

日経メデイカル

12

December
2017

特集

いつもと違う! 今冬の インフルエンザ

特別対談

日英で進む薬剤耐性 (AMR) 対策

PURSUIT

犬や猫からもダニ媒介感染症に

REPORT

高齢者でもRSウイルス流行に警戒を
造影剤を激減できる新型CTが登場
癌患者を抗癌剤の心毒性から守れ
自閉症の原因に迫る点鼻薬が治験へ



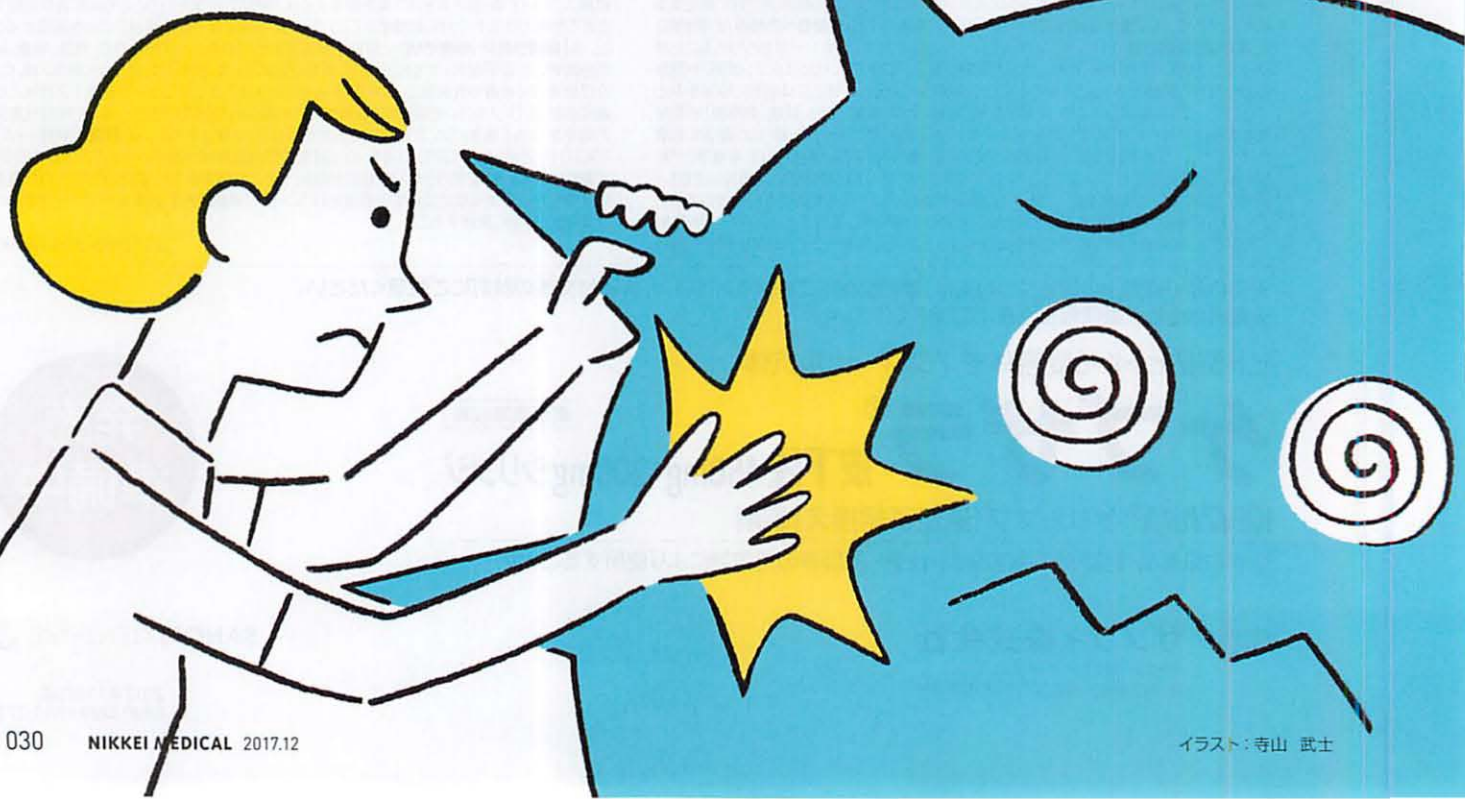
ワクチン不足が懸念される中、ついにインフルエンザの流行期に突入した。しかも今年のワクチンは製造過程での抗原変異の問題を解決できず、A香港型には有効性が見込めない。半年前のオーストラリアではA香港型が流行し、インフルエンザの患者数が例年の2.5倍に上り、死亡者も多数出た。南半球で流行したウイルスはその後、北半球で流行することが多い。ワクチンに頼れず例年と異なる状況の中で、高齢者をはじめ高リスク者をどう守るべきか、その方策をレポートする。

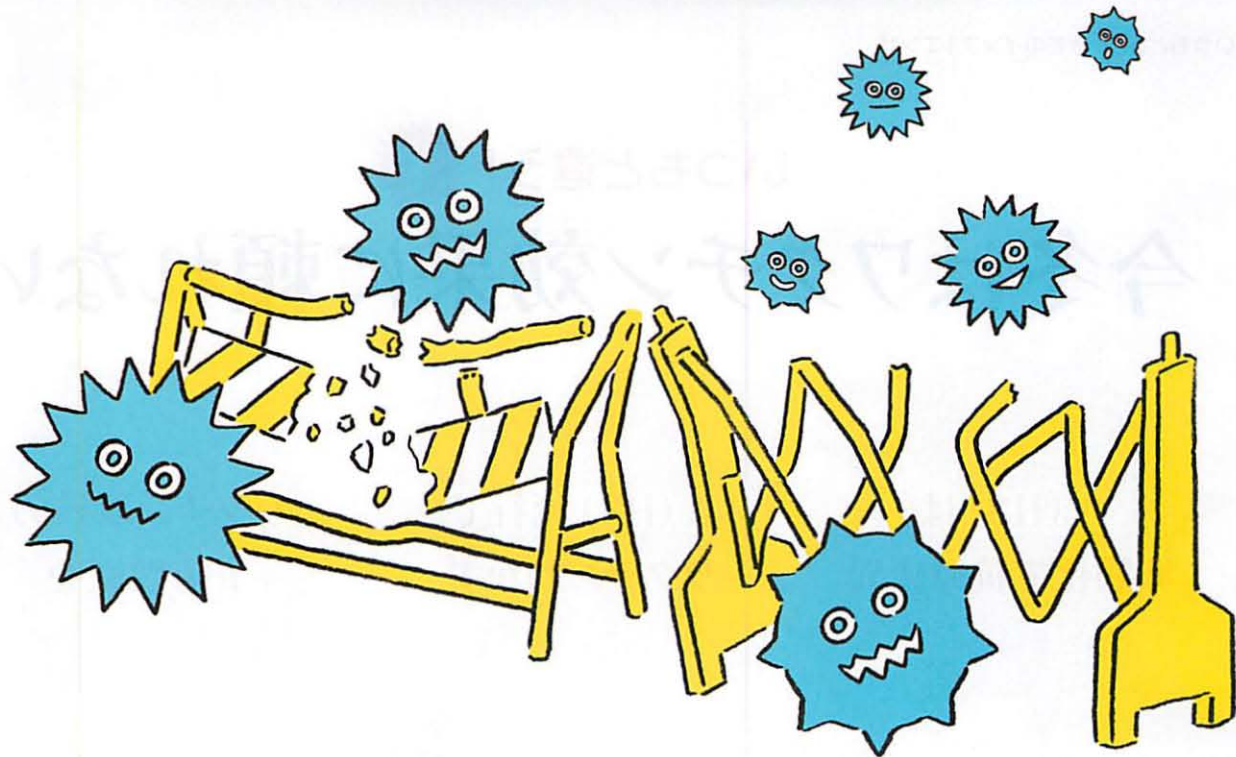
(古川 湧、小坂橋 律子、三和 護)



特集

いつもと 違う! 今冬の





インフルエンザ



いつもと違う! その1

今冬はワクチン効果に頼れない

**A (H3) は
卵馴化で抗原変異**

**A (H3) 流行で
ワクチン効かず**

**ワクチン以外の
予防徹底を**

今シーズンはワクチン供給不足の懸念から、13歳以上では原則1回接種とするよう注意喚起されたことは記憶に新しい(別掲記事)。供給不足の理由は、今春からのワクチン株の選定と製造の過程で、使用するワクチン株を急ぎ変更したためだ。

供給不足はなぜ起きた

使用するワクチン株はA (H1N1) pdm09型(AH1pdm09)、A 香港(H3N2)型(A[H3])、B(山形系統)、

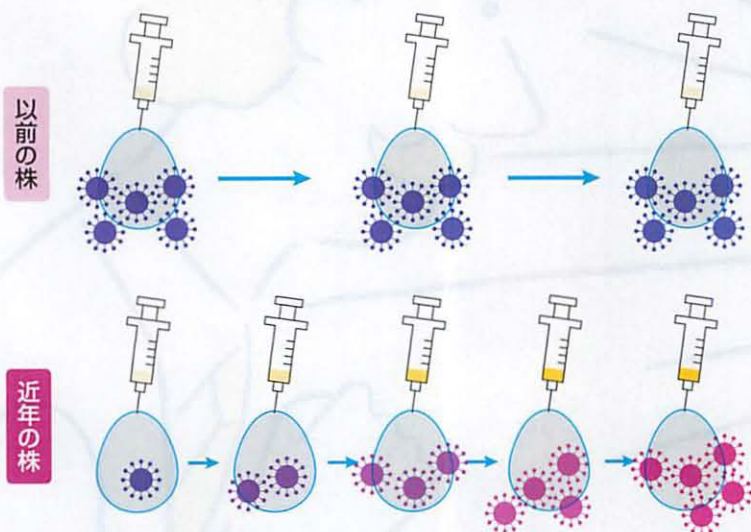
B(ビクトリア系統)の4種類。ワクチン株は鶏卵で増えやすくする工程(卵馴化)をたどるが、近年特にA (H3)で、その工程で抗原変異が生じる問題が起こっている(図1)。国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター長の小田切孝人氏は、「ここ6~7年のA (H3)はこの傾向を示しており、今後も継続すると考えられる」と話す。

実は近年、卵馴化による抗原変異を生じない「A/埼玉/103/2014 (CEXP002)」というA (H3) ワクチン

株(以下、埼玉株)が発見されていた。埼玉株は発育鶏卵で20回継代しても抗原性の変化が少ない特殊なワクチン株で、昨シーズンのA (H3) ワクチン株「A/香港/4801/2014 (X-263)」(以下、香港株)と比較しても、有効性の改善が期待された。

このような背景から、感染研は今年のワクチン株に埼玉株を選んでいた。世界的に頭を悩ませているA (H3)の抗原変異の問題を解決できるとして、国内外の専門家が注目していた。

図1 卵馴化で生じるA (H3) 型の抗原変異



卵馴化とは、ウイルスを鶏卵で増えやすくするため、鶏卵の環境に適応させる工程のこと。鶏卵に接種されたばかりのウイルスは鶏卵の環境に慣れておらず、あまり増殖しない。発育鶏卵に何度も継代して、鶏卵の環境でもよく増殖するようにウイルスを馴化させる必要がある。

国内で流通するインフルエンザワクチンは鶏卵に馴化させた上で製造されている。AH1pdm09やB型のワクチン株では鶏卵に馴化しても抗原性は保たれるが、近年A (H3)でのみ抗原変異が生じてしまう。

(出典: 渡邊氏の学会発表資料、35ページ図Aとも)

成人へのワクチン接種は1回で

厚生労働省は9月、「季節性インフルエンザワクチンの供給について」と題する通知を出した。今シーズンでは、13歳以上の者がワクチン接種を受ける際に、医師が特に必要と認める場合を除き、接種回数を原則1回にすることを求めている。

今シーズンでは、使用するワクチンの製造予定量が昨年度の使用量を下回っている。7月31日時点の製造見込み量は約2528万本(1mLを1本に換算)で、昨年度の使用量である2642万本より少ない。ただし、厚生労働省の通知によると、13歳以上への1回接種の徹底などの対応が十分に講じられれば、昨年度と同程度程度の接種者数を確保できる見込みだという。

各製薬企業が製造するインフルエンザHAワクチンの添付文書の用法および用量は、「1回またはおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する」となっている。免疫のブースター効果を考慮すれば、2回接種した方がより高い効果が期待で

表A インフルエンザワクチン接種前後の抗体保有率(%)

接種回数	接種者数	AH1pdm09		A(H3)		B	
		接種前	接種後	接種前	接種後	接種前	接種後
1回	52	36.5	96.2	17.3	88.5	73.1	98.1
2回	19	47.4	94.7	15.8	94.7	57.9	100

感染防御に適切とされるHI抗体価128倍以上の対象者の割合を示す

(出典：感染症学雑誌.1998;72:482-6.)

