

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 近藤 大貴
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 701 号
学位授与の日付 平成 28 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 Influenza Virus Shedding in Laninamivir-Treated Children upon Returning to School
(インフルエンザの出席停止期間におけるラニナミビル治療した患児のウイルス排泄)

論文審査委員 主査 教授 齋藤 昭彦
副査 教授 齋藤 玲子
副査 教授 菊地 利明

博士論文の要旨

【背景と目的】本邦では、インフルエンザの治療薬と予防薬にオセルタミビル(Os)、ザナミビル(Za)、ペラミビル(Pe)、ラニナミビル(La)の4種類のノイラミニダーゼ阻害剤(NAI)が使用されている。PeとLaは、2010年に認可された新しいNAIであり、特にLaは、1回で治療が完結する長時間作用型のNAIで、日本のみ承認されている。その為、Laの臨床効果を調べた研究報告は、OsやZaより少ない。NAIsは、インフルエンザに感染した患者の発熱時間を短縮させる効果が見られるが、解熱後にウイルス排泄が続く懸念がある。その為、解熱したにも関わらず、ウイルス感染を周りに広げる可能性がある。2012年に、学校保健安全法施行規則によるインフルエンザの出席停止期間が改正され、解熱の有無に関わらず一定期間出席停止することとなった(旧基準:解熱した後二日間、新基準:発症した後五日を経過し、かつ、解熱した後二日を経過するまで)。そこで申請者らは、インフルエンザに感染した患児を対象にLa治療後の発熱期間とウイルス排泄期間を調べ、さらに、出席停止期間が終わった当校可能日のウイルス残存について旧基準と新基準で比較検討した。

【方法】2012年2-3月に佐渡総合病院小児科を受診したインフルエンザ迅速診断キット陽性患児(6-16歳)のうち、本人または保護者の同意を得た28名を対象とし、熱型表と初診時及びLa治療後の再診(投与後2-5日)、再々診(投与後5-9日)の計3回検体を採取した。型/亜型は培養後のウイルスを用いて判定した。またウイルス量を1)発症後の推移、2)解熱直後(0-4日後)、3)当校可能日の3つの時期に注目して、ウイルス感染力価と、RNAゲノム量測定の二法にて調べた。加えて4剤のNAIsに対する薬剤感受性試験を行い、蛍光法により50%薬剤阻止濃度(IC50)を測定して、耐性株(外れ値基準; $>75\%tile+3IQR$)の出現有無について調べた。各データの平均値の比較には、スチューデントt検定を、割合の比較には、Fisherの正確確率法を用い、有意水準は5%とした。

【結果】La治療A(H3N2)は7例、B型は21例であった。La治療2群間では、治療開始から解熱までの日数は、H3N2で 1.1 ± 0.5 日、Bで 2.3 ± 1.6 日であり、BではH3N2より1日以上解熱が遅かった($p=0.0005$)。

1) 発症後のウイルス量の推移：感染力価の陽性は、H3N2 では初診 2 例(28.6%)、再診 1 例(14.3%)、再々診 0 例(0.0%)、B では初診 17 例(80.9%)、再診 5 例(23.8%)、再々診 1 例(4.8%)であり、徐々に陽性率が低下した。ゲノム陽性は、H3N2 では初診 7 例(100.0%)、再診 3 例(42.9%)、再々診 1 例(14.3%)、B では初診 21 例(100.0%)、再診 9 例(42.9%)、再々診 4 例(19.0%)であり、徐々に減少した。2) 解熱直後のウイルス量：感染力価の陽性は H3N2 に 1 例(14.2%)、B に 3 例(14.2%)認め、解熱 4 日後まで排泄した例があった。ゲノムは H3N2 に 3 例(42.9%)、B に 9 例(42.9%)認め、解熱後約 1 週間まで検出した例があった。3) 当校可能日：旧基準で出席可能な解熱後 3 日目以降には、H3N2 では培養陰性であり、B で 1 例のみ(4.8%)培養陽性であった。ゲノムは H3N2 に 1 例(14.3%)、B に 3 例(14.3%)検出された。新基準で出席可能な発症後 6 日目以降には、H3N2 は全て培養陰性であり、B は 1 例(4.8%)培養陽性であった。ゲノムは H3N2 に 1 例(14.3%)、B に 4 例(19.0%)検出された。旧基準と新基準共にウイルス排泄を認めた患者の割合は低く、二つの基準で同程度であった。

ウイルスの薬剤感受性試験の結果、4 剤の NAIs 全てにおいて、B の 50%薬剤阻止濃度(IC50)は H3N2 より高かった。また、再診検体を含め、耐性株は出現していなかった。

【考察】La 治療開始から解熱までの平均日数は、B では H3N2 と比較して 1 日以上長かった。これまでの報告結果と同様に、La の治療効果は H3N2 と比較して B では低いことが示された。

今回の研究では、H3N2 と B では、La 治療後のウイルス力価は経過と共に減少し、ウイルス排泄期間に差は見られなかった。解熱直後では、H3N2 と B 共に 14.3-42.9%の患児でウイルスが検出された。しかし、学校保健法の旧基準(解熱後 3 日目以降)と新基準(発熱 6 日目以降)の出席停止後にウイルス検出率は低く、二つの基準で差は無かった(0.0-19.0%)。従って、La 治療後に関しては、どちらの基準に従ってもよいと考えられた。

NAIs に対する薬剤感受性試験では耐性株は検出されず、これまでの文献と同様に La では耐性株の出現が低いことが示唆された。

【結語】今回の結果から、La 治療後のインフルエンザ罹患児が、旧基準と新基準共に出席停止期間後に学校へ戻ってもウイルスの排泄は低くなっていることが示唆された。今後は、症例数を増やしたり、他の NAIs 治療についての検討や、二次感染についての検討など、さらなる調査が必要である。(2, 154 字)

審査結果の要旨

インフルエンザは、解熱後もウイルス排泄が続くことが知られている。2012 年に学校保健安全法が改正され、学童におけるインフルエンザの出席停止期間が変更となったが(旧基準：解熱後 2 日間、新基準：発症後 5 日間かつ解熱後 2 日間)、その妥当性を検討した報告はほとんどない。

2012 年 2-3 月に佐渡総合病院を受診した 7 例の A(H3N2)と 21 例の B 型インフルエンザ罹患児について、ラニナミビル治療後の発熱期間とウイルス排泄期間を調べ、旧基準と新基準の出席停止期間の妥当性について比較検討した。ウイルス量測定には感染力価とゲノム量測定の二法を用いた。あわせてノイラミニダーゼ阻害剤耐性株の出現有無についても検討した。

治療開始から解熱までの日数は、A(H3N2)で 1.1 ± 0.5 日、B で 2.3 ± 1.6 日であり、A(H3N2)は B より 1 日以上解熱が早かった。一方で、ウイルス量は、経過と共に減少し、2 群間でウイルス排泄期間に差はなかった。また、旧基準と新基準の登校可能日以降のウイルス量は共に低くなっていた(0.0-19.0%)。耐性株は検出されなかった。

B と A(H3N2)に対するラニナミビルの臨床効果には違いがあるものの、登校可能日のウイルス排泄は共

に低く、現行の基準は妥当と考えられた。今回はラニナミビルのみでの検討であり、症例数も限られるため、さらなる検討が必要であるが、インフルエンザの出席停止期間とウイルス残存との関係性を検討した試みとして博士論文としての価値を認める。