

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 馬渡 桃子
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 951 号
学位授与の日付 令和2年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Effectiveness of four types of neuraminidase inhibitors approved in Japan for the treatment of influenza
(インフルエンザ治療薬として日本で承認されている4種のノイラミニダーゼ阻害剤の効果)
論文審査委員 主査 教授 菊地 利明
副査 教授 齋藤 昭彦
副査 准教授 立石 善隆

博士論文の要旨

背景と目的

インフルエンザ治療薬であるノイラミニダーゼ阻害剤 (NAI) としてオセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビルの4剤が認可されている。オセルタミビルやザナミビル投与によるインフルエンザによる有熱時間の短縮効果に関しては既に報告されているが、ラニナミビルやペラミビルでは同様の報告は限られている。また、オセルタミビル耐性 H275Y 変異を有するインフルエンザ A/H1N1 pdm09 における治療効果の報告は少ない。申請者らは、インフルエンザウイルス陽性の外来症例において、NAI 治療後の有熱時間に影響する因子を解析した。さらに、H275Y 変異を有するインフルエンザ A/H1N1 pdm09 におけるオセルタミビルの効果を検討した。

方法

2012-2013 から 2015-2016 シーズンの 4 シーズンで、インフルエンザ様症状出現から 48 時間以内に受診したインフルエンザ迅速診断キット陽性の 0-19 歳の外来患者について観察研究を施行した。4 種の NAI のいずれかで治療開始後、1 日 3 回体温を記録した。

初診時に鼻咽頭から得た検体を新潟大学に集め、リアルタイム PCR を用いインフルエンザのウイルス型 (A または B 型)、A 型のウイルス亜型 (H1N1 または H3N2) 判定および H275Y 変異の検出を行った。単変量解析では連続変数の解析には ANOVA を用い、カテゴリー変数の解析にはフィッシャーの正確確率検定を用いた。有熱時間の平均は t 検定または ANOVA 検定で評価した。また、有熱時間を Kaplan-Meier 法で描出しログランク検定で解析した。多変量解析ではコックス比例ハザード法を用いて治療開始から解熱までの時間を評価した。オセルタミビルを投与された A/H1N1pdm09 感染者において、H275Y 変異株とオセルタミビル感受性型の有熱時間を t 検定及びログランク検定で評価した。

結果

解析対象の1368人のうち、A/H1N1pdm09陽性が297人(21.7%)、A/H3N2陽性が683人(49.9%)、B型陽性が388人(28.4%)であった。多変量解析により、ラニナミビル投与(ハザード比[HR]:0.78、オセルタミビルとの比較、 $p = 0.006$)、B型インフルエンザ感染(HR:0.58、A型H1N1pdm09との比較、 $p < 0.001$)、来院時の体温上昇(HR:0.87摂氏度、 $p < 0.001$)では対照群と比較して発熱期間が有意に長かった。患者年齢が高いほど、発熱期間が有意に短かった(HR:6~9歳で1.31、 $p < 0.001$;およびHR:10~19歳で1.65、 $p < 0.001$ 、0~5歳と比較)。オセルタミビル耐性A/H1N1pdm09感染患者($n = 5$)の発熱期間は、オセルタミビル感受性A/H1N1pdm09感染患者($n = 111$)よりも有意に長かった(平均、89対40時間、 $p < 0.001$)。

考察

インフルエンザB型で発熱時間が長いという結果は、複数の同様の報告がある。B型はA型よりもノイラミニダーゼ阻害剤の感受性が低いという報告や、ウイルスの残存期間が長いという報告もあり、発熱時間の長さに関係しているかもしれない。ラニナミビル使用群で発熱時間が長いことに関しても、複数の報告でラニナミビルが他のNAIより発熱時間が長いという結果があり、単回投与かつ吸入薬であるため、薬剤の吸入量に個人差が生じることが原因として推察されている。申請者らの研究で年齢群別にサブグループ解析を行ったところ、ラニナミビルの有意差は0~5歳の群で認められ、若年者がうまく吸入できないことが発熱時間を長くする原因かもしれない。年齢が低い群において発熱時間が長いことも、これまでに複数の報告がある。若年者では年長者よりウイルス排出期間が長いという報告があり、発熱時間の長さに関連しているかもしれない。A/H1N1pdm09のH275Y変異によるオセルタミビル耐性については、申請者らの教室から以前5例報告したが、いずれもオセルタミビル又はペラミビルで治療され48時間以内に解熱していた。以前の5例のうち小児だった2例のみ本スタディに含まれており、成人例が除外されていることがH275Y変異株で発熱時間が長いという結果に関連しているかもしれない。

結論としては、4種類のNAIの中ではラニナミビル投与群でインフルエンザの発熱時間が長かった。また、H275Y変異A/H1N1pdm09ではオセルタミビル投与群で感受性型に比べ発熱時間が長かった。申請者らの研究結果は、既存の薬剤との比較のみならず、新たに認可されたバロキサビル・マルボキシルの有効性を評価していく上で、比較対象となるエビデンスを提供できるだろう。

審査結果の要旨

インフルエンザ治療薬として日本で承認されている4種類のノイラミニダーゼ阻害剤(NAI)であるオセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビルによるインフルエンザ治療における発熱時間に影響する因子を解析した。

2012年から2016年の4流行シーズンで、インフルエンザ様症状で受診し迅速検査陽性の0~19歳の患者について観察研究を施行した。NAIのいずれかで治療開始後、1日3回体温を記録し、受診から37.5度未満までの時間を発熱時間とした。インフルエンザの型・亜型判定、およびH275Y変異の判定にはリアルタイムPCRを用いた。単変量および多変量解析で発熱時間に影響する因子を解析した。

多変量解析の結果、ラニナミビル、B型ウイルス、0~5歳の年齢群、受診時体温の高いことが長い発熱時間と関連していた。H275Y変異を有する5歳以下のA/H1N1pdm09感染患者では、薬剤感受性型感染群と比べるとオセルタミビル治療後の発熱時間が長かった。

ラニナミビル使用者では、多変量解析で発熱時間が長かった。5歳以下のH275Y変異A/H1N1pdm09感染患者では、感受性型感染群と比べるとオセルタミビル治療後の発熱時間が長かった。

本論文は抗インフルエンザ薬の有効性を評価していく上でNAIの特徴を明らかにした点に博士論文としての価値を認める。