きると考えられるが、実際には1回接種でも問題はないようだ。

インフルエンザワクチン接種後の抗体価を利用して、1回接種と2回接種の有効性を比較した調査が国内で行われている(表A)。その結果によると、成人では抗体保有率に有意差はないことが分かっている。国立感染症研究所の小田切氏は「発症していなくとも、成人は毎年ウイルスに曝露しているため、ある程度の免疫は備わっている。接種回数が1回でも十

分な効果が期待できる」と話す。

また、そもそも患者が2回接種しているケースは多くないようだ。感染研が2017年に公開した「年齢/年齢群別のインフルエンザ予防接種状況」によると、2回接種している者の割合は13歳で20%以下、14歳以上では10%以下になっている。小田切氏は「地域によってはワクチンの供給が追いつかない可能性がある。13歳以上での1回接種を徹底してほしい」と話している。

ところが、埼玉株の製造効率は非常に悪いことがメーカーの報告で判明。埼玉株のまま製造を進めると、ワクチン供給量が昨年度比で7割程度に落ち込むと予想された。流行シーズンを前にして、希望してもワクチン接種を受けられないケースが相当数発生し、社会的な混乱が生じる可能性が高いと判断されたことから、昨シーズンと同じ香港株に選定し直した結果、製造に遅れが生じた。

あるワクチンメーカーの関係者は「試験的に埼玉株の増殖を行った段階では例年と比べて2割減る程度の生産量だったため、問題はないと判断されて感染研からGOサインが出た」と話す。しかし、実際の製造では、試

験製造よりも後の工程である、ウイルスを分解するエーテル処理で問題が生じた。全てのメーカーが原因不明のウイルス収率低下に見舞われ、約3割まで収率が低下したという。「エーテル処理での極端な収率低下は前例がない。メーカーだけでなく感染研にとっても想定外の出来事だった。国から承認を受けた製造工程を変更するわけにもいかず、メーカーとしては例年並みの生産量を確保するのは困難な状況になってしまった」と同関係者は明かす。

小田切氏は「香港株をワクチンに使用すると卵馴化の抗原変異によって効果が悪くなる。埼玉株は卵馴化の影響が少ない珍しいウイルスだったた



「卵馴化の問題はかなり深刻である。現在でも原因は判明していない」と話す感染研の小田切孝人氏。

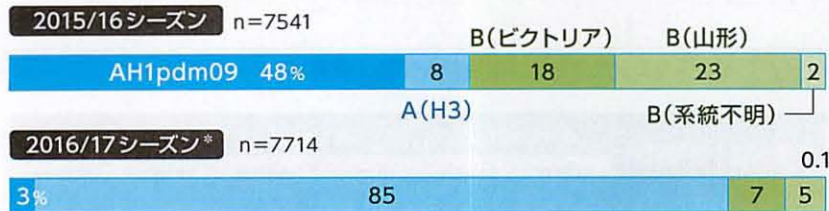
め残念な結果になった」と振り返る。

従って、今シーズン採用されたワクチン株は「A/シンガポール/GP1908/2015 (IVR-180)」「A/香港/4801/2014 (X-263)」「B/ブーケット/3073/2013」「B/テキサス/2/2013」の4種類に決まった。

ワクチン効果1割との報告も

しかし、問題は供給不足だけではない。A(H3)に関しては昨シーズン

図2 ウイルス検出状況



*2017年5月12日時点の報告

(出典: 感染研インフルエンザウイルス分離・検出報告)

と同様の香港株が採用されることになったため、ワクチンを接種できたとしても、効果が見込めない可能性が高いのだ。実際、海外では昨シーズンA(H3)の予防効果の有効性が低かったと報告されている。

米疾病対策センター(CDC)のデータによると、昨シーズンのA(H3)に対するワクチンの有効性は34%にとどまっている。欧州で行われた多施設共同研究による報告では、有効性は17%だった。また、半年早くシーズンが来る南半球のオーストラリアでは、今年のワクチンの有効性はA(H3)に限ると10%しかなかった。

日本では6歳未満を対象とした検証が毎年行われており、A(H3)に対する昨シーズンの有効性は38%だっ

た。ちなみに2015/16シーズンにも卵馴化の問題は抱えていたものの、A(H3)は流行しなかった(図2)。当時の流行の主流はAH1pdm09であり、2015/16シーズンは6歳未満でのAH1pdm09に対する有効性は65%と高かった。

今年もA(H3)流行の可能性

さらに、今シーズンは昨シーズンと同様にA(H3)が流行しそうだ。東京大学医科学研究所感染症国際研究センター長の河岡義裕氏は「流行の主流になるウイルスは地域によって違うが、中国で今シーズンA(H3)が流行していることを考慮すると、日本でもA(H3)が流行する可能性はある」と推測する(46ページに河岡氏のインタ



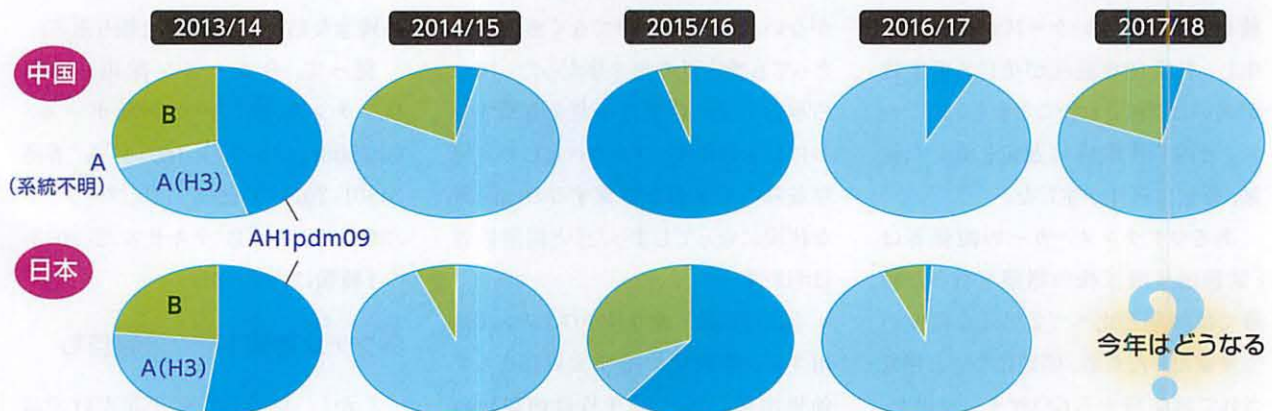
国立がん研究センターの岩田敏氏は「抗インフルエンザ薬の予防的投与はある程度効果的」と話す。

ビューを掲載)。

インフルエンザの流行は、日本と中国とである程度の相関が見られる。WHOが公開する世界の国・地域別インフルエンザ流行サーベイランス(Influenza updates)で確認した中国の流行状況と、感染研の公開しているインフルエンザ分離・検出状況を比較すると、どちらの国でも過去4年間にわたってAH1pdm09とA(H3)が交互に流行を繰り返していることが分かる(図3)。また、中国のように日本と流行が相関する傾向は韓国やモンゴルでも確認できるが、米国や欧州では確認できない。

交互に流行を繰り返すという経験則に立つなら、今シーズンの日本の流行の主流はAH1pdm09になると考えられる。しかし、中国においては昨シーズンに続いてA(H3)が主流になっている。

図3 中国と日本のインフルエンザ流行状況(WHOのInfluenza updatesと感染研のデータを用いて編集部作成)



両国ともに下期1月第3~4週に分離・報告されたデータを用いて作成。中国の2017/18シーズンのみ上期10月第1~2週のデータを使用。

感染研が報告している今シーズンのインフルエンザ分離・検出状況を見ると、11月時点ではAH1pdm09とA(H3)はほぼ拮抗状態にある。現時点ではA(H3)が流行する可能性は十分にありそうだ。

ワクチン頼りにせず早期対策を

オーストラリアの保健省は、今年A(H3)が流行したことで死亡者数が例年と比べて増加し、その大半が高齢者だったと報告している。A(H3)では特に高齢者が重症化しやすいことが知られており、ワクチンの有効性が低かったため高齢者の死亡が増加したとみられる。「患者がワクチンを打っていても重症化のリスクは存在するので、抗インフルエンザ薬を早めに投与するなどの対策が必要」と小田切氏は話す。

さらに、A(H3)が流行すると想定するなら、医療者の間でもワクチン以外による予防の徹底が重要になるだろう。例えば、抗インフルエンザ薬の予防投与がある（詳細は39ページ）。国立がん研究センター中央病院感染症部長の岩田敏氏は「医療従事者は手洗いや咳エチケットなどの感染防御をきちんと行い、体調が悪くなったら休むのが原則なので、基本的には抗インフルエンザ薬の予防投与は必要ない。ただし、院内で医療従事者によるインフルエンザ拡大が疑われれば、患者だけでなく医療従事者も抗インフルエンザ薬予防投与の対象とした方がよい」と話す。小田切氏も「ワクチンを打っている医療従事者でもA(H3)は予防できない可能性が高い。地域ごとのインフルエンザの定点報告を注視して、例年以上に感染防御に気を使うべきだ」と注意を促している。

A(H3)の抗原変異の問題は細胞培養ワクチンで解決？

国内外の製薬企業が、発育鶏卵ではなく細胞で培養するワクチンの開発を進めている。ウイルスを細胞で培養するとウイルスの抗原性が変化しにくく、近年A(H3)で生じている卵順化による抗原変異の問題を解決できる。

使用する細胞はVero細胞（アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞由来の細胞株）、MDCK細胞（イヌ腎臓尿管上皮細胞由来の細胞株）、EB66細胞（アヒル幹細胞由来の細胞株）など様々。ワクチンの元になるウイルス株をこれら細胞に感染させて増やし、ワクチンに使用する。

しかし問題もある。そもそもウイルスが細胞内であまり増殖せず、従来の発育鶏卵を用いた製造方法よりも製造効率が落ちてしまうのだ。米国ではProtein Sciences Corporation(PSC)が昆虫の細胞で増殖させる遺伝子組換えワクチン「Flublok」を開発したものの、米国の人口約3億人に対して当初の製造量は30万人分にとどまっている。

国内では、UMNファーマとアステラス製薬が共同事業として、PSCから技術導入を受けて遺伝子組換えワクチン「UMN-0502」(Flublokと同薬)を開発したが、医薬品医療機器総合機構



「課題はウイルス増殖効率の向上」と話す東京大医科学研究所の渡邊登喜子氏。

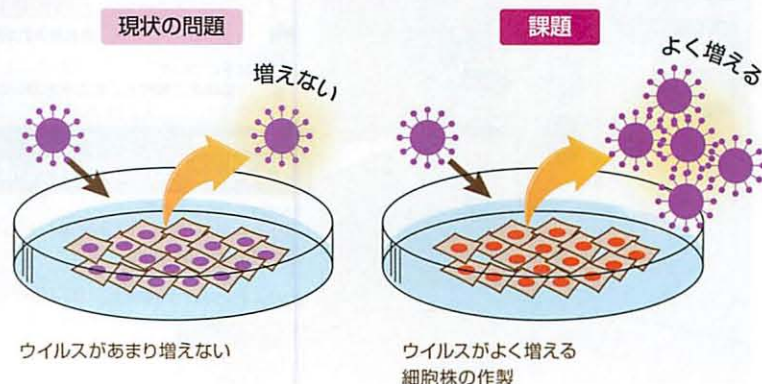
(PMDA)の承認を得られず難航している。この他、武田薬品工業が、細胞培養ワクチン「TAK-850」の開発をプロジェクトの再評価を理由に中止した。

細胞で培養するワクチンの実用化はまだ数年先と考えられているが、培養細胞でのウイルス増殖率を向上させる研究が行われている。

例えば、東京大学医科学研究所感染・免疫部門ウイルス感染分野特任准教授の渡邊登喜子氏が携わるワクチン製造用細胞株の開発がそれだ。培養細胞の遺伝子のうちノックダウンするとウイルスの増殖効率が10倍以上向上する遺伝子を特定した。

実際にそれらの遺伝子をノックダウンした培養細胞を作成したところ、ウイルスの増殖性向上を認めたといい、渡邊氏は「すぐに大量生産につなげられるわけではないが、今後はより高効率にウイルスを産生できる細胞株を作成して、製薬企業にも提供できるようにしていきたい」と話している。

図A 細胞培養ワクチンの課題



いつもと違う! その2

迅速検査、全例には必要なし

全例実施だと
現場負担が増大

偽陰性の
リスクあり

患者説明は
ニーズに合わせて

「当院では原則インフルエンザ迅速検査は行いません」。東京都立小児総合医療センター(府中市武蔵台)の待合室には、このようなメッセージの立て看板が設置されている(下写真)。

同センターでは、基礎疾患があり重症化のリスクが高い場合と合併症を来している場合を除き、インフルエンザの迅速検査は行っていない。さらに普段健康で持病がない患者に対しては、解熱薬や経口補液などによる治療を行い、近医への受診を促すことで対応している。

迅速検査を原則中止した理由は、迅速検査を求めて深夜に受診する「コンビニ受診」を抑えて、より重症度の高い患者に注力するためだ。同センター感染症科医長の堀越裕歩氏は「現在1日100人程度の患者を診察しているが、迅速検査を要望する軽症の患者を24時間受け入れると、超過受診で300人まで膨れ上がってしまう」と内情を明かす。

同様の理由で迅速検査を原則中止したのが、千葉市の休日救急診療所だ。同市では、休日救急診療と夜間応

急診療において迅速検査を原則行わないとウェブサイトで告知している。

千葉市の休日救急診療所では2009年のAH1pdm09流行時、迅速検査を希望する患者が1日300人を超え、その待ち時間も3時間以上になった。千葉市医師会の関係者は「医療側も患者側も負担が限界に達していた。両診療所の最大の目的は重症患者のトリアージと二次医療機関への転搬送にあるため、迅速検査を原則中止することになった」と話す。

同診療所では、毎年流行期(定点当たり10を超える警戒域)になった時点で、迅速検査の原則中止を周知するポスターを張り出し、患者にもその旨を記したチラシを配布しているという。

インフルエンザの診断方法として、日本で広く普及している迅速検査キット。1999年に登場してから、発売された製品は数十種類に上る。



東京都立小児総合医療センターにおける
インフルエンザ診療
について

当院は、東京都の
重症(インフルエンザ脳症・インフルエンザによる重症肺炎)
患者受入れ病院です

以下について
皆様のご理解とご協力をお願い致します

***当院では原則
インフルエンザ迅速検査は行いません**

多くのインフルエンザ感染は
**抗インフルエンザ薬を使用しなくても
自然に治ります**

また、抗インフルエンザ薬で**重症化は防げません**



「立て看板の内容を印刷した紙も合わせて配布している」と話す東京都立小児総合医療センターの堀越裕歩氏。

表1 インフルエンザ診断の予測スコア

症状	点数
48時間未満の急性発症	1
筋肉痛	2
悪寒/盗汗	1
発熱と咳嗽	2

季節/リスクカテゴリー		診察後確率 (%)	対応
非流行期 診察前確率 2.5%	低リスク (0~2)	0.4	検査、治療不要
	中間リスク (3)	2.1	
	高リスク (4~6)	6.5	
中間 診察前確率 10%	低リスク (0~2)	1.9	検査、治療不要
	中間リスク (3)	8.4	
	高リスク (4~6)	23	迅速検査の実施
流行期 診察前確率 30%	低リスク (0~2)	6.8	検査、治療不要
	中間リスク (3)	26	
	高リスク (4~6)	54	治療する

