

が優位であり、新型は半数以下であった。しかし、関西は流行の始めから新型インフルエンザが優位であり、1、2月になって A/H3N2 が混じってきた。長崎は12月には A/H3N2 の流行で始まったが、1月を境に新型も流行し、最終的に割合は半々であった。感染症情報センターの病原体検出情報からも、今シーズンはじめは、関東は A/H3N2 優位、関西は新型優位であったが、年末年始の人の移動により、各地の亜型に混合が起こったと考えられる。疫学的リンクははっきりしないものの、長崎の1月の新型インフルエンザ流行は関西からの流入ではないかと考えられる。

薬剤耐性については、初診時に採取された新型インフルエンザから NA 遺伝子 H275Y 変異株はみつからなかった。検出方法としては、全ての検体に対してリアルタイム PCR を使って特異的に同部位の変異を検出しているのだからかなり正確な数字であり、少なくとも 2008-09 年にみられたようなオセルタミビル耐性株の大流行の兆しはない。今回検査が終了したのは、初診時の株のみで、薬剤を投与後の再診時の株は現在検査中である。今季より日本ではこれまでのオセルタミビル、ザナミビルの2剤に加えて、ペラミビル、ラニナビルが保健適応となり4剤がインフルエンザについて使用可能となった。初期の数件のウイルスについては、薬剤感受性検査を行ったところ、新型インフルエンザも A/H3N2 も、4剤に対して感受性であったため、治療効果は良好であることが予想される。今後、ウイルスの感受性検査をさらに進めると共に、主に小児患者において薬剤による臨床経過の違いについて解析する予定である。A/H3N2 については、以前と同様にアマンタジン耐性であることが遺伝子変異より確認されているため引き続きアマンタジンの投与は避けたほうがよいと思われる。新型インフルエンザのアマンタジン耐性は現在調査中である。

ウイルス HA 遺伝子の解析からは、新型インフルエンザは Clade 2 に属し、昨年と比して少し変異はあるが、大幅に変わっているわけではない。特に地域的に集積していることはなく全国でほぼ同一の株がとれているのが特徴である。新型インフルエンザのワクチン株は Clade 1 の A/California/07/2009 であるが、今年採取された Clade 2 のウイルスも抗原的にはカバーすると報告されている。(Report prepared for the WHO

annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere, NIMR, UK, Feb 2011)。A/H3N2 の 2010 年の流行株は A/Perth16 系統と、A/Victoria208 系統の2つに大別される。A/H3N2 の日本のワクチン株として選ばれたのは A/Perth16 系統の中の A/Victoria/210/2011 である。これまでの我々の調査で、新潟県では、夏に同じ A/Perth16 系統の A/H3N2 が医療施設で流行したことが確認されている。今回の我々の調査でこの冬日本で流行したのも同じく A/Perth16 系統であることが判明し、ワクチン株と一致していると考えられた。興味深いことに A/H3N2 は、地域ごとにかなり集積がみられ、新型インフルエンザと異なる特徴がみられた。今後、追加的な疫学解析も必要である。また、わずかであるがワクチン株とは異なる系統の A/Victoria208 系統のウイルスと (A/Hokkaido/10H014/2011)、そこからさらに進化の進んだ株も見られたが (A/Kyoto/K026/2011)、ロンドンの WHO センターの報告によると、ワクチンでカバーされる範囲内にあると考えられる (NIMR, UK, 2011)。B 型に関しては現在解析中である。

E. 結論

2010-2011 年シーズンのインフルエンザの流行とウイルス学的な特徴について報告した。現在まだ解析が終了しておらず、今後、ウイルス薬剤感受性や臨床的特徴をさらに解析する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

① Suzuki Y, Saito R, Sato I, Zaraket H, Nishikawa M, Tamura T, Dapat C, Caperig-Dapat I, Baranovich T, Suzuki T, Suzuki H. Identification of oseltamivir resistance among pandemic and seasonal influenza A (H1N1) viruses by an His275Tyr genotyping assay using the cycling probe method. J Clin Microbiol. 2011 Jan;49(1):125-30.

2. 学会発表

なし

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

*日本サーベイランスグループ

北海道：松前町立松前病院 木村眞司先生 新潟：よいこの小児科さとう 佐藤勇先生 群馬：川島内科クリニック 川島 崇先生 京都：日比小

児科クリニック 日比成美先生、ふじわら小児科内科医院 藤原史博先生、生嶋こどもクリニック 生嶋 聡先生、つなもと医院 綱本健太郎先生 大阪：よしはら小児科クリニック 吉原隆夫先生 兵庫：はしだ小児科 橋田 哲夫先生 長崎：まさき内科呼吸器クリニック 真崎宏則先生、白髭内科医院 白髭 豊先生、医療法人保善会田上病院 黒木麗喜先生、愛野記念病院 出川 聡先生、十善会病院 麻生憲史先生

表 1. 各地のインフルエンザ検出数

調査地域	検体数	検査中 (型不明)	A型インフルエンザ			B型 インフル エンザ	
			新型H1N1		季節性H1N1		季節性H3N2
			検体数	タミフル耐性	検体数		検体数
北海道	80	1	5	0	0	38	0
新潟	562	16	59	0	0	282	15
群馬	45	4	4	0	0	30	0
京都	248	2	172	0	0	18	3
兵庫	99	10	56	0	0	26	3
大阪	50	15	6	0	0	6	0
長崎	104	9	28	0	0	35	1
合計	1188	57	330	0	0	435	22

図 1. 2010-2011 年に採取された A 型インフルエンザウイルスの NA 阻害剤 4 剤に対する薬剤感受性検査 (IC₅₀)

