



2015年1月14日放送

## 「タミフル耐性ウイルスに対する臨床効果」

富良野病院 副院長  
角谷 不二雄

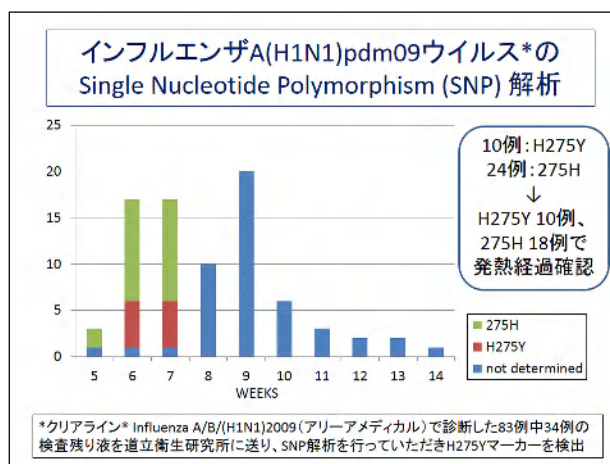
### はじめに

現在使用されている抗インフルエンザ薬のほとんどはノイラミニダーゼ阻害薬（以下 NAI と略）であり、日本ではオセルタミビル（商品名タミフル）、ペラミビル（ラピアクタ）、ザナミビル（リレンザ）、ラニナミビル（イナビル）の4種類が使用されています。WHOの耐性ウイルス判定基準では、ノイラミニダーゼの275番目のアミノ酸がヒスチジンからチロシンに置換されたH275Y変異をもつN1ウイルスはオセルタミビル耐性とし、それ以外はIC50値を感受性基準株と比較して判定します。2008-09シーズンに流行した季節性A(H1N1)ウイルス：ソ連型はほとんどがH275Y変異を持っていて、オセルタミビルの臨床的有効性が特に小児において低下していました。

これまでH275Y変異A(H1N1)pdm09ウイルスの割合は少なく、その大部分はオセルタミビル使用後にみられました。このような治療耐性ウイルスが周囲へ伝播・蔓延したという報告はほとんどありません。しかし、2011年にオーストラリアで地域の未治療住民にこの変異ウイルスの小流行がみられました。また、2013-14シーズンに北海道でも同様の小流行がみられました。札幌で分離された変異株は、薬剤感受性上オセルタミビルとペラミビルに対し耐性、ザナミビルとラニナミビルには感受性でした。薬剤の効果は*in vitro*と*in vivo*では必ずしも一致しませんが、札幌の30代の女性はオセルタミビルとペラミビル治療にもかかわらず重症肺炎となりました。ただし、H275Y変異A(H1N1)pdm09ウイルスに対するNAIの臨床的有効性については、他にはほとんど検証されていません。私たちは2013-14シーズン、札幌から90km東の富良野においてこの変異ウイルス感染小児を10例経験しました。本日はその報告をいたします。

## A(H1N1)pdm09 ウイルスの SNP 解析

今回は後方視的観察研究です。2013-14 シーズン、富良野協会病院小児科では鼻咽頭ぬぐい液のインフルエンザ抗原検査で168例のAおよび375例のBウイルス感染を診断しました。クリアライン® Influenza A/B/(H1N1)2009 (アリーアメディカル) で診断したA(H1N1)pdm09 ウイルス感染は83例。このうち2月1日から13日までに検出された34例の検査残り液を道立衛生研究所に送り、Single Nucleotide Polymorphism (SNP) 解析をしていただきました。結果、10例でH275Yマーカーを検出し、残る24例は変異がみられませんでした。H275Y変異群10例全てと変異のない正常群18例で発熱経過を確認することができました。なお発熱とは体温37.5℃以上、解熱とは体温37.5℃未満が24時間以上持続とし、発熱時を発症とみなしました。



## 変異群と正常群の臨床的背景比較

変異群10例と正常群18例の臨床的背景を比較しました。全例、検査前のNAI投与はありません。両群間において、男女比、年齢、発症から初回NAI投与までの時間、標準量で投与されたワクチン接種数、入院数、治療NAIの比率に有意差は認めませんでした。ただし、入院は変異群0、正常群7と正常群に有意に多く認めました。入院7例はいずれも肺炎で、重症例はいませんでした。

