

喘息などの呼吸器疾患が重症化の危険因子であった^{1-3,5)}。高齢者において基礎疾患保有率は高く(約80%)、小児では約30%と低かった。ただし、中高年層での発症および死亡数は少ないものの、いったん発病した場合の致死率は小児をはるかに上回った。一方、海外で罹患率が最も高いのは10歳代後半から若年成人であった。

今回の新型インフルエンザ A (H1N1) pdm の死亡例

今回のパンデミックでの日本における死亡率は人口100万人当たり0.2(WHO 2009年11月)と諸外国に比べてかなり低かった。その理由の一つは感染者において10歳代後半が圧倒的多数であり、また重症化する率がこの年齢層で最も低かったとことにあると考えられる。また、日本では国民皆保険制度のもと、感染者のほとんどが医療機関を受診し、迅速診断キットにて早期診断が行われ、日本感染症学会のガイドラインに沿った抗インフルエンザ薬による早期治療が広く行われたこと⁶⁾、学校閉鎖などの社会的な介入、マスクや手洗いを多くの国民が行ったことなども大きな理由と考えられる。

2010年3月23日までに自治体を通じて厚生労働省に報告された死亡例全例における発症から死亡までの期間をみると、平均9.5日(中央値5.0日)と早い経過で死亡しており、入院してから死亡するまでの期間も平均7.4日(中央値3.0日)と短く、発症後に短期間で入院し、早期に死亡していた⁵⁾。

死亡事例198例について、その死因を図2に示す⁵⁾。小児(15歳未満)では、脳症・脳炎が全体の29%(11/38)と最も多く、肺炎16%(6/38)、多臓器不全11%(4/38)の他、心筋炎が11%(4/38)を占めた。15歳以上65歳未満では、肺炎が46.2%(48/104)と主な死因であり、心筋炎は5.8%(6/104)に認めた。また、65歳以上の高齢者では、肺炎が57%(32/56)と死因の半数以上であり、慢性呼吸器疾患や慢性腎不全などの基礎疾患の増悪による死亡が13%(7/56)、多臓器不全9%(5/56)が続くが、3例は心筋炎であった。このように本稿のテーマである心筋炎は、稀ではあるが非常に

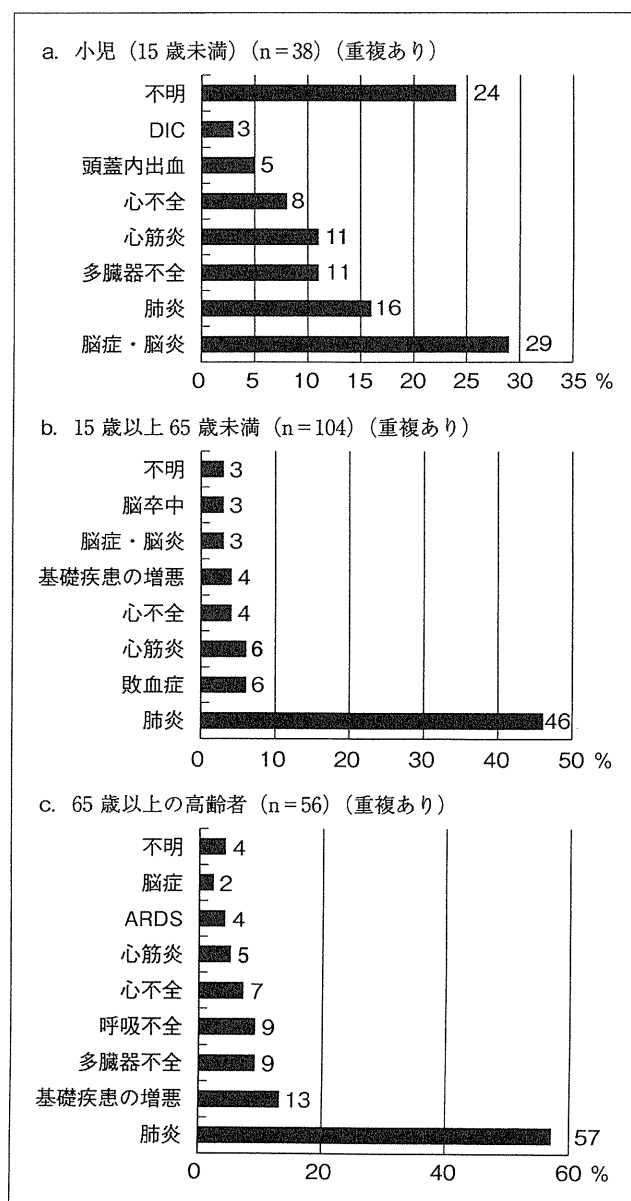


図2 死亡例の直接死因

a. 小児(15歳未満) n=38(重複あり), b. 15歳以上65歳未満 n=108(重複あり), c. 65歳以上の高齢者 n=54(重複あり).

2010年3月6日の報告まで/厚生労働省, 数字はパーセント(厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部: 新型インフルエンザの発生動向~医療従事者向け疫学情報~Ver. 3. 2010年4月25日より引用)

重要な合併症であると考えられる。各年齢層で肺炎は上位の死因であった。肺はインフルエンザウイルス複製に必要なプロテアーゼが豊富な組織である。今回の新型の剖検例では肺組織での炎症性サイトカインの産生が亢進していることが報告さ

表1 急性心筋炎の診断手続き

1. 心症状¹⁾に先行して、かぜ様症状²⁾や消化器症状³⁾、また皮疹、関節痛、筋肉痛などを発現する。無症状で経過し、突然死にて発見されることもある
2. 身体所見では、頻脈、徐脈、不整脈、心音微弱、奔馬調律(Ⅲ音やⅣ音)、心膜摩擦音、収縮期雑音などがみられる
3. 通常、心電図は経過中に何らかの異常所見を示す。所見としては、Ⅰ～Ⅲ度の房室ブロック、心室内伝導障害(QRS幅の拡大)、R波減高、異常Q波、ST-T波の変化、低電位差、期外収縮の多発、上室頻拍、心房細動、洞停止、心室頻拍、心室細動、心静止など多彩である
4. 心エコー図では、局所的あるいはびまん性に壁肥厚や壁運動低下がみられ、心腔狭小化や心膜液貯留を認める
5. 血清中に心筋構成蛋白(心筋トロポニンTやCK-MB)を検出できる。CRPの上昇、白血球の増多も認める。特に、全血を用いたトロポニンTの早期検出は有用である
6. 上記の第2～5の4項目所見は数時間単位で変動する。被疑患者では経時的な観察が必要である。また、徐脈の出現、QRS幅の拡大、期外収縮の多発、壁肥厚や壁運動低下の増強、トロポニンTの高値、トロポニンT値が持続亢進する患者は心肺危機の恐れがある
7. 最終的に、急性心筋梗塞との鑑別診断が不可欠である
8. 心内膜心筋生検による組織像⁴⁾の検出は診断を確定する。ただし、組織像が検出されなくても本症を除外できない
9. 急性期と寛解期に採取したペア血清におけるウイルス抗体価の4倍以上の変動は病因検索にときに有用である。ウイルス感染との証明にはpolymerase chain reaction(PCR)法を用いた心筋からのウイルスゲノム検出が用いられる。加えて、咽頭スワブ、尿、糞便、血液、とりわけ心膜液や心筋組織からのウイルス分離またはウイルス抗原同定は直接的根拠となる

注1) 心症状：胸痛、失神、呼吸困難、動悸、ショック、けいれん、チアノーゼ

2) かぜ様症状：発熱、頭痛、咳嗽、咽頭痛など

3) 消化器症状：悪心、嘔吐、腹痛、下痢など

4) 表2参照

「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(2009年改訂版)

http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_izumi_h.pdf(2009年11月閲覧)」より引用

れた^{7,8)}。したがって、ウイルス複製が盛んな肺組織における炎症性サイトカインなどの過剰産生が、重要な合併症である脳症、心筋炎発症のメカニズムと関連する可能性が示唆されている。

表2 心内膜心筋生検による急性心筋炎の診断基準

1. 多数の大小単核細胞の浸潤¹⁾(ときに少数の多核白血球、多核巨細胞の出現)
2. 心筋細胞の断裂、融解、消失
3. 間質の浮腫(ときに線維化)

注1) 浸潤細胞と心筋細胞の接近がしばしばみられる。

(付) より確実な診断のための条件

1. ウイルス性感染を思わせる症状発現後早期に心筋生検を行う。
2. 生検による経時的観察は病態や治療効果の判定に有用である。
3. 生検標本は3個以上が好ましい。標本を多数の断面で観察する。
4. 電子顕微鏡、免疫組織学的手法はより詳細な情報を提供し得る。

「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(2009年改訂版)

http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_izumi_h.pdf(2009年11月閲覧)」より引用

心筋炎とは

心筋炎(myocarditis)は「心筋を主座とした炎症を来す疾患」と定義される⁹⁾。臨床的には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(表1)。確定診断のためには心筋生検を行い、組織学的に心筋細胞壊死とリンパ球、マクロファージなどの炎症性細胞浸潤などを証明することが必要である(表2)。心筋炎の急性期には重症で致死的な経過をとることもあり、早期診断、早期治療が必要であるにもかかわらず、診断に至る臨床例は必ずしも多くはなく、突然死例に心筋炎が含まれている可能性がある。心筋炎の病因はウイルスが多いが多様である⁹⁾。ウイルス性心筋炎の病因として、筆者らは特にコクサッキーB群を含むエンテロウイルスが重要であると報告してきた¹⁰⁾。このほかに、アデノウイルス、C型肝炎ウイルス、パルボウイルスやインフルエンザなど多くのウイルスが心筋炎の病因ウイルスとされる⁹⁾。

インフルエンザ A (H1N1) pdm 心筋炎について

インフルエンザ感染症における心筋炎の合併は古くから知られているが、症例報告も少なく、比較的稀と考えられる¹¹⁻¹⁵⁾。しかしながら、今回

のパンデミックにおける直接死因としての心筋炎の合併は198例中13例に認め、その発症は全年齢層に及んだ(図2)⁵⁾。海外でも数編の報告があり¹²⁻¹⁴⁾、今回のパンデミックにおいては従来の季節性のインフルエンザA(H1N1)よりも心筋炎の合併頻度が高いことを示唆する報告もある。今回のパンデミック中に日本循環器学会ではインフルエンザA(H1N1)pdmによる心筋炎症例の報告を受け、循環器学会員に心筋炎症例の報告を呼び掛け、後ろ向き観察研究を行った。この後ろ向き研究について筆者らが集計し日本循環器学会雑誌に報告したのでその概要を述べる。

