

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461577

研究課題名(和文) 分子生物学的研究・大規模臨床研究・統計解析の集約によるインフルエンザ治療の再評価

研究課題名(英文) Re-evaluation of clinical effectiveness of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses using molecular biology and epidemiological studies

研究代表者

石黒 信久 (Ishiguro, Nobuhisa)

北海道大学・大学病院・准教授

研究者番号：40168216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：現在、4種類の抗ノイラミニダーゼ阻害薬(ラニナミビル、オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル)がインフルエンザの治療に用いられている。これらの効果的な使い分けを検討するために、本研究を行い、次の結論を得た。(1) インフルエンザA型に感染した0-18歳の小児患者にはオセルタミビル群とペラミビル群の効果が有意に高かった。(2) 同様に、インフルエンザB型に感染した0-18歳の小児患者にはラニナミビル群とザナミビル群の効果が有意に高かった。

研究成果の概要(英文)：Four anti-neuraminidase inhibitors (laninamivir, oseltamivir, peramivir and zanamivir) are now available for treatment of influenza virus infection. The purpose of this study was clinical evaluations of four anti-neuraminidase inhibitors for treatment of influenza virus infection. We reached the following conclusion; (1) oseltamivir and peramivir had advantages over laninamivir and zanamivir in treating patients (0 to 18 years old) infected with influenza A viruses, (2) laninamivir and zanamivir had advantages over oseltamivir and peramivir in treating patients (0 to 18 years old) infected with influenza B viruses.

研究分野：感染症

キーワード：インフルエンザ ノイラミニダーゼ阻害薬

1. 研究開始当初の背景

現在、インフルエンザ治療薬としては、4種類のノイラミニダーゼ阻害薬(オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル)が利用可能であるが、新規ノイラミニダーゼ阻害薬であるラニナミビルやペラミビルを含めた評価が十分に行われているとは言い難い現状がある。2011/12 シーズン、道内 30 施設、約 650 名のインフルエンザ患者を対象に吸入型ノイラミニダーゼ阻害薬ザナミビルと単回吸入で治療を完了する長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害薬ラニナミビルの効果を前向きに検討したところ、解熱までの時間に差はないが、ラニナミビル投与群では 2 峰性発熱の頻度が有意に高いことを明らかにすることができた。分子生物学な研究手法に加えて、大規模な臨床研究と専門的な統計解析を一つの研究室に集約することによって、吸入型ノイラミニダーゼ阻害薬の臨床効果を再評価することができたものと考えられる。

そこで、上記と同様に、分子生物学的研究・大規模な臨床研究・専門的な統計解析を用いて、小児のインフルエンザにおいて未だ評価の定まっていない治療法の再評価を行うと同時に、治療法の見直しに結びつく病態解析を行うことを思い至った。

2. 研究の目的

(1) 麻黄湯は成人のインフルエンザ A 型患者に対してノイラミニダーゼ阻害薬に劣らない効果を示すが、小児のインフルエンザ患者に対する麻黄湯の有効性に関する検討は僅かである。そこで、小児のインフルエンザ患者のなかでも、オセルタミビルに対する有効性が低いインフルエンザ B 型に対する麻黄湯の臨床効果を検証することを目的とした。

(2) A 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ(NA)に H275Y 変異があると *in vitro* ではオセルタミビル耐性になることが知られている。2013-14 年シーズンには A(H1N1)pdm09 ウイルスの 4.7%より H275Y 変異が検出されているが、臨床的にオセルタミビルの効果が期待できないのか否かは不明である。そこで、NA に H275Y 変異がある A 型インフルエンザウイルスに感染した患者のオセルタミビルの臨床効果を検証することを目的とした。

(3) 現在利用可能な 4 種類のノイラミニダーゼ阻害薬(オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル)の臨床効果は、主にオセルタミビルとの比較により評価されてきた。例えば、成人のインフルエンザ B 型に対してはオセルタミビルよりもザナミビルの効果が高いとする報告が多いが、小児

(5-9 歳)のインフルエンザ B 型に対する両剤の効果に関する検討は少ない。4 種類のノイラミニダーゼ阻害薬の小児インフルエンザ患者に対する効果を再評価することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) インフルエンザ B 型ウイルスに感染した小児患者に対する麻黄湯の有効性