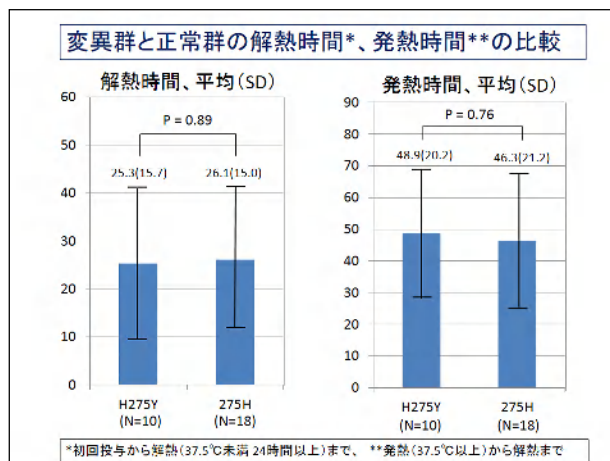
**H275Y耐性変異群と正常群の臨床的背景の比較**

項目	患者群		P-value*
	H275Y (変異群)	275H (正常群)	
患者数	10	18	
男性/女性	4/6	11/7	0.46
年齢、平均(SD)	7.0 (2.6)	4.8 (3.6)	0.09
範囲	3y0m-11y2m	7m-12y3m	
投与時間、平均(SD)	23.6 (12.3)	20.1 (13.9)	0.52
ワクチン接種数	5	5	0.41
入院数	0	7	0.03
治療NAI			
オセルタミビル (n)	3	6	1.0
ペラミビル (n)	1	7	0.19
ザナミビル (n)	5	5	0.41
ラニナミビル (n)	1	0	0.36

\*統計解析にはunpaired t test (two-tail) あるいはFisher exact probability testを用いた

## 解熱時間、発熱時間の比較

変異群と正常群の解熱時間、発熱時間の比較をしました。なお、解熱時間とは初回NAI投与から解熱まで、発熱時間とは発熱から解熱までとしました。平均解熱時間は変異群が25.3±15.7時間、正常群が26.1±15.0時間、



P=0.89。平均発熱時間は変異群が 48.9±20.2 時間、正常群が 46.3±21.2 時間、P=0.76。両群間に差は認められませんでした。発熱経過から見た臨床的重症度は変異群と正常群の間で変わらなかったといえます。

### H275Y 変異 A(H1N1)pdm09 ウイルス感染児の臨床像

H275Y 変異 A(H1N1)pdm09 ウイルス感染児 10 例の臨床像を検討しました。全員半径 10km の範囲内に住んでおり、発症 1 週間前からは地域外に出てはいません。症例 1 と 4 は同じ幼稚園、症例 6 と 8 は姉妹で同じ小学校、症例 5 と 9 と 10 も同じ小学校に通っていました。地域内で感染伝播が生じたと考えられます。入院した例はなく、症例 4 は気管支喘息ですが発作は起こりませんでした。NAI の投与時間は、症例 7 の 56.0 時間を除き、17.0 から 27.5 時間と 48 時間以内の投与がなされていました。解熱時間は、オセルタミビルあるいはペラミビル投与の症例 1-4 が 7.5 から 21.0 時間、ザナミビルあるいはラニナミビル投与の症例 5-10 が 18.0 から 66.0 時間。発熱時間は症例 1-4 が 20.5 から 42.0 時間、症例 5-10 が 42.0 から 88.0 時間でした。なお、オセルタミビルあるいはペラミビル投与症例の解熱時間と発熱時間は、添付文書に記載されている感受性株を対象とした日本人小児の平均値よりもいずれも短い値でした。この結果は、H275Y 変異 A(H1N1)pdm09 ウイルス感染児に対し、オセルタミビルとペラミビルは臨床的には有効であったことを示すと考えます。

これまで H275Y 変異 A(H1N1)pdm09 ウイルス感染に対する NAI の効果についての報告はほとんどありません。2011 年のオーストラリアで検出された 29 例の予後は良好でしたが、オセルタミビルの効果の検証はできなかったと記載されています。重症化した札幌の 1 例は、オセルタミビルとペラミビル治療の開始は発症後 48 時間以降であったようで、やはり治療効果の検証には適しません。今回の私たちの検討は、後方視的研究ではありますが、北海道立衛生研究所が SNP 解析の結果を速やかに返していただき、患者情報を得られやすい地域性もあいまって治療効果の検証が可能となりました。

H275YインフルエンザA(H1N1)pdm09ウイルス感染児							
年齢	性	ワクチン	基礎疾患	治療NAI (投与投与量)	投与時間* (h)	解熱時間** (h)	発熱時間*** (h)
1	6y4m	F	なし	オセルタミビル	20.5	19.5	40.0
2	4y3m	F	なし	オセルタミビル	21.0	19.0	40.0
3	3y1m	M	なし	オセルタミビル	21.0	21.0	42.0
4	5y10m	F	気管支喘息	ペラミビル	13.0	7.5	20.5
5	11y7m	M	なし	ザナミビル	18.0	27.0	45.0
6	10y3m	F	なし	ザナミビル	17.0	25.0	42.0
7	5y7m	F	なし	ザナミビル	56.0	32.0	88.0
8	8y2m	F	なし	ザナミビル	15.0	66.0	81.0
9	8y7m	M	なし	ザナミビル	27.5	23.5	51.0
10	7y8m	M	なし	ラニナミビル	27.0	18.0	45.0