A(H1N1)pdmによる心筋炎は15例で、15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¹⁶⁾。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。心症状は多くがインフルエンザ様症状の発症後3日以内に出現した。しかし、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不全を起こした症例、心膜炎合併例など多彩な臨床像を示した。成人の心筋炎13例中、基礎疾患を有する例が7例、基礎疾患のない例での発症が6例であった。病歴聴取は有用であり、ST-T変化が1/3に認められるなど心電図変化もほとんどの症例で認めたが、必ずしも心筋炎に特異的ではない。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。CPK、トロポニンなどの心筋逸脱酵素の上昇ならびに、心臓超音波検査における心筋収縮力の低下、心筋の浮腫を示す心筋壁肥厚を急性期に認め、その後回復した。これらの所見などにより循環器学会の定めたガイドラインに準じて総合的に心筋炎と診断した⁹⁾。また、心筋生検により6例で確定診断を得ている。以前、われわれは季節性インフルエンザによる心筋炎の総説のなかで、組織所見や心筋逸脱酵素の上昇が心機能低下に比し軽度であった症例を報告した¹¹⁾。今回の新型でも症例数は少ないが、臨床的な重症度に比し組織所見は比較的軽度であったと考えられる¹⁶⁾。

これらの結果から以下のことが考えられる。今回のインフルエンザA(H1N1)pdm心筋炎におい

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検査としては有用と思われる。今回の検討でも多くの症例は症状発現から急速な経過をとっており、心筋炎の合併を医師が意識することが重要である。また、心筋炎は合併症のない患者にも発生しており、WHOはパンデミックを解除したが、昨シーズンに感染せずワクチン未接種の国民にとっては医学的に昨シーズンと変わりはなく、急変例に注意が必要と考えられる。したがって、インフルエンザの流行期間中は心筋炎の合併を疑い、心筋逸脱酵素の測定、心臓超音波検査を行い、早期診断に努めることが重要であると考えられる。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、重篤なIABPやPCPSの挿入例10例中、8例で救命できたことに寄与した可能性が考えられる。しかし、インフルエンザ心筋炎において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は倫理的に行えず、観察研究しか方法はない。したがって、他の原因療法のないウイルス性心筋炎での臨床成績との比較検討や、動物実験で心筋炎への有用性の検証などを行う必要がある。また、補助循環の使用を躊躇すべきでなく、心筋炎を疑う場合には循環器専門病院への速やかな紹介が必要と考えられる。また、さらなる検証のため、日本循環器学会では前向き臨床観察研究を計画中である。

インフルエンザ心筋炎の診断

心筋炎の診断とインフルエンザという病因診断の二面性がある。通常心筋炎と診断してもその病因ウイルスの診断は容易ではないが、インフルエンザ発症者のほとんどが医療機関を受診する日本では、高い確率でインフルエンザ迅速診断キットによるインフルエンザ感染の診断を行う⁹⁾。また、肺炎、脳症、心筋炎などの入院症例はRT-PCRによりウイルス学的診断が行え、日本では質の高い病因診断が可能である。ただし、迅速キットの感度は必ずしも十分ではなく、心筋炎やウイルス性肺炎の発症時に迅速キットが陰性である症例を認めており注意を要する。インフルエンザの診断はまず臨床的に行うべきであろう。ま

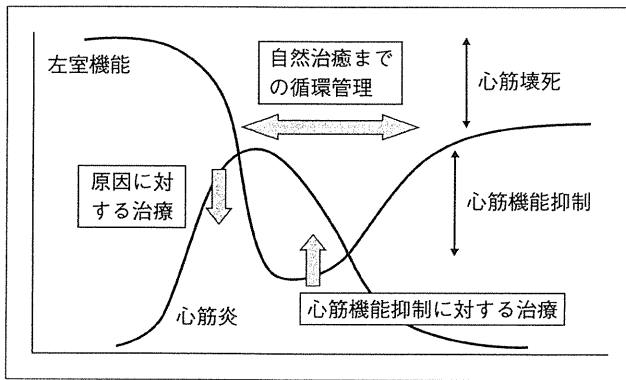


図3 心筋炎における心機能障害の発症機序と介入ポイント

「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(2009年改訂版)

http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_izumi_h.pdf(2009年11月閲覧)」より引用

た、インフルエンザ A(H1N1)pdm と A 香港型 (H3N2) の鑑別と確定診断には PCR が必要となる。

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⁹⁾。心症状、心電図検査、胸部 X 線検査などの結果から、心筋炎を疑って心筋逸脱酵素の測定と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。高感度トロポニンB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る¹⁷⁾。また、心臓核医学検査や心臓 MRI 検査は特異度、感度の両面から有用と考えられる。確定診断のためには心筋生検が必要である。心筋組織におけるインフルエンザウイルス複製の証明が今後の課題である。

インフルエンザ心筋炎の経過と治療

心筋炎の経過については「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」に一つの仮説が掲載されている(図3)⁹⁾。すなわち、心筋炎のピークは心機能抑制のピークと必ずしも一致せず、炎症反応などが大きく関与すると考えられる。通常的心筋炎の治療は自然治癒を待つ対症療法のみであるが、インフルエンザ心筋炎ではノイ

ラミニダーゼ阻害薬による原因療法が可能である^{5,18)}。経口薬のオセルタミビル、吸入薬のザナミビル、注射薬のペラミビル、吸入薬のラナミビルの4薬剤が日本では使用可能である。作用機序は感染細胞からのウイルスが放出時に関与するノイラミニダーゼに作用し、ウイルス放出を妨げることであり、できるだけ早期の投与が必要である⁶⁾。また、たとえ投与が遅れてもノイラミニダーゼ阻害薬がインフルエンザ A(H1N1)pdm の致死率を有意に低下させることが海外での報告から判明している。急性発症の脳症やウイルス性肺炎、心筋炎へのノイラミニダーゼ阻害薬の有効性については十分なエビデンスがないが、日本での低致死率から考えるに早期の投与は重症化抑制に有効と考えられる。また、今回の報告で IABP や PCPS などの体外補助循環を必要とした 10 例のうち 8 例を救命できたことにノイラミニダーゼ阻害薬が寄与した可能性は否定できない¹⁶⁾。ノイラミニダーゼ阻害薬 4 剤の使い分けに関する明確な基準はないが、オセルタミビル耐性ウイルスにも他剤は有効であり、注射薬のペラミビルは抗ウイルス効果も高く^{6,18)}、経口や吸入投与が困難な人工呼吸器装着時などの重症例で良い適応と考えられる。なお、アマンタジンは耐性で使用できない。

ウイルス性心筋炎は急性期に重篤であっても、これを乗り切れば生命予後は良好である。ただし、心機能障害が遷延する例も一部認められ、これらでは定期的な経過観察が必要である。急性期には循環動態の変化に対応しカテコールアミンの投与のみならず IABP や PCPS などの体外補助循環の使用を躊躇すべきでない。免疫グロブリン投与の有効性に関しては意見の分かれるところである。また、ステロイドなどの免疫抑制療法については気管支喘息合併例での少量の使用を除いては、ウイルス感染の悪化を引き起こすことから使用すべきでないと考えられる^{1,2,5,9)}。

インフルエンザ心筋炎の発症機序

今回の新型 A(H1N1)心筋炎の限られた症例の検討では、組織所見は臨床的に重症な症例でもあまり強い変化がなく、われわれが以前経験した季

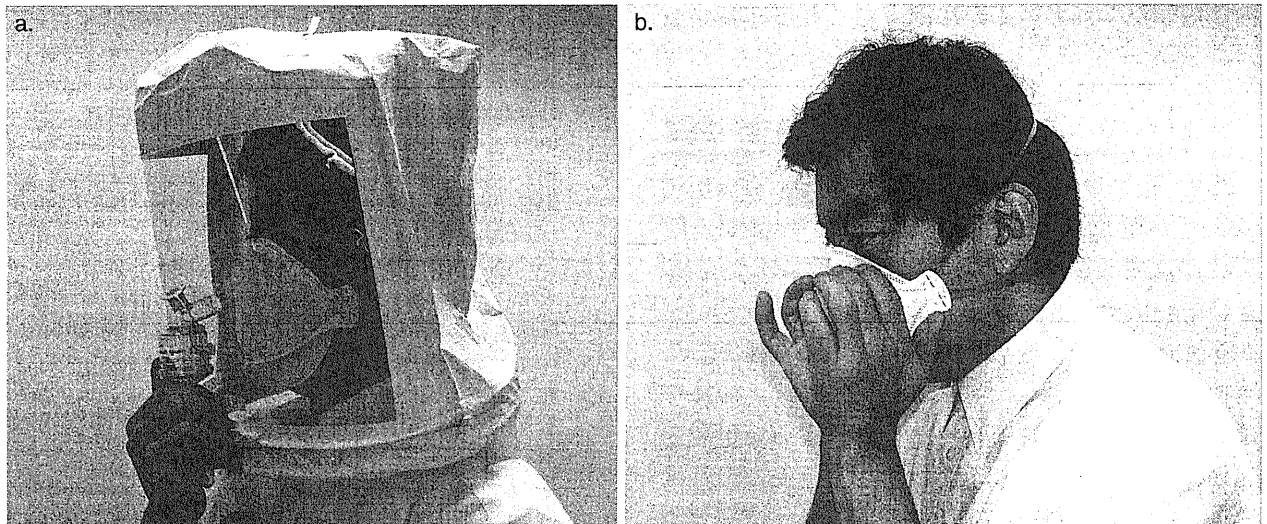


図4 空気感染対策のためのN95マスクの使用法

- a. フィットテスト：いくつかの種類 of N95 マスクから医療者にどのN95 がフィットするかを調べる手段。フードをかぶり、口周囲の穴からサッカリンをフード内に噴霧し、甘い味がしないかどうかで判定する。
- b. 使用者シールチェック：フィットテストに合格したN95の適合具合を毎回の病室入室前に確認する手段。陽圧チェック：マスクの表面を手またはサランラップで覆いゆっくり息を吐き、周囲から呼気が漏れなければOK。陰圧チェック：やさしく息を吸ってマスク内を陰圧にし、マスクが顔に吸い付けられればOK。

節性でも同様であった¹¹⁾。われわれの研究室では、以前季節性A型インフルエンザウイルスをマウスに感染させ心筋炎モデルを作製した¹⁹⁾。このモデルでは心筋からウイルスが分離され、感染5日後に限局性の心筋炎病巣が出現し、電顕ではリンパ球が心筋細胞に接して浸潤する像が認められた。しかし、心臓親和性が強いコクサッキーB3ウイルス性心筋炎¹⁰⁾の病変と比べると、このインフルエンザ心筋炎モデルでは、心筋炎は軽度かつ限局的であるなどいくつかの相違点がみられた。今回のインフルエンザA(H1N1)pdmの後ろ向き研究でも、心筋組織からのRT-PCRの陽性例はなく¹⁶⁾、インフルエンザ心筋炎については心筋細胞でのウイルス増殖の有無を含め未だ不明な点が多い。インフルエンザ脳症への炎症性サイトカインの関与と同様に、インフルエンザ心筋炎においてもウイルスの直接作用のみならずサイトカインなど免疫系の関与が注目される^{7,8)}。今後インフルエンザ心筋炎の発症機序については動物モデル、ヒトの心筋炎症例の両面からさらなる検討を行う必要がある。前向きのインフルエンザ心筋炎の臨床研究の成果に期待したい。

