

	さとう まき
氏 名	佐藤 牧
学 位	博 士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第263号
学位授与の日付	平成20年3月24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 oseltamivir treatment among children with influenza A or B virus infections during four successive winters in Niigata City, Japan (過去4年間の新潟市におけるA型、B型インフルエンザ感染小児へのオセルタミビルの治療効果)
論文審査委員	主査 教授 鈴木 榮 一 副査 教授 下 條 文 武 副査 教授 鈴木 宏

#### 博士論文の要旨

##### [目的]

ノイラミニダーゼ阻害薬であるオセルタミビルはインフルエンザA型とB型の治療薬であり、最近の報告ではB型に対する活性が弱いと報告されている。我々は、2001年から2005年の4シーズンに、インフルエンザと診断された小児におけるオセルタミビルの治療効果を検討した。

##### [材料と方法]

2001年11月から2005年5月までの4インフルエンザシーズン中に、新潟市内の小児科医院をインフルエンザ様症状(突然の発熱、上気道炎症状など)で受診した小児を調査対象とした。鼻腔ぬぐい液または吸引液の検体を採取し、インフルエンザ迅速検査を実施後、迅速キットの結果を基に両親又は家族の希望により抗インフルエンザ薬として、A型はアマンタジンまたはオセルタミビル、B型はオセルタミビルを投与した。患者の両親または親族から同意を得て、患者の年齢、性別、体重、ワクチン接種の有無、投薬内容、発熱から投薬までの時間、初診時の体温、迅速キットの結果、治療後5日間と、1日3検の体温と症状の情報を得た。検体は新潟大学大学院医歯学総合研究科、公衆衛生学教室に郵送され、ウイルス分離はMDCK細胞により行い、HIテストでタイプとサブタイプを決定した。インフルエンザゲノムはRT-PCRを試み、A型はM2遺伝子のプライマーを、B型はHA遺伝子のプライマーを使用した。本研究では、インフルエンザ感染症はPCRまたは培養で陽性のものとし、迅速キットのみのは除外した。インフルエンザによる発熱は37.5℃以上と定義し、医院を受診後37.5℃以上の有熱期間を調査した。

解析は、オセルタミビル投与群と抗インフルエンザ薬無投与群をインフルエンザのタイプによって4グループに分け、それぞれの比率の解析に $\chi^2$ 乗検定を、平均値の解析に一元分散分析により行った。有熱期間に影響を与える独立因子の多変量解析として一般線形モデルを使用し、全ての解析はSPSS11.0Jを使用し、 $P < 0.05$ を有意差があると判断した。

#### [結果]

インフルエンザ様症状を持つ 1848 名において、1130 名 (61.1%) がインフルエンザと診断され、602 名 (培養で検出された A/H1N1 5 名、A/H3N2 257 名、B 型 257 名と PCR で検出された A 型 65 名、B 型 18 名) がこの研究に登録された。それらはインフルエンザのタイプ、オセルタミビル投与の有無により、A 型治療群 299 名、A 型非治療群 28 名、B 型治療群 209 名、B 型非治療群 66 名の 4 グループに分けられた。それぞれの群で年齢、性別、体重、ワクチン接種の有無、治療までの期間に有意差なく、初診時の体温は、治療群の A 型が B 型の群より高く、また、6 歳以上の小児より 6 歳未満の小児が高かった。

治療群と非治療群の有熱期間の比較では、A 型では治療群は非治療群と比較し、有意に短く ( $1.8 \pm 0.9$  日 vs  $2.6 \pm 1.3$  日 ( $p < 0.01$ ))、B 型は治療群と非治療群に有意差はなかった ( $2.4 \pm 1.3$  日 vs  $2.8 \pm 1.2$  日 ( $p = 0.09$ ))。治療群の A 型と B 型の比較では B 型は A 型より有意に有熱期間が長かった ( $2.4 \pm 1.3$  日 vs  $1.8 \pm 0.9$  日 ( $p < 0.01$ ))。4 グループにおいて 6 歳以上の小児より 6 歳未満の小児は有熱期間が長かった。有熱期間に影響を及ぼす要因の多変量解析ではオセルタミビルは有熱期間を 1.32 日減らし、6 歳未満の小児では有熱期間を 0.71 日延長、初日に体温が高いことも有熱期間の延長に影響を及ぼした。B 型は有熱期間に影響を与える要因ではなかった。

平均有熱期間を年齢、性別、体重、インフルエンザシーズン、ワクチン接種の有無、治療までの期間、初日の体温で補正した解析では、オセルタミビル治療群では有意に有熱期間を短くした (A 型では 2.0 日 vs 3.1 日 ( $p < 0.01$ ))、B 型では 2.8 日 vs 3.2 日 ( $p < 0.05$ ))。また、B 型治療群では A 型治療群より有意に有熱期間が長かった ( $p < 0.01$ )。年齢別では、それぞれ 4 グループともに 6 歳未満の有熱期間が長かった。

#### [考察]

4 シーズンにおける研究においても他の研究者の報告と同様に、オセルタミビルは、A 型、B 型ともに有熱期間を減少させたが、B 型では臨床効果が弱かった。しかし、非治療群と比べ、オセルタミビル群では A 型、B 型ともに有熱期間を短縮し、臨床的な効果が得られた。なお、*in vitro* の実験においてもオセルタミビルは B 型に対する IC50 はインフルエンザ A/H3N2 と A/H1N1 より高いとされている。また、オセルタミビル投与後のウイルス放出時間は、B 型は A 型より長いとされ、これは、A 型より B 型の方がオセルタミビルの効果が少ない可能性を示唆すると思われる。これと関連し、ウイルス増殖やサイトカインレベルの上昇とにおいて、6 歳未満の有熱期間が長かったことが考えられる。

以上、本研究から、オセルタミビルは、インフルエンザ治療に有効であるが、ウイルス血清型、年齢により、効果が異なることが示された。

(論文審査の要旨)

ノイラミニダーゼ阻害薬であるオセルタミビルはインフルエンザ A 型と B 型の治療薬である。申請者らは、2001 年から 2005 年の 4 シーズンに、ウイルス分離と RT-PCR によりインフルエンザと診断された小児を対象とし、本薬剤投与の有無による 37.5℃以上の有熱期間から、治療効果を検討した。

培養で検出された A/H1N1 5 名、A/H3N2 257 名、B 型 257 名と PCR で検出された A 型 65 名、B 型 18 名、計 602 名が登録された。A 型治療群 299 名、A 型非治療群 28 名、B 型治療群 209 名、B 型非治療群 66 名の 4 グループに分けて検討した。平均有熱期間を年齢、性別、体重、ワクチン接種の有無、治療までの期間、初日の体温で補正して解析し、治療群対非治療群として、A 型では 2.0 日 vs 3.1 日 ( $p < 0.01$ )、B 型では 2.8 日 vs 3.2 日 ( $p < 0.05$ )と、有意に有熱期間を短縮した。また、B 型治療群は A 型治療群より有意に有熱期間が長く ( $p < 0.01$ )、年齢別での検討では、4 グループ全てにおいて、6 歳未満の小児の有熱期間が長かった。

以上、オセルタミビルはインフルエンザ治療に有効であるが、ウイルス血清型、年齢により効果が異なることが示された点に、学位論文としての価値を認める。