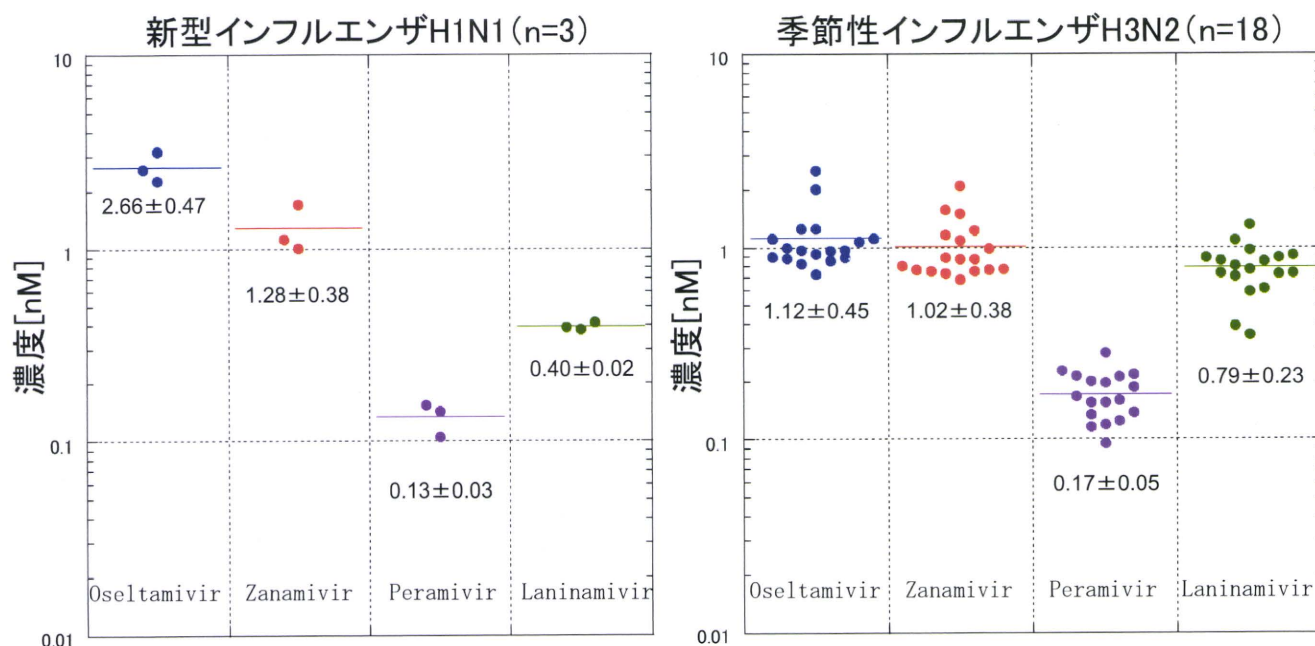
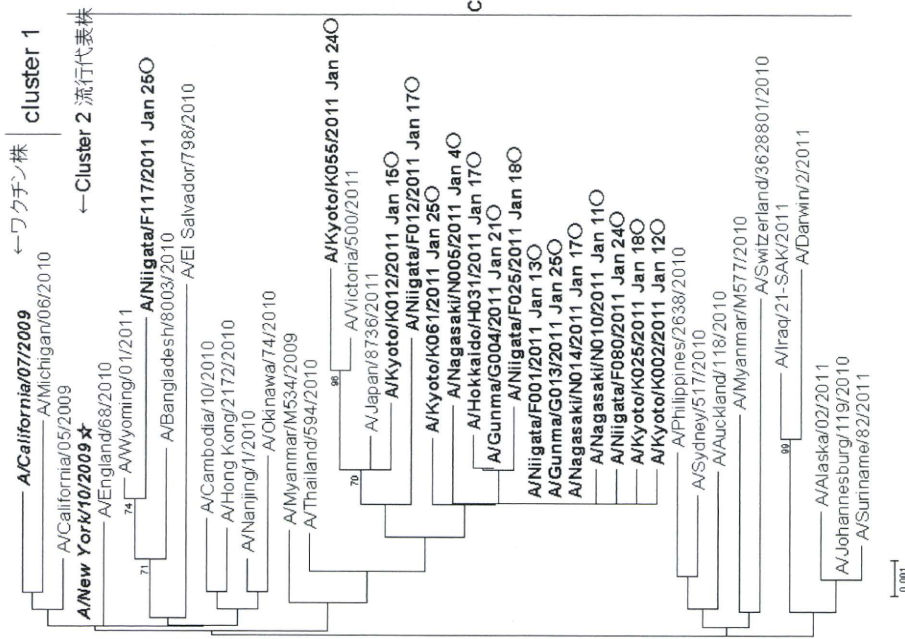
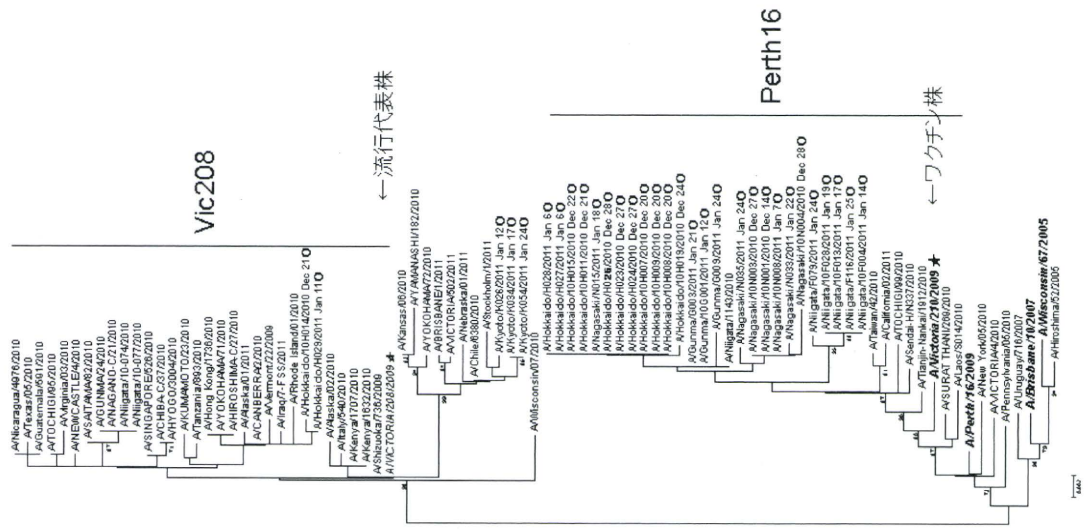


図 2. A 型インフルエンザの HA 遺伝子解析 ○が当教室で解析した株

A. 新型インフルエンザ H1N1 pdm



B. A/H3N2



cluster 2

← 流行代表株

Vic208

Perth16

← フクチン株

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に関する研究

研究分担者	河合 直樹	日本臨床内科医会インフルエンザ研究班長
研究協力者	池松 秀之	原土井病院臨床研究部長
	柏木 征三郎	日本臨床内科医会インフルエンザ研究班
	岩城 紀男	日本臨床内科医会インフルエンザ研究班
	廣津 伸夫	日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

研究要旨

2009/2010年のパンデミック時におけるオセルタミビル投与後のウイルス残存やH275Y変異の頻度を検証するとともに、2010/2011年シーズンにおける抗インフルエンザ薬の有効性を速報的に検討した。2009/2010年シーズンのH1N1pdmではオセルタミビル投与後、解熱は速いが特に小児でウイルス排泄が長く、ウイルス残存率は15歳以下(41.9%)では16歳以上(14.8%)よりも有意に高かった($p < 0.01$)。オセルタミビル投与後にウイルス残存率を検討した92例中2例(2.2%)ではH275Y変異がみられ、 IC_{50} が投与後に200倍以上に増加したが、発熱の遷延は軽度であった。2010/2011年シーズンに全国多施設から入力されリアルタイム解析されたA型(主にH1N1pdm)に対する解熱時間はオセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビルのいずれも30時間前後以下と有効性が高いことが確認された。

A. 研究目的

2009/2010年のパンデミック時における抗インフルエンザ薬治療後のウイルス残存率および投与前後のウイルス変異等を検討する。また2010/2011年のインフルエンザ流行期において、型・亜型別にオセルタミビル、ザナミビルと新たに使用が始まったラニナミビル、ペラミビルを加えた抗インフルエンザ薬(いずれもノイラミニダーゼ阻害薬)4剤の有効性を検討する。

B. 研究方法

2009/2010年のパンデミック出現時のオセルタミビル、ザナミビルの投与前および投与開始5±1病日に採取した鼻腔検体についてウイルス培養を行い、投与後のウイルス残存の有無を検討するとともに投与前後のH275Y変異の有無、ならびにオセルタミビル投与例では薬剤感受性(IC_{50})も検討した。2010/2011年シーズンについては、ラニナミビル、ペラミビルを含めたノイラミニダーゼ阻害薬4剤の臨床的効果を主として解熱時間(投薬開始～解熱)によりリアルタイムに解析し、速報データをまとめた。

(倫理面への配慮)

各研究における登録基本データはID、イニシ

ヤル、性別、生年月日とし、個人名や住所などの個人の特定につながる情報は記載しない。被験者に対しては本研究の目的等を十分に説明し、文書または口頭で同意が得られた患者のみを対象とした。

C. 研究結果

2009/2010年シーズンのH1N1pdmではオセルタミビル投与後比較的速やかに解熱した。しかしオセルタミビル投与後のウイルス残存は92例中22例にみられ、残存率は23.9%であった。一方ザナミビルの残存率も22.2%(2/9)とほぼ同程度であった。このシーズンのオセルタミビル投与後のウイルス残存率は15歳以下が41.9%と16歳以上の14.8%よりも有意に高かった($p < 0.01$)。H275Y変異は3例(1例は投与前、2例はオセルタミビル投与後)に検出され、オセルタミビル投与後のH275Y変異出現率は2.2%(2/92)、15歳以下の小児に限ると6.7%(2/30)であった。なおこのH275Y出現率はウイルス残存例に限ると9.1%(2/22)で、そのうち15歳以下の小児では15.4%(2/13)であった。このオセルタミビル投与後の変異2例では IC_{50} が投与後200倍以上に増加し、1例で発熱がやや遷延した。2010/2011年