インフルエンザの感染防止策

まずは医療関係者とハイリスク患者にワクチン接種が行われるべきである。2010-2011シーズンはインフルエンザA(H1N1)pdm, A香港型(H3N2), B型の3価ワクチンである。インフルエンザの感染様式は基本的に飛沫感染であり、汚染部位に触れた手指からの接触感染もありうる。したがって、流行時には咳エチケットの励行、普及がまず必要である。患者診察時には飛沫感染予防のためのサージカルマスク着用、さらに必要に応じてゴーグルの着用(結膜からの感染予防)、接触感染予防のための手指のアルコール消毒を行うべきである。空気感染対策は通常は必要ないが、感染性を有する時期にエアロゾルを生じるような処置(高流量酸素投与、気管挿管、気管支鏡など)を行うときや、極端に換気の悪い環境では空気感染対策としてのN95マスクの使用を考慮する。なお、N95マスクを使用する医療従事者は、フィットテスト(図4a)を事前に実施し、どのN95が医療従事者自身に合い本来の役割を果たすかどうかについての選別を前もって行うとともに、使用ごとにシールテスト(図4b)により正し

い着用がなされているか確認することが必要である。

今後の展望

2010年8月10日、WHOはPHEIC(Public Health Emergency of International Concern: 国際的に重要な公衆衛生上の事例)を解除し、それまでのパンデミックフェーズ6を「後パンデミック期」とした。しかし、パンデミックを起こしたウイルスは今後もしばらくは存在し続け、今後ウイルス変異とともにその感染力や臨床的な重症度も変化すると考えられることから、今後の流行状況については予断を許さない。また、わが国では成人の感受性者が多く残っていると考えられ、再流行が成人中心に起こると、重症者や死亡者が増える可能性も考えられる。また、脱稿時の2010年11月時点ではA香港型(H2N3)の発症例がインフルエンザA(H1N1)pdmよりも多く、A香港型流行への注意も必要である。

おわりに

2009年インフルエンザパンデミックが発生し、厚生労働省の報告では死亡例198例中13例が心筋炎であった。また、日本循環器学会が行った後ろ向き研究では15例のインフルエンザ心筋炎症例を認めた。われわれは、インフルエンザ流行期には、稀だが重篤な合併症であるインフルエンザ心筋炎について迅速かつ適切な診断と治療が行えるよう努めなければいけない。

文 献

- 1) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al: Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 302:1872-1879, 2009
- 2) WHO: Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. 21 May 2009
- 3) 杉田繁夫: インフルエンザの世界的拡がり(分子疫学). *インフルエンザ* 11:31-49, 2010
- 4) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al: *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 460:1021-1025, 2009
- 5) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部: 新型インフルエンザの発生動向~医療従事者向け疫学情報~Ver. 3. 2010年4月23日
- 6) 日本感染症学会: 新型インフルエンザ診療ガイドライン(第一版), 2009年9月15日
- 7) Nakajima N, Hata S, Sato Y, et al: The first autopsy case of pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection in Japan: detection of a high copy number of the virus in type II alveolar epithelial cells by pathological and virological examination. *Jpn J Infect Dis* 631:67-71, 2010
- 8) To KK, Hung IF, Li IW, et al: Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 50:850-859, 2010
- 9) 和泉 徹, 磯部光章, 河合祥雄, 他: 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(2009年改訂版)(JCS 2009). *Circ J (suppl)*, 2009
- 10) Koide H, Kitaura Y, Deguchi H, et al: Genomic detection of enteroviruses in the myocardium: studies on animal hearts with coxsackievirus B3 myocarditis and endomyocardial biopsies from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 56:1081-1093, 1992
- 11) 北浦 泰, 出口寛文, 寺崎文生, 他: インフルエンザ心筋炎一病態と発症メカニズム. *日本臨牀* 61:1945-1952, 2003
- 12) Mamas MA, Fraster D, Neyses L, et al: Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 130:304-309, 2008
- 13) Bratincsák A, El-said HG, Bradley JS, et al: Fulminant myocarditis associated with pandemic H1N1 influenza A virus in children. *J Am Coll Cardiol* 55:928-929, 2010
- 14) Matrin SS, Hollingworth CL, Norfolk SG, et al: Reversible cardiac dysfunction associated with pandemic-2009-H1N1 Influenza A. *Chest* 137:1195-1197, 2010
- 15) Weiss TW, Knut H, Stensaeth KH, et al: Myocarditis in a juvenile patient with influenza A virus infection. *Eur Heart J* 31:277, 2010
- 16) Ukimura A, Matsumori A, Izumi T, et al: A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) Pandemic in Japan. *Circ J* 74:2193-2199, 2010
- 17) Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al: Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 361:858-867, 2009
- 18) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:433-435, 2009
- 19) Kotaka M, Kitaura Y, Deguchi H, et al: Experimental influenza A virus myocarditis in mice. Light and electron microscopic, virologic, and hemodynamic study. *Am J Pathol* 136:409-419, 1990

近年の H1N1 型の症状経過と ウイルス学的検討 — H1N1pdm を中心として —

河合直樹, 岩城紀男, 池松秀之, 柏木征三郎

KAWAI Naoki/日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

IWAKI Norio/日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

IKEMATSU Hideyuki/原土井病院臨床研究部部長

KASHIWAGI Seizaburo/独立行政法人国立病院機構九州医療センター名誉院長

2007/2008年(1群), 2008/2009年(2群)のソ連型と2009/2010年(3群)のH1N1pdmの各H1N1型におけるオセルタミビル(Os)投与後の症状やウイルスの残存, H275Y変異を比較し, 3群では IC_{50} も解析した。3群は1群と同様に2群よりも解熱は速やかであったが, 咳などの症状は2群のみならず1群よりも残存する傾向にあった。またウイルス残存率は2, 3群では15歳以下が16歳以上よりも有意に高かった。H275Y変異は2群以外に3群でも3例(1例は投与前, 2例はOs投与後)に検出された。Os投与後の変異2例は IC_{50} が投与後200倍以上になり, 1例で発熱が遷延した。H1N1pdmではOs投与後, 解熱は速いが特に小児ではウイルス排泄が長く, ウイルス残存例の一部(9%程度)ではH275Y変異が起きている可能性が示唆された。

KEY WORDS

■インフルエンザ A/H1N1

■H1N1pdm

■H275Y 変異

■ IC_{50}

■オセルタミビル

はじめに

2008/2009年シーズンに出現したオセルタミビル耐性ソ連型では特に小児において同薬投与後も発熱が遷延し, 解熱時間が延長したが¹⁾²⁾, 2009年に出現した新型インフルエンザ(H1N1-pdm)では, 一転して解熱時間が短くなったことをわれわれは報告した³⁾⁴⁾.

しかし同薬投与後の症状やウイルスの残存, あるいは遺伝子変異, 薬剤感受性(IC_{50})などについてはまだ十分に検討されたとはいえない。今回はこの3シーズンのH1N1, すなわちオセルタミビル感受性ソ連型(2007/2008年), 同耐性ソ連型(2008/2009年), H1N1-pdm(2009/2010年)について, オセルタミビル投与例を中心に症状経過やウイルス学的な検討を行い, 近年の

H1N1 を比較検討した。

1 3シーズンのH1N1の背景とH275Y変異

本検討の参加施設は2007/2008年7施設、2008/2009年8施設、2009/2010年10施設の延べ25施設であり、今回対象とした3シーズンのH1N1例を表1に示す。対象は2007/2008年の44例、2008/2009年の32例、2009/2010年の101例の計177例であり、2007/2008年、2008/2009年の対象はすべてオセルタミビル投与例だが、2009/2010年の対象にはオセルタミビル投与92例以外にザナミビル投与9例も含めた。なお全例、初診時と抗インフルエンザ薬投与後5±1日目の2回、ウイルス

培養を実施した。

患者背景としては、年齢、性別、ワクチン接種率、初診時の体温と症状スコアなどは有意な差を示さなかった。なお症状スコアは鼻症状、咳、咽頭痛、筋肉痛または関節痛、全身倦怠感、頭痛の6症状のおのおのについて、0：なし、1：ほとんど気にならない、2：かなり気になる、3：がまんできない、の4段階に分けてスコア化し合計した。

初診時にH275Y変異は2007/2008年(0%)、2008/2009年(100%)に比し、2009/2010年は1例(1.0%)のみにみられた。また2回目の培養でウイルス残存がみられた症例中、2008/2009年は100%に、また2009/2010年は9.1%にH275Y変異がみられた。

2 オセルタミビル投与例の体温経過

各患者において1日2回(原則として8時と20時)測定された体温の高いほうの体温を、初日の抗インフルエンザ薬投与前、2日目、3日目、4日目について求め、シーズンごとに平均化した体温経過を図1に示す(2009/2010年に投与後耐性化した2例は除外)¹⁾。H275Y変異のない2007/2008年と2009/2010年の比較では、15歳以下の投与前のみ2009/2010年(平均38.4℃)が2007/2008年(平均38.8℃)よりも有意に低かったが、それ以外には両シーズン間に15歳以下、16歳以上ともに有意差はみられなかった。しかし2008/2009年と比較すると、2009/2010年は15

表1 ウイルス学的検討を行った過去3シーズンのH1N1感染例

n	H1N1 ソ連		H1N1 pdm	p 値		
	2007/2008 ^(a) 44	2008/2009 ^(b) 32	2009/2010 ^(c) 101 ^(注3)	(a)vs(b)	(b)vs(c)	(a)vs(c)
年齢(歳)	30.1±19.9	23.5±20.2	25.3±17.5	NS	NS	NS
性別(男/女)	27/17	14/18	45/56	NS	NS	NS
季節性ワクチン (接種/非接種/不明)	10/34/0	11/21/0	33/66/2	NS	NS	NS
初診時体温(℃)	38.2±0.9	38.1±0.9	38.1±0.8	NS	NS	NS
初診時症状スコア ^(注1)	8.3±3.6	8.0±3.7	7.3±3.1	NS	NS	NS
H275Y 変異						
初診時	0%(0/44)	100%(32/32)	1%(1/101)	<0.001	<0.001	NS
2回目 ^(注2)	0%(0/5)	100%(8/8)	9.1%(2/22)	<0.001	<0.0001	NS

(注1) 症状スコア：鼻症状、咳、咽頭痛、筋肉痛・関節痛、全身倦怠感、頭痛の6症状のおのおのについて、0：なし、1：ほとんど気にならない、2：かなり気になる、3：がまんできない、の4段階に分けてスコア化し合計した。

