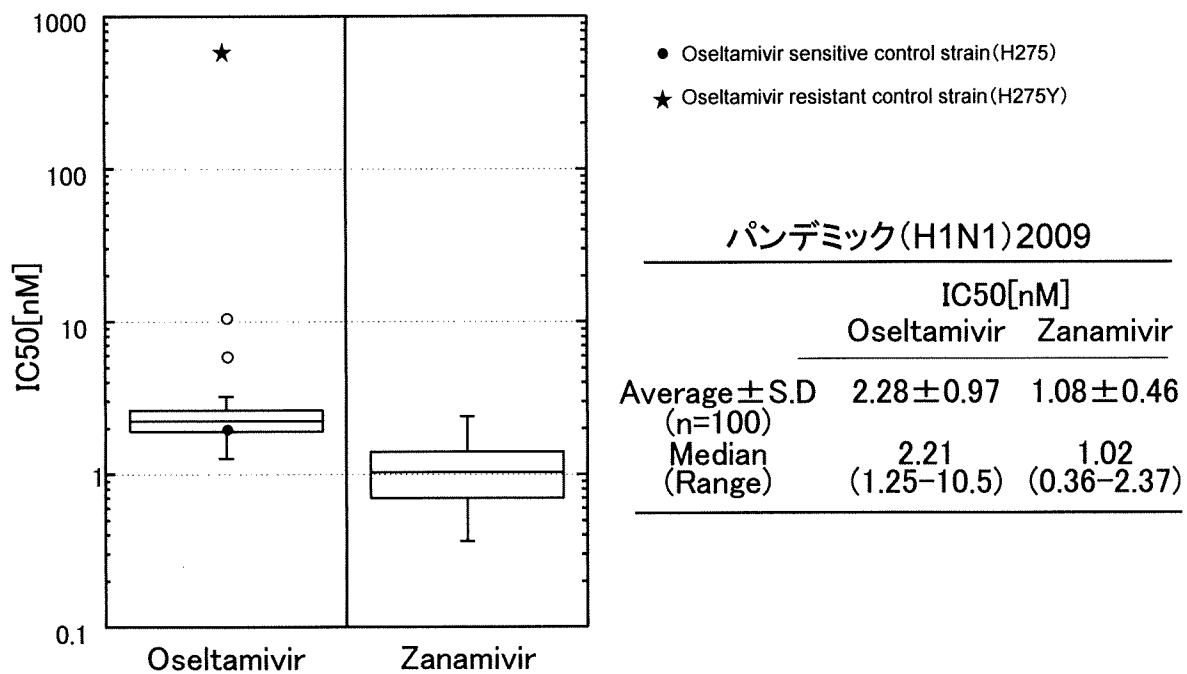


図2. H1N1pdmのヘマグルチニン遺伝子の系統樹解析

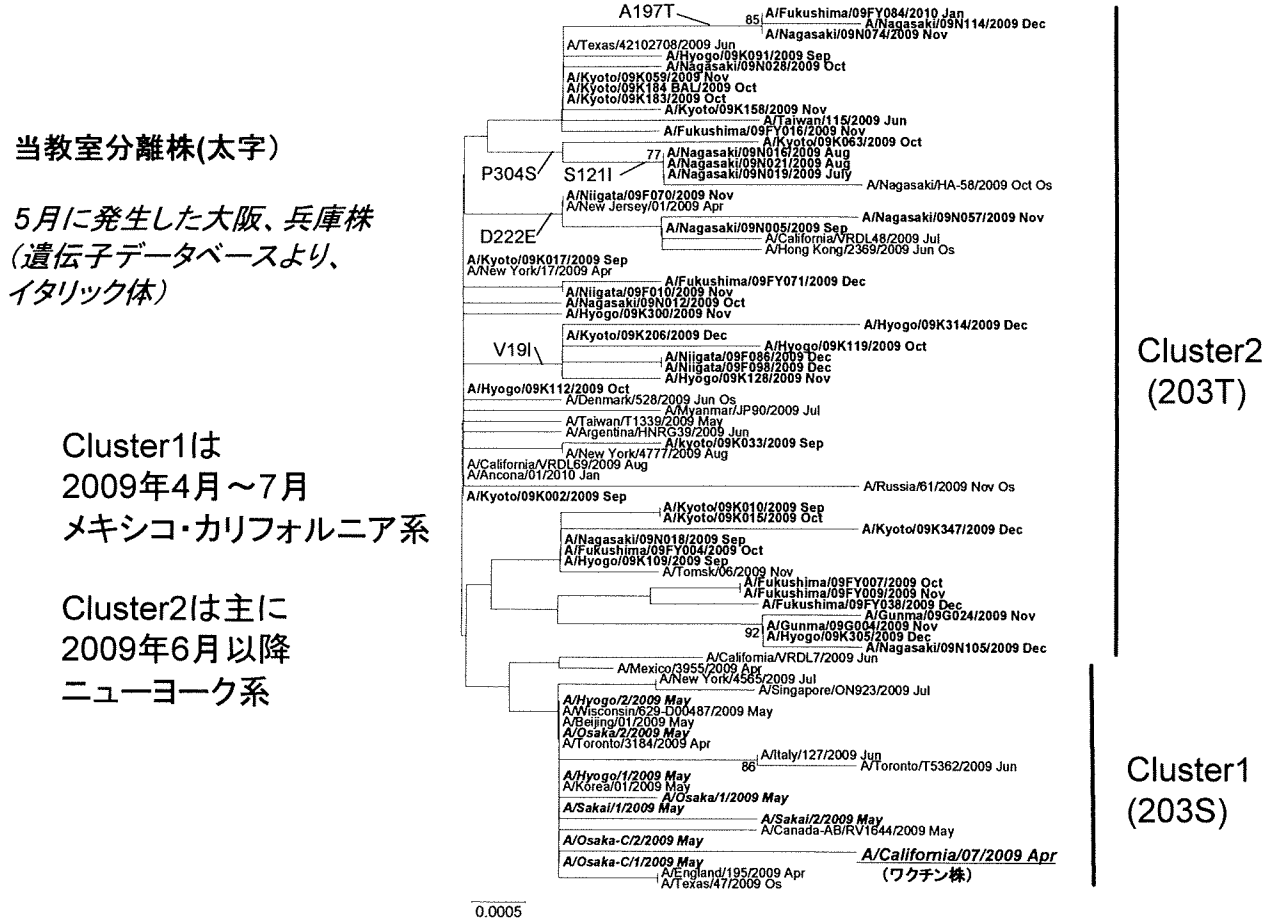


図3. 抗インフルエンザ薬の解熱効果-新型インフルエンザH1N1pdm

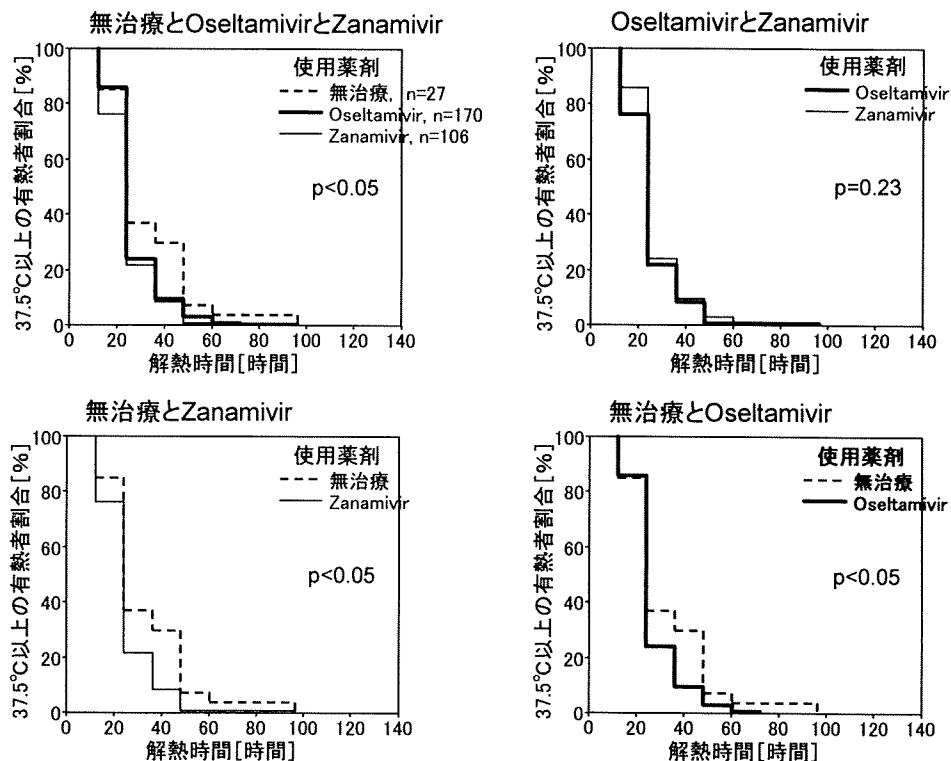


図4. シーズンごとの解熱効果 -Oseltamivir-

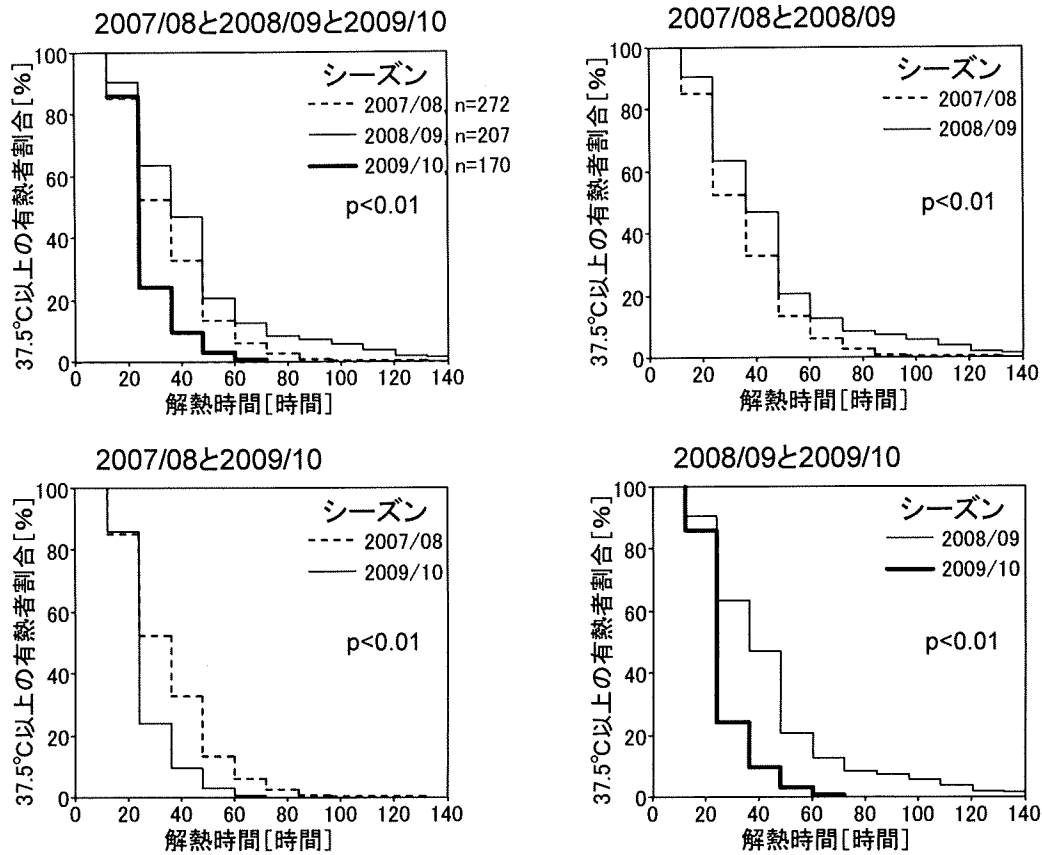


図5. シーズンごとの解熱効果 -Zanamivir-

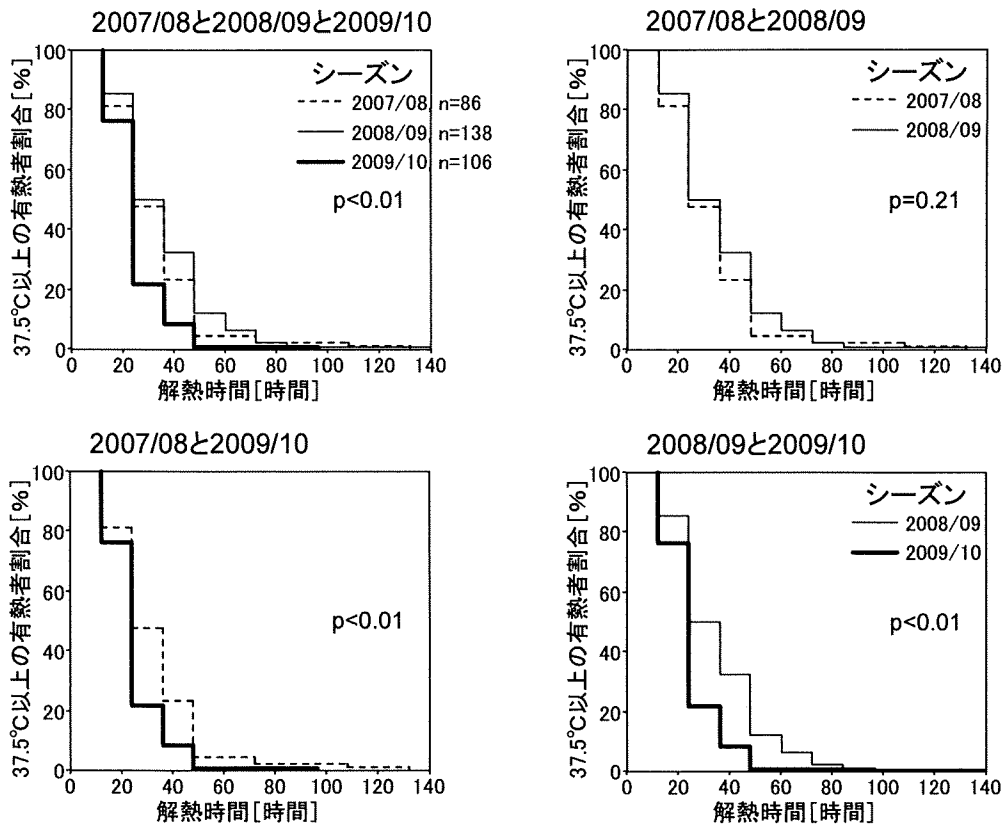


図6. シーズンごとの解熱効果 -無治療-

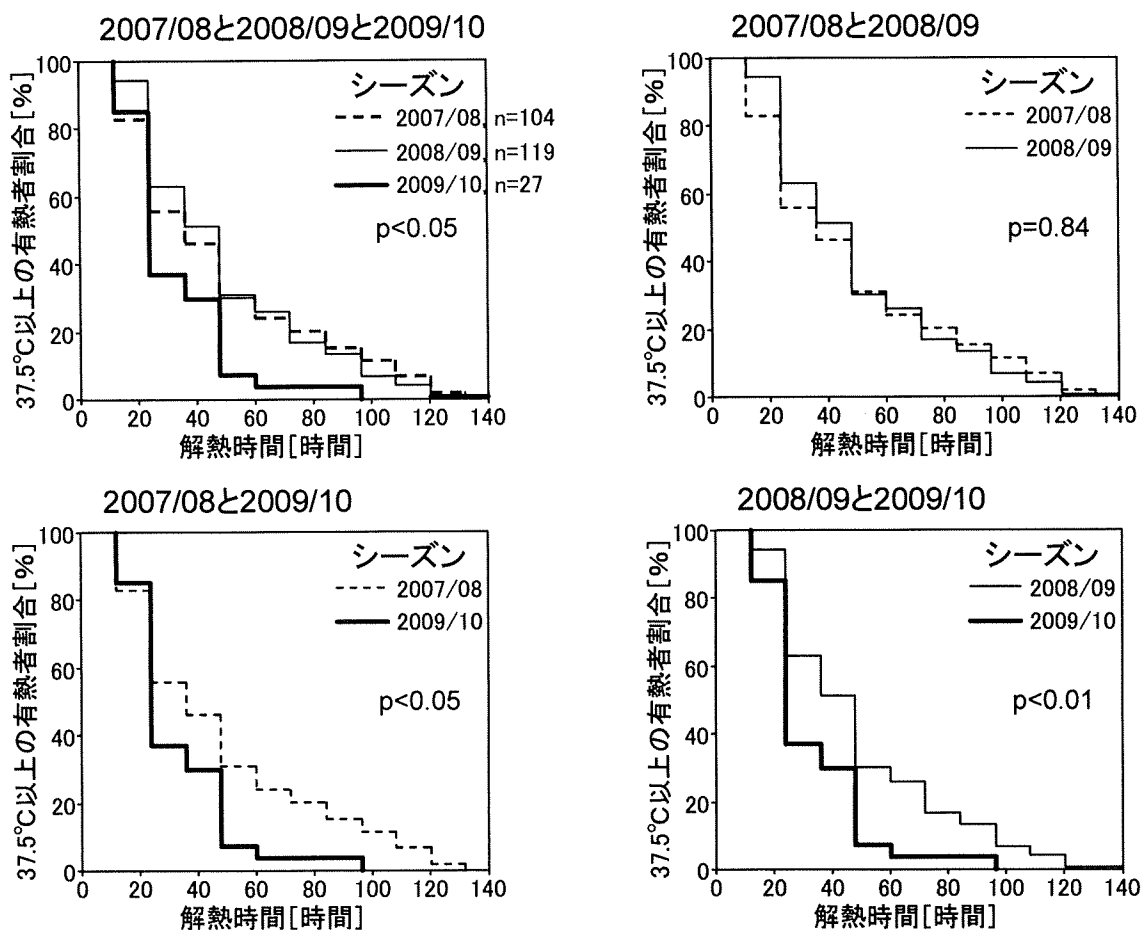


図7. 受診時SpO2(成人)

- 100% 3名 (1.9%)
- 99% 9名 (5.8%)
- 98% 59名 (38.1%)
- 97% 37名 (23.9%)
- 96% 21名 (13.5%)
- 95% 14名 (9.0%)
- 94% 2名 (1.3%)
- 93% 3名 (1.9%)
- 測定無し 7名 (4.5%)