シーズン(2011年3月28日時点)の解熱時間(速報データ)は迅速診断A型ではオセルタミビル30.5時間、ザナミビル26.4時間、ペラミビル18.4時間、ラニナミビル25.8時間といずれのノイラミニダーゼ阻害薬も解熱時間が30時間前後以下と有効性が高く、PCRでH1N1pdmが確定した症例でもほぼ同様の結果がみられた。これに比しB型ではオセルタミビル、ラニナミビルの有効性は若干低い可能性が示唆された。今後さらに引き続きA型別やB型例について詳細に検討する予定である。

D. 考察

われわれの2008/2009年シーズンのH275Y変異によるオセルタミビル耐性Aソ連型例の検討ではオセルタミビル投与後も特に小児で発熱が著明に遷延し、ウイルス残存率も小児では46.2%と成人(10.5%)よりも有意に高かった。2009/2010年シーズンのH1N1pdmでは抗イ投与後の解熱時間がオセルタミビル、ザナミビルともに短く、ノイラミニダーゼ阻害薬の有効性が高いことをわれわれはすでに論文報告したが、今回の結果よりオセルタミビル投与後も特に小児でウイルス残存率が高かった。これは新たに出現したH1N1pdmウイルスに対して小児ではまだ免疫が十分に備わっておらずウイルスの排除機能が乏しいためと思われた。なお今回のH1N1pdmでもH275Y変異例によるIC₅₀の上昇は約200倍とオセルタミビル耐性ソ連型とほぼ同程度であった。オセルタミビル投与後のH275Y変異の出現率(2.2%、小児では6.7%)はKisoらが報告した小児のH3N2におけるオセルタミビル投与後のウイルス変異出現率(18%)よりは低かったが、オセルタミビル使用中の急速なH275Y変異は最近海外からも重症肺炎例や免疫不全例で報告されている。今のところ、H1N1pdmの耐性化率は低く、耐性化による症状の重症化もみられていないが、今後の推移を注視する必要がある。また抗インフルエンザ薬のノイラミニダーゼ阻害薬として、従来のオセルタミビルやザナミビルに、さらに今シーズン新薬のラニナミビル、ペラミビルが加わったが、いずれの薬剤も2010/2011年シーズンは解熱時間が30時間前後と短く、有効性が高いことが確認された。このことから今のところ新たな耐性ウイルスが出現

している可能性は低いと考えられた。今後遺伝子解析を含めた詳細な検討を予定している。

E. 結論

パンデミックインフルエンザウイルス感染では特にこれに対する免疫が不十分な小児では、ウイルス排泄が遷延し、ウイルス残存例で変異が起きることがあることが示唆された。ただし2010/2011年シーズンは今のところいずれの抗インフルエンザ薬も有効性が高いと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Kawai N, et al. Comparison of the clinical symptoms and the effectiveness of neuraminidase inhibitors for patients with pandemic influenza H1N1 2009 or seasonal H1N1 influenza in the 2007-2008 and 2008-2009 seasons. J Infect Chemother. 2010 Dec 1
- ② 河合直樹、前田哲也、松浦伸郎、山内知、田中治、岩城紀男、池松秀之、西村美香、柏木征三郎. 新型インフルエンザ H1N1 の症状と治療. インフルエンザ 11:253-258, 2010.
- ③ 河合直樹、ほか. インフルエンザ診療マニュアル (2010-2011年版). 柏木征三郎ほか監修. 一般社団法人日本臨床内科医会・インフルエンザ研究班. 2010年10月25日発行.
- ④ 河合直樹、ほか. 新型インフルエンザ AH1N1 の治療—成人. 臨床と研究 87:1683-1686, 2010.

2. 学会発表

- ① 河合直樹、ほか. インフルエンザ A(H1N1) ウイルス感染症の臨床的検討—新型、ソ連型(オセルタミビル非耐性、耐性)の比較. 第84回日本感染症学会学術講演会、京都、2010年4月.
- ② 河合直樹. 新型インフルエンザの流行状況とワクチン、ノイラミニダーゼ阻害薬の有用性について. 第24回日本臨床内科医学会. シンポジウム「日臨内インフルエンザ研究2009-10の成果」. 金沢、2010.

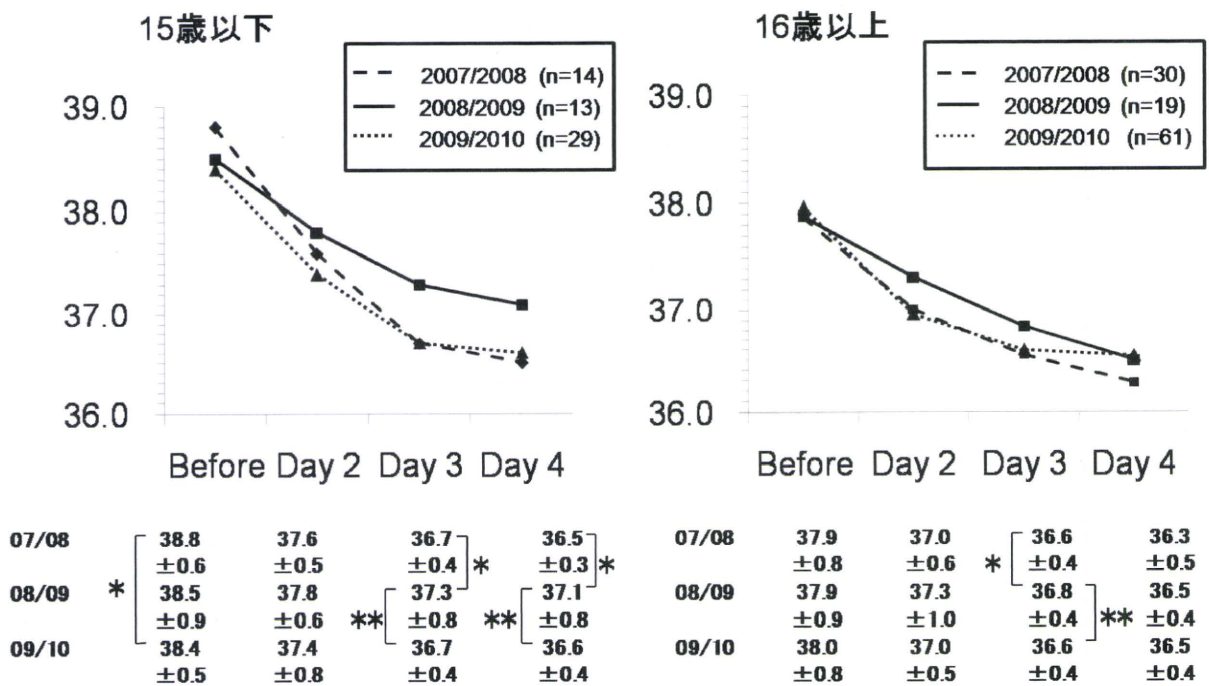
③河合直樹. ITを活用したインフルエンザ調査研究—岐阜県リアルタイムサーベイランスと日本臨床内科医会インフルエンザ研究—. シンポジウム「2009年H1N1対策～インフルエンザ対策2009年4月からの総括」. 第26回日本環境感染学会総会、横浜、2011年2月.

- なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

図1. 過去3シーズンのH1N1例におけるオセルタミビル投与後の体温経過



(注)09/10年はオセルタミビル投与後のH275Y変異2例を除く

(毎日の最高体温の平均)

Student's t検定
* p<0.05, ** p<0.01

図2. オセルタミビル投与5±1日目のウイルス残存率

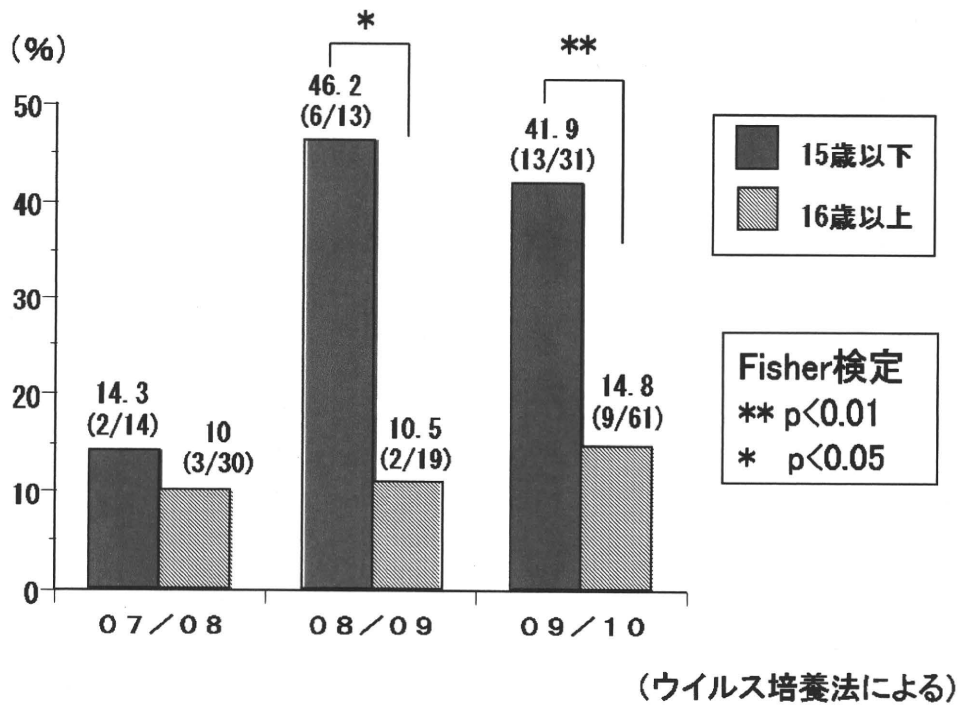
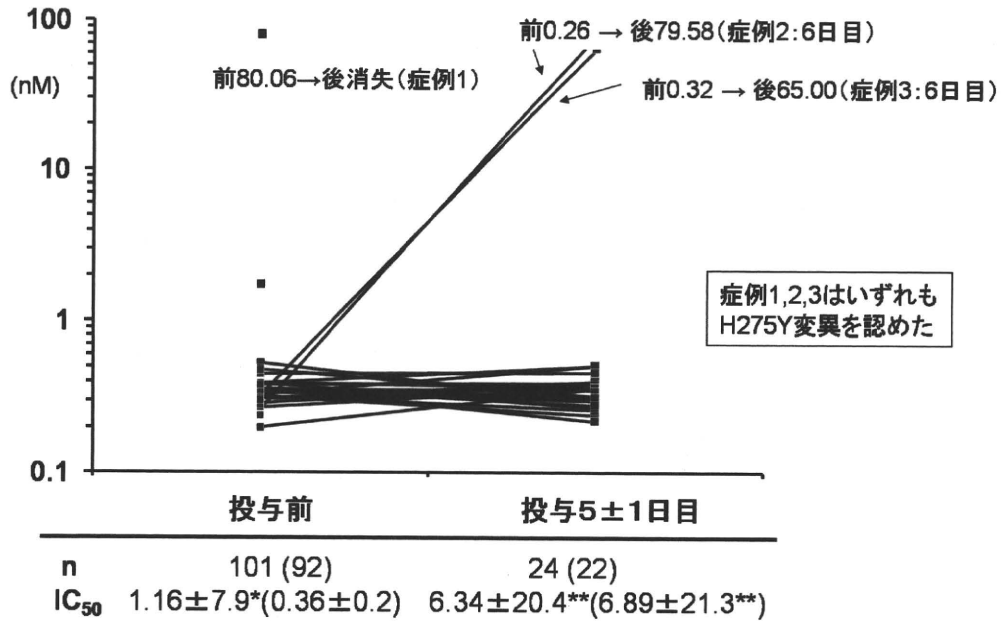


図3. 抗イ薬投与前および投与後ウイルス残存例におけるオセルタミビルに対するIC₅₀
 -2009/2010年シーズンにおける新型101例での検討-



*80.06と1.73の2例を除くと全て0.20~0.71[平均0.35]の範囲内
 **79.58、65.00の2例を除くと全て0.22~0.51[平均0.35]の範囲内