(注2) 2回目：オセルタミビル投与後5±1日目に行ったウイルス培養で、ウイルスが残存した症例中のH275Y変異例。

(注3) 2009/2010年は101例中オセルタミビル投与92例、ザナミビル投与9例、そのほかのシーズンは全例オセルタミビル投与。2009/2010年のオセルタミビル投与92例中82例とそのほかのシーズン全例は発症後48時間以内の投与開始例。

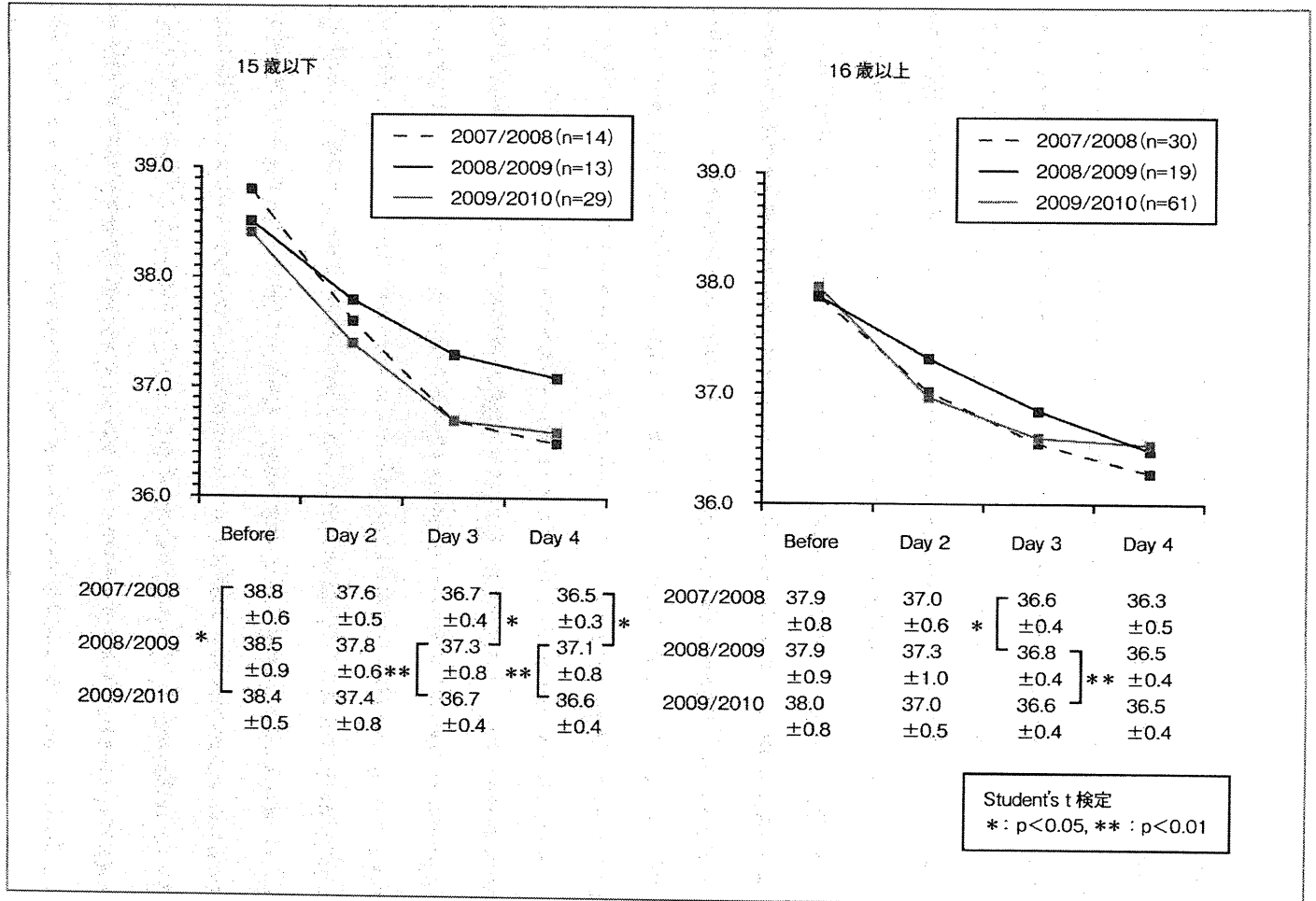


図1 過去3シーズンのH1N1例におけるオセルタミビル投与後の体温経過(毎日の最高体温の平均)
(注) 2009/2010年はオセルタミビル投与後のH275Y変異2例を除く。

歳以下の3日目、4日目、16歳以上の3日目で有意に低かった。

また投与開始3日目に37.5℃以上の発熱が残存していた症例の割合は、2008/2009年よりも2009/2010年は15歳以下、16歳以上ともに有意に低かった(2009/2010年は投与後耐性化した2例を含む(図2左))。

以上より、2009/2010年のH1N1pdmでは初診時に小児では若干体温は低いものの、2007/2008年のH1N1ソ連型(オセルタミビル感受性)とほぼ

同様な体温経過を示し、2008/2009年のオセルタミビル耐性型H1N1にみられた発熱の遷延はみられなかった。

3 発熱以外の諸症状の残存について

オセルタミビル投与後2回目のウイルス培養時における発熱以外の症状残存率について検討した。全6症状のいずれかがスコア2以上で残存した症例の比率は、15歳以下では2007/2008

年よりも2008/2009年のほうが有意に高かった。また15歳以下の同残存率は、2009/2010年は2008/2009年より低く、2007/2008年よりは高い傾向にあった(図2右)。

小児では咳の残存率も2007/2008年よりも2008/2009年は有意に高く、2009/2010年も高い傾向にあった。また鼻症状の残存率は2008/2009年よりも2007/2008年、2009/2010年は有意に低かった(図3)。なお成人では6症状、咳、鼻症状のいずれでも各シーズ

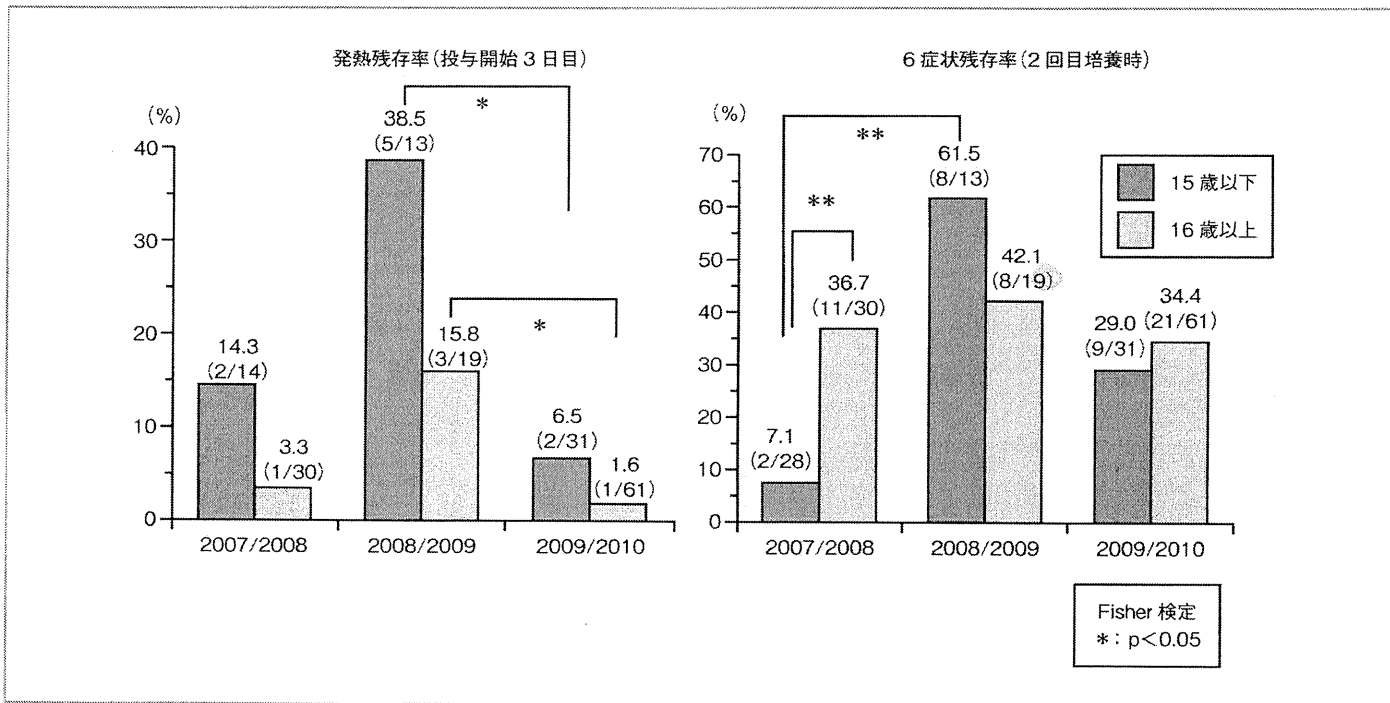


図2 過去3シーズンのH1N1例におけるオセルタミビル投与後の発熱と全6症状の残存率
 発熱残存率：投薬開始3日目にまだ37.5℃以上の発熱がみられた症例の比率。
 6症状残存率：2回目の培養時に6症状のいずれかがスコア2以上で残存していた症例の比率(症状スコアの定義については表1を参照)。