(Ebell MH, et al. J Am Board Fam Med. 2012;25:55-62. を一部改変)

現状としては、ほとんどの医師が流行期にも迅速検査を行っている。日経メディカル Onlineの医師会員を対象とした調査では、インフルエンザの流行期に迅速検査をどの程度行うか尋ねたところ、81.2%の医師が「ほぼ全例に実施する」と回答した(詳細は5ページ)。

しかし最近、上記2ケースのように頻回の迅速検査が医師の負担増加を招き専門診療に支障を来すなどの懸念から、迅速検査を原則行わない方針の施設が増えてきている。患者にとっても、長時間待機することで病態の悪化や感染のリスクが高まる恐れがある。検査を実施せずに抗インフルエンザ薬を投与する際に診療報酬の査定を心配する向きもあるが、抗インフルエンザ薬の添付文書では迅速検査は必須とされていない。また、2009年9月18日付の厚労省事務連絡「新型インフルエンザの診断と治療について」は、診療報酬上、抗インフルエンザ薬の投与に当たり迅速検査の実施は必須ではないと明記している。

迅速検査は全例には必要なし

そもそも迅速検査の精度には限界があり、感度は高くないことが知られている。今年行われた研究では、迅速検査の感度は61.1%と報告された。



岡空小児科医院の岡空輝夫氏は「インフルエンザは症状ありき。検査はあくまで迷う患者に行っている」と言う。

感度が約6割ということは、真にインフルエンザである患者全例に迅速検査を実施しても、4割が偽陰性となる。インフルエンザ流行期に疑い患者のうち30%がインフルエンザに感染していると仮定し、1000人の疑い患者に迅速検査を行うと120人のインフルエンザ患者を見落としてしまう計算だ。また、臨床症状と動向からインフルエンザを疑っても、「陰性」の結果がかえって診断を惑わすことになりかねない。岡空小児科医院(鳥取県境港市)の岡空輝夫氏は「一口にインフルエンザと言っても、迅速検査だけで陽性と陰性に振り分けることはできない。目の前の患者の病歴や症状、所見から判断することが必要」と話す。

迅速検査を重視し過ぎることがデメリットになるケースもある。







「検査後の対応が変わらないなら、検査する必要はない」と話す兵庫県立尼崎総合医療センターの片岡裕貴氏。

迅速検査は鼻粘膜や鼻汁中のインフルエンザウイルスを検出するため、ウイルスが十分に増殖していない発症後12時間未満に検査を行うと、特に偽陰性になりやすい。一般的に、インフルエンザと疑う患者が発症初期に受診した際、患者に明日もう一度来院するよう促し、陽性と出る期間になるまで待たせることが多い。

しかし、岡空氏は「患者が高齢者を介護しているような場合、「検査にはまだ早いので明日来てください」と言うよりも、臨床症状と接触歴からインフルエンザと診断して注意を促す方がよい。患者が意識することで二次感染予防につながる」と説明している。

岡空氏は、流行期にインフルエンザの症状がある患者に対し、1週間以内に家庭内にインフルエンザにかかっ

表2 患者への説明のポイント(岸田氏への取材を基に編集部作成)

-  インフルエンザに感染していても3人に1人は偽陰性になると話し、迅速検査には限界があることを伝える
-  臨床症状と接触歴からインフルエンザと診断した場合は、仮に検査を行って陰性と出てもその1人であることを説明
-  インフルエンザではないことを確認したい患者には、検査で陰性が出てもインフルエンザを否定できないと言う
-  検査結果を学校や会社に報告しなければいけない患者に対しては、迅速検査の代わりに診断書の作成を提案する

た人がいる場合、または職場や学校などでインフルエンザが流行している場合は迅速検査を行わず、インフルエンザと診断して治療に当たっているという。「誰から感染したか経路が特定できるのであれば、症状と状況からインフルエンザと診断することは可能」と岡空氏は断言する。

検査実施の判断は予測スコアで

迅速検査の必要性を判断するツールとして、米オーガスタ大学の研究者らが提唱するインフルエンザの予測スコアがある(37ページ表1)。数あるインフルエンザ予測スコアの中で、唯一前向きに妥当性が検討されたものだ。

予測スコアでは、まず患者が受診した時点でインフルエンザの確率を流行状況によって分ける。この確率とは、患者がインフルエンザであると医師が見積もっている確率を意味する。

地域のインフルエンザの定点報告



感染症コンサルタントの岸田直樹氏は「あくまで正直に迅速検査は完璧なものではないと話せばいい」と勧める。

を参考に診察前確率を見積もり、その後に臨床症状でリスクをスコア付けて診察後確率を予測する。表1にもあるように、インフルエンザが流行しているほど診察前確率は高くなり、インフルエンザと疑う症状が多いほど診察後確率は上昇する。

この診察後確率を参考に迅速検査を行うかどうか判断する。流行状況と症状の程度によっては、迅速検査の実施や抗インフルエンザ薬による治療を不要としている点がポイントだ。

診察後確率が低い、つまり非流行期か症状が軽い患者の場合は「検査・治療不要」となる。兵庫県立尼崎総合医療センター呼吸器内科医長の片岡裕貴氏は「軽症であれば解熱薬だけでも十分対応は可能と考えられる。それならそもそも迅速検査を行ってインフルエンザと診断する必要性は低くなる」と説明する。

逆に、診察後確率が高い場合は迅速検査を行うまでもなくインフルエンザと診断できるということだ。

片岡氏は「インフルエンザの診察に慣れた医師にとっては、予測スコアには当たり前のことが書かれている。どちらかと言えば診断に不慣れな医師が、

自分の見積もりを擦り合わせるために用いるもの」とスコアを位置付ける。

迅速検査を実施すべき患者として、片岡氏は「結果によってその後の対応が変わるケース」と話す。検査結果が陽性であれば抗インフルエンザ薬を投与し、逆に検査が陰性となればインフルエンザ以外の疾患を考慮する場合は、迅速検査が有効となる。

患者説明はニーズに合わせて

迅速検査を実施しないと判断すると、当然その方針を患者に説明しなくてはならない。北海道薬科大学客員教授で感染症コンサルタントの岸田直樹氏によると、患者のニーズに合わせて丁寧な説明を行うとむしろ患者は満足することが多く、迅速検査を行わずに済み診療時間を短縮できるメリットもあるという。

岸田氏は、症状などからインフルエンザと診断した患者に対して、迅速検査には限界があり、約3人に1人は偽陰性と出てしまうことを説明している。その上で「たとえあなたが陰性だったとしてもその1人だと思います。それでも検査を受けますか?」と聞くと、患者は痛い検査を嫌がるので、受けないと答えるケースが多いそうだ。

その他、検査が陽性だったと会社に報告しなければいけない人には、迅速検査なしでも診断書を作成すればよいことを伝えている。また、インフルエンザでないことを確かめて安心したい人に対しては、検査が陰性でも否定できないことを説明している。

「意外かもしれないが、上手に説明し迅速検査をしない方がスムーズに診療を進めることができる。診断待ちの患者で待合室が混雑することもなくなる」と岸田氏は話している。

いつもと違う!

その
3

予防投薬で高リスク者を守れ

肺炎予防に
抗インフル薬早期投与

ワクチンによる予防効果に限界が指摘されている今シーズン。インフルエンザ患者の重症化、病院内や高齢者施設内の集団感染のリスクが例年に比べて高まりそうだ。

インフルエンザの合併症として問題となるのは何とんでも肺炎と脳症。「年齢が上がれば上がるほど肺炎を生じやすいと考えて対応してほしい」と倉敷中央病院（岡山県倉敷市）呼吸器内科主任部長の石田直氏は、高齢者を中心に肺炎予防の対策が求められると指摘する。日本呼吸器学会が今年4月に発行した『成人肺炎診療ガイドライン2017』は、インフルエンザ患者における肺炎予防として、「早期（2日以内）の抗インフルエンザ薬投与」を推奨する（表3）。

これは、4つのメタアナリシスを対象としたシステムティックレビューで、オセルトアミビル（商品名タミフル）早期投与群で、合併症としての肺炎リスク比

熱性痙攣の既往で
脳症リスクを評価

が0.55（95%信頼区間0.33-0.90）と有意に減少し、肺炎予防効果があったとの結果に基づくもの。ただし、より詳細なcase report formを用いた研究を追加すると有意差は認められず、ザナミビル（リレンザ）では有意差が示されていないため、同ガイドラインは「断定的な結論を下すことはできない」とも付け加えている。

肺炎予防には、主な起病菌である肺炎球菌対策も重要だ。東北大学加齢医学研究所抗感染薬開発研究部門教授の渡辺彰氏は「早期からの抗インフルエンザ薬投与に加えて、高齢者では肺炎球菌ワクチンの接種を徹底しておくことも重要」と言う。

渡辺氏は、小児に比べて発症数は少ないものの、これまでに成人や高齢者でもインフルエンザ脳症の報告があったことから、小児以外の脳症にも注意を促す。脳症リスクが高い患者を見分けるポイントとして「熱性痙攣の

マスク、手洗いでは
感染予防は不十分



「発症者の同室者は濃厚接触者として予防投薬などの対策を取るべき」と語る倉敷中央病院の石田直氏。

既往」を挙げる。

徳島大学特任教授の木戸博氏らの研究では、特定の遺伝子多型がインフルエンザ脳症に関与することが明らかになってきている。日本人の2~3%がこの遺伝子多型を有し、その患者が高熱を生じると、熱性痙攣やインフルエンザ脳症を発症しやすい。「熱性痙攣の既往は高熱に弱い体質を示唆するので、既往のある患者では年齢にかかわらず、脳症リスクを念頭に置くべきだ」と渡辺氏は注意を促す。

集団感染をどう防ぐ？

インフルエンザでは、院内や施設内の集団感染も問題となりやすい。日



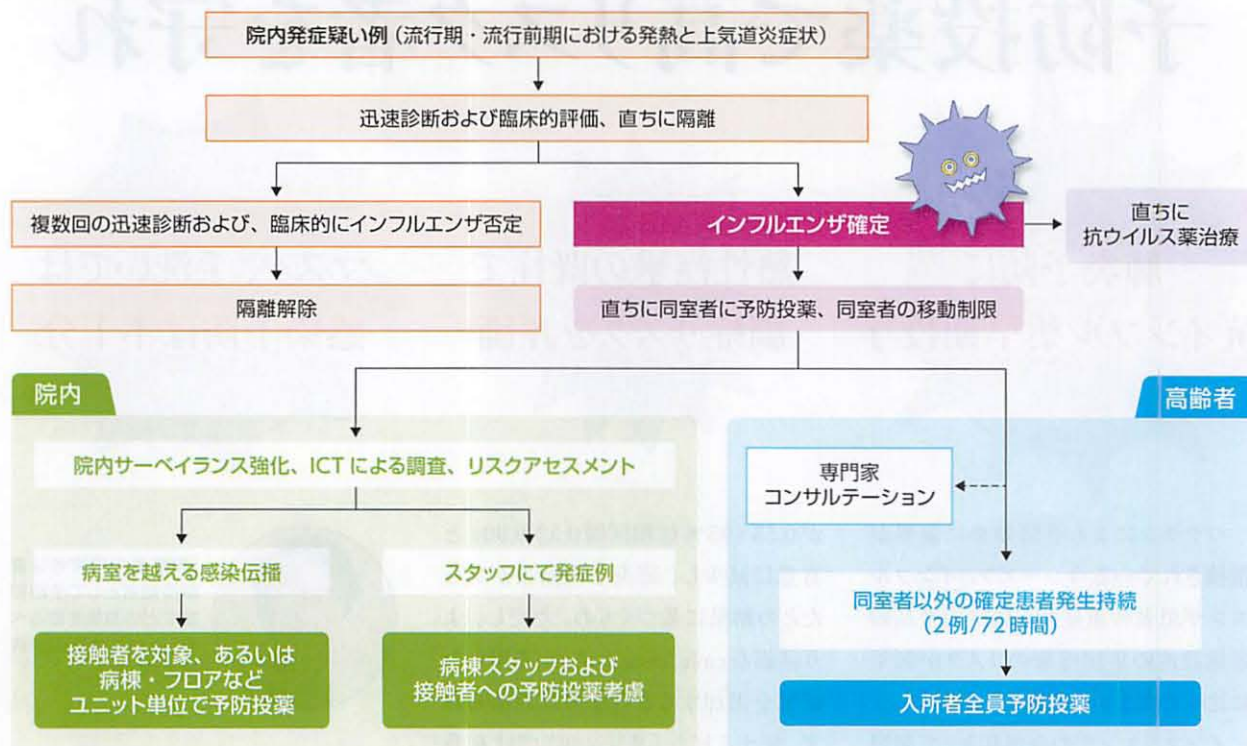
東北大の渡辺彰氏は「肺炎予防では、肺炎の原因となりやすい肺炎球菌のワクチン接種を徹底すべきだ」と言う。

表3 成人肺炎診療ガイドラインの肺炎予防に関する記載

成人のインフルエンザ関連肺炎の予防において、早期（2日以内）抗インフルエンザ薬投与を推奨する。

（出典：『成人肺炎診療ガイドライン2017』）

図4 インフルエンザ感染予防のフローチャート



(「日本感染症学会提言2012」を一部改変)

経メディカル Onlineが今年8月に実施した高齢者施設における集団感染に関するアンケートで、施設内流行を経験した感染症の第1位はインフルエンザだった(898人の有効回答で659人が経験あり)。自由回答では、「隔離する病室がない」(医療療養病床、30代消化器内科医)「老人保健施設の認知症専門棟で発症すると大変。特に徘徊がある場合は医療機関に紹介もできず、施設内でなんとかやっている」(老人保健施設、60代一般内科医)など、対応に苦慮する現場の声が寄せられた。