()オセルタミビル投与例のみ

図 4. 新型 H1N1 におけるオセルタミビル耐性例の体温経過

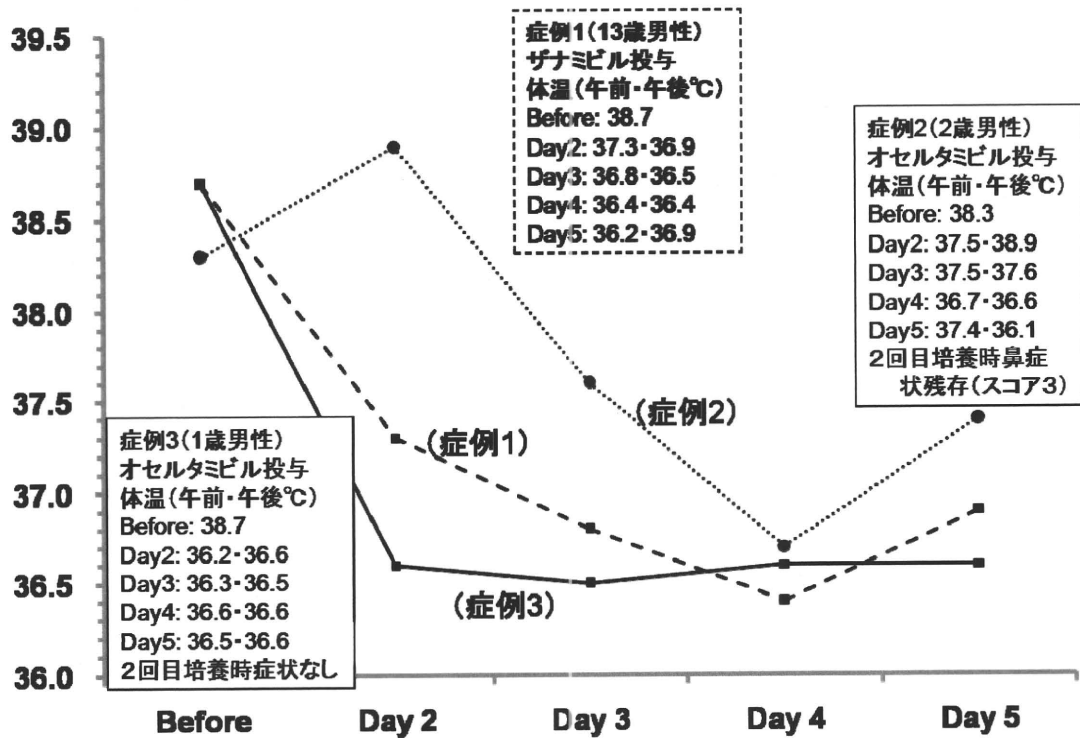


図 5. H275Y 変異出現率

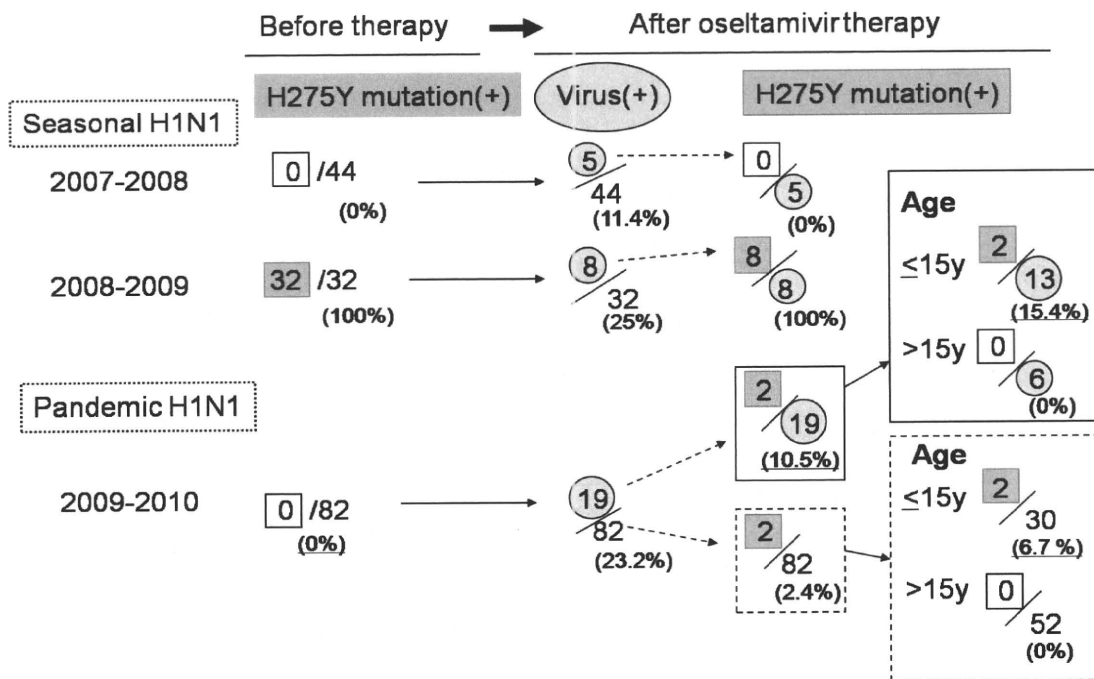


表 1. 迅速診断の A 型、B 型例におけるリアルタイム解析速報結果
 -2010-2011 年シーズンの抗イ薬の有効性について (2011/3/29 現在) -

	症例数	平均年齢 (歳)	平均解熱時 間	平均発熱時 間	発症~初回 内服時間	投与48時間 解熱率	発症72時間 解熱率
迅速診断A型							
オセルタミビル	41	23.3	30.5	43.4	12.7	90.2	90.2
ザナミビル	48	17.4	26.4	43.3	16.8	87.5	89.6
ペラミビル	30	33.2	18.4	37	18.6	93.3	96.7
ラニナミビル	123	29.5	25.8	43.4	17.2	92.7	91.9
迅速診断B型							
オセルタミビル	4	21.3	40.3	62.5	22.3	75	75
ラニナミビル	10	23.5	36.5	59	22.4	70	60

(B 型でのザナミビルとペラミビル使用例はまだ少数のため省略)

表 2. PCR 診断の新型 H1N1 におけるリアルタイム解析速報結果
 -2010-2011 年シーズンの抗イ薬の有効性について (2011/3/28 現在) -

	症例数	平均年齢 (歳)	平均解熱時 間	平均発熱時 間	発症~初回 内服時間	投与48時間 解熱率	発症72時間 解熱率
オセルタミビル	17	30.9	26.2	36.9	10.5	94.1	94.1
ザナミビル	13	23.8	31.7	55.3	23.5	92.3	92.3
ペラミビル	6	27.3	15.0	31.0	16.0	100	100
ラニナミビル	29	31.3	21.6	42.7	20.8	100	100

(速報結果であり、今後の最終結果とは異なる可能性あり)

インフルエンザ心筋炎の全国臨床調査研究

研究分担者 浮村 聡 大阪医科大学内科学総合診療科 教授
研究協力者 和泉 徹 北里大学医学部長
松森 昭 東京医科大学循環器内科 客員教授

研究要旨

新型インフルエンザ心筋炎の全国臨床観察研究を行い、16例の心筋炎患者が報告された。男性が10例、女性が6例で平均年齢は44歳、7例は基礎疾患を有さなかった。全例で早期にオセルタミビルが投与された。劇症型心筋炎のうち10例では体外補助循環を要し、8例で救命、2例は死亡した。心筋炎はインフルエンザ症状が発現して3日以内の急性発症が多かった。心電図検査はスクリーニングに有用と考えられた。新型インフルエンザの診療現場では頻度は低いが重篤な合併症である心筋炎の合併を疑い、早期診断、早期治療に努める必要がある。

A. 研究目的

心筋炎は心筋を主座とした炎症性疾患である。インフルエンザは心筋炎の病因ウイルスの一つであるが過去の報告をみると季節性インフルエンザでは心筋炎の発生頻度は決して高くはないと考えられる。一方、厚生労働省の報告によれば今回の新型インフルエンザ(A/H1N1pdm)による死亡198例のうち13例の死因が心筋炎であり、心筋炎は重要な合併症であるといえる。通常心筋炎急性期にその原因微生物を同定できることは稀であるが、インフルエンザ心筋炎においては迅速診断キットとRT-PCR法による病因診断とノイラミニダーゼ阻害薬による原因療法が行えることが他の心筋炎との大きな相違点と言える。

こうした背景から以下の4点を目的として本研究を行った。1) 新型インフルエンザ心筋炎の症状、病態、合併率、重症度、致死率を明らかにする。2) 新型インフルエンザ心筋炎の早期診断の為の検査法について検討する。3) 新型インフルエンザ心筋炎の対症的治療法、特にIABPやPCPSなどの補助循環の有用性について検討する。4) 新型インフルエンザ心筋炎における原因療法であるノイラミニダーゼ阻害薬の有用性について検討する。

B. 研究方法

平成21年度はまず2009-2010シーズンについて

の新型インフルエンザ心筋炎の後ろ向きの全国臨床観察研究を行った。日本循環器学会のニュースメールとホームページにて新型インフルエンザ心筋炎の後ろ向き研究への参加を呼び掛け、学会への報告症例について解析を行った。2010-2011シーズンについては引き続きインフルエンザ心筋炎の前向きの全国観察臨床研究を日本循環器学会が主導で行うこととし、そのプロトコールを作成しホームページに掲載、学会会員にニューズレターを用いて研究参加を呼び掛け報告症例の解析を行う。

心筋炎の診断は日本循環器学会の定めた「急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン」に準じて行う。また新型インフルエンザの診断は、インフルエンザ迅速診断キット、RT-PCR法とその時期の疫学情報から総合的に新型インフルエンザ感染症と診断する。

(倫理面への配慮)

後ろ向き研究では個人情報については特定できないように配慮した。前向き研究では各施設での倫理委員会の承認を得て匿名化した上で研究組織に報告し、匿名化され非連結化された医療情報の解析、研究を行う。

C. 研究結果

新型インフルエンザによる心筋炎は16例で、男性10例、女性6例平均年齢は44歳であった。小児

が2例で14例が成人である。年齢分布は他の原因による死亡例や重症例と類似していた。成人の心筋炎13例中、基礎疾患を有する例が7例でそのうち6例が呼吸器疾患であった。基礎疾患のない発症を7例認め、そのうち6例は成人であった。16例中10例がIABPやPCPSなどの体外補助循環を必要とし、そのうち8例が救命、2例が死亡した。

心症状は多くの症例でインフルエンザ様症状（発熱、咳、咽頭痛など）の発症後3日以内に出現した。13例で心機能低下は急速に進行し、ショックに至ったものを12例認めた。一方で心症状が数週間持続し心不全で入院した症例や、いったんインフルエンザ様症状が軽快したのちに心肺停止や心不全で入院した症例など多彩な臨床像を示した。またウイルス性肺炎は小児の1例、成人の1例で発症し、肺炎球菌性肺炎を成人の1例で認めた。