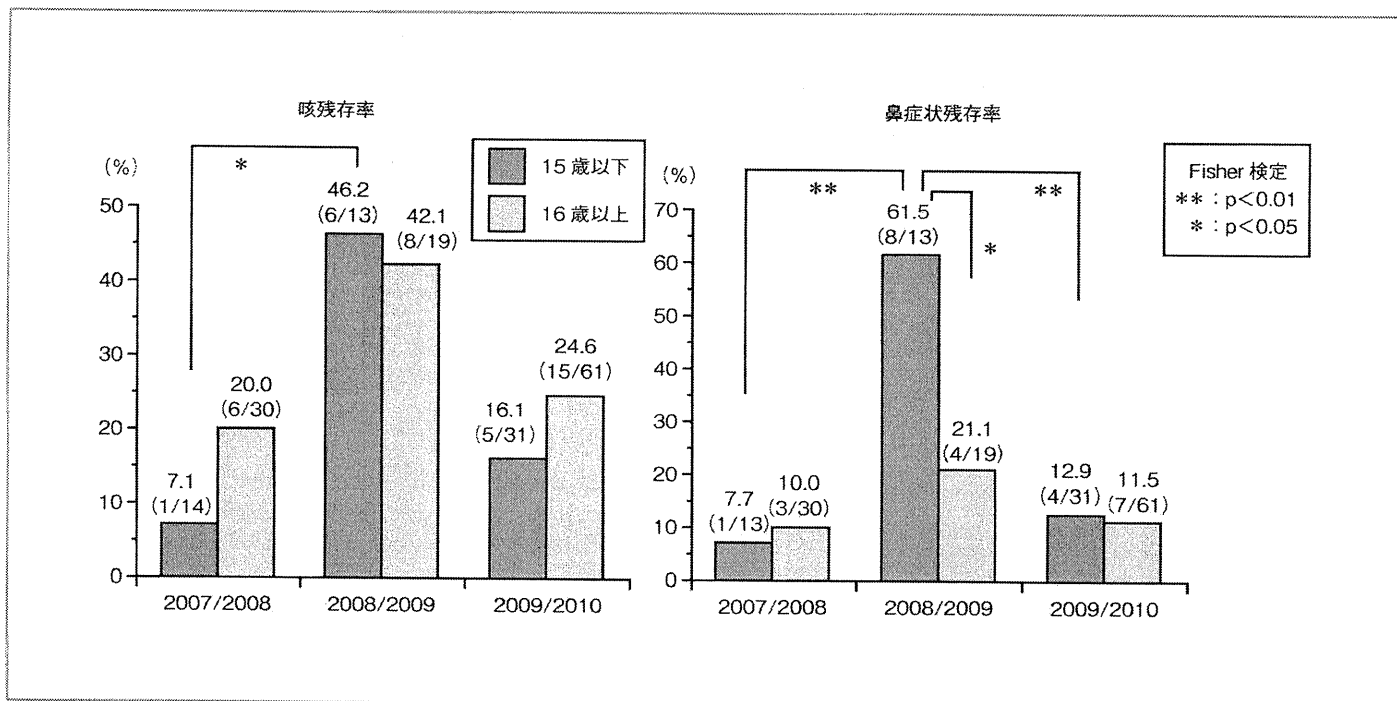


図3 オセルタミビルを投与したH1N1例の2回目培養時における咳と鼻症状の残存率
 (注) 2回目の培養時に咳または鼻症状のいずれかがスコア2以上で残存していた症例の比率。

ン間の差は小児よりも少ないように思われた。

4 オセルタミビル投与後のウイルス残存率

ウイルス残存率はウイルス培養法で、抗インフルエンザ薬投与直前の陽性例のうち、内服開始5±1日目に行った2回目のウイルス培養でも陽性であった症例の割合とした⁵⁾。なお2009/2010年はオセルタミビル以外にザナミビル投与例でも検討したが、ウイルス残存率はオセルタミビル投与例が23.9% (22/92)、ザナミビル投与例が22.2% (2/9)であった。

図4は過去3シーズンにオセルタミビルを投与した92例の年齢層別のウイルス残存率を示す。同残存率は15歳以下では、2007/2008年は14.3%と低かったが、2008/2009年(46.2%)と

2009/2010年(41.9%)は高い傾向にあった。一方、16歳以上では、この3シーズンはおおの、10%、10.5%、14.8%と大きな変化を示さなかった。この結果、2008/2009年と2009/2010年は16歳以上に比し、15歳以下では有意にウイルス残存率が高かった。

2008/2009年シーズンに15歳以下でウイルス残存率が高かったのは、このシーズンのH1N1ソ連型がオセルタミビル耐性で、かつ体温の遷延もみられたことを考えあわせると、小児ではオセルタミビルの有効性が低く、ほぼ抗インフルエンザ薬非投与の自然経過に近い状況でウイルスが残存したことが示唆される。

一方、H1N1pdmでは体温経過でオセルタミビルは有効と考えられたにもかかわらず、ウイルス残存率が高く、咳などの症状の残存率も高い傾向にあった。これはH1N1pdmではオセ

ルタミビルの抗インフルエンザ作用によりウイルス量が減り発熱は速やかに軽快したが、いったん感染したウイルスを完全に排除する生体の免疫作用は特に15歳以下では十分でない可能性があり、ウイルスや咳などの症状が残存したと思われる。H1N1pdmは過去に感染歴やワクチン接種歴のない新型であるがゆえに特に小児では全く免疫が備わっていないと思われ、このことが今回の結果と関係している可能性がある。

5 H1N1pdm における IC₅₀ について

図5は2009/2010年シーズンのオセルタミビルに対するIC₅₀を、全101例(うちオセルタミビル投与92例、ザナミビル9例)の抗インフルエンザ薬投与前と、ウイルスが残存した24例(うちオセルタミビル22例)における2回目について示す。第1回目の培養においてIC₅₀は1例(症例1)では80.06 nMと高く、この症例とIC₅₀が1.73 nMの2例を除いた99例におけるIC₅₀は0.20~0.71の範囲に存在し平均は0.35 nMであった。したがってこの平均値よりも症例1はIC₅₀が229倍(80.06/0.35)増加していた。本例は遺伝子検査でH275Y変異が確認されたが、ザナミビルを投与されており、2回目の培養は陰性であった。

オセルタミビルを投与後、2回目の培養でもウイルスが残存した22例中2例(9.1%)は投与前にH275Y変異(-)であったのが投与後に同変異(+)になっており(いずれも6日目)、同薬

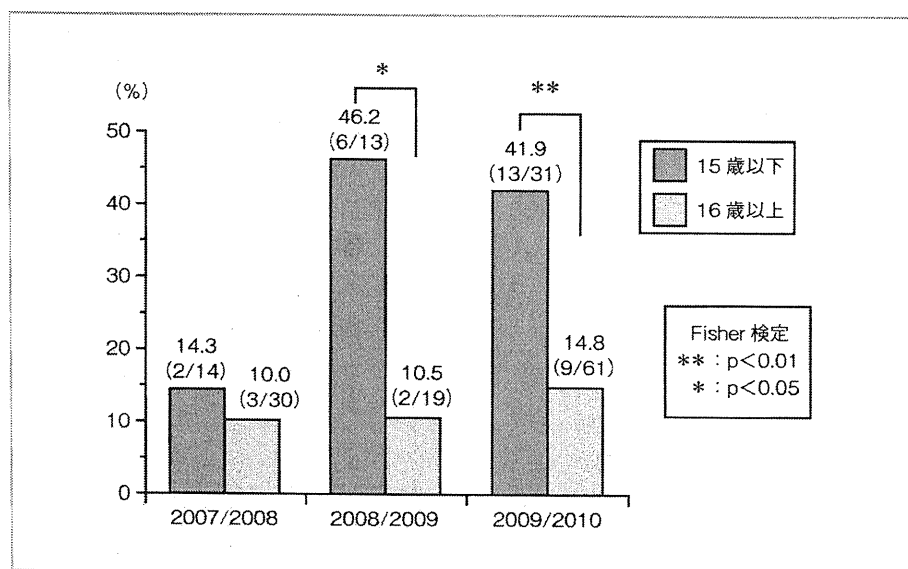


図4 オセルタミビル投与5±1日目のウイルス残存率 (ウイルス培養法による)

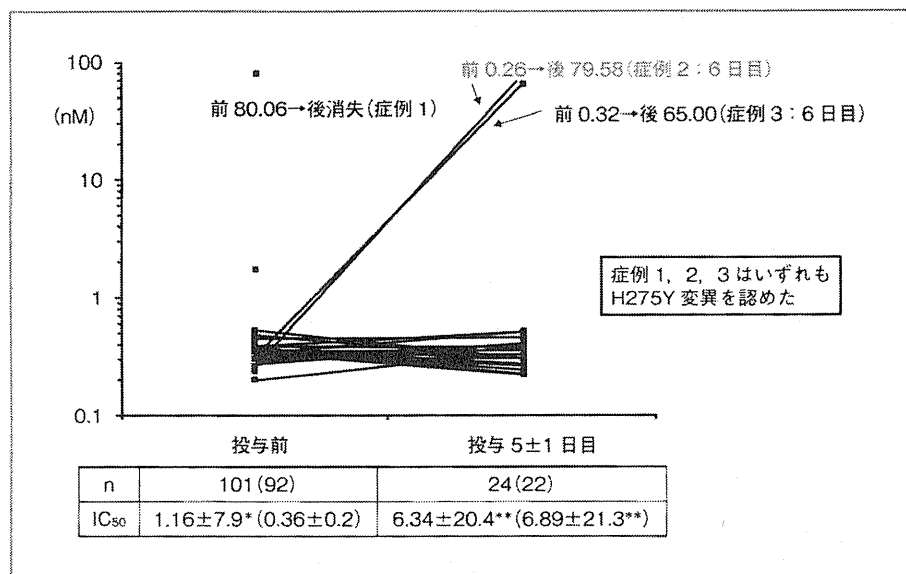


図5 抗インフルエンザ薬投与前および投与後ウイルス残存例におけるオセルタミビルに対するIC₅₀ — 2009/2010年シーズンにおける新型101例での検討—

* : 80.06と1.73の2例を除くとすべて0.20~0.71[平均0.35]の範囲内。
 ** : 79.58, 65.00の2例を除くとすべて0.22~0.51[平均0.35]の範囲内。
 () : オセルタミビル投与例のみ。

を投与した全92例中のH275Y変異率は2.2%(2/92)であった。したがって、抗インフルエンザ薬投与前のH275Y変異例は101例中では1.0%(1/101)と低いが、オセルタミビル投与中に2.2%がH275Y変異を起こし、特にウイルス残存例中では約9%がH275Y変異を起こしていた。

このオセルタミビル投与中のH275Y変異例は1歳と2歳の幼児で、新型に対する免疫が乏しいことが想定され、ウイルス量が多くなって感染が持続しているあいだにオセルタミビルの選択圧によってH275Y変異を起こした可能性は否定できない。

6 H1N1pdmのH275Y変異例における体温経過

H1N1pdmでH275Y変異がみられた3例の体温経過を図6に示した。症例1(13歳男性)は初診時にすでにH275Y変異がみられた症例であるが、前述のようにザナミビルが使用され、第2病日夕方には36.9℃に解熱した。

オセルタミビル投与中に耐性化した2例のうち、症例2(2歳男性)はIC₅₀が投与前に比し、投与後306倍(79.58/0.26)に増加した。この症例では投与開始時よりも2日目にむしろ体温は上昇し、3日目の朝、夕でもまだ37.5℃以上の発熱が続き、発熱の遷延傾向がみられた。一方、同じくオセルタミビル投与中に耐性化した症例3(1歳男性)ではIC₅₀は投与前に比し投与

後203倍(65.00/0.32)に増加したが、体温は投与開始時には38.7℃と高かったものの、2日目には36℃台に下がった。

7 今回の検討結果と今後の動向について

われわれが2008/2009年にソ連型で行ったオセルタミビルのIC₅₀の検討では、H275Y変異例では変異のない症例に比しIC₅₀が200~300倍増加したが¹⁾、今回のH1N1pdmでもH275Y変異例ではほぼ同程度のIC₅₀の増加がみられた。われわれによる2007/2008年ソ連型での検討では、オセルタミビル投与中にH275Y変異は全くみられなかったが¹⁾、今回のH1N1pdmではオセルタミビル開始6日目に2例(ウイルス残存例中の9.1%)がH275Y変異を起こしIC₅₀が増加した。