日本感染症学会は、2012年に「インフルエンザ病院内感染対策の考え方について(高齢者施設を含めて)」と題する提言を発表し、院内感染対策として、ワクチン接種や手指消毒などの徹底に加え、抗インフルエンザ薬

の曝露後予防投与を早期から積極的に行うことを推奨した。具体的には、インフルエンザ確定例が出たら、「直ちに同室者に予防投薬を行い、同室者の移動を制限する」(図4)。

この提言をまとめた委員の1人でもある石田氏は、まずは患者を隔離するか、患者を一室にまとめる「コホーティング」が感染拡大予防の基本と説明する。その上で、発症者と同室の患者は濃厚接触者として予防投薬の対象とし、部屋を越えて複数の発症者を認める場合は、さらに感染が拡大する危険性があると判断し、予防投薬の対象者を広げるべきだという。

濃厚接触者がインフルエンザワクチン接種済みの場合の対応について石田氏は、「ワクチンの効果が落ちてきていることを考えると、重症化リスクが高い場合は予防投薬を検討する

とよいだろう」との考えだ。一方、「基礎疾患がないスタッフなどには予防投与は原則不要」とする。インフルエンザを発症した際の重症化リスクを考慮して予防投薬の対象者を選ぶという考えだ。またインフルエンザワクチン未接種者は、基礎疾患の有無を問わず予防投与の対象にするという。

とはいえ、日経メディカル Onlineの医師読者を対象に今年11月に実施した予防投薬の現状調査からは、合併症の有無やワクチン接種歴などを基にした予防投薬の実施ではなく、患者・家族の要望に翻弄される医療現場の実情が浮き彫りになった。このアンケートでは、8割以上が予防投薬の経験を有しており、その理由で最も多かったのは、「家族内に発症者が出た際の患者・家族からの要望」だった(図5)。「最近、何かと患者の希望に

縛られる」(病院勤務医、50代一般内科医)というように、患者・家族の要望を断れない医師が目立った。

現在、予防目的での投薬が認められているのは、ノイラミニダーゼ阻害薬のオセルタミビルとザナミビル、ラニナミビル(イナビル)の3剤。予防目的の場合の薬剤費は患者負担となるが、集団感染予防の目的で投与する場合は、その経費を負担する施設もあるようだ。

低リスク者は抗インフル薬不要

高齢者は重症化リスクが高く積極的な介入が求められるが、圧倒的に患者数が多い小児患者への対応について日本小児科学会は、幼児や基礎疾患があり重症化リスクが高い患者への抗インフルエンザ薬の投与を推奨する一方で、多くの小児は自然治癒するので、抗インフルエンザ薬の投与は必須ではないとする。

この考えは、小児科学会の「2013/2014シーズンのインフルエンザ治療指針」による。学会は同指針の改訂作業を進めており近々公開予定だ。学

会の予防接種・感染症対策委員会の副委員長を務める新潟大学小児科教授の齋藤昭彦氏は、「改訂後の内容は改訂前のものを踏襲する予定」と推奨に変化はないと明かす。

齋藤氏は以前から、医療資源に限りがあり、医療費の増大に歯止めがかからない現状で、全ての患者に抗インフルエンザ薬を投与することに疑問を投げ掛けている。基礎疾患がない学童以上の小児で、比較的元気で外来での確実なフォローアップが可能な場合には、解熱薬のみで帰宅させるのも1つの選択肢という。

感染症コンサルタントの岸田氏は小児科学会と同様の考えで、重症化リスクがない成人には、「抗インフルエンザ薬を原則処方しない」と言い切る。患者には、「インフルエンザは自然に良くなる感染症で、抗インフルエンザ薬の効果は研究により幅はあるが、健常成人で半日(0.55~0.57日)程度早く熱を下げるというもので、決定的ではない」と説明。その上で、「自分だったら何もしませんが」と話し、解熱薬や漢方薬の麻黄湯の投与を選択



新潟大の齋藤昭彦氏は、「どの患者が抗インフルエンザ薬を必要とするか判断するのが医師の仕事」と語る。

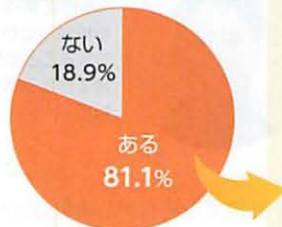
肢として提示している。

入院中の小児を対象とする感染拡大防止策に関しても齋藤氏は、免疫不全・抑制状態の患者を除き、予防投薬に消極的だ。インフルエンザウイルスの院内への持ち込みを防ぐため、(1)流行期には、面会者の健康状態に気を配り、少しでも体調の変化があるときの見舞いは自粛してもらう、(2)入院患者や家族にはワクチン接種を流行前に済ませてもらう、(3)新規入院患者の接触歴を確認し、何らかの感染リスクがある場合は診断が確定する前でも隔離し、医療スタッフも感染対策を徹底した上で診療する——などの対応を取っている。

岸田氏は、重症化リスクが高い患者以外への予防投薬では、本来徹底すべき予防策が不十分になったり、咳や発熱などの症状が生じた際にもイン

図5 抗インフルエンザ薬の予防投与についてのアンケート結果

問1 予防投薬の経験の有無



日経メディカル Online医師会員を対象にウェブアンケートを実施。期間は2017年11月16~27日。有効回答数は3741人。回答者の内訳は、病院勤務医71.5%、診療所勤務医12.3%、開業医14.2%など。

問2 予防投薬を行った理由(複数回答可)

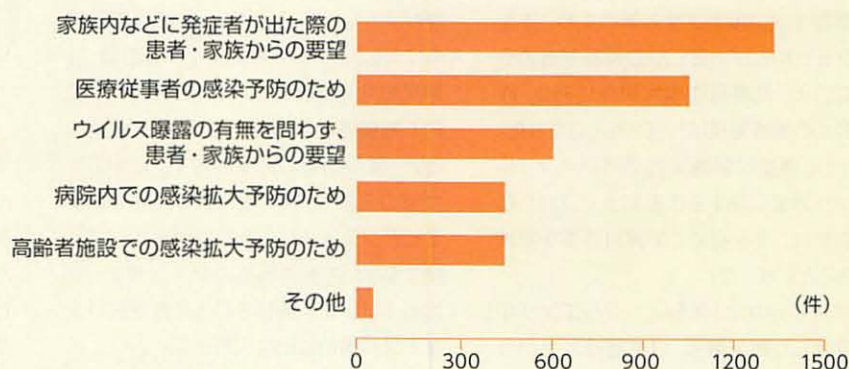


写真1 簡易隔離装置「バリフード」(提供:高砂熱学工業)



患者の上半身をビニールシートで囲み、HEPA (High Efficiency Particulate Air) フィルターで換気する。

フルエンザではないと自己判断してしまうリスクも危惧する。

マスクと手洗いだけでは不十分

一般的にインフルエンザウイルスは飛沫を介して伝播するとされ、マスク着用や手洗いが推奨される。しかし、「それだけでは不十分」と指摘するのは国立病院機構仙台医療センターウイルスセンター長の西村秀一氏だ。

西村氏によれば、咳やくしゃみで生じる大飛沫粒子は急速に落下し、吸い込みによる感染伝播のリスクはほとんどない。だが細かなミストは落下せず、到達距離は実測値でくしゃみ

80cm、咳40cm程度。その後も空気の流れに乗って漂うウイルスは徐々に失活するものの、ある程度の量を吸い込むことで伝播する。実際、病棟内の感染が気流の下方に向けて拡大したとの報告もあるという。

一方、落下したウイルスは短時間で失活するようだ。「複数の人が触る手すりやATMタッチパネルなどを実際に調べたが、増殖能力を持つウイルスは全く検出できなかった」と西村氏。これは、宿主なしで増殖できず、環境表面で失活しやすい性質の表れと推察する。このようなウイルスの特性から西村氏は、空気中に漂うインフルエ



空気中に漂うウイルスの存在を念頭に置いた感染対策を説く国立病院機構仙台医療センターの西村秀一氏。

ンザウイルスの存在を念頭に置いた感染対策を勧める。

患者の隔離が難しい場合は、「患者ベッドを気流の下方に置くだけで、ある程度の感染拡大予防効果がある」と西村氏。ただし、それだけでは不十分なため、簡易な隔離装置である「バリフード」の使用も提案する。これは、自身の研究成果を高砂熱学工業が製品化したもの。ビニールシートで患者の上半身を囲み、HEPAフィルターでウイルスを除去する(写真1)。「フード内にインフルエンザウイルスをまいても外に漏れず、フード内が清浄されることを確認している」(西村氏)。

仙台医療センターは感染拡大予防のためこの装置を利用しており、昨シーズンは16人の入院患者に使用し、患者と同室の44人の中に発症者はいなかった。バリフード内ではマスクを外して過ごせる利点もあるという。

抗インフルエンザ薬の備蓄量が見直しに

新型インフルエンザ対策のため、オセルタミビルとザナミビルの備蓄が進められている。備蓄量は増大傾向にあり、昨年時点の備蓄総量は5650万人分だった。しかし、厚生科学審議会の新型インフルエンザ対策に関する小委員会で見直しを検討され、今年初めて備蓄目標量を削減することになった。

削減するのは、新型インフルエンザが重症化した際に倍量・倍期間投与を行う目的で準備している計750万人分の備蓄だ。「1997年に香港で新型インフルエ

ンザが流行した後、WHOとCDCは重症患者に対し、抗インフルエンザ薬の倍量・倍期間投与を推奨した。これに合わせて国内でも備蓄を進めていたが、詳しく調べると、重症患者に対する抗インフルエンザ薬の倍量・倍期間投与の有効性を示すエビデンスはないことが分かった」。こう話すのは、厚生労働省の参与を務め、今回のエビデンス整理を行った自治医科大学小児科講師の田村大輔氏だ。

初期に購入した備蓄薬は昨年から順次期限切れになり、数億円かけて廃棄され



「再利用する案を幾つも検討したが、結局、処分することになった」と語る自治医大の田村大輔氏。

る。備蓄薬の再利用も検討したというが、市場に流通すると新品と価格のバランスを取るのが難しいなどの理由で見送られた。「再利用が難しいにもかかわらず、エビデンスが乏しい使用方法の備蓄に莫大な税金を投じることには見直しの余地があると判断され、今回の削減に至った」と田村氏は説明する。

いつもと違う!

その
4

「ヒト化」進む鳥インフルエンザ

2016/17の感染者は
前季の7倍に

家禽類で
感染がまん延か

高病原性ウイルスが
哺乳類間でも伝播

昨シーズン、鳥インフルエンザA (H7N9) ウイルスのヒト感染例の急増は異常だった。流行の中心地である中国では、2016年11月に6例だった感染例が12月に106例と急増、年が明けた2017年1月には192例に。その後は徐々に減少したものの、6月までに750例に達した(図6)。

結局、2016年9月から2017年10月までに759例の感染が確認された。報告時死亡は290人で、致死率は

38.3%と高率だった。

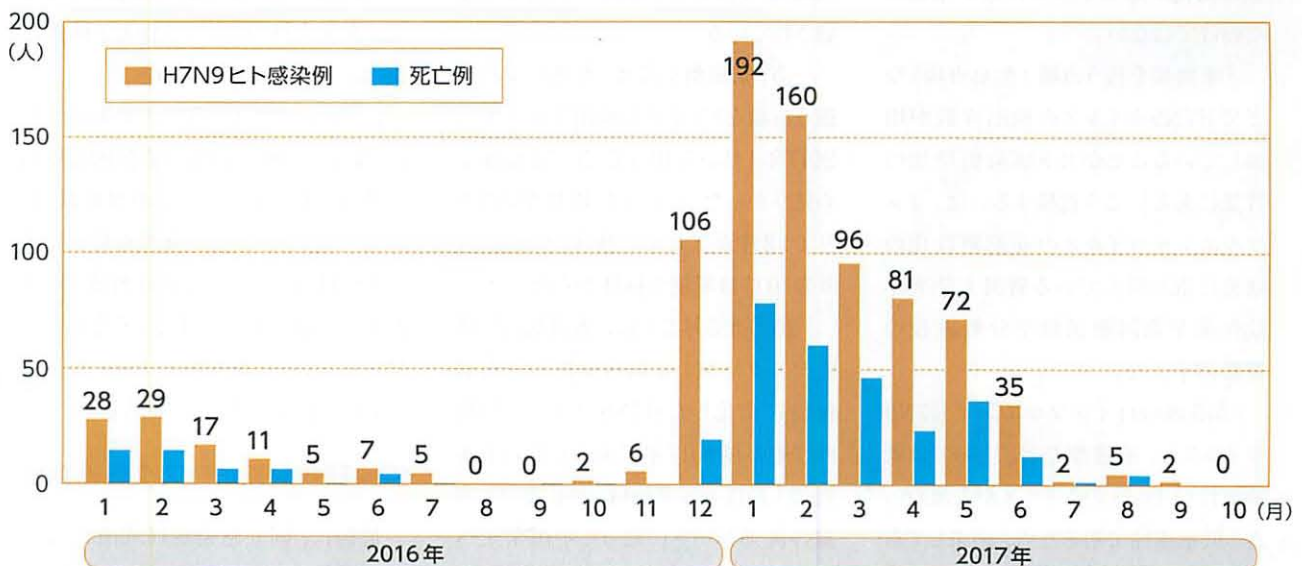
感染者が確認された地域が、ほぼ中国全土に広がったのも異常だった。WHOによると、2015/16シーズンまでの21地域から、2016/17シーズンは一気に30地域に拡大した。

全世界の累計患者数は1500超

中国から鳥インフルエンザH7N9ウイルスの最初のヒト感染例がWHOに報告されたのは2013年3月のこ

と。WHOの発症日を基準とした集計によると、中国では2013年2~8月に135人が確認された。その後も冬になると流行が見られ、2013/14シーズン(9月~翌年8月)に320人、2014/15シーズンに224人、2015/16シーズンに119人と推移してきた。2013/14シーズンをピークに減少傾向にあったが、2016/17シーズンの第5波では、ヒト感染例は759人と前年の7倍近くに急増した。