インフルエンザ様症状を認めてから 48 時間以内に協力医療機関を受診した 1-5 歳の小児で、迅速検査でインフルエンザ B 型が検出あるいは迅速検査陰性であっても周囲の罹患状況からインフルエンザ B 型を強く疑われ、保護者が本研究の主旨に同意した患者を対象とする。この患者を「麻黄湯により治療を行う群(麻黄湯群)」、「オセルタミビルにより治療を行う群(オセルタミビル群)」、「麻黄湯やオセルタミビルを投与しない群(無治療群)」の 3 群に分ける。各患者の主治医が治療法を選択する。来院時刻から解熱までの時間を主要評価項目、2 峰性発熱の有無を副評価項目として麻黄湯の有効性を評価する。

(2) A(H1N1)pdm09 ウイルスの H275Y 変異とノイラミニダーゼ阻害薬の臨床効果

インフルエンザ様症状を認めてから 48 時間以内に協力医療機関を受診した小児患者で、A(H1N1)pdm09 ウイルスに感染した 5-9 歳の患者を対象に、ノイラミニダーゼ阻害薬に対する有効性を、H275Y 変異の有無と合わせて検討する。

(3) 4 種類のノイラミニダーゼ阻害薬(オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル)の臨床効果

インフルエンザ様症状を認めてから 48 時間以内に協力医療機関を受診した小児患者で、保護者が本研究の主旨に同意した患者を対象とする。この患者をオセルタミビルで治療を行う群(オセルタミビル群)、ザナミビルで治療を行う群(ザナミビル群)、ラニナミビルで治療を行う群(ラニナミビル群)、ペラミビルで治療を行う群(ペラミビル群)の 4 群に分ける。各患者の主治医が治療法を選択する。来院時刻から解熱までの時間を主要評価項目、2 峰性発熱の有無を副評価項目として 4 種類のノイラミニダーゼ阻害薬の有効性を評価する。

(4) インフルエンザ迅速検査残り液を用いたインフルエンザウイルス遺伝子の検出

インフルエンザ迅速検査残り液から RNA を抽出して reverse transcriptase で cDNA を合成後、real-time PCR 系にてインフルエンザウイルスの遺伝子を検出する。

A(H1N1)pdm09 ウイルスの H275Y 変異を検出する real-time PCR 系を用いて、H275Y 変異

の有無を検出する。

(5) インフルエンザウイルスの分離と解析
インフルエンザ患者の鼻咽頭ぬぐい液から MDCK 細胞を用いてインフルエンザウイルスを分離する。

4. 研究成果

(1) インフルエンザ B 型ウイルスに感染した小児患者に対する麻黄湯の有効性
インフルエンザ B 型に罹患した 1-5 歳児をオセルタミビル群、麻黄湯群、経過観察群に分け、来院時刻から解熱までの時間を主要評価項目として麻黄湯の有効性を評価した。オセルタミビル群 125 名、麻黄湯群 18 名、経過観察群 15 名のデータが集積され、来院時刻から解熱までの時間は各々 53.5 ± 2.8 時間、 65.0 ± 9.1 時間、 49.1 ± 7.3 時間と有意差はなかった。

2 峰性発熱の出現頻度はオセルタミビル群 22/125 名 (17.6%)、麻黄湯群 4/18 名 (22.2%)、経過観察群 4/15 名 (26.7%) と有意差はなかった。

(2) A(H1N1)pdm09 ウイルスの H275Y 変異とノイラミニダーゼ阻害薬の臨床効果

A(H1N1)pdm09 ウイルスに罹患した 5-9 歳の患者 56 名中、オセルタミビルで治療を行った患者 (オセルタミビル群) は 19 名、ザナミビルで治療を行った患者 (ザナミビル群) は 37 名であり、そのうち、H275Y 変異が検出されたのは、オセルタミビル群 1/19 名 (5.3%)、ザナミビル群 3/37 名 (8.1%) であった。

治療開始から解熱までに要する時間には、H275Y 変異がある群と H275Y 変異がない群の間には有意差がなかった。

(3) 4 種類のノイラミニダーゼ阻害薬 (オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル) の臨床効果

オセルタミビル群 371 名、ザナミビル群 324 名、ラニナミビル群 274 名、ペラミビル群 126 名を対象とした。迅速検査の残り液の遺伝子検査を行ない、683 検体からインフルエンザ A 遺伝子、412 検体からインフルエンザ B 遺伝子を検出した。

