



2016年10月26日放送

「2015年度のインフルエンザの振り返りと2016年度シーズンに向けての展望」

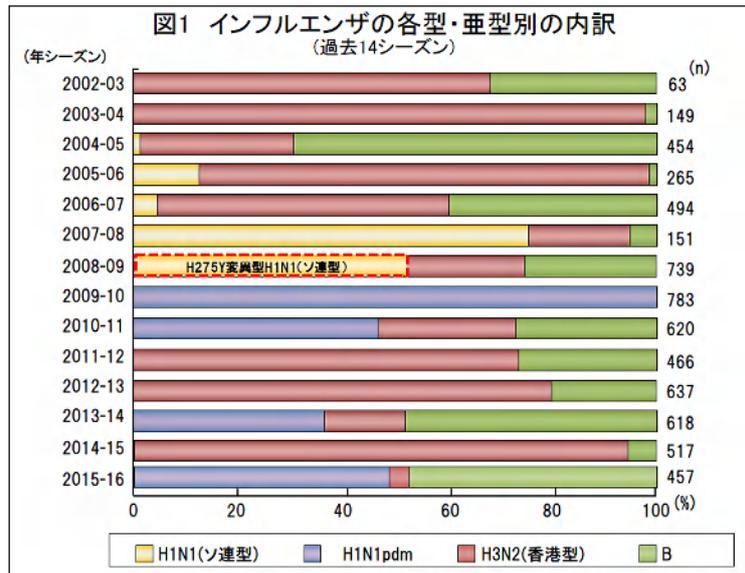
日本臨床内科医会 インフルエンザ研究班リサーチ・レクチャー
池松 秀之

はじめに

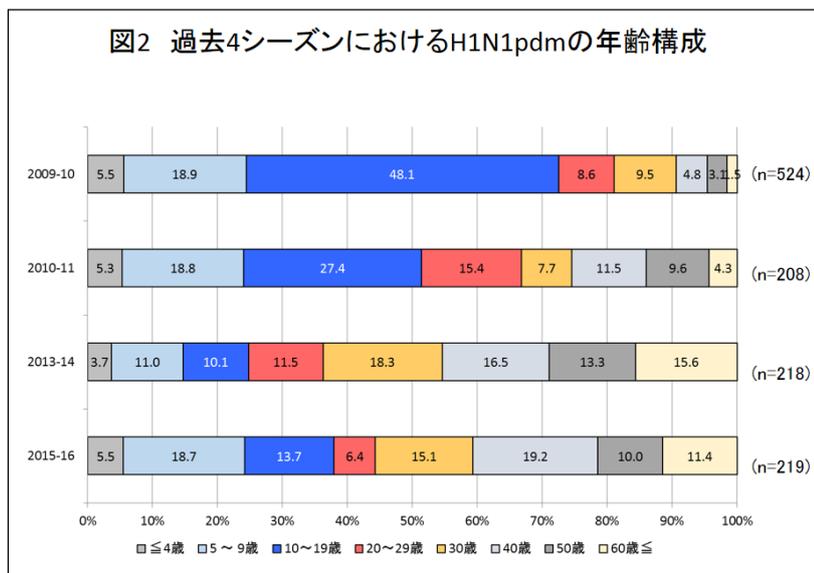
インフルエンザは毎年のように流行を繰り返していますが、その様式は毎年異なっています。流行するウイルスの型や亜型が変化し、罹患する患者さんの数も異なります。従来、季節性インフルエンザとしてA(H1N1) (ソ連型)、A(H3N2) (香港型)、B型の3つが流行していましたが、2009年A(H1N1)pdmが出現し、WHOはパンデミックを宣言しました。日本でも2009年11月をピークにH1N1pdmの大きな流行がみられました。その翌年2010-11年シーズン、新たに出現したH1N1pdmが流行するウイルスの大部分を占めるのではないかと考えられていましたが、H1N1pdmの流行とともに、再びH3N2とBの流行がみられました。続く2011-12年シーズンには、H1N1pdmは国内からほぼ姿を消して、A型は、H3N2の単独流行となりました。2013-14年シーズンに再度H1N1pdmが流行するなど、流行の様式は毎年めまぐるしく変化しています。

2015-16年シーズンの特徴

昨2015-16年シーズンの大きな特徴は、H1N1pdmが、再び流行の中で大きな割合を占めるようになったことです(図1)。日本臨床内科医会インフルエンザ研究班が行っている調査では、PCRで型判定出来た457例のなかで、H1N1pdmは219例(47.9%)、H3N2は20例



(4.4%)と少なく、Bが218例(47.7%)で、H1N1pdmとBの混合流行でした。H1N1pdmが再び流行した理由はわかっていません。シーズン前に国立感染症研究所から2015年度の年齢別インフルエンザ抗体保有状況が公表されていますが、その成績ではH1N1pdmに対する抗体保有率は低下してはいませんでした。前年度に流行がみられなかったために抗体価が低下したということではないようです。興味深いことに、H1N1pdmに罹患した患者さんの年齢分布をみると、2015-16年シーズンは、2年前の2013-14年シーズンと同様に40歳以上の患者の割合が大きくなっていました。2009年にH1N1pdmが出現した際には40歳以上が非常