図6 中国で発生した鳥インフルエンザH7N9ウイルスのヒト感染例



(報告日ベース。2016年1月~2017年10月。中国の国家衛生・計画出産委員会のデータを基に作成)



「家禽類を扱う市場などで検出件数が増えていることがヒト感染例増加の背景にある」と新潟大の齋藤玲子氏。

全世界では、2017年9月までの累計患者数が1564例で、少なくとも612人が死亡している。致死率は39%と高い。地域的には中国本土からの報告が1533例と最も多く、香港21例、台湾5例、カナダ2例、マカオ2例、マレーシア1例となっている。香港や台湾などの感染者は、中国本土からのいわゆる輸入感染例がほとんどで、中国がH7N9感染の中心であることに変わりはない。

家禽類で感染がまん延か

2016/17シーズンの第5波ではなぜ、これほどまでに患者数が増えたのか――。

中国当局は、H7N9ウイルスが変異し容易にヒト-ヒト感染を起こすような状況に至ったわけではないとの見解を示している。つまり、ウイルスの性状に変化があって感染者数が増加したわけではない。

「家禽類を扱う市場（生鳥市場）などでH7N9ウイルスの検出件数が増加していることがヒト感染例増加の背景にある」。こう指摘するのは、インフルエンザウイルスの薬剤耐性化の研究に取り組んでいる新潟大学大学院医歯学系国際保健学分野教授の齋藤玲子氏だ。

「第5波の鳥インフルエンザH7N9ウイルスも、家禽類などにとっては低病原性(LPAI)のウイルスが主流だった。低病原性であるため、感染しても症状が表れない家禽類が多い。生鳥

市場などでのH7N9ウイルスの検出が増加しているのは、こうした不顕性感染の家禽類が広がった証しと言える」。

つまり、これまでと同様、家禽類との濃厚接触による感染が大半であることを考えると、家禽類の間で不顕性のH7N9感染がまん延したことで、感染した家禽類とヒトが接触する機会が一気に増え、ヒト感染例が急増したとの見方だ。齋藤氏は、中国では生きた家禽類の売買が盛んであることを考えると、今後もウイルスを持った家禽類の拡散は避けられないとみる。

高病原性ウイルスが出現

2016/17シーズンの第5波で、家禽類に高病原性(HPAI)の鳥インフルエンザH7N9ウイルスが検出されたのも脅威だ。

齋藤氏によると、2016年第52週から2017年第19週までに、28人のヒト感染例から高病原性H7N9ウイルスが検出された(J. Virol. Sept 2017)。28例中21例は、広東省と広西チワン族自治区からの報告で、他に湖南省、河北省、河南省、陝西省、台湾でも確認されている。

一方、家禽類や環境（生きた家禽を扱う市場など）からも検出されており、2017年1月から10月までに54検体から見つかった。このうち42件がニワトリで、2件がアヒルの検体だった。残りの10件は環境の検体からだった。

「2016年5月ごろに、香港周辺（珠江デルタ地域）で低病原性から高病原性に変化したH7N9ウイルスが現れ、その後2017年に入ってから上海周辺（長江デルタ地域）に広がり、家禽の流通ルートに乗って中国全土へ広がったとみられている」（齋藤氏）。

高病原性のH7N9ウイルスについては、その性状が明らかになりつつある。東京大学医科学研究所の河岡氏らの研究によると、哺乳類の間で飛沫感染し、感染すると致死的な症状を引き起こし得ることが明らかになった（別掲記事）。

また、齋藤氏によると、高病原性H7N9ウイルスのヒト感染例では、致死率が50%に上昇しているばかりか、発症から死亡までの時間も短くなっていることも報告されている(Trends in Microbiology, 2017, 25: 713-28.)。加えて、ヒト感染例や環境から検出された高病原性H7N9ウイルスの遺伝子変異を調べた結果、ヒト化が進んでいることが明らかになりつつある(J. Virol. Sept 2017)。

例えば、ウイルスが気管上皮細胞内に侵入する際に必須であるヘマグルチニン(HA)に、ヒト呼吸器上皮細胞への親和性が上昇する変異を持つウイルスは、ヒト感染例と環境それぞれの検体の9割以上に存在していた。また、ウイルス増殖に欠かせないRNAポリメラーゼのサブユニットであるPB2でも、哺乳類で増殖しやすくなる変異を持つウイルスがヒト検体の39%に見つかっている。

高病原性のH7N9ウイルスの出現は、第5波の患者急増の直接的な原因とはみられていない。だが齋藤氏は、「ヒトへ感染しやすい変異を持つウイルスが見つかっているのは脅威だ。まだヒトの間で大流行するような兆しは見られないが、低病原性ともども注視していく必要がある」と警告している。

感染研が最新のリスク評価発表

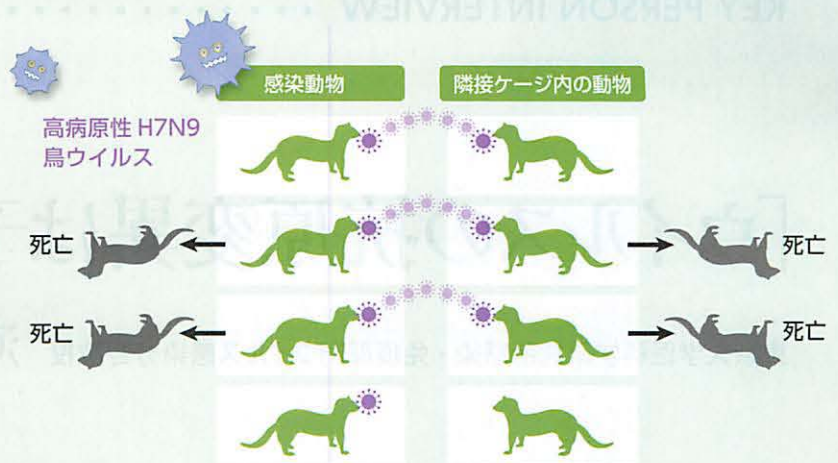
最後に、国立感染症研究所が発表している「鳥インフルエンザA(H7N9)

図 A

フェレットを用いたウイルス感染伝播実験

高病原性H7N9鳥ウイルスをフェレットの鼻腔内に接種した。その後、感染動物の飛沫によってウイルスが隣接するゲージ内の動物に伝播するかどうかを調べたところ、4ペア中3ペアにおいてウイルスが伝播した。また、ウイルスを感染させた動物では4匹中2匹が、飛沫感染した動物では3匹中2匹が死亡した。

(出典：国立研究開発法人日本医療研究開発機構の報道資料)



高病原性鳥インフルエンザH7N9、哺乳類間でも伝播

中国で確認されている鳥インフルエンザA (H7N9) の高病原性ウイルスが、哺乳類の間で飛沫感染し、感染すると致死的な症状を引き起こし得ることが明らかになった。東京大学医科学研究所の河岡氏らの研究グループが米科学誌 Cell Host & Microbe で発表した。

H7N9ウイルスは、2013年に中国でヒトへの感染が確認されて以降、低病原性だけでなく高病原性のウイルスも確認されている。2017年における高病原性H7N9ウイルスのヒトへの感染報告は30例近くに上っている。しかし、高病原性H7N9ウイルスの哺乳類に対する病原性や、哺乳類間での伝播力については明らかになっていなかった。

今回、河岡氏は、中国の患者から分離した高病原性H7N9ウイルスの性状解析を行った。低病原性と高病原性のH7N9ウイルスをそれぞれフェレットに感染させたところ、高病原性H7N9ウイルスはフェレット間で飛沫感染し、致死性が高いと分かった(図A)。

一方、低病原性H7N9ウイルスに感染したフェレットでは死亡が確認されなかった。

また、マウスに高病原性H7N9ウイルスを感染させた実験では、ノイラミニダーゼ阻害薬のオセルタミビル(商品名タミフル)、ラニナミビル(イナビル)、ザナミビル(リレンザ)は効果が限定的だったものの、RNAポリメラーゼ阻害薬であ

るファビピラビル(アビガン)はウイルスの増殖を抑制する効果が高かった。高病原性H7N9ウイルスは呼吸器や脳などマウスの多種類の臓器で増殖していたのに対し、低病原性H7N9ウイルスは呼吸器のみで増殖していた。

この他、高病原性H7N9ウイルスのヘマグルチニン(HA)蛋白は鳥型レセプターだけでなく、ヒト型レセプターも認識することが確認された。

高病原性H7N9ウイルスの世界的な流行が起こった場合、甚大な健康被害とそれに伴う社会的、経済的混乱が生じる恐れがある。今回の結果は今後のインフルエンザ対策を計画、実施する上で重要な情報になるとみられる。

ウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応(11月2日現在)を見ておきたい。

まず今冬の流行については、「中国において、昨シーズンと同様に感染者数が急増する可能性がある」と結論。対策としては「H7N9ウイルスの発生地域へ渡航する際には、生鳥市場への訪問や病気の鳥との接触を控えるなどの注意喚起は継続すべき」とし、「発生地域において鳥との接触があり、渡航後に発熱を認めるなどの体調の変化があった場合には、医療機関

の受診時に渡航歴を伝えることの啓発が必要」とした。

また、限定的ながらヒト-ヒト感染がある点を踏まえて、「国内に入国した感染者から家族内などで2次感染が起こり得る」としている。ただし、疫学的・ウイルス学的所見から、ヒトへの感染が確認されているH7N9ウイルスは「ヒト-ヒト間で容易に感染伝播するような能力は獲得しておらず、持続的なヒト-ヒト感染の可能性は低い」との見解を示している。

高病原性H7N9ウイルスが見つかった

点については「これまでのところ、高病原性H7N9ウイルスの出現でヒトに対する疫学的パターンに変化が見られた証拠はない」と指摘。さらに、「低病原性H7N9ウイルスから高病原性H7N9ウイルスへの変異によって、ヒトでの病原性や感染力に影響を及ぼすという科学的な根拠は認められていない」としている。その上で、高病原性H7N9ウイルスについては「情報を収集し、適宜リスクアセスメントを実施する必要がある」と締めくくっている。

「ウイルスの抗原変異は予測可能です」

東京大学医科学研究所感染・免疫部門ウイルス感染分野教授 河岡 義裕氏



インフルエンザワクチンの効果が不十分だった昨シーズン。A (H3) のワクチンは抗原性が変異しやすく、実際の流行に無力だったとの見方が有力だ。今冬もA (H3) の流行が予測されている。ワクチンの効果減弱に打つ手はないのか。世界のインフルエンザウイルス研究をリードする河岡氏に聞いた。(聞き手：本誌編集部長・大滝 隆行)

— 近年、インフルエンザワクチンの効果が疑問視されています。

そもそも、接種後に長期間にわたり強い感染防御免疫が誘導され、ほぼ100%感染を防ぐポリオや麻疹などの生ワクチンとは異なり、現行の季節性インフルエンザワクチンは不活化ワクチンであり、ウイルスの感染や発症を完全に防ぐことはできません。その予防効果は過去、最も効いたときでもせいぜい70%ぐらいです。

インフルエンザワクチンは、インフルエンザウイルスの主要感染防御抗原であるHA (ヘマグルチニン) に対する中和抗体を産生することで、上気道や肺でのウイルス増殖を抑制しますが、HA 遺伝子の点変異によりHAの抗原性が徐々に変化していきます。特に最近のA (H3) ウイルスは、鶏卵で増やすと抗原変異が起こる卵馴化の問題で、ワクチンの効果が非常に落ちているのではないかと思います。

— インフルエンザワクチンの卵馴化での抗原変異は、最近の問題ですか。

そうです。2009年にパンデミックを引き起こしたAH1pdm09はその後ヒトに定着し、毎年流行するようになりましたが、ワクチンが結構効くんです。

その理由の1つに、卵に打ってもウイルスの抗原性があまり変化せず、しかも卵でよく増殖することがあります。

一方、A (H3) は1968年に現れて以来、もう50年近く流行しています。A (H3) のHAは鳥インフルエンザウイルスから来たものですが、ヒトで流行しているうち、ウイルスそのものがよく増殖しなくなってきたのです。そのウイルスを卵である程度増やすには何代も何代も卵の継代を重ねる必要があります。抗原変異も起こりやすくなります。

—— 特にA (H3) に関しては卵で増やすのは限界だと？

卵で増やす方法に関しては、新たな手法を導入する必要がありますね。

—— 経鼻生ワクチンが我が国でも承認申請中ですが、期待できますか。

小児ではある程度期待できますが、これにも限界があります。海外で既に使われているFluMistは、ウイルスを弱毒化した生ワクチンですが、弱毒化は病気を起こさないだけでなく、増殖性も悪くするんです。

ワクチンとは、体の中にウイルスの抗体をたくさん作らせるということですよね。生ワクチンの場合、体内で抗原が増えることによりその抗体が蓄積されていくわけですが、弱毒化ワクチンは病原性が弱っていると同時に増殖性も落ちているので、ある一定の期間増えないとその抗体が蓄積されないわけです。特に成人の場合には、元々ある程度の免疫があるので、それを抑えてしまうんです。実際、欧州では効果が認められていますが、米国では効果が認められず、米疾病対



かわおか よしひろ氏

1955年兵庫県生まれ。78年北海道大学獣医学部卒。80年同大学院博士課程修了。鳥取大農学部獣医微生物学講座助手。83年獣医学博士(北海道大)、米セントジュード小児研究病院研究員、85年助教授研究員、96年教授研究員。97年からウイスconsin大マディソン校獣医学部教授、2000年から現職。05年から東京大医科感染症国際研究センター長。

策センター(CDC)は昨シーズンからFluMistの推奨を取り下げました。

—— 海外では、Vero細胞技術など細胞培養によるインフルエンザワクチンの開発も進んでいます。

これも培養細胞での増殖性の悪さが大きな壁になっています。細胞で製造したワクチンは海外では承認されていますが、シェアは大きくありません。我々の研究室でも培養細胞で高い増殖性を有するワクチンの作出と、ワクチンの生産性を高める培養細胞の作出の両面から研究を進めています。