心電図変化についてはST-T変化を高頻度に認められるなど殆どの症例で認められた。心室細動が4例、完全房室ブロックが3例（1例は完全房室ブロックと心室細動を併発）など致死的不整脈を6例で認めた。心不全合併例では胸部X線検査で心拡大や肺うっ血を認めた。血液検査ではCPK、トロポニンなどの心筋逸脱酵素の上昇を認め、CPKのピーク値は800~25,244(IU/L)であった。トロポニン定量検査では測定が行われた4例全例で上昇を認めたのに対し、トロポニン定性検査では3例中1例のみの陽性であった。急性期には高度房室ブロックにて発症した1例を除く全例で心臓超音波検査における心筋収縮力の低下を認め、死亡した2例と不完全な改善を示した2例を除き心機能は回復した。また一部では心筋の浮腫を示す心筋壁肥厚や心膜液貯留を急性期に認め、その後回復した。冠動脈造影は13例で行われ冠動脈疾患は否定された。心筋炎の診断はこれらの症状、検査結果、臨床経過などを総合して臨床的に行った。また心筋生検を9例で剖検を1例で行い、7例で組織学的に心筋炎の確定診断を得た。組織的には心筋細胞壊死、心筋細胞変性、炎症性細胞浸潤、間質浮腫、線維化などの所見を認めた。今回の新型インフルエンザ心筋炎では、組織所見は比較的軽度であった。

新型インフルエンザの診断についてはRT-PCR陽性であるか、インフルエンザA型が迅速診断陽性であることとその当時の疫学情報等から新型

インフルエンザ感染症であると診断した。医療機関の初回受診時6例で迅速診断陰性で、うち2例は再受診日に陽性化し、残り4例はRT-PCRが陽性であった。心筋生検1例、剖検1例で心筋組織を用いたRT-PCRを行ったが新型インフルエンザ陰性であった。

治療に関しては全例で抗インフルエンザ薬（オセルタミビル）が早期に投与された。16例中10例がIABPやPCPSなどの体外補助循環を必要とし、そのうち8例が救命、2例が死亡した。人工呼吸器は9例で使用された。徐脈性不整脈に対して一時的ペースメーカー挿入が行われた。小児2例でのみステロイドが使用され1例ではステロイドパルス療法が行われ、もう1例は2mg/kgの使用であり2例とも救命された。γグロブリンは小児2例で大量投与が行われた。通常量のγグロブリンは成人の3例で使用され、これらγグロブリン使用5例に死亡例は認めなかった。

D. 考察

心筋炎は循環器疾患の中では重篤だが発症頻度の少ない疾病である。また無症候性心筋炎は多発している可能性が示唆されるが、生検標本がなければ確定診断はできず疫学的に発生率は不明である。このような背景から心筋炎の多数例を扱った臨床研究に乏しい疾患といえる。心筋炎の多くは細菌やウイルスなどの感染によって発症する。従来、急性心筋炎の原因ウイルスとしてエンテロウイルス、なかでもコクサッキーB群ウイルスが最も高頻度とされてきた。インフルエンザは心筋炎の病因ウイルスの一つであるがその発生頻度は低いと考えられる。欧州で624例の心筋炎患者の心筋生検からPCRでウイルスゲノムの検出を試みた報告では385例でウイルスを検出できず、ウイルス陽性例ではアデノウイルスが142例で最も多く、エンテロウイルスが85例、インフルエンザはわずか5例（0.8%）であった。また過去の季節性インフルエンザ流行期のインフルエンザ心筋炎の症例報告も少ない。今回我々は16例の新型インフルエンザ心筋炎の検討を行い、そのうち15例の検討について英文誌に掲載されたが、これは現在のところ最大の報告症例数である。また欧米からも今回のパンデミック中の心筋炎合併についての報告が散見され、新型インフルエンザでは、季節性に比して心筋炎合併が高頻度である可能

性が示唆される。

心筋炎の確定診断は心筋生検により行いうるが、今回の新型インフルエンザでは、臨床的な重症度に比し組織所見は比較的軽度であった。一方で新型インフルエンザ感染動物実験で季節性に比してウイルス性肺炎を発症しやすいとの報告や、日本の新型インフルエンザ感染症例の剖検例の検討で肺組織から炎症性サイトカインの過剰産生を認めるとの報告があり、インフルエンザウイルスの心臓親和性が必ずしも高くないと考えられることから、新型インフルエンザ感染によって惹起されたサイトカインストームが心筋炎発症に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。この点に関しては臨床研究のみならず基礎研究を含んだ総合的な検討が必要である。

今回の新型インフルエンザ心筋炎の臨床像であるが、インフルエンザ様症状発症後3日以内に発症し急激に悪化している症例が多く臨床的に注意が必要である。またインフルエンザ症状が改善した後の亜急性期に発症した症例もあり、16例中6例は合併症のない成人であったことから、心筋炎の合併についての注意喚起は重要と考えられる。

診断において心電図変化は非特異的であるが、その変化の頻度は高くスクリーニングとして有用と考えられる。心筋逸脱酵素の測定も診断に有用である。トロポニンに関しては定性の迅速診断キットの感度は十分でない。高感度トロポニンは虚血性心筋障害の早期診断、重症度の判定、ならびに予後の予測や治療の有効性の指標となつた報告があるが、心筋炎においても早期診断や軽症例のスクリーニングに有用である可能性がある。

医療機関の初診時のインフルエンザ迅速診断は16例中6例で陰性であり、2例は入院しその後RT-PCRにて新型インフルエンザ陽性であった。残り4例も次回受診時に陽性となった。従つて臨床の現場では迅速診断キットの結果に依存せず、総合的にインフルエンザの診断を行い早期の抗ウイルス療法を行うことを考慮すべきと考えられる。明らかなインフルエンザ症状を有し迅速診断陰性であることはウイルス性心筋炎発症の危険因子である可能性がある。また心筋組織におけるインフルエンザのRT-PCRは陰性であり、心筋組織でのウイルスの証明が今後の課題である。

2002年の日本循環器学会主導の劇症型心筋炎の観察研究の報告によれば、体外補助循環を要した患者52例で救命できたのは30例で生存率57.7%であった。今回はIABPやPCPSなどの体外補助循環を要した重症患者10例中、8例で救命できた。通常心筋炎の急性期治療中に原因微生物を同定し、原因治療を行いうることは殆どない。その結果対症療法のみを行い、心筋障害の回復を待つのが通常である。治療面では全例でノイラミニダーゼ阻害薬が投与されたことが、体外補助循環が必要な劇症型心筋炎症例の良好な生存率に寄与した可能性が考えられる。一方でノイラミニダーゼ阻害薬とプラセボを対照とした介入試験による有効性の検討は倫理上困難であり、抗インフルエンザ薬の心筋炎の有用性については動物実験等で検証する必要がある。また心筋炎の急性期に急速な循環動態の悪化を認める場合は補助循環の使用を躊躇すべきでなく、循環器専門病院への速やかな紹介が必要と考える。

2009-2010シーズンに新型インフルエンザに感染せず、ワクチン未接種の国民にとっては医学的に2009-2010シーズンと変わりはなく、新型インフルエンザの流行期間中に心症状が出現し、循環動態の悪化を認めた場合は心筋炎の合併をまず疑い、心筋逸脱酵素の測定、心臓超音波検査を行うことが肝要である。また臨床症状が変化すればこれらの検査の再検が必要である。心筋生検が確定診断に必要である。

E. 結論

新型インフルエンザ心筋炎の頻度は低いが、発症した場合は致死的であり、重要な病態である。基礎疾患がなくても発症する。診療の現場ではまずは心筋炎の合併を意識し、心電図変化でスクリーニングし、心筋逸脱酵素の測定、心臓超音波検査を積極的に行つて早期診断に努めることが必要である。治療に際してはまず抗ウイルス薬を投与し、重症例ではPCPSなどの補助循環による治療を躊躇してはいけない。今後さらに症例を積み重ねて検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Ukimura A, Izumi T, Matsumori A. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan. *Circ J.* 74(10):2193-2110, 2010.
- ② 浮村 聡, 神崎裕美子, 出口寛文. インフルエンザA(H1N1)心筋炎. *総合臨床.* 59(8):1776-1781, 2010.
- ③ 浮村 聡, 神崎裕美子. 心疾患とインフルエンザ. *ハートナーシング.* 23(10):92-94, 2010.