治療開始から解熱するまでの時間に影響を与える因子は年齢 (1 歳下がると 0.93 倍解熱しづらい) ノイラミニダーゼ阻害薬 (オセルタミビル群に比べてザナミビル群では 1.21 倍解熱しづらく、ラニナミビル群では 1.35 倍解熱しづらい) とインフルエンザの型 (A 型に比べて B 型では 2.12 倍解熱しづらい) であった。

インフルエンザ A 型に感染した患者のサブ解析を行うとオセルタミビル群とペラミビル群の解熱効果が優れていた。B 型のサブ解析を行うとザナミビル群とラニナミビル

群の解熱効果が優れていた。

2 峰性発熱の頻度に関与する因子は年齢 (1 歳下がると 2 峰性発熱が 1.19 倍増加) と型 (A 型に比べて B 型では 2.89 倍増加) であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

Ishiguro. N et al. Therapeutic efficacy of azithromycin, clarithromycin, minocycline and tosufloxacin against macrolide-resistant and macrolide-sensitive Mycoplasma pneumoniae pneumonia in pediatric patients, PLoS One, 12; e0173635, 2017、査読あり

Ishiguro. N et al. Regional Differences in Rates of Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae in Hokkaido, Japan, Jpn J Infect Dis, 69; 186-90, 2016、査読あり

Ishiguro. N et al. Three-day regimen of oseltamivir for postexposure prophylaxis of influenza in wards, J Hosp Infect, 94; 150-3, 2016、査読あり

Oba. K. Statistical challenges for central monitoring in clinical trials: a review, Int J Clin Oncol, 21; 28-37, 2016、査読あり

Okura. Y., Kobayashi. I., Yamada. M., Sasaki. S., Yamada. Y., Kamioka. I., Kanai. R., Takahashi. Y., Ariga. T. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations in C3 deficiency, J Allergy Clin Immunol, 137; 640-644, 2016、査読あり

Ishiguro. N et al. Sensitivity and Specificity of a Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Detection of Mycoplasma pneumoniae from Nasopharyngeal Swab Samples Compared with those of Real-time PCR, Clinical Laboratory, 61; 603-6, 2015、査読あり

石黒信久、インフルエンザ最新情報：2013/14 シーズンに向けて、内科医誌、149 号、6-8、2014、査読なし

石黒信久、ペインクリニック外来で遭遇する感染症と対策、ペインクリニック、35 巻、1233-1243、2014、査読なし

[学会発表] (計 4 件)

石黒信久、インフルエンザ A 型、B 型に感染した小児患者における 4 種類のノイラミニダーゼ阻害薬の効果の違いを検討する、第

91 回日本感染症学会総会・学術講演会 第 65 回日本化学療法学会学術集会 合同学会、2017 年 4 月 6 日～2017 年 4 月 8 日、京王プラザホテル（東京都新宿区）

石黒信久、院内感染対策 up to date 2016、第 48 回日本小児感染症学会総会・学術集会、2016 年 11 月 19 日～2016 年 11 月 20 日、岡山コンベンションセンター（岡山県岡山市）

石黒信久、抗インフルエンザ薬の解熱効果に関する検討～道内の小児科医による調査結果から～、札幌インフルエンザセミナー、2016 年 10 月 23 日、京王プラザホテル札幌（北海道札幌市）

石黒信久、2013-14 年シーズンにおけるインフルエンザ臨床研究の中間報告、第 28 回北海道感染・免疫研究フォーラム、2014 年 5 月 16 日、札幌医科大学記念ホール（北海道札幌市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石黒信久 (ISHIGURO NOBUHISA)
北海道大学・北海道大学病院・准教授
研究者番号：40168216

(2) 研究分担者

有賀 正 (ARIGA TADASHI)
北海道大学・医学研究科・特任教授
研究者番号：60322806

大庭 幸治 (OBA KOJI)
東京大学・大学院情報学環・学際情報学
府・准教授
研究者番号：30422926

(3) 連携研究者

迫田 義博 (SAKODA YOSHIHIRO)
北海道大学・獣医学研究院・教授
研究者番号：40333637

(4) 研究協力者

海方 美紀 (KAIHO MIKI)
北海道大学・医学研究科・技術補助員