—— 抗原変異しやすい流行株に対応するワクチン開発も求められますね。

それも重要です。現行の季節性インフルエンザワクチンは、ワクチン株

と流行株の抗原性が一致しないと効果が減弱します。我々の研究室では、人工的に作出した多様な抗原性を持つ季節性ウイルスのライブラリーから様々な抗原変異株を単離し、それらの抗原変異パターンを予測する技術を開発しました。この技術と従来の分離株サーベイランスを利用した予測技術を組み合わせることで、より精度の高い抗原変異予測が可能になります。

—— 予測した抗原変異パターンはなぜ実際の流行株と一致するのですか。

なぜ流行株が数年間で変わり世界中に広がっていくかを考えると簡単です。ウイルスは免疫により同じヒトに再び感染できません。ウイルスは常に変異しているんですが、ヒト免疫機構から逃れて生き残ったウイルスが次の流行株になるんです。それを検証するため、2009年にヒトから採取したAH1pdm09の流行株に対する抗体を持つフェレットに、我々が見つけた抗原変異株あるいは流行株を感染させました。その結果、流行株を感染させた方は既に存在する中和抗体のためウイルスは全く増殖しませんでした。抗原変異株を感染させた方からは大量のウイルスが検出されました。

このことは、同定された抗原変異株が将来流行する可能性があることを示唆しています。実際、2013/14シーズンに流行したA (H3) の抗原変異をこの手法で予測したものは、2014/15シーズンに流行したウイルスの抗原性と一致しました。つまり、実際にインフルエンザ流行期に起きる抗原変異を事前に予測できたことになります。今後、この新技術により適切なワクチン株を選定できると考えています。

M

革新的なテクノロジーを提供し続けるボストン・サイエンティフィック ジャパン

「日本と世界」、「人と人」、「今と未来」 3つの“つなぐ”で日本の医療に貢献

日本で30周年、デバイスカンパニーからヘルスケアカンパニーへ



ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
代表取締役社長
内木 祐介氏

革新的な低侵襲テクノロジーを提供し続けてきた
ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社が、
2017年11月に創立30周年を迎えた。

同社は、これからのありたい姿を
“つなぐ”のコンセプトで明文化している。
これまでの同社の歩みと今、そしてこれからの試みについて、
代表取締役社長の内木祐介氏と
バイスプレジデント/カーディオバスキュラー統括の
スティーブン モース氏にお話を伺った。



ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
バイスプレジデント/
カーディオバスキュラー部門ジェネラルマネージャー
スティーブン モース氏

イノベティブな医療機器と 新しい手技を日本に導入して30年

—この30年間に、貴社が果たしてきた日本の医療における役割をお聞かせください。
内木 この30年間で、日本の医療は目覚ましく進歩し、日本人の平均寿命も大きく延びました。これは日本の医療制度や高い医療の質がもたらした成果だったと思います。弊社は、心筋梗塞や狭心症等の冠動脈疾患に対する診断、治療領域を扱うインターベンショナル カードiology、不整脈治療や心臓突然死を未然に防ぐICD治療などの領域のリズムマネジメント、末梢血管治療領域のペリフェラル インターベンション、消化器系のがんや狭窄、ぜんそく等の呼吸器疾患などの内視鏡治療を領域とする

エンドスコピー、尿路結石や尿失禁、骨盤臓器脱などの治療領域のウロロジー&ペルビックヘルス、慢性疼痛やパーキンソン病治療領域のニューロモジュレーションの合わせて6つの領域に事業を展開しています。この30年間、患者さんにとって負担の少ない、かつ治療効果の高いイノベティブな医療機器を、日本の臨床に携わる医療従事者の方々と共に患者さんのもとへ届けてまいりました。

—モースさんはカーディオバスキュラー分野を統括する立場に就かれていますが、現在の活動について教えてください。

モース 私は米国ボストン・サイエンティフィックで20年ほど勤務してきました。ここ数年は、グローバルマーケティングのヘッドとして全世界の製品ポートフォリオの決定に深く関わ

り、数多くの米国や欧州で生まれたアイデアやテクノロジーを日本に導入してきました。日本に来てからまだ9カ月しか経っていませんが、今や逆に日本で生まれたアイデアやテクノロジーが世界に向けてかなり発信されていることを強く実感しています。患者さんをどのように治療すべきか、どのようなケアをグローバルスタンダードにするかなど、日本がリードしている事例があります。

—その具体的な事例をご紹介します。

モース S-ICD (Subcutaneous Implantable Cardiac Defibrillator: 皮下植込み型除細動器) における取り組みは、日本が世界をリードしている事例の1つだと思います。S-ICDは心臓突然死の高リスク患者さんを対象に皮下に植込む除細動器で、経静脈的な心臓内へのリード留置が不要

ボストン・サイエンティフィック ジャパンのありたい姿

日本を医療で“つなぐ”



ボストン・サイエンティフィック ジャパンがこれからのありたい姿として提唱する「日本を医療でつなぐ」。「日本と世界」、「人と人」、「今と未来」という3つの“つなぐ”で日本の医療に貢献していくという想いが込められている。

なため、感染症をはじめとした合併症の軽減にも寄与しています。このS-ICDは日本では昨年に認可された新しい機器です。

我々はこの新しい機器を日本に導入するにあたり、海外から専門知識も経験値も豊富な医師に来ていただき、日本の医師に現行の術式との違いを学んでいただきました。一方で、一步一步、丁寧に症例を積み重ねる日本的なスタイルから導かれた鮮やかな手技やアイデアは、経験豊富な海外

医師たちを感嘆させ、結果的により早い速度でS-ICDの普及を可能にしました。2016年末までに世界では3万例以上の植込み実績があります。これはまさに他国での学びを日本につなぎ、日本での学びを世界へと発信している例だと思います。

「日本と世界」、「人と人」、「今と未来」の3つの“つなぐ”

——貴社がこれからのありたい姿として提唱するコンセプト、「日本を医療でつなぐ」について教えてください。

内木 創立30周年を迎えるにあたって、有志の社員40人ほどが集まり、会社のそして自分たちの今後のありたい姿を探るプロジェクトを発足させました。社員による数多のディスカッションの結果、導き出したコンセプトが「日本 医療 つなぐ」、つ

まり「日本を医療でつなぐ」です。

“日本”に関しては、我々のホームグラウンドであることに加え、従来から行っている海外のテクノロジーを日本に輸入するのみならず、今まで以上に日本の素晴らしさを日本の医療従事者の方々と共に世界に発信していきたいという想いが込められています。先程話題になったS-ICDも、「日本と世界」を“つなぐ”一例だと思います。

次に“医療”ですが、我々は医療機器を開発、製造、販売する会社として、特に患者さんの負担の少ない、治療効果の高い製品を提供し、医療従事者の方々の信頼を得て、医療に貢献してきました。しかし医療環境やニーズの変化に伴い、患者さんの負担軽減、治療効果だけでなく、トータル医療費の削減、患者さんやそのご家族がより生き生きと人生を歩めるよう、疾患の予防や早期診断の領域へもビジネスが拡大しつつあります。そのほかには、医療従事者の方々を支える包括的な教育プログラムや、医療機関の経営課題に応えるサポートプログラムを拡充するなど、新たな取り組みも開

EMBLEM™ MRI S-ICDシステム



心臓突然死の高リスク患者を対象に開発された皮下植込み型ICDシステム。経静脈ICDで行う心臓内へのリード留置が不要なため、感染症をはじめとした合併症の軽減にも寄与。MRI撮像にも対応している。



始しています。今や治療デバイスカンパニーを超え、医療全体に関わるヘルスケアカンパニーとして「人と人」をつなぎ、日本の医療に貢献する、そうした想いを込めたのが「医療」という言葉です。

最後の“つなぐ”ですが、我々はイノベティブな製品を通して「日本と世界」を“つなぐ”という仕事をしていますが、医療従事者の方々と患者さんを“つなぐ”ことで医療と患者さんにも貢献していると自負しています。疾患やその治療法の啓蒙活動や、全国の小学生を対象とした医科学教育をはじめとした様々なプログラムによって、医療をより身近で大切なものにしていきたいと考えています。日本の医療を「未来」へ“つなぐ”という社員の想いが取り組みとして大きく広がりを持ちつつあります。

「日本と世界」、「人と人」、「今と未来」3つをつなぐことで、「日本を医療でつなぐ」。我々は、この想いを持って、この先も日本の医療に貢献していきたいと考えています。

革新的な治療法を提供することで患者さんの人生を実り多いものに

—今後の試みについて、テクノロジー&イノベーションの面からお聞かせください。

モース 現在、日本においても世界においても医療コストの高まりが課題の1つとして挙げられています。

我々が開発し、製品に搭載した革新的なテクノロジーの1つにENDURALIFE™バッテリーがあります。これは従来のバッテリー寿命にさらに改善を加えたもので、この春には、ENDURALIFE™バッテリーを搭載したCRT-D (Cardiac Resynchronization

Therapy-Defibrillator: 両室ペースング機能付き植込み型除細動器)の寿命が、交換手術の回数を減らし、患者の予後改善とNHSに対して5年間で約600万ポンド(約9億円)のコスト節減をもたらすと英国政府機関のNICEより発表されました(注)。現在日本国内で提供しているRESONATE™ X4 CRT-DにはこのENDURALIFE™バッテリーが搭載されています。このように長寿命バッテリーが交換手術の回数を減らし、医療コスト節減や患者さんの治療効果を持続させることができることは、日本でも大きな意味を持つと思います。ENDURALIFE™バッテリーは順次、他のデバイスにも搭載していく予定です。

また新たに、心房細動に起因して形成される血栓の流出を阻止し、脳卒中のリスク低減を目指したデバイスや、心不全の兆候をセンサーで収集し分析することで患者さんの症状の悪化を感知して医療従事者に伝えるデバイスなど、イノベティブな診断と治療デバイスの日本での展開を考えています。

(注)NICEとは、英国の国民保健サービス(National Health Service: NHS)において、費用対効果に基づく標準的な医療を提供し、ガイダンスとして提言する英国政府機関です。

—まさに「今と未来」をつなぐデバイスですね。

内木 「Meaningful Innovation」(意義のあるイノベーション)という言葉は弊社のコアバリューの1つでもあり、これからも力を注いでいきたいと考えています。また弊社と日本企業との共同製品開発をさらに進めたり、日本と米国、アジアを含めて世界中のボストン・サイエンティフィック社員との人事交流に力を入れるなど、これからもいろいろな意味でより積極的なグローバル化を図っていきます。

モース 私がここにいること自体が、その証左になろうかと思えます。世界中のボストン・サイエンティフィックメンバーと日本の医療従事者の方々とをつないでいくこと、またグローバルで活躍できる日本人メンバーを世界中に送り出すことを進めたいと思います。既に米国やアジアで活躍している日本

人メンバーもおります。

—最後に、仕事に対する信条をお聞かせください。

内木 弊社の理念は、革新的な治療法を提供することで、全世界の患者さんやそのご家族の人生を実り多いものにする事です。私の信条もこれに即したもので、「Patient First」という言葉を大事にしています。また、社員全員が長く生き生きと働きやすいと魅力を感じる会社でありたいと思い、そうした環境づくりにも真剣に取り組んでいます。



モース ボストン・サイエンティフィック ジャパンが明確な価値観を持っていることが、非常に好ましいと私は思っています。我々はテクノロジーを核とする会社なので、興味がどうしてもイノベーションに傾きがちです。しかし弊社の全員を結び付けている信条である、患者さんを想う気持ち「Caring」(誠実さと思いやり)を持って仕事に向かうことが、患者さんの健康状態を改善するための最善のことと思います。

内木 我々の仕事の醍醐味は、革新的な治療法を提供することで、患者さんの実りある人生に貢献することです。その信条を曲げることなく、これからも活動していきたいと思えます。

Boston Scientific

Advancing science for life™

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
本社 東京都中野区中野4-10-2 中野セントラルパークサウス
www.bostonscientific.jp

今シーズンのインフルエンザ診療の要点

分かってきたA亜型の臨床像
ワクチンの予防効果は限定的

河合 直樹

河合内科医院（岐阜市）院長、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班班長

池松 秀之

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班リサーチディレクター

柏木 征三郎

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班顧問



かわい なおき氏 ● 1975年北海道大学卒。国立名古屋病院内科、名古屋大学病院第一内科を経て、85年に河合内科医院を開業。日本臨床内科医会理事、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班班長などを務める。

昨シーズンの流行はA香港型（A〔H3〕）とB型が中心だった。今シーズンはAH1pdm09の流行が予想されているが、今夏の南半球の流行状況からA（H3）が流行する可能性もある。1年後には新薬が登場しそうだ。

この数年、インフルエンザのうちA型はA香港（H3N2）型（A〔H3〕）とA（H1N1）pdm09（AH1pdm09）の亜型が交互に流行し、かつB型も隔年で大流行している^{1,2)}。そのためA（H3）とAH1pdm09の臨床像の差もはっきりしてきた。さらに現在実用化されているワクチンは昨シーズンのA（H3）流行時に効果の限界が見られ、かつ今シーズン用のワクチンは供給の減少と遅れが懸念されている。一方で現在、新しいワクチンの開発も進んでいる。また抗インフルエンザ薬として、ノイラミニダーゼ（NA）阻害薬とは全く作用機序の異なるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬（S-033188）の承認申請が今年10月に出されており、来シーズンには使用できる可能性が高まっている。

ここでは日本臨床内科医会（日臨内）インフルエンザ研究と国立感染症研究所（感染研）などのデータから流

行を繰り返す各亜型・型の特徴を探るとともに、新しいワクチンや抗インフルエンザ薬の開発状況などについての情報を提供したい。

A（H3）では高齢者にも脳症？

昨シーズン（2016/17シーズン）の流行ウイルスはA（H3）が88%、B型が9%となり、前シーズン（2015/16シーズン）にA型の大部分を占めたAH1pdm09は3%にとどまった（52ページ図1上段）。2012/13シーズン以降、A型はAH1pdm09とA（H3）が毎年交互に流行し、AH1pdm09が流行するシーズンはB型の感染者数も多い傾向にある。また、日臨内研究で各亜型・型の直近流行時における年齢構成を見ると、A（H3）は成人・高齢者に、B型は小児・若年者に多い傾向があった（図1下段）。