2. 学会発表

- ① Ukimura A. Myocarditis Associated with Influenza A(H1N1)pdm in Japan: Featured research Session, The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Mar.18-20, 2011 Yokohama.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年
河合直樹、柏木征三郎	インフルエンザ診療マニュアル2010-2011年シーズン版	柏木 征三郎	インフルエンザ診療マニュアル(2010-2011年版)	一般社団法人日本臨床内科医会	東京	2010

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
上藤宏一郎、間辺利江	新型インフルエンザ-臨床の現場から-	ウイルス	60(1)	9-16	2010
上藤宏一郎	パンデミック(H1N1)2009の2009-2010流行の総括と得た教訓	内科	106(5)	773-780	2010
上藤宏一郎	新型インフルエンザの治療-臨床の見地から-重症化の社会背景と医学的要因-	東京内科医会会報誌	26(2)	116-122	2010
上藤宏一郎、間辺利江	インフルエンザの臨床-成人	臨床と微生物	37	-3941	2010
上藤宏一郎、間辺利江	インフルエンザの重症化についての社会的インパクト	Progress in Medicine	30(9)	2303-2308	2010
上藤宏一郎、間辺利江	過去のインフルエンザに対する臨床的考察と新型インフルエンザの社会的インパクト	THE LUNG perspectives	18(4)	362-366	2010
Dapat C, Suzuki Y, Saito R, Kyaw Y, Myint YY, Lin N, Naing H, Oo KY, Win N, Naito M, Hasegawa G, Dapat IC, Zaraket H, Baranovich T, Nishikawa M, Saito T, Suzuki H	Rare Influenza A (H3N2) Variants with Reduced Sensitivity to Antiviral Drugs.	Emerging Infectious Diseases	16(3)	493-496	2010
Dapat C, Suzuki Y, Saito R, Kyaw Y, Myint YY, Lin N, Oo HN, Oo KY, NeWin, Naito M, Hasegawa G, Dapat IC, Zaraket H, Baranovich T, Nishikawa M, Saito T, Suzuki H.	Identification of oseltamivir resistance among pandemic and seasonal influenza A (H1N1) viruses by an His275Tyr genotyping assay using the cycling probe method.	Journal of Clinical Microbiology	49(1)	125-130	2011
齋藤玲子、鈴木康司、田村務、鈴木宏	新型インフルエンザに対する抗インフルエンザ薬と耐性	Medical*Online		2315-2319	
Kawai N, Ikematsu H, Tanaka O, Matsura S, Maeda T, Yamauchi S, Hirotsu N, Nishimura M, Iwaki N, Kashiiwagi S.	Comparison of the clinical symptoms and the effectiveness of neuraminidase inhibitors for patients with pandemic influenza H1N1 2009 or seasonal H1N1 influenza in the 2007-2008 and 2008-2009 seasons.	Journal of Infection and Chemotherapy			In press
河合直樹、前田哲也、松浦伸郎、山内知、田中 治、岩城紀男、池松秀之、西松美香、柏木征三郎	新型インフルエンザH1N1の症状と治療	インフルエンザ	11	253-258	2010
河合直樹	新型インフルエンザA(H1N1)の治療-成人	臨床と研究	87	1683-86	2010
Ukimura A, Izumi T, Matsumori A.	A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan.	Circulation Journal	74(10)	2193-2199	2010
浮村 聡	インフルエンザA(H1N1)心筋炎	総合臨床	59(8)	1776-1781	2010
浮村 聡	心疾患とインフルエンザ	ハートナーシング	23(10)	92-94	2010

研究成果の刊行物

インフルエンザ診療マニュアル 2010-2011年シーズン版

Manual for Influenza in the 2010-2011 Influenza Season

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 班 長 河合 直樹
Kawai Naoki

独立行政法人国立病院機構九州医療センター 名誉院長 柏木征三郎
Kashiwagi Seizaburo

インフルエンザ診療マニュアル 2010-2011年シーズン版

Manual for Influenza in the 2010-2011 Influenza Season

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 班長 河合 直樹
独立行政法人国立病院機構九州医療センター 名誉院長 柏木征三郎

はじめに

昨年大流行した新型AH1N1（以下、新型）は当初2010-2011年シーズンも流行の中心と予想され、日本臨床内科医会（日臨内）発行のインフルエンザ診療マニュアルも2010-2011年版（第5版）も新型中心に作成された¹⁾。しかし現在は新型、A香港型、B型の混合流行の様相を呈しており、以下に記載した新型と、第4版までの季節性を併せて参照して流行に対処していただきたい。

昨シーズンの新型の流行について

図1のように、例年の季節性とは異なって昨年の新型は9月以降、全国的な大流行となり、11月末頃にピークを打ち、今年初めにはほぼ流行が収まった。また今年春頃まで、季節性はB型以外のAソ連型、A香港型はほとんど検出されなかった。新型は一部小児等で重症・緊急搬送例（ウイルス肺炎、脳症、心筋炎等）があったが、大部分は軽症であった。

迅速診断

キットの診断能は、新型では季節性よりも当初は低いと報告されたが、日臨内の検討ではほぼ季節性と遜色なかった（感度88.5%、特異度83.7%、精度86.9%）。また陽性ライン出現までの時間や陽性ラインの濃さ（クロ

マトリーダー測定値）はウイルス量と良好に相関した。なおキットにより鼻かみ鼻汁検体の保険適応の有無や判定時間等は若干異なる。

ワクチン

筆者らの研究によるワクチンの有効率（発生予防効果）はシーズンで異なり（A型で20.5~78.6%）、原因としてワクチン株と流行株のマッチングや接種後の抗体価上昇の良否などの関与が示唆された。2009年の国産新型ワクチンは従来の季節性と同様のスプリットワクチンだが、有効率は約70%と比較的良かった（図2）。この理由としては新型流行株の変異が少なくワクチン株とのマッチングが良好で、かつ新型でも抗体獲得率が比較的高いことが考えられた（日臨内データで成人1回接種後の40倍以上の抗体獲得率67.5%）。なお抗体獲得率としては輸入のアジュバント付加ワクチン〔乳濁A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）：アレパンリックス〕の方がさらに高かった（同抗体獲得率95%）。

抗インフルエンザ薬

2008-2009年シーズンのAソ連型ではオセルタミビルリン酸塩（以下、オセルタミビル）耐性のため、同薬投与開始後の解熱時間は前年よりも著明に延長したが^{2,3)}、新型では解熱時間が24.0時間と本薬の有効性が高かつ