オセルタミビル使用中の急速なH275Y変異については、最近Syら⁶⁾が重症肺炎例で4日後に出現した1例を、またMemoliら⁷⁾が免疫不全例で31日後と14日後に出現した2症例について臨床経過を報告している。前者は重症肺炎のためウイルス量が多いことが想定され、また後者の2例は免疫不全例で長期間にわたって、ウイルスが持続感染しオセルタミビルが使用されており、いずれもH275Y変異を起こしやすい状況にあったと思われる。今回投与中にH275Y変異を起こした2例はいずれも幼児で、特に重症例や免疫不全例でないにもかかわらず数日で変異を起こし、1例は発熱の遷延などもみられなかった。

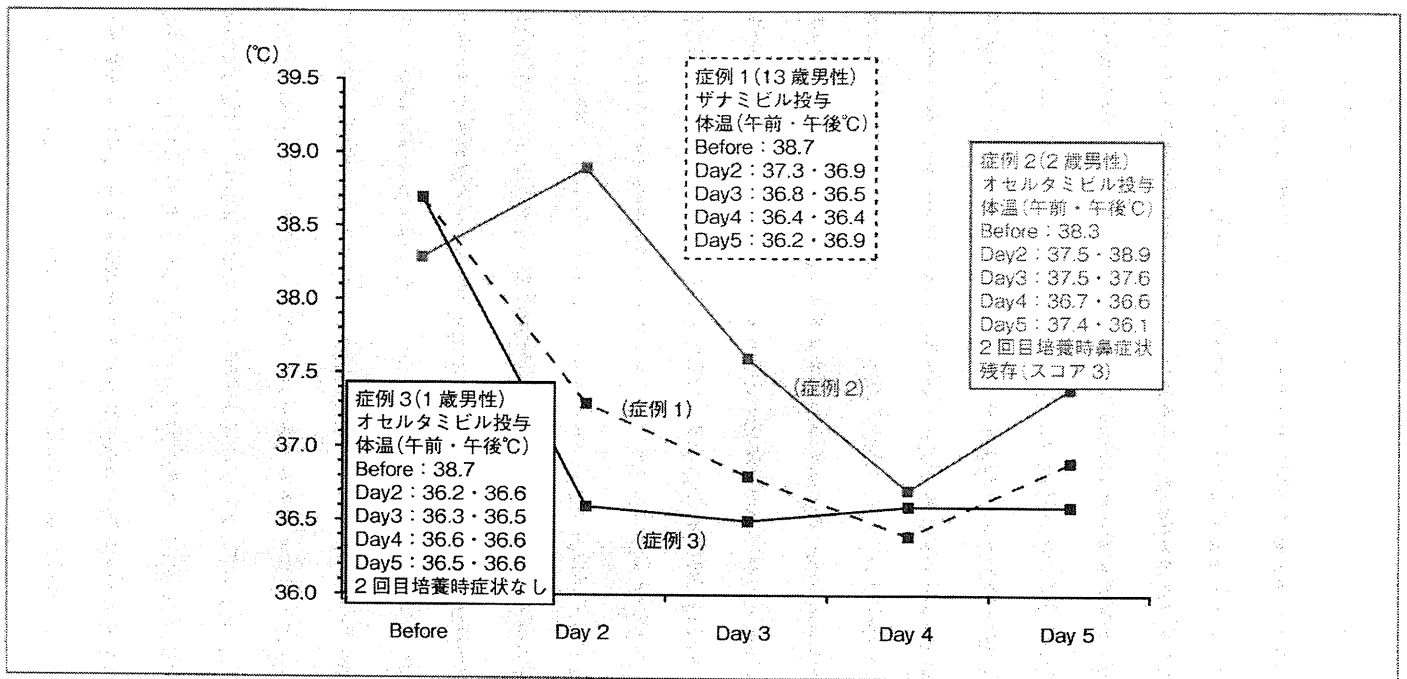


図6 新型 H1N1 におけるオセルタミビル耐性例の体温経過

今後 H1N1pdm が季節化するにつれて小児などでも免疫が備わってくれば、ウイルス残存率が 2007/2008 年のソ連型なみに低下し、これにともなってオセルタミビル投与中の H275Y 変異の頻度が下がる可能性も考えられた。しかし今回の対象数は限られてはいるが、発熱などがあまり遷延しない症例でも H275Y 変異が起きている可能性を全く否定はできないことから、H1N1pdm の H275Y 変異の出現について、今後も引き続き注視していく必要があると思われた。

*

謝辞

本研究にご協力いただきました前田哲也、田中治、川島崇、近藤邦夫、廣津伸夫、洞庭賢一、岩國治、江頭啓介、山路浩三郎(いずれも敬称略)の各先生

に感謝します。

References

- 1) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N et al : Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A (H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect* **59** : 207-212, 2009
- 2) Kawai N, Ikematsu H, Hirotsu N et al : Clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir for treatment of influenza A virus subtype H1N1 with the H274Y mutation : a Japanese, multicenter study of the 2007-2008 and 2008-2009 influenza seasons. *Clin Infect Dis* **49** : 1828-1835, 2009
- 3) Kawai N, Ikematsu H, Tanaka O et al : Comparison of the clinical symptoms and the effectiveness of neuraminidase inhibitors for patients with pandemic influenza H1N1 2009

- 4) 河合直樹, 前田哲也, 松浦伸郎ほか : 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
- 5) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N et al : Longer virus shedding in influenza B than in influenza A among outpatients treated with oseltamivir. *J Infect* **55** : 267-272, 2007
- 6) Sy CL, Lee SS, Liu MT et al : Rapid emergence of oseltamivir resistance. *Emerg Infect Dis* **16** : 723-725, 2010
- 7) Memoli MJ, Hrabal RJ, Hassantoufighi A et al : Rapid selection of oseltamivir- and peramivir-resistant pandemic H1N1 virus during therapy in 2 immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* **50** : 1252-1255, 2010

インフルエンザの流行状況とワクチン、 抗インフルエンザ薬の有用性について

河合 直樹 (日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 班長/岐阜県)

はじめに

日本臨床内科医会(日臨内)では2000-01年シーズンからワクチンや当時臨床導入され始めた抗インフルエンザ薬(以下、抗イ薬)、迅速診断キットの有用性に関する研究を開始し、以後その結果を欧米誌や国内誌等に報告してきました。この間2008-09年シーズンのオセルタミビル耐性ウイルスや2009年の新型H1N1の流行など予想外の事態にも遭遇しました¹⁻³⁾。また2010-11年シーズン(本シーズン)は新しく市販されたラニナミビルを含め4種類のノイラミニダーゼ阻害薬をはじめて比較検討しました。ここではその成績を含め本シーズンの解析結果を報告します。

1. 本シーズンの研究状況

本研究はデータ収集にインターネットデータベースを用い、検体を福岡市の原土井病院に集めてウイルス分離、PCR、遺伝子検査等を行うことにより進めています。本シーズンのデータ提供医療機関は表1に示す16道府県21施設でした。

2. 本シーズンの流行状況

前シーズン(2009-10年)はパンデミックH1N1 2009がはじめて出現し、主に9~12月頃に

流行しましたが、本シーズンは主にA型は1~4月頃、B型は2~5月頃に流行し、季節性流行パターンを示しました(図1)。PCRによるA亜型はシーズン前半がH1N1 2009、後半はH3N2が多く、本シーズンは前年のH1N1 2009一色とは異なり3種類のウイルスの混合流行でした(図1)。またH1N1はソ連型はみられず、すべてH1N1 2009でした。

3. ワクチンの有効性

2010年度のワクチン接種後のHI抗体価40倍以上の割合は池松先生の報告にあるようにH1N1 2009に比し、H3N2とBは低いという結果でした。図2上段は前向き試験で、ワクチン接種群と非接種群の登録患者がシーズン中にどれだけ罹患(迅速診断でAまたはB型)したかを示します。全年齢ではワクチン接種による有効性はないものの、成人、特に50代では非接種群よりも接種群のほうが有意($p < 0.05$)にインフルエンザの発症率が低く、これらの年代ではワクチンは発症予防に有効と考えられました。前シーズンはパンデミックH1N1 2009一色の流行であり、国産パンデミックワクチンの有効性は70%前後と高いことを報告しました⁴⁾。混合流行であった本シーズンのワクチンの有効性はH3N2やBが多い小児では低く、H1N1 2009主体の成人では比較的高いこと(図2)、また安全性も従来同様高いという結果でした。

河合 直樹(かわい なおき)。昭和50年北海道大学卒業。名古屋大学第一内科で学位。主研究領域：循環器病学、インフルエンザ、医療情報

表 1 2010-11 年シーズンの研究参加者名
(都道府県別, 敬称略)

データ提供	
【北海道】木村 孝	【秋田】佐藤家隆
【茨城】中尾誠利	【群馬】川島 崇
【石川】岩城紀男, 近藤邦夫, 洞庭賢一, 若狭 豊	【神奈川】鶴養 宏, 廣津伸夫
【岐阜】河合直樹	【愛知】永井 徹
【奈良】吉村 緑	【京都】井本雅美, 山内 知
【徳島】田中 治	【大阪】高安 健
【福岡】池松秀之, 西村美香, 柏木征三郎	【和歌山】山西廉仁
	【兵庫】松浦伸郎
	【熊本】前田哲也 (以上, 16 道府県, 21 名)
協力	
	【福岡】池松秀之, 西村美香, 柏木征三郎