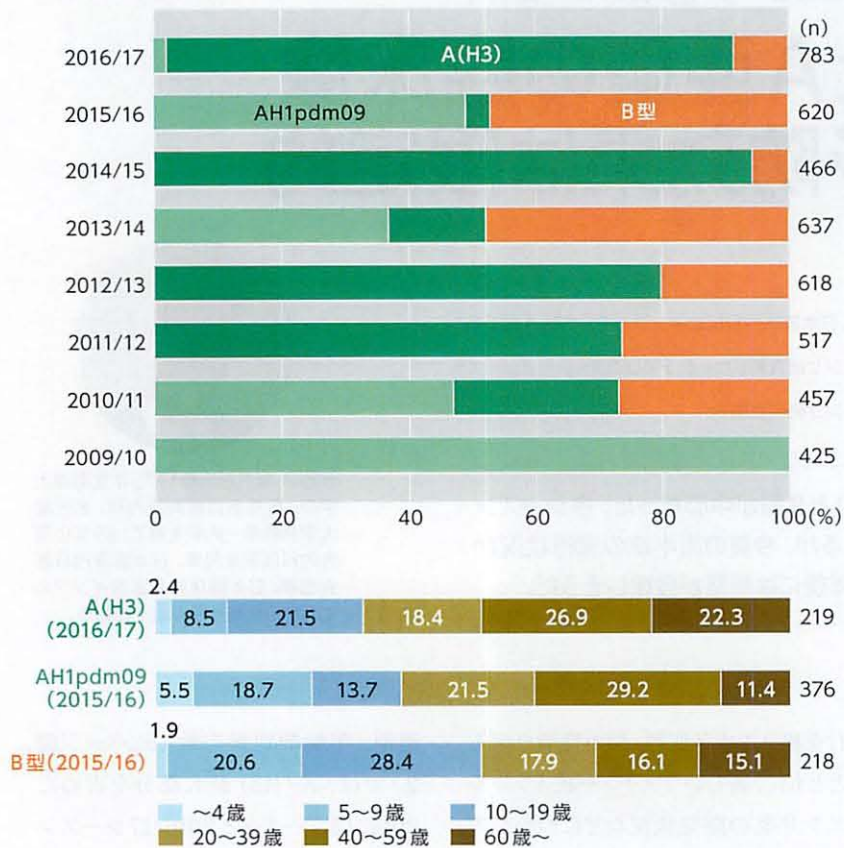
感染研のインフルエンザ入院サーベイランスに関する過去3シーズンの

週別、年齢群別報告数（52ページ図2）では、A（H3）が大部分を占めた2014/15シーズンと2016/17シーズンは高齢者の入院が多く、AH1pdm09とB型が大部分を占めた2015/16シーズンは14歳以下の入院が多かった。

A（H3）の感染で重症となるのは高齢者（二次性細菌性肺炎などが原因）が多く、AH1pdm09では小児・若年者（ウイルス性肺炎や脳症などが原因）に多いとする従来の報告と一致する。特に、しばしば致死的な経過をたどり後遺症を来すこともある脳症はA（H3）が流行した2014/15シーズン、2016/17シーズン（いずれも約100例）よりも、2015/16シーズン（223例）で2倍以上発症していたことは注目に値する（53ページ図3）。

2015/16シーズンは、A型（同シーズンは大部分がAH1pdm09）だけでなく、B型も脳症を生じていた（図3上段）。また脳症の患者年齢はいずれ

図1 近年流行したA型、B型の内訳（上段）と直近流行時の年齢構成（下段）
（日臨内研究、図4、7とも）



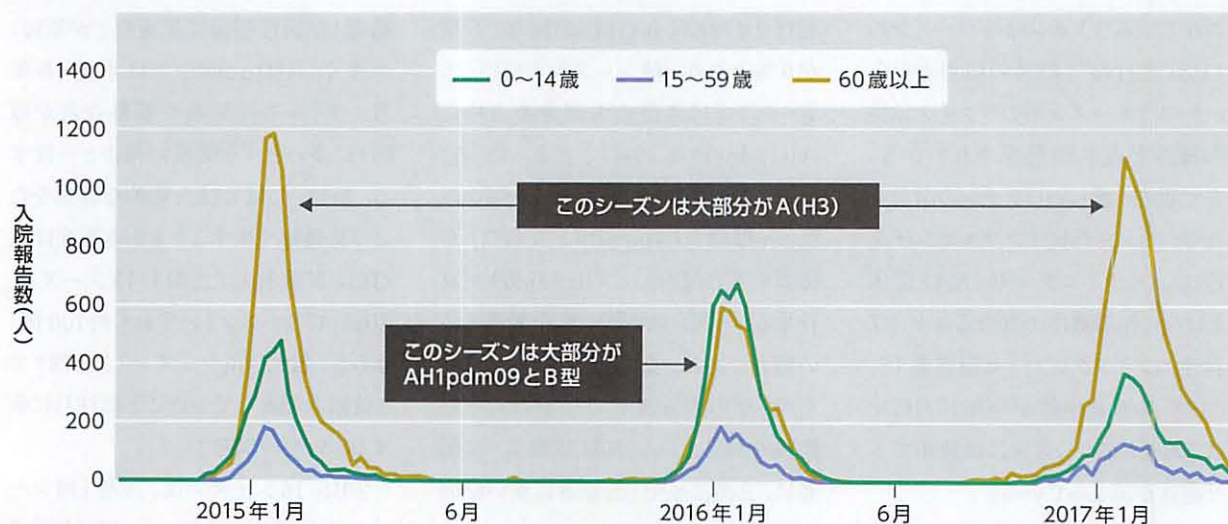
のシーズンも5~9歳が最も多いが、A(H3)が流行した2014/15シーズンと2016/17シーズンは60歳以上も10~20%を占めていた(図3下段)。感染研は、これらの結果から、A(H3)の流行シーズンは高齢者の脳症も少なくないと指摘している。

ワクチンの有効性は？

国内ではインフルエンザワクチンとして、これまで長年、エーテル処理でウイルス粒子を壊して不活化したスプリットワクチンが使われてきた。また2015/16シーズンには、それまでの3価から4価に変更された。

日臨内研究の前向き試験では、A(H3)が流行した2014/15シーズンとAH1pdm09とB型が流行した2015/16シーズンは、ワクチンによる有意な予防効果を認めたが、A(H3)が流行した2016/17シーズンは有意な予防効果を確認できなかった(54パー

図2 インフルエンザ入院サーベイランスによる過去3シーズンの週別・年齢群別報告症例数（国立感染症研究所のデータを一部改変）



入院重症例は、A(H3)が流行した2014/15シーズンと2016/17シーズンは高齢者に、またAH1pdm09とB型が流行した2015/16シーズンは14歳以下に多かった。

ジ図4)¹⁾。A(H3)では連続変異が速いのみでなく、近年問題となっているワクチン製造過程における抗原性変異(卵馴化)も重なって、ワクチン株と流行株の抗原性の不一致が大きくなっている(図5)³⁾。なお米疾病対策センター(CDC)は、2016/17シーズンのワクチン有効率は全体で42%で、A(H3)に限ると34%、B型では50%と報告しており、やはりA(H3)の有効性が低かった⁴⁾。

今シーズン(2017/18シーズン)用のワクチン株はAH1pdm09が登場した後に初めて変更され、A/シンガポール/GP1908/2015になった。またA(H3)も当初、A/埼玉/103/2014株に変更されて製造が開始されたが、蛋白収量が十分でないことから昨シーズンのA/香港/4801/201株に戻

された。このため今シーズンのワクチンはAH1pdm09以外の変異はないが、昨年よりも製造予定量が減少し、かつ供給も遅れが目立っている。

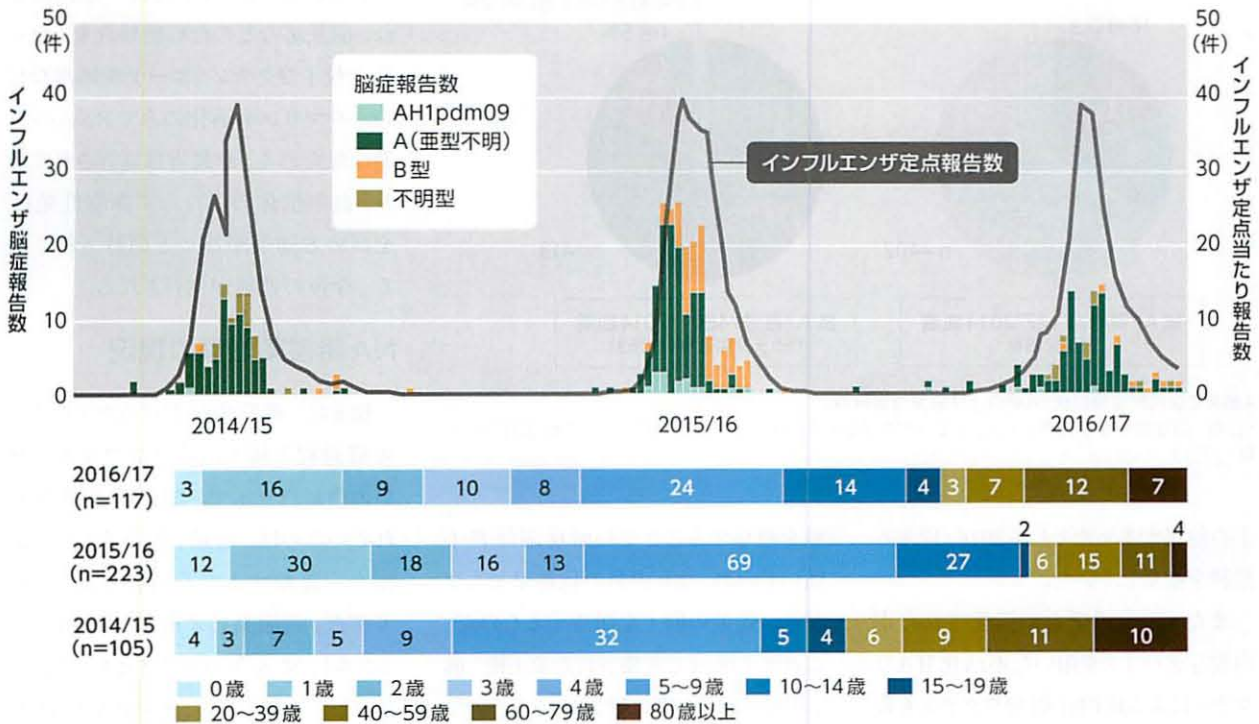
新しいワクチンの開発状況

米国では既にスプリットワクチン以外に、2~49歳を対象に鼻腔噴霧の生弱毒化ワクチン(商品名FluMist)、18歳以上で細胞培養や遺伝子組み換え技術で製造した3価不活化ワクチン、18~64歳で皮内接種の4価不活化ワクチン、65歳以上の高齢者では免疫原性を高めるために抗原量を増やした3価高力価ワクチンが導入されており、選択肢が広がっている。

このうち国内でも鼻腔噴霧の生弱毒化ワクチンの開発が進んでおり、既に販売承認申請が出されている。一

般に注射用ワクチンは血中のIgGを誘導して重症化予防には有用だが感染防止には限界があるのに対し、鼻腔ワクチンはウイルス侵入部位の鼻腔粘膜で分泌型IgAも誘導するため発症予防効果が高いと考えられる。このワクチンは自然感染に近いため、CD8陽性T細胞を誘導することでウイルス株が多少違っていても重症化を防ぐ可能性もある。また、このワクチンが市販されれば、痛みや目立った副反応が少ないため、小児のワクチン接種率向上に寄与する可能性が高いだろう。ただし、CDCは2015/16シーズン以降は接種を推奨していない。一方、英イングランド公衆衛生庁(PHE)とフィンランド国立健康福祉センター(THL)は2015/16シーズンも一定以

図3 過去3シーズンのインフルエンザ脳症の報告数(上段)と患者年齢(下段)(国立感染症研究所による)



脳症報告例はAH1pdm09とBが流行した2015/16シーズンの方がA(H3)の流行した2014/15、2016/17シーズンよりも多く、大部分は小児でB型も少なくなかった。なお、このサーベイランスではA型の亜型までは調査されていない。