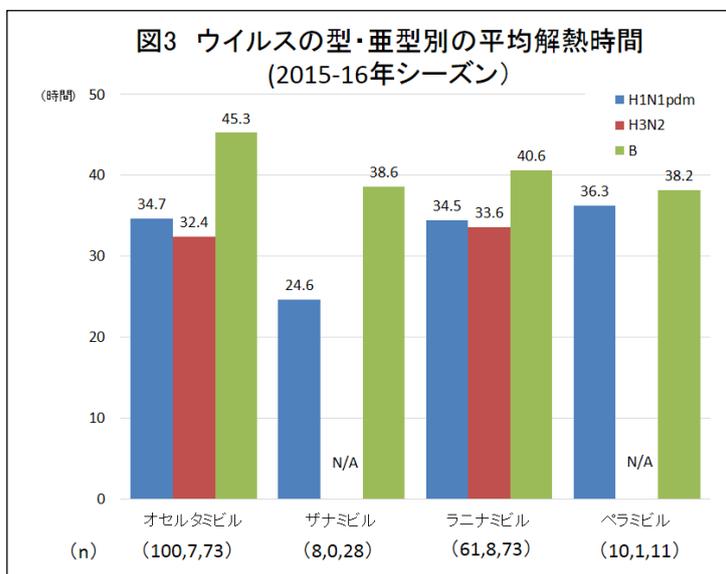
に少なかったのとは対照的です(図2)。流行したH1N1pdmウイルスに変化があった可能性があります。この点については今後ウイルスの解析が進むと明らかになってくるかもしれません。

B型に関しては、2012-13年シーズンから山形系統とビクトリア系統の両者の流行がみられています。その状況を考慮して、山形系統とビクトリア系統の両者を含んだ4価の不活化HAワクチンが、2015-16年シーズンから日本では使用されるようになっていきます。2015-16年シーズンは、山形系統とビクトリア系統の両者の流行がみられ、山形系統の割合がやや高かったのですが、ワクチンが4価にされたことは意味があったと思われます。

抗インフルエンザ薬

日本ではインフルエンザ迅速診断キットが臨床現場で広く使用され、早期に正確な診断が可能となっています。インフルエンザと診断された場合、抗インフルエンザ薬による治療が一般的に行なわれています。日本では、アマンタジンとノイラミニダーゼ阻害薬(以下NAI)が使用可能です。しかし、アマンタジンは、H3N2で耐性ウイルスが高頻度で検出されるようになったことと、H1N1pdmが耐性であったため、治療には推奨されていません。国立感染症研究所が実施している抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスでは、2015-16年シーズン、H1N1pdmもH3N2も100%がアマンタジン耐性であったと報告されています。

日本では主として、NAI が使用されています。ザナミビル、オセルタミビル、ラニナミビル、ペラミビルの4剤です。これらのNAIが、発症から48時間以内に投与されると、発症から治療開始までの時間にかかわらず、初回投与から30時間くらいで解熱します。NAIの効果は、ウイルスの型や亜型によりわずかに違いがあります。A型に比較するとB型では、解熱までの時間が長い傾向があります。A型のH1N1pdmとH3N2では、2010-11年シーズンの成績では、H3N2の解熱時間がH1N1pdmより長いことが観察されています。昨年の2015-16年シーズンの成績をみますと、やはりB型の解熱時間がA型に比較すると長い



傾向にありました (図3)。B型では解熱までに少し時間がかかるとは思われますが、全体としてNAIは有効で、来期も治療の中心になるとは思われます。

耐性ウイルス

NAIの使用が一般的になることによって、治療中に耐性ウイルスが出現することが心配されていますが、現時点でNAIで治療された患者さんから耐性ウイルスが出現し、その耐性ウイルスが周囲に感染を拡大させたという報告はありません。

ウイルスの増殖を50%抑制する薬剤の濃度であるIC50が、NAIの感受性の指標として測定されます。2010-11年シーズンから我々が実施している調査では、4つのNAIのIC50値に有意の変化はみられず、上昇傾向はみられていません。いまのところ、日本でウイルスの耐性化が進んでいるというようなことはないようです。

これまで、耐性ウイルスとして問題になったのは、2008-09年シーズンに流行したH1N1ソ連型ウイルスで、そのシーズンに日本で分離されたH1N1は、ほぼ100%がNAにアミノ酸変異H274Yをもったオセルタミビル耐性ウイルスでした。オセルタミビルのIC50値は著しい高値で、オセルタミビルで治療された患者さんの解熱時間は、従来よりも有意に延長していました。H274Y変異による薬剤感受性の低下は、同様の構造を持つペラミビルにもみられるとされています。一方、ザナミビルやラニナミビルは構造が異なり、H274Y変異では薬剤の感受性の低下はみられません。

H1N1pdmウイルスはH1N1に分類されますが、2010-11年シーズンに、オセルタミビルのIC50値が著しく高い株の存在が報告されています。国立感染症研究所の体制ウイル

ス株サーベイランスでは、オセルタミビル耐性のH1N1pdmの頻度は、2010-11年シーズンは2.0%、2013-14年シーズンは4.1%、そして昨2015-16年シーズンは1.9%と報告されています。今後NAにこのH274Y変異を持つH1N1pdmが流行した場合、オセルタミビルやペラミビルの臨床効果が低下する可能性があり、注意が必要と思われます。

H3N2やBでは、これまで散発的な耐性ウイルスの報告を除けば、人で問題となる流行は経験されていません。インフルエンザウイルスは変異を起こし易いウイルスと言われますが、我々が4年間継続している調査では、NAの活性部位にはH1N1亜型にみられたH274Y変異以外には、複数の株にみられる変異はなく、この部位は非常によく保存されています。遺伝子からみると、耐性ウイルスの出現の可能性は低いと思われませんが、耐性サーベイランスの結果には注目しておくことが必要と思われま

おわりに

NAIは予防にも使用できます。予防投与により、感染や発症を防止することが確認されています。その予防効果は使用期間に限られているため一般的には勧められませんが、病院や高齢者施設での患者発生時、周囲への感染拡大予防のために、NAIを積極的に使用することを推奨する意見もあります。

インフルエンザの流行はこれからも続きます。2016-17年シーズンもNAIを上手に使用して、流行をコントロールしていくことが求められています。