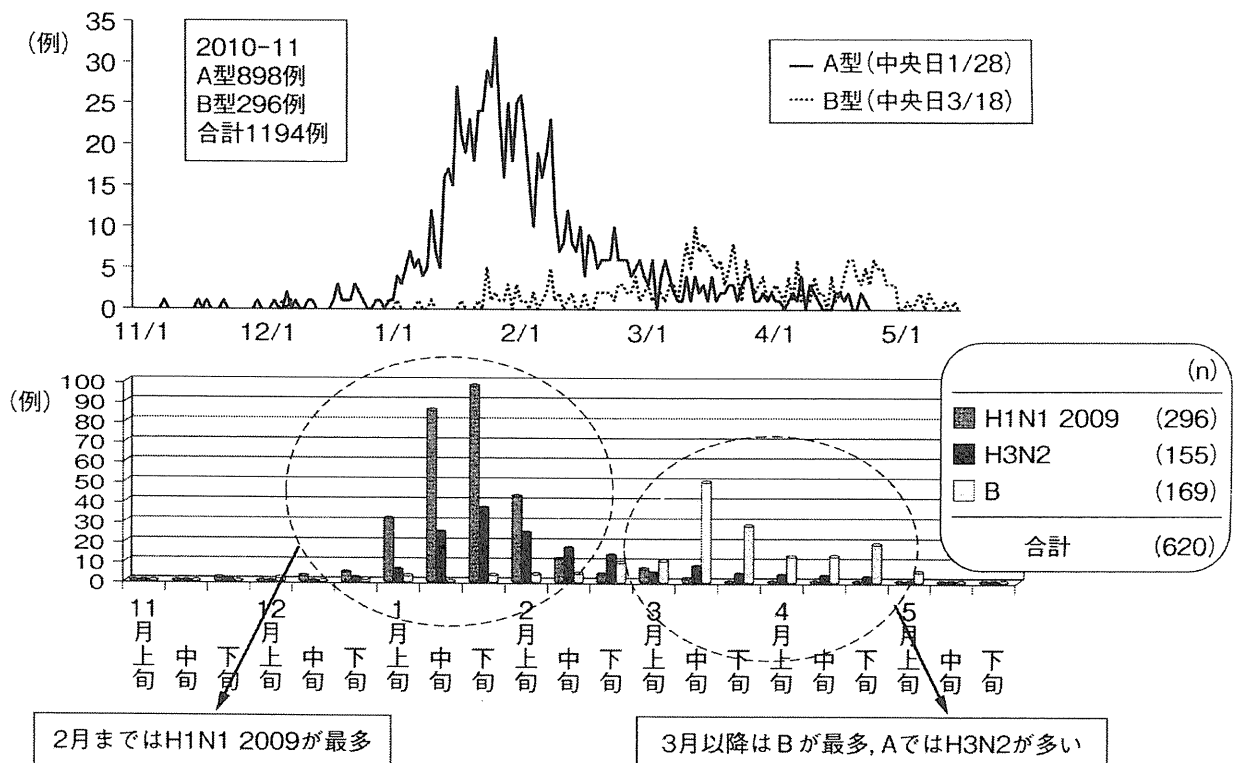


図 1 迅速診断の A 型・B 型別の発症日と PCR による各(亜)型別の発症日 (2010-11 年シーズン)

4. 抗イ薬の使用状況

本シーズンの各年齢層における各薬剤の使用割合を図 3 に示します。4 歳以下および 5~9 歳ではオセルタミビル, 10 代ではザナミビル, 20~50 代はラニナミビルがそれぞれ最も多く使用されました。この理由として, 4 歳以下では吸入薬の使用に困難を伴うこと, 逆に 10 代はハイリスク者を除いてオセルタミビルが原則使用不可であるこ

と, また 20 歳以上の成人は多忙なため 1 回吸入ですむラニナミビルが好まれた可能性があること, などが考えられました。

今回の抗イ薬の解析対象者の型・亜型別の割合, 平均年齢を図 4 に示しますが, 特に平均年齢が本シーズンは B<H3N2<H1N1 2009 であったことは解析結果を解釈する上で念頭におく必要があると思われま。なお H1N1 2009 の平均年齢 (25.2 歳) は前シーズン (18.4 歳) よりも上昇しました。

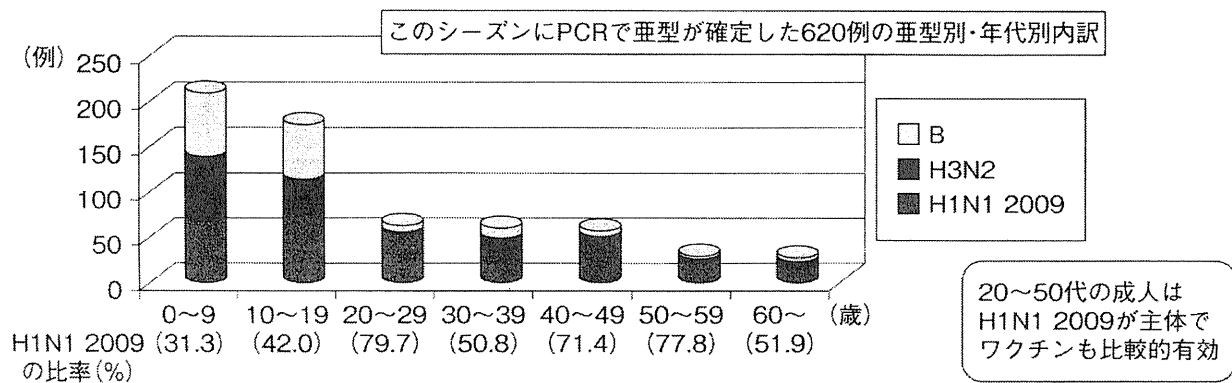
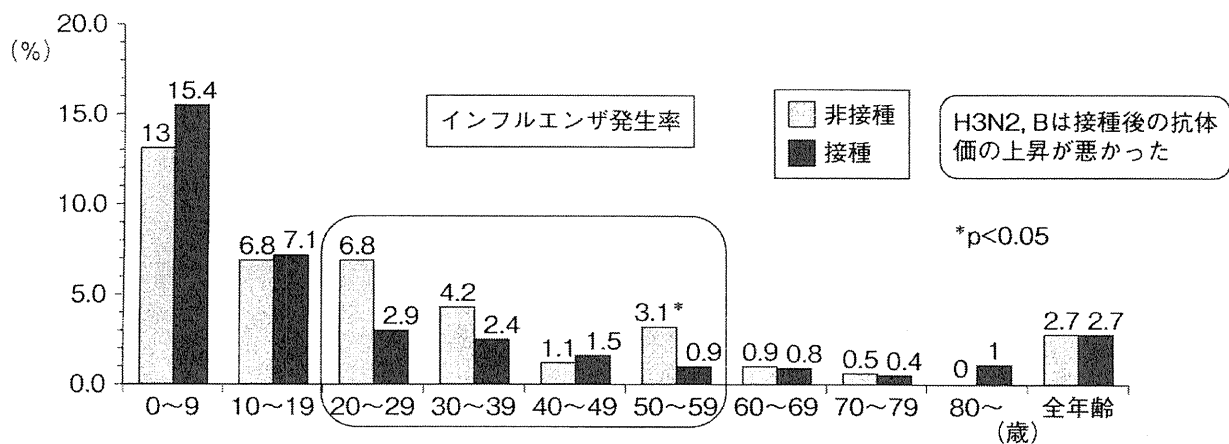


図 2 各年代の接種・非接種群におけるインフルエンザ発生率と PCR による亜型 (2010-11 年シーズン)

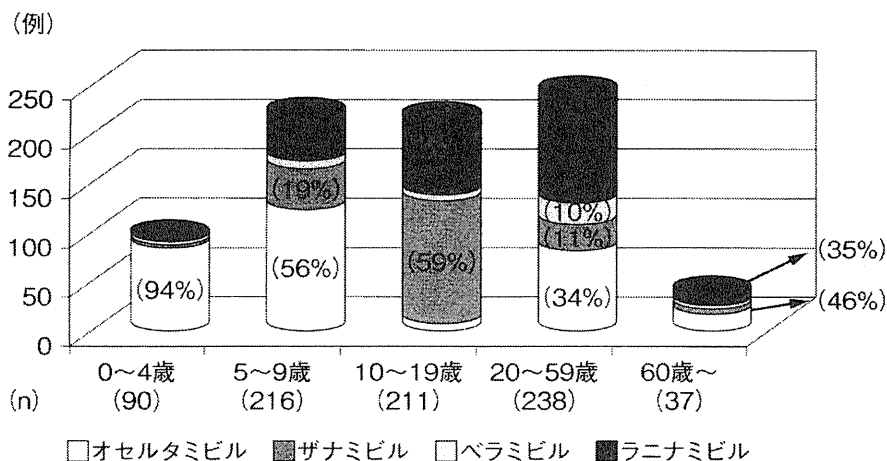


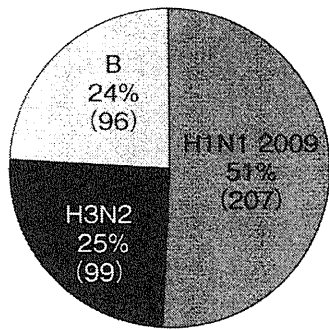
図 3 各年齢層における抗インフルエンザ薬の使用状況 (迅速診断 A 型および B 型について)



5. 抗イ薬の有用性

発症から 48 時間以内に投与開始された各抗イ薬について、投与開始から解熱までの解熱時間を PCR の亜型別に図 5 に示しました。いずれの薬剤

も有効性は H1N1 2009 で最も高く、H3N2 や B ではやや低い傾向にありました。この結果は日臨内を中心とした別の研究によるノイラミニダーゼの 50% 阻害濃度 (IC₅₀) の結果ともほぼ一致し、各抗イ薬に対する感受性は亜型によって若干異なる可能性が示唆されました。



A型の内訳

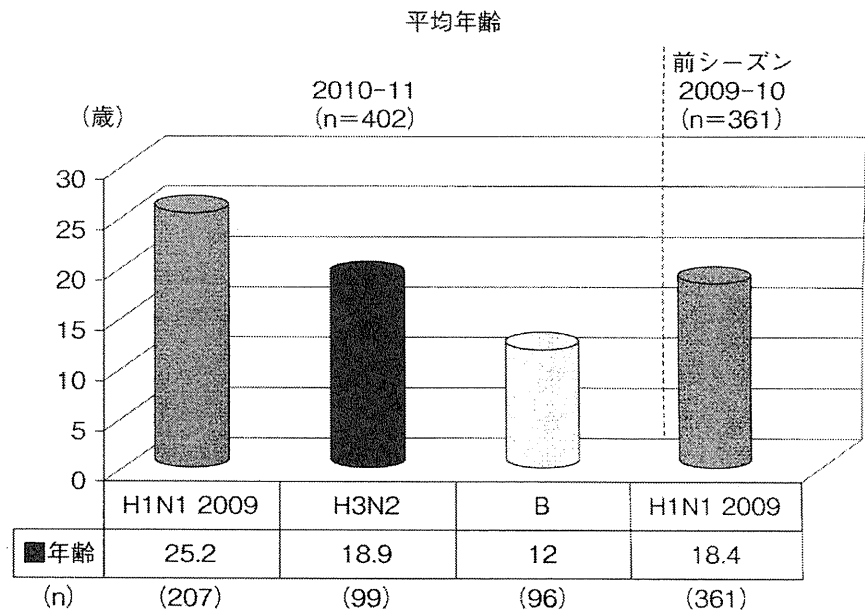
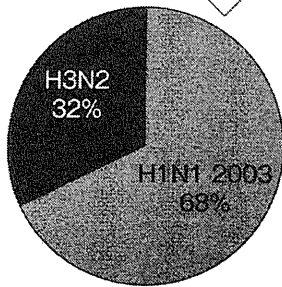


図4 抗イ薬投与例における亜型別の例数と平均年齢 (抗イ薬解析 402 例について)