図4 過去3シーズンの年代別・ワクチン接種有無別のインフルエンザ発生率（上段）と昨シーズン流行株のHI試験による抗原解析（下段）

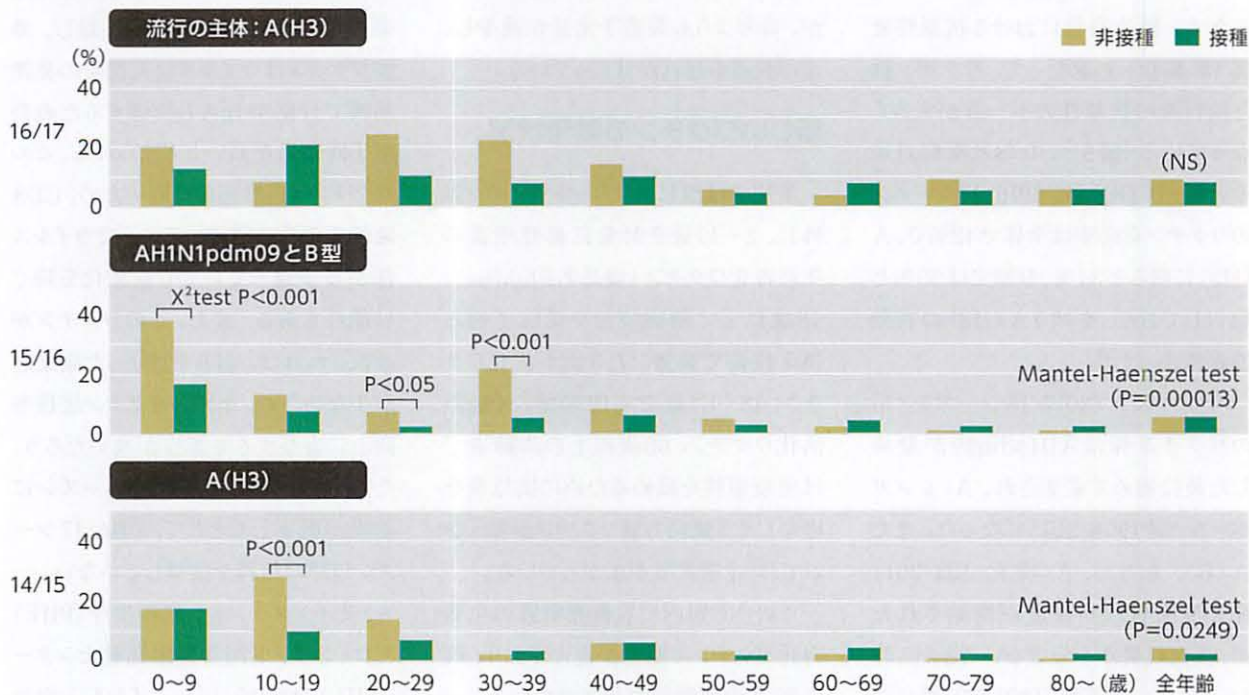
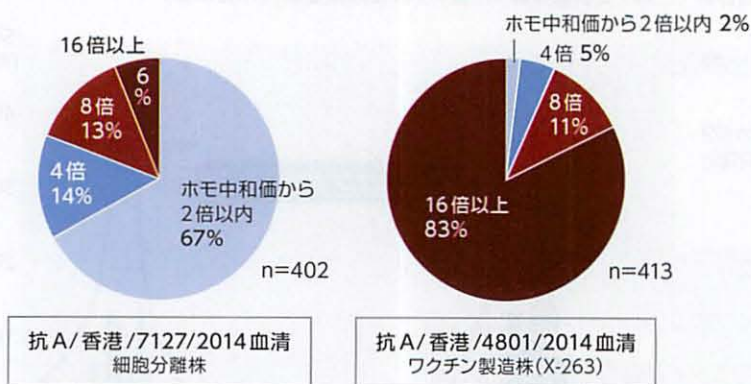


図5 2016/17シーズン流行株のワクチン株抗血清との反応性 - A(H3)-



4倍までは抗原性類似株。8倍以上は抗原性変異株。
 (出典：国立感染症研究所「インフルエンザウイルス流行株抗原性解析と遺伝子系統樹 2017年10月12日」)

上の効果があったとして2016/17年も接種を推奨していた。

また、国内で新たに開発された皮内投与デバイスを用いた不活化HAワクチンによる皮内注射型ワクチンも販売承認申請が出されている。これは免疫を担当する細胞が多い皮内へ抗

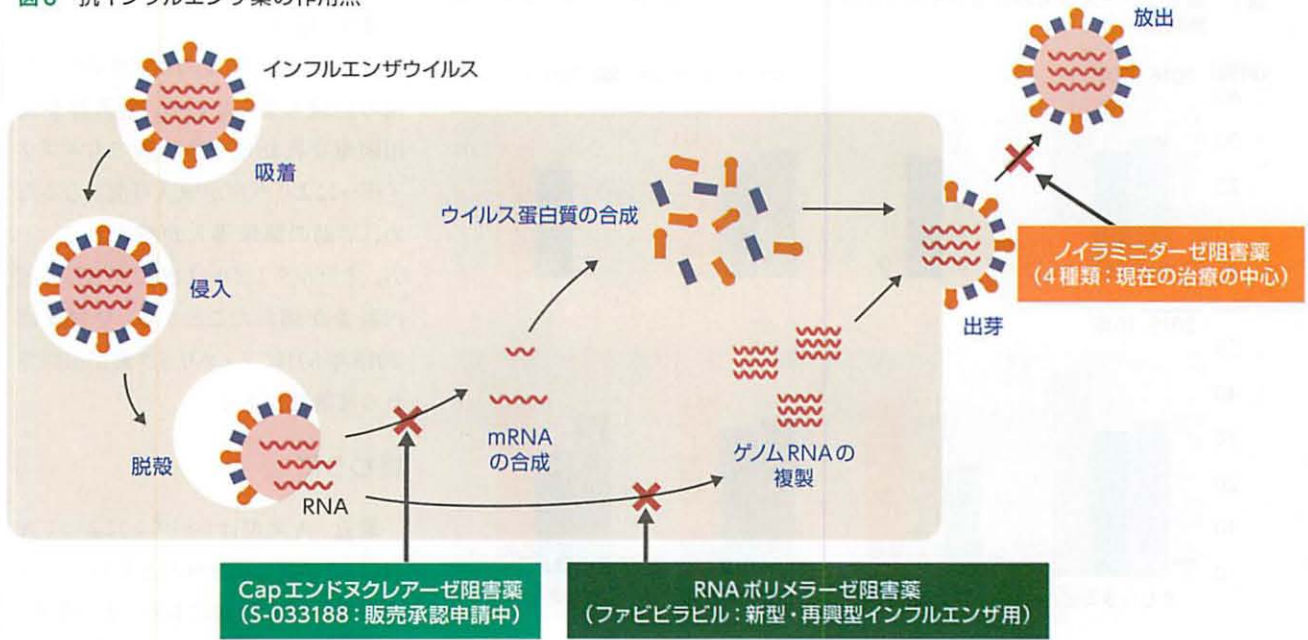
原を投与することで局所反応は若干強いものの、より少量の抗原量でもワクチン効果の向上を期待するものだ。これまで国内で実施された第1相、第2相のランダム化比較試験でも、少ない抗原量の皮内注射で通常の皮下注射による不活化HAワクチンとはほぼ同

程度の血清HI抗体の上昇が確認されている。なお1950年代に一時使用され、副反応などのため使われなくなった全粒子ワクチン（エーテル処理なしのホルマリン不活化のみでRNAの形態は保たれる）が最近は見直されており、血中抗体のみならず細胞性免疫を高める効果が高いと期待されている。今後の進展が注目される。

NA阻害薬治療の現況

図6に、細胞内におけるウイルスの増殖過程と種々の抗インフルエンザ薬の作用点を示す。このうち現在使われているのは、増殖したウイルスが細胞から遊離するのを阻害するNA阻害薬だ。内服薬のオセルタミビル（タミフル）、吸入薬のザナミビル（リレンザ）とラニナミビル（イナビル）、注射薬のペラミビル（ラビアクタ）の4剤である。これらは有効性、安全性に大差

図6 抗インフルエンザ薬の作用点



ないため、患者の年齢や全身状態を勘案して選択されている。

日臨内での使用調査では、4歳くらいまでの患児にはほとんどの症例でオセルタミビル（ドライシロップ）が処方され、10歳代はオセルタミビルが使用困難なため吸入薬が中心となっている。吸入薬としては、5日間投与のザナミビルよりも1回投与のラニナミビルの使用割合が最近高まっている¹⁾。また、20歳代以上ではいずれの薬剤も使用されているが、内服も吸入も困難な患者、重症例、肺炎合併例などでは点滴静注のベラミビルが適する。

なお、オセルタミビルに関しては、2016年より0歳児も適応となっている。ただし1回投与量が1歳以上の2mg/kgに対して、1歳未満は3mg/kgと異なる点に留意してほしい。この他にA型ウイルスが脱核する際に働くM2蛋白阻害薬のアマンタジンは、A型が現在ほぼ耐性化しているため推奨されない。細胞内におけるウイルス

RNA合成を阻害するポリメラーゼ阻害薬のファビピラビル（アビガン）は従来の抗インフルエンザ薬が無効または効果不十分な新型・再興型インフルエンザが発生して国が必要と判断するまでは製造されない。

NA阻害薬投与開始から37.5℃未満に解熱するまでの解熱時間に関する日臨内研究で、AH1pdm09の流行した2015/16シーズンとA(H3)の流行した2016/17シーズンについて、AH1pdm09、A(H3)、B型に対する4種類のNA阻害薬の平均解熱時間を図7(56ページ)に示す。解熱時間はいずれの薬剤もAH1pdm09またはA(H3)では30時間前後で、B型はこれより若干長い。特にオセルタミビルでは、B型の解熱時間は40時間前後と他剤よりも長い傾向が見られた。

日臨内研究で、過去6シーズン、ウイルスの型・亜型別、またNA阻害薬の種類別にIC₅₀値（NA阻害薬の50%阻害濃度）を比較すると、いずれの

NA阻害薬においても過去6シーズンで、IC₅₀幾何学平均値に上昇傾向は認めない¹⁾。ただし、AH1pdm09ではオセルタミビルとベラミビルのIC₅₀が著しく上昇した株が1~2%程度存在しており、これらの株はH275Y変異による耐性株であることが判明している。しかしこれらの株でもオセルタミビルに比し、ベラミビルのIC₅₀値の上昇程度は小さい(56ページ表1)。

来シーズン前に新薬登場か

キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬として塩野義製薬が今年10月に販売承認を申請したS-033188は経口の単回投与で、インフルエンザウイルスのmRNAの合成開始を阻害しウイルス増殖に必要な蛋白産生を抑制する。第3相臨床試験(CAPSTONE-1)の結果として2017年9月14日に公表された成績(第6回欧州インフルエンザ科学ワーキンググループ会議)によると、(1)インフル

図7 直近2シーズンにおけるウイルス分離で確定したA亜型、B型における平均解熱時間

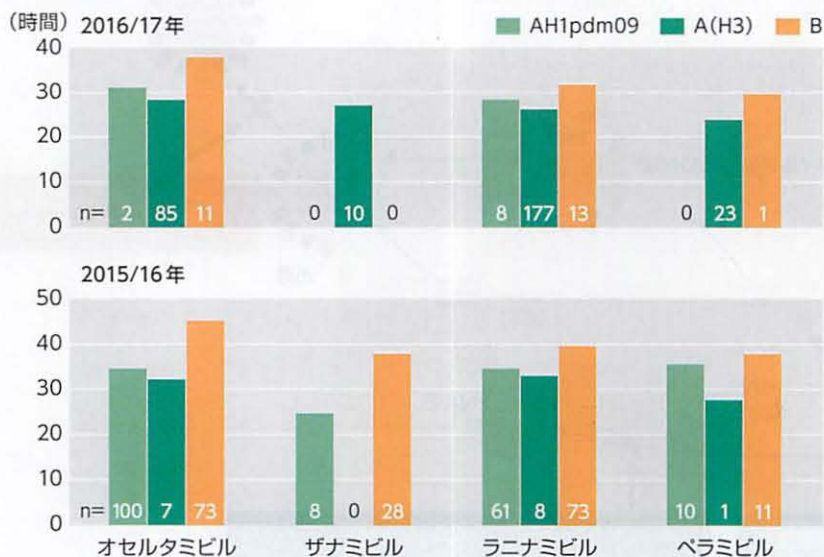


表1 直近3シーズンにおけるインフルエンザウイルスのA亜型・B型ごとの特徴

型・亜型	AH1pdm09	A (H3)	B
重症・入院例	小児に多い	高齢者に多い	小児に多い
現行ワクチン効果	高い	やや低い	中程度
NA阻害薬の効果	高い	高い	やや低い

NA阻害薬の耐性化率(著しいIC₅₀上昇例の頻度)

オセルタミビル ペラミビル*	1~2%	0%	0%
ザナミビル ラニナミビル	0%	0%	0%

*ペラミビルのIC₅₀上昇例はオセルタミビルの上昇例と同一例だがオセルタミビルより程度が軽く、単に感受性低下例とする場合もある。(日臨内研究、感染研、米疾病対策センターの資料を基に作成)

エンザ罹病期間はプラセボの80.2時間に対し、S-033188では53.7時間に有意に短縮(P<0.0001、オセルタミビルとほぼ同程度)、(2)インフルエンザウイルス力価やウイルス排出期間はプラセボ群やオセルタミビル群よりも有意に減少、短縮、(3)平熱に復するまでの時間はプラセボ群の42.0時間

に対して24.5時間と有意に短縮、(4)薬剤関連が疑われる有害事象の発生頻度はオセルタミビルよりも有意に低かった。

本剤は、厚生労働省が先駆け審査制度対象品目に指定しているため、日本では来シーズン前に実用化すると予想される。来シーズン以降、インフ

ルエンザ治療に大きな変革が起きる可能性が高い。

またラニナミビルのネブライザー製剤の治療も進んでいる。吸入器が使用困難な乳幼児や高齢者でもネブライザーにより本剤が吸入可能になるため、早期の臨床導入が待たれる。一方、オセルタミビルは2017年8月に国内特許が切れたことから、早ければ2018年6月にジェネリック薬が市販される可能性がある。

終わりに

最近、A亜型はシーズンによってA(H3)かAH1pdm09のどちらかが交互に流行する傾向にある。そのため、今シーズンはAH1pdm09が流行するとの予測が多いが、今夏に南半球でA(H3)が猛威を振って死亡例が多かったことを考えると、日本でも2シーズン連続でA(H3)が流行する可能性もある。少しずつ形を変えながら毎年襲来するインフルエンザは、このように現時点での流行予測は困難である。とはいえ、1年後には新薬が登場し、インフルエンザ診療が大きく進化する可能性があることに期待しながら稿を終えたい。

【参考文献】

- 1) 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班編：インフルエンザ診療マニュアル2017-18年シーズン版(第12版)。一般社団法人日本臨床内科医会。東京。2017。
- 2) 国立感染症研究所ほか：今冬のインフルエンザについて(2016/17シーズン) <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influenza/flu201718.pdf>
- 3) 国立感染症研究所。インフルエンザウイルス流行株抗原性解析と遺伝子系統樹 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2382-flu/flu-antigen-phylogeny/7592-2017-10-12.html>
- 4) MMWR / June 30, 2017 / Vol. 66 / No. 25