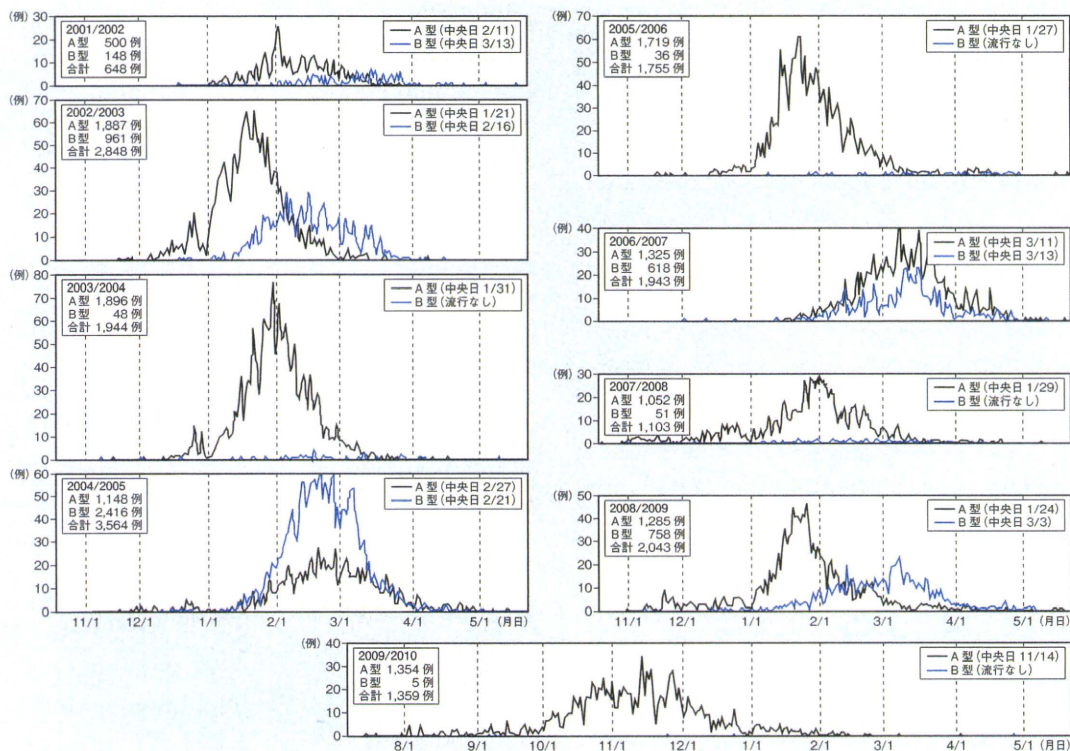


図1 過去9シーズンにおけるA型、B型別の発症日¹⁾

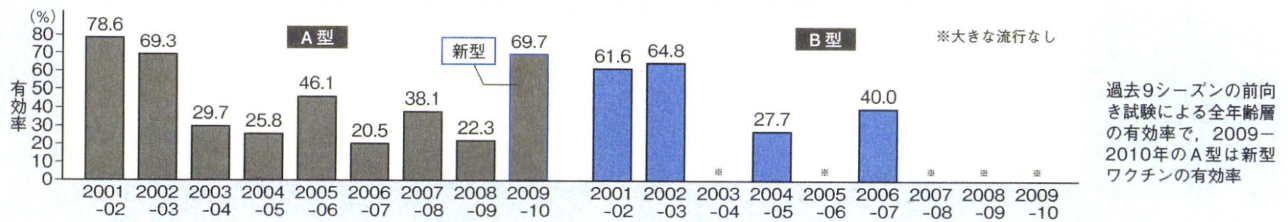


図2 A, B型インフルエンザに対するワクチンの有効率¹⁾

表1 ノイラミニダーゼ阻害薬の種類

	オセルタミビル	ザナミビル	ペラミビル	ラニナミビル
剤形(対象年齢)	カプセル(Cap:成人・小児 \geq 37.5kg*) ドライシロップ(DS:1歳以上)	吸入薬(成人, 小児**)	点滴注射薬(成人, 小児)	吸入薬(成人, 小児)
用法・用量	Cap: 1回1Capを1日2回5日間 DS: 1回2mg/kgを1日2回5日間	1回10mg(5mgプリスターを2個)を1日2回5日間	成人は300mg, 小児は10mg/kg(上限は600mg)を15分以上かけて単回投与(重症化する恐れのある場合は1日1回600mgまで可)	10歳以上: 1回40mgを1回のみ(2容器吸入) 10歳未満: 1回20mgを1回のみ(1容器吸入)
予防投薬の適用(ただし自費)	あり	あり	なし	なし(治験中)
副作用	胃腸障害等	まれ	下痢等	まれ***
耐性ウイルス	A香港型, 新型とB型は低頻度。 Aソ連型はほぼ100%耐性。	まれ	H275Y変異株における感受性低下の報告あり	まれ***

いずれもA, B型に有効で, 発症48時間以内に開始。*10歳以上の未成年においては, 原則使用不可。**本剤を適切に吸入投与できると判断された場合に限る。ただし4歳以下の安全性は確立していない。***まだ十分なエビデンスは得られていない。

文献1)より一部改変

た。またザナミビル水和物(以下, ザナミビル)はオセルタミビル感受性・耐性のAソ連型, 新型のいずれでも有効性が高かった³⁾。

本邦で諸外国よりも新型の死亡率が低かったのは, 抗インフルエンザ薬の有効率が高くかつ早期投与されたためと考えられる。なお新しい抗インフルエンザ薬として2010年1月にペラミビル水和物(以下, ペラミビル), 9月に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)が承認された。これら新薬を含めたノイラミニダーゼ阻害薬の比較を表1に示すとともに, 治療薬の現状の要点を記す。

1. オセルタミビル

内服薬でA型に比しB型では若干有効性が低く^{4,5)}, 10歳以上の未成年では原則使用禁止措置が続いている。2008-2009年シーズンにAソ連型ではH275Y変異の耐性化が進み, 特に小児では有効性が低下したが, 新型はH275Y変異はあまりみられず, 有効性が高い。

2. ザナミビル

吸入薬で, ウイルス増殖部位の気道系に直接かつ迅速に作用して, 全身への影響や耐性ウイルスの報告は少ない。患者アンケート調査の結果でも, 吸入器の操作や吸入は小児でも比較的容易である。本薬は新型やH275Y変異のAソ連型を含め, いずれの型・亜型にも有効であり, B型でも解熱時間は他の亜型とほぼ同等であった(図3)。

3. ペラミビル

点滴注射用の長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害薬で, 成人は300mg(小児は10mg/kg, 上限600mg)を15分以上かけて単回投薬するが重症化する恐れがある場合は1日1回600mgまでの使用や反復投与が可能。H275Y変異株で本薬の感受性低下が報告されていることには留意が必要だが, 経口や吸入の困難例, ハイリスク・重症例等では使用意義が高い。

4. ラニナミビル

純国産で吸入型の長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害薬。発症後, 1回の投与で気管や肺に長時間貯留し, 5日間投与のオセルタミビルと同等の薬効を示す。オセルタミビル耐性ウイルスにも有効だが, 入院重症例では使

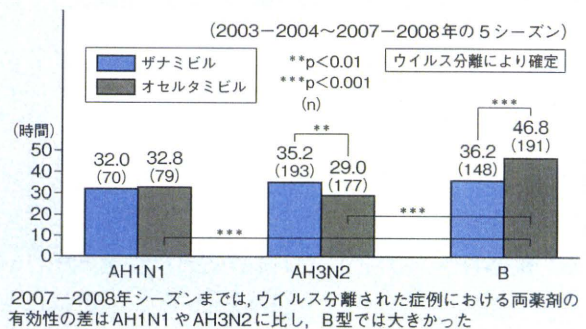


図3 2007-2008年シーズンまでの各ウイルス型におけるザナミビルとオセルタミビル投与開始後の解熱時間の比較¹⁾

用経験が少ない。

5. その他の治療薬

1) アマンタジン塩酸塩 (M2蛋白阻害薬)

A型のみ有効で, オセルタミビル耐性Aソ連型には有効だが, A香港型や新型は耐性型のため無効とされている。

2) ファビピラビル (RNAポリメラーゼ阻害薬)

現在開発中の経口薬で, ウイルスのRNAポリメラーゼを選択的に阻害する新規作用メカニズムを有し, ノイラミニダーゼ阻害薬との併用や耐性化対策にも有用と思われる。

■ おわりに

本稿は『インフルエンザ診療マニュアル2010-2011年シーズン版』を抜粋したが, 詳細は同マニュアル(日本臨床内科医会事務局, 電話: 03-3259-6111で入手可能)を参照されたい。[共同研究者: 池松秀之, 岩城紀男, 廣津伸夫]

(文 献)

- 1) 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 編: インフルエンザ診療マニュアル2010-2011年シーズン版。一般社団法人日本臨床内科医会, 東京, 2010。
- 2) Kawai N, et al.: J Infect 59: 207-212, 2009。
- 3) Kawai N, et al.: Clin Infect Dis 49: 1828-1835, 2009。
- 4) Kawai N, et al.: Clin Infect Dis 43: 439-444, 2006。
- 5) Kawai N, et al.: J Infect 55: 267-272, 2007。
- 6) Kawai N, et al.: J Infect 56: 51-57, 2008。

2010年6月

ウイルス 第60巻 第1号

新型インフルエンザ —臨床の立場から—

工藤 宏一郎, 間辺 利江

独立行政法人 国立国際医療研究センター 国際疾病センター

日本ウイルス学会