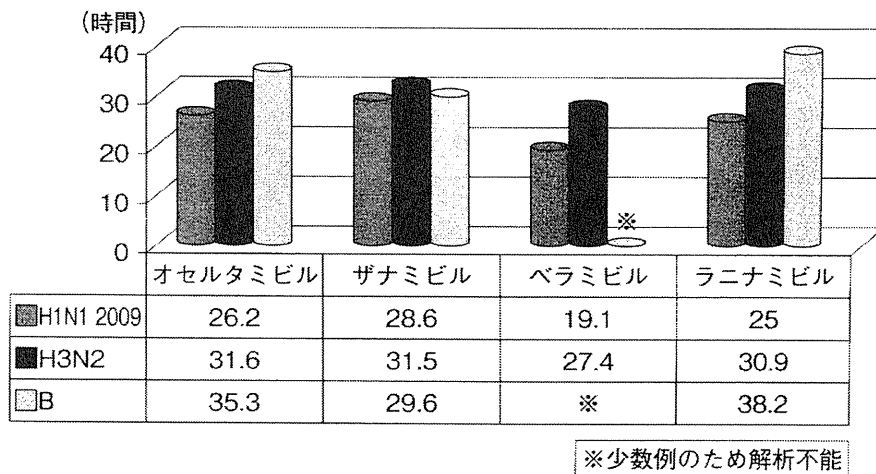


図5 各抗イ薬における亜型別の平均解熱時間

図6はA亜型別に抗イ薬の有効性を比較した結果です。両亜型ともにベラミビルの有効性が最も高く、他の3剤の有効性の差異は比較的少ないと考えられました。またB型はザナミビルの有効性が高いと思われました(図7)。

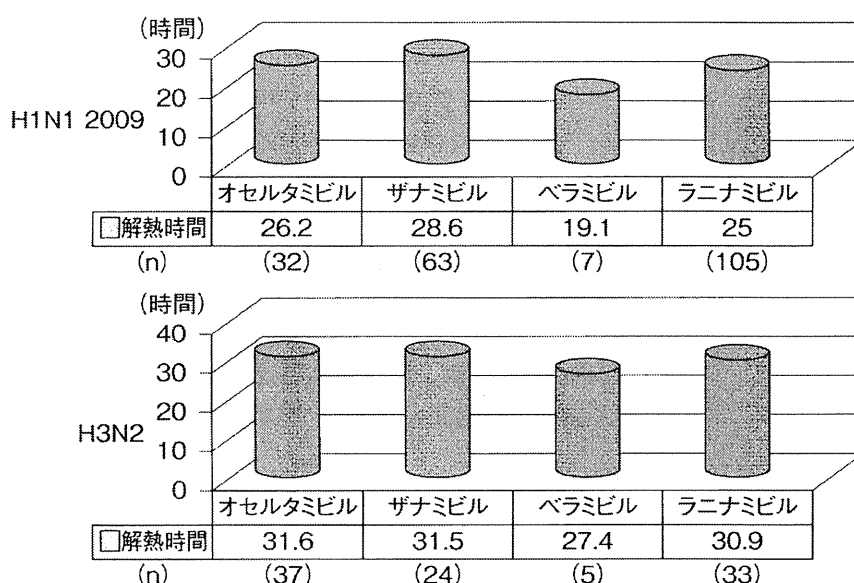
抗イ薬の有効性は、年齢、投与量(特に小児)、患者の免疫(過去の罹患歴)などが複雑に絡んで

いる可能性があり、今後さらに詳細に検討する予定です。



6. 2011-12シーズンのインフルエンザ診療に向けて

現行のスプリットワクチンの有効性には限界があり、本疾患は発症早期に的確に診断して抗イ薬



全年齢での有効性は各薬剤ともH3N2よりもH1N1 2009の方が高く、ペラミビル以外は大差ない

図 6 PCR の A 各亜型における抗イ薬別の平均解熱時間

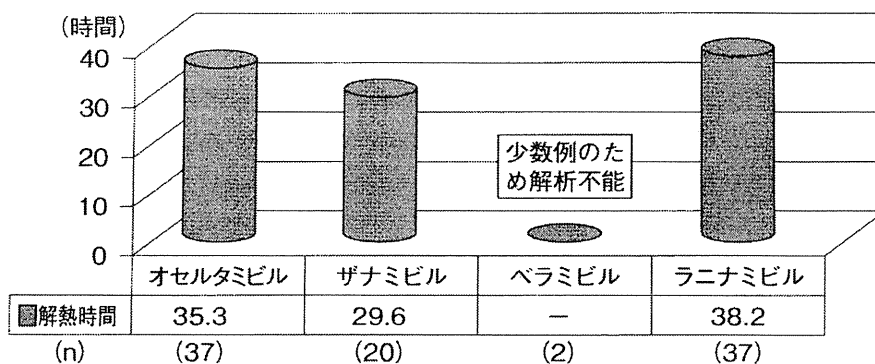


図 7 PCR の B 型における抗イ薬別の平均解熱時間

を投与することが重要で、最後に治療のポイントを述べます。

オセルタミビルは現状で唯一の経口薬で、2008-09年シーズンにH1N1ソ連型の100%がH275Y変異により耐性化しましたが、現在ソ連型は消失し、H1N1 2009はH275Y変異率が現状では低い(1~2%程度)ため、本薬の有効性は保たれています。

吸入薬のザナミビルとラニナミビルは構造的に耐性ウイルスを生じにくく、このうちザナミビルは活性物質で高濃度にウイルス増殖部位に届くことによる速効性、短期作用型の安心感や1日2回

使用による吸入の慣れ、などが期待され現在小児でよく利用されています。

ラニナミビルはプロドラッグで、吸入後すみやかに代謝されて活性物質となり、特に気道の上皮細胞内に貯留して長期間効果を発揮すると考えられています。本薬は1回吸入で治療が完結し、特に忙しい成人等に適しています。なお本薬は10歳未満(20mg)と10歳以上(40mg)で投与量が異なること、1回吸入のために吸入の成否が有効性に大きく影響する可能性があることなどに留意が必要です。

ペラミビルは点滴注射薬で有効性が高いです

が、ノイラミニダーゼとの結合様式の一部がオセ
ルタミビルと共通のため H275Y 変異ウイルスで
は感受性が若干低下すると報告されています。た
だ現状では H275Y 変異自体がまれなため、あま
り問題ないと思われ、特に内服や吸入ができない
患者に最適です。

なお作用機序の異なる M2 蛋白阻害剤のアマン
タジンは H3N2, H1N1 2009 とともに耐性型のため
現在使用は推奨されていませんし、RNA ポリメ
ラーゼ阻害薬のファビピラビルは原稿執筆時点で
未承認です。



ま と め

2010-11 年シーズンの流行状況、ワクチンや抗
イ薬の有用性について報告しました。特にノイラ
ミニダーゼ阻害薬 4 剤はいずれも有効性が高いで
すが、それぞれ使用法が異なり、特徴もあります
ので、それらを考慮して使い分けることが望まれ
ます。

謝 辞

本論文で取り上げた研究の一部は平成 23 年度厚生労働
科学研究費補助金「新型インフルエンザ等新興・再興感染
症研究事業」(H22-新興一般-002, 代表研究者:小林信之)
の助成を受けました。

文 献

- 1) Kawai N, et al : Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A (H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect*, 59 : 207-212, 2009
- 2) Kawai N, et al : The clinical effectiveness of oseltamivir or zanamivir for the influenza A (H1N1) virus with the H274Y mutation. A Japanese multi-center study of the 2007-2008 and 2008-2009 Influenza Seasons. *Clin Infect Dis*, 49 : 1825-1835, 2009
- 3) 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. *Infect Chemother*, 17 : 375-381, 2010
- 4) 河合直樹, 他 : インフルエンザ診療マニュアル 2010-2011 年シーズン版 (第 5 版). 一般社団法人日本臨床内科医会, 東京, 2010

2010-2011年インフルエンザ 流行状況と治療の有効性

—日本臨床内科医会インフルエンザ研究から—

日本臨床内科医会
インフルエンザ研究班班長
河合直樹

九州大学
先端医療イノベーションセンター教授
池松秀之

国立病院機構九州医療センター
名誉院長
柏木征三郎

(研究協力: 岩城紀男、近藤邦夫、廣津伸夫、前田哲也、田中 治、川島 崇、高安 健、松浦伸郎、洞庭賢一、山内 知、山西廉仁、鶴養 宏、西村美香 ほか)

日本臨床内科医会（日臨内）では2000-2001年シーズンから、ワクチンや当時臨床導入され始めた抗インフルエンザ薬（以下、抗イ薬）、あるいは迅速診断キットの有用性の検証に関する臨床研究をスタートした。

この研究はデータ収集にインターネットデータベースを用い、検体を福岡市の原土井病院に集めてウイルス分離、PCR、遺伝子検査等を行うことにより進めてきた。この研究の成果は『Clinical Infectious Diseases (CID)』、『J Infect』、『Vaccine』などの欧米の専門誌に多数、論文掲載されている。

2010-2011年シーズンは新たにラニミビルが使用可能となり、前シーズン後半に使用開始されたペラミビルとともに、従来のオセルタミビル、ザナミビルを加えた4種類のノイラミニダーゼ（NA）阻害薬を初めて比較検討したシーズンとなった。ここではその成績を中心に、7

月時点での解析結果を速報として報告する。

1. 2010-2011年シーズンの流行ウイルス型

前シーズン（2009-2010年）はパンデミック A/H1N1 2009 が初めて出現し、主に9～12月ごろに流行したが、本シーズン（2010-2011年）の流行は通常の季節性パターンを呈した。すなわち、A型は12月ごろに流行が始まって中央日は1月下旬、流行は4月末ごろまで続いた。一方、B型の流行は1月下旬ごろから始まって、中央日は3月中旬で、5月末ごろまで続いた。

日臨内研究でPCRにより（亜）型を確定した症例は620例あり、この内訳はA/H1N1 2009が296例（47.7%）、A/H3N2が155例（25.0%）、Bが169例（27.3%）であった（図1）。すなわち、本シーズンは前シーズンのA/H1N1 2009一色とは様変

わりした3種類の（亜）型の混合流行であり、A/H1N1も旧来のソ連型はまったくみられず、すべてA/H1N1 2009であった。

また、各（亜）型別の平均年齢はA/H1N1 2009が25.7歳と最も高く、次いでA/H3N2が19.0歳、Bが13.0歳であり、A/H1N1 2009の平均年齢は前シーズンの20.0歳からこのシーズンは数歳高くなった。全年齢に占める20歳未満の患者割合は、前シーズンの67.9%と比べ、本シーズンも全体（全亜型）では62.1%あったが、A/H1N1 2009に限ると47.0%と前年よりも大幅に低下した。すなわち、このA/H1N1 2009の感染は前シーズンの若年者（20歳未満）中心から、本シーズンは20歳以上が過半数となって成人層にも拡がったことが示唆された（図1）。具体的に亜型の内訳をみると、9歳以下はA/H1N1 2009、香港型、Bがほぼ同程度を占める混合流行であったが、成人は大部分が