日本人小児の平均値 (添付文書)		解熱時間	発熱時間
オセルタミビル	35.3 h	35.3 h	72.5 h
ペラミビル	20.4 h	20.4 h	27.9 h

\*発熱(37.5℃以上)から初回投与まで、  
\*\*初回投与から解熱(37.5℃未満)まで、  
\*\*\*発熱から解熱まで

### なぜオセルタミビル、ペラミビルが耐性変異株に臨床上有効か

なぜオセルタミビル、ペラミビルが耐性変異株に臨床上有効であったのか考察してみました。まず、オセルタミビルとペラミビルは標準投与量でも耐性変異株に有効な血中

濃度に達するのではないかということです。当科の症例では、ウイルス分離はできず薬剤感受性はわかりません。ただし、同時期の札幌で分離された5耐性変異株の薬剤感受性を Takashita らが報告しています。それによると、IC<sub>50</sub> 値はオセルタミビルが189-257nM、ペラミビルが22.4-35.3 nM、ザナミビルが0.43-0.50 nM、ラニナミビルが0.53-0.81 nM でした。オセルタミビルとペラミビルに対し感受性検査上も明らかに耐性株といえます。時間的、地理的条件からみておそらく富良野の株の薬剤感受性も同様と思われる。また添付文書に記載されている標準投与量での日本人小児における最高血中濃度はオセルタミビルが295-777 nM、ペラミビルが67585-107536 nM です。経静脈投与であるペラミビルの血中濃度は耐性変異株のIC<sub>50</sub> 値を凌駕しており、臨床的な有効性は当然と考えられます。オセルタミビルの最高血中濃度は耐性変異株のIC<sub>50</sub> 値をわずかに超えており、今回の臨床的有効性につながったかと思えます。ただし、動物実験ではH275Y変異A(H1N1)ウイルスに対しペラミビルは有効であったがオセルタミビルの効果は不十分であったとの報告があります。2008-09シーズンのH275Y変異ソ連型ウイルスに対するオセルタミビルの臨床的有効性は小児において低下していました。H275Y変異A(H1N1)pdm09ウイルスのオセルタミビルに対する耐性化の進展には注意が必要と考えます。

また、ノイラミニダーゼはウイルスの複製サイクルにおいて鍵となる酵素であり、変異が起こるとfitnessや伝播性が低下することが報告されています。今回のH275Y変異A(H1N1)pdm09ウイルス株の病原性が、野生株に比べて低い可能性も考えられると思えます。

さて、今回の私たちの研究にはいくつかの課題が残っています。まず、私たちはH275Y変異の検出のためSNP解析を行いましたが生体サンプルの解析は不十分であり、薬剤感受性試験ができませんでした。また、例数も10と非常に少なく統計的解析には不十分なレベルでした。これらについては今後のさらなる検討が必要です。

## 結 語

H275Y インフルエンザ A(H1N1)pdm09 ウイルス感染児に対するノイラミニダーゼ阻害薬の臨床的効果を後方視的に検討しました。

H275Y 変異群 10 例と正常群 18 例の間で発熱時間と解熱時間を比べたところ、ほとんど差はありませんでした。

H275Y 変異群 10 例のうち、オセルタミビルとペラミビル治療群 4 例全てにおいて、

**なぜオセルタミビル、ペラミビルが耐性株に臨床上有効か**

①標準投与量で有効な血中濃度に達する？

変異株(札幌)のNAIに対するIC<sub>50</sub>

薬剤	オセルタミビル	ペラミビル	ザナミビル	ラニナミビル
IC <sub>50</sub> (nM)	189-257	22.4-35.3	0.43-0.50	0.53-0.81

(Takashita, et al. Euro Surveill 2014)

日本人小児における最高血中濃度(標準投与量)

薬剤	オセルタミビル	ペラミビル
最高血中濃度(nM)	295-777	67,585-107,536

- ペラミビル血中濃度はIC<sub>50</sub>を凌駕するが、オセルタミビル血中濃度はIC<sub>50</sub>をわずかに超えるレベル

②変異ウイルス株の病原性は野生株に比べて低い？

発熱時間と解熱時間は添付文書による日本人小児の平均値より短いものでした。

H275Y インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルス感染児に対し、オセルタミビルとペラミビルは臨床的には有効でした。

## 結語

- H275Y インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルス感染児に対するノイラミニダーゼ阻害薬の臨床的効果を後方視的に検討した
- H275Y 変異群10例と正常群18例の間で発熱時間と解熱時間を比べたところ、ほとんど差はなかった
- H275Y 変異群10例のうち、オセルタミビルとペラミビル治療群4例全てにおいて、発熱時間と解熱時間は添付文書による日本人小児の平均値より短かった
- H275Y インフルエンザ A (H1N1) pdm09 ウイルス感染児に対し、オセルタミビルとペラミビルは臨